説

総

特集:脈管研究のための基盤テクノロジーの進歩 医薬工連携

コンピュータシミュレーション

久田 俊明 杉浦 清了 渡邊 浩志 鷲尾 巧 岡田 純一 小柴 信子

要 旨:最近のコンピュータシミュレーションの発展を紹介することを目的として,筆者らの研究室で開発中の有限要素法(finite element method: FEM)に基づくマルチフィジックス心臓シミュレータについて概説する。またマルチスケールシミュレーションのための数値心筋細胞モデルについても触れる。次に冠状動脈のアテローム性動脈硬化発症の原因となる血管の物質輸送を含んだマルチフィジックスシミュレーションを紹介する。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 769–776)

Key words: computational mechanics, finite element method, heart, coronary artery, multiscale multiphysics analysis

はじめに

近年のコンピュータシミュレーションの発展は著し いが、その中でも計算力学(computational mechanics) は、20世紀における工業発展の基盤技術を形成した。 計算力学とは主に連続体力学(continuum mechanics)と 呼ばれる学問体系の延長線上にある学問領域である。 連続体力学は固体や流体の力学現象を支配する偏微分 方程式を導き、境界値問題を構成する成熟した学問で あるが、現実的な問題においてその解析解が得られる ことは稀であるため、計算機で数値的に解くための研 究が近年盛んに行われてきた。計算力学の技術は線形 問題においてはほぼ完成に近づき、日常的な設計の ルーチンとして用いられるレベルに達しているが、非 線形問題については現在も広く工学の諸分野で研究が 進められている。

計算力学にも解析対象に応じた種々の手法があり幅 広い分野を形成しているが,筆者らの研究室では代表 的手法の一つである有限要素法(finite element method: FEM)により流体と柔軟な弾性体の連成する極限的な非 線形問題を解析する研究を行ってきた。また最近は力 学現象に加えて他の物理現象も同時に解析するマルチ フィジックスシミュレーション,さらにミクロとマク 口の両スケール間の連成現象を解析するマルチスケー

東京大学大学院新領域創成科学研究科

ルシミュレーションについても研究を行ってきた。こ うしたアプローチにより,単に病的状態における臓 器・器官の運動や血流を可視化するだけではなく,そ の背後にある分子病態との関連を探ることのできるシ ミュレーションが現実のものとなりつつある。

本稿においては,まず筆者らのマルチフィジックス 心臓シミュレータについて概説する。またマルチス ケールシミュレーションのための有限要素法に基づく 心筋細胞モデルについても触れる。次に冠状動脈のア テローム性動脈硬化発症の原因となる血管の物質輸送 を含んだマルチフィジックスシミュレーションを多少 詳しく紹介する。

このような最先端の計算科学のシミュレーション技術は近い将来,脈管学をはじめとした各種の医学研究 にも貢献できると考えられる。

マルチフィジックス心臓シミュレータ

心臓は典型的なマルチフィジックス問題を形成して いる。これまで、心筋細胞のイオンチャンネルと膜電 位のダイナミクスを記述する細胞モデル¹⁻⁵や、それに 基づく不整脈シミュレーションの研究⁶⁻⁸⁾、その結果、 Ca²⁺が収縮タンパクに作用して生じる興奮収縮連関モ デルの研究^{9,10)}、収縮力による左心室壁の力学的変形に 関する研究^{11,12)}、心室壁との相互作用を含めた流体構

²⁰⁰⁶年9月25日受理







 Figure 2
 Reproduction of ventricle fibrillation by the UT Heart

 Simulator.
 A

 A: Spiral re-entry.
 B: Blood flow.

造連成解析^{13,14}などがなされている。しかし,これら すべての現象を一貫してシミュレートしたものはな い。そこで筆者らはこの数年,独自に開発した流体・ 構造連成(fluid-structure interaction: FSI)有限要素法を ベースに,心筋の電気的興奮伝播と収縮の分子メカニ ズムを計算するプログラムを結合し,ヒトの心室のポ ンプ機能をシミュレートすることを試みてきた。手法 ならびに結果の詳細は,たとえば文献15)に譲るとし て,以下に目下開発中のシミュレータの概要を紹介す る。

まず興奮伝播の細胞モデルとしては,最も簡単な数理 モデルであるFitzHugh-Nagumq(FHN)モデル^{2,3)},または 電気生理学の分野で代表的なLuo-Rudy(LR)モデル^{4,5)}が 実装されている。また伝播においては細胞間のギャップ ジャンクションによる接続のみを考慮したmono-domain モデルか,さらに細胞外間質液を通じての伝播までを 考慮したbi-domainモデルを選択できる。一方,興奮収 縮連関にはPetersonら⁹⁾あるいはNegroniら¹⁰⁾により提案 された四状態モデルを用いている。筋肉が発生する収 縮力は結合クロスブリッジの数に比例するので,その 生起割合を動的平衡方程式から計算する。結局,各有 限要素に埋め込まれた細胞のCa²⁺濃度とクロスプリッ ジの収縮力の時空間分布が求められる。

一方,心室の変形を解析するためには心筋の応力と 歪の関係式,すなわち構成式が必要となる。本シミュ レータでは面内等方を仮定したLin-Yinの超弾性構成則⁽⁶⁾ あるいは直交異方向超弾性構成則を用いる。後者では 線維方向だけではなくシート方向の物性も導入可能で

ある。最後に心室ならびに心室内の血液を多数の有限 要素に分割し,流体構造連成解析を行う。血液(Navier-Stokes流体)領域にはメッシュの自動更新を組み込んだ arbitrary Lagrangian-Eulerian(ALE) 有限要素法¹⁷⁾を用 い,これと心室(上記の構成則に従う超弾性構造)領域 の大変形有限要素モデルを強連成法(strong coupling method)と呼ばれる手法によって結合し解析する。強連 成法とは流体も固体も区別することなく一つの力学系 として,両者の支配方程式を一括して解く方法であ リ,方程式のサイズは大きくなるが相互作用の強い場 合にも有効であることを特徴とする。なお,大動脈弁 も有限要素法でモデル化され,その先には体循環を表 すWindkesselモデルが付加されている。同様に心房を 含んだ肺循環系のWindkesselモデルも僧帽弁に結合さ れている。Fig.1は正常心の拍動を, Fig.2は致死性不 整脈である心室細動を模擬したシミュレーションの1 コマを示す。

一方, Fig. 3は心筋細胞の内部構造を有限要素法でモ デル化した「数値細胞」であり,細胞内部でのカルシウ ムイオンの放出・拡散現象と興奮収縮連関の力学現象 を組み合わせたマルチフィジックスシミュレーション により収縮が再現されている¹⁸⁾。さらに,誌面の都合 上詳細は省かざるを得ないが,このような数値細胞が 各有限要素内に規則性をもって無限に埋め込まれた数 理モデルに基づき,一つひとつの細胞の運動から心臓 全体の運動・血液の拍出までをシミュレートすること のできるマルチスケール・マルチフィジックスシミュ レータもプロジェクト研究として開発中であり数年以



Figure 3 Finite element cell model and simulation examples.

内に完成する予定である。このようにして近年急速に 明らかになりつつある分子・細胞レベルでの構造や機 能と心臓のポンプとしての巨視的な機能を結びつける ことが可能になり,医療や創薬への幅広い応用も実現 できると考えられる。

冠状動脈の脈動とLDL輸送の シミュレーション

白血球単球」は内皮細胞層を通過し血管壁内部でマク ロファージ細胞に変化し,LDL(low density lipoprotein: 低比重リポ蛋白などの脂質を取り込む。脂質を取り込 んだマクロファージは,細胞内に大量の油滴をもつ泡 沫細胞となり,アテローム性(粥状)動脈硬化を発症さ せる。和田ら¹⁹⁾は,まず冠状動脈の血流場を解析し, この結果をもとに,血管内腔におけるLDLの移流拡散 方程式を解いて,血管内腔と血管壁との境界において LDL濃度が高くなること,半透過性の動脈壁の透過流 がLDLの濃縮を促進させることなどを報告した。ま た,Stangebyら²⁰⁾は狭窄のある血管壁を粘弾性変形し ない剛な多孔質体としてモデル化し,血管内腔と血管 壁内の流速場をBrinkmanモデルで解析しLDL濃度分布 を求めた。 そこで筆者らは心臓シミュレーションと同様,流体 構造連成解析を用いてこれらの研究を拡張した。まず 粘弾性的に変形する血管内を血液が流れることにより 脈動する血管モデルのシミュレーションを行うが,そ の際,血管内腔の血流のみならず血管壁内の組織液の 流れもLDL輸送の観点から重要であることから,血管 壁を固相と液相の2相からなる超弾性飽和多孔質体と してモデル化する。そして血管壁と血流とを連成させ て血管内腔血液と血管壁内組織液の両方の流れ場なら びに血管壁固体相の変形を同時に解く。そして得られ た血液と組織液双方の流速場ならびに血管壁の変位場 に基づいてLDLの輸送を解析する。以下に具体的手法 とシミュレーションの結果の一部を紹介する。詳しく は文献21)を参照されたい。

まず,血管壁は平滑筋や弾性・膠原線維等の構造骨 格と細胞組織液(重量比約60~70%)で構成された多孔 質体としてモデル化する。多孔質体は,互いに連絡の ある間隙組織 pores)をもつ物質で,構造骨格(skeleton = solid + pores)と間隙流体(pore fluid)の混合体 (mixture)からなる。間隙流体の応力は粘性を無視して 圧力のみ,混合体の応力は歪により生じる各応力成分 と圧力の和からなるとする22)。間隙流体の(固体相に対 する相対 流れ場を決定する方程式としては,流速が圧 力勾配と透過係数の積により与えられるDarcy則を採用 する。血管壁の粘性は間隙流体の流れにより表現され る。以上の関係を連続体力学に基づき定式化し,次に 有限要素法で離散化すれば,血管壁の有限要素モデル ができ上がる。そして、この血管壁モデルと血液 (Navier-Stokes流体)の連成解析を強連成法で行う。こ の連成方程式における未知変数は,血液の速度と圧 力,構造骨格(境界面では流速と一致)の速度または変 位,間隙流体の圧力(構造骨格の圧力に等しい)と間隙 流体の固体相に対する相対速度である。次に,以上の 流体構造連成解析の結果に基づき,血管内腔および血 管壁内でのLDL輸送のシミュレーションを行う。本来 血管内腔と血管壁(内皮細胞・内膜・中膜)のLDL濃度 は互いに影響しあうが,血管内腔の濃度に比べ血管壁 の濃度が小さく血管壁からの寄与は無視できるため, 血管内腔と血管壁の解析を個別に順次行えばよい。血 管内腔のLDL輸送は一般的には血流による受動的な移 流と能動的な分子拡散によるため,移流拡散方程式を 解く問題となる。血管内腔解析の移流項には,上記の

脈管学 Vol. 46, 2006





Figure 4 Finite element model of right coronary artery(A) and boundary conditions for blood flow(B).

連成解析により求めた血管内腔血液の流速を用いる。 血管内腔流入口に一定濃度,流出口の法線方向濃度勾 配は0とし,血管内腔と血管壁境界は境界における物 質収支に基づいたRobin境界条件を与える²³⁾。血管壁内 のLDL輸送は間隙流体による受動的な移流と能動的な 分子拡散および中膜細胞による被輸送物質の集積・離 散の反応を考慮し,移流拡散反応方程式を解く。血管 壁内解析の移流項には,前述の連成解析により求めた 血管壁内組織液の流速を用いる。

В

シミュレーションの一例として和田ら²⁴⁾の右冠状動 脈湾曲部モデルに基づいた形状のモデルを解析した。 断面の直径は3.53mm,流体構造連成解析の流入部は放 物線状の1周期1秒で拍動する最大レイノルズ数500 の流速,流出部は1周期1秒で70~120mmHgの範囲で 拍動する圧力を与えた。Fig.4A,4Bに有限要素モデル と境界条件を示す。

Fig. 5A,5Bは流入口で流速が最大となる時の流れ場の計算結果を示すが,湾曲部下流内側に逆流がみられる。Fig. 5C,5Dには比較のために血管壁を剛体と仮定した場合の結果を示すが,逆流領域の比率がやや小さいことが分かる。なお,壁せん断応力は最大420dyne/cm²,逆流部では-44dyne/cm²となった。血管壁相当応力は湾曲後方内側で最大となり約96,000Paであった。

血管壁の変形最大値は,半径方向歪み約-13%,周方向 歪み24%,軸方向歪み-6%であった。血管壁内間隙流 体の相対流速は-0.00025~0.000055mm/s,平均は 0.00007mm/sであった。血流の圧力変動と血管壁の歪み に応じて,内腔から血管壁内に流入する流れだけでな く,血管壁から内腔側へ流出する流れも生じた。ま た,この流れと血流の圧力の変動との間には位相差が みられた。

次に得られた流速場に基づいてLDL濃度分布を解析 した。血流の速度が最大となる時の内腔と血管壁内(い ずれも境界付近)のLDL濃度分布パターンをFig.6に, 内腔と血管壁内の半径方向のLDL濃度プロファイルを Fig.7に示す。これらの図には,参考のため血管壁を剛 体と仮定した場合,あるいは血流を定常流と仮定した 場合の各組み合わせに対する計算結果も併せて示し た。Fig.7に示した血管壁内における下に凹のLDL濃度 分布形は,実測された動脈血管壁内のLDL濃度分布²⁵⁾ と矛盾しない。一方, Fig.6はモデル流入口の下流外側 および湾曲内側の濃度が高いことを示すが,その原因 としては,前者についてはモデル流入口での流入方向 と血管湾曲の関係から湾曲部に血流の淀みが生じたた め,また後者についてはFig.5に示したように逆流が存 在し順流との境界で流速が極端に遅くなったため,と もにLDLが停滞し蓄積したと考えられる。また,弾性 体は変形により透過流速が剛体より高くなるためLDL

脈管学 Vol. 46, 2006



Figure 6 LDL concentrations in the blood near wall interface (E-H) and those in the wall near blood interface (I-L). For comparison, the results of rigid-wall and/or steady-flow model are shown.

の濃度も高まっている。しかし,弾性体は剛体に比べ 濃度集中が鈍く,1拍動中に高い濃度を示す箇所が移 動することが分かった。そして血管壁内部の高濃度領 域は内腔、境界近傍血液)の高濃度領域と明らかに一致 する。ただし,剛体血管壁では血管内腔との境界際で 最高濃度を示すが,弾性血管壁では境界から多少隔 たった所で最高濃度を示した。この理由は,既述のよ うに弾性体では境界近傍で1周期中に透過流速の反転 が起こり,境界から多少隔たった箇所にその折り返し 点があって透過流が淀む傾向にあり,このためLDLが

停滞し蓄積するものと考えられる。以上記述したよう に,剛体血管壁と弾性血管壁の濃度には相違があり, この観点からも血管の弾性変形を考慮した解析の重要 性が理解できる。

おわりに

本稿では計算科学技術による心臓血管系のマルチス ケール・マルチフィジックスシミュレーションが現在 どこまで可能になっているかを筆者らのチームの研究 を紹介する形で示した。周知のように近年のコン

脈管学 Vol. 46, 2006



ピュータ性能の向上は著しい。わが国でもペタフロッ プス級の次世代スーパーコンピュータの開発が始まっ た。数年~10年後における計算機性能の予測に基づ き,生体における諸現象を適切に表現する数理的アプ ローチとそれを実現する数値解析技術を深めることに より,従来の医工学やバイオメカニクスの概念を越え た新たな学術分野が開拓され,医学や生理学に貢献で きると考えられる。

謝 辞

心臓シミュレーションについては,九州大学砂川賢二な らびに国立循環器病センター研究所杉町 勝,稲垣正司, また血管シミュレーションについては東京大学安藤譲二の 諸氏にご指導いただきました。また,本研究の一部はJST戦 略的創造研究開発推進事業CREST(医療・創薬のための分 子・細胞レベルからの心臓シミュレータの開発)として行わ れていることを付記し,ここに感謝の意を表します。

文 献

- Hodgkin AL, Huxley AF: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol, 1952, 117: 500–544.
- FitzHugh R: Impules and physiological states in theoretical models of nerve membrane. Biophys J, 1961, 1: 445–466.
- 3 Nagumo J, Arimoto S, Yoshizawa S: An active pulse transmission line simulating nerve axon. Proc IRE, 1962, 50: 2061–2070.
- Luo CH, Rudy Y: A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. Circ Res, 1991, 68: 1501–1526.
- 5)Luo CH, Rudy Y: A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I: simulations of ionic currents and concentration changes. Circ Res, 1994, 74: 1071–1096.

- 6)Winslow RL, Scollan DF, Greenstein JL et al: Mapping, modeling, and visual exploration of structure-function relationships in the heart. IBM Systems Journal, 2001, 40: 342–359.
- 7)Nakazawa K, Namba T, Suzuki R: Dynamics of spiral waves in three dimensional FHN model media - A fundamental study on the mechanism of functional reentrant tachyarrhythmia by computer simulations - . Bio Med Eng, 1999, 37: 63–77.
- 8)Ashihara T, Namba T, Ikeda T et al: Breakthrough waves during ventricular fibrillation depend on the degree of rotational anisotropy and the boundary conditions: a simulation study. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001, 12: 312–322.
- 9)Peterson JN, Hunter WC, Berman MR: Estimated time course of Ca²⁺ bound to troponin C during relaxation in isolated cardiac muscle. Am J Physiol, 1991, 260, H1013– H1024.
- 10 Negroni JA, Lascano EC: A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. J Mol Cell Cardiol, 1996, 28: 915–929.
- 11)徳田正孝,関岡清次,上野高廣他:心臓左心室力学的 機能評価のための数値シュミレータの構築(第1報, 基本システムの検討).日本機械学会論文集A編, 1992,58:98-104.
- 12)Feng L, Weixue L, Ling X et al: The construction of threedimensional composite finite element mechanical model of human left ventricle. JSME Int J Ser C, 2001, 44: 125– 133.
- 13)McQueen DM, Peskin CS: A three-dimensional computer model of the human heart for studying cardiac fluid dynamics. Comput Graph, 2000, 34: 56–60.
- 14)McQueen DM, Peskin CS, Zhu L: The immersed boundary method for incompressible fluid-structure interaction. In: Computational Fluid and Solid Mechanics. Elsevier, New York, 2001, 26–30.
- 15)Watanabe H, Sugiura S, Kafuku H et al: Multiphysics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-

structure interaction finite element method. Biophys J, 2004, 87: 2074–2085.

- 16)Lin DH, Yin FC: A multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state barium contracture or tetanus. J Biomech Eng, 1998, 120: 504–517.
- 17 Zhang Q, Hisada T: Analysis of fluid-structure interaction problems with structural buckling and large domain changes by ALE finite element method. Comput Methods Appl Mech Eng, 2001, **190**: 6341–6357.
- 18)Okada J, Sugiura S, Nishimura S et al: Three-dimensional simulation of calcium waves and contraction in cardiomyocytes using the finite element method. Am J Physiol Cell Physiol, 2005, 288: C510–C522.
- 19)Wada S, Karino T: Theoretical study on flow-dependent concentration polarization of low density lipoprotein at the luminal surface of a straight artery. Biorheology, 1999, 36: 207–223.
- Stangeby DK, Ethier CR: Computational analysis of coupled blood-wall arterial LDL transport. J Biomech Eng, 2002, 124: 1–8.
- 21)Koshiba N, Ando J, Chen X et al: Multi-physics simulation of blood flow and LDL transport in a porohyperelastic arterial wall model, ASME J Biomech Eng (in printing).
- 22)Levenston ME, Frank EH, Grodzinsky AJ: Variationally derived 3-field finite element formulations for quasistatic poroelestic analysis of hydrated biological tissues. Comput Methods Appl Mech Eng, 1998, 156: 231–246.
- 23 Stangeby DK, Ethier CR: Coupled computational analysis of arterial LDL transport - effects of hypertension. Comput Methods Biomech Biomed Eng, 2002, 5: 233–241.
- 24)Wada S, Karino T: Theoretical prediction of low-density lipoproteins concentration at the luminal surface of an artery with a multiple bend. Ann Biomed Eng, 2002, 30: 778–791.
- 25)Morris ED, Saidel GM, Chisolm GM III: Optimal design of experiments to estimate LDL transport parameters in arterial wall. Am J Physiol, 1991, 261: H929–H949.

Computer Simulation

Toshiaki Hisada, Seiryo Sugiura , Hiroshi Watanabe, Takumi Washio, Jun-ichi Okada, and Nobuko Koshiba

School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Key words: computational mechanics, finite element method, heart, coronary artery, multiscale multiphysics analysis

Recent advances of finite element simulations in the field of biomechanics are presented through two examples. The first example is a virtual heart that is currently under development in the authors' laboratory. In this simulator electrophysiology, excitation-contraction coupling and blood-wall interaction are taken into account. In addition to such a multiphysics approach, a finite element cell model was introduced for multiscale simulation. The second example is a multiphysics analysis of coronary artery, where the interactions of blood, artery wall and the filtration flow in the wall were taken into account. Then, the LDL transport analysis was conducted based on the obtained filtration flow to reveal the spatial and temporal LDL concentrations in the wall. (J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 769–776)