

課題名 (タイトル) :

心筋梗塞・脳梗塞のマルチスケールシミュレーション

利用者氏名 : ○泰地 真弘人*, 島本 憲夫**, 清水 和弥**,
理研での所属研究室名 :

*神戸研究所 HPCI 計算生命科学推進プログラム 高度化推進グループ

**東京大学 工学系研究科 機械工学専攻

1. 本課題の研究の背景, 目的, 関係するプロジェクトとの関係

心筋梗塞や脳梗塞などをもたらす血栓症の治療に対して, 臨床の場では投薬による療法が取られているが, 投薬を行う際には, 本来の正常に機能すべき止血能力を低下させるなどの副作用を考慮しなくてはならない. これまでの臨床による経験則よるところがおおきく, 安全で効果的な抗血栓治療を行うためには, 薬剤効果の予測が行えることが望まれている. 本研究課題では, 有限差分法に基づく流体構造連成計算手法を用いて, 血栓の生成・成長過程を再現し, 抗血栓療法における抗血小板薬, 抗凝固薬などの薬効の評価を行なうためのシミュレーションの実現を目指すとともに, 心筋梗塞, 脳梗塞を引き起こす血栓症のメカニズム解明と効果的な治療法検討への貢献を果たすことを目標としている.

血栓形成の過程においては, ADP(アデノシン二リン酸)濃度が重要な働きをすることが知られている. 抗血小板薬の一つであるクロピドグレルは血小板の活性化を抑止する ADP 阻害薬で, 臨床でその効果が確認されている. 本研究課題では, このクロピドグレルを具体的なターゲットの一つとして, 薬効評価のためのシミュレーションモデルの構築をはかる.

2. 具体的な利用内容, 計算方法

血小板表面には P2Y12 と呼ばれる ADP の受容体がある. P2Y12 受容体に ADP が結合すると, その刺激を契機に, 血小板内部では種々の物質が多段階の化学反応が連鎖して, 血小板凝集に寄与する GP IIb/IIIa の活性化や ADP の放出などが誘発される. クロピドグレルは, ADP のかわりに P2Y12 受容体と結合して, ADP 刺激による活性化を抑制する.

個々の血小板内での化学反応によって生じる物質質量の変化は, 反応速度論に基づいた常微分方程式の連立

式によって計算する. 反応計算にて得られた血小板内部の Ca イオン濃度の増加に伴って ADP を血小板表面に放出させ ADP 濃度を上昇させる. 有限差分法に基づく流体構造連成計算手法を用いて血小板周りの流れ場の計算を行い, それと連動して血小板表面での ADP 濃度変化を計算して, ADP 刺激による血小板活性化と血小板凝集が進んでいく過程についての解析を行う. このモデルを用いて, クロピドグレルにより P2Y12 受容体をブロックした状態を作り出し, 血流場における ADP 阻害による抗血小板薬がもたらす効果について解析を行っていく.

3. 結果

本年度は, ADP 刺激による血小板活性化のモデルについて, ADP 受容, 血小板内部の Ca イオン濃度の上昇, ADP の放出の連鎖反応の簡易モデルを構築し, ADP 濃度増加により血小板の活性化が増幅される挙動についての確認を行った.

4. 今後の計画・展望

ADP 刺激による血小板内部の化学反応については, まだ未解明な部分が多く, 確立されたモデルがない状況である. 本研究課題におけるシミュレーションの妥当性を評価するために医学的な実験結果との比較検証が必要になるが, 実験で明らかになっている部分は非常に限られている. 血栓症における専門医師からの助言を受け, 実験での知見と比較可能な活性化反応モデルの再考を行っており, 臨床での知見と比較評価が行えるための解析手法の構築につなげていく.

5. RICC の継続利用を希望の場合は, これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか, 研究においてどこまで計算出来て, 何が出来ていないか) や, 継続して利用する際に行う具体的な内容

平成 23 年度 RICC 利用報告書

現在、再考を行っている血小板内の反応モデルによる計算手法の構築を進めている段階である。今後、血流計算と連携させた ADP 刺激による血小板凝集の計算を進めて行く予定である。

6. 利用研究成果が無かった場合の理由

本研究課題で RICC の利用を開始したのは 11 月からであり、現在計算モデルの開発中であるため、成果として挙げるべき項目は現時点では無い。