

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**

所属 : * 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 大学院工学系研究科 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

本研究課題は、「予測医療に向けた階層統合シミュレーション」の研究の中で、心筋梗塞などに対する血栓シミュレーションと筋繊維の集合体としての骨格筋シミュレーションに関するものである。

(1) 血栓シミュレーション

心筋梗塞や脳梗塞を引き起こす血栓は、損傷した血管壁に血小板が粘着・凝集していくことから形成されるが、その詳細なメカニズムはわかっていない。血栓症の治療においては、これまでの臨床での経験則よるところがおおきく、薬剤効果の予測が難しい状況にある。本研究では、有限差分法に基づいた流体構造連成計算手法による血流計算を基盤に、血栓の生成・成長過程をシミュレーションによって再現し、血栓症を発症するメカニズムの解明と、安全で効果的な抗血栓治療のための薬剤療法への貢献を果たすことを目標としている。

(2) 筋骨格シミュレーション

神経疾患に起因した運動機能障害を解明するために、脳・運動神経系・筋骨格系を統合させた数理モデルを構築し、原因究明や治療法の開発等に資することを目的としている。具体的には、大脳からの運動指令を受け、それが運動ニューロン中で修飾・伝達され、筋繊維レベルの収縮から筋肉全体が収縮される過程を再現するマルチスケール骨格筋シミュレータの開発を行なう。脳神経レベルからの階層性を取り入れることにより、神経疾患からの運動機能障害を再現し、具体的な疾患としてパーキンソン病で見られる振戦・固縮等のメカニズム解明や治療法の検討を行うことが目的である。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究課題では「京」でのシミュレーション実施を想定しており、そのための開発環境として RICC を利用している。

(1) 血小板の粘着・凝集は、血小板の活性化による。活性化を惹起する物質が血小板表面にある受容体と結合すると、その刺激を契機に、血小板内部では種々の物質が多段の化学反応により Ca イオン濃度が増加し、血小板同士を粘着させる蛋白質 GP IIb/IIIa が活性化して血小板凝集が進む。個々の血小板内の物質濃度の変化は、反応速度論に基づいた常微分方程式の連立式により計算する。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、あわせて血小板表面での惹起物質の濃度変化を計算する。これらを連動することで惹起物質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。その中で、血小板活性化の計算から着手していく。

(2) 運動神経モデルでは、各ニューロン間における電気信号の伝達を記述する連立常微分方程式を解くことで、脳から発せられた運動指令が筋肉の収縮を起こす信号へと変換・伝達される過程を得ることができる。筋骨格系モデルでは、非線形弾性体モデルを用いて筋肉等の各要素を記述し、骨・腱・筋肉から成る関節を非定常有限要素法により解析することでその運動状態を得る。

3. 結果

(1) 惹起物質の一つに ADP (アデノシン二リン酸) がある。血小板表面には ADP と結合する P2Y12 受容体があり、これが ADP と結合すると血小板の活性化反応により GP IIb/IIIa が活性化する。その際、血小板から ADP が放出され、活性化の連鎖が増幅される ADP ポジティブ・フィードバック機構が働く。この ADP 刺激による血小板

活性化について、ADP との結合、血小板内部の Ca イオン濃度の上昇、ADP 放出の連鎖反応の簡易モデルを用いて、印加する ADP 濃度の値によって GP IIb/IIIa の活性化率が増加継続(血栓凝集)、減衰(血栓解離)のように分岐挙動となることを示し、ADP 刺激による血小板活性化の増幅機構の特性を確認した。

(2) はじめに、パーキンソン病状態を再現するモデルとして、各要素が比較的簡易な数理モデルから成る全身の運動神経ネットワークの構築に取り組んだ。この回路は α 運動ニューロン等の主要な運動ニューロンが全て含まれている。この運動神経ネットワークに、大脳基底核からのパーキンソン病状態を模擬した発火パターンを入力信号として入れ、神経伝達物質であるドーパミンの影響を検討したところ、特に運動野における信号伝達の異常によって、パーキンソン病で見られる筋固縮に類似した筋活動状態が再現された。

4. まとめ

(1) 血小板が凝集に至る過程で ADP が重要な役割を果たすことに着目し、ADP 刺激により血小板が活性化される過程についてのモデル化に着手した。P2Y₁₂ 受容体に ADP が結合することによって生じる血小板の活性化についての簡易モデルを考え、このモデルを用いて、ADP 放出によるポジティブ・フィードバック機構が GP IIb/IIIa 活性化を増幅させ、血小板凝集を模擬する挙動となることを確認した。

(2) 運動神経ネットワークを構築し、大脳基底核からのある発火パターンを受けて、筋肉の収縮を起こす数理モデルを作成し、ドーパミン枯渇の影響を検討した。特に運動野における信号伝達の異常(ドーパミン枯渇)によってパーキンソン病の固縮と類似の筋活動が再現されるに至った。

5. 今後の計画・展望

(1) 血管壁に粘着した血小板近傍での ADP 濃度分布は、血小板活性化の連鎖に重要な役割を果たすことが予想される。赤血球や血小板が存在する血管内での血流環境が、血管壁近傍での ADP 濃度分布の形成にどのように関係するかについて

知る必要がある。そのために、流体構造連成計算手法を用いて、血管壁に粘着した血小板周りの流れ場の計算と連動したシミュレーションを進めていく。

(2) 本年度は運動神経ネットワークに関する部分を中心にモデル開発を進め、簡易モデルの構築に取り組んだ。今後はそれらの運動神経ネットワークの高度化、同時に進めている有限要素法筋骨格系モデルの大規模並列化、さらにはそれらの統合を図る予定である。