

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 : 情報基盤センター * 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

<p>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</p> <p>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。</p> <p>(1) 血栓シミュレーション</p> <p>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・凝集していくことで形成されるが、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に依るところが大きく、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的としている。</p> <p>(2) 筋骨格シミュレーション</p> <p>神経疾患に起因した運動機能障害を解明するために、脳・脊髄・骨格筋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、それが脊髄中を修飾・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。</p> <p>2. 具体的な利用内容、計算方法</p> <p>本研究課題では「京」でのシミュレーション実</p>	<p>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。</p> <p>(1) 血栓形成の素地となる血小板凝集の過程では、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した刺激を契機に、血小板内部で様々な物質の化学反応の連鎖が生じ血小板が活性化する。これにより、蛋白質 GP IIb/IIIa が活性化して血小板同士の結合を架橋する蛋白質と結合していくことで血小板凝集が進んでいく。また血小板の活性化は、惹起物質を含んだ顆粒を放出して血小板の活性化を増幅させる。このような過程について、血小板表面の受容体が惹起物質の濃度分布に応じて結合し活性化するモデルを考え、個々の血小板内の物質の変化は、反応速度論に基づいた反応式により計算する。血流計算には、有限差分法に基づいた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っていく。</p> <p>(2) 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。骨格筋モデルでは、非圧縮・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。</p> <p>3. 結果</p> <p>(1) 昨年度までは、血小板の活性化を惹起させる物質として ADP (アデノシン二リン酸) のみを対象に考えてきたが、本年度は、トロンビン、セロトニン、トロンボキサン A2 を追加した。特にトロンビンは、血小板表面にある受容体との結合によ</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

り血小板の活性化を促進することに加え、血液凝固過程において重要な働きをするフィブリン生成に必要な物質である。血小板表面では、血液凝固因子の Va 因子と Xa 因子が結合しプロトロンビナーゼ(プロトロンビン活性化複合体)が形成される。これに II 因子(プロトロンビン)が結合して活性型のトロンビンが大量に生産されることで、血液凝固の反応が可能となる。

血管壁に粘着した血小板表面において、血小板活性化の惹起物質(ADP, トロンビン, セロトニン, トロンボキサン A2)が対応する受容体と結合することにより活性化する動作として、①血小板表面の受容体が活性化物質濃度に応じて結合する確率モデル、②血小板の活性化シグナルに応じて濃染顆粒を放出し ADP とセロトニンの濃度の上昇、③結合により血小板が活性化(Ca²⁺増加)し、この濃度に応じた GPIIb/IIIa 活性化モデル、④活性化した GPIIb/IIIa がフォンビレブ兰特因子とフィブリノゲンと結合する確率モデル、⑤酵素反応速度論(Michaelis-Menten 式)に基づいたトロンビン生成のモデル、これらが連動する血小板活性化の計算モデルを構築した。

(2)前年度までに、関節運動に最も重要な α 運動ニューロンと主要介在ニューロンの一つであるレンショウ細胞に関するモデリングを中心に行った。今年度は、静的・動的 γ 運動ニューロンと各種介在ニューロンを加え、筋肉 1 つに対する脊髄神経系モデルの構築を行った。さらに、筋肉から脊髄、脳へのフィードバック機能を担う固有受容器モデルを導入し、脊髄・骨格筋連成モデルの完結に必要な部位の構築を行った。脊髄神経系のニューロンモデル・シナプス結合モデル・ネットワークモデルと筋肉内の固有受容器に関するモデルを結合することで、脳・脊髄・骨格筋を統合した解析を行うことが可能になる。これにより、脳で生成された運動指令がどのように伝達されて、最終的な関節運動に至っているかを検討できるようになる。

一対の筋肉から成る仮想的な関節を表すモデルを考え、脳からの運動指令に対応する興奮性刺激を各ニューロンプールへ入力し、それに対する関節運動やその時の各ニューロンの活動を解析

した。一例として、このモデルに主働筋・拮抗筋に逆位相で興奮性刺激を入力した場合に発揮される筋力について調べた。介在ニューロンは α 運動ニューロンに対して抑制性のシナプス結合を形成しているため、各種介在ニューロンが存在することで、 α 運動ニューロンのみを考えた場合に比べて α 運動ニューロンの発火頻度が低下し、それに応じて発揮される筋力も下がることがわかった。

4. まとめ

(1)血小板が凝集に至る過程で重要な役割を果たす惹起物質の刺激による血小板活性化の計算モデルについて検討を進めている。これまでは ADP のみの刺激であったが、惹起物質として新たにトロンビン、セロトニン、トロンボキサン A2 を加えた血小板活性化のモデルを考え、更にトロンビン産生計算を導入した計算モデルの構築を行い、これにより血小板活性化の動作について確認した。

(2)詳細なニューロン発火モデル、ニューロンのサイズ効果などを考慮したニューロンプールモデル、神経伝達物質の放出・回収過程を考慮したシナプス結合モデルを用い、解剖学に基づき脊髄ネットワークを構成し、さらには筋肉からのフィードバックを含めた解析を可能とする数値シミュレーションモデルを開発した。

5. 今後の計画・展望

(1)現在の流れ場の計算は簡易計算を用いており、血流計算との連成したシミュレーション系の構築を進めて行く。さらに、計算モデルを用いて、ADP 受容体と結合して血小板の活性化を抑制する抗血小板薬の効果を評価していく方法について検討を進めていく予定である。

(2)これまでに開発した数値シミュレーションモデルにより、脳神経と骨格筋の収縮モデルを繋いだ統合解析が可能となる。今後は、脳モデル・骨格筋モデルとの統合作業を進め、パーキンソン病などで現れる具体的な症状を再現可能とするよう開発を進めて行く予定である。