

11NA-27

毛細血管流までを再現するマルチスケール冠循環シミュレーション

岩村 尚(東京大学), 鷺尾 巧(東京大学), 岡田 純一(東京大学),

中島 研吾(東京大学), 片桐 孝洋(東京大学), 久田 俊明(東京大学)

概要 当研究チームが開発している心臓シミュレータでは、実測データに基づいた冠循環数理モデルを組み込み、さらに冠循環血管系の解剖学的な特徴を利用することで、均質化法によるマルチスケール解析と同様に、超並列性を活かした毛細血管レベルまでの冠循環シミュレーションが可能である。本公募型共同研究においては、冠循環マルチスケールシミュレーションの高度化と超並列計算に対応した幾つかの最適化を重点的に実施する。

1. 研究の目的と意義

「ヒトゲノムプロジェクト」の完成をうけて、生命科学の焦点は遺伝情報の解明からタンパク、細胞内小器官、細胞、組織、臓器、そして個体という多階層に亘る複雑な生命現象の理解へと移行しつつある。第三の実験(in silico 実験)として期待されている計算機シミュレーションにおいてもマルチスケール解析の重要性が増している。当研究チームが開発を進める UT-Heart は、細胞のイオンチャンネルや収縮タンパクの数理モデルから出発し有限要素法でモデル化された心室の収縮、血液の拍出に至る現象を一貫して再現できる国際的にも突出した心臓シミュレータである。

UT-Heart では冠循環のシミュレーションも可能である。冠循環とは心臓自体に血液を供給する役割を担う血管系である。冠循環系における流れは心拍動に伴うメカニカルストレスの影響を強く受け、他の臓器には無い特有の血流パターンを示す。例えば、心室の収縮期において体循環は順流となるのに対し、冠動脈の流れは殆どなく、一部では逆流すると言われている。しかし in vivo 計測の困難さから、特に毛細管を含む微小循環系での挙動は現在も明らかではない。冠循環の異常に起因する虚血性心疾患は心疾患による死亡原因の約半数を占めるため、そのメカニズム解明は大きな医学的意義を持つ。当研究室では、Kassab ら 1-4) による実測データに基づき毛細血管まで含むすべてのスケール(動脈 11 階層、静脈 12 階層)にお

いて血管の分岐・集合形態を再現した冠循環数理モデルを作成し、この全 23 階層ネットワークを UT-Heart に組み込んだ。冠循環血管系の解剖学的特徴を利用することで、均質化法によるマルチスケール解析と類似の数理的アプローチが可能となり、超並列性を最大限に活かしたシミュレーションを行うことが出来る。最終的にはペタスケールコンピュータ上で精密かつ大規模なシミュレーションを行い、冠循環と心拍動の関連、虚血性心疾患の病理解明につなげる。

本公募型共同研究においては、酸素の輸送と心筋組織への供給、Cortassa ら 5) の研究を拡張した代謝数理モデルの組み込み等、冠循環マルチスケールシミュレーション手法の高度化を図ると共に、計算科学分野の研究者との密接な協力によって、超並列計算に対応した幾つかの最適化を重点的に実施する。

2. 当拠点公募型共同研究として実施した意義

(1) 共同研究を実施した大学名と研究体制
東京大学

(2) 共同研究分野
超大規模数値計算応用分野

(3) 当公募型共同研究ならではの事項など
超並列計算機上での実行に向けた準備として、サイズを縮小した問題や、粗い精度のシミュレーションを数多く実施することにより、できるだけ多くの問題を事前に解決しておく。本公募型共同

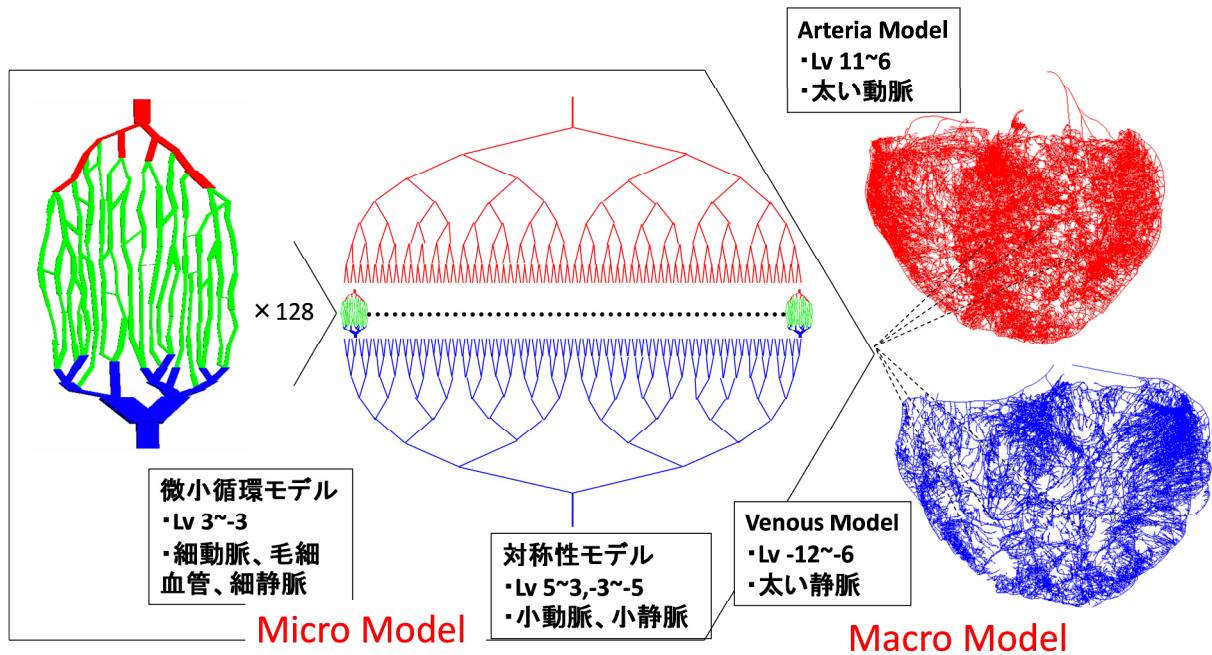


Fig. 1 冠循環マルチスケールモデル

研究においては、計算科学分野の研究者との密接な協力によってそのような準備を実施する。

3. 研究成果の詳細と当初計画の達成状況

(1) 研究成果の詳細について

心筋を栄養する冠循環の毛細管レベルまで詳細に取り扱ったシミュレーションは、それら全てをパイプ要素で表した際の膨大な計算量により、これまで行われてこなかった。我々は冠循環血管系の解剖学的特徴を利用することで、均質化法によるマルチスケール解析と類似の数理的アプローチを用いた、並列性を生かした冠循環マルチスケール解析手法を開発した。

3.1. 冠循環マルチスケールモデル

Kassab らの計測結果 1-4) に従い、毛細血管を含む全スケールの血管にレベルを与え、大動脈から発生する太い冠動脈をレベル 11 とし、分岐を繰り返しながらレベル 1 の細血管、さらにレベル 0 の毛細血管に至ると考える。毛細血管はレベル -1 の細静脈に接続し、集合を繰り返しながら最終的にレベル -12 の太い冠状静脈となり右心房へ接続する。

我々が提案する冠循環マルチスケールモデルを Fig. 1 に示す。図右に示した 2 つのネットワークモデルは動脈側レベル 6 以上、静脈側レベル -6

以下に相当する。心表面を走行する最も太い血管ネットワークを CT 画像から作成し、続いて Kassab らの計測データに基づき、心表面冠血管から派生する血管の径、長さ、分岐を決定し、同時に心臓有限要素両心室モデルにマッピングした。以下、これらをマクロモデルと呼ぶ。一方、図左に示す、毛細血管を含むレベル 3~-3 のネットワークを微小循環モデルと呼ぶ。さらに図中央のレベル 5~3, -5~-3 の血管には、Kassab に倣って対称性を仮定する 6)。親血管から分岐する 2 つの子血管の血管径、長さ、その後の分岐形態は全く同一のものを与える。このような対称性の仮定により、血管ネットワークの本質的な特性を失うことなく、計算量を大幅に削減することが可能となる。以下、微小循環モデルと対称性モデルを合わせてマイクロモデルと呼ぶ。

マクロモデルとマイクロモデルの接続点は仮想的に心筋の圧力節点 k と同じ位置にあると考える。これによりマイクロモデルが心筋から受ける外圧を心筋節点圧 P_k で定義でき、またマイクロモデルの接続数も心筋節点集中体積 V_k^{muscle} より決定できるので扱いが容易になる。さらに心筋容積に対する細血管の密度の貫壁性による違いを考慮するため、

心外膜側で 1, 心内膜側で 2.2 となる血管密度比を心筋節点に与える. ミクロモデル血管の総容積を心臓容積の 8% とすると, 心筋節点に単位体積当たりに含まれるミクロモデル血管容積 ρ_k が与えられる. ミクロモデル 1 個の血管総容積を V_{micro} とすると, マクロモデルの末端点 k に接続されるミクロモデルの数 n_k は次式で決定できる.

$$n_k = \frac{V_k^{\text{muscle}} \rho_k}{V_{\text{micro}}}$$

マクロモデルとミクロモデルの動脈側, 静脈側接続部において次式の流量保存則が成立する. Q は流量を, γ は動脈または静脈を表す.

$$Q_{\text{macro}}^\gamma + n_k Q_{\text{micro}}^\gamma = 0$$

以上の説明図を Fig. 2, Fig. 3 に示す.

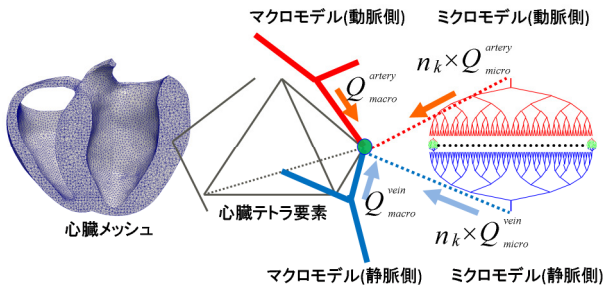


Fig. 2 マクロモデルとミクロモデルの接続

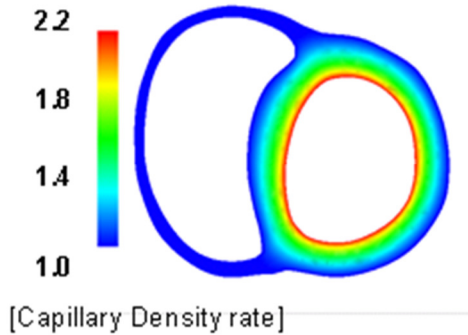


Fig. 3 与えた血管密度比

マクロモデルの血管の式

マクロモデルの血管は心臓隅々まで血液を運搬する役割を担っており, Kassab らに倣い血管内流れはポアズイユ流れを仮定する 4). 節点 i, j を持つ要素の節点 i から j への流量を Q_{ij} と表すと次式により求められる. D は血管径, L は長さ, ρ は粘性, μ は節点 i, j の圧力を表す.

$$Q_{ij}(t) = \frac{\pi D_{ij}^4}{128 \rho L_{ij}} (\mu_i(t) - \mu_j(t))$$

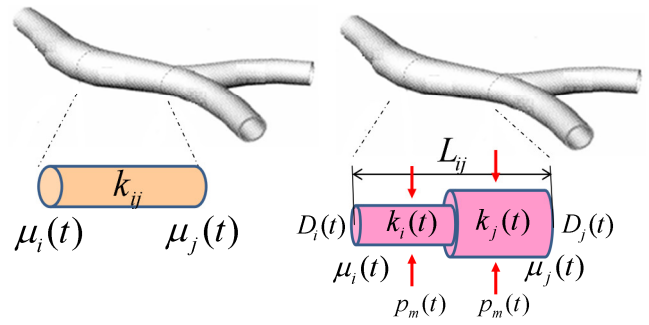


Fig. 4 ポアズイユ流れを仮定した 1 次元有限要素の取り扱い. だし節点 i に接続している節点の集合を F_i とする.

$$\sum_{j \in F_i} Q_{ij}(t) = 0$$

ミクロモデルの血管の式

ミクロモデルの血管は心筋を直接栄養する役割を担っており, 血液の輸送に加え血管体積変化による血液の貯蓄や放出を考慮する. 一般に血管要素の 2 端点で圧力値が異なり要素内でも径が異なるため, Fig. 4 の様に血管要素 ij を 2 つの分割要素 i と j で分けて考える. 分割要素の内圧は μ_i, μ_j で一定と考えると, 血管径 D は内圧 (冠血圧) と外圧 p_m (心筋圧: 心筋有限要素の圧力節点の値に相当) の差により次のように決定される. α は血管の弾性を, * は基準状態を示す.

$$D_i(t) = \alpha \{ (\mu_i(t) - p_m) - (\mu_i^* - p_m^*) \} + D_i^*$$

分割要素のコンダクタンス k は便宜的にポアズイユ流れより得られる値で代用する. よって血管要素のコンダクタンス $k_{ij}(t)$ は分割要素のコンダクタンス $k_i(t), k_j(t)$ の調和平均として次式のように求められる.

$$k_{ij}(t) = \frac{k_i(t)k_j(t)}{k_i(t) + k_j(t)} = \frac{\pi}{64 \mu L_{ij}} \frac{D_i(t)^4 D_j(t)^4}{D_i(t)^4 + D_j(t)^4}$$

また, 分割要素が溜め込む血液は体積の時間微分で表すことができ (次式第二項), ミクロモデルの血管節点 i においては次式の流量保存則が成立する.

$$\sum_{j \in F_i} k_{ij}(t) (\mu_i - \mu_j) + \sum_{j \in F_i} \frac{\pi L_{ij}}{8} \frac{d(D_i(t)^4)}{dt} = 0$$

心臓有限要素と血液からなる混合体の基礎式

心筋と微小循環系に含まれる血液からなる混合体

の運動方程式は次式で与えられる。

$$\rho \mathbf{a} = \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}^s - p \mathbf{I})$$

p は心筋内圧, ρ は混合体密度, \mathbf{a} は加速度, $\boldsymbol{\sigma}^s$ は Cauchy 応力テンソルを示す. 体積変化率を用いた混合体の体積保存則は以下となる。

$$(\mathbf{J} - 1) - n \Delta V_{\text{Micro}} = 0$$

第二項がマイクロモデルの体積変化であり, ミクロモデルに蓄えられる血液が増加した分だけ混合体の容積が増加することを表している. ΔV_{Micro} はマイクロモデル 1 個の初期状態からの容積増加量, n は単位心筋体積当たりに含まれるマイクロモデルの数である。

結局, 未知数は心筋の変位 3 成分, 心筋圧力 1 成分, 血管圧力 1 成分の計 5 種となり, これらは以上の式を連立して解くことで求められる。

計算手法

マルチスケール解析の考え方をを用いて並列計算により解く. 全体のマトリクスは次式で与えられる。

$$\begin{pmatrix} A_{\text{mic}} & C^T \\ C & B_{\text{mac}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta \mu_{\text{mic}} \\ \Delta \mu_{\text{mac}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r_{\text{mic}} \\ r_{\text{mac}} \end{pmatrix}$$

A_{mic} は血管マイクロモデルより作成される係数マトリクス, B_{mac} は血管マクロモデル及び心筋モデルより作成される係数マトリクスである. C はマイクロ部とマクロ部を接続する血管の要素マトリクスである。

上式の係数マトリクスは以下の様に分解できる。

$$\begin{pmatrix} A_{\text{mic}} & C^T \\ C & B_{\text{mac}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_{\text{mic}} & 0 \\ C & \tilde{B}_{\text{mac}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I & A_{\text{mic}}^{-1} C^T \\ 0 & I \end{pmatrix}$$

ただし, $\tilde{B}_{\text{mac}} = B_{\text{mac}} - C A_{\text{mic}}^{-1} C^T$

上式に基づき以下の 3 ステップでミクロ, マクロの増分を計算する。

1. $A_{\text{mic}} \Delta \tilde{\mu}_{\text{mic}} = r_{\text{mic}}$ より $\Delta \tilde{\mu}_{\text{mic}}$ を計算
2. $\tilde{B}_{\text{mac}} \Delta \mu_{\text{mac}} = r_{\text{mac}} - C \Delta \tilde{\mu}_{\text{mic}}$ より $\Delta \mu_{\text{mac}}$ を計算
3. $\Delta \mu_{\text{mic}} = \Delta \tilde{\mu}_{\text{mic}} - A_{\text{mic}}^{-1} C^T \Delta \mu_{\text{mac}}$ より $\Delta \mu_{\text{mic}}$ を計算

以上の様に, マクロのマトリクスに入り込むミクロの自由度を消去することで, マクロとミクロを分けて計算することが可能となる. さらにミクロ

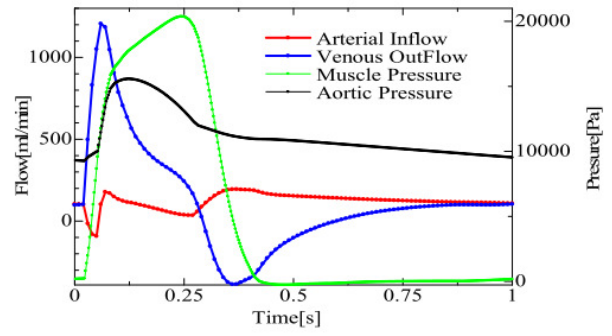


Fig. 5 冠動脈および冠静脈流量

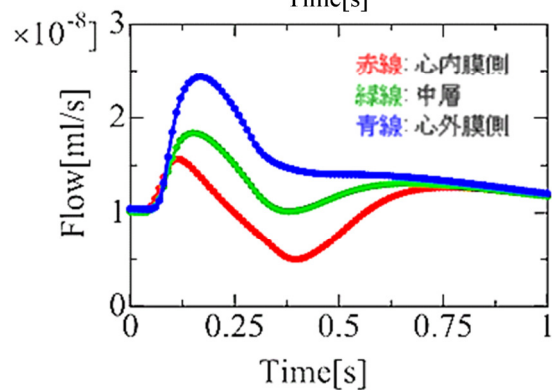
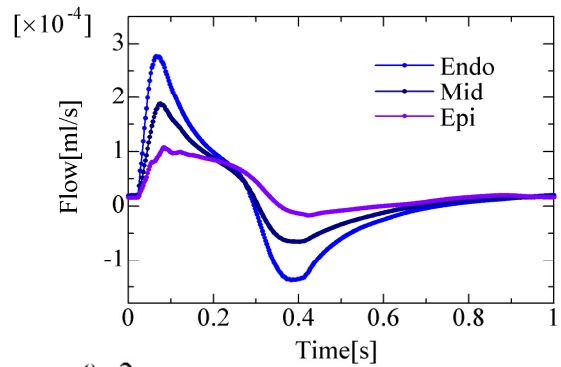
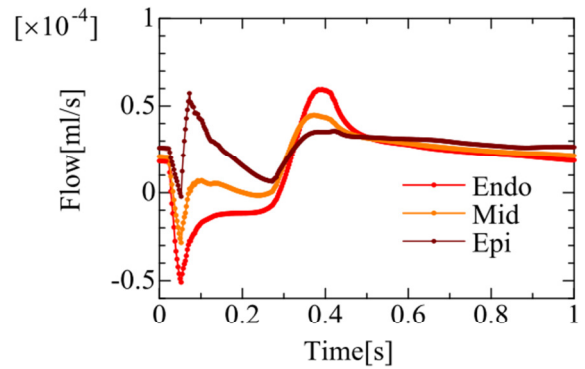


Fig. 6 小血管および毛細血管の流量

同士は完全に独立しているため並列計算により効率的な解法が実現できる。

3.2. 解析結果

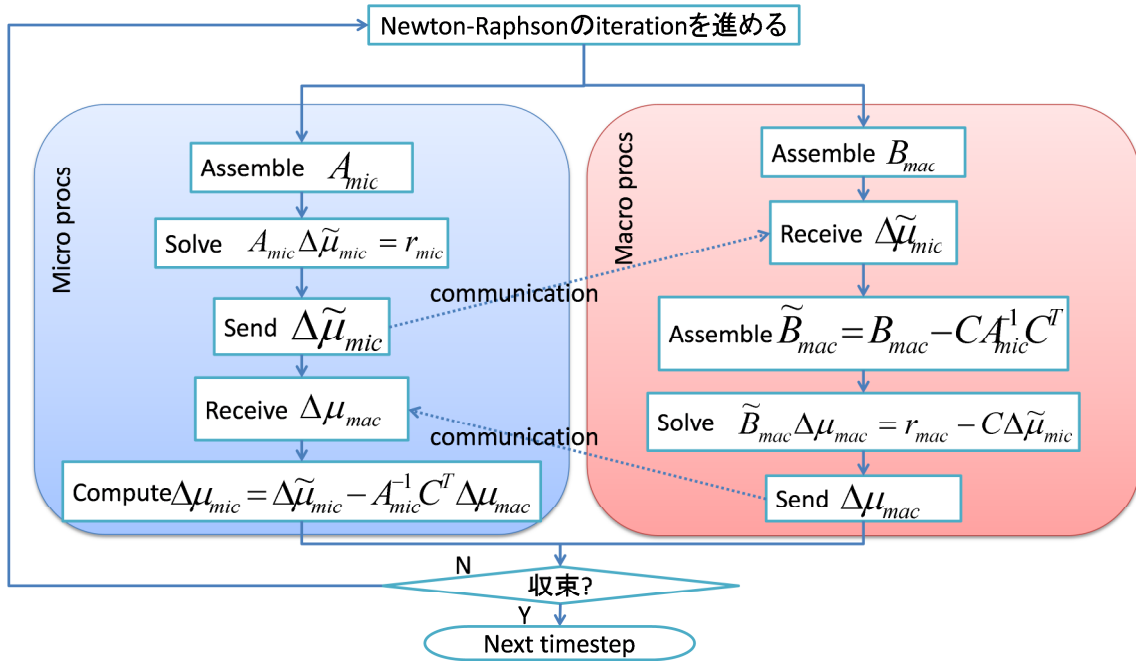


Fig.7 マクロ・マイクロプロセスの同時実行

冠動脈への血液流入量および冠静脈からの流出量の経時変化を Fig. 5 に示す. 血液の流出量は共に 151.7ml/min となり, 心筋容積に応じた安静時での血液量の範囲内(147.8~157.4 ml/min)である. 動脈では収縮期における 2 相性の血流量の減少と拡張期優位な流れが, 静脈では収縮期優位な流れが再現できていることが分かる.

次に, 小動脈(レベル 5), 小静脈(レベル-5)および毛細血管の流量を Fig. 6 に示す. 小動脈では (1) 収縮期初期の一瞬の逆流, (2) 拡張期初期の順流のピーク, 及び (3) 拡張期優位な流れ, が表されている. 一方で小静脈では (1) 収縮期初期に見られる順流のピーク, (2) 収縮期優位な流れ,

(3) 拡張期初期の逆流, が現れている. また貫壁性の影響も再現されており, 収縮力が強い, すなわち心筋内圧の高い心内膜(Endo)側ほど, 動脈の逆流が強く現れていることがわかる. さらに毛細血管内の流れにおいても貫壁性の違いが現れている.

3.3. マクロ・マイクロ計算の一部同時実行

冠循環のマルチスケール解析においては, マクロ部(心筋, 内腔流体, 冠循環マクロモデル)を担当するプロセスと冠循環マイクロモデルを担当するプロセスを分離することで, 一部の計算を同時実行することが可能である(以下, それぞれマクロプロセス, マイクロプロセスと呼ぶ). Fig.7 は一部同時実行時のダイアグラムである. マイクロプロセス側の行列 A_{mic} の計算およびマイクロモデルの求解と, マクロプロセス側の B_{mac} 計算が同時実行可能である.

T2K(東大)で性能測定した結果を述べる. なお, 全て Flat MPI で実行し, マクロ部を担当するプロセス数は 128 で固定した. Fig. 8 は全体の並列性能(ストロングスケーリング)を示している. マイクロモデル自由度を 3000, 6000 の 2 種類とし, マクロ部とマイクロ部の実行形態を 3 種類とした. 実行形態の default はマクロ部とマイクロ部を担当す

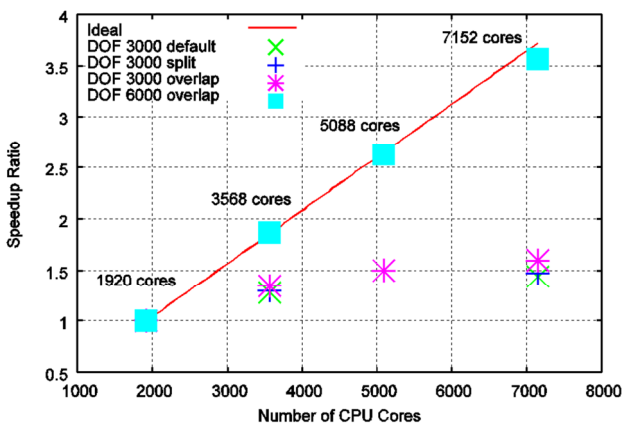


Fig. 8 並列性能(ストロングスケーリング)

るプロセス(128 プロセス)とマイクロ部のみを担当するプロセスで構成した場合であり, Fig.7 の同時実行は行えないケースである. split と overlap はマクロ部のみを担当するプロセス(128 プロセス)とマイクロ部のみを担当するプロセスで構成したときに, それぞれ同時実行有り無しに対応したケースを表す. 7152 コアにおける並列化効率は 3000 自由度で default:38.7%, split:39.4%, overlap:43.0%, 6000 自由度で overlap:96.0%であった. 6000 自由度においては良好な結果が得られた. また 3000 自由度の default と overlap を比較すると 11.1%程度の性能向上が見られた. 次に 3000 自由度についてであるが, 各コア数での全体の計算時間とマイクロ部の計算時間を Fig. 9 に示す. これによれば, マイクロ部のスケラビリティは良好だが, プロセス数を固定としたマクロ部の計算量が占める割合が大きく, そのため全体のスケラビリティが悪化したと考えられる. さらなるスケラビリティ向上には, マクロ部の高速化および並列化効率の改善が必要である.

3.4. 酸素輸送モデルおよび代謝モデルの導入

心臓は休むことなく全身に血液を送り続けている. この仕事のための膨大なエネルギーを調達するため心臓はその重量が体重の 1%以下であるにも関わらず心拍出量の 4-5%の血液を冠循環に取り入れ, 酸素や栄養の供給をうけている. この供給の不足は現在の大きな健康問題である狭心症, 心筋梗塞などの虚血性心疾患の原因となるが, もう一つの大きな問題である心不全についてもエネルギーの枯渇が関わっているとの指摘もあり広く心疾患の病態の解明にはエネルギー代謝を再現したシミュレーションは必須である.

今回, 毛細管を含む血流解析が可能となったことにより, 血中の酸素輸送モデル, ATP を産生する代謝モデル⁵⁾, ATP を消費して心筋の収縮力を求める興奮収縮連関モデルを連成させることで, 冠循環を流れる血流から心筋代謝を経て心臓の血液拍出に至るシミュレーションが可能となった.

そこで左冠動脈の LCX(左回旋枝)と呼ばれる部位の血管径を 1%程度に狭窄させることで, 急性の

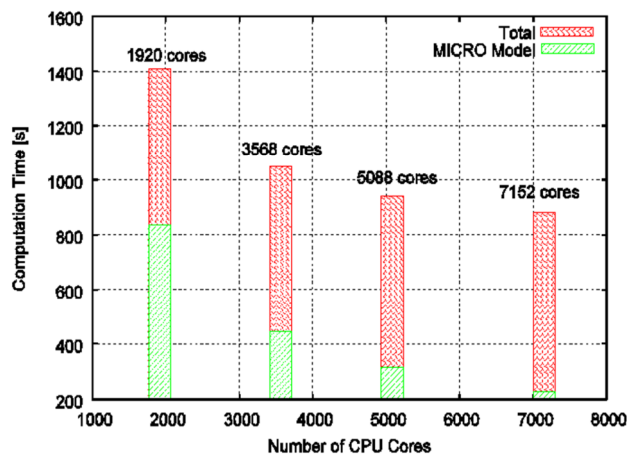


Fig. 9 3000 自由度 (overlap) での全体とマイクロ部計算時間

梗塞を模擬したシミュレーションを行った. 解析結果を Fig. 10 に示す. (1) 左心室圧と容積の履歴では, 狭窄による圧および拍出量の低下が現れ始めるまでおおよそ 12x11 拍程度に相当する時間が経過していることがわかる. 最終的には拍出量が狭窄発生前の 72ml から 47ml まで落ちている. しかも弛緩末期の容積が正常時の 68%程度まで小さくなっていることがわかる. (2) ATP とリン酸 Pi 濃度の全心室壁における平均値に関しては, まず Pi の増加が先に顕著になり, ATP の減少がその後が続いている. このケースでは Pi の増加はさほど拍動に深刻な影響を及ぼさず, ATP の減少がエネルギー補給とクロスブリッジの解放を妨げることにより心拍動のパフォーマンスを低下させている. 実際(3) ATP 消費エネルギーと外部仕事に見られるように, 1 拍動トータルでの ATP 消費量はほとんど変化しないものの, 収縮期での ATP 消費率が下がっていることがわかる. 弛緩期にはこの消費不足を補うようなかのように ATP 消費が持続されているように見えるが, これは梗塞部においてクロスブリッジの強い結合状態からの解放が弛緩期にも持続することにより ATP 消費が続くからである. 1 サイクルトータルでの効率は, ATP のトータルの消費量があまり変化しないにもかかわらず外部仕事が減少しているため, 効率が狭窄発生前の 22%から 13%まで落ちている. (4) 冠状動脈への血液流入量と冠状静脈からの流出量に関しては, 狭窄発生直後の流量減少に加え, 心拍動のパ

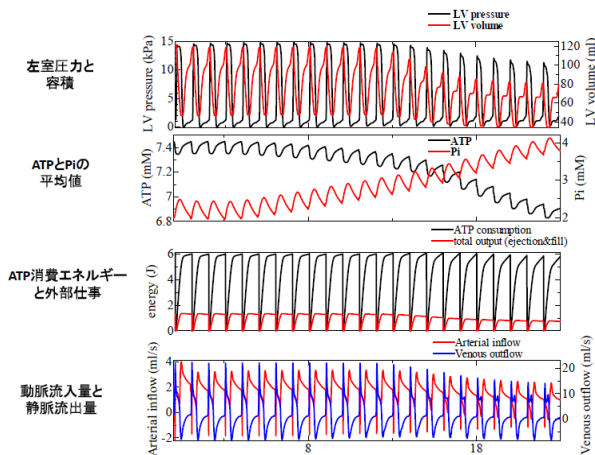


Fig. 10 冠動脈狭窄発生からの諸量の経時変化 (横軸の目盛 $\times 11$ が実際の心臓拍動数を表す)

パフォーマンス低下に伴う減少もみられる。これは、収縮時の大動脈圧低下により冠動脈入口での圧力が低下するからである。この流量減少は、梗塞部位以外での酸素供給量の低下をもたらし、心室壁全体に悪影響を及ぼす結果となった。

(2) 当初計画の達成状況について

マルチスケール冠循環シミュレーションにおけるマクロ部・ミクロ部の同時実行については実装・評価を終えた。冠循環シミュレーションと酸素輸送・代謝モデルとの連成については予定通り終了した。スレッド並列化については、マクロ部の線形ソルバに現れる Gram-Schmidt 直交化に対して施した。一方、ミクロ部計算に対するハイブリッド並列化は、対称性モデルの導入の効果もあり 200 自由度程度の問題サイズで十分な解析が可能であったため、その必要性はないと判断した。

4. 今後の展望

本年度の研究で開発した拍動、冠循環、代謝を連成させたシミュレータをさらに高度化し医学的な知見獲得を目指す。また同時に性能面でもさらに向上させる。

5. 研究成果リスト

(1) 学術論文

T. Washio, J. Okada, S. Sugiura and T. Hisada,

“Approximation for Cooperative Interactions of a Spatially-Detailed Cardiac Sarcomere Model,” Cellular and Molecular Bioengineering, vol.5(1), pp.113-126, 2011

(2) 国際会議プロシーディングス

(3) 国際会議発表

T. Washio, J. Okada, S. Sugiura and T. Hisada, “Numerical modeling and its solution techniques for multiphysic and multiscale heart simulator: UT-heart,” Numerical Linear Algebra – Algorithms, Applications, and Training. An NOW-JSPS joint Seminar, Delft University of Technology, Delft, The Netherlands, Apr.10-13, 2012

(4) 国内会議発表

鷲尾巧, 岡田純一, 杉浦清了, 久田俊明, タンパク質レベルの現象と心臓の拍動を結びつけるマルチスケール解析について, 第 61 回理論応用力学講演会(NCTAM2012), 2012 年 3 月 7 日~9 日

(5) その他 (特許, プレス発表, 著書等)

特許 1 件出願済み

参考文献

- 1) G. S. Kassab, C. A. Rider, N. J. Tang and Y. B. Fung, “Morphometry of pig coronary artery trees,” Am. J. Physiol., vol.265, pp.H350-365, 1993
- 2) G. S. Kassab and Y. B. Fung, “Topology and dimensions of pig coronary capillary network,” Am. J. Physiol., vol.267, pp.H319-325, 1994
- 3) G. S. Kassab, D. H. Lin and Y. B. Fung, “Morphometry of pig coronary venous system,” Am. J. Physiol., vol.267, pp.H2100-2133, 1994
- 4) G. S. Kassab, J. Berkley and Y. C. Fung, “Analysis of pig’s coronary arterial blood flow with detailed anatomical data,” Ann. Biomed. Eng. vol.25, pp.204-217, 1997
- 5) Cortassa S., Aon M. A., O'Rourke B., Jacques R., Tseng H-J., Marban E. and Winslow R. L., “A computational model integrating electrophysiology, contraction and

mitochondrial bioenergetics in the ventricular myocyte,” *Biophys. J.*, vol.91, pp. 1564–1589, 2006

6) D. Algranati, G. S. Kassab and Y. Lanir, “Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol.298, pp.H861-H873, 2010