

# ヒトの臓器、器官、細胞におけるグリッド上のシミュレーションモデルの設計と開発

## 1. 2002 年度の具体的な研究計画

本研究は、(1) 心臓の興奮性モデルと薬物作用に関する研究、(2) ネットワーク型股関節手術計画システムの開発、(3) パーキンソン病患者の運動機能評価システムの開発、(4) 多列型検出器搭載の CT(MDCT) の応用法の開発、(5) 各種臓器実質細胞における遺伝子発現と機能・形態との相関に関する研究の 5 つのサブテーマからなる。これらはいずれも大阪大学大学院医学系研究科内で醸成されてきた生体シミュレーションプロジェクトの延長であり、(2) は整形外科の吉川秀樹教授と菅野伸彦講師および多元的画像解析分野の田村進一教授・佐藤嘉伸助教授、(3) は神経内科の佐古田三郎教授、(4) は放射線科の中村仁信教授、(5) は機能形態学の内山安男教授と行ってきた共同作業を発展させるかたちで研究を進める。2002 年度の研究目標は、各生体シミュレーション技術をグリッド化するための基盤整備である。各プロジェクトの具体的な年次計画は、以下の通りである。

### (1) 心臓の興奮性モデルと薬物作用に関する研究

- ① 心筋細胞の膜電位依存性  $K^+$  チャンネルの速い成分 ( $I_{Kr}$  チャンネル) に対する代表的な抗不整脈薬の動態特性を定量化する。
- ② 心筋細胞の活動電位モデルを用い、各抗不整脈薬の心筋活動電位への効果をシミュレーションする。
- ③ マルコフチェーンモデルを用いて  $I_{Kr}$  チャンネル電流をシミュレーションするプログラムを作製する。

### (2) ネットワーク型股関節手術計画システムの開発

本研究では、人工股関節置換術における計算機支援手術計画システムのグリッドコンピュータ化を行ない、コンピュータネットワークを介して全国の病院から利用できるための基盤技術の確立を目指す。対話型リモート手術計画システム(対話型システム)と自動手術計画システム(自動システム)の2つのサブシステムを構築する。自動システムでは、大阪大学でシステムを使用している熟練した整形外科医の手術計画の専門知識を抽出・客観化・定量化を行ない。それらを定式化してグリッドコンピュータ上に実装し、経験の浅い医師でも質の高い手術計画を行なえることを目指す。対話型システムを用いて、自動システムで自動立案された計画を外科医の判断で最終調整を行なう。人工股関節手術は、我が国だけでも年間約4万件の手術が行なわれており、以上のようなネットワークおよびグリッドコンピュータの枠組み上で人工股関節手術計画システムを構築し、全国各地から利用できるようにすることにより、遠隔地の病院でも質の高い手術を受けることが可能になり、「ユビキタス先端医療」の1つのあり方を提示するものとなることを期待できる。

- ① 対話型システムに関して：既存の手術計画システムとして、大阪大学で開発された **PolyEditor** というシステムがあり、マニュアルで置換手術で用いる人工部品の設置をシミュレートできる。しかしこれはネットワークを用いないもので、計

算やレンダリング時間は使用するマシンの性能に大きく左右されるものであった。本研究では、この **PolyEditor** をベースに解析やレンダリングを行うサーバーと、それを遠隔で操作するクライアントを制作し、インターネットを介して多くの病院がこのシステムを利用できるようにすることを旨とする。2002年度は、大阪大学病院と国立大阪病院との間でのリモートレンダリングを目指す。またリモートレンダリング方式においては、人工股関節部品の形状ファイルを中央のサーバにおいてのみ保持する。人工関節形状ファイルは各メーカーで機密情報となっており、そのままダウンロードして使用することは望ましくない点からもリモートレンダリング方式は適している。

- ② 自動システムに関して：手術計画システムに精通した専門医の計画立案に関する経験・知識を客観的に記述し、さらに計算機上に実装することを目指す。具体的には、患者の骨格形状、人工股関節部品の形状に基づき、手術計画において患者の骨格に対して人工股関節部品の選択および配置が満たすべき条件を幾何学的な制約条件として記述し、それらを満たす最適解を探索する問題として手術計画を定式化する。このアルゴリズムを計算機上に実装し、専門医の設置結果と比較する。本年度は、比較的正常に近い患者のデータに対して評価を行なう。また人工股関節メーカーの数は2、3社に絞られ、各メーカーの人工股関節毎に個々に実装を行なう。

### (3) パーキンソン病 (PD) 患者の運動機能評価システムの開発

手指タッピングの臨床的評価と機器による計測との比較検討を行う。PD患者の母指と示指に加速度センサーを装着し、手指タッピングを行ってもらい、その様子をビデオに撮影する。広く用いられているPDの重症度評価である **unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)** と我々が考案したリズム、速度、振幅のそれぞれに対するスコアを用いて複数の評価者に、ビデオでの手指タッピングを点数化させる。評価者間の差異、UPDRS とリズム、速度、振幅のそれぞれに対するスコアとの相関を評価する。加速度センサーから得られたデータを整理し、計算することで、リズム、速度、振幅の評価項目を得る。臨床的な評価と機器を用いての評価との間の相関について考察する。

### (4) 多列型検出器搭載のCT(MDCT)の応用法の開発

- ①MDCTを利用した心機能評価法を開発する。  
②MDCTにより得られた肝臓の3次元像の解析を行う。

### (5) 各種臓器実質細胞における遺伝子発現と機能・形態との相関に関する研究

ラット全身臓器における遺伝子発現の網羅的解析と各臓器実質細胞の形態数値化を行い、各臓器実質細胞の発現遺伝子と形態・機能の関係を推定する。

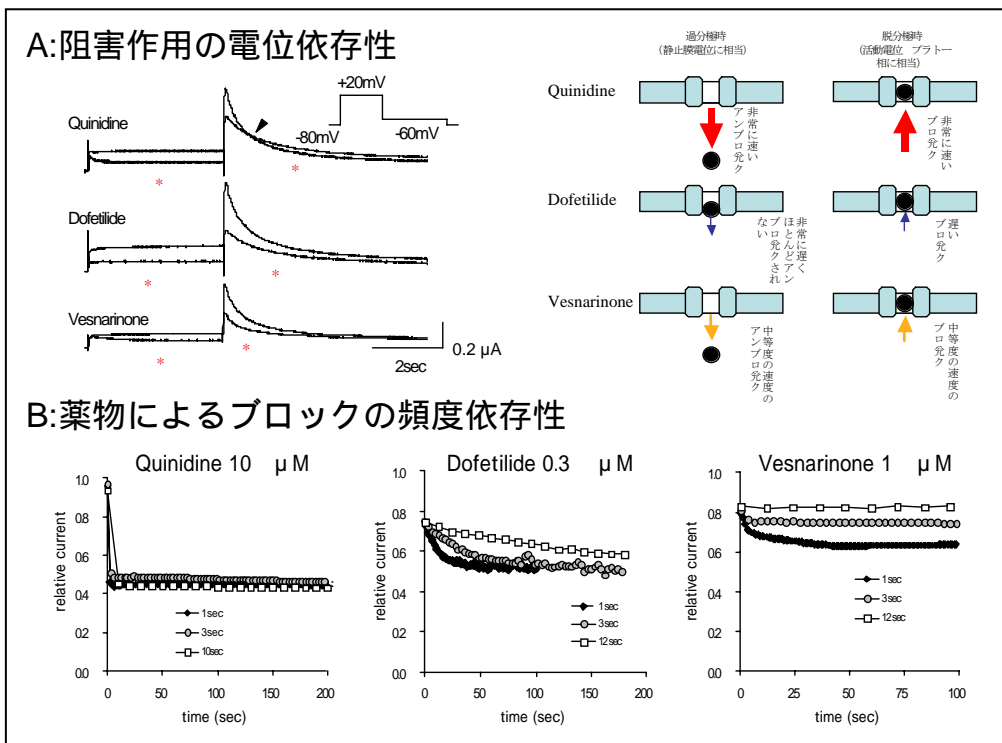
## 2. 2002 年度の進捗状況と研究成果

### (1) 心臓の興奮性モデルと薬物作用に関する研究

#### ①心筋細胞の $I_{Kr}$ チャンネルに対する代表的な抗不整脈薬の動態特性の定量化

$I_{Kr}$  チャンネルに対する 10 種以上の代表的な抗不整脈薬の動態特性を定量的に解析した。そして下図 A のように、これらの薬物を効果の時間・電位依存性から、ドフェチリドのようにブロックの時間・膜電位依存性が無いタイプ、キニジンのように膜電位依存性が有り非常に速いブロック・アンブロックを示すタイプ、ベスナリノンのようにドフェチリドとキニジンの中間的な特性を示すタイプの 3 タイプに分類した。

これらの薬物の効果の時間・電位依存性は、薬物によるブロックの頻度依存性に大きな差異を生ずる (下図 B)。即ち、キニジンは脱分極パルスを加えるとほぼ瞬時的にチャンネルをブロックするので、そのブロックの程度は脱分極パルスの頻度に依存しない。ドフェチリドは、脱分極パルス間の保持電位でほとんどチャンネルから解離しないので、ブロックの程度は最終的には脱分極パルス頻度に依存せず同一の定常値に収束し、やはり頻度非依存性のブロックを生じる。一方、ベスナリノンは脱文局パルス中にブロックを、脱文局パルス間でアンブロックを生じるので、ブロックの程度は

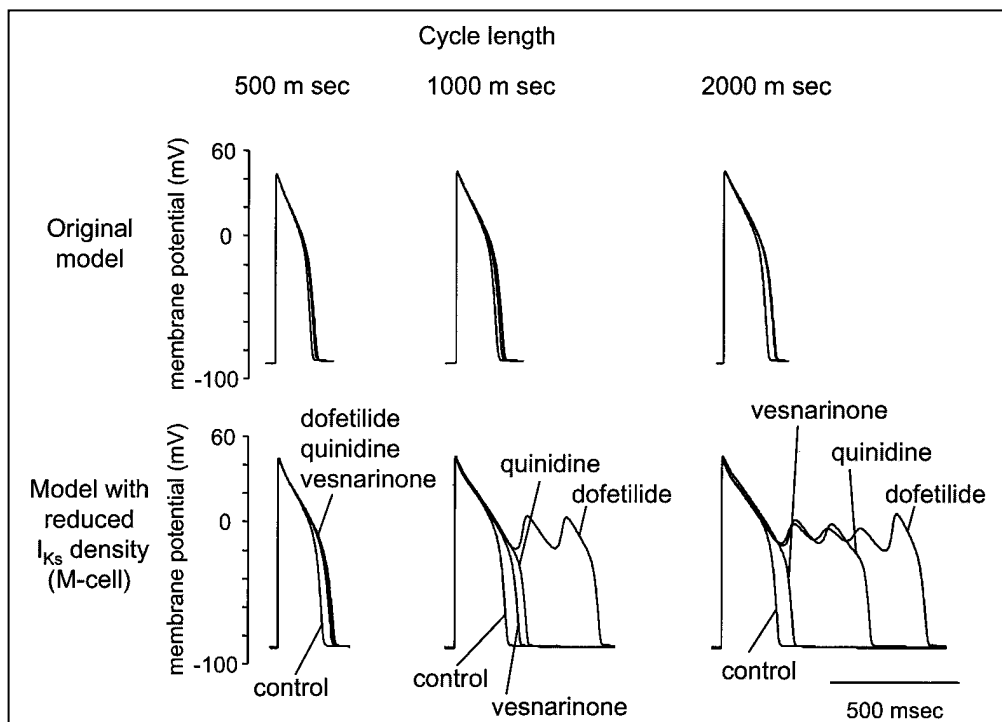


脱分極パルス頻度に依存して増大する。一般に、 $I_{Kr}$  チャンネルの心筋活動電位幅に与える影響は、活動電位発生頻度が低い程大きいので、キニジンやドフェチリドのような頻度非依存性  $I_{Kr}$  チャンネルブロッカーは、活動電位幅を逆頻度依存性に延長させ催不整脈性が高く、一方ベスナリノンにはこの傾向が少ないと考えられる。したがって、 $I_{Kr}$  チャンネルブロッカーの効果の時間・電位依存性の解析から、薬物の心筋細胞活動電位に及ぼす効果を推定する方法を確立した。

#### ②心筋細胞の活動電位モデルを用いた、各抗不整脈薬の効果のシミュレーション

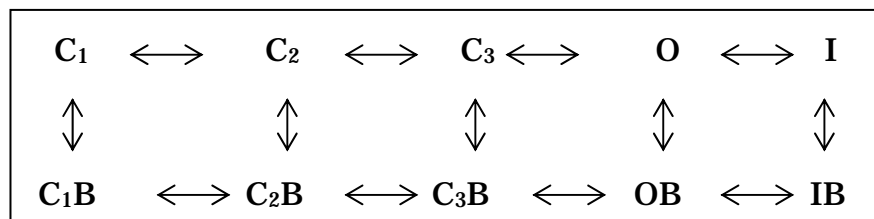
①で得られた結果をもとに、 $I_{Kr}$  チャンネルブロッカーの効果の時間・電位依存性

を **Luo-Rudy** の心室筋細胞活動電位モデルに代入し、キノジン、ドフェチリド、ベスナリノンの心筋活動電位延長効果と催不整脈性をシミュレーションした。即ち、**Luo-Rudy** モデル中の  $I_{Kr}$  チャンネル電流を表現する式に、実験的に求めた各薬物によるブロックの時間・電位依存性を代入してシミュレーションを行った（下図）。その結果、ドフェチリドとキノジンが逆頻度依存性に活動電位を延長し早期後脱分極を誘発すること、ベスナリノンはその効果が弱いことがシミュレーションできた。このように、単一細胞レベルでは、薬物作用を正しく再現することができたが、これをさらに発展させ、複数の細胞を電氣的に結合して組織レベルのシミュレーションを行う必要がある。この時、各細胞の活動電位は様々な相にあり、相ごとに必要とされる計算精度が異なっているため、グリッドコンピューティングを行ったときに、計算時間に無駄が生じる恐れがある。このため、活動電位の立ち上がり部分での計算速度の向上を行う必要があることがわかった。



③マルコフチェーンモデルを用いた  $I_{Kr}$  チャンネル電流のシミュレーションプログラムの作製

**Luo-Rudy** モデル中の  $I_{Kr}$  チャンネル電流は、**Hodgkin-Huxley** 的に記載されているが、 $I_{Kr}$  チャンネルに対する薬物効果をシミュレーションするためには、 $I_{Kr}$  チャンネルのマルコフチェーンモデル（下式）を用いる方が優れている。



ここで、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ はチャンネルの閉鎖状態、 $O$ は開口状態、 $I$ は不活性化状態を示し、 $C_1B$ 、 $C_2B$ 、 $C_3B$ 、 $OB$ 、 $IB$  はそれぞれの状態に薬物が結合したブロック状態を示す。2002年度は、このうち  $C_1 \rightleftharpoons C_2 \rightleftharpoons C_3 \rightleftharpoons O \rightleftharpoons I$  の部分から、薬物非存在下の  $I_{Kr}$  チャ

ネル電流をほぼ正確に計算するプログラムを作成した。このプログラムでは、結合レート方程式を直接数値積分することによって電流を求めている。このマルコフチェーンモデルを心筋細胞の活動電位モデルに組み込んで、組織の興奮伝導の計算を行うためには、様々な時定数を持った過程を同時に取り扱う必要がある。このとき、各時定数の成分を分離して計算すれば、高速化と高精度化を同時に行うことができるが、電位が時間変化する場合に対し、効果的にこの方法をプログラムに導入する手法の開発が課題である。

## (2) ネットワーク型股関節手術計画システムの開発

### ① 対話型システムに関して

本研究では手術計画に **3D** モデルを使用しているが、**CT** データから作られる骨盤などの大きな **3D** データを扱うにはそれなりのスペックが要求される。特にレンダリングや **FEM** などの計算を一般のパソコンで処理するには重い場合が多く、解析や処理に時間がかかりストレスなくシステムを利用するのは困難である。そのため、ネットワークの高速化、ブロードバンドの普及が進んでいる今、ネットワーク上の高性能な計算機センターに処理を委託し、解析結果もしくはレンダリングされた画像をリアルタイム転送することにより、遠隔病院のロースペックなパソコンであっても **PC** クラスタがあたかも目の前に設置してあるかのような環境を構築することができるようにすることを目指した。今回、ローカル用に設計されていたシミュレーターである **PolyEditor** をネットワーク用として一から作り直し、サーバー用にはレンダリングサーバー、クライアント用にはマルチプラットフォーム対応の **Java** のプランナーを制作した。レンダリング画像はサーバー側で **JPEG** に圧縮され、バッファサイズを調整した上でネーミングサービスの **CORBA** を介すことにより転送される。またクライアント側のアクションがサーバーに送られることにより、新たなレンダリングや解析を行うようになっており、人工股関節手術計画におけるカップやステムの配置をシミュレートできるようにした。**100Mbps** の **LAN** で二台のマシンを使用して試験してみたところ、サーバー側でレンダリング時間が平均 **117.2msec**、**JPEG** エンコードに平均 **31.2msec**、合計の平均で **148.5msec** となり、クライアント側では **JPEG** デコードに平均 **35.0msec**、合計の平均で **187.5msec** であった。クライアント側でリアルタイム性が要求されるスライダーでのオブジェクト回転を行った場合もほぼ瞬時に画面に反映され、実用に耐えるレベルであった。

### ② 自動システムに関して

システムへの入力、骨盤と大腿骨に領域分けされた **CT** 画像、骨盤および大腿骨座標系、人工関節部品の **3**次元形状モデルとした。出力は選択された人工関節部品とその設置位置・角度とした。本研究で対象とした人工関節部品は、カップ (**BHR, MMT, Birmingham, UK**)、ヘッド(**Birmingham Modular Head, MMT, Birmingham, UK**)、ステム(**Freeman Hip System, Finsbury Orthopaedics Ltd, Leatherhead, UK**)の **3**つの部品から構成されるものと、カップ、ヘッド、ネック、ステム(**AnCAFit, Cremascoli-Wright, Milan, Italy**)の **4**つの部品から構成されるものの **2**種類を用いた(図1)。

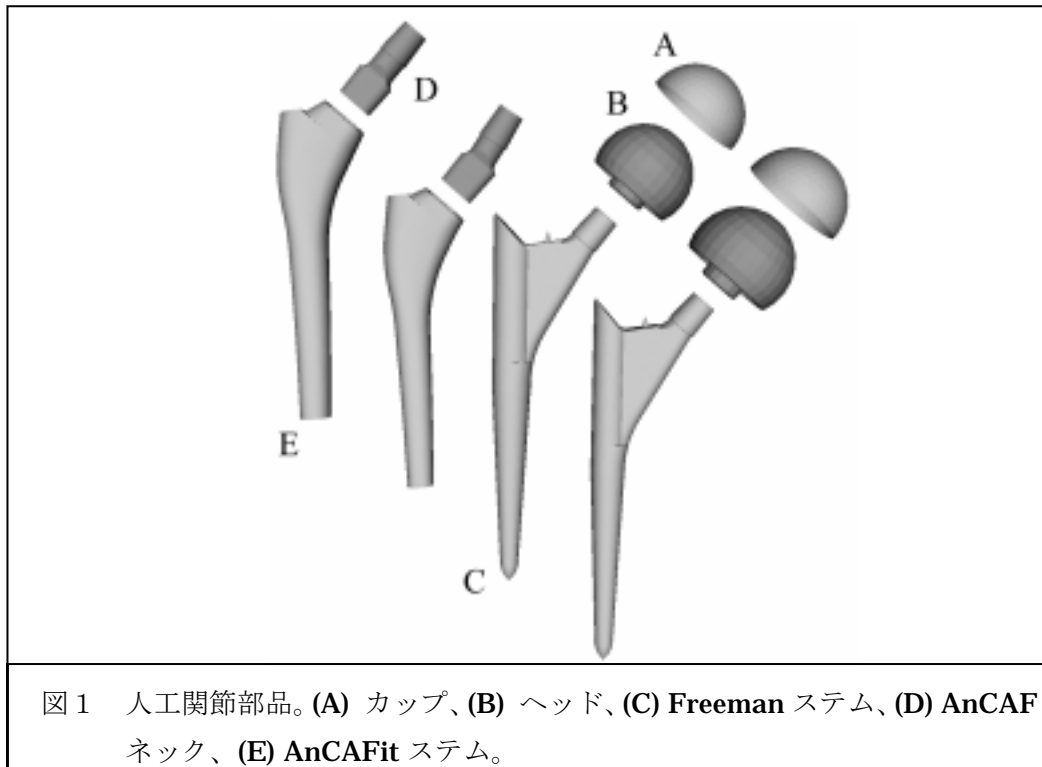


図1 人工関節部品。(A) カップ、(B) ヘッド、(C) Freeman ステム、(D) AnCAF ネック、(E) AnCAFit ステム。

人工関節部品の設置に関する評価値として、カップ被覆率、掘削量、ステム適合度、左右脚長差の4つの評価値を定義した。カップの設置については、カップで体重を支えるために十分広い面積で骨盤と接触し、なるべく骨を削らないようにすることが望ましい。そこで、カップが骨盤に接触している表面積比として定義されるカップ被覆率とカップ設置の際に削る骨の体積である掘削量にもとづいてカップの位置を決める。また設置の際に掘削してはいけない領域があるのでその領域も入力し、そこにカップが入らないようにする(図2)。ステムの設置については、なるべくゆるみがないようにステム表面と大腿骨内部の空洞(髄腔)の表面との接触部分が多く、かつ髄腔からステムがはみ出ないことが望ましい。そこで、ステム表面と髄腔との距離から接触、はみ出しを定義し、ステム適合度とした。左右脚長差では、人工関節設置後の左右の足の長さがそろっているかどうか判断する。

手術計画は次の3段階によって行われる。括弧内は各段階で用いる評価値である。

1. カップ設置可能範囲探索 (被覆率, 掘削禁止領域)
2. ステムサイズ決定、位置角度決定 (ステム適合度)
3. カップ位置決定、ヘッド、ネック決定 (左右脚長差)

各段階で対象となる人工関節部品のすべてのサイズ、位置、角度について評価値を求める全数探索によって最適なものを選ぶ。ただし一部の位置・角度・サイズについては入力した情報あるいは他の部品の結果から一意に決定される。

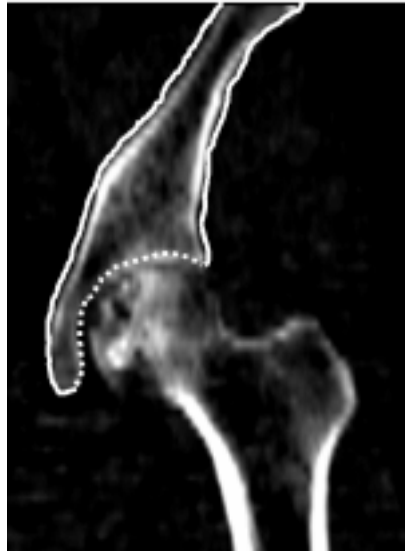


図2 骨盤の掘削可能領域と掘削禁止領域。点線が掘削可能な表面を示し、実践が掘削してはいけない表面を示す。

3 症例に対して提案手法で人工関節部品を設置し、専門医が設置した結果と比較した。図3に症例 2 の設置結果を示す。専門医の設置結果に対する提案手法の変位に関しては、カップの位置は平均 3.3 mm、ステムの位置・角度は平均 5.5mm、3.0 度の差となり、カップのサイズは専門医が選択したものと一致した。Freeman ステムでは、1 症例で 1 サイズ異なった。AnCAFit ステムでは、3 症例とも 2 サイズ小さいものが選択された。おおむね専門医に近い結果が得られた。なおカップの角度は症例によらず固定である。Freeman ステムの設置では、自動設置結果が体軸上方向にずれる傾向が見られた。これは専門医の設置結果がやや深めのものであったためステム近位のはみ出しが大きくなり、はみ出しを小さくする提案手法と異なる結果となった。

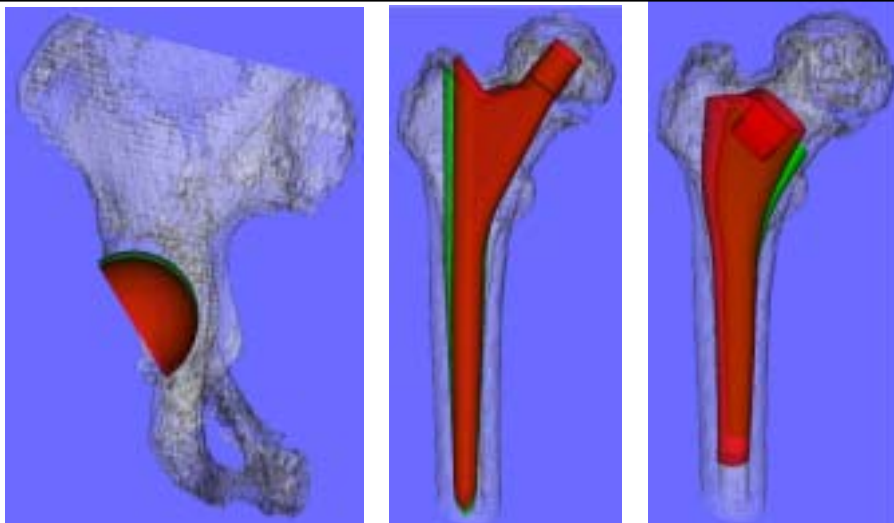


図3 症例 2 の設置結果。(緑: 自動設置, 赤: 専門医) (左) カップの骨盤への設置 (中) Freeman ステムの大腿骨への設置 (右) AnCAFit ステムの大腿骨への設置・

AnCAFit システムでは位置が下にずれる傾向が見られたが、これは髄腔が下にいくほど狭まることから専門医のものより小さいサイズが選択されたためシステムが髄腔に接触する位置が下がったと考えられる。

### (3) パーキンソン病患者の運動機能評価システムの開発

PD における手指タッピングの臨床的評価を PD 患者 37 名に対して行い、同時に手指タッピングの様子をビデオにとり、臨床的なスコアリングを行った。神経内科臨床に習熟した評価者と経験の浅い評価者との比較では、後者でスコアリングにばらつきが認められ、臨床的な評価を正しく行うためには熟練が必要であることが確かめられた。機器による計測では、手指タッピングを不完全に行った場合の評価が困難であったため、十分な成果を得ることができていないが、評価に熟練を必要としないことから、測定とその評価法を改善することで有用な評価法となる可能性が示唆された。

### (4) 多列型検出器搭載の CT(MDCT)の応用法の開発

#### ① MDCT を利用した心機能評価法の開発

多列型検出器搭載の CT(MDCT)を用いた心電図同期心臓撮影法では、冠動脈の描出、心機能評価が行われている。われわれはハーフ再構成法を用いた 3 次元画像により左心室容量曲線を作成し、従来の左心室造影法と比較して良好な相関を得た。さらに、被曝低減のために、心電図同期を用いない心臓撮影法を開発した。拡張期のスライスのみ、あるいは収縮期のスライスのみを描出して時相分けしたもので、われわれが開発した画像選択ソフトを用いて可能となった。

#### ② MDCT により得られた肝臓の 3 次元像の解析

肝臓の MDCT において、同一患者に対して複数の時間の異なった 3 次元画像が得られるようになったが、情報を有効に使うためには、それぞれの画像間の位置合わせ(レジストレーション)が必要である。しかし肝臓などの軟組織では呼吸などの影響により正確なレジストレーションが困難であるので、われわれは肝臓領域の非剛体レジストレーション手法について検討した。本手法ではレジストレーション対象の組織に最適な評価関数を設定することにより、この問題を解決した。

### (5) 各種臓器実質細胞における遺伝子発現と機能・形態との相関に関する研究

これまでに様々な臓器の実質細胞の形態、胎生期から生後発達期、老齢期におけるそれら細胞の形態を形態計測し、細胞とその小器官(核、粗面および滑面小胞体、ゴルジ複合体、リソソーム、分泌顆粒、ミトコンドリア、ペロキシソーム等)の **volume, surface area, number** あるいはそれらの **density** を解析してきた。これらの解析を通して分かったことは、組織細胞は一定の形態をとるのではなく、24 時間の単位で解析するとダイナミックに変化することが明らかになった。近年の研究から、視交叉上核にオッシレーターがあり、その遺伝子発現によって全身の組織細胞の日周リズム規定していると考えられ、関連の遺伝子が同定されてきた。しかし、これらの遺伝子は個々の組織細胞にも存在し、真の“Zeitgeber”や個々の組織のリズムについては解決すべき点が多い。細胞の形態は機能の発現の場であり、機能的な変化と一致してダイナミックに変化する。



この機能発現に直結する、細胞の遺伝子群を解析することは重要である。特に、全身の臓器でどのような遺伝子群が発現し、形態変化に伴い変動しているかを解析すれば、正常状態で細胞の機能に必須の遺伝子群と形態とを結び付けて解釈できる。また、胎生期、生後発達期、成熟期、老化に特有な遺伝子も同定することが可能である。この目的で、本年度より、**DNA** マイクロアレイ法を用いて、上述した様々な時期のラットの全身の臓器より **RNA** を抽出し、解析を始めた。

対象とするラットは **Wistar** 系のラットで、胎生期では、初期から後期まで、できる限り詳細に領域を限定して採取、生後時期は出生直後から生後発達の終る 4 終末まで、成熟期は 8 から 10 週齢、老齢期は 1 年から 2 年半までのラットの神経系、消化器系、泌尿生殖器系、循環器系、内分泌系、筋骨格系、皮膚感覚器系より、それぞれの臓器の採取と **RNA** の抽出を進めている。現在までに、アレイ上の **DNA** も十分な数を載せ、その解析精度も現在知られているどのシステムより優れていることを確認している。