

特集：再生医療とコンピュータサイエンス

オーダーメイド再生医療の実現に向けたコンピュータサイエンス

横田 秀夫

独立行政法人理化学研究所光量子工学研究領域画像情報処理研究チーム

(平成26年4月7日受付) (平成26年4月7日受理)

背景および研究の目的

現在、iPS細胞作成技術の開発や各種幹細胞の発見により、臓器などの再現を目指した再生医療技術の開発が進められている。この再生医療を実現するためには、臓器を構成する細胞機能の解明と再現に加えて、再生すべき臓器の機能の解明と再現が必要である。

一つめの課題である細胞機能の解明では、ライブセルイメージング技術により、生きた状態の細胞内外の三次元情報を取得することが可能となった。次に、再生組織を作り出すためには、組織の細胞を増やすことが必要であるが、iPS細胞や幹細胞の発見とその増殖技術の開発により、組織を構成する細胞を体外で増やすことが可能となってきた。一方では、同じ臓器であっても、それを構成している細胞は、臓器内の位置やその環境により役割が異なっている。つまり、細胞が集団として適切な位置に存在し、役割を分担することにより初めて個別の臓器の機能が生まれてくる。再生医療の実現には、個別の細胞や臓器の機能の解明の研究に加えて、細胞や臓器をどのように作り上げるかが重要な課題である。特に、肝臓や腎臓などの重要な臓器の再現には、臓器固有の細胞に加えて、細胞に栄養を供給する動脈や静脈などの血管、さらには、胆汁や尿を排出するための脈管系が不可欠である。このような臓器を再生するためには、臓器における細胞の位置や分布、さらにはその形態も重要な要素である。

この行程を、ものづくりの分野を例に考えると、人体を車とした場合、臓器がエンジンなどの部品であり、細胞は鉄やアルミニウムなどの材料に該当する。ものづくり(工学)の分野では、人が材料や部品などの最小単位を設計して製造し、車を組み立てて機能を作り上げている。一方、生物学は、生物の仕組みを分解して解析し、その仕組みを明らかにしてきた。また、医学では、体の

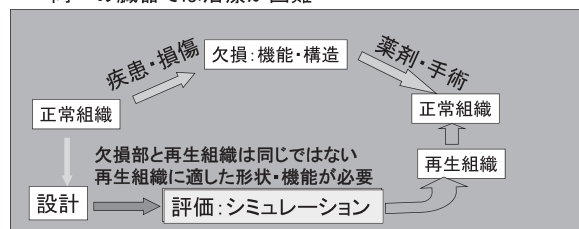
仕組みを明らかにして、異常な状態を正常に戻す方法を見つけ出すことが使命である。再生医療は、人体が失った機能を補うための臓器や装具を人が作り出すことが大きな違いであり、医学生物学の知見とものを作り出す工学の考え方が必要となっている。言い換えれば、再生医療においては、作り出す対象が臓器であり、患者毎に異なる失った機能を補うもの(臓器)を作る必要があり、その製造、設計には十分な検討が必要とされる(図1)。

この様に、再生医療の実現には、設計した臓器の機能や形の妥当性の検証が不可欠であり、コンピュータシミュレーションが非常に重要な鍵となっている。これまで、生命現象のシミュレーションは複雑なことから、簡略化した状態での計算に留まっていたが、2012年に運用を開始した次世代スーパーコンピュータ「京」では、1秒間に10京回もの膨大な計算を実現することが可能となった。この計算能力を用いれば、複雑な臓器の役割を解析し、設計した組織の機能をシミュレーションすることが期待される。

本稿では、複雑な臓器や組織をコンピュータに再現す

再生医学とコンピュータサイエンス

- 患者の病状、臓器は一人一人異なる
- 個別再生組織の設計が必要
 - 同一の臓器では治療が困難



- 個別の患者の治療に対しては、その手法、術式、再生組織の整合性を検証する道具(ツール)が不可欠

図1 再生医療とコンピュータサイエンスの関係

るための方法や細胞・組織のシミュレータとその計算例などを紹介し、今後の再生医療に公演するコンピュータサイエンスの役割について、筆者の研究範囲について、各項目の課題と現状を述べる。

臓器組織のシミュレーション

人体のシミュレーションの中でも、器官や臓器の大きさであるミリメートルからメートルのスケールでは、その支配的な構成方程式は力学である。工業の分野では、自動車や航空機の設計において、設計図面を元にした力学シミュレーション（構造力学、流体力学、動力学）によって、その設計の妥当性やコストの削減が行われている。一方、人体を対象としたシミュレーションでは、人体の設計図面が無く、そのために、人体の形状や材料の情報が不明なことから、工業製品の力学シミュレーションと違う困難さがある（図2）。この問題を解決する方法がImage Based Modelingである（図3）¹⁻³⁾。この手法は、実存する物を対象にして、X線CTやMRI等の物の内部の情報を撮影する装置を用いた断層画像を取得して、その連続画像を対象に、画像処理により3次元の形状モデルを構築する手法である。産業界では、製造した部品や製品を撮影し、設計図との差を求めて検査することに加えて、測定情報から3次元形状モデルを構築して、力学シミュレーションを行うことにより、製品が力を受けても機能を発揮できるか検討することが行われている。最先端の応用利用としては、機能を維持した状態での重量や熱伝達の最適化（軽量化や高効率化）することにも用いられている。この手法を利用すれば、図面の

人体のシミュレーション

設計図のない未知なるもの

1. 構成方程式が不明
2. 形の情報が不明
3. 材料の情報が不明

（力学的特性：大変形、非線形）



1mm分解能人体モデル

多くの生体を対象としたシミュレーションでは、生体の情報を連続画像として取得（例CT、MRI、VHP）

＝ボクセル情報

図2 人体シミュレーション

Image Based Modeling

- ・現実世界に存在するものを対象に、計測技術を用いて形状情報を取得し、解析モデルを構築する
- ・特に複雑形状、内部情報を連続する断層画像として取得することにより、3次元のボクセル情報として取り扱う事が有効

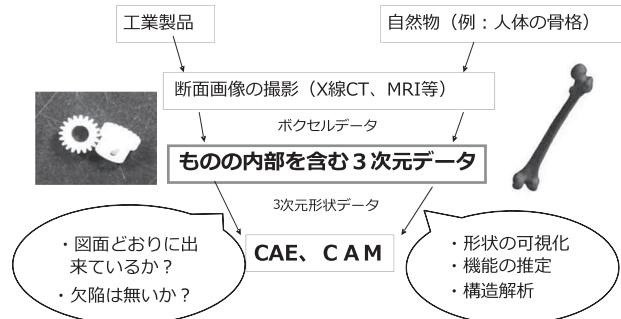


図3 Image Based Modeling

無い自然物である人体の力学解析が可能となる。筆者らは、理化学研究所に於いて1999年より、この手法を用いて、人体を対象としたシミュレーションとして、器官の損傷（構造力学）、血流の解析（流体解析）、人体の動作解析（動力学）の解析を目指した研究を実施した。これらの解析を実現するために、Image Based Modelingのためのソフトウェア開発⁴⁾と人体モデルの構築を実現した。ボランティアを対象に、X線CT、MRIによる断層画像を取得し、1mm分解能で人体の主要臓器46種とすべての骨を個別に属性を創成した人体全身モデルを構築した（図4）⁵⁾。さらに、人体の主要な組織の力学特性のデータベースを構築した^{6,7)}。これらの情報を元に、人体に力を負荷した際の体内にかかる力（応力の分布）を計算することが可能となった。図5に、人体の力学シミュレーションの応用として、腰に力を負荷した際の骨折防止装具であるヒップパットの有無による大腿骨にかかる応力分布を示す。装具により、大腿骨頭頸部への応力集中が緩和しており、骨折の危険性が低減していることが示唆される。この様に、人体の連続断層画像を元に、形状モデルを構築して力学シミュレーションを実現することが可能となってきた。人体の欠損した機能を回復するためのインプラントや再生組織の挿入による人体への影響やそれらの形状の最適化をシミュレーションにより事前に検討することが可能となってきた。

細胞シミュレーション

臓器レベルのシミュレーションでは、力学反応のシ

Voxel Human Model

シミュレーション可能な人体白地図

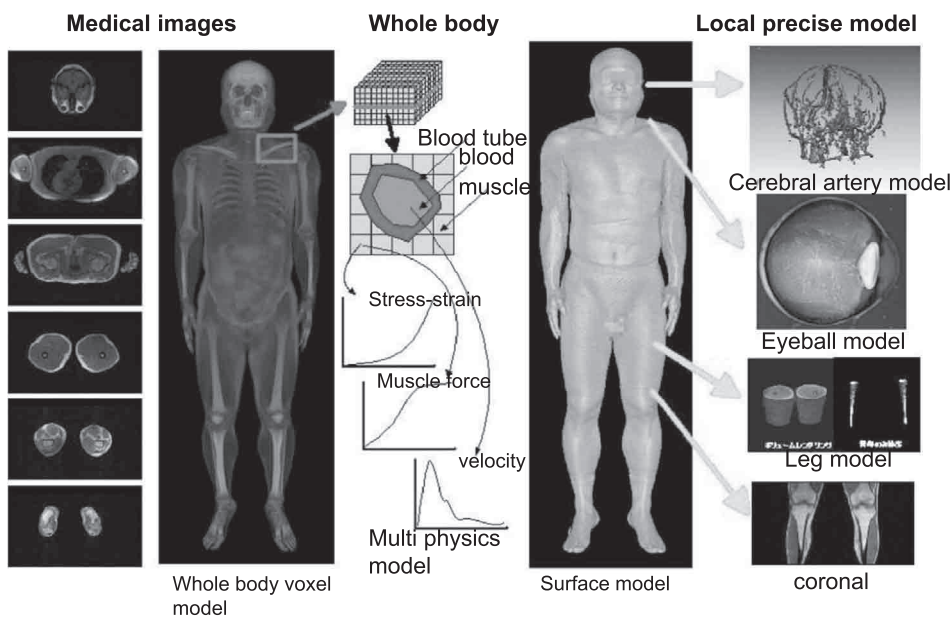
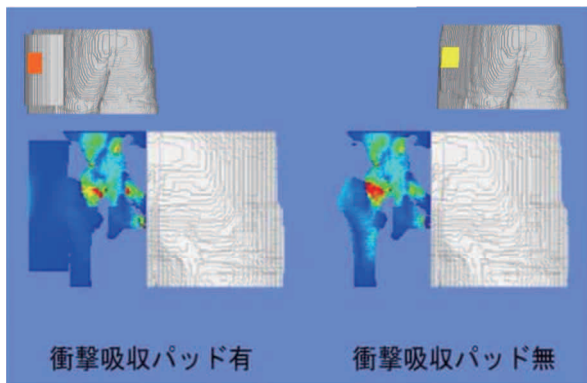


図4 人体 Voxel Model

大腿骨の骨折のシミュレーション



Collaborate with Shizuoka Industrial Research Institute

図5 ヒップパッドによる大腿骨応力集中緩和

シミュレーションを紹介したが、疾患のシミュレーションでは、力学反応以外の現象が支配的である。その要因は、臓器、組織における細胞の反応による生理学的な現象である。その最小単位である細胞を対象に、疾患を再現して、治療法を検証できるシミュレータの開発を目指した。

これまでに、細胞内の複雑な現象の中で細胞機能に最も重要な生化学反応を再現することを目的に E-Cell⁸⁾ や Cell Illustrator⁹⁾、CellDesigner¹⁰⁾などのシミュレーター

が開発され、細胞内の代謝やシグナル伝達を再現することが可能となってきた。しかし、これらのシミュレーターでは、細胞の中のオルガネラの位置や膜機能を考慮した計算はできなかった。実際の細胞では、オルガネラにより機能分担がなされており、反応が異なっている。また、同一組織内でも細胞の置かれた環境も均一ではなく、細胞膜の動脈側、静脈側では酸素濃度が異なり、必然的に細胞内の物質の濃度も場所により異なっている。さらに、細胞内外で生じている現象は、生化学反応、物質の拡散、流動による移動や膜電位などの複数の事象である(図6)。しかしながら、これらを統合して解析することができるシミュレータは存在していなかった。筆者らのグループでは、2012年に完成した次世代スパコン「京」にて実現した10 Peta Flops もの膨大な計算リソースの共用を念頭に、これまでに解析することができなかった、細胞内の複数事象に対して、細胞の不均一な場を考慮した時空間シミュレーションが可能となると考えた。そこで、次世代スーパーコンピュータ「京」のライフサイエンス分野におけるグランドチャレンジ：次世代生命体統合シミュレーションにおいて、細胞の時空間シミュレータ RICS (Riken Integrated Cell Simulator) の開発を行い、2013年1月より、細胞現象の解明の推進を目指して、プログ

細胞の時空間シミュレーション

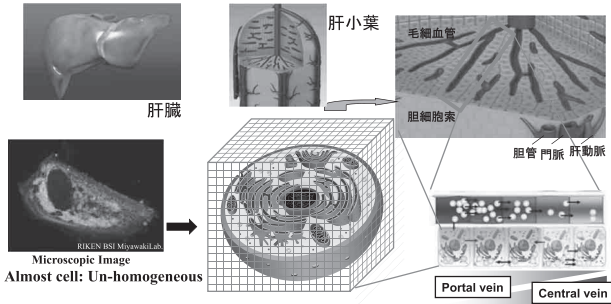


図6 時空間細胞シミュレータの必要性

ラムの無償公開を開始した¹¹⁾。

開発した細胞シミュレータ RICS は細胞内のオルガネラ (核, ミトコンドリアなど) の構造と場を考慮して計算することが必要である。さらに, 上述の Image Based Modeling 技術と, 近年進展が著しいライブセルイメージング技術を組み合わせることにより構築した細胞形状モデルを用いて, 細胞の実形状の上で, 細胞内の場を考慮

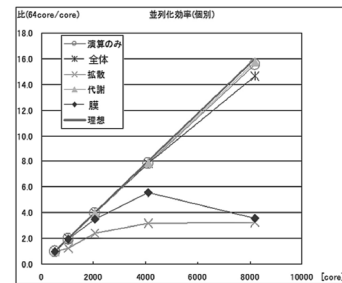
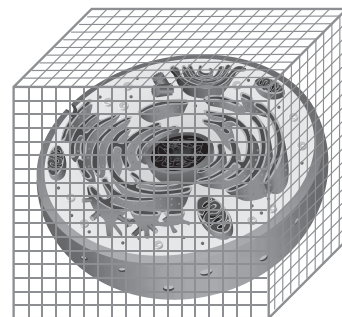
したシミュレーションを実現することに成功した。図7に開発した RICS の機能と場所を考慮したシミュレーションの模式図を示す。解析可能な事象は, 細胞の代謝 (生化学反応), 物質拡散, 膜機能 (選択透過, チャネル, 受容体), 膜電位機能 (Hodgkin-Huxley), 血流 (移流) 機能であり, さらに小組織解析のために, 複数細胞を計算するための細胞間物質輸送機能を実装した。RICS 内では, 細胞を直行格子の Voxel 空間に記載し, その立方体の空間毎に異なる属性 (オルガネラ), 物質の量, 拡散係数や移流などの情報を記述する。本システムは空間表現に, 理化学研究所の VCAD システム研究プログラム^{12,13)}で開発された Voxel 解析フレームワークを用いており, 細胞内の複雑な空間構造を表現できるシミュレーションシステムである。図8に解析モデルと解析結果を示す。右上段は, 肝細胞 HepG2 の顕微鏡画像から構築した細胞モデルの上で, カルシウムイオンの動態を解析した結果である。カルシウムイオンが時間経過と共に細胞内に広がる様子が示されている。右中段は, 肝小葉組織の代謝として, 多細胞と血管から構成される肝小

細胞シミュレーション 統合プラットフォーム: RICS

- 代謝 (化学反応)
 - SBML 新規ソルバ、E-cell
- 拡散 (受動輸送)
 - 濃度勾配
- 膜輸送 (能動輸送)
- 膜機能 (選択輸送・反応の場)
 - チャネル、ポンプ、受容体
- 血流 (移流拡散)
- 膜電位 (Hudgkin-Huxley)



- 上記事象の連成解析
- 複数細胞 (組織) のシミュレーション
- 超大規模並列演算: 京対応

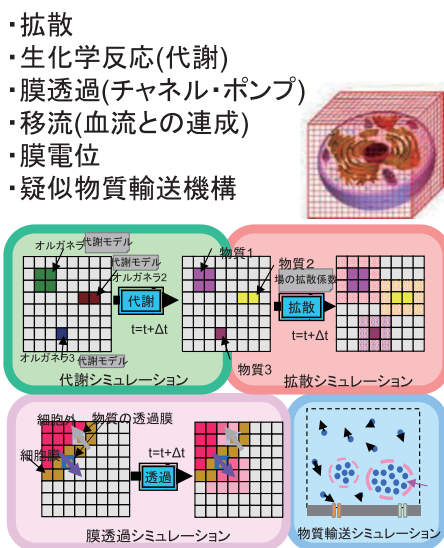


並列効率: 99.9952%
@196,608Core

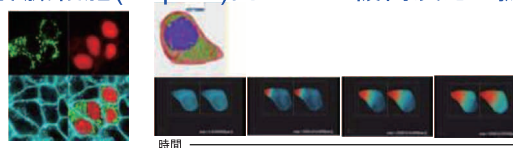
個別の細胞ではなく、汎用の時空間細胞シミュレータを開発

図7 細胞の時空間シミュレータ RICS

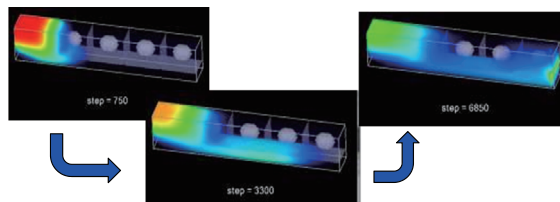
場を考慮したシミュレーション



肝臓細胞(HepG2)内のCa²⁺緩衝反応と拡散



血流と血管付近の細胞との物質交換



神経細胞での膜興奮と膜電位伝播

膜電位を拡散する物質として表現する。

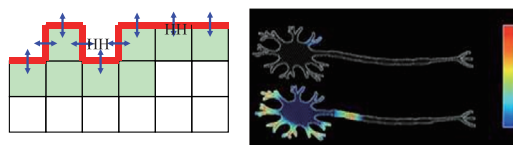


図8 RICSによる細胞・組織シミュレーション

葉を模擬し血流を考慮したシミュレーションを行った結果である。血流により物質が移動し、同一細胞の反応モデルにもかかわらず、その位置により細胞内の物質濃度が異なることがわかる。右下段は、神経細胞の電位シミュレーションの模式図と結果である。Hodgkin-Huxleyの数理モデルを導入しており、上段の細胞では刺激電圧が低いことから興奮領域が局在化しており、下段では刺激電圧が高いことから同一形状同一モデルであっても刺激が細胞内を伝播している様子がわかる。この様に、RICSにより、細胞内外の反応に加えて小組織における動態を再現することが可能となった。今後、開発が計画されているエクサスケールスーパーコンピュータでは、計算能力がさらに100倍向上することから、細胞を最小単位とした臓器レベルの計算が実現可能となると期待している。今後の再生医療においては、細胞の共同をシミュレーションして、最適な組織形状を計算により求めて、個別患者に最適な組織を用いた医療が可能になると考える。

今後の再生医療の臓器創成技術の開発と共に、さらなるシミュレーション技術の発展が求められている。

文 献

- 1) 姫野龍太郎, 横田秀夫: 生体力学シミュレーション研究シミュレーションのためのボクセル人体モデルの構築. 情報処理, 46(12): 1337-1342, 2005
- 2) 高村正人, 横田秀夫, 牧野内昭武: 測定データからの力学シミュレーション. 精密工学会誌, 74(11): 1249-1255, 2008
- 3) 横田秀夫, 姫野龍太郎: 生体力学シミュレーションのための人体モデル構築. 日本ロボット学会誌, 26(3): 218-221, 2008
- 4) http://vcad-hpsv.riken.jp/jp/release_software/V-Cat/
- 5) 横田秀夫: 3次元医用画像に基づくボリュームCADを用いた生体シミュレーション. バイオメカニズム学会誌, 36(1): 3-8, 2012
- 6) <http://cfd-duo.riken.go.jp/cbms-mp/j/>
- 7) 船井孝, 長津義之, 鈴木敬明, 加藤俊文, 片岡弘之, 横田秀夫, 姫野龍太郎: 超弾性を考慮した生体組織の物性値データベース構築. 日本機械学会第20回バイオエンジニアリング講演会講演論文集: 231-232, 2008
- 8) Tomita, M., *et al.*: Bioinformatics, 15: 72-84, 1999

- 9) Nagasaki, M., *et al.* : Applied Bioinformatics, 2 : 181-184, 2003
- 10) Funahashi, A. *et al.* : BIOSILICO, 1 : 159-162, 2003
- 11) http://www.csrp.riken.jp/application_j.html
- 12) <http://vcad-hpsv.riken.jp/>
- 13) 小野ら : 情報処理学会論文誌, 48 : 44-53, 2007

Computer science for the realization of custom made regenerative medicine

Hideo Yokota

Image Processing Research Team, Center for Advanced Photonics, RIKEN

SUMMARY

The discovery of stem cells and the development of iPS cell technology to create, the development of regenerative medicine technology that aims to reproduce the organ has been promoted. The regenerative medicine is replaced with the tissues of the patient to make up the tissue in vitro. In this health care law, it is insufficient in the treatment and understanding of disease in biology and medicine. In regenerative medicine, it is build up by designing the required tissue is required, engineering techniques are required. Since the organization and the patient's disease is different from individual to individual, verification by simulation is essential to the design of regenerated tissue.

In this paper, I will report the results of the latest research on the relationship of regenerative medicine research and the field of computer science.

Key words : simulation, regenerative medicine, computer science, image based modeling