

Title	疾患病態・治療薬作用のモデルシステムの開発
Sub Title	
Author	北岡, 裕子(Kitaoka, Hiroko) 鈴木, 慎悟(Suzuki, Shingo) 山田, 充彦(Yamada, Mitsuhiko) 倉智, 嘉久(Kurachi, Yoshihisa)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.105- 108
JaLC DOI	
Abstract	文部科学省リーディングプロジェクト「細胞生体機能シミュレーション」神戸拠点で現在進行中のプロジェクトのうち,薬物の構造から心臓不整脈発生の危険度を予測するシステムと,3次元CT画像を用いて換気分布を解析・予測するシステムについて,開発内容を解説した.
Notes	解説
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040600-0105

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

解 説

疾患病態・治療薬作用のモデルシステムの開発

大阪大学大学院医学系研究科 情報薬理学講座

きたおかひろこ すずきしんご やまだみつひこ くらちよしひさ
北岡裕子・鈴木慎悟・山田充彦・倉智嘉久

Hiroko Kitaoka, Shingo Suzuki, Mitsuhiko Yamada and Yoshihisa Kurachi

要 旨

文部科学省リーディングプロジェクト「細胞生体機能シミュレーション」神戸拠点で現在進行中のプロジェクトのうち、薬物の構造から心臓不整脈発生の危険度を予測するシステムと、3次元CT画像を用いて換気分布を解析・予測するシステムについて、開発内容を解説した。

Key Words : シミュレーション, イオンチャネル, 不整脈, 分子薬物相互作用, 換気画像

はじめに

人体を計算機内 (in silicon tips) に再現することを目指して、「インシリコヒューマン研究会」が、大阪大学を中心にして2002年の4月に発足した。本研究会には、大阪大学だけでなく、神戸大学、奈良先端技術大学、九州工業大学、国立大阪病院、日本原子力研究所など、多くの大学・病院・研究機関の研究者が参画している。研究者の専門分野は、臨床医学、基礎医学、生命科学、物理化学、計算科学、情報科学など多岐にわたり、分子レベルから臓器レベルまで、また、基礎科学から臨床現場での応用まで、さまざまなテーマの研究が進行中である(第1表)。多様な研究者と多様な研究テーマに共通するのは、計算機を駆使してモデリングとシミュレーションを行うことによって、生体現象の解明と医療への貢献を目指していることである。

もちろん、究極の目標はシステムとしてのIn Silico Humanの構築であるが、そのゴールは果てしなく遠い。おそらく、現在の研究参画者は誰一人、生存中にゴールにたどり着くことはできないであろう。遠大なゴールを夢見る前にまず、実現可能な具体的な目標を設定し、医療応用を目指すのが、本研究会の特徴である。それが細

胞生体機能シミュレーションプロジェクト神戸拠点に生きている。計算機シミュレーションという研究手法が医学・医療に本当に役に立つことを社会に示し、研究の裾野を広げていくことが、神戸拠点およびIn silico Human研究会の果たすべき役割であると考えている。

生体シミュレーションが医学研究と臨床応用に有用であろうと思われる課題は数多くある。しかし、それらが数年後に実現するかどうかを予測するのは、きわめて難しい。臨床的なテーマが必ずしも実現可能性が高いとは限らない。なぜなら、臨床で問題になる生体現象をモデル化する際に使える数学的な道具が、ほんのわずかしかないからである。逆に、一見、臨床とはかけ離れているような分子動力学シミュレーションの成果が、創薬に直結する可能性はきわめて高い。

本稿では、文部科学省リーディングプロジェクト「細胞生体機能シミュレーション」神戸拠点で現在進行中の研究テーマのうち、薬物の構造から心臓不整脈発生の危険度を予測するシステムの開発と、3次元CT画像を用いて換気分布を解析・予測するシステムの開発について、紹介させていただく。前者は分子レベル、細胞レベルの研究で、創薬に関連する。後者は臓器レベルの研究で、臨床診断に関連する。

第1表 インシリコヒューマン研究プロジェクト

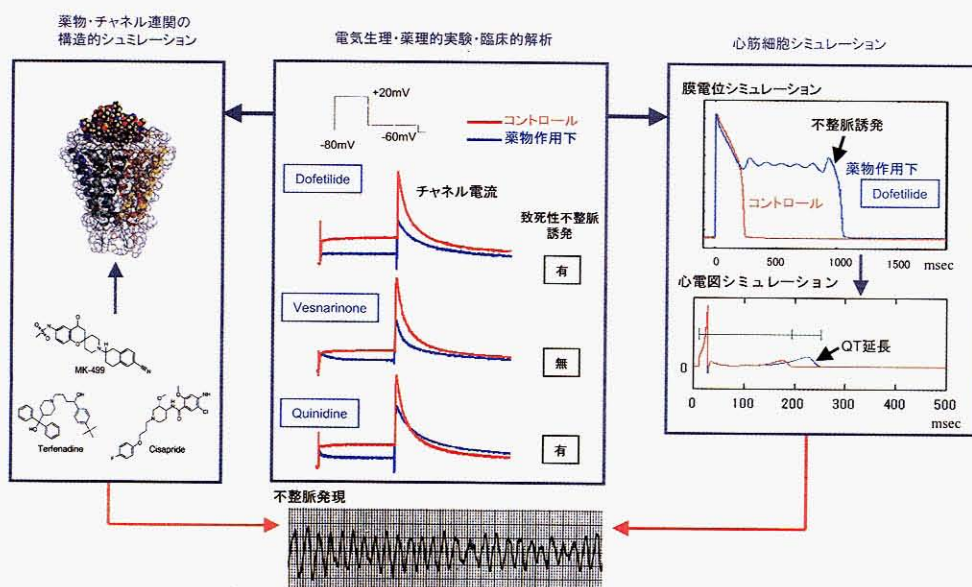
1) 神経・筋モデルと臨床応用に関する研究	運動ニューロン, 筋電図, パーキンソン病, リズム発生モデル
2) 心臓興奮性モデルと薬物作用に関する研究	心筋細胞活動電位, QT 延長, 薬物動態シミュレーション, 薬物受容体
3) 肺モデルと呼吸機能に関する研究	肺モデル, 呼吸機能解析, 換気分布シミュレーション
4) 骨・軟組織の形態計測と関節システムの機能解析技術に関する研究	骨, 軟組織, 先進的非侵襲計測, 理モデリング, 生体力学物性評価
5) ネットワーク利用型股関節手術計画支援システムの構築	股関節, 関節動態解析・力学解析, 手術計画, コンピュータネットワーク
6) インシリコヒューマンにおける生理機能, 機能解剖, 病理診断に関する研究	関節, 神経, 組織病変, 顕微鏡画像, ネットワーク

薬物の構造から心臓不整脈発生の危険度を予測するシステムの開発

新薬が市販されるまでには、動物実験と臨床治験が、多大なコストと時間をかけて行なわれる。新薬候補の半分は、心電図異常や不整脈などの心臓副作用が原因で脱落すると言われている¹⁾。薬物による不整脈誘発機構は、心筋細胞の膜上にあるイオンチャンネルに薬物が作用して、コンダクタンスなどの特性を変化させるため、活動電位に異常が生じるからである。ここでもし、生体での実験を行なう前に、計算機シミュレーションによって薬物効果を推定できれば、創薬の効率を飛躍的に高めることが可能である。我々の最終目標は薬物の化学構造から致死性不整脈発生の危険性を予測できるようにすることである。

すなわち、(1)薬物とチャンネルの相互作用の分子力学的予測モデル、(2)電気生理学的実験に基づいたイオンチャンネルの薬物動態モデル、(3)心筋組織内における興奮伝導のモデルを確立し、分子、細胞、そして組織レベルにわたる、幅広い階層を統合するためのシステム構築が不可欠となる。その全体の概要を第1図に示す。

薬物がイオンチャンネルをブロックする機構は多様であるが、これはチャンネルの開閉状態の違いによる、薬物との親和性の差、および結合部位などの相違によってもたらされるからである。このような分子レベルでの相互作用を扱うためには、分子力学的的手法を用いなくてはならない。一方、細胞レベルのモデル化には、電気生理学的実験のデータが不可欠である。第1図中央に、HERGと呼ばれるカリウムチャンネルを流れる電流を、3種類の

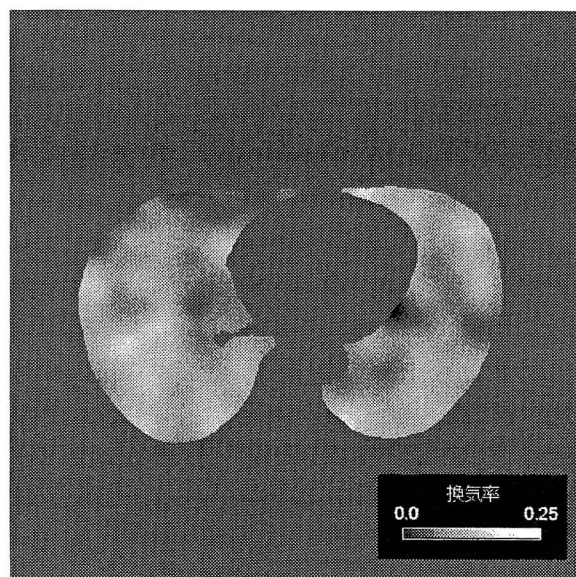


第1図 心臓不整脈誘発予測システムの全体像

薬物がブロックする様式を示している。カリウム電流は、膜電位を再分極させる働きがある。このため、カリウム電流のブロックは活動電位を延長させ、不整脈誘発の原因となるが、その危険性は薬物によって大きな差のあることが知られている。我々のグループは、実験に基づいたチャンネル阻害の特性を、動的心筋細胞モデル²⁾に取り込むことにより、各薬物の催不整脈作用の機構を明らかにした。今後は、分子レベル、細胞レベルのモデルと、細胞間の興奮伝導や心臓の部位毎の細胞特性の非一様性といった組織レベルのモデルを結合し、全心臓モデルの構築を目指す予定である。

換気分布の解析・シミュレーションシステムの開発

呼吸器疾患における換気障害は、気管支肺胞系の構造変化が原因である。肺内のどのような構造変化がどのような換気障害を起こし、換気効率を低下させているかを知ることは、病態の理解と治療効果の判定にきわめて重要である。しかし、現行の呼吸機能検査法は、口から呼出される空気量や流速を計測するものであるため、肺内局所の情報を得ることはできない。肺内での3次元換気分布を知る方法としては、核医学検査が主で、最近では³He-MRI (Magnetic resonance imaging) が開発されている³⁾。しかし、現時点ではいずれの方法も高額な薬剤や重装備の設備を要し、また、解像度や再現性に問題があることから、研究的な段階にとどまっている。我々は、被験者ごとの画像データをもとに肺の換気分布を解析し、さらに、シミュレーションにより治療効果予測を行なうシステムの開発に取り組んでいる。システムは胸部3DCTによる解剖学的解析と変形解析を行なう

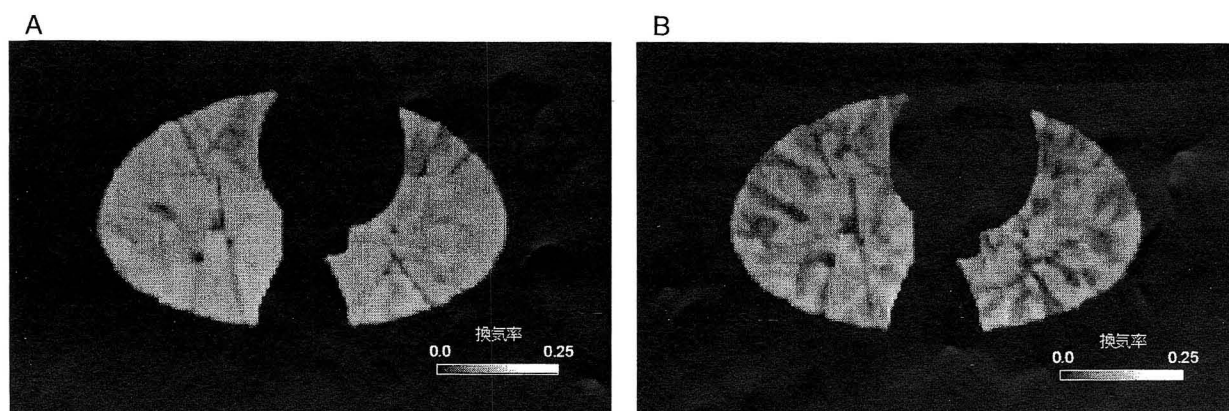


第2図 健康人の仰臥位安静換気時の換気画像。中肺野の水平断層像。

アナライザーと、気流と肺変形の連成計算をするシミュレーターからなる。

肺の変形解析は、吸気呼気3次元CTの画像位置合わせによって行なう。位置合わせにより得られる変位ベクトル場から、局所の容積変化、すなわち局所換気量が得られる。第2図は健康ボランティアの仰臥位における安静時換気分布の1例である。単位容積あたりの換気量がグレイスケールで表示されている。荷重部(背側)で換気量が多い。また、区域的な低換気領域が散見される。

肺内の弾性率分布が既知であれば、変位ベクトル場か



第3図 肺の4次元モデルによる換気分布シミュレーション。A: 安静換気時。B: 喘息発作時。小葉性の換気不均等が著しい。

ら肺内の圧分布が算出され、気管支樹を流れる気流を計算することができるが、弾性率分布は計測することは、実際上不可能である。しかし、ある気管支を通過する気流量はその気管支の支配領域の換気量に等しいので、実画像から計測された換気分布と一致するような気流分布を与える弾性率分布を求めればよいことになる。このようにして得られた弾性率分布と気流分布をもとに、病的状態、薬剤投与時の換気分布をシミュレートすることができる。このシミュレーションは被験者の画像情報をもとにした個別シミュレーションであるので、臨床的な有用性は高いと考えられる。

実画像を用いたシミュレーションは着手したばかりなので、ここでは、数理的に構築した仮想の肺モデルを用いた換気分布シミュレーションを紹介する^{4,5)}。第3図Aは安静仰臥位における換気分布シミュレーション画像である。血管や葉間など、肺胞の存在しないところは換気量0であるため黒い。第2図の実画像解析例に見られる重力依存性と多面体の低換気領域が再現されている。同じ肺モデルを用いて、気管支収縮がおこった状態をシミュレートしたのが第2図Bである。直径1mmから2mmまでの気管支の20%で、16%の気道径の減少が生じたとしている。第2図Aに比して、換気の不均等が著しく、換気効率が低下していることがわかる。

おわりに

文部科学省リーディングプロジェクト「細胞生体機能シミュレーション」神戸拠点での活動状況の一部を紹介させていただいた。これらは、In silico Human 研究会で発展してきたものである。このプロジェクトは、平成15年度にスタートし、5年間続く予定である。4年後には、我々の試みがどこまで実現したか、厳しい検証が待っている。

文 献

- 1) Noble D : Modeling the heart--from genes to cells to the whole organ. *Science* 295 : 1678-82, 2002
- 2) Luo CH, Rudy Y : A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res* 74 : 1071-1096, 1994
- 3) de Lange EE, Mugler JP 3rd, Brookeman JR, Knight-Scott J, Truwit JD, Teates CD, Daniel TM, Bogorad PL, Cates GD : Lung air spaces : MR imaging evaluation with hyperpolarized ³He gas. *Radiology* 210 : 851-857, 1999
- 4) Kitaoka H, Takaki R, Suki B : A three-dimensional model of the human airway tree. *J Appl Physiol* 87 : 2207-2217, 1999
- 5) Kitaoka H : International Conference of the American Thoracic Society, A422, 2003