

ポスト「京」重点課題 2

個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

# NEWS LETTER



## Contents

- Research Report

何してるの?なぜ?どうやって?ちょっと解りやすく  
教えて!に研究者が応える

脳微小循環のダイナミクスと脳機能

- Information

お知らせやイベント情報

INTEGRATED  
COMPUTATIONAL  
LIFE  
SCIENCE  
TO SUPPORT  
PERSONALIZED AND  
PREVENTIVE MEDICINE

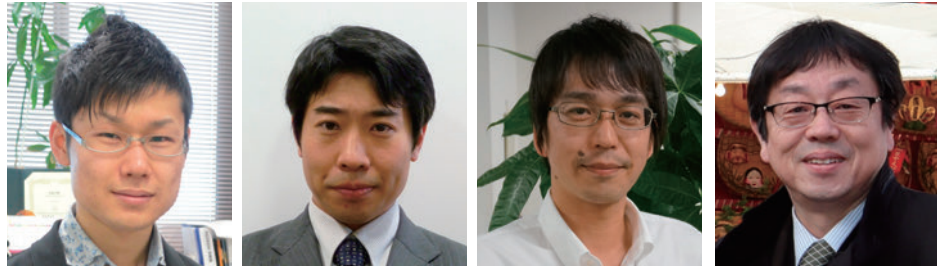


ポスト「京」  
重点課題2  
個別化・予防医療を支援  
する統合計算生命科学

■ Research Report

Subtheme **B**

## 脳微小循環のダイナミクスと脳機能



大阪大学大学院基礎工学研究科	武石 直樹
電気通信大学大学院情報処理工学研究科	正本 和人
首都大学東京大学院システムデザイン研究科	伊井 仁志
大阪大学大学院基礎工学研究科	和田 成生
	(左から)

我々の身体を構成する最小単位を細胞としたとき、身体はいったい何個の細胞によって構成されているのでしょうか。ある文献によれば、30歳の成人で身長172cm、体重70kgの場合、細胞の総数は約37兆2000億個と推定されています[1]。その内、最も割合が多い細胞が血液中を流れる赤血球であるとされ、数にして何と26兆3000億個にも上ると言われています。つまり、人体の細胞の約2/3は赤血球であることとなります。赤血球が血管内をどのように流れているのかを理解することは、血液の流れを理解するだけでなく、生命体としてのヒトを理解することと同値であるといっても過言ではありません。NEWS LETTER Vol. 15では、全脳循環シミュレータの開発とそれをういた大規模血流シミュレーションの例を紹介しました。今回は、ミクロなスケールに注目し、血液を構成する赤血球の流れと酸素輸送現象を理解する試みを紹介したいと思います。記事を読み終えた後、読者の皆様が実験的アプローチと数値的アプローチの両面から見てくる生命の不思議や神秘について感じてもらえたならば幸いです。

### 1. 実験的アプローチによる脳微小血管網と血流計測

#### 脳の活動を支える微細な血液の流れ

脳の情報処理は、神経細胞のネットワークで維持されています。神経細胞は瞬時に情報を分析判断する必要があるため、休みなく働いています。そのため、脳は常に多くのエネルギー（栄養）を必要とします。エネルギーの原料は、主に砂糖（グルコース）です。食事として体に吸収された砂糖の約 1/4 が脳によって

使われます。最近の研究では、食後 30 分以内には脳で働く神経細胞に砂糖が届けられ、エネルギー源としてのみならず、神経伝達物質の合成やシナプス形成のための炭素源として吸収した砂糖が瞬時に使われることが分かっています。この砂糖をはじめとした栄養分を神経細胞に効率よく届けるのが、脳の隅々に張り巡らされた微細な血管網です。脳の血管網は主に 1000 分の 5 ミリメー

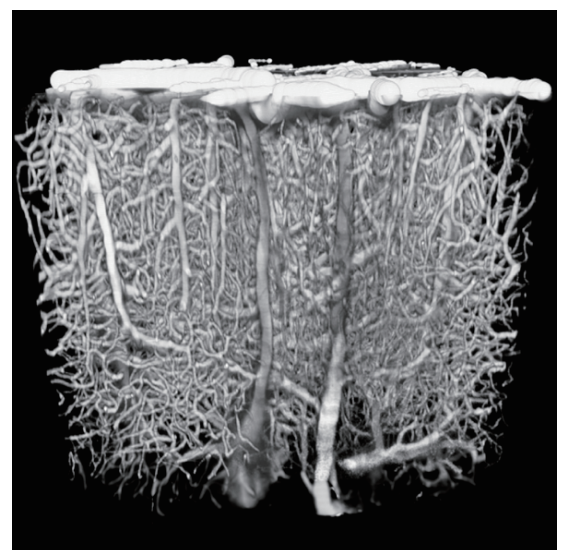


図1: 脳の微小血管網 (二光子レーザー微鏡によるマウス脳の観察例)

## ■ Research Report

### Subtheme **B**

トル程の大きさの毛細血管で構成され、1 mm<sup>3</sup>に1万~2万本あることが分かっています(図1)。現在、二光子レーザー顕微鏡と言われる近赤外線レーザー光を用いた特殊な3D顕微鏡を用いて、脳の微細な血管網を立体的に可視化し、脳の活動と血液の流れの関係について調べています。

### 脳への血液の供給と認知症

脳の機能は、例えば、加齢によって低下します。今まで普通にできたことができなくなったり、記憶を読みだせなくなる症状に認知症があります。認知症は、発症する15年から25年程前から病気の兆候(潜伏期)が始まります。

まず、脳の血液の流れが低下します。脳の血液の流れの低下は、心臓の拍出量が低下したり、血管が細くなったり、脳を余り使わなくなるなど、色々な理由によって生じます。脳への血液の供給が減ると、脳の血管の数が減ります。そして、血管の数が減ることでさらに脳の血液の流れが低下し、そして神経細胞の数が減り脳の機能が低下すると考えられています。

しかし、どうして脳への血液の供給が減少することで認知症を発症するのかというメカニズムについては、まだ完全には分かっていません。

### 脳内で血管が増える?

では、減ってしまった脳の血管を訓練や投薬などで増やすことはできないのでしょうか? ネズミを使って長期間に脳の血管を観察した例では、比較的若いころは脳の血管網の架け替え(数が増えたり減ったり)が行われますが、年を重ねると新しい血管が作られなくなることが分かっています[2]。つまり、加齢とともに血管の数が減る一方で新しい血管が自然に増えることはないのです。

ここで、脳の中で血管が増える仕組みについて、これまでに分かったことを説明します。大人になってから脳の中で血管の数を増やすためには、新しく血管を作る細胞(血管の芽)と血管の芽を正しく既存の血管と接続する細胞が必要です。脳に供給される酸素の量が極端に減ると、脳内の血管が膨らみ、数が増えます[3]。このとき脳血管の周囲にいるグリア細胞

が重要な役割を担っていることがわかってきました。つまり、グリア細胞の働きと同じ効果をもたらす薬を投与することで、脳の血管の数を増やし、認知症の予防や脳の再生医療につなげることができると期待されます。

### 脳活動と脳血流

脳を使う機会が減ることも脳の血液量の低下に結びつくリスク因子となります。それは、脳には神経細胞の活動に応じて血液の供給量を調節する仕組みがあるからです。神経血管連関と言います。つまり、脳の活動が低下すると血液の供給量が低下します。

現在、どのようなメカニズムで、どの血管が脳への血液の供給量を調節しているのかを明らかにするため、国内外の多くの研究者が調べており、さまざまな場所でさまざまな分子が脳の血管に作用していることが分かっています[4]。この中には神経細胞の活動に加えてグリア細胞も血液の流れの調節に関わっています。そこでネズミの脳を用いてグリア細胞を光で選択的に活性化したところ、光を照射

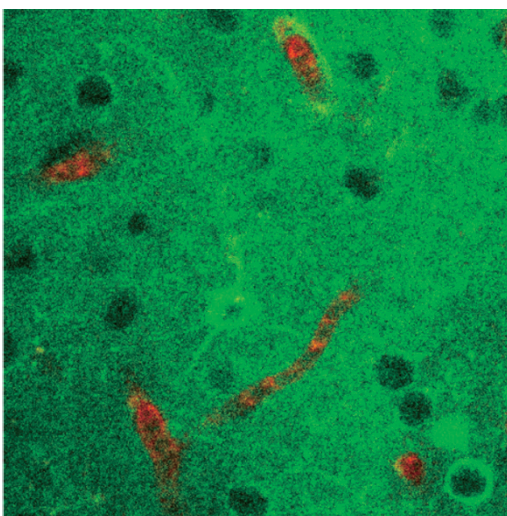


図2: 神経活動と血液の流れに関する顕微鏡イメージング

神経細胞の活動は細胞内カルシウム依存性の蛍光タンパク質で検出(画面中央下側の緑色の細胞)し、血液の流れは赤色の蛍光剤(ローダミン)で血漿成分を造影することで微小な血管内を輸送される血球が影になって観察される。血球の流れの速さと血管の径を計測することで、血流や血液量を定量化することができる。なお、画像内で緑色の成分の中に黒く丸く点在しているのは、蛍光タンパク質を発現していない神経細胞やグリア細胞を示す。

■ Research Report

Subtheme **B**

した部分の脳の血流が選択的に増えることを確認しました[5]。

現在、神経活動と血液の流れを3D顕微鏡で直接観察し(図2)、脳の活動レベルに応じて必要となる脳の血流量について調べています。脳の活動を支えるためにどの程度の血流量が必要となるのか、需要と供給の量的な関係性を明らかにすることが研究のゴールです。本研究によって、医療機器で得られる全脳の血流量に関して個人の脳の活動レベルに応じた最適な脳の血流量を提案することが可能になると考えられます。

## 2. 数値的アプローチによる血球挙動と酸素輸送解析

### 小さな血管内の血液の流れ

血液は、有形成分の血球細胞が液体成分の血漿中に浮遊した懸濁液(suspension)です。ヒト血液の場合、血球細胞の占める体積率は約45%で、その約98%以上が体中に酸素を運搬する役目を担う赤血球(red blood cell)です。残り約1%が免疫応答を担う白血球(white blood cell)、残り約0.1%が止血作用を担う血小板(platelet)です。赤血球は直径約7-8 μm、厚さ2-3 μmの両凹円盤形状(平らな円盤の真ん中がく

ぼんだ形)をしており、血液1 mm<sup>3</sup>中に約500万個含まれています。通常、細胞は核を有していますが、赤血球には核がなく、内部流体(主にヘモグロビン溶液)が脂質二重膜(厚さにして約4-5 nm)で覆われた袋状の細胞です。高体積率、特異な形状、そして柔軟という赤血球の性質によって、血液は血管の大きさに応じて流れの様相を劇的に変えます。人の髪の毛の平均的な太さが(個人差もありますが)約50-100 μmとされているので、同じ太さほどの管に赤血球が流れた場合、図3のような状態になります。

ところで、がん患者の血液中には非常に微量ながら、1mLあたり1-10個程度の腫瘍循環細胞(circulating tumor cell;

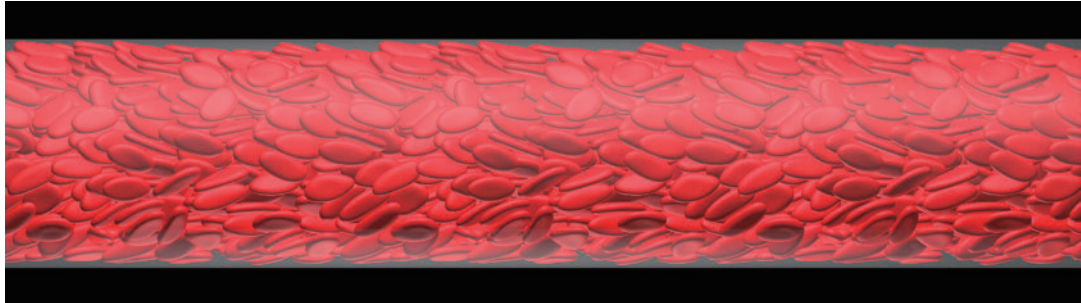


図3: 直径50 μmの直円管路内を流れる赤血球(体積率40%)をシミュレーションした結果。流れ方向は左から右(以下、同様)。

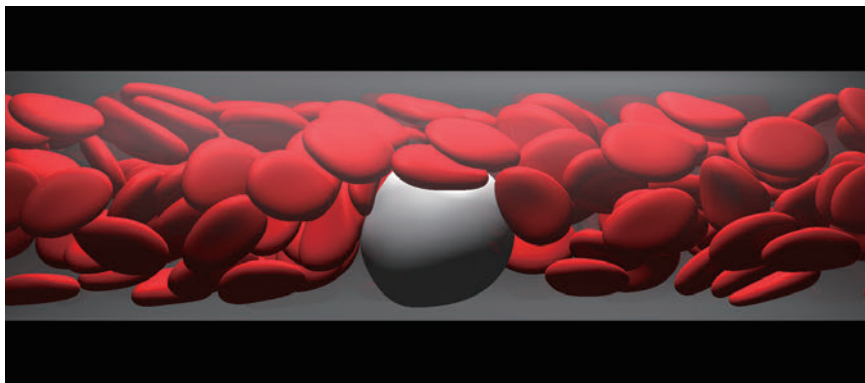


図4: 赤血球(赤)と腫瘍循環細胞(白)が相互作用しながら直円管路を流れる様子をシミュレーションした結果[7]。

## ■ Research Report

### Subtheme **B**

CTC) が流れていることが報告されています [6]。微小血管内におけるがん細胞の挙動が理解できれば、血液中からがん細胞のみを適切に分離するデバイスの設計や開発に役立てられると期待できます [7, 8]。図 4 は、赤血球と腫瘍循環細胞を想定した球形カプセルが直円管路内で相互作用しながら流れる様子をシミュレーションした結果です。実験では変形能をはじめとする細胞の物性や形状・サイズをコントロールすることは困難ですが、シミュレーションならばそれらを考慮した解析が行え、現象を支配する物理背景を描写することができます。デバイス設計などの工学的な要請だけでなく、実験観察事実を理解する上でも、シミュレーションは強力なツールとなります。

### 細胞挙動と血液の粘度の関係

速度  $U$  の勾配 ( $=\partial U/\partial y$ ;  $y$  は高さ方向の位置) をずり速度  $\dot{\gamma}$  [1/s] と呼びます。

心臓から拍動したばかりの血液は、高いずり速度にさらされている上、血管径も大きいので、一様な流体として取り扱って差し支えないでしょう。ところが、血管径に対して赤血球の大きさが無視できなくなるような微小血管においては、血液の粘度といったマクロな特性の適用には限界があり、個々の血球挙動そのものが血液の流動特性を特徴づけることとなります。

では、個々の赤血球の挙動が、どのようにして血液としてのマクロな粘度という特性を生み出すのでしょうか? 我々は、細胞膜の変形とそれに伴う空間の応力場の変化からこの疑問を明らかにすることに成功しました (図 5)。図 5 より、ずり速度が大きくなるほど、赤血球が流れ方向に配向していることがわかります。赤血球の変形や配向といった流体の内部構造の変化が、結果的にマクロな血液の物性を生み出していることとなります [9]。

### 酸素の運び屋としての赤血球

赤血球の代表的な生理的機能を挙げるとすれば、それはガス輸送でしょう。肺胞の毛細血管から酸素を受け取り、全身にそれを運ぶと同時に、二酸化炭素を受け取って再び肺胞の毛細血管へと戻ってきます。この問題は、血球挙動だけでなく、酸素代謝に関する生化学反応を考慮した複雑なマルチフィジックス問題となります。特に、脳血管内の酸素輸送の問題は、局在化された脳機能を解明する上で避けて通れません。しかしながら、脳血管中の酸素輸送を実験的に観察することは非常に困難であるため、シミュレーションが威力を発揮します。図 6 は、スーパーコンピュータ「京」を用いて、単純な血管ネットワーク構造における赤血球の流動と酸素拡散、そして組織中の酸素消費をシミュレーションした結果です [10]。このようなシミュレーションによって、脳組織における均質または不均質な

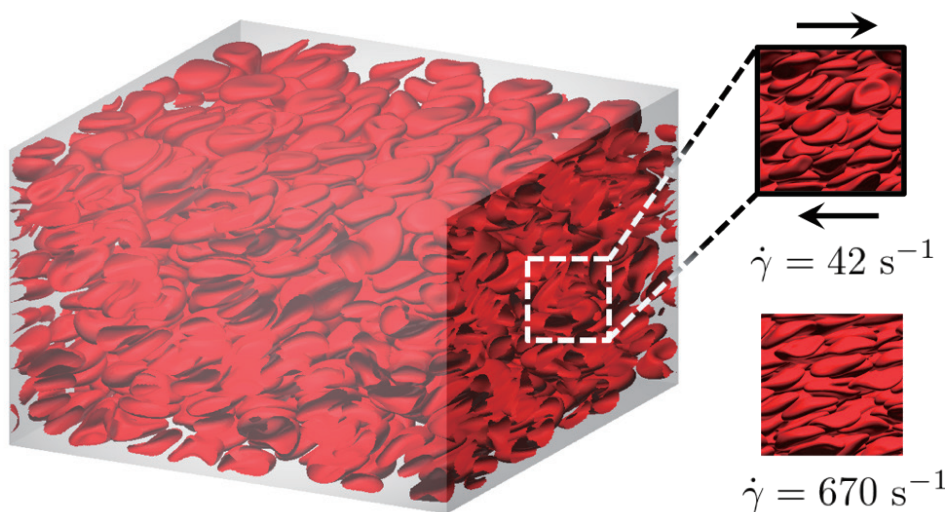


図5: せん断流れ場 (上と下の壁がそれぞれ逆方向に動いたときに生じる流れ場) における赤血球懸濁液のシミュレーション [9]。

■ Research Report

Subtheme **B**

酸素濃度場はどのようにして形成されるのかを明らかにすることができるのではないかと期待しています。

そもそも、酸素輸送は受動輸送が中心であるため、血管網の形態データが厳密に得られれば、輸送現象を表現する方程式によって、酸素輸送を数値的に「観る」ことができます。一方、最近の研究によって、脳内の均質な酸素濃度場を維持する機構には細胞活動が積極的に関わっていることが明らかになってきました。例

えば、脳内の細胞の大半を占めるグリア細胞は、「膠(にかわ:glia)」を意味する名の通り、構造を支えるものとばかり考えられてきました。さらに、別の研究によって、グリア細胞の一種であるアストロサイトがニューロンや周囲の血管と相互作用することで血流量を制御し、さらに血中のグルコースや酸素をニューロンへ搬入していることがわかってきました[11,12]。脳微小血管系における血流と物質輸送は、このような細胞活動によって

制御されていることになり、輸送現象の力学モデルの構築においてはこれらの知見も考慮する必要があります。より詳細な解析は、上述した実験観察結果を含め、現在進めている最中であり、脳機能に関する生理学的知見について数値流体力学的観点から提言できるのではないかと期待しています。本稿を通じて、読者の皆様の興味を少しでも掻き立てられたのならば幸いです。

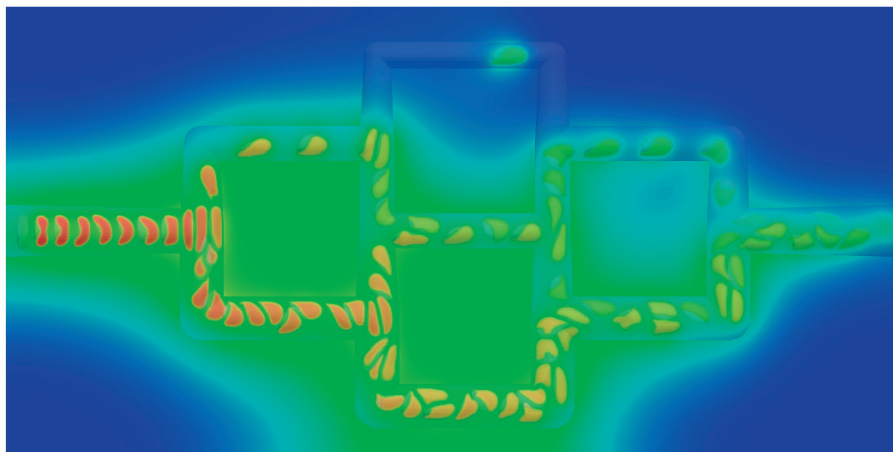


図6: 赤血球流動、酸素拡散、組織中の酸素消費を同時にスーパーコンピュータ「京」でシミュレーションした結果[10]。

<参考文献>

[1] Bianconi, E., et al., An estimation of the number of cells in the human body. *Ann. Hum. Biol.*, 40:463-471, 2013.  
 [2] Harb, R., et al., In vivo imaging of cerebral microvascular plasticity from birth to death. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 33(1):146-56, 2013.  
 [3] Masamoto, K., et al., Microvascular sprouting, extension, and creation of new capillary connections with adaptation of the neighboring astrocytes in adult mouse cortex under chronic hypoxia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 34:325-331, 2014.  
 [4] Masamoto, K., and Vazquez, A. Optical imaging and modulation of neurovascular responses. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 38(12):2057-2072, 2018.  
 [5] Masamoto, K., et al., Unveiling astrocytic control of cerebral blood flow with optogenetics. *Sci. Rep.*, 6:5:11455, 2015.  
 [6] Marrinucci, D. et al., Fluid biopsy in patients with metastatic prostate, pancreatic and breast cancers. *Phys. Biol.*, 9:016003, 2012.  
 [7] Takeishi, N. et al., Flow of a circulating tumor cell and red blood cells in microvessels. *Phys. Rev. E*, 92:063011, 2015.  
 [8] Warkiani, M. E. et al., Ultra-fast, label-free isolation of circulating tumor cells from blood using spiral microfluidics. *Nat. Protocols.* 11:134-148, 2016.  
 [9] Takeishi, N. et al., Haemorheology in dilute, semi-dilute and dense suspensions of red blood cells. *J. Fluid Mech.*, 872:818-848, 2019.  
 [10] Takeishi, N. & li, S. et al., *submitted*.  
 [11] Allen, N. J. and Barres, B. A., Glia – more than just brain glue. *Nature.* 457, 675-677, 2009.  
 [12] Haydon, P. G. and Garmignoto, G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol. Rev.*, 86, 1009-1031, 2006.

## Information

News & Events

### 愛媛県総合科学博物館に「京」が登場！ 重点課題2「UT-Heart」の研究成果もポスターにて展示

愛媛県総合科学博物館の常設展示に、新しくスーパーコンピュータ「京」が加わり、研究成果の一つとして心臓シミュレータ「UT-Heart」が紹介されています。

愛媛県総合科学博物館では理化学研究所計算科学研究センター（R-CCS）から寄贈された「京」の実物1台を11月23日から展示しています。中国・四国・九州地方でこの資料を見ることができるのは、こちらの博物館だけとのことですのでぜひご覧ください。

#### ○ 博物館情報

- 開館時間：9:00～17:30（展示室への入場は17:00まで）
- 「京」の展示場所：3階科学技術館
- 休館日：月曜日（第1月曜日は開館、翌火曜日が休館）、年末年始（12/29～1/1）  
※ 祝日・振替休日の場合は直後の平日を休館  
※ 春休み・夏休み期間中は無休
- 詳細はWebをご確認ください。  
<http://www.i-kahaku.jp/index.html>



「京」の筐体、システムボード、CPU や紹介ポスターが展示されています。

画像提供：愛媛県総合科学博物館

#### ○ 「京」情報

「京」の部品は、R-CCSから全国の科学館等に寄贈され、各施設で順次公開予定です。

#### ● 寄贈先施設や展示予定

[https://www.riken.jp/pr/news/2019/20191106\\_1/index.html](https://www.riken.jp/pr/news/2019/20191106_1/index.html)

### 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会

- 日程：12月20日（金）～21日（土）
- 会場：金沢商工会議所会館（石川県金沢市）
- WEB：

<https://www.jsme.or.jp/conference/bioconf19-2/index.html>

#### ○ 講演

- 日時：12月20日（金）11:00～12:15
- 会場：A会場（1Fホール）
- セッション：  
Outstanding Presentation表彰審査セッション(2)  
座長：中村匡徳（名工大）  
演題：全脳循環血流シミュレータの開発  
発表者：石田駿一（神戸大）、北出宏紀（阪大）、  
伊井仁志（首都大）、今井陽介（神戸大）、  
和田成生（阪大）

#### ○ 講演

- 日時：12月21日（土）13:30～14:45
- 会場：G会場（2F研修室1C）
- セッション：循環器系のバイオメカニクス(3)  
座長：大谷 智仁（阪大）  
演題：微小循環系における血球挙動及び酸素輸送に関する数値解析  
発表者：武石直樹（阪大）、小林純哉、伊井仁志（首都大）、  
和田成生（阪大）



#### 文部科学省 ポスト「京」(スーパーコンピュータ「富岳」) 開発事業

重点的に取り組むべき社会的・科学的課題に関するアプリケーション開発・研究開発

重点課題2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

Integrated Computational Life Science to Support Personalized and Preventive Medicine

#### ■ 問い合わせ先

国立大学法人東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター DNA情報解析分野  
ポスト「京」重点課題2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学 事務局

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 TEL：03-5449-5615 FAX：03-5449-5442

E-mail：icls-office@hgc.jp URL：http://postk.hgc.jp/



ポスト「京」重点課題は、国家基盤技術としてスーパーコンピュータ「京」の後継機となる「富岳」を活用し、国家的に解決を目指す社会的・科学的課題に戦略的に取り組み、世界を先導する成果の創出を目指す文部科学省の事業です。重点課題2「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」は、東京大学医科学研究所を代表機関として、スーパーコンピュータ「富岳」によって初めて実現できる「情報の技術」、「物理の原理の応用」、そして「ビッグデータの活用」により、病態の理解と効果的な治療の探索法の研究を行い、その成果を個別化・予防医療へ返す支援基盤となる統合計算生命科学を確立することを目的としています。