

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

Vol. 8

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

血液の流れをスーパーコンピュータで再現する

• 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**

血液の流れをスーパーコンピュータで再現する

サブ課題B

東京大学大学院工学系研究科 清水 和弥
 東京大学大学院工学系研究科 高木 周
 (左から)



心筋梗塞や脳梗塞は突然死の死因としてよく挙がる病名なので聞いたことがある人も多いと思います。これらの症状が現れる機序（仕組み）は様々ですが、原因の一つとして挙げられるのが血栓症と呼ばれるものです。血栓症とは、血栓（血のかたまり）が本来出来ない血管内に出来てしまうことで、心臓の血管を詰まらせると心筋梗塞、脳の血管を詰まらせると脳梗塞となります。厚生労働省が発表している人口動態統計^[1]によると、心疾患、脳血管疾患は長い間死因の上位を占めており、血栓症が死に繋がる恐ろしい病状であることが想像できます（心疾患、脳血管疾患には多くの症例を含むので必ずしも全てが血栓症由来というわけではありません）。本稿では、血栓ができる仕組みとそこで重要な役割を果たす血小板の機能を交えて、スーパーコンピュータによる血液の流れの解析例を紹介したいと思います。

血栓とは？血液凝固の仕組みと血小板の役割

ヒトの血液は液体の血漿と超弾性体（ゴムのように変形すると元に戻ろうとする力が働く構造物）の赤血球で大部分を占め、両者を合わせて体積率でほぼ98%を占めます。赤血球は直径 $8\mu\text{m}$ 、厚さ $2\mu\text{m}$ ほどの両面が凹んだ円盤状をしており（図1）、酸素運搬などを担う細胞だということをご存知の方も多いでしょう。他の主要な成分として白血球、血小板などが挙げられますが、先の2つに比べると割合としては少量です。しかし、血栓症にとっては血小板がとても重要です。血小板は、直径 $2\mu\text{m}$ 程の球形に近い回転楕円体形状をしており（図1）、赤血球に比べると非常に小さいですが、止血のときに中心的な役割を担うので、血液中には無くてはならない存在です。では、その止血のメカニズムはどうなっているのでしょうか。図2にその概

要を示しました。血管に傷が出来ると血小板がその損傷部位に粘着します。この最初の粘着は、損傷部位のコラーゲンに、血液中に存在するVWF (von Willebrand Factor) と呼ばれる血漿タンパク質が結合し、そのVWFと血小板表面の糖タンパクであるGPIIb α (glycoprotein IIb α) が結合することで実現されます。粘着した血小板は活動を始め、他の血小板がさらに周辺に粘着しやすくなるように様々

な酵素を放出したり、結合部位を発現させたりします。このような活動が連鎖的に起こると多数の血小板が損傷部位に凝集し血小板の塊（血小板血栓、一次血栓などとも呼ばれる）ができます。一方で、粘着した血小板の周辺の血流中では、凝固を助ける生化学反応が連鎖的に起こり、トロンビンと呼ばれる酵素の働きを介して、フィブリンと呼ばれる大きな繊維状のタンパク質が生成されます。こう

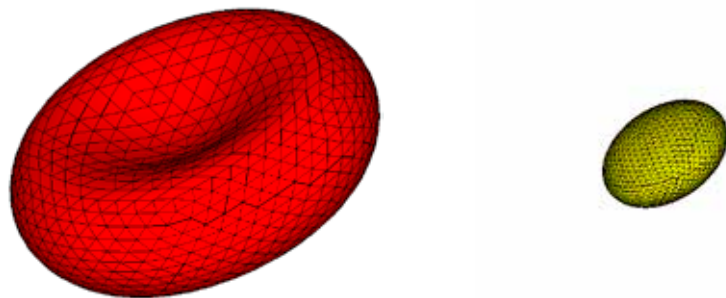


図1: 赤血球（左）と血小板（右）の形。赤血球は直径 $8\mu\text{m}$ 、厚さ $2\mu\text{m}$ 程の円盤状で両面中央が凹んだ形をしており、柔らかく変形しやすい。血小板は直径 $2\mu\text{m}$ 程の回転楕円体でほとんど変形しない。図に示してある黒線は、解析に用いている三角形要素を表している。

Research Report

Subtheme **B**

して出来た大きなフィブリン繊維が損傷部位の血小板塊を覆うようにして固まると強固な血栓（フィブリン血栓、二次血栓などとも呼ばれます）となり、応急処置としての止血が完了します。この状態が体外で見えているものがいわゆるかさぶたです。通常フィブリンが覆いかぶさる際に血液中の赤血球などを多く巻き込むのでかさぶたは赤っぽく見えます。このように損傷部位で血液が凝固することは止血のために必要な機能ですが、これが血管内側で出来てしまうと血栓症と呼ばれ、心筋梗塞や脳梗塞を引き起こす原因と成り兼ねないのです。大雑把に言うと、かさぶたが血管内で出来てしまった状態が血栓症です。ここで述べたように血栓形成の過程は2つに大別されて説明されることが多く、一般的に、動脈では血小板粘着・活性化が主な原因として、静脈では逆にフィブリン生成に至る生化学反応が主な原因として、血栓が形成されやすいと言われています。したがって、薬による対処も大きく分けられ、前者には血小板の働きを阻害するような薬

（抗血小板薬）を用い、後者に対してはフィブリンの生成を阻害するような薬（抗凝固薬）を用います。ただし、本来血液凝固は生体として必要な機能なので、薬でこれを阻害してしまうと当然止血が正常にできないという事態に成り兼ねません。ここが単純に薬で対処すれば済むというわけにはいかない点です。

血流の数値シミュレーション

先にも述べたように、血液は液体の血漿と弾性体の血球細胞（赤血球など）から構成されています。水の中に無数の小さな水風船がびっしりと詰まっていたり一緒に流れているようなイメージです。赤血球などは水風船のように柔らかくゴムのような変形が可能で、弾性体の中でも特に超弾性体と呼ばれる特性を示します。柔らかいため流れの中である程度自由に變形でき非常に細い毛細血管内へも到達できるので、末端の細胞まで酸素を送り届けることができます。しかし、液体ほど自由ではないので引っ張れば元

戻ろうとする力が働きます（ゴムと同じです）。赤血球などの超弾性体は流体から力を受けて変形する一方で、自身は変形を元に戻すような力を生み出し、その影響を流体へと返します。血液の流れ（血管内における速度分布）は、複雑な血管形状に加え、局所的には流れ場と超弾性体の変形との相互作用の影響をも受けて決まります。したがって、血液の流れを数値シミュレーションで正確に再現するためには、これらの物理現象を正確に考慮した方程式を構築し解く必要があります。そのような解析は一般的に流体・構造体連成解析と呼ばれ、高度な技術を要求します。東京大学・高木グループでは、長年に渡り、効率的かつ正確にこれらの連立方程式を解く手法の開発を進め、スーパーコンピュータ「京」上で高い実行効率を実現するに至りました [3][4][5]。血液の流れは、最大で直径約 2cm の血管の中を、直径数 μm の血球細胞が無数に流れるような状況を扱います。ここでは、速度・圧力など流れ場に関する方程式を解く他に、血球細胞の移動を

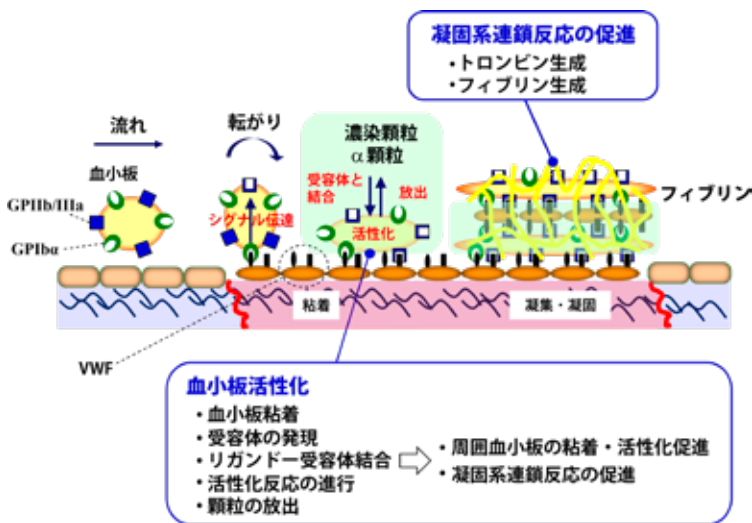


図2: 血栓形成の仕組み。血栓形成は、血小板の粘着・活性化過程とフィブリン生成過程に大別され、お互いに影響を及ぼし合いながら連鎖的に起こる。(文献 [2] などを基に作成)

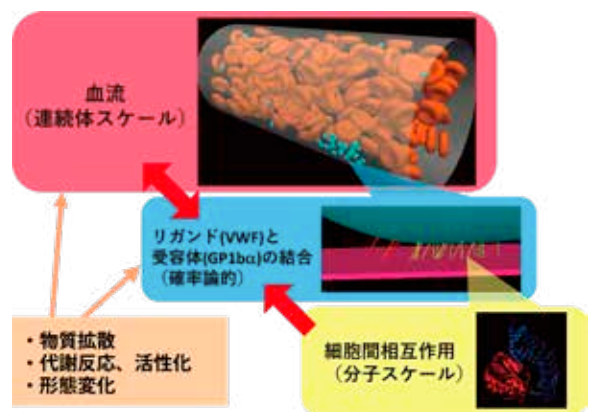


図3: 血流解析の多階層性。連続体力学の範疇となる血液の流れから、細胞スケール、分子スケールまでその時間・空間スケールは大きく異なる。また、リガンド-受容体結合のように確率的な表現が必要な現象も含まれる。

■ Research Report

Subtheme **B**

追跡する式、血球細胞の変形を扱う式などを同時に解く必要があります。加えて、血小板粘着などを対象とするためには、粘着を実現するタンパク質挙動の力学モデルが必要です。その空間スケールは数十 nm です。ざっと見積もっただけでもその長さスケールの差は 6 桁にも及びます (図 3)。

さて、実際のシミュレーション結果を紹介したいと思います。図 4 は赤血球・血小板を多数含む数値シミュレーションの結果です。赤色の物体が赤血球、黄色の物体が血小板を表しています。血小板の下側に見えるいくつかの青い部分

は、GPIb α -VWF 結合を表しています。これが出ている血小板は壁面に粘着していることを表します。この結合一つ一つは線で表しており、血小板一つあたり数十本~数百本あるため青い塊のように見えています。動画ではないので少しわかりづらいのですが、赤血球の変形の様子や壁近くを通った血小板が粘着していること、その粘着の数が時間が進むにつれて増えていることがシミュレーションから確認できます。ここで示した解析例はヘマトクリット 0.3 のときの例です。ヘマトクリットとは赤血球濃度を体積率で定義した言葉です。赤血球がびっしりと隙間

なく詰まっているように見えますが、ヒトの血液のヘマトクリットは 0.45 程度なので、さらに 1.5 倍前後の赤血球が詰まっていることとなります。血栓症からは少し離れますが、様々なヘマトクリットに対して流れの解析を行うと、ヘマトクリットが高いと血液が流れにくいことが確認できます。このような傾向は以前からよく知られていて Fahraeus-Lindqvist 効果と呼ばれます [6][7]。赤血球は柔らかく流れに沿って変形しやすいですが、流れから見ると障害物となっていることがわかります。血栓が形成されるきっかけは血小板の粘着であることは先に述べたと

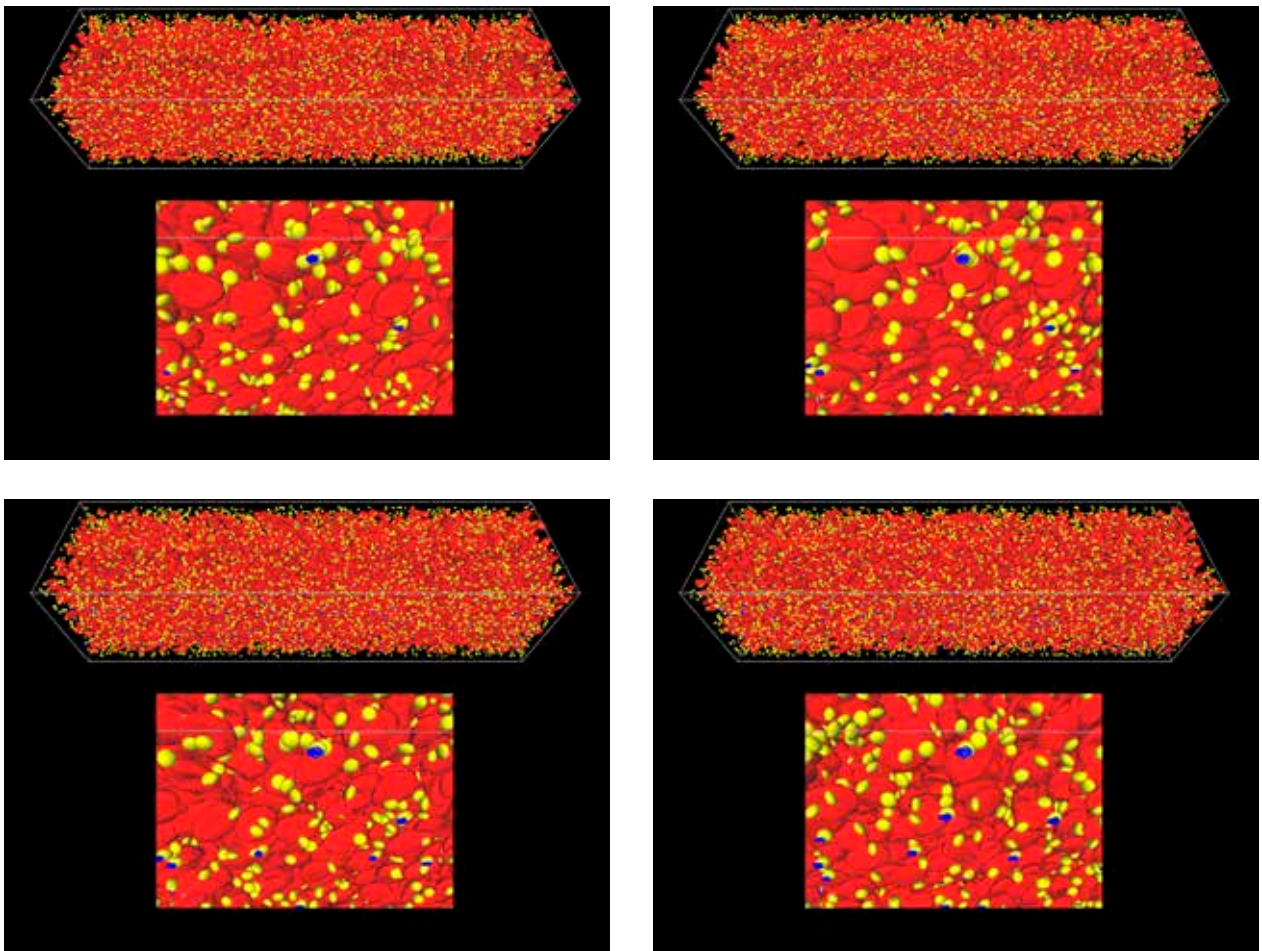


図4: 赤血球・血小板を含む血流解析結果の一例。ヘマトクリット値0.3。赤色が赤血球、黄色が血小板を表す。青い部分は GPIb α -VWF 結合を示しており、血小板が壁面に粘着していることを意味している。時間経過は左上→右上→左下→右下の順。赤血球の変形の様子や血小板が徐々に粘着していることがわかる。

■ Research Report

Subtheme **B**

おりです。では、血小板はどうして損傷部位にくっつくのでしょうか。血小板自身は自ら動くことはしません。周囲の流体の中を流れに乗ってただ移動しているだけです。血小板の粘着は赤血球が存在している方が起こりやすいという指摘は以前からありました。ただし、その理由の本当のところはよくわかっていませんでした。前述のように血小板の粘着・凝集には様々な物質が関与し、粘着が次の粘着を呼び、さらに次の粘着を呼び…というように連鎖的に起こります。その一連の過程では様々な酵素が血小板の活性化に寄与し粘着を促進させる働きをします。これらの酵素の中には赤血球の膜表面上に存在するものも含まれているので、赤血球が血小板粘着を促進させているようだ、ということまでは知られていましたがそのメカニズムについてはよくわかっていませんでした。なぜかという赤血球の超弾性体としての特性を維持したまま生化学的な機能を完全に止めることは難しいため、力学的な効果によるものか、生化学的な効果によるものかを切り分けることができないからです。

そこで、数値シミュレーションの出番です。数値シミュレーションの良い点の一つは、実際には作り出すことができない仮想的な条件を比較的容易に作り出せることです。今回の場合赤血球に生化学

的な機能を一切持たせず超弾性体としての特性だけを本物の赤血球と同じにしてシミュレーションを行ってみました。すると、実験結果 [8] とほぼ同じ血小板粘着数を示しました。これにより、血栓形成の初期段階で起こる血小板粘着には赤血球の生化学的な機能はほとんど働いておらず、流体力学的な効果だけで説明できることが明らかになりました。数値シミュレーションは血流内の様々な物理量を定量的に示してくれるので、どうして赤血球があると血小板粘着が起こりやすいかも説明することができます。赤血球は変形しやすいですが液体ほどではありません。したがって、液体から見ると赤血球は障害物のような役割をすることになり、流れを乱す因子となります。液体だけであればスムーズに流れる場所でも、赤血球がびっしりと詰まっていると流れを乱す要因となり、主流方向とは別方向の速度成分を生み出します。血小板はとても小さいのでその乱れた速度成分にも乗ってやはり乱れた動きをすることになり、結果的に壁へ衝突する機会も増えることとなります。その衝突した場所が動脈硬化などで傷ついた血管壁であれば血小板が粘着し、やがて血栓となるのです。

血小板活性化の機序と抗血小板薬

血小板の粘着が GPIIb α という糖タンパクによって維持され、その粘着を契機に血小板の活性化が始まると書きましたが、その活性化の機序は正確にわかっていないわけではありません。抗血小板薬は、血小板の活性化の機序を阻害することによって作用します。例えば、代表的な抗血小板剤の一つであるクロピドグレルは、血小板表面上の P2Y₁₂ と呼ばれる受容体を阻害することで血小板の活性化を阻害し、ひいては血栓形成を抑制すると考えられています。このように抗血小板剤は、血小板表面上の特定の受容体などを標的とし、その機能を阻害することで作用することを意図したものであるため、そもそも血小板活性化の機序が正確にわかっていないと薬効を評価することはできません。我々の研究グループでは、東海大学の後藤信哉教授らのグループと連携し、血小板の機能や活性化機序に注目した研究に継続的に取り組んで来ましたが、その中で今回紹介したような数値シミュレーションが活用されてきました。今後さらなるモデルの発展を通じて、最終的には抗血小板薬の薬効評価を可能とする数値モデルの構築を目指します。

<参考文献>

- [1] <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>
- [2] 池田康夫, 丸山征郎, 血小板生物学, メディカルレビュー社, 2004.
- [3] Sugiyama, K., li, S., Takeuchi, S., Takagi, S., Matsumoto, Y., A full Eulerian finite difference approach for solving fluid-structure coupling problems, *Journal of Computational Physics*, 230(2011), 596-627.
- [4] li, S., Sugiyama, K., Takagi, S., Matsumoto, Y., A Computational Blood Flow Analysis in a Capillary Vessel Including Multiple Red Blood Cells and Platelets, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 7(2012), 72-83.
- [5] Sugiyama, K., li, S., Shimizu, K., Noda, S., Takagi, S., A Full Eulerian Method for Fluid-structure Interaction Problems, *Procedia IUTAM*, 20(2017), 159-166.
- [6] Fahraeus, R., Lindqvist, T., The viscosity of the blood in narrow capillary tubes, *American Journal of Physiology*, 96(1931), 562-568.
- [7] Pries, A. R., Nuehaus, D., Gaetgens, P., Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 263(1992), H1770-H1778.
- [8] 田村典子, 後藤信哉, 血流条件下血小板のVWF接着におよぼす赤血球の役割, 第39回日本バイオレオロジー学会年会, 2016.

■ Information

News & Events

第22回日本がん分子標的治療学会学術集会

日程：2018年5月16日（水）～18日（金）

場所：都市センターホール（東京都千代田区）

○基調講演

日時：5月17日（木）14:10-15:00

会場：A会場（3F コスモスホールⅠ）

モデレーター：藤田直也（がん研究会）

演者：小川誠司（京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学）

タイトル：未定

URL：<http://jamttc22.umin.jp/program.html>

The 2nd International Interdisciplinary Faculty Forum of the University of Chicago and the University of Tokyo

Date: 13 March 2018

Venue: The Neubauer Collegium for Culture and Society

Organizer: The University of Chicago

○Talk

Speaker: Satoru Miyano

Title: Cancer Big Data Analysis with Supercomputers



文部科学省 ポスト「京」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」の後継機となるポスト「京」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、ポスト「京」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。