

細胞・生体機能シミュレーション

情報学研究科 システム科学専攻 システム情報論講座 医用工学分野

教授 松田 哲也

tetsu@i.kyoto-u.ac.jp

助教授 天野 晃

amano@i.kyoto-u.ac.jp

助手 水田 忍

smizuta@i.kyoto-u.ac.jp

1. はじめに

医学・医療における工学あるいは情報学の応用を目指す医用工学は、医学・生物学と工学・情報学との密接な連携が必須の研究領域である。当研究室は、循環器内科医として臨床に携わりながら医用システムに関する研究を進めてきた医学系研究者と電気・電子工学や情報工学を基礎として医用工学に関わってきた工学系研究者から構成され、研究室内部における医工連携のみならず、それぞれが関係する学内外の研究室との共同研究を通じて医学・生物学と工学・情報学とを融合する研究を幅広く行っている。

当研究室が取り組んでいる研究は、1：医用VRシステムの構築を目標とした触覚・力覚の計測と表現に関する研究、2：ヒト胎児標本の3次元画像データベース構築、3：細胞・生体シミュレーションの3つに分けられる。本稿では、これらの研究課題について、その概要と現状を紹介する。

2. 触覚・力覚の計測と表現に関する研究

社会における様々な領域で不可欠なものとなっている情報技術は、医学・医療の分野をも大きく変えようとしており、各種の画像診断装置や電子カルテをはじめとした数多くの情報システムが一般臨床の場でも広く用いられている。手術ロボットは最先端の医療システムの代表例であるが、既に実用化されており、一部の病院では微細な組織を拡大しながら処置するマイクロサージェリーや狭い視野あるいは可動域内で手術器具を操作する必要がある内視鏡手術などに利用され始めている。しかし、現在の手術ロボットでは、主として視覚情報が施術者に伝えられるに過ぎず、繊細な感覚が要求される複雑な操作を行うためには触覚・力覚情報の提示が強く求められている。そこで、我々の研究室では触覚デバイス（Haptic Device）を用いて、触覚・力覚を表現する仮想触診システムの開発を行っている。このような研究は国外のみならず国内でも数多く試みられているが、本研究室では生体組織の弾性情報を計測する方法の開発も同時に進め、実測値に基づいた触覚・力覚提示システムの構築を目指すという特徴を持つ。

生体組織の弾性計測には、MRI（核磁気共鳴画像法）によるMR Elastography（MRE: MR弾性画像法）を用いている。本法は1995年に米国Mayo Clinicの研究グループから報告された方法で、生体組織を破壊することなく弾性率を計測することができる。生体組織は腫瘍や肝硬変などの疾患では硬化し、壊死組織のように軟化する場合もあり、組織の弾性率変化は古くから触診による診断に利用されてきた。また腫瘍では悪性度や成長の速さによって硬度が変化するため、弾性率はその性質を判断する重要な指標の一つとされ、MRE法は従来の定性的な触診に替わる新しい診断法として注目され

ている。MRE法は、生体組織に対して外部から数十マイクロンの振幅を持つ数百Hzの振動を与えると、振動波として深部に伝播して行く際に、組織の弾性率によってその波長が異なることを利用している。外部振動をMRIの撮影に同期させることによって振動波の伝播を画像化し、得られたMRE画像から波長を計測して弾性率を定量化する。生体組織に類似した硬度を持つ弾性モデル物質としてPoly Vinyl Alcohol (PVA) 水溶液を寒天状に固めたPVA hydrogelを対象に、250Hzの振動を与えながら撮影したMRE画像を図1に示す。図では横波が伝播するため振動波の波長は対象物質の剛性率（ずり弾性率）を反映しており、10%および7.5%のPVA hydro-gelを重ねて作成した弾性モデルでは剛性率が高い（濃度が高い）ほど波長が長く描出されている。MRE法の実現には高磁場のMRI装置の中で振動を発生させる必要があり、また撮影法も特殊であるため、世界的にも限られた施設のみで研究が進められているにすぎない。当研究室では本学再生医学研究所のMRI装置を用いてMRE法の開発を進め、本法による計測結果が従来の力学的方法による計測値と一致していることを確認している。現在、本法の生体組織への応用を試みているが、身体の内臓組織では振動波の減衰が大きいため深部臓器の振動を十分にとらえることが困難で、振動装置の改良を進めている段階である。



図1 PVA hydrogelを対象としたMR Elastography画像

一方、仮想触診システムの開発では、触覚デバイスを用いて触覚・力覚を提示する際に求められる要件を明らかにするための基礎的検討として、操作者が物体に触れるときの触感を高精度に計測するシステムを試作し心理物理実験を重ねている。市販の触覚デバイスは位置を入力とし仮想物体からの反力を出力とするが、これに応力センサを組み合わせ、操作者が実物体に触れる際の位置と応力分布の3次元計測を実現している。試作システムの構成を図2に示す。実物体に触れたときの触感を計測する際には、操作者が本システムの把持部を操作し、実物体と反力計測部の接触により得られる応力と位置が同時に記録される。本システムは、触感の表現システムとしても利用でき、計測した応力を把持部の位置に従って触覚デバイスの出力として提示すれば、計測した物体の触感を仮想的に再現できる。MREによって生体組織の弾性情報を取得できれば、本システムを用いて身体内部の臓器を仮想的に触診することが実現できると期待される。

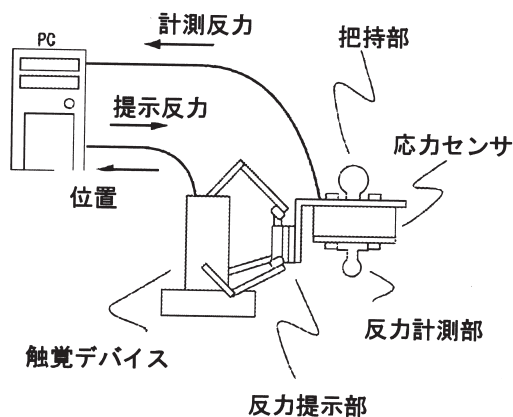


図2 触感を計測・表現するための試作システム

3. ヒト胎児標本の3次元画像データベース構築

医用工学の中でも医用画像に関する研究は、その成果が実用化に結びついた代表的な領域である。X線CTやMRIの開発がノーベル医学生理学賞の対象となったように、医用画像診断法は幅広く臨床応用され、医学・医療の発展に大きく貢献した。このような画像診断技術は臨床医学のみならず医学研究にも応用されるようになってきたが、中でも1986年に米国の国立医学図書館が提唱したVisible Human Projectは世界的に知られた研究である (http://www.nlm.nih.gov/research/visible/visible_human.html)。本プロジェクトは、成人男女それぞれ1体からX線CT、MRIおよび凍結切片カラー写真の3種類の詳細なデジタル画像データを取得し、研究・教育目的で広く世界に提供する計画であり、公開されたデータは人体の標準的3次元画像データとして既に幅広く利用されている。

Visible Human Projectの画像データは高い精度を持つ貴重なデータであるが、ヒトの一生の中では成人という一つの時点の形態情報に過ぎない。人体の内部構造に関する形態情報を生物学的な観点から考えると、受精卵という1つの細胞に始まり、細胞分裂を繰り返しながら様々な臓器・器官に分化し・変形して行く胎生期の成長過程は、成人という完成された状態よりも複雑で学術的にも興味深い対象といえる。このような胎生期の形態変化は遺伝子情報によって規定されていると考えられているが、多くの場合その関係は未だ不明である。ゲノム科学の進展に伴って、マウスの胎児を対象に遺伝子操作を行い、胎生期における遺伝子情報の時間的・空間的発現パターンを三次元的に視覚化しようとする試みが行われ始めているが、ヒト胎児を対象にすることは倫理的に不可能である。

そこで当研究室では、本学医学研究科附属先天異常標本解析センター（塩田浩平教授）と協力し、同センター所蔵の総計4万体制以上におよぶ世界的にも屈指のヒト胎児標本コレクションを利用して、ヒト胎生期の形態変化に関するデジタルアーカイブの構築に取り組んでいる。個々の標本はホルマリン固定されたマクロ標本や顕微鏡観察用の連続切片標本として保存され、母親の年齢や妊娠中の異常、胎児の発達段階、損傷の有無をはじめとした母親や胎児の状態を表す書誌情報と外表写真が付随し、氏名などの個人情報含まれていない。連続切片標本については各切片の顕微鏡写真から3次元画像再構成を行い、またマクロ標本は数十ミクロンの空間分解能を持つMRI顕微鏡（MR Microscope）を用いて3次元画像化し、様々な臓器・器官を抽出するとともに、その形態的特徴や変化を認識し整理する試みを行っている。ヒト胎児標本のMRI顕微鏡画像と3次元画像から臓器領域を抽出した例を図3とに示す。

胎生期における器官形成は主として妊娠初期に起こり、この間に形態が最もダイナミックに変化するため、まず体長が数cmまでの小さな標本を中心に画像データの蓄積を開始している。しかし、MRI顕微鏡を用いて小さな対象を高い空間分解能で撮影する場合、S/N比が低いため、鮮明な3次元画像データの収集には数時間を要している。共同研究を行っている筑波大学理工学系NMRイメージング研究室（巨瀬勝美教授）では、膨大な数の標本群に対する今後の撮影に備えて、複数の標本を同時に撮影するシステムの開発を進めている。さらに、本学の学術情報メディアセンター（美濃導彦教授）では、電子的媒体による医学教材の作成を目的として胎児の正常な成長過程における形状変化を精密にモデル化する試みを行っている。我々の研究室が構築を目指すデジタルアーカイブでは、胎生期における形態異常を判断する指標として、このヒト胎児3次元形状モデル系列を利用する予定である。

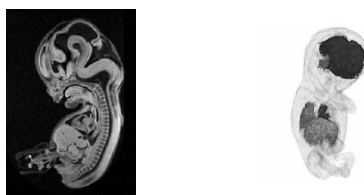


図3 ヒト胎児標本のMRI顕微鏡画像と3次元画像からの臓器抽出

4. 細胞・生体シミュレーション

ポストゲノムの時代における医学と情報学・工学の新しい融合領域として、情報科学の視点から生命現象を目指す研究が注目され始めている。文部科学省では平成15年度より「細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト」を開始したが、本学は慶應義塾大学、神戸大学とともに3大拠点のひとつに選定され、医学研究科生体制御医学講座（生理学教室）の野間昭典教授を京都大学拠点リーダーとして研究プロジェクトを開始している（<http://www.biosim.med.kyoto-u.ac.jp/index.html>）。当研究室は本プロジェクトにおける情報学・工学領域の中心となって、細胞シミュレータの基盤システムを整備するとともに、心臓を対象とした臓器シミュレーションモデルの構築を行っている。従来の生体シミュレーションは、心臓の拍動に伴う脈流パターンや血管の分岐部および湾曲部に対して流体力学的なモデルを導入し血流を解析するような特定条件下のシミュレーションが一般的で、その生物学的な意義についても、流れの分布や血管壁への物理的な負荷と動脈硬化や動脈瘤の好発部位との関連性を論じるという限定的なアプローチにとどまっている。しかし、膨大な数の細胞で構成される個体からゲノムに至る階層構造の中で、生体には細胞という明確な単位があり、また細胞生物学の進歩によって細胞レベルでは様々な生命現象が物理的・化学的に解明され既に数多くの知見が蓄積されているため、細胞を基本要素としてマルチスケール・マルチフィジックスのシミュレーションにより人体を計算機上で構築するための素材も不完全ながら準備できつつあるといえる。

そこで、我々は心筋細胞の電気生理学現象に基づいて、血液を送り出すポンプである心臓の力学的機能をシミュレートするモデルの構築を行っている。細胞レベルのシミュレーションでは、既に野間教授らのグループが構築した“Kyotoモデル”という心筋細胞に特化したシミュレータを基礎としている。“Kyotoモデル”は生理学実験によりこれまでに明らかにされてきたパラメタに基づいて、細胞膜における各種イオンの通路であるイオンチャネルの開閉特性や細胞内外のイオン濃度あるいは電位差などをダイナミック計算するモデルで、細胞における生理現象や薬物投与あるいは低酸素など環境変化による影響を再現することができる。生体内の様々な臓器・器官を構成する分化した細胞は、それぞれに特有の働きを担う機能要素を備えているが、各種細胞に共通する構成要素も多く、本プロジェクトでは“Kyotoモデル”をもとに汎用化を行って、様々な種類の細胞に対応できる基盤システムの構築を試みている。

一方、臓器レベルのシミュレーションでは、“Kyotoモデル”を利用して心臓を対象とする力学シミュレーションを行っている。“Kyotoモデル”には心筋細胞の収縮要素が含まれており個々の細胞の収縮運動を再現することは可能であるが、これを心臓の形状に積み重ねるだけでは正確に拍動せず、細胞の配列や力学特性を表す粘弾性係数、興奮伝播の時間的な差異あるいは酸素やエネルギーを供給する血管からの距離などを考慮する必要がある。当研究室ではMRIで撮影した成人の胸部2次元画像データ群から3次元画像を再構成し、これを5000個あまりの6面体要素に分割した3次元形状モデルを作成した。また、心筋細胞はらせん状に配列しており、その結果単純な収縮運動ではなく雑巾を絞るように捻れながら収縮していることが知られているが、顕微鏡による観察結果かららせん配列を定式化した文献に基づいて各6面体要素の収縮方向を割り当て、さらに単離した細胞における計測結果として報告された粘弾性係数を適用している。このように3次元形状、細胞配列、力学特性がモデル化された6面体要素群に対して、“Kyotoモデル”により計算された細胞の収縮応力を適用し、有限要素法を用いて心臓全体の収縮運動の再現を試みている。図4に現段階における左心室の拍動シミュレーション結果を示す。今後、細胞配列や力学特性をより精密に計測するとともに、興奮伝播や血管支配などもモデル化して実装する予定であるが、この臓器モデルでは細胞レベルの生理現象が反映されているため、薬物に対する反応なども再現できると考えており、治療法の選択や創薬への応用を期待している。

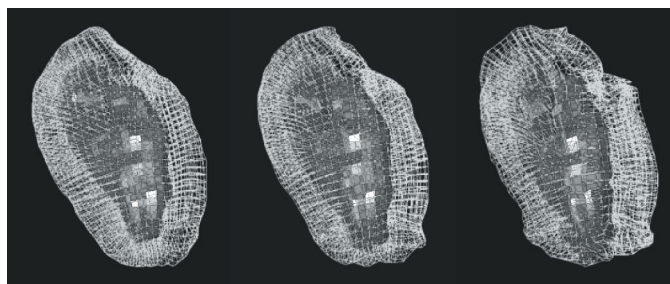


図4 左心室の拍動シミュレーション結果

5. おわりに

当研究室で行っている最近の研究内容を紹介してきたが、医学と工学はともに人間社会に密接に結びつく学問であり、その融合領域である医用工学の研究は社会的な貢献にも直結する。したがって、研究成果の実用化は医用工学の大きな研究目標の一つであるが、当研究室では応用面よりもむしろ基礎的あるいは学術的な興味に沿った姿勢で研究を進めている。このような研究姿勢は本学の特徴であるともいえるが、今後も応用を念頭に置きつつ学術的な意義を重視し、研究を発展させて行きたい。