

機関番号：17104

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20560387

研究課題名（和文）生体循環系モデルの統合型フィジオームツールに関する研究

研究課題名（英文）Research on Integrated Physiome Tool for Circulatory System Model

研究代表者

浅海 賢一（ASAMI KENICHI）

九州工業大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：50295010

研究成果の概要（和文）：生体循環系モデルのシミュレーション，編集，診断，教育支援を統一的に提供するフィジオームツールを実現するためのモデル編集支援ツール及びモデル学習支援ツールを開発した．生理学者 Coleman の構築したモデル Human を基本とし，心臓血管系モデルと結合された統合モデルを用いて，循環系の主要なパラメータを修正する場合のモデル編集支援機能の有用性について評価を行った．

研究成果の概要（英文）：The integrated physiome tool has been developed that supports simulation, editing, diagnosis, and learning for a circulatory system model. The basic circulatory system model proposed by a physiologist Coleman has been integrated with a cardiovascular system model. The editing support tool has been evaluated by modifying principal parameters in the integrated model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・システム工学

キーワード：バイオシステム工学

## 1. 研究開始当初の背景

生体循環系モデルは，様々な生理量変化や病状をシミュレーションすることを目指して様々な規模・視点から作られてきた．その主な役割は生理学の教育目的と知的遊び道具としての性格が大きく，臨床での診断目的としては不十分であった．実用可能な生体循環系モデルの発展の障害となっていた最も大きな原因は，生理学の専門家がモデル構築・編集を行う際にプログラミング作業まで行う必要があったためだと考える．したがって，生体循環系の基本モデルを使って実験，

編集，洗練を容易にするシミュレーションシステムがこの問題を改善できると考える．

近年米国の大学や研究所を中心として，遺伝子，細胞，組織，臓器，固体に至る数理モデル，画像データベース，生体計測センサ，ロボティクス技術などを統合し，高度な医療，診断，創薬などを目指すフィジオーム研究が活発になってきている．Physiome Project（オークランド大学），Visible Human（米国健康研究所），Virtual Heart（オックスフォード大学）などでは心臓機能を中心としたモデル構築が積極的に進められている．この中

でも、生体循環系モデルは人体生理の全体的骨格となるべきモデルであり、フィジオーム研究において意義が大きいと考えられる。

## 2. 研究の目的

提供する基本マクロモデルは、米国の著名な生理学者 Guyton のモデル概念を受け継いだ Coleman が作った 25 個の生理モジュールから構成される循環系モデルを利用する。25 個のモジュールは、HEART (心拍出量)、CARDFUNC (心強度)、CIRC (肺循環)、REFLEX-1 と 2 (交感神経と迷走神経の活動)、TEMP (体温調節)、EXER (運動制御)、DRUGS (薬物投与)、O2 (酸素平衡)、CO2 (二酸化炭素平衡)、VENT (呼吸制御)、GAS (ガス交換)、KIDNEY (腎機能状態)、RENEX (腎臓排出)、HEMOD (透析)、WATER (水分平衡)、FLUIDS (体液平衡)、HORMONES (ホルモン調節)、ACID/BASE (酸塩基平衡)、UREA (尿素平衡)、NA (ナトリウム平衡)、K (カリウム平衡)、PROTEIN (たんぱく質平衡)、VOLUMES (血液分布)、BLOOD (血球量制御) である。

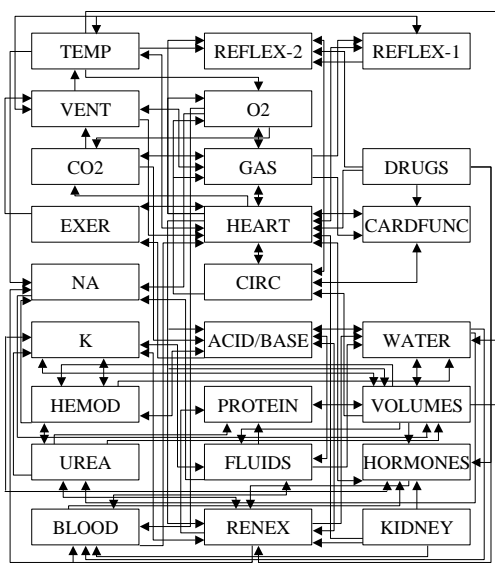


図1 循環系マクロモデルの構成

提供する基本マイクロモデルは、心室筋肉全体の機械的特性を時変弾性率の概念を使ってモデル化し、体内主要血管部位を含む血管系を電気回路に置き換えて記述する。国立循環器病センター研究所長の菅が 1970 年代に説明した時変弾性率を表現するため、生理学のテキストを参考にして左右心室の収縮末期と弛緩末期の圧容積関係をパラメータに用いる。基本マイクロモデルは、主要部位の血管抵抗、血圧、血流量、心拍数、体重、血管収縮の共有変数で基本マクロモデルと接続する。

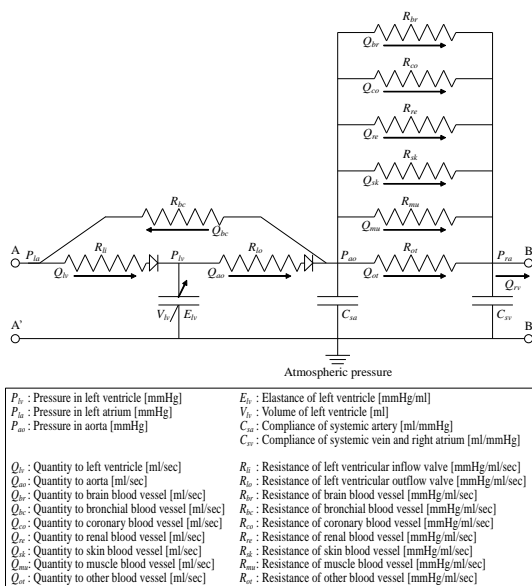


図2 体循環系マイクロモデルの構成

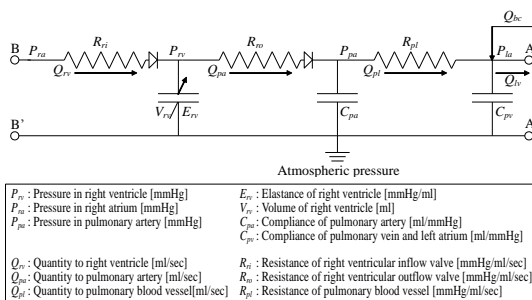


図3 肺循環系マイクロモデルの構成

開発するフィジオームツールは、複数のユーザーが共同作業できるプラットフォームとしての役割を持たせる。このため、インターネット上で遠隔的に運用可能かつ特定のコンピュータ環境に非依存なインターフェース及びモデル操作サーバーエンジンを開発する。モデル編集支援機能として、構造分析部、診断支援部、教育支援部を開発・提供する。

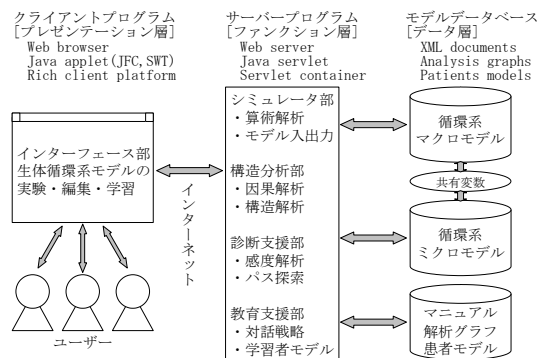


図4 Physiome ツールの構成

### 3. 研究の方法

統合型のシミュレーション・診断支援システムは Web 技術に基づき、プレゼンテーション層、ファンクション層、データ層の3層から成るサーバー・クライアントモデルで開発する。まず、フィジオームツールの根幹となるサーバープログラム中のシミュレータ部及び循環系マクロ・マイクロモデルのデータベースを開発した。

サーバープログラムのシミュレータ部は、循環系マクロ・マイクロモデルの読み込み、書出し、及び算術解析を行う。複数のユーザーから同時にアクセスされた場合にも、マルチスレッドに標準対応したサーバーサイドプログラミング技術を用いて、サーバー負荷に対するオーバーヘッドを少なくし、高速処理を実現する。

循環系マクロモデルは 25 の生理モジュール毎に分類整理し、シミュレーション実行とともに、構造分析による診断支援が行えるようにした。データベース中には、微分方程式の記述とともに、変数名、値、単位、種類(変数またはパラメータの別)、計算されるモジュール、参照されるモジュール、生理的説明を記述した。

モデルのシミュレーション機能が完成した後、循環系モデルの仮想実験環境に必要な機能を実現した。サーバープログラムはシミュレータ部以外に、モデル編集支援のための構造分析部と診断支援部、及びモデル学習支援のための教育支援部から構成される。構造分析部と診断支援部はユーザーが循環系モデルを洗練・拡張する際の手助けを行う役割を持ち、教育支援部はモデル内の生理変数とパラメータの意味や計算式の構造についての理解を深めるのを助ける。

構造分析部は生理モジュール間の入出力変数とパラメータを有向グラフで表現し階層構造を可視化する。因果解析では、循環系モデルの計算式の右辺の変数・パラメータから左辺の変数への因果関係を表現した代数グラフを作成する。構造解析では、作成したグラフに ISM (解釈的構造化手法) を適用し生理モジュールの構造図を作成する。

診断支援部はユーザーが指定した入力変数と出力変数に対してパス探索を実行し、出力変数に最も強い影響を与えている入力変数あるいは生理パラメータを同定する。診断支援部における感度とは、入力変数の変動に対する出力変数の変化率と定義している。全ての生理モジュールに対して感度解析を行い、因果解析で作成したグラフのパスに感度情報を付加する。

教育支援部は生理変数間の因果関係についての質問と回答を繰り返して循環系モデルに対する理解を支援する。対話学習では、「心拍出量 (CO) が増加するのは何故か？」

「皮膚血管抵抗 (SKINR) が減少するとどうなるか？」のような問答を行う。学習者は SKINR (皮膚血管抵抗) → COND (血液伝導率) → TPR (全体末梢抵抗) → AP (動脈圧) → SKNFLO (皮膚血管血流量) といった因果関係を追跡しながら応答する必要がある。対話戦略は詳細理解を求めるトップダウン戦略と概略理解を求めるボトムアップ戦略の単純な規則を用いる。

### 4. 研究成果

生体循環系モデルのシミュレーション、編集、診断、教育支援を統一的に提供することのできるフィジオームツールを開発した。生理学者 Coleman の構築したモデル Human を基本とし、心臓血管系モデルと結合された統合モデルを用いて、循環系の主要なパラメータを変動させたときの循環系の反応をシミュレーションの実行により確認することができた。

循環系のマクロモデルとマイクロモデルの統合モデルに対して、体重パラメータを追加し、体重に応じた循環系の血流量をシミュレーションすることができるようにした。モデル編集の際に追跡が必要となる変数経路を可視化するための感度解析プログラムを開発した。体重パラメータの追加を例として、モデル中の生理パラメータの編集に感度解析を用いた手法が有効であることを確認した。図5に体重別大動脈流量、図6に外気温別皮膚血流量のマクロ・マイクロ統合モデルを使ったシミュレーション結果を示す。

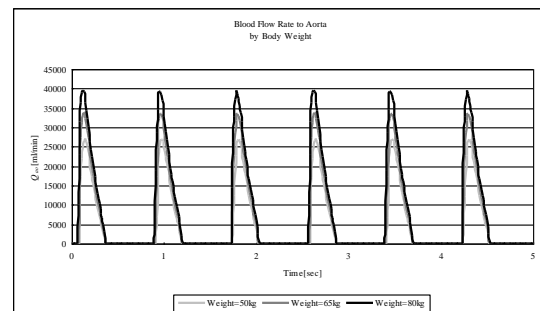


図5 体重別大動脈流量の結果

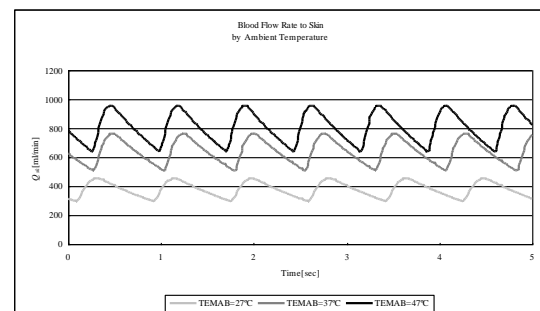


図6 外気温別皮膚血流量の結果

体重や外気温といった主要なパラメータを変化させた場合に、マクロモデルとマイクロモデルのシミュレーション結果が、適切に得られることを確認した。これらの因果関係を診断支援や教育支援ツールを使ったところ、モデルの理解に有用であることが分かった。

モデル編集支援機能を用いて、運動評価モデルをマクロモデルに追加し、統合型フィジオームツールの効果と有用性を確認した。構造解析と感度解析の結果を利用しながら、パラメータと変数初期値の設定を行った。2時間にわたる100W~300Wの運動入力を与えた場合の乳酸値と筋中酸素消費のシミュレーションを図7と図8に示す。運動生理学のテキストの結果とほぼ一致していることを確認し、運動入力を与えた場合のマクロモデルとマイクロモデルの統合シミュレーションを可能とした。循環系モデル編集において、構造分析ツールが有効なことを確認した。

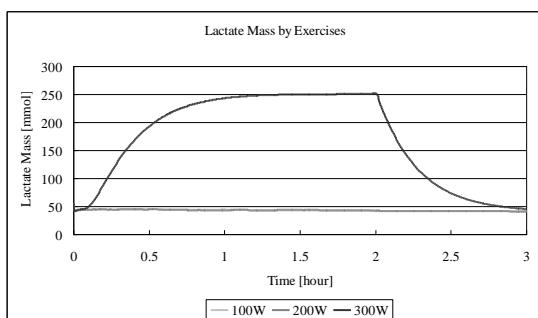


図7 運動時乳酸値の結果

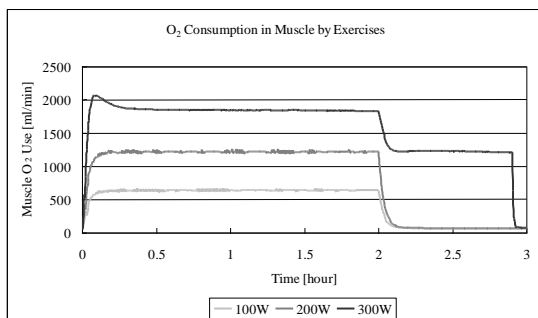


図8 筋中酸素消費の結果

統合型フィジオームツールを Web アプリケーションとするためのサーバーシステム基盤を構築した。Web アプリケーションサーバーにおいて、循環系モデルのシミュレーションエンジンを動作させ、複数のクライアントから同時にアクセス可能であることを確認した。サーバーシステムのプログラムチューニングを行い、サーバーシステムのパフォーマンスの向上を達成した。

生体循環系モデルの利用者がモデル構造、生理変数、生理パラメータを理解しやすくするために、生体循環系モデルについての説

明・マニュアルの整備を行った。生体循環系モデルの表現方法を改良し、編集・シミュレーションツールからの入出力が効率的・高速に行えるようになった。生体循環系モデルの生理モジュール、生理変数、生理パラメータの説明画面を充実させた。生体循環系の基本モデル Human を理解するのに役立てることができ、基本モデルの拡張や修正に対する方針を立てやすくなった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Kenichi Asami and Mochimitsu Komori, Integrated Physiological Interaction Simulation for a Large-scale Circulatory System with Beat-by-beat Model, International Journal of Biomedical Soft Computing and Human Sciences, Vol.17, 2011.

[図書] (計1件)

浅海 賢一, 生体循環系のシミュレーションシステム, 日本理工出版会, バイオメディカル・ファジィ・システム学会編集, ソフトなサイエンスで学ぶ先端科学, pp.185-194, 2009.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

浅海 賢一 (ASAMI KENICHI)

九州工業大学・大学院工学研究院・准教授  
研究者番号：50295010