

令和3年度高性能汎用計算機高度利用事業

「富岳」成果創出加速プログラム

「マルチスケール心臓シミュレータと大規模臨床データの革  
新的統合による心不全パンデミックの克服」

成果報告書

令和4年5月30日

株式会社 UT-Heart 研究所

代表取締役会長

久田 俊明

## 目次

### 目次

1. 補助事業の目的.....	1
2. 令和3年度（報告年度）の実施内容.....	1
2-1. 当該年度（令和3年度）の事業実施計画.....	1
2-2. 実施内容（成果）.....	2
(1) 難治性心疾患のメカニズム解明.....	2
(2) 大規模インシリコ心疾患データベースの作成と公開.....	10
(3) 簡便かつ安価な検査による心不全の早期発見.....	13
(4) 治療デバイス適用の適正化による医療費削減.....	13
(5) 合併症のため多くの薬剤を服用している高齢者心不全の安全確保.....	13
(6) プロジェクトの全体推進.....	20
2-3. 活動（研究会の活動等）.....	20
2-4. 実施体制.....	21
別添1 学会等発表実績.....	23

## 補助事業の名称

「富岳」成果創出加速プログラム

「マルチスケール心臓シミュレータと大規模臨床データの革新的統合による心不全パンデミックの克服」

### 1. 補助事業の目的

分子から臓器までを繋ぐ心臓シミュレータを用い、「富岳」のパワーにより「インシリコ心疾患データベース」を生成する。これと大規模臨床データを統合する新たなデータサイエンスを展開し心不全パンデミックの解決に寄与する。

### 2. 令和3年度（報告年度）の実施内容

#### 2-1. 当該年度（令和3年度）の事業実施計画

##### （1）難治性心疾患のメカニズム解明

本実施項目では、「富岳」の性能を活用してミオシン分子モデルと両心室モデルのカップリングシミュレーションを実現するとともに、遺伝子変異（アミノ酸の置換）が心臓レベルでの機能にどのような影響を及ぼすかを検討することによって病態形成のメカニズムを明らかにすることを最終目標とする。本実施項目で得られる結果は、実施項目（2）で開発するインシリコ心疾患データベースの一部としても活用される。本年度は、分子シミュレーションとカップルした両心室シミュレーションを行う。

##### （2）大規模インシリコ心疾患データベースの作成と公開

本実施項目では、「富岳」のパワーを活用し多様なバリエーションを持つ心臓モデルを作成し、電氣的興奮伝播シミュレーションのみならず力学的拍動シミュレーションも実施する。そして各々から得られる心電図、心エコーなどのインシリコ臨床データを含むデータベースの完成を最終ゴールとする。本年度は、インシリコ心疾患データベースの作成を実施する。

##### （3）簡便かつ安価な検査による心不全の早期発見

東大病院では臨床データに基づく機械学習を活用して、かくれ心不全の検出アルゴリズムを開発するプロジェクトが予定されており、このプロジェクトと提携する。即ち、臨床データから教師あり学習によって開発された心不全イベント予測モデルにインシリコ心疾患データベースを適用することでイベント発生の確率が高い心臓モデル群を抽出し、その背後にある形態、組織、細胞、分子レベルの特徴を探索することにより、かくれ心不全患者の検出感度の向上を目指す。本年度は、臨床データに基づく心不全予後予測モデル作成および検証を完了すると共に、データベースの心不全予後予測モデルへの適用と結果の検討を開始する。

##### （4）治療デバイス適用の適正化による医療費削減

東大病院では多数の除細動器植込み実績があり、植込後の除細動器作動記録が残されている。このデータに基づき前項（3）と同様の概念で、先ず臨床データに基づく不整脈発生リスク予測モデルの作成を

行い、次にこのモデルをインシリコ心疾患データベースへ適用して不整脈リスク群を抽出し、高リスク群の組織・細胞・分子パラメータの特徴分析から除細動器植込の適用決定の精度向上を目指す。本年度は、不整脈発生予測モデル作成および検証を実施する。

#### (5) 合併症のため多くの薬剤を服用している高齢者心不全の安全確保

本実施項目では、実施項目(2)によって作成されるインシリコ心疾患データベースから100例を選択し、チャンネル阻害活性が既知の50薬剤について投与シミュレーションを行うことで不整脈発生リスクの定量的データを提供すること、hERGチャンネル、Naチャンネルに加えてCaチャンネルのモデル化を行い精度の検証を進めること、そして各薬剤の正確な阻害活性を決定するアルゴリズムを完成することを最終ゴールとする。本年度は、50種類のうち残る薬剤についてhERGに対する結合自由エネルギー計算を終えたと共に、NaV1.5モデルとCaV1.2モデルの改良、KV7.1(KCNQ1)の立体構造予測を完了する。またNaV1.5モデルとCaV1.2モデルに対して50種類の薬剤のうち半数について結合自由エネルギー計算を実施する。さらにIC50値補正のためのアルゴリズムの開発を完了すると共に、インシリコ心疾患データベースから抽出したハイリスク群に対する薬剤投与シミュレーションを開始する。

#### (6) プロジェクトの全体推進

本事業全体の連携を図りまた円滑に運営していくため、研究ミーティング・打ち合わせ等の開催に当たり協力・連携機関相互の調整を行う。その際、遠隔会議システムが活用できるよう工夫する。また限られた予算の下での効果的ホームページ作成と運営ならびにプロジェクトで得られた成果の公表等を通じてアウトリーチを推進する。

## 2-2. 実施内容(成果)

### (1) 難治性心疾患のメカニズム解明

粗視化分子動力学コードCafeMolのA1CGポテンシャル(粗視化分子動力学ポテンシャル関数)は次のようにlocal相互作用項とnon-local相互作用項から構成される。

$$\begin{aligned}
 V_{local}(\mathbf{x}) = & \sum_i \frac{C_{B,i}}{2} (\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_{i+1}\| - d_{i,i+1})^2 \quad \text{ボンド} \\
 & + \sum_i C_{13,i} \exp\left(-\frac{(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_{i+2}\| - d_{i,i+2})^2}{2w^2}\right) \quad \text{結合角} \\
 & + \sum_i C_{14,i} \exp\left(-\frac{(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_{i+3}\| - d_{i,i+3})^2}{2w^2}\right) \quad \text{二面角}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 V_{non-local}(\mathbf{x}) = & \sum_{(i,j) \in G} C_{G,ij} V_G(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|; d_{G,ij}, w_{G,ij}) \quad \text{Go コンタクト} \\
 & + \sum_{i,j} V_{EV}(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|) \quad \text{排除体積}
 \end{aligned}$$

ここでnon-local相互作用項は、例えばGoコンタクトについて図1.1に示されるように、構造変化に応じて刻々変化する一般には遠隔のアミノ酸粒子どうしの相互作用を表し、同図中の*i+1*番目と*j+3*

番目の粒子はどれだけ離れているか分からない。他方、local 相互作用項については最大片側に 3 個、両側で 7 個離れた粒子までを用いて、ボンド、結合角、二面角に関するポテンシャルが表現される。昨年度は、このように極く限られた数の連続する粒子間の相互作用のポテンシャルを座標で 2 階微分して得られる剛性の大きさ、並びに剛性マトリクスについて分析した。

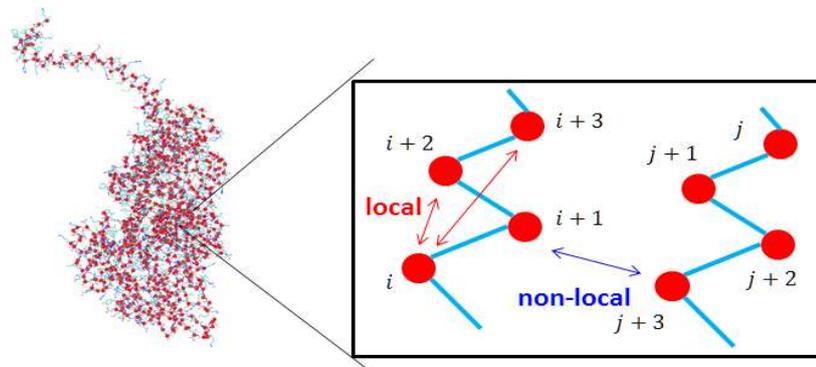


図 1.1 CafeMol の AICG ポテンシャルにおける local 相互作用項と non-local 相互作用項が関与する粒子

図 1.2 左にシミュレーションの対象とするミオシン分子の剛性を色分けして示す。高剛性を意味する赤色は主鎖に沿った local 相互作用から構成される剛性を表し、non-local 相互作用に対し際立って大きな値を持つことが分かる。次に 826 個の粒子からなる 826x3 自由度の剛性マトリクスを、第 3 軸(マトリクスに垂直な軸)を剛性として可視化したものが同図右である。剛性の大きさは左図に倣った配色で区別している。以上から明らかなように、顕著な剛性は local 相互作用に限定され、それはマトリクスで狭い帯状(片側バンド幅 11)を形成する。なおポテンシャルの 2 階微分から得られる剛性マトリクスは対称行列になる。

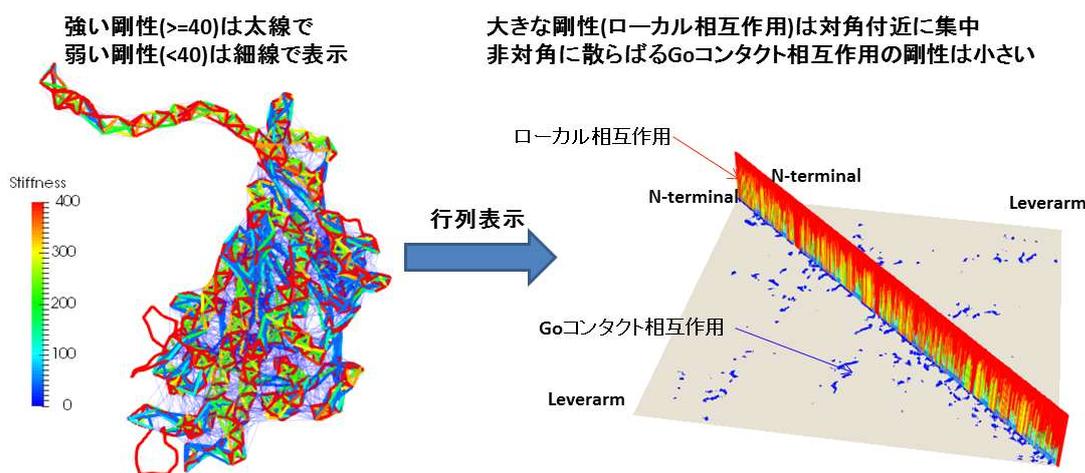


図 1.2 ミオシン分子の剛性の可視化(左図)と対応する剛性マトリクス(右図)

一般に、剛性が大きければ固有振動数が高くなるので、時間発展を計算する際の時間刻み幅は小さなものにする必要がある。つまり時間発展のシミュレーションは構造中の高剛性の箇所支配される。一方、時間発展方程式の解法には大別して陰解法と陽解法があるが、時間刻みは陰解法の方が陽解法に比べて桁違いに大きくとることが出来る。但し、陰解法では連立方程式を解く必要があるため計算負荷は大きくなる。そこで剛性の高い帯行列部についてだけ剛性方程式を1回解く準陰解法を考案した。つまり次式のように Langevin 方程式を離散化し、剛性マトリクスの逆行列  $P(R(t))$  を帯行列部の座標増分計算に適用する一方、他の成分については陽解法を適用する。ここで  $R(t)$  は時刻  $t$  での粒子座標、 $G$  は摩擦係数、 $F(R(t))$  は全ポテンシャル力、 $\Xi_{\Delta t}(t)$  はランダム力である。

$$\gamma_i \frac{dr_i}{dt} = f_i + \xi_i \quad \gamma_i \text{ 摩擦力 } f_i \text{ 全ポテンシャル力 } \xi_i \text{ random force}$$

$$G \frac{R(t + \Delta t) - R(t)}{\Delta t} = -P(R(t))(R(t + \Delta t) - R(t)) + F(R(t)) + \Xi_{\Delta t}(t)$$

以上の手法を SimHec (Semi-implicit Hessian Correction scheme) と称する。この SimHec により、時間積分における時間ステップ  $\Delta t$  を最大 50 倍にすることが出来た (T. Washio et al. J Chem Theory Comput, 2021; 17 (9) :5792-5804)。

更に今年度は SimHec に改良を加えた。即ち、SimHec ではアミノ酸配列上の遠隔相互作用に対しては陽解法を採用していたが、この部分に対し図 1.3 に示すように不完全コレスキー分解行列を適用した。

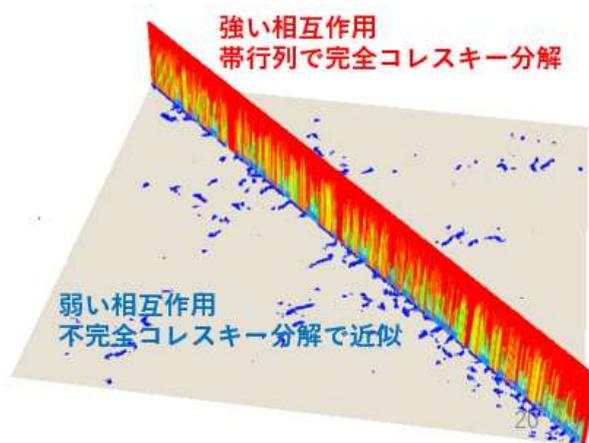


図 1.3 遠隔相互作用部に対する不完全コレスキー分解の適用

本手法を SimHec-IC (IC は Incomplete Cholesky Decomposition の略称) と呼ぶことにする。この SimHec-IC の導入により、更に時間ステップ  $\Delta t$  を最大 10 倍にすることが出来た (Journal of Computational and Applied Mathematics に投稿済み)。以上により、従来の分子動力学で用いられてきた陽解法と比較して最大 500 倍の時間ステップにすることが可能となった。

この他、本年度に行った分子モデルの改良として、より小さなエネルギーで可逆的大変形を再現する分子モデルの開発も行った。即ち、クロスブリッジサイクルにおける Pi-release state と ADP state の間の遷移に対し、図 1.4 右の青丸内に空色で示されるアクチン分子との結合に関与するミオシン分子の Upper50K と Lower50K の結合エネルギーの揺らぎをモニターし、そのエネルギーが一定の閾値を超えると、同図中 Converter ~Leverarm 近傍の赤丸内の紫色の分子のポテンシャルがスイッチするモデルを開発した。本モデルに基づき Leverarm に加わる負荷を 3 段階に変えた場合のシミュレーション結果を同図左に示す。赤線と青線は Upper50K と Lower50K の結合エネルギー、黒線は Leverarm に加わる負荷を表す。負荷が小さいと ADP state の存在確率が高く、逆に負荷が大きいと Pi-release state の存在確率が高まることから分かる。このように熱力学的ゆらぎを上手く利用し可逆的大変形を実現することで負荷依存性も良好に表現することが可能となった。

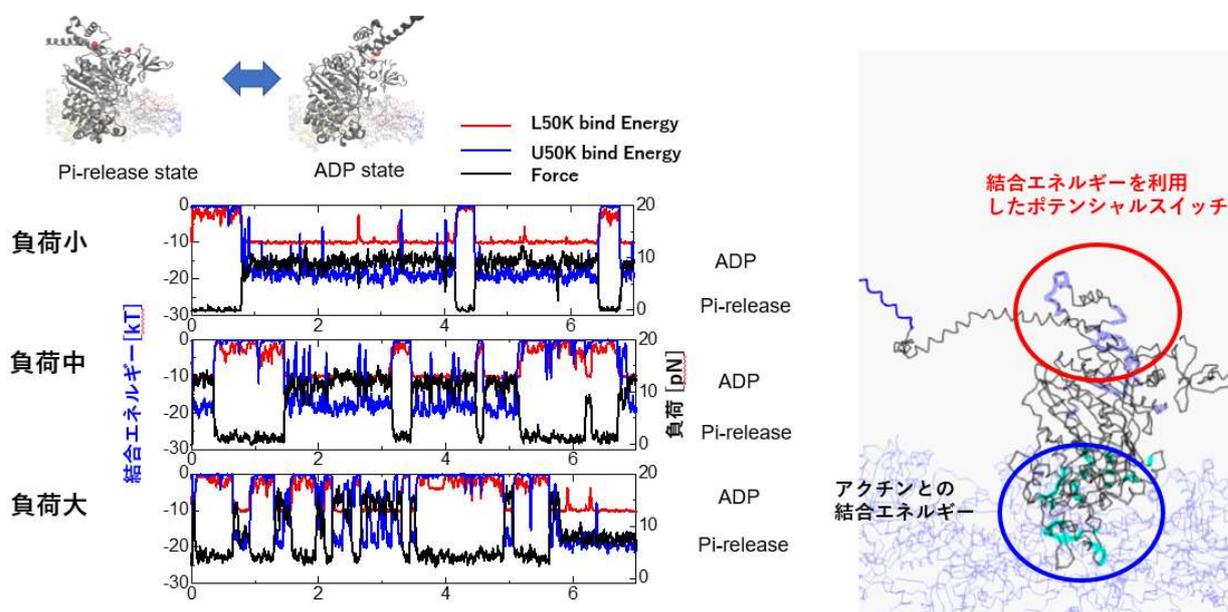


図 1.4 小さなエネルギーで可逆的大変形を再現する分子モデルの開発

以上、今年度開発を行った分子シミュレーションの高速化と分子モデル改良に加え、昨年度開発した Hessian 行列の安定化 (図 1.5 左) 並びに分子モデルと有限要素モデルの連成解析手法 (図 1.5 右) を用いて、分子・心臓連成シミュレーションを実施した。

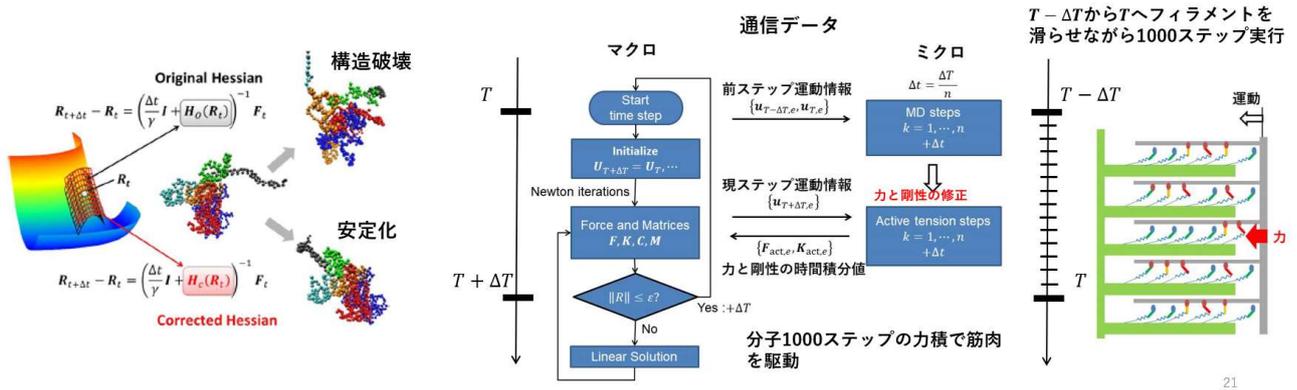


図 1.5 昨年度開発済の Hessian 行列安定化手法ならびに分子・有限要素モデルの連成解析手法

図 1.6 にミオシン分子のクロスブリッジサイクルを示す。Rigor state を省略した Pre-power state → Pi-release state → ADP state から成る 3 状態モデルを用いた。Pre-power state → Pi-release state においては結合速度を時間の関数として与え、Pi-release state → ADP state では図 1.4 で説明した熱力学的揺らぎを利用したスイッチングモデルを用いた。ADP state → Pre-power state では図中に示されるような負荷依存性解離を仮定した。

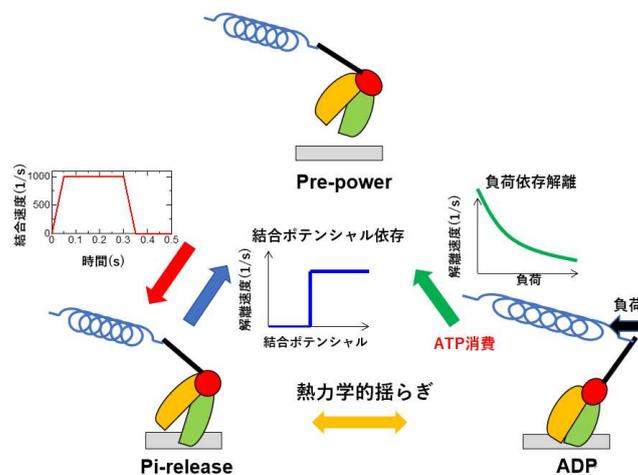


図 1.6 連成シミュレーションに用いたミオシン分子のクロスブリッジサイクル

図 1.7 に連成解析用左心室有限要素モデルを示す。有限要素は全部で 4,991 個の 4 面体混合要素 (5 変位節点 + 4 圧力節点)、心筋構成則は UT-Heart 標準の指数関数型の超弾性体構成則を用いている。各有限要素には既述のミオシン分子モデルを 16 個埋め込んでいる。従って左心室全体では  $4,991 \times 16 = 79,856$  個のミオシン分子が埋め込まれている。その際、UT-Heart 標準の線維分布に従い、各要素ごとにフィラメントの方向が定義されている。またミオシン 1 分子当たり 12 コアを割り当てたスレッド並

列計算を行うので、「富岳」1ノード48コアでは4分子を担当することになる。従って1有限要素16分子に対しては4ノード、左心室4,991要素に対しては、 $4,991 \times 4 = 19,964$ ノード ( $19,964 \times 48 = 958,272$ コア)が使用される。

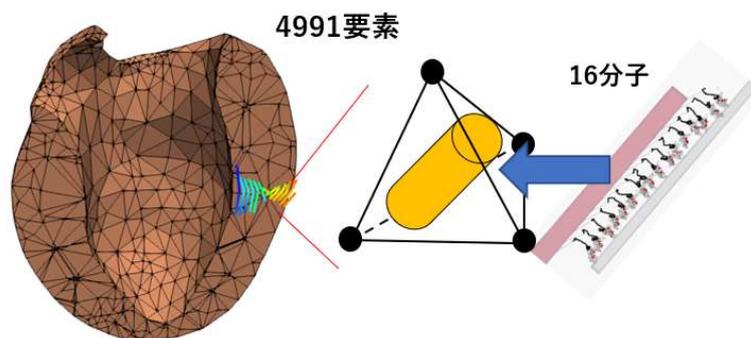


図 1.7 連成解析用左心室有限要素モデル

なお次年度への準備として病態モデルの作成を以下のように試験的に行った。図 1.8 は拡張型心筋症と肥大型心筋症において知られる変異例を示す（中央図と左右上段）。また両心筋症の臨床症状は左右の写真とその下の箇条書きに見られる通りで対照的である。変異の導入法は、標準分子の該当残基（764番または710番）に関わる Non-bonding (Go コンタクト)相互作用と結合エネルギー利用の構造スイッチングの削除により簡易的に表現した。

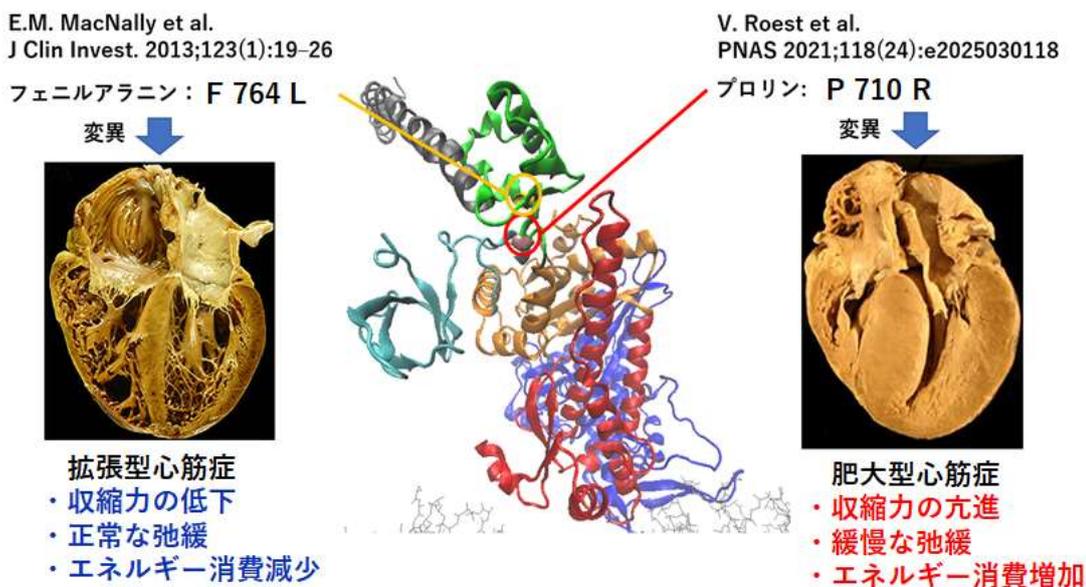


図 1.8 拡張型心筋症と肥大型心筋症の変異例と臨床症状

図 1.9 に連成解析結果を示す。上段が収縮期開始時から 0.4 秒程の左室圧及び容積の推移を示すが、標準心臓（黒線）と比較して拡張型心筋症（青線）は収縮期の圧が低下し、また容積変化が少ないものの、位相に顕著なずれはないことが分かる。即ち、拡張型心筋症の特徴である収縮力の低下と正常な弛緩を表している。一方、肥大型心筋症（赤線）では圧の立ち上がりが標準心臓より素早く起こり、かつ最大圧がより長時間維持されている。また最小容積も標準心臓より長時間維持されている。即ち、肥大型心筋症の特徴である収縮力の亢進と緩慢な弛緩が表現されている。また下段は 1 分子当たりの ATP 消費個数（累積値）を表すが、拡張型心筋症ではエネルギー消費減少、肥大型心筋症ではエネルギー消費増加が再現されている。

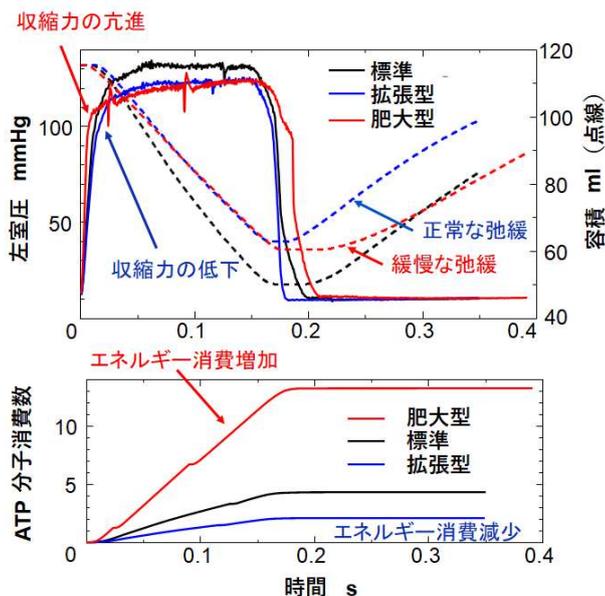


図 1.9 連成解析結果の左室圧・容積および ATP 消費

さらに心筋の収縮力分布を表示してみると図 1.10 のように肥大型心筋症では極端に収縮力の低下した要素が飛び飛びに出現した。従来、同図上段の写真（左：Wang et al. IntJ MolSci 2014;15: 11495-11509. DOI: 10.3390/ijms150711495、右：Guo et al. PLoS One 2017;12:e0174118. DOI:10.1371/journal.pone. 0174118）に示されるように肥大型心筋症では細胞の錯綜が観察されており、今後関連性を調査する。

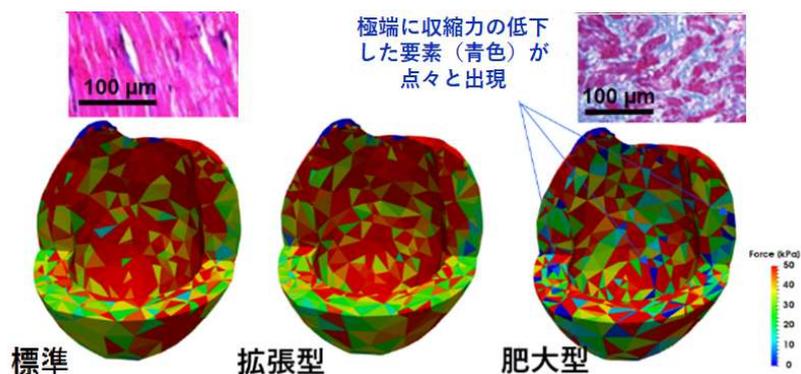


図 1.10 連成解析結果の心筋収縮力分布

なお、今年度の目標は左右両心室と分子モデルとの連成シミュレーションの実現であるため、図 1.10 に示すように 4,991 要素の左心室モデルを 7,705 要素の両心室モデルへ拡張した。また将来ミオシン分子モデルの配列を立体化することを念頭に、1 要素当たり 64 分子を埋め込むこととした。このため両心室モデル全体に埋め込まれる分子数は  $7,705 \times 64 = 493,120$  個となる。また前述の左心室モデルの場合と同様、ミオシン 1 分子当たり 12 コアを割り当てたスレッド並列計算を行うので、「富岳」1 ノード 48 コアでは 4 分子を担当することになる。従って 1 有限要素 64 分子に対しては 16 ノード、両心室 7,705 要素に対しては  $7,705 \times 16 = 123,280$  ノード ( $123,280 \times 48 = 5,917,440$  コア) が使用される。

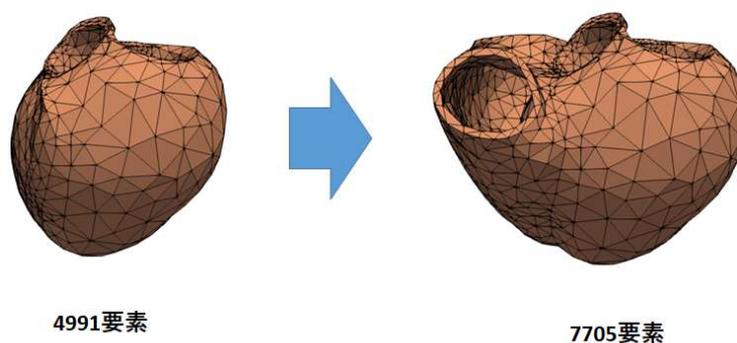


図 1.10 左心室モデルから左右両心室モデルへの拡張

ミオシン分子に変異を導入しない標準心臓モデルにおける収縮開始から 0.027 秒程度までの左右両心室の圧 (LVP, RVP) および容積 (LVV, RVV) の推移を図 1.11 に示す。横軸 1,000 ステップが 0.01 秒に対応し、赤実線 (LVP) と赤破線 (LVV) は図 1.9 上段の黒実線、黒破線とよく一致する。

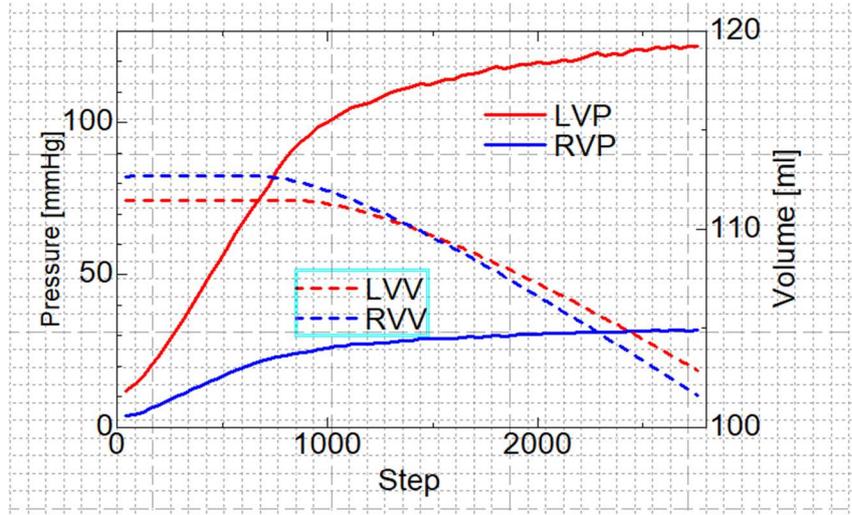


図 1.11 連成解析結果の左右心室圧・左右心室容積（1000 ステップ=0.01 秒）

## (2) 大規模インシリコ心疾患データベースの作成と公開

図 2.1（青色破線より左側）にその概念を示すように、「富岳」のパワーを活用して心不全に関わる可能性のある多様な変動因子の組み合わせを持つ心臓モデル群を作成し、昨年度行った電氣的興奮伝播シミュレーションのみならず、本年度は力学的拍動シミュレーションも併せて実施する。なお拍動シミュレーションの結果は各種心エコー指標としてデータベース化する。

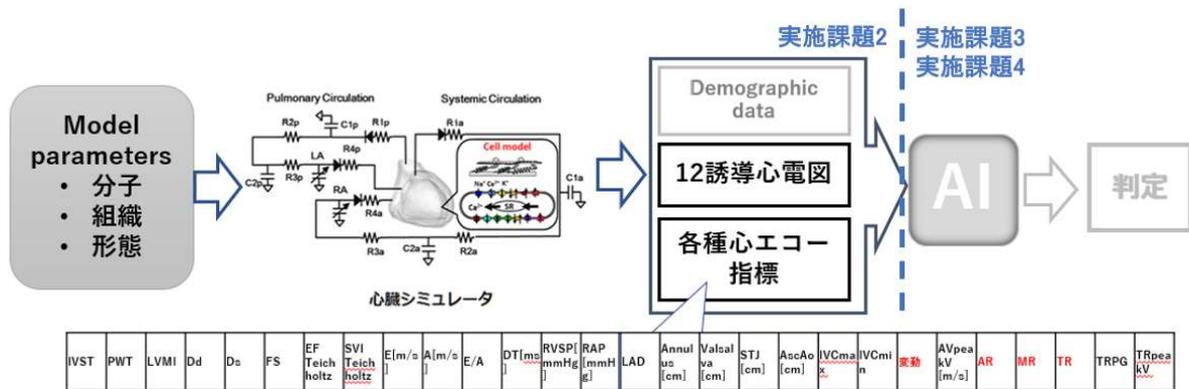


図 2.1 大規模インシリコ心疾患データベースの概念

本年度は医学的知見に基づき選択されたマイクロからマクロまでのパラメータを以下のように変動させた 16,920 通りの心臓モデルを作成し電氣的興奮伝播と力学的拍動のシミュレーションを実施した。

まず、図 2.2 で示すように、興奮伝播速度に影響するパラメータとして細胞のギャップジャンクションの伝導率に対し長軸方向と短軸方向の比率を変化させた。心不全では短軸方向の伝導率が相対的に増すことが知られている。また活動電位の立ち上がり速度を決めるナトリウム電流を低下させた。

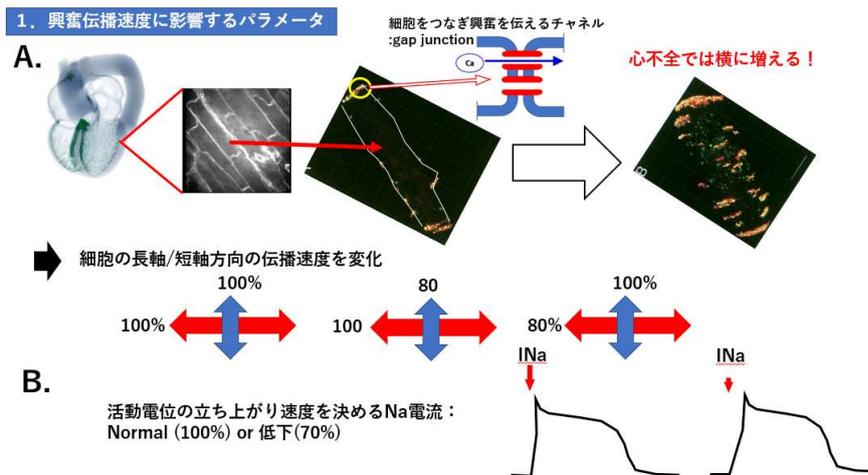


図 2.2 興奮伝播に影響するパラメータ

次に、イオンチャンネル、ポンプ関係のパラメータとして、収縮機能に影響を与えるカルシウムイオンを調整する筋小胞体 Ca ポンプ、同放出チャンネル、L 型 Ca チャンネル、Na-Ca 交換体のパラメータを図 2.3 のように変動させた。また再分極を介して不整脈への影響を与える遅延整流性カリウムチャンネル IKs と IKr、一過性外向きカリウムチャンネル Ito、内向き整流性カリウムチャンネル IK1 を同図のように変動させた。

**2. イオンチャンネル、ポンプ**

**A. Ca<sup>2+</sup> 関連:** 心電図、心臓の収縮機能に影響

- |                |                           |
|----------------|---------------------------|
| 1. 筋小胞体Ca ポンプ: | <b>SERCA2</b> (100%, 50%) |
| 筋小胞体Ca放出チャンネル: | <b>CaRC</b> (100%, 150%)  |
| L型Caチャンネル:     | <b>ICaL</b> (100%, 70%)   |
| 2. Na-Ca交換体:   | <b>NCX</b> (100%, 150%)   |

心不全におけるチャンネルの変化  
*J Arrhythmia* 2011; 26: 79-90

**B. K<sup>+</sup> 関連:** 再分極を介した不整脈への影響

- |                         |                             |
|-------------------------|-----------------------------|
| 遅延整流性Kチャンネル (遅い成分)      | <b>IKs</b> (100%, 50%, 30%) |
| 遅延整流性Kチャンネル (速い成分:HERG) | <b>IKr</b> (100%, 80%, 50%) |
| 一過性外向きKチャンネル            | <b>Ito</b> (100%, 80%, 30%) |
| 内向き整流性Kチャンネル            | <b>IK1</b> (100%, 80%, 50%) |

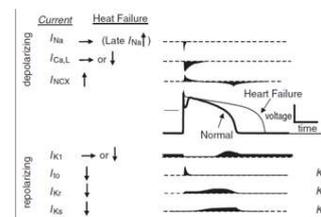
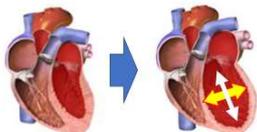


図 2.3 イオンチャンネル、ポンプ

また図 2.4 に示すように、心臓形状の縦横比、電気軸の偏位を生じる興奮伝播様式パターン、心筋壁内の 3 種類の細胞層の比率を変化させた。

3. 心室の形状 弱った心臓は丸くなる



Sphericity index=short axis/long axis : 0.53(normal) vs. 0.68

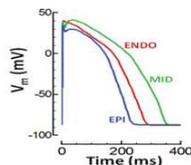
4. 興奮伝播様式 刺激伝導系の形状、機能



- 標準
- 左軸偏位
- 右軸偏位
- 右室遅れ

5. 細胞分布

Cell0 : 3層(end.M.epi)  
 Cell1 : 1層(epi)  
 Cell2 : 2層(end.epi)  
 Cell3 : 3層(end.M.epi), 分布がCell0と異なる  
 Cell4 : 1層(end)



心臓には貫壁方向に性質の異なる細胞が存在

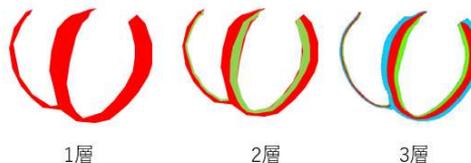
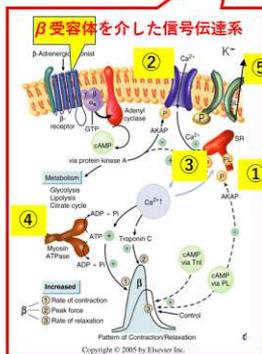
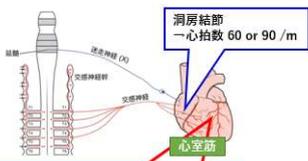


図 2.4 心臓の形状、興奮伝播様式、細胞分布

最後に、交感神経の影響としてβ受容体を介した信号伝達系に關与するリン酸化をターゲットとするパラメータ、血管系として心不全と拡張不全を表すように前負荷・後負荷のパラメータを変動させた。

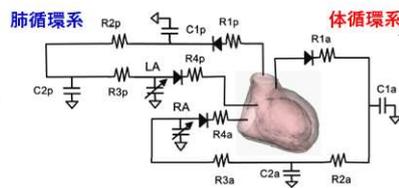
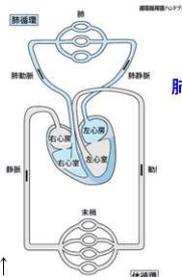
6. 交感神経



リン酸化のtarget =変化するパラメータ

1. Phospholamban ↑
2. ICaL
3. RyR
4. Tnl
5. IKs

7. 血管系



正常パターン  
 心不全パターン：前負荷、後負荷両方上昇  
 拡張機能不全パターン：前負荷のみ上昇

後負荷上昇：R2aを32[%]増加  
 前負荷上昇：血液量を58[%]増加

図 2.5 交感神経、血管系

以上に説明したマイクロからマクロまでのパラメータを変動させた 16,920 通りの心臓モデルを作成し電氣的興奮伝播と力学的拍動のシミュレーションを「富岳」で実施した。その結果から 12 誘導心電図及び心エコー各種指標を抽出しインシリコ心疾患データベースを作成した。ケースにもよるが、計算結果のファイルサイズは凡そ 1 ケース当たり 34[GB]であるため、合計 600[TB]近くのデータを「富岳」のディ

スクに保存した。

(3) 簡便かつ安価な検査による心不全の早期発見

論文公表準備中のため 非公開

(4) 治療デバイス適用の適正化による医療費削減

論文公表準備中のため 非公開

(5) 合併症のため多くの薬剤を服用している高齢者心不全の安全確保

本研究では、薬剤のドッキングシミュレーションによる複合体構造予測およびMDシミュレーションに基づく結合自由エネルギー計算手法の一種であるMP-CAFE法を組み合わせることで親和性の予測を目指している。本年度は、Nav1.5チャンネルとGav1.2チャンネルの改良と、Kv7.1(KCNQ1)チャンネルの立体構造予測を完了し、hERGチャンネル、Nav1.5チャンネル、Gav1.2チャンネルに対する薬剤の結合自由エネルギー計算を実施した。hERGチャンネルについては、昨年度にデータセットとして定めた50薬剤のうち27薬剤の計算を完了しており、本年度は残りの薬剤についての計算を実施した。昨年度と同様、Glide/Prime induced fit dockingプロトコルを用いてpore内部への薬剤のドッキングを行い、各薬剤についてスコアの最もよいドッキング構造を用いて結合自由エネルギー計算を実施した。計算で得られた値 $\Delta G_{calc}$ を実験における $IC_{50}$ 値から換算した結合自由エネルギー $\Delta G_{exp} (= RT \ln(IC_{50}))$ と比較した結果、実験値と計算値の間の相関の決定係数は $R^2 = 0.126$ となり、昨年度の27薬剤の結果(決定係数 $R^2 = 0.515$ )に比べると弱い相関となった(図5.1)。昨年度の結果に照らし合わせると、多くの薬剤の計算値は昨年度の回帰直線から大きく外れるものではなかったが、いくつかの薬剤は回帰直線から大きく乖離しており、結合状態の検証が必要である可能性がある。また、本年度計算を行った薬剤に関する $IC_{50}$ の実験データはそれぞれ異なる文献からの引用であるため、実験データそのものに実験条件に起因するばらつきが存在することも弱い相関の原因として考えられる。

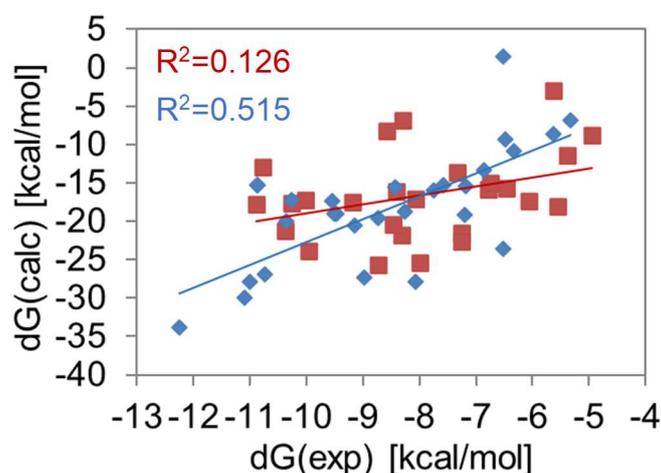


図 5.1 結合自由エネルギーの実験値  $\Delta G_{exp}$  に対する計算値  $\Delta G_{calc}$  のプロット（本年度の計算結果を赤、昨年度の結果を青のプロットで表示）

続いて、Nav1.5 モデルおよび Cav1.2 モデルの改良を行うため、ドッキング条件の検討を行った。検討にあたり、薬剤は昨年度 hERG チャンネルにおいて計算した 27 薬剤を用いることとした。Nav 1.5 チャンネルに関しては、残基 F1760 および Y1767 が多くの薬剤の結合に関与することが知られている。ここでは、F1760 を探索中心として設定した場合および Y1767 を探索中心として設定した場合のそれぞれについて Glide XP プロトコルを用いたドッキングを実施した。この結果、Y1767 を探索中心として設定した場合については pore キャビティの外側に薬剤が結合してしまう結果が複数の薬剤についてみられたため、予測においては F1760 を探索中心として選ぶこととした。Cav1.2 チャンネルについては、ホモロジーモデリングの鑄型に用いた verapamil 複合体の実験構造 (PDBID:6JPA) において決定されているリガンドの座標の重心に対応する位置を探索範囲の中心として設定した。ただし、候補となる座標が 2 通り存在するため (図 5.2 左)、このうちいずれかの座標の重心を用いた場合、および両方の座標の重心を用いた場合の 3 通りについてドッキング条件の検討を行った (図 5.2 右)。この結果、両方の座標の重心を用いた場合にドッキングスコアと実験データの相関が比較的良好ことが示されたため、予測においてはこの条件を用いることとした。以上により、Nav1.5 モデルおよび Cav1.2 モデルの改良を完了した。Nav1.5 および Cav1.2 チャンネルの両方について、27 薬剤におけるドッキング構造を用いて結合自由エネルギー計算を実施した結果、大部分の薬剤においては計算値と実験データの間にある程度の相関がみられたが、一部の薬剤ではそれらの回帰直線から大きく外れる結果が得られた (図 5.3)。このうち、Nav1.5 チャンネルの一部の計算結果については、薬剤の電荷状態や、結合状態の再検討を行うことにより、回帰直線に近い値が得られることを確認した。また、今回用いた薬剤データセットにおいて含まれていた dihydropyridine 系に分類される薬剤 2 つの計算結果がいずれのチャンネルでも外れ値となっていた。過去の研究において、dihydropyridine 系の薬剤は Cav1.1 チャンネルの側面の溝に結合することが知られている。Nav1.5 チャンネルおよび Cav1.2 チャンネルは Cav1.1 チャンネルと構造が類似していることから、これらの薬剤については異なる位置への結合を考慮する必要があると考えられる。その他の薬剤についても、今後、回帰直線からのずれが大きい原因の調査を行う。

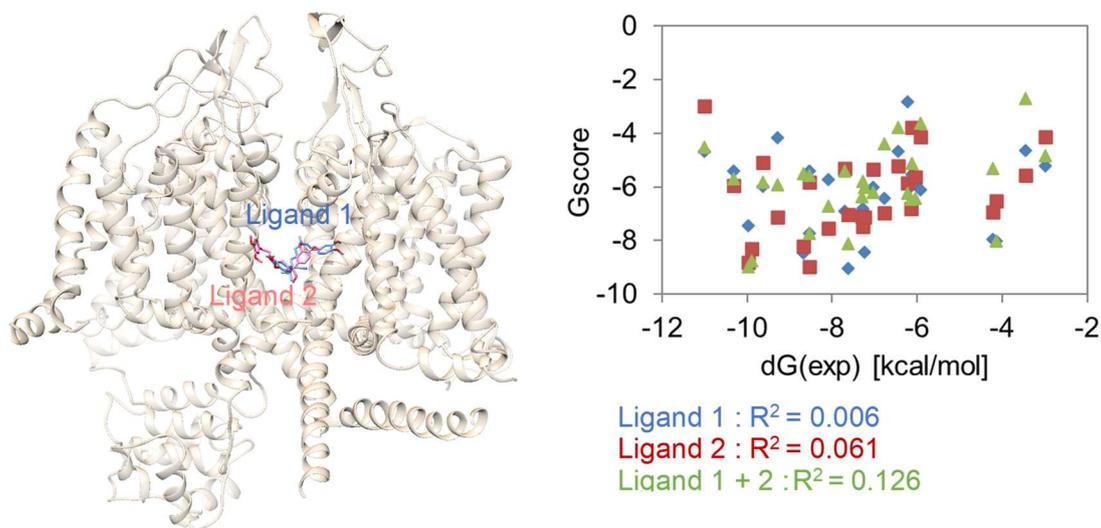


図 5.2 左図 : Cav1.1 チャンネルにおける verapamil の座標 (2 通りの座標を青 (ligand 1) およびピンク (ligand 2) のスティックモデルで表示) 右図 : 各リガンドを探索中心の設定に用いた場合のドッキングスコアと実験値  $\Delta G_{exp}$  のプロット

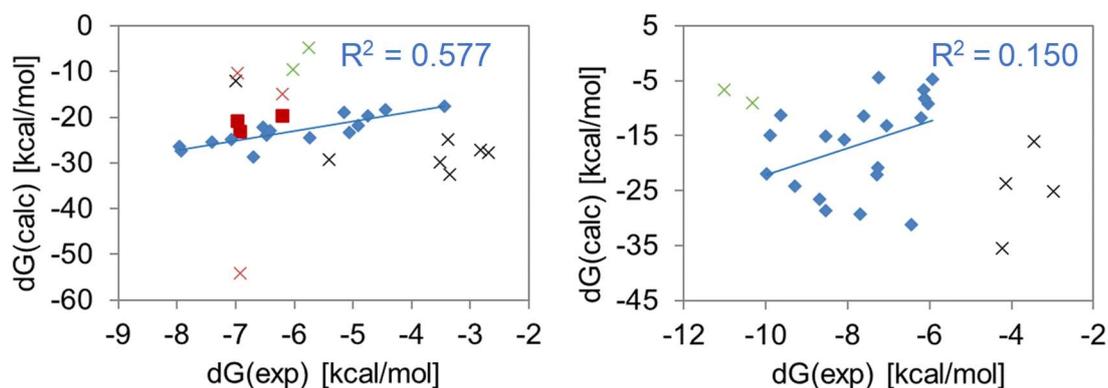


図 5.3 結合自由エネルギーの実験値  $\Delta G_{exp}$  に対する計算値  $\Delta G_{calc}$  のプロット (左が Nav1.5 チャンネルの結果、右が Cav1.2 チャンネルの結果を表す。相関関係がみられた薬剤を青のプロット、回帰直線から外れた結果を×印で表示。×印のうち、赤で示したものは再計算により改善がみられたものであり、再計算後の結果を赤の四角で表示している。緑で示したものは dihydropyridine 系の薬剤を表す)

KCNQ1 チャンネルに関しては、昨年度までに開構造および閉構造の 2 つのモデルの構造の安定性を確認した。本年度はそれに続き、それぞれのモデルについてドッキングによる複合体構造予測の検証を行った。Pore 内部に存在する F340 を探索中心に設定した Glide XP プロトコルを用いたドッキングを実施した。

その結果、いずれの構造を用いた場合についても pore 内部に薬剤が結合した構造が得られることを確認した。以上により、KCNQ1 チャンネルの立体構造予測を完了した (図 5.4)。

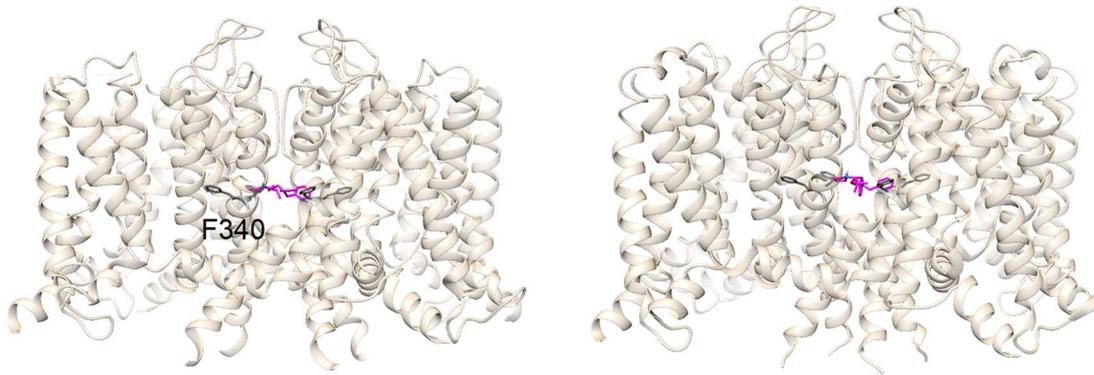


図 5.4 KCNQ1 チャンネルに対する薬剤のドッキング構造の一例 (左図は開構造、右図は閉構造に対するドッキング結果を示す。チャンネルの主鎖を茶色のリボン、薬剤分子をマゼンタ、F340 を灰色のスティックモデルで表示)

更に本年度は以下に示すように IC50 値補正のためのアルゴリズムの開発を完了した。

表 5.1 は、4 種のパッチクランプ実験プロトコルにより、Nav1.5 チャンネルに対すして 4 薬剤の IC50 と Hill 係数を評価した結果を示す。この結果から IC50 の心拍数依存性をグラフ化したものが図 5.5 であるが、Moxifloxacin 以外では Na チャンネルの心拍数依存性 (Use dependence) があるものの 2Hz 以上では効果が小さくなることが認められた。また臨床的に問題となる心拍数領域 50-100/分 (=0.83~1.67Hz) においてもその影響は比較的少ない ( $\log(\text{IC}_{50})$  における変動幅 0.1~0.2) と考えられる。以降では全てのデータを測定した Ranolazine について考察を進める。

表 5.1 4 種のプロトコルによる Nav1.5 チャンネルに対する 4 薬剤の IC50 と Hill 係数の評価結果

		hERG (% of control)	Nav1.5-peak 0.2Hz (% of control)	Nav1.5-peak 2Hz (% of control)	Nav1.5-peak 4Hz (% of control)	Nav1.5-late CiPA (% of control)
Moxifloxacin						
2021	log(IC50)	2.147	4.13		4.023	3.863
	Hill	-1.242	-0.97		-6.363	-0.949
2014	log(IC50)	2.133		3.435		
	Hill	-0.91		-2.173		
Quinidine						
2021	log(IC50)	-0.084	1.9		1.599	1.335
	Hill	-1.387	-1.591		-1.745	-1.212
2014	log(IC51)	-0.195		1.394		
	Hill	-1.012		-1.3		
Ranolazine						
2021	log(IC50)	0.541	2.108	1.455	1.537	1.24
	Hill	-0.893	-1.216	-0.876	-1.078	-1.215
2014	log(IC50)	0.594		1.614		
	Hill	-0.71		-0.904		
Verapamil						
2021	log(IC50)	-0.89	1.434		1.021	0.564
	Hill	-1.054	-1.221		-1.167	-0.871
2014	log(IC50)	-0.696		0.631		
	Hill	-1.04		-0.85		

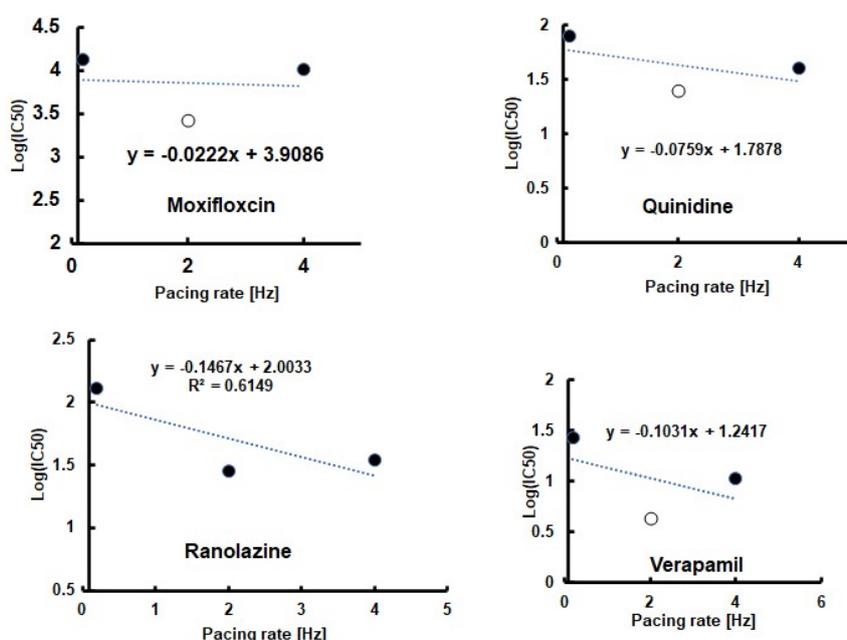


図 5.5 IC50 値の心拍数 (pacing rate) 依存性 (白丸は 2014 年度に測定したデータ)

Ranolazine の濃度-阻害関係を条件別に図 5.6 に示す。下段の 2 つはいずれも 0.2Hz の測定であるが Na 阻害に注目すると IC50 はほぼ一致しているのに対し Hill 係数が異なっている。この影響を検討するために心臓電気生理シミュレーションを行った結果が次の図 5.7 である。同図右に記述した定量評価においても Hill 係数の影響は無視して良いことが分かる。確かに 0.2Hz と 2Hz および 4Hz のデータの間には差が認められるが、0.2Hz=12 心拍/分という生理的にあり得ない心拍数のデータと 2Hz という運動時または不整脈時にしか見られない心拍数との間の極端な比較であることに注意が必要である。以上の考察から生理的範囲での変動は比較的少ないと思われるが、データベースが心拍数 1Hz の心電図であるため、この領域でのデータを記録する必要がある。

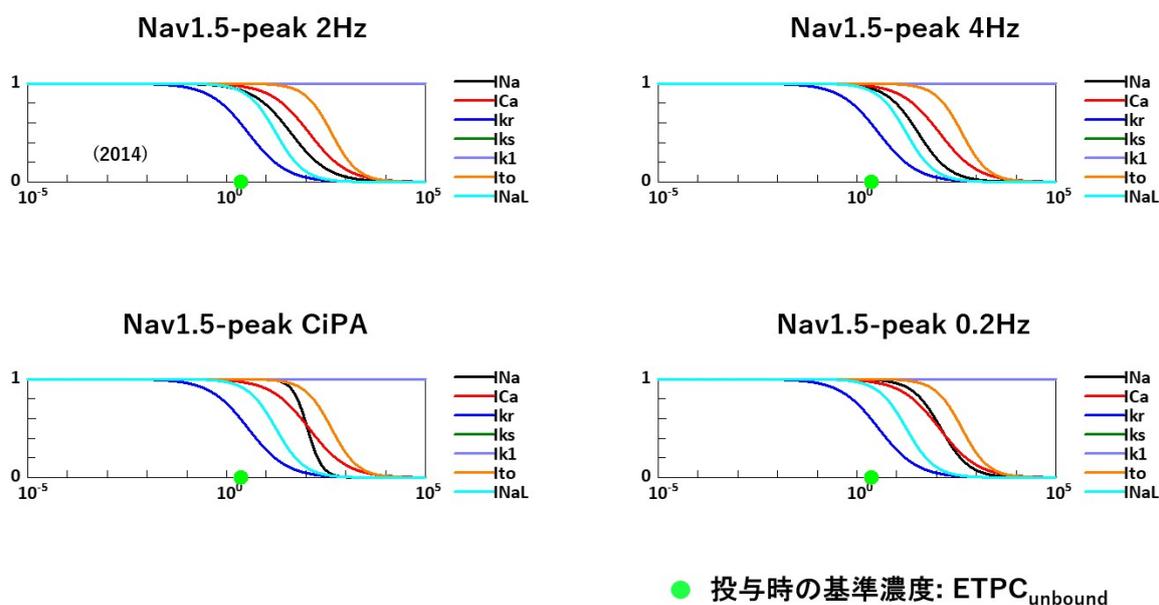


図 5.6 Nav1.5 チャンネルへの薬剤 (Ranolazine を例として) の阻害率評価のプロトコル依存性

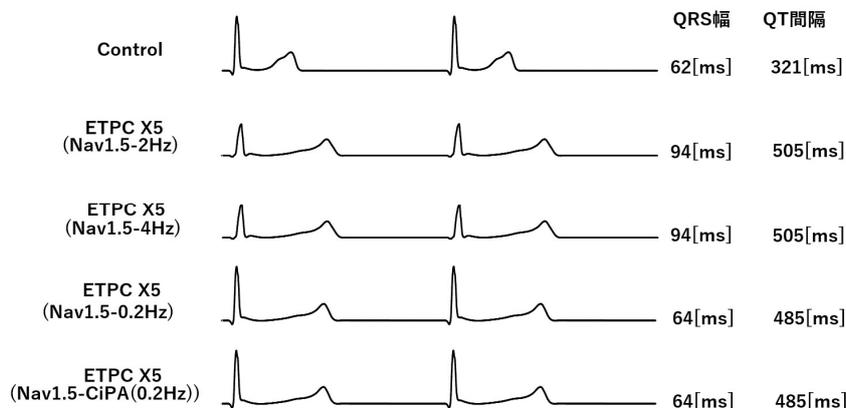


図 5.7 心電図への薬剤 (Ranolazine を例として) の影響評価におけるプロトコル依存性

これらの結果を踏まえて以下のアルゴリズムを提案する（図 5.8）。

1. Thorough QT 試験などの臨床試験データ心電図（無投薬でのもの）をデータベースに合わせて 1 Hz の心電図に変換する。

1.1 Bazett の式に基づき Q 波から T 波の終わりまでの心電図の時間軸を調整する。

$$\text{Bazett の式 } QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad RR=60/\text{心拍数}$$

1.2 上の操作では QRS 幅も変わってしまうために QRS 幅を次の式 (Journal of Electrocardiology 54, 2019, 1-4) によって再調整する。

$$QRS_c = QRS + 0.0125 \cdot (1000 - RR) \text{ [msec]}$$

2. 臨床試験で投与される薬剤の濃度は低いためその中で最大の濃度に対応する心電図について 1 と同様の操作を行い 1 Hz へ変換する。これと最も類似した心電図をデータベースの中から選択する。

3. データベース心電図はチャネル抑制の程度が含まれているため、Hill 係数を 1.0 と仮定することで IC50 を推定することができる。この値を用いて低濃度領域の心電図をシミュレーションし臨床データと比較する。ただし前述の通り IC50 には心拍数依存性があるため  $\log(\text{IC50})$  を  $\pm 0.05$  または  $\pm 0.1$  変動、同時に Hill 係数も調整した結果を用いた計算も行い一致度を比較する。

4. 最も確からしいと思われる IC50 値をドッキングシミュレーションにフィードバックする。

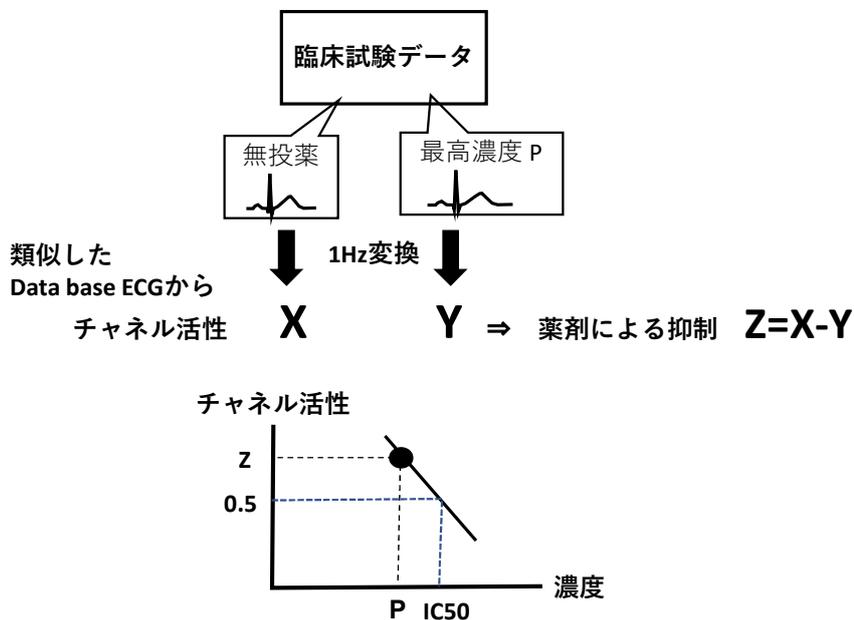


図 5.8 IC50 調整のためのアルゴリズム

(6) プロジェクトの全体推進

本年度も遠隔会議を活用することで研究者間の連絡を密にとった。また以下の各項目を実施した。

1) ホームページの維持更新：

<http://ut-heart.com/Fugaku/index.html>

2) 「健康と医学の博物館」における UT-Heart の展示継続：

東大病院正面玄関前にある「健康と医学の博物館」にて、企画展 D として引き継ぎ UT-Heart の展示を行った。

3) 「富岳」成果創出加速プログラム研究交流会・分野別セッション 1 (ライブ) 講演 4 での発表：

「分子動力学シミュレーションに基づく心筋イオンチャネルと薬剤の結合自由エネルギー計算」、  
東京大学大学院 農学生命科学研究科・根上 樹 (2022 年 3 月 14 日)

4) 「富岳」成果創出加速プログラム公開シンポジウム・分野別セッション 2 (ライブ) ポスター発表：

「マルチスケール心臓シミュレータと大規模臨床データの革新的統合による心不全パンデミックの克服」、株式会社 UT-Heart 研究所・鷺尾 巧 (2022 年 3 月 29 日)

5) 実施項目 (1) と「富岳」大規模実行 (全系規模実行) 課題との連携 (2022 年 3 月 28 日~4 月 1 日)：

2023 年の Gordon-Bell 賞への応募を目指して全系規模 (591 万コア) を用いた約 13 時間に及ぶ分子シミュレーションと連成させた両心室シミュレーションを成功させた。

<https://jmd-corp.com/1331/>

6) 実施項目 (2) の「大規模インシリコ心疾患データベース」の社会的普及を促進するための NTT 研究所との共同研究実施：AI を用いて個人の臨床データから本データベースを逆引きする手法について検討を進めた。

2-3. 活動 (研究会の活動等)

日時	参加者、他	名称、内容	
4 月 1 日 (木) 15:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社 千葉 修一、岡野 貴史、南 一生	プログラムチューニング、「富岳」での実行、 UT-Heart のプログラムコードの参照について	Zoom ミーティング
4 月 6 日 (火) 14:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社 千葉 修一、岡野 貴史、南 一生	富岳の利用について	Zoom ミーティング
5 月 10 日 (月) 16:00 ~17:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社 千葉 修一、岡野 貴史、南 一生	プログラムチューニング、「富岳」での実行、MD コードチューニングに関する会議	Zoom ミーティング
6 月 4 日 (金) 14:00 ~15:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 理化学研究所 金田 亮、京都大学 高田 彰二	粗視化分子シミュレーション研究会	Zoom ミーティング

6月9日 (水) 13:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社 千葉 修一、岡野 貴史、南 一 生	富岳成果創出加速プログラ ム向けMDコードにつ いて	Zoom ミーティン グ
6月12日 (土) 16:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 日本電信電話株式会社 塚田信吾、 日本医科大学 岩崎雄樹、塚田弥生	富岳シミュレーションに 関する打ち合わせ	Zoom ミーティン グ
6月29日 (火) 13:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 日本電信電話株式会社 塚田信吾	富岳心臓シミュレーショ ンの条件設定に関する打 合せ	Zoom ミーティン グ
8月23日 (月) 17:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会 社 千葉 修一、岡野 貴史、南 一 生	富岳成果創出加速プログラ ム向けMDコードにつ いて	Zoom ミーティン グ
9月30日 (木) 14:00 ~15:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 東京大学 藤生克仁	AI による心不全予後予測 研究会	Zoom ミーティン グ
10月14日 (木) 15:00 ~16:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会 社 千葉 修一、岡野 貴史、南 一 生	プログラムチューニン グ、「富岳」での実行につ いて	Zoom ミーティン グ
1月27日 (木) 17:00 ~	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会 社 千葉 修一、岡野 貴史、南 一 生	16 分子の継続結果につい て	Zoom ミーティン グ
2月8日 (火) 14:00 ~15:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 東京大学 波田野明日可	細胞代謝研究会	Zoom ミーティン グ
2月22日 (火) 10:00	株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 理化学研究所 金田 亮、京都大学 高田 彰二	粗視化分子シミュレーシ ョン研究会	Zoom ミーティン グ

#### 2-4. 実施体制

実施項目	実施場所	担当責任者
(1) 難治性心疾患のメカニズム解 明	千葉県柏市若柴178-4-4 東 京大学柏の葉キャンパス駅前サテラ イト 株式会社 UT-Heart 研究所  東京都文京区本郷7-3-1 国立大学法人東京大学 医学部附属病院循環器内科	代表取締役会長 久田俊明  教授 小室 一成

<p>(2) 大規模インシリコ心疾患データベースの作成と公開</p>	<p>千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社UT-Heart研究所</p> <p>東京都文京区本郷7-3-1 国立大学法人東京大学 医学部附属病院循環器内科</p>	<p>代表取締役会長 久田俊明</p> <p>教授 小室 一成</p>
<p>(3) 簡便かつ安価な検査による心不全の早期発見</p>	<p>千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社UT-Heart研究所</p> <p>東京都文京区本郷7-3-1 国立大学法人東京大学 医学部附属病院循環器内科</p>	<p>代表取締役会長 久田俊明</p> <p>教授 小室 一成</p>
<p>(4) 治療デバイス適用の適正化による医療費削減</p>	<p>千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社UT-Heart研究所</p> <p>東京都文京区本郷7-3-1 国立大学法人東京大学 医学部附属病院循環器内科</p>	<p>代表取締役会長 久田俊明</p> <p>教授 小室 一成</p>
<p>(5) 合併症のため多くの薬剤を服用している高齢者心不全の安全確保</p>	<p>千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社UT-Heart研究所</p> <p>東京都文京区本郷7-3-1 国立大学法人東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻</p>	<p>代表取締役会長 久田俊明</p> <p>准教授 寺田 透</p>
<p>(6) プロジェクトの全体推進</p>	<p>千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社 UT-Heart 研究所</p>	<p>代表取締役会長 久田俊明</p>

## 別添1 学会等発表実績

### 論文発表

1. Washio T, Kanada R, Cui X, Okada J, Sugiura S, Takada S, Hisada T, Semi-Implicit Time Integration with Hessian Eigenvalue Corrections for a Larger Time Step in Molecular Dynamics Simulations, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 17(9), pp. 5792–5804, 2021
2. Hwang Y, Washio T, Hisada T, Higuchi H, Kaya M, A reverse stroke characterizes the force generation of cardiac myofilaments, leading to an understanding of heart function, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(23), e2011659118, 2021
3. Yoneda K, Okada J, Watanabe M, Sugiura S, Hisada T, Washio T, A Multiple Step Active Stiffness Integration Scheme to Couple a Stochastic Cross-Bridge Model and Continuum Mechanics for Uses in Both Basic Research and Clinical Applications of Heart Simulation, *Frontiers in Physiology*, 12(1179), 2021

### 学会発表

1. 招待講演, 久田俊明、杉浦清了, リアルとバーチャルの融合による先天性心疾患の治療計画支援, 第57回日本小児循環器学会 招請講演15 (日本学士院賞受賞記念講演), (オンライン), July 2021
2. 招待講演, 岡田純一, 心臓シミュレータを用いた薬剤の催不整脈リスク評価, HAB協議会学術年會シンポジウムII: モデル解析の進歩が明らかにする新しい地平, (オンライン), July 2021
3. 招待講演, Sugiura S, Okada, Washio T, Hisada T, Multi-scale, multi-physics heart simulator 'UT-Heart' for basic and clinical researches in cardiology, The 5th JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research, (オンライン), Sept. 2021
4. 招待講演, Sugiura S, Okada, Washio T, Hisada T, Multi-scale, multi-physics heart simulator 'UT-Heart' and its applications, Online invited talk of Korea Biomedical Engineering Society for Circulation, (オンライン), Sept. 2021
5. ポスターセッション, 岡田純一、杉浦清了、久田俊明、吉永貴志、澤田光平, COVID-19治療の候補薬 chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycinの催不整脈リスクの評価ならびにその低減策に関する研究, 第8回HPCIシステム利用研究課題 成果報告会, (オンライン), Nov. 2021
6. ポスターセッション, 根上 樹、寺田 透、課題代表者: 久田 俊明, マルチスケール心臓シミュレータと大規模臨床データの革新的統合による心不全パンデミックの克服, 第8回HPCIシステム利用研究課題 成果報告会, (オンライン), Nov. 2021
7. 招待講演, 杉浦清了、崔 小可、岡田純一、鷲尾巧、久田俊明, 臨床のツールとしての心臓シミュレーション, 第29回心筋会, (オンライン), Jan. 2022