

日本学士院賞 受賞者

久田俊明



専攻学科学目 機械工学・連続体力学・有限要素法

生年	昭和二年	三月	早稲田大学理工学部機械工学科卒業
略歴	昭和四八年	四月	東京大学大学院工学系研究科博士課程修了
	同 五四年	三月	工学博士
	同 五四年	三月	東京大学生産技術研究所助手
	同 五四年	五月	東京大学工学部助教授
	同 六〇年	四月	東京大学先端科学技術研究センター助教授
	同 六三年	四月	東京大学工学部教授
	平成 五年	二月	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
	同 一一年	四月	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
	同 二五年	四月	東京大学大学院新領域創成科学研究科特任教授（平成二七年三月まで）
	同 二七年	四月	（株）UT-Heart 研究所代表取締役会長（現在に至る）
	同 二七年	六月	東京大学名誉教授

日本学士院賞 受賞者

杉浦清了すぎうらせいりょう



専攻学科学目 循環器病学・医用生体工学

生年 昭和二十七年二月
略歴 昭和五〇年三月

東京大学工学部化学工学科卒業

東京大学医学部医学科卒業

米国ジョンズホプキンス大学医学部生体医用工学科研究員

中央鉄道病院（現・JR東京総合病院）循環器内科副医長

東京大学医学部附属病院第二内科医員

東京大学大学院医学系研究科博士課程修了

博士（医学）

東京大学医学部附属病院第二内科助手

東京大学医学部附属病院循環器内科助手

東京大学大学院新領域創成科学研究科教授

東京大学大学院新領域創成科学研究科特任教授（平成三〇年三月まで）

（株）UT-Heart 研究所取締役社長（現在に至る）

東京大学名誉教授

同 三〇年 六月

同 二七年 四月

同 二二年 四月

同 一四年 四月

同 一〇年 四月

同 七年 四月

同 七年 一月

工学博士久田俊明氏及び博士(医学)

杉浦清了氏の「マルチスケール・マルチ

フィジックスシミュレーションのヒト心

臓等への適用とその医学への応用」(共

同研究)に対する授賞審査要旨

京コンピュータを活用し集中的になされた医工連携研究である。

久田俊明氏(計算力学)と杉浦清了氏(医学・工学)は、収縮タンパクの運動から血液の拍出に至る全階層をシームレスに繋いだ世界に類を見ない心臓シミュレータを開発した。これにより心臓の電気的・力学的機能を解明する基礎医学研究に貢献すると共に、臨床応用として患者毎の心臓を計算機内に再現し治療効果を予測する新しい医学の扉を開き、薬事申請へ向けての準備も進められている。

久田氏は、機械工学の分野で長年、連続体力学と有限要素法に関する研究、とりわけ非線形性の強い「大歪・大変形問題」ならびに「柔軟な構造と流体の連成力学問題」に関する研究に取り組んで来た。二〇〇一年に発表した論文では、流体と構造を区別することなく一体型の連立方程式で強連成させて安定に解く手法を完成し、そ

の後に行うこととなった心臓シミュレーションの理論的基盤を確立した。

杉浦氏は、心臓病の臨床に携わる一方で、患者の臨床症状に直結した臓器レベルでの心臓力学の研究を行っていたが、当時応用が進みつつあった分子・細胞レベルでの研究と融合することで心臓病の根本的な解決が可能になると考え、一分子生理学を活用した心筋ミオシンの分子構造と機能の関係、独自に開発した測定系を用いた単一心筋細胞の負荷に対する応答、等の研究に基づき各スケールでの解明を進めてきた。

一九九八年東京大学に学融合を旨とする新領域創成科学研究科が設立されたのを契機に、二〇〇二年から人間環境学専攻バイオメカニクス分野において一研究室二教授(久田、杉浦)による運営のもとに心臓シミュレータ「UT-Heart」の研究開発が開始された。

二〇〇三年からは前述の流体構造連成解析法を活用したIST・CREST研究を推進し、電気的興奮伝播から心筋の収縮、血液の拍出までを再現する世界に類を見ないマルチフィジックス心臓シミュレータの開発に成功した。なお本プロジェクト当時は未だ計算機の性能が十分でなかったが、将来の超並列化を予見し、細胞から組織を経て臓器までを繋ぐマルチスケール解析手法を開発した。これが後の「京」コンピュータでの成果に繋がった。本研究成果に対し二

〇〇八年に文部科学大臣表彰・科学技術賞が授与された。更に JST・CREST で開発した心臓シミュレーション技術をもとに、二〇〇七年からは JST 産学共同シリーズイノベーション事業、二〇一〇年からは内閣府最先端研究開発支援プログラム（中心研究者・永井良三東大名誉教授）の下に集中的に研究開発が続けられた。UT-Heart に関わる特許出願は一六九件（国内四三、海外一二六）、登録は一一八件（国内三七、海外八一）を数える。

一方、京コンピュータは二〇一二年六月に完成したが、その開発段階から UT-Heart は理化学研究所のプロジェクトに採択され、最終的には文部科学省が全科学技術分野から選定した七つの優先課題（プログラム）の一つとして研究成果を挙げると共に京コンピュータの存在意義を示した。このプロジェクトを通じて開発された収縮タンパクの数理モデル、並びにタンパク分子から細胞、組織、臓器、血液循環までの各階層を繋ぐ数理的手法は、基礎医学研究ならびに臨床医学研究に応用され現在に至っている。

基礎医学研究における成果としては、心電図の波形から、異なる膜電位特性を持つ三種類の細胞の心臓壁内での分布状況を推定したこと、心臓壁内での細胞の螺旋的走行方向と血液拍出能の関係を明らかにしたこと、心臓の発生学的（血管の）ループ形状が血液拍出を強化するとの従来の仮説を力学的に否定したこと、収縮タンパク

を構成するミオシン分子の運動の協調性 (cooperativity) の意義を心拍動の観点から定量的に示したこと、細胞パッチクランプ実験を四種類程度のイオンチャンネルについて行えば、任意の候補薬の毒性（致死性不整脈を生じるリスク）の評価が可能となることを一、二種類の薬を用いて実証したこと、等が挙げられる。なお両氏の研究はドライな計算機シミュレーションのみに閉じることなく、ウェットな分子実験グループや医学部・病院とも常に連携し着実な成果を挙げていることが特徴である。

一方、臨床医学研究の成果としては、心電図、血圧、心エコー、CT/MRI 等、病院での通常の検査データに基づき、その患者個人の心臓をコンピュータの中に再現する技術を開発した。一旦個人の心臓がコンピュータ内に再現されれば、これに様々な仮想的治療を施し、どれが一番有効かを事前に予測することが可能となる。これまで両氏は電気的興奮伝播に異常があり血液が十分拍出できない心疾患に対する治療法の一つである「心臓再同期療法 (CRT)」、並びに小児先天性心疾患（先天性複雑心奇形）への外科手術に対する臨床研究を実施し、その有効性を検証してきた。このうち CRT については九症例につき、治療効果の予測能力の検証を終え、有効性を示す論文も出版された。このため厚生労働省は UT-Heart を「先駆け審査指定制度」（世界に先駆けて開発された革新的な医薬品や医療

機器、再生医療などの製品を日本で早期に実用化するために、開発段階で有効性が見込まれるものを指定する取り組み）における医療機器に指定し、薬事申請へ向けた治験プロトコルを策定中である。CRTは過去の統計データから三〇%以上の患者が non-responder（施術後の効果が認められない患者）であることが知られており、UT-Heartが薬事承認されれば、事前の予測により non-responder に対する侵襲性の高い手術を回避することが可能となる。

以上本研究は、(1) 計算科学の発展に大きく貢献することともに、(2) コンピュータ上に再現された心臓は各種基礎研究に広く有効に利用でき、(3) コンピュータ上の仮想治療により最善の治療法を事前に予測する本手法は臨床上の利用価値が極めて高く、(4) また本手法は心臓以外の臓器にも適用できる一般的なもので、新しい医学（コンピュータ医学）の扉を開くものである。

なお、アミノ酸レベルの分解能を持つ分子シミュレーションと心臓シミュレーションを統合した新たなソフトウェアの開発にも成功しており、今後本格稼働が予定されている京コンピュータの後継機「富岳」において、遺伝子から心臓の拍動までを繋げたシミュレーションが可能となる。

主要論文目録

1. Washio T, Sugitara S, Okada J and Hisada T. Using systolic local mechanical load to predict fiber orientation in ventricles. *Front. Physiol.* **11**, 467 (2020).
2. Kariya T, Washio T, Okada J, Nakagawa M, Watanabe M, Kadooka Y, Sano S, Nagai R, Sugitara S and Hisada T. Personalized Perioperative Multi-scale, multi-physics heart simulation of double outlet right ventricle. *Ann. Biomed. Eng.* **48**, 1740–1750 (2020).
3. Washio T, Shintani SA, Higuchi H, Sugitara S and Hisada T. Effect of myofibril passive elastic properties on the mechanical communication between motor proteins on adjacent sarcomeres. *Sci. Rep.* **9**, 9355 (2019).
4. Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugitara S and Hisada T. Arrhythmic hazard map for a 3D whole-ventricles model under multiple ion channel block. *Br. J. Pharmacol.* **175**, 3435–3452 (2018).
5. Washio T, Sugitara S, Kanada R, Okada J and Hisada T. Coupling Langevin dynamics with continuum mechanics: Exposing the role of sarcomere stretch activation mechanisms to cardiac function. *Front. Physiol.* **9**, 333 (2018).
6. Okada J, Washio T, Nakagawa M, Watanabe M, Kadooka Y, Kariya T, Yamashita H, Yamada Y, Momomura S, Nagai R, Hisada T and Sugitara S. Absence of rapid propagation through the Purkinje network as a potential cause of line block in the human heart with left bundle branch block. *Front. Physiol.* **9**, 56 (2018).
7. Kaya M, Tani Y, Washio T, Hisada T and Higuchi H. Coordinated force generation of skeletal myosins in myofibrils through motor coupling. *Nat. Commun.* **8**, 16036 (2017).
8. Okada J, Washio T, Nakagawa M, Watanabe M, Kadooka Y, Kariya T, Yamada Y, Momomura S, Nagai R, Hisada T and Sugitara S. Multi-scale, tailor-made heart simulation can predict the effect of cardiac resynchronization therapy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **108**, 17–23 (2017).

9. Washio T, Hisada T, Shimani S and Higuchi H. Analysis of spontaneous oscillations for a three-state power-stroke model. *Phys. Rev. E* **95**, 022411 (2017)
10. Cui X, Washio T, Chono T, Baba H, Okada J-I, Sugitara S and Hisada T. Deformable regions of interest with multiple points for tissue tracking in echocardiography. *Med. Image Anal.* **35**, 554–555 (2017)
11. Panthee N, Okada J-I, Washio T, Mochizuki Y, Suzuki R, Koyama H, Ono M, Hisada T and Sugitara S. Tailor-made heart simulation predicts the effect of cardiac resynchronization therapy in a canine model of heart failure. *Med. Image Anal.* **31**, 46–62 (2016).
12. Zhang G, Chen X, Ohgi J, Miura T, Nakamoto A, Matsumura C, Sugitara S and Hisada T. Biomechanical simulation of thorax deformation using finite element approach. *BioMed. Eng. Online* **15**, 18 (2016).
13. Washio T, Yoneda K, Okada J-I, Kariya T, Sugitara S and Hisada T. Ventricular fiber optimization utilizing the branching structure. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* **32**, e02753 (2015).
14. Sugi S, Chaen S, Akimoto T, Minoda H, Miyakawa T, Miyachi Y, Tanokura M and Sugitara S. Electron microscopic recording of myosin head power stroke in hydrated myosin filaments. *Sci. Rep.* **5**, 15700 (2015).
15. Hatano A, Okada J-I, Washio T, Hisada T and Sugitara S. An integrated finite element simulation of cardiomyocyte function based on triphasic theory. *Front. Physiol.* **6**, 287 (2015).
16. Yasuda C, Yasuda S, Yamashita H, Okada J, Hisada T and Sugitara S. hERG current inhibition selectively prolongs action potential of midmyocardial cells to augment transmural dispersion. *J. Physiol. Pharmacol.* **66**, 599–607 (2015).
17. Hatano A, Okada J-I, Washio T, Hisada T and Sugitara S. Distinct functional roles of cardiac mitochondrial subpopulations revealed by 3D simulation model. *Biophys. J.* **108**, 2732–2739 (2015).
18. Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugitara S and Hisada T. Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining a patch clamp and heart simulator. *Sci. Adv.* **1**, e1400142 (2015).
19. Seo, K, Inagaki M, Hidaka I, Fukano H, Sugimachi M, Hisada T, Nishimura S and Sugitara S. Relevance of cardiomyocyte mechano-electric coupling to stretch-induced arrhythmias: optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **175**, 129–139 (2014).
20. Sugi H, Chaen S, Kobayashi T, Abe T, Kimura K, Saeki Y, Ohnuki Y, Miyakawa T, Tanokura M and Sugitara S. Definite differences between in vitro actin-myosin sliding and muscle contraction as revealed using antibodies to myosin head. *PLoS ONE* **9**, e93272 (2014).
21. Washio T, Okada J, Takahashi A, Yoneda K, Kadooka Y, Sugitara S and Hisada T. Multiscale heart simulation with cooperative stochastic cross-bridge dynamics and cellular structures. *Multiscale Model. Simul.* **11**, 965–999 (2013).
22. Okada J, Sugitara S and Hisada T. Modeling for cardiac excitation propagation based on the Nernst–Planck equation and homogenization. *Phys. Rev. E* **87**, 062701 (2013).
23. Hatano A, Okada J-I, Washio T, Hisada T and Sugitara S. Mitochondrial colocalization with Ca²⁺ release sites is crucial to cardiac metabolism. *Biophys. J.* **104**, 496–504 (2013).
24. Okada J, Sasaki T, Washio T, Yamashita H, Kariya T, Imai Y, Nakagawa M, Kadooka Y, Nagai R, Hisada T and Sugitara S. Patient specific simulation of body surface ECG using the finite element method. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **36**, 309–321 (2013).
25. Katayama S, Umetani N, Hisada T and Sugitara S. Bicuspid aortic valves undergo excessive strain during its opening: A simulation study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **145**, 1570–1576 (2013).
26. Sugi H, Abe T, Kobayashi T, Chaen S, Ohnuki Y, Saeki Y and Sugitara S. En-

- hancement of force generated by individual myosin heads in skinned rabbit psoas muscle fibers at low ionic strength. *PLoS ONE* **8**, e63658 (2013).
27. Asayama M, Kurokawa J, Shirakawa K, Okuyama H, Kagawa T, Okada J, Sugita S, Hisada T and Furukawa T. Effects of a HERG activator. *ICA-105574*, on electrophysiological properties of canine hearts. *J. Pharmacol. Sci.* **121**, 1–8 (2013).
 28. Sugitara S, Washio T, Hatano A, Okada J, Watanabe H and Hisada T. Multi-scale simulations of cardiac electrophysiology and mechanics using the University of Tokyo heart simulator. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **110**, 380–389 (2012).
 29. Washio T, Okada J, Sugitara S and Hisada T. Approximation for cooperative interactions of a spatially-detailed cardiac sarcomere model. *Cell. Mol. Biomech.* **5**, 113–126 (2012).
 30. Hatano A, Okada J, Hisada T and Sugitara S. Critical role of cardiac t-tubule system for the maintenance of contractile function revealed by a 3D integrated model of cardiomyocytes. *J. Biomech.* **45**, 815–823 (2012).
 31. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T and Sugitara S. A 3-D simulation model of cardiomyocyte integrating excitation-contraction coupling and metabolism. *Biophys. J.* **101**, 2601–2610 (2011).
 32. Okada J, Washio T, Machihara A, Momomura S, Sugitara S and Hisada T. Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T-wave genesis in human surface ECG. *Am. J. Physiol.* **301**, H200–H208 (2011).
 33. Washio T, Okada J and Hisada T. A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model. *SIAM Rev.* **52**, 717–743 (2010).
 34. Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka J, Sugimachi M, Hisada T and Sugitara S. Structural heterogeneity in the ventricular wall plays a significant role in the initiation of stretch-induced arrhythmias in perfused rabbit right ventricular tissues and whole heart preparations. *Circ. Res.* **106**, 176–184 (2010).
 35. Chen X, Sunagawa K and Hisada T. Development of a finite element contact analysis algorithm for charged-hydrated soft tissues with large sliding. *Int. J. Numer. Method. Eng.* **78**, 483–504 (2009).
 36. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Sugitara S, Yoshimura K, Kadowaki T and Nagai R. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* **15**, 914–920 (2009).
 37. Sugi H, Minoda H, Inayoshi Y, Yumoto F, Miyakawa T, Miyachi Y, Tanokura M, Akimoto T, Kobayashi T, Chaen S and Sugitara S. Direct demonstration of the cross-bridge recovery stroke in muscle thick filaments in aqueous solution by using the hydration chamber. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 17396–17401 (2008).
 38. Katayama S, Umetani N, Sugitara S and Hisada T. The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **136**, 1528–1535 (2008).
 39. Watanabe H, Sugitara S and Hisada T. The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle. *Am. J. Physiol.* **294**, H2191–H2196 (2008).
 40. Washio T, Okada J and Hisada T. A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model. *SIAM J. Sci. Comput.* **30**, 2855–2881 (2008).
 41. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R and Sugitara S. In vivo imaging revealed local cell dynamics in obese adipose tissue inflammation. *J. Clin. Invest.* **118**, 710–721 (2008).
 42. Sawada T and Hisada T. Fluid-structure interaction analysis of the two-dimensional flag-in-wind problem by an interface-tracking ALE finite element method.

- od. *Comput. Fluids* **36**, 136–146 (2007).
43. Koshida N, Ando J, Chen X and Hisada T. Multiphysics simulation of blood flow and LDL transport in a porohyperelastic arterial wall model. *J. Biomech. Eng.* **129**, 374–385 (2007).
44. Chui C, Kobayashi E, Chen X, Hisada T and Sakuma I. Transversely isotropic properties of porcine liver tissue: experiments and constitutive modeling. *Med. Biol. Eng. Comput.* **45**, 99–106 (2007).
45. Nishimura S, Nishimura M, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Manabe I, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R and Sugitara S. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels. *Diabetes* **56**, 1517–1526 (2007).
46. Chen Y, Chen X and Hisada T. Non-linear finite element analysis of mechanical electrochemical phenomena in hydrated soft tissues based on triphasic theory. *Int. J. Numer. Method. Eng.* **65**, 147–173 (2006).
47. Sugitara S, Nishimura S, Yasuda S, Hosoya Y and Katoh K. Carbon fiber technique for the investigation of single cell mechanics in intact cardiac myocytes. *Nat. Protoc.* **3**, 1453–1457 (2006).
48. Nishimura S, Nagai S, Katoh M, Yamashita H, Sasaki Y, Okada J-I, Hisada T, Nagai R and Sugitara S. Microtubules modulate the stiffness of cardiomyocytes against shear stress. *Circ. Res.* **98**, 81–87 (2006).
49. Okada J, Sugitara S, Nishimura S and Hisada T. 3D simulation of calcium waves and contraction in cardiomyocytes using the finite element method. *Am. J. Physiol.* **288**, C510–C522 (2005).
50. Washio T, Hisada T, Watanabe H and Tezduyar TE. A robust preconditioner for fluid-structure interaction problems. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* **194**, 4027–4047 (2005).
51. Watanabe H, Sugitara S, Katku H and Hisada T. Multi-physics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element

- method. *Biophys. J.* **87**, 2074–2085 (2004).
52. Zhang Q and Hisada T. Studies of the strong coupling and weak coupling methods in FSI analysis. *Int. J. Numer. Method. Eng.* **60**, 2013–2029 (2004).
53. Zhang Q and Hisada T. Analysis of fluid-structure interaction problems with structural buckling and large domain changes by ALE finite element method. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* **190**, 6341–6357 (2001).

他 久田 一一五編、杉浦九三編

主要著書目録

1. 久田俊明、野口裕久『非線形有限要素法の基礎と応用』丸善、一九九五年。
2. 久田俊明『非線形有限要素法のためのテンソル解析の基礎』丸善、一九九二年。
3. 中桐滋、久田俊明『確率有限要素法入門——不確定構造の解析』培風館、一九八五年。