

東京大学大学院新領域創成科学研究科
人間環境学専攻

学位論文(科学)

マルチスケール・マルチフィジックス
心臓シミュレーションに関する研究
－サルコメア力学から心筋細胞構造を
経て心拍動に至る解析手法の開発と応用－

鷺尾 巧

目次

第 1 章	序論	1
1.1	研究の背景	1
1.2	過去の研究	3
1.2.1	架橋運動モデル	3
1.2.2	協調性モデル	4
1.2.3	心拍動解析	5
1.2.4	均質化法によるマルチスケール解析	5
1.2.5	大規模問題に対する効率的解法	6
1.3	研究の目的	6
1.4	本論文の構成	11
第 2 章	心拍動現象の有限要素マクロモデル	15
2.1	連続体力学の数理	15
2.2	連続体の混合型定式化	20
2.3	生体組織の変形ポテンシャル	23
2.4	動的解析のための方法: Newmark- β 法	24
2.5	流体構造連成解析	27
2.6	流体部境界条件	29
2.7	興奮伝播解析	32
2.8	結論	35
第 3 章	マルチスケール解析の数理	37
3.1	マルチスケール解析の基礎	39
3.2	混合型マルチスケール解析	44
3.2.1	混合型マルチスケール定式化	45
3.2.2	混合型マルチスケール解析における解法	50
3.3	マルチスケール解析の並列化について	52
3.4	結論	55
第 4 章	拘束条件付き問題に対する反復解法の数理	56
4.1	拘束条件付き方程式の性質	57
4.1.1	Lagrange 未定乗数法とその数値解法	57

4.1.2	Lagrange 未定乗数法での線形方程式の性質	59
4.1.3	ペナルティ法との関係	62
4.2	不定値問題のための反復解法	64
4.2.1	正定値性行列に対する定常反復法	64
4.2.2	ブロック LU 分解を基にした近似行列の収束性	66
4.2.3	定常反復法から前処理付き Krylov 部分空間法へ	69
4.2.4	残差ノルム最小化に基づく方法	70
4.2.5	Krylov 部分空間法の収束性について	73
4.2.6	特殊な fill-in 制御を伴う不完全 LU 分解	75
4.3	反復解法の並列化	79
4.3.1	有限要素法向けオーバーラップ前処理法	80
4.3.2	並列前処理法の収束性	81
4.4	結論	83
第 5 章	心筋細胞モデルおよび心筋組織モデル	85
5.1	心筋細胞の力学モデル	85
5.2	心筋組織の力学モデル	88
5.3	心筋細胞および心筋組織の電気生理学的モデル	90
5.4	結論	93
第 6 章	確率的振る舞いを示すサルコメア力学モデル	94
6.1	協調性をともなう状態遷移モデル	95
6.1.1	T/T ユニット状態遷移について	99
6.1.2	クロスブリッジ協調性モデル	101
6.1.3	ミオシンアームの弾性	105
6.1.4	結合状態間の遷移とエネルギー	106
6.1.5	強結合状態からの歪み依存の遷移	109
6.1.6	P_{XB} を弱結合状態とみなすモデル	110
6.2	モンテカルロ法の実装と有限要素法との結合	114
6.2.1	ミオシンアームの伸びの算出法	114
6.2.2	有限要素解析とモンテカルロ法のカップリング	117
6.3	心筋モデル基本機能の検証	119
6.3.1	張力-短縮速度関係	120
6.3.2	等尺性収縮における協調性の効果	122
6.3.3	急激な長さ変化に対する張力応答	122
6.3.4	周期的変位振動にともなう仕事	127
6.4	結論	129

第 7 章	心拍動のマルチスケール解析	130
7.1	マルチスケール拍動解析の構成	132
7.2	サンプル数の影響	136
7.3	有限要素解析時間刻み幅の影響	142
7.4	シート構造の効果	145
7.5	協調性パラメータの影響	150
7.6	ミオシンアーム非線形性の影響	154
7.7	短縮速度を大きくしたモデルでの拍動解析	157
7.8	強結合解離率の影響	160
7.9	2 段首振りモデルの効果	164
7.10	結論	168
第 8 章	結論	170
8.1	解決した課題	170
8.1.1	非圧縮に近い連続体に対する新たな均質化法アルゴリズムの開発	170
8.1.2	鞍点型線形問題に対してロバストかつ高速な反復解法の開発	171
8.1.3	細胞およびその集合体の力学的モデルの開発	171
8.1.4	協調性クロスブリッジモデルの開発	171
8.1.5	確率的分子モデルと有限要素連続体モデルの連成手法の開発	172
8.2	マルチスケール拍動解析から得た知見	172
8.3	モデルの問題点と今後の展望	174
付 録 A	バイドメイン方程式の時間積分法とその安定性	178
A.1	準陰解的時間積分法の安定性	178
付 録 B	バイドメイン方程式で現れるポテンシャル問題の高速解法	182
B.1	複合メッシュ上での有限要素離散化	182
B.2	ローカル-グローバル二段解法の導出	183
B.3	並列化に関して	184
B.4	実問題における性能評価	185
付 録 C	マルチスケール解析における計算法	188
C.1	マクロ-ミクロ間変換行列の計算法	188
C.2	J の F による微分とその応用	189
付 録 D	前処理行列の性能評価	191
付 録 E	有限要素解析時間刻み幅の影響:線形アームの場合	197

目 次

1.1	心臓のマルチスケール・マルチフィジックス現象	1
1.2	拍動解析のための従来型マクロモデル	7
1.3	拍動解析のためのマルチスケールモデル	7
1.4	均質化法におけるミクロスケールとマクロスケールにおける変形の関 係.	9
1.5	筋原線維要素の張力および変形 (上) とクロスブリッジモンテカルロ モデル (下).	11
2.1	基準配置での面積素 dS とその単位法ベクトル N および第 1Piola- Kirchhoff 応力テンソル Π (左) と dS に対応する変形後の現配置での面 積素 ds とその単位法ベクトル n および Cauchy 応力テンソル T (右). df_n は現配置において面積素 ds の下側にある連続体とその界面 ds に おいて受ける力である.	17
2.2	左心室流入口に接続される Preload と流出口に接続される Afterload. .	29
2.3	心筋領域 Ω_H と胸郭 (トルソ) 領域 Ω_C の 2 次元イメージ図.	33
2.4	Organs in the torso.	34
3.1	心筋の階層構造とそのモデル化	37
3.2	均質化法における変形の与え方	40
3.3	マルチスケール線形方程式の並列解法	54
4.1	左心室壁と血流の連成シミュレーション	82
4.2	領域分割に基づく並列前処理法の収束性 (左) と速度向上率 (右). . . .	82
4.3	Hessenberg 行列の正方行列部の固有値分布. 左:オーバーラップ無し, 右:オーバーラップあり.	83
5.1	Cleavage plane による細胞集合体のシート構造	89
5.2	左心室壁の線維方向分布	90
5.3	心筋細胞の配列 (上) とその電気生理学的モデル (左下) および細胞膜 上のイオンチャネルと細胞内の筋小胞体 (SR)(右下).	91
5.4	心筋細胞の活動電位と細胞内 Ca^{2+} 濃度変化.	92
6.1	サルコメア構成要素	95

6.2	状態遷移モデル	96
6.3	機能的な面から状態名を定めた状態遷移図	98
6.4	人心臓モデルでの $[Ca]$ 時間変化と T/T ユニット平衡状態における Ca-on 濃度	101
6.5	サルコメア長 SL とオーバーラップ状態との関係	103
6.6	ミオシンアームの伸び-力曲線と弾性エネルギー	105
6.7	3 状態遷移モデル	106
6.8	標準心筋モデルに対する g_{xb}	110
6.9	P_{XB} を弱結合状態とする 4 状態 B モデル (上段) および 5 状態 B モデ ル (下段).	112
6.10	バネの初期長 L_{init} の確率分布	115
6.11	4 状態 A モデルの張力-半サルコメアあたりの短縮速度関係. A:張力- 速度, B:速度-効率, C:速度-仕事率, D:速度-ATP 消費率	121
6.12	B モデルの張力-半サルコメアあたりの短縮速度関係. A:張力-速度, B: 速度-効率, C:速度-仕事率, D:速度-ATP 消費率	121
6.13	等尺性収縮における張力の変化	122
6.14	急激な長さ変化に対する張力応答	123
6.15	4 状態 A モデルでの張力応答	124
6.16	急激な長さ変化にともなう結合状態濃度の時間変化	125
6.17	4 状態 B モデルでの張力応答	126
6.18	5 状態 B モデルでの張力応答	126
6.19	急激な長さ変化にともなう結合状態濃度の時間変化	127
6.20	変位振動 u に対する張力応答 F の曲線	127
6.21	標準的心筋モデルでの変位振動 u に対する張力応答 F の曲線	128
7.1	心周期	131
7.2	構造部メッシュ(左, 灰色:非心筋要素, 白:心筋要素)と流体部メッシュ (右, 赤:左心室, 青:右心室).	133
7.3	計算時間 (A) と通信時間 (B) の積算値.	135
7.4	各サンプル数でのマクロ的な挙動の時間変化	137
7.5	各サンプル数 ($ns = 2, 8, 32$) での収縮力 (Pa) の分布.	137
7.6	自由壁中層にあるマクロ要素に埋め込まれたミクロユニットでの状態 密度平均値の時間変化 (上段) と同ミクロユニットにおける収縮力の 分布 (下段).	139
7.7	左心室から大動脈への流出 (F_{Ao}) と左心房から左心室への流入 (F_{Mi}).	140
7.8	流速ベクトルの分布と時間変化.	140
7.9	心室壁の全体積変化.	141
7.10	心室壁内の圧力分布 (Pa).	141

7.11	有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマ クロ的挙動時間変化の比較.	143
7.12	有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマ クロ状態濃度の比較 (心室全体に渡る平均値).	143
7.13	有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのミ クロユニット挙動時間変化の比較. サルコメア長 (左上), 短縮速度 (左 下) と収縮力 (右上). (左心室自由壁中層のあるユニットモデルでの平 均値).	144
7.14	有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのミ クロ状態濃度の比較 (左心室自由壁中層のあるユニットモデルでの平 均値).	144
7.15	シート構造が圧力と容積の時間変化に及ぼす影響	146
7.16	筋原線維における収縮力の大きさの分布. A:シート構造有, B:シート 構造無し. レジェンド表示の単位は Pa.	147
7.17	筋原線維における半サルコメアあたりの短縮速度の大きさの分布. A: シート構造有, B:シート構造無し. レジェンド表示の単位は $\mu\text{m/s}$	147
7.18	シート構造がサルコメア長, 短縮速度, 収縮力, 状態 XB_{PostR} の割合変 化に及ぼす影響. 左心室自由壁中央部中層にあるミクロモデルでの平 均値	148
7.19	シート構造がマクロ歪みおよびミクロ歪みに及ぼす影響. 左:マクロ 歪み, 右:ミクロモデル内筋原線維の歪み. “without CP” は cleavage plane 無し, 即ちシート構造無しを, “with CP” はシート構造有を示す.	149
7.20	シート構造が細胞の変形に及ぼす影響	149
7.21	協調性パラメータが圧力と容積の時間変化に及ぼす影響	151
7.22	協調性パラメータがサルコメア長, 短縮速度, ATP 消費率, 状態 XB_{PostR} の割合変化に及ぼす影響. 心室全体にわたる値またはその平均値.	151
7.23	協調性パラメータがサルコメア長, 収縮力, 短縮速度, 状態 XB_{PostR} の 割合変化に及ぼす影響. 左心室自由壁側中層にあるミクロモデルでの 平均値	153
7.24	協調性パラメータがミオシンアームの伸び (L) に対する分布密度に及 ぼす影響. 上段から P_{XB} , XB_{PreR} , XB_{PostR} における分布.	153
7.25	ミオシンアームの非線形性が圧容積時間変化に及ぼす影響. P_{Ao} :左心 室圧 (大動脈弁近傍), P_{Pu} :右心室圧 (肺動脈弁近傍), VLV :左心室容積, VRV : 右心室容積.	154
7.26	ミオシンアームの非線形性が短縮速度, ATP 消費および拍出エネル ギーに及ぼす影響. 速度は半サルコメアあたりの短縮速度を表す.	155

7.27	ミオシンアームの非線形性がアームの伸び (L) 分布 (左) と力分布 (右) に及ぼす影響. $t = 0.2s$ における分布. 上段から P_{XB} , XB_{PreR} , XB_{PostR} における分布.	155
7.28	結合解離率が定数 ($g_{xb} \equiv 100$) の場合の非線形性の影響. 左心室圧: P_{Ao} (左上), 左心室容積 (右上), ATP 消費率 (左下), 仕事率 (左) の時間変化.	156
7.29	張力-半サルコメアあたりの短縮速度関係. A:張力-速度, B:速度-効率, C:速度-仕事率, D:速度-ATP 消費率	157
7.30	短縮速度大のモデルとの比較. P_{Ao} :左心室圧 (大動脈弁近傍), P_{Pu} :右心室圧 (肺動脈弁近傍), VLV:左心室容積, VRV: 右心室容積.	158
7.31	短縮速度が速いモデルとの比較. 半サルコメアあたりの短縮速度, ATP 消費および拍出エネルギーの時間変化.	159
7.32	異なる結合解離率 g_{xb} に対する左心室圧: P_{Ao} (左上), 左心室容積 (右上), ATP 消費率 (左下), 仕事率 (左) の時間変化.	161
7.33	異なる結合解離率 g_{xb} に対する収縮力分布 (P_a). A:標準関数モデル, B: $g_{xb} \equiv 100$, C: $g_{xb} \equiv 200$	162
7.34	異なる結合解離率 g_{xb} に対する短縮速度 ($\mu m/s$). A:標準関数モデル, B: $g_{xb} \equiv 100$, C: $g_{xb} \equiv 200$	162
7.35	結合解離率 g_{xb} がミオシンアームの伸び (L) 分布に及ぼす影響. 上段から自由壁外層, 中層, 内層にあるミクロモデルにおける $t = 0.2s$ での分布.	163
7.36	4 状態と 5 状態モデルの比較. 左心室圧: P_{Ao} (左上), 左心室容積 (右上), ATP 消費率 (左下), 仕事率 (左) の時間変化.	166
7.37	4 状態 B モデル (破線) と 5 状態モデル B モデル (実線) のマクロ状態濃度 (心室全体に渡る平均値) の比較 (右), および短縮速度の平均値の比較 (右).	166
7.38	自由壁中層にあるミクロモデルにおける収縮力 (上段) と各タイミングにおける状態ごとのミオシンアームの伸び (L) 分布 (下段).	167
A.1	内外-時間積分スキーム.	181
B.1	3 種類のメッシュとその領域分割の 2 次元イメージ図. (左: Ω_H (心筋), Ω_R^L (ローカルメッシュ), Ω_R^G (グローバルメッシュ))	185
B.2	計算時間に対する収束性.	187
D.1	初期形状と変形後の形状 (左: 2 次元メッシュ (20^2), 右:3 次元メッシュ 20^3).	192

D.2	2次元問題 (メッシュサイズ:80 ²) に対する固有値分布. '+' と '○' はそれぞれ $L = 0$ および $L = 1$ に対応する. 実線は関係式 $y^2 = x$ を示す曲線である.	195
E.1	有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマクロ的挙動時間変化の比較:線形アームの場合.	198
E.2	有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマクロ状態濃度の比較 (心室全体に渡る平均値):線形アームの場合. . . .	198
E.3	有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのミクロユニット挙動時間変化の比較. サルコメア長 (左上), 短縮速度 (左下) と収縮力 (右上). (左心室自由壁中層のあるユニットモデルでの平均値):線形アームの場合.	199
E.4	有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのミクロ状態濃度の比較 (左心室自由壁中層のあるユニットモデルでの平均値) :線形アームの場合.	199

表 目 次

2.1	体循環モデルパラメータ	30
2.2	各器官の電気伝導度 [mS/cm].	33
4.1	許容 fill-in レベル TL の設定	78
5.1	細胞連続体モデルパラメータ	88
5.2	興奮伝播解析で用いた心筋細胞の電気伝導度 [mS/cm] と心筋組織の 表面-容積比率 $\beta(1/\text{cm})$	92
6.1	半サルコメアフィラメントペアモデル内のミオシン分子 (n_{MH}) の数 と T/T ユニットの数 ($n_{\text{T/T}}$).	98
6.2	T/T ユニットの 2 状態モデルのパラメータ	99
6.3	T/T ユニットの 3 状態のパラメータ	100
6.4	サルコメア幾何形状パラメータ (μm) LA :アクチンフィラメントの長 さ, LM :ミオシンフィラメントの長さ, LB :B ゾーンの長さ	104
6.5	クロスブリッジ形成に関わるパラメータ	104
6.6	首振り距離 x_0 とミオシンアーム弾性ポテンシャルパラメータ	106
6.7	結合状態間の遷移に関わるパラメータ	109
6.8	強結合状態からの遷移率 g_{xb} を定めるパラメータ	110
6.9	P_{XB} を弱結合状態とする 4 状態 B モデルおよび 5 状態 B モデルのパ ラメータ. ただし, $F_{\text{ATP}}=76.5 \text{ pN}\cdot\text{nm}$ とする.	113
7.1	マクロメッシュの要素数.	133
7.2	時間積分とマクロスケール材料パラメータ	134
7.3	サンプル数の影響. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心 室内僧帽弁付近の血圧.	136
7.4	シート構造の効果. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心 室内僧帽弁付近の血圧.	145
7.5	協調性パラメータの影響. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.	150
7.6	ミオシンアーム非線形性の影響. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血 圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.	154

7.7	結合解離率が定数 ($g_{xb} \equiv 100$) の場合の非線形性の影響. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.	156
7.8	短縮速度を大きくしたモデルとの比較. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.	158
7.9	異なる結合解離率 g_{xb} に対する拍動性能の比較. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.	160
7.10	4 状態 A モデルおよび B モデルの拍動性能比較. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.	164
B.1	ローカルおよびグローバルボクセルメッシュのサイズと刻み幅.	186
B.2	各メッシュ分割に対する 1 反復あたりの計算時間 (s)	186
D.1	各メッシュサイズにおける自由度数 (D.O.F.) と係数行列の非ゼロ成分数 ($\text{nz}(\mathcal{A})$).	192
D.2	最終ステップで平衡状態に達したときの右半面での固有値分布の境界 (上段). 左半面に固有値がある場合には, 'negative Re' にその値を示した. GMRES 平均反復回数と求解時間 (下段). フィルイン許容レベル L は 'Prec.' に示す.	193
D.3	第一ブロックのみの線形問題との収束性の比較.	196

第1章 序論

1.1 研究の背景

生体は、根本的には分子間の相互作用を基本として成り立っているミクロのシステムである。生体の構成要素である心臓は、図 1.1 に示すようにエネルギー源となる ATP 分子を生成する生化学反応を原点として、電気 (イオン電流, 興奮伝播, 心電図など)・化学 (物質輸送, 反応, エネルギー変換など)・力学 (心筋張力, 血圧, 血流など) の諸現象に広く派生するマルチフィジックス問題を構成する。また空間尺度としては、タンパク分子 ($\sim 10\text{nm}$) から細胞 ($\sim 100\mu\text{m}$), 組織 ($\sim \text{mm}$), 臓器 ($\sim \text{cm}$) を経て血液拍出に至るマルチスケール問題を構成している。臨床で日常的に用いられる心電図や血圧などのマクロ現象については古くから多くの医学・生理学的研究がなされてきたが、一方で近年著しい発展を続ける分子生物学によるミクロレベルの知見との因果関係は、その間に大きなスケール差と複雑な相互作用を介したブラックボックスが介在しているため、もはや専門家にとっても明らかでなく、両者を合理的に説明し予測することは困難な現状に立ち至っている。

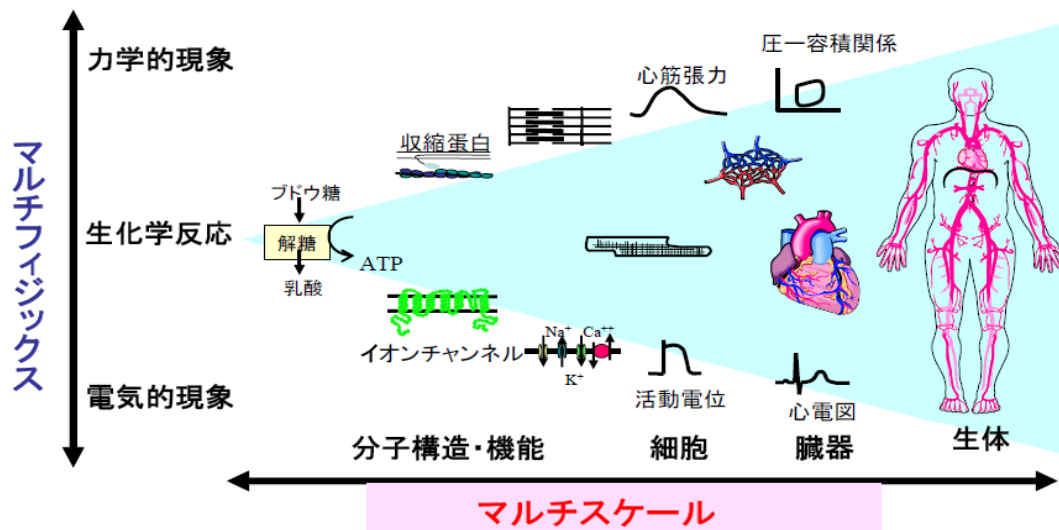


Fig. 1.1: 心臓のマルチスケール・マルチフィジックス現象

本論文の主題は、力学的な要素に重心を置き、図 1.1 の上半分にあたる収縮タンパクの分子間相互作用の法則から統計物理学と Newton 力学をその拠り所にしてマクロシステムとしての心臓の拍動を再現するシミュレータを実現し、ミクロシステムの特性とマクロシステムとしての心機能の関係を明らかにすることである。筋肉における収縮力の源は、筋細胞内の筋原線維にあるサルコメア内のミオシンフィラメントとアクチンフィラメントの間の架橋運動 (クロスブリッジ) である。現在においても、その架橋運動のメカニズムは明らかされていないがアクチン分子と結合したミオシンヘッドが首を回転させることによりフィラメント間に引張り力が生じるとする首振りモデルが一般に認められている。このような首振りモデルを想定して、生化学的反応に重点をおいた種々の化学サイクルモデルや力学的運動に重点をおいた力学サイクルモデルが提案されており、基本的な実験結果 (短縮速度-張力関係, 急激な長さ変化に対する反応, 周期的長さ変化に対する反応など) との比較を通してモデルの妥当性が検証されている。

収縮力の制御は、電気的興奮がトリガーとなって変化する Ca^{2+} 濃度の調整により実現される。ここで、 Ca^{2+} 濃度と収縮力との関係は非線形であり、特定の濃度の範囲において収縮力が急激に変化するいわゆる相転移現象が現れ、Hill の式でその関係が表現される。

$$F = F_{\max} \frac{[\text{Ca}^{2+}]^n}{\text{EC}_{50}^n + [\text{Ca}^{2+}]^n} \quad (1.1)$$

ここで、 F は収縮力、 F_{\max} はその最大値、 EC_{50} は F_{\max} の半分の力が生じるときの Ca^{2+} 濃度、 $n > 0$ は転移の急峻さを表す実数パラメータである。このような相転移現象が現れるのには、同一アクチンフィラメントに結合する近接ミオシンヘッド間の協調性が関与していると推測されている。また、フィラメント間のオーバーラップ状態は、サルコメアの長さ依存して変化する。特に、最適長よりも短くなる場合には、アクチンフィラメントが2重に重なる部分が生じ、正常なオーバーラップ部の長さから単純な比例関係を想定して見積もられる収縮力よりも実際の収縮力が大きく減少することが知られている。しかし、これが何に起因するものであるのかも未だ明らかにされていない。このような状況から、大半のクロスブリッジ数理モデルにおいては種々の実験結果が再現できるよう多数の人為的な関数を方程式の中に組み込み、できるだけ多くの現象が再現できるモデルを作成することに注力する傾向が見られる。このようなアプローチの問題点は、たとえそこから妥当な筋肉の運動が再現できたとしても、新たな事実が解明される可能性が低く、シミュレーションによって創造される情報の価値が小さいことである。

近年目覚ましい発展を遂げている高性能計算機により、分子量の大きなタンパク質に対しても量子力学または分子動力学を直接的に適用することが可能になりつつある。しかし、ここで問題にするミオシン分子とアクチン分子の相互作用に関してはまわりの環境も込めた問題規模や反応時間に関わる問題から未だに直接的に取り扱う試みはなされていないようである。一方で、原子間力顕微鏡やレーザー光トラップに

よる超微細操作などにより個々の分子の動きを観察することが可能になり、分子一個一個の状態変化の様子が明らかにされつつある。このような計算機性能の現状と実験計測技術の進歩を考慮すると、計算可能な範囲内でミクロスケールの現象をモデル化し、いかに実験的に得られたデータをシミュレーションモデルに組み込むかを検討しつつ、有効な情報を生産できるマルチスケール解析手法を確立することが重要であると考えられる。

1.2 過去の研究

心拍動のマルチスケールシミュレーションを実現するには、サルコメア内のフィラメントスケールの現象のモデル化、細胞およびそれが構成する集合体の力学的構造のモデル化、拍動解析に必要なマクロスケールでの血流および外部体循環との相互作用のモデル化、およびこれら異なるスケール間の相互作用を表現するための数理的方法の開発、さらには、このようなマルチスケール解析で生じる方程式を効率良く安定に解くためのアルゴリズムの開発など多くの問題を扱う必要がある。このような問題をすべて同時に扱った前例は見当たらないので、本節では各部分ごとの過去の研究について振りかえる。

1.2.1 架橋運動モデル

架橋運動 (クロスブリッジ) モデルは、ミオシンヘッドまたは、ミオシンヘッドとアクチンフィラメント上の T/T ユニット (トロポニン/トロポミオシンのユニット) の複合体に対して複数の状態を仮定し、状態間の遷移率を適切に定めることにより構成される。状態は、主にミオシンヘッドとアクチンの非結合状態と結合状態に分類され、結合状態がなんらかのかたちで収縮力の発生に寄与する。単純なモデルでは、発生する収縮力が結合状態の濃度に比例すると仮定される³⁷。このような仮定は、筋肉の長さが変化しない等尺性収縮に対しては妥当と考えられるが、短縮運動が起こった場合には、架橋しているミオシンアームの長さが変化し収縮力が小さくなることが想定されるので、その効果を考慮する必要がある。例えば、短縮速度-張力曲線に適合する関数を因子のひとつとして先の結合状態の濃度に掛けて収縮力を求める方法が提案されている¹⁹。さらにより原理的にミオシンアームの伸びと短縮速度の関係を考慮し収縮力を算出するモデルもある^{40, 42}。このようなモデルを力学的解析に適用する際には、収縮力の短縮速度への依存性を正確に反映した剛性を求めなければ安定に時間積分を実行することができないので注意を要する。実際、後者の方法に関しては、これらのモデルが心拍動のシミュレーションに用いられた実績がみあたらない。

状態間の遷移確率に関しては、各種実験結果を再現できるように種々の状態依存の遷移率が導入されている^{31, 40, 42}。典型的には、ミオシンアームの平均的伸びの関数として結合状態から非結合状態への遷移率を決めたり、結合状態にある首振り前後の状態間の遷移率を決めたりしている。これら大多数の従来モデルの遷移率の定め方の問題点は、統計力学的な妥当性を見い出せないことである。すなわち、統計力学によると状態間の濃度分布は平衡状態においてそれらの状態エネルギーから決まる Boltzman 分布側に従う必要がある。そうでなければ、ATP 加水分解により与えられたエネルギー以上の仕事を行うモデルを作り上げることも可能となり、効率などの評価も無意味になってしまう。歴史的にみると、Huxley²⁰ によって提案されたオリジナルモデルでは、首振り前後の状態間の遷移確率が各状態の内部エネルギーから決まる Boltzmann 因子をもとに定められている。しかし、多様な実験事実が明らかになる中、近年提案されている多くのモデルでは、このような素朴な定式化が捨てられ、実験結果との整合性に重きをおいて人為的に遷移率を定める試みがなされているように見える。

1.2.2 協調性モデル

第 1.1 節で述べたように、筋肉の収縮力は Ca^{2+} 濃度によって調整される。 Ca^{2+} 濃度と収縮力の間の関係は非線形であり、特定の範囲の濃度において収縮力が急激に変化するいわゆる相転移現象が現れ、濃度と収縮力の関係が Hill の式で表現される。このような相転移現象は、同一アクチンフィラメントに結合する近接ミオシンヘッド間の協調性に起因していると推測されている。Rice 等⁴² は、一定個数の T/T ユニットからなる 1 次元配列に対して近傍ユニット間の協調性を考慮した 4 状態モデルを導入し、配列の周期性を仮定して Ca^{2+} 濃度と P 状態 (収縮力を発揮することのできる状態) 濃度の関係式を導き出し、それが実験結果を表す Hill の式とよく一致することを確認した。筆者等⁶⁴ は、Rice モデルをサルコメア長変化も考慮した動的解析が可能なモンテカルロモデルに拡張し、それを近似する常微分方程式モデルが構築可能であることを示すとともに、本モデルが現実の実験結果を良く再現できることを示した。しかし、提案手法ではサルコメア長や遷移率の値が変化することに常微分方程式モデルのパラメータを変更する必要がある、その適用範囲は限られている。

このように協調性を考慮した場合には、遷移率の一部が近傍ユニットの状態に応じ変化するので、1 ユニットの平均的振る舞いを記述する常微分方程式モデルを構築することは非常に困難になる。そこで、ほとんどのモデルでは、Hill の式を直接的にモデル化に組み込むような対策がとられている^{19, 42}。しかし、Hill の式はあくまで平衡状態での関係式であるので Ca^{2+} 濃度がダイナミックに変化する動的解析に対して、このようなアプローチは適さない可能性がある。さらに、分子レベルで協調性機能に異常があるようなモデルを解析する上でも問題が生じる。

1.2.3 心拍動解析

一般に、連続体の運動方程式は応力テンソルによって記述される。心筋のようにみずから収縮する能力を持っている連続体に対しては、変形に依存して決まるパッシブ (passive) な応力テンソルと、連続体自らが変形がなくとも生成するアクティブ (active) な応力テンソルの和から応力テンソルが構成されたと考える。パッシブ応力テンソルは、Green-Lagrange 歪みに対する変形ポテンシャルから定義される。心筋に対しては、線維方向に関わる異方性を考慮した Lin 等²⁹ のモデルやさらに心筋組織内に存在する間隙 (cleavage plane) による異方性を考慮した Ussyk 等⁵⁷ のモデルがある。

渡邊等^{65, 66} は、パッシブ部に対して Lin-Yin モデル²⁹ を適用し、アクティブ部に対しては第 1.2.1 節で述べた Peterson モデル³⁷ を組み込み、さらに血流との相互作用を強連成アプローチ⁶⁸ で取り扱うことにより正常な心臓の拍動を再現することに成功している。Feng 等¹¹ は、興奮伝播解析から心筋内の各地点の興奮開始時刻を求め、一定期間の正弦波形にサルコメア長依存因子、短縮速度依存因子を掛けることにより収縮力を定義し拍動解析を行っている。Sainte-Marie 等⁴⁵ は Huxley が提唱したモデル²⁰ に沿って平均的なミオシンアームの伸びを算出する常微分方程式モデルを構築し、それをもとにアクティブ応力を定義して正常な心臓の拍動を再現している。ここで、 Ca^{2+} 濃度に対する感受性に関しては、適当なスレッシュホールド値を設け、アクチン-ミオシン間の結合および非結合を制御している。Dorri 等¹⁰ は、実際に MRI で得た線維方向の分布のもとにパッシブ部に対して Lin-Yin モデル²⁹ を適用し、収縮力のプロファイルをあらかじめ仮定することにより収縮期のシミュレーションを行い、そこで得た歪みデータの妥当性の検討などを行っている。

1.2.4 均質化法によるマルチスケール解析

第 1.2.3 節における拍動解析は、マクロ的見地にたったシミュレーションモデルについて述べたものである。実際には、心筋細胞内で収縮力を発生する場所は筋原線維部に限られ、また細胞同士を接続する介在板、コラーゲン線維で構成される細胞外マトリックスなど心筋は変形エネルギーの異なる種々の部材で構成され、マクロの変形がそのまま局所的なミクロの変形に等しいとは限らない。さらに、第 1.2.1 節で述べたように筋原線維部の変形が収縮力に影響を及ぼすことになるので、ミクロ構造をもとに拍動解析を行う方がより望ましいといえる。ミクロ構造が局所的に周期的な構造を持っている場合には、均質化法によりミクロ構造の変形とマクロ構造の変形を同時に連成させて解くことができる。その際、ミクロ構造内では周期的変位が許容され変形エネルギーをより小さくすることができるようになる。岡田³³ は、細胞膜、筋原線維、細胞質、細胞外マトリックスなどを区分してそれぞれに異なるパッシ

ブ構成則を適用し、トラス要素でモデル化した筋原線維部にはアクティブ応力を発生させるために Negroni モデル³¹を適用した。

生体組織は一般に非圧縮性または非圧縮に近い微圧縮性を有し、有限要素法においては安定に解析を進めるために体積剛性を Lagrange 未定乗数の導入により分離した混合型有限要素離散化を適用することが望ましい。前述の岡田³³による拍動解析ではこのような混合型の有限要素離散化が適用されてはいないが、後の Okada 等³⁴の論文では、混合型有限要素解析に対する均質化法の適用が提案されている。この定式化においては、ミクロユニット内で圧縮性に関わる拘束条件が完全に満たされることが要求されるが、体積剛性が大きくなるほどこの要求を満たすことはミクロユニット剛性行列条件数の悪化を招き、解析手法の不安定化をもたらす。

1.2.5 大規模問題に対する効率的解法

心筋内では、貫壁方向にも長軸方向にも線維方向や間隙 (cleavage plane) の方向が複雑に変化し、興奮の伝播も空間的に複雑なパターンを有する。したがって、有限要素解析を実行する上である程度のメッシュの細かさが要求される。非線形有限要素法において、陰解法による時間積分を行う場合には各 Newton-Raphson 反復で剛性行列を係数行列とする方程式を解く必要が生じ、その方程式の規模はメッシュ規模に比例する。特に3次元解析においては、直接法による連立一次方程式の求解は多大な計算負荷を生じるので反復解法を適用する必要が生じる。本論文では流体および生体組織にある非圧縮性から混合型有限要素法が適用されるため不定値性を有する剛性行列が生成される。このような鞍点型問題のための反復解法や収束性に関するこれまでの研究のサーベイが Benzi 等³により成されている。このうち理論的にロバスト性が保証された大多数のものは、前処理行列に対する求解に要する計算負荷が大きくなり、本論文で扱うような大規模問題には適さない。

1.3 研究の目的

筆者らのこれまでの研究においても、図 1.2 に示すように前節で述べた個々の研究成果をマクロ的な視点から統合したシミュレーションモデルを構築し、拍動解析を行ってきた。そこでは、マクロレベルにおいてパッシブ部とアクティブ部からなる応力テンソルを与え、パッシブ構成則はマクロ的な歪み-応力関係を模擬することにより得られた Lin-Yin モデル²⁹または U_{syk} モデル⁵⁷を、アクティブ部に関しては線維方向に収縮力を与えている。ここで、収縮力に関しては、主に Hunter 等¹⁹のアプローチに従って、短縮速度-張力関係 ($T_{VF}(\dot{u})$)、サルコメア長依存性因子 ($F_{SG}(SL)$)などを強結合状態の濃度 ([Bind]) に掛けることにより張力 (Tension) を算出し、アクティブ応力 (S_{active}) を与えていた。しかし、このようなアプローチでは分子レベルの

法則, 細胞および細胞の集合体がつくる組織レベルの構造を直接的にモデルに反映できないので分子生物学によるミクロレベルの知見, および細胞および心筋組織レベルの観察による知見をシミュレータに組み込むための合理的な方法がなく, 自ずと限界があった.

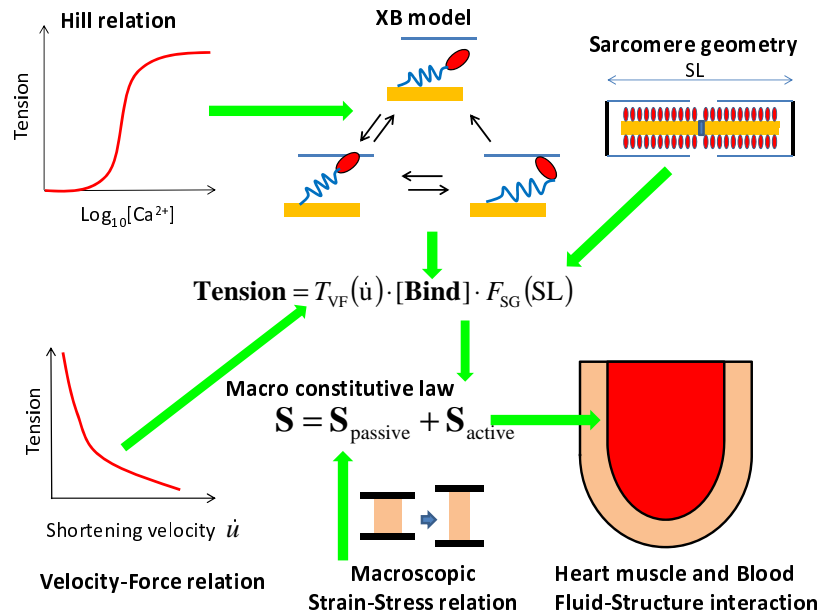


Fig. 1.2: 拍動解析のための従来型マクロモデル

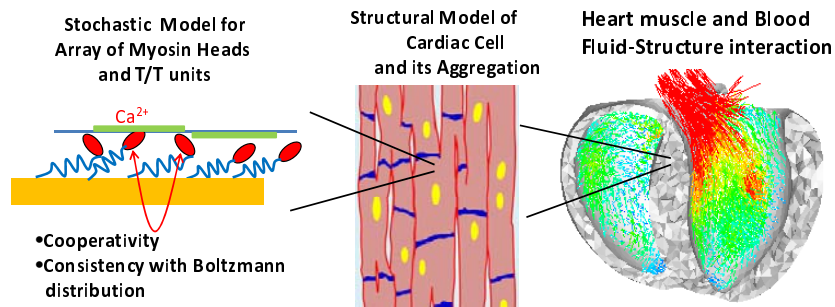


Fig. 1.3: 拍動解析のためのマルチスケールモデル

そこで, 本論文においては図 1.3 に示すようにアクチンフィラメント上の T/T ユニットの確率的な振る舞いおよび協調性を考慮した個々のミオシンヘッドの確率的な振る舞いを記述するモンテカルロモデルを直接的に細胞集合体の筋原線維モデルに埋め込み, さらにその細胞集合体を心筋のマクロモデルに埋め込んでミクロの素過程からありのままにマクロ現象までをシミュレートする方法を構築することを第一の目的とする.

以下ではこの目的を達成するために開発が必要となる要素技術とそれに対する本論文のアプローチを列挙する。

非圧縮に近い連続体に対する新たな均質化法アルゴリズム 本論文においては、周期的な構造を有する心筋細胞の集合体をミクロユニットとし、心室壁をマクロモデルとして均質化法を適用する。一般の生体組織と同様、心筋組織も非圧縮に近いいため均質化法における体積剛性の扱いに関しては注意を要する。なお心室壁は冠血管を含有し、冠血管のキャパシタンス効果により心室壁の弛緩時と収縮期の体積差が2~3%におよぶことが確認されているが、本論文ではこのような冠血管の影響を解析の対象外とし、それ以外の心筋組織のみを取り扱うことにする。図 1.4 に示すように、均質化法においてはミクロユニットの変形を周期的な変位ベクトル w とミクロユニットが埋め込まれているマクロ要素の積分点における変形勾配テンソル \bar{F} から決まる変位ベクトル $\bar{F}X$ の和で与える。ここで、周期的な変位ベクトル w はミクロユニット全体の体積変化に影響を及ぼさない(付録 C.2)。したがって、変形後のミクロユニットの全容積に対して以下の等式が成立する。

$$\int_{\Omega} \det(\mathbf{F}) d\Omega = \int_{\Omega} \det\left(\bar{\mathbf{F}} + \frac{\partial w}{\partial \mathbf{X}}\right) d\Omega = |\Omega| \det(\bar{\mathbf{F}}) \quad (1.2)$$

ここで Ω は無負荷状態においてミクロユニットが占める領域である。以降では簡単のため、連続体を完全非圧縮と仮定して、このような問題を均質化法で扱う上での問題点について議論する。一般に有限要素法においては、すべての積分点において $\det(\bar{\mathbf{F}}) = 1$ を完全に満たす変形を求めることは不可能であり、求解後に保証されることは離散化に適用された任意の圧力の補間関数 $\delta\bar{\lambda}$ と $\det(\bar{\mathbf{F}}) - 1$ の積の積分がいつでもゼロになることのみである。

$$\int_{\bar{\Omega}} \delta\bar{\lambda} (\det(\bar{\mathbf{F}}) - 1) d\bar{\Omega} = 0, \forall \delta\bar{\lambda} \quad (1.3)$$

もし着目するミクロモデルが埋め込まれた積分点において $\det(\bar{\mathbf{F}}) \neq 1$ であれば、式 (1.2) よりそのミクロユニット上での非圧縮拘束条件:

$$\int_{\Omega} \delta\lambda (\det(\mathbf{F}) - 1) d\Omega = 0 \quad (1.4)$$

がテスト関数 $\delta\lambda \equiv 1$ に対して、どのように w を選んだとしても満たされないことになる。微圧縮性を導入した場合においても体積剛性が大きな場合には、このような理由から不安定が生じることは明らかである。したがってミクロスケールでの拘束条件をなんらかの合理的な方法で緩和する必要がある。本論文では、非圧縮に近い連続体を安定に扱うことのできる均質化法を導入し、マルチスケール拍動解析に適用する。

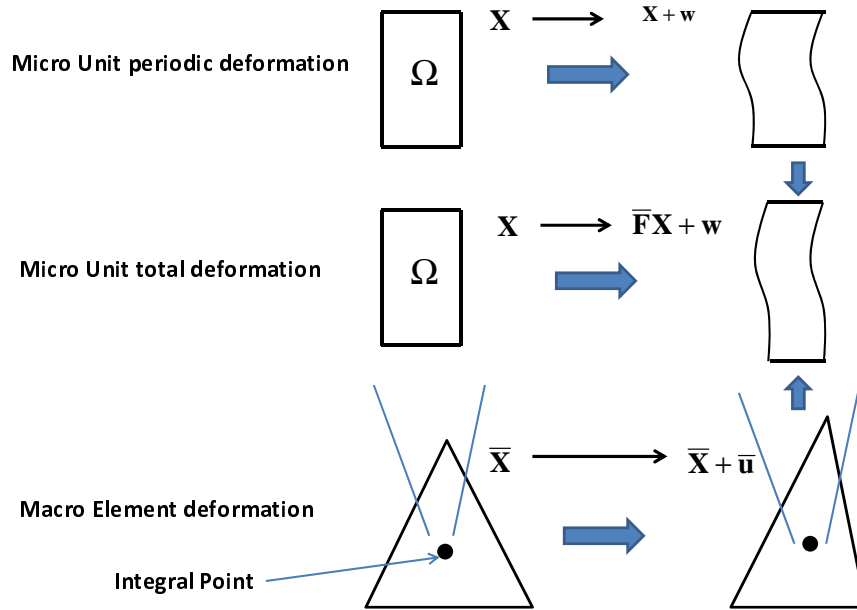


Fig. 1.4: 均質化法におけるミクروسケールとマクروسケールにおける変形の関係.

鞍点型線形問題に対してロバストかつ高速な反復解法 本論文で提案する均質化法アルゴリズムでは, マクロ自由度においても Lagrange 未定乗数を有するのでマクروسケール方程式が鞍点型問題となる. したがって, 大規模な不定値行列を係数とする連立一次方程式を各 Newton-Raphson 反復で解く必要が生じる. 本論文では, 連続体の非圧縮性拘束条件から生じる不定値係数行列の性質を分析し, それに対して有効な前処理行列を提案する. ここで, 提案した反復解法はマルチスケール拍動解析においてマクロ方程式を解く際に用いる.

細胞およびその集合体の力学的モデル 筋原線維, 細胞外マトリックス, 介在板, cleavage plane など力学的特性の異なるものを別々の連続体モデルで表現し, これらを統合した集合体を均質化法のマイクロユニットモデルとして適用することにより, メゾスケール ($10\mu\text{m} \sim 1\text{mm}$) の構造特性を一つの構成則によって表される連続体として近似することなく拍動シミュレーションに反映されるようにする. 本論文においては, 特にその力学的な役割の解明が望まれる cleavage plane により構成されるシート構造のモデル化に主眼におく. マルチスケール解析を行うにあたっては, 上記マイクロユニットモデルを一般的に観測されている心筋構造の異方性データに基づいてマクロメッシュ内の各要素に配置する. この際, ミクロユニット内の筋原線維に, 以下に述べる協調性を有するクロスブリッジモデルを埋め込み, 収縮力を発生させる.

協調性クロスブリッジモデル 協調性およびサルコメア長 (SL) 依存性などを直接的

に扱えるように、T/T ユニットをアクチンフィラメント上に、ミオシンヘッドをミオシンフィラメント上に並べる。T/T ユニットに対しては直下のミオシンヘッドの状態に応じて Ca^{2+} の on-off を制御する。ミオシンヘッドに対しては、近傍ミオシンヘッドおよび直上の T/T ユニットの状態に応じて状態遷移を制御する。従来モデルのように平均的な振る舞いを一つの代表ユニットで記述するのではなく、個々の T/T ユニットおよびミオシンヘッドの状態を近傍の状態を参照して制御することにより、ミクロのモデルをより現実に近い形でマクロへと反映できるようにする。さらに、結合状態間の遷移率の決定に際しては、できうるかぎり平衡状態において統計力学的分布に従うようにする。これにより、熱力学的な矛盾の生じるモデルの構築を避け、効率などの観点にたったモデルの性能分析ができるようにする。

確率的分子モデルと有限要素連続体モデルの連成手法 クロスブリッジモデルを常微分方程式で解く場合においても、モンテカルロ法で解く場合においても、時間刻み (Δt) と遷移率の積が 1 を超えないようにする必要がある。特に、協調性やミオシンアームの伸び依存の遷移率などは急激に変化し大きな値をとる場合があるので、 $\Delta t = 5\mu\text{s}$ 程度の細かい時間刻みが必要とされる。一方で、有限要素解析においては、求解時間の関係からそのような短い時間刻みを適用することができず、 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ 程度の時間刻みで計算を実行したいところである。したがって、図 1.5 に示すようにお互いの時間ステップ幅に大きな食い違いが生じる。すなわち、有限要素解析 1 ステップの間にミオシンヘッドの状態が何度か移り変わることも起こり得るし、有限要素解析の複数の時間ステップにわたって遷移しない場合でも、そのステップ内のどこで変化したかが収縮力の計算において重要になる。

これから明らかなように、有限要素解析の時間刻み ($\dots, T, T + \Delta T, \dots$) においてその時点のみのミオシンアームの伸びから収縮力を算出することは精度が悪く、各時間刻み幅 $[T, T + \Delta T]$ において、すべてのミオシンアームで生じた力積の総和から有限要素解析の収縮力を評価し平衡方程式に反映する必要がある。さらに、ミオシンアームの伸びはフィラメント間のすべり速度 \dot{u} に依存し、それは筋原線維要素の収縮速度 $\dot{\lambda}$ と

$$\dot{u} = -\frac{SL_0}{2}\dot{\lambda} \quad (1.5)$$

の関係があることにも注意しなければならない。本論文では、このような確率的モンテカルロモデルと有限要素連続体モデルを結合する方法を提案し、拍動解析を行う。

以上の要素技術をもとに構築されたマルチスケール解析コードにより、ミクロスケール架橋運動の法則および細胞レベル組織の力学的構造をありのままにマクロの拍動解析に反映するマルチスケール解析を実行することが可能になる。そこで本論文では、特にシート構造の効果、協調性パラメータの影響、収縮力発生部であるミオ

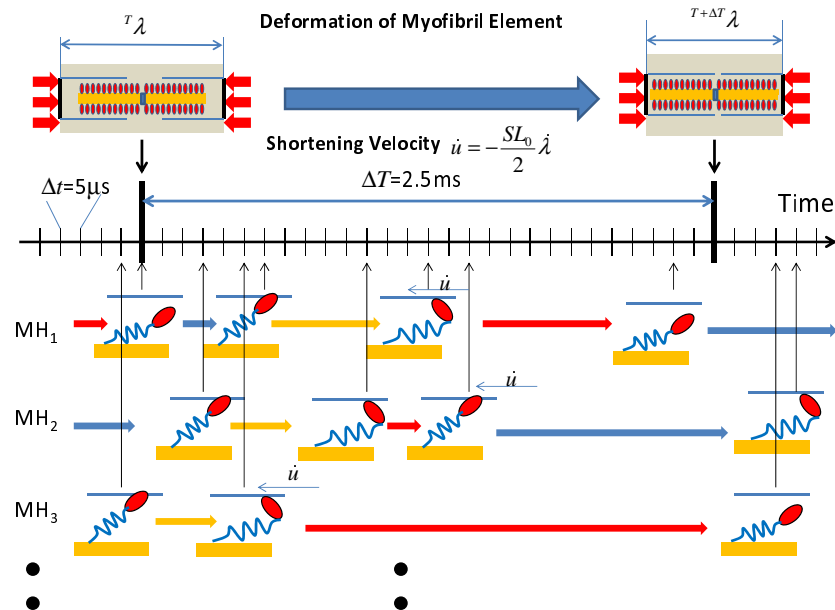


Fig. 1.5: 筋原線維要素の張力および変形 (上) とクロスブリッジモンテカルロモデル (下).

シンアームの非線形剛性の影響, サルコメアの短縮速度を制御するパラメータの影響およびクロスブリッジ結合状態からの解離を制御するパラメータの影響を調べ, 新たな医学的・生理学的知見を得ることを第二の目的とする.

なお本論文では, 標準的なクロスブリッジモデルと細胞集合体のメソスケール構造モデルを用いて以上のような検証を行うが, 種々の病態をミクロレベルで表現し, 拍動性能や心筋組織へかかる負荷に, それら病態モデルが及ぼす影響などを検証することも可能となる. さらに, 本論文で提案する解析法は首振り説に準じたモデルに限らず多様なクロスブリッジモデルに適用可能であり, これらのモデルが実際にどのような心拍動をもたらすのか検証することができる.

1.4 本論文の構成

以降の本論文の構成は以下のとおりである.

第2章 心拍動現象の有限要素マクロモデル 臓器レベルに対応するマクロスケールモデルについて述べる. 最初に, スケールに関わらずすべてのスケールを通して基礎となる連続体力学の数理について述べる. 応力テンソルを導入し, ガウスの発散定理を用いて Newton 力学に基づく連続体の運動方程式を導く. さらに運動方程式に有限要素法を適用する上で必須である運動方程式の弱形式表示を導く. 次に, 生体組織

のように大変形を許容し非圧縮に近い性質を有する連続体を扱う際に重要な混合型有限要素法を導入する。ここでは、このような非圧縮に近い連続体に対して混合型を導入する必然性について説明し、そこで生成される剛性行列の性質について言及する。続いて本論文で用いる生体組織の変形ポテンシャル、時間発展問題を解くための Newmark- β 法、心筋と血流との連成問題を解くための流体-構造強連成解析手法、そこで流体部境界に接続する体循環モデルを導入する。最後に、心筋の拍動を制御する電気生理学的現象をシミュレートするための興奮伝播解析について述べる。

第3章 マルチスケール解析の数理 最初に、マルチスケール解析で用いる均質化法の基礎について述べる。非線形問題を Newton-Raphson 法で解く際に現れる剛性行列をミクロ-マクロ分離に基づきブロック構造で表現し、線形方程式をその特殊な構造を利用して特性モードを用いて解く方法について述べる。次に、ここで導入された均質化法の有限要素離散化および線形化方程式の解法を非圧縮に近い連続体も扱えるように混合型有限要素解析に拡張する。ここでは、ミクロ構造上の Lagrange 未定乗数の平均値としてマクロ構造上の Lagrange 未定乗数が自然に導入され、ミクロ変数消去後のマクロ行列として通常の混合型有限要素法と同様の不定値行列が得られる。これにより、マクロレベルにおいて体積剛性からくる剛性行列の悪条件性を避けることができる。最後に、マルチスケール解析を分散メモリ型並列計算機で実行する方法について述べる。

第4章 拘束条件付き問題に対する反復解法の数理 前章のマルチスケール解析手法より、本論文ではマクロスケールメッシュの上に与えられた鞍点型 (不定値) の大規模な線形問題を解く必要が生じる。その自由度の規模から、直接法の適用は計算時間の観点から妥当ではなく、マクロ求解にかかる時間をなるべく少なくするために収束性の良い反復解法を適用することが望ましい。しかし、一般の不定値問題に対してロバストな反復解法は存在しないので、ここで扱われる不定値行列の特性を意識し、それに応じて良い反復解法を構築する必要がある。そこで、最初に混合型有限要素解析の基となっている拘束条件付き最適化問題を解くための Lagrange 未定乗数法について述べ、そこから鞍点型問題が生じることを説明する。そして、これらの問題の離散化および線形化から生じる不定値行列の性質を変数を変位ベクトルと Lagrange 乗数の2つのブロックに分解することにより解析する。特に inf-sup 条件と Schur complement の関係および、ペナルティ法と Lagrange 未定乗数法の関係について述べる。後者は、有限要素解析では体積剛性を他の剛性と区別せずに扱う方法と Lagrange 乗数を導入して混合型有限要素で扱う方法の关系到類似していることがわかる。次に、上記の不定値行列の性質についての解析に基づき、近似的ブロック LU 分解により係数行列の近似行列を構成し、それを行列分離に適用した場合の定常反復法の収束性と、Krylov 部分空間法の前処理行列として利用した場合の収束性について考察する。さらに、より汎用的な前処理行列である fill-in 制御付き不完全 LU(ILU)

前処理の適用について検討する。最後に、分散メモリ計算機環境下での有限要素法の自然な並列化に適した領域分割に基づく前処理演算の並列化について述べる。ここでは、行列の不定値性を考慮したオーバーラップを導入することにより、分割による収束性の劣化が抑えられることを示す。

第5章 心筋細胞モデルおよび心筋組織モデル ここでは、主に力学解析の立場から、心筋細胞およびその集合体から形成される心筋組織の連続体によるモデル化を試みる。本論文のマルチスケール解析では、ミクロの構造として細胞の集合体が形成する構造に主眼を置くので、計算負荷の観点から単体細胞の構造については、シンプルなものを仮定する。すなわち、単体細胞が収縮力発生源の筋原線維部、細胞外マトリックス部と細胞を線維方向に沿って接続する介在板からなると仮定し、すべてを連続体モデルで近似する。次に、心筋組織のところどころに存在する間隙 (cleavage plane) を加え、空間スケールとしては $100\mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ 程度の心筋組織構造のモデル化について説明する。この構造がマルチスケール解析のミクロモデルとして適用される。マクロ的にみた心筋組織の異方性 (線維方向およびシート方向分布) は、心機能に大きな影響を及ぼしていると考えられ、本論文では一般的統計データにしたがって定めた分布をシミュレーションに適用する。マルチスケール解析においては、このような分布から上記ミクロモデルを心筋各所に配置するときの方向が定められる。最後に、電気生理学的な見地から細胞組織とその集合体がつくる組織をとらえ、興奮伝播解析モデルとの関連について述べる。

第6章 確率的振る舞いを示すサルコメア力学モデル マルチスケール解析において、もっとも空間的スケールの小さな現象を取り扱う興奮収縮連関モデルについて述べる。ここで導入するモデルは、第5章で述べたミクロ構造内の筋原線維要素に埋め込まれ、興奮伝播解析と拍動運動を結び付ける起点となるものである。さらに重要なことは、この興奮収縮連関モデルが心筋組織の変形および変形速度の影響を大いに受けることである。特に、安定かつ高精度のマルチスケール解析手法を確立する上でこのフィードバックを適切に扱うことが重要となる。この章においては、最初に興奮収縮連関の核となる協調性をとまなう状態遷移モデルについて述べる。本論文では、アクチンフィラメント上に T/T ユニットをミオシンフィラメント上にミオシンヘッドを等間隔に並べ、それぞれの状態遷移を直接的にモンテカルロ法でシミュレートする。これは主に近接ミオシンヘッド間の協調性を平均的単体モデルで近似することが困難であることに起因している。また、この協調性は心筋の迅速な弛緩に対して重要な役割を果たしており、このことから Ca^{2+} 感受性を精度良くシミュレートすることが求められるからである。T/T ユニットの状態遷移に関しては、2 状態および 3 状態モデルを導入し、それらの特性を比較する。ミオシンヘッドの状態遷移に関しては、2 種類の状態遷移モデルを導入し、各状態間の遷移率の状態依存性について議論する。特に、ここでは結合状態間の遷移率を平衡状態において状態の内部エネルギー

から決まる Boltzmann 分布に収束するように定め、統計力学的な観点から矛盾が生じないようなシステムの構築をめざす。これにより、システムの効率などの議論が意味を持つようになる。また首振り後の状態から非結合状態への遷移率をミオシンアームの伸びの状態と関連付けて議論する。さらに、ミオシンアームの弾性が示す非線形および結合時のアームの伸びの初期長についても述べる。次に、ここで提案したクロスブリッジモンテカルロモデルとマルチスケール有限要素解析とのカップリング法を導入する。ここでは、モンテカルロ法に基づくクロスブリッジモデルとマルチスケール解析ミクロユニット内の筋原線維部のアクティブ応力テンソルの関係を力積の平衡条件を基に定め大きく異なる時間刻みにより生じる溝を埋める。また、筋原線維部の歪速度をクロスブリッジモデルに正確に反映させ、精度良く安定に解析を進めることのできる方法を導入する。最後に、ここで提案したクロスブリッジモデルの基本的機能のテストを行い、その妥当性を検証する。テスト内容は、張力-短縮速度の関係、等尺性収縮、急な長さ変化に対する張力応答、周期的変位振動にともなう仕事量の評価である。ここでは、これらテストに対して提案した標準モデルが実験事実にかなった振る舞いを示すことがわかる。

第7章 心拍動のマルチスケール解析 ここでは、前章までに導入したモデル化および解法を実装したマルチスケール拍動解析コードを種々のパラメータで実行し、そこで得た結果について議論する。まずは、解析手法の妥当性を検証するためにモンテカルロモデルのサンプル数や時間刻み幅を変更し、これらのパラメータに計算結果がほとんど影響を受けないことを示す。次に、心筋組織レベルのモデル化に導入した cleavage plane の存在が拍動性能に及ぼす影響を調べ、クロスブリッジモデルに関しては、協調性パラメータ、ミオシンアームの非線形剛性の影響、短縮速度を制御するパラメータなどの影響について吟味する。これらの数値実験においては、マクロ的な運動結果の解析のみならず、マクロ的な振る舞いと組織レベルおよびクロスブリッジレベルの諸量との関係についても必要に応じて調べる。

第8章 結論 全体を通しての結論と今後の展望について述べる。

第2章 心拍動現象の有限要素マクロモデル

本章では、臓器レベルのマクロスケールモデルについて述べる。第2.1節では、スケールに関わらずすべての基礎となる連続体力学の数理について述べる。応力テンソルを導入し、ガウスの発散定理を用いて Newton の運動方程式を導く。さらに有限要素法を適用する上で必須の運動方程式の弱形式表示を導く。第2.2節では、生体組織のように大変形を許容し非圧縮に近い性質を有する連続体を扱う際に重要な混合型有限要素法を導入する。ここでは、このような非圧縮に近い連続体に対して混合型を導入する必然性について説明し、そこで生成される剛性行列の性質について言及する。均質化法を混合型にどのように適用するか、混合型離散化で生じる鞍点型線形問題をどのように解くかはマルチスケール解析を実現する上で非常に重要な要素である。第2.3節では、本論文で用いる生体組織の変形ポテンシャルを、第2.4節では時間発展問題を解くための Newmark- β 法を導入する。本論文では、心筋の運動方程式のみではなく、血流との連成問題も同時に解く。そのため第2.5節では流体-構造強連成解析手法を、第2.6節では流体部境界に接続する体循環モデルについて説明する。第2.7節では、心筋の拍動を制御する電気生理学的現象をシミュレートするための興奮伝播解析について述べる。本論文で行う拍動シミュレーションでは、この解析で得られた Ca^{2+} 濃度を参照して興奮収縮連関により収縮力を発生させる。

2.1 連続体力学の数理

ここでは、大変形を伴う連続体の力学を扱う理論を導入する。無負荷状態の連続体はその初期において領域 V を占めており、それが外力の影響下で変形し平衡状態で静止したものとする。ここで連続体内の物質点の位置を指す方法として、変形前の基準配置における座標値ベクトルで表わす方法と変形後の現配置における座標値ベクトルで表わす方法がある。前者の基準配置における座標を Lagrange 座標 (X)、後者の現配置における座標を Euler 座標 (x) と呼ぶ。一般に、構造解析においては変数を Lagrange 座標の関数として、流体解析においては Euler 座標の関数として運動方程式を記述する。ここでは、図 2.1 に示すように、Euler 座標による質点の位置ベクトル、連続体の体積素、連続体境界の面積素、面積素に対する単位法ベクトルを x, dv, ds, n , Lagrange 座標によるものを $X, dVdS, N$ と表わすことにする。連続体内の同一物質

点の基準配置における座標 X と現配置における座標 x との対応が

$$x = x(X) = X + u(X) \quad (2.1)$$

で与えられているものとする。ここで、 $u(X)$ は基準配置からの質点の移動量を表すベクトルであり、変位ベクトルと呼ばれる。連続体の変形の程度を表す指標として次のように V 上で定義される 3×3 テンソル場 F を変形勾配テンソルと呼ぶ。

$$F \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\partial x}{\partial X} \text{ i.e. } F_{ij} = \frac{\partial x_i}{\partial X_j}(X), \quad 1 \leq i, j \leq 3. \quad (2.2)$$

また、変位ベクトルを微分することにより得られるテンソル場 Z を変位勾配テンソルと呼ぶ。

$$Z \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\partial u}{\partial X} \text{ i.e. } Z_{ij} = \frac{\partial u_i}{\partial X_j}(X), \quad 1 \leq i, j \leq 3. \quad (2.3)$$

変形勾配テンソルの行列式は基準配置と現配置における物質の体積比を表すが、それを Jacobian とよび記号 J で表わすことにする。

$$J \stackrel{\text{def}}{=} \det(F). \quad (2.4)$$

変形勾配テンソル F は、連続体の一様な平行移動に対しては不変であるが、剛体回転に対しては変化する。そこで、剛体回転も取り除いた変形量を測る指標として例えば以下の右 Cauchy-Green 変形テンソル C が用いられる。

$$C \stackrel{\text{def}}{=} F^T F. \quad (2.5)$$

さらに、無変形状態のときにゼロになるように以下の Green-Lagrange 歪みテンソルも用いられる。

$$E \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{2}(C - I) = \frac{1}{2}(F^T F - I). \quad (2.6)$$

これらテンソルの変分の中に以下の関係が成立する。

$$\delta E = \frac{1}{2}\delta C = \frac{1}{2}(\delta F^T F + F^T \delta F). \quad (2.7)$$

図 2.1 に示すように、現配置において、連続体内または連続体表面の任意の面積素 ds とその単位法ベクトル n をとる。この単位法ベクトルの反対方向にある物質片が ds において受けている力を df_n で表すことにする。

力学的な（並進と回転運動についての）平衡条件が任意の微小領域に対して成り立つべきであるとする、 df_n と n は線形関係にあり、しかも対称行列 T により

$$df_n = T^T n ds \quad (2.8)$$

と表されるべきであることが示される¹⁶。この 3×3 テンソル T を Cauchy 応力テンソルと呼ぶ。また、現配置における面積素 ds が基準配置における面積素 dS に対

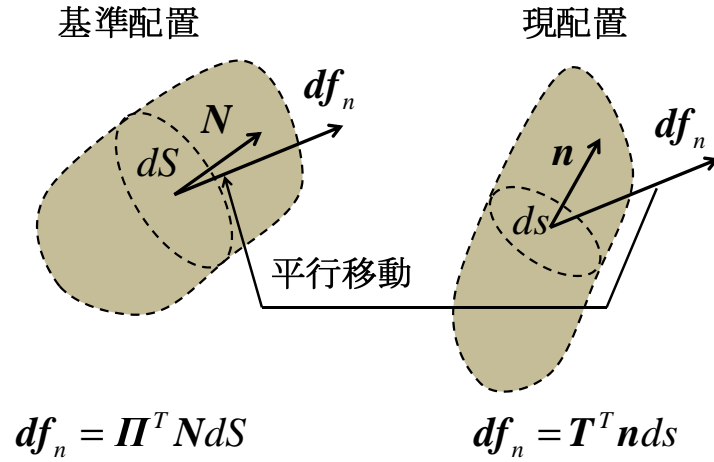


Fig. 2.1: 基準配置での面積素 dS とその単位法ベクトル N および第1Piola-Kirchhoff 応力テンソル Π (左) と dS に対応する変形後の現配置での面積素 ds とその単位法ベクトル n および Cauchy 応力テンソル T (右). df_n は現配置において面積素 ds の下側にある連続体はその界面 ds において受ける力である.

応し, dS の単位法ベクトル N が面積素に対して n と同じ側に向いているものとするとき, 次の関係式で定義されるテンソル Π を第1 Piola-Kirchhoff 応力テンソルと呼ぶ.

$$df_n = \Pi^T N dS. \quad (2.9)$$

さらに, df_n を F による基準配置に移して

$$F^{-1} df_n = S^T N dS \quad (2.10)$$

により定義される S を第2 Piola-Kirchhoff 応力テンソルと呼ぶ. 第1,2 Piola-Kirchhoff 応力テンソルの間には次の関係が成立することが容易にわかる.

$$\Pi = S F^T \quad (2.11)$$

次に示す単位法ベクトルの関係を示す Nanson の公式¹⁶ は, 上記のように現配置と基準配置を基に記述されたテンソルの関係を結びつける上で大変役に立つものである.

$$F^T n ds = J N dS \quad (2.12)$$

上式より二つの応力テンソル T と Π の間には

$$T = \frac{1}{J} F \Pi, \quad \Pi = J F^{-1} T \quad (2.13)$$

なる関係が成立することがわかる。

以後では、上記のように定義された応力テンソルを用いて連続体の運動方程式を導く。その際に、以下の2階のテンソルおよびテンソル場に対する規約を用いる。

与えられた2つの2階のテンソル A および B に対して、それらの間の内積 $A : B$ を

$$A : B \stackrel{\text{def}}{=} \text{Tr}(A^T B) = A_{ij} B_{ij} \quad (2.14)$$

により定義する。ここで Tr は、括弧内の行列のトレースを表すものとする。また、最右辺では総和に関する Einstein の規約を適用した。以後でも同様に2回現れているインデックスに対しては総和が取られるものとする。初期配置上で定義された2階のテンソル場 Θ に対して、その発散から決まるベクトル場 $\nabla_X \cdot \Theta$ を

$$(\nabla_X \cdot \Theta)_i \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\partial \Theta_{ji}}{\partial X_j} \quad (2.15)$$

により定義する。これらの規約のもと、以下に述べる発散定理が成り立つ。

補題 2.1.1 (*Gauss divergence theorem*) 有界な領域 V 上の任意のテンソル場 Θ とベクトル場 u に対して

$$\int_S u \cdot \Theta^T N dS = \int_V (\nabla_X \cdot \Theta) \cdot u dV + \int_V \Theta^T : \frac{\partial u}{\partial X} dV. \quad (2.16)$$

ここで、 S は V の境界、 N はその上の外向き単位法ベクトルとする。さらに、

$$\int_S \Theta^T N dS = \int_V (\nabla_X \cdot \Theta) dV. \quad (2.17)$$

[証明] ベクトル場に対する Gauss の発散定理より

$$\begin{aligned} \int_S V \cdot \Theta^T N dS &= \int_S (\Theta V) \cdot N dS = \int_V \nabla_X \cdot (\Theta V) dV \\ &= \int_V \frac{\partial (\Theta_{ij} V_j)}{\partial X_i} dV = \int_V \left\{ \frac{\partial \Theta_{ij}}{\partial X_i} V_j + \Theta_{ij} \frac{\partial V_j}{\partial X_i} \right\} dV \\ &= \int_V \left\{ (\nabla_X \cdot \Theta) \cdot V + \Theta^T : \frac{\partial V}{\partial X} \right\} dV. \end{aligned}$$

式 (2.17) は、式 (2.16) において、 u として各方向の単位ベクトル $e_i, i = 1, 2, 3$ を代入することにより成分ごとに示すことができる。 ■

ここで、上記発散定理を用いて、連続体の運動方程式を導く。 ρ_s を初期配置における連続体の密度とし、 g を単位質量あたりの体積力ベクトルとすると、初期配置における任意の微小領域 V とその表面 S に対して、Newton の運動方程式と式 (2.9) および式 (2.17) より、

$$\begin{aligned} \int_V \rho_s a dV &= \int_V \rho_s g dV + \int_S d f_n dS = \int_V \rho_s g dV + \int_S \Pi^T N dS \\ &= \int_V \rho_s g dV + \int_V \nabla_X \cdot \Pi dV. \end{aligned}$$

ここで, \mathbf{a} は連続体内の質点の加速度ベクトルである. 上記方程式が任意の微小領域で成立することより

$$\rho_s \mathbf{a} = \nabla_X \cdot \mathbf{\Pi} + \rho_s \mathbf{g}. \quad (2.18)$$

次に, 式 (2.18) を弱形式で表わすことにより, 以下の補題が成立することがわかる.

補題 2.1.2 運動方程式 (2.18) が成立していると仮定する. 連続体の境界に作用している基準配置に対する力を

$$\boldsymbol{\tau}_s dS = d\mathbf{f}_n \quad (2.19)$$

とおくとき, 任意の変分 $\delta \mathbf{u}$ に対して

$$\int_V \rho_s \mathbf{a} \cdot \delta \mathbf{u} dV + \int_V \mathbf{\Pi}^T : \delta \mathbf{F} dV = \int_S \boldsymbol{\tau}_s \cdot \delta \mathbf{u} dS + \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \mathbf{u} dV, \quad (2.20)$$

$$\int_V \rho_s \mathbf{a} \cdot \delta \mathbf{u} dV + \int_V \mathbf{S} : \delta \mathbf{E} dV = \int_S \boldsymbol{\tau}_s \cdot \delta \mathbf{u} dS + \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \mathbf{u} dV. \quad (2.21)$$

が成立する. ただし, V および S は基準配置において連続体が占める領域およびその境界である.

[証明] 式 (2.18) より

$$\int_V \rho_s \mathbf{a} \cdot \delta \mathbf{u} dV = \int_V (\nabla_X \cdot \mathbf{\Pi}) \cdot \delta \mathbf{u} dV + \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \mathbf{u} dV. \quad (2.22)$$

上式に発散定理式 (2.16) を適用すると

$$\int_V \rho_s \mathbf{a} \cdot \delta \mathbf{u} dV + \int_V \mathbf{\Pi}^T : \frac{\partial \delta \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} dV = \int_S \delta \mathbf{u} \cdot \mathbf{\Pi}^T \mathbf{N} dS + \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \mathbf{u} dV. \quad (2.23)$$

ここで

$$\frac{\partial \delta \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} = \delta \mathbf{F}, \quad \boldsymbol{\tau}_s = \mathbf{\Pi}^T \mathbf{N} \quad (2.24)$$

が成り立つことより, 弱形式 (2.20) を得る. さらに, 式 (2.7), (2.14), (2.11), および S の対称性より, 以下の関係式を得る.

$$\begin{aligned} \mathbf{\Pi}^T : \delta \mathbf{F} &= \text{Tr}(\mathbf{\Pi} \delta \mathbf{F}) = \text{Tr}(\mathbf{S} \mathbf{F}^T \delta \mathbf{F}) = \mathbf{S}^T : (\mathbf{F}^T \delta \mathbf{F}) \\ &= \mathbf{S} : \frac{1}{2} (\delta \mathbf{F}^T \mathbf{F} + \mathbf{F}^T \delta \mathbf{F}) = \mathbf{S} : \delta \mathbf{E} \end{aligned}$$

これにより式 (2.21) も証明された. ■

特に, 式 (2.20) および式 (2.21) において, 静止状態で力学的平衡が保たれている場合には慣性項が取り除かれて以下の式を得る.

$$\int_V \mathbf{\Pi}^T : \delta \mathbf{F} dV = \int_S \boldsymbol{\tau}_s \cdot \delta \mathbf{u} dS + \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \mathbf{u} dV, \quad \forall \delta \mathbf{u}, \quad (2.25)$$

$$\int_V \mathbf{S} : \delta \mathbf{E} dV = \int_S \boldsymbol{\tau}_s \cdot \delta \mathbf{u} dS + \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \mathbf{u} dV, \quad \forall \delta \mathbf{u}. \quad (2.26)$$

ここで、右辺は仮想変位 δu に対して連続体の表面に働く外力 τ_s と体積力 $\rho_s g$ によりなされる仮想仕事である。それゆえ、左辺を同様に連続体になされる仮想仕事とよぶ。

特に、連続体を変形させるための単位体積あたりのエネルギー W が $W = W(\mathbf{F})$ または $W = W(\mathbf{E})$ のように \mathbf{F} または \mathbf{E} の関数として表されるとき、これら変形を表すテンソルの微小増分に対するエネルギーの増分は

$$\delta W = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}} : \delta \mathbf{F}, \quad (2.27)$$

$$\delta W = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{E}} : \delta \mathbf{E} \quad (2.28)$$

と表すことができる。式 (2.25), (2.26) より、上記のようなポテンシャル関数で変形エネルギーが定義された連続体に対しては、その変形から生じる応力テンソルは

$$\mathbf{\Pi} = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}}^T, \quad (2.29)$$

$$\mathbf{S} = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{E}} \quad (2.30)$$

で与えられるべきであることがわかる。

2.2 連続体の混合型定式化

本論文では鋼材などの金属に比べてはるかに柔軟なゴムのような変形特性を有する生体組織の変形問題を扱う。これら大変形を許容するものと鉄鋼のような連続体の変形に関する特性の違いは、マクロ的な変形に伴う原子または分子レベルでの構造変化の特性の違いから生じる。鋼材の弾性変形においては、引っ張りなどの外力に対して原子配列はそのまま原子間距離がわずかに変化し、原子間ポテンシャルの変化が変形に要するエネルギーの大半を占めるとされる。したがって、その体積を変化させるのと同じくらいに伸ばしたり縮めたりすることは困難となる。一方で、ゴムの引っ張りによる変形エネルギーは、変形があまり大きくない場合には分子鎖の折り畳み具合が変化することによるエントロピー変化に起因する²⁶。このような理由から、ゴムは大変形を許容する。しかし、一方では分子がぎっしり詰まった連続体であるために圧縮のような体積変化を伴う等方的変形に対しては、単軸引っ張りなどとは桁違いの剛性を有する。このようなオーダーの大きく異なる剛性を有限要素法において同時に扱った場合には、その有限要素離散化から生成される剛性行列の条件数が極端に悪化し、もはや安定に解を求めることが不可能になる。このことについては、後ほど第 4.1.3 節においても言及する。

ここでは、体積変化に関わるポテンシャルが J の 2 次関数で与えられると仮定して

$$W(\mathbf{F}) = W_0(\mathbf{F}) + 2\kappa(J - 1)^2 \quad (2.31)$$

により, 変形ポテンシャルが定義されていると仮定しよう. このとき W の変分は以下のように与えられる.

$$\delta W = \frac{\partial W_0}{\partial \mathbf{F}} : \delta \mathbf{F} + 4\kappa(J-1)J\mathbf{F}^{-T} : \delta \mathbf{F} \quad (2.32)$$

ここで, 最終項は付録 C.2 式 (C.8) で与えられている J の \mathbf{F} の各成分による微分式から導かれる. 剛性行列は式 (2.32) をさらにもう一度微分し, 第2変分をとることに与えられる. ここで, 連続体が非圧縮に近い場合には, κ が非常に大きな値を有する. したがって, 第2変分の κ が掛っている項は他に比べ非常に大きな値を持つことになり, 剛性行列が ill-condition (最大固有値の最小固有値による商が非常に大きい) な行列となる.

そこで, 新たに変数 λ を導入し, このような微分を避けることを考える.

$$\lambda = 2\kappa(J-1) \quad (2.33)$$

とくと, 式 (2.32) は以下のように書き換えられる.

$$\delta W = \frac{\partial W_0}{\partial \mathbf{F}} : \delta \mathbf{F} + 2\lambda J\mathbf{F}^{-T} : \delta \mathbf{F} \quad (2.34)$$

したがって, 式 (2.29) より第1Piola-Kirchhoff 応力テンソルは

$$\mathbf{\Pi} = \frac{\partial W_0}{\partial \mathbf{F}}^T + 2\lambda J\mathbf{F}^{-1} \quad (2.35)$$

と表されることがわかる. ここで, 式 (2.13) より, 対応する Cauchy 応力テンソルは以下で与えられる.

$$\mathbf{T} = \frac{1}{J}\mathbf{F}\frac{\partial W_0}{\partial \mathbf{F}}^T + 2\lambda \mathbf{I} \quad (2.36)$$

これより, $p = -2\lambda$ は物理的には通常の変数と等価であることがわかる.

混合型有限要素解析では, このような λ を新たな独立変数するとともに, 条件式 (2.33) を新たに方程式に加え, 平衡方程式を式 (2.25) の代わりに以下のように与える.

$$\begin{aligned} \int_V \left(\frac{\partial W_0}{\partial \mathbf{F}} + 2\lambda J\mathbf{F}^{-T} \right) : \frac{\partial \delta \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} dV + \int_V \delta \lambda \left(2(J-1) - \frac{\lambda}{\kappa} \right) dV \\ = \int_S \boldsymbol{\tau}_s \cdot \delta \mathbf{u} dS + \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \mathbf{u} dV, \quad \forall \delta \mathbf{u}, \delta \lambda \end{aligned} \quad (2.37)$$

以下では, 便宜上 λ を Lagrange 乗数とよぶことにする. なぜならここでの λ の導入法は, 第 4.1.1 に示す Lagrange 未定乗数法における Lagrange 乗数と類似しているからである. 実際 $\kappa \rightarrow \infty$ のときには, 式 (2.37) は, 拘束条件 $2(J-1) = 0$ のもとでエネルギー

$$E(\mathbf{u}) \stackrel{\text{def}}{=} \int_V W_0 dV - \int_S \boldsymbol{\tau}_s \cdot \mathbf{u} dS - \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \mathbf{u} dV \quad (2.38)$$

を最小にするために Lagrange 未定乗数法を適用して得られる式と等価となる.

次に, 上記方程式を有限要素法で解く際にどのような剛性行列が現れるのか具体的に計算してみる. 以下では, 有限要素メッシュの節点上で定義された変位および Lagrange 乗数を括弧 $\{\}$ 付きで表し, 括弧なしの変数はそれらを適切な補間関数で補間した結果得られるものとする. すなわち, 以下のような関係式でこれらが結ばれているものとする.

$$\mathbf{u} = [N_u]\{\mathbf{u}\}, \quad (2.39)$$

$$\mathbf{Z} = \left[\frac{\partial N_u}{\partial \mathbf{X}} \right] \{\mathbf{u}\} = [B]\{\mathbf{u}\}, \quad (2.40)$$

$$\lambda = [N_\lambda]\{\lambda\}. \quad (2.41)$$

ここで, N_u と N_λ はそれぞれ変位と圧力の補間関数である. 以上の記号のもと, 等価節点力ベクトル $\{\mathbf{f}\}$ および $\{g\}$ を積分:

$$\begin{aligned} \{\mathbf{f}\} &\stackrel{\text{def}}{=} \int_V [B]^T : \left(\frac{\partial W_0}{\partial \mathbf{F}^T} + 2\lambda J \mathbf{F}^{-1} \right) dV \\ &\quad - \int_S [N_u]^T \boldsymbol{\tau}_s dS - \int_V \rho_s [N_u]^T \mathbf{g} dV, \end{aligned} \quad (2.42)$$

$$\{g\} \stackrel{\text{def}}{=} \int_V [N_\lambda]^T \left(2(J-1) - \frac{\lambda}{\kappa} \right) dV \quad (2.43)$$

により定義すると, 平衡方程式 (2.37) は次のように表される.

$$\{\delta \mathbf{u}\} \cdot \{\mathbf{f}\} + \{\delta \lambda\} \cdot \{g\} = 0, \quad \forall \{\delta \mathbf{u}\}, \{\delta \lambda\} \quad (2.44)$$

したがって, 有限要素解析においては, $\{\mathbf{f}\}$ と $\{g\}$ を同時にゼロにするような $\{\mathbf{u}\}$ と $\{\lambda\}$ を Newton-Raphson 法により求めることになる. このとき, $\{\mathbf{f}\}$ および $\{g\}$ の $\{\mathbf{u}\}$ および $\{\lambda\}$ による微分が必要になり, これが剛性行列である. $\{\mathbf{u}\}$ および $\{\lambda\}$ の微小増分 $\{\Delta \mathbf{u}\}$ および $\{\Delta \lambda\}$ から式 (2.42) および (2.43) から決まる $\{\mathbf{f}\}$ および $\{g\}$ の微小増分 $\{\Delta \mathbf{f}\}$ および $\{\Delta g\}$ への線形写像は以下のように表される.

$$\begin{bmatrix} \{\Delta \mathbf{f}\} \\ \{\Delta g\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B}^T \\ \mathbf{B} & -\mathbf{C} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \mathbf{u}\} \\ \{\Delta \lambda\} \end{bmatrix} \quad (2.45)$$

ただし, 各行列は積分:

$$\mathbf{A} \stackrel{\text{def}}{=} \int_V [B]^T : \left(\frac{\partial^2 W_0}{\partial \mathbf{F}^T \partial \mathbf{F}} + 2\lambda \frac{\partial (J \mathbf{F}^{-1})}{\partial \mathbf{F}} \right) : [B] dV, \quad (2.46)$$

$$\mathbf{B} \stackrel{\text{def}}{=} \int_V 2[N_\lambda]^T J \mathbf{F}^{-T} : [B] dV, \quad (2.47)$$

$$\mathbf{C} \stackrel{\text{def}}{=} \int_V [N_\lambda]^T \frac{1}{\kappa} [N_\lambda] dV \quad (2.48)$$

から計算されるものである。ここで、 $\{\Delta g\}$ を求めるときの J の微分に関しては再び式 (C.8) を適用した。また、式 (2.46) における F^{-1} の微分の計算式については、付録 C.2.1 を参照されたい。

式 (2.45) における 2×2 ブロック行列の特長として、

- (1). (1,1) ブロックがポテンシャル W_0 の性質から、通常は非負の対称行列となること。
- (2). (1,2) と (2,1) ブロックが互いに対称で full-rank であること。
- (3). (2,2) ブロックの C は微弱な正定値行列であること。

が挙げられる。これより式 (2.45) は鞍点型問題であることがわかる。本論文の主題であるマルチスケール解析において、我々はミクロスケールにおいてもマクロスケールにおいても、上記のような性質を有する行列を扱う。特に、マクロスケールにおいてはその問題規模から反復解法で式 (2.45) のような線形方程式を解く必要が生じ、安定した収束性を実現するためにこのような行列の性質を良く知ることが大切になる。これが後の第 4 章の主題である。

2.3 生体組織の変形ポテンシャル

生体組織の変形ポテンシャルに関しては、線維組織に関わる異方性を有するものなど種々のタイプの関数が提案されている。本節では、後に第 5 章において細胞内組織および細胞の周辺組織のパッシブな剛性をモデル化する際に用いるポテンシャルについて述べる。

異方性のないゴムのような材料の剛性を表すのに、式 (2.31) のように体積剛性を表すポテンシャルと組み合わせることを念頭において、低減不変量を用いたつぎのような Mooney-Rivlin 体のポテンシャルが用いられる。

$$W_0 = c_1(\tilde{I}_1 - 3) + c_3(\tilde{I}_1 - 3)^2 + c_7(\tilde{I}_1 - 3)^3(\tilde{I}_2 - 3) \quad (2.49)$$

ここで、低減不変量とは右 Cauchy-Green 変形テンソルの関数として以下のように定義されるものである。

$$\tilde{I}_1 \stackrel{\text{def}}{=} \det(C)^{-\frac{1}{3}} \text{Tr}(C), \quad (2.50)$$

$$\tilde{I}_2 \stackrel{\text{def}}{=} \det(C)^{-\frac{2}{3}} (\text{Tr}(C)^2 - \text{Tr}(C^2)), \quad (2.51)$$

変形が等方的な場合においては、 C が単位行列のスカラー倍となり低減不変量の値は変化しない。しかし、このような体積変化に対する剛性は式 (2.31) のもう一方の関数で表すことができる。

心筋組織の線維構造による異方性を考慮したポテンシャルとしてはHumphrey等¹⁸によるものがある。さらに第5.2節において述べるシート構造までを考慮した変形ポテンシャルとして次に挙げるUsyk等⁵⁷によるものなどがある。

$$W_0 = C \frac{e^Q - 1}{2} \quad (2.52)$$

ここで、 C は定数で Q は定数 b_* より決まる2次形式である。

$$Q = b_{ff} E_{ff}^2 + b_{ss} E_{ss}^2 + b_{nn} E_{nn}^2 + 2b_{fs} E_{fs}^2 + 2b_{fn} E_{fn}^2 + 2b_{ns} E_{ns}^2 \quad (2.53)$$

ここで、 E_* は線維、シートおよびこれらに直交する単位ベクトルからなる直交基底 $\{f, s, n\}$ で表されるGreen-Lagrange歪みテンソル E の成分である。

$$\begin{aligned} E_{ff} &= \mathbf{f}^T \mathbf{E} \mathbf{f}, \quad E_{ss} = \mathbf{s}^T \mathbf{E} \mathbf{s}, \quad E_{nn} = \mathbf{n}^T \mathbf{E} \mathbf{n}, \\ E_{fs} &= \mathbf{f}^T \mathbf{E} \mathbf{s}, \quad E_{fn} = \mathbf{f}^T \mathbf{E} \mathbf{n}, \quad E_{ns} = \mathbf{n}^T \mathbf{E} \mathbf{s} \end{aligned} \quad (2.54)$$

本論文では、主に上記2つのポテンシャルを組み合わせることにより、種々のミクロ構造の力学的特性を連続体によりモデル化する。

2.4 動的解析のための方法: Newmark- β 法

拍動解析においては、心筋に質量を持たせ慣性の影響を考慮して解析を行う。また、アクティブな応力(収縮力)は歪み速度に応じて変化し、生体材料は動粘性を有すると仮定する。このような理由から、方程式を組み立てる際には、変位ベクトル \mathbf{u} およびその時間微分である速度 $\dot{\mathbf{u}}$ および加速度ベクトル $\ddot{\mathbf{u}}$ が変数として必要になる。したがって、ここでは一般に第1Piola-Kirchhoff応力テンソルが \mathbf{F} および $\dot{\mathbf{F}}$ の関数として与えられていると仮定する。

$$\mathbf{\Pi}_0 = \mathbf{\Pi}_0(\mathbf{F}, \dot{\mathbf{F}}) \quad (2.55)$$

解くべき方程式は以下のように与えられる。

$$\begin{aligned} \int_V \delta \mathbf{u} \cdot \rho_s \ddot{\mathbf{u}} dV + \int_V (\mathbf{\Pi}_0 + 2\lambda J \mathbf{F}^{-1})^T : \frac{\partial \delta \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} dV + \int_V \delta \lambda \left(2(J-1) - \frac{\lambda}{\kappa} \right) dV \\ = \int_S \boldsymbol{\tau}_s \cdot \delta \mathbf{u} dS + \int_V \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \mathbf{u} dV, \quad \forall \delta \mathbf{u}, \delta \lambda \end{aligned} \quad (2.56)$$

したがって、等価節点力を以下のように定義すると

$$\begin{aligned} \{\mathbf{f}\} &\stackrel{\text{def}}{=} \int_V [\mathbf{N}_u]^T \rho_s \ddot{\mathbf{u}} dV + \int_V [\mathbf{B}]^T : (\mathbf{\Pi}_0 + 2\lambda J \mathbf{F}^{-1}) dV \\ &\quad - \int_S [\mathbf{N}_u]^T \boldsymbol{\tau}_s dS - \int_V \rho_s [\mathbf{N}_u]^T \mathbf{g} dV, \end{aligned} \quad (2.57)$$

$$\{g\} \stackrel{\text{def}}{=} \int_V [\mathbf{N}_\lambda]^T \left(2(J-1) - \frac{\lambda}{\kappa} \right) dV \quad (2.58)$$

平衡方程式 (2.56) は、先に与えた式 (2.44) と同様に、

$$\{\delta \mathbf{u}\} \cdot \{\mathbf{f}\} + \{\delta \lambda\} \cdot \{g\} = 0, \quad \forall \{\delta \mathbf{u}\}, \{\delta \lambda\} \quad (2.59)$$

と表される。さらに、微小増分の関係は以下のように表される。

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \{\Delta \mathbf{f}\} \\ \{\Delta g\} \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} \mathbf{M} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \ddot{\mathbf{u}}\} \\ \{\Delta \ddot{\lambda}\} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \mathbf{G} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \dot{\mathbf{u}}\} \\ \{\Delta \dot{\lambda}\} \end{bmatrix} \\ &+ \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B}^T \\ \mathbf{B} & -\mathbf{C} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \mathbf{u}\} \\ \{\Delta \lambda\} \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (2.60)$$

ただし、 \mathbf{A} , \mathbf{B} , \mathbf{C} は式 (2.46), (2.47), (2.48) と同様にして与えられる行列であり、 \mathbf{M} と \mathbf{G} は以下のように与えられる行列である。

$$\mathbf{M} \stackrel{\text{def}}{=} \int_V [\mathbf{N}_u]^T \rho_s [\mathbf{N}_u] dV \quad (2.61)$$

$$\mathbf{G} \stackrel{\text{def}}{=} \int_V [\mathbf{B}]^T : \frac{\partial \Pi_0}{\partial \dot{\mathbf{F}}} : [\mathbf{B}] dV \quad (2.62)$$

ここで、 λ の時間微分項はもとの方程式には存在しないが、便宜上式 (2.60) のように \mathbf{u} に揃えらると変数を統一して扱うことができ、実装が容易になる。以後、記号の簡略化のため 2 つのブロックをまとめて、ベクトルに対しては

$$\{\tilde{\mathbf{u}}\} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \{\mathbf{u}\} \\ \{\lambda\} \end{bmatrix}, \quad \{\tilde{\mathbf{f}}\} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \{\mathbf{f}\} \\ \{g\} \end{bmatrix}, \quad (2.63)$$

行列に対しては

$$\tilde{\mathbf{M}} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \mathbf{M} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{G}} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \mathbf{G} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{A}} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B}^T \\ \mathbf{B} & -\mathbf{C} \end{bmatrix} \quad (2.64)$$

と表すことにする。このとき式 (2.60) は

$$\{\Delta \tilde{\mathbf{f}}\} = \tilde{\mathbf{M}} \{\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \tilde{\mathbf{G}} \{\dot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \tilde{\mathbf{A}} \{\tilde{\mathbf{u}}\} \quad (2.65)$$

と表すことができる。

Newmark- β 法では、与えられたパラメータ β および γ に対して以下の時間方向の補間関係を成立させつつ、式 (2.59) を満たす解を求めていく。

$$\{^{t+\Delta t} \dot{\tilde{\mathbf{u}}}\} = \{^t \dot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \Delta t \left(\{^{t+\Delta t} \ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + (1 - \gamma) \{^t \ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} \right), \quad (2.66)$$

$$\{^{t+\Delta t} \tilde{\mathbf{u}}\} = \{^t \tilde{\mathbf{u}}\} + \Delta t \{^t \dot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \Delta t^2 \left(\beta \{^{t+\Delta t} \ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \left(\frac{1}{2} - \beta \right) \{^t \ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} \right). \quad (2.67)$$

ここで、各ベクトル変数の左上の変数は時間を表す。

今、時刻 t での平衡状態が既に求められているとして、時刻 $t + \Delta t$ での解を Newton-Raphson 法により求める方法を示す。以下では、右上の括弧 $()$ 内の数字は Newton-Raphson の反復回数を示すものとする。初期解は以下のように t のときの解を代入する。

$$\{^{t+\Delta t}\tilde{\mathbf{u}}^{(0)}\} := \{^t\tilde{\mathbf{u}}\}, \quad \{^{t+\Delta t}\dot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(0)}\} := \{^t\dot{\tilde{\mathbf{u}}}\}, \quad \{^{t+\Delta t}\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(0)}\} := \{^t\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} \quad (2.68)$$

k 回目の Newton-Raphson 反復における解の更新を次のように表すことにする。

$$\{\Delta\tilde{\mathbf{u}}^{(k)}\} \stackrel{\text{def}}{=} \{^{t+\Delta t}\tilde{\mathbf{u}}^{(k)}\} - \{^{t+\Delta t}\tilde{\mathbf{u}}^{(k-1)}\}, \quad (2.69)$$

$$\{\Delta\dot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\} \stackrel{\text{def}}{=} \{^{t+\Delta t}\dot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\} - \{^{t+\Delta t}\dot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k-1)}\}, \quad (2.70)$$

$$\{\Delta\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\} \stackrel{\text{def}}{=} \{^{t+\Delta t}\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\} - \{^{t+\Delta t}\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k-1)}\}. \quad (2.71)$$

式 (2.68) により決まる初期解は、補間式 (2.66) および (2.67) を必ずしも満たしていない。しかし、容易にわかるように 1 回目の更新が以下の式を満たせば、1 回目の反復解は補間式を満たす。

$$\{\Delta\tilde{\mathbf{u}}^{(1)}\} = \Delta t \{^t\dot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \frac{1}{2} \Delta t^2 \{^t\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \Delta t^2 \beta \{\Delta\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(1)}\}, \quad (2.72)$$

$$\{\Delta\dot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(1)}\} = \Delta t \{^t\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \Delta t \gamma \{\Delta\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(1)}\}. \quad (2.73)$$

さらに、 $k \geq 2$ に対して $k - 1$ 回目の反復解が補間式 (2.66) および (2.67) を満たしていると仮定すると、 k 回目の反復解が補間式を満たすための必要十分条件は以下のようにならされる。

$$\{\Delta\tilde{\mathbf{u}}^{(k)}\} = \Delta t^2 \beta \{\Delta\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\}, \quad (2.74)$$

$$\{\Delta\dot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\} = \Delta t \gamma \{\Delta\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\}. \quad (2.75)$$

いずれの反復においても、式 (2.72-2.75) は、加速度の増分 $\{\Delta\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\}$ より、他の増分が自然に決まることを表している。これらの式を線形化方程式 (2.65) に代入し、加速度の増分のみの方程式に書き直すことにより以下の式を得る。1 回目の反復に対しては、

$$\begin{aligned} & \left(\tilde{\mathbf{M}} + \Delta t \gamma \tilde{\mathbf{G}}^{(0)} + \Delta t^2 \beta \tilde{\mathbf{A}}^{(0)} \right) \{\Delta\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(1)}\} \\ & = -\tilde{\mathbf{f}}^{(0)} - \tilde{\mathbf{G}}^{(0)} (\Delta t \{^t\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\}) - \tilde{\mathbf{A}}^{(0)} \left(\Delta t \{^t\dot{\tilde{\mathbf{u}}}\} + \frac{1}{2} \Delta t^2 \{^t\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} \right). \end{aligned} \quad (2.76)$$

2 回目以後 ($k \geq 2$) の反復に対しては

$$\left(\tilde{\mathbf{M}} + \Delta t \gamma \tilde{\mathbf{G}}^{(k-1)} + \Delta t^2 \beta \tilde{\mathbf{A}}^{(k-1)} \right) \{\Delta\ddot{\tilde{\mathbf{u}}}^{(k)}\} = -\tilde{\mathbf{f}}^{(k-1)}. \quad (2.77)$$

以上の式を解いて、加速度の増分を求めた後、式 (2.72-2.75) を適用して加速度、速度、変位の更新を行えば良い。残差ノルム $\|\tilde{\mathbf{f}}^{(k-1)}\|$ が十分小さくなった時点で現タイムステップの計算を終了し、次のタイムステップに移る。

2.5 流体構造連成解析

本論文の拍動解析では、心筋の運動のみではなく、第 2.6 節でみるように心室の血液の流入出口に適切な境界条件を仮定して、流体と構造の連成問題を取り扱う。そして、心筋モデルのパフォーマンスをその拍出量で評価する。本論文では、心室内壁における流体-構造連成問題を強連成アプローチ⁶⁸で取り扱う。本節で、その方法について論じる。

以後では、 $V_s(t)$, $V_f(t)$ をそれぞれ時刻 t における構造および流体領域とする。特に $V_s = V_s(0)$ を構造部の変形を定義するための基準配置とする。構造の境界の移動に伴い運動する領域 $V_f(t)$ 上の ALE 座標:

$$\chi = \chi(\mathbf{X}, t), \quad \mathbf{X} \in V_f(0) \quad (2.78)$$

の上で流体の運動方程式を記述する。流体の流速を \mathbf{v} と置けば流体の加速度 \mathbf{a} は以下のように表される。

$$\mathbf{a}_\chi \stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{a}(\chi, t) = \frac{\partial \mathbf{v}(\chi, t)}{\partial t} + \mathbf{c} \cdot \nabla_x \mathbf{v} \text{ on } V_f(t) \quad (2.79)$$

ここで、 \mathbf{x} は配置空間に固定された Euler 座標、 $\nabla_x \mathbf{v}$ はその Euler 座標による速度勾配テンソルとした。 $\mathbf{c} = \mathbf{v} - \tilde{\mathbf{v}}$ は、ALE 座標からみた流体の流速で、 $\tilde{\mathbf{v}} = \partial \chi / \partial t$ は ALE 座標の速度である。流体は非圧縮性を仮定し、構成式は Cauchy 応力テンソル \mathbf{T}_f が圧力 p と変形速度テンソル \mathbf{D} によって定義される Newtonian 流体を仮定する。

$$\mathbf{T}_f = 2\mu \mathbf{D} - p\mathbf{I}, \quad \mathbf{D} = \frac{1}{2} \{ \nabla_x \mathbf{v} + (\nabla_x \mathbf{v})^T \} \text{ on } V_f(t) \quad (2.80)$$

$$\nabla_x \cdot \mathbf{v} = 0 \text{ on } V_f(t) \quad (2.81)$$

これをもとに流体部の平衡方程式を現配置 $V_f(t)$ 上で記述すれば以下ようになる。

$$\begin{aligned} \int_{V_f(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \rho_f \mathbf{a}_\chi dV_f(t) + 2\mu \int_{V_f(t)} \delta \mathbf{D} : \mathbf{D} dV_f(t) - \int_{V_f(t)} p \nabla_x \cdot \delta \mathbf{v} dV_f(t) \\ - \int_{V_f(t)} \delta p (\nabla_x \cdot \mathbf{v}) dV_f(t) - \int_{V_f(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \rho_f \mathbf{g} dV_f(t) \\ - \int_{\Gamma_{fs}(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\tau}_f d\Gamma_{fs}(t) - \int_{\Gamma_f(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \mathbf{t}_f d\Gamma_f(t) = 0 \end{aligned} \quad (2.82)$$

ここで $\Gamma_{fs}(t)$ は、流体領域と構造領域の界面、 $\Gamma_f(t)$ は外部流体領域との界面、 $\boldsymbol{\tau}_f$ および \mathbf{t}_f はそれぞれの境界に作用する表面力とした。

流体領域と構造領域の界面においては ALE 座標 χ の性質から

$$\mathbf{x}(\mathbf{X}, t) = \chi(\mathbf{X}, t), \quad \forall \mathbf{X} \in \Gamma_{fs}(0). \quad (2.83)$$

式 (2.83) および流体の非すべり条件から

$$\mathbf{v}(\chi(\mathbf{X}, t)) = \mathbf{v}(\mathbf{x}(\mathbf{X}, t)) = \dot{\mathbf{u}}(\mathbf{X}, t). \quad \forall \mathbf{X} \in \Gamma_{fs}(0) \quad (2.84)$$

したがって, \mathbf{v} を ALE 座標 χ を固定して時間微分すると

$$\dot{\mathbf{v}}(\chi(\mathbf{X}, t)) = \ddot{\mathbf{u}}(\mathbf{X}, t). \quad \forall \mathbf{X} \in \Gamma_{fs}(0) \quad (2.85)$$

式 (2.83) および式 (2.85) は, $\Gamma_{fs}(0)$ 上で流体部と構造部が速度変数とその時間微分を共有することができることを示している.

さらに, 界面における力のつり合いから

$$\mathbf{T}_f^T \mathbf{n}_f + \mathbf{T}_s^T \mathbf{n}_s = \mathbf{0} \text{ on } \Gamma_{fs}(t). \quad (2.86)$$

ここで, \mathbf{n}_f および \mathbf{n}_s はそれぞれ $\Gamma_{fs}(t)$ 上の各領域に対する外向き単位法ベクトルである. $\boldsymbol{\tau}_s$ を式 (2.56) にあるように基準配置 $\Gamma_{fs}(0)$ での単位面積あたりの構造部に作用する表面力とするととき Nanson の公式 (2.12) および式 (2.13) より

$$\boldsymbol{\tau}_s d\Gamma_{fs}(0) = \boldsymbol{\Pi}^T \mathbf{N} d\Gamma_{fs}(0) = \boldsymbol{\Pi}^T J^{-1} \mathbf{F}^T \mathbf{n}_s d\Gamma_{fs}(t) = \mathbf{T}_s \mathbf{n}_s d\Gamma_{fs}(t) \quad (2.87)$$

式 (2.86), および (2.87) より

$$\boldsymbol{\tau}_f d\Gamma_{fs}(t) + \boldsymbol{\tau}_s d\Gamma_{fs}(0) = \mathbf{0} \quad (2.88)$$

を得る.

式 (2.84) および式 (2.85) から流体と構造の界面において \mathbf{v} と $\dot{\mathbf{u}}$, $\dot{\mathbf{v}}$ と $\ddot{\mathbf{u}}$ を同一変数として, 各部の平衡方程式 (2.82) と (2.56) を重ね合わせると, 式 (2.88) より流体-構造界面での積分が打ち消しあって, 結局次の全体系の平衡方程式を得る.

$$\begin{aligned} & \int_{V_s(0)} \delta \dot{\mathbf{u}} \cdot \rho_s \ddot{\mathbf{u}} dV_s(0) + \int_{V_s(0)} (\boldsymbol{\Pi}_0 + 2\lambda J \mathbf{F}^{-1})^T : \frac{\partial \delta \dot{\mathbf{u}}}{\partial \mathbf{X}} dV_s(0) \\ & + \int_{V_s(0)} \delta \dot{\lambda} \left(2(J-1) - \frac{\lambda}{\kappa} \right) dV_s(0) - \int_{V_s(0)} \rho_s \mathbf{g} \cdot \delta \dot{\mathbf{u}} dV_s(0) \\ & + \int_{V_f(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \rho_f \mathbf{a}_\chi dV_f(t) + 2\mu \int_{V_f(t)} \delta \mathbf{D} : \mathbf{D} dV_f(t) - \int_{V_f(t)} p \nabla_x \cdot \delta \mathbf{v} dV_f(t) \\ & - \int_{V_f(t)} \delta p (\nabla_x \cdot \mathbf{v}) dV_f(t) - \int_{V_f(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \rho_f \mathbf{g} dV_f(t) - \int_{\Gamma_f(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \mathbf{t}_f d\Gamma_f(t) = 0, \\ & \quad \forall \delta \dot{\mathbf{u}}, \delta \dot{\lambda}, \delta \mathbf{v}, \delta p \quad (2.89) \end{aligned}$$

第 2.4 節の Newmark- β 法を適用するにあたっては, 以下のように変数を纏める.

$$\tilde{\mathbf{u}} = \begin{bmatrix} \mathbf{u} \\ * \\ \lambda \\ * \end{bmatrix}, \quad \dot{\tilde{\mathbf{u}}} = \begin{bmatrix} \dot{\mathbf{u}} \\ \mathbf{v} \\ \dot{\lambda} \\ p \end{bmatrix}, \quad \ddot{\tilde{\mathbf{u}}} = \begin{bmatrix} \ddot{\mathbf{u}} \\ \dot{\mathbf{v}} \\ \ddot{\lambda} \\ \dot{p} \end{bmatrix} \quad (2.90)$$

ここで、流体-構造界面上の共有節点は構造変位に含まれるものとする。Newton-Raphson 法においては、構造解析の場合と同様の係数行列を得る。しかし、流体速度に対応する第2対角ブロックは移流項の影響から一般に非対称行列となる。さらに、SUPG 安定化手法などの風上安定化を適用した場合には、流速と圧力のカップリング項である (2,4) と (4,2) ブロックの対称性は失われる。それでも、行列の本質的な性質はあまり変わらず、第4章で導入する反復解法は連成問題に対しても有効である。

2.6 流体部境界条件

本論文では、拍動解析を行うにあたって心室のみを取り扱う。したがって、ここでは心室部流体領域の境界条件について述べる。左心室に関しては、左心房との接合部に僧帽弁が、大動脈との接合部に大動脈弁が存在する。右心室に関しては、右心房との接合部に三尖弁が、肺動脈との接合部に肺動脈弁が存在する。両心室どちらも同様のモデルを適用するので、本節では拍出機能にとってより重要な左心室について述べる。

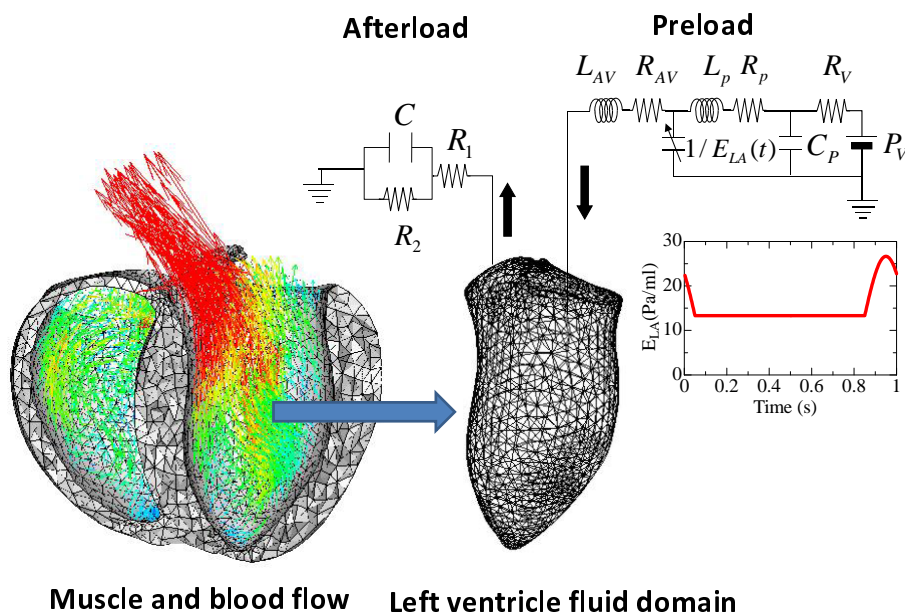


Fig. 2.2: 左心室流入口に接続される Preload と流出口に接続される Afterload.

図 2.2 に示すように、流体の境界条件はその外部の血液循環を電子回路でモデル化したものを接続し、平衡状態を求めることにより定める。本論文で行う解析においては、僧帽弁のある流入口には Preload として Alexander モデルを大動脈弁のある流出口には、Afterload として Windkessel モデルを適用する。ここで、それぞれの部位は

表 2.1 に示すような意味をもっている．右側の値は本論文の拍動シミュレーションで使用する値である．

Table 2.1: 体循環モデルパラメータ

Preload		
R_V	肺の抵抗	$0.3332\text{Pa} \cdot \text{s}/\text{ml}$
P_V	肺での血圧	1933Pa
C_p	肺静脈のコンプライアンス	$0.05252\text{ml}/\text{Pa}$
R_P	静脈抵抗	$12.00\text{Pa} \cdot \text{s}/\text{ml}$
L_P	肺静脈の血液慣性力	$0.1333\text{Pa} \cdot \text{s}^2/\text{ml}$
E_{LA}	左心房エラストランス	時変 (図 2.2 参照)
R_{AV}	房室抵抗	$3.466\text{Pa} \cdot \text{s}/\text{ml}$
L_{AV}	房室の血液慣性力	$0.2666\text{Pa} \cdot \text{s}^2/\text{ml}$
Afterload		
R_1	大動脈弁の抵抗	$10.00\text{Pa} \cdot \text{s}/\text{ml}$
C	動脈のコンプライアンス	$0.0016\text{ml}/\text{Pa}$
R_2	動脈の抵抗	$160.0\text{Pa} \cdot \text{s}/\text{ml}$

Γ_{Mi} を Preload と流体領域の界面, Γ_{Ao} を Afterload と流体領域の界面とする．これらの界面においては, それぞれ流速プロファイル \boldsymbol{v}_{Mi} , \boldsymbol{v}_{Ao} を固定し流速変数の自由度をそれぞれ F_{Mi} , F_{Ao} の一変数に縮退させる．

$$\boldsymbol{v} = F_{Mi}\boldsymbol{v}_{Mi} \text{ on } \Gamma_{Mi}, \quad (2.91)$$

$$\boldsymbol{v} = F_{Ao}\boldsymbol{v}_{Ao} \text{ on } \Gamma_{Ao}. \quad (2.92)$$

ここで, \boldsymbol{n}_f を界面において流体領域に対して外向きに向いている単位法ベクトルとすると, 上記プロファイルは以下のように規格化されているものとする．

$$\int_{\Gamma_{Mi}} \boldsymbol{n}_f \cdot \boldsymbol{v}_{Mi} = -1, \quad (2.93)$$

$$\int_{\Gamma_{Ao}} \boldsymbol{n}_f \cdot \boldsymbol{v}_{Ao} = 1. \quad (2.94)$$

したがって, 僧帽弁 Γ_{Mi} においては流入時に F_{Mi} が正の値をとり, 大動脈弁 Γ_{Ao} においては流出時に F_{Ao} が正の値をとる．また, これらの絶対量は単位時間あたりの流量を表すことになる．さらに, 要素頂点上に圧力変数がある場合には, 各界面上の圧力変数 p も一変数に縮退させる．

$$p = \bar{p}_{mi} \text{ on } \Gamma_{Mi}, \quad (2.95)$$

$$p = \bar{p}_{ao} \text{ on } \Gamma_{Ao}. \quad (2.96)$$

圧力変数の縮退は、連続の式の縮退をも意味することに注意しよう。また、上記圧力変数とは独立に大文字を用いて、変数 P_{Mi} と P_{Ao} を導入し、流体界面に働いている力を

$$\mathbf{t} = -P_{Mi}\mathbf{n}_f \text{ on } \Gamma_{Mi}, \quad (2.97)$$

$$\mathbf{t} = -P_{Ao}\mathbf{n}_f \text{ on } \Gamma_{Ao}, \quad (2.98)$$

により定義し、式 (2.89) の流体境界での積分項に代入する。

回路接合部においては、逆流を防ぐ役割を果たす弁をモデル化する必要があるが、それは以下のように行う。まず、弁の存在を仮定しない場合の各界面での流量から \tilde{F}_{Mi} および \tilde{F}_{Ao} を定義する。

$$\tilde{F}_{Mi} \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{R_{AV}} \left(E_{LA}(t)Q_{LA} - L_{AV}\frac{dF_{Mi}}{dt} - P_{Mi} \right), \quad (2.99)$$

$$\tilde{F}_{Ao} \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{R_1} \left(P_{Ao} - \frac{Q}{C} \right) \quad (2.100)$$

ここで、 Q_{LA} は左心房血液量、 Q は大動脈血液量である。弁の存在により、流量が負の値をとること防ぐため次のように実際の流量を定める。

$$F_{Mi} - H(\tilde{F}_{Mi})\tilde{F}_{Mi} = 0, \quad (2.101)$$

$$F_{Ao} - H(\tilde{F}_{Ao})\tilde{F}_{Ao} = 0. \quad (2.102)$$

ここで H は Heviside 関数を緩和したもので、次のように定められる関数である。

$$H(F) = \begin{cases} 0, & F < 0 \\ (F/F_0)^2(3 - 2F/F_0), & 0 \leq F \leq F_0 \\ 1. & F > F_0 \end{cases} \quad (2.103)$$

F が 0 から F_0 の間に H はスムーズに 0 から 1 まで増加する。本論文のシミュレーションにおいては $F_0 = 5\text{ml/s}$ を適用する。本論文の解析においては、回路上の未知数も含めすべてを陰解法的に求めるため整流回路部においても微分を計算する必要が生じる。このような理由から、ここでは不連続な Heviside 関数を微係数が連続な関数へと緩和した。このような緩和を避けて微係数をゼロとして Newton-Raphson 反復を実行した場合には、反復毎に解が振動するチャタリング現象が生じ、収束解が得られなく恐れがあるからである。流入出口での流量は最大 400ml/s 程度には達するので、上記の近似は大きな誤差を生まないと考えられる。式 (2.102) に加え、Preload においては以下の式も合わせて解く。

$$\begin{cases} \frac{dQ_P}{dt} - \frac{P_V - Q_P/C_P}{R_V} + F_{RL} = 0 \\ \frac{dQ_{LA}}{dt} - F_{RL} + F_{Mi} = 0 \\ \frac{dF_{RL}}{dt} - \frac{Q_P/C_P - R_P F_{RL} - E_{LA}(t)Q_{LA}}{L_P} = 0 \end{cases} \quad (2.104)$$

ここで, Preload における未知数は, F_{Mi} , Q_P , Q_{LA} , F_{RL} である. Afterload に関しては, 式 (2.102) に加え

$$\frac{dQ}{dt} - F_{Ao} + \frac{Q}{R_2 C} = 0 \quad (2.105)$$

を解けばよい. ここで, Afterload における未知数は, F_{Ao} と Q である.

Newmark- β 法の適用においては, 上記未知数を式 (2.90) 中の $\dot{\mathbf{u}}$ の中に, その時間微分を $\ddot{\mathbf{u}}$ に組み込むことにより, すべての自由度を連成させて Newton-Raphson 法において同時に更新する. これにより, ロバストな解法が実現できる.

2.7 興奮伝播解析

心筋における収縮力発生の発端は, 電氣的興奮が心筋を伝播することによる. このような電氣的興奮の伝播はバイドメイン方程式によりモデル化される. 本論文の拍動解析では, バイドメイン方程式を解くことにより得られる細胞内のカルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度をもとに第6章で述べる興奮収縮連関モデルを経て収縮力を計算し, 心臓を拍動させる. バイドメイン方程式は, 2つの偏微分方程式と主に細胞膜上のイオンチャネルの振る舞いを記述する複数の常微分方程式からなる^{38, 55}. 2つの偏微分方程式は, 細胞膜で隔てられた細胞内および細胞外の電気回路網をモデル化したものである. 以下では, バイドメイン方程式とその有限要素離散化および高速解法について述べる.

図 2.3 に示されているように, Ω_H を心筋領域, Γ_H を Ω_H の境界とする. また, Ω_C を心筋を覆う胸郭領域とする. ϕ_i を細胞内電位, ϕ_e を細胞外電位, $V_m = \phi_i - \phi_e$ をその差である膜電位とすると, 心筋領域 Ω_H 上のバイドメイン方程式は以下のように与えられる.

$$-\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla \phi_i = -\beta I_m \text{ on } \Omega_H, \quad (2.106)$$

$$\mathbf{n}_H \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla \phi_i = 0 \text{ on } \Gamma_H, \quad (2.107)$$

$$-\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_e \nabla \phi_e = \beta I_m \text{ on } \Omega_H, \quad (2.108)$$

$$\mathbf{n}_H \cdot \boldsymbol{\sigma}_e \nabla \phi_e = J_H \text{ on } \Gamma_H, \quad (2.109)$$

$$I_m = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{\text{ion}}(V_m, \mathbf{S}) \text{ on } \Omega_H. \quad (2.110)$$

ここで, $\boldsymbol{\sigma}_i$ および $\boldsymbol{\sigma}_e$ は, それぞれ細胞内および細胞外の電気伝導率テンソル, β は細胞の表面積と体積の割合である. また, C_m は細胞膜のキャパシタンス, I_m は単位面積あたりの膜電流である. 膜電流 I_m は, 容量性電流 $C_m \partial V_m / \partial t$ と種々のイオンチャネルを通るイオン電流 $I_{\text{ion}}(V_m, \mathbf{S})$ の和として表される. ここで, \mathbf{S} はイオンチャネルのゲート変数の状態を示すベクトルである. これは, 第 5.3 節で述べるように常微

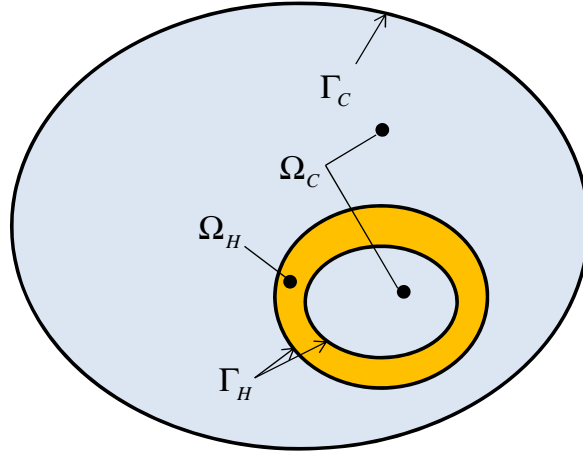


Fig. 2.3: 心筋領域 Ω_H と胸郭 (トルソ) 領域 Ω_C の 2 次元イメージ図.

Table 2.2: 各器官の電気伝導度 [mS/cm].

blood	7.8	capsula cordis	15.0
muscle	2.56	lung	0.83
artery,vein	6.8	esophagus	2.0
stomach,bowel	2.0	lien,liver	1.67
bone	0.06	others	0.5

分方程式を解くことにより求められる. J_H は, Γ_H を通って細胞外領域に侵入する電流であり, \mathbf{n}_H は Γ_H 上の外向き単位法ベクトルである.

以上は, 心筋上の細胞内外の電位を求めるための方程式であるが, 細胞外電位の胸郭領域 Ω_C への拡張は以下のように定式化される. σ_c を胸郭領域上の電気伝導度テンソル, ϕ_c を電位とする. このとき, 式 (2.106)-(2.109) に, 以下の Ω_C 上の式が追加される.

$$-\nabla \cdot \sigma_c \nabla \phi_c = 0 \quad \text{on} \quad \Omega_C, \quad (2.111)$$

$$\mathbf{n}_H \cdot \sigma_c \nabla \phi_c = \mathbf{n}_H \cdot \sigma_e \nabla \phi_e = J_H \text{ and } \phi_c = \phi_e \quad \text{on} \quad \Gamma_H, \quad (2.112)$$

$$\mathbf{n}_C \cdot \sigma_c \nabla \phi_c = 0 \quad \text{on} \quad \Gamma_C. \quad (2.113)$$

図 2.4 に示されているように胸郭は電気伝導度の異なる種々の器官により構成されている. 表 2.2 は, 本論文のシミュレーションで用いた電気伝導度である. このような胸郭モデルを適用することにより, 体表面電位データの精度が改善され実際の心電図データとの比較を通してモデルの妥当性を検証することができる³⁶.

本論文においては, バイドメイン方程式を規則的なボクセルメッシュ上で有限要素

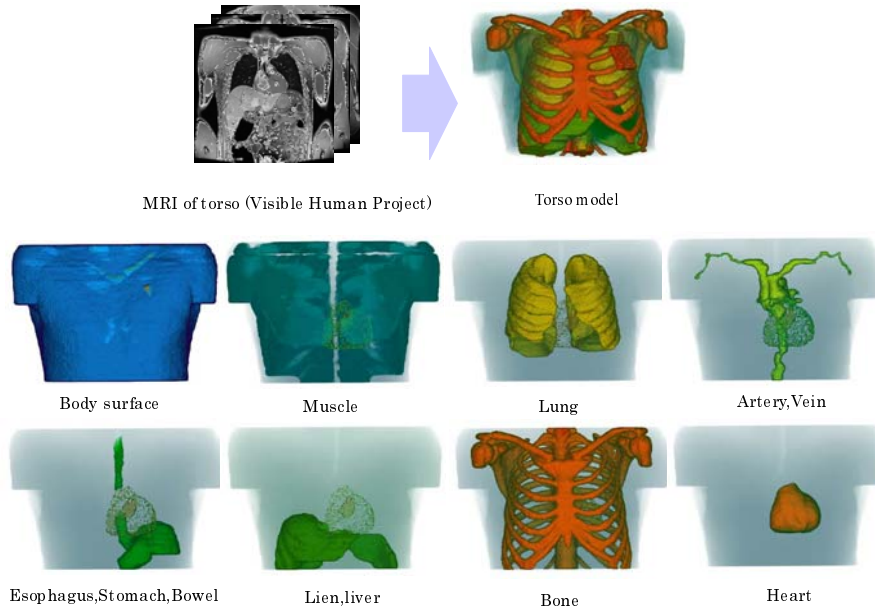


Fig. 2.4: Organs in the torso.

離散化する. 心筋領域 Ω_H 上の式 (2.106)-(2.109) の弱形式は以下のように表される.

$$\int_{\Omega_H} \nabla w \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla \phi_i d\Omega = - \int_{\Omega_H} w \beta I_m d\Omega, \quad \forall w, \quad (2.114)$$

$$\int_{\Omega_H} \nabla w \cdot \boldsymbol{\sigma}_e \nabla \phi_e d\Omega = \int_{\Omega_H} w \beta I_m d\Omega + \int_{\Gamma_H} w J_H d\Gamma, \quad \forall w. \quad (2.115)$$

さらにトルソ領域 Ω_C 上の式 (2.111)-(2.113) の弱形式は以下のように表される.

$$\int_{\Omega_C} \nabla w \cdot \boldsymbol{\sigma}_c \nabla \phi_c d\Omega = - \int_{\Gamma_H} w J_H d\Gamma, \quad \forall w. \quad (2.116)$$

ここで, w は各領域上の任意の重み関数である. 式 (2.112) により与えられている Γ_H 上の境界条件から式 (2.115) と (2.116) を重ね合わせることができ, 以下の式を得る.

$$\int_{\Omega} \nabla w \cdot \boldsymbol{\sigma}_e \nabla \phi_e d\Omega = \int_{\Omega_H} w \beta I_m d\Omega, \quad \forall w. \quad (2.117)$$

ここで $\Omega = \Omega_H \cup \Omega_C$ は全領域であり, 細胞外電位と電気伝導度は Ω 上に以下のように拡張されたものとする.

$$\phi_e = \begin{cases} \phi_e & \text{on } \Omega_H \\ \phi_c & \text{on } \Omega_C \end{cases}, \quad \boldsymbol{\sigma}_e = \begin{cases} \boldsymbol{\sigma}_e & \text{on } \Omega_H \\ \boldsymbol{\sigma}_c & \text{on } \Omega_C \end{cases}. \quad (2.118)$$

結局、式 (2.114) と式 (2.117) を合わせて解けば良いのであるが、通常はそれらの組み合わせと等価な式 (2.114) を V_m を用いて表したものと式 (2.114), (2.117) を重ね合わせるにより得られる以下の方程式系を解く。

$$\int_{\Omega_H} w \beta I_m d\Omega + \int_{\Omega_H} \nabla w \cdot \sigma_i \nabla V_m d\Omega + \int_{\Omega_H} \nabla w \cdot \sigma_i \nabla \phi_e d\Omega = 0, \quad \forall w, \quad (2.119)$$

$$\int_{\Omega} \nabla w \cdot (\sigma_e + \sigma_i) \nabla \phi_e d\Omega + \int_{\Omega_H} \nabla w \cdot \sigma_i \nabla V_m d\Omega = 0, \quad \forall w \quad (2.120)$$

上記の方程式では、細胞内電位 ϕ_i が取り除かれ、膜電位 V_m と細胞外電位 ϕ_e が未知数となっていることに注意しよう。式 (2.119) は、式 (2.110) における膜電流 I_m の与え方より V_m に対して放物型方程式であり、式 (2.120) は、 ϕ_e に対するポテンシャル問題となる。本論文の興奮伝播解析では、式 (2.114) に対して、前時間ステップでの ϕ_e のもと V_m に対して前進オイラー法で時間積分を行い、式 (2.120) に対しては、現時間ステップでの V_m のもと ϕ_e に対するポテンシャル問題を解く準陰解法により全系の時間積分を行う。このような準陰解法が I_{ion} が外部から与えられる関数とした場合には安定であることの証明を付録 A に与える。 $I_{ion}(V_m, S)$ を計算する際のゲート変数の更新においては、非常に細かい時間刻み幅 ($10 \sim 100 \mu s$) が要求される。そこで、計算負荷削減のため、式 (2.120) を解く時間刻み幅をそれよりも粗く (1 ms) 設定する。それでも、ポテンシャル問題の解法部が多くの計算時間を占めるため、この部分の高速化は重要である。筆者等は、心筋のまわりのみを細かいメッシュで覆い、その外部の胸郭をそれよりも粗いメッシュで覆った複合メッシュ上でこのポテンシャル問題を効率良く解く電流保存型のマルチグリッド解法を開発した⁶²。その詳細は付録 B に譲る。

2.8 結論

本章では、マルチスケール拍動解析の中でマクロスケールに当たる臓器レベルの連続体モデルを導入した。

まず一般の連続体の運動方程式の弱形式表示を導入し、続いて生体組織のように非圧縮に近く体積剛性の大きな連続体の運動方程式を安定に解くための混合型定式化と、そこで生じる剛性行列を示した。そこでは、与えられた体積変化に対する変形ポテンシャルから Lagrange 乗数を導入し、体積剛性を他の剛性と分離して扱うという考え方に基づいた定式化を行った。また、この定式化に基づけば、Lagrange 乗数による剛性分離の代償として不定値性を有する剛性行列が生じることを示した。

次に、拍動解析において血流との相互作用を扱うための流体-構造連成解析手法と流体部境界条件を適切に扱うための体循環モデルを導入した。流体-構造連成に関しては相互作用界面での節点共有と流体の非すべり条件および力学的平衡条件から強連成解析手法を導き、体循環モデルとの連成に関しては、その界面近傍での流体の不

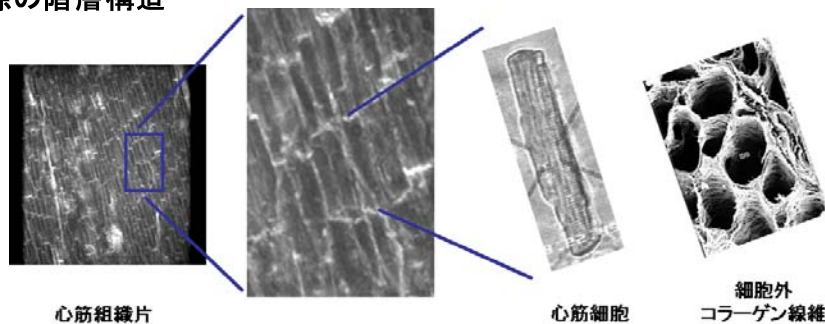
安定性を避けるための流速および圧力変数の縮退法および心臓弁の役割をモデル化する方法を導入した。

最後に、心拍動において収縮力発生トリガーとなる興奮伝播現象を扱うためのバイドメイン方程式を導入し、その有限要素離散化と高速解法について述べた。

第3章 マルチスケール解析の数理

本章では、心筋をマクロスケールとして、心筋細胞の集合体をミクロスケールとすることを想定し、均質化法を用いた有限要素法によるマルチスケール力学解析の数理を導入する。均質化法においては、ミクロ構造が局所的に周期的な繰り返し構造を有することを仮定する。すなわち、局所的には同一形状のミクロユニットの周期的な繰り返しによって、空間が埋め尽くされている必要がある。心筋に対して、均質化法を適用する際には、組織が心筋細胞の集合体の周期的な繰り返しにより埋め尽くされていると仮定する。実際の組織においては、完全な周期性はないが、図 3.1 に示されているように同じような構造の繰り返しで組織が埋め尽くされており、このように近似的に仮定しても良いものと考えられる。

実際の階層構造



有限要素モデル

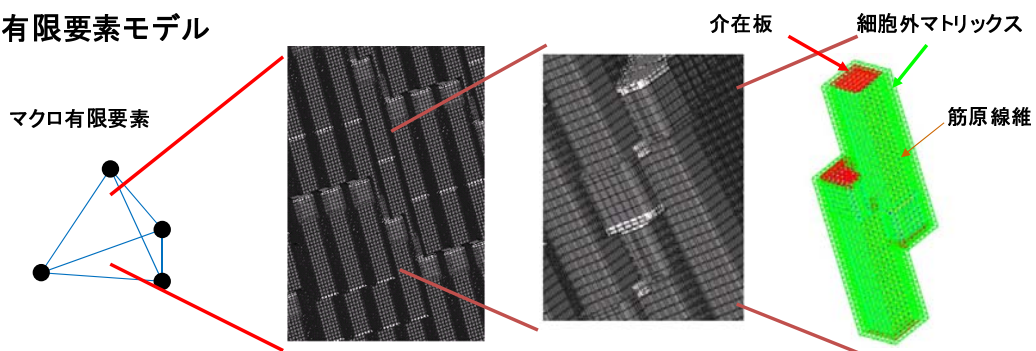


Fig. 3.1: 心筋の階層構造とそのモデル化

従来のマクロスケールのみ解析においては、マクロ的な観点から心筋の材料特性を模擬するようなモデルを構成していた。一方で、図 3.1 に示されているように心筋組織は、筋原線維、介在板、細胞外マトリックスなどまったく特性の異なる材料から構成されており、さらに一段上の心筋細胞の集合体においても第 5.2 節で述べるシート構造にみられるような 2 次構造があり、これら個々の構成要素の組み合わせがマクロ的変形のダイナミクスに大きく寄与していると考えられている。したがって、これらのミクロ構造をより直接的にモデル化し、その意義について吟味することは大変意義深いと考えられる。さらに、後に見るように収縮力の発生源である筋原線維内のサルコメアでは、発生する収縮力がサルコメアの変形および変形速度に大きく依存する。一方で、マクロ的な歪みがミクロの歪みに等しいとは限らないので、収縮力の算出に関してもこのようなアプローチは大変重要である。

本章においては、断りのないかぎり上線付きの変数はマクロスケールの変数を表し、それ以外はミクロスケールの変数を表すものとする。以下は、本章で扱う変数の記号を纏めたものである。

\bar{X}, \bar{x}	: 変形前後のマクロ位置ベクトル
X, x	: 変形前後のミクロ位置ベクトル
\bar{u}	: マクロ変位ベクトル
u, w	: ミクロ変位ベクトルとその周期的成分
\bar{Z}_0, \bar{F}_0	: マクロ変位勾配テンソルおよび変形勾配テンソル
\bar{Z}, \bar{F}	: 上記テンソルに対してミクロモデルの回転変換を考慮したもの
Z, F	: ミクロ変位勾配テンソルおよび変形勾配テンソル
$\bar{\Omega}, \Omega$: 参照配置でのマクロ構造領域および周期的な単位ミクロユニット参照領域
$d\bar{S}$: マクロ参照配置表面の面積素
Π	: ミクロスケールにおける第 1 Piola-Kirchhoff 応力テンソル

また、対象領域上のベクトル場を表す時に括弧がない u は、連続的なベクトル場 (解析的なベクトル場、または有限要素補間が適用された後のベクトル場) を表し、括弧付きの $\{u\}$ は節点ベクトルからなる有限次元ベクトル空間を表すものとする。圧力などのスカラー関数に関しても同様である。

本章は次のように構成される。第 3.1 節において、マルチスケール解析で用いる均質化法の基礎について述べる。ここでは、非線形問題を Newton-Raphson 法で解く際に現れる剛性行列をミクロ-マクロ分離に基づきブロック構造で表現し、その特殊な構造を利用して解くべき線形方程式を特性モードを用いて解く方法について述べる。第 3.2 節では、前節で導入した均質化法における有限要素離散化および線形方程式の解法を非圧縮に近い連続体も扱えるように混合型有限要素解析に拡張する。ここでは、ミクロ構造上の Lagrange 未定乗数の平均値としてマクロ構造上の Lagrange 未定乗数が自然に導入され、ミクロ変数消去後のマクロ行列として通常の混合型有限要素法と同様の不定値行列が得られる。これにより、マクロレベルにおいて体積剛

性からくる剛性行列の悪条件性を避けることができる。最後に第 3.3 節で、マルチスケール解析の分散メモリ型 f 並列計算機での実装について述べる。

3.1 マルチスケール解析の基礎

有限要素法におけるマルチスケール解析においては、マクロ変形勾配 \bar{F}_0 :

$$\bar{F}_0 = \frac{\partial \bar{x}}{\partial \bar{X}} = I + \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{X}} = I + \bar{Z}_0 \quad (3.1)$$

を用い、変形後のミクロ位置ベクトル x を

$$x = \bar{R}^T \bar{F}_0 \bar{R} X + w \quad (3.2)$$

で与える。ここで、 w はミクロ変位ベクトルの周期的成分である。また、 \bar{R} は参照配置において個々のミクロモデルを適切な方向に向けてマクロ空間のなかに置くための回転変換を表す行列である。以後では、

$$\bar{F} = \bar{R}^T \bar{F}_0 \bar{R}, \quad (3.3)$$

$$\bar{Z} = \bar{R}^T \bar{Z}_0 \bar{R}, \quad (3.4)$$

とおく。具体的には、3 次元ミクロ参照配置におけるミクロユニットの周期性が 3 つの基本ベクトル $P_i, i = 1, 2, 3$ で表されるとき、

$$w(X + P_i) = w(X), \quad i = 1, 2, 3 \quad (3.5)$$

なる条件を w に課す。式 (3.2) をミクロ変位ベクトル u に対して表すと

$$u = x - X = (\bar{F} - I)X + w = \bar{Z}X + w \quad (3.6)$$

となる。均質化法においては、図 3.2 にみるようにミクロユニットをマクロ有限要素の積分点に埋め込み、各ミクロモデルの変形をユニットモデル上の周期的な成分 w とマクロ変形から得られるユニットモデル上均一な変形 $\bar{Z}X$ を重ね合わせることにより表す。そして、仮想仕事の方程式をマクロ領域上で積分するのであるが、このときの被積分関数をミクロユニットモデルの仮想仕事の体積平均値とする。

ここでは、 δu に対する仮想仕事式を式 (3.1), (3.6) により得られる式:

$$\delta u = \delta \bar{Z}X + \delta w = \bar{R}^T \frac{\partial \delta \bar{u}}{\partial \bar{X}} \bar{R}X + \delta w \quad (3.7)$$

により $\delta \bar{u}$ および δw についての二つの式に分解し、 δw の項に関しては外力を与えることなく力学的平衡状態を求める式を導く。まず、均質化法の考えに基づきマクロ

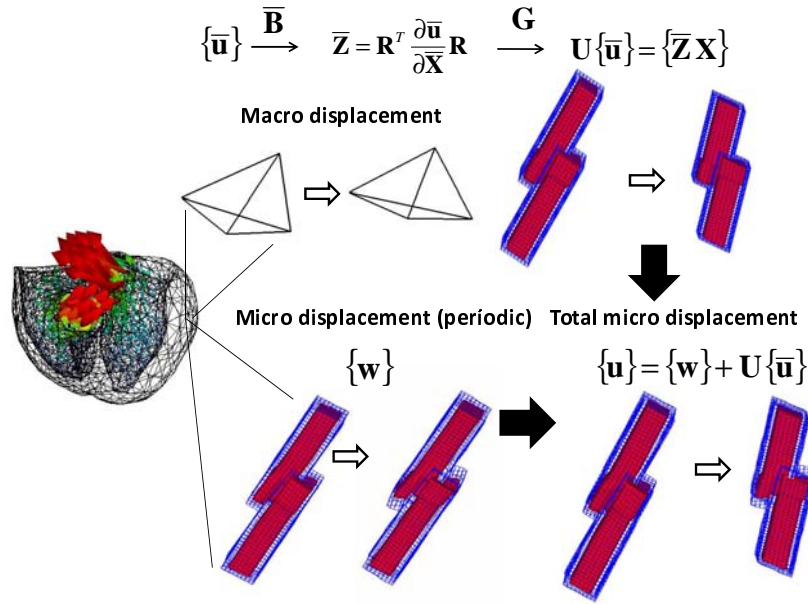


Fig. 3.2: 均質化法における変形の与え方

およびミクロを連成した以下の力学的平衡方程式を与える。マクロ領域内の被積分関数は、ミクロユニットにおける仮想仕事の体積平均値である。

$$\delta W \stackrel{\text{def}}{=} \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \delta \mathbf{F} : \boldsymbol{\Pi}^T d\Omega d\bar{\Omega} = \int_{\partial \bar{\Omega}} \delta \bar{\mathbf{u}} \cdot \bar{\mathbf{t}} d\bar{S}. \quad (3.8)$$

ここで、 $\bar{\mathbf{t}}$ はマクロ参照配置における表面力ベクトルである。

次に式 (3.8) および、その求解のための線形化について述べる。式 (3.6) に対応するマクロとミクロの節点変位ベクトルの関係を

$$\{\mathbf{u}\} = \mathbf{U}\{\bar{\mathbf{u}}\} + \{\mathbf{w}\} \quad (3.9)$$

と表すことにする。ここで $\{\}$ は有限要素メッシュの節点上で定義されたベクトルを表すものとする。また、ミクロスケールにおける変位勾配テンソルと節点変位ベクトルの関係を

$$[\mathbf{Z}] = [\mathbf{B}]\{\mathbf{u}\} \quad (3.10)$$

と表すことにする。ここで $[\mathbf{Z}]$ は \mathbf{Z} の 9 つの成分を一行に並べて 9 次元ベクトルとしたものである。

$$[\mathbf{Z}] = \begin{bmatrix} Z_{11} \\ Z_{12} \\ \vdots \\ Z_{33} \end{bmatrix}. \quad (3.11)$$

式 (3.9) では, U は $\{\bar{u}\}$ には依存しないので $\{u\}$ と $\{\bar{u}\}$ の関係は線形である. 式 (3.10) においても, $[B]$ は u に依存しない. このとき, 式 (3.8) の右辺のミクロユニット領域における積分は以下のように離散化される. 以後では積分における体積要素記号は省略する.

$$\begin{aligned}\delta W &= \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \delta \mathbf{F} : \boldsymbol{\Pi}^T \\ &= \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} (\mathbf{U}\{\delta \bar{\mathbf{u}}\} + \{\delta \mathbf{w}\})^T [B]^T [\boldsymbol{\Pi}^T] \\ &= \{\delta \bar{\mathbf{u}}\}^T \{\bar{\mathbf{f}}\} + \{\delta \mathbf{w}\}^T \{\mathbf{f}\}.\end{aligned}\quad (3.12)$$

ここで, $\{\mathbf{f}\}$ はミクロ領域における内力の等価節点ベクトル, $\{\bar{\mathbf{f}}\}$ はマクロ領域における内力の等価節点ベクトルである.

$$\{\mathbf{f}\} = \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} [B]^T [\boldsymbol{\Pi}^T], \quad (3.13)$$

$$\{\bar{\mathbf{f}}\} = \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \mathbf{U}^T [B]^T [\boldsymbol{\Pi}^T]. \quad (3.14)$$

次に, 剛性行列計算のために $\{\mathbf{f}\}$ および $\{\bar{\mathbf{f}}\}$ の線形化を行う. ここでは応力テンソルが歪みのみではなく, 心筋アクティブ応力の歪み速度依存性や粘性などを考慮して歪み速度にも依存するものとする. すなわち応力テンソル $[\boldsymbol{\Pi}]$ の各成分が変位速度勾配 \dot{Z} と変位勾配 Z の関数であると仮定して, その偏微分から定められる4階テンソルを以下のように定義する.

$$A_{ijkl}^C = \frac{\partial \Pi_{ji}}{\partial \dot{Z}_{kl}}, \quad (3.15)$$

$$A_{ijkl}^K = \frac{\partial \Pi_{ji}}{\partial Z_{kl}}. \quad (3.16)$$

さらに9次元の正方行列 $[A^*]$ ($*$ = K or C) を以下のように定める.

$$[A^*] = \begin{bmatrix} A_{1111}^* & A_{1112}^* & \cdots & A_{1133}^* \\ A_{1211}^* & A_{1212}^* & \cdots & A_{1233}^* \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ A_{3311}^* & A_{3312}^* & \cdots & A_{3333}^* \end{bmatrix}. \quad (3.17)$$

このとき, 応力テンソルの微小増分 $[\Delta \boldsymbol{\Pi}^T]$ と変位速度ベクトル $\dot{\mathbf{u}}$ および変位ベクトル \mathbf{u} の微小増分の関係は

$$[\Delta \boldsymbol{\Pi}^T] = [A^C][B]\{\Delta \dot{\mathbf{u}}\} + [A^K][B]\{\Delta \mathbf{u}\}. \quad (3.18)$$

と表すことができる. したがって,

$$[C] = [B]^T [A^C] [B], \quad (3.19)$$

$$[K] = [B]^T [A^K] [B]. \quad (3.20)$$

とおくとミクロおよびマクロの内力ベクトルの微小増分と変位および速度ベクトルの微小増分の関係は以下のように表される.

$$\begin{aligned} \{\Delta \mathbf{f}\} &= \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \{[C]\{\Delta \dot{\mathbf{u}}\} + [K]\{\Delta \mathbf{u}\}\} \\ &= \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \{[C]\mathbf{U}\{\Delta \dot{\bar{\mathbf{u}}}\} + [K]\mathbf{U}\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\}\} \\ &\quad + \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \{[C]\{\Delta \dot{\mathbf{w}}\} + [K]\{\Delta \mathbf{w}\}\}, \end{aligned} \quad (3.21)$$

$$\begin{aligned} \{\Delta \bar{\mathbf{f}}\} &= \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \{\mathbf{U}^T [C] \mathbf{U} \{\Delta \dot{\bar{\mathbf{u}}}\} + \mathbf{U}^T [K] \mathbf{U} \{\Delta \bar{\mathbf{u}}\}\} \\ &\quad + \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \{\mathbf{U}^T [C] \{\Delta \dot{\mathbf{w}}\} + \mathbf{U}^T [K] \{\Delta \mathbf{w}\}\}. \end{aligned} \quad (3.22)$$

以上をまとめると以下ようになる.

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \{\Delta \mathbf{f}\} \\ \{\Delta \bar{\mathbf{f}}\} \end{bmatrix} &= \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \begin{bmatrix} [C] & [C]\mathbf{U} \\ \mathbf{U}^T [C] & \mathbf{U}^T [C]\mathbf{U} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \dot{\mathbf{w}}\} \\ \{\Delta \dot{\bar{\mathbf{u}}}\} \end{bmatrix} \\ &\quad + \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \begin{bmatrix} [K] & [K]\mathbf{U} \\ \mathbf{U}^T [K] & \mathbf{U}^T [K]\mathbf{U} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \mathbf{w}\} \\ \{\Delta \bar{\mathbf{u}}\} \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (3.23)$$

時間積分において Newmark- β 法を適用すると, 式 (3.23) において, 未知数を加速度または変位の増分のみに縮退できる. 例えば加速度の増分に対する線形化方程式を導いた場合には以下のような線形方程式を解く必要が生じる.

$$\begin{bmatrix} \{\delta \mathbf{w}\} \\ \{\delta \bar{\mathbf{u}}\} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{A}\mathbf{U} \\ \mathbf{U}^T \mathbf{A} & \mathbf{U}^T \mathbf{A}\mathbf{U} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \ddot{\mathbf{w}}\} \\ \{\Delta \ddot{\bar{\mathbf{u}}}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{\delta \mathbf{w}\} \\ \{\delta \bar{\mathbf{u}}\} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \{\mathbf{r}\} \\ \{\bar{\mathbf{r}}\} \end{bmatrix}. \quad (3.24)$$

ここで, 右辺 $\{\mathbf{r}\}$ および $\{\bar{\mathbf{r}}\}$ は残差ベクトル, \mathbf{U} は式 (3.9) によるマクロ変位ベクトル増分からミクロ変位ベクトル増分への線形写像を表したものの, \mathbf{A} はミクロユニット上の加速度増分 $\{\Delta \ddot{\mathbf{u}}\}$ に対する線形化から導かれる剛性行列で Newmark- β 法のパラメータ β および γ と時間増分 Δt から次式によって求められる行列である.

$$\mathbf{A} = \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \{\Delta t^2 \beta [K] + \Delta t \gamma [C]\} \quad (3.25)$$

式 (3.24) の \mathbf{A} は, ミクロユニットの周期性を考慮することなく各要素剛性行列を重ね合わせるにより構成されたものである. また, $\{\mathbf{w}\}$ とその変分 $\{\delta \mathbf{w}\}$ には周期性が仮定されているが, $\mathbf{U}\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\}$ は一般に周期性のないミクロユニット節点上の変位ベクトルである. 上式において, このような周期性の有無を明確に区別するために

$\{w\}$ を周期像を排除した代表節点のみからなるベクトルとし、写像 P を代表節点のみの集合上の変位ベクトル空間からマイクロユニット節点上の変位ベクトル空間への写像とする。具体的には、 P はマイクロユニット境界にある代表節点上の変位をその周期像となる節点上に恒等的に写し、 P^T は代表節点にその周期像の節点上の等価節点力を足し合わせる写像である。このような P をマイクロ変位ベクトルとその変分に作用させることにより、式 (3.24) は以下のように書き直される。

$$\begin{bmatrix} P^T AP & P^T AU \\ U^T AP & U^T AU \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta\ddot{w}\} \\ \{\Delta\ddot{u}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P^T \{r\} \\ \{\bar{r}\} \end{bmatrix}. \quad (3.26)$$

ここで、

$$\begin{cases} A_w \stackrel{\text{def}}{=} P^T AP \\ \bar{A} \stackrel{\text{def}}{=} U^T AU \\ \{r_w\} \stackrel{\text{def}}{=} P^T \{r\} \end{cases} \quad (3.27)$$

とおくと、式 (3.26) は

$$\begin{bmatrix} A_w & P^T AU \\ U^T AP & \bar{A} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta\ddot{w}\} \\ \{\Delta\ddot{u}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{r_w\} \\ \{\bar{r}\} \end{bmatrix}. \quad (3.28)$$

と表される。ただし、

$$\{r_w\} = P^T \{r\} \quad (3.29)$$

とおいた。

次に、特性モードを導入して係数行列をブロック LU 分解することにより方程式 (3.28) を効率良く解く一般的なマルチスケール解析における線形化方程式の解法を導入する。マクロとマイクロの変位増分を結ぶ線形写像 U を以下のようにマクロ変位からマクロ変位勾配への線形写像 \bar{B} とマクロ変位勾配からマイクロ変位への線形写像 G に分解する。

$$U = G\bar{B} : \{\Delta\bar{u}\} \xrightarrow{\bar{B}} \Delta\bar{Z} = \bar{R}^T \frac{\partial \Delta\bar{u}}{\partial X} \bar{R} \xrightarrow{G} \{\Delta u\} = \{\Delta\bar{Z} X\} \quad (3.30)$$

式 (3.30) に従うと式 (3.28) は以下ようになる。

$$\begin{bmatrix} A_w & P^T AG\bar{B} \\ \bar{B}^T G^T AP & \bar{A} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta\ddot{w} \\ \{\Delta\ddot{u}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{r_w\} \\ \{\bar{r}\} \end{bmatrix}. \quad (3.31)$$

ここで、変位特性モードを導入する。特性モードはマクロ変位勾配 \bar{Z} の各基底 \bar{e}_{ij} , $i, j = 1, 2, 3$ に対して以下の方程式を解くことにより求められる 9 個の周期的変位ベクトルからなる。

$$A_w \{\chi_{ij}\} = P^T AG\bar{e}_{ij}. \quad (3.32)$$

この式は、式 (3.31) のブロック行列における上三角部分を置き換えるのに用いられる。ここで、9 個の特性モードを一行に並べて、

$$\begin{aligned}\chi &= [\{\chi_{11}\}, \{\chi_{12}\}, \dots, \{\chi_{33}\}], \\ \mathbf{A}_w \chi &= [\mathbf{A}_w \{\chi_{11}\}, \mathbf{A}_w \{\chi_{12}\}, \dots, \mathbf{A}_w \{\chi_{33}\}]\end{aligned}$$

などと定義すると式 (3.32) は以下のように表すことができる。

$$\mathbf{A}_w \chi = \mathbf{P}^T \mathbf{A} \mathbf{G}. \quad (3.33)$$

式 (3.33) を用いると連立一次方程式 (3.31) は

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A}_w & \mathbf{A}_w \chi \bar{\mathbf{B}} \\ \bar{\mathbf{B}}^T \mathbf{G}^T \mathbf{A} \mathbf{P} & \bar{\mathbf{A}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \ddot{\mathbf{w}}\} \\ \{\Delta \ddot{\mathbf{u}}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{\mathbf{r}_w\} \\ \{\bar{\mathbf{r}}\} \end{bmatrix} \quad (3.34)$$

と書き換えられる。式 (3.34) の 2×2 ブロック行列に対して、その Schur complement $\bar{\mathbf{S}}$ は、以下ようになる。

$$\bar{\mathbf{S}} = \bar{\mathbf{A}} - \bar{\mathbf{B}}^T \mathbf{G}^T \mathbf{A} \mathbf{P} \chi \bar{\mathbf{B}} \quad (3.35)$$

そして、係数行列は以下のようにブロック LU 分解できることがわかる。

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A}_w & \mathbf{A}_w \chi \bar{\mathbf{B}} \\ \bar{\mathbf{B}}^T \mathbf{G}^T \mathbf{A} \mathbf{P} & \bar{\mathbf{A}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_w & \mathbf{0} \\ \bar{\mathbf{B}}^T \mathbf{G}^T \mathbf{A} \mathbf{P} & \bar{\mathbf{S}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{I} & \chi \bar{\mathbf{B}} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I} \end{bmatrix}. \quad (3.36)$$

したがって、方程式 (3.34) は以下の手順で解くことができる。

$$\text{Step1 : Solve } \mathbf{A}_w \{\Delta \ddot{\mathbf{w}}_0\} = \{\mathbf{r}_w\}, \quad (3.37)$$

$$\text{Step2 : Solve } \bar{\mathbf{S}} \{\Delta \ddot{\mathbf{u}}\} = \{\bar{\mathbf{r}}\} - \bar{\mathbf{B}}^T \mathbf{G}^T \mathbf{A} \mathbf{P} \{\Delta \ddot{\mathbf{w}}_0\}, \quad (3.38)$$

$$\text{Step3 : } \{\Delta \ddot{\mathbf{w}}\} = \{\Delta \ddot{\mathbf{w}}_0\} - \chi \bar{\mathbf{B}} \{\Delta \ddot{\mathbf{u}}\}. \quad (3.39)$$

3.2 混合型マルチスケール解析

前節では、マクロおよびミクロにおける自由度が変位のみからなると仮定した。しかし、心筋組織のような非圧縮性に近い性質を有する構造物では、体積剛性に起因する悪条件剛性行列が生成されることを避けるために、第 2.2 節で示したように Lagrange 乗数を導入する方法が一般的にとられる。すなわち、Lagrange 乗数に対応する不定静水圧と体積変化を示すヤコビアン J の関係式を導入し、力学的平衡方程式の応力項に不定静水圧から決まる等方的応力を加えるのが一般的である。本節では、このように Lagrange 乗数も加えた場合のマルチスケール解析の定式化を行う。

3.2.1 混合型マルチスケール定式化

ここでは、簡単のため体積弾性率 κ がミクロユニットモデル内で場所によらず一定であり、第 2.2 節と同様に以下の Lagrange 乗数 λ を定める条件式が課されているものとする。

$$\int_{\Omega} \delta\lambda \left(2(J-1) - \frac{\lambda}{\kappa} \right) d\Omega = 0, \quad \forall \delta\lambda. \quad (3.40)$$

式 (3.40) において、 $J = \det(\mathbf{F})$ であり、 \mathbf{F} は以下のようにマクロ変形勾配とミクロ変位勾配により与えられるものである。

$$\mathbf{F} = \bar{\mathbf{F}} + \frac{\partial \mathbf{w}}{\partial \mathbf{X}} = \bar{\mathbf{R}}^T \bar{\mathbf{F}}_0 \bar{\mathbf{R}} + \frac{\partial \mathbf{w}}{\partial \mathbf{X}}. \quad (3.41)$$

周期的なユニットモデルに周期的な変位 \mathbf{w} を加えても、その全体積は変化しないので、 \mathbf{w} はユニットモデルの全容積に影響を及ぼさないことになり、式 (3.41) のもと

$$\int_{\Omega} J d\Omega = |\Omega| \bar{J} \quad (3.42)$$

が成立する。ここで \bar{J} はマクロ変位に対するヤコビアンである。

$$\bar{J} = \det(\bar{\mathbf{F}}) = \det(\bar{\mathbf{R}}^T \bar{\mathbf{F}}_0 \bar{\mathbf{R}}) = \det(\bar{\mathbf{F}}_0) \quad (3.43)$$

したがって、式 (3.40) において、 Ω 上で一定値をとる重み関数 $\delta\lambda \equiv 1$ を代入すると

$$2(\bar{J} - 1) - \frac{\bar{\lambda}}{\kappa} = 0 \quad (3.44)$$

を得る。ただし、 $\bar{\lambda}$ は Ω 上での λ の平均値である。

$$\bar{\lambda} \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \lambda d\Omega \quad (3.45)$$

このように、ミクロユニット上の変数である λ に対してその平均値としてマクロ変数 $\bar{\lambda}$ を導入すると、式 (3.44) のようにマクロの体積剛性を定める条件式が得られる。さらに、ミクロの変数として

$$\eta \stackrel{\text{def}}{=} \lambda - \bar{\lambda} \quad (3.46)$$

を導入すると、 λ は η と $\bar{\lambda}$ の和で表されるとともに条件式が以下のように分解される。

$$2(J-1) - \frac{\lambda}{\kappa} = 2(J-\bar{J}) - \frac{\eta}{\kappa} + 2(\bar{J}-1) - \frac{\bar{\lambda}}{\kappa} \quad (3.47)$$

上記分解と式 (3.44) より、条件式 (3.40) を以下のように置き換えて良いことがわかる。

$$\frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \delta\eta \left(2(J-\bar{J}) - \frac{\eta}{\kappa} \right) d\Omega + \delta\bar{\lambda} \left(2(\bar{J}-1) - \frac{\bar{\lambda}}{\kappa} \right) = 0, \quad \forall \delta\eta, \forall \delta\bar{\lambda} \quad (3.48)$$

式 (3.45) および式 (3.46) より, ミクロ変数 η の平均値はゼロとなる.

$$\int_{\Omega} \eta d\Omega = 0 \quad (3.49)$$

したがって, 式 (3.42) および (3.49) より容積変化に伴う仮想仕事も式 (3.50) と同様に以下のように分解できる.

$$\begin{aligned} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} 2(\eta + \bar{\lambda}) \delta J d\Omega &= \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} 2\eta \delta J d\Omega + 2\bar{\lambda} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \delta J d\Omega \\ &= \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} 2\eta (\delta J - \delta \bar{J}) d\Omega + 2\bar{\lambda} \delta \bar{J} \end{aligned} \quad (3.50)$$

式 (3.48) の特長は, 左辺第 1 項において, η が J の 1 からのずれではなく, マクロ変位による Jacobian \bar{J} からのずれで決まることである. ここで, 構造物が完全非圧縮であると仮定しよう ($\kappa \rightarrow \infty$). ミクロモデルは, マクロ要素の積分点におかれるが, 有限要素離散化においてはたとえ連続体が完全非圧縮であっても特殊な場合を除いて各積分点で $\bar{J} = 1$ を満たすことはできない. しかし, 式 (3.40) に $\delta\lambda \equiv 1$ を代入すると, 式 (3.42) より $\bar{J} = 1$ が成立せざる得なくなるので解を求めることは不可能になる. しかし, 式 (3.48) のようにミクロモデル上での制約条件を $J - \bar{J}$ に関するものにし, \bar{J} に対してはマクロ有限要素における制約条件とすることにより, このような困難を避けることができる.

以上の考察から, 全体の平衡方程式は式 (3.8) から以下のように Lagrange 乗数を含んだ混合型に拡張される.

$$\delta W + \delta L = \int_{\partial\bar{\Omega}} \delta \bar{\mathbf{u}} \cdot \bar{\mathbf{t}} d\bar{S}. \quad (3.51)$$

ただし,

$$\begin{aligned} \delta L &\stackrel{\text{def}}{=} \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} 2\eta \left(\frac{dJ}{d\mathbf{Z}} : \delta \mathbf{Z} - \frac{d\bar{J}}{d\bar{\mathbf{Z}}} : \delta \bar{\mathbf{Z}} \right) d\Omega d\bar{\Omega} + \int_{\bar{\Omega}} 2\bar{\lambda} \frac{d\bar{J}}{d\bar{\mathbf{Z}}} : \delta \bar{\mathbf{Z}} d\bar{\Omega} \\ &\quad + \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \delta \eta \left(2(J - \bar{J}) - \frac{\eta}{\kappa} \right) d\Omega d\bar{\Omega} + \int_{\bar{\Omega}} \delta \bar{\lambda} \left(2(\bar{J} - 1) - \frac{\bar{\lambda}}{\kappa} \right) d\bar{\Omega} \end{aligned} \quad (3.52)$$

本節の残りの部分では, 式 (3.51), (3.52) のもとで剛性行列を構成し, 前節のマルチスケール解析における線形方程式解法をこの場合に拡張する. ここで, 以下のような行列の記号を導入する. これら行列の具体的な算出法については付録 C.1 を参照されたい.

$$[J_{\mathbf{Z}}] \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \frac{\partial J}{\partial Z_{11}} \\ \frac{\partial J}{\partial Z_{12}} \\ \vdots \\ \frac{\partial J}{\partial Z_{33}} \end{bmatrix}, \quad [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}}] \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \frac{\partial \bar{J}}{\partial Z_{11}} \\ \frac{\partial \bar{J}}{\partial Z_{12}} \\ \vdots \\ \frac{\partial \bar{J}}{\partial Z_{33}} \end{bmatrix}, \quad [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}_0}] \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \frac{\partial \bar{J}}{\partial Z_{0,11}} \\ \frac{\partial \bar{J}}{\partial Z_{0,12}} \\ \vdots \\ \frac{\partial \bar{J}}{\partial Z_{0,33}} \end{bmatrix} \quad (3.53)$$

$$[J_{ZZ}] \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{11} \partial Z_{11}} & \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{11} \partial Z_{12}} & \cdots & \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{11} \partial Z_{33}} \\ \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{12} \partial Z_{11}} & \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{12} \partial Z_{12}} & \cdots & \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{12} \partial Z_{33}} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{33} \partial Z_{11}} & \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{33} \partial Z_{12}} & \cdots & \frac{\partial^2 J}{\partial Z_{33} \partial Z_{33}} \end{bmatrix}, \quad (3.54)$$

$$[\bar{J}_{\bar{Z}_0 \bar{Z}_0}] \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,11} \partial Z_{0,11}} & \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,11} \partial Z_{0,12}} & \cdots & \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,11} \partial Z_{0,33}} \\ \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,12} \partial Z_{0,11}} & \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,12} \partial Z_{0,12}} & \cdots & \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,12} \partial Z_{0,33}} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,33} \partial Z_{0,11}} & \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,33} \partial Z_{0,12}} & \cdots & \frac{\partial^2 \bar{J}}{\partial Z_{0,33} \partial Z_{0,33}} \end{bmatrix}, \quad (3.55)$$

$$[\bar{B}] \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \frac{\partial \bar{Z}_{11}}{\partial \bar{u}_1} & \frac{\partial \bar{Z}_{11}}{\partial \bar{u}_2} & \cdots & \frac{\partial \bar{Z}_{11}}{\partial \bar{u}_n} \\ \frac{\partial \bar{Z}_{12}}{\partial \bar{u}_1} & \frac{\partial \bar{Z}_{12}}{\partial \bar{u}_2} & \cdots & \frac{\partial \bar{Z}_{12}}{\partial \bar{u}_n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\partial \bar{Z}_{33}}{\partial \bar{u}_1} & \frac{\partial \bar{Z}_{33}}{\partial \bar{u}_2} & \cdots & \frac{\partial \bar{Z}_{33}}{\partial \bar{u}_n} \end{bmatrix}, \quad [\bar{B}_0] \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \frac{\partial \bar{Z}_{0,11}}{\partial \bar{u}_1} & \frac{\partial \bar{Z}_{0,11}}{\partial \bar{u}_2} & \cdots & \frac{\partial \bar{Z}_{0,11}}{\partial \bar{u}_n} \\ \frac{\partial \bar{Z}_{0,12}}{\partial \bar{u}_1} & \frac{\partial \bar{Z}_{0,12}}{\partial \bar{u}_2} & \cdots & \frac{\partial \bar{Z}_{0,12}}{\partial \bar{u}_n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\partial \bar{Z}_{0,33}}{\partial \bar{u}_1} & \frac{\partial \bar{Z}_{0,33}}{\partial \bar{u}_2} & \cdots & \frac{\partial \bar{Z}_{0,33}}{\partial \bar{u}_n} \end{bmatrix} \quad (3.56)$$

ただし, n はマイクロユニットが埋め込まれているマクロ要素の節点上の変位自由度の数である.

$$\bar{Z}_0 = R \bar{Z} R^T \text{ より}$$

$$\frac{\partial \bar{Z}_{0,kl}}{\partial \bar{Z}_{ij}} = R_{ki} R_{lj} \quad (3.57)$$

しかたがって, $[\bar{J}_{\bar{Z}}]$ と $[\bar{J}_{\bar{Z}_0}]$ の間には, 以下の関係が成り立つことがわかる.

$$\bar{J}_{\bar{Z},ij} = \frac{\partial \bar{J}}{\partial \bar{Z}_{ij}} = R_{ki} R_{lj} \frac{\partial \bar{J}}{\partial \bar{Z}_{0,kl}} = R_{ki} R_{lj} \bar{J}_{\bar{Z}_0,kl}. \quad (3.58)$$

式 (3.58) は, $\bar{J}_{\bar{Z},ij}$ の算出に用いられる.

Lagrange 未定乗数のマイクロ変数 η およびマクロ変数 $\bar{\lambda}$ の節点ベクトル $\{\eta\}$ および $\{\bar{\lambda}\}$ からの補間を以下のように表すことにする.

$$\eta = [N_\eta] \{\eta\}, \quad (3.59)$$

$$\bar{\lambda} = [\bar{N}_{\bar{\lambda}}] \{\bar{\lambda}\}. \quad (3.60)$$

さらに, 積分記号を以下のように簡略化する.

$$\int_m \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{\|\Omega\|} \int_\Omega, \quad \int_M \stackrel{\text{def}}{=} \int_\Omega, \quad \int_{Mm} \stackrel{\text{def}}{=} \int_\Omega \frac{1}{|\Omega|} \int_\Omega. \quad (3.61)$$

以上の取り決めのもと、式 (3.12) で与えられた仮想仕事の変分 δW に体積弾性に関わる変分 δL を加えたものは以下のように表される。

$$\begin{aligned}
 \delta W + \delta L &= \int_{Mm} \left\{ \delta \mathbf{F} : \boldsymbol{\Pi}^T + 2\eta \left(\frac{dJ}{d\bar{\mathbf{Z}}} : \delta \bar{\mathbf{Z}} - \frac{d\bar{J}}{d\bar{\mathbf{Z}}} : \delta \bar{\mathbf{Z}} \right) + \delta \eta \left(2(J - \bar{J}) - \frac{\eta}{\kappa} \right) \right\} \\
 &\quad + \int_M \left\{ \delta \bar{\lambda} \left(2(\bar{J} - 1) - \frac{\bar{\lambda}}{\kappa} \right) + 2\bar{\lambda} \frac{d\bar{J}}{d\bar{\mathbf{Z}}} : \delta \bar{\mathbf{Z}} \right\} \\
 &= \int_{Mm} (\mathbf{U} \{ \delta \bar{\mathbf{u}} \} + \{ \delta \mathbf{w} \})^T [B]^T ([\boldsymbol{\Pi}^T] + 2\eta [J_Z]) \\
 &\quad + \int_{Mm} ([N_\eta] \{ \delta \eta \})^T \left(2(J - \bar{J}) - \frac{\eta}{\kappa} \right) \\
 &\quad + \int_M ([\bar{B}_0] \{ \delta \bar{\mathbf{u}} \})^T 2 \left(\bar{\lambda} - \int_m \eta \right) [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}_0}] \\
 &\quad + \int_M ([\bar{N}_{\bar{\lambda}}] \{ \delta \bar{\lambda} \})^T \left(2(\bar{J} - 1) - \frac{\bar{\lambda}}{\kappa} \right) \\
 &= \{ \delta \mathbf{w} \}^T \{ \mathbf{f} \} + \{ \delta \eta \}^T \{ g \} + \{ \delta \bar{\mathbf{u}} \}^T \{ \bar{\mathbf{f}} \} + \{ \delta \bar{\lambda} \}^T \{ \bar{g} \}. \quad (3.62)
 \end{aligned}$$

ここで、最終行のベクトルはそれぞれ以下のように定義される。

$$\{ \mathbf{f} \} = \int_{Mm} [B]^T ([\boldsymbol{\Pi}^T] + 2\eta [J_Z]), \quad (3.63)$$

$$\{ g \} = \int_{Mm} [N_\eta]^T \left(2(J - \bar{J}) - \frac{\eta}{\kappa} \right), \quad (3.64)$$

$$\begin{aligned}
 \{ \bar{\mathbf{f}} \} &= \int_{Mm} \mathbf{U}^T [B]^T ([\boldsymbol{\Pi}^T] + 2\lambda [J_Z]) \\
 &\quad + \int_M [\bar{B}_0]^T 2 \left(\bar{\lambda} - \int_m \eta \right) [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}_0}], \quad (3.65)
 \end{aligned}$$

$$\{ \bar{g} \} = \int_M [\bar{N}_{\bar{\lambda}}]^T \left(2(\bar{J} - 1) - \frac{\bar{\lambda}}{\kappa} \right). \quad (3.66)$$

以上が等価節点力ベクトルを与える計算式である。

次に剛性行列の計算法を示す。Jacobian およびそれと Lagrange 未定乗数との積に対する節点値による微分を以下のように表すことにする。

$$\left\{ \begin{array}{ll} [J_{uu}] & \stackrel{\text{def}}{=} [B]^T [J_{ZZ}] [B] \\ [J_{u\eta}] & \stackrel{\text{def}}{=} [B]^T [J_Z] [N_\eta] \\ [\bar{J}_{u\eta}] & \stackrel{\text{def}}{=} [B]^T [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}}] [N_\eta] \\ [\bar{J}_{\bar{u}\bar{u}}] & \stackrel{\text{def}}{=} [\bar{B}_0]^T [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}_0 \bar{\mathbf{Z}}_0}] [\bar{B}_0] \\ [\bar{J}_{\bar{u}\bar{\lambda}}] & \stackrel{\text{def}}{=} [\bar{B}_0]^T [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}_0}] [\bar{N}_{\bar{\lambda}}] \end{array} \right. \quad (3.67)$$

ここで、 $[\bar{B}] = [B] \mathbf{U}$ が成立するので式 (3.67) での定義より

$$[N_\eta]^T [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}}]^T [\bar{B}] = [N_\eta]^T [\bar{J}_{\bar{\mathbf{Z}}}]^T [B] \mathbf{U} = [\bar{J}_{u\eta}]^T \mathbf{U} \quad (3.68)$$

となることがわかる. このとき, 式 (3.63) ~ (3.66) の増分に対する線形近似は以下のようなになる.

$$\begin{aligned}\{\Delta \mathbf{f}\} &= \int_{Mm} ([C]\{\Delta \dot{\mathbf{u}}\} + [K]\{\Delta \mathbf{u}\} + 2\eta[J_{uu}]\{\Delta \mathbf{u}\} + 2[J_{u\eta}]\{\Delta \eta\}) \\ &= \int_{Mm} ([C]\{\Delta \dot{\mathbf{w}}\} + ([K] + 2\eta[J_{uu}])\{\Delta \mathbf{w}\} + 2[J_{u\eta}]\{\Delta \eta\}) \\ &\quad + \int_{Mm} ([C]\mathbf{U}\{\Delta \dot{\bar{\mathbf{u}}}\} + ([K] + 2\eta[J_{uu}])\mathbf{U}\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\}),\end{aligned}\quad (3.69)$$

$$\begin{aligned}\{\Delta g\} &= \int_{Mm} [N_\eta]^T (2[J_Z]^T [B]\{\Delta \mathbf{u}\} - \frac{1}{\kappa}[N_\eta]\{\Delta \eta\}) \\ &\quad - \int_{Mm} [N_\eta]^T 2[\bar{J}_{\bar{Z}_0}]^T [\bar{B}_0]\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\} \\ &= \int_{Mm} (2[J_{u\eta}]^T \{\Delta \mathbf{w}\} - \frac{1}{\kappa}[N_\eta]^T [N_\eta]\{\Delta \eta\}) \\ &\quad + \int_{Mm} 2([J_{u\eta}]^T - [\bar{J}_{u\eta}]^T)\mathbf{U}\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\},\end{aligned}\quad (3.70)$$

$$\begin{aligned}\{\Delta \bar{\mathbf{f}}\} &= \int_{Mm} \mathbf{U}^T ([C]\{\Delta \dot{\mathbf{u}}\} + [K]\{\Delta \mathbf{u}\} + 2\eta[J_{uu}]\{\Delta \mathbf{u}\} + 2[J_{u\eta}]\{\Delta \eta\}) \\ &\quad + \int_M [\bar{B}_0]^T 2(\bar{\lambda} - \int_m \eta) [\bar{J}_{\bar{Z}_0 \bar{Z}_0}][\bar{B}_0]\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\} \\ &\quad + \int_M [\bar{B}]^T 2([\bar{N}_{\bar{\lambda}}]\{\Delta \bar{\lambda}\} - \int_m [N_\lambda][\Delta \eta]) [\bar{J}_{\bar{Z}}] \\ &= \int_{Mm} \mathbf{U}^T ([C]\{\Delta \dot{\mathbf{w}}\} + [K]\{\Delta \mathbf{w}\} + 2\eta[J_{uu}]\{\Delta \mathbf{w}\}) \\ &\quad + \int_{Mm} 2\mathbf{U}^T ([J_{u\eta}] - [\bar{J}_{u\eta}])\{\Delta \eta\} \\ &\quad + \int_{Mm} \mathbf{U}^T ([C]\mathbf{U}\{\Delta \dot{\bar{\mathbf{u}}}\} + [K]\mathbf{U}\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\} + 2\eta[J_{uu}]\mathbf{U}\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\}) \\ &\quad + \int_M (2(\bar{\lambda} - \int_m \eta) [\bar{J}_{\bar{u}\bar{u}}]\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\} + 2[\bar{J}_{\bar{u}\bar{\lambda}}]\{\Delta \bar{\lambda}\}),\end{aligned}\quad (3.71)$$

$$\begin{aligned}\{\Delta \bar{g}\} &= \int_M [\bar{N}_{\bar{\lambda}}]^T (2[\bar{J}_{\bar{Z}}]^T [\bar{B}]\{\Delta \bar{\mathbf{u}}\} - \frac{1}{\kappa}[\bar{N}_{\bar{\lambda}}]\{\Delta \bar{\lambda}\}) \\ &= \int_M (2[\bar{J}_{\bar{u}, \bar{\lambda}}]^T \{\Delta \bar{\mathbf{u}}\} - \frac{1}{\kappa}[\bar{N}_{\bar{\lambda}}]^T [\bar{N}_{\bar{\lambda}}]\{\Delta \bar{\lambda}\}).\end{aligned}\quad (3.72)$$

以上をまとめると

$$\begin{bmatrix} \{\Delta \mathbf{f}\} \\ \{\Delta g\} \\ \{\Delta \bar{\mathbf{f}}\} \\ \{\Delta \bar{g}\} \end{bmatrix} = \int_M [\mathcal{C}] \begin{bmatrix} \{\Delta \dot{\mathbf{w}}\} \\ \{\Delta \dot{\eta}\} \\ \{\Delta \dot{\bar{\mathbf{u}}}\} \\ \{\Delta \dot{\bar{\lambda}}\} \end{bmatrix} + \int_M \begin{bmatrix} [\mathcal{K}] & [\mathcal{L}] \\ [\mathcal{L}]^T & [\bar{\mathcal{K}}] \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \mathbf{w}\} \\ \{\Delta \eta\} \\ \{\Delta \bar{\mathbf{u}}\} \\ \{\Delta \bar{\lambda}\} \end{bmatrix}.\quad (3.73)$$

ただし,

$$[\mathcal{C}] = \begin{bmatrix} \int_m [C] & \mathbf{0} & \int_m [C]\mathbf{U} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \int_m \mathbf{U}^T [C] & \mathbf{0} & \int_m \mathbf{U}^T [C]\mathbf{U} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix},\quad (3.74)$$

$$[\mathcal{K}] = \begin{bmatrix} \int_m ([K] + 2\eta[J_{uu}]) & \int_m 2[J_{u\eta}] \\ \int_m 2[J_{u\eta}]^T & -\int_m \frac{1}{\kappa}[N_\eta]^T [N_\eta] \end{bmatrix},\quad (3.75)$$

$$[\mathcal{L}] = \begin{bmatrix} \int_m ([K] + 2\eta[J_{uu}])\mathbf{U} & \mathbf{0} \\ \int_m 2([J_{u\eta}] - [\bar{J}_{u\eta}])^T \mathbf{U} & \mathbf{0} \end{bmatrix},\quad (3.76)$$

および

$$[\bar{\mathcal{K}}] = \begin{bmatrix} \int_m \mathbf{U}^T ([K] + 2\eta[J_{uu}])\mathbf{U} & 2[\bar{J}_{\bar{u}\bar{\lambda}}] \\ +2(\bar{\lambda} - \int_m \eta)[\bar{J}_{\bar{u}\bar{u}}] & \\ 2[\bar{J}_{\bar{u}\bar{\lambda}}]^T & -\frac{1}{\kappa}[\bar{N}_{\bar{\lambda}}]^T[\bar{N}_{\bar{\lambda}}] \end{bmatrix} \quad (3.77)$$

とおいた.

3.2.2 混合型マルチスケール解析における解法

ここでは, 前節で導入した離散化手法により生成される線形方程式の解法について述べる. 以下に述べるように, 第 3.1 節で導入した解法をほとんど変更することなく適用できる. まず式 (3.26) に対応する Newmark- β 法を適用した際の加速度増分に対する方程式として

$$\begin{bmatrix} \mathbf{P}^T \mathbf{A} \mathbf{P} & \mathbf{P}^T \mathbf{H}^T & \mathbf{P}^T \mathbf{A} \mathbf{U} & \mathbf{0} \\ \mathbf{H} \mathbf{P} & -\mathbf{C} & (\mathbf{H} - \bar{\mathbf{H}}_\eta) \mathbf{U} & \mathbf{0} \\ \mathbf{U}^T \mathbf{A} \mathbf{P} & \mathbf{U}^T (\mathbf{H}^T - \bar{\mathbf{H}}_\eta^T) & \mathbf{U}^T \mathbf{A} \mathbf{U} + \bar{\mathbf{J}} & \bar{\mathbf{H}}^T \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \bar{\mathbf{H}} & -\bar{\mathbf{C}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \ddot{\mathbf{w}}\} \\ \{\Delta \ddot{\eta}\} \\ \{\Delta \ddot{\mathbf{u}}\} \\ \{\Delta \ddot{\bar{\lambda}}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{\mathbf{P}^T \mathbf{r}\} \\ \{\mathbf{r}_\eta\} \\ \{\bar{\mathbf{r}}\} \\ \{\bar{\mathbf{r}}_{\bar{\lambda}}\} \end{bmatrix} \quad (3.78)$$

を得る. ただし, 各行列は以下のように計算されるものである.

$$\mathbf{A} = \beta \Delta t^2 \int_{Mm} \{[K] + 2\eta[J_{uu}]\} + \gamma \Delta t \int_{Mm} [C], \quad (3.79)$$

$$\mathbf{H} = \beta \Delta t^2 \int_{Mm} [J_{u\eta}]^T, \quad (3.80)$$

$$\bar{\mathbf{H}}_\eta = \beta \Delta t^2 \int_{Mm} [\bar{J}_{u\eta}]^T, \quad (3.81)$$

$$\mathbf{C} = \beta \Delta t^2 \int_{Mm} \frac{1}{\kappa} [N_\eta][N_\eta]^T, \quad (3.82)$$

$$\bar{\mathbf{H}} = \beta \Delta t^2 \int_M 2[\bar{J}_{\bar{u}\bar{\lambda}}]^T, \quad (3.83)$$

$$\bar{\mathbf{J}} = \beta \Delta t^2 \int_M 2(\bar{\lambda} - \int_m \eta)[\bar{J}_{\bar{u}\bar{u}}], \quad (3.84)$$

$$\bar{\mathbf{C}} = \beta \Delta t^2 \int_M \frac{1}{\kappa} [\bar{N}_{\bar{\lambda}}]^T [\bar{N}_{\bar{\lambda}}] \quad (3.85)$$

ここで、ミクロおよびマクロそれぞれにおいて変位とラグランジュ未乗数を一つにまとめた行列および変数を tilde を付けて、以下のように表すことにする。

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{H}^T \\ \mathbf{H} & -\mathbf{C} \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{A}}_1 = \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{H}^T - \bar{\mathbf{H}}_\eta^T \\ \mathbf{H} - \bar{\mathbf{H}}_\eta & -\mathbf{C} \end{bmatrix}, \\ \tilde{\tilde{\mathbf{A}}} = \begin{bmatrix} \mathbf{U}^T \mathbf{A} \mathbf{U} + \bar{\mathbf{J}} & \bar{\mathbf{H}}^T \\ \bar{\mathbf{H}} & -\bar{\mathbf{C}} \end{bmatrix} \\ \tilde{\mathbf{P}} = \begin{bmatrix} \mathbf{P} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I} \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{U}} = \begin{bmatrix} \mathbf{U} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix}, \\ \{\Delta \ddot{\tilde{\mathbf{w}}}\} = \begin{bmatrix} \{\Delta \ddot{\mathbf{w}}\} \\ \{\Delta \ddot{\eta}\} \end{bmatrix}, \quad \{\Delta \ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} = \begin{bmatrix} \{\Delta \ddot{\mathbf{u}}\} \\ \{\Delta \ddot{\lambda}\} \end{bmatrix}, \\ \{\tilde{\mathbf{r}}\} = \begin{bmatrix} \{\mathbf{P}^T \mathbf{r}\} \\ \{r_\eta\} \end{bmatrix}, \quad \{\tilde{\tilde{\mathbf{r}}}\} = \begin{bmatrix} \{\tilde{\mathbf{r}}\} \\ \{\tilde{r}_\lambda\} \end{bmatrix} \end{array} \right. \quad (3.86)$$

このとき、式 (3.78) は、次のように簡略化される。

$$\begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{P}}^T \tilde{\mathbf{A}} \tilde{\mathbf{P}} & \tilde{\mathbf{P}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{U}} \\ \tilde{\mathbf{U}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{P}} & \tilde{\tilde{\mathbf{A}}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \ddot{\tilde{\mathbf{w}}}\} \\ \{\Delta \ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{\tilde{\mathbf{r}}\} \\ \{\tilde{\tilde{\mathbf{r}}}\} \end{bmatrix} \quad (3.87)$$

$\tilde{\mathbf{A}}_1$ の (1,2) および (2,2) ブロックは、 \mathbf{U}_0 の掛け算により消去されるので結果には影響せず、必ずしもこのようにする必要はない。しかし、このように設定すると $\tilde{\mathbf{A}}$ との違いが $\bar{\mathbf{H}}_\eta$ だけになるので実装がより単純になる。ここで、さらに

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{\mathbf{A}}_w = \tilde{\mathbf{P}}^T \tilde{\mathbf{A}} \tilde{\mathbf{P}}, \\ \tilde{\mathbf{G}} = \begin{bmatrix} \mathbf{G} \\ \mathbf{0} \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{B}} = \begin{bmatrix} \bar{\mathbf{B}} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \end{array} \right. \quad (3.88)$$

とおくと、 $\tilde{\mathbf{U}} = \tilde{\mathbf{G}} \tilde{\mathbf{B}}$ より、式 (3.31) に対応するものとして

$$\begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{A}}_w & \tilde{\mathbf{P}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{G}} \tilde{\mathbf{B}} \\ \tilde{\mathbf{B}}^T \tilde{\mathbf{G}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{P}} & \tilde{\tilde{\mathbf{A}}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \ddot{\tilde{\mathbf{w}}}\} \\ \{\Delta \ddot{\tilde{\mathbf{u}}}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{\tilde{\mathbf{r}}\} \\ \{\tilde{\tilde{\mathbf{r}}}\} \end{bmatrix} \quad (3.89)$$

を得る。

特性モードは、この 2×2 ブロック行列に対して以下の方程式により定義する。

$$\tilde{\mathbf{A}}_w \tilde{\chi}_{ij} = \tilde{\mathbf{P}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{G}} \tilde{e}_{ij}. \quad (3.90)$$

ここで $\tilde{\chi}_{ij}$ は、変位および Lagrange 未定乗数の 2 つのブロックからなるベクトルである。式 (3.90) をまとめて表示すると、式 (3.33) に対応するものとして、以下を得る。

$$\tilde{\mathbf{A}}_w \tilde{\chi} = \tilde{\mathbf{P}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{G}}. \quad (3.91)$$

さらに, 式 (3.91) を式 (3.89) に適用すると, 式 (3.34) に対応するものとして

$$\begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{A}}_w & \tilde{\mathbf{A}}_w \tilde{\chi} \tilde{\mathbf{B}} \\ \tilde{\mathbf{B}}^T \tilde{\mathbf{G}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{P}} & \tilde{\mathbf{A}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \{\Delta \tilde{\mathbf{w}}\} \\ \{\Delta \tilde{\mathbf{u}}\} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{\tilde{\mathbf{r}}\} \\ \{\tilde{\mathbf{r}}\} \end{bmatrix} \quad (3.92)$$

を得る. 後は, 第 3.1 と同様に Schur complement:

$$\tilde{\mathbf{S}} = \tilde{\mathbf{A}} - \tilde{\mathbf{B}}^T \tilde{\mathbf{G}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{P}} \tilde{\chi} \tilde{\mathbf{B}} \quad (3.93)$$

を求め, ブロック LU 分解を利用して以下の手順で解けばよい.

$$\text{Step1 : Solve } \tilde{\mathbf{A}}_w \{\Delta \tilde{\mathbf{w}}_0\} = \{\tilde{\mathbf{r}}\}, \quad (3.94)$$

$$\text{Step2 : Solve } \tilde{\mathbf{S}} \{\Delta \tilde{\mathbf{u}}\} = \{\tilde{\mathbf{r}}\} - \tilde{\mathbf{B}}^T \tilde{\mathbf{G}}^T \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{P}} \{\Delta \tilde{\mathbf{w}}_0\}, \quad (3.95)$$

$$\text{Step3 : } \{\Delta \tilde{\mathbf{w}}\} = \{\Delta \tilde{\mathbf{w}}_0\} - \tilde{\chi} \tilde{\mathbf{B}} \{\Delta \tilde{\mathbf{u}}\} \quad (3.96)$$

3.3 マルチスケール解析の並列化について

これまで見てきたように均質化法では, ミクロユニット上の積分とそのマクロ領域上の積分の 2 重積分を計算する必要がある. この 2 重積分は, マクロ有限要素の各積分点にミクロユニットの有限要素モデルを設け, マクロの被積分関数をミクロユニット上の平均値として与えることにより実装される.

非線形解析の場合にはミクロモデルの剛性行列, したがって特性モードもマクロの変形勾配テンソル \mathbf{F} および変形速度勾配テンソル $\dot{\mathbf{F}}$ に依存して変化するので個々のミクロモデルごとにミクロユニット上の積分演算を実行することになり, 演算負荷は非常に大きく, 並列化は必須となる. 特に, ミクロモデルのサイズが比較的大きく, その求解に時間がかかる場合には, 特性モードの計算やミクロ求解にかかる時間を削減するための種々の工夫が提案されている^{17, 35}.

本論文で実行する拍動解析においては, 第 6 章で述べるようにミクロモデルの中の各筋原線維要素に確率的挙動を有するクロスブリッジモデルを埋め込みモンテカルロ法で取り扱う. ここで, ある程度のサンプル数のクロスブリッジモデルを各筋原線維要素に置くので, モンテカルロ計算が演算時間のほとんどを占める. また, 確率的に状態変化が決まるので特に拍出期においては剛性行列が 1 ステップで大きく変化することもありうる. したがって, 計算量を削減する目的で特性モードや剛性行列の複数ステップに渡る再利用アルゴリズムを導入した場合には, 計算の破綻を生じるおそれがある. そのような理由から, 本論文では第 3.2.2 節で導入したアルゴリズムを変更することなく, 分散メモリ環境下で並列に実行する方法について述べる.

均質化法においては, ミクロユニット上での積分演算は個々のミクロモデル上で独立に実行できる. したがって, アルゴリズムの並列化は, マクロ方程式の求解部を

除けば容易である。マクロ方程式の求解に関しては、第4節で議論するので、ここではそれ以外の部分の分散メモリ環境下での並列化について述べる。簡単のためマクロ要素内の積分点が1点として、マクロ要素(=ミクロモデルの総数)を n とおく。ここでは、記号の簡略化のため、第3.1節の式(3.37),(3.38),(3.39)の実行について述べるが、混合型に対しても方法はまったく同じである。式(3.34)は全体系の方程式を表したものであるが、マクロ要素ごとにブロック化すると各行列成分は以下のように表される。

$$\mathbf{A}_w = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{w,1} & \mathbf{0} & \cdots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{A}_{w,2} & \cdots & \mathbf{0} \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{A}_{w,n} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{A}_w \boldsymbol{\chi} \bar{\mathbf{B}} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{w,1} \chi_1 \bar{\mathbf{B}}_1 \\ \mathbf{A}_{w,2} \chi_2 \bar{\mathbf{B}}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{A}_{w,n} \chi_n \bar{\mathbf{B}}_n \end{bmatrix} \quad (3.97)$$

$$\bar{\mathbf{B}}^T \mathbf{G}^T \mathbf{A} \mathbf{P} = [\bar{\mathbf{B}}_1^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{A}_1 \mathbf{P}_1 \cdots \bar{\mathbf{B}}_n^T \mathbf{G}_n^T \mathbf{A}_n \mathbf{P}_n] \quad (3.98)$$

$$\bar{\mathbf{S}} = \sum_{k=1}^n \bar{\mathbf{S}}_k, \quad \bar{\mathbf{S}}_k = \bar{\mathbf{A}}_k - \bar{\mathbf{B}}_k^T \mathbf{G}_k^T \mathbf{A}_k \mathbf{P}_k \chi_k \bar{\mathbf{B}}_k \quad (3.99)$$

残差ベクトルに関しても同様に次のように表される。

$$\{\mathbf{r}_w\} = \begin{bmatrix} \{\mathbf{r}_{w,1}\} \\ \{\mathbf{r}_{w,2}\} \\ \vdots \\ \{\mathbf{r}_{w,n}\} \end{bmatrix}, \quad \{\bar{\mathbf{r}}\} = \sum_{k=1}^n \{\bar{\mathbf{r}}_k\} \quad (3.100)$$

全体のプロセス数を np , また \bar{E} をマクロ有限要素の集合とする。 \bar{E} 内の要素とミクロユニットは1対1の対応があるので、以下では \bar{E} をミクロユニットの集合と同一視する。全プロセスにミクロユニットを排他的になるべく均等に割り当てたときの分割を以下のように表すことにする。

$$\bar{E} = \cup_{ip=1}^{np} \bar{E}_{\text{mi}}(ip) \quad (3.101)$$

上記マクロ有限要素 \bar{E} の分割にしたがって、ミクロユニット上の積分を各プロセスに割り当てることにする。ここで、 \bar{E}_{mi} の添え字 mi はミクロユニット積分演算のための分割であることを示している。一方で、第4.3節に示すようにマクロスケールの計算においては、マクロ方程式の並列求解やマクロでの行列生成を考慮して要素を少しオーバーラップして持たせるのであるが、その分割を

$$\bar{E} = \cup_{IP=1}^{MP} \bar{E}_{\text{MAO}}(IP) \quad (3.102)$$

とする。さらに、式(3.102)の分割において、

$$\bar{E}_{\text{MA}}(IP) \subseteq \bar{E}_{\text{MAO}}(IP) \quad (3.103)$$

を満たす排他的な分割:

$$\bar{E} = \cup_{IP=1}^{MP} \bar{E}_{MA}(IP) \quad (3.104)$$

を一つ決めておく. ここで, MP はマクロ計算を実行するプロセス数であり, これを大きくとり過ぎると通信および同期のオーバーヘッドによりマクロ計算において反って効率が落ちることになるから, 適度な数に設定しておく.

図 3.3 に上記の設定のもとでの線形方程式求解並列アルゴリズムを示す. 図の左側がマクロ計算のマクロ要素分割のもとで実行される処理 (MA1~MA4) を, 右側がミクロ計算のマクロ要素分割のもとで実行される処理 (MI1~MI5) を示している. 赤枠は通信部である. 通信データは, 各マクロ要素上の節点ベクトルまたは要素剛性行列であり, データ量は一般にミクロ演算部の計算量に比べて無視できるほど小さい. したがって, これらの通信から大きなオーバーヘッドが発生することはない. ミクロ求解部 MI2 では, ミクロ解と特性モードをスパース行列用 LU 分解をもとに計算している. ミクロ求解と特性モードを合わせて 10 個のミクロ解を求める必要があるが, LU 分解因子を共用することにより, 求解時の前進後退代入演算時間は LU 分解に比べるとかなり小さくなる. また, MI2, MI5 では各要素 k の計算を独立に実行できるので各プロセス内でスレッド並列化 (共有メモリ並列化) を適用することもできる. 混合型の場合には, 式 (3.78) からわかるようにマクロ求解部において大規模な鞍点型 (不定値) 問題を扱う必要があり, このような方程式に対して有効な並列反復解法の実装は簡単ではない. この問題については, 第 4 章で取り扱う.

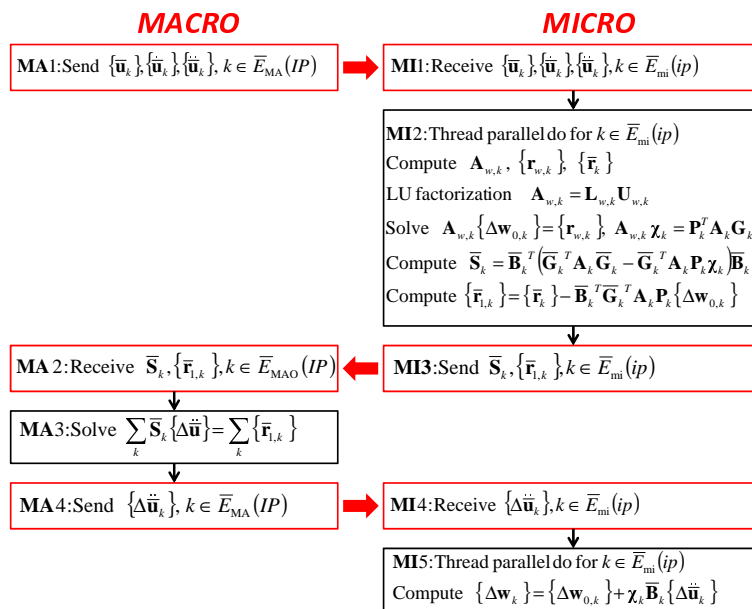


Fig. 3.3: マルチスケール線形方程式の並列解法

3.4 結論

本章では、まず均質化法の基本的な数理を導入し、次にそれを非圧縮に近い連続体を扱うための混合型に拡張した。

基本的な均質化法の導入部では、

- ミクロ構造の変形を周期的なミクロ変位ベクトルと位置ベクトルに対して線形なマクロ変形勾配から決まる変位ベクトルの組み合わせとして表す。
- 全系の仮想仕事をミクロユニット上の仮想仕事の体積平均値をマクロ領域上で積分したものとして定義する。

という2つの基本的な考えに沿って定式化を行い、周期的ミクロ変位変数とマクロ変位変数の分離に基づいた剛性行列のブロック表示を導いた。このブロック表示に従い、特性モードを有効に利用することにより線形化方程式を解く方法を示した。

次に、混合型の導入においてはミクロ変位が周期性を持つことから、どのようなミクロ変位の重ね合わせもミクロユニット全体積を不変に保つことに着目して、Lagrange乗数をその体積平均値と余りに分離し、前者をマクロのLagrange乗数とする定式化を行った。この定式化により、マクロ要素の一積分点における変形勾配のヤコビアンの値がその上に置かれたミクロユニット上の全体積増分を決めてしまうことに由来する不安定性問題を避けることができるようになった。さらに、上記のように定式化された混合型の均質化法も通常の均質化法と同様に特性モードを利用して解けることを示した。ただし、この際にマクロ方程式は通常の混合型と同様に鞍点型となることを見た。

最後に、均質化法に基づくマルチスケール解析を分散メモリ型並列計算機上で実行する方法を示した。

第4章 拘束条件付き問題に対する反復解法の数理

第2.2節および第3.2節でみてきたように、拍動シミュレーションではマクロスケールメッシュの上に与えられた鞍点型(不定値)の大規模な線形問題を解く必要が生じる。その自由度の規模から、直接法を適用することは計算時間の観点から妥当ではなく、マクロ求解にかかる時間をなるべく少なくするために収束性の良い反復解法を適用することが望ましい。しかし、一般の不定値問題に対してロバストな反復解法は存在しないので、ここで扱われる不定値行列の特性を意識し、それに応じて良い反復解法を構築する必要がある。本章では、まずここで扱う不定値問題の性質について議論することから始め、有効な反復解法を構築し、その並列化についても述べる。

本章は、次のように構成される。第4.1節では、混合型有限要素解析の基となっている拘束条件付き最適化問題を解くためのLagrange未定乗数法について述べ、そこから鞍点型問題が生じることを説明する。そして、これらの問題の離散化および線形化から生じる不定値行列の性質を変数を変位ベクトルとLagrange乗数の2つのブロックに分解することにより解析する。特にinf-sup条件とSchur complementの関係および、ペナルティ法とLagrange未定乗数法の関係について述べる。後者は、有限要素解析では体積剛性を他の剛性と区別せずに扱う方法とLagrange乗数を導入して混合型有限要素で扱う方法の关系到類似していることがわかる。第4.2節では、前節での不定値行列の解析に基づき、近似的ブロックLU分解により係数行列の近似行列を構成し、それを行列分離に適用した場合の定常反復法の収束性と、Krylov部分空間法の前処理行列として利用した場合の収束性について考察する。さらに、より汎用的な前処理行列であるfill-in制御付き不完全LU前処理の適用について検討する。第4.3節においては、分散メモリ環境下での有限要素法の自然な並列化に適した領域分割に基づく前処理演算の並列化について述べる。ここでは、行列の不定値性を考慮したオーバーラップを導入することにより、分割による収束性の劣化が抑えられることをみる。

4.1 拘束条件付き方程式の性質

本章で取り扱う方程式は、本質的には拘束条件付き変分問題の解法である Lagrange 未定乗数法に由来するものである。ここでは、どのようなタイプの線形方程式が Lagrange 未定乗数法により生成されるかを振り返り、その係数行列の性質について議論する。

4.1.1 Lagrange 未定乗数法とその数値解法

n 個の変数 (u_1, \dots, u_n) が m 個 ($m < n$) の条件式

$$\varphi_l(u_1, \dots, u_n) = 0, \quad l = 1, \dots, m \quad (4.1)$$

で縛られているとき、その拘束条件下で関数 $f = f(u_1, \dots, u_n)$ の極値点を求める問題について考える。 $P^0 = (u_1^0, \dots, u_n^0)$ をその極値点とすると

$$\sum_{i=1}^n \frac{\partial \varphi_l}{\partial u_i}(P^0) du_i = 0, \quad l = 1, \dots, m$$

を満たす任意の微小増分 (du_1, \dots, du_n) に対して

$$\sum_{i=1}^n \frac{\partial f}{\partial u_i}(P^0) du_i = 0$$

が成立しなければならない。

これは、 n 次元ベクトル $(\frac{\partial f}{\partial u_1}, \dots, \frac{\partial f}{\partial u_n})$ が m 個のベクトル $(\frac{\partial \varphi_1}{\partial u_1}, \dots, \frac{\partial \varphi_1}{\partial u_n}), \dots, (\frac{\partial \varphi_m}{\partial u_1}, \dots, \frac{\partial \varphi_m}{\partial u_n})$ の一次結合で表わされることと同値である。したがって、ある乗数 $\lambda_1, \dots, \lambda_m$ が存在して

$$\frac{\partial f}{\partial u_i}(P^0) + \sum_{l=1}^m \lambda_l \frac{\partial \varphi_l}{\partial u_i}(P^0) = 0, \quad i = 1, \dots, n \quad (4.2)$$

が成立することが P^0 が極値点であるための必要条件であることがわかる。すなわち、条件付き極値問題を解く際には、拘束条件式 (4.1) および式 (4.2) を同時に満たす点 P^0 を求めればよいことになる。以上が Lagrange 未定乗数法であり、拘束条件式の数 (m) だけある $\lambda_1, \dots, \lambda_m$ を Lagrange 乗数とよぶ。

計算機を用いて、上記の拘束条件付き変分問題の数値解を求める際には、通常次に示すように Newton-Raphson 法を適用する。まず行列やベクトルを用いて記述を簡略化する。

$$\mathbf{u} = \begin{bmatrix} u_1 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\varphi} = \begin{bmatrix} \varphi_1 \\ \vdots \\ \varphi_m \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\lambda} = \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \vdots \\ \lambda_m \end{bmatrix}$$

のように変数を列ベクトルで表わすことにする. ここで, 関数 $H = H(\mathbf{u}, \boldsymbol{\lambda})$ を以下のように定義する.

$$H(\mathbf{u}, \boldsymbol{\lambda}) \stackrel{\text{def}}{=} f(\mathbf{u}) + \boldsymbol{\lambda} \cdot \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{u}) \quad (4.3)$$

ただし, \cdot はベクトルの内積演算を表わすものとする. 拘束条件式 (4.1) およびそのもとでの極値の必要条件式 (4.2) は次のように関数 H の第一変分がゼロになることと同値であることがわかる.

$$\delta H = \delta \mathbf{u} \cdot \left(\frac{\partial f}{\partial \mathbf{u}} + \left(\frac{\partial \boldsymbol{\varphi}}{\partial \mathbf{u}} \right)^T \boldsymbol{\lambda} \right) + \delta \boldsymbol{\lambda} \cdot \boldsymbol{\varphi} = 0, \quad \forall \delta \mathbf{u}, \delta \boldsymbol{\lambda}. \quad (4.4)$$

ここで

$$\frac{\partial f}{\partial \mathbf{u}} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial u_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial f}{\partial u_n} \end{bmatrix}, \quad \frac{\partial \boldsymbol{\varphi}}{\partial \mathbf{u}} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_1}{\partial u_1} & \cdots & \frac{\partial \varphi_1}{\partial u_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial \varphi_m}{\partial u_1} & \cdots & \frac{\partial \varphi_m}{\partial u_n} \end{bmatrix}$$

とおいた. Newton-Raphson 法においては, k 回目の近似解 $\mathbf{u}_k, \boldsymbol{\lambda}_k$ において, 式 (4.4) の各変分の係数を線形近似し, それらがゼロとなるように更新ベクトル $\Delta \mathbf{u} = \mathbf{u}_{k+1} - \mathbf{u}_k, \Delta \boldsymbol{\lambda} = \boldsymbol{\lambda}_{k+1} - \boldsymbol{\lambda}_k$ を求める.

$$\begin{aligned} & \left(\frac{\partial^2 f}{\partial \mathbf{u}^2} + \left(\frac{\partial^2 \boldsymbol{\varphi}}{\partial \mathbf{u}^2} \right)^T \boldsymbol{\lambda} \right)_k \Delta \mathbf{u} + \left(\frac{\partial \boldsymbol{\varphi}}{\partial \mathbf{u}} \right)_k^T \Delta \boldsymbol{\lambda} \\ & = - \left(\frac{\partial f}{\partial \mathbf{u}} + \frac{\partial \boldsymbol{\varphi}^T}{\partial \mathbf{u}} \boldsymbol{\lambda} \right)_k, \end{aligned} \quad (4.5)$$

$$\left(\frac{\partial \boldsymbol{\varphi}}{\partial \mathbf{u}} \right)_k \cdot \Delta \mathbf{u} = -\boldsymbol{\varphi}_k \quad (4.6)$$

ここで,

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f}{\partial \mathbf{u}^2} &= \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial u_1 \partial u_1} & \cdots & \frac{\partial^2 f}{\partial u_1 \partial u_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial^2 f}{\partial u_n \partial u_1} & \cdots & \frac{\partial^2 f}{\partial u_n \partial u_n} \end{bmatrix}, \\ \left(\frac{\partial^2 \boldsymbol{\varphi}}{\partial \mathbf{u}^2} \right)^T \boldsymbol{\lambda} &= \sum_{l=1}^m \lambda_l \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \varphi_l}{\partial u_1 \partial u_1} & \cdots & \frac{\partial^2 \varphi_l}{\partial u_1 \partial u_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial^2 \varphi_l}{\partial u_n \partial u_1} & \cdots & \frac{\partial^2 \varphi_l}{\partial u_n \partial u_n} \end{bmatrix} \end{aligned}$$

とおいた. 収束判定は, 式 (4.5), (4.6) の右辺ベクトルのノルムをもとに行う. したがって Newton-Raphson の各反復において, 次のような連立一次方程式を解く必要が生じる.

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B}^T \\ \mathbf{B} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta \mathbf{u} \\ \Delta \boldsymbol{\lambda} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{r}_u \\ \mathbf{r}_\lambda \end{bmatrix}. \quad (4.7)$$

ただし,

$$A = \frac{\partial^2 f}{\partial u^2} + \left(\frac{\partial^2 \varphi}{\partial u^2} \right)^T \lambda, \quad (4.8)$$

$$B = \frac{\partial \varphi}{\partial u}. \quad (4.9)$$

f が u の凹関数であれば, A を定義する第一項は正定値行列になる. しかし, 第二項は λ の値により符号が反転する行列である. もし拘束条件を定義する φ が u の線形関数であれば, この第二項は無くなる. 例えば, 流体解析における連続の式 ($\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$) がこれにあたる. しかし, 非線形関数の場合, もしこの第二項を無視すると線形近似の精度が悪化し, Newton-Raphson 反復が収束しなくなることがあるので注意を要する. 例えば, 連続体解析における非圧縮性条件 ($J = 1$: J は Jacobian) がこれにあたる.

以下では A を正定値対称行列と仮定する. 一方, 行列 B は, full-rank であることが保証された行列であるべきである. なぜならば, 拘束条件式 (4.1) を満たす u の集合が全空間のなかで滑らかな超曲面を構成し, その部分集合上での変分問題が well defined であることを保証する必要があるからである. full-rank であれば, 陰関数定理⁵² からそれが保証される.

4.1.2 Lagrange 未定乗数法での線形方程式の性質

ここでは, 式 (4.7) の係数行列の性質を調べる. ただし, n 次元正方行列 A は正定値対称行列, $m \times n$ 行列 B は full-rank とする ($m < n$, $\text{rank}(B) = m$). 係数行列をブロック LU 分解すると

$$\begin{bmatrix} A & B^T \\ B & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} I & 0 \\ BA^{-1} & I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A & 0 \\ 0 & -S \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I & A^{-1}B^T \\ 0 & I \end{bmatrix}. \quad (4.10)$$

ここで, S は以下のように表わされる正定値対称行列である.

$$S = BA^{-1}B^T. \quad (4.11)$$

式 (4.10) の右辺において, 真中のブロック対角行列を囲む二つの行列は, 互いに他方の転置行列となっている. したがって, シルベスターの慣性則より, 左辺行列と右辺のブロック対角行列の符号数 (正の固有値と負の固有値の数) は等しい. これより, 係数行列は n 個の正の固有値と m 個の負の固有値を持つ不定値行列であることがわかる.

そこで負の固有値の元となっている行列 S について考える. 以降では, この行列を通例に従って Schur complement と呼ぶことにする. S の固有値分布, 特に最小固

有値は後に述べるように数値解の精度を保証する上で重要なパラメータとなる。ここで、通常のベクトルの内積 (\cdot, \cdot) より定まるノルム $\|\cdot\|$ に加え、解空間内のベクトル \mathbf{u} 、および右辺ベクトル \mathbf{r}_u に対して、以下のノルムを用いることにする。

$$\|\mathbf{u}\|_A \equiv (\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{u})^{1/2}, \quad \|\mathbf{r}_u\|_{A^{-1}} \equiv (\mathbf{r}_u, \mathbf{A}^{-1}\mathbf{r}_u)^{1/2} \quad (4.12)$$

また、以降では正定値行列 \mathbf{A} および \mathbf{S} に対して、 $\mathbf{A}^{1/2}$ および $\mathbf{S}^{1/2}$ をこれら行列より一意的に定まる正定値の平方根行列とする。

補題 4.1.1 任意の *Lagrange* 乗数ベクトル λ に対して、以下の等式が成り立つ。

$$(\lambda, \mathbf{S}\lambda)^{1/2} = \sup_{\mathbf{u}} \frac{(\mathbf{B}\mathbf{u}, \lambda)}{\|\mathbf{u}\|_A}.$$

[証明]

$$\begin{aligned} (\lambda, \mathbf{S}\lambda)^{1/2} &= (\mathbf{A}^{-1/2}\mathbf{B}^T\lambda, \mathbf{A}^{-1/2}\mathbf{B}^T\lambda)^{1/2} \\ &= \sup_{\mathbf{v}} \frac{(\mathbf{v}, \mathbf{A}^{-1/2}\mathbf{B}^T\lambda)}{\|\mathbf{v}\|} = \sup_{\mathbf{v}} \frac{(\mathbf{A}^{-1/2}\mathbf{v}, \mathbf{B}^T\lambda)}{\|\mathbf{v}\|} \\ &= \sup_{\mathbf{u}} \frac{(\mathbf{u}, \mathbf{B}^T\lambda)}{\|\mathbf{A}^{1/2}\mathbf{u}\|} = \sup_{\mathbf{u}} \frac{(\mathbf{u}, \mathbf{B}^T\lambda)}{\|\mathbf{u}\|_A} \end{aligned}$$

■

補題 4.1.1 より、以下の定理が成り立つことがわかる。

定理 4.1.1 ある $\beta_0 > 0$ に対して

$$\inf_{\lambda} \sup_{\mathbf{u}} \frac{(\mathbf{B}\mathbf{u}, \lambda)}{\|\mathbf{u}\|_A \|\lambda\|} \geq \beta_0 \quad (4.13)$$

が成立するとき、任意の非ゼロベクトル λ に対して

$$\frac{(\lambda, \mathbf{S}\lambda)^{1/2}}{\|\lambda\|} \geq \beta_0. \quad (4.14)$$

例えばある連続体の条件付き変分問題を平均的な要素サイズが h であるメッシュ上で離散化して解くものとする。ここで、もし式 (4.13) を満たすような β_0 を要素サイズ h に依らずに与えることができるとき、inf-sup 条件^{5, 25} が満たされるという。定理 4.1.1 は inf-sup 条件が満たされるとき、Schur complement \mathbf{S} の最小固有値が要素サイズ h に依らない正の値で下から抑えられることを示したものである。なぜこのような条件が重要であるのか以下で考察する。

通常、数値解析においては数値解はあくまで近似解であり、ある程度の誤差を含む。そのような状況を、以下のような式で表わすことにする。

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B}^T \\ \mathbf{B} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{e}_u \\ \mathbf{e}_\lambda \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{r}_u \\ \mathbf{r}_\lambda \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

ここで係数行列は正則行列であるので、残差ベクトル r_u, r_λ が小さくなるにつれ、誤差ベクトル e_u, e_λ も小さくなる。しかし、これら残差と誤差の関係が定量的にどのように評価できるかは自明ではない。ここでの目標はそれを明らかにすることである。そのために、まず係数行列の逆行列を求める。

$$\begin{bmatrix} I & 0 \\ BA^{-1} & I \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} I & 0 \\ -BA^{-1} & I \end{bmatrix} \quad (4.16)$$

および上三角行列に対する同様の等式と式 (4.11) より、逆行列が以下のように表わされることがわかる。

$$\begin{bmatrix} A & B^T \\ B & 0 \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} A^{-1} - A^{-1}B^TS^{-1}BA^{-1} & A^{-1}B^TS^{-1} \\ S^{-1}BA^{-1} & -S^{-1} \end{bmatrix} \quad (4.17)$$

これより、誤差と残差の関係は陽に以下のように表わすことができる。

$$e_u = (A^{-1} - A^{-1}B^TS^{-1}BA^{-1})r_u + A^{-1}B^TS^{-1}r_\lambda \quad (4.18)$$

$$e_\lambda = S^{-1}BA^{-1}r_u - S^{-1}r_\lambda \quad (4.19)$$

したがって、次のような評価式が得られる。

補題 4.1.2

$$\|e_u\|_A \leq \|r_u\|_{A^{-1}} + \frac{1}{\beta_0}\|r_\lambda\| \quad (4.20)$$

$$\|e_\lambda\| \leq \frac{1}{\beta_0}(\|r_u\|_{A^{-1}} + \|r_\lambda\|) \quad (4.21)$$

[証明] 式 (4.20) は、式 (4.18) の右辺の二つの項がそれぞれ以下のように評価されることから明らかである。

$$\begin{aligned} \|(A^{-1} - A^{-1}B^TS^{-1}BA^{-1})r_u\|_A &= \|(I - A^{-1/2}B^TS^{-1}BA^{-1/2})A^{-1/2}r_u\| \\ &\leq \|A^{-1/2}r_u\| = \|r_u\|_{A^{-1}} \end{aligned} \quad (4.22)$$

$$\|A^{-1}B^TS^{-1}r_\lambda\|_A = \|A^{-1/2}B^TS^{-1}r_\lambda\| = \|S^{-1/2}r_\lambda\| \leq \frac{1}{\beta_0}\|r_\lambda\|. \quad (4.23)$$

式 (4.21) も同様に示される。 ■

補題 4.1.2 は、離散化後の有限次元線形方程式の厳密解に対して、その近似解の精度を保証するものである。もし、 β_0 が離散化の際の要素サイズ h が小さくなるにつれて小さくなっていくとすると、数値解の精度を保証するために収束判定をますます厳しく設定しなければならなくなる。実際には、inf-sup 条件を満たさない状況下で

数値解を求めようとする、Lagrange 乗数ベクトルに対して振動解が現れ、安定に解を求めることが困難になることが多い。

inf-sup 条件が満たされることがなぜ自然であるべきなのか、例として Stokes 方程式を取り上げ、考えてみる。そのために、Stokes 方程式を行列表示し、境界条件などを無視した不正確な議論ではあるがその Schur complement を形式的に求めることにする。 (u, v) を二次元領域上の x, y 方向の流速、 p を圧力、 μ を粘性係数、Laplace 演算子を Δ により表わすことにする。Stokes 方程式は、以下のように与えられる。

$$\begin{bmatrix} -\mu\Delta & 0 & \frac{\partial}{\partial x} \\ 0 & -\mu\Delta & \frac{\partial}{\partial y} \\ -\frac{\partial}{\partial x} & -\frac{\partial}{\partial y} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \\ p \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_u \\ f_v \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.24)$$

ここで、第三列の上二つの項は流体に作用する圧力勾配項を、第三行の最初の二つの列は流体の発散を表わすものである。これに対して Schur complement を形式的に計算すると、それは単位行列の $\frac{1}{\mu}$ 倍になる。そこで、離散化後の有限次元行列の Schur complement もそれに近いものとなるべきであり、したがって inf-sup 条件が成立することが自然である。しかし、実際には流速と圧力変数を同一の関数空間で表わす離散化に対してはこの条件が満たされず、強引に解を求めると振動解が現れる。一般に B が一階の微分作用素から与えられる場合には、変数 u を Lagrange 乗数 λ よりも 1 次以上高次の補間関数で表わすことが必要とされる。本論文のシミュレーションでは、流体解析部において、inf-sup 条件を満たす Mini 要素⁶を適用する。これは、四面体要素の重心点に流速節点を設け、頂点の値から線形補間される圧力よりも高次の補間を流速に対して適用するものである。一方で、心筋部においてはマルチスケール解析を適用する都合上、マクロ要素の積分点を多く設けると計算量が非常に多くなる。なせならば、各積分点にミクロモデルが置かれるからである。そこで、本論文ではマクロスケールに対しては四面体要素上の線形補間を適用する。これでは、inf-sup 条件が満たされないため、Lagrange 未定乗数に対する微弱な Laplace 作用素を追加する。ただし、細胞の集合体をモデル化したミクロ構造に対しては、inf-sup 条件を満たす六面体要素を適用する。そこでは、変位が六面体の頂点から双線形補間され、Lagrange 未定乗数は六面体内において定数で補間される。

4.1.3 ペナルティ法との関係

拘束条件下での極小値問題を解く際には、ペナルティ法が用いられることもある。ここでは、ペナルティ法において Newton-Raphson 反復を実行する際に現れる係数行列の性質を、Lagrange 未定乗数法において現れる式 (4.7) の係数行列と関連付けて調べてみる。なお、ここでの議論は、第 2.2 節における混合型有限要素法の導入と類似のものであり、体積弾性ポテンシャルがペナルティ項に対応する。

ペナルティ法においては, 例えば $\kappa(>0)$ を十分大きくとり, エネルギー

$$E(\mathbf{u}) = f(\mathbf{u}) + \frac{\kappa}{2} \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{u}) \cdot \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{u}) \quad (4.25)$$

の極値を求めることにより, 拘束条件に近い条件下での f の極小値を求める. 第二項がペナルティ項である. E が極値をとる点においては, 以下の式が満たされる.

$$\frac{\partial E}{\partial u_i} = \frac{\partial f}{\partial u_i} + \kappa \sum_{l=1}^m \varphi_l \frac{\partial \varphi_l}{\partial u_i} = 0, \quad i = 1, \dots, n. \quad (4.26)$$

さらに, E の Hessian 行列 (二階微分を成分とする正方行列) は以下のように表わされる.

$$\left[\frac{\partial^2 E}{\partial u_i \partial u_j} \right] = \left[\frac{\partial^2 f}{\partial u_i \partial u_j} + \kappa \sum_{l=1}^m \left(\varphi_l \frac{\partial^2 \varphi_l}{\partial u_i \partial u_j} + \frac{\partial \varphi_l}{\partial u_i} \frac{\partial \varphi_l}{\partial u_j} \right) \right]. \quad (4.27)$$

ここで

$$\varphi_l - \frac{\lambda_l}{\kappa} = 0, \quad l = 1, \dots, m \quad (4.28)$$

により, λ_l を定義すると, 式 (4.26) は Lagrange 未定乗数法より導かれる極値の条件式 (4.2) と同じになる. さらに式 (4.27) は,

$$\left[\frac{\partial^2 E}{\partial u_i \partial u_j} \right] = \mathbf{A} + \kappa \mathbf{B}^T \mathbf{B} \quad (4.29)$$

と表わされる. ここで, \mathbf{A}, \mathbf{B} はそれぞれ式 (4.8), (4.9) により定義された行列である. 右辺第二項は, そのランクが m である非負の対称行列であり, ペナルティの強さ κ に比例してその最大固有値が大きくなる. したがって, 上式左辺はスケールの大きく異なる固有値が混在する ill-condition な行列となる.

\mathbf{u} のみを変数と考えて, Newton-Raphson 法を適用した場合に各反復で解くべき式は

$$(\mathbf{A} + \kappa \mathbf{B}^T \mathbf{B}) \Delta \mathbf{u} = \mathbf{r}_u \quad (4.30)$$

である. 一方, 式 (4.28) のように λ を導入し, その関係を用いて式 (4.26) を式 (4.2) に変換した場合に Newton-Raphson 法で生じる連立一次方程式は

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B}^T \\ \mathbf{B} & -\frac{1}{\kappa} \mathbf{I} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta \mathbf{u} \\ \Delta \boldsymbol{\lambda} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{r}_u \\ \mathbf{0} \end{bmatrix}. \quad (4.31)$$

と書ける.

式 (4.31) の第二対角ブロックは, 対角行列であるため容易に未知数 $\Delta \lambda$ を消去することができ, 消去後に得られる式が式 (4.30) に他ならない. ここで, どちらの式のもとで $\Delta \mathbf{u}$ を求めることが妥当であるか考察する. 先に見たように式 (4.30) の係数行列は正定値であるものの ill-condition であり, 一般に良い収束性を有する反復法を実現することは困難そうである. また得られた解の精度の保証 (誤差ノルム $\|\mathbf{e}_u\|_A$

を小さくすること)も困難である。一方で、式(4.31)の係数行列は不定値であるものの性質の異なる剛性(本来の変分問題の剛性と拘束条件からくる剛性)が分離されており、inf-sup 条件が保証されている場合には、Schur complement S の性質も悪くはない。

均質化法においては、非圧縮性制約条件を取り扱う方法として確立されたものはまだ存在しないようである。しかし、ミクロスケール組織の体積剛性を Lagrange 未定乗数なしで表した場合には、上でみたような不安定性に陥る。そこで、本論文では第3.2節で示したように Lagrange 未定乗数を導入した場合における均質化法を提案した。その結果として、マクロスケールにおいて式(4.31)に示されたタイプの大規模な方程式を解く必要が生じたわけである。次節ではそのマクロスケール線形方程式の反復解法について論じる。

4.2 不定値問題のための反復解法

本節では、式(4.7)のようなタイプの不定値問題を解く反復解法について論じる。ロバストな反復解法を実現するための鍵は、係数行列を良く近似する行列を構成することにある。しかも、その近似行列に対する方程式が比較的少ない計算量で解けることが要求される。実際の応用においては、構築した近似行列を前処理とする Krylov 部分空間法を用いるのであるが、ここでは、近似行列による行列分離をもとに定義される定常反復法の収束性に関する考察から始める。このような考察は、近似行列の精度を評価する上で重要である。

4.2.1 正定値性行列に対する定常反復法

係数行列の対称正定値性は、反復法の収束性を理論的に考察するとき大変役に立つ。また、このとき係数行列より自然に定まるノルムは、有限要素法などでは誤差を評価する際の自然なノルム (Soblev ノルム) と一致し、このノルムをもとにきわめて自然な反復法の収束性理論が構成される。

対称正定値行列 A を係数とする連立一次方程式

$$Au^{\text{true}} = b \quad (4.32)$$

を解くものとする。ここで、一般の変数ベクトル u と区別するために解ベクトルを u^{true} と表わすことにする。 A を近似する行列 Q_A に対して、行列分離: $A = Q_A + (A - Q_A)$ に基づく反復解法について考える。

$$Q_A u^{k+1} + (A - Q_A) u^k = b, \quad k = 0, 1, \dots \quad (4.33)$$

ここで, u^0 は初期推定解, u^k は k 回目の反復解である. 一般に, このような反復法は定常反復法と呼ばれる. 上式は, 次のように書き直すことができる.

$$Q_A(u^{k+1} - u^k) = b - Au^k \quad (4.34)$$

これは Q_A を係数行列, 増分 $\Delta u = u^{k+1} - u^k$ を未知ベクトル, 残差ベクトル $r_k = b - Au_k$ を右辺ベクトルとする連立一次方程式である. したがって Q_A に対する逆演算が容易に実行できる場合には, 毎回の反復において上式により増分を計算し反復解を求めることができる. 例えば, Q_A として A の対角および下三角部からなる行列を選んだ場合を Gauss-Seidel 法と呼ぶ. この場合, 逆演算は解ベクトルを若い番号の成分から更新していく前進代入により容易に実行できる.

各反復における誤差ベクトルを $e^k = u^k - u^{\text{true}}$ とおくと, 連続する反復における誤差ベクトルの間に以下の関係が成立することがわかる.

$$e^{k+1} = Re^k, \quad R = I - Q_A^{-1}A \quad (4.35)$$

R は反復行列と呼ばれ, そのスペクトル半径が 1 より小さいならば, 定常反復法は収束する. ここでは, より具体的に収束の様子を知るために, 誤差の大きさを係数行列 A より定まるノルム:

$$\|e\|_A \stackrel{\text{def}}{=} (e, Ae)^{1/2} \quad (4.36)$$

で評価することにする. 以下では, 同様に任意の正定値対称行列 H より定まるノルムを $\|\cdot\|_H$ と表わすことにする.

補題 4.2.1 行列: $D_A = Q_A + Q_A^T - A$ が正定値であるならば

$$\|Re\|_A^2 = \|e\|_A^2 - \|Q_A^{-1}Ae\|_{D_A}^2, \quad \forall e. \quad (4.37)$$

[証明]

$$\begin{aligned} \|Re\|_A^2 &= ((I - Q_A^{-1}A)e, A(I - Q_A^{-1}A)e) \\ &= \|e\|_A^2 - (Ae, (Q_A^{-T} + Q_A^{-1} - Q_A^{-T}AQ_A^{-1})Ae) \\ &= \|e\|_A^2 - (Q_A^{-1}Ae, (Q_A + Q_A^T - A)Q_A^{-1}Ae) \end{aligned}$$

■

例えば, Gauss-Seidel 法の場合 Q_A が A の対角および下三角部で構成されるので, D_A は A の対角部よりなる行列となる. 式 (4.37) は誤差ノルム $\|e_k\|_A$ の単調減少性を保証するものであると同時に収束の特性を端的に表わしている. すなわち, 誤差ノルムの減少率が下がったときには,

$$\|Q_A^{-1}Ae^k\|_{D_A} \ll \|e^k\|_A \quad (4.38)$$

となる。このような誤差は一般に空間的には滑らかであり、以後の収束は緩慢となる。そこで、一般には Krylov 部分空間法により収束を加速する対策が取られる。

上のような議論は、 A が正定値行列であることによりノルムが定義でき、可能となる。すなわち、 A が不定値である場合には、それからノルムが定義できないため安定性などの議論は無効となってしまう。式 (4.7) のような不定値行列の場合には、どのような定常反復法の収束性理論が展開できるのか次節に示す。

4.2.2 ブロック LU 分解を基にした近似行列の収束性

式 (4.7) の係数行列:

$$\mathcal{A} = \begin{bmatrix} A & B^T \\ B & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.39)$$

の近似行列 \mathcal{P} の候補を、 A のブロック LU 分解式 (4.10) をヒントに以下のように構成する。

$$\mathcal{P} = \begin{bmatrix} I & 0 \\ BQ_A^{-1} & I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Q_A & 0 \\ 0 & -Q_B \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I & Q_A^{-1}B^T \\ 0 & I \end{bmatrix}. \quad (4.40)$$

ここで、 Q_A, Q_B はそれぞれ A および S を近似する正定値対称行列とする。

$$\mathcal{L} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} Q_A^{1/2} & 0 \\ BQ_A^{-1/2} & Q_B^{1/2} \end{bmatrix}, \quad \mathcal{E} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} I & 0 \\ 0 & -I \end{bmatrix} \quad (4.41)$$

とくと、近似行列は以下のように表わされる。

$$\mathcal{P} = \mathcal{L}\mathcal{E}\mathcal{L}^T \quad (4.42)$$

反復行列: $\mathcal{R} = \mathcal{I} - \mathcal{P}^{-1}\mathcal{A} = \mathcal{I} - \mathcal{L}^{-T}\mathcal{E}\mathcal{L}^{-1}\mathcal{A}$ は次の行列と同値であることがわかる。

$$\mathcal{L}^T\mathcal{R}\mathcal{L}^{-T} = \mathcal{E}(\mathcal{E} - \mathcal{L}^{-1}\mathcal{A}\mathcal{L}^{-T}) \quad (4.43)$$

ここで、 \mathcal{E} はユニタリ行列であるから、対称行列である右辺第 2 因子:

$$\tilde{\mathcal{R}} \stackrel{\text{def}}{=} \mathcal{E} - \mathcal{L}^{-1}\mathcal{A}\mathcal{L}^{-T} \quad (4.44)$$

のスペクトル半径が 1 より小さければ、 \mathcal{P} による定常反復法は安定となる。以降では、 $\tilde{\mathcal{R}}$ の固有値分布の評価を試みる。

$$\mathcal{L}^{-1} = \begin{bmatrix} Q_A^{-1/2} & 0 \\ -Q_B^{-1/2}BQ_A^{-1} & Q_B^{-1/2} \end{bmatrix} \quad (4.45)$$

を利用すると直接的な計算より

$$\tilde{\mathcal{R}} = \begin{bmatrix} I - M & -(M - I)N^T \\ -N(M - I) & N(2I - M)N^T - I \end{bmatrix} \quad (4.46)$$

となることがわかる. ただし,

$$M \stackrel{\text{def}}{=} Q_A^{-1/2} A Q_A^{-1/2}, \quad N \stackrel{\text{def}}{=} Q_B^{-1/2} B Q_A^{-1/2} \quad (4.47)$$

とした. M の固有値分布は, A に対する Q_A の近似度を表わし,

$$NM^{-1}N^T = Q_B^{-1/2} S Q_B^{-1/2} \quad (4.48)$$

より, $NM^{-1}N^T$ の固有値分布は, Schur complement S に対する Q_B の近似度を表わしていることがわかる. このような理由から, それぞれの近似度の指標として以下の上限および下限を定義する.

$$\underline{m} = \inf_{v \neq 0} \frac{(v, Av)}{(v, Q_A v)}, \quad \overline{m} = \sup_{v \neq 0} \frac{(v, Av)}{(v, Q_A v)}, \quad (4.49)$$

$$\underline{n} = \inf_{w \neq 0} \frac{(w, Sw)}{(w, Q_B w)}, \quad \overline{n} = \sup_{w \neq 0} \frac{(w, Sw)}{(w, Q_B w)}. \quad (4.50)$$

次の補題は, これら上限および下限から $\tilde{\mathcal{R}}$ の固有値の分布を評価したものである.

補題 4.2.2 λ を $\tilde{\mathcal{R}}$ の任意の固有値とする. $\overline{m} < 3/2$, $\overline{n} < 2$ ならば以下の評価式が成立する.

$$\lambda \leq 1 - \min\left(\frac{1}{2}\underline{m}, 2 - \overline{m}\right)(2 - \overline{n}). \quad (4.51)$$

$$\lambda \geq -1 + \frac{3}{4} \min(\underline{m}, 3/2 - \overline{m})\underline{n}. \quad (4.52)$$

[証明] 証明の鍵は, $\tilde{\mathcal{R}}$ の非対角ブロックの寄与の評価である. まずは, 上限の評価から始める. 二つの実対称行列 A_1, A_2 の間の不等号を以下のように定めることにする.

$$A_1 \leq A_2 \Leftrightarrow (v, A_1 v) \leq (v, A_2 v), \quad \forall v \quad (4.53)$$

任意の正実数 α とベクトル v, w に対して, Schuwarz の不等式より

$$2|((I - M)v, N^T w)| \leq \alpha(v, Mv) + \frac{1}{\alpha}(w, NM^{-1/2}(I - M)^2 M^{-1/2} N^T w). \quad (4.54)$$

したがって,

$$\tilde{\mathcal{R}} \leq \begin{bmatrix} I - (1 - \alpha)M & 0 \\ 0 & \frac{1}{\alpha}NM^{-1/2}UM^{-1/2}N^T - I \end{bmatrix} \quad (4.55)$$

が成立する. ただし

$$U = \alpha(2M - M^2) + (I - M)^2 = (1 - \alpha)(I - M)^2 + \alpha I \quad (4.56)$$

とおいた. ここで, $\alpha = \bar{n}/2$ を代入することにより第1および第2ブロックは以下のように上から抑えられる.

$$I - (1 - \alpha)M \leq I - \frac{1}{2}(2 - \bar{n})M \quad (4.57)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{\alpha}NM^{-1/2}UM^{-1/2}N^T - I &\leq 2 \left(\left(1 - \frac{\bar{n}}{2}\right) \sup_{m \in [\underline{m}, \bar{m}]} (1 - m)^2 + \frac{\bar{n}}{2} \right) I - I \\ &\leq (1 - (2 - \bar{n}) \min(\underline{m}, 2 - \bar{m})) I. \end{aligned} \quad (4.58)$$

以上により, 式 (4.51) が示された. 次に, 下限の評価を行う. 再び Schwarz の不等式より, 任意の正実数 α とベクトル v, w に対して,

$$2|((I - M)v, N^T W)| \leq \frac{1}{\alpha}(v, (I - M)^2 v) + \alpha(w, NN^T w). \quad (4.59)$$

したがって, $\alpha = 1/2$ を代入することにより

$$\tilde{R} \geq \begin{bmatrix} I + 3M - 2M^2 & 0 \\ 0 & N(\frac{3}{2}I - M)N^T - I \end{bmatrix}. \quad (4.60)$$

ここで第1対角ブロックは, 以下のように抑えられる.

$$-I + 3M - 2M^2 \geq -I + \frac{3}{2} \min(\underline{m}, \frac{3}{2} - \bar{m})I. \quad (4.61)$$

また第2対角ブロックは, 以下のように抑えられる.

$$\begin{aligned} N(\frac{3}{2}I - M)N^T - I &\geq NM^{-1/2}(\frac{3}{2}M - M^2)M^{-1/2}N^T - I \\ &\geq -I + \frac{3}{4} \min(\underline{m}, \frac{3}{2} - \bar{m})\underline{n}I. \end{aligned} \quad (4.62)$$

これより式 (4.52) が示された. ■

ここで, \bar{m}, \bar{n} に関しては, 必要ならば適当な定数を Q_A, Q_B に掛けることにより $3/2 - \bar{m} = O(1), 2 - \bar{n} = O(1)$ とすることは容易である. したがって, オーダーを大把握に評価すると式 (4.51), (4.52) より

$$-1 + \alpha \underline{m} \underline{n} \leq \lambda \leq 1 - \beta \underline{m}, \quad \exists \alpha, \beta = O(1) > 0. \quad (4.63)$$

ここで, 注意すべきことは, 下限の評価において -1 からの距離が \underline{m} と \underline{n} の積で抑えられていることである. 先に述べたように, 有限要素離散化において inf-sup 条件

が満たされる場合には S の最小固有値は $O(1)$ となる。ゆえに Q_B の構成に多大な苦勞を伴うことなく, $\underline{n} = O(1)$ は実現できると考えて良い。したがって, このとき $\underline{m} \underline{n} \sim O(\underline{m})$ となる。逆に inf-sup 条件が成立しない場合には, λ の下限が \underline{m} よりもより小さなオーダーで -1 に近づくことが予想され, 反復法の収束にとっても大きな障壁になりうるということがわかる。

また補題 4.2.2 は, 式 (4.43) で定義された反復行列 \mathcal{R} に同値な行列 $\mathcal{L}^T \mathcal{R} \mathcal{L}^{-T}$ が縮小写像であることを保証するものであるが, これは同時に次の行列で定義されるノルムに対して \mathcal{R} 自身が縮小写像であることを保証している。

$$\mathcal{L} \mathcal{L}^T = \begin{bmatrix} Q_A & B^T \\ B & Q_B + B Q_A^{-1} B^T \end{bmatrix} \quad (4.64)$$

このノルムは第 4.2.1 節における正定値対称行列の場合とは異なり, 近似行列 \mathcal{P} に依存するものである。

4.2.3 定常反復法から前処理付き Krylov 部分空間法へ

本節では, よりロバストで速い収束性を実現するために上の定常反復法を加速する \mathcal{P} を前処理行列とする前処理付き Krylov 部分空間法を導出する。

\mathbf{u}_k を \mathcal{P} を近似行列とする定常反復解法の反復解, \mathbf{r}_k をその残差ベクトル, すなわち $\mathbf{r}_k = \mathbf{b} - \mathcal{A} \mathbf{u}_k$ とする。このとき次の再帰的關係が成立する。

$$\mathbf{u}_{k+1} = \mathbf{u}_k + \mathcal{P}^{-1} \mathbf{r}_k, \quad (4.65)$$

$$\mathbf{r}_{k+1} = \mathbf{r}_k - \mathcal{A} \mathcal{P}^{-1} \mathbf{r}_k. \quad (4.66)$$

これより, 反復解およびその残差ベクトルは以下のような部分空間に含まれていることがわかる。

$$\mathbf{u}_k \in \mathbf{u}_0 + \mathcal{P}^{-1} \mathcal{K}_k(\mathcal{A} \mathcal{P}^{-1}, \mathbf{r}_0), \quad (4.67)$$

$$\mathbf{r}_k \in \mathcal{K}_{k+1}(\mathcal{A} \mathcal{P}^{-1}, \mathbf{r}_0). \quad (4.68)$$

ただし, 与えられた行列 \mathcal{C} と, ベクトル \mathbf{v} に対して, k 次元 Krylov 部分空間を

$$\mathcal{K}_k(\mathcal{C}, \mathbf{v}) \stackrel{\text{def}}{=} \text{span}(\mathbf{v}, \mathcal{C} \mathbf{v}, \dots, \mathcal{C}^{k-1} \mathbf{v}) \quad (4.69)$$

で定めるものとする。以降, 本節を通して行列 $\mathcal{A} \mathcal{P}^{-1}$ と初期残差ベクトル \mathbf{r}_0 から構成される Krylov 部分空間を取り扱うので記号の簡略化のため

$$\tilde{\mathcal{A}} = \mathcal{A} \mathcal{P}^{-1}, \quad (4.70)$$

$$\mathcal{K}_k = \mathcal{K}_k(\tilde{\mathcal{A}}, \mathbf{r}_0) \quad (4.71)$$

とおくことにする. 式 (4.67) の部分集合からより真の解に近い反復解を探索しようという考えが自然に生じるが, それを \mathcal{P} を前処理行列とする Krylov 部分空間法と見なすことができる. 次節では, 部分集合内で残差ノルムを最小にする近似解を探索する方法について述べる.

4.2.4 残差ノルム最小化に基づく方法

ここでは, 式 (4.67) の部分集合の中から残差ノルムを最小にする反復解を探索する方法を導出する. その具体的方法として, 以下に示す Arnoldi プロセスにより構築される部分空間 \mathcal{K}_k の正規直交基底を利用する.

Arnoldi プロセス:

```

 $\mathbf{v}_1 = \mathbf{r}_0 / \|\mathbf{r}_0\|$ 
for  $j = 1, \dots, k$ 
   $h_{i,j} = (\mathbf{v}_i, \tilde{\mathbf{A}}\mathbf{v}_j), i = 1, \dots, j;$ 
   $\tilde{\mathbf{v}}_{j+1} = \tilde{\mathbf{A}}\mathbf{v}_j - \sum_{i=1}^j h_{i,j}\mathbf{v}_i;$ 
   $h_{j+1,j} = \|\tilde{\mathbf{v}}_{j+1}\|; \mathbf{v}_{j+1} = \tilde{\mathbf{v}}_{j+1}/h_{j+1,j};$ 
end

```

これら基底をその列ベクトルとする行列 \mathbf{V}_k を

$$\mathbf{V}_k \stackrel{\text{def}}{=} [\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_k] \quad (4.72)$$

により定義する. さらに $(k+1) \times k$ 次元の Hessenberg 行列 \bar{H}_k を Arnoldi プロセスで生成される $h_{i,j}$ を用いて

$$\bar{H}_k \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} h_{1,1} & h_{1,2} & \cdots & & h_{1,k} \\ h_{2,1} & h_{2,2} & \ddots & & \vdots \\ 0 & h_{3,2} & h_{3,3} & & \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \\ 0 & \cdots & 0 & h_{k,k-1} & h_{k,k} \\ 0 & \cdots & & 0 & h_{k+1,k} \end{bmatrix} \quad (4.73)$$

により定義すると

$$\tilde{\mathbf{A}}\mathbf{V}_k = \mathbf{V}_{k+1}\bar{H}_k \quad (4.74)$$

が成立する. 式 (4.67) に鑑み, 探索すべき近似解を k 次元ベクトル y_k を用いて以下のように表す.

$$\mathbf{u}_k = \mathbf{u}_0 + \mathcal{P}^{-1}\mathbf{V}_k y_k. \quad (4.75)$$

このとき, 式 (4.74) より

$$\begin{aligned}
 \mathbf{r}_k &= \mathbf{b} - \mathcal{A}(\mathbf{u}_0 + \mathcal{P}^{-1}\mathbf{V}_k y_k) \\
 &= \mathbf{r}_0 - \tilde{\mathcal{A}}\mathbf{V}_k y_k \\
 &= \|\mathbf{r}_0\| \mathbf{v}_1 - \mathbf{V}_{k+1} \bar{H}_k y_k \\
 &= \mathbf{V}_{k+1} (\|\mathbf{r}_0\| e_1 - \bar{H}_k y_k)
 \end{aligned} \tag{4.76}$$

を得る. ここで, e_1 は第一成分が1でその他の成分がゼロの $k+1$ 次元ベクトルである. これより, 残差ノルム $\|\mathbf{r}_k\|$ の最小化問題は, y_k に対する最小化問題:

$$\min_{y_k} \|\|\mathbf{r}_0\| e_1 - \bar{H}_k y_k\| \tag{4.77}$$

に帰着する. GMRES 法⁴⁴ では, \bar{H}_k の次数 k が一つ増えるごとに Givens の回転行列と呼ばれる正規直交変換を随時作用させ, 変換後の \bar{H}_k が k 次上三角行列 U_k で

$$\Omega_k \bar{H}_k = \begin{bmatrix} U_k \\ 0 \end{bmatrix} \tag{4.78}$$

と表わされるようにすることにより, 式 (4.77) の最小解を安定に求める. ここで Ω_k は Givens の回転行列を掛け合わせることににより構成される正規直交行列である. この手続きを以下に帰納的に示す. 今, \bar{H}_{k-1} に対して式 (4.78) の変換が既に行われているものとする

$$\begin{aligned}
 \begin{bmatrix} \Omega_{k-1} & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \bar{H}_k &= \begin{bmatrix} \Omega_{k-1} & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \bar{H}_{k-1} & h_k \\ 0 & h_{k+1,k} \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} \Omega_{k-1} \bar{H}_{k-1} & \Omega_{k-1} h_k \\ 0 & h_{k+1,k} \end{bmatrix} \equiv \begin{bmatrix} U_{k-1} & t_{k-1} \\ 0 & \rho_k \\ 0 & \sigma_k \end{bmatrix} \equiv \tilde{U}_k
 \end{aligned} \tag{4.79}$$

となる. ここで,

$$c_k = \frac{\rho_k}{\sqrt{\rho_k^2 + \sigma_k^2}}, s_k = \frac{\sigma_k}{\sqrt{\rho_k^2 + \sigma_k^2}} \tag{4.80}$$

により, $(k+1)$ 次直交行列 G_k を

$$G_k \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} I_{k-1} & 0 & 0 \\ 0 & c_k & s_k \\ 0 & -s_k & c_k \end{bmatrix} \tag{4.81}$$

と定め, これをさらに作用させると

$$G_k \tilde{U}_k = \begin{bmatrix} U_{k-1} & t_{k-1} \\ 0 & \sqrt{\rho_k^2 + \sigma_k^2} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \equiv \begin{bmatrix} U_k \\ 0 \end{bmatrix}. \tag{4.82}$$

を得る. ただし

$$U_k = \begin{bmatrix} U_{k-1} & t_{k-1} \\ 0 & \sqrt{\rho_k^2 + \sigma_k^2} \end{bmatrix} \quad (4.83)$$

とおいた. これにより, \bar{H}_k の上三角化が完了した. 他方, $\Omega_k e_1$ を k 次元ベクトル w_k とスカラ γ_k を用いて表わすとき, 以下の再帰的關係式を得る.

$$\begin{bmatrix} w_k \\ \gamma_k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} I_{k-1} & 0 & 0 \\ 0 & c_k & s_k \\ 0 & -s_k & c_k \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w_{k-1} \\ \gamma_{k-1} \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} w_{k-1} \\ c_k \gamma_{k-1} \\ -s_k \gamma_{k-1} \end{bmatrix}. \quad (4.84)$$

上記変換により式 (4.77) のベクトルは, 以下のように書き直される.

$$\Omega_k(\|r_0\|e_1 - \bar{H}_k y_k) = \begin{bmatrix} \|r_0\|w_k - U_k y_k \\ \|r_0\|\gamma_k \end{bmatrix} \quad (4.85)$$

したがって, $\|r_0\|\gamma_k$ が最小残差ノルムを与え, これにより y_k を求める前に収束が判断できる. 収束したと判断したら, U_k が上三角行列であることを利用して上式上部にあたる k 次元方程式の解 y_k を後退代入により求めればよい.

これまでの考察では, 反復計算のすべての進行過程において不都合が生じないと仮定してきた. 実際に GMRES 法は, 丸め誤差の影響がないとした場合には, 正解が得られるまで破綻せず, 残差も増加することがないロバストな解法である. 例えば Arnoldi プロセスが破綻するときは, \tilde{v}_{k+1} がゼロになるときであり, これは $\tilde{A}v_k$ が v_1, \dots, v_k で張られる部分空間に含まれることを意味する. したがって, この場合はそれ以前に残差がゼロになっていなければならない. また, Arnoldi プロセスが無事終了できた場合には, 式 (4.79) より, $\sigma_k = h_{k+1,k} \neq 0$ となる. したがって, 式 (4.83) より, U_k のすべての対角成分が非ゼロであることが帰納的に証明でき, y_k を求める際の後退代入の安定性が保証できる. なお, 式 (4.73) で与えられた Hessenberg 行列は式 (4.74) より, 行列 $\mathcal{A}P^{-1}$ の部分空間 \mathcal{K}_k 上での作用を表しているものとみなすことができる. したがって, 十分大きな k に対して, k 行目までの行で構成される正方行列:

$$\tilde{H}_k \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} h_{1,1} & h_{1,2} & \cdots & & h_{1,k} \\ h_{2,1} & h_{2,2} & \ddots & & \vdots \\ 0 & h_{3,2} & h_{3,3} & & \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \\ 0 & \cdots & 0 & h_{k,k-1} & h_{k,k} \end{bmatrix} \quad (4.86)$$

は, $\mathcal{A}P^{-1}$ の性質を良く反映しているものと考えられる. 例えば, \tilde{H}_k の固有値分布を調べることにより, 大規模な行列 $\mathcal{A}P^{-1}$ の固有値分布がおおよそわかる. 後の節で, 前処理行列の効果を確認する際には, この行列の固有値分布を調べる.

4.2.5 Krylov 部分空間法の収束性について

ここでは, A およびその近似行列 P がそれぞれ式 (4.39) および式 (4.40) に示すような不定値行列の場合, 前処理付き GMRES 法の収束性にどのような傾向が見られるか議論する. まずは \tilde{A} の固有値分布について考えてみる. 直接的な計算から, \tilde{A} がブロック下三角行列:

$$\mathcal{L} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} Q_A^{1/2} & 0 \\ BQ_A^{-1/2} & Q_B^{1/2} \end{bmatrix} \quad (4.87)$$

により, 以下のように相似変換されることがわかる.

$$\mathcal{L}^{-1} \tilde{A} \mathcal{L} = \begin{bmatrix} M & -(M - I)N^T \\ N(M - I) & N(2I - M)N^T \end{bmatrix}. \quad (4.88)$$

ここで, M および N は式 (4.47) において定義された行列である. したがって, 式 (4.88) 右辺における非対角ブロックの歪対称性が示すように, 一般に固有値が実軸上に収まらないことがわかる. 実際, $[v^T, w^T]^T$ を行列 $\mathcal{L}^{-1} \tilde{A} \mathcal{L}$ の固有ベクトルとするとき,

$$\begin{bmatrix} \frac{(v, Mv)}{(v, v)} & \frac{(v, (I-M)N^T w)}{(v, v)} \\ -\frac{(w, N(I-M)v)}{(w, w)} & \frac{(w, N(2I-M)N^T w)}{(w, w)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} = \lambda \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix}. \quad (4.89)$$

が成立する. ここで, (\cdot, \cdot) は通常の複素ベクトルに対するエルミート内積である. したがって, 固有値 λ は以下のように表されることが容易に導かれる.

$$\lambda = \frac{\alpha + \gamma \pm \sqrt{(\alpha - \gamma)^2 - 4\beta^2}}{2}. \quad (4.90)$$

ここで,

$$\alpha \stackrel{\text{def}}{=} \frac{(v, Mv)}{(v, v)}, \quad \gamma \stackrel{\text{def}}{=} \frac{(w, N(2I - M)N^T w)}{(w, w)}, \quad \beta \stackrel{\text{def}}{=} \frac{|(v, (I - M)N^T w)|}{\|v\| \|w\|} \quad (4.91)$$

とおいた. Q_A が適切であれば M の固有値は 0 と 2 の間に分布し, α, γ は正と考えて良い. これより, 特に λ が実数の場合は

$$\min(\alpha, \gamma) \geq \lambda \leq \max(\alpha, \gamma). \quad (4.92)$$

λ の虚数部がゼロでない場合には,

$$\text{Re}(\lambda) = \frac{\alpha + \gamma}{2}, \quad |\text{Im}(\lambda)| \leq \beta \quad (4.93)$$

というふうに λ の範囲が抑えられることがわかる. より, 詳しくは以下の補題が示す評価式が成立する.

補題 4.2.3 N に対して以下の式が成立しているものとする.

$$\underline{n}_Q \mathbf{I} \leq \mathbf{N} \mathbf{N}^T = \mathbf{Q}_B^{-1/2} \mathbf{B} \mathbf{Q}_A^{-1} \mathbf{B}^T \mathbf{Q}_B^{-1/2} \leq \bar{n}_Q \mathbf{I} \quad (4.94)$$

さらに

$$\bar{m} \leq 3/2 \quad (4.95)$$

であるとき, λ に対して以下の評価式が成り立つ. 固有値 λ が実軸上にあるときは,

$$\min(\underline{m}, \frac{\underline{n}_Q}{2}) \leq \lambda \leq \max(\bar{m}, 2\bar{n}_Q). \quad (4.96)$$

もし, λ の虚数部がゼロでない場合は,

$$\frac{1}{2}(\underline{m} + \frac{\underline{n}_Q}{2}) \leq \operatorname{Re}(\lambda) \leq \frac{1}{2}(\bar{m} + 2\bar{n}_Q), \quad (4.97)$$

$$|\operatorname{Im}(\lambda)| \leq \min(\sqrt{\operatorname{Re}(\lambda)}, \sqrt{\bar{n}_Q}), \quad (4.98)$$

が成立し, 固有ベクトルに対して $\|\mathbf{v}\| = \|\mathbf{w}\|$ が成り立つ.

また, γ および β は以下のように抑えられる.

$$\frac{1}{2}\underline{n}_Q \leq \gamma \leq 2\bar{n}_Q, \quad (4.99)$$

$$\beta \leq \sqrt{\bar{n}_Q}. \quad (4.100)$$

[証明] もし λ が実軸上にある場合は, 式 (4.90) より

$$\min(\alpha, \gamma) = \frac{\alpha + \gamma - |\alpha - \gamma|}{2} \leq \lambda \leq \frac{\alpha + \gamma + |\alpha - \gamma|}{2} = \max(\alpha, \gamma). \quad (4.101)$$

さらに条件式 (4.95) より

$$\frac{1}{2}\underline{n}_Q \leq \gamma \leq 2\bar{n}_Q. \quad (4.102)$$

これより, 式 (4.96) が示された.

次に, λ の虚数部がゼロでない場合を考える. 式 (4.90) より

$$\operatorname{Re}(\lambda) = \frac{\alpha + \gamma}{2} \quad (4.103)$$

であることがわかる. ここで式 (4.102) より式 (4.97) を得る. また, 条件式 (4.95) より,

$$2(\mathbf{I} - \mathbf{M})^2 \leq 2\mathbf{I} - \mathbf{M} \quad (4.104)$$

が成立することがわかる. したがって, λ の虚数部は以下のように抑えられる.

$$\begin{aligned} \operatorname{Im}(\lambda) &\leq \beta = \frac{|(V, (\mathbf{I} - \mathbf{M})\mathbf{N}^T \mathbf{W})|}{\|\mathbf{v}\| \|\mathbf{w}\|} \leq \left(\frac{(\mathbf{w}, \mathbf{N}(\mathbf{I} - \mathbf{M})^2 \mathbf{N}^T \mathbf{w})}{\|\mathbf{w}\|^2} \right)^{1/2} \\ &\leq \left(\frac{(\mathbf{w}, \mathbf{N}(2\mathbf{I} - \mathbf{M})\mathbf{N}^T \mathbf{w})}{2\|\mathbf{w}\|^2} \right)^{1/2} = \sqrt{\frac{\gamma}{2}} \leq \min(\sqrt{\operatorname{Re}(\lambda)}, \sqrt{\bar{n}_Q}). \end{aligned} \quad (4.105)$$

ベクトルのノルムに関しては、式 (4.89) の第 1 行および第 2 行より、

$$\operatorname{Im}(\lambda) = \operatorname{Im} \left(\frac{(v, (I - M)N^T w)}{(v, v)} \right) = \operatorname{Im} \left(\frac{-(w, N(I - M)v)}{(w, w)} \right). \quad (4.106)$$

ここで、両辺の分子は等しいので $\|v\| = \|w\|$ を得る。式 (4.99) および式 (4.100) は定義より明らかである。 ■

第 4.2.2 節で、定常反復法に対しては Q_B を $S = BA^{-1}B^T$ を近似する行列と仮定して議論を進めたが、一般に A^{-1} の計算は負荷が大きいのでこのアプローチには難がある。したがって、実用的には Q_B は $BQ_A^{-1}B^T$ を近似するように構成される。Krylov 部分空間法の良い収束性を実現するためには、固有値 λ の分布をガウス平面上で右半面内の $(1,0)$ になるべく近い範囲に抑える必要があり、特に虚軸方法の分布を $O(1)$ の範囲に抑えておく必要がある。ただし、ここで議論の対象となっている前処理後の行列は、非対称行列であるので共役勾配法のように固有値分布のみから Chebyshev 多項式の理論を適用しその収束速度を定量的に評価することはできない。しかしながら、第 4.3.2 節、および付録 D でみるように固有値分布から異なる前処理行列の収束の優劣を定性的に比較できることがわかる。

4.2.6 特殊な fill-in 制御を伴う不完全 LU 分解

前節までは、 Q_A は A の、 Q_B は Schur complement $S = BA^{-1}B^T$ またはその近似行列 $BQ_A^{-1}B^T$ の適当な近似行列と仮定し、これら行列の具体的な構成法については述べてこなかった。本節では、これらの行列の構成法を含め、より汎用的な不完全 LU(ILU) 分解を用いた近似行列の構成法について述べる。

以下では、特に断りのない限り A を一般の正則な n 次元実正方行列とする。集合 $\Omega_{\text{all}} = \{(i, j) | i, j = 1, \dots, n\}$ の対角成分を含む部分集合 Ω に対して、 Ω 上でのみ非ゼロ成分をもつ狭義下三角行列 \mathcal{L} 、狭義上三角行列 \mathcal{U} と対角行列 \mathcal{D} を因子とする行列 \mathcal{P} :

$$\mathcal{P} = (\mathcal{L} + \mathcal{D})\mathcal{D}^{-1}(\mathcal{D} + \mathcal{U}) \quad (4.107)$$

が

$$p_{ij} = a_{ij}, \forall (i, j) \in \Omega. \quad (4.108)$$

を満たすとき、分解式 (4.107) を A の Ω 上での ILU 分解と呼ぶ。ただし p_{ij}, a_{ij} はそれぞれ \mathcal{P} および A の (i, j) 成分である。 A が正則行列であっても、式 (4.108) を満たす因子がいつでも存在するとは限らないが、存在する場合には一意的に決まることから、以下に示す因子を求めるアルゴリズムからわかる。

まず式 (4.108) を、以下のようにそれと同値な式に書き直す。

$$\mathcal{L} + \mathcal{D}(\mathcal{I} + \mathcal{D}^{-1}\mathcal{U}) = \mathcal{A} - \mathcal{L}(\mathcal{D}^{-1}\mathcal{U}) \text{ on } \Omega \quad (4.109)$$

各因子をまとめて一つの行列 $\mathcal{Q} = \mathcal{L} + \mathcal{D} + \mathcal{D}^{-1}\mathcal{U}$ で表わすことにする. 式 (4.109) より $\mathcal{Q} = [q_{ij}]$ を \mathcal{A} により初期化した後, 以下のアルゴリズムにより q_{ij} を上から下, および左から右にかけて順次更新することにより, ILU 分解が完成することがわかる.

[ILU 分解]

```

for  $i = 1, \dots, n$ 
  for  $k = 1, \dots, i - 1$  only for  $(i, k) \in \Omega$ 
    for  $j = k + 1, \dots, n$  only for  $(k, j) \in \Omega$ 
      if  $(i, j) \in \Omega$  then
(*1)       $q_{ij} := q_{ij} - q_{ik} \cdot q_{kj}$ ;
      end if
    next  $j$ 
  next  $k$ 
  for  $j = i + 1, \dots, n$  only for  $(i, j) \in \Omega$ 
(*2)     $q_{ij} := q_{ii}^{-1} q_{ij}$ ;
  next  $j$ 
next  $i$ 

```

ここで, (*1) において一旦第 i 行の $\mathcal{L}, \mathcal{D}, \mathcal{U}$ の成分を求めてから, (*2) において上三角成分のみ q_{ij} の値を $\mathcal{D}^{-1}\mathcal{U}$ に直している.

上記アルゴリズムからわかるように, 対角行列 \mathcal{D} の成分 q_{kk} がゼロとならない限り, ILU 分解は安定に実行できる. しかし, 残念ながらこのような安定性が任意の部分集合 Ω に対して理論的に保証されている行列は, 現在のところ優対角行列²や M 行列^{43, 30} など実用的なアプリケーションからみるとかなり狭い範囲のものに限られている.

3次元構造問題に対しては, 特に2次以上の補間関数を有する4面体要素や, 六面体要素を適用した場合には単純な Poisson 方程式に対してさえ, 非対角項に正の成分が現れ優対角性および M 行列性が成立しなくなる. しかし, この場合には Poisson 方程式に限らず, 一般の2階の楕円型方程式から生じる係数行列に対して対角因子 \mathcal{D} に負の値が現れることなく, 安定に ILU 分解が実行できるようである.

通常の ILU 分解では Ω として, 係数行列 \mathcal{A} の非ゼロパターンが採用されることが多い. この場合の前処理行列は ILU(0) と表わされる. ここで括弧内の数字ゼロは, 許容する fill-in レベルを表わす. ILU 分解における q_{ij} の更新式をみればわかるように, 係数行列 \mathcal{A} の (i, j) 成分がゼロである場合でも, LU 分解では下三角成分 $q_{ik}(i > k)$ と上三角成分 $q_{kj}(k < j)$ の積から因子 \mathcal{L} または \mathcal{U} 中の (i, j) 成分に新たに非ゼロ成分が現れる. 係数行列の非ゼロパターンを $\Omega(0)$ とするとき帰納的に拡張する部分集合列:

$$\Omega(k+1) = \Omega(k) \cup \{(i, j) | \exists (i, k), (k, j) \in \Omega(k), i > k, k < j\} \quad (4.110)$$

を定義し, $\Omega(k) \setminus \Omega(k-1)$ に含まれる LU 因子中の非ゼロ成分をレベル k の fill-in と呼ぶ. このように, 許容する fill-in をレベルにより制限する手法がとられることもある.

または, あるスレッシュホールド値を設定し, 分解途上で生成される LU 因子中の非ゼロ成分の値がスレッシュホールド値を超えたときのみ fill-in を許容する TILU(Threshold ILU) 分解もよく適用される手法である. その際に fill-in を許容するかどうかの判定は, 対応する対角成分と比較するなど種々の方法がある⁴³. これらの fill-in 制御法はどちらも背景にある方程式の性質を認識していなくともブラックボックス的に適用することができる汎用的な方法である. しかし, ここでは背景にある方程式の特性を認識し, その知識を活用することにより, よりロバストで効率的な ILU 前処理行列を構成する方法について述べる.

以下では, 係数行列が一般に以下のように表されるものとする.

$$\mathcal{A} = \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B}^T \\ \mathbf{B} & -\mathbf{C} \end{bmatrix}. \quad (4.111)$$

この行列の ILU 分解行列を以下のように表わしてみる.

$$\mathcal{P} = \begin{bmatrix} \mathbf{L}_A + \mathbf{D}_A & \mathbf{0} \\ \mathbf{B}_L & \mathbf{L}_B + \mathbf{D}_B \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{D}_A^{-1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & -\mathbf{D}_B^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{D}_A + \mathbf{U}_A & \mathbf{B}_U^T \\ \mathbf{0} & \mathbf{D}_B + \mathbf{U}_B \end{bmatrix} \quad (4.112)$$

ここで, $\mathbf{L}_A, \mathbf{L}_B$ は下三角行列, $\mathbf{U}_A, \mathbf{U}_B$ は上三角行列, $\mathbf{D}_A, \mathbf{D}_B$ は対角行列である. このとき, 因子を掛け合わせた後の \mathcal{P} の第 2 対角ブロックは以下ようになる.

$$\mathbf{P}_{2,2} = \mathbf{B}_L \mathbf{D}_A^{-1} \mathbf{B}_U^T - (\mathbf{L}_B + \mathbf{D}_B) \mathbf{D}_B^{-1} (\mathbf{D}_B + \mathbf{U}_B). \quad (4.113)$$

係数行列 \mathcal{A} が対称行列で, Ω も対称である場合には $\mathbf{B}_L = \mathbf{B}_U$ で, これら行列がフルランクの場合には式 (4.113) の第 1 項 $\mathbf{B}_L \mathbf{D}_A^{-1} \mathbf{B}_U^T$ は正定値行列となる. そして, 第 2 項が行列 $\mathbf{C} + \mathbf{B}_L \mathbf{D}_A^{-1} \mathbf{B}_U^T$ の完全 LU 分解である場合には, $\mathbf{P}_{2,2} = -\mathbf{C}$ となり第 2 対角ブロックが完全に近似できたことになる. しかし, これでは \mathbf{L}_B および \mathbf{U}_B が密行列になってしまうので, 例えば第 2 項を第 1 項の ILU 分解行列とするなどの方策が考えられる.

ILU 分解での更新式より, (i, j) 成分に生じる fill-in は下三角成分 $q_{ik}(i > k)$ と上三角成分 $q_{kj}(k < j)$ の組み合わせより生じることがわかる. したがって, 3 つのインデックス (i, k, j) がそれぞれ式 (4.111) のブロック表現におけるどのブロックに属するかに応じて許容する fill-in レベルを設定し, Ω を決定する方法が考えられる. 式 (4.113) を参考にすると, ブロックの組み合わせが $(2, 1, 2)$ のときにはすべての fill-in を許容することにより, 第 2 対角ブロックに式 (4.113) 右辺第 1 項に相当する正定値行列が fill-in として生成され, 組み合わせ $(2, 2, 2)$ に対しては, 新たな fill-in を認めなければ, 第 2 項は $\mathbf{C} + \mathbf{B}_L \mathbf{D}_A^{-1} \mathbf{B}_U^T$ の ILU(0) 分解に相当し, $\mathbf{P}_{2,2} \approx -\mathbf{C}$ となる. ILU 分解に限らず, 完全 LU 分解に対しても分解の安定性を確保できるかどうかは上位変

数消去後の対角成分絶対値の大きさを保証できるかどうかにかかっている。なぜなら、前述の分解アルゴリズムが示すように自分自身の変数を消去するときに対角成分の逆数を掛ける必要が生じるからである。一方で、ここで議論しているタイプの行列に対しては、初期値においては Lagrange 未定乗数部においてゼロまたは微弱な対角成分しかないものの、非対角ブロック間の対称性およびフルランク性より第 1 ブロックを消去する際に第 2 対角ブロックに生じる fill-in をすべて取り込むことにより、Schur complement と同程度の強度の正定値行列が生成され、これにより第 2 ブロックにおいても安定に ILU 分解を実行できるのではないかと考えられる。実際に、本論文で扱うような非圧縮性連続体に対して inf-sup 条件を満たす離散化手法を適用した場合には、上で述べた fill-in 制御により D_B に対し正符号性を保ちながら十分な大きさを確保しつつ分解を完遂できることが経験的にわかっている。

このような fill-in 制御法は、拘束条件付き問題に限らずより一般の複数の種類の未知数が混在した連立方程式に拡張できる。例えば、薄肉構造物との流体構造連成問題^{60, 61}を解くような場合には、自由度に対しては流速を第 1 ブロック、圧力を第 2 ブロック、構造変位を第 3 ブロックとして、方程式に対しては Navier-Stokes 方程式を第 1 ブロック、連続の式を第 2 ブロック、構造部の運動方程式を第 3 ブロックとしてブロック構造を定め、表 4.1 に示すようにブロックの組み合わせに応じて許容する fill-in レベル TL を定めれば良い。ここで、 $b(i)$ などは i 番目の自由度が属するブロック番号である。ここではブロックの組み合わせ $(3, 3, 3)$ に対して、すべての fill-in を許容しており、第 3 ブロックに含まれる未知数の数が少ない場合などはこのようにしても計算負荷を大きく増大させることはない。

Table 4.1: 許容 fill-in レベル TL の設定

$(b(i), b(k), b(j))$	TL
$(1, 1, 2), (2, 1, 1)$	0 or 1
$(2, 1, 2), (3, 3, 3)$	∞
otherwise	0

このような fill-in 制御表を一旦定めてしまえば、後は次に示すアルゴリズムを適用するだけで ILU 分解因子 \mathcal{L} , \mathcal{U} の非ゼロパターンを定めることができる。

[非ゼロパターン Ω の決定法]

$$\Omega = \Omega(0); L = 0 \text{ on } \Omega(0);$$

for $i = 1, \dots, n$

for $k = 1, \dots, i - 1$ only for $(i, k) \in \Omega$

for $j = k + 1, \dots, n$ only for $(k, j) \in \Omega$

$$lev = \max(L(i, k), L(k, j)) + 1;$$

```

if  $(i, j) \notin \Omega$  then
  if  $(lev \leq TL(b(i), b(k), b(j)))$  then
     $\Omega := \Omega \cup \{(i, j)\};$ 
     $L(i, j) = lev;$ 
  end if
else
   $L(i, j) := \min(lev, L(i, j));$ 
end if
end  $j$ 
end  $k$ 
end  $i$ 

```

ここで, $L(i, j)$ は (i, j) 成分の fill-in レベルであり, Ω は係数行列の非ゼロパターン $\Omega(0)$ で初期化, $\Omega(0)$ 上の L の値はゼロで初期化している.

本節の最後に, 近似的なブロック LU 分解に基づく式 (4.107) の前処理行列における Q_A および Q_B の構成法について述べる. Q_A は A の近似行列であるので, その ILU 分解をとり

$$Q_A = (L_A + D_A)D_A^{-1}(D_A + U_A) \quad (4.114)$$

とすれば良い. さらに, ILU 分解においてすべての fill-in を許容した場合には第 2 対角ブロックに Schur complement $S = C + BA^{-1}B^T$ が生成されることから, $B_L D_A^{-1} B_U^T$ は S をある程度近似していると考えられる. したがって, その ILU 分解を Q_B とすれば良い.

$$Q_B = (L_B + D_B)D_B^{-1}(D_B + U_B). \quad (4.115)$$

付録 D に示すように, 文献^{60, 63}において, 筆者らは上記のように Q_A および Q_B を構成した場合の前処理行列 (4.107) と fill-in 制御を用いた場合の前処理行列 (4.112) の収束性を比較した. 付録 D に示すように後者の前処理に関しては, 第 4.2.2 節および第 4.2.5 で展開したような収束性に関わる理論的な解析は困難であるものの, 前者と同様の安定した収束性を有することを確認した. 本論文の拍動解析においては, その汎用性から後者の fill-in 制御を用いた場合の前処理行列 (4.112) を第 4.3 で述べるように並列化して適用している. また, その際に第 2.6 節で導入した体循環モデルの少数の未知数の集合は表 4.1 の 3 番目のブロックに割り当てている.

4.3 反復解法の並列化

反復解法の並列化においては, 通常領域分割による並列解法が適用される. 全自由度をプロセス数だけの部分領域に分割し, 各領域における計算をひとつのプロセスに割り当てるのである. 反復解法は, 第 4.2.4 節でみたようにベクトル更新演算 (ベ

クトルの足し算, ベクトルのスカラー倍), 内積演算, 行列ベクトル積, 前処理演算から構成される. これらの演算のうち前処理演算を除いては並列化は容易である. そこで, 本節では前処理演算の並列化について論ずる.

第 4.2.6 節で導入した ILU 前処理は, 前進後退代入により実行され, データの依存関係が生じるので簡単には並列化できない. もっともシンプルな並列前処理法として, 部分領域間のインタフェース部は無視し, 各部分領域に対して, 独立に ILU 前処理を適用する方法がある. しかし, 後にみるように, このような前処理では非圧縮性制約条件をとまなう問題に対して安定した収束性を実現できない. 本節では, 有限要素法の並列化に際して自然なデータ分割のもとで, 上記の不安定性を解消する並列化手法について述べる.

4.3.1 有限要素法向けオーバーラップ前処理法

有限要素メッシュの全節点集合 \mathcal{N} が n_p 個の互いに交わらない部分集合 \mathcal{N}_k に分割されているものとする. ここで, n_p は並列化において使用するプロセスの数である.

$$\mathcal{N} = \bigcup_{k=1, \dots, n_p} \mathcal{N}_k \quad (4.116)$$

$\tilde{\mathcal{E}}_k$ を \mathcal{N}_k に含まれる節点を少なくとも一つは有する要素の集合とする. このとき, 全要素の集合 \mathcal{E} はこれらの部分集合により覆われる. ただし, 異なる部分集合の交わりは空集合とは限らない.

$$\mathcal{E} = \bigcup_{k=1, \dots, n_p} \tilde{\mathcal{E}}_k \quad (4.117)$$

さらに, $\tilde{\mathcal{N}}_k$ を $\tilde{\mathcal{E}}_k$ 内の要素に含まれる節点の和集合とする. このとき, $\mathcal{N}_k \subset \tilde{\mathcal{N}}_k$ であり,

$$\hat{\mathcal{N}}_k = \tilde{\mathcal{N}}_k \setminus \mathcal{N}_k \quad (4.118)$$

とおくことにする. ここでは, 通常有限要素法の並列化に従い, 各プロセスが要素の部分集合 $\tilde{\mathcal{E}}_k$ とその上の節点の部分集合 $\tilde{\mathcal{N}}_k$ 上のデータを所有しているものとする. ただし, 各プロセスが実際に行列ベクトル積や前処理演算の結果を正しく計算するのは排他的な分割における部分集合 \mathcal{N}_k 上の節点値のみであり, $\hat{\mathcal{N}}_k$ 上の値はそのような計算時に参照される. このとき $\hat{\mathcal{N}}_k$ 上の値は, 必要に応じてプロセス間のデータ通信により準備するものとする.

上記の要素集合と節点集合の分配は剛性行列の作成に都合が良い. すなわち, $\tilde{\mathcal{E}}_k$ の要素についてのループを回し, 要素剛性行列をマージすることにより, 各プロセスにおいて \mathcal{N}_k 内の節点に対応する行の行列データを正しく求めることができるからである. また, $\hat{\mathcal{N}}_k$ 上の行列データもプロセス間通信により, 式 (4.116) の分割に基づいて準備することもできる.

このような設定のもと、以下のように節点集合とその部分集合上のベクトル空間の間の自然な制限写像を定義する。

$$\bar{\mathcal{R}}_k : \mathbf{R}^{\tilde{\mathcal{N}}_k} \rightarrow \mathbf{R}^{\mathcal{N}_k} \quad (4.119)$$

$$\mathcal{R}_k : \mathbf{R}^{\mathcal{N}} \rightarrow \mathbf{R}^{\mathcal{N}_k} \quad (4.120)$$

$$\tilde{\mathcal{R}}_k : \mathbf{R}^{\mathcal{N}} \rightarrow \mathbf{R}^{\tilde{\mathcal{N}}_k} \quad (4.121)$$

以上の定義のもとに、オーバーラップ前処理演算 $\mathcal{P}_{\text{ov}}^{-1}$ を各部分集合上で次のように定義する。

$$(\mathcal{P}_{\text{ov}}^{-1}q)|_{\mathcal{N}_k} \stackrel{\text{def}}{=} \bar{\mathcal{R}}_k \tilde{\mathcal{P}}_k^{-1} q|_{\tilde{\mathcal{N}}_k}, \quad k = 1, \dots, n_p, \quad \forall q \in \mathbf{R}^{\mathcal{N}}. \quad (4.122)$$

ただし、 $\tilde{\mathcal{P}}_k$ は \mathcal{A} の $\tilde{\mathcal{N}}_k$ への制限:

$$\tilde{\mathcal{A}}_k = \tilde{\mathcal{R}}_k \mathcal{A} \tilde{\mathcal{R}}_k^T \quad (4.123)$$

に対して、第 4.2.6 節の方法を用いて構成した $\tilde{\mathcal{N}}_k$ 上の ILU 前処理行列とする。

式 (4.122) において、 $q|_{\tilde{\mathcal{N}}_k}$ は、オーバーラップ部分集合 $\tilde{\mathcal{N}}_k$ 上の右辺ベクトルである。演算の初期状態において各プロセスで準備されているものは \mathcal{N}_k 上の右辺ベクトル $q|_{\mathcal{N}_k}$ であるので、 $q|_{\tilde{\mathcal{N}}_k}$ はプロセス間通信により準備される。 $\tilde{\mathcal{N}}_k$ 上で前処理演算を実行した後に掛ける $\bar{\mathcal{R}}_k$ は、単に前処理演算終了後に、 \mathcal{N}_k 上の値のみを前処理結果として選択することを意味する。

上記のオーバーラップ前処理に対して、オーバーラップ無しの前処理演算 $\mathcal{P}_{\text{nov}}^{-1}$ は同様に以下のように定義される。

$$(\mathcal{P}_{\text{nov}}^{-1}q)|_{\mathcal{N}_k} \stackrel{\text{def}}{=} \mathcal{P}_k^{-1} q|_{\mathcal{N}_k}, \quad k = 1, \dots, n_p \quad (4.124)$$

ただし、 \mathcal{P}_k は \mathcal{A} の \mathcal{N}_k への制限:

$$\mathcal{A}_k = \mathcal{R}_k \mathcal{A} \mathcal{R}_k^T \quad (4.125)$$

に対して、作成される前処理行列である。この場合は、通信無しで前処理演算が実行でき、さらに前処理演算を行う部分集合も先のオーバーラップ前処理よりも小さくなる。したがって、演算量と通信オーバーヘッドの面では有利である。しかし、本論文で扱うような不定値行列を係数行列とする場合には、その収束性は次節でみるように不安定になる。

4.3.2 並列前処理法の収束性

ここでは、第 4.3.1 節で導入した並列前処理手法の収束性と効率について、図 4.1 に示すマクロ的な構成則に基づく左心室の拍動解析^{65, 66} で生成される行列を例に挙げて議論する。ここでは、流体部および構造部ともに 8 面体要素が用いられ、圧力

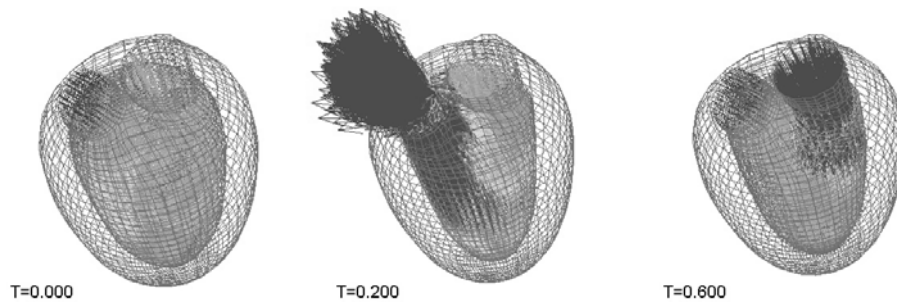


Fig. 4.1: 左心室壁と血流の連成シミュレーション

節点が各要素上定数で補間される 8/1 要素を適用している. 生成される線形方程式の自由度の総数はおおよそ 10 万である.

第 4.3.1 節, 式 (4.122) および式 (4.124) で定義された並列前処理を適用した場合の収束までの反復回数を図 4.2 左に示す. これは, 第 4.2.4 節で導入した前処理付き GMRES 法を適用した結果である. また, 各部分領域でのローカルな前処理行列としては, 表 4.1 において, (1,1,2), (2,1,1) の組み合わせに対してレベル 1 の fill-in を適用した. オーバーラップ無しの場合は, プロセス数が 10 以上では収束せず, 10 未満の場合においても, 非常に不安定な振る舞いを示している. しかし, オーバーラップ前処理を適用することにより, 反復数が分割数とともに少しずつ増加していくものの, 安定した収束性が達成できていることがわかる. また, これにより図 4.2 右にみるように, 反復求解部において良い速度向上率が達成できていることもわかる.

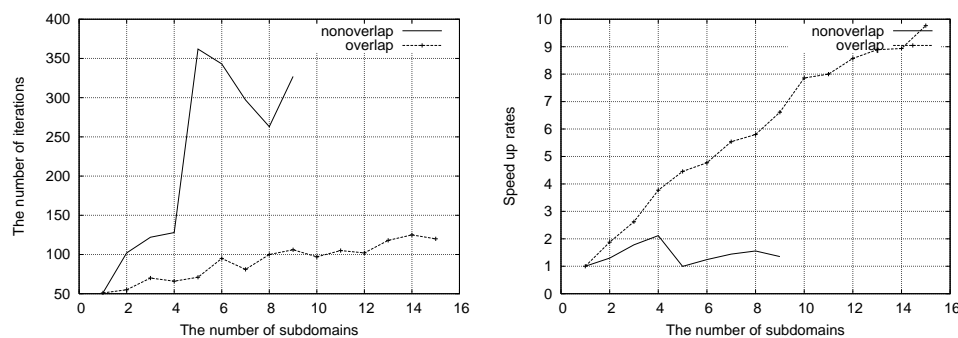


Fig. 4.2: 領域分割に基づく並列前処理法の収束性 (左) と速度向上率 (右).

上記二つの前処理の収束性の違いを良く反映しているものが図 4.3 に示す前処理された行列 $\tilde{A} = AP^{-1}$ の固有値分布である. 正確には, 反復終了時に式 (4.86) に示す Arnoldi プロセスによって生成された Hessenberg 行列の最初の m 行 m 列 (m は基底ベクトルの数で収束までの反復数または収束しなかった場合は反復上限数) で

構成される正方形行列の固有値を計算したものである。ただし、 \mathcal{P}^{-1} は各部分領域上の成分ではなく全領域上のベクトルに作用する前処理演算を表したものである。図中の線は、複素平面内の $(1,0)$ を中心とする単位円を表している。オーバーラップ無しの場合は、虚軸方向に大きく分布が広がっていることがわかる。前処理行列の種類は異なるが、これは式 (4.93) でいうところの β が大きくなってしまっていることに対応する。補題 4.2.3 の式 (4.100) によれば、これは Schur complement の近似行列 $BQ_A^{-1}B^T$ を $(2,2)$ ブロックにおいて近似した行列がその上限をうまく抑えることができていないことを表している。実際に、部分領域境界付近にある圧力点に関しては、同じ要素内の変位または流速節点が他の部分領域に含まれてしまう場合があり、このような場合にそれらの変位または流速点を消去した場合に得る fill-in がオーバーラップ無しでは無視されてしまう。しかし、第 4.3.1 節で導入した要素情報に基づくわずかなオーバーラップにより、前処理行列作成時の fill-in が考慮され、不安定性が解消されたと解釈できる。

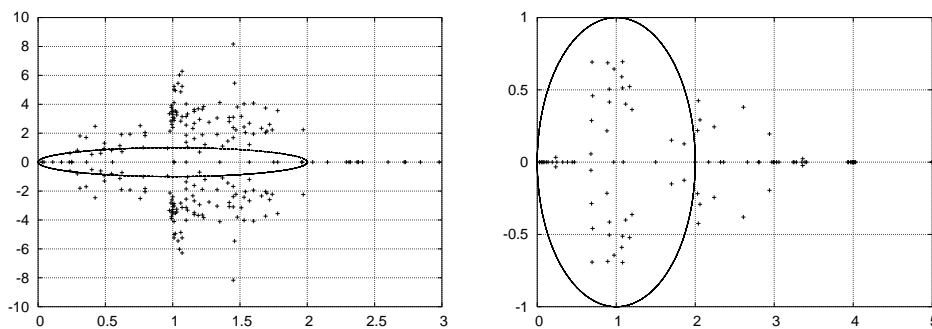


Fig. 4.3: Hessenberg 行列の正方形行列部の固有値分布. 左:オーバーラップ無し, 右:オーバーラップあり.

4.4 結論

本章では、マルチスケール拍動解析において生じる鞍点型のマクロ方程式を安定かつ高速に解くための方法について論じた。

最初に、未知数を変位変数と Lagrange 乗数に分離した係数行列のブロック表示をもとに行列の性質について論じた。そこでは、混合型有限要素離散化において安定性のために要求される inf-sup 条件が Schur complement の固有値がメッシュ幅に依存せず下から一様に抑えられることと同値であることを示した。次に、このようなブロック表示をもとにした近似的ブロック LU 分解による定常反復法の収束性と前処理付き Krylov 部分空間法の収束性について論じた。これらの議論においては、inf-sup

条件が解の安定性を保証するのみではなく、反復解法の収束性にとっても重要であることを見た。

次に、近似的ブロック LU 分解行列よりも、より汎用性のある fill-in 制御付き不完全 LU 前処理行列を提案した。この前処理に関してはその収束性を理論的に解析することが困難であるものの、数値実験 (付録 D) において近似的ブロック LU 分解行列と遜色ない収束性を示すことを確認した。

最後に、分散メモリ環境下での領域分割による自然な並列化に適したオーバーラップ前処理演算において、上記 fill-in 制御付き不完全 LU 前処理行列を各部分領域で適用する方法を提案し、提案手法が安定した収束性を示すことを確認した。

第5章 心筋細胞モデルおよび心筋組織モデル

心筋細胞内の現象は、主に (1) 代謝現象 (2) 電気生理学的現象 (3) 力学現象の3つに大別され、細胞内の種々の器官がこれらの現象を担い、各々が密接に関連しあっている。このうち本論文の主題は力学的な現象にあり、ここではその立場から、心筋細胞およびその集合体から形成される心筋組織の連続体によるモデル化を試みる。本章は、以下のように構成される。第5.1節においては、心筋細胞の力学モデルについて説明する。本論文では、第5.2節で述べる細胞の集合体の構造に主眼を置くため、計算負荷の観点から単体細胞の構造については、シンプルなものを仮定する。すなわち、単体細胞が収縮力発生源の筋原線維部、細胞外マトリックス部と細胞を線維方向に沿って接続する介在板からなると仮定し、すべてを連続体モデルで近似する。第5.2節では、特に心筋組織のところどころに存在する間隙 (cleavage plane) を加え、空間スケールとしては $100\mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ 程度の心筋組織構造のモデル化について説明する。この構造がマルチスケール解析のミクロモデルとして適用される。次に、マクロ的にみた心筋組織の異方性 (線維方向およびシート方向分布) について述べる。これらの方向の分布は心機能に大きな影響を及ぼしていると考えられ、本論文では一般的統計データにしたがって定めた分布をシミュレーションに適用する。マルチスケール解析においては、このような分布から上記ミクロモデルを心筋各所に配置するときの方向が定められる。最後に、第5.3節では、電気生理学的な見地から細胞組織とその集合体がつくる組織をとらえ、興奮伝播解析モデルとの関連について述べる。

5.1 心筋細胞の力学モデル

Hosoi 等¹⁷ は、マルチスケール解析において力学的観点から心筋細胞の集合体を連続体としてモデル化する際に、図3.1に示すようにミクロユニットが筋原線維 (myofibril)、介在板 (intercalated disk) および細胞外マトリックス (extracellular matrix) から構成されると仮定した。本論文においても同様のモデルを採用する。

筋原線維はサルコメア (sarcomere) がZ帯 (Z-band) を介してつながった線維の束であり、その断面積は心筋内で50%程度を占めるとされている。第6章で述べるように、sarcomere 内で太いミオシンフィラメント (myosin filament) と細いアクチンフィラメント (actin filament) の間に架橋運動 (クロスブリッジ) が生じこれにより、

収縮力が生じる。またミオシンフィラメントは、ひも状のタンパク質であるタイチン (titin) により Z 帯に結ばれており、これによって一定の伸び以上のサルコメアの伸長を防いでいる。このタイチンの影響を次のような変形ポテンシャルを導入することにより取り込む。

$$W_{\text{titin}} \stackrel{\text{def}}{=} \begin{cases} 0, & \lambda \leq \lambda_{\text{titin}} \\ \frac{C_{\text{titin}}}{3}(\lambda - \lambda_{\text{titin}})^3, & \lambda > \lambda_{\text{titin}} \end{cases} \quad (5.1)$$

ここで、 λ は筋原線維部の自然長からの伸びを表し、変形勾配テンソル F とその自然形状における線維方向を指す単位ベクトル f から以下の式で与えられる。

$$\lambda = \|Ff\| \quad (5.2)$$

$E = \{E_{ij}\}$ を Green-Lagrange 歪みとすると

$$\lambda^2 = \{f_i f_j\} \{\delta_{ij} + 2E_{ij}\}. \quad (5.3)$$

したがって、 λ の変分は以下のように与えられる。

$$\delta\lambda = \frac{1}{\lambda} \{f_i f_j\} \{\delta E_{ij}\} = \frac{1}{\lambda} f \otimes f : \delta E. \quad (5.4)$$

式 (5.4) より、 W_{titin} の変分は次のようになることが分かる。

$$\delta W_{\text{titin}} = \begin{cases} 0 : \delta E, & \lambda \leq \lambda_{\text{titin}} \\ \frac{C_{\text{titin}}}{\lambda} (\lambda - \lambda_{\text{titin}})^2 f \otimes f : \delta E, & \lambda > \lambda_{\text{titin}} \end{cases} \quad (5.5)$$

これは、第 2Piola-Kirchhoff 応力テンソルが以下のように与えられることを示している。

$$S_{\text{titin}} = \begin{cases} 0, & \lambda \leq \lambda_{\text{titin}} \\ \frac{C_{\text{titin}}}{\lambda} (\lambda - \lambda_{\text{titin}})^2 f \otimes f, & \lambda > \lambda_{\text{titin}} \end{cases} \quad (5.6)$$

筋原線維内およびその周辺にはフィラメント間の架橋運動とタイチン以外にも、種々の微細構造がある。ここでは、これらの構造が変形に及ぼす影響を一括して、以下の指数型ポテンシャルでモデル化する。

$$W_{\text{EX,myo}} \stackrel{\text{def}}{=} C_{\text{EX,myo}} \frac{e^{Q_{\text{EX,myo}}} - 1}{2} \quad (5.7)$$

ここで、 $Q_{\text{EX,myo}}$ は以下のように Green-Lagrange 歪みの異方性のない 2 次形式で与える。

$$Q_{\text{EX,myo}} \stackrel{\text{def}}{=} b_{\text{EX,myo}} E : E \quad (5.8)$$

このポテンシャルに関しては、式 (2.30) に基づいて、直接的な計算から第 2Piola-Kirchhoff 応力テンソルは、次のように与えられることがわかる。

$$S_{\text{EX,myo}} = b_{\text{EX,myo}} C_{\text{EX,myo}} e^{Q_{\text{EX,myo}}} E \quad (5.9)$$

一般に、式 (5.8) のように定義される指数型ポテンシャルは微小な変形において不安定性を示すことがある。ここでは、安定化のために次のような微弱な Mooney-Livlin 型のポテンシャル (第 2.3 節) を加える。

$$W_{\text{ML,myo}} = c_{1,\text{myo}}(\tilde{I}_1 - 3) \quad (5.10)$$

上記ポテンシャルから決まる第 2Piola-Kirchhoff 応力テンソルを $S_{\text{ML,myo}}$ と表すことにする。以上をまとめると、筋原線維部での応力は、以下のように与えられたことになる。

$$S_{\text{myo}} = S_{\text{act}} + S_{\text{titin}} + S_{\text{EX,myo}} + S_{\text{ML,myo}} \quad (5.11)$$

ここで、 S_{act} はクロスブリッジによるアクティブな応力であり、これをどのように与えるかが第 6 章での主題となる。

介在板および細胞外マトリックスに関しては、それぞれに適したパラメータを適用して Mooney-Livlin 体でモデル化する。

$$W_{\text{id}} \stackrel{\text{def}}{=} c_{1,\text{id}}(\tilde{I}_1 - 3) + c_{3,\text{id}}(\tilde{I}_1 - 3)^2 + c_{7,\text{id}}(\tilde{I}_1 - 3)^3(\tilde{I}_2 - 3), \quad (5.12)$$

$$W_{\text{em}} \stackrel{\text{def}}{=} c_{1,\text{em}}(\tilde{I}_1 - 3) + c_{3,\text{em}}(\tilde{I}_1 - 3)^2 + c_{7,\text{em}}(\tilde{I}_1 - 3)^3(\tilde{I}_2 - 3), \quad (5.13)$$

ここで、 W_{id} および W_{em} は、それぞれ介在板、細胞外マトリックスの変形ポテンシャルを表し、これらポテンシャルから生じる第 2Piola-Kirchhoff 応力テンソルを S_{id} 、 S_{em} とする。

$$S_{\text{id}} = \frac{\partial W_{\text{id}}}{\partial \mathbf{E}}, \quad (5.14)$$

$$S_{\text{em}} = \frac{\partial W_{\text{em}}}{\partial \mathbf{E}} \quad (5.15)$$

体積弾性に関しては、定数 κ_{cell} によりポテンシャルが

$$W_{\text{vol}} = 2\kappa_{\text{cell}}(J - 1)^2 \quad (5.16)$$

与えられると仮定し、第 2.2 節で導入した混合型の定式化により Lagrange 乗数を導入後、第 3.2 節で導入したマルチスケール解法を適用する。本論文の細胞モデルの体積弾性率は、10KPa の圧力下で 1% の容積変化を生じるもので、非圧縮に近い組織を仮定している。水が細胞膜を透過する現象は収縮期の時間幅 0.2~0.3 秒よりも長い時間をかけて起こるので、本研究で解析対象とする拍動現象においては上記のように仮定しても支障をきたさないと考えられる。

粘性に関しては、Newtonian 粘性を仮定し、ここでも部位によらず同一の粘性係数 μ_{cell} を有するものと仮定する。したがって、流体と同様に Cauchy 応力テンソルを以下のように定義して粘性により生じる応力を定める。

$$\mathbf{T}_{\text{vis}} = 2\mu_{\text{cell}}\mathbf{D}, \quad \mathbf{D} = \frac{1}{2} \{ \nabla_x \dot{\mathbf{u}} + (\nabla_x \dot{\mathbf{u}})^T \} \quad \text{on } V_s(t) \quad (5.17)$$

ここで, x は現配置 ($V_s(t)$) にある物質上の Euler 座標である.

以上で定めた連続体モデルにおいて拍動解析で用いるパラメータの標準値を表 5.1 に纏める.

Table 5.1: 細胞連続体モデルパラメータ

筋原線維部指数型ポテンシャル 筋原線維部安定化ポテンシャル タイチンポテンシャル	$C_{EX,myo}$	880 Pa
	$b_{EX,myo}$	3
	$c_{1,myo}$	71.8 Pa
	c_{titin}	10^8 Pa
	λ_{titin}	1.2
細胞外マトリックスポテンシャル	$c_{1,em}$	35 Pa
	$c_{2,em}$	1600 Pa
	$c_{3,em}$	35 Pa
介在板ポテンシャル	$c_{1,id}$	700 Pa
	$c_{2,id}$	32000 Pa
	$c_{3,id}$	700 Pa
cleavage plane ポテンシャル	$c_{1,cl}$	0.07 Pa
	$c_{2,cl}$	3.2 Pa
	$c_{3,cl}$	0.07 Pa
体積弾性	κ_{cell}	10^6 Pa
粘性	μ_{cell}	$36.66 \text{ Pa} \cdot \text{s}^2$

5.2 心筋組織の力学モデル

心筋組織は, 線維の方向に沿った異方性のみではなく, 層構造も有しており, 図 5.1 に示されているように心筋細胞 4 個程度の厚みからなるグループが cleavage plane によって隔てられている^{27, 39}. Cleavage plane はコラーゲン繊維からなり, これらコラーゲン繊維が心筋細胞の層と結びついている. このような層構造の役割は, 明らかになっていないが, 一般には間隙でできる面に沿って隔てられた層が互いに滑りやすくなり, 拍動中の心筋の変形になんらかの影響を及ぼすのではないかと考えられている^{1, 9}.

本論文では, 無負荷状態における cleavage plane の厚みを心筋細胞の厚みの半分に設定し, それを心筋細胞 4 個に一つの割合で挿入し, 表 5.1 に示すように前節の細胞外マトリックスなどと比べても非常に小さな剛性を有する Mooney-Livin 体を埋め

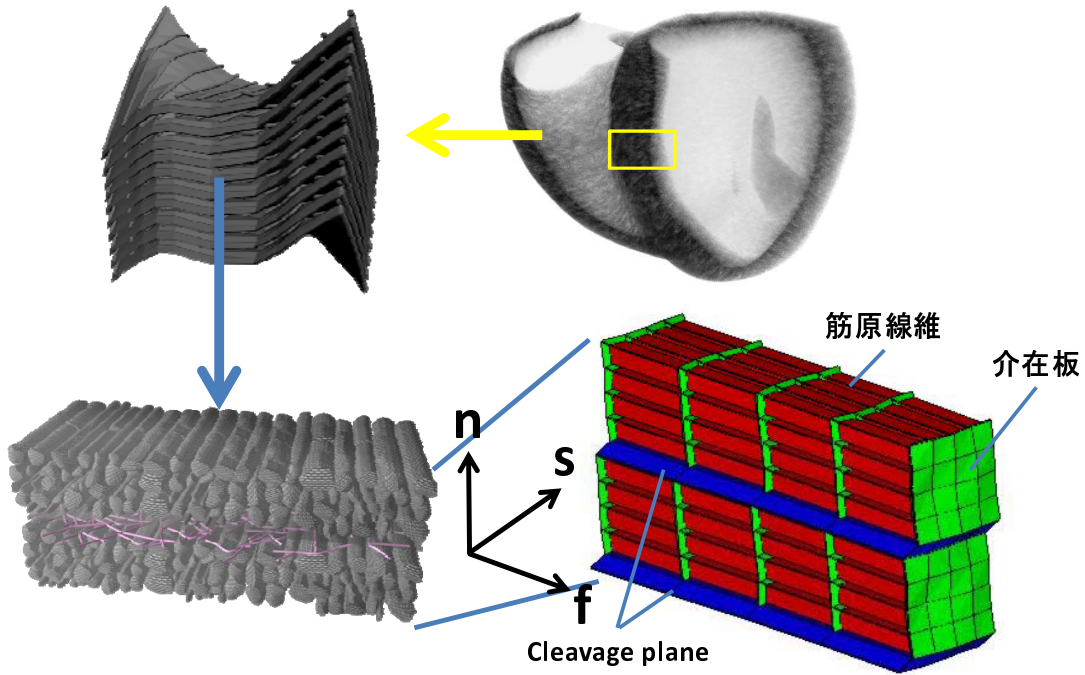


Fig. 5.1: Cleavage plane による細胞集合体のシート構造

込むことにする.

$$W_{cl} \stackrel{\text{def}}{=} c_{1,cl}(\tilde{I}_1 - 3) + c_{3,cl}(\tilde{I}_1 - 3)^2 + c_{7,cl}(\tilde{I}_1 - 3)^3(\tilde{I}_2 - 3), \quad (5.18)$$

図 5.1 にあるように, cleavage plane の配置は線維方向 (fiber direction) ともう一つのそれに直交する方向から決まる. この方向はシート方向 (sheet direction) と呼ばれている. これらの方向の単位ベクトルをそれぞれ f , s で表す. さらに $n = f \times s$ からノーマル方向 n が定められこれにより, 心筋内の各点で直交フレーム $[f, s, n]$ が定められる. このうち線維方向に関しては, 多くの解剖学的または拡散テンソル MRI による測定結果があり, おおむね内壁側では長軸方向または右回転上がりの螺旋形状が観測され, 貫壁方向に進むにつれその方向を軸としてねじれながら向きをおおよそ $120^\circ \sim 150^\circ$ 変え, 外壁側では左回転上がりの螺旋形状を構成している^{12, 14, 32, 46, 49}. その結果, 線維方向は内壁および外壁側では長軸方向に近く, 中間層ではおもに周方向に走っている. 本論文では, これら文献に基づき線維方向を図 5.2 に示すように定めた.

一方, シート方向 (s) に関しては, 心基部, 心尖部, 中隔, 自由壁など部位に依存して分布にかなりの違いがあることが検証されており^{27, 8, 28}, 本論文のシミュレーションでは, これら文献を参考に定めたシート構造データを用いる.

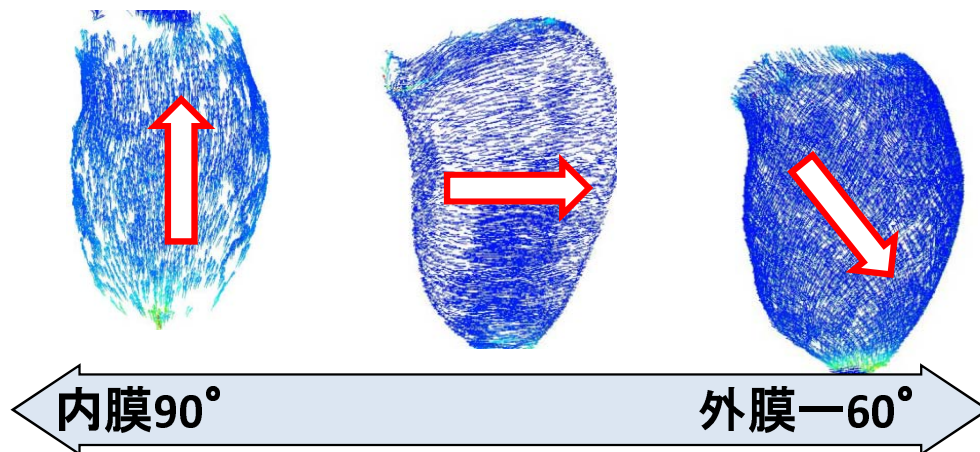


Fig. 5.2: 左心室壁の線維方向分布

5.3 心筋細胞および心筋組織の電気生理学的モデル

前節で述べた心筋組織の異方性は、電気生理学的な現象にも影響を及ぼす。図 5.3 は、第 2.7 節で導入したバイドメイン方程式モデルの模式図である。図中上段の心筋細胞の配列は、細胞内領域が介在板にあるギャップ結合 (gap junction) により細胞線維方向に沿って、または線維と垂直方向のギャップ結合を通して電氣的に接続されていることを示している。さらに細胞外領域は、細胞外マトリックスにある細胞外液 (extracellular liquid) によって電氣的に接続されている。

赤線で示された細胞膜の容量効果により、ミクロスケールの視点から細胞膜を隔てた電位の不連続性が発生する。第 2.7 節で示したバイドメイン方程式は、このような状況を細胞外電位 ϕ_e および細胞内電位 ϕ_i を設け図 5.3 左下のような電気回路モデルで模擬したものであり、細胞内領域は細胞膜に対応するキャパシタで隔てられ、イオンチャネルにより結ばれている。さらに細胞内領域はギャップ結合に相当する伝導体で結ばれており、細胞外領域は細胞外液に相当する伝導体で結ばれていると仮定する。

本論文の興奮伝播解析では膜電流式 (2.110) におけるイオンチャネル電流 I_{ion} を tenTusscher モデル⁵⁶ で与える。これらのモデルでは、大多数のイオンチャネル電流がチャネルの種類に応じて以下のような式で与えられる。

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Si} + I_K + I_{K1} \cdots, \quad (5.19)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V_m - E_{Na}), \quad (5.20)$$

$$I_{Si} = \bar{g}_{Si} \cdot d \cdot f \cdot (V_m - E_{Si}), \quad (5.21)$$

$\cdots,$

ここで I_{Na} , I_{Si} , および I_K, \cdots は膜電位 $V_m = \phi_i - \phi_e$ と各イオンに対する平衡状態に

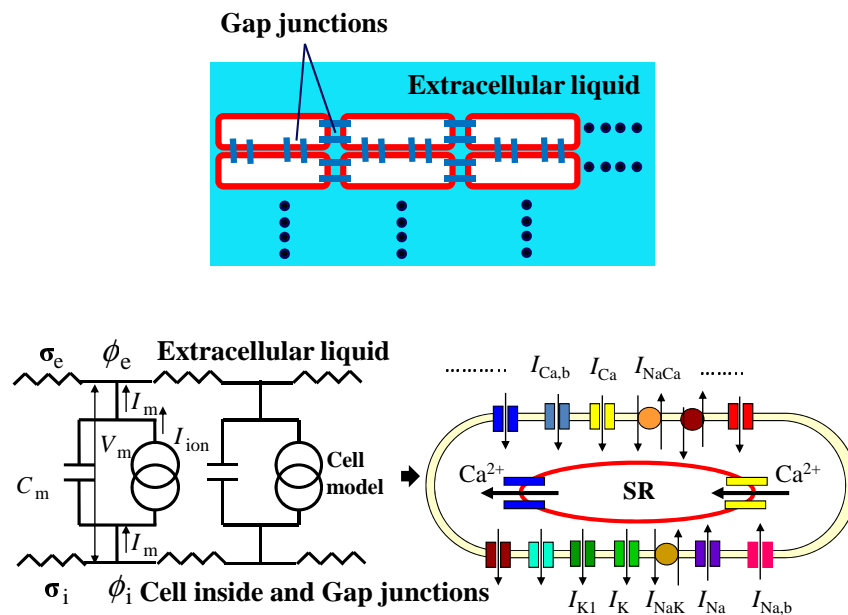


Fig. 5.3: 心筋細胞の配列 (上) とその電気生理学的モデル (左下) および細胞膜上のイオンチャネルと細胞内の筋小胞体 (SR) (右下).

おける電位 ($E_{\text{Na}}, E_{\text{Si}}, \dots$) の差により起動されるイオンチャネルを通過する電流である. また, これら電位差に掛る係数はコンダクタンス ($\bar{g}_{\text{Na}}, \bar{g}_{\text{Si}}, \dots$) とゲート変数 (m, h, j, d, f, \dots) の積で与えられる. ゲート変数 x は時間的に変化し, 一般に次のような微分方程式で与えられる.

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V_m)(1 - x) - \beta_x(V_m)x, \quad (5.22)$$

ここで, 関数 α_x と β_x はゲート変数 x ごとにイオンチャネルの特性を考慮して与えられる. 上記以外にも, 細胞内領域のイオン濃度の影響を受けるチャネルも存在する. 心筋細胞においては, 第 6.1 節で述べるように Ca^{2+} が収縮力生成に大きな役割を果たす. 図 5.3 右下に示されているように細胞内 Ca^{2+} 濃度は主に筋小胞体 (SR) からの開放および筋小胞体への取り込みにより変化する. 図 5.4 は, 心筋細胞のバイドメイン方程式を解くことにより得られる一つの細胞内節点における膜電位 V_m と Ca^{2+} 濃度の時間変化を示したものである.

細胞膜は K^+ の透過性が高いが, Na-K ポンプ機能により ATP をエネルギーとして用いて Na^+ を細胞外へ K^+ を細胞内に運ぶことにより, 細胞内外のイオン濃度差が維持され, 興奮が起こる前の心筋細胞の膜電位は -90mV 程度に維持されている. 興奮が伝わって近接細胞から電流が流入すると膜電位が上昇し, 閾値 ($-65 \sim -60\text{mV}$) を超えると大量の Na^+ が細胞内に一気に流入し, 膜電位を 0mV 以上まで上昇させる. これにより近接するまだ興奮していない細胞との間に電位差が生じ, 近接細胞へ

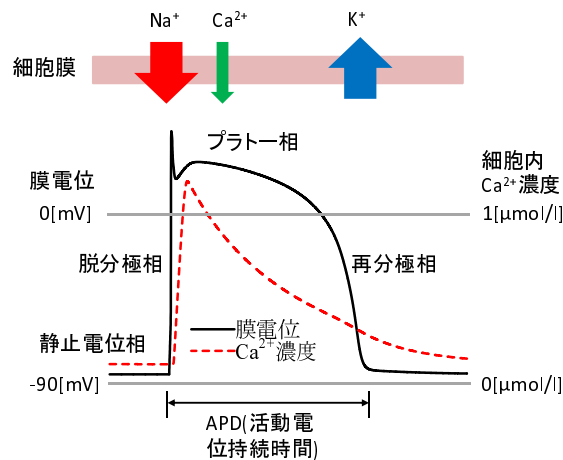


Fig. 5.4: 心筋細胞の活動電位と細胞内 Ca^{2+} 濃度変化.

電流が流れる. この連鎖反応が興奮伝播である. 心筋細胞では, 興奮時に Na^+ に続いて Ca^{2+} が流入し, 細胞内の Ca^{2+} が上昇するとそれがトリガーとなって筋小胞体から大量の Ca^{2+} が放出され, 第 6.1 節で述べるようにこれがアクチンフィラメント上のトロポニンと結合することにより筋収縮が引き起こされる. 第 5.2 節で述べた心筋組織の異方性とギャップ結合および細胞外液の伝導性および cleavage plane での不伝導性を考慮して, 細胞内外の電気伝導性を表す伝導テンソルは以下のように与えられる.

$$\sigma = c_f \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} + c_s \mathbf{s} \otimes \mathbf{s} + c_n \mathbf{n} \otimes \mathbf{n}, \quad (5.23)$$

ここで, $\sigma = \sigma_i$ または $\sigma = \sigma_e$ である. 表 5.2 に本論文の拍動計算の際に参照する Ca^{2+} の濃度分布データを得る際に適用したパラメータを示す. 電気伝導度は実際の 2 倍程度の値を適用している. これは, 興奮伝播解析をする際のボクセルメッシュの幅を 0.4mm としているためである. 正しい興奮の伝播速度を再現するためには 0.1mm 以下の刻み幅をもつメッシュが必要であるが, 計算負荷が非常に大きくなるためそれよりも粗いメッシュを採用し, 正しい興奮伝播速度を再現するために電気伝導度を調整した.

Table 5.2: 興奮伝播解析で用いた心筋細胞の電気伝導度 [mS/cm] と心筋組織の表面-容積比率 β (1/cm).

Cells	Intra (f, s, n)	Extra (f, s, n)	β
Ventricle	7.2, 2.4, 2.0	6.0, 3.0, 3.0	2000

5.4 結論

本章では、マルチスケール解析においてミクロユニットとして適用する心筋細胞集合体の連続体モデルを構築した。

心筋細胞は、収縮力発生源の筋原線維部、細胞外マトリックス部と細胞を線維方向に沿って接続する介在板からなると仮定した。筋原線維部のモデル化においては、Z帯とミオシンフィラメント結ぶタイチンの影響を考慮した変形ポテンシャルとその他の構造物のパッシブ剛性を表現するための指数型変形ポテンシャルを導入した。細胞外マトリックスと介在板に関しては、異方向性を考慮せず Moonay-Livlin 体を適用した。

細胞の集合体に関しては、シート構造をモデル化するため cleavage plane を表す層を心筋細胞層の間に入れ、他の連続体より非常に低い剛性を設定しこの層を挟んで心筋細胞間のすべりが起きやすいモデルを構築した。さらに、マルチスケール解析においては、これら細胞の集合体を各マクロ要素上で心臓の異方性構造にしたがって配置する必要があるが、その異方性構造は、文献データを頼りに定めることを述べた。

最後に、電気生理学的な見地から細胞組織とその集合体がつくる組織をとらえ、興奮伝播解析モデルがどのように構成されるのかを見た。

第6章 確率的振る舞いを示すサルコメア力学モデル

本章では、マルチスケール解析において、もっとも空間的スケールの小さな現象を取り扱う興奮収縮連関モデルについて述べる。ここで導入するモデルは、第5章で述べたミクロ構造内の筋原線維要素に埋め込まれ、興奮伝播解析と拍動運動を結び付ける起点となるものである。さらに重要なことは、この興奮収縮連関モデルが心筋組織の変形および変形速度の影響を大いに受けることである。特に、安定かつ高精度のマルチスケール解析手法を確立する上でこのフィードバックを適切に扱うことが重要となる。本章は、以下のように構成される。第6.1節では、興奮収縮連関の核となる協調性をともなう状態遷移モデルについて述べる。本論文では、アクチンフィラメント上にT/Tユニットをミオシンフィラメント上にミオシンヘッドを等間隔に並べ、それぞれの状態遷移を直接的にモンテカルロ法でシミュレートする。これは主に近接ミオシンヘッド間の協調性が平均的単体モデルで近似することが困難であることに起因している。また、この協調性は心筋の迅速な弛緩に対して重要な役割を果たしており、このことから Ca^{2+} 感受性を精度良くシミュレートすることが求められるからである。T/Tユニットの状態遷移に関しては、2状態および3状態モデルを導入し、それらの特性を比較する。ミオシンヘッドの状態遷移に関しては、2種類の状態遷移モデルを導入し、各状態間の遷移率の状態依存性について議論する。特に、ここでは結合状態間の遷移率を平衡状態において状態の内部エネルギーから決まる Boltzmann 分布に収束するように定め、統計力学的な観点から矛盾が生じないようにシステムの構築をめざす。これにより、システムの効率などの議論が意味を持つようになる。また首振り後の状態から非結合状態への遷移率をミオシンアームの伸びの状態と関連付けて議論する。さらに、ミオシンアームの弾性が示す非線形および結合時のアームの伸びの初期長についても述べる。第6.2節では、前節で導入したクロスブリッジモンテカルロモデルとマルチスケール有限要素解析とのカップリング法を導入する。ここでは、モンテカルロ法に基づくクロスブリッジモデルとマルチスケール解析ミクロユニット内の筋原線維部の active 応力テンソルの関係を力積をもとに定め大きく異なる時間刻みにより生じる溝を埋める。また、筋原線維部の歪速度をクロスブリッジモデルに正確に反映させ、精度良く安定に解析を進めることのできる方法を導入する。第6.3節では、ここで提案したモデルの基本的機能のテストを行い、その妥当性を検証する。テスト内容は、張力-短縮速度の関係、等尺性収縮、急

な長さ変化に対する張力応答, 周期的変位振動にともなう仕事量の評価である. ここでは, これらテストに対して標準モデルが実験事実にかなった振る舞いを示すことがわかる.

6.1 協調性をともなう状態遷移モデル

心筋細胞内の収縮力発生源は, 筋原線維を構成するサルコメア内のミオシン-アクチンフィラメント間の架橋運動(クロスブリッジ)である. 図 6.1 に示されているように, ミオシンフィラメント (MF) 上のミオシンヘッド (MH) がアクチンフィラメント (AF) を構成するアクチン分子の結合部位に結合し, 通説では首振り運動を行うことにより弾性をともなうミオシンアームが伸び収縮力が発生するとされている. 以下では, このような一般的な仮定のもとにモデルを構成する. なお, このような収縮力はアクティブな張力ともよばれる. アクティブとは連続体が無負荷状態から変形することにより生じるパッシブな張力と区別するための形容詞である. 本章では, アクティブな張力のみについて論じるので特にことわりのない限りは, 慣例にならって張力とはアクティブな張力でクロスブリッジの寄与から生じる収縮力のことを指しているものとする.

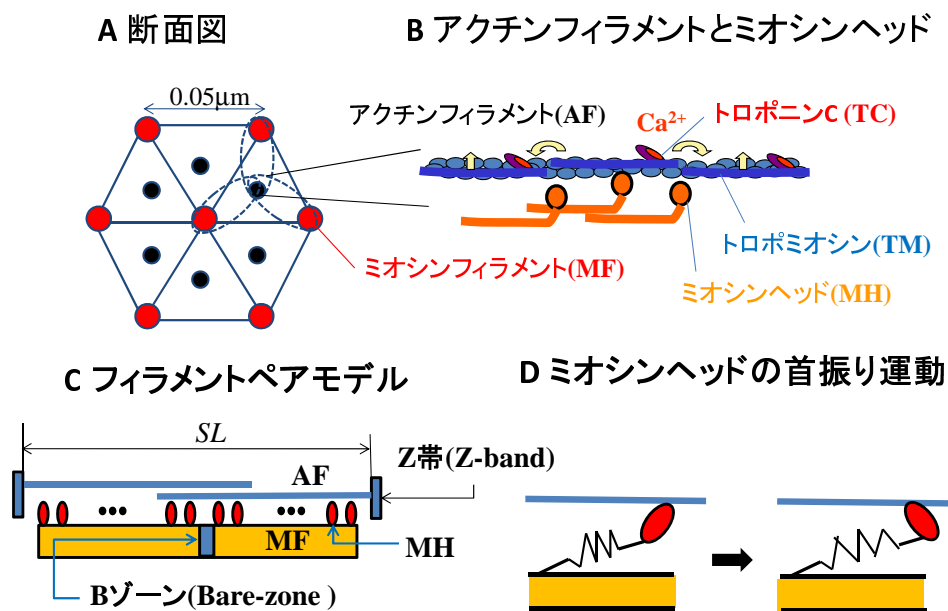


Fig. 6.1: サルコメア構成要素

心筋においては, 図 6.1A に示されているように, サルコメアの断面はアクチンフィラメントを頂点とする六角形に分割され, ミオシンフィラメントはその中心に配置されている. また, アクチンフィラメントには, ひも状のトロポミオシン分子が 2 重

螺旋形に巻きついており、普段はミオシンヘッドとの結合部位を隠すことによりクロスブリッジ形成を妨げている。ここで、 Ca^{2+} がアクチンフィラメント上のトロポニンに結合すると、トロポミオシンが少しずれミオシンヘッドが結合しやすくなる。またミオシンヘッドが結合することにより、トロポミオシンの位置がさらにずれ、近傍のミオシンヘッドがより結合しやすくなる協調性のメカニズムが存在するとされている。このような協調性は、心拍動の弛緩期において Ca^{2+} 濃度の緩慢な減少にも拘わらず速やかな弛緩を実現するうえで非常に重要な役割を果たす。本章のモデル化においては、上記のように仮定されたトロポミオシンに沿った協調性を考慮し、図 6.1A に示すように、1 本のアクチンフィラメントとそれに結合する可能性があるミオシンヘッドの集合が 2 組の同図 C に示すような 1 次元フィラメントペアでモデル化されると仮定する。ここで、2 組と仮定する理由は先に述べた協調性がアクチンフィラメント上を螺旋状に走る二組のトロポミオシンに沿って現れると仮定したことによる。

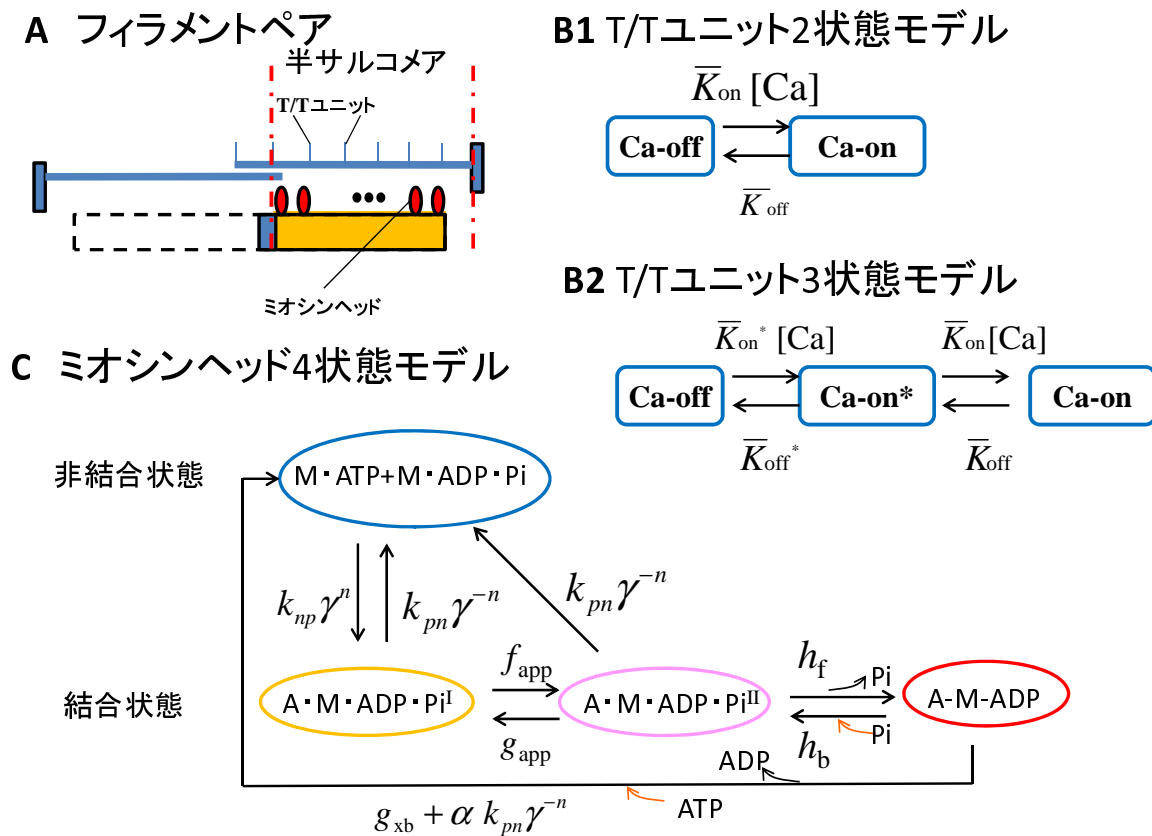


Fig. 6.2: 状態遷移モデル

サルコメアはBゾーン (Bare-zone) を中心として対称であり、端ではZ帯にアクチンフィラメントが接続され、筋原線維内ではこの単位構造が線維方向に沿って繰り返

返し現れる。したがってフィラメントペアのモデル構成に際しては、図 6.2A に示されているように半サルコメアを取り扱えば十分である。アクチンフィラメントは、図 6.2A に示すようにトロポニン/トロポミオシンのユニット (T/T ユニット) に分割され、ユニットごとにあるトロポニン C(TC) にカルシウム結合部位が存在する。ここでは、各 T/T ユニットにおけるカルシウム結合状態を表すものとして図 6.2B1 に示す 2 状態モデルと、カルシウム結合における協調性^{51, 54} を表現した B2 に示す 3 状態モデルを取り扱う。2 状態モデルにおいては、カルシウム結合部位を 1 つと仮定し、その結合部位に Ca^{2+} が結合しているか (Ca-on), 結合していないか (Ca-off) を区別する。一方、3 状態モデルにおいては、カルシウム結合部位が 2 つあると仮定してそれにより協調性を引き出す。Ca-off は Ca^{2+} がひとつも結合していない状態を、Ca-on* は Ca^{2+} が一つ結合している状態を、Ca-on は Ca^{2+} が二つ結合している状態を表すものとする。また、ミオシンヘッドの状態に関しては、例えば図 6.2C に示す一つの非結合状態 $\text{M} \cdot \text{ATP} + \text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{P}_i$ と、三つの結合状態 $\text{A} \cdot \text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{P}_i^I$, $\text{A} \cdot \text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{P}_i^{II}$, $\text{A} \cdot \text{M} \cdot \text{ADP}$ からなる 4 状態モデルを扱う。ここで、A はアクチン、M はミオシンというふうに各状態における分子の組成を表している。また、 $\text{A} \cdot \text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{P}_i^{II}$ と $\text{A} \cdot \text{M} \cdot \text{ADP}$ の間の遷移ではリン酸分子 (P_i) が付いたり離れたりし、 $\text{A} \cdot \text{M} \cdot \text{ADP}$ から $\text{M} \cdot \text{ATP} + \text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{P}_i$ への遷移ではミオシンヘッドから ADP 分子が解離し、新たに ATP 分子が供給されると仮定する。

半サルコメア内のミオシンフィラメントにはおよそ $N_{\text{MH,MF}} = 150 \sim 160$ 程度のミオシン分子が存在するとされている。ここでは、これらのミオシン分子がまわりのアクチンフィラメントに均等に対応付けられ相互作用すると仮定する。図 6.1A に示すようにミオシンフィラメントは 6 つのアクチンに囲まれており、一つのアクチンフィラメントと相互作用するミオシンフィラメントは 3 つあること、および 1 つのアクチンフィラメントは 2 組の 1 次元フィラメントペアモデルから構成されることより、フィラメントペアモデル内のミオシン分子の個数 n_{MH} と $N_{\text{MH,MF}}$ は以下の関係で結ばれることがわかる。

$$n_{\text{MH}} \times 2 = \frac{N_{\text{MH,MF}}}{6} \times 3 \quad (6.1)$$

本論文においては、 $n_{\text{MH}} = 38$ と仮定する。このとき $N_{\text{MH,MF}} = 4 \times n_{\text{MH}} = 152$ となる。また、アクチンフィラメント上の T/T ユニットの数は、そのピッチを考慮して $n_{\text{T/T}} = 32$ とする。表 6.1 にこれらの数を纏めておく。

以上では、各状態を化学的組成に基づき表記したが、記号を簡潔にし、より直接的にクロスブリッジの動作を表すために本論文では Rice 等⁴² にならって図 6.3 に示すような表記法を採用することにする。このモデルでは、 N_{XB} を非結合状態、 P_{XB} を非結合状態から結合状態に遷移した直後の状態、 XB_{PreR} を首振り前の状態、 XB_{PostR} を首振り後状態とする。 P_{XB} においても、ミオシンヘッドはアクチンと結合しており、フィラメント間のすべり運動によりミオシンアームの伸びが変化し、心筋の張力に影響が及ぼされると仮定する。また、 P_{XB} から XB_{PreR} への遷移においてはミオシン

Table 6.1: 半サルコメアフィラメントペアモデル内のミオシン分子 (n_{MH}) の数と T/T ユニットの数 ($n_{T/T}$).

n_{MH}	$n_{T/T}$
38	32

ヘッドの運動は起こらず、ミオシンヘッド内部の化学エネルギーのみが変化するものとする。XB_{PreR} から XB_{PostR} への遷移は、ミオシンヘッドの首振り運動を伴いミオシンアームの伸びが瞬時に x_0 だけ増加するものとする。逆に XB_{PostR} から XB_{PreR} の遷移においては、ヘッドが逆に回転してもとに戻りミオシンアームの伸びが x_0 だけ瞬時に減少するものとする。文献^{40, 42} にみられるように、多くのモデル化においては P_{XB} は弱結合の状態とされ、収縮力に影響しないとされている。しかし、本モデルでは、この状態の濃度が自然な状態では N_{XB} のそれに比べかなり少ないので弱結合とされ则认为、この状態にあってもミオシンはアクチンに結合しており、したがってミオシンアームの伸びは張力に影響を及ぼすとする。

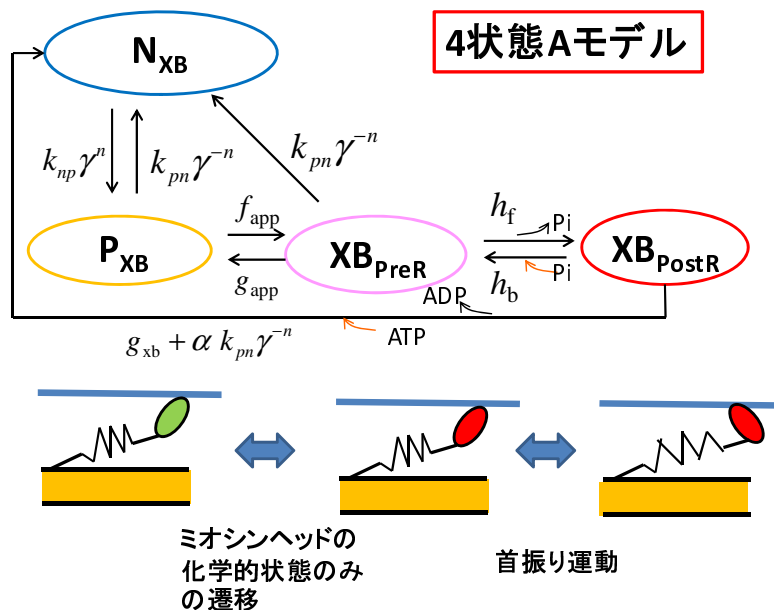


Fig. 6.3: 機能的な面から状態名を定めた状態遷移図

T/T ユニットの状態遷移は、直下にあるミオシンヘッドの状態の影響を受け、直下にあるミオシンヘッドが一つでも結合状態にあればより Ca^{2+} が結合しやすくなると仮定してモデル化を行う。逆にミオシンヘッドのクロスブリッジ形成に関わる状態遷移 (非結合-結合状態間の遷移) も直上の T/T ユニットの影響を受けて変化するも

のとし, これにより Ca^{2+} 濃度調整によりミオシン-アクチン間の結合 (クロスブリッジ) が制御される.

6.1.1 T/T ユニット状態遷移について

図 6.2B1 に示す T/T ユニットの 2 状態モデルにおいて, まわりの環境における Ca^{2+} の濃度を $[\text{Ca}](\mu\text{M})$ とするとき, T/T ユニットの直下に結合しているミオシンヘッド (MH) が存在すればプライム付きの定数で, そうでない場合はプライムなしの定数により各状態間の遷移率を以下のように定める.

- $\text{Ca-off} \rightarrow \text{Ca-on}$

$$\bar{K}_{\text{on}}[\text{Ca}] = \begin{cases} K'_{\text{on}}[\text{Ca}] & \text{if there is a binding MH below} \\ K_{\text{on}}[\text{Ca}] & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6.2)$$

- $\text{Ca-off} \leftarrow \text{Ca-on}$

$$\bar{K}_{\text{off}} = \begin{cases} K'_{\text{off}} & \text{if there is a binding MH below} \\ K_{\text{off}} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6.3)$$

ここでは表 6.2 に示すパラメータを採用する. ここでは, $K_{\text{on}} = K'_{\text{on}}$ となっており Ca-on から Ca-off 状態への遷移率は T/T ユニット直下のクロスブリッジの状態に依存しない. しかし, $K_{\text{off}} > K'_{\text{off}}$ と設定されているので, T/T ユニット直下にクロスブリッジが形成されていれば, Ca^{2+} はより解離しづらくなる.

Table 6.2: T/T ユニット 2 状態モデルのパラメータ

$K_{\text{on}} (1/s \cdot \mu\text{M})$	$K'_{\text{on}} (1/s \cdot \mu\text{M})$	$K_{\text{off}} (1/s)$	$K'_{\text{off}} (1/s)$
55	55	80	30

3 状態モデルに対しても同様に遷移率を以下のように定義する.

- $\text{Ca-off} \rightarrow \text{Ca-on}^*$

$$\bar{K}_{\text{on}}^*[\text{Ca}] = \begin{cases} K'^*_{\text{on}}[\text{Ca}] & \text{if there is a binding MH below} \\ K^*_{\text{on}}[\text{Ca}] & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6.4)$$

- $\text{Ca-off} \leftarrow \text{Ca-on}^*$

$$\bar{K}_{\text{off}}^* = \begin{cases} K'^*_{\text{off}} & \text{if there is a binding MH below} \\ K^*_{\text{off}} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6.5)$$

- $\text{Ca-on}^* \rightarrow \text{Ca-on}$

$$\bar{K}_{\text{on}}[\text{Ca}] = \begin{cases} K'_{\text{on}}[\text{Ca}] & \text{if there is a binding MH below} \\ K_{\text{on}}[\text{Ca}] & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6.6)$$

- $\text{Ca-on}^* \leftarrow \text{Ca-on}$

$$\bar{K}_{\text{off}} = \begin{cases} K'_{\text{off}} & \text{if there is a binding MH below} \\ K_{\text{off}} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6.7)$$

表 6.3 に本論文で採用するパラメータを示す.

Table 6.3: T/T ユニット 3 状態のパラメータ

$K_{\text{on}}^* (1/s \cdot \mu M)$	$K_{\text{on}}'^* (1/s \cdot \mu M)$	$K_{\text{off}}^* (1/s)$	$K_{\text{off}}'^* (1/s)$
150	150	80	20
$K_{\text{on}} (1/s \cdot \mu M)$	$K_{\text{on}}' (1/s \cdot \mu M)$	$K_{\text{off}} (1/s)$	$K_{\text{off}}' (1/s)$
150	150	80	40

上記 2 つのモデルの違いをみるために, TT ユニットの真下で常にクロスブリッジが形成されていると仮定して, 与えられた Ca^{2+} 濃度に対する平衡状態における Ca-on 状態の濃度を求めてみる. 状態濃度の総和を 1 とし, Ca-on 状態の濃度を ξ とすると, 与えられた Ca^{2+} 濃度に対する平衡状態において以下の式が成立する.

$$\begin{bmatrix} -K'_{\text{on}}[\text{Ca}] & K'_{\text{off}} \\ K'_{\text{on}}[\text{Ca}] & -K'_{\text{off}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 1 - \xi \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (6.8)$$

したがって, ξ は $[\text{Ca}]$ の関数として以下のように表される.

$$\xi = \frac{K'_{\text{on}}[\text{Ca}]}{K'_{\text{off}} + K'_{\text{on}}[\text{Ca}]} \quad (6.9)$$

同様に 3 状態モデルに対しては, 状態 Ca-on^* の平衡状態における濃度を η とすると以下の式が成立する.

$$\begin{bmatrix} -K'_{\text{on}}^*[\text{Ca}] & K'_{\text{off}}^* & 0 \\ K'_{\text{on}}^*[\text{Ca}] & -K'_{\text{off}}^* - K'_{\text{on}}[\text{Ca}] & K'_{\text{off}} \\ 0 & K'_{\text{on}}[\text{Ca}] & -K'_{\text{off}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 - \eta - \xi \\ \eta \\ \xi \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (6.10)$$

この場合, ξ は $[\text{Ca}]$ の関数として以下のように表される.

$$\xi = \frac{K'_{\text{on}}^* K'_{\text{on}}[\text{Ca}]^2}{K'_{\text{on}}^* K'_{\text{on}}[\text{Ca}]^2 + K'_{\text{on}}^* K'_{\text{off}}[\text{Ca}] + K'_{\text{off}}^* K'_{\text{off}}} \quad (6.11)$$

図 6.4B に表 6.2 および表 6.3 に示した遷移率での $[Ca]$ と ξ の関係を示す. 図 6.4A は人心筋モデル⁵⁶ で得られる典型的な $[Ca]$ 時間変化を示している. これより Ca^{2+} 濃度の立下りにおいて迅速な弛緩を実現するためには, $[Ca]$ が $0.1 \sim 0.2[\mu M]$ あたりで ξ が急に变化することが望ましく, このような観点から 3 状態モデルの方が好ましいと考えられる. このような理由から第 7 章の拍動解析では 3 状態モデルを採用する.

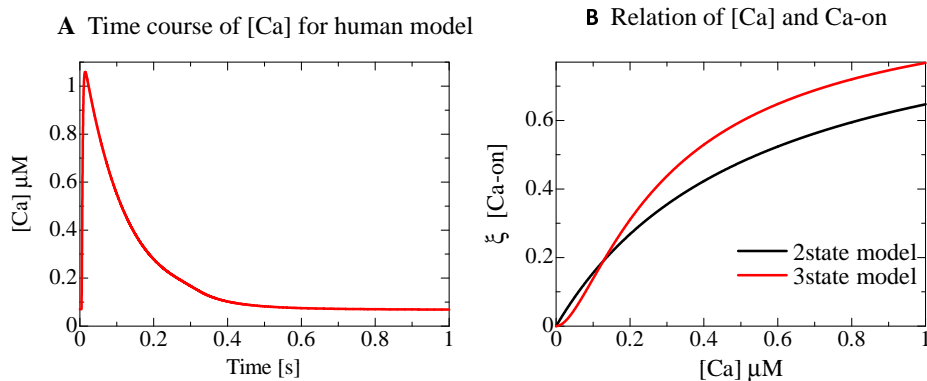


Fig. 6.4: 人心臓モデルでの $[Ca]$ 時間変化と T/T ユニット平衡状態における Ca-on 濃度

6.1.2 クロスブリッジ協調性モデル

T/T ユニットが Ca-on 状態に遷移すると直下のミオシンヘッドは, より結合状態に遷移しやすくなる. これは, 図 6.2C における非結合-結合状態間の遷移率を直上の T/T ユニットの状態に合わせて変更することによりモデル化できる.

$$k_{np} = \begin{cases} \bar{k}_{np1} & \text{if T/T unit above is Ca-on,} \\ \bar{k}_{np0} & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (6.12)$$

$$k_{pn} = \begin{cases} k_{pn1} & \text{if T/T unit above is Ca-on,} \\ k_{pn0} & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (6.13)$$

ここで, $\bar{k}_{np1} \geq \bar{k}_{np0}$, $k_{pn1} \leq k_{pn0}$ を満たすようにパラメータを設定するので, 直上の T/T ユニットが Ca-on 状態になれば, 非結合状態から結合状態への遷移率は上がり, 逆に結合状態から非結合状態への遷移率は下がる. また, k_{np} の定義式において over bar を付加しているが, これは後に述べるように \bar{k}_{np1} および \bar{k}_{np0} が定数ではなくフィラメント間のオーバーラップ状態を考慮して, サルコメア長 SL に依存して変化する変数であることを意味している. 一方で, k_{pn} の定義式における右辺の k_{pn1} と k_{pn0} は定数である.

トロポミオシンに沿った協調性メカニズムは、図 6.2C に示すように非結合状態から結合状態への遷移率を定める因子として γ^n を、結合状態から非結合状態への遷移率を決定する因子として γ^{-n} を導入することによりモデル化する。ここで、 n は 0, 1, または 2 の整数値をとる変数で、着目しているミオシンヘッドの両隣りが非結合状態にあるならば $n = 0$ を、どちらか一方のみが結合状態にある場合は $n = 1$ を、両隣りが結合状態であれば $n = 2$ を代入する。また、 γ は 1 よりもかなり大きな実数で、本論文で採用する典型的な値は 80 である。したがって、両隣りのどちらか一方のミオシンヘッドが結合状態に変化するだけで、非結合状態から結合状態への遷移率は 80 倍に増加し、結合状態から非結合状態への遷移率は逆に $1/80$ に減少する。このようなモデル化により、実際の心筋に見られるような特定の狭い Ca^{2+} 濃度区間で大きく張力が変化する協調性効果が再現される^{41, 64}。

さらに、図 6.5A で示されているようにフィラメント間のオーバーラップ状態のサルコメア長 (SL) 依存性を考慮して、遷移率 \bar{k}_{np0} および \bar{k}_{np1} が以下のように幾何学的な因子 $\chi_{RA}(SL, im)$ および $\chi_{LA}(SL, im)$ の影響を受けるものとする。

$$\bar{k}_{np0}(SL, im) = \chi_{LA}(SL, im)\chi_{RA}(SL, im)k_{np0}, \quad (6.14)$$

$$\bar{k}_{np1}(SL, im) = \chi_{LA}(SL, im)\chi_{RA}(SL, im)k_{np1} \quad (6.15)$$

ここで、 $im = 1, \dots, n_{MH}$ は、ミオシンヘッドのユニット番号で、 n_{MH} は 1 次元フィラメントペアモデルのミオシンヘッドの総数である。また、 k_{np0} および k_{np1} は定数である。因子 $\chi_{LA}(SL, im)$ および $\chi_{RA}(SL, im)$ は、サルコメア長 SL とミオシンヘッドユニット番号 im の関数であり、図 6.5B, C に示すような形のものである。以下にその具体的な定義を与える。

図 6.5A に示すように、B ゾーンとミオシンフィラメントの境界を原点とする座標 x を定め、 im 番目のミオシンヘッドの座標を x_{im} 、左側のアクチンフィラメントの自由端の座標を x_{RA} 、Z 帯での固定端を x_{AZ} 、左側のアクチンフィラメントの自由端を x_{LA} とする。これらの値は、 SL から以下のように与えられる。

$$x_{AZ} = (SL - LB)/2, \quad (6.16)$$

$$x_{LA} = LA - x_{AZ} - LB, \quad (6.17)$$

$$x_{RA} = x_{AZ} - LA \quad (6.18)$$

図 6.5A1 のような場合 ($SL > 2LA + LB$)、直上にアクチンフィラメントがないミオシンヘッドが B ゾーン近くにできる。そこで、 $x_{im} > x_{RA}$ を満たすミオシンヘッドのみが本来の遷移率 k_{np0} および k_{np1} でクロスブリッジが形成でき、 $x_{im} \leq x_{RA}$ となるミオシンヘッドに対しては、その遷移率がアクチンフィラメントの自由端から離れるにつれゼロに弱まっていくものとする。

$$\chi_{RA}(SL, im) = \begin{cases} \exp(-(x_{RA} - x_{im})^2/a_R^2), & x_{im} \leq x_{RA}, \\ 1, & x_{RA} < x_{im} < x_{AZ}, \\ \exp(-(x_{im} - x_{AZ})^2/a_R^2), & x_i \geq x_{AZ} \end{cases} \quad (6.19)$$

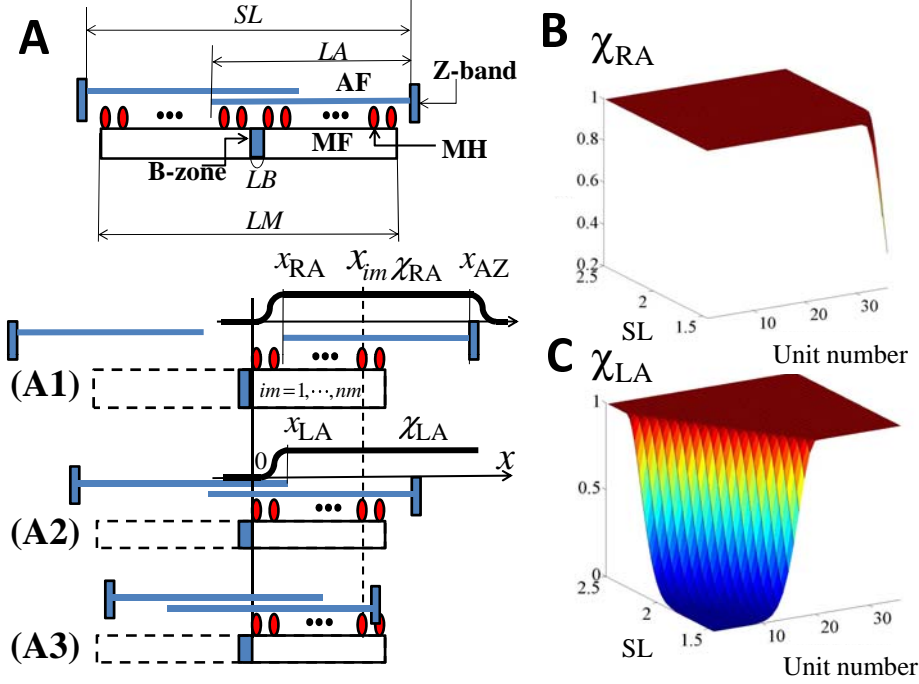


Fig. 6.5: サルコメア長 SL とオーバーラップ状態との関係

ここでは, $\chi_{RA}(SL, im)$ が SL に対して連続的に変化するようにステップ関数を緩和した. また, 式 (6.19) 右辺の 3 番目の条件は, 図 6.5A3 のようにミオシンヘッドの左端がアクチンフィラメントによりオーバーラップされる場合に有効になる.

図 6.5A2 および A3 の場合における左側のアクチンフィラメントの侵入によって 2 重にオーバーラップされているミオシンヘッドの振る舞いについては現在のところ未解明である. 本論文では, このアクチンフィラメントが, 本来結合すべき右側のアクチンフィラメントとの結合を阻害すると考えて式 (6.14), (6.15) に示すように次の因子を掛ける.

$$x_{LA}(SL, im) = \begin{cases} \exp(-(x_{LA} - x_{im})^2/a_L^2), & x_{im} \leq x_{LA} \\ 1, & x_{im} > x_{LA} \end{cases} \quad (6.20)$$

式 (6.19), (6.20) において, 境界での遷移率の減少を制御するパラメータ a_R, a_L を含め, 本論文で適用するサルコメアの幾何形状に関わる値を表 6.4 に纏める.

定数 k_{np0} , k_{np1} , k_{pn0} および k_{pn1} は文献⁴¹ にしたがって, Q, k_{basic}, μ を基に以下の

Table 6.4: サルコメア幾何形状パラメータ (μm) LA :アクチンフィラメントの長さ, LM :ミオシンフィラメントの長さ, LB :B ゾーンの長さ

LA	LM	LB	a_R	a_L
1.2	1.65	0.1	0.1	0.1

ように定める.

$$k_{np0} = Qk_{basic}/\mu \quad (6.21)$$

$$k_{np1} = Qk_{basic} \quad (6.22)$$

$$k_{pn0} = k_{basic}\gamma^2 \quad (6.23)$$

$$k_{pn1} = k_{basic}\gamma^2 \quad (6.24)$$

ここで, $\mu > 1$ は T/T ユニットの状態への依存性の強さを決める定数であり, 大きな値をとるほど Ca-on 以外の状態下でのクロスブリッジ形成がより困難になる. Q は, 結合状態の割合を制御するパラメータであり, 同一の Ca^{2+} 濃度に対して Q が大きいほど結合状態の割合も増える. ここで短縮時の張力低下を実験結果と合わせるために以下のように $SL \leq SL_Q$ においては, Q は線形に減少するものとする.

$$Q(SL) = \begin{cases} Q_0 & , SL \geq SL_Q \\ Q_0 - \alpha_Q(SL_Q - SL) & , SL < SL_Q \end{cases} \quad (6.25)$$

k_{basic} は非結合-結合状態間遷移全体の速度を制御する変数である. 図 6.3 において, 状態 XB_{PostR} から N_{XB} への遷移率は二つの数 g_{xb} と $\alpha k_{pn}\gamma^{-n}$ の和で定義されている. 前者は, 両隣りのミオシンヘッドの状態に関係なく, 後に述べるようにミオシンアームの伸びから決まる遷移率であり, 後者は協調性を考慮した遷移率である. 係数 α は 1 より小さい定数で, これは, 結合状態の中でも状態 XB_{PostR} の結合がもっとも強く, クロスブリッジがはずれにくいことを表現しようとするものである. 結合状態の中でこのように非結合状態に遷移する確率が小さいものは強結合状態と呼ばれる. これらの変数に対して, 表 6.5 に本論文で適用する値を示す. 本論文では, $\alpha = 0.2$ を採用する.

Table 6.5: クロスブリッジ形成に関わるパラメータ

μ	Q_0	$SL_Q (\mu m)$	$\alpha_Q (1/\mu m)$	$k_{basic}(1/s)$	γ	α
15	3.4	2.2	0.4666	20	80	0.2

6.1.3 ミオシンアームの弾性

本論文では, ミオシンヘッドの首振り運動により, ミオシンアームが首振り前に比べて x_0 だけ伸び, ミオシンアームの伸びに応じてアクチンとミオシン間にフィラメント方向に引張り力が生じ, これが張力の源となっていると仮定する. ミオシンアームの弾性に関しては, 線形バネ, または文献²³にあるように $L < 0$ の場合に対してミオシンアームの緩みを想定した非線形バネを仮定したモデルを採用する. 線形バネの場合は, 力およびポテンシャルはアームの伸び L に対して以下のように簡単な式で表される.

$$F_{\text{arm}}(L) = k_{\text{xb}}L, \quad (6.26)$$

$$W_{\text{arm}}(L) = \frac{1}{2}k_{\text{xb}}L^2 \quad (6.27)$$

Kaya 等²³の実験では, $L < 0$ においてアームに生じる力の絶対値が線形性を仮定した場合よりもかなり小さいことが確認されており, これはミオシンアームを紐に見立てた場合のその緩みによる力と解釈している. 本論文では, Kaya 等の測定結果を模擬した次のような力と L の関係を有する非線形バネモデルを採用する (図 6.6).

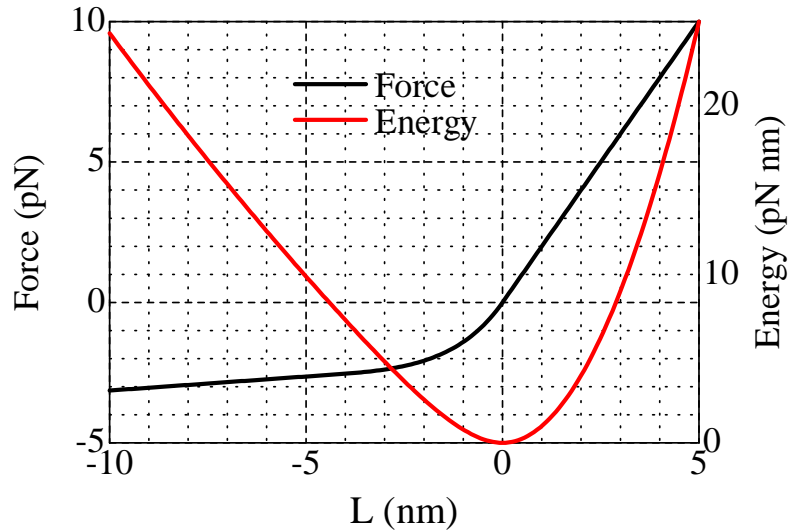


Fig. 6.6: ミオシンアームの伸び-力曲線と弾性エネルギー

$$F_{\text{arm}}(L) = \begin{cases} k_{\text{xb}}L & , L \geq 0 \\ \frac{k_{\text{xb}}}{a}(\exp(a \cdot L) - 1) & , -L_1 \leq L < 0, \\ \alpha_{\text{arm}}k_{\text{xb}}(L + L_1) - F_1 & , L < -L_1 \end{cases} \quad (6.28)$$

ただし, a, F_1 は次のようにパラメータ α_{arm}, L_1 から決まる定数である.

$$a = -\frac{\ln \alpha_{\text{arm}}}{L_1}, \quad F_1 = \frac{k_{\text{xb}}}{a}(1 - \exp(-aL_1)) \quad (6.29)$$

図 6.6 に示すように力-伸び曲線の傾きは, $L \geq 0$ および $L \leq -L_1$ では, それぞれ一定で k_{xb} および $\alpha_{\text{arm}}k_{\text{xb}}$ で与えられるとした. さらに $-F_1$ は $L = -L_1$ での力である. また, 式 (6.28) の力を与える弾性ポテンシャルは次のように表される.

$$W_{\text{arm}}(L) = \begin{cases} \frac{1}{2}k_{\text{xb}}L^2 & , L \geq 0 \\ \frac{k_{\text{xb}}}{a^2}(\exp(a \cdot L) - aL - 1) & , -L_1 \leq L < 0, \\ \frac{k_{\text{xb}}}{a^2}(\exp(-a \cdot L_1) + a \cdot L_1 - 1) \\ + \frac{\alpha}{2}k_{\text{xb}}(L + L_1)^2 - F_1(L + L_1) & , L < -L_1 \end{cases} \quad (6.30)$$

表 6.6 に, 本論文で採用するパラメータを纏める.

Table 6.6: 首振り距離 x_0 とミオシンアーム弾性ポテンシャルパラメータ

x_0 (nm)	k_{xb} (pN/nm)	α_{arm}	L_1 (nm)
8.7	2.0	0.05	4.35

6.1.4 結合状態間の遷移とエネルギー

結合状態間の遷移に関しては, ATP の加水分解エネルギーが首振り運動によりミオシンアームの弾性エネルギーに変換される形で消費されると考え, 平衡状態での状態分布が内部エネルギーに基づく統計力学的な分布則と矛盾が生じないように遷移率を決定する.

図 6.7 に示すように, 多粒子系内の各々の粒子が 3 つの状態 S_1, S_2, S_3 のうちどれか一つの状態をとり, 同図に示すように状態間の遷移が各々の遷移率に従う確率で起こると仮定する.

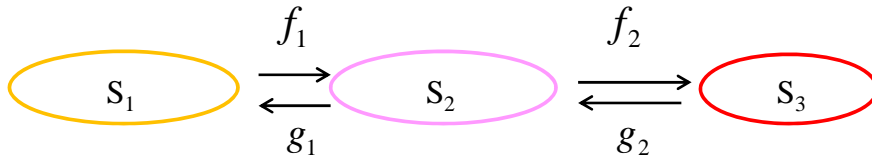


Fig. 6.7: 3 状態遷移モデル

このとき平衡状態においては、濃度 $[S_i]$ に対して以下の条件が満たされる。

$$f_1[S_1] = g_1[S_2] \quad (6.31)$$

$$f_1[S_1] + g_2[S_3] = (g_1 + f_2)[S_2] \quad (6.32)$$

$$f_2[S_2] = g_2[S_3] \quad (6.33)$$

式 (6.31), (6.33) より

$$\frac{g_1}{f_1} = \frac{[S_1]}{[S_2]} \quad (6.34)$$

$$\frac{g_2}{f_2} = \frac{[S_2]}{[S_3]} \quad (6.35)$$

を得るが、この二つの条件が満たされていれば式 (6.32) も成立することがわかる。各状態の内部エネルギーを $F_i (i = 1, 2, 3)$ とし、これらが温度 T の環境の中で熱平衡状態にあるとすると $[S_i]$ はボルツマン分布に従うので以下が成立する。

$$\frac{g_1}{f_1} = \frac{\exp(-F_1/k_B T)}{\exp(-F_2/k_B T)} \quad (6.36)$$

$$\frac{g_2}{f_2} = \frac{\exp(-F_2/k_B T)}{\exp(-F_3/k_B T)} \quad (6.37)$$

ここで k_B は Boltzmann 定数である。以下では、平衡状態における濃度と内部エネルギーの関係が式 (6.36), (6.37) を満たすように遷移率を構成する。

図 6.3 に示すモデルでは、結合状態は 3 つの状態 P_{XB} , XB_{PreR} , XB_{PostR} からなる。これらの状態におけるミオシンヘッド内に保存されている内部エネルギーをそれぞれ U_{PXB} , U_{PreR} , U_{PostR} と表すことにする。ここでは、ミオシンヘッドとそのアームをひとつのユニットと考え、全内部エネルギーは、状態に応じて変化するヘッド内の内部エネルギーと、アームの伸びに応じて変化する弾性ポテンシャルエネルギーの和に等しいと仮定する。この系が温度 T の周りの環境と熱的平衡を保つようにエネルギーを交換しながら状態遷移を行うものとする。また、簡単のため、状態間遷移はこれら 3 つで閉じているものと仮定する。さらに、第 6.1 節で述べたように P_{XB} と XB_{PreR} の間の遷移では、首振り運動を生じず、ミオシンヘッドの内部エネルギーが状態に応じて変化するのみと仮定する。したがって、先の考察からこれら 2 状態間の遷移に関しては以下のように遷移率を設定することが妥当と考えられる。

$$f_{app} = c_{app} \exp\left(-\frac{U_{PreR} - U_{PXB}}{k_B T}\right) \quad (6.38)$$

$$g_{app} = c_{app} \quad (6.39)$$

ここで、 c_{app} は遷移の速度を調整するパラメータであり、遷移率の比には影響しない。遷移率の比は、2 状態間のエネルギー差で決まり、 $U_{PreR} > U_{PXB}$ ならば、 $g_{app} > f_{app}$

となる。ここでは、どちらの内部エネルギーも ATP の加水分解エネルギー F_{ATP} に近いとし、エネルギー U_{PreR} は次に続く首振り運動に利用されるものとする。

2 状態 XB_{PreR} と XB_{PostR} の間の遷移では、ミオシンヘッドの首振り運動によりアームの伸びが一定量 x_0 だけ増加または減少し、アームに蓄えられるポテンシャルエネルギー W_{arm} が遷移により変化するものとする。ここで、 $W_{\text{arm}}(L)$ は第 6.1.3 節において定めたミオシンアームを自然状態から L だけ伸ばすために必要なエネルギーである。状態 XB_{PreR} から XB_{PostR} への遷移においては、前向き首振り運動によりアームの伸びが x_0 だけ増加し、逆に状態 XB_{PostR} から XB_{PreR} への遷移においては、逆向き首振り運動によりアームの伸びが x_0 だけ減るものとする。このとき、先の遷移率とエネルギーに関する考察から個々のミオシンヘッドに対する遷移率を以下のように現状態でのアームの伸び L の関数として定めることが妥当と考えられる。

$$h_f(L) = h_0 C_0 \exp \left(-\frac{W_{\text{arm}}(L + x_0) + U_{\text{PostR}}}{k_B T} \right) \quad (6.40)$$

$$h_b(L) = h_0 C_0 \exp \left(-\frac{W_{\text{arm}}(L - x_0) + U_{\text{PreR}}}{k_B T} \right) \quad (6.41)$$

ここで、式 (6.40) では、着目しているミオシンヘッドが状態 XB_{PreR} にあり、そのミオシンアームの伸びが L で、状態 XB_{PostR} へ遷移する場合には前向き首振り運動によりミオシンアームの伸びが x_0 だけ増加し、 $L + x_0$ になると仮定している。また、式 (6.41) では、着目しているミオシンヘッドが状態 XB_{PostR} の状態にあり、そのミオシンアームの伸びが L で、状態 XB_{PreR} へ遷移する場合には後ろ向き首振り運動によりミオシンアームの伸びが x_0 だけ減少し、 $L - x_0$ になると仮定している。 C_0 は、 h_0 を適切な範囲の値に収めパラメータ調整を容易にするためのスケール因子であり、ここでは以下のように ATP 加水分解エネルギー F_{ATP} によりスケールリングする。

$$C_0 = \exp(F_{\text{ATP}}/k_B T) \quad (6.42)$$

例えば、 $W_{\text{arm}}(x_0) \approx F_{\text{ATP}}$ および $U_{\text{PostR}} \approx 0$ ならば、式 (6.40) において $L = 0$ とするとき $h_f \approx h_0$ 、さらに式 (6.41) において XB_{PostR} および $L = x_0$ とするとき $h_b \approx h_0$ となる。したがって、運動を伴わない等尺性収縮の場合には、 h_0 がおよそその遷移率を表すことになる。

本論文においては、以下のように各状態の内部エネルギーを ATP 加水分解エネルギー F_{ATP} を基準に定めることにする。

$$U_{\text{PXB}} = F_{\text{ATP}}, \quad (6.43)$$

$$U_{\text{PreR}} = F_{\text{ATP}} + \Delta U_{\text{PreR,PXB}}, \quad (6.44)$$

$$U_{\text{PreR}} = \gamma_{\text{PreR}} F_{\text{ATP}}. \quad (6.45)$$

ここでは、非結合状態から結合状態に遷移した直後の状態 P_{XB} に対しては、その内部エネルギーが F_{ATP} に等しいと仮定し、最初の XB_{PreR} への遷移において内部エネ

ルギーが $\Delta U_{\text{PreR,PXB}}$ だけ増加するものとする。さらに、首振り後状態ではほぼエネルギーを使い切り $100 \times \gamma_{\text{PreR}}$ パーセントのエネルギーが残っているのみとする。表 6.7 に本論文において、標準的に使用するパラメータを示す。ここでは、エネルギーの単位は、ミオシンアームの弾性ポテンシャルと対比できるように $\text{pN}\cdot\text{nm}$ を用いている。ボルツマン定数と絶対温度の積 $k_B T$ に関しては体温 (37°C) を、ATP 加水分解エネルギーは細胞内での標準的な値 $11(\text{kcal/M})$ を採用した。なお、このパラメータのもとでの標準的な遷移率は以下のような値をとる。

$$f_{\text{app}} = 1991, g_{\text{app}} = 4000, h_f(0) = 248, h_b(x_0) = 249. \quad (6.46)$$

ここで、首振り前状態 XB_{PreR} から首振り後状態 XB_{PostR} への遷移に関しては $L = 0$ 、逆向きの遷移に関しては $L = x_0$ と仮定した。

Table 6.7: 結合状態間の遷移に関わるパラメータ

$F_{\text{ATP}}(\text{pN}\cdot\text{nm})$	$\Delta U_{\text{PreR,PXB}}(\text{pN}\cdot\text{nm})$	γ_{PreR}	$k_B T(\text{pN}\cdot\text{nm})$	c_{app}	h_0
76.5	3.0	0.05	4.3	4000	500

6.1.5 強結合状態からの歪み依存の遷移

一般に、強結合状態においては、ミオシンアームの歪みに応じて非結合状態への遷移率が変化し、張力が適度に発生している状態においては、結合状態を維持する傾向にあるとされている。本論文でも、Rusumova 等⁴⁰ や Rice 等⁴² の定式化にならって図 6.2C に示す遷移率 g_{xb} を以下のように定義する。

$$g_{\text{xb}}(y) = g_{\text{xb}0} \begin{cases} \exp(\sigma_p(y - y_p)^2) & , y \leq y_p \\ 1 & , y_p < y < y_n \\ \exp(\sigma_n(y - y_n)^2) & , y \geq y_n \end{cases} \quad (6.47)$$

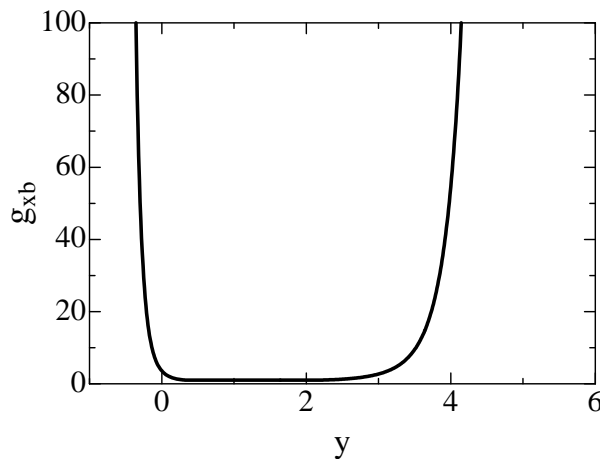
ここで、 y はミオシンアームの伸び L を首振り距離 x_0 でスケーリングしたものである。

$$y = L/x_0 \quad (6.48)$$

y_p は、1 以下の数字から選ばれ、ミオシンアームの伸び L が首振り距離 x_0 よりも小さくなるほど、非結合状態に遷移しやすくなる。また、 y_n は、1 以上の数字から選ばれ、 L が x_0 より大きくなりすぎても遷移率は上昇する。一般に、 g_{xb} が大きくなるほどクロスブリッジは首振り後にはずれやすくなるので、短縮速度が大きくなり、心筋のパフォーマンスが向上する。しかし、このとき ATP 分子 1 個を消費するのでよりたくさんのエネルギーが必要になる。表 6.8 に、標準心筋に対して使用する値を示す。また、このパラメータでの g_{xb} を y の関数として、図 6.8 に示す。図から、ミオシンアームの伸びがマイナスになるあたりで遷移率が急上昇していることがわかる。

Table 6.8: 強結合状態からの遷移率 g_{xb} を定めるパラメータ

y_p	y_n	$g_{xb0}(1/s)$	σ_p	σ_n
0.4	2.0	1.0	8.0	1.0

Fig. 6.8: 標準心筋モデルに対する g_{xb} .

6.1.6 P_{XB} を弱結合状態とみなすモデル

非結合状態 N_{XB} からの遷移直後の状態 P_{XB} は、一般には弱結合状態 (weak binding state) と呼ばれ、収縮力に関与しないとするモデルも多く存在するが、前節までに説明したモデルにおいては、 P_{XB} に遷移時にミオシンヘッドがアクチンに結合すると仮定した。したがって、前節までのモデルでは P_{XB} に遷移後にフィラメント間のすべりがあれば、それが収縮力に反映されることになる。本節では、状態 P_{XB} においてはミオシンヘッドはアクチンフィラメントに近づいてはいるが、まだ結合してはいないと仮定し、その仮定のもとで動作する図 6.9 に示す 2 つのモデルについて説明する。以降では、前節までのモデル (図 6.3) を 4 状態 A モデル、ここで定義するモデルを 4 状態 B モデル、5 状態 B モデルと呼ぶことにする。A モデルから B モデルへの変更点は以下のとおりである。

- P_{XB} から XB_{PreR} への遷移時にミオシンヘッドが結合すると仮定する。
- 4 状態 B モデルの場合は XB_{PostR} から、5 状態 B モデルの場合は XB_{PostR1} から直接的に P_{XB} へ定数 g_{pxb} の遷移率で遷移する経路も加える。また、これらの遷移においても、ADP が解離し ATP が新たに結合すると仮定する。
- 弱結合状態 (P_{XB}) および結合状態からのすべての解離に対して、協調性の項に

定数 g_{nxb} を加えて遷移率を定義する.

- モデル B に対しては, 第 6.1.5 節でモデル A に対して適用したようなミオシンアームの歪み依存の解離率は定義しない.

ただし, 協調性を表す関数 n の計算に際しては, 弱結合状態 P_{XB} も他の結合状態と同様に両隣りの結合を促進するものとする. 5 状態モデルに関しては, XB_{PostR} から $\text{XB}_{\text{PostR1}}$ への遷移においてもミオシンヘッドが首を振り, その際に増加するミオシンアームの伸びを x_1 とする. 同様に, $\text{XB}_{\text{PostR1}}$ から XB_{PostR} への遷移に際しては, 逆向きの首振りでアームの伸びが $-x_1$ だけ変化するものとする.

弱結合および結合状態間の遷移率は, 前節までの 4 状態モデルと同様にミオシンヘッド内の化学エネルギー U とミオシンアームの弾性エネルギー W_{arm} から定めるボルツマン因子をもとに以下のように定める.

$$f_{\text{app}} = c_{\text{app}} \exp \left(-\frac{U_{\text{PreR}} - U_{\text{PXB}}}{k_B T} \right) \quad (6.49)$$

$$g_{\text{app}} = c_{\text{app}} \quad (6.50)$$

$$h_{\text{f}}(L) = h_0 \exp \left(-\frac{W_{\text{arm}}(L + x_0) + U_{\text{PostR}} - U_{\text{PreR}}}{k_B T} \right) \quad (6.51)$$

$$h_{\text{b}}(L) = h_0 \exp \left(-\frac{W_{\text{arm}}(L - x_0)}{k_B T} \right) \quad (6.52)$$

$$h_{\text{f1}}(L) = h_1 \exp \left(-\frac{W_{\text{arm}}(L + x_1) + U_{\text{PostR1}} - U_{\text{PostR}}}{k_B T} \right) \quad (6.53)$$

$$h_{\text{b1}}(L) = h_1 \exp \left(-\frac{W_{\text{arm}}(L - x_1)}{k_B T} \right) \quad (6.54)$$

ただし, L は遷移前のミオシンアームの伸びである. 表 6.9 に, 4 状態 B モデルおよび 5 状態 B モデルに適用するパラメータを示す. ただし, 協調性に関わる係数 k_{np} , k_{pn} および α については, 前節までの 4 状態 A モデルと同じ値を適用する. ここでは, 4 状態 B モデルの首振り距離 x_0 を 9nm, 5 状態 B モデルの 1 段目の首振り距離 x_0 を 6nm, 2 段目の首振り距離 x_1 を 3nm とした. また 5 状態 B モデルにおいては, 1 段目の首振り状態 XB_{PostR} への遷移で XB_{PreR} の化学エネルギーの 65% が消費され, 残りのエネルギーが 2 段目の首振り運動で消費されるとした.

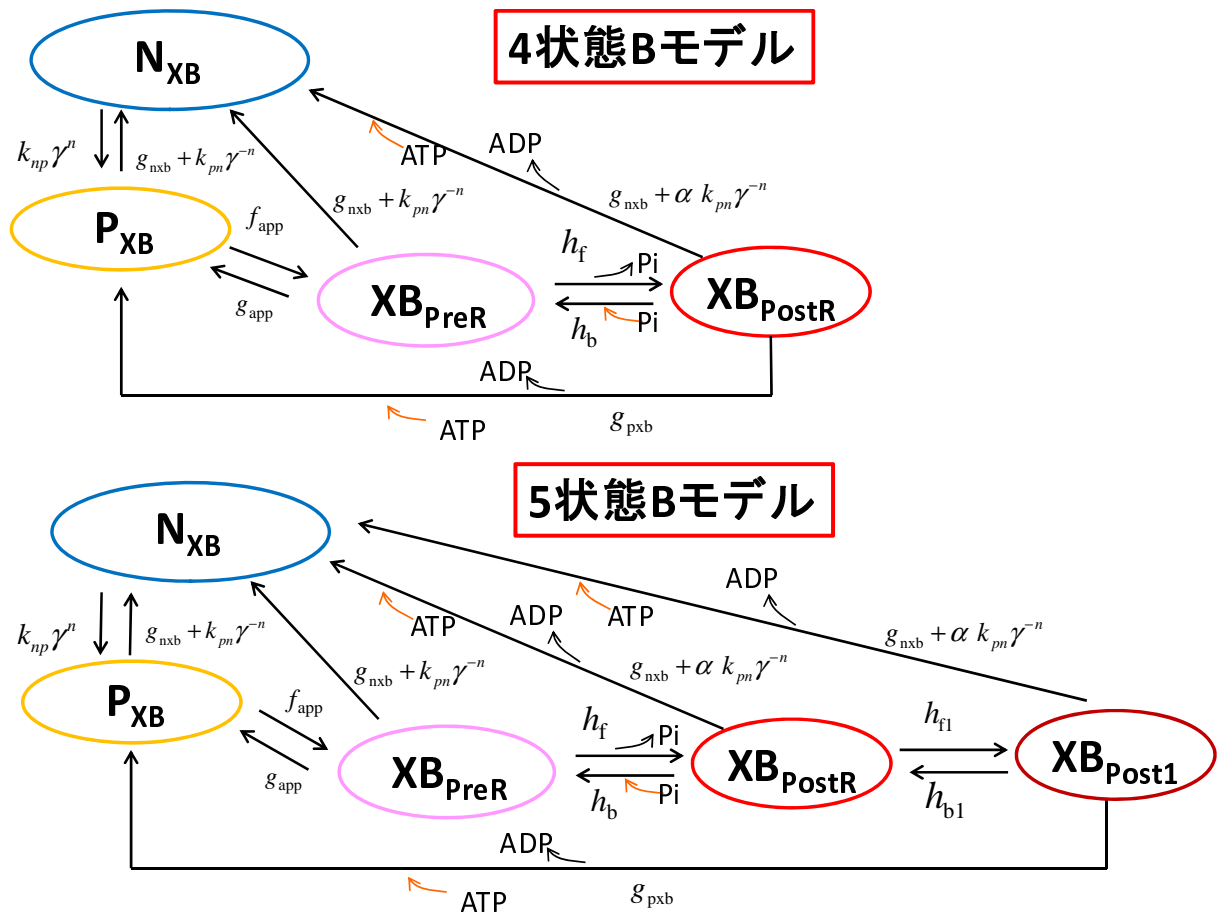


Fig. 6.9: P_{XB} を弱結合状態とする 4 状態 B モデル (上段) および 5 状態 B モデル (下段).

Table 6.9: P_{XB} を弱結合状態とする 4 状態 B モデルおよび 5 状態 B モデルのパラメータ. ただし, $F_{ATP}=76.5$ pN·nm とする.

パラメータ	4 状態モデル	5 状態モデル
遷移率パラメータ		
c_{app}	2000	2000
h_0	2000	2000
h_1	2000	2000
g_{pxb}	100	100
g_{pnb}	20	20
化学エネルギー		
U_{PXB}	F_{ATP}	F_{ATP}
U_{PreR}	$1.05 \cdot U_{PXB}$	$1.05 \cdot U_{PXB}$
U_{PostR}	0.0	$0.35 \cdot U_{PreR}$
U_{PostR1}	—	0.0
首振り距離		
x_0	9 nm	6 nm
x_1	—	3 nm

6.2 モンテカルロ法の実装と有限要素法との結合

前節で述べた状態遷移モデルに対して、協調性およびサルコメア長依存性などの観点から一つのみオシンヘッドの平均的挙動を近似的に表す常微分方程式を構成することは非常に困難であることがわかる。したがって、適当な数のフィラメントペアのサンプルを準備し、サルコメア長から TT ユニットとみオシンヘッドの対応関係を確定し、各サンプル内の個々の TT ユニットおよびみオシンヘッドの状態を与えられた遷移率にしたがって、確率的に更新していくモンテカルロシミュレーション法を適用せざるを得ない。本節では、このような確率的な挙動を示す状態遷移モデルのミクロスケールモンテカルロ解析と心筋および細胞の運動を連続体力学の運動方程式を解くことにより求めるマルチスケール有限要素解析の結合法を導入する。

このような連成解析を安定に行うためには、有限要素解析においてミクロスケールのフィラメント間結合状態の影響を Newton-Raphson 反復で生じる剛性行列に適切に反映させることが重要になる。単に、ミクロスケールで算出した張力を有限要素解析において外力として与えるだけでは、この剛性が反映されず適切な時間刻み幅で有限要素解析を実行することができなくなる。また、有限要素解析においては、計算時間の問題から時間刻み幅 ΔT を、モンテカルロシミュレーションで安定に解析を実行するための時間刻み幅 Δt よりもかなり大きくとることが必須になる。例えば、本論文のシミュレーションにおいては、 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ 、 $\Delta t = 5\mu\text{s}$ を採用しており、この場合有限要素解析 1 ステップの間に、モンテカルロ計算を 500 ステップ実行することになる。この間、クロスブリッジの生成消滅が繰り返される可能性があり、モンテカルロ計算の最終ステップにおける状態を有限要素解析で参照するだけでは、適切な張力を求めることができないことは明らかである。本節では、主にこの問題の解決法について述べる。

6.2.1 ミオシンアームの伸びの算出法

結合時にミオシンアームに生じる力および弾性ポテンシャルエネルギーはその伸びの関数となるので、アームの伸びを正確に算出することがモンテカルロステップにおいても、有限要素解析においても重要である。ミオシンアームの伸びは、首振り状態と短縮速度 $^t\dot{u}$ の時間積分値から決まる。短縮速度は有限要素ステップの度に更新されるので、結合状態が複数の有限要素ステップにまたがって持続することもありうることを考慮した正確な積分が必要である。ここでは、このようなことに注意を払ったミオシンアームの伸びの算出法を導入する。

着目するミオシンアームが時刻 tb において、結合状態に遷移したとする。そのみオシンヘッドが時刻 t においても tb からの結合状態を持続していると仮定するとき、

自然長からのミオシンアームの伸び tL は、以下のように表される。

$${}^tL = L_{\text{init}} + \sharp\text{ROT} \cdot x_0 - \int_{tb}^t {}^s\dot{u}ds \quad (6.55)$$

ここで、右辺第1項 L_{init} は結合遷移時のアームの伸びの初期長である。ミオシンヘッドが熱ゆらぎにより結合前に揺れており、アクチンフィラメント上の任意の場所に結合できるものと仮定すると、 L_{init} は、以下のようにボルツマン分布則に比例する確率分布 P から与えられるべきである。

$$P(L) \propto D(L) \stackrel{\text{def}}{=} \exp\left(-\frac{W_{\text{arm}}(L)}{k_B T}\right) \quad (6.56)$$

そのために、0 と 1 の間の値をとる単調増加関数 Rand:

$$\text{Rand}(L_{\text{init}}) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\int_{-\infty}^{L_{\text{init}}} D(L)dL}{\int_{-\infty}^{\infty} D(L)dL} \quad (6.57)$$

の逆関数を構成し、与えられた (0,1) 区間内の乱数をその逆関数に代入することにより初期長 L_{init} を定める。図 6.10 に、ミオシンアームに対して式 (6.30) により定義される非線形弾性を仮定した場合の関数 D と Rand を示す。ここでは、表 6.6 に示されているパラメータを適用した。

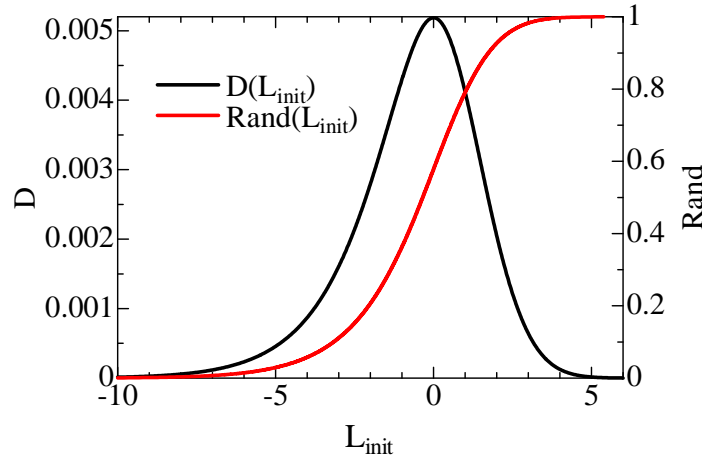


Fig. 6.10: バネの初期長 L_{init} の確率分布

第2項 $\sharp\text{ROT} \cdot x_0$ は、ミオシンヘッドの首振り運動による寄与であり、 $\sharp\text{ROT}$ には首振り前状態であれば0が、首振り後状態であれば1が代入される。第3項はフィラメント間のすべり運動による寄与であり、 \dot{u} は短縮速度を表す。この短縮速度は、細胞モデル内の筋原線維部における線維方向の歪み ${}^t\lambda$ の時間微分を半サルコメアあたりに換算することにより与えられる。

$${}^t\dot{u} = -\frac{SL_0}{2} {}^t\dot{\lambda} \quad (6.58)$$

ここで, SL_0 はサルコメアの自然長であり, ${}^t\lambda$ は筋原線維部の時刻 t における変形勾配テンソル tF とその自然形状における線維方向を指す単位ベクトル f から以下の式で与えられる.

$${}^t\lambda = \|{}^tFf\| \quad (6.59)$$

有限要素解析の時間区分 $[T : T + \Delta T]$ を nt 個の細かい時間区分に分割し, $\Delta t = \Delta T/nt$ の時間刻み幅でモンテカルロ計算が実行されるものとする. この時間区分の第 it ステップにおけるミオシンアームの伸びは以下のように与えられる.

$${}^{it}L = {}^{it}\text{flag}_{D0} {}^TL_S + {}^{it}L_R - {}^{it}XB_D \cdot \bar{u} \Delta t \quad (6.60)$$

ここで, 右辺第 1 項 TL_S は前区分 $[T - \Delta T : T]$ の計算終了時点において, 結合状態にあった場合には, 短縮速度を時間積分した値が, 非結合状態にあった場合には, 0 が代入されている変数である.

$${}^TL_S = \begin{cases} -\int_{tb}^T {}^s\dot{u} \, ds & \text{if MH is in a binding state} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6.61)$$

${}^{it}\text{flag}_{D0}$ は, 時間区分 $[T : T + \Delta T]$ の計算開始前に 1 に初期化され, 途中のステップにおいて結合状態から非結合状態に遷移したときに 0 に変更されるフラグである. 第 2 項 ${}^{it}L_R$ は結合状態への遷移時のアームの初期長 L_{init} に首振り運動の寄与を加えたものである.

第 3 項は, 時刻 T 以降のすべり運動による寄与であり, \bar{u} は時間区分 $[T : T + \Delta T]$ における平均すべり速度を, ${}^{it}XB_D$ は結合状態にあるときの時刻 $\max(tb, T)$ からの結合持続モンテカルロステップ数を表す. ここで \max をとる理由は, 時刻 T までの短縮速度の寄与は既に第 1 項で考慮されているからである. 変位, 速度および加速度の更新は, 有限要素ステップにおいて行われるので, アルゴリズムの実装に際して, モンテカルロ計算時は $\bar{u} = {}^T\dot{u}$ として, 有限要素計算では, クロスブリッジ形成状態を剛性行列に反映させるために $\bar{u} = {}^{T+\Delta T}\dot{u}$ として計算を実行する.

式 (6.60) の各変数は以下の手続きを実行することにより正しく算出できる. ただし, 計算開始時には L_R, L_S は 0 に初期化されているものとする. XB_{D0} は, 時刻 T において結合状態にあった場合に, 初期の結合持続ステップ数を記憶しておくためのものである. これは, 後の収縮力計算の際に TL_S の寄与を取り入れるために用いられる.

- 時間区分 $[T : T + \Delta T]$ での変数の初期化

$$XB_D := 0; XB_{D0} := 0; \text{flag}_{D0} := 1;$$

- 各ステップにおける初期の処理

結合状態にあるとき

$$XB_D := XB_D + 1;$$

$$\text{if } (\text{flag}_{D0} == 1) \text{ } XB_{D0} := XB_{D0} + 1;$$

非結合状態にあるとき

何も更新しない;

● 状態遷移時の処理

非結合状態から結合状態に遷移したとき

$$\text{flag}_{D0} := 0; L_R := L_{\text{init}};$$

結合状態から非結合状態に遷移したとき

$$L_S := 0; L_R := 0; XB_D := 0;$$

首振り前から首振り後の状態に遷移したとき

$$L_R := L_R + x_0;$$

首振り後から首振り前の状態に遷移したとき

$$L_R := L_R - x_0;$$

上記手続きにより時間区分 $[T : T + \Delta T]$ での処理終了時点で, L_S に対して, 非結合状態で終了した場合には0が, 初期からの結合が持続した場合には時刻 T における値が保存されている. したがって, 次の時刻区分 $[T + \Delta T : T + 2\Delta T]$ の計算に移る前に, ${}^{T+\Delta T}L_S$ は L_S を以下のように更新することにより与えられる.

$$L_S := L_S - {}^{T+\Delta T}\dot{u} \cdot \Delta t \cdot XB_D \quad (6.62)$$

6.2.2 有限要素解析とモンテカルロ法のカップリング

有限要素解析とモンテカルロ法のカップリングにおいては, 有限要素解析の時間刻みに従う時間幅に対して, 細胞モデル内の筋原線維要素におけるアクティブ応力テンソルによる仕事量がその要素に埋め込まれたミオシンアームによる仕事量の総和に等しくなるようにアクティブ応力テンソルを定義する. これにより, 両者間のエネルギー的な整合性を保つことができる. このようなエネルギー的な整合性により, 第7章で議論するように ATP 分子の消費量と比較した連続体が成した力学的仕事の効率の評価なども意味あるものになる.

式 (6.60) のもと, 非結合時にはアームの伸び ${}^{it}L$ が0で与えられるとすると, 時間区分 $[T : T + \Delta T]$ におけるアームの伸びの平均値 \bar{L} は以下のように与えられる.

$$\bar{L} = \frac{\Delta t}{\Delta T} XB_{D0}^T L_S + \frac{\Delta t}{\Delta T} \sum_{it=1}^{nt} {}^{it}L_R - \frac{\Delta t}{\Delta T} \sum_{it=1}^{nt} XB_D \cdot {}^{T+\Delta T}\dot{u} \quad (6.63)$$

そして, 時間区分 $[T : T + \Delta T]$ においてミオシンアームにより生成された力の平均値 F_{MH} を以下で与える.

$$F_{MH} = \frac{dW_{\text{arm}}}{dL}(\bar{L}) \quad (6.64)$$

特に, ミオシンアームがバネ定数 k_{xb} の線形バネでモデル化される場合には, $[T : T + \Delta T]$ 間の力積は

$$\Delta T \cdot F_{MH} = \Delta T \cdot k_{xb} \cdot \bar{L} \quad (6.65)$$

と表され, $[T : T + \Delta T]$ 間で滑り速度 \dot{u} が一定であれば右辺はミオシンアームの伸びにより $[T : T + \Delta T]$ 間で生成された正確な力積を与える. 一般の非線形バネの場合には, $\Delta T F_{MH}$ は正確な力積と一致せず, 以下のような近似を時間方向に $[T : T + \Delta T]$ の間で各ミオシンアームごとに適用したことになる.

$$\Delta t \sum_{it=1}^{nt} F_{MH}(^{it}L) \approx \Delta T F_{MH}(\bar{L}). \quad (6.66)$$

ここで ^{it}L は, ステップ it におけるアームの伸びである. 本論文では, アルゴリズムが煩雑になることを避けるために, 時間方向には各ミオシンアームごとにこのような近似を採用する. しかし, 空間的な平均化 (異なるミオシンアームについて平均) による近似は適用していないことに注意されたい.

上記の近似のもと, 時間区分 $[T : T + \Delta T]$ において着目するミオシンヘッドが成す仕事量は, 以下のように表される.

$$\Delta W_{MH} = F_{MH} \cdot \frac{SL_0}{2} \Delta \lambda \quad (6.67)$$

ここで $\Delta \lambda$ は, 時間区分 $[T : T + \Delta T]$ での λ の増分である. ひとつのフィラメントペアモデルが n_{MH} 個のミオシンヘッドで構成されているとし, 一本のアクチンフィラメントはトロポミオシンに沿った2つのフィラメントペアモデルから構成されているとする. さらに, SA_0 を一つのアクチンフィラメントあたりのサルコメアの断面積, R_{SA} を筋原線維要素の中でサルコメアの占める割合, n_s をモンテカルロステップでのサンプル数とすると, 筋原線維内の単位体積あたりの時間区分 $[T : T + \Delta T]$ での仕事量は以下で与えられる.

$$\begin{aligned} \Delta W_{\text{act}} &= \frac{2R_{SA}}{SA_0(SL_0/2)n_s} \sum_{is=1}^{n_s} \sum_{im=1}^{n_{MH}} \Delta W_{MH}(im, is) \\ &= \frac{2R_{SA}}{SA_0 \cdot n_s} \sum_{is=1}^{n_s} \sum_{im=1}^{n_{MH}} F_{MH}(im, is) \cdot \Delta \lambda \end{aligned} \quad (6.68)$$

ここで, $\Delta \lambda$ は, 式 (5.4) から与えられるので, アクティブ応力を第2Piola-Kirchhoff 応力テンソルにより

$$\mathbf{S}_{\text{act}} = \frac{C_f}{\lambda} \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} \quad (6.69)$$

と定義すると、式 (6.68) は次のように書き直されることがわかる。

$$\Delta W_{\text{act}} = \mathbf{S}_{\text{act}} : \Delta \mathbf{E} \quad (6.70)$$

ただし、

$$C_f \stackrel{\text{def}}{=} \frac{2R_{SA}}{SA_0 \cdot ns} \sum_{is=1}^{ns} \sum_{im=1}^{n_{MH}} F_{MH}(im, is) \quad (6.71)$$

とおいた。したがって、式 (6.69) によりアクティブ応力を与えるとクロスブリッジモデルと連続体モデルがエネルギー的に整合することがわかる。

剛性行列の計算においては、 \mathbf{S}_{act} の成分を次のように微分することが必要になる。

$$\delta \mathbf{S}_{\text{act}} = \left(\frac{\delta C_f}{\lambda} - \frac{C_f \delta \lambda}{\lambda^2} \right) \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} \quad (6.72)$$

ここで、右辺第1項においては係数 C_f に含まれる各ミオシンヘッドに掛る力 $F_{MH}(im, is)$ の微分を式 (6.58) および (6.63) に基づき以下のように正確に算出する必要がある。

$$\begin{aligned} \delta C_f &= \frac{2R_{SA}}{SA_0 \cdot ns} \sum_{is=1}^{ns} \sum_{im=1}^{n_{MH}} \delta F_{MH}(im, is) \\ &= \frac{2R_{SA}}{SA_0 \cdot ns} \sum_{is=1}^{ns} \sum_{im=1}^{n_{MH}} \frac{d^2 W_{\text{arm}}}{dL^2}(\bar{L}(im, is)) \frac{\Delta t}{\Delta T} \sum_{it=1}^{nt} {}^{it}X_{BD}(im, is) \frac{SL_0}{2} \delta \dot{\lambda} \end{aligned} \quad (6.73)$$

ただし、 $\delta \dot{\lambda}$ は、式 (5.4) を微分することにより以下のように与えられる。

$$\delta \dot{\lambda} = -\frac{\dot{\lambda}}{\lambda^2} \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} : \delta \mathbf{E} + \frac{1}{\lambda} \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} : \delta \dot{\mathbf{E}} \quad (6.74)$$

6.3 心筋モデル基本機能の検証

前節 6.2 では、モンテカルロ法によるクロスブリッジモデルのシミュレーションと有限要素法による力学解析を結合する方法について述べた。そこで得た仕事量の関係式 (6.68) は、単位断面積あたりの張力 F_{act} が

$$F_{\text{act}} = \frac{2R_{SA}}{SA_0 \cdot ns} \sum_{is=1}^{ns} \sum_{im=1}^{n_{MH}} F_{MH}(im, is) \quad (6.75)$$

で与えられることを示している。したがって、短縮速度 \dot{u} およびサルコメア長 SL があらかじめ与えられている場合には、これらの値をモンテカルロシミュレーションに入力することにより、有限要素解析を用いることなく式 (6.75) から張力を計算することができる。本節では、有限要素法を結合した拍動解析に入る前に、このようにして実行できる心筋の機能に関わる基本的なテストを行いモデルの妥当性を検証する。ただし、ここでは心筋の中でサルコメア断面積の占める割合を 50 パーセントと仮定して $R_{SA} = 0.5$ を適用する。

6.3.1 張力-短縮速度関係

活動状態にある筋に加える荷重を、その筋長での最大張力以下にすると、筋は収縮を始める。このときの荷重 = 張力によって短縮速度が決まる。シミュレーションでは、提案モデルの張力と短縮速度の関係を評価するため、サルコメア長 SL を $1.9\mu m$ に固定し、一定の短縮速度 \dot{u} を与え続けて、張力のアンサンブル平均を求めた。まずはじめに、第 6.1.3 節で導入したミオシンアームの弾性モデルにおいて、線形バネモデル (linear spring model) と非線形バネモデル (nonlinear spring model) での 4 状態 A モデル (図 6.3) における結果を比べてみる。図 6.11A に、張力-短縮速度関係を示す。ここでは、 $[Ca]=1\mu M$ として、 T/T ユニットに対しては、3 状態モデルを適用した。非線形バネモデルでは、短縮運動により伸び L が負になった場合の逆方向の力が線形バネモデルに比べ小さいため、期待どおり最大短縮速度 (張力がゼロのときの速度) が大きくなっている。図 6.11C は、短縮速度と仕事率の関係、同図 D は短縮速度と加水分解エネルギーをもとに ATP 消費率をエネルギー換算した値との関係を示したものである。ここでは、図 6.3 が示すように、 XB_{PostR} から N_{XB} への遷移の際に、ADP が解離し、新たに ATP 一分子が供給されると仮定した。これらの傾向は、文献¹⁵ とよく一致している。また、図 6.11B は、仕事率と ATP 消費率から求めた効率であり、ここでも、短縮速度が大きいときに非線形バネモデルの方が良い効率を達成していることがわかる。

次に、4 状態および 5 状態 B モデル (図 6.9) に対する実験結果を図 6.12 に示す。ここでは、ともにミオシンアームに対しては、非線形バネを適用した。前述の A モデルとは異なり、首振り後の非結合状態に対して歪み依存性を仮定していないために、図 6.12A および B に見るように A モデルよりも全体的に短縮速度および効率が小さくなっている。さらに、A モデルとの違いは、短縮速度がゼロの周辺で張力-速度曲線がやや上に凸の傾向を持ち始めているところである。このような傾向は、心筋に対して Strauer⁴⁸ により確認されている。4 状態モデルと 5 状態モデルの比較に関しては、短縮速度および効率ともに 5 状態モデルが明らかに上回っていることがわかる。図 6.12D にみるように 4 状態モデルでは ATP 消費率が短縮速度の増加とともに下がっており、この点は実験結果と矛盾する。しかし、5 状態モデルは総じて実験結果と良く一致する傾向を示している。

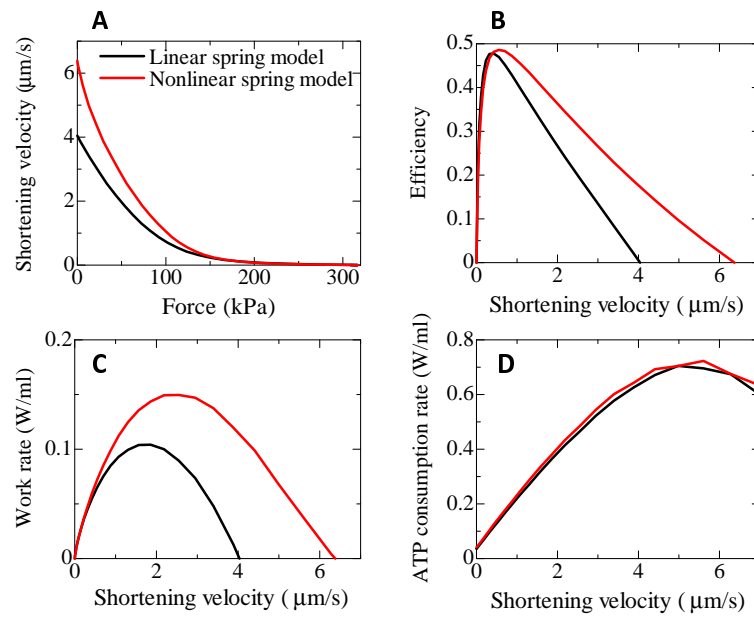


Fig. 6.11: 4 状態 A モデルの張力-半サルコメアあたりの短縮速度関係. A:張力-速度, B:速度-効率, C:速度-仕事率, D:速度-ATP 消費率

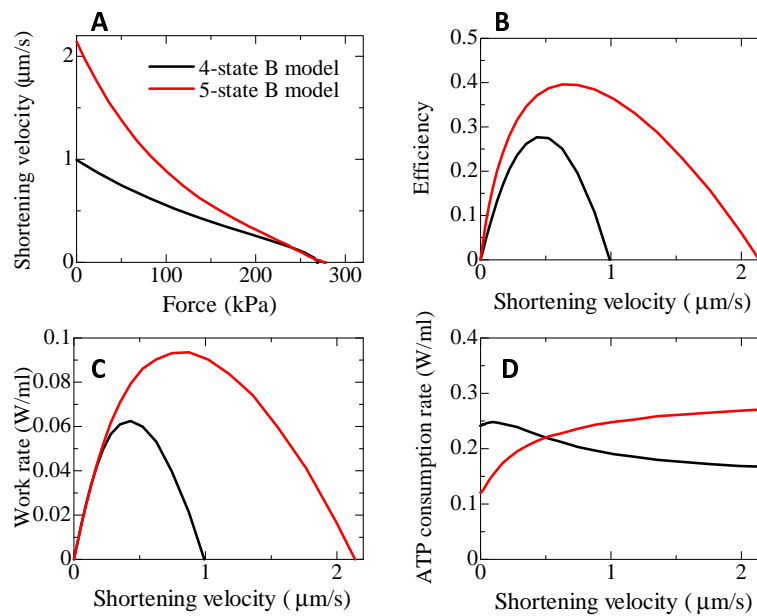


Fig. 6.12: B モデルの張力-半サルコメアあたりの短縮速度関係. A:張力-速度, B:速度-効率, C:速度-仕事率, D:速度-ATP 消費率

6.3.2 等尺性収縮における協調性の効果

本節では, サルコメア長を自然長 ($SL = 1.9\mu m$) に保ち, 図 6.4A に示す典型的な人心筋モデルの $[Ca]$ 波形を与えて, 張力の変化を評価する. ここでも, T/T ユニットに対しては, 3 状態モデルを適用した. また, ミオシンヘッドに対しては, 4 状態 A モデル (図 6.3) を適用した.

図 6.13 に, 標準的なパラメータ設定 ($\gamma = 80, Q_0 = 3.4$) に加え, 第 6.1.2 節の協調性の効果を検証するため, 2 つのケース $\gamma = 10, Q_0 = 1.5$ および $\gamma = 5, Q_0 = 1.25$ で張力の時間変化も示す. ここで, Q_0 は張力のピーク値がほぼ一致するように γ に応じて変更した. $[Ca]$ 波形においては, 弛緩時 ($t > 0.5$) でも $0.07\mu M$ 程度の濃度が維持されているため, 協調性が弱い場合には張力がゼロ近くまで落ちないことがわかる. $\gamma = 10$ の場合は, 力のピーク値のスケールではほぼゼロ近くまで落ちていることがわかるが, 右側の図にみられるように 2KPa 程度の張力が残っていることがわかる. 後の拍動解析においては, このような効果が弛緩期の容積変化にどのような影響を及ぼすのか検証する.

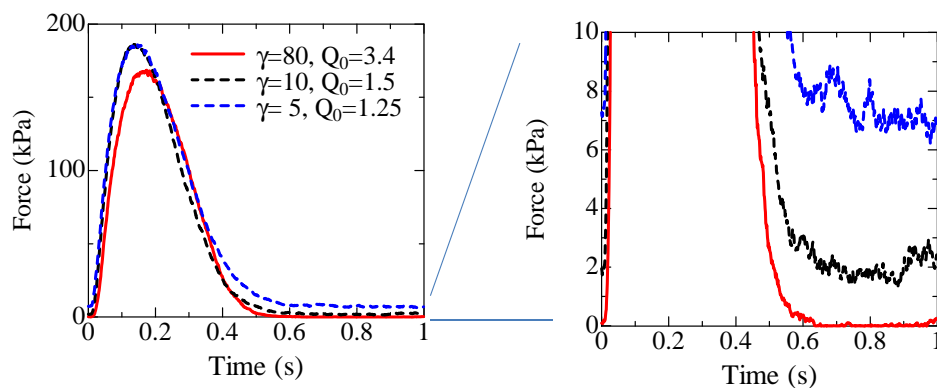


Fig. 6.13: 等尺性収縮における張力の変化

6.3.3 急激な長さ変化に対する張力応答

A. Huxley と Simons²² は, 等尺性収縮中のカエル骨格筋に, 1msec 以下の短い時間内にヘッドの首振り距離 x_0 だけ緩めたり, 引張ったりする長さ変化を半サルコメア長あたりに与え, それに対する張力変化を解析した. そこでは, 図 6.14 に示すような以下の 4 つの過程からなる張力の時間変化が観測されている.

- 過程 1 長さ変化と同時に 張力の減少
- 過程 2 次の 1~2ms 速い張力の回復
- 過程 3 次の 5~20ms 張力の回復が停止

過程 4 その後

ゆっくりした張力の回復

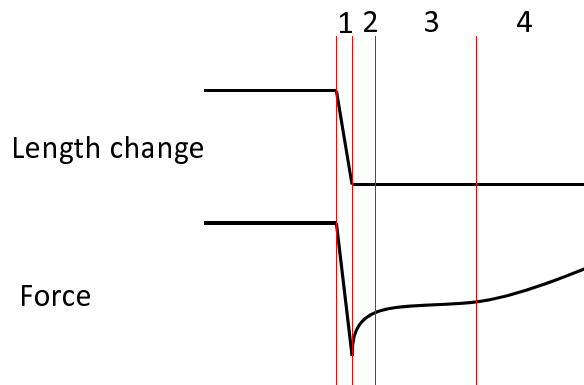


Fig. 6.14: 急激な長さ変化に対する張力応答

図 6.15 に 4 状態 A モデル (図 6.3) における張力の応答結果を示す. ここでは, 0.1ms の間で急激な長さ変化を与えた. A は長い時間幅 0~500ms で見たもの, B は短い時間幅 0~50ms で張力応答を見た場合の結果である. 心筋モデルでは過程 4 での回復が, カエルの骨格筋よりもかなり緩慢であるため過程 3 は認めにくいだが概ね現象を再現できている. ただ引張りに対する応答で, 引張り距離が小さいとき ($\Delta L = 2.1 \text{ nm}$) に張力が定常値よりも一旦かなり下がっているが, このような現象は実際には観測されていないようである.

図 6.16A に, $\Delta L = -3.5 \text{ nm}$ のときの各結合状態の濃度を示す (濃度が全体で 1 となるように規格化してある). ΔL の急激な長さ変化により, 各状態におけるアームの伸びが L から $L + \Delta L$ に変化するのであるが, ここでは等尺性収縮時の首振り前状態 XB_{PreR} における代表伸びを $L = 0$, 首振り後状態 XB_{PostR} における代表伸びを $L = x_0$ として, 長さを変化させた前後の遷移率を比較すると以下のような値を得る.

$$\frac{h_f(\Delta L)}{h_f(0)} = 81957, \quad (6.76)$$

$$\frac{h_b(x_0 + \Delta L)}{h_b(x_0)} = 0.2296 \quad (6.77)$$

したがって, 首振り前後の状態間の平衡状態への回復は非常に速く, 過程 1 の長さ変化とほぼ同時に急激な遷移が起こるが, これにより状態 P_{XB} と XB_{PreR} の平衡が崩れ, 状態 XB_{PreR} への遷移が誘発される. 状態 XB_{PreR} へ遷移したミオシンヘッドのうち, 伸び L が ΔL 以下のものは直ちに状態 XB_{PostR} に遷移する. 式 (6.46) にみるように, 首振り前状態への遷移率が $1000(1/\text{s})$ 程度の値をもち, 過程 2 の 1~2ms での張力の速い回復に寄与していることがわかる. 過程 4 でのゆっくりとした回復は, 全 4 状態での平衡状態への回帰に対応している. ここで, 過程 3 の張力回復の停止期間がこのモデルでは再現されていないことに注意されたい.

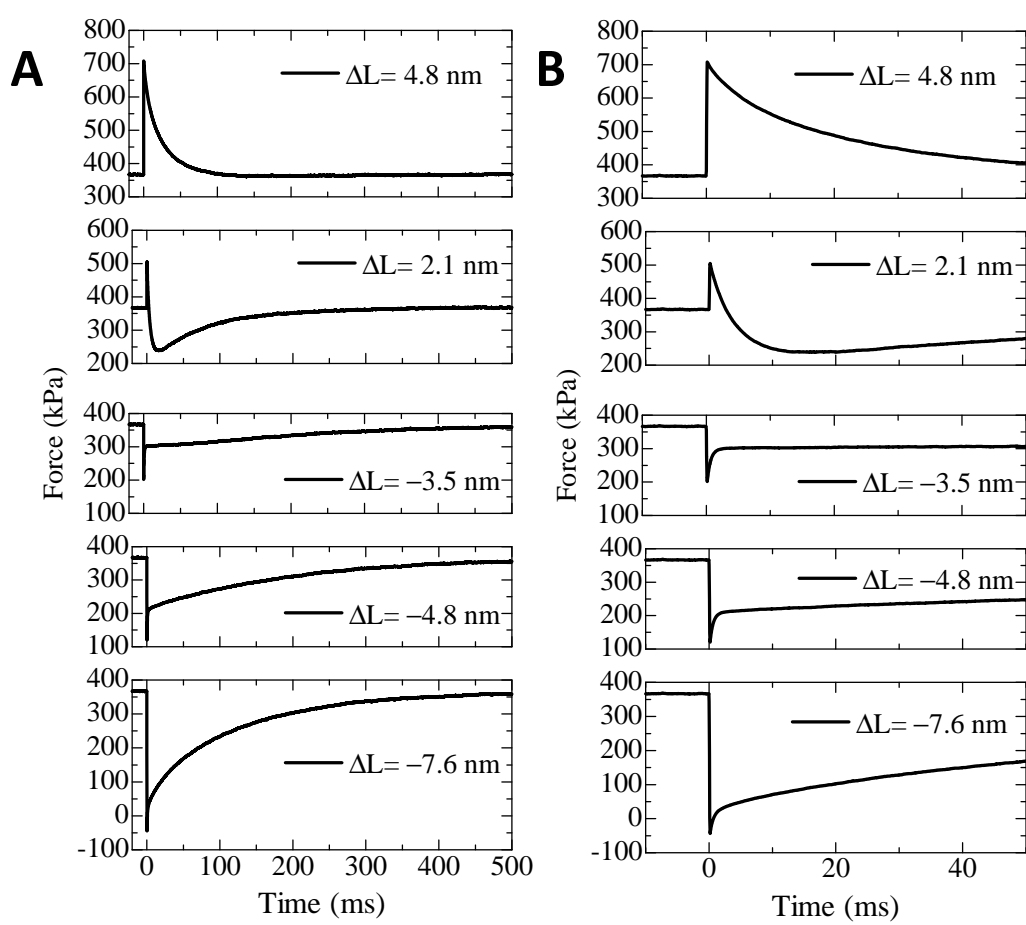


Fig. 6.15: 4 状態 A モデルでの張力応答

次に, $\Delta L = 4.8 \text{ nm}$ の伸びが与えられた場合には

$$\frac{h_f(\Delta L)}{h_f(0)} = 1.728 \times 10^{-11}, \quad (6.78)$$

$$\frac{h_b(x_0 + \Delta L)}{h_b(x_0)} = 4.71 \times 10^{-3} \quad (6.79)$$

となり, 全体的に遷移率は小さくなる. このような理由から図 6.16B に示されているように現モデルにおいて急激な伸びに対しては, 速い張力変化が生じることはない.

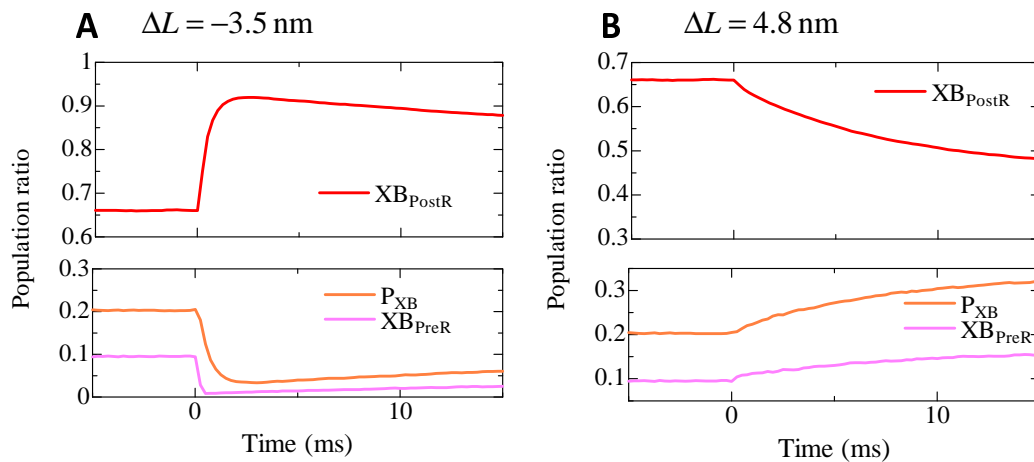


Fig. 6.16: 急激な長さ変化にともなう結合状態濃度の時間変化

次に, 4 状態 B モデルでの張力応答を図 6.17 に, 5 状態 B モデルでの張力応答を図 6.18 に示す. B モデルにおいては, 4 状態の場合には過程 2 の速い回復は認められないが, 5 状態の場合にはそれが認められる. さらに, 図 6.18B において $\Delta L = -3.5 \text{ nm}$ および $\Delta L = -4.8 \text{ nm}$ の場合には, 過程 3 の張力回復の停止も若干認められる. 図 6.19 は, これら B モデルに対して $\Delta L = -4.8 \text{ nm}$ のときの状態濃度の変化を比較したものである. 5 状態モデルにおいては, 長さの変化と同時に急激な 2 段目の首振り運動 (XB_{PostR} から $\text{XB}_{\text{PostR1}}$ への遷移) が認められ, 図 6.18B からこれが過程 2 の速い回復に対応していることがわかる. この機構は, 先ほどの A モデルにおいて P_{XB} から XB_{PreR} への遷移が過程 2 に重要な役割を果たしていたのとは違うものである. 5 状態 B モデルは, Huxley と Simmons が 1971 年に提案したモデル²¹ に近く, ここでの数値実験結果は彼らがそのモデルにより試みた説明を再現したものであると言える.

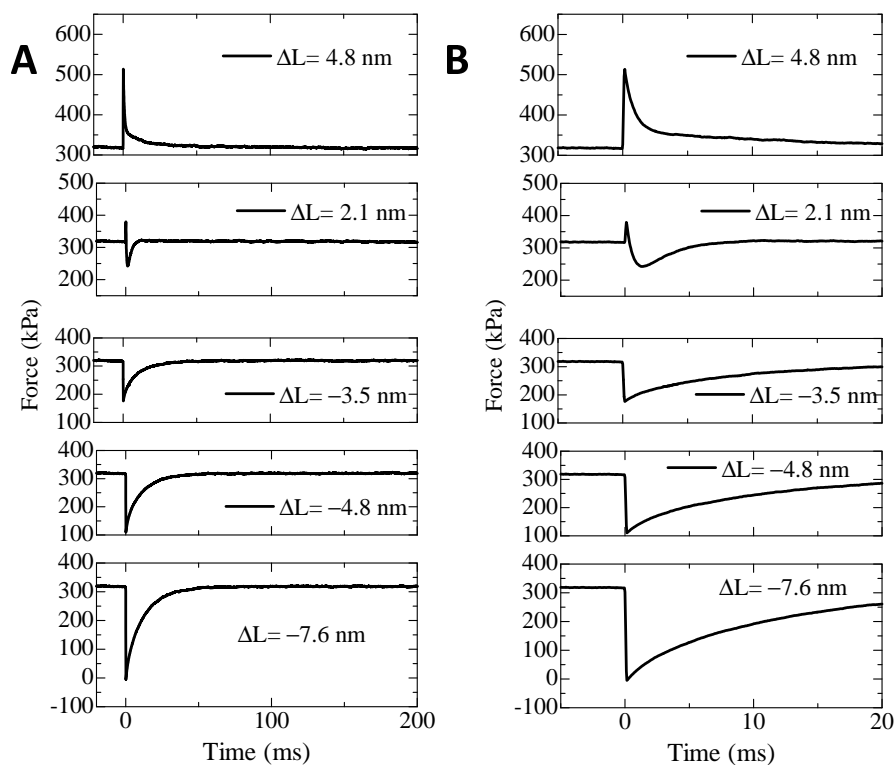


Fig. 6.17: 4 状態 B モデルでの張力応答

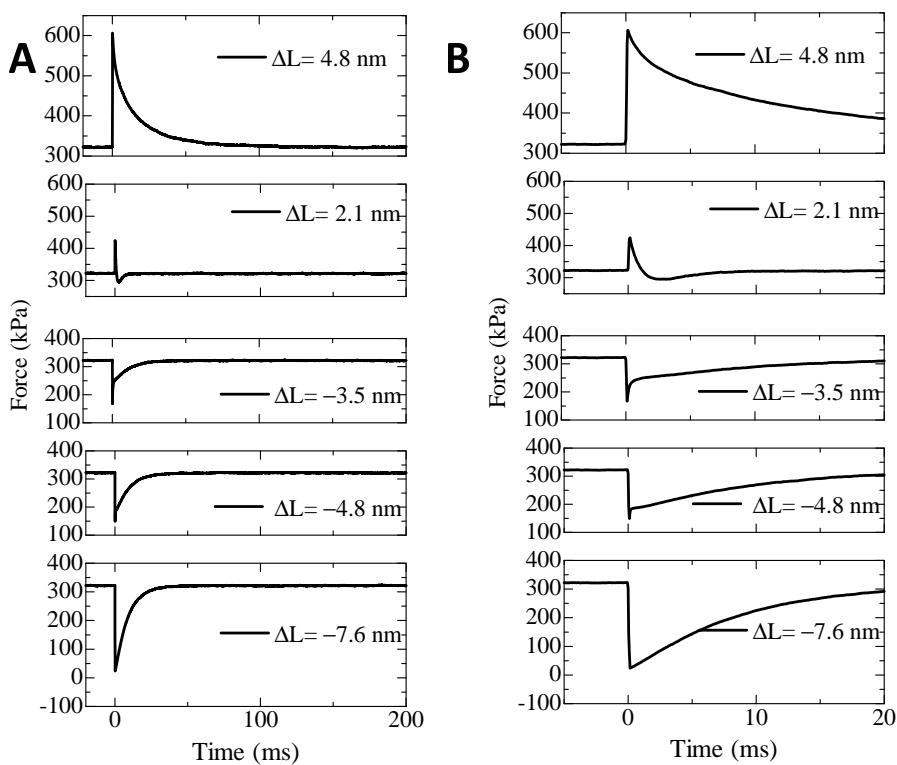


Fig. 6.18: 5 状態 B モデルでの張力応答

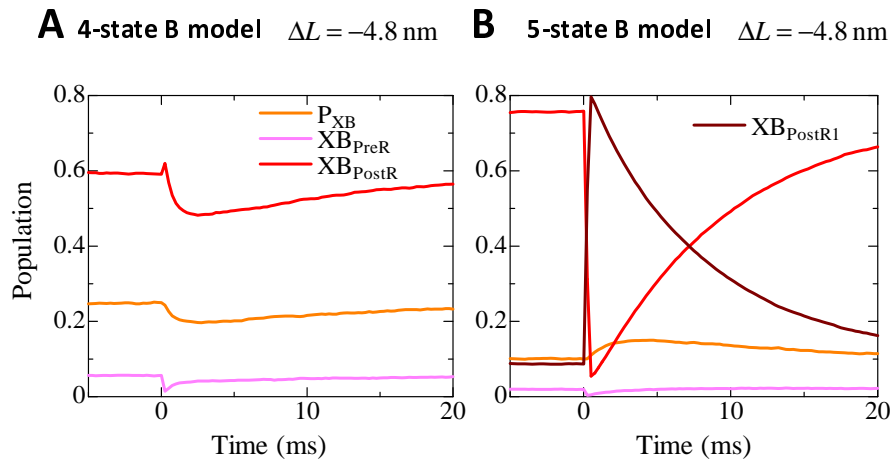


Fig. 6.19: 急激な長さ変化にともなう結合状態濃度の時間変化

6.3.4 周期的変位振動にともなう仕事

Kawai 等²⁴は、ウサギの腰筋に小さな正弦波形の振動を与え、その応力応答から変位-張力曲線を求めた。その結果、周波数が 17Hz 近傍以外では、図 6.20A のように張力変動が変位変動に先行し筋肉が仕事をされるが、17Hz 近傍では同図 B のように逆に張力変動が変位変動に遅れ筋肉が仕事をしていることを確認した。前者は一般の粘弾性体に現れる特性であるが、後者は筋肉が Ca^{2+} 濃度調整による収縮力の制御なしに外部に対して仕事を成し得ることを示しており、例えば昆虫の飛翔筋のように高周波の変位変動を必要とする筋肉に対しては重要な現象であると考えられる。

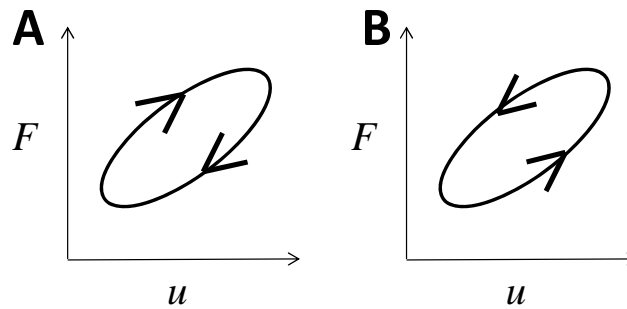


Fig. 6.20: 変位振動 u に対する張力応答 F の曲線

一般のアクティブな張力のない粘弾性体のふるまいは、以下の単純な慣性力を無視した線形 1 次元モデルから理解できる。

$$\mu \dot{u} + k u = F \quad (6.80)$$

ここで, u は変位, μ は粘性係数, k はバネ定数, F は張力である. u を以下のように振幅 A , 振動数 ω の正弦波:

$$u = A \sin(2\pi\omega t) \quad (6.81)$$

とすると, 張力 F は以下のように表される.

$$\begin{aligned} F &= 2\pi\omega\mu A \cos(2\pi\omega t) + kA \sin(2\pi\omega t) \\ &= A\sqrt{4\pi^2\omega^2\mu^2 + k^2} \left(\frac{2\pi\omega\mu}{\sqrt{4\pi^2\omega^2\mu^2 + k^2}} \cos(2\pi\omega t) + \frac{k}{\sqrt{4\pi^2\omega^2\mu^2 + k^2}} \sin(2\pi\omega t) \right) \\ &= A\sqrt{4\pi^2\omega^2\mu^2 + k^2} \sin(2\pi\omega(t + \Delta t)) \end{aligned} \quad (6.82)$$

ここで,

$$\Delta t = \frac{1}{2\pi\omega} \arcsin \left(\frac{k}{4\pi^2\omega^2\mu^2 + k^2} \right) \quad (6.83)$$

したがって, 任意の $\mu > 0, k > 0$ に対して, $\Delta t > 0$ となるので張力変動が変位変動に先行することになる.

本論文のモデル化によれば, 張力は式 (6.64) またはより単純な線形バネを仮定した場合には式 (6.65) で与えられる. ここで, アームの平均伸び \bar{L} が式 (6.63) のように与えられ, 短縮速度 \dot{u} の係数や, 首振り運動による寄与などが複雑に変化するため理論的な解析は非常に困難である.

ここでは, 4 状態 A モデル (図 6.3) に対して, $[\text{Ca}] = 1\mu\text{M}$ として Ca^{2+} 濃度を固定し, 振幅 $A = 19\text{nm}$ の半サルコメアあたりの変位振動を与えた場合のシミュレーション結果を図 6.21 に示す. このモデルでは 0.25Hz までは半時計回りの曲線が得られ, 0.5Hz 以上では時計回りとなり, 心筋が仕事をされていることがわかる. Steiger⁴⁷ は, ウサギの心筋に対する実験を行っているがそこでは 22.5°C において 0.55Hz あたりでこのような境目が観測されており, 体温 (37°C) では 2 から 3Hz あたりに境目があるだろうと結論付けている. 本モデルでの周波数の境目は, 通常的心拍周波数 (1Hz) よりも小さいが概ね合理的なオーダーの境目の値を得ている.

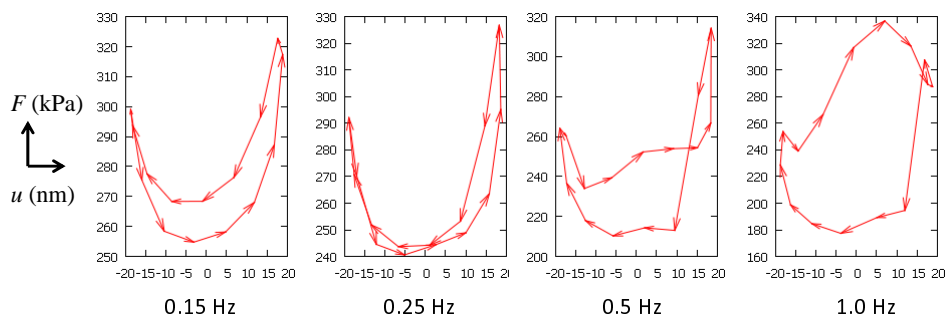


Fig. 6.21: 標準的心筋モデルでの変位振動 u に対する張力応答 F の曲線

6.4 結論

本章では、興奮収縮連関の核となる協調性をともなうクロスブリッジモデルの構築とその有限要素法との結合法について述べた。

クロスブリッジモデルに関しては、近接ミオシンヘッド間の協調性、架橋運動のサルコメア長依存性、遷移率の局所的な環境依存性などを平均場近似などによる誤差なしにオリジナルモデルに沿って忠実に扱えるようにアクチンフィラメント上の個々のT/Tユニットおよびミオシンフィラメント上の個々のミオシンヘッドの状態遷移を直接的にシミュレートするモンテカルロ法を採用した。

アクチンとの結合状態にあるミオシンヘッドの状態遷移に関しては、ヘッド内部のエネルギーとミオシンアームの伸びから決まる弾性ポテンシャルの和から状態エネルギーを定め、その状態エネルギーから決まる Boltzmann 分布に従って結合状態間の遷移率を定めた。また、ミオシンアームの非線形弾性およびクロスブリッジ形成時の揺らぎによるアーム伸びの初期値の取り扱いについても述べたが、これらの因子も個々のミオシンヘッドを取り扱うことのできる提案手法においては容易にモデル中に取り込むことができた。

次に、上記クロスブリッジモンテカルロモデルとマルチスケール有限要素解析との結合法について述べた。ここでは、スケールの異なる時間刻み幅の溝を力積の平衡条件を基に埋める方法を導入した。また、有限要素解析を安定に行う上で重要である架橋運動にともなう剛性を Newton-Raphson 反復時の線形化において適切に取り出す方法を示した。

最後に、ここで提案したクロスブリッジモデルに対して、張力-短縮速度の関係、等尺性収縮、急な長さ変化に対する張力応答、周期的変位振動にともなう仕事量の評価などの基本機能テストを実施し、提案モデルが実験事実にかなった振る舞いを示すことを確認した。

第7章 心拍動のマルチスケール解析

本章では、これまでに導入したモデル化および解法を実装したマルチスケール解析コードにより心拍動のシミュレーションを種々のパラメータで実行し、そこで得た結果について議論する。図 7.1 に心臓の構成と典型的な左心室の心周期ループ (Pressure-Volume loop) を示す。体に血液を送り出す重要な役割を果たしているのは左心室 (left ventricle) である。1 拍動の左心室キャビティ容積 (横軸) と血圧 (縦軸) の変化を表したものが右のグラフである。1 周期は図下に示すように 4 つのフェーズからなる。

- (1). 等容性収縮 (Isovolmetric contraction) 心筋の興奮が始まり、心室内の血圧が上昇する。
- (2). 拍出 (Ejection) 心室内の血圧が大動脈 (Aorta) 圧を上回ると大動脈弁 (Aortic valve) が開き、血液が大動脈口より拍出される。この拍出は心室の興奮が収まり、心室圧が下降して大動脈圧を下回るまで続く。
- (3). 等容性弛緩 (Isovolmetric relaxation) 心室圧が大動脈圧を下回ると大動脈弁が閉じ、心室圧は大動脈圧よりもさらに下降していく。
- (4). 流入 (Filling) 心室圧が左心房 (Left atrium) 圧を下回ると僧帽弁 (Mitral valve) が開き、左心房から血液が流入する。このフェーズの後半では心房の収縮により生じる第 2 波の流入もある。

以上のフェーズが第 2.7 節で述べた心筋内の興奮伝播を基に規則正しく繰り返される。特に拍動の性能を評価する上で重要な要素として Ejection Fraction(EF) がある。EF は拍出量を流入末期の最大容積で割ることにより得る指標である。標準的な人の心臓では、EF は 55%~60%程度とされている。EF が少なくなる要因としては、心筋の収縮力が小さく十分な拍出が得られないことや、弛緩期に心筋の興奮がうまく収まらず十分な流入量が得られないなどの要因がありうる。このように弛緩が迅速に行われることも拍動機能にとって大変重要なことである。

本章の数値シミュレーションでは、第 2.6 節で述べたように両心室の流入出口に電気回路モデルを接続する。また、興奮伝播に関しては、第 2.7 節および第 5.3 節で述べた方法およびモデルを適用して標準的な人の心臓における Ca^{2+} 濃度の時間変化を算出し、それを収縮力の計算において参照する。以下本章の内容について纏める。第 7.1 節では、シミュレーション全体の構成について振り返り、適用条件や使用するマ

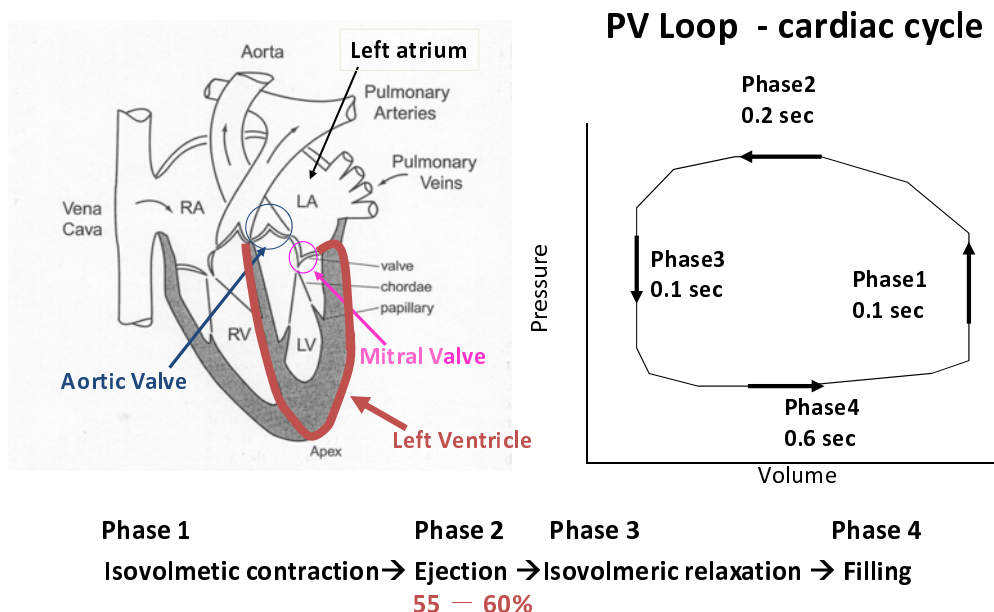


Fig. 7.1: 心周期.

クロおよびミクロモデルについて述べる。第 7.2 節では、ミクロユニット内の各筋原線維要素に適用するモンテカルロモデル (1 次元フィラメントペアモデル) のサンプル数 (第 6.2.2 節における ns) がシミュレーション結果に与える影響について調べる。さらに第 7.3 節では、モンテカルロ法と有限要素解析の時間刻み幅のギャップが生み出す計算誤差について調べ、本論文で提案するカップリング法の妥当性について検証する。第 7.4 節では、ミクロモデルにおいて cleavage plane を模擬することにより導入したシート構造について、cleavage plane が無いモデルでの結果と比較することによりその効果について吟味する。ここでは、cleavage plane が弛緩末期の容積を大きくすること、および収縮期のミクロユニットの変形を軽減することにその効果を発揮していることがわかる。第 7.5 節では、第 6.1.2 節で導入したミオシンヘッドの協調性の効果をみる。ここでは、協調性の強さを表すパラメータ γ を小さくするとどのようなようになるかをみる。第 7.6 節では、第 6.1.3 節で導入したミオシンアームの非線形弾性の影響について調べる。さらに、第 7.7 節では、標準モデルよりも短縮速度を速くしたモデルを作り、拍動機能に対する性能を吟味する。第 7.8 節では、強結合状態からの解離において、その遷移率をミオシンアームの伸びに応じて制御することが拍動の効率にどの程度の影響を及ぼしているのかを確認する。上記各実験は、4 状態 A モデルに対して実行するが、最後に第 7.9 節では、4 状態 B モデルと 5 状態 B モデルを拍動解析に適用し、A モデルとの違いおよび 5 状態 B モデルにおける 2 段階首振りの効果を調べる。これらの数値実験においては、マクロ的な運動結果の解析のみならず、マクロ的な振る舞いと組織レベルおよびクロスブリッジレベルの運動との

関係についても必要に応じて調べる.

7.1 マルチスケール拍動解析の構成

流体構造連成方程式 (2.89) の構造部に混合型均質化法の定式化で得た式 (3.62) を代入することにより本章で解くべき方程式が得られる.

$$\begin{aligned}
& \int_{V_s(0)} \delta \dot{\mathbf{u}} \cdot \rho_s \ddot{\mathbf{u}} dV_s(0) + \int_{V_s(0)} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \delta \dot{\mathbf{Z}} : \left(\mathbf{\Pi}^T + 2\eta \frac{d\mathbf{J}}{d\mathbf{Z}} \right) d\Omega dV_s(0) \\
& + \int_{V_s(0)} \frac{1}{|\Omega|} \left\{ \int_{\Omega} 2(\bar{\lambda} - \eta) d\Omega \right\} \delta \dot{\mathbf{Z}} : \frac{d\bar{\mathbf{J}}}{d\mathbf{Z}} dV_s(0) \\
& + \int_{V_s(0)} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \delta \dot{\eta} \left(2(J - \bar{J}) - \frac{\eta}{\kappa_{\text{cell}}} \right) d\Omega dV_s(0) + \int_{V_s(0)} \delta \dot{\bar{\lambda}} \left(2(\bar{J} - 1) - \frac{\bar{\lambda}}{\kappa_{\text{cell}}} \right) dV_s(0) \\
& + \int_{V_f(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \rho_f \mathbf{a}_\chi dV_f(t) + 2\mu_f \int_{V_f(t)} \delta \mathbf{D} : \mathbf{D} dV_f(t) - \int_{V_f(t)} p \nabla_x \cdot \delta \mathbf{v} dV_f(t) \\
& - \int_{V_f(t)} \delta p \nabla_x \cdot \mathbf{v} dV_f(t) - \int_{\Gamma_f(t)} \delta \mathbf{v} \cdot \mathbf{t}_f d\Gamma_f(t) = 0 \quad (7.1)
\end{aligned}$$

ここで, 流体と構造の界面では流速ベクトル変数と変位の時間微分変数が共有されていること ($\mathbf{v} = \dot{\mathbf{u}}$) を考慮して, 構造部の変分は流体部に合わせて変位および Lagrange 未定乗数の時間微分変数とした. また, 拍動シミュレーションでは特に姿勢を指定しないために, 重力項を無視した. 慣性力は, 式 (7.1) 第 1 項が示すようにマクロスケールに直接導入する. さらに, 流体部には, 風上安定化項 (SUPG) ⁷ を追加しているが, 式 (7.1) の表記では省略した. また, $\Gamma_f(t)$ は心室の流入出口であり, 流体に作用する力 \mathbf{t}_f は第 2.6 節で示したように体循環モデルとの連成において与えられる界面力である.

本章を通して, 図 7.2 に示す構造部と流体部ともに 4 面体要素でモデル化した共通のマクロメッシュを用いる. 要素数は表 7.1 に示すとおりである. 弁輪部近傍には, 比較的固いゴムのような収縮能のない構造物があると仮定し, Mooney-Livlin 体でモデル化した. その他の構造要素は収縮能のある心筋部として取り扱いミクロモデルを埋め込んだ. 弁輪部近傍の Mooney-Livlin モデルを適用した要素に対しては, 5 変位節点, 4 圧力節点の MINI(5/4c) 要素 ^{6, 16} を適用し, 心筋要素に対しては, 4 変位節点, 4 圧力節点の 4/4c 要素を適用した. なぜならミクロモデルを 1 マクロ要素につき 1 個だけ埋め込むためにマクロ要素の積分点数を 1 点に抑えたかったからである. ここで, 4/4c 要素は inf-sup 条件を満たさないので, 第 4.1.2 節で述べたように不安定性を生じる. そこで, ここでは式 (7.1) に次の Laplacian 圧力安定化項を追加した.

$$\delta \Lambda_{\text{stab}} = -\epsilon_{\text{stab}} \sum_{\bar{e}} h_{\bar{e}}^2 \int_{\bar{e}} \nabla \delta \bar{\lambda} \cdot \nabla \bar{\lambda} dV_s(0) \quad (7.2)$$

ここで, \bar{e} はマクロ要素を表し, $h_{\bar{e}}$ はマクロ要素 \bar{e} の辺の長さの最大値とする.

表 7.2 に, 時間積分およびマクロモデルに関わるパラメータを示す. 本章を通して, 有限要素解析の時間刻み幅 ΔT は 2.5ms とし, その各ステップの間に $\Delta t = 5\mu\text{s}$ の時間刻み幅でモンテカルロシミュレーションを実行した.

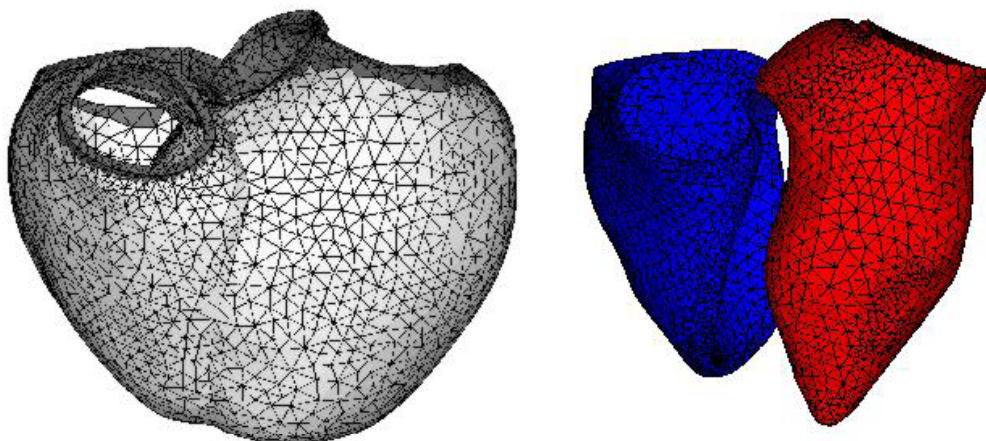


Fig. 7.2: 構造部メッシュ(左, 灰色:非心筋要素, 白:心筋要素)と流体部メッシュ(右, 赤:左心室, 青:右心室).

Table 7.1: マクロメッシュの要素数.

心室壁	弁輪部近傍非心筋	左心室流体	右心室流体
50318	5062	19071	16590

本章では, 特に断りがない限り, 図 5.1 に示すような cleavage plane を伴う細胞の集合体を 1 つのミクロユニットとして適用する. 一つのミクロユニットは線維方向に 4 つ, シート方向およびノーマル方向にも 4 つの配列からなる計 64 個の細胞を有する. 各細胞は, 一つの筋原線維要素とそれを囲む 4 つの細胞外マトリックス要素, および線維方向に細胞どうしをつなぐ 2 つの介在板要素からなる. また, ノーマル方向に対して細胞 4 層に 1 層の割合で cleavage plane を表現する要素を挟む. ここで, cleavage plane 要素の幅は, 自然形状において, 細胞の厚みの半分とする. それぞれの部材の連続体モデルは, 第 5 章で述べたとおりであり, パラメータは, 断りのない限り表 5.1 に示す値を用いる. また, 興奮収縮連関における Ca^{2+} 濃度は, 第 2.7 節および第 5.3 節で示した正常な心臓の興奮伝播解析から得られたデータを適用した.

解析コードは京コンピュータ⁶⁷上で実行した. 本モデルでは, 表 7.1 に示すように 45256 個 ($= 50318 - 5062$) のマクロ心筋要素が存在し, それと同数のミクロユニット

Table 7.2: 時間積分とマクロスケール材料パラメータ

時間積分パラメータ	$\Delta t(\text{MC})$	$5 \mu\text{s}$
	$\Delta T(\text{FEM})$	2.5 ms
	β (Newmark- β)	0.3025
	γ (Newmark- β)	0.6
構造部マクロ密度 非心筋要素マクロポテンシャル 非心筋要素マクロ粘性 非心筋部体積弾性 圧力安定化	ρ_s	1000 kg/m^3
	$\bar{c}_{1,\text{NM}}$	7000 Pa
	$\bar{c}_{2,\text{NM}}$	320000 Pa
	$\bar{c}_{3,\text{NM}}$	7000 Pa
	$\bar{\mu}$	$36.66 \text{ Pa} \cdot \text{s}^2$
	$\bar{\kappa}$	10^6 Pa
	ϵ_{stab}	$10^{-6} \text{ m}^3/\text{N}$
流体部粘性 (血液)	μ_f	$0.00471 \text{ Pa} \cdot \text{s}^2$
流体部密度 (血液)	ρ_f	1060 kg/m^3

モデルを扱う必要がある。実行においては、一つのマイクロユニットモデルに一つのコアが割り当てられるようにした。京は1ノードあたり8個のコアを有するので、マイクロ問題を解くために $5657 (= 45256/8)$ ノードを使用した。また、マクロスケール問題に関しては、マクロメッシュを128個の部分領域に分割し、第4.3節で導入した並列化手法を適用した。ただし、各部分領域上の fill-in 制御に関しては、非対角ブロックに対する fill-in レベルを0とした。

図7.3に標準パラメータでの2.5拍(2.5秒)の心拍動を計算した際の計算時間とそ
 の中で通信に要した時間の積算値の内訳を示す。ここではモンテカルロクロスブリッ
 ジモデルとして、4状態Aモデル(図6.3)を適用した。本解析では、無負荷状態から計
 算がスタートするので、最初の0.5拍は心室内への血液の注入と体循環モデルの定常
 化に充てられる。ここでは、第6.2.2節における各筋原線維要素内のモンテカルロク
 ロスブリッジモデルのサンプル数 n_s を32とした。図7.3Aのマクロスケールの計算
 時間(Microscale)は、図3.3右側に示したマイクロモデル上の計算(MI2,MI5)に費やさ
 れた時間である。また、図7.3Bのマクロからマイクロへの通信時間(Macro to Micro)
 およびマイクロからマクロへの通信時間(Micro to Macro)は図3.3の矢印に対応する
 通信に要した時間である。マクロの計算時間(Macroscale)は、おもにマクロ方程式
 を解く(MA3)ために費やされた時間とALEメッシュ制御に費やされた時間が占め
 ている。マクロにおける通信は主に、隣接する部分領域間のデータ通信に要した時間
 (図7.3B Neighboring in Macro)とGMRES反復において内積演算のAll-reduce演算
 に要した時間(図7.3B All reduce in Macro)からなる。計算時間に関しては、クロス
 ブリッジモデルのモンテカルロ計算が50%程度の時間を占めており、続いて30%を

マクロ計算が占めていることがわかる。マイクロ計算時間は、マクロ-マイクロ間の通信を含めた時間であるが、マイクロユニットの自由度が比較的少ない($464 = 64 \times 7 + 16$ 六面体要素) ため、全体に占める割合は小さくなっている、また、通信オーバーヘッドの大部分はマクロ求解時に生じていることがわかるがこれはマクロ計算時間の20%程度となっている。

モンテカルロ、マクロ計算ともに時間積算の勾配が大きくなっているタイミングは拍動中の収縮期にあたる部分である。モンテカルロにおいては、結合状態にあるミオシンヘッドが増えるため、遷移率算出の際のアームの弾性ポテンシャル W_{arm} や結合解離率 g_{xb} の計算回数が増えるためと考えられる。一方、マクロ計算に関しては弛緩期には平均2回程度であったNewton-Raphson 反復の回数が、収縮期には4回程度に増えること、さらにマクロ求解でのGMRES 反復数が弛緩期には70 ~ 100 回程度であったものが、収縮期には150 ~ 200 回近くに増えたためである。

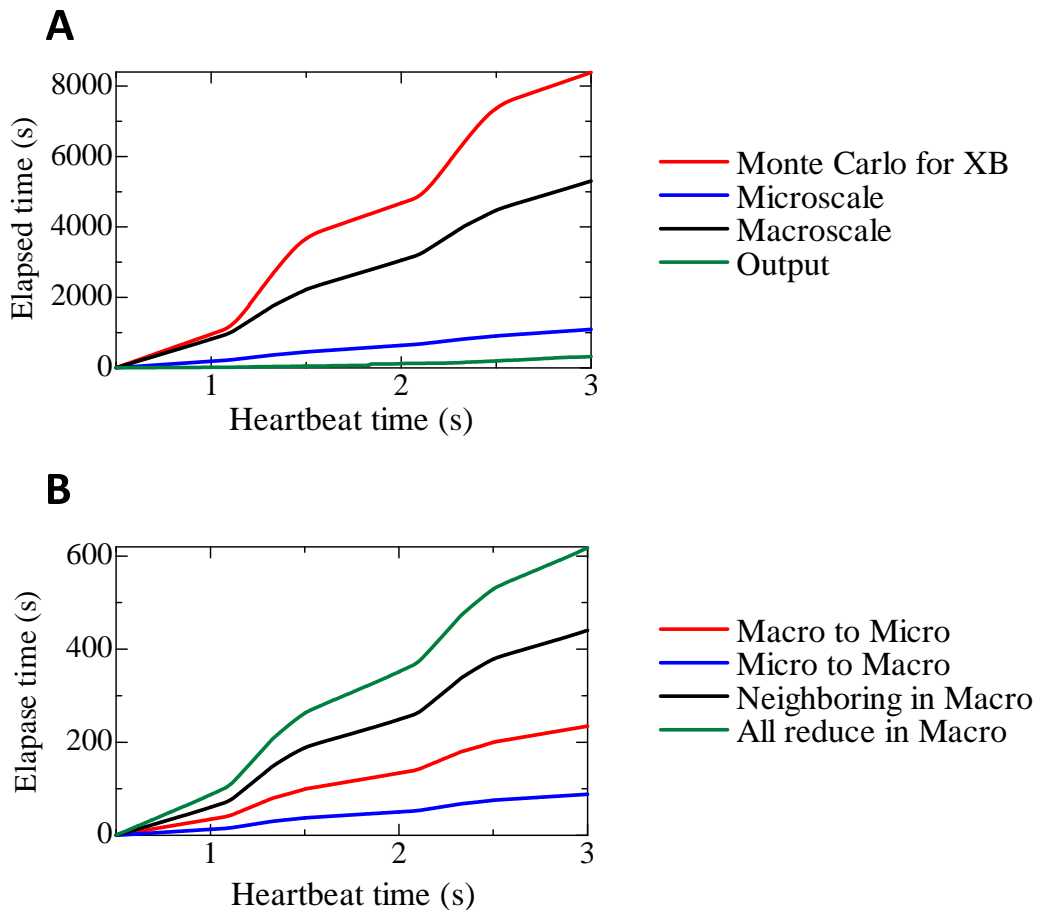


Fig. 7.3: 計算時間 (A) と通信時間 (B) の積算値。

7.2 サンプル数の影響

本節では、第 6.2.2 節における各筋原線維要素内のモンテカルロクロスブリッジモデルのサンプル数 ns の大小が解析結果に与える影響について検証する。ここでは、4 状態 A モデル (図 6.3) を適用した。一般に ns が大きいほど、解析結果の信頼性は向上するが、モンテカルロ部の計算時間も ns に比例して増加する。したがって、適度な精度が得られる範囲でなるべく ns を小さくすることが望ましい。ここでは、そのような観点から最適な ns を決める。

最初に、サンプル数 ns とマクロ的な挙動を示す計算結果の指標との関係を調べる。表 7.3 は、左心室の血液拍出能に関わる指標を $ns = 2, 8, 32$ の場合につき比較したものである。 $ns = 32$ のときを収束解とみなすと、 $ns = 2$ のときの誤差は 3~7% と比較的大きいものの、 $ns = 8$ のときには 1% 程度に抑えられている。

Table 7.3: サンプル数の影響。 P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧、 P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧。

	$ns = 2$	$ns = 8$	$ns = 32$
仕事 (拍出)	1.40 J/cycle	1.43 J/cycle	1.44 J/cycle
ATP 消費	4.80 J/cycle	4.64 J/cycle	4.59 J/cycle
効率	29.1%	30.9%	31.4%
左心室拡張末期容積	117.3 ml	116.5 ml	116.4 ml
左心室拍出量	71.8 ml	73.2 ml	73.5 ml
Ejection Fraction	61.2%	62.8%	63.1%
$\max(P_{Ao})$	15707 Pa	15802 Pa	15796 Pa
$\min(P_{Mi})$	74 Pa	60 Pa	61 Pa

図 7.4 上段は、左心室流出口での圧力と左心室容積の時間変化を比較したものである。ここでも、 $ns = 2$ の場合には若干の曲線のずれが認められるものの、 $ns = 8$ と $ns = 32$ の結果はほぼ一致していることがわかる。下段は、心室筋全体の ATP 消費率と拍出の仕事率を比較したものであるが同様によく一致している。

次に、マクロ構造における局所的な違いの有無について吟味する。図 7.5 は、各マクロ要素内に埋め込んだミクロモデル内の筋原線維要素において発生した収縮力の平均値の分布を表示したものである。ここでも明らかな違いは認められず、すべての場合につき収縮力の分布の傾向はよく一致していることがわかる。

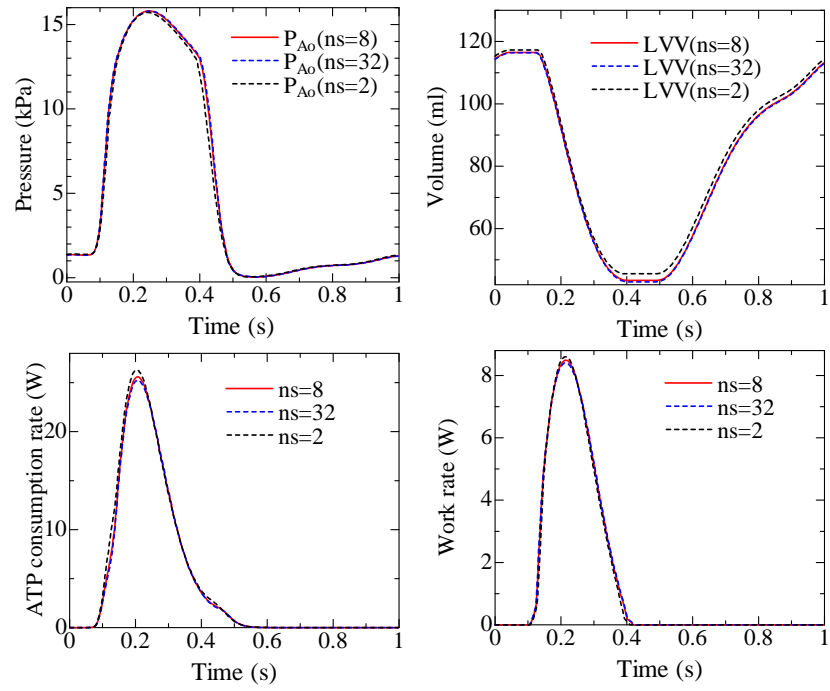


Fig. 7.4: 各サンプル数でのマクロ的な挙動の時間変化

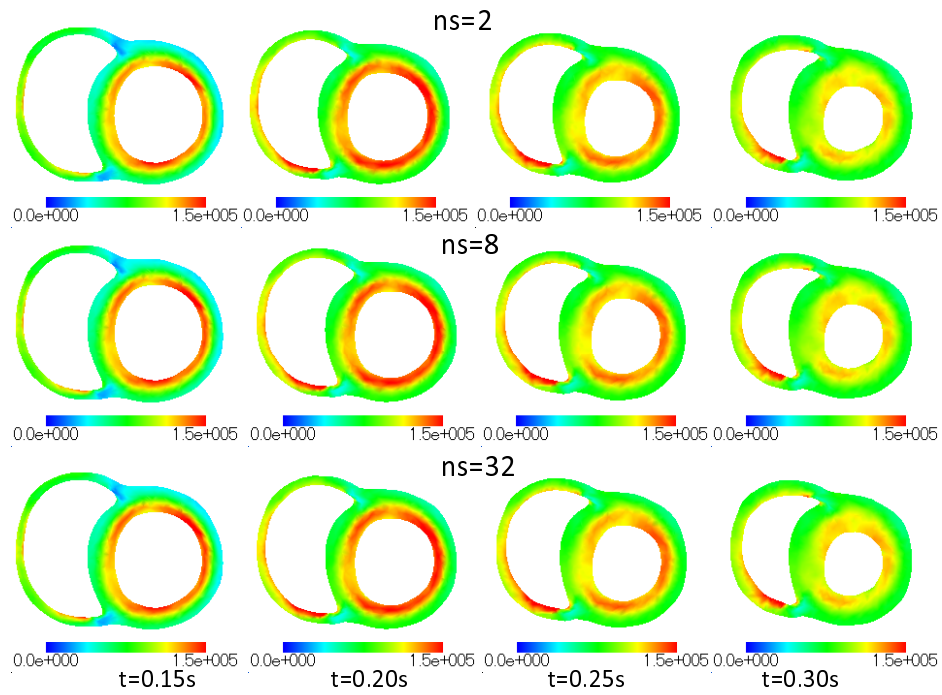


Fig. 7.5: 各サンプル数 ($ns = 2, 8, 32$) での収縮力 (Pa) の分布.

さらに、ミクロユニット内部に着目した場合においても、図 7.6 上段に示されているように各状態の濃度変化も良く一致している。これらのデータは、一つのミクロユニット内部に含まれる 64 個の筋原線維要素（したがって $64 \times n_s$ 個のサンプル）に渡る平均をとって得られたものであるが、各筋原線維要素での収縮力の変化を見ると図 7.6 下段のようになっている。ここで始めてサンプル数 n_s による違いが明らかになり、 $n_s = 8$ ではまだモザイク状の分布が認められるが、ミクロモデルの変形はよく一致していることがわかる。以上のような検証から $n_s = 8$ としても妥当な解析結果が得られるということがわかったので、以降のシミュレーションではこの値を用いることにする。

最後に、ここで用いるモデルの妥当性を検証するため、心機能の最終目的である血液の拍出について検証する。健常な心臓の EF (Ejection Fraction=拍出量/最大容積) は 60%以上とされており、表 7.3 にあるように本モデルは妥当な値を再現している。また、その際の最大圧もおおよそ 16KPa となり、健常な心臓での最大血圧として妥当な値を再現している。さらに図 7.7 は、左心房からの流入量と大動脈への流出量の時間変化を示したものであるが、これも妥当な波形を再現している。図 7.8 は、各タイミングにおける心筋の形状変化とキャビティ内部の血液の流れを示したものである。図 7.5 から明らかであるが拍出期には非圧縮性により心筋の壁厚が大幅に増大していることがわかる。

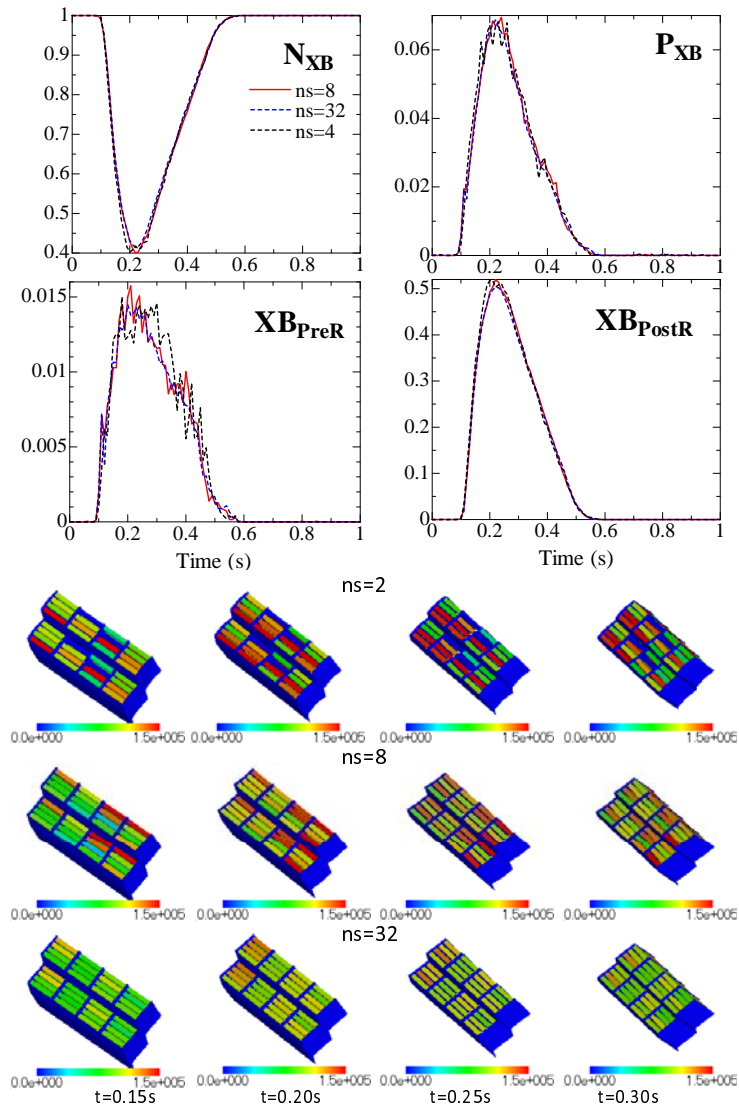


Fig. 7.6: 自由壁中層にあるマクロ要素に埋め込まれたマイクロユニットでの状態密度平均値の時間変化 (上段) と同マイクロユニットにおける収縮力の分布 (下段).

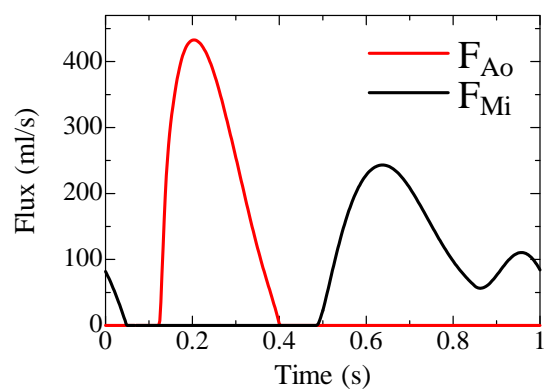


Fig. 7.7: 左心室から大動脈への流出 (F_{Ao}) と左心房から左心室への流入 (F_{Mi}).

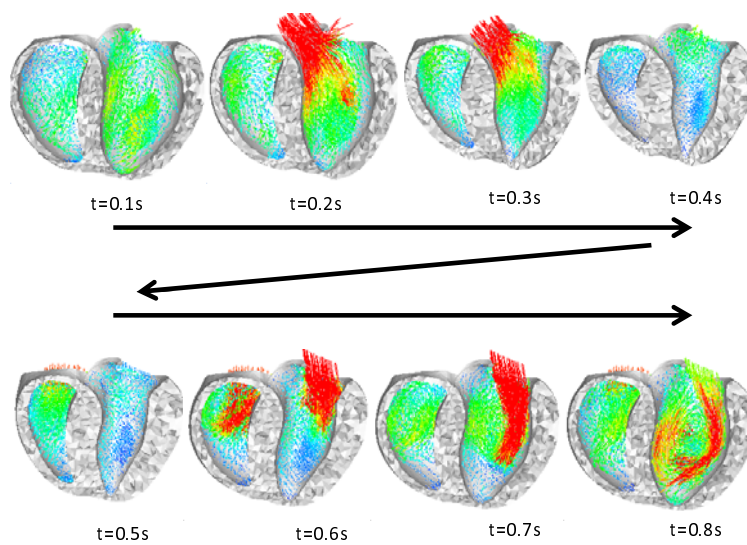


Fig. 7.8: 流速ベクトルの分布と時間変化.

図 7.9 は心室壁の全体積の時間変化を, 図 7.10 は各タイミングにおける圧力 $\bar{p} = -2\bar{\lambda}$ (ここで $\bar{\lambda}$ はマクロ Lagrange 未定乗数) の分布を示したものである. 収縮期に 0.2% 程度の体積減少が確認できるがほぼ非圧縮に近い振る舞いをしていることがわかる. また, 圧力 \bar{p} の空間分布に関しても振動することなく収縮期においては内壁での値が血圧に近く, 外壁にかけて小さくなっていく妥当な傾向を示している.

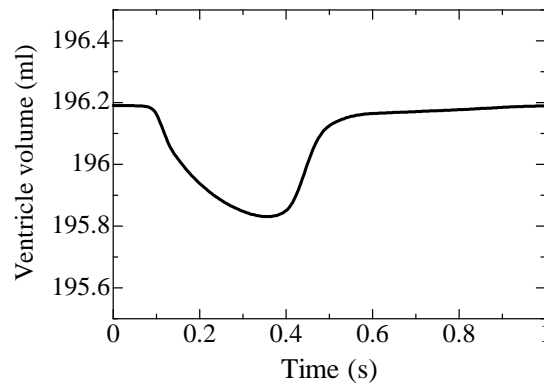


Fig. 7.9: 心室壁の全体積変化.

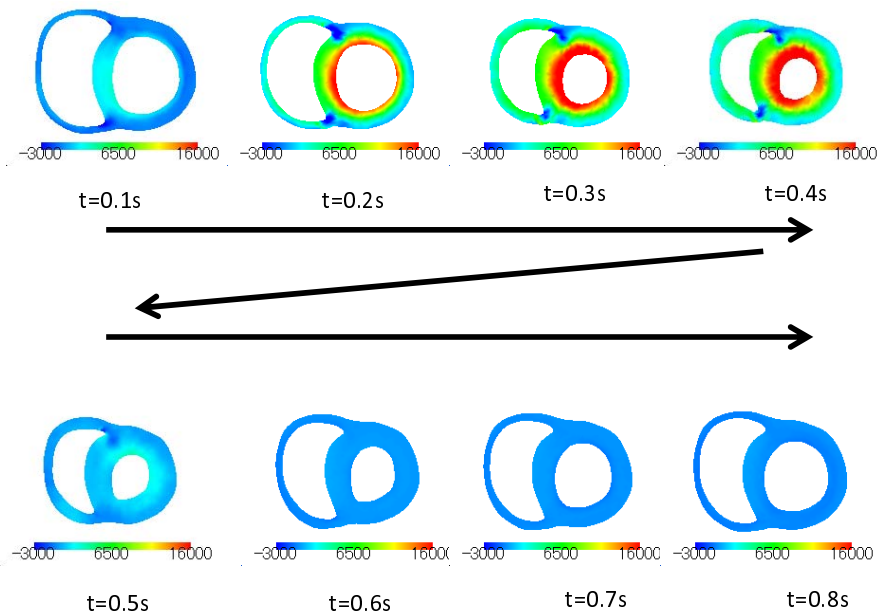


Fig. 7.10: 心室壁内の圧力分布 (Pa).

7.3 有限要素解析時間刻み幅の影響

本節では、モンテカルロステップの時間刻み幅 Δt とマルチスケール有限要素解析の時間刻み幅 ΔT の違いがもたらす計算誤差について検証する。ここでも、4 状態 A モデル (図 6.3) を適用する。本章の数値実験においては、 $\Delta t = 5\mu\text{s}$ と $\Delta T = 2.5\text{ms}$ が適用されており、時刻 T から $T + \Delta T$ に向かう有限要素解析 1 ステップの間に 500 ステップのモンテカルロステップが実行され、モンテカルロステップ実行中は有限要素解析からくるフィードバック (サルコメア長、短縮速度) を時刻 T での値に固定している。そしてモンテカルロステップ終了後に有限要素解析において、時刻 $T \sim T + \Delta T$ での収縮力をこの期間中の短縮速度が時刻 $T + \Delta T$ での短縮速度に等しかったと仮定して運動方程式を解いている。したがって、計算誤差の観点からは ΔT をなるべく小さくとることが望ましいが、計算量の都合上適度な大きさに留めておく必要がある。ここでは通常適用している $\Delta T = 2.5\text{ms}$ とその 8 分の 1 の $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ での結果を比較して、本論文で提案するカップリング法の精度について検証する。

図 7.11 に、心室圧、容積の時間変化、および心室全体にわたる ATP 消費率、拍出による仕事率の時間変化の比較結果を示す。さらに図 7.12 に、心室全体にわたる状態濃度の時間変化の比較結果を示す。細かい時間刻みの方が、左心室圧のピーク値が若干高く、仕事量が多くなっているがこれらマクロ的挙動に関しては、概ねよく一致する結果が得られていることがわかる。

次に局所的なミクロモデルの挙動を比較する。図 7.13 に左心室自由壁中層のあるミクロユニットモデルでのサルコメア長、短縮速度および収縮力の平均値を比較した結果を示す。さらに、図 7.14 では、上と同じミクロユニットモデルでの各状態濃度の平均値の時間変化を比較した結果を示す。これらミクロ緒量の時間変化も良く一致していることがわかる。

ここで生じた誤差の要因としては、主に次の二つを挙げることができる。

- (1). モンテカルロステップ中の短縮速度とその後の収縮力算出時の短縮速度に ΔT のずれが生じている。
- (2). 式 (6.66) で示されているように、各ミオシンヘッドごとの力積を算出する際にミオシンアームの平均伸び \bar{L} を力の関数に代入している。

ここで、第 2 の要因はミオシンアームが線形バネの場合には生じないものである。このうちどちらが大きな影響を及ぼしているのかを判断することは困難であるが、付録 E にミオシンアームを線形バネとした場合の同様の比較結果を示す。そこでは、線形の場合においては近似度がさらに改善されていることがわかる。

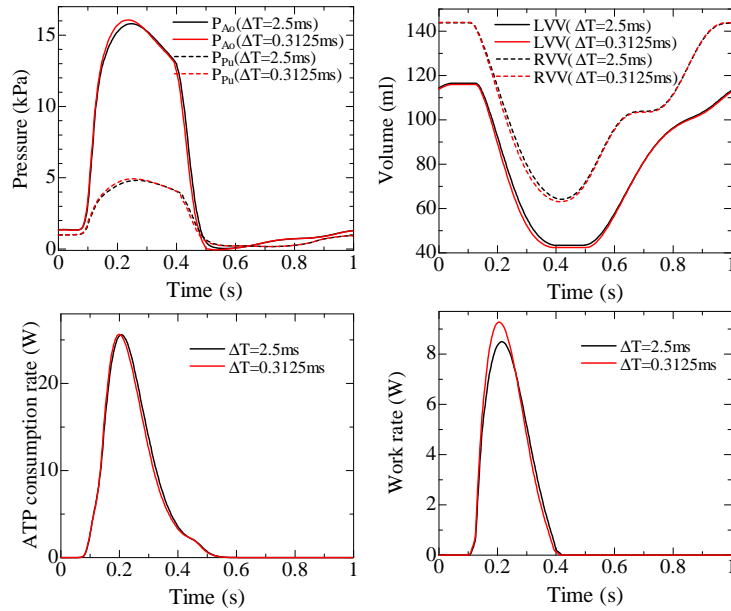


Fig. 7.11: 有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマクロ的挙動時間変化の比較.

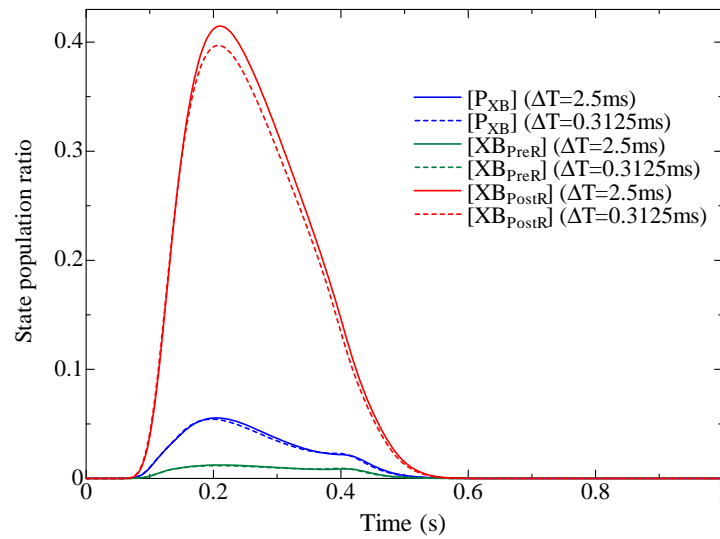


Fig. 7.12: 有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマクロ状態濃度の比較 (心室全体に渡る平均値).

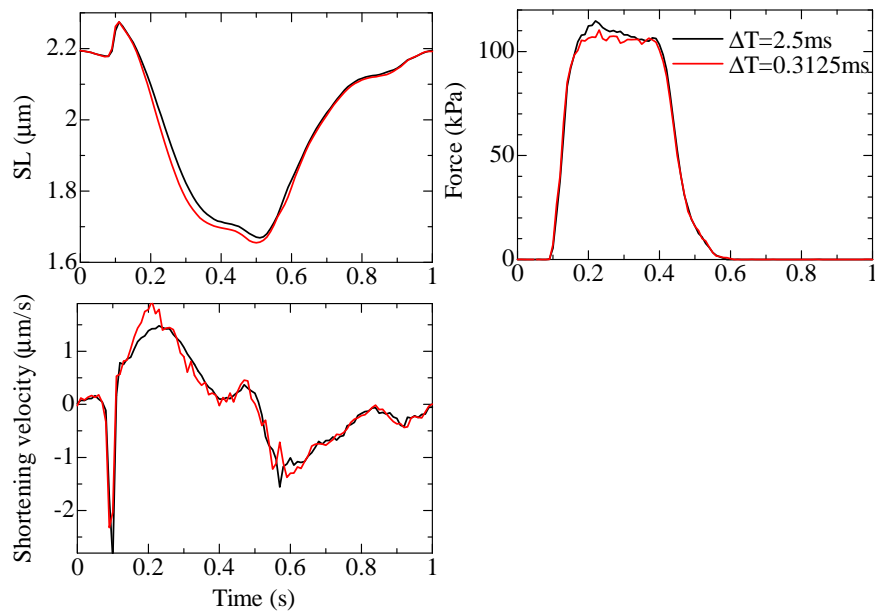


Fig. 7.13: 有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのミクロユニット挙動時間変化の比較. サルコメア長 (左上), 短縮速度 (左下) と収縮力 (右上). (左心室自由壁中層のあるユニットモデルでの平均値).

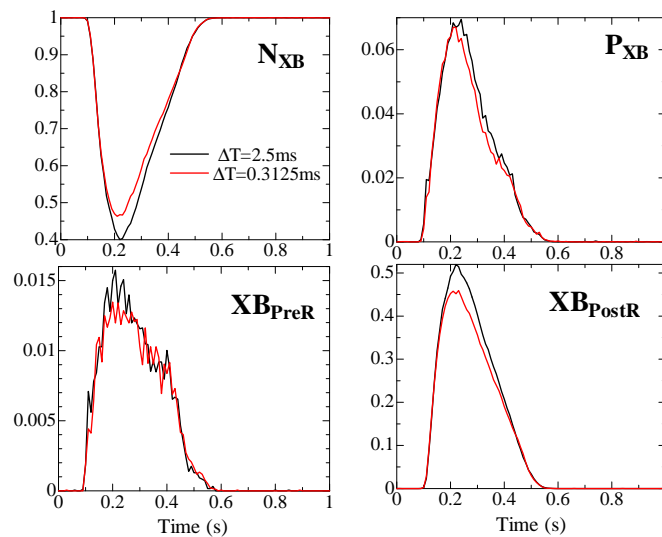


Fig. 7.14: 有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのミクロ状態濃度の比較 (左心室自由壁中層のあるユニットモデルでの平均値).

7.4 シート構造の効果

ここでは, 第 5.2 節で述べたシート構造が拍動に及ぼす影響について解析するため, シート構造無しモデルとして cleavage plane を取り除いた 64 個の細胞からなるモデルを適用する. それ以外のパラメータ, 解析条件はすべて同じである. ここでも, 4 状態 A モデル (図 6.3) を適用した. 表 7.4 に, 左心室の拍出能に関わる結果を纏める. 拡張末期の容積が cleavage plane の存在により 14ml 程度増加し, それに伴って拍出量も 8ml 程度増加していることがわかる. P_{Ao} は左心室内の大動脈弁境界での血圧値であるが, 拍出量の増加によりこれも増加している.

Table 7.4: シート構造の効果. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.

	cleavage plane 有	cleavage plane 無し
仕事 (拍出)	1.43 J/cycle	1.34 J/cycle
ATP 消費	4.64 J/cycle	4.60 J/cycle
効率	30.9%	29.2%
左心室拡張末期容積	116.5 ml	102.2 ml
左心室拍出量	73.2 ml	64.9 ml
Ejection Fraction	62.8%	63.5%
$\max(P_{Ao})$	15802 Pa	15373 Pa
$\min(P_{Mi})$	60 Pa	-189 Pa

図 7.15 は, 両心室の流出口での圧力と容積変化を示している. Cleavage plane 無しのモデルでは, 拍出量を維持する時間が短いいためピーク直後の血圧の減少がより急激になっている. 弛緩時の容積増加率に関しては, 初期の流入 (心室圧が心房圧よりも低くなることに起因する E 波) に関しては, cleavage plane 無しのモデルの方が大きいことがわかる. これは, 収縮末期に蓄えられた心筋の弾性エネルギーが大きく, その反動が弛緩を促進したためと考えられる. しかし, 心房の興奮に伴う A 波では, 組織の剛性に打ち勝つことができず, ほとんど拡張していない. なお, この A 波は図 2.2 に示した左心房エラストランス E_{LA} の増加に由来し心房の興奮を模擬したものである.

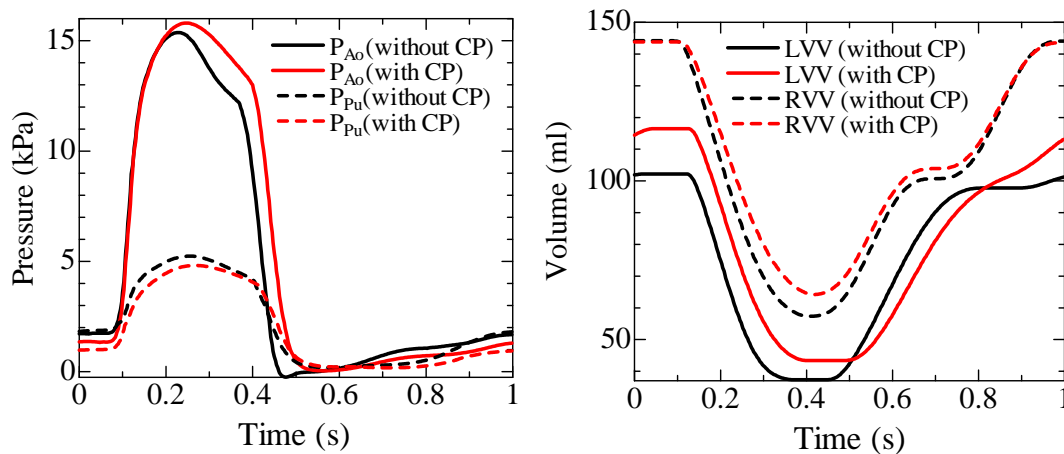


Fig. 7.15: シート構造が圧力と容積の時間変化に及ぼす影響

図 7.16 は、各マクロ要素においてミクロモデル内の各筋原線維要素で生じた収縮力の平均値を求め、その中央短軸断面上の分布を表示したものである。どちらの場合においても内層側に大きな収縮力が現れているが、 $t = 0.25\text{s}$ までは明らかに sheet 構造有の場合の方が大きな収縮力が現れていることがわかる。これは、図 7.17 からわかるように、シート構造有の場合の方がサルコメアの短縮速度が小さいからである。すなわち、第 6.3.1 節でみたように、張力 (収縮力)-短縮速度関係より速度が小さい方がたくさんの収縮力が発生するからである。

シート構造有の場合に、短縮速度が小さくなることは、シート構造そのものの特性からくるのではなく、単に弛緩末期の容積が大きいからではないかと考えられる。一般に、歪み速度が同じ場合には、内部容積が大きい方がより多く拍出することができる。これは、逆に拍出量が同じ場合には、内容積が大きい方がより小さな歪み速度を持つことを意味する。

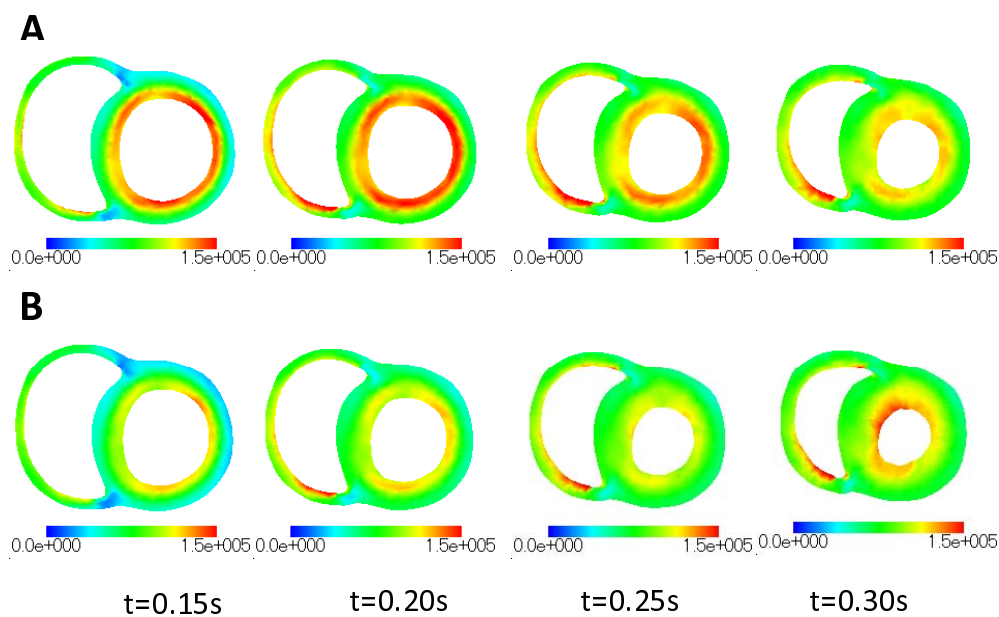


Fig. 7.16: 筋原線維における収縮力の大きさの分布. A:シート構造有, B:シート構造無し. レジェンド表示の単位は Pa.

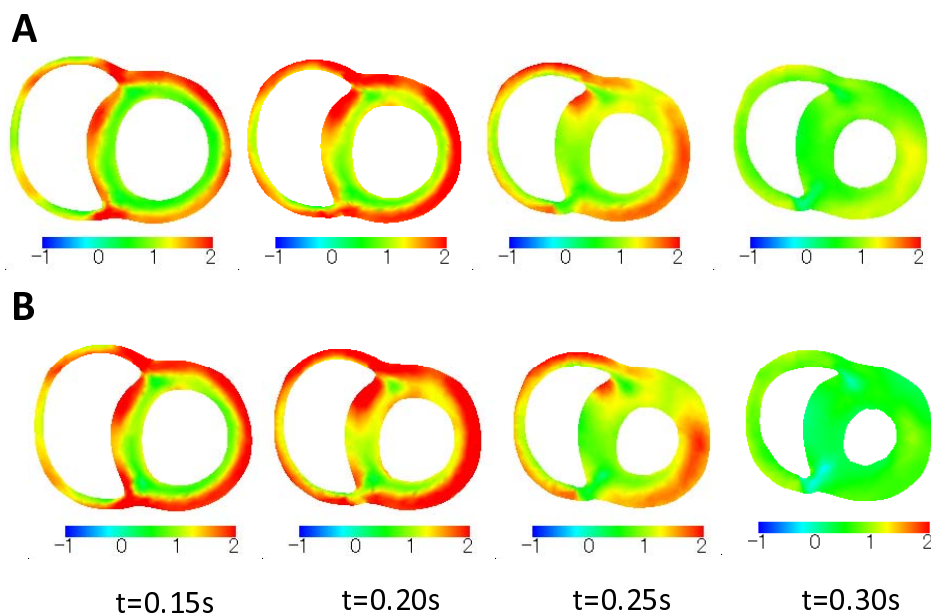


Fig. 7.17: 筋原線維における半サルコメアあたりの短縮速度の大きさの分布. A:シート構造有, B:シート構造無し. レジェンド表示の単位は $\mu m/s$.

以上はマクロスケール的な見地からの比較であるが、以下ではミクロ的な振る舞いを比較してみる。図 7.18 は、左心室自由壁中央部の中層にある一つのマクロ要素に置かれたミクロモデル内の筋原線維要素における緒量の平均値の時間変化を表したものである。拍出が始まる $t = 0.1\text{s}$ あたりまでは、似通った振る舞いを示しているが、拍出開始後には、シート構造無しの場合の方が大きな短縮速度を示し (同図左下)、収縮力も少なくなっている (同図右上)。この影響で、サルコメア長はシート構造有の方が大きくなり、オーバーラップ長 (図 6.5) も大きくなるので、状態 XB_{PostR} の濃度も大きくなっている。これらの観察は先のマクロでの解析と整合している。

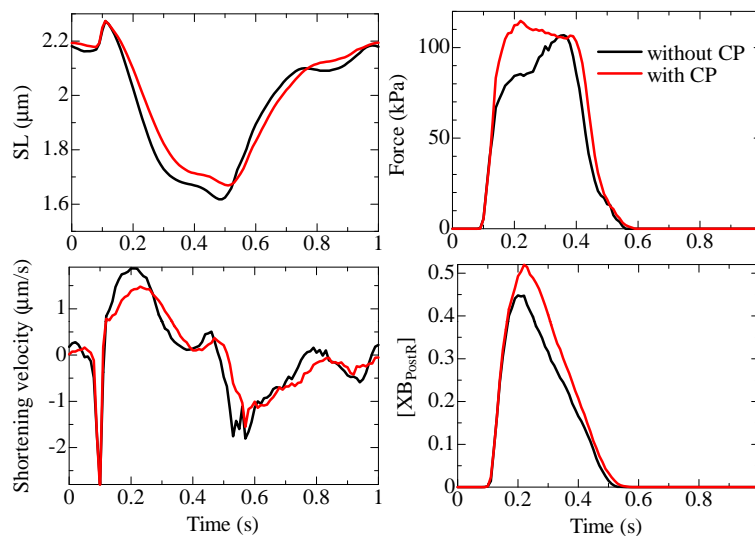


Fig. 7.18: シート構造がサルコメア長, 短縮速度, 収縮力, 状態 XB_{PostR} の割合変化に及ぼす影響. 左心室自由壁中央部中層にあるミクロモデルでの平均値

次に、同じマクロ要素とミクロモデル内の筋原線維要素の歪みの時間変化を比較した結果を図 7.19 に示す。ここでは、ファイバー、シート、ノーマル方向ベクトルで構成される直交基底 $\{f, s, n\}$ により Green-Lagrange 歪み (式 2.6) を表現した。ただし、初期配置を無負荷状態にとった。また、ミクロモデルの歪みは、すべての筋原線維要素にわたっての平均値である。マクロ歪みに関しては、cleavage plane の剛性パラメータを表 5.1 に示すように非常に小さく設定したので、シート構造有のモデルでは、ノーマル方向の歪み E_{nn} とシート-ノーマル方向のせん断歪み E_{sn} が大きくなっている。しかし、ミクロモデル内の筋原線維部におけるこれらの歪みは、シート構造無しの場合と同じくらい小さくあり、マクロとミクロの歪みの違いが顕著である。これは、図 7.20 にあるように cleavage plane の大きな歪みが、マクロ歪みを吸収しているからである。このような線維直交方向の歪みの緩和効果が、サルコメア内の架橋運動に及ぼす影響は、現モデルにおいては含まれていない。しかし、実際にはこのような歪みによりフィラメント間の距離などが変化するので、非結合-結合状態

の間の遷移率などにも影響を及ぼすものと考えられる。このような線維直交方向の変形および変形速度を考慮したモデル化は今後の課題である。

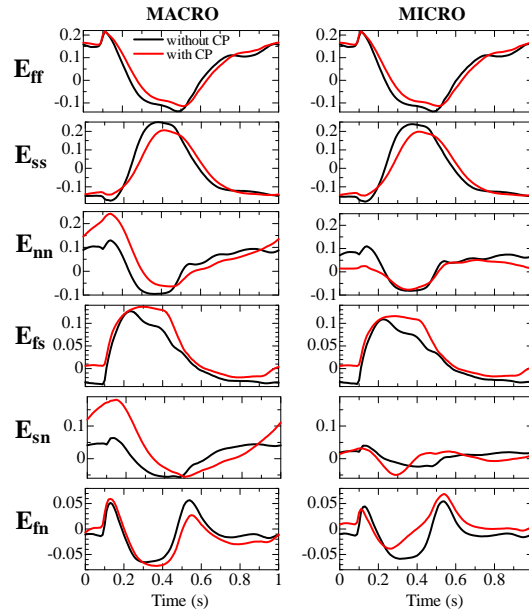


Fig. 7.19: シート構造がマクロ歪みおよびミクロ歪みに及ぼす影響。左:マクロ歪み, 右:ミクロモデル内筋原線維の歪み。“without CP” は cleavage plane 無し, 即ちシート構造無しを, “with CP” はシート構造有を示す。

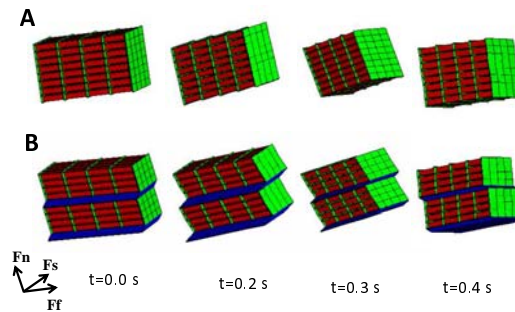


Fig. 7.20: シート構造が細胞の変形に及ぼす影響

7.5 協調性パラメータの影響

ここでは、第 6.1.2 節で導入した協調性モデルの心拍動における効果を検証する。ここでも、4 状態 A モデル (図 6.3) を適用する。第 6.3.2 節の等尺性収縮において試みたように、協調性の強さを表すパラメータ γ を標準値の 80 から 10 または 5 に下げた場合の拍動を評価する。ただし、ここでは式 (6.25) における Q_0 を γ の値に応じて調整した。標準値 $\gamma = 80$ では $Q_0 = 3.4$ としているが、 $\gamma = 10$ または $\gamma = 5$ のときは $Q_0 = 2.6$ とした。式 (6.23), (6.24) に定義されているように、協調性モデルでは γ が小さくなると結合状態からの解離率が全体的に下がるようになっており、過大な収縮力の発生を避けるために γ の減少とともに Q_0 を小さくする必要があった。

表 7.5 に拍出能の目安となる緒量を示す。協調性を弱めた場合でも、Ejection Fraction の低下は少ないが、左心房からの流入量の指標となる僧帽弁付近における弛緩期最小圧 ($\min(P_{Mi})$) が比較的高いため弛緩末期の心室容積が確保できず、 $\gamma = 10$ においても、拍出量はかなり低下していることがわかる。一方、ATP の消費量も仕事量に応じて減少するので、効率の低下は少ない。

Table 7.5: 協調性パラメータの影響。 P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧、 P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧。

	$\gamma = 80, Q_0 = 3.4$	$\gamma = 10, Q_0 = 2.6$	$\gamma = 5, Q_0 = 2.6$
仕事 (拍出)	1.43 J/cycle	1.19 J/cycle	0.65 J/cycle
ATP 消費	4.64 J/cycle	3.68 J/cycle	2.33 J/cycle
効率	30.9%	32.2%	28.1%
左心室拡張末期容積	116.5 ml	99.1 ml	58.7 ml
左心室拍出量	73.2 ml	62.6 ml	31.2 ml
Ejection Fraction	62.8%	63.1%	53%
$\max(P_{Ao})$	15802 Pa	14456 Pa	11191 Pa
$\min(P_{Mi})$	60 Pa	505 Pa	763 Pa

図 7.21 は、左心室圧力と容積の時間変化を示している。協調性を弱めた場合には、初期容積が少ないために拍出量を維持できず拍出期初期から圧力が著しく低下していることがわかる。図 7.22 にサルコメア長 (SL), 半サルコメアあたりの短縮速度 (Shortening velocity) および状態 XB_{PostR} の割合の心室全体にわたる平均値の時間変化を示す。弛緩時の状態 XB_{PostR} の割合に関しては、協調性が弱い場合においても、収縮期の値にくらべ 10% 以下の小さな値となっているが、それでも弛緩が十分でなく、流入が非常に少ない。これは、弛緩時においてはほとんど収縮力が残っていない状態にしなければ正常な拍動とならないことを示している。さらに協調性が弱くなると、筋肉が弛緩末期に適度に伸びておらず収縮初期の SL が小さいため、初期の短

縮速度が維持できなくなっていることがわかる。さらに、状態 XB_{PostR} の割合が大きく落ちたわけではないのに、ATP 消費率がかなり下がっていることもわかる。

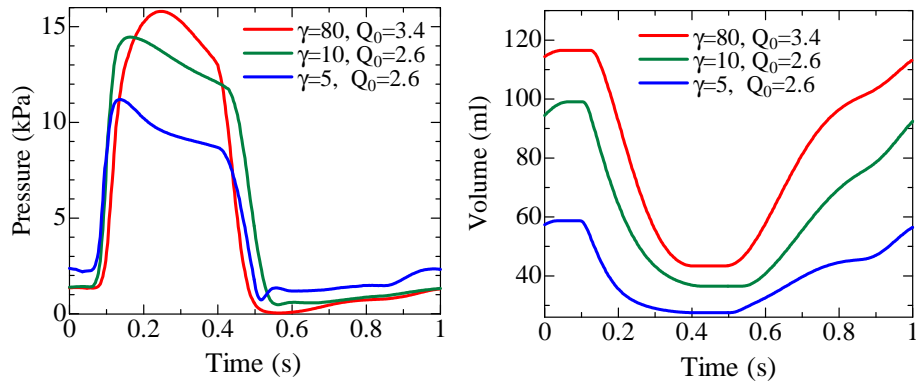


Fig. 7.21: 協調性パラメータが圧力と容積の時間変化に及ぼす影響

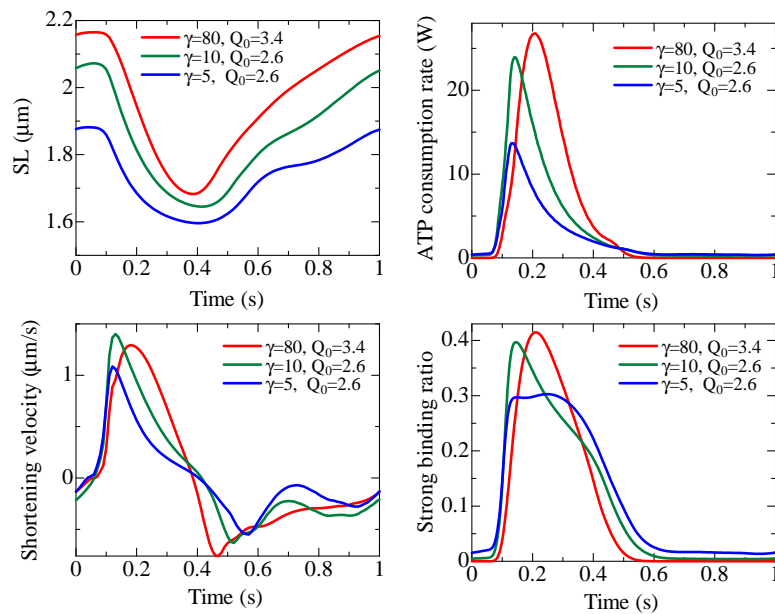


Fig. 7.22: 協調性パラメータがサルコメア長, 短縮速度, ATP 消費率, 状態 XB_{PostR} の割合変化に及ぼす影響. 心室全体にわたる値またはその平均値.

図 7.23 は、左心室自由壁側中層にある 1 要素に埋め込まれたマイクロモデルでのサルコメア長 (SL), 半サルコメアあたりの短縮速度 (Shortening velocity), 張力および状態 XB_{PostR} の割合の平均値の時間変化である。図 7.24 に、上と同じ要素での $t = 0.15s$ および $t = 0.25s$ でのミオシンアームの伸びに対する分布密度を示す。状態 XB_{PostR} に対しては、分布の傾向が $t = 0.15s$ と $t = 0.25s$ で大きく異なっていることがわかる。 $t = 0.15s$ では $\gamma = 5$ がもっとも濃度が高く分布も $L < 0$ で広いが、 $t = 0.25s$ では逆に $\gamma = 80$ がもっとも濃度が高く分布も $L < 0$ で広がっている。この分布は短縮速度に依存し、短縮速度が大きいほど小さな L での分布の濃度が高くなる。図 7.22 にみるように初期の短縮速度は $\gamma = 5$ の方が大きいですが、収縮中期から後期にかけては $\gamma = 80$ の方が大きいのでこのような分布傾向が得られたと解釈できる。

ここで見てきたように協調性を適切に扱うことは、特に弛緩時の心筋の振る舞いを再現する上で非常に重要である。弛緩時においても一定濃度のカルシウムイオンが筋原線維内に残るため協調性が弱い場合には、弱いながらもいくつかの収縮力が作用し心房からの血液流入を妨げる結果となってしまう。このように心臓の拍動にとって非常に重要な協調性を分子の動作原理に基づいて常微分方程式でモデル化することは困難であり、従来のほとんどのアプローチでは Hill の関係式に適合する様にカルシウム濃度の非線形関数として、結合および解離の遷移率を与える必要があった。本論文で提案した解析手法により、分子の協調性に関する動作をそのままモンテカルロ法で模擬することでマクロスケールの自然な筋肉の弛緩が再現できるようになったことは従来の現象論的アプローチに対し一線を画するものであると考えられる。

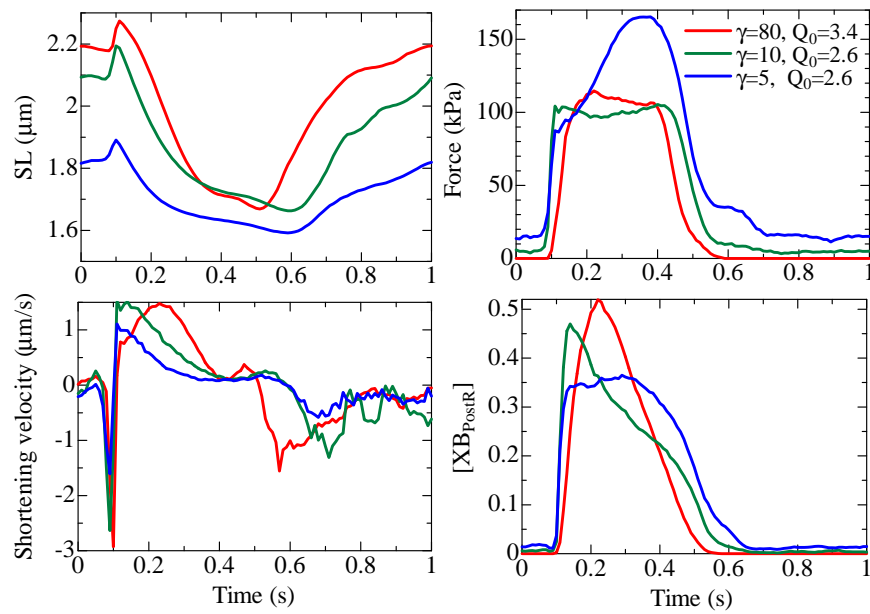


Fig. 7.23: 協調性パラメータがサルコメア長, 収縮力, 短縮速度, 状態 XB_{PostR} の割合変化に及ぼす影響. 左心室自由壁側中層にあるマイクロモデルでの平均値

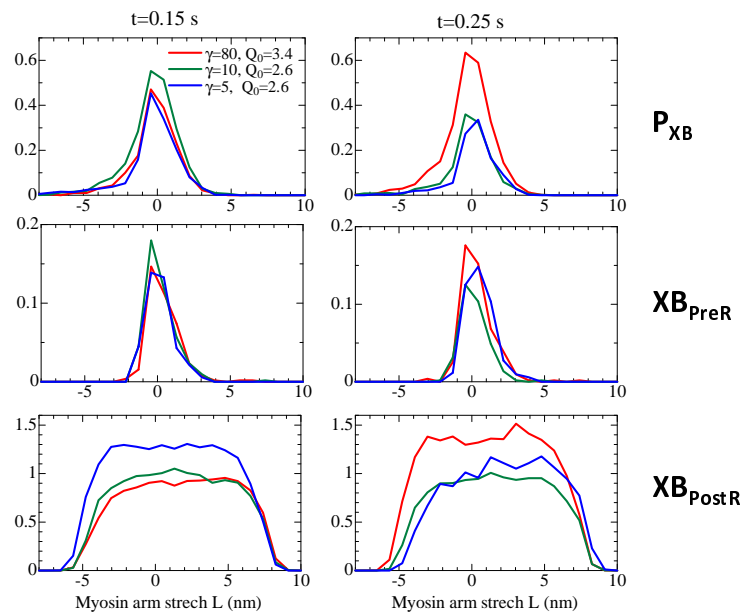


Fig. 7.24: 協調性パラメータがミオシンアームの伸び (L) に対する分布密度に及ぼす影響. 上段から P_{XB} , XB_{PreR} , XB_{PostR} における分布.

7.6 ミオシンアーム非線形性の影響

第 6.1.3 節で議論したミオシンアームの弾性の影響について調べる. ここでは, 4 状態 A モデル (図 6.3) に対して, アームの伸び L が正の場合には同一の剛性を示す線形バネと非線形バネを適用した場合の心拍動性能を比べる. 表 7.6 に拍出能に関わる緒量の比較を, 図 7.25 に, 両心室の拍出口における圧力と内腔容積の時間変化を示す. 左心室の EF (Ejection Fraction: 拍出量/最大容量) は, 線形バネの場合が 59.1%, 非線形バネの場合が 62.8% であった. 伸びがマイナス ($L < 0$) のときの緩みの状態を想定した反発力の削減がある程度の効果をもたらしていることがわかる.

Table 7.6: ミオシンアーム非線形性の影響. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.

	非線形バネ	線形バネ
仕事 (拍出)	1.43 J/cycle	1.30 J/cycle
ATP 消費	4.64 J/cycle	4.20 J/cycle
効率	30.9%	31.0%
左心室拡張末期容積	116.5 ml	118.3 ml
左心室拍出量	73.2 ml	69.9 ml
Ejection Fraction	62.8%	59.1%
$\max(P_{Ao})$	15802 Pa	15067 Pa
$\min(P_{Mi})$	60 Pa	108 Pa

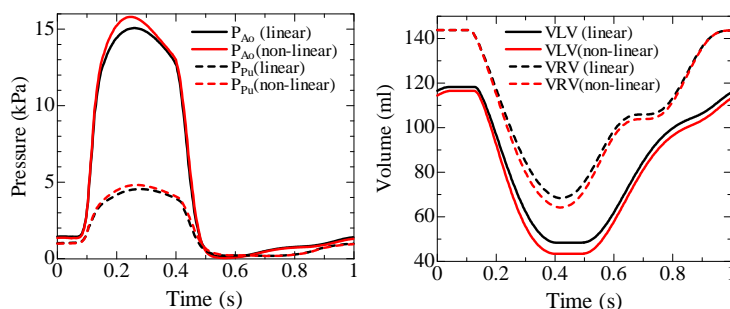


Fig. 7.25: ミオシンアームの非線形性が圧容積時間変化に及ぼす影響. P_{Ao} : 左心室圧 (大動脈弁近傍), P_{Pu} : 右心室圧 (肺動脈弁近傍), VLV: 左心室容積, VRV: 右心室容積.

図 7.26 に, 心室全体にわたる短縮速度の平均値の時間変化と加水分解エネルギーで換算した ATP 消費率および拍出に要した仕事率の時間変化を示す. ATP 消費と拍出による仕事から効率を求めると, 線形バネの場合が 29.7%, 非線形バネの場合が

29.6%でほぼ同等であった。非線形性の導入により短縮速度がいくらか速くなり、図 7.25 にあるように心室圧のピーク値も高くなるが、ATP 消費も増加しているので効率率は同等となっている。

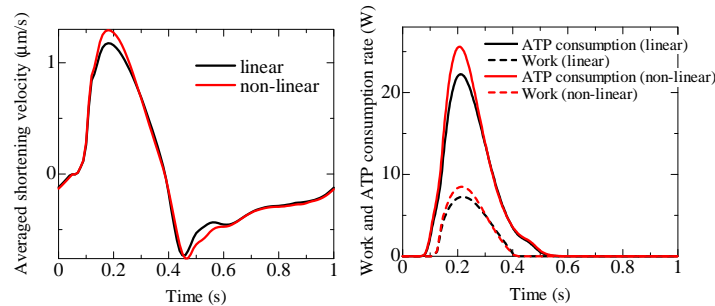


Fig. 7.26: ミオシンアームの非線形性が短縮速度, ATP 消費および拍出エネルギーに及ぼす影響. 速度は半サルコメアあたりの短縮速度を表す.

図 7.27 に、左心室自由壁側中層にある要素に埋め込まれたマイクロモデルの $t = 0.2s$ におけるミオシンアームの伸び (L) の分布密度およびその密度に力 $F_{MH}(L)$ を掛けた分布を示す。状態 XB_{PostR} の密度が突出して大きいのが、非線形バネの方が大きな $L(6 \sim 8nm)$ あたりの密度が若干小さく、逆に $L < 0$ では密度が少し大きくなっていることがわかる。それでも右図からわかるように $L < 0$ におけるマイナスの収縮力が大きく緩和され、その効果が表れていることがわかる。

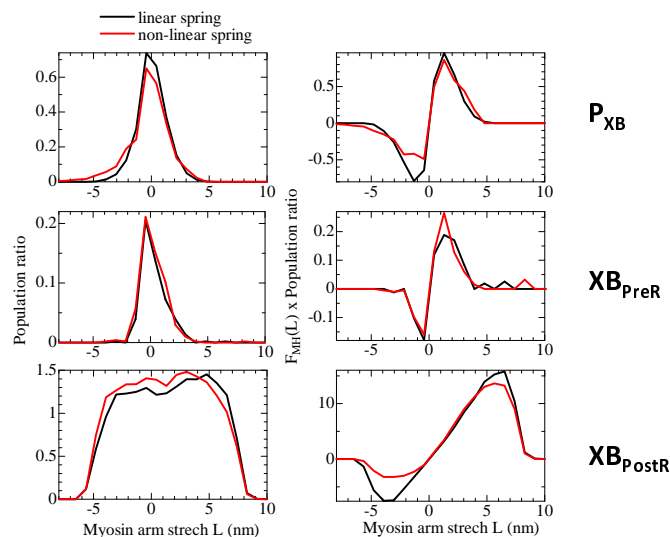


Fig. 7.27: ミオシンアームの非線形性がアームの伸び (L) 分布 (左) と力分布 (右) に及ぼす影響. $t = 0.2s$ における分布. 上段から P_{XB} , XB_{PreR} , XB_{PostR} における分布.

ミオシンアームの非線形性の影響が比較的小さな理由としては、第 6.1.5 節で定めたクロスブリッジの結合解離率 g_{xb} がその効果を現わし、マイナスの伸びを持つアームの濃度を少なくしているからではないかと考えられる。図 6.8 に示されているように $L < 0$ となる結合状態 XB_{PostR} は非結合状態に非常に遷移しやすくなるからである。そこで、ここでは g_{xb} を定数 100 に設定した場合の比較結果を示す。表 7.7 は、拍動の基本性能を比較したものである。この場合、拍出量には 13ml 程度の差が現れ、Ejection Fraction では 10%以上の差が現れた。図 7.28 は、左心室圧、左心室容積、ATP 消費率、拍出の仕事率を比較したものである。ここでは、圧力、容積変化に図 7.25 よりも大きな差が表れていることがわかる。

Table 7.7: 結合解離率が定数 ($g_{xb} \equiv 100$) の場合の非線形性の影響. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.

	非線形バネ	線形バネ
仕事 (拍出)	1.10 J/cycle	0.75 J/cycle
ATP 消費	4.96 J/cycle	4.72 J/cycle
効率	22.3%	15.9%
左心室拡張末期容積	121.7 ml	125.6 ml
左心室拍出量	63.2 ml	50.1 ml
Ejection Fraction	51.9%	39.9%
$\max(P_{Ao})$	14164 Pa	12195 Pa
$\min(P_{Mi})$	161 Pa	308 Pa

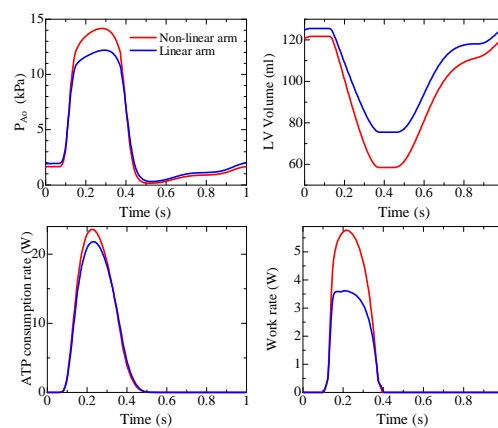


Fig. 7.28: 結合解離率が定数 ($g_{xb} \equiv 100$) の場合の非線形性の影響. 左心室圧: P_{Ao} (左上), 左心室容積 (右上), ATP 消費率 (左下), 仕事率 (右) の時間変化.

7.7 短縮速度を大きくしたモデルでの拍動解析

ここでは, 4 状態 A モデル (図 6.3) に対して短縮速度が標準モデルよりも大きくなるものを構成し, その拍動性能について議論する. 短縮速度を操作しやすいパラメータは主に 2 つある. 一つは, 状態 P_{XB} から状態 XB_{PreR} への遷移率 f_{app} で, もうひとつは, 状態 XB_{PostR} から状態 N_{XB} への遷移率 g_{xb} である (図 6.3). どちらの場合も, これらの遷移率が大きくなるように調整すれば, クロスブリッジサイクルが短くなり短縮速度が大きくなる. しかし, それとともに ATP の消費率も上がることに注意しなければならない. 本節では, 上記 2 つの方法のうち前者の方法で短縮速度が標準モデルよりも大きなものを構成する.

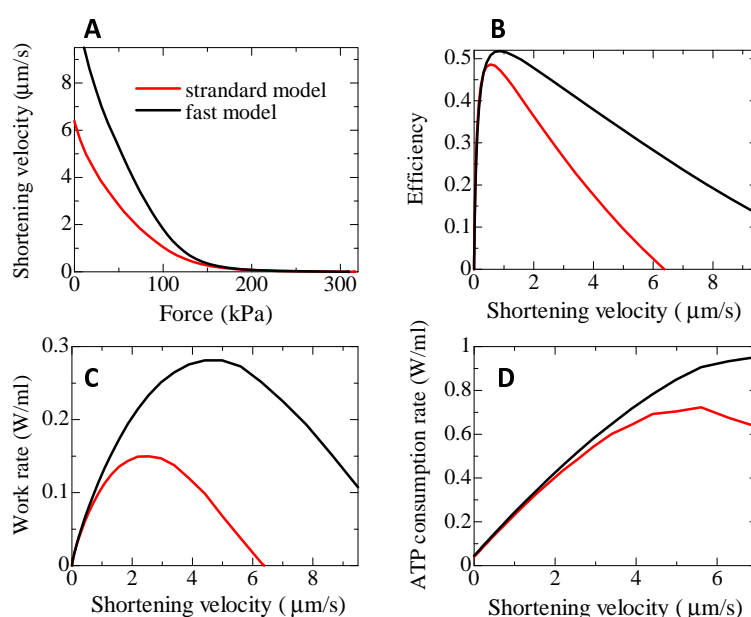


Fig. 7.29: 張力-半サルコメアあたりの短縮速度関係. A:張力-速度, B:速度-効率, C:速度-仕事率, D:速度-ATP 消費率

遷移率 f_{app} を大きくするためには, 状態 XB_{PreR} の自由エネルギーを下げれば良い. ここでは, 表 6.7 の代わりに $\Delta U_{PreR, PXB} = -3.0 \text{ pN} \cdot \text{nm}$ とする. これは ATP 加水分解エネルギー ($76.5 \text{ pN} \cdot \text{nm}$) に比べればごくわずかである. しかしこれにより, 標準モデルで $f_{app} = 1991$ であったものが 8000 程度の値を持つようになる. 実際, 図 7.29A にあるように, 張力-速度曲線では全体的にかなり速度が大きくなっていることがわかる. また, 同図 D のように ATP 消費率も上昇しているが, 仕事率の上昇の割合の方が大きいため, 特に速度が大きなところで効率の上昇が顕著である.

表 7.8 に拍出能に関わる緒量の比較を, 図 7.30 に, 左心室の拍出口における圧力と内腔容積の時間変化を示す. 1 拍あたりの ATP 消費が 20% 弱増加しているが, 拍出

量が6ml増加し、さらに血圧のピーク値も大幅に増加しているため、仕事量の増加率がATP消費の増加率を上回り、効率が少し上昇している。上記の圧力と容積の比較結果の傾向は、例えば文献¹³において、ウサギに対して甲状腺機能亢進症から生ずる速いミオシンによる拍動と正常なミオシンによる拍動を比較した実験結果を定性的に再現している。図7.31は、心室全体に渡る半サルコメアあたり短縮速度の平均値とATP消費率、さらに拍出の仕事率の時間変化を示したものである。 $t = 0.2\text{s}$ あたりのピーク値まで、速度上昇にやや遅れてATP消費率も増大していることがわかる。

Table 7.8: 短縮速度を大きくしたモデルとの比較. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.

	標準モデル	短縮速度大のモデル
仕事 (拍出)	1.43 J/cycle	1.78 J/cycle
ATP 消費	4.64 J/cycle	5.50 J/cycle
効率	30.9%	32.4%
左心室拡張末期容積	116.5 ml	114.0 ml
左心室拍出量	73.2 ml	79.6 ml
Ejection Fraction	62.8%	69.9%
$\max(P_{Ao})$	15802 Pa	17913 Pa
$\min(P_{Mi})$	60 Pa	-106 Pa

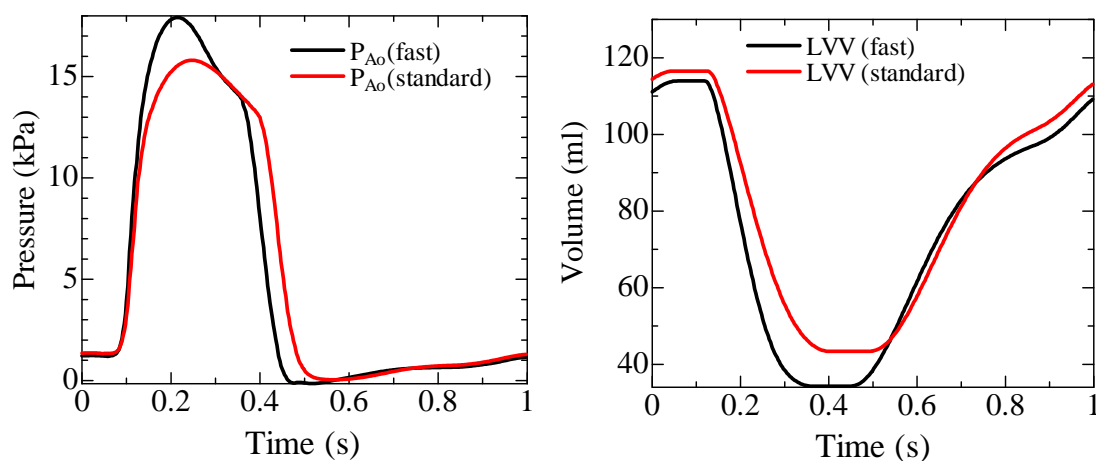


Fig. 7.30: 短縮速度大のモデルとの比較. P_{Ao} :左心室圧 (大動脈弁近傍), P_{Pu} :右心室圧 (肺動脈弁近傍), VLV:左心室容積, VRV: 右心室容積.

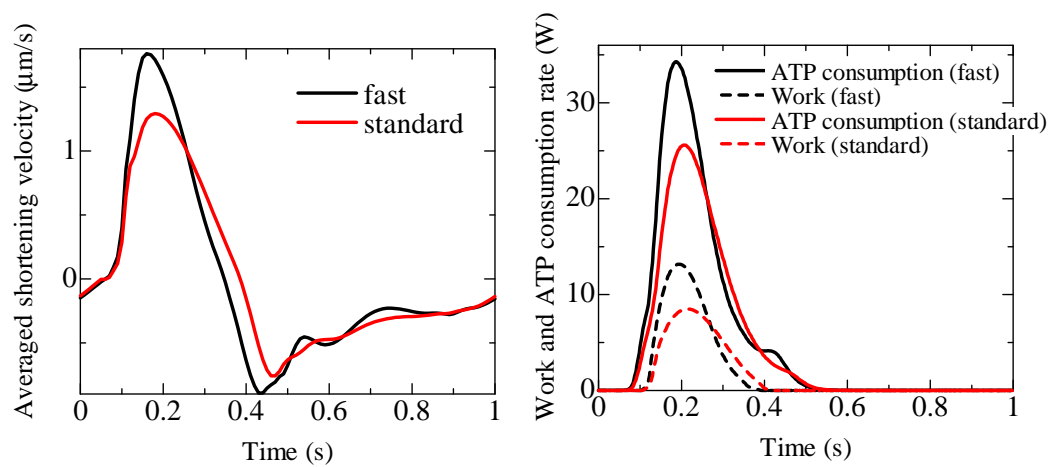


Fig. 7.31: 短縮速度が速いモデルとの比較. 半サルコメアあたりの短縮速度, ATP 消費および拍出エネルギーの時間変化.

7.8 強結合解離率の影響

ここでは、第 6.1.5 節において 4 状態 A モデル (図 6.3) に対して導入した強結合状態から非結合状態への解離率 g_{xb} の影響について調べる。図 6.8 に示されているように、この解離率はミオシンアームの伸び L が負の値になりそれがある程度大きくなった時点で急激に大きな値をとるように設定されている。したがって、大きな負のストレッチをもつミオシンアームがほとんど存在しなくなり効率を向上させる効果をもたらすと予想できる。しかし、一方で図 6.6 に示されているミオシンアームの剛性特性から負のストレッチが存在してもあまり大きな障害とはならないことも予想できる。以下では、実際に非線形剛性を持つミオシンアームに対して関数 g_{xb} がどの程度の効果をもたらすか検証するために、この解離率が適当な定数である場合と拍動性能を比較してみる。

表 7.9 に、解離率 g_{xb} が定数 10, 100 または 200 である場合との拍出能に関わる諸量の比較を示す。この中で最適な定数 100 の場合と比較しても、関数モデルにより効率、拍出量ともに大きく改善されていることがわかる。また、一概に g_{xb} を大きくするほど拍出量が改善されるわけではなく、200 の場合は 100 の場合よりも拍出量が逆に少なくなっていることがわかる。

Table 7.9: 異なる結合解離率 g_{xb} に対する拍動性能の比較。 P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧。

	標準関数モデル	$g_{xb} \equiv 10$	$g_{xb} \equiv 100$	$g_{xb} \equiv 200$
仕事 (拍出)	1.43 J/cycle	0.39 J/cycle	1.10 J/cycle	1.11 J/cycle
ATP 消費	4.64 J/cycle	2.83 J/cycle	4.96 J/cycle	5.09 J/cycle
効率	30.9%	14.1%	22.3%	21.8%
左心室拡張末期容積	116.5 ml	132.7 ml	121.7 ml	123.4 ml
左心室拍出量	73.2 ml	36.3 ml	63.2 ml	60.9 ml
Ejection Fraction	62.8%	27.3%	51.9%	49.3%
$\max(P_{Ao})$	15802 Pa	9235 Pa	14165 Pa	14888 Pa
$\min(P_{Mi})$	60 Pa	649 Pa	162 Pa	192 Pa

図 7.32 は、左心室圧、容積、ATP 消費率、拍出の仕事率を比較したものである。 $g_{xb} \equiv 200$ の場合は、 $g_{xb} \equiv 100$ の場合に比べ圧力のピーク値は増加しているものの、それを維持する時間が短くなり拍出量が逆に低下してしまったことがわかる。

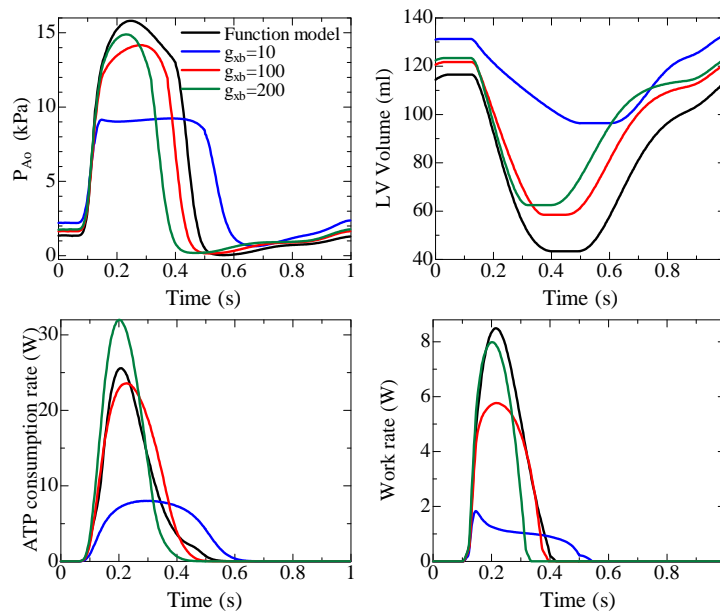


Fig. 7.32: 異なる結合解離率 g_{xb} に対する左心室圧: P_{Ao} (左上), 左心室容積 (右上), ATP 消費率 (左下), 仕事率 (左) の時間変化.

図 7.33 および図 7.34 は、各時間ステップにおける収縮力と短縮速度の分布を比較したものである。収縮力に関しては、 $g_{xb} \equiv 100$ の場合はどのタイミングにおいても、関数モデルの場合よりもそれが若干小さく、 $g_{xb} \equiv 200$ の場合には $t = 0.2$ s までは大差ないが、 $t = 0.3$ s で大幅に減少していることがわかる。短縮速度に関しては、 $g_{xb} \equiv 100$ では全体的にかなり小さくなっていることは明らかである。図 7.35 は、自由壁の外層 (subepi), 中層 (middle), 内層 (subendo) にあるマイクロユニット内のミオシンアームの伸びの時刻 $t = 0.2$ s における分布密度を示したものである。 g_{xb} を定数で与えた場合には、首振りにより生じる伸び $L = x_0 = 8.7$ nm あたりをピークに分布密度が減衰していくが、関数で与えた場合には、そのような減衰がなく、 $L = 0$ nm あたりで急激に密度がゼロ近くまで減少している。表 6.8 より、式 (6.47) の最小値は $g_{xb} = 1$ であり、 $g_{xb} \equiv 10$ の場合よりもかなり小さな遷移率となっている。したがって、この場合 L が適度な値を保っているかぎりには結合が長時間維持されることになり、減衰がほとんどない分布となると考えられる。右図は各 L における密度に発生する収縮力を掛けた値をプロットしたものであるが、関数で与えた場合にはそのピーク値は同程度であるものの、 $L \geq 0$ の範囲で定数の場合よりも全体的に高い値を示していることがわかる。

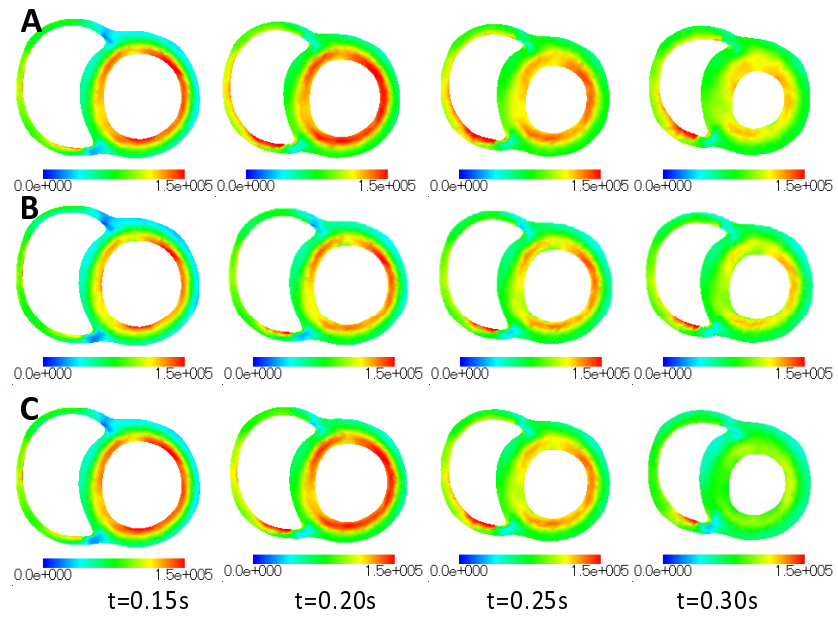


Fig. 7.33: 異なる結合解離率 g_{xb} に対する収縮力分布 (Pa). A:標準関数モデル, B: $g_{xb} \equiv 100$, C: $g_{xb} \equiv 200$.

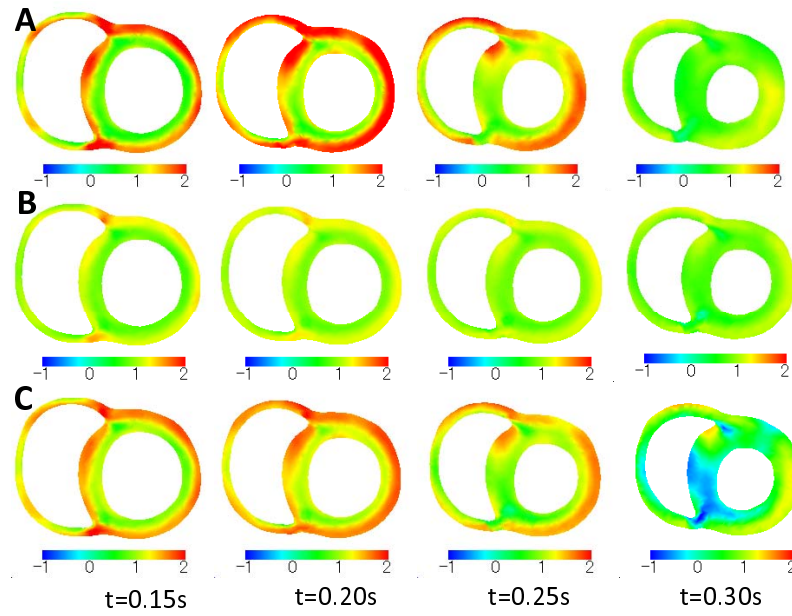


Fig. 7.34: 異なる結合解離率 g_{xb} に対する短縮速度 ($\mu m/s$). A:標準関数モデル, B: $g_{xb} \equiv 100$, C: $g_{xb} \equiv 200$.

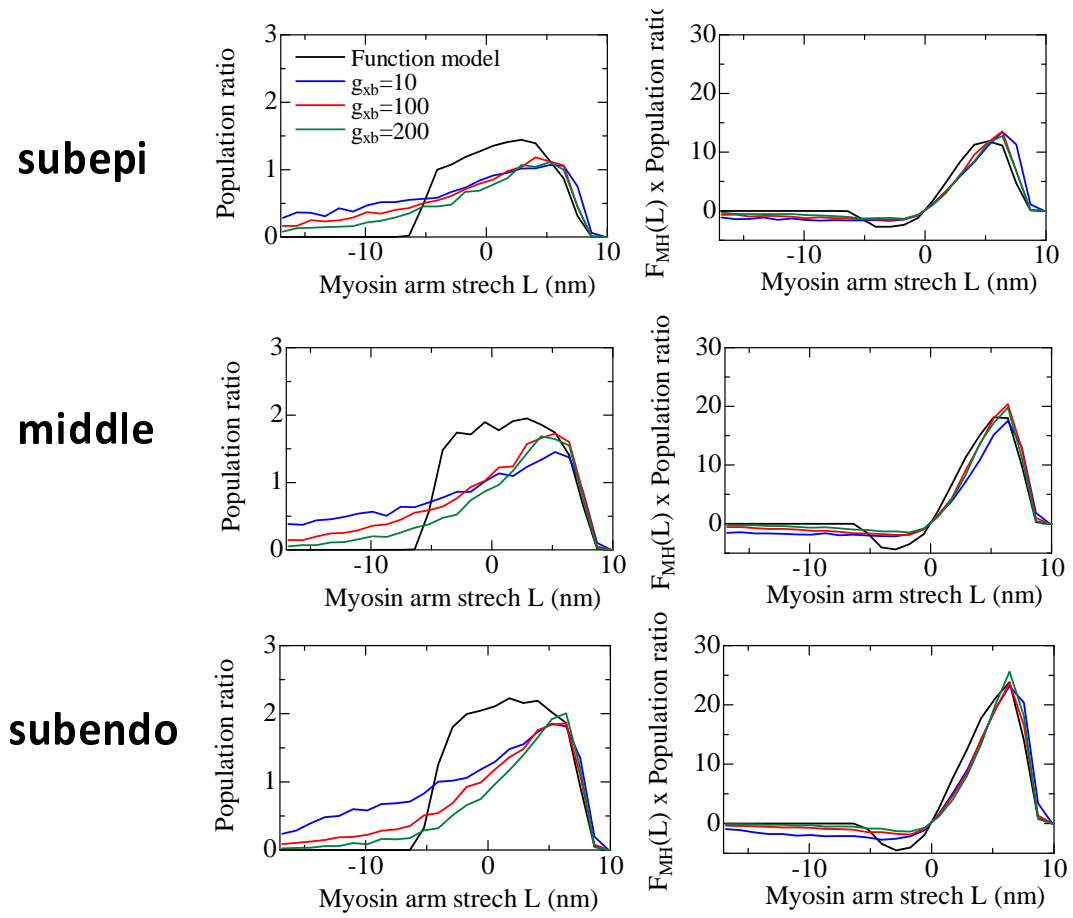


Fig. 7.35: 結合解離率 g_{xb} がミオシンアームの伸び (L) 分布に及ぼす影響. 上段から自由壁外層, 中層, 内層にあるミクロモデルにおける $t = 0.2s$ での分布.

7.9 2段首振りモデルの効果

前節までは, 4 状態 A モデルを対象に種々の観点からクロスブリッジモデルと心拍動性能の関係を調べた. 本節では, 第 6.1.6 節において提案した 4 状態 B モデルおよび 5 状態 B モデルについて A モデルとの違いおよび B モデルにおける 2 段目の首振りの効果について考察する.

表 7.10 に, A モデルとの比較も兼ねた血液拍出能に関わる結果を示す. ここで A モデル (標準) においては, 第 6.1.5 節で導入したミオシンアームの伸びの関数として解離率 g_{xb} を与え, A モデル ($g_{xb} \equiv 100$) は第 7.8 節で調べたように解離率を一定値とした場合に最も拍出能の良かったモデルである. B モデルにおいても, 首振り状態からの解離率は第 6.1.6 で述べているように定数として与えていることに注意されたい. B モデルでは, 首振り後状態から直接的に弱結合状態 (P_{XB}) に遷移する経路 (遷移率は $g_{xb} \equiv 100$) を追加したので, 拍動性能が A モデル ($g_{xb} \equiv 100$) よりも向上していることがわかる. 特に, 5 状態 B モデルは A モデル (標準) よりも効率の面では劣るが拍出量では勝っていることがわかる. このように弱結合状態を設け, そこへの首振り後状態からの遷移と結合状態での 2 段の首振りを導入することで, 強結合の解離率をストレッチ依存にすることなしに性能のよい拍動モデルを構成することができた.

Table 7.10: 4 状態 A モデルおよび B モデルの拍動性能比較. P_{Ao} は左心室内大動脈弁付近の血圧, P_{Mi} は左心室内僧帽弁付近の血圧.

	A モデル 標準	A モデル ($g_{xb} \equiv 100$)	B モデル 4 状態	B モデル 5 状態
仕事 (拍出) J/cycle	1.43	1.10	1.29	1.41
ATP 消費 J/cycle	4.64	4.96	5.06	5.37
効率 %	30.9	22.3	25.5	26.2
左心室拡張末期容積 ml	116.5	121.7	119.5	116.7
左心室拍出量 ml	73.2	63.2	68.7	74.2
Ejection Fraction %	62.8	51.9	57.5	63.5
$\max(P_{Ao})$ Pa	15802	14165	15106	15323
$\min(P_{Mi})$ Pa	60	162	91	-14

図 7.36 上段は, 4 状態 B モデルと 5 状態 B モデルとの圧容積履歴を比較したものである. 収縮初期の圧の立ち上がりおよび容積減少のプロファイルはほぼ一致しているが, 5 状態モデルの方がより長い時間に渡って高い圧力を維持しており, これが拍出量の増大をもたらしていることがわかる. 図 7.36 下段は, ATP 消費率と拍出の仕事率を比較したものであるがここでも上記と同様の傾向が見受けられる.

図 7.37 左は、4 状態 B モデルと 5 状態モデル B モデルの状態濃度の心室全体に渡る平均値の時間変化を表したものである。5 状態モデルでは、4 状態モデルに比べ 1 段目の首振り後状態 (XB_{PostR}) の濃度が減少し、代わりに 2 段目の首振り後状態 (XB_{PostR1}) が 4 状態モデルの首振り後状態 (XB_{PostR}) とよく似た濃度変化を示していることがわかる。さらに、5 状態モデルの 1 段目の首振り後状態 (XB_{PostR}) は収縮期後半においても、他の状態に比べその濃度を高い状態に維持しており、これが心室圧の維持につながっていると考えられる。図 7.37 右は、A モデル (標準) も含めて心室全体に渡る短縮速度の平均値の時間変化を比較したものである。第 6.3.1 節の張力-短縮速度関係のシミュレーション結果が示すように、心拍動においても B モデルの方が A モデルよりも短縮速度が小さくなっている。ただし、B モデル内での 4 状態モデルと 5 状態モデルの関係に関しては、張力-短縮速度関係と拍動での短縮速度で逆の傾向が表れている。これは、前者がカルシウム濃度を一定 ($1\mu\text{M}$) に維持し、短縮速度が一定になったときの平衡状態におけるデータであるのに対して、後者はカルシウム濃度がダイナミックに変化し、興奮が伝播するケースを扱ったものであるためと考えられる。

図 7.38 上段は、4 状態 B モデルと 5 状態 B モデルに対して、自由壁中層にあるミクロモデルにおける収縮力の時間変化を比較したものである。前述の心室圧の比較結果に表れているように、収縮期後半に大きな違いが現れている。図 7.38 下段は、3 つのタイミングにおける各状態のミオシンアームの伸び (L) の濃度分布を示したものである。5 状態モデルの 2 段目の首振り後状態の濃度分布の上限は $6\sim 7\text{nm}$ あたりにあり、この上限値は 1 段目の首振り距離 $x_0 = 6\text{nm}$ と 2 段目の首振り距離 $x_1 = 3\text{nm}$ の合計よりも小さいことがわかる。これは、ほとんどのミオシンヘッドが 1 段目に遷移後に -3nm 程度滑った後に 2 段目の首振り運動を行ったことを示唆している。ミオシンアームの伸びを 6nm から 9nm まで増やすよりも、 3nm から 6nm まで増やす方がエネルギーが小さくて済むので遷移確率が大きくなるからである。実際に、式 (6.53) に基づき遷移率を比較してみると以下のようなになる。

$$\begin{aligned} \frac{h_{\text{fl}}(L_s = 3\text{nm})}{h_{\text{fl}}(L_l = 6\text{nm})} &= \exp\left(\frac{W_{\text{arm}}(L_l + x_1) - W_{\text{arm}}(L_a + x_1)}{k_B T}\right) \\ &= \exp\left(\frac{k_{\text{xb}}(L_l(L_l + 2x_1) - L_a(L_a + 2x_1))}{2k_B T}\right) \approx \exp(10). \end{aligned} \quad (7.3)$$

また、5 状態モデルにおいては、1 段目の首振り後状態 (XB_{PostR}) の濃度が収縮期後半にも維持されているがこれは、4 状態モデルと違い弱結合状態 P_{XB} への速い遷移が許容されていないからである。

4 状態モデルでは、首振り後状態 (XB_{PostR}) のすべてのミオシンヘッドに同じ確率で弱結合状態への遷移を許容する。一方、5 状態モデルでは首振りを 2 段階とし 1 段目の状態から弱結合状態への遷移を制限すること、および 2 段目への遷移に対して適度なエネルギー障壁を設けることでミオシンヘッドに仕事をさせてから弱結合への遷移を促す結果となり、これが拍動性能の改善へとつながっている。

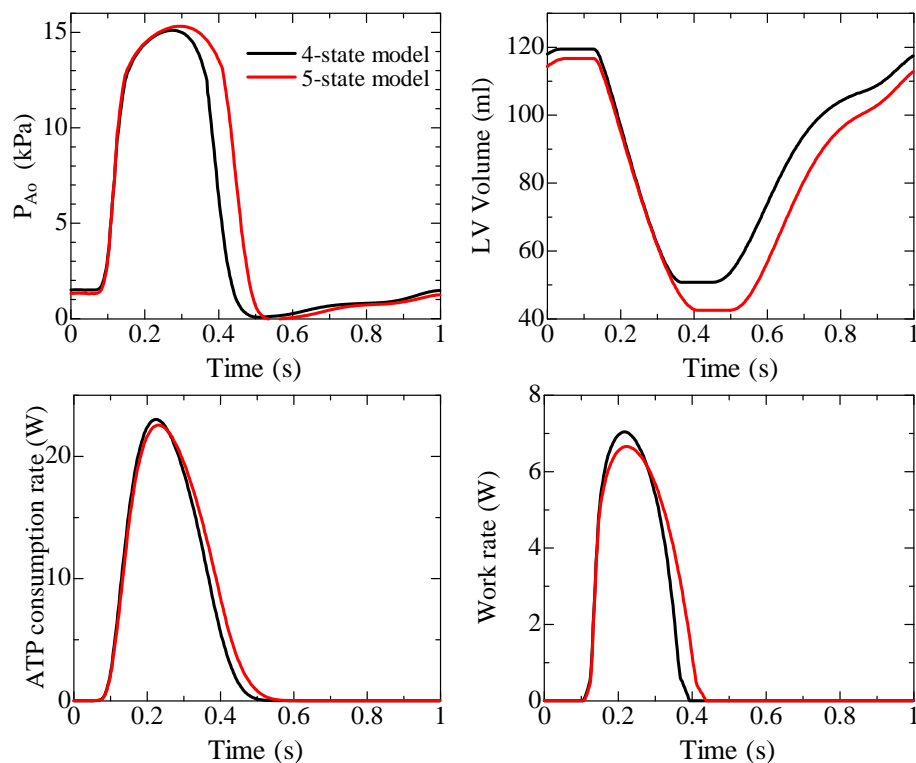


Fig. 7.36: 4 状態と 5 状態モデルの比較. 左心室圧: P_{Ao} (左上), 左心室容積 (右上), ATP 消費率 (左下), 仕事率 (左) の時間変化.

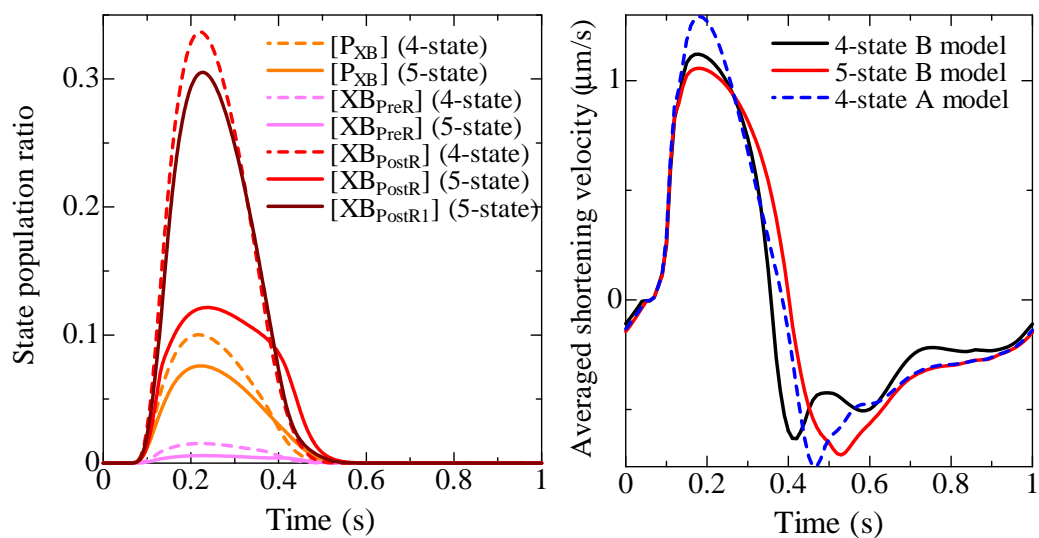


Fig. 7.37: 4 状態 B モデル (破線) と 5 状態モデル B モデル (実線) のマクロ状態濃度 (心室全体に渡る平均値) の比較 (左), および短縮速度の平均値の比較 (右).

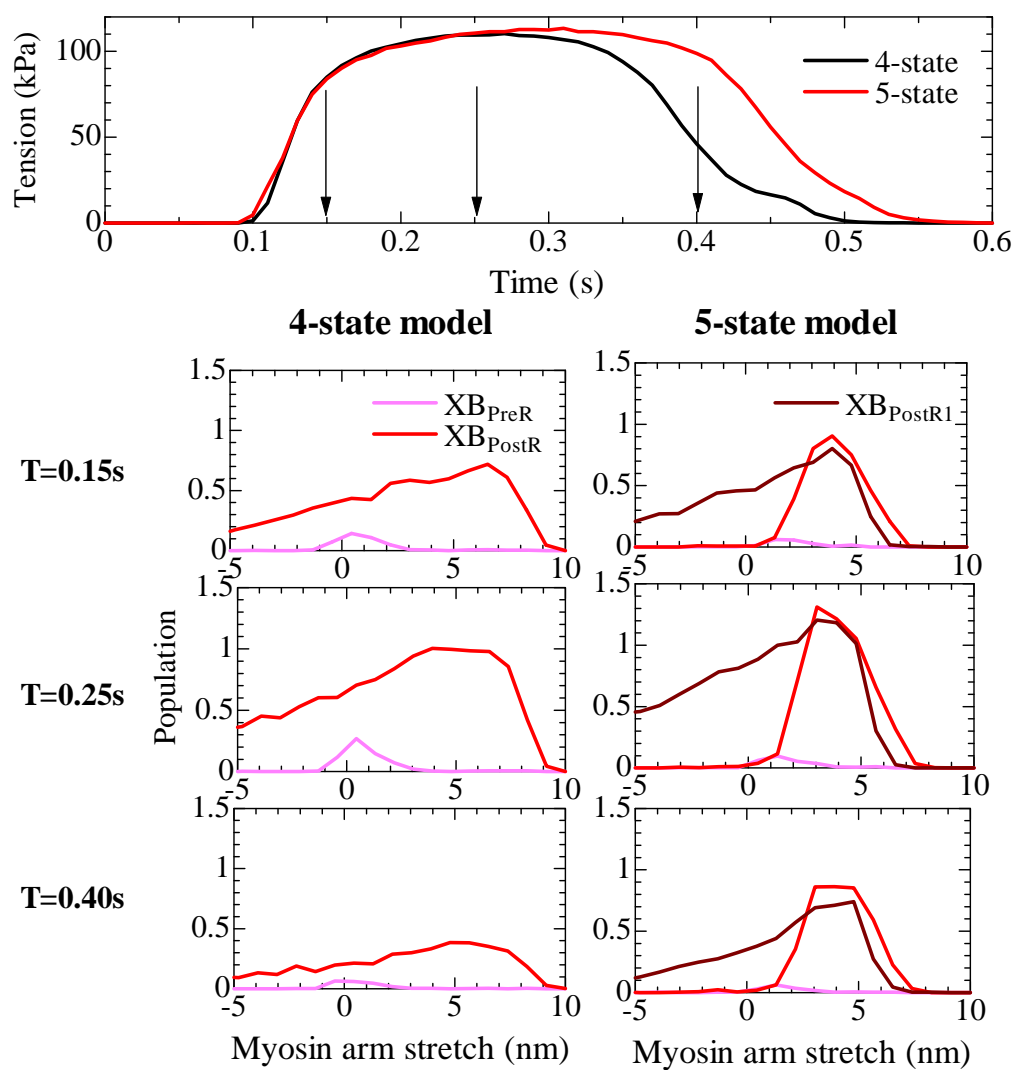


Fig. 7.38: 自由壁中層にあるマイクロモデルにおける収縮力 (上段) と各タイミングにおける状態ごとのミオシンアームの伸び (L) 分布 (下段).

7.10 結論

本章では、前章までに導入した要素技術を組み合わせることによりヒト心臓のマルチスケール拍動解析を実施し、以下のような検証結果および知見を得た。

- 本手法が破綻を生じることなく超並列計算機である京上で安定に動作し Newton-Raphson 反復およびマクロ線形問題求解における GMRES 反復が問題なく 1 拍動を通して収束することを確認した。
- 精度面での妥当性を検証するためにミクロユニット内の各筋原線維要素に付けるモンテカルロモデルのサンプル数の違いおよび有限要素解析の時間刻み幅の違いがシミュレーション結果に及ぼす影響について調べた。そこでは、サンプル数を小さく設定してもマクロスケールの結果はほとんど変わらないこと、ミクロスケールにおいても、各筋原線維要素ごとのむらが現れるものの 1 ミクロユニットを通した平均値に関してはほとんど変わらない結果が得られることを確認した。有限要素解析の時間刻み幅に関しても、2.5ms とその 1/8 の 0.3125ms の時間刻み幅で得られた結果を比較したが、マクロおよびミクロともに計算結果の違いは小さく、特にミオシンアームに対して線形バネモデルを適用した場合には、両者のずれは一段と小さくなった。以上の評価により本論文で提案したモンテカルロモデルと有限要素解析の結合法が問題なく動作していることがわかった。
- 混合型に基づく体積弾性の取り扱いについての妥当性を検証するために、拍動中の心筋容積の変化および心筋内の圧力変化を確認し、本論文で提案した混合型均質化法が問題なく動作していることを確認した。
- シート構造の効果を調べるために、シート構造がないモデルと拍動解析結果を比較した。その結果、シート構造は弛緩末期の心室内容積を増加させるのみではなく、cleavage plane で大きな変形を吸収することにより心筋細胞の変形を抑え、収縮力の維持に貢献している可能性があることがわかった。
- 協調性の重要性を検証するため、協調性パラメータを弱めたモデルで拍動解析を実行してみた。その結果、弛緩期の収縮力が収縮期の数パーセントにまで減少したとしても心室圧は十分下がりきらないので弛緩末期の心室内容積が確保できないことがわかった。これより、心筋における強い協調性は弛緩を迅速に行ううえで非常に重要な役割を果たしていることがわかった。
- ミオシンアームの非線形弾性の効果について調べた。強結合状態から非結合状態への解離率が本論文の標準モデルのようにミオシンアームの伸び(L)の関数として与えられている場合には、 $L < 0$ でのアームのたるみを考慮した非線形剛性の影響はそれほど大きくないことを確認した (拍出量 3 ml 改善)。しかし、

解離率に伸び (L) に対する依存性を導入せずに定数とした場合には非常に効果は大きく、拍出量にして 13 ml 程度の違いが現れた。

- 標準モデルよりも短縮速度を大きくするパラメータ調整法として、結合状態への遷移直後の状態 P_{XB} と首振り前の状態 XB_{PreR} の内部エネルギーを変更する方法を採用し、その効果を調べた。このようなパラメータの変更により、標準モデルからの 20% 弱の ATP 消費の上昇が生じるが、EF が数パーセント向上する (62.8%→69.9%) モデルができることを確認した。ただし、このモデルでは血圧ピーク値がかなり上昇し (15.8kPa→17.9kPa)、高血圧となった。
- 本論文のクロスブリッジモデルでは、一般に唱えられている収縮力が出ているほど解離しにくいという通説を強結合状態 (首振り後の状態: XB_{PostR}) からの解離率 g_{xb} がミオシンアームの伸び L の関数で与えられると仮定してモデル化している。この効果を調べるために解離率が適当な一定値をとる場合と拍動の性能を比較した。最適な定数の場合と比較しても、標準モデルは拍出量にして 10ml, EF で 10% 強、効率で 7% の大幅な改善があり、この結果は解離率のモデル化に関する重要性をうかがわせるものであった。また、ミクロのクロスブリッジモデルの見地からは、アームの伸び L に対する密度分布でまったく異なる傾向が見られた。これは、 L の平均値のみではなく、分布を考慮することが状態遷移を正しく追跡するうえで重要であることを示している。
- 一方、上記のようにミオシンアームの伸びに依存するような解離率を適用することなく良い拍動性能が達成できるモデルとして 5 状態 B モデルが挙げられる。この 5 状態モデルの数値実験結果は、首振りを 2 段階とし 1 段目の首振り後状態から弱結合状態への遷移を制限すること、および 2 段階への遷移に対して適度なエネルギー障壁を設けることが収縮力の維持につながり、ひいては血液拍出能の向上につながることを示唆するものであった。

第8章 結論

本論文の第一の目的は、アクチンフィラメント上のT/Tユニットの確率的な振る舞いおよび協調性を考慮した個々のミオシンヘッドの確率的な振る舞いを記述するモンテカルロモデルを直接的に細胞集合体の筋原線維モデルに埋め込み、さらにその細胞集合体を心筋のマクロモデルに埋め込んでミクロの素過程からありのままにマクロ現象までをシミュレートする方法を構築することであった。この目的を達成するために以下のモデルおよび要素技術を開発することが必要であった。

- 非圧縮に近い連続体に対する新たな均質化法アルゴリズム
- 鞍点型線形問題に対してロバストかつ高速な反復解法
- 細胞およびその集合体の力学的モデル
- 協調性クロスブリッジモデル
- 確率的分子モデルと有限要素連続体モデルの連成手法

そして、これらを統合したシミュレータを用いて種々の拍動解析を実行し、クロスブリッジレベルのミクロ現象および心筋細胞の集合体で構成されるメゾスケール構造とマクロレベルの心拍動の性能との関係を解析し、新たな医学的・生理学的知見を得ることを第二の目的とした。以下、第8.1節では、上記モデルおよび要素技術の開発において本論文で解決した課題について、第8.2節では、マルチスケール拍動解析から得られた知見について纏める。

8.1 解決した課題

まずは、本論文においてマルチスケール解析を実行するうえで解決した課題について振り返る。

8.1.1 非圧縮に近い連続体に対する新たな均質化法アルゴリズムの開発

本論文では、非圧縮に近い構造体に対して大規模なマルチスケール解析を実施する必要があったため、体積剛性が生みだす悪条件性を避けることのできる混合型有

限要素解析を均質化法に適用する必要があった。ここでは、ミクロ変数が周期境界条件を満たすことに着目し、Lagrange 未定乗数をミクロユニット上の平均値とその残りに分離し、平均値を Lagrange 未定乗数に対するマクロ変数とすることにより、混合型の均質化法が自然に定式化できることを示した。さらに、この定式化に対するマルチスケール剛性行列の具体的な計算法および特性モードを利用した求解法も導出した。実際の拍動計算においても、2.5ms の時間刻み幅で Newton-Raphson 反復数は弛緩期で 2 回程度、収縮期においては 4 回程度と安定した収束性を示した。さらに、心筋容積の拍動中の変化率およびマクロの圧力変数に対応するマクロ Lagrange 乗数の心筋内における値も妥当であることを確認した。

8.1.2 鞍点型線形問題に対してロバストかつ高速な反復解法の開発

本論文のマルチスケール解析では混合型有限要素を均質化法に適用しており、その結果、マクロスケールにおいて鞍点型線形問題を解く必要が生じた。本論文では、ここで扱うような鞍点型問題の係数行列の性質を分析し、その分析結果を生かした近似的ブロック LU 分解行列と fill-in 制御付きの不完全 LU 分解行列を Krylov 部分空間法の前処理行列として用いる反復解法を提案した。並列化においても、有限要素の分配にしたがったわずかなオーバーラップを伴う領域分割に上記前処理行列を適用することによりロバストな並列前処理が実現できることを示した。

8.1.3 細胞およびその集合体の力学的モデルの開発

本論文では、細胞の集合体が構成するシート構造に主眼を置き、単体細胞については、収縮力発生源の筋原線維部、細胞外マトリックス部と細胞を線維方向に沿って接続する介在板からなるとするシンプルなモデルを仮定した。細胞集合体においてシート構造を表現するために、細胞配列において 4 層に 1 層の割合で剛性の非常に小さい Mooney-Livlin 体でモデル化した cleavage plane を埋め込みマルチスケール解析におけるミクロユニットを構築した。

8.1.4 協調性クロスブリッジモデルの開発

本論文では、1 次元フィラメントペアモデルを構成し、一列に並んだ個々のミオシンヘッドの遷移をモンテカルロシミュレーションにより具体的に追う方法を採用した。これには、これまで提案されてきた平均的なミオシンヘッドの挙動を追う常微分方程式によるアプローチに比べ計算結果の信頼性を高めるうえで以下のような利点があった。

協調性の表現 非結合-結合状態間の遷移が近傍ミオシンヘッドの状態に依存するような協調性モデルを平均モデルによる近似を介することなく、そのままシミュレートできる。

ミオシンアームの伸びへの依存性 過去に提案された多くのモデルでも、結合状態にあるミオシンヘッドのアームの伸びに応じて遷移率が変わる例が多く存在する。このような場合も上記の協調性と同様に合理的かつ有効な平均モデルを構築することは容易ではないが、提案手法では近似を介することなくこのようなモデルを扱うことができる。

サルコメア長依存性 アクチンフィラメントオーバーラップ状態がサルコメア長に応じて変化するため、遷移率もミオシンヘッドの場所に応じて変化する。このようなケースでの個々のミオシンヘッドの遷移が扱えるので問題が生じない。

さらに、結合状態間の遷移に関しては個々のミオシンアームの伸びとヘッド内部のエネルギーから Boltzmann 因子に従って遷移率を定める 2 種類の状態遷移モデルを提案し、張力-短縮速度関係、急な長さ変化に対する張力応答、周期的長さ変化に対する張力応答などにおいて現実の実験結果の傾向を良く反映するモデルであることを確認した。

8.1.5 確率的分子モデルと有限要素連続体モデルの連成手法の開発

前項のように、個々のミオシンヘッドの状態遷移を直接的に扱うことができれば計算結果の信頼性は上がるが、このような確率的挙動を均質化法をベースにした有限要素解析と結びつける上で以下の課題を解決する必要があった。

- (1). 有限要素時間刻みに比べはるかに短い単位で状態は遷移する。すなわち両者の間で時間刻み幅に大きな隔たりがある。
- (2). 結合状態の濃度は線維方向の剛性に影響を与えるので、有限要素解析においては収縮力のみではなく、このような剛性に関しても架橋運動の状態を適切に反映する必要がある。

(1) に関しては、有限要素解析の時間ステップの間での力積が両者の間で一致するように収縮力を定めるようにした。(2) に関しては、短縮速度の影響が陰的に収縮力に現れるような収縮力計算アルゴリズムを提案した。このカップリング法の精度を第 7.2 節および第 7.14 節で検証し、その妥当性を保証することができた。

8.2 マルチスケール拍動解析から得た知見

マルチスケール拍動解析においては、種々のパラメータや構成要素の効果について網羅的に調べた。それらを項目ごとにまとめると以下ようになる。

正常な心臓の再現 まず最初に、本論文で構築したクロスブリッジモデルをマルチスケール解析に適用することにより、正常な心拍動を再現できることを確認した。

シート構造の効果 cleavage plane 無しのモデルとの比較により、シート構造は拡張末期の心室キャビティ容積の確保に貢献し、拍出量の増加をもたらすこと、さらにマクロの変形を cleavage plane で吸収するため細胞自身の変形が軽減されより強い収縮力が出ることがわかった。

協調性パラメータの影響 例え弛緩期のクロスブリッジ強結合の割合が収縮期の数パーセントにまで減少したとしても心室圧は十分下がりきらないので弛緩末期の心室内容積が確保できないことがわかった。これより、心筋における強い協調性は弛緩を迅速に行ううえで非常に重要な役割を果たしていることがわかった。

ミオシンアーム剛性の非線形性の影響 強結合状態から非結合状態への解離率が本論文の標準モデルのようにミオシンアームの伸び (L) の関数として与えられている場合には、 $L < 0$ でのアームのたるみを考慮した非線形剛性の影響はそれほど大きくないことを確認した (拍出量 3 ml 改善)。しかし、解離率に伸び (L) に対する依存性を導入せずに定数とした場合には非常に効果は大きく、拍出量にして 13 ml 程度の違いが現れた。

短縮速度の制御に関して 標準モデルよりも短縮速度を大きくするパラメータ調整法として、結合状態への遷移直後の状態 P_{XB} と首振り前の状態 XB_{PreR} の内部エネルギーを変更する方法を採用し、その効果を調べた。このようなパラメータの変更により、標準モデルからの 20% 弱の ATP 消費の上昇が生じるが、EF が数パーセント向上する (62.8% → 69.9%) モデルができることを確認した。ただし、このモデルでは血圧ピーク値がかなり上昇し (15.8KPa → 17.9KPa)、高血圧となった。

強結合状態からの解離率の影響 本論文のクロスブリッジモデルでは、一般に唱えられている、収縮力が出ているほど解離しにくいという通説を、強結合状態 (首振り後の状態: XB_{PostR}) からの解離率 g_{xb} がミオシンアームの伸び L の関数で与えられると仮定してモデル化している。この効果を調べるために解離率が適当な一定値をとる場合と拍動の性能を比較した。最適な定数の場合と比較しても、標準モデルは拍出量にして 10ml, EF で 10% 強, 効率で 7% の大幅な改善があり、この結果は解離率のモデル化に関する重要性をうかがわせるものであった。また、ミクロのクロスブリッジモデルの見地からは、アームの伸び L に対する確率密度分布に大きく異なる傾向が見られた。これは、ミオシンアームに非線形性がある場合などは、 L の平均値のみではなく、分布を考慮することが状態遷移を再現し、正しい収縮力を計算するうえで重要であることを示している。

2 段階首振りモデルの検証 一方、上記のようにミオシンアームの伸びに依存するような解離率を適用することなく良い拍動性能が達成できるモデルとして 2 段階の首振り運動を有する 5 状態モデルも検討した。このモデルでは、結合直後の状態を収縮力に影響を及ぼさない弱結合状態と仮定し、首振り後状態から非結合状態を経ずに、直

接的に弱結合状態へ遷移する経路も許容した。この5状態モデルの数値実験結果は、首振りを2段階とし1段階目の首振り後状態から弱結合状態への遷移を制限すること、および2段階目への遷移に対して適度なエネルギー障壁を設けることが収縮力の維持につながり、ひいては血液拍出能の向上につながることを示唆するものであった。

以上のシミュレーション結果の解析においては、必要に応じマイクロモデルの状態濃度の変化やミオシンアームの伸び L の分布密度などマイクロの緒量を解析することがマクロでの現象を理解する上で大変有効であった。このようにマルチスケール解析においては、計算結果の分析においてもマイクロの緒情報は大変重要である。

8.3 モデルの問題点と今後の展望

ここでは、本論文で提案したモデルの問題点と今後の展望について述べる。

架橋運動モデル 本論文では、なるべく本質的で単純と考えられる要素に注力したモデル化を試みたので、まだモデル化しなければならない要素が残っている。今後の改善に向けもっとも重要と考えられるのが、クロスファイバー方向の変形の影響を状態間遷移やアクティブな応力に反映させることである。クロスファイバー方向の変形は、フィラメント間の相対的な位置および距離の変化に影響を与えるので当然遷移率にも変化をもたらすと考えられる。さらに、結合時のミオシンアームの方向ベクトルはクロスファイバー方向にも成分をもっているので応力はその方向にも生じることになる。今後のモデル化の改良においては、この部分から取り組みたいと考えている。次に、課題を挙げるとすればアクチンフィラメントやミオシンフィラメントの弾性の影響を考慮することである。特にアクチンフィラメントは細く、引張りの影響を受けて変形しやすいと考えられる。また、本論文のモデルではミオシンヘッドがアクチンフィラメント上の任意の場所に結合できると仮定したが、実際はアクチンモノマーごとに結合箇所が限られており、その結合ポイントの並び方とミオシンヘッドの配置の関係が効率に大きな影響を与えているとする説もある。このような問題に対しても、フィラメントモデルを1次元的なものから3次元に拡張することが必要である。

状態遷移モデル 本論文で提案したモデルにより、基本的な心筋組織レベルの実験結果から拍動までを一通り模擬することができた。しかし、急な長さ変化に対する応答などいくらか現実と異なる点もあり、このような不一致を解消できるモデルを探索する必要がある。

細胞およびその集合体のモデル 本論文では、議論の主な中心は細胞モデルよりもその中の筋原線維における収縮力発生メカニズムであった。しかし、本論文の数値実験

でみたように拍動性能を評価する上でも、筋原線維部の変形を再現する上でも細胞およびその集合体の力学モデルの精緻化は必須である。ここでは、弛緩末期の心室内容量が妥当なものになるように細胞モデルのパラメータを調整したが、今後は構成要素ごとにその異方性や剛性を正しく反映した連続体モデルに改善していきたいと考えている。

ハイブリッドモデル 本手法は個々のミオシンヘッドの状態遷移を直接的に扱っているので、性質の異なるミオシンヘッドを配合することが容易にできる。実際、心肥大症においては、ATPase 活性の異なるミオシンが混在しており、それがなぜ心機能にとって不利になるのか、まだよくわかっていない。今後は、本コードを活用してこのような疑問に対する説明を進めていきたいと考えている。

自己適応機能のモデル化 本論文においては、心筋組織の異方性(ファイバー・シート方向)などは計測結果にもとづく統計的データをもとに作成したものをを用いたが、これは拍動性能に大きな影響を及ぼす非常に重要な要素である。また、上で述べた心肥大症などの病気においては、細胞内においてフィラメントの方向が錯綜し、さらに細胞間でも互いに軸方向の向きが錯綜することが観察されている。このように、心筋組織の再生や病態の進行をシミュレートする上では、環境に応じて組織の異方性や細胞内の構造がどのように変化していくのかモデル化する必要がある。今後は、このような適応機能のモデルを拍動サイクルの間に埋め込んで、組織変化がシミュレートできるシステムを構築していきたいと考えている。

解析コードの汎用化 本解析コードは、基本的には非常に広い範囲の状態遷移モデルを扱うことができる。今後は多くの人がこの解析コードを利用して、心筋のメカニズムの理解や医学研究が加速するように、状態遷移図を入力するだけで、筋肉の基本機能のテストから拍動シミュレーションまでを実行することができるシステムを開発して行く。

謝辞

本研究は多くの方々のご教授とご協力により完成したものであり、ここに感謝の意を述べさせていただきます。

久田俊明教授には、日本電気(株)在籍時の連立一次方程式反復解法に関わる共同研究に始まり現在に至るまで長年に渡りご指導をいただきました。共に新しい数理モデルについてアイデアを出し合い数値実験結果について議論し、モデルの改良を重ねるプロセスは、私の研究活動の基本スタイルとなりました。また、雑用を一切排除していただき、ほぼ100%の時間を研究に使える恵まれた環境をこれまで整えていただいたことには、感謝しきれません。

杉浦清了教授には、生理学および分子生物学の数理モデルの基礎をご教示いただき、本研究の数理モデルの基礎付けをしていただきました。先生からご紹介いただいた多様な実験データは、数理モデルを間違った方向から正しい方向に引き戻す上で必須のものでした。また、数値シミュレーション技術がどのように医療に貢献できるかを考える上で先生のご意見は大変参考になりました。

渡邊浩志講師には、共同研究開始当初から有限要素法のプログラミングや心臓シミュレーションの基礎についてご教示いただきました。先生が作成された拍動解析コードを発展させる形でマルチスケール解析コードを開発させていただきました。

岡田純一特任講師とは、当研究室移籍後から研究部屋でともに過ごし、研究のみでなく多種多様なことについて議論してきました。著者の有限要素法および連続体力学についての知識のほとんどは氏との議論を通して習得したものであり、著者の疑問やアイデアについての長い議論に付き合っていたことには、感謝しきれません。

高橋彰仁特任研究員には、マルチスケール解析コードの作成にご協力いただき、さらにサルコメアモデル開発ツールを作成していただきました。このツールのおかげで本論文で示したモデルのひとつを構築することができました。

産業技術総合研究所先進製造プロセス研究部門・澤田有弘氏には、氏の当研究室在籍時に流体力学についてご教示いただくとともに、流体構造連成解析手法について有益な議論を重ねさせていただきました。

富士通(株)・門岡良昌、細井聡、渡邊正宏、平原隆生、山崎崇史、岩村尚、中川真智子、畠中耕平、米田一徳、Vladimir Chalupecky、安宅 正、中西誠、(株)富士通九州システムズ・松永浩之の各氏には、シミュレーション入力データの準備および京速コンピュータでの高速化および実行の面にお世話になりました。久田研究室秘書の喜田

徳代様には研究活動が続ける上で色々な面から支えていただきました。また、同研究室・波田野明日可研究員および鈴木孝彦研究員には本論文を作成するうえで種々のご助言をいただきました。この場でお礼申し上げます。

東京大学大学院新領域創成科学研究科・奥田洋司教授、同大学大学院情報理工学研究科・杉原正顕教授、同大学大学院理学系研究科・樋口秀男教授には、本研究に関してご討論いただき、研究をまとめるにあたって貴重なご助言を多数賜うことができました。心よりお礼申し上げます。

著者の明石工業高等専門学校時代、茨城大学工学部・加納幹雄教授には数学の面白さをご教示いただき、数学に関わる研究へ進むきっかけをつくっていただきました。また、野球部における活動でもお世話になった古川昌二先生には、同校中退後の大学進学においても多大なご支援をいただきました。著者の金沢大学時代、金沢大学理工研究域・児玉秋雄教授には、ご自身の貴重な研究時間を犠牲にして微分幾何およびLie群論のセミナーを4年の長期に渡り続けていただきました。先生のもとで鍛えていただいた数学的思考力のおかげで、数値解析の分野でもある程度の仕事ができるようになったのではないかと深く感謝しております。また、著者の大阪大学大学院時代、金沢大学理工研究域・加須栄篤教授には、楕円型偏微分方程式論について多くのことをご教示いただきました。そこで得た知識は反復法および有限要素法の理解を深めるうえで大変役立ちました。著者の学生時代にお世話になった諸氏に心よりお礼申し上げます。

日本電気(株)において、計算機HWの設計に携わっていたときには、当時著者の上司であられた坪尚義氏に大変お世話になり、その後の数値シミュレーション研究部門への異動に際しても多大なご支援をいただきました。また、同社中央研究所異動後には、同社・土肥俊氏および国立情報学研究所・速水謙教授に反復解法の高速化に関する研究をサポートしていただきました。ここでの活動は、本論文の心臓シミュレータに関わる仕事をするきっかけおよび基礎となりました。

さらに、著者のNECヨーロッパC&C研究所在籍時には、デルフト工科大のC.W. Oosterlee教授と5年におよぶマルチグリッド法に関する充実した共同研究生活を送ることができました。これにより連立一次方程式に現れる行列の性質に関わる感覚を磨くことができ、心臓シミュレーションで現れる多様な線形問題に対する解法を考える上で大変役に立ちました。

上記で述べたすべての人々の温かいご指導およびご支援がつながって本論文の研究成果にたどり着くことができたことに、一種の不思議さとともに人との出会いの大切さを感じます。今後も、このような機会を大切にシミュレータをさらにミクロの分子の世界へと近づけたいと思います。

最後に、長きにわたる著者の研究生活を健康および精神の両面において、たくさんの明るさをもって支えてくれた妻・祐子および息子・圭登に対し、感謝の意を捧げたいと思います。

久田研究室 鷲尾巧

付 録 A バイドメイン方程式の時間積分法とその安定性

A.1 準陰解的時間積分法の安定性

式 (2.119) と式 (2.120) を行列表示すると次のような方程式になる.

$$\mathbf{K}_i \mathbf{V}_m + \beta \mathbf{I}_m + \mathbf{K}_i \phi_e = 0, \quad (\text{A.1})$$

$$\mathbf{K}_i \mathbf{V}_m + (\mathbf{K}_i + \mathbf{K}_e) \phi_e = 0 \quad (\text{A.2})$$

本論文では, 次のような準陰解法により式 (A.1) および (A.2) の時間積分を行う⁵⁹.

$$\begin{bmatrix} \frac{\beta C_m}{\Delta t} \mathbf{M}_H & 0 \\ \mathbf{K}_i & \mathbf{K}_i + \mathbf{K}_e \end{bmatrix} \begin{bmatrix} {}^{t+\Delta t} \mathbf{V}_m \\ {}^{t+\Delta t} \phi_e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\beta C_m}{\Delta t} \mathbf{M}_H - \mathbf{K}_i & -\mathbf{K}_i \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} {}^t \mathbf{V}_m \\ {}^t \phi_e \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \beta \mathbf{M}_H & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{I}_{\text{ion}}({}^t \mathbf{V}_m, {}^t \mathbf{S}) \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (\text{A.3})$$

ここで \mathbf{M}_H は Ω_H 上の集中質量行列である. 式 (A.3) において \mathbf{I}_{ion} の変数依存性を無視すると, 上記時間積分法の安定性は以下に定義する行列 \mathcal{M} のスペクトル半径に依存することがわかる.

$$\mathcal{M} = \begin{bmatrix} \mathbf{D}_m & 0 \\ \mathbf{K}_i & \mathbf{K}_i + \mathbf{K}_e \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \mathbf{D}_m - \mathbf{K}_i & -\mathbf{K}_i \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (\text{A.4})$$

ただし,

$$\mathbf{D}_m = \frac{\beta C_m}{\Delta t} \mathbf{M}_H \quad (\text{A.5})$$

とした. 行列 \mathcal{M} のスペクトル半径は以下の定理が示すように評価できる.

定理 A.1.1 行列 $\mathbf{D}_m^{-1} \mathbf{K}_i$ のスペクトル半径が 1 より小さいと仮定する.

$$\rho(\mathbf{D}_m^{-1} \mathbf{K}_i) < 1. \quad (\text{A.6})$$

このとき式 (A.4) で与えられる行列 \mathcal{M} のスペクトル半径は以下のように抑えられる.

$$\rho(\mathcal{M}) \leq 1 - \lambda_{\min}(\mathbf{D}_m^{-1} \mathbf{K}_i)(1 - \lambda_{\max}((\mathbf{K}_i + \mathbf{K}_e)^{-1} \mathbf{K}_i)). \quad (\text{A.7})$$

ここで λ_{\min} と λ_{\max} それぞれ括弧内の行列の最小固有値と最大固有値を示す.

スペクトル半径の評価を容易にするため \mathcal{M} と同値な行列を以下のように構成する.

補題 A.1.1 行列 $D_m^{-1}K_i$ のスペクトル半径が 1 より小さいと仮定する. このとき \mathcal{M} は以下の行列と同値である.

$$\mathcal{M} \sim \begin{bmatrix} I - SS^T & -(I - SS^T)^{\frac{1}{2}}ST \\ -T^T S^T(I - SS^T)^{\frac{1}{2}} & T^T S^T ST \end{bmatrix}, \quad (\text{A.8})$$

ただし,

$$S = D_m^{-\frac{1}{2}} K_i^{\frac{1}{2}}, \quad (\text{A.9})$$

$$T = K_i^{\frac{1}{2}}(K_i + K_e)^{-\frac{1}{2}}. \quad (\text{A.10})$$

ここで I は各部分空間上の恒等写像である.

[証明] 式 (A.4) より

$$\begin{aligned} \mathcal{M} &= \begin{bmatrix} D_m^{-1} & 0 \\ -(K_i + K_e)^{-1} K_i D_m^{-1} & (K_i + K_e)^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D_m - K_i & -K_i \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} I - D_m^{-1} K_i & -D_m^{-1} K_i \\ -(K_i + K_e)^{-1} K_i (I - D_m^{-1} K_i) & (K_i + K_e)^{-1} K_i D_m^{-1} K_i \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

行列 $\begin{bmatrix} D_m^{-\frac{1}{2}} & 0 \\ 0 & (K_i + K_e)^{\frac{1}{2}} \end{bmatrix}$ を左から, さらにその逆行列を右から掛けることにより

$$\mathcal{M} \sim \begin{bmatrix} I - SS^T & -ST \\ -T^T S^T(I - SS^T) & T^T S^T ST \end{bmatrix}. \quad (\text{A.11})$$

さらに行列 $\begin{bmatrix} (I - SS^T)^{\frac{1}{2}} & 0 \\ 0 & I \end{bmatrix}$ を左から, その逆行列を右から掛けることにより, 式 (A.8) を得る. ■

補題 A.1.1 より, 次のスペクトル半径について次の関係式が得られた.

$$\rho(\mathcal{M}) = \rho(\mathcal{N}), \quad (\text{A.12})$$

ただし,

$$\mathcal{N} = \begin{bmatrix} I - SS^T & -(I - SS^T)^{\frac{1}{2}}ST \\ -T^T S^T(I - SS^T)^{\frac{1}{2}} & T^T S^T ST \end{bmatrix}. \quad (\text{A.13})$$

ここで, 行列 \mathcal{N} は対称行列であるので, スペクトル半径の代わりに固有値を評価すれば良い. 次の補題をこの評価に利用する.

補題 A.1.2 $n \times n$ 正定値対称行列 A と $n \times m$ 行列 B に対して, $(n+m) \times (n+m)$ 行列 $\mathcal{N}(A, B)$ を

$$\mathcal{N}(A, B) \equiv \begin{bmatrix} A^2 & -AB \\ -B^T A & B^T B \end{bmatrix}. \quad (\text{A.14})$$

により定義する. このとき $\mathcal{N}(A, B)$ は m 個のゼロ固有値を有し, その他の非ゼロ固有値は行列 $A^2 + BB^T$ の固有値に等しい.

[証明] 任意の m 次元ベクトル y に対して,

$$\mathcal{N}(A, B) \begin{bmatrix} A^{-1}By \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (\text{A.15})$$

したがって, 行列 $\mathcal{N}(A, B)$ の核は少なくとも m 次元部分空間:

$$S_1 = \left\{ \begin{bmatrix} A^{-1}By \\ y \end{bmatrix} \mid y \in \mathbb{R}^m \right\}. \quad (\text{A.16})$$

を含む. 部分空間 S_1 の直交補空間は以下のように表される.

$$S_1^\perp = \left\{ \begin{bmatrix} x \\ -B^T A^{-1}x \end{bmatrix} \mid x \in \mathbb{R}^n \right\}. \quad (\text{A.17})$$

$\begin{bmatrix} x \\ -B^T A^{-1}x \end{bmatrix}$ を S_1^\perp に含まれる固有ベクトル, λ をその固有値とすると以下の等式が成立する.

$$(A^2 + ABB^T A^{-1})x = \lambda x. \quad (\text{A.18})$$

したがって, 同値関係:

$$A^2 + ABB^T A^{-1} \sim A^2 + BB^T. \quad (\text{A.19})$$

より補題が証明された. ■

補題 A.1.1 および A.1.2 から定理 A.1.1 が以下のように証明される.
もし $\rho(D_m^{-1}K_i) < 1$ であるなら, 補題 A.1.1 の仮定は成立する. したがって, $A = (I - SS^T)^{\frac{1}{2}}$, $B = ST$ とおけば

$$\mathcal{M} \sim \begin{bmatrix} A^2 & -AB \\ -B^T A & B^T B \end{bmatrix}. \quad (\text{A.20})$$

ゆえに補題 A.1.2 より

$$\rho(\mathcal{M}) = \rho \left(\begin{bmatrix} A^2 & -AB \\ -B^T A & B^T B \end{bmatrix} \right) = \rho(A^2 + BB^T). \quad (\text{A.21})$$

ここで

$$A^2 + BB^T = I - S(I - TT^T)S^T, \quad (\text{A.22})$$

である. 式 (A.10) における T の定義より $I - TT^T$ は非負行列であり, 同値関係 $SS^T \sim D_m^{-1}K_i$ が成り立つから,

$$\begin{aligned} \rho(I - S(I - TT^T)S^T) &\leq 1 - \lambda_{\min}(S(I - TT^T)S^T) \\ &\leq 1 - \lambda_{\min}(SS^T)\lambda_{\min}(I - TT^T) \leq 1 - \lambda_{\min}(SS^T)(1 - \lambda_{\max}(TT^T)). \end{aligned}$$

これにより, 式 (A.7) が示された.

定理より, Δt に対して条件式 (A.6) が満たされ I_{ion} の変数依存性を無視してよいとすれば, 準陰解法 (A.3) が安定であることが示された. しかし, 実際のシミュレーションにおいては, 式 (2.110) におけるイオン電流 $I_{\text{ion}}(V_m, S)$ の積分に条件式 (A.6) を満たす Δt の上限値よりもはるかに小さい時間刻み幅が適用される⁵⁸. そこで, 文献⁵⁹にあるように, 本論文における興奮伝播解析では, 内部反復において細胞外電位 ϕ_e を固定したまま式 (A.1) を小さな時間刻みで積分し, 細胞外電位 ϕ_e の求解は大きな時間刻みで行う方法を作用している. このアルゴリズムを図 A.1 に示す. ここで T は細胞外電位のポテンシャル問題を解く時間インデックス, t は膜電位を時間積分する時間インデックスである. 内側の反復では, 状態ベクトル S が陽的 Euler 法で時間積分される. この際の時間刻み Δt は進行中の電氣的活動に応じてフレキシブルに調整される (典型的には $10 \sim 100 \mu\text{s}$)⁵⁹.

The inner-outer time integration scheme.

Given ${}^{t_0}V_m$

Solve $(K_i + K_e)^{t_0}\phi_e = -K_p^{t_0}\phi_p - K_i^{t_0}V_m$

for $k = 1, \dots, k_{\text{end}}$

$T = t_0 + (k - 1)\Delta T$

for $i = 1, \dots, \Delta T/\Delta t$

$t = (i - 1)\Delta t + T$

${}^{t+\Delta t}V_m = {}^tV_m - \frac{\Delta t}{\beta C_m} M_H^{-1} K_i {}^tV_m - K_i^T \phi_e - \frac{\Delta t}{\beta C_m} I_{\text{ion}}({}^tV_m, {}^tS)$

next i

Solve $(K_i + K_e)^{T+\Delta T}\phi_e = -K_p^{T+\Delta T}\phi_p - K_i^{T+\Delta T}V_m$

next k

Fig. A.1: 内外-時間積分スキーム.

付 録 B バイドメイン方程式で現れる ポテンシャル問題の高速解法

B.1 複合メッシュ上での有限要素離散化

本節では, 心臓周りの直方体領域 Ω^L 上の細かいボクセルメッシュ(ローカルメッシュ) と, 胸郭を覆う領域 Ω^G 上のそれよりも粗いボクセルメッシュ(グローバルメッシュ) からなる複合メッシュ上でのポテンシャル問題の離散化手法について述べる. ここで, 両メッシュのメッシュ幅の比は二のべき乗になっているものとする. 式 (2.120) は, 以下で定義されるエネルギーの最小値を与える解と解釈される.

$$E(\phi) = \int_{\Omega_T} \frac{1}{2} \nabla \phi \cdot (\sigma_e + \sigma_i) \cdot \nabla \phi dV + \int_{\Omega_H} \nabla \phi \cdot \sigma_i \cdot \nabla V_m dV. \quad (\text{B.1})$$

ここで, 上記複合メッシュにおける Ω^L 上の解を ϕ^L とし, $\Omega_{\text{out}}^G = \Omega^G \setminus \Omega^L$ 上の解を ϕ^G と表すことにする. また, $\partial\Omega_{\text{itf}}^L$ を二つのメッシュ間のインタフェース, I_G^L をグローバルメッシュからローカルメッシュへの補間写像とする. 式 (B.1) の複合メッシュ上での変分問題の有限要素解を制約条件:

$$\phi^L - I_G^L \phi^G = 0 \text{ on } \partial\Omega_{\text{itf}}^L \quad (\text{B.2})$$

のもとで求めるため Lagrange 未定乗数法を適用すると以下のような方程式を得る.

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega^L} \nabla \delta \phi^L \cdot \sigma \cdot \nabla \phi^L dV + \int_{\Omega_{\text{out}}^G} \nabla \delta \phi^G \cdot \sigma \cdot \nabla \phi^G dV \\ & + \int_{\Omega_H^L} \nabla \delta \phi^L \cdot \sigma_i \cdot \nabla V_m^L dV + (\delta \phi^L - I_G^L \delta \phi^G)_{\partial\Omega_{\text{itf}}^L} \cdot \lambda_{\text{itf}}^L \\ & + \delta \lambda_{\text{itf}}^L \cdot (\phi^L - I_G^L \phi^G)_{\partial\Omega_{\text{itf}}^L} = 0 \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

ここで, λ_{itf}^L は $\partial\Omega_{\text{itf}}^L$ 上のラグランジュ未定乗数である. また, $\sigma = \sigma_i + \sigma_e$ とおいた. 式 (B.3) を行列形式で表わすと以下ようになる.

$$\begin{aligned} & \delta \phi^L \cdot (K^L \phi^L + K_i^L V_m^L) + \delta \phi^G \cdot K_{\text{out}}^G \phi^G \\ & + (\delta \phi^L - I_G^L \delta \phi^G)_{\partial\Omega_{\text{itf}}^L} \cdot \lambda_{\text{itf}}^L \\ & + \delta \lambda_{\text{itf}}^L \cdot (\phi^L - I_G^L \phi^G)_{\partial\Omega_{\text{itf}}^L} = 0 \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

ここで, K_{out}^G は式 (B.3) の第二項にあたる Ω_{out}^G 上の積分から求められる係数行列である。したがって, 式 (B.2) の制約条件に加え, 最終的に以下のような方程式が得られる。

$$K^L \phi^L + K_i^L V_m^L + \lambda_{\text{itf}}^L = 0 \quad \text{on} \quad \Omega^L \quad (\text{B.5})$$

$$K_{\text{out}}^G \phi^G - I_G^{L^T} \lambda_{\text{itf}}^L = 0 \quad \text{on} \quad \Omega_{\text{out}}^G \quad (\text{B.6})$$

ただし, λ_{itf}^L は, $\partial\Omega_{\text{itf}}^L$ 上でのみ定義されたベクトルであり, それ以外の Ω^L の内点ではゼロとみなすことにする。式 (B.5) より, λ_{itf}^L はローカルメッシュからのインターフェース上の Flux に対応することがわかり, 式 (B.6) はそれが適当な重みでグローバルメッシュ上の節点に分配され, グローバルメッシュからの Flux と打ち消しあうことを示している。これより, Flux がインターフェースにおいて保存される。また, 得られる解は制約条件付きではあるが誤差最小の原理²⁵を満たすので制約条件を満たす有限要素関数の中では誤差が最少のものとなっている。

B.2 ローカル-グローバル二段解法の導出

本節では, 第 B.1 節で与えられた離散化式を効率良く解くためのアルゴリズムを導出する。まず, メッシュ Ω_{out}^G 上のグローバルポテンシャル ϕ^G に対する方程式を全グローバルメッシュ Ω^G 上の方程式に変換するため, Ω^L 上で重なった部分での粗い要素上の要素剛性行列を K_{in}^G とする。このとき Ω^G 上での剛性行列は以下の式で与えられる。

$$K^G = K_{\text{in}}^G + K_{\text{out}}^G \quad (\text{B.7})$$

上記剛性行列を用いると式 (B.5), (B.6) と等価な以下の方程式を得る。

$$K^L \phi^L = -K_i^L V_m^L \quad \text{on} \quad \Omega^L \setminus \partial\Omega_{\text{itf}}^L \quad (\text{B.8})$$

$$\lambda_{\text{itf}}^L = -K_i^L V_m^L - K^L \phi^L \quad \text{on} \quad \partial\Omega_{\text{itf}}^L \quad (\text{B.9})$$

$$K^G \phi^G = I_G^{L^T} \lambda_{\text{itf}}^L + K_{\text{in}}^G \phi^G \quad \text{on} \quad \Omega^G \quad (\text{B.10})$$

ここで, 式 (B.9) の右辺は, 内部節点上の式 (B.8) に対する残差式のインターフェース $\partial\Omega_{\text{itf}}^L$ 上の節点への自然な拡張になっていることに注意しよう。したがって, $\partial\Omega_{\text{itf}}^L$ 上のラグランジュ未定乗数 λ_{itf}^L を Ω^L の内点に対しても式 (B.8) に対する残差として拡張することにより, MLAT(Multilevel adaptive technique)^{4, 53}と同類の以下のようなアルゴリズムが自然に導かれる。

(0) Start

$$-g^L = -K_i^L V_m^L$$

(1) Global mesh correction

- $\mathbf{r}^L = \mathbf{g}^L - \mathbf{K}^L \phi^L$ on Ω^L
 - $\phi^G = \hat{\mathbf{I}}_L^G \phi^L$ on Ω_{in}^G
 - $\hat{\phi}^G = \phi^G$
 - $\mathbf{g}^G = \mathbf{K}_{\text{in}}^G \hat{\phi}^G + \mathbf{I}_G^{L^T} \mathbf{r}^L$
 - $\mathbf{K}^G \phi^G = \mathbf{g}^G$ に対する近似解の計算
 - $\phi^L = \phi^L + \mathbf{I}_G^L (\phi^G - \hat{\phi}^G)$ on Ω^L
- (2) Smoothing on the local mesh
- Relaxation for $\mathbf{K}^L \phi^L = \mathbf{g}^L$
with the fixed boundary values on $\partial\Omega_{\text{iff}}^L$

ここで, $\hat{\mathbf{I}}_L^G$ は, ローカルメッシュ節点上の値をグローバルメッシュ上の節点にその重なり部分において恒等的に移す写像である. ローカルメッシュ上の近似解の緩和 (2) においては, その近似解の誤差をグローバルメッシュの粗さのレベルまで滑らかにする必要がある. そこで, 緩和法としてグローバルメッシュと同じ粗さをもつメッシュをもっとも粗いレベルとするマルチグリッド V サイクルを用いることにする. さらに (1) でのグローバルメッシュ上での近似解の求解においてもマルチグリッド V サイクルを用いる.

B.3 並列化に関して

本節では, バイドメイン解析コードの分散メモリ型並列計算機での並列化手法について述べる. 図 B.1 の右側に示すように, バイドメイン方程式の求解はデータ分配の観点から 3 つのフェーズに分けられる. 第 1 のフェーズは, 式 (2.114) の放物型方程式を細かい時間刻み幅で前進オイラー法により時間積分する部分であり, 直方体メッシュの中の心筋部の節点のみを等分に分割したデータ分配のもと並列計算される. 第 2 のフェーズは, 細胞外ポテンシャル ϕ_e を求める際の二段解法でのローカルメッシュにおける計算である. ここでは, 直方体領域のローカルメッシュ上の節点を各方向に規則的に等分割することによりデータが分配される. 第 3 のフェーズは, 同じく二段解法において直方体領域上のグローバルメッシュの節点を各方向に規則的に等分割し, 計算が実行される.

以下のダイアグラムは, フェーズが切り替わる際に再分配の対象となるデータを示したものである.

$$\begin{array}{ccc}
 & \Omega_H & \\
 \phi^L & \updownarrow & \mathbf{K}_i \mathbf{V}_m \\
 & \Omega_R^L & \\
 \phi^G - \hat{\phi}^G & \updownarrow & \mathbf{I}_G^{L^T} \mathbf{r}^L, \hat{\mathbf{I}}_G^L \phi^L \\
 & \Omega_R^G &
 \end{array} \tag{B.11}$$

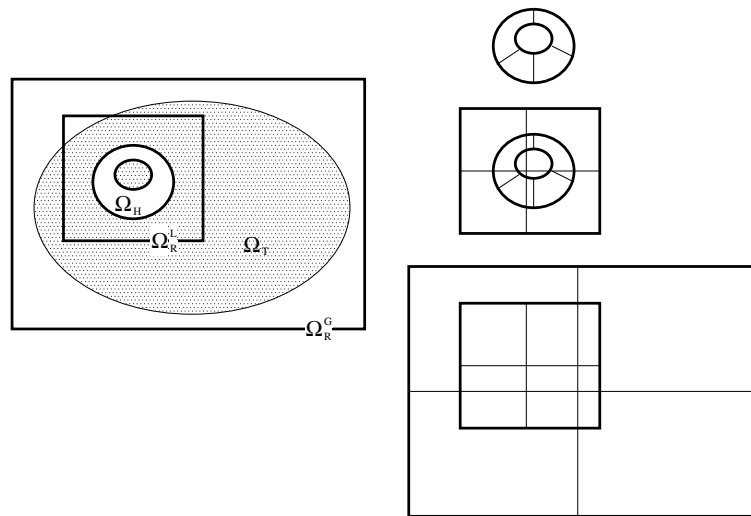


Fig. B.1: 3種類のメッシュとその領域分割の2次元イメージ図. (左: Ω_H (心筋), Ω_R^L (ローカルメッシュ), Ω_R^G (グローバルメッシュ))

特に二段解法においては、各サイクルごとにフェーズの切り替えが発生し、その際に生じるデータ再分配のオーバーヘッドが並列効率に影響する。その他の並列化において特殊な点はローカル、グローバルメッシュ上でのマルチグリッドVサイクルにおける smoother の実装法である。本アプリケーションにおいては、電気伝導度の心筋での異方性、器官の境界での不連続性などに対処するため不完全コレスキー分解行列による行列分離に基づいた smoother を用いている。ただし、この smoother は逐次性を有する前進後退代入からなり、並列化が容易ではないため、各部分領域を1層だけ拡張し、その拡張された部分領域上で各プロセスが互いに独立に前進後退代入を実行し、得られた近似解をもとの部分領域に制限することにより、近似解の緩和を行っている。

B.4 実問題における性能評価

ここでは、実際の心筋および胸郭モデルにおけるマルチグリッドソルバの性能評価を行う。適用した心筋および胸郭の電気伝導度パラメータは第2.7節および第5.3節で述べたとおりである。表B.1にボクセルメッシュの規模を示す。刻み幅は心臓まわりのローカルメッシュが0.4mm、胸郭を覆うグローバルメッシュがそれよりも4倍粗い1.6mmとなっている。

二段解法に関しては、ローカルおよびグローバルメッシュでのマルチグリッドVサイクルにおいて、それぞれ1回ずつの不完全コレスキー分解行列による緩和反復を適用した。表B.2に、二段解法1サイクルに要する時間を示す。ここで用いた並列計算

Table B.1: ローカルおよびグローバルボクセルメッシュのサイズと刻み幅.

local mesh		global mesh	
size(x,y,z)	spacing	size(x,y,z)	spacing
(288,288,368)	0.4 mm	(256,256,288)	1.6 mm

機は, Pentium4 (3.3GHz) を Myrinet で接続した PC クラスタである. Division の列は, ローカルおよびグローバルメッシュの各方向の分割数を示す. また, 'L to G' および 'G to L' はフェーズ切り替え時のデータ再分配に要した時間である. また 'Krylov' は, 二段解法の収束性を加速するために Krylov 部分空間法 (残差最小) を用いた場合のオーバーヘッドである. データ再分配のオーバーヘッドは, 比較的小さく, したがって良好な並列効率が達成されていることがわかる.

Table B.2: 各メッシュ分割に対する 1 反復あたりの計算時間 (s)

Division	L to G	G to L	Krylov	Total
$4 \times 4 \times 2$	0.09(3.5%)	0.13(4.9%)	0.12(4.4%)	2.62
$4 \times 4 \times 3$	0.07(3.4%)	0.09(4.7%)	0.08(4.4%)	1.89
$4 \times 4 \times 4$	0.05(3.4%)	0.07(4.7%)	0.06(4.0%)	1.51
$4 \times 4 \times 5$	0.04(3.3%)	0.06(4.5%)	0.05(3.9%)	1.22

図 B.2 に, 80CPU 使用時の二段解法の収束性を示す. 横軸は時間であり, 各ドットが一反復に対応する. Krylov 部分空間法で加速した場合には, マルチグリッド本来の良好な収束性が達成されていることがわかる. 実際のシミュレーションにおいては, 収束判定基準を 10^{-5} 程度に設定しており, したがって 5 ~ 6 回程度の反復で収束となり, 80CPU 使用時の所要時間は 6 ~ 7 秒である. 1 ミリ秒ごとに解いた場合は 1 秒間のシミュレーションに 2 時間程度を細胞外ポテンシャルの計算に要することになる.

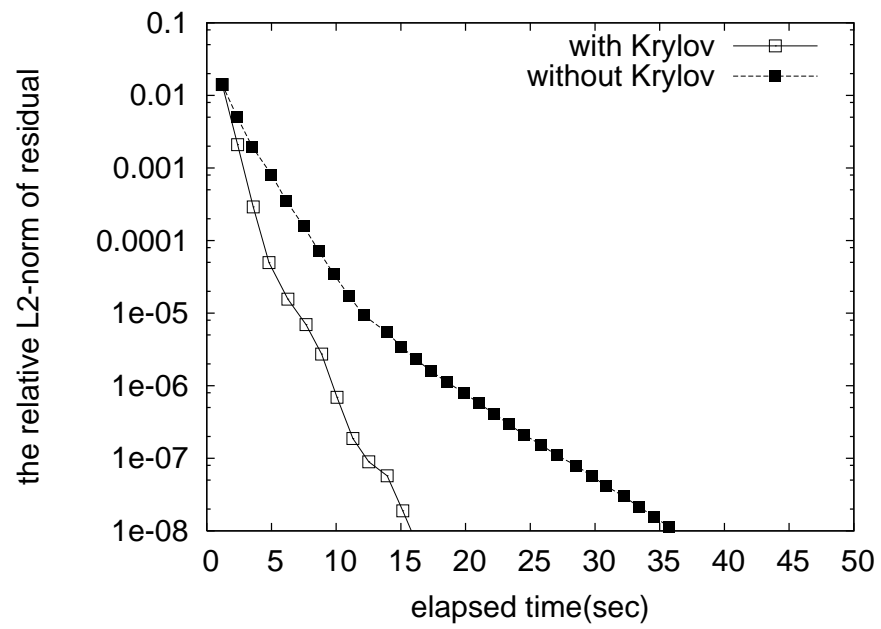


Fig. B.2: 計算時間に対する収束性.

付 録 C マルチスケール解析における 計算法

C.1 マクロ-ミクロ間変換行列の計算法

ここでは, 式 (3.30) における \bar{B} および G の計算法について述べる. \bar{B} はマクロ要素の積分点ごとに与えられる $3 \times 3 \times 3 \times n$ のテンソルである. ここで, n はマクロ要素内の変位節点の個数である.

$$\bar{B} = [\bar{B}_{ij,k\alpha}]. \quad (\text{C.1})$$

ここで ij は $\Delta \bar{Z}$ の成分に対応するインデックスで, α はマクロ要素内の変位節点のインデックス, k は節点上の変位成分のインデックスである.

\bar{N}_α を変位の補間関数とすると, $\Delta \bar{Z}_0$ の成分は以下のように表される.

$$\Delta \bar{Z}_{0,ij} = \frac{\partial \Delta \bar{u}_i}{\partial \bar{X}_j} = \frac{\partial \bar{N}_\alpha}{\partial \bar{X}_j} \Delta \bar{u}_i^\alpha. \quad (\text{C.2})$$

したがって,

$$\Delta \bar{Z}_{ij} = \bar{R}_{ki} \Delta \bar{Z}_{0,kl} \bar{R}_{lj} = \bar{R}_{ki} \frac{\partial \bar{N}_\alpha}{\partial \bar{X}_l} \Delta \bar{u}_k^\alpha \bar{R}_{lj}. \quad (\text{C.3})$$

ゆえに

$$\bar{B}_{ij,k\alpha} = \bar{R}_{ki} \frac{\partial \bar{N}_\alpha}{\partial \bar{X}_l} \bar{R}_{lj}. \quad (\text{C.4})$$

である.

次に, G を求める. G はミクロの各変位節点ごとに与えられる $3 \times 3 \times 3$ のテンソルである.

$$G = [G_{k,ij}]. \quad (\text{C.5})$$

ここで, k はミクロ変位節点における方向に対応し, i, j はマクロ変位勾配 \bar{Z} の成分に対応する.

$$\Delta u_i = \Delta \bar{Z}_{ij} X_j \quad (\text{C.6})$$

より

$$G_{k,ij} = \delta_{ki} X_j \quad (\text{C.7})$$

であることがわかる.

C.2 J の \mathbf{F} による微分とその応用

補題 C.2.1 Jacobian $J = \det(\mathbf{F})$ の変位勾配テンソル \mathbf{F} の各成分による一階および二階微分は以下ようになる.

$$\frac{\partial J}{\partial F_{ij}} = J(\mathbf{F}^{-1})_{ji}, \quad (\text{C.8})$$

$$\frac{\partial^2 J}{\partial F_{ij} \partial F_{kl}} = J \left((\mathbf{F}^{-1})_{ji} (\mathbf{F}^{-1})_{lk} - (\mathbf{F}^{-1})_{jk} (\mathbf{F}^{-1})_{li} \right) \quad (\text{C.9})$$

[証明] 第3不変量に対する右 Cauchy-Green 変形テンソル \mathbf{C} による微分式より

$$\frac{\partial J}{\partial C_{ij}} = \frac{1}{2} J (\mathbf{C}^{-1})_{ij}. \quad (\text{C.10})$$

$C_{kl} = F_{tk} F_{tl}$ より

$$\frac{\partial C_{kl}}{\partial F_{ij}} = \delta_{kj} F_{il} + F_{ik} \delta_{lj}. \quad (\text{C.11})$$

したがって

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial F_{ij}} &= \frac{\partial C_{kl}}{\partial F_{ij}} \frac{\partial J}{\partial C_{kl}} = (\delta_{kj} F_{il} + F_{ik} \delta_{lj}) \frac{1}{2} J (\mathbf{C}^{-1})_{kl} \\ &= \frac{J}{2} (F_{il} (\mathbf{C}^{-1})_{jl} + F_{ik} (\mathbf{C}^{-1})_{kj}) = J F_{ik} (\mathbf{C}^{-1})_{kj}. \end{aligned} \quad (\text{C.12})$$

ここで

$$\mathbf{F} \mathbf{C}^{-1} = \mathbf{F} (\mathbf{F}^T \mathbf{F})^{-1} = \mathbf{F} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-T} = \mathbf{F}^{-T} \quad (\text{C.13})$$

より, 式 (C.8) が得られる.

2 階微分の式は以下のようにして得られる. $\mathbf{F}^{-1} \mathbf{F} = \mathbf{I}$ より,

$$0 = \frac{\partial (\mathbf{F}^{-1})_{ij}}{\partial F_{kl}} F_{jt} + (\mathbf{F}^{-1})_{ik} \delta_{lt}. \quad (\text{C.14})$$

したがって,

$$\frac{\partial (\mathbf{F}^{-1})_{ij}}{\partial F_{kl}} = -(\mathbf{F}^{-1})_{ik} (\mathbf{F}^{-1})_{lj}. \quad (\text{C.15})$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 J}{\partial F_{ij} \partial F_{kl}} &= \frac{\partial}{\partial F_{kl}} (J (\mathbf{F}^{-1})_{ji}) = \frac{\partial J}{\partial F_{kl}} (\mathbf{F}^{-1})_{ji} + J \frac{\partial (\mathbf{F}^{-1})_{ji}}{\partial F_{kl}} \\ &= J \left((\mathbf{F}^{-1})_{ji} (\mathbf{F}^{-1})_{lk} - (\mathbf{F}^{-1})_{jk} (\mathbf{F}^{-1})_{li} \right). \end{aligned}$$

■

補題 C.2.2 X をマイクロユニット Ω 上の参照配置座標系, x を Ω の変形後の像である Ω_x 上の現配置座標系, F をその変形に対する変形勾配テンソル, $J = \det(F)$ とする. ミクロユニット上の任意の 3 次元ベクトル関数 w に対して以下の等式が成り立つ.

$$\int_{\Omega_X} \frac{\partial w_i}{\partial X_j} \frac{\partial J}{\partial F_{ij}} d\Omega_X = \int_{\partial\Omega_x} w \cdot n dS_x. \quad (C.16)$$

ここで, n は現配置における領域 Ω_x の境界 $\partial\Omega_x$ 上の外向き単位法ベクトルである.

[証明] 式 (C.8) および $(F^{-1})_{ji} = \frac{\partial X_j}{\partial x_i}$ より

$$\int_{\Omega_X} \frac{\partial w_i}{\partial X_j} \frac{\partial J}{\partial F_{ij}} d\Omega_X = \int_{\Omega_X} \frac{\partial w_i}{\partial X_j} J (F^{-1})_{ji} d\Omega_X = \int_{\Omega_X} \frac{\partial w_i}{\partial X_j} J \frac{\partial X_j}{\partial x_i} d\Omega_X.$$

ここで, 積分変数を Ω_x 上の現配置座標系 x に変換後, ガウスの発散定理を用いることにより

$$\int_{\Omega_X} \frac{\partial w_i}{\partial X_j} J \frac{\partial X_j}{\partial x_i} d\Omega_X = \int_{\Omega_x} \frac{\partial w_i}{\partial X_j} \frac{\partial X_j}{\partial x_i} d\Omega_x = \int_{\Omega_x} \frac{\partial w_i}{\partial x_i} d\Omega_x = \int_{\partial\Omega_x} w \cdot n dS_x. \quad (C.17)$$

■

特に w が Ω 上の周期的ベクトル関数であり, $x = x(X)$ がマイクロユニットの周期構造を保存する変形であるならば, w は Ω_x 上の関数としても周期的であるので式 (C.16) 右辺はゼロとなる. これより周期的変位によってマイクロユニットの体積は不変に保たれることもわかる.

付 録 D 前処理行列の性能評価

ここでは, 式 (4.40) で定義されたブロック LU 分解の近似に基づく前処理行列:

$$\mathcal{P}_S = \begin{bmatrix} I & 0 \\ BQ_A^{-1} & I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Q_A & 0 \\ 0 & -Q_B \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I & Q_A^{-1}B^T \\ 0 & I \end{bmatrix}. \quad (\text{D.1})$$

と式 (4.112) で定義された fill-in 制御による前処理行列:

$$\mathcal{P}_I = \begin{bmatrix} L_A + D_A & 0 \\ B_L & L_B + D_B \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D_A^{-1} & 0 \\ 0 & -D_B^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D_A + U_A & B_U^T \\ 0 & D_B + U_B \end{bmatrix} \quad (\text{D.2})$$

の収束性能を調べる. 例題として, 変形ポテンシャルが

$$W = c_1 \tilde{I}_1 + c_2 \tilde{I}_2 \quad (\text{D.3})$$

で与えられる完全非圧縮弾性体を用いる. ここで \tilde{I}_1, \tilde{I}_2 は式 (2.50), (2.51) で与えられた低減不変量である. 有限要素離散化に関しては, inf-sup 条件を満足する MINI 要素を適用する. 前処理行列 \mathcal{P}_S に対しては, 式 (4.114) に示すように A の fill-in 無しの ILU 分解により Q_A を, 式 (4.115) に示すように \mathcal{P}_I の構成において得られる行列 $B_L D_A^{-1} B_U^T$ の fill-in 無しの ILU 分解から Q_B を定める. ただし, 非対角ブロックの分解において式 (D.2) の B_L および B_U を算出する際の許容 fill-in レベルを 0 または 1 に設定する (表 4.1). この許容レベルを L として, それぞれの前処理行列を $\mathcal{P}_S(L)$, $\mathcal{P}_I(L)$ と表すことにする. 例題として, 図 D.1 に示す短軸引っ張りを用いる. ここで, 変形の対称性を仮定し, 各方向につき実際の連続体の半分のみを取り扱う. 例えば 3 次元の例題の場合には変位ベクトル $\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3)^T$ に対して次のような境界条件を課すことにする. conditions are imposed on the displacement vector function $\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3)^T$ in the case of the cube.

$$\begin{aligned} u_1 = u_2 = 0, u_3 = D_3 \text{ on } \{X_3 = 1\} : (\text{the top}), \quad u_3 = 0 \text{ on } \{X_3 = 0\} : (\text{the bottom}), \\ u_1 = 0 \text{ on } \{X_2 = 0\}, \quad u_2 = 0 \text{ on } \{X_1 = 0\} : (\text{the side walls}). \end{aligned}$$

Z 軸方向のストレッチ D_3 は各ステップごとに初期長に対して 0.1 ずつ 5 ステップで 0.5 まで増やすことにする. 式 (D.3) におけるパラメータとして $c_1 = 0.3, c_2 = 0.15$ を適用する. ここでは, 表 D.1 に示すように, 各方向の節点数を 2 次元問題に対して

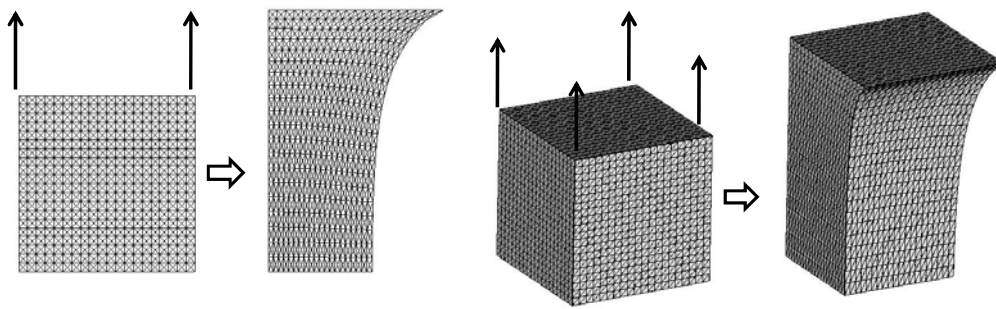


Fig. D.1: 初期形状と変形後の形状 (左: 2次元メッシュ(20^2), 右: 3次元メッシュ(20^3)).

Table D.1: 各メッシュサイズにおける自由度数 (D.O.F.) と係数行列の非ゼロ成分数 ($\text{nz}(\mathcal{A})$).

2次元問題			3次元問題		
mesh size	D.O.F.	$\text{nz}(\mathcal{A})$	mesh size	D.O.F.	$\text{nz}(\mathcal{A})$
20^2	5640	111686	10^3	26510	2324764
40^2	22480	452166	20^3	206020	19201294
80^2	89760	1819526			

は 20, 40 および 80 と変化させ, 3次元の場合は 10 および 20 と変化させて, 問題サイズと反復数の関係も調べることにする.

また, 収束に達した時点で式 (4.86) で与えられる Hessenberg 行列の固有値分布を評価する. ここで k は収束までの反復数である. 表 D.2 は, 固有値分布の様子, 1 Newton-Raphson 反復当たりの GMRES 反復数の平均値と CPU 時間を示したものである. この数値実験では, 残差ベクトルの相対 L2 ノルムが 10^{-8} 以下になったときに GMRES 反復を収束とみなした. 各ステップにおいて, 4 回程度の Newton-Raphson 反復が収束解を得るまでに必要であった. 計算には, シングル CPU (Intel(R) Pentium(R) model 4, Clock 3.4GHz, Cache size 16kB, Main memory 2GB) を用いた. また, 前処理行列 \mathcal{P}_S に対する虚数部がゼロでない固有値の評価式 (4.93) との比較のため, 固有値 $\hat{\lambda}$ として

$$\text{Re}(\hat{\lambda}) = \min\{\text{Re}(\lambda) \mid \text{Im}(\lambda) \neq 0\}. \quad (\text{D.4})$$

を満たすものを取り上げた.

第 4.2.5 節での固有値分布評価と照らし合わせて以下のことが観察される.

(1). 右半面の実数部最小の固有値

すべての場合に対して, 右半面内の実部最小の固有値は, 実数となっている. これらの固有値のオーダーは明らかに h^2 に等しい. ただし, h はメッシュ幅である. これら最小値は式 (4.49) で定義された \underline{m} から決まると推測される. なぜな

Table D.2: 最終ステップで平衡状態に達したときの右半面での固有値分布の境界 (上段). 左半面に固有値がある場合には, 'negative Re' にその値を示した. GMRES 平均反復回数と求解時間 (下段). フィルイン許容レベル L は 'Prec.' に示す.

2次元3角形メッシュ (固有値分布)						
Prec.	Mesh	min Re(λ)	max Re(λ)	max Im(λ)	$\hat{\lambda}$	negative Re
$\mathcal{P}_S(0)$	20	0.016	10.6	0.44	(0.069, ± 0.22)	none
	40	0.0041	10.6	0.45	(0.018, ± 0.11)	none
	80	0.0010	10.6	0.47	(0.0047, ± 0.057)	none
$\mathcal{P}_I(0)$	20	0.016	1.68	1.26	–	(–0.011, ± 0.51)
	40	0.0041	1.70	1.24	–	(–0.083, ± 0.26)
	80	0.0010	1.71	1.24	–	(–0.044, ± 0.13) (–0.046, ± 0.13) (–0.0099, ± 0.56)
$\mathcal{P}_S(1)$	20	0.016	4.7	0.45	(0.10, ± 0.27)	none
	40	0.0041	4.6	0.47	(0.026, ± 0.14)	none
	80	0.0010	4.6	0.47	(0.0066, ± 0.071)	none
$\mathcal{P}_I(1)$	20	0.016	1.82	0.77	–	none
	40	0.0041	1.84	0.74	–	(–0.0096, ± 0.24)
	80	0.0010	1.84	0.74	–	(–0.014, ± 0.12)

3次元4面体メッシュ (固有値分布)						
Prec.	Mesh	min Re(λ)	max Re(λ)	max Im(λ)	$\hat{\lambda}$	negative Re
$\mathcal{P}_S(0)$	10	0.010	5.52	0.44	(0.11, ± 0.0017)	none
	20	0.0025	5.53	0.46	(0.082, ± 0.25)	none
$\mathcal{P}_I(0)$	10	0.010	1.51	1.06	–	(–0.076, ± 0.73)
	20	0.0025	1.53	0.97	–	(–0.099, ± 0.33) (–0.0052, ± 0.49)
$\mathcal{P}_S(1)$	10	0.010	3.09	0.35	(0.74, ± 0.36)	none
	20	0.0025	3.17	0.46	(0.21, ± 0.37)	none
$\mathcal{P}_I(1)$	10	0.010	1.60	0.76	–	none
	20	0.0025	1.64	0.65	–	none

反復数と求解時間

2次元3角形メッシュ				3次元4面体メッシュ			
Prec.	Mesh	#IT	Time (sec)	Prec.	Mesh	#IT	Time (sec)
$\mathcal{P}_S(0)$	20	78	0.31	$\mathcal{P}_S(0)$	10	100	4.55
	40	165	3.39		20	227	120
	80	374	48.5	$\mathcal{P}_I(0)$	10	113	3.79
$\mathcal{P}_I(0)$	20	84	0.26		20	275	130
	40	192	3.37	$\mathcal{P}_S(1)$	10	78	4.30
	80	459	58.2		20	169	90.0
$\mathcal{P}_S(1)$	20	62	0.27	$\mathcal{P}_I(1)$	10	76	5.29
	40	129	2.52		20	170	105
	80	287	33.0				
$\mathcal{P}_I(1)$	20	59	0.23				
	40	134	2.45				
	80	315	34.7				

ら、これらの最小値が fill-in レベル L に依存せず、したがって Q_B による影響を受けていないからである。

(2). 実数部最大の固有値

これらは、メッシュサイズにはあまり依存しない。前処理行列 \mathcal{P}_S の場合には、最大値は 2 よりも大きい fill-in レベルが上がると小さくなっている。これは、最大固有値が式 (4.94) の \bar{n}_Q に依存していることを表している。また、最大固有値が 2 よりも大きいことは \mathcal{P}_S を定常反復法に適用した場合に発散することを示しており、したがって定常反復法では Q_B を適度にスケールリングする必要がある。前処理行列 \mathcal{P}_1 に関しては、最大固有値は適度に抑えられていることがわかる。

(3). 固有値虚数部の制御

前処理行列 \mathcal{P}_S に関しては、虚数部の上限値は 1 よりもかなり小さく、メッシュ幅 h および fill-in レベル L にもあまり依存しないことがわかる。虚数部の評価式 (4.100) のみからこの理由を説明することはできない。一方で、前処理行列 $\mathcal{P}_1(0)$ に関しては、上限値は 1 よりも大きくなっているが、fill-in レベルを増やした場合には、改善されていることがわかる。

(4). 実数部が負の固有値について

式 (4.90) および (4.91) によれば、前処理行列 \mathcal{P}_S に対しては、 $\bar{m} \leq 2$ であるかぎり、すべての固有値は右半面に入る。一方、 $\mathcal{P}_1(0)$ に関しては、本実験において少数の固有値が右半面からはみ出していることが観察される。しかし、このような固有値も fill-in レベル L を上げると消えている場合がある。これは、 \mathcal{P}_1 の場合の固有値分布を解析することの困難さを示唆している。

(5). 収束性と CPU 時間について

どの場合においても、反復数はメッシュ刻み幅 h に対して $1/h$ よりも少し大きな割合で増加しているが、それでも $1/h^2$ 比べると増加率ははるかに小さい。対称正定値問題においては、前処理後の係数行列の条件数が $1/h^2$ に比例する場合には、Chebyshev 多項式の理論からこのような収束傾向を容易に証明することができる^{2, 50}。実際、本実験においても実数値固有値に関してはそのような分布になっていることがわかる。しかし、ここでは式 (4.88) が示すように非対角ブロックが歪対称である行列を扱っているため、上記 Chebyshev 多項式の理論が適用できないのである。この傾向を説明する理論は、現在のところ見当たらないが、表中の $\hat{\lambda}$ の値が示すように虚数部がゼロでない固有値の実数部が実数固有値の最小値に比較しかなり大きいこと、また $\hat{\lambda}$ の虚数部が小さいことが寄与していると考えられる。特に前者に関しては、式 (4.93) および式 (4.99) における \underline{n}_Q が関与しており、 \underline{n}_Q が 0 から離れていることは inf-sup 条件とも関わりがある。

一般に、収束性は \mathcal{P}_S の方が少し優れており、その優位性は h が小さくなるにつれ大きくなっている。この収束性の差は左半面の固有値の有無から生じていると推測される。なぜなら、fill-in レベル L を増やして左半面の固有値が消滅した場合には、両者が同じような収束性を示しているからである。動的解析の場合には慣性項の影響から A の優対角性が顕著になり、このような左半面の固有値が生じにくくなるようである。

次に、固有値の分布を詳しく見てみる。図 D.2 に、2 次元問題 (メッシュサイズ 80^2) での前処理行列 $\mathcal{P}_S(0), \mathcal{P}_S(1)$ および $\mathcal{P}_I(0), \mathcal{P}_I(1)$ に対する固有値分布を示す。左側のプロットはグローバルな固有値の分布を、右側は原点近傍の分布を示したものである。虚数部の大きさを実数部から評価した式 (4.98) との比較のため曲線 $x = y^2$ を図中に描いている。前処理行列 \mathcal{P}_S に対する結果は、式 (4.98) が原点周りの虚数部の大きさをうまく表現していることを示している。

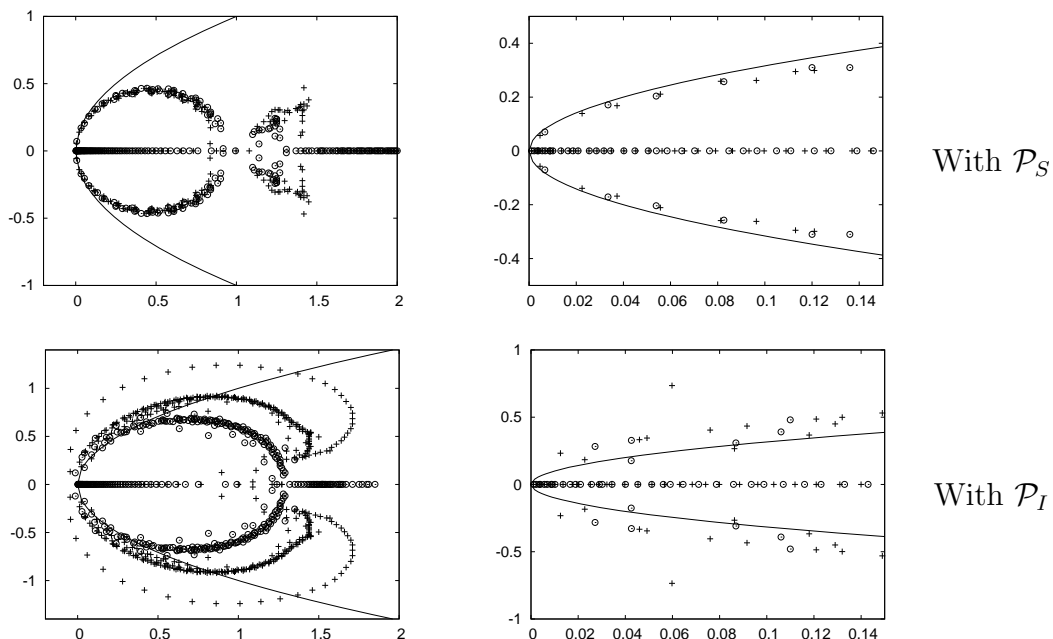


Fig. D.2: 2 次元問題 (メッシュサイズ: 80^2) に対する固有値分布. '+' と 'o' はそれぞれ $L = 0$ および $L = 1$ に対応する。実線は関係式 $y^2 = x$ を示す曲線である。

最後に、第 1 対角ブロックのみ A を係数行列とした場合との収束性の比較を行う。この比較においては、全方程式から第 1 対角ブロック A と右辺ベクトルの第 1 ブロック r_u を取り出し、 $Au = r_u$ を Q_A を前処理行列とする GMRES 反復で解いた。その結果を表 D.3 に示す。比較結果は、ここで用いた前処理行列が理想に近い収束性を実現していることを示している。特に 3 次元問題の場合は、第 1 ブロックのみの場合と比較して遜色ない収束性を示している。

Table D.3: 第一ブロックのみの線形問題との収束性の比較.

mesh size	\mathbf{Q}_A for \mathbf{A}		$\mathcal{P}_S(1)$ for \mathcal{A}		$\mathcal{P}_I(1)$ for \mathcal{A}	
	#IT	Time(sec)	#IT	Time(sec)	#IT	Time(sec)
20^2	53	0.091	62	0.27	59	0.23
40^2	104	0.82	129	2.52	134	2.45
80^2	201	9.55	287	33.0	315	34.7
10^3	84	3.96	78	5.29	76	4.30
20^3	162	49.2	169	90.0	170	105

付 録 E 有限要素解析時間刻み幅の影響:線形アームの場合

ここでは、ミオシンアームを線形バネと仮定した場合につき、モンテカルロステップの時間刻み幅 Δt とマルチスケール有限要素解析の時間刻み幅 ΔT の違いがもたらす計算誤差について検証する。 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ とその 8 分の 1 の $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ での結果を比較して、カップリング法の精度について検証する。

図 E.2 に、心室圧、容積の時間変化、および心室全体にわたる ATP 消費率、拍出による仕事率の時間変化の比較結果を示す。さらに図 E.2 に、心室全体にわたる状態濃度の時間変化の比較結果を示す。これらマクロ的挙動に関しては良く一致する結果が得られていることがわかる。

次に局所的なマイクロモデルの挙動を比較する。図 E.3 に左心室自由壁中層のあるマイクロユニットモデルでのサルコメア長、短縮速度および収縮力の平均値を比較した結果を示す。さらに、図 E.4 では、上と同じマイクロユニットモデルでの各状態濃度の平均値の時間変化を比較した結果を示す。このようにマイクロユニットにおいても良く一致する結果が得られ、本手法の精度の良さを表している。

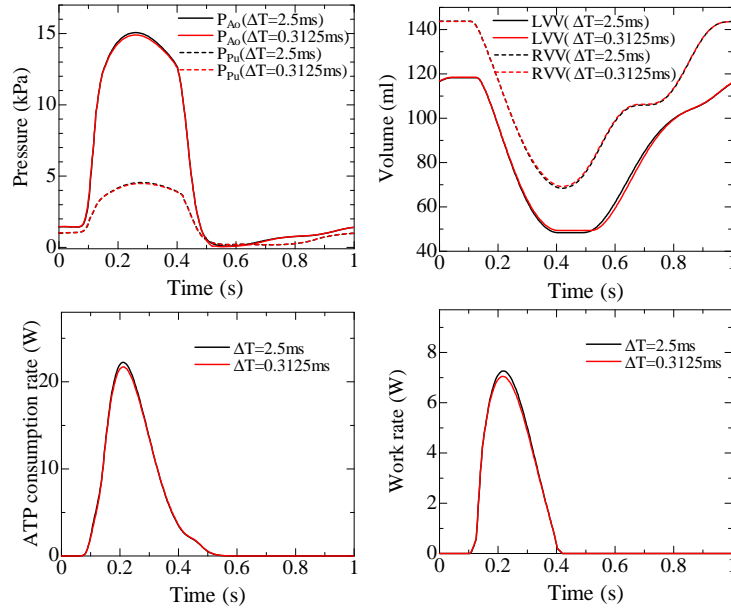


Fig. E.1: 有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマクロ的挙動時間変化の比較:線形アームの場合.

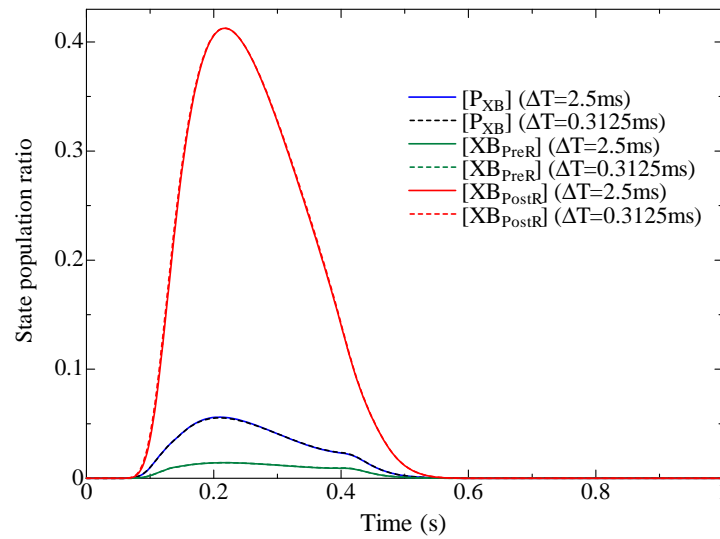


Fig. E.2: 有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマクロ状態濃度の比較 (心室全体に渡る平均値):線形アームの場合.

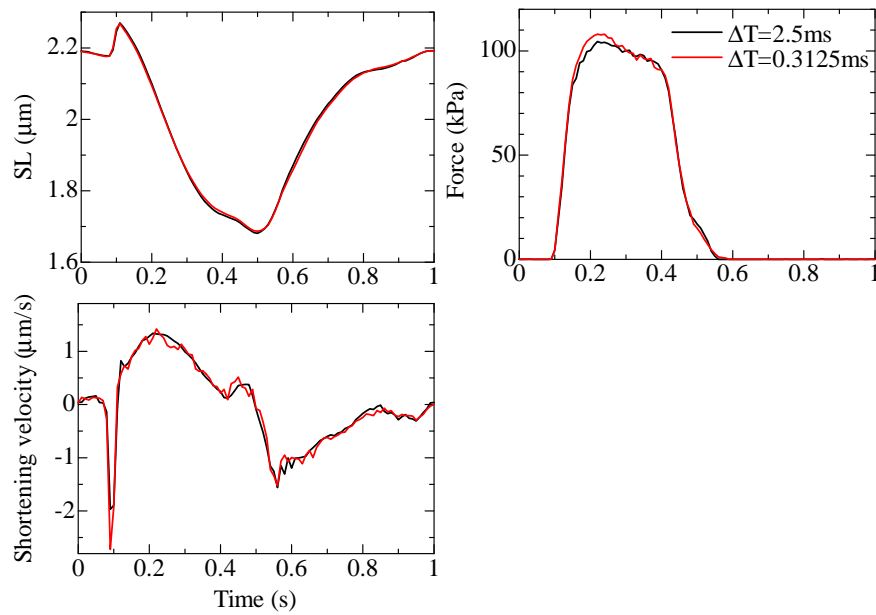


Fig. E.3: 有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマイクロユニット挙動時間変化の比較. サルコメア長 (左上), 短縮速度 (左下) と収縮力 (右上). (左心室自由壁中層のあるユニットモデルでの平均値):線形アームの場合.

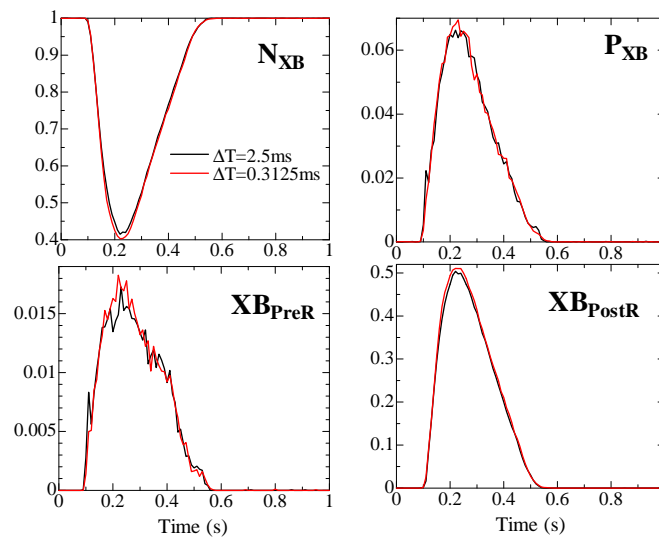


Fig. E.4: 有限要素解析時間刻み幅 $\Delta T = 2.5\text{ms}$ および $\Delta T = 0.3125\text{ms}$ でのマイクロ状態濃度の比較 (左心室自由壁中層のあるユニットモデルでの平均値):線形アームの場合.

参考文献

- [1] Ashikaga H., Criscione J.C., Omens J.H., Covell J.W., Ingels N.B.: Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation, *Am. J. Physiol.* 286, H640–H647(2004)
- [2] Axelsson O. and Barker V. A., Finite element solution of boundary value problems, Academic Press(1984)
- [3] Benzi M., Golub G.H., Liesen J.: Numerical Solution of Saddle Point Problems, *Acta Numerica* 681 1–137, Cambridge University Press, London(2005)
- [4] Brandt A., Multi-level adaptive solutions to boundary-value problems, *Math. Comput.* 31 333–390(1977)
- [5] Brezzi F., Bathe K.J.: A discourse on the stability conditions for mixed finite element formulations, *Comp. Meth. Appl. Mech. Eng.* 82, 27–57(1990)
- [6] Brezzi F., Fortin M.: Mixed and hybrid finite element methods, Springer Series in Computational Mathematics 15, 1991
- [7] Brooks A.N., Hughes, T.J.R.: Streamline upwind/Petrov-Galerkin formulation for convection dominated flows with particular emphasis on the incompressible Navier-Stokes equations, *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.* 32, 199–259(1982)
- [8] Costa K.D., Takayama Y., McCulloch A.D., Covell J.W.: Laminar fiber architecture and three-dimensional systolic mechanics in canine ventricular myocardium, *Am. J. Physiol.* 276, 595–607(1999).
- [9] Covell J.W., Tissue structure and ventricular wall mechanics, *Circulation* 118, 699–701(2008)
- [10] Dorri F., Niederrerr P.F., Lunkenheimer P.P.: A finite element model of the human left ventricular systole, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 9, 319–341(2006)

- [11] Feng L., Weixue L., Ling X., Guohua W.: The construction of three-dimensional composite finite element mechanical model of human left ventricle, *JSME Int J Ser C* 44, 125–133(2001).
- [12] Fox C.C., Hutchins G.M.: The architecture of the human ventricular myocardium, *Hopkins Med. J.* 130, 289–299(1972)
- [13] Goto Y., Slinker B.K., LeWinter M.M.: Decreased contractile efficiency and increased nonmechanical energy cost in hyperthyroid rabbit heart. Relation between O₂ consumption and systolic pressure-volume area or force-time integral, *Circ. Res.* 66, 999–1011(1990)
- [14] Greenbaum R.A., Ho S.Y., Gibson D.G., Becker A.E., Abderson R.H.: Left ventricular fiber architecture in man, *Heart* 45, 248–263(1981)
- [15] He Z., Bottinelli R., Pellegrino M.A., Ferenczi M.A., Reggiani C.: ATP consumption and Efficiency of human single muscle fibers with different myosin isoform composition, *Biophysical J.* 79, 945–961(2000)
- [16] 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 (1992)
- [17] Hosoi A., Washio T., Okada J., Kadooka Y., Nakajima K., Hisada T.: A Multi-Scale Heart Simulation on Massively Parallel Computers, *ACM/IEEE Supercomputing Conference:SC10*, New Orleans, U.S.A. (2010)
- [18] Humphrey J.D., Strumpf R.F., Yin F.C.P.: Determination of a constitutive relation for passive myocardium: I. a new functional form, *J. Biomech. Engrg.* 120, 333–339(1990)
- [19] Hunter P.J., McCulloch A.D., ter Keurs H.E.D.J.: Modeling the mechanical properties of cardiac muscle, *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 69, 289–331(1998)
- [20] Huxley A. F, *Muscle structure and theories of contraction*. Progress in biophysics and biological chemistry 7, Pergamon Press, 255–318(1957).
- [21] Huxley A.F., Simonns E.M.: *Nature*, London, 223, 533–538(1971)
- [22] Huxley A.F., Simonns E.M.: Mechanical transients and the origin of muscular force, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 37, 669–680(1973)
- [23] Kaya M., Higuchi H.: Nonlinear elasticity and an 8-nm working stroke of single myosin molecules in myofilaments. *Sience* 329, 686–689(2010)

- [24] Kawai M., Brandt P.W.: Sinusoidal analysis: a high resolution method for correlating biochemical reactions with physiological processes in activated skeletal muscles of rabbit, frog and crayfish, *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 1, 279–303(1980)
- [25] 菊池文雄, 有限要素法の数理, 倍風館, 1994.
- [26] 久保亮五, ゴム弾性 (初版復刻版), 裳華房, 1996.
- [27] LeGrice I.J., Smaill B.H., Chai L.Z., Edgar S.G., Gavin J.B., Hunter P.J.: Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog, *Am. J. Physiol.* 269, H571–H582(1995)
- [28] LeGrice I.J., Hunter P.J., Young A., Smaill B.H.: The architecture of the heart: a data-based model, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A.* 359, 1217–1232(2001)
- [29] Lin D.H.S., Yin F.C.P.: A multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state barium contracture of tetanus, *J. Biomechanical Engineering* 120, 504–517(1998)
- [30] Meijerink J.A., van der Vorst H.A., An iterative solution method for linear systems of which the coefficient matrix is a symmetric M-matrix, *Mathematics of Computation* 31, 148–162(1977)
- [31] Negroni J.A., Lascano E.C.: A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics, *J. Mol. Cell Cardiol.* 28, 915–929(1996)
- [32] Nielsen P.M., Le Grice I.J., Smaill B.H., Hunter P.J.: Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 260, H1365–H1378(1991)
- [33] 岡田純一: 均質化法に基づく細胞モデルからの心臓の有限要素解析, PHD thesis, 東京大学 (2003)
- [34] Okada J., Hisada T.: Study on compressibility control of hyperelastic material for homogenization method using mixed finite element analysis, *Journal of Computational Science and Technology* 3, 89–100(2009)
- [35] Okada J., Washio T., Hisada T.: Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems Approximation of a homogenized tangent stiffness to reduce computational cost, *Comput Mech.* 46, 247–258(2010)
- [36] Okada J., Washio T., Maehara A., Momomura S., Sugiura S, Hisada T.: Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T wave genesis in human surface ECG, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301, H200–H208(2011)

- [37] Peterson J.N., Hunter W.C., Berman M.R.: Estimated time course of Ca^{2+} bound to troponin C during relaxation in isolated cardiac muscle, American Physiological Society, H1013–H1024(1991)
- [38] Plonsey R.: Bioelectric sources arising in excitable fibers(ALZA lectures), Ann. Biomed. Eng. 16, 519–546(1988)
- [39] Pope A.J., Sands G.B., Smaill B.H., LeGrice I.J.: Three-dimensional transmural organization of perimysial collagen in the heart, Am J Physiol Heart Circ Physiol 295, H1243–H1252(2008)
- [40] Razumova M.V., Bukatina A.E., Campbell K.B.: Stiffness-distorsion sarcomere model for muscle simulation. J. Appl. Physiol. 87, 1861–1876(1999)
- [41] Rice J.J., Stolovitzky G., Tu T., de Tombe P.P.: Ising model of cardiac thin filament activation with nearest-neighbor cooperative interactions. Biophys. J. 84, 897–909(2003)
- [42] Rice J.J., Wang F., Bers D.M., de Tombe P.P.: Approximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations. Biophys. J. 95, 2368–2390(2008)
- [43] Saad Y., Iterative methods for sparse linear systems, Second Edition, SIAM.
- [44] Saad Y. and Schultz M. H., GMRES: a generalized minimal residual algorithm for solving nonsymmetric linear systems, SIAM J. Sci. Statist. Comput. 7, 856–869(1986)
- [45] Sainte-Marie J., Chapelle D., Cimrman R., Sorine M.: Modeling and estimation of the cardiac electromechanical activity, Computers and Structures 84, 1743–1759(2006)
- [46] Scollan D.F., Holmes A., Zhang J., Winslow R.L.: Reconstruction of cardiac ventricular geometry and fiber orientation using magnetic resonance imaging, Ann. Biomed. Eng. 28, 934–944(2000)
- [47] Steger G.J.: Stretch activation and myogenic oscillation of isolated contractile structures of heart muscle, Pfluegers Arch. 330, 347–361(1971)
- [48] Strauer B.E.: Force-velocity relations of isotonic relaxation in mammalian heart muscle, American J. of Physiol. 223, 431–434(1973)

- [49] Streeter D.D., Spotnitz H.M., Patel D.P., Ross J.R., Sonnenblick E.D.: Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole, *Circ. Res.* 24, 339–347(1969)
- [50] 杉原正顕, 室田一雄: 線形計算の数理, 岩波書店 (2009)
- [51] Sun Y.B., Lou F., Irving M.: Calcium- and myosin-dependent changes in troponin structure during activation of heart muscle, *J Physiol* 587, 155–163(2009)
- [52] 高木貞治, 解析概論, 岩波書店, 1938.
- [53] U. Trottenberg, C. Oosterlee and A. Schüller, *Multigrid*, Academic Press, 356–381(2001)
- [54] Tobacman L.S., Sawyer D: Calcium binds cooperatively to the regulatory sites of the cardiac thin filament, *The journal of biological chemistry* 265, 931–939(1990)
- [55] Tung L.: A Bi-domain model for describing ischemic myocardial D-C potentials, PhD Thesis, MIT, Cambridge, MA, 1978.
- [56] ten Tusscher K.H.W.J., Noble D., Noble P.J., Panfilov A.V.: A model for human ventricular tissue, *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 286, H1573–H1589(2004)
- [57] Usyk T.P., Mazhari R., McCulloch A.D.: Effect of laminar orthotropic myofiber architecture on regional stress and strain in the canine left ventricle, *Journal of Elasticity* 61, 143–164(2000)
- [58] Vigmond E.J., Leon L.J.: Computationally efficient model for simulating electrical activity in cardiac tissue with fiber rotation, *Ann. Biomed. Engrg.* 27, 160–170(1999)
- [59] Vigmond E.J., Aguel F., Trayanova N.A.: Computational techniques for solving the bidomain equation, *IEEE Trans. Biomed. Engrg.* 49, 1260–1269(2002)
- [60] Washio T., Hisada T., Watanabe H., Tezduyar T.E.: A Robust and Efficient Iterative Linear Solver for Strongly Coupled Fluid-Structure Interaction Problems. *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.* 194, 4027–4047(2005)
- [61] 久田 俊明, 鷲尾 巧, 心臓弁の流体構造連成シミュレーション法に関する数理的考察, *応用数理* 16, 142–156(2006)

- [62] Washio T., Okada J., Hisada T.: A Parallel Multilevel Technique for Solving the Bidomain Equation on a Human Heart with Purkinje Fibers and a Torso Model, *SIAM Review* 52, 717–743(2010)
- [63] Washio T., Hisada T.: Convergence analysis of inexact LU-type preconditioner for indefinite problems arising in incompressible continuum analysis. *JJIAM*. 28, 89–117(2011)
- [64] Washio T., Okada J., Sugiura S., Hisada T.: Approximation for cooperative interactions of a spatially-detailed cardiac sarcomere model. *Cell Mol Bioeng*. 5, 113-125 (2012)
- [65] Watanabe H., Hisada T., Sugiura S., Okada J., Fukunari H.: Computer simulation of blood flow, left ventricular wall motion and their interrelationship by fluid structure-interaction finite element method. *JSME Int. J. Series C* 45, 1003-1012(2002)
- [66] Watanabe H., Sugiura S., Kafuku H., Hisada T.: Multiphysics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method. *Biophys J*. 87, 2074–2085(2004)
- [67] Yonezawa A., Watanabe T., Yokokawa M., Sato M., Hirao K.: Advanced Institute for Computational Science (AICS): Japanese National High-Performance Computing Research Institute and its 10-petaflops supercomputer 'K', State of the Practice Reports, *ACM/IEEE Supercomputing Conference(SC11)*, 2011
- [68] Zhang Q., Hisada T.: Analysis of fluid-structure interaction problems with structural buckling and large domain changes by ALE finite element method, *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg*. 190, 6341–6357(2001)