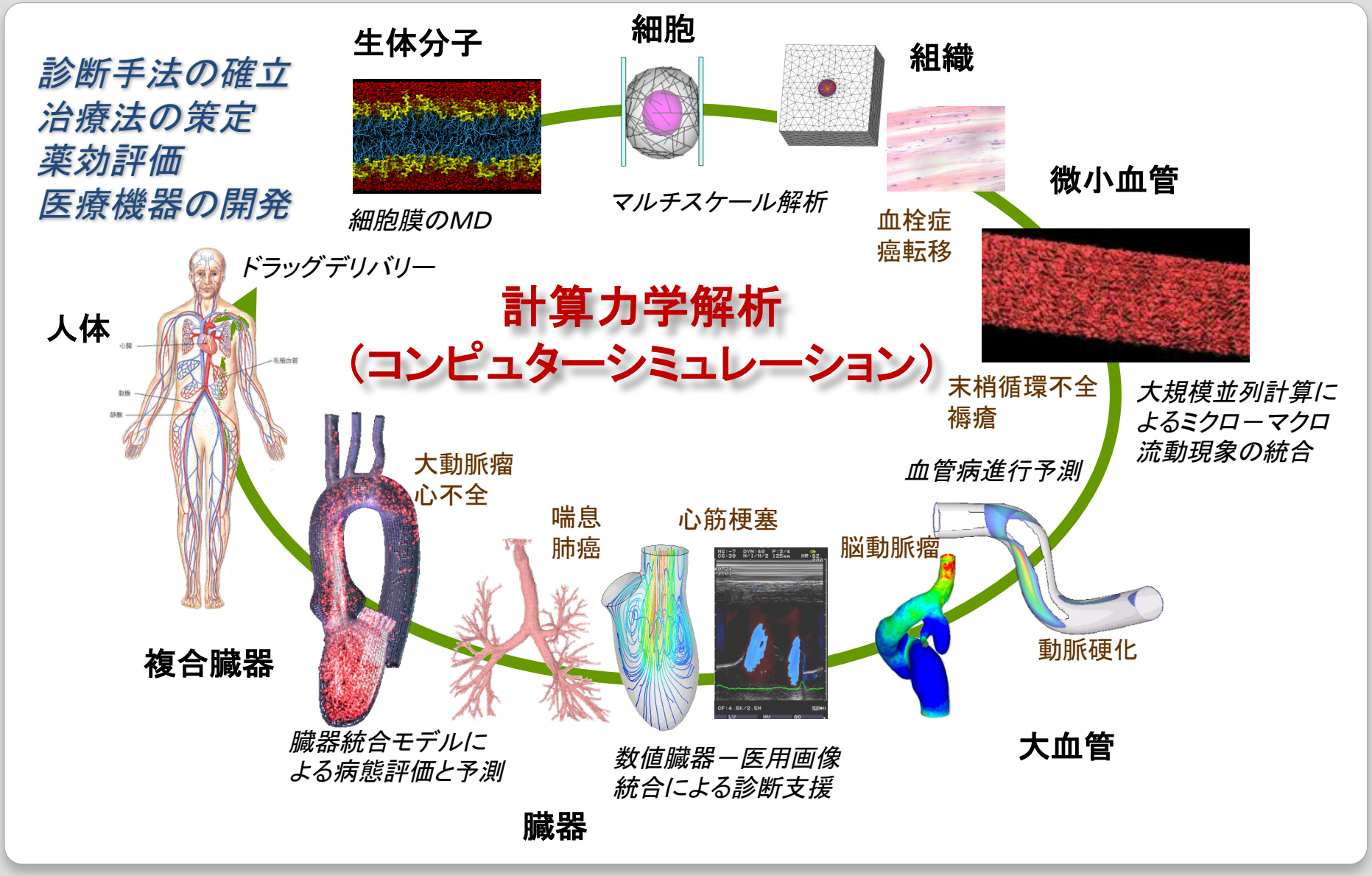
HPCI計算科学フォーラム
2019年10月9日　東京大学

生体力学シミュレーションによる個別化医療支援

～生体現象の理解とリアリティーの追求～

大阪大学　大学院基礎工学研究科
機能創成専攻　生体工学領域
大阪大学国際医工情報センター（兼）
和田　成生
shigeo@me.es.osaka-u.ac.jp

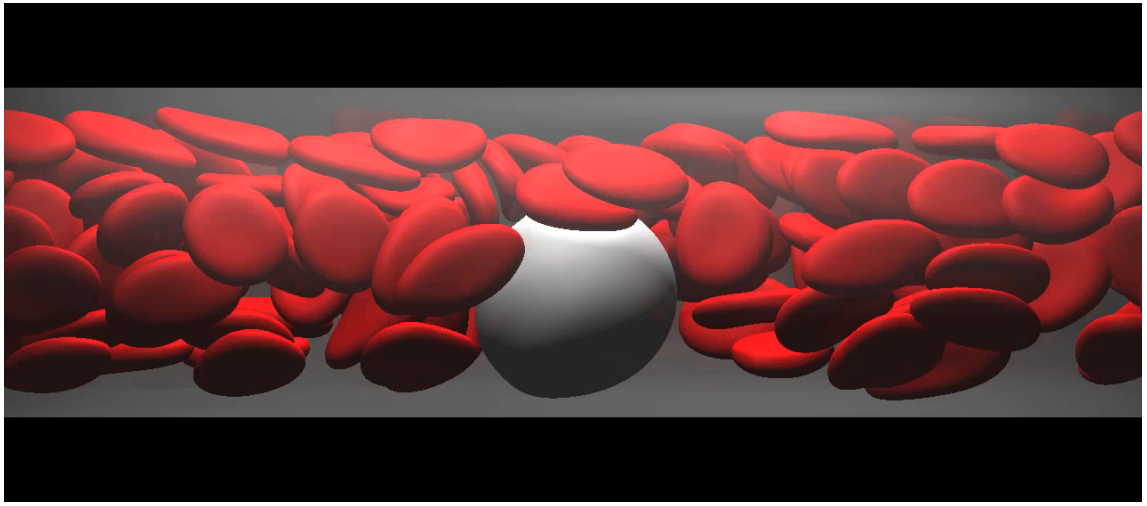
力学理論を通じた生体現象の理解とその応用



マルチフィジックス現象理解のための連成シミュレーション

微小循環における細胞流動

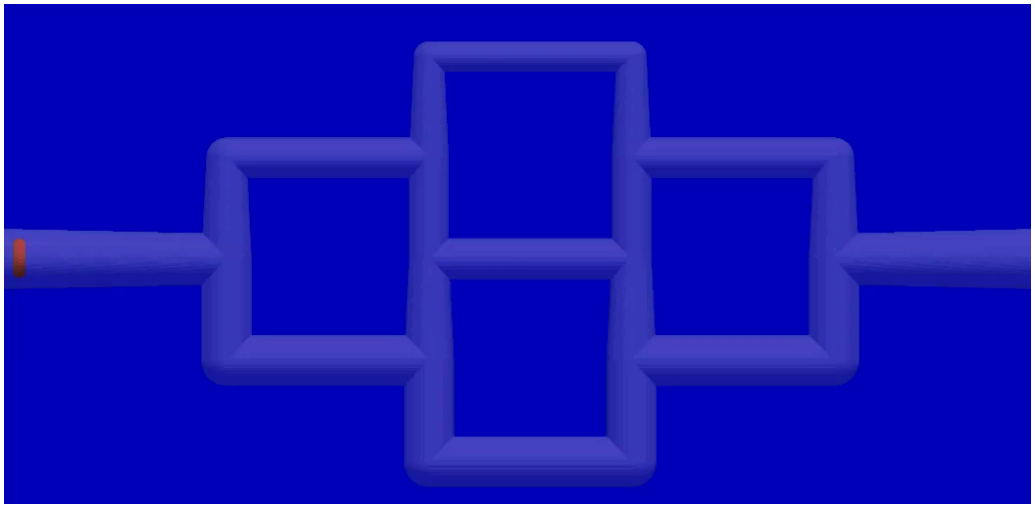
Flow →



血流と血球細胞の変形との連成

Takeishi et al., Phys. Rev. E., 2015

毛細血管網における酸素輸送

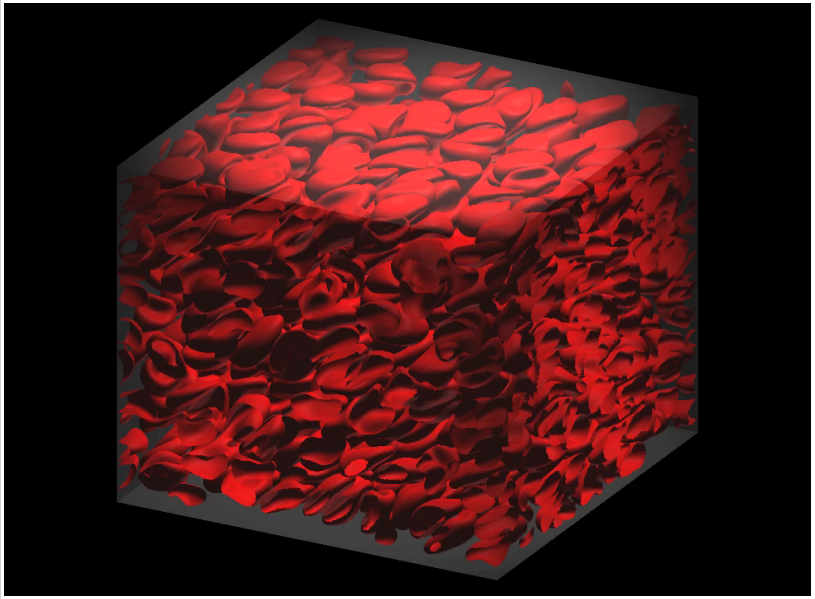


血流と細胞変形と物質輸送の連成

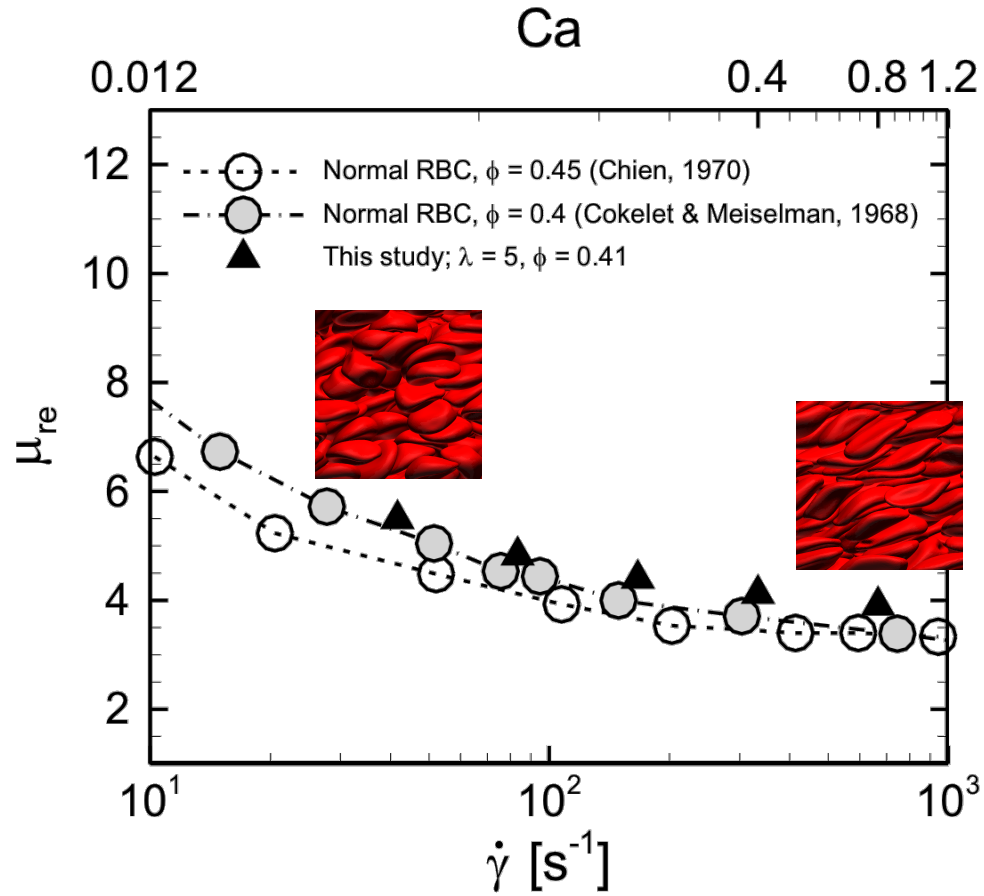
Kobayashi et al., APS-DFD, 2018

マクローミクロをつなぐ
マルチスケールシミュレーション

せん断流れ場の血球流動



血液の見かけ粘度



Takeishi et al., JFM 872, 818–848, 2019.

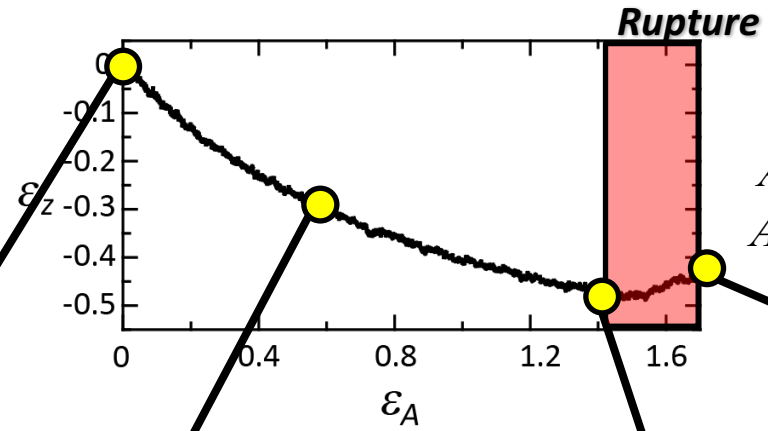
非平衡分子動力学シミュレーション

Strain of the bilayer thickness

$$\varepsilon_z = L_{th} / L_{th0} - 1$$

L_{th} :Bilayer thickness

L_{th0} :Initial Bilayer thickness (~4 nm)

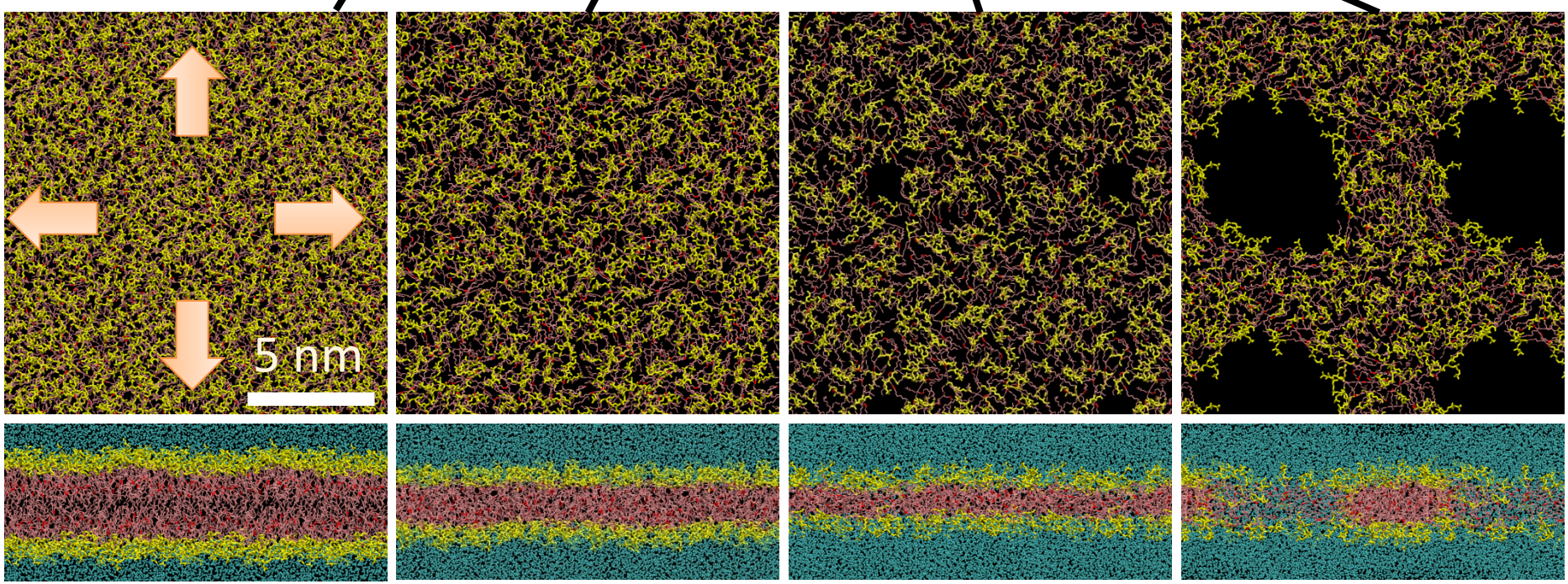


Areal strain

$$\varepsilon_A = A / A_0 - 1$$

A :Area of the simulation box

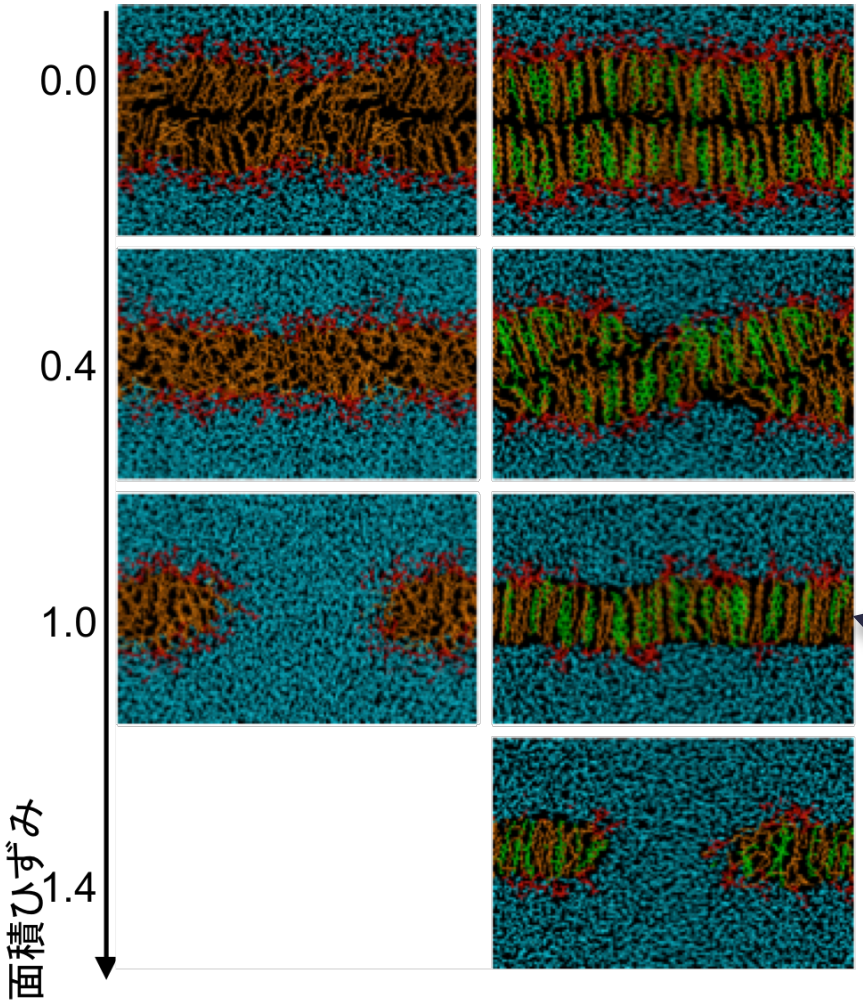
A_0 :Initial area of the simulation box (~38.46 nm^2)



Koshiyama K & Wada S, J. Biomech. 44, 2053-2058, 2011

膜破断の分子メカニズムの観察

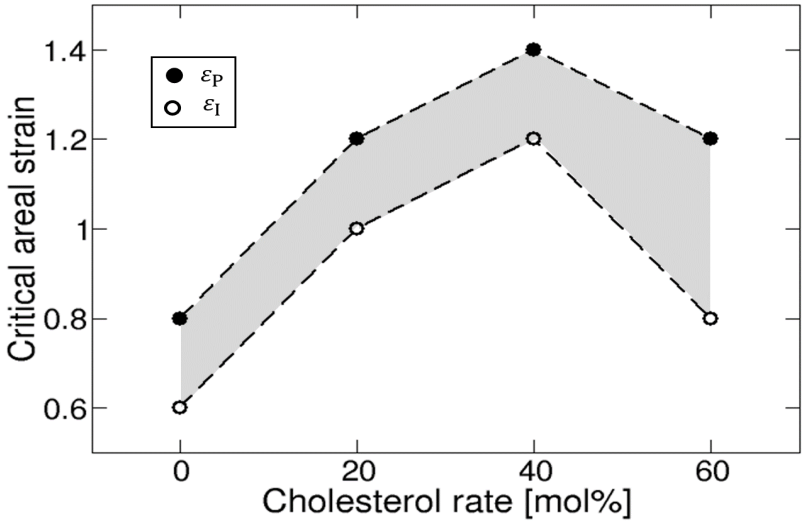
コレステロール無　コレステロール有(40 mol%)

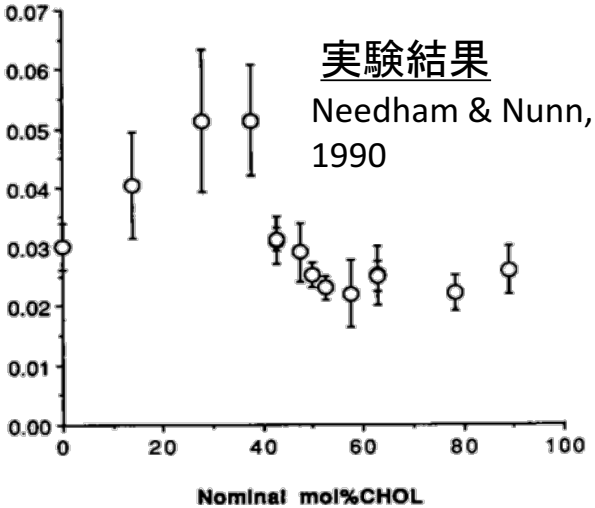


二重膜構造から指組膜構造(Lβ-I相)への相転移

Shigematsu T, et al., Chem. Phys. Lipids, 2014

コレステロール含有量の影響



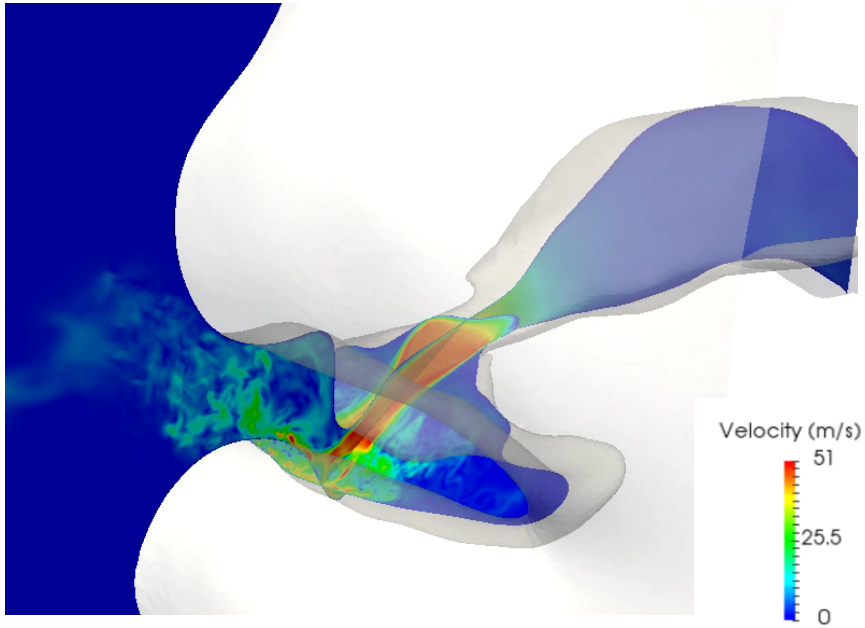


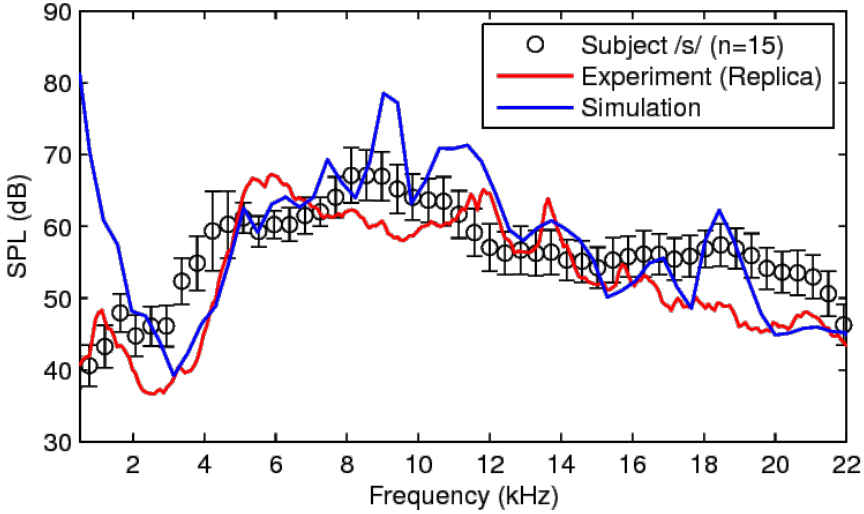
実験結果

Needham & Nunn, 1990

流体音響シミュレーション

歯茎摩擦音の再現

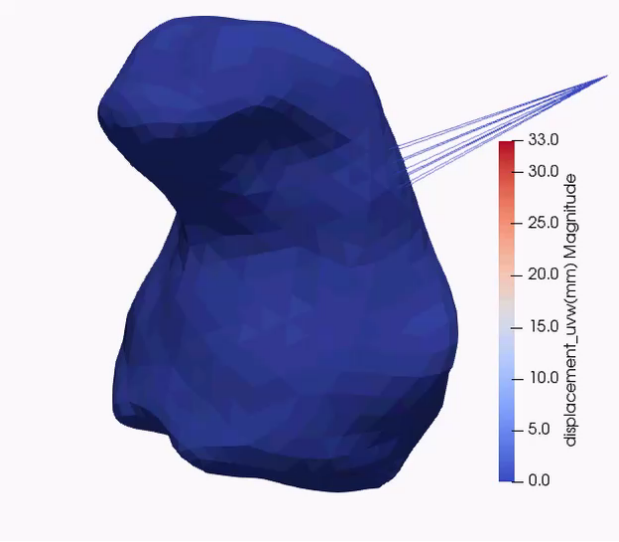




Yoshinaga et al., 2017, J. Accoustic. Soc. Am.

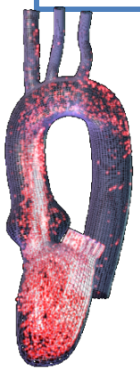
/u/ /s/ /i/

筋収縮による舌の能動変形シミュレーション



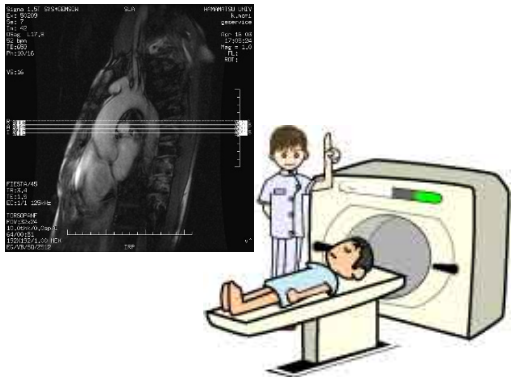
医学・生物学・物理を結ぶ計算力学シミュレーション

人体・臓器レベル



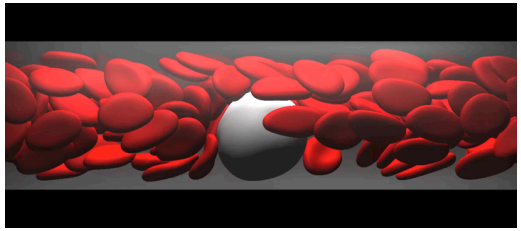
イメージベースト
シミュレーション

生理機能



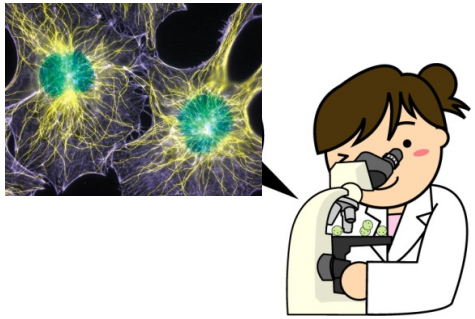
臨床医学

組織・細胞レベル



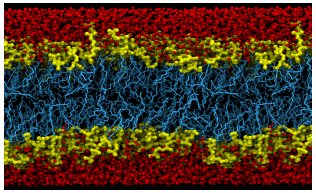
マルチスケール／
マルチフィジックス
シミュレーション

生物学的応答



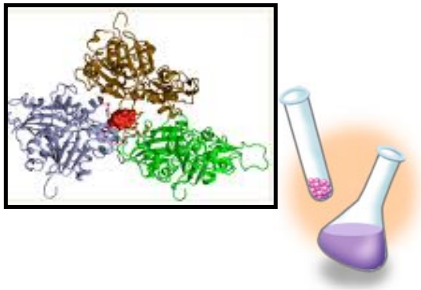
細胞生物学

生体分子レベル



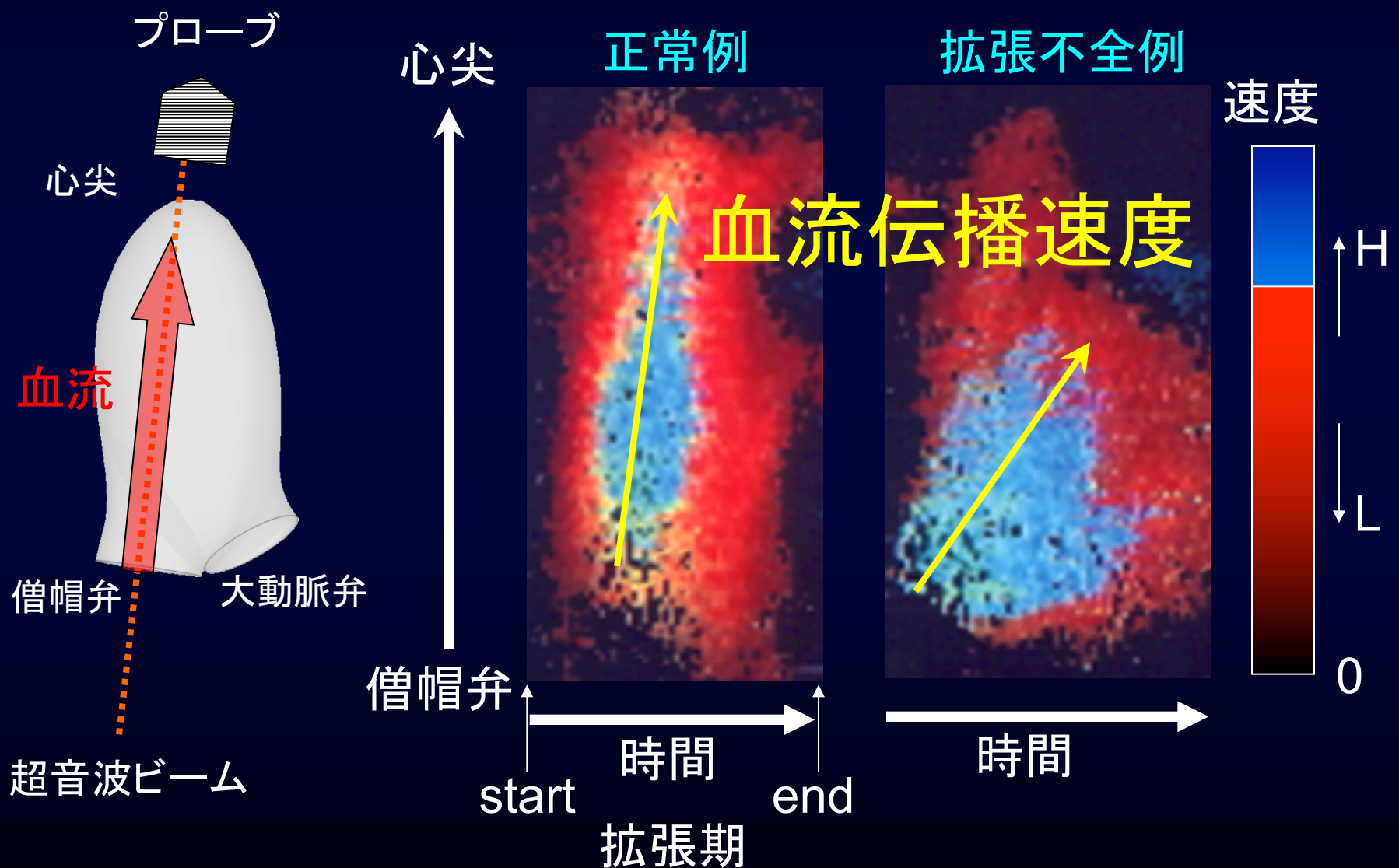
分子動力学
シミュレーション

生化学反応

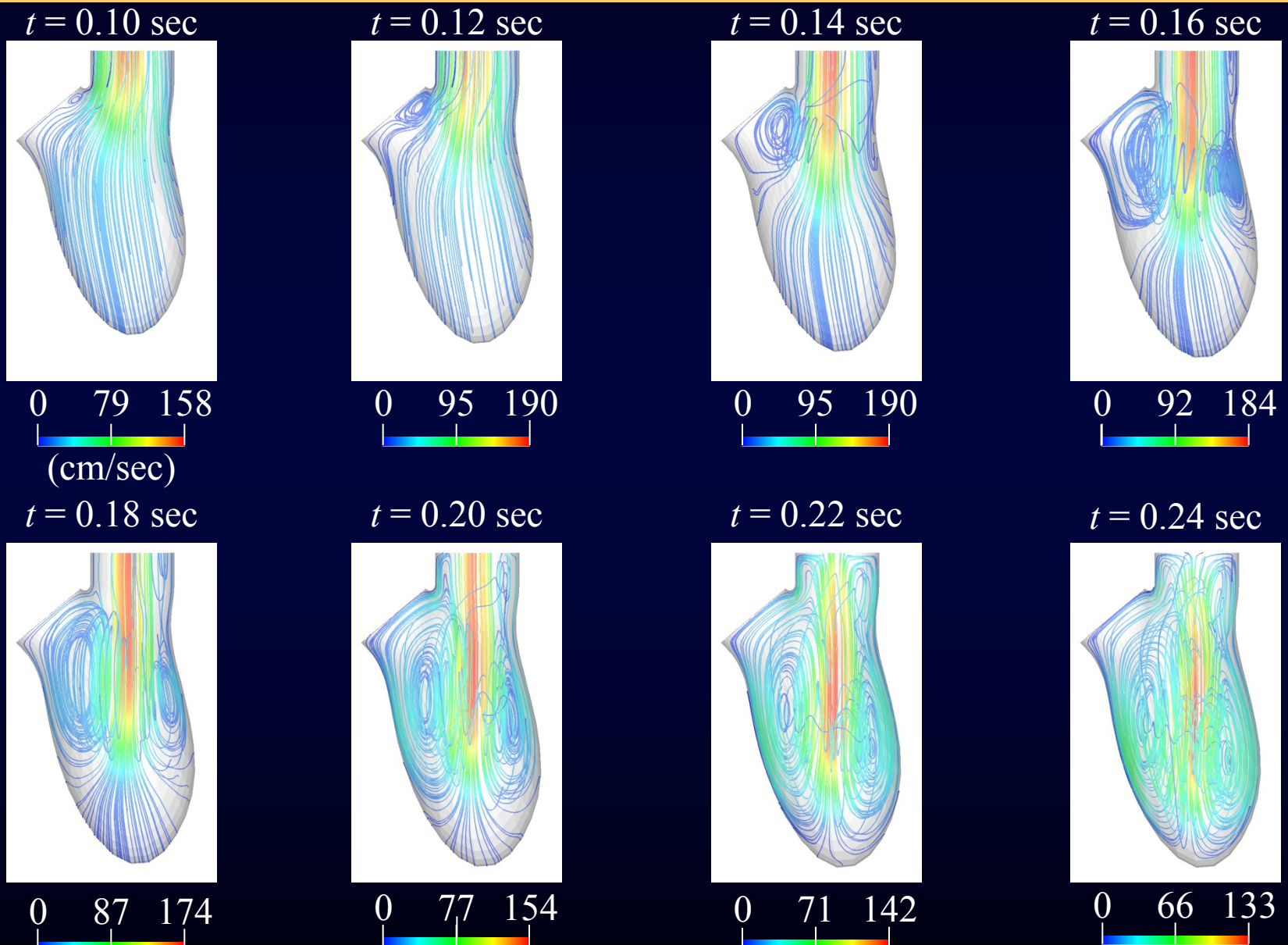


分子生物学

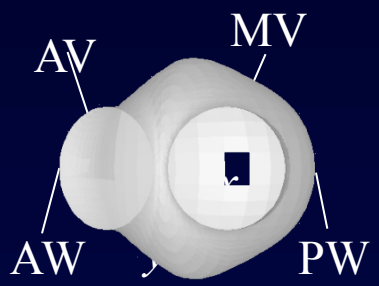
カラーMモード・ドップラ画像

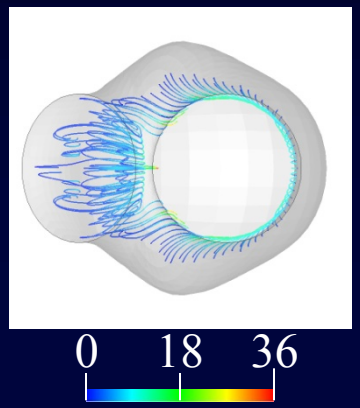


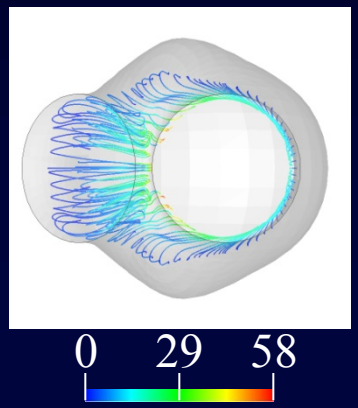
左心室拡張早期における心室内流れ

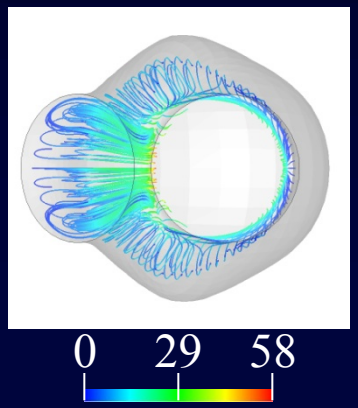


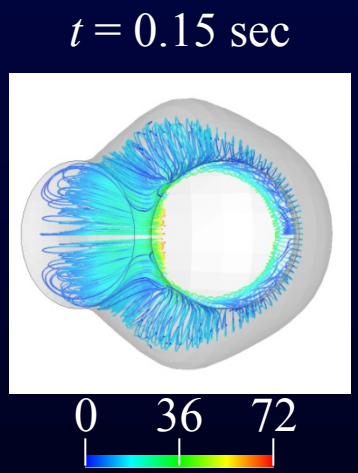
左心室拡張早期における心室内流れ

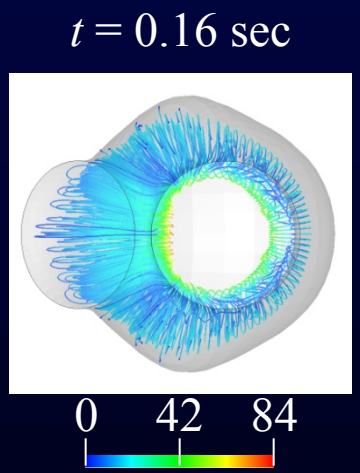


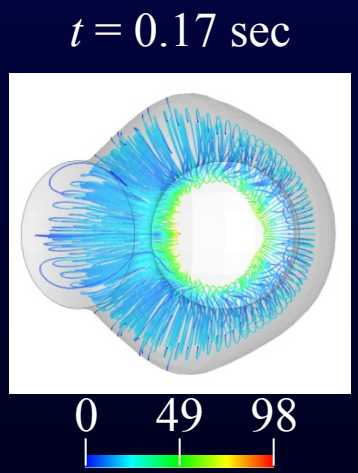


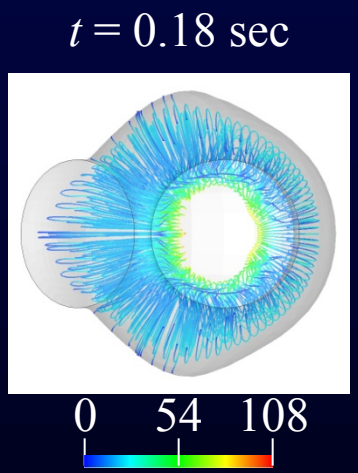




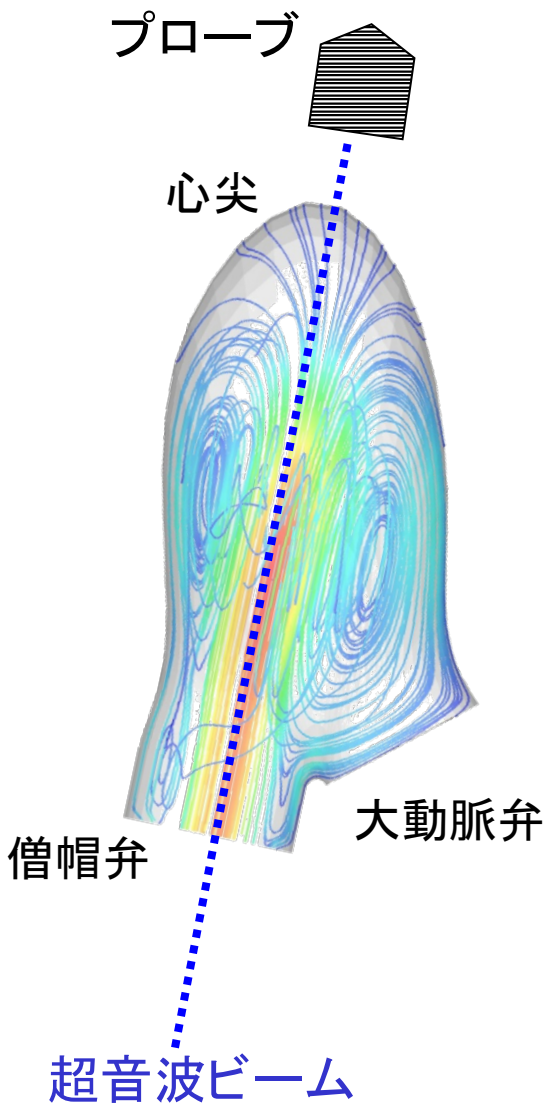




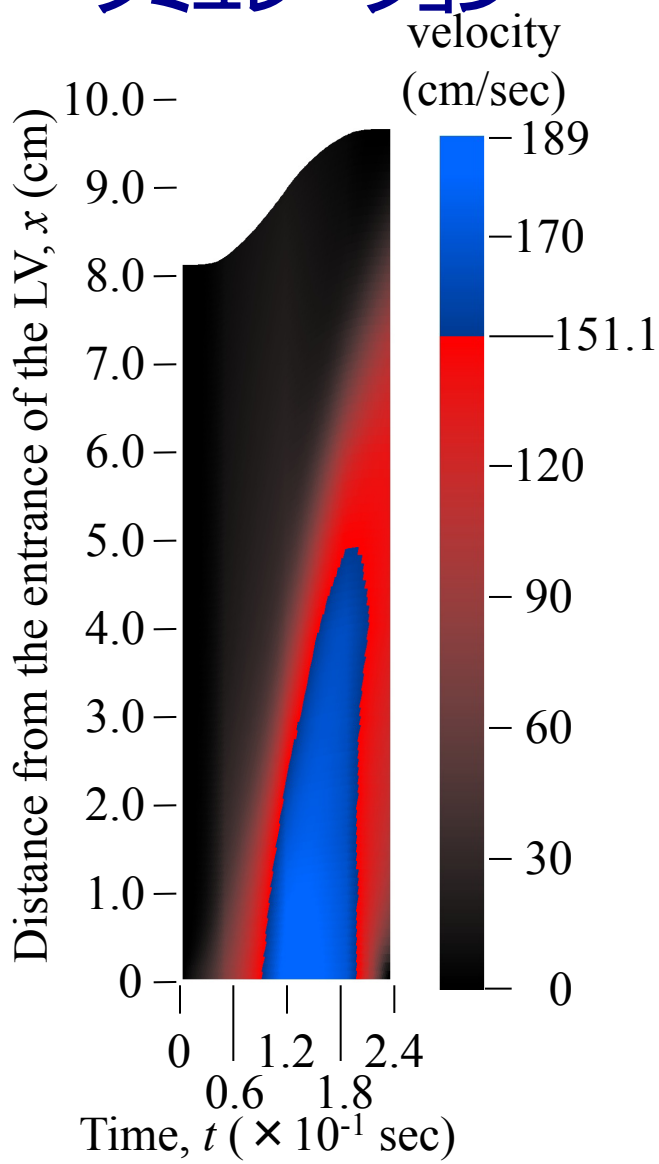




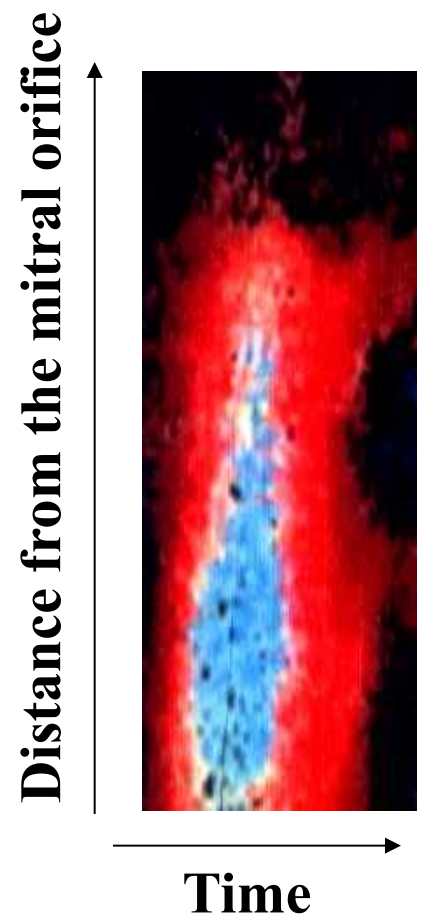
血流伝播速度の物理的意義



シミュレーション

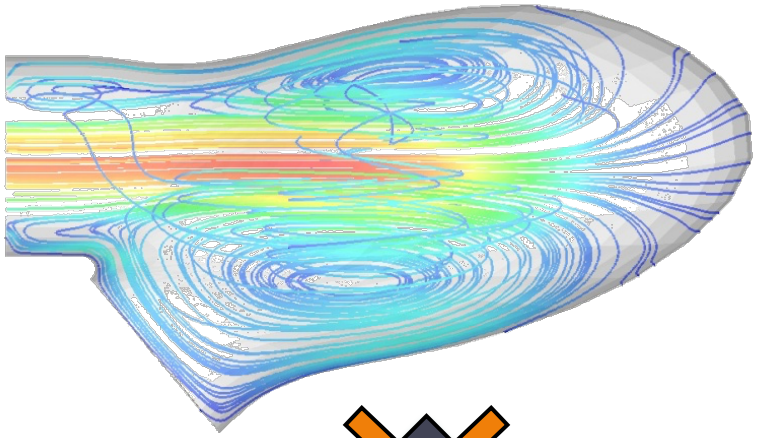


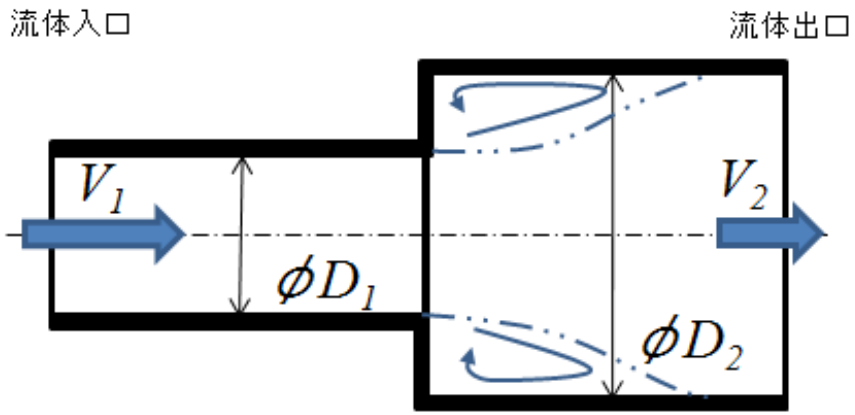
臨床



Nakamura, et al., Biomech Model in Mechanobiol, 2003.

リアリティーの追求と物理的理解





リアリステイックな現象の再現

- 形のリアリティー
- 物理的リアリティー

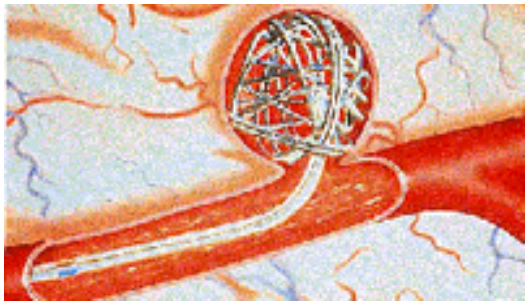
等価なシンプルなモデルでの解釈

理屈の理解

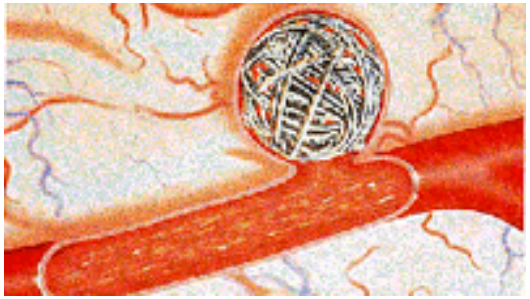
脳動脈瘤コイル塞栓術

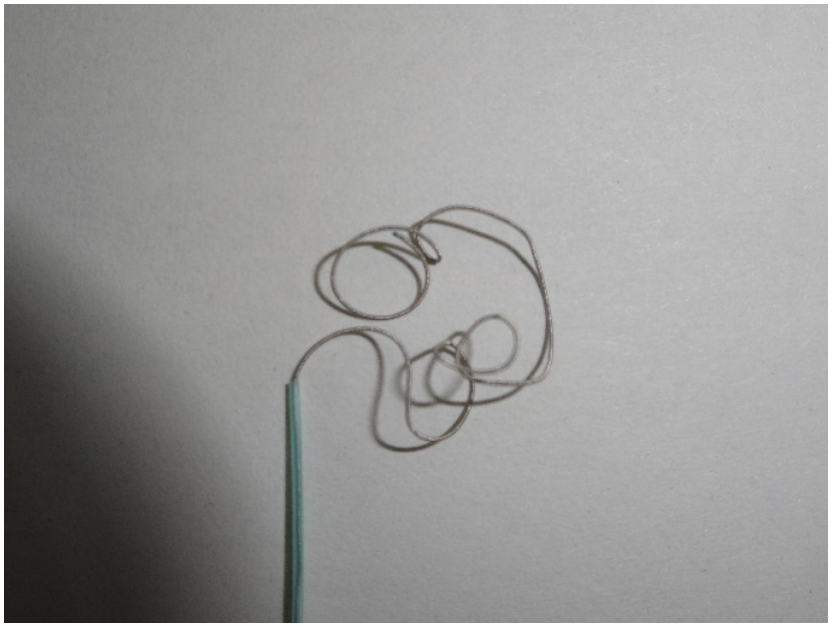
マイクロカテーテルの挿入

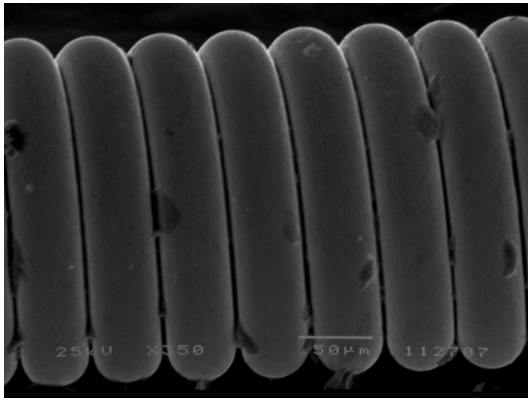
コイルでのフレーミング



完成図





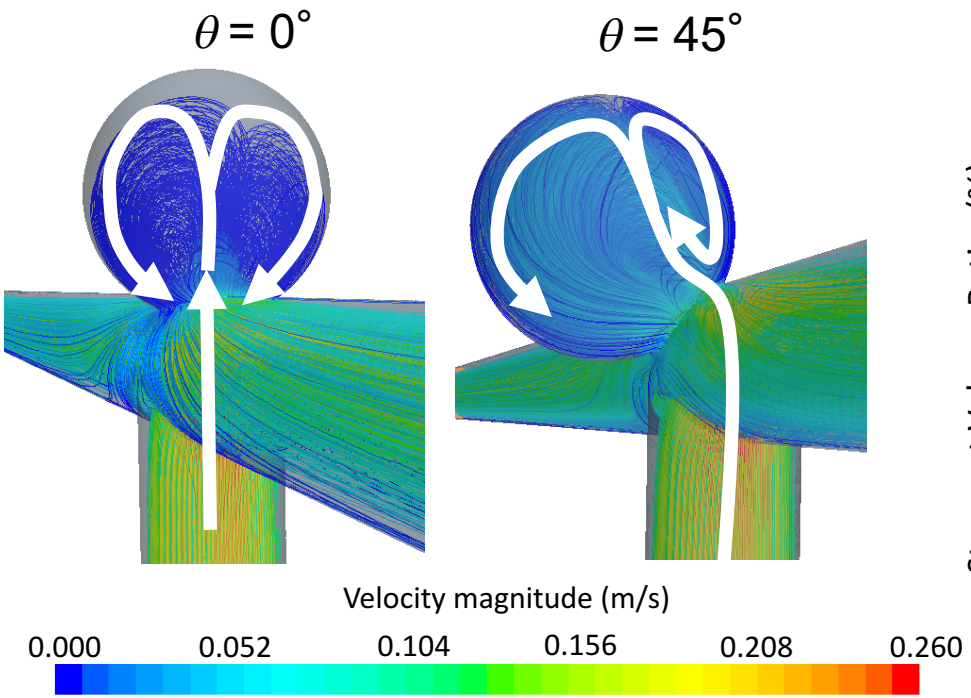


100 μm

石口, INNERVISION,12(11), 47-53,1997

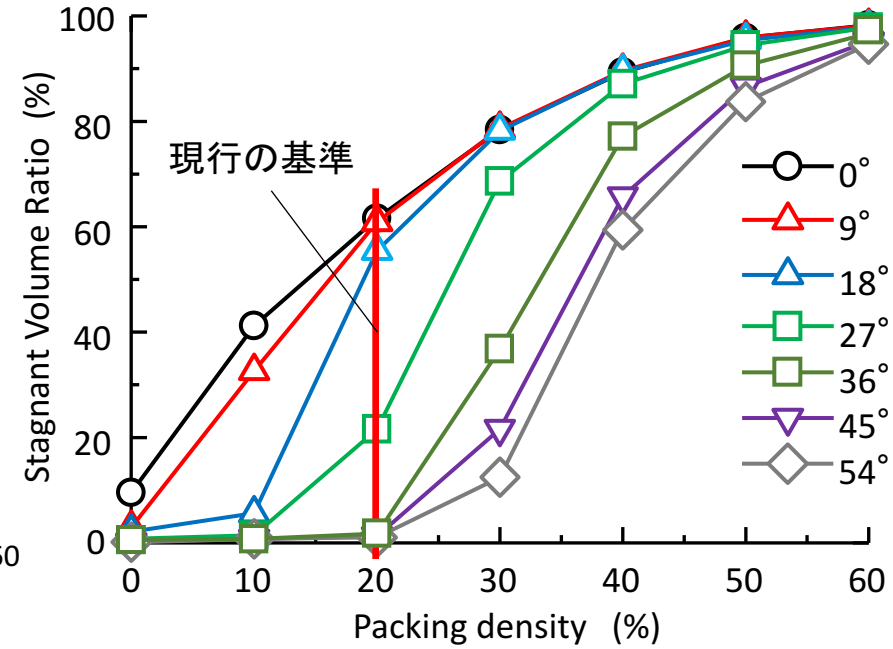
コイル充填による滞留効果

瘤内部の流線図



瘤内血流の滞留領域体積の評価

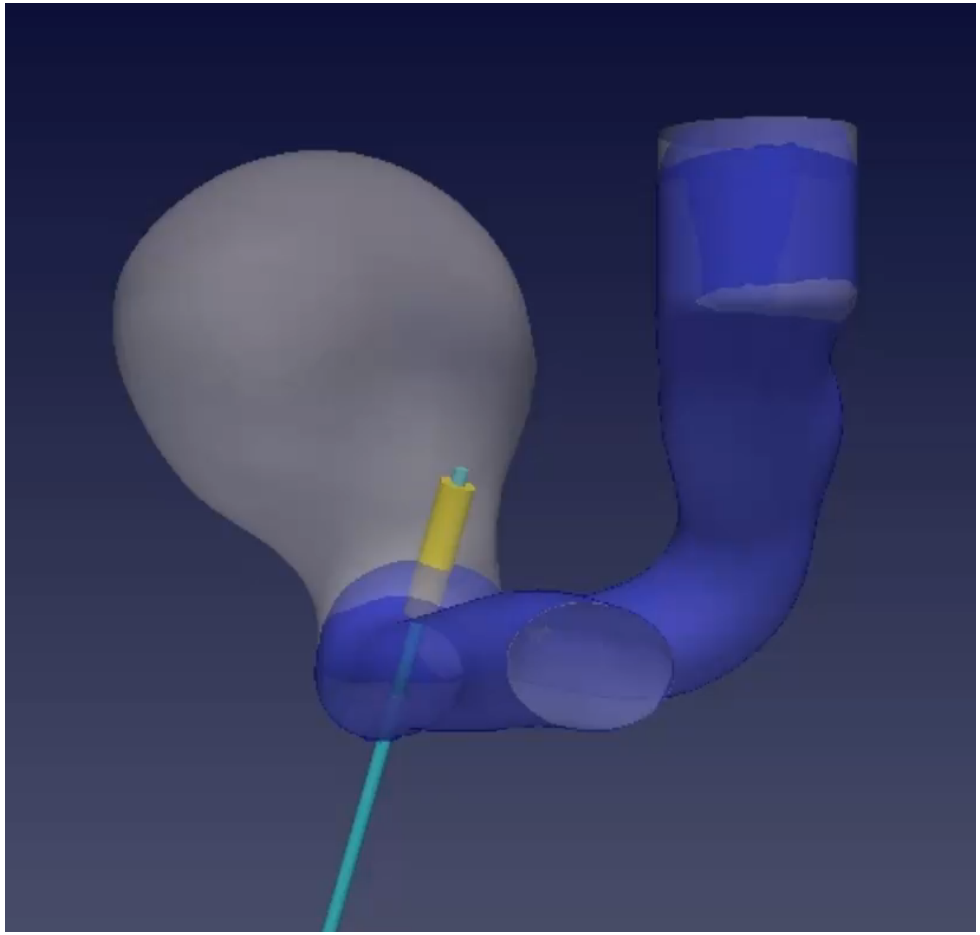
|**v**|<0.0001 m/s →滞留領域と定義



臨床において用いられる基準である20%のコイルを留置した場合でも、
瘤内へ直接血流の主流が流入する形状の場合、血流の滞留が不十分な可能性を指摘

Otani et al., Medical & Biological Engineering & Computing 51, 901-910 , 2013

バーチャルコイルモデル



- 伸縮
- 曲げ
- ねじり
- 接触

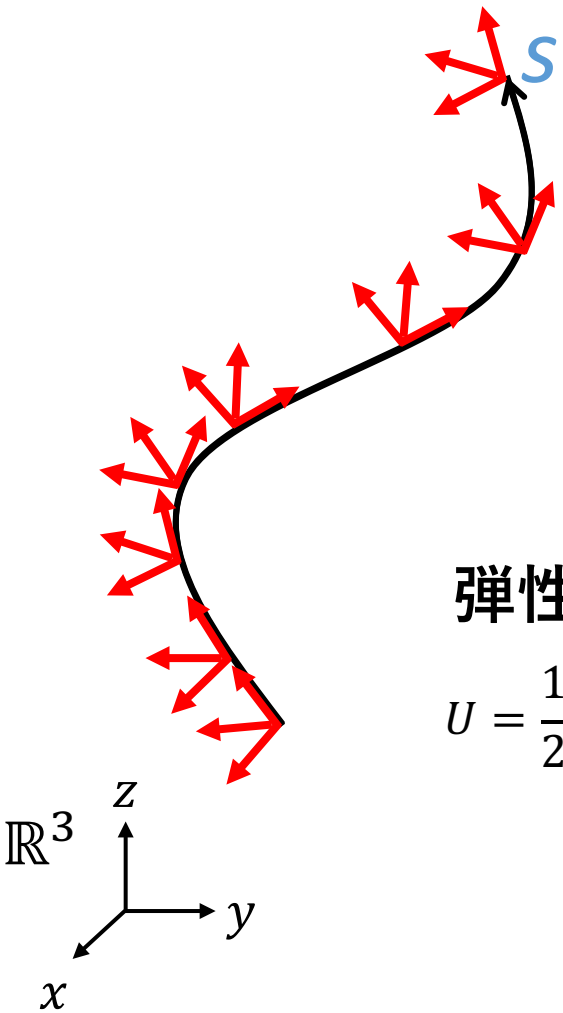
↓

ポテンシャルエネルギで表現

↓

コイル節点の運動方程式を
逐次解法で解析

コイルの計算力学モデル



Euler-Bernoulli梁としてモデル化

全長L の3次元上で滑らかな曲線

曲線座標 s

動標構（moving frame）

弾性エネルギ

$$U = \frac{1}{2}\int_L (k_s\varepsilon^2 + k_t(\kappa_1 - {}^0\kappa_1)^2 + k_b(\kappa_2 - {}^0\kappa_2)^2 + k_b(\kappa_3 - {}^0\kappa_3)^2)ds$$

引張圧縮　ねじり　曲げ

ε: 軸方向ひずみ，κ_1: 梁の軸方向回転率，κ_2, κ_3: 梁の曲率

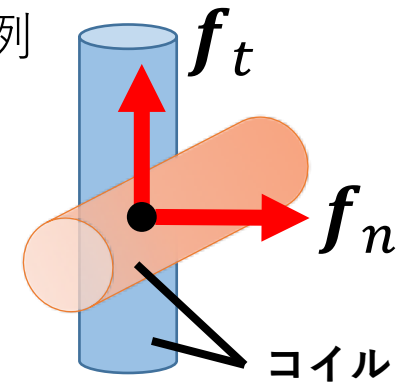
梁の内力 $\mathbf{f} = [\mathrm{n}, \mathbf{m}] = \left[\frac{\partial U}{\partial \varepsilon}, \frac{\partial U}{\partial \kappa_1}, \frac{\partial U}{\partial \kappa_2}, \frac{\partial U}{\partial \kappa_3}\right]$

Otani et al., Med. Biol. Eng. Compt., 2017

接触の表現

- コイル－コイル
- コイル－血管壁

例



法線方向

線形粘弾性モデルを用いたペナルティ法

$$\boldsymbol{f}_n = -f_n\boldsymbol{n} - \eta_n v_n \boldsymbol{n}$$

接線方向

Slip-stickを考慮した一般化Coulomb則に従う摩擦力

（Margolis, 2005）

- Slip friction

$$\boldsymbol{f}_t = -\mu_{slip} f_n \frac{\boldsymbol{v}_t}{\|\boldsymbol{v}_t\| + \varepsilon}$$

- Stick friction（$\|\boldsymbol{f}_t\| \leq \mu_{stick} f_n$）

$$\boldsymbol{f}_t = -k_t \delta_t \frac{\boldsymbol{v}_t}{\|\boldsymbol{v}_t\| + \varepsilon} - \eta_t \boldsymbol{v}_t$$

$\boldsymbol{n}$：法線ベクトル
η ：粘性係数
v ：相対速度
f_n ：反発力
μ_{slip}：動摩擦係数
μ_{stick}：静摩擦係数
δ_t ：接線方向移動量
k_t：弾性係数

塞栓コイル内血流シミュレーション

流体解析

- NS方程式
- 連続の式

Otani et al., Otani et al., *J. Biomech. Eng.*, 2018

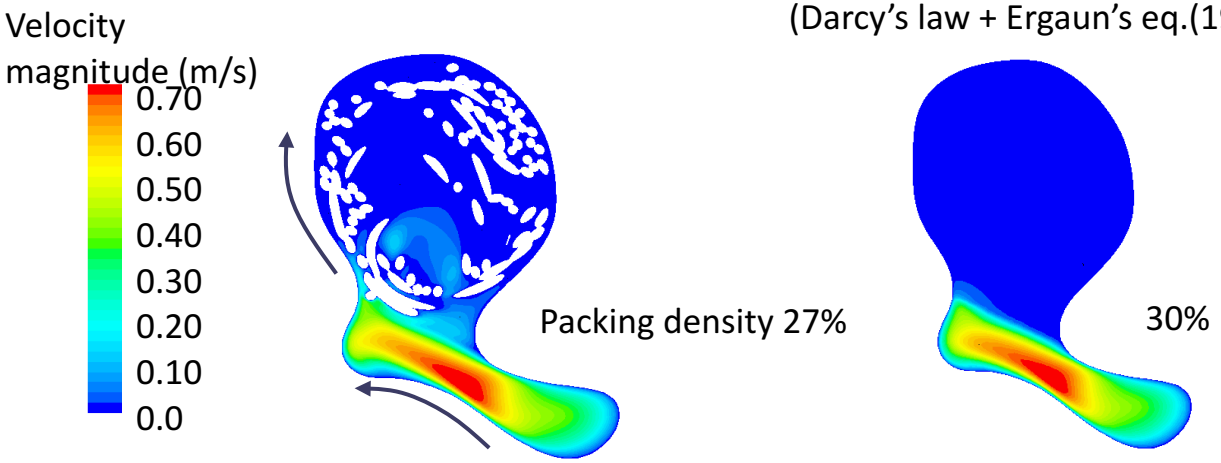
多孔質体モデルとの比較

Coil model

Porous media model

(Darcy's law + Ergaun's eq.(1952))

速度

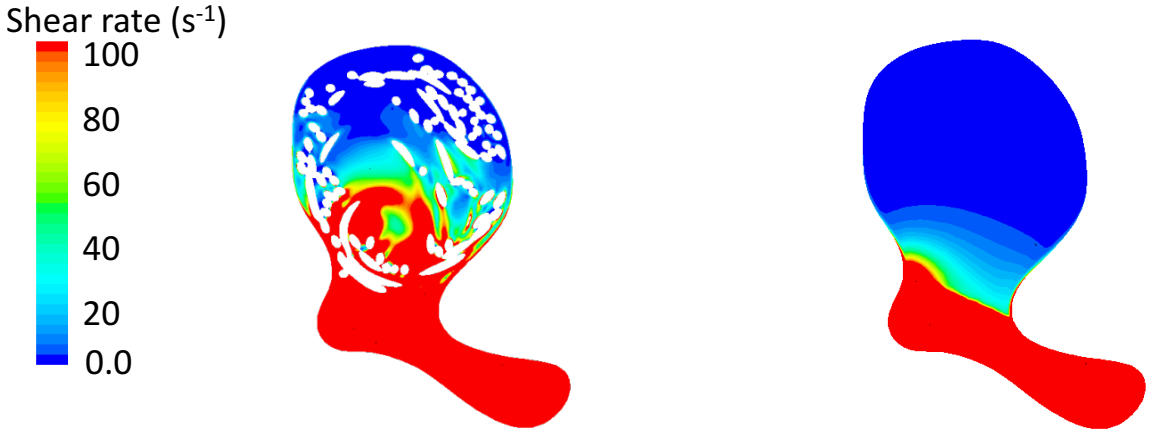


せん断速度

||

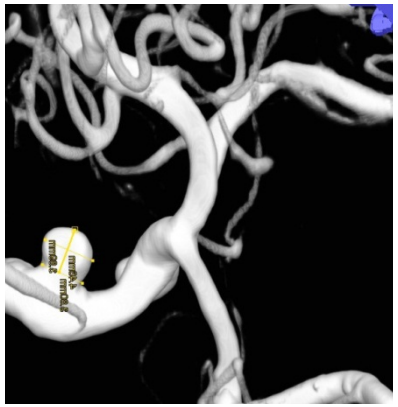
周辺との速度差

→ 血栓生成に関与



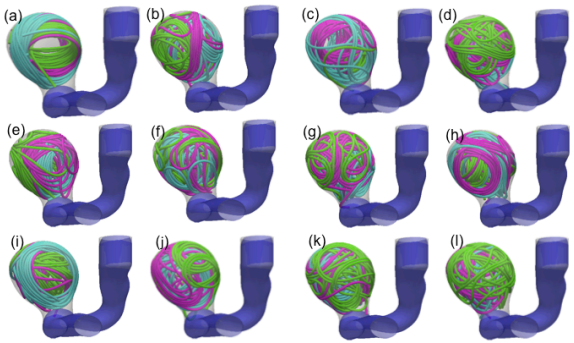
コイル塞栓術治療支援

CT/MRI



形状抽出

試行実験

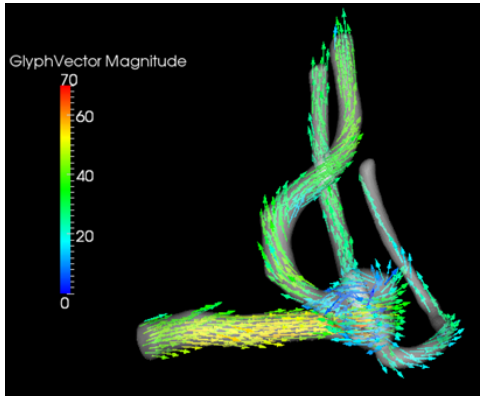


仮想コイルモデル

- 手技の検討
- コイルの選択
- 最適なコイルの設計

個別化医療支援

PC-MRI（血流計測）



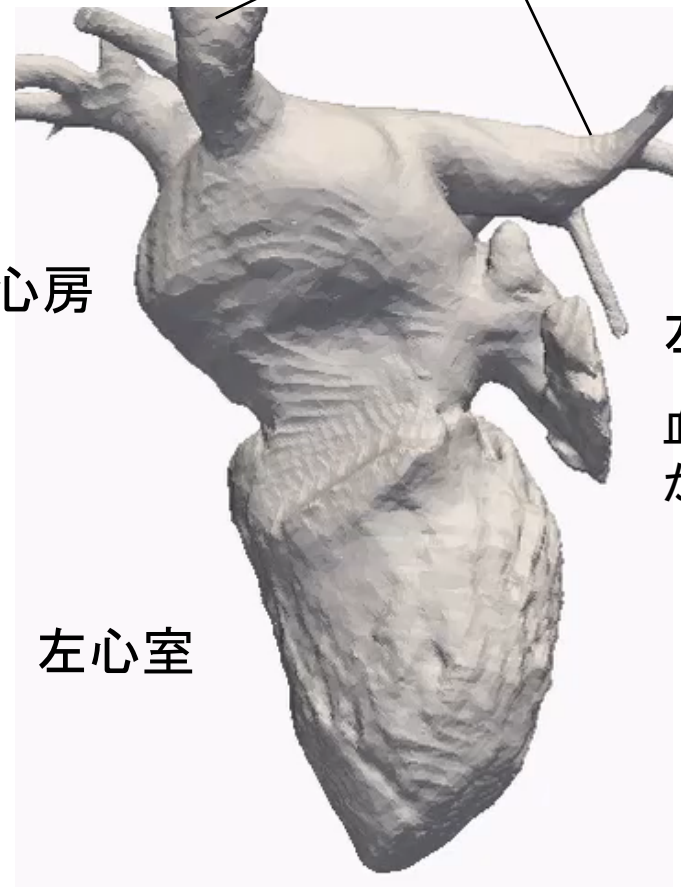
血流速度

CFD解析

- 治療効果の評価
- 予後予測

医用画像に基づく左心房内血流動態の推定

左心系　正常な左心系の運動
（CT画像から三次元構築）



- 心房細動　（Wolf et al., 1991）
- 病的リモデリング（Piccini et al., 2011）
- 肺切除　（Yamamoto et al, 2016）

↓

血流の滞留

↓

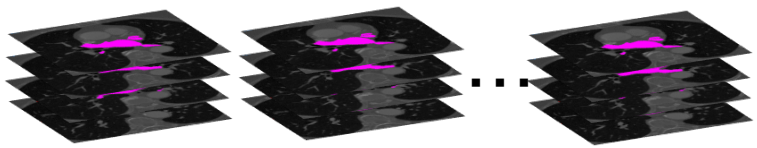
血栓形成

↓

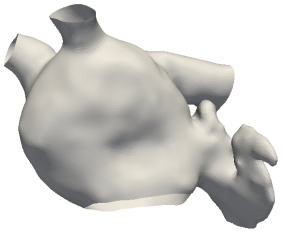
脳梗塞（Wolf et al., *Stroke*, 1991）
認知症（Thacker et al., *Neurology*, 2013）

4D-CT動画に基づく左心房内の血流動態の再現

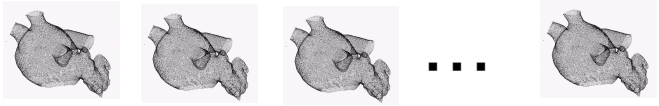
4D-CT images at 20 phases
(phases 0%RR, 5%RR,…, 95%RR)



1. 基準となる左房形状を作成



2. 表面形状抽出

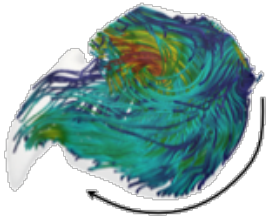


3. 最尤推定法(EMアルゴリズム)による点群マッチング

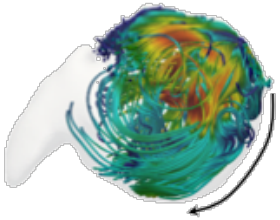
物質輸送解析
→血流の滞留状態を評価

Myronenko & Song, *IEEE Trans. Patt. Anal. Machine Intell, 2011*

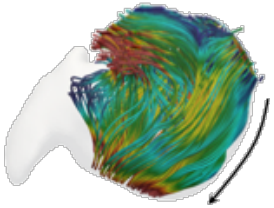
(a) 旋回流の形成



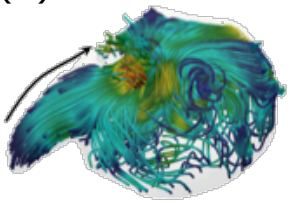
(c) 旋回流の再形成

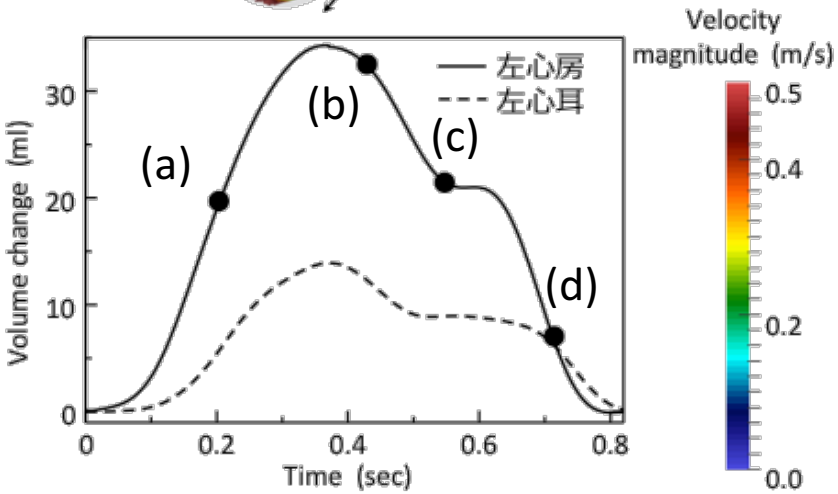


(b) 旋回流の消失



(d) 逆流の発生





計測結果(Fyrenius et al., 2001)と定性的に一致

Otani T, et al, Ann. Biomed. Eng. 44, 3284–3294, 2016

医用画像に基づく心原性脳塞栓予測

数百例の左心房シネ画像

ジョンズホプキンス大　足利先生より提供

正常　　心房肥大症患者

シミュレーション　　データ科学

モデル駆動アプローチ　　データ駆動アプローチ

＋　流体解析　→　統計分析

形態指標に基づく病態評価

↓

物理指標に基づく病態評価

臨床データを理解するアプローチ

理論的アプローチ

シミュレーション

理論モデル（先見的）

↓

計算条件（仮定）

↓

数値解析

↓

物理現象としての再現

現象論的アプローチ

実現象

計測・観察　ビッグデータ

↓

因子抽出（発見的）

↓

相関分析・統計解析　データ科学

↔

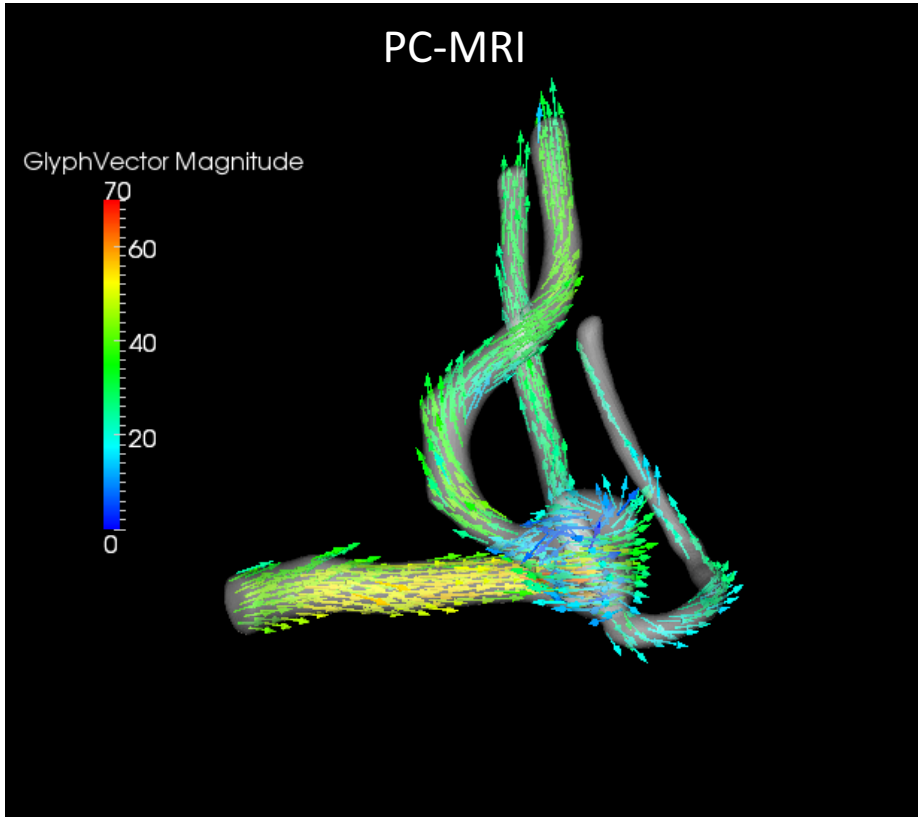
支配因子の同定

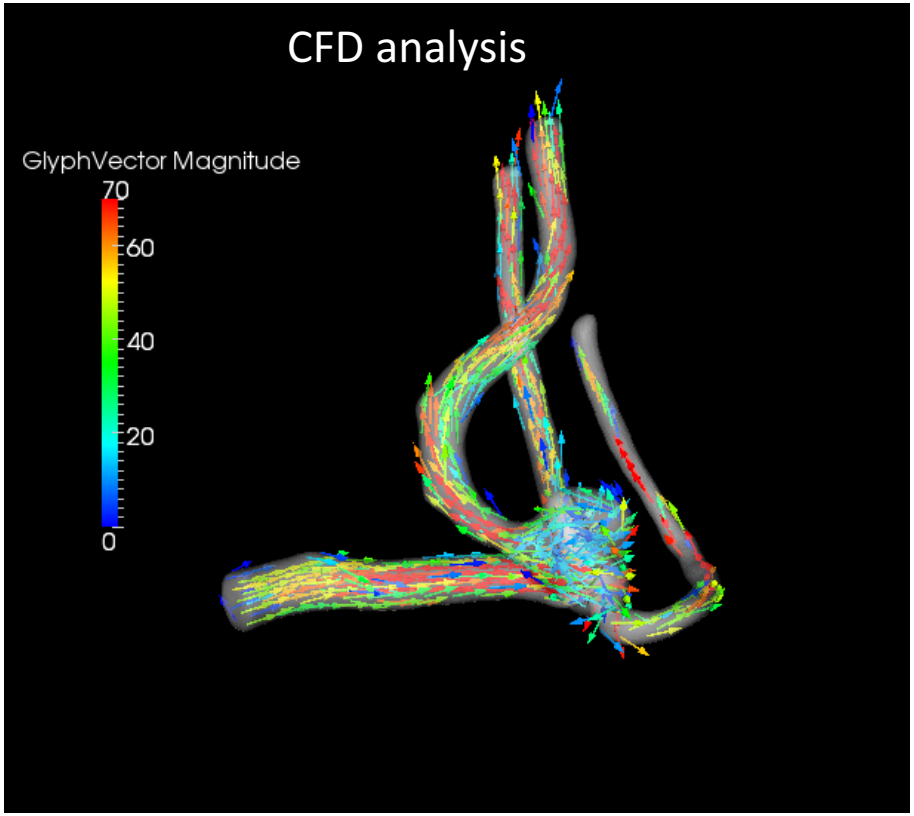
↓

因果関係（しくみ）

- シミュレーションの”ちから”
- リアリティーの追求

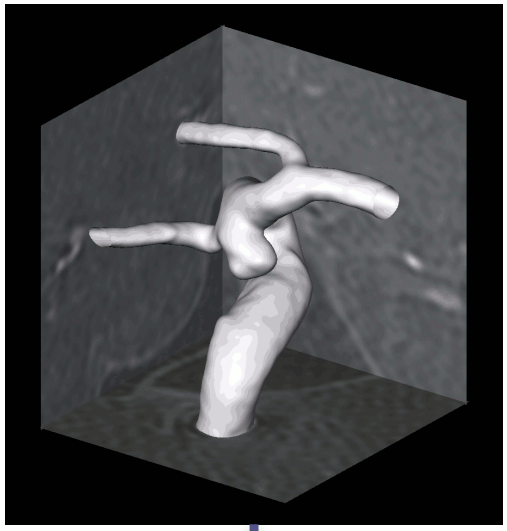
計測 VS シミュレーション

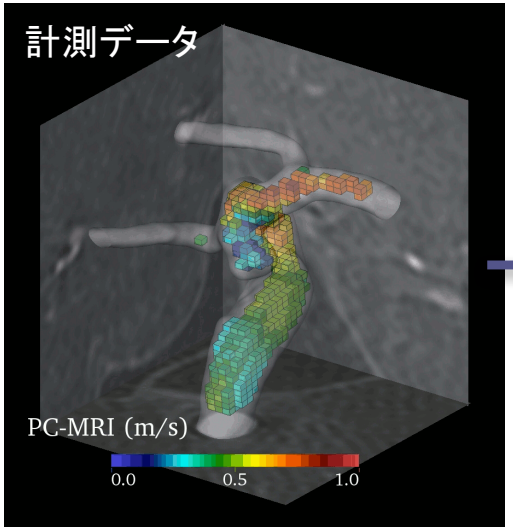




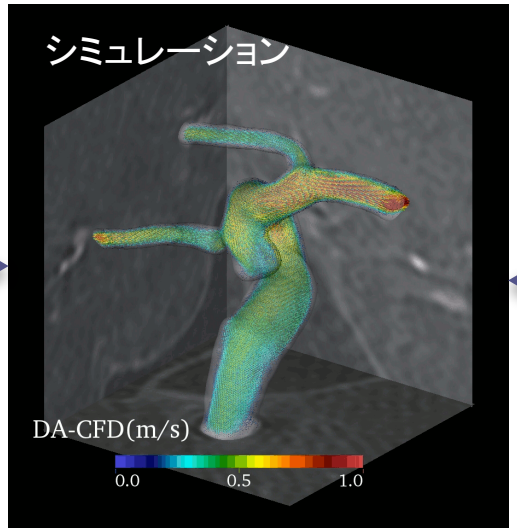
どちらを信じますか？

データ同化血流シミュレーション





全速度データの誤差の総和を最小化



従来の血流解析

データ同化のための手法

仮想流体力を導入したフィードバック制御

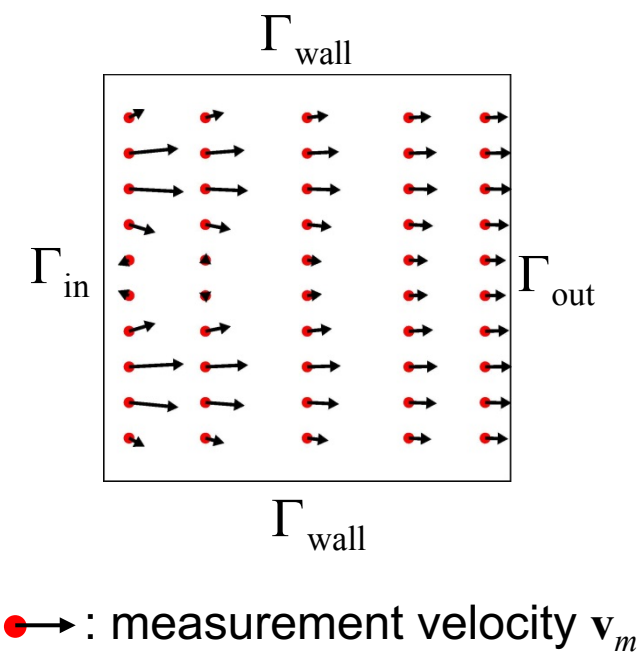
(Funamato & Hayase, 2005-2013)

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$$

$$\rho(\partial_\tau \mathbf{v} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v}) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{v} + \mathbf{f}$$

仮想流体力

$$\mathbf{f} = -K_v(\mathbf{v} - \mathbf{v}_m)$$

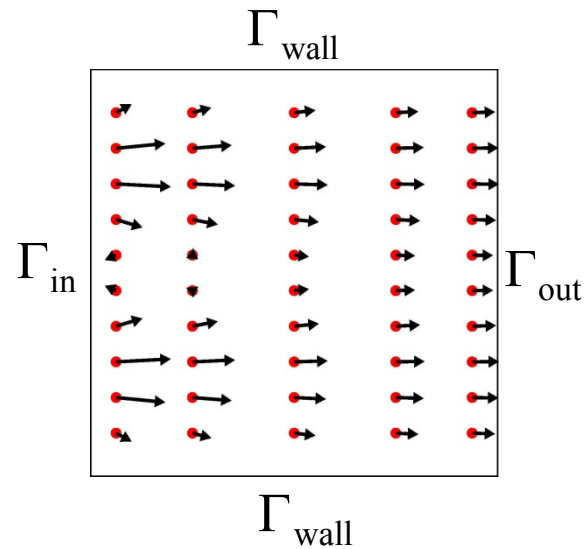


P controller (P制御)			
Control variable (操作量，入力)	Process variable (制御量，出力)	Setpoint (目標値)	Proportional gain (比例ゲイン)
$\mathbf{f}$	$\mathbf{v}$	$\mathbf{v}_m$	K_v

⇨ *非物理的流体現象*

圧力場の補正 (li & Wada, 2014)

: measurement velocity $\mathbf{v}_m$



物体力を含む流れの支配方程式

$$\rho(\partial_\tau \mathbf{v} + \mathbf{v}\cdot\nabla\mathbf{v}) = \mu\nabla^2\mathbf{v} - \nabla p + \mathbf{f}$$

$$\mathbf{f} = -K_v(\mathbf{v} - \mathbf{v}_m)$$

フィードバックさせる流体力は，圧力勾配によってのみ生じると仮定

1. Body force is represented by using a scalar potential

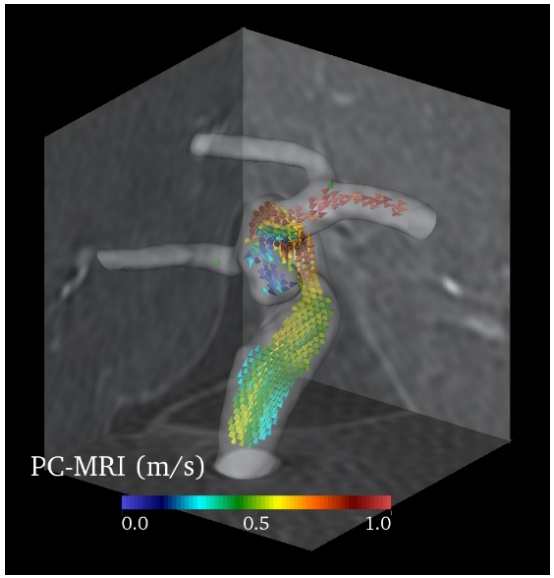
$$\mathbf{f} = -\nabla\phi + \cancel{\nabla\times\boldsymbol{\psi}} \leftarrow \quad \nabla^2\phi = -\nabla\cdot\mathbf{f} \quad \text{where } \partial_n\phi = 0 \ \text{ at } \Gamma_{\mathrm{in}}, \Gamma_{\mathrm{out}}, \Gamma_{\mathrm{wall}}$$

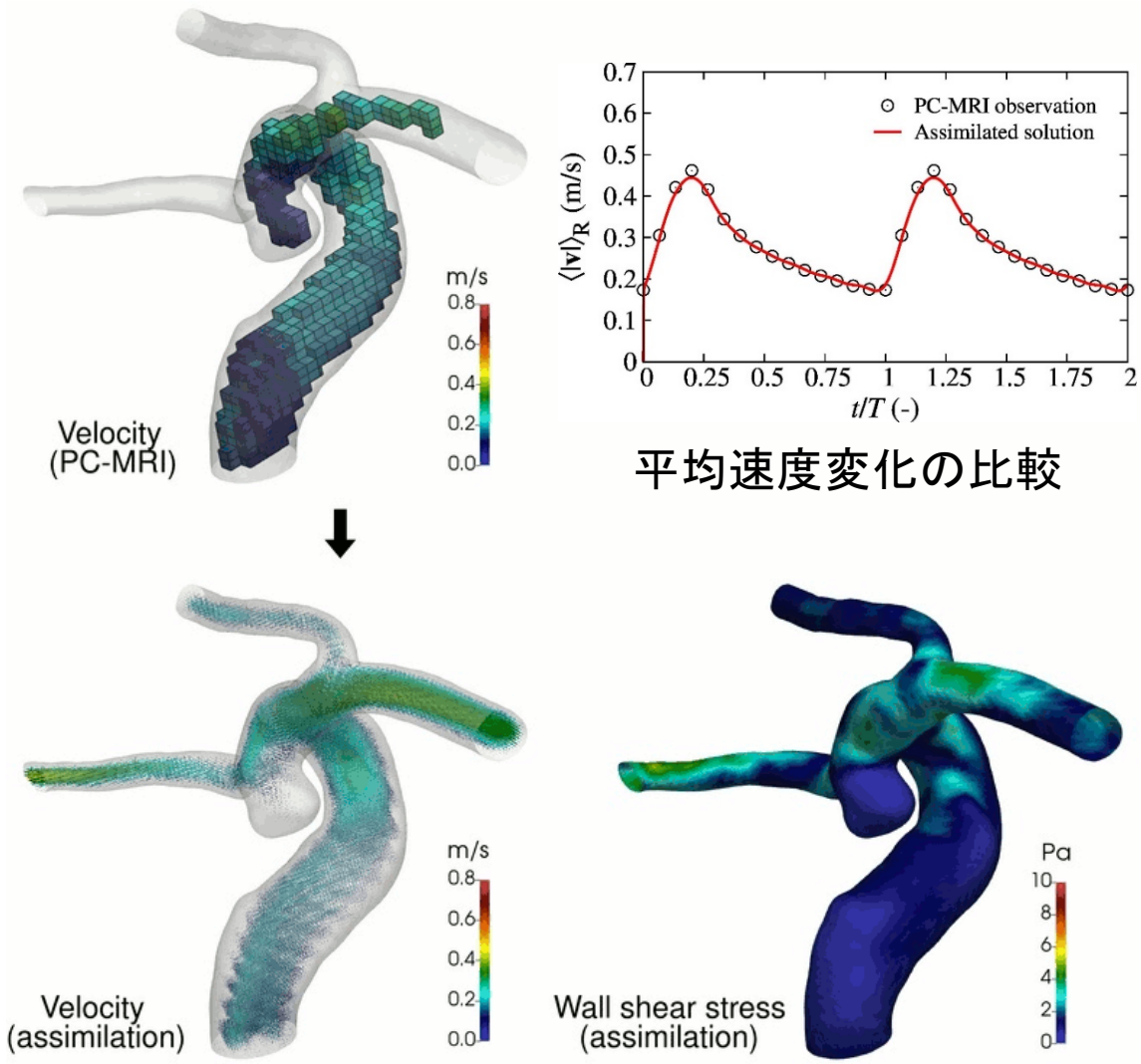
2. New pressure field is determined by using the scalar potential as the boundary condition

$$-\nabla p + \mathbf{f} = -\nabla(p+\phi) = -\nabla P \quad \text{where } \boxed{P = \phi \ \text{ at } \ \Gamma_{\mathrm{in}}, \Gamma_{\mathrm{out}}}$$

時系列PC-MRI速度を用いたデータ同化結果

- ✓ PC-MRI解像度: 0.7 mm
- ✓ CFD解像度: 0.2 mm
- ✓ 周期 *T*: 1.47 sec
- ✓ レイノルズ数: 100~400
- ✓ ウオマスリ数: ~3



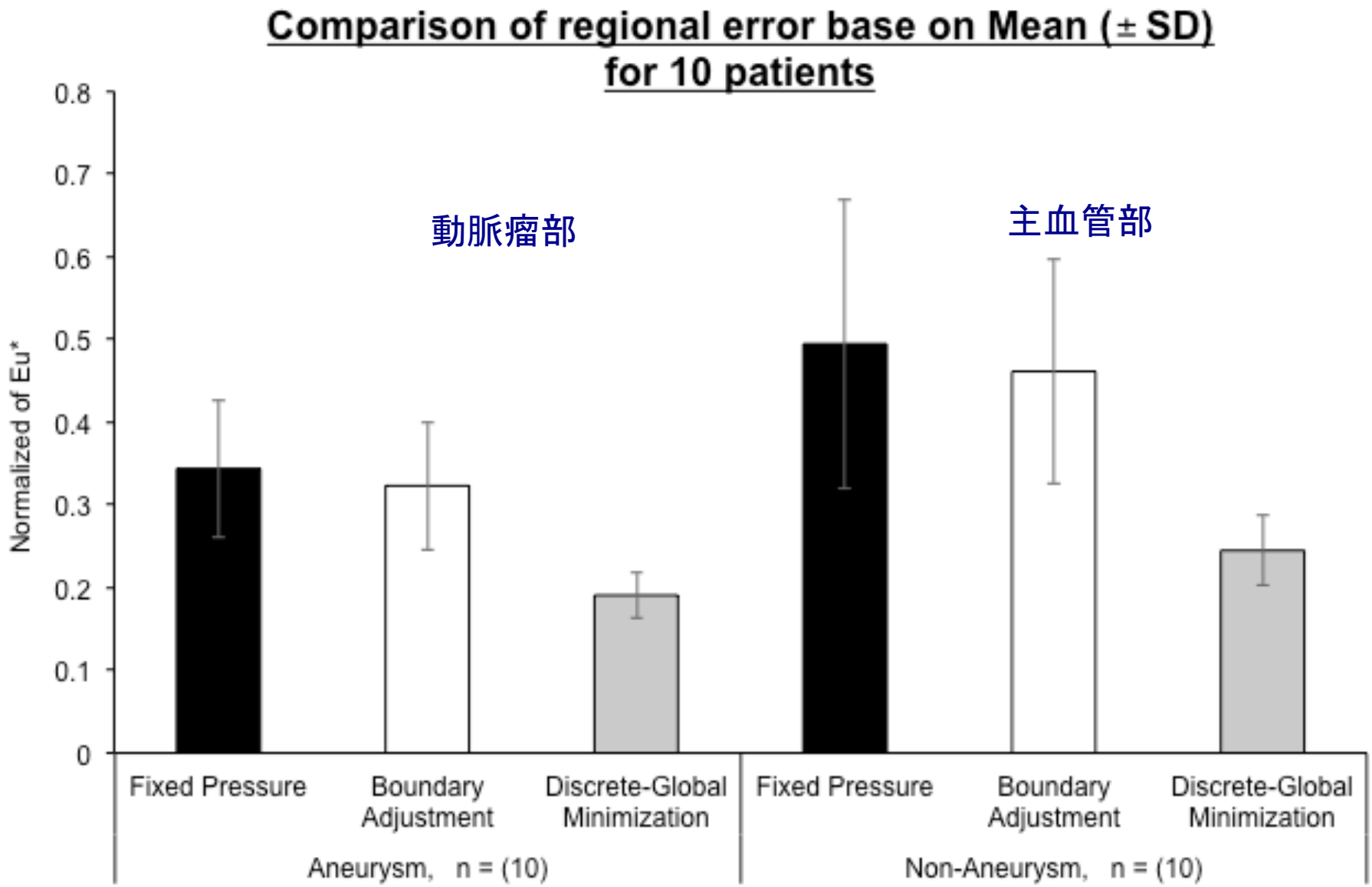


平均速度変化の比較

データ同化による推定結果

＊Ii *et al.*, 2017, *Int J Numer Meth Biomed Eng*, e2910.

誤差（最大流速時）



Hisham MA, et al, MBEC 55, 1605–1619, 2017.

ポスト京重点課題2

個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

課題責任者：宮野　悟（東京大学医科学研究所）

サブ課題A

大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明

サブ課題責任者 宮野　悟（東京大学医科学研究所・教授）
サブ課題実施　 小川誠司（京都大学大学院医学研究科・教授）

サブ課題B

データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援

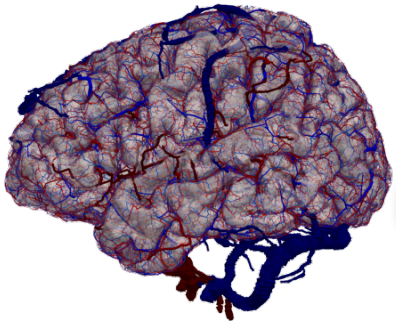
サブ課題責任者 和田成生（大阪大学大学院基礎工学研究科・教授）
サブ課題実施者 高木　周（東京大学大学院工学系研究科・教授）
〃　　松田秀雄（大阪大学大学院情報科学研究科・教授）
〃　　野村泰伸（大阪大学大学院基礎工学研究科・教授）
〃　　玉川裕夫（大阪大学歯学部附属病院・准教授）

サブ課題C

心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋

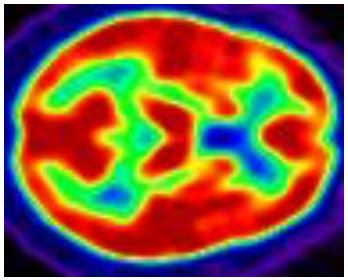
サブ課題責任者 久田俊明（（株）UT-Heart研究所 ・ 東京大学名誉教授）
サブ課題実施者 永井良三（自治医科大学・学長）

全脳循環シミュレーター開発

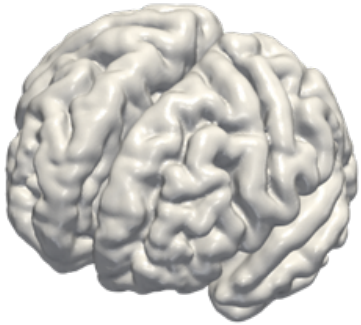


全脳脳血管モデル

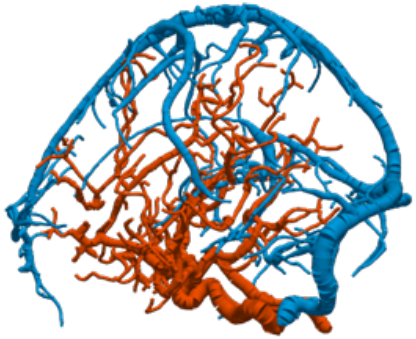
全脳血流シミュレーション



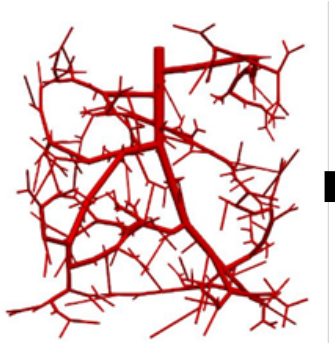
脳機能画像



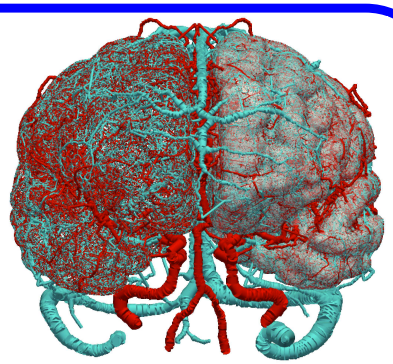
MRI計測に基づく脳形状



造影CT計測に基づく脳血管



数理モデルによる血管



全脳血管モデル

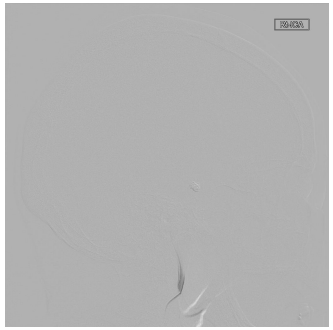
脳血流と脳機能との関係解明 → 脳機能障害のメカニズムの解明

- 均質な血流が維持されるメカニズム
- 脳血管障害による影響

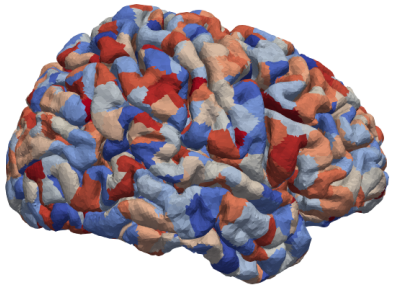
- 血流と脳機能との関連性
- 脳機能画像としてどのように見えるのか

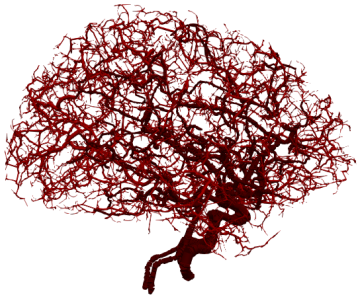
全脳動静脈血管モデルの構築

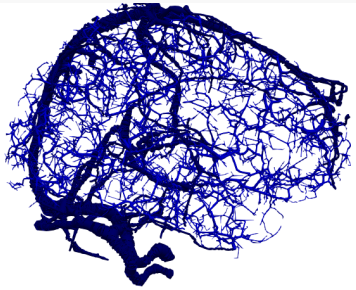
1．医用画像を用いた数mm径までの主要血管の構築



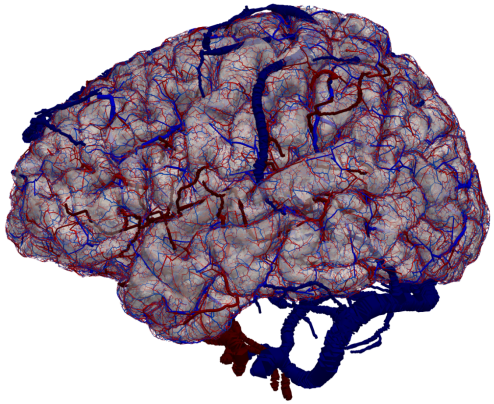
2．手順1の末端から脳表面へ向けた数百μm径程度までの脳全体を覆う血管の構築







3．手順2の末端から脳表面に沿って広がる，数十μm径程度の血管の構築

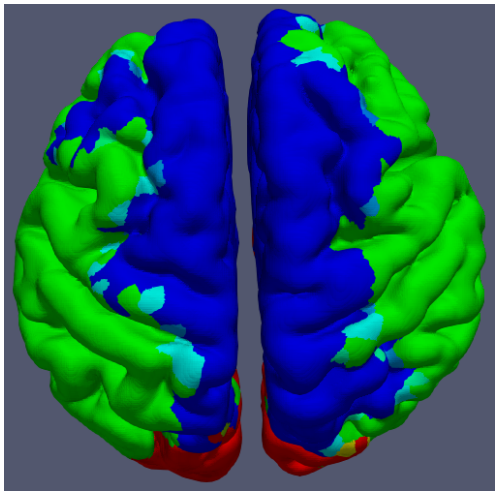


患者個別医用画像データ　＋　領域制約型マルチレベル血管分岐アルゴリズム

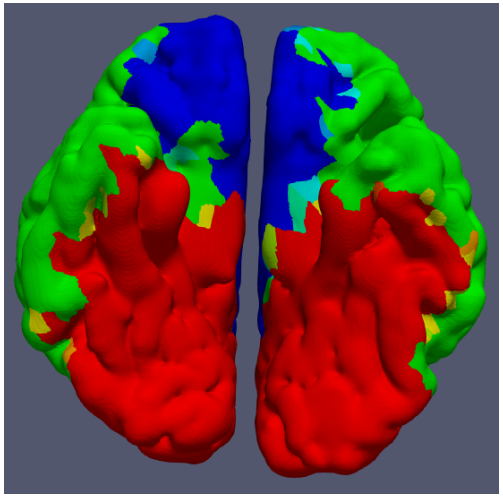
Kitade et al., 2019, CMBE2019 Proc, 1:859-862.

主要脳動脈の支配領域

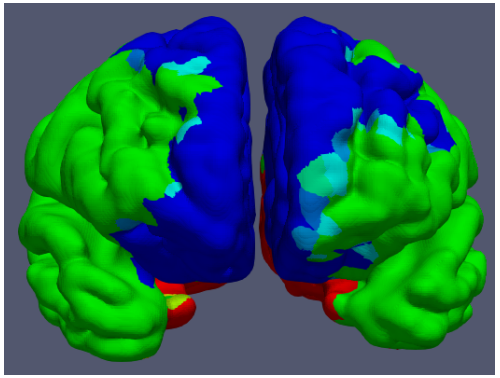
面積比 ACA(青):MCA(緑):PCA(赤) = 1.60 : 2.55 : 1



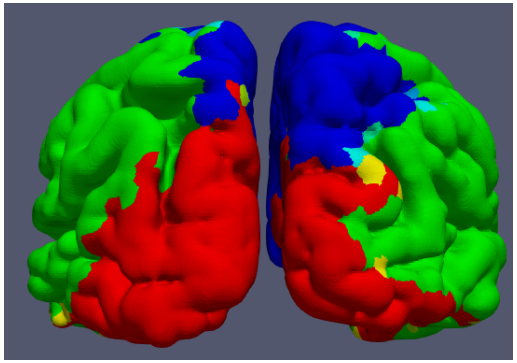
Top view



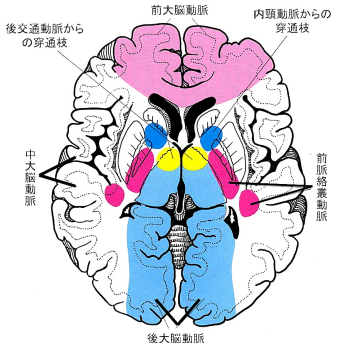
Bottom view

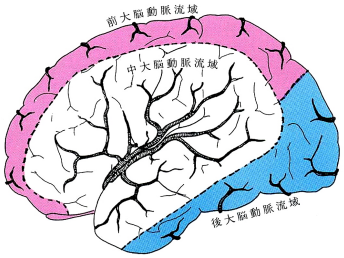


Front view

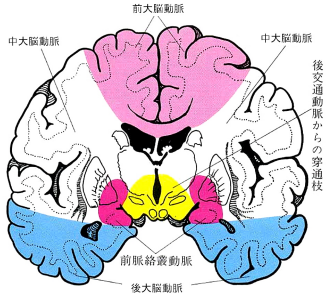


Back view

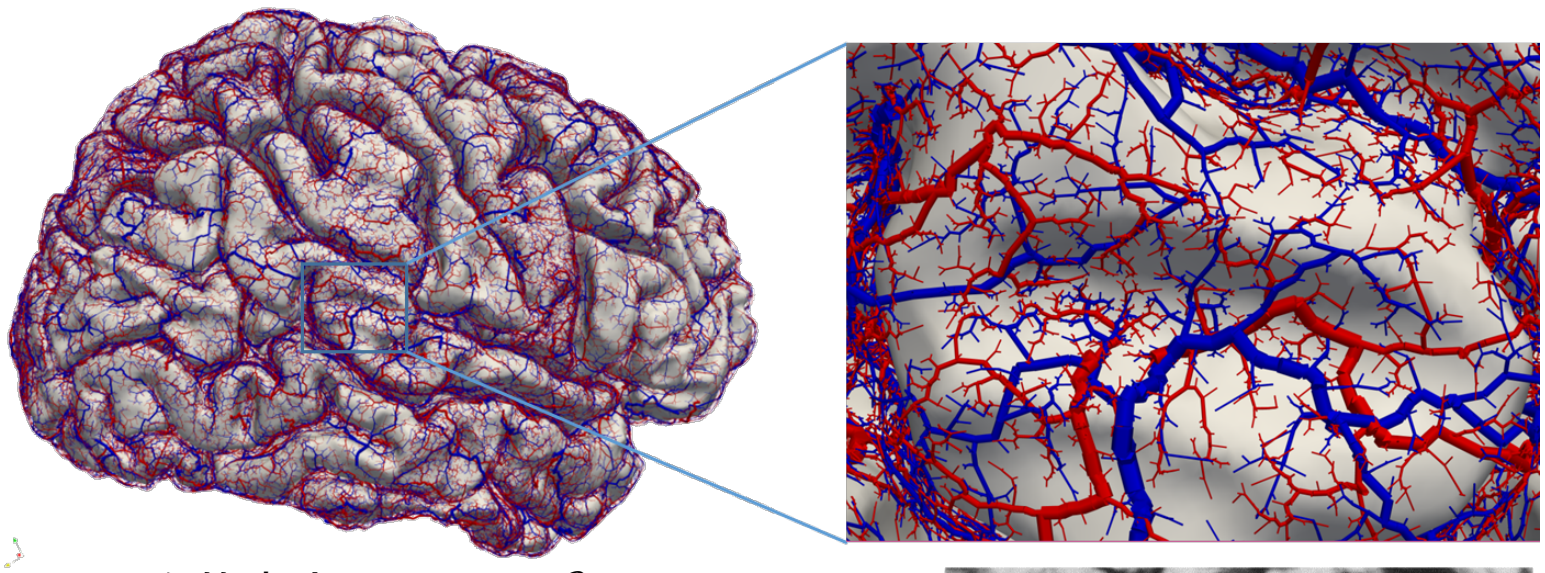




外側面



脳動静脈血管網モデル



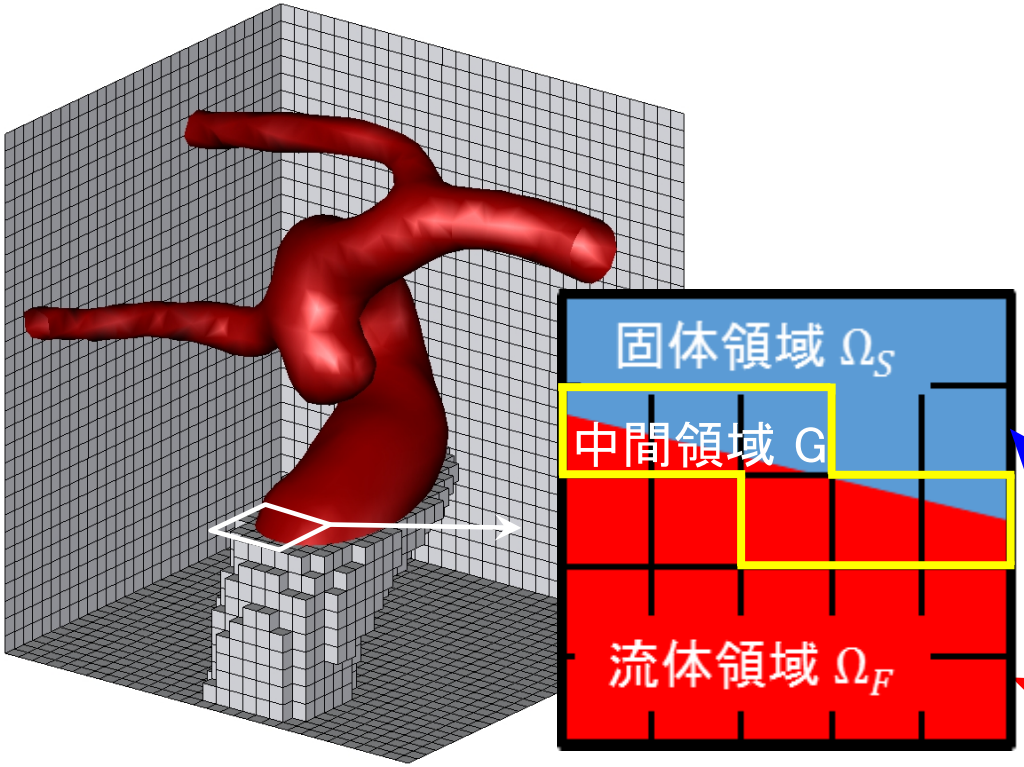
血管密度:8.50 $(/mm^2)$

先行研究のデータ	
貫通細動脈の直径 (μm)	15-240
貫通細静脈の直径 (μm)	20-125
貫通血管の密度 (本$/mm^2$)	8.44-15

Wahbi K, et al. J. Microcirculation 23, 580-590, 2016

Duvernoy HM, et al, Brain Research Bulletin 7, 519-579, 1981

ボクセル型数値流体解析



領域相を表す相関数

$$\phi(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1 & \text{for } \mathbf{x} \in \Omega_F \\ (0,1) & \text{for } \mathbf{x} \in \Gamma \\ 0 & \text{for } \mathbf{x} \in \Omega_S \end{cases}$$

固体方程式
（e.g. 剛体，変形体）

流体方程式
（e.g. 非圧縮NS）

相関数ϕを用いて
平均化方程式を導出

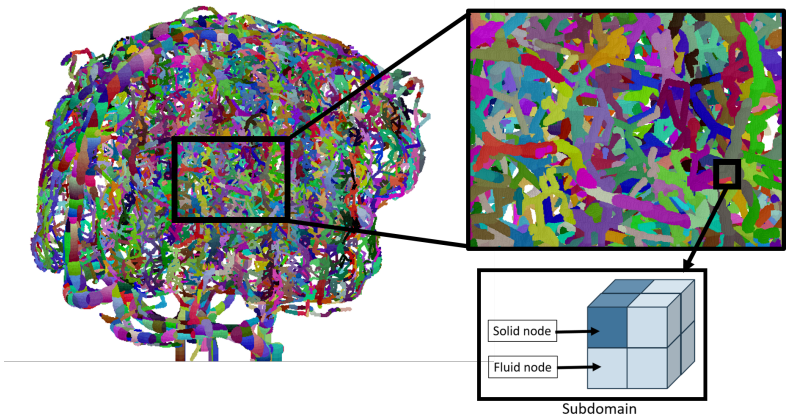
ϕ×流体方程式＋$(1-\phi)$×固体方程式

e.g. 剛体連成（Weymouth, Yue 2011）
超弾性体連成（Sugiyama *et al*. 2011）

数値流体解析の超大規模化

- 適合サブドメイン法
  形状に沿ったボクセル生成
  不要な格子を削減

  リソースの有効活用
  ノード間負荷バランスの改善



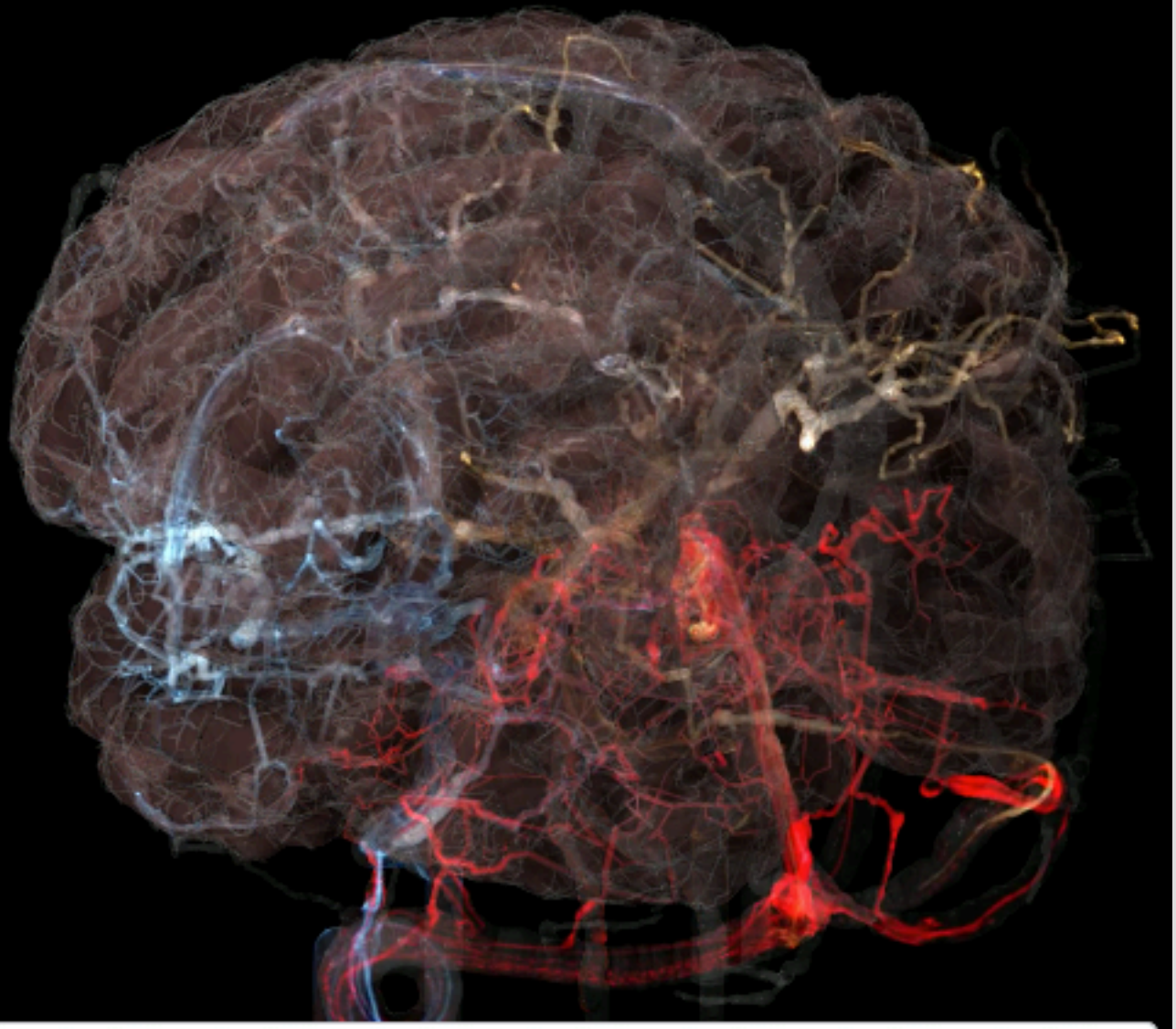
- 格子ボルツマン法
  完全陽解法スキーム
  局所性の高いアルゴリズム

  超大規模計算に適した手法

最小血管径：400μm
空間解像度：60 μm
総格子数: 4.5億（内，流体4億）
計算時間：20,000ノード×24時間
実時間：6秒間

CFD Simulation

Posterior view

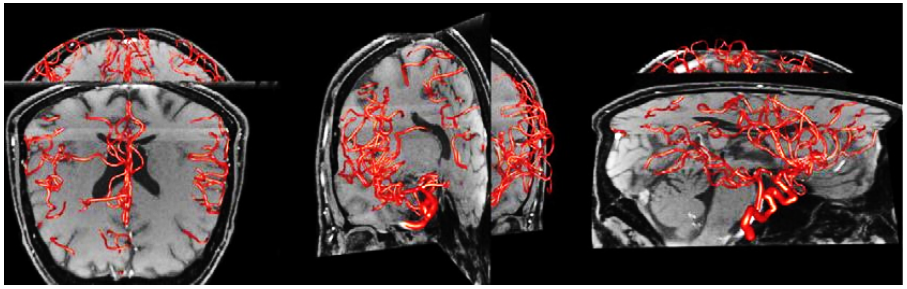


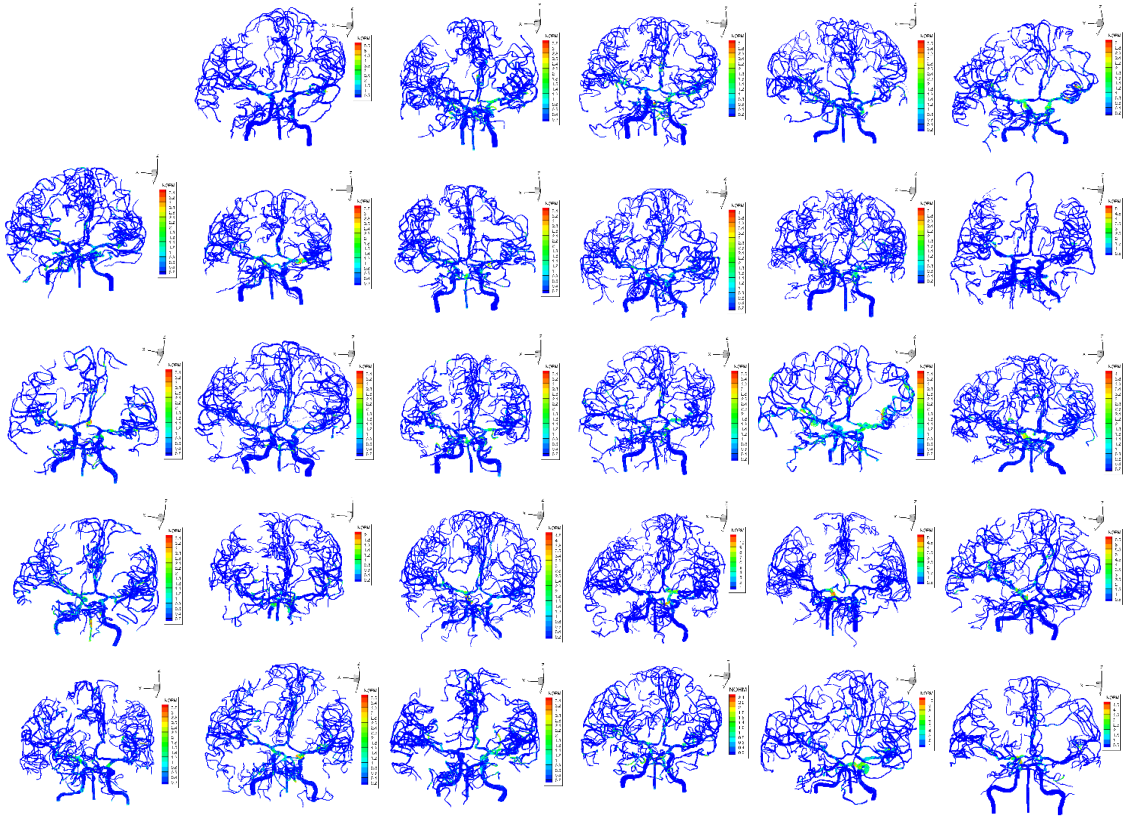
0:17.09

個別データに基づく3D脳血流解析

被験者61人のMRA血管形状データ

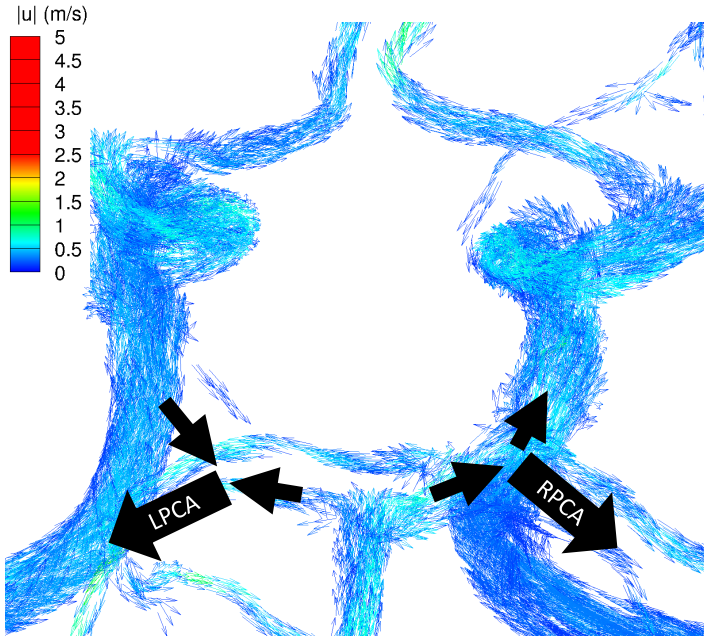
(Wright SN et al., Neuroimage 82, 170-181, 2013)



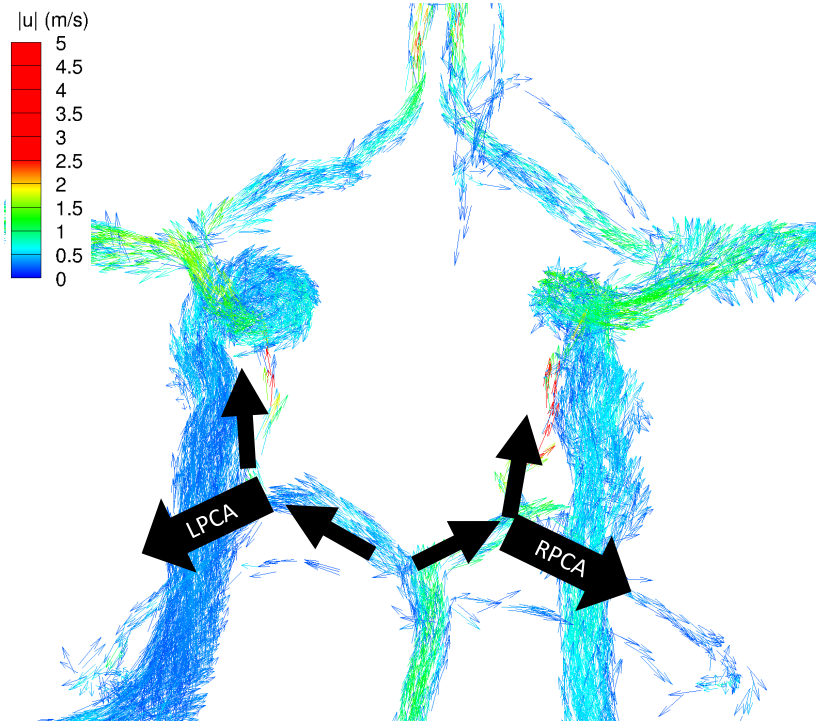


ウィリスの動脈輪付近の速度場

Sample 2



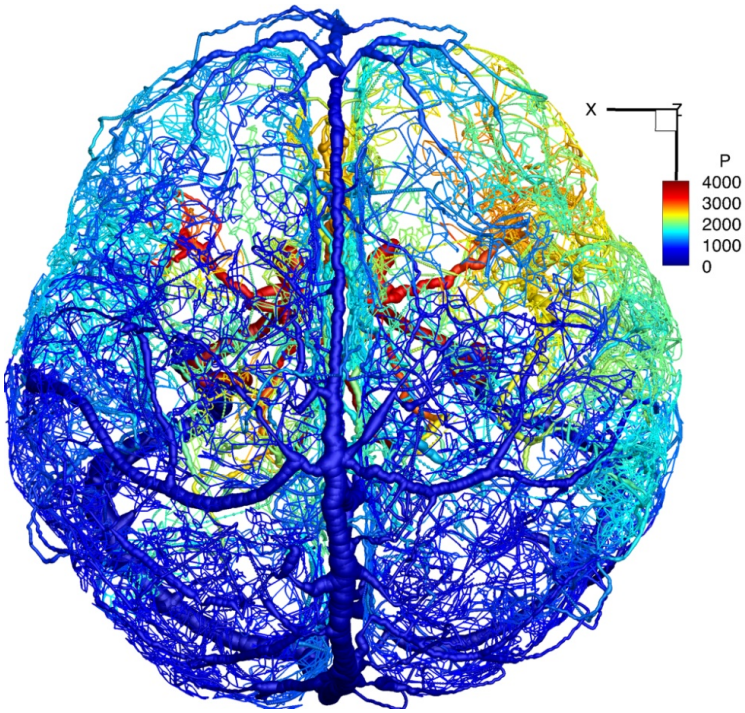
Sample 6



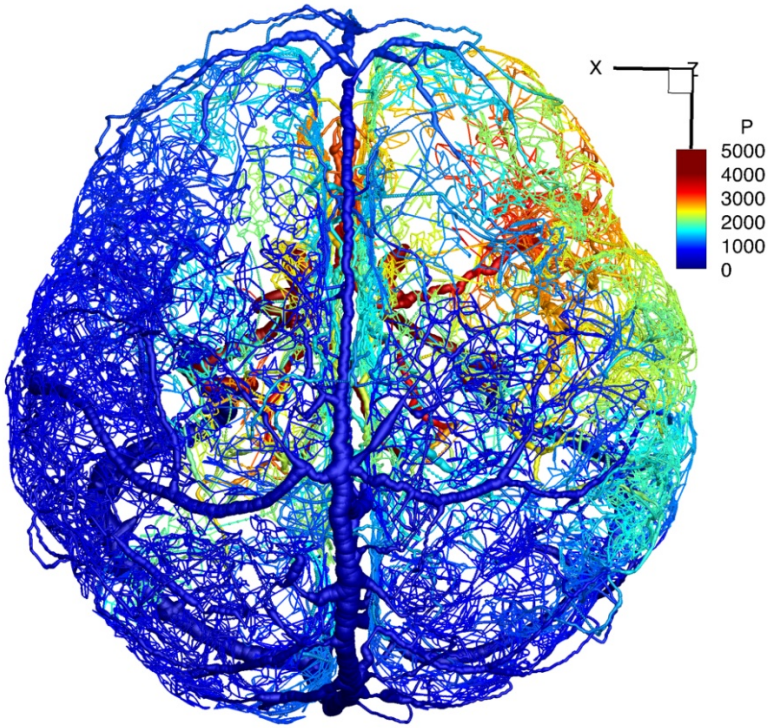
PCA付近の流れの構造に個人差を確認

血圧分布

正常脳モデル



脳梗塞モデル
（LMCAの血管径を80%減少）



まとめ

力学理論に基づく計算シミュレーションは，臨床データから物理的要因に起因する特徴（決定論的要素）を抽出するのに有効な手段である.

計算シミュレーションに立脚した理論的アプローチと，データ科学による現象論的アプローチを融合することで，個別化医療支援に供するより高度な情報を提供できる.

謝　辞

大阪大学	武石 直樹	助教
大阪大学	横山 直人	特任准教授
大阪大学	大谷 智仁	助教
大阪大学	野崎 一徳	講師
大阪大学	重松 大輝	助教
滋賀医科大学	渡邊 嘉之	教授
ｼﾞｮﾝｽﾞﾎﾌﾟｷﾝｽ大学	足利　洋志	助教
豊橋科学技術大学	吉永 司	助教
首都大学東京	伊井 仁志	准教授
徳島大学	越山 顕一朗	准教授
神戸大学	今井 陽介	教授
神戸大学	石田 駿介	助教

大阪大学　基礎工学研究科
バイオメカニクス研究室

https://sites.google.com/site/biomechwadalab/

Priority Issue on
Post-K computer
Integrated Computational Life
Science to Support Personalized
and Preventive Medicine

K computer

HPCI High Performance Computing Infrastructure