

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2020

課題番号：17KK0128

研究課題名（和文）生体内毛細血管網のマルチスケール・マルチフィジックス・シミュレーション

研究課題名（英文）Multi-physics and multi-scale simulation of vascular network in biosystem

研究代表者

長谷川 洋介（HASEGAWA, Yosuke）

東京大学・生産技術研究所・准教授

研究者番号：30396783

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,900,000円

渡航期間： 20ヶ月

研究成果の概要（和文）：ゼブラフィッシュ後脳の共焦点顕微鏡画像を用いて、血管3次元構造を再構築し、異なる血流シミュレーション技法を適用するための画像処理ツールを開発した。得られた複雑3次元血管網に対して、散逸動力学法、3次元連続体モデル、1次元モデルの3つの異なるシミュレーション技法を同一の流動条件下で実施し、それらの比較を行った。さらに、時間方向の並列化の概念を取り入れることにより、解析対象の全時間領域を多数のサブドメインに分割し、各サブドメイン内部では計算負荷の大きい散逸動力学法を実施すると共に、それらの結果を1Dモデルで統合する、新しい計算手法を提案し、その有効性を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内において血管が形成される過程、血管構造が異常化する過程を理解することは、血管発生学、医学、再生医療の分野において極めて重要な課題である。血管形成においては、血管内壁を構成する血管内皮細胞に対する血流による力学刺激が特に重要な因子であることが指摘されているものの、生体内において上記の血行力学因子を計測することは困難であるため、血管形成の機構については十分に理解が進んでいない。本研究では、ゼブラフィッシュのライブイメージングを通じて、脳内部の複雑3次元血管構造の再構築に成功すると共に、血流シミュレーションによって、血管内部の局所のせん断応力、圧力などの血行力学因子の予測ツールを開発した。

研究成果の概要（英文）：We developed image processing techniques for reconstructing a complex three-dimensional vascular network structure from a series of confocal microscope images obtained from young zebrafish for blood flow simulation. Based on the obtained structures, we applied three different approaches for blood flow simulation, i.e., dissipative particle dynamics, three-dimensional continuum model and one-dimensional models under the same blood flow condition. In addition, by introducing the idea of parallelizing in time, we propose and validate a new simulation strategy, in which the entire time domain is decomposed into small sub-domains so that expensive DPD simulations can be conducted separately, and these results are integrated through cheap 1D model simulation.

研究分野：熱流体工学

キーワード：血管網モデリング 血流シミュレーション マルチスケール・マルチフィジックス解析

1. 研究開始当初の背景

生体の血管発生の過程では、血管新生、それに伴う構造リモデリングを通じて、血管構造がダイナミックに変化し、その結果として成熟した血管網が形成される。毛細血管網の本質的な役割は、ネットワーク全体の圧力損失を抑えつつ、組織全体への酸素や養分を効率良く輸送することであり、このような毛細血管網の形成過程を理解することにより、革新的な冷却システムの設計、複雑ネットワーク構造を有する燃料電池電極構造の最適化、通信網や電力ネットワークなどの社会インフラの最適化など幅広い応用が考えられる。

また、虚血性疾患、がんなどの病態では、血管網ネットワーク構造の異常化を伴うことが多い。さらに、再生医療ではある一定以上の大きさに再生された臓器を維持、成長させるためには、酸素や養分を届けるための血管網の再生が必要不可欠となっている。したがって、血管構造の形成メカニズムを理解し、これを制御し、正常化する方法論が開発できれば、新規治療法の開発を通じて、医学への貢献も期待できる。

血管構造は、多数の血管内皮細胞とその周辺を取り巻く壁細胞の集合体であり、それらが化学的、および力学的因子に基づき、増殖・移動することにより、最終的に階層的な秩序構造を有する血管構造が形成されることが知られている。特に、化学的機構によって組織全体に無秩序な血管構造が構築された後に、各血管内皮細胞は血流からの力学的刺激を受けて、これに伴い移動することによって、血管構造をより最適な形に変えていくと考えられている。しかし、生体内における血管内壁に働く力学因子を計測することは極めて難しく、血管構造リモデリングと血行力学的因子の関係については、あまり知見が得られていないのが現状である。

近年、血管発生学の分野において、ゼブラフィッシュが生体モデルとして大きく注目されている。その理由として、発生が早く、胚が透明であるために、生きたまま生体内の血管構造や血流を計測することができる点が挙げられる。発生段階の個体の大きさは高々数ミリ程度であり、共焦点顕微鏡により臓器全体の血管網やその内部を流れる赤血球の可視化が可能である。一方で、発生時のゼブラフィッシュの血管径は10~20マイクロメートル程度であり、赤血球の大きさと同程度である。そこでは、血漿の流れ、赤血球の力学的挙動、および複雑形状を有する血管が相互作用する複雑な流動現象が生じており、得られる計測データとシミュレーションを融合することによって、局所の力学因子を推定することが極めて重要となる。

2. 研究の目的

ゼブラフィッシュ脳内の3次元血管構造を再構築し、これと血流計測データを血流シミュレーションに取り込むことにより、血管網全体の流れ場を再現し、局所の力学的因子を算出する。これにより、ライブイメージングにより得られる高解像度時空間計測データを用いて、血管内部の力学因子を取得するための方法論を確立し、血行力学因子と血管構造リモデリングの関係を解明するための基盤ツールを構築する。

3. 研究の方法

共焦点顕微鏡から得られる高解像度の血管画像からゼブラフィッシュ脳内の3次元血管構造を再構築する。再構築された血管3次元構造、血流計測データを血流シミュレーションに取り込み、血管網全体の流れ場を再現すると共に、局所の力学的因子を算出する。血流シミュレーションとしては、A) 流れの3次元性や血漿と赤血球の相互作用を考慮した散逸動力学法に基づく計算、B) 3次元性は考慮しつつ血流を連続体として扱い赤血球の効果をモデル化した3次元連続体モデル、さらにはC) 血管の軸方向の運動量保存則と質量保存則のみを考慮した1次元モデルを適用する。A)散逸動力学法からC)1次元モデルに向かうにしたがって、計算負荷は飛躍的に低減されるが、モデル化に伴う誤差は大きくなる。同一の血管網に対して、異なる計算手法を適用し、それらの予測結果を比較すると共に、局所の力学因子を算出する。さらに、散逸動力学法と1次元モデルを組み合わせ、1次元モデルの結果を時間方向に分割した散逸動力学法の計算結果により修正することにより、より小さい計算負荷で高い計算精度が得られる新たな計算手法の提案を行う。

4. 研究成果

4.1 共焦点画像から3次元構造の再構築

図1にゼブラフィッシュ脳内における共焦点画像からの3次元血管構造再構築の概念図を示す。血管内皮細胞のみを蛍光させることにより、血管構造を可視化する(図1a)。各水平断面において1マイクロメートル以下の空間解像度によって血管構造に対応した2次元断面画像を取得し、これを高さ方向に積層することにより(図1b)、ゼブラフィッシュ脳全体の3次元血管構造を再構築した(図1c)。本研究では、特に後脳の領域に着目して、この対象領域の血管構造を抽出した(図1d)。さらに、1次元シミュレーションを行うために、各血管の中心線を抽出し、局所の血管径、血管同士の連結性に関する情報を画像データから自動的に出力するためのプログラムを独自に開発した。このような機能を有する汎用ソフトは複数あるものの、その多くは太い動脈や静脈など画像が明瞭で、血管分岐が比較的単純なサンプルのみに対応しており、今回対象とする毛細血管網の不明瞭な画像を処理するために十分な機能とパラメータの操作性を有していなかった。特に、流体計算では、全てのネットワークが連結している必要があり、一つでも連結が

再現できないとその下流の流れに大きな影響を与える。本研究で開発した画像処理コードでは、ノイズにより連結が損なわれた箇所を自動的に検出して、補間することによって、全ての血管の連結性を保証している。

4.2 赤血球の時系列画像からの血流の推定

血流シミュレーションにおける境界条件を取得するため、本研究で対象とする後脳領域における境界を通過する赤血球の速度から血流を決定した。具体的には、赤血球を血管内皮細胞とは異なる色で蛍光させることにより、これを可視化し、時間的に追跡することによって、その移動量から各境界における血流条件を算出した(図2)。

4.3 ゼブラフィッシュ後脳の血流シミュレーション

本研究では、同じ領域における血流を再現するために、3つの異なる計算手法を適用した。具体的には、A) 散逸動力学法 (DPD: Dissipative Particle Dynamics)、B) 3次元連続モデル、C) 1次元モデルを採用した。これらは、現在、血流解析で最も使われている手法であり、再現すべき現象と計算コストの制約に応じて、どの手法を採用するかが決定される。

異なる計算手法により得られたゼブラフィッシュ後脳の血流分布を図3に示す。これより、定性的には3つのシミュレーションは良い一致を示していることが分かる。その一方で、定量的には手法に応じて結果の違いが確認された。図4(左図)に示す異なる位置における血流の時間変化を示したものが図4(右図)である。これより、最も計算負荷が小さい1次元モデルと、計算負荷が大きく赤血球のダイナミクスまでを考慮した散逸動力学法では、局所の血流予測が大きく異なることが確認できる。これは、1次元モデルでは、血漿、赤血球、血管3次元構造の間の相互作用、血管3次元構造、分岐における損失などが考慮されていないためと考えられる。

4.4 Parareal 法による散逸動力学法の時間方向並列化

上述の通り、散逸動力学法(DPD)では赤血球の動的挙動、血漿の流動、複雑な血管3次元構造の相互作用を考慮することができ、計算精度としては最も高いものの、計算負荷も極めて大きい。一方で、1Dモデルは最も計算負荷が小さいものの、血管構造の3次元性、赤血球と血漿の相互作用は考慮されていない。そこで、1Dモデルの低い計算負荷という利点を生かしつつ、

図3 異なる計算手法による結果の比

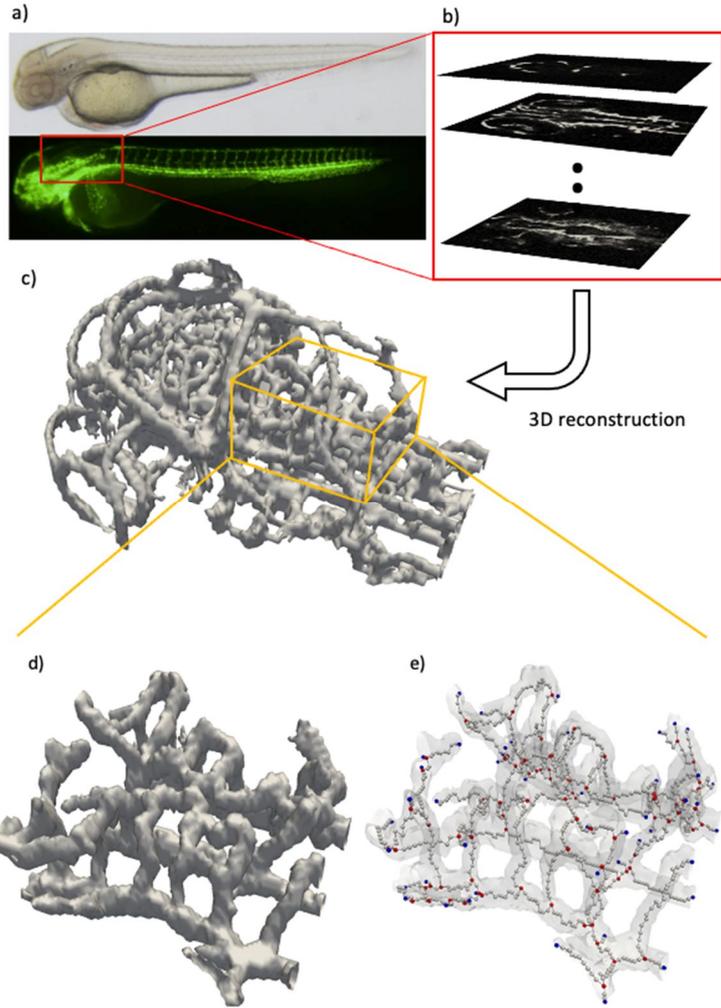


図1 共焦点画像からの3次元血管構造再構築

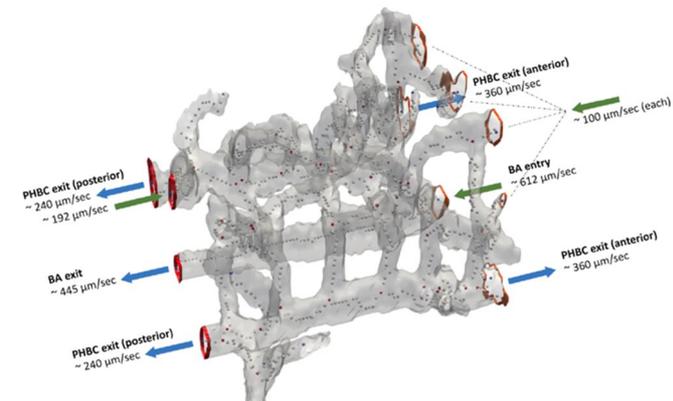
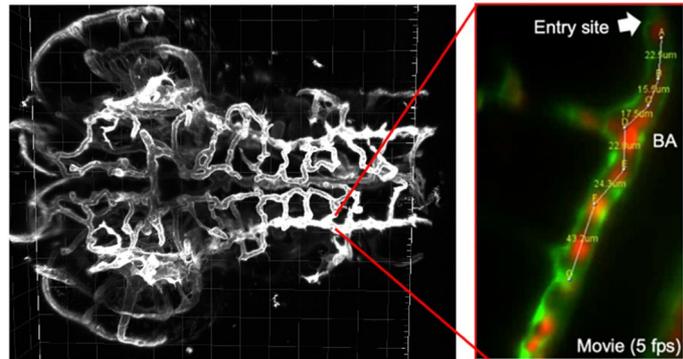
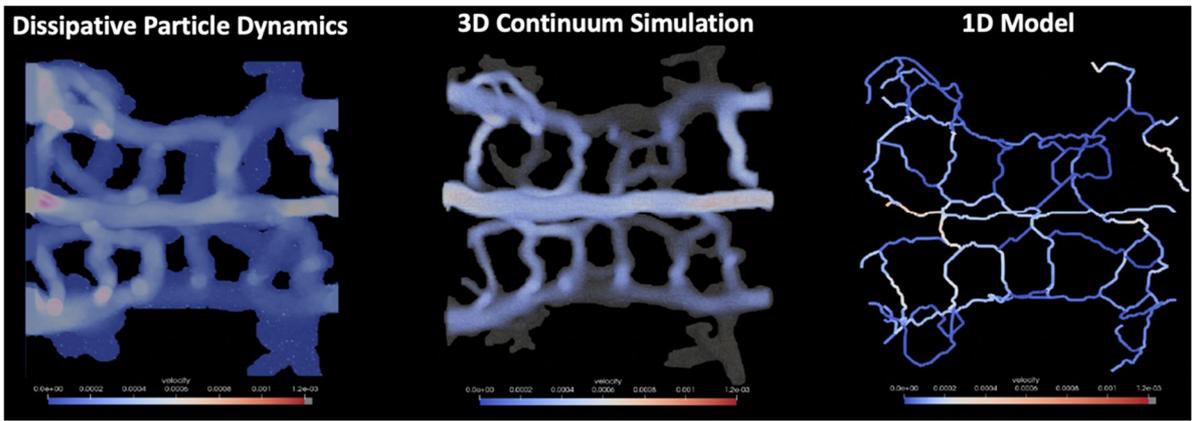


図2 共焦点画像からの赤血球速度の推定(上図)
後脳計算領域の境界条件(下図)



較

左) 散逸動力学法(DPD) 中) 3次元連続体モデル 右) 1次元モデル

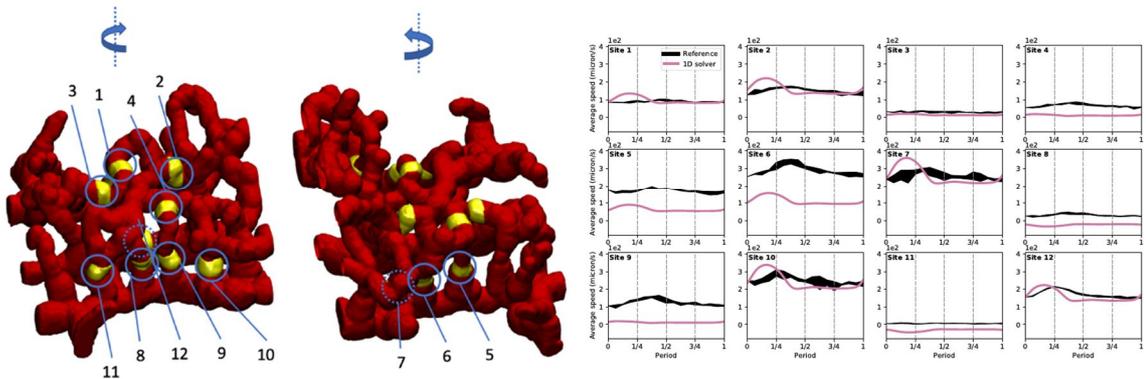


図4 異なる位置(左図)におけるDPDと1Dモデルの計算結果の比較(右図)

部分的にDPDを実行し、その計算結果を適切に1Dモデルに反映することによって、計算精度を向上する新しい計算手法を提案した。その概念図を図5に示す。例えば、時刻 $t = 0$ から $t = T$ までの区間の計算を行う場合、1Dモデルの計算負荷はDPDに対して十分に小さいと仮定する。その区間を N 個のサブドメインに分割し、それぞれの区間でDPD計算を実施する。このように時間方向に並列化することにより、DPDの計算負荷は N 分の1になる。ただし、各サブドメインのDPD計算で用いる初期条件は、事前に実施した1D計算結果に基づき決定するため、初期条件には1Dモデルの誤差が含まれる。ここで、各サブドメインにおける1Dモデルの計算結果とDPDの計算結果を比較することにより、両者の差異を求め、これに基づき1Dモデルの計算結果を随時修正する。このプロセスを繰り返し行うことにより、最終的に1Dモデルの計算結果は全区間にDPD計算を行った場合の解に収束させることができる。

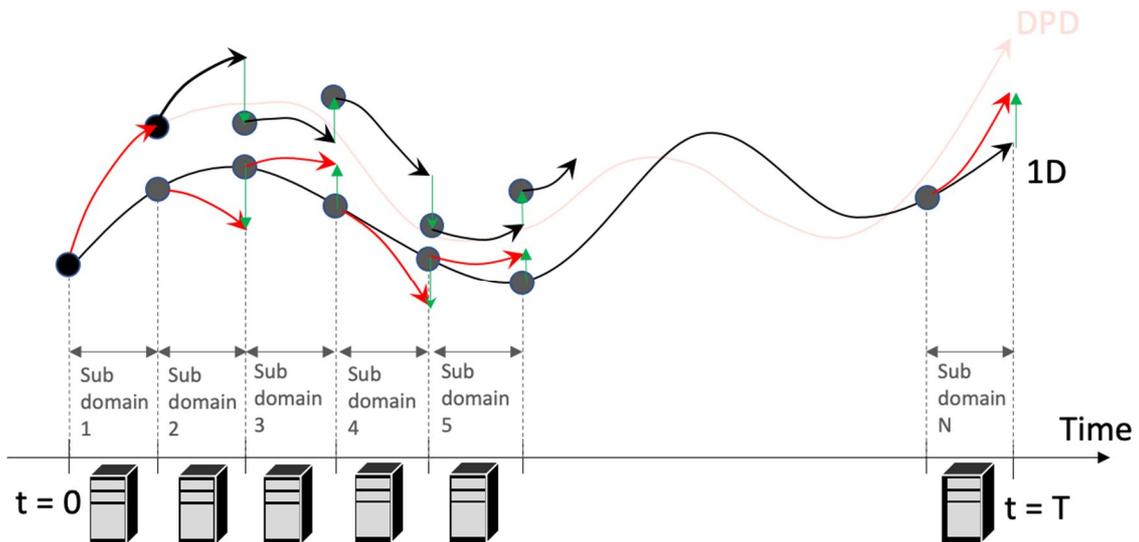


図5 Pararealによる時間方向系列化によるDPDと1Dモデルの統合

ここで、1Dモデル計算とDPD計算の繰り返し回数を M としたとき、全体の計算負荷は全区間を

DPD 計算を行う場合に対して、およそ M/N 倍となる。つまり、時間方向の分割率 N に対して、繰り返し回数 M が十分に小さい場合、全領域に対して DPD 計算を適用する場合に対して、計算時間が大きく削減される。

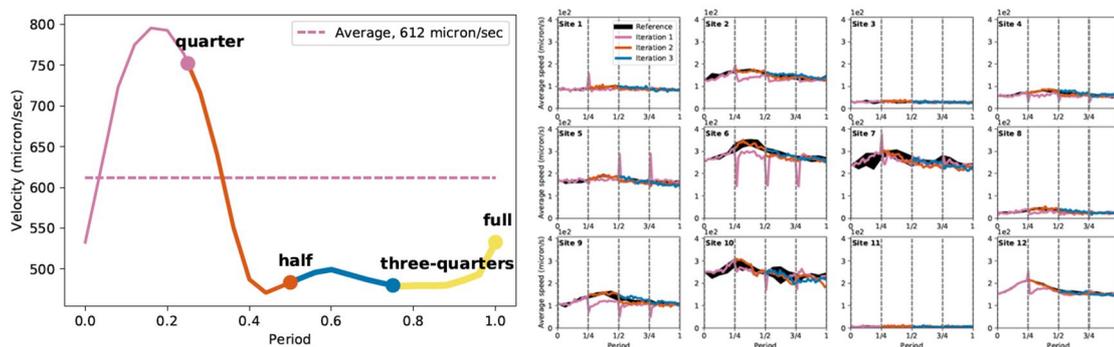


図 6 左) 心拍 1 サイクルにおける動脈入口の流量と時間方向並列化のための区間分割
右) 図 4 左図の異なる位置における計算結果の比較

本研究では、上記の概念、計算手法を検証するために、図 6 左図に示すように、心拍 1 サイクルを 4 つのサブドメインに分割した ($N = 4$)。図 6 右図において、全領域に対して DPD 計算を実施した結果 (参照データ: 黒線) および今回提案した Parareal による時間方向並列化を行った場合の計算結果を示す。これにより、収束計算 1 回目においては参照データからの差異が目立つが、収束計算 2 回目以降では、本計算結果は参照データに収束していることが分かる。今回、時間方向の分割数は $N = 4$ であり、仮に $M = 2$ 回の繰り返し計算で十分な精度が得られるとすると、本手法の計算時間は全区間に DPD を適用した場合に対して $M/N = 2$ 倍になることになる。今後、時間方向の分割数を増やすことにより、計算負荷が大きく低減できる可能性がある。

本研究で構築した Parareal 法は、異なる計算コスト、異なる計算精度を有する計算手法を統合するフレームワークとして、今後、様々な分野において強力なツールとなり得る。特に、分子スケールの計算は時間刻みが極めて小さい値に制限されるため、連続体解析との連成は困難であった。Parareal 法は、計算負荷が大きい分子スケールのシミュレーションを時間方向に並列化することで、比較的計算負荷の小さい個別の計算に分割する一方で、それによって得られる結果を連続体解析を用いて統合することによって、比較的少ない計算コストで全時間領域の分子シミュレーションを行った場合と同等の精度の結果を得ることが可能となる。

本研究で得られたシミュレーションより、複雑な血管網内部の局所のせん断応力や圧力などの血行力学的因子がより精度良く推定できるようになり、これらの因子と血管構造モデリングを関係づけることにより、血管新生の機構解明に繋がるのが期待できる。実際、最近の我々の研究結果によると、本計算で得られた血行力学因子と血管縮退が生じる場所の関係性を機械学習により学習することによって、未知のサンプルの血管縮退が予測できる可能性が示唆されている。今後、生体内の高解像度時空間計測データ、血流シミュレーションを組み合わせることにより、血管発生学や医学への大きな貢献が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Blumers, A., Yin, M., Nakajima, H., Hasegawa, Y., Li, Z., Karniadakis, G.E.	4. 巻 2101
2. 論文標題 Multiscale parareal algorithm for long-time mesoscopic simulations of microvascular blood flow in Zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 arXiv: 2101.08414	6. 最初と最後の頁 1-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Mirzapour-shafiyi, F., Kametani, Y., Hikita, T., Hasegawa, Y., Nakayama, M.	4. 巻 accepted
2. 論文標題 Numerical evaluation reveals the effect of branching morphology on vessel transport properties during angiogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 XXX
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Wang, Q., Hasegawa, Y., Zaki, T.	4. 巻 870
2. 論文標題 Spatial reconstruction of steady scalar sources from remote measurements in turbulent flow	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Fluid Mechanics	6. 最初と最後の頁 316-352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/jfm.2019.241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Onishi, J., Kametani, Y., Hasegawa, Y., Shikazono, N.	4. 巻 166
2. 論文標題 Topology optimization of electrolyte-electrode interfaces of solid oxide fuel cells using the adjoint method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of The Electrochemical Society	6. 最初と最後の頁 F876-F888
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1149/2.0031913jes	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 亀谷 幸憲, MIRZAPOURSHAFIYI Fatemeh, 中山 雅敬, 長谷川洋介	4. 巻 38
2. 論文標題 毛細血管網の分岐形態が微小循環の輸送特性に与える影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本流体力学会誌「ながれ」	6. 最初と最後の頁 411-414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanji Kaneko, Takayuki Osawa, Yukinori Kametani, Ken Hayakawa, Yosuke Hasegawa, Hiroaki Suzuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Numerical and experimental analyses of three-dimensional unsteady flow around a micro-pillar subjected to rotational vibration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Micromachine	6. 最初と最後の頁 E668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi9120668	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 中倉満帆, Yin, M., 中嶋洋行, Karniadakis, G., 長谷川洋介
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ脳内血管網における生体ライブイメージングを用いた1次元血流モデルの検証
3. 学会等名 日本流体力学会年会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yin, M., Zheng, X., Blumers, A., Nakakura, M., Nakajima, H., Hasegawa, Y., Karniadakis, G.
2. 発表標題 Comparison of Multi-scale Models for Blood Flow in Zebrafish Brain
3. 学会等名 72nd Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yin, M., Zheng, X., Blumers, A., Nakakura, M., Nakajima, H., Hasegawa, Y., Karniadakis, G.
2. 発表標題 Numerical study on Hemodynamics of brain vasculature in early ebrafish life
3. 学会等名 Biomedical Engineering Society 2019 (BMES2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamura, T., Wang, H., Tsukahara, T., Osawa, T., Hasegawa, Y.
2. 発表標題 Experimental study on evaporation process and particle sedimentation in pendant droplets
3. 学会等名 The 2nd Pacific Rim Thermal Engineering Conference (PRTEC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanji Kaneko, Takayuki Osawa, Yukinori Kametani, Yosuke Hasegawa, and Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 A numerical model for three-dimensional analysis of vibrato-induced flow
3. 学会等名 The 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (microTAS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanji Kaneko, Taiji Okano, Takeshi Hayakawa, Yosuke Hasegawa, and Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 A pumpless mixer for efficient captureing of small particles utilizing vibration-induced flow
3. 学会等名 The 32nd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 長谷川 洋介, 中山 雅敬	4. 発行年 2021年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 8
3. 書名 マイクロ・ナノ熱工学の進展	

1. 著者名 長谷川洋介, 中山雅敬	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 生物の優れた機能から着想を得た新しいものづくり	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 伝熱装置	発明者 長谷川洋介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-150502	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	カーニアダーキス ジョージ (Karniadakis George)	ブラウン大学・Division of Applied Mathematics・ Professor	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
その他の研究協力者	中嶋 洋行 (Nakajima Hiroyuki)	国立循環器病研究センター・細胞生物学部・細胞機能研究室長	
その他の研究協力者	中山 雅敬 (Nakayama Masanori)	マックス・プランク研究所・心肺研究所・グループリーダー	
その他の研究協力者	ザキ タマー (Zaki Tamer)	ジョンズホプキンス大学・Department of Mechanical Engineering・Associate Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
	米国	ブラウン大学	ジョンズ・ホプキンス大学
ドイツ	マックス・プランク研究所		