

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25280104

研究課題名(和文) 微細脳神経・血管の四次元計算機モデルに関する研究

研究課題名(英文) Neuroinformatics tools of four-dimensional computer brain models with micro cranial nerves and blood vessels

研究代表者

小山 博史(OYAMA, HIROSHI)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：30194640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年注目を集めている「デジタルツイン」といわれる現実世界にあるものをデジタルで正確に再現し、正確なシミュレーションや状態把握を可能にする技術の脳神経科学への適応に関する基盤研究を行った。今までのインシリコメディスンとの違いは、特に個別症例に対応した生体のデジタルモデルの構築とその四次元可視化を目指した点にある。デジタルモデル化したものは大脳、脳幹、脳神経、脳血管、脳神経束であり、これらからなる融合三次元モデルを用いた脳血液循環の四次元可視化シミュレーションを実現した。これにより個々の症例の脳循環疾患の病態の把握と治療に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：“Digital twin,” which has attracted attention in recent years, is a technology that accurately reproduces real-world objects digitally and supports accurate simulations that help one grasp the state of the real world. This study examines the fundamentals of applying digital twin to neuroscience. The difference between current in silico medicine and this project is that this project aims to build a digital model of a living body corresponding to an individual case and to allow it to be visualized four-dimensionally. The digital model involves the cerebrum, brain stem, cranial nerve, cerebral blood vessel, and cranial nerve bundle. Four-dimensional visualization and simulation of cerebral blood circulation was realized by the fusion of three-dimensional models. It is expected that this technology will contribute to the understanding and treatment of the pathology of individual cases of cerebrovascular disease.

研究分野：臨床情報工学

キーワード：脳神経デジタルモデル 四次元可視化 シミュレーション NeuroML 脳神経回路

## 1. 研究開始当初の背景

近年アルツハイマー病や血管性痴呆などへの治療薬の開発には動物モデルに加え、神経細胞のみならず微小血管や循環系も含めた計算機モデルを用いた予測の重要性が高まっている。この解明には心臓モデルのような臓器単位のマルチスケール・マルチフィジクスの計算機モデルの開発のみならず、微細な脳神経や血管、還流領域、神経束などの複数微細組織をモデル化した計算機モデル開発が必須である。

本研究では、近年注目を集めている「デジタルツイン」といわれる現実世界にあるものをデジタルで正確に再現し、正確なシミュレーションや状態把握を可能にする技術の脳神経科学への適応に関する基盤研究を行った。インシリコメディスンとの違いは、特に個別症例に対応した生体のデジタルモデルの構築とその四次元可視化を目指した点にある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、神経疾患解明に資するデジタルツインを実現するため、脳神経と血管で構成される複合臓器の高精細四次元脳血管デジタルモデルの作成と可視化シミュレーション技術の構築のための基盤研究とした。

## 3. 研究の方法

1) 形状モデルは、個別症例毎の作成を目指し、申請者が開発した医用画像処理法をもちいて脳神経、神経束、脳幹、小脳、大脳の三次元形状モデルを作成した(特願 2015-76517)。具体的には、使用する MRI は 3T 以上とし、出力された DICOM 画像データを読み込み、大脳皮質をセグメンテーションし、形状モデルを作成した。

2) 神経束は、拡散テンソル法を用い脳神経から大脳皮質までの神経束の三次元走行の立体構造を作成した。

3) 神経回路のデジタルモデルは、MathML の仕様を有する CellML や NeuroML で出力できるツールを開発することとした。

4) 動脈の還流領域は、MRA からセグメンテーションした微小血管をもとにモデル化を行った。

5) 最終的に、立体的な脳の微小循環と神経束の立体的走行画像を融合させた時系列変化可能な四次元の立体的微細脳神経・血管の計算機モデルを開発することとした。

## 4. 研究成果

### 1) 生体構造のデジタルモデル：

脳神経、脳幹、小脳、大脳、脳血管を融合した三次元形状可視化モデルを医用画像データから作成した。これらの異なる複数のモデルを融合した精密な融合 3 次元脳多面体モデル

を作成し可視化することで、脳や脳幹の立体的位置毎の解析を容易とすることができた。特に、脳幹と脳幹部動脈、顔面神経核及び神経線維、神経束の三次元形状可視化モデルを作成し、脳腫瘍増大時の顔面神経核や神経線維の変異シミュレーションを作成した(図1)。

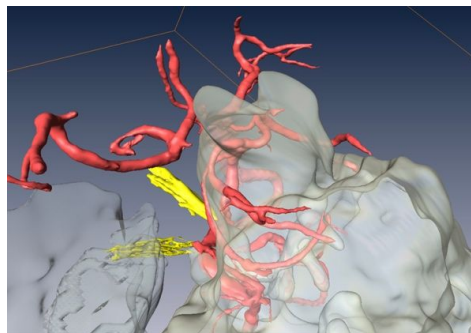


図1. 脳神経及び脳血管、脳幹等のデジタルモデル例(赤色：血管、黄色：脳神経、灰色：脳幹)

### 2) 生体機能のデジタルモデル：

神経細胞や神経核、視床や扁桃体や海馬、大脳の各領域をコンポーネントとして定義し、その間の関係を刺激系と抑制系刺激に分けて有向グラフを用いて神経回路をモデル化するために、NeuroML 形式で出力できるソフトウェアツール ( NeuroComponent Editor ) を開発した(図2)。

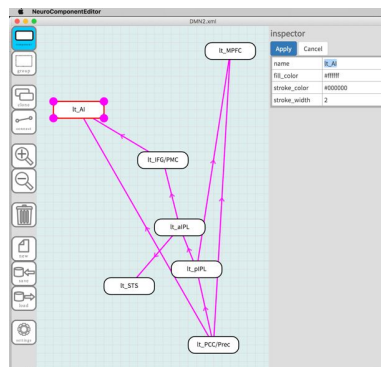


図2. 開発したニューロコンポーネントエディタで神経回路を記載した例

これを用いて Default Mode Network や脊髄視床路等の神経回路モデルを作成した。これにより脳内の解剖学的領域をコンポーネントとして定義し、コンポーネント間を有向グラフで接続し、接続した有向グラフを興奮性と抑制性の二つの活動性について定義可能とした。作成した神経回路は NeuroML で出力可能とし、再利用や拡張、編集可能なツールとした。稼働環境は Mac OSX 及び Windows10 の両方で可能とした。

また、海馬体と扁桃体を中心とした Papez 回路と Yakoblev 回路について NeuroML 中の NetworkML を用いた脳神経回路のモデリング

を行った(図3)。

```

1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8" ?>
2 <networkml xmlns="http://morphml.org/networkml/schema" xmlns:xsi="http://www.w3.org/2001/
XMLSchema-instance" xmlns:meta="http://morphml.org/metadata/schema"
xsi:schemaLocation="http://morphml.org/networkml/schema http://www.neuroml.org/NeuroMLValidator/
NeuroMLFiles/Schemas/v1.3.1/level3/NetworkML_v1.3.1.xsd">
3 <meta notes="#le-2017/03/12-14:20:39#meta.notes">
4 </meta>
5 <meta properties>
6 <meta property tag="neuro_component_editor_version" value="0.0.1" />
7 </meta properties>
8 <meta annotations>
9 </meta annotations>
10 <groups />
11 <meta annotations>
12 <population name="IL_MPFCS">
13 <meta annotation>
14 <code into id="node-ec3939e0f13d-65db-e878-c952f6a3298" x="420" y="100" w="120" h="40"
fill_color="#ffff" stroke_color="#000000" stroke_width="2" />
15 </meta annotation>
16 <pop_location>
17 <grid_arrangement>
18 <rectangular_location>
19 <meta corner x="420" y="100" z="1" />
20 <meta size width="120" height="40" />
21 </rectangular_location>
22 </grid_arrangement>
23 </pop_location>
24 </meta annotations>
25 </population>
26 </groups>
27 </meta annotations>
28 </networkml>

```

図3 . NeuroComponent Editor で記載した神経回路を NeuroXML 形式での出力例

さらに NeuroComponent Editor で作成した神経ネットワーク回路とそれを構成する脳神経構造を三次元表示できるツール (NeuroComponent Visualizer)を開発し、神経ネットワーク回路とそれを構成する各脳領域を三次元空間上で表示する統合型シミュレーションプラットフォームのプロトタイプシステムを UNITY™(Unity Technologies, San Francisco, CA)を用いて作成した(図4)。

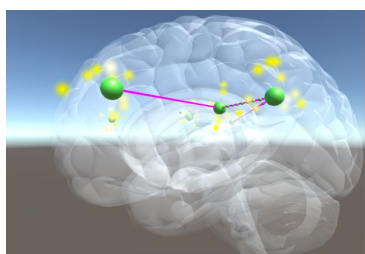


図4 . 開発したソフトを用いて NeuroML 形式で出力した神経回路を読み込み三次元可視化した例

### 3) 生体循環のデジタルモデルと四次元可視化シミュレーション:

MRI 及び MRA データから脳及び動脈、静脈の形状モデルを作成し、微細血管の脳実質内への環流点を形状から設定し、脳実質をボリュームメッシュとし、動脈の場合には血液が脳内に流入し、静脈の場合には流出する形状モデルを開発した(図5)。

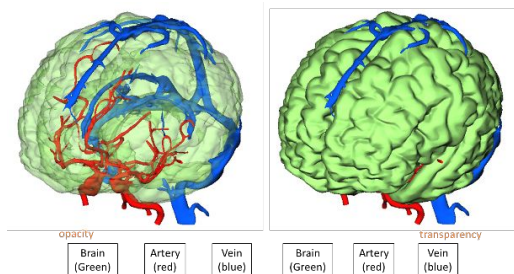


図5 . 大脳と動脈、静脈を融合させたデジタルモデル(左図:透過像、右図:表面像)

これらを基に MRI と MRA から作成した形状モデルを流体解析ソフトウェア (AcuSolve™, (ALTAIR ENGINEERING, LTD., Troy, MI)にインポートし、動脈圧を収縮期血圧 115mmHg, 拡張期血圧を 70mmHg, 静脈環流圧を 70mmHg、心拍数 70/分とし、血液成分に近い流体(密度 1050Kg/m<sup>3</sup>, 粘性 0.003Pa·s)を仮定した脳環流シミュレーションを実現した(図6)。

以上の研究成果は、個々の症例の脳循環疾患の病態の把握と治療に寄与することが期待される。

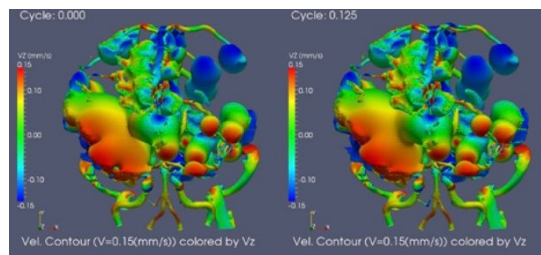


図6 . 融合三次元形状モデルを用いた四次元脳内血液灌流シミュレーション動画の一例。

### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 29 件)

「全て査読あり」

1. Hiroyasu Kobayashi, Mai Hagiwara, Toki Saito, Daisuke Ichikawa, Naoyuki Shono, Taichi Kin, Naoto Kunii, Nobuhito Saito, Hiroshi Oyama. A Four-dimensional Virtual Brain Application for Visualization and Explanation of Abnormal Neural Activity and Medication Efficacy. Journal of Medical Virtual Reality, 2017, 15(1): 1-7.
2. Taichi Kin, Hirofumi Nakatomi, Naoyuki Shono, Seiji Nomura, Toki Saito, Hiroshi Oyama, & Nobuhito Saito. Neurosurgical Virtual Reality Simulation for Brain Tumor Using High-definition Computer Graphics: A Review of the Literature. Neurologia medico-chirurgica, 2017, 57.10: 513-520. doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0320>
3. Naoyuki Shono, Taichi Kin, Seiji Nomura, Satoru Miyawaki, Toki Saito, Hideaki Imai, Hirofumi Nakatomi, Hiroshi Oyama & Nobuhito Saito. Microsurgery Simulator of Cerebral Aneurysm Clipping with Interactive Cerebral Deformation Featuring a

- Virtual Arachnoid. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2017, Aug 1. doi: 10.1093/ons/oxp155.
4. Sunho Ko, Atsushi Nakazawa, Yusuke Kurose, Kanako Harada, Mamoru Mitsuishi, Shigeo Sora, Naoyuki Shono, Hirofumi Nakatomi, Nobuhito Saito, Akio Morita. Intelligent control of neurosurgical robot MM-3 using dynamic motion scaling. Neurosurg Focus 42(5): E5, 2017.
  5. Seiji Shimada, Naoto Kunii, Kensuke Kawai, Takeshi Matsuo, Yohei Ishishita, Kenji Ibayashi, and Nobuhito Saito. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: Detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol 128(4): 549-557, 2017.
  6. Masahiro Shin, Kenji Kondo, Shunya Hanakita, Hirotaka Hasegawa, Masanori Yoshino, Yu Teranishi, Taichi Kin, and Nobuhito Saito. Endoscopic trans-sphenoidal anterior petrosal approach for locally aggressive tumors involving the internal auditory canal, jugular fossa, and cavernous sinus. J Neurosurg 126(1): 212-221, 2017.
  7. Joonhwan Kim, Yoshikazu Nakajima, Kenta Kobayashi. A Suction-Fixing, Stiffness-Tunable Liver Manipulator for Laparoscopic Surgeries. IEEE/ASME Trans. on Mechatronics, 23(1), 262-273(2018). (doi:10.1109/TMECH.2017.2777507).
  8. Akio Morita, Shigeo Sora, Hirofumi Nakatomi, Kanako Harada, Sugita N, Nobuhito Saito, Mamoru Mitsuishi. Medical Engineering and Micro-neurosurgery: Application and Future. Neurol Med Chir (Tokyo), 2016.
  9. Daichi Nakagawa, Masaaki Shojima, Masanori Yoshino, Taichi Kin, Hideaki Imai, Seiji Nomura, Toki Saito, Hirofumi Nakatomi, Hiroshi Oyama, and Nobuhito Saito. Wall-to-lumen ratio of intracranial arteries measured by indocyanine green angiography. Asian J Neurosurg 11(4): 361-364, 2016.
  10. Masanori Yoshino, Hirofumi Nakatomi, Taichi Kin, Toki Saito, Naoyuki Shono, Seiji Nomura, Daichi Nakagawa, Shunsaku Takayanagi, Hideaki Imai, Hiroshi Oyama, and Nobuhito Saito. Usefulness of high-resolution 3D multi-fusion medical imaging for preoperative planning in patients with posterior fossa hemangioblastoma: technical note. J Neurosurg: 127(1):139-147, 2016.
  11. Jue Jiang, Yoshikazu Nakajima, Yoshio Sohma, Toki Saito, Taichi Kin, Hiroshi Oyama, Nobuhito Saito. Marker-less Tracking of Brain Surface Deformations by Non-rigid Registration Integrating Shape and Texture. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery (IJCARS), 11(9), 1687-701 (2016).
  12. Jue Jiang, Yoshikazu Nakajima, Yoshio Sohma, Toki Saito, Taichi Kin, Hiroshi Oyama, Nobuhito Saito. Marker-less tracking of brain surface deformations by non-rigid registration integrating surface and vessel/sulci features. International journal of computer assisted radiology and surgery, 1-15 2016.
  13. Masanori Yoshino, Taichi Kin, Akihiro Ito, Toki Saito, Daichi Nakagawa, Kenji Ino, Kyousuke Kamada, Harushi Mori, Akira Kunimatsu, Hirofumi Nakatomi, Hiroshi Oyama, and Nobuhito Saito. Feasibility of diffusion tensor tractography for preoperative prediction of the location of the facial and vestibulocochlear nerves in relation to vestibular schwannoma. Acta Neurochir (Wien) 157(6): 939-46; discussion 946, 2015.
  14. Masanori Yoshino, Taichi Kin, Akihiro Ito, Toki Saito, Daichi Nakagawa, Kenji Ino, Kyousuke Kamada, Harushi Mori, Akira Kunimatsu, Hirofumi Nakatomi, Hiroshi Oyama, and Nobuhito Saito. Combined use of diffusion tensor tractography and multifused contrast-enhanced FIESTA for predicting facial and cochlear nerve positions in relation to vestibular schwannoma. J Neurosurg: 1-9, 2015.
  15. Masanori Yoshino, Toki Saito, Taichi Kin, Daichi Nakagawa, Hirofumi Nakatomi, Hiroshi Oyama, and Nobuhito Saito. Microscopic Optically Tracking Navigation System That Uses High-resolution 3D Computer Graphics. Neurol Med Chir (Tokyo) 55(8): 674-9,

- 2015.
16. Masaaki Shojima, Nobuhito Saito. Translation of computational fluid dynamics study to neurosurgery. *World Neurosurg.* 83(1): 15-16, 2015.
  17. Masanori Yoshino, Taichi Kin, Akihiro Ito, Toki Saito, Daichi Nakagawa, Kyouzuke Kamada, Harushi Mori, Akira Kunitatsu, Hirofumi Nakatomi, Hiroshi Oyama, Nobuhito Saito. Diffusion tensor tractography of normal facial and vestibulocochlear nerves. *Int J Comput Assist Radiol Surg.*10(4): 383-392, 2015.
  18. Akira Bekku and Yoshikazu Nakajima. Fixing Device for a Planar Object by Incorporating Jamming Transition Phenomenon and a Suction Unit. *Journal of Robotics*, vol. 2015, Article ID 493267, 13 pages, (2015) (doi:10.1155/2015/493267).
  19. Akira Bekku, Yoshikazu Nakajima, Joonhwan Kim and Kazuo Yonenobu: "Improvement of Fixing Method for the Surgical Assistance Robot and Optimization of Body-Mounted Robotic System," *Journal of Osteoporosis and Physical Activity*, (2015) (Act 3:137. doi: 10.4172/2329-9509.1000137).
  20. Yuta Fukushima, Hideaki Imai, Masanori Yoshino, Taichi Kin, Megumi Takasago, Kuniaki Saito, Hirofumi Nakatomi, and Nobuhito Saito. Ptosis as partial oculomotor nerve palsy due to compression by infundibular dilatation of posterior communicating artery, visualized with three-dimensional computer graphics: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54(3): 214-8, 2014.
  21. Masaaki Shojima., Akio Morita., Toshikazu Kimura, Marie Oshima, Taichi Kin., Nobuhito Saito. Computational fluid dynamic simulation of a giant basilar tip aneurysm with eventual rupture after Hunterian ligation. *World Neurosurg* 82(3-4):535 e5-9, 2014
  22. Minkyu Kim, DongKyun Kang, Tao Wu, Nima Tabatabaei, Robert W. Carruth, Ramses V Martinez, George M. Whitesides, Yoshikazu Nakajima, and Guillermo J. Tearney. Miniature objective lens with variable focus for confocal endomicroscopy. *Biomedical Optics Express*, Vol. 5, pp. 4350-4361 (2014).
  23. Nobuhito Saito, Taichi Kin, Hiroshi Oyama, Masanori Yoshino, Daichi Nakagawa, Masaaki Shojima, Hideaki Imai, and Hirofumi Nakatomi. Surgical simulation of cerebrovascular disease with multimodal fusion 3-dimensional computer graphics. *Neurosurgery* 60 Suppl 1: 24-9, 2013.
  24. Keisuke Takai, Taichi Kin, Hiroshi Oyama, Masaaki Shojima and Nobuhito Saito. Three-dimensional angio-architecture of spinal dural arteriovenous fistulas, with special reference to the intradural retrograde venous drainage system. *J Neurosurg Spine* 18(4): 398-408, 2013.
  25. Masanori Yoshino, Taichi Kin, Hirofumi Nakatomi, Hiroshi Oyama, and Nobuhito Saito. Presurgical planning of feeder resection with realistic three-dimensional virtual operation field in patient with cerebellopontine angle meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* 155(8): 1391-9, 2013.
  26. Masanori Yoshino, Taichi Kin, Toki Saito, Daichi Nakagawa, Hirofumi Nakatomi, Akira Kunitatsu, Hiroshi Oyama, and Nobuhito Saito. Optimal setting of image bounding box can improve registration accuracy of diffusion tensor tractography. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2013 Aug 20.
  27. Yoshikazu Nakajima, Takeyoshi Dohi, Toshihiko Sasama, Yasuyuki Momoi, Nobuhiko Sugano, Yuichi Tamura, Sung-hwan Lim, Ichiro Sakuma, Mamoru Mitsuishi, Tsuyoshi Koyama, Kazuo Yonenobu, Satoru Ohashi, Masahiko Bessho, Isao Ohnishi. Surgical Tool Alignment Guidance by Drawing Two Cross-Sectional Laser-Beam Planes. *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, vol. 60, no. 6, pp. 1467-1476 (2013).
  28. Yaming Xu, Yoshikazu Nakajima. A Two-Level Predictive Event-Related Potential-Based Brain-Computer Interface. *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, vol. 60, no. 10, pp. 2839-2847 (2013).
  29. Lassad Ben Younes, Yoshikazu Nakajima, Toki Saito. Fully automatic segmentation of the femur from 3D-CT images using primitive shape recognition and statistical shape models. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, vol. 9, no. 2, pp. 189-196

(2013).

〔学会発表〕(計9件)

1. H. Gaibin and Yoshikazu Nakajima. Recognizing of hand pose in basic surgical tasks using depth images. 2017 Computer Assisted Radiology and Surgery International Congress (CARS 2017), Barcelona, Spain (2017-06)
2. Nobuhito Saito, Taichi Kin and Hirofumi Nakatomi. Surgery of brainstem lesions and simulation with 3D-fusion images. 17th Annual Viet Nam Neurosurgery Conferences, Hanoi, Viet Nam, 2016.12.1 (invited lecture)
3. Nobuhito Saito, Hirofumi Nakatomi and Taichi Kin. Planning Surgical Strategy of complex Cerebrovascular Diseases with 3D-fusion images. The 7th Academic Congress Of International Chinese Neurosurgical Sciences, Tianjing, China, May 8th, 2016
4. Nobuhito Saito. Surgery of brainstem lesions and simulation with 3D-fusion images. 2015. WFNS-interim meeting, Rome Sep. 9<sup>th</sup>
5. Nobuhito Saito. Simulation of CVD Surgery with 3D-fusion Images. 14th AACNS, Jeju, Korea, 2015.4.17
6. Nobuhito Saito. Neurosurgery with IT technology. 12th ISRS, Yokohama, 2015.6.7
7. Nobuhito Saito. Simulation of surgical approaches to brainstem lesions with the aid of 3D-fusion images. 2015 Annual Meeting of Taiwan neurosurgical Society. Kaoshung, Taiwan 2014.12.13
8. Toki Saito, Masanori Yoshino, Taichi Kin, Daisuke Nakagawa, Hirofumi Nakatomi, Yoshikazu Nakajima, Nobuhito Saito, Hiroshi Oyama. Movement probability based scillatory error reduction. 28th Computer Assisted Radiology and Surgery International Congress (CARS 2014), Fukuoka, Japan, in-press (2014-06).
9. T. Doke, J.T. Liang, S. Onogi and Y. Nakajima. Fluoroscopy-based laser guidance system for depth guidance of linear surgical tool insertion. 28th Computer Assisted Radiology and Surgery International Congress (CARS 2014), Fukuoka, Japan, S354-355 (2014-06)

〔図書〕(計1件)

1. 小山 博史, 金 太一, 中島 義和, 斎藤 季, 齊藤 延人. バイオメディカル融合 3次元画像処理. 東京大学出版会. 2015. ISBN-10: 4130624113, ISBN-13: 978-4130624114.

〔産業財産権〕

出願状況(計3件)

1. 名称: 臓器追跡装置、臓器追跡方法及び臓器追跡プログラム  
発明者: 中島義和  
権利者: 東京大学  
番号: 特願 2018-48534  
出願年月日: H30.3.15  
国内外の別: 国内
2. 名称: 画像処理装置、及びプログラム  
発明者: 斎藤季、金太一、塩出健人、中富浩文、齊藤延人、小山博史  
権利者: 東京大学  
番号: 特願 2017-162290  
出願年月日: 平 29. 8. 25  
国内外の別: 国内
3. 名称: 情報統合方法及び装置及びシステム及びプログラム  
発明者: 金 太一、野村 征司、斎藤 季、鈴木 雄一、渡辺 靖志、庄野 直之、庄島 正明、中富 浩文、小山 博史、齊藤 延人.  
権利者: 東京大学  
番号: 特願 2015-76517(P2015-76517)  
出願年月日: 平 27 年 4 月 3 日  
国内外の別: 国内  
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

著書「バイオメディカル融合 3次元画像処理」(東京大学出版会)の付録として開発したソフトウェアを添付させ普及に努めた。

6. 研究組織

(1)研究代表者

小山 博史(OYAMA, Hiroshi)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 30194640

(2)研究分担者

齊藤 延人(SAITO, Nobuhito)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 60262002

中島 義和(NAKAJIMA, Yoshikazu)  
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授  
研究者番号: 40343256