

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H02075

研究課題名（和文）計算力学と電気生理学の統合的解析による消化器系バイオメカニクスの開拓

研究課題名（英文）Development of computational biomechanics of the gastrointestinal system

研究代表者

今井 陽介（Imai, Yohsuke）

神戸大学・工学研究科・教授

研究者番号：60431524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：数値流体力学，医用画像，電気生理学を用いて，胃・幽門・十二指腸における食物流動の計算モデルを開発した．胃と幽門の運動機能が適切に協調しないことによって，排出速度遅延や十二指腸から胃への逆流が生じることを示した．また，高齢者などにおいて胃体部のスローウェーブの伝播速度が変化しており，これが排出速度に影響を与えている可能性を示した．

研究成果の学術的意義や社会的意義

潰瘍や癌がないにも関わらず胃痛や胸やけを訴える疾患を「機能的ディスペプシア」と呼び，消化管運動障害がその原因と考えられている．しかしながら，胃内部の食物流動を観察することは困難であり，消化管運動と食物流動の関係は十分明らかでない．本研究では，胃内部で生じる食物流動のコンピュータシミュレーション（数値流体力学解析）を実現した．

研究成果の概要（英文）：We developed a numerical model of gastric flow using computational fluid dynamics, medical imaging, and electrophysiology. We showed that impaired coordination between antral contraction and pyloric closure can result in delayed gastric emptying and bile reflux. We also found that slow wave velocity changed with interstitial cells of Cajal loss and aging, resulting in changes in emptying rate.

研究分野：計算生体流体力学

キーワード：消化器系バイオメカニクス 計算バイオメカニクス 計算力学 生体シミュレーション 医工学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

潰瘍や癌がないにも関わらず胃痛や胸やけを訴える疾患を「機能性ディスペプシア」と呼び、消化管運動障害がその原因と考えられている。しかしながら、健常な場合でさえも胃内部の食物流動を可視化できないため、この疾患のメカニズムは十分明らかになっていない。

これまでの研究において我々は、医用画像に基づく胃内容物流動の計算モデルを開発し (Imai et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2013), 実形状の胃内部における食物流動を明らかにしてきた。電気生理学および臨床医学を専門とするオークランド大学の研究グループとともに、ヒトの幽門近傍で胃壁の蠕動運動が加速していることを多極電極高解像度マッピング (O'Grady et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2010) を用いて発見し、食物の攪拌過程に対する生理学的意義を数値流体力学解析を用いて示した (Berry et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2016)。また、胃壁の運動機能と胃の攪拌機能の関係を流体力学に基づき定量的に記述するなど (Miyagawa et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2016), 胃の電気生理と計算力学を統合した解析によって胃の攪拌機能の生理を明らかにしてきた。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、我々の計算力学と電気生理学の統合的解析を生理的な条件から病理的な条件まで展開し、機能性ディスペプシアの病態メカニズムを生体力学的に解析する。特に、胃 - 幽門 - 十二指腸の機能・臓器連関に着目し、これらの運動機能の協調と胃の貯留・攪拌・排出機能との関係を解明する。

## 3. 研究の方法

本研究課題は、オークランド大学 (ニュージーランド) との共同研究として実施した。数値流体力学解析については、研究協力者の大学院学生とともに今井が担当し、胃 - 幽門 - 十二指腸における食物流動の計算モデルの開発および大規模 GPU シミュレーションを実施した。オークランド大学の Cheng 博士、O'Grady 博士が電気生理学解析を担当し、医用画像撮影および多極単極高解像度マッピングを実施した。

## 4. 研究成果

胃 - 幽門 - 十二指腸における食物流動の計算モデルを開発した。医用画像に基づき十二指腸の実形状モデルを再構築し、過去に構築した胃の実形状モデルと幽門を介して接続することで胃 - 幽門 - 十二指腸の実形状モデルを構築した。オークランド大学の医用画像および多極電極マッピング解析のデータに基づき、胃壁の蠕動運動と幽門の収縮運動をパラメータ化した消化管運動モデルを開発した。

液体食物の流動を気液二相流・移動壁境界問題としてモデル化し、過去に開発した適合格子サブドメイン法 (Miki et al., Comput. Meth. Biomech. Biomed. Eng., 2012) を応用し、多緩和時間格子ボルツマン法 (Geier et al., Comput. Math. Appl., 2015) による多相流の高速 GPU 計算を実現した (Ohta et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2019)。

図 1 は胃から十二指腸への液体食物の排出過程の計算例である (今井, 石田, ながれ, 2019)。食物は胃壁の蠕動運動によって攪拌されながら、少しずつ十二指腸へと排出されていく。

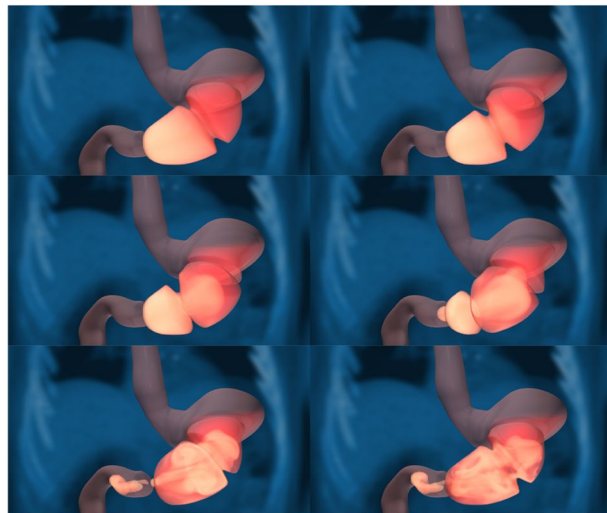


図 1. 胃 - 幽門 - 十二指腸における食物流動の計算モデル

正常な食物の攪拌や排出には、胃や幽門の運動機能が適切に協調していることが必要である。しかしながら、例えば、幽門の開閉運動は機能的疾患や外科的手術によって損なわれることがある。ここでは、胃壁の蠕動運動と幽門の開閉運動の協調が食物の攪拌・排出機能に与える影響を明らかにするため、大規模なパラメトリック解析を実施した。特に、Terminal antral contraction (TAC) と呼ばれる胃壁の運動と幽門の開閉運動の関係に着目し、胃における攪拌効率および十二指腸への排出速度を定量的に評価した。

図 2 は健康な胃を模擬したパラメータに対する計算結果であり、一周期の瞬間排出量の時間変化を表している。健康な胃では  $t/T = 0.4$  に幽門が開いて十二指腸への排出が開始される。 $t/T$

=0.6 に TAC が始まり,これと同時に幽門が閉じ始める.また, $t/T=0.8$  で TAC が終了し,収縮していた前庭部が元の形状に戻る (relaxation).数値流体力学解析によって得られた排出速度は高粘度の液体で 3 ml/min,低粘度の液体で 8 ml/min だった.これは過去に報告されている実験結果 (Marciani, Neurogastroenterol. Motil. 2011) と近い値である.

幽門が閉じないケースの計算結果を図 3 に示す.幽門筋切開術 (pyloromyotomy) や幽門形成術 (pyloroplasty) などの手術後に幽門が閉鎖機能を失った状況がこのケースに相当する.TAC の開始とともに ( $t/T=0.6$ ) 十二指腸への排出量が増加する.また,Relaxation の時間帯では十二指腸から胃への逆流が生じることが分かる.胃から通常より早く排出される症状はダンピング症候群と呼ばれ,胃の部分切除後に発症することがある (Tack et al., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009).また,十二指腸から胃への逆流では肝臓で生成される胆汁が胃に流入するため,胃壁にダメージを与える可能性がある (Sobala et al., J. Clin. Pathol., 1993).

幽門が閉じないケースの計算結果は,TAC の時間帯に幽門が開いていると排出速度が上昇し,Relaxation の時間帯に幽門が開いていると逆流が生じることを示している.したがって,幽門の開閉運動のタイミングが変化すると,排出速度や流れの方向が変化すると考えられる.図 4 は胃壁の運動に対する幽門の開閉運動の遅れが排出速度に与える影響を示したものである.幽門の開閉運動の遅れを  $T_D$  とし,図 2 に示す健康な胃の場合を  $T_D=0$  とする.幽門の開閉運動が遅れることによって排出速度が大きく変化することが分かる.単に排出速度が増減するだけでなく,排出速度が負になるケースもある.すなわち,胃と幽門の運動機能が適切に協調しないことによって,排出速度の遅延や胆汁の逆流が生じることを示唆している (Ishida et al., J. Roy. Soc. Interface, 2019).

また,症例に関するデータを取得・整理し,得られたデータに基づく計算モデルを構築した.多極電極高解像度マッピングでは,高齢者などの胃体部においてスローウェーブの伝播速度が上昇している現象が新たに見出された.胃のペースメーカー細胞であるカハールの介在細胞や被験者の年齢とこの現象の関係を検討した.胃の消化器疾患の患者の場合では,カハールの介在細胞の数とスローウェーブの伝播速度の間には負の相関がみられた.一方,年齢とスローウェーブの伝播速度の間には正の相関がみられた.また,この現象が胃の攪拌・排出機能に与える影響を調べるため,スローウェーブの伝播速度に基づいて胃壁の蠕動運動をモデル化し,これまでに開発してきた計算モデルを用いて数値流体力学解析を実施した.胃内容物の攪拌は主に,幽門近傍で生じる Terminal antral contraction によって生じるため,胃体部における蠕動伝播速度の上昇が攪拌機能に与える影響は限定的であった.一方で,蠕動伝播速度の上昇によって十二指腸への排出速度は上昇した.これは幽門が開いている時間帯において蠕動運動の伝播距離が長くなることによるものと考えられる (Wang et al., Physiol. Rep., 2021).

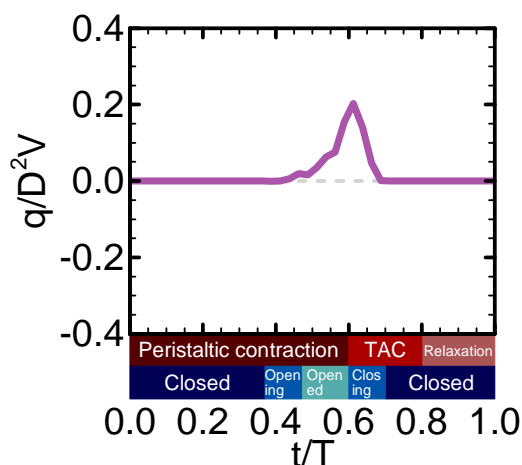


図 2. 蠕動運動, 幽門の開閉運動と瞬間排出量  $q$  の関係 (健康な胃のモデル). 横軸の上段は胃壁の運動, 下段は幽門の開閉運動を表す.  $T$  は蠕動運動の発生周期,  $D$  は胃の平均直径,  $V$  は蠕動運動の伝播速度を表す.

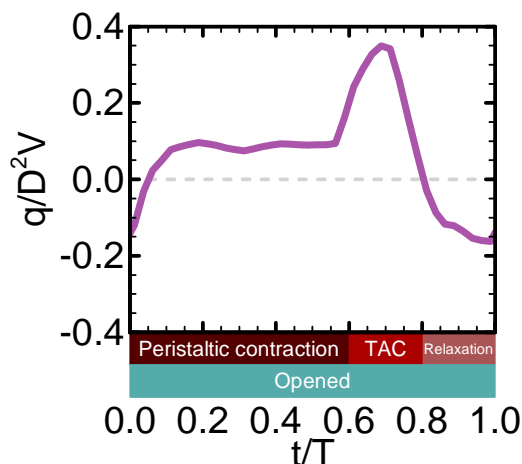


図 3. 蠕動運動, 幽門の開閉運動と瞬間排出量  $q$  の関係 (幽門が閉じないモデル).

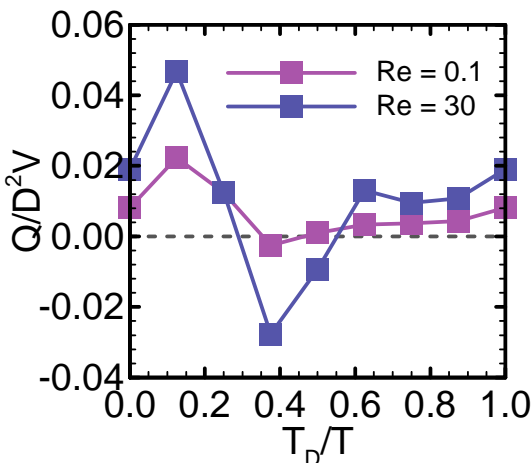


図 4. 幽門の開閉運動の遅れ ( $T_D/T$ ) と排出量 ( $Q/D^2V$ ) の関係.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ishida S, Miyagawa T, O'Grady G, Cheng LK, Imai Y	4. 巻 16
2. 論文標題 Quantification of gastric emptying caused by impaired coordination of pyloric closure with antral contraction: a simulation study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Roy Soc Interface	6. 最初と最後の頁 20190266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1098/rsif.2019.0266	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 Ito H, Matsunaga D, Imai Y	4. 巻 4
2. 論文標題 Shear viscosity of bimodal capsule suspensions in simple shear flow	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phys Rev Fluids	6. 最初と最後の頁 113601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevFluids.4.113601	査読の有無 有
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 Ohta J, Ishida S, Kawase T, Katori Y, Imai Y	4. 巻 317
2. 論文標題 A computational fluid dynamics simulation of liquid swallowing by impaired pharyngeal motion: bolus pathway and pharyngeal residue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	6. 最初と最後の頁 G784-G792
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpgi.00082.2019	査読の有無 有
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 Wang T H H, Angeli TR, Ishida S, Du P, Gharibans A, Paskaranandavadivel N, Imai Y, Miyagawa T, Abell TL, Farrugia G, Cheng LK, O'Grady G	4. 巻 8
2. 論文標題 The influence of interstitial cells of Cajal loss and aging on slow wave conduction velocity in the human stomach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14659
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.14659	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 今井陽介, 石田駿一	4. 巻 39(1)
2. 論文標題 胃における食物の攪拌と排出の数値流体力学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ながれ	6. 最初と最後の頁 20-25
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Imai Y
2. 発表標題 Computation of complex physiological flows
3. 学会等名 Osaka University MEI-Center Summer School 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井陽介
2. 発表標題 体の中の複雑な流れを計算する
3. 学会等名 第90回バイオメクフォーラム (豊中市) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井陽介
2. 発表標題 体の中の流れを計算する
3. 学会等名 第14回東北大学REDEEMシンポジウム (東京都) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井陽介
2. 発表標題 胃の中の流れを計算する
3. 学会等名 第50回生物機械システム研究会（豊中市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyagawa, T., Ishida, S., O'Grady, G., Cheng, L., and Imai, Y.
2. 発表標題 Relationship between gastric wall motility and mixing of liquid foods in the stomach
3. 学会等名 8th World Congress on Biomechanics, Dublin, Ireland (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田駿一, 宮川泰明, Gregory O'Grady, Leo K. Cheng, 今井陽介
2. 発表標題 胃の攪拌・排出の計算力学解析
3. 学会等名 第31回計算力学講演会（徳島市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田駿一, 宮川泰明, Gregory O'Grady, Leo K. Cheng, 今井陽介
2. 発表標題 実形状モデルを用いた胃内流動の数値計算
3. 学会等名 第32回数値流体力学シンポジウム（東京都）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田駿一, 宮川泰明, Gregory O'Grady, Leo K. Cheng, 今井陽介
2. 発表標題 胃内容物の攪拌・排出の数値シミュレーション
3. 学会等名 第31回バイオエンジニアリング講演会(郡山市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井陽介, 石田駿一, 宮川泰明, O'Grady Gregory, Cheng Leo K.
2. 発表標題 胃から十二指腸への食物排出の数値計算
3. 学会等名 第22回計算工学講演会(さいたま市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井陽介
2. 発表標題 細胞の流動・接着や消化器系流れの数値流体力学
3. 学会等名 産業技術総合研究所 計算バイオメカニクスに関する研究交流会(つくば市)(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮川泰明, 石田駿一, O'Grady Gregory, Cheng Leo K., 今井陽介
2. 発表標題 胃における蠕動運動と流れの関係についての一考察
3. 学会等名 日本機械学会第30回計算力学講演会(東大阪市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井陽介
2. 発表標題 生体内の流れを計算する
3. 学会等名 秋田県立大学特別講義（由利本荘市）（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Yamaguchi, T., Ishikawa, T., and Imai, Y. Editors	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 314
3. 書名 Integrated Nano-Biomechanics	

1. 著者名 Tezduyar, T. Editor	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 480
3. 書名 Frontiers in Computational Fluid-Structure Interaction and Simulation	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Advanced Fluid Engineering Lab <a href="http://www.lab.kobe-u.ac.jp/eng-afe/index.html">http://www.lab.kobe-u.ac.jp/eng-afe/index.html</a>
---



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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
ニュージーランド	オークランド大学			