

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

NEWS LETTER

Vol. 13

Contents

• Research Report

何してるの?なぜ?どうやって?ちょっと解りやすく
教えて!に研究者が応える

全脳循環シミュレータの開発～脳血管の構造
とモデル化～

• Information

お知らせやイベント情報

INTEGRATED

COMPUTATIONAL

LIFE

SCIENCE

TO SUPPORT

PERSONALIZED AND

PREVENTIVE MEDICINE



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

■ Research Report

Subtheme **B**

全脳循環シミュレータの開発～脳血管の構造とモデル化～

サブ課題B

大阪大学大学院基礎工学研究科
首都大学東京大学院システムデザイン研究科

(課題代表者)

和田 成生
伊井 仁志
(左から)



脳は血液を循環させることにより、脳を構成する細胞や組織に酸素や栄養分を供給し、正常な機能を維持しています。脳機能はこれまでに神経系の電氣的活動として捉えられてきましたが、近年、このような血液循環と脳神経活動との関係が注目されています。しかし、立ち上がったたり走ったりしても常に脳の隅々の血管まで血液が送られる仕組みはまだよく分かっていません。また、血栓で脳の血管が詰まったり、脳動脈瘤が破裂した場合にどの程度まで脳機能に障害が及ぶのかを正確に予測することもできていません。そこで我々は、実際の脳血管の形状と解剖学的構造に基づいた全脳レベルの血管モデルをコンピュータで作成し、ポスト「京」を用いた大規模計算シミュレーションにより、脳内の血流の様子や仕組みを理解する研究を行っています。今回は、医用画像と数理モデリングを組み合わせた全脳血管のモデルの作り方について紹介します。

はじめに

脳は神経系の中樞を担い、生命、感情、思考の維持において最も重要な役割を果たしています。神経活動のためには多くのエネルギーを必要としますが、脳はエネルギーの貯蔵が少ないので、正常な脳機能を維持するためには、常に循環される血液から脳神経細胞に酸素とエネルギー代謝の基質となるグルコースが供給されなければなりません [1]。この役割を担っているのが脳循環系です。

脳全体に分布する血管内の血流や血圧は一様ではなく、時間的にも変動し、重力の影響も受けています。脳血流が5～10秒間途絶えると意識を失うと言われていますが、通常、立ったり座ったり、走ったり飛んだりしても脳循環は正常に動作しています。こうした状況下で、脳はどのようにして組織の隅々まで張り巡らされた微小な血管に血液を送り続け、脳機能を正常に維持しているのでしょうか。

そのメカニズムはまだ十分に分かっていません。

これまで脳機能は神経系の電氣的活動として捉えられてきました。しかし、PETやfMRIによる画像計測で明らかになってきたように [2]、脳機能を発現する環境は脳内の血流や物質輸送によって作り出されています。これはまさしくバイオメカニクス（生体に応用した力学分野の一つ）の問題で、脳神経科学と情報科学の進歩により解明が進む脳機能と、脳循環の物理とを結びつける研究が注目されています [3, 4]。そこで我々は、実際の脳血管の形状と構造に基づく全脳レベルの血管モデルをコンピュータ内に作り、脳内の血流を理解するためのポスト「京」を用いた大規模計算シミュレータの開発を行っています。今回は、医用画像と数理モデリングを組み合わせた全脳血管モデルの作成方法について紹介します。

さまざまな循環経路を持つ脳血管構造

頭蓋内への血液の供給は、左右2本の内頸動脈および椎骨動脈の計4本の動脈から行われます。内頸動脈は分岐し、大脳の側頭葉、前頭葉、頭頂葉の外側をカバーする中大脳動脈と、前頭葉、頭頂葉の内側をカバーする前大脳動脈に分かれます。一方、左右の椎骨動脈は頭蓋内ですぐに合流して1本の脳底動脈となり、大脳の後頭葉や大脳半球外側を広くカバーする後大脳動脈と、小脳・脳幹をカバーするその他の血管系に分岐します。ここで興味深いのは、脳底部において、左右の前大脳動脈同士あるいは中大脳動脈と後大脳動脈がそれぞれ血管(交通動脈)を介して連絡(吻合)するため、内頸動脈と椎骨動脈から派生した血管は、六角形状のループ構造をとって繋がります(ウィリス動脈輪/大脳動脈輪) [5, 6]。

上述したものを含む主要な血管は皮質

■ Research Report

Subtheme **B**

枝と呼ばれ、脳の大きな溝に比較的沿って多数の枝血管を出しながら走行することで、脳表面全体を覆います。ここでも、興味深いことに、枝血管は自由に吻合し網目構造を持つ動脈叢を形成しますが、異なる大動脈から派生した皮質枝同士も吻合します [7]。これらの動脈叢からさらに細い血管(細動脈)が分枝し、大脳皮質に垂直に入り込みます。こうした血管がある一方、穿通枝と呼ばれる血管は、大脳動脈の近位部から出て脳深部にいきなり入り込むため、吻合は生じません。

脳実質に垂直に入り込んだ細動脈は、まるで双子葉類の主根・側根のように枝分かれし、空間を充填するように走行し毛細血管を介して静脈系に繋がります [8]。脳微小循環の形態構造を説明する上で、動脈系と静脈系の最小構成(微小循環ユニット)、血液細胞である赤血球の変形と移動および各血管への分配、組織への酸素供給、神経系との連成、これらの視点は欠かせないので [9]、詳細については本シリーズ中のニュースレターで紹介したいと思います。

脳実質から出た血液は、各部位での脳表層を走行する静脈系から硬膜の静脈洞に合流した後、内頸静脈を通過して頭蓋内から出ます。動脈と同様、種々の大脳静脈では複数の吻合が見られ、脳底静脈では輪構造をとります [5]。動脈の血管構造では見られない洞構造を持つのは、血液を回収するバツファとしての役

割に適しているからでしょう。

さて、脳血管構造の特徴をまとめると、脳形態に応じた経路、脳表層から脳内への段階的な経路構造、脳実質内の動脈・静脈の微小循環ユニット、毛細血管網における閉じた循環構造、異なる血管経路間の吻合、動脈・静脈で異なる経路構造などとなります(図1)。

分岐を持つ管路内の血液循環を考えてみます。一つの血管内を流れる血液の量(血流量)は、ざっくりと、その管路の長さや直径に依存する管路抵抗と入口・出口の圧力差に応じて決まります。これが連結されている分岐血管においては、各血管の管路抵抗と圧力差が全体的にバランスすることで、各血管への血流量が決まります。上流から下流まで単純に分岐している経路を考えると、あるところが何らかの影響で詰まると(血管閉塞)、その先に血液が流れなくなります。しかし、吻合による流れの迂回路があることで、別の経路を通じて血液を下流側に送ることができます。ただその一方、吻合している血管に血液がほとんど流れることなく全体の圧力バランスが成り立ち、血液が停留する血管が生じる可能性も出てきます。脳神経に着目した脳機能解明の研究が進む中、このような複雑な血管構造と循環動態に着目した研究は始まったばかりです。血圧の変化に対し脳血流を一定に保つ自動調節機構、生体応答による血管径の能動的な変化と力学を介

した受動的な変化、脳血管構造の冗長性と脳循環を正常に保つためのフェイルセーフ、脳血管障害における循環動態の変化など、その医学的知見およびメカニズムは不明です。

三次元空間で脳血管構造を捉える

脳血液循環の最たる役割は、酸素や栄養を脳の活動部位に不足なく供給することです。よって、この達成において上述した脳血管構造は都合が良い、と仮説を立てることができそうです。この「都合が良い」というのは、いくつかの解釈ができます。例えば、最も効果を生み出す最適性、少ないリソースで要求が達成される高効率性、外乱に対して影響を受けにくい高ロバスト性、要求通りに変化させる可制御性などです。「都合が良い」という抽象的な解釈を定量化することができれば、「最適化」や「制御」をキーワードとしてアプローチしていくことができそうです [10]。もちろん、これらが際限なく行える訳ではありません。頭蓋内という三次元空間、脳表層に縮約された二次元空間、脳実質内の三次元空間、これらの空間内に血管系は制約されなければなりません。また、脳の発生過程に起因する空間的な制約も関連するかもしれません。これらの空間的な制約のもと都合の良い循環場を達成する、これこそが脳血管構造を決定付ける要因となるのではないのでしょうか。

三次元空間において血管構造を考える上で、もう一つ重要な視点があります。それは、力学的な平衡です [11]。脳は頭蓋内に覆われた閉じた空間であるため、血流にともなう圧力は、周囲の脳組織や髄腔の圧力とバランスします。すなわち、循環場の調節は、必ずしも血管を通じてのみ行われるのではなく、周囲を介して

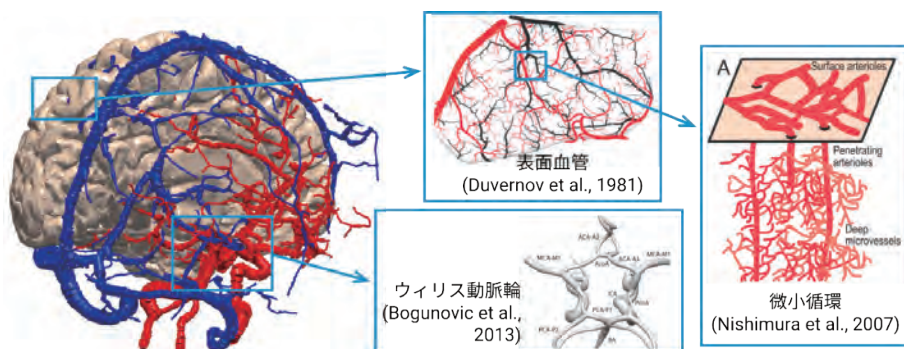


図1: さまざまな循環経路を持つ脳血管構造

■ Research Report

Subtheme **B**

行われるメカニズムが存在します。この場合、空間場での力学平衡を考慮するため、頭蓋内における脳実質や血管の三次元的な配置が重要となってきます。

閉じた循環経路を持つ脳血管構造のモデル化

現状、CTやMRIを用いた医用計測では、計測精度に限界があるため、ヒトの脳血管を全て取得するのは不可能です。これまでに、7テスラもの強力な磁束密度を利用したMRIを用いてヒトの脳血管を計測した例がありますが、脳表面を走行する皮質枝までを脳血管として構築するのが限界でした [12]。一方、微細な血管構造は、光学顕微鏡 [13] や走査型電子顕微鏡 [14] を用いて取得可能ですが、あくまで脳血管の一部に対してです。また仮に、全脳レベルで実際の血管構造が取得できたとしても、その構造に対する解析のみから本質を明らかにすることはできません。血管構造の特徴を一つ一つ変化させ試行を繰り返すことではじめて、その本質を明らかにすることができるのです。つまり、全脳レベルでの脳血管構造の特徴を模倣しつつ、その特徴を内外的に変化させることが可能な「脳血管モデル」が必要となります。

我々の研究グループは、そのフレームワーク構築に取り掛かりました。基本コンセプトは「実形状」と「数理モデル」の

複合による「半仮想的な個人別の脳血管」です。ここで示す実形状とは、MRI計測から構築した脳形状、および造影CTアンギオグラフィ(脳血管内に挿入された造影剤のCT撮影)から構築した主要な脳血管を意味します。また、数理モデルとは、生体内の血管経路を再現(モデリング)するための模型を意味します。これらを組み合わせることで、解剖学的な特徴を満足した主要な脳血管と、仮想的に構築した医用計測では取得できない小さな血管からなる、動脈・静脈の末端が繋がる脳血管を作り出します。実形状を利用しているため、個人別に異なる脳血管の構造を取り組むことができる上、数理モデルにより、血管経路の世代(分岐の回数)、血管の管径や管長などを任意に変更することが可能です。これにより、さまざまな脳血管構造の状態を再現したシミュレーションを実行することができます。

数理モデルとして、既存の血管生成アルゴリズム [15] を簡略化した独自の方法 [16] を採用します。本モデルでは、空間上の任意位置に点を追加し、その点と既存血管とを結ぶ新たな分岐血管を次々と作り出します。この際、脳表面からの距離に応じて分岐血管の生成に適当な制限を課すことで、脳形状に沿った血管経路を作成します。また、経路の生成を段階的に行うことで、主要な脳血管(実形状)から脳表面までの血管、脳表面内での血管、脳実質内の微小血管を段階的に構築

し、脳血管が持つ階層的な構造を満足する脳血管構造を作り出します。大脳を対象とし、その表層までを構築した脳血管モデルを図3に示します。大脳全体を覆うように動脈と静脈が分布している様子が分かります。また、ヒトを対象とした脳表層の血管構造と比べたところ、本脳血管モデルは観察結果を良く表していることが分かります。現在、構築された脳血管モデルと実際の脳血管の定量的な比較を行っており、これらをまとめた成果を近日中に報告する予定です。

多様な脳血管構造のモデル再現と循環シミュレーションに向けて

提案した脳血管モデルは、現段階ではフレームワークです。脳血管構造は多様です。生体の揺らぎや個人差に由来する血管構造の違いはその最たる例です。例えば、前述のウィリス動脈輪において、完全なループ構造をとるのは全体のわずか40-50%です [17]。一部の人では、ウィリス動脈輪以外の箇所、細い血管を介して大脳半球の右側と左側が繋がっています。脳動静脈奇形と呼ばれる疾患では、微小循環に到達する前に動脈と静脈が吻合します。これらの個人毎の違いは、脳の発生過程における致命的あるいは取るに足らないエラーなのか、恒常性を維持するための必然なのかは分かりません。

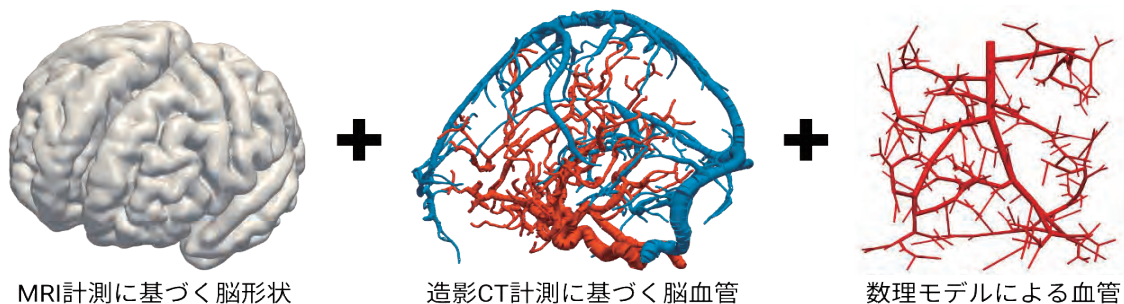


図2: 医用計測データと数理モデルの複合による脳血管構築のコンセプト

■ Research Report

Subtheme **B**

本フレームワークをベースに多様な構造を表現するモデル化を進め、循環シミュレーションと合わせて検討していきます。

最後に、脳血管モデルに対する三次元循環シミュレーションの計算規模を簡単に見積もっておきます。微小循環を除く脳表面までの最小の血管径を100マイクロメートルとし、10マイクロメートル立方の計算格子を用いることを想定します。大脳動脈など大きな脳血管をカバーするよう脳表面から適当な厚みを持った三次元空間を考え、血管がある領域のみを先

ほどの計算格子で埋めます。すると、およそ15億の計算格子が必要となります。これは、2拍動分の解析を考えた場合、「京」の全資源を投入しておよそ2か月の実行時間と見積もられますが、これほどの期間「京」を占有するのは不可能ですので、実際はもっとかかります。これが、ポスト「京」を用いた解析では、演算性能と実行時間が比例すると仮定すると、実行時間はわずか1日になると予想されます。現在、「京」を用いた三次元脳循環シミュレーションに成功しています。詳細

に関しては、本シリーズ中のニュースレターで紹介したいと思います。

(謝辞)

本研究で用いた脳血管の医用画像は大阪大学医学系研究科の渡邊嘉之特任教授から提供いただきました。また、脳血管モデルの構築には、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バイオメカニクス研究室の加藤悠史君(現、トヨタ自動車)ならびに北出宏紀君の協力をいただきました。ここに記して感謝します。

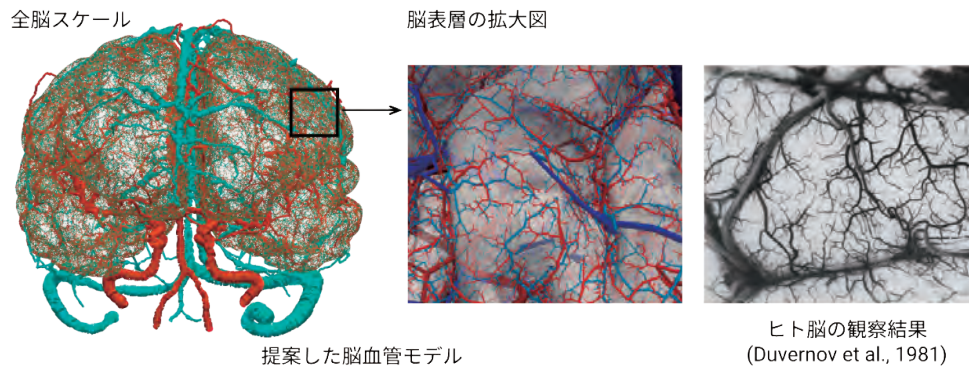


図3: ヒト大脳を対象とした脳血管モデルと脳表面層における観察結果との比較

<参考文献>

- [1] 高橋慎一, ニューロンとアストロサイトのエネルギー代謝, 脳循環代謝, 21:18-27, 2010.
- [2] 岡沢秀彦, 清野泰, 磯崎誠, 井川正道, 森哲也, 米田誠, PETによる脳循環エネルギー代謝研究, 脳循環代謝, 21:10-14, 2010.
- [3] K. Masamoto, M. Unekawa, T. Watanabe, H. Toriumi, H. Takuwa, H. Kawaguchi, I. Kanno, K. Matsui, K.F. Tanaka, Y. Tomita, N. Suzuki, Unveiling astrocytic control of cerebral blood flow with optogenetics, *Scientific Reports*, 5: 11455, 2015.
- [4] A. Goriely, M.G.D. Geers, G.A. Holzapfel, J. Jayamohan, A. Jérusalem, S. Sivaloganathan, W. Squier, J.A.W. van Dommelen, S. Waters, E. Kuhl, Mechanics of the brain: perspectives, challenges, and opportunities, *Biomech Model Mechanobiol*, 14:931-965, 2015.
- [5] 船戸和弥, 片山正輝, 脳の血管, <http://www.anatomy.med.keio.ac.jp/funatoka/anatomy/angio>
- [6] Walter Grandほか, 脳と頭蓋底の血管系アトラス—臨床解剖のバリエーション, 寶金清博監修, 中山若樹・ほか訳, 医学書院, 2018.
- [7] P. Coyle, P.T. Jokelainen, Dorsal cerebral arterial collaterals of the rat, *The Anatomical Record*, 203:397-404, 1982.
- [8] N. Nishimura, C.B. Schaffer, B. Friedman, P.D. Lyden, D. Kleinfeld, Penetrating arterioles are a bottleneck in the perfusion of neocortex, *PNAS*, 104:365-370, 2007.
- [9] P. Blinder, P.S. Tsai, J.P. Kaufhold, P.M. Knutsen, H. Suhl, D. Kleinfeld, The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow, *Nature Neuroscience*, 16:889-897, 2013.
- [10] P. Sándor, Nervous control of the cerebrovascular system: doubts and facts, *Neurochemistry International*, 35:237-259, 1999.
- [11] A. Goriely, M.G.D. Geers, G.A. Holzapfel, J. Jayamohan, A. Jérusalem, S. Sivaloganathan, W. Squier, J.A.W. van Dommelen, S. Waters, E. Kuhl, Mechanics of the brain: perspectives, challenges, and opportunities, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 14:931-965, 2015.
- [12] W.L. Nowinski, B.C. Chua, Y. Marchenko, F. Puspitsari, I. Volkau, M.V. Knopp, Three-dimensional reference and stereotactic atlas of human cerebrovasculature from 7 Tesla, *NeuroImage*, 55:986-998, 2011.
- [13] F. Cassot, F. Lauwers, C. Fouard, S. Prohaska, V. Lauwers-Cances, A Novel Three - Dimensional Computer - Assisted Method for a Quantitative Study of Microvascular Networks of the Human Cerebral Cortex, *Microcirculation*, 13:1-18, 2006.
- [14] H.M. Duvernoy, S. Delon, J.L. Vannson, Cortical blood vessels of the human brain, *Brain Research Bulletin*, 7:519-579, 1981.
- [15] R. Karch, F. Neumann, M. Neumann, W. Schreiner, A three-dimensional model for arterial tree representation, generated by constrained constructive optimization, *Computers in Biology and Medicine*, 29:19-38, 1999.
- [16] 北出宏紀, 伊井仁志, 今井陽介, 石田駿一, 和田成生, 全脳循環血流場の数値シミュレーションに向けた脳血管構造モデリング. 日本機械学会第29回バイオフロンティア講演会, 千葉, 2018年10月.
- [17] H. Bogunovic, J.M. Pozo, R. Cárdenes, L.S. Román, A.G. Frangi, Anatomical labeling of the Circle of Willis using maximum a posteriori probability estimation, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32:1587-99, 2013.

Information

News & Events

開催報告：ポスト「京」重点課題2ワークショップ

日時：2018年12月26日(水)10:00～

場所：東京大学医科学研究所

ポスト「京」重点課題2ワークショップは、プロジェクト参加機関の研究開発について理解を深めるとともに情報交換の場として毎年1回開催しています。第3回を迎えた今回は、重点課題2に参加している研究者ら約34名が一堂に集い、17名の研究者が取り組んでいる研究開発の進捗、今後の課題や取り組みについて発表を行いました。発表後の質疑応答では、参加者から多くの質問等が上がり活発な意見交換が行われました。



東大医科研1号館前でパチリ

開催報告：平成30年度ポスト「京」重点課題2シンポジウム 第3回その予防・医療、時代遅れです—未来はここでとっく にはじまっている—

1月18日にホテル雅叙園東京で、ポスト「京」重点課題2のシンポジウムを開催しました。今回は基調講演に大阪大学国際医工情報センターの三宅淳教授を迎え、人工知能と医療の可能性についてご講演いただきました。科学技術の革命であり医療にも多大な影響をもたらすと期待されている人工知能。医療画像、遺伝子解析や生化学検査で生み出された膨大なデータを深層学習で活用するにはどのようなデータを扱えばよいのか。講演では、実際にデータを活用した三宅先生の研究内容のほか、人工知能を用いた世界の最新の動向や成果、今後の発展方向などをご紹介いただきました。アンケートにご記入いただいた貴重なご意見やご感想等は講演者にフィードバックし、今後の研究に役立てていきます。アンケートにご質問を記入された参加者の方には、メールにて個別に回答しております。もし受け取られていない場合は事務局までお知らせください。ご来場いただきました皆さま誠にありがとうございました。



会場からの質問に熱心に回答する三宅先生(左)と野崎先生(右)

第92回日本整形外科学会学術総会

日時：5月9日(木)～12日(日)

場所：パシフィコ横浜

○講演

シンポジウム名：シンポジウム55 整形外科学におけるAIの応用

日時：5月11日(土)9:15～10:35

場所：第10会場

ヨコハマ グランド インターコンチネンタル ホテル 3F ボールルーム (神奈川県横浜市)

演者：宮野 悟 (東京大学医科学研究所)

タイトル：未定



文部科学省 ポスト「京」開発事業

重点的に取り組むべき社会的・科学的課題に関するアプリケーション開発・研究開発

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

Integrated Computational Life Science to Support Personalized and Preventive Medicine

■問い合わせ先

国立大学法人東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター DNA情報解析分野

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 事務局

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442

E-mail: icls-office@hgc.jp URL: http://postk.hgc.jp/



ポスト「京」重点課題は、国家基盤技術としてスーパーコンピュータ「京」の後継機となるポスト「京」を活用し、国家的に解決を目指す社会的・科学的課題に戦略的に取り組み、世界を先導する成果の創出を目指す文部科学省の事業です。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」は、東京大学医科学研究所を代表機関として、ポスト「京」によって初めて実現できる「情報の技術」、「物理の原理の応用」、そして「ビッグデータの活用」により、病態の理解と効果的な治療の探索法の研究を行い、その成果を個別化・予防医療へ返す支援基盤となる統合計算生命科学を確立することを目的としています。