

平成 25 年度研究活動報告書

融合計算医工学研究分野

融合計算医工学研究分野

教授	早瀬 敏幸	大学院生	D3	曾根 周作
准教授	白井 敦		D1	門脇 弘子
助教	船本 健一		M2	高島 稔
技術職員	井上 浩介		M2	坂西 山河
			M2	松本 拓也
			M2	杉山 佳郎
			M2	鈴木 大地
			M1	奥谷 純平
			M1	八柳 暁
			M1	若林 勇太

融合計算医工学研究分野

本研究室では、実験計測、数値計算、およびそれらを一体化した次世代融合研究手法に基づく高精度超高速計算（超実時間計算）により、生体内の複雑な血流を解明し、高度医療を実現するための研究を行っている。

以下に、代表的な研究テーマについて説明する。

超音波計測連成解析システムによるマウス頸動脈内血流解析の高精度化

小動物の血行力学を解析する新たな手法として、超音波計測による血流と血管形状の情報を流体構造連成解析にフィードバックする超音波計測連成解析システムが開発されている。本研究では、システムにより得られる計測データおよび解析結果の精度検証を行い、必要に応じてシステムの改良を行った上でマウス頸動脈内の高精度血流解析を行った。直円管モデル内の流れを解析対象とした実験により、開発システムによる管路形状およびドプラ速度の抽出精度を検証・改善し、定常流および非定常流を精度よく再現できることを確かめた。マウスの頸動脈内の血流を対象とした解析では、フィードバックを行わない通常のシミュレーションでは得られない、拍動の周期内で主流速度分布の偏りに変化を有するプラグ状の速度分布を有する血流場が得られた（図 1 参照）。

3次元血流場に対する2次元超音波計測融合シミュレーションの妥当性の検証

血行力学を再現するため、超音波計測の情報をフィードバックしながら血流解析を行う2次元超音波計測融合シミュレーションが開発されているが、3次元性を有する血流場に対する計算精度については十分な検討がなされていなかった。そこで、頸動脈実形状内の定常流の3次元解析結果を血流のモデルとして定義し、血管軸に沿う2次元断面領域に対して超音波計測を行ったことを想定して2次元

超音波計測融合シミュレーションを実行し、計算結果を 2 次元の基準解と比較した。2 次元超音波計測融合シミュレーションの基準解に対する速度ベクトルの誤差は、両者の 2 次元断面流量が一致する領域で顕著に減少し、断面流量を適切に設定することで局所的な速度場を正しく再現できることが明らかとなった（図 2 参照）。

好中球モデル細胞の HUVEC 基板上での挙動における細胞分化の影響

これまで、好中球のモデル細胞として知られる HL-60 を用い、ガラス平板上に培養した HUVEC の凹凸および配向が血球の挙動に与える影響を解析してきた。本研究では、ATRA を用いて HL-60 を分化させ、HUVEC を培養した基板上における挙動を未分化の細胞と比較することで、接着分子が血球挙動に与える影響を解析した。また、血管内皮細胞は流れ負荷によって流れ方向に配向することが知られている。そこで、配向の有無が HL-60 の挙動に与える影響も併せて解析した。その結果、血管内皮の凹凸はその上を転がる好中球の挙動に抵抗となるが、配向することでその抵抗が減少することが示された。また、HL-60 は隣り合う HUVEC の間を転がることが確認され（図 3 参照）た。P-セレクチンは HUVEC の辺縁部に特異的に発現することから、血管内皮の凹凸は、好中球が P-セレクチンとの結合を促進する役割を果たすと言える。さらに、未分化の HL-60 は HUVEC の配向によって平均移動速度が上昇したが、分化した HL-60 は変化が無かったことから、配向による形態学的な血球移動に対する抵抗の現象と、接着分子の発現による抵抗の増加がほぼ等しいと推察される。

鍼刺激による血行動態変化の数値的再現のための数学モデル構築

伝統中国医学における鍼治療では、刺激による刺激が交感神経に作用して血行動態を変化させ、それによって治療を行うと考えられている。しかし、その治療のメカニズムは現象論的立場からの議論にとどまっていることから、本研究では、全身動脈系の一次元数学モデルを構築し、大衝(LR-3)に刺激した時の血行動態変化を数値的に再現した。血行動態に影響を与えるパラメータとして血管径と末梢血管抵抗が挙げられるが、左腕のこれらを変化させた場合の血行動態を解析した結果、末梢血管抵抗の変化が血行動態に大きく寄与し、従来の実験結果に基づく仮説を立証した。また、非常に単純なモデルであるにもかかわらず、全身血管抵抗(Systemic Vascular Resistance; SVR)の変化率に対する血流量および血圧の変化は、実験結果と定量的に一致することを示した(図 4 参照)。さらに、モデルの上流境界条件として圧力と流量を与えた場合の結果を比較したところ、前者の場合は、末梢血管抵抗の変化が左腕とその上流にのみに影響を与えるのに対し、後者の場合は全身の血行動態に影響を与えることを明らかにした。

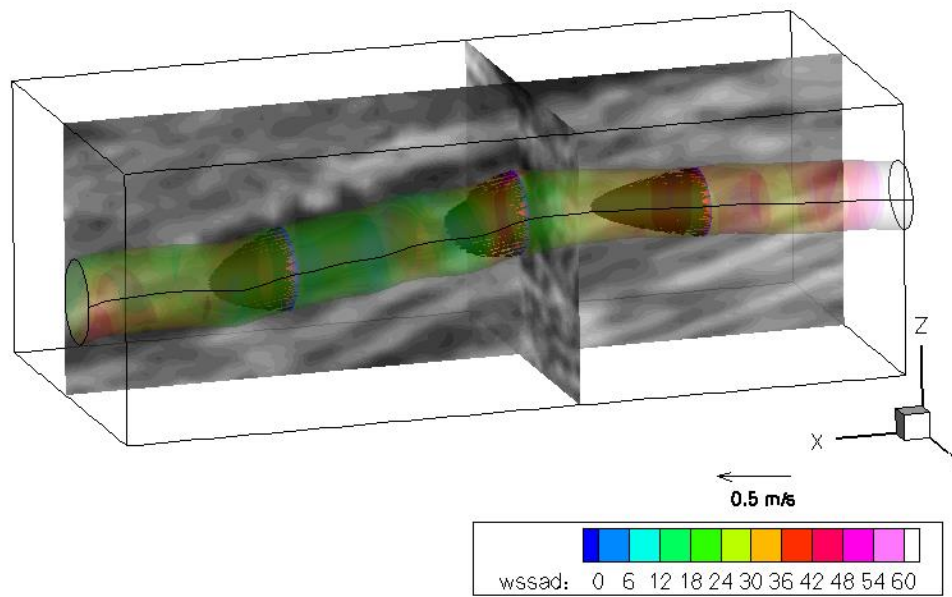


図 1 マウス頸動脈内血流の超音波計測連成解析結果

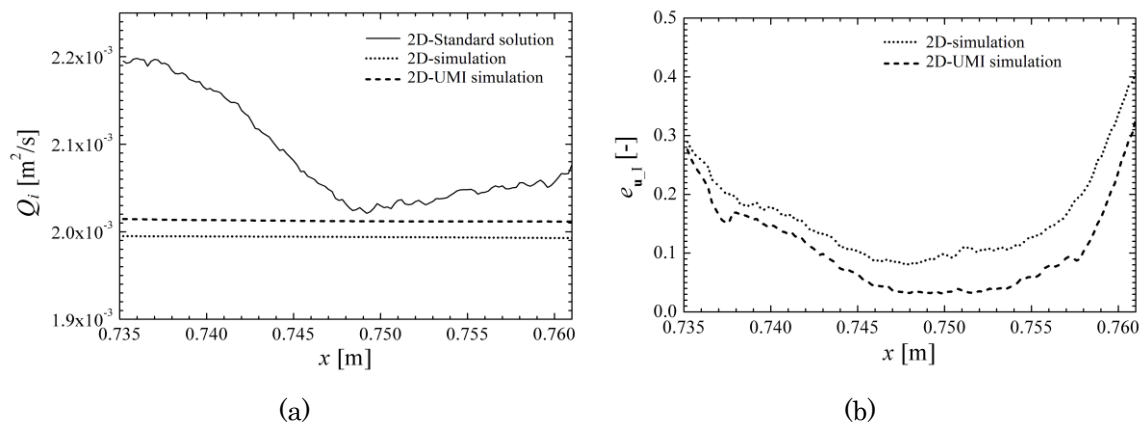


図 2 2次元基準解と各2次元シミュレーションおよび2次元超音波計測融合シミュレーションの結果の比較：(a) 2次元断面流量，(b) 速度ベクトルの誤差

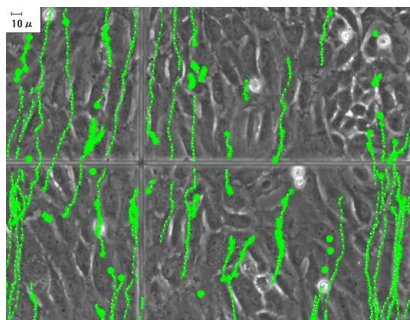


図 3 HUVEC 基板上を移動する HL-60 の軌跡

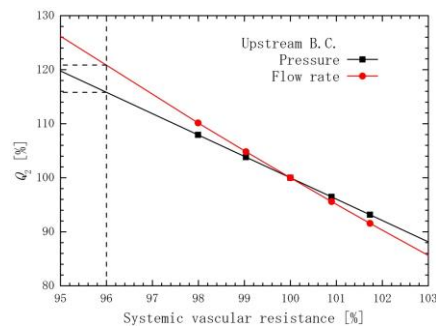


図 4 SVR に対する左腕動脈血流量 Q_2 の変化

学術雑誌（解説等を含む）

1. Lei Liu, Kenichi Funamoto, Kei Ozawa, Makoto Ohta, Toshiyuki Hayase, Masafumi Ogasawara: In vitro Study of Ultrasound Radiation Force-Driven B-Flow Twinkling Sign Using PVA-H Gel and Glass Beads Tissue-Mimicking Phantom, *Journal of Medical Ultrasonics*, Vol. 40 No. 3, (2013-2), 197-203.
2. Atsushi Shirai, Sunao Masuda: Numerical Simulation of Passage of a Neutrophil Through a Rectangular Channel with a Moderate Constriction, *PLoS ONE*, Vol. 8 No. 3, (2013-3), e59416.
3. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase: Reproduction of Pressure Field in Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Blood Flow, *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 29 No. 7, (2013-7), 726-740.
4. Shin-ichiro Sugiyama, Ryuta Saito, Kenichi Funamoto, Toshio Nakayama, Yukihiro Sonoda, Yoji Yamashita, Tomoo Inoue, Toshihiko Kumabe, Toshiyuki Hayase, Teiji Tominaga: Computational Simulation of Convection-Enhanced Drug Delivery in the Non-Human Primate Brainstem: A Simple Model Predicting the Drug Distribution, *Neurological Research*, Vol. 35 No. 8, (2013-10), 773-781.
5. 鈴木博貴, 長田孝二, 酒井康彦, 早瀬敏幸, 長谷川豊, 牛島達夫: 直接数値計算による格子乱流の解析(不変量および Rotta モデルについて), *日本機械学会論文集 B 編*, Vol. 79 No. 807, (2013-11), 2363-2374.

国際学会

6. Toshiyuki Hayase, Kousuke Inoue, Kenichi Funamoto, Atsushi Shirai: Frictional Characteristics of Erythrocytes on Endothelia-Cultured or Material-Coated Glass Plates Subject to Inclined Centrifugal Forces (Keynote), 8th International Conference on Multiphase Flow (ICMF 2013), Jeju, Korea, (2013-5), 1-8.
7. Lei Liu, Kenichi Funamoto, Masayuki Tanabe, Toshiyuki Hayase: Fundamental Study on Micro Calcification Detection Using Twinkling Sign (TS): The Effect of Stiffness of Surrounding Tissue on the Appearance of TS, *Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'13)*, (2013-7), 1390-1393.
8. Shusaku Sone, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Atsushi Shirai: Simultaneous Analysis System for Blood Pressure and Flow Using Photoplethysmography and Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation, *Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'13)*, (2013-7), 1827-1830.
9. Hiroko Kadowaki, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Shusaku Sone, Takao Jibiki, Hiroshi Hashimoto, Koji Miyama and Lei Liu: Consideration on the Evaluation Function

- of Blood Flow Rate Estimation in Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation, 7th East Asian Consortium on Biomedical Engineering, (2013-11), 64-65.
10. Shusaku Sone, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Atsushi Shirai: Improvement of Simultaneous Analysis System for Blood Pressure and Flow Velocity Using Photoplethymography and Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation, Proceedings of the 7th East Asian Consortium on Biomedical Engineering, (2013-11), 66-67.
 11. Kenichi Funamoto, Ioannis K. Zervantonakis, Kiyoe Funamoto, Takuya Ito, Yoshitaka Kimura, Roger D. Kamm: Effects of Temporal and Spatial Oxygen Heterogeneity on Cell Processes, Proceedings of the 13th International Symposium on Advanced Fluid Information (AFI-2013), (2013-11), 92-93.
 12. Shuichiro Fukushima, Reiko Maehara, Kenichi Funamoto: Observation of Hypoxia Cellular Response by using Microfluidic Devices, Proceedings of the 13th International Symposium on Advanced Fluid Information (AFI-2013) Proceedings of the 13th International Symposium on Advanced Fluid Information (AFI-2013), (2013-11), 90-91.
 13. Shin-ichiro Sugiyama, Kenichi Funamoto, Daichi Suzuki, Toshiyuki Hayase, Teiji Tominaga: Evaluation of Intracranial Aneurysm Rupture Using MR-Measurement-Integrated Simulation, Proceedings of the 13th International Symposium on Advanced Fluid Information (AFI-2013), (2013-11), 86-87.
 14. Lei Liu, Kenichi Funamoto, Masayuki Tanabe, Toshiyuki Hayase: In-Depth Investigation of Twinkling Sign: Optical Observation of Ultrasound Radiation Force Driven Oscillation of Glass Particle, Proceedings of the 13th International Symposium on Advanced Fluid Information (AFI-2013), (2013-11), 58-59.
 15. Kenichi Funamoto, Ioannis K. Zervantonakis, Roger D. Kamm: Development of a Microfluidic Device for a Three-Dimensional Cell Culture under a Controlled Hypoxic Environment, Proceedings of the 13th International Symposium on Advanced Fluid Information (AFI-2013), (2013-11), 184-185.
 16. Takuya Matsumoto, Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase: The effect of axial variation of the plane flow rate on two-dimensional ultrasonic-measurement-integrated simulation of blood flow in a common carotid artery, The 15th International Conference on Biomedical Engineering, (2013-12), 110-111.
 17. Shin-ichiro Sugiyama, Kenichi Funamoto, Toshio Nakayama, Kuniyasu Niizuma, Teiji Tominaga: Hemodynamic Analysis of Intracranial Aneurysms with Atherosclerosis, Abstracts of the 15th International Conference on Biomedical engineering (ICBME 2013), (2013-12), 206.
 18. Daichi SUZUKI, Kenichi FUNAMOTO, Shin-ichiro SUGIYAMA, Toshio NAKAYAMA, Toshiyuki HAYASE, Teiji TOMINAGA: Comparison of Hemodynamic Parameters and

- Wall Condition of Cerebral Aneurysm, The 15th International Conference on Biomedical Engineering, (2013-12), 116.
19. Yoshiro Sugiyama, Atsushi Shirai: Influence of differentiation of HL-60 cells on their motion on a flat glass plate, The 15th International Conference on Biomedical Engineering, (2013-12), 212.
 20. Sanga Sakanishi, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Shusaku Sone: Validation of blood vessel geometry reconstruction and of blood flow analysis by ultrasonic-measurement-integrated flow-structure interaction simulation system for small animals, The 15th International Conference on Biomedical Engineering, (2013-12), 136.
 21. Kenichi Funamoto, Takuya Ito, Kiyoe Funamoto, Clarissa Velayo, Toshiyuki Hayase, Yoshitaka Kimura: Evaluation by High-Frequency Ultrasound B-Mode Imaging of Cerebral Hemorrhage in Mouse Fetal Brain Resulting from Ischemia/Reperfusion, Abstracts of the 15th International Conference on Biomedical engineering (ICBME 2013), (2013-12), 142.
 22. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase: Effects of Time-Varying Feedback Signals on Pressure Field in Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Pulsatile Blood Flow, Proceedings of the 3rd International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (CMBE13), (2013-12), 295-298.
 23. Kenichi Funamoto: Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Complex Blood Flow, Proceedings of the International Workshop on Flow Dynamics Related to Energy, Aerospace and Material Science, (2013-12), 1-2.
 - 24.
- 国内学会，研究会等**
25. 門脇弘子，船本健一，早瀬敏幸，曾根周作，地挽隆夫，橋本浩，見山広二，劉磊：超音波計測融合シミュレーションによる生体内の血液粘度の推定，日本超音波医学会第86回学術集会講演抄録集，Vol. 40 No. Supplement, (2013-5), S406.
 26. 曾根 周作，早瀬 敏幸，船本健一：超音波 M モードイメージングと光電容積脈波センシングによる脈波同定の比較，超音波医学（日本超音波医学会第86回学術集会プログラム・講演抄録集），Vol. 40 No. Supplement, (2013-5), S429.
 27. 劉 磊，船本 健一，田邊 将之，早瀬 敏幸：軟組織内微細石灰化 Twinkling Sign に関する実験的研究：粒子径，粒子種類が与える影響，超音波医学（日本超音波医学会第86回学術集会プログラム・講演抄録集），Vol. 40 No. Supplement, (2013-5), S408.
 28. 船本健一：マイクロ流体デバイスを用いた細胞の低酸素応答の観察，日本機械学会2013年度年次大会講演論文集，No. 13-1, (2013-9), W271005.
 29. 船本健一：低酸素マイクロ流体デバイスの開発，第11回がんとハイポキシア研究会，

- (2013-12), 1.
30. 永菅大祐, 福島修一郎, 船本健一, 荒木勉: 微小流体デバイス内における血管新生過程の基質再構築, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 13-69, (2014-1), 79-80.
 31. 鈴木大地, 船本健一, 杉山慎一郎, 中山敏男, 早瀬敏幸, 富永悌二: 脳動脈瘤の壁面性状と血行力学パラメータの比較, 第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 13-69, (2014-1), 207-208.
 32. 坂西山河, 早瀬敏幸, 船本健一, 曾根周作: 小動物用超音波計測連成解析システムによる 3 次元血管形状抽出と血流解析の精度検証, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 13-69, (2014-1), 309-310.
 33. 曾根 周作, 早瀬 敏幸, 船本健一, 白井敦: 光電脈波計測と超音波計測融合シミュレーションによる血圧と血流の同時計測システムの開発 (開発システムによる Wave Intensity の評価), 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 13-69, (2014-1), 311-312.
 34. 松本拓也, 船本健一, 早瀬敏幸: 総頸動脈内の 2 次元超音波計測融合シミュレーションにおける 2 次元断面流量の軸方向変化の影響, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 13-69, (2014-1), 335-336.
 35. 門脇弘子, 早瀬敏幸, 船本健一, 曾根周作, 島崎正, 地挽隆夫, 見山広二, 劉磊: 超音波計測融合シミュレーションにおける血流量推定の評価関数に関する考察, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 13-69, (2014-1), 337-338.
 36. 杉山佳郎, 白井敦: H L-60 の分化がガラス基板への付着性に与える影響, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 13-69, (2014-1), 447-448.