

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「現代の数理科学と連携するモデリング手
法の構築」
研究課題「臨床医療における数理モデリングの新
たな展開」

研究終了報告書

研究期間 2015年10月～2022年3月

研究代表者：水藤 寛
(東北大学材料科学高等研究所 教
授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本研究チームでは、数理モデルの構築及びそれを用いた研究が臨床医学とどのように結びつき、どのような形で貢献するのかを明確にすることを中心として研究を進めてきた。特に水藤グループと植田グループはそれぞれ応用数学と臨床医学の立場から全体を見渡し、新しい問題の発掘と実現可能性の検討を行い、個々の問題に取り組むと共に全体の戦略構築を行ってきた。滝沢グループは計算科学の立場から特に流体構造連成解析に重点を置き、生体内で起きている現象のメカニズムを正確に表現・解析する手法を確立することを通して本チーム全体の成果の高度化に寄与した。増谷グループは医用画像の専門家から成り、現代臨床医学において中心的な役割を果たしている画像診断及び手術支援などのシステムを通して、本研究チーム全体の目的達成に寄与した。齊藤グループは医療における問題に対する数値シミュレーションで必要となる様々な数学的基礎付けを担当しており、臨床医学側から発信された問題設定に対応した数学解析を構築するという方法論を用いているところに特徴がある。これらのグループの取り組みを総合して、本 CREST チームの研究を推進してきた。本研究チームの外側にはさらに広い研究者ネットワークがあり、特に臨床医学の分野から多くの研究者が本 CREST 研究で扱うテーマの提案、データの提供、結果の議論などの形で関わってきた。このような広がりも本 CREST 研究の特徴である。本 CREST 研究において取り扱ったテーマは大きく分けて次に示す A から E の 5 項目であり、それぞれにさらに具体的な研究項目を設定した。

- [A] 病態メカニズムの数理モデル化と診断・治療に適した形状表現の数理モデル構築
 - [A-a] 幾何学的特徴付けのための数理モデル(水藤 G・植田 G)
 - [A-b] 種々の血流現象の数値シミュレーション(滝沢 G・水藤 G)
 - [A-c] 血管壁の構造力学的解析(滝沢 G)
- [B] 医用画像のイメージングと解析処理による情報抽出に関する数理モデル構築
 - [B-a] 画像診断のための形態・機能に関する特徴量抽出(増谷 G・植田 G)
 - [B-b] 画像誘導治療のための解剖学的構造情報の抽出(増谷 G・植田 G)
 - [B-c] 医用画像処理最適化数理モデルの構築(増谷 G)
- [C] 統計的手法を用いた診断アルゴリズムの抽出及び臨床現場に適した統計モデルの構築
 - [C-a] スクリーニング検査に対する統計数理モデル(水藤 G)
 - [C-b] 熟練医の診断アルゴリズム抽出(水藤 G・植田 G)
- [D] 臨床現場に適用する種々の数理モデルに対する数学的基盤の確立
 - [D-a] IGA 法の解析(齊藤 G・滝沢 G)
 - [D-b] 埋め込み境界法の解析(齊藤 G・水藤 G)
 - [D-c] 生体パラメータの同定手法(齊藤 G)
 - [D-d] 1次元血流モデルの解析(齊藤 G・水藤 G)
- [E] 臨床現場に適用する最適化数理モデリング(植田 G)

テーマ[B]で扱う医用画像とそこから抽出された情報は、テーマ[A]での形状表現やそれを用いた流体力学・構造力学に関する現象の数値シミュレーションに用いられると共に、テーマ[C]での画像診断においても直接に利用される。テーマ[A]で用いられる最新の数値シミュレーション手法の基盤となる数学は、テーマ[D]において吟味され、より強固かつ効率的な手法となって役立つことになる。

これらの成果は、論文等で発表すると共に、数学系・医学系双方の学会において積極的に発信してきた。特に 2019 年には 4 年に 1 度の応用数学に関する大規模国際会議 ICIAM2019 などの国際会議において本 CREST チームのミニシンポジウムを実施し、成果の発信を行った。

(2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. 応用から発する数学解析(齊藤グループ)

概要: 近年新たに提案されて適用が広がっている Isogeometric analysis (IGA) の第一人者である滝沢グループの実践に基づき、未整備であった数学的基礎付けを与えることを齊藤グループが進め、実用的な計算から数学解析までを貫く方法論として整備した。また、これまで計算科学の分野で試行錯誤を通して構築されてきた計算手法に数学的一般化を与え、今後の数学解析の重要な題材の一つであることを示した。

2. 血管の初期応力推定(滝沢グループ)

概要: 血管壁にかかる張力はおおよそ内面の曲率と圧力で決まる。その一方で、内部ひずみは構成方程式や残留ひずみにより大きく異なるものである。結果として血管壁状の応力分布にも大きな違いをもたらすことから、形状変形の類似性だけで議論することが難しい問題である。本研究は、2014年に考案した手法をベースとして、アイソジオメトリック離散化を駆使することで、この問題に対して実用的な残留ひずみ推定手法を構築[5,25,26,29]した。

3. 生成型 Q 空間学習による生体の微細構造の頑健な推定(増谷グループ)

概要: 拡散MRIにより様々な定量的特徴が信号値モデルのパラメタとして得られる。その推定において、信号生成から雑音付加までをシミュレートした合成データにより学習させた深層回帰器により、従来のフィッティングと同等の精度で高速な推定が行える「生成 Q 空間学習」の手法を世界に先駆けて考案した。また、頑健な推定の条件として学習データと推定対象データのノイズレベルの一致があることを実証した。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. 医療現場での深層学習の活用(植田グループ)

概要: 医療現場でも深層学習を始めとする AI 手法が拡がりを見せているが、植田グループでは単なる画像解析やビッグデータの学習ではなく、高度な医学知識と経験の蓄積、及び最先端の医用画像の撮像技術に基づいた AI の構築を進めている。これは、判断根拠のわからないブラックボックスではなく、説明責任を伴う医療の場での意思決定支援に真に役立つシステムとして近未来の臨床医療に大きく貢献するものであると期待される。

2. 臓器モデルの構築(増谷グループ)

概要: 腸間膜形状の法線方向推定およびその改善方法について特許申請を行った(国内および PCT 出願)。また、同特許の技術移転を検討するため手術シミュレータ開発に関して国内最大手である三菱プレジジョン社を訪問した。同社において本技術の概要等について説明し、同社の製品への実装可能性などについて検討した。患者固有の臓器モデルを作成については、医療現場で求められている対象が数多くあり、本グループで構築した技術の応用先としてさらなる拡がり期待できる。たとえば本研究でも取り上げた腸間膜の抽出もそのひとつである。

3. 投薬判断支援システムの構築(水藤グループ)

概要: 人工透析における投薬管理に関する研究において、専門医の投薬履歴を学習し、血液検査値から投薬量の増減を提案するシステムを構築した。これは、少ない投薬量で血中ヘモグロビン濃度の変動を抑えることを実現し、透析医療の質を高めるのみならず、医療費の削減にも繋がること期待される。本件については特許申請(国内お

よび PCT 出願)を行い、実装への可能性について医療機器メーカーとの検討を進めている。

< 代表的な論文 >

1. **K. Takizawa**, T.E. Tezduyar, and T. Sasaki, “Isogeometric hyperelastic shell analysis with out-of-plane deformation mapping”, *Computational Mechanics*, **63** (2019) 681-700, 10.1007/s00466-018-1616-3

概要: 本提案手法は、古典的な Kirchhoff-Love (KL) 理論に基づいたシェルの定式化を、有限要素法で用いるような特殊な数値計算技法を用いずに比較的シンプルに実装する方法で、アイソジオメトリックシェル (IGA Shell) と呼ばれるもののひとつである。KL 理論を用いた計算はこれまでは固い部材に用いられてきたため、厚み方向の変化を無視しているが、生体のような柔らかい材質の場合はこの取り扱いが不適切であることが分かった。本論文はこの違いを指摘するとともに新しい手法を提案している。この理論は IGA Shell としての数値計算のみならず、血管初期応力推定の初期推定に利用されている。

2. **Y. Masutani**, “Recent advances in parameter inference for diffusion MRI signal models”, *Magn Reson Med Sci* 2021, 10.2463/mrms.rev.2021-0005

概要: 本論文では、拡散 MRI による生体の微細構造を含むパラメタを信号値モデル、たとえば拡散テンソルイメージング (DTI) や拡散尖度イメージング (DKI) などを含む様々なモデルについて、そのパラメタを推定する手法の数学的一般化および推定手法を網羅的にまとめる。さらにパラメタ推定の新しい方法として、筆者の独自の手法である生成型 Q 空間学習について述べ、実際の結果を示し、その特性を論じた。

3. **T. Ueda**, **H. Suito**, H. Ota, K. Takase, “Computational fluid dynamics modeling in aortic diseases”, *Cardiovascular Imaging Asia*, 2, (2018) 58-64, 10.22468/cvia.2018.00073

概要: 本 CREST で実施してきた計算流体力学による血流解析の内容を臨床医学の立場からまとめた論文である。数値シミュレーションから導かれる壁面せん断応力などの諸物理量の解釈と医学的意味づけ、及び医師側が陥りやすい誤解などについても解説している。医学系の雑誌に、CREST の成果を発表した論文として重要である。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 水藤グループ

研究代表者:水藤 寛 (東北大学材料科学高等研究所 教授)

研究項目:

- [A] 病態メカニズムの数理モデル化と診断・治療に適した形状表現の数理モデル構築
 - [A-a] 幾何学的特徴付けのための数理モデル
 - [A-b] 種々の血流現象の数値シミュレーション
- [C] 統計的手法を用いた診断アルゴリズムの抽出及び臨床現場に適した統計モデルの構築
 - [C-a] スクリーニング検査に対する統計数理モデル
 - [C-b] 熟練医の診断アルゴリズム抽出
- [D] 臨床現場に適用する種々の数理モデルに対する数学的基盤の確立
 - [D-b] 埋め込み境界法の解析

② 植田グループ

主たる共同研究者:植田 琢也 (東北大学大学院医学系研究科 教授)

研究項目:

- [A] 病態メカニズムの数理モデル化と診断・治療に適した形状表現の数理モデル構築
 - [A-a] 幾何学的特徴付けのための数理モデル
- [B] 医用画像のイメージングと解析処理による情報抽出に関する数理モデル構築
 - [B-a] 画像診断のための形態・機能に関する特徴量抽出
 - [B-b] 画像誘導治療のための解剖学的構造情報の抽出
- [C] 統計的手法を用いた診断アルゴリズムの抽出及び臨床現場に適した統計モデルの構築
 - [C-b] 熟練医の診断アルゴリズム抽出
- [E] 臨床現場に適用する最適化数理モデリング

③ 齊藤グループ

主たる共同研究者:齊藤 宣一 (東京大学大学院数理科学研究科 教授)

研究項目:

- [D] 臨床現場に適用する種々の数理モデルに対する数学的基盤の確立
 - [D-a] IGA 法の解析
 - [D-b] 埋め込み境界法の解析
 - [D-c] 生体パラメータの同定手法
 - [D-d] 1次元血流モデルの解析

④ 滝沢グループ

主たる共同研究者:滝沢 研二 (早稲田大学理工学術院 教授)

研究項目:

- [A] 病態メカニズムの数理モデル化と診断・治療に適した形状表現の数理モデル構築
 - [A-b] 種々の血流現象の数値シミュレーション
 - [A-c] 血管壁の構造力学的解析
- [D] 臨床現場に適用する種々の数理モデルに対する数学的基盤の確立
 - [D-a] IGA 法の解析

⑤ 増谷グループ

主たる共同研究者:増谷 佳孝 (広島市立大学大学院情報科学研究科 教授)

研究項目:

- [B] 医用画像のイメージングと解析処理による情報抽出に関する数理モデル構築

- [B-a] 画像診断のための形態・機能に関する特徴量抽出
- [B-b] 画像誘導治療のための解剖学的構造情報の抽出
- [B-c] 医用画像処理最適化数理モデルの構築

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

本 CREST 研究の開始以来、臨床医を含む研究者ネットワークは拡大を続けている。ネットワークに加わっている臨床医の属する診療科は、東北大学病院心臓血管外科、東北大学病院放射線診断科、等報告大学病院呼吸器科、東北医科薬科大学心臓血管外科、岡山大学病院心臓血管外科、岡山大学病院消化器外科、重井医学研究所附属病院、明石医療センター心臓血管外科などである。これらの診療科の医師とは、様々な問題に対する数理モデルの構築と適用について随時議論を行っている。

2017 年 9 月には、日本医学放射線学会秋季大会において、「機能解析における数学的手法理解のために～数理分野と放射線科医の協働が織りなすハーモニー」と題する特別企画を実施した。これは本 CREST チームが数学アドバンスイノベーションプラットフォーム事業 (AIMaP) の支援も受け、主たる共同研究者の植田が中心となって企画したもので、特に数理的手法と親和性の高い放射線科医が集まる学会での有効な情報発信の場となった。会場からの反響も大きく、この時の聴衆との議論の中から新たに生まれた協働も、冒頭に挙げた新たな研究者ネットワークに含まれている。その他、2018 年 1 月の心血管画像動態学会で代表者の水藤が招待講演を行うなど、本 CREST のメンバーが多数の医学系学会やセミナー等での研究成果の発信を続けている。

JST の戦略領域における連携としては、「医用画像と数理に関する 4 プロジェクト合同セミナー」を実施した。これは、研究対象に共通点を持つ CREST 水藤チーム、CREST 長山チーム、CREST 石川チーム、新学術領域計算解剖学チームの合同セミナーとして、主たる共同研究者の増谷が中心となって企画したもので、研究チームの枠を越えた情報交換は大変有意義であった。

国外の研究者との協力としては、研究対象や手法に共通点を持つ Politecnico di Milano の Alfio Quarteroni 教授の研究室とは水藤グループ・齊藤グループが、Rice University の Tayfun Tezduyar 教授の研究室とは滝沢グループが継続的な連携を実施している。また、増谷グループが University College London 研究員の Peter Wijratne 氏を JST 戦略的創造研究推進事業国際強化支援策による予算で招聘し、CREST シンポジウムでその成果を発表している。

2019 年 7 月にスペインのバレンシアで開催された応用数学国際会議 (ICIAM2019) では、水藤・齊藤・植田がオーガナイザーとなって 3 本の mini-symposium を実施した。この mini-symposium は本 CREST チームの主たる共同研究者が全員参加し、その周囲の研究者及び国際的なネットワークに基づく研究者を加えて、本 CREST の研究成果を広く世界に発信する場となった。なお、同国際会議では水藤が Invited plenary talk を行い、ミニシンポジウムと合わせて幅広い研究者への情報発信の場となった。その他、同年 6 月には東北大学で Computational and Mathematical Biomedical Engineering (CMBE2019) と題する国際会議があり、そこでも本 CREST チームの研究成果を発信する mini-symposium を実施した。