

臓器全身スケール研究開発チーム成果報告

臓器全身スケール研究開発チーム 成果総括報告

高木 周

次世代計算科学研究開発プログラム
臓器全身スケール研究開発チーム チームリーダー



略歴

1995年3月 東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻博士課程修了
1998年4月 東京大学大学院工学系研究科 講師
2001年4月 東京大学大学院工学系研究科 助教授
2007年4月～現在 理化学研究所次世代計算科学, チームリーダー
20010年4月～現在 東京大学大学院工学系研究科 教授

研究分野

計算生体力学, 流体力学, マルチスケール計算力学

臓器全身スケール研究開発チーム成果総括報告

高木 周

次世代計算科学研究開発プログラム
臓器全身スケール研究開発チーム チームリーダー

1. 目的

臓器全身スケール研究開発チームでは、CT、MRI、超音波画像装置等により取得された各個人の人体ボクセルデータを基にして、コンピュータ上に人体を再構築し、各種病態の予測や治療の支援を行なうためのシミュレーションツールの開発を行うことを目的としている。特に、日本人の死因で大きな比重を占める癌の治療、循環器系疾患に関連する計算手法の開発に重点を置き、病態のメカニズムの解明と薬効の評価、低侵襲治療法の支援を行なうためのシミュレーションツールを開発している。

2. 現時点での成果

2.1 医用画像データに適した計算手法の開発（オイラー型流体構造連成手法: ZZ-EFSI）

本研究では、従来は境界適合メッシュを用いた有限要素法による解析が主流であった流体・構造連成問題に対して、メッシュ生成のプロセスなしに画像データから直接計算を行なうオイラー型流体構造連成手法を新たに開発した。本手法は、医用画像データのみならず、一般に画像データを基にして時々刻々形状が変化していくような問題全般に適用可能であり、固定された構造格子の上を自由に変形する物体の運動を計算することができ超並列の計算に特に適した定式化を行っている。2011年の11月25日時点で、すでに「京」の試験利用で98304コアを用いた計算で実行性能42.9%の値をたたき出している。

2.2 血小板上の Receptor- Ligand 反応と流れの計算を連成させた血球細胞・流体連成手法(マルチスケール血栓シミュレータ: ZZ-Throm)

ZZ-EFSI 法を膜と流体の連成問題へまで発展させ、赤血球や血小板などの血球細胞を大量に含む血流の計算を可能にさせた。さらに、血小板上の糖タンパク GP-1ba と損傷血管壁上の vWF 分子との分子間相互作用である Receptor- Ligand 反応をモンテカルロ法により計算することにより、分子間結合による吸着力と、流体運動により引き剥がす流体力を連成させながら解く計算手法を考案し、現時点では、直径 20 ミクロンほど

の管径に対する計算により、赤血球の存在下において、血小板吸着が促進される状態のシミュレーションに成功している。

2.3 心筋細胞の詳細な挙動から心臓全体を再現する心臓シミュレータ（マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ: UT-Heart）

東京大学、久田らにより 10 年の年月をかけて開発されてきた心臓シミュレータである。このシミュレータでは、細胞膜のイオンチャンネル、ポンプ、トランスポーターなどの作用に基づく細胞内イオン環境のダイナミックスを記述する電気生理学モデル、並びにイオンによって制御される細胞内収縮タンパクであるアクチン・ミオシン間のクロスブリッジ運動を記述する興奮収縮連関モデルから出発し、細胞、組織、臓器を経て最終的な血液拍出に至る心臓機能の全過程を各レベルにおける要素間の相互作用を含めて合理的に数理化し、心臓の振る舞いを再現できる。現時点においては、98304 コアを用いた計算で実行性能 31.5% を達成している。

2.4 国産初の治療器開発に向けた超音波治療シミュレーション（強力集束超音波シミュレータ: ZZ-HIFU）

患者個々の人体ボクセルデータを用いて強力集束超音波(HIFU)により腫瘍焼灼を行なうシミュレーションを行う方法の開発を終えた。現時点において、98304 コアを用いた計算で、実行性能 21% を達成している。現在、国産初の超音波治療器を目指して、国内の医療機器メーカーと連携して実機的设计支援のためのシミュレーションを開始している。

2.5（モンテカルロ重粒子線治療シミュレータ: ZZ.DOSE）

重粒子線治療の手術計画に利用可能なモンテカルロ計算によるシミュレータを開発している。現時点では、プログラムのハイブリッド並列化が済み、大規模並列化の準備をしている段階である。また、同時に理研の仁科加速器センターとの共同研究により、計算結果の検証用の実験データを取

得している。

2.6 マルチスケール肺呼吸:肺循環シミュレータ:ZZ-Lung

末梢気道から肺胞まで複雑な構造を持つ肺内部の気流の計算を行い、さらに肺胞を取り巻く血管との間のガス交換を再現するシミュレータを開発している。現段階ではモデル計算を実施している段階である。

2.7 その他 (0D-1D-3D 全身血管網シミュレータ:ZZ-Vasc)

大規模3次元血流計算に対する境界条件を与えるための計算を行なうソフトウェアである。現時点では、動脈硬化を起こした総頸動脈および脳血管系であるウィルス動脈輪に対して、患者の画像データから得られた情報を基に3次元計算と0D-1D計算の連成を行なう手法を開発している。

3. プロジェクト終了時の達成目標

上記のソフトウェアの開発を進め、プロジェクト終了時には以下の内容を達成する予定である。

1) ZZ-EFSI

上述の通り、ZZ-EFSIはすでに約10万コアを用いた計算で実行性能43%を達成している。プロジェクト終了時まで、ソフトウェアの最新版の公開と随時更新を行なっていく。本手法は、医療応用だけでなく、「ものづくり」分野も含めた幅広い分野への適用が可能なソフトであり、公開を通して多くのユーザーを募り、プロジェクトの成果の有効活用を図る。

2) ZZ-Throm

損傷血管壁への血小板の吸着に伴う、血栓成長の初期過程を再現するシミュレータを完成させる。これにより、分子レベルでのReceptor-Ligand結合から、多数の変形赤血球・血小板を含む大規模な流動構造までを連成して解くマルチスケールシミュレーションを達成し、Receptor-Ligandの分子間結合が血栓成長に与える影響を調べる。また、東海大学医学部、後藤らにより取得される実験データとの比較により、計算結果の妥当性を検証し、さらに実験データと計算結果の相補的な利用により実験で解析が困難な膜上における糖タンパクGP1b- α の動的振る舞いなどについて知見を得る。

3) 心臓シミュレータ (UT-Heart)

筋原線維を構成するアクチン・ミオシンフィラメントにおける機能タンパク個々の運動やそれを支えるZ帯などの微小構造を具体的にモデル

化し、そこから心臓の拍動までをシームレスに接続し、ミクロとマクロの因果関係を明らかにすることを旨とする。このようにタンパク質レベルの確率的運動、複合体としての細胞レベルの収縮運動、および臓器レベルの拍動運動の3つのスケールを合理的に結び付けるシミュレーションを達成することにより、心筋細胞内で起こる分子レベルの物質輸送から心筋の収縮を再現し、新たな医学的・生理学的知見を得ることが可能となる。

4) ZZ-HIFU

国産初の治療器の設計に向けた大規模計算を「京」上で実施する。本プロジェクト中に、実機の大まかな設計に対して、チェック用の詳細な計算を「京」上で行なう方向で話が進んでいる。特に、治療の対象とする部位への超音波集束の制御を考慮した場合に、必要となる超音波パネル(アレイトランスデューサー)の数と配置、リアルタイムモニタリングの方法などが検討の対象となる。また、焦点制御に関しては、「京」を用いた大規模計算により臓器全体を囲むような詳細な計算が可能となり、ここで得られた結果を元に、計算負荷の軽い近似モデルの開発を進め、実機へ搭載していくためのソフトウェアの検証を行なうことができる。

5) ZZ-DOSE

仁科加速器センターで取得される実験データにより、モンテカルロ法による計算結果の比較を行い、開発された計算手法の妥当性を検証する。さらに、患者の治療を対象としたモンテカルロ法による重粒子線の大規模並列計算を実施し、従来利用されてきた簡易モデルとの比較を行い、簡易モデルによる誤差などについて評価する。



6) ZZ-Lung

マルチスケール肺シミュレータでは、肺呼吸から肺胞における物質輸送まで複雑な階層構造を持つ呼吸器系を、肺循環を介して循環器系と統合させるためのソフトウェアを開発し、呼吸器-循環器系統合を目指す。

7) ZZ-Vasc


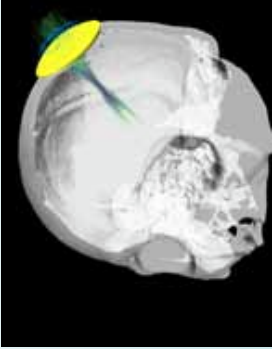
0D-1D-3Dの連成手法を確立し、患者個々の血管データに対して汎用性の高い連成手法を確立する。


謝辞: 本原稿に示した京での計算に関しては、京速コンピュータ京の試験利用および本年3月での特別運用での結果である。



臓器全身スケール研究開発チーム 成果総括報告

理化学研究所
次世代計算科学研究開発プログラム
臓器全身スケール研究開発チーム チームリーダー
高木 周



ISLIM成果報告会2011


背景・目的

- 背景



来るべき高齢化社会において、活気ある社会の達成のためには、個人個人の健康な生活が極めて重要な意味を持つ。

→ 疾患の早期発見と低侵襲治療の重要性
- 目的

MRI, CT, 超音波などで取得された個々の人体データに基づきシミュレーションにより、病態の予測、治療法の検討支援、術後の経過予測を行なうためのツールを開発する。



ISLIM成果報告会2011


概要・アプローチ 1

- 研究開発コードの概要



臓器全身研究開発チームでは以下のコードの開発を行っている

 - 1) ZZ-EFSI (オイラー型流体構造連成手法): 画像データから直接メッシュ生成のプロセスなしで、流体と固体あるいは多媒質体の連成計算を行なう手法。
 - 2) ZZ-Throm (マルチスケール血栓シミュレータ)

血小板上のReceptor-Ligand 反応と流れの計算を連成させた血球細胞・流体連成の計算手法。上記のZZ-EFSIを膜・流体連成問題へと発展させ、さらにタンパク分子どおしの分子間結合をモンテカルロ計算により扱うことにより、血栓形成の初期過程である血小板の壁面吸着を分子レベルの現象から再現可能。



ISLIM成果報告会2011





概要・アプローチ 2


- 3) UT-Heart (マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ): 東大の久田らがこの10年間かけて開発してきた、心筋細胞内の電気生理学モデル・興奮収縮連関モデルから、心臓全体の挙動までを再現する心臓シミュレータ。
- 4) ZZ-HIFU (超音波治療シミュレータ)

次世代低侵襲治療法として注目されている強力集束超音波による腫瘍焼灼を再現するシミュレータ。国産初の超音波治療器の設計に向け、大規模計算の準備を進めている。
- 5) ZZ-DOSE (重粒子線治療シミュレータ)

同じく次世代低侵襲治療法として注目されている重粒子線による治療を再現するシミュレータ。モンテカルロ法の適用により、既存の治療計画シミュレータより高精度な計算が可能となる。




ISLIM成果報告会2011



概要・アプローチ 3

6) ZZ-Lung (肺呼吸・肺循環統合シミュレータ)
 肺気道から肺胞, さらに肺胞から肺胞をとりまく毛細血管への酸素/二酸化炭素のガス交換を連成させるシミュレータ, 呼吸器系と循環器系の統合を目指す。

7) ZZ-Vasc (0D-1D-3D 連成全身血管網シミュレータ)
 大規模3次元非定常血流計算において必要となる流入・流出部の境界条件を与えるためのソフトウェア, このソフトウェア自身は, 「京」上で大規模な計算を行なうわけではないが, 「京」で行なわれる3次元非定常の血流計算では, このソフトを利用することにより適切な境界条件を与えることが可能になる。




ISLiM成果報告会2011 5


現在までの研究開発成果

概要での説明に含めた部分も多いが, ここでは追加で特に補足すべき点のみ列挙する。

- ・ ZZ-EFSIでは, 2011年11月25日現在, 「京」上で12288ノード(98304コア)を用いた計算により実行性能 42.9%を達成。
 - 固定矩形格子(構造格子)の導入により, 並列性能に優れる格子系を採用, これにより, メッシュ生成のプロセスはなくなったが, 固体側の応力の記述のために, 余計な式(左コーシーグリーンテンソルの輸送方程式)を解く必要が発生, 新たな式の導出とその式を解くための手法の検討が必要であった。
 - 通信コストのかかる(圧力の)ポアソン方程式を解く手法から, 擬似圧縮を導入した新しい手法を開発したことにより通信時間の削減を図り, 大幅な実行性能の向上を達成。




ISLiM成果報告会2011 6




プロジェクト終了時の達成目標

- 1) ZZ-EFSI
 オイラー型流体構造連成手法の開発としてはほぼ完成域, 医療応用だけでなく幅広い問題へ適用可能なので, ソフトの公開により多くの研究者に利用してもらおう。
- 2) ZZ-Throm
 東海大学医学部で取得している実験データとの詳細な比較を行い計算結果の妥当性を検証する, Receptor-Ligand結合本数や糖タンパク(GP1α)の局在化の影響など, ミクロスケールの分子間結合とマクロな血栓成長の関係について医学的な知見を得る。





ISLiM成果報告会2011 7



プロジェクト終了時の達成目標

- 3) UT-Heart
 心筋細胞内で起こる分子レベルの物質輸送から心臓全体の拍動を再現することにより, シミュレーションを通して, 薬効の評価や治療法の検討を行い, 新たな医学的・生理学的知見を得る。
- 4) ZZ-HIFU
 国産初の治療器開発の実現に向け, 設計上重要となる条件での数値計算を行なう。とくに, 超音波アレイの配置や形状などについて詳細な検討を行う。



ISLiM成果報告会2011 8



ISLiM 成果報告会2011

10

謝辞：
ここで示した京での計算に関しては、京速コンピュータ
京の試験利用および本年3月での特別運用での結果で
ある。



プロジェクト終了時の達成目標

5) ZZ-DOSE
仁科加速器センターで取得される実験データと計算結果の比較を
行い、開発された計算手法の妥当性を検証する。さらに、患者の
治療を対象とした大規模並列計算を実施し、従来利用されてきた
簡易モデルとの比較を行い、簡易モデルによる誤差を評価する。

6) ZZ-Lung
肺胞シミュレータを構築し、呼吸器系と循環器系を結合させる。

7) ZZ-Vasc
総頸動脈とウィルス動脈輪に関して、患者データから構築された3
次元血管を0D-1Dの全身血管網シミュレーションと連成させる。

ISLiM 成果報告会2011

9

UT-Heart の進捗状況報告

鷺尾 巧

東京大学大学院 新領域創成科学研究科
特任研究員





発表者紹介

- 1990年3月 大阪大学理学部数学科修士課程修了
- 1991年4月 日本電気(株)入社 コンピュータ技術本部にてHW開発に従事
- 1993年4月 同社C&C研究所にて高速計算アルゴリズムの研究開発に従事
- 2004年4月 東京大学新領域創成科学研究科・(独)科学技術振興機構 CREST 研究員として心臓シミュレータの開発に従事
- 2009年4月 同研究科 特任研究員として同シミュレータの開発を継続

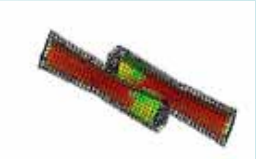

研究分野



数値解析, 計算生物学



UT-Heartの進捗状況報告

東京大学新領域創成科学研究科
特任研究員
鷲尾巧






ISLiM成果報告会2011 1






背景・目的

- **背景**
 - 「ヒトゲノムプロジェクト」の完成を受けて生命科学の焦点は遺伝情報の解明からたんぱく質および高次の生命単位の機能の解明へと移行しつつある。
 - 「フィジオーム」とは、たんぱく質から細胞内小器官、細胞、組織を経て臓器、そして個体までの各階層に属する膨大な数の機能モジュール間の相互作用として表現される生命現象を計算機シミュレーションによってモデル論的に再現しようとする研究領域であり、ポストゲノムの医学・生物学の研究の中心課題のひとつとなっている。
- **目的**
 - 近年発展の著しい分子生物学により次々と得られるミクロな知見をマクロな臨床医学へと合理的に接続し、医療へ貢献すると共に、新たな学術領域 [計算医学] を創出する。
 - マクロな心機能を細胞下レベルの電気化学・力学的なミクロ事象からありのままに再現するマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart を実現し、ミクロレベルの異常と心疾患の関係を合理的に解明し、医学・医療に貢献する。






ISLiM成果報告会2011 2






概要・アプローチ

- **研究開発コードの概要**
 - 本シミュレータは、イオンチャネルや収縮タンパクの電気化学・力学現象を再現した心筋細胞有限要素モデル、並びに医療画像 (CT) から精密に作られた全心臓有限要素モデルから成る。後者の各有限要素に前者の心筋細胞有限要素モデルを埋め込み、両者を独自に考案した非線形均質化アルゴリズムにより連成させることにより、細胞下のミクロ事象から心臓の拍動や血液の拍出などのマクロ事象を再現することを可能とする。
 - 以上により、これまで推測の域を出なかったミクロ事象 (例えばデスミンなど機能タンパクの異常) とマクロ事象 (例えば拡張型心筋症など) の関係を合理的に解明し、従来にない観点から医学・医療に貢献することを目指す。
- **アプローチ**
 - 大規模な電気・化学・力学現象のマルチフィジックス問題を、流体構造連成解析などの有限要素法をベースとする最先端の科学計算手法により正面からシミュレートする。
 - 形ある細胞モデル (有限要素法により内部構造を再現した3次元数値細胞) を開発し、均質化法をベースにミクロ現象とマクロ現象をシームレスにつながりマルチスケールシミュレーションを達成する。






ISLiM成果報告会2011 3






現在までの研究開発成果

- 現時点の開発ソフトウェアについて
 - ミクロスケール (心筋細胞複合体) とマクロスケール (心室) のマルチスケール解析を均質化法により実現。
 - 克服すべき問題点
 - 均質化法における非圧縮性の取り扱い
 - ミクロスケール方程式および特性モード求解の計算負荷
 - 解決策
 - 非圧縮材料を扱うことのできる均質化法の開発
 - ミクロスケール方程式求解用の高速なスパース行列直接解法を開発
 - 計算事例
 - 問題サイズ: 52136自由度 × 7.3万細胞 (計: 約38.4億自由度)
 - 弛緩初期の数ステップにつき動作を検証





ISLiM成果報告会2011 4



プロジェクト終了時の達成目標

- 約束
 - 筋原線維サルコメア内のたんぱく質レベルの確率的運動、複合体としての細胞モデル収縮運動、および臓器レベルの拍動運動の3つのスケールをシームレスに結び付けるシミュレーションを実現し、たんぱく質レベルの機能と臓器レベルの拍動性能の関連について新たな知見を得る。
- 特に
 - 総細胞数は66万程度
 - 3拍動を120時間程度で解析



ISLiM成果報告会2011

5

大規模並列計算に適した流体構造連成手法 (ZZ-EFSI) の開発と血栓シミュレーション への適用

杉山 和靖

東京大学大学院工学系研究科
機械工学専攻 特任准教授



発表者紹介

2000年3月 東京大学 大学院工学系研究科 機械工学専攻 博士課程 修了
2000年4月～2001年3月 東京大学 IML 研究員
2001年4月～2005年3月 独立行政法人 海上技術安全研究所 研究員
2005年4月～2007年9月 Twente University (オランダ) 研究員
2007年10月～2008年3月 東京大学 大学院工学系研究科 リサーチフェロー
2008年4月～現在 東京大学 大学院工学系研究科 特任准教授

研究分野

流体工学, 計算力学, 生体力学

背景・医療画像と相性の良い流体構造解析を実現したい
 生体: 機械部品とは異なり、元々、設計図が存在せず

医療画像 (CT/MRI)

Voxel data (VOF; Volume Of Fluid)
 → 多媒質幾何・材質

(有限差分・固定格子)
Euler法に基づくシミュレーション

ISLIM 成果報告会 2011

背景・「京」の性能を有効に活用したい
 スカラ一機・超大規模並列, 分業の階層性

1秒間に1京($1 \cdot 10^{16}$)回の演算
 $\approx 8 \cdot 10^4$ (ノード) $\times 8$ (コア) $\times 8$ (演算) $\times 2 \cdot 10^9$ (Hz)

-MPI (or 自動並列) -SIMD -パイプライン 演算量
 -メモリアクセス量に対する

和積演算量は多いほど良いが、
 差分は避けたい。

1並列 4並列 16並列 ...

通信(ノード間の情報のやりとり)
 ノード毎の演算量を均一にしたい → Euler法が有効
 反復の多い処理を避けたい → 非圧縮性媒体を解析対象としても
 圧力Poisson式を解きたくない

ISLIM 成果報告会 2011

背景・医療画像と相性の良い流体構造解析を実現したい
 生体: 機械部品とは異なり、元々、設計図が存在せず

医療画像 (CT/MRI)

Voxel data (VOF; Volume Of Fluid)
 → 多媒質幾何・材質

(有限差分・固定格子)
Euler法に基づくシミュレーション

ISLIM 成果報告会 2011

目的

大規模並列計算に適した流体構造連成手法 (ZZ-EFS) の開発

Euler型流体・構造/膜連成解析法

- 固定メッシュ上で、全ての物理量を更新できるように定式化。
- voxelデータの利用により、**メッシュ生成・再構成を不要**に。
- 複雑な境界形状を持つ/多数の分散体を含む問題の扱いを容易**に。

・ Sugiyama, Ii et al. (2010) *Comput. Mech.*, 46, 147.
 ・ Nagano, Sugiyama et al. (2010) *J. Fluid Sci. Tech.*, 5, 475.
 ・ Takagi, Sugiyama et al. (2011) *J. Appl. Mech.* (doi:10.1115/1.4005184)

動的パラメータを持つ擬似圧縮性法
 (Artificial Compressibility Method; ACM)

- 圧力修正に際して、速度発散を最小化する最適化処理を導入。
- 数値的に安定で**完全陽的な時間積分**。
- 高い実効性能, 並列性能**を実現。

ISLIM 成果報告会 2011

ISLiM 概要・アプローチ (Lagrange法 vs. Euler法)

Lagrange法 (物質点によって方程式を記述)
Euler法 (空間的に固定した点で方程式を記述)

二相の区別は？
 Fluid Solid
 ϕ_s
 0 0.5 1
 Fluid Solid
 c.f. 混相流のVOF法

境界適合メッシュ
 Fluid Solid
 固体積率
 固体の変形の記述は？
 固体の相対位置の変化
 物質点の相対位置の変化

左 Cauchy-Green 変形テンソル
 Sugiyama, Ii et al. (2011) *J. Comput. Phys.*, **230**, 596.
 Ii, Sugiyama et al. (2011) *Int. J. Numer. Meth. Fluids*, **65**, 150.

ISLiM 成果報告会 2011 5

ISLiM 概要・アプローチ (SMAC法 vs. Present ACM)

SMAC法 反復計算あり
Present ACM 反復計算なし

予測ステップ
 $\mathbf{v}^* = \mathbf{v}^N + (\Delta t) \frac{-\nabla p^N + \mathbf{F}(\mathbf{v}^*, \mathbf{v}^{N-1}, \dots)}{\rho}$

反復
 $\frac{\rho \nabla \cdot \mathbf{v}^*}{\Delta t}$

Poisson式
 $\nabla^2(\delta p) = \frac{\rho \nabla \cdot \mathbf{v}^*}{\Delta t}$

修正ステップ
 $p^{N+1} = p^N + \delta p$
 $\mathbf{v}^{N+1} = \mathbf{v}^* - (\Delta t) \frac{\nabla(\delta p)}{\rho}$

圧力発展式 微圧縮性流体と見立てる
 $\beta^{-2} \frac{\delta p}{(\Delta t)} + \gamma p^N + \rho \nabla \cdot \mathbf{v}^* = 0$

Ohwada & Asinari (2010) *J. Comput. Phys.* **229**

パラメータ β, γ を動的に決定
 → 擬似マッハ数の上限が解析的に:
 $Ma \leq 2\sqrt{3} \times (\text{CFL number})$

*Sugiyama, Ii et al. (in preparation)

ISLiM 成果報告会 2011 6

ISLiM 計算の妥当性 (流体構造連成機能の実装)

キャビティ流れ中の neo-Hooke 体粒子の運動

--- Zhao, Freund & Moser (2009, *J. Comput. Phys.* **227**)
 SMAC + Lagrangian for solid
 --- Present (ACM + full Eulerian)

Sugiyama, Ii et al. (2011) *J. Comput. Phys.*, **230**, 596.

ISLiM 成果報告会 2011 7

ISLiM 計算の妥当性 (流体膜連成機能の実装)

せん断流中の膜カプセル
 キヤピラリ数 $Ca = \frac{\mu a \dot{\gamma}}{E_s}$

変形パラメータ D の時間変化
 $D = \frac{L-B}{L+B}$

● Eggleton et al. (1998) *Phys. Fluids*, **10**, 1834.
 △ Pozrikidis (1995) *J. Fluid Mech.*, **297**, 123.


li, Gong et al. (2011) *Comput. Phys.* (accepted)
 Ii, Sugiyama et al. (2011) *J. Comput. Phys.* (accepted)
 Takagi, Sugiyama et al. (2011) *J. Appl. Mech.* (doi:10.1115/1.4005184)

ISLiM 成果報告会 2011 8

計算の妥当性 (赤血球「群」の振る舞い、実験観測との比較)

ISLIM

- $[0,44] \times [0,22] \times [0,22]$ [μm], $D=20$ [μm]
- $N_x \times N_y \times N_z = 320 \times 160 \times 160$, $\Delta t=1.5$ [μs]
- 30 赤血球 (membrane), 10 血小板 (solid)
($Hr \approx 20$ [%])
- $\langle u \rangle \approx 2$ [mm/s]



Caetgens et al. (1980) *Blood Cells*, 6, 799.
 • 管壁付近の cell free layer.
 • スリッパ形状の赤血球.

• li, Sugiyama et al. (2011) *J. Biomech. Sci. Eng.* (submitted).
 ISLIM成果報告会2011

9

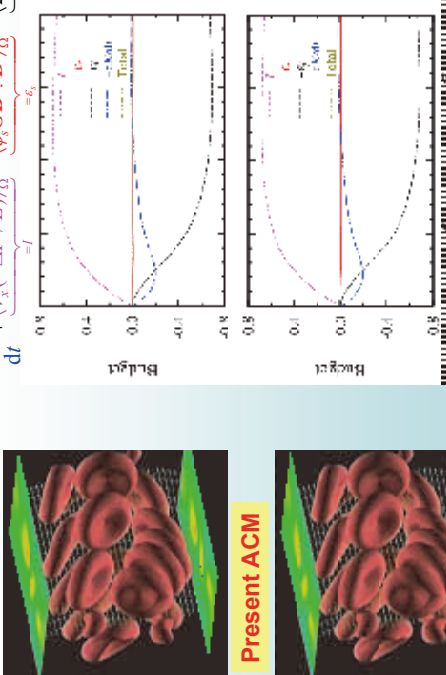
計算の妥当性 (運動エネルギー輸送の収支)

ISLIM

チャネル流れ内biconcave neo-Hooke体粒子

SMAC+FFT

Present ACM



$$-\frac{dK}{dt} + \underbrace{\langle v_x(-\Delta P/L) \rangle_\Omega}_{=e_f} - \underbrace{\langle \phi, GB : D \rangle_\Omega}_{=e_f} - \underbrace{\langle 2\mu D : D \rangle_\Omega}_{=e_f} = 0.$$

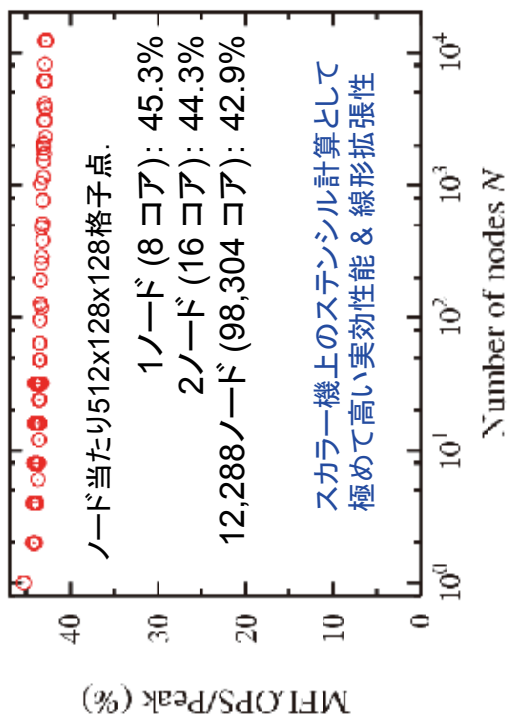
ISLIM成果報告会2011

10

並列性能@[京]※ (実効性能と並列台数: weak scalability)

ISLIM

チャネル流れ内biconcave neo-Hooke体粒子 ACMのみ



ノード当たり512x128x128格子点.

- 1ノード (8 コア): 45.3%
- 2ノード (16 コア): 44.3%
- 12,288ノード (98,304 コア): 42.9%

スカラー機上のステンシル計算として極めて高い実効性能 & 線形拡張性

Number of nodes N

※性能値については、整備中のシステムによる暫定的な数値である
 ISLIM成果報告会2011

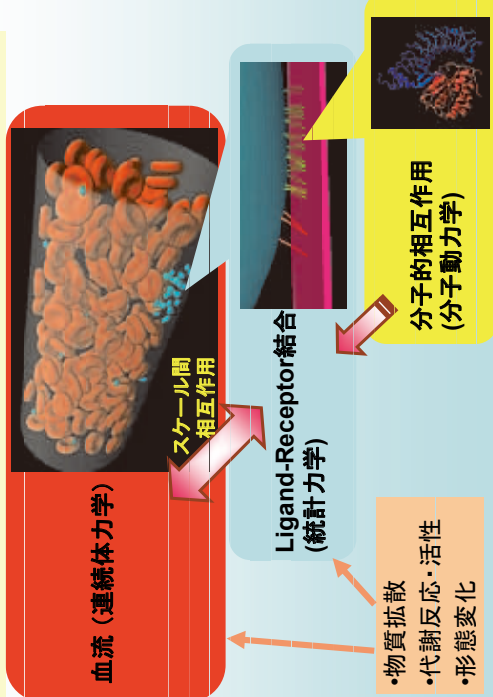
11

現在開発/実施中の計算事例 (血栓シミュレータ)

ISLIM

マルチスケール・マルチフィジックスを考慮した解析方法の概要

血小板血栓に至る過程を数値予測したい



血流 (連続体力学)

スケール間相互作用

Ligand-Receptor結合 (統計力学)

分子的相互作用 (分子動力学)

- 物質拡散
- 代謝反応・活性
- 形態変化

ISLIM成果報告会2011

12

現在開発/実施中の計算事例 (血栓シミュレータ)

Ligand-Receptor結合のモデル

Stochastic model with energetic elasticity

Eyring (1935) *J. Chem. Phys.*, **3**, 107.
 Bell (1978) *Science*, **200**, 618.
 Dembo (1988) *Proc. R. Soc. Lond. B*, **234**, 55.
 Hammer & Apte (1992) *Biophys. J.*, **63**, 35.

ハナネと見立てる

Luo et al. (2007) *Blood*, **109**, 603.

forward reaction rate 結合

$$k_f(l) = k_{f0} \exp\left(-\sigma_{is} \frac{(l-l_0)^2}{2k_b T}\right)$$

reverse reaction rate 切断

$$k_r(l) = k_{r0} \exp\left(\left(\sigma_p - \sigma_{is}\right) \frac{(l-l_0)^2}{2k_b T}\right)$$

モデルの記述に必要な定数

$$\sigma_p = 10^{-4} \text{ [N/m]}, \sigma_{is} = 0.9\sigma_p \text{ [N/m]}$$

$$l_0 = 60 \text{ [nm]}, k_{r0} = 3 \text{ [s}^{-1}\text{]}$$

Fox et al. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 4882.
 Arya et al. (2005) *Biophys. J.*, **88**, 4391.
 Kim et al. (2010) *Nature*, **466**, 992.

ISLiM 成果報告会 2011 13

現在開発/実施中の計算事例 (血栓シミュレータ)

血小板付着の様子, 赤血球の影響

赤血球なし

赤血球あり

血小板: 揚力により壁面から離れる方向に移動。付着しにくい。

赤血球: チャンネル流コア部に集積。壁面垂直方向の速度成分の変動を誘起。

血小板: 壁面に接近する機会が増え、付着しやすくなる。

• Takagi, li et al. (2011) *J. Comput. Phys.* (to be submitted).
 ISLiM 成果報告会 2011 14

まとめ (ZZ-EFSI)

新たな方法論の確立

Euler型流体・構造/膜連成解析法

- 十分に検証された計算結果を再現。
- 複雑な境界形状/多数の分散体を含む系の解析を容易に。

動的パラメータを持つ擬似圧縮性法

- $Ma \leq 2\sqrt{3} \times (\text{CFL number})$.
- 完全陽的な時間積分を実現。

実効性能・線形拡張性の高い超大規模並列計算を可能に。

血栓シミュレータへの応用・拡張

血流とLigand-Receptor結合のマルチスケールモデル解析

- 血栓形成の第一段階における、赤血球の存在の重要性を示す。

ISLiM 成果報告会 2011 15

プロジェクト終了時の達成目標

多数の赤血球が存在する条件で、血小板の付着から血栓の初期過程を解析

- 直径約100μmの細動脈や、流路幅約100 μmのマイクロチャネル。
- 最大82,944ノードを使用。各ノード128x64x64格子点。
- 計算時間20時間、実効性能は30%程度。

Acknowledgments

(Tokai University) S. Goto, Y. Nanazawa, N. Tamura
 (Osaka University) S. Takeuchi
 (RIKEN) S. Shiozaki, R. Himeno, S. Noda, H. Yokota, Y. Sunaga
 (The University of Tokyo) K. Ono, K. Ishikawa, N. Shimamoto
 (Fujitsu Nagano Systems Engineering Ltd.) Y. Kawashima
 (Shanghai Jiaotong University) X. Gong
 (York University) H. Huang
 (Peking University) J. Wu

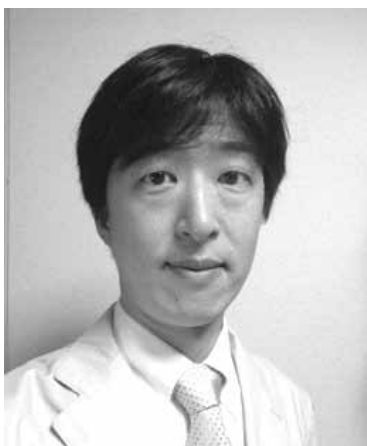
Part of the result is obtained by early access to the K computer at the RIKEN Advanced Institute for Computational Science.

ISLiM 成果報告会 2011 16

超音波治療器設計に向けた H I F Uシミュレータの開発

沖田 浩平

日本大学生産工学部機械工学科 准教授
理化学研究所 次世代計算科学研究開発プログラム
臓器全身スケール研究開発チーム 客員研究員





発表者紹介

- 2002年3月 大阪大学工学研究科機械物理工学専攻博士課程修了
- 2002年4月 東京大学 IML 研究員
- 2004年4月 東京大学 21世紀 COE 機械システムイノベーション 特任研究員
- 2006年4月 理化学研究所 VCAD システム研究プログラム 研究員
- 2007年4月 理化学研究所 VCAD システム研究プログラム 上級研究員
- 2011年4月 東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻 特任研究員
- 2011年9月 日本大学生産工学部機械工学科 准教授

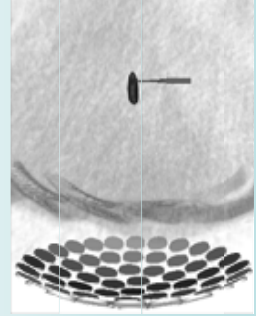
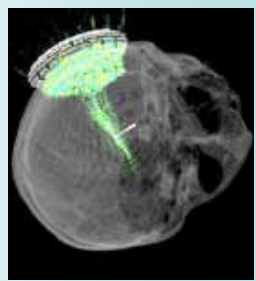
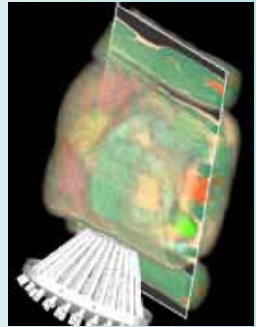
研究分野

流体工学, 数値流体力学, 混相流






超音波治療器設計に向けた HIFUシミュレータの開発

日本大学 生産工学部 機械工学科 准教授
 理化学研究所 次世代計算科学研究開発プログラム
 臓器全身スケール研究開発チーム 客員研究員
 沖田浩平






ISLIM成果報告会2011 1

High-Intensity Focused Ultrasound therapy

- **Minimally-invasive treatment**, which provides the heat coagulation of tissue around the focal point of ultrasound.
- Benefits
 - Short hospital stay
 - Radiation free
 - Repeatable treatment
- Approved for tumors such as the prostate hyperplasia and uterine fibroids.




Kennedy JE., Nat. Rev. Cancer, 5:321-27, 2005


MRI-guided Focused Ultrasound Surgery

has been developed for various tumors.

- Pre and Post contrast imaging for treatment validation
- Accurate targeting
- Real-time monitoring of temperature





http://www.insightec.com

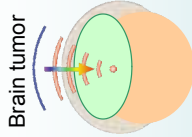


http://www.ushifu.com


ISLIM成果報告会2011 2

Backgrounds & Objectives




Brain tumor



Liver tumor

Displacement and diffusion of focal point due to the reflection and refraction of ultrasound at the interface of bones





Focus control by array transducer

Difficulty choosing control parameters

Objectives

- Realization of the appropriate focus control in the body using array transducer
- Prediction of the treatment region for the preoperative planning
- Support of the development of HIFU device from design to approval

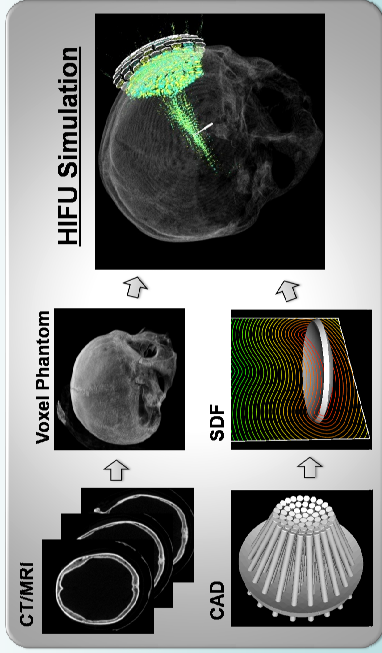
ISLIM成果報告会2011 3

HIFU simulation based on digital human model

Simulation assisted focusing method (Clement & Hynynen, 2002, Aubry et al., 2003)

- Digital human model is constructed based on CT images
- Control parameters of array transducer is obtained by a simulation

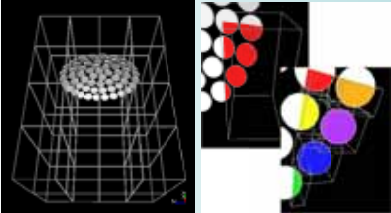


The flowchart shows the process: CT/MRI and CAD data are used to create a Voxel Phantom and SDF. These are then used in a HIFU Simulation to determine control parameters.

ISLIM成果報告会2011 4

ZZ-HIFU

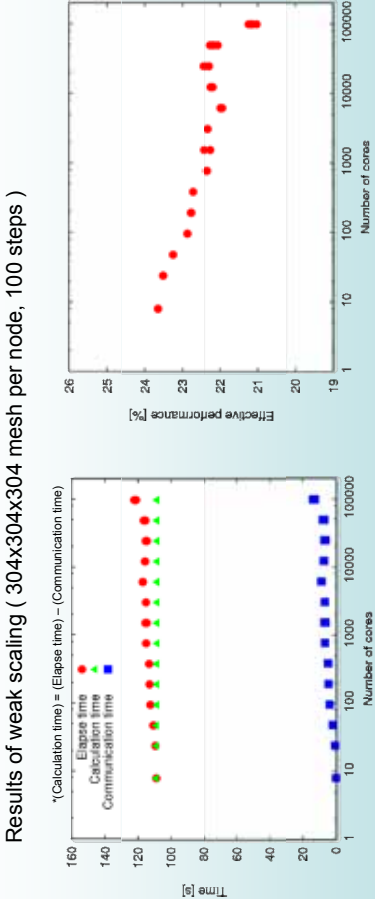
- 概要
 - HIFU (強力集束超音波) 治療機器から照射された超音波が人体内(骨や臓器など音響特性の異なる多媒質体内)を伝播する様子をシミュレーションするためのアプリケーション
- アプローチ
 - 多媒質に対する質量、運動量の保存式を粘性流体に対する構成方程式および媒質の状態方程式と併に解くことで、不均質媒体中の超音波伝播を再現し、粘性散逸を熱源とする温度の時間発展式により温度場を得る。
 - 有限差分法によって基礎方程式を近似
 - 空間2m次の中心差分(問題によって精度を選択)
 - FDTD法に準じた時間発展(1or2次精度を選択)
 - 並列化手法
 - 領域分割とMPIによるプロセス並列
 - OpenMPを用いたスレッド並列によってマルチコアに対応



*Okita et al., Int. J. Numer. Meth. Fluids 2011; 65:43-66 ISLiM成果報告会2011

ZZ-HIFU on K Computer

Results of weak scaling (304x304x304 mesh per node, 100 steps)



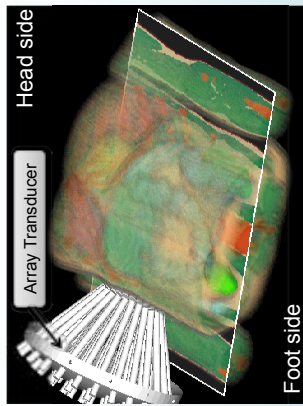
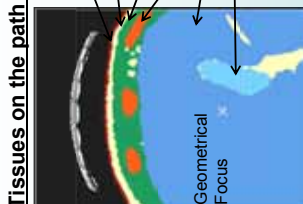
0.345 Tpoints@12288nodes, 98304cores

Effective performance is over 21%

注: 京は現在開発中であり、これらの数字は現状(2011年11月21日)の値である

ISLiM成果報告会2011

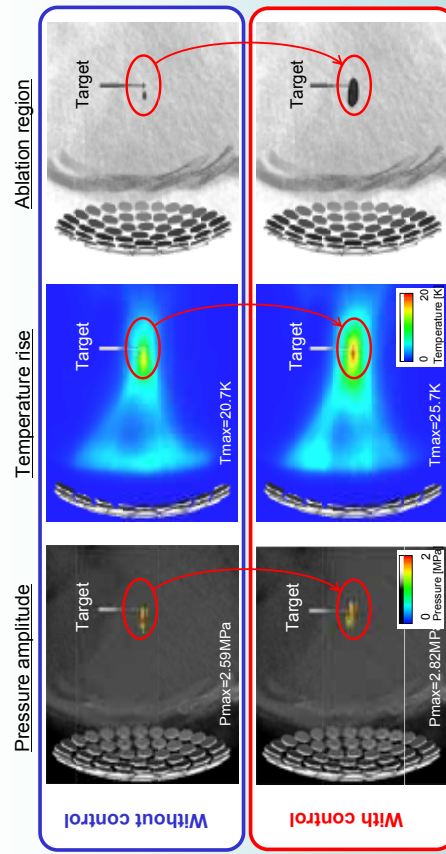
HIFU therapy for liver tumor

Tissue	Acoustic impedance [10 ⁶ kg/m ² s]
Skin (皮膚)	1.76
Adipose (脂肪)	1.38
Muscle (筋肉)	1.66
Bone (骨)	6.96★
Liver (肝臓)	1.69
Gallbladder (胆嚢)	1.48

*Okita et al., Int. J. Numer. Meth. Fluids 2010; 64:1395-1411 ISLiM成果報告会2011

Focus control in HIFU therapy for liver tumor



*Okita et al., Int. J. Numer. Meth. Fluids 2010; 64:1395-1411 ISLiM成果報告会2011

Experimental apparatus for the simulation assisted focusing

• 56 elements
• 2 MHz

Acrylic plate (3 mm)
 $c=2660\text{m/s}$

1. Estimation of control parameters using the numerical simulation
 - The emitted sound from target is received by the array transducer
 - Control parameters are estimated based on the cross correlations of signals
2. Transducer elements are driven by the estimated parameters of phase shift in the experiment.

ISLIM 成果報告会 2011

Modification of focusing based on the pre-computation

Acrylic plate is tilted by 20 degrees

w/o phase shift

w/ phase shift

ISLIM 成果報告会 2011

乳腺疾患治療用256chアレイトランスデューサの開発支援

256ch, 2MHz, $F=0.8$

TSBMI
Tissue Sounding Biomimetic Imaging

ISLIM 成果報告会 2011

TSBMI
Tissue Sounding Biomimetic Imaging

• システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点@東大

プロジェクト終了時の達成目標

全胴体内や全頭蓋骨内の超音波伝播の解析

- 2MHzの超音波の1波長0.75mmを15格子 ($\Delta x=0.05\text{mm}$) で解像する場合、京12000ノード利用で450x300x300mm (340G格子点) 程度の領域が3日程度で計算可能になり、全胴体内を過ぎる超音波伝播の計算が可能になる。
- 225x150x150mm (42G格子点) 程度の領域であれば、京12000ノード利用により8時間程度で計算可能になり、頭蓋内の超音波伝播の計算によって、これまでの計算では考慮出来なかった頭蓋骨内での多重反射の影響を調べることが可能になる。
- ただし、このような大規模計算を実施するためには、42~340G格子点の入出力として単精度で1変数あたり170~1300Gbyteのデータを取り扱う必要がある。

謝辞
京での計算に関しては京速コンピュータ京の試験利用での結果です。また、計算結果の一部は、理化学研究所情報基盤センターのRICCを使用しています。

ISLIM 成果報告会 2011

(謝辞)

本資料集に記載されている「京」での計算は、2011年3月の「京」の特別運用およびその後の試験利用によって行われたものです。

また、本資料集に記載されている「京」を使用した測定値は、開発整備中の「京」による、測定時点での数値です。