

研究成果最適展開支援プログラム  
A-STEP

本格研究開発ステージ  
実用化挑戦タイプ

課題申請書

(様式 1)

受付番号	
受付日	

## 「本格研究開発ステージ 実用化挑戦タイプ 中小・ベンチャー開発」課題申請書

作成年月日 平成23年 5月 10日

申請企業	企業名	Advanced Algorithm & Systems
	代表者名	フリガナ <small>カキヌマ リョウスケ</small> 役職名 代表取締役 氏名 柿沼 良輔 印
	所在地	〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿 1-13-6 恵比寿 IS ビル 7F
	プロジェクトリーダー 役職・氏名	同上
	企業責任者 役職・氏名	同上
	企業責任者連絡先	〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿 1-13-6 恵比寿 IS ビル 7F TEL/FAX : 03-3447-5501/03-3447-4100 E-mail: kakinuma@aas-ri.co.jp
	経理・財務担当者 役職・氏名	奥 康恵
	経理・財務担当者 連絡先	〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿 1-13-6 恵比寿 IS ビル 7F TEL/FAX : 03-3447-5501/03-3447-4100 E-mail: yasue-k@aas-ri.co.jp
府省共通研究開発管理 システム(e-Rad)ID	研究者番号(プロジェクトリーダー): 70537852 所属研究機関番号: 6981427318	

<b>研究開発課題名</b>		GSMAC 有限要素法をベースにした循環器系疾患シミュレータの開発	
技術分野	主	206	情報通信 シミュレーション
	副	102	ライフサイエンス 医学・医療
研究キーワード	031 循環器・高血圧 053 解析・評価		

<p><b>1. シーズの概要・特徴・特許</b></p> <p>本技術は、差分法を用いた数値解析において開発された MAC 系手法を、有限要素法へ適用することを特徴とする数値解析装置に関するものであり、GSMAC 有限要素法と呼ばれる。</p> <p>GSMAC 有限要素法の特徴として以下が挙げられる。①圧力と速度の同時緩和法を用い、局所化された反復法による圧力場の導出。②サイクル誤差調整法による、高精度かつ収束安定性。③セル平均と節点平均の組み合わせによる行列方程式を用いない求解。④係数行列の離散化ポアソン演算子で解析的に表示することによる行列要素の非記憶化。⑤データ再構築法を用いることによる、質量集中化による誤差の除去。</p> <p>本技術は流体-構造連成問題に適用できる汎用性を持ち、かつ、数値解析における解析精度向上と計算スピードの高速化の問題に対して同時に改善することを可能にする。</p> <p>本技術以外の特許ではないが、OCT は血管組織を測定するマイクロオーダーの解像度を持つ有力な最新技術である。</p>				
番号	発明の名称	出願番号・特許番号	発明者	出願人
シーズ1	離散化ポアソン演算子と非記憶型係数行列による数値解析装置	特願2001-132448	棚橋 隆彦	学校法人慶應義塾
シーズ2	サイクル誤差自己調整法を用いた同時緩和法による有限要素法の数値計算方法	特願2001-254666	棚橋 隆彦	学校法人慶應義塾
シーズ3	GSMAC 有限要素法による高次混合要素 Poisson ソルバーの数値計算手法	特願2004-286430	棚橋 隆彦 橋本 学	学校法人慶應義塾
<p><b>2. これまで得られた研究開発成果</b></p> <p>慶應義塾大学棚橋研究室において、差分法の手法である HSMAC 法を有限要素法化した、GSMAC 有限要素法を開発した。この手法は、優対角近似した離散化 Poisson 方程式を計算する速度と圧力の同時緩和法、また、係数行列の解析的表示等の方法を用いることにより、プログラムのコードとして単純性、ロバスト性及び効率性の面でバランスの良い手法になっている。</p> <p>最終的には、本シーズである GSMAC 有限要素法をベースとした「循環器系疾患シミュレータ」の開発を目指している。そのための研究開発として、「GSMAC 有限要素法による流体-構造連成解析手法の確立」と「シミュレータの開発」に取り組んでいる。</p> <p>「GSMAC 有限要素法による流体-構造連成解析手法の確立」に関するこれまでの成果例として、GSMAC 有限要素法を流体と固体の連成解析に適用し、その解析法の提案をおこなっている。さらにこの解析法の有用性について検証を行っており、問題として弾性板の二次元渦励振問題を扱い、良好な結果を得ている。</p> <p>また、サンテック社の開発した OCT により、血管組織の微細構造の断面画像撮影が可能になった。</p>				
<p><b>3. シーズを基にした製品・サービスの概要</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● GSMAC 有限要素法を適用、血管・血液流への応用を考慮した流体-超弾性体連成解析ソルバー。</li> <li>● 実験的応用を目的とした循環器系疾患シミュレータ、特に急性冠症候群に対する疾患シミュレータ。</li> <li>● 外注による測定検査サービスとアウトソーシングとしての解析サービス。</li> <li>● OCT 装置と一体となった病院向け臨床診断ソフト提供を将来的目標。</li> </ul>				
<p><b>4. 企業化に向けた研究開発プロセス</b></p> <p>① GSMAC 有限要素法による流体-超弾性体連成解析手法の確立</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血管・血液流への応用を考慮した GSMAC 有限要素法流体-超弾性体連成解析ソルバーの開発・改良</li> <li>● ソルバーへの HGA 法プログラム組み込み</li> </ul> <p>② 循環器系疾患シミュレータの開発</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● OCT 測定データを用いたマイクロメカニクス応用の急性冠症候群に対する疾患シミュレータの開発。</li> <li>● 初期格子生成プログラムの開発や計算結果可視化ソフトへの接続</li> </ul>				

希望する支援タイプと実用化までの開発計画

現状

「GSMAC 有限要素法をベースとした multi-physics シミュレータ」を昨年度 A-STEP に申請したが、方法は良いので、焦点を絞って再度申請すべし、との評価を頂いたので、今回は GSMAC 有限要素法の良さを示すことと、血管という生体系をターゲットとして将来的に臨床応用を目標とした循環器系疾患シミュレータを開発することを主眼に、この申請書をまとめた。人体への臨床診断応用ということになると長い年数を要するテーマであり、2 回に分けて今回は実験用動物への応用までとし、次回のステップで人体への臨床応用を行うことを計画した。

数値解析において、形状適合性と計算効率性を両立させるうえで、GSMAC 有限要素法は有効な手法である。GSMAC 有限要素法の適用は流体-構造等の連成解析まで多岐におよぶため、GSMAC 有限要素法を普及させることは、これらの数値解析作業の効率化に寄与すると考えられる。

現在、GSMAC 有限要素法の各種解析への適用手法は多数提案されているが、利用者にとって使い勝手の良いプログラムが存在するとは言い難い。このような現状に対して、今後利用者の拡大を図るためには、血管と血液流に応用される流体-構造解析ソルバーの開発・整備や循環器系疾患シミュレータのような実用プログラムの整備が要求される。また、形状適合性と計算効率性の向上のための手法として、HGA 法プログラムが開発されており、これをソルバーに組み入れることは、有用であり、かつ望まれている状況にある。

一方、生体医療工学への応用としてマイクロメカニクスによる血管・血液流の解析が期待されている。これまでは生体の流体-固体連成問題について微小領域の解析に物理定数分布は用いられず、マクロな取り扱いしか行われていない。例えば、不安定プラークの破綻による血栓のため発症する急性冠症候群についても、微視的スケールでの解析により発症メカニズムの解明にマイクロメカニクスを役立てることが求められている。そのために OCT(光干渉断層撮影法)を用いて、分解能15ミクロンという性能を利用して、血管組織に生じるプラークや血栓の生成メカニズムを明らかにし、また、ミクロな弾性定数分布などの測定データに基づいて破壊力学によるプラークの破綻現象を解明することが期待される。

<p>実用化挑戦 (中小・ベンチャー開発)</p>	<p>研究開発期間： 4 年                  研究開発費： 2 億 3,800 万円                  研究開発項目と研究開発目標：                  GSMAC 有限要素法をベースとした「循環器系疾患シミュレータ」の開発を目指し、以下項目に取り組む。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血管と血液流に応用する GSMAC 有限要素法による流体-超弾性体連成解析ソルバーの開発・改良。ソルバーへの HGA 法プログラム組み込み</li> <li>● 臨床応用を可能にすることを将来的目標とする循環器系疾患シミュレータの開発                     <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 粥腫(プラーク)の採取と OCT 測定データを用いることによる変形特性解析と、マイクロメカニクスを応用した急性冠症候群のプラーク生成メカニズムの解明。</li> <li>2. OCT データ読み込みによるマイクロメカニクスの応用と、破壊力学に基づく不安定プラーク破綻とそのため生じる血栓による急性冠症候群の解明と実験的診断。</li> </ol> </li> <li>● 急性冠症候群疾患シミュレータの実験的有効性実証                      急性冠症候群解析に関する実験例を実際に検証し、急性冠症候群疾患シミュレータ使用による有効性を実証。</li> </ul>
-------------------------------	--

開発製品： GSMAC 有限要素法を元にした流体-構造連成解析ソルバー及び循環器系疾患シミュレータ  
 求められるスペック：

- 血管と血液流に応用する流体-固体連成問題に利用できる数値解析ソルバー。
- 患者各自の測定データに基づく臨床応用も将来的に可能な循環器系疾患シミュレータ。
- GSMAC 有限要素法を用いない数値解析手法と比較した場合、同解像度に対し、計算時間の短縮。

<A-STEP への過去の申請>

※対象者：企業責任者、研究責任者、ならびに主要な参加者

- 過去に申請したことはない。  過去に申請したことがある。

過去に申請したことがある場合、下記より該当するアルファベットを選び、過去の申請における研究開発課題名欄に記入してください。

A. 今回の申請は、過去に申請し不採択だった研究申請と関連がある。

(例)・過去の研究申請について進捗を反映

・過去の研究申請の方針変更 (研究項目の絞り込みや研究対象の変更)

・過去の研究申請の説明拡充 (データ追記や先進性・重要性の補強)

B. 過去に申請し不採択だったが、今回の申請内容とは全く異なる。

C. 今回の申請は、過去に申請し採択された研究申請と関連がある。

D. 過去に申請し採択されたが、今回の申請内容とは全く異なる。

E. その他 ( )

過去の A-STEP への申請における研究開発課題名 (複数記入可、支援タイプ、対象者、申請年度も記入)

A : GSMAC 有限要素法をベースにした Multi-Physics シミュレータの開発 (実用化挑戦タイプ・中小・ベンチャー開発、柿沼 良輔、H21 年度)

## 開発課題の内容

### 1. シーズの概要

#### (1) シーズの内容・特徴(1500字以内)

a)本技術は、差分法を用いた数値解析において開発された MAC 系手法を、有限要素法へ適用することを特徴とする数値解析装置に関するものであり、GSMAC 有限要素法と呼ばれる。

これは特許の内容でもあるが、GSMAC 有限要素法の特徴として以下が挙げられる。

- ①圧力と速度の同時緩和法を用い、局所化された反復法による圧力場の導出。
- ②サイクル誤差調整法による、高精度かつ収束安定性。
- ③セル平均と節点平均の組み合わせによる行列方程式を用いない求解。
- ④係数行列の離散ナブラ演算子で解析的に表示することによる行列要素の非記憶化。
- ⑤データ再構築法を用いることによる、質量集中化による誤差の除去。
- ⑥流体-固体連成問題に強連成法を適用。

以上の特長により、プログラムコードの単純性、ロバスト性、効率性をバランスよく満足する手法となっている。

本技術を適用することにより、数値解析における解析精度向上と計算スピードの高速化の問題に対して同時に改善することを可能とする。

b)上記技術以外に利用する技術として、OCT(Optical Coherence Tomography、低コヒーレンス干渉断層画像法)があり、これを用いて、動脈硬化などの血管組織に対して微視的力学指標を構築するために、血管組織内の弾性係数などの力学量(マイクロメカニクス)を *vivo/vitro* において、非侵襲的に高精度に断層検出するものです。

次ページに模式図を示す。

#### (2) 背景及び競合技術の研究開発動向(1500字以内)

##### 【背景】

非圧縮性流体の非定常解析では、差分法の MAC(Marker and Cell)系解法(非特許文献1参照)から発展した分離型有限要素法がよく用いられる。分離型有限要素法では、運動方程式を時間についてのみ離散化した半離散化式から、非圧縮拘束条件を利用して分離式を求め、それを解いて近似解を求める。このとき、分離式中に圧力または修正速度ポテンシャルの Poisson 方程式が導入される。この Poisson 方程式を解くことによって、非圧縮拘束条件を満足する解を得ることができる。GSMAC 有限要素法(Generalized - Simplified MAC - FEM)(非特許文献2参照)は、差分法の HSMAC 法(Highly Simplified MAC method)(非特許文献3参照)を拡張した分離型有限要素法である。

非特許文献1: Harlow, F. H. and Welch, J. E., Numerical calculation of time-dependent viscous incompressible flow of fluid with free surface, Physics of Fluids, 8-12, 1965, pp.2182-2189.

非特許文献2: 棚橋隆彦, 「流れの有限要素法解析 I」, 朝倉書店, 1997.

##### 【競合技術】

###### ■EWS ネットワークによる動的問題の並列有限要素解析

汎用性に優れた並列処理法である領域分割法を動的問題の有限要素法に適用した方法である。領域分割法は、大規模な問題を解くのに適し、ハードウェアに依存せず、高い並列処理効率が得られる。このため、静弾性問題についてはすでに各種の並列環境上で動作し、良好な結果が報告され、更に静弾塑性問題への適用も行われている。

文献: 日本機械学会論文集(A 編) 62 巻 593 号(1996 1)

###### ■整合圧力ポアソン方程式に基づく流体構造強連成解析

連成解析の手法の一つである強連成法の問題点として、①解くべき自由度の増大を招く、②流体物性値に比べ、固体の物性値がかなり大きい場合、悪条件な係数行列が生じる、ということが挙げられる。これらの解決のために、整合圧力ポアソン方程式に基づく流体構造連成解析アプローチを提案している。これにより、流体内部自由度に関する未知変数を常に陽的に求めることができ、また整合圧力ポアソン方程式の係数行列が良条件であることが示された。

文献: 日本機械学会論文集(B 編) 71 巻 706 号(2005 6)

## GSMAC 有限要素法による流体-固体連成問題の取り扱い

他の有限要素法解法と比べて、ALE-GSMAC が優位性を持つ理由

多くの汎用有限要素法コード

- 流体解析コードと構造解析コードが独立に開発され、弱連成法により両者を結合して FSI (Fluid Solid Interaction) 問題を解いている。



一方向 FSI 解析

例えば、最初に流体解析を行い、次に構造解析を行う



双方向 FSI 解析

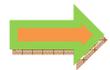
独立した 2 つのソルバー (流体解析、構造解析) 間でデータ転送

流体解析コードと構造解析コードが、一体化せずに分析を進める  
[ANSYS は、このような方式を採用している]

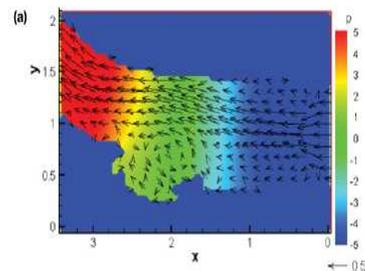
- 計算時間がかかり、収束が遅い。
  1. 事実上、流体解析と構造解析の二つの解析コードを動作させているので、  
計算時間が増大し易い
  2. 流体解析コードと構造解析コードが、独立して個々に問題を解いているので  
consistent な計算結果が得られ難い

### ALE-GSMAC 有限要素法

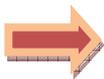
強連成法により、流体解析コードと構造解析コードが



一体化した一つのプログラムとして、FSI 問題を解く

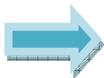


- 流体・構造、2 つの解析について、Self-Consistent な計算結果が得られる



[流体解析コード、構造解析コード間での、データ転送、計算結果のつじつま合わせの必要なし]

- 流体解析コードと構造解析コードが一つになって問題を解くので、
- 計算時間の増大を抑えられる



[あくまで、単一のソースコードとして動作する]

(3) これまでに得られている研究成果(1500字以内)

慶応義塾大学湘南研究室において、差分法的手法である HSMAC 法を有限要素法化した、GSMAC 法を開発した。この手法は、優対角近似した離散化 Poisson 方程式を計算する速度と圧力の同時緩和法、また、係数行列の解析的表示等の方法を用いることにより、プログラムのコードとして単純性、ロバスト性及び効率性の面でバランスの良い手法となっている。

さらに、GSMAC 有限要素法を流体と固体の連成解析や電磁流体解析に適用し、それらの解析法の提案をおこなっている。用いた検証問題として、電磁流体解析では辺要素有限要素法と改良型の GSMAC 有限要素法を弱連成させて、三次元キャビティ内の MHD 強制対流問題の解析と結果検証をおこなっている(図1)。また、流体固体連成解析では弾性板の二次元渦励振問題を扱い、その結果の検証をおこなっている(図2)。

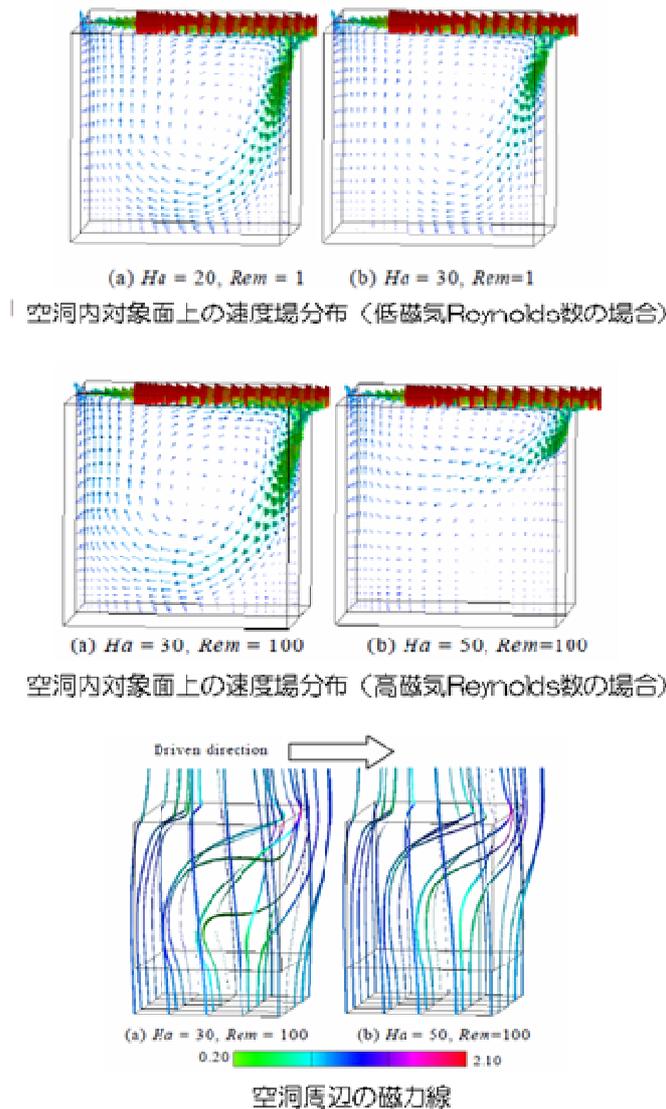


図1. 立方体空洞内MHD強制対流問題

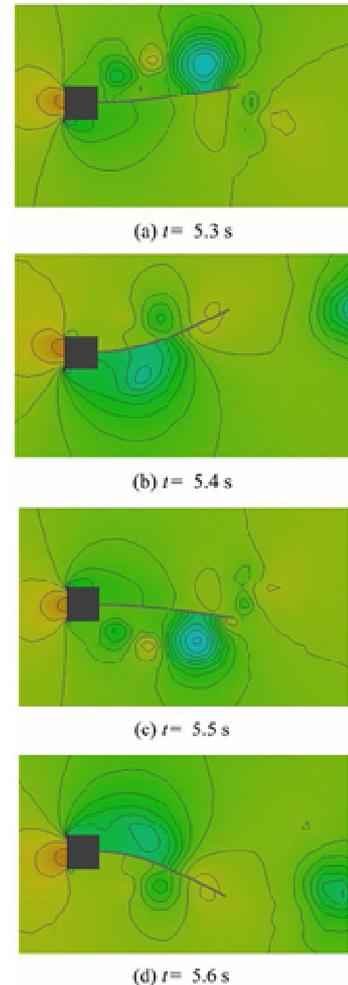


図2. 弾性板の二次元渦励振問題：圧力分布の時間変化

前回の申請内容からの変更点の概要： 前回は汎用有限要素法プログラムの開発を目指したが、今回は有限要素法を医療工学(特に循環器系疾患)に応用することに焦点を絞り、申請することにした。

名古屋大学医学部において冠動脈硬化の成因に迫る研究を、冠動脈内超音波(IVUS)を主に用いて行っている。特に、冠動脈硬化の主要な危険因子である糖尿病や、脂質代謝異常、高血圧症、また最近話題の慢性腎臓病(CKD)をからめながら検討を行っている。

IVUS の技術進歩により、最近では動脈硬化の質を判定できるようになって来た。我々はそれらのデバイスを駆

本格研究開発 課題申請書

使し、CKD などの冠危険因子と、急性心筋梗塞や不安定狭心症といった急性冠症候群の原因となる不安定プラークには深いつながりがあることを提唱している。また、脂質を低下させる薬や血圧を下げる薬の投与で、冠動脈硬化を改善させる効果や、不安定プラークをより安定化させる効果を得られること等を示し、臨床的に虚血性心疾患を有する患者さんの治療に応用している。

また、昨年より名古屋大学循環器内科同門会の賛助を得、当院に OCT (Optical Coherence Tomography: 光干渉断層法) を購入した。OCT は赤外線光、光繊維、最新信号処理技術を用いた高解像度の画像構成技術で、最大の特徴はその高い解像度で、IVUS の解像度が  $100\sim 150\mu\text{m}$  であるのに対し、OCT は  $10\sim 15\mu\text{m}$  と 10 倍優れている。そのため、IVUS では不可能であった血管の内膜・中膜・外膜の判別が可能で、プラークの性状や線維性被膜の厚さなども測定することができ、臨床的に使用することで虚血性心疾患患者さんの治療に対して、最良の治療を提供することができるように考えている。

## 2. シーズを基にした製品・サービスの概要

### (1) 最終的に目指す製品・サービス(500字以内)

以下のような販売形態を検討している。

- GSMAC 有限要素法流体-超弾性体連成解析ソルバーを応用した研究者向け循環器系疾患シミュレータの販売。
- HGA 法を適用した GSMAC 有限要素法プログラムの開発、販売。
- 医療現場で診察に追われる医師を支えられる、面倒な計算作業を省ける外注による計算サービスを将来的目標

即ち、研究者向けのシミュレータの販売と、病院医師向けの外注検査サービスという2方向を考えている。次ページにその模式図を示す。

### (2) 製品・サービスの分析(500字以内)

本技術を普及させることにより、OCTを使用する医療現場において、その測定データの解析を外注してもらい、面倒な計算作業を省ける計算サービスを請け負うことにより、数値解析を行う精度を維持しつつ診断の精度に寄与するものと考えられる。このようなアウトソーシングの形態を取ることで、動脈硬化斑の破綻による急性冠症候群などの循環器系疾患について、本シミュレータを用いて診断することに役立て、多くの患者を救うことが期待されている。本製品と比較するに当たり、広く普及している有限要素法汎用解析ツールである NASTRAN の場合、本法共に、有限要素法を用いての弾性-構造連成解析が可能である。しかし、NASTRAN では有限要素法と動的流体力の計算方法との相互やり取り、および流体-弾性連成が設計の初期段階から考慮されているとは言いにくい。

リスクは、血管・血液流への応用を考慮した循環器系疾患シミュレータに、マイクロメカニクス適用に依る計算量の増大の問題である。ミクロンオーダーの血管組織の微小領域を扱い、弾性係数分布を解析に考慮することを考えている。従って、大型計算機が必要となった場合、外注による計算サービスを請け負うことにより、診断結果を提供できる。

### (3) 製品・サービスに要求される仕様(500字以内)

流体-超弾性体連成問題に利用できる GSMAC 有限要素法数値解析ソルバー。

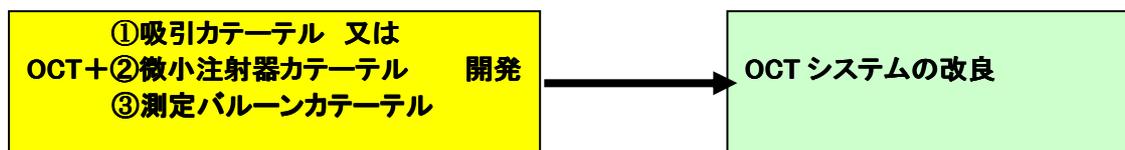
- GSMAC 有限要素法流体-超弾性体連成解析ソルバーによる、臨床応用も将来的に可能にする循環器系疾患シミュレータ。
- 利用者にとって操作性の良い GUI ソフト。
  1. パラメータ入力部、格子表示、初期格子生成、解析結果の可視化等の GUI 開発。
  2. 患者各自の臨床データと断層画像撮影データを取り込むインターフェイス。
- 急性冠症候群解析に関する実験例を実際に検証し、急性冠症候群疾患シミュレータ使用による有効性を実証。

### (4) 事業化の波及効果(経済的価値、社会的価値など)(500字以内)

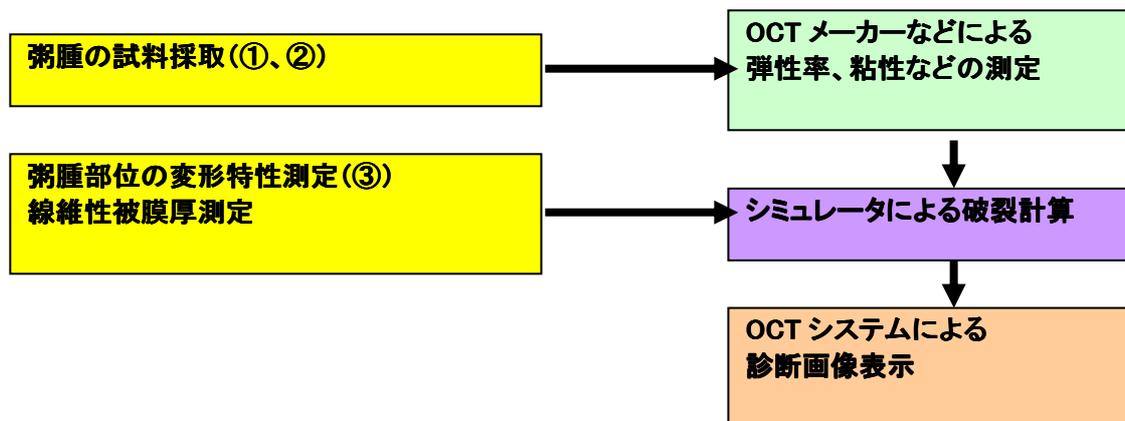
本研究開発で目指すことは、①「GSMAC 有限要素法による流体-超弾性体連成解析手法の確立」と②「循環器系疾患シミュレータの開発」を達成し、事業化することである。まず①により、流体-構造連成解析問題に適用し、その手法を確立する。これを基に高い計算精度と速度を兼ね備えた解析ソルバーが完成する。そして②により、ソフトウェアの使用者にとって操作性に優れ、かつ習熟度によらず解析が行える臨床診断ソフトが開発される。また、初期格子生成や可視化ソフトも備えているため、解析全体をスムーズに行える仕様になっている。これらの開発技術によって解析時間の大幅な削減が可能になる。

高齢化社会を迎え、医療機関にかかる患者数は著しく増加している。そのような中、現在医療の現場では数値解析が実用化されてなく、急性冠症候群、動脈瘤のような疾患については予測診断しにくく、医者への勘に頼っている面がある。特に急性冠症候群の場合、動脈硬化斑の破綻による血栓によって発現し、そのために亡くなる患者の割合が大変多い。本技術の開発と普及が進むことにより、医療の現場における診断の精度の向上と時間の短縮が見込まれる。

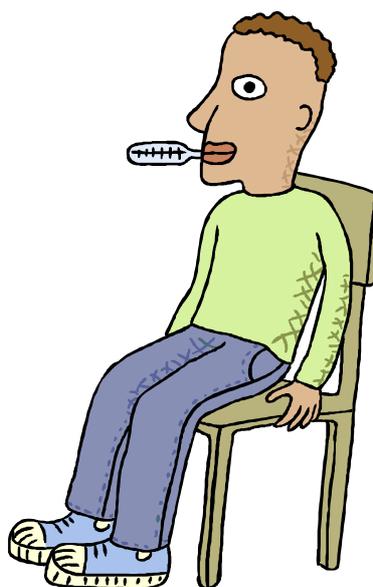
## 開発の流れ



## 診断の流れ



## OCTシステムの拡販



OCTシステム

### 3. 企業化に向けた研究開発プロセス

研究開発目標ならびに研究開発課題の抽出および研究開発構想(2000文字以内)

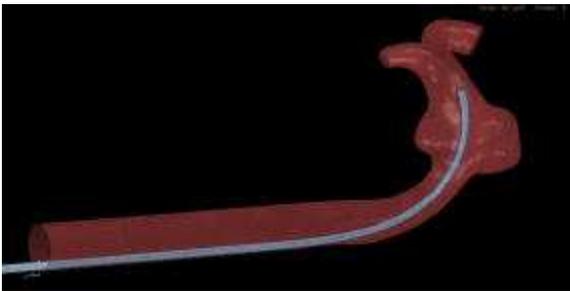
#### ■研究開発目標

##### 1. 扱える疾患

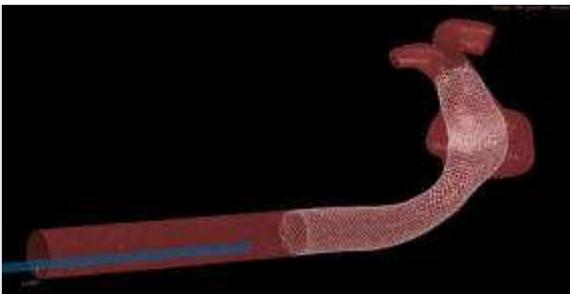
GSMAC 法では流体-超弾性体連成問題への応用検証を既に扱っているが、特に医療工学への応用は、大学研究室で活発に研究されている。この研究開発では臨床応用段階での検証までは考えてなく、サルのような実験用動物で循環器系疾患シミュレータの有効性を実証する計画である。

扱える循環器系疾患としては、今回の研究開発で急性冠症候群という疾患を扱い、開発期間終了後も開発を続け、将来的に以下のようなものに対応が取れることを計画している。

- 動脈瘤  
ステントによる治療等

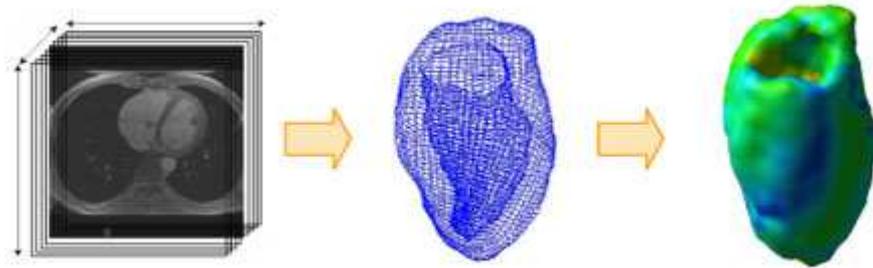


動脈瘤のある付近にカテーテルを挿入＝写真上＝(メング教授提供)



その先から出る網状のステントが広がる様子＝写真下＝

- 心臓病  
心筋梗塞、狭心症等



### 左心室拍動シミュレーションシステム

ソフトとして、将来的にこれらのシミュレータを統一ソフトとして設計・研究開発をすすめることが目標である。また、本開発で適用を行うHGA法は、以上の疾患シミュレータすべてに組み込む。

#### 2. 使い勝手のよいユーザーインターフェイス

受け入れられ普及につながっていくように、解析ソルバーとして分かりやすく、かつ、思い通りに使えるようなユーザーインターフェイスを目指す。

#### ■ 研究開発課題及びリスク

第一に、本研究で開発予定の循環器系疾患シミュレータは、血管組織の微小領域を計算対象に扱い、ミクロスケールでの弾性係数などの物質特性を計算に取り込み、血管組織の受ける歪・応力などの構造特性を明らかにする。バイオメカニクスの世界では、生体組織は工業複合材料に比較してもはるかに複雑なものであり、流体-構造連成問題の分野にマイクロメカニクスを考慮した微小領域の数値計算はまだ取り入れられてなく、マクロな計算が行われているのが現状です。特に、循環器系の臨床問題では、プラークの肥大による血流抑制の血栓症ではなく、急性冠症候群のような、不安定化プラークの破綻によって形成される血栓が問題です。これが死因となるケースが多い。第二に、不安定化プラークの破綻は、破壊力学に基づく困難な問題であり、マイクロメカニクスを導入することが必要不可欠で、この問題の解析を実施する。これは本研究開発には含まれないが、最終目標としては、臨床データから不安定化プラークの破綻現象を明らかにし、その破綻可能性を本シミュレータにより急性冠症候群の診断ができるようにすることである。17 ページに模式図を示す。

以上の内容を考えると新規の研究開発課題であると言え、それに伴い多少のリスクも生じるのは致し方ないが、共同研究を行う強力な医療工学、機械工学の専門家の助力があれば、出てくる問題の解決が可能と考える。

#### ■ 研究開発構想

##### ・平成23年度

- GSMAC法流体-超弾性体連成解析ソルバー開発、応用適応検証
- 吸引カテーテルなどによるプラークの採取、OCTによる血管組織の弾性率、カテーテルバルーン加圧による変形特性などの測定のためのOCT装置改良

GSMAC有限要素法のコアソルバーのコード化、及び改良を行っていく。流体-超弾性体連成解析ソルバーの開発、OCT装置改良作業を行う。

##### ・平成24年度

- 循環器系疾患シミュレータ開発(第1段階として急性冠症候群疾患シミュレータの開発)
- 吸引カテーテルなどによるプラークの採取、OCTによる血管組織の弾性率、カテーテルバルーン加圧による変形特性などの測定のためのOCT装置改良

循環器系疾患シミュレータ開発作業、OCT装置改良作業を行う。

・平成25年度

- 循環器系疾患シミュレータ開発(第1段階として急性冠症候群疾患シミュレータの開発)
- OCT断層撮影データ取り込みのインターフェイス開発・自動格子分割・可視化ソフトへのインターフェイス検討(プリ・ポストプロセス)
- HGA法適応検討研究
- 受託解析(急性冠症候群疾患シミュレータ)検討

引き続き急性冠症候群疾患シミュレータ開発作業を行う。

・平成26年度

- 統一的GUI開発(パラメータ入力、モデル生成、初期格子生成、可視化等)
- 急性冠症候群疾患シミュレータの実験的有効性実証
- コンソーシアムメンバーからの意見吸い上げ
- HGA法の適用を検討し、高分解能化を図る

急性冠症候群解析に関する実験例を実際に検証し、シミュレータ使用による有効性を検証する。開発した急性冠症候群疾患シミュレータとして研究目的に販売を開始出来る状態を目指す。この時点で、高分解能化を視野に入れた検討を始め、HGA法を適用し、計算速度の増大を抑えながら高分解能化を図る。又、インターフェイス開発に合わせ、GUI開発を開始する。コンソーシアムメンバーからの意見吸い上げを実施する。

・平成27年度

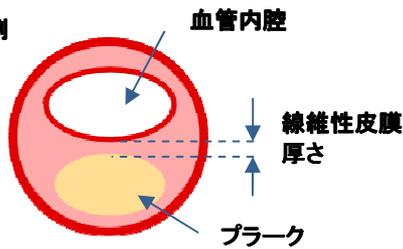
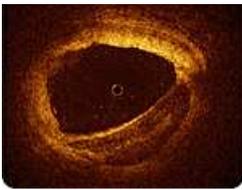
- 統一的GUI開発(入出力)
- HGA法を適応し、高分解能化を図る
- コンソーシアムメンバーを基にユーザー会立ち上げと意見吸い上げ

前年度に開発した急性冠症候群疾患シミュレータとして研究目的に販売を開始出来る状態を目指す。前年度に開始した、高解像度化を更に進める開発を行っていく。統一的 GUI 開発は、前年度から引き続き継続して行う。コンソーシアムメンバーを基にユーザー会を立ち上げ、ユーザーのニーズを抽出し、今後の開発に生かすこと

# マイクロメカニクス・破壊力学アルゴリズムによる循環器疾患シミュレーション

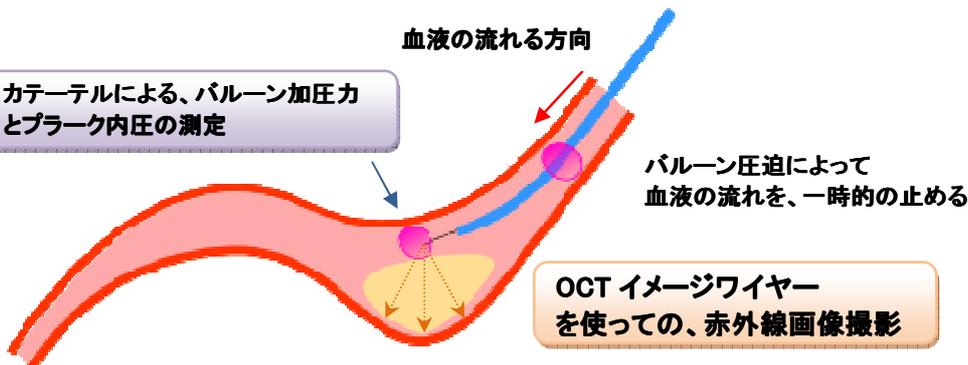
## Step 1 粥腫(プラーク)の採取と、弾性率・粘性測定

不安定プラークの画像例



プラークをカテーテルで直接採取して、弾性率、粘性等の物性値を測定

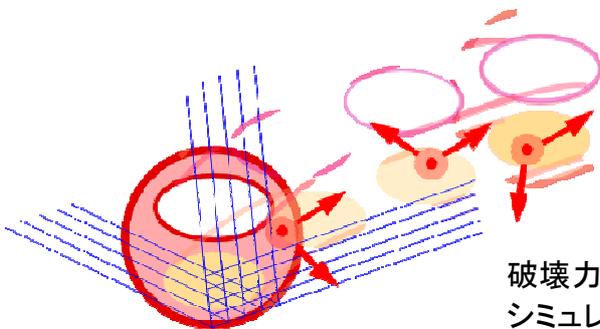
血管内皮の線維性被膜の厚さ測定、バルーンを使った血管内部測定



OCT (Optical Coherence Tomography): 近赤外線干渉による断層画像撮影技術

## Step 2

ひずみ分布と弾性率分布に基づく動脈硬化部位の変形特性シミュレーション



血管、血液、プラーク等を、メッシュ分割してモデリング → 変形シミュレーション

破壊力学に基づくプラーク破綻現象のシミュレーション

プラーク内のメッシュをランダムな確率分布に従って破壊させる → 血管の破裂をシミュレーション

## Step 3

不安定プラークの破裂可能性診断

相互フィードバック

測定結果データ

シミュレーション

最終目標

血管内 OCT イメージングシステムによる測定データを活用した、不安定プラーク破裂のシミュレーション

(様式2-1)提案課題の比較表

	提案課題	競合する類似研究・先行技術(特許等)
技術の優位性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 本シーズは、差分法の分野で開発された HSMAC 法の技術を有限要素法へ応用したものであり、汎用性・計算精度・経済性をバランスよく満足することを特徴とする。</li> <li>● 強連成法で陰的解法による時間積分を行った場合、流体固体連成系の行列処理が必要となり、記憶容量の点で計算機負荷が大きくなる。この計算機負荷を軽減するために、本技術では連成系の離散化式評価に陽的な反復計算を用いている。この点で本技術は比較文献 1.と比較して優位にある。</li> <li>● 混合型有限要素法の問題点として、①離散化式の行列計算において安定性が悪くなる場合があること、と②未知量である変位と圧力に同じ次数の補間関数を用いると、非圧縮拘束条件を満足する解が得られない場合があることが挙げられる。以上から比較文献 2.に対して、分離型解法を用いる GSMAC 有限要素法は、係数行列の大きさが小さくなり、また、サイクル誤差自己調整法の原理から時間進行に伴う誤差の累積がない等の優位性がある。</li> </ul> <p>※ 参考文献(要添付)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・参考文献1: 日本機械学会論文集. B 編 62(599), 2660-2667,19960725.</li> <li>・参考文献2: 日本計算工学会論文集, 論文番号 20040030, pp.1-9, 2004.</li> </ul>	<p>流体と固体の連成有限要素法解析で多く使用される手法である、陰的な解法を用いて連成系の離散化式を評価する例として以下がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 流体・構造連成解析における弱連成法と強連成法および提案した改良型弱連成法について、解析性能を比較評価。(比較文献1)</li> </ol> <p>混合型有限要素法を用いた構造解析として以下の提案例が存在する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Lagrange 未定乗数法とペナルティ法で数種類の混合要素を用いた Mooney-Rivlin 超弾性体の大変形問題を解析、議論。(比較文献2)</li> </ol> <p>†比較文献、または先行特許</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 機論A, 67-662, (2001), pp. 1555-1562.(比較文献1)</li> <li>2. 機論 A, 68-666, (2002), pp. 357-356.(比較文献2)</li> </ol>
研究開発状況の優位性	<p>本技術の核である GSMAC 有限要素法は、精度・経済性・汎用性のある程度満足し、かつ大規模計算にも適した手法であり、GSMAC 系の数値解析手法として確立されつつある。今後 GSMAC 有限要素法を導入した解析ソフトの開発により、医療工学分野の数値解析で、ロバスト性・速度・精度において、既存技術と比較してバランスがよく、かつ高性能である製品が生み出されることが期待される。</p>	<p>各種既存ソフトについて、ソフトの開発・改良、及び様々分野での解析が行われている状況にある。</p> <p>†比較文献 なし</p>

最終製品の優位性	<p>本シーズによる最終製品は以下のような特徴がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. GSMAC 有限要素法の導入により、計算の精度と速度を両立し、汎用性に優れ、さらに HGA 法の導入により形状適合性と計算効率の両立を可能にし、解析作業の削減、複雑形状への対応が見込まれる。</li> <li>2. 循環器系疾患シミュレータとして、血管組織にマイクロメカニクスを応用したこれまでにない高精度な解析を行うことが出来る。</li> </ol> <p>以上の特徴から、循環器系疾患シミュレータとして計算精度と速度が高く、かつ操作性に優れた製品となり、既存ソフトと比較して優位性のあるものになると考えられる。</p>	<p>現在、多数の数値解析ソフトが存在する。連成解析が可能で有名なソフトの例として、Nastran や ANSYS、Abaqus 等が挙げられる。</p> <div data-bbox="1361 371 2119 563" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>†比較文献 なし</p> </div>
----------	--	---

## 研究開発計画概要

### 支援タイプ: 実用化挑戦タイプ(中小・ベンチャー開発)

#### 1. 研究開発目標

- (1) 研究開発目標: GSMAC 有限要素法を適用した流体-超弾性体連成問題解析ソルバーの開発  
解決すべき問題点:
  - ・GSMAC 有限要素法を、血管・血液流への応用を考慮した流体-超弾性体連成問題へ適用し、その手法を確立する。それを基にして、問題に対応した解析ソルバーを開発、改良。
  - ・格子形状適合性と計算効率向上のため、ソルバーへの HGA 法プログラムの組み入れ。
- (2) 研究開発目標: GSMAC 有限要素法を適用した循環器系疾患シミュレータの開発  
解決すべき問題点:
  - ・GSMAC 有限要素法を、血管・血液流への応用を考慮した流体-超弾性体連成問題へ適用し、それを基にして循環器系疾患シミュレータの開発を行う。
  - ・動脈硬化斑を生じた血管と血液流に対してマイクロメカニクスを適用し、微視的スケールでの血管組織の弾性係数分布を基にプラークの破壊力学解析を行う。
- (3) 研究開発目標: OCT 装置の改良  
解決すべき問題点:
  - ・プラーク採取のための吸引カテーテル又は微小注射器カテーテルの開発。
  - ・変形特性測定を目的としたプラーク加圧のためのバルーンカテーテルの開発。
- (4) 研究開発目標: 数値解析利用者にとって操作性に優れたソフト開発  
解決すべき問題点:
  - ・解析時のパラメータ入力部、格子表示、初期格子生成、解析結果の可視化、三次元断層画像データ(OCT 測定データ)インターフェイスを備えた GUI ソフトの開発。
  - ・利用者との意見交換を目的としたコンソーシアム、ユーザー会の実施、及び利用者の囲い込み活動。

#### 2. 研究開発内容

- (1) 研究開発項目及びその内容
  - a 研究開発項目: 流体-超弾性体連成問題解析ソルバーの開発
    - ・GSMAC 有限要素法を導入した、血管・血液流への応用を考慮した流体-超弾性体連成解析ソルバーの開発。
    - ・更なる計算効率性向上のため、ソルバーへの HGA 法プログラム組み込み。
  - b 研究開発項目: 循環器系疾患シミュレータの開発
    - ・流体-超弾性体連成問題解析ソルバーを基にした循環器系疾患シミュレータの開発(第1段階として OCT 測定データを用いた急性冠症候群疾患シミュレータの開発)。
    - ・解析精度向上のため、シミュレータへのマイクロメカニクス組み込み。
  - c 研究開発項目: OCT 装置の改良
    - ・プラーク試料を吸い込むことにより採取するための吸引カテーテル又は微小注射器カテーテルの開発。
    - ・プラーク部位での変形特性測定のために加圧するバルーンを装着したカテーテルの開発。
  - d 研究開発項目: GSMAC 有限要素法ソルバーを導入した数値解析ソフト開発
    - ・利用者の使い易さを意識したソフト開発を行うために以下の開発、検討を行う。
      1. 解析時のパラメータ入力部、格子表示、初期格子生成、解析結果の可視化等を備えた GUI 開発を行う。
      2. 現場での設計業務効率化のための、三次元断層画像データ(OCT 測定データ)の取り込み機能を導入する。

3. 利用者の困り込みの活動として学会・論文発表等の実施を行う。並行して利用者の意見を取り入れるための場として、コンソーシアムやユーザー会を立ち上げ実施する。

### 3. リスク要因

#### ・新規研究開発に伴うリスク

本シーズをベースとした循環器系疾患シミュレータの開発は、血管-血液流にマイクロメカニクスを応用すると言う新規の研究開発であり、それに伴い計算量の増大に依るメモリー容量、計算時間の問題が生じる可能性がある。対策として、高性能の大型計算機、スーパーコンピュータを用いることが考えられる。

#### ・解析利用者に高い知識や経験を要求する恐れ

本シーズを基にして開発される数値解析ソフトウェアは、初期格子作成から、解析ソルバーによる計算実行、結果の処理と、一般的な数値解析作業の一連の流れの全体をカバーするものである。つまり、このソフトウェアをより使い勝手の良いものにするためには、全体の解析の流れの中で、解析利用者の知識や経験が必要な箇所や、負担になる箇所を出来るだけ減らすことが重要である。

全体の解析の中で、①初期格子の生成、と②解析パラメータの設定、の二箇所、解析利用者による適切な条件設定のための考察が必要であり、解析利用者の知識と経験が要求される。特に①は、HGA 法プログラムを適用した場合に重要になる。これらの障壁を軽減し、より使い勝手のよいものにするためには、初期格子生成操作の簡便化や、パラメータ設定に時間が掛からないようにするための工夫が必要であると考えられる。