

心臓内の『渦血流』を同定する理論を世界に先駆けて構築 —心血流の渦のパターンを文字化し、早期に心不全を発見する可能性—

概要

心臓は効率よく血流を駆出するために、心臓内に様々な回転する流れ（=渦血流）を発生させることが知られています。例えば500年以上前にレオナルド・ダ・ヴィンチが想像で描いた心臓内部の絵画にも渦血流が描かれており、人体の神秘として人類の興味を引いてきました。近年では心エコーや心臓MRIなどの診断機器の進歩により、このような渦血流が本当に心臓内に発生しているということが画像で確認できるようになり、さらに、心疾患ではその渦のパターンが乱れることなどが解明され、この渦血流をこれらの計測データから拾い出すことが心疾患の状況を把握するのに有効と考えられています。しかし、心臓は全体が筋肉でできたポンプであり、心臓自体が拍動で動きながら非常に複雑な血流を発生させるため、従来のデータ解析技術では、これらの渦血流を一つ一つ拾い出すことは難しいとされていました。

このたび、京都大学大学院理学研究科 坂上貴之教授と名古屋市立大学心臓血管外科 板谷慶一准教授は、科学技術振興機構（JST）未来社会創造事業「共通基盤」領域（運営統括：長我部信行）の支援を受けた共同研究により、トポロジー（位相幾何学）と力学理論を用いて、渦血流のパターンを正確に同定する新しい理論（流線トポロジー解析=Topological Flow Data Analysis (TFDA)）を構築することに成功しました。

前述の通り、心臓はそれ自体が拍動して動くことに加え、弁などの心腔内構造物も拍動によって動くため、非常に複雑な流れが発生します。そこで坂上の研究グループが、これまでに独自に開発してきた「流線トポロジー解析」により、拍動する心筋壁など、心内腔に現れる流れを球面の上の流れにマッピングするという数学的な処理を行い、ダイナミックに運動する心臓の中でも渦血流を同定できるようにしました。この理論を使って、渦血流の一つ一つに文字を割り当て「解釈」し、健全な心臓と極初期の心不全にも大きな違いがあることなどを発見しました。これにより、厳密な数学に基づいて、古来より神秘とされた心臓内の渦流の医学・生理学的なメカニズムを解明し、新しい心機能の分類が可能になります。さらに、この分類を用いて、心疾患の病態を定量的に示すことで、早期に心不全に対して、より良質の医療が実現できる可能性があるかと期待されています。

本研究成果は、2023年8月11日（現地時間）に米国の国際学術雑誌「*SIAM Journal on Imaging Sciences*」にオンライン掲載されました。

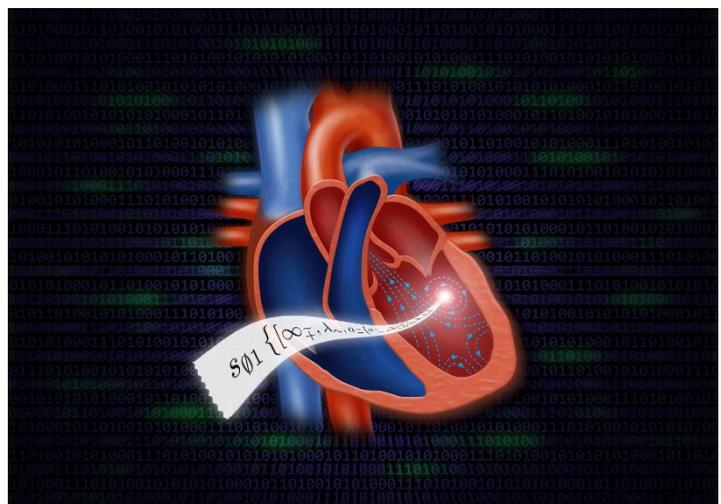


図 TFD 解析で、心臓内の渦流を文字列として表現し、それに基づいて心機能の分類を与え、見通しの良い心疾患の医療の実現に役立てます（TFD 解析のイメージ）

1. 医学と数学の研究背景

医療の進歩とともに健康寿命が延びつつある今日、循環器疾患では一つの病態にとどまらず、心臓弁膜症に不整脈が併発したり、先天性心疾患に心不全が合併したりするなど、複合的で複雑な病態をきたす患者さんが増加しています。従来の医学では経験の蓄積や統計データに基づき、各々の疾病に対してその治療方法が決められ診療ガイドラインが策定されてきましたが、前述のように複雑な病態に対しては、患者さんごとに合わせたテーラーメイド医療が求められるようになってきました。しかし、心臓の病態を詳しく理解するために心腔内の渦血流を把握するのは技術的にも非常に困難であり、旧来より人類の神秘の一つとされてきました。

一方、近年画像診断技術やコンピュータ技術が進歩し、心エコーや心臓MRIなどの医療用画像診断機器で血流が可視化できるようになり、心臓の渦血流は心不全などでは回転が弱くなることなどが観察されてきました。しかし、単に複雑な渦血流をただ観察しているだけでは、その渦血流が効率よく血液の拍出に貢献しているかを定量的に評価できないため、流れのパターンを正確に抽出する必要性がありました。

数学には「トポロジー」と呼ばれる幾何学の分野があります。これは、与えられた図形に対して、そこに少しずつ変形（摂動）を加えて、それでも変わらない図形の性質を調べる分野です。京都大学大学院理学研究科 坂上貴之（応用数学・数理流体力学）教授の研究グループでは、トポロジーや力学系理論などを用いて、流れによって動く微粒子の軌道全体のトポロジカルな構造に着目し、ノイズや誤差といった変動（摂動）に対しても堅牢に残る流れの普遍的構造を把握し分類する数学理論（流線トポロジー解析=TFDA）を構築してきました。

一方、名古屋市立大学心臓血管外科の板谷慶一准教授は、心エコーや心臓MRIを用いて血流を可視化する方法や生理学的な拍動血流を再現するシミュレーションの手法などの「血流解析」という分野を開拓し、心臓内に様々な回転する流れ（=渦血流）と、病的な血流の乱流が強い摩擦エネルギーを発生し、そのエネルギー損失が心負荷となり心不全を惹起することなどを突き止めてきました。また、板谷准教授は血流解析のための医学研究支援を行っている株式会社Cardio Flow Design（東京都千代田区一番町、代表取締役、西野輝泰医師）の創設者の一人として、先天性心疾患などでの複雑な病的形状を持つ心臓でも、最適な血流が得られる設計で手術を行い、また全国の心臓外科医からコンサルトを受けシミュレーションに基づく手術術式の設計を提供してきました。

そこで坂上教授と板谷准教授は2017年より共同研究を開始し、心臓の血流画像で示される渦血流に流線トポロジー解析を適用することを検討しました。特に、心臓の中で発生する渦血流は効率よく血液を全身に駆出するために必要であるとされる一方で、一回の心拍の間に複雑な様相の渦血流が観察され、それらが次々と発生しては消滅することを繰り返すため、客観的に渦血流のパターンを定義し抽出することが難しく、心疾患を評価することからはかなり遠いという現実がありました。そのため、坂上教授と板谷准教授は、心臓ではダイナミックに運動する心筋や心臓弁の運動により血流が発生しているため、これまでの流線トポロジーの理論をそのままは適用できないという問題に直面しました。

2. 問題解決のアイデアとブレークスルー

解決した課題

坂上教授のグループが開発してきた従来の流線トポロジー解析の数学理論では、(i)二次元の平面内の流れが運動にともなって流体が圧縮されない性質を持つこと、および(ii)流れは境界に沿って動くという（すべり）境界条件を満たすことが前提となっていました。このことを心臓に置き換えて考えると(i)エコーなどで計測した断面にいわば血流が閉じ込められているような状態で断面内では流れが圧縮する様相を示すこと、かつ(ii)血液を満たしている心臓の構造物である心筋壁や心臓弁は動かず血流がその境界を滑っていく状態

を仮定していることとなります。しかし実際には心臓は拍動を繰り返す、また内血流の境界に当たる心筋や心臓弁などの構造物は大きく変動し流れの駆動力や発生源となっています。また、心臓内の血流は当然3次元であり、エコーで計測する断面に沿って流れることもあれば断面を通過する血流もあります。そのため従来手法の適用が難しく、これらの課題を解決するような数学理論が必要でした。

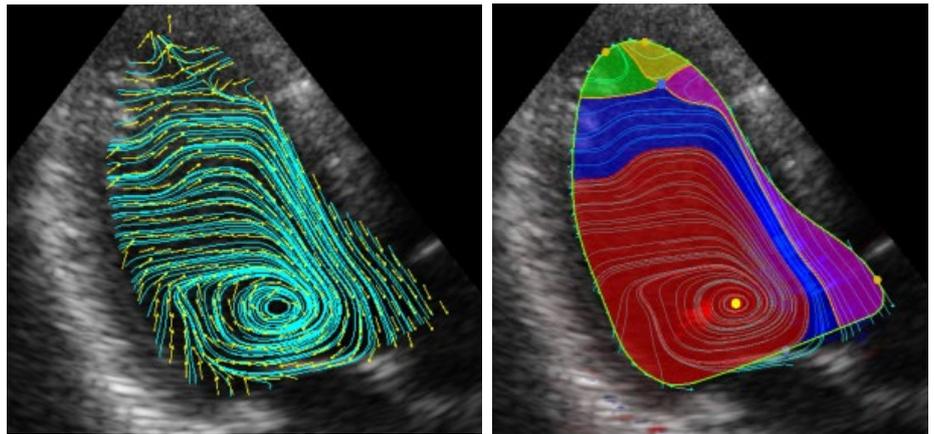
問題解決のアイデア

流れの圧縮性の問題点(i)は、従来の非圧縮流体でのTFDAの理論を数学的に拡張することにより解決されました。動く境界条件の問題点(ii)は、左心室の境界を一点に貼り合わせるという数学的操作により、「退化特異点」と数学的には呼ばれる流れ場として理論に取り込むことにより解決しました。また、心エコー画像などの診療用装置から得られた画像データに対して、上述の理論と矛盾しないようにデータを補正する位相的前処理 (Topological pre-conditioning) という数学的な処理を施すことを試みました。

研究成果

本研究グループは、心血流エコーやMRIから得られる流線画像データに対して適用できる流線トポジカルデータ解析の数学理論を完成しました。これを用いると、心エコー-VFM (Vector Flow Mapping) によって

得られる健常例の左室心尖部の長軸断面で得られる収縮期血流画像 (図1の左上) から、特徴的な位相構造を抽出して数学的に分類し、さらにそのパターンに固有の文字列表現 (COT 表現: 図1下) を割り当てることができました。このCOT 表現後に一部の特定文字列が心臓血流内部の特定渦領域 (図1右上の赤色部分) を表現するので、これを「位相的渦構造」として、数学的にも曖昧さなく定めることができます。



$$s_{01} \{ [\infty_{\tilde{+}}, \lambda_{\sim}, a_{\sim} \{ \sigma_{\sim-}, \infty_{\sim-} \}], \lambda_{\sim}, \lambda_{\sim}, \lambda_{\sim} \}$$

図1 (左上) 心エコー-VFM のデータ
 (右上) TFD 解析によって得られた渦血流領域 (赤い領域)
 (下) TFD 解析で得られる COT 表現文字列

このような心血流エコー画像をトポジカルデータ解析する技術開発は世界に先駆けるものです。この結果、これまで

明確な定義がなかった心臓血流が作り出す渦血流に、TFDA は「位相的渦構造」と呼ばれる新しい概念を定義することに成功しました。さらに、このことにより、渦構造と心臓のポンプとしての機能や心疾患の病態を位相的渦構造で評価できるようになりました。

苦勞した点：

本研究は、数学と臨床医学間の分野横断型研究ですが、この研究のきっかけとなったのは、坂上教授が京都大学大学院理学研究科内において開室している「諸分野のための数学よろず相談室 (Math Clinic)」において、板谷准教授からの質問を受け付けたことでした。質問を受け付けてから今回の成果にいたるまでに対話を重ねること5年、坂上教授は心臓の解剖や生理学を学び、板谷准教授は幾何学やトポロジーを学ぶこととなりました。さらには坂上教授と板谷准教授は Cardio Flow Design 社のエンジニアたちと議論を重ね、医学や数学の難解な専門的知識を要するこの理論の実装を成功させました。本研究では、異分野研究における言葉の壁をどう乗り越え、それをどう高いレベルでの数理科学の研究として昇華させ、さらにその成果を臨床医学へどのように還元していくかといった議論をまとめ上げるのに苦勞しました。

3. 波及効果、今後の予定

今後の予定：

研究成果は、心エコーや心臓 MRI などの医療用画像診断機器から得られる「渦流解析」に、曖昧さのない文字列を付与し、渦血流の機能を定量的に評価することができます。この技術は特許として国内・海外出願も済ませていますが、本当の社会的インパクトは、この理論が心臓の医学生理学上の問題を解決する基礎医学や、循環器疾患の診断や治療を変革するように臨床医学に実用されることで初めて出てくるものです。Cardio Flow Design 社では、本理論を実装する心臓エコー解析ソフトを開発しており、クリニックレベルでも簡単に血流解析ができる世界を5年以内を実現したいと考えております。

波及効果：

心臓は血液を全身に駆出し、効率よく全身臓器に酸素を運搬するためのポンプですが、これまではポンプ全体の定量評価は難しく、心臓弁や血管などの構造物の異変しか診断できていませんでした。

この研究成果を通じて、これまで非常に重要な役割を果たしていると思われていながらも明確に捉えられなかった心臓血流内の渦血流が曖昧さなく同定され、またそれを支える周囲の血流の構造が余すところなく解明されます。これにより、長年人類の神秘とされてきた渦流の役割やメカニズムが明確になり、医学生理学分野での基礎研究として意義が生まれてくるであろうと考えます。また心疾患の診療においても、例えば図2に示すように、健常例(a)と比べて心不全例(b)では渦血流の領域がどのように分離し崩れていくのかなどが明らかになり、また、質的な差として数学的に表現され、心不全などの心疾患ではなぜ血流の拍出効率が悪くなるのかといった病態自体の解明が期待されます。

この研究成果からは心臓の機能の本質である心臓血流そのものが診断され、心臓渦の構造の異常

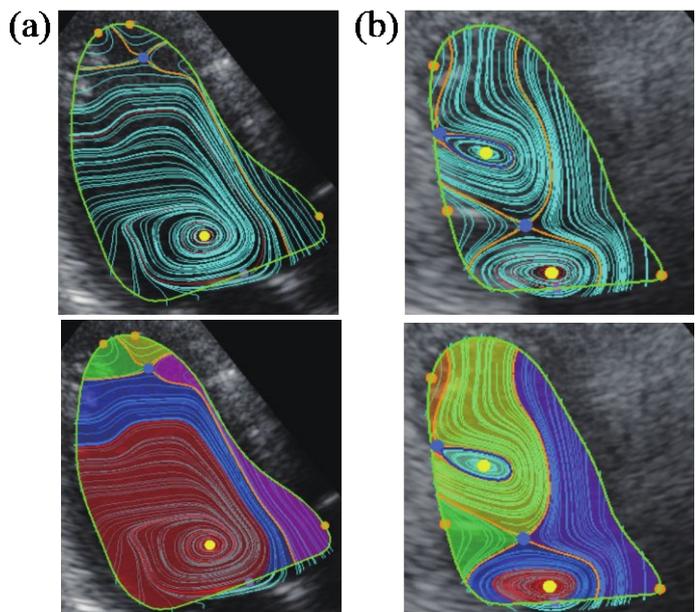


図2 (a) 健常な心臓の心エコー-VFM データ と TFD 解析で得られた渦流領域 (赤)
(b) 心不全患者の心臓の心エコー-VFM データと TFD 解析で得られた渦流領域 (赤と水色)

を見分けることができます。これは、まるで遺伝子変異を DNA から解読するように、渦パターンを表記した文字列から渦異常を検出して、詳細に心臓異常を解析するようなものです。さらにはこのパターンの経時的な変化から心疾患の心機能予後や治療効果などを予測できるようになるため、次世代の心機能ステージ分類などができ、より見通しの良い高品質の医療が実施できる可能性があります。こうした渦血流研究の発展でメリットを享受できる心疾患患者さんは、国内のみでも心臓弁膜症 200 万人、心筋症 25 万人、先天性心疾患 50 万人と非常に多く、渦流トポロジー解析が心臓疾患の系統分類を変え予後予想ができるようになった場合、これらの疾患全てに恩恵を与えるものと考えております。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学技術振興機構（JST）未来社会創造事業（探索加速型本格研究）「共通基盤」領域（重点公募テーマ「革新的な知や製品を創出する共通基盤システム・装置の実現」、運営統括：長我部信行）における研究開発課題「未来医療を創出する 4 次元トポロジカルデータ解析数理共通基盤の開発」（研究開発代表者：坂上貴之）による支援を受けて行われました。

坂上教授の研究グループでは、平成 28 年より京都大学大学院理学研究科内において「諸分野のための数学よろず相談室（Math Clinic）」を開室し、諸分野の研究における数理的諸課題に関する質問を理学研究科内限定で受け付けています。TFDA に関しては未来社会創造事業からの支援を受けて、広く京都大学内や産業からの問題を受け付けています。これまでに、31 件の問い合わせがあり、本成果も含めて 8 件が共同研究へと至っています。この TFDA は「ながれを言葉に」をスローガンに坂上教授の研究グループが世界に先駆けて開発した新しいデータ解析手法です。本研究では、その理論を心エコーVFM 画像で実装することに成功し、心臓血流という非常にダイナミックで乱れた流れの数値化を可能にしました。

この研究成果を踏まえて、坂上研究グループでは、JST未来社会創造事業「共通基盤」領域「未来医療を創出する4次元トポロジカルデータ解析数理共通基盤の開発」（長我部信行 運営統括、坂上貴之 研究開発代表者）プロジェクトの支援を受け、流れに関する計測データや数値データからトポロジカルな構造を抜き出す数学理論と、またそれを自動計算するソフトウェアの開発を推進しています。さらに、「ながれの“かたち”を言葉に」をスローガンに、本成果を用いたデータ解析技術をトポロジカルフローデータ解析（Topological Flow Data Analysis = TFDA）と呼んで、様々な実データへ積極的に応用しています。

<研究者のコメント>

坂上教授のグループが流線トポロジーの分類のための数学理論を完成させて 7 年が経ちます。「かたち」を言葉に」を合言葉に、この技術の社会実装を目指して研究活動を続けています。特に「誰かが何かに応用する数理」ではなく「私達が数理の応用を展開する」という強い思いのもとで、研究を進めてきました。数学の理論ということで、これを応用する皆さんにはとっつきにくいところがあるため、こちらが提供できる解析手法を理解いただくためにいろいろ努力を積み重ねる必要があります。それが成果につながるまでには時間がとてもかかるのですが、今回初めて本格的に心臓血流解析手法として臨床の現場に使える可能性が高い成果を得ることができました。ここで可能性にとどまらず、数理ソフトウェアの開発、そして実際の心血流解析診断の機器への組み込みを通じてこの成果を実社会に広げていきたいと思っています。

また板谷准教授ら Cardio Flow Design 社の研究グループが心エコーVFM を開発してから 10 年の歳月が過ぎました。見たこともない渦流が心臓の中に見えるため当初は多くの臨床医が期待を寄せました。しかし、渦が見えることができても定量的に数値化することができず、この技術がどう使えるのか、ということが学会で

何度も議論されてきました。一般には医療の現場では必ずしも理屈通りにならないことが多く、生命や人体の気まぐれのような現象と付き合いながら一人一人の患者さんと向き合っているため、従来の臨床医学は経験の蓄積を重んじてきました。今回心エコーが数学と出会い、それを医学の現実に合う形で新しい理論を構築することで臨床医学に全く新しい視点が拓けていくと確信しております。今後は臨床研究として実際に様々な疾患での渦血流のあり方を客観的に言語化して観察し、そのパターンの変化などを追跡することで新たな心機能アトラスや心機能分類を構築し、一人一人の患者さんに合った適切なテーラーメイド医療を提供する一助となればと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Topological identification of vortical flow structures in the left ventricle of the heart (心臓左心室渦構造のトポロジカルな同定)

著者：Takashi Sakajo, Keiichi Itatani

掲載誌：SIAM Journal on Imaging Sciences DOI : 10.1137/22M1536923