

循環器疾患のマルチスケール計算生体力学モデリング

山口 隆美

工学研究科 バイオロボティクス専攻 バイオメカニクス講座
計算生体力学分野 教授
E-mail: takami@pfs1.mech.tohoku.ac.jp



1. はじめに

生命現象を力学的に記述しようとするとき、細胞、組織、器官、系、そして身体は個別に存在しているのではなく、階層性をもった力学的相互作用のもとに成立していることを忘れてはならない。血液流れの流体力学的ストレスに血管内皮細胞が反応・適応し、結果として血流を調節し、生命活動を維持していることは重要な例である。このような時間的・空間的スケールの異なる力学的相互作用を体系的に理解するためには、理論的、実験的方法論では限界があり、したがって第三の方法論として計算力学が選択されることは必然である。従来の工学における計算力学と対比的にもしくは発展的に計算生体力学と呼ぶならば、これにはマルチスケール・マルチフィジックスの相互作用を記述する計算モデルが必要不可欠であり、この計算モデルは生命体特有の反応・適応機能を表現し得るものでなくてはならない。我々は我が国における計算生体力学研究の黎明期よりこの問題に取り組んでおり、左心室-大動脈統合モデル[1]のようなマクロスケールモデルからミクロスケールの赤血球流動モデル[2]まで、多種多様な計算生体モデルを提案してきた。ここでは本年度の成果として、脳動脈瘤への物質輸送モデル、脳動脈瘤の発症・進展モデル、マラリア感染血液モデルおよび血小板血栓形成モデルについて報告する。

2. 脳動脈瘤への物質輸送モデル

脳血管の一部に局所的な拡張が生じ、それが病的に成長した状態を脳動脈瘤という。そのメカニズムは未だ解明されておらず、効果的な予防法や手術以外の治療選択肢が存在しないのが現状であり、メカニズム解明に対する医学的・社会的要請は非常に強い。動脈疾患の基本病変である動脈硬化症の発症・進展に対し、近年、血管内皮細胞におけるLDLや酸素、ATPなどの物質輸送問題とし

てとらえる報告がされている[3, 4]。一方、脳動脈瘤の発症・進展に対しても脳動脈瘤の好発部位が動脈硬化症のそれと酷似していることから、動脈硬化症と類似の流体力学由来のプロセスが存在すると考えられている。実際に動脈瘤壁における動脈硬化症の存在も確認されている[5]。

循環器における流体现象の理解に数値流体力学(CFD)は広く貢献してきた。特に近年ではCTやMRIなど医用画像技術の発達により、患者個々の血管形状抽出が可能となりCFDの応用研究が注目されている。これら医用画像ベースの数値計算は患者特有の血流場を知れる反面、血管形状の複雑さゆえ、どのような形態学的特徴が健常との差を生むのか明確にするのが難しい。まず始めに、形態学的特徴をパラメータ化した理想モデルによって形態学的特徴と流動場および物質輸送場の関連性を明確にする必要がある。理想モデルを用いた解析は古くから行われていたが、動脈瘤に関しては瘤の高さ、径、ネック径など瘤そのものの形状パラメータにのみ着目したものが多く、親血管形状の違いを考慮している報告は非常に少ない。さらには動脈瘤への物質輸送を解析したという報告は我々の知る限りで存在しない。ここでは、様々な親血管形状をもつ動脈瘤に対するパラメトリックな物質輸送解析を行い、形態学的特徴と動脈瘤内皮細胞表面の物質濃度の関係を示す。

2.1 方法

ここでは血管湾曲部に発症した動脈瘤を対象とする。解析に用いた動脈瘤形状モデルを図1に示す。これらのモデルはU字管、捻れ管、S字管を動脈の基本形状とし、それぞれの動脈に対し、瘤の発症方向を変化させて作成した。なお親血管形状の影響を調べるため、動脈瘤形状は一定とした。それぞれのモデルについて動脈瘤左側の血管が上流側である。簡単のため、ここでは定常物質輸送問題として取り扱う。流れ場の支配方程式は非圧

縮性 Navier-Stokes 方程式および連続の式,

$$\mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} = -\nabla p + \frac{1}{\text{Re}} \nabla^2 \mathbf{u}, \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0, \quad (2)$$

である. ここで \mathbf{u} は速度ベクトル, p は圧力, $\text{Re} = 200$ は Reynolds 数である. また物質輸送に対しては定常移流拡散方程式,

$$\mathbf{u} \cdot \nabla c = \frac{1}{\text{Pe}} \nabla^2 c, \quad (3)$$

を解く. ここで c は物質濃度, $\text{Pe} = 3.0 \times 10^5$ はペクレ数である. 式(1)および(2)の境界条件として, 流入部に Reynolds 数 200 の流速を Poiseuille 分布, 流出部は自由流出条件を与えた. 血管壁は剛体とし, no-slip 条件を与えた. 式(3)については流入部において一定値, 流出部において自由流出を与え, 血管壁表面で

$$\frac{\partial c}{\partial \mathbf{n}} = Kc, \quad (4)$$

の吸収境界条件を与える. ここで \mathbf{n} は血管壁表面の法線ベクトルであり, 定数 K は $K = 0.5$ である. これらの計算条件は ATP 輸送問題に相当するものであり, 境界条件(4)は $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$ の生化学反応をモデル化したものである.

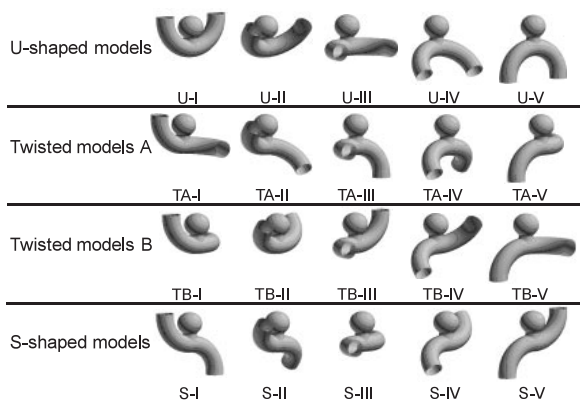


図 1. Aneurysm models.

2.2 結果と考察

図 2 はそれぞれの動脈瘤モデルに対する, 動脈瘤内皮細胞表面の平均物質濃度を示したものであり, 瘤ネック部を通して輸送される流入濃度フラ

ックスを横軸にとっている. ここで濃度は親血管壁における平均濃度で規格化している. 親血管形状の違いは内皮細胞表面の濃度分布を大きく変化させる. 平均濃度は流入濃度フラックスにはほぼ比例し, 例えば U-I や S-I など上流側の血管と瘤のなす角度が小さいほど, 流入フラックスが減少し, 結果として表面物質濃度が低くなる. 流入フラックスは血管湾曲部において発達する断面内 2 次流れと深く関係しており, 2 次流れの強さや分布は血管形状に大きく依存するため, それぞれの動脈瘤に対して異なる流入フラックスが得られる [6]. 平均的な濃度は図 2 のようであるが, それぞれの動脈瘤において空間的な分布も同時に生じる. 図 3a は TA-IV モデルに対する内皮細胞表面の濃度分布を示したものであり, 赤が高濃度領域, 青が低濃度領域を表している. 瘤ドーム部において局所的に低濃度になるスポットが存在している. 図 3b のようにこれは壁面近傍の渦中心と一致しており, 瘤内の流れ構造が濃度場の空間分布に強く影響することが分かる. これまでの破裂・未破裂動脈瘤の臨床報告において親血管形状を分類したものは皆無であり, 図 2 のような平均的な濃度分布と図 3 のような局所的な濃度分布のどちらが瘤内部の動脈硬化症の進展に寄与し, 破裂に至るのか結論付けることはできない. ここに示したように, 親血管形状によって動脈瘤内の生理学的な環境が異なることは明らかであり, 瘤形状が同じであっても, その後の進展過程に差異が表れるものと推察できる. これを詳細に議論するためにも, 今後の臨床研究に対して親血管形状についても報告がなされるよう提言したい.

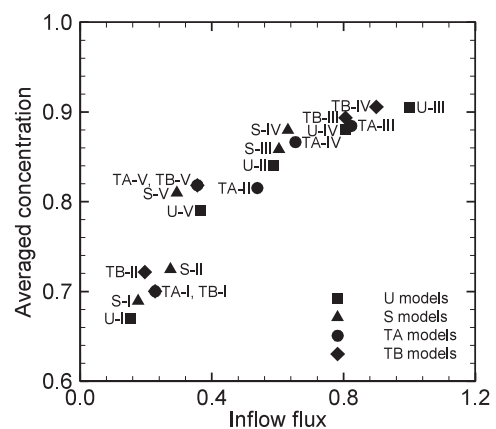


図 2. Relationship between averaged concentration at aneurysm wall and inflow flux into aneurysm.

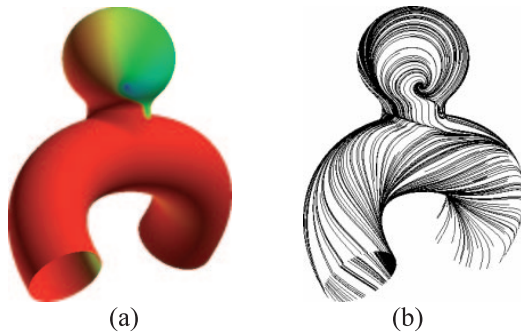


図3. (a) Concentration profile at the wall, and (b) limiting streamline, for the model TA-IV.

3. 生物学的反応を考慮した脳動脈瘤の発症・進展モデル

脳動脈瘤は囊状の形状によって特徴付けられるが、これまでの研究により、血管壁の力学的強度の低下だけで囊状脳動脈瘤の形成を説明することは困難であることがわかってきた[7, 8]. 我々は瘤形成の主要因として、血管壁を構成する線維質の増加や細胞増殖[9]のような生物特有の反応に注目しているが、それを表現できる計算モデルはこれまでに提案されていない. そこで本研究では、こうした生物学的反応をモデル化して脳動脈瘤の形成シミュレーションを行い、力学的強度の低下のみによって形成される形状との比較を行った.

3.1 仮説

過去の実験により、血管壁が血流から受ける壁せん断応力を実験的に高くすると、血管細胞の増殖が有意に生じることが明らかとなっている[9]. また数値シミュレーションにより、動脈瘤の好発部位は血流による壁せん断応力が局所的に高い部位と一致することが指摘されている[10]. これらの結果に基づき、本研究では以下の仮説を立てて脳動脈瘤の形成シミュレーションを行う.

[仮説 1]: 血流による壁せん断応力がある閾値を超えると、線維質の増加や細胞増殖といった血管壁の生物学的反応が生じる. その反応は、閾値超過量が大きければ大きいほど活発に生じる. こうした反応の結果として当該部位は圧縮されたような状態となり、それによる応力分布が壁内部に生じる.

[仮説 2]: 生物学的反応により応力分布が生じたことで、血管の内外圧差による力と壁の内力との平衡が崩れて壁の変形が始まり、結果的に新たな平衡形状が形成される.

3.2 方法

3.2.1 仮説1の定式化

本研究では血管壁の厚さを無視して膜として近似する. 図4の左図に示すように、これを三角形要素により離散化する. また、和田らのばねモデル[11]を用いて血管壁の力学的振る舞いを記述する. 図4の右図に示すように、血管壁を伸縮と曲げの2種類のばねによって力学モデル化する. 伸縮ばねは三角形要素の辺(線要素)に対応し、要素の伸縮に対する抵抗を表現する. また曲げばねは隣り合う三角形要素間の曲げに対する抵抗を表現する. 本研究では血管壁の形状変化が定性的にわかれば十分であるため、以上のようなシンプルなモデル化を行っている.

仮説1における“生物学的反応により応力分布が生じた状態”は、ばねモデル上では、伸縮ばねの自然長が伸ばされた状態に相当する. 従って仮説1は、“血流による壁せん断応力の閾値超過量が大きければ大きいほど、当該部位における伸縮ばねの自然長がより長くなる”とモデル化される. 本研究ではその伸長率を次のように仮定する.

$$\frac{l_i - l_i^0}{l_i^0} = \alpha(\tau_i^* - \tau_{th}^*) \text{ if } \tau_i^* > \tau_{th}^*, \quad (5)$$

ここで l_i^0 および l_i は、反応前(初期状態)および反応後における伸縮ばね i の自然長である. τ_i^* および τ_{th}^* は、無次元化された壁せん断応力および閾値である. また α は反応の程度を決める無次元パラメータである.

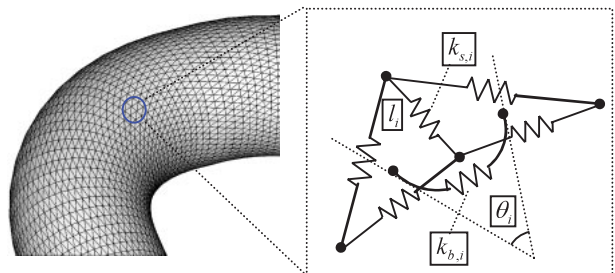


図4. Discretization and mechanical modeling of blood vessel.

3.2.2 仮説2の定式化

伸縮ばねの自然長が伸びると、壁の内力（ばね力）と血管の内外圧差による力との平衡が崩れて壁の変形が始まる。本研究では、血管の内外圧差については 100mmHg の一様な内外圧差を仮定し、各三角形要素が面として受ける力を 3つの節点に等分配する。各節点に作用するばね力は、仮想仕事の原理に基づいて算出する。その方法について以下に示す。

伸縮ばねに蓄えられる弾性エネルギーの総和 E_s を

$$E_s = \frac{L^2}{2} \sum_{i=1}^N k_{s,i} \left(\frac{L_i - l_i}{l_i} \right)^2, \quad (6)$$

と定義する。ここで L は代表長さ、 i は伸縮ばねの番号、 N は伸縮ばねの総数、 $k_{s,i}$ は要素 i の伸縮ばね定数、 L_i は伸縮ばねの長さ、そして l_i は式(5)で与えられる伸縮ばねの自然長である。

隣り合う三角形要素間には、二つの要素の面が水平になろうとする曲げモーメントが作用する。このとき各三角形要素間の曲げにより生じる弾性エネルギーの総和 E_b を

$$E_b = \sum_{i=1}^N k_{b,i} \tan^2 \left(\frac{\theta_i}{2} \right), \quad (7)$$

と定義する。ここで $k_{b,i}$ は要素 i の曲げばね定数、 θ_i は隣り合う三角形要素のなす角である。

節点 j に作用するばね力は $\mathbf{F}_j = \partial E / \partial \mathbf{r}_j$ と表され、右辺を数値的に微分することによりばね力を求める。ここで $E = E_s + E_b$ であり、 \mathbf{r}_j は節点 j の位置ベクトルである。血管壁の新たな平衡形状は、各節点に対する運動方程式を時間発展型に解くことにより、その定常解として求められる。

3.2.3 ばね定数の設定

曲げのばね定数は、曲げの弾性エネルギーの式(7)をシェル理論と対応させることによって設定した。非圧縮性の等方弾性体を仮定し、ヤング率を 2 MPa、ポアソン比を 0.5、壁厚を 0.2 mm として、理論式と対応させて $k_{b,i} = 1.0 \times 10^{-5}$ N·m と見積もった。

伸縮のばね定数の設定には、ヒトの内頸動脈におけるスティフネスパラメータの実験結果 $\beta = 11.15$ を用いた[12]。基準圧を 100mmHg とし、80～120 mmHg の範囲で圧力変化と血管径変化の関係を数値シミュレーションにより調べ、実験との対応をとる

ことで $k_{s,i} = 1.0$ N/m と見積もった。その際血管直径は 3.0 mm とし、曲げばね定数には上記の値を用いた。

3.2.4 血流の計算法

血流による壁せん断応力を算出するため、3次元非圧縮粘性流れの計算コードを構築した。境界適合格子により離散化し、座標変換した方程式系を MAC 法により解く。圧力のポアソン方程式の解法には SOR 法を用い、幾何学的マルチグリッド法を導入して収束を加速させる。ニュートン流体の層流を仮定し、密度は $\rho = 1.05 \times 10^3$ kg/m³、粘性係数は $\mu = 3.5 \times 10^{-3}$ Pa·s と仮定する。加えて定常流れを仮定し、境界条件としては流入側に放物型の速度分布、流出側に圧力ゼロをそれぞれ与える。また壁は剛体とし、壁面上で速度ゼロとする。

3.3 結果と考察

図 5 は内頸動脈走行の一部を模擬した U 字血管における壁せん断応力の分布である。血管には 15° のねじれを与え、またレイノルズ数 200 の定常流を仮定して血流計算を行った。壁せん断応力の大きさは湾曲部で相対的に大きくなった。ねじれを有しているため対称な分布とはならず、図 5 に示すように片側の一点にピークを持つ分布となった。

続いて、この壁せん断応力分布に対して、脳動脈瘤の形成シミュレーションを行った。壁せん断応力の閾値は $\tau_{th}^* = 0.12$ とした。これは図 5 における最大壁せん断応力の約 90% に相当する。初めに、過去の研究でやられてきたように、力学的強度の低下によってどの程度の拡張が生じるかをシミュレーションにより調べた。結果を図 6 に示す。図 6a は、壁せん断応力が閾値を超過した領域（色付けされた領域）において伸縮のばね定数を一様に 60% 低下させた場合の平衡形状であり、図 6b は 90% 低下させた場合である。過去の実験により脳動脈瘤壁の強度低下は約 30% 程度と報告されている[13]。従って図 6 の条件は非現実的な強度低下に相当するが、それにも拘らず脳動脈瘤に特有の嚢形状を形成するには至っていない。

図 7 は生物学的反応を考慮した形成シミュレーションの結果を示している。ここでは図 6 のような強度低下はないものとし、壁せん断応力の閾値と内外圧差は図 6 と同条件とした。式(5)における無次元パラメータを $\alpha = 50$ とした場合には拡張はそれほど大きくないが、 $\alpha = 100$ とした場合には、臨床にお

いて実際に観察されるような囊形状を再現することができた。現状では α の値に実験的な裏付けはないが、今回の提案手法により囊形状を初めて再現できたことは、今後脳動脈瘤の形成メカニズムを解明していくためには血管の生物学的反応を考慮することが不可欠であることを示すものである。

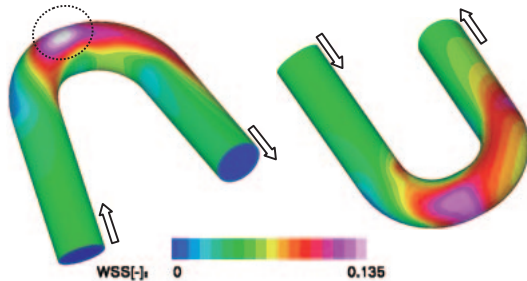


図5. Wall shear stress distribution. Circle shows high wall shear stress area.

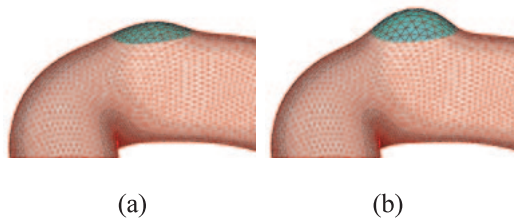


図6. Shape changes due to degradation of k_s . (a) 60% degradation, (b) 90% degradation.

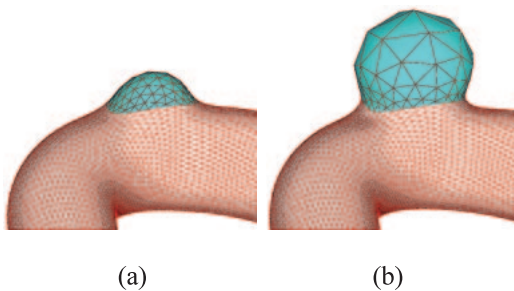


図7. Shape changes due to biological reactions. (a) $\alpha = 50$, (b) $\alpha = 100$.

4. マラリア感染血液の血流モデル

マラリアは現在、アフリカや東南アジアにおける途上国の熱帯地方を中心に多数の患者がいる。発病後治療が遅れると重症化に至り死亡の危険性も高まる。マラリアは原虫を病原体とする感染症で、マラリア原虫がハマダラカという蚊を媒介し

体内へ侵入することで発症する。マラリアに感染すると体内に侵入したマラリア原虫が血中の赤血球内に寄生し、増殖する。感染した赤血球はマラリア原虫の影響により赤血球本来の形状が変化し、膜の特性の変化および内部のマラリア原虫の影響により柔軟な変形能が失われる。また、血管壁や他の赤血球と接着をするようになる。この赤血球の性質の変化が微小血管閉塞に繋がりマラリアが重症化する要因と考えられている。しかしながら、これまでのマラリアに関する研究においては、感染赤血球の膜の性質や接着能を調べることに重点が置かれており、感染赤血球が具体的にどのような影響を血流に及ぼすのか明らかにされていない。

我々は微小循環における赤血球と血漿流れの相互作用を数値的に表現するため、粒子法を用いたモデリング手法を提案してきた [2]。これを発展的に応用することでマラリア感染血液流れの計算生体力学モデルを構築した。

4.1 方法

4.1.1 粒子法による離散化

マラリア感染赤血球を含む血液を図8のように粒子群によって表現する。感染赤血球はマラリア原虫の成長にしたがって、赤血球の表面積と体積の比率が低下することが知られており、ここでは円形状としている。血液を非圧縮性 Newton 流体と仮定し、各粒子の運動を非圧縮性 Navier-Stokes 方程式と連続の式によって記述する。次式は有次元の非定常 Navier-Stokes 方程式であり、外力項 \mathbf{f} に赤血球膜の変形に対する抵抗力や感染赤血球と血管壁や正常赤血球の吸着力が代入される。

$$\frac{D\mathbf{u}}{Dt} = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{f}. \quad (8)$$

支配方程式の離散化手法として、Moving Particle Semi-implicit (MPS) 法 [14]を用いる。

4.1.2 マラリア赤血球膜モデル

図9に示すように、赤血球膜を構成する膜粒子は近接する膜粒子とバネによって結合されており、膜の長さ変化に対する抵抗 \mathbf{f}_s 、曲げに対する抵抗 \mathbf{f}_b を受ける。マラリア原虫が寄生した赤血球には、膜上に knob と呼ばれる突起が現れ、原虫の成長とともにその数を増加していく。knob により細胞

骨格や膜が歪められ，結果として膜の変形能が低下する．これを f_s , f_b に関する抵抗係数を変化させることで表現する．抵抗係数の値は数値的な引張試験の結果を，Suresh ら[15]の実験結果と比較することで定める．

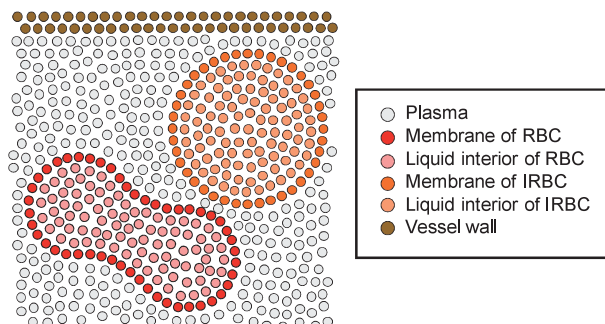


図 8. Particle modeling of blood with Malaria-infected red blood cell (IRBC).

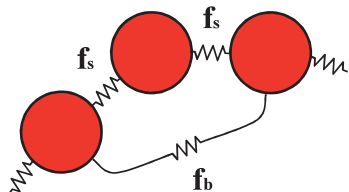


図 9. IRBC membrane model using spring network.

4.1.3 マラリア感染赤血球の接着モデル

感染赤血球－血管内皮細胞の接着は，感染赤血球の knob に発現する原虫由来の接着分子 PfEMP1 と，血管内皮細胞表面の接着分子 ICAM-1 や DC36 などが結合することによって起こると考えられている．また同様に感染赤血球－正常赤血球においても接着分子による結合を生じる．この接着現象を図 10 のように粒子間を結ぶバネによってモデル化する．感染赤血球膜のある粒子と血管壁のある粒子の距離が一定値以下になると粒子間に接着力 f_a を生じる．今 A の膜粒子に着目すれば，時刻 $t = t_1$ では a の血管壁粒子との間に接着力 f_a が作用する．時刻 $t_1 < t < t_2$ においてこれらの粒子間距離が一定値を超え，結合が解かれる．時刻 $t = t_1$ では血管壁粒子 b との距離が一定値より小さくなり，膜粒子 A と壁粒子 b の間に接着力が生じる．原虫の成長による接着力の増加はバネの弾性係数を変化させることで表現でき，値は Chtivanich ら[16]の実験結果を参考に決定する．

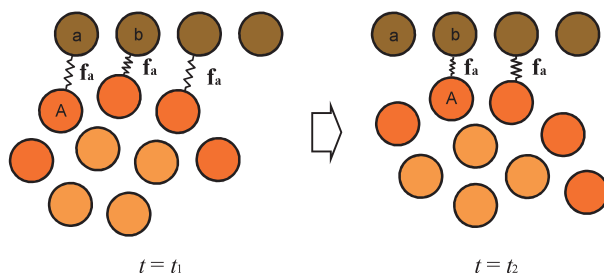


図 10. Spring model of adhesion between IRBC and endothelial cells.

4.2 結果と考察

流路形状は距離 $12 \mu\text{m}$ の二次元平行平板とする．流体の各物性値は，密度を $1.0 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ ，動粘性係数を $1.0 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ とする．境界条件は流入部に 4.0 mm/s の一定速度を与え，流出部は自由流出とし，壁面では no-slip とする．

図 11 に感染赤血球と非感染赤血球の流れを示す．感染赤血球は血管壁上を下流へ移動するが，壁面と接着をしているためその移動速度は小さい．よって図 11 に示す非感染赤血球 A は感染赤血球に追いつき接着をする．接着した非感染赤血球 A は接着を保ったまま感染赤血球の前方へ移動し，その後感染赤血球と分離する．このような現象が血流に与える影響を評価するために圧力損失を図 12 に示す．感染赤血球が存在しない場合と比較すると圧力損失の値は大きく増加している．また感染赤血球と非感染赤血球は複雑な相互作用をするため，圧力損失は時間的に大きく変動することがわかる．

マラリアに感染すると微小循環系において感染赤血球の血管壁への接着および rosette と呼ばれる凝集の形成が起こることが知られている．Kaul ら[17] は *in vivo* の実験を行い，細静脈においては大きな rosette 形成を確認し，対して細動脈ではせん断速度が大きいため，rosette 形成は生じにくいことを報告している．今回の我々の計算条件は細動脈に相当するが，血管壁に接着した感染赤血球と非感染赤血球は一時的に rosette を形成するもののすぐに崩壊し，非感染赤血球は感染赤血球を追い越して流れていくことが観察された．すなわち，細動脈においても rosette を全く形成しないのではなく，形成・崩壊を繰り返していることが推測される．一方で，大きな rosette 形成がなくとも流動抵抗が増加することが示された．感染赤血球と血管壁の接着は感染赤血球の移動速度を著しく低下させ，非感染赤血球の流動に大きな障害となる．流

動抵抗の増加はその血管における流量低下を引き起こすことから、その血管の下流においては流速がより小さくなり、動脈であっても血管閉塞に至る可能性が高くなると考えられる。

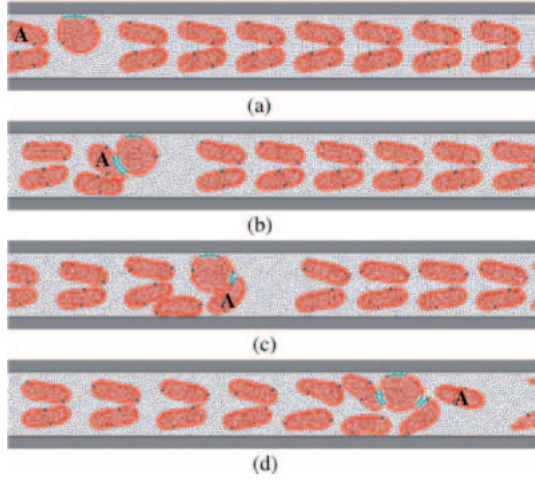


図 11. Behavior of PRBC interacting with healthy RBCs: (a) $t = 1$ ms; (b) $t = 4$ ms; (c) $t = 8$ ms; (d) $t = 17$ ms.

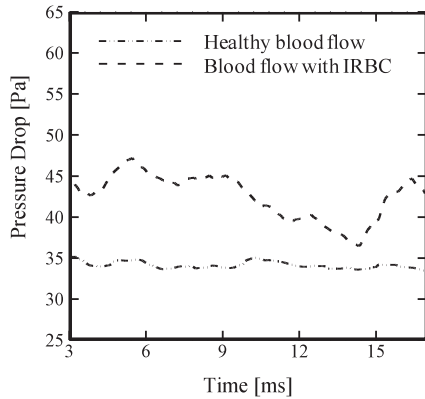


図 12. Pressure drop comparison between healthy blood flow and malaria-infected blood flow.

5. 血小板血栓生成モデル

血管壁損傷などにより血管内皮細胞が剥離して、血管内皮下組織が血液に曝されると、血液中の血小板がその傷害部位に粘着し、さらに血小板同士が結合するようになり、血小板凝集が開始する。次第に、その凝集塊（一次血栓）が大きくなり、その周囲にフィブリンのネットワークが形成されて血栓が完成する。近年の分子細胞生物学的理解の深まりから、血栓形成過程において、血漿蛋白であるフィブリノゲン（Fibrinogen: Fbg）および

von Willebrand 因子（von Willebrand factor: vWF）と、それらのレセプターとして血小板上に分布する膜糖蛋白 GP Ib α および GP IIb/IIIa の重要性が強調されている [18-20]。しかしながら、そのような結合因子による力学的作用と、血流による流体力学的作用の下で、血小板血栓が形成される力学的メカニズムについては未知な点が多い。本研究では、vWF、および、Fbg の血漿蛋白を介した血小板同士の力学的相互作用を離散要素法 [21] を応用したばねとダンパーから成るフォークトモデルにより表現し、それをストークス動力学法 [22, 23] に導入する手法を提案し、血流条件下における一次血栓の形成過程を解析した。

5.1 方法

5.1.1 Stokes 動力学法

ストークス動力学法には、Sato ら [22, 23] による速度加算近似を用いた。ただし、粒子間に働く力として、vWF、および、Fbg の血漿蛋白による結合力を考える。系の分散媒である血漿は非圧縮性のニュートン流体と見なし、注目する領域は血漿層である血管壁のごく近傍とし、血小板周りの流れはストークスの式と連続の式により支配されるとする。血小板を球形の固体粒子として理想化する。速度加算近似に基づいたストークス動力学法を用いると、各粒子に働く力によって引き起こされる粒子速度は以下のように表される [22, 23]。

$$\mathbf{v}_\alpha = \mathbf{U}(\mathbf{r}_\alpha) + \frac{1}{\eta} \left\{ \frac{1}{6\pi a} \mathbf{F}_\alpha + \sum_{\beta=1(\neq\alpha)}^N \left(\mathbf{a}_{\alpha\beta} - \frac{1}{6\pi a} \mathbf{I} \right) \cdot \mathbf{F}_\beta + \sum_{\beta=1(\neq\alpha)}^N \mathbf{a}_{\alpha\beta} \cdot \mathbf{F}_\beta \right\} + \sum_{\beta=1(\neq\alpha)}^N \tilde{\mathbf{g}}_\alpha : \mathbf{E} \quad (9)$$

ここで、 $\mathbf{U}(\mathbf{r}_\alpha)$ は粒子 α の位置における流れ場の速度、 η は粘度、 \mathbf{F}_i ($i = \alpha, \beta$) は粒子 i に働く外力、 a は粒子半径、 \mathbf{E} は流れ場の変形速度テンソル、 \mathbf{I} は単位テンソル、 \mathbf{a}_{ij} 、 \mathbf{g}_{ij} は移動度テンソルである。 N は粒子数を示す。移動度テンソルについては、文献 [21] に詳しく示される。

\mathbf{F}_i は以下に述べるように、粒子間、あるいは、粒子-壁間に vWF、および、Fbg を介して引き起こされる結合力 \mathbf{F}_{vWF} 、および、 \mathbf{F}_{Fbg} からなると考え、

$$\mathbf{F}_i = \mathbf{F}_{\text{vWF}} + \mathbf{F}_{\text{Fbg}}, \quad (10)$$

とする。

5. 1. 2 vWF および Fbg を介した粒子間結合力

粒子間に働く vWF, および, Fbg を介した結合力の計算に対しては, それらの長鎖の高分子としての機能を再現するため, 比較的離れた粒子同士に対しても作用するようばね・ダンパーモデル[21]を導入した (図 13a,b). さらに, それらは血小板上に設定されるレセプターモデルと選択的に結合しその結合能を発揮するものとした (図 13c). つまり, vWF は GP Ib α , あるいは, GP IIb/IIIa のレセプターモデルを発現した粒子間において結合能を発揮する一方, Fbg は GP Ib α のレセプターモデルを発現した粒子間でのみ結合能を発揮するように設定した. したがって, 2つの着目粒子 α, β には, 次の方程式を満足し, かつ, 結合可能なレセプターモデルの発現が着目粒子同士に存在するときのみ結合力が働くものとした.

$$L_{dist} \leq |\mathbf{r}_\alpha - \mathbf{r}_\beta| - 2a \leq 1.05L_{dist}, \quad (11)$$

ここで, \mathbf{r}_i ($i = \alpha, \beta$) は着目粒子の中心位置ベクトル, $|\mathbf{r}_\alpha - \mathbf{r}_\beta|$ は着目粒子の中心間距離, L_{dist} はばねの自然長である. vWF, および, Fbg による結合力, \mathbf{F}_{vWF} および \mathbf{F}_{Fbg} は, 対応するばね弾性係数 K_{vWF} , K_{Fbg} およびダンパー粘性係数 η_{vWF} , η_{Fbg} を用いて, それぞれ次式により表される.

$$\mathbf{F}_{vWF} = [\mathbf{e}_{vWF}]_{t-\Delta t} + K_{vWF}\Delta\mathbf{u} + \eta_{vWF}(\Delta\mathbf{u}/\Delta t), \quad (12)$$

$$\mathbf{F}_{Fbg} = [\mathbf{e}_{Fbg}]_{t-\Delta t} + K_{Fbg}\Delta\mathbf{u} + \eta_{Fbg}(\Delta\mathbf{u}/\Delta t), \quad (13)$$

ここで, $[\mathbf{e}_{vWF}]$, $[\mathbf{e}_{Fbg}]$ は前時間ステップにおけるばね弾性力を, $\Delta\mathbf{u}$ は着目粒子間に計算刻み時間 Δt の間に生じた相対変位増分である. \mathbf{F}_{vWF} および \mathbf{F}_{Fbg} の各成分は粒子 α, β 間の幾何学的位置から成分分解することによって得られる.

5. 1. 3 レセプターモデル

GP Ib α , および, GP IIb/IIIa に関しては, 以下のような特徴が知られている [18-20]. GP Ib α は, 高ずり応力によって活性化となり, vWF に対する受容体機能が発現し, vWF と結合能を持つようになる. この際, 活性化はずり速度依存性に起こり, さらに暫時的なものである. 一方, GP IIb/IIIa に関しては, GP Ib α と vWF の結合により血小板細胞内にシグナル伝達が起こり, 血小板が活性化され, GP IIb/IIIa に vWF および Fbg に対する受容体機能

が発現する. しかし, GP IIb/IIIa - vWF の結合力は GP IIb/IIIa - Fbg, GP Ib α - vWF の結合と比較すると脆弱であり, ずり速度が大きい場合には結合が困難となる. 以上のことを考慮して, 以下の条件を設定した.

a) GP Ib α の活性条件

GP Ib α -vWF の結合が発生してからの時間 t_{bind} が一定時間 T_{act} 以下である.

b) GP IIb/IIIa 活性条件

GP Ib α -vWF 結合が存在する.

粒子間の相対速度が一定速度 U_{act} 以下である.

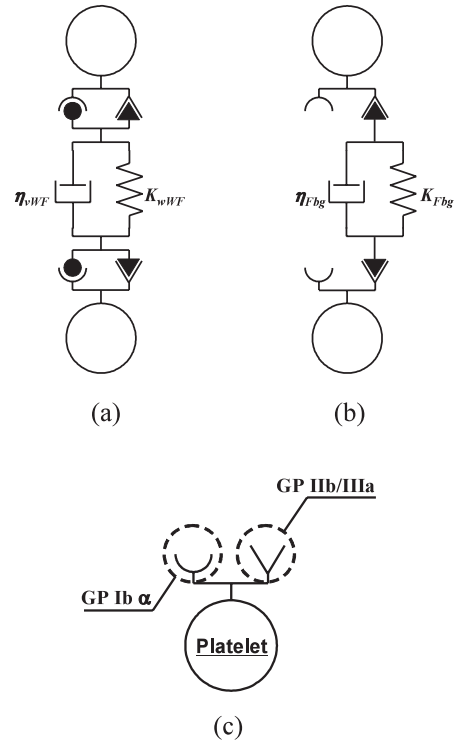


図 13. (a) Interaction model for vWF, (b) Interaction model for Fbg, and (c) GP Ib α , GP IIb/IIIa receptor model.

5. 2 結果と考察

血管壁は, 血小板粒子モデルと同じ球状モデルを直線上に配置し, 固定することで構成し, その血管壁の一部に vWF との結合能を持たせることで血管の損傷部位や内皮下組織の機能を模擬した (図 14). 血小板粒子は, 直径 2~4 μm のランダムな大きさで, ランダムな位置に挿入された. 流れ場にはずり速度 1000 s^{-1} のクエット流れを考えた.

解析に用いた物性値は, 血漿に対して $\eta = 7.97 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$, vWF に対して $K_{vWF} = 6.0 \times 10^8 \text{ Pa}$, $\eta_{vWF} =$

$3.25 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$, $L_{\text{dist}} = 0.5 \text{ }\mu\text{m}$, Fbg に対して $K_{\text{Fbg}} = 1.2 \times 10^9 \text{ Pa}$, $\eta_{\text{Fbg}} = 4.59 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$, $L_{\text{dist}} = 0.5 \text{ }\mu\text{m}$, GPIb α に対して $T_{\text{act}} = 0.5 \text{ s}$, GPIIb/GPIIIa に対し $U_{\text{act}} = 5.5 \times 10^2 \text{ m/s}$ である. vWF, Fbg, GP Ib α , および, GP IIb/IIIa に関する各種のパラメータについては不明であるが, 種々の予備計算により決定した.

図 14 は本手法により解析された血小板粒子の血管壁損傷部位への粘着および凝集の過程を示す. 血管壁近傍を流れる血小板粒子は, 血管壁損傷部位に模擬された vWF と結合し, その粘着粒子上の GP IIb/IIIa レセプターを活性化させ, Fbg を巻き込んだより強固な粘着を血管壁との間に構築するとともに, 血流中の血小板との結合により血小板凝集を開始するのが観察される (図 14a). その後, 凝集塊は血流に抗してその損傷部位に留まり, 上流から運ばれる血小板を取り込みながら, 徐々にその凝集塊を高さ方向, および, 流れの上下流方向へと発達させ (図 14b-d), 血管壁損傷部位全体を覆う凝集塊を構築する (図 14e).

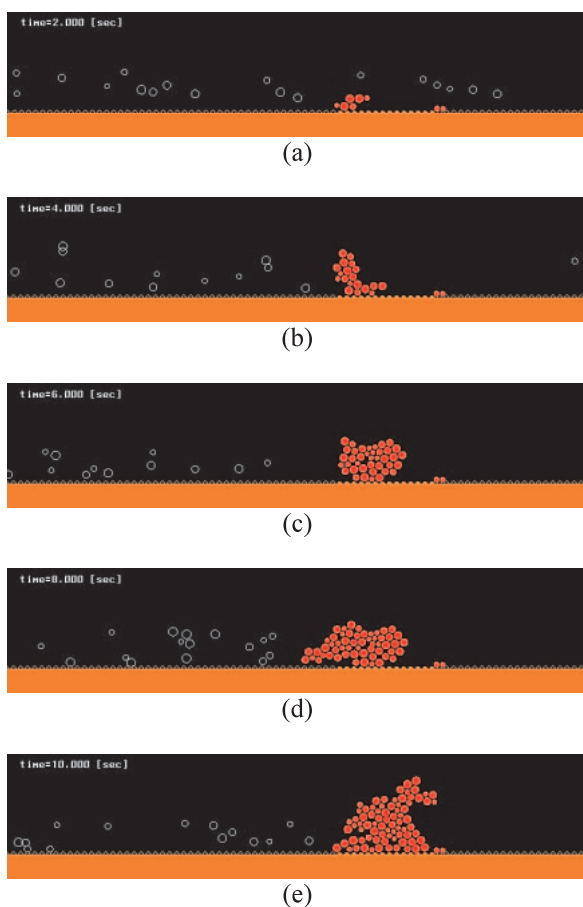


図 14. Time histories of platelet adhesion and aggregation. (a) $t = 2.0 \text{ s}$, (b) $t = 4.0 \text{ s}$, (c) $t = 6.0 \text{ s}$, (d) $t = 8.0 \text{ s}$, (e) $t = 10.0 \text{ s}$.

得られた結果は, 実験的アプローチによる血栓形成過程との対照等により, より詳しく検討する必要があるが, 血小板の損傷部位への輸送, vWF を介した損傷部位への血小板粘着, Fbg を巻き込んだ血小板凝集が統合的に再現されており, 本シミュレーション手法が血小板血栓の形成あるいは崩壊過程の解析に有効な手法と成り得ることが示唆された.

6. まとめ

本報では, 脳動脈瘤への物質輸送, 脳動脈瘤の発症・進展過程, マラリア感染血液流れ, 血小板血栓形成過程に対する計算生体力学モデルについて示した. 脳動脈瘤への ATP 輸送問題に対し, 壁面境界条件として $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$ の生化学反応モデルを適用し, 瘤内皮細胞表面の ATP 濃度が親血管形状に強く依存することを明らかにした. 「囊状動脈瘤は, 壁せん断応力に反応して細胞増殖が起こり, 結果として生じる壁表面積の増大によって形成される」という仮説に基づき, この生体の反応・適応機能をモデル化することによって, 初めて囊状動脈瘤の形成を再現することに成功した. また, 我々が提案してきたミクロスケール血流モデリング手法を拡張的に適用することで, 血流中のマラリア感染赤血球と健常赤血球および血管壁との相互作用をモデル化し, 細動脈内におけるマラリア感染赤血球の挙動, それに伴う血流抵抗の変動に関する基礎的知見を得た. vWF および Fbg の血漿蛋白を介した血小板同士の力学的相互作用を考慮した血小板血栓形成モデルを提案し, 血小板の損傷部位への輸送, vWF を介した損傷部位への血小板粘着, Fbg を巻き込んだ血小板凝集が統合的に再現できることを示した.

マクロスケールの物質輸送モデルや瘤の発症・進展モデルにおいて, 生物学的および生化学的反応は簡易に近似されている. マラリア感染赤血球と内皮細胞の接着や血漿蛋白を介した血小板間相互作用についても同様である. 異なるスケールの統合モデルの開発が次の課題であり, 分子動力学に基づくナノモデルから構築的に再構成されたマクロモデルの開発を進めていく.

文献

- [1] Nakamura M, Wada S, and Yamaguchi T. Computational analysis of blood flow in an integrated model of the left ventricle and the aorta. *J Biomech Eng* **128**, 837-843, 2006.
- [2] Tsubota K, Wada S, and Yamaguchi T. Particle method for computer simulation of red blood cell motion in blood flow. *Comput Methods Programs Biomed* **83**, 139-146, 2006.
- [3] Wada S, and Karino T. Theoretical prediction of low-density lipoproteins concentration at the luminal surface of an artery with a multiple bend. *Ann Biomed Eng* **30**, 778-791, 2002.
- [4] David T. Wall shear stress modulation of ATP/ADP concentration at the endothelium. *Ann Biomed Eng* **31**, 1231-1237, 2003.
- [5] Kataoka K, Taneda M, Asai T, Kinoshita A, Ito M, and Kuroda R. Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms: A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* **30**, 1396-1401, 1999.
- [6] Imai Y, Sato K, Ishikawa T, and Yamaguchi T. Effects of arterial geometry on inflow rate into cerebral aneurysms on curved arteries. *Proc. ASME SBC 2007*, CD-ROM, 2007.
- [7] Feng Y, Wada S, and Yamaguchi T. The application of computer simulation in the genesis and development of intracranial aneurysm. *Technol Health Care* **13**, 281-291, 2005.
- [8] Chatziprodromou I, Tricoli A, Poulidakos D, and Ventikos Y. Haemodynamics and wall remodelling of a growing cerebral aneurysm: A computational model. *J Biomech* **40**, 412-426, 2007.
- [9] Masuda H, Zhuang Y-J, Singh TM, Kawamura K, Murakami M, Zarins CK, and Glagov S. Adaptive remodeling of internal elastic lamina and endothelial lining during flow-induced arterial enlargement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**, 2298-2307, 1999.
- [10] Mori D, and Yamaguchi T. Computational fluid dynamics analysis of the blood flow in the thoracic aorta on the development of aneurysm. *J Jpn Coll Angiol* **43**, 94-97, 2003 (in Japanese).
- [11] Wada S, and Kobayashi R. Numerical simulation of various shape changes of a swollen red blood cell by decrease of its volume. *Trans JSME A* **69**, 14-21, 2003 (in Japanese).
- [12] Steiger HJ, Aaslid R, Keller S, and Reulen H-J. Strength, elasticity and viscoelastic properties of cerebral aneurysms. *Heart Vessels* **5**, 41-46, 1989.
- [13] 佐藤 正明. 生体組織の力学特性. 医用電子と生体工学 **24**, 213-219, 1986.
- [14] Koshizuka S, and Oka Y. A particle method for incompressible viscous flow with fluid fragmentation. *Nucl Sci Eng* **123**, 421-434, 1996.
- [15] Suresh S, Spatz J, Mills JP, Micoulet A, Dao M, Lim CT, Beil M, and Seufferlein T. Connection between single-cell biomechanics and human disease states: gastrointestinal cancer and malaria. *Acta Biomater* **1**, 15-30, 2005.
- [16] Chotivanich KT, Dondorp AM, White NJ, Peters K, Vreeken J, Kager PA, and Udomsangpetch R. The resistance to physiological shear stresses of the erythrocytic rosettes formed by cells infected with Plasmodium falciparum. *Ann Trop Med Parasitol* **94**, 219-226, 2000.
- [17] Kaul DK, Roth EF, Nagel RL, Howard RJ, and Handunnetti SM. Rosetting of Plasmodium falciparum-infected red blood cells with uninfected red blood cells enhances microvascular obstruction under flow conditions. *Blood* **78**, 812-819, 1991.
- [18] Goto S, Ikeda Y, Saldivar E, and Ruggeri ZM. Distinct mechanisms of platelet aggregation as a consequence of different shearing flow conditions. *J Clin Invest* **101**, 479-486, 1998.
- [19] Goto S, Salomon DR, Ikeda Y, and Ruggeri ZM. Characterization of the unique mechanism mediating the shear-dependent binding of soluble von Willebrand factor to platelets. *J Biol Chem* **270**, 23352-23361, 1995.
- [20] Savage B, Saldivar E, and Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* **84**, 289-297, 1996.
- [21] Hakuno M, and Meguro K. Simulation of concrete-frame collapse due to dynamic loading. *J Eng Mech* **119**, 1709-1723, 1993.
- [22] Satoh A. Comparison of approximations between additivity of velocities and additivity of forces for Stokesian dynamics methods. *J Colloid Interface Sci* **243**, 342-350, 2001.
- [23] Satoh A, Chantrell RW, Coverdale GN, and Kamiyama S. Stokesian dynamics simulations of ferromagnetic colloidal dispersions in a simple shear flow. *J Colloid Interface Sci* **203**, 233-248, 1998.