

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15429

研究課題名(和文)精神科臨床現場での肺塞栓症メカニズムの解明：人工静脈モデルの実測、画像・数理解析

研究課題名(英文) Clarify the Mechanism of Thromboembolism in clinical practice of psychiatry: Measurement, Imaging and Quantitative Analysis of Thrombus Formation in Artificial Vessels

研究代表者

杉田 尚子 (Sugita, Naoko)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20750532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：シリコン樹脂の一種であるPDMS (polydimethylsiloxane) で透明なマイクロスケールの流路デバイスを作った。そこに、静脈のずり速度に合わせて内圧を調整できるように設計した自作のポンプにより、血液が流れる様子を顕微鏡と高速度カメラで撮像できるようにした。更に、蛍光標識によりフィブリン網の生成の経時変化をリアルタイムで記録する技術を確立した。通常の下肢静脈の血流状態と身体拘束時のような血流うっ滞(身体拘束時や昏迷時)で生成する初期のフィブリン網を比較し、繊維の太さや配向性の違いを画像解析や流量記録により定量化し、医学系および工学系の国際学会で報告したとともに現在論文執筆中である。

研究成果の概要(英文)：We made a microfluidic device system to observe thrombus structure formed under various but venous range shear rate conditions as a basic experimental technology for mathematical analysis. The inside of the channel was fully siliconized and partly coated with collagen. Fluorescently-stained blood was flowed with venous shear rate by a home build pressure control pumping device. The thrombus imaged was observed by a fluorescence microscope. The structures of thrombus under various shear rate were much different from each other even in normal venous shear rate range. We made a novel microfluidic system to visualize the venous thrombus structure. The shear rate affect thrombus structures even in normal venous shear range. Our results can give much information for mathematical modeling of VTE and will be beneficial for understanding VTE.

研究分野：精神科における身体合併症

キーワード：深部静脈血栓症 肺塞栓症 身体合併症 流体力学

1. 研究開始当初の背景

肺塞栓症は下肢の静脈などにできた血栓が血流中を移動して肺動脈を閉塞させて生じる。国内外の大規模な法医学研究で、剖検で見つかった肺塞栓死の3分の1が精神科患者で、診療科で最多であったと報告されている。

(Lucena J. J Forensic Leg Med, 2009) (阿部俊太郎, 慈恵医大誌, 2006)

血栓塞栓症は一旦生じると治療が困難なため対費用効果から予防策が優先と考えられている。本邦では、2004年に肺血栓塞栓症予防管理料が新設された他、精神科でも日本総合病院精神医学会より静脈血栓塞栓症予防指針が示された。それでも、精神科は予防が遅れていると指摘されている(2014年2月22日、東京、日本血栓止血学会 SSC 静脈血栓症肺塞栓症部会)。

非定型抗精神病薬など血栓塞栓を促進する精神科固有のリスクのいくつかは疫学的に検証されているが(Parker C. BMJ 2010;341:c4245, 2010) (Masopust J. Psychiatry Clin. Neurosci., 2012)、各因子がなぜ血栓塞栓を生じやすくするかという基礎的なメカニズムを解明した先行研究はない。

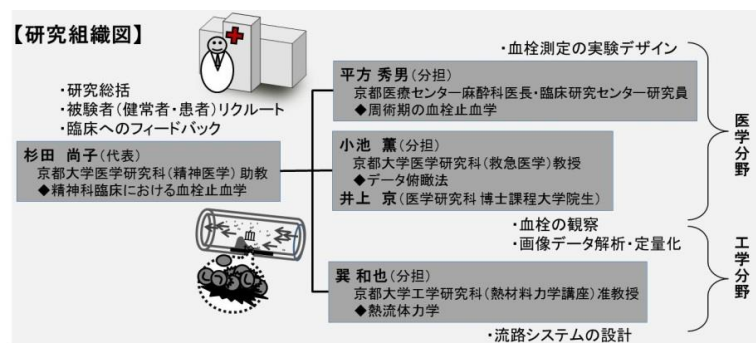
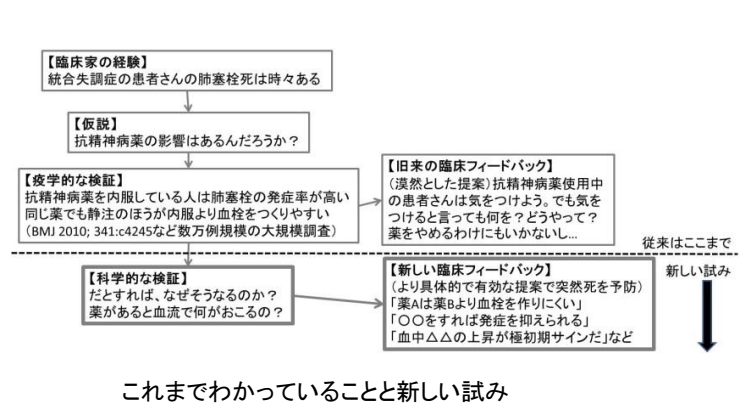
2. 研究の目的

肺塞栓症は予測困難な上に致死率が高く、突然死の代表的な原因である。予防ガイドラインが作られ10年以上も全国で対策が続けられてきたが、発症数は減らない。これは、血栓塞栓生成の基礎的なメカニズムがあまり解明されておらず、初期診断が難しいためである。本研究では、

- 1) 人工静脈により可視化、
- 2) 画像解析により定量化、
- 3) 臨床にフィードバックする

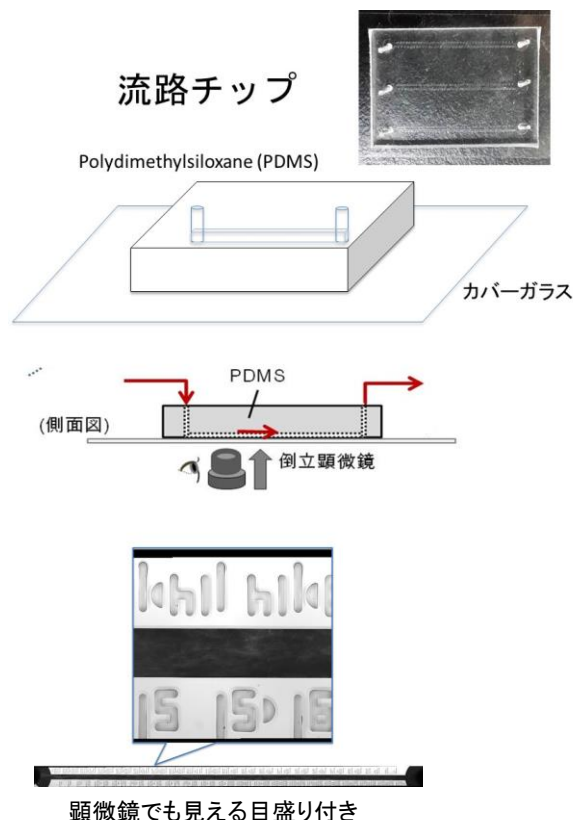
ことで、精神科領域で血栓塞栓が生じる基礎的なメカニズムを科学的に理解することを目的とする。

精神科は肺血栓塞栓症の発症数が特に多い科の一つである。当該科での研究が、将来は広く他の多くの場面でも有効に応用され、先制医療に発展につながることを期待する。

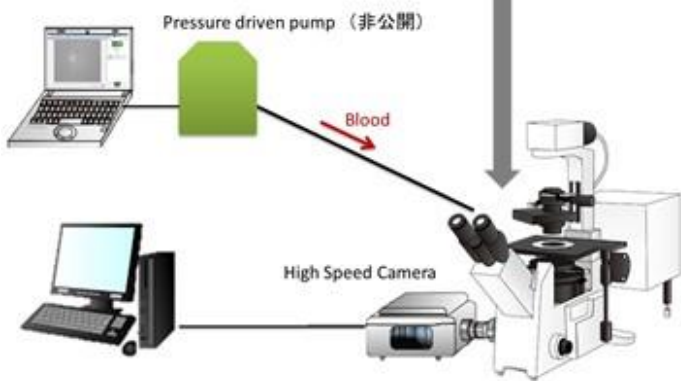
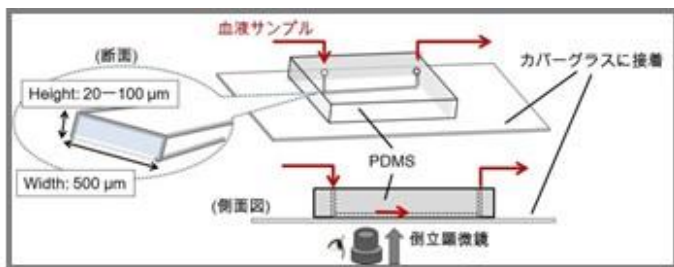
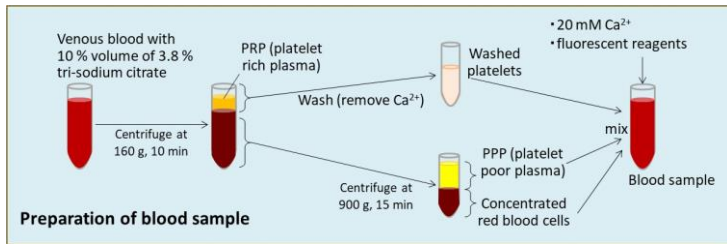


3. 研究の方法

- ① ヒト静脈を模した人工流路デバイスを開発した。



②健常者血を用い、血栓塞栓の risk として知られている状況下での血栓生成過程を in vitro に可視化した。



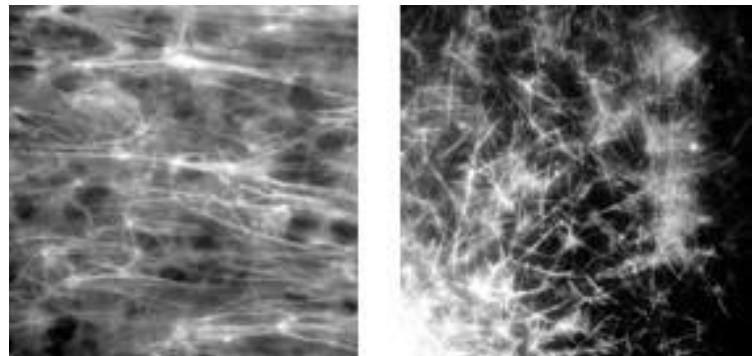
③画像データの解析により血栓生成過程を定量化した。

4. 研究成果

シリコン樹脂の一種である PDMS (polydimethylsiloxane) で透明なマイクロスケールの流路デバイスを作った。そこに、静脈のずり速度に合わせて内圧を調整できるように設計した自作のポンプにより、血液が流れる様子を顕微鏡と高速度カメラで撮像できるようにした。更に、蛍光標識によりフィブリン網の生成の経時変化をリアルタイムで記録する技術を確立した。

通常の下肢静脈のような血流状態と身体拘束時のような血流うっ滞（身体拘束時や昏迷時）で生成する初期のフィブリン網の比較で

ある。繊維の太さや配向性の違いを撮像し、画像解析や流量記録により定量化し、医学系および工学系の国際学会で報告したとともに現在論文執筆中である。



左)通常の静脈流 右)血流うっ滞

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 0 件）執筆中

〔学会発表〕（計 7 件）

1. Yusuke Yamamoto, Kazuya Tatsumi, Hitoshi Shirouzu, Hideo Hirakata, Naoko Sugita, Kyo Inoue and Kazuyoshi Nakabe: Measurement of Venous Thrombosis Formation and Mass Transfer Effects in the Initial Stage Using Microchannel Flow. (MicroTAS 2016 Conference.2016,Dublin, UK)

2. 井上京, 杉田尚子, 平方秀男, 巽和也, 新岡宏彦, 伊井仁志, 和田成生, 小池薫, 村井俊哉:「静脈血栓の研究に有望な新しい流路システム」日本バイオレオロジー学会(2016年東京)

3. Hideo Hirakata, Naoko Sugita, Kyo Inoue, Kazuya Tatsumi, Kaoru Koike: Thrombus Structure Change under Various Shear Rate, Using a Novel Microfluidic Device.(Scientific and Standardization Committee meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2016, Montpellier, France)

4. 杉田尚子,平方秀男, 井上京, 巽和也, 小池薫:「顕微鏡下での血小板内カルシウム放出観察の試み」第 16 回 TTM フォーラム (2016 年 3 月東京)

5. Naoko Sugita, Hideo Hirakata, Kyo Inoue, Kazuya Tatsumi Toshiya Murai: A Novel Flow Chamber System for Modeling Human Venous Thrombosis. (Scientific and Standardization Committee meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2014, Milwaukee, WI, USA).

6. 石田 幸穂 伊井仁志, 平方 秀男, 杉田尚子, 越山頭一朗, 和田成: A blood-clot formation model considering biochemical reactions and viscoelasticity of thrombus)「日本機械学会 関西支部第90 期定時総会講演会(2015 年3 月京都)メカボケーション学生研究発表セッション ※ベストポスター賞受賞

7. Naoko Sugita, Hideo Hirakata, Kyo Inoue, Kazuya Tatsumi Toshiya Murai: A Novel Microfluidic Device Development for Venous Thrombus Understanding. 2015. International Society on Thrombosis and Haemostasis International Society 2015, Toronto, Canada)

〔図書〕(計1 件)

工藤 耕太郎, 杉田尚子, 「精神科病院における深部静脈血栓・肺塞栓」: 臨床医のための静脈血栓塞栓症 診断・治療マニュアル. 医薬ジャーナル社(2015 年11 月)(依頼原稿)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉田 尚子 (SUGITA, Naoko)
京都大学・大学院医学研究科・特定病院助教
研究者番号 : 20750532

(2) 研究分担者

平方 秀男 (HIRAKATA, Hideo)
京都大学・大学院医学研究科・客員研究員
研究者番号 : 70271509

(2) 研究分担者

巽 和也 (TATSUMI, Kazuya)
京都大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号 : 90372854

(2) 研究分担者

小池 薫 (KOIKE, Kaoru)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 : 10267164