

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01363

研究課題名（和文）核磁気共鳴画像計測融合血流シミュレーションによる血管内皮細胞のはく離予測

研究課題名（英文）Prediction of peeling of endothelial cells by magnetic-resonance-imaging measurement-integrated blood flow simulation

研究代表者

早瀬 敏幸（Hayase, Toshiyuki）

東北大学・流体科学研究所・教授

研究者番号：30135313

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,000,000円

研究成果の概要（和文）：動脈硬化や動脈瘤などの血管病変の発症の引き金になる血管表面の内皮細胞のはく離の機序は未だ十分に理解されていない。本研究は、内皮細胞のはく離を引き起こす血管表面近傍の血流の流体力学的作用を明らかにすることにより内皮細胞はく離予測のための知見を得ることを目的とした。動脈瘤などの循環器系疾患の好発部位である大動脈を対象として、核磁気共鳴画像計測融合血流シミュレーションにより血管壁近傍の詳細な流れ場を明らかにするとともに、内皮細胞はく離実験により血管壁近傍の流れ場が内皮細胞のはく離に与える影響を明らかにし、両結果を比較することにより血行力学パラメータと内皮細胞はく離の関係を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管表面の内皮細胞のはく離は、動脈硬化や動脈瘤などの血管病変の発症の引き金になることが指摘されているが、その機序は未だ十分に理解されていない。本研究では、核磁気共鳴画像計測融合血流シミュレーションによる血管壁近傍の詳細な流れ場の解析と内皮細胞はく離実験により、これまで未知であった生体内の血流場が内皮細胞はく離に与える影響に関する知見を得た。本研究成果は、内皮細胞近傍場の流体力学的作用の正確な理解に基づき内皮細胞のはく離やそれに伴う血管病変の発症の予測を可能とするための基礎となる。

研究成果の概要（英文）：The mechanism of endothelial cell peeling on the surface of blood vessels, which triggers the development of vascular lesions such as arteriosclerosis and aneurysms, is still not well understood. The purpose of this study was to obtain knowledge for prediction of endothelial cell peeling by revealing the hydrodynamic action of blood flow near the surface of blood vessels that causes endothelial cell peeling. For the aorta, which is a common site of cardiovascular diseases such as aneurysms, the detailed flow field near the blood vessel wall was clarified by nuclear magnetic resonance imaging measurement fusion blood flow simulation, and the effect of the flow field near the vascular wall on the peeling of endothelial cells was clarified by the experiment, and the relationship between hemodynamic parameters and endothelial cell peeling was clarified by comparing the results.

研究分野：流体工学

キーワード：計測融合血流シミュレーション 大動脈 血流場 内皮細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 血管表面を覆う内皮細胞のはく離は、動脈硬化や動脈瘤などの血管病変の発症の引き金になることが指摘されている。これまで数多くの研究がなされているが、血流が内皮細胞のはく離に及ぼす影響についての正確な理解には未だ至っていないのが現状である。問題の解決には、内皮細胞のはく離を引き起こす血管表面近傍の血流の流体力学的作用を正確に知ることが本質的に重要であるが、計測によっても、数値解析によっても正確に知ることが難しいのが現状である。また血管壁近傍には赤血球が存在しない数マイクロメートルの血漿層が存在することが知られているが、これまで内皮細胞がはく離した血管壁近傍での血漿層の計測例はなく、内皮細胞のはく離部位では赤血球が内皮細胞に直接影響を及ぼしている可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 上記の学術的背景より、本研究課題の核心をなす学術的「問い」は、「内皮細胞のはく離を引き起こす血管表面近傍の血流の流体力学的作用は何か。」である。この問題は、従来の計測や数値解析のいずれの手法を用いても解決が困難であり、また従来考慮されてこなかった赤血球の存在が本質的な影響を及ぼす可能性がある。

(2) この学術的「問い」を解決すべく、本研究の目的は、内皮細胞のはく離を引き起こす血管表面近傍の血流の流体力学的作用を明らかにすることにより内皮細胞のはく離の予測を可能とすることである。

3. 研究の方法

(1) 上記の目的を達成する研究内容として、本研究では動脈瘤などの循環器系疾患の好発部位である大動脈を対象として、1) 核磁気共鳴画像(MRI)計測融合血流シミュレーションにより血管壁近傍の詳細な流れ場を明らかにするとともに、2) 内皮細胞はく離実験により血管壁近傍の流れ場が内皮細胞のはく離に与える影響を明らかにし、3) 両者の結果を比較することにより血行力学パラメータと内皮細胞はく離の関係を明らかにした。以下に各サブテーマの研究方法を記す。

(2) MRI 計測融合血流シミュレーションにより大動脈血管壁近傍の詳細な流れ場を明らかにした。MRI 計測による大動脈血管形状と血流速度ベクトルを流体構造連成数値解析にフィードバックすることにより、MRI 計測融合血流シミュレーションを行った。最初に解析手法を完成した後、臨床データにより解析を行った。MRI 計測は臨床現場で広く用いられているが、計測分解能の制約により血管壁近傍の血流場を正確に計測することは難しい。MRI 計測と血流の数値解析を融合した本解析手法により、大動脈壁近傍の血流速度場が初めて明らかとなる。これにより、これまで未知であった内皮細胞のはく離に影響を与える流体力学的パラメータを特定するための研究が可能となった。

(3) 内皮細胞はく離実験により血管壁近傍の流れ場が内皮細胞のはく離に与える影響を明らかにした。内皮細胞を培養した流路底面近傍に大動脈壁近傍の 3 次元的な血流場を模擬した実験を行って、培養内皮細胞のはく離を調べた。流路内の血流場を数値シミュレーションにより検証しつつ実験を行った。実験装置を作成した後、実験を行った。大動脈内の血管壁近傍の血流場を再現した実験流路内の培養内皮細胞のはく離実験は本研究独自の手法である。内皮細胞を培養した流路底面近傍に 3 次元的な血流場を模擬し、実際の血管壁近傍の血流場の再現性を数値シミュレーションにより保証しながら内皮細胞のはく離を調べる本実験は、初めて行われた。

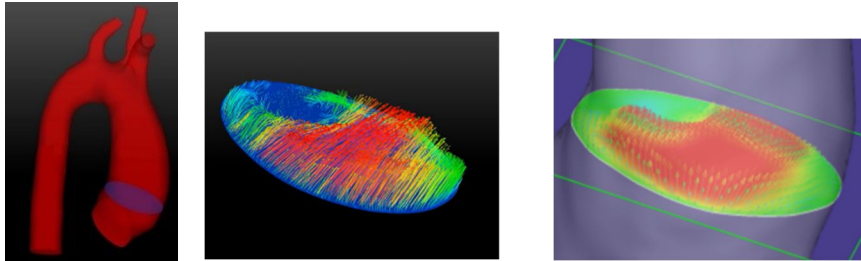
(4) 大動脈の血行力学パラメータと内皮細胞はく離の関係を明らかにした。大動脈壁近傍血流場の MRI 計測融合血流シミュレーション結果と内皮細胞はく離実験結果を比較し、内皮細胞はく離に最も影響を与える流体力学パラメータを調べた。大動脈壁近傍血流場の MRI 計測融合血流シミュレーション結果と内皮細胞はく離実験結果の比較研究手法を、大動脈血管の臨床データに対して解析を行うことにより、これまで未知であった内皮細胞のはく離を予測可能な流体力学的パラメータが特定され、流体力学的パラメータの評価に基づく血管疾患の予測診断が可能となる。

4. 研究成果

(1) 以下に主な研究成果を示す。最初に、MR-MI シミュレーションによって、上行大動脈での正確な血流動態と血行力学パラメータを得るための研究成果について述べる。解析は MRI データを基に作成した大動脈血管モデルに対し、上行大動脈部に ROI を設定して行った。大動脈入口部で MR 計測より求めた流入流量を与えた通常の数値解析と、ROI 内の血管軸方向平均血

流速の差が最小になるように流入流量を補正した MR-MI シミュレーションの解析結果及び MR 計測データを比較した。

(2) 収縮期における流入側の ROI の表面上の断面の速度ベクトルの比較を図 1 に示す。MR-MI シミュレーションは大動脈の曲率に対して外側に大きく偏向した流速分布となっており、MR データでの速度分布と近い分布をしていることが確認できる。このような流速分布になる原因については更なる調査が必要であるが、血管壁の変形や一様ではない流入速度分布が影響していると考えられる。以上よりフィードバック力が実際の流れ場の再現に正しく働いていることがわかる。この結果は、MR-MI シミュレーションで誤差が大きく減少した既報の解析結果と整合している。



(a) (b) (c)
図 1 (a) 大動脈内血流の(b)MR-MI シミュレーションと(c) MR 計測結果の比較

(3) 次に内皮細胞の射流負荷実験について述べる。本研究では HUVEC と大動脈由来の正常ヒト血管内皮細胞(HAEC)による斜流負荷実験を行い、HUVEC と HAEC のはく離率を比較した。HUVEC または HAEC をアクリル製試料容器に培養した。斜流負荷実験装置の蓋に加工した 0.6mm のノズル孔より 45° の角度で培地を試料容器底面に培養した内皮細胞に噴射した。斜流負荷前後に倒立顕微鏡で位相差観察し、イメージングソフトウェアにより細胞数をカウントし、最初の細胞数に対する斜流負荷後にはく離した細胞数の割合をはく離率とした。

(4) 斜流負荷実験による噴射流量に対する HUVEC と HAEC のはく離率の関係を図 2 に示す。流量 10ml/min までは HUVEC、HAEC のはく離率にほとんど差は見られなかったが、流量 12.5ml/min 以降のはく離率は HAEC より HUVEC が大きく、HAEC は HUVEC より耐久性がある結果となった。

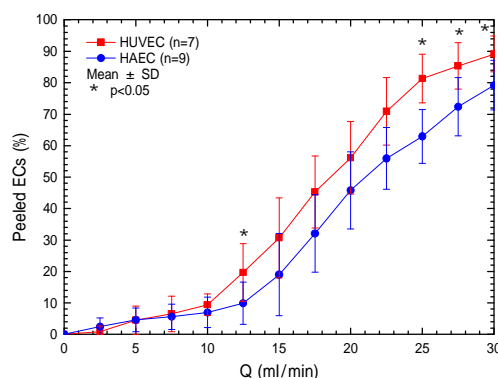


図 2 噴射流量と内皮細胞のはく離率との関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yuki Hori, Suguru Miyauchi, Toshiyuki Hayase, Alain Lalande, Jean-Joseph Christophe
2. 発表標題 Fundamental study of MR-measurement-integrated simulation of heart-aorta-system: blood flow of ascending aorta
3. 学会等名 CMBE 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀 雄貴, 宮内 優, 早瀬 敏幸, Alain Lalande, Jean-Joseph Christophe
2. 発表標題 心臓・大動脈系の磁気共鳴画像計測融合血流シミュレーションに関する基礎的研究（上行大動脈の血流動態）
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Hori, Toshiyuki Hayase, Suguru Miyauchi, Kosuke Inoue, Alain Lalande, Jean-Joseph Christophe
2. 発表標題 Fundamental Study of MR-Measurement-Integrated Simulation of Heart-Aorta-System:Wall shear stress of Ascending Aorta
3. 学会等名 Sixteenth International Conference on Flow Dynamics (ICFD2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Inoue, Suguru Miyauchi, Toshiyuki Hayase, Miria Suzuki
2. 発表標題 Endothelial Cell Peeling due to Fluid Mechanical Effect of Red Blood Cell Suspension in Parallel Flow Load Experiment
3. 学会等名 17th International Conference on Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Hori, Toshiyuki Hayase, Suguru Miyauchi, Kosuke Inoue, Alain Lalande, Jean-Joseph Christophe
2. 発表標題 Fundamental Study of MR-Measurement-Integrated Simulation of Heart-Aorta-System:Effect of Feedback Points Distribution in Analysis of Ascending Aorta
3. 学会等名 17th International Conference on Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀 雄貴, 宮内 優, 早瀬 敏幸, 井上 浩介, Alain Lalande, Clement Acquitter, Jean-Joseph Christophe
2. 発表標題 心臓・大動脈系の磁気共鳴画像計測融合血流シミュレーションに関する基礎的研究(上行大動脈の解析)
3. 学会等名 日本機械学会第29回バイオフロンティア講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Hori, Toshiyuki Hayase, Suguru Miyauchi, Kosuke Inoue, Alain Lalande, Clement Acquitter, Jean-Joseph Christophe
2. 発表標題 Fundamental Study of MR-Measurement-Integrated Simulation of Heart-Aorta-System:Analysis of Ascending Aorta
3. 学会等名 Fifteenth International Conference on Flow Dynamics (ICFD2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早瀬敏幸
2. 発表標題 心臓・大動脈系の磁気共鳴画像計測融合シミュレーション
3. 学会等名 日本機械学会 流れの数値解析と実験計測の双方向連携に関する研究分科会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上浩介, 早瀬敏幸, 宮内優
2. 発表標題 血管壁近傍血流場が内皮細胞損傷に与える流体力学的影響の解明 (斜流負荷実験におけるHUVECとHAECのはく離率の比較)
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	下山 幸治 (Shimoyama Koji) (80447185)	東北大学・流体科学研究所・准教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
フランス	ブルゴーニュ大学		