

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18817

研究課題名（和文）腸内環境の生理流体力学：過敏性腸症候群の病態メカニズムの革新的理解

研究課題名（英文）Physiological fluid mechanics of intestine

研究代表者

今井 陽介（Imai, Yohsuke）

神戸大学・工学研究科・教授

研究者番号：60431524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、「Rectosigmoid brake」と呼ばれる生理現象に着目して研究を実施した。オークランド大学から提供された大腸の医用画像データに基づき、大腸の形状モデルを作成した。この形状モデルに対し、直腸S状部から発生しS字結腸を伝播する逆行性の蠕動運動を与えた。キュムラント格子ボルツマン法と適合サブドメイン法を応用し、大腸に対する内容物輸送の計算モデルを構築した。逆行性の蠕動運動によって直腸内の時間平均圧力が減少する結果が得られ、逆行性の蠕動運動は「Rectosigmoid brake」として働きえることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康な場合、食後に大腸の腸管運動が活発になるが、便秘に症状がある患者では、腸管運動に変化が生じていない。大腸の腸管運動には、順行性の運動と逆行性の運動がある。このうち逆行性の運動は直腸への便の輸送を制御していると考えられている。これが「Rectosigmoid brake」と呼ばれる概念であるがその実体は十分明らかでなかった。オークランド大学の電気生理学解析により、結腸と直腸のジャンクションの領域において、直腸S状部を起源とする逆行性の運動が発生していることが分かってきた。本研究では、この現象を数値解析するため、世界で初となる実形状の大腸に対する内容物輸送の計算モデルを開発した。

研究成果の概要（英文）：We have developed a numerical model of “Rectosigmoid brake”. We constructed a geometry model of the large intestine based on medical imaging data. We gave retrograde waves to the geometry model, where the waves initiated at the rectosigmoid, and travelled along the sigmoid colon. We applied the cumulant lattice Boltzmann method and the adaptive subdomain method for computational fluid dynamics simulation. We showed that pressure at the rectum was decreased by the retrograde waves.

研究分野：計算生体流体力学

キーワード：消化器系バイオメカニクス 計算バイオメカニクス 計算力学 数値流体力学 電気生理学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群と呼ばれる疾患では、炎症や潰瘍がないにもかかわらず下痢や便秘、腹痛などの症状が現れる。小腸や大腸の消化管運動の異常により、腸内容物の輸送・吸収機能が低下し、また腸内細菌叢が変化することが原因であると考えられている。しかしながら、現在の医用イメージング技術では、腸内の輸送現象を可視化することができず、結果として、この疾患の病態メカニズムは十分明らかになっていない。

同様の疾患は胃にもあり、これは機能性ディスぺプシアと呼ばれている。我々は世界で初めて、医用画像に基づく胃内容物流動の数値流体力学モデルを開発し、ヒトの胃における食物攪拌の生理メカニズムを解明した (Imai et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2013)。また、オークランド大学の電気生理学との統合的な解析によって、新しい胃壁運動を発見し (Berry et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2016)、その生理学的意義を流体力学の観点に基づき明らかにした (Miyagawa et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2016)。

2. 研究の目的

本研究課題では、我々の数値流体力学と電気生理学の統合的な解析を用いて、腸内環境の生理流体力学を新しい研究分野として開拓する。従来の生命科学では解明できなかった過敏性腸症候群の病態メカニズムに、力学的視点に基づく革新的な理解を提供する。

3. 研究の方法

オークランド大学 (ニュージーランド) との共同研究として実施する。数値流体力学解析については、研究協力者の大学院学生とともに今井が担当し、腸内流動の数値流体力学モデルの開発および大規模 GPU シミュレーションを実施する。オークランド大学の Cheng 博士、O'Grady 博士が電気生理学解析を担当し、医用画像撮影および多極電極高解像度マッピングを実施する。

具体的には、第一に、ヒトの腸に対する医用画像解析および電気生理学解析に基づき、蠕動運動および分節運動の発生頻度、伝播速度等のパラメータを抽出し、実形状のヒト腸管運動モデルを構築する。第二に、これまでに開発した胃内容物流動の数値流体力学モデルを応用し、腸内流動の数値流体力学モデルを開発する。第三に、大規模 GPU シミュレーションを用いた症例モデルの数値解析によって、腸管運動と輸送・吸収機能の関係を明らかにする。

4. 研究成果

本研究では、特に、「Rectosigmoid brake」と呼ばれる生理現象に着目して研究を実施した。

大腸は盲腸、結腸、直腸からなる。健康な場合、食後に大腸の腸管運動が活発になるが、便通に症状がある患者では、腸管運動に変化が生じていない (Dining et al., *Neurogastroenterol. Motil.*, 2015)。大腸の腸管運動には、順行性の運動と逆行性の運動がある。このうち逆行性の運動は直腸への便の輸送を制御していると考えられている。これが「Rectosigmoid brake」と呼ばれる概念であるが (Rao and Walcher, *Am. J. Gastroenterol.*, 1996)、その実体は十分明らかでなかった。

最近のオークランド大学の電気生理学解析により、結腸と直腸のジャンクションの領域において、直腸 S 状部を起源とする逆行性の運動が発生していることが分かってきた (Lin et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2017)。ここではこの現象を対象として、計算モデルを構築

した。

オークランド大学から提供された大腸の医用画像データに基づき、壁面の平滑化や中心線の算出などの処理を行い、大腸の形状モデルを作成した（図1）。

この形状モデルに対し、直腸 S 状部から発生し S 字結腸を伝播する逆行性の蠕動運動を与えた。蠕動運動のパラメータは、オークランド大学の電気生理学解析の結果に基づき、伝播距離 125 mm, 伝播速度 15 mm/s, 蠕動の幅 50 mm, 狭窄率 0.5, 発生周期 10 s とした。図2に逆行性の蠕動運動モデルを与えた大腸を示す。

簡単のため、大腸の内容物は単相のニュートン流体とし、大腸壁の運動を強制変位の移動境界として与える。ここでは、流体の計算手法としてキュムラント格子ボルツマン法 (Geier et al., *Comput. Math. Appl.*, 2015) を用いた。また、移動境界を与えるため Interpolated bounce-back 法 (Bouzidi et al., *Phys. Fluids*, 2001) を用いた。

通常の格子ボルツマン法では矩形の計算領域が設定される。格子サイズを 1 mm とするとき、この計算の場合には $280 \times 232 \times 400$ 格子が必要となる。我々は過去に適合サブドメイン法という GPU コンピューティングのための高速化手法を開発しており、これを応用した (Miki et al., *Comput. Meth. Biomech. Biomed. Eng.*, 2012)。これは境界形状に適合するように、 $4 \times 4 \times 4$ の直交格子からなるサブドメインを配置し、GPU コンピューティングのための良好なメモリアクセスを維持したまま、格子数を削減する手法である。本計算では、適合サブドメイン法によって 2022336 格子に格子数が削減された。また、全ての計算プロセスは GPU コンピューティングに完全実装した。

逆行性の蠕動運動によって直腸内の時間平均圧力が減少する結果が得られた。図3は大腸内の圧力分布の一例であり、結腸に比べて直腸の圧力が低下していることがわかる。本計算モデルでは、大腸壁を剛体として取り扱っているため、圧力の低下による直腸の体積変化は生じないが、実際の大腸ではこの圧力低下により直腸は収縮し、直腸内の便は減少する、あるいは順行性の蠕動運動による直腸への便の輸送が抑制されると考えられる。したがって、逆行性の蠕動運動は「Rectosigmoid brake」として働きえることが示された。

本研究はまだ萌芽段階であるが、過敏性腸症候群のメカニズムに力学的な解釈を提供するため、現在、腸壁の変形を考慮したモデル、便の非ニュートン性を考慮したモデルの開発へと研究を進めている。

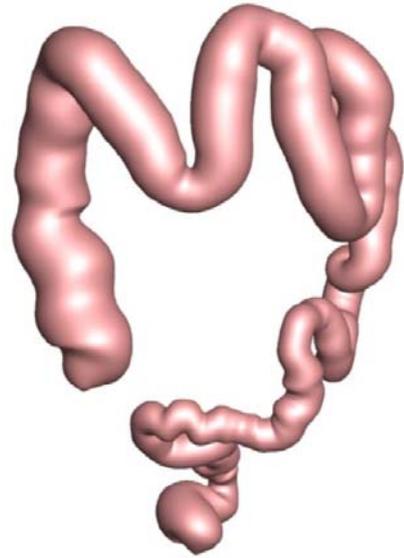


図1. 大腸の形状モデル

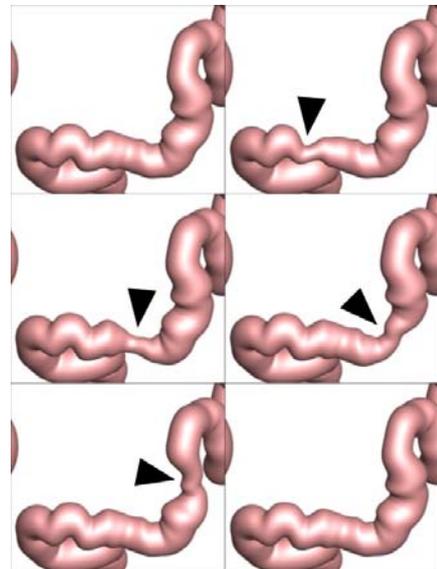


図2. 逆行性の蠕動運動モデル。矢頭の位置が収縮している。

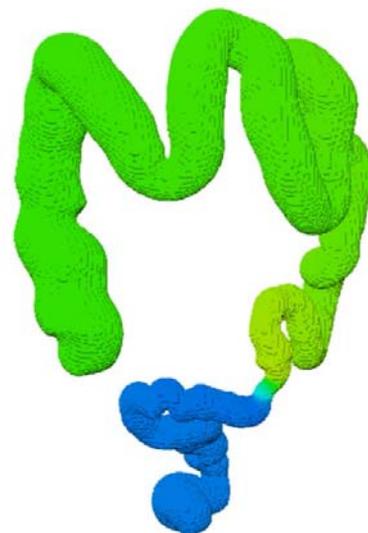


図3. 大腸内の圧力分布。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ishida Shunichi、Miyagawa Taimei、O'Grady Gregory、Cheng Leo K.、Imai Yohsuke	4. 巻 16
2. 論文標題 Quantification of gastric emptying caused by impaired coordination of pyloric closure with antral contraction: a simulation study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of The Royal Society Interface	6. 最初と最後の頁 20190266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1098/rsif.2019.0266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohta Jun、Ishida Shunichi、Kawase Tetsuaki、Katori Yukio、Imai Yohsuke	4. 巻 317
2. 論文標題 A computational fluid dynamics simulation of liquid swallowing by impaired pharyngeal motion: bolus pathway and pharyngeal residue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G784 ~ G792
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpgi.00082.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 今井陽介
2. 発表標題 体の中の複雑な流れを計算する
3. 学会等名 第90回バイオメカフォーラム（豊中市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yohsuke Imai
2. 発表標題 Computation of complex physiological flows
3. 学会等名 Osaka University MEI-Center Summer School（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----