

研究種目：基盤研究（S）
研究期間：2007～2011
課題番号：19100008
研究課題名（和文）
血液・循環器・消化器病の診断・治療・予防のための計算ナノバイオメカニクスの創成
研究課題名（英文）
Computational nano-biomechanics for the diagnosis, treatment, and prevention of diseases of blood, circulatory, and digestive organs
研究代表者
山口 隆美（YAMAGUCHI TAKAMI）
東北大学・大学院医工学研究科・教授
研究者番号：30101843

研究代表者の専門分野：医工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：計算生体力学，循環器，血液，消化器，呼吸器，マラリア，細胞工学

1. 研究計画の概要

我々は、生体内の流動現象が物理学・力学の基礎の上で十全に理解され、予測され得るものであり、生命現象の力学的理解が重要であることを強調してきた。しかしながら、従来の研究ではモデル化に不適切な部分が多く、疾患に対する生体力学的な検討も不十分であった。本研究は、生命現象の本質を探り、その異常を診断し、治療する手段を探るための統合的生体力学を構築することにある。そこで、マルチスケール・マルチフィジクスの計算生体力学をナノレベル（生体高分子）から全身スケールまで統一的に展開するシミュレーション技術を開発し、今後の生命現象の理解と各種疾病の病因の理解、診断手法の開発、治療技術への展開を目指している。

2009年度は、脳動脈瘤の発生に係る流体力学的因子であるGONの提案や、マラリア感染赤血球のレオロジー特性や微小循環内の血流、血流中の血球やがん細胞の共焦点micro-PIV計測、微生物や腸内細菌の集団遊泳の大規模数値シミュレーション、胃・腸内のマクロ流動解析など、各課題について研究を行う。

2. 研究の進捗状況

具体的には、以下の研究成果をあげている。

(1) 脳動脈瘤の発生に係る流体力学的因子として、GONを提案した。脳動脈瘤のある実形状血管モデルから、瘤を取り除いた計算モデルを構築し、壁面せん断応力勾配の時間変化を特徴付けるパラメータGONと脳動脈瘤の発生との関連を検討した。これらの成果は、国際会議論文および英文雑誌論文として発表されている。

(2) マラリア感染赤血球のレオロジー特性や、微小循環内の血流を、独自に開発した粒子法ベースの数値解析手法を用いて調べた。数値モデルは随時改良中であるが、今年度は感染赤血球と正常赤血球間、および感染赤血球と血管内皮細胞間の接着現象のモデル化に成功した。今後は微小流路内の見かけの粘度変化や、感染赤血球の半径方向の移動に着目し、検討する。これらの成果は、国際会議論文および英文雑誌論文として発表されている。

(3) 境界要素法と粒子法による赤血球モデルの改良を行なった。また、血流の解析結果の妥当性を検証するため、「共焦点micro-PIVシステム」を用い、PDMSマイクロ流路内の赤血球の挙動観察および速度ベクトルの計測も行った。さらに、流路内の癌細胞の挙動計測も行った。それらの成果は、国際会議論文および英文雑誌論文として発表されている。

(4) 微生物や腸内細菌をモデル化し、微生物が高濃度で多数存在する場合を想定した集団遊泳の大規模数値シミュレーションを行った。そして流動特性に及ぼす微生物遊泳の効果を明らかにした。

(5) 粒子法を用い、胃の消化物の流動解析を行った。また、小腸内に形成される腸内フローラの数理モデル化を行い、細胞スケールからマクロスケールに渡る、マルチスケールシミュレーションを開発している。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由) 本研究においては、当初の予定を上回る進捗で、分子から細胞、組織、そして臓器スケールへと、研究が深化しており、脳動

脈瘤における GON ファクタの発見など計画当初に予想していなかった研究成果もあり、論文発表等の業績も予想以上にあがっているため、研究は当初の計画以上に進展していると判断した。

分子・細胞スケールでは、これまでに生体分子・細胞相互作用によるマラリア感染赤血球の機械力学的性質の変化や、がん細胞の機械力学的性質に及ぼす抗がん剤の薬効評価などを明らかにしている。細胞・組織スケールでは、血液細胞モデルの構築と血流解析が終了し、血小板と血漿の相互作用解析による血栓症の病因解明も予定通りの成果をあげている。また、腸内細菌モデルの構築と腸内の物質輸送解析も終了している。

さらに、血小板やマラリアの接着因子などのナノレベル（生体高分子）から、肺や大動脈、胃腸などの全身スケールまで、マルチスケール・マルチフィジックスの計算生体力学を、全身スケールまで統一的に展開するシミュレーション技術を開発し、既に完成に近い状態にまでこぎ着けている。

こうした研究成果は、既に国際会議論文として103編、英文雑誌論文として37編発表されている。この他にも多数の国際会議論文および英文雑誌論文を準備中であり、今後の研究の進展が見込まれる。さらに、国際会議での基調講演、招待講演などを多数行い、これまでの研究成果を世界に発信している。

4. 今後の研究の推進方策

平成22年度以降は、これまでの研究成果をさらに発展させる。分子・細胞・組織スケールでは当初の予定以上に、マラリアと癌の研究を重点的に推し進めていく予定である。また、新たな課題として「胃、腸内の食物輸送と消化吸收現象の解明」、「詳細な全身循環モデルによる直達DDS（ドラッグデリバリー）支援」、「癌の転移の予測と予防」に取り組む。これらの下準備は既にできており、研究の遂行に大きな問題は無い。これらの研究成果を統合し、残りの2年間で統合的生体力学を構築する。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕（計37件）

1. Y. Shimogonya, T. Ishikawa, Y. Imai, N. Matsuki and T. Yamaguchi, Can temporal fluctuation in spatial wall shear stress gradient initiate a cerebral aneurysm? A proposed novel hemodynamic index, the gradient oscillatory number (GON), *Journal of Biomechanics*, 42, pp.550-554 (2009) 査読有り

2. H. Kondo, Y. Imai, T. Ishikawa, K. Tsubota and T. Yamaguchi, Hemodynamic analysis of microcirculation in malaria infection, *Annals of Biomedical*

Engineering, 37, pp.702-709 (2009) 査読有り

3. H. Fujiwara, T. Ishikawa, R. Lima, N. Matsuki, Y. Imai, H. Kaji, M. Nishizawa and T. Yamaguchi, Red blood cell motions in high-hematocrit blood flowing through a stenosed microchannel, *Journal of Biomechanics*, 42, pp.838-843 (2009) 査読有り

4. R. Lima, T. Ishikawa, Y. Imai, M. Takeda, S. Wada and T. Yamaguchi, Measurement of individual red blood cell motions under high hematocrit conditions using a confocal micro-PTV system, *Annals of Biomedical Engineering*, 37, pp.1546-1559 (2009) 査読有り

5. D. Mori, K. Yano, K. Tsubota, T. Ishikawa, S. Wada and T. Yamaguchi, Simulation of platelet adhesion and aggregation regulated by fibrinogen and von Willebrand factor, *Thrombosis & Haemostasis*, 99, pp.108-115 (2008) 査読有り

〔学会発表〕（計103件）

1. T. Yamaguchi, Y. Imai and T. Ishikawa, Simulation of rosette formation and destruction of malaria infected red blood cells, *BIOENGINEERING* 09, 2009.9.24, Oxford, UK

2. T. Ishikawa, Y. Imai and T. Yamaguchi, Computational biomechanics of malaria and arterial diseases, 36th International Congress of Physiological Sciences, 2009.7.30, Kyoto, Japan

3. T. Yamaguchi, H. Kondo, Y. Imai and T. Ishikawa, Microvascular disorders induced by malaria infected red blood cells: a computational mechanical study using the biological particle method, *Biomed* 2009, 2009.5.26, Crete, Greece

〔図書〕（計9件）

1. T. Yamaguchi eds., Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, Imperial College Press (2009) 総頁数 469

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://www.pfsl.mech.tohoku.ac.jp/>