

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2007～2010

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

研究成果の概要（和文）：

本研究では、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、治療技術創出のための計算バイオメカニクスを構築した。これにより、脳動脈瘤発生を予測する新しい血行力学指標を発見し、マラリア感染による微小循環障害や血小板血栓形成を解析する手法の開発に成功した。また、遊泳微生物モデルを開発し、腸内細菌フローラの動態の解析などへと展開した。

研究成果の概要（英文）：

We have developed computational nano-biomechanics for the diagnosis, treatment, and prevention of diseases of blood, circulatory, and digestive organs. We proposed a novel hemodynamic index to predict the initiation of cerebral aneurysms. A numerical model of microvascular blood flow was developed for simulating microvascular occlusion in malaria infection, and thrombogenesis. A model of swimming microorganisms was also developed for analyzing intestinal flora.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	26,700,000	8,010,000	34,710,000
2008年度	23,800,000	7,140,000	30,940,000
2009年度	13,200,000	3,960,000	17,160,000
2010年度	13,200,000	3,960,000	17,160,000
総計	76,900,000	23,070,000	99,970,000

研究分野：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. 研究開始当初の背景

我々は、生体の流動現象が物理学・力学の基礎の上でこそ十全に理解され、予測され得るものであり、その意味で生命現象の力学的理解が本質的に重要であることをことあるごとに強調してきた。我々の研究の最終目的は、このような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。この統

合的生体力学は、多重の時間・空間スケールと多分野の力学、具体的には固体・流体・熱・物質輸送などの力学の多重のアスペクトのうち構成されなければならない。このような研究分野を創成し実現するためには伝統的な科学技術の枠組みである実験と理論のみでは全く不十分であり、計算生体力学こそが唯一の手段である。

生体内の流動の本質は、連続媒体中に懸濁

した極めて柔軟な固体、たとえば、血球と、媒体、たとえば、血漿との相互作用、あるいは、それらの一体となった混相流体が、工学的にみれば極めて柔軟な壁である血管壁と相互作用するという現象である。従って、生体流動を再現する計算には、これらの構成要素である微小な粒子と連続体を同時に解析する手段が不可欠であり、また、これら微小な粒子が形成され生体内で流動する現象を再現するためには、分子、細胞、組織、臓器シミュレーションを統合した計算ナノバイオメカニクスを創成する必要がある。

2. 研究の目的

我々はこれまで、積極的にこの問題に取り組み、極めて柔軟に大変形を再現できる細胞力学モデル、血小板および血漿成分である von Willebrand 因子上に存在する糖タンパクレセプタの生理活性を再現できるバイオ離散要素法 (DEM) などを開発した。さらに、最近では、血漿など連続媒体と細胞の相互作用を解析できる Stokes 動力学法、もう一步進んで、血漿など連続体を自由にモデリングできる粒子法 (MPS 法) などを世界に先駆けて血流計算のために実用化した。一方、これらと対極にある大スケールの流れとしては、心臓および大動脈のレベルにおける流体-固体連成を含む連続体力学的なモデリングとシミュレーションを集中的に実施してきた。特に、CT あるいは MRI などの臨床医用画像に基づいて個体 (患者) 別に解析する総合的モデリングシステムを開発し、これによって得られた流体力学情報を、シネ・フェーズコントラスト MRI による実測結果と比較対照する研究も世界に先駆けたものである。

本研究ではこれらを一層発展させ、マルチスケール・マルチフィジッ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、治療技術の展開の基礎とする。気体 (呼吸器内) から極めて高濃度のスラリー流れにいたる多種多様な生体内流動現象を統一的に把握可能な解析手段を開発することを基礎として、広範なマクロ的生理機能を再現・解析できるシミュレーション手段を開発する。

3. 研究の方法

本研究で重点的に取り組む研究課題について、その概要は以下のとおりである。

(1) 脳動脈瘤の破裂は予後の極めて悪いクモ膜下出血を引き起こす。脳動脈瘤の発生・成長・破裂のメカニズムを解明できれば、新しい予測・診断・治療計画の方法を提供できる。本研究では、血流から血管壁に作用する

応力と細胞の適合に着目し、これまでに開発してきた患者個別モデリング手法と統合することによって、脳動脈瘤の発生・成長・破裂を予測するモデルを構築する。

(2) マラリアは罹患者数億人に達する深刻な感染症である。マラリア原虫は赤血球に寄生し、感染した赤血球は原虫由来のタンパクの影響で変形能を失い、また周囲の赤血球や血管内皮細胞と接着するようになる。このような細胞特性の変化により、マラリア重症化の要因である微小循環障害が生じると考えられている。本研究では、我々が開発してきた粒子法に基づく血流計算手法を発展的に応用し、マラリア感染時の微小循環を再現するための計算力学モデルを構築する。

(3) これまでに、血小板および血漿成分である von Willebrand 因子上に存在する糖タンパクレセプタの生理活性を再現できるバイオ離散要素法 (DEM) などを開発してきた。本研究では、これを MPS 法に基づく細胞・組織スケールモデルへと拡張するとともに、分子の活性度変化から血小板凝固に至る血栓の形成プロセスを解明する。

(4) 上述したような計算力学モデルをさらに精密化し、実際の診断、治療、予防へと展開するには、実験的な計測に基づく検証が重要である。流路内の赤血球挙動を観察する場合、全血に対する赤血球の体積分率 (ヘマトクリット値) が高くなると赤血球の光に対する透過性が低いため、赤血球個々の運動を観察することは困難である。我々は、共焦点マイクロ PIV システムを用いることによってこの問題を克服した。これを用いて、PDMS 流路内の赤血球挙動、微小粒子の挙動を計測する。さらにはがん細胞挙動の計測へと応用する。

(5) 我々の腸内には約 1kg のバクテリアが存在し、腸内フローラを形成して健康問題と密接に関わっている。このような微生物懸濁液のマクロな特性は、懸濁液内のメゾスケール流動構造に大きな影響を受け、メゾスケール流動構造は微生物同士の干渉によって構成される。ここでは、微生物や腸内細菌の計算力学モデルを構築し、二体干渉を解明するとともに、それを腸内フローラを解析するモデルへと拡張する。

4. 研究成果

(1) 脳動脈瘤発生を予測するための新しい血行力学的指標を発見した。脳動脈は絶えず血流による流体力学的刺激を受けている。血管壁に作用する壁せん断応力の変化は、血管内皮細胞に圧縮/引張力を生じさせる。血流は心臓からの拍動流であり、この力は時間変

化する。この時間変化が大きい場合、内皮細胞に悪影響を及ぼすと仮定し、これを定式化した (GON)。患者の CT 画像を基に、脳動脈から動脈瘤を仮想的に取り除き、動脈瘤発生前の脳動脈を再構築し、数値シミュレーションを実施した。図 1 のように、GON と脳動脈瘤の発生位置との強い相関がみられ、GON が脳動脈瘤発生の予測指標となり得ることを明らかにした。この成果は、Simogonya et al. (J Biomech, 2009) にて発表し、世界中の研究者に注目されている。

この他にも、細胞内、細胞外マトリクスの増殖を考慮した脳動脈瘤成長モデルの開発や脳動脈瘤への ATP 輸送解析などを実施し、Imai et al. (Ann Biomed Eng, 2010) などにて報告した。

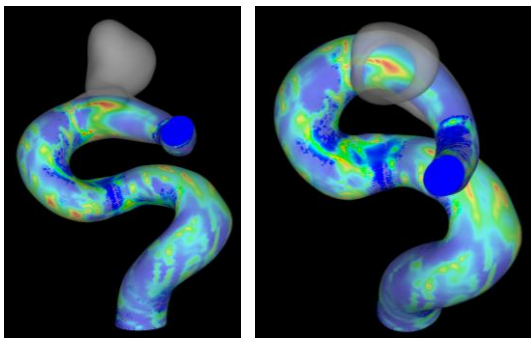


図 1. 血管壁面における GON の分布。瘤発生位置にて高い値を示している。

(2) マラリア感染時の微小循環を再現するための計算力学モデルを構築した。血液の構成成分である血漿、赤血球膜、赤血球内部流体、マラリア原虫、さらに血管内皮細胞を有限の離散点で表現する。流体力学の支配方程式である連続の式および Navier-Stokes 方程式を粒子法を用いて解く。赤血球の変形能を表現するため、スペクトリンネットワークをバネのネットワークによってモデル化する。マラリア感染赤血球と周囲の赤血球あるいは血管内皮細胞との接着についても、同様のバネモデルによって記述する。このモデルによって、レーザーピンセットを用いた引張試験の結果やせん断流れ場における変形挙動を精度よく再現できることを示した。また、図 2 に示すような微小循環シミュレーションを実施した。変形能が低下し、血管内皮細胞との接着能を発現したマラリア感染赤血球は、血管壁面をゆっくりと回転運動をする。マラリア感染赤血球を先頭にして赤血球が連なって流動し、これにより流動抵抗が高くなることを明らかにした。

マラリア感染時の微小循環の計算力学モデルは世界で初めてのものであり、Kondo et al. (Ann Biomed Eng, 2009) や Imai et al. (2010) にて報告している。

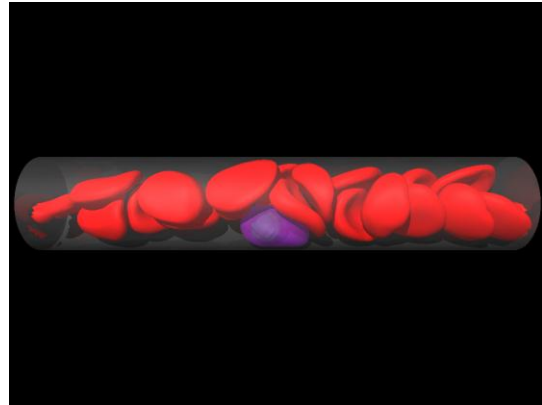


図 2. マラリア感染時の微小循環の計算力学モデル。

(3) 主に von Willebrand 因子、フィブリノーゲンおよび血小板との相互作用に着目し、分子の活性度変化から血小板凝固に至る血栓の形成プロセスを数値解析により解明した (図 3)。また、投薬により血小板間の吸着力が減少し、ひいては血栓の形成・崩壊過程が変化する様子を計算生体力学を用いて示した。これらの成果は Thrombosis and Haemostasis (Mori et al., 2008) や Thrombosis Research (Mori et al., 2008) など血栓に関する医学専門誌に掲載され、医療工学やバイオエンジニアリング分野の研究者のみならず、医学分野においても注目されている。

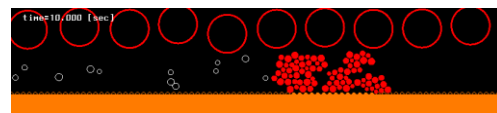


図 3. 血小板血栓形成の数値解析。

(4) 共焦点マイクロ PIV システムを用いて、高ヘマトクリットの条件における赤血球挙動の解析の実験的研究を実施した (図 4)。特に、赤血球同士の相互干渉による拡散現象に着目し、赤血球の自己拡散や、物質拡散を解析し、ブラウン運動から推測される値より 1 オーダ大きいことを明らかにし、ヘマトクリットやせん断速度によるスケージングを提案した。また、このシステムを応用し、がん細胞の血行性転移について研究し、血管合流部と血管分岐部においては、がん細胞の接着現象が非対称となることを明らかにした。

これらの研究成果は、Lima et al. (J Biomech, 2008), Saadatmand et al. (J Biomech, 2010), Ishikawa et al. (Biomed Microdev, 2011) などにて報告した。

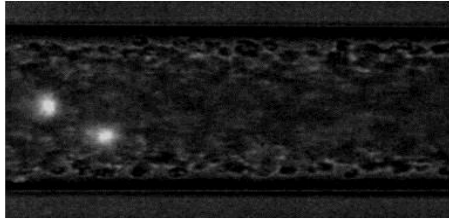


図 4. 共焦点マイクロ PIV システムを用いた赤血球挙動の PIV 解析。

(5) 腸内細菌のモデル化

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。さらに藻類のボルボックスのダンスに関する論文を *Physical Review Letters* 誌に発表した。この論文では、藻類のボルボックスがワルツやメヌエットなどのダンスを踊る姿を世界で初めて発見したことを報告し、そのメカニズムを流体力学で説明した。掲載誌は物理学の最高峰の雑誌であり、この論文はその表紙を飾った。また、この成果は *Nature* や *Science* 等の科学誌のみならず、各種メディアのニュースとして取り上げられた。

また、バクテリアの壁面近傍の運動や二体干渉 (図 5) などを解明し、Ishikawa et al. (*Biophys J*, 2007) や Giacche et al. (*Phys Rev E*, 2010) などにて報告した。さらにこれらのモデルを腸内フローラの解析へと拡張した。

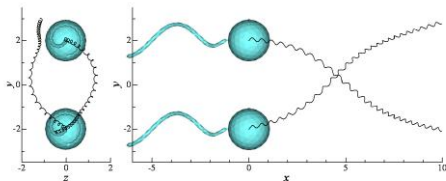


図 5. バクテリアの二体干渉。

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 31 件)

① M. Saadatmand, T. Ishikawa, N. Matsuki, M. J. Abdekhodaie, Y. Imai, H. Ueno and T. Yamaguchi, Fluid particle diffusion through high-hematocrit blood flow within a capillary tube, *Journal of Biomechanics*, 査読有, 44, 2011, 170-175

② T. Ishikawa, H. Fijiwar, N. Matsuki, T. Yoshimoto, Y. Imai, H. Ueno and T. Yamaguchi, Asymmetry of blood flow and cancer cell adhesion in a microchannel with symmetric bifurcation and confluence *Biomedical Microdevices*, 査読有, 13, 2011, 159-167

③ Y. Imai, H. Kondo, T. Ishikawa, C. T. Lim and T. Yamaguchi, Modeling of hemodynamics arising from malaria infection, *Journal of Biomechanics*, 査読有, 43, 2010, 1386-1393

④ D. Giacche, T. Ishikawa and T. Yamaguchi, Hydrodynamic entrapment of bacteria swimming near a solid surface, *Physical Review E*, 査読有, 82, 2010, 56309.1-56309.8

⑤ Y. Imai, K. Sato, T. Ishikawa, A. Comerford, T. David and T. Yamaguchi, ATP transport in saccular cerebral aneurysms at arterial bends, *Annals of Biomedical Engineering*, 査読有, 38, 2010, 927-934

⑥ 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*, 査読有, 42, 2009, 550-554

⑦ H. Kondo, Y. Imai, T. Ishikawa, K. Tsubota and T. Yamaguchi, Hemodynamic analysis of microcirculation in malaria infection, *Annals of Biomedical Engineering*, 査読有, 37, 2009, 702-709

⑧ K. Drescher, K. C. Leptos, I. Tuval, T. Ishikawa, T. J. Pedley and R. E. Goldstein, Dancing volvox: Hydrodynamic bound states of swimming algae, *Physical Review Letters*, 査読有, 102, 2009, 168101.1-168101.4

⑨ D. Mori, K. Yano, K. Tsubota, T. Ishikawa, S. Wada and T. Yamaguchi, Computational study on effect of red blood cells on primary thrombus formation, *Thrombosis Research*, 査読有, 123, 2008, 114-121

⑩ 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*, 査読有, 99, 2008, 108-115

⑪ T. Ishikawa, G. Sekiya, Y. Imai and T. Yamaguchi, Hydrodynamic interactions between two swimming bacteria, *Biophysical Journal*, 査読有, 93, 2007, 2217-2225

[学会発表] (計 135 件)

① T. Yamaguchi, Computational biofluid mechanics of the living system, 6th World Congress of Biomechanics, 2010.8.5, Suntec

Singapore, Singapore

② T. Yamaguchi, Particle method simulation of red blood cells infected by malaria, 11th International Congress of the IUPESM Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress 2009, 2009.9.10, Munich, Germany

③ T. Ishikawa, Biomechanics of a suspension of micro-organisms, The 13th International Conference on Biomedical Engineering, 2008.12.6, Suntec Singapore, Singapore

[図書] (計 13 件)

① T. Yamaguchi, H. Kondo, Y. Shimogonya, Y. Imai, N. Matsuki and T. Ishikawa, Imperial College Press, Nano-Biomedical Engineering 2009 Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, 2009, 50-41

② T. Yamaguchi, H. Kondo, Y. Imai and T. Ishikawa, WIT Press, Modelling in Medicine and Biology VIII, 2009, 55-49

③ T. Yamaguchi, T. Ishikawa, Y. Imai, D. Mori and N. Matsuki, World Scientific Publishing Co., Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels Vol. IV, 2007, 140-130

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

石川 拓司 (ISHIKAWA TAKUJI)
東北大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：20313728
今井 陽介 (IMAI YOHSUKE)
東北大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：60431524

(3) 連携研究者

森 大佑 (MORI DAISUKE)
八戸工業高等専門学校・機械工学科・助教
研究者番号：50451539
松木 範明 (MATSUKI NORIAKI)
岡山理科大学・工学部・教授
研究者番号：90284520
水野 文雄 (MIZUNO FUMIO)
東北工業大学・工学部・講師
研究者番号：20432289