

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K20659

研究課題名（和文）多階層スケールの流動解析による赤血球と内皮グリコカリックスの力学的相互作用の解明

研究課題名（英文）Elucidation on mechanical interaction between red blood cells and endothelial glycocalyx by multi-scale flow analysis

研究代表者

宮内 優（MIYAUCHI, Suguru）

宮崎大学・工学部・准教授

研究者番号：00758691

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、循環器系疾患の発症・進展メカニズムの解明に関する基礎研究として、赤血球と血管内皮上に存在するグリコカリックスの力学的相互作用の解明を目指したものである。連続体スケールにおける流体と膜の連成解析によって壁面近傍を移動する赤血球の変形形状やその周囲の流れ場が明らかとなった。また、分子動力学解析によって血管内皮とその上を移動する赤血球膜の間に存在する水分子の分布などが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グリコカリックスのサイズはナノメートルオーダーであるのに対して赤血球流動のスケールはマイクロメートルオーダーであるため、赤血球と血管内皮の相互作用はほとんど分かっていない。本研究はそれらの相互作用を連続体スケールの数値シミュレーションと分子動力学解析によって解明を試みたものである。グリコカリックスの損傷は循環器系疾患の発症に関連するため、その損傷プロセスを明らかにすることは循環器系疾患のメカニズム解明につながるかと期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the mechanical interaction between red blood cells and glycocalyx on the vascular endothelium as a fundamental study on the mechanism of initiation and progression of cardiovascular diseases. Fluid-membrane interaction analysis on a continuum scale revealed the deformed shape of red blood cells moving near the wall and the surrounding flow field. Molecular dynamics analysis revealed the distribution of the the water molecules between the vascular endothelium and red blood cell membranes moving on it.

研究分野：生体工学

キーワード：赤血球 血管内皮 数値シミュレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化や食生活に代表される生活習慣の変化などの理由により動脈硬化などの循環器系疾患の患者数は年々増加し、悪性新生物に次ぐ死亡原因となっている。循環器系疾患は患者個人のQOL(生活の質)のみならず、国民医療費に占める割合が高いことから社会全体に対しても大きな課題となっている。

循環器系疾患の発症・進展に関しては、血行動態との関連が報告されており、生体内の血流と血流からの刺激を受ける血管壁に対してさまざまな研究が行われている。血流は血球が高濃度に分散された固液混相流であり、特に血液中に最も多く含まれる血球成分である赤血球の力学特性は血流の流動状態に大きな影響を及ぼす。一方、血管内腔表面を覆う血管内皮の細胞膜にはグリコカリックスと呼ばれる、プッシュ状の高分子タンパク質群が存在することが電子顕微鏡によって確認されており、その存在によって急激な流動抵抗の増加や物質透過性の低下など、生体内流動現象に大きな影響を与えることが分かっている。

赤血球とグリコカリックスは血流の流動抵抗や物質輸送に大きな影響を与えるが、グリコカリックスのサイズ(数十nm~数百nm)と赤血球流動のスケール(数 μm ~数百 μm)が大きく異なるため、赤血球挙動と血管壁の相互作用の詳細は依然不明である。

2. 研究の目的

上記の研究背景をもとに、本研究では、全原子分子動力学による赤血球とグリコカリックス、血流の相互作用の解析および、分子動力学の解析データに基づいて構築した相互作用モデルを用いた連続体スケールにおける流体と赤血球の連成解析を実施することによって、赤血球とグリコカリックスの力学的相互作用の解明を目的とした。

3. 研究の方法

研究は全てにおいてコンピューターシミュレーションによって実施した。連続体スケールにおける赤血球流動のシミュレーションでは、膜の移動を容易に取り扱うことができる埋め込み境界法を使用した。赤血球膜の構成則にはSkalakモデル、曲げ剛性には Helfrich モデルを採用した。血漿及び赤血球内部の流体は非圧縮性 Newton 流体とした。赤血球と血管内皮との相互作用に関しては、傾斜遠心顕微鏡を用いた実験が行われており、シミュレーション結果の検証として、傾斜遠心顕微鏡による赤血球の摩擦特性の実験結果と比較することとした。その傾斜遠心力場を再現するために赤血球膜内外を識別する指示関数を用いて赤血球膜内部に、血漿と赤血球膜内部流体の密度差に起因する傾斜遠心力を与えた。赤血球膜の分子動力学による解析には分子動力学ソフトウェアのNAMDを利用した。

4. 研究成果

(1) 傾斜遠心力場における赤血球挙動

単一の赤血球を血漿の物性値を持つ流体が満たされた十分大きな矩形領域内に設置し、赤血球には傾斜遠心力を加えることで、壁面近傍を移動する赤血球の挙動を調べた。赤血球膜の曲げ剛性を与えない場合には、赤血球は壁面からある一定距離離れた位置で形状が変化しない平衡状態に達した。平衡状態では赤血球は、その前方が大きく膨らみ、後方がしぼんだ形状となった。これまでの数値解析による研究と同様に底面はほとんど平坦な形状となったが、底面と壁面からなる明確な迎角は確認されなかった。しかし、赤血球の底面と壁面間の圧力は高くなっており、平衡状態の実現に必要な力とそのモーメントが発生することが実証された。さらに、本シミュレーションの妥当性を示す根拠として、本解析結果により得られた摩擦特性は実験のそれと良い一致が見られた。一方で、赤血球膜の曲げ剛性を与えた場合には、解析の途中で計算が破綻してしまった。この計算の破綻は数値的な不安定性によるものと考えられるが、原因は不明である。そのため、より実際に近い赤血球モデルでの挙動の解明は今後の課題である。

(2) 赤血球膜に対する分子動力学解析

脂質二重膜としてPOPCを採用し、2枚のPOPC膜の間に水分子を充填した。この分子動力学では、平行に置かれた二枚の脂質二重膜の一方を一定速度で移動させ、その間に存在する水分子に対して誘起される流れの状態を調べた。この計算設定は、血管内皮上を移動する赤血球膜の状態を簡略化した設定である。脂質二重膜の平衡化計算に対しては、これまでいくつかの方法が提案されているが、今回は単純なNPTアンサンブルを採用し、その解析で平衡状態における膜の厚みや脂質分子あたりの面積など、実験結果とよく一致する結果が得られ、その妥当性を確認した。脂質二重膜の一方を移動させる解析は、一定速度を生じさせる力を、膜を構成する分子に与えることによって実現し、膜の移動速度が大きな場合には二つの膜の間にクエット流れが再現されることを確認した。

グリコカリックスを有する脂質二重膜の分子動力学計算は本課題期間中には達成することができなかつたため、グリコカリックスが存在する場合の流れ場の調査とその連続体モデリング、赤血球とグリコカリックスの力学的相互作用の解明は今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Suguru Miyachi, Toshiyuki Hayase, Xizhuo Jiang, Yiannis Ventikos
2. 発表標題 Mathematical Modeling of the Glycocalyx Based on the Molecular Dynamics for Blood Flow Analysis Considering Microstructures on Blood Vessel Walls: Fundamental Analysis for a Couette Flow between Lipid Membranes
3. 学会等名 The Twentieth International Symposium on Advanced Fluid Information (AFI2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suguru Miyachi, Toshiyuki Hayase, Arash Alizad Banaei, Jean-Christophe Loiseau, Luca Brandt
2. 発表標題 Three-Dimensional Numerical Analysis for an Erythrocyte Behavior near a Wall in a Fluid under an Inclined Centrifugal Force: Finite Element Analysis of an Erythrocyte Membrane
3. 学会等名 The 16th International Conference on Flow Dynamics (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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------