

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26882002

研究課題名(和文) 定量的血栓測定によるステント血栓化予測に有効な血行力学パラメータの抽出

研究課題名(英文) Searching for a valid hemodynamic parameters for thrombus formation around intracranial stent

研究代表者

安西 眸 (Anzai, Hitomi)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号：50736981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、血栓生成と血流数値解析の比較から医療機器が介在する脳動脈瘤における血栓生成の定量的な知見を確立することを目的とする。脳動脈瘤近傍における低レイノルズ数環境下を再現するin vitro血液環流システムを構築し、ヤギ血を環流することで、生体外で血栓の生成を試みた。また、生体内では内皮細胞が血栓の生成を抑制することが知られている。フローチャンバー内で血流流れを付加した際に、内皮細胞が金属デバイス表面をどのように覆っていくか、細胞実験から明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to clarify the relationship between hemodynamic parameters and thrombus formation around medical implants. We developed in vitro system with cavity flow chamber for goat blood. This system can develop the flow environment under low Reynolds number <100 observed in human brain aneurysm. We also performed cell experiment with NiTi metallic wire. The results show inhomogeneous cell distribution depending on surface treatment of wire and wire structure.

研究分野：生体流動

キーワード：脳動脈瘤 ステント in vitro実験 内皮細胞 医療デバイス

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤に対する治療として、近年ではカテーテルを用いて血管の内側にデバイスを留置する血管内治療の施術割合が増加している。近年では、脳動脈瘤に対する治療として、細密なメッシュ構造を持ち、動脈瘤への流入を妨げる効果が高いことから、治療能力が高いとされるフローダイバータ(FD)ステントが使用されている。しかしながら、高い治療効果の一方で、FDステント内部が血栓化し、親血管が塞栓する症例も報告されている。これは空隙率が低い(~70%)メッシュ構造で金属量が従来のステントと比べ大幅に増えたことによる異物反応であると考えられている。したがってFDステントによる親血管塞栓問題の回避法に関して世界各地で注目が集まっている。

2. 研究の目的

本研究では、血栓生成実験と血流数値解析の比較から医療機器が介在する脳動脈における血栓生成の定量的な知見を確立することを目的とする。試験表面に与えられる流れ負荷を制御した上で内皮細胞-医療金属表面に生成される血栓量を定量的に測定し、血流数値解析より求められる様々な血行力学パラメータとの相関関係を評価する。

3. 研究の方法

低レイノルズ数領域における in vitro 実験のため、検査表面に定常的な流れ負荷(壁せん断応力、壁せん断応力勾配)を与えるフローチャンバーを用いる血液環流システムを構築した。開発したシステムに、ヤギより得られた全血を1時間環流させた後、5分間生理食塩水で置換した。試験部に付着した血栓を走査型電子顕微鏡を用いて観察を行った。また、ステントを模した金属ワイヤーをチャンバー内に留置し、流れ負荷をかけた際の、

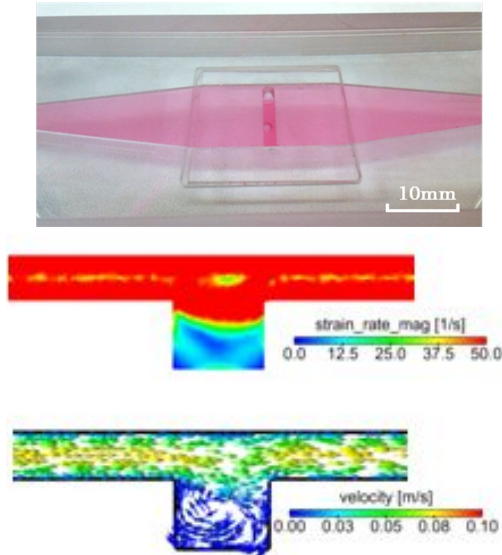


Fig. 1 キャビティー部数値解析結果

内皮細胞の分布を観察した。フローチャンバー内部の各形状に対して数値流体解析を行い、チャンバー内部、ワイヤー表面および細胞表面にかかる流れ負荷を計算し、実験値との比較を行った。

4. 研究成果

本研究における重要な要素として、目的とする試験片部だけに血栓を発生させる必要がある。そこで、流路内部をMPCポリマーでコーティングし、血栓の付着を抑制した。キャビティー形状を採用することで、流れの剥離、よどみを発生させず、試験部だけに低レイノルズ数領域を発生させることを可能とした(図1)。

またNiTiワイヤーにコラーゲンを用いて表面処理を施した結果、ワイヤー表面の内皮細胞被覆率が増大した。フローチャンバー内にワイヤーを留置することで流れが底面にかかる壁せん断応力の分布も変化し、それに応じて、底面の内皮細胞分布も変化する様子が観察された。生体内における抗血栓性には内皮細胞が大きく関わっていることが知られていることから、上記のような細胞形態変化が抗血栓性に影響を与える可能性が示唆された。

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(全て査読有)](計 2件)

H. Anzai, Y. Yoshida, S. Sugiyama, H. Endo, Y. Matsumoto, M. Ohta, Porosity Dependency of an Optimized Stent Design for Intracranial Aneurysm, Technology and Health Care, Volume23, no. 5, pp. 547-556, 2015.

Makoto Ohta, Hitomi Anzai, Yukihisa Miura and Toshio Nakayama, Parametric study of porous media as substitutes for flow-diverter stent, Biomaterials and Biomedical Engineering, vol. 2, no. 2, pp. 111-125, 2015.

[学会発表](計 32件)

[査読付きカンファレンスペーパー]

Mingzi Zhang, Hitomi Anzai, Bastien Chopard, Makoto Ohta, Manufacture-Oriented Design Optimization for a Flow Diverter Stent Using Lattice Boltzmann Method and Simulated Annealing, Advances in Structural and Multidisciplinary Optimization - Proceedings of the 11th World Congress of Structural and Multidisciplinary Optimization (WCSMO-11), pp. 310-315, June 7-12, 2015, Sydney, Australia.

M. Ohta, W. Sakuma, T. Nakayama, H. Anzai, M. Ito, K. Sado, S. Nakamura, Computational fluid dynamics analysis of the bone marrow in cancellous bone as a non-Newtonian fluid,

Proceedings of the International Mechanical Engineering Congress & Exposition (IMECE2016), November 11 – 17 (採択済み), 2016, Phoenix, USA.

K. Watanabe, H. Anzai, M. Ohta, Flow Simulations to Establish the Relationship between the Inflow Zone in the Neck of a Cerebral Aneurysm and the Positions of Struts, Proceedings of the International Mechanical Engineering Congress & Exposition (IMECE2016), November 11 – 17 (採択済み), 2016, Phoenix, USA.

[国内会議(査読なし)]

安西睦, 白石泰之, 山家智之, 太田信, 低レイノルズ数領域における血液環流フローチャンバースステムの開発 第39回日本バイオロジック学会年会, 6月18-19日, 東京(採択済み), 2016.

安西睦, 吉田裕貴, 下山幸治, 大林茂, 太田信, 脳動脈瘤治療用ステントにおける自己組織化マップを用いた最適形状解析, 日本機械学会2015年度年次大会, 9月13-16日, 北海道大学, 札幌 2015.

その他2件

[国際会議(査読なし)]

H. Anzai, Y. Yoshida, M. Zhang, M. Ohta, Searching for valuable hemodynamic parameters for applying to optimization study, 9th European Solid Mechanics Conference, July 6-10, Madrid, Spain, 2015(招待講演).

H. Anzai, Y. Yoshida, K. Shimoyama, S. Obayashi, M. Ohta, Analysis of Relationship between Stent Structure and Flow Stagnation using Self-Organization Maps, Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium (Intracranial Stent Meeting 2015), November 13-14, Gold Coast, Australia, 2015(招待講演)

Mingzi Zhang, Hitomi Anzai, Makoto Ohta, Introduction of Optimization of Design using Combination of Lattice Boltzmann Method as CFD and Simulated Annealing for Reduction of Flow Speed, 1st NUAA-Tohoku University Joint Symposium on Fluid Science, Aerospace Engineering and Smart Structure Technology, June 21-22, 2015, NUAA, Nanjing, China.

Makoto Ohta, Mingzi, Zhang, Bastien Chopard, Xiaobo Han, Yujie Li, Hitomi Anzai, Development of a Program for Blood flow and Cell Behaviors Based on LBM Method (third report), AFI-TFI, Oct. 27-29, 2015, Sendai, Japan.

Hitomi Anzai, Kazuhiro Watanabe, Yuuki Yoshida, Koji Shimoyama, Shigeru Obayashi, Makoto Ohta, Co-relationship between Hemodynamics and Optimal Stent Structure, Proceedings of 2nd Biomedical Symposium and 1st Biomedical Engineering Symposium, Nov. 16, 2015, Sydney, Australia.

Makoto Ohta, Kaihong Yu, Ren Takahashi, Yuta Muramoto, Wataru Sakuma, Taihei Onishi, Hitomi Anzai, Development of in-vitro and in-silico model for evaluating medical devices, Beijing-Tohoku Biomechanics Symposium, November 25, 2015, Beijing University of Technology, Beijing, China.

Hitomi Anzai, Yuuki Yoshida, Makoto Ohta, Optimization of stent design for intracranial aneurysm, The Fourth Japan-Switzerland Workshop on Biomechanics (JSB2014), Shima, Japan, September 1-4, 2014.

Makoto Ohta, Sho Matsumoto, Xiabo Han, Bastien Chopard, Mingzi Zhang, Yujie Li, Yuuki Yoshida, Hitomi Anzai, Development of a Program for Blood flow and Cell Behaviors Based on LBM Method (Second report), [The Fourteenth International Symposium on Advanced Fluid Information, Sendai, Japan, Oct. 8, 2014.

Makoto Ohta, Guy courbebaisse, Hitomi Anzai, Mingzi Zhang, Bastien Chopard, Yue zhang, Optimization of endovascular prosthesis for the treatment of cerebral aneurysms, 2015 ELyT lab Workshop, Feb18-21, 2015, Matsushima, Japan.

H. Anzai, K. Watanabe, M. Ohta, Optimal interval of two strut wires relative to aneurysm inflow, European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, June 5-10, 2016, Crete Island, Greece (招待講演・採択済み).

その他14件

[図書](計 0件)

[産業財産権]  
出願状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.ifs.tohoku.ac.jp/bfc>  
6. 研究組織

(1)研究代表者

安西 眸 (ANZAI, Hitomi)  
東北大学・学際科学フロンティア研究所・  
助教  
研究者番号：50736981

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：