

令和 3 年 8 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2016～2018

課題番号：15KK0197

研究課題名（和文）流れ付加中におけるステント最適化デザイン表面の内皮細胞付着の解明（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Research on endothelialisation of optimal stent struts under blood flow(Fostering Joint International Research)

研究代表者

太田 信 (Ohta, Makoto)

東北大学・流体科学研究所・教授

研究者番号：20400418

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,500,000円

渡航期間： 3ヶ月

研究成果の概要（和文）：3カ所で行われた海外共同研究は、ステントのスマートディプロイメントプログラムの開発、動脈瘤の効率的な発見方法の開発、壁せん断応力による細胞の応答に関する知見、及び新たな生体モデル材料の開発に繋がった。これらを総合して、流れが付加された状況において、ステントストラットにより流れが変化することに対応して内皮細胞の分布が変化することを突き止めることに成功し、細胞に最適なストラットの状態あることを示した。このことは、2019年の国際会議と論文で発表された。他の研究成果と統合することで、動脈瘤の診断から最適なステントデザイン提示までのパイプラインの構築が可能になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果の学術的意義は、流れに起因する細胞応答を対する最適なステントデザインの構築するための要素技術を開発し、パイプラインを構築した事にある。これにより、個別患者に対応するステントデザインを提示することが可能になり、医療機器の質の向上に貢献した。また、これらのプログラムの一部を応用して、動脈瘤提示のプログラムが開発された。さらに本研究で開発したチャンバーは、流れ付加中の材料表面の内皮化を評価する方法として認められ、新たな共同研究に繋がった。

研究成果の概要（英文）：Based on the international collaborations with three places, we developed a smart deployment program of stent, a high efficient method for finding an aneurysm and a new material for biomodel. Also, we found a replying of cells from the wall shear stress. Especially, we successfully developed a new chamber with a strut and the results have a consistency to the previous results saying wall shear stress replying. This means that we find a optimal strut. This results is opened in international conference on 2019 and journal paper. These findings show the possibility of a pipeline from diagnosis of aneurysm to design of optimal stent.

研究分野：医工学

キーワード：ステント 内皮細胞 遊走

## 様式 F - 19 - 2

### 1. 研究開始当初の背景

血管内皮細胞は流れの状態によってその応答が様々に変化することが知られている。特に壁せん断応力に対する応答が知られおり、せん断応力の大きさにより血管内皮細胞密度が変化する。ステントが血管に留置されると、流れが乱される可能性があり、それにより元の壁せん断応力から変化した分布になり、血管内皮細胞密度がステント留置前後で変化する可能性がある。このことから、ステントの最適なデザインを提示する必要がある。

### 2. 研究の目的

現在までの科研費での成果から、脳内出血の主原因である脳動脈瘤の破裂に対し、治療の最終目標である内皮細胞で瘤ネックを細胞でカバーできる最適なデザインを持つステント設計に着手した。流れがある状態におけるステント表面の細胞付着状態と血管内皮細胞との関係を調べ、ステントの設計指針が明らかとなった。この設計指針に基づいたステントは、そのステント周りの血流計算から治療効果を予測が可能になると期待できる。このことは、ステント治療の治療効果の定量化、ステントの最適な選択支援、テーラーメイドステントの新たな開発などに応用できる。壁せん断応力の分布に細胞分布が影響を受けることから、壁形状に沿ったステントデザインが特に重要となる。また、瘤内の壁せん断応力が血栓化と治療に大きく影響していることは知られている。そこで、開発したステントの最適設計プログラム、実験による整合性と、ステント拡張を予測し最適にするシミュレーションの開発を目的とする。また、本研究で開発したチャンバーは、流れ付加中の材料表面の生体適合性（内皮化）を評価するキットとしても役立つ可能性がある。本研究では、このことについても可能性を検討する。

### 3. 研究の方法

1 ステントの留置シミュレーションの統合: オーストラリア マッコリー大学の Itsu Sen 教授と共同で開発した ステント留置プログラムを、これまでのシミュレーションと統合する。これにより、カテーテル内に収まるステントが拡張後の血流シミュレーションを行うことができる。  
2 ステント留置後の壁せん断応力計算: ジュネーブ大学の Bastien Chopard 教授、チューリッヒ大学の Sven Hirsh 教授と共同で動脈瘤形状の認識化プログラムを構築する。また、チューリッヒのヒースランデン病院の Daniel Ruechenah 教授とステントの化学作用について実験を行う。  
3 モデル作製: ステントの留置シミュレーションを完成させるには、モデルが必要である。リヨン理工中央大学の Vincent Fridrici 准教授と共同で、モデル開発を行う。

### 4. 研究成果

プログラム開発とモデル開発を行った。特に、ステントのスマートディプロイメントプログラムの開発、動脈瘤の効率的な発見方法の開発、壁せん断応力による細胞の応答に関する知見、及び新たな生体モデル材料の開発に繋がった。これらを総合して、流れが付加された状況において、ステントストラットによる流れの変化に対応して内皮細胞の分布が変化することを突き止めることに成功し、最適なストラット状態があることを示した。このことは、2019 年の国際会議で発表された。他の研究成果と統合することで、動脈瘤の診断から最適なステントデザイン提示までのパイプラインの構築が可能になった。さらに、これらのプログラムの一部を応用して、動脈瘤提示のプログラムが開発された。また本研究で開発したチャンバーは、流れ付加中の材料表面の内皮化を評価する方法として認められ、新たな共同研究に繋がった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文](計 7 件)

Xiaobo Han, Naoya Sakamoto, Noriko Tomita, Hui Meng, Masaaki Sato, Makoto Ohta  
Influence of shear stress on phenotype and MMP production of smooth muscle cells in a co-culture model  
[Journal of Biorheology, 31(2), 50-56, 2017 (2018 Feb)]

Xiaobo Han, Naoya Sakamoto, Noriko Tomita, Hui Meng, Masaaki Sato, Makoto Ohta  
Influence of TGF- $\beta$ 1 expression in endothelial cells on smooth muscle cell phenotypes and MMP production under shear stress in a co-culture model  
[Cytotechnology, 71, 489-496, 2019]

Narendra Kurnia Putra, Zi Wang, Hitomi Anzai, Makoto Ohta  
Computational Fluid Dynamics Analysis to Predict Endothelial Cells Migration during Flow Exposure Experiment with Placement of Two Stent Wires  
[Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.5454-5457, 2018]

Narendra Kurnia Putra, Pramudita Satria Palar, Hitomi Anzai, Koji Shimoyama, Makoto Ohta  
Multiobjective Design Optimization of Stent Geometry with Wall Deformation for Triangular

and Rectangular Struts

[Medical & Biological Engineering & Computing (accepted), 2019 Jan;57(1):15-26. doi: 10.1007/s11517-018-1864-6]

Kazuhiro Watanabe, Hitomi Anzai, Norman Juchler, Sven Hirsch, Philippe Bijlenga, Makoto Ohta

INFLUENCE OF INPUT IMAGE CONFIGURATIONS ON OUTPUT OF A CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK TO DETECT CEREBRAL ANEURYSMS

[International Mechanical Engineering Congress & Exposition (IMECE) 2019-11125 (1-7)]

Hitomi Anzai, Tomohito Watanabe, Xiaobo Han, Narendra Kurnia Putra, Zi Wang, Hisatoshi Kobayashi and Makoto Ohta

Endothelial cell distributions and migration under conditions of flow shear stress around a stent wire

[Technology and Health Care 28 (2020) 345-354 345. DOI 10.3233/THC-191911]

Zhang M, Li Y, Sugiyama S, Verrelli D I, Matsumoto Y, Tominaga T, Qian Y, TUPIN S, Anzai H, Ohta M.

Incomplete stent expansion in flow-diversion treatment affects aneurysmal haemodynamics: a quantitative comparison of treatments affected by different severities of malapposition occurring in different segments of the parent artery

[International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, Accepted on April 10 2021]

〔学会発表〕(計 4 件)

Narendra Kurnia Putra, Pramudita Satria Palar, Hitomi Anzai, Koji Shimoyama, Makoto Ohta

Multiobjective Optimization of Stent Design towards In-Stent Restenosis

8th World Congress of Biomechanics, 2018

Mingzi Zhang, Yujie Li, Shin-ichiro Sugiyama, David I. Verrelli, Yasushi Matsumoto, Teiji Tominaga, Yi Qian, and Makoto Ohta

INCOMPLETE EXPANSION OF FLOW-DIVERTING STENT AFFECTS ANEURYSM HAEMODYNAMICS: A QUANTITATIVE COMPARISON BETWEEN TREATMENTS WITH DIFFERENT SEVERITIES OF INCOMPLETE EXPANSION OCCURRING WITHIN DIFFERENT SEGMENTS OF THE PARENT ARTERY

8th World Congress of Biomechanics, 2018

Zi Wang, Xiaobo Han, Narendra Kurnia Putra, Makoto Ohta

Endothelial Cells Distribution Between Two Stent Struts After The Flow Exposure

[6th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering - CMBE2019, 2019/06/10-12]

Zi Wang, Xiaobo Han, Narendra Kurnia Putra, Simon Tupin, Makoto Ohta

Endothelial Cells Distribution Between Two Stent Struts Placed In 70 ° After The Flow Exposure

[Sixteenth International Conference on Flow Dynamics - ICFD 2019, 2019/11/06-08, 仙台国際センター, 宮城]

〔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 :

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：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### 研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名：Itsu Sen

ローマ字氏名：イツ セン

所属研究機関名：マッコーリ大学

部局名：Department of Biomedical Sciences

職名：教授

研究協力者氏名：Sven Hirsh

ローマ字氏名：スベン ヒルシュ

所属研究機関名：ZHAW School of Life Sciences and Facility Management

部局名：Fachstelle Biomedical Simulation

職名：教授

研究協力者氏名：Vincent Fridrici

ローマ字氏名：バンサン フレデリッヒ

所属研究機関名：ECL

部局名：Maître de conférences en matériaux

職名：准教授

〔その他の研究協力者〕

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。