

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (B)  
 研究期間：2005～2008  
 課題番号：17300138  
 研究課題名（和文） 血行力学因子がもたらす脳血管の病的リモデリングと動脈瘤成長メカニズムの解明  
 研究課題名（英文） Computational studies on the development of intracranial aneurysms considering arterial wall remodeling induced by hemodynamics factors  
 研究代表者  
 和田 成生(WADA SHIGEO)  
 大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授  
 研究者番号: 70240546

研究成果の概要：脳動脈における複雑な血流とそれに対する血管壁のリモデリングを考慮した計算力学シミュレーションにより、動脈瘤の形成過程を再現した。これにより、囊状の動脈瘤の形成には、受動的な変形を引き起こす血管壁の材料特性の変化だけでなく、能動的な血管壁の拡張や成長が必要であることを示した。また、これらの応答を引き起こす血管構成細胞の力学特性を調べるために様々な細胞力学実験を行い、細胞骨格が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	4,400,000	0	4,400,000
2006 年度	4,600,000	0	4,600,000
2007 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
総計	14,000,000	1,500,000	15,500,000

研究分野：総合領域

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：計算バイオメカニクス，脳動脈瘤，血流，血行力学因子，リモデリング，細胞力学試験，ルールベースト・シミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

動脈瘤は、血管壁が局所的に紡錘状あるいは囊状に拡張する血管病で、脳動脈や大動脈の分岐部および湾曲部に多く見られる。動脈瘤が破裂すると循環系に致命的な障害を与えるため、動脈瘤の発生や進展、破裂に関する様々な研究が行われているが、動脈瘤の成因はまだ十分に解明されていない。MRIなどの臨床診断画像をベースに血管モデルを作成し、その中の流れや血管壁の応力状態を解析して臨床診断を支援する試みは、世界各国

において行われている。特に心臓や脳における血管病に対しては、生命に関わる重篤な結果を招くので、こうした定量的な評価の必要性が強く認識されている。しかし、そこでは患者が受診した時点での血行力学状態の忠実な再現と評価に重点がおかれ、そこに至るまでの経緯やその病変が今後どのように進行していくのかについては依然ブラックボックスのままである。一方、生物学の分野においては、力学刺激に対する血管構成細胞の様々な応答が明らかにされつつあり、血管の

病的なリモデリングがこうした血管病へと移行すると考えられる。そこで、本研究は、これらの多分野にまたがるスケールの異なる現象を計算力学的アプローチにより統合し、脳動脈瘤が発生・成長するメカニズムの解明を試みることにした。

## 2. 研究の目的

脳動脈における複雑な血流ダイナミクスとそれに対する血管壁の生物学的応答を統合し、計算力学的アプローチにより、血管壁の力学特性や血管形状が経時的に変化して動脈瘤が形成されていく脳血管の病的リモデリング過程を再現する。このシミュレーション結果と、実際に計測される脳動脈瘤の形状や血管壁の材料特性とを比較し、血行力学因子に対する脳血管のリモデリングモデルを同定する。これにより、脳動脈の分岐部や湾曲部に動脈瘤が限局的に発生し、それが成長して破裂するまでのメカニズムを明らかにする。また、臨床で得られる種々の脳動脈瘤の形状モデルに基づいて動脈瘤の成長シミュレーションを行い、瘤が成長し続ける場合と、そうでない場合の相違を調べ、正常な血管が力学的適応限界を超えて、動脈瘤が成長する病的な状態へと移行するメカニズムを解明する。さらに、医用画像から診断される患者個別の血管病態に至った経緯と今後それがどのように進行していくのかの予測を可能にする、診断画像と計算力学解析とを組み合わせた新しい脳動脈瘤の成長予測シミュレータの開発を目指す。

## 3. 研究の方法

動脈瘤が局在化することから、生物学的要因に加え、血流によって引き起こされる血管壁の物性の変化や組織構造の変化、血圧による弾性変形など、様々な力学的要因が複合的に関与していると考えられる。従来の研究では、動脈瘤が生じた血管の応力解析や動脈瘤内の血流解析など個々の要因に着目したものが多く、動脈瘤の成長とともに血管形状は大きく変化し、それによって血管壁の力学特性に影響を及ぼす血流動態も変化する。したがって、これらの要因は単独で存在するものでなく、相互に作用しながら動脈瘤の成長に関与していると考えられる。in vivoでの観察および計測には限界があり、これらの個々の要因を分離して解析することが難しいが、計算力学アプローチではこれらの相互作用を考慮した動脈瘤の成長シミュレーションが可能であり、それを通じて動脈瘤の成長に関与する力学的要因と生物学的要因との関係を明らかにしていくことが可能である。そこで本研究では、高壁せん断応力部位で血管壁の性状が変化するという仮説に基づいて、動脈瘤を成長させる計算力学シミュレーションを行い、動脈瘤の成長に伴う血管形状、血流動態および壁の力学特性の変化につい

て検討を行った。

シミュレーションの手順を図1に示す。脳動脈を想定した血管モデルを構築し、血圧を負荷したときの血管壁の弾性解析を行い、血管内腔面の変位を求める。次に、流体部分を仮想的に弾性体と見なして流体部分のメッシュを弾性変形させることにより、変形した血管壁の内腔面の形状と一致した流体部分のメッシュモデルを作成する。つづいて、流体解析を行い、壁せん断応力を求め、得られた壁せん断応力の値に応じて、血管壁の弾性係数やひずみ状態を変更する。以上の計算を繰り返し、動脈瘤が発生し、それが成長していく様子を観察する。

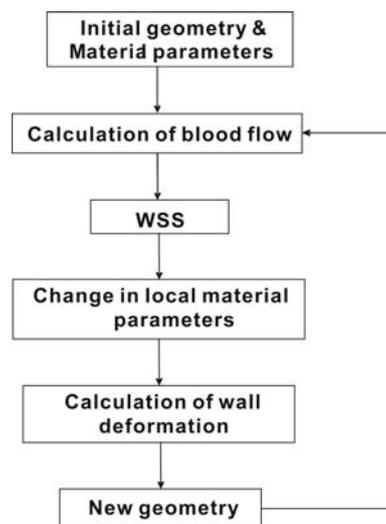


図1 計算手順

## 4. 研究成果

### (1) 脳動脈瘤の進行メカニズム

血流計算によって得られる壁せん断応力がある閾値以上となる部位で、血管壁の弾性係数が減少するという仮説のもとで解析を行った。その結果、動脈瘤が成長して血管が拡張すると、瘤内部は低壁せん断応力になるが(図2)、形成された瘤の周囲には新たに高壁せん断応力部位が生じ、それによって瘤全体が成長していくことがわかった(図3)。図4は、動脈瘤の高さと壁せん断応力の閾値との関係を調べた結果である。壁せん断応力の閾値がある値以上であると、瘤の成長は停止するが、閾値を低くしていくと、血管が拡張しても壁せん断応力は閾値以下にならず、瘤の成長が加速して不安定となることがわかった。実際の動脈瘤も、成長して破裂する場合と、そうでない場合が存在し、こうしたメカニズムが存在していることが示唆された。また、真直ぐな血管より湾曲部に発生した瘤の方が成長しやすいことや、瘤の成長が停止したり、進行し続けたりする血行力学的条件が存在することが示された。このように、動

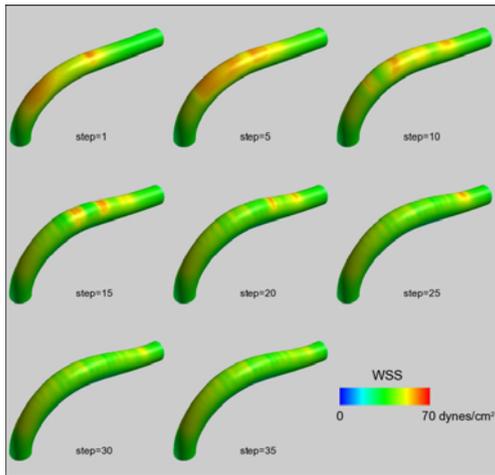


図2 動脈瘤形成に伴う壁せん断応力分布の変化

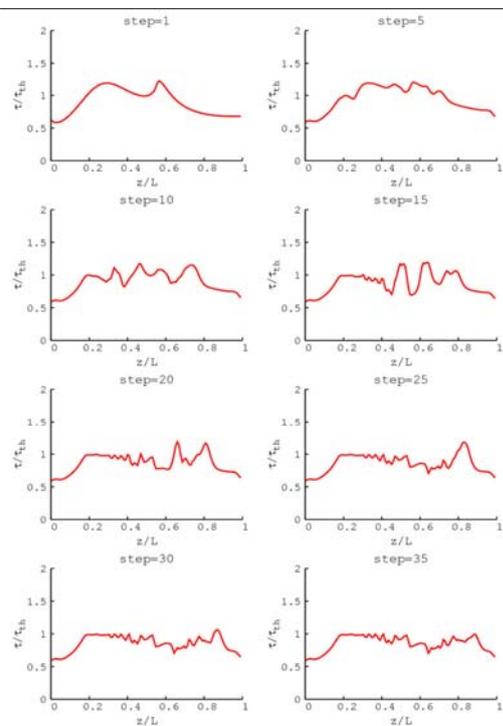


図3 瘤近傍の壁せん断応力分布の遷移

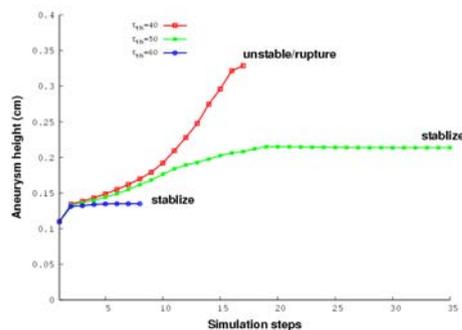
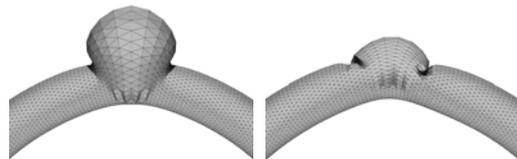


図4 壁せん断応力の閾値の違いによる動脈瘤の成長度合いの相違

脈瘤の進行にともなう血管形状の変化により、新しい血行力学状態を生み出され、その反復的プロセスの中で瘤の進行度合いが決定されることがわかった。

## (2) 囊状動脈瘤の形成メカニズム

次に、血管壁の成長によって血管が能動的に拡張した場合を想定し、その結果として生じる血管形状の変化をシミュレーションで調べた。コンピュータシミュレーションでは、座屈を伴う血管壁の大変形を表現するために、血管壁の面内変形に対しては弾性体モデル、曲げ変形に対しては離散バネモデルで表すハイブリッドモデルを採用した。ここでは、脳血管の湾曲部を想定して解析領域を微小な三角形要素に分割し、生理的な一定血圧を負荷した状態で、血管壁の一部が等方的に成長する場合、軸方向または周方向に異方的に成長する場合について解析を行った。図5は、(a)血管壁を等方的に成長させた場合、(b)軸方向に成長させた場合、(c)周方向に成長させた場合の血管形状を示したものである。等方成長させた場合は、瘤の起始部にくびれがある囊状の動脈瘤が形成された。これは血管壁の材料定数を変化させたシミュレーションでは得られなかった結果である。血管壁を軸方向にのみ成長させた場合は、瘤の起始部にくびれが生じたが、瘤はもとの血管に埋没するような形となり、瘤の高さ方向の成長はあまり見られなかった。また、周方向に成長させた場合は、瘤は高さ方向に成長するが、瘤にくびれは生じなかった。これらのことから、囊状動脈瘤の形成には、血管壁の軸方向および周方向の成長あるいは永久的な拡張が関与していることがわかった。

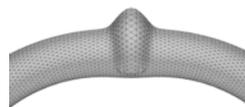


(a) 等方成長

(b) 軸方向の成長

$$(\Delta\epsilon_x=\Delta\epsilon_y=6.68)$$

$$(\Delta\epsilon_x=2.9, \Delta\epsilon_y=0)$$



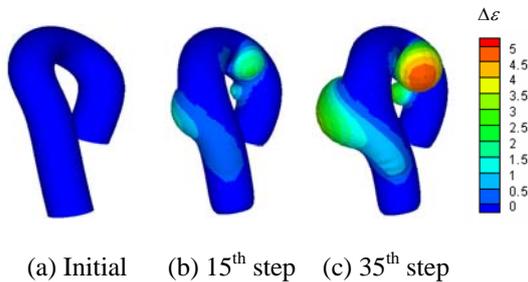
(c) 周方向の成長

$$(\Delta\epsilon_x=0, \Delta\epsilon_y=1.9)$$

図5 局所的な血管壁の成長にともなう血管形状の変化

(3) 実形状モデルに基づく動脈瘤の成長シミュレーション

画像計測により得られた実形状の動脈モデルに、血管壁の病的リモデリングモデルを適用し、動脈瘤の成長過程の再現を試みた。ここでは、動脈瘤が好発する部位の一つである大動脈を解析対象に取り上げ、MRI 画像から得られた実際の大動脈の血管形状に基づいて、高壁せん断応力部位で血管壁を局所的に成長・拡張させた場合に血管形状がどのように変化するかを計算力学的アプローチにより調べた。図 6 は、血流による壁せん断応力が高い部位（最大壁せん断応力の 80%以上の領域）で、血管壁が等方的に成長するという仮説に基づいて、血管形状の変化を計算した結果である。このように初期形状における高壁せん断応力部位を局所的に成長させ続けると嚢状動脈瘤が形成されることがわかった。さらに、血管壁の弾性特性の変化や血管壁の成長をさまざまに組み合わせた場合の動脈瘤の成長シミュレーションを行った結果（図 7）、動脈瘤の形成には、血管壁の拡張成や軟化など動脈瘤に直接関係する要因だけでなく、動脈硬化に伴う血管壁の硬化など、複合的な要因を考慮する必要があることが示唆された。



(a) Initial (b) 15<sup>th</sup> step (c) 35<sup>th</sup> step

図 6 実形状モデルで計算された動脈瘤

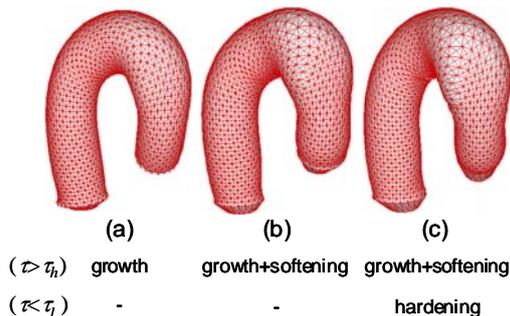


図 7 複合的因子が動脈瘤の形状に及ぼす影響

(4) 血管構成細胞の力学特性の計測とモデル化

計算力学シミュレーションの結果から、血管構成細胞の弾性特性や成長ひずみの発生

が動脈瘤の形成に関与していることが示唆された。そこでこうした細胞レベルの力学特性の変化を明らかにするために、細胞の主要な力学的構成要素である細胞膜、核膜、細胞骨格をエネルギー最小化原理に基づいてモデル化し、様々な力学負荷に対する細胞全体の変形挙動を再現する力学モデルを構築した。これと同時に、細胞の引張や圧縮試験、AFM による押し込み試験を行い、モデルの妥当性を検討した。図 8 はその一例で、実際の実験条件に即して、細胞に引張荷重を荷重したときの変形状態を再現した結果である。細胞骨格の配向や核と細胞膜との相互作用が、計測される細胞の荷重-変位関係に大きな影響を及ぼしていることがわかった。これにより、これまでに行ってきた動脈瘤の成長シミュレーションの中で、力学負荷に応答する細胞および組織レベルの特性を表現することのできる力学モデルの基盤を築いた。

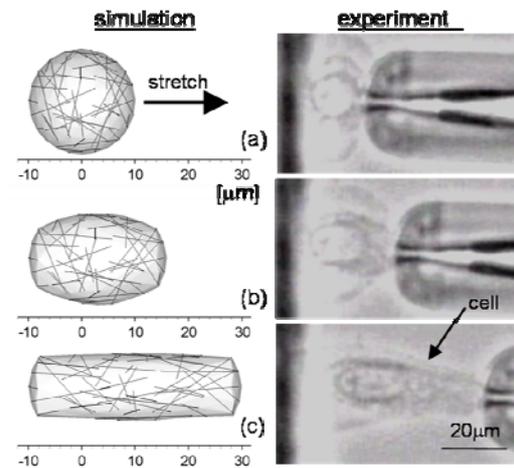


図 8 細胞の引張試験のシミュレーションと実験結果の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

- ① Feng Y, Wada S, Ishikawa T, Tsubota K, Yamaguchi T, A rule-based computational study on the early progression of intracranial aneurysms using fluid-structure interaction: Comparison between straight model and curved model, Journal of Biomechanical Science and Engineering, 査読有, 3(2), pp.124-137, 2008.
- ② Ujihara Y, Miyazaki H, Wada S, Morphological study of fibroblasts treated with cytochalasin D and colchicine using a confocal laser scanning microscopy, Journal of Physiological Sciences, 査読有, 58, pp. 499-506, 2008.
- ③ Yamamoto S, Horiuchi T, Sekiguch J, Wada S, Komizu M, Yamaguchi T, Design of a

- DICOM image-based program for estimating patient exposure dose in computed tomography, *Technology and Health Care*, 査読有, 15, pp. 147- 156, 2007.
- ④ Nakamura M, Wada S, Yamaguchi T, Quantitative evaluation of intra-aortic flow disturbance by the fluid momentum index -effect of the left ventricular systolic function on the hemodynamics in the aorta-, *Technology and Health Care*, 査読有, 15, pp. 111-120, 2007.
- ⑤ Nakamura M, Wada S, Yokosawa S, Isoda H, Takeda H, Yamaguchi T, Measurement of blood flow in the left ventricle and aorta using clinical 2D cine phase-contrast magnetic resonance imaging, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 査読有, 2, pp. 46-57, 2007.
- ⑥ Wada S, Feng Y, Nakamura M, Yamaguchi T, A rule-based simulation of the early development of intracranial aneurysms considering solid wall mechanics and fluid dynamics, *Proc. of the 7th World Congress on Computational Mechanic*, 査読無, pp. 16-22, 2006.
- ⑦ Nakamura M, Wada S, Yamaguchi T, Computational analysis of blood flow in an integrated model of the left ventricle and the aorta, *Journal of Biomechanical Engineering*, 査読有, 128, pp. 837-843, 2006.
- ⑧ Tsubota K, Wada S, Yamaguchi T, Particle method for computer simulation of red blood cell motion in blood flow, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 査読有, 83, pp. 139-146, 2006.
- ⑨ Wada S, Feng Y, Yamaguchi T, Karino T, The role of blood flow in the localization of vascular diseases: Speculation-based computer simulation, *Proceedings of the 3rd European Medical & Biological Engineering Conference*, 査読無, 5 pages in CD-ROM, 2005.
- ⑩ Feng Y, Wada S, Tsubota K, Yamaguchi T, A model-based numerical analysis in the early development of intracranial aneurysms, *Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 査読無, pp. 607-610, 2005.
- ⑪ Sato K, Wada S, Tsubota K, Yamaguchi T, Computational study on the geometric influence of a lateral wall aneurysm on the hemodynamics, *Proceedings of 2nd International Conference on Computational Bioengineering*, 査読無, pp. 535-544, 2005.
- ⑫ Feng Y, Wada S, Tsubota K, Yamaguchi T, Numerical model on the development of intracranial aneurysms considering fluid mechanics dependent solid wall mechanical property alternations, *Proceedings of the ASME 2005 Summer Bioengineering Conference*, 査読無, 2 pages in CD-ROM, 2005.
- ⑬ Yokosawa S, Wada S, Nakamura M, Tsubota K, Yamaguchi T, Isoda H, Phase contrast MRI measurements and CFD analysis of hemodynamics in the aorta, *Proceedings of the ASME 2005 Summer Bioengineering Conference*, 査読無, 2 pages in CD-ROM, 2005.
- ⑭ Yamamoto S, Maruyama S, Nakahara Y, Yoneyama S, Tanifuji S, Wada S, Hamada S, Komizu M, Johkoh T, Doi M, Yamaguchi T, Computational flow dynamics in abdominal aortic aneurysm using multislice computed tomography, *Japanese Journal of Radiological Technology*, 査読有, 62, pp. 115-121, 2005.
- ⑮ Yokozawa S, Nakamura M, Wada S, Isoda H, Takeda H, Yamaguchi T, Quantitative measurements on the human ascending aortic flow with cine phase-contrast magnetic resonance imaging, *JSME International Journal*, 査読有, 48, pp. 459-467, 2005.
- ⑯ Feng Y, Wada S, Tsubota K, Yamaguchi T, The application of computer simulation in the genesis and development of intracranial aneurysms, *Technology & Health Care*, 査読有, 13, pp. 281-291, 2005.
- ⑰ Kaazempur-Mofrad MR, Wada S, Myers JG, Ethie CR, Mass transport and fluid flow in stenotic arteries: Axisymmetric and asymmetric models, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 査読有, 48, pp. 4510-4517, 2005.
- [学会発表] (計 14 件)
- ① Wada S, Spring network modeling for multiscale mechanics from cells to organs, 4th Asian Pacific Conference on Biomechanics(Invited), 2009 年 4 月 17, Christchurch.
- ② 辻川寛, 中村匡徳, 越山顕一朗, 宮崎浩, 和田成生, 形状変化に伴う血行力学因子の変化を考慮した動脈瘤の成長シミュレーション, 日本機械学会関西学生会卒業研究発表講演会, 2009 年 3 月 15 日, 大阪.
- ③ Wada S, Multiple red blood cell behavior in human circulation - Multi-scale modeling and simulation of blood flow -, *International Seminar on Heat Transfer and Fluid Flow(Invited)*, 2008年9月22日, Osaka.
- ④ Wada S, Multiscale analysis of blood flow: modeling and simulation of multiple red blood cell flow, 12th Asian Congress of Fluid

- Mechanics(Invited), 2008年8月19日, Daejeon.,
- ⑤ 和田成生, 中村匡徳, 宮崎浩, 野口怜, 氏原嘉洋, 細胞の力学モデル, 第47回日本生体医工学会大会, 2008年5月8日, 神戸.
  - ⑥ 石倉健一郎, 宮崎浩, 和田成生, 養血管平滑筋細胞の局所的ステイフネスに対する微小管の寄与, 日本機械学会第20回バイオエンジニアリング講演会, 2008年1月25日, 東京.
  - ⑦ Nakamura M, Yoshida K, Wada S, Computational analysis of development of a saccular aneurysm induced by local growth of a vessel wall, 22nd SICE symposium on biological and physiological engineering, 2008年1月13日, Harbin.
  - ⑧ 和田成生, 医用計測と診断をつなぐ生体力学シミュレーション, 第5回医工学研究センターシンポジウム(招待), 2007年9月28日, 吹田.
  - ⑨ 和田成生, 循環系の計算バイオメカニクス～赤血球の流動から心臓の流れまで～, 日本機械学会年次大会(基調講演), 2007年9月11日, 吹田.
  - ⑩ 吉田圭太, 中村匡徳, 宮崎浩, 和田成生, 血管壁成長に伴う血管形状変化, 日本機械学会関西学生会卒業研究発表講演会, 2007年3月15日, 大阪.
  - ⑪ 和田成生, Feng Y, 中村匡徳, 山口隆美, ルールベースト・シミュレーションによる拡張性動脈疾患の進行予測, 第19回計算力学講演会講演会, 2006年11月4日, 名古屋.
  - ⑫ 和田成生, 血液の流れのシミュレーション～循環器病の予防・診断・治療に向けて～, 第5回地球シミュレータセンター・シンポジウム(招待講演), 2006年9月22日, 東京.
  - ⑬ Wada S, Feng Y, Nakamura M, Yamaguchi T, A rule-based simulation of the early development of intracranial aneurysms considering solid wall mechanics and fluid dynamics, 7th World Congress on Computational Mechanics, 2006年7月20日, Los Angeles.
  - ⑭ Wada S, The role of blood flow in the localization of vascular diseases: Speculation-based computer simulation, 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, 2005年11月20日, Prague.

[図書] (計4件)

- ① Wada S, Nakamura M, Karino T, Rule-based simulation of arterial wall thickening induced by low wall shear stress. In: Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels, pp. 157-166, 2007, World Scientific Co. Pte. Ltd.,

Singapore.

- ② Nakamura M, Wada S, Yokosawa S, Yamaguchi T, MRI measurements and CFD analysis of hemodynamics in the aorta and the left ventricle. In: Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels, pp. 133-145, 2007, World Scientific Co. Pte. Ltd., Singapore.
- ③ Feng Y, Wada S, Tsubota K, Yamaguchi T, A computer simulation study on the early progression of intracranial aneurysms: A comparison between straight model and curved model, Future Medical Engineering Based on Bionanotechnology (Eds. M. Esashi et al.), pp. 909-918, 2007, Imperial College Press, UK.
- ④ Karino T, Wada S, Naiki T, A new theory on the localization of vascular diseases, Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels, Vol. 1(Ed. H. Wada), pp. 100-112, 2005, World Scientific Publishing Co., Singapore.

[その他]

ホームページ

<http://www-biomech.me.es.osaka-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

和田 成生(WADA SHIGEO)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授  
研究者番号：70240546

### (2)研究分担者

坪田 健一(TSUBOTA KENICHI)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授  
研究者番号：10344045

高橋 明 (TAKAHASHI AKIRA)

東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：40301048

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

宮崎 浩 (MIYAZAKI HIROSHI)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授  
研究者番号：00263228

中村 匡徳 (NAKAMURA MASANORI)

大阪大学・臨床医工学融合研究教育センタ  
タ・特任准教授

研究者番号：20448046

越山 顕一郎(KOSHIYAMA KENICHIRO)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教  
研究者番号：80467513