

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（特設分野研究）

研究期間：2018～2022

課題番号：18KT0025

研究課題名（和文）脳動脈瘤治療過程における血栓化ダイナミクスを説明する数理モデルの構築と臨床応用

研究課題名（英文）Development and clinical application of a mathematical model to explain thrombotic dynamics during the healing process of cerebral aneurysms

研究代表者

杉山 由恵（Sugiyama, Yoshie）

大阪大学・大学院情報科学研究科・教授

研究者番号：60308210

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,200,000円

研究成果の概要（和文）： 脳動脈瘤の血栓形成過程を探索した。より詳細には、脳動脈瘤内での初期血栓形成様態に注目し、流体力学解析（Computational Fluid Dynamics）を主たる手法として、脳動脈瘤内に血栓が形成される現象解明に取り組んだ。

脳動脈瘤の血管構造は、心臓の拍動により、周期的運動を繰り返している。本研究では、同血管構造を移動境界と捉え、血流の周期的回旋運動の精緻な再現を重視した。同運動が与える影響を詳らかにすることで、実現象と合致の高いシミュレーションに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

【社会的意義】高齢化の進む本邦では、脳動脈瘤の保有率は上昇傾向にある。そこで、脳動脈瘤の治療法として主流である「ステント留置術」をシミュレーション対象とした。同手術は、やり直しの利かない外科的手術であることから、精緻なシミュレーション手法の開発は喫緊の重要な課題である。

【学術的意義】Navier-Stokes方程式の移動境界値問題の適切性問題という数学問題を解決することで、シミュレーションの安定性が担保される。本研究では、関数解析的手法によって同数学問題を解決することで、「ステント留置による脳動脈瘤の運動様態への影響」を詳らかにしつつ、安定的にシミュレーションを実行できるプロトコルを開発した。

研究成果の概要（英文）： We explored the process of thrombus formation in cerebral aneurysms. More specifically, we focused on the initial thrombus formation in cerebral aneurysms, and used computational fluid dynamics (CFD) analysis as the main method to elucidate the phenomenon of thrombus formation in cerebral aneurysms.

The vascular structure of cerebral aneurysms undergoes periodic movements due to the beating of the heart. In this study, we considered the vascular structure as a moving boundary and focused on the precise reproduction of the cyclic rotation of blood flow. By clarifying the effects of this motion, we succeeded in simulating the actual phenomena in high agreement with them.

研究分野：非線形偏微分方程式論

キーワード：Navier-Stokes方程式 数値流体力学解析 脳動脈瘤 ステント留置術

1. 研究開始当初の背景

血栓シミュレータは、心筋梗塞や脳梗塞の予測医療を目指すなかで開発が進められている。そのため、静脈系赤色血栓、動脈系白色血栓のように、血栓を種類毎に分けて再現しようとする試みがなされている。これまでの血栓シミュレータの開発は、動脈系白色血栓を対象としており、血小板ダイナミクス（ローリング等の運動、せん断応力による変形、活性化による接着因子の発現）を忠実に再現しようとする試みがなされているが、血小板のみを構成要素としており現実性が欠如している。

赤色や白色の呼び名は、血栓の組成の違いによるが、組成の違いは血栓を形成した環境の違いを反映した結果である。生体内において血栓を形成する環境は多岐にわたり、環境毎に異なる関連因子の相互作用や連鎖反応を個別に取扱い、その集積として血栓シミュレータを構築しようとする方式には限界がある。血栓シミュレータを医療応用のレベルまで引き上げるためには、厳密性と有効性のバランスを維持したなかで血栓の数理モデルを構築する方法論が必要となる。本研究の学術的な問いは、血栓シミュレーションに利用できる実用性のある数理モデルの構築がなされていないことにある。

2. 研究の目的

本研究は、流体型走化性概念を導入して、血栓の組成多様性を説明できる統一数理モデルを構築し、実臨床の治療効果を予測できる血栓シミュレータを構築することを目的とする。

血栓シミュレータの構築は、従来から行われてきてはいるものの、血小板のみを対象としたものに留まっている。ローリング等の運動、せん断応力による変形、活性化による接着因子の発現など、血小板ダイナミクスを忠実に再現しようとするものではあるが、血栓シミュレータとして構築していくためには、関連因子との相互作用や連鎖反応を記述した膨大な数の数理モデルを組み込まなくてはならない。このような個々の現象の積み上げにより血栓を再現することは困難を極める。

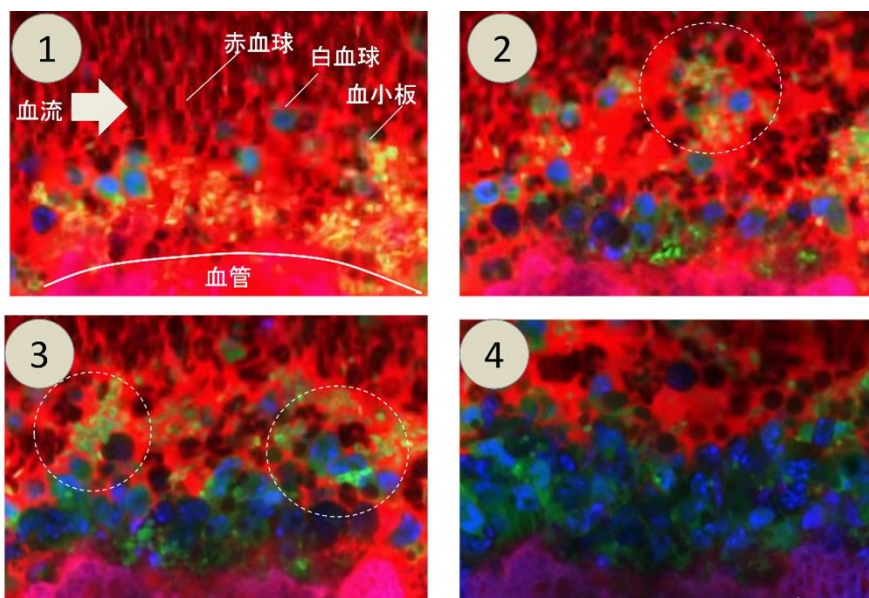


図1 直線状血管部をレーザーで損傷させた後に発生する血栓形成イメージング。1,2,3,4と時間が経過し、同一領域、同一倍率で表示している。損傷直後に血小板の付着、凝集がみられるが流れの影響で血管壁に接着しきれていない(1)。その後、白血球の接着が起こり、血小板白血球複合体(点線領域)が形成されることにより、血栓として成長していく(2-3)。時間経過とともに白血球の密度は上昇し、血栓内部は白血球走化性による流動性を呈しており、時空間で組成が変化していく様子を見ることができる。この組織多様性は血栓の輪郭が比較的安定した段階(4)に達しても維持されている。

そこで本研究は、血栓を自由境界面からなる一つのシステムと見なし、血栓形成の動態を定式化するという新しいアプローチを採用する。その際、流体型走化性という概念を導入して血栓の組成多様性を説明できる統一数理モデルを構築する。走化性とは、細胞が濃度勾配を検知して遊走する性質である。血球細胞のうち、白血球は走化性を有する唯一の細胞である。血栓の成長には、血小板-白血球複合体が重要な役割を果たすことが知られているが、これにより血栓内部には白血球走化性に基づく流動性が生じている(流体型走化性)((2)参照)。血栓が白血球走化性により流体型の表現型を呈するとは、血栓の組成が時空間で変化する性質(組成多様性)を有することを意味する。本研究は、このような流体型走化性に基づき、血栓の組成多様性を説明できる統一数理モデルを構築し、実臨床の治療効果を予測できる血栓シミュレータを開発する。

本研究は、数学-工学 医学の三分野連携体制で実施する。血栓の統一数理モデルは、自由境界面を有する時間発展型の偏微分方程式として定式化する。その際、(1)in vitro 可視化実験、(2)in vivo 動物実験、(3)臨床データから得られる血栓情報に基づき、基礎関数の決定とパラメータフィッティングを実施する。統一数理モデルを実装した血栓シミュレーションを実施し、インプットした血栓情報とシミュレーション結果の差分をもとにモデルを修正していくという方法を採用する。最終的に、シミュレーションの効果と限界を明確化するところまでを範囲とする。

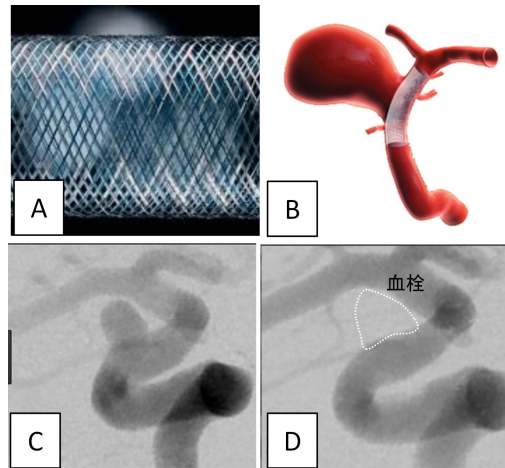


図 2 フローダイバーター留置術の説明。フローダイバーター(A)を瘤ネック部に留置し(B)瘤内の流速を低下させることにより瘤を血栓化させる。(C)(D)は造影剤のX線投影図であり、留置前(C)と留置後(6か月後)を示している。6か月後に造影剤が瘤内に流入していないため、瘤内腔は完全に血栓化されている(治療効果有り)。本研究では、この治療効果を術前に予測可能とする医療機器開発を目指している。

3. 研究の方法

本研究は、血栓を自由境界面からなる一つのシステムとして見なし、血栓形成の動態を定式化するという新しいアプローチを採用する。その際、流体型走化性という概念を導入して血栓の組成多様性を説明できる統一数理モデルを構築する。走化性とは、細胞が濃度勾配を検知して遊走する性質である。血球細胞のうち、白血球は走化性を有する唯一の細胞である。血栓の成長には、血小板-白血球複合体が重要な役割を果たすことが知られているが、これにより血栓内部には白血球走化性に基づく流動性が生じている(流体型走化性)(図 1)。血栓が白血球走化性により流体型の表現型を呈するとは、血栓の組成が時空間で変化する性質(組成多様性)を有することを意味する。本研究は、このような流体型走化性に基づき、血栓の組成多様性を説明できる統一数理モデルを構築し、実臨床の治療効果を予測できる血栓シミュレータを開発しようとするものである。

対象とする臨床課題としては、脳動脈瘤の血管内治療フローダイバーター(FD)を選択した。FDは2015年より国内に導入された新しい治療デバイスであり、直径30 μ mの金属性素線からなる柔軟なメッシュ構造体を瘤ネック部に留置し、瘤内への血流の流入を低下させることにより瘤内腔を血栓化する治療法である。瘤内腔を血栓により完全閉塞することにより瘤の破裂を予防する画期的なアイデアに基づ

いているが、不完全閉塞が数%から数十%で発生しており、治療効果を期待できない症例が少なくないことが問題となっている。

4. 研究成果

これまでの血栓シミュレータの開発は、血小板のみを対象としている。この背景には、血小板が流れのせん断応力に応じてローリング等の運動、変形、それに伴う接着因子の発現などの動態を示すことが知られており、豊富な実験データに基づいた数理モデルの構築が進んだためである。Fogelson-Guy モデルは、非活性血小板の活性過程について、化学誘引物質依存型モデルとして導出している (*Mathematical Medicine and Biology*, 2004, 21, 293-334)。Weller-NeussRadau-Jager モデルは、血小板凝集の成長に関する数理モデルを提供しているが、移動境界条件のもと定式化されており、本研究で採用する自由境界条件とは異なり、血栓形成の時間発展性を考慮することができないため、予測医療には不向きである (*SIAM J. MATH. ANAL.*, 2013, 45- 2, 809-833)。

本研究では、血栓構成細胞腫を現象に合わせて調整できる数理モデルの構築を行った。従来研究は、血栓形成に関与する因子を個別に取り扱っているのに対し、本研究では各々の因子を包含した統一数理モデルを構築するものである。現象が有する普遍的法則を抽出し、恣意性を出来得る限り排除した上で、偏微分方程式型の数理モデルを構築していくことを特徴とする。定式化に偏微分方程式を利用することにより、(1)初期値への連続依存性(微小初期摂動が現象の大きな相違を誘導しうるか否か)、(2)病態の可逆的な進行・後退、(3)恒常状態の予測(定常解の存在)とその喪失(特異性の発現)を記述できる可能性があり、現象の再現プロセスを通して、数学を用いた血栓形成ダイナミクスの新たなる知見を導出することに成功した。

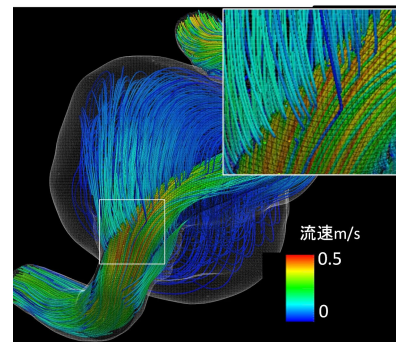


図3 FD-CFD シミュレーションの一例。血栓形成数理モデルを含まない。FD 留置直後の血流の変化を分析して、動物実験、臨床データと比較することにより血栓発生のトリガーとなる因子

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiroharu Kataoka, Takanobu Yagi, Taichi Ikedo, Hirohiko Imai, Koichi Kawamura; Kazumichi Yoshida, Masanori Nakamura, Tomohiro Aoki, Susumu Miyamoto	4. 巻 60
2. 論文標題 Hemodynamic and histopathological changes in the early phase of the development of an intracranial aneurysm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 319-328
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.st.2020-0072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 青木友浩、清水寛平、山本希美子	4. 巻 38
2. 論文標題 脳動脈瘤のメカノバイオロジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学増刊「疾患に挑むメカノバイオロジー」；循環器、運動器、がん、再生・発生に生体内の力はどうかわるのか	6. 最初と最後の頁 1096-1104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kozono, Hideo; Miura, Masanari; Sugiyama, Yoshie .	4. 巻 267
2. 論文標題 Time global existence and finite time blow-up criterion for solutions to the Keller-Segel system coupled with the Navier-Stokes fluid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Differential Equations	6. 最初と最後の頁 5410--5492
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 J. A. Carrillo and Y. Sugiyama	4. 巻 67
2. 論文標題 Compactly supported stationary states of the degenerate Keller-Segel system in the diffusion-dominated regime	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Indiana University Mathematics Journal	6. 最初と最後の頁 2279-2312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 H. Kozono, M. Miura and Y. Sugiyama	4. 巻 267
2. 論文標題 Time global existence and finite time blow-up criterion for solutions to the Keller-Segel system coupled with the Navier-Stokes fluid, J. Differential Equations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Differential Equations	6. 最初と最後の頁 5410--5492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 田中 勇輝, 山田 智裕, 氏原 嘉洋, 杉田 修啓, 中村 匡徳
2. 発表標題 血管壁リモデリングに基づく脳動脈瘤成長シミュレーション - 血管壁の材料力学的異方性の考慮 -
3. 学会等名 日本機械学会東海支部 第52 回学生員卒業研究発表講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木友浩
2. 発表標題 脳動脈瘤病態におけるメカノトランスダクション機構の役割
3. 学会等名 第61回日本脈管学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 脳動脈瘤治療過程における血栓化ダイナミクスを説明する数理モデルの構築
3. 学会等名 CREST・さががけ・AIMaP合同シンポジウム「数学パワーが世界を変える2019」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 On the ϵ -regularity theorem for the Keller-Segel systems and its application to the analysis of singular sets
3. 学会等名 京都大学NLPDEセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 Measure valued solutions of 2D Keller-Segel systems
3. 学会等名 The 16th Linear and Nonlinear Waves (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 Measure valued solutions of 2D Keller-Segel systems
3. 学会等名 RIMS 研究集会 「反応拡散方程式 伝播現象と特異性の解析および諸科学への応用」 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 Compactly supported stationary states of the degenerate Keller-Segel system in the diffusion-dominated regime
3. 学会等名 2018年度偏微分方程式 集中セミナープログラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 On the Structure of Solutions of Keller-Segel Systems with Sinks of Fluid
3. 学会等名 AIMS 2018, SS10 (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 Compactly supported stationary states of the degenerate Keller-Segel system in the diffusion-dominated regime
3. 学会等名 AIMS 2018, SS127 (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 退化型Keller-Segel系の解構造について
3. 学会等名 大阪大学数学科談話会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 On the structure of solutions of Keller-Segel systems with fluid and its application to life science
3. 学会等名 大阪大学 微分方程式セミナー(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由恵
2. 発表標題 Compactly supported stationary states of the degenerate Keller-Segel system in the diffusion-dominated regime
3. 学会等名 南大阪応用数学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 血管壁厚み推定方法、血管壁厚み 推定装置及び血管壁厚み推定システム	発明者 杉山由恵	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-142321	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	八木 高伸 (Yagi Takanobu) (00468852)	早稲田大学・理工学術院・主任研究員（研究院准教授） (32689)	
研究分担者	中村 匡徳 (Nakamura Masanori) (20448046)	名古屋工業大学・工学（系）研究科（研究院）・教授 (13903)	
研究分担者	石井 暁 (Ishii Akira) (30467469)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	
研究分担者	青木 友浩 (Aoki Tomohiro) (40633144)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404)	

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