

機関番号：51101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20700374

研究課題名 (和文) 血漿タンパク分子の力学特性計測と計算流体力学による一次血栓形成過程に関する研究

研究課題名 (英文) Measurement of Mechanical Properties on Plasma Proteins and Computational Simulation of Primary Thrombosis Formation

研究代表者

森 大祐 (MORI DAISUKE)

八戸工業高等専門学校・機械工学科・助教

研究者番号：50451539

研究成果の概要 (和文)：血小板による一次血栓形成をターゲットとし、血小板粘着・凝集因子である血漿タンパク分子の力学特性を明らかにし、その力学特性に基づいた分子架橋モデルを構築した。さらに、その分子架橋モデルと、血液流動下における血小板の流体力学的相互作用を解析するための流体力学モデルとを統合し、各種の生理学的条件下における一次血栓形成の力学的機序を観察することができる計算力学シミュレータを開発した。

研究成果の概要 (英文)：We developed a method to analyze platelet adhesion and aggregation computationally, taking into account the distinct properties of two plasma proteins, vonWillebrand factor and fibrinogen. In this method, the hydrodynamic interactions between platelet particles under simple shear flow were simulated using Stokesian dynamics. The binding force between particles mediated by vonWillebrand factor and fibrinogen was modeled.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：一次血栓, 血漿タンパク分子, 計算生体力学

1. 研究開始当初の背景

血栓には、出血に対する生体防御反応としての止血血栓と、血管を閉塞し重大な臓器障害を招来する病的血栓があるが、血栓の形成過程において、その両者の差異を説明する決定的な病態生理学的メカニズムは未だはっきりとは解明されていない。また、止血血栓

としての血栓形成機能の低下により生じる出血性疾患を含めて、血栓形成に関係する各種の疾患の治療・予防において取られる治療策定、例えば、薬剤の投与量などは未だ経験的判断に頼っており、決して科学的根拠に基づいているとは言えない。

一次血栓形成においては、図1に示すよう

に、血小板-血管壁間、および、血小板-血小板間に各種の血漿タンパク分子を介して生じる粘着力、および、血流による流体力が作用している。これらの力学的バランスの精緻な制御により止血血栓が成り立つことは明らかであり、その逸脱において病的血栓の形成、あるいは、止血機能の低下が生じるわけである。したがって、血栓形成の病態生理学的メカニズムの解明において、その力学的理解は本質的であり、上に述べた力学的作用の十全、かつ、統合的な理解は必須である。

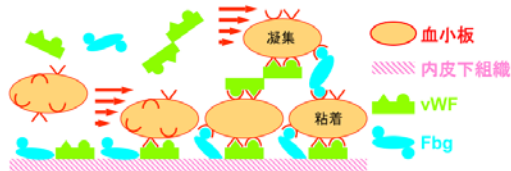


図1 一次血栓の形成

より詳細な病態生理学的メカニズムの考察には、血管壁性状、血液流動状態、血液構成成分などの各種生理学的パラメータを入力条件として血栓形成過程を解析することが可能なより発展的な力学シミュレータが求められる。古く19世紀の偉大な病理学者であるVirchowが唱え、現在においてもその仮説が正当に評価されているように、血栓形成の三大要因として、血管壁の変化、血液の流動状態の変化、血液構成成分の変化が挙げられているが、止血血栓形成と病的血栓形成の間ではこれらの因子の重みづけが異なることが指摘されている。したがって、そのような力学シミュレータの開発は、血栓形成の病態生理学的メカニズムの解明にあらたな知見を与えると期待される。具体的には、どのような生理学的条件の組み合わせにおいて病的血栓が形成されるのかなどを定量的に評価することが可能であると予想される。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、血小板による一次血栓形成をターゲットとし、血小板粘着・凝集の根本的因子である血漿タンパク分子の力学特性を明らかにし、その力学特性に基づいた分子架橋モデルを構築する。さらに、その分子架橋モデルと、血液流動下における血小板の流体力学的相互作用を解析するための流体力学モデルとを統合し、各種の生理学的条件下（血管壁性状、血液流動状態、血液構成成分）における一次血栓形成の力学的機序を観察することができる計算力学シミュレータを開発する。これをもって、一次血栓形成の病態生理学的メカニズムを解明するための新しい知見を得ることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 血漿の連続媒体中を血流条件下において流動する血小板の相互作用を解析する流体力学モデルに対して、一次血栓における主要な血漿タンパク分子であるフォンウィルブラント因子(vWF)、および、フィブリノゲン(Fbg)の力学特性を模擬する分子架橋力学モデルを統合する。流体力学モデルには、三次元問題に対するストークス動力学法を用い、血小板、内皮細胞、および、内皮下組織を球状粒子で表現し、多体の流体力学的相互作用を解析し、粒子の運動を追跡する。この流体力学モデルに対し、分子架橋力学モデルから導出される粘着力・凝集力をあらたに外力の項として導入し、それらの作用の下における粒子の運動を解析する力学シミュレータを確立する。シミュレータにおいては、血管壁性状、血液流動状態、血液構成成分の生理学的条件を柔軟に扱えるように工夫する。具体的には、血管壁形状、ずり速度、血小板上に存在する血漿タンパク分子密度などを入力パラメータとし、それらの生理学的環境を表現するものとする。

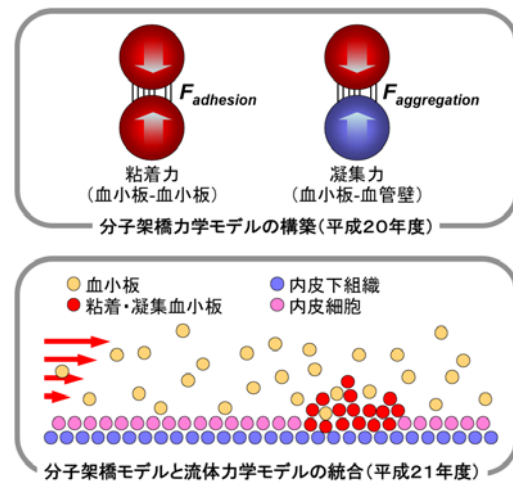


図2 一次血栓形成力学シミュレータの開発

(2) 上述の一次血栓形成力学シミュレータを用い、各種の生理学的条件についてパラメトリックシミュレーションを行う。入力パラメータとして、血管壁形状、ずり速度、血漿タンパク分子密度(傷害血管壁上)、および、血漿タンパク分子密度(血小板上)を選択し、それらの様々な組み合わせ条件下における一次血栓形成過程を解析する。得られた血栓形成過程より、どのような条件の組み合わせにおいて、止血血栓、病的血栓、および、血栓形成不良が起きるのかを明らかにし、その病態生理学的意義を考察する。血管壁形状3通り(正常、中程度狭窄、重度狭窄)、ずり速度3通り(100, 500, 1000[s⁻¹])、血漿タンパク分子密度に関しては、傷害血管壁、およ

び、血小板それぞれについて3通り、さらに、vWF、および、Fbgの2種について考え、計 $3 \times 2 \times 2 = 12$ 通り、総数72通りのパラメトリックシミュレーションを実施する。

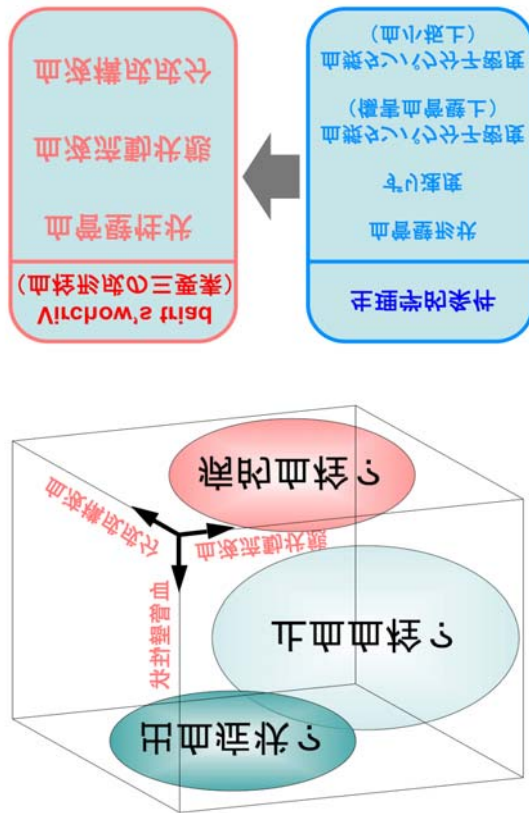


図3 一次血栓形成と血管壁性状、血液流動状態、血液構成成分の関係

4. 研究成果

(1) 血小板による一次血栓における主要な血漿タンパク分子であるフォンウィルブランド因子、および、フィブリノゲンの力学特性を分子動力学シミュレーションを用いた解析により予測した。これらの血漿タンパク分子の引張り・圧縮などの力学的負荷に対する応答を評価し、分子結合強度、復元力、反発力などの力学特性に関する情報を得るとともに、粘着力（血小板-血小板間）、および、凝集力（血小板-血管壁間）それぞれについて分子架橋の力学モデルの構築を行った。

(2) 血漿の連続媒体中を血流条件下において流動する血小板の相互作用を解析する流体力学モデルの構築、および、そのプログラムの作成を行った。また、このモデルに対して上において構築したフォンウィルブランド因子、および、フィブリノゲンの分子架橋力学モデルを統合した。流体力学モデルには、三次元問題に対するストークス動力学法を応用し、血小板、内皮細胞、および、内皮下組織を球状粒子で表現し、多体の流体力学的

相互作用を解析し、血管壁の極近傍の流れを模擬するせん断流中の粒子の運動を追跡することが可能となった。この流体力学モデルに対し、フォンウィルブランド因子、および、フィブリノゲンの分子架橋力学モデルから導出される粘着力・凝集力をあらたに外力の項として導入し、それらの作用の下における粒子の血流条件下における運動を解析する力学シミュレータを確立することができた。シミュレータにおいては、血管壁性状、血液流動状態、血液構成成分の生理学的条件を柔軟に扱えるよう、血管壁形状、ずり速度、血小板上に存在する血漿タンパク分子密度などを入力パラメータとし、各種の生理学的環境を表現できるものとした。

(3) 以上により確立・開発した一次血栓形成力学シミュレータを用い、各種の生理学的条件についてパラメトリックシミュレーションを行った。入力パラメータとして、血管壁形状、ずり速度、血漿タンパク分子密度（傷害血管壁上）、および、血漿タンパク分子密度（血小板上）を選択し、それらの様々な組み合わせ条件下における一次血栓形成過程を解析した。得られた血栓形成過程より、どのような条件の組み合わせにおいて、止血血栓、病的血栓、および、血栓形成不良が起きるのかを検討し、その病態生理学的意義を考察した。以上より、本研究で開発した血栓形成力学シミュレータにより、血管性状、血液流動状態、血液構成成分など血栓形成の三大要素として指摘される各種生理学的条件を反映した血栓形成過程の解析が可能であることを確認した。実験結果との比較による本シミュレータの実証までには至らなかったが、今後さらに改良することにより、止血血栓、病的血栓におけるそれらの重みづけを定量的に評価することが可能となり、その病態生理学的メカニズムの解明に新しい知見を与えることが期待される。さらには、臨床医療現場における、これまでの経験的治療策定、たとえば、薬剤の投与量などを、力学的根拠にもとづいた定量的な判断へと修正する可能性を持っている。このことから、本研究で開発した位置次血栓形成力学シミュレータは、血栓症や、出血症など血液疾患の治療・予防の質的向上に大きく貢献するものと期待する。

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〕（計2件）

- ① Daisuke Mori, Koichiro Yano, Ken-ichi Tsubota, Takuji Ishikawaa, Shigeo Wada, Takami Yamaguchi, Computational Study

on Effect of Red Blood Cells on Primary
Thrombus Formation, Thrombosis
Research, Vol. 123, No. 1, 2008, pp.
114-121

- ② Rahbar E, Mori D, Moore JE Jr.,
Three-dimensional Analysis of Flow
Disturbances Caused by Clots in
Inferior Vena Cava Filters, Journal of
Vascular and Interventional Radiology,
Vol. 22, No. 6, 2011, pp. 835-842

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 大祐 (MORI DAISUKE)

八戸工業高等専門学校・機械工学科・助教

研究者番号：50451539