

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K04281

研究課題名(和文) バイオメカニクスモデリングに基づく腎機能と慢性腎不全機序の理解

研究課題名(英文) Renal function and chronic renal failure mechanisms based on biomechanical modeling

研究代表者

坪田 健一 (Tsubota, Ken-ichi)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：10344045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓内の流れの計算機シミュレーションを行った。まず、腎臓内の特徴的な血管分岐構造に対して、血管分岐の様式(対称あるいは非対称)と数を用いたパラメトリックな血管網形状の構築を行った。このモデルを用いた血流計算によって、生理的な血管網構造では、非対称な血管分岐構造に応じて流量および圧力が空間的に分布することが分かった。さらに、血球の回転運動様式および血管分岐の非対称性によって、血球および血流量が空間的に偏在することが明らかになった。このような流れの分布は、物質輸送や力学量の偏在を通じて腎機能および局所的な病変に関わる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管網の非対称な構造ならびに赤血球の回転運動が腎臓内の流量や圧力の時空間的な変動に与える影響の一端を明らかにした。これは、腎臓の生理的および病的な振る舞いに対して、流れの力学が重要な役割を果たすことを示唆する結果であり、腎機能の深い理解とそれに基づくCKDの発症・進展機序の解明において、流れのバイオメカニクス研究の重要性を示すものと考えられる。本研究は、簡易で低コストな高機能診断や発病予測などの高度な医療技術の創造に繋がると期待される。

研究成果の概要(英文)：Computer simulation of flow in the kidney was performed. First, a renal vascular network geometry was constructed using the vascular bifurcation style (symmetric or asymmetric) and the number of vascular branches. Blood flow calculations using this model revealed that in physiological vascular network structures, flow and pressure are spatially distributed due to asymmetric vascular bifurcations. It was also found that blood cells and blood flow in the vascular network are unevenly distributed in space due to the rotational motion patterns of blood cells and the asymmetry of the vascular branches. Such flow distribution may be related to kidney function and local lesions through the uneven distribution of mass transport and mechanical quantities.

研究分野：バイオメカニクス

キーワード：バイオメカニクス レオロジー 微小循環 腎臓 計算機シミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 腎臓では、血中の老廃物を排泄する機能として、血液のろ過、水分・電解質の再吸収、および尿の分泌が一連の過程として行われている。そこでは、血液および尿の流体力学的な振る舞いが重要であり、これを理解することは、腎機能の理解と、それに基づく慢性腎臓病(CKD)の診断と治療に大いに役立つと期待される。

(2) 従来の研究では、ろ過の圧力差と流量との関係、血流量やネフロン構造および機能が部位毎に違うことが明らかとなってきた。流れ(流量および圧力)に応じた血管径の調節機構の同定や、それを媒介する生理活性物質の同定が進められ、そこから CKD の原因疾患 (e.g. 高血圧) との関係についても理解が進んできた。

(3) 一方、血流・尿流の時空間的な振る舞い、流れと生理活性物質との相互作用、マルチスケール・マルチフィジクスな流れ・物質輸送の機構そのものに対しては、検討例が少なく未知な点が多い。

## 2. 研究の目的

本研究では、力学量の時空間的な分布に着目し、連続体力学と流体力学を駆使したバイオメカニクスモデリングを通じて、腎臓の生理的な機能と病変機構の一端を明らかにすることを目的とした。特に、以下2点について着目した。

(1) 腎臓全体(~cm)からネフロン(~ $\mu\text{m}$ )における血管構造が血流に与える影響。

(2) 輸送細動脈およびネフロンにおける局所的な血管構造のばらつきや能動的な変化が循環特性に与える影響。

## 3. 研究の方法

流体力学シミュレーションを行い、腎臓内の血流と血管形状との関係を明らかにした。対象とするスケールに応じて、以下の2種類の手法を用いた。

(1) 腎臓全体スケールについて、血管網構造と血流との関係を調べるため、各血管を直円管で近似し、血管網構造の0次元モデルを作製した。血管分岐については、Murrayの法則①を用いて表現し、Hagen-Poiseuille則を用いて管網内流れの電気回路計算を行った②。この手法は、4. 研究成果の(1)および(2)で用いた。

(2) サイズの小さい血管においては、赤血球の運動が血流に与える影響が顕著になる。この点を調べるため、赤血球運動を直接表現した血流シミュレーション法を用いた③。この方法では、着目する血液領域について、血しょう、赤血球および血管壁を構成成分としてモデル化し、計算粒子を用いて分散化した。各粒子の運動は連続の式およびナビエ・ストークスの式を基礎式とするMPS法を用いて解いた。この際、赤血球膜を表す計算粒子については、ばねを用いて互いを結合し、そのばね力をNS式に外力項として代入することで、膜の変形と血しょう流れとを連成させた。この手法は、4. 研究成果の(3)で用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 血管分岐構造モデルの構築④

腎臓の特徴的な血管構造を定量的に捉えるために、近接する2世代の血管に対して、分岐構造の単純モデルを作製した(図1aおよびb)。さらに、同モデルと既報の実測データを用いて、腎動静脈(~cm)から輸入細動静脈(~ $10\mu\text{m}$ )に至る血管網形状に対して、管網形状モデルを構築した(図1c)。単純モデルを用いた利点として、血管分岐の様式(対称あるいは非対称)と数を用いたパラメトリックな血管網形状の作製が可能となった。

### (2) 血管構造が血流に与える力学的影響の解明④

腎臓において血管構造が血流に与える2つの影響を明らかにした。1つは、血管構造の非対称性が流量分布と圧力分布に与える影響である。たとえば、非対称血管においては、同世代の娘管の数が3から10に増えると、平均流量に対する流量の標準偏差の比(比標準偏差)は、0.4から1.0に増えることが示された。もう1つの影響として、生理的な血管構造において、ネフロンを通過する血流量および血圧は空間的な分布することが分かった。たとえば、血流量の比標準偏差は、腎臓全体の血管網構造によって0.2~0.38、血管径のばらつきによって0.16、それぞれ生じることが分かった(図2)。なお、既報で測定された腎血流を首尾よく再現する際には、主要な血管網構造パラメタの1つであるStrahler orderに対して、血管の数と分岐様式の影響の方がより重要であることを明らかにした。

### (3) 血球運動に基づく微小管路網内レオロジーの解明⑤

血球運動を直接表現する計算機シミュレーションによって、赤血球の変形運動が微小血管内の血流に与える影響を調べた。その結果、血球の回転運動について、剛体回転すると血球分布が管断面内で一様に広がり、その一方で、膜回転すると血球が管中心に移動して血しょう層を作りやすいことが明らかになった(図3)。この回転運動の違いは、従来研究における血球の硬さの違いに相当するものと考えられた。また、小葉間動脈から輸入細動脈への血管分岐を対象とした

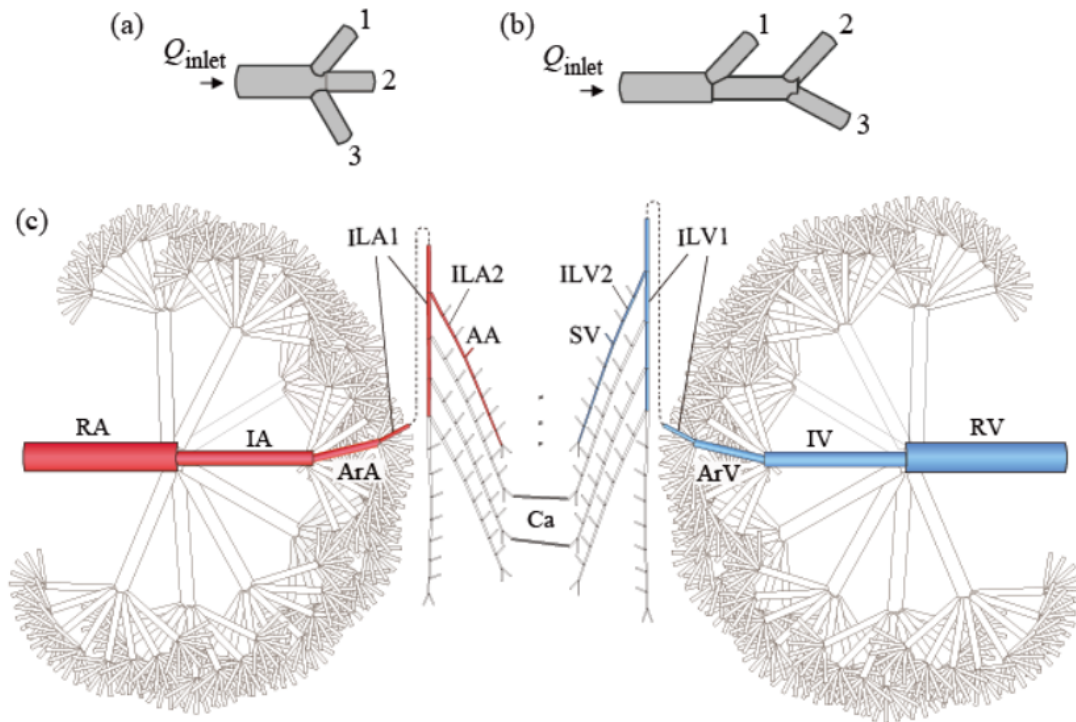


図1 腎臓の血管網構造モデル. (a)大血管の対称分岐モデル, (b)小血管の非対称分岐モデル, および(c)腎血管網モデル.

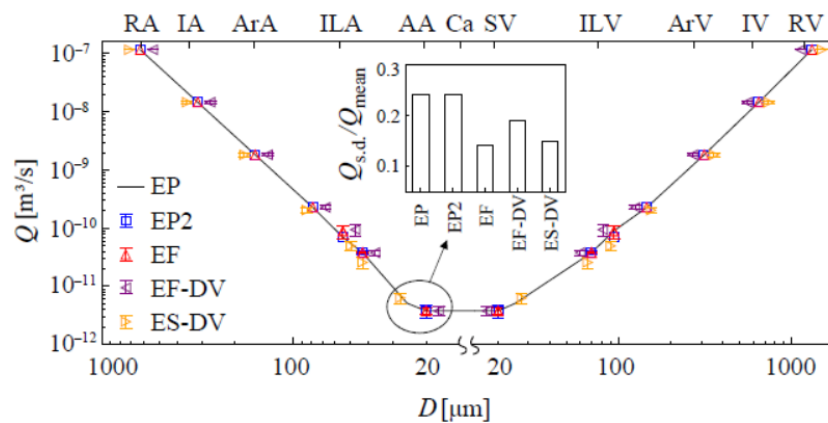


図2 腎臓内の各血管の直径  $D$  [ $\mu\text{m}$ ] に対する流量  $Q$  [ $\text{m}^3/\text{s}$ ]. 凡例において, EP は基本の血管網構造モデル, EP2 および EF は血管網構造を既報の測定データに合うように微修正したモデル, EF-DV および ES-DV は血管直径のばらつきをランダムに与えたモデル, をそれぞれ表す. 各モデルにおける輸入細動脈(AA)での血流量の非標準偏差  $Q_{s.d.}/Q_{\text{mean}}$  も挿入図に示している.

赤血球運動シミュレーションを, MPI 並列計算を実装して行った. その結果, 血管内部の血球分布および血球分配比が血管分岐の幾何学的な非対称性および世代に応じて決まることが分かった. このような血流および血球の空間的な偏りは, 物質輸送や力学量の空間的な偏りを通じて, 局所的な病変に関わる可能性がある.

#### (4) 局所的な生理学的応答に基づく腎血流の変動

ネフロン近傍の部分流路構造のプロトタイプを作製し, 流体力学シミュレーションによって, 管径の変化に応じた流量および圧力の変化を求めた. その結果, 筋原性反応による血流の自己調節能は, 腎臓全体の血流に影響を与えること, 一方で調節能には限界が存在することが示された. この結果の妥当性を確かめるためには, 血管構造およびネフロンの流路構造のモデリングを改良する必要があることが分かった.

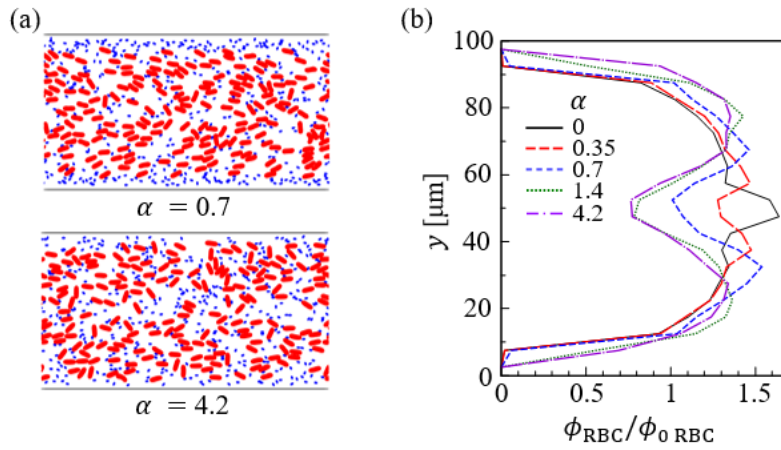


図3 赤血球の回転運動が血球分布に与える影響. パラメタ $\alpha$ が小さいと赤血球は膜回転運動を, 大きいと剛体回転運動を, それぞれ示しやすい. (a)赤血球 (赤) および血小板 (青) の管内分布. (b)管径方向の位置  $y$  [ $\mu\text{m}$ ]に対する赤血球の比率体積分率 $\phi_{RBC}/\phi_{0RBC}$ . なお,  $\phi_{0RBC} = 0.3$  は静置ヘマトクリットを示す.

<引用文献>

- ① Murray CD (1926) The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America Vol.12, pp.207-214.
- ② Lipowsky HH, Zweifach BW (1974) Network analysis of microcirculation of cat mesentery, Microvascular Research Vol.7, pp.73-83.
- ③ Tsubota K, Wada S, Yamaguchi T (2006) Simulation study on effects of hematocrit on blood flow properties using particle method, Journal of Biomechanical Science and Engineering Vol. 1, pp.159-170.
- ④ Deng W, Tsubota K (2022) Numerical simulation of the vascular structure dependence of blood flow in the kidney, Medical Engineering & Physics, Vol. 104, pp.103809.
- ⑤ Tsubota K, Namioka K (2022) Blood cell distribution in small and large vessels: effects of wall and rotating motion of red blood cells, Journal of Biomechanics, Vol. 137, pp.111081.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsubota, K. and Namioka, K.	4. 巻 137
2. 論文標題 Blood cell distribution in small and large vessels: Effects of wall and rotating motion of red blood cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 111081 ~ 111081
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiomech.2022.111081	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 Deng, W. and Tsubota, K.	4. 巻 104
2. 論文標題 Numerical simulation of the vascular structure dependence of blood flow in the kidney	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Engineering & Physics	6. 最初と最後の頁 103809 ~ 103809
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.medengphy.2022.103809	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 Tsubota, K.	4. 巻 152
2. 論文標題 Elongation deformation of a red blood cell under shear flow as stretch testing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanics and Physics of Solids	6. 最初と最後の頁 104345 ~ 104345
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmps.2021.104345	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件／うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Tsubota K
2. 発表標題 Analysis of blood flow in microvascular network with complex geometries
3. 学会等名 The 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsubota K
2. 発表標題 Deformation mechanics of a red blood cell under shear flow
3. 学会等名 The 15th World Congress on Computational Mechanics & 8th Asian Pacific Congress on Computational Mechanics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪田健一
2. 発表標題 赤血球の変形運動の力学モデリング
3. 学会等名 日本機械学会第34回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 得能渉, 坪田健一
2. 発表標題 活性化した血小板とトロンビンパーストによる血栓形成の計算機シミュレーション
3. 学会等名 日本機械学会第33回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 並岡和希, 坪田健一
2. 発表標題 赤血球の回転運動が血球分布に与える影響の計算機シミュレーション
3. 学会等名 日本機械学会第33回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsubota, K.
2. 発表標題 The mechanics of elongation deformation of a red blood cell under shear flow
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsubota, K. and Namioka, K.
2. 発表標題 Numerical simulation of blood cells distribution in small and large vessels
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Deng, W. and Tsubota, K.
2. 発表標題 Computer simulation of effects of renal vessel structure on the blood flow
3. 学会等名 The 11th International Conference on Computational Methods (ICCM2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	菅原 路子  (Sugawara Michiko)  (30323041)	千葉大学・大学院工学研究院・准教授    (12501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	中田 敏是  (Nakata Toshiyuki)  (80793190)	千葉大学・大学院工学研究院・准教授    (12501)	

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