

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24680048

研究課題名(和文) 計算生体力学による微小循環系の細胞の機能と環境の相互作用の解明

研究課題名(英文) Computational biomechanics of interactions between cells and their environment in microcirculation

研究代表者

今井 陽介 (Imai, Yohsuke)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・特任准教授

研究者番号：60431524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,600,000円

研究成果の概要(和文)：微小循環における赤血球や白血球など細胞の流動および接着現象を計算機上に再現するため、細胞質・血漿の流体力学、細胞膜の固体力学、接着タンパクの結合を連立し、グラフィックスカードを用いて高速計算する手法を開発した。赤血球の大規模流動によって生じる赤血球の変形や見かけの粘度を定量化し、白血球やがん細胞の微小血管内の流動、血管壁上の回転運動および定常接着を解析した。

研究成果の概要(英文)：We developed a graphics processing unit computing method for simulating cellular flows in microcirculation. Fluid mechanics of plasma and cytoplasm is coupled with solid mechanics of membrane, and ligand-receptor bindings for cell adhesion. We quantified the deformation of red blood cells and the rheology of red blood cell suspension. We also analyzed margination, rolling motion and firm adhesion of white blood cells and circulating tumor cells in microcirculatory blood flows.

研究分野：計算バイオメカニクス

キーワード：バイオメカニクス 計算力学 赤血球 細胞 GPU計算

1. 研究開始当初の背景

赤血球は酸素や二酸化炭素を輸送する役割を担い、血小板は凝集・凝固による止血、白血球は生体防御がその機能である。これらの細胞は自身が晒されている環境のもとで「機能」している。例えば、血小板や白血球は血管壁に接着することで機能するが、これは無数の赤血球が流動する力学環境において達成されており、また接着により赤血球の流動は変化する。つまり、細胞の機能と環境の間には巧妙に調節された力学的相互作用が存在する。したがって、この相互作用を明らかにすることは、生命現象および疾患の理解を飛躍的に進展させると考えられる。しかしながら実験的に力学環境を見ることは困難である。

一方で、これまでに蓄積されてきた実験的細胞力学を集約した細胞の計算力学モデルを構築し、ボトムアップ的に血液(組織)レベルの計算力学モデルを構築できたとすれば、これは、細胞機能と細胞環境の相互作用を定量化するための極めて有効な方法論となる。

2. 研究の目的

微小循環系の細胞流動に関連する細胞の機能と環境の力学的相互作用を解明するため、細胞の機能と環境の計算力学モデルを開発する。また、大規模パラメトリック計算を用いて、赤血球流動によって生じる血液のレオロジー特性、血小板凝集における血小板と赤血球の力学的相互作用、白血球および循環腫瘍細胞の流動、接着現象を明らかにする。

3. 研究の方法

赤血球を薄膜と内部流体からなるカプセルとしてモデル化し、膜の固体力学と赤血球内外の流体の流体力学を連立する計算力学モデルを開発する。大規模パラメトリック計算を実現するため、最先端の高速計算技術である Graphics Processing Unit (GPU) 計算を応用する手法を開発する。血小板、白血球、循環腫瘍細胞など赤血球以外の細胞についても、それぞれ力学的性質の異なるカプセルとしてモデル化する。

4. 研究成果

(1) 微小循環系における細胞の流動および細胞の接着現象を計算するため、赤血球を始めとする細胞を内部流体と超弾性膜からなるカプセルで近似し、膜の固体力学に対する有限要素法と、細胞内外の流体力学に対する境界要素法あるいは格子ボルツマン法と連立し、リガンド-レセプタ結合をモンテカルロ法で計算する計算手法を開発した。全ての計算プロセスを GPU 計算に実装し、大規模なパラメトリック計算を可能にした。例えば図1は境界要素法に基づく手法の演算性能を示したものであり、1台のGPUを用いた場合でも、約 600 GFlop/s の計算が可能である。

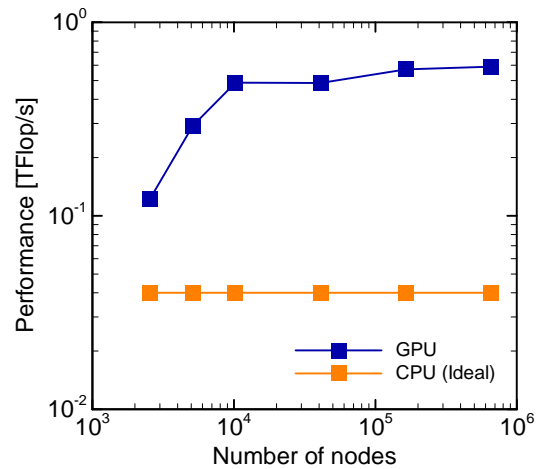


図1. 開発した計算手法の演算性能。

(2) 赤血球流動によって生じる力学環境を定量化するため、せん断流れおよび管内流れの大規模パラメトリック計算を実施し、赤血球の変形量、張力、さらに粒子応力テンソル、自己拡散テンソルを解析した。

図2のような赤血球の大規模流動計算を実施し、管内流れにおいて赤血球の変形量は管中央、中間部、管壁近傍の三つの領域に区分できることを明らかにした(図3)。

準希薄カプセル懸濁液と濃厚カプセル懸濁液のレオロジー解析をそれぞれ実施し、粒子応力テンソルおよび自己拡散テンソルを算出し、それらとカプセルの変形および配向角度との関係を明らかにした。また、壁面近傍の細胞挙動に対する非対称な変形の効果を明らかにし、さらに振動流中では定常流中に比べて過剰な変形を示すことを明らかにした。また白血球や血小板などサイズや硬さが異なるカプセルが混合している懸濁液に対しても大規模パラメトリック計算を実施し、見かけの粘度を定量化した。



図2. 赤血球の大規模流動計算。中央断面の赤血球を観察するため、中央断面近傍の赤血球のみを可視化している。

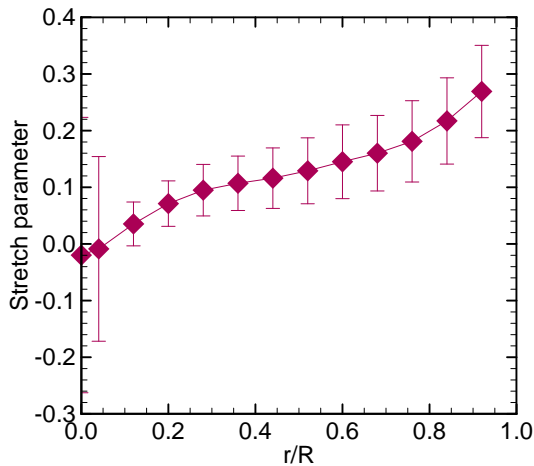


図 3. 赤血球の大規模流動計算における赤血球変形量の径方向分布.

(3) 血小板は血管の損傷部に一次血栓を形成する. 微小血管内の血小板血栓形成過程を計算し, 一次血栓と赤血球の力学的相互作用を解析した(図 4). 過去の研究では赤血球から受けるせん断力によって血栓が小さくなると報告されていたが, これらの研究では赤血球の変形能を無視していた. 赤血球が変形能をもつ場合にはこれは誤りであり, 血管壁と血栓の隙間を赤血球は大変形をして通過するため, 血栓の大きさや形成速度に与える影響が小さいこと, 一方で赤血球の変形量は血栓形成によって増大することを明らかにした. さらに, 血小板血栓形成に関する様々な膜タンパクのリガンド-レセプタ結合を計算力学モデル化し, Shear-induced platelet aggregation (SIPA) の影響を明らかにした.

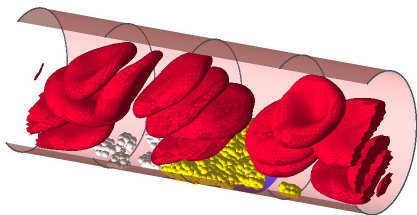
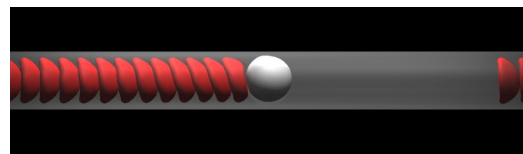


図 4 .血小板血栓と赤血球の力学的相互作用.

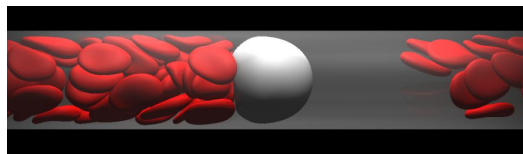
(4) 白血球の流動について, 管径, 白血球の変形能, 赤血球体積率に対する大規模パラメトリック計算を実施し, 細動脈相当のせん断速度においても, 赤血球の追い越し挙動によって白血球のマージネーションが効果的に生じることを示した. また, 細動脈相当のせん断速度では, マージネーションした白血球と血管壁間の距離は, 接着を可能とする距離に比べ十分小さくないことを明らかにした.

循環腫瘍細胞の流動についても同様のパラメトリック計算を実施し, 白血球と循環腫瘍細胞の流動形態および流速を比較した. 白血球および循環腫瘍細胞のいずれについて

も管径と細胞径が同程度の場合には, これらを先頭にして後方に赤血球が連なるトレインと呼ばれる流動形態を示した(図 5). 管径が大きくなると白血球の場合には, 赤血球が白血球を追い越し, 一方, 循環腫瘍細胞の場合には, 循環腫瘍細胞が赤血球を追い越し, 流動形態はマージネーションへと移行した(図 6). また, 図 6 に示したような大きさの管路では, 白血球, 循環腫瘍細胞の流速が血液の平均流速よりも高くなることを明らかにした. これらの細胞と血管内皮細胞間のリガンド-レセプタ結合を確率的に記述し, 微小循環内の回転運動および定常接着を再現した(図 7).

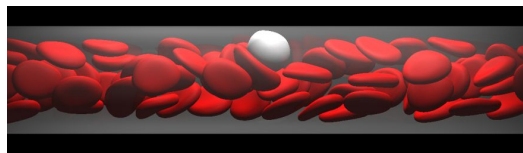


(a)

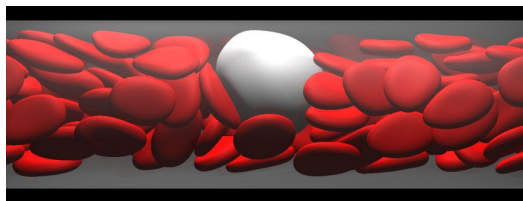


(b)

図 5. 白血球および循環腫瘍細胞のトレインフォーメーション. (a) 白血球, (b) 循環腫瘍細胞.



(a)



(b)

図 6. 白血球および循環腫瘍細胞のマージネーション. (a) 白血球, (b) 循環腫瘍細胞.

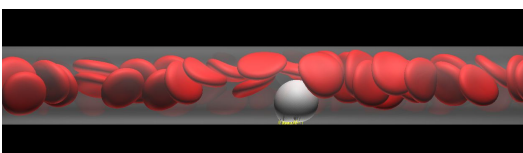


図 7. 白血球の血管壁上の回転運動.

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 13 件)

- (1) T. Omori, Y. Imai, K. Kikuchi, T. Ishikawa, and T. Yamaguchi, Hemodynamics in the microcirculation and in microfluidics, *Annals of Biomedical Engineering*, 査読有, 43, 2015, 238-257, 10.1007/s10439-014-1180-8.
- (2) D. Matsunaga, Y. Imai, T. Yamaguchi, and T. Ishikawa, Deformation of a spherical capsule under oscillating shear flow, *Journal of Fluid Mechanics*, 査読有, 762, 2015, 288-301, 10.1007/jfm.2014.649.
- (3) D. Matsunaga, Y. Imai, T. Omori, T. Ishikawa, and T. Yamaguchi, A full GPU implementation of a numerical method for simulating capsule suspensions, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 査読有, 9, 2014, 14-00039, 10.1299/jbse.14-00039.
- (4) S. Nix, Y. Imai, D. Matsunaga, T. Yamaguchi, and T. Ishikawa, Lateral migration of a spherical capsule near a plane wall in Stokes flow, *Physical Review E*, 査読有, 90, 2014, 043009, 10.1103/PhysRevE.90.043009.
- (5) T. Omori, T. Ishikawa, Y. Imai, and T. Yamaguchi, Hydrodynamic interaction between two red blood cells in simple shear flow: its impact on the rheology of a semi-dilute suspension, *Computational Mechanics*, 査読有, 54, 2014, 933-941, 10.1007/s00466-014-0997-1.
- (6) N. Takeishi, Y. Imai, K. Nakaaki, T. Yamaguchi, and T. Ishikawa, Leukocyte margination at arteriole shear rate, *Physiological Reports*, 査読有, 2, 2014, e12037, 10.14814/phys2.12037.
- (7) T. Omori, H. Hosaka, Y. Imai, T. Yamaguchi, T. Ishikawa, Numerical analysis of a red blood cell flowing through a thin micropore, *Physical Review E*, 査読有, 89, 2014, 013008, 10.1103/PhysRevE.89.013008.
- (8) H. Kamada, Y. Imai, M. Nakamura, T. Ishikawa, and T. Yamaguchi, Computational study on thrombus formation regulated by platelet glycoprotein and blood flow shear, *Microvascular Research*, 査読有, 89, 2013, 95-106, 10.1016/j.mvr.2013.05.006.
- (9) T. Omori, T. Ishikawa, Y. Imai, T. Yamaguchi, Shear-induced diffusion of red blood cells in a semi-dilute suspension, *Journal of Fluid Mechanics*, 査読有, 724, 2013, 154-174, 10.1017/jfm.2013.159.
- (10) T. Omori, T. Ishikawa, Y. Imai, and T. Yamaguchi, Membrane tension of red blood cells pairwise interacting in simple shear flow, *Journal of Biomechanics*, 査読有, 46, 2013, 548-553, 10.1016/j.jbiomech.2012.09.017.
- (11) T. Omori, T. Ishikawa, D. Barthès-Biesel, A.-V. Salsac, Y. Imai, and T. Yamaguchi, Tension of red blood cell membrane in simple shear flow, *Physical Review E*, 査読有, 86, 2012, 056321, 10.1103/PhysRevE.86.056321.
- (12) H. Kamada, Y. Imai, M. Nakamura, T. Ishikawa, and T. Yamaguchi, Computational analysis on the mechanical interaction between thrombus and red blood cells: Possible causes of membrane damage of red blood cells at microvessels, *Medical Engineering and Physics*, 査読有, 34, 2012, 1411-1420, 10.1016/j.medengphy.2012.01.003.
- (13) D. Alizadehrad, Y. Imai, K. Nakaaki, T. Ishikawa, and T. Yamaguchi, Quantification of red blood cell deformation at high-hematocrit blood flow in microvessels, *Journal of Biomechanics*, 査読有, 45, 2012, 2684-2689, 10.1016/j.jbiomech.2012.08.026.

〔学会発表〕(計 30 件)

- (1) Y. Imai et al., Margination of large cells in microchannels, *Dynamics of Capsules, Vesicles and Cells in Flow*, 2014年7月15日, Compiègne, France.
- (2) 今井陽介他, 微小血管内の細胞流動・接着現象の計算力学モデル, 第53回生体医工学大会, 2014年6月26日, 仙台国際センター, 仙台.
- (3) 今井陽介, GPUを用いた生体流れの計算バイオメカニクス, GPU Technology Conference Japan 2013, 2013年7月30日, 東京ミッドタウン, 東京.
- (4) Y. Imai et al., A cellular flow simulation on graphics processing unit, 5th International Conference on Coupled Problems in Science and Engineering, 2013年6月17日, Ibiza, Spain.
- (5) Y. Imai, Application of GPU computing to physiological flow simulations, *Advances in Computational Mechanics 2013*, 2013年2月26日, San Diego, California, USA.

〔その他〕

<http://www.pfsl.mech.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 陽介 (IMAI, Yohsuke)

東北大学・大学院工学研究科・特任准教授
研究者番号：60431524