

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282140

研究課題名(和文) 流れ付加中におけるステント最適化デザイン表面の内皮細胞付着の解明

研究課題名(英文) stent optimization for endothelialization with flow condition

研究代表者

太田 信(OHTA, MAKOTO)

東北大学・流体科学研究所・准教授

研究者番号：20400418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の成果は、ステントの最適デザインプログラムの開発と、ステントワイヤの表面処理による内皮化の成功である。次世代ステントは、再狭窄や再開通など、再罹患が起こらないことが重要な課題である。内皮化を素早く行うことが本問題を解決するものとして注目されている。本問題に対し、本研究ではステントデザインの最適化と表面処理によって解決を試みた。その結果、我々が開発した表面処理法によりステント表面に内皮細胞の増殖と移動を促すことを突き止めた。さらに、血栓化を誘起する最適化デザインを設計を可能とするプログラムを開発した。これにより、血流減少率が最大のステント形状を開発することに成功した。

研究成果の概要(英文)：The most effective results in this project is development of program for optimization of stent design and the success of endothelialization using improvement of surface of stent. Next generation of stent is necessary for avoiding restenosis and recanalization. To solve these problems, this project was performed for optimization of stent designs and surface treatment. The results show that the development of program leads the optimization of stent for thrombosis.

研究分野：生体流動

キーワード：ステント 脳動脈瘤 内皮細胞 最適化 血栓

1. 研究開始当初の背景

全ての人間活動の基本となる健康な生活を一瞬に変質、劇変させてしまう脳内出血の対策として、血管内治療が注目を浴びている。出血の主な原因は、コブ状に膨らんだ脳動脈瘤と呼ばれる血管患部が破裂することにあるが、その治療デバイスとしてステントが我が国でも 2010 年度に認可され、新たな治療法の展開が可能になった。さらに、欧米を中心にフローダイバータ(FD)と呼ばれる血流阻害能力を新たに持つ高機能化ステントが開発され、研究が盛んに行われている。その一つに、阻害能力をより高める手法として、ステントに膜を貼ったものなどの開発も行われている(中山ら)。FDの目的は、脳動脈瘤内に血流が流入しないようにし、瘤内部の血栓化を促し、最終的には内皮細胞で瘤ネックをカバーすることとされている。しかしながら、最新のステントを留置しても動脈瘤が破裂するケースや、ステントそのものが血栓を作り血管を詰まらせることが報告され、問題が多く提起されている(Ruefenacht, D.ら)。これらの原因として、血栓が瘤壁を溶解させている可能性(Frosen ら)やステントに使用されている材料が異物として認識され、瘤内部以外にも血栓を作ってしまうためと考えられている。これらの抜本的解決方法としては、ステントが血管と素早く一体化することが重要である。つまりステント表面に素早く内皮細胞が覆うようにする。内皮細胞の挙動は血流が大きく影響しているが、ステント表面は複雑な流れをしており、その流れがある場合での定量的な知見は未だない。

2. 研究の目的

ステントの内皮化を促進するための手法を開発する。具体的には、ステントデザインを最適化するプログラム開発、および内皮化を促進する表面処理法の開発を行う。さらに、ワイヤ周辺の壁せん断応力分布と内皮細胞分布との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) コラーゲン固定化処理

NiTi で、断面形状が $0.406 \times 0.406 \text{ mm}^2$ の四角形ワイヤに対して、Type コラーゲン固定化処理を行った。固定は共有結合であり、

(2) 流れ付加実験

ゼラチンコートしたガラスベースディッシュにヒト頸動脈内皮細胞(P5-9)を播種し、インキュベータ内(37℃, 5%CO₂環境)で confluent 状態となるように 3 日程度培養した。その後、無加工のワイヤおよびコラーゲン固定化ワイヤの流れに対して直角、もしくはそこから 30° 傾けた状態となるよう留置し、24 時間定常流を与えた(Fig.1)。この時の流速は、大動脈の平均せん断応力値である 2 Pa となるように設定している。

(3) 蛍光抗体染色

24 時間の流れ負荷後にワイヤを取り出し、細胞培養面であるディッシュ上およびワイ

ヤ上にそれぞれ Alexa Fluor® 546 phalloidin と DAPI を投与し、アクチンフィラメントと細胞核を染色した。その後、倒立型蛍光位相差顕微鏡を用いてワイヤの側面を撮影し、付

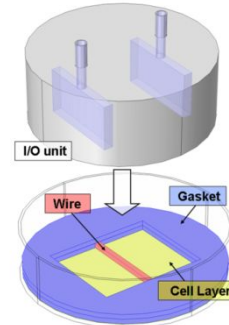


Fig.1 実験モデル

着している細胞数から密度を計算した。

(4) 数値流体解析

ワイヤ周辺の流れについて数値流体力学を用いて解析を行った。ICEM-CFD14.5 を用いてメッシュを生成し、ANSYS-Fluent14.5 を用いて解析を行った。メッシュ数は、直角留置のワイヤが 677 万、30° 傾斜留置のワイヤ 713 万であった。また、入口端・出口端を設定し、入口端には流速境界条件を、出口端には圧力境界条件を与えた。入口端の流速は 0.04 m/s、出口端の圧力は 0 Pa とすることで、せん断応力が 2 Pa となるように設定した。流体の密度および粘性は、培養液がほぼ水であることを考慮し、水と同等の値を用いた。

4. 研究成果

ワイヤ周辺における細胞の分布らの図から、ワイヤ周辺の細胞がせん断応力環境と同様に分布していることがわかる。次に、ワイヤ表面に接着している細胞の染色画像および、細胞密度のグラフを作成した。なおワイヤ側面の細胞密度は、上から 4 つの領域(H, MH, ML, L)に分けて計算した。グラフから、無加工ワイヤよりコラーゲン固定化ワイヤは細胞密度が高いため、内皮化が促進されていると考えられる。以上より、表面処理が血管内皮細胞のワイヤ表面の内皮化を促進し低ることが分かる。またワイヤ周辺は、壁せん断応力分布に寄ることが分かった。そのため、ワイヤ周辺の壁せん断応力分布を最適にするため、本プロジェクトで開発した最適化プログラムが有用であることが分かった。

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 10 件)

- Mingzi Zhang, Hitomi Anzai, Bastien Chopard, Makoto Ohta Manufacture-Oriented Design Optimisation of a Flow Diverter Stent

- Using Lattice Boltzmann Method and Simulated Annealing
 Proceedings of 11th World Congress on Structural and Multidisciplinary Optimisation, 07th -12th, June 2015, Sydney Australia, pp. 310-315 (査読有り)
2. Yasutomo Shimizu, Makoto Ohta*
 Influence of the plaque stiffness on the model deformation and blood flow pattern in stenosis biomodels
 Biorheology, 52 (2015), pp. 171-182 (査読有り)
 3. H. Anzai, Y. Yoshida, S. Sugiyama, H. Endo, Y. Matsumoto, M. Ohta
 Porosity Dependency of an Optimized Stent Design for Intracranial Aneurysm
 Technology and Health Care, 23 (2015), pp. 547-556 (査読有り)
 4. Yu Chang Ho, Makoto Ohta, Kwon Tae Kyu
 Study of Parameters for Evaluating the Pushability of Interventional Devices Using Box-shaped Blood Vessel Biomodels Made of PVA-H or Silicone Bio-Medical Materials and Engineering, Vol. 24, No. 1, pp. 961-968(2014) (査読有り)
 5. Yujie Li, Hitomi Anzai, Toshio Nakayama, Yasutomo Shimizu, Yukihisa Miura, Aike Qiao and Makoto Ohta
 Simulation of hemodynamics in artery with aneurysm and stenosis with different geometric configuration
 Journal of Biomechanical Science and Engineering, vol.9, No.1, pp. 1-11(2014) (査読有り)
 6. Hitomi Anzai, Bastien Chopard, Makoto Ohta
 Combinational optimization of strut placement for intracranial stent using a realistic aneurysm,
 Journal of Flow Control, Measurement & Visualization, doi:10.4236/jfcmv.2014.Vol.2No.2, pp. 67-77(2014) (査読有り)
 7. Hitomi Anzai, Jean-Luc Falcone, Bastien Chopard, Toshiyuki Hayase, Makoto Ohta
 Optimization of Strut Placement in Flow Diverter Stents for Four Different Aneurysm Configurations,
 Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 136, No. 6, pp. 061006 (1-7) (2014) (査読有り)
 8. Ashkan Javadzadegan, Yasutomo Shimizu, Masud Behnia, Makoto Ohta
 Correlation between Reynolds number and eccentricity effect in stenosed artery models
 Technology and Health care, 21, pp. 357-367(2013) (査読有り)
 9. Yasutomo Shimizu, Ashkan Javadzadegan, Toshiyuki Hayase, Makoto Ohta
 Flow observations in elastic stenosis biomodel with comparison to rigid-like model
 Technology and Health care 21(4), pp. 305-314(2013) (査読有り)
 10. DING MA, TRAVIS M. DUMONT, HIROYUKI KOSUKEGAWA, MAKOTO OHTA, XINJIAN YANG, ADNAN H. SIDDIQUI, HUI MENG
 High Fidelity Virtual Stenting (HiFiVS) for Intracranial Aneurysm Flow Diversion: In Vitro and In Silico
 Annals of Biomedical Engineering, 41(10), pp. 2143-2156(2013) (査読有り)
- [学会発表](計37件)
1. 渡邊 和浩, 安西 眸, 太田 信
 動脈瘤ネックの流入領域に対するストラットの相対位置が瘤内流れに与える影響
 [第28回バイオエンジニアリング講演会, 2016年1月9-10日, 東京工業大学, 東京]
 2. Zhang M, Anzai H, Ohta M
 Visualization of Flow Patterns through the Aneurysmal Orifice after Flow Diverter Optimizations with Different Objective Functions
 [Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium (Intracranial Stent Meeting 2015), Nov. 13-14, 2015, Gold Coast, Australia]
 3. Anzai H, Yoshida Y, Shimoyama K, Obayashi S, Ohta M
 Analysis of Relationship Between Stent Structure and Flow Stagnation Using Self-Organizing Maps for Realistic Aneurysm
 [Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium (Intracranial Stent Meeting 2015), Nov. 13-14, 2015, Gold Coast, Australia] (招待)
 4. Ohta M, Matsumoto S, Watanabe T, Han

- XB, Kobayashi H
In-Vitro Model with Flow for Surface Treatment for Endothelialization [Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium (Intracranial Stent Meeting 2015), Nov. 13-14, 2015, Gold Coast, Australia]
5. Makoto Ohta, Mingzi, Zhang, Bastien Chopard, Xiaobo Han, Yujie Li, Hitomi Anzai
Development of a Program for Blood flow and Cell Behaviors Based on LBM Method (third report)
[AFI-TFI, Oct. 27-29, 2015, Sendai, Japan]
 6. 張明子, 安西眸, 太田信
平均および最大流速の最適脳動脈瘤用ステントデザイン Optimized Intracranial Stent Designs with Average and Maximum Velocities
[流体力学会年会 2015, 東京工業大学, 9月26日, 東京]
 7. 安西眸, 吉田裕貴, 下山幸治, 大林茂, 太田信
脳動脈瘤治療用ステントにおける自己組織化マップを用いた最適形状解析
[日本機械学会 2015 年度年次大会, 9月13-16日, 北海道大学, 札幌]
 8. Makoto Ohta
Design analysis using optimization
[Special Lecture in BJUT, June 23, 2015, Beijing University of Technology, Beijing, China] (招待)
 9. Mingzi Zhang, Hitomi Anzai, Makoto Ohta
Introduction of Optimization of Design using Combination of Lattice Boltzmann Method as CFD and Simulated Annealing for Reduction of Flow Speed
[1st NUAA-Tohoku University Joint Symposium on Fluid Science, Aerospace Engineering and Smart Structure Technology, June 21-22, 2015, NUAA, Nanjing, China]
 10. Mingzi Zhang, Hitomi Anzai, Bastien Chopard, Makoto Ohta
Manufacture-Oriented Design Optimization for a Flow Diverter Stent Using Lattice Boltzmann Method and Simulated Annealing
[11th World Congress of Structural and Multidisciplinary Optimization (WCSMO-11), June 7-12, 2015, Sydney, Australia]
 11. Makoto Ohta, Sho Matsumoto, Xiaobo Han, Hisatoshi Kobayashi
Surface treatment on wire for increasing endothelialization
[9th European Solid Mechanics Conference, July 6-10, 2015, Madrid, Spain] (招待)
 12. Hitomi Anzai, Yuuki Yoshida, Mingzi Zhang, Makoto Ohta
Searching for valuable hemodynamic parameters for applying to optimization study
[9th European Solid Mechanics Conference, July 6-10, 2015, Madrid, Spain] (招待)
 13. Mingzi Zhang, Makoto Ohta
Introduction of Three Strut Optimization Strategies towards the Design of Efficient Flow-Diverter Stents
[2015 ELyT lab Workshop, Feb18-21, 2015, Matsushima, Japan]
 14. Makoto Ohta, Guy courbebaïsse, Hitomi Anzai, Mingzi Zhang, Bastien Chopard, Yue zhang
Optimization of endovascular prosthesis for the treatment of cerebral aneurysms
[2015 ELyT lab Workshop, Feb18-21, 2015, Matsushima, Japan]
 15. Hitomi Anzai, Yuuki Yoshida, Mingzi Zhang, Makoto Ohta
Automation of design optimization for intracranial stent
[1st International symposium for collaborative research between Tohoku University and Technische Universität Braunschweig, Germany, Nov. 11, 2014]
 16. Mingzi Zhang, Hitomi Anzai, Bastien Chopard, Makoto Ohta
A Development of Manufacture-oriented Optimization Strategy for Flow Diverter Stent based on Cylindrical Spirals
[11th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2014), Sendai, Oct. 8-10, 2014]
 17. 太田 信, 久世 政範
コイルモデルを用いた PIV による瘤内血流解析
[日本流体力学会年会 2014, 9月15-17日, 東北大学, 仙台]

18. 松本 翔, 韓 笑波, 小林 尚俊, 太田 信
せん断応力環境下において NiTi ワイヤ
の表面加工が内皮化に与える影響
[日本機械学会 2014 年度年次大会, 9 月
7-10 日, 東京電機大学, 東京]
19. Makoto Ohta, Hitomi Anzai, Mingzi
Zhang, Yujie Li, Xiaobo Han, Kaihong
Yu, Toshio Nakayama
The concept of Bundle of Inflow (BOI)
for reducing flow in aneurysm
[7th World Congress of Biomechanics
(WCB2014), Boston, Massachusetts,
July 6-11, 2014] (招待)
20. 安西 眸, Bastien Chopard, 中山 敏男,
張明子, 吉田 裕貴, 太田 信
脳動脈瘤治療用ステントにおける数値
解析を用いた最適設計
[第 19 回計算工学講演会, 2014 年 6 月
11-13 日, 広島国際会議場, 広島]
21. Makoto Ohta, Sho Matsumoto, Xiabo Han,
Batien Chopard, Mingzi Zhang, Yujie
Li, Yuuki Yoshida, Hitomi Anzai
Development of a Program for Blood
flow and Cell Behaviors Based on LBM
Method (Second report)
[The Fourteenth International
Symposium on. Advanced Fluid
Information., Sendai, Japan, Oct. 8,
2014]
22. Hitomi Anzai, Yuuki Yoshida, Makoto
Ohta
Optimization of stent design for
intracranial aneurysm
[The Fourth Japan-Switzerland
Workshop on Biomechanics (JSB2014),
Shima, Japan, September 1-4, 2014]
23. Mingzi Zhang, Hitomi Anzai, Bastien
Chopard, Makoto Ohta
An Optimization Method of FD Stent for
Cerebral Aneurysm facing the Stent
Design and Manufacturing Needs
[The Fourth Japan-Switzerland
Workshop on Biomechanics (JSB2014),
Shima, Japan, September 1-4, 2014]
24. Makoto Ohta, Sho Matsumoto, Xiaobo
Han, Mingzi Zhang, Yujie Li, Kaihong
Yu, Hitomi Anzai
Development of Image Guided Minimal
Invasive Treatments
[The Fourth Japan-Switzerland
Workshop on Biomechanics (JSB2014),
Shima, Japan, September 1-4, 2014]
25. Mingzi Zhang, Hitomi Anzai, Makoto
Ohta
Manufacture-oriented Struts
Structure Optimization of Flow
Diverter for Intracranial Aneurysm
[7th World Congress of Biomechanics
(WCB2014), Boston, Massachusetts,
July 6-11, 2014]
26. Makoto Ohta, Bastien Chopard, Hitomi
Anzai
Development of a Program for Blood
flow and Cell Behaviors Based on LBM
Method
[the 13th International Symposium on
Advanced Fluid Information (AFI-2013),
Sendai, pp.80-81, November 25-27,
2013]
27. Sho Matsumoto, Han Xiaobo, Hisatoshi
Kobayashi, Noriko Tomita, Makoto Ohta
Influence of Ni-Ti Wire under the
Shear Stress Environment on
Endothelialization
[The 10th ICFD, Sendai, Japan,
November 25-27, 2013]
28. Makoto Ohta, Hitomi Anzai, Toshio
Nakayama, Xiaobo Han, Noriko Tomita
Optimized Stent
[The 10th ICFD, Sendai, Japan,
November 25-27, 2013] (招待)
29. Toshio Nakayama, Shin-ichiro
Sugiyama, Makoto Ohta
Classification of blood flow in
cerebral aneurysm considering the
parent artery curves
[ASME 2013 International Mechanical
Engineering Congress & Exposition,
San Diego, USA, November 15-21, 2013]
30. Yuuki Yoshida, Hitomi Anzai, Makoto
Ohta
Optimization of stent design to
increase the porosity
[ICS 2013, Buenos Aires, Argentina,
November 13-14, 2013]
31. Toshio Nakayama, Makoto Ohta
Classification of flow pattern in
neck based considering the parent
artery curves and stent implantation
[ICS 2013, Buenos Aires, Argentina,
November 13-14, 2013]
32. Y. Li, H. Anzai, T. Nakayama, Y. Shimizu,
Y. Miura, A.K. Qiao, M. Ohta
Hemodynamic Numerical Simulation in
Artery Complicated with both Stenosis

and Aneurysm in Different Shape and Position
[The 5th Asia Pacific Congress on Computational Mechanics (APCOM2013), Singapore, December 11-14, 2013]

33. M.Zhang, H.Anzai, Y.J.Liu, M.Ohta
A Study on Multiscale Model in the presence of Systemic-to-Pulmonary Shunt utilizing LBM-LPM
[The 5th Asia Pacific Congress on Computational Mechanics (APCOM2013), Singapore, December 11-14, 2013]

34. Makoto Ohta, Hitomi Anzai, Han Xiaobo
Optimization of blood flow for intracranial stent
[International Workshop on Flow Dynamics related to Energy, Aerospace and Material Processing KTH, Stockholm, Sweden, September 10-11, 2013](招待)

35. Ashkan Javadzadegan, Yasutomo Shimizu, Masud Behnia, Makoto Ohta
Correlation between Reynolds number and stenosis morphology in eccentric and concentric artery models
[PIV 2013 Conference, Delft, Nederland, July 1-3, 2013]

36. Yasutomo Shimizu, Masanori Kuze, Ashkan Javadzadegan, Masud Behnia, Makoto Ohta
Comparison of flow patterns around stenotic area in elastic PVA-H model and in rigid-like silicone model
[PIV 2013 Conference, Delft, Nederland, July 1-3, 2013]

37. Hitomi Anzai, Jean-Luc Falcone, Bastien Chopard, Makoto Ohta
Application of optimization for design of intracranial stent with blood flow reduction as objective function
[World Congress on Structural and Multidisciplinary Optimization, Florida, USA, May 19-24, 2013]

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
www.ifs.tohoku.ac.jp/bfc

6. 研究組織
(1)研究代表者
太田 信(Ohta, Makoto)
研究者番号：20400418
東北大学 流体科学研究所 准教授

(2)研究分担者
岩田 博夫(Iwata, Hiroo)
研究者番号：30160120
京都大学 再生医科学研究所 教授

小林 尚俊(Kobayashi, Hisatoshi)
研究者番号：90354266
国立研究開発法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 グループリーダー