

課題名 (タイトル) : 遺伝的アルゴリズムと VOF/QUICK 法による血管形状決定機構の解明

利用者氏名 : 姫野雅子

理研での所属研究室名 : 情報基盤センター

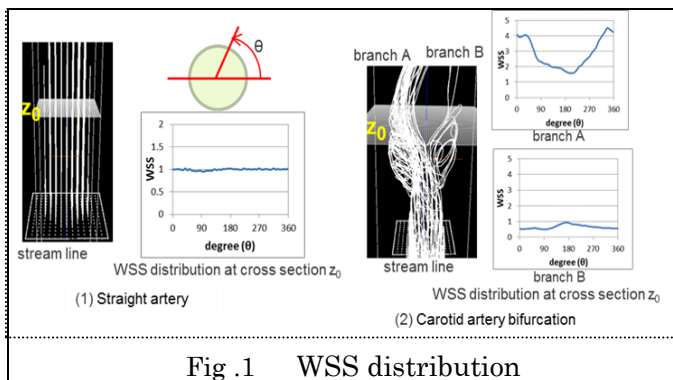
報告内容

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

狭窄や動脈瘤などの血管形態異常は血管疾患の主な原因となっている。このような血管病変の発症プロセスの解明が求められているが、現在のところ必ずしも良く分かっているわけではない。

血管の分岐のようすは一卵性双生児でも異なるため、血管の形状や成長は局所的な血流や付近の組織の酸素要求度によって決まると言われている^(1,2)。また、動脈の血流負荷実験から、血流増大により血管径の拡大や血管の組織変化が観察されている^(3,4,5)。このように血管の形状は、生理的要因のみでなく流体力学的要因にも左右されていると考えられる。そこで、血管の形状は流体力学的要因に適応した結果であると仮定して、実際の形状が再現できるかどうかで、その要因を探ることとした。

まず、病変である動脈瘤や狭窄を取り扱う前段階として、正常な血管形状の決定要因を調べることにした。対象として血管の分岐部を取り上げた。直線部分とは異なり、分岐部では渦流や逆流など複雑な流れが生る。そのため、近傍の箇所と WSS が大きく異なる箇所ができてしまうこともある(Fig.1)。この部位の形状を再現する要因が見つければ、それは血管形状決定に重要な要因であると考えられる。

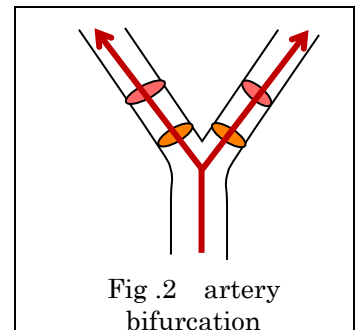


対象形状として、特徴の異なる頸動脈分岐部と腹

部大動脈分岐部の 2 か所を選んだ。総頸動脈分岐部前後には carotid bulb という特殊な膨らみが存在し、その大きさや形状は個人差が大きい⁽⁶⁾。また、狭窄が発生しやすい部位でもある⁽⁷⁾。腹部大動脈分岐部は、心臓からの大動脈の最初の分岐で、体内で最大の分岐部であり、分岐角度や左右の非対称性に個人差がある⁽⁸⁾。ここは腹部動脈瘤が起きやすい部位である。

血管へは血流による軸方向、血圧による円周方向の力が掛かっており、それぞれに対して応答していることが分かっている。これらの力に対しての血管径調節として、血流による壁面せん断応力(Wall shear stress: WSS)との関連性はよく指摘されている。そこで、WSS として、「時間平均 WSS」と、空間的に WSS がどれほど異なるかの指標である「WSS gradient (WSSG)」⁽⁹⁾、時間的変動の指標である「WSS temporary gradient (WSSTG)」⁽¹⁰⁾を取り上げた。さらに、生体内の臓器や組織は必要以上のサイズにはなっていない。材料を最小限に抑える機構が働いていると考えられる。そこで、5つ目の要因として、「血管内向面積」を取り上げた。これらの 5 種類の要因を 2 種類ずつ組み合わせたトレードオフの関係を持つ 6 通りのケースで実験を行った。

血管の形状は、径と中心線の位置で表現できる。まず、第 1 段階として「径のみ」を最適化の変数として、7 事例の頸動脈分岐部と 5 事例の腹部大動脈の分岐部を対象に試みた結果、



「時間平均 WSS が最小」と「内腔面積が最小」という組み合わせが、一番影響度が高いという結果が得られた。次に、第 2 段階として、これらの要因が中心線の位置決定にも関連があるかどうかを調べるため、「径と中心線」の両方を最適化対象として

実験したところ、頸動脈分岐部と腹部大動脈分岐部 3 例では、実形状はこれらの要因を満たす形状であった。しかし、腹部大動脈分岐部の 2 事例では、これらの要因を満たす形状ではなかった。そこで第 3 段階として、血管は血流量の増加や加齢などで伸長することが知られていことから^(11,12)、血管長を実形状と同じ長さという条件を加えて、中心線の位置のみに焦点をあてて実験した。その結果、上記の 2 事例でも実形状は 2 要因の特徴を持つことが確かめられた。このことから、「血管長」も形状決定に関わっており、なんらかの要因で伸長していく血管に対して、「時間平均 WSS が最小」と「内腔面積が最小」となるよう径と中心線の位置を調整していると推測できた。

次に、動脈瘤や狭窄のような病的形状の発生、発達との関連性を調べるため、脳動脈瘤が発症しやすい大脳動脈輪近辺の血管分岐部を対象とした形状最適化を試みることにした。脳動脈瘤が発症しやすい大脳動脈輪近辺の動脈の形状は複雑であり、他の部位と比較して曲率や分岐角度の大きい部位もある。そこで、この部位でもこれまでの計算で得られた知見が成り立つのかを検証を開始した。これまでに、脳底動脈分岐部を対象に 1 事例で「径のみ」を対象とした実験を試みたところ、頸動脈・腹部大動脈分岐部と同等の結果が得られている。そこで今回は、「中心線と径」を対象とし、他の事例でも試してみた。

2. 具体的な利用内容、計算方法

2. 1 解析方法

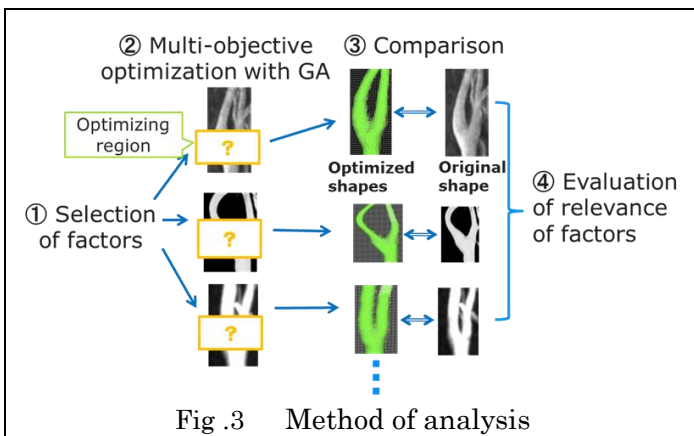


Fig. 3 Method of analysis

Figure 3 で示した方法で解析した。①「血管の形状は、何かしらの流体力学的要因に最適化されている」と仮定し、想定される要因を候補として取り上げる。②

実際の分岐部の血管形状を対象に、分岐部の形状をランダムに発生させた形状群を初期値に、要因を満たす最適な形状を計算で求める。その際、それぞれの形状の設定要因の満足度を流体解析計算 (Computational Fluid Dynamics: CFD) で求め、その値を元に遺伝的アルゴリズム (Genetic Algorithm: GA) の手法で最適形状を探す。③得られた最適形状と実形状を比較し、実形状と最適形状の差異を調べる。④これを複数の形状例で行い、差異の度合いから要因の影響度を推定するというものである。

2. 2 解析方法

Fig.4 で示した 2 事例を対象として実験した。この部位は動脈瘤の代表的な発症部位の 1 つであり、臨床的にこの分岐部上部に膨らみを持つ形状が観察されることがある (Fig.5)

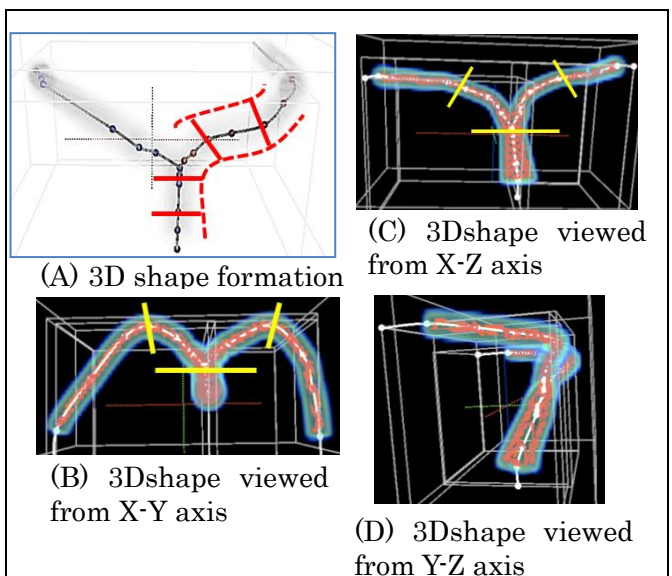
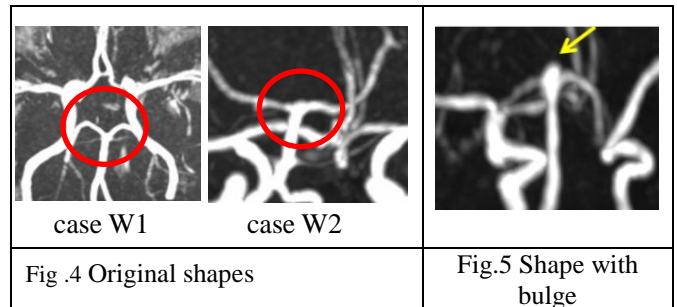


Fig. 6 Artery shape formation

2. 3 形状作成方法

Fig.6(A-D)は Fig.3 で示した実形状のものである。形状は数点の制御点の位置と径をもとに作成する(A)。まず、制御点をスプライン関数で結び中心線を決める。

そして、中心線の法線方向に、制御点の径から導き出した半径の円盤を移動させていくことで表現する。(B)–(D)は実際に作成した 3D 形状である。

形状の最適化範囲は、2本の管が分岐を開始する直前から、X-Y 断面でそれぞれの管が屈曲する地点までとした(Fig. 6(B),(C) 黄色線の範囲)。この範囲の径と中心線の位置を最適化するということである。各管の最適化範囲内にそれぞれ制御点を 3 点とり(両管を合計すると 6 点となる)、その位置座標(x, y, z)と径(r)の値を変数とした。最適化は 2 段階で行った。1 段階目は中心線の位置は実形状と同じ値とし、径のみを最適化の対象とするもの(変数は 6 個)、2 段階目は中心線の位置と径の両方を対象とするもの(変数は 24 個)である。(前回は、1 段階目の case W1 のみを実施した)。

2. 4 最適化変数と最適化方法

取り上げた要因と要因の組み合わせ(テスト関数: F1–F6)は以下の通りであり、今までの実験と同じである。

- F1: 「max WSS の最小化」と「surface area の最小化」
- F2: 「max WSS の最小化」と「min WSS の最大化」
- F3: 「max WSSG の最小化」と「surface area の最小化」
- F4: 「max WSSG の最小化」と「min WSS の最大化」
- F5: 「max WSSTG の最小化」と「surface area の最小化」

それぞれの関数の要因間にはトレードオフの関係が認められる。

また、形状の最適化にも、今までと同様に多目的遺伝的アルゴリズムの一つである NSGAI⁽¹³⁾を用いた。

2. 5 CFD 解析計算

血管内血流解析には理化学研究所 V-CAD プログラムで開発した「VOF 法と QUICK 法を組み合わせた非定常流体解析システム」を用いた⁽¹⁴⁾。流入口の直径を 1 として正規化した。血流の流入条件としては、ボランティアから計測した得られた流速を用いた。また、レイノルズ数は 43 とした。これは最大流速と実形状の流入口の径から導き出した値である。

CFD 解析計算は、理化学研究所 HOKUSAI を用いて並列化し高速化を図った⁽¹⁵⁾。前回と同様に計算格子幅 0.1 を用いた。1 形状にかかる時間は約 30 分である。1 回の最適化計算時間は、1 段階目では 16,000CPU 時間(0.5hour × 32CPU × 1000 形状)、2 段階目では 64,000CPU 時間(0.5hour × 32CPU × 4000 形状)かかった。GA による最適化は、それぞれの結果ごと(Fig. 11(A),

Fig. 12(A)に示した最適化結果)に 3 回ずつ行った。

2. 6 最適形状と実形状の差異の求め方

Objectives Difference Index (ODI)

パレトフロント(最適形状解集合)と実形状の目的要因の評価値によるグラフ上のユークリッド距離で定義する方法(Objectives Difference Index: ODI)で求めた(Fig. 7)⁽¹⁶⁾。

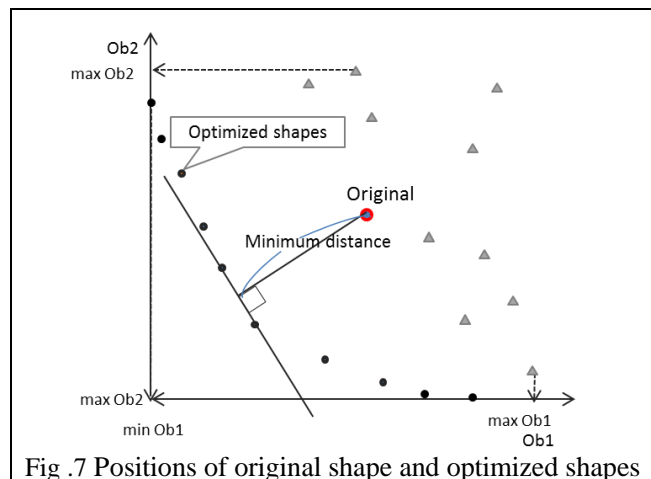


Fig. 7 Positions of original shape and optimized shapes

3. 結果

3. 1 第 1 段階目の結果(最適化対象は径のみ)

(1) F1 (max WSS の最小化と surface area の最小化)

Fig. 8 が case W2 (Fig. 8(A))でのテスト関数 F1(「max WSS の最小化」と「surface area の最小化」)の結果である。Figure 8(B)の最適化結果は、縦軸の surface area と横軸の max WSS の値は、流入口の径を 1 で正規化した場合の値を示している。GA による探索にあたり、まず最適化範囲の径をランダムに設定した一定数の初期形状を用意した。その際、実形状と同じものは含まれないようにした。中抜きの灰色の点(max WSS と surface area の値の組み合わせで示したもの)が GA の最適化の結果得られたトレードオフの関係にある解集合を示している。これの青点は全てが最適解であり、解の例を Fig. 8(C)に示した。Shape 1 (max WSS: 2.16, surface area: 10.56)は WSS が低いものの内腔面積は大きいという特徴を持つ最適解であり、shape 2 (2.21, 9.50)は shape1 より内腔面積が小さいが小さく WSS は高い最適解(「内腔面積が最小」という要因の比重が高い)である。そして、このグラフ上に実形状の値の組み合わせ(2.31, 8.25)を赤点でプロ

ットしたところ、この解集合上の位置に現れた。これは、実形状はこれらの要因を満たす最適解であることを示している。実形状とパレートフロントとの差異 ODI は、0.00096 であった。

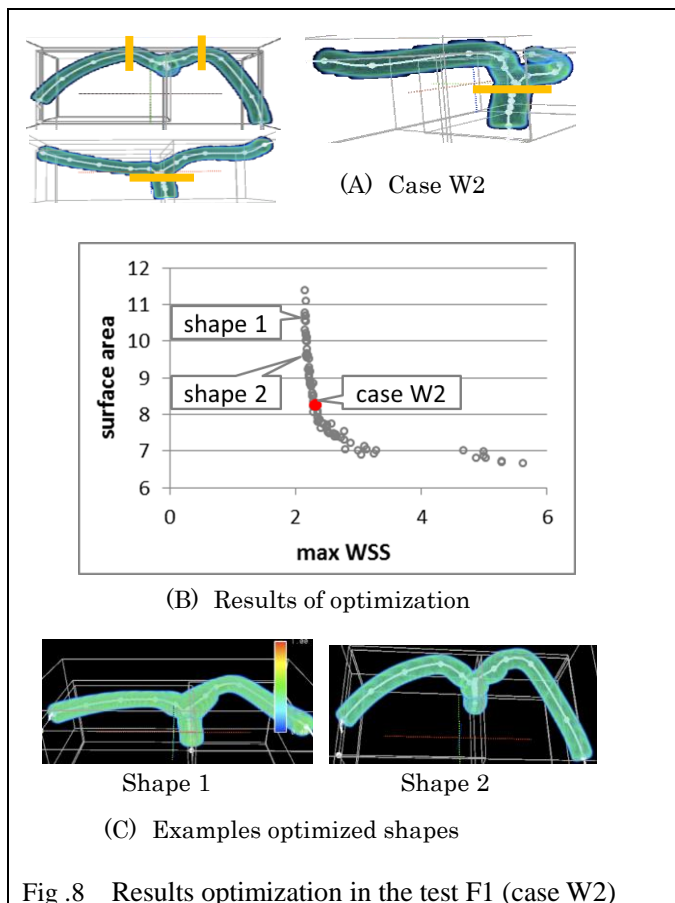
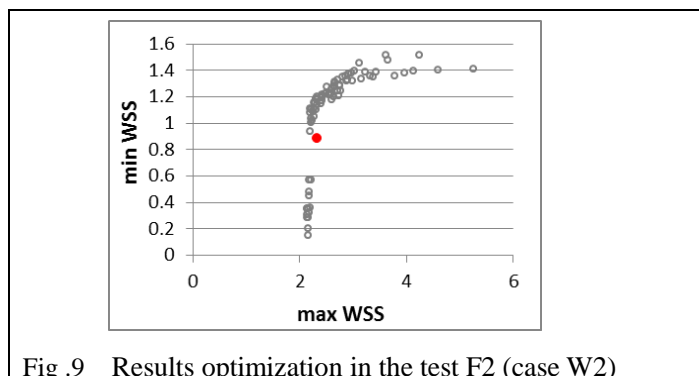


Fig. 8 Results optimization in the test F1 (case W2)

(2) F2 (max WSS の最小化と min WSS の最大化)

Fig.9 は case W2 でのテスト関数 F2 の最適化の結果である。中抜き灰色の点が最適形状解集合であり、実形状の位置は赤点で示してある。F1 の場合と異なり、実形状の位置はパレートフロントから外れていた。これは、実形状(2.31, 0.889)は最適解ではなく、これらの要因を持っていないことを示している。ODI は 0.0217 であり、F1 の場合より大きな値であった。



(3) 第 1 段階目 (径のみを最適化対象) の結果 Table 1 に case W1 と case と W2 の結果を示した。表中の値は ODI であり、太字の数字部分が、それぞれの分岐部で最もよかったテストケースである。また、Y は実形状がパレートフロント上に位置したことを、n は外れていたことを示している。表の右側には、7 事例を対象とした頸動脈分岐部と 5 事例を対象とした腹部大動脈分岐部での結果 (平均値) を表した。今回対象とした脳底動脈分岐部の事例でも、F1 の場合、ODI が最も小さく、実形状がパレートフロント上に位置する (実形状は最適形状解の 1 つである) という他の 2 か所の分岐部と同等の結果が得られた。

Table 1 Summary of the results of optimization at the first step

The smallest ODI in each case is displayed in bold

	case W1	case W2	average	Carotid artery bifurcation		Abdominal aortic bifurcation	
				ODI (average)	Rank	ODI (average)	Rank
F1 (max WSS, surface area)	0.00143 Y	0.00109 Y	0.00125	0.000951	1	0.00701	1
F2 (max WSS, min WSS)	0.0185 n	0.0217 n	0.0201	0.0213	3	0.0497	4
F3 (max WSSG, surface area)	0.00865 Y	0.00062 Y	0.00463	0.0262	5	0.0231	3
F4 (max WSSG, min WSS)	0.0193 n	0.0109 n	0.0150	0.0315	6	0.107	6
F5 (max WSSG, surface area)	0.00251 Y	0.0366 n	0.0195	0.0187	2	0.0117	2
F6 (max WSSG, min WSS)	0.0199 n	0.0523 n	0.0361	0.0234	4	0.106	5

3. 2 第 2 段階目の結果 (中心線と径の両方を対象)

(1) case W1 の結果

他の 2 か所の分岐部と同様に、第 1 段階目で最も結果がよかった F1 について実験を行った。Figure 9 が case W1 での結果を示している。Figure 9(A) の図中の中抜きの灰色の点が最適形状解集合で赤点が case W1 (10.54, 6.35) の位置を示している。実形状はパレートフロント上に現れ、ODI は 0.00044 であった (Table 2)。最適形状解の中には、shape 3 (8.25, 6.39) (Fig. 9(B)) のように分岐頂点部分に膨らみが見られる形状があった。実形状と shape 3 の中心線の位置を比較したところ (Fig. 9 (C)), Shape 3 は分岐頂点で折れ曲がっていた。これが膨らみを表現していることが分かった。次に、WSS の分布を比較したところ、最も高い値を示し

た地点は(図中の黄色矢印), 両形状でほぼ同じであった。また, shape 3 の分岐頂点の膨らみ部分では, WSS の値はとても小さかった(赤矢印部分にとっても薄く表れていた)。

Case W1 と同様に case W2 においても, テスト関数 F1 では実形状がパレートフロント上に位置し(Fig. 10(A)), ODI は 0.000441 であった(Table 2)。また, 最適形状解の中には, shape 4(1.12, 14.68) や shape 5(1.36, 13.36)のように, 分岐頂点付近に膨らみがある形状が現れた(Fig. 10(B))。

Table 2 Summary of the results of optimization at the second step

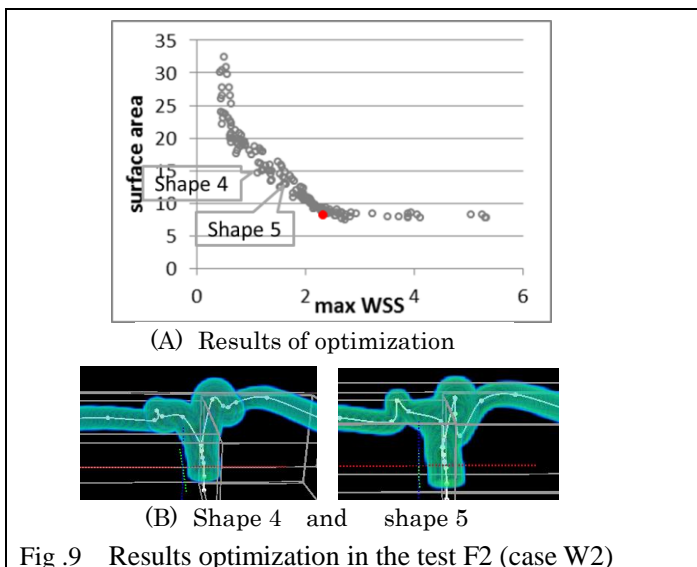
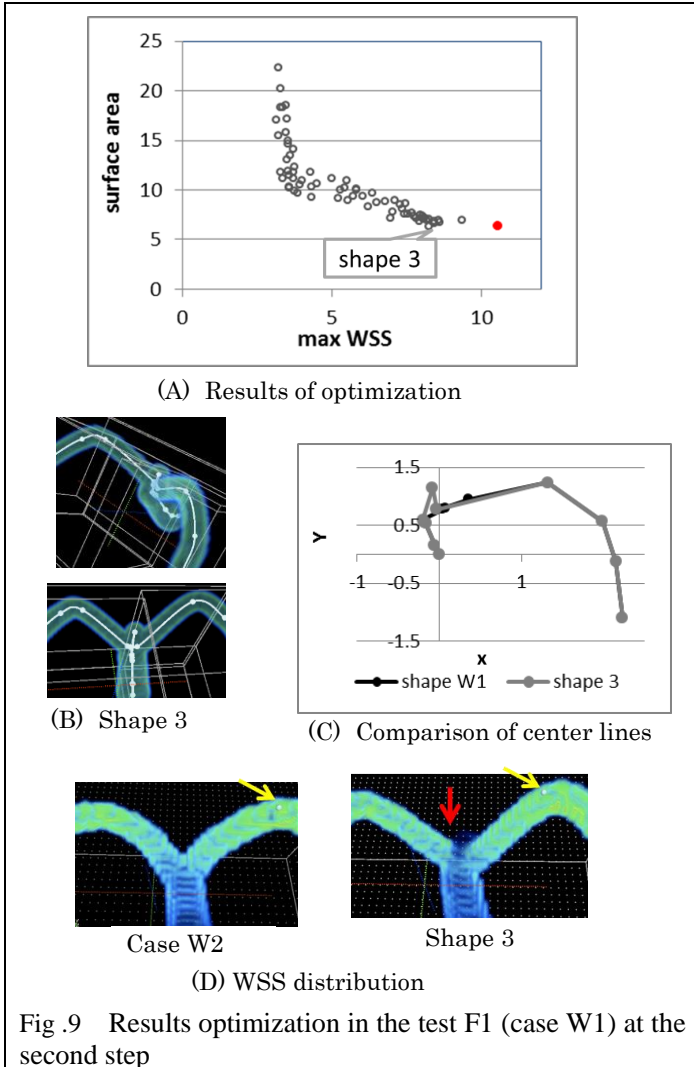
Basilar artery bifurcation		Carotid artery bifurcation	Abdominal aortic bifurcation
model W1	model W2	average	average
0.00387 Y	0.000441 Y	0.000951	0.00701

4. まとめと考察

脳底動脈分岐部の 2 例を対象とした実験結果から, 実形状は, 径のみでなく中心線の位置に関して「max WSS と内腔面積がともに最小になっている」という特徴を持っていることが確かめられた。そして, 中心線と径の両方を最適化対象とした場合, 最適形状解の中に頂点近傍に膨らみを持つ形状が現れた。これらの形状は, その部分で血管が大きく折れ曲がり, 結果的に膨らみが表現されていた。今までに行った腹部大動脈分岐部を対象とした場合では, 中心線の位置に関しては「血管長は実形状と同じである」という条件を加えた場合に上記の特徴が表われ, 条件を加えない場合には, そうでない実例が見られていた。そこで, 血管長は高血圧や加齢などの要因で伸長することが知られていることから^(11, 12), 流体力学的要因以外の要因で伸長する動脈に対し, 上記の 2 要因が満たされるようにリモデリングされているのではないかと推測してきた。今回現れた大きく折れ曲がった形状の血管長は, 実形状より長い。このことから, 何がしらかの要因で血管が伸長した場合でも, F1 の要因が満足できる形状に調整されるのではないかと推測できる。今後, この部分の分岐部に臨床的にみられる動脈瘤様膨らみや, 病的な動脈瘤発症と, 今回得られた結果と関連性があるのかを確かめていきたい。

5. 今後の計画・展望

本研究は, 血管の形状決定機構を解明することを目的としており, 3 段階で行っている。



(2) case W2 の結果

- 1 段階目：二次元の血流解析を用いた予備的な段階。
(済み)
- 2 段階目：血管分岐部をモデルとした三次元解析から、
正常な血管分岐部形状に影響度の高い要因を調べる。
(済み)
- 3 段階目：動脈瘤や狭窄などの病的形状の発生，発達
のメカニズムに挑む。(継続中)
- 動脈瘤との関連性を探るに当たり，今回の実験結果か
ら得られた知見から，次に行うべきことは「max WSS
と内腔面積がともに最小になっている」という要因が，
生体内で実際に成り立っているのかを生物実験で確か
めることである。そこで，血流計算はいったん中断し，
生体実験結果を得たのち再開したい。

参考文献

- (1) Honda, H. and Yoshizato, K., Development, Growth Differentiation, 39 (1997), pp.581-589.
- (2) Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocrine Review, 18 (1997), pp.4-25.
- (3) Kamiya, A. and Togawa, T., Am. J. Physiol., 239 (1980), pp.H14-H21.
- (4) Masuda, H., Zhuang, Y-J, Singh, T.M., Kawamura, K., Murakami, M., Zarins, C.K. and Glagov, S., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 19 (1999), pp.2298-2307.
- (5) Tohda, K., Masuda, H., Kawamura, K. and Shozawa, T., Arteriosclerosis and Thrombosis, 12 (1992), pp.519-528.
- (6) Schlz, U. G. R. and Rothwell, P. M., Stroke, 32(2001), pp.2522-2529.
- (7) Ku, D. N., Giddens, D. P., Zarins, C. K. and Glagov, S, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, (1985) Vol. 5 , pp.293-302.
- (8) Redheuil, A., Yu, W., Mousseaux, E., Harouni, A. A., Kachenoura, N, Wu, C. O., Bluemke, D. and Lima, J. A., Journal of the American College of Cardiology, 2011;58(12):1262-1270.
- (9) Bao, X., Lu, C. and Frangos, J. A., Temporal Gradient in Shear But Not Steady Shear Stress Induces PDGF-A and MCP-1 Expression in Endothelial Cells, *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, No.19, (1999) pp.996-1003.
- (10) Negal T., Resnick, N., Dewey, C. F. and Gimbrone, M. A., Vascular Endothelial Cells Respond to Spatial Gradient in Fluid Shear Stress by Enhanced Activation of Transcription Factors, *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, No.19, (1999) pp.1825-1834.
- (11) Nichols, W. and O'Rourke, M. F., McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles 5th edition, London, Arnold, 2005.
- (12) Levy, B. I., Artery Changes with Aging: Degeneration or Adaptation, Dialogues in

- Cardiovascular Medicine, Vol.6, No.2, (2001) pp104-111.
- (13) Deb, K., Pratap, A., Agrawal, S. and Meyarivan, T., A fast elitist non-dominated sorting genetic algorithm for multi-objective optimization: NSGA2, IEEE Transactions on Evolutional Computation, (2002) 6-2, pp. 182-197.
 - (14) Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., Blood flow simulation using medical images without mesh generation, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, (2006) pp. 36-40.
 - (15) Himeno, M., Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., Parallel computation of GA search for the artery shape determinants with CFD, IOP Conference Series: Materials Science Engineering, (2010) Vol. 10. [Online] Available: iopscience.iop.org/1757-899X/10/1/012131.
 - (16) Himeno, M., Noda, S., Fukasaku, K., Himeno, R. and Tadano, S., A method to evaluate relevance of hemodynamic factors to artery bifurcation shapes using computational fluid dynamics and genetic algorithms, JSME Mechanical Engineering Journal, (2017) Vol.4, No.3, pp. 1-15.

平成 29 年度 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

- ・ Himeno, M., Noda S., Fukasaku, K., Himeno, R. and Tadano, S., :A method to evaluate relevance of hemodynamic factors to artery bifurcation shapes using computational fluid dynamics and genetic algorithms, JSME Mechanical Engineering Journal, (2017) Vol.4, No.3, pp. 1-15.
- ・ 姫野 雅子, 多目的最適化による動脈分岐形状に関与する流体力学的適応要因に関する研究, 北海道大学工学院 博士論文, 甲第 12900 号, <http://hdl.handle.net/2115/67512>.