

課題名(タイトル):

細胞運動のバイオメカニクスシミュレーション

利用者氏名: ○坪田健一, 安藤真央, Deng Wei

理研における所属研究室名: 光量子工学研究センター 先端光学素子開発チーム

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

細胞運動の関係するバイオメカニクスの現象を理解するための計算機シミュレーションを行っている。今年度は、心臓内部の血栓形成に影響を与える血流について、正常な心臓と心房細動 (AF) 時における心房の血流の様子を調べた。血液細胞 (血球) の運動を直接調べるまで至っていないが、上述の血流は、血栓形成を決定づける血球の運動に重要な影響を持つと考えられる。

2. 具体的な利用内容、計算方法

流路壁の変形を扱える粒子法シミュレーション法を開発し、正常時および AF 時の左心房(LA)内の血流が血栓形成に与える影響をシミュレートした。

対象とする血流路として、左心房(LA)、左肺静脈(LPV)、右肺静脈(RPV)および僧帽弁方向への流出路(MV)を二次元モデル化した。血栓の好発部位である心耳(LAA)をRPVとMVの間の心房壁に配置した。流入出流量およびLA体積の時間変化は、LAの寸法、LPV、RPVおよびMVでの血流速度、およびLAの体積変化を参照して決定した。境界条件として、流入部には流量を与え、流出部は圧力0で自由流出とした。AF時のLAの変形は小さいとして無視した。計算時間の観点から、流出口における最大レイノルズ数を実際のLAにおけるレイノルズ数に対し1/6に相当する $Re=600$ とした。血流の計算は、非圧縮粘性流れを仮定してLSMPS法で行った。

低せん断速度の持続に着目した評価関数を式(2.1)のように定義し、式(2.2)を用いてせん断速度の次元に変換したうえで評価を行った。 $\bar{\gamma}$ は低いほど低せん断速度が持続しているといえる値である。

$$f_l(\dot{\gamma}) = \frac{1}{w_t} \int_{t-w_t}^t g_l(\dot{\gamma}) dt \quad (2.1)$$

$$g_l(\dot{\gamma}) = \begin{cases} |\dot{\gamma}| > \dot{\gamma}_{lowth} : 0 \\ \text{else} : \frac{1}{ce^{a|\dot{\gamma}|}} \end{cases}$$

$$\bar{\gamma} = -\frac{1}{\alpha} \ln(f_l(\dot{\gamma})c) \quad (2.2)$$

3. 結果

正常時の血流について、心房の収縮開始から流入量が増加するにつれて、両PVからMVに向かう主流の速度が大きくなった(Fig.1a)。その後、収縮の後期では、流入量の減少に伴って流速が小さくなり、一方でMVへ向かう主流は心房の収縮によって維持された。心房の拡張が始まると、PVからの流入流量の増加によってMVへ向かう主流速度が大きくなり、さらに拡張の後期では、LA体積の増加速度が流入流量を上回るためにMVへの主流は消失し、LA全体で左回りの渦が形成された。また、AF時でも、心周期の始まりでは、流入が増加することで両PVからMVに向かう主流が強くなった(Fig.1b)。その後、流入量の減少に応じて主流は消失していき、その代わりにLA内部で渦が形成された。この渦は主流によって形成が阻害されたため、紙面左下方向に偏り、正常時に対して小さな渦となった。

正常時、AF時のどちらにおいても、血栓の好発部位である心耳(LAA)内部の血流速度は小さかった。また、LAA内の流れは、LAの流れに応じて決まる様子が確認された。たとえば、LAA内の流れは、LAA内部で閉じた渦が主であった。これは、LAAをキャビティ、LAを主流とするキャビティ流れの特徴といえる。また、両PVからの流入が極大となる時点では、LA側からLAA部への流入が若干生じた。

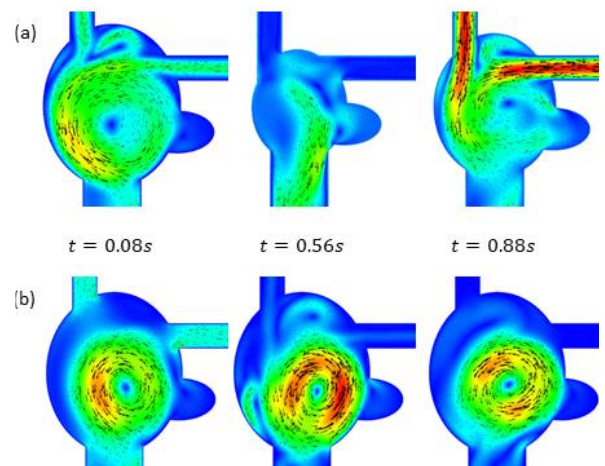


Fig. 1 Simulated blood flow velocity in left atrium for (a) normal and (b) AF conditions.

LAAの時間平均せん断速度が最低であった一点について、低せん断速度履歴 $f_l(\dot{\gamma})$ (式2.1)の正常時とAF時を計算したところ、閾値 $\dot{\gamma}_{lowth}$ とReに応じて、 $f_l(\dot{\gamma})$ に関して正常時とAF時の大小関係が変化することが分かった。Re=1200では、 $\dot{\gamma}_{lowth} \approx 5$ 以下の大部分において、正常時に対してAF時の方が低せん断速度が持続する様子がみられた。また、 $\dot{\gamma}_{lowth} \approx 5$ 以上では、逆に正常時の方が低せん断速度が持続する様子がみられた。これは、AF時のせん断速度の時間変化において、せん断速度の極大値が $5[s^{-1}]$ より大きいためである。この結果は、レイノルズ数に依存することも確認されたので、今後の課題として、レイノルズ数がせん断速度の時間変化に与える影響を明らかにする必要がある。

上述のような低せん断に応じた血栓形成の様子を調べるために、式(2.1)の低せん断速度履歴 $f_l(\dot{\gamma})$ に対して単調に血栓形成速度が増加する場合を想定し、試験的に血栓形成シミュレーションを行った。その結果、血栓の無い状態の心房壁面せん断速度から予想される血栓形成の傾向と矛盾しない血栓形成の様子が得られた(Fig.2)。この計算では、血栓は、AF時における両PV間の壁面と、正常時とAF時の両方におけるLAAにおいて形成された。

4. まとめ

粒子法シミュレーション法を用いて、正常時およびAF時における血流をシミュレートし、以下の結果を得た。

(1) AF時のLAでは、拡張収縮の欠如によって主流の経路が正常時から変化し、拡張期で起こる渦の形成が阻害された。LAA内では循環がみられた。

(2) LAA内の低せん断速度履歴の評価には、低せん断の閾値 $\dot{\gamma}_{lowth}$ の選択が重要であることが分かった。また、レイノルズ数の影響を調べる必要があることもわかった。

(3) 試験的な血栓形成シミュレーションの結果は、せん断速度波形から予測される血栓形成の様子と矛盾しなかった。

5. 今後の計画・展望

レイノルズ数、心房および心耳の形状と位置、および流入条件について、より広範なパラメタスタディを行い、心房細動による血流変化が、心耳部の血栓形成に与える影響を明らかにする。さらに、3次元実形状の心房モデルを用いた計算へ拡張し、より定量的な検討を行う。

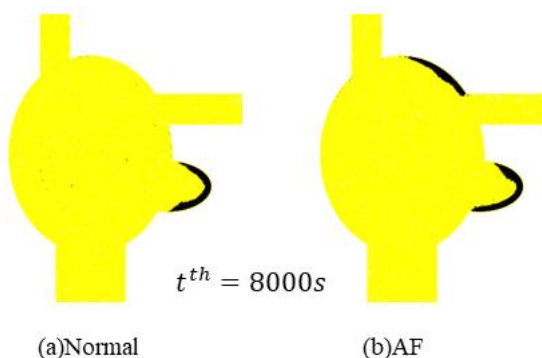


Fig. 2 Preliminary simulation of thrombus formation.

2019 年度 利用研究成果リスト

【口頭発表】

1. Tsubota K, Adachi M, Takeuchi T, Simulation Model of Thrombus Formation in Large Artery Based on Low-Shear-Rate History, The 10th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (Taipei, Taiwan, 2019.11.1-3)
2. 安藤真央, 杉本晃一, 坪田健一, 心房細動における血栓形成の粒子法シミュレーション, 日本機械学会第 32 回バイオエンジニアリング講演会 (金沢市, 2019.12.20-21)