

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

所属 : 和光研究所 基幹研究所 先端計算科学研究領域
システム計算生物学研究グループ 生体力学シミュレーション研究チーム

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

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。

初めに、流体力学的視点から血管形状に影響を与える要因を明らかにするため二次元の血流解析を行った。壁面剪断応力(以下 WSS)、圧力差、血流路面積の3点を目的要素として取り上げて最適化を試みた。その結果、それぞれの要素に適した形状を求めることができた。特に WSS と血流路面積に注目した場合、血管の一部が太くなり、動脈瘤様の形状が得られた。このような二次元の解析から剪断応力が血管最適化の要因と考えられたが、これが血管成長に重要な要因であるかを三次元の解析で確かめる必要がある。

そこで、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じる。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。

分岐部の血管形状は①管径と②血管中心がたどる線(中心線)で規定することができる(Fig.1)。このうち、血管径の調節は血流によってもなされることが血流負荷実験より確かめられている。そこで、①

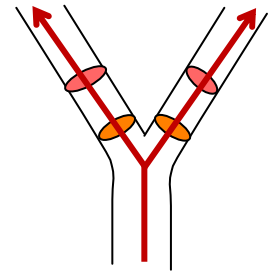


Fig.1 artery bifurcation

の血管径に注目してその決定要因を調べた。この場合血管の中心線は固定した。対象形状として頸動脈分岐部と大動脈の分岐部を選んだ。総頸動脈分岐部の特徴と対象として選択した理由は以下の通りである。1) 総頸動脈から内頸動脈への分岐部前後には carotid bulb という特殊な膨らみが存在する。この carotid bulb のサイズや形状は個人差が大きい⁽⁶⁾。もしこれらの特徴づける共通の要因が見つければ、その要因の血管径決定への関与を強く示唆することができる。2) 狭窄が発生しやすい部位である。この部位の形状決定機構の解明は病変発症のメカニズムの理解の助けになると考えられる。carotid bulb のサイズや形状が異なる4ケースで試みたところ、「局所的な剪断応力」と「血管表面積」を最小にする形状として実際の形状が現れた。これにより、血管分岐部の形状決定にこの要因が重要な役目を果たしていることが分かった。

今回は、これまでに得られた血管径の決定要因と考えられるものが、他の動脈分岐部でも当てはまるかどうかを調べた。また、血管の形状は血管径のほかに中心線が関わっている。この中心線も含めた形状決定要因を調べた。

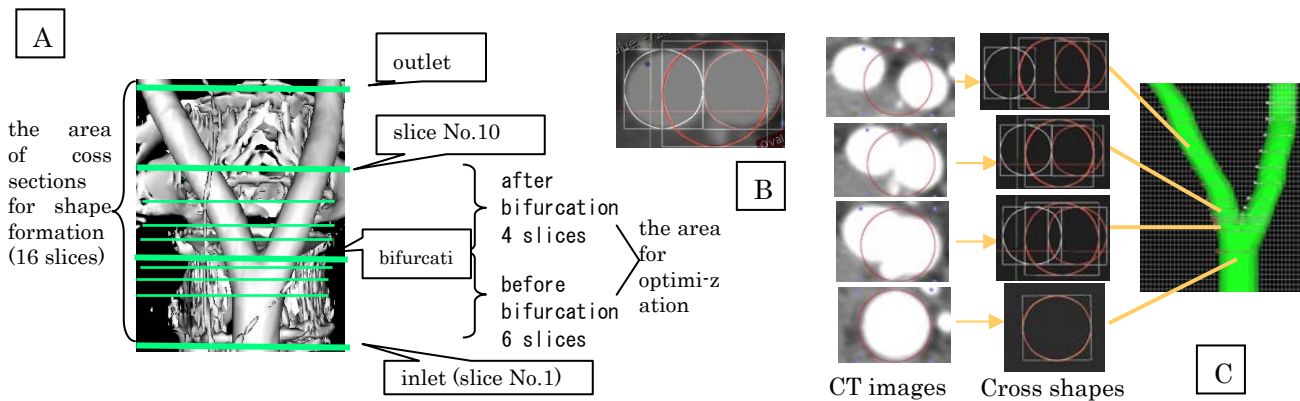


Fig. 2 The position of cross section for artery shape formation

2. 具体的な利用内容、計算方法

2. 1. 利用内容の概要

次の2項目を行った。

- ①腹部大動脈分岐部をモデルとして取り上げ、これまでの解析で得られた血管径の決定に関与していると考えられる要因が、この部位でも当てはまるかどうかを調べる。
- ②頸動脈と腹部大動脈の2か所の分岐部を用いて、血管の中心線も含めた形状決定要因を調べる。

2. 2. 取り上げた形状決定要因

血管径の決定要因としてWSSと血管の内側の表面積（内腔面積）の2点を取り上げた。

血管の内皮細胞はせん断応力を感知する仕組みを持ち⁽⁵⁾⁽⁷⁾、その刺激を受けて血管径の調節を行っていることが知られている^(8,9)。この調節は局所的に行われることから、決定要因の候補として「局所的な剪断応力」を取り上げた。心臓の拍動に伴いWSSの値は周期的に変動することから、血管内腔にかかるWSSは変動分と平均値の2つの成分に分けられる。近年、これらの各々の成分が管径調節へどのように関与しているかを調べる生体内実験がなされている^(10,11)。それによると1)管径調節に係るのはWSSの平均値であり、この値の増加は径の拡張を引き起こす。2)振幅の増大は径変化を起こさないことが報告されている。径調節には時間平均WSSが関与していることが示唆されることから「時間平均のWSS値」を候補として取り上げた。

一方で、血流量が減ると管径が狭くなることが観察されている^(12,13)。そこで、もう一つの要因として「局所的な管径は最小になるよう規定されている」と仮定した。局所的な管径が最小になっているとすれば、そ

の総計である血管の内腔面積も最少となっているはずである。

2. 3. 形状決定方法

健康者のCT画像を用いた。頸動脈をモデルとした形状最適化で用いた方法と同様に、Fig.2(A)で示した実形状の16箇所のCT断面画像からFig.2(C)で示した方法で形状を作成した。

- ・まず、大腿動脈を二つの閉曲線を用いて断面形状を規定した。腹部大動脈はこれらの閉曲線に重なりが生じたものとして取り扱った。形状が再現できているかの確認はFig.2(B)のようにCT画像と断面形状を重ね合わせて行った。
- ・断面形状間の形状を滑らかに接続するため、spline関数を用いて補間用断面形状を作成する。これらの断面を積み重ねることで、三次元の血管形状を作成した
- ・断面形状を表している閉曲線の内部に入っているボクセルを血管領域として規定した。

2. 4. 血流解析方法

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⁾。レイノルズ数は頸動脈で810、腹部大動脈で570とした。この値は成人の平均的な値である。流入口の上流に長さ5の助走部分を加え、助走部入口に拍動流を与えた。計算は5周期行い、最後の2周期分のデータを使用する。

2. 5. 最適化変数

血管形状を規定する変数はFig.1のように二つの中心線と半径である。

① 血管径の最適化

腹部大動脈では、分岐後の左右の大腿動脈の径は

ほぼ等しいことから、左右の管径は同じ値として取り扱った。

② 血管径と中心線の最適化

腹部大動脈では、両管の中心線と管径（左右の管径は同じ値）を最適化変数とした。頸動脈では、外頸動脈側の中心線と管径は固定し、内頸動脈の中心線と管径を最適化変数とした。この部位の特徴は、内頸動脈側の膨らみ(carotid bulb)にある。この形状が再現できるかが問題となるためである。

2. 6. 最適化方法

決定要因として仮定した目的要因を用いて多目的最適化を試みる。多目的最適化に良く使われる遺伝的アルゴリズムである MSGA II⁽¹⁵⁾を用いた。三次元の CFD 計算は時間がかかるので、交叉には少ない個体数で速い収束が可能な UNDXm⁽¹⁶⁾を用いた。UNDXm⁽¹⁶⁾は多数の親個体を用いて初期集中を避け、小集団でも解探索が可能な交叉手法である。

①血管径の最適化：集団数 30 個体，世代数 10（これは頸動脈分岐部で行った条件と同じであり，十分な解の収束が確認できている）

②中心線と径の最適化：集団数 40 個体，世代数 20

一度の探索に必要な計算は①の場合 300 形状分(30 集団数×10 世代)，②の場合には 800 形状分であった。

2. 7. 計算格子幅と精度および計算時間

Fig.3 は計算の格子幅を変えて得られた WSS の値と理論値との誤差を示したものである。直径 1，長さ 10 の円管を用い最大流速 1 となるポワズイユ流 (Re=810) を，格子幅 0.2，0.1，0.05 で計算した。流入口と管の傾斜角度が 0°（直管） 30° の場合で比較した結果を示す。

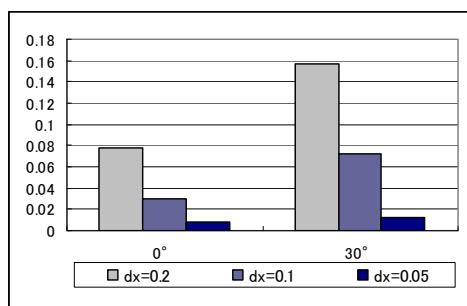


Fig. 3 Error of calculated WSS at three cell sizes against their theoretical values

CFD 解析計算は，理化学研究所 RSCC を用いて並列

化し高速化を図った。1 形状当たりの計算時間は，32 並列において格子幅 0.2 で約 10 分，格子幅 0.1 では約 2 時間，0.05 では 32 時間であった。最適化計算には計算時間の兼ね合いから①の場合には格子幅 0.1 を，②の場合には 0.2 を用いた。1 回の最適化計算時間は①の場合には 19,200CPU 時間 (2hour×32CPU×300 形状)，②の場合には 2,560CPU 時間 (0.1hour×32CPU×800 形状) がかかった。

2. 8. 目的要因の算出方法

「最大剪断応力」と「血管表面積」を算出して，多目的最適化の評価値とした。検査範囲は流入口からスライス 10 までとし，最適化範囲と同じ範囲にした (Fig.2)。

「最大の平均剪断応力(maxWSS)」は，格子点ごとに求めた WSS 値の最大値である。各格子点での WSS は，次の方法で求めた。

$$WSS = \sqrt{\sum_{i=0}^n (WSS_i)^2 (pa)}$$

$$WSS_i = WSS(i\Delta t)$$

$$t = i\Delta t$$

3. 結果と考察

3. 1. 腹部大動脈分岐部での血管径の最適化

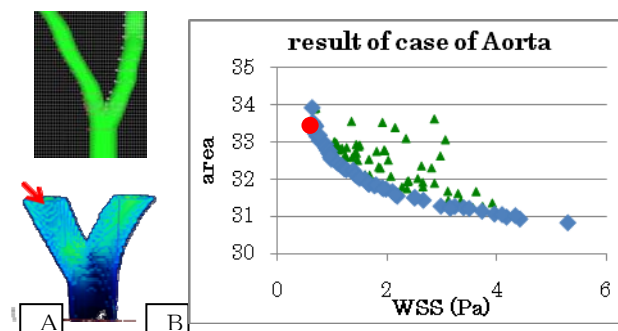


Fig. 4 Result of case of Aorta bifurcation

1 ケースのボランティアの CT 画像を用いた。Fig.4-A はケース形状での平均 WSS の分布を表しており，矢印は maxWSS を示した位置を示している。maxWSS と表面積の値の組み合わせ (maxWSS,area) は，(0.69,33.42)であった。

次に「maxWSS」と「血管表面積」を目的要因とした多目的最適化を試みた。Fig.4-B がその結果である。図の横軸が maxWSS の値を，縦軸が血管表面積 (area) である。グラフ中の各点が (maxWSS,area) で示した形状の 1 つ 1 つを示している。緑の点は探索初期の 1 世代目の解 (形状) を，水色の点が 10 世代

目の解を示している。1 世代目ではばらついていた解は、10 世代目では推定上のパレートフロントに集まった。ここでは、推定上のパレートフロントに集まった最終世代の解集合をパレートフロント解とする。また赤点で示した点がケース形状での値である。ケース形状の maxWSS と血管表面積の組み合わせがパレートフロントに現れた。これは、ケース形状がパレート解の1つであることを示している。腹部大動脈分岐部においても、頸動脈分岐部と同様に、「局所的な平均 WSS」と「局所的な管径」を最小にするという共通の要因を持っていることが確かめられた。

3. 2. 血管の中心線を含めた形状最適化

3. 2. 1. 目的要因：「平均 WSS」と「表面積」

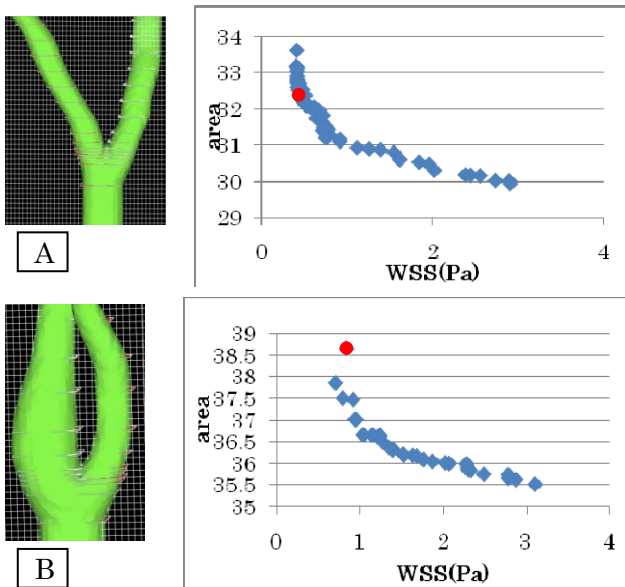


Fig. 5 Results of optimization (radius and center line)

頸動脈分岐部の血管径最適化で取り上げたケース形状と腹部大動脈のケース形状で行った。Fig.5 には頸動脈のケースのうち1例の結果を示している。GAによる最適化のために試す形状数が多いことから、まず格子幅 0.2 を用いて行った。血管径最適化の試行より、maxWSS と表面積の値は用いた格子幅で異なるものの、実形状の値の組み合わせがパレートフロントに現れるという質的な違いはなかったことが確かめられている。

水色の点が最適化で得られたパレート解である。赤点はケース形状での WSS と表面積の値を示す点である。大動脈分岐部の場合(Fig.5 A)には、実際の形状での WSS と表面積の値の組み合わせ (maxWSS:0.42 ,area:32.71) がパレートフロントに現れた。これは、実形状のものが最適化で求められた解の1つであることを示している。しかし、頸動脈の場合にはパレートフロントに実形状の値が現れなかった(Fig.5 B, (maxWSS:0.83 ,area:38.67))。血管の中心線決定に係る要因が他にもあることを示している。

3. 2. 2. 他の要因：姿勢の変化への適応

Fig.6 は頸動脈分岐部付近の横からの画像である。赤い線で示した部分があごのラインで、頸動脈分岐は赤の楕円部分である。頸動脈分岐部は、首の動きに伴いその形状にねじれが生じる。そこで、形状決定要因の候補の1つとして、姿勢の変化への適応を取り上げてみた。



Fig. 6 carotid artery bifurcation

(1). 姿勢の違いによる形状の変形具合

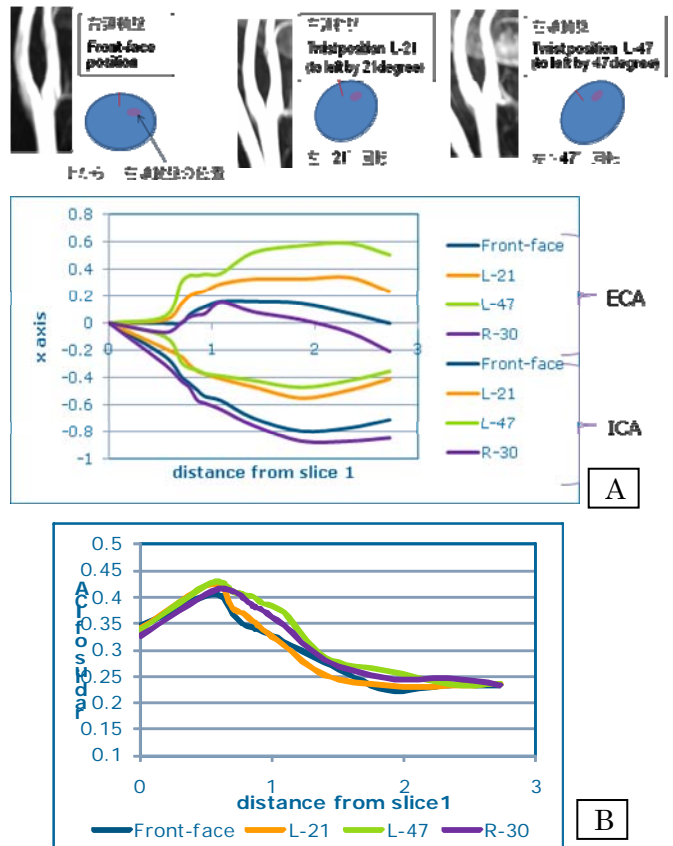


Fig. 7 shapes of carotid artery bifurcation at different postures

首を左右に回転させた時の分岐部の状態を MRI で測定した。Fig.7 が右頸動脈の例である。47° 回転させた状態が首を最大に曲げたものである。A は内頸動脈と外頸動脈それぞれの中心線と管径の変化を示している。首のねじれに伴い、血管の中心線は大きく移動している。また、管径にも違いが現れた(B)。血管の形状は固定されている訳ではなく、姿勢により大きく変化することが分かる。

(2). 目的要因「平均 WSS」と「表面積」について最適化を試みる

前面(front-facing)と左へ 21° 回転(L-21)したものを取り上げた。

Fig.8 は「血管径」のみを最適化変数にした場合の結果である。A が前面、B が L-21 である。共にケース形状 (前面 :maxWSS:1.73 ,area:46.0, L-21:maxWSS:1.70 ,area:46.0) がパレートフロントに現れた。ねじれが生じた場合にも血管径は「局所的なせん断応力」と「血管表面積」を最小になるよう規定されていることが分かる。

Fig.9 は「中心線と径」の両方を最適化変数にした場合である。こちらは共にケース形状(前面 : maxWSS:1.35 , area:44.6 , L-21 : maxWSS:0.97 ,area:44.8)がパレートフロントに現れなかった。

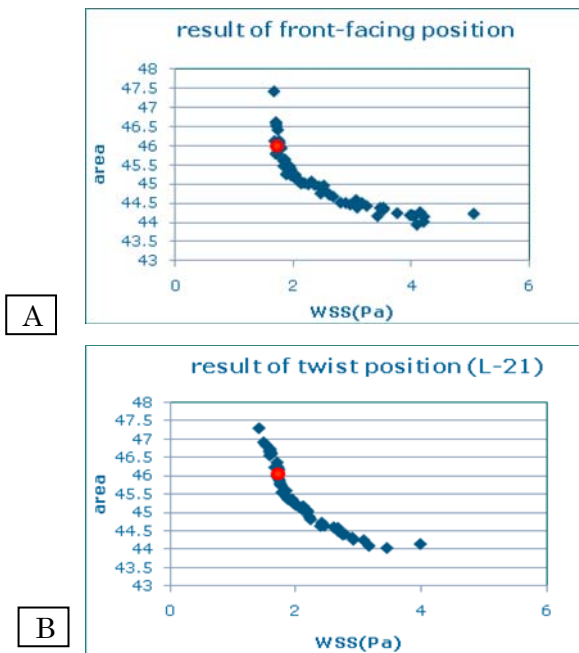


Fig. 8 Results of optimization (radius)

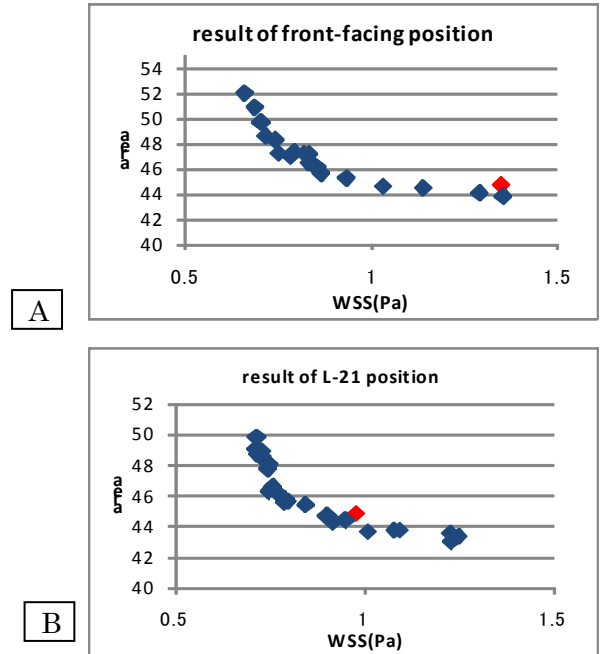


Fig. 9 Results of optimization (radius and center line)

3. 3. 考察

超音波による生体内での WSS 測定から、血管の部位によりその値は異なることが分かっている⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。頸動脈の平均 WSS 値は 1.5Pa, それに対して腹部大動脈のそれは 0.5Pa 程度と報告されており、腹部大動脈の方が値は小さい。このように、頸動脈とは異なる特徴を持つ腹部大動脈分岐部でも「局所的なせん断応力」と「局所的な血管径」を最小にするという共通の特徴を持つことが確かめられた。このことから「平均せん断応力」と「表面積」は血管径の決定に重要な要因と考えられる。

一方、血管の中心線の決定には、他の要因が関与していることが示唆された。首の「姿勢の変化への適応」という要因を仮定し、少しねじった場合について最適化を試みたが、局所的な WSS と管径を最小にする形状ではなかった。最大角度回転させた場合など、他の姿勢も取り上げる必要があるが、この場合には分岐中の形状にゆがみが生じる。現在の形状作成方法では対応することができないため、改良を加えている段階である。他の要因として、加齢や高血圧症による動脈の伸長の結果中心線が決まった可能性も考えられる。これは何かの要因に適応した結果というよりは、本来の中心線からずれてしまったということである。動脈が伸長し蛇行するという現象はよく観察される。その原因は明らかにはなっていないが、血管の収縮力が弱まり元に戻らなくなったことが原因の 1 つとし

て挙げられるであろう。頸動脈分岐部は、横に大きく張り出している形状は若い方より高齢の方に見られる傾向があるとも言われている。もしこれが正しいのなら、血管の中心線は決定には流体力学的以外の要因が大きく関与していると考えられる。

4. まとめ

頸動脈分岐部の血管径最適化から得られた「平均せん断応力」と「血管表面積」の要因を、腹部大動脈分岐部にも取り上げて試みたところ、その関与が確かめられた。血管径は「局所的なせん断応力」と「局所的な管径」を最小にするよう規定されていることが分かった。一方、血管の中心線を含めた最適化結果からは、腹部大動脈分岐部では実形状がこの2つの要因を満たす形状であったが、頸動脈分岐部ではこの2つの要因を満たす形状ではないことが分かった。中心線の決定に関与する他の要因があることが示している。

5. 今後の計画・展望

5. 1. 血管系決定に関して

血管径の決定には、頸動脈分岐部に加え、腹部大動脈の形状最適化の試みからも、「局所的なせん断応力」と「局所的な血管径」を最小にするという要因が大きく関与していることが示唆された。次に、これが生体内で実際に行われているのかを確かめる必要がある。そこで、血管に狭窄などを施して血流を変化させ、どのように血管径が変化するか動物実験を行う。それとシミュレーション結果とを比較検討することで、この仮説を検証したい。

5. 2. 血管の中心線決定に関して

中心線決定に関与する要因を引き続き探す。

- ・ 「動きへの適応」を調べるため、さまざまな姿勢について最適化を試みる。
- ・ 頸動脈分岐部の形状と年齢との関係を調べ、加齢にともなう形状変化があるのか確認する。

現在、正常な血管の形状を決定する要因を探る段階である。ここで得られた知見をもとに、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予定である。

6. RICCの継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況

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いる。3段階で行っている。

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を決めている要因を明らかにする。(継続中)

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。(予定)

現在我々は2段階目を行っている。

血管の中心線決定要因として「動きへの適応」を取り上げ、最適化を試みている。管径と中心線の2種類のパラメータを用いるため、解を求めるまでに計算する形状数が多い。現在は格子幅0.2を用いて行っているが、これでは計算精度が悪いので格子幅0.1を用いて行う必要がある。また、首の回転させた姿勢での頸動脈の形状をも作成できるように、プログラムの改良を行っているところである。完成次第、計算に取り掛かりたい。

7. 一般利用でCPU時間を使い切れなかった理由

前段落で記述したとおり、プログラムの改良の必要がでたため。

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) Langille, B. L. and O'Donnell. F., Science, 231(1986), pp.405-407.
- (8) Chiu, J. J., Chen, L. J., Chen, C. N., Lee, P. L. and Lee, C. I., J. Biomechanics, (2004), Vol.37, pp531-539.
- (9) Davies, P. F., Physiological Reviews, 75-3 (1995), pp.519-560.
- (10) Sorop, O. Spaan, J. A. E., Aweeney, T. E. and VanBavel, E., Circulation Research, 22 (2003), pp.1344-1351.
- (11) Kelly, R. F. and Snow, H. M., Journal of Physiol, 582,2 (2007), pp.731-743.
- (12) Davies, P. F., Physiological Reviews, 75-3 (1995), pp.519-560.
- (13) Langille, B. L. and O'Donnell. F., Science,

- 231(1986), pp.405-407.
- (14)Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, (2006), pp.36-40.
- (15)Deb, K., Pratap, A., Agrawal, S. and Meyarivan, T., IEEE Transactions on Evolutional Computation, (2002), 6-2, pp.182-197.
- (16)Ono, I. and Kobayashi, S., Proceedings of 7th International Conference on Genetic Algorithms, (1997), pp.246-253.
- (17)Dammers, R. Stiff, F. Tordoir, J. H., Hameleers, J. M., Hoeks, A. P. and Kreitner, P. J., Journal of Applied Physiology 94 (2003), pp.485-489.
- (18)Reneman, R. S., Arts, T. and Hoeks, A. P. G., Journal of Vascular Research, 43 (2006) pp.251-269.
- (19)Tang, B. T., Cheng, C. P., Draney, M. T., Wilson, N. M., Tsao, P. S., Herfkens, R. J. and Taylor, C. A., Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol 291(2006) pp.H668-H676.

平成 21 年度 RICC 利用研究成果リスト

【国際会議、学会などでの口頭発表】

- ・ Masako Himeno, Shigeho Noda, Kazuaki Fukasaku and Ryutaro Himeno
"CFD analysis of determinant for carotid artery geometry"
IV International Congress on Computational Bioengineering 2009