

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 : 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。

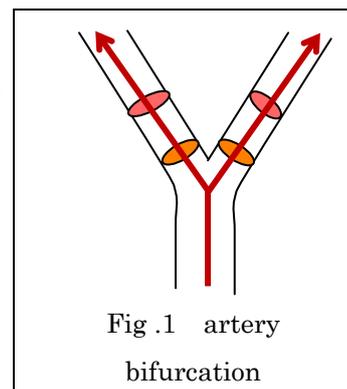
初めに、流体力学的視点から血管形状に影響を与える要因を明らかにするため二次元の血流解析を行った。壁面剪断応力(以下 WSS)、圧力差、血流路面積の3点を目的要素として取り上げて最適化を試みた。その結果、WSS が形状決定要因の候補と考えられたので、次にこれを三次元の解析で確かめることとした。

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。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 の大きさや形状は個人差が大きいので⁽⁶⁾、もしこれらを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。また、狭窄が

発生しやすい部位であるので⁽⁷⁾。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。一方、大動脈分岐部の形状はあまり個人差がみられない部位である。

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)。血管の直線部位を対象とした動物実験においては、血管径の調節に血流がかかわっていることが示されているが^(3,8)、中心線の位置との関連性についての報告はなされていない。我々は「管径」と「中心線の位置」の両方に注目した。最近、頸動脈の形状には、若者と年配のグループ間に違いが見られること、形状の変異は若者グループより年配の方が大きいことが示されている



⁽⁹⁾。そこで、頸動脈分岐部では20代から80代の幅広い年代から典型的な形状の7ケースを、大動脈分岐部では1ケースを取り上げたところ、「局所的な時間平均 WSS」と「血管表面積」を最小にする形状の中に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。

WSSのうちで今までは時間平均値を扱ってきた。しかし、WSSは心臓の拍動に伴い変動するため、いつも一定ではない。また、分岐部では渦流や逆流が起こりやすいため、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。そこで、1回の拍動でのWSSの平均値である「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)」⁽¹⁰⁾、時間的変動の指標である「WSS temporary gradient (WSSTG)」⁽¹¹⁾を取り上げ、形状決定との関連性を確かめた。

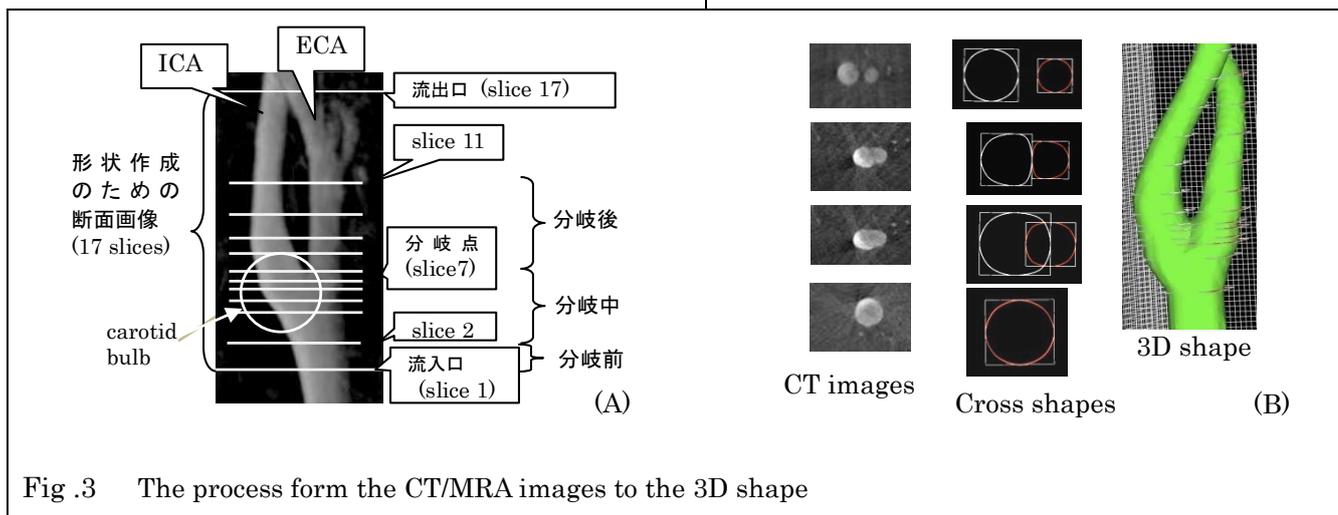


Fig. 3 The process from the CT/MRA images to the 3D shape

2. 具体的な利用内容、計算方法

2. 1 利用内容の概要

2.1.1. 対象とした血管形状

20代から80代の7名のボランティアの頸動脈分岐部 (shape A~G) を代表例として取り上げ、最適化による検証の対象とした(Fig. 2).

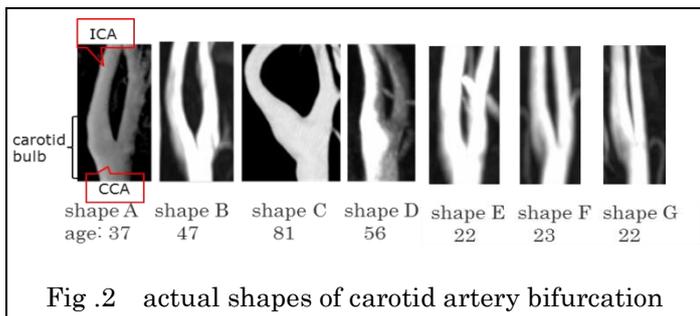


Fig. 2 actual shapes of carotid artery bifurcation

2.1.2. 形状作成方法

健常者の CT または MRA 画像を用いた. Fig.3(A) で示した実形状の 17 箇所断面画像から Fig.3(B) で示した方法で形状を作成した. その際, 2 本の血管(内頸動脈:ICA と外頸動脈:ECA)は別々に規定し, 分岐が完了するまでは 2 本の管を重ね合わせて合成することで表現した. 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.

2.1.3. 決定要因

これまでの我々の研究により候補となった「時間平均 WSS」と「血管内腔面積」に加え, 「WSSG」と「WSSTG」も取り上げた. WSSG や WSSTG が高くなると, 内皮細胞は独特な遺伝子発現をすることが確かめられている^(10,11)いる. また, 動脈瘤や狭窄などの異常な形状の発生との関連性が指摘されている要因でもある. まず, 「時間平均 WSS」に関しては, 血管径は「極端に高い WSS がないように規定されてい

る」と「極端に低い WSS がないように規定されている」という 2 要因を仮定した. WSSG と WSSTG では, 「局所的な WSSG または WSSTG が高すぎる箇所がないように血管径が規定されている」と仮定した.

2.1.4. 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⁽¹²⁾. 詳細は論文⁽¹³⁾に記載したとおりである.

2.1.5. 最適化の変数と目的関数

内頸動脈側の「血管径」を最適化変数とした. 外頸動脈側の径と両血管の中心線の位置は検証対象のものと同じ値に固定した. 最適化変数を変化させる範囲は, carotid bulb を含む径が変化している範囲である slice2 から slice11 まで(Fig. 3 参照)とした.

次の 6 つの組み合わせの目的関数(F1- F6)をテスト関数として設定した. F1 と F2 は昨年までに行ったテスト関数であり, 新たに試したものは F3 から F6 である.

- F1 : 「max WSS の最小化」と「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「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「area の最小化」
- F6 : 「max WSSTG の最小化」と「min WSS の最大化」

それぞれの要因間にはトレードオフの関係が予想されるので, 多目的最適化 GA(MOGA)を用いて目的関数間のトレードオフを示す解集合 (パレート最適解集合) を求めた .

2.1.4. 最適化方法

多目的最適化によく使われる遺伝的アルゴリズムである MSGAII⁽¹⁴⁾を用いた。集団数は 30 個体, 最終世代は 10 から 20 であった。一度の探索に必要な計算は 300~600 形状分であった。GA はそれぞれの最適化結果ごと (Fig.4, 5 に示した最適化結果の図ごと) に 3 回ずつ行った。

CFD 解析計算は, 理化学研究所 RICC を用いて並列化し高速化を図った⁽¹³⁾。1 形状当たりの計算時間は, 32 並列において約 2 時間(格子幅 0.1)であり, 1 回の最適化計算時間は平均 44,800CPU 時間(2hour×32CPU×700 形状)かかった。

3. 結果

3. 1. 検査対象の CFD 結果

Fig.4 は, それぞれの検証対象の CT/MRA 画像から構築した三次元形状, 時間平均 WSS の分布 (赤矢印は max WSS, 黄色の矢印は min WSS を示した位置を示す), WSSG の分布 (赤矢印は max WSSG の位置), WSSTG の分布 (黄色の矢印は max WSSTG の位置)を表している。max WSS, min WSS, max WSSG, max WSSTG と内腔面積の値を Table 1 に示した。

shape	max WSS	min WSS	max WSSG	max WSSTG	surface area
A	2.92	0.0426	11.40	0.443	32.19
B	2.85	0.0521	9.99	0.432	21.67
C	4.53	0.0552	18.26	0.761	36.71
D	8.23	0.188	32.45	1.190	25.11
E	2.75	0.0683	9.40	0.316	22.07
F	2.58	0.0618	9.38	0.359	17.01
G	2.32	0.0450	7.11	0.294	18.59

Table 1 検証対象の WSS と内腔面積

3. 2. 最適化の結果

以下, shape A を検証対象として最適化を試みたものを「case A」とする。同様に shape B, shape C, shape D, shape E, shape F, shape G を対象とした最適化実験をそれぞれ「case B」「case C」「case D」「case E」「case F」「case G」とする。

Fig.5 に最適化結果を示した。Fig. 5(1)がテスト関数 F3(「max WSSG の最小化」と「area の最小化」)の case A での最適化結果である。白抜き灰色の点

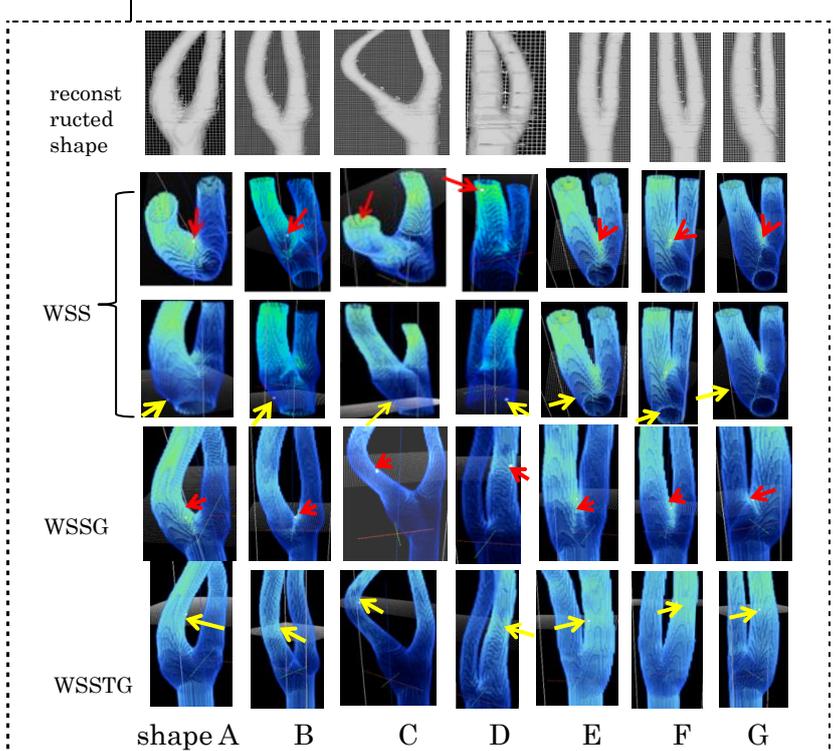


Fig. 4 Results of CFD analysis of seven actual shapes.

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である。この推定上の解をここではパレート解とみなす。そして, このグラフ上に shape A の max WSSG と area の値の組み合わせを黒点でプロットしたところ, パレート解に近いものの, その内側に現れた。これは, shape A はこれらの要因を満たす最適解ではないことを示している。一方, F3 の case B では, shape B の値の組み合わせ (黒点) がパレートフロント上の位置に現れた (Fig.5(2))。これは, shape B はパレート解の 1 つであることを示している。

Table 2 に F1 から F6 の結果をまとめた。表中「Y」は実形状の値の組み合わせがパレートフロントに現れた場合であり, 「n」はパレートフロントの内側に現れた場合を示している。今までに試した 6 種類の組み合わせ (F1 - F6) の中では, max WSS と area をともに最小にするという要因の組み合わせ (F1) が, 実形状を再現できた数が最も多かった。

objectives	A	B	C	D	E	F	G	Summary
F1: maxWSS, area	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	7/7
F2: maxWSS, minWSS	n	n	Y	n	n	Y	n	2/7
F3: WSSG, area	n	Y	n	n	n	Y	Y	3/7
F4: WSSG, minWSS	n	n	n	n	n	n	Y	1/7
F5: WSSTG, area	n	n	n	Y	Y	n	Y	3/7
F6: WSSTG, minWSS	n	n	n	n	Y	Y	Y	3/7

Table 2 最適化結果のまとめ

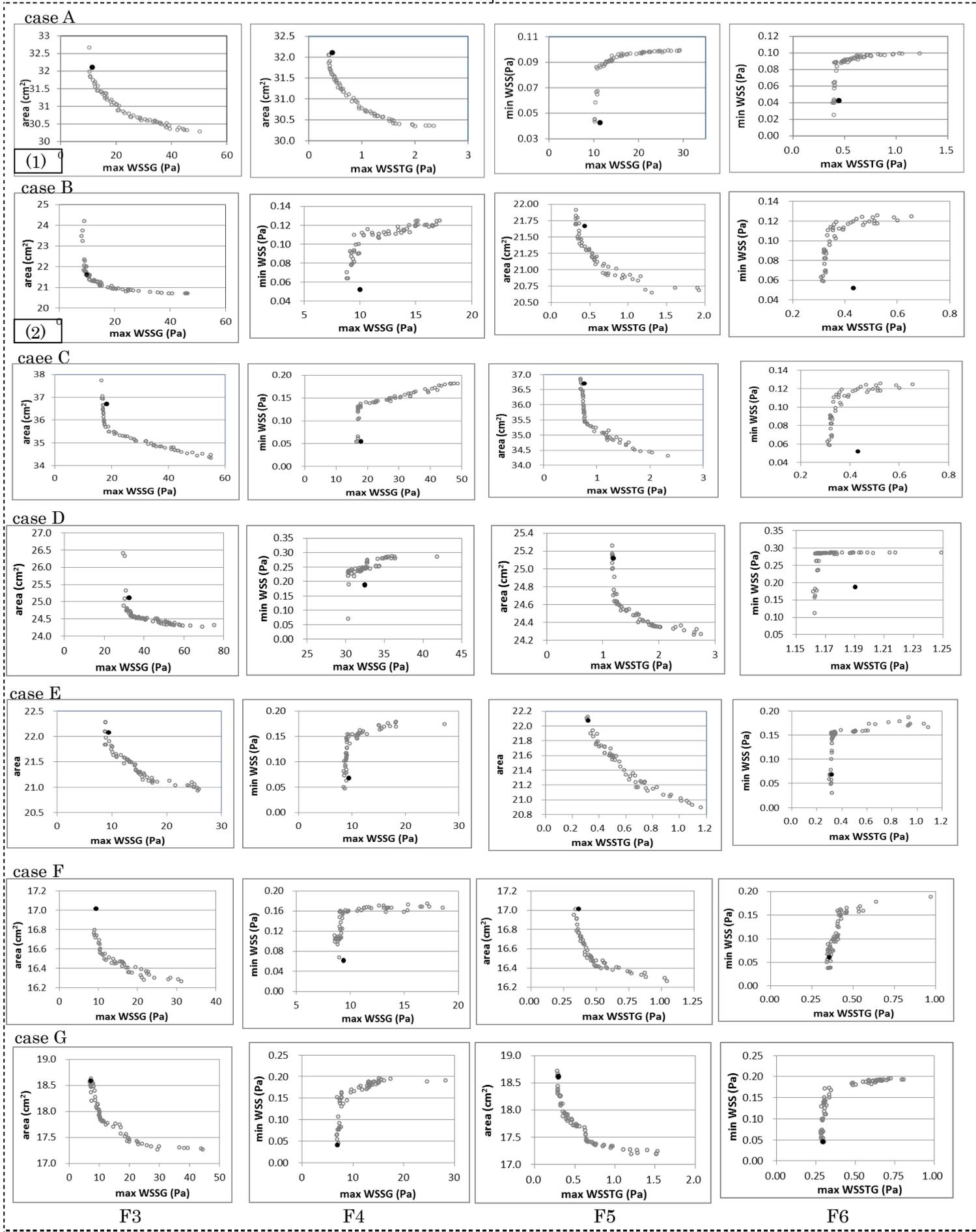


Fig. 5. Results of optimization (F3 – F6)

4. まとめ

時間平均 WSS と表面積以外の要因として、WSSG と WSSTG も取り上げ、血管径決定との関連性を調べた。その結果、「時間平均 WSS と血管内腔面積をとともに最小にする」という要因の組み合わせが、最も多くの実形状を再現でき、WSSG や WSSTG よりも強く働いていることが分かった。これら 2 つ要因の組み合わせは、血管径のみでなく、中心線の位置の決定にも関与していることが、これまでの最適化実験より導き出されている。

5. 今後の計画, 展望

血管長は加齢と伴に伸長することが知られている^(15,16)。40 代以上の年配の shape A, B, C, D の ICA の屈曲度は、20 代の shape E, F, G より大きかった。これは、こちらの血管長がより長いことを示している。以上より、我々は「血管が加齢と伴に伸長していく中で、形状は上述した 2 要因を満足するように変化してく」という仮説をたてている。動脈瘤が発症しやすいウィリスリング近辺の血管分岐部は、今まで対象とした頸動脈分岐部や腹部大動脈分岐部よりもその分岐角度が大きい箇所が多い。そこで、このような分岐部を対象に上記の仮説が成り立つのかを確かめたい。そして、動脈瘤発症との関連性を調べたい。

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。

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。(今回で終了)

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。(開始)

2 段階目終了し、第 3 段階を開始した。現在、脳動脈の形状データを入手し、最適化計算のための形状作成に取り組んでいる。

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) Langille, B. L. and O'Donnell, F., *Science*, 231(1986), pp.405-407.
- (9) Thomas, J. B., Antiga, L., Che, S. L., Milner, J. S., Steinman, D. A. H., Spence, J. D., Rutt, B. K. and Steinman, D. A., *Variation in the Carotid Bifurcation Geometry of Young Versus Older Adults: Implications for Geometric Risk of Atherosclerosis*, *Stroke*, No. 36, (2005) pp.2450-2456.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, (2006), pp.36-40.
- (13) Himeno, M., Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, Ryutaro, *IOP Conference Series: Materials Science Engineering*, Vol.10,(2010).
- (14) Deb, K., Pratop, A., Agrawal, S. and Meyarivan, T., *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, (2002), 6-2, pp.182-197.
- (15) Nichols, W. and O'Rourke, M. F., *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles 5th edition*, London, Arnold, 2005.
- (16) Levy, B. I., *Artery Changes with Aging: Degeneration or Adaptation*, *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, Vol.6, No.2, (2001) pp104-111.

平成 24 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】

1) Masako Himeno, Shigeho Noda, Kazuaki Fukasaku and Ryutaro Himeno

“Application of CFD and Genetic Algorithm Investigation of Fluid Dynamic Determinant for Artery Bifurcation Geometry”

10th World Congress on Computational Mechanics 2012