

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

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。

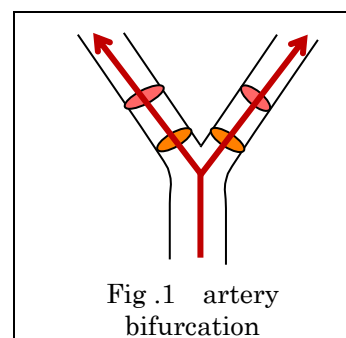
初めに、流体力学的視点から血管形状に影響を与える要因を明らかにするため二次元の血流解析を行った。壁面剪断応力(以下 WSS), 圧力差, 血流路面積の3点を目的要素として取り上げて最適化を試みた。その結果, WSS が形状決定要因の候補と考えられたので, 次にこれを三次元の解析で確かめることとした。

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。

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ケースを取り上げた。

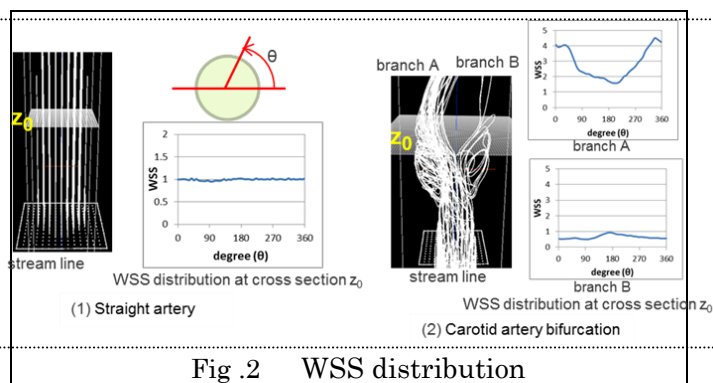


Fig. 2 WSS distribution

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(Fig.2)。そこで, 「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⁾を取り上げた。そして「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。また 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。これに「血管径は局所的に必要な最小となっている（内腔面積が最少）」を加えた 5 つを要因として取り上げた。この要因を 2 つずつ組み合わせた 6 通りのケースで多目的最適化を試みたところ、「時間平均 WSS が極端に高くない」と「内腔面積が必要最小」という要因の組み合わせが候補として現れた。

そこで、今年度はこの結果が他の血管分岐部にも当てはまるのか確かめるために、腹部大動脈分岐部を対象に同様の実験を試みた。

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. 解析方法

Figure 3 で示した方法で解析した。①血管の形状を決めていると考えられる要因を仮定する。②実際のケースを基に、仮定した要因を目的関数とする GA での最適化を試み、最適な血管分岐部形状を先に求める。③得られた最適解と実形状を比較し、実形状が最適形状かどうか判定する。④これを複数の実ケースで行い、もっとも多くのケースで当てはまった要因を探索するというものである。

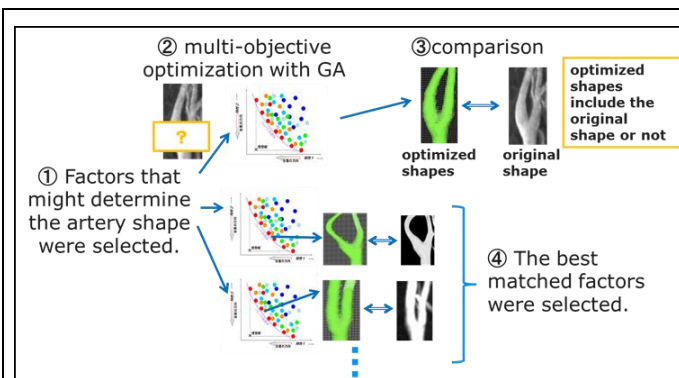


Fig .3 Method of analysis

2.1.2 対象とした血管形状

40 代、60 代、80 代の 3 名のボランティアの腹部大動脈分岐部を実ケースとして取り上げた(Fig. 4)。この部位は生体内で最も大きな分岐部である。

2.1.3. 形状作成方法

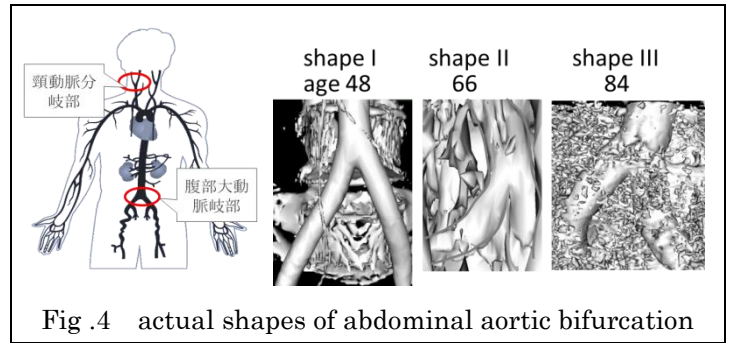


Fig .4 actual shapes of abdominal aortic bifurcation

健康者の CT または MRA 画像を用いた。Fig.5(1) で示したように、まず径の変化が始まる位置(S_{st})と、分岐が完了する位置(S_{bif})と、径変化が終了する位置(S_{ter})の CT/MRA 画像を選択した。流入口は S_{st} から半径分上流の位置とし、流出口は S_{ter} から S_{bif} と S_{ter} の距離の 1.5 倍分上流の位置とした。分岐後の 2 本の血管は別々に規定し、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(Fig.5(2))。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。

また、形状最適化を試みる範囲は S_{st} から S_{ter} とし、

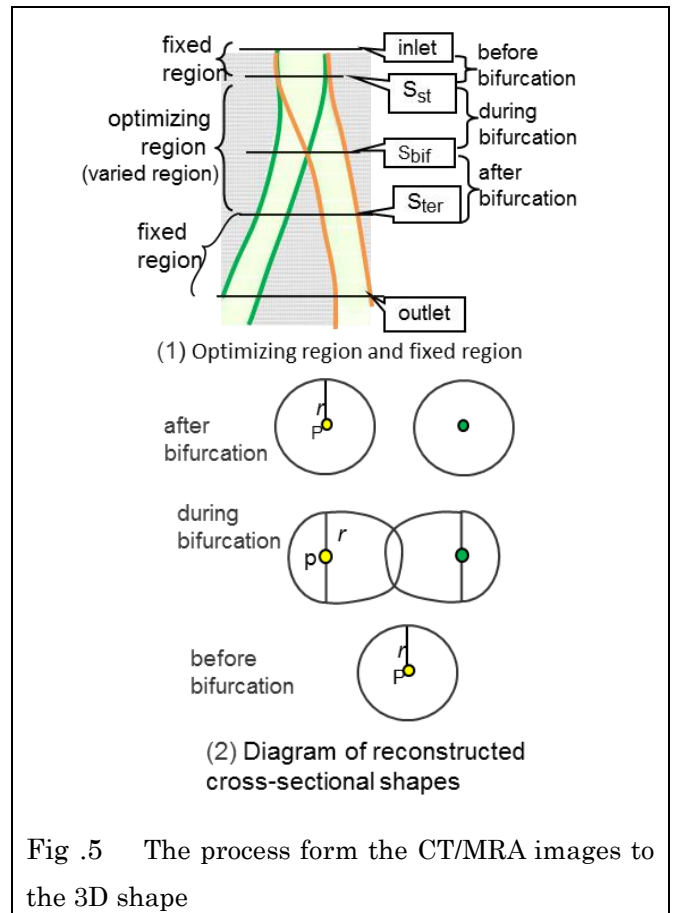


Fig .5 The process from the CT/MRA images to the 3D shape

他の部分は実形状の値を用いた。

2.1.4. 最適化の変数と目的関数

両管の「血管径」を最適化変数とした。ただし、実形状を調べたところ、どちらの径もほぼ同じである

ことから、両管の値は同じ値を用いた。

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。これらは頸動脈を対象とした実験で用いたものと同じである。

- 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を求めた。

2.1.5. 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。

2.1.4. 最適化方法

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⁽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 32,000CPU 時間(2hour × 32CPU × 500 形状)かかった。

3. 結果と考察

3. 1. 検査対象の CFD 結果

実形状の max WSS, low 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
I	1.35	0.0562	4.85	0.259	33.35
II	2.34	0.0644	9.38	0.637	27.83
III	1.13	0.1063	4.38	0.304	32.01

Table 1 実形状の WSS と内腔面積

3. 2. 最適化の結果

以下、shape I を対象として取り上げて最適化を試みたものを「case I」とする。同様に shape II, shape III を対象とした最適化実験をそれぞれ「case

II」「case III」とする。

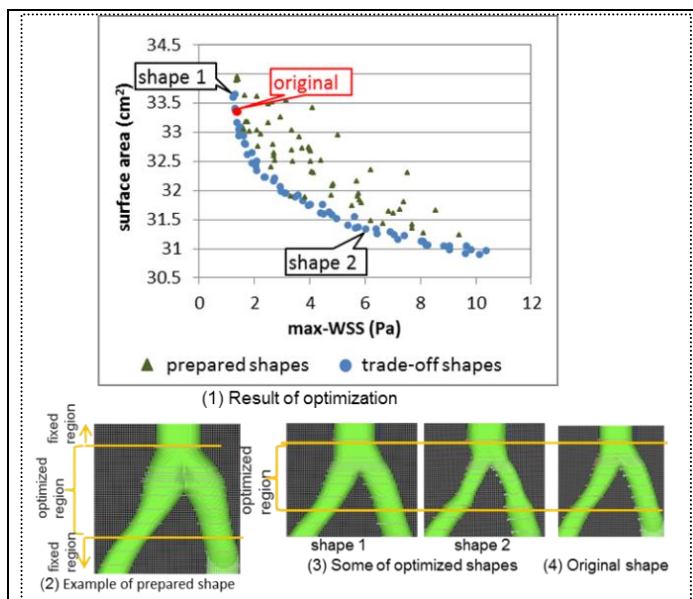


Fig. 6 Result of optimization of F1 in the case I (min max-WSS and min surface area)

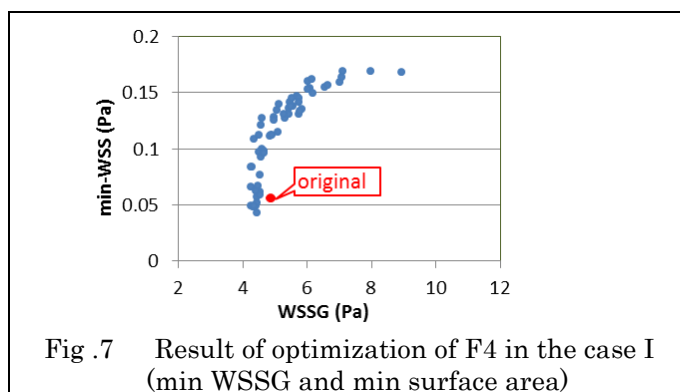


Fig. 7 Result of optimization of F4 in the case I (min WSSG and min surface area)

Fig.6 に最適化結果を示した。Fig. 6 がテスト関数 F1(「max WSS の最小化」と「area の最小化」)の case I での最適化結果である。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。Fig. 6(1)の緑の点が maxWSS と area の値の組み合わせで示したものであり、その 1 例を Fig. 6(2)に示した。Fig. 6(1)の青点が、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。これらすべてが最適解であり、解の例を Fig. 6(3)に示した。Shape 1 は WSS は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 はその逆の特徴を持つ最適解である。そして、このグラフ上に shape I の max WSS と area の値の組み合わせ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、shape I 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。一方、F4(「max WSSG の最小化」と「min WSS の

最小化)では, shape I の値の組み合わせ (赤点) が解集合の内側の位置に現れた. これは, shape I 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 (Fig. 7).

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解集合上に現れた場合であり, 「N」はその内側に現れた場合を示している. 腹部大動脈分岐部の 3 ケース全てに, max WSS と area をともに最小にするという要因が当てはまることが分かった.

		abdominal aorta			carotid artery bifurcation							summary
shape		I	II	III	A	B	C	D	E	F	G	
age		48	66	84	38	47	81	56	22	23	22	
Combination of assumed factors												
Optimized parameter: radius only												
F 1	max-WSS, surface area	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	10/10
F 2	max-WSS, min-WSS	Y	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	2/10
F 3	WSSG, surface area	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	Y	4/10
F 4	WSSG, min-WSS	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	1/10
F 5	WSSTG, surface area	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y	5/10
F 6	WSSTG, min-WSS	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	Y	Y	5/10

Table 2 最適化結果のまとめ

4. まとめ

頸動脈分岐部で示された結果が, 他の分岐部でも当てはまるのかを調べるため, 腹部大動脈分岐部を取り上げて実験した. その結果, この血管分岐部でも「時間平均 WSS と血管内腔面積をともに最小にする」という要因の組み合わせにおいて, 試した 3 ケースの実形状を再現することができた. 頸動脈分岐部では年配のグループの方が若者グループより分岐角度が大きいという特徴があることが報告されている⁽⁹⁾. 我々がこれまでに最適化実験で取り上げた実ケースにおいても, 同等の特徴が確認できている. 一方, 腹部大動脈分岐部では, 年配の方が若者より分岐角度が小さく, 左右非対称の分岐形状をとる傾向にあることが報告されている⁽¹⁵⁾. 今回取り上げた実ケースにおいても, 40 代の形状はほとんど左右対称であるのに対し, 60 代と 80 代の形状は非対称であった. また, 分岐角度はそれぞれ shape I: 51.5, shape II: 45.8, shape III: 46.6 であり, 40 代(shape I)が一番大きかった. このように特徴が大きく異なる 2 か所の分岐部において, 同等の結果が得

られたことから, これら 2 要因が血管形状の決定に強く働いていることが示唆される.

5. 今後の展望

血管長は加齢と共に伸長することが知られている^(16,17). 我々は「血管が加齢と共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いく」という仮説をたてている. 内頸動脈と外頸動脈は, 分岐後に交差しており, 加齢とともに分岐角度が大きくなるのは, 血管長が長くなった結果とも考えられる. また, 腹部大動脈分岐部では, 左右に分かれて下肢へ伸びている. この違いが年配に見られた特徴に表れているのかもしれない. 今回は血管径のみの結果であるが, 形状は中心線の位置も関係する. 現在, 腹部大動脈分岐部で, 中心線の位置決定にもこれらの要因が関わっているかを実験しているところである. さらに, 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. 試した 2 か所とはまた異なる特徴を持つ分岐部である. そこで, この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.

6. RICC の継続利用を希望の場合は, これまで利用した状況や, 継続して利用する際に行う具体的な内容

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. (今年度中に終了予定)

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 段階目を継続しながら, 第 3 段階を開始している. 現在データを入手し, 最適化計算のための形状作成に取り組んでいる. 準備ができ次第, 計算を開始したい.

7. 一般利用で CPU 時間を使い切れなかった理由 脳動脈分岐部の形状作成のプログラム開発に時間がかかったため.

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) 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 Endthelial 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., Prato, A., Agrawal, S. and Meyarivan, T., IEEE Transactions on Evolutional Computation, (2002), 6-2, pp.182-197.
- (15) Barger, C. B., Hutchins, G. M., Moore, G. W., Deters, O. J., Mark, F. F. and Friedman, M. H. Distribution of the Geometric Parameters of Human Aortic Bifurcations., *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, No.6, (1986), pp.109-113.
- (16) Nichols, W. and O'Rourke, M. F., McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles 5th edition, London, Arnold, 2005.
- (17) Levy, B. I., Artery Changes with Aging: Degeneration or Adaptation, Dialogues in Cardiovascular Medicine, Vol.6, No.2, (2001) pp104-111.

平成 25 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 Algorism Investigation of Determinants of Carotid Artery Bifurcation Shapes”
15th International Conference on Biomedical Engineering 2013
- 2) Masako Himeno, Shigeho Noda, Kazuaki Fukasaku and Ryutaro Himeno
“Application of CFD and Genetic Algorism Investigation of Fluid Dynamic Determinant for Artery Bifurcation Geometry”
Joint Workshop on Bio-inspired Engineering and Bio-supercomputing 2014