

**血液・循環器・消化器病の診断・治療・予防のための  
計算ナノバイオメカニクスの創成**

Computational nano-biomechanics for the diagnosis,  
treatment, and prevention of diseases of blood,  
circulatory, and digestive organs

**山口 隆美 (YAMAGUCHI TAKAMI)**

東北大学・大学院医工学研究科・教授



**研究の概要**

本研究の目的は、生命現象の本質を探り、その異常を診断し、治療する手段を探るための統合的生体力学を構築することにある。そこで、マルチスケール・マルチフィジクスの計算生体力学をナノレベル（生体高分子）から全身スケールまで統合的に展開するシミュレーション技術を開発し、今後の生命現象の理解と各種疾病の病因の理解、診断手法の開発、治療技術への展開を目指している。

研究分野：医工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：計算生体力学，循環器，血液，消化器，呼吸器，マラリア，細胞工学

**1. 研究開始当初の背景**

我々は、生体の流動現象が物理学・力学の基礎の上でこそ十全に理解され、予測され得るものであり、その意味で生命現象の力学的理解が本質的に重要であることをことあるごとに強調してきた。我々の研究の最終目的は、このような生命現象の本質を探り、その異常を診断し、治療する手段を探るための統合的生体力学を構築することにある。この統合的生体力学は、多重の時間・空間スケールと多分野の力学、具体的には固体・流体・熱・物質輸送などの力学の多重のアスペクトのうち構成されなければならない。このような研究分野を創成し実現するためには伝統的な科学技術の枠組みである実験と理論のみでは全く不十分であり、計算生体力学こそが唯一の手段である。

**2. 研究の目的**

生体内の流動の本質は、連続媒体中に懸濁した極めて柔軟な固体、たとえば、血球と、媒体、たとえば、血漿との相互作用、あるいは、それらの一体となった混相流体が、工学的にみれば極めて柔軟な壁である血管壁と相互作用するという現象である。従って、生体流動を再現する計算には、これらの構成要素である微小な粒子と連続体を同時に解析する手段が不可欠であり、また、これら微小

な粒子が形成され生体内で流動する現象を再現するためには、ナノスケールの分子シミュレーションから細胞レベルのマイクロシミュレーションが必要である。我々はこれまで、積極的にこの問題に取り組み、極めて柔軟に大変形を再現できるセルフローモデル、血小板および血漿成分であるフォンヴィルブラント因子上に存在する糖タンパクレセプタの生理活性を再現できるバイオ離散要素法（DEM）などを開発した。さらに、最近では、血漿など連続媒体と細胞の相互作用を解析できるストークス動力学法、もう一歩進んで、血漿など連続体を自由にモデリングできる粒子法（MPS法）などを世界に先駆けて血流計算のために実用化した。

本研究の5年間においては、気体（呼吸器内）から極めて高濃度のスラリー流れにいたる多種多様な生体内流動現象を統合的に把握可能な解析手段を開発することを基礎として、広範なマクロの生理機能を再現・解析できるシミュレーション手段を開発する。

**3. 研究の方法**

循環器系・消化器系の流動現象・輸送現象全体を対象とし、総合的なマルチスケール全身シミュレーションを構築する。これにより、分子・細胞レベルからマクロの生理機能を再構築することが可能となり、言葉の真の意味

でのホールボディシミュレーションが可能となる。ナノレベルから構築したマルチスケール全身シミュレーションを用い、分子・細胞相互作用の分子動力学解析と細胞力学モデルによる薬効評価を行う。また、組織工学・臓器モデリングによる血液疾患の診断・治療計画を行うシステムなどを開発する。この他にも、血小板と血漿の相互作用解析による血栓症の病因解明と治療、代表的な血液感染症であるマラリアによる微小循環障害の解明と治療、血液および固形癌の血行転移の予測と予防など、さまざまな疾病に対してマルチスケール全身シミュレーションを適用する。

#### 4. これまでの成果

当初の計画以上に進展している。本研究においては、当初の予定を上回る進捗で、分子から細胞、組織、そして臓器スケールへと、研究が深化しており、脳動脈瘤におけるGONファクタの発見など計画当初に予想していなかった研究成果もあり、論文発表等の業績も予想以上に上がっているため、研究は当初の計画以上に進展していると判断した。

分子・細胞スケールでは、これまでに生体分子・細胞相互作用によるマラリア感染赤血球の機械力学的性質の変化や、がん細胞の機械力学的性質に及ぼす抗がん剤の薬効評価などを明らかにしている。細胞・組織スケールでは、血液細胞モデルの構築と血流解析が終了し、血小板と血漿の相互作用解析による血栓症の病因解明も予定通りの成果をあげている。また、腸内細菌モデルの構築と腸内の物質輸送解析も終了している。

さらに、血小板やマラリアの接着因子などのナノレベル（生体高分子）から、肺や大動脈、胃腸などの全身スケールまで、マルチスケール・マルチフィジックスの計算生体力学を、全身スケールまで統一的に展開するシミュレーション技術を開発し、既に完成に近い状態にまでこぎ着けている。

こうした研究成果は、既に国際会議論文として103編、英文雑誌論文として37編発表されている。この他にも多数の国際会議論文および英文雑誌論文を準備中であり、今後の研究の進展が見込まれる。さらに、国際会議での基調講演、招待講演などを多数行い、これまでの研究成果を世界に発信している。

#### 5. 今後の計画

平成22年度以降は、これまでの研究成果をさらに発展させる。分子・細胞・組織スケールでは当初の予定以上に、マラリアと癌の研究を重点的に推し進めていく予定である。また、新たな課題として「胃、腸内の食物輸送と消化吸収現象の解明」、「詳細な全身循環モデルによる直達DDS（ドラッグデリバリー）支援」、「癌の転移の予測と予防」に取

り組む。これらの下準備は既にできており、研究の遂行に大きな問題はない。これらの研究成果を統合し、残りの2年間で統合的生体力学を構築する。

#### 6. これまでの発表論文等 (学術雑誌)

ATP transport in saccular cerebral aneurysms at arterial bends, Y. Imai, K. Sato, T. Ishikawa, A. Comerford, T. David and T. Yamaguchi, Annals of Biomedical Engineering, 査読有り, 38, 927-934, 2010

Can temporal fluctuation in spatial wall shear stress gradient initiate a cerebral aneurysm? A proposed novel hemodynamic index, the gradient oscillatory number (GON), Y. Shimogonya, T. Ishikawa, Y. Imai, N. Matsuki and T. Yamaguchi, Journal of Biomechanics, 査読有り, 42, 550-554, 2009

Hemodynamic analysis of microcirculation in malaria infection, H. Kondo, Y. Imai, T. Ishikawa, K. Tsubota and T. Yamaguchi, Annals of Biomedical Engineering, 査読有り, 37, 702-709, 2009

Computational study on effect of red blood cells on primary thrombus formation, D. Mori, K. Yano, K. Tsubota, T. Ishikawa, S. Wada and T. Yamaguchi, Thrombosis Research, 査読有り, 123, 114-121, 2008

Hydrodynamic interactions between two swimming bacteria, T. Ishikawa, G. Sekiya, Y. Imai and T. Yamaguchi, Biophysical Journal, 査読有り, 93, 2217-2225, 2007

他 33 件

(国際学会発表)

Computational biomechanics of the human cardiovascular system - an overview, T. Yamaguchi, AP Biomech 2009 4th Asian Pacific Conference on Biomechanics, 2009.4.17, Christchurch, New Zealand

A numerical model of blood flow with malaria-infected red blood cells, Y. Imai, H. Kondo, T. Ishikawa, K. Tsubota and T. Yamaguchi, 16th Congress of the European Society of Biomechanics, 2008.7.7, Lucerne, Switzerland

他 国際学会 96 件、国内学会 48 件

(受賞)

ICBME Honorary Distinguished Award, T. Yamaguchi, 2008.12.6

他 12 件

ホームページ等

研究室ホームページ

<http://www.pfsl.mech.tohoku.ac.jp/>