

## 審査の結果の要旨

氏名 徳田 茂史

本論文は、「数値シミュレーションによる循環器系疾患の発症・成長予測に関する研究」と題して、6章から構成されている。

動脈硬化症や脳動脈瘤により引き起こされる、日本人の主な死因である心疾患・脳血管障害などの循環器系疾患は、その発症部位・年齢・性別に偏在が見られる。これは特徴的な血管形状によりもたらされる血行動態、およびそれに起因する血流が血管壁におよぼす血行力学的要因が深く関わっていることによるものとされている。また一方で血管組織、とりわけ血管の最内面に存在する血管内皮細胞が血流による壁面せん断応力などの力学的刺激を受け、その形態や物質透過などの機能が変化することが指摘されている。従来から、これらの因果関係を解明することを目的として様々な実験的・数値解析的研究が行われてきた。特に近年の医療画像計測技術の著しい進歩に伴い、CT (Computed Tomography) や MRI (Magnetic Resonance Imaging) などの医療画像から再構築した実際の患者の組織・血管形状を用いて数値解析を行う **Image-Based Modeling and Simulation** に注目が集まっている。これら生体を対象とした研究において、生体内環境の再現を図ることが不可欠であり、そのためには、適切な物性・形状・境界条件のモデル化が重要な課題である。

そこで本論文では、それらを再現した数値解析を行うことを目的とし、実血管形状を用いた 3 次元血流数値解析に循環器系全体の影響を考慮した境界条件のモデル化を行っている。さらに病変の発症リスクとして注目される、血管壁内への物質透過に着目し、過去の実験的研究から生体特有の機能変化の影響を取り入れたモデル化を行っている。それらのモデルを用いた血流および血管のもつマルチスケールおよびマルチフィジックスの影響を考慮した数値解析を実際の患者の症例に適用し、病変の好発部位との関連性を検討している。

第 1 章の序論では、本研究で対象とする循環器系疾患の特徴および実態を述べている。その後、疾患の発症メカニズムと血行力学的要因について解説し、その関連性を流体力学的観点から探ることを目指した従来研究について述べている。これらを踏まえ、従来研究における課題を明らかにし、本研究の意義、目的について述べている。

第 2 章では、本研究で対象とする循環器系の血流が有する、生体特有の特徴を示し、数値解析を行う際に注意すべき点について考慮したうえで、解析手法の概要について述べている。さらに、近年主流となっている医療画像から再構築した実際の患者の組織・血管形状を用いて数値解析を行う **Image-Based Modeling and Simulation** について解説し、本研究における血管形状の構築方法について述べている。

第 3 章では、本研究における 3 次元血流数値解析で用いた数値解析アルゴリズムについて述べている。非構造格子を用い、有限体積法による離散化を行うことで、複雑形状への適用性を高めている。また、領域分割による並列化を採用することにより、近年広く用い

られている PC クラスタを利用した大規模並列計算を行うことが可能である。

第 4 章では、大小様々なスケールの血管から構成されている動脈系の血管網に対し、分解能の限界から医用画像より得ることが困難な下流の末梢血管網をその形状の規則性や解剖学的知見に則って構築する手法について述べている。構築した末梢血管網に対して、血管径に応じて 1 次元血流解析と 0 次元モデルを組み合わせる手法を用いたマルチスケールな流出境界条件の数理モデル化について述べている。さらに、モデル化した境界条件を実際の症例（脳の主要な血管網であり、脳動脈瘤の好発部位が集中している Willis 動脈輪）における 3 次元血流数値解析に適用した。狭窄・閉塞によって Willis 動脈輪の一部が欠落し、流量分配に大きな偏りが現れる形状をしている症例においては、本研究で導出したマルチスケール流出境界条件によって collateral flow が生じ、流量分配が変化した結果、血流量の偏りが改善されることが示されている。欠落が存在することで、他の血管における血流量が増加し、血管壁にかかる負担が増加することが脳動脈瘤の発症要因と考えられていることから、本研究で導出したマルチスケール流出境界条件を適用した解析により血流の流動構造を再現することの有効性が示されている。

第 5 章では、動脈硬化症の初期段階において重要である血液および血管壁内の物質透過に着目し、血管内腔および血管壁内の流体解析、物質輸送解析、および血流が血管壁に及ぼす壁面せん断応力の影響を考慮した壁内への物質透過モデルを組み合わせた解析アルゴリズムについて述べている。さらに、構築した解析アルゴリズムを実際の症例（動脈硬化症の好発部位である総頸動脈分岐部）における血流数値解析に適用した結果、動脈硬化症の好発部位と低壁面せん断応力域、壁内物質濃度の高い領域に相関があることが示されている。また、同一患者において左右の頸動脈の形状がよく似ていることに着目し、実際の病変の発症部位との相関を検討した結果、動脈硬化症の好発部位における低壁面せん断応力域、壁内濃度の高い領域は左右で相関があることが示されている。このことから、現在正常な側の血管においても、将来的に病変が進行する可能性が高いことが示唆されている。

第 6 章は結論であり、本研究における生体内環境を再現した境界条件および生体反応を取り入れた数理モデルの開発、さらにそのモデルを用いて実際の症例に対する数値解析によって得られた知見をまとめ、今後の展開および課題について述べている。

以上に述べたように、本論文では、循環器系疾患における血行力学的要因との関連性をより正しく評価するために、生体内の状況を再現した血流数値解析を行うためのモデル化を行い、実際の症例における解析に適用した結果、本研究で構築した数値解析システムの有用性が示された。本研究の最終的な目標である臨床医療への応用に向け、未だ課題は存在するものの、今後はさらに多くの症例における解析を積み重ね、本研究で構築した数値解析システム、および病変リスクを予測する指標としての妥当性を検討することによって、本研究の延長線上に循環器系疾患の発症・成長の要因解明および予測を行うことが期待できる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。