

博士論文 (要約)

赤血球の変形流動に起因した血小板
のマージネーションに関する数値解析

Numerical Simulation of the Platelet Margination caused by the
flowing motion of deformable red blood cells

東京大学大学院

工学系研究科 機械工学専攻

37-177225 呉 東益

生体内で血流の循環は細胞への酸素、栄養の供給や二酸化炭素の排出、体温調節など、生命の維持に欠かせない役割を果たしている。また、血流が担う重要な働きの一つとして、血管が損傷した場合に血流中の血小板が集まって、血小板血栓を形成することで出血を防ぐ止血作用がある。止血過程は、血小板の付着および凝固による血小板血栓 (platelet plug) が形成される 1 次止血と凝固因子の活性化を通じて止血血栓 (hemostatic plug) が形成される 2 次止血に大別される。止血プロセスが始まる大前提として、血小板が血管壁の損傷箇所と物理的に接触する必要があり、血小板は赤血球との相互作用により、管軸に比べ、血管壁の近くで高い濃度分布を示すことが知見として知られている。

本研究では、赤血球の変形流動に起因して発生する血小板の移動挙動について調べるため、埋め込み境界法を用いた 3 次元非定常現象の直接数値シミュレーションを遂行し、直管および分岐管を有する流れにおいて分析を行っている。また、確率微分方程式を用いた数理モデリングを通じて物理現象を再現することを目的としている。

本論文は 5 章で構成し、第 1 章の序論では、研究の背景および止血反応や血小板マージネーション現象に関する先行研究について述べ、またその内容を踏まえた本研究の位置付けや目的について述べた。

第 2 章では、本研究で用いた流体構造連成手法について記述した。具体的には、本研究で用いた非圧縮ストークス流れの基礎方程式および、膜力を計算するために行った定式化について詳述した。

第 3 章では、直管において血小板が矩形管の角付近に集まる現象を直接シミュレーションより再現し、せん断速度やヘマトクリット値による依存性について調べた。

血小板の矩形管中央からの移動距離に関してアンサンブル平均をとり、比較を行ったところ、せん断速度を 800, 1600, 3200 $[s^{-1}]$ として行った数値シミュレーションの結果から、血小板が断面方向に移動する平均移動速度はせん断速度の増加に伴い増加することを確認した。また、流れ方向に進む距離に対する断面方向の移動距離はせん断速度に依存せず、類似の傾向を示すことを明らかにした。

また、ヘマトクリット値を 0-40% で変化させ、血小板のマージネーション挙動について分析した。流れ方向に同一距離進んだ地点で比較したところ、壁面方向の移動距離はヘマトクリット値 10% でピーク値を示し、以降、ヘマトクリット値の増加とともに、壁面方向の移動距離は徐々に低下する非線形的な挙動を示すことがわかった。血小板の移動挙動は周囲の赤血球の影響を強く受け、血小板周りの赤血球が疎になった際、壁面方向に急激な位相変化が起こる現象を個別粒子の挙動に着目することで捉え、そのような急激な位相変化の発生頻度が平均的な移動挙動に影響していることを確認した。

以上の血小板が断面方向に移動する現象を、ランジュバン方程式を用いてモデル化を行い、直接計算の結果と比較することで検証を行った。赤血球の変形能がもたらした血漿の変動成分をゆらぎとし、血漿の断面方向速度成分をランダム力として考慮した。

血小板のマージネーションをゆらぎの大きい領域からゆらぎの小さい角の領域に移動していく現象として捉え、ランダム力の空間分布を与えシミュレーションを行ったところ、適切な最大振幅の値を選定することで血小板の移動挙動の再現が可能であることを示した。

第4章では、分岐管を有する流れにおける血小板のマージネーション挙動について調べた。直接数値シミュレーションにおいて実現象に近い流入条件を達成するために、助走区間と本区間に分離したシミュレーションを実施し、助走区間のシミュレーションを本区間の流入境界条件として利用する方法を提案した。

直管の場合は、一度壁面にたどり着いた血小板は、壁面上で動きながらコーナーへと向かい、コーナーで長時間留まる。一方、分岐管の場合には片側の壁面から逆側の壁面に向かって、流路を横切って移動する血小板が観測された。この現象は先行研究の測定結果と良好に一致する結果であり、分岐後、分岐部側の壁面に多く分布していた赤血球が下流に流れるにつれて壁面から離れて、管中央付近に移動し、これに伴い発生した2次流れの影響で起った可能性があることを分析により示した。

第5章は結言とし、本研究の結論についてまとめた。