

# 血小板細胞のインタラク션을考慮した 止血血栓シミュレータの開発

七澤洋平<sup>1\*)</sup>, 田村典子<sup>1)</sup>, 後藤信哉<sup>1)</sup>, 田島誠一<sup>2)</sup>, 川原仁志<sup>2)</sup>

1) 東海大学医学部, \* nanazawa@tokai-u.jp

2) 伊藤忠テクノソリューションズ株式会社

**概要:** 止血血栓において血小板のみでは血栓の形成は困難である. 本報では VWF のズリ速度依存の伸びを考慮した血栓形成シミュレーションを行い, *in vitro* の実験結果と比較を行った. 双方において似た特徴を持つ血栓が観察され, VWF の伸びが血栓形成に影響を及ぼすことがわかった. また, 血栓形成シミュレータの並列化を行い, その性能について考察した.

## 1 はじめに

我々は次世代生命総合シミュレーションソフトの研究開発において, 血小板の特徴的生理機能である血管損傷部位への接着凝集をシミュレートするため, 血漿流れ, 血小板接着, 血小板の活性化の相互作用を考慮した基盤モデル開発を行っている. 血小板を剛体と仮定し, 接触判定球を用いることで細胞内物質分布と膜糖蛋白の分布を考慮し, シグナル伝達を伴う膜糖蛋白の活性化反応モデルを構築することにより, 血漿流れと血小板の接着・活性化の相互作用を表現可能なモデルを開発した[1].

本報では, このシミュレータを用いての *in vitro* の実験結果との検証, 及び, シミュレータの並列化について示す.

## 2 数値計算

### 2.1 VWF分子のズリ応力依存性の伸びの考慮

血小板は, 細胞膜上の複数種の糖蛋白が血漿内の von Willebrand 因子 (VWF) などの粘着蛋白を介して架橋反応することにより, 損傷部位へ接着・凝集する[2-5]. VWF 因子は, 1つのサブユニットが分子質量約 260kD の血漿蛋白である. 血中では種々の大きさに重合して分子量 500kD~20000kD もの大きな重合体で存在している. 壁面に付着した VWF 分子は血流のズリ速度に応じて伸びることが報告されている[6].

本節では VWF 分子の伸びを考慮しての血栓形成シミュレーションを行う. VWF 分子は直径 3  $\mu$  m 以下の半球型とし底面でのズリ速度に応じて伸びるものとする(図 1).その配置は重ならないよう

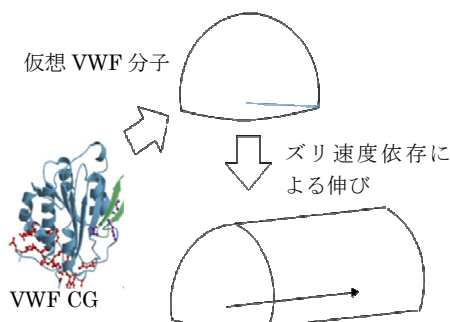


図 1. 用いた VWF モデル模式図  
(VWF の CG 画像は[7]より参照)

にランダムにする. VWF のバネ係数については[6]を参考に  $9.31565 \times 10^{-13} [N/\mu m]$  とした. 血流はポアズイコ流とし, 血小板の位置に応じて速度を与える. また, *in vitro* の実験環境については, 血小板と VWF が入った全血を他の物質をコートしていないガラス板へ流入し, 一分後に Mepacrin で標識した血小板の画像を取ったものである.

図 2 にて実験結果とシミュレーション結果を示す. それぞれ図の右側から流入を行っている. シミュレーション結果では  $150s^{-1}$  の場合では小さい VWF 分子についても接着を行い, また, 図の上下方向への凝集がみられた. 対して  $1500s^{-1}$  では血小板は小さい VWF 分子は素通りし, 大きな VWF 分子の流れ方向に列を連ねて凝集している. これらは実験結果においても観察される凝集であり, VWF の伸びが血栓形成に強く関与するものと推測される.

### 2.2 並列化

本節で用いた血小板基盤モデルを実装する上でのアルゴリズムを図 3 に示す. この一連の操作 (step) を繰り返すことでシミュレーションを行う. なお pre, post の処理について省略する.

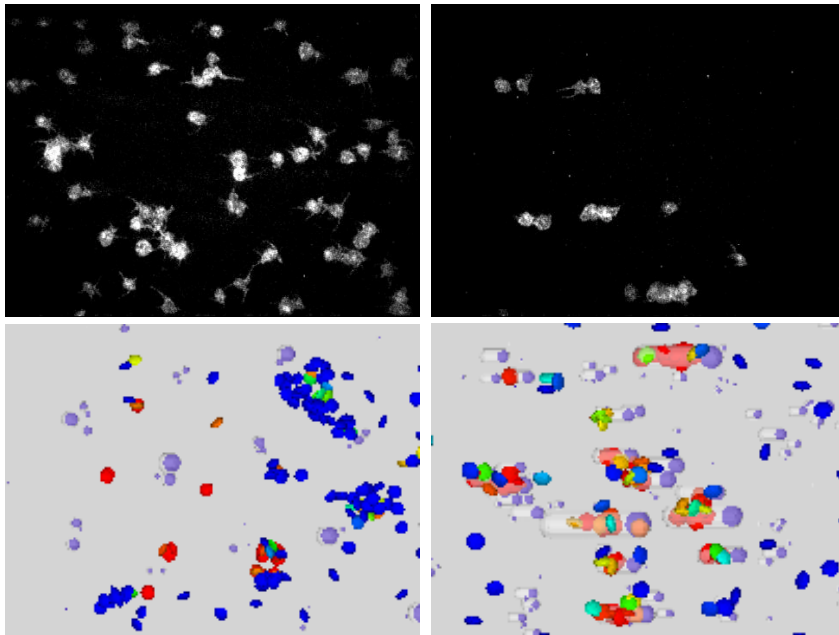


図 2. A | B A: 150s<sup>-1</sup> in vitro B:1500s<sup>-1</sup> in vitro  
C | D C: 150s<sup>-1</sup> 計算結果 D:1500s<sup>-1</sup> 計算結果

- 1) 血小板の流入
- 2) 血小板同士の接触力を評価、接着判定を行う
- 3) 血管壁との接触力を評価、血管壁への接着判定を行う
- 4) 流体抗力を計算
- 5) 移動・回転
- 6) 接着情報を細胞内拡散モデルに渡す
- 7) 反応拡散方程式を解く
- 8) 活性化情報を流動計算モデルに受け渡す

図 3. 血栓形成シミュレータのアルゴリズム

1), 2)の処理については血小板間での情報の確認が必要となるが、それ以外の 3)~8)では血小板単体についての計算を行う。後者の処理については、それぞれの CPU にタスクを割り振ることで高速化が実現できる。図 4 に 1024 個の血小板を各 CPU に割り振って計算した場合の 100 step の平均計算時間を示す。CPU 数の増加に従い計算時間が短くなっているが、その減少幅は段々と小さくなっているのがわかる。これは 1), 2)の処理に必要な計算時間が CPU の数に依存せずに存在しているためである。

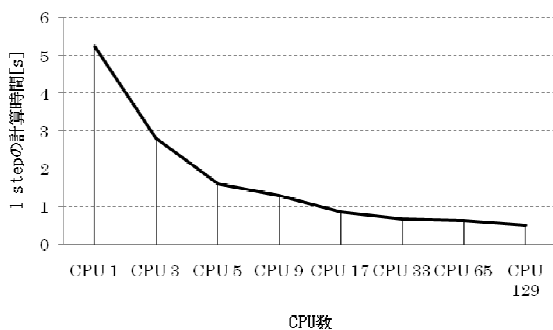


図 4. 並列計算機 RG1000 による計算時間

### 3 まとめ

心筋梗塞は直径数 mm の冠動脈において血栓を形成し発症する。直径 2 μm の血小板と冠動脈とではスケールが 1000 倍以上異なっており、現状の計算機では冠動脈における血栓形成のシミュレーションは困難である。また、その血栓形成メカニズムについては未知の部分が多い。本報で行った VWF のズリ速度依存性の伸びも影響する可能

性がある。また、現状の並列化手法では血小板間での計算での 1cpu への負荷が大きく、今後の大規模化に備えるためにはより有用な並列化手法を取り入れる必要がある。次世代スーパーコンピュータでは、その性能から冠動脈における実スケールでの血栓形成シミュレーションが可能となり、メカニズムの解明、そして、心筋梗塞の予防へと繋がるのが期待される。

**謝辞:** 本報における数値計算は理化学研究所 RG1000 を用いて行われました。

### 参考文献

- [1] 田島誠一, 川原仁志, 田村典子, 後藤信哉, 日本機械学会第21回計算力学講演会CD-ROM論文集, pp9-10, 2008
- [2] Goto S. et al. J, Biol Chem, pp23352-23361, 1995
- [3] Goto S. et al., Jpn Heart J, Vol.39, pp579-596, 1998.
- [4] Ikeda Y. et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol.811, pp.325-336, 1997
- [5] Goto S. et al., J. Clin. Invest., Vol.101, pp479-486, 1998
- [6] C.A. Siedlecki, et al., Blood, Vol.88, pp2939-2950, 1996
- [7] <http://www.crystal.chem.uu.nl/group-huizinga/>