

# 血管網における最適構造の数理的研究

稲垣 志帆 (指導教員：郡 宏)

## 1 はじめに

高血圧や糖尿病などにより動脈硬化が進行すると、網膜動脈閉塞症となる。この症状により網膜全体に血液を巡らせることができなくなるため、虚血領域が生じ、細胞が壊死することで視野欠損や視力低下が引き起こされる。処置が遅れると、異常な血管新生が行われ、細くもろい血管が生じることにより硝子体出血も起こり得る [1]。これらの症状は早期治療により軽減できる。生物の発生段階で見られる生理的な血管新生を扱い、正常な血管網の特徴を捉えることで、異常な血管の早期発見に貢献したいというのが本研究の動機である。

血管網では、分岐前後の管径に  $r_0^n = r_1^n + r_2^n$  の関係があり、 $n$  は 3 に近いことが知られている。Thompson[2]によると血管の分岐構造の特徴として以下の 3 点があげられる。

1. 分岐後の 2 本の血管の断面積が等しい (すなわち  $r_{B1} = r_{B2}$ ) とし、分岐角は等しい ( $\theta_1 = \theta_2$ )。
2. 分岐後の 2 本の枝の断面積が小さい方の ( $r_{B1} < r_{B2}$  を仮定すると半径  $r_{B1}$  を持つ) 血管の分岐角はもう一方の (半径  $r_{B2}$  を持つ) 血管の分岐角より大きい ( $\theta_1 > \theta_2$ )。
3. 分岐後の血管の断面積の総和 ( $\pi r_{B1}^2 + \pi r_{B2}^2$ ) は分岐前の血管の断面積 ( $\pi r_{0B}^2$ ) よりも大きい。

Murray は血管流に伴うエネルギー散逸と血液量の線形和をコスト関数として、最小化すると  $r_0^3 = r_1^3 + r_2^3$  の関係が得られることを示した [3]。また、コストが最小化されたネットワークを分岐角の観点から考察している [4]。本研究の目的は、これらの特徴を有した最適なネットワークを自己組織的に形成するモデルを提案することである。本研究では血管の管径のダイナミクスを、このコスト関数に対する勾配系として与えた。1つの流入口と複数の流出口を設定した場合について自己組織的に最適化されたネットワーク探索を行った。

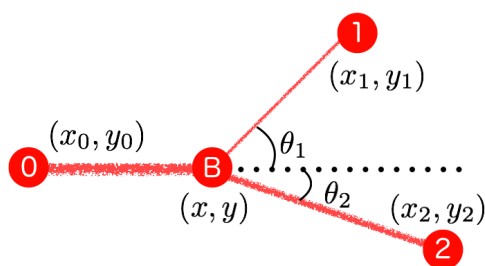


図 1: 分岐角の定義

## 2 手老らによる粘菌の数理モデル

迷路全体に粘菌を置き、迷路の入口と出口に餌を置く。すると時間経過とともに、迷路内の袋小路にいる粘菌から撤退し始め、最短経路以外に広がっていた粘菌は縮小し、最短経路に粘菌が集まり太くなる。

この数理モデルが手老らによって提案された [5]。迷路をグラフに見立てる。node  $i$  に対して、系の外部か

らの流入量  $I_i$  と圧力  $P_i$  を、node  $i$  から node  $j$  への link すなわち link  $ij$  に対して、フラックス  $Q_{ij}$ 、長さ  $L_{ij}$ 、半径  $r_{ij}$ 、半径の 4 乗に比例する変数  $C_{ij}$  を定義する。ここでフラックスとは、単位時間あたりに単位面積を通る総流量である。粘性のある流体に適用できる Hagen-Poiseuille の法則より  $Q_{ij} = \frac{C_{ij}}{L_{ij}}(P_i - P_j)$  が成り立つ。これはフラックスが、link のコンダクタンスと 2 node 間の圧力差に比例することを表す。また、node  $i$  からの流出量は系の外部から node  $i$  への流入量と等しいという流量保存則から  $\sum_j Q_{ij} = I_i$  が成り立つ。

ネットワークの時間発展方程式は以下の式で与える。

$$\dot{C}_{ij} = \frac{|Q_{ij}|^\mu}{1 + |Q_{ij}|^\mu} - C_{ij} \quad \mu: \text{非線形性の強度}$$

本研究では、このネットワークの時間発展方程式を変更する。

## 3 2つの流出口の勾配モデル

Murray のモデル [3][4] を参考にする。もっとも単純な設定として、図 1 のように 4 個の node と 3 本の link で構成されるネットワークを用意し、node 0 から血液が流入し、node 1 と node 2 から血液が流出する系を考える。Murray はエネルギー散逸と体積の線形和が最小となる  $r_{0B}, r_{B1}, r_{B2}$ 、3 本の link の長さを体積に着目して定めたネットワークに対して、 $\theta_1 + \theta_2$  と  $\frac{r_{B1}}{r_{B2}}$ 、 $\theta_1$  と  $\frac{r_{B1}}{r_{0B}}$  の関係を調べている。本研究ではエネルギー散逸と体積の線形和をコスト  $H$  として、コストが最小となるように血管の管径と分岐点の位置が決まるとし、ネットワークのダイナミクスを以下のように定めた。link  $ij$  のエネルギー散逸を  $E_{ij}$ 、体積に比例する量を  $V_{ij}$ 、コンダクタンス  $D_{ij} = \frac{r_{ij}^4}{L_{ij}}$  として、

$$H = \sum_{i,j} (E_{ij} + \kappa V_{ij}) = \sum_{i,j} \left( \frac{Q_{ij}^2}{D_{ij}} + \kappa L_{ij} r_{ij}^2 \right)$$

$$\dot{r}_{0B} = -\frac{\partial H}{\partial r_{0B}} \quad \dot{r}_{B1} = -\frac{\partial H}{\partial r_{B1}} \quad \dot{r}_{B2} = -\frac{\partial H}{\partial r_{B2}}$$

$$\dot{x} = -\frac{\partial H}{\partial x} \quad \dot{y} = -\frac{\partial H}{\partial y} \quad (\text{勾配モデル})$$

勾配モデルにより得られた最適なネットワークについて考える。 $\dot{r}_{ij} = 0$  より  $Q_{ij} \propto r_{ij}^3$  であり、node B からの血液の流出も血液の流入もないので、 $Q_{0B} = Q_{B1} + Q_{B2}$  から  $r_{0B}^3 = r_{B1}^3 + r_{B2}^3$  が言える。 $r_{B1} > 0, r_{B2} > 0$  として良いので、これは Thompson の血管の分岐構造の特徴 3 と一致する。このことは、 $\dot{x} = 0$  を解くと得られる  $r_{0B}^2 = r_{B1}^2 \cos \theta_1 + r_{B2}^2 \cos \theta_2$  からとも言える。また、 $\dot{y} = 0$  より、 $\frac{r_{B1}^2}{\sin \theta_2} = \frac{r_{B2}^2}{\sin \theta_1}$  が言える。 $0 < \theta_1 < \frac{\pi}{2}$ 、 $0 < \theta_2 < \frac{\pi}{2}$  を仮定して良いので、 $r_{B1} = r_{B2}$  ならば  $\theta_1 = \theta_2$ 、 $r_{B1} < r_{B2}$  ならば  $\theta_1 > \theta_2$  であり、Thompson の血管の分岐構造の特徴 1, 2 と一致する。

## 4 多数の流出口の勾配モデル

先のモデルではコストが最小となるような分岐点が勾配系によって求めたが、多数の流出口が存在する場合には分岐点も多数存在するため、それぞれの分岐点について勾配モデルで最適な解を見つけるのは現実的ではない。そこで、多数の流出口が存在する場合の最適なネットワークを自己組織的に形成する勾配モデルを提案する。血流のモデルは、Hagen-Poiseuille の法則と流量保存則を用いる。コスト関数は2つの流出口の勾配モデルと同様とする。コストが減少するように血管の管径が自発的に変化することを明示的にし、 $\dot{r}_{ij} = -\frac{\partial H}{\partial r_{ij}}$  とした。生物は発生段階が進むにつれて未分化な毛細血管から動脈、分化した毛細血管、静脈が形成される [6]。このことから初期条件を未分化な毛細血管に見立てた歪めた六角格子とし、系の中心（視神経乳頭にあたる）を血液の流入口、系の周囲を血液の流出口とした。結果の表示上、半径が本研究で定める閾値を下回る血管は取り除き、閾値以上の血管を以降動脈と呼ぶことにする。なお、シミュレーション時間  $T$  は  $T = 6000$  とした。

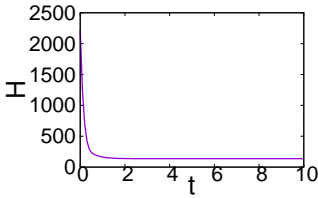


図 2: ネットワークのコスト  $H$  の時系列。  $t \geq 10$  でもコスト  $H$  には変化は見られない。

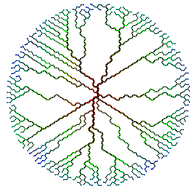


図 3: 定常状態。node の色は圧力 (赤は高圧力、青は低圧力) を表す。

定常状態の動脈ネットワーク (図 3) を見ても、不要と思われる動脈が数多く存在し、最適化されていない。これは最適化を行うために血管の管径の変化によりネットワークのコスト  $H$  が小さくなることしか許さず、局所解に陥ったためと考えられる。そこで、最適化を行うために血管の管径の変化によりネットワークのコスト  $H$  が大きくなることも許し、最終的に最適解が得られることを目指す。アニーリング法を用いたノイズを血管の管径のダイナミクスに導入する。  $0 < t < 5000$  では時間経過とともに線形に減少するノイズ強度  $\mu = \mu_0 \frac{(T-1000)-t}{T}$  (系の安定化のために  $5000 \leq t < T$  では  $\mu = 0$ ) を用いて、 $\dot{r}_{ij} = -\frac{\partial H}{\partial r_{ij}} + \mu \xi_{ij}(t)$  とする。ここで、 $\xi_{ij}(t)$  は一様ノイズである。初期のノイズ強度  $\mu_0$  を変更して実行したが、いずれも定常状態ではより最適化されたネットワークが得られた (図 7)。

## 5 まとめと今後の課題

座標を与えた1つの流入口に対して2つの流出口がある場合には最適な分岐点の位置と分岐角について唯一の最適解が見つかった。一方で多数の流出口が存在する場合にはそれぞれの分岐点の位置の最適解を求めるのは現実的ではないため、血管の管径のダイナミクスを勾配モデルで与えると複数の局所解が存在し、ノイズを導入すると最適解が得られた。

今後の課題としては、血管ネットワークの形状や分岐の特徴から最適性がわかる指標を見つけることがあげられる。また、生理的な場合の新生血管と病的な場

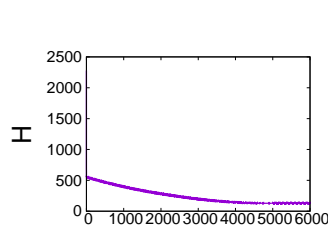


図 4: ネットワークのコスト  $H$  の時系列。  $\mu_0 = 0.3$

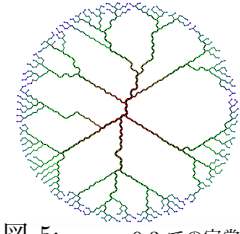


図 5:  $\mu_0 = 0.3$  での定常状態。node の色は圧力 (赤は高圧力、青は低圧力) を表す。

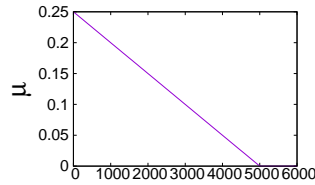


図 6: ノイズ強度の時間変化,  $\mu_0 = 0.3$

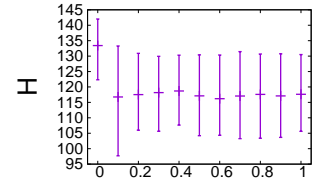


図 7: 1つの初期ノイズ強度  $\mu_0$  に対して10サンプルずつ実行した結果

合の新生血管の特徴の比較を行い双方を再現するモデルの構築を目指したい。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、ご助言をいただいた九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 手老篤史准教授、九州大学大学院医学研究院基礎医学部門生体制御学講座系統解剖学分野 三浦岳教授、名古屋市立大学大学院医学研究科眼科学教室 植村明嘉寄付講座教授に心から御礼申し上げます。

## 参考文献

- [1] 長谷川琢也. 第II章各科領域におけるプロスタサイクリンの臨床応用 10. 眼科領域. メディカルレビュー社, 2002.
- [2] Thompson D'Arcy Wentworth. *On growth and Form*. Cambridge University Press New York Macmillan, 1945.
- [3] C. D Murray. The physiological principle of minimum work. i. the vascular system and the cost of blood volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 12, No. 3, pp. 207–214, 1926.
- [4] C. D Murray. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries,. *Journal of General Physiology*, Vol. 9, No. 6, pp. 835–841, 1926.
- [5] Atsushi Tero, Toshiyuki Nakagaki, Kazutaka Toyabe, Kenji Yumiki, and Ryo Kobayashi. A method inspired by physarum for solving the steiner problem. *International Journal of Unconventional Computing*, Vol. 6, No. 2, pp. 109–123, 2010.
- [6] Peter Carmeliet. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nature Medicine*, Vol. 6, No. 3, pp. 389–395, 2000.