

2차원 모델을 이용한 암의 혈관생성에 대한 수치적 연구

심 은보* · 고 형종* · Thomas Deisboeck**

Computational analysis of cancer angiogenesis using two dimensional model

Eun Bo Shim*, Hyung Jong Ko* and Thomas Deisboeck**

Keywords : Cancer angiogenesis(암의 혈관생성), Two dimensional model(2차원 모델), TAF concentration(혈관생성인자 농도), Growing tumor(성장하는 종양)

Abstract

Cancer angiogenesis is simulated using a two dimensional model. Governing equation of angiogenesis is a TAF (Tumor angiogenesis factor) conservation equation in time and space. A stochastic process model is utilized to simulate vessel formation, proliferation, and migration to a cancer pellet. Numerical results are presented especially in case of growing cancer.

1. 서론

암은 인간의 생명을 위협하는 가장 치명적인 질병 중의 하나로서 오랜 기간동안 무수히 많은 의학자 및 생명공학자 들의 연구의 대상이 되어 왔다. 지금까지 암에 관한 많은 치료 방법들이 제안되어 있는 상태이지만 여전히 한계를 지니고 있으며 이를 극복하기 위한 많은 새로운 연구들이 진행되고 있다. 그 새로운 시도 중의 하나로 각광 받기 시작한 것이 바로 하버드 의대 Folkman 박사등에 의해 제안된 바 있는 암혈관 생성 억제제를 통한 암치료 기법이다[1]. 이런 연유로 암의 혈관생성 및 혈류역학에 대한 많은 연구가 진행된 바 있다.

이러한 혈관생성에 관한 연구는 주로 실험적 및 임상적인 방법들을 통하여 이루어진 바 있다. 그러나 최근 들어 컴퓨터 시뮬레이션의 급격한 발달과 더불어 암의 혈관 생성에 관한 수치적 연구들이 1990년대 후반부터 진행되기 시작하였다. Chaplain 등[2, 3]은 1차원 및 2차원 모델에 기반하여 종양의 혈관생성에 관한 수치적 연구를 수행한 바 있다. 이들은 암의 혈관생성시 암으로부터 발산되는 혈관생성 촉진인자(TAF, tumor angiogenesis factor)의 분포를 시간 및 공간적인 편미분 보존 방정식으로 표현하고, 이를 유한차분법으로 해석하였다. 그리고 이를 기초로 하여 주변 혈관의 벽면을 뚫고 암쪽으로 성장해가는 혈관내피 세포의 성장 과정을 Stochastic process 방법으로 해석하였다. 그러나 이들의 연구는 주로 암세포가 방출하는 혈관생성인자가 일정하다는 가정 하에서 진행되었다. 그러나 실제 많은 암들의 경우 암으로부터의 혈관생성인자 방출이 시간에 따라 가변적이며, 이에 의해서 암의 성장이 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 성장하고 있는 암의 대표적인 사례로서 뇌종양의 성장 모델을 암

혈관생성 모델과 결부하여 수치적 해석을 시도하였다.

본 연구에서 사용한 수치적 방법은 기존의 암 혈관생성 수치해석 연구들에서 일반적으로 이용되었던 유한차분법이 아니라, 유한 요소법에 기반한 편미분방정식 해석을 시도하였다. 비정렬격자계와 결부된 유한요소법의 사용은 복잡한 형상의 암 혈관생성 연구에 보다 효율적으로 이용될 수 있을 것이다. 그리고 암 혈관의 성장은 Chaplain 등과 유사한 방법의 stochastic process를 가정하였다.

2. 수치적 모델

혈관생성 인자의 전달 방정식

조직세포 들 사이에서 혈관생성 인자의 전달현상은 간질액 확산(interstitial diffusion), 혈관내피 세포에 의한 흡입(endothelial cell uptake), extracellular space에서의 화학적 비활성화(chemical inactivation) 등과 밀접히 관련이 있으며, 다음과 같은 편미분 보존 방정식으로 표현된다.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \cdot \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) - k \cdot C - u \cdot L \cdot C \quad (1)$$

여기에서 C는 혈관생성인자의 농도, D는 혈관생성인자의 확산 계수, k는 비활성률 계수, u는 흡입률 계수를 의미한다. 그리고 L은 조직에서 혈관의 밀도를 나타내고 있다.

Sprout의 형성과 성장

암으로부터 주변 혈관에 혈관성장 인자가 전달되면 이것이 그 혈관의 혈관내피세포 수용체와 결합하여 혈관내피세포를 활성화시킨다. 이것은 혈관내피세포가 혈관의 basement membrane을 뚫고 암을 향해 증식하도록 유도한다. 이후 혈관 내피세포들이 암을 향해 이주(migration)를 시작하여, 궁극적으로는 암에 도달한다.

본 연구에서는 이와 같은 과정을 수치적으로 모사하기 위

* 금오공과대학교 기계공학부, simeb@kumoh.ac.kr

** 하버드 의대, deisboeck@helix.mgh.harvard.edu

하여 Stokes등[4]이 제안한 바 있는 stochastic process를 이용하였다. 즉 혈관내피세포의 생성 및 성장 그리고 이주 방향 등이 sprout의 stochastic process에 의하여 결정된다고 가정하였다. 구체적으로, 신생혈관의 발생 장소 및 이주 방향, 그리고 새로운 sprout의 형성여부를 난수발생에 의하여 결정하였다.

2차원 수치해석 모델

본 연구에서 고려한 모델은 2차원 모델로서 다음 Fig. 1과 같은 형상을 고려하였다. 여기에는 4각형 형태의 암세포 덩어리(pellet)와 환상의 기존 limbal vessel이 있는 것으로 가정한다. 이때, limbal vessel의 삼사분면에 위치한 임의의 세 점에서 혈관생성이 시작된다고 가정하였으며, 그 위치는 random하게 결정하였다.

경계조건 및 초기조건

식 (1)에 나타난 식을 풀기 위하여 외부경계에서는 Neumann condition을 사용하였으며, 내부의 pellet에서는 시간에 따라서 변화하는 농도 조건을 지정하였다. 즉 최후시간에서의 농도를 1로 기준으로 하였을 때 시간에 따른 농도의 상대적 변화는 본 논문의 공동 저자인 Deisboeck등이 제안한 뇌종양의 성장모델 방법을 사용하였다[5]. 이 계산을 위하여 200x200의 유한요소 격자계를 사용하였다.

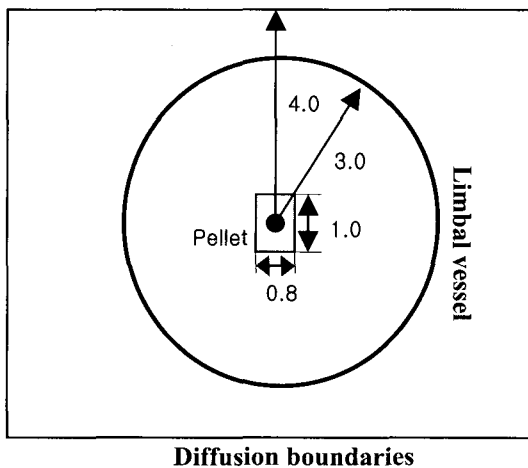


Fig. 1. Two dimensional model geometry.

3. 계산결과 및 검토

본 연구에서 전체 계산은 960시간(40일)까지 진행되었다. 이 경우 최후의 순간에는 pellet에 생성혈관들이 도착하여 새로운 혈류순환계가 형성될 것이다. Fig. 2는 최후 순간에서 혈관생성 인자의 공간적 분포를 나타낸 것이다. 이와 같은 분포를 가진 혈관생성인자의 영향아래서 생성, 성장한 혈관들의 패턴은 다음 Fig. 3에 나타난 바와 같다. Fig. 2에서 나타난 C의 분포는 Fig. 3에 나타난 혈관분포에 영향을 받게 되는데, 그것은 바로 식 (1)의 우변 마지막 항에 나타난 흡입항의 영향 때문이다. 즉 좌측 삼사분면에서는 C의 농도가 낮은데, 그 이유는 바로 혈관들이 암에 다가갈수록 더욱 많은 가지들이 분기하게 되는 'brush effect'가 발생함을 알 수 있다.

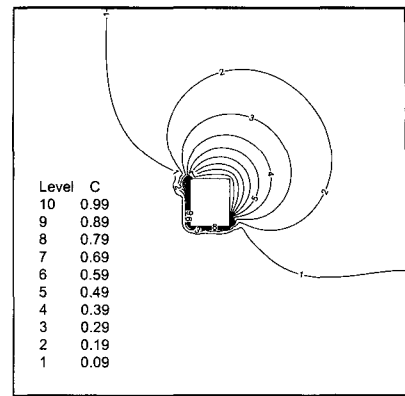


Fig. 2. Distribution of angiogenic factor.

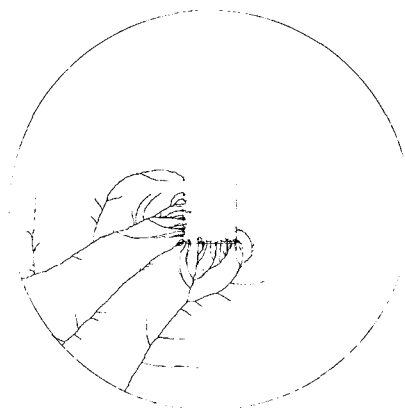


Fig. 3. Vascular networks round cancer pellet.

4. 결론

본 연구에서는 암의 혈관생성 및 성장에 대한 수치적 모델을 제시하고 이를 이용하여 성장하고 있는 암의 경우에 대해서 적용하였다. 유한요소법을 사용하여 혈관생성인자의 분포를 해석하며, 이를 기반으로 혈관내피세포의 성장패턴을 random process를 이용하여 결정하였다.

참고문헌

- [1] J. Folkman, Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nature Med 1:21-31, 1995.
- [2] M.A.J. Chaplain, Avascular growth, angiogenesis and vascular growth in solid tumours: the mathematical modelling of the stages of tumour development. Mathl Comput Modelling 23:47-87, 1996
- [3] M.A.J., Chaplain, A.R.A., Anderson, The mathematical modelling, simulation and prediction of tumour-induced angiogenesis. Invas Metast 16:222-234, 1997
- [4] C.L. Stokes, D.A., Lauffenburger, Analysis of the roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis. J Theor Biol 152:377-403,1991
- [5] A.R. Kasal, S. Torquato, G.R., Harsh, E.A. Chiocca, T.S. Deisboeck, "Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automation", J. Theor. Biol.203, 1-18 (2000)