

종양혈관생성의 혈류역학 모델에 대한 수치해석 연구

고형종*·심은보*·조강현**·정기석**

A Numerical Study of a Hemodynamical Model for Tumor Angiogenesis

H. J. Ko*, E. B. Shim*, K. H. Cho** and G. S. Jung**

Key Words : Tumor Angiogenesis(종양혈관생성), Endothelial Cell(내피세포), Chemotactic stimulus(주화성 자극)

Abstract

A numerical study of a hemodynamical model for the tumor angiogenesis is carried out. The tumor angiogenic process is comprised of a sequence of events; secretion of tumor angiogenesis factor(TAF) from the solid tumor, degradation of the basement membrane of nearby blood vessels, migration and proliferation of the endothelial cells. The model takes into account the effect of TAF concentration and endothelial cell density, and their conservation equations are represented as a set of one-dimensional initial boundary value problems. These equations are discretized by using a finite difference method in which the second order schemes both in time and in space are used. The effects of the parameters contained in the model are investigated extensively through the numerical simulation of the discretized model. The result for the typical case compares very well with the known result.

1. 서론

고체 종양은 허혈상(avasascular phase)과 혈관상(vascular phase)이라는 두 단계를 거쳐서 성장하는 것으로 알려져 있다[1,2]. 주위 조직을 통하여 근처에 있는 혈관과 종양을 연결하는 새로운 혈관을 생성해 내는 과정을 종양혈관생성(tumor angiogenesis) 과정이라고 하는데, 이렇게 생성된 혈관은 종양에 대한 혈액과 영양의 공급통로가 된다. 종양혈관생성은 종양으로부터의 종양혈관생성인자(tumor angiogenesis factor; TAF) 분비, TAF의 자극에 의한 혈관 안쪽 벽 내피세포막(endothelial cell membrane)의 약화 및 파괴, 내피세포의 이주(migration) 및 증식(proliferation)이라는 일련의 과정을 통하여 이루어진다.

이 논문에서는 종양혈관생성 과정에 영향을 미치는 여러 가지 인자들에 대하여 이론적으로 조사한다. 해석모델은 TAF 농도와 내피세포 밀도에 대한 보존방정식을 1차원 문제로 단순하게 나타낸 Chaplain et al[3]의 모델을 근간으로 하였다. 이 모델은 적절한 무차원화 과정을 거치고 나면 8개의 상수 매개변수를 갖는 초기-경계치 문제(IBVP)가 되는데 실제 실험치를 근사시킬 수 있는 초기조건과 경계조건을 부가하여 수치적인 방법으로 해를 구하여 매개변수들의 영향을 살펴보는 것으로 하였다.

2. 해석 모델

고체 종양에서 분비된 종양혈관생성인자(TAF)의 주화성 자

극(chemotactic stimulus)에 의하여 근처의 혈관으로부터 나온 내피세포가 세포외 기질(ECM)과 조직을 가로지르며 이주하고 증식하여 최종적으로 종양까지 도달하는 과정을 묘사하는 모델은 조직 안에서의 TAF의 농도와 내피세포 밀도에 대한 보존방정식으로서 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$(TAF \text{ 농도 증가율}) = (TAF \text{의 확산}) - (\text{세포기인 손실}) - (\text{자연 감소}), \quad (1)$$

$$(\text{세포 밀도 증가율}) = (\text{세포의 이주}) + (\text{분열에 의한 증식}) - (\text{세포손실}) \quad (2)$$

라는 두 식으로 기술할 수 있다.

종양과 혈관의 거리가 가까운 경우에 TAF 농도 ($c = c(x, t)$)와 내피세포 밀도 ($n = n(x, t)$)의 보존식은 1차원으로 근사할 수 있으며 적절한 기준량들을 이용하여 무차원화 해 주면 다음과 같이 정리된다[3,4].

$$c_t = c_{xx} - anc / (\gamma + c) - \lambda c \quad (3)$$

$$n_t = D n_{xx} - x (n c_x)_x + \mu n(1 - n)g(c) - \beta n \quad (4)$$

$$g(c) = \begin{cases} 0 & (c \leq c^*) \\ c - c^* & (c > c^*) \end{cases} \quad (5)$$

여기서 하첨자는 편미분을 뜻하고, 함수 g 는 임계값 이상의 TAF 농도에서만 내피세포 증식이 일어남을 반영하는 함수이다. 여기에 포함된 $a, \gamma, \lambda, D, \chi, \mu, \beta, c^*$ 등 8개의 상수는 주화성, 확산, 손실, 증식 등의 효과를 반영하는 파라미터들이다.

* 금오공과대학교 기계공학부, kohj@kumoh.ac.kr, simeb@kumoh.ac.kr

** 금오공과대학교 대학원, charge@hanmail.net, arysu94@kumoh.ac.kr

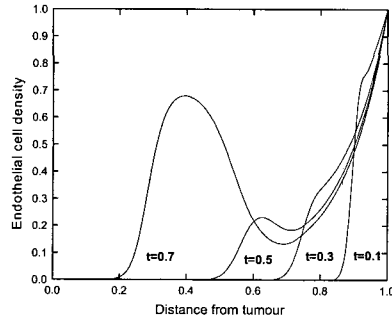
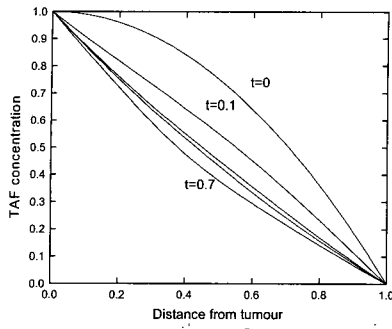


Fig. 1. Evolution of TAF concentration and endothelial cell density for the standard condition($\alpha = 10$, $\gamma = 1$, $\lambda = 1$, $D = 0.001$, $\chi = 0.75$, $\mu = 100$, $\beta = 4$, $c^* = 0.2$).

c 와 n 에 대한 초기조건과 경계조건은 다음과 같다.

$$c(x, 0) = (1 - x^2) \quad \text{for } 0 \leq x \leq 1 \quad (6)$$

$$n(x, 0) = \begin{cases} 0 & (0 \leq x < 1) \\ 1 & (x = 1) \end{cases} \quad (7)$$

$$c(0, t) = 1, \quad c(1, t) = 0 \quad \text{for } t > 0 \quad (8)$$

$$n_x(0, t) = 0, \quad n(1, t) = 1 \quad \text{for } t > 0 \quad (9)$$

식 (3)-(9)의 초기-경계값 문제를 수치적으로 풀기 위하여 시간과 공간에 대하여 각각 2차 정확도를 갖는 Crank-Nicolson의 음해법과 유한차분법을 사용하여 이산화 방정식을 구성한 후 Jacobi 반복법을 적용하여 수렴된 해를 구하였다. 공간과 시간의 이산화 간격은 $\Delta t = 10^{-4}$ 및 $\Delta x = 1/200 = 0.005$ 를 사용하였다.

3. 결과 및 논의

Fig. 1은 동물 안구에서의 실험을 토대로 도출된 표준조건에 대하여 시간에 따라 TAF 농도(c)와 내피세포 밀도(n)가 변화하는 양상을 보여준다. c 는 상대적으로 변화가 크지 않으며 비교적 빠르게 정상상태에 도달한다. 반면에 n 의 변화를 살펴보

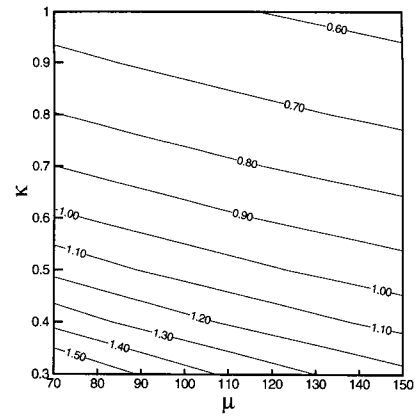


Fig. 2. Dependence of chemotactic coefficient, χ and the proliferation coefficient, μ on the endothelial cell reaching time.

면 내피세포의 이주와 증식 과정이 확연하게 드러난다. 내피세포가 종양에 도달하는 시간(무차원)은 0.7~0.8이며, 실제 시간으로 11~13일에 해당한다. 표준조건에 대한 계산결과는 Chaplain et al[3]의 결과와 잘 일치한다.

다음으로는 혈류역학 모델을 이용하여 혈관종양생성에 미치는 여러 인자의 영향을 조사하여 보기로 한다. 이것은 모델에 포함된 8 개의 파라미터 값들을 다양하게 변화시키는 수치실험을 수행함으로써 알 수 있을 것이다. 혈관생성 과정에서 c 는 변화가 작기 때문에 정성적으로 그 변화를 무시한 경우와 유사하다. 따라서 8 개의 파라미터 중에서 식 (3)에 나타나는 처음 세 개의 영향보다는 나머지 다섯 개의 영향이 크다. Fig. 2는 그 중에서 주화성계수 χ 와 세포증식 계수 μ 에 따라서 내피세포가 혈관으로부터 종양까지 도달하는 시간이 어떻게 변화하는지를 보여주는 그림이다. χ 와 μ 가 클수록 도달 시간이 짧음을 알 수 있으며, 이것은 주화성이 강할수록 또 내피세포 증식이 잘 될수록 종양혈관 생성이 빠르게 완성됨을 말해 준다.

4. 결론

비교적 간단한 1차원 혈류역학 모델을 이용하여 종양혈관생성 과정을 수치적으로 조사하였으며, 모델에 포함된 파라미터 값의 변화에 따라 내피세포 도달 시간 등이 달라짐을 확인하였다. 모델을 2차원 또는 3차원으로 확장하면 종양혈관생성 과정을 더 실제적으로 예측할 수 있을 것이다.

참고문헌

- [1] J. Folkman, "Tumor angiogenesis," Adv. Cancer Res., Vol. 19 (1974), pp. 331-358.
- [2] J. Folkman, "The vascularization of tumors," Sci. Am., Vol. 234 (1976), pp. 58-73.
- [3] M. A. J. chaplain, S. M. Giles, B. D. Sleeman, and R. J. Javris, "A mathematical analysis of a model for tumor angiogenesis," J. Math. Biol., Vol. 33 (1995), pp. 744-770.
- [4] 조강현, "종양혈관생성의 유체역학적 모델에 대한 수치해석 연구," 금오공과대학교 석사논문 (2001), pp. 1-45.