

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006~2008  
 課題番号：18360105  
 研究課題名（和文） 細胞外凍結条件における細胞の複合的損傷特性の解明およびその数学的モデル化  
 研究課題名（英文） Complex Cell-Damage and Death due to Extracellular Freezing and Its Mathematical Model  
 研究代表者  
 石黒 博（ISHIGURO HIROSHI）  
 九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授  
 研究者番号：30176177

## 研究成果の概要：

細胞内凍結を伴わない細胞外凍結条件における細胞の損傷・死滅に関して、凍結過程の要素現象として高張電解質水溶液中の細胞の生存率に対する温度（低温）、電解質濃度、暴露時間の影響を実験的に調べると共に、細胞外凍結条件での細胞の生存率を測定し、両特性を比較・検討することにより、その複合性を明らかにした。さらに、各実験結果の現象論的検討に基づいて、細胞の損傷・死滅を反応速度論的に記述する数学モデルを構築した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2007年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2008年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

## 研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・熱工学

キーワード：熱工学，生体工学，凍結保存，細胞外凍結，生存曲線，細胞損傷，溶液効果，数学的モデル化

## 1. 研究開始当初の背景

生体の凍結は、医療分野では凍結手術と凍結保存に利用される。しかし、その損傷機構や凍結保護物質の作用機構の解明は、未だ不十分で、学術的・実践的に重要な課題である。一方、熱工学の観点からは、細胞や組織の凍結は、複雑系である生体を熱・物質移動の媒体とした、複雑輸送現象と見なせ、特に、当該分野からの寄与として、関連現象の計測、定量化、モデル化、予測、および、関連プロセスや機器などの設計・最適化が強く望まれ

る。

生体の凍結では、凍結による損傷の原因の可能性として、主に、1)氷結晶からの機械的作用、2)未凍結水溶液の濃縮による電解質濃度の増加（溶液効果）が引き起こす2-1)化学的作用と2-2)細胞の脱水・収縮による機械的作用がある。細胞内凍結が発生する急速冷却条件では、細胞内に形成される微細な氷結晶からの機械的作用による膜構造の破壊が損傷の主因であることが明らかにされており、細胞内の氷核生成に基づいた数学的モデル

により現象が巧く記述される。これに対して、細胞外凍結が発生する緩速冷却の条件（細胞内氷晶を伴わない）では、上述の1)と2)の作用が原因であるとされているが、細胞損傷に対する各作用・損傷の重要度・寄与度、その複合性についても未だ不明確である。さらに、生存率を予測するための細胞損傷の数学的モデルも未発達である。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、生体凍結の最も基本形態である生理食塩水による懸濁細胞の細胞外凍結条件に対して、1)細胞の複合的な損傷に関して、細胞の形態変化や生存率などの新しい実験的知見を得る。さらに、その現象論的検討に基づいて、2)細胞損傷・死滅特性を記述するための数学的モデルを構築する。

細胞凍結の要素現象の影響に注目し、細胞の損傷・死滅、および、その数学的モデル化を段階的に行う。

1)0°C以上の0°Cに近い低温における、高張電解質水溶液に対する暴露実験（等張→高張→等張）において、暴露後の細胞の生存率に対する電解質濃度、暴露時間、暴露温度の影響を明らかにする。

2)凍結温度範囲での高張電解質水溶液に対する暴露実験（等張→高張→等張）を非凍結状態で実現させ、暴露後の細胞の生存率に対する電解質濃度、暴露時間、暴露温度の影響を明らかにする。

3)細胞の凍結・融解後の死滅（冷却速度に対する生存曲線）に対して、凍結様式（細胞外・細胞内凍結）の内訳を定量的に明らかにする。さらに、4)上記の各実験に対応し、細胞損傷・死滅特性を記述できる数学的モデルを段階的に構築・発展させる。

## 3. 研究の方法

### (1)実験材料

実験材料は懸濁細胞で、細胞としてヒト由来前立腺ガン細胞株 PC-3 を、懸濁用水溶液として等張、または、高張の NaCl 水溶液を用いた。

### (2)実験装置と方法

#### ①実験装置

倒立顕微鏡システム下で、細胞に対する低温・高張暴露、形態観察、細胞の生死判別を行う。水溶液灌流用マイクロチャンネル内に、実験細胞を固定し、マイクロシリンジポンプにより水溶液（等張・高張 NaCl 水溶液、色素水溶液）を灌流させる。試験部に積層・圧着する温度制御用ブロックと温度コントローラ、低温恒温循環水槽による冷媒循環により試験部温度を調節する。

#### ②高張暴露と条件

試験部内に固定された細胞に対して、暴露条件（温度  $T$ 、NaCl 濃度）を、(25°C,等張)

→( $T$ °C,等張)→( $T$ °C,高張)→( $T$ °C,等張)→(25°C,等張)という経路で設定する。NaCl 濃度 (2~4M)、暴露時間 (0~120min)、暴露温度 (0°C~-20°C) を変化させる。暴露条件の設定の経路では、水溶液中に過冷却が発生しないように、水溶液の液相線に沿って温度と濃度を同時に変化させる。

#### ③細胞の生死判別と生存率の計測

細胞を高張 NaCl 水溶液に暴露後、基準状態 (25°C, 等張) で、トリパンプを用いた細胞膜の色素排斥能の評価により、細胞の生死判別を行ない、細胞の生存率を統計的に算出する。

#### ④細胞の形態変化の時系列計測

細胞の形態変化を、倒立型顕微鏡に装着したデジタルビデオカメラにより時系列で計測・記録する。

#### ⑤細胞の損傷・死滅特性の検討

細胞の生存率、死滅率、死滅の確率分布と確率密度関数などの統計的特性を求めると共に、損傷・死滅の進行が速度論的、相似的、非相似的などの観点から検討を行う。

#### (3)細胞損傷・死滅の数学的モデル化

実験結果に基づいた細胞の損傷・死滅特性を記述できる数学的モデル化として、本研究代表者が 0°C以上・NaCl 高張条件での細胞損傷・死滅に対して構築した反応速度論的モデルをベースに、低温（非凍結）・高張、凍結状態への適用の拡大を行う。実験結果との比較・検討から、必要に応じて、細胞の収縮・再膨張などの力学的挙動（細胞膜の座屈・脆性化など）の影響を組み込んだモデルを考案する。

#### (4)モデルパラメータの決定と細胞損傷・死滅の特性値の算出

反応速度論的モデルに対して、反応形態（反応式の形）や損傷モード（化学的、機械的など）、および、モデル定数を、生存率の実験データに基づいた逆問題解析から決定する。さらに、細胞損傷・死滅の進行する代表速度や代表時間などを算出し、その特性を明らかにする。

## 4. 研究成果

### (1)高張電解質水溶液に対する暴露実験

高濃度 NaCl 水溶液による細胞損傷・死滅に関して、細胞の生存率  $\eta$  の暴露時間  $t$  に対する変化 ( $T_m=4$ °C) を、平均値±標準偏差の形で図1に示す。同図中の波線は、実験値（平均値）に対する回帰曲線である（回帰曲線の関数形は、(3)②のモデル2に基づく）。生存率は、暴露時間の増加に対して零の値に向かって漸近的に減少する傾向を示す。暴露濃度  $C_m$ 、および、暴露温度  $T_m$  が高い程 (4°C以上の範囲)、生存率の減少は急峻である。この結果は、細胞の損傷・死滅が速度論的（時

間発展的)に進行し、暴露濃度と温度が高い程、その進行が速いことを示す。

生存率の減少に対する代表時間として、 $\eta=0.5$ となる暴露時間 $t_{0.5}$ を定義すると、 $\eta$ (平均値)の無次元暴露時間 $t/t_{0.5}$ に対する変化は、暴露濃度・温度によらず、一つの曲線まわりに良く集約される傾向を示す。これは、細胞の損傷・死滅が相似的に進行すること(生存曲線の相似性)を示すと共に、本研究では細胞損傷・死滅の機序に関する具体的な詳細には立ち入らないが、その機序は同様であると示唆される。また、細胞の生存率に対して、統計的特性として、死滅率の確率分布関数と確率密度関数、細胞損傷・死滅の特性値などに対する暴露濃度・温度の影響を明らかにした。

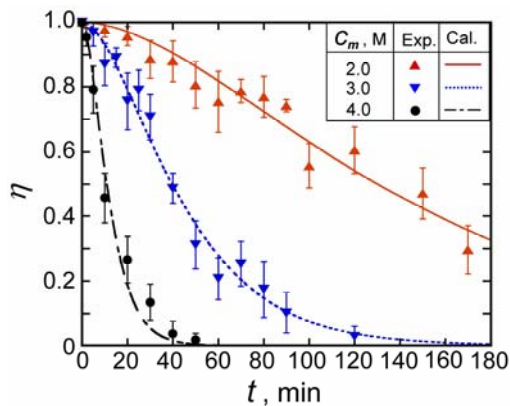


図1 高張 NaCl 水溶液に暴露後の細胞の生存率の暴露時間依存性

特に、零下の低温に注目し、高張 NaCl 水溶液に暴露した場合の結果を図2に示す。実験条件は、最高到達濃度  $C_m=3.0M$  の場合、最低到達温度  $T_m=-10, -5, 0, 4, 10, 15, 20, 25^{\circ}C$  の8通りで、 $C_m=4.0M$  の場合、 $T_m=-15, -10, -5, 0, 4, 10, 15, 25^{\circ}C$  の8通りである。常に、保凍結状態を維持するために、濃度変化速度  $1.2M/min$ 、温度変化速度  $5^{\circ}C/min$  とし、暴露時間  $30min$  である。

細胞は、高張暴露前の等張状態から、NaCl濃度の増加と共に、脱水・収縮・変形し、逆に、濃度の減少過程で、復水・再膨張する。最高到達濃度での細胞の輪郭は、温度の低い方が比較的滑らかなように見える。

$C_m=3.0M$  の場合、暴露後の細胞の生存率 $\eta$ (平均値±標準偏差)は、最低到達温度 $T_m$ の低下と共に、単調増加し、高張電解質水溶液(溶液効果)による細胞損傷・死滅が低減する。 $C_m=4.0M$  の場合、細胞の生存率は、 $C_m=3.0M$  の場合に比べ低い、最低到達温度が $-10^{\circ}C$ までは、単調に増加するという定性的に同様の傾向を示すのに対して、 $-15^{\circ}C$ では、逆に、細胞の生存率が低下する。これは、細胞膜などの低温脆性化による効果が大

きくなったためと推測される。

今後、細胞膜の相転移やそれによる膜の流動性、脆性などの変化を含めたより詳細な検討が必要である。

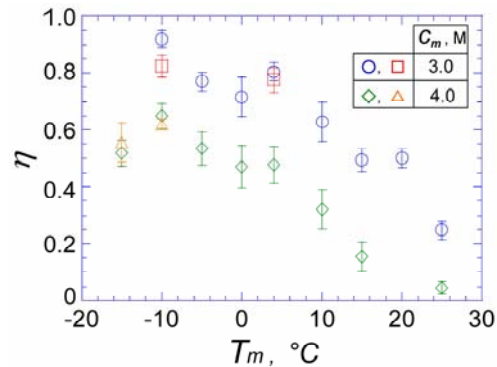


図2 高張 NaCl 水溶液に暴露後の細胞の生存率の暴露温度依存性

## (2)細胞外凍結実験

細胞の凍結・融解後の生存曲線(冷却速度 $H$ に対する生存率)に関する Mazur の二因子仮説に基づいて、細胞死滅に対する凍結様式(細胞外凍結、または、細胞内凍結)の内訳を実験的に明らかにした。生理食塩水中の細胞の凍結(最低到達温度 $-20^{\circ}C$ で $15min$ 滞在)・融解後の生存率 $\eta$ 、細胞内凍結による死滅分のみを減じた生存率 $\eta_b$ 、細胞外凍結による死滅分のみを減じた生存率 $\eta_a$ ( $=1+\eta-\eta_b$ )を図3に示す。実験条件の範囲内では、 $\eta_a$ は、冷却速度 $H$ に対して、約 $0.4$ から $1.0$ に漸近的に増加するのに対して、 $\eta_b$ は、 $1.0$ から約 $0.1$ に漸的に減少し、結果的に、 $\eta$ は、極大値を有する分布をとる。

$\eta_b$ に関しては、細胞内における氷核生成理論で良く説明できる。本研究では、 $\eta_a$ の実験結果に基づいて、未解決の $\eta_a$ を予測するための数学モデルを構築する。

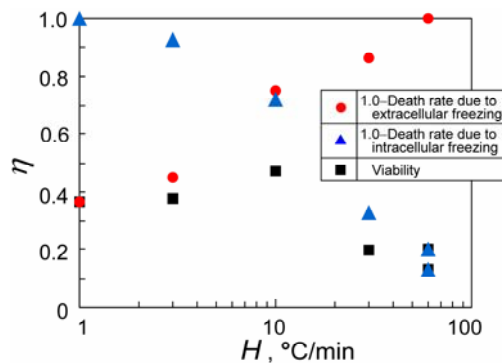


図3 細胞の生存率に対する凍結様式の内訳

## (3)高張電解質水溶液による細胞損傷・死滅の数学的モデル化

### ①反応速度論的モデル

細胞損傷・死滅の詳細なメカニズムには立ち入らず、生存率レベルでの現象論的検討に

表 1 数学モデルの定式化と解析解

	Formulation	Analytical solution ( $k = \text{const.}$ )	Analytical solution ( $k \neq \text{const.}$ )
Model 1	$N_1 \xrightarrow{k} N_2$ vigorous → dead	$\eta = \exp(-k \cdot t)$	$\eta = \exp(-\int_0^t k \cdot dt)$
Model 2	$N_1 \xrightarrow{k} N_2 \xrightarrow{k} N_3$ vigorous → weak → dead	$\eta = (1 + k \cdot t) \cdot \exp(-k \cdot t)$	$\eta = (1 + \int_0^t k \cdot dt) \cdot \exp(-\int_0^t k \cdot dt)$
Model 3	$N_1 \xrightarrow{k_1} N_2 \xrightarrow{k_2} N_3$ vigorous → weak → dead	$\eta = \frac{k_1 \cdot \exp(-k_2 \cdot t) - k_2 \cdot \exp(-k_1 \cdot t)}{k_1 - k_2}$	$\eta = \exp(-\int_0^t k_1 \cdot dt) + \left[ \int_0^t k_1 \cdot \exp\left\{-\int_0^t (k_1 - k_2) \cdot dt\right\} \cdot dt \right] \cdot \exp(-\int_0^t k_2 \cdot dt)$
Model 4	$N_1 \xrightarrow{k} N_2 \xrightarrow{k} N_3 \xrightarrow{k} N_4$ vigorous → weak → weak → dead	$\eta = (1 + k \cdot t + \frac{1}{2} \cdot k^2 \cdot t^2) \cdot \exp(-k \cdot t)$	$\eta = \left[ 1 + \int_0^t k \cdot dt + \frac{1}{2} \cdot \left( \int_0^t k \cdot dt \right)^2 \right] \cdot \exp(-\int_0^t k \cdot dt)$

基づいたモデル化を展開した。

仮定： 1)細胞の損傷・死滅過程は、一種の反応速度論的变化として記述できる。2)細胞の状態として、元気な状態、弱った状態(損傷を受けているが、死んでいない状態)(中間状態)、死んだ状態を考える。前二者が生細胞である。3)反応速度論的变化として、元気な細胞が弱った状態を経て死に至る。4)各状態の細胞数の暴露時間に対する変化速度は一次反応系で表される。

定式化： 反応形態の異なる4つのモデルを検討した(表1)。各モデルで最左辺の細胞数  $N_1$  が元気な状態に、最右辺の細胞数が死んだ状態に、その間の細胞数が中間状態に対応する。 $k, k_i$ は、細胞数の各状態間での変化の速度定数(反応速度定数)である。各モデルの反応式中、破線で囲った細胞数が、生細胞数である。

基礎方程式と初期条件： 各モデルで、各状態の細胞数  $N_i$  の時間変化の基礎方程式は、一階線形連立常微分方程式により表される。 $N_0$  を細胞総数とすると、 $\sum N_i = N_0$  で、初期状態では全細胞は元気であるとする ( $N_i(0) = N_0, N_i(0) = 0 (i \neq 1)$ )。

逆問題解析による反応速度定数の決定： 生存率  $\eta \equiv N/N_0$  ( $N$  は生細胞数) に関して、モデルによる計算値と実験値との自乗誤差が最小となるように  $k$  の値を決定した。

②定常暴露条件における解析解

一般的に、水溶液の電解質濃度  $C(t)$ 、温度  $T(t)$  に対して、損傷・死滅の反応速度定数  $k = k(C, T)$  で、従って、 $k = k(C(t), T(t))$  であるが、基礎方程式の解析解(各状態の細胞数  $N_i$ ) は容易に求められる。定常暴露条件 ( $C = C_m = \text{const.}, T = T_m = \text{const.}$ , よって、 $k = \text{const.}$ ) の場合の生存率  $\eta(t)$  を表1に示す。

生存曲線  $\eta(t)$  の実験値に基づいた、モデルによる計算値の逆問題解析から  $k$  を決定し、その温度、濃度依存性を求めた。モデル1~4の内、モデル2と3は、ほぼ同程度の結果を与え、その他のモデルに比べ、実験値の特性を良く記述できることを明らかにした。

③非定常暴露条件における解析解

暴露条件が時間に対して変化する、すなわち、損傷・死滅の反応速度定数  $k = k(C(t), T(t))$

が時間に対して変化する場合の解析解も容易に求められ、その生存率  $\eta(t)$  を表1に示す。(4)細胞外凍結による細胞損傷・死滅に対する反応速度論的モデルの展開

細胞損傷・死滅の反応速度定数  $k$  が時間に対して変化する場合の解析解(表1)を用い、時間積分を温度積分に置き換え、冷却速度  $H$  が一定の条件では、凍結・融解後の細胞の生存率  $\eta$  は、モデル1, 2で、それぞれ式(1), (2)となる(いずれの場合も、 $H \leq H_0$  に対して、 $\eta = 0$ )。  $C, H_0$  はモデル定数で、 $C$  は  $k$  の温度積分(最低到達温度  $T_{min}$  から初期温度  $T_0$  まで)、 $H_0$  は細胞膜の水透過性に対応する冷却速度で、 $H_0$  により  $H$  の修正を行った。両モデル定数は、細胞外凍結による細胞死滅率の実験結果に基づく逆問題解析から決定される。

$$\eta = \exp\left(-\frac{C}{H - H_0}\right), (H > H_0) \quad \text{Eq.(1)}$$

$$\eta = \left(1 + \frac{C}{H - H_0}\right) \cdot \exp\left(-\frac{C}{H - H_0}\right), (H > H_0) \quad \text{Eq.(2)}$$

$$H = \left| \frac{dT}{dt} \right| = \text{const.} \quad C \equiv \int_{T_{min}}^{T_0} k \cdot dT$$

(5)温熱ストレスによる細胞死滅に対する反応速度論的モデルの適用

生体伝熱工学の応用(熱凝固療法、温熱療法、凍結保存、凍結手術、凍結形成術など)では、細胞や組織は、高温、低温、凍結、化学物質、乾燥など種々のストレスに曝され、損傷を受け死滅する。この各種ストレスによる細胞損傷・死滅の数学モデルの構築を目指す体系的研究の一環として、低温・高張条件、細胞外凍結条件に対して展開した反応速度論的モデルを、温熱ストレスによる細胞の損傷・死滅に対して適用した。

すなわち、温熱ストレスによる細胞の生存率の実験結果(細胞が一定温度( $T=41.5 \sim 46.5^\circ\text{C}$ )の温熱状態に曝される場合、暴露前後の細胞の生存率の温度  $T$  と暴露時間  $t$  に対する依存性)(DEWEY, W.C. et al., Cellular Responses to Combinations of Hyperthermia and Radiation, Radiation Biology 123, 1977, 463-474)の現象論的検討を行うと共に、反応形態の異なる4つのモデル(表1)間で、生

存率の予測性能を比較し、その優劣、適用限界を明らかにした。また、生存率の逆問題解析から、モデル定数である反応速度定数  $k$  を決定し、その温度依存性を定量的に解明した。

温熱ストレスによる細胞の損傷・死滅は、速度論的に進行し、42.5°C以上では、相似的に進行すること、および、高張電解質水溶液の場合同様、1段階の中間状態を考慮したモデル2と3は、中間状態のないモデル1、および、中間状態を過度に考慮したモデル4に優ることを明らかにした。また、 $k$  のアレニウプロットから、アレニウス型の温度依存性 ( $k=A \exp(-\Delta E/RT)$ 、 $A$  は頻度因子、 $\Delta E$  は活性化エネルギー、 $R$  は一般気体定数) を定量的に明らかにした。

次いで、非定常温熱条件の場合には、細胞損傷・死滅の反応速度定数の定量的温度依存性  $k=k(T)$  に基づいて、非定常温度条件  $T=T(t)$  に対して、生存率  $\eta(k(T(t)))$  の値を算出することができる (表1)。

計算条件の例として、0~20min の間で、  
1) 42°C~46°Cまで直線的に温度上昇する場合、  
2) 46°C~42°Cまで直線的に温度降下する場合、  
3) 比較のために、1)と2)の場合の平均温度 44°C一定の場合の3通りとし、計算結果の特性を明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

① ISHIGURO H. and HORIMIZU T., Three-Dimensional Microscopic Freezing and Thawing Behavior of Biological Tissues Revealed by Real-Time Imaging using Confocal Laser Scanning Microscopy Int. J. Heat and Mass Transfer, 51, 2008, 5642-5649, 査読有

② 石黒 博,

「バイオトランスポートにおけるマルチスケールでの水の役割」(日本語訳)、および、バイオトランスポートの当世関連事情

日本機械学会誌, 111, 2008, 601-603, 査読有

③ 石黒 博, 梶ヶ谷博, 藤川清三, 凍結・融解後の組織変化に基づいた凍結挙動の推測に関する一考察

低温生物工学会誌, 53, 2007, 123-127, 査読有

[学会発表] (計15件)

① 石黒 博, 野澤 正和, 温熱ストレスによる細胞損傷・死滅の反応速度論的定式化に基づく数学モデルとその特性, 第46回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2009, 査読無 (2009.6.4, 京都)

② 石黒 博, 野澤 正和, 非定常温熱ストレスによる細胞損傷・死滅の予測 (反応速度論的数学モデルの適用), 第46回日本伝熱シン

ポジウム講演論文集, 2009, 査読無 (2009.6.4, 京都)

③ 石黒 博, 野澤正和, 温熱条件下における細胞死滅を予測するための数学的モデルの構築, 日本生体医工学会誌生体医工学 (第47巻特別号: 第48回日本生体医工学会大会抄録集) Vol.47, No.1, 2009, 322, 査読有 (2009.4.25, 東京)

④ ISHIGURO, H. (招待講演) Microscopic Freezing Behavior of Biological Material Dependent on Histological Structure, The 35th Annual Meeting of the Japan Society for Low Temperature Medicine, 第35回日本低温医学会総会抄録集 2008, 54, 査読無 (2008.11.23, 東京)

⑤ ISHIGURO H. and NOZAWA M., Mathematical Modeling of Cell Damage and Death due to Hyperthermic Stress with Reaction Kinetic Formulation, 2008 Summer Bioengineering Conference, ASME, 2008, SBC2008-193014, 査読有 (2008.6.26, マルコアイランド, 米国)

⑥ 石黒 博, 梶ヶ谷博, 藤川清三, 弾性型動脈の凍結過程における氷結晶と組織構成要素の相互作用, 第45回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2008, 705-706, 査読無 (2008.5.22, つくば)

⑦ 石黒 博, 梶ヶ谷博, 藤川清三, 複雑組織のミクロ凍結挙動, 日本機械学会第20回バイオエンジニアリング講演会, 2008, 389-390, 査読無 (2008.1.26, 東京)

⑧ 石黒 博, (招待講演) バイオトランスポートの制御 (熱作用の利用) 生体医工学 (第45巻特別号: 第46回日本生体医工学会大会抄録集), 45-1, 2007, 181, 査読無 (2007.4.26, 仙台)

⑨ ISHIGURO H., FUJIKAWA S., KAJIGAYA H. and YAMADA H., Freezing Behavior and Histological Change of Complex Tissues: Aorta Cryobiology, Vol.55 No.3 2007, 368-369, 査読有

(ISHIGURO H., FUJIKAWA S., KAJIGAYA H., and YAMADA H., Freezing Behavior and Histological Change of Complex Tissues: Aorta 44th Annual Meeting of Society for Cryobiology, 2007, 62, 査読有, (2007.7.30, レイクルイーズ, カナダ))

⑩ 石黒 博, 長崎孝夫, (招待講演) 凍結手術における組織内の凍結プローブまわりの凍結・融解挙動の数値シミュレーション, 第33回日本低温医学会総会抄録集, 2006, 89, (2006.11.24, 東京)

⑪ 石黒 博, (招待講演) 熱工学が関わるバイオ・医療 日本機械学会2006年度年次大会講演資料集,

8・06-1, 2006, 46-48, 査読無(2006.9.21, 熊本)

⑫ ISHIGURO H., IMAI H., and SUZUKI N., Influence of Solution on Time-Series Recrystallization of Ice Crystals in Tissues during Slow-Warming after Rapid-Freezing, Book of Abstracts of The 5th World Congress of Biomechanics, 2006, S381, 査読有, (2006.8.3, ミュンヘン, ドイツ)

⑬ ISHIGURO H. and FUKUDA K., Consideration of Mathematical Model for Cell Damage and Death due to Hypertonic NaCl Solutions at Temperatures above Zero, Cryobiology, Vol. 53 No. 3, 2006, 441-442, 査読有

(ISHIGURO H. and FUKUDA K. Consideration of Mathematical Model for Cell Damage and Death due to Hypertonic NaCl Solutions at Temperatures above Zero, Abstracts of 43rd Annual Meeting of Society for Cryobiology, 2006, 63, 査読有(2006.7.26, ハンブルグ, ドイツ))

⑭ 石黒 博, 福田敬介, 高張電解質水溶液による細胞の損傷・死滅特性を記述する反応速度論的モデルの特性(非凍結低温条件における温度の影響), 第43回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2006, 511-512, 査読無(2006.6.1, 名古屋)

⑮ 石黒 博(特別講演) (伝熱) ∩ (生体), 日本伝熱学会 東海・北陸信越 伝熱セミナー2007 講演集, 2007, 20-29, 査読無(2007.9.21, 岐阜)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石黒 博 (ISHIGURO HIROSHI)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号: 30176177