

令和 3 年 4 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K13880

研究課題名（和文）環境流体工学手法によるラット・サル・ヒトの経気道暴露メカニズムの解明

研究課題名（英文）Investigation of respiratory exposure mechanism targeting rat, monkey, human based on the environmental fluid engineering technique

研究代表者

劉 城準 (Yoo, Sung-Jun)

九州大学・総合理工学研究院・助教

研究者番号：30783394

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、室内空気汚染による健康影響を定量評価するための吸入毒性試験への適用を目的とし、PTV計測を基にしたサロゲート実験動物ならびにヒトの気道内速度場計測技術の開発に取り組んだ。更に、サロゲート実験動物とヒトの数値気道モデルを作成し、PTV計測結果によるCFD解析結果の予測精度の検証を行うと共に、Euler-Lagrange系の微粒子拡散場解析を実施した上で、その予測精度検証と気道内微粒子輸送に関する数値解析モデルの高精度化に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気道内流れは、幾何形状が複雑で、層流から乱流への遷移を含む複雑流れ場であり、その解明は流体工学分野で学術的な意義を有すると共に、医学分野への貢献も期待できる学際的な研究課題である。本研究では基礎実験に加えて、Euler-Lagrange系のCFD解析手法の開発も目指すが、この数値解析モデルは吸入毒性試験や薬物搬送システムの開発を行う場合の代替試験法としても有望であり、医-工連携分野の成果として波及効果が期待できる。

本研究で実施するサロゲートモデルの気道内速度場・温度場・粒子拡散場計測は、報告例が非常に少なく、測定対象の設定そのものにも大きなチャレンジと学術的特色・独自性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed numerical respiratory tract model of human and human-surrogate animal for quantitative assessment of respiratory exposure risk based on CFD. PTV experiment was conducted to validate CFD analysis result in the respiratory tract model, and particle transport phenomenon was investigated by coupled simulation of CFD and Euler-Lagrange method. This research introduced the integration of geometric factors to alleviate the differences in the structure of monkey and human airways. It was found that a reasonable integration of the geometric parameters with the diffusion term may aid in the research involving the extrapolation from the alternative animals to humans. The comprehensive prediction method of respiratory exposure risks established in this research could contribute to the research field of indoor environmental design.

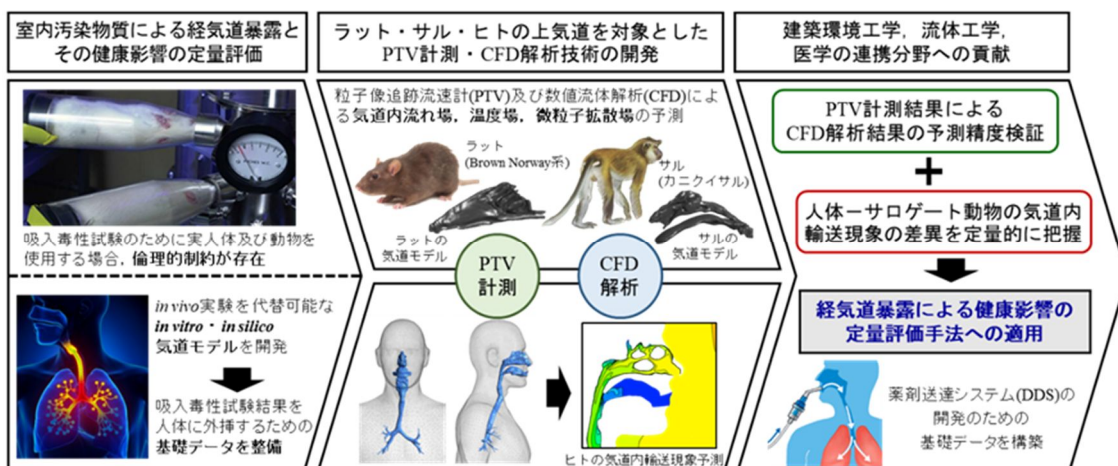
研究分野：建築環境工学

キーワード：経気道暴露 PTV CFD 吸入毒性 室内空気質

### 1. 研究開始当初の背景

空気中には揮発性有機化合物(VOC)等のガス状物質から PM2.5 や花粉等の微粒子(エアロゾル)まで多様な汚染物質が存在し、呼吸を介して体内に輸送・吸収される。この呼吸器系を介した人体暴露経路、すなわち経気道暴露問題は、汚染物質が流体(空気)により気道内を輸送される現象であり、その本質的理解のためには流体力学的な側面からの研究蓄積が求められている。

倫理的な観点より、実人体を用いた被験者実験(in vivo)には大きな制約がある。そのため吸入毒性試験(Inhalation Toxicology Study)や呼吸器系を送達経路とする薬剤送達システム(DDS)の開発に取り組む場合には、実験の第一段階としてラットやサル等の小型の実験動物を対象とした実験を行うことが一般的である。その次の段階として動物実験結果を人体へ適用することとなるが、この動物実験結果とヒトを繋ぐ外挿の問題は臨床薬理学や比較実験動物学といった分野で基礎検討が行われているものの、気道内での物質輸送と粘膜上皮への沈着といった流体力学的な視点での議論が本質的に欠落している。



### 2. 研究の目的

本研究は、ラット、サルならびに人体の気道を対象として、複雑幾何形状である気道内の速度場計測を行うための基礎技術開発に取り組むと共に、ラット・サルを対象とした吸入毒性試験結果を人体に外挿するために必要となる、ラット・サル・人体の気道内微粒子拡散場に関する実験データ・計算データの整備を目標とする。具体的には、(1) 気道モデル(サロゲート動物ならびに人体)の作成、(2) 複雑幾何形状内の速度場・温度場を対象とした高空間・高時間分解能 3 次元可視化計測技術の確立、(3) 数値気道モデル(サロゲートモデルならびに人体)を対象とした CFD 解析、の 3 つの研究課題に取り組む。上記(1)から(3)を確実に実施することで、ラットと人体の気道内速度場・温度場・微粒子輸送現象の定量的な差を明確に整理する。解析結果の理解を助けるために、3 次元データを基準化した 2 次元平面データとして表示する 2D マッピング技術の開発にも取り組む。

### 3. 研究の方法

(1) コンピュータ断層撮影法(CT)による 3 次元データ(DICOM)を基に，ラット・サル鼻腔から気管までの詳細幾何形状を抽出し，汎用的な 3D-CAD 用書式(STL)で形状データを整理する．同様に，実人体の CT データを用いて鼻腔から気管までの上気道形状を抽出・汎用書式で整理する．

(2) 3D プリンタを使用し，ラット，サルならびに人体の 3 種類の透明アクリル製気道モデルを作成する．また，同一 STL データを用いて CFD 解析用のメッシュデータを作成する．

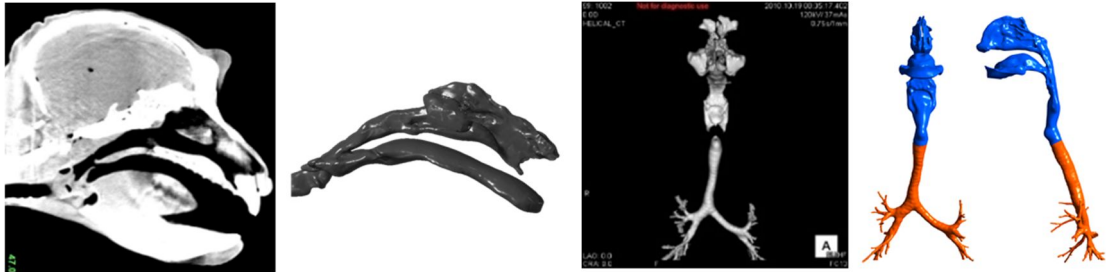


図 1 アカゲザル及び日本人成人男性の CT データを基にした数値気道モデルの作成

(3) アクリル製気道モデルを対象として，粒子像追跡流速計 PTV にて気道モデル内流れ場の可視化計測を行う．作動流体としてポリタングステン酸ナトリウム水溶液ならびにヨウ素水溶液を用い，複雑アクリル形状に起因するレーザーの屈折を抑制する手法を確立する．

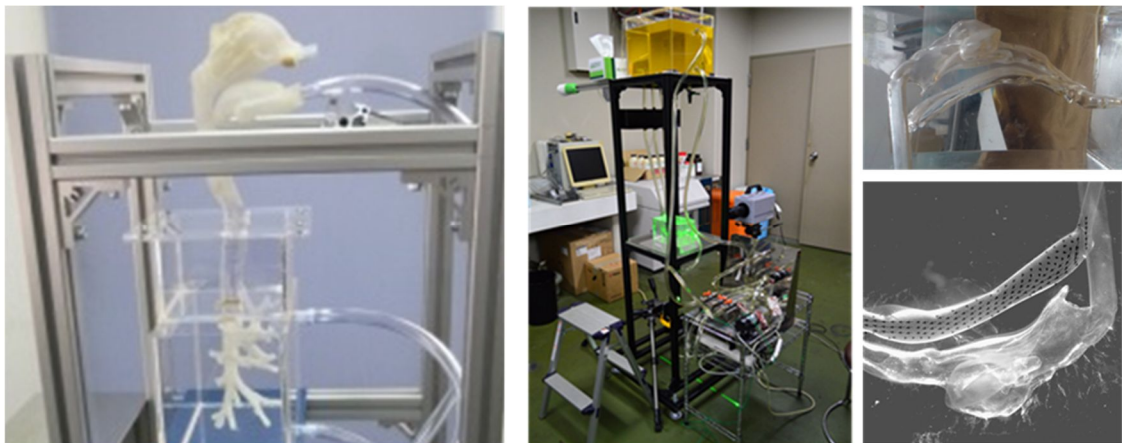


図 2 人体及びアカゲザルの気道モデルを使用した PTV 計測と気道内流れ場の可視化

(4) 気道内流れの特徴となる，狭窄部や急拡大部を含む複雑幾何形状，更には非定常呼吸作用に起因する複雑流れ場の高精度予測を可能とする乱流モデルを検討する．

(5) ナノスケールからマイクロスケールのエアロゾル粒子を対象とした Euler-Lagrange 系の気道内エアロゾル濃度分布解析法を開発・整理する．特に乱流変動に伴うエアロゾル粒子のランダム・ウォークモデルの高精度モデルを提案する．

#### 4．研究成果

(1) PTV 計測による気道内流れ場の可視化結果を利用し、気道内流れ場の数値解析結果の検証ならびに複雑流れ場の高精度予測を可能とする乱流モデルの検討を実施した。サロゲート動物ならびに人体の数値気道モデルの開発に向けて、各モデルの解析領域をそれぞれ 640 万ならびに 670 万メッシュの多面体メッシュに分割した解析格子デザインを確立し、乱流生成の再現のために低レイノルズ数形  $k-\epsilon$  モデルを連成した気道内流れ場の高精度解析モデルを構築した。気道内汚染物質輸送の基礎情報となる流れ場解析と共に、Euler-Lagrange 法による粒子挙動解析を実施した。図 3 ならびに図 4 に粒径別気道内粒子沈着分布を示す。この解析結果は、ナノスケールの粒子解析結果を代表的に示しており、粒径 5nm の場合、気道内沈着分の殆どの粒子が鼻腔内に沈着されることが確認できる。粒径 100nm の場合、汚染物質に対する気道のフィルタリング効果が薄く、殆どの粒子が肺内まで到達している様子が確認出来る。

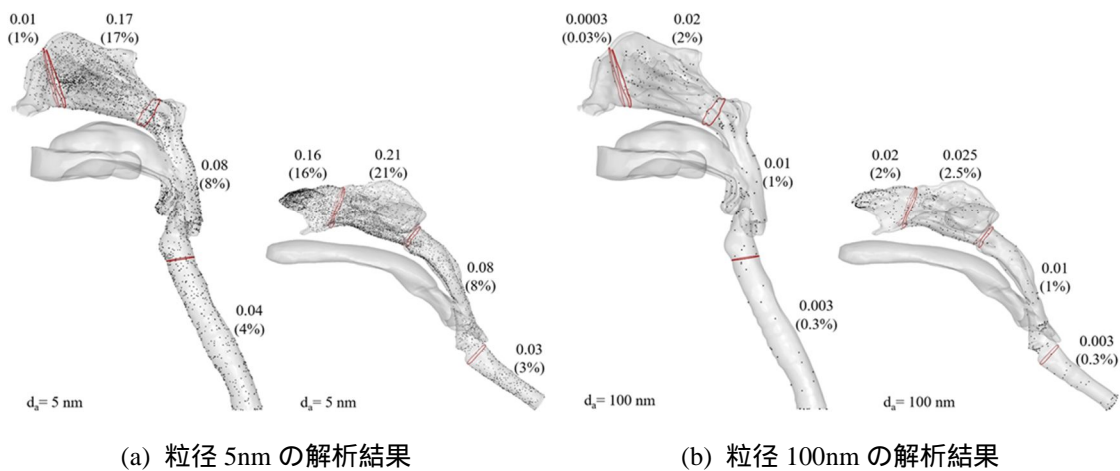


図 3 アカゲザル及び人体気道内粒子沈着分布

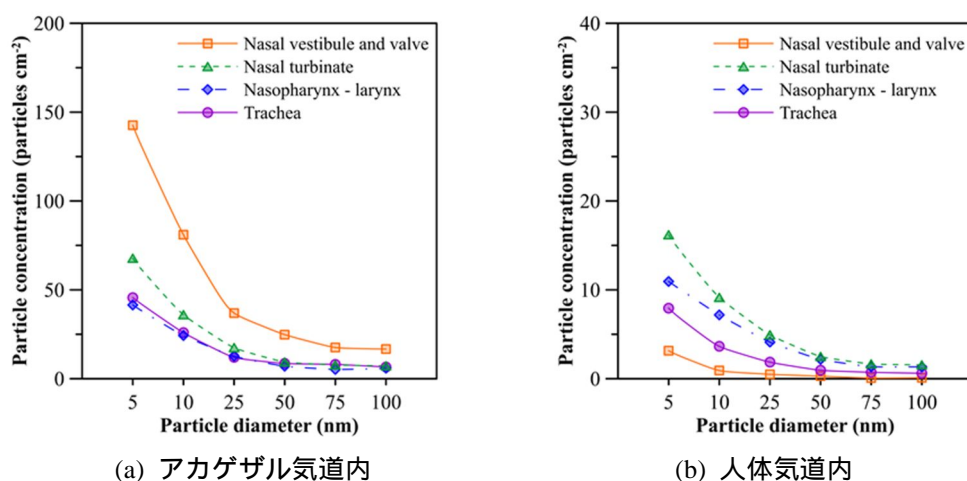


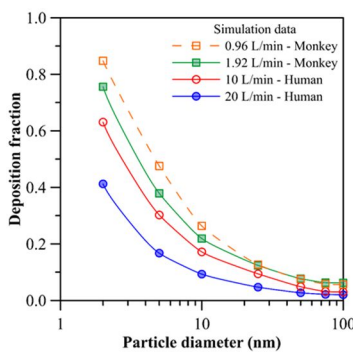
図 4 粒径変化に伴う気道内部位別吸着濃度の分布

(2) 本研究では、既往研究にて提案された補正法(Cheng et al. (1996), Swift et al. (1992), Asgharian et al. (2012))の基に、各気道モデルの幾何形状特性を反映するために各モデルの気道内表面積(A)、鼻腔内最小断面積( $A_{min}$ )、気道内流路体積(V)を考慮した新たな補正式(式-2,3)を確立した。ここで

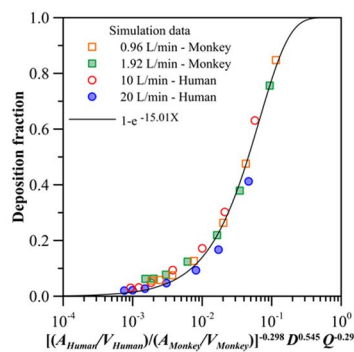
$\eta$  は吸着確率を表す。図-3(a)は各気道モデルを使用した粒径別粒子吸着確立の解析結果を示すが、本研究で確立したの補正手法を導入した結果、全ての解析結果が図-3(b),(c)のように同一のSカーブに収束し、本研究で提案した補正手法の有効性を確認した。

$$\eta_{A/V\text{-ratio}} = \left\{ 1 - \exp \left( -15.01 \times \left( \frac{A_{\text{Human}}/V_{\text{Human}}}{A_{\text{Monkey}}/V_{\text{Monkey}}} \right)^{-0.298} \times D^{0.545} \times Q^{-0.298} \right) \right\} \times 100\% \quad (\text{式-2})$$

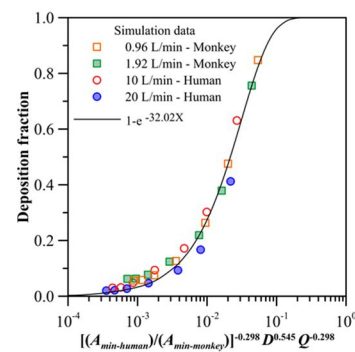
$$\eta_{A_{\text{min}}\text{-ratio}} = \left\{ 1 - \exp \left( -32.02 \times \left( \frac{A_{\text{min-human}}}{A_{\text{min-monkey}}} \right)^{-0.298} \times D^{0.545} \times Q^{-0.298} \right) \right\} \times 100\% \quad (\text{式-3})$$



(a) 数値解析結果



(b) 式-2 による補正



(c) 式-3 による補正

(3) 本研究では、サロゲート動物および人体の気道内流れ場性状と汚染物質輸送特性の差異を把握する共に、両者の幾何形状の差異を補正するための幾何形状係数を導出することで、動物実験による毒性実験結果の人体への外挿に有効に適用可能な基礎情報を確立した。本研究で確立したサロゲート動物ならびに人体気道内数値解析モデルは、汚染物質吸入に伴う健康リスクの詳細評価だけでなく、人体モデルとの連成解析により室内空気質の総合的評価に適用可能な手法であり、室内環境設計の高度化に貢献できる研究成果であると考えられる。

#### < 引用文献 >

Cheng KH, Cheng YS, Yeh HC, Guilmette RA, Simpson SQ, Yang YH, Swift DL. 1996. In vivo measurements of nasal airway dimensions and ultrafine aerosol deposition in the human nasal and oral airways. *J Aerosol Sci.* 27(5):785–801.

Swift DL, Montassier N, Hopke PK, Kim KH, Cheng YS, Ying FS, Yeh HC, Strong JC. 1992. Inspiratory deposition of ultrafine particles in human nasal replicate cast. *J Aerosol Sci.* 23(1):65–72.

Asgharian B, Price O, McClellan G, Corley R, Einstein DR, Jacob RE, Harkema J, Carey SA, Schelegle E, Hyde D, et al. 2012. Development of a rhesus monkey lung geometry model and application to particle deposition in comparison to humans. *Inhal Toxicol.* 24(13):869–899.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Alicia Murga, Kazuki Kuga, Sung-Jun Yoo, and Kazuhide Ito	4. 巻 252
2. 論文標題 Can the inhalation exposure of a specific worker in a cross-ventilated factory be evaluated by time- and spatial-averaged contaminant concentration?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environmental Pollution	6. 最初と最後の頁 1388-1398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envpol.2019.06.056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sungjun Yoo, Kazuhide Ito	4. 巻 -
2. 論文標題 Multi-stage optimization of local environmental quality by comprehensive computer simulated person as a sensor for HVAC control	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Building Energy Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17512549.2019.1588167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wang Chong, Sungjun Yoo, Kazuhide Ito	4. 巻 -
2. 論文標題 Does detailed hygrothermal transport analysis in respiratory tract affect skin surface temperature distributions by thermoregulation model?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Building Energy Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17512549.2019.1607776	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chang Xu, Nguyen Dang Khoa, Sung-Jun Yoo, Xin Zheng, Shifei Shen, Kazuhide Ito	4. 巻 285
2. 論文標題 Inhalation airflow and ventilation efficiency in subject-specific human upper airways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Physiology & Neurobiology	6. 最初と最後の頁 103587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2020.103587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Alicia Murga, Zhengwei Long, Sung-Jun Yoo, Eisaku Sumiyoshi, Kazuhide Ito	4. 巻 1
2. 論文標題 Decreasing inhaled contaminant dose of a factory worker through a hybrid Emergency Ventilation System: Performance evaluation in worst-case scenario	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Energy and Built Environment	6. 最初と最後の頁 319-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enbenv.2020.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yiwen Wang, Alicia Murga, Zhengwei Long, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito	4. 巻 2
2. 論文標題 Experimental study of oil mist characteristics generated from minimum quantity lubrication and flood cooling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Energy and Built Environment	6. 最初と最後の頁 45-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enbenv.2020.05.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 劉城準, 伊藤一秀
2. 発表標題 統合数値人体モデルによる室内環境質評価及び空調制御最適化への応用
3. 学会等名 室内環境学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sung-Jun Yoo, Chong Wang, S Tanabe, Kazuhide Ito
2. 発表標題 Transient micro-climate formation around computer simulated person in Personalized Work Environment
3. 学会等名 Indoor Air 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------