

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19760120
 研究課題名 (和文) 超音波照射中のマイクロ・ナノバブルが血管内皮細胞に与える影響
 研究課題名 (英文) Effects of micro-nano-bubbles radiated ultrasound wave on endothelial cell
 研究代表者
 真田 俊之 (SANADA TOSHIYUKI)
 静岡大学・工学部・助教
 研究者番号：50403978

研究成果の概要：マイクロバブルを高分解能で撮影するための光学系の開発，マイクロバブルの静的および動的圧力変化に対する強度の調査を行った。従来数十秒のオーダーと評価されていた医療用マイクロバブルの寿命は，その生成方法に強く依存し，生成方法によっては，数日間存在できること，極わずかな圧力変化によりその寿命が大きく異なることを明らかにした。さらに超高感度イメージンテンシファイヤを用いた，間接的な気泡計測手法の開発を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	0	2,100,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	360,000	3,660,000

研究分野：混相流体力学

科研費の分科・細目：(分科) 機械工学 (細目) 流体工学

キーワード：混相流，マイクロ・ナノバブル，超音波

1. 研究開始当初の背景

超音波を用いた診断は，幅広い分野で行われているが，近年，その超音波を応用した新しい治療技術が開発されている。マイクロ・ナノバブルを用いた血管造影や，DDS，さらにはがん細胞等への遺伝子導入による治療などが挙げられる。一方でそのミクロなメカニズムは未知な点が多い。そのためより詳細な現象を観察するためのシステムを開発し，メカニズム解明を図る。

2. 研究の目的

未知な点が多く含まれる，医療用のマイクロ・ナノバブルに対して，静的な圧力変化や

動的な圧力変化に対する応答を調べる。そのため，観察可能な光学系システムの構築を行う。また顕微鏡観察が不可能なサイズの気泡に関しては，間接的な気泡計測手法の確立を行う。

3. 研究の方法

マイクロバブルを高解像度で撮影するために，光学テーブル上に光学系を組み，CCD素子の大きさをきちんと考慮することでワーキングディスタンスをある程度確保して，高分解能な観察系を構築する。また CCD カメラだけでなく，高速度カメラにも対応できるように光源の変更を可能にする。実験装置の

全体図および強拡大のためのテストセルを図1に示す。

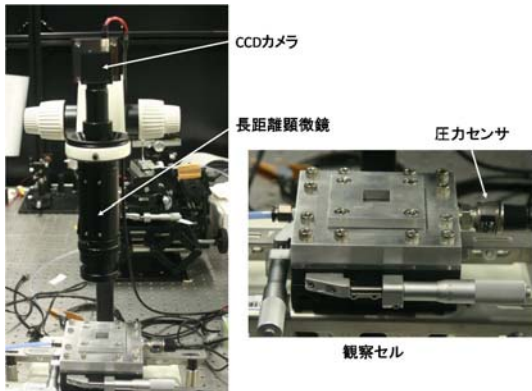


図1 実験装置全体図と観察セル

また、サブマイクロスケールの気泡は顕微鏡を用いて観察することが困難であるため、高感度イメージインテンシファイヤを用いて、気泡の発光を捕らえることで、気泡振動の有無を捕らえられるようにする。イメージインテンシファイヤを用いた撮影装置の概略を図2に示す。超音波洗浄機底部から高さ620mmの位置に、イメージインテンシファイヤおよび、ファイバ窓付き CCD カメラを設置し、単焦点レンズを使用して撮影を行った。試料液体には超純水および水道水を使用した。観測は暗室内にて入射する光を遮った状態で行った。

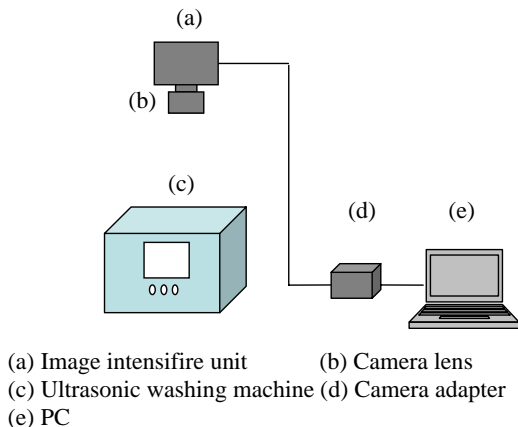


図2 イメージインテンシファイヤを用いた装置概略図

4. 研究成果

まず、目的として挙げられた装置の開発を行った。その結果、ワーキングディスタンスを19mm程度確保して、分解能が1000Lp/mm程度の観察系を構築した。その装置を用いて、場の圧力を静的に変化させ、マイクロバブル

の強度評価を行った。その結果、従来数十秒のオーダーと評価されていたレボビストの寿命は、その生成方法に強く依存し、生成方法によっては、数日間存在できること、極わずかな圧力変化によりその寿命が大きく異なることを明らかにした。また、静的な圧力変化に対して非常に敏感であり、特に圧力を減少させる際に形状が球形から大きく変化してしまうこと、圧力を増加させた場合、10kPa程度の圧力まで耐えることが可能なこと、などを明らかにした。

成果の一例として、図3にマイクロバブルの可視化例を示す。図に示されるように、非常に小さなマイクロバブルが鮮明に可視化されており、また外部の圧力変動により収縮する様子が観察される。なお、収縮後いずれの場合も気泡を形成している気泡に吸着している物質が残り、再度圧力を増加する際の気泡核の役割を果たすことも観察された。

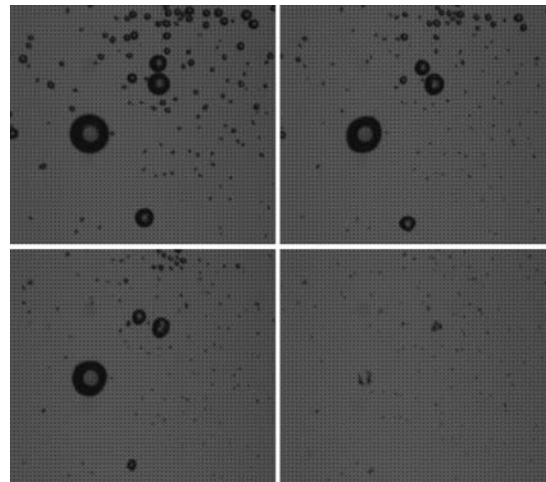


図3 マイクロバブルの収縮

一方、観察が困難なサブマイクロメートルスケールの気泡振動を可視化するために、高感度イメージインテンシファイヤを用いることで、極微弱な光を捕らえることに成功した。市販の超音波洗浄機レベルの弱い音圧での動的な圧力変化による気泡振動の計測に成功し、温度の影響や気泡核の影響などについて確認をした。

図4に極微弱な光を捕らえることに成功した一例を示す。図は超音波作動の有無を比較しており、作動時(右図)には明らかに輝度の高い部分が観察される。超音波の照射時のみに発生することから、音響キャビテーションによるソノルミネッセンスと考えられる。

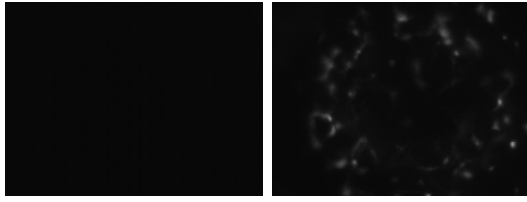


図4 イメージインテンシファイヤによるソノルミネッセンスの観察

先に述べたように様々な影響を調べたが、その一例として、温度の影響を図5に示す。図5に示すように、キャビテーションによる発光は温度の上昇に伴い減少する。これは気泡内に存在する蒸気の影響と考えられる。気泡収縮速度が速くなると、気泡内の蒸気が完全に凝縮できずそのためクッション効果が働き気泡収縮を妨げる方向に働いたためと考える。これは一般的なキャビテーションで知られている事項であり、このことから、本装置を使用すれば、キャビテーション検出装置としても応用可能であることがわかる。

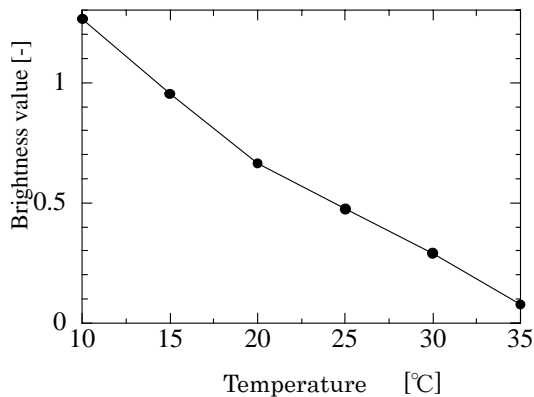


図5 ソノルミネッセンス発光における温度の影響

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 7件)

Toshiyuki Sanada, Ayaka Sato, Minori Shirota and Masao Watanabe, "Motion and coalescence of a pair of bubbles rising side by side", *Chemical Engineering Science*, vol.64, 2659-2671 (2009).

真田俊之, 森川康一, 齋藤隆之, 「単一気泡および気泡群が誘起する流れ場」, *混相流研究の進展* 4, pp.111-116, (2009) .

Minori Shirota, Toshiyuki Sanada, Ayaka Sato and Masao Watanabe, "Formation of a sub-millimeter bubble from an orifice using pulsed acoustic pressure waves in gas phase", *Physics of Fluids*, 20, 043301, (2008).

T.Sanada, K.Sugihara, M.Shirota and M.Watanabe, "Motion and drag of single bubbles in super-purified water", *Fluid Dynamics Research*, vol.40, 534-545 (2008).

佐藤文香, 城田農, 真田俊之, 渡部正夫, 「単一気泡の形状と定常抗力」, *混相流研究の進展* 3, pp.35-41, (2008)

Toshiyuki Sanada, Minori Shirota, Masao Watanabe, "Bubble wake visualization by using photochromic dye", *Chemical Engineering Science*, vol.62-24, 7264-7273 (2007).

M.Watanabe, M.Matsubara, T.Sanada, H.Kuroda, M.Iribe and M.Furue, "High Speed Digital Video Capillaroscopy, Nailfold Capillary Shape Analysis and Red Blood Cell Velocity Measurement", *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, Vol.2, 81-92, (2007).

[学会発表] (計 3件)

Toshiyuki Sanada, Shu Takagi and Takayuki Saito, Numerical study on the drag coefficient for an ellipsoidal bubble with fore-aft asymmetry, 61th Annual Meeting, American Physical Society, Division of Fluid Dynamics, (2008年11月23日).

Masaki Iribe, Mizuho Matsubara, Yuki Nakamura, Toshiyuki Sanada and Masao Watanabe, Blood flow visualization with high speed digital video capillaroscopy, The 7th JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference (TFEC2008), (2008年10月14日).

Toshiyuki Sanada, Koichi Morikawa, Manabu Yamamoto and Takayuki Saito, Relationship between mass transfer from a dissolving bubble and flow induced by the

bubble, The 7th JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference (TFEC2008), (2008年10月14日).

[その他]

解説記事

真田俊之, サブミリスケールの気泡発生制御とその計測, 日本機械学会流体工学部門ニューズレター, 2008年4月号

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真田 俊之 (SANADA YOSHIYUKI)
静岡大学・工学部・助教
研究者番号: 50403978

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし