

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21760136

研究課題名（和文） 界面捕獲法による流路中の細胞挙動の数値シミュレーション

研究課題名（英文） Numerical Simulation of Biological Cell Behavior in Fluid Channel by Using Interface Capturing Method

研究代表者

深潟 康二 (FUKAGATA KOJI)

慶應義塾大学・理工学部・准教授

研究者番号：80361517

研究成果の概要（和文）：

本研究では計算負荷の軽い二相流数値シミュレーション法である界面捕獲法を拡張して細胞を含む流れを扱えるようにすることを目的とし、レベルセット法に等方弾性皮膜モデルを組み合わせた数値シミュレーション手法を開発した。特に膜の変位をオイラー的に表現するためにレベルセット関数を利用した定式化を提案し、その有効性を確認した。また、複数の細胞の衝突を扱えるよう、レベルセット関数を利用した反発力モデルを提案し、その効果を確認した。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we aimed at developing a numerical simulation method that can handle fluid flows containing biological cells by extending the interface capturing methods used for numerical simulation of two-phase flows, which have light computational load. We developed a new method based on the combination of the Level Set Method and an isotropic elastic membrane model. In particular, we proposed a formulation utilizing the level set function to represent the displacement of the membrane in the Eulerian frame and its effectiveness was confirmed. In addition, to handle the collision of multiple cells, we proposed a repulsive force model utilizing the level set function and its effectiveness was also confirmed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・流体工学

キーワード：バイオ流体力学

1. 研究開始当初の背景

持続可能で安心・安全な社会の構築のためには、エネルギー分野、及びバイオ・医療工学分野における技術革新が肝要であり、どちらにおいても装置のマイクロ化が重要な鍵の一つとなっている。エネルギー分野における熱交換器や燃料電池のマイクロ化・高性能化、あるいはバイオ・医療分野における統合分析チップの開発においては、これらに必ず現れるマイクロ流路内の二相流熱流動の予測技術が必要不可欠である。

バイオ・医療分野におけるマイクロ二相流熱流動に関連して、近年、間葉系幹細胞やiPS細胞などの有用な細胞を培養・分別するためのマイクロ流体デバイスが数多く提案されているが、デバイスの設計は試行錯誤に頼る部分が多い。細胞等が有する粘弾性特性を考慮し、その細胞が複雑形状の流路中でどのように変形しながら流れていくか、また、流路壁とどのような相互作用を起こすのか、これを数値シミュレーションによって精度よく予測する技術が確立できれば、マイクロ細胞ハンドリングデバイスの開発を大いに加速できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究ではマイクロ流路中での細胞挙動の高精度数値シミュレーションを目指し、粘弾性挙動を示す物体を含み、さらには三相（流体、物体、壁）界面での相互作用を含んだ二相流の数値シミュレーション技術を開発することを目的とする。同様の系、即ちマイクロ流路中の細胞挙動の数値シミュレーションは、過去のプロジェクトにおいても試みられているが、ここではFront-Tracking法と呼ばれる界面追跡法をベースにしていたために、計算手続きが煩雑であり、計算結果の検証や実問題のシミュレーションを行うには至らなかった経緯がある。本研究では、近年成熟しつつあるLevel-Set法と呼ばれる界面捕獲法をベースとした手法を構築することで実問題のシミュレーションを目指す。

Level-Set法ではLevel-Set関数と呼ばれる連続的な標識関数の移流計算により移動・変形する界面を捕獲する。Level-Set法ではFront-Tracking法のように細胞表面に配置した計算粒子の移流やそれらの計算粒子間のトポロジーの再構築といった煩雑な手続きが必要ないため、三次元化への拡張が容易と考えられ、また多数の細胞を含む流れを扱う場合においても、原理的に計算負荷が増大することは無い。しかし、粘弾性を持つ膜（細

胞膜）を連続関数であるLevel-Set関数を用いてどのように表現するか、膜の挙動と流体との相互作用をどのように定式化するかが手法構築にあたっての課題である。

また、Level-Set法による二相流シミュレーションでは2つの物体がある距離以下に近づくと自動的に融合してしまうが、実際の細胞と同様、弾性あるいは非弾性衝突を表現できるような計算法にすることも大きな課題となる。

3. 研究の方法

本研究ではマイクロ流路中での細胞挙動の高精度数値シミュレーションを目指し、粘弾性挙動を示す物体を含み、さらには三相界面での相互作用を含んだ二相流の数値シミュレーション技術を開発する。

まず、マイクロ管内気液二相熱流動解析のためのCIP-Level Set法に基づく軸対称二次元熱流動シミュレーションコードを、二次元デカルト座標系・液液二相流を扱えるように改良・発展させる。

次に、粘弾性膜の変形を、平衡からのずれとして表現できるような界面の移流モデルを提案し、気液二相流の表面張力に対する連続体モデル（CSFモデル）に倣って、粘弾性膜挙動と流体との相互作用を連続体に対する体積力としてモデル化する。

検証問題としては、最も簡単な細胞モデルとして、均質なニュートン流体を内包する粘弾性皮膜を考え、上記の各モデルを組み込んだコードを用いてシミュレーションを行う。流路としては蛇行する二次元矩形流路あるいは急収縮・急拡大を伴う二次元流路を用い、その中を流れる単一の細胞の挙動を計算する。一連のシミュレーションの結果より、各モデルと物理法則の整合性およびコードの健全性を検証する。また、計算の検証のために簡単な実験装置を製作し、計算と同様の系での実験及び画像計測を行い、比較する。

4. 研究成果

平成21年度は細胞モデルの細胞膜に等方性弾性皮膜モデルを適用し、Level Set関数による細胞膜の変位算出方法（図1）を提案し、急縮小・急拡大流路での数値シミュレーション結果より提案した細胞モデルは定性的に正しく変形を捕らえることができるということがわかった（図2）。また複数の細胞モデルを取り扱う場合に細胞モデルが重なることを回避するために反発力モデルを提案した。細胞モデル同士を衝突させるシミュレ

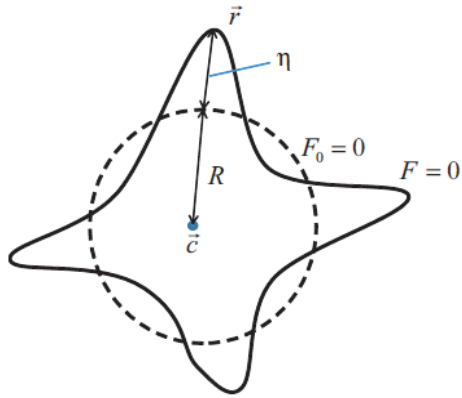


図1 Level Set 関数 (F) を用いた細胞膜変位 (η) の計算法 [学会発表⑤]

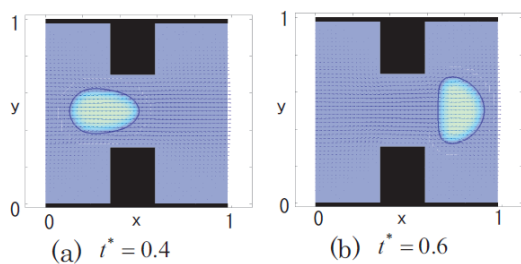


図2 提案した計算手法および膜モデルの急拡大縮小流路における定性的検証 [学会発表⑤]

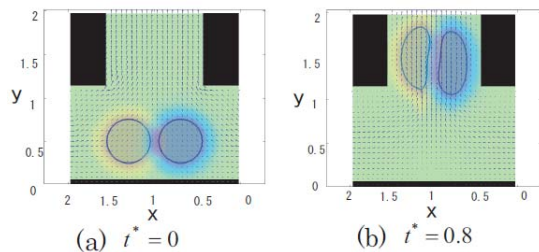


図3 提案した反発力を用いた2つの細胞の流れの数値シミュレーション [学会発表⑤]

シオンから、細胞同士が衝突した時に反発力を入れた計算では界面の重なりを回避できることがわかった (図3). 本研究で提案した手法は簡便かつ Level Set 法との親和性の高いものであり、容易に3次元計算に拡張できると考えられる. また、本提案手法の応用問題の候補として考えられる、旋回培養器中の細胞の集積のラグランジュ粒子追跡シミュレーションを行い、レファレンスデータを得た (図4).

平成22年度は開発した計算手法の定量的な検証のために、まず従来の研究で良く用いられている Front-Tracking 法 (ラグランジュ系) の計算と比較した. またこれを拡張し3次元コードを開発した (図5). 定量的な評価

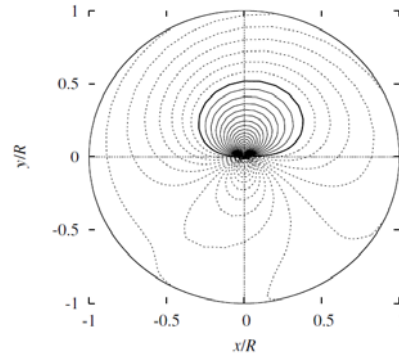


図4 旋回培養器中の細胞の半径方向速度カウンター [雑誌論文①, 図書①]

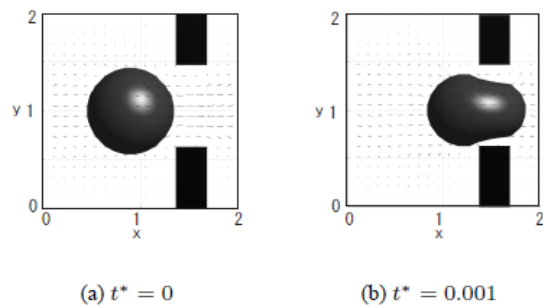


図5 急縮小・急拡大流路を通過する単一細胞の3次元シミュレーション [学会発表②, ③]

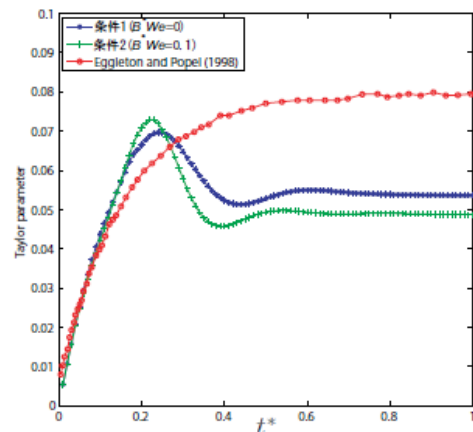


図6 一様せん断中に置かれた単一細胞の変形に関する超弾性体モデルを用いたラグランジュ系計算手法 (Eggleton and Popel (1998)) との比較 [学会発表②, ③]

のために、一様せん断中に置かれた単一細胞の変形に関して超弾性体モデルを用いたラグランジュ系の計算と比較したところ、微小変形の場合には両者は定量的に一致するが、等方性弾性皮膜モデルでは大変形は正しく捕えられないという結果が得られた (図6). また、計算の検証用データを得るために、液

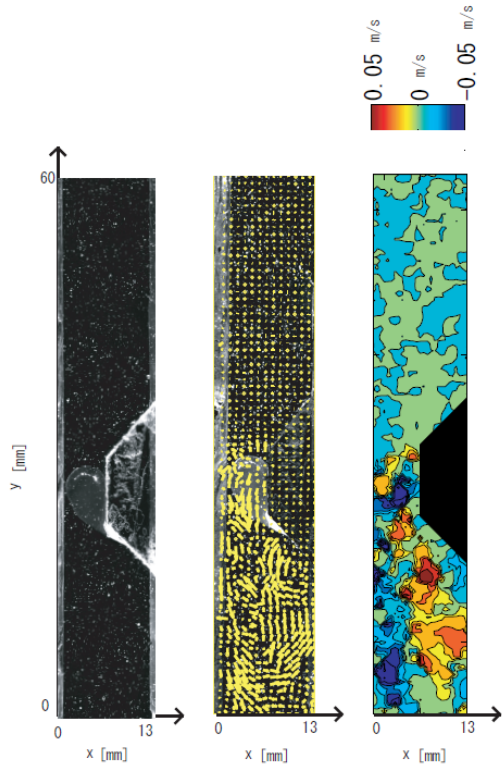


図 7 縮小・流路中のグリセリン液滴の挙動：(左) カメラによる取得画像 (中) PIV 処理によって得られた速度ベクトル場 (右) 同・速度場コンター [学会発表②]

相中の気泡および液滴の挙動の実験を行い、画像計測データを得た (図7)。

平成23年度は前年度の結果明らかになった点の改良を試みたが、数値不安定性が顕著になり、最終年度に行う予定であった計算と実験との本格的な比較をするまでには達しなかった。その後数値不安定性は主にLevel Set 法に用いられる再初期化の手順で発生することが分かったため、Level Set法の代わりにPhase Field法を用いることとし、検証問題としてレイリー・テイラー不安定性の問題およびこれに一樣せん断を加えた問題の数値シミュレーションを行った結果、Level Set法 (図8) よりも長時間安定に計算が行えることが分かった (図9)。

本研究ではオイラー系の数値シミュレーション手法で細胞の流動を捉えることを目的としていた。一番の難題は細胞膜の挙動をオイラー的に表現することで、計画1～2年目にはその点を中心に研究を進めてきたが、その膜モデルとベースとなる二相流シミュレーション手法である Level Set 法を組み合わせると数値的に不安定になりやすいことが分かり、ベースとなる手法自体を見直す必要が出てきた。今後はベースとなる二相流数

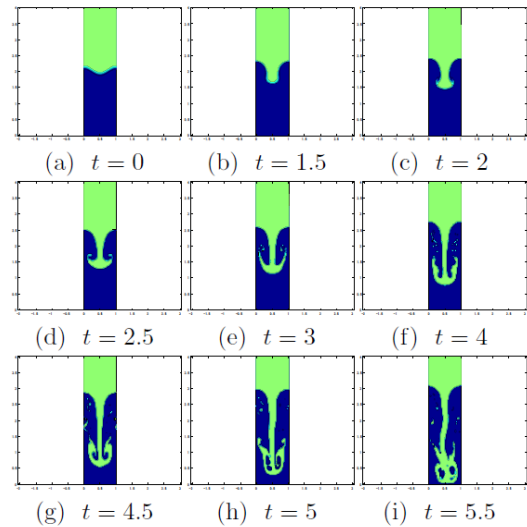


図 8 Level Set 法によるレイリー・テイラー問題の数値シミュレーション結果 [学会発表①]

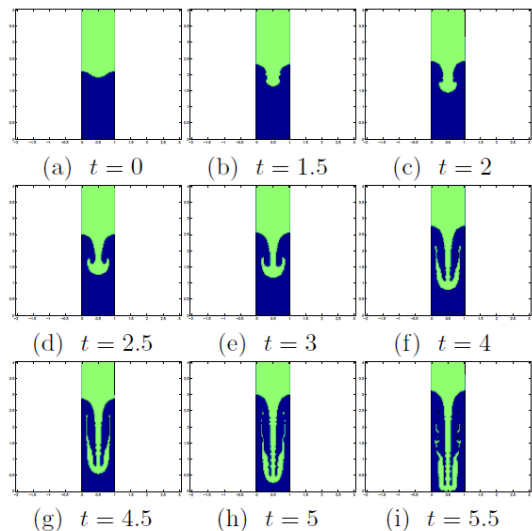


図 9 Phase Field 法によるレイリー・テイラー問題の数値シミュレーション結果 [学会発表①]

値シミュレーション手法そのものの改善に取り組むたい。

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 1 件)

- ① K. Fukagata, K. S. Furukawa, and T. Ushida, "Analysis of cell accumulation mechanism in a rotational culture system," Journal of Mechanics in Medicine and Biology, 査読有, 11 巻, 2011, pp. 407-421.

[学会発表] (計 5 件)

- ① 橋本和卓, 深潟康二, 「Level set 法を用いた単純せん断下の二相界面挙動の数値シミュレーション」, 日本機械学会関東学生会第 51 回学生員卒業研究発表講演会, 習志野, 2012 年 3 月 9 日, pp. 223-224.
- ② 矢内貴士, 田村秀一, 井上薫, 深潟康二, 「鉛直矩形管内における液相中の単一気泡および液滴の挙動」, 日本機械学会関東学生会第 50 回学生員卒業研究発表講演会, 横浜, 2011 年 3 月 18 日 (震災のため中止となったが, 発表扱い).
- ③ S. Tamura and K. Fukagata, "Development of membrane model by using Level-Set method," Proc. 7th Int. Conf. on Flow Dynamics, Sendai, November 1-3, 2010, pp. 488-489.
- ④ 田村秀一, 深潟康二, 「CIP-Level Set 法を用いた細胞膜モデル計算手法の開発」, 第 24 回数値流体力学シンポジウム, 横浜, 2010 年 12 月 20 日-22 日, Paper B3-2, pp. 1-2.
- ⑤ 田村秀一, 横田理央, 深潟康二, 「CIP-Level Set 法を用いたマイクロ流路中の細胞挙動の数値シミュレーション」, 第 22 回計算力学講演会, 金沢, 2009 年 10 月 10 日-11 日, Paper 2002, pp 1-2.

[図書] (計 1 件)

- ① 古川克子, 深潟康二, 牛田多加志, 「旋回培養による軟骨再生」, 細胞療法・再生医療のための培養システム (紀ノ岡・酒井編), CMC 出版, 2010, pp. 120-127.

[その他]

ホームページ等

<http://www.fukagata.mech.keio.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

深潟 康二 (FUKAGATA KOJI)
慶應義塾大学・理工学部・准教授
研究者番号：80361517

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし