

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25630079

研究課題名(和文)医療用ターゲティングマイクロバブルの力学的挙動の解明

研究課題名(英文) Investigation of dynamical behaviors of targeted microbubbles for medical applications

研究代表者

杉浦 壽彦 (SUGIURA, TOSHIHIKO)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：70265932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ターゲティングマイクロバブルの力学的挙動の解明とその医療への応用を目的として、理論、数値解析および実験により、超音波照射下でのバブルの力学的非線形挙動の解明を試み、さらにバブル群の力学的挙動を実験的に調べた。その結果、非線形挙動や非球形振動への高分子膜の影響、分数調波共振への壁面の影響、壁との結合がバブルの振動に与える影響、壁面近傍のバブルの力学的挙動とその周囲でのマイクロジェット発生現象、複数バブルの非線形相互作用による振動モードの局在化、バブル群の体積振動時の並進運動の特徴などを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：With a view to clarifying dynamical behaviors of targeted microbubbles and their medical applications, this research tried to clarify nonlinear dynamical behaviors of an insonified bubble analytically, numerically and experimentally, and further investigated dynamical behaviors of a bubble cluster experimentally. Findings of this research include effects of polymer membranes of a bubble on its nonlinear or nonspherical oscillations, effects of a nearby wall surface on subharmonic resonances of a bubble, effects of attachment of a bubble to a wall on its oscillations, dynamical behaviors of a bubble close to a wall and micro-jet generation around the bubble, oscillation mode localization caused by nonlinear interaction between bubbles, and features of translational motion of a bubble cluster showing volume oscillation.

研究分野：機械力学

キーワード：振動工学 超音波 マイクロバブル 非線形動力学 モード局在化

## 1. 研究開始当初の背景

生体内超音波画像診断の精度向上用造影剤として臨床で利用されているマイクロバブルについて、疾患部細胞壁に発現する受容体(レセプター)分子を標的(ターゲット)としてこれに選択的、特異的に結合するリガンドと呼ばれる物質(抗体、ペプチドなど)をバブル膜表面に付けた構成のターゲティングマイクロバブル(図1)に関する研究が近年増えつつある(K.W. Ferrara, et al., Lipid-Shellled Vehicles: Engineering for Ultrasound Molecular Imaging and Drug Delivery, Accounts Chem. Res., 42(7), 2009, pp.881-892, など)。この応用として、疾患部を局所的に可視化する分子イメージングや、ソノレーション(超音波穿孔法)との併用によるドラッグデリバリーシステム(DDS, 薬物や遺伝子の細胞内への選択的導入)が期待されている。この応用での基本の3プロセスは、疾患部への結合(ターゲティング)、疾患部の診断(分子イメージング)、疾患部の治療(ドラッグ放出)である。これらの応用に向けたバブルの最適化のためには、リガンドの付加や疾患部との結合がバブルの力学的挙動に与える影響を把握することが特に重要と考えられるが、これまでにまだ十分な研究が成されていない。

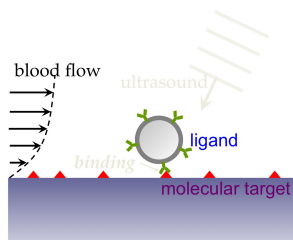


図1 ターゲティングマイクロバブルのイメージ

## 2. 研究の目的

本研究では、ターゲティングマイクロバブルの力学的挙動の解明とその医療への応用を目的として、(1)バブルと細胞壁疾患部(ターゲット)との結合力(ターゲティングへの応用)、(2)超音波照射時のバブルでの非線形共振の基礎特性(共振のハード性またはソフト性と直流成分の正負、高調波や分数調波の発生条件等)や壁近傍に位置する場合の非線形挙動(分子イメージングへの応用)、(3)表面モードの励振条件と非線形性に起因するモード局在化の条件等(ドラッグの効果的放出への応用)、を実験や解析により調べ、ターゲティングマイクロバブル特有の挙動をマクロ理論的に明確に記述し、その医療への応用可能性(1)ターゲティング、(2)分子イメージング、(3)ドラッグ放出)を検討する。

## 3. 研究の方法

(1)高分子膜と非線形振動 ターゲティングマイクロバブルの非線形挙動について、まず高分子膜を有するバブルの基本特性を把握するための実験と分子動力学計算に取組み、その結果を基に、分子間力を考慮した力学特性のマクロ理論的記述を試み、非線形動力学解析を行った。実験では、超音波探触子によるエコー計測システムに加えて、高輝度極短時間発光源(数十 mJ, ns) + 顕微鏡 + 高速度カメラの光学的計測システムにより数 MHz の振動を画像分析した。とくに、照射超音波の音圧と周波数による影響を調べた。数値解析では、高分子膜を有するバブルに対して粗視化型分子動力学計算を適用し、高性能ワークステーションによる計算から、バブル径に伴う表面張力の変化を求めた。解析では、分子動力学計算で得られた力学特性(特に表面張力とバブル径との関係)のマクロ理論的記述に基づいて非線形動力学解析を行い、発生しうる非線形振動の特徴や、分数調波共振条件等を調べた。

(2)非球形振動(表面モード、壁近傍など) 表面モード励振や壁近傍での振動などでの非球形振動の解析を実施するために、軸対称気液二相流モデルに基づくCIP法&C-CUP法および境界要素法による数値解析プログラムを開発し、表面モード励振や壁近傍での振動における非球形振動の様子のシミュレーションを試みて、解析や実験との比較を行いつつ、現象の考察を行った。

(3)複数バブルの動力学現象 バブル群の振動現象は気液界面の合体と分裂を伴う複雑な混相流であり、バブル群の体積振動における非線形局在化現象(複数のバブル間で生じる振動エネルギーの局在化)はもとより、体積振動時の並進運動すらも十分に調べられてはいない。ここでは、真空ポンプによって容器内の圧力を減じる工夫をすることに加え、スケールアップしたバブルでの計測を進め、微細化したバブル群観察実験での撮影データ画像解析を行い、体積振動に伴う並進運動の結果について、従来の単一バブルの理論との比較を行った。さらに、複数バブルの並進運動の非線形解析のほか、複数バブルの非線形連成に伴うモード局在化の可能性を非線形ノーマルモード法および多重尺度法という非線形解析手法を用いて理論的に検討した。

## 4. 研究成果

ターゲティングマイクロバブルの力学的挙動の解明とその医療への応用を目的として、主に理論と数値解析によるバブルの力学的非線形挙動の解明を進め、さらにバブル群の力学的挙動について実験的な検討も行

った。その研究成果の概要は以下の通りである。

(1) 非線形挙動への高分子膜の影響 高分子膜を有するマイクロバブルにおいて、バブル径による表面張力の変化を分子動力学計算から算出することに成功し、その結果をマクロ的なバブル非線形振動計算に取り込むことにより、さらに圧縮型振動や分数調波共振等の実験で報告された非線形挙動が現れることを数値計算より確認した。

(2) 分数調波共振への壁面と高分子膜の影響 調和バランス法による非線形解析と数値計算を行って、壁からの反射波により分数調波が発生する超音波の周波数帯域と加振振幅の閾値が下がること、また膜の座屈による表面張力の急激な変化により加振振幅の閾値が下がることを明らかにした。

(3) 非球形振動 表面モード励振や壁近傍での振動などでの非球形振動の解析を可能とする数値解析プログラムの開発：差分法的なC-CUP法および境界要素法による数値解析プログラムを開発し、球形振動時の圧縮型振動や分数調波共振等の非線形振動を計算できたほか、表面モード励振や壁近傍での振動における非球形振動の様子シミュレーションにも成功した。高分子膜の影響：軸対称気液二相流モデルに基づく数値流体力学シミュレーション(CIP法およびC-CUP法)により、高分子膜があるとバブルの非球形振動が起こりやすいことを確認した。壁との結合の影響：境界要素法によるシミュレーションで形状変化を考慮できるように改良し、壁面付近での音響キャピテーションや壁面に付着したバブルの振動解析に成功した。後者では、壁との結合に起因したバブルの固有振動数の変化が再現された。

(4) 超音波照射下での壁面近傍のバブルの動力学挙動の数値解析 軸対称気液二相流モデルに基づく数値流体力学シミュレーション(CIP法およびC-CUP法)により、壁面近傍バブルの挙動を解析し、マイクロジェットの発生仕方、周囲の圧力や流れの急激な変化をより詳細に調べた。特に、細胞壁を模擬したモデリングでの解数値析では、十分薄い膜壁の場合に、超音波照射下で偏平形に変形したバブルが膜を貫通する結果が得られた。

(5) 複数バブルの相互作用 並進運動：超音波照射下で相互作用する2個のバブルの並進運動のパターンと、バブルの大きさ、バブル間距離、音圧、加振振動数などの条件との関係を数値計算および非線形解析により調べ、超音波と2個のバブルの振動の位相差によってパターンが決まることを明らかにした。モードの局在化：複数のバブル

の非線形相互作用により、バブル間距離と超音波の振動数と振幅の条件によって、連成の振動モードの分岐が発生し、一方のバブルが大振幅で共振し、もう一方が小振幅で共振する、いわゆるモードの局在化が起こりうることを、非線形ノーマルモード法および多重尺度法という非線形解析手法を用いて理論的に予測し、さらに数値積分や境界要素法による数値解析によって、解析に基づく予測の妥当性を確認した。

(6) 超音波と干渉するバブル群の動力学挙動に関する実験的検討 微細化したバブル群の体積振動の観察実験を行い、その撮影データの画像解析から従来の単一バブルの理論との比較を行った結果、体積振動時のバブル群の並進運動が単一バブルの理論の拡張によってほぼ説明できることを示唆した。

## 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)

[学会発表](計 14 件)

Kengo Mori, Toshihiko Sugiura, Numerical analysis of microbubble deformation near a high-viscous liquid in ultrasound field, The 9th International Conference on Multiphase Flow, 2016.5.24, Florence (Italy)

Naohiro Sugita, Toshihiko Sugiura, Spherical and translational dynamics of a collapsing cavitation bubble cluster, The 21th European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging, 2016.1.21-22, Rotterdam (The Netherlands)

杉田直広、杉浦壽彦、周期的に変動する圧力場において球形クラスター気泡にはたらく第二ビヤクネス力、第36回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム、2015.11.5、つくば国際会議場(茨城県・つくば市)

Naohiro Sugita, Toshihiko Sugiura, A numerical study on the natural frequency of a microbubble bound to a surface, The 20th European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging, 2015.1.22-23, Rotterdam (The Netherlands)

Naohiro Sugita, Toshihiko Sugiura, Nonlinear localization in two gas bubbles in an ultrasound field, The 1st International conference on ultrasonic-based applications from analysis to synthesis, 2014.9.15-17 Costa da Caparica (Portugal)

杉田直広、杉浦壽彦、音響連成した二つのマイクロバブルにおける非線形ノーマルモード、日本機械学会機械力学・計測制御部門 Dynamics & Design Conference 2014、2014.8.26-29、上智大学(東京都・千代田区)

Keita Omiya, Hiroki Kubo, Kei Terada, Toshihiko Sugiura, Numerical study on nonlinear oscillation and translation of an insonified microbubble, The 19th European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging, 2014.1.23-24, Rotterdam (The Netherlands)

杉田直広、杉浦壽彦、境界要素法を用いた超音波照射下における微小気泡の非線形応答解析、日本機械学会機械力学・計測制御部門 Dynamics & Design Conference 2013、2013.8.26-30、九州産業大学(福岡県・福岡市)

大宮啓太、久保弘樹、杉浦壽彦、C-CUP 法を用いた超音波照射下におけるマイクロバブルの非線形振動解析、日本混相流学会混相流シンポジウム 2013、2013.8.09-11、信州大学(長野県・長野市)

金澤翔真、鶴岡聖、杉浦壽彦、分数調波の発生におけるマイクロバブルの非線形相互作用の影響、日本混相流学会混相流シンポジウム 2013、2013.8.09-11、信州大学(長野県・長野市)

Shoma Kanazawa, Akira Tsuruoka, Toshihiko Sugiura, Effects of microbubble interaction on occurrence of subharmonics, IEEE 2013 Joint UFFC, EFTF, PFM Symposium, 2013.7.22-25, Prague (Czech Republic)

Naohiro Sugita, Mitsutoshi Fujiwara, Toshihiko Sugiura, Effects of hard-spring characteristics of radial oscillation on parametrically excited surface oscillations of a lipid-coated bubble, The 8th International Conference on Multiphase Flow, 2013.5.26-31, Jeju (Korea)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dynamics.mech.keio.ac.jp/research/bubble/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

杉浦 壽彦 (SUGIURA, Toshihiko)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：7 0 2 6 5 9 3 2