

令和元年6月3日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K06079

研究課題名(和文) 流体工学ワクチンによる強毒性インフルエンザパンデミック阻止に関する研究

研究課題名(英文) Study on the prevention of a pandemic outbreak of high virulence influenza using engineering vaccine

研究代表者

山川 勝史 (Yamakawa, Masashi)

京都工芸繊維大学・機械工学系・准教授

研究者番号：90346114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、強毒性鳥インフルエンザパンデミック時の被害を最小限に抑えるため、その主たる感染ルートである飛沫核感染において、感染メカニズムの解明と予防策を流体力学的観点から追究することを目的とする。具体的には気流計算にウイルス学に基づくパラメータおよび周辺環境の詳細な情報を取り込むことで、高い精度でのウイルスの振る舞いを捉えてきた。本研究では室内気流を制御することでその感染率の低下を狙う流体工学ワクチンの開発に注力した。さらに室内流と気道流を連続的に計算する手法については、境界部の接続も含め概ね完成させることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は人類の脅威である鳥インフルエンザパンデミックに対し、予防策を工学的な観点から追究したものであり、特定の期間では医薬分野以上にその効果が期待できるものである。またインフルエンザに限定されない幅広いウイルス感染やまた放射能の拡散等にも応用できるものとなっている。

研究成果の概要(英文)：To prevent the damage in outbreak of high virulence influenza, on droplet nuclei infection as main route of the infection, finding its mechanism and prevention were studied. It was investigated from the point of view of fluid dynamics. Using airflow computation with parameters of virus and its environment based on virology, behaviour of influenza virus was calculated in a high accuracy. In the case of computation for flows in an indoor environment, unstructured mesh system was adopted to express a detail shape of human. Then, delicate flow changes with sneezing and coughing were computed using active boundary conditions. In the case of flows in respiratory tract, a motion of breathe with lungs were expressed using the moving grid method to specify viral landing points. Furthermore, we tried to develop the fluid dynamics engineering vaccine to prevent the infection by controlling an airflow. Also, a consecutive calculation among indoor and respiratory tract is nearly completed.

研究分野：流体工学

キーワード：インフルエンザウイルス 流体力学 数値流体力学 ウイルス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2010年代の初旬～中旬にかけ西アフリカでは致死率が40%を超えるエボラ出血熱が流行し、1万人以上の死者を出した。また隣国である大韓民国ではMERS(中東呼吸器症候群)が流行し、いつ日本に飛び火してもおかしくない状況であった。人々がウイルス感染に過敏になっていった時期である。一方、日本では季節病の一種とみられている季節性インフルエンザは致死率は0.05%程度ではあるが、年間累計患者数が1000万人をこえる国民病である。一方強毒性鳥インフルエンザが1997年にヒトへの感染が確認されて以来、ヒトからヒトへの感染能力を持つ鳥インフルエンザの出現、つまり強毒性インフルエンザによるパンデミックの勃発まであと数年ともいわれている。その頃のデータでは致死率は54%(現在N数の増加により減少はしているものの)、感染率は季節性を上回るのには容易に予想できる。つまり国内だけでも第2次大戦以上の死者を出すことになる。このような脅威に対し、医薬分野だけでなく人類の知恵を結集して立ち向かうべき問題であり、工学者としてもできることはあると考えていた。特にパンデミックワクチン(ウイルスを特定してから製造される適正なワクチン)製造に必要な半年間を如何にして生き延びるかをまず考える必要があった。

さて、インフルエンザの感染は接触感染、飛沫感染、飛沫核感染の3つに分類されている。前記2つについてはそれぞれ、手洗いの励行、患者のマスク着用にて容易に防止できる。つまりパンデミックの原因は所謂空気感染である飛沫核感染を如何にして防ぐかがポイントとなる。空気感染を防止するには空気を遮断すれば良いが、患者の隔離(感染防止)に最適な減圧室は全国でも2千床程度であり、パンデミック時には到底利用できない。しかしながら空気を完全に遮断できなくても、室内の気流を制御すればエア流れに連動するウイルスの動きをコントロールすることで大幅な感染率の削減が期待できる。たとえそれが10%の削減であっても数百万の命を救うことができることになる。これが本研究の大きな動機となっている。

報告者はこれまでに気流中のウイルスの特異な振る舞いについて注目し、より高精度な解析を進めてきた。具体的には、ウイルスの質量や体積がほぼゼロとみなせることから、従来から気流=ウイルスとしてその位置座標が評価されてきたが、ウイルスを取り巻く水分によるウイルス自身の沈降、またその水分量に影響を及ぼす湿度や温度、さらにウイルスの寿命やウイルス同士の衝突、ヒトの免疫力等あらゆるパラメータを取り込んだ解析を行ってきた。また簡単なモデルではあるが電車内や教室において感染シミュレーションを行うとともにヒトの気道についてもウイルス着床位置の計算など、感染ルートの特異な方法を構築してきた。

2. 研究の目的

本研究ではエンジニアリングの立場から新型インフルエンザの感染を防止する方法を提案することを最終目的としている。一般的にインフルエンザの感染は屋内で発生することが知られており、またその室内では換気やエアコンによりある程度の気流制御が可能であることも理解されている。また鳥インフルエンザに限定すると、空気感染では患者の口から発したウイルスが被感染者の肺に到達して初めて起こる。よってそのルートのみを断つことで感染を事前に防止することが出来る。この気流制御を用いた感染防止方法を本研究では“流体工学ワクチン”と呼んでいる。このワクチンは主となる医薬分野における半年の空白期間(パンデミックワクチンの製造期間)を埋めることが可能であり、その意味では唯一のパンデミック対策ワクチンとも呼べる。本研究の目的はこの流体工学ワクチンを作成することにある。

3. 研究の方法

流体工学ワクチンとはヒト-ヒト間においてインフルエンザウイルスの飛翔による感染を室内エア制御により防止する手法を示している。ただし実際にウイルスを使用した実験は実施が困難であり、またウイルス寿命などの特性を解析にて取り入れるため人工粉末など擬似ウイルスの使用では再現性に問題が残る。よって本研究では計算流体力学(CFD)を用いてコンピュータ内に作成した仮想空間内において実験を行うこととした。CFDでは計算速度向上が常に課題となり、また工学ワクチン生成のためのケーススタディには計算効率の向上が研究成果に大きな影響を及ぼす。しかしながら計算精度向上のため本研究では使用する計算格子を構造系から非構造系に変更している。つまり最も効率の悪い組み合わせ(非構造格子+非圧縮性流体)であり何等かの対策が必要であった。費用対効果を考え、並列計算法についてかなりの時間を費やしMPI, OpenMP, MPI/OpenMPハイブリッド, GPU/GPUまで検討を重ねたが著しい速度向上には繋がらなかった。よって今回は次の2点に焦点を絞って報告することとした。以下にそれらの研究方法について述べる。

(1)流体工学ワクチン生成のための室内エア制御について調査を行った。検査対象としてパンデミック時に限らず常に感染拡大のきっかけとなる小学校の教室を選んだ。教室には教員と生徒を配置し、換気扇により教室のエア流れが発生するとともに、ウイルスそのものも換気口から排出される。室内エアの流れを考察するとともに、排気量の違いによる気流の振る舞いについても調査した。

(2)教室の前方に立った教員よりウイルスを発生し、その影響を調査した。排気量の違いによるウイルス自体の振る舞いを計算するとともに、本研究では新たに咳により発生する乱流浮遊雲によるウイルスの影響も調査を行った。

4. 研究成果

まず計算対象となる教室モデルおよび教員と生徒モデルを図1に示す。室内の広さは一般的なものであるが、計算効率を優先させるため、子供の人数と9名と限定している。また生徒の身長は小学校低学年の平均である。図2には教室内のエアの出入りを示している。教壇に向かって左上部に換気扇1か所を設置し強制的にエアの排出を行っている。この排気に伴い教室の4つの扉下部に設置された換気口（4か所）から教室内へエアが流入する。換気量については文科省HPに記載されている教室の必要換気量より算出している。

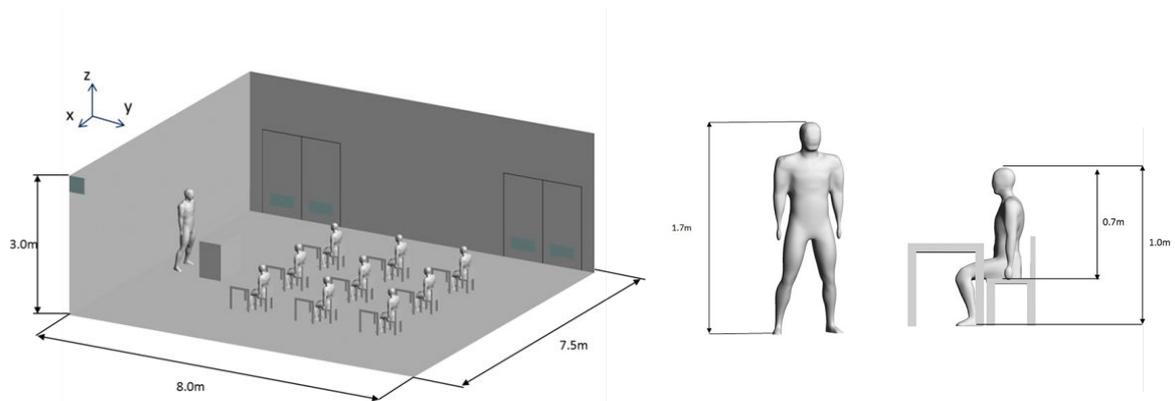


図1 教室および教員生徒の計算モデル

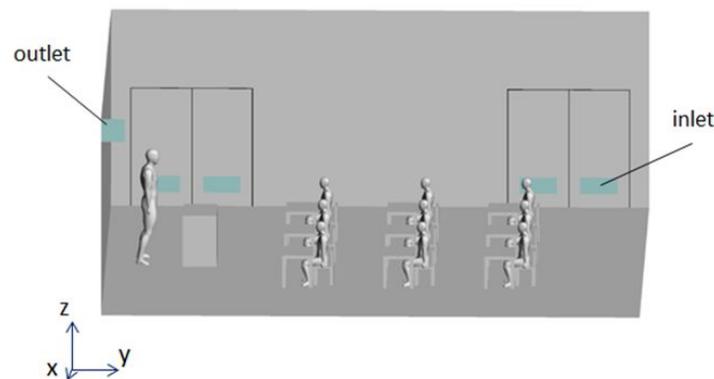


図2 教室内のエアの出入り

続いて計算方法について簡単に記述する。流体計算は教室内および人間の気道（口鼻から肺の入り口）に対して実施したが、本報告では教室流れについて説明する。室内空間には人体形状を再現するため非構造格子を採用している。図3には教員の頭部周りの計算要素を示しており、人体に近い箇所は細かい格子で物体形状を再現し、物体（人体）から離れるにつれて格子を大きくすることで効率的な計算を目指している。またこのような四面体要素を教室全体では600万個程配置し、個々の要素上において流れの物理量を評価している。気体は非圧縮性流体として方程式を解き、得た気流状態結果を用いて、ウイルスの振る舞いを再計算している。

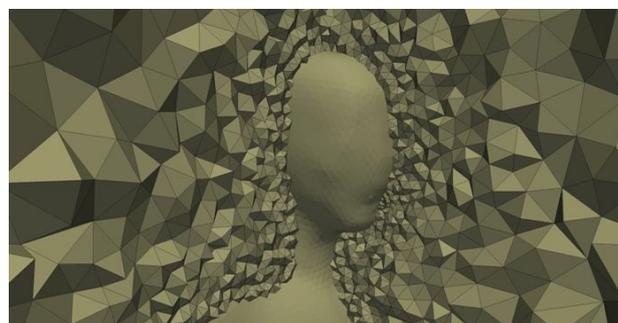


図3 教員の頭部周りの計算格子

次に室内エア流れの制御について記述する。まず規定の流量を排気した場合の教室内流れを図4に示す各扉下部から流入したエアが室内を複雑に流れた後、換気口より排出されている様子を確認できる。また図5には教室前方の換気口（2か所）と後方の換気口（2か所）それぞれから流入したエアの様子を別々に示している。前方から流入したエア（図5左）は教室の3

分の1程度の領域のみを通った後、換気扇から排出されている。一方後方から流入したエア(図5右)は教室全体を流れると共に、前方からの流入エアに随伴される形で教室前方部においても穏やか流れを起こしている。これらの全く異なる結果は換気口の位置によりエア流れの領域を分断できる可能性を示しており、重要なパラメータの一つであると言える。

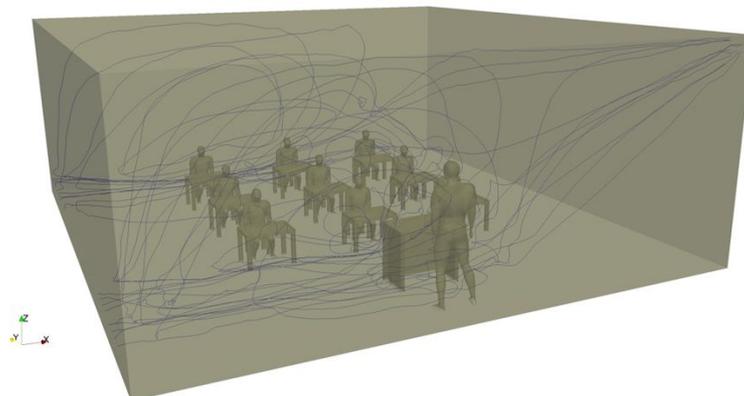


図4 教室内エア流れの流線図



図5 各換気口からの流入エアの様子(左:前方からの流入,右:後方からの流入)

続いて排気量を2倍にした場合の、各換気口からの流入エアの様子を図6に示す。強制排気量を向上させウイルスの浄化を狙ったものだったが、両者とも流れがより複雑化すると共に、その影響範囲を拡大させている。つまり感染予防には効果が無いもしくは不利な状況であると言える。ただし排気量のコントロールはウイルスの振る舞いを制御可能であるとも言えるため、引き続き詳細な条件出しが必要であると言える。



図6 2倍排気時の流入エアの様子(左:前方から,右:後方から)

ウイルスの拡散結果について記述する。図7には患者(教員)の咳により拡散されたウイルスの様子を $t=0.05$ および $t=0.15$ について示している。口から発射されたウイルスが時間と共に拡散している様子を確認することができる。また今回ウイルス滴(ウイルスの周りに水分を含ませ、実際の状況に合わせたもの)の半径を $2\sim 1000\mu\text{m}$ まで16種類に分類し観察したが、初速付近においてはウイルス滴の径による差異はほとんど見られなかった。また換気扇による排気量を2倍に増加させたときの計算結果との比較も行った。ウイルスの拡散形状の明確な違いは見られるものの、大凡の飛翔位置に差は無く、こちらも咳による初速の影響が大きいことが分かった。

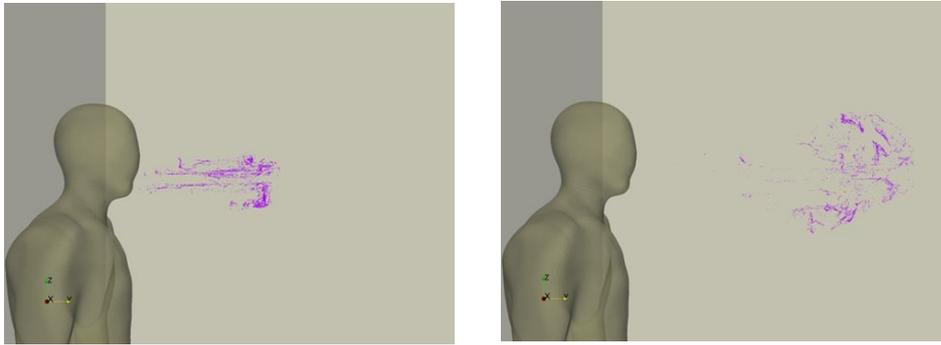


図7 通常排気時のウイルスの状況 (左: $t=0.05$, 右: $t=0.15$)

最後に乱流浮遊雲による影響の調査を行った．乱流浮遊雲は Lydia Bourouiba らの研究結果をもとに図8のように決定した．この雲の影響をインフルエンザウイルスについて言及された計算例は無かったため調査を行った．結論から述べると，ミクロ的な明確な差異は見られたが教室全体からみたウイルス挙動の変化はほとんどみることが出来なかった．

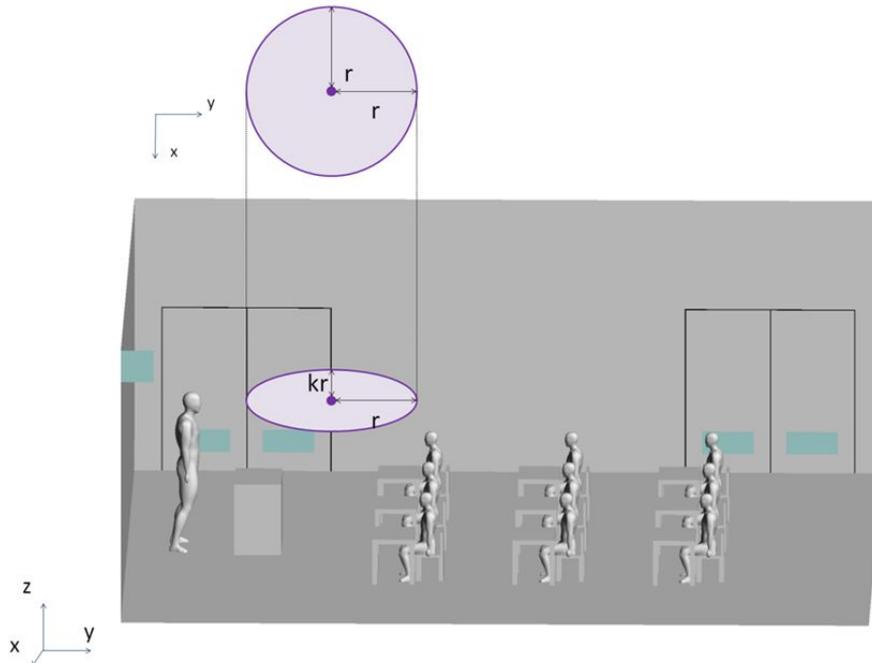


図8 乱流浮遊雲の位置と計算のモデル

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

Ryoji Tamaki, Masashi Yamakawa, Study on the Nozzle Jet in Arc Spraying, Applied Mathematics and Mechanics, 査読有, Vol.37, No.12, pp.1394-1402

DOI:10.21656/1000-0887.370554

水野徳人 山川勝史, 水中ドルフィンキック時における人体周り流れの数値シミュレーション, 日本機械学会論文集, 査読有, Vol.83, No. 845, Paper No. 16-00049,

DOI:10.1299/transjsme.16-00049

Masashi Yamakawa, Naoya Mitsunari and Shinichi Asao, Numerical Simulation of Rotation of Intermeshing Rotors using Added and Eliminated Mesh Method, 査読有, Procedia Computer Science, 108C(2017) 1883-1892

DOI:10.1016/j.procs.2017.05.061

Sadanori Ishihara, Masashi Yamakawa, Takeshi Inomoto and Shinichi Asao, Free Surface Flow Simulation of Fish Turning Motion, Lecture Notes in Computer Science, 査読有, LNCS 10862, pp. 24-36

DOI:10.1007/978-3-319-93713-7_2

Ryoji Tamaki and Masashi Yamakawa, Elucidation of Mechanism for Reducing Porosity in Electric Arc Spraying Through CFD, Lecture Notes in Computer Science, 査読有, LNCS 10860, pp. 418-428

DOI:10.1007/978-3-319-93698-7_32

石原定典, 山川勝史, 井ノ本健, 浅尾慎一, 複数の魚が曲線運動する場合の自由表面流れに関する数値解析, 査読有, Transactions of JSCEs, Paper No.20190001

DOI:10.11421/jscs.2019.20190001

Ryoji Tamaki and Masashi Yamakawa, Effect of Plate Mounted between Two Wires in Electric Arc Spraying, Journal of Computational Science, 査読有, 32 (2019) 56-67

DOI:10.1016/j.jocs.2019.02.006

〔学会発表〕(計 18 件)

Sadanori Ishihara, Kenichi Matsuno, Masashi Yamakawa and Shinichi Asao, Parallel numerical simulation of free surface flow with moving submerged object, Parallel CFD, 2016

R. TAMAKI, Y. IMAI and M. YAMAKAWA, ANALYSIS OF NOZZLE JETS IN ARC SPRAYING BY PARALLEL COMPUTATIONAL FLUID DYNAMICS AND SCHLIEREN SYSTEM, Parallel CFD, 2016

Momoha Nishimura, Ryuta Sakashita, Masashi Yamakawa, Kenichi Matsuno and Shinichi Asao, Parallel Computing for Propeller Aircraft Model Based on Aerodynamics and Flight Dynamics, Parallel CFD, 2016

Masashi Yamakawa, Yusuke Ikuno, Kenichi Matsuno, Shinichi Asao, Unstructured Computing using Euler and Navier-Stokes Equations in an OpenMP Parallel Environment, Parallel CFD, 2016

Shinichi ASAO, Kenichi MATSUNO, Masashi YAMAKAWA, Sadanori ISHIHARA, A parallelization of a Moving Mesh Method with Sliding Mesh Approach for Incompressible Flow, Parallel CFD, 2016

Masashi Yamakawa, Satoshi Chikaguchi and Shinichi Asao, Numerical Simulation of Tilt-Rotor Plane Using Multi Axes Sliding Mesh Approach, ISTP-27, 2016

Momoha Nishimura, Ryuta Sakashita, Masashi Yamakawa, Kenichi Matsuno and Shinichi Asao, Numerical Simulation of Aircraft Model Towards Digital Flight Based on Unstructured Moving Computational Domain Method, ISTP-27, 2016

Shinichi Asao, Masashi Yamakawa, Kenichi Matsuno and Sadanori Ishihara, Progressive Development of Sliding Mesh Approach for Simulations of a Flow Around Moving Body, ISTP-27, 2016

Momoha Nishimura, Ryuta Sakashita, Masashi Yamakawa, Kenichi Matsuno and Shinichi Asao, Simulation of Aerobatic Maneuver with unstructured Moving Computational Domain method, APISAT, 2016

T. UKAI, M. YAMAKAWA AND S. ASAO, ACCELERATION OF EULER/NAVIER-STOKES SOLVER WITH PARALLEL COMPUTATIONS, Parallel CFD, 2017

Masashi Yamakawa, Naoya Mitsunari and Shinichi Asao, Numerical Simulation of Rotation of Intermeshing Rotors using Added and Eliminated Mesh Method, ICCS, 2017

Sadanori Ishihara, Masashi Yamakawa, Takeshi Inomoto and Shinichi Asao, Free Surface Flow Simulation of Fish Turning Motion, ICCS, 2018

Ryoji Tamaki and Masashi Yamakawa, Elucidation of Mechanism for Reducing Porosity in Electric Arc Spraying Through CFD, ICCS, 2018

Masashi Yamakawa, Tomoya Ukai and Shinichi Asao, Unstructured Parallel Computing for Euler/Navier-Stokes Solver, ACFD, 2018

Shinichi Asao, Masashi Yamakawa and Yuto Mori, Study on Moving Cuttlefish by Fin Motion and Fluid Flow Around It, ACFD, 2018

Sadanori Ishihara, Masashi Yamakawa, Takeshi Inomoto and Shinichi Asao, Parallel Free Surface Flow Simulation of Fish Turning Motion, ACFD, 2018

Masashi Yamakawa, Hiroki Takemoto, Shinichi Asao and Yongmann M. Chung, Influenza Viral Infection Simulation in Human Respiratory Tract, ISTP-29, 2018

Ryoji Tamaki, Yasuaki Imai and Masashi Yamakawa, Elucidation of Jet Phenomena in Electric Arc Spraying through CFD and Schlieren System, ISTP-29, 2018

〔その他〕

ホームページ

<http://www.etrl.kit.ac.jp/index.html>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。