

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06026

研究課題名(和文)非定常運動を伴う赤血球膜の変形挙動が物質輸送に与える影響の解明

研究課題名(英文)Elucidation of effects of deformation behavior of red blood cell membranes in unsteady motion on the mass transfer

研究代表者

宮内 優 (Miyuchi, Suguru)

東北大学・流体科学研究所・助教

研究者番号：00758691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、複雑形状の毛細血管網内で非定常運動をする赤血球膜の物質輸送への影響の解明を目的として、流体と弾性膜の連成解析コードと膜を介した物質輸送解析コードの開発と改良を行った。3次元計算の拡張性を重視してレベルセット関数を導入し、赤血球内部流体に対して高い体積保存性を保証する計算アルゴリズムを実装した。毛細血管中の赤血球膜変形による物質拡散能への影響の解明は今後の課題として残っている。

研究成果の概要(英文)：For elucidation of effects of the deformation of the red blood cell membranes in unsteady motion on the mass transfer in a capillary with complex geometry, the analysis codes of the fluid-membrane coupling and the mass transfer across the membrane have been developed. The level set method is introduced for the extension to three-dimensional analyses, and the computational algorithm for high volume conservation of the fluid inside the red blood cell is implemented. The elucidation of the effects of the deformation of the red blood cell membrane on the capacity of mass diffusion remains as the future work.

研究分野：流体工学

キーワード：数値流体力学 赤血球 流体構造連成 物質輸送

1. 研究開始当初の背景

微小循環では酸素・栄養素の供給や老廃物の排出などの物質交換が活発に行われており、生体内の恒常性の維持に関して本質的な役割を担っている。例えば、呼吸不全によって酸素のガス交換能力が低下することにより様々な臓器の機能が低下することが知られている。将来には国際的に高齢化が進んでいくために肺機能に障害をもつ人口はますます多くなると予測される。微小血管内流れにおける物質輸送メカニズムを深く理解し、物質輸送を巧みに制御することによって、呼吸器・循環器系疾患に対する治療法の提案やドラッグデリバリーシステムの高度化に貢献できると考えられる。

本研究では特に酸素運搬に関連する物質輸送現象を対象とする。酸素は赤血球のヘモグロビンと結合することによって効率的に体全身に酸素を運搬する。毛細血管においてはその血管径が赤血球のサイズと同等であるため血液を均質な流体とみなすことができず、赤血球の変形能が血流の流動特性に大きな影響を与える。赤血球を考慮した血流解析はこれまでに多く行われている。しかし、今までに行われた毛細血管内の赤血球による物質輸送に対する数値解析では、赤血球膜面上の境界条件として簡易な条件を与えた解析がほとんどであり、膜の変形が膜近傍の濃度境界層および膜を透過する物質流束に及ぼす影響を調べた研究はほとんどない。膜の大変形を伴う非定常運動により、流体と膜の界面に形成される濃度境界層が影響を受け、膜を透過する物質流束および物質輸送の拡散能に大きな影響を与えていると考えられる。

報告者はこれまでに膜を介した物質輸送問題に対する数値計算法を独自に開発し、解析解を用いた検証を行い、提案手法の有効性を示した。膜面上における物質の透過条件として、膜表裏の濃度差と物質流束が線形関係であるモデルを用いており、従来の研究に比べ、よりリアリスティックな物質輸送現象を再現できる。また、提案手法は、移動・変形を伴う複数の膜の取り扱いを想定した計算法となっているため、赤血球による酸素輸送現象に提案手法を適用することが可能である。

2. 研究の目的

従来の生体内物質輸送に関する研究ではバルクの流れが物質輸送効率に与える影響を調べたものがほとんどである。しかし、肺毛細血管内の物質輸送のメカニズムは複雑であり、酸素や栄養素などの拡散能を支配する因子は不明である。肺毛細血管内で赤血球は大きく変形しながら流動するが、赤血球膜の変形により膜表裏に形成された濃度境界層が影響を受け、その結果、物質輸送効率が大きく変化するものと考えられる。本研究で

は、非定常運動・大変形を伴う赤血球膜の物質輸送への影響の解明を目的とする。報告者が独自に開発した、膜を介した物質輸送に対する手法と、流体と膜の連成解析法をカップリングすることにより、変形する赤血球の物質輸送特性を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究は非定常運動・大変形を伴う赤血球膜の物質輸送への影響の解明を目的としている。研究遂行のために、流体・弾性膜・膜を介した濃度拡散の相互作用問題に対する解析手法の開発を行い、実際の肺毛細血管網にみられる分岐と曲がりを多数有する血管形状に対して流動解析および物質輸送解析を行う。

(1) 流体と膜の連成解析コードの開発

これまでに多くの流体と膜の連成解析法が提案されている。流体計算に直交格子を用いる immersed boundary method は容易に複数の膜を扱うことができる特長を持つことから、赤血球の流動シミュレーションに多く使用されている。本研究においても immersed boundary method を採用し、流体と赤血球の相互作用を取り扱う。immersed boundary method では、膜の変形と移動は周囲流体の流速場からの膜の速度を補間し、時間発展させることによって行う。補間した速度場は連続の式を満足しないことが指摘されており、赤血球内部流体の体積保存性に対して慎重に調査する必要がある。時空間方向の離散化法による Immersed boundary method の数値誤差を評価し、最適な離散化法を選定する。

(2) 膜を介した物質輸送解析コードの開発

報告者が独自に開発した膜を介した物質輸送の数値解析法を、膜と流体格子の交点の情報が必要としない手法に発展させる。膜表裏の濃度差によって膜を透過する物質流束が生じるという膜透過条件を界面非適合格子で再現できる手法を、報告者は独自に開発した。この手法では、膜表裏の濃度の不連続をシャープに再現でき、物質の透過と不透過の両方を同じ計算アルゴリズムで扱うことができるといった特長を持つ。しかし、その手法では流体格子と膜格子の交点を探索する計算アルゴリズムが必要となっている。この操作は3次元計算の際に高コストとなることが予想される。そこで、レベルセット関数を導入し、陰的に界面を取り扱う。レベルセット関数とは距離を表す関数であり、本研究では膜の内外を判別するために用いる。この関数を導入することにより、三角形分割や四面体分割が不要となり煩雑な幾何学的な操作を避けることが可能となる。既存の研究では赤血球膜表面に対して濃度の値を既知のものとして与える解析や、膜表裏の不連続を考慮していない解析がほとんどである。本

研究では、膜を透過する物質流束に関する数理モデルとして、膜表裏の物質濃度差に比例した膜透過流束が生じるモデルを採用しているため、既存の研究に比べ、より実際の赤血球膜の酸素輸送現象に近いシミュレーションが再現可能である。

(3) 微小循環における赤血球膜の変形が物質輸送に与える影響の解明

赤血球膜の弾性および血管径をパラメータとした直接数値シミュレーションを行い、各パラメータが物質輸送に与える影響について調査を行う。単純な直円筒形状の血管および分岐や曲がりが多い多数存在する肺毛細血管を模擬した血管の2種類に対して解析を行う。さらに赤血球が血管内流動で示す特徴的な変形挙動(multi-file flow やタンクトレド運動)に対して、膜表面から流入する物質流束および濃度境界層の変化に着目した解析を行うことで、それらが物質輸送の効率に与える影響を解明する。

4. 研究成果

Immersed boundary method の時空間方向の離散化は Griffith (2012)らの研究結果を参考に実装し、カプセル内の流体の体積保存性を検証した。傾斜遠心力を受ける円形カプセルを解析の対象とし、初期形状と定常状態の形状を比較し、その体積誤差は0.1パーセント未満であることを確認し、研究遂行に対して十分な精度であると判断した。また、壁面近傍の赤血球挙動に関して、傾斜遠心力を受けるカプセルを解析し、膜の弾性と傾斜遠心力の角度がカプセル挙動に与える影響を詳細に調べた。この解析は壁面近傍を移動する赤血球の壁との摩擦特性を明らかにする目的で行った。膜の弾性が小さいほど、移動速度、壁面とカプセル間の距離は小さくなること、カプセル底面の迎角は小さくなることわかった。また、傾斜遠心力を与える角度が大きくなるほど移動速度、壁面とカプセル間の距離、カプセル底面の迎角が大きくなることわかった。

膜を介した物質輸送解析法に関しては、数値積分におけるサブエレメントへの分割を回避するためにレベルセット法を導入して膜の近似精度の検討を行った。Extended finite element method に倣い、膜を含む流体要素においてレベルセット関数を有限要素法の形状関数を用いた多項式として定義した。数値積分にはガウス求積法を採用し、形状関数の次数に対して1次、2次、3次の双線形関数を用いた。検証対象は2次元矩形流体要素内の1次元の膜要素とし、折れ線形状と円形状の2種類の膜形状を使用した。形状関数の次数の増加に伴ってレベルセット関数による膜形状の近似精度が向上することが確認でき、3次の形状関数で十分な精度をもつこと

がわかった。膜が移動する問題に対する、レベルセット法による数値積分法の有効性を調査するために一定速度で膜が移動する問題に対して解析を行った結果、流体要素と膜形状の交点を探索し、厳密に数値積分する従来の方法に比べ大きく精度が低下しないことが確認でき、レベルセット関数による膜形状の近似が有効であることがわかった。

本実施期間では、解析方法の改良と開発まで実施できたが、微小循環における赤血球膜の変形が物質輸送に与える影響の解明まで至らず、今後の課題として残っている。

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8件)

S. Miyauchi, T. Hayase, Development of Numerical Method for Mass Transfer across the Moving Membrane with Selective Permeability: Approximation of the Membrane Shape by Level Set Method for Numerical Integral, 19th International Conference on Computational Fluid Dynamics, 2017.2.27, Barcelona, Spain

宮内優, 早瀬敏幸, L. Brandt, F. Lundell, S. Bagheri, 傾斜遠心力場における円形カプセル挙動の2次元数値解析(膜の弾性の影響), 日本機械学会 第29回バイオエンジニアリング講演会, 2017.1.19, ウィンクあいち(愛知, 名古屋)

S. Miyauchi, T. Hayase, L. Brandt, F. Lundell, S. Bagheri, Two-Dimensional Numerical Simulation for the Effect of Capsule Elasticity on its Behavior near a Plate in a Fluid under an Inclined Centrifugal Force Field, The 16th International Conference on Biomedical Engineering, 2016. 12.7, Singapore, Singapore

S. Miyauchi, T. Hayase, A. Alizad Banaei, J. C. Loiseau, L. Brandt, Three-Dimensional Numerical Analysis for an Erythrocyte Behavior near a wall in a fluid under an inclined centrifugal force, 16th International Symposium on Advanced Fluid Information, 2016.10.11, Miyagi, Japan

宮内優, 早瀬敏幸, L. Brandt, F. Lundell, S. Bagheri, 傾斜遠心力場におけるカプセル挙動の2次元数値解析(傾斜遠心力の角度がカプセル挙動に与える影響), 日本流体力学会年会 2016, 2016.9.28, 名古屋工業大学(愛知, 名古屋)

A. Alizad Banaei, J. C. Loiseau, L. Brandt, S. Miyauchi, T. Hayase, Analyzing a single deformable cell in an inclined centrifuge microscope: a numerical study, 5th Micro and Nano Flows Conference, 2016.9.14, Milan, Italy

宮内優, 竹内伸太郎, 梶島岳夫, 透過性を考慮した膜による物質輸送の数値シミュレーション, 日本機械学会第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 2016.1.9, 東京工業大学(東京, 目黒区)

S. Miyauchi, T. Hayase, L. Brandt, F. Lundell, S. Bagheri, Two-dimensional simulation of interaction between solid wall and capsule in fluid under centrifugal force field”, International Workshop on Flow Dynamics and Spintronics, 2015.11.13, Stockholm, Sweden

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮内 優 (Miyauchi Suguru)
東北大学・流体科学研究所・助教
研究者番号：00758691

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()