

令和元年6月12日現在

機関番号：17102

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2016～2018

課題番号：15KK0211

研究課題名（和文）室内空気質分布と人体経気道暴露濃度の数値予測モデルの深化と汎化（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Development of numerical prediction method for indoor air quality distribution and inhalation exposure concentration(Fostering Joint International Research)

研究代表者

伊藤 一秀 (Ito, Kazuhide)

九州大学・総合理工学研究院・教授

研究者番号：20329220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,100,000円

渡航期間： 12ヶ月

研究成果の概要（和文）：豪州RMIT大学のJiyuan Tu教授の研究グループと数値気道モデル開発で共同研究を推進した。特にほ乳類（ラット、イヌ、サル、ヒト）の数値気道モデル開発に関連して、(1)実人体のCT（コンピュータ断層撮影）データを用いた数値気道モデルの作成、(2)ラット、ビーグル犬、カニクイザルのCTデータを用いた数値気道モデルの作成、(3)数値気道モデル内の流れ場・汚染物質拡散場解析結果の検証用高精度実験データの計測、に取り組むことで、動物実験や模擬実験(in vitro)の代替法となりうる普遍的な数値解析モデルの可能性と有効性に関して議論を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鼻腔から気管支に至る気道内流れは、幾何形状が複雑で、層流から乱流への遷移を含む複雑流れ場であり、その解明と予測モデル構築は流体力学分野において学術的な意義を有する。またヒトを含むほ乳類の数値気道モデル開発に関する成果は、動物実験結果の人体への外挿精度の向上に加え、健康影響予測や薬剤開発といった公衆衛生学・医学分野への直接的な貢献も期待される。

研究成果の概要（英文）：In vivo studies involving mammal surrogate models for toxicology studies have restrictions related to animal protection and ethics. Computer models, i.e., in silico models, have great potential to contribute towards essential understanding of heat and mass transfer phenomena in respiratory tracts in place of in vivo and in vitro studies. Here, we developed numerical upper airway models of a rat, a dog, a monkey, and two humans by using computed tomography data and then applied computational fluid dynamics analysis.

The present study identified fundamental qualities of flow and heat/mass transfer phenomena in airways for mammals and has enabled discussions about quantitative differences of heat and mass transfer efficiency between different animals/species. The computer simulation results outlined, and physical insight provided in this study can be applied to the discussions of factor of safety between animal testing, human response, and other inhalation toxicology problems.

研究分野：建築環境工学

キーワード：数値気道モデル ほ乳類 経気道暴露

1. 研究開始当初の背景

抗インフルエンザ治療薬や気管支喘息の長期管理薬など、人体呼吸器系を薬剤の送達経路とした吸入薬剤を開発する上で、鼻腔・口腔から気道・気管支、肺を含む呼吸器系の流れ場データは基本的かつ本質的な情報となる。また、空気中には揮発性有機化合物(VOC)等のガス状物質からPM2.5や花粉等の微粒子(エアロゾル)まで多様な汚染物質が存在し、呼吸を介して体内に輸送・吸収される。この呼吸器系を介した人体暴露経路、すなわち経気道暴露問題は、汚染物質が流体(空気)により気道内を輸送される現象であり、その本質的理解のためには流体工学的な側面からの研究蓄積が求められている。呼吸器系を送達経路とする薬剤送達システム(DDS)の開発や、吸入毒性試験(Inhalation Toxicology Study)を実施する場合、倫理的な観点より、実人体を用いた被験者実験(in vivo)には大きな制約がある。そのため動物実験を実施してその結果を人間に外挿するか、模擬的な呼吸器系モデルを作成した上で実験室実験(in vitro)を行うことになる。特に経気道暴露の場合、ラット、ビーグル犬、カニクイザルが実験動物として使用されることが多いが、これらの小動物と人体において、呼吸器系の幾何形状や呼吸量、部位別の表面細胞組織の繊毛運動の差違を事前に把握した上で毒性試験結果を理解し、そのインパクトを人体スケールへ換算する必要がある。鼻孔から流入した汚染物質による経気道暴露の問題を実験動物と人間で定量比較するためには、両者の鼻腔内流れ場の相違と、微粒子輸送現象の差違、気道内沈着分布の差違を定量的に把握していることが本質的に重要な課題となるが、詳細かつ定量なデータを提供する既往研究事例は大変少ない。特に、空気中から鼻腔内表面(粘膜上皮細胞表面)までの輸送現象把握は、流体工学分野の研究者の貢献が求められている重要かつ喫緊の研究課題であるにも関わらず、我が国ではこの医学・工学分野の課題が連携した生体流体工学分野の研究蓄積が十分ではない。

2. 研究の目的

本研究では、実人体を用いた試験(in vivo)に代替可能な数値気道モデル(*in silico* Airway)の開発を最終目的とする。特に経気道暴露試験で汎用的に使用される実験動物であるラット、イヌ、サル、人間の各数値気道モデルを開発することで、動物実験や模擬実験(in vitro)の代替法となりうる普遍的な数値解析モデルの構築を目指す。加えて、人体(ヒト)や他の哺乳類の気道を対象として、複雑形状の鼻腔を含む気道内の速度場・温度場・粒子拡散場を高空間・高時間分解能で可視化計測する技術の開発にも取り組むことで、数値解析の検証用データの蓄積も行う。

具体的には、豪州 RMIT 大学の Tu 教授、Inthavong 准教授との国際共同研究を実施することで、以下に示す数値気道モデル開発に関連した3つの具体的な研究課題に取り組む。

- 課題(1): 実人体の CT (コンピュータ断層撮影)データを用いた数値気道モデルの作成
- 課題(2): ラット、ビーグル犬、カニクイザルの CT データを用いた数値気道モデルの作成
- 課題(3): 数値気道モデル内の流れ場解析結果の検証用高精度実験データの計測

3. 研究の方法

実人体を用いた被験者実験や動物実験は倫理的側面でその実施には非常に大きな制約がある。上記課題(1)では、2種類の実人体 CT データを用意し、複数の数値気道モデルを作製し、作成した数値気道モデルと計算流体力学 CFD (Computational Fluid Dynamics)を連成させて気道モデル内の速度場・温度場・湿度場・汚染物質濃度場の詳細解析を行う。気道モデル内の流体工学の特徴を定量的に明らかにすることで、固体差を定量的に議論する。

課題(2)では、経気道暴露試験に利用される代表的なほ乳類(実験動物)を対象として数値気道モデルを作製する。本研究ではラット、ビーグル犬、カニクイザルを対象として CT データを取得し、ヒト気道モデルと同一の手順にて実験動物の数値気道モデルを作製し、その流体工学的特徴を定量的に明らかにする。実験動物を対象とした経気道暴露実験をヒトに外挿する場合の予測精度の向上を目指し、実験動物と人体の気道モデルとの相対的差違を定量的に整理する。ラットに代表される小形ほ乳類から、サルに代表される中形、さらに人間まで、経気道暴露試験で対象となりうる哺乳類の幾何形状スケールの過半をカバーすることで、*in vivo* 試験の代用となりうる数値気道モデル(*in silico* サロゲートモデル)のプロトタイプモデルを整備する。

課題(3)では特にサルとヒトの数値気道モデル幾何形状データを基に、3D プリンタにて透明アクリル製の気道モデルを作製する。その上で、粒子画像流速計測法 PIV (Particle Image Velocimetry)を用いて、複雑幾何形状である気道モデル内の流れ場を精度良く計測する手法を確立し、数値解析検証用の流れ場データを蓄積する。

4. 研究成果

本研究では、主に課題(1)と課題(2)の数値気道モデル開発に関する部分を豪州 RMIT 大学と共同で実施し、課題(3)の基礎実験を申請者である伊藤の所属機関である九州大学で実施した。具体的な研究成果を以下に課題別に示す。

課題(1): 実人体の CT (コンピュータ断層撮影)データを用いた数値気道モデルの作成

本研究では、生体情報の取得に CT (TOSHIBA 64 列マルチスライス CT)を用い、DICOM データとして保存された一連の画像データを用いて数値解析用の気道モデルを作成した。病理診断などを目的とした CT 撮影は被曝量の最小化のために撮影部位を限定することが一般的である。人体呼吸器系は鼻腔から肺まで上半身に広く存在するため、特定の病理診断目的で撮影さ

れた一連の CT データに人体呼吸器系が欠損無く全部が含まれていることは非常に希である。そのため、本研究で利用した CT データは倫理委員会の助言を経て上半身をフル解像度で撮影したもので、CT の分解能(補完したスライスデータの間隔)は 0.25mm である。

呼吸器系は鼻腔・口腔から咽頭、気管を経由して気管支、細気管支となり肺胞に到達する。気管支第 4 分岐程度では内径が 2mm 程度になり、分岐が進むにつれて段階的に内径が小さくなり、肺胞管では 0.1mm 程度となる。気管支第 4 分岐以降の肺気道は、直径数 mm 以下の気管が 3 次元的に幾多にも分岐する複雑な形状をしているため、幾何形状の完全な捕捉が困難である。加えて、肺胞の幾何形状は非正常呼吸の際に大きく変化するため、定常的な幾何形状の再現も困難である。そのため、高精度の CT で撮影を行った場合でも分解能が 0.25mm 程度であることを考えれば、鼻腔・口腔から肺胞までの全ての呼吸器系の幾何形状を正しく抽出することは困難であり、結果として、実際のヒトを対象とした画像情報から呼吸器系幾何形状を抽出する場合には、気管支と細気管支の境界である気管支第四分岐までをモデル化の対象とした。

また、固体差を定量的に議論するために、年齢、性別、体型などが比較的一致した被験者 2 名分の CT データを利用して、2 種類のヒト数値気道モデルを作成した。

図 1 には被験者 1 (健康な成人男性)の上半身を対象として CT 撮影したデータを用いて、気道幾何形状を抽出した結果を示す。CT データは 2 次元のスライスデータの連続であるため、本研究では Mimics 4.0 (Materialise)を使用して 3 次元化を行っている。CT 撮影は、被験者が仰臥位状態(上向きの寝姿)で息を止めた状態で実施したため、図 1 に示したとおり、咽頭部と気管の境界部分が閉塞し、不連続となっている。流体解析で使用する数値気道モデルを作成するには、この不連続部分を手作業で連結し、口腔・鼻腔から気管支に至る連続した空間を作成した。図 2 に本研究で作成した 2 種類の数値気道モデルの概要を示す。

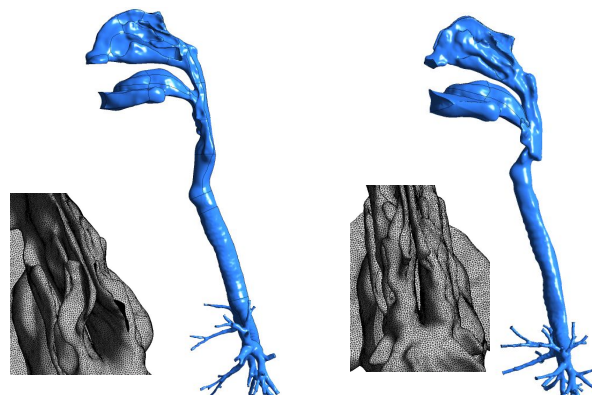


図 1 CT データより抽出した気道幾何形状 図 2 ヒト数値気道モデル (2 種類)

異なる被験者の CT データより抽出した気道幾何形状には明確な差があり、特に鼻腔幾何形状と咽頭部の狭窄部には非常に大きな差が観察される。この 2 種類のヒト気道モデルを対象として CFD 解析を実施した結果(紙面の都合で図は割愛)、左右ある鼻腔は相似ではなく、左右の幾何形状に明確な差があり、それ故、鼻腔内の流れ場にも左右で明確な分布の違いが確認された。同様に人体深部温度よりも相対的に低温の空気を呼吸により吸入した場合、左右の鼻腔内で明確な温度分布の差異が確認されるが、鼻腔を通過後の左右の流れが混合する咽頭部ではほぼ均一な温度分布となり、鼻腔空間形状が空気調和機能を担っていることが確認された。

被験者 1 と被験者 2 では明確な固体差が確認され、呼吸器系を利用した薬物搬送システム開発や、経気道曝露の詳細メカニズムの解明に取り組む場合に非常に重要な着目点となる。

課題(2)：ラット、ビーグル犬、カニクイザルの CT データを用いた数値気道モデルの作成

本研究課題では、ラット、イヌ、サル、ヒトの上気道を対象とした数値気道モデルを作成し、実験動物種間で上気道の解剖学的生体構造の差(幾何形状の差)を定量的に議論すると共に、哺乳類の数値気道モデルを対象とした CFD 解析と換気効率解析(SVE3 解析)を実施することで、上気道内流れ場と空気塊輸送効率に関して議論を行った。

各実験動物の数値気道モデルの基本的な作成手順は前節で報告したヒトを対象とした数値気道モデルの作成手順と同様であり、CT による 3 次元画像データ(DICOM)を基に、Mimics (Materialise)にて CT 画像の 3 次元化後、鼻孔から気管までの上気道を中心とした幾何形状を STL 出力し、引き続いて ANSYS/ICEM で表面形状のスムージング、流体メッシュ生成を行っている。以下、本研究で作成した各モデルの基本情報を概説する。

Rat: 今回用いたラットモデルは齧歯類の中でも遺伝子情報がほぼ完全に解読されており、各種のアレルゲンに対して気道反応性が高いとされる Brown Norway (BN)系統とした CT 撮影には体重 400 グラムのラットを用いた。口呼吸を行わない特徴から鼻腔から咽頭下部の幾何形状を対象とし、口腔は再現していない。

Dog: 生後 8 ヶ月で体重 11 キログラムのビーグル犬(雄)を対象とし、麻酔処理後に気管挿入して気道確保した状態で CT 撮影を実施した。口呼吸を行わない(熱交換のみ)特徴から鼻腔か

ら咽頭下部の形状を再現した．ビーグル犬の鼻腔は非常に複雑であり，幾何形状のスミージングが困難であったため，CTの解像度に合わせた複雑な幾何形状を残している．

Monkey：対象としたサルモデルは生後6ヶ月，体重1.2キログラムの雄であり，カニクイサル(*Macaca fascicularis*)を用いた．薬剤試験後に安楽死処理された後，1時間以内にCT撮影されたデータを使用している．サルモデルは数値気道モデルと完全に同一の幾何形状にて透明シリコンモデルを作成し，PIV計測を実施することでCFD解析の予測精度を検証している．

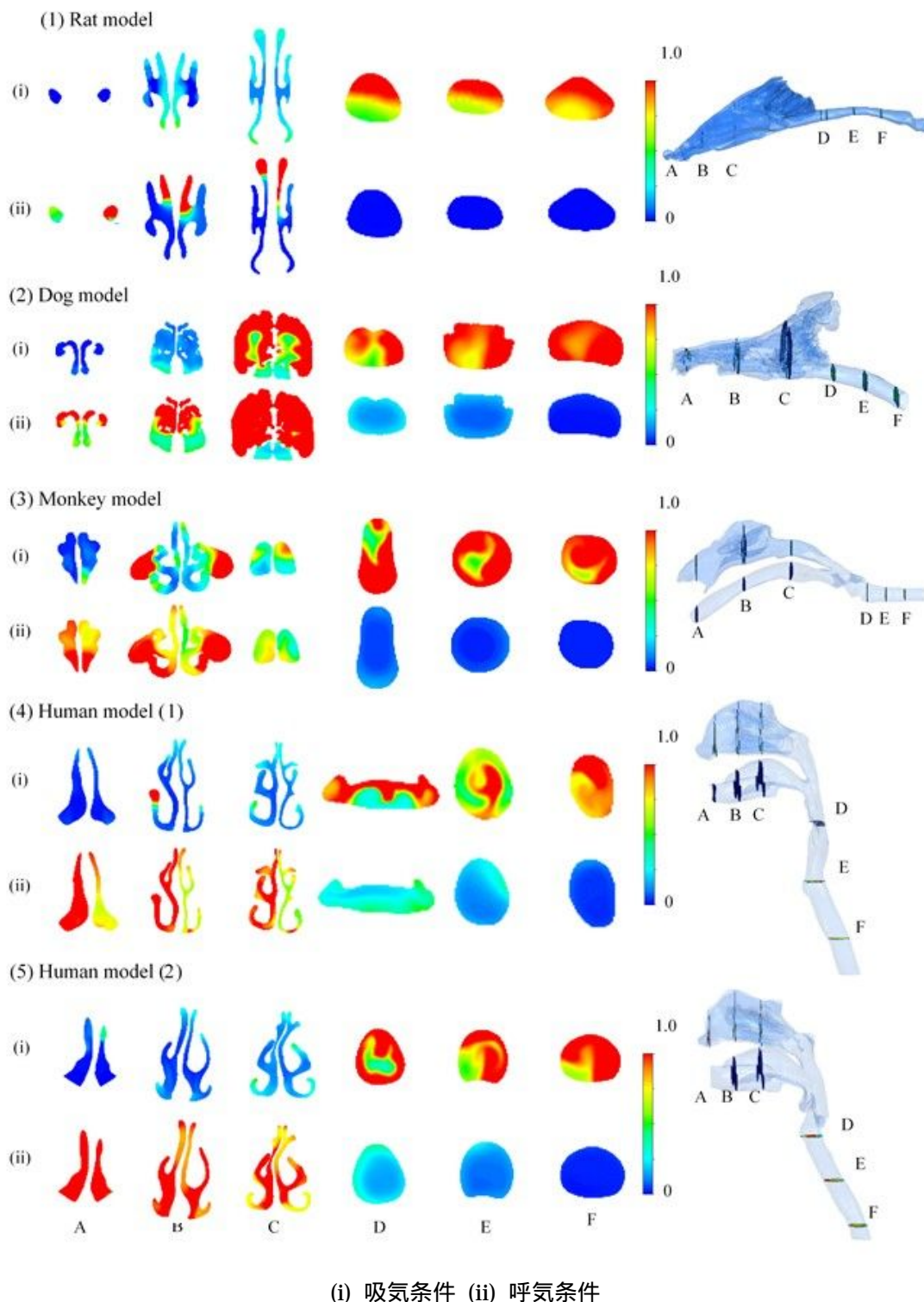


図2 各種モデル上気道内代表断面における空気齢分布解析結果

代表的な解析事例として，作成した実験動物を対象とした上気道モデル内の換気効率解析結果を図2に示す．換気効率解析は，流れ場解析結果（気道内表面に形成される粘性底層内のプロファイルまでを解像するため，低Re型k-モデルを基に，定常呼吸を仮定した場合の鼻孔から気道内に流入した空気塊の各部位に対する平均到達時間，すなわち，Katoらによって提案されているSVE3 (Scale for Ventilation Effectiveness, 空気齢)の解析を行った．本解析では気道モデルの全てに対し，鼻呼吸を想定して気道端部(鼻腔開口面とは逆側の開口面)に定常風速(基礎代謝時の平均呼吸量)を与えた条件で解析を実施した．

上段は基礎代謝時の定常吸気条件,下段は定常呼気条件となっている。呼気条件の解析では,上気道モデルの気道端部に流入する空気の年齢をゼロと想定した上で SVE3 解析を実施した。図中の値は無次元値として SVE3 を示しているが,代表時間スケールは名目換気時間(換気回数 の逆数)に相当する。全てのモデルにおいて上気道内では非常に複雑な SVE3 分布を形成しており,気道を単純なピストンフローとして見なすことは出来ない。特に,ラットやイヌ等の所謂 サロゲートモデルでは,吸気条件で本来ならば新鮮外気が短時間で到達しやすい鼻腔領域にお いても SVE3 の値が高くなっている部位が確認された。また呼気時における結果では,ヒトと 実験動物をモデル化したサロゲートモデル間に加え,ヒトモデル(1),(2)の間でもその性状が大 きくことなることが確認された。呼気条件と吸気条件で上気道内には空気分配や到達時間に大 きな差があり,実験動物とヒトでは経気道曝露実験結果の外挿の際に,流体工学的視点での 合理的な換算関数の検討が重要となる。

課題(3): 数値気道モデル内の流れ場解析結果の検証用高精度実験データの計測

サル数値気道モデルの幾何形状データを用い,3D プリンタ(光造形)にてシリコン製の気道モ デルを作製し,PIV 計測を行うことで実験的に流れ場測定を実施することで,数値解析精度の 検証用データの蓄積を行った。アカゲザル上気道の 3D モデルは JMC の 3D プリンタ(光造形) にて作成した。第一段階としてアクリル素材にてサル上気道の 3D モデルを作製し,これを Negative Model とする。Negative Model の表面処理を行った上で,直方体ケースの中に設置 して透明シリコンを流し込み,固化後に Negative model を除去することで透明シリコン製の Positive Model を作成した。

本研究では,画像相互相関法によりサル上気道モデル内 2 次元断面での粒子速度を計測した。 トレーサ粒子として,平均粒径 $10\ \mu\text{m}$ の中空ガラスビーズ(珪酸ガラス)を,撮像素子に CMOS を用いた高速度カメラ(Photron FASTCAM APX)によりトレーサ挙動を撮影した(カメ ラ画素数は $512 \times 1024\text{pixels}$,撮影速度(frame rate)は流速に応じて 500 から 2000fps の範囲 で設定)。光源として連続波(CW)の 2W Green Laser (Beamtech Optonics, Diode-pumped solid state (DPSS) Green Laser 2W,波長 532 nm)を使用。可視化領域は $26\text{mm} \times 52\text{mm}$ 領 域とし,レーザーシート厚は約 3mm である。PIV 解析は Dantech Dynamic Studio 3.31 を用い, Inter-rogation window は $32 \times 32\text{pixels}$,Overlap 条件を 50%とし,解析アルゴリズムと して Adaptive (FFT) Cross-Correlation Method を用いて解析した。

本実験では,サル上気道モデルの鼻腔と口腔の両者を再現しているため,鼻呼吸,口呼吸の 両条件で実験を実施した。(鼻呼吸の場合には口腔開口部は閉じた条件,口呼吸の場合には鼻腔 開口部は閉じた条件とする)。気道端部(咽頭側)にポンプを接続し,誘引(吸引)することで定常 呼吸を再現した。

シリコン製のサル上気道モデルは曲面を有する複雑形状であり,同一平面上の可視化画像を 取得するためにはレーザーシートの屈折に伴う撮影画像の歪みを補正する必要がある。本研究 では作動流体として,シリコンの屈折率と同一条件となるよう調整したヨウ化ナトリウム NaI 水溶液を用い,Reynolds 数一致を実験条件として用いることでこの問題を解決した。

サル上気道モデル内の流れ場を対象とした PIV 計測の様子,屈折率調整結果ならびに流れ場 計測結果の一部を図 3 に示すと共に,対応する CFD 解析結果を合わせて示す。両者は十分な 精度で一致することを確認し,本研究で作成した数値気道モデルの気道内流れ場予測の点では 十分な工学精度を有することを確認した。

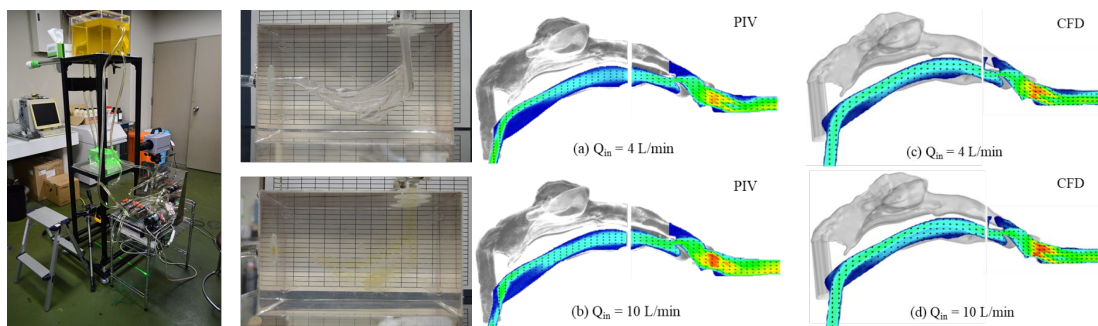


図 3 NaI 水溶液を作動流体として用いた場合の屈折率調整結果と PIV ならびに CFD によるサル上気道内流れ場解析結果

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文](計 4 件)

- [1] Ji-wong Kim, Nguyen Lu Phuong, Shin-ichiro Aramaki, Kazuhide Ito, Flow visualization through particle image velocimetry in realistic model of rhesus monkey's upper airway, *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 251 (2018) pp16-27
- [2] Nguyen Lu Phuong, Nguyen Dang Khoa, Kiao Inthavong, Kazuhide Ito, Particle and

inhalation exposure in human and monkey computational airway models, *Inhalation Toxicology*, 30 (2018) 416-428

- [3] Nguyen Lu Phuong, Nguyen Dang Khoa, Kazuhide Ito, Comparative numerical simulation of inhaled particles dispersion in upper human airway for inter-subject differences, *Indoor and Built Environment*, Accepted
- [4] Yihuan Yan, Xiangdong Li, Kazuhide Ito, Numerical investigation of indoor particulate contaminant transport using the Eulerian-Eulerian and Eulerian-Lagrangian two-phase flow models, *Experimental and Computational Multiphase Flow*, (2019年4月10日時点で査読中)
- [学会発表](計5件)
- [1] Ji-Woong Kim, Kazuki Kuga, Shin-ichiro Aramaki, Nguyen Lu Phuong, and Kazuhide Ito, Flow Visualization in a Realistic Replica a Model of Monkey Respiratory Tract using Particle Image Velocimetry, *IAQVEC 2016*, South Korea, Paper ID:1484
- [2] Nguyen Lu Phuong and Kazuhide Ito, Ventilation effectiveness in mammalian upper airways – computational fluid dynamics analysis of in silico airway models for rats, dogs, monkeys, and humans, *Healthy Buildings 2017 Asia*, Taiwan, pp 487-490
- [3] Ji Woong Kim, Nguyen Lu Phuong, Kazuhide Ito, Visualization investigation of air flow pattern in nasal/oral cavities for monkey replica model, *CSS-EEST 2017*, November 29-30, Kyushu University, Fukuoka, Japan, pp82-83
- [4] Nguyen Lu Phuong and Kazuhide Ito, Comparative computational modeling of airflow and regional deposition of inhaled particles in respiratory tract of human and monkey, *COBEE 2018*, Melbourne, Australia, pp453-456
- [5] Nguyen Lu Phuong, N.D. Khoa, and Kazuhide Ito, Comparative numerical simulation of airflow and inhaled particles transportation in upper airway for inter-subjects of human, *Roomvent/Ventilation 2018*, Helsinki, pp295-300

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ：www.phe-kyudai.jp/index.html

6. 研究組織

研究協力者

[主たる渡航先の主たる海外共同研究者]

研究協力者氏名：Jiyuan Tu

ローマ字氏名：Jiyuan Tu

所属研究機関名：RMIT University (Royal Melbourne Institute of Technology)

部局名：School of Engineering

職名：Professor

[その他の研究協力者]

研究協力者氏名：Kiao Inthavong

ローマ字氏名：Kiao Inthavong

所属研究機関名：RMIT University (Royal Melbourne Institute of Technology)

部局名：School of Engineering

職名：Associate Professor

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。