

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19921

研究課題名(和文)小児肺細葉バイオメカニクスの創成

研究課題名(英文)Generation of Biomechanics for Infant Lung Acinus

研究代表者

越山 顕一郎(KOSHIYAMA, Kenichiro)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・准教授

研究者番号：80467513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、実験が難しい小児肺細葉の形態学的特徴の変化およびそこで生じる様々な力学現象を理論・解析によって明らかにする「小児肺細葉バイオメカニクス」を創成した。特に、(1)肺細葉構造特徴量変化による力学応答変化の解明、(2)均質構造を基準とした不均質性の表現した肺細葉モデル開発、(3)肺胞形成期モデル構築と力学場の解明、(4)肺組織力学モデルの実験・数値解析による同定手法の開発、(5)肺サーファクタントの界面展開の分子動力学解析、(6)非球形粒子の肺細葉領域への送達解析、を実施し、手法の開発と共に、力学現象を明らかにすることでその基盤を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した小児肺細葉、肺胞成長モデルは、より侵襲性の低い方法での取得が望まれる小児肺細葉構造から実際の構造を推定しうるものであり学術的意義がある。また、表面張力を考慮した力学解析や小児肺組織の力学特性同定手法は、小児肺の病態を知るうえでの強力なツールとなり学術的意義が深い。さらに、肺サーファクタントの分子動力学解析や吸入薬の送達解析と組み合わせることで新生児肺疾患治療における医薬品・医工学技術開発への応用が期待できることから、小児肺医療分野への波及効果としての社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：We developed the infant lung acinar biomechanics that is the numerical and theoretical study about clarifying changes in morphological characteristics of infant lung acinus and their relationships to mechanics. Specifically, we conducted the studies on (1) Elucidation of changes in mechanical response due to lung acinar structure features, (2) Development of lung acinus model expressing inhomogeneity based on homogeneous structure, (3) Construction of alveolar formation stage model and the effects on mechanical fields, (4) Identification method of lung tissue model combined tensile testing and numerical analysis, (5) Molecular dynamics analysis of the interfacial expansion of lung surfactant, and (6) Delivery analysis of non-spherical particles to lung acinar region. We clarified the related mechanical phenomenon and laid the foundation for infant lung acinar biomechanics along with developing each method.

研究分野：肺バイオメカニクス

キーワード：肺胞 有限要素法 肺細葉 最適化 数理モデル 分子動力学 肺サーファクタント

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺気道は気管から分岐を繰り返し、気道の側面にガス交換の場である“肺胞”が現れる呼吸細気管支以降の領域は、特に肺細葉と定義されており、肺におけるガス交換ユニット(単位)として重要である。成人では、肺胞の直径は100~200 μm で、肺細葉は肺胞により密に空間充填された構造となる。これに対して、新生児の肺細葉では、肺胞の数、大きさは成人と比べて小さく、また肺胞隔壁と呼ばれる肺胞間の仕切りも未発達な嚢状構造を持つ。その後、わずか2歳までの間に、肺胞隔壁が徐々に明瞭になり肺胞により空間充填された成人様の肺細葉が形成し成長していくと言われている。しかし、このような小児の肺細葉構造の成長に伴う変化は、倫理面・計測技術の面から *in vivo* での定量的な実験データが乏しく未解明な点が多い。また、それに伴い、小児肺で生じる様々な力学現象も理解が進んでおらず、これは小児肺疾患の理解や診断・治療方法の開発を妨げる要因の一つとなっている。

研究代表者らは、平成24年度—平成27年度に実施された基盤研究(A)「病的肺リモデリングメカニズムの解明に向けたマルチスケールメカニクス解析」に取り組んできた。この基盤研究を通して研究代表者は、計算幾何学と最適化手法を組み合わせた肺微小構造の数理形状モデルの開発に成功した。この数理モデルは、パラメトリックにその形状を変化させることが原理的に可能であるため、論文発表後に国内の呼吸内科医、生理学研究者から「小児肺に応用できるのではないか?」との質問、コメントが寄せられ、医学・生理学における、小児肺研究でのモデリング研究のニーズを意識し始めた。さらに、吸入薬DDS(ドラッグデリバリーシステム)研究で国際共同研究を行っている研究者とのディスカッションから、小児の吸入薬DDS開発においては、その吸入効率の小児において成人と異なることが指摘されているがその詳細は不明であることを知り、小児肺のバイオメカニクスの理解が喫緊の課題であると認識した。一方で、放射光マイクロCTを用いた成体マウス肺微小構造研究の経験から、小児肺細葉に関しての実験的研究の限界も感じていた。

2. 研究の目的

肺バイオメカニクス研究は、(1)肺組織材料、(2)固/液/気の界面、(3)構造の階層性と不均質性の影響、をいかにとり扱うか?が難しく「技術的な挑戦」が必要な研究である。殊に小児肺においては、空間スケールの減少に加え、小児を対象とすることの倫理的問題から実験研究が本質的に難しいため、成人肺に比べ定量的な情報が乏しく、技術的なハードルが高い。本研究は、実験的手法では解明が難しい小児肺細葉の形態学的特徴の変化およびそこで生じる様々な力学現象を、研究代表者らが開発してきた「計算幾何学と最適化を用いた数理形状モデル」・「マルチスケール計算力学解析手法」を土台とした理論・解析によって明らかにすることが目的である。さらに本研究で構築する研究プラットフォームから、小児肺疾患の診断支援・治療法開発支援への展開を目指す学問領域“小児肺細葉バイオメカニクス”を創成することを目指す。

3. 研究の方法

本研究課題を遂行するため、以下の4章に示すように、(1)肺細葉構造特徴量変化による肺細葉の力学応答変化、(2)肺細葉構造の数理モデル開発：均質構造を基準とした不均質性の表現、(3)肺胞形成における肺胞内力学場の理解に向けたマルチ肺胞モデルの有限要素解析、(4)単軸引張試験と有限要素解析を用いた肺組織力学モデルの同定手法の開発、(5)肺サーファクタントの界面展開の分子動力学解析、(6)非球形粒子の肺細葉領域への送達解析、の6つのサブプロジェクトを実行した。手法自体の開発も研究成果に含まれるため、それらは4章にサブプロジェクトごとに記す。

4. 研究成果

(1) 肺細葉構造特徴量変化による肺細葉の力学応答変化 (越山, 伊井, 和田)

呼吸運動に伴い、肺の臓器レベルから肺組織を介して細胞・生体分子レベルへ、またその逆の経路で力学刺激は伝達される。肺におけるこれらの力学刺激は病態進行や小児肺で重要な肺発達に関与していると考えられている。本研究では、肺細葉を構成する肺胞の形状・サイズ・配置を制御することが可能な不均質肺細葉形状モデル、およびマウス肺細葉CT画像から再構築した肺細葉実形状モデルを用い、肺細葉膨張シミュレーションを行い、肺細葉構造の特徴量の変化が肺細葉の力学応答に関して与える影響を調査した。

肺細葉形状モデルとして、研究代表者が開発した不均質肺細葉数理モデルを用いた、多面体を体心立方格子状に配置した標準モデルおよびランダムに配置した不均質モデル、さらに比較のため、健常マウス(オス, 9週齢)肺細葉CT画像から再構成した実形状モデルを使用した(Fig.1(A))。これらの形状モデルに対して、研究分担者が開発したガラーキン有限要素法による肺細葉膨張シミュレーションを行った。肺組織の力学モデルとして、等方超弾性体モデルを用い、肺細葉内表面積に依存した表面張力を考慮した。通常呼吸による肺細葉膨張を想定して設定した肺胞内外圧力差を境界条件として静的つり合い状態を求めた。

第一主ひずみおよび面積ひずみの度数分布を Fig. 1(B), (C) にそれぞれ示す。標準形状モデルを用いて得られた計算結果(赤線)以外、不均質肺葉形状モデル、不均質+大きなダクト領域を持つ形状モデル、実形状モデル間で類似した度数分布が得られていることがわかる。いずれの形状

を用いた場合においても、平均面積ひずみは約0.2であり、これは、肺胞表面のマイクロレベルの力学実験より報告されている値に近い。不均質形状モデルを用いた場合、標準形状モデルを用いた場合よりも実形状モデルから得られた結果に近く、さらに、肺細葉内に大きなダクト領域を持つ場合、わずかではあるもの、より実形状に近い結果が得られていることがわかる。

近年、高解像度マイクロCT技術の発展により肺細葉全体を含む高解像度画像の取得が可能になってきた。一方で、高解像度画像から肺細葉全体を抽出する技術は未だ完全に自動化されておらず、非常に時間とコストがかかるのが現状である。また、高解像度撮影は侵襲性が非常に高く、医療現場での使用は難しい。肺細葉の数理形状モデルは、組織率や平均肺胞サイズなどの大まかな情報のみで構築することができる。このような肺細葉数理形状モデルを用いた力学解析は、より侵襲性の低い方法での取得が望まれる小児肺細葉構造に対する力学解析手法として有効であることが考えられる。

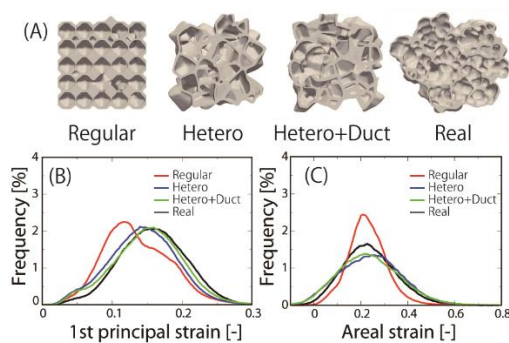


Figure 1 Cutaways of the acinar structure models (A), the frequency distributions of the first principal strains (B), and those of the areal strains (C).

(2) 肺細葉構造の数理モデル開発：均質構造を基準とした不均質性の表現（越山，学生）

肺細葉構造は、多面体状の肺胞とツリー構造の気管で空間充填された微細構造となっている。その構造の特徴として、肺胞の形状・体積が不均一で空間に非一様に分布した不均質な構造をしており、さらにそれらは動物種、年齢、部位、病態によって異なることが知られている。実験による肺細葉研究が難しい一方で、肺細葉構造の数理モデルを使った研究が多数行われている。代表的なものに、肺胞の集合体として性質に着目したものがある。本研究では、年齢による肺細葉構造の均質性の変化を表現しうるモデルを構築するため、従来用いられてきた均質構造モデルを基準として不均質性をパラメトリックに表現しうる肺細葉構造の数理モデルを開発し、その形態的特徴をヒト肺細葉において肺胞が密集している1/8肺細葉の実験値と比較することでモデルの再現性を調査した。

本研究では、基準となる均質肺細葉構造数理モデルとして切頂八面体の集合体で表現したモデルを用いた。このモデルは、多面体の面を肺細葉の組織領域、多面体内部の空間を肺細葉の空気領域とみなし、隣接する多面体同士が共有する面を削除することでツリー構造を持つ気道部分を表現する。不均質性は多面体の重心点にあたるシードの各座標を制御することで表現した。具体的には、 i 番目のシード座標ベクトル \mathbf{x}_i の制御式として $\mathbf{x}_i = \mathbf{X}_i + \alpha L p_i^j \mathbf{e}^j$ を用いた。ここで、 \mathbf{X}_i は格子状に配置した i 番目のシード座標ベクトル、 α は不均質性を表現するパラメータ、 L は格子状に配置した隣接シード間距離の最大値、 p_i^j は $-1 \leq p_i^j \leq 1$ の一樣乱数、 \mathbf{e}^j は j 方向の単位ベクトル($j = x, y, z$)で j に関してアインシュタインの総和規約に従う。ただし、制御後のシードの衝突を避けるため、 α の範囲は $0 \leq \alpha \leq 0.25$ と制限した。

肺細葉数理形状モデルの α を変化させたときの外観をFig.2に示す。

いずれの α を用いても、平均肺胞体積、肺胞数、全肺細葉体積の値が成人肺の実験値に近い値を再現するようにモデル化している。この条件の下で α の増加と共に、肺胞体積、肺胞口面積の標準偏差が増加していることが分かり、また、 α の値に依らず、実験値と比べて、気道経路長の

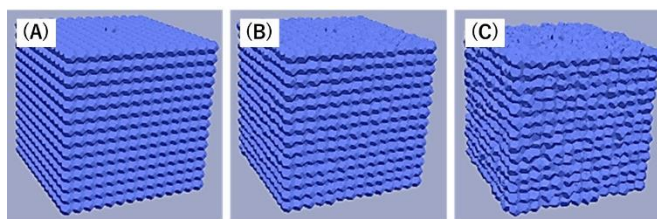


Figure 2 Perspective views of acinus structure models for (A) $\alpha = 0$, (B) $\alpha = 0.12$, and (C) $\alpha = 0.25$.

平均値は短く、最大世代数は大きく、肺胞口面積は小さいこともわかった。今後、肺細葉構造の年齢依存の実験データに合わせてモデルパラメータを調整することで年齢に応じた不均質性を表現した肺細葉数理モデルが可能になると期待できる。

(3) 肺胞形成における肺胞内力学場の理解に向けたマルチ肺胞モデルの有限要素解析（越山，学生）

本研究では、成長による肺細葉の形態学的特徴の変化とそれに起因した力学場の変化を検証するため、肺胞成長を扱った数理形状モデルの構築と、そのモデルを用いた有限要素解析を行った。

① マルチ肺胞成長の数理モデリング

ヒト肺の解剖学研究から、3/4球殻形状は単一肺胞の標準的な数理形状モデルの一つとして様々な数値解析に用いられている。そこで、ヒト肺の解剖学的データに基づき、その空気領域の

直径 $d=0.233$ mm, 球殻の最小厚さは 0.008 mm としたモデルを肺胞モデルの基準として用いた. 肺胞は, 肺発達において小嚢と呼ばれる肺末梢気道の一部が膨らんだ嚢形状の内壁に肺胞間を隔てる肺胞隔壁が成長することで形成していく. 肺細葉表面付近での肺胞形成を想定し, 3/4 回転楕円体形状の肺組織領域から上記の単一肺胞モデルである 3/4 球領域を 2 個くり抜くことで隣接した肺胞形状をモデル化した. ここでは隣接した肺胞の成長を扱うため, くり抜く肺胞の中心間距離を変えて肺胞間で成長する肺胞隔壁を再現した.

隣接肺胞間距離を変化させることで得られる代表的な肺胞モデルの切断図を Fig. 3 に示す. 肺胞間距離の増加に伴い 2 つの肺胞間の組織領域である肺胞隔壁が高くなり (Fig. 3 赤色矢印), 二つの肺胞構造が分離されていくことがわかる. 一方で, 本モデルは小嚢における肺胞隔壁成長に基づく肺胞形成をそのまま再現したモデルにはなっておらず, 肺胞が分裂して成長するタイプのモデル化になっている. また, 近年の研究から, 肺胞隔壁の成長と共に肺繊維が肺胞隔壁に発達し, さらに肺胞構造の変化が誘起されることが指摘されているが, 本モデルでは考慮しておらず, この点は開発の余地が残されている.

② 肺胞膨張シミュレーション

上記の手順で作製した隣接肺胞形状モデルに対して有限要素法を用いて内圧負荷による肺胞膨張変形シミュレーションを行った. ロッキング回避のため, 四面体要素ノード平均積分法を用い, 肺胞組織の力学モデルとして過去に肺組織切片の引張試験から得られた応力-ひずみ曲線にフィッティングすることで得られた neo-Hookean モデルを用いた. 肺胞内圧における肺胞変形を解剖学的に解析した研究に基づき, 肺胞モデルにおいて開口部を含む平面上でのノードの移動を許容したディリクレ境界条件を与え, また, 人工呼吸器を用いた内圧負荷による肺胞膨張を再現するため, 肺胞モデルの内側の面を内から外に生理学的範囲内である圧力を与えたノイマン境界条件とし, その他の面は自由境界とした.

隣接肺胞モデルを用いた肺胞膨張シミュレーションから得られる肺胞組織の第 1 主ひずみ分布から, 単一肺胞モデルでは肺胞開口部でほぼ一様に高い値を示すのに対して, 隣接肺胞モデルにおいては肺胞隔壁部分におけるひずみが著しく低く, 肺胞隔壁から遠い開口部においてひずみが高いことがわかった. これによって肺胞内空の変形が抑制され, 結果として体積増加量の割合が小さかった. これらの知見は, 肺胞隔壁の発達状況によって特に肺胞開口部付近の力学場の状態が変化する可能性を示唆している.

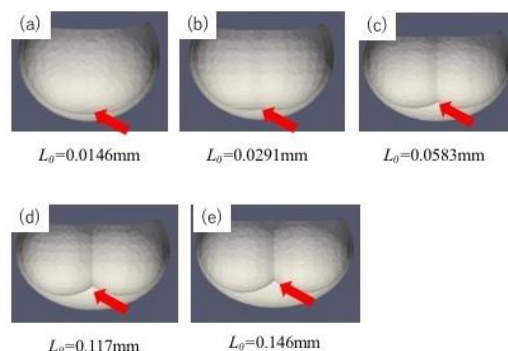


Figure 3 The cutaways of the growth models of neighboring alveoli for various inter-alveolar parameter L_0 . Red arrows indicate the ridge of the alveolar septum.

(4) 単軸引張試験と有限要素解析を用いた肺組織力学モデルの同定手法の開発 (越山, 学生)

本研究では, 小児肺の力学解析を行う上で重要な, 小児肺組織の力学モデルを同定する手法を開発することを目的に, 単軸引張試験と有限要素法による逆解析を組み合わせた手法を検討した. 引張試験には, 自作した治具を取り付けた卓上型引張試験装置 (MCT2150, A&D©) を用い, モデル系としてまず天然ゴムを用いた単軸引張試験を行った. また, 有限要素解析により引張試験をシミュレーションし, 実験および有限要素解析から得られた荷重-伸び線図が一致するように, シミュレーションで用いる超弾性体力学モデルのパラメータを逆解析で推定した. 有限要素解析では, 低次元メッシュによるロッキングへの影響を調査し, 最終的にメッシュとして八面体二次要素を用いた. この手法により, 天然ゴムの力学モデルとして neo-Hookean 体, Money-Rivlin 体を検討したところ, Money-Rivlin 体が最も実験値を再現しており, また得られたパラメータは過去の報告とよく一致していた. 次に, 生体試料を扱う実践例として, ブタ肺組織の単軸引張試験を行い, 同様の手法で有限要素解析を用いて逆解析を行った. 引張試験に用いる組織切片として, 視認できる胸膜や末梢気道の有無, 引張試験の際のたわみ除去処理の影響を調査した. 有限要素法に用いるモデルとして neo-Hookean 体, 1 次 Ogden 体を用いて逆解析を行ったところ, 1 次 Ogden 体かつ前処理を行った試験結果が実験結果とよく一致

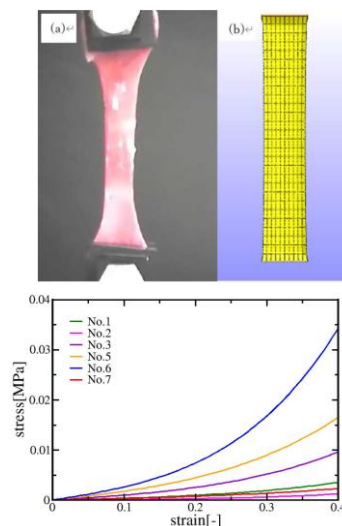


Figure 4 Representative snapshot of tensile test of porcine lung tissue for experimental and FEM models. The stress-strain relationships of porcine lung tissue for seven samples.

し、これらの結果を過去の肺組織の引張試験で得られた応力-ひずみ関係と比較したところ、その範囲内に入っていた (Fig.4). また、胸膜や末梢気道が含まれる場合には上限を超えることがわかった. 本手法では、肺組織を挟む治具を採用しており、把持部での滑り、引張後の肺組織形状の再現性、胸膜や末梢気道などを含む場合に結果にばらつきがみられており、今後はこの点を改善した手法を開発していく必要がある.

(5) 肺サーファクタントの界面展開の分子動力学解析 (越山, 学生)

本研究は、新生児呼吸窮迫症候群への治療で用いられる人工肺サーファクタント開発の基礎となる、肺サーファクタントによる肺胞における表面張力低下効果を分子レベルで調査した. 特に、吸気時に肺サーファクタントが水層から空気-水界面へ展開する現象を明らかにするための分子動力学シミュレーションを行った.

肺サーファクタントの分子モデルとして、その主成分であるジパルミトイルフォスファチジルコリン (DPPC) 脂質分子を用い、周期境界条件を課した直方体系の中央に配置した水分子相を DPPC 単分子膜で上下から挟むモデルを作製した (Fig.5A 参照). この時単分子膜の表面積を段階的に変化させることで準静的な膜の圧縮・引張を行うことアルゴリズムを適用し、呼吸に伴う肺サーファクタントの構造変化および表面張力変化を再現したモデルを構築した.

Figure 5 に、分子シミュレーションから得られた、膜表面積の変化による単分子膜構造変化の代表的な例を示す. 圧縮時膜表面積がある一定値を超えると座屈して水分子領域に折れ曲がる様子がわかる. また引張時には最終的に座屈した単分子膜が表面に再展開していることも確認できる. 一方で、圧縮時には座屈が生じていなかった膜表面積においては、圧縮後の引張時に単分子膜の折れ曲がりが残っていることも分かった. これは再展開においてヒステリシスが生じることを示唆しているが、これは表面張力を一定に保つ効果としては不都合と考えられる. 座屈が生じた後の界面への単分子膜再展開に対して他の脂質成分、およびタンパク質の寄与が指摘されていることから、これらの成分の影響を明らかにし、人工肺サーファクタント開発につなげていくことが今後の課題である.

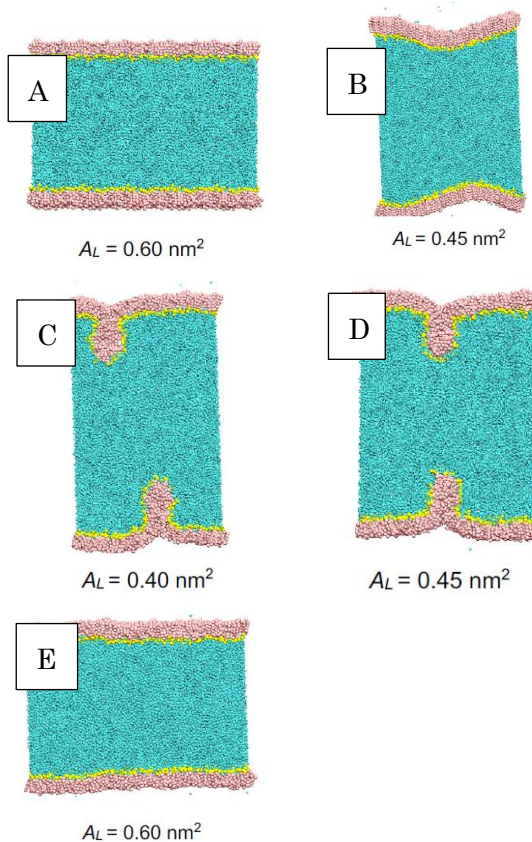


Figure 5 Snapshot from quasistatic compression / stretching MD simulation of lipid monolayer. Water beads are shown in cyan points, hydrophobic groups of lipid in pink bars, and hydrophilic groups of lipid in yellow bars. Fig.5A-C and Fig. 5C-E indicate the compression stage and the expansion stage, respectively.

(6) 非球形粒子の肺細葉領域への送達解析 (越山, 国際共同研究)

非球形粒子、特に繊維は、肺の薬物送達にとって潜在的に魅力的な空中担体である. それらは、一般的な球状エアロゾルと比較して高い表面对体積比を示すだけでなく、それらの空気力学的特性により、肺の奥深くまで到達することもできる. 本研究では、肺深部における細長いエアロゾルの送達を数値シミュレーションで調査した. 様々な吸入操作を模倣する振動呼吸流条件下での楕円形繊維の沈着および分散特性を明らかにするため、肺細葉のモデルとして研究代表者が開発した不均質肺細葉モデルを用い、数値流体力学シミュレーションを行った. これより、楕円形繊維の等価直径とアスペクト比の組み合わせが、振動流における肺細葉への沈着に関与することがわかった. 驚くべきことに、肺細葉沈着のために従来は推奨されている球状粒子のサイズ範囲の伸長では、逆に、沈着効率および分散の低下につながる可能性があることがわかった. 代わりに、これを改善するために、より大きなサイズ範囲の伸長粒子 (すなわち、高アスペクト比) を活用すればよいことを提案した. 計算規模の問題から小児肺細葉における違いまでは検討することができなかったが、このような数値シミュレーションを用いた取り組みは、肺深部への吸入療法のための薬物設計に不可欠な足がかりとなると期待される.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 草野真, 越山顕一郎	4. 巻 -
2. 論文標題 肺胞形成における肺胞内力学場の理解に向けたマルチ肺胞モデルの有限要素解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本機械学会 第31回バイオフィロントニア講演会講演論文集	6. 最初と最後の頁 1C11-1C11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石川敦己, 越山顕一郎	4. 巻 -
2. 論文標題 肺細葉構造の数値モデル開発: 均質構造を基準とした不均質性の表現	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本機械学会 第31回バイオフィロントニア講演会講演論文集	6. 最初と最後の頁 1C12-1C12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 島田樹, 武石直樹, 横山直人, 和田成生	4. 巻 -
2. 論文標題 肺気道内1次元波動伝搬解析—インパルスオシロメトリ法による呼吸インピーダンスの力学的解釈—	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 バイオフィジオロジー研究会Webカンファレンス抄録集	6. 最初と最後の頁 10-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Koshiyama, K. Nishimoto, S. Ii, and S. Wada	4. 巻 2
2. 論文標題 MECHANICAL ANALYSIS OF PULMONARY ACINAR INFLATION WITH HETEROGENEOUS ACINAR STRUCTURE MODELS	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CMBE2019 proceedings	6. 最初と最後の頁 703-704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 越山顕一郎, 和田成生, 伊井仁志, 世良俊博	4. 巻 -
2. 論文標題 肺細葉数理モデルを用いた吸気時の力学解析: 小児肺細葉メカニクス理解に向けて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本機械学会 第32回バイオエンジニアリング講演会講演論文集	6. 最初と最後の頁 U00127-U00127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shachar-Berman Lihi, Ostrovski Yan, Koshiyama Kenichiro, Wada Shigeo, Kassinos Stavros C., Sznitman Josue	4. 巻 137
2. 論文標題 Targeting inhaled fibers to the pulmonary acinus: Opportunities for augmented delivery from in silico simulations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 105003 ~ 105003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2019.105003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kenichiro Koshiyama, Keisuke Nishimoto, Satoshi Ii, Toshiro Sera, Shigeo Wada	4. 巻 -
2. 論文標題 Anisotropic deformation of pulmonary acinar tissues for inflation with surface tension effects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Abstracts of 8th World Congress of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 越山顕一郎, 伊井仁志, 世良俊博, 和田成生	4. 巻 -
2. 論文標題 吸気時の肺細葉内局所力学場に関する数値的検討: 表面張力効果	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 第27回バイオフィジオロジー研究会抄録集	6. 最初と最後の頁 10-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 草野真, 越山顕一郎
2. 発表標題 肺胞形成における肺胞内力学場の理解に向けたマルチ肺胞モデルの有限要素解析
3. 学会等名 日本機械学会 第31回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川敦己, 越山顕一郎
2. 発表標題 肺細葉構造の数値モデル開発：均質構造を基準とした不均質性の表現
3. 学会等名 日本機械学会 第31回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田樹, 武石直樹, 横山直人, 和田成生
2. 発表標題 肺気道内1次元波動伝搬解析—インパルスオシロメトリ法による呼吸インピーダンスの力学的解釈—
3. 学会等名 バイオフィジオロジー研究会Webカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Koshiyama
2. 発表標題 MECHANICAL ANALYSIS OF PULMONARY ACINAR INFLATION WITH HETEROGENEOUS ACINAR STRUCTURE MODELS
3. 学会等名 6th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering; CMBE2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越山 顕一朗
2. 発表標題 肺細葉数理モデルを用いた吸気時の力学解析：小児肺細葉メカニクス理解に向けて
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichiro Koshiyama
2. 発表標題 Anisotropic deformation of pulmonary acinar tissues for inflation with surface tension effects
3. 学会等名 8th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 越山 顕一朗
2. 発表標題 吸気時の肺細葉内局所力学場に関する数値的検討：表面張力効果
3. 学会等名 第27回バイオフィジオロジー研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	伊井 仁志	東京都立大学・システムデザイン研究科・准教授	
	(Ii Satoshi)		
	(50513016)	(22604)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	和田 成生 (WADA Shigeo) (70240546)	大阪大学・基礎工学研究科・教授 (14401)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石川 敦己 (ISHIKAWA Atsuki)		
研究協力者	草野 真 (KUSANO Shin)		
研究協力者	岸上 夏輝 (KISHIGAMI Natsuki)		
研究協力者	木下 敦斗 (KINOSHITA Atsuto)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
イスラエル	テルアビブ工科大学		
米国	オクラホマ州立大学		