

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：33919

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K20987

研究課題名(和文) 赤血球変形能が作り出す脳活性相関

研究課題名(英文) The relationship between red blood cell deformability and brain activity

研究代表者

金子 真 (Kaneko, Makoto)

名城大学・理工学部・教授

研究者番号：70224607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：赤血球が血管内で最も通りにくくなるのは、直径3マイクロメートル程度の毛細血管を通過するときである。赤血球変形能が高くなると脳神経に潤沢に酸素が供給され、結果的に脳活性度向上に繋がることが予想される。本研究の目的はこの仮説の妥当性を検証することである。赤血球変形能については直径3～5マイクロメートルのマイクロ流路通過中の赤血球の動きを高速カメラで追跡する方法で変形能指標を導出することができた。一方、脳活性度については、fMRI(磁気共鳴機能画像法)を用いて血流量を評価し、脳活性度指標と見なす方法までは着想できたもののfMRIレンタル料高額(数百万円)のためfMRI定量的評価には至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳活性を維持するためには脳細胞に絶えず酸素を運び続ける必要がある。興味深い点は、哺乳類の赤血球には核がなく哺乳類以外の脊椎動物の赤血球には核が存在している点である。申請者は赤血球になる直前の赤芽球と赤血球の変形能を調べ、有核の赤芽球は人工毛細血管入口で頻りに詰まるが無核の赤血球はスムーズに通過し、両者に歴然とした差が現れることを実験的に見出した。哺乳類は赤血球変形能を向上させたことで、脳神経細胞に酸素を潤沢に運べるようになり、結果的に脳が進化したという仮説は否定できない。本研究は、赤血球変形能と脳活性度の統計データを調べることで、脳科学、医学、工学の学際領域で新しい学術分野創成に寄与する。

研究成果の概要(英文)：When a red blood cell with the diameter of 10 micrometer passes through a capillary with the diameter of 3～5 micrometer, the speed is slow down due to high drag force between the cell and capillary. Suppose that a red blood cell is extremely high deformability. Under such a situation, hemoglobin can carry much oxygen to brain nerve cells speedily, which leads to activating brain activity. Our hypothesis is that there should be a correlation between the deformability of red blood cell and the brain activity. As for the deformability of red blood cell, we chase a cell by a high speed camera and measured the cell velocity being in proportion to the deformability. As for the brain activity, we planned to use fMRI (Magnetic response function imaging method) for evaluating the brain activity through the quantity of blood flow. To our regret, we could not execute experiments for evaluating the brain activity by using fMRI due to high rental fee with millions of yen.

研究分野：計測技術

キーワード：赤血球変形能 マイクロ流体チップ 人工毛細血管 脳活性度 高速カメラ

1. 研究開始当初の背景

申請者は赤血球直前の赤芽球と赤血球の変形能を調べ、有核の赤芽球は人工毛細血管入口で詰まってしまうが、無核の赤血球はスムーズに通過し、両者に歴然とした差が現れることを実験的に見出した(図1)。哺乳類は進化の過程で硬い核をキックアウトし、赤血球変形能を向上させたことで、毛細血管最先端の脳神経細胞に酸素を潤沢に運べるようになり、結果的に脳が進化したという解釈は否定できない。

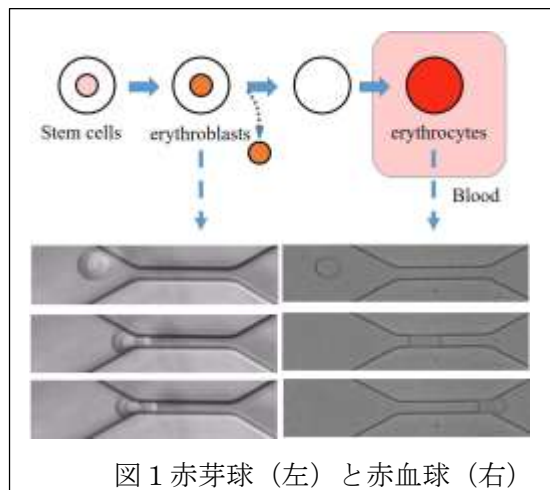


図1 赤芽球 (左) と赤血球 (右)

2. 研究の目的

直径 10 マイクロメートルの赤血球が血管内で最も通りにくくなるのは直径3マイクロメートル程度の毛細血管を通過するときである。本研究の目的は上記条件下で下記(1), (2)を達成することである。

- (1) ヒトの赤血球変形能及び脳活性度を個々に評価。
- (2) 両者の相関にまで踏み込み、脳科学、医学、工学の学際領域で新たな学術分野を創成。

3. 研究の方法

- (1) 赤血球変形能計測: 直径3~5マイクロメートル程度の人工毛細血管を通過するときの赤血球の挙動を高速カメラで追跡し、赤血球が人工毛細血管に入る直前の直径、速度、さらに狭窄部通過時間を計測し、これらの情報から無次元赤血球変形能マップを作製する。
- (2) 脳活性度: 脳を活発に使用しているときには酸素が大量に消費されるため血流が増加する。この点に着目し脳活性度については fMRI(磁気共鳴機能画像法)を用いて血流量を取得し、脳活性度評価指標とする。これらのデータを基に統計的考察を行う。

4. 研究成果

研究は大きく、赤血球変形能の計測と、脳活性度との関係をどのような切り口で探るか、この二点に絞られる。

- (1) 赤血球変形能は赤血球の変形しやすさを意味し、具体的な評価指標としては、一定の力でどれだけ大きな変位が発生できるかを示す“柔らかさ”、一定の変位を作り出すのに必要な力を示す“硬さ”等がある中で、申請者がこれまで着目した評価方法は、流路内に流路幅が異なる数種類のマイクロ流路を用意し、そこを通過する赤血球の変形度合と通過速度を高速カメラにより取得し、無次元赤血球変形能評価マップを構築し、赤血球変形能を客観的に評価する方法を採用してきた。例えば、同じ大きさの赤血球が、流路幅が異なる3種類のマイクロ流路内を通過する場合、赤血球の柔らかさが同じであれば、流路幅が小さいマイクロ流路を通過する際、変形量が大きくなって抵抗が増加し、結果的に赤血球の通過速度が低下する。したがって変形度合と通過速度の間には負の相関が現れる。赤血球の機械特性は分オーダで変化していくため、数百個の実験サンプルデータを1分以内で取得するには、オンライン高速ビジョンとマイクロ流路を組み合わせる方法が有効である。オンライン高速ビジョンを使えば、無次元赤血球変形能評価マップをオンラインで作成することもできる。横軸及び縦軸をそれぞれ規格化赤血球変形量及び規格化通過速度を用いれば規格化赤血球変形量及び規格化通過速度との関係はネガティブ相関になる。さらに一般的傾向としては柔らかい赤血

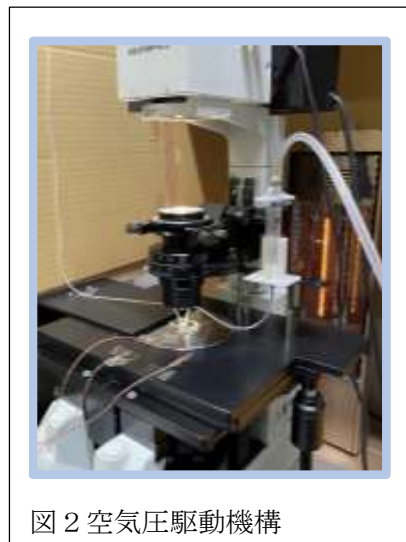


図2 空気圧駆動機構

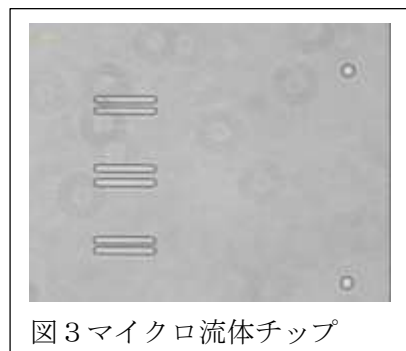


図3 マイクロ流体チップ

球集団の場合には近似直線の傾きが大きくなり、硬い赤血球集団の場合には近似直線の傾きは小さくなる。このように無次元赤血球変形能評価マップを得ることができれば赤血球変形能特性は一目で読み取れる。また変形能を測る場合には、主流の流速は低速の方がいい。その理由は、主流の流速が速い場合には硬い赤血球であろうが柔らかい赤血球であろうが、赤血球が狭窄部を通過するのに要する時間に大差は生じないが、主流が低速の場合には、硬い赤血球と柔らかい赤血球で大きな差が生じ、両方で計測感度が大きく変わるからである。図2は空気圧を利用してマイクロチップの左右流路ポートに差圧与え、チップ内流路に微小差圧が加えられるようにした装置であり赤血球の硬さの差が出やすくした実験装置である。また図3は赤血球変形能試験用マイクロ流体チップの一例である。

- (2) 脳活性度評価指標として fMRI(磁気共鳴機能画像法)を用いて血流量から脳活性度を評価する方法にたどりついた。脳を活発に使っていると酸素が大量に消費されるため血流が増加する。fMRI を用いると血流が増えている部位が明確になり、具体的に脳のどの部位が集中的に使われているのかといった部位依存型活性度まで考察できる可能性が見えてきた。このように fMRI を利用することで脳活性度評価ができる見通しまで見えてきたものの、fMRI レンタル料が高額(数百万)で予算的に足りなかったこともあり、実験データを取得できるまでには至らなかった。なおヒトおよび動物の脳や脊髄の活動に関連した血流動態反応を視覚化する方法の一つの方法として fMRI を利用する方法があることはすでにウィキペディアにも記載されていることを付記しておきたい。

本挑戦的研究は2021年度で終了したものの、赤血球変形能と脳活性度との相関については引き続き自由研究として継続していきたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takayama Toshio, Hosokawa Naoya, Tsai Chia-Hung Dylan, Kaneko Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Push/Pull Inequality Based High-Speed On-Chip Mixer Enhanced by Wettability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 9500-1 ~ 9500-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi111100950	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 該当する

1. 著者名 Takayama Toshio, Kaneko Makoto, Tsai Chia-Hung Dylan	4. 巻 12
2. 論文標題 On-Chip Micro Mixer Driven by Elastic Wall with Virtual Actuator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 217-1 ~ 217-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi12020217	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 該当する

1. 著者名 Ohara Kenichi, Iwazawa Ryosuke, Kaneko Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Modeling and Analysis of a High-Speed Adjustable Grasping Robot Controlled by a Pneumatic Actuator	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Robotics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/robotics11010027	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 Kaneko Makoto, Tsai Chia-Hung Dylan	4. 巻 20
2. 論文標題 Fast and Fine Manipulation of RBCs in Artificial Capillary and Their Mysterious Behaviors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Robotics Research. ISRR 2019	6. 最初と最後の頁 102 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-95459-8_7	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

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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		
その他の国・地域(台湾)	Yang Ming Chiao Tung University		