

令和 6 年 6 月 4 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(B)）

研究期間：2020～2023

課題番号：20KK0099

研究課題名（和文）建築由来のアスベスト健康影響評価のためのin silicoモデルの開発

研究課題名（英文）Development of in silico model for health impact assessment of Asbestos emitted from building materials

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） 14,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、アスベストの経気道曝露と健康影響に関する医学的なin vivo, in vitro試験結果を集約して工学予測モデルに適用するための数値解析プラットフォームとなるin silico airway model)を作成し、空気中に飛散したアスベストの輸送を定量的に予測するEuler-Lagrange型の数値解析モデルを確立した。その上で、空気中での輸送から気道内での沈着、ホットスポット予測を可能とする一連の数値解析手法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、生理的アスベスト動態モデルと生体流体解析技術を統合した数値気道モデルを作成した上で、繊維形状であるアスベストの力学的特徴を正確に再現した浮遊アスベストの空気中輸送と沈着を解析するEuler-Lagrange型の数値解析技術を確立し、一連の統合シミュレーションモデルとして整理を行った。実人体を対象としたin vivo実験が困難なアスベスト曝露問題に対し、数値解析を基盤とした曝露予測手法を新たな視点で構築するもので、医工連携課題としての学術的意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we created an in silico airway model, which serves as a numerical platform for integrating medical in vivo and in vitro test results on respiratory exposure to asbestos fibers. Furthermore, we developed Euler-Lagrange type numerical analysis model to quantitatively predict the transport of asbestos fibers dispersed in the air. Finally, we established a series of numerical analysis methods that enable precise prediction of asbestos fiber deposition and heterogeneous hot-spot distributions in the airways.

研究分野：建築環境工学

キーワード：アスベスト in silico model 計算流体力学 経気道曝露 生理的薬物動態

1. 研究開始当初の背景

現下、我が国ではアスベスト製品が全廃されているにも関わらず、過去に吹付アスベストやアスベスト含有断熱材などが使用された既存建築の解体時(通常の計画的な解体作業のみならず大規模災害時等の不慮の解体も含む)にアスベストが環境中に飛散する問題があり、厳格な法規制と共に慎重な対策が行われている。しかしながら、アスベスト曝露に伴う健康影響は非常に長期スケール(アスベスト発癌(悪性中皮腫)の潜伏期間は25年~50年と推定)であることが知られており、我が国では2030年前後にアスベスト由来の悪性中皮腫発生のピークを迎えると予想されている。世界的には、現在でも多くの発展途上国でアスベスト含有建材が大量使用されていることから、アスベストの経気道曝露と健康被害は現在進行形のグローバル・ヘルス問題であり、今後世界規模で半世紀以上にわたる非常に長期スケールの健康影響が懸念される深刻な建築関連環境問題である。このアスベスト問題は現時点においても未解明の点が多い。例えば、悪性中皮腫発症率が世界で最も高い国の一つである豪州では、アスベスト関連疾病に特化した専門の研究機関(アスベスト疾病研究所:ADRI)を設置し、抜本的な対策に取り組んでいる。対して、我が国ではアスベスト関連問題の社会的関心事も低下しており、関連研究者も減少しているのが実情である。

空気中に浮遊するアスベストを呼吸によって体内に取り込む、所謂、アスベストの経気道曝露(吸入曝露)に伴う健康影響問題は、既に1930年代には肺癌との関係が指摘されており、古くから深刻な健康問題であると認識され、継続した対策研究が進められているにもかかわらず、現在においてもその曝露と発症メカニズムには仮説が多く、全容は未解明である。アスベストは世界保健機構WHOの付属機関IARCにより発癌性物質(Group1)と勧告されており、アスベスト曝露に伴う健康影響として、塵肺、肺線維症、肺癌や悪性中皮腫発症などが懸念されるが、曝露から発症までに25年から50年以上の非常に大きな時間差が存在する。アスベストは無機化合物であり、アスベスト自体の化学的な毒性ではなく、その繊維状の幾何形状に主因があるとされている。アスベストの健康リスク評価は、短期的な曝露に伴う呼吸器系の繊維状幾何形状に起因する気道内沈着を入力として、25年から50年の非常に長期的な人体影響予測が必要となる非常に困難で特殊な課題である。

この問題に対して、本研究では、医学・公衆衛生学的なアプローチと工学的なアプローチを統合した環学的な方法により、従来までの健康リスク評価の限界を超える、新たな視点での健康影響評価モデルの構築を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下に集約できる。

- (i) 生理的アスベスト動態モデルと生体流体解析技術を統合した数値気道モデルを開発し、これを、医学的な *in vivo*, *in vitro* 試験の結果を統合する数値解析用プラットフォームとした上で、アスベストの経気道曝露に伴う健康影響評価に展開する。アスベストの気道内沈着部位(ホットスポット)を精緻に予測する技術は現時点で確立されておらず、独自性の高い課題である。
- (ii) 繊維形状であるアスベストの力学的特徴を正確に再現した浮遊アスベストの空气中輸送と沈着を解析する Euler-Lagrange 型の数値解析技術を確立し、既存の室内環境解析手法に統合する。アスベスト繊維は並進と回転を伴いながら空气中を輸送されるが、このメカニズムを組み込んだ粘膜上皮(粘液)への沈着モデルが存在しない。繊維状幾何形状の特徴を考慮した沈着モデル開発は、医工連携課題としての学術性が高い挑戦的な課題である。
- (iii) 数値気道モデルを用いたアスベストの部位別沈着量分布解析を実施し、長期の健康影響予測評価モデル確率に向けた基礎データを蓄積する。空气中でのアスベスト繊維輸送から呼吸を介した気道内沈着までをシームレスに解析する *in silico* airway model は存在せず、非常に挑戦的かつ独自性の高い課題である。

3. 研究の方法

(1) アスベスト研究に特化した数値気道モデルの開発

申請者はこれまでに人体詳細幾何形状を再現した計算流体力学 CFD 解析用の数値人体モデルの開発を進めると共に、鼻腔から気管支第四分岐までを再現した数値気道モデルの開発を行ってきた実績がある。これらを基に、ボランティア被験者の上半身 CT データを用いて、RMIT 大学と共同で、アスベストの経気道曝露評価用に上気道から下気道(気管支第16分岐)までの呼吸器系を再現した新たな数値気道モデル(*in silico* airway model)を開発する。更に、汎用の流体解析ソフトである ANSYS/FLUENT と Open FOAM によるコーディング環境を基盤として、健康影響評価モデルを統合する数値解析用プラットフォームを整備する。

(2) アスベストの並進・回転運動を考慮した Lagrange 輸送モデルの開発

アスベストは繊維状の幾何形状であり、空气中輸送の際には移流を駆動力とする並進の他、力学的作用として回転を考慮する必要がある。特に幾何形状と回転は粘膜上皮組織に対する沈着メカニズムに支配的な影響を与える。アスベスト繊維の幾何形状パラメータ(長繊維、短繊維等)に加え、更に並進・回転運動を考慮した Lagrange 輸送モデル・沈着モデルを作成し、汎用流体解析コードに実装する。

(3) 数値人体モデルと数値気道モデルの統合、室内環境解析手法との統合

アスベスト経気道曝露評価用の数値気道モデルを、人体詳細幾何形状を再現した数値人体モデル

ルに統合した上で、室内環境解析のための汎用熱流体解析モデルに統合する。空气中に飛散したアスベストを想定し、室内空気中のアスベスト輸送(Lagrange 解析)から人体の呼吸を介した気道内輸送を一連の数値解析として実施する数値解析技術を確認し、感度解析を行う。

(4) 上記(3)の境界条件のもとで、in silico airway model 内のアスベスト繊維の輸送解析、粘膜上皮への沈着解析を行い、特にアスベスト繊維の下気道への輸送メカニズムを数理的に解明し、沈着確率分布予測モデルを構築する。

4. 研究成果

本研究で作成した数値気道モデルの概要を図 1 に示す。室内環境解析とシームレスに統合するために顔面幾何形状を精緻に再現しており、鼻腔・口腔を介して気道内部と室内空気環境がスムーズに連続している。本研究ではアスベスト繊維の形状に依存した Drag coefficient (C_D) の修正モデルとして、Haider and Levenspiel (1989) による HL モデルと、Tran-Cong et al. (2004) による TC モデルを Lagrange 粒子解析モデルに実装し、図 1 の数値気道モデルを対象として気道内粒子沈着解析を実施した。アスベストサイズを 3 段階で変化させ、鼻孔から流入した条件で Lobe(葉)別の沈着確率分布を解析した結果を図 2 に示す。右肺の下葉(RLL)に対する沈着確率 b が有意に大きくなる結果となっており、これはアスベスト沈着に関する in vivo データと一致する傾向が再現されている。

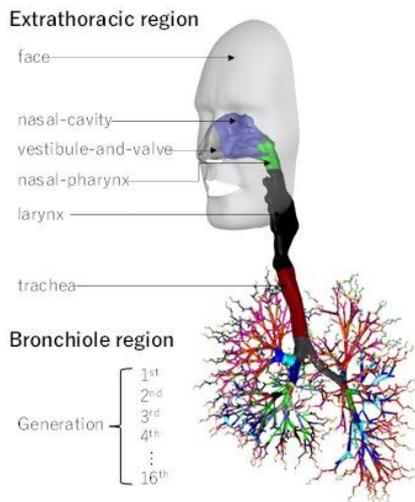


図 1 数値気道モデル

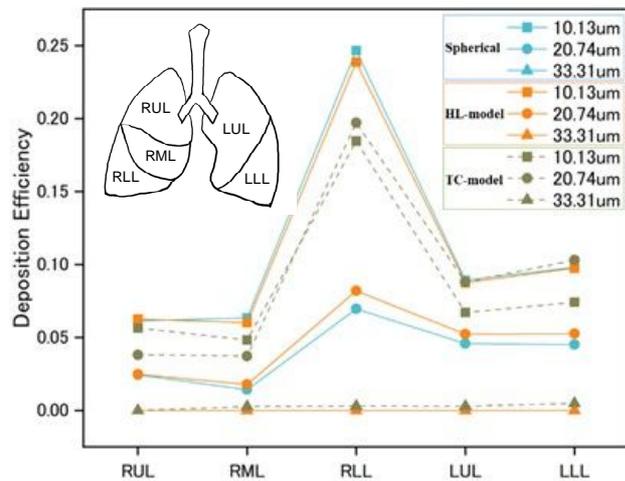


図 2 Lobe(葉)別のアスベスト繊維沈着分布

また、図 3 には異なる二種類の鼻腔内でのアスベスト繊維沈着確率の解析結果を in vitro データと比較した結果を示す。鼻腔の形状やサイズは一定の個体差が存在するが、本研究で実装した非球形モデルパラメータを考慮したアスベスト繊維の輸送解析モデル(HL モデルならびに TC モデル)は十分な精度で in vitro 結果と一致する結果が得られたと云える。

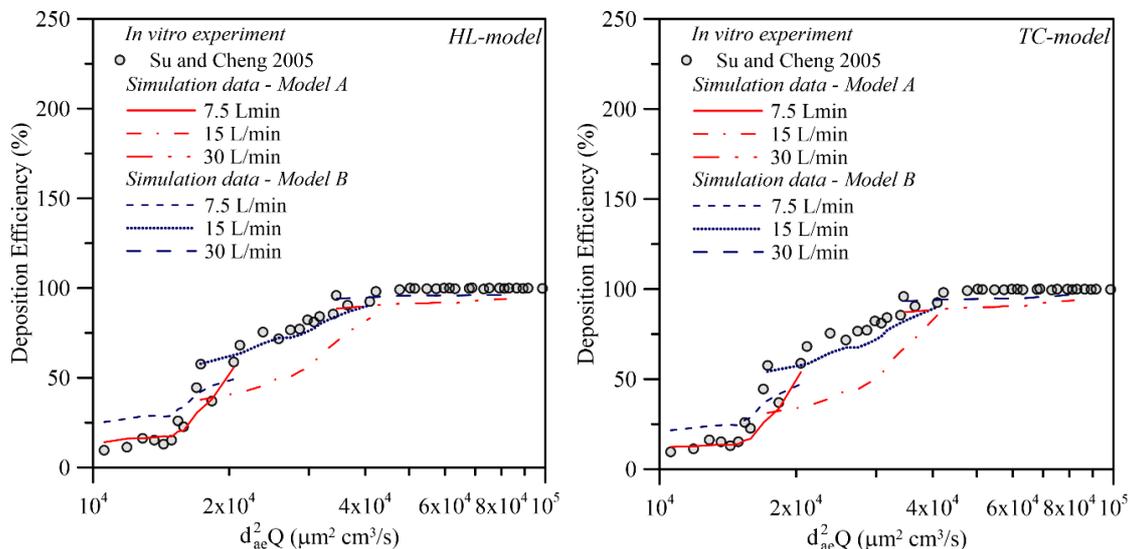


図 3 鼻腔内でのアスベスト繊維沈着確率の解析結果 (左図: HL モデル, 右図: TC モデル)

図 4 には異なる 2 種類の気道モデルを対象として 300 μm 長のアスベスト繊維を想定した気道内

沈着分布解析に加え、15 μm 長のカーボンファイバーを想定した気道内沈着分布解析の結果を併せて示す。繊維長が異なることで、気道内粘膜上皮細胞に対する沈着分布は大きく異なる結果を示し、特に鼻腔内での沈着確率が大きく異なることで、下気道への輸送効率が大きく変化する結果となっている。

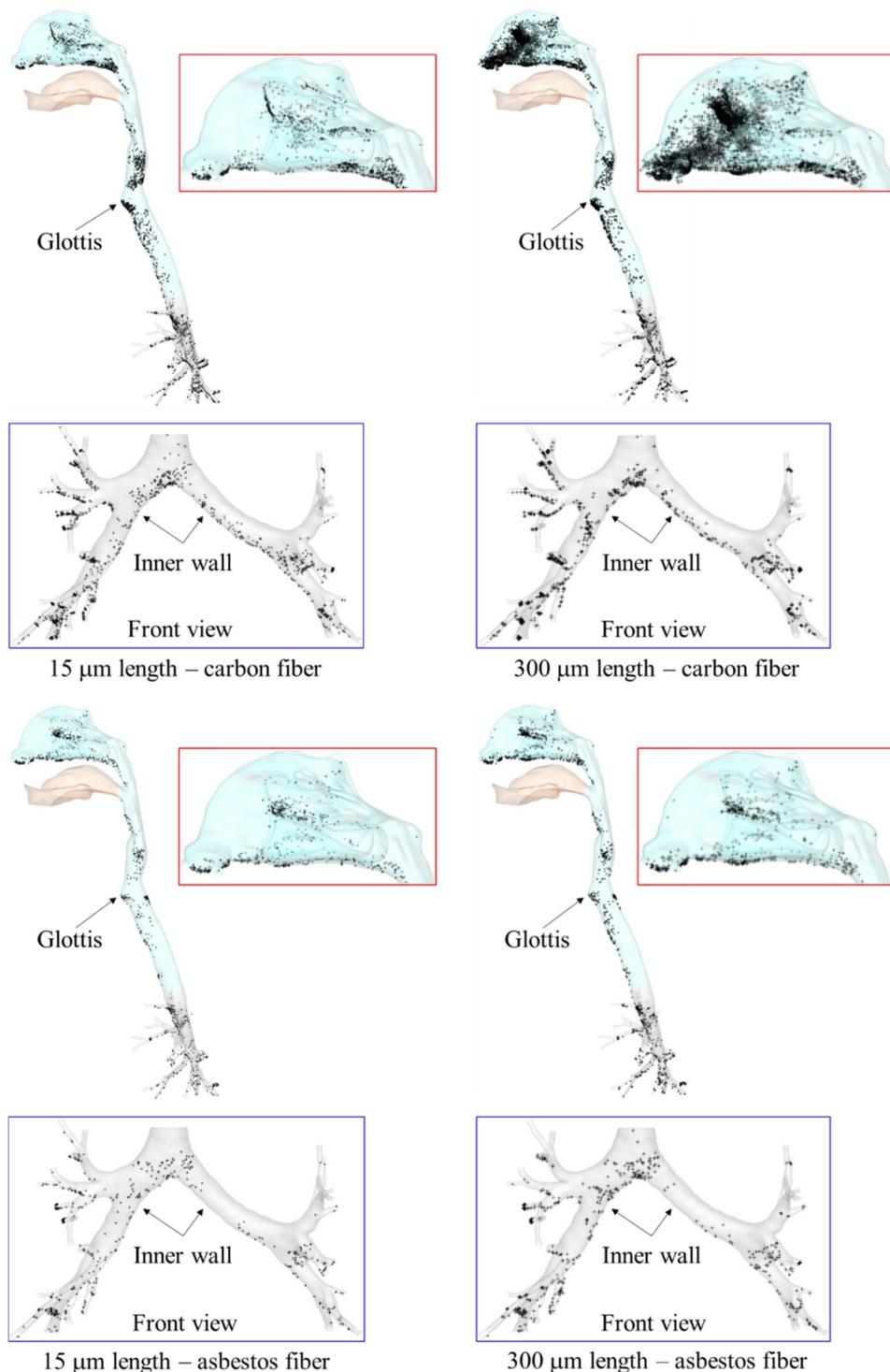


図4 気道内のアスベスト繊維沈着分布解析結果

解析結果の図は割愛するが、人体形状を再現した数値人体モデルに図1の詳細数値気道モデルを実装し、室内環境解析との統合解析を実施することで、室内空気環境中のアスベスト繊維分布から呼吸に伴う気道内への吸入確率をデータベース化すると共に、リバースシミュレーション技術を適用することで、呼吸空気分布ならびに呼吸アスベスト繊維分布の同定手法も確立した。

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 4件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Dang Khoa Nguyen, Phuong Nguyen Lu, Takahashi Ken, Ito Kazuhide	4. 巻 5
2. 論文標題 Transport and deposition of inhaled man made vitreous and asbestos fibers in realistic human respiratory tract models: An in silico study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAPAN ARCHITECTURAL REVIEW	6. 最初と最後の頁 592 ~ 608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2475-8876.12277	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 Kuga Kazuki, Sakamoto Mitsuharu, Wargocki Pawel, Ito Kazuhide	4. 巻 32
2. 論文標題 Prediction of exhaled carbon dioxide concentration using a computer simulated person that included alveolar gas exchange	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Indoor Air	6. 最初と最後の頁 13079 ~ 13079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ina.13079	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 Kuga Kazuki, Wargocki Pawel, Ito Kazuhide	4. 巻 32
2. 論文標題 Breathing zone and exhaled air re inhalation rate under transient conditions assessed with a computer simulated person	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Indoor Air	6. 最初と最後の頁 e13003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ina.13003	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 Khoa Nguyen Dang, Li Sixiao, Phuong Nguyen Lu, Kuga Kazuki, Yabuuchi Hidetake, Kan-O Keiko, Matsumoto Koichiro, Ito Kazuhide	4. 巻 237
2. 論文標題 Computational fluid-particle dynamics modeling of ultrafine to coarse particles deposition in the human respiratory system, down to the terminal bronchiole	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Computer Methods and Programs in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 107589 ~ 107589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmpb.2023.107589	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6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Nguyen Dang Khoa, Kazuhide Ito
2. 発表標題 Computational analysis of ultrafine and fine particle deposition mechanisms in human lower airway
3. 学会等名 ACFD 2022, South Korea, October 16-19 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nguyen Dang Khoa, Nguyen Lu Phuong, Kazuhide Ito
2. 発表標題 Numerical Investigation of Fine particle Transportation and Deposition in the Human Lower Airway: Impact of airflow and particle size on deposition efficiency
3. 学会等名 IEICES 2022, IGSES, Kyushu University (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nguyen Dang Khoa, Kazuhide Ito
2. 発表標題 Regional deposition characteristics of fibrous particles compared to spherical particles in human upper airway - in silico case study
3. 学会等名 IEICES 2022, IGSES, Kyushu University (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nguyen Dang Khoa, Nguyen Lu Phuong, Ken Takahashi, Kazuhide Ito
2. 発表標題 Computational Fluid Dynamics Application to Investigate Man-Made Vitreous Fibers Transportation and deposition in Realistic Human Respiratory System
3. 学会等名 Healthy Building America, 2021, Hawaii, USA, (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhide Ito
2. 発表標題 In Silico Human Model based Indoor Design for Healthy Environment
3. 学会等名 2021 International Conference of Green Building and Low Carbon Technology, China, 2021, Xi'an University of Architecture and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nguyen Dang Khoa, Nguyen Lu Phuong, Ken Takahashi, Kazuhide Ito
2. 発表標題 Computational Fluid Dynamics Application to Investigate Man-Made Vitreous Fibers Transporation and deposition in Realistic Human Respiratory System
3. 学会等名 Healthy Building America, 2021, Hawaii, USA (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学 伊藤一秀研究室
<http://www.phe-kyudai.jp>

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	劉 城準 (Yoo Sung-Jun) (30783394)	九州大学・総合理工学研究院・准教授 (17102)	

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	牟田 諒太 (Muta Ryota) (40852629)	九州大学・総合理工学研究院・技術職員 (17102)	

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		
オーストラリア	ADRI	RMIT University	