

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月16日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21360098

研究課題名（和文） 高温・温熱ストレスによる細胞の損傷・死滅様式の特徴およびその現象論的数学モデル

研究課題名（英文） Characteristics of Cell Damage and Death under High Temperature Condition and Its Phenomenological Mathematical Model

研究代表者

石黒 博（ISHIGURO HIROSHI）

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号：30176177

研究成果の概要（和文）：生体熱工学の医療応用では、各種ストレスにより損傷を受け死滅する。当該プロセスや機器の設計・最適化のためには、細胞の死滅率や生存率を予測するための数学モデルが必要である。本研究では、ストレスによる細胞損傷・死滅の数学モデルの構築を目指す体系的研究の一環として、温熱ストレス（約42～45℃）と高温ストレス（45℃以上）を取り上げ、細胞損傷・死滅の特性を実験的に解明すると共に、その現象論的な検討に基づいて数学モデルを構築する。

研究成果の概要（英文）：Mathematical modeling to characterize high-temperature stress-induced cell damage and death was developed. For four kinds of models with reaction kinetic formulation, a parameter study of the rate constants of cell damage and death in the models was performed to analyze the model's characteristics. An experiment was also performed to evaluate the time-series changes in the numbers of live and dead cells. The rate constants and the optimum reaction formula were determined by inverse problem analysis on the basis of experimental data of cell viability. Temperature dependency of rate constants was expressed by an Arrhenius' equation. The results show that the cell damage and death can be described well by the reaction kinetic model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2011年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・熱工学

キーワード：生体熱工学，高温ストレス，温熱ストレス，細胞損傷，死滅モード，数学的モデル化，モデル定数，温度依存性

## 1. 研究開始当初の背景

生体熱工学の医療応用（温熱療法、熱凝固療法、凍結手術、凍結形成術、凍結保存、乾燥保存など）では、細胞や組織は、ストレス

（高温、低温、凍結、化学物質、乾燥など）により損傷を受け死滅する。当該プロセスや機器の設計・最適化のためには、細胞の死滅率や生存率を予測するための数学モデルが

必要であり、当該モデル化は、熱工学からの寄与の一つである。しかしながら、各種ストレスによる細胞の損傷・死滅は、現象のメカニズムが複雑で、その定量的詳細が十分に解明されていないことも原因して、数学的モデル化は未発達である。また、実験的研究に関しても、モデル化に資するような観点からの取り扱いは不十分で、体系的な条件での損傷・死滅特性やその現象論的検討も不十分である。

## 2. 研究の目的

生体熱工学の医療応用に関わる各種ストレスによる細胞損傷・死滅の数学モデルの構築を目指す体系的研究の一環として、温熱ストレス（約42~45℃）と高温ストレス（45℃以上）を取り上げる。細胞の損傷・死滅の特性を、モデル化に資する観点から実験的に把握すると共に、細胞の生存率の時系列変化の実験結果の現象論的検討に基づいて、損傷・死滅特性を記述することができる数学モデルを構築・展開する。

具体的には、

- 1) 熱ストレスに暴露後の細胞の生存率に対する暴露温度・時間の影響を、実験的に調べる。温熱ストレス条件では、死滅様式（ネクロシス、アポトーシス）の特性（細胞死滅に対する両様式の内訳）も明らかにする。さらに、生存率の分布特性の現象論的検討を行う。
- 2) 定常熱ストレス（暴露温度一定）条件で、細胞の生存率の実験結果に基づいて、反応速度論的モデルを展開すると共に、逆問題解析に基づいて、損傷・死滅の速度定数であるモデル定数を決定し、その温度依存性を明らかにする。
- 3) 2)のモデルを非定常熱ストレス（暴露温度が非定常的に変化する）条件に発展させる。すなわち、いくつかの非定常条件に適用し、生存率の時系列変化を求め、モデル間、条件間の比較を行う。また、一次元非定常加熱問題に適用し、細胞の損傷・死滅の進行特性を明らかにする。
- 4) 温熱ストレスを対象に、異なる死滅様式が共存する場合、および、感受性の異なる細胞が共存する場合の細胞損傷・死滅の数学モデルを提案し、その特性を明らかにすると共に、実験結果との比較を行い、モデルの妥当を検討する。
- 5) 反応速度論的モデルによる細胞の死滅率と、皮膚の熱傷を数学的に記述する際に提案された損傷関数の関連性の検討を行う。損傷発生の閾値としての暴露温度に対する暴露時間依存性に関して、熱傷における損傷関数と細胞の死滅率を比較する。さらに、連結特性（損傷関数の暴露時間依存性、損傷関数と死滅率の相関性）を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 実験材料

実験材料は懸濁細胞で、細胞としてヒト由来前立腺ガン細胞株 PC-3 を、懸濁用水溶液として等張の NaCl 水溶液を用いた。

### (2) 実験装置と方法

#### ① 実験装置

正立顕微鏡システム下で、加熱用ステージにより課される高温・温熱ストレスに対する細胞の形態観察、細胞の生死判別を行う。

#### ② 高温・温熱ストレスの条件

細胞の生存率に対する暴露温度・時間の依存性を求める。懸濁細胞（生理食塩水中のヒト由来前立腺ガン細胞株 PC-3）に対して、暴露条件（一定暴露温度  $T$ ℃、暴露時間  $t$ ）を、(37℃)→( $T$ ℃)→(37℃)という温度経路で設定し、暴露温度（高温ストレス（45℃~80℃）、温熱ストレス（約42℃~45℃））、暴露時間（0~60min）を独立に体系的に変化させる。

#### ③ 細胞の形態変化の時系列計測

細胞の形態変化を、正立型顕微鏡に装着した CCD カメラとデジタルカメラにより時系列で記録し解析する。

#### ④ 細胞の生死判別と生存率の計測：

熱ストレスに対して細胞を暴露後、顕微鏡下、基準状態（37℃）で、死滅様式に対応する蛍光色素（アポトーシス蛍光色素：CellEvent™caspase-3/7 green detection と細胞膜色素排斥能試験用蛍光色素：Propidium Iodide）を用いた蛍光画像計測により、細胞の死滅様式に基づく生死判別を行い、細胞の生存率を統計的に求める。

#### ⑤ 細胞の損傷・死滅特性の検討

細胞の生存率、死滅率、死滅の確率分布と確率密度関数などの統計的特性を求めると共に、損傷・死滅の進行が速度論的、相似的、非相似的などの観点から検討を行う。

### (3) 細胞損傷・死滅の数学的モデル化

熱ストレスに対する細胞の生存率の実験結果の現象論的検討に基づいて、生存率を予測することができる反応速度論的定式化による数学モデルを構築・展開する。定常ストレスの場合、非定常ストレスの場合、二つの異なる死滅モードが共存する場合、ストレス感受性の異なる二種類の細胞が共存する場合について、熱ストレス暴露時間に対する細胞の生存率の解析解を求める。さらに、実験結果との比較に基づいた逆問題解析から、損傷・死滅などのモデル定数を決定すると共に、モデルの妥当性を検討する。

### (4) 未分化細胞の増殖と分化への反応速度論的モデルの展開

未分化細胞の増殖を伴う分化過程に対して、反応速度論的定式化による数学モデルを展開する。細胞数の時系列変化の解析解を求め、細胞増殖と分化の速度定数であるモデル定数のパラメータスタディにより、モデル特

性を解明する。未分化・分化細胞 (PC12 細胞) 数の時系列変化の実験結果の現象論的検討に基づいた逆問題解析により、モデル定数を決すると共に、モデルの妥当性を検討する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 細胞の生存率の実験結果の特性

細胞が一定温度 ( $T=41.5\sim 46.5^\circ\text{C}$ ) の高温・温熱状態に曝される場合、暴露後の細胞の生存率の温度  $T$  と暴露時間  $t$  に対する依存性 (DEWEY, W. C. et al., Cellular Responses to Combinations of Hyperthermia and Radiation, Radiation Biology 123, 1977, 463-474) の現象論的検討より、細胞の損傷・死滅は、速度論的に進行し、 $42.5^\circ\text{C}$  以上では、相似的に進行することを明らかにした (図 1)。 $42.0^\circ\text{C}$  以下では、生存率は  $t$  に対して相似的減少傾向から途中で逸脱傾向を示す (図 1)。ここで、 $t/t_{0.5}$  は無次元暴露時間、 $t_{0.5}$  は生存率が 0.5 となる暴露時間である。

##### (2) 細胞損傷・死滅の数学モデル、および、生存率の実験値との比較・検討

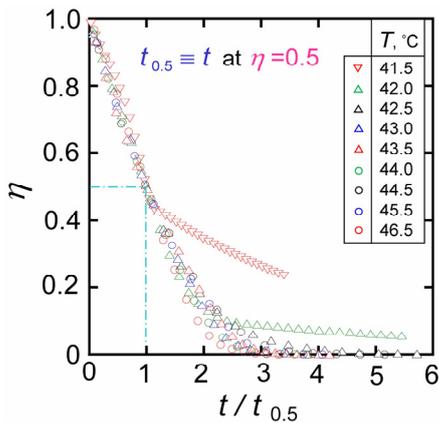


図 1 熱ストレスに暴露後の細胞の生存率

##### ① 定常ストレスの場合

反応形態の異なる 4 つのモデルに対して、反応速度定数  $k$  が一定の場合の生存率の解析解を求めた (表 1)。生存率の実験値に対する逆問題解析に基づく生存曲線の予測性能を比較し、その優劣、適用限界を明らかにした。すなわち、 $42.5^\circ\text{C}$  以上では、一段の中間状態を考慮したモデル 2 と 3 は、それ以外のモデルに比べ、同程度に優れ、(1) の実験値を良く予測できた (図 2)。 $42.0^\circ\text{C}$  以下では、いずれのモデルも実験値を上手く予測できなかった。また、モデル定数である反応速度定数  $k$  を決定し、その温度依存性 (アレニウスの式中の頻度因子と活性化エネルギーの温度依存性) を明らかにした (表 2)。

##### ② 非定常ストレスの場合

① の 4 つモデルに対して、反応速度定数  $k$  が一定でない (時間に依存する) 場合の生存率の解析解を求めた (表 1)。計算条件の例として、0~20min の間で、1)  $42^\circ\text{C}$  から  $46^\circ\text{C}$  まで直線的に温度上昇する場合、2)  $46^\circ\text{C}$  から  $42^\circ\text{C}$  まで直線的に温度降下する場合、3) 比較のた

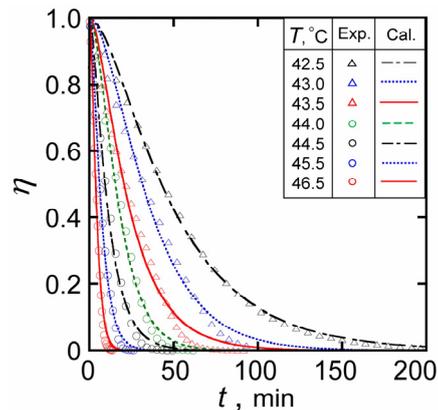


図 2 細胞の生存曲線のモデル 3 による計算値と実験値の比較

表 1 数学モデルの反応形態と解析解

	Formulation	Analytical solution ( $k = \text{const.}$ )	Analytical solution ( $k \neq \text{const.}$ )
Model 1	$N_1 \xrightarrow{k} N_2 \xrightarrow{\text{dead}}$	$\eta = \exp(-k \cdot t)$	$\eta = \exp(-\int_0^t k \cdot dt)$
Model 2	$N_1 \xrightarrow{k} N_2 \xrightarrow{\text{weak}} N_3 \xrightarrow{\text{dead}}$	$\eta = (1 + k \cdot t) \cdot \exp(-k \cdot t)$	$\eta = (1 + \int_0^t k \cdot dt) \cdot \exp(-\int_0^t k \cdot dt)$
Model 3	$N_1 \xrightarrow{k_1} N_2 \xrightarrow{k_2} N_3 \xrightarrow{\text{dead}}$	$\eta = \frac{k_1 \cdot \exp(-k_2 \cdot t) - k_2 \cdot \exp(-k_1 \cdot t)}{k_1 - k_2}$	$\eta = \exp(-\int_0^t k_1 \cdot dt) + \left[ \int_0^t k_1 \cdot \exp(-\int_0^t (k_1 - k_2) \cdot dt) \cdot dt \right] \cdot \exp(-\int_0^t k_2 \cdot dt)$
Model 4	$N_1 \xrightarrow{k} N_2 \xrightarrow{\text{weak}} N_3 \xrightarrow{\text{weak}} N_4 \xrightarrow{\text{dead}}$	$\eta = (1 + k \cdot t + \frac{1}{2} \cdot k^2 \cdot t^2) \cdot \exp(-k \cdot t)$	$\eta = \left[ 1 + \int_0^t k \cdot dt + \frac{1}{2} \left( \int_0^t k \cdot dt \right)^2 \right] \cdot \exp(-\int_0^t k \cdot dt)$

表 2 損傷・死滅の速度定数の温度依存性 (アレニウスの式の頻度因子  $A$ , 活性化エネルギー  $\Delta E$ )

		$41.5^\circ\text{C} \leq T \leq 42.1^\circ\text{C}$	$42.1^\circ\text{C} \leq T \leq 44.6^\circ\text{C}$	$44.6^\circ\text{C} \leq T \leq 46.5^\circ\text{C}$		
Model 1	$k$	$A, 1/\text{min}$	$1.87 \times 10^{346}$	$3.66 \times 10^{102}$	$2.69 \times 10^{96}$	$k_1$
		$\Delta E, \text{J/mol}$	$2.10 \times 10^6$	$6.30 \times 10^5$	$4.10 \times 10^5$	
Model 2	$k$	$A, 1/\text{min}$	$2.03 \times 10^{334}$	$2.29 \times 10^{101}$	$9.58 \times 10^{96}$	$k_2$
		$\Delta E, \text{J/mol}$	$2.03 \times 10^6$	$6.21 \times 10^5$	$4.12 \times 10^5$	
Model 4	$k$	$A, 1/\text{min}$	$5.28 \times 10^{331}$	$6.90 \times 10^{100}$	$6.55 \times 10^{96}$	$k_2$
		$\Delta E, \text{J/mol}$	$2.01 \times 10^6$	$6.17 \times 10^5$	$4.10 \times 10^5$	

$k_2 \gg 1$  at  $T=41.5^\circ\text{C}$

表3 2モードモデルの反応形態と解析解

	Formulation	Analytical solution
2m-Model 1	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \xrightarrow{k_A} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_B \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = \exp\{-(k_A + k_B) \cdot t\}$
2m-Model 2	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \xrightarrow{k_A} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_B \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{weak} \\ N_{2A} \xrightarrow{k_A} N_{3A} \\ N_{2B} \xrightarrow{k_B} N_{3B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = \frac{k_A}{k_B} \cdot \exp(-k_A \cdot t) + \left(1 - \frac{k_A}{k_B}\right) \cdot \exp\{-(k_A + k_B) \cdot t\}$
2m-Model 3	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \xrightarrow{k_{A1}} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_B \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{weak} \\ N_{2A} \xrightarrow{k_{A2}} N_{3A} \\ N_{2B} \xrightarrow{k_B} N_{3B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = \frac{k_{A1}}{k_{A1} + k_B - k_{A2}} \cdot \exp(-k_{A2} \cdot t) + \left(1 - \frac{k_{A1}}{k_{A1} + k_B - k_{A2}}\right) \cdot \exp\{-(k_{A1} + k_B) \cdot t\}$
2m-Model 4	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \xrightarrow{k_A} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_B \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{weak} \\ N_{2A} \xrightarrow{k_A} N_{3A} \\ N_{2B} \xrightarrow{k_B} N_{3B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = \frac{k_A}{k_B} \cdot \exp(-k_A \cdot t) + \frac{k_B}{k_A} \cdot \exp(-k_B \cdot t) + \left\{1 - \left(\frac{k_A}{k_B} + \frac{k_B}{k_A}\right)\right\} \cdot \exp\{-(k_A + k_B) \cdot t\}$
2m-Model 5	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \xrightarrow{k_A} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_{B1} \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{weak} \\ N_{2A} \xrightarrow{k_A} N_{3A} \\ N_{2B} \xrightarrow{k_{B2}} N_{3B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = \frac{k_A}{k_{B1}} \cdot \exp(-k_A \cdot t) + \frac{k_{B1}}{k_A + k_{B1} - k_{B2}} \cdot \exp(-k_{B2} \cdot t) + \left\{1 - \left(\frac{k_A}{k_{B1}} + \frac{k_{B1}}{k_A + k_{B1} - k_{B2}}\right)\right\} \cdot \exp\{-(k_A + k_{B1}) \cdot t\}$
2m-Model 6	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \xrightarrow{k_{A1}} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_{B1} \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{weak} \\ N_{2A} \xrightarrow{k_{A2}} N_{3A} \\ N_{2B} \xrightarrow{k_{B2}} N_{3B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = \frac{k_{A1}}{k_{A1} + k_{B1} - k_{A2}} \cdot \exp(-k_{A2} \cdot t) + \frac{k_{B1}}{k_{A1} + k_{B1} - k_{B2}} \cdot \exp(-k_{B2} \cdot t) + \left\{1 - \left(\frac{k_{A1}}{k_{A1} + k_{B1} - k_{A2}} + \frac{k_{B1}}{k_{A1} + k_{B1} - k_{B2}}\right)\right\} \cdot \exp\{-(k_{A1} + k_{B1}) \cdot t\}$

表4 2グループモデルの反応形態と解析解

	Formulation	Analytical solution
2g-Model 1	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \left[ \begin{array}{l} N_{1A} \\ N_{1B} \end{array} \right] \xrightarrow{k_A} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_B \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = G \cdot \exp(-k_A \cdot t) + (1 - G) \cdot \exp(-k_B \cdot t)$
2g-Model 2	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \left[ \begin{array}{l} N_{1A} \\ N_{1B} \end{array} \right] \xrightarrow{k_A} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_B \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{weak} \\ N_{2A} \xrightarrow{k_A} N_{3A} \\ N_{2B} \xrightarrow{k_B} N_{3B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = G \cdot (1 + k_A \cdot t) \cdot \exp(-k_A \cdot t) + (1 - G) \cdot \exp(-k_B \cdot t)$
2g-Model 3	$\begin{array}{c} \text{vigorous} \\ N_1 \left[ \begin{array}{l} N_{1A} \\ N_{1B} \end{array} \right] \xrightarrow{k_A} N_{2A} \\ \quad \quad \quad \downarrow k_B \\ \quad \quad \quad N_{2B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{weak} \\ N_{2A} \xrightarrow{k_A} N_{3A} \\ N_{2B} \xrightarrow{k_B} N_{3B} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{dead} \\ N_{3A} \\ N_{3B} \end{array}$	$\eta = G \cdot (1 + k_A \cdot t) \cdot \exp(-k_A \cdot t) + (1 - G) \cdot (1 + k_B \cdot t) \cdot \exp(-k_B \cdot t)$

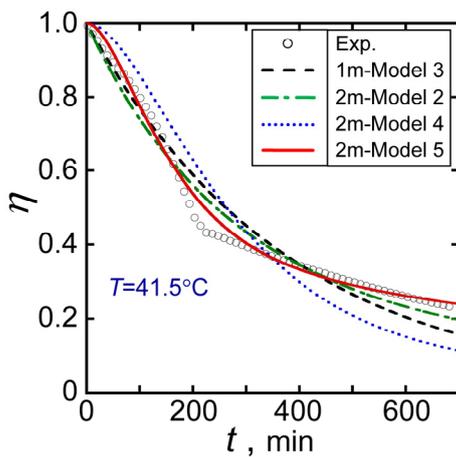


図3 生存曲線の計算値と実験値の比較

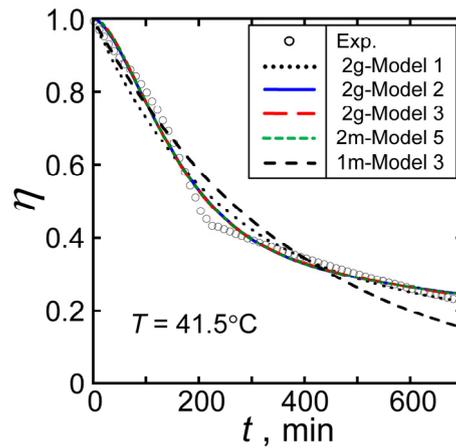


図4 生存曲線の計算値と実験値の比較

めに、1)と2)の平均温度 44°C一定の場合について、生存率の非正常変化を計算し、その特性を明らかにした。さらに、生体組織を外表面から非正常熱伝導により加熱した場合、非正常温度分布に起因する温熱ストレスに

よる細胞の損傷・死滅の進行を予測し、損傷・死滅領域の時空間的变化を明らかにした。  
③二つの異なる死滅モードが共存する場合 (2モードモデル)  
ストレスによる2つの異なる死滅モード

(ネクロシスとアポトーシス)が共存する場合の細胞の損傷・死滅に関して、反応速度論的定式化に基づいた数学モデルを提案し、解析解を求めた。次いで、各状態の細胞数分率(損傷率や死滅率を含む)の時間依存性や損傷・死滅の速度定数依存性などモデルの特性を、モデル定数のパラメータスタディにより明らかにした。さらに、(1)の生存率の実験値に基づいた逆問題解析からモデル定数を決定すると共に、生存曲線の比較を行った。①の場合、実験値とモデルによる予測値の一致の程度が良くない。42.0℃以下の条件でも、良い予測性能を示した(図3)。

④ストレス感受性の異なる二種類の細胞が共存する場合(2グループモデル)

細胞のストレス感受性(感受性が高い程、当該ストレスに弱い)が異なる二種類の細胞が共存する場合の細胞損傷・死滅に関して、反応速度論的定式化に基づいた数学モデルを提案し、その解析解を求めた。次いで、モデル定数のパラメータスタディにより、各状態の細胞数割合の時間依存性や損傷・死滅の速度定数依存性などのモデル特性を解明した。さらに、③の場合同様、生存曲線が非相似性を示す42.0℃以下の条件でも、良い予測性能を示した(図4)。

(3)細胞死滅率の損傷関数への連結

高温・温熱条件のストレスによる細胞の損傷・死滅特性を記述できる反応速度論的モデルによる細胞の死滅率と、皮膚の熱傷を数学的に記述した損傷関数の関連性の検討を行った。まず、損傷発生の閾値としての暴露温度に対する暴露時間依存性を調べ、熱傷にける損傷関数と細胞の死滅率の定性的傾向が一致することを示した。次に、各モデルに対して、3通りの連結法を検討した。すなわち、細胞の死滅率と損傷関数の連結のための反応速度定数として、方法1)反応形態に対する代表的な反応速度定数(2つの反応速度定数の算術平均値、調和平均値、死滅率が0.5となる反応時間の逆数)、方法2)2つの反応速度定数、方法3)総括反応速度定数を用いた。各モデルと連結方法において、連結特性(損傷関数の暴露時間依存性、損傷関数と死滅率の相関性)を詳細に解明した。

(4)未分化細胞の増殖と分化への反応速度論的モデルの展開

未分化細胞が増殖する環境下で、細胞分化が進行し、分化細胞が増加する過程に対して、神経細胞であるPC12細胞の未分化・分化細胞数の時系列変化を調べ、培地中の血清濃度と神経成長因子添加の影響を明らかにした。反応速度論的定式化により構築された数学モデルに基づいた逆問題解析から、モデル定数を決定し、細胞数変化の実験値と計算値の比較によりモデルの妥当性を示した。さらに、本モデルを通して定義・決定された特性値

(細胞の増殖・分化の速度定数)が、細胞固有の特性値(培養条件に依存)と見なすことができ、これにより細胞の増殖や分化の特性を数学的に巧く記述できた。

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)

[雑誌論文](計3件)

①ISHIGURO, H. and IMAI, H., Time-Series Recrystallization of Ice Crystals during Constant-Temperature Storage of Rapidly Frozen Tissues, *Cryobiology and Cryotechnology*, Vol. 56, No. 1, 77-81, 2009, 査読有

②UEMURA, M. and ISHIGURO, H., Proposal of Reaction Kinetic Model for Cell Differentiation with Cell Growth, Proc. of 2012 Summer Bioengineering Conference, 2012, ASME, CD-ROM, SBC2012-80152, 査読有

③石黒 博, 植村 真, 未分化細胞の増殖を伴う分化の反応速度論的定式化による数学モデルの提案とその神経細胞への適用, 日本機械学会論文集, 2012, 査読有(2012.5.15掲載決定)

[学会発表](計24件)

①石黒 博, 野澤正和, 二因子仮説に基づく細胞外凍結による細胞死滅の反応速度論的モデル化, 第57回低温生物工学会セミナー及び年会講演要旨集, 2012, 査読無(2012.6.1, つくば)

②石黒 博, 野澤正和, 細胞外凍結による細胞の損傷・死滅の数学モデルの提案と生存曲線の予測(反応速度論的モデル化の展開) 第49回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2012, 査読無(2012.5.30, 富山)

③石黒 博, 野澤正和, 温熱ストレス下における細胞の死滅率と損傷関数の関連性(第2報), 日本機械学会 2011年度年次大会 DVD-ROM 論文集, No.11-1, 2011, J024012, P5, 査読無(2012.9.12, 東京)

④植村 真, 石黒 博, 反応速度論的モデルに基づく細胞分化特性の数学的記述, 日本機械学会 2011年度年次大会 DVD-ROM 論文集, No.11-1, 2011, J024011, P5, 査読無(2012.9.12, 東京)

⑤ UEMURA M. and ISHIGURO H., Microscopic Freezing and Thawing Behavior and Post-thaw Viability of Differentiated PC12 Cells, Abstracts of 48th Annual Meeting of Society for Cryobiology, 2011, 107-108, 査読有(2011.7.25, オレゴン, 米国)

⑥石黒 博, 野澤正和, 温熱ストレス下における細胞の死滅率と損傷関数の関連性, 第48回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2011, 505-506, 査読無(2011.6.2, 岡山)

⑦石黒 博, 植村 真, 未分化細胞の増殖を伴う分化の反応速度論的モデルの提案, 第48

回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2011, 735-736, 査読無(2011. 6. 3, 岡山)

⑧植村 真, 石黒 博, 分化型 PC12 細胞のマイクロ凍結・融解挙動とその生存性, 第 48 回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2011, 733-734, 査読無(2011. 6. 3, 岡山)

⑨植村 真, 石黒 博, 成熟神経細胞の凍結・融解挙動と生存性, 第 56 回低温生物工学会セミナー及び年会講演要旨集, 2011, 10, 査読無(2011. 7. 8, 盛岡)

⑩石黒 博, 植村 真, 成熟神経細胞の方向性凝固過程におけるマイクロ挙動, 日本機械学会第 23 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 No. 10-74, 2011, 175-176, 査読無(2011. 1. 8, 熊本)

⑪ISHIGURO H., KAJIGAYA H. and SHIMIZU T., Freezing Behavior of White Adipose Tissue and its Surrounding Tissues, Low Temperature Medicine, Vol. 36, No. 2, 2010, 50.

第 37 回日本低温医学会総会, 査読無(2010.11.12, 東京)

⑫石黒 博, 野澤正和, ストレス感受性が異なる二種類の細胞が共存する場合の細胞損傷・死滅の数学的モデル化, 日本機械学会 2010 年度熱工学カンファレンス講演論文集 No. 10-25, 2010, 167-168, 査読無(2010. 10. 30, 長岡)

⑬ISHIGURO H., KAJIGAYA H. and SHIMIZU T., Freezing Behavior and Histological Change of White Adipose Tissue and its Surrounding Tissues, Abstracts of 47th Annual Meeting of Society for Cryobiology, 2010, 82, 査読有(2010. 7.19, ブリストル, 英国)

⑭石黒 博, 梶ヶ谷博, 清水 匡, 脂肪組織とその隣接組織のマイクロ凍結挙動, 第 55 回低温生物工学会セミナー及び年会講演要旨集, 2010, 22, 査読無(2010. 6. 26, 東京)

⑮石黒 博, 野澤正和, 二つの死滅モードが共存する場合の細胞損傷・死滅の数学モデルの提案(反応速度論的モデル化の適用), 第 47 回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2010, 165-166, 査読無(2010. 5. 26, 札幌)

⑯石黒 博, 梶ヶ谷博, 清水 匡, 白色脂肪組織とその周辺組織の凍結様相の解明, 第 47 回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2010, 167-168, 査読無(2010. 5. 26, 札幌)

⑰石黒 博, 梶ヶ谷博, 清水 匡, 相接する筋組織と脂肪組織のマイクロ凍結挙動, 日本機械学会第 22 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 No. 09-55, 2010, 202, 査読無(2010. 1. 10, 岡山)

⑱石黒 博, 野澤正和, 非定常一次元熱伝導加熱による温熱ストレスが誘起する生体内の細胞損傷・死滅の進行の予測, 日本機械学会 2009 年度熱工学カンファレンス講演論文集 No. 09-33, 2009, 117-118, 査読無(2009. 11. 7, 山口)

⑲石黒 博, (特別講演)凍結手術と生体熱工学, 凍結手術に関する特別講演会, 先進てんかん治療開発共同体(2009. 9. 4, 山口)

⑳ISHIGURO H., KATAORI A. and NOZAWA M., Three-Dimensional Microscopic Behavior of Ice Crystals and Cells during Directional Solidification of Muscle Tissues Treated with DMSO, Abstracts of 46th Annual Meeting of Society for Cryobiology, 2009, 197, 査読有(2009.7.21, 札幌, 日本)

㉑ISHIGURO H. and IMAI H., Time-Series Recrystallization of Ice Crystals during Constant Temperature Storage of Rapidly Frozen Tissues, Abstracts of 46th Annual Meeting of Society for Cryobiology, 2009, 196, 査読有(2009.7.21, 札幌, 日本)

㉒石黒 博, 野澤正和, 温熱ストレスによる細胞損傷・死滅の反応速度論的定式化に基づく数学モデルとその特性, 第 46 回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2009, 査読無(2009. 6. 4, 京都)

㉓石黒 博, 野澤 正和, 非定常温熱ストレスによる細胞損傷・死滅の予測(反応速度論的数学モデルの適用), 第 46 回日本伝熱シンポジウム講演論文集, 2009, 査読無(2009. 6. 4, 京都)

㉔石黒 博, 野澤正和, 温熱条件下における細胞死滅を予測するための数学的モデルの構築, 日本生体医工学会誌生体医工学(第 47 巻特別号: 第 48 回日本生体医工学会大会抄録集) Vol. 47, No. 1, 2009, 322, 査読有(2009. 4. 25, 東京)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石黒 博 (ISHIGURO HIROSHI)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号: 30176177