

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750155

研究課題名(和文)細胞レベルからの血流解析モデルの再構築：新たな血液連続体モデルの創成へ

研究課題名(英文)Development of a new continuum model of blood based on cellular scale RBC behaviors

研究代表者

大森 俊宏(Omori, Toshihiro)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10633456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：血液は赤血球が多数流動する懸濁液であり、血液中の物質輸送を定量的に議論するためには、個々の赤血球の運動から血液のマクロな物理現象まで統一的に取り扱う事のできる新たな血液連続体モデルが必要となる。本研究課題では、赤血球の計算力学モデルを構築することで、赤血球の運動から連続体レベルの血液粘性応力、赤血球自己拡散量を定量化した。これにより、希薄から準希薄領域における血液連続体モデルの構築に成功した。

研究成果の概要(英文)：Blood is a dense suspension of red blood cells (RBCs), and RBC behaviors strongly affect mass transport of blood flow. Thus, we need to consider micro scale RBC motions when we discuss the mass transport of blood flow. However, in many cases, blood was assumed as a homogeneous liquid in former studies. Then, we need to develop a completely new continuum model of blood, which is based on cellular scale RBC behaviors. In this study, we developed a computational model of red blood cells using a finite element-boundary element coupling method, and by using the developed RBC model, we calculated a particle stress tensor and shear-induced diffusion of red blood cells in order to develop a new continuum model of blood.

研究分野：計算生体力学

キーワード：計算生体力学 赤血球 血流

1. 研究開始当初の背景

血流による物質輸送は生体機能の根幹をなす重要なものであり、赤血球に代表される血球や、血液に含まれる血しょうタンパクを輸送することで、我々は生命活動を維持している。

ここで、血液は赤血球が多数流動する細胞懸濁液であり、血液に含まれる物質の輸送を定量的に議論するためには、赤血球などの細胞流動によって作られる流れ場・応力場を第一に明らかにする必要がある。これによって初めて、ミクロな流れ場・応力場による血中物質の攪拌を議論することができ、ミクロな攪拌を積み重ねた結果、その物質はどこにどの程度輸送されるのかを議論することが可能となる。しかしながら、これまでの血液の力学モデルでは一様流体を仮定しており、赤血球などの細胞運動がマクロな物質輸送にどの程度影響を与えるのかを議論することが出来ずにいた。そのため、ミクロな細胞運動とマクロな物質輸送とを関連付けることの出来る新しい血液連続体モデルの構築を行う必要があった。

2. 研究の目的

上記のような研究背景の下、本研究では細胞レベルから連続体ベースの血液の力学モデルを再構成し、赤血球によって作り出される流れ場と赤血球自身の運動との相互作用、その相互作用による血中物質の輸送とを議論できる新たな血液連続体モデルの創成を目指す。特に、以下の項目について研究・解析を行った。

- (1) 赤血球計算力学モデルの開発
- (2) 赤血球同士の相互干渉による自己拡散テンソルの定量化
- (3) 赤血球流動による粒子応力テンソルの定量化

3. 研究の方法

赤血球運動が作る流れ場・応力場を実験的に計測することが困難であることから、本研究では計算力学によるアプローチを行う。

赤血球を超弾性体の膜を持つカプセルとしてモデル化する。構成則には生体膜の非圧縮をよく表現出来る Skalak 則を採用した。また、平衡方程式を有限要素法によって離散化することで膜の構造力学を表現した。赤血球周りの流体運動については、粒子レイノルズ数が十分に小さく慣性の影響を無視することが出来ることから、ストークス流れを仮定した。この時、流れ場は境界積分方程式によって表現され、境界積分方程式を境界要素法によって離散化した。

赤血球が血流中で互いに流体力学的干渉をすることで赤血球の運動は無秩序なものとなりブラウン運動と似た挙動を示す。この

現象は熱運動による通常のブラウン運動とは異なり、流れ場によって引き起こされるものである。本研究ではこの相互干渉による赤血球の移動変位を、流体力学的干渉による拡散運動として捉え、赤血球流動計算から赤血球の自己拡散テンソルを求めた。

最後に、赤血球流動が作る応力場の定量化を行った。流体中に赤血球などの細胞が懸濁することで血液は一様流体と異なる粘性応力を示す。赤血球流動が生み出す応力の増分を、粒子応力テンソルを算出することでその定量化を行った。

4. 研究成果

(1) 赤血球計算力学モデルの開発

赤血球流動の計算力学モデルを開発し、赤血球が微小孔を通過する際の膜面応力や圧力損失、通過時間について解析を行った。図1に微小孔を通過する赤血球の様子を示す。赤血球の変形は膜内部流体と外部流体との粘度比によって大きく異なることが見て取れる。粘度比が大きくなると赤血球膜はより壁付近を通過し、赤血球が穴を通過する際の圧力損失は粘度比が高いほど大きくなることが分かった(図2)。さらに、通過に要する時間 $T (= t_{out} - t_{in})$ も非線形的に増加する事も観察された。赤血球は年老いると内部流体の粘度が大きくなると報告されている事から、これらの現象は古い赤血球と新しい赤血球とを選別するためのメカニズムとして役立つものと考えられる。

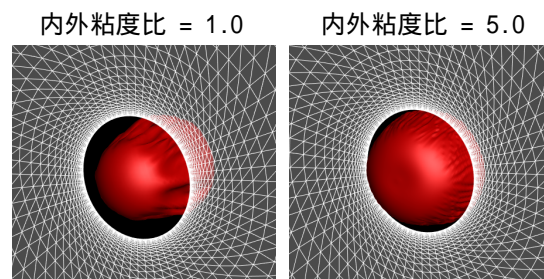


図1 微小孔を通過する赤血球

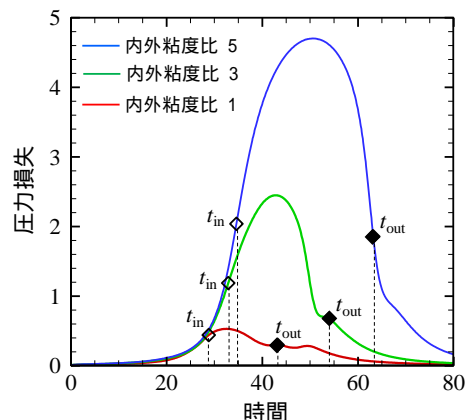


図2 赤血球通過による圧力損失の増分

(2) 赤血球自己拡散テンソルの定量化

個々の赤血球運動から連続体レベルの自己拡散テンソル量の算出を行った．赤血球体積率 c が小さく十分に希薄な場合 ($c \ll 1$)，赤血球同士の流体力学的干渉は二体干渉が主となり，三体干渉以上の多体干渉を無視することが出来る．そこで本研究では，準希薄懸濁液を想定して，せん断流れ下における赤血球の二体干渉から赤血球自己拡散テンソルの定量化を試みた．

図3に赤血球の二体干渉の様子を示す．二体干渉により赤血球は速度勾配方向 (x_2 方向) への移動を生じる．剛体球の場合，ストークス流れの時間可逆性から干渉前後で流線は対称となり，干渉後 x_2 方向への変位は生じない．しかしながら変形する赤血球では二体干渉により x_2 方向へ移動変位が生じる事が分かった(図4)．二体干渉によって生じた速度勾配方向 (x_2 方向) 並びに渦度方向 (x_2 方向) の二乗変位から二体干渉による赤血球自己拡散テンソルの算出を行った．その際，衝突頻度はせん断速度，赤血球体積率に比例するものと仮定し， $x_2 - x_3$ 平面における無限領域積分を行うことで，その値を求めた．

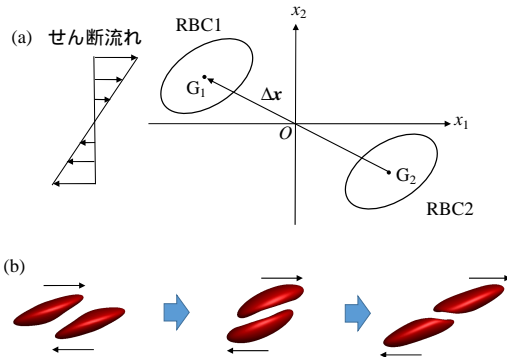


図3 せん断流れ下における赤血球の二体干渉:(a)問題設定，(b)二体干渉の様子

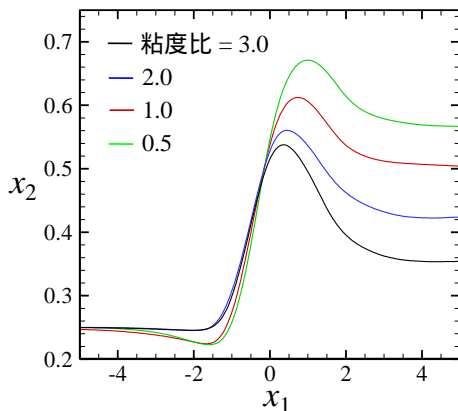


図4 二体干渉による x_2 方向への移動変位

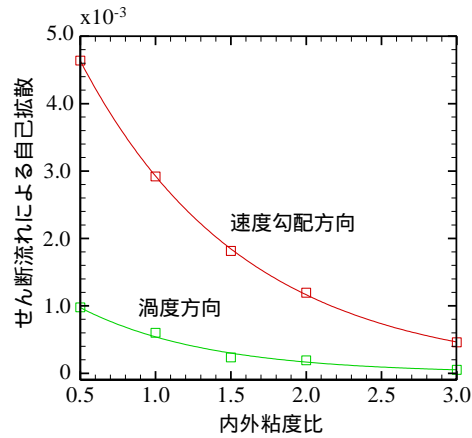


図5 準希薄懸濁液中の赤血球自己拡散

図5に二体干渉，準希薄懸濁液下における赤血球自己拡散量を示す．流体力学的干渉による拡散は通常の拡散とは異なり非等方的なものとなる．図より速度勾配方向の赤血球の拡散量が渦度方向の拡散より高い値を示す事が分かる．この非等方性は赤血球同士の衝突頻度(赤血球の移動速度)が速度勾配方向の座標値に比例するのに対し，衝突頻度が渦度方向には因らないことに起因する．また，赤血球の自己拡散は粘度比が大きくなるほど抑制されることが図より見て取れる．一度の干渉によって生じる変位は粘度比が大きくなるほど小さくなるためであり(図4)，赤血球自己拡散量は粘度比に対して指数関数的に変化することが分かった．

(4) 粒子応力テンソルの定量化

最後に，赤血球流動が作る応力場の定量化を行った．粒子懸濁液の粘性応力は粒子表面に働くストレスレットによって求める事が可能であり，本研究では赤血球の変形流動によって生じるストレスレットを用いることで，粒子応力を算出した．初めに希薄懸濁液中の粒子応力を算出する．赤血球同士の干渉が無視出来るほど希薄な場合，単体赤血球に働くストレスレットから粒子応力を計算することができる．計算によって得られた懸濁液の粘度の増分を図6に示す．横軸はCapillary数であり赤血球膜のせん断剛性によって無次元化されたせん断速度を表す．縦軸は赤血球体積率，周囲流体粘度，せん断速度で無次元化された粘度の増分を表す．膜内外流体の粘度比5と粘度比1の場合共に，Capillary数の増加と共に減少している様子を示し，血液のずり流動化を示している事が分かる．

次に，赤血球同士の干渉による粒子応力テンソルの増分を調べ，その結果の1例を図7に示す．横軸は赤血球の体積率，縦軸は赤血球周囲流体の粘度で無次元化された懸濁液の見かけ粘度を表す．懸濁液が十分に希薄で互いに干渉しない場合は，見かけ粘度の増分は体積率に比例するという理論解と一致す

るが、赤血球同士の干渉が生じるとより大きなストレスレットが発生し、希薄領域の理論解から外れてくる事が分かった。

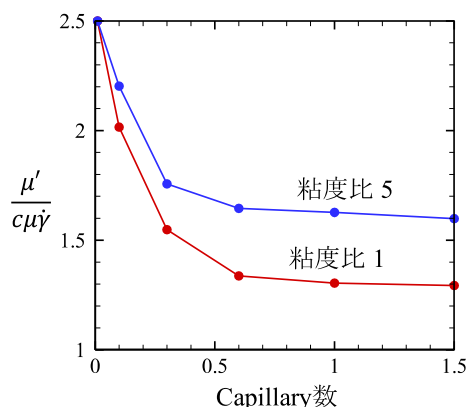


図6 希薄懸濁液下における粘度の増分

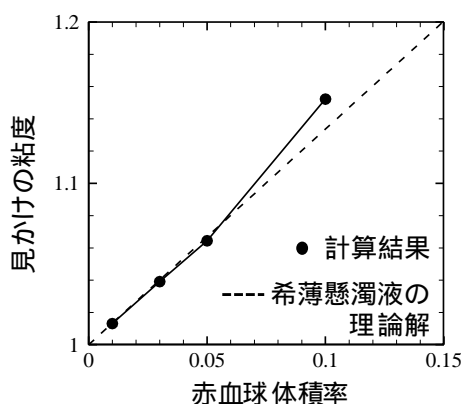


図7 赤血球体積率と懸濁液の見かけ粘度

本研究では、赤血球の個々の運動と血液のマクロな現象(応力、拡散)とを対応付ける新たな血液連続体モデルの構築を目指した。本研究により、赤血球体積率 10%程度までの希薄から準希薄領域についての応力テンソル、拡散テンソルの定量化を行うことが出来た。

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 4 件)

Toshihiro Omori, Yohsuke Imai, Kenji Kikuchi, Takuji Ishikawa and Takami Yamaguchi, Hemodynamics in the microcirculation and in microfluidics, *Annals of Biomedical Engineering*, 査読有, Vol. 43, 2015, pp.238-257

DOI:10.1007/s10439-014-1180-8

Daiki Matsunaga, Yohsuke Imai, Toshihiro Omori, Takuji Ishikawa, and Takami Yamaguchi, A full GPU implementation of a numerical method for simulating

capsule suspensions, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 査読有, Vol. 9, 2014, 14-00039

DOI: 10.1299/jbse.14-00039

Toshihiro Omori, Takuji Ishikawa, Yohsuke Imai, and Takami Yamaguchi, Hemodynamic interaction between two red blood cells in simple shear flow: its impact on the rheology of a semi-dilute suspension, *Computational Mechanics*, 査読有, Vol. 54, 2014, pp.933-941

DOI: 10.1007/s00466-014-0997-1

Toshihiro Omori, Haruki Hosaka, Yohsuke Imai, Takami Yamaguchi, and Takuji Ishikawa, Numerical analysis of a red blood cell flowing through a thin micropore, *Physical Review E*, 査読有, Vol. 89, 2014, 13008

DOI:http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.89.013008

〔学会発表〕(計 9 件)

Toshihiro Omori, Yohsuke Imai, Takami Yamaguchi, and Takuji Ishikawa, A Boundary Element Method for Cellular Scale Physiological Flow Problems, International Workshop on Advances in Computational Mechanics, 2015年10月12日~2015年10月14日, KFC Hall & Rooms (東京)

Toshihiro Omori, Takuji Ishikawa, Yohsuke Imai, and Takami Yamaguchi, Cellular Scale Physiological Flow: Active Swimming of Sperm Cells and Passive Flowing Red Blood Cells, 13th US National Congress on Computational Mechanics, 2015年7月27日~2015年7月30日, San Diego (USA)

Toshihiro Omori, Yohsuke Imai, Takami Yamaguchi, and Takuji Ishikawa, A Computational Study of Red Blood Cells in Stokes Flow: from Single Cellular Mechanics to Suspension Rheology, Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference 2015, 2015年6月17日~2015年6月19日, Snowbird (USA)

Toshihiro Omori, Yohsuke Imai, and Takuji Ishikawa, Rheology of a Red Blood Cell Suspension Computing with a Boundary Element- Finite Element Coupled Method, 18th International Conference on Finite Elements in Flow Problems, 2015年3月16日~2015年3月18日, Taipei (Taiwan)

大森俊宏, 境界要素法・有限要素法によるカプセル流動の数値計算, 可視化情報シンポジウム 2014, 2014年7月21日~2014年7月22日, 工学院大学新宿キャンパス(東京)

Toshihiro Omori, Daiki Matsunaga, Yohsuke Imai, Takami Yamaguchi, and Takuji Ishikawa, Rheology of a Red Blood Cell Suspension in a Simple Shear Flow, 7th World Congress of Biomechanics, 2014年7月6日～2014年7月11日, Boston (USA)

Toshihiro Omori, Yohsuke Imai, Takami Yamaguchi, and Takuji Ishikawa, Rheology of a Red Blood Cell Suspension from Dilute to Semi-dilute Regime, International Symposium on Integrated Nanobiomechanics, 2014年7月5日, Boston (USA)

大森俊宏, 石川拓司, 今井陽介, 山口隆美, 微小流路内を流れる赤血球の変形流動解析, 第26回バイオエンジニアリング講演会, 2014年1月11日～2014年1月12日, 東北大学片平キャンパス(仙台)

Takami Yamaguchi, Yohsuke Imai, Toshihiro Omori, Hironori Ueno, Keiko Numayama-Tsuruta, and Takuji Ishikawa, Integrated Biomechanics for Physiological Problems, The 7th Asian-Pacific Conference on Biomechanics, 2013年8月29日～2013年8月31日, Seoul (Korea)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pfsl.mech.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大森 俊宏 (OMORI, Toshihiro)

東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：10633456