

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25820050

研究課題名(和文) 血流との干渉が小さい生体材料の開発研究

研究課題名(英文) Development of low interference material for blood flow

## 研究代表者

菊地 謙次(Kikuchi, Kenji)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：00553801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：低摩擦性を持つ生体高分子表面上の壁面せん断応力を非侵襲で計測する手法として、生体表面上の流れを直接計測することでせん断力を計測・評価する手法を提案した。従来法とは異なり力学センサを必要としない新たな壁面せん断力手法を開発したことにより、様々な表面状態によってもその表面上のせん断力計測を可能とした。また、表面における壁面せん断応力は、生体高分子表面における分子鎖間隙に深く関連し、本研究期間においてその分子鎖間隙と摩擦低減率について定量的に評価した。

研究成果の概要(英文)：We have been developing the wall shear stress on the hydrogel surface to measure the velocity gradient near the wall. This technique has some remarkable characteristics as non-invasive, high spatial, high time and resolution. Especially the flow on opaque material surface was also measured using our present system due to measure the velocity fields above the flow surface. Using our technique we revealed that the hydrogel surface has a drag reduction because of a slip flow, and it increase with its swelling degree due to a pore size of polymer chain structure.

研究分野：生体流体工学

キーワード：マイクロ流体計測 ハイドロゲル 摩擦低減 すべり流れ

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 脳動脈瘤や心筋梗塞、心臓冠動疾患などの血管変形が起因となる疾患に対し、低侵襲な術式としてカテーテル治療が近年目覚ましく発展してきている。カテーテルは、金属やポリエステル系樹脂等の材質で作られており、血流、血管内壁やプラーク(動脈硬化症の斑状肥厚性病変)・血栓との直接的な干渉関係にあるため、血栓等剥離物が流され末梢血管を詰まらせ、手術後に脳梗塞や心筋梗塞を併発する危険性がある。人工血管でも同様な血栓剥離の問題が頻発している。生体材料開発としては、チタン、ハイドロキシアパタイト等の人工骨格に用いられる材料開発や皮膚と一体化する膜等の開発は盛んであるが、それに比較して生体内で局所的な使用用途とされる生体高分子材料に関する研究・開発は、その研究例も、世界的に見ても多くはない。そのため、より高度な精密医療の実現に向け、この分野への注力が求められている。

(2) 蚊の効率的な吸血は、通常と同径の円管とは異なる速度分布を持つことで、針内の摩擦抵抗を小さくして実現している。また、吸血された赤血球は、針内で全く吸着もされず、ダメージもなく腹部で貯蔵される。このことから、吸血針内面の表面構造と低摩擦の関係に着目した。蚊の針の物性検査から針の内面は生体高分子であるキチンからできており、三次元ナノ構造を持っている。その生体高分子ナノ構造表面ではすべり流れとなり、流れから受ける摩擦抵抗も固体表面と比べ低減されていることを明らかにしてきた。しかし、生体高分子表面でなぜすべり流れとなるのか?なぜ赤血球は吸着していないのか?について未解明な点も多く、無機材料にはない生体高分子による膨潤体が、流れの中で干渉を低減しているものと理解される。

## 2. 研究の目的

カテーテルや人工血管等の血管内で使用する医療用具は、血流や血管内壁、プラーク(動脈硬化症病変)や血栓等と干渉関係にある。患者には免疫的負担やプラーク・血栓剥離による末梢血管梗塞の危険性があるため、物理・生理的抵抗の小さい医療材料が求められている。この課題解決に向け、着目した「蚊」の吸血針内壁に関する生体構造解析

(低摩擦三次元ナノ構造生体高分子)に関する先端的成果を進展させ、低摩擦性を持つ生体高分子材表面に、免疫的な干渉を除去する保護基を修飾することにより生体に優しい素材開発を目指す。流体力学的知見から開発素材表面の干渉について定量的に評価する。また血球・タンパクの付着性や流れでの耐久性の評価手法を確立することで、血管内で低摩擦・免疫ステルス性に対し優れた生体材料の開発研究を行う。

## 3. 研究の方法

(1) 血球の詰まりもなく血液を吸引している蚊の吸血針は、生体高分子であるキチンから構成されている。吸血針内面の生体高分子材は、水で膨潤したタンパク質の三次元網目構造体であり、その内部表面における摩擦が周囲との干渉に直接的に関与していると考えられる。その内部表面には、鎖構造でアンテナの役割を果たすタンパク質の糖鎖があり、この内面構造での摩擦抵抗との関係を明らかにする。糖鎖表面でどれほどすべり速度を持ち、また壁面せん断応力を軽減しているかを明確化し、糖鎖の有無、また糖鎖構造の違いによって、表面の摩擦抵抗の変化を、極表面近傍の速度計測や速度勾配を評価することで、流れの中の生体高分子材表面の摩擦干渉を定量的に評価する。

(2) 生体高分子は、鎖状タンパク質の網目ナノ構造を成し、その内部には水をトラップした膨潤体となっている。これらの構造内の鎖状タンパク質は、水素・金属イオンにより結合し、複雑に絡み合った構造体を形成しており、構造体内の水は外部と自由に出入りができる開放系構造体となっている。生体高分子内部に、生体内と同じ浸透圧の液体や薬液等を浸み込ませることで、生体高分子へ低摩擦性やステルス性だけでなく、さらに付加的価値を付与することができると考えている。これまでの研究成果より、生体高分子内部の水は、表面でのすべり流れに引き連れられて運動することが分かっている。生体高分子内部の水とすべり速度との関係を明らかにすることで、表面での摩擦抵抗低減メカニズムを明らかに

する。また、流れ内に留置した生体材料に浸潤させた液体の保持耐性について定量的に評価する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 生体表面を模擬したハイドロゲル上での摩擦抵抗低減メカニズムの解明

生体表面は金属などの固体表面と異なり、多くの水分を含み、高分子鎖が立体的にかつ複雑に入り組んだハイドロゲルとなっている。天然高分子の寒天とカラギーナンを実験材料とし、それぞれ異なる含水率のハイドロゲルを用意し、その表面上における速度分布を計測した。その結果、ハイドロゲル表面では固体表面とは明らかに異なる表面上における滑りながれが生じていることが明らかとなった。図1にハイドロゲルの含水率と、表面近傍における滑りながれとの関係を示す。ゲルの材料によらず、含水率が増すごとに滑りながれが増加している。また、表面近傍速度勾配から粘性摩擦を考慮することで摩擦抵抗を見積もることができ、またハイドロゲルを構成する高分子鎖の間隙を高分子凝集理論を用いて見積もり、それぞれを比較したものを図2に示す。ハイドロゲルを構成する高分子鎖の間隙が増すほど、表面における摩擦抵抗が低減している。つまり、含水率が少ないハイドロゲル表面ではあたかも固体表面として振る舞い、また含水率が増すごとにその表面では流動性が増し摩擦抵抗低減を示すことが明らかとなった。

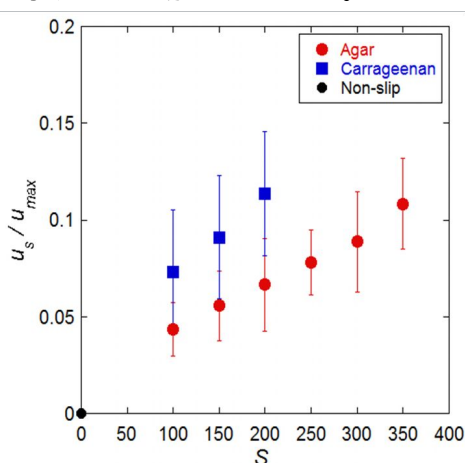


図1 ハイドロゲルの含水率と表面での滑り流れとの関係

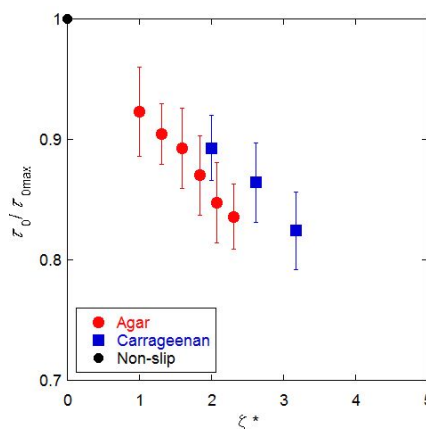


図2 ハイドロゲルを構成する高分子鎖の間隙と表面における摩擦抵抗との関係

##### (2) 表面に作用する摩擦抵抗の非接触摩擦抵抗計測装置の開発

マイクロオーダーの微小流路内の詳細な速度分布を計測する際、流路および内部の流体が透明性であること、また屈折率が既知で流路厚みが厳密にわかっているものを使用する必要がある。本研究では、不透明な流路であっても詳細に速度場が計測されるようこれまでの速度場計測装置を改良し、また高精度での摩擦抵抗計測のための速度場計測法を確立するため、基礎的な壁面近傍における速度場計測実験を行なった。液膜流れを流路壁面に形成し、その内部の速度分布を本研究により提案する傾斜共焦点マイクロPIV法を用いて速度場計測を行なった。その結果、計測された速度分布(図3)は理論解と良好な一致を示したが、壁面から粒子径ほどの近傍場では速度計測誤差が確認された。

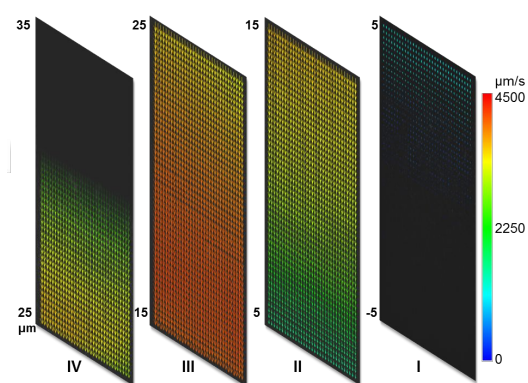


図3 非接触による液膜内部の詳細な流れ場計測法による計測結果例

S  
この誤差は、計測手法によるものではなく流れを可視化する粒子に依存したものであり、

精度検証の結果より、壁面近傍の速度勾配を外挿にて見積もった。速度場計測の奥行き分解は、従来の速度場計測法と比べて約4倍となり、また壁面せん断応力の見積もりでは、約8.5倍向上し、本手法の有効性が示された。

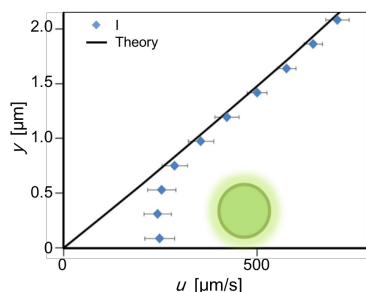


図4 表面極近傍の速度勾配計測による表面摩擦の計測

## 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 6 件)

- (1) K Kikuchi and O Mochizuki, Velocity profile of thin film flows measured using a confocal microscopy particle image velocimetry system with simultaneous multi depth position, Measurement Science and Technology, 査読有, No.26, 025301, 2015 pp.1-8, doi:10.1088/0957-0233/26/2/025301
- (2) 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, 43, 2015, pp.238-257, doi:10.1007/s10439-014-1180-8
- (3) Kenji Kikuchi, Yusuke Uehara, Yoshihiro Kubota and Mochizuki Osamu, Morphological considerations of fish fin shape on thrust generation, Journal of Applied Fluid Mechanics, 査読有, Vol. 7, No. 4, 2014, pp.625-632, [http://www.scce.ac.in/e\\_journals/mech35.pdf](http://www.scce.ac.in/e_journals/mech35.pdf)
- (4) K KIKUCHI and O MOCHIZUKI, Micro PIV measurement of slip flow on a hydrogel surface, Measurement Science and Technology, 査読有, No.5, 65702, 2014, pp.1-6, doi:10.1088/0957-0233/25/6/065702
- (5) Yokoyama M, Kubota Y, Kikuchi K, Yagawa G and Mochizuki O, Some remarks on surface conditions of solid body plunging into water with particle method, Advanced Modeling and Simulation in Engineering

Sciences, 査読有, Vol.1, 1, 2014 pp.1-14, doi: 10.1186/2213-7467-1-9

- (6) 横山真男, 菊地 謙次, 窪田 佳寛, 望月修, 物体壁面の表面性状を考慮した流れのシミュレーション, 日本流体力学会誌「ながれ」, 査読有, Vol.32, 2013, pp.319-326, <http://ci.nii.ac.jp/naid/110009657751>

〔学会発表〕(計 4 件)

- (1) 菊地謙次, 望月修, 傾斜共焦点マイクロPIVを用いた壁面近傍の速度場計測, 日本流体力学会 2014, 2014年9月16日, 東北大学川内キャンパス(宮城県・仙台市)
- (2) Kenji Kikuchi, Osamu Mochizuki, In Vivo Visualization of Cytoplasmic Streaming by Using Confocal Micro PTV Measurement, International Symposium on Integrated Nanobiomechanics, 2014年7月5日 Hyatt Regency Boston (ボストン・アメリカ)
- (3) K Kikuchi and O Mochizuki, Near wall flow visualization by inclined-observation using confocal micro PIV method The 12th International Symposium on Fluid Control, Measurement and Visualization 2013年11月18日 奈良市新公会堂ホール(奈良県・奈良市)
- (4) 菊地謙次, 蚊に吸血された血液, 第17回オーガナイズド 混相流フォーラム2013, 2013年12月5日, 国民宿舎サンライズ九十九里(千葉県・山武郡)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

菊地 謙次 (KIKUCHI, Kenji)  
 東北大学・工学研究科・特任助教  
 研究者番号: 00553801