

# 平成24年度研究活動報告書

## 流体融合研究センター

### 超実時間医療工学研究分野

教授	早瀬 敏幸	大学院生	D2	曾根 周作
准教授	白井 敦		M2	押部 峻
助教	船本 健一		M2	門脇 弘子
技術職員	井上 浩介		M2	高島 稔
			M1	坂西 山河
			M1	松本 拓也
			M1	杉山 佳郎
			M1	鈴木 大地

### 超実時間医療工学研究分野

本研究室では、実験計測、数値計算、およびそれらを一体化した次世代融合研究手法に基づく高精度超高速計算（超実時間計算）により、生体内の複雑な血流を解明し、高度医療を実現するための研究を行っている。

以下に、代表的な研究テーマについて説明する。

#### 血流の超音波計測融合シミュレーションにおける圧力場の再現

超音波計測融合シミュレーションにより圧力場を再現することについて検討を行った。まず、理論解析によりドプラ速度場の計測結果に基づくフィードバックが圧力場に与える影響を明らかにするとともに、正確な圧力場を得るための圧力の補正方法を提案した。本手法では、フィードバック信号の発散の値がゼロでない場合に、速度場の計算精度は改善しても圧力場にはフィードバック信号による影響が現れることが明らかとなった。そこで、その影響を補正して正しい圧力を推定する方法を提案した。理論解析結果の妥当性を検証するため、胸部大動脈瘤内の3次元定常流の再現を対象にした数値実験を行った結果、本論文で提案した手法により、圧力場の誤差が減少し、計算精度が改善した。（図1参照）。

#### 低酸素下3次元細胞実験のためのマイクロフルイデクスデバイスの開発

低酸素状態は様々な生体組織内においてみられ、細胞の移動や増殖、分化などに対して重要な役割を担っている。しかし、それら細胞のふるまいに対する低酸素の影響については不明な点が多く、がんの根絶や再生医療の進展が困難な原因の一つとなっている。本研究では、これまで不可能であった培養中の細胞周囲の酸素分圧を制御しながら、細胞の3次元リアルタイムの観察を可能にするマイクロフルイデクスデバイスを世界で初めて開発した（図2）。数値解析による実験条件の最適化や、酸素濃度に応じて蛍光強度が変化するルテニウム化合物を用いた酸素濃度の検証実験により、デバイス内において一定の低酸素状態や酸素勾配の生成を可能にした。

### 傾斜遠心顕微鏡を用いた好中球モデル細胞の挙動解析における細胞分化の影響

細静脈は、細動脈や毛細血管と異なり、炎症刺激に敏感に反応することが知られており、細静脈における好中球の挙動を明らかにすることは免疫反応の解明のために不可欠である。そのため、傾斜遠心顕微鏡を用いて、細静脈の内皮細胞上における好中球の挙動を解析してきた。これまでの研究では、細胞の生化学的安定性を考慮して、好中球のモデル細胞として広く知られている HL60 細胞を用いてきたが、本細胞は、表面の接着分子がほとんど発現しておらず、血管内皮細胞への付着特性等が異なると考えられる。そこで本研究では、all-trans レチノイン酸を用いて HL60 を好中球様細胞に分化させ、これがガラス平板上における挙動に与える影響を解析した。その結果、分化によってガラス平板への付着率はほぼ 2 倍に増加したが、付着しない細胞の移動速度の変化はこれに比べて非常に小さいことが示された（図 3 参照）。

### 脈診の数値的再現における腕部動脈の分岐の影響

これまで、脈診の科学的検証を目的として、腕部動脈系の一次元数学モデルを構築し、橈骨動脈の圧閉に伴う脈波の変化を数値的に解析してきたが、このモデルでは、単純化のために橈骨動脈と尺骨動脈の分岐を無視していた。そこで、尺骨を考慮した新しいモデルを構築し、肘における分岐部と掌における合流部における圧力波の反射を理論解析結果と比較し、一致することを確認した。そして、指を模擬した圧力センサで橈骨動脈をステップ状に押し込んだ場合のセンサ出力波形の変化を従来のモデルと比較した。その結果、とくに押し込み量が大きく橈骨動脈の血流量が非常に小さくなる領域で、尺骨動脈からの血液の流入によって従来モデルよりも脈波が大きく計測されることが示されるとともに、この結果は、過去の実験結果と一致した（図 4 参照）。

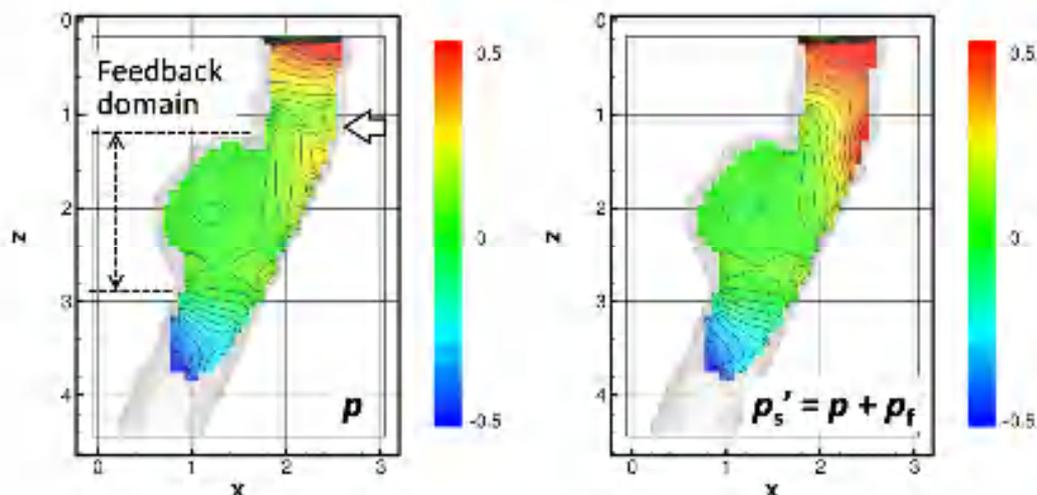


図 1 大動脈瘤近傍の圧力分布，左図：補正前，右図：補正後

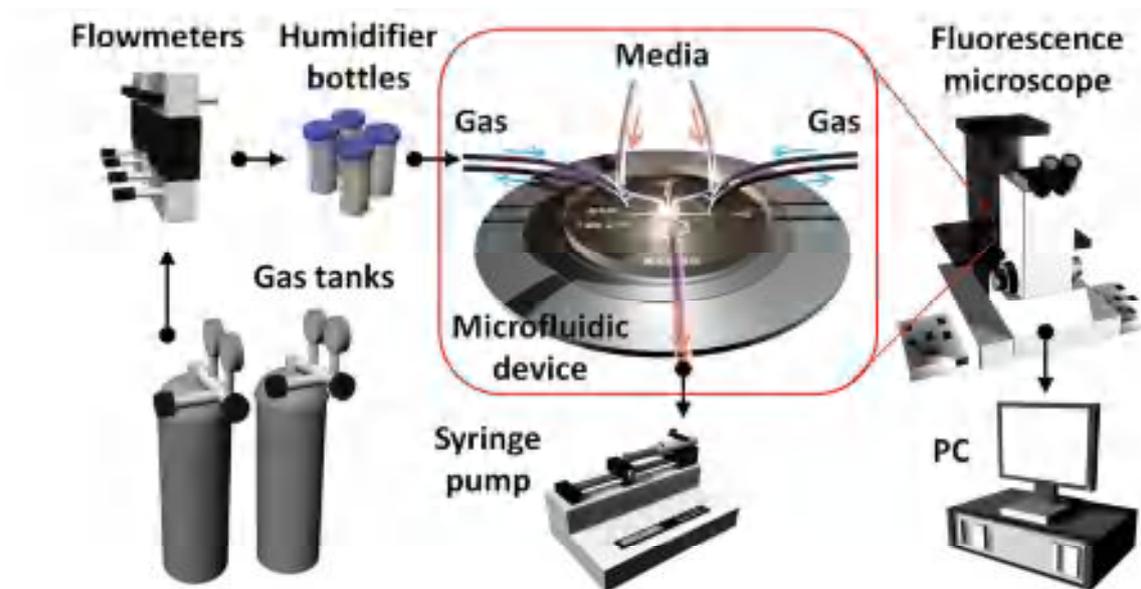


図2 マイクロフルイディックデバイス

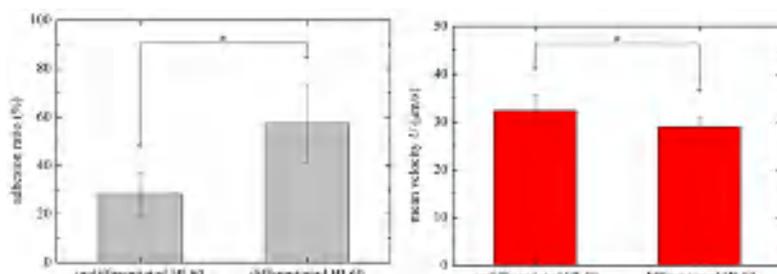


図3 HL60の分化の有無によるガラス平板に対する付着率(左)および平均移動速度(右)

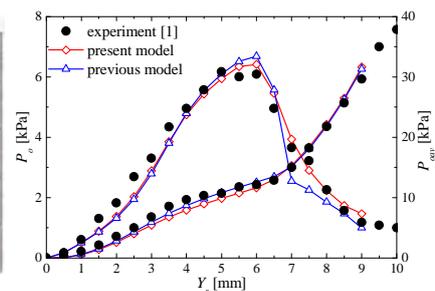


図4 橈骨動脈の押し込みに伴う脈波の変化。

超実時間医療工学研究分野

学術雑誌 (解説等を含む)

1. Shunsuke Omodaka, Takashi Inoue, Kenichi Funamoto, Shin-ichirou Sugiyama, Hiroaki Shimizu, Toshiyuki Hayase, Akira Takahashi, Teiji Tominaga: Influence of Surface Model Extraction Parameter on Computational Fluid Dynamics Modeling of Cerebral Aneurysms, *Journal of Biomechanics*, Vol. 45 No. 14, (2012-7), 2355-2361.
2. Shunsuke Omodaka, Shin-ichirou Sugiyama, Takashi Inoue, Kenichi Funamoto, Miki Fujimura, Hiroaki Shimizu, Toshiyuki Hayase, Akira Takahashi, Teiji Tominaga: Local Hemodynamics at the Rupture Point of Cerebral Aneurysms Determined by Computational Fluid Dynamics Analysis, *Cerebrovascular Diseases*, Vol. 34 No. 2, (2012-8), 121-129.
3. Kenichi Funamoto, Ioannis K. Zervantonakis, Yuchun Liu, Christopher J. Ochs, Choong Kim, Roger D. Kamm: A Novel Microfluidic Platform for High-Resolution Imaging of a Three-

Dimensional Cell Culture under a Controlled Hypoxic Environment, Lab on a Chip, Vol. 12 No. 22, (2012-9), 4855-4863.

4. Kenichi Funamoto and Toshiyuki Hayase: Reproduction of pressure field in ultrasonic-measurement-integrated simulation of blood flow, International Journal for Numerical Methods In Biomedical Engineering, DOI: 10.1002/cnm.2522 (2012-11).
5. Shin-ichiro Sugiyama, Hui Meng, Kenichi Funamoto, Takashi Inoue, Miki Fujimura, Toshio Nakayama, Shunsuke Omodaka, Hiroaki Shimizu, Akira Takahashi, Teiji Tominaga: Hemodynamic Analysis of Growing Intracranial Aneurysms Arising from a Posterior Inferior Cerebellar Artery, World Neurosurgery, Vol. 78 No. 5, (2012-11), 462-468.
6. 須藤誠一, 塩野正裕, 白井敦, 早瀬敏幸: 植物表面細胞の形状計測 植物流体力学的アプローチ, 日本実験力学学会, Vol. 12 No. 4, (2012-12), 338-343.

#### 国際学会

7. Atsushi Shirai, Haruka Uranuma, Toshiyuki Hayase: Behavior of HL60 cells on a HUVEC substrate under inclined centrifuge microscope, 2012 Annual ELyT Workshop Abstract Book, (2012-3).
8. Christopher J. Ochs, Kenichi Funamoto, Roger D. Kamm, Dieter Trau: Oxygen sensors for microfluidic 3D cell cultures, EUROPT(R)ODE XI Conference on Optical Chemical Sensors and Biosensors, EUROPT(R)ODE XI Conference on Optical Chemical Sensors and Biosensors, (2012-4), 98.
9. Toshiyuki Hayase: Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Blood Flows, 2012 Bilateral Workshop on Green Technology and Life Science between Chang Gung University and Tohoku University, (2012-5), 10.
10. Kenichi Funamoto, Takuya Ito, Clarissa Velayo, Kiyoe Funamoto, Kaori Tanabe, Ai Nakamura, Yupeng Dong, Yukari Onuma, Asami Katsumata, Kunihiro Okamura, Yoshitaka Kimura: A Novel Approach to Understanding Perinatal Hypoxic-Ischemia, The 11th World Congress in Fetal Medicine, (2012-6).
11. Atsushi Shirai, Hiroki Sato, Toshiyuki Hayase: MOTION OF fMLP-STIMULATED HL60 CELLS ON HUVEC CULTURED ON A FLAT GLASS PLATE, Proceedings of the 26th International Conference on Surface Modification Technologies (SMT26), (2012-6).
12. Atsushi Shirai, Haruka Uranuma, Toshiyuki Hayase: INFLUENCE OF PRESSING FORCE ON MOTION OF HL60 CELLS ON HUVEC SUBSTRATES, Journal of Biomechanics (Proceedings of the 18th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2012)), Vol. 45 No. Supplement 1, (2012-7), Presentation 1717.
13. Kenichi Funamoto, Ioannis K. Zervantonakis, Yuchun Liu, Christopher J. Ochs, Roger D. Kamm: Computational Simulation to Create Low Oxygen Tension in a Microfluidic Device for Cell Culture, Proceedings of the 12th International Symposium on Advanced Fluid

- Information and Transdisciplinary Fluid Integration (AFI/TFI-2012), (2012-9), 88-89.
14. Yasutomo Shimizu, Shuya Shida, Ashkan Javadzadegan, Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase: Numerical and Experimental Study of Flow in Stenosis Models with Several Mechanical Properties, Proceedings of the 9th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2012), (2012-9), 422-423.
  15. Kenichi Funamoto: Moving on to the Small World: Microfluidic Cell Culture, The 12th International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration (AFI/TFI-2012), (2012-9).
  16. Shuichiro Fukushima, Reiko Maehara, Kenichi Funamoto: Observation of Hypoxia Cellular Response by Using Microfluidic Devices, Proceedings of the 12th International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration (AFI/TFI-2012), (2012-9), 122-123.
  17. Shin-ichiro Sugiyama, Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Teiji Tominaga: Magnetic Resonance Fluid Dynamics for Intracranial Aneurysms, Proceedings of the 12th International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration (AFI/TFI-2012), (2012-9), 118-119.
  18. Takuya Ito, Kenichi Funamoto, Kiyoe Funamoto, Toshiyuki Hayase, Yoshitaka Kimura: Rheological Analysis of the Mechanism of Fetal Brain Hemorrhage, Proceedings of the 12th International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration (AFI/TFI-2012), (2012-9), 116-117.
  19. Muneichi Shibata, Tomoyuki Yambe, Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase: Intra-left Atrial Flow, Proceedings of the 9th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2012), (2012-9), 404-405.
  20. Takashi OSHIBE , Toshiyuki HAYASE , Kenichi FUNAMOTO , Atsushi SHIRAI: Numerical Analysis of Levitation Mechanism of Red Blood Cell in Inclined Centrifuge Microscope - Effect of Asymmetric Cell Shape on the Motion, Proceedings of the 9th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2012), (2012-9), 756-757.
  21. Lei Liu, Kenichi Funamoto, Kei Ozawa, Makoto Ohta, Toshiyuki Hayase, Masafumi Ogasawara: Ultrasound Radiation Force Driven B-Flow Twinkling Sign for Microcalcification Detection, Proceedings of the 12th International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration (AFI/TFI-2012), (2012-9), 86-87.
  22. Toshiyuki Hayase: Integration of CFD and EFD for Analysis of Complex Real Flows (Invited), 5th Symposium on Integrating CFD and Experiments in Aerodynamics (Integration 2012), (2012-10), CDROM 1-18.

**国内学会，研究会等**

23. 貝沼俊哉，須藤誠一，白井敦，早瀬敏幸: トビムシの水面下での跳躍, 日本機械学会東北支部第 47

- 期総会・講演会講演論文集, No. 2012-1, (2012-3), 16-17.
24. 天野拓也, 須藤誠一, 白井敦, 早瀬敏幸: ハマトビムシの口コモーション・メカニズム, 日本機械学会東北支部第 47 期総会・講演会講演論文集, No. 2012-1, (2012-3), 18-19.
  25. 早瀬敏幸, 船本健一, 曾根周作, 坂西山河: 視覚協創学(9): 視覚協創による血流動態のリアライゼーション, 計算工学講演会論文集, Vol. 17 No. B-7-3, (2012-5), 1-4.
  26. 藤代一成, 森眞一郎, 高橋成雄, 伊藤貴之, 茅暁陽, 小山田耕二, 奥田洋司, 早瀬敏幸, 竹島由里子: 視覚協創学(1): 視考支援基盤の目的と構成, 計算工学講演会論文集, Vol. 17 No. B-6-1, (2012-5), 1-2.
  27. 門脇弘子, 船本健一, 早瀬敏幸, 曾根周作, 小笠原正文, 地挽隆夫, 橋本浩, 見山広二: 2次元超音波計測融合シミュレーションによる頸動脈分岐部の非定常血流量推定, 超音波医学(日本超音波医学会第 85 回学術集会プログラム・講演抄録集), Vol. 39 No. Supplement, (2012-5), S338.
  28. 劉 磊, 小澤 桂, 船本 健一, 太田 信, 早瀬 敏幸, 小笠原 正文: 軟組織内微細石灰化の B-Flow “Twinkling Sign” 発生メカニズムに関する in vitro 研究, 超音波医学(日本超音波医学会第 85 回学術集会プログラム・講演抄録集), Vol. 39 No. Supplement, (2012-5), S319.
  29. 早瀬敏幸: 実験計測と数値解析の融合流体解析, 日本機械学会 2012 年度年次大会 CD-ROM, (2012-9), F051003.
  30. 須藤誠一, 塩野正裕, 白井敦, 早瀬敏幸: 植物流体力学としての花卉表面細胞研究, 日本機械学会 2012 年度年次大会 CD-ROM, (2012-9), S054031.
  31. 貝沼俊哉, 須藤誠一, 白井敦, 早瀬敏幸: 水上跳躍昆虫の流体力学的研究, 日本機械学会 2012 年度年次大会 CD-ROM, (2012-9), J024021.
  32. 早瀬敏幸: 超音波計測融合血流シミュレーションシステムの開発(教育講演), 第 21 回日本形成外科学会基礎学術集会, (2012-10), 56-57.
  33. 高島稔, 白井敦, 早瀬敏幸: 分岐を考慮した腕部血管系一次元数学モデルにおける脈波の反射の検証, 日本機械学会 2012 年度年次大会 CD-ROM, (2012-9), J024044.
  34. 井上 浩介, 白井 敦, 早瀬 敏幸, 須藤 誠一: 水棲微小生物の推進機構に関する数値解析(定常層流下における単一遊泳脚モデルの形状が推進力に与える影響), 日本機械学会 2012 年度年次大会 CD-ROM, (2012-9), J024022.
  35. 坂西山河, 早瀬敏幸, 船本健一, 曾根周作: 小動物用超音波計測連成解析システムにおける血管形状抽出の高精度化, 日本機械学会第 23 回バイオフロンティア講演会講演論文集, No. 12-47, (2012-10), 181-182.
  36. 門脇弘子, 船本健一, 早瀬敏幸, 曾根周作, 小笠原正文, 地挽隆夫, 橋本浩, 見山広二: 2次元超音波計測融合シミュレーションによる頸動脈分岐部の血流解析, 日本機械学会第 23 回バイオフロンティア講演会講演論文集, No. 12-47, (2012-10), 5-6.
  37. 船本健一, Ioannis K. Zervantonakis, Yuchun Liu, Roger D. Kamm: 低酸素下細胞実験のためのマイクロ流体デバイスの開発, 日本機械学会第 4 回マイクロ・ナノ工学シンポジウム講演論文集, No. 12-55, (2012-10), 77-78.

38. 船本健一, Ioannis K. Zervantonakis, Roger D. Kamm: 酸素濃度制御下の細胞実験のためのマイクロ流体デバイスの設計, COMSOL Conference Tokyo 2012, (2012-11).
39. 船本健一, Ioannis K. Zervantonakis, Yuchun Liu, Roger D. Kamm: マイクロ流体デバイスを用いた低酸素下におけるがん細胞の挙動の観察, 日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 12-48, (2013-1), 563-564.
40. 杉山佳郎, 白井敦, 早瀬敏幸: ガラス平板上における HL60 の挙動に与える分化の影響に関する傾斜遠心顕微鏡を用いた実験的研究, 日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 12-48, (2013-1), 331-332.
41. 門脇弘子, 船本健一, 早瀬敏幸, 曾根周作, 小笠原正文, 地挽隆夫, 橋本浩, 見山広二, 劉磊: 超音波計測融合シミュレーションによる血液粘度の推定, 日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 12-48, (2013-1), 249-250.
42. 鈴木大地, 船本健一, 早瀬敏幸, 杉山慎一郎: 脳動脈瘤内の 3 次元血流解析と MRI 計測の比較, 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 12-48, (2013-1), 547-548.
43. 坂西山河, 早瀬敏幸, 船本健一, 曾根周作: 小動物用超音波計測連成解析システムによるマウスの頸動脈の血流解析, 日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 12-48, (2013-1), 251-252.
44. 松本拓也, 船本健一, 早瀬敏幸: 総頸動脈内の 3 次元血流場に対する 2 次元超音波計測融合シミュレーションの解析精度の検証, 日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 12-48, (2013-1), 247-248.