

Re:ORDIST

Organization for Research and Development of Innovative Science and Technology



CONTENTS

INTERVIEW

Pick up research _____ P.1

医療検査技術への応用が期待される「慣性集束現象」の画期的研究成果

システム理工学部 物理・応用物理学科
教授 関 眞佐子

NEXT RESEARCHER! _____ P.6

化学生命工学部 化学・物質工学科 助教 郭 昊軒

Cross _____ P.9

歯科パノラマX線写真を用いた石灰化の自動検出システムを開発

システム理工学部 電気電子情報工学科
教授

棟安 実治

産学官連携コーディネーター
(先端科学技術推進機構担当)

池谷 章

研究員図鑑 _____ P.13

化学生命工学部 化学・物質工学科 准教授 河村 暁文

“動脈硬化のシグナル”



R

Pick up research



医療検査技術への応用が期待される 「慣性集束現象」の画期的研究成果

身体への負担を軽減して癌の早期発見や治療効果を判定できる「リキッドバイオプシー」が近年、注目を集めています。この検査技術では、ターゲットとなる極めて微量な細胞などの浮遊粒子を、いかに効率よく集めるかが大きな課題となります。関真佐子教授は、独自開発した新たな装置を用い、実験とシミュレーションの両面から研究を進め、より精密な浮遊粒子の分布を得ることを可能にしました。この成果は、リキッドバイオプシー技術の発展に大きく貢献するものとして期待されています。

関 真佐子

システム理工学部
物理・応用物理学 教授

— 2022年9月2日付の科学新聞に「微小管内の浮遊粒子 挙動を高精度計測」との見出しで、関先生の研究成果が紹介されています。この研究について、お教えいただけますか。

研究の端緒となっている物理現象は、報告した研究者にちなんで「Segre-Silberberg 効果」、あるいは慣性由来の揚力により生じる現象であるため「慣性集束現象」と呼ばれているものです。

まっすぐな円管や矩形管内の層流（規則正しく運動している流体）では、その中に浮遊する粒子は流れに乗ってまっすぐに流れていくと予想されます。しかし実際の粒子は、管径に比して十分小さな粒子でない限り、横方向にも移動して下流断面で特定の位置を通過します。これは、粒子が周囲の流体から流れに対し垂直方向の力（揚力）を受けるために生じる現象で、円管内流れ中の粒子が下流断面で管径の約0.6倍の半径をもつ環状に集束することが、今から60年ほど前に初めて報告されました。

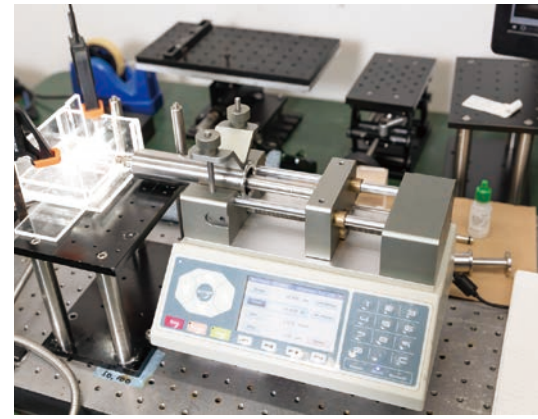
近年、微小流体分野（マイクロfluidics）の研究が盛になると、矩形断面をもつ流路では粒子の集束位置は、正方形管の各辺中央付近の4

点や長方形管の長辺の中央付近の2点など、断面内の数点となることがわかりました。

そして集束位置や集束するまでの距離が浮遊粒子の大きさ、変形性などの物性や形状に依存して変化することから、この現象を血球などの浮遊粒子の分離・選別に応用する研究が現在、世界中で盛んに行われるようになっていきます。

私たちがまず行ったのは、管の中を流れる粒子を管の正面から観察する計測装置の開発です。従来の計測では流路を横方向から観察するため、奥行き方向の計測精度が悪く、断面内の粒子位置が正確には分からないという弱点がありました。そこで私たちは、管出口正面に対物レンズをつけた高速度カメラを設置して、管出口の少し上流断面を撮影することにしました。これにより、断面内における粒子個々の位置が正確に計測できるようになったのです。

この正面撮影の方法により、管内流れ中の剛体球粒子の粒子集束位置が粒子径や流速により様々に変化することが明らかになりました。剛体球粒子とは、形状が球で、変形しない粒子です。流体力学では、粒子と流体の相互作用を研究する際に最初に用いられます。浮遊粒子は、流体の粘性や流動性な

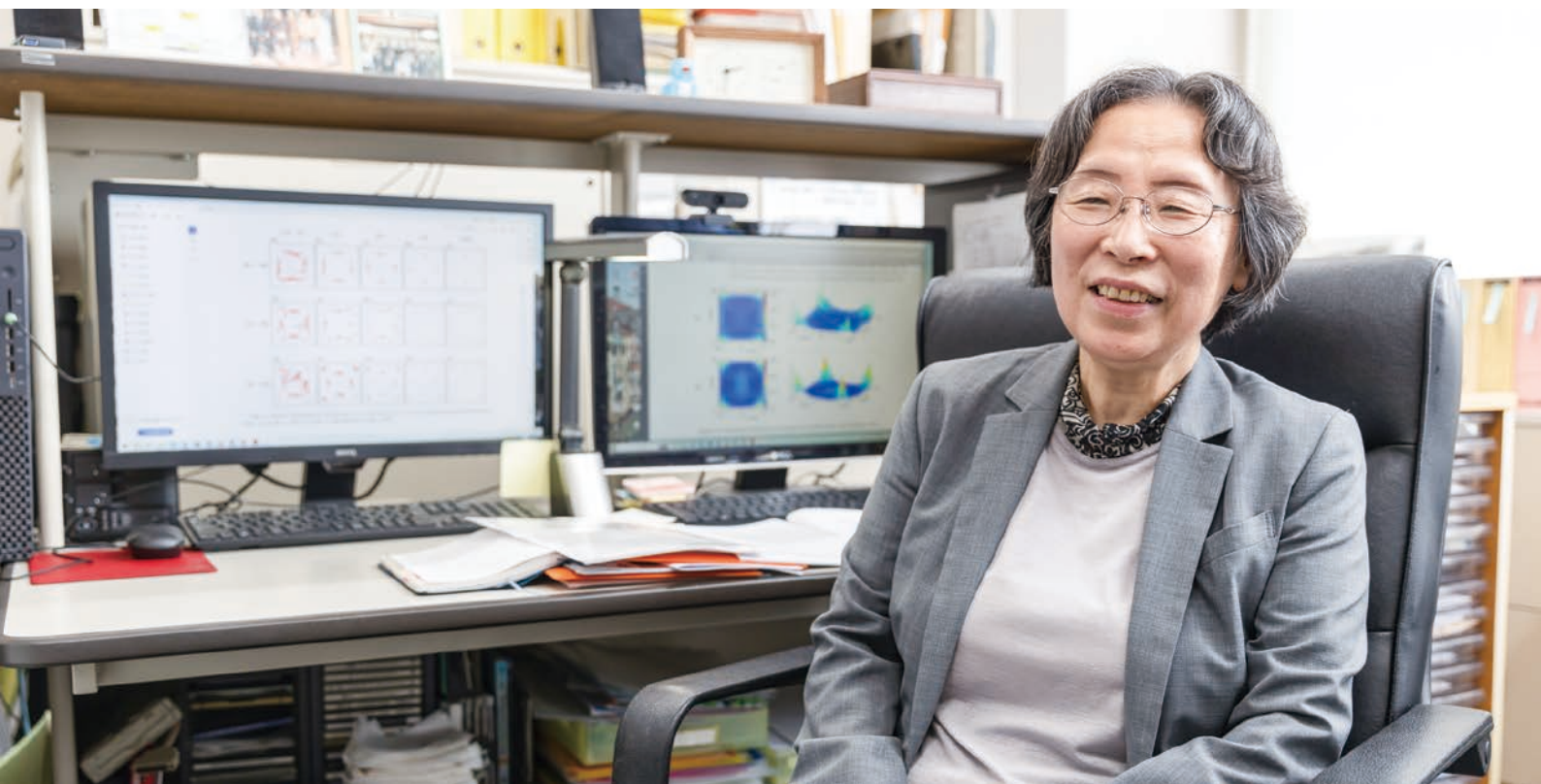


慣性集束現象の実験装置（流れの駆動部）

どの特性や熱伝導や拡散などの熱輸送特性にも影響を与えます。

— 粒子の位置を正確に把握することが、医療分野などの先端技術開発にとって重要になる、と考えられたのですね。

慣性集束現象では、集束位置や集束するまでの距離が浮遊粒子の大きさ、変形性などの物性や形状に依存して変化します。慣性集束現象を利用する細胞分離手法は流体力のみを利用しているため大掛かりな装置が不要、手軽で安価で、連続的な運用が可能です。加えて細胞への負荷も小さいことから、医療分野等で有望な手法として期待され、リキッドバイオプシーなど



の分野で一部実用化もされています。

リキッドバイオプシーは、血液や尿などの液体検体から腫瘍由来のDNAやRNAを抽出し、遺伝子異常やタンパク質の変化を調べる検査です。生検よりも患者への負担が少なく、繰り返し検査を行うことができるため、がんの早期発見や治療効果の判定に役立ちます。しかし、がん組織から血液中に遊離した循環腫瘍細胞（CTC）の数が極めて少ないため、その検出・分離には非常に高度な技術が必要となります。慣性集束現象を利用した細胞分離は、細胞の大きさ、変形性、形状などに依存して管下流断面における集束位置や集束するまでの距離が異なることを利用するものです。従って、浮遊粒子の集束位置や集束するまでの様子を正確に知る必要があります。すなわち、管内を流れる粒子個々の位置を正確に計測することが重要となるわけです。

— 血管内のどの位置に集めたい粒子が集まるか。また、どのように流れを制御すれば、血管内の特定の位置に集めたい粒子を集められるか。先生はそのような先端技術の基礎となる研究を進めておられるわけですね。

はい。慣性集束現象は、粒子を浮遊させる媒質の性質によっても影響を受けます。特に、生体細胞の場合、高分子溶液に浮遊させる場合が多いので媒質が粘弾性を持ちます。従って、浮遊粒子の大きさや変形性といった粒子の特徴だけでなく、媒質の粘弾性が慣性集束現象にどのような影響を与えるかを明らかにすることが重要となるのです。

現在、さまざまな細胞に対する試行的な流路設計のもとで多数の実験が行われていますが、個別の理解にとどまっており、統一的な理解にまでは至っていません。また数値シミュレーションにおいても、さまざまなモデルを用いた多くの数値解析が行われていますが、実験とのつながりに欠け、十分な理解には至っていないのが現状です。試行

錯誤的な流路設計から脱却するためには、実験と数値シミュレーションを対応付けることにより原理を明らかにして、慣性集束現象を浮遊粒子と媒質を特徴づけるパラメータを用いて統一的に記述できるようになることが求められています。

そこで私たちの研究室では、細胞分離を目指すマイクロ流体デバイス設計のための基礎研究として、一様な断面をもつ直管内流れにおける慣性集束現象を、実験と数値シミュレーションの両分野で研究しています。

実験では、流路出口正面から高速カメラで撮影を行うことにより、断面内の粒子分布を正確に計測します。数値シミュレーションでは独自の計算プログラムを開発して、粒子に働く揚力や粒子軌道の計算を行います。これらを総合して、流速や粒子の大きさ、変形性、形状、媒質の粘弾性などが粒子集束現象に与える影響を調べています。

実験と数値シミュレーションの両面か

ら研究を進めることによって、実験に相当するパラメータで数値シミュレーションを行い、実験結果を再現することで、その現象の背後にある物理を明らかにするわけです。実施できるパラメータ範囲は限られているだけでなく、実験では得るのが困難な情報も少なくありません。これらを数値シミュレーションで補うことにより、直管における慣性集束現象の体系的な理解を目指しています。

— これまでの研究によって解明された事象、成果などについてお教えいただけますか。

成果としてはまず、円管流れ中の慣性集束現象について、さまざまな粒子サイズや流速（レイノルズ数=流体の慣性力と粘性力の比を表す無次元数）に対して実験と数値シミュレーションを行った結果、環状の粒子集束に加え、2重の環状に集束するパラメータ領域が存在することを示したことが挙げられます。

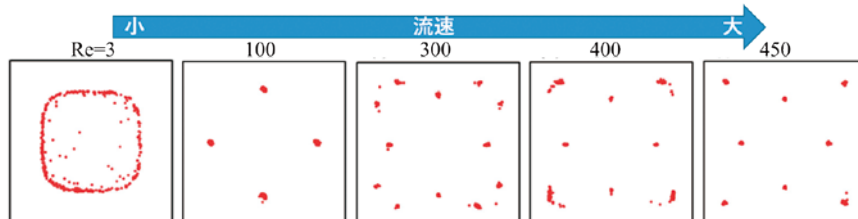
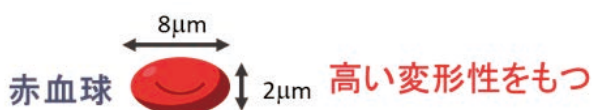


図1 剛体球粒子の集束パターンの変化



■ ヒト赤血球の断面内分布

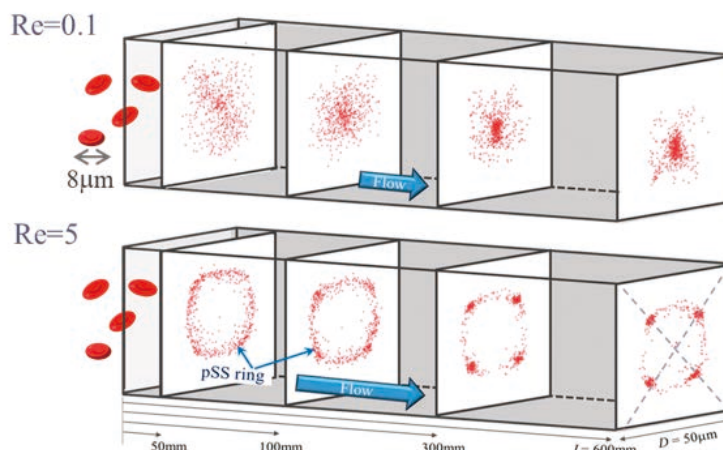
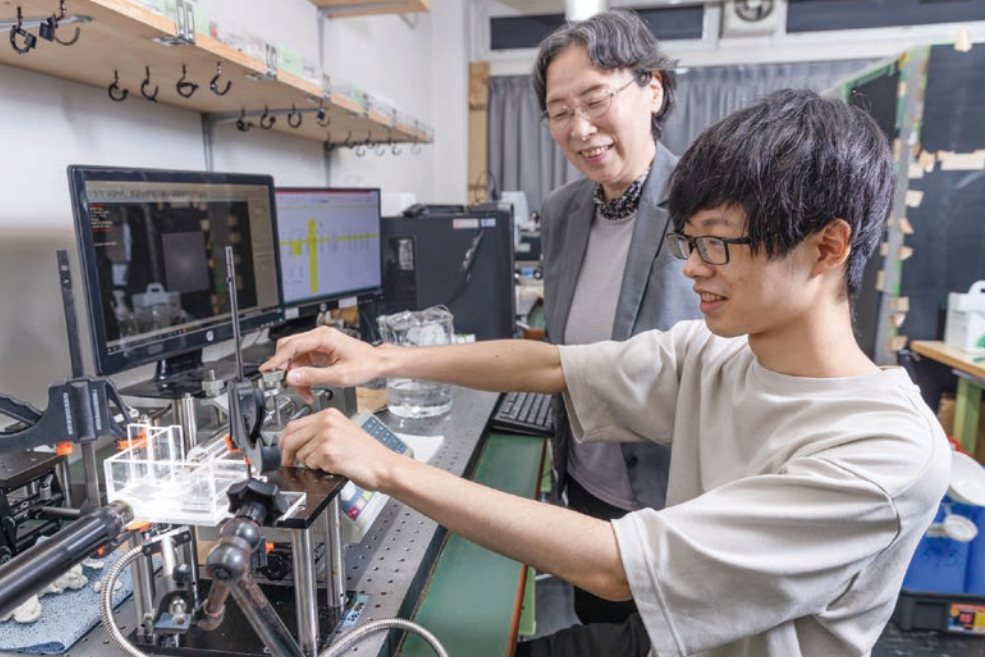


図2 赤血球の慣性集束現象



また、ニュートン流体中の剛体粒子の慣性集束現象について実験と数値シミュレーションを行い、特に正方形管内流れに対して図1に示すようなさまざまな粒子集束パターンが存在とパラメータ依存性を示すことができました。さらに、医薬品や化粧品などにも用いられる生体適合性高分子の希薄水溶液を媒質として実験と数値シミュレーションを行い、両者の粒子集束パターンはおおよそ良い一致を示すこと、つまり粘弾性流体中の慣性集束現象をパラメータにより整理できることを確認しました。

そしてこれらの成果を踏まえ、浮遊粒子としてヒト赤血球を用いた実験を行い、正方形管流れ中で流速が少し大きくなると、赤血球が対角線上の4点に集中することを初めて示しました(図2)。同じ条件の場合、剛体粒子では断面の各辺中央付近の4点に集束するのに対し、変形性をもつヒドロゲル

微粒子(水で膨潤した高分子ネットワークでできた微粒子)は赤血球と同様の集束パターンを示しました。これは対角線上への集束には浮遊粒子の変形性が大きく効いていることを示しています。このことは薬剤により変形性を劣化させた赤血球を用いた実験でも確認できました。現在のマイクロ流体デバイスでは、生体細胞の大きさによる分離が主流となっていますが、細胞の変形性による分離という新たな可能性が見えてきたと言えるでしょう。

— これらの発見や成果を得ることができた最大の要因は何でしょう。

何といっても発想の転換ならぬ「視点の転換」ですね。これまで横から見ていた慣性集束現象を正面から見た。その結果、これまで誰も見たことなかった微粒子の振る舞いが見えてきた、ということです。研究室の学生たちにも

「世界でまだ、誰もやったことのない実験だから、どんな現象を見ても、どんな結果が得られても、あなたたちは世界で最初にそれを知ることができるんですよ」と言ってます。学生たちの多くはキョトンとしてますが(笑)。私自身は、やはりワクワクしますね。私たち基礎研究に携わる者にとって、sense of wonderは研究の原動力です。未知の現象に出会いたい、その原理を探究したいという思い、そして研究の成果が、たとえば優れたリキッドバイオプシーの開発につながり、多くの方々の生命を救うことに寄与できればという使命感は、研究において車の両輪と言えるのかもしれない。

もう一つ、この研究の独創性として挙げられるのは管の長さです。この研究では最大600mmの長さの微小管(管径50 μ mに対して12,000倍の長さ)を用いて実験を行った結果、通常の研究で用いられる20~30mm以下の短い管では得られないわずかな差異を計測することができました。大きさが数ミクロンという小さな変形粒子の変形性の程度を計測することは極めて困難です。また、600mmの微小管を用いた実験により、剛体球粒子を血漿(血液の液体成分)中に浮遊させて微小管に流すと、弾性をもたない流体中の慣性集束パターンとわずかな差異が見られることがわかりました。この差異は、血漿に含まれる高分子の存在によって生じる弾性によるものと考えられます。これまで血漿の弾性は伸長流れ(ある

Column

これは2023年、日本バイオレオロジー学会からいただいた「岡小天賞」のメダルです。

バイオレオロジー、聞きなれない言葉かもしれませんがね。レオロジーは「物質の流動と変形の科学」といった意味を持ちます。バイオは生物学(biology)に関連する意味を持つ接頭辞です。ですからバイオレオロジーは「生体や生体を構成する物質の流動と変形の科学」と定義できるかと思います。岡小天先生は強電解質理論、高分子物質の物性、血液の流動的特性など多岐にわたる研究で大きな業績をあげられた、我が国の物性物理学・バイオレオロジーの先駆者の1人です。

実は岡先生は、国立循環器病研究センター(当時:国立循環器病センター)研究所の初代所長も務めておられました。私がセンターに奉職した年の秋に退任されたので、その薫陶に触れる機会は、わずか半年ほどでした。それでも血液に関わる研究業績で、岡先生の名を冠した賞をいただけたことには「縁」を感じますし、研究者冥利に尽きると感謝しています。



方向に伸び、それと直交する方向に収縮する流れ)でのみ観察されてきましたが、伸長流れ以外で初めて血漿の弾性の影響を実証することができたのです。

— 先生が探究しておられる流体物理学という学問分野は、文字どおり「流れるものの原理」を追究するものですね。その応用範囲も随分広いものかと思いますが、こういった経緯で血液という流体の研究に取り組まれることになったのですか。

私が進学した京都大学の理学部は、入学してから何を専攻するかを選択できるようになっていました。物理、化学、数学、何を選んでもいいのです。その中で何となく最も興味がわいた物理学を専攻することにしました。当時、物理の分野では目に見えないもの、たとえば量子力学なんかは人気だったようですが、私は自分の目で物(もの)の理(ことわり)を確かめられる研究がしたいと考え、流体物理学の研究室に所属しました。指導してくださったのは、流体力学、中でも乱流研究の第一人者、異友正教授です。ですから私の研究のスタート地点は乱流だったわけです。

ところが、修士課程を修了して博士課程に進学してからわずか2か月後、異先生から「国立循環器病センター

が研究職を必要としているが、どうですか」と、お話をいただいたのです。当時は経済が低迷していて、大学にもいわゆるポストドクが沢山いましたから、職を得られて、しかも流体物理の専門性を生かして研究できるというのは、とても魅力的なお話でしたね。

— そして国立循環器病研究センターで、「血液」と出会うわけですね。

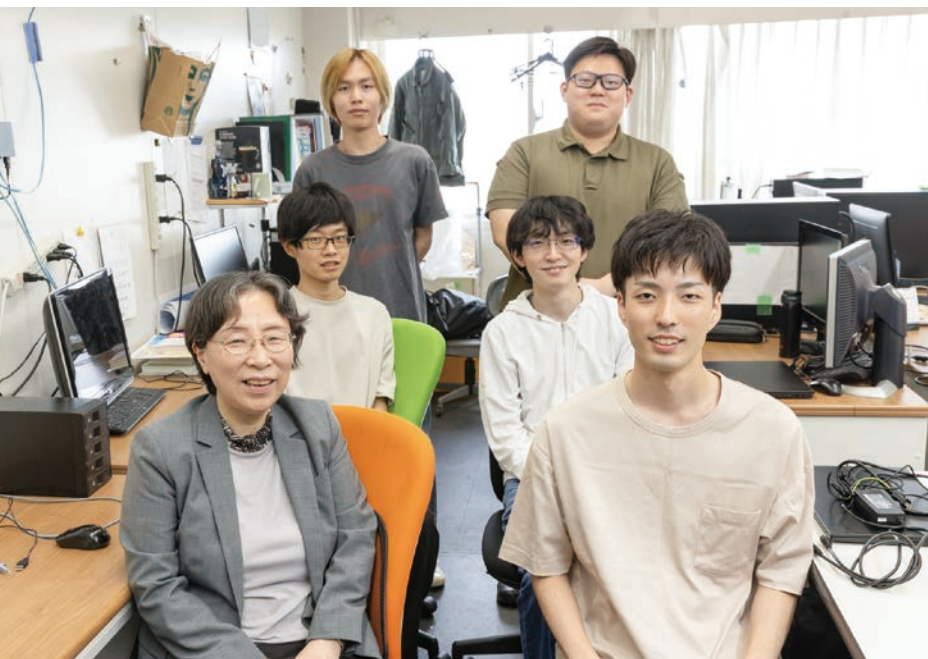
ええ。私が配属されたのは「微小循環研究室」で、血管のうちでも細動静脈や毛細血管が主な研究対象でした。毛細血管は、動脈から分岐して末梢に至る細い血管で、直径は8~20 μm 程度、赤血球がやっと通れるくらいの細さですから赤血球一つひとつの動きを正確につかむための研究に取り組みました。

国立循環器病研究センターで血管、血液、赤血球をはじめとする血管内の粒子の概略をつかめたこと、また医療技術に関する一定の知見を得られたことは、その後の研究にも非常に役立っていると感じます。たとえば関西大学に奉職してから取り組んだ赤血球と血小板に関する研究などもその一例です。赤血球の直径は約8 μm 、血小板の直径は約2 μm です。赤血球は血液中で約45%の体積を占める最も一般的な細胞で、酸素を全身に運搬する役割を担っています。血小板は赤血球よりも小さく、出血したときに血液を凝固さ

せて止血し、血管壁の近くに集まって血管壁の損傷を修復します。なぜ血小板は好都合に血管壁の近くに集まるのか。私は実験と数値シミュレーションによって、赤血球との物理的な相互作用によって血小板が血管壁近くに集まることを突き止めたりもしました。

— 流体物理学は気象予報から航空機や車の設計、あるいはコロナ禍における咳飛沫の拡散予想にいたるまで、実に幅広い分野で応用されているイメージがあります。最後になりますが、医療・血液分野以外で、関先生が流体物理学を用いた研究に取り組まれた事例をお聞かせください。

研究の中核はやはり、血液ということになりますが、それ以外にも幾つか、毛色の違う研究に取り組んだこともあります。意外と思われるかもしれませんが、槍投げの投槍の解析とか…。私の研究室に入ってきた学生さんの一人が槍投げの選手だったんですよ。それで、槍をより遠くまで投げるにはどうすればいいのか、ということで風洞実験、映像解析や数値シミュレーションを行いました。さらにそれがきっかけとなったのか、野球部のピッチャーの投球の回転と空気抵抗の解析などもさせていただきました。こうした研究テーマと出会えたのは、関西大学に奉職した「ご褒美」かもしれませんね(笑)。



PROFILE

関 眞佐子 SUGIHARA-SEKI Masako

ご自身の研究者としての歩みを振り返り、関先生は「研究を始めた頃と今では、まさに隔世の感がありますね」と言われます。「私が論文を書くために最初に購入したのはタイプライターでした。論文を送るのも航空郵便。メールでやりとりをするようになったのは、研究者になって10年以上経ってからでしょうか。コンピュータの驚異的な進歩を身をもって実感しています。何しろコンピュータ(その頃は電子計算機と呼んでいました)を使い始めた頃は、カードにプログラムをパンチしていましたから(笑)。今は情報だっすぐに手に入る時代です。しかしだからこそ、立ち止まって考えることを忘れてはいけない、と自戒しています。



Editor's note

本号のPick up researchでは、関先生の慣性収束現象研究を紹介しました。近年注目を集めている、微量の低侵襲性液体サンプルからがんなどの疾患を診断するリキッドバイオプシーに流体物理学の観点から取り組まれ、流路出口を正面から観測する発想により独創的な技術へと展開した経緯を興味深く読ませていただきました。また、先生の研究者としてのバックグラウンドや研究哲学も大変勉強になり、研究者を志す学生にも読ませたい内容となっております。

NEXT RESEARCHER!では、郭先生に夢のエネルギー技術である人工光合成を中心に語っていただきました。人類喫緊の課題であるGXの決定打にもなりうるものであり、実用化が期待されます。Crossでは、棟安先生に深層学習と歯科パノラマX線写真を組み合わせた動脈硬化早期発見技術の経緯と今後の展望について、池谷コーディネーターと対談していただきました。一見動脈硬化と関係なさそうな歯医者でのレントゲン写真に着目され、AI技術を組み合わせることで高い正確性で診断できる技術へと展開されました。世界的にも稀有な技術であり、関西大学の技術力をアピールする推進力としても期待されます。研究員図鑑では河村先生にご登場いただきました。ご専門である機能性高分子材料のみならず、先生の趣味や生い立ちも軽妙に語っていただきました。

引き続き機構研究員の興味深い情報を発信していきますので、是非とも毎号熟読していただくとともに、感想をお寄せください。今後ともRe:ORDISTをよろしく願いたします。

Re:ORDIST

Vol.49 No.2

2024

関西大学先端科学技術推進機構
先端機構ニュース 通巻第178号

2024年3月14日発行

発行者：関西大学先端科学技術推進機構

大阪府吹田市山手町3-3-35

TEL：06-6368-1178

E-mail：sentan@ml.kandai.jp

Web：www.kansai-u.ac.jp/ordist

