

課題名 (タイトル) :

## 細胞運動の生体力学シミュレーション

利用者氏名 : 坪田健一

所属 : 光量子技術基盤開発グループ 先端光学素子開発チーム

## 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

血流中の赤血球の変形と運動の力学的機構を明らかにするには、細胞膜変形とその周囲の流体流れとの連成問題を精細に取り扱う計算機シミュレーションが有効である。ここでは、細胞膜の弾性に対して詳細な検討が進んでいるが、粘性に対する検討例が少ない。本報では、せん断流れ場における赤血球のタンクトレディング運動の境界要素法シミュレーションを行い、*in vitro* 実験結果<sup>(1)(2)</sup>との比較を通じて、赤血球膜の面粘弾性特性の忠実なモデル化を進める。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

2. 1 赤血球の力学モデル まず、赤血球をカプセル（粘弾性膜で包まれた液滴）としてモデル化した。赤血球膜の面内弾性は、Skalak 則<sup>(3)</sup>：

$$T_1 = G(\lambda_1/\lambda_2)[(\lambda_1^2 - 1) + C\lambda_2^2(\lambda_1^2\lambda_2^2 - 1)], \quad (1)$$

によって表した。ここで、 $T_1$  は主合応力、 $\lambda_1$  と  $\lambda_2$  ( $\lambda_1 \geq \lambda_2$ ) は主ストレッチ、 $G$  はせん断弾性率、 $C$  は面積弾性率  $G(1 + 2C)$  を決定する定数である。膜の面内粘性は、二次元ニュートン流体を仮定して、合応力  $\mathbf{T}$  をひずみ速度  $\mathbf{V}$  と面粘性係数  $\eta$  によって

$$\mathbf{T} = 2\eta\mathbf{V} \quad (2)$$

と表した<sup>(4)</sup>。膜の面外曲げ弾性は、Helfrich のエネルギー<sup>(5)</sup>：

$$W_B = (B/2) \int_A (2H - C_0)^2 dA, \quad (3)$$

によって表した。ここで、 $H = (C_1 + C_2)/2$  は平均曲率、 $C_1$  と  $C_2$  ( $C_1 \geq C_2$ ) は主曲率、 $C_0$  は無応力時の曲率、 $B$  は曲げ剛性、 $A$  は膜面である。

赤血球の全表面積  $A$  および体積  $V$  は、それぞれ  $A_0$  および  $V_0$  で一定と仮定した。このために、シミュレーションでは以下のペナルティ関数を用いた。

$$F_A = (k_A/2)[(A - A_0)/A_0]^2 A_0 \quad (4)$$

$$F_V = (k_V/2)[(V - V_0)/V_0]^2 V_0 \quad (5)$$

ここで、 $k_A$  および  $k_V$  はペナルティ係数であり、式(1)～

(3)に含まれる粘弾性係数に対して十分大きい値を取る。

実測値等にしがたい、式(4)および(5)の面積  $A_0$  と体積  $V_0$  を、それぞれ  $134.1 \mu\text{m}^2$  および  $94.1 \mu\text{m}^3$  とした。膜の弾性特性は、式(1)において  $G = 2.5 \times 10^{-6} \text{ N/m}$  および  $C = 2$ 、式(3)において  $B = 5.0 \times 10^{-19} \text{ N}\cdot\text{m}$  および  $C_0 = 8/a$  とした。ここで、 $a = (3V_0/4\pi)^{1/3} = 2.82 \mu\text{m}$  は赤血球の特徴長さである。式(1)に関する自然状態は、球形と両凹円盤形の中間の形と仮定し、既報<sup>(6)</sup>におけるパラメタ  $\alpha$  を 0.1 とした。これらのパラメタセットを設定して膜面を三角形要素で離散化し、弾性変形シミュレーション<sup>(6,7)</sup>を行うことで、正常赤血球の両凹円盤形状を平衡形状として得た。

2. 2 せん断流れモデル *In vitro* 実験<sup>(1)(2)</sup>を参照して、

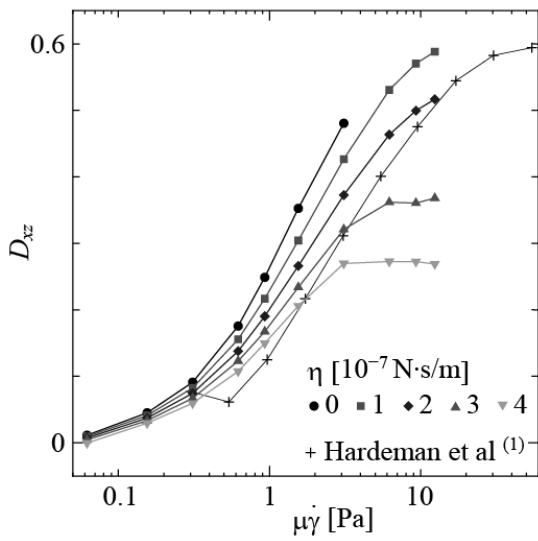
幾つかの粘度  $\mu$  ( $12.9 \leq \mu \leq 109.3 \text{ [mPa]}$ ) およびせん断速度  $\dot{\gamma}$  ( $1 \leq \dot{\gamma} \leq 400 \text{ [s}^{-1}\text{]}$ ) を設定し、単純せん断流れ場  $\mathbf{u}^\infty = (\dot{\gamma}y, 0, 0)$  に置かれた赤血球のタンクトレディング運動をシミュレートした。ここでは、Stokes 流れを仮定し、境界要素法を用いて膜の粘弾性変形と赤血球内外の粘性流れとの連成計算を行った<sup>(6,7,8)</sup>。膜面上の三角形要素の数は 1246 ( $Ca < 1$ ) あるいは 4604 ( $Ca \geq 1$ )、時間刻み  $\Delta t$  は  $\dot{\gamma}\Delta t \leq 10^{-4}Ca$  とした。ここで、 $Ca = \mu\dot{\gamma}a/G$  はせん断流れによる粘性流体力と膜の弾性力との比である。赤血球全体の変形は形状パラメタ  $D_{xz} = (L' - B)/(L' + B)$  で評価した。ここで、 $L'$  と  $B$  は、それぞれ、赤血球を  $xz$  面に投影した時の長軸と短軸の長さである。赤血球膜の弾性特性には、第 2.2 節と同じパラメタセットを用い、式(2)の粘性係数  $\eta$  は  $0 \leq \eta \leq 4 \text{ [} \times 10^{-7} \text{ N}\cdot\text{s/m]}$  とした。赤血球内部の流体の粘度は  $6.2 \text{ mPa}$  とした。

## 3. シミュレーション結果

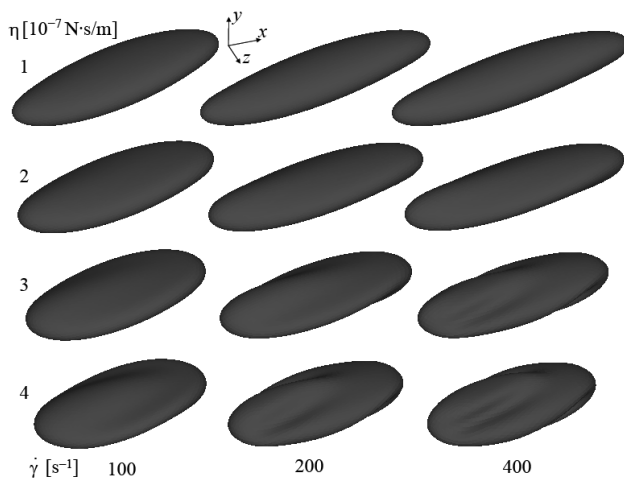
赤血球は、せん断応力  $\mu\dot{\gamma}$  が  $0.1 - 0.2 \text{ Pa}$  より小さいと剛体回転（即ちタンブリング運動）を、それより大きい時にタンクトレディング運動を、それぞれ示した。赤血球膜の面粘性係数  $\eta$  を  $0 \text{ N}\cdot\text{s/m}$  とした時、赤血球全体の変形  $D_{xz}$  はせん断速度  $\dot{\gamma}$  に対して単調に増加した (Fig. 1)。  $\eta$  を  $1 \times 10^{-7} \text{ N}\cdot\text{s/m}$  に増やすと、 $\dot{\gamma}$  に対する  $D_{xz}$

は小さくなった. さらに,  $\eta$ を $2 \times 10^{-7} \text{N} \cdot \text{s}/\text{m}$ 以上にすると,  $\dot{\gamma}$ が大きい時, あるいは懸濁する流体の粘度 $\mu$ が小さい時に, 膜面の座屈変形が得られた(Fig. 2). この膜面の座屈が生じると,  $\dot{\gamma}$ を大きくしても $D_{xz}$ は増加しなかった(Fig. 1). また, いずれの $\eta$ を使っても,  $D_{xz}$ はHardeman ら<sup>(1)</sup>の実験測定を十分に表現できなかった. タンクトレディング運動の振動数 $f_{\text{TT}}$ は, せん断速度 $\dot{\gamma}$ に対して増加し, 面粘性係数 $\eta$ に対して減少した.  $f_{\text{TT}}$ をせん断速度 $\dot{\gamma}$ で除した値 $f_{\text{TT}}/\dot{\gamma}$ を $\dot{\gamma}$ の関数とし, Fischer<sup>(1)</sup>の実験測定と比較したグラフを Fig. 3 に示す. シミュレ

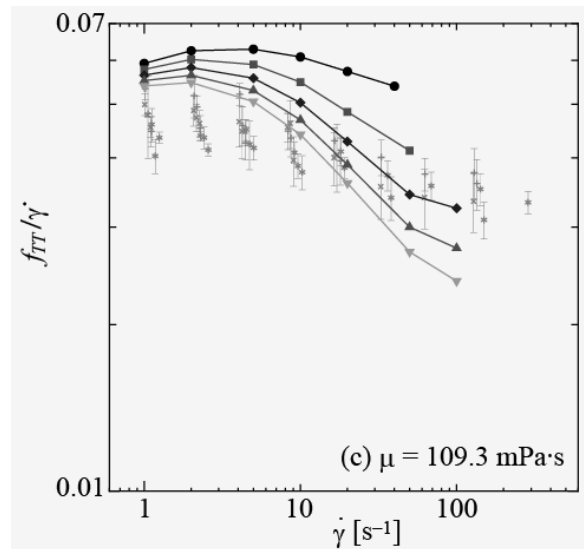
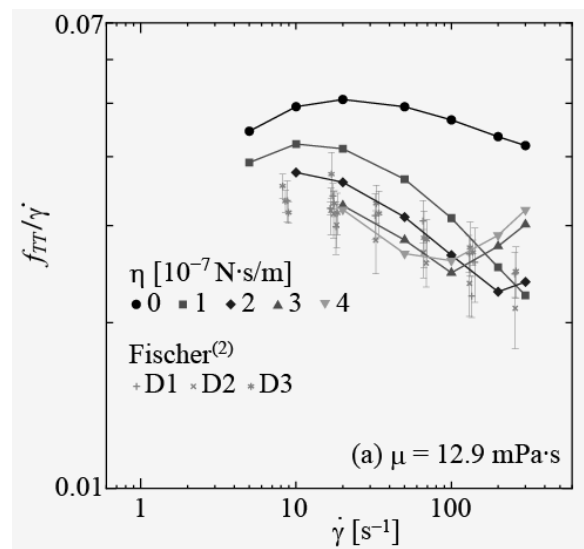
ーションで得られた $f_{\text{TT}}/\dot{\gamma}$ は, たとえば $\dot{\gamma} = 50 \text{ s}^{-1}$ では,  $\eta = 2 - 3 \times 10^{-7} \text{N} \cdot \text{s}/\text{m}$ で実験結果と良く合うが, それより小さな (あるいは大きな)  $\dot{\gamma}$ では,  $2 - 3 \times 10^{-7} \text{N} \cdot \text{s}/\text{m}$ より大きな (あるいは小さな)  $\eta$ で実験結果と合う傾向にあった. すなわち, 膜面粘性について線形の構成式(2)を使うときには, 単一の面粘性係数 $\eta$ では測定された $f_{\text{TT}}/\dot{\gamma}$ を十分に表現できないことが分かった. この結果は, Tran-Son-Tay ら<sup>(9)</sup>の実験計測で示された膜面粘性の非ニュートン性を考慮する必要性を示している. また, この非ニュートン粘性を考慮した上で, 膜面の弾性構成式(1)に必要な改良を行えば,  $\dot{\gamma}$ に対する  $D_{xz}$ と



**Fig.1** Shape parameter  $D_{xz}$  as a function of the fluid shear stress  $\mu\dot{\gamma}$  for different membrane surface viscosity  $\eta$  (suspension viscosity  $\mu = 31 \text{ mPa}$ ).



**Fig.2** Simulated RBC elongation during tank-treading motion for different shear rate  $\dot{\gamma}$  and surface viscosity  $\eta$  (suspension viscosity  $\mu = 31 \text{ mPa}$ ).



**Fig.3** Tank-treading frequency relative to shear rate,  $f_{\text{TT}}/\dot{\gamma}$ , as a function of  $\dot{\gamma}$  for different  $\mu$ . Experimentally measured data of Fischer<sup>(2)</sup> are also illustrated, with crosses, saltires, and stars representing Donors (D) 1, 2, and 3, respectively.

$f_{\text{TT}}/\dot{\gamma}$ の両者を再現できると考えられる.

#### 4. まとめ

せん断流れ場における赤血球のタンクトレディング運動について、境界要素法シミュレーションを行った。その結果、赤血球の全体的な伸張変形およびタンクトレディング振動数の両者に、膜面粘性特性が影響を与えることが確認された。

#### 5. 今後の計画・展望

膜面の非ニュートン粘性の考慮およびせん断弾性構成式の改良を行い、実験結果を統一的に再現する赤血球膜の力学モデルを構築する予定である。

6. 謝辞 実験測定<sup>(2)</sup>の元データは Dr. Thomas Fischer に提供いただいた。

#### 7. 参考文献

- (1) Hardeman MR et al, Clin Hemorheol 14 605-618 (1994)
- (2) Fischer TM, Biophys J 93, 2553-2561 (2007)
- (3) Skalak R et al, Biophys J 13, 245-264 (1973)
- (4) Evans EA & Hochmuth RM, Biophys J 16, 1-11 (1976)
- (5) Helfrich W, Z Naturforsch C 28, 693-703 (1973)
- (6) Tsubota K et al, Biomech Model Mechanobiol 13, 735-746 (2014)
- (7) Tsubota K, J Comp Phys 277, 320-328 (2014)
- (8) Pozrikidis C, J Non-Newtonian Fluid Mech 51, 161-178 (1994)
- (9) Tran-Son-Tay R et al, Biophys J 46, 65-72 (1984)

平成 26 年度 RICC 利用研究成果リスト

**【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】**

(論文)Tsubota, K. (2014), Short note on the bending models for a membrane in capsule mechanics: Comparison between continuum and discrete models, *Journal of Computational Physics* 277: 320-328