

Table 3.4 Information versus motion of finger/hand

Information	Motion of the hand/finger
Texture	Lateral motion
Hardness	Pressure
Temperature	Static contact
Weight	Unsupported holding
Global shape/volume	Enclosure
Global shape/exact shape	Contour following

For example, when we want to know the textures of the objects, we push softly and stroke over the surfaces of the objects. Table 3.4 shows the relationship. These indicate the design of the driving equipment of the sensor system.

Second point is to select the suitable sensor element from many sensor elements. The clarification of the mechanism of the sensory receptor in human skin and touch feelings is useful to consider which information is necessary and as a result sensor elements are chosen. For the sensor system, the chosen sensor element is mounted to driving equipment and the sensor output is obtained. The last one is the signal processing of the sensor output obtained by the sensor system. The signal processing is also derived from the clarification of the mechanism of the sensory receptor in human skin and touch feelings.

3.9 Sensor for Measuring Touch Sensation

Especially, we have focused on the Pacinian corpuscle and we have already developed some tactile sensor systems by using the feature of the Paccini. As mentioned before, Pacinian corpuscle plays important role in high-frequency vibrations that occur when we move our fingertips over structures with very fine texture.

We already tried to measure the tactile sensation of fabrics [8–10], human skin [11–16], hair conditions [17], and we succeeded. Figure 3.13 is the sensor part. PVDF film, polyvinylidene fluoride film is one of the piezoelectric materials. The film is effective to measure a force and displacement and it is used for the sensory material. In addition, PVDF film has features light weight, flexible, sensitive, and thin. The thickness of the film is 28 μm . Furthermore, the film has the feature that the response is very similar to that of Pacinian corpuscle that is one of the receptor of human skin. The lattice shape surface has a role to improve the sensitivity of the sensor as like human finger print.

Figure 3.14 is the one of the sensor system that measures the touch feelings of the fabrics. The sensor part as shown in Fig. 3.13 is attached to the tip of the artificial robotic finger and the sensor is pushed to the surface of the fabric softly by using the piezoelectric actuator. And the sensor is slid over the surface with the x-axis stage driven by a stepping motor. The obtained sensor output is transmitted to personal computer via AD card and the sensor signal is processed.

The typical sensor output is shown in Fig. 3.15.

Fig. 3.13 Sensor part

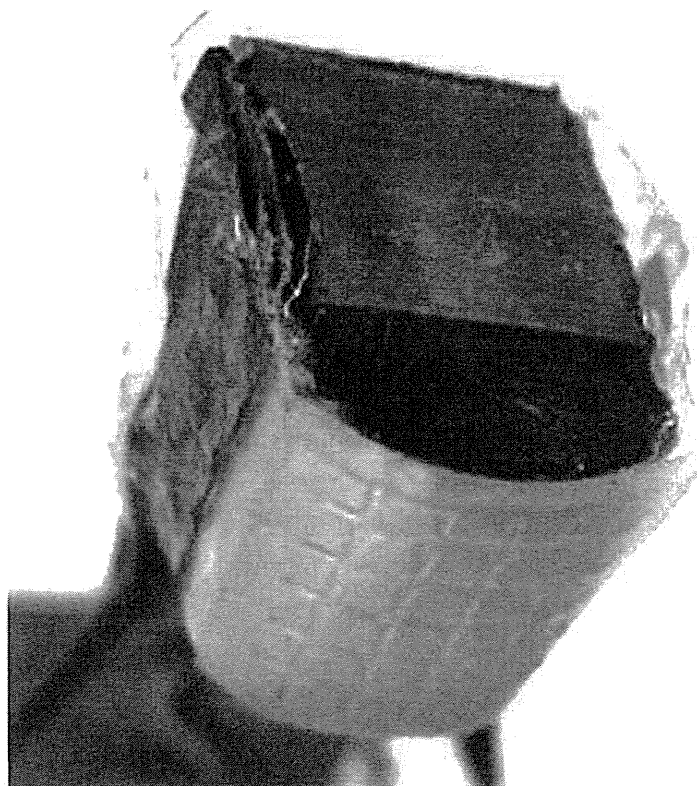
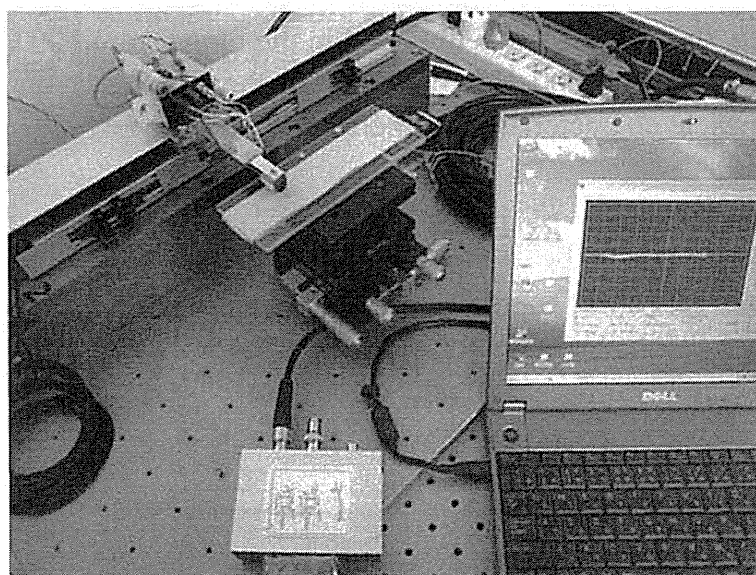


Fig. 3.14 Sensor system



For the signal processing, we calculated two parameters. One is the evaluation of the magnitude of the amplitude of the sensor output, using this equation. This parameter is based on the feature of Pacinian corpuscle, since the output of Pacinian corpuscle is proportional to the applied force.

$$\text{Var} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x(i) - \bar{x})^2$$

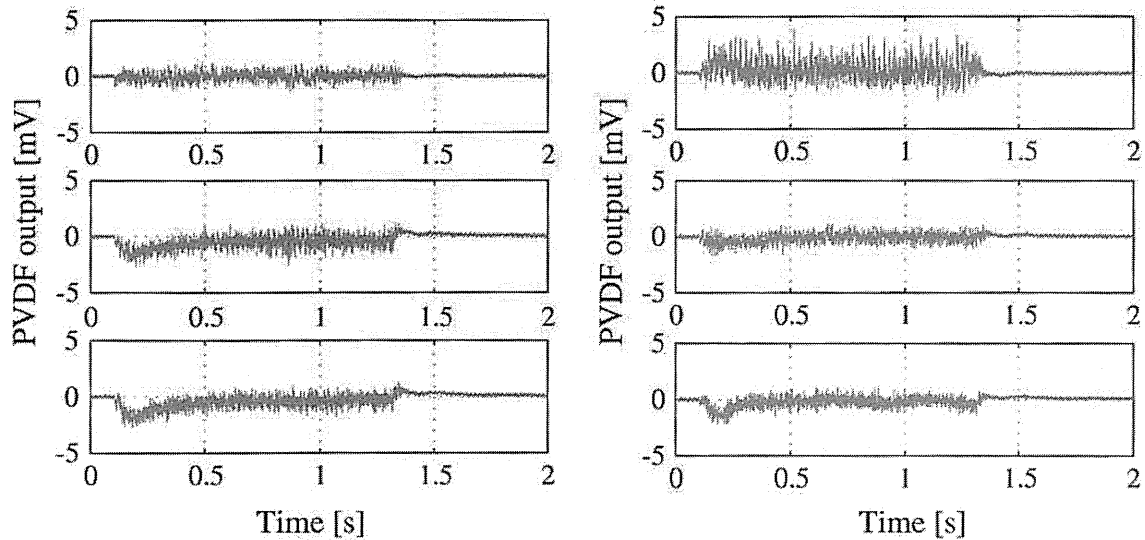


Fig. 3.15 Typical sensor output on fabrics

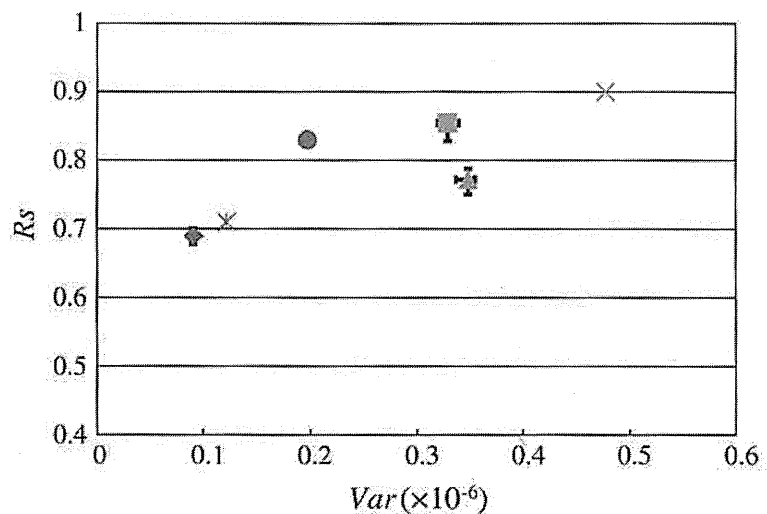
Here, N is the data point number of PVDF output, $x(i)$: i th PVDF output signal, and \bar{x} is the average of PVDF output.

The other is distribution of the power intensity in mid-frequency range R_s . By using the raw data, power spectrum density $P(f)$ was calculated by FFT analysis. Then, the summation is obtained in the range from 100 to 500 Hz, and in the range from 100 to 2,000 Hz. We selected the frequency on the basis of the Pacinian corpuscle characteristics as mentioned before.

$$R_s = \frac{S_a}{S_b}, \quad S_a = \sum_{f=100}^{500} P(f), \quad S_b = \sum_{f=100}^{2000} P(f)$$

We measured six kinds of women's underwear with this sensor system and two parameters were obtained. The plotted data is shown Fig. 3.16.

Fig. 3.16 R_s versus Var obtained from the sensor output



Separating from the measurement experiment, the sensory test was done. Semantic differential (SD) method with five grades scale was used, 14 key words are prepared as follows. 1: Damp–Fine, 2: Rough–Smooth, 3: Prickling–Not prickling, 4: Dry–Moist, 5: Not slimy–Slimy, 6: Not sticky–Sticky, 7: Hanging about–not hanging about, 8: Hard–Soft, 9: Not downy–Downy, 10: Not cool–Cool, 11: Warm–Not warm, 12: Not wet–Wet, 13: Bad feeling–Good feeling, 14: Uncomfortable–Comfortable. Subjects are five women, who are evaluation experts in industry, and they are 30 and 40s.

There are many kinds of analysis method, and we tried factor analysis. The elements of the first principal component are “damp”, “moist”, “wet”, “hanging about”, “sticky” and “fitting” and the elements of the second are “downy”, “soft”, “not prickling”, “smooth”, “not cool”, “warm”. The factor loading of the first principal component is larger than 0.9 and the loading of the second is larger than 0.5. And the cumulative contribution ratio of the first and second components is 95 %, and the evaluation of wear and/or touch feeling can be measured by the two components.

The sensor in Fig. 3.15 cannot measure the feelings of “Tight” and “Warm”, therefore, as the value of the first component, the average of “damp”, “moist”, and “wet feeling” is calculated, and as value the second, the average of “soft”, “downy”, and “not prickling”. The values are compared with the sensor output and we obtained the clear relations between R_s and downy and soft feeling whose correlation coefficient is -0.79 , and V_{ar} and damp and wet feeling is -0.81 .

3.10 Palpation Sensor

Palpation sensor for measuring hardness has also been developed [18]. The sensor pushes the object based on the haptics motion in Table 3.4. One example of sensor is shown in Fig. 3.17. PVDF is used also sensory material. And the amplitude

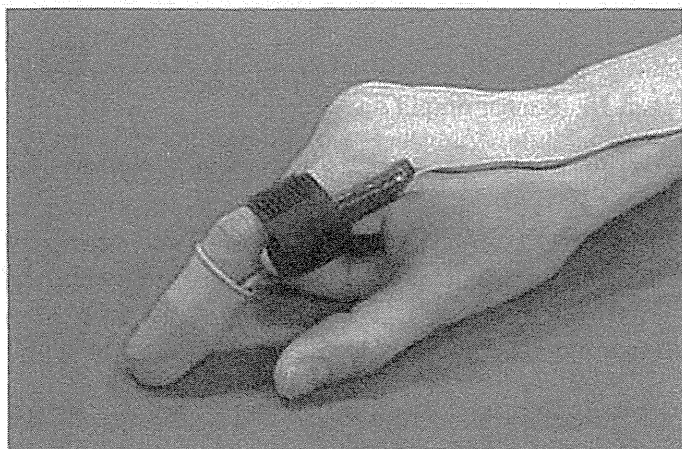
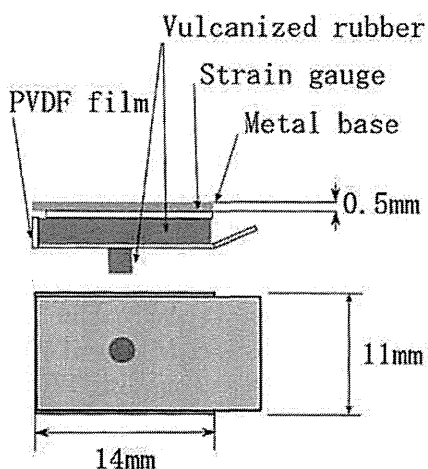


Fig. 3.17 Palpation sensor for measuring prostate

of the output is evaluated. The sensor is attached to the tip of finger and a small-sized motor is attached to the base of the finger to excite the sensor to the object. When the object is harder, the amplitude of the sensor output is larger. We tried to measure the various prostates in clinical tests, such as normal prostate, prostatic cancer, hypertrophy, with stones. The hardness of prostatic cancer is similar to that of bone, and that of prostatic hypertrophy is elastic. Concerning the prostate with stone, the hardness of the part of stone is as same as stone.

Figure 3.18 shows the result that is one example in clinical test. μ means in vertical axis the average of the amplitude of the sensor output. The prostate conditions of subject are as follows. A: Normal and healthy, B: almost normal and healthy, C: between and normal prostatic hypertrophy, D: under treatment of the prostatic cancer, E and F: prostate stones in places, G: prostate stoned.

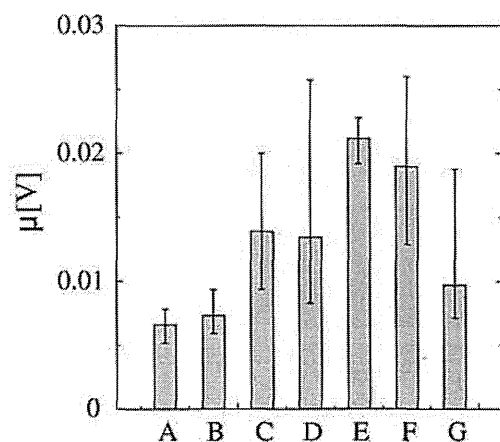
It is seen that the outputs on subjects A and B are much smaller than the others and the output of B is slightly larger than that of A. The difference corresponds to the difference of the disease A and B.

The sensor value on subject C is much larger than that of subject A and B. It means that the state of the prostate is closer to the hypertrophy. It is seen that the sensor output on subject D, who is under treatment of prostatic cancer, is closer to that of subject C. About the condition of subject D, the palpation result of the doctor without sensor could not distinguish whether the stiffness is that of the prostatic cancer or hypertrophy. The result of the sensor output means the condition is closer to that of prostatic hypertrophy. The sensor output is effective to evaluate the disease conditions.

Subjects E and F have prostate stones in places, and the sensor output takes the maximum and much larger than the others'. Subject G has one prostate stone and it was difficult for the doctor to search for the part. Therefore, the measurements were done many times and the fluctuation of the sensor output was large. From the doctor's diagnosis, the state of prostate except the stone part is prostate hypertrophy. Therefore, the average value became the smaller than that of subject E and F. However, it is noticed the maximum value on subject G is large and the result means that it is unhealthy condition.

Further, the conditions of subjects were investigated using the ultrasound tomography. The enlarged prostate conditions of subject C and D were observed.

Fig. 3.18 Sensor output on prostate glands of subjects A–G



The white marks, which correspond to the prostate stones, were observed in places on the prostate glands of subject E and C. However, the white mark could not be discovered on the prostate of subject G, by ultrasound tomography.

These results showed that the output of the present sensor varies with the stiffness of prostate glands and the present sensor output has a good correlation between doctor's palpation result. Further, it is said the sensor is effective in diagnosing the condition of prostate glands.

3.11 Concluding Remarks

In this chapter, it is shown that the characteristics of human sensory and haptics of hand/finger are useful. In order to make various things that human feel comfortable and good feelings in industry, it is important to know how human feel when he/she use the made things, and the establishment of an objective evaluation method including sensor system is required. In medical welfare fields, the highly accurate palpation sensor is expected to be effective to find the part of disease in early stage and to keep the health. Further, to know the principals and mechanism of the tactile sensation leads to the development of the technology, for example, the tactile display system that can transmit someone else touch feelings and technology that can give reality of characteristics of touch feelings. In future, the range to use the technology of the touch feelings will extend more and more.

References

1. Shepherd GM (1998) Neurobiology. Oxford University Press, Inc., New York, pp 215–221
2. Sumiko N (1970) A transform of scheffe AN²s method (Japanese), In: Proceeding of 11th sensory test conference, Union of Japanese Scientists and Engineers
3. Yoshikawa Y (1975) Mechanical behavior of skin and measurement way (hardness measurement of a living body and artificial judge < special story >). Meas Control 3(14):263–280
4. Kazuo Y, Hidehiko T, Shotaro O (1975) Physical characteristics of human finger. Biomechanisms 3:27–36
5. Fung YC (1993) Biomechanics: mechanical properties of living tissues, 2nd edn. Springer, New York
6. Maeno T, Kobayashi K, Yamazaki N (1997) Relationship between the structure of finger tissue and the location of tactile receptors. Trans Jpn Soc Mech Eng Series C 63(607):881–888
7. Lederman SJ, Klatzky RL (1987) Hand movements: a window into haptic object recognition. Cognitive Psychology 19:346. Copyright 1987 by Elsevier
8. Tanaka M (2002) Measurement and valuation of touch sensation: texture measurement on underclothes. Stud Appl Electromagnet Mech 12:53–58
9. Tanaka M, Numazawa Yu (2004) Rating and valuation of human haptic sensation. Int J Appl Electromagnet Mech 19:573–579
10. Tanaka Y, Tanaka M, Chonan S (2007) Development of a sensor system for collecting tactile information. Microsyst Technol 13:1005–1013
11. Tanaka M, Tanaka Y, Chonan S (2008) Measurement and evaluation of tactile sensations using a PVDF sensor. J Intell Mater Syst Struct 19:35–42

12. Tanaka M (2001) Development of tactile sensor for monitoring skin conditions. *J Mater Process Technol* 108:253–256
13. Tanaka M, Hiraizumi J, Leveque JL, Chonan S (2002) Haptic sensor for monitoring skin conditions. *Int J Appl Electromagnet Mech* 14:397–404
14. Tanaka Mami, Leveque JL, Tagami H, Kikuchi K, Chonan S (2003) The “Haptic finger”-a new device for monitoring skin condition. *Skin Res Technol* 9:131–136
15. Tanaka M, Sugiura H, Leveque JL, Tagami H, Kikuchi K, Chonan S (2005) Active haptic sensation for monitoring skin conditions. *J Mater Process Technol* 161:199–203
16. Tanaka M, Matsumoto M, Uetake N, Kikuchi K, Leveque JL, Chonan S (2006) Development of an active tactile sensor for measuring human skin conditions. In: Sixteenth international conference on adaptive structures and technologies, pp 335–341 (DEStech Publications Inc.)
17. Okuyama T, Hariu M, Kawasoe T, Kakizawa M, Shimizu H, Tanaka M (2011) Development of tactile sensor for measuring hair touch feeling. *Microsyst Technol* 17:1153–1160
18. Tanaka M, Furubayashi M, Tanahashi Y, Chonan S (2000) Development of an active palpation sensor for detecting prostatic cancer and hypertrophy. *Smart Mater Struct* 9:878–884

細胞における力の発生とバランス

Cellular Force Generation and Balance

出口真次

Shinji Deguchi

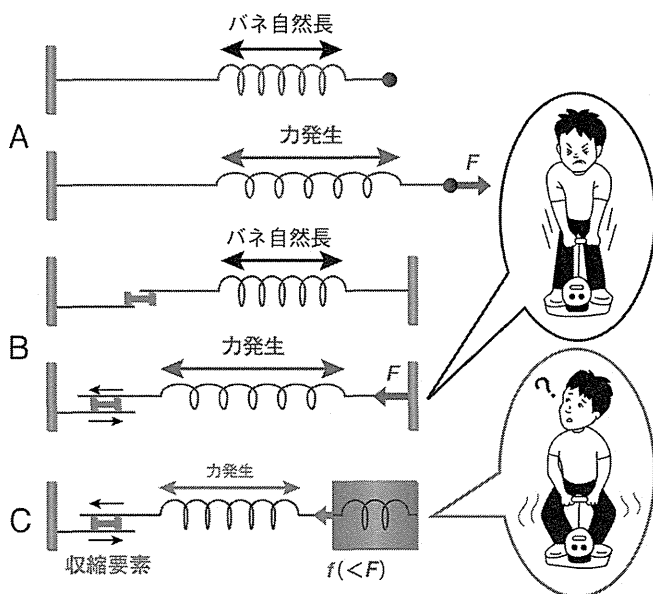
機械刺激は細胞内の力（正確には、ホメオスタシスによって一定に保たれている単位面積当たりの引張力）のバランスを乱す要素として働く。この力のバランスの変化は、引張力を支えている細胞接着斑の構造に直接物理的な影響を及ぼす。その結果現れる接着斑シグナル分子の活性変化は、機械刺激による強制変形を受けにくい細胞内の位置に接着斑が再構築されると抑制されて基準レベルに戻る。このように接着斑の再構築を経て力のバランスと接着斑シグナル分子の活性化レベルが維持されるかどうかは、細胞が増殖・分化・アポトーシスのいずれの状態をとるかという根本的問題に結びつくことが示唆されている。



key words 機械刺激, メカノセンサー, ホメオスタシス

はじめに

細胞は機械刺激を感知して様々な応答を示す。この機械刺激（英語ではしばしばmechanical stress）という言葉の



■図1 弾性要素・収縮要素および拘束物によって張力が発生する

弾性バネを外力によって引っ張っても(A)、収縮要素が縮んでも(B)、同じ張力 F が発生しうる(Aではバネを引っ張る力の方向に、またBではバネが拘束物を引っ張る力の方向にそれぞれ \Rightarrow を描いた)。拘束物が軟らかい場合(C)はBと同様に縮む能力があってもBほどの張力が発生しない(バネの伸びが小さい)。

響きからは、外的な刺激(外力)を受けて初めて現れる現象というイメージを抱くかもしれない。その場合メカノセンシングとは—例えば高い血圧を受ける動脈血管の細胞など—明らかに外力を受ける器官の細胞の特殊な問題と見なされるかもしれない。しかし、じつは一見外力がなくても、分裂能を有する哺乳類細胞には(非筋II型ミオシンに由来する)内因性の収縮力が普遍的に存在している。このとき、物理学における“力の作用・反作用の法則”から、細胞が別の細胞や細胞外マトリックスと接着している(物理的に拘束されている)限り、その構造要素には力が作用する(図1)。この細胞内部、細胞-細胞間、および細胞-細胞外マトリックス間に作用する力がおよそバランスを保って細胞群の構造が維持される(“およそ”と記したのは実際には常に変動があり、細胞群は絶えず動き続けるためである。以降の本文では、“バランス”や“合力ゼロ”の前に付けるべき“およそ”を省略する)。

さて、このように細胞群には常に力が作用していることから、機械刺激とはホメオスタシス(恒常性)によって一定に保たれている細胞内の力のバランスが一時的に乱された状態と見なせる。本稿では、細胞内で力がどのようにバランスを保っているか、またバランスを保つ機能の意義について述べる。

I 細胞内の力のバランス

1. 動きが見えないが存在する細胞内の力

一口に“力”と言っても様々なものがあるが、2つに大別で

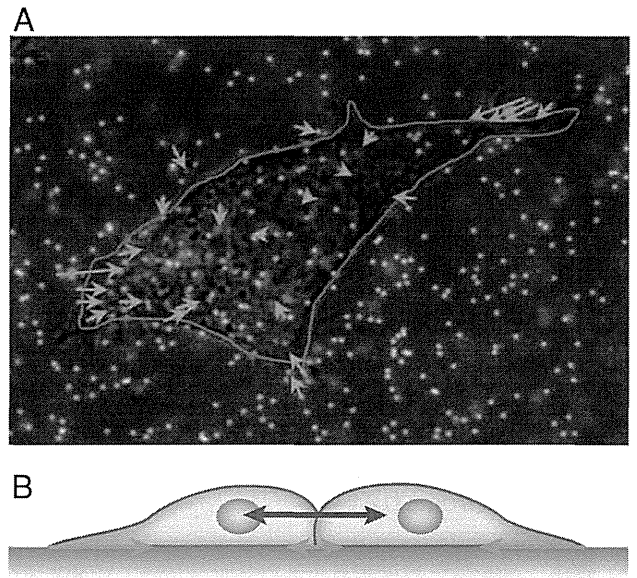
きる。1つは目に見える動きを伴う力、もう1つは“細胞内の力のバランス”に関与する(一見動きのない)力である。本稿が主題とするのは後者に相当するII型ミオシンが発生する張力(収縮力)である。通常“力”と言えば動きのあるダイナミックなイメージを持たれるかもしれない。例えば、細胞先端端でのアクチン重合が細胞膜を押す力が挙げられる。一方、動きを伴わない力とは地味で特殊な問題と見なされるかもしれない。しかし、この動きを伴わない力を細胞が維持するかどうかは、細胞が増殖・分化・アポトーシスのいずれをとるかという基本的問題に結びつく。

“一見動きのない”とは、力がバランスされているために見えるのである。バランスを崩せば(レーザーを用いてバランスに関与する構造物を切断するなど)動きが現れ、力の存在を確認できる¹⁾。あるいは細胞内にミオシン収縮力(内因性の張力)が存在することをTFM(traction force microscopy)によって確かめられる(図2)。細胞を軟らかいゲル上で培養すると、ゲルには“シワ”が寄る。TFMとはこのシワの寄り具合(ひずみ)を力学的に解析してゲル表面上の力(traction force)の分布を調べる方法である。

細胞が自力で遊走しているときはtraction forceの合力はゼロではなく、移動と同じ方向へのベクトル成分を持つ。一方、特定の方向に遊走していないspread(拡がった)ただけの状態(あるいはコンフルエント)の細胞にもtraction forceが発生しているが、それらはバランスを保っており、合力はゼロと考えるとさし支えない(なおtraction forceは日本語ではしばしば“牽引力”と呼ばれる。牽引とは、レッカー車で故障車を牽引する、など特定方向に引っ張ることを含む言葉である。一方、ここで主題とする平面上に拡がった細胞が発生するtraction forceは合力ゼロであり、特定方向へ牽引しているわけではない。本稿では“引張力”と呼ぶことにする)。

2. どのようにバランスを保っているか (細胞の力学モデル)

細胞骨格の構造的役割を考慮した初期(1990年代)の細胞力学モデルにテンセグリティー(tension + integrityの造語)モデル²⁾がある。このモデルではアクチンフィラメントが張力を、微小管が圧縮力をそれぞれ支え、両者が接続されて細胞全体のバランスを保つ。これは概念的なモデルにすぎないが、このような力学モデルの提示は細胞内の力のバランスと意義について議論を始めるきっかけとなった。現在では定量的な計測や解析が進み、次のことがわかっている(図2)。ま



■図2 細胞内の力のバランス

A: TFMの一例。軟らかいゲルに埋め込んだ蛍光ビーズ(赤色は観察終了後に細胞を除去して無負荷となった位置、緑色は細胞がゲルに接着して引張力を作用している位置、したがって(赤色と緑色の一致する)黄色は細胞の引張力によって変形していない位置)の移動から引張力(正確には応力)を得ることができる。→は顕著なビーズの変位を強調して示したもの。細胞(薄紫の線で囲った部分)の辺縁において中心側に向かう引張力が発生する。
B: 2つの細胞が接着する際の力のバランス。細胞間接着では100nNオーダーの比較的大きい張力が発生するが、その直下の細胞-マトリックス間接着における引張力は小さい。細胞辺縁での引張力は大きく(A)、個々の焦点接着斑には10nNオーダーの力が作用する。

ず単一の細胞が発生する引張力の合力はゼロである。しかし、個々の焦点接着斑(focal adhesions)には10nN(ナノニュートン)のオーダーの引張力が存在している³⁾。この引張力は細胞の中心側を向いており、個々の細胞で考えると合力がゼロになる。

この引張力の発生源はII型ミオシン(過渡的なCa²⁺流入を必要とせず、持続的な張力発生に関わるアイソフォームとして非筋ミオシンII A, 非筋ミオシンII B, 平滑筋ミオシンIIがある)である。これはRhoキナーゼの阻害剤Y-27632を用いてミオシン調節軽鎖(myosin regulatory light chain; MRLC)のリン酸化(ミオシンが双極性のフィラメントを作り、ATP加水分解するために必要)レベルを下げたり、プレビスタチン(blebbistatin)を用いてミオシンATP加水分解における無機リン酸の放出を抑えると引張力が消失することなどから確認される。ミオシンは単独では1pN(ピコニュートン)オーダーの力しか発生しない。しかし、焦点接着斑という高次構造を細胞質側から複数のミオシンが引っ張るため

に10nNもの大きさとなる(接着構造の単位面積当たりに換算すると、例えば筋線維芽細胞では4nN/ μm^2 程度⁴⁾)。この10nNの引張力をバランスを保って維持するには、焦点接着斑を挟んで細胞の外側から綱引き状に対抗する構造物が必要である。それが細胞外マトリックスである。その他にも細胞内で核は10~100nN程度⁵⁾、微小管は0.1nN以上⁶⁾の圧縮力をそれぞれ支えると見積もられている。なお、微小管そのものは1pN程度の圧縮力で容易に変形してしまうが、細胞質内のアクチンメッシュワークと共存下では曲げに対する剛性が増すために100倍以上もの圧縮力が支えられるのである。

以上は、単一の細胞における力のバランスについてであったが、細胞群でも力のバランスが存在する。腎上皮MDCK細胞同士が接着しているとき、細胞間には100nNオーダーの張力が発生している⁷⁾(図2)。この力は細胞の形態や細胞間接着の長さが変わってもおよそ不変であると報告されている。また、このように細胞間に大きな張力が存在していても、細胞間接着の下側にある細胞-細胞外マトリックスの境界面にはほとんど引張力が発生していない。つまりコンフルエントの細胞群において細胞同士は互いを比較的大きな張力で引っ張り合いながらマトリックスに対しては小さい引張力のみ作用している。

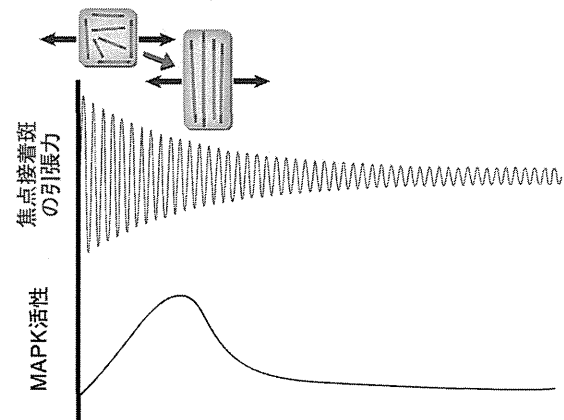
II 力のバランスの意義

1. 焦点接着斑の再配置と同期する一過性の応答

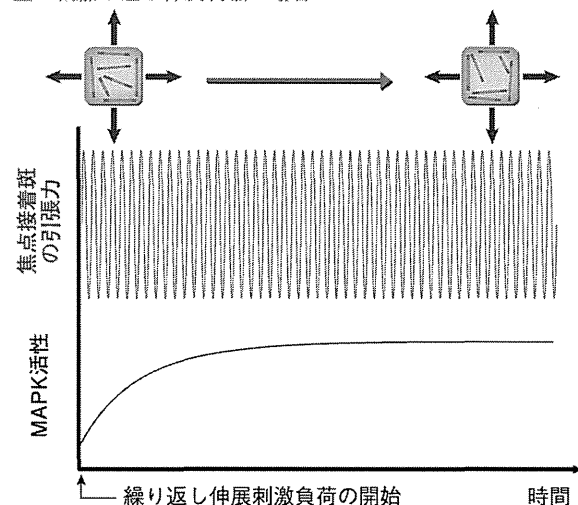
細胞は機械刺激に反応して自身の構造を変化させる。例えば、内皮細胞に(拍動による周期的血管拡張を模擬して)“繰り返し伸展刺激”を負荷すると、伸展方向とは垂直の方向に配向・伸張する(図3上)。入力としての機械刺激が、生化学的変化(例えば Ca^{2+} 流入や何らかのシグナル分子との結合親和性の変化など)へと変換する分子はメカノセンサーと呼ばれる。これまでのメカノバイオロジー研究ではメカノセンサーの同定に主眼が置かれていた。例えば、焦点接着斑に存在するp130Casは外力によって強制的にコンフォメーションが変わり、与えた引張ひずみに比例した分だけSrcによるリン酸化を受けるメカノセンサーであることが示されている⁸⁾。

“力のバランス”の意義や細胞の機械刺激応答はメカノセンサー(およびその下流のシグナル分子)に関する知識だけでは必ずしも理解できない。まず、形態変化には焦点接着斑の再構築が必要である。そこで例えば、焦点接着斑タンパク質のFAKや下流シグナルのJNKなどMAPキナーゼ

■一軸繰り返し伸展刺激の場合



■二軸繰り返し伸展刺激の場合



■図3 焦点接着斑の再構築に同期した一過性のシグナル応答
単軸方向(\Rightarrow)に繰り返し伸展刺激を負荷すると、およそ30分程度で伸展とは垂直方向に焦点接着斑(緑色)が配向する(オレンジ色は非筋II型ミオシンを含むアクチンバンドルを示す)。そのため焦点接着斑は伸展刺激によって自らが受ける強制変形(および引張力の変動)が抑制される(赤線波形の減衰)。この焦点接着斑の再構築に同期してJNKを含むMAPKの活性化が抑制される。二軸方向繰り返し伸展刺激負荷時は、強制変形を避けられる方向がなく、焦点接着斑、ひいては細胞は特定の方向に配向しない。それに伴いMAPKの活性変化も持続する。

Kaunas R & Deguchi S: Cell Mol Bioeng (2011) 4: 182-191より改変。

(MAPK)に注目すると、それらは繰り返し伸展刺激を与えると一過性にリン酸化レベルを変化させる^{9)~11)}。この“一過性の応答”は細胞の構造変化(具体的には焦点接着斑が機械刺激による強制変形を受けにくい細胞内の位置への再構築、すなわち伸展方向とは垂直の方向への細胞配向)と同期しており、再構築を終えると基準レベルに戻る。その後、引き続き細胞に繰り返し伸展刺激を与えても、それ以上変化が

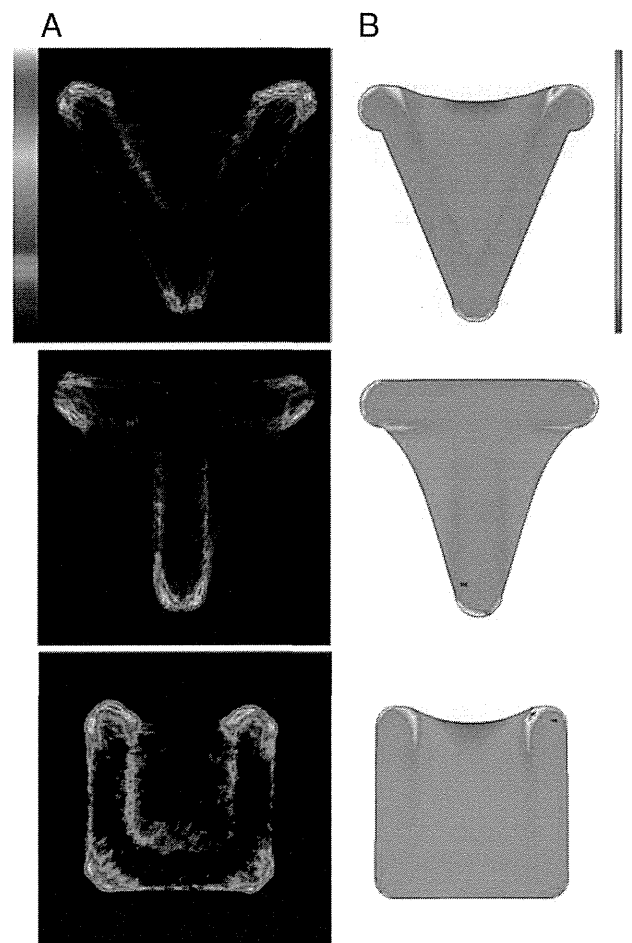
起こらない。つまり入力としての継続的外力負荷とメカノセンサー下流のシグナル分子活性の間には相関がない。さらに、二軸方向への繰り返し伸展刺激負荷¹¹⁾、あるいは方向性のない流れずり応力 (disturbed flow) 負荷^{9), 10)}のもとでは細胞は特定の方向へ配向しない (図3下)。これらの物理環境では焦点接着斑が“機械刺激による強制変形”を避けられず、このときFAKやMAPKの活性化は一過性に沈静することなく持続する。

このことは、機械刺激への適応 (接着構造が強制変形を受けにくいように再構築すること、すなわち機械刺激の方向とは垂直に細胞が配向すること) を達成したとして満足感を抱き (物理の言葉で言えば、自由エネルギーが極小値を持ち)、細胞接着由来のシグナル分子の活性を基準レベルに戻し、かつ (見かけの) 応答を終える機構が存在することを意味する。したがって単なる力 (従来のメカノセンサーが感知できるもの) ではなく、細胞にとって (上記の満足感を抱かせる) “適応に^な適う”力を識別し、そこからの“ずれ”を補正する負のフィードバック (作用) が細胞内に存在することを示唆する。このように本問題の解明にはメカノセンサーという一要素の概念を超えて、分子と物理の複合的知識と考察に基づく細胞挙動のシステム的理解が求められる。

2. 引張力のホメオスタシス

外力負荷を除く、すなわち静置培養の状態に戻すと細胞は元の形態に戻る。つまり図3の構造変化は (分化やアポトーシスを導くしきい値^{4), 12), 13)}を超えない限り) 可逆的である。このことから細胞は何らかの力学量が関与した恒常性 (ホメオスタシス) を保つ機構を有していると考えられる。“構造変化が止む=応答を終えること”を“ホメオスタシスの基準状態に移った (戻った)”と捉える視点がポイントである。

このホメオスタシスにおける恒常値、すなわち細胞にとっての“適応に適う力”は何か? 繰り返し進展刺激を与えると垂直方向に伸張した形態へと変化して適応応答を終える (図3上)。適応の前後で (見た目の) 細胞形態が変わるため、見た目の形態 (に関わる力学的な量) は恒常値として制御される対象ではない。したがって形態という“見た目”ではなく、細胞の“内”に“適応に適うように”制御される物理対象があり、形態変化を利用するなどして (機械刺激によって引き起こされる) 外乱を抑制すると考えられる。初めに述べたとおり、細胞内には無負荷静置培養下 (つまり恒常状態) においても、ミオシン収縮 (収縮と言っても見た目の長さが縮むわけではないために等尺性収縮と呼ばれる) による引張力が発生している。



■図4 焦点接着斑は細胞内で力学的負荷がかかりやすい場所に形成される

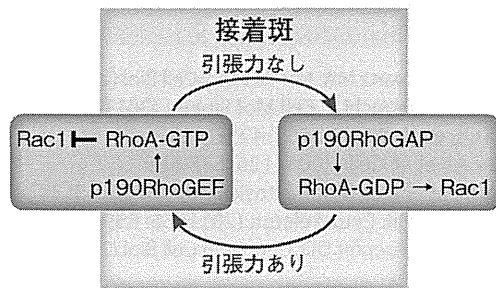
A: V, T, U字型のマイクロパターン上にそれぞれ培養した単一細胞のビンキュリンの発生位置。

B: 細胞内で力がかかりやすい場所を調べた構造解析結果。焦点接着斑 (ビンキュリンで標識) の局在と高い相関があることから、正的作用 (力が強い場所ほど接着が促進される) が示唆される。

Deguchi S, et al: Cytoskeleton (2011) 68: 639-651 より改変。

筆者らはこの“見た目”には現れないものの、常に細胞に内在する引張力 (正確には焦点接着斑に作用する単位面積当たりの引張力) がホメオスタシスの調節対象 (上記の“適応に適う力”に相当) であることを示す結果を得ている¹¹⁾。

ホメオスタシスの実現には正および負の両作用が必要であるが、本稿では正的作用のみ説明する。機械刺激 (負的作用を引き起こす) が不在の静置培養時を考える^{14), 15)}。図4Aはそれぞれ (細胞のサイズと同程度の) 微小なアルファベット文字 V, T, U 字型を持つマイクロパターン上に培養した単一の細胞を示す。このとき焦点接着斑 (ビンキュリンを蛍光標識) は必ず細胞内の特定の位置に現れる。一方、図4Bは (単



■図5 引張力の有無に依存した接着斑機能モデル

発達した接着斑ではp190RhoGEFがFAKに結合してリン酸化され、RhoAを局所的に活性化する¹⁶⁾。その結果、MRLCのリン酸化を経てさらに引張力を高め、接着斑を成熟させるという正の作用が働くと考えられる。

位面積当たりの引張力の空間分布を解析した結果を示しており、ビンキュリンの局在と高い相関があることがわかる。つまり“引張力の大きい場所ほど細胞接着が発達する”という正の作用の存在を強く示唆している。焦点接着斑におけるこの正の分子活性経路として、他のグループおよび筆者らの結果を併せて“引張力→FAK・Src→p190RhoGEF→RhoA→Rhoキナーゼ→MRLC→引張力→……繰り返し”を想定して研究を進めている。

なお、(インテグリンと細胞外マトリックスとの結合だけが起り)引張力が存在しない場合にはp190RhoGEFの代わりにp190RhoGAPの働きが支配的となってRhoAの活性化を抑える¹⁶⁾。つまり細胞接着の複合構造に引張力が作用するか否かで異なるRhoAの調節因子が活性化されるという考えが提示されている(図5)。細胞間接着でも同様にp190RhoGAPはカドヘリンのホモフィリックな結合によって一時的に活性化されてRhoAを不活化するが、成熟した細胞間接着はむしろ(RhoAが活性化されて)基準レベルの張力が存在すれば安定化される¹⁷⁾。このように接着構造は最初の(細胞-マトリックス間あるいは細胞-細胞間)結合ではRhoAを不活化して引張力を発生させず(逆にRac1の活性化を通して仮足の形成を促し)より柔軟性を持たせて移動しやすいようにする。そして(図4のマイクロパターンの頂点部分に位置取りするなど)いったん持続的に張力がかかりやすい状態になると、正の作用のために接着が強化されることが考えられる。

なお、筆者らは当ホメオスタシスの負の作用を担うことができるのは非筋Ⅱ型ミオシンを含む複合体だけと考え、その分子メカニズムの研究を進めている¹¹⁾。このミオシン複合体は単に力を感じ取るメカノセンサーとしてだけでなく、(上記の)“適応に適う引張力”を得るまで自己再構築を行う

メカノコントローラーの役割を果たすと考えられる。

おわりに

最初にこれが特殊な問題でないとした根拠の1つは、細胞分裂が可能な細胞種に広く発現する非筋Ⅱ型ミオシンが主役を演じることである。細胞が接着するマトリックスが軟らかすぎるとき、あるいはマイクロパターンを用いて接着面積を制限し細胞が拡がるができないとき、非筋Ⅱ型ミオシンは(ホメオスタシスを保障する)基準レベルの引張力を(物理的に)発生することができない(図1C)。このとき内皮細胞ではアポトーシス⁹⁾、上皮細胞では一次繊毛の形成¹⁸⁾、間葉系幹細胞では引張力の大きさに応じて特定の細胞種への分化¹³⁾がそれぞれ導かれることが確認されている。一方、引張力が基準レベルよりも大きいときも間葉系幹細胞では特定の細胞種へと分化し¹³⁾、また、筋線維芽細胞では支配的なアクチンのアイソフォームを変えてより大きい引張力(13nN/ μm^2)を恒常値とするフェノタイプに移る⁴⁾。

機械刺激とは、このように細胞の増殖・分化・アポトーシスへ至る条件を左右する非筋Ⅱ型ミオシン依存細胞内張力バランスを乱すものと見なせる。接着構造が機械刺激に晒され続けざるをえない二軸繰り返し伸展刺激やdisturbed flowの物理環境(図3下)において持続的に活性化されるMAPKは炎症を誘発する因子でもある。慢性炎症が原因とされる動脈硬化症が血管分岐部などdisturbed flow領域で局所的に起こることから、免疫応答の関与以前に、ここで述べた(何らかの機能不全により細胞接着の再構築が不可能な細胞の)問題の炎症慢性化への関与が示唆される^{9)~11)}。とりわけここで述べた引張力のホメオスタシスと細胞生理・病理の関係は細胞生物学の従来の知識を超えた新しい概念であるために、さらに緻密で多面的な検証研究が必要である。

謝辞 松井 翼博士をはじめ共同研究者に感謝します。

PROFILE 出口真次

- 東北大学大学院工学研究科 准教授
- E-mail: deguchi@bml.mech.tohoku.ac.jp
- 趣味: 子どもと遊ぶ・読書(サイエンス・医学)・スポーツ観戦

2001年名古屋大学大学院工学研究科修士課程修了。2004年東北大学大学院工学研究科博士課程修了(博士(工学))。岡山大学大学院自然科学研究科助教を経て、2007年より東北大学准教授。

文献

- 1) Rajfur Z, et al: *Nat Cell Biol* (2002) 4: 286-293
- 2) Wang N, et al: *Science* (1993) 260: 1124-1127
- 3) Deguchi S, et al: *J Biomech* (2006) 39: 2603-2610
- 4) Goffin JM, et al: *J Cell Biol* (2006) 172: 259-268
- 5) Deguchi S, et al: *J Mech Behav Biomed Mater* (2009) 2: 173-185
- 6) Brangwynne CP, et al: *J Cell Biol* (2006) 173: 733-741
- 7) Maruthamuthu V, et al: *Proc Natl Acad Sci USA* (2011) 108: 4708-4713
- 8) Sawada Y, et al: *Cell* (2006) 127: 1015-1026
- 9) Chien S: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2007) 292: H1209-H1224
- 10) Hahn C & Schwartz MA: *Nat Rev Mol Cell Biol* (2009) 10: 53-62
- 11) Kaunas R & Deguchi S: *Cell Mol Bioeng* (2011) 4: 182-191
- 12) Chen CS, et al: (1997) 276: 1425-1428
- 13) Engler AJ, et al: *Cell* (2006) 126: 677-689
- 14) Théry M, et al: *Cell Motil Cytoskeleton* (2006) 63: 341-355
- 15) Deguchi S, et al: *Cytoskeleton* (2011) 68: 639-651
- 16) Tomar A & Schlaepfer DD: *Curr Opin Cell Biol* (2009) 21: 676-683
- 17) Noren NK, et al: *J Biol Chem* (2003) 278: 13615-13618
- 18) Pitaval A, et al: *J Cell Biol* (2010) 191: 303-312

Decreasing Coupling between Feeding Coils for Functional Electrical Stimulation with Direct Feeding Method

K. Kato, K. Iwasaki, K. Furiya, N. Tamura*, T. Satoh, T. Takura*, F. Sato*, H. Matsuki

Graduate School of Bmd. Eng., Tohoku Univ., 6-6-05 Aoba Aramaki-aza, Aoba-ku, Sendai 980-8579, Japan

*Graduate School of Eng., Tohoku Univ., 6-6-05 Aoba Aramaki-aza, Aoba-ku, Sendai 980-8579, Japan

Functional electrical stimulation (FES) is a therapy used to rehabilitate patients with lost movement functions, and to apply stimulations. We adapted a method of implanted direct feeding method to apply stimulation as part of this therapy. Stimulus energy and signals for controlling devices are applied to devices by utilizing a mounted system using magnetic coupling. Power feeding is presently carried out with a serial resonance circuit in the method of direct feeding. Two feeding coils are used for the upper and lower arms individually in order not to disturb the movement in the joint of the elbow. Declination of resonance from variations in coupling interference from the movement of feeding coils is a problem. To solve it, we used a method that reduced variations in coupling interference by using a short coil between feeding coils. We report here the result of experiments conducted on this method.

Key words: Functional electrical stimulation, direct feeding method, implant stimulator

直接給電 FES 用体外励磁装置間の結合干渉の低減方式

加藤健太郎・岩崎圭祐・降矢健太郎・田村直樹*・佐藤忠邦・田倉哲也*・佐藤文博*・松木英敏

東北大学大学院医工学研究科, 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-05 (〒980-8579)

*東北大学大学院工学研究科, 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-05 (〒980-8579)

1. はじめに

1.1. FESについて

脳卒中や脊髄損傷などにより四肢麻痺が生じたとしても、筋肉が興奮性を保持している場合がある。この場合、筋に電気刺激を印加することによって筋収縮を誘発することができる。この現象を利用して失われた運動機能を再建しようとする治療法を機能的電気刺激 (FES: functional electrical stimulation) という¹⁾²⁾。この FES を実現するに当たり、我々は直接給電法によるインプラント刺激素子 (implant stimulator) の実現を目指してきた³⁾。

1.2. 直接給電法について

直接給電法では、インプラント刺激素子を刺激箇所近傍に埋め込み刺激を行うため、局所刺激が可能となり、無痛・低疲労・低消費電力な刺激が可能となる。また、このインプラント刺激素子へは、体外装着コイル (mounted coil) とインプラント刺激素子に実装されているインプラントコイルを用いた電磁誘導による非接触エネルギー伝送と体内外間における双方向通信を行う (Fig. 1)。そのため、体外装着コイルおよびインプラントコイルは、給電コイル (feeding coil) および通信コイル (communication coil) から構成されている。本検討では、体外から体内へのエネルギー伝送にのみ着目している。将来的には本システムの全身への適用を目指しているが、その初段階として本研究では上肢への適用に限定して検討を行っている。上腕全体に埋め込まれたインプラント刺激素子への給電・通信を可能にするために、体外装着コイルは上腕を広く覆うような形状をとる必要がある。体内の受電および通信コイルは、体外装着コイルとの結合を補うため棒状フェライト

コアを用いて実現されており、小型化の観点から各コイルは同一のコア上に実現されている。

1.3. 体外励磁システムの問題点

実際に体外励磁コイルを用いて給電を行う際には、日常生活に用いることを考えシステムはポータブルなものが求められる。このため、体外装置の電源として電池を用いることを想定している。電池を用いて給電に必要とされるコイル端電圧を得るためには直列共振によるインピーダンスの低減が不可欠となる。電源と体外励磁コイルの間に直列にコンデンサを挿入することで共振を取り、電源への負担を低減している。しかし、コンデンサを用いて給電を行う際の問題点がある。上肢全体に埋め込まれたインプラント刺激素子への給電を行うにあたり肘関節の動きを妨げないようにするため、上腕と前腕にそれぞれ体外励磁コイルが必要となる。

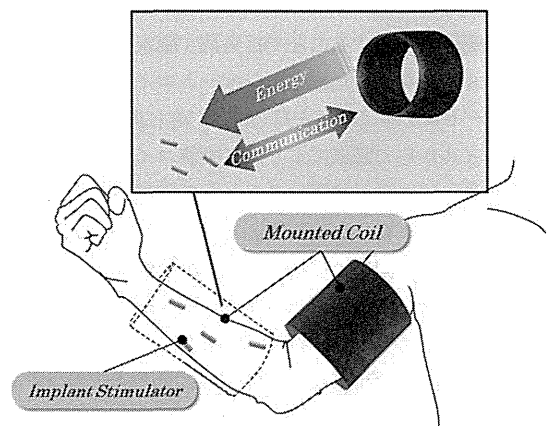


Fig. 1 Direct feeding FES system.

しかし、前腕と上腕に給電コイルを用いた場合、給電コイル間での結合が生じる。その結合は肘関節の動きにより、上肢の伸展・屈曲が生じることで変化が生じる。肘関節の動きによる体外励磁コイル位置の変化を Fig. 2 に示す。この変化によって、共振が取れなくなり安定した給電が出来なくなってしまう。体外励磁コイルの一次側から見たインピーダンスの式を下の式(1)に示す。

$$Z_m = r_p \left[1 + \frac{k_p^2}{\sqrt{Q_p^2 + 1}} + jQ_p \left(1 - \frac{k_p^2}{\sqrt{Q_p^2 + 1}} \right) \right] \quad \dots(1)$$

r_p , L_p , Q_p はそれぞれ体外励磁コイルの抵抗, インダクタンス, Q 値となっている。 k_p は体外励磁コイル間の結合係数である。この式のインダクタンスの項に着目する。 k_p の変化が大きいとインダクタンスの変化が大きくなり、共振がずれてしまう。

実際に給電コイル同士の位置を変化させて給電を行った時のインプラントコイルで得られる受電電力の変化とそのときの結合係数 k_p の関係を Fig. 3 に示す。 k_p の変化範囲における平均値を示す $\theta = 20$ degree において共振を取り、このときの受電電力を用いて規格化している。Fig. 3 より、共振がとれている点においては十分な電力が受電可能であるが、共振を取っている点から位置が変化していくことで著しく受電電力が小さくなっていることがわかる。関節可動域は $\theta = 0$ から 145 degree であり、本設計のままでは実仕様に適さない。また、 $\theta = 180$ degree においては k_p が $\theta = 20$ degree とほぼ一致していることから、高い受電電力が得られる。このことから、受電電力の変化は共振を設計した際の結合係数からの差分に依存するものであることがわかる。

この問題に対して、先行研究において時分割駆動を用いた方式が解決策として挙げられていた⁵⁾。この方式では、体内刺激素子で受電、整流後に波形を平滑する平滑コンデンサが体内素子に対して大きすぎるため体内素子に用いるにあたって問題となる。

これを解決するため、本検討ではショートコイルを用いた体外励磁コイル間の結合低減方式を提案したので、これについて報告する。

2. 給電コイル間の結合低減方式

2.1 結合低減方式の原理

体外励磁コイル間の結合係数において結合変動が大きい部分での結合変動の低減を目的とする。そのため今回はショートコイルを用いた検討を行った。ショートコイルを体外励磁コイルの磁束が鎖交する範囲に配置することで打ち消す磁束を発生させる。体外励磁コイルから発生した磁束がショートコイルを貫くことによって、ショートコイルに磁束を打ち消す向きに誘導電流が流れる。ショートコイルからの磁束により体外励磁コイルからの磁束をシールドすることになる。給電コイルからの磁束がショートコイルによりシールドされている図を Fig. 4 に示す。Fig. 4 は磁束分布を示している。図の中央に体外励磁コイルを配置し、体外励磁コイルの上部に隣接させる形でショートコイルを配置している。色の薄い部分が磁束密度の高い範囲、色の濃い部分が磁束密度の低い範囲となっている。体外励磁コイルのみである下部のコイル端 B

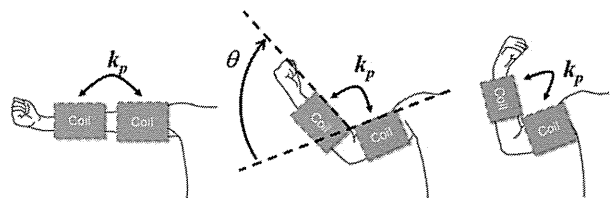


Fig. 2 Movement of feeding coils by motion of joint in elbow.

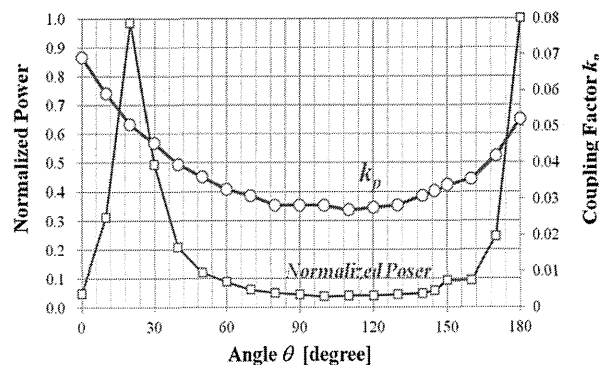


Fig. 3 Normalized power and coupling factor with angle of feeding coils.

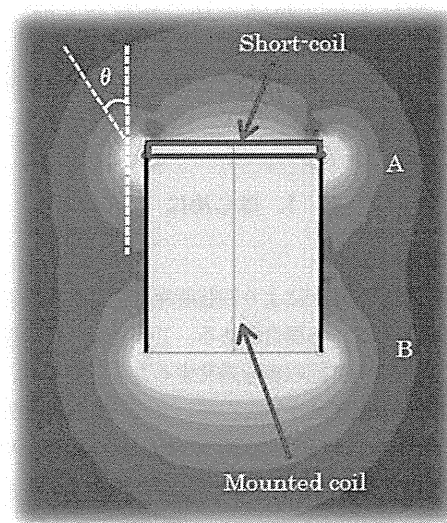


Fig. 4 Magnetic flux distribution with short coil.

と比べてショートコイルを配置した上部のコイル端 A で $\theta = 0$ degree 方向の磁束密度がよく打ち消されていることがわかる。

2.2 結合低減測定方法

2つの体外励磁コイルに対し、2つのショートコイルを用いた測定を行うシステムを Fig. 5 に示す。体外励磁コイルのパラメータは上腕に装着可能な直径 90 mm, 全長 110 mm, 巻数 50 turns のソレノイドコイルである。ショートコイルは直径 90 mm, 巻数 4 turns のソレノイドコイルである。磁束が鎖交する範囲にショートコイルを配置するため、ショートコイルはそれぞれの体外励磁コイルに隣接した。また、システムが対称形を取るようになるため、2つの体外励磁コイルの間に配置されるようにした。この状態

で、関節の可動域を想定して角度を変化させたときの体外励磁コイル間の結合干渉を測定した。2つの体外励磁コイルと2つのショートコイルが一直線に並んだ状態を $\theta = 0$ degreeとして $\theta = 180$ degreeまで角度を変化させたときの結合度として式(2)を定義した。

$$k' = \sqrt{1 - \frac{L_{short}}{L_{open}}} \quad \dots(2)$$

ショートコイルを体外励磁コイルの間に配置したときの、体外励磁コイル間の見かけ上の結合を「結合干渉」と定義する。k'は結合干渉の値である。L_{open}は二次側の体外励磁コイルを開放した場合の自己インダクタンス値。L_{short}は二次側の体外励磁コイルを短絡した場合の自己インダクタンス値である。一次側と二次側の体外励磁コイルの結合干渉の値を調べるので、ショートコイルは常に短絡の状態とした。

2.3 結合干渉測定結果

結合干渉の測定を行った結果を Fig. 6 に示す。縦軸が結合干渉の値、横軸が θ となっている。Fig. 6 より、原理で示した通りに $\theta = 0$ degreeにおいて結合干渉が0.07から0.02と著しく減少していることがわかる。 $\theta = 0$ degreeにおいて最も結合干渉の値が減少し、そこから角度が大きくなるにしたがってショートコイルがない場合からの減少量は小さくなっている。問題となっていた結合干渉の変化幅に着目してみると、関節可動域においてショートコイルがない場合は約0.04であることに対し、ショートコイルを配置した場合は約0.01と大きく減少した。ショートコイルを配置することで結合干渉の低減に有効であることが確認された。

2.4 考察

$\theta = 0$ degreeにおいて大幅に結合干渉が低減されたことから、原理で示した通り、ショートコイルによって体外励磁コイルから発生した磁束がシールドされたものと考えられる。 $\theta = 0$ degreeにおいて大きく結合干渉が低減されたことで、ショートコイルがない場合に見られていた $\theta = 0$ から90 degreeまでの急激な結合干渉が見られなくなった。 $\theta = 180$ degreeに近づくにつれて結合干渉の値が増加しているが、関節可動域が $\theta = 0$ から145 degreeとなっているためこの増加は問題ないと考えられる。これらのことより、角度が変化しても関節可動域において緩やかな結合干渉の変化となったと考えられる。また、結合干渉の変化量が減少したことからこれは実際の給電においても効果が期待できる。

3. 給電試験

3.1 実験方法

給電試験を行う際の構成として、コイルパラメータは2.2節と同一のものを用いた。実験系を Fig. 7 に示す。一次側の体外励磁コイルに電源を接続した。さらにコンデンサを用いて直列共振とした状態で励磁を行った。共振は Fig. 6 から関節可動域における結

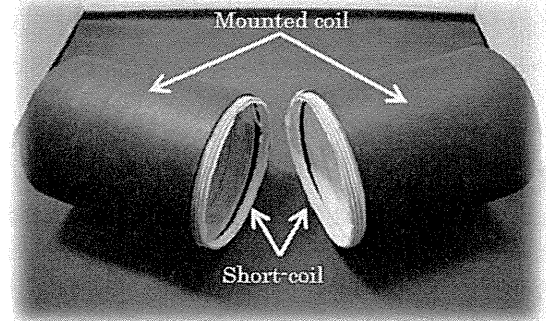


Fig. 5 System using method of coupling lowering.

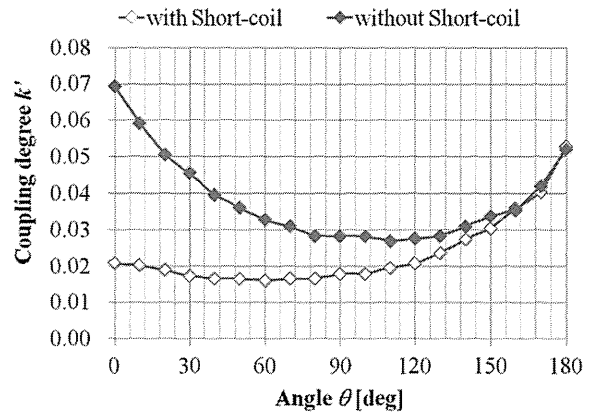


Fig. 6 Coupling interference with short coil.

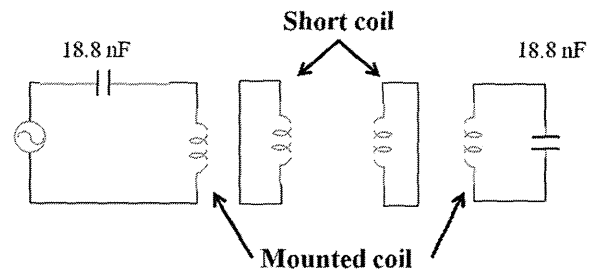


Fig. 7 Experimental system.

合干渉の中央値を示す $\theta = 0$ degreeで設計した。二次側の体外励磁装置はコンデンサを用いて直列共振とした状態で短絡した。体内側の刺激素子は一次側の体外励磁コイル(電源接続側)の中央部分に配置して受電を行った。刺激素子は0.7 mm×0.7 mm×10 mmの角柱フェライトに銅線を巻きつけたものを用いた。周波数は100 kHzとした。体内素子側に1 kΩの負荷を用いて受電を行った。体外励磁コイル同士の位置が変化するときの一次側の体外励磁コイル内に設置された刺激素子の受電電力を測定した。

3.2 実験結果

給電試験を行った結果のグラフを Fig. 8 に示す。縦軸は刺激素子における受電電力を最大値で規格化した値となっている。横軸は体外励磁コイル同士の角度 θ である。Fig. 3 よりショートコイルを配置しない場合は共振点以外で全く刺激素子での受電が出ていないかったが、Fig. 8 よりショートコイルを配置した場合は関節可動域である $\theta = 0$ から145 degreeにおいてすべての範囲で大き

な電力が受電出来ている。このことより関節の可動域において、ショートコイルを配置した場合の方が安定した給電が可能となっていることが分かる。

3.3 考察

Fig. 8 より、受電電力は $\theta = 60$ degree 付近を中心に対称な形となっている。これは Fig. 6 におけるショートコイルを付けた場合の結合干渉に依存する。 $\theta = 0$ degree における k' との差分を表したグラフを Fig. 9 に示す。Fig. 8 と比較すると設計された条件から k' が離れるほど受電電力が小さくなっていることがわかる。 $\theta = 0$ degree における k' の値は θ が大きくなるにつれて徐々にずれていくが、 $\theta = 120$ degree 付近で再び k' が一致したことにより受電電力を大きくする結果となったことが分かる。このことは、 k' の角度依存性を小さくすることが安定した受電につながることを示唆している。

ショートコイルを配置することにより関節可動域においてすべての範囲で受電電力を大きくすることが出来た。しかし、結合干渉の値の変化がほとんどないにも関わらず受電電力は大きく変化した。このことについて検討するため、1.3 節の式(1)の虚部の項に着目する。結合干渉の変化が小さいとしても、 Q 値が高い場合にインピーダンスの虚部項の変化が大きくなる。そのために共振条件が崩れ、受電電力が減少していると考えられる。

4. まとめと今後の課題

今回の検討より、ショートコイルを体外励磁コイルに隣接させることで磁束がシールドされ、結合が低減されることが確認された。このことから、この結合低減方式の効果が確認された。また、結合低減方式を用いての給電試験を行うことで刺激素子における受電電力の安定化も確認された。

今後、この方式を利用していくに当たって課題となるのが、さらなる受電電力の安定化である。今回の検討で受電電力の変動が大幅に改善された。しかし理想としては変動が 0 となることが求められる。よって今後今回の方式を応用してさらなる受電電力の安定化を目指す。

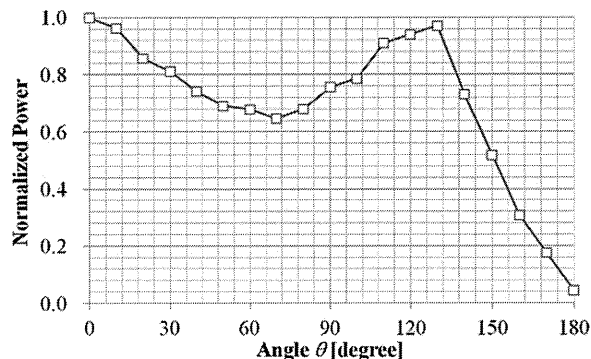


Fig. 8 Normalized receiving power with short coil.

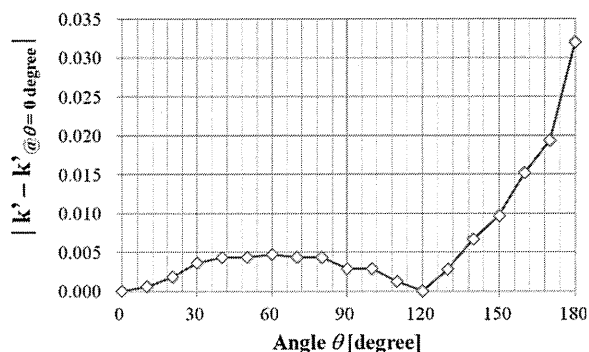


Fig. 9 Difference of k' from resonance condition.

References

- 1) N. Hoshimiya: *Journal of Japanese Society for Medical and Biological Engineering*, Vol. 6, 8, 1-7(1992)
- 2) Y. Handa: *Journal of Society of Biomechanisms Japan*, Vol. 17, 1,(1993)
- 3) Y. Shimada and M. Ichie: *Journal of the Society of Instrument and Control Engineers*, Vol. 33, 4, 321 - 326, (1994)
- 4) F. Sato, T. Nomoto, H. Matsuki and T. Satoh: *IEEE Trans. Magn.*, 40, 2964-2966.2004
- 5) Y. Kohata, K. Kato, T. Sato, T. Takura, F. Sato, H. Matsuki, K. Seki and Y. Handa : *Tohoku-Section Joint Convention Record of Institutes of Electrical and Information Engineers, Japan*, 230 (2009)

2011年 10月 28日受理, 2012年 2月 10日採録

Patient-specific modelling of pulmonary airflow using GPU cluster for the application in medical practice

T. Miki^{a*}, X. Wang^b, T. Aoki^b, Y. Imai^c, T. Ishikawa^c, K. Takase^d and T. Yamaguchi^a

^aDepartment of Biomedical Engineering, Tohoku University, Aoba 6-6-01, Sendai 980-8579, Japan; ^bGlobal Scientific Information and Computing Center, Tokyo Institute of Technology, O-okayama 2-12-1, Meguro-ku, Tokyo 152-8550, Japan; ^cDepartment of Bioengineering and Robotics, Tohoku University, Aoba 6-6-01, Sendai 980-8579, Japan; ^dDepartment of Diagnostic Radiology, Tohoku University, Seiryō-machi 1-1, Sendai 980-8574, Japan

(Received 25 October 2010; final version received 3 February 2011)

In this paper, we propose a novel patient-specific method of modelling pulmonary airflow using graphics processing unit (GPU) computation that can be applied in medical practice. To overcome the barriers imposed by computation speed, installation price and footprint to the application of computational fluid dynamics, we focused on GPU computation and the lattice Boltzmann method (LBM). The GPU computation and LBM are compatible due to the characteristics of the GPU. As the optimisation of data access is essential for the performance of the GPU computation, we developed an adaptive meshing method, in which an airway model is covered by isotropic subdomains consisting of a uniform Cartesian mesh. We found that 4³ size subdomains gave the best performance. The code was also tested on a small GPU cluster to confirm its performance and applicability, as the price and footprint are reasonable for medical applications.

Keywords: pulmonary airflow simulation; patient-specific modelling; high-performance computing; multi-GPU computation; lattice Boltzmann method

1. Introduction

Computational fluid dynamics (CFD) studies on pulmonary airflow started in the early 1990s (Balásházy and Hofmann 1993a, 1993b) and have contributed to revealing respiratory mechanics using ideal airway models (Nowak et al. 2003; Zhang et al. 2005; Yang et al. 2006). To understand the mechanics in more detail and for practical studies, patient-specific models constructed from medical images have been used in the twenty-first century. van Erbruggen et al. (2005) computed the deposition of inhaled microparticles using a realistic airway model, while De Backer et al. (2008) measured the change in airflow resistance in the lungs of patients with asthma before and after bronchodilator administration. Modern computational techniques most often used in pulmonary airflow simulations are the finite volume method (Gemci et al. 2008) and finite element method (Lin et al. 2007), which are computed on airway models consisting of tetrahedral elements. Recently, De Backer et al. (2010) compared numerical results with *in vivo* measurement data and reported on the validity of numerical pulmonary airflow simulation. As the pulmonary airway tree has many peripheral airways in which outlet boundary conditions should be given, several researchers (Comeford et al. 2010; Yin et al. 2010) have studied the estimation of outlet boundary conditions for each outlet. Based on these

studies, patient-specific CFD computation will soon be applied to the diagnosis and treatment of respiratory diseases such as asthma and bronchiectasis. As disease symptoms arise from unusual airflow behaviour, identifying precise airflow features in each patient is important, while geometric analysis and spirometry are currently used in respiratory diagnosis. CFD can predict the effects of local airway obstruction and dilation on overall respiratory function, or it can be applied to custom-made drug-delivery systems. The visualisation of airflow will also help both medical doctors and patients understand what is occurring in a patient's body.

Nevertheless, computational time is a barrier to achieving the practical use of such methods. The pulmonary airways are multi-level bifurcating passages that require a huge computational mesh to resolve the flow field in all bronchi, and rapid simulation is crucial to the clinical application of patient-specific modelling. One possible approach is parallel computing, and parallel CFD on a central processing unit (CPU) cluster is now commonly used in commercial software. Parallel CFD using a cluster system with a massive number of CPUs, such as the machines on the Top500 list of supercomputers, may overcome the problem, but few people can access such resources. This is particularly important when we consider the use of computing in medicine, as most

*Corresponding author. Email: takahito@pfs1.mech.tohoku.ac.jp

clinicians can only afford low cost, small-footprint computer systems. Recently, parallel CFD on graphics processing units (GPUs) has attracted interest as a new innovation in CFD simulation. A GPU contains hundreds of streaming processors and is attached to very wide-bandwidth device memories. Because nVIDIA introduced the general-purpose GPU computing library, the Compute Unified Device Architecture (CUDA) in 2006, many researchers have attempted GPU computation for a variety of CFD problems (Corrigan et al. 2010; Thibault and Senocak 2010).

In this paper, we propose a novel patient-specific method of modelling pulmonary airflow using multi-GPU computation. Conventional patient-specific models use semi-implicit methods to solve incompressible flow, but most of the computational time is consumed in the iterative procedure used to solve the pressure Poisson equation due to very slow convergence. Instead, we use the lattice Boltzmann method (LBM), a fully explicit incompressible flow solver. The simple vectorised operations of the LBM are suitable for GPU computation. In addition, the performance of the LBM strongly depends on memory bandwidth, due to many variables included in the computation; hence, the LBM can benefit from GPU computation. Some studies (Zhao 2008; Riegel et al. 2009; Kuznik et al. 2010; Tölke 2010) have reported the capacity of GPU computation with the LBM (GPU-LBM).

However, the computational mesh must be well designed for GPU-LBM computation, as coalesced memory access and reduced access to GPU device memory are essential in the CUDA programming model. Here, we apply a Cartesian mesh, which is suitable for both memory access and patient-specific modelling. As medical image data consist of voxels aligned using Cartesian co-ordinates, a Cartesian mesh can be generated directly from the data, whereas a tetrahedral mesh, often used in conventional patient-specific modelling, requires laborious mesh generation. When we use a Cartesian mesh consisting of cuboid domains, the data are inherently structured, which is adequate for GPU computation. However, such a simple cuboid domain results in much unnecessary mesh because the pulmonary airway is a set of long branches and occupies a very small region in medical image data. Conversely, if we eliminate the unnecessary mesh, the data become unstructured. In this case, each mesh component must know the dependency of the neighbouring mesh components, and the data position of each mesh component is independent of its geometric position, bringing in non-coalesced memory access and many accesses to the device memory. Hence, GPU-LBM computation has not been developed for complex geometry problems. To overcome this drawback, we developed an optimal meshing method that retains the features of both structured and unstructured meshes.

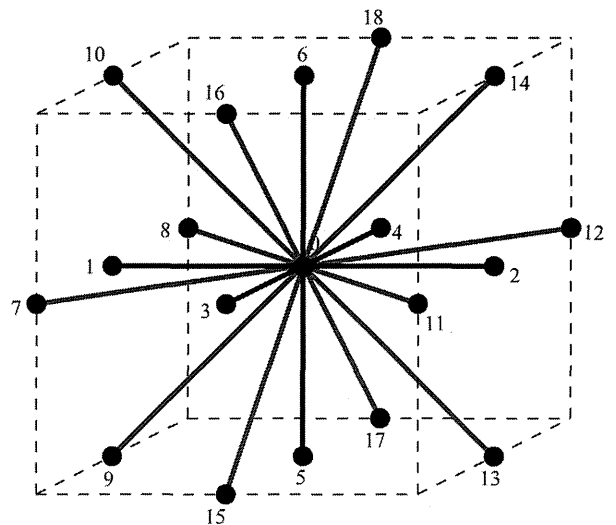


Figure 1. The D3Q19 lattice model.

2. Lattice Boltzmann method

The LBM is a numerical scheme for flow simulation based on the application of the Boltzmann equation to the analysis of molecular movement. In the LBM, a continuous fluid is represented by ideal particles, which move only along a restricted path (the lattice) at a limited speed. In this study, we apply the D3Q19 lattice model as shown in Figure 1 for an isothermal incompressible airflow.

The movement of the particles is simply expressed by collision and streaming steps described in the lattice Boltzmann equation:

$$f_i(x + c\Delta t, t + \Delta t) = f_i(x, t) + \Omega[f_i(x, t)], \quad (1)$$

where f_i is the particle distribution heading in direction $i = 0-18$, and Δt is the time interval. As the distance which the particles travel is limited to adjacent lattice points at every time step, the particle speed c can only take the values

$$c = \begin{cases} 0, & \text{for } i = 0 \\ \Delta x/\Delta t, & \text{for } i = 1 \sim 6 \\ \sqrt{2}\Delta x/\Delta t, & \text{for } i = 7 \sim 18 \end{cases}, \quad (2)$$

where Δx is the lattice spacing and Ω is the collision operator for which the lattice Boltzmann–Gross–Krook (LBGK) model (Qian et al. 1992) is often applied. The LBGK equation is

$$f_i(x + c\Delta t, t + \Delta t) = f_i(x, t) + \frac{1}{\tau} \{f_i^{\text{cq}}(x, t) - f_i(x, t)\}, \quad (3)$$

$$f_i^{\text{cq}} = t_p \rho \left[1 + \frac{c_{i\alpha} u_\alpha}{c_s^2} + \frac{u_\alpha u_\beta}{2c_s^2} \left\{ \frac{c_{i\alpha} c_{i\beta}}{c_s^2} - \delta_{\alpha\beta} \right\} \right], \quad (4)$$

where the subscripts α and β represent a direction in Cartesian co-ordinates, δ is the Kronecker delta and t_p is a coefficient that depends on the particle direction, i.e. $t_0 = 1/3$ for $i = 0$, $t_1 = 1/18$ for $i = 1-6$ and $t_2 = 1/36$ for $i = 7-18$. The LBGK equation satisfies the equation of continuity and the Navier–Stokes equation. τ is the relaxation time: the amount of time until the local particle distribution reaches equilibrium after particle collisions represented by

$$\tau = \frac{\nu}{c_s^2} + \frac{1}{2}, \quad (5)$$

using the fluid kinetic viscosity ν , c_s is the speed of sound, related to the particle speed in the LBGK model by

$$c_s = \frac{1}{\sqrt{3}}c. \quad (6)$$

The macroscopic fluid variables density ρ , velocity u_α and pressure P can be obtained from the following equations:

$$\rho = \sum_{i=0}^{18} f_i, \quad (7)$$

$$\rho u_\alpha = \sum_{i=0}^{18} f_i c_{i\alpha}, \quad (8)$$

$$P = c_s^2 \rho, \quad (9)$$

using the microscopic variable f_i . As shown above, the solution procedure is fully explicit, and no iterative solver is necessary in the LBM.

The GPU code was developed with CUDA version 3.1 (CUDA C programming guide 2010) and all of the macroscopic and microscopic fluid variables were computed in single precision. The bounce-back condition was applied to satisfy the no-slip condition at the airway wall. The tracheal inlet boundary condition is described by a prescribed flow velocity. The computations performed in this study are all computed with a tracheal Reynolds number in 1500 with a parabolic velocity profile; hence, laminar flow can be assumed in most of the computational domain. The outlet boundary condition to the outermost peripheral airways is given by a fixed pressure. As the pulmonary airways have a branched geometry, the boundary condition should be estimated for each outermost airway to obtain a better solution (Comeford et al. 2010; Yin et al. 2010). However, in this paper, we mainly discuss the applicability of the GPU-LBM to medical practice. For CFD simulation of any complex geometry, the code is implemented to compute the outlet and inlet boundary conditions facing arbitrary directions. Overall velocity distribution represented in this study qualitatively agreed with other pulmonary airflow

studies (Rocheffort et al. 2007; Freitas and Schröder 2008), for example, with respect to secondary vortexes, although the patient-specific airway models used in their study and our study are different.

3. Adaptive meshing method

For this study, a subject-specific voxel airway model was constructed from the computed tomography (CT) data of a 41-year-old male using in-house airway-lumen extraction software based on the region-growing method. We built a 13-generation airway model consisting of a fluid mesh with 7,746,378 cubes measuring 0.215^3 mm^3 , as shown in Figure 2. The term ‘generation’ indicates the number of branches from the trachea to the outermost peripheral airways. As the CT data consist of voxels aligned in Cartesian co-ordinates, a computational mesh can easily be generated from the CT data using a Cartesian mesh.

According to the CUDA C best practices guide (2010), coalesced memory access and less access to GPU device memory are necessary to bring out the performance of the GPU computation. The term ‘coalesced memory access’, in GPU computation, indicates memory access to successive data blocks within a certain size at one time. This is achieved easily on the simple cuboid domains created with a Cartesian mesh. However, the use of a simple cuboid domain covering the entire airway model is uneconomical because the pulmonary airway is a set of long branches, which occupies a very small region in the CT data. Therefore, we propose an adaptive meshing

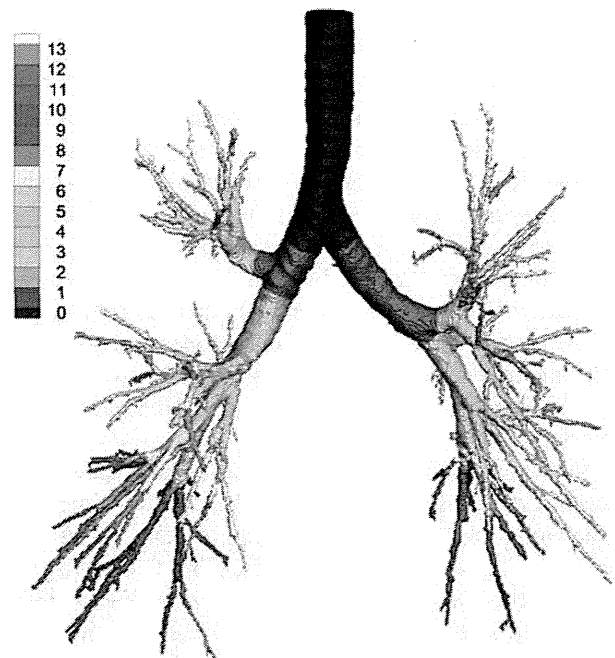


Figure 2. A 13-generation airway model: colour distribution indicates generation number of airways.