

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究

気道内挙動の *in vitro*/*in silico* 予測

研究分担者 伊藤一秀 九州大学総合理工学研究院 教授

研究要旨

本年度(2017 年度)はこれまでに作成した計算流体力学 CFD (Computational Fluid Dynamics)解析用の数値気道モデル, 経気道暴露用の生理的薬物動態解析 PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic)モデルを統合した人体幾何形状モデルを用いて, 気道内での汚染物質沈着から気道内粘膜上皮を介して体内へ向かう汚染物質動態をリアルタイムに非定常解析する一連の解析モデルを構築した. 加えて, これまでに作成してきた実験動物(ラット, イヌ, サル)の数値気道モデルの中で, サルの上気道モデルデータを用いて, 三次元(3D)スキャナにてシリコン製のサル上気道モデル (*in vitro* model)を作成し, 粒子イメージ流速計測法 PIV (Particle Image Velocimetry)にて上気道内流れ場の詳細計測を行った. この基礎データは, 実験に対応する数値解析を実施することで, 流体力学の視点で *in vitro* モデルと *in silico* モデルの予測精度の検証を可能にするものである

A. 研究目的

本研究の目的は, 特に経気道暴露に関する *in vivo* ならびに *in vitro* 試験を補完する, もしくは代替可能な数値解析モデル (*in silico* モデル)の開発を目的とする. 特に各種汚染物質の気道内挙動を正確に予測した上で, 生理的薬物動態(PBPK)モデルを用いて健康影響を定量的に評価可能な一連の数値解析モデルの構築を目指すものである.

高い倫理的制約から, 実人体(ヒト)を対象とした被験者実験の実施が非常に困難になっている. 人体を直接対象とした試験の代替法の一つとして動物実験がある

が, こちらも動物愛護の点や倫理的側面で実験実施の制約が増加する方向にある. 実人体も用いず, サロゲートモデル(実験動物)も用いない代替法として, コンピュータ上に人体や動物の生理を再現した数値モデル(*in silico* model)の利用があり, 近年の画像処理技術と計算機能力の飛躍的向上からも期待が高まっている.

室内空気環境問題に着目した場合, 1990 年代のシックハウス問題から, 近年では PM2.5 や PM10 といった浮遊粒子状物質による空気質問題が顕在化し, 深刻な健康影響が懸念されている. これらの室内空気質問題は, 汚染物質を含む室内

空気を呼吸によって体内に輸送する，所謂，経気道暴露の問題である．この室内環境中での経気道暴露問題に取り組むためには，室内環境中での汚染物質輸送と呼吸に伴う気道内の汚染物質輸送を同時に評価することが重要となる．

このような背景のもと，本研究では呼吸器系を送達経路とする吸入毒性試験 (Inhalation Toxicology Study) を実施するための，特に上気道を対象とした数値気道モデル (*in silico* model) の開発を行う．人体を対象としたヒトのモデルの他，小形の実験動物の代替となるラット，イヌ，サルの上気道を対象とした数値気道モデル (*in silico* model) の開発も同時に行う．鼻孔から流入した汚染物質による経気道暴露の問題を人間と実験動物で定量比較するためには，両者の鼻腔内流れ場の相違と，微粒子輸送現象の差違，気道内沈着分布の差違を定量的に把握していることが本質的に重要な課題となる．特に，空気中から鼻腔内表面(細胞組織表面)までの輸送現象把握は，流体力学分野の研究者の貢献が求められている重要かつ緊要の研究課題であり，この点で本研究の意義がある．

2016年度までの2年間の研究期間にて，計算流体力学 CFD (Computational Fluid Dynamics) 解析用の数値気道モデルを，頭部や胴体・手足などの幾何形状を詳細に再現した人体幾何形状モデルに統合し，室内環境中で発生した各種の汚染物質による経気道曝露予測を可能とする総合的な数値人体モデル CSP (Computer Simulated Person) を作成した．その上で，この CSP に経気道曝露評価を目的とした

生理的薬物動態解析 PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) モデルを組み込むことで，気道内での汚染物質沈着から気道内粘膜上皮を介して体内へ向かう汚染物質動態を解析する一連の解析モデル (PBPK-CFD-CSP モデル) を構築した上で，単純な境界条件のもとで定常解析を実施した結果まで報告してきた．

研究の最終年度(3年目)である2017年度は，昨年度まで作成した経気道曝露を総合的に解析可能な PBPK-CFD-CSP モデルを非定常化し，リアルタイムでの経気道曝露解析を可能とするよう改良を行うとともに，各種のカルボニル系化合物を対象として感度解析を実施した．

また，実験動物を対象とした数値気道モデル (*in silico* model) 開発の一環として，昨年度までに作成したサルの上気道モデルデータを用いて透明アクリル性の実験用モデル (*in vitro* model) を作成し，粒子イメージ流速計測法 (PIV: Particle Image Velocimetry) にて上気道内流れ場を実験的に計測した．実験による流れ場計測データを用いて数値解析結果の検証も行った．

以下，具体的な研究成果を課題別に示す．

B. 経気道曝露評価用の数値人体モデル開発

本研究では，昨年度までに RA Corley らの煙草煙中に含まれるアルデヒド類を対象とした経気道曝露の PBPK-CFD モデルを基に，気道 (Airway)，粘膜上皮 (Epithelium+Mucus)，上皮下組織 (Subepithelium) の3層(正確には CFD 解析

で1層, PBPKモデルとして2層)からなるPBPK-CFDモデルをCSPの数値気道モデルに統合することで, 室内環境中での化学物質の経気道暴露に伴う人体影響を定量的に評価可能な一連の数値解析モデルを開発してきた. 本年度のこのモデルを非定常化することでリアルタイム解析を可能とするモデルに改良した.

以下, 計算流体力学CFDと統合する数値人体モデルの重要性を再度強調した上で, 非定常モデル開発の概要を示す.

B.1 CFDを用いた空気環境シミュレーションの意義

例えば, シックハウス問題の議論の対象となる建築や室内環境は, 一般的に四方を壁に囲まれ, 限定された空間体積である. しかしながら, 給気口や排気口の相対的な位置関係や什器の存在などにより, 室内空気が完全混合状態であることは非常に希であり, 室内空間には不均一な流れ場が形成され, 対応して温度分布や汚染物質濃度分布も不均一となる. この不均一性状を積極的に考慮した環境設計を行うためには, 特に設計段階においては計算流体力学CFDの利用が必須となる.

CFDを用いた室内環境設計の立場では, 室内空間の流れ場解析と共に汚染物質濃度分布の解析を行うことで, 室内に形成される不均一濃度場に関する議論が進められており, これまでに非常に充実した研究成果の蓄積がある. 例えば加藤・村上らは, 不完全混合場を対象とした各種の換気効率指標を提案しており, 特に低次モーメントの概念を用いた室内濃度分

布の定量的な整理法は, 室内換気設計や汚染物質濃度制御に広く利用されている. 近年でもLimらが質点での汚染物質排出効率を定義する新たな換気効率指標を提案するなど, 特に空間の不均一濃度場や空気質分布の定量評価法に関する研究は現在でも非常に活発である. これらの研究開発は主に定常流れ場を仮定した空間設計側からのアプローチであり, 即ち「場の管理」の視点から空間濃度評価を目指した取り組みと云える.

一方, 個人暴露量の評価という視点では, 1990年代後半より, CFD解析に適用可能な数値人体モデルの開発研究が進められるようになり, 人体周辺に形成される微気象解析の報告例が増加しており, この数値人体モデルを室内環境解析に適用することで, 呼吸域周辺の空気質評価の議論も行われるようになってきた. この発展として, 近年は呼吸に伴う経気道暴露の予測を目指して, 鼻腔や口腔, 咽頭を介して気道から気管支といった呼吸器系の詳細幾何形状を再現した数値気道モデルの開発研究も見られるようになっており, 人体の詳細幾何形状を再現した数値人体モデルと統合した解析の事例も報告されるようになってきた. 本研究はこの研究動向に沿ったものである.

B.2 非定常PBPK-CFD-CSPモデルの開発

昨年度(2016年度)までに開発を進めた薬物の人体影響評価のためのin vivo, in vitro実験データを基に提案された生理的薬物動態解析(PBPK)モデルを呼吸器系モデルに統合した数値人体モデル(CSP)を

リアルタイムの流体解析(CFD)と連成解析可能とするため、支配方程式の非定常化を実施した。非定常解析対応に伴い計算負荷が増加するため、数値解析アルゴリズムを MPI により並列化することで、計算速度の向上を図った。

図 1 に本研究で開発した PBPK-CFD-CSP 連成解析モデルの概要を示す。本研究で実施する PBPK-CFD 連成解析は、Corley らにより提案された PBPK-CFD モデルを基にしており、気道内(Airway)、粘膜上皮(Epithelium+Mucus)、上皮下組織(Sub-epithelium)の 3 層の領域を対象としている。室内及び気道内での汚染物質の移流・拡散を CFD 解析より予測し、その結果としての気道内壁面吸着フラックスを組織側に伝達すると共に組織内での代謝クリアランス、1 次反応、拡散と血流による輸送量などの定量的な評価を行う。

非定常呼吸サイクルを再現した非定常 PBPK-CFD-CSP 連成解析の数値解析条件、特に PBPK モデルに使用したパラメータを整理して表 1 に示す。また床材から放散されたアルデヒド類(本解析ではホルムアルデヒド)の非定常経気道暴露シミュレーションを行うため、単純なモデル室内に数値人体モデルを立位で設定した。図 2 に解析対象空間の概要を示す。置換換気システムを想定して、床面にそった外気導入口、対向壁の天井面にそって排気口を設置している。

本年度の最大の成果は非定常の CFD 解析による気道内汚染物質濃度分布のリアルタイム解析と、反応拡散系数理モデルである PBPK モデルを非定常でリアルタ

イム解析することにある。この解析を実施するため、人体モデルの鼻孔位置に表 2 に示す非定常呼吸サイクルを再現した。

図 3 には流れ場・温度場・ホルムアルデヒド濃度場等の解析結果を示す、また、図 4 には非定常呼吸サイクルを再現した場合の上気道内流れ場・濃度場等の解析結果を、図 5 には上気道内の粘膜上皮に対するホルムアルデヒド吸着フラックスの時間変化を示す。人体周辺の不均一分布の様子と共に、気道内の場合、非定常呼吸の再現により時間の変化に伴う気道内の流れ場、濃度分布の変化が確認できる。気道内壁面でのホルムアルデヒド吸着フラックス分布の時間変化に着目すれば、最大吸気の際、約 54%の吸着フラックスが鼻腔内に集中されており、“ホットスポット”と呼ばれる相対的に高い吸着フラックスの様子が確認される。図 6 鼻腔内粘膜上皮・粘膜下組織を対象とした PBPK 非定常解析結果の一例を示す。この結果より、粘膜上皮でのホルムアルデヒドの反応量が支配的であることから、上皮下組織には殆ど到達していない様子が確認される。

本研究では、床材から放散されたホルムアルデヒドを想定した場合の経気道曝露濃度予測と PBPK モデルを用いたホルムアルデヒドの体内吸収メカニズムに関する連成解析事例を報告した。本稿で示した PBPK-CFD-CSP 解析手法が、制御対象や規制対象とすべき経気道暴露の参照濃度(Reference Concentration)の合理的決定のための有効な情報を提供できる可能性を示していると考えられる。

C. サル上気道モデルを対象とした流れ場の可視化計測(*in vitro*)

アカゲザルの CT データを用いて鼻腔・口腔から咽頭下部領域までを含む上気道の幾何形状を数値的に再現した上で、計算流体力学による流れ場解析に適用可能なサル数値気道モデルを作成する。このサル数値気道モデルの幾何形状データを用い、3D プリンタ(光造形)にてシリコン製の気道モデルを作製し、PIV 計測を行うことで実験的に流れ場測定を実施し、数値解析精度の検証用データの蓄積を目指す。

C. 1 アカゲザルの上気道幾何形状データ

本研究では薬物試験後に安楽死処理された生後 6 ヶ月のアカゲザル(*Macaca fascicularis*)の生体データを Micro-CT にて撮影した。アカゲザルの体重は 1.2 kg、鼻腔と口腔の両者から咽頭下部までの上気道を Micro-CT の解像度 200 μm で撮影した。CT データ(DICOM)より対象とする上気道部位の幾何形状を抽出し、スムージング処理した上で最終的な数値気道モデルを作製した。表 3 にアカゲザルの数値気道モデルの基本情報を示す。これは昨年度までに作成したサルの数値気道モデルと同一の幾何形状データである。

C. 2 アカゲザルの上気道の 3 次元アクリルモデル

アカゲザル上気道の 3D モデルは JMC の 3D プリンタ(光造形)にて作成した。第一段階としてアクリル素材にてサル上気道の 3D モデルを作製し、これを Negative

Model とする。Negative Model の表面処理を行った上で、直方体ケースの中に設置して透明シリコンを流し込み、固形化後に Negative model を除去することで透明シリコン製の Positive Model を作成した。図 7 に作成手順と作成の様子を示す。

3D プリンタの精度と作業性を考慮し、数値気道モデルの 150%サイズで作成した。

C. 3 可視化計測(PIV 計測)の概要

本研究では、画像相互相関法によりサル上気道モデル内 2 次元断面での粒子速度を計測する。トレーサ粒子として、平均粒径 10 μm の中空ガラスビーズ(硼珪酸ガラス)を用いる。撮像素子に CMOS を用いた高速度カメラ(Photron FASTCAM APX)によりトレーサ挙動を撮影する。カメラ画素数は 512 \times 1024pixels, 撮影速度(frame rate)は流速に応じて 500 から 2000fps の範囲で設定する。また、光源として連続波(CW)の 2W Green Laser(Beamtech Optronics, Diode-pumped solid state (DPSS) Green Laser 2W, 波長 532 nm)を使用。可視化領域は 26mm \times 52mm 領域とし、レーザーシート厚は約 3mm である。PIV 解析は Dantech Dynamic Studio 3.31 を用い、Inter-rogation window は 32 \times 32 pixels, Overlap 条件を 50%とし、解析アルゴリズムとして Adaptive (FFT) Cross-Correlation Method を用いて解析する。

本実験では、サル上気道モデルの鼻腔と口腔の両者を再現しているため、鼻呼吸、口呼吸の両条件で実験を行う。(鼻呼吸の場合には口腔開口部は閉じた条件、口呼吸の場合には鼻腔開口部は閉じた条件とする)。気道端部(咽頭側)にポンプを接続

し、誘引(吸引)することで定常呼吸を再現する。

シリコン製のサル上気道モデルは曲面を有する複雑形状であり、同一平面上の可視化画像を取得するためにはレーザーシートの屈折に伴う撮影画像の歪みを補正する必要がある。本研究では作動流体として、シリコンの屈折率と同一条件となるよう調整したヨウ化ナトリウム NaI 水溶液を用いる。

屈折率調整を実験実施時に試行錯誤的に NaI の濃度調整を行うこととなるが、これはヨウ化ナトリウム NaI 水溶液中にシリコン塊(TSR-883)を入れ、目視にて確認を行う方法による。その後、作動流体であるヨウ化ナトリウム NaI 水溶液の動粘度を JIS K 2283 に従い計測する。Canon-Fenske Routine Viscometers にて、動粘度 ν [m²/s]、密度 ρ [kg/m³]、Refractive Index (RI) [-]の各情報を計測する。

既往研究によれば、シリコンの屈折率と等価に調整した NaI 水溶液の物性値(20°C)は、屈折率 1.411、比重 1.4□103 [kg/m³]、粘性係数 1.51×10⁻³ [N・s]、動粘性係数 1.08□106 [m²/s]とされている。

流入空気ならびに雰囲気は PIV システムの動作安定性を考慮して 20°C以下程度で一定になるよう配慮する。

本実験では Reynolds 数一致を条件として、式(1)を基に NaI 水溶液を作動流体とした場合の流入面(気道開口面より吸引する)に与える平均流量を調整する。

$$U_{NaI} = \frac{\nu_{NaI}}{\nu_{air}} \frac{L_{real}}{L_{model}} U_{air} \quad (1)$$

$$Q_{NaI} = U_{NaI} \times A_{model} \quad (2)$$

ここで、 ν [m²/s]は動粘性係数、 U は代表流速 [m/s]、 L は代表長さスケール [m]を示す。ここで U ならびに L は咽頭下部での平均流速(断面平均値)、気管相当直径とする。ここで、空気の動粘性係数 1.512×10⁻⁵ [m²/s] (20°C)、水の動粘性係数 1.004×10⁻⁶ [m²/s] (20°C)、NaI 水溶液の動粘性係数 1.080×10⁻⁶ [m²/s] (20°C)。

作動流体である NaI 水溶液の流量は、流量補正を行ったフロート流量計等にて制御する必要がある。本実験では、静穏環境下でのサルの安静条件から重作業時を想定した場合の定常呼吸を想定し、その呼吸量(流入風量)を $Q_{air}=4.0$ L/min から 22.0 L/min の条件に設定する。この流入条件における NaI 水溶液の流量 $Q_{mixture}$ は表 4 の通りとなる

PIV 実験の全体概要図を図 8 に示す。

C. 4 可視化計測(PIV 計測)の結果

図 9 に口呼吸条件、図 10 には鼻呼吸条件を対象として、粒子イメージ流速法(PIV)によるサル上気道内の平均風速分布計測結果を示す。また、図 11 には鼻腔と口腔が合流する咽頭部以降の流れを可視化した結果を示す。流れ場の Reynolds 数依存性、鼻腔や口腔内での不均一風速分布の存在が確認出来る。上気道の後流域では比較的流れが混合する様子が確認出来るものの、流れが完全混合になることは無く、強い不均一性を維持した状態で気道内を通過する様子も確認した。

D. 結語

本年度(2017 年度)は研究の最終年度として、各種化学物質の経気道暴露を定量

的に予測評価するための数値人体モデルと一連の数値解析手法(PBPK-CFD-CSP解析手法)をリアルタイム解析が可能となるよう非定常化した。計算負荷が大きく、一呼吸サイクルの解析にワークスレーションを用いて数週間の解析時間を要するものの、経気道暴露評価と室内環境設計に関する *in silico* モデルのプロトタイプモデルは確立できたと考えている。

また、*in silico* モデルは常に実験的な検証が必要とされる。この点で、経気道暴露メカニズムの本質的な情報を与える気道内平均流れ場に関して、特にサルを対象とした *in vitro* モデル作成と可視化計測を実施することで、数値解析検証用データの蓄積を図った。このデータはサルの *in vitro* データとともに詳細を WEB 公開する予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

Alicia Murga, Yusuke Sano, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito : Integrated analysis of numerical weather prediction and computational fluid dynamics for estimating cross-ventilation effects on inhaled air quality inside a factory, *Atmospheric Environment*, 167 (2017) 11-22

Koki Nakahara, Takahiro Yamaguchi, Eunsu Lim and Kazuhide Ito : Computational fluid dynamics modeling and parameterization of the visible light photocatalytic oxidation process of toluene for indoor building material, *Sustainable Cities and Society*, 35

(2017) 298-308

Juyeon Chung, Eunsu Lim, Mats Sandberg, and Kazuhide Ito : Returning and net escape probabilities of contaminant at a local point in indoor environment, *Building and Environment*, 125 (2017) 67-76

2. 学会発表

Kazuki Kuga, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito, Wenhao Chen, Ping Wang, Jeff Fowles, Dennis Shusterman, Kazukiyo Kumagai: Virtual Bronchiole Model Based on the Numerical Respiratory Tract Model for Comprehensive Exposure Assessment to E-Cigarettes, *Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan*, pp122-125

Yusuke Sano, Alicia Murga, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito: Integration of numerical weather prediction and computational fluid dynamics to analyze indoor air quality: Part 1, prediction of wind pressure coefficient distributions, *Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan*, pp 227-231

Alicia Murga, Yusuke Sano, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito: Integration of numerical weather prediction and computational fluid dynamics to analyze indoor air quality: Part 2, prediction of contaminant concentration and inhalation exposure in a factory, *Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan*, pp 62-66

- Nguyen Lu Phuong and Kazuhide Ito: Ventilation effectiveness in mammalian upper airways – computational fluid dynamics analysis of in silico airway models for rats, dogs, monkeys, and humans, *Healthy Buildings 2017 Asia*, Taiwan, pp 487-490
- Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito: Transient analysis of inhalation exposure by using computer simulated person integrated with PBPK–CFD hybrid model, *Healthy Buildings 2017 Asia*, Taiwan, pp 135-138
- Juyeon Chung, Eunsu Lim, Kazuhide Ito: Evaluation of Ventilation Efficiency in Push-Pull Type Ventilation System by Ventilation Indices NEV and NEP, *Healthy Buildings 2017 Asia*, Taiwan, pp 107-110
- Koki Nakahara, Takahiro Yamaguchi and Kazuhide Ito: Computational fluid dynamic modelling and parameterization of water- vapour impact on oxidation process by photocatalyst-bound building materials, *Healthy Buildings 2017 Asia*, Taiwan, pp 67-71
- Nguyen Lu Phuong and Kazuhide Ito: Comparative computational modeling of airflow and regional deposition of inhaled particles in respiratory tract of human and monkey, COBEE 2018, Melbourne, Australia, (採用決定, 2018.2 に発表予定)
- Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito: Quantitative risk assessment of transient inhalation exposure using PBPK-CFD hybrid model with computer simulated person, COBEE 2018, Melbourne, Australia, (採用決定, 2018.2 に発表予定)
- Alicia Murga and Kazuhide Ito: Dynamical downscaling and hybrid CFD - transient network modelling analysis for estimating inhaled air quality, COBEE 2018, Melbourne, Australia, (採用決定, 2018.2 に発表予定)
- 伊藤一秀：嗅覚の知覚強度と鼻腔内流れ・物質輸送に関する一考察：第 51 回 空気調和・冷凍連合講演会, 2017.04, pp 115-118
- Eunsu Lim, Juyeon Chung, 伊藤一秀：換気効率指標 Net Escape Velocity と Net Escape Probability による Push-Pull 換気装置の汚染物質排出効率評価：日本建築学会大会学術講演梗概集, 2017.9, D-2, pp 741-744
- Kana Hasebe, Shinsuke Kato, U Yanagi, Hideaki Nagano, Kazuhide Ito, Toshio Yamanaka, Hikaru Kobayashi, Hirofumi Hayama, Shigeo Matsuno, Establishing quantitative evaluation method of contact infection risk using qPCR method: Difference of bacteria collection rate depends on the moisture condition, 空気調和衛生工学会講演論文集, 2017.9, IS-12, pp 5-8
- Alicia Murga, Kazuhide Ito, Prediction of Inhalation Exposure in a factory by integrated analysis of numerical weather prediction and computational fluid

dynamics, 空気調和衛生工学会講演
論文集, 2017.9, IS-11, pp 1-4

Sung-Jun Yoo, 伊藤一秀: 経気道暴露評価
のための PBPK-CFD-CSP 連成解析モ
デル, 室内環境学会学術大会講演集,
2017.12, C-08

久我一喜, Sung-Jun Yoo, 伊藤一秀: 気道
粘膜上皮を対象とした電子煙草由来
カルボニル化合物暴露の *in silico* 評

価, 室内環境学会学術大会講演集,
2017.12, C-07

Ji-Woong Kim, Nguyen Lu Phuong, 伊藤一
秀: サル気道モデルを対象とした上
気道流れ場の PIV 計測と数値解析,
室内環境学会学術大会講演集,
2017.12, C-09

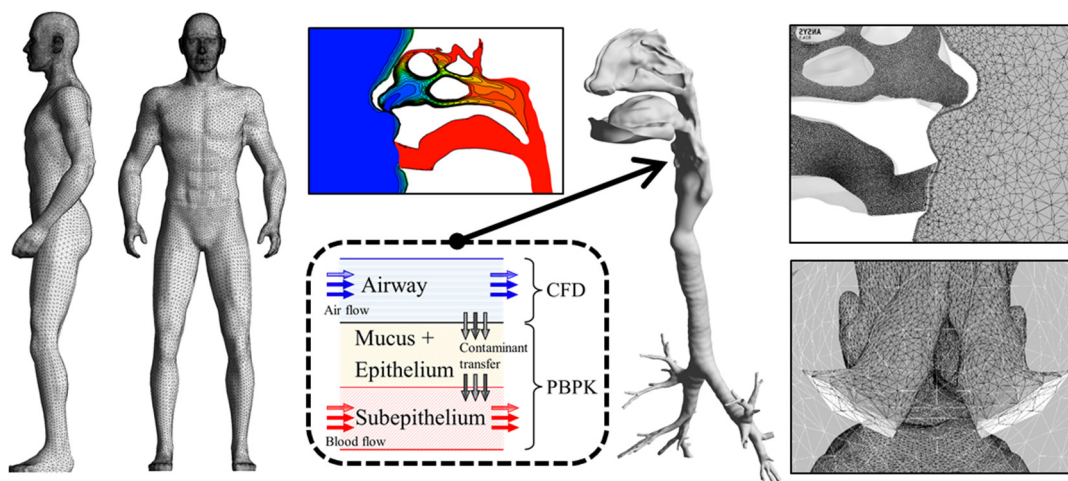


図1 PBPK-CFD-CSP 連成解析モデルの概要

表1 非定常呼吸サイクルを再現した非定常 PBPK-CFD-CSP 連成解析の数値解析条件 (PBPK)

Target chemicals	Formaldehyde (HCHO)
Diffusivity	$D_a = 0.15 \times 10^{-4} \text{ [m}^2/\text{s]}$ (Formaldehyde in air) $D_t = 8.08 \times 10^{-10} \text{ [m}^2/\text{s]}$ (Epithelium + mucus) $D_b = 1.62 \times 10^{-9} \text{ [m}^2/\text{s]}$ (Sub-epithelium)
Formaldehyde concentration	C_a (in air), C_t (in epithelium + mucus), C_b (in sub-epithelium)
Partition coefficient	$P_{t,air} = 101.5 \text{ [m}^3/\text{m}^3]$ (Tissue: air) $P_{b,t} = 1.0 \text{ [m}^3/\text{m}^3]$ (Tissue: blood)
Metabolism	$K_{ml} = 2.01 \times 10^5 \text{ [}\mu\text{g/ m}^3]$ $V_{maxIC} = 1.96 \times 10^7 \text{ [}\mu\text{g/ m}^3/\text{s]}$ $K_f = 1.8 \times 10^{-2} \text{ [s}^{-1}]$
Non-specific binding	$K_b = 1.07 \times 10^{-7} \text{ [s}^{-1}]$
Blood flow	$Q_b = 9.868 \times 10^{-5} \text{ [m}^3/\text{s}]$ (= 5920.6 [mL/min])
Compartment 1 (Mucus + epithelium)	Surface area of nasal cavity (18.97×10^{-3}), oral cavity (5.96×10^{-3}), Pharynx/larynx (11.05×10^{-3}), trachea (4.54×10^{-3}), Main bronchi (3.37×10^{-3}), 2 bronch + bronchioles (8.73×10^{-3}) [m^2] $V_b = 3.4479 \times 10^{-3} \text{ [m}^3]$, $L_t = 6.55 \times 10^{-5} \text{ [m]}$
Compartment 2 (Subepithelium)	$V_b = 0.7896 \times 10^{-3} \text{ [m}^3]$, $L_b = 1.5 \times 10^{-5} \text{ [m]}$

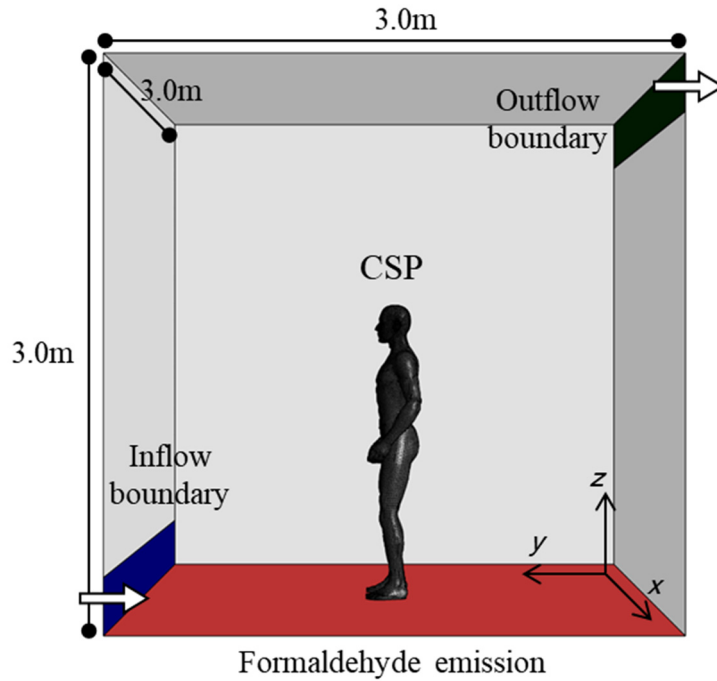
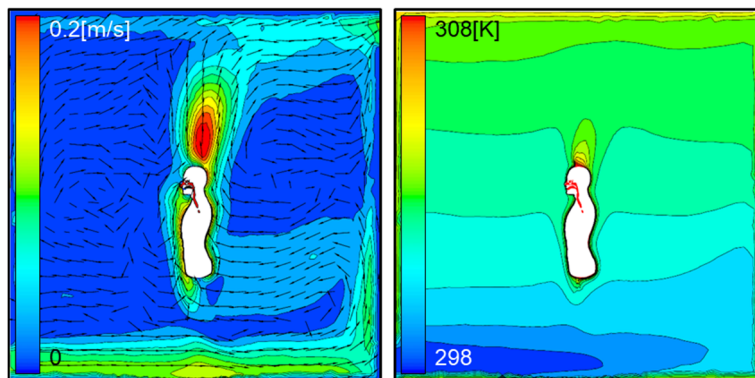


図2 解析対象空間の概要

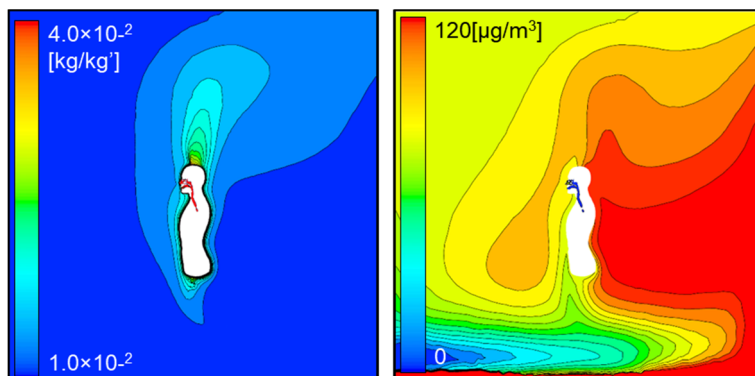
表2 非定常呼吸サイクルを再現した非定常 PBPK-CFD-CSP 連成解析の数値解析条件 (CFD)

Turbulence Model	Low Re number type $k-\varepsilon$ model (Abe-Kondoh-Nagano Model, 3D Cal.)
Mesh	Virtual airway (inside respiratory tract): 7.6 million tetrahedral mesh (unstructured) Analytical domain around the CSP: 2.4 million prism & tetrahedral mesh (unstructured)
Algorithm	SIMPLE (Unsteady)
Scheme	Convection Term: QUICK
Inflow boundary (Airway model)	Q_{in} = unsteady breathing cycle (in Fig 4), 16.6 L/min $k_{in} = 3/2 (U_{in} \times 0.05)^2$, $\varepsilon_{in} = C_{\mu}^{3/4} k_{in}^{3/2} l_{in}$ T_{air} , ϕ_{in} : Feedback from CSP simulation
Inflow boundary (Room model)	Velocity Inlet, $V_{in,r} = 0.1$ m/s, $T_{in,r} = 298$ K, $\phi_{in,r} = 50\%$ RH
Outflow boundary (Airway model)	Boundary type: Pressure boundary
Outflow boundary (Room model)	$U_{out} = k_{out} = \varepsilon_{out} = \text{Gradient zero}$
Wall treatment (Respiratory tract)	Velocity: no slip Temperature; $T_{wall\ surface}$: Calculated by 2-node model (T_{cr}) Humidity; $\phi_{wall\ surface} = 99\%$ RH Contaminant: equation (3)
Wall treatment (CSP)	Velocity: no slip Temperature and humidity: calculated by 2-node model (T_{sk}) Contaminant: Gradient zero

Wall treatment (Room model)	Velocity: no slip Temperature, humidity, and contaminant: Gradient zero (adiabatic)
Contaminant generation	Formaldehyde emission from floor surface: Fixed Flux (perfectly mixed $C_{out} = 100.0$ [$\mu\text{g}/\text{m}^3$])
Others	Radiation model: S2S model, ray tracing method Metabolic rate $M = 75.5$ W/m^2 Body height $H = 1.736$ [m], Body weight $W = 65$ [kg], Body surface area $BSA = 1.745$ [m^2]

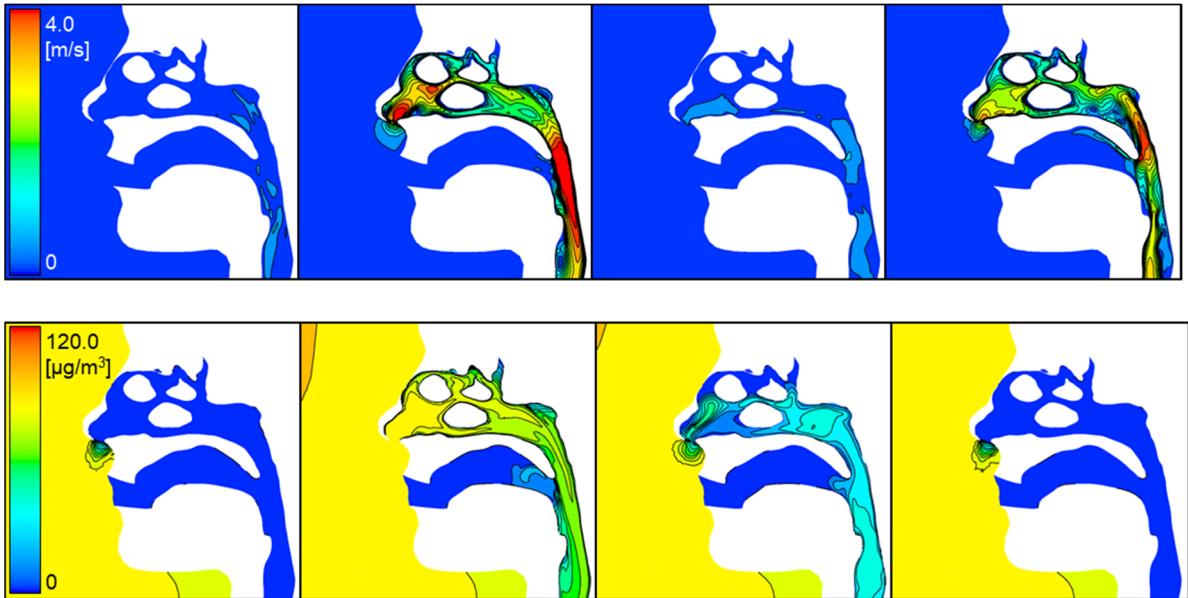


(a) Scalar velocity distribution (b) Temperature distribution



(c) Absolute humidity distribution (d) Formaldehyde concentration distribution

図3 流れ場・温度場・ホルムアルデヒド濃度場等の解析結果



(1) 0.0 [s] (2) 1.0 [s] (3) 2.0 [s] (4) 3.0[s]
 図4 非定常呼吸サイクルを再現した場合の上気道内流れ場・濃度場等の解析結果
 (上図は流れ場, 下図はホルムアルデヒド濃度分布)

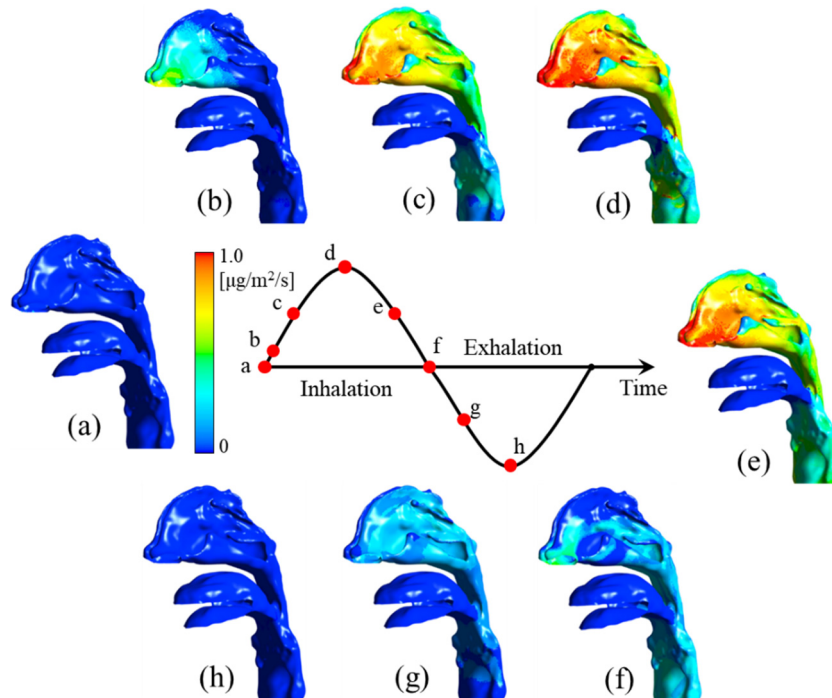


図5 上気道内の粘膜上皮に対するホルムアルデヒド吸着フラックスの時間変化

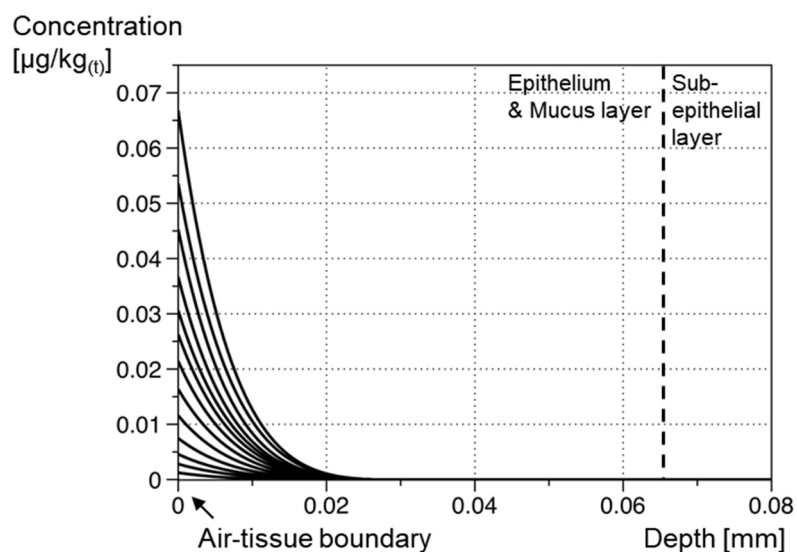
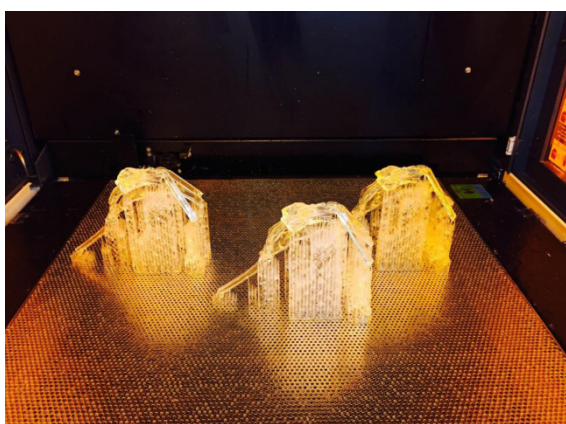


図6 鼻腔内粘膜上皮・粘膜下組織を対象としたPBPK非定常解析結果の一例

表3 アカゲザルの数値気道モデルの基本情報

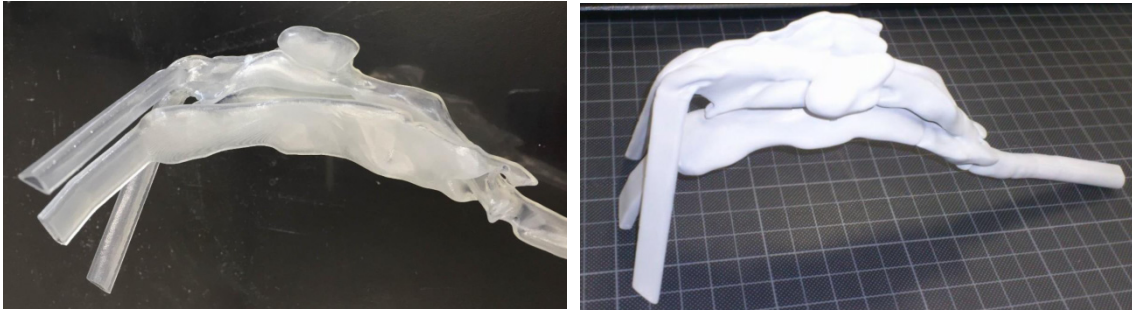
Total inner surface area	2.81×10^{-5} [m ²]
Total length	1.05×10^{-1} [m]
Maximum height	4.32×10^{-2} [m]
Maximum width	2.81×10^{-2} [m]
Area of naris (right)/ Equivalent diameter	5.48×10^{-6} [m ²]/ 2.64×10^{-3} [m]
Area of naris (left)/ Equivalent diameter	5.46×10^{-6} [m ²]/ 2.64×10^{-3} [m]
Area of mouth/ Equivalent diameter	4.08×10^{-6} [m ²]/ 7.21×10^{-3} [m]
Area of Larynx/ Equivalent diameter	2.81×10^{-5} [m ²]/ 5.98×10^{-3} [m]
Total meshes	7.03 million (unstructured)



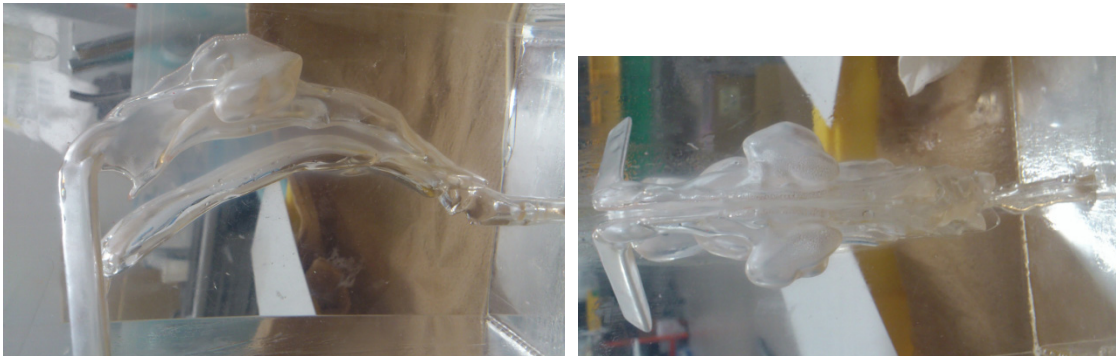
(1) 光造形直後の様子
(モデル周囲はサポート用の樹脂)



(2) 洗浄と仕上げ (樹脂の洗い落としと簡易研磨)



(3) 洗浄と仕上げ (拡大図) (4) 表面処理 (表面の造形目除去とサーフェーサー塗布)

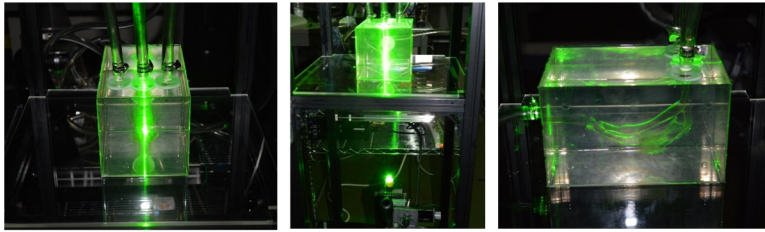


(5) シリコン製の Positive Model

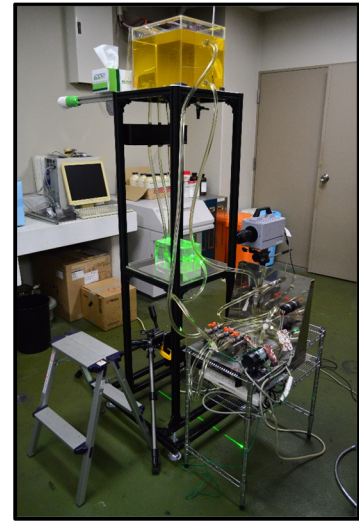
図7 アカゲザルの3Dシリコンモデルの作成手順

表4 PIV計測での流量設定条件

Q_{air} (L/min)	Q_{Nat} (L/min)	V_{Nat} (m/s)	Reynolds number (Re)	Nominal time constant (s)	Recording time (s)
4	0.2826	0.0745	938	9.12	10.914
6	0.4239	0.1118	1407	6.41	10.914
10	0.7066	0.1863	2346	3.64	5.547
14	0.9892	0.2608	3284	2.60	5.547
18	1.2718	0.3353	4222	2.03	2.7285
20	1.4121	0.3725	4692	1.84	2.7285
22	1.5544	0.4098	5161	1.49	2.7285



✓ Details of the monkey's silicon airway



✓ View of experimental PIV apparatus

図8 PIV計測実験の概要

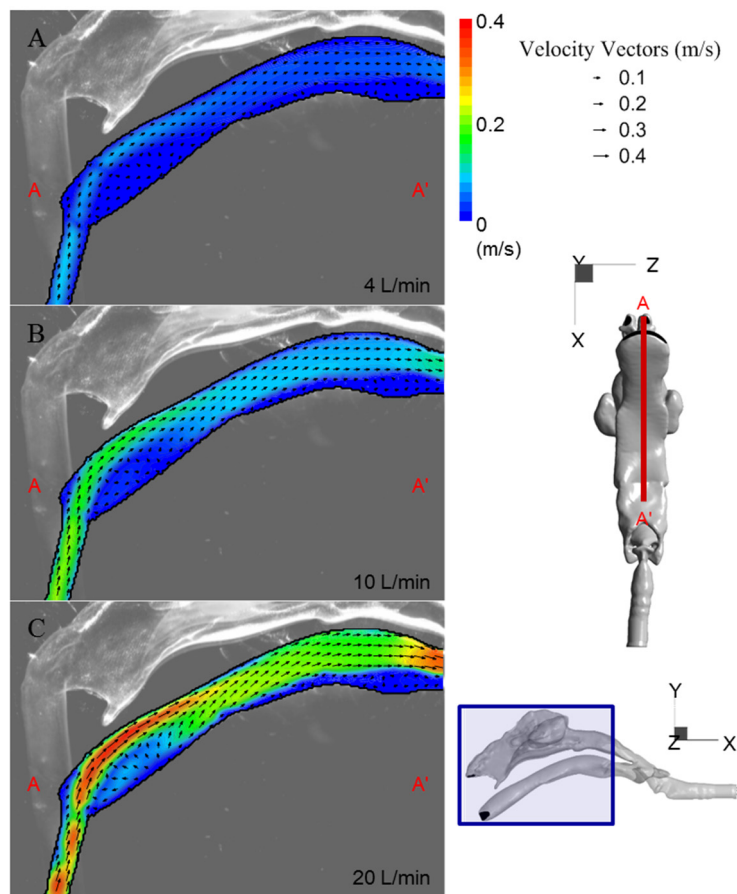


図9 サル上気道モデル内の平均風速分布計測結果 (口呼吸条件)

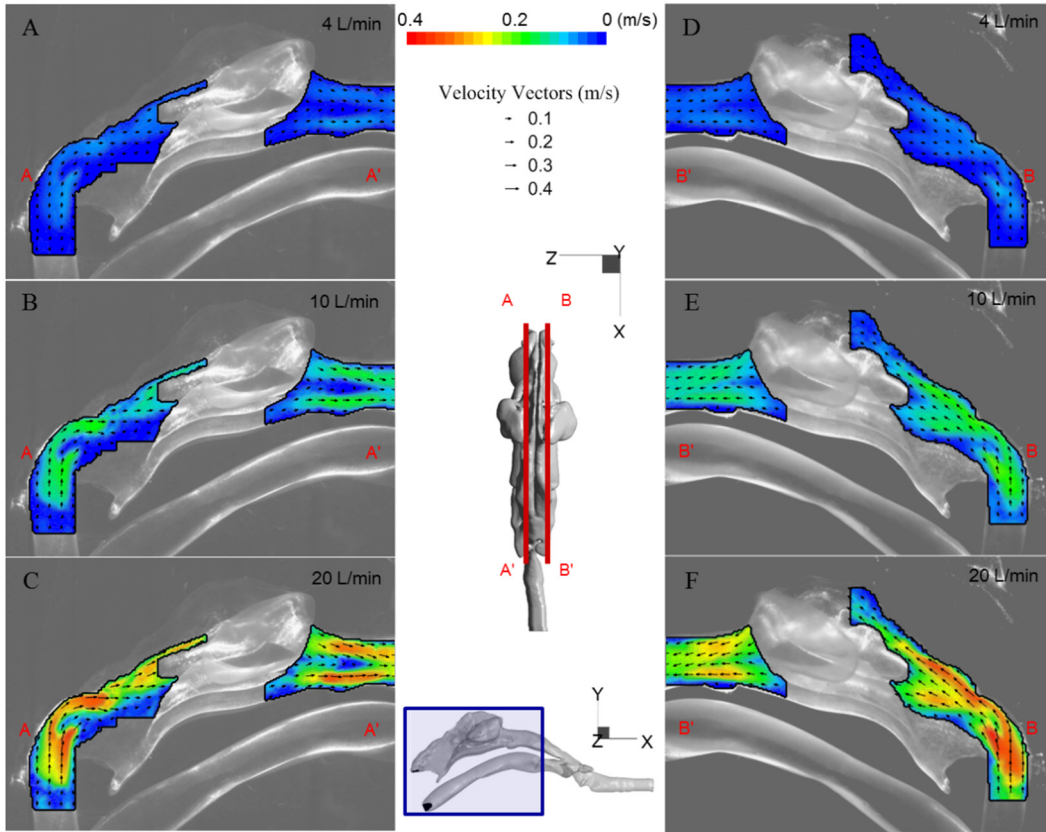


図 10 サル上気道モデル内の平均風速分布計測結果 (鼻呼吸条件)

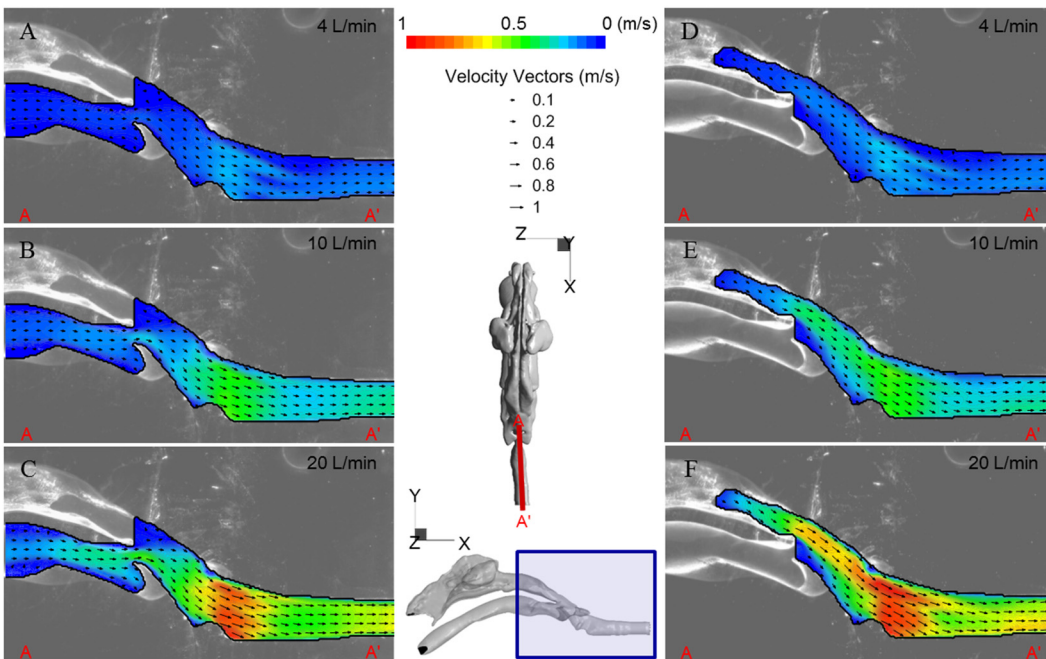


図 11 咽頭部での流れ場計測結果