平成１３年度

卒業論文

# 赤血球の変形に関するモデリング

高知工科大学

知能機械システム工学科

知能流体力学研究室

杉野　慎

目　次

# 第１章　　緒　言

## １．１　はじめに

人の生命を脅かしている病の中に成人病と呼ばれるものがある．成人病とは高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症、肥満症などの総称であり，生活習慣病とも呼ばれている．この成人病がもたらす動脈硬化が心筋梗塞などの心臓病や，脳梗塞、クモ膜下出血などの脳卒中を引き起こす原因となっており，これらの病で亡くなる人の数は癌などの悪性腫瘍で亡くなる人の数とほぼ同じである．成人病を主な例として挙げたように，血液循環の異常は直接生命に危機をもたらすものであり，この異常を早急に，かつ適切に回避する手段を得ることは重要である．そのために必要となる知識・情報を得るためには血管内の血液流動の解明が必要であり，特に血管壁に生じる圧力や摩擦力のような詳細な情報を明らかにするためには数値的な解明が不可欠である．

まず，血液は有形成分と血漿で構成されている．有形成分としては赤血球，白血球，血小板があり，血漿は水，NaCl 等の無機質，及びタンパク質より成る．すなわち，血液は血漿中に赤血球などの有形成分が分散したサスペンションである．その主な役割は，肺で取り込んだ酸素を各組織に供給し，また各組織で生成された二酸化炭素を肺に運ぶことである．その他，血液は各組織に栄養物を運び，気体状でない代謝老廃物を回収して腎臓から排泄する役割も担っている．血液循環は人が生命を維持するために不可欠な機能であり，この機能が失われることは生命の終わりを意味すると言える．

体内を巡る血管の末端には毛細血管と呼ばれる非常に細い血管があり，各組織に直接通じている．そして，このような細い血管は血液の循環異常の影響を受け易い．この毛細血管内の血液流動を考えるときに重要となるのが，その内径よりも大きい直径を持つ赤血球の存在である．赤血球は血液の構成成分中で最も多く，定まった形を持たない白血球を除けば最大であるために，成人では体積％で全血の平均約 40~45％を占めている．赤血球は力学的環境の変化に応じて様々な形へと用意に変形する能力を持っており，その変形能によって大きな変形を伴いながら毛細血管内を流れていく．このような流れの場合，個々の赤血球の形状変化が流れを支配していると言うことができ，１個の赤血球の挙動の解明から全構成成分を考慮した流れの解析につなげることができる．

しかし現在，毛細血管中の赤血球の挙動について，顕微鏡を用いて実験的に変形の様子を知ることはできるが，数値的な解明はできていない．疾病やケガなどによって力学的条件が多様に変化する血液流動に対応した数値シミュレーションが可能になるように，数値的な解明が望まれている．

## １．２　赤血球とその変形能

１個の赤血球の運動をシミュレートするにあたって，実際の赤血球についての知識は不可欠である．

赤血球は血液中で通常，図 1.1 に示すように，最大直径が約 8.1 μmの両凹円板形をしている．さきにも述べたように，この大きさは白血球に次ぐものであるが，血流への影響を考慮に入れると，白血球は定まった形状を持たないために赤血球が有形成分中最大と考えることができる．赤血球の主な働きは，その内部にあるヘモグロビンが酸素と結合することによって各組織にそれを供給することにある．

赤血球は周囲の力学的環境の変化に応じて球形，パラシュート形，砲弾形，数個の突起を有した形へと容易に形を変え，また外力を除けば容易にもとの形にもどる．この変形能には赤血球の２つの特徴が大きく貢献している．１つは，赤血球が自身の質量の約３％にすぎない非常に薄い膜に覆われており，内部が液体で満たされていることである．内部が流動性の物質であることにより，膜面積の変化が少ない変形に対して生じる抵抗が非常に小さいため，この構造は変形に適したものであると言える．もう１つは，赤血球が両凹円板形をしていることである．もしも球形であった場合，その体積に対して最小の表面積を持つ形状であるために，変形に伴って膜の面積が著しく増すものと考えられるが，両凹円板形の場合には膜の面積はほぼ一定に保たれると考えられる．従って，変形によって生じる，膜の伸びによる抵抗が小さく，変形するのに都合が良い．

ここで，赤血球は血漿と浸透平衡にあって両凹円板形をしている．血漿の浸透圧は 0.85～0.90％の NaCl 水溶液の浸透圧に等しく，赤血球をこれより低い濃度の NaCl 水溶液中に入れると水が膜を通して内部に入り，赤血球は膨潤して球形になり，ついには膜が破れて内部のヘモグロビンが出る．しかし，その赤血球を再び等張食塩水中に入れると，赤血球はもとの形に戻る．この事実は，赤血球の両凹円板形は膜によって決められ，内容物にはよらないことを示している．赤血球膜を偏光顕微鏡で調べると超微細構造を有することがわかる．このような研究から，流体モザイクモデルが Singer and Nicolson によって提出された．そして，その後の研究結果によって，膜は非対称の脂質二重層と非対称分布のタンパクより成るとされた．赤血球の受動的透過性を調節できる外側の脂質二重層は恐らくかなり流動性に富んだものであり，その他に，ほぼ同じ厚さの恐らく剛いタンパク層があって，これで細胞膜は構造上の完全性を得ていると考えられる．

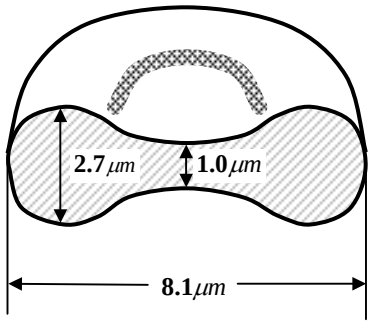



図 1.1　赤血球の形状（斜線部は断面）

## １．３　研究目的

前節までにも述べたが，赤血球は自身よりも小さな毛細血管を通過するために，変形する能力を持っている．その毛細血管内では個々の赤血球の存在とその挙動が血液の流動に大きく影響を及ぼす．赤血球の変形能の低下は血栓や毛細血管瘤等を引き起こし，生命に直接的な損傷をもたらすと言われており，糖尿病，バージャー病，維持透析患者などにおいて報告されている．糖尿病の場合を考えると赤血球の変形能の低下は赤血球膜の粘性が増加することによるものであり，投薬によって膜の粘性を低下させて変形能を増加させることができる．ここで問題となるのがその投薬量である．現在その量はこれまでの経験によるデータと勘を頼りに決定され，投薬後の反応から投薬量の増量を検討するものである．薬の使用は種々の病を治癒する効果を得るためのものであるが，反面，他の部位に害をなす副作用が付きまとうものも少なくない．従って，病状を回復させるために必要な最低量の薬を投与することが求められる．このようなときに，毛細血管内の赤血球の挙動を数値的に解明することで毛細血管内を問題なく通過できる最低限の変形能を割り出すことができ，その変形能まで回復させることのできる無駄のない投薬量の決定が可能になる．このことを一例として，毛細血管内の血液流動の数値的解明によって得られる情報や可能になる数値シミュレーションを医療情報として役立てることを最終的な目的としている．

本研究ではまず，大きな変形を伴いながら毛細血管内を流れる赤血球の挙動を把握し，血液流動の解明につなげるために，赤血球の材料特性や力学的環境に応じて自在に変形する赤血球１個についての力学モデルを作成することを目的とした．

# 第２章　　赤血球のモデル化

## ２．１　計算条件

赤血球膜の変形に対して，脂質二重層は表面積の変化に対してのみ抵抗力を持ち，タンパク質の基底膜は曲げと面内変形に対して抵抗力を持つ．自然界において，すべてのものはそのエネルギを最小にする状態へと変化しようとする．これをエネルギ最小原理というが，赤血球が両凹円板形をしていることもこの原理に従っているためと考えられる．故に，ここでは冒頭に記した両者が一体となって変形すると仮定し，赤血球の体積を変化させた場合のこれら３つの抵抗力によるエネルギが最小となる赤血球の形状を求める．

ここで，赤血球膜の変形について厳密に解明を行うには，赤血球膜を連続体として扱わなければならない．従って，連続体力学の理論を導入する必要があるが，様々な条件下でその解を得るのは困難である．本研究では毛細血管内に適用できる赤血球力学モデルを作成することを目的としているため，自在に変形する赤血球膜の挙動を安定した数値解として得ることを優先し，離散的に表現したバネ－質点系のモデルを考える．

初期状態として，正常な赤血球と同じ表面積をもつ球形の赤血球を仮定し，その体積を正常な赤血球の体積に変化させる計算を行う．まず赤血球膜を離散化して考えるために，赤血球と仮定した球の膜面を三角形の微小要素に分割（メッシュ生成）する．図 2.1 に示したのは，生成された微小三角形要素のうちの，隣り合う２つの要素に注目したものである．

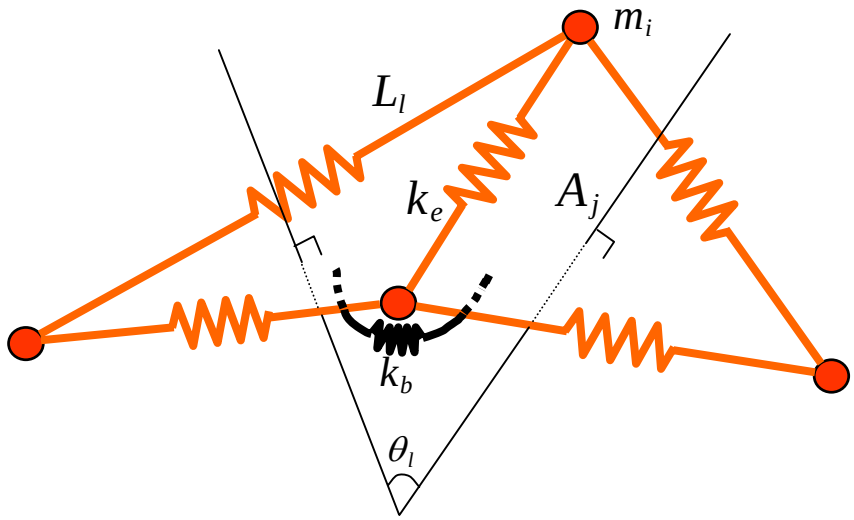



図 2.1　赤血球の力学モデル

図 2.1 に示すように，各要素の頂点 $i\,(i=1\sim N_i)$ に質量 $m_i$ の質点を置き，各要素の各辺 $l\,(l=1\sim N_l)$ を弾性率 $k_e$ のバネと考え，それらによって連結された質点の運動を考える．このバネによって，主に面内変形に対する抵抗力を表現することができる．また，２つの隣合う要素の面が水平になろうとする曲げモーメントが作用するように図 2.1 に示した様な曲げ弾性率 $k_b$ のバネを設けて，タンパク質の基底膜の持つ曲げに対しての抵抗力を表現する．脂質二重層の持つ表面積の変化に対する抵抗力は，各要素が等方張力に対して面圧縮弾性率 $k_a$ の抵抗を持っているとして表現する．

## ２．２　エネルギに関する定式化

正常な赤血球と同じ表面積を持ち，体積が $V$ である球形の赤血球が正常な赤血球と同じ体積 $V_t$ に変化する場合を考える．

まず，隣接する質点をつないでいるバネが主に面内変形によって伸縮することで生じる弾性エネルギを考えると，その総和 $W_e$ は次のように表される．

$$W_e = \frac{1}{2}\sum_{l=1}^{N_l} k_e \left(\frac{L_l - L_{0l}}{L_{0l}}\right)^2 L_{0l} \qquad (1)$$

ここで，$L_{0l}$ および $L_l$ は自然状態および変形後の辺 $l$ の長さである．
また，膜面の曲げに対する抵抗力によって生じるエネルギの総和 $W_b$ は，辺 $l$ を境に隣合う要素の２つの法線ベクトルがなす角度 $\theta_l$ を用いて，次のように与える．

$$W_b = \frac{1}{2}\sum_{l=1}^{N_l} k_b \theta_l^2 \qquad (2)$$

赤血球膜の面積変化によって生じるエネルギ $W_a$ は，要素数が $N_e$ のとき，微小要素 $(j=1\sim N_e)$ の自然状態および変形後の面積である $A_{0j}$ および $A_j$ を用いて，次のように表される．

$$W_a = \frac{1}{2}\sum_{j=1}^{N_j} k_a \left(\frac{A_j - A_{0j}}{A_{0j}}\right)^2 A_{0j} \qquad (3)$$

赤血球の体積 $V$ を $V_t$ に変化させるための条件は，体積差から生じるエネルギ $W_v$ を上式と同様に，

$$W_v = \frac{1}{2} k_v \left(\frac{V - V_t}{V_t}\right)^2 V_t \qquad (4)$$

と表し，これを最小化させる条件として与える．$k_v$ は体積変化に対する係数である．

これら４式の右辺は代数幾何学の手法を用いて，質点 $i$ の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ の関数として記述できる．

まず式(1)について，質点 $i$ と，辺 $l$ で結ばれた質点 $j$ を考えると，変形後の辺 $l$ の長さ $L_l$ は

$$L_l = \left| \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j \right| \tag{5}$$

である．従って，各辺のバネによって質点 $i$ に生じる弾性エネルギ $W_{el}$ は

$$W_{el} = \frac{1}{2} k_e \left( \frac{\left| \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j \right| - L_{0l}}{L_{0l}} \right)^2 L_{0l} \tag{6}$$

この $W_{el}$ を用いて式(1)を $\mathbf{r}_i$ の関数として記述する．

次に式(2)について考える．このエネルギについては次の２つの場合を考慮しなければならない．

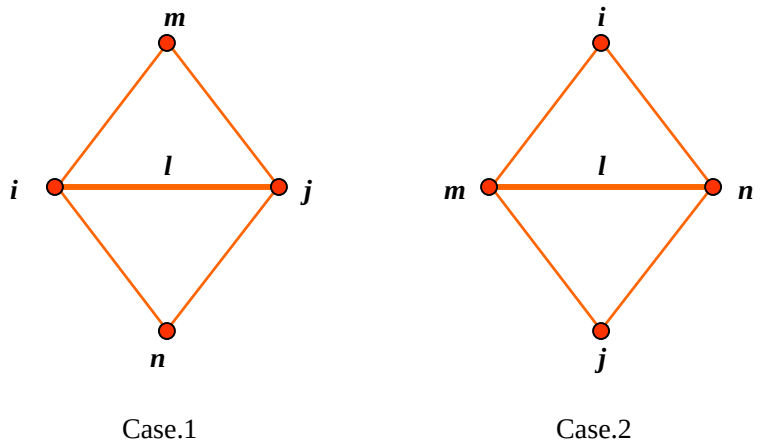



図 2.2　２要素の接する辺 $l$ と質点 $i$ の関係

図 2.2 は辺 $l$ を接辺とする２つの要素と，それを構成する質点に注目したものである．
質点 $i$ が，辺 $l$ の一端をなしている場合(Case.1)，各要素の法線ベクトル $\mathbf{u}$ , $\mathbf{v}$ は各質点の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ , $\mathbf{r}_j$ , $\mathbf{r}_m$ , $\mathbf{r}_n$ を用いて次のように定義される．

$$\mathbf{u} = (\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_i) \times (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i) \quad , \qquad \mathbf{v} = (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i) \times (\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_i) \tag{7}$$

また，質点 $i$ が辺 $l$ と向かい合う頂点にある場合(Case.2)，$\mathbf{u}$ , $\mathbf{v}$ は次のように定義される．

$$\mathbf{u} = (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_m) \times (\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_m) \quad , \qquad \mathbf{v} = (\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_m) \times (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_m) \tag{8}$$

これらの $\mathbf{u}$ , $\mathbf{v}$ を用いて，隣合う２つの要素の法線ベクトルがなす角は

$$\theta_l = \cos^{-1}\frac{\mathbf{u}\cdot\mathbf{v}}{|\mathbf{u}|\,|\mathbf{v}|} \tag{9}$$

と記述できる．一組の要素について質点 $i$ に生じる曲げエネルギ $W_{bl}$ は

$$W_{bl} = \frac{1}{2}k_b\left(\cos^{-1}\frac{\mathbf{u}\cdot\mathbf{v}}{|\mathbf{u}|\,|\mathbf{v}|}\right)^2 \tag{10}$$

と記述される．この $W_{bl}$ を用いて式(2)を $\mathbf{r}_i$ の関数として記述する．

続いて，式(3)についてであるが，三角形要素の面積 $A_j$ はそれを構成する質点の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ , $\mathbf{r}_m$ , $\mathbf{r}_n$ を用いて次のように表せる．

$$A_j = \frac{1}{2}\left|(\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_i)\times(\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_i)\right| \tag{11}$$

従って，質点 $i$ を含む１つの要素の面積変化によって質点 $i$ に生じるエネルギ $W_{ae}$ は

$$W_{ae} = \frac{1}{2}k_a\left(\frac{\frac{1}{2}\left|(\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_i)\times(\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_i)\right| - A_{0j}}{A_{0j}}\right)^2 A_{0j} \tag{12}$$

と記述できる．この $\mathrm{W_{ae}}$ を用いて，式(3)を $\mathbf{r}_i$ の関数として記述する．

最後に，体積を変化させるための条件である式(4)を $\mathbf{r}_i$ の関数として表す．
赤血球の中心点の位置ベクトル $\mathbf{r}_c$ と，三角形要素を構成する質点の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ , $\mathbf{r}_m$ , $\mathbf{r}_n$ からなる三角錐を考えると，その体積 $V_j\left(j = 1\sim N_e\right)$ は

$$V_j = \frac{1}{6}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_c)\cdot\left\{(\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_c)\times(\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_c)\right\} \tag{13}$$

と表せる．ここで，$V_e$ は４つの質点の配置によっては負の符号が付くので，$V_j$ が正になるように工夫を施す必要がある．微小体積 $V_j$ を用いて体積 $V$ を表すと

$$V = \sum_{j=1}^{N_v} V_j \tag{14}$$

と表せる．これを式(4)に代入することで $W_v$ を $\mathbf{r}_i$ の関数として記述することができる．

すべてのエネルギが $\mathbf{r}_i$ の関数として記述できた今，問題はエネルギの総和が最小となる質点 $i$ の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ を求めることに帰着する．ここでエネルギの総和を次のように $W$ とおく．

$$W = W_e + W_b + W_a + W_v \tag{15}$$

## ２．３　数値計算

仮想仕事の原理に従えば各質点に作用する力 $\mathbf{F}_i$ は次のようになる．

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial W}{\partial \mathbf{r}_i} \tag{16}$$

この $\mathbf{F}_i$ を用いれば，各質点の運動方程式は

$$m_i \frac{d^2\mathbf{r}_i}{dt^2} + \gamma \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{F}_i \tag{17}$$

と記述される．ここで $m_i$ は質点の質量を表し，$\gamma$ は粘性係数である．この式において第１項は質点の慣性力を，第２項は質点に作用する粘性抗力を表している．

今回用いる数式に含まれる値は，赤血球膜に関するものであるため，その寸法が非常に小さい．そこで，次式を用いてそれら有次元量を無次元化することで，危惧される計算誤差をおさえると共に，赤血球膜の物性値を容易に変更できるようにする．

$$\mathbf{r}_i = \mathbf{r}_i^* d\,,\quad m_i = m_i^* m\,,\quad \mathbf{F}_i = \mathbf{F}_i^* k_e\,,\quad t = t^* \sqrt{\frac{md}{k_e}} \tag{18}$$

ここで，$d$ は初期条件とした球形の赤血球の半径であり，$m$は赤血球の血漿との相対質量である．無次元化された運動方程式は式(18)に定義した *の付いた無次元量を用いて次のように記述される．

$$m_i^* \frac{d^2\mathbf{r}_i^*}{dt^{*2}} + \mathrm{C}\frac{d\mathrm{r}_i^*}{dt^*} = \mathbf{F}_i^* \tag{19}$$

ここで，

$$\mathrm{C} = \sqrt{\frac{\gamma^2 d}{k_e m}} \tag{20}$$

であり，無次元化によって生じた有次元量のまとまりである．

差分法を用いて式(19)を離散化し，適切な時間ステップのもとで定常解を得たとき，赤血球膜の総合エネルギ $W$ が最小となる質点の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ が全質点について求まる．

本研究では，赤血球と仮定した初期状態の球の表面積が正常な赤血球の表面積 $(\mathrm{A} = 138\,\mu\mathrm{m}^2)$ を持つように，その半径を $3.31\,\mu\mathrm{m}$ とした．そのとき，体積 $V$ は $152\,\mu\mathrm{m}^3$ であった．また，正常な赤血球の体積を $V_t = 90\,\mu\mathrm{m}^3$ とした．赤血球と血漿の密度差を 0.04g/cm$^3$ と仮定して，赤血球の血漿との相対質量 $m$ を $3.6\times10^{-15}$kg と見積もり，質点数で割ることで各質点の質量 $m_i$ を見積もった．また，文献[(1)]を参考に，粘性係数 $\gamma$ を $1\times10^{-7}$ Ns/m，バネ弾性率 $k_e$ を $1\times10^{-5}$ N に設定した．曲げ弾性率 $k_b$ には $1\times10^{-17}$ Nm，面圧縮弾性率 $k_a$ には $1\times10^{-3}$ N/m を用い，体積変化に対する係数 $k_v$ は $1\times10^{-3}$ N/m$^2$ として計算を行う．

# 第３章　　平面等三角形分割法を用いた初期条件

赤血球膜の離散化したモデルを作成するために，膜面を三角形の微小要素に分割する必要がある．実際の赤血球をより正確に表現した赤血球膜の力学モデルを作成するためには各要素のサイズや形状がなるべく等しくなるように分割しなければならない．ここでは，今回行ったメッシュ生成の具体的な方法を記す．

## ３．１　自動メッシュ生成[2]

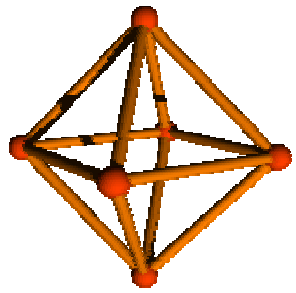
要素分割を行う際に，実物をより厳密に近似するにはより多い数の要素に分割し，すべての要素が正三角形であることが望まれるが，球面を要素分割して正三角形の要素が得られるのは正４面体と正８面体と正２０面体の３つのみである．ここでは，正８面体から要素分割を開始して，正三角形に近い要素を生成するように質点を配置する．質点と三角形要素の各辺を表した分割の過程を図 3.1 に示し，以下にその手順を記す．

１．初期状態として，球面上に正８面体が作られるように６個の頂点を配置する．(図 3.1(a))

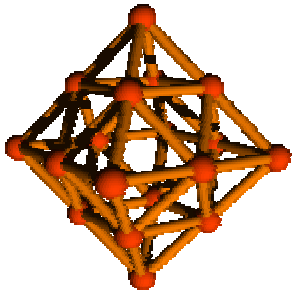
２．各辺の中点を結ぶことで，正８面体の８個の各正三角形要素面をそれぞれ４個の正三角形に分割する．(図 3.1（b))

３．自分が必要とする要素分割数に達するまで（２．）を繰り返す．(図 3.1（c))

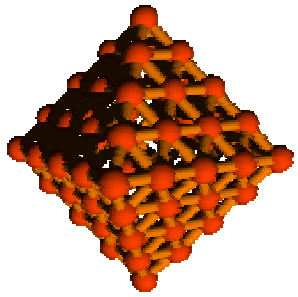
４．要素の接点すべてを球面上に投影する．(図 3.1（d))



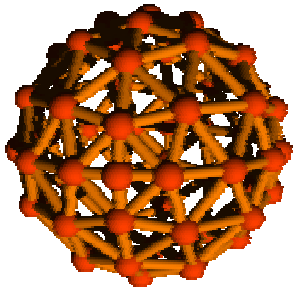
(a)



(b)



(c)



(d)

図 3.1　自動メッシュ生成

この方法による要素分割では，正８面体の正三角形面がそれぞれ４つの正三角形に繰り返し分割されることによって要素が生成されるので，最終的に得られる要素の数は手順２の繰り返し数 $n$ を用いて表すと，$4^n \times 8$ 個となる．この要素生成法によって得られる質点，要素，バネの各個数を図 3.2 に示した．

| $n$ | 質点 | 要素 | 辺 |
|---|---|---|---|
| 1 | 18 | 32 | 48 |
| 2 | 66 | 128 | 192 |
| 3 | 258 | 512 | 768 |
| 4 | 1026 | 2048 | 3072 |
| 5 | 4098 | 8192 | 12288 |

図 3.2　正８面体を用いた自動三角形分割

## ３．２　メッシュ生成結果

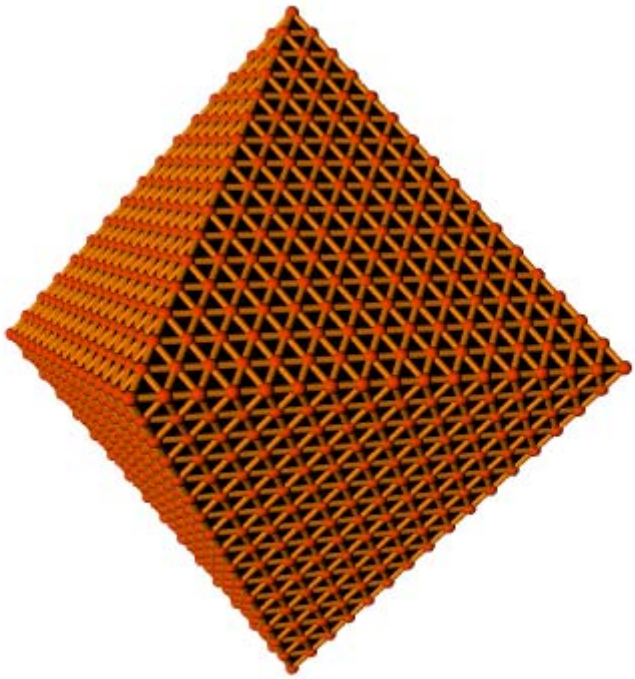


図 3.3　正８面体の自動三角形分割

図 3.3 に示したのは正８面体の各三角形面を $4^4$ 個の三角形要素に分割したものである．正三角形の３辺の中点を結び，新たな正三角形を作成することを繰り返してできた三角形メッシュであるので，各要素の面積および各辺の長さは等しい．このことは図 3.3 を見ても明らかである．

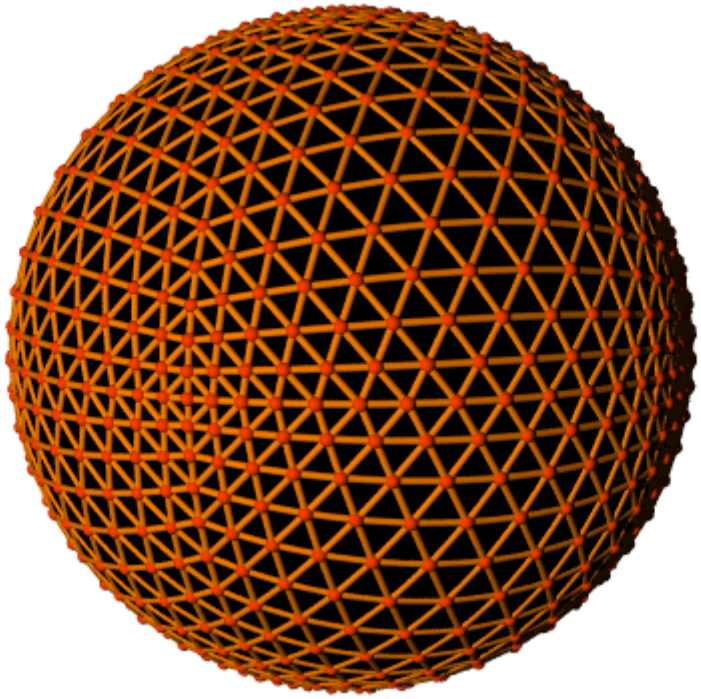


図 3.4　球面上への質点の投影

図 3.4 は手順に従って正８面体に生成された三角形要素を球面上に投影した結果である．この投影によって球面上のメッシュを得ることができたと言える．しかし，図 3.4 から明らかであるように，ある特定の部分に要素の接点（質点）が密になっている．その部分は正８面体の頂点付近であった部分である．これによって各要素のサイズと形状の違いが生じている．

問題はあるものの，これを数値計算の初期条件とした．

### ３．３　数値計算結果

平面等三角形分割法を用いた初期条件で数値計算を行った結果を図 3.5 に示す.

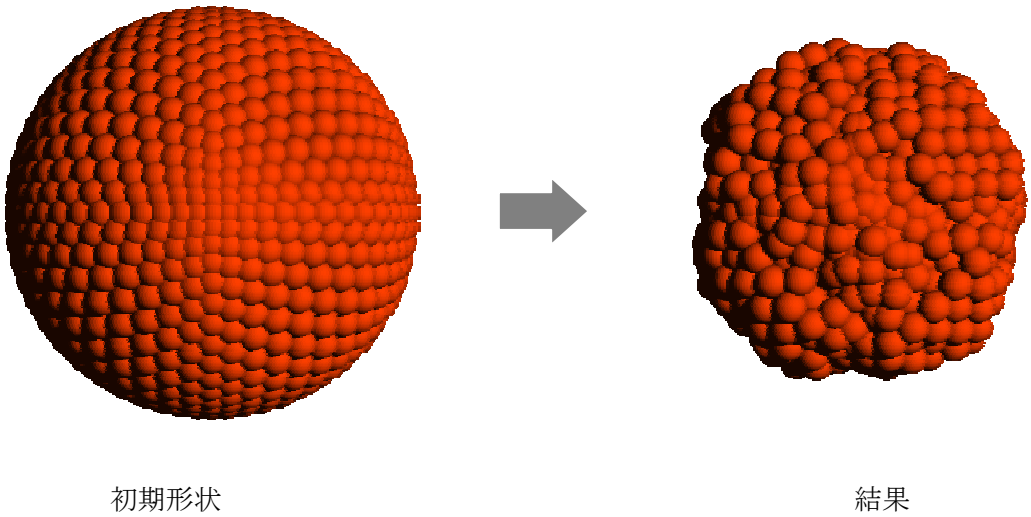



図 3.5　数値計算結果

図にみるように，解が発散，又は振動し，求める解を得ることができなかった．この結果に対して，初期条件に注目した．さきに指摘したように，初期条件とした球体の三角形要素は，質点が密になっている部分で小さく，疎になっている部分では大きくなっている．このことが影響して解が求まらなかったと考え，次章ではなるべく均等な三角形要素をもつ初期条件の生成を試みる．

# 第４章　　バブルメッシュ法を用いた初期条件

バブルメッシュ法[3]はその名にあるように，メッシュ生成領域内に配置した質点を泡（バブル）のようなものと仮定して，メッシュを生成する手法である．石鹸の泡を観察すれば分かるが，任意の領域に押し込められた泡は互いが近づき過ぎないように移動し，最終的に安定な最密充填の状態に収まる．この状態で，隣接するバブルの中心点同士の距離はほぼ等しく，それらを結ぶことで歪みの小さい三角形メッシュが得られる．他にも自然界にはハチの巣のように最密充填によってできる規則正しいパターンが多く見られる．バブルメッシュ法はこれらの自然現象と同様な物理学モデルを用いて歪みの小さいメッシュを生成する方法である．

## ４．１　分子動力学シミュレーション

バブルメッシュ法において，主であるのは要素の頂点（質点）の配置パターンを得ることである．質量と分子間力を仮定した球状物体（バブル）を，境界を定義した領域内で最密充填となるように分子動力学シミュレーションを行い，定常解を求めることで三角形分割に最も適した配置パターンを得ることができる．

（a）分子間力の仮定

バブルメッシュ法では，各バブル間の安定距離を

$$d0 = \frac{1}{2}(d_i + d_j) \tag{21}$$

と定義する．ここで，$d_i$ と $d_j$ は注目した２つのバブルの直径である．

このような任意の２つのバブルに関して，バブル間の距離が安定距離 $d0$ よりも小さい場合には斥力が，また適度に大きい場合には引力が作用するような分子間力を仮定する．

（b）Lennard-Jones Potential[4]

今回は分子間力に関して Lennard-Jones (12-6)型ポテンシャルを用いた．

これは原子・分子間の位置エネルギ（ポテンシャル）を，数式を用いて近似的に表した一例である．このポテンシャルから得られる分子間力は (a)で仮定した分子間力の条件を満たすものである．

分子間のポテンシャル $U$ を分子間距離 $r$ の関数として，

$$U(r) = \varepsilon_1 \left(\frac{\sigma}{r}\right)^n - \varepsilon_2 \left(\frac{\sigma}{r}\right)^m \tag{22}$$

と表したものを，Lennard-Jones (n-m)ポテンシャルという．

$\varepsilon_1$ ， $\varepsilon_2$ および $\sigma$ は定数であり，右辺第１項は斥力を，第２項は引力を表している．

式(22)において，特に

$n = 12,\quad m = 6,\quad \varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 4\varepsilon$

の場合のポテンシャルを

$$U(r) = 4\varepsilon \left\{ \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{6} \right\} \tag{23}$$

と表した式がよく用いられ，Lennard-Jones(12-6)型ポテンシャルと呼ばれる．

図 4.1 に示すように，式中の $\sigma$ はポテンシャル $U$＝０となる分子間距離であり，ポテンシャルの高い状態を山とし，低い状態を谷とすると， $\varepsilon$ はポテンシャルの谷の深さを与えるものである．また，$r_{\min}$ はポテンシャルエネルギの最も低い距離，つまり式(21)に示した安定距離 $d0$ に相当するもので，

$$r_{\min} = 2^{1/6}\sigma = 1.122\sigma\ , \qquad U(r_{\min}) = -\varepsilon \tag{24}$$

である．

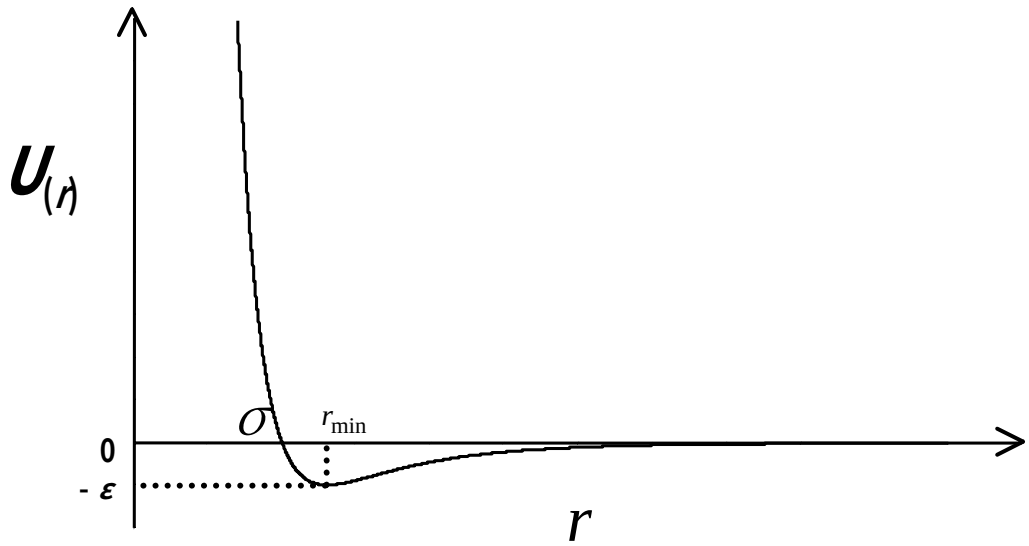



図 4.1　Lennard-Jones Potential

(23)式は次のようにバブル $i$ の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ の関数として表すことができる．

$$U = 4\varepsilon\left\{\left(\frac{\sigma}{\left|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j\right|}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{\left|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j\right|}\right)^{6}\right\} \tag{25}$$

ここで，$\mathbf{r}_j$ はバブル $j$ の位置ベクトルである．

仮想仕事の原理に従えば，バブル $i$ に作用する力は

$$\mathbf{f}_i = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \tag{26}$$

と表される．この分子間力を分子間距離 $r\,(r = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|)$ の関数として表した $f(r)$ を図 4.2 に示した．

(c) 数値計算

仮定した分子間力を用いて，バブル $i$ の運動方程式は

$$m_i \frac{d^2\mathbf{r}_i}{dt^2} + c\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{f}_i(t) \tag{27}$$

と記述される．ここで，$c$ は減衰率を表す．この常微分方程式をルンゲクッタ法などの数値解析手法を用いて定常解を求めることで，最適なメッシュ生成が可能なバブルの配置パターンを得る．

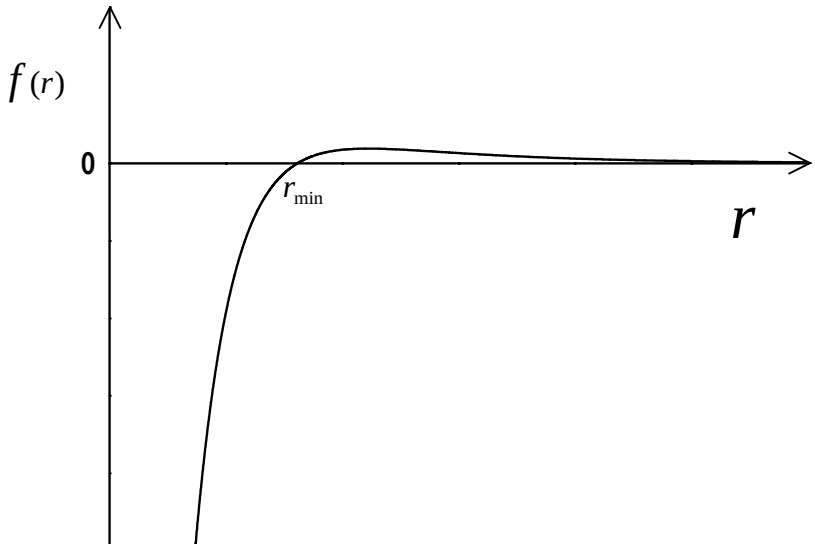



図 4.2　分子間力

バブルメッシュ法は定義した領域について，次元の低い順（頂点→辺→面）に動力学シミュレーションを行う．最密充填の様子を視覚化するために，図 4.3 に四角形領域に対する動力学シミュレーションを示した．四角形領域に適当に配置した質点が，動力学シミュレーションを行うことで，最密充填の状態になる様子が確認できる．なお，境界上のバブルは初期値入力の段階で最密充填となるように配置し，辺に対する動力学シミュレーションは省略した．これは，本研究が必要としている球面上の領域に対する動力学シミュレーションにおいて，境界を定義しないからである．

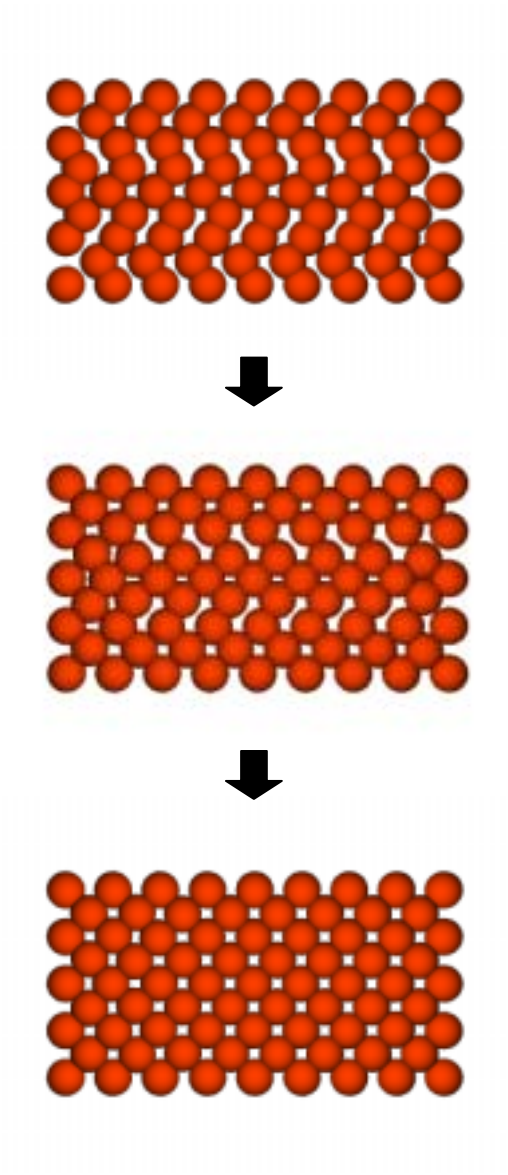


図 4.3　四角形領域の動力学シミュレーション

### ４．２　Delaunay Triangulation[5]

質点の配置パターンを得ることができた後，それらの質点を結び，三角形メッシュを生成しなければならない．ここでは Delaunay Triangulation を用いる．

この三角形分割法は，定義された全質点を連結して三角形メッシュを生成する際に正三角形に近い要素を生成でき，要素内に質点を含まないという性質を持つ．このことは赤血球膜の力学モデル化に適したメッシュの生成が可能であることを意味する．以下にその手順を示す.

**a）候補頂点の選出と絞込み**

１．全質点の集合を定義する．

２．領域の境界を決定し，境界を構成している質点の部分集合を定義する．

　→　反時計回りにそれら境界上の質点を配列し，連続した質点を結ぶことで，その直線の左側に内側の領域が位置付けられる．

３．全集合から２つの結ばれた質点 A，B を選出する．

　（最初は境界上の質点だけが結ばれているため，その中から選ぶ.）

ここで，目標はいくらかの意味で最適な△ABC を定義するために，それを構成する質点 C を決定することである．

４．$C_k$ が $\overrightarrow{AB}$ の左側に位置するように，また，$C_k$ がすべての質点 C にわたって長さ $|AC|+|CB|$ が最小となるように質点 $C_1, C_2, \ldots, C_n (n \le 5)$ を決定し，$C_k$ を「候補頂点」と呼ぶことにする．

いま，新たな要素△$ABC_k$ を定義するために，どの質点 $C_k \in \{C_1, C_2, \ldots, C_n\}$ を選ぶかということが問題である．これらの候補頂点は，本番前にある手順 5，6 に示す検査によって絞り込まれる．

まず $k$=1 から始める．

５．△$ABC_k$ が以前に生成された三角形要素のどれか，または決定された境界の線分のどれかと重複していないかどうかを調べ，もし重複しているならば，その $C_k$ を以降の考慮から除外する．

６．△$ABC_k$ が他の候補頂点を含んでいるかどうかを調べ，もし含んでいるならば，その場合もまた $C_k$ を以降の考慮から除外する．

b）三角形要素の確定

△ABC$_k$を構成できる質点 C$_k$はここまでの過程で絞り込まれた.

その $C_k \in \{C_1, C_2, \ldots, C_n\}$ の中から，どの質点が新たな要素△ABC$_k$を構成するために選ばれるのかは，次の２つを考慮することによって決定される.

◦ △ABC$_k$はどのくらい三角形に近いか.

◦ 後の要素生成段階で AC$_k$，又は C$_k$B を基礎辺として使うことによって起こりうる結果はどんなものか.

ここで，△ABC の正三角形からのずれを定義しておく.

・△ABC を任意の三角形とすると，δ を△ABC の最長辺の長さとし，β を最長辺とその向かい合う頂点との間の距離とする．そのとき，$\gamma_{ABC} \equiv \beta/\delta = \sqrt{3/4}$ であるということだけで，△ABC が等辺形，つまり正三角形であることが示せる．そこで，△ABC の正三角形からのずれの寸法として，その三角形に関する値 $\left|\gamma_{ABC} - \sqrt{3/4}\right|$ を使う.

これらを考慮に入れて，$k$=1 から始めると，次に示す手順は基礎辺 AB をもつ要素を最適に生成することができる.

１．△ABC$_k$に関する値 $\gamma_{ABC_k}$ を計算する.

２．AC$_k$を基礎辺として使用して，$\overrightarrow{AC_k}$ の左側に位置し，$C \in \{C_1, C_2, \ldots, C_n\}$ のすべてにわたって長さ $|AC| + |CC_k|$ を最小にする質点 C$_j$ を $\{C_1, C_2, \ldots, C_n\}$ から選ぶ.
$\sigma_{AC_k} \equiv \left(|AC_j| + |C_jC_k|\right) / |AC_k|$ を定義する.

３．C$_k$B を基礎辺として使用して，$\overrightarrow{C_kB}$ の左側に位置し，$C \in \{C_1, C_2, \ldots, C_n\}$ のすべてにわたって長さ $|C_kC| + |CB|$ を最小にする質点 C$_l$ を $\{C_1, C_2, \ldots, C_n\}$ から選ぶ.
$\sigma_{C_kB} \equiv \left(|C_kC_l| + |C_lB|\right) / |C_kB|$ を定義する.

４．C$_m$を手順２で定義した C$_j$，又は手順３で定義した C$_l$にする.
どちらも $\min\left(\sigma_{AC_k}, \sigma_{C_kB}\right)$ に相当する.

この過程の目的は，△ABC$_k$と恐らく一辺を共有する三角形と最も鋭い内角を持つ三角形を，最適な質点 C$_k$を選ぶ検査のために選び出すことだ.

５．C$_m$=C$_j$のとき $\gamma'_k = \gamma_{AC_kC_j}$ を定義し，C$_m$=C$_l$のとき $\gamma'_k = \gamma_{C_kBC_l}$ を定義する.

６．△ABC$_k$に関して，最適なメッシュを生成するのに悪い影響を及ぼす度合いを粗悪変数 β$_k$として次のように定義する.

$$\beta_k = \max\left(\left|\gamma_k - \sqrt{3/4}\right|, \left|\gamma'_k - \sqrt{3/4}\right|\right)$$

７．まだテストされる候補頂点があるならば $k$=$k$+1 を指定し，手順１に戻る．
もし候補頂点がすべてテストされていたならば，手順６で定義した $\beta_k$ が最小である候補頂点 $C_k$ を辺 AB に対する最適な頂点として定義する．

８．新しい要素△$ABC_k$ に番号を割り当てる．

新しく生成された三角形の一辺（$AC_k$ か，又は $C_kB$）が，前の部分で挙げた基礎辺 AB に相当するという仮定に基づいて，候補頂点の選出からの手順を繰り返す．
定義領域がすべて三角形分割されるまでこの手順を続ける．

今回，手順６で定義した変数 $\beta_k$ を，新しい要素△$ABC_k$ を構成する質点 $C_k$ の適合性を決定するデバイスとして使う．各々の $k$ は△$ABC_k$ の質だけでなく，要素生成のより後の段階で△$ABC_k$ と恐らく一端を接するであろう三角形の質も考慮している．

Delaunay Triangulation のオリジナルのアルゴリズムでは，その適合指標 $\beta'_k$ は

６’．
$$\left[\beta'_k \equiv \left[\left(\gamma_k - \sqrt{3/4}\right)^2 + \left(\gamma'_k - \sqrt{3/4}\right)^2\right]^{1/2}\right]$$

として定義されている．しかし，$l^2$-type の寸法であるこの $\beta'_k$ は $\beta_k$ を使って生成されたものより質の悪いメッシュを生成する傾向があることが示されている．

$\beta'_k$ を用いた場合，ｂ）の手順において，良い三角形と悪い三角形の組み合わせと，２つの良くも悪くもない三角形の組み合わせの選択に直面したとき，頻繁に前者を選ぶ．従って，図 4.4 のような状況で，オリジナルのアルゴリズムは△$ABC_2$ を最適な要素として生成し得る．このことはメッシュ生成のより後の段階で，恐らく粗悪な要素△$C_2BC_1$ の生成につながってしまう．

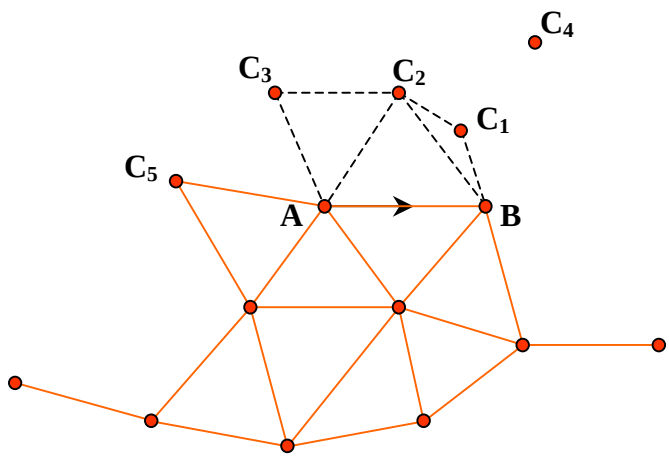



図 4.4　Delaunay Triangulation

## ４．３　バブルメッシュの結果と考察

初期条件である，図 4.5 の質点配置パターンをバブルの中心座標の初期値として，分子動力学シミュレーションを行った結果と考察を次の図 6.5 に記す.

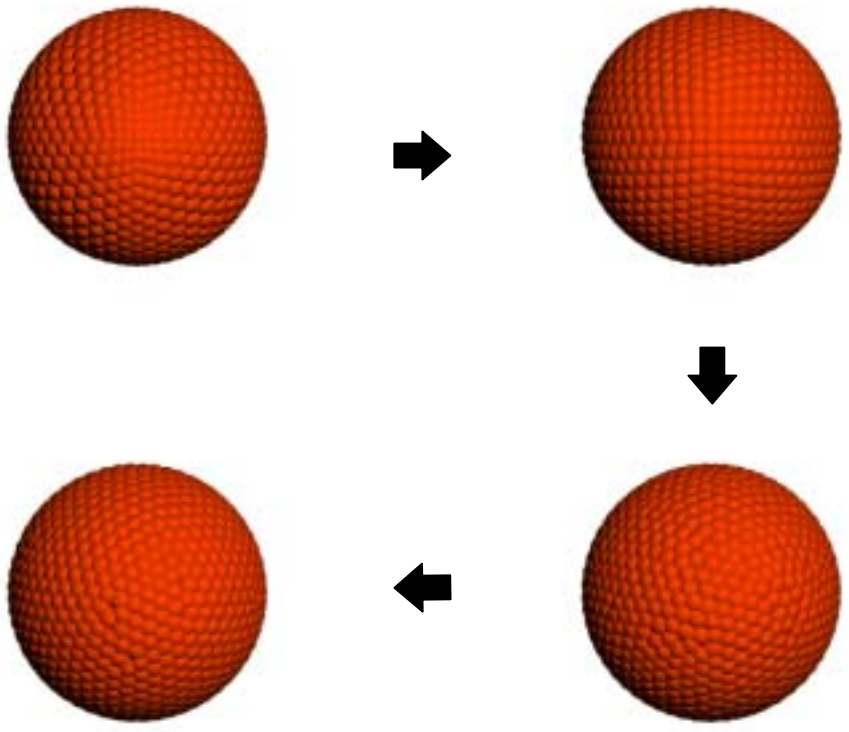


図 4.5　分子動力学シミュレーション

正８面体の頂点であった 6 質点（バブル）付近に質点が密集しているため，シミュレーション開始直後はその付近のバブルが放射状に広がっていく様子が見られた．続いて，ある程度バブル同士の距離が均等になると，今度はバブルが球面上を流動しているかのようにふるまう様子が確認でき，徐々に収束に向かった．しかし完全な収束には至らず，シミュレーションを続けると，わずかに動いてまた止まることを繰り返すようだ．この原因としては，境界を定義していない球面であるために，バブルの移動に関して制限が弱く，小さな力で容易に力学的な均衡が崩れてしまうことが考えられる．この小さな力は，正多面体を除いて球面上で完全に均一な充填が不可能であることに起因していると考えられるため，この力を完全に取り除くことは困難である．従って，今回はある程度収束した時の各バブルの中心座標を各質点の座標として用いた.

得られた質点の配置パターンから，Delaunay Triangulation を用いて三角形メッシュを生成した結果を次の図 4.6 に示す.

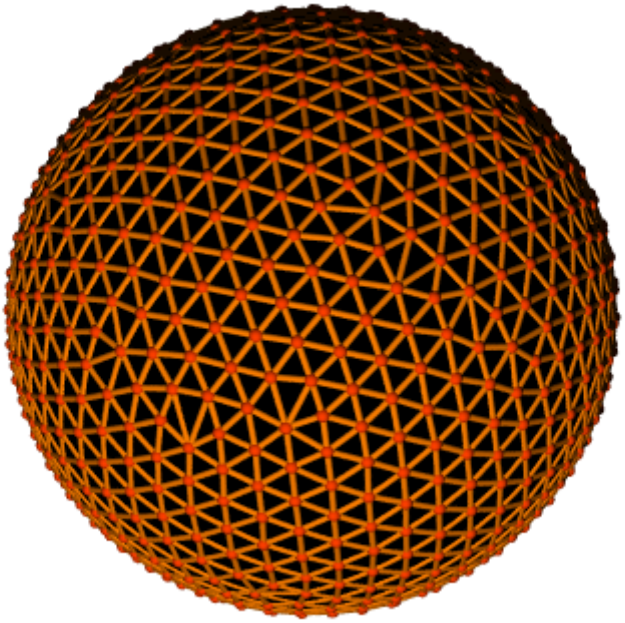
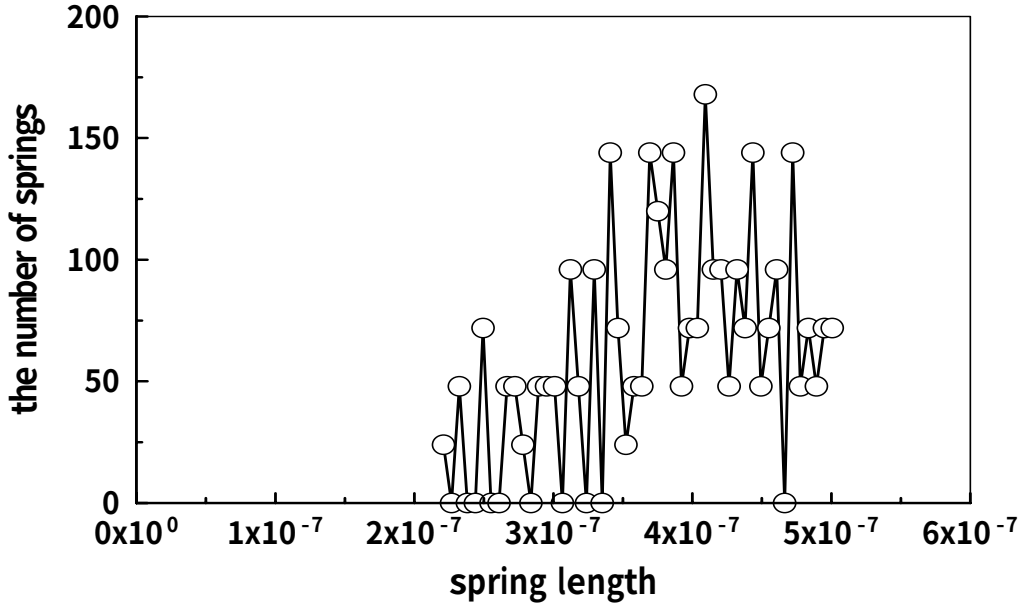
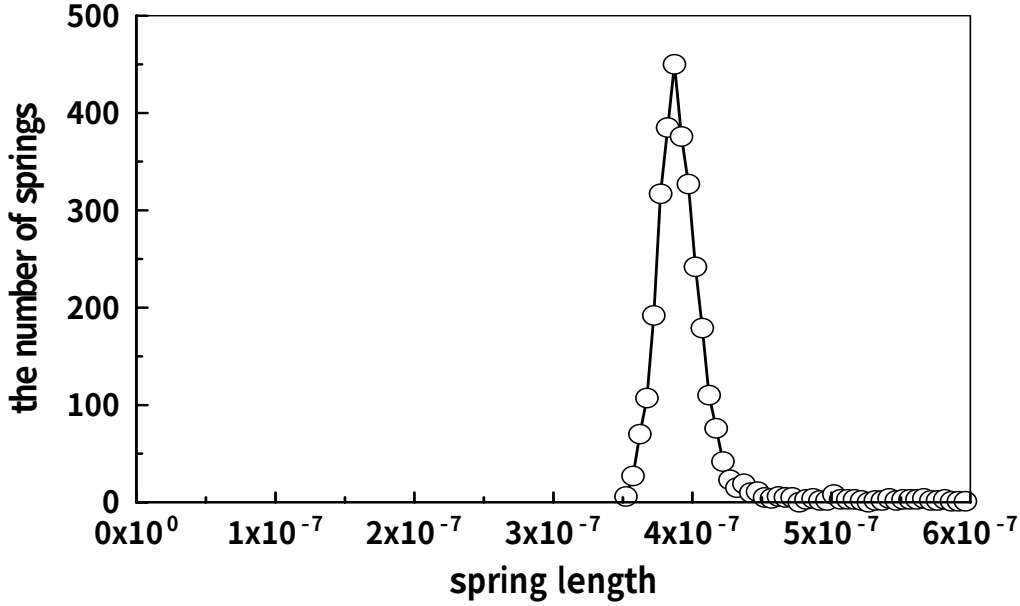


図 4.6　バブルメッシュ法適用後のメッシュ

各三角形要素の面積および辺の長さについて，バブルメッシュ法適用前に比べてかなり修正されていることが，図 4.6 から見てとれる．従って，適用前よりも精度の高い赤血球力学モデル化が可能になる初期状態が得られたと言える．以下に，バブルメッシュ法適用前と適用後の辺の長さ及び要素の面積について考察した.

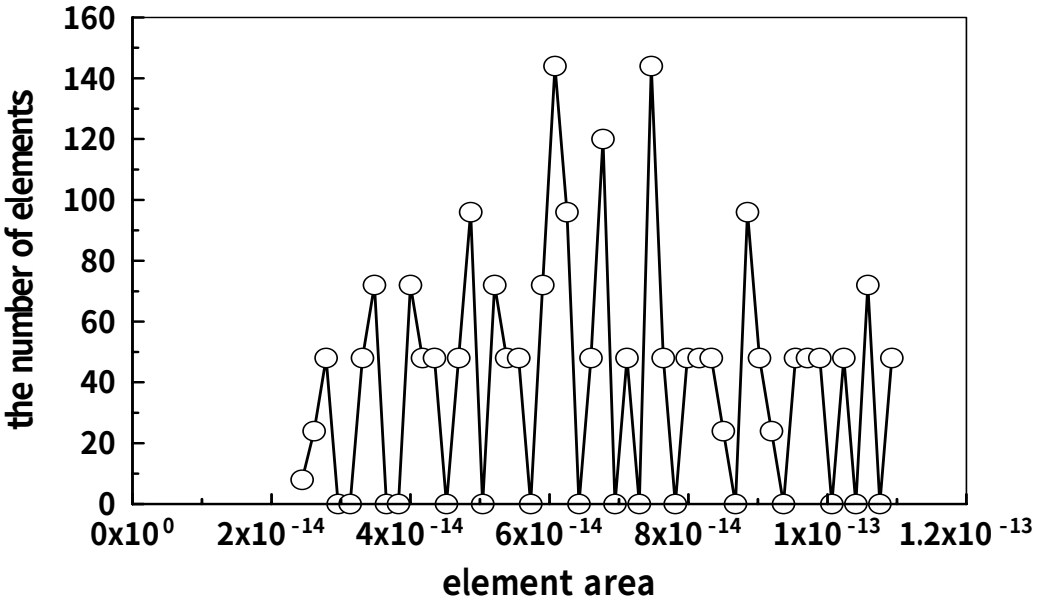



(a)　バブルメッシュ法適用前

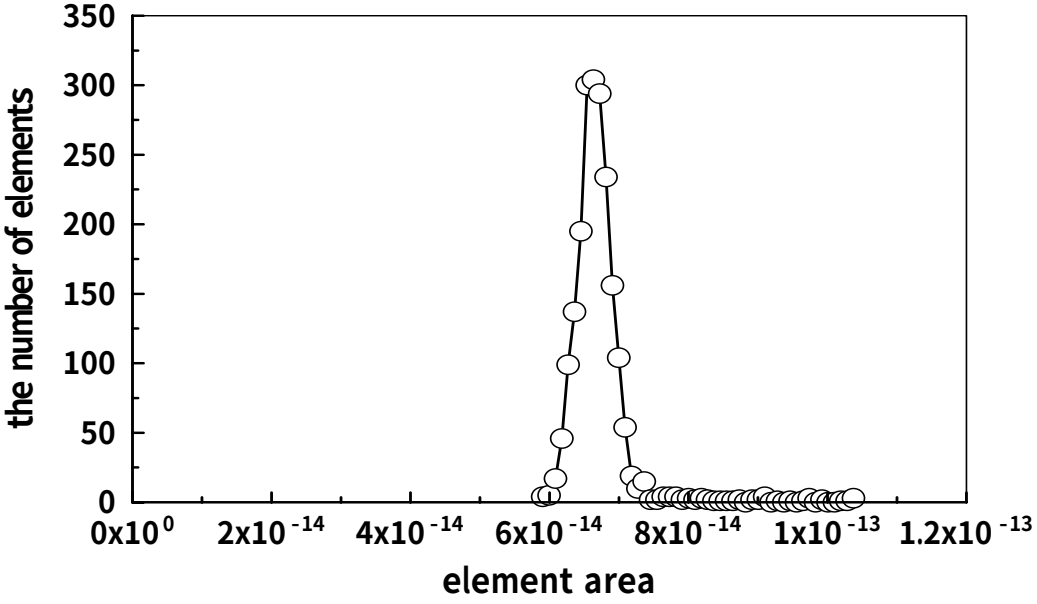



(b)　バブルメッシュ法適用後

図 4.7.1　辺（バネ）長さの分布




(a)　バブルメッシュ法適用前




(b)　バブルメッシュ法適用後

図 4.7.2　要素面積の分布

図 4.7.1 および図 4.7.2 は，バブルメッシュ法を施す前と後の三角形要素の辺および面積のばらつきを示したものである．

辺の長さに関して図 4.7.1 を見れば，バブルメッシュ法適用前の(a)では最長の辺長さから最短の辺長さまで広く分散した分布を示しており，辺の長さが一様でないことが分かる．しかし，適用後である(b)では約 $3.7\times10^{-7}$ m を中心に集中しており，ごく一部を除いてほぼ等しい辺長さとなっている．また各々の最大値，最小値については，適用後が適用前に比べて両方の値が共に長い側へずれている．

次に要素の面積に関して図 4.7.2 を見る．バブルメッシュ法適用前の(a)ではこちらも辺と同様に，最大値から最小値まである程度均等に分布しており，各要素の面積に大きな違いがあることが分かる．適用後は，各要素の面積が約 $6.7\times10^{-14}$ m$^2$ を中心に集中しており，こちらも辺長さのときと同様に，ごく一部を除いてほぼ均等な大きさの要素となっている．また分布範囲も適用前と比べて大幅に狭まっている．

ここで，バブルメッシュ法適用後の辺長さと要素面積について，共にほとんどの値が先に示した値付近にあるが，いくつかの辺および面積がその値より幾分大きな値を持っており，最大値と最小値の幅はやはり大きい．これらの辺や面積は図 4.6 を見る限り，5 本または 7 本の辺で支持された質点の周りで生じているようだ．正多面体を除いてすべての質点を同じ数の辺で結ばれたメッシュは生成できないと考えられるが，明らかに長い辺のある場所，つまり質点が疎になっている場所に新たに質点を追加して再びバブルメッシュ法を行い，繰り返すことでさらに歪みの少ないメッシュを生成することもできる．

# 第５章　　結　言

本研究では，毛細血管内の血液の流動を解明することを最終的な目的として，赤血球の力学モデルの作成を試みた．初期条件と数値計算プログラムを作成し，数値計算を行ったが，正８面体からの三角形要素分割によって生成された初期条件を用いて計算を行った場合，非常に小さい時間ステップを用いて計算を行わなければ解が発散，又は振動してしまい，解が得られなかった．この結果について，初期条件のメッシュに大きな歪みがあることに注目し，これが原因で解が得られなかったと考えた．そこで，バブルメッシュ法を用いてなるべく均等な三角形要素をもつメッシュの生成を試み，十分に均等なメッシュを生成することができた．これを初期条件として用いることで解を求めることができると考えている．今後はプログラムの改正によって計算にかかる負担の軽減を試みると共に，この初期条件を用いて数値計算を行う．

ここまでの研究において, 動力学シミュレーションや Delaunay Triangulation などによるメッシュ生成, および POV-Ray による 3D 画像表示のプログラムを作成できたことによって, プログラミングに関する知識や考え方を学ぶことができ，さらには数値計算プログラムの作成によって数値解析に関する知識を深められたことはこれからの研究に対して大きな意味を持つ.

# 参考文献

(1) 岡, バイオレオロジー(1984), 裳華房.

(2) Ramanujan,S. and Pozrikidis,C., *J.Fluid Mech*, 361 (1998), 117-143.

(3) Shimada K., Physically-Based Mesh Generation: Automated Triangulation of Surfaces and Volumes via Bubble Packing, Ph.D. thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1993.

(4) 小竹進, 熱流体の分子動力学, (1998) 丸善株式会社.

(5) Cavendish, J. C., "Automatic Triangulation of Arbitrary Planar Domains for the Finite Element Method," Int. J. Numer. Methods Eng., 8, 679-696(1974).

# 謝辞

本研究は終始にわたり，蝶野成臣教授ならびに辻知宏助手の懇切丁寧な御指導のもと行われたことを記し，深く謝意を表します.

また，高知工科大学知能流体力学研究室の皆さんからは多大なるご援助を頂きましたことをあわせて記し，謝意を表します.