

室内臭い香り評価のための高精度数値鼻の開発

Development of in silico Nose for Indoor Odour Prediction

九州大学 総合理工学研究院 教授・博士(工学) 伊藤一秀

(研究計画ないし研究手法の概略)

室内環境中の臭い香りの問題は居住者の QOL (Quality of Life) に深刻な影響を与える環境問題であり、また生活を豊かにするための環境制御因子でもある。一般にこの臭い香り問題は被験者実験による官能評価手法がほぼ唯一の研究手法であるが、本研究では嗅覚情報処理・数理モデル・流体解析を統合した全く新しいコンセプトの超高精度数値鼻を開発することで、被験者実験に替わる新たな研究手法を確立する。特に、人間(ヒト)の鼻腔詳細幾何形状と嗅粘液・嗅上皮・嗅覚受容体を数理的に再現した上で、ガス状臭気物質(低分子有機化合物)の鼻腔内輸送メカニズムを非定常流体解析と連成して高精度計算した上で、嗅上皮上の嗅粘液に対する低分子有機化合物吸着フラックスの時間変化と嗅覚受容体アクセス機構を数理的に記述する生理的薬物動態(Physiologically-Based Pharmacokinetics: PBPK)モデルを開発・統合することで、知覚臭気強度(Perceived Odor Intensity)、容認度(Acceptability)、知覚性空気質(Perceived Air Quality)を数的に予測し、可視化するための基盤技術確立を目指す。

本研究では、(i) ヒト上気道 CT データを用いた流体解析用の鼻腔プロトタイプモデル作成：として、匿名ボランティアのヒト CT データより鼻腔領域の解像度を極限まで高めて詳細幾何形状を再現した流体解析用の鼻腔モデルを作成する。続いて、(ii) 臭い香り評価のための生理的薬物動態(PBPK)モデル開発とパラメータ同定：として、鼻腔・細胞組織の解剖学的知見を基に、鼻腔内輸送・嗅粘液・嗅上皮層での輸送動態を高精度に解析する CFD-PBPK(計算流体力学と生理的薬物動態モデルの統合)連成解析手法を開発する。続いて、(iii) 室内濃度分布解析技術と数値鼻の統合解析手法の確立：として、室内空気中から鼻腔内嗅上皮への輸送と嗅粘液への吸着フラックス・嗅覚受容体活性までを予測する CFD-PBPK 解析にと室内環境の統合解析手法を確立する。特に、複数の化学物質成分輸送と温度・湿度の連成解析手法を構築し、臭い香りレベルを可視化する技術を開発する。

(実験調査によって得られた新しい知見)

本研究では、室内の匂い香り評価のための数値鼻の基盤技術となる数値気道モデル開発、臭気物質の上気道曝露メカニズムを再現する生理的薬物動態(PBPK)モデル開発、ならびに室内環境解析への適用を目指した数値人体モデルとの統合、に取り組むことで数値的な匂い香り評価のための基盤技術を確立した。

具体的には、まず、ボランティアの健康な成人男性(身長 170cm 程度、体重 70kg 程度の中肉中背、40 歳程度の年齢)の上半身を対象としたコンピュータ断層撮影(Computer Tomography: CT)データを元に鼻腔・口腔から咽頭、気管を經由して気管支第 16 分岐までの詳細幾何形状を再現した気道モデルを作製した(図 1)。この上気道から気管支第 16 分岐までの下気道を再現した気道モデルは高精細 CT データを使用することで世界最高精度で気道幾何形状を細部にわたり再現したモデルであるが、計算負荷が大きいことから、本研究では呼出時の気道内流れ場と濃度場を十分な精度で解析できる気管支第 4 分岐程度まで再現に限

定した臭気評価用気道モデルを作製し、数値人体モデル(Computer Simulated Person: CSP)に統合した呼吸器統合型数値人体モデルを作製した(図 2)。数値気道モデルと数値人体モデルは鼻孔を共有して連続しているため、この数値人体モデルと室内環境解析技術と統合することで、室内環境(流れ場と濃度場)から人体周辺微気象、更に鼻孔を介して気道内に至る流れ場を連続してシームレスに解析することが可能となる。

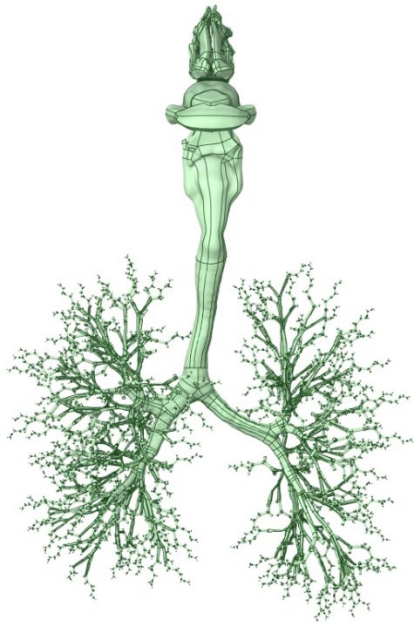


図 1 匂い香り評価気道モデル

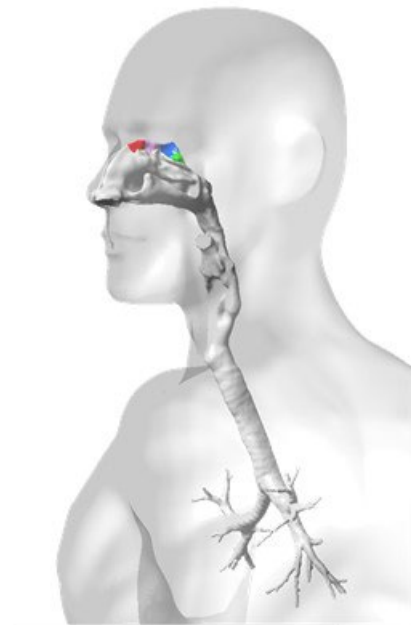
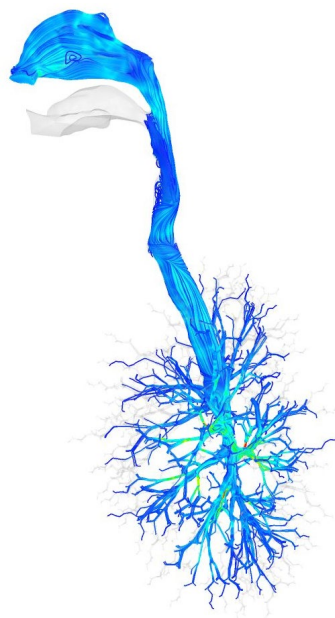


図 2 気道モデルを統合した人体モデル

(気管支第 16 分岐まで再現した詳細モデル) (気管支第 4 分岐までの簡易モデルを統合)

鼻腔内の嗅上皮領域は左右の鼻腔の各々に数 cm^2 程度の面積で存在すると言われているが、その厳密なサイズと位置は個体差と共に明確に定義されていない。そのため本研究では既往研究を参考に図 3 に示す局所領域(a~d)を嗅上皮領域として定義した。室内環境中の匂い香り評価の国際基準である ISO 16000-28 では、知覚臭気強度を用いた建材臭評価法を実施する際の標準化学物質としてアセトン(Acetone, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$)を指定していることから、本研究においてもアセトンを対象とした匂い香り評価モデルの構築を目指すこととした。

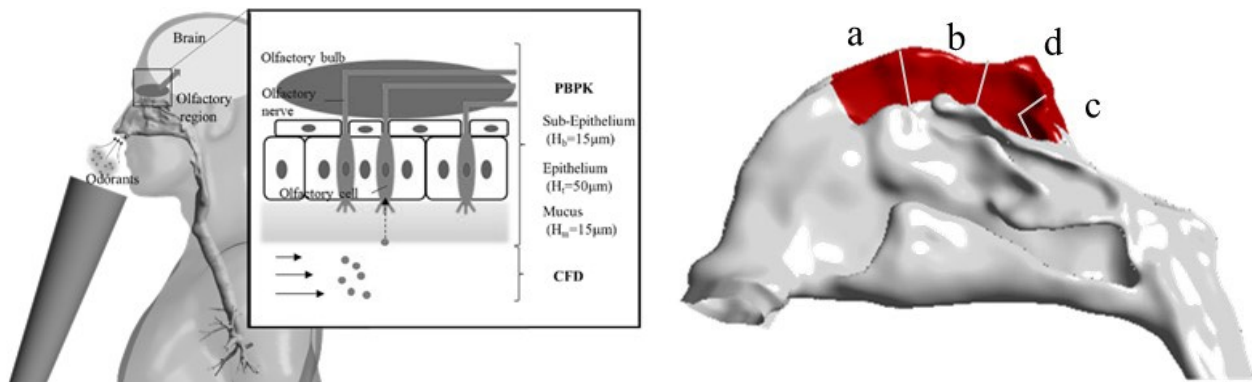


図 3 鼻腔内の嗅上皮領域と生理的薬物動態(PBPK)モデルの概要

匂い香り評価は、鼻孔から気道内への化学物質(アセトン)輸送と、鼻腔内の嗅上皮細胞への化学物質吸着フラックスを精緻に解析することが基本技術となる。嗅上皮細胞と空気界面

での化学物質濃度を正確に予測するために、本研究では生理的物動態(Physiologically-Based Pharmacokinetics: PBPK)モデルを境界条件として与え、加えて細胞内動態解析を行うモデル化を採用した。本研究では、気道内の気相から気道粘液(気相との界面)に沈着したアセトンは、粘液層($H_m=15\mu\text{m}$)、粘膜上皮層($H_i=50\mu\text{m}$)、上皮組織層($H_b=15\mu\text{m}$)内を拡散輸送されると想定し、Tian and Longestにより提案されている AMTB モデルに基づいた 1 次元 PBPK モデルを作製した。以下にその輸送方程式を示す。

[1] 粘液層($0 < y < H_m$) [2] 粘膜上皮層($H_m < y < H_m + H_i$) [3] 上皮組織層($H_m + H_i < y < H_m + H_i + H_b$)

$$\frac{\partial C_m(y,t)}{\partial t} = D_m \frac{\partial^2 C_m(y,t)}{\partial y^2} \quad (1) \quad \frac{\partial C_i(y,t)}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 C_i(y,t)}{\partial y^2} \quad (2) \quad \frac{\partial C_b(y,t)}{\partial t} = -\frac{Q_b}{V_b} C_b(y,t) + D_b \frac{\partial^2 C_b(y,t)}{\partial y^2} \quad (3)$$

ここで、 C_m は粘液内でのアセトン濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、 C_i は粘膜上皮内でのアセトン濃度、 C_b は上皮組織内でのアセトン濃度、 D_m は粘液内でのアセトン拡散係数、 D_i は粘膜上皮内でのアセトンの分子拡散係数、 D_b は上皮組織内でのアセトンの分子拡散係数 [m^2/s]、 Q_b 上皮組織への血流量 [mL/s]、 V_b 上皮組織の体積 [mL]である。

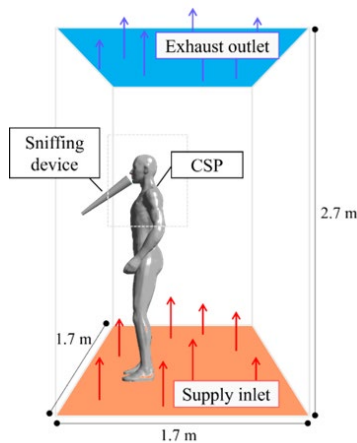


図 4 解析対象空間

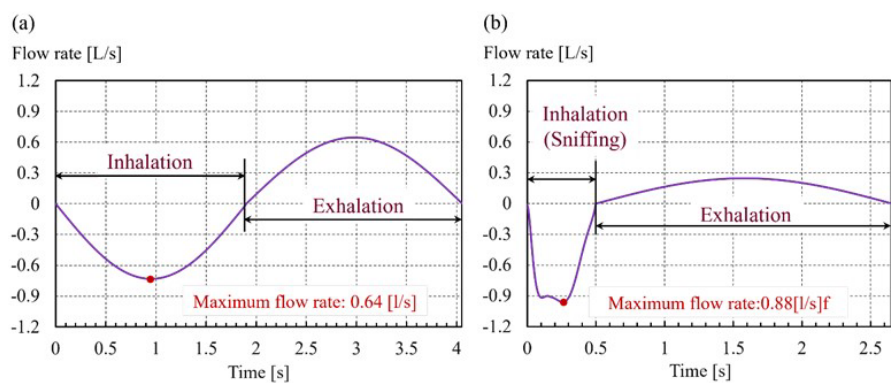


図 5 対象とした呼吸サイクル(Sniffing と通常呼吸)

本研究では、作製した匂い香り評価のための数値鼻・数値人体モデルを一般的な被験者実験を再現した境界条件に適用した場合を想定した予備的な数値解析を実施した。図 4 に解析対象空間を示す。実験室空間($1.7\text{m} \times 1.7\text{m} \times 2.7\text{m}$)を想定し、気道モデルを統合した数値人体モデルを配置した。気道の気管支末端には、異なる 2 種類の非定常呼吸プロファイル(一般的な呼吸と嗅動作を想定)を流入境界条件として与えた(図 5)。ISO 16000-28 で臭気評価時に使用される Sniffing Device の幾何形状を再現し、人体正面の壁から鼻孔に向けて配置した。装置根元部分には、 $0.6\text{L}/\text{s}$ の流量、 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ のアセトン濃度を与えた。

図 6 に一般的な通常呼吸プロファイルにおける粘液表面に対する気道内アセトン吸着フラックスの時間変化解析結果を示す。解析開始から 1 回目の呼吸サイクルでは、Sniffing device から供給されたアセトンと室内空気が混合した状態で鼻腔に吸入されることから気道内のアセトン吸着フラックスが有意に小さい値となるが、2 回目以降の呼吸サイクルでは、ほぼ同一の吸着フラックス分布が繰り返されている。装置の相対位置が、嗅上皮に到達するアセトン濃度に影響を与える可能性があることを示唆する。また、嗅覚領域に着目すると、一度の呼吸サイクル中で 2 度の吸着フラックスのピークが確認され、前鼻腔経路(吸入時)と後鼻腔経路(呼出時)の 2 経路でそれぞれ刺激入力が存在することが理解できる。気道内の他

の領域では、前鼻腔経路(吸入時)のみに吸着フラックスのピークがあり、後鼻腔経路(呼出時)では脱着側となっている。

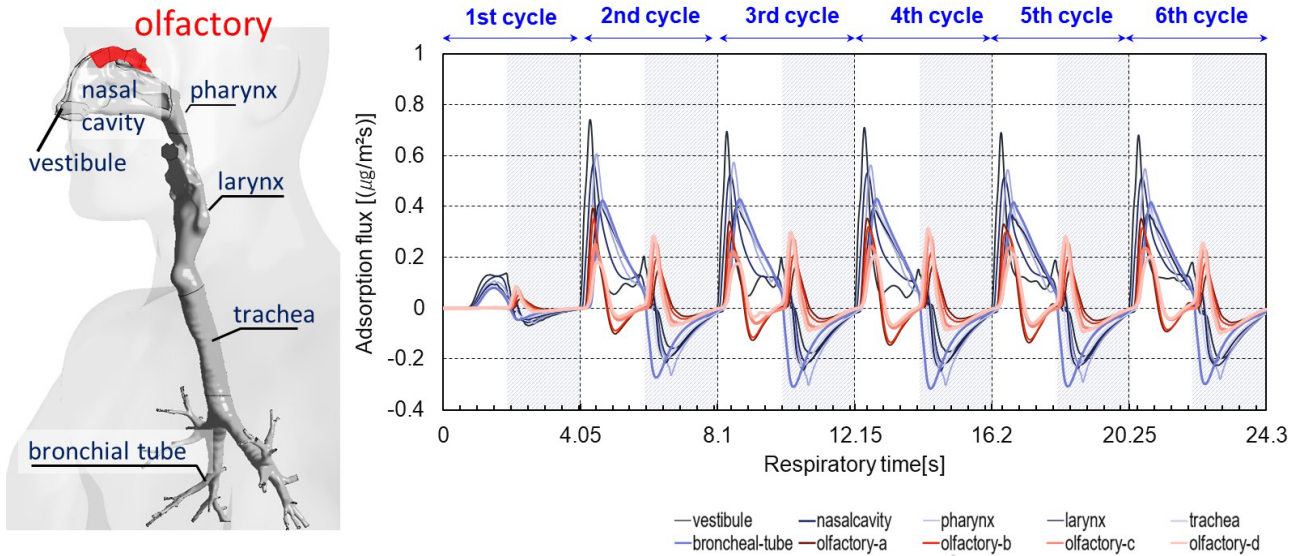


図 6 アセトン吸着フラックス分布(通常呼吸 6 回分)

図 7 には呼吸 3 回目における通常呼吸プロファイルと Sniffing プロファイルでの気道内アセトン吸着フラックスの時間変化を示す。呼吸プロファイルは嗅覚領域に対するアセトン吸着フラックスのプロファイルに有意な影響を与え、特に後鼻腔経路(呼出時)での吸着量に大きな差が生じる結果となった。

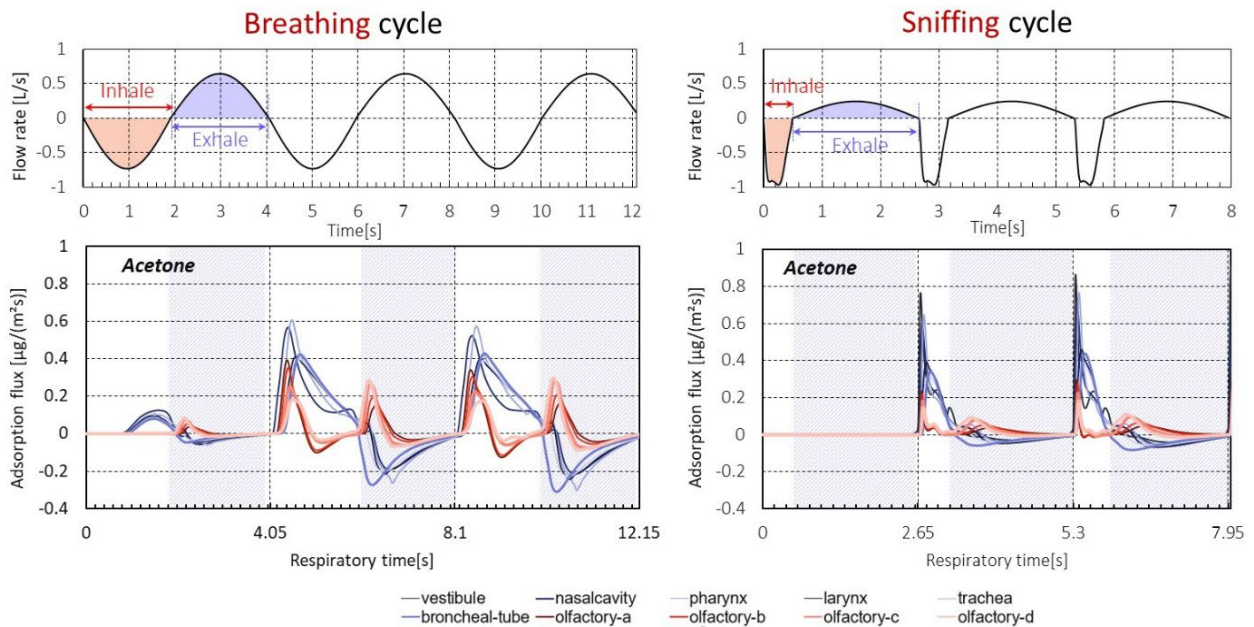


図 7 アセトン吸着フラックス分布(3 回目呼吸時)

本研究で開発した気道内 PBPK モデルは、化学物質毎に物性値を最適化することで様々な化学物質に対する吸着フラックスならびに体内動態の解析が可能である。その一例として、図 8 には酢酸(Acetic Acid)ならびにアンモニア(Ammonia)を対象として吸入解析を実施した場合の 3 回目呼吸時の吸着フラックス分布を示す。対象化学物質が異なる場合には嗅上皮(嗅覚領域)に対する吸着フラックスは有意に異なる分布となり、特に酢酸の場合には前鼻腔経

路(吸入時)時には吸着フラックスが存在するものの、後鼻腔経路(呼出時)ではピークが無い結果となっている。

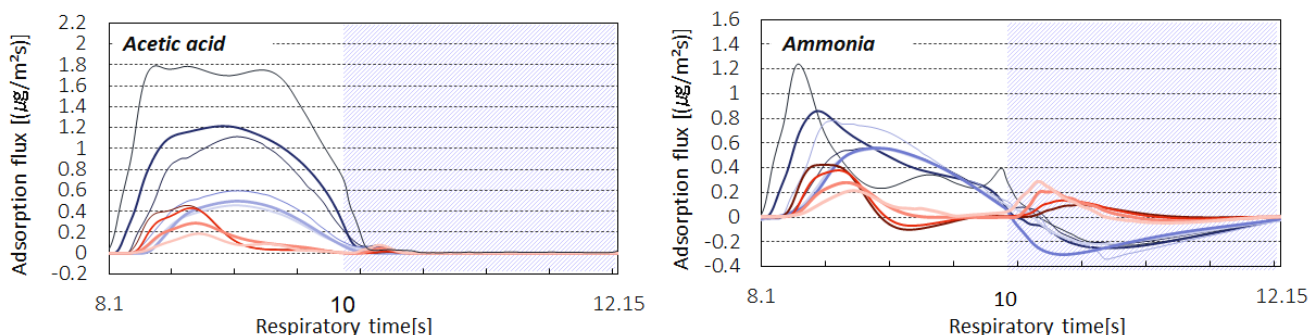


図 8 酢酸ならびにアンモニアを対象とした吸着フラックス分布(3回目呼吸時)

表 1 には、二種類の呼吸条件の場合における吸入アセトン濃度に対する呼出アセトン濃度の比を示す。1 回目の呼吸サイクルを除けば、2 回目から 6 回目の呼吸時のアセトン呼出割合はそれぞれの呼吸条件でほぼ同一となっており、Sniffing 条件では吸入したアセトンの 37%程度が呼出される結果となっている。呼吸条件によってこの割合は 10%程度も変化する。

表 1 吸入アセトン濃度に対する呼出アセトン濃度の比

	2 nd cycle	3 rd cycle	4 th cycle	5 th cycle	6 th cycle
Sniffing Cycle	32%	36%	37%	37%	38%
Breathing Cycle	27%	28%	28%	28%	28%

本研究では、ISO 16000-28 に規定された官能試験を想定し、生理的薬物動態解析 PBPK モデルを気道モデルを統合した数値人体モデル CSP に統合した上で、臭い香り定量評価の基盤となる嗅上皮細胞に対する化学物質吸着フラックスの時間変化予測を可能とする数値解析モデルを構築した。本解析での非定常吸着フラックスの時間変化は、嗅覚細胞の Adaptation や嗅覚疲労のメカニズムを説明する基礎的な情報となる。Perceived odour intensity や Acceptability を定量予測する数理解析モデル構築のためには、被験者実験結果との統合が必要であり、この点は今後の課題である。

(発表論文)

- [1] Sara Hoshiyama, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Formation of Acetone concentration distribution around breathing zone and transport efficiency to olfactory epithelium cells, COBEE 2022, Montiol, Canada, 2022,
- [2] 星山紗来, 久我一喜, 吉田伸治, 伊藤一秀: 数値気道モデルを用いた気相アセトン呼吸時の前鼻腔性・後鼻腔性経路成分の同定: 日本建築学会環境系論文集, 2022.08, Vol. 87, No. 798, pp541-549