

博士学位論文審査要旨

2009年2月25日

論文題目: Study on Non-spherical Vibration of Bubbles and Interaction among Bubbles in Ultrasonic Field

(超音波音場における気泡の非球形振動と気泡間相互作用に関する研究)

学位申請者: 吉田 憲司

審査委員:

主査:	生命医科学研究科	教授	渡辺好章
副査:	湘南工科大学	教授	秋山いわき
副査:	工学研究科	教授	松川真美

要 旨:

超音波診断時における造影剤として、微小気泡が既に臨床応用されていることは一般的によく知られている。造影剤としての気泡の働きは、液相と気相の音響インピーダンスの大きな違いを利用し単なる反射体としての機能を用いているが、気泡はこのような単純な反射現象にとどまらず、超音波の照射条件に応じて振動し、その結果として興味あるさまざまな挙動を示すことが報告されている。その代表的事例としては、ソノルミネッセンスと呼ばれる気泡自身の発光現象、マイクロジェットと呼ばれる微小高速水流の発生等が挙げられる。このような超音波で駆動された気泡の運動に付随して起こる現象は、その技術応用の見地からも興味深く、次世代技術としてさまざまな分野における利用が期待されている。そのため、超音波場における気泡ダイナミクスの理論・実験両面からのより詳細な解明が求められているが、未解明な現象も数多く残されている。その主たる要因としては、超音波駆動気泡の挙動が高速かつ微視的であるため、その振る舞いの直接的観測が困難であり、実験的側面からの検討が難しい点が挙げられる。また、気泡の非球形振動等の複雑な振る舞いについては、考慮すべきパラメータが多く理論的検討が困難であるという側面もある。

本論文で著者は、気泡挙動の可視化が当該現象の解明には有力な手段であることに着目し、高速度ビデオカメラを用いた光学的観測を通じて従来不明であったいくつかの気泡挙動について検討している。特に壁面付着気泡に着目し、気泡の非球形振動挙動ならびに振動している2つの気泡間に働く相互作用力に焦点を当てて実験的に検討している。さらに、これらの観測現象について検討し、これらを説明できる気泡ダイナミクスの把握に成功している。

論文は7章で構成されている。第1章および第2章では、本論文課題の目的と当該分野の研究動向、研究の基盤となる超音波で駆動された気泡の挙動、実験結果の解析に必要な基礎理論を紹介している。さらに、高速度ビデオカメラを用いた超音波駆動気泡の観測手法について、他の観測手法と比較し、その特徴について詳述している。

第3章から第6章では、いくつかの未解明な気泡挙動についての観測結果ならびにそれらに関する考察が述べられている。著者は特に非球形振動について、音場の非対称性に着目することによって検討を加え、気泡振動を共振型と非共振型に大別すると気泡挙動がより明確に説明できることを示している。さらに、振動する二つの気泡間の相互作用力として働く secondary Bjerknes

force の特徴を実験的に裏付けて確認している。また、気泡間距離が極端に短い場合には、既存理論では説明できない力が気泡間に働いていることや、secondary Bjerknes force が斥力として作用する場合には、複数の微小水流も同時に発生するという特異な現象が起こることを観測している。また、超音波駆動気泡の動力的応用例である超音波洗浄技術に対しても検討を行い、壁面に設置した気泡挙動の観測結果から、気泡振動によって誘発される周囲流体の流れが洗浄にも寄与する様子を見出している。さらに、超音波駆動気泡を用いて生体表面を一過的に損傷させ、その損傷部位から薬物を生体内へ導入する手法への応用も検討している。著者は、超音波照射下における寒天ゲル上の気泡挙動の観測結果から、マイクロジェットによりゲル表面が侵食され、ついには周囲液体（薬物）がゲル内部に注入されることを明確な観測事実として示している。このことは、この技術が超音波ドラッグデリバリーシステムへの転用が可能であることを示唆しており、今後の超音波医療技術の進展に与える技術的な影響は大きいと考えられる。

本研究で得られた成果は、従来不明な部位分が多かった気泡ダイナミクスの解明に有用な知見を与えると共に、超音波医療技術の進展にきわめて有為な指針を与えると期待でき、また学術的価値も高く評価できる。よって、本論文は、博士(工学)（同志社大学）の学位論文として十分に価値あるものと認める。

総合試験結果の要旨

2009 年 2 月 25 日

論文題目： Study on Non-spherical Vibration of Bubbles and Interaction among
Bubbles in Ultrasonic Field
(超音波音場における気泡の非球形振動と気泡間相互作用に関する研究)

学位申請者： 吉田 憲司

審査委員：

主査：	生命医科学研究科	教授	渡辺好章
副査：	湘南工科大学	教授	秋山いわき
副査：	工学研究科	教授	松川真美

要 旨：

本論文提出者は、2005 年 4 月に本学大学院工学研究科電気工学専攻博士課程（後期課程）に入学し、その後 2008 年 4 月に生命医科学研究科生命医科学専攻に転研究科し、それぞれの各年度において優れた研究成果を挙げている。また、修了に必要な所定の単位を修得するとともに、英語の語学試験にも合格している。

本論文の主要部分は、Jpn. J. Appl. Phys. 誌等にすでに 3 編掲載され、そのうちの 1 編は論文賞を受賞する等の既に十分な評価を受けている。2009 年 1 月 27 日午後 3 時半から約 1 時間 15 分にわたり提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開かれ、種々の質疑応答が行われたが、提出者の説明によりいずれも十分な理解が得られた。

さらに公聴会終了後、論文に関係した諸問題について、審査委員による口頭試験を実施した結果、提出者の十分な学力を確認することができた。

よって、総合試験の結果は合格であると判定した。

博士学位論文要旨

論文題目: Study on Non-spherical Vibration of Bubbles and Interaction among Bubbles
in Ultrasonic Field
超音波音場における気泡の非球形振動と気泡間相互作用に関する研究

氏 名: 吉田 憲司
要 旨:

液体中の微小気泡にその直径よりも十分に長い波長を持つ超音波を照射した場合、気泡は照射超音波の圧力振動に同期した膨張・収縮運動をみせる。この超音波駆動気泡の運動は物理的に興味深い様々な現象を引き起こすことが知られている。その代表的事例としては、ソノルミネッセンスと呼ばれる気泡自身の発光現象、マイクロジェットと呼ばれる微小高速水流の発生等が挙げられる。一方で、超音波駆動気泡の運動及びそれに付随して起こる様々な現象は、多岐の分野で技術的に応用されている。一例を挙げると、壁面近傍における超音波駆動気泡は、壁面の微小領域に物理的作用（圧力）を加えることが可能であり、この作用は動力的に応用される。例えば、超音波洗浄では汚れを洗浄する動力として用いられる。

超音波駆動気泡に対する物理的興味に加えて、近年の超音波気泡技術の更なる応用展開の流れから、超音波場における気泡ダイナミクスの解明が求められている。超音波場における気泡挙動について、これまでに理論、実験の両面から検討が行われているが、未解明な現象も数多く残されている。その主要因としては、超音波駆動気泡の挙動が非常に高速かつ微視的であるため、その振る舞いの直接的観測が困難であり、実験的側面からの検討が難しい点が挙げられる。また、気泡の非球形振動等の非常に複雑な振る舞いについては、理論的検討が困難であるという側面もある。

本論文は、気泡挙動の可視化に着目し、高速度カメラを用いた光学的観測から未解明な気泡挙動について検討することを第一の目的とした。未解明な気泡挙動としては、気泡の非球形振動、及び、気泡間に相互作用が働く場合の気泡挙動に焦点を当てた。また、超音波気泡技術の動力的応用の発展を目指し、気泡ダイナミクスの側面から基礎的な検討を行うことを第二の目的とした。

本論文は7章で構成されている。

第1章では、超音波駆動気泡及びその技術応用について簡潔に概説すると共に、本研究の目的について述べた。

第2章では、研究の背景として、超音波駆動気泡の研究の原点であるキャビテーション現象、超音波駆動気泡の振る舞いについて詳細に述べると共に、実験結果の解析に必要な超音波駆動気泡の基礎理論を紹介した。さらに、本研究の主眼である高速度カメラを用いた超音波駆動気泡の観測手法について、他の観測手法と比較し、その特徴について述べた。また、超音波駆動気泡の動力的応用例として、超音波洗浄、超音波ドラッグ

デリバリーシステム(ultrasonic drug delivery system; 以下 USDDS)について概説した。

第3章では、未解明な気泡挙動の代表例である気泡の非球形振動について議論した。非球形振動はマイクロジェット等の特異な現象を引き起こすため、そのダイナミクスの解明が求められる。しかし、非球形振動が生じる要因の多様性からその詳細な振る舞いについては不明な点も多く残される。本章では、メカニズムが異なる三つの非球形振動として自由気泡、壁面付着気泡、含気カプセル（外殻を持つ気泡）の非球形振動について検討した。気泡周囲の場の対称性が保たれている自由気泡の場合、気泡形状を不安定化させる要因は気泡の体積振動のみであり、非球形振動の発生条件やその振動周波数等についてはこれまでに理論的に検討されている。しかし、その特徴を実験的観測から検討した事例は非常に少ない。気泡の体積振動が気泡形状の時間変化（形状振動）に与える影響に着目し観測を行い、形状振動の周波数が、気泡の初期サイズ、駆動音圧に大きく依存して変化することを確認した。次に、壁面付着気泡の場合、気泡形状を不安定化させる要素としては、気泡の体積振動の影響に加えて、気泡周囲の場の非対称性が挙げられる。そのため、気泡挙動は自由気泡の場合と比較して非常に複雑になり、その特徴は系統的にまとめられていない。そこで、観測結果を基に、壁面付着気泡の挙動の気泡サイズに対する依存性を調べ、その挙動を共振型と非共振型に大別した。共振型の特徴は、マイクロジェットの発生であり、非共振型は、気泡表面の脈動現象として特徴付けられた。最後に、不均質なポリマーの外殻を有する含気カプセルの非球形振動について検討した。近年、含気カプセルは超音波診断、治療技術において積極的に利用されている。含気カプセルと気泡との根源的な違いは外殻であり、この外殻が気泡振動に与える影響の解明が求められている。本研究では、外殻の不均質部位が気泡振動に与える影響を実験的に初めて検討し、外殻の不均質部位の影響により含気カプセルは非球形に振動し、その後崩壊することを明らかにした。

第4章では、二気泡の挙動観測を基に、気泡間相互作用が気泡挙動に与える影響について議論した。気泡間相互作用は、多数気泡系において気泡挙動（気泡振動や気泡の並進運動）に影響を与える重要な因子である。本章の内容の一つは、気泡間相互作用により気泡間に働く secondary Bjerknes force に関する検討である。secondary Bjerknes force は気泡の並進運動を引き起こす要因の一つであり、その詳細な検討が求められている。過去の報告において、secondary Bjerknes force の大きさ及び向きが気泡間距離に依存して変化することは理論的に示されているが、その特徴を実験的に裏付けた報告は数少ない。本章では、secondary Bjerknes force の気泡間距離に対する依存性を実験的に確認した。また、観測結果から、気泡間距離が非常に短い場合においては、既存の理論では説明できない力が、気泡間に働いていることが初めて示唆された。本章の第二の内容は、二つの壁面付着気泡の崩壊挙動に気泡間相互作用が与える影響の検討である。複数の気泡が近接して、激しく振動している場合、気泡は典型的に非球形に振動することが知られているが、その影響を詳細に調べた実験的報告例は少ない。本章では、壁面付着気泡

が単一の場合と二つの場合の観測結果の比較から、相互作用の影響を検討し、両者の挙動の間には明確な違いが存在することを確認した。また、二気泡間で働く secondary Bjerknes force が斥力として作用する場合と引力として作用する場合とでは、気泡挙動が大きく異なることを確認した。さらに、二気泡間に斥力が働く場合においては、複数の微小水流が同時に発生するという特異な現象が実験的に初めて観測された。

第5章では、超音波駆動気泡の動力的応用例である超音波洗浄技術に対して、二つの基礎的な検討を行った。超音波洗浄技術では、マイクロジェットや気泡の放射音波により汚れの付着面に加えられる圧力が洗浄に関与していると考えられているが、その詳細については明らかでない。本章では、まず、壁面付着気泡の気泡挙動を高速度カメラにより、壁面に加えられる圧力信号を圧力センサにより同時に観測できるシステムを構築することで、気泡挙動と壁面に加えられる圧力信号の対応関係を実験的に検討した。観測結果から、気泡の放射音波によりインパルス状の加圧信号が壁面に加えられることが示された。また、インパルス状の加圧信号の振幅値は、気泡挙動が第3章で分類された共振型である場合に大きくなることを明らかにした。次に、微粒子を付着させた壁面に気泡を付着させ、それらの超音波照射下における振る舞いを観測することで、洗浄に寄与する気泡挙動の検討を行った。放射音波やマイクロジェット等による洗浄効果の確認は困難であったが、気泡振動により引き起こされる周囲流体の流れが洗浄に寄与することが示唆された。

第6章では、超音波駆動気泡の動力的応用例である USDDS に対して、二つの基礎的な検討を行った。USDDS の技術課題は、生体内への薬物導入技術の確立である。その一つの方法論として、超音波駆動気泡により生体表面を一過的に損傷させ、その損傷部位から薬物を生体内へ導入する手法が提案されている。しかし、生体の様な難物質表面上における気泡ダイナミクスや気泡による難物質表面の損傷メカニズムの解明等の課題も多い。本章では、まず、気泡が軟物質表面に加える物理的作用について検討した。超音波照射下における寒天ゲル上の気泡挙動の観測結果から、マイクロジェットによりゲル表面が侵食されること、気泡の振動自体がゲル表面に圧力を加えることを明らかにした。次に、皮膚や血管内皮細胞等の実際の生体組織に超音波駆動気泡が与える損傷を推測するため、表面が細胞で覆われたゼラチンゲルを擬似組織として用い、その擬似組織表面に気泡が与える影響を検討した。擬似組織表面上の気泡挙動を高速度カメラにより観測し、その後、細胞染色により擬似組織表面上の細胞の生死判別を行った。その結果、気泡振動によりゲル表面の細胞が剥離すること、気泡の極近傍以外では細胞は損傷しないことが示唆された。

第7章は、全体のまとめである。

本研究で得られた成果は、気泡ダイナミクスの解明に有用な知見を与えると共に、超音波気泡技術の動力的応用の発展に大きく貢献するものと考えている。