

令和 4 年 9 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2021

課題番号：17KK0080

研究課題名（和文）革新的細胞走性モデルの開発：医療・進化生物学への新展開

研究課題名（英文）Development of a taxis model of cells: application for medicine and evolutionary biology

研究代表者

石川 拓司 (Ishikawa, Takuji)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：20313728

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,400,000円

渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究では、ケンブリッジ大学Goldstein教授の実験・数理と申請者のシミュレーション技術を融合させることで、微生物の走光性に関する数理モデルを飛躍的に発展させた。また、多細胞動物の起源となる襟べん毛虫の群体の遊泳・摂食解析も行い、微生物バイオメカニクスを進化生物学の領域へと展開した。さらに、同学科のPedley教授とLauga教授とも共同研究を行い、微生物遊泳の安定性解析や、微生物懸濁液のマクロスケールの数理モデル化も行った。これらの成果は、J Fluid Mech誌に2編、Phys Rev E誌に1編、J Comp Phys誌に1編など、計6編の査読付き雑誌論文として発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微細藻ゴニウムの走光性を数理モデル化した成果は、光環境下の微細藻集団の振る舞いを予測する際の核となる技術である。将来的に有害赤潮藻の行動予測などにもつながる重要な知見である。2体干渉の数値解析で用いた繊毛遊泳モデルは、細胞表面の速度の付着条件と繊毛打による推力を表す新しいものであり、流体力学的に有用な成果である。微生物懸濁液のレオロジー特性を解明した成果は、マクロな連続体スケールの数理モデル化に貢献する成果である。ケンブリッジ大学のGoldstein教授、Pedley教授、Lauga教授と国際共同研究を推進して共著論文を執筆できたことは、日本の微生物バイオメカニクスの国際化に役立つ成果である。

研究成果の概要（英文）：The research methodology of the parent project includes the step of "innovating theoretical and analytical methods" for microbial biomechanics. In this study, therefore, the mathematical model of phototaxis of microalgae (Gonium) was developed by combining the experimental and mathematical results of the Goldstein Laboratory at the University of Cambridge with the applicant's simulation technology. We have also conducted swimming and feeding analyses of groups of collar flagellates, the origin of multicellular animals, and has expanded microbial biomechanics into evolutionary biology. Besides, we collaborated with Professors Pedley and Lauga of the same department to analyze the stability of microbial swimming and mathematical modeling of microbial suspensions. These results were published in a total of six refereed journal papers, including two in J Fluid Mech, one in Phys Rev E, and one in J Comp Phys.

研究分野：生体力学

キーワード：微生物 バイオメカニクス 数理モデル シミュレーション

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

微生物は地球上に広く存在し、海洋生態系や地球温暖化など、環境問題と密接に関係している。また、微生物は体内にも存在し、腸内フローラや感染症など、健康問題とも密接に関与している。さらに、工業的には、微生物は食品産業や水質浄化などの分野で利用されている。そのため、微生物研究は、多くの学問領域や産業に寄与する可能性を秘めている。

近年、バクテリアや微細藻類などの微生物が、適切な力学環境のなかでこそ、十分な機能を発現できることが明らかになってきた。力学環境下の微生物の機能や分布を予測し、制御する技術は、学术界や産業界に飛躍的な進歩をもたらすと期待されるが、従来の経験則に基づく手法では限界があった。こうした背景から、基課題では「微生物バイオメカニクスの深化」に取り組み、力学環境下の微生物の機能や分布を予測し、制御する技術の革新を目指している。

2. 研究の目的

基課題の研究手法には、微生物バイオメカニクスの「理論・解析手法を革新」するステップがあり、細胞の走性を数理モデル化する必要がある。ケンブリッジ大学の応用数学・理論物理学科 (DAMTP) の Goldstein 教授は、微生物の走性に関する研究を精力的に進めている。Goldstein 研と共同研究する意義は、世界最高峰の研究環境に飛び込み、Goldstein 研の実験・数理と申請者のシミュレーション技術を融合させることで、微生物の走性の数理モデルを世界最高峰にまで飛躍的に発展させることである。また、DAMTP には Pedley 教授と Lauga 教授も所属しており、微生物バイオメカニクスの研究を世界最先端で推進している。本課題では、Pedley 教授と Lauga 教授とも共同研究を行い、微生物バイオメカニクスの数理を深化させることを目的とする。

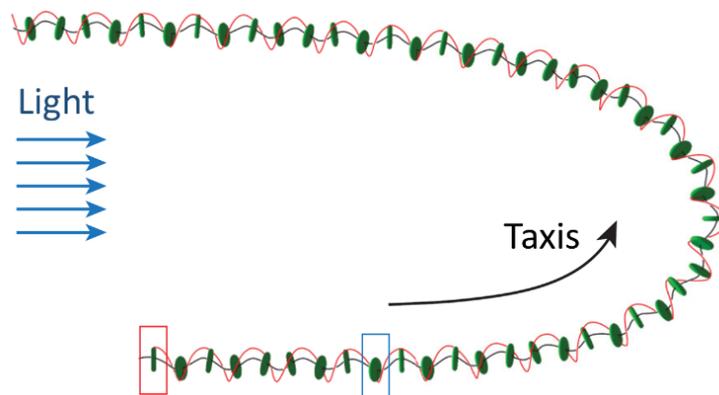
3. 研究の方法

渡航時および帰国後は、微生物の走性モデルの開発に取り組む。Goldstein 教授から微細藻 (ゴニウム) の走性に関する実験データを提供してもらい、その結果を表現できる数理モデルを申請者と Goldstein 教授で構築する。構築した数理モデル申請者のシミュレータに組み込み、実験結果と比較検討することで、数理モデルをブラッシュアップする。また、Pedley 教授と Lauga 教授とも共同研究を行う。Pedley 教授とは、微生物遊泳や懸濁液レオロジーの数理モデル化を共同研究する。Lauga 教授とは、微生物の協調運動の安定性解析を共同研究する。これらの研究を通し、基課題の数理モデルを格段に発展させる。

4. 研究成果

2019 年 4 月から 9 月までの半年間、ケンブリッジ大学 DAMTP の Goldstein 研究室に滞在した。Goldstein 研究室では、基課題「微生物バイオメカニクスの深化」を加速させるため、主に細胞走性の数理モデル化を行った。

微細藻のゴニウムは、単細胞のクラミドモナスから多細胞で大型のボルボックスに至る進化の過程の中間に位置する多細胞生物である。Goldstein 研の実験研究により、ゴニウムは光に対面する鞭毛の運動を短時間停止することにより、光の方向へと方向転換していることが明らかとなった。本研究では、この現象の数理モデル化を行い、申請者のシミュレータに組み込むことで、ゴニウムの走光性のモデル化に成功した (下図)。この成果は生物物理で定評のある



Physical Review E 誌に発表された (Maleprade, et al., *Phys. Rev. E*, 2020)。

また、微細藻類 *Volvox* の 2 体干渉の安定性解析も行った。走地性を示す *Volvox* は水面上へと移動し、気液界面でクラスターを作ってお互いの周りを回転する運動を示す。この現象のメカニズムを説明するため、*Volvox* の繊毛打の推力をせん断応力で表した数理モデルを構築し、数値シミュレーションで 2 体解析を解析した。そして、ワルツ運動とメヌエット運動が安定となるパラメータ領域を明らかにした。この成果は、流体力学分野で最高峰の *Journal of Fluid Mechanics* 誌に掲載された (Ishikawa, Pedley, Goldstein, et al., *J. Fluid Mech.*, 2020)。これらの研究の続きは現在も進行中であり、オンラインでの研究打合せを重ねて共同研究を実施している。

さらに、多細胞動物の起源となる襟べん毛虫の群体の遊泳・摂食解析を行い (右図上)、微生物バイオメカニクスを進化生物学へと展開している。この研究は現在進行中であるため、研究成果の詳細は説明できないが、光刺激に対して適切に応答することで、襟べん毛虫の群体は単体に比べはるかに高い遊泳能と摂食能を示すことが明らかとなっている。この成果は、近日中に査読付き雑誌論文として投稿する予定である。

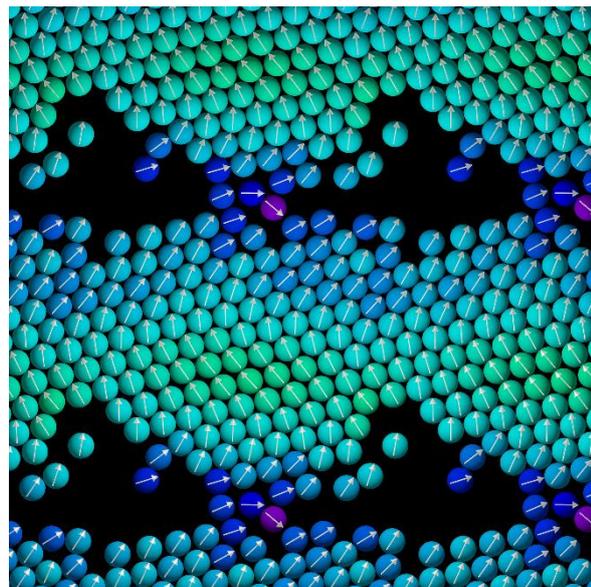
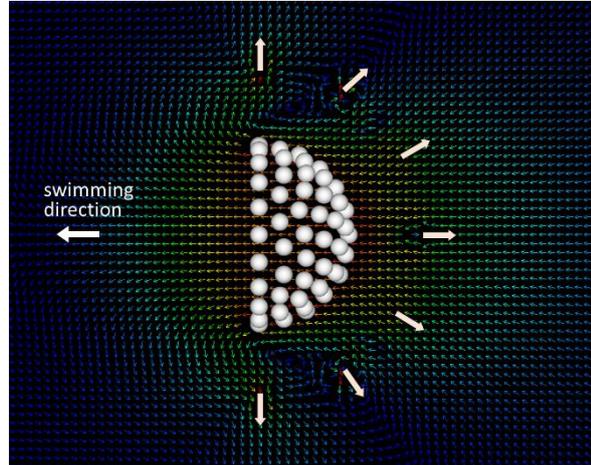
受入れ教員の Goldstein 教授のみならず、同学科の Pedley 教授との共同研究も実施した。Pedley 教授とは、微生物の濃厚懸濁液のレオロジー解析を行った (右図下)。ストークス動力学法を用いて微生物の多体干渉の解析を行い、懸濁液の shear-thickening 特性や、法線応力差を明らかにした。この成果は、流体力学分野で最高峰の *Journal of Fluid Mechanics* 誌に掲載された (Ishikawa, et al., *J. Fluid Mech.*, 2021)。

また、さまざまな遊泳モードを持つ微生物の 2 体干渉の解析も行い、干渉運動の相図を作成した。これにより、微生物干渉の体系的な理解が進んだ。この成果は、流体力学で定評のある *Physical Review Fluids* 誌に掲載された (Darveniza, Pedley, Ishikawa et al., *Phys. Rev. Fluids*, 2022)。

さらに、同学科の Lauga 教授との共同研究も実施した。微生物の協調遊泳の不安定性を応用数学的に解析し、不安定現象の数理を解明した。その結果を数値シミュレーションによって確かめ、遊泳モードの違いによる不安定性の強さを定量的に明らかにした。この成果は、理論物理の分野で定評のある *Europhysics Letters* 誌に掲載された (Lauga, Ishikawa, et al., *EPL*, 2021)。この研究をさらに発展させ、多数の微生物が作り出すブルームの安定解析も行った。この成果は、査読付き雑誌論文として現在投稿中である。

Lauga 教授には、数値解析手法についても数理的なアドバイスをいただいた。この議論に触発され、申請者は、境界要素法と潤滑理論を組み合わせた LT-BEM 法を開発し、微生物解析に遊泳であることを示した。この成果は、数値計算で最高峰の *Journal of Computational Physics* 誌に掲載された (Ishikawa, *J. Comp. Phys.*, 2022)。

これらの共同研究を通じて、ケンブリッジ大学 DAMTP の 3 名の教授 (Goldstein 教授、Pedley 教授、Lauga 教授) の全員と、無事に国際共著論文を執筆することができた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ishikawa Takuji, Pedley T. J., Drescher Knut, Goldstein Raymond E.	4. 巻 903
2. 論文標題 Stability of dancing Volvox	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Fluid Mechanics	6. 最初と最後の頁 A11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/jfm.2020.613	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ishikawa T., Brumley D.R., Pedley T.J.	4. 巻 914
2. 論文標題 Rheology of a concentrated suspension of spherical squirmers: monolayer in simple shear flow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Fluid Mechanics	6. 最初と最後の頁 A26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/jfm.2020.885	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Helene de Maleprade, Frederic Moisy, Takuji Ishikawa, Raymond E. Goldstein	4. 巻 101
2. 論文標題 Motility and Phototaxis of Gonium, the Simplest Differentiated Colonial Alga	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 22416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.101.02241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Lauga Eric, Nghi Dang Thanh, Ishikawa Takuji	4. 巻 133
2. 論文標題 Zigzag instability of biased pusher swimmers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Europhysics Letters	6. 最初と最後の頁 44002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1209/0295-5075/133/44002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Darveniza C., Ishikawa T., Pedley T. J., Brumley D. R.	4. 巻 7
2. 論文標題 Pairwise scattering and bound states of spherical microorganisms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Review Fluids	6. 最初と最後の頁 13104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevFluids.7.013104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishikawa Takuji	4. 巻 452
2. 論文標題 Lubrication theory and boundary element hybrid method for calculating hydrodynamic forces between particles in near contact	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Computational Physics	6. 最初と最後の頁 110913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcp.2021.110913	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 D. R. Brumley, T. Ishikawa, T. J. Pedley
2. 発表標題 Dynamic structures in concentrated suspensions of spherical squirmers
3. 学会等名 APS March meeting, J05.00010 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Biomechanics can provide a new perspective on microbiology
3. 学会等名 Webinar in Sharif University of Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川拓司
2. 発表標題 遊泳微生物の動的機能形態学
3. 学会等名 幾何学・連続体力学・情報科学の交差領域の探索 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Functions and Efficiency of Ciliary Swimming
3. 学会等名 21st RIES-Hokudai International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Helene De Maleprade, Frederic Moisy, Takuji Ishikawa, Raymond E. Goldstein
2. 発表標題 How do colonial micro-algae swim towards light?
3. 学会等名 72nd Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tim Pedley, Takuji Ishikawa, Douglas Brumley
2. 発表標題 Towards the rheology of a concentrated array of spherical squirmers
3. 学会等名 72nd Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Biological Flow Studies Laboratory
<http://www.bfsl.mech.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ゴールドスタイン アール・イー・ (Goldstein R. E.)	ケンブリッジ大学・Department of Applied Mathematics & Theoretical Physics・Professor	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
その他の研究協力者	ペドレー ティー・ジェイ・ (Pedley T. J.)	ケンブリッジ大学・Department of Applied Mathematics & Theoretical Physics・Professor	
その他の研究協力者	ラウガ イー・ (Lauga E.)	ケンブリッジ大学・Department of Applied Mathematics & Theoretical Physics・Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	ケンブリッジ大学			