

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23740317

研究課題名(和文)非線形非平衡状態のソフトマターとしての細胞運動の流体力学モデル

研究課題名(英文)Hydrodynamics of a cell as a nonequilibrium soft material

研究代表者

義永 那津人(Yoshinaga, Natsuhiko)

東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・助教

研究者番号：90548835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生命現象の普遍的な記述を目的とし、エネルギー注入のもと非平衡状態にあるソフトマターを取り扱う。化学反応により平衡状態から離れた液滴の自発的運動や変形について、その理論的メカニズムを明らかにし、また内部の非線形波と運動との相関を理論および実験的に明らかにした。また、細胞の内部構造における力学に着目し、細胞骨格のアクティブストレスによる収縮のダイナミクスについて特徴的な時間スケールとその物理的起源を理論的に明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have developed the statistical mechanics of active soft condensed materials, particularly biological and biologically-inspired systems. The aim of the study is to understand the mechanism of self-propulsion focusing on its mechanical aspects. We have theoretically revealed spontaneous motion and deformation driven by chemical reaction and also motion associated with internal nonlinear waves. We are also interested in the internal mechanics of a cell and have investigated dynamics of cytoskeleton contracting due to the active stress under a nonequilibrium state.

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：ソフトマターの物理

## 1. 研究開始当初の背景

生命活動の中で、細胞内では様々な分子が複雑に絡み合いながら機能を発揮している。しかし、例えば細胞の構成要素を単にすべて混ぜ合わせただけでは細胞を作ることはできないことが明らかなように、生体分子はただ無造作に関係し合っているのではなく階層性を有している。その結果、細胞は、非常に複雑な構成要素から成るにもかかわらず、高度に秩序化された構造や運動を示す。我々は、これまで非平衡条件下でのソフトマターの構造転移の動力学の研究を行ってきた。ソフトマター(やわらかい物質)の例としては、高分子や液晶、コロイドなどが知られている。また生物を構成する DNA やたんぱく質などの生体高分子もソフトマターの一つである。我々は、ソフトマター物理学を通じて、生命現象のような複雑な系の普遍的な理解を目的として理論的、計算機的、そして実験的手法を組み合わせて研究を行ってきた。その中で、ナノメートルからマイクロメートルでの生体分子の動的構造と、より大きなスケールで現れる方向性を持った運動に注目してきた。具体的には、生体高分子を模したモデル高分子の動力学や、自律的に運動する粒子の流体力学について研究を進めてきている。本研究計画の着想点は、これらの二点をつなぐモデルの構築である。つまり、生体分子群が、非平衡状態でいかに協同的に振舞い、マクロな流体場中の運動につながるのかを明らかにすることが研究開始当初求められていた。

## 2. 研究の目的

細胞は非平衡状態でのソフトマターの複雑な集合体として興味深い研究対象であるが、これまでの研究の多くは、たんぱく質などの高分子や膜などの細胞の構成要素の構造や構造変化、あるいは、細胞集団が形成するパターンを現象論的に再現するモデル、に注目したものである。これらの間の時間・空間スケールの隔たりを埋めるため、本研究ではそれらの間をつなぐ中間スケールで、非平衡状態における細胞の流体力学的モデルを構築することを目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究では、まず細胞の内部構造と不均一な表面張力下での流れ場と液滴の運動・変形についての以下具体的に述べる内容で研究を進めていく。後者は細胞内を連続体とみなしたモデル系としての立場である。細胞は、化学エネルギーを力学的ストレスに変換して非平衡状態にある。形状を保つために細胞表面にかかる力、つまり実効的な表面張力を内部構造の帰結として記述する。すると、細胞の内部構造から流動場を通じて運動・変形へと至る統一的なモデルが構築できるので

はと考えている。最終的にはモデルを数値的に解析して実際の細胞と比較していきたい。

### (1) 細胞の内部構造、ストレスファイバーの力学構造の不均一性

ストレスファイバーは、アクチンフィラメントと呼ばれる、極性を持った棒状高分子がゲル状やバンドル状の凝縮体を形成したものである。ATPの加水分解のエネルギーを用いて非平衡状態を保っており、分子モーターの運動によって力学的なストレスを発生し、それと同時に重合・脱重合によって定常的な速度場を形成している。まず、フィラメントとモーターからなるモデルを分子シミュレーションによって解析し、どのように内部構造やストレス分布として現れるかを調べる。本研究は、フランスの Curie 研究所に訪問研究を行った時からスタートしたものであり、Jean-Francois Joanny 教授と Philippe Marcq 講師との共同で行う。

### (2) モデル系を用いた液滴の変形によって駆動される自発的運動

マランゴニ効果によって駆動される液滴の運動について理論的解析とモデル実験を行う。理論的には、任意の表面張力分布が与えられた時の流れ場を Stokes 方程式を解くことによって得ることができる。しかし、内部のフィラメントの濃度場や極性場の中の時間依存性や移流項や大変形による非線形性があるため、系は非平衡非線形状態にある。それらを摂動的に解析し、速度場と濃度場、形状などの結合によって生じる自発的な運動、変形に対する非線形発展方程式を導く。

また、実験的には、化学反応を用いたモデル系を構築して変形しながら運動する液滴の性質について調べる。

### (3) 細胞における非平衡状態での表面張力

細胞の内部構造と、変形や運動との関係を調べ、いかに小さいスケールの内部構造が界面(つまり細胞膜)の動力学として縮約されるかを調べる。その際に重要になることは、内部構造の情報を含んだ非平衡状態での表面張力を解析することである。具体的には、内部の流れ場やフィラメントの濃度場、極性場を、細胞の形や表面状態を固定して先に摂動的に解いてしまい、細胞膜の法線方向に対する力のバランスから形状に対する時間発展方程式が得られると考えている。

### (4) 流体モデルの数値計算

細胞の流体モデルの数値計算を行い、パラメーターを変化させたときの運動の様子を調べる。特に、流動場、形と運動との相関に注目して解析を行っていく。さらに、実際の

細胞を用いた実験と比べてモデルの妥当性や予言可能性について研究を進める。複雑な境界を持つ数値計算は自由境界問題として現在でも大きな困難の一つであるが、phase-field model 法の拡張によってこれらの問題は解決することができる。

#### 4. 研究成果

本研究は、細胞の内部構造、そして不均一な表面張力下での流れ場と液滴の運動・変形を二つの軸にしてそれらの間を埋めていくことを目的としている。初年度は、細胞の内部構造に関しては、細胞が外部の環境に適応して生み出す力を変化させる rigidity sensing という現象が、生化学的な特異性でなく力学的な一般論として起こりうることを示した【発表論文 9】。液滴の運動と変形に関しては、液滴の内部反応によるパターンの変化によって運動する液滴のモデルを理論的に提案し、モデル実験においてその正当性を確かめた【発表論文 10】。また、化学反応によって、外部から非対称性を一切導入することなく、自発的な運動を実現することができることを示した【発表論文 8】。

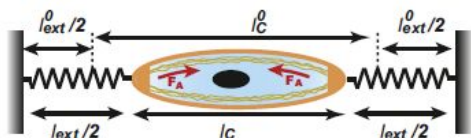


図 1. 弾性体中の細胞の模式図。細胞と周りの弾性体をバネで表し、細胞がアクティブな力を発生する。

これらの論文は、上記の細胞レベルの記述とモデル系との記述との橋渡しになる大きな一歩である。実際、細胞では、アクチンと呼ばれるフィラメント状の分子がその力学を担保しており、関連するタンパク質群が波状の分布の変化をして運動していることが知られている。この段階のモデルは化学反応を用いたものであり生物からは大きく離れているが、生物を普遍的に理解するには、システムを抽象化することが不可欠であるので、その第一段階として大きな進展であった。液滴の自発運動については、本研究計画の後半で計画している数値計算のために有用な Phase Field モデルという、界面を滑らかにことによって自由境界を扱いやすくするモデルについても解析的な内容も含んでいる。Phase Filed モデルは現在多くの自由境界問題について拡張されているが、その正当性は自明ではない。本研究では、ある極限で従来から知られた結果をきちんと再現するモデルを提案することに成功しているという点で非常に重要である。

二年目は、細胞の内部構造に関しては、アクチンと呼ばれるフィラメント状の分子の凝集体によって作られるゲルについて解析

を行った。通常のゲルとは異なり、分子モーターと呼ばれる ATP の加水分解によって得られるエネルギーを消費して運動する分子が発生する力（ストレス）が存在し、また、フィラメント間の相互作用を担う架橋たんぱく質が動的に吸着・脱着を繰り返す。フィラメントの空間分布と溶媒の分布を取り入れた二流体モデルにフィラメントの弾性を導入し、さらに、ダイナミックな架橋による摩擦の効果と、分子モーターによるアクティブなストレスを入れて解析的にゲルの収縮の時間スケールを計算した。最近の実験で、様々な構造のアクチンゲルやバンドルを操作することが可能で、さらにこれらを切断することによる収縮のダイナミクスも観察されている。理論的に得られた時間スケールと報告されている実験結果と比較して、よい一致を得ている【発表論文 4】。

また、化学反応により、等方的な環境から対称性を破って一方向に運動する液滴のモデルを提案し、解析的に方程式を縮約して運動速度のみで閉じた標準形を得ることができた【発表論文 5】。このアイデアを拡張することによって、自発的な回転運動に対しても方程式の縮約も行っている【発表論文 2】。また、前年度に行った内部の化学反応のパターンによって運動する液滴の実験を発展させ、より複雑な spiral 状のパターンで運動する液滴を実験的に観測することができた【発表論文 3】。

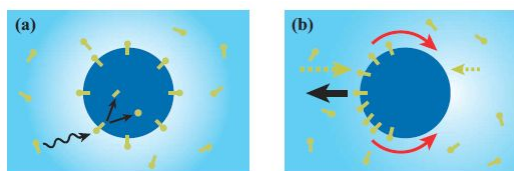


図 2. 化学反応による液滴の自発運動。液滴の周りの、例えば界面活性剤の分布が等方的の場合には液滴は静止しているが(a)、周りの分布が不均一になると表面張力勾配による力によって流れが生じ液滴が一方向に運動する(b)。

最終年度は、課題研究のまとめとして「Pattern Formation and Oscillatory Phenomena」の本の一章「Dynamics of Droplets」として執筆した【図書 1】。また、研究成果の発表の機会にも数多く恵まれ、イギリス、ケンブリッジのアイザックニュートン数理科学研究所で行われた滞在型研究会に参加し、招待講演を行うとともに様々な研究者に対し我々の研究成果や関連研究についての議論をすることができた。他にも、カブリ理論物理学研究所での滞在型研究会にも参加し、また、アメリカ物理学会やその他国内の学会やセミナーに招かれたものも含めて 11 件講演することができた。滞在型研究会で行った講演は、すべて録画され世界中

から視聴可能になっている。これらの機会により、我々が発展させた、ストレスファイバーの流体力学的記述や、化学反応を用いた自発運動や変形についての研究成果を世界中に広めることができたと考えている。

また、化学反応により、等方的な環境から対称性を破って、変形し運動する液滴のモデルについて縮約された方程式を導出し、自発運動によって作り出される周りの流れ場についてその力学的な特徴を明らかにした【発表論文1】。さらに、数値計算によって自発運動と変形を再現することにも成功し、日本物理学会などですでに発表を行っている。三年間の研究の総まとめとして、十分な成果発表であったとともに、生物系の研究者との新たなネットワーク作りにも成功し、今後につながる研究の芽もいくつか出始めた充実した研究期間であった。

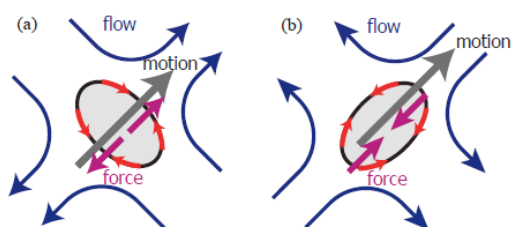


図3 . 自発的に運動する液滴とその変形。自発運動に伴って、周りの濃度分布を引き起こし、それが表面張力の不均一性と名って形状の変化をもたらす。速度場を計算することによって、形に依存して、押し出すような流れ場(a)と引き込むような流れ場(b)が生じる。

## 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

Natsuhiko Yoshinaga, Spontaneous motion and deformation of a self-propelled droplets, *Physical Review E*, 89, 012913 (2014) 査読有

DOI: 10.1103/PhysRevE.89.012913

Ken H. Nagai, Fumi Takabatake, Yutaka Sumino, Hiroyuki Kitahata, Masatoshi Ichikawa, and Natsuhiko Yoshinaga, Rotational motion of a droplet induced by interfacial tension, *Physical Review E*, 87, 013009 (2013) 査読有

DOI: 10.1103/PhysRevE.87.013009

Hiroyuki Kitahata, Natsuhiko Yoshinaga, Ken H. Nagai, and Yutaka Sumino, Spontaneous Motion of a Belousov-Zhabotinsky Reaction Droplet Coupled with a Spiral Wave, *Chemistry Letters*, 41, 1052-1054 (2012) 査読有

DOI: 10.1246/cl.2012.1052

Natsuhiko Yoshinaga and Philippe Marcq, Contraction of cross-linked actomyosin bundles, *Physical Biology*, 9, 046004 (2012) 査読有

DOI: 10.1088/1478-3975/9/4/046004

Natsuhiko Yoshinaga, Ken H. Nagai, Yutaka Sumino, and Hiroyuki Kitahata, Drift instability in the motion of a fluid droplet with a chemically reactive surface driven by Marangoni flow, *Physical Review E*, 86, 016108 (2012) 査読有

DOI: 10.1103/PhysRevE.86.016108

北畑裕之, 義永那津人, 永井健, 住野豊, パターン形成と結合した液滴の自発運動, *日本物理学会誌*, 67(6), 385-389 (2012) 査読無

<http://ci.nii.ac.jp/naid/110009457388>

義永那津人, 「表面」によって駆動されるコロイド粒子の自発的運動, *分子シミュレーション研究会誌アンサンブル*, 13(2), 71-76 (2012) 査読無

DOI: 10.11436/mssj.13.71

Shunsuke Yabunaka, Takao Ohta, and Natsuhiko Yoshinaga, Self-propelled motion of a fluid droplet under chemical reaction, *Journal of Chemical Physics*, 136, 074904 (2012) 査読有

DOI: 10.1063/1.3685805

Philippe Marcq, Natsuhiko Yoshinaga, and Jacques Prost, Rigidity sensing explained by active matter theory, *Biophysical Journal*, 101, L33-L35 (2011) 査読有

DOI: 10.1016/j.bpj.2011.08.023

Hiroyuki Kitahata, Natsuhiko Yoshinaga, Ken H. Nagai, and Yutaka Sumino, Spontaneous motion of a droplet coupled with a chemical wave, *Physical Review E Rapid Communication*, 84, 015101(R) (2011) 査読有

DOI: 10.1103/PhysRevE.84.015101

[学会発表](計18件)

義永那津人, 自発的に運動する液滴の形と相互作用, *日本物理学会第69回年次大会*, 2014年3月28日, 東海大学

Natsuhiko Yoshinaga, Spontaneous motion and deformation of a self-propelled droplet, *Active Matter: Cytoskeleton, Cells, Tissues and Flocks*, 2014年3月13日, アメリカ・カブリ理論物理学研究所

Natsuhiko Yoshinaga, Spontaneous motion and deformation of a droplet driven by chemical reaction, *APS March Meeting 2014*, 2014年3月4日, アメリカ・コロラドコンベンションセンター

Natsuhiko Yoshinaga, Dynamics of shape in nonequilibrium soft materials, *The*

AIMR International Symposium 2014, 2014年2月19日, 仙台国際センター

Natsuhiko Yoshinaga, Dynamics of shape in nonequilibrium soft materials, Cooperation of Computational Materials Science and Mathematics toward Smart Materials Design II What Materials Informatics brings in? , 2014年1月9日, 東北大学

義永那津人, Physical picture of a continuum model for crack propagation, 日本応用数理学会研究部会「連続体力学の数理」第13回ワークショップ CoMFoS13, 2013年10月13日, 金沢大学サテライト・プラザ

Natsuhiko Yoshinaga, Spontaneous motion and deformation of a droplet driven by chemical reaction, Dynamics of Suspensions, Gels, Cells and Tissues, 2013年6月26日, イギリス・アイザックニュートン数理科学研究所

Natsuhiko Yoshinaga, Spontaneous motion and deformation of a droplet, Mathematical Modelling and Analysis of Complex Fluids and Active Media in Evolving Domains, 2013年5月16日, イギリス・アイザックニュートン数理科学研究所

義永那津人, 細胞の力学と、人工システムにおける自発運動, 計算科学ユニット第7回研究交流会, 2013年4月22日, 京都大学

義永那津人, 自発的に運動する液滴は pusher か puller か?, 日本物理学会第68回年次大会, 2013年3月27日, 広島大学

Natsuhiko Yoshinaga, Self-propelled motion and deformation of a droplet driven by chemical reaction, Wetting and Capillarity in Complex Systems, 2013年2月21日, ドイツ・マックスプランク複雑系物理学研究所

Natsuhiko Yoshinaga, Self-propulsion and deformation of a fluid droplet, Workshop on Active Soft and Biological Matter, 2012年10月3日, フランス・Ecole de Physique des Houches

義永那津人, Mechanics of gels and spontaneous motion of droplets as biologically-motivated systems, 第50回日本生物物理学会年会, 2012年9月22日, 名古屋大学

Natsuhiko Yoshinaga, Active Motion of Janus Particle by Self-thermophoresis, 10th International Meeting on Thermotransport, 2012年6月5日, ベルギー・ブリュッセル自由大学

義永那津人, 北畑裕之, 住野豊, 永井健, 化学反応による液滴の自発運動, 日本物理学会第67回年次大会, 2012年3月24日, 関西学院大学

Natsuhiko Yoshinaga, Ken H. Nagai, Yutaka Sumino, and Hiroyuki Kitahata, Self-propulsion of a drop driven by Marangoni flow, Regional Bio-Soft Matter Workshop: Non-equilibrium statistical Physics in Bio-Soft Systems, 2011年10月28日, 台湾・国立台湾大学

Natsuhiko Yoshinaga, Ken H. Nagai, Yutaka Sumino, and Hiroyuki Kitahata, Self-propulsion of a drop driven by Marangoni flow, Workshop: Collective Dynamics and Pattern Formation in Active Matter Systems, 2011年9月12日, ドイツ・マックスプランク複雑系物理学研究所

Natsuhiko Yoshinaga, Jean-Francois Joanny, Jacques Prost, and Philippe Marcq, Polarity Patterns of Stress Fibers, 7th International Conference on Biological Physics 2011, 2011年6月23日, アメリカ・カリフォルニア大学サンディエゴ校

〔図書〕(計1件)

Hiroyuki Kitahata, Natsuhiko Yoshinaga, Ken H. Nagai, Yutaka Sumino, "Dynamics of Droplets", 85-118 ページ, "Pattern Formations and Oscillatory Phenomena" edited by Shuichi Kinoshita, 280 ページ, Elsevier (2013)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.wpi-aimr.tohoku.ac.jp/~yoshinaga/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

義永 那津人 (YOSHINAGA, NATSUHIKO)  
東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・助教  
研究者番号: 90548835