

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26610131

研究課題名(和文)細胞分裂を伴う腫瘍成長の流体力学的シミュレーション

研究課題名(英文)Simulations of tumor growth with cell division

研究代表者

山本 量一 (Yamamoto, Ryoichi)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：10263401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：細胞をバネでつながった多数の粒子の集合体として表現し、基板上での細胞の形状変化と遊走運動を表現可能な力学モデルを構築した。具体的には、モータータンパク質であるミオシンが司る細胞の収縮と、接着分子が司る基板への接着とをモデルに組み込み、前者により形状変化を、後者により基板との相互作用を表現した。さらに、ミオシンやPIP3分子の時空間的な濃度変化を追跡するために、細胞膜上での興奮反応を導入した。これにより、分子の反応という分子スケールのダイナミクスから、形状変化と遊走運動という細胞スケールのダイナミクスへと階層をまたぐ、これまでにない非自明な力学モデルの構築に成功した。

研究成果の概要(英文)：We developed a cell model by connecting multiple particles with springs that can be applicable for crawling cells on a substrate by changing their shapes. The effects of cell contraction due to myosin and cell adhesion due to adhesive proteins against the substrate are implemented into the model. Furthermore, the spatio-temporal evolutions of the densities of myosin and PIP3 molecules have been resolved by using a reaction-diffusion equation on cell membrane. The present model allows us to bridge between different scales from molecules to shape change of cells.

研究分野：ソフトマターの計算科学

キーワード：シミュレーション アクティブマター 細胞遊走 生体組織

## 1. 研究開始当初の背景

最先端の医学・生物学が対象とする複雑な問題に対して、物理学的な視点からモデルを構築し、計算機シミュレーションで定量的に正しい予測が得られる日は来るだろうか？現状の計算機とモデリング技術では全く歯が立たないが、そう遠くない未来にこれを実現できるように、計算科学のフロンティアを常に前進させることに大きな意義がある。本研究では、ソフトマターと呼ばれる複雑な物質（高分子・液晶・コロイド・ゲル・界面活性剤など）に対して成功を納めた流体力学的モデリング手法を発展させ、細胞分裂を伴う腫瘍成長のシミュレーションに適用可能なモデルを構築することで、医学・生物学が対象とする複雑な問題へ計算科学を適用するための礎としたい。

生体材料や生体組織の場合、細胞死や細胞分裂（組織の新陳代謝）などの非常に遅い時間スケールで能動的に起こる現象を考慮する必要があるため、ミクロな分子シミュレーションをそのまま適用するのは不可能である。マクロレベルのモデルに基づく連続体力学シミュレーション法も用いられているが、異なるスケールをつなぐ問題は未解決である。本研究ではミクロ階層の影響をメソ・マクロ階層に効率よく反映したシミュレーションを実現すべく、流体力学に基づいたシミュレーションモデルの構築を目指している。

## 2. 研究の目的

本研究では、細胞分裂を伴う腫瘍成長を長時間スケールで起こる一種の物質移動現象として現象論的な定式化を試み、流体力学に基づいたシミュレーションモデルの構築を目指す。生体組織では細胞分裂や細胞死などにより能動的に内部応力が発生し、自発的な組織の成長・修復・変形が長い時間スケールで起こる。また、細胞分裂や細胞死の起こる確率はマクロな外力や変形に強く依存する。このようなミクロとマクロの能動的な結合を計算科学によって理解し制御しようとする試みはほとんど例がなく、短期間に急速な発展が見込まれる研究対象であるにもかかわらず未開拓である。

本研究では細胞分裂（ミクロ）と組織の成長（マクロ）の能動的な結合を定式化し、実験と直接比較可能なシミュレーションを実現する。このようなミクロとマクロの能動的な結

合を計算科学によって理解し制御する試みはこれまでに例がなく、応用に直結した基礎科学として短期間に急速な発展が見込まれる。期待できる成果として、学術的には理学的な基礎研究と工学的な応用研究をつなぐ新しい研究分野の創造に通じる。日本が力を入れる再生医療とも関連が深く、インパクトも大きい。

## 3. 研究の方法

生体を構成するすべての原子・分子をミクロなシミュレーションで取り扱うことで、あらゆる性質が予測出来るとする分子生物学的な立場は計算科学の究極の姿である。しかしごく特殊な場合を除いて、全てをミクロに扱うことは実現不可能である。今回我々が対象とする細胞分裂を伴う腫瘍成長のシミュレーションもその典型的な例である。仮にアボガドロ数個の分子を1秒間計算することを微生物のミクロな計算の目安とすれば、たとえ京コンピュータを占有しても1億年以上かかる。計算機の速度が5年で10倍早くなるムーアの法則がずっと続いたとしても、そのような計算を今世紀中に実現することは出来ない。水中で泳動する微生物の問題は、生物学的な対象を物理学的アプローチで攻略する格好の題材であるが、ここに計算科学を活用するためには何らかの簡略化を導入するしか方法がない。

我々がこれまで取り組んできたソフトマターでも同様の問題があるが、そこでは統計力学に基礎付けされた粗視化という理論的手法が他の分野に先駆けて発達した。ミクロを粗視化したメソスケールのシミュレーション手法が種々の具体的問題に対して開発され、大成功を納めている。このアプローチを、複雑なマルチスケール（ミクロ nm～マクロ cm）の階層構造が存在するのみならず、細胞死や細胞分裂などの非常に遅い速度で能動的に起こる現象をも考慮する必要がある生体組織の問題に適用し、理論的な解析を進めるための強力なツールとしたい。これに成功すれば、分子生物学とは一線を画する物理学的アプローチで生物学的な対象を扱う試みの先駆的な成功例となり、類似の問題を抱える様々な分野でブレークスルーを引き起こす引き金になる。

## 4. 研究成果

生体細胞の中には非常に多くのタンパク質

が存在し、それらが協調的に相互作用することで様々な運動が発現する。それらの全てのタンパク質の働きが特定されているわけではないが、一部のタンパク質の間に何らかの関係性があることが実験で明らかになっている。その一例として遊走中の細胞内でのタンパク質の局在化がある。遊走する細胞の前方にはアクチンとインテグリンが局在化し、後方にはミオシンと PTEN が局在化している。それらの物質の合成や分解に関与する重要なタンパク質が PIP3 である。

本研究では、一つの細胞をバネでつながった多数の粒子の集合体として表現する Subcellular Element Model (ScEM) の拡張により、基板上での細胞の形状変化と遊走運動を表現可能な力学モデルを構築した。具体的には、モータータンパク質であるミオシンが司る細胞の収縮と、接着分子が司る基板への接着とを ScEM に組み込み、前者により形状変化を、後者により基板との相互作用を表現した。さらに、ミオシンや PIP3 分子の時空間的な濃度変化を追跡するために、細胞膜上での興奮反応を導入した。これにより、分子の反応という分子スケールのダイナミクスから、形状変化と遊走運動という細胞スケールのダイナミクスへと階層をまたぐ、これまでにない非自明な力学モデルの構築に成功した。

細胞の収縮と基板との接着性を考慮することで ScEM を拡張し、細胞内部の生化学反応によって細胞の自発性を表現することで生体細胞の周期的な運動を再現した。つまり、本モデル細胞の運動パターンは内部の反応波のパターンに支配されている。このことは、タンパク質と酵素の反応という分子スケールのダイナミクスが、形状変化と遊走運動という細胞スケールのダイナミクスの起源となり得ることを示唆するものである。

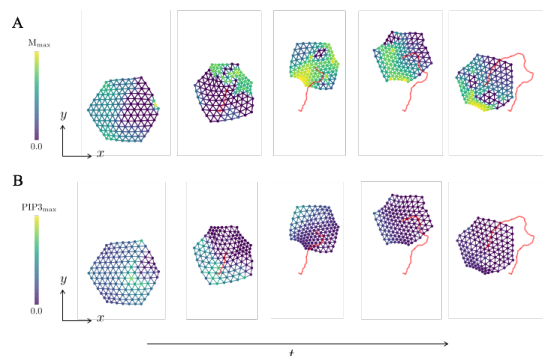


図 1. 遊走運動中のモデル細胞の形状変化と細胞内の化学物質の濃度分布との関係を示す

シミュレーションのスナップショット (上: ミオシン濃度, 下: PIP3, 赤線: 遊走する細胞の重心の軌跡). このシミュレーションに用いたモデル細胞では, 細胞内の生化学反応を考慮し, さらに各化学物質の濃度と細胞の力学的性質とを関連付けることで, モデル細胞の自発運動を実現している. (動画は下の URL から)

[http://www-tph.cheme.kyoto-u.ac.jp/temp/cell\\_viridis\\_200\\_translation.mp4](http://www-tph.cheme.kyoto-u.ac.jp/temp/cell_viridis_200_translation.mp4)

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

① Simon K. Schnyder, Yuki Tanaka, [John J. Molina](#), and [Ryoichi Yamamoto](#), Collective motion of cells crawling on a substrate: roles of cell shape and contact inhibition, *Scientific Reports*, in print. 査読有

② Norihiro Oyama, [John J. Molina](#), and [Ryoichi Yamamoto](#), Simulations of model micro-swimmers with fully resolved hydrodynamics, *J. Phys. Soc. Jpn.*, in print. 査読有

③ Gregory Lecrivain, [Ryoichi Yamamoto](#), Uwe Hampel, and [Takashi Taniguchi](#), Direct numerical simulation of a single particle attachment on a stationary immersed bubble, *Phys. Fluids* 28, 083301 (2016). 査読有  
DOI:10.1063/1.4960627

④ Chunyu Shih, [John J. Molina](#), and [Ryoichi Yamamoto](#), Dynamic polarization of a charged colloid in an oscillating electric field, *Molec. Phys.* 113, 2511-2522 (2015). 査読有  
DOI:10.1080/00268976.2015.1059510

⑤ [Shugo Yasuda](#) and [Ryoichi Yamamoto](#), Synchronized molecular-dynamics simulation for the thermal lubrication of a polymeric liquid between parallel plates, *Computers and Fluids* 124, 185-189 (2016). 査読有  
DOI:10.1016/j.compfluid.2015.05.018

⑥ Norihiro Oyama, [John J. Molina](#), [Ryoichi Yamamoto](#), Purely hydrodynamic origin for swarming of swimming particles,

Phys. Rev. E 93, 043114 (2016). 査読有  
DOI:10.1103/PhysRevE.93.043114

⑦ John J. Molina, Kotaro Otomura, Hayato Shiba, Hideki Kobayashi, Masaki Sano, and Ryoichi Yamamoto, Rheological evaluation of colloidal dispersions using the smooth profile method: formulation and applications, J. Fluid Mech. 792, 590–619 (2016). 査読有

DOI:10.1017/jfm.2016.78

⑧ Shugo Yasuda and Ryoichi Yamamoto, Synchronized molecular dynamics simulation via macroscopic heat and momentum transfer: an application to polymer lubrication, Phys. Rev. X 4, 041011 (2014). 査読有

DOI:10.1103/PhysRevX.4.041011

[学会発表] (計 10 件)

① Ryoichi Yamamoto, "The emergence of collective motion: from glass to biological systems" CerSJ-GOMD Joint Symposium on Glass Science and Technologies (Kyoto, Japan) [2016/11/16]. (招待講演)

② Ryoichi Yamamoto, "Collective Motion of Cells Crawling on a Substrate" The 4th International Conference on Molecular Simulation (ICMS2016) (Shanghai, China) [2016/10/23–2016/10/26]. (招待講演)

③ Ryoichi Yamamoto, "Collective motion of active swimming particles analogous to acoustic wave propagation" The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015) (Honolulu, USA) [2015/12/15–2015/12/20] (招待講演)

④ Ryoichi Yamamoto, "Simulating Particles Moving through Fluids" Physics of Structural and Dynamical Hierarchy in Soft Matter (Tokyo, Japan) [2015/03/16–2015/03/18] (招待講演)

⑤ Ryoichi Yamamoto, "DNS of colloidal dispersions using the smoothed profile method: formulation and applications" High Performance and Parallel Computing for Materials Defects and Multiphase Flows (Singapore) [2015/03/02–

2015/03/06] (招待講演)

⑥ Ryoichi Yamamoto, "Direct Numerical Simulations (DNS) of Swimming Particles" International symposium and workshop on Computational condensed matter: advances and challenges (CompMat2014) (Whitehaven, The Lake District, UK) [2014/09/07–2014/09/09] (招待講演)

[図書] (計 2 件)

① John. J. Molina, and Ryoichi Yamamoto, Chapter 8 of "Computer Simulation of Polymeric Materials: Applications of the OCTA System", (Springer, 2016)

DOI:10.1007/978-981-10-0815-3

② 山本量一, 大山倫弘, John J. Molina, Simon K. Schnyder, ソフトマターのモデリング: 非平衡系・生物系への挑戦, 化学工学, 81, 282–285 (2017).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山本 量一 (YAMAMOTO, Ryoichi)  
京都大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号: 10263401

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者

モリーナ ジョン (MOLINA, John)  
京都大学・大学院工学研究科・助教  
研究者番号: 20727581