

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26800219

研究課題名(和文)細胞運動の数理モデルに向けた、アクティブマターの自発運動と変形の解明

研究課題名(英文) Spontaneous motion and deformation of active matters: toward understanding of cell motility

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・准教授

研究者番号：90548835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：アクティブソフトマターの物理学の理論的基盤を構築することを目指し、非平衡状態であるシステム、特に細胞運動のような自発運動についての研究を進めてきた。最近実験的に構築された、化学反応によって、等方的な環境でありながら自発的に対称性を破って運動する液滴について、その自発運動と変形のメカニズムと液滴間の相互作用について理論的に解析を行った。特に流体力学に注目して、液滴が自発的に作り出す流れ場の一般的な形式を構築した。また、自発運動する粒子の集団運動を示す非平衡相転移についての理論的な解析を進め、流体力学的相互作用によってマクロな配向状態が実現することを示した。

研究成果の概要(英文)：Spontaneous motion has attracted lots of attention for its potential application to biological problems such as cell motility. Recently, several experiments showing spontaneous motion driven by chemical reactions have been proposed and revealed the underlying mechanism of the motion. Accordingly, several simple theoretical models have been extensively studied such as active Brownian particles, squirmers, and self-thermophoretic swimmers. We theoretically derive nonlinear equations showing a transition between stationary and motile states driven due to chemical reactions. A particular focus is on how destabilisation of an isotropic concentration field through hydrodynamic flow. Due to self-propulsive motion and flow around the drop, a spherical shape becomes unstable.

We have also clarified that hydrodynamic interactions and the interaction mediated by a concentration field give rise to collective behaviors such as motility-induced phase separation, global polar state, and clustering.

研究分野：アクティブソフトマテリアルの物理学

キーワード：アクティブマター 非平衡物理 非線形ダイナミクス 生物物理 流体力学 マランゴニ効果 細胞運動

## 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで、高分子や液晶、コロイド、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含んだソフトマテリアルの不均一構造に対する理論的研究に取り組んできた。本研究では、細胞のようなより複雑で、さらに非平衡状態であるシステムについての研究を通じて、ソフトマターの物理学を拡張したアクティブマターの物理学の理論的基盤を構築することを目指した。特に、最近、細胞運動や細胞運動を模した実験系が構築可能になってきており、それらの理論的な理解が必要となっている。そこで、まず、我々がこれまで行ってきた、細胞骨格をモデル化するアクティブゲルの理論と、より大きなスケールでの細胞運動の最も単純化されたモデルとしての自己駆動される液滴とその変形、さらに集団運動について研究を進めることで、アクティブマターの理解を目指している。本研究では、内部自由度を含んだ自己駆動粒子のモデルを構築し、それらの普遍的な性質を理解することに主眼を置いている。生体分子群が非平衡状態でいかに協同的に振舞い、細胞レベルでの運動や変形につながるのか、また個々の細胞の運動性や形のダイナミクスが細胞組織のどのような機能へとつながるのかを、できるだけ単純な系を用いて明らかにしたい。

## 2. 研究の目的

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のように、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。本研究は、細胞を流動場と見なし、内外の流れ場と変形、運動の関係を明らかにすることを目的とする。特に、内部状態を縮約した界面(細胞膜)に対する方程式を導くことを目標とする。このような細胞のモデルとしての流体力学が構築できれば、細胞の種類や構成要素に強く依存しない普遍的な記述が可能になるのではないかと期待している。

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、(i)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、(ii)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った。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。さらに、その妥当性

を、微視的なモデルによるシミュレーションや化学反応を用いたモデル実験系で検証する。

## 3. 研究の方法

本研究では、細胞の内部構造を取り入れた理論モデルの構築と不均一な表面張力下での流れ場と液滴の運動・変形についての研究を進める。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。この変換には表面張力が重要な役割を果たし、一方で、形状を保つために細胞表面にかかる力として現れ、別の観点としては、内外の流動場を引き起こす。二つの視点を融合することによって、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。分子シミュレーションやモデル実験系を構築して相補的に研究を進めていく。特に以下の点に注目して研究を進める。

## (1) 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。

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。具体的には、反応性の界面活性剤を用いて非平衡状態を実現する。また、光感受性の界面活性剤を用いることで表面張力をコントロールすることを可能ではないかと考えている。これによって液滴の形を制御しながら運動との関係を調べることが可能である。

## (2) 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の時間発展方程式が得られると考えている。

### (3) 流体モデルの数値計算

流体モデルの数値計算を行い、パラメータ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 法の拡張によって解決できると考えている。

## 4. 研究成果

本研究の趣旨は、細胞の多自由度からなる構成要素を力学的な性質に注目して縮約することで、細胞運動や組織の動力学についての基礎的な数理モデルを構築することである。細胞骨格をモデル化するアクティブゲルの理論と、より大きなスケールでの細胞運動の最も単純化されたモデルとしての自己駆動される液滴とその変形との二つの異なるスケールの間をつなぐことによって、内部自由度を含んだ自己駆動粒子のモデルを構築することを目標としている。平成 26 年度は、アクトミオシンバンドルの粘弾性と、アクトミオシンバンドル内の不均一性と力発生のメカニズムに注目して研究を進めていくことによって、細胞内部をソフトマターの集合体として記述することを計画していた。まず、細胞内部のアクチンからなる細胞骨格の自由度を取り扱うために極性を取り入れたモデルについて解析を進めた(図 1)。分子モーターによる細胞骨格の収縮力(アクティブストレス)を取り入れることにより、モデル細胞内での極性の分布は非一様になり、それによって非対称性が誘起されて運動へとつながる。我々は、細胞界面のダイナミクスに注目し、アクティブストレスが非一様な表面張力であると解釈され、そのために周囲の流れを引き起こすことを明らかにした。

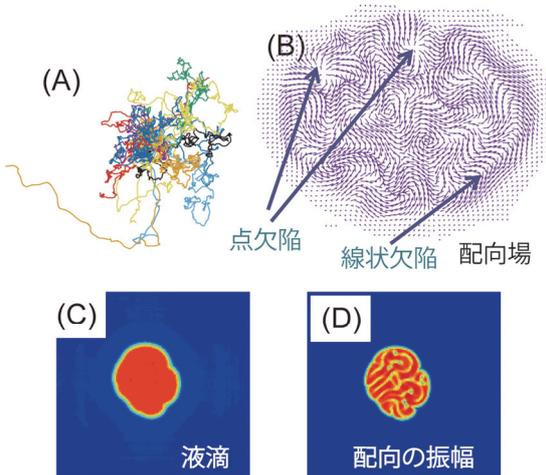


図 1. 一つの Active Nematic Drop の不規則な運動。(A) 多数の液滴の運動の軌跡、(B) 液滴内部の配向場、(C, D) 運動中の液滴の変形と内部の配向場の振幅。内部の配向場  $(p(r))$  が不均一性によってアクティブストレスを生じる。それによって液滴内外に流れ場を誘起して、液滴が変形しながら運動する。運動の軌跡を解析すると、短時間では ballistic に、長時間では拡散的に運動する (A)。液滴内部には、全体の変形に伴って配向場の乱れが生じる (B)。その中には、点欠陥や線状の欠陥が現れる。一つの液滴の場合には、アクティブストレスを大きくするにつれて、並進運動、自転運動、回転運動、ジグザグ運動などが実現し、アクティブストレスが十分大きい場合に図のような乱れた運動をする。

また、自発運動に関する、これまで中心的に議論されてきた直線運動だけではない、回転や振動運動に関する理解を深めるために、二次元での閉じ込められた自発運動粒子の運動について理論的に調べた。系の回転対称性を仮定することによって、運動速度と位置に対して 3 次まで展開した一般的なモデルを構築し、これを解析することによって振動運動と回転運動が存在し、それらの間の分岐に対するパラメータの条件を理論的に求めた。これらの結果は、論文としてまとめて Journal of Chemical Physics 誌に掲載済みである。

化学反応によって液滴から濃度場を生成する、あるいは消費する液滴は、この反応が等方的であっても自発的に対称性を破って運動する。この自己駆動液滴は、界面活性剤などによって表面張力を変化させる化学物質が液滴から溶け出すことによって、周囲に濃度分布を形成することによって実現する。我々は、この現象のモデルとして、液滴にソース項を持つ濃度場のダイナミクスと流体力学との結合によって、化学反応の反応速度を大きくしたり粘性を下げることによって、一つの液滴の周りの濃度場が対称性を破って一方向に運動することを明らかにしてきた。本研究では、液滴が生成する濃度場が相互作用によってゆがむことを理論的に計算し、また液滴が作り出す流れの影響と比較し解析を行った。その結果、濃度場のダイナミクスと流体方程式から、二つの液滴の縮約された運動方程式を導出することができた。自発運動液滴のアクティブティの無次元量の符号が二つの液滴で同じ場合には液滴は反発し、逆の場合には引力が生じる。これは、双方の液滴が、化学物質を生成している、あるいは両方とも消費している場合には斥力が生じ、片方が生成、もう片方が化学物質を消費する場合には引力相互作用すること

を示している。この結果は Journal of Fluid Mechanics 誌に掲載済みである。また、Phase-Field モデルを用いて、液滴の界面をシャープだが連続的な場で表現し、濃度場と流体力学と結合させた数値計算を行った (図 2)。解析的な計算と比較することによって半定量的によい一致を得ている。理論と数値計算のどちらの結果でも、正面衝突の場合には、上記で述べた二種類の相互作用では、濃度場の重なりによる相互作用が支配的であることを示している。しかし、斜めから衝突では、流体効果を取り入れた場合にのみ強い配向の効果が数値計算で見られるなど、今後解析を続けるべき課題も見つかっている。

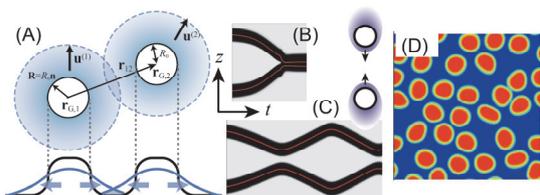


図 2. 化学反応により駆動される液滴の運動と相互作用、そして集団運動。(A) 各液滴が濃度場を生成をすることによって、濃度場の重なりが生じて相互作用する。相互作用する液滴の軌跡は、速度が速いと融合し(B)、ドリフト分岐点近傍では弾性衝突する(C)。(D) このような液滴が自発運動し変形しながら集団運動するスナップショット。

さらに、自発運動する粒子・液滴の集団運動の理論的研究を行った。特に、Janus (ヤヌス) 粒子の集団運動について主に研究を進めた。Janus 粒子は一様なエネルギー注入によって自発的な運動を生み出すことができる。理論的には、粒子の周りに生成する濃度場の不均一性によって粒子近傍に力学的ストレスを生じ、流れ場を形成して運動する。Janus 粒子は、上記の濃度場の重なりによる相互作用と流体力学的相互作用によって、その運動速度と方向を変える。我々は、二粒子間の相互作用を、遠方と近傍に分け、それぞれ計算し適当に内挿することによって一般的な配置における並進速度と回転速度を近似的に導出した。Janus 粒子は粒子表面の不均一性から、球状であっても方向を持っている。特に、不均一性を球面調和関数 (二次元では Chebyshev 多項式) で展開することによって特徴付け、0 次を除いた最低次のモードから、前後非対称な流れ場 (1=1 モード) と前後対称な流れ場 (1=2 モード) の二つのモードのダイナミクスに帰着させることができる。これは、Janus 粒子表面の不均一性に対応した球面調和関数の係数を用いて表現される。孤立した粒子の場合には、1 モードのみで並進運動が記述され、回転運動は存在しないが、相互作用によってモード間の結合が起きる。我々は、各モードの係数の時間

発展を球面調和関数の  $l$  モードの係数に対応する  $2l+1$  次元のベクトルに対する回転行列を用いて、複数粒子の場合にこれらで閉じた時間発展の方程式を導出した。運動方程式は、粒子間の相対位置、相対速度に対する非線形方程式になっており、その運動の力学フローを解析して運動の安定性について明らかにした。

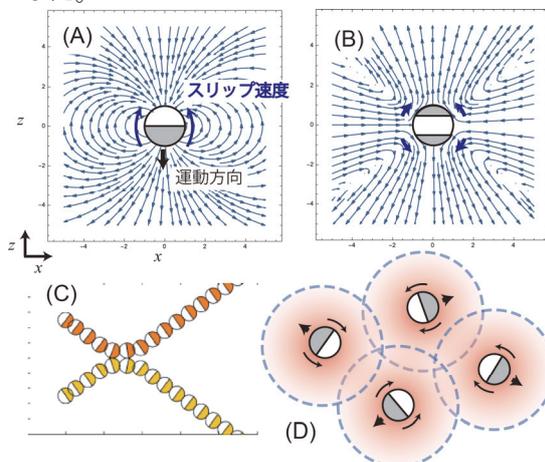


図 3. Janus 粒子の周りの流れ場(A, B)と相互作用。(A)  $l=1$  モードによって並進運動する粒子と(B)  $l=2$  モードによる運動方向に対して押し出すような流れ場 (pusher と呼ばれる)。二つの粒子が衝突すると、回転しながらしばらく併走した後に反発する。

さらに、多数の粒子を含む系で得られた方程式を数値的に計算し、自発運動する粒子の集団運動について解析を進めた (図 4)。粒子の運動は、孤立した状態での粒子の運動 と force dipole の符号付きの強さ  $v_2$  によって特徴付けられる。粒子が遠く離れている場合には、 $v_2 = 0$  の時相互作用による粒子の回転は起きず、また並進運動に対する相互作用も弱い。そのため、自発運動粒子が斥力のみで生じるマクロ相分離構造 (Motility-Induced Phase Separation) が実現する。一方、粒子が近づいた場合には、この遠く離れた流体相互作用の描像は破綻し、近距離の相互作用が重要な寄与をする。そのため、粒子が衝突すると回転し、入射角度によっては整列の効果が生じる。その結果、集団で同じ方向を向いて一方向に運動する状態が実現する。これはいわゆる Vicsek モデルに見られる集団挙動と非常に類似しており、我々のモデルのような流体相互作用を含んだ総運動量が保存する系であっても、長距離相互作用が遮蔽されて局所的な整列効果によって一方向集団運動が実現することが分かった。一方、 $v_2 \neq 0$  の場合には、相互作用によって粒子の回転拡散が駆動され、一方向の集団運動は消滅し、その代わりにダイナミックに入れ替わるクラスターが形成することが明らかになってきた。この結果は、現在修正を重ねて再投稿中である。

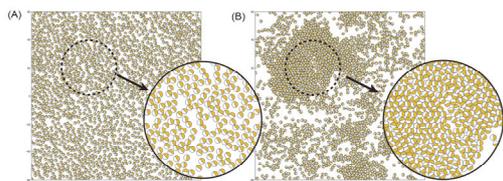


図 4. Janus 粒子の集団挙動の典型例。(A) グローバルな整列と (B) 自己駆動に起因する相分離。相互作用を遠距離と仮定して近似した場合には (B) のような Active Brown 粒子モデルと同様に振る舞うが、近接相互作用を考慮すると整列した状態が実現する。これは粒子近傍での流体相互作用による回転の効果の重要性を意味する。

## 5. 主な発表論文

(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 2 件)

- ① Shunsuke Yabunaka and Natsuhiko Yoshinaga, Collision between chemically-driven self-propelled drops, *Journal of Fluid Mechanics*, 809, 205-233 (2016) 査読有  
DOI: 10.1017/jfm.2016.602
- ② Yuki Koyano, Natsuhiko Yoshinaga, and Hiroyuki Kitahata, General Criteria for Determining Rotation or Oscillation in a Two-dimensional Axisymmetric System, *Journal of Chemical Physics*, 143, 014117 (2015) 査読有  
DOI: 10.1063/1.4923421

[学会発表] (計 24 件)

- ① 義永那津人, アクティブ液晶の自発運動と変形, 日本物理学会第 72 回年次大会, 2017 年 3 月 20 日, 大阪大学豊中キャンパス (大阪府豊中市)
- ② Natsuhiko Yoshinaga, Theory of Active Soft Materials, The AIMR International Symposium 2017, 2017 年 2 月 15 日, 仙台国際センター (宮城県仙台市)
- ③ Natsuhiko Yoshinaga, The Hydrodynamic Interaction and Collective Behaviors of Self-Propelled Particles and Drops, Gordon Research Conference: Complex Active & Adaptive Material Systems, 2017 年 2 月 1 日, ベンチュラ (アメリカ合衆国)
- ④ Natsuhiko Yoshinaga, The Hydrodynamics and Collective Behaviours of Self-Propelled Active Systems, A3 Workshop on Soft Matter

2017, 2017 年 1 月 20 日, 東北大学 (宮城県仙台市)

- ⑤ Natsuhiko Yoshinaga, The hydrodynamic interaction and collective behaviours of self-propelled particles and drops, International Workshop on Hydrodynamic Flows in/of Cells, 2016 年 11 月 24 日, 首都大学東京 (東京都八王子市)
- ⑥ Natsuhiko Yoshinaga, The Hydrodynamic Interaction and Collective Behaviours of Self-Propelled Particles and Drops, Current and Future Perspectives in Active Matter, 2016 年 10 月 29 日, 東京大学 (東京都文京区)
- ⑦ 義永那津人, 化学反応によって駆動される液滴の自発運動と集団挙動, 集団ダイナミクスに現れる時空間パターンの数理, 2016 年 10 月 13 日, 京都大学数理解析研究所 (京都府京都市)
- ⑧ 義永那津人, 化学反応による液滴の運動とアクティブ液晶, 日本物理学会 2016 年秋季大会, 2016 年 9 月 14 日, 金沢大学 (石川県金沢市)
- ⑨ 義永那津人, 自己駆動粒子とそれらの集団運動における流体力学の役割, 札幌非線形科学研究会, 2016 年 8 月 30 日, 北海道大学 (北海道札幌市)
- ⑩ Natsuhiko Yoshinaga, The Collective Behaviors of Self-Propelled Particles and Drops through hydrodynamic interactions, Patterns and Waves 2016, 2016 年 8 月 2 日, 北海道大学 (北海道札幌市)
- ⑪ Natsuhiko Yoshinaga, The Collective Behaviors of Self-Propelled Particles and Drops through Hydrodynamic Interactions, 新学術領域「ゆらぎと構造の協奏」第 3 回領域研究会, 2017 年 6 月 18 日, 九州大学伊都キャンパス (福岡県福岡市)
- ⑫ Natsuhiko Yoshinaga, Collective Behaviors of Self-Propelled Particles and Drops through hydrodynamic interactions, Minisymposium in Dynamics Days 2016, 2016 年 6 月 10 日, コルフ (ギリシャ)
- ⑬ Natsuhiko Yoshinaga, Hydrodynamic Interaction and Collective Behaviors of Self-Propelled Particles and Drops, Emergent dynamics of out-of-equilibrium colloidal systems at nano- to microscales, 2016 年 4 月 18 日, ローザンヌ (スイス)
- ⑭ Natsuhiko Yoshinaga, Hydrodynamics and Collective Behaviors of Self-Propelled Particles and Drops in Active Suspensions, The A3 mini-Workshop on Soft matter, 2016 年 3 月 25 日, 北京 (中国)

- ⑮ Natsuhiko Yoshinaga, Theory of Active Materials, The AIMR International Symposium 2016, 2016年2月22, 23日, 仙台国際センター(宮城県仙台市)
- ⑯ Natsuhiko Yoshinaga, Self-Propulsive motion and deformation of a chemically-driven drop, 68th Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics, 2015年11月24日, ボストン(アメリカ合衆国)
- ⑰ Natsuhiko Yoshinaga, Dynamics of Ordered Patterns and Defects, NanoMat 2015, 2015年5月28日, レンヌ(フランス)
- ⑱ Natsuhiko Yoshinaga, Self-propulsion of a droplet: motility and deformation, The Ninth IMACS International Conference on Nonlinear Evolution Equations and Wave Phenomena, 2015年4月3日, アセンズ(アメリカ合衆国)
- ⑲ 義永那津人, Janus 粒子の集団運動, 日本物理学会, 2016年3月22日, 東北学院大学泉キャンパス(宮城県仙台市)
- ⑳ 義永那津人, アクティブマターの数理解モデル, アクティブマター研究会 2016, 2016年1月23日, 九州大学箱崎キャンパス(福岡県福岡市)
- ㉑ 義永那津人, 自発運動するヤヌス粒子の間の相互作用, 日本物理学会第70回年次大会, 2015年3月22日, 早稲田大学早稲田キャンパス(東京都新宿区)
- ㉒ 義永那津人, 自発運動する粒子の間の相互作用, 新学術領域「ゆらぎと構造の協奏」領域研究会「アクティブマター研究の過去・現在・未来」, 2015年3月15日, 東北大学片平キャンパス(宮城県仙台市)
- ㉓ Natsuhiko Yoshinaga, Mechanics of active gels and spontaneous motion of droplets as biologically-motivated systems, RIMS International Conference: Mathematical Challenge to a New Phase of Materials Science, 2014年8月7日, 北海道大学電子科学研究所(北海道札幌市)
- ㉔ Natsuhiko Yoshinaga, Spontaneous motion and deformation of a droplet driven by chemical reaction, RIMS International Conference: Sapporo summer conference on dynamics of patterns in materials science, 2014年8月1日, 京都大学数理科学研究所(京都府京都市)

〔図書〕(計1件)

- ① 義永那津人, テクノシステム, 材料表面の親水・親油の評価と制御設計 第5章 界面自由エネルギーから運動エネルギーへの変換 第7節 温度勾配が駆動する粒子の運動～ Ludwig-Soret

effect～, 2016, 600(279-286)

〔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・准教授

研究者番号: 90548835