

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K18354

研究課題名(和文) 流体力学による精子集団遊泳の高精度予測と制御技術の開発

研究課題名(英文) Development of a highly accurate prediction and control technique for sperm population swimming by hydrodynamics

研究代表者

大森 俊宏 (Omori, Toshihiro)

東北大学・工学研究科・助教

研究者番号：10633456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：精子の運動は、細胞周りの流れや粘度といった力学環境によって支配されており、本研究ではそれら物理要素が精子運動にどのように影響を与えるのかを明らかにする。特に(1)粘弾性流体中の精子の運動を解析し、デボラ数に依らず遊泳の効率は維持されること、実験的に観察される波形変化は高効率化をもたらす。(2)精子二体干渉を解析、精子間に働く流体干渉によって協調運動が起こり、遊泳速度が単体遊泳時に比べ1割程度上昇する。(3)流体運動による多体干渉によって、一方向性の流れが誘起されることなどを明らかにした。これらの結果は、8編の雑誌論文にて発表している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では精子集団運動のメカニズムを流体力学、固体力学の連立によって解き明かすことを目的とする。本研究で得られた、波形変化による高効率化、協調遊泳による高速化、指向性の高まりは、すべて長距離遊泳や集団として卵子へと向かうのに有利に働くものであり、精子数の減少は単に受精確率を下げるだけでなく、細胞ダイナミクスをも変化させることを示すものである。これらの結果は、精子運動能や受精能を統合評価する新たな指標の創成につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Sperm motility is governed by the mechanical environment, such as the flow and viscosity around the cell, and this study aims to clarify how these physical factors affect sperm motility. In particular, (1) the analysis of sperm motility in viscoelastic fluids shows that the swimming efficiency is maintained independent of the Deborah number, and that the waveform changes observed experimentally lead to higher efficiency. (2) Analysis of two-body interactions: fluid interference between sperm causes coordinated movement and increases swimming speed by as much as 10% compared with that of single sperm. (3) The unidirectional flow is induced by the many-body interference caused by fluid motion. These results have been published in nine journal papers.

研究分野：数値流体力学

キーワード：精子遊泳 細胞間流体相互作用 流体構造連成

1. 研究開始当初の背景

我が国の出生数は100万人を割り込んでおり、少子化に歯止めを掛けられずにいる。一方で、不妊に悩むカップルが増えており、不妊症治療を受ける件数は年々増加傾向にある。不妊症治療は、自然妊娠を狙った「タイミング法」から始まり、それでも妊娠に至らない場合は、人工授精、体外受精へと段階的に治療を進めるのが一般的である。患者の精神的・経済的負担を考えるとタイミング法の段階で妊娠に至ることが望まれるが、妊娠に至るかは個人差が大きく運任せになる現状がある。もし、輸卵管内における精子や受精卵、初期胚の輸送状態を患者個別の状態に応じて定量的に評価できる技術が確立されれば、それは不妊初期治療の効果を評価する新たな指標となり、不妊治療のサポートにつなげることが出来るはずである。そのような細胞運動の定量評価に向けて、本研究では特に、精子運動に着目する。精子の遊泳能は受精能を考える際に極めて重要な要素であり、その遊泳は周囲流体の流れや粘度といった力学環境によって、個々の細胞および集団として発現する遊泳挙動が変化することが明らかになりつつある。精子の運動を支配する力学環境と、細胞運動との相互作用を明らかにすることで、精子遊泳を高精度に予測し制御する技術の創成が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、精子の運動、特に細胞集団としての振る舞いを高精度に予測する基盤技術の創成を目指す。本研究期間内においては、精子運動を司る鞭毛の力学状態を表現する計算モデルを開発し、鞭毛の運動と周囲流体との相互作用の解明を目指す。その計算モデルを起点とし個体レベルの精子運動、細胞集団へと解析をスケールアップすることで、精子集団運動のメカニズムを流体力学、固体力学の連立によって解き明かすことを目的とする。

3. 研究の方法

上記の目的を達成するため、以下に掲げる3ステップの順に研究を進める。

- (1)精子鞭毛の力学モデルの開発、ならびに粘弾性流体中での遊泳解析
- (2)精子二体干渉における遊泳速度、効率、指向性の変化
- (3)多体干渉問題への応用

モデルの基礎となるのは、これまで開発してきた、境界要素法と有限要素法による流体構造連成計算手法である。精子の遊泳速度はせいぜい百マイクロメートル毎秒程度であり、かつ自身の体長も百マイクロメートル以下である。そのため、精子周りの流れ場を特徴づけるレイノルズ数は1よりも十分に小さく、粘性支配の流れ場と仮定できる。本研究では精子周りの流れ場をストークス流れと仮定し、境界積分方程式として流れ場の記述を行う。鞭毛の弾性力を表現する平衡方程式を弱形式化することで鞭毛の固体力学を有限要素法によって離散化した。ここで問題となるのは、鞭毛運動を生み出す分子モータ(軸系ダイニン)の駆動力を如何に算出するかといった点になるが、本研究では、鞭毛の運動が「流体の粘性抗力」、「鞭毛の弾性力」、「分子モータの駆動力」の3つの力がバランスする系を仮定し、抗力については境界要素法から、弾性力については有限要素法からそれぞれ算出、力の釣り合い式に代入することで残った駆動力の時空間変化を算出した。

4. 研究成果

(1)粘弾性流体中での精子遊泳(業績：Omori & Ishikawa, Micromachine, 2019 など)

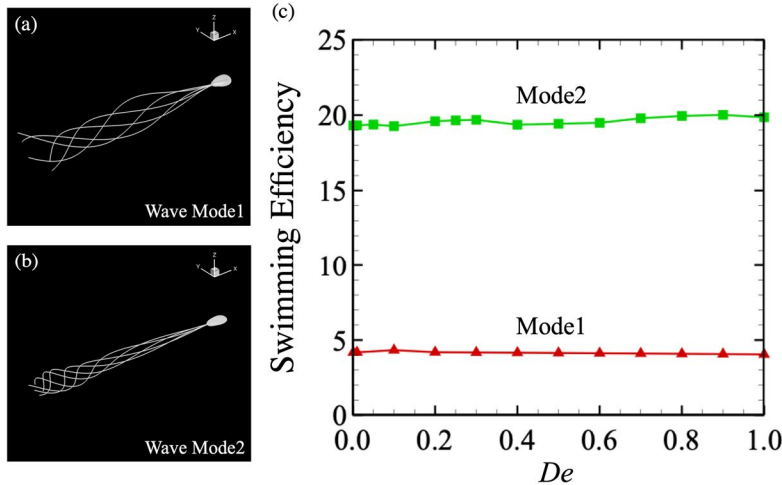


図1 (a,b)精子鞭毛波形, (c)遊泳効率：引用文献①

線形粘弾性流体である Maxwell 流体としてモデル化し，液相の粘性と弾性の効果をデボラ数 De で規格化した．低粘度流体中における波形と高粘度における波形，2つのモードの違いが遊泳効率に与える影響をしらべたところ，デボラ数に依らず効率は一定であり，高粘度波形で観察される前後非対称な波形がより高効率になることが観察できた(図 1 参照)．波形のモード変化は遊泳の高効率化をもたらし，これによって長距離移動が可能となることが示唆される．

雌生殖路内は高分子物質が懸濁する液相であるため単純なニュートン流体ではなく，粘弾性的性質を有することが知られている．そのため粘弾性流体中の精子運動は，輸卵管や子宮内で精子がどのように遊泳するのかを知る重要な要素となる．本研究では，粘液相を

(2)精子二体干渉問題 (業績：Taketoshi et al., Physics of Fluids, 2020 など)

精子と精子の間に働く流体干渉を定量化するため，精子二体干渉問題を解析した．鞭毛運動が作る流れによって他の精子との間に協調運動が起こり，協調遊泳によって遊泳速度がおよそ 10～16%ほど単体遊泳時より速くなる様子が観察できた．精子の個体数が運動を変化させることを示す結果であり，個体数の減少は単に受精確率をさげるだけでなく，細胞ダイナミクスをも変化させてしまうことが確認できた．

(3)多体干渉問題 (業績：Omori et al., PNAS, 2020 など)

さらに細胞数を上げて多体干渉問題へと解析を進めたところ，流体干渉によってランダム配置された精子の向きが揃い，集団として一方向へと泳ぐことが分かった．この効果は細胞集団として卵子へと向かうのに有利に働くものと予想され，受精プロセスの一翼を担うことが示唆される．また，鞭毛の多体干渉問題を繊毛虫，微細藻の挙動に目を向けたところ，鞭毛間の流体干渉によって遊泳効率が大幅に改善し，単細胞として遊泳するより 100 倍も効率が上がる．これは原初の単細胞が集まり多細胞化したメリットを示すものである．

<引用文献>

Omori & Ishikawa, Swimming of spermatozoon in a Maxwell fluid, Micromachine, Vol. 10, 78, 2019
Taketoshi et al., Elasto-hydrodynamic interaction of two swimming spermatozoa, Physics of Fluids, Vol. 32, 101901, 2020
Ito et al., Swimming mediated by ciliary beating: Comparison with a squirmer model, Journal of Fluid Mechanics, Vol. 874, 774-796, 2019
Omori et al., Swimming microorganisms acquire optimal efficiency with multiple cilia, PNAS, Vol. 117, 30201-30207, 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Toshihiro Omori, Hiroaki Ito, and Takuji Ishikawa	4. 巻 117
2. 論文標題 Swimming microorganisms acquire optimal efficiency with multiple cilia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 30201-30207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2011146117	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 -
1. 著者名 Nanami Taketoshi, Toshihiro Omori, and Takuji Ishikawa	4. 巻 32
2. 論文標題 Elasto-hydrodynamic interaction of two swimming spermatozoa	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phys Fluids	6. 最初と最後の頁 101901
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0022107	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 -
1. 著者名 Hiroaki Ito, Toshihiro Omori, and Takuji Ishikawa	4. 巻 223
2. 論文標題 Swimming mediated by ciliary beating: Comparison with a squirmer model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Fluid Mechanics	6. 最初と最後の頁 774-796
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/jfm.2019.490	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 -
1. 著者名 Toshihiro Omori, and Takuji Ishikawa	4. 巻 10
2. 論文標題 Swimming of spermatozoa in a Maxwell fluid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 78-87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/mi10020078	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 -

1. 著者名 K. Nakamura, T. Omori, and T. Ishikawa	4. 巻 116
2. 論文標題 Shear-induced migration of a transmembrane protein within a vesicle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 1483-1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2019.03.017	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 -

1. 著者名 Hiroki Kitamura, Toshihiro Omori, and Takuji Ishikawa	4. 巻 18
2. 論文標題 Impact of rheological properties on bacterial streamer formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Royal Society Interface	6. 最初と最後の頁 20210546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsif.2021.0546	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 -

1. 著者名 Takuji Ishikawa, Hironori Ueno, Toshihiro Omori, and Kenji Kikuchi	4. 巻 110
2. 論文標題 Cilia and centrosomes: Ultrastructural and mechanical perspectives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seminars in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 61-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcdb.2020.03.007	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 -

1. 著者名 T. Omori, K. Kikuchi, M. Schmitz, M. Pavlovic, C.-H. Chuang, and T. Ishikawa	4. 巻 930
2. 論文標題 Rheotaxis and migration of an unsteady microswimmer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Fluid Mechanics	6. 最初と最後の頁 A30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/jfm.2021.921	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

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 大森俊宏
2. 発表標題 微生物集団遊泳によって駆動する自走液滴
3. 学会等名 日本流体力学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森俊宏
2. 発表標題 ベシクル膜面における膜貫通タンパク質のせん断誘導
3. 学会等名 第31回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森俊宏
2. 発表標題 多繊毛化は微生物の遊泳効率を最大化する
3. 学会等名 制御と情報 - 生体への応用 - 研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Omori, H. Sugai, Y. Imai and T. Ishikawa
2. 発表標題 Fluid-structure interactions of nodal cilia axoneme
3. 学会等名 The 8th International Conference on Fluid Mechanics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大森俊宏, 伊藤宏晃, 石川拓司
2. 発表標題 繊毛虫の遊泳効率: 繊毛層内での散逸エネルギー
3. 学会等名 第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyoto Kubo, Toshihiro Omori, Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Dynamics of a swimming microorganism suspension
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Ogawa, Toshihiro Omori, Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Numerical simulation of the sponge's choanocyte chamber
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nanami TAKETOSHI, Toshihiro OMORI, Takuji ISHIKAWA
2. 発表標題 Numerical analysis of collective swimming of sperm in three dimensions
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yu Kogure, Toshihiro Omori, Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Mass transport in an aggregation of swimming microorganisms
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹歳七海, 大森俊宏, 石川拓司
2. 発表標題 精子集団の3次元遊泳シミュレーション
3. 学会等名 日本流体力学会 年会2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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			
ドイツ	RWTH Aachen University			
セルビア	University of Belgrade			
中国	台湾科技大学			