

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：32660

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13866

研究課題名(和文) 遊走細胞の集団運動を意識した実験・数理モデル系の作成と解析

研究課題名(英文) Experimental and mathematical models of collective motion - for the understanding of migrating cells

研究代表者

住野 豊 (Yutaka, Sumino)

東京理科大学・理学部第一部応用物理学科・講師

研究者番号：00518384

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)：本研究では基板上を遊走運動する細胞集団に関し、非生物系の実験モデルと数理モデルの両面から理解を進めることを目的とした。実験的に捕捉可能で集団運動に顕著な影響を与える特性として、排除体積の形状、保存力・非保存力の競合、粒子状態遷移が上げられることを、実験・理論の双方より明らかにした。特に保存力・非保存力の競合が容易に見られる、拡散場を介して結合する集団運動系は保存力と競合し多様な集団運動相を示すことから今後新たな集団運動のクラスとして着目されると思われる。この際、我々の開発した、水面上を運動する液滴や粒子系、交流電場下で駆動されるポリスチレン粒子系はモデル実験系として有効となると考えられる。

研究成果の概要(英文)： The aim of this project is to model collective behavior of cell moving on a substrate. As a method, we used non-biological experimental model as well as mathematical model. We found that shape of excluding volume, competition between conservative and non-conservative force, transition of particle condition, can be relevant components affecting on collective motion in an experimentally tractable manner.

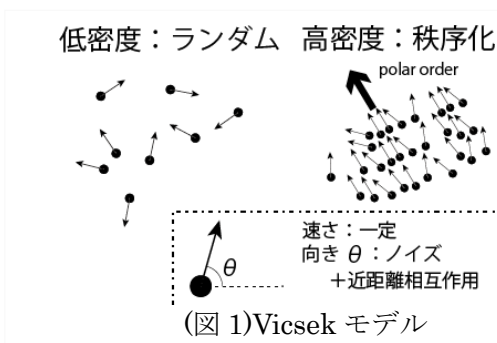
Our experimental as well as mathematical model showed that the collective motion of elements that is coupled though diffusion field will be an interesting class, in which competition between conservative and non-conservative force appears. Our experimental model system developed in this project, droplet and particle moving on a water surface, and polystyrene particle moving under alternating electric field, will be candidates for models to reproduce collective behavior of cells interacting though diffusion field.

研究分野：非平衡ソフトマター物理

キーワード：自己駆動粒子 パターン形成 細胞運動 細胞変形

1. 研究開始当初の背景

局所的に運動エネルギーを生成し、運動する素子の集団を自己駆動粒子と呼ぶ。このような自己駆動粒子の集団をモデルする目的で Vicsek モデルが導入された[1]。Vicsek モデルとは 1995 年に T. Vicsek により提唱された自己駆動粒子集団の特性を再現する最も簡単な数理モデルの 1 つである(図 1)。主に 2 次元連続空間を仮定し、個々の粒子は大きさのない点粒子で位置と向きを有している。各粒子はその向きの方向に一定の速さで運動し、運動方向には時間的に無相関なノイズがはたらく。また、粒子間の相互作用は近傍の粒子との方向をそろえる形で導入されている。



このような Vicsek モデルはその単純性のため、数値計算シミュレーションや解析的計算の双方より知見が収集されている。低密度では乱雑相、高密度では向きをそろえた秩序相が再現される。更に、その秩序相、乱雑相の間の転移がパラメータに対して不連続に転移を示すこと、転移の途上においてバンド構造が現れること、秩序相が Giant number fluctuation を示すことなどが見いだされている[2]。また、分子モーターの集団[3]や大腸菌[4]などにより、これらの Vicsek モデルの再現が試みられている。その一方で、実際の 2 次元空間の集団運動、基板上を遊走運動する細胞の集団運動に関しては、予言能力を有していない。これは、Vicsek モデルの単純化が極端なため、細胞の持つ自由度を描ききれないからである。

2. 研究の目的

本研究では、基板上を遊走運動する細胞集団に関して非生物系の実験によりモデルし、更にその実験モデル系に関して数理的モデルを用いて理解を進めた。ここから、実際の遊走細胞にも適用可能なモデル系の最小条件を見いだすことを究極の目的とした。この際、特に遊走細胞は、静止状態では極性を有さず自発的に対称性を破って運動すること、また、細胞は単一では無く複数種の混在からなっていることの 2 点の特性に着目し研究を行うこととした。

3. 研究の方法

遊走細胞運動で見られる自発駆動特性

を持つ粒子系として以下の実験モデル系、数理モデル系双方の観点から研究を遂行した。

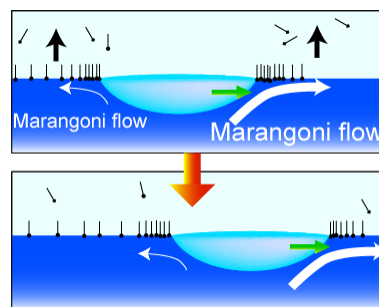
(a) 実験モデル系

擬 2 次元条件下で対称性を破り自発運動を継続する実験系として界面張力で水面上を自発運動する(a-1)樟脳粒子系[5]、(a-2)ペンタノール液滴系[6]に関して研究を遂行した。また、擬 2 次元条件で相互作用を変化させ離合・集散を示す実験系として(a-3)交流電場(AC 電場)下で運動するポリスチレン粒子系[7]に関して研究を行った。

以上に加え、遊走細胞運動系の模倣として弾性体の生成により運動する実験系を構築した。細胞は細胞膜直下にアクチンミオシンゲルを構成することで、力学生成を行う。また、アクチンミオシンゲルはゾルゲル転移を示すことで粘弾性を変化させる。こうした界面近傍での粘弾性変化の影響を理解するため、擬 2 次元領域で界面近傍での会合体生成に起因して界面変形を示す(a-4)閉鎖ケミカルガーデン系[8]を構築・解析した。

(b) 数理モデル系

数理モデル系としては大きく分けて、(b-1)粒子変化や排除体積の効果を取り込むことで Vicsek モデルを拡張した系、および樟脳やペンタノール液滴の集団を模倣する(b-2)拡散場により駆動する粒子系の 2 種の数理モデルを特に解析を行った。



(図 2) マランゴニ効果による液滴の運動

4. 研究成果

(a-1, 2) 気水界面上に界面張力を低下させる、すなわち界面活性を持つ化学物質を静置すると、気水界面の界面張力の空間不均一により対流が発生する(マランゴニ効果)。界面活性を持つ化学物質として、昇華性や揮発性、溶解性を持つ物質を用いると、気水界面から化学物質が取り除かれ対流が持続する。この際、溶液の粘性や界面活性、昇華・揮発・溶解速度が条件を満たすと、化学物質すなわち樟脳・ペンタノール液滴の静止状態が不安定化し、自発的に対称性を破ることで自己駆動する(図 2)。このようなマランゴニ効果による自発運動系は擬 2 次元条件下で運動を遂行するとともに、多数粒子・多数液滴を準備できることから、細胞集団のような密集集団運動の条件を満たす事が期待される。本系では、樟脳粒子を用いることで固定された形状に

よる運動特性の評価を遂行した。一方、ペンタノール液滴系では、形状変化の影響があらわに表れる点に着目して実験を遂行した。特に興味深い点として、水面上の粒子・液滴間には横毛管力と呼ばれる引力的な保存力が生じる一方、マランゴニ効果は散逸的な斥力を示す。以下、それぞれの実験系に関して詳細を示す。

(a-1) 水面上に浮かべた樟脳粒子は、マランゴニ効果により、ほぼ一定の速さで運動を継続する。このような自己駆動粒子は、外場の影響により容易にその運動方向を制御できる。ところが、外場や粒子自身の形状の影響に関してはあまり考慮されていなかった。このような埋め込まれた対称性の破れは、対称性を自発的に破り運動する粒子系において支配的な影響を与える。そこで、本研究では形状の制御の容易な樟脳粒子系に対して、外場の形状と粒子自身の対称性の2つに着目し研究を行った。

まず、外場形状の影響に関しては、円形の水路に対して段階的にカイラル対称性の破れを導入できる実験系を構築し、粒子の運動が等確率に時計回り・反時計まわりを示す状態から、一方向の運動が選択的に得られる系を構築し、その機構を数理モデルで解析した。本研究に関しては *J. Phys. Chem. B* 誌において発表された(雑誌論文(3))。

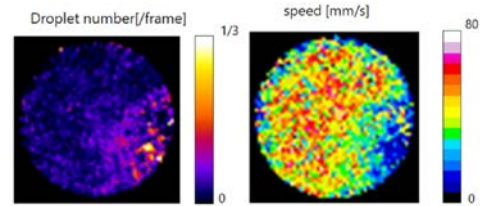
また、過去に円形の粒子の分岐特性が知られていた[9]背景に対し、本研究では特に樟脳粒子2個を結合した系に着目した。こうした粒子は、円形の粒子とは異なり回転の自由度を持つ。ここでは、この2個の粒子を結合した棒の中心部分を固定したローターを作成し、回転運動の分岐に関して研究を行った。このような回転の自由度、特に自発回転に関しては集団運動であまり考慮されておらず、今後、回転と並進運動が結合した挙動、およびそうした粒子の集団挙動の研究につながると考えられる。本研究に関しては *Phys. Rev. E* 誌において発表された(雑誌論文(1))。

(a-2) 水面上を運動するペンタノール液滴は、自発的な運動とともに液滴の変形を示す。この際、液滴が変形することで直進運動が安定化する[6]。このため、ペンタノール液滴の集団運動特性は、変形と運動が結合しうる遊走細胞の集団運動のモデルとして最適と言える。ところが、横毛管力の影響および濡れ性の影響により自己駆動する際、ペンタノール液滴は壁に吸着してしまう。このため、ペンタノール液滴系において液滴の集団運動は観察されていなかった。

この状況の下、我々はテフロン板上にOHPシートを切り抜いた容器を用い集団運動様相の観察を行った。この容器を用いることで液滴が壁面に付着しなくなり、長時間の観察が可能となった。このような液滴の集団様相を長時間観察することで、液滴が多数集合し運動の抑えられた集合構造が生まれる

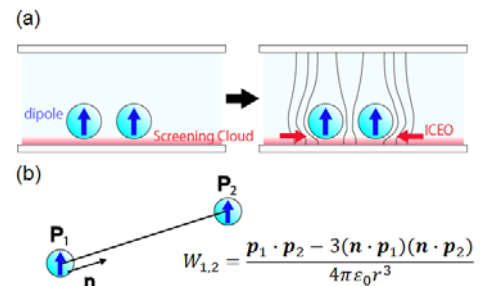
ことを見いだした(図3)。

また2つの円をつないだ形の容器を用い、一方の円にのみ液滴を注入した条件から実験をスタートさせた。すると、液滴が他方の円に移動する際、他方の円に液滴がより多く移行してしまうオーバーシュートが生じることを見いだした。このような結果を説明するには、濃度場により結合した機構に加え、横毛管力の影響を取り入れる事が必須であると考えている。こうした保存力と非保存力の競合は、実際の集団運動系において重要な寄与をもたらすと考えられる。以上の結果は物理学会で発表された。現在、後述の数理モデルを用いて数値的な再現を目指している。



(図3)液滴の集団が示す自発的な集合化

(a-3) 本系は、ポリスチレン粒子の分散した水相を透明ガラス電極によりなる薄いセル中に導入した系である。このガラス電極により水相に交流電場を印可すると、極板近傍には電場を遮蔽するための遮蔽雲が誘導される。また、ポリスチレン粒子は電場と平行方向、ガラス電極とは垂直方向に電気双極子を持つ。更にこうして生じた電気双極子ポテンシャルにより、極板近傍に極板と平行方向の電場が生じ、誘導電荷電気浸透流(ICEO)が生み出される。このICEOはポリスチレン粒子に向かう方向に生じるため、ポリスチレン粒子同士を引き寄せる働きをする。一方、粒子間には電気双極子同士の相互作用も存在する。このため本系はICEOにより散逸的な引力(図4a)と、斥力的にはたらく保存力が競合する系となる(図4b)。



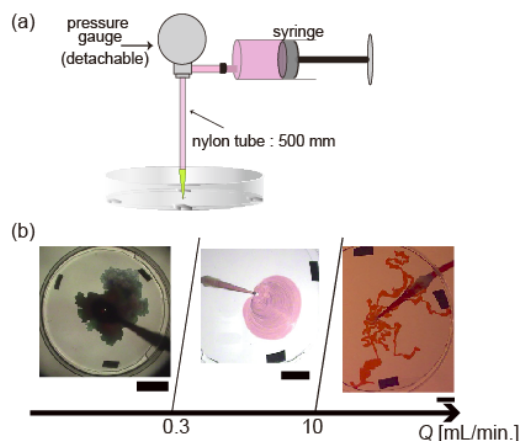
(図4)コロイド粒子運動系にはたらく力

(a) ICEOによる引力, (b)双極子相互作用

本系で特に粒子が平面内で三角格子の結晶を作成した状態が安定となる条件で異なるサイズの粒子を混合した。すると、いつ

までも結晶構造が安定化せず、組み替えが繰り返される集積ダイナミクスとのスローダウンが見いだされた。これらの結果は物理学会・コロイド界面化学討論会で発表された。現在、この集積ダイナミクスのスローダウンに関して、数理モデルを構築中である。

(a-4) 閉鎖ケミカルガーデン系とは、混合することで凝集物を生成するケイ酸ナトリウム水溶液(水ガラス)と金属塩水溶液を用いた系である。観察する設定としてヘレショウセルと呼ばれる、アクリル板によりなる薄いセルを用いた。このセル中に水ガラスを導入した後、セルの中心部より金属塩水溶液を定常速度で注入した(図 5a)。すると、注入溶液の先端界面で凝集物が生成するとともに、注入先端の界面が複雑に変形した。特に我々は注入速度を制御パラメータとした。すると、注入速度に応じて藻型・殻型・紐型の3様相が観察された(図 5b)。紐型の状態では、注入先端が分枝し多数の枝が生じる様相が見いだされた。



(図 5)(a)閉鎖ケミカルガーデン系の模式図 (b)流量をパラメータとした閉鎖ケミカルガーデン系で見られるパターンの様子 (スケール: 10 mm)

この様子は、先端部分に着目すると2次元面内を自発的に運動するパルスと見なすことが出来る。興味深いことにこのパルスは、注入により全結合しているため、パルスは次々と分裂するものの、一定の数で飽和する。本系に関して、注入先端の界面モデルを構築し、パルスのダイナミクスの特性を記述することに成功した。本研究に関しては *Phys. Rev. E* 誌において発表された(雑誌論文(2))。こういった、間接的に結合された自己駆動粒子の集団様相は、今後の研究対象として興味深いと考えられる。

(b-1) 自ら運動する粒子の最も簡便な数理モデルである Vicsek モデルを拡張し、2状態間の遷移を取り入れた数理モデルおよび粒子間に短距離の排除体積を導入したモデルを構築・解析した。

2状態間の遷移は、大腸菌など run 状態と tumble 状態を行き来する粒子の集団運動

を意識してモデルを構築した[10]。こうした2状態の遷移を考慮すると状態間遷移確率が高い場合にはランダムになる一方、状態間遷移確率が低い場合には配向秩序が生まれることを見いだした。また、こうして得られた2状態モデルの転移挙動は、本来の Vicsek モデルとは異なり2次転移的な振る舞いを示すことを見いだされた。これらの結果に関しては物理学会において発表され、現在論文としてとりまとめの途上である。

また、Vicsek モデルに対して排除体積を導入した数理モデル、Vicsek モデルの運動方向の変化を *under damping* の極限をとった際のモデルに関しても研究を行った。排除体積を持つモデルは、実際に密集構造をとる遊走細胞は、接触する程度まで密度が上昇するので、その影響を取り入れた際の影響を捉えたものとなっている。また、鳥や魚などは運動方向の変化は *under damping* の記述で再現できることが知られており[11]、これらを取り込んだモデルとなっている。それぞれの結果に関しては物理学会において発表された。現在これらはさらなる解析を行っている。

(b-2) 水面上を運動する樟脳粒子やペンタノール液滴の間には、水面を変形させるためメニスカスの影響として横毛管力が生じる。このような横毛管力は保存力である。一方、樟脳粒子やペンタノール液滴の間には、樟脳・ペンタノールの濃度場を介した非保存的な斥力相互作用が存在している。また、ICEO により駆動される粒子間には、ポテンシャル力である電気双極子相互作用に加え、流動場を介した非保存的な引力相互作用が存在している。このような、保存力と非保存力の競合は、非平衡系特有であり、非保存的な力で駆動される自発運動系では一般的に観察される。

そこで、本研究で水面上を自発運動する樟脳粒子をモデル系として、保存力として引力、非保存力として斥力を持つ粒子の集団挙動に関しての研究を遂行した。結果、引力により集団化が生じ、加速・減速を繰り返す様相など、多様な運動相が発見された。この内容に関しては物理学会において発表された。現在数理モデルの簡略化と、分岐解析に基づいた理解を行っている。

#### まとめ

本研究を通して、実験的に捕捉可能で集団運動に顕著な影響を与えるものとして、形状・保存力—非保存力の競合・粒子状態遷移が上げられることを、実験・理論の双方の観点より明らかにした。特に拡散場を介して結合する集団運動系は、遊走細胞としては一般的な問題設定である上、単純な相互作用の競争から多様な集団運動相を示すことから、今後新たな集団運動のクラスとして注目されると思われる。この際、我々の開発した、水面上を運動する液滴や粒子系、ICEO で駆動するポリスチレン粒子系はモデル実験系と

して有効となることが期待される。

<参考文献>

- [1] T. Vicsek et al., *Phys. Rev. Lett.* **75**, 1226 (1995)
- [2] G. Grégoire, et al., *Phys. Rev. Lett.* **92**, 025702 (2004); A. Peshkov et. al., *Phys. Rev. Lett.* **109**, 268701 (2012); A. Baskaran et al., *Phys. Rev. Lett.* **101**, 268101 (2008).
- [3] Y. Sumino et al., *Nature* **483**, 448-452 (2012), K. H. Nagai, et al., *Phys. Rev. Lett.* **114**, 168001 (2015).
- [4] D. Nishiguchi, K. H. Nagai, H. Chaté, and M. Sano, *Phys. Rev. E* **95**, 020601(R).
- [5] S. Nakata, et al., *Langmuir* **13**, 4454-4458 (1997).
- [6] K. Nagai, et al., *Phys. Rev. E* **71**, 065301(R).
- [7] T. Squires and M. Bazant, *J. Fluid Mech.*, 509, 217-252. (2004); K.-Q. Zhang, and X. Y. Liu, *J. Chem. Phys.* **130**, 184901 (2009),
- [8] F. Haudin, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111** 17363-17367 (2014).
- [9] Y. Hayashima, M. Nagayama and S. Nakata, *J. Phys. Chem. B* **105** (22), 5353-5357 (2001).
- [10] M. J. Schnitzer, *Phys. Rev. E*, **48** 2553-2568 (1993); H. C. Berg, *E. coli in Motion* (Springer, New York) (2004); M. Polin et al., *Science* **325**, 487-490 (2009).
- [11] W. Bialek et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* **109** 4786-4791 (2012); J. Gautrais et al., *J. Math. Biol.* **58**, 429-445 (2008).

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 6 件)

- (1) Yuki Koyano, Marian Gryciuk, Paulina Skrobanska, Maciej Malecki, Yutaka Sumino, Hiroyuki Kitahata, and Jerzy Gorecki, "Relationship between the size of a camphor-driven rotor and its angular velocity", *Phys. Rev. E* **96**, 012609 (2017). DOI: 10.1103/PhysRevE.96.012609
- (2) Shu Wagatsuma, Takuro Higashi, Yutaka Sumino, and Ayumi Achiwa, "Pattern of a confined chemical garden controlled by injection speed", *Phys. Rev. E* **95**, 052220 (2017). DOI: 10.1103/PhysRevE.95.052220
- (3) Satoshi Nakata, Hiroya Yamamoto, Yuki Koyano, Osamu Yamanaka, Yutaka Sumino, Nobuhiko J. Suematsu, Hiroyuki Kitahata, Paulina Skrobanska, and Jerzy Gorecki, "Selection of the Rotation Direction for a Camphor Disk Resulting from Chiral Asymmetry of a Water Chamber", *J. Phys. Chem. B* **120**, 9166-9172 (2016). DOI: 10.1021/acs.jpccb.6b05427

(4) 住野豊, "生き物を模倣する実験系とその応用" *化学工学誌* 第 81 巻, 第 6 号, p. 298-301 (2017).

(5) 住野豊, 我妻志友, "レオロジーと化学反応の結合がもたらす時空間パターンと自発運動系" *日本物理學會誌* 第 72 巻 No.5, p.339-343 (2017).

(6) 住野豊, 山田悟史, 長尾道弘 "界面活性剤会合体の非平衡ダイナミクスと界面運動" *Photon Factory News* vol.34 No.4, p.10-15 (2017).

[学会発表] (計 19 件)

(1) 第 27 回 非線形反応と協同現象研究会 (福岡工業大学, 2017 年 12 月 9 日), 竹島大, 住野豊, 鹿野豊, "反応を含む自己駆動粒子の空間パターン" (ポスター)

(2) 日本物理学会 2017 年秋季大会 (岩手大学盛岡キャンパス, 2017 年 9 月 24 日), 田波翔, 岩崎裕一, 住野豊, "交流電場下で高さ方向に凝集するポリスチレン粒子のダイナミクス", (Poster: 24aPS-110)

(3) 日本物理学会 2017 年秋季大会 (岩手大学盛岡キャンパス, 2017 年 9 月 24 日), 廣瀬勇平, 住野豊, 北畑裕之, 小谷野由紀, "濃度場を介して能動的・受動的に運動する粒子の集団挙動", (Poster: 24aPS-109)

(4) 日本物理学会 2017 年秋季大会 (岩手大学盛岡キャンパス, 2017 年 9 月 24 日), 竹島大, 住野豊, "Inertial spin モデルの拡張と群れ運動", (Poster: 24aPS-53)

(5) Solvay workshop on Chemical reactions and separation in flows (Brussels, Belgium, 2017 年 4 月 20 日), Yutaka Sumino, "Confined chemical garden inspected by the change of flow rate-detailed analysis and modeling of filament pattern", (Invited)

(6) 日本物理学会 第 72 回年次大会 (2017 年) (大阪大学豊中キャンパス, 2017 年 3 月 21 日) 田波翔, 住野豊, "交流電場下で自己駆動するコロイド粒子の凝集ダイナミクス" (ポスター)

(7) 日本物理学会 第 72 回年次大会 (2017 年) (大阪大学豊中キャンパス, 2017 年 3 月 17 日) 澤近周一, 住野豊, "自己駆動するアルコール液滴による集団運動" (口頭)

(8) 第 26 回 非線形反応と協同現象研究会 (明治大学中野キャンパス, 2016 年 12 月 10 日) 田波翔, 住野豊, "交流電場下における自己駆

動粒子の凝集ダイナミクス" (ポスター)

(9) 第 26 回 非線形反応と協同現象研究会 (明治大学中野キャンパス, 2016年12月10日) 竹島大, 鹿野豊, 住野豊, "反応を含む二種類粒子系 Vicsek モデルのパターン形成" (ポスター)

(10) 第 26 回 非線形反応と協同現象研究会 (明治大学中野キャンパス, 2016年12月10日) 我妻志友, 住野豊, "固化と流動の競合により現れるパターン形成(ポスター)

(11) 集団ダイナミクスに現れる時空間パターンの数理(京都大学数理科学研究所, 10月13日) 住野豊 "密集して平面内で群れを作る液滴・粒子系" (招待講演)

(12) International Workshop Symposium on Nonlinear Sciences(産業技術総合研究所臨海副都心センター, 2016年9月27日) Sho Tanami, Yutaka Sumino, "Collective dynamics of self-propelled colloidal particle" (Poster)

(13) International Workshop Symposium on Nonlinear Sciences(産業技術総合研究所臨海副都心センター, 2016年9月27日) Shuichi Sawachika, Yutaka Sumino, "Congestion of self-propelled alcohol droplets"(Poster)

(14) International Workshop Symposium on Nonlinear Sciences(産業技術総合研究所臨海副都心センター, 2016年9月27日) Dai Takeshima, Yutaka Shikano, Yutaka Sumino, "Spatio-temporal pattern in the Vicsek model with binary chemical species" (Poster)

(15) International Workshop Symposium on Nonlinear Sciences(産業技術総合研究所臨海副都心センター, 2016年9月27日) Shu Wagatsuma, Yutaka Sumino, "Pattern formation phenomena induced by coupling of hydrodynamics and solidification" (Poster)

(16) 第 67 回コロイドおよび界面化学討論会 (北海道教育大学旭川校, 2016年9月24日) 田波翔, 住野豊, "電気浸透流で駆動するポリスチレンビーズの集団挙動" (ポスター)

(17) 日本物理学会 2016 年秋季大会(金沢大学角間キャンパス, 2016年9月15日) 田波翔, 住野豊, "電気浸透流で自己駆動するコロイド粒子の凝集・分散ダイナミクス" (口頭)

(18) 日本物理学会 2016 年秋季大会(金沢大学角間キャンパス, 2016年9月13日) 澤近周一, 住野豊, "自己駆動するアルコール液滴が示す渋滞現象" (口頭)

(19) 日本物理学会 2016 年秋季大会(金沢大学

角間キャンパス, 2016年9月13日) 竹島大, 鹿野豊, 住野豊, "反応を含む二種類粒子系 Vicsek モデルのパターン形成" (口頭)

[図書] (計 1 件)

(1) 監修 石井淑夫 執筆 72 名 (34 番目), "材料表面の親水・親油の評価と制御設計" 第 5 章第 1 節 濡れ性の変化により基板上を自己駆動する液滴(2016).

[その他]

ホームページ等

[http://www.rs.tus.ac.jp/sumino\\_lab/](http://www.rs.tus.ac.jp/sumino_lab/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

住野 豊 (東京理科大学理学部第一部応用物理学科)

研究者番号 : 00518384