

令和 3 年 4 月 21 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19893

研究課題名（和文）実験と数理の融合によるゼブラフィッシュ腸内フローラモデルの開発

研究課題名（英文）Modeling a gut flora of a zebrafish by combining experiments, theories and numerical simulations

研究代表者

石川 拓司（Ishikawa, Takuji）

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：20313728

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、輸送論に基礎をなす数理と実験を融合させることで、ゼブラフィッシュの腸内フローラモデルを開発した。3つの保存則（運動量保存則と栄養素の保存則、細菌数の保存則）を連立することで細菌の周囲環境を予測し、腸内フローラの時空間発展を記述した。また、ゼブラフィッシュを用いた実験研究も推進した。ゼブラフィッシュ稚魚の可視化実験系を確立し、腸内流動を高空間・時間解像度で可視化計測した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの腸内には1kgもの細菌が生息しており、腸内フローラと呼ばれる生態系を形成している。近年、腸内フローラが宿主の様々な疾患と密接に関わっていることが明らかとなっているが、腸内フローラの形成メカニズムは解明されておらず、腸内フローラを予測し制御する技術は確立されていない。本研究で開発した腸内フローラシミュレータは、こうした現状を打破し、腸内フローラの形成を予測し制御する基盤技術となる。

研究成果の概要（英文）：In this project, we investigated microbial flora in the intestine of a zebrafish larva by combining theories and experiments based on transport phenomena. Three conservation laws (momentum, concentration and cells) are solved simultaneously, and the distribution and growth of bacteria are described. We also conducted experiments using a zebrafish larva. We established the experimental setup, and measured intestinal flow with high temporal and spatial resolutions.

研究分野：生体力学

キーワード：腸内フローラ バイオメカニクス 数理モデル シミュレーション 可視化計測

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ヒトの腸内には 1kg もの細菌が生息しており、腸内フローラと呼ばれる生態系を形成している。近年、腸内フローラが宿主の様々な疾患と密接に関わっていることが明らかとなり、腸内フローラの違いを利用した診断や、糞便微生物叢移植などの治療技術の革新が期待されている。こうした技術革新の核となるのは、腸内フローラを意のままに操る技術であるが、現状では腸内フローラの形成メカニズムは解明されておらず、極めて困難と言わざるを得ない。

2. 研究の目的

「数理モデル」は、腸内フローラのような複雑系の骨格を理解し、定量的に記述するのに最良のツールである。本研究では、「輸送現象論」を基盤とし、ゼブラフィッシュの腸内フローラの数理モデルを開発することを目標とする。研究対象をゼブラフィッシュとすることで、実験と数理を丹念に融合させることが可能となり、予測精度の高い革新的な数理モデルを構築できる。腸内フローラの数理モデルが構築できれば、環境や刺激の変化による腸内フローラの変動を定量的に予測することが可能となる。本課題で開発する技術は、ヒトの腸内フローラを意のままに制御するための基盤技術であり、将来的な臨床医学への発展も期待できる。

3. 研究の方法

本研究は、「輸送論に基づく腸内フローラシミュレータの開発」と「ゼブラフィッシュを用いた検証実験」が両輪をなしている。以下に、それぞれの方法論の詳細を説明する。

〔輸送論に基づく腸内フローラシミュレータの開発〕

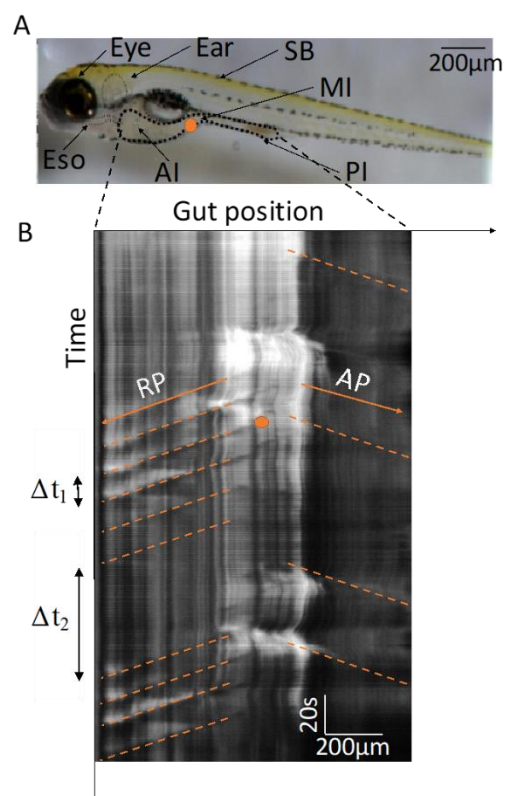
運動量輸送と物質輸送、細菌輸送の3つの輸送現象を対象とし、それぞれの現象に保存則を適用する。運動量保存則では、蠕動運動によって誘起される腸内流動と栄養素や細菌の移流を記述する。栄養素の保存則では、細菌による消費量を考慮し、栄養素や酸素などの物質濃度を記述する。細菌数の保存則では、走化性や細菌種間の相互作用を考慮し、細菌数の時間発展を記述する。

〔ゼブラフィッシュを用いた検証実験〕

運動量輸送と物質輸送、細菌輸送の3つの輸送現象に対応する実験を行う。本研究では、まず始めに、順行性および逆行性の蠕動運動、および腸内流動の計測を行う。次に、蛍光グルコースなどを用い、腸内の物質濃度の時空間分布を可視化計測する。さらに、蛍光大腸菌などを用い、腸内の細菌の時空間分布と増殖を可視化計測する。これらの実験結果をシミュレーション結果と比較検討することで、シミュレータの信頼性を検証する。

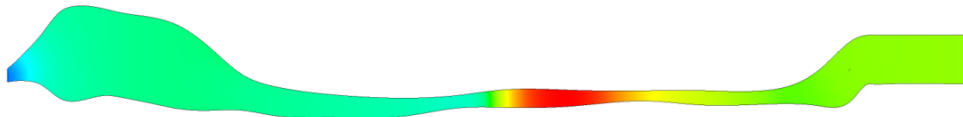
4. 研究成果

シミュレーションで用いるゼブラフィッシュの腸形状は、受精後7日のゼブラフィッシュ稚魚の腸の画像から抽出した。ゼブラフィッシュの腸壁の運動には、長時間にわたる収縮運動と短時間の周期的な蠕動運動がある。短時間の周期的な蠕動運動には順行性と逆行性の2種類があり、それぞれの振幅や周期などを右図のように実験的に



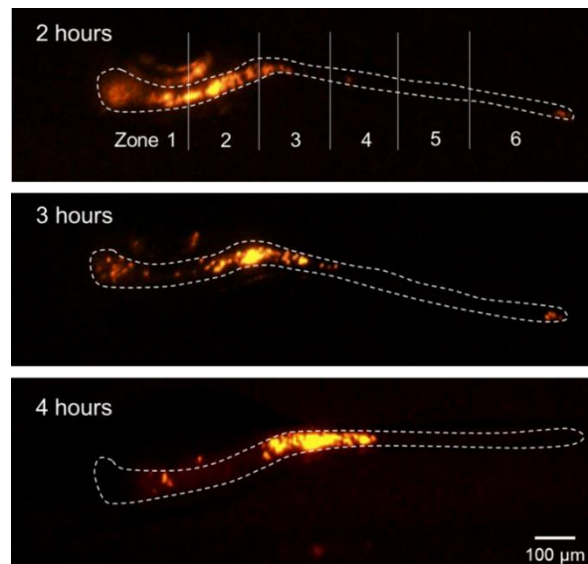
計測した。

シミュレータでは、運動量輸送と物質輸送、細菌輸送の3つの輸送現象を解いた。運動量保存則では、蠕動運動によって誘起される腸内流動と栄養素や細菌の移流を考慮し、速度場と圧力場を求めた。栄養素の保存則では、細菌による消費量を考慮し、栄養素や酸素などの物質濃度を求めた。細菌数の保存則では、走化性や細菌種間の相互作用を考慮し、細菌数の時間発展を求めた。これらの3つの保存則を連立することで、腸内フローラの時空間発展を記述するシミュレータを開発した。ゼブラフィッシュ腸内の細菌数密度分布のシミュレーションの一例を下図に示す。この図から、細菌が腸中央部に凝集している傾向がわかる。こうした傾向は実験的にも観察されており、本シミュレータの有用性が示された。



図：ゼブラフィッシュ腸内の細菌数密度分布のシミュレーション例

受精後7日のゼブラフィッシュ稚魚の腸内流動を可視化するため、長時間ライブイメージングを行う実験系を構築した。蛍光粒子を用いた長時間ライブイメージングの結果を右図に示す。この実験から、腸内流動の移流成分と攪拌成分を求めることができる。この結果は、物質輸送シミュレーションの拡散係数として用いた。また、食事後の腸内流動がどのように経時変化するかを調べるための長時間ライブイメージングも行った。その結果、前腸では食事後5時間程度の間は攪拌を精力的に行い、その後徐々に後腸による排泄運動が強まることが明らかとなった。これらの研究成果は、生理学で定評のある *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 誌に掲載された。



図：ゼブラフィッシュ腸内の粒子分布の経時変化

また、腸内流動や腸内フローラに関する本研究成果と、他研究グループの関連する研究成果をまとめた「**Bacterial biomechanics - From individual behaviors to biofilm and the gut flora**」と題するレビュー論文を、招待されて *APL Bioengineering* 誌に発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kikuchi Kenji, Noh Hyeongtak, Numayama-Tsuruta Keiko, Ishikawa Takuji	4. 巻 318
2. 論文標題 Mechanical roles of anterograde and retrograde intestinal peristalses after feeding in a larval fish (<i>Danio rerio</i>)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G1013 ~ G1021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00165.2019	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 該当する

1. 著者名 Ishikawa Takuji, Omori Toshihiro, Kikuchi Kenji	4. 巻 4
2. 論文標題 Bacterial biomechanics - From individual behaviors to biofilm and the gut flora	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 APL Bioengineering	6. 最初と最後の頁 041504 ~ 041504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0026953	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 Jinyou Yang, Yuji Shimogonya, Takuji Ishikawa	4. 巻 99
2. 論文標題 Bacterial detachment from a wall with a line of bump	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 23104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.99.023104	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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Biomechanics can provide a new perspective on microbiology
3. 学会等名 Webinar in Sharif University of Technolog (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro Takahashi, K. Numayama-Tsuruta, Kenji Kikuchi, Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Inflamed Intestinal Flow in Zebrafish Larva
3. 学会等名 10th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Kikuchi, Hyeongtak Noh, Keiko Numayama-Tsuruta, Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Mixing and pumping functions in a zebrafish larval intestine
3. 学会等名 72nd Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jinyou Yang, Yuji Shimogonya, Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Spatial heterogeneity of bacterial flora in the intestine of zebrafish larvae
3. 学会等名 8th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Takahashi, Kenji Kikuchi, Keiko Numayama-Tsuruta, Takuji Ishikawa
2. 発表標題 Gut Bacterial Flow in Zebrafish Larva
3. 学会等名 The Seven International Symposium on Aero Aqua Bio-mechanisms ISABMEC 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 楊金有, 下権谷祐児, 石川拓司
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの腸内フローラシミュレーション
3. 学会等名 日本流体力学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋将大, 菊地謙次, 沼山恵子, 石川拓司
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの腸蠕動と腸内細菌の分布
3. 学会等名 日本流体力学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Biological Flow Studies Laboratory http://www.bfsl.mech.tohoku.ac.jp/

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
---------	---------