

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23422

研究課題名（和文）細胞集団の応答とトポロジカル欠陥の非平衡ダイナミクス

研究課題名（英文）Response of collective cell migration and nonequilibrium dynamics of topological defects

研究代表者

西口 大貴（Nishiguchi, Daiki）

東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・助教

研究者番号：20850556

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：アクティブマター物理学の方法論をより広範な系に適用できるよう拡張するために、本研究では集団運動と他の自由度が結合した場合の挙動を調べた。具体的には、培養細胞集団が外場へ応答するときの様子およびバクテリア濃厚懸濁液のアクティブ乱流が境界条件下で秩序化する原理を、トポロジカル欠陥に着目して解析した。結果、集団運動における新たな境界条件を実験的に推定すること等に成功し、集団運動を理論的に予測する枠組みを構築することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞のように自ら動き回る要素の集団を記述するアクティブマターという枠組みは、生命科学上も重要な多細胞生命現象の理解への応用が期待されている。本研究によりアクティブマターで予測できる現象の範囲が拡張されたため、多細胞生物の発生や生理現象を理解するという究極の目標に一步近づいた。また、微生物集団の運動の予測ができるようになったことで、それを利用した新奇な微小流体デバイスの開発やバイオリアクターの設計指針につながると期待できる。

研究成果の概要（英文）：In order to extend the applicability of the frameworks of active matter physics to a wider range of systems, in this project we have investigated the behavior of active systems when their collective motion is coupled with other degrees of freedom. Specifically, we analyzed the response of collective cell migration and the emergent order in active turbulence of a dense bacterial suspension under boundary conditions. As a result, we succeeded in experimentally extracting novel boundary conditions for the collective dynamics and in constructing a framework for theoretically predicting the emergent order in active turbulence from a topological point of view.

研究分野：非平衡統計物理学

キーワード：アクティブマター 集団運動 細胞集団 バクテリア乱流 アクティブ乱流 トポロジカル欠陥 非平衡物理学 生物物理学

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

多細胞生物の発生や生体組織の恒常性、血管新生などの生理現象の理解は生命科学・医学の重要課題である。これらの現象には、細胞の集団移動という共通点がある。一方で非平衡統計物理学において近年、細胞のような自己駆動する要素の集団を記述するアクティブマターという枠組みが整いつつあり、生命科学上重要な多細胞生命現象の理解への応用が期待されている。細胞集団などのアクティブマターにおける集団運動は、動き回る粒子集団の数理モデルや、系の対称性に基づく流体記述理論により、非平衡系特有の興味深い数理的性質を持つことが明らかにされてきた。しかしアクティブマターの物理学は、単純化した理論モデルの性質調査で数多くの理論的成功を収めた一方で、これらの単純な設定でさえも理論と精密に対応づけて議論できる実験系が非常に限られている。生命科学上重要な集団現象をありのままの姿で理解するためには、実験に基づいて理論をより深化させるが必要があった。

これまで理論が記述に成功し、実験的検証も伴ってきた系は、極限状況での細菌集団(引用文献①)や培養皿上を這い回る *in vitro* の細胞集団、自己駆動コロイド粒子(引用文献②)など、個々の要素の運動と、よりマイクロあるいはマクロな変数との結合を無視できる比較的単純な系に限られてきた。しかし生物の発生過程の形態形成における細胞集団移動などでは、個々の細胞の運動が、細胞の極性や細胞骨格などの内部のマイクロ変数や、細胞分泌物の濃度場や組織形状という境界条件などのマクロ変数など、他の自由度から絶え間ないフィードバックを受ける状況が重要となり、そのような状況下での実験が求められていた。

2. 研究の目的

本研究では、より一般的な状況での集団運動と他の自由度の結合の理解を得るために、集団運動の外場および境界条件への応答を調査することを目的とした。具体的には、(1)細胞集団の外場へのマクロな応答の定量計測を、血管の細胞の剪断流への応答を利用しておこなうことで、外場への応答を自然かつ現実に応用可能な形でアクティブマター理論に組み込む手がかりとなる実験結果を得ることを目指した。また、(2)バクテリア高密度懸濁液で見られるアクティブ乱流の境界条件下での振る舞い(引用文献③)を調べることで、境界によって誘起されるマクロな秩序構造の理解を得ることを目指した。

3. 研究の方法

(1)外場に応答するアクティブマター実験系としての細胞集団

題材として血管内皮細胞を用いた。培養皿上を這い回る内皮細胞は、その細長い細胞体のために、隣接する細胞同士が向きを揃えようとする相互作用を示す。しかし系全体では完全に向きが一方向に揃うことはなく、結果として、細胞の向きを粗視化した場である配向場を定義できない特異点(トポロジカル欠陥)が存在するパターンを示す。これはネマチック液晶でみられる準長距離秩序パターンに類似の運動状態であり、実際に、アクティブ・ネマチックと呼ばれる集団運動理論で記述できる。トポロジカル欠陥は、巻き数というトポロジカル量で特徴付けられるが、異符号のトポロジカル欠陥同士の対消滅という理論予測も実際に観察できた。血管内皮細胞の特徴として、血流のような剪断流の向きに大域的に向きを揃えることが挙げられる。実際に内皮細胞は血管内では概ね向きを揃えていることが観察されている。この性質をアクティブマター研究に活用し、微小流体デバイス内で内皮細胞を培養し、そこに剪断流を外場として加えることで、細胞集団が応答し向きを揃える過程での細胞配向と位相欠陥のダイナミクスを解析した。

(2) バクテリア乱流における境界条件誘起秩序

遊泳する棒状バクテリアの高密度懸濁液において、低レイノルズ数であるにもかかわらず、時空カオス的に変動する速度場が観察される。この現象は、通常の流体の慣性乱流とのアナロジーからアクティブ乱流と呼ばれる。アクティブな要素集団を記述するアクティブマターという非平衡統計力学の枠組みが発展する中で、多くの系においてアクティブ乱流が普遍的に見出されている(引用文献②)。アクティブ応力を組み込んだ流体方程式により、アクティブ乱流のバルクの振る舞いの記述は成功してきたが、微生物などのアクティブな構成要素は壁際でも泳ぐ可能性があるため、通常のナビエ・ストークス方程式の固液境界における no-slip 条件をアクティブ乱流の方程式に安直に課することはできない。そこで、境界の存在下での挙動を探索するため、バクテリア濃厚懸濁液のアクティブ乱流を、微細加工技術により作成した微小な柱の格子構造中に流し込んだときに生じる反強磁性渦格子秩序の発生原理をトポロジーの目線から詳細に調べることで、境界条件の理解を得ることを目指した。

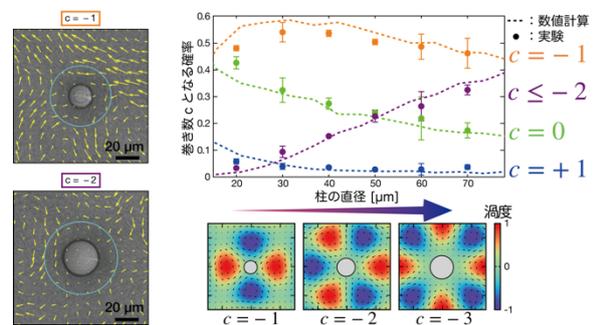
4. 研究成果

(1) 細胞集団中のトポロジカル欠陥の外場への応答

微小流体デバイス内でまず静置して育てた細胞集団に、一方向の剪断流をくわえた。すると、初めはトポロジカル欠陥の多数存在し全体としては向きの揃っていない状態であった細胞集団が、時間とともに剪断流の向きに大域的に向きを揃えていく過程を観察できた。向きを揃える過程でトポロジカル欠陥同士の対消滅が頻繁に観察されたとともに、一部のトポロジカル欠陥は他のトポロジカル欠陥から遠く離れていたために対消滅できずに長時間のこり、単体のトポロジカル欠陥が外場に応答し運動し動いていく様子も観察された。集団運動のトポロジカル欠陥の外場応答という新たな着眼点に基づいた新たなアクティブマター理論の構築への足がかりを得た。微小流体デバイス中における内皮細胞培養系を応用した実験を、発表文献①として公表した。

(2) バクテリア乱流の境界条件の理解

微細加工技術で作成した微小な柱格子中での反強磁性渦秩序化の原理を調べるために、まず孤立した柱の周りの流れ場を調べた。その結果、柱は速度場の巻き数 $c = -1$ のトポロジカル欠陥をピン留めする役割を果たしていることを実験的に見出した。さらに、柱の直径を大きくするにつれて、 $c = -2$ など、より負の巻き数を持つトポロジカ



ル欠陥として振る舞うようになるという結果を実験的に得た(図1)。実験的に得た流れ場から柱表面での境界条件として速度場 $\vec{v} = 0$ に加えて渦度 $\vec{\omega} = \nabla \times \vec{v} = 0$ という新奇な境界条件を推測し、これを課した数値計算および解析計算をおこなった結果、単独の柱のトポロジカル欠陥としての性質もマクロな渦秩序形成も両方を再現することに成功した。

この知見を応用することで、六角格子やカゴメ格子などの構造中においても、実験から推定したパラメーターを用いた数値計算において、渦の反強磁性秩序化の予測に成功した。解析的なモ

ード解析とも合わせて、バクテリア集団の流体記述に基づいたマクロな秩序を予測する理論的枠組みを構築することができ、自発的に競泳対象英を破って非ゼロ循環龍を生む構造の予測をすることもできた(図2)。本成果は発表文献②として発表したとともに、学会講演やアウトリーチ活動などで広く成果普及に勤めている。

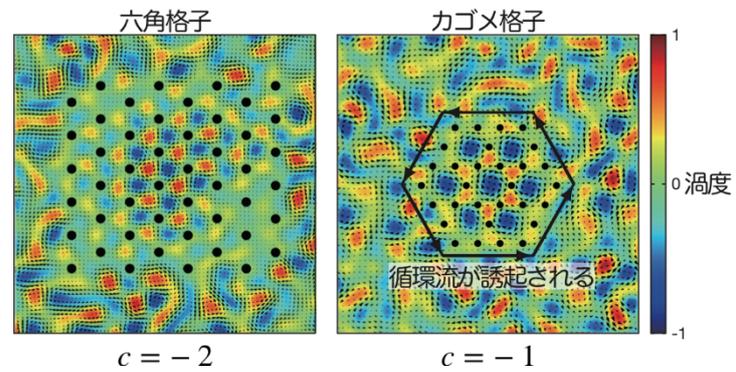


図 2 数値計算によるマクロ秩序の予測

<引用文献>

- ① Nishiguchi D, Nagai KH, Chaté H, Sano M, “Long-range nematic order and anomalous fluctuations in suspensions of swimming filamentous bacteria”, Physical Review E. 95, 020601(R) (2017).
- ② Nishiguchi D, Sano M, “Mesoscopic turbulence and local order in Janus particles self-propelling under an ac electric field”, Phys Rev E. 92, 052309 (2015).
- ③ Nishiguchi D, Aranson IS, Snezhko A, Sokolov A, “Engineering bacterial vortex lattice via direct laser lithography”, Nature Communications. 9, 4486 (2018).

<発表文献> (本報告書で引用したもののみを記載)

- ① Kennouche P, Charles-Orszag A, Nishiguchi D, Goussard S, Imhaus AF, Dupré M, Chamot-Rooke J, Duménil G. “Deep mutational scanning of the Neisseria meningitidis major pilin reveals the importance of pilus tip-mediated adhesion”, EMBO J. 38, e102145 (2019).
- ② Reinken H, Nishiguchi D, Heidenreich S, Sokolov A, Bär M, Klapp SHL, Aranson IS. “Organizing bacterial vortex lattices by periodic obstacle arrays”, Communications Physics 3, 76 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Henning Reinken, Daiki Nishiguchi, Sebastian Heidenreich, Andrey Sokolov, Markus Baer, Sabine H. L. Klapp, Igor S. Aranson	4. 巻 3
2. 論文標題 Organizing bacterial vortex lattices by periodic obstacle arrays	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Physics	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42005-020-0337-z	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
1. 著者名 Alexis Poncet, Olivier Benichou, Vincent Demery, Daiki Nishiguchi	4. 巻 103
2. 論文標題 Pair correlation of dilute active Brownian particles: From low-activity dipolar correction to high-activity algebraic depletion wings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 12605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevE.103.012605	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 Junichiro Iwasawa, Daiki Nishiguchi, Masaki Sano,	4. 巻 cond-mat
2. 論文標題 Algebraic correlations and anomalous fluctuations in ordered flocks of Janus particles fueled by an AC electric field	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 arXiv	6. 最初と最後の頁 2011.14548
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Kennouche Paul, Charles Orszag Arthur, Nishiguchi Daiki, Goussard Sylvie, Imhaus Anne Flore, Dupre Mathieu, Chamot Rooke Julia, Dumenil Guillaume	4. 巻 38
2. 論文標題 Deep mutational scanning of the Neisseria meningitidis major pilin reveals the importance of pilus tip mediated adhesion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e102145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.2019102145	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10件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Daiki Nishiguchi
2. 発表標題 Boundary conditions and flow topology of bacterial turbulence
3. 学会等名 Jammed matter and its non-Gaussian fluctuations (Cancelled due to COVID-19 outbreak) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daiki Nishiguchi, Andrey Sokolov, Henning Reinken, Sebastian Heidenreich, Markus Baer, Sabine H.L. Klapp, Igor Aranson,
2. 発表標題 Novel boundary conditions and flow topology of bacterial turbulence
3. 学会等名 Grand Views of Soft and Liquid Matter Physics (Cancelled due to COVID-19 outbreak) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daiki Nishiguchi
2. 発表標題 Novel boundary conditions and topology of bacterial turbulence
3. 学会等名 Workshop on Physics of Soft, Active and Living Matter (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西口大貴
2. 発表標題 アクティブマターの集団運動における秩序・ゆらぎ・トポロジー
3. 学会等名 パリ異分野融合科学者の会 第2回研究会（新型コロナウイルス感染症COVID-19のため中止）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西口大貴
2. 発表標題 アクティブマターの集団運動における秩序発現と普遍法則に関する実験
3. 学会等名 第14回 領域11 若手奨励賞受賞記念講演、日本物理学会 第75回 年次大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西口大貴, Henning Reinken, Sebastian Heidenreich, Andrey Sokolov, Markus Baer, Sabine H.L. Klapp, Igor Aranson
2. 発表標題 バクテリア乱流の境界条件と流れ場のトポロジー
3. 学会等名 日本物理学会 第75回 年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daiki Nishiguchi, Andrey Sokolov, Henning Reinken, Sebastian Heidenreich, Markus Baer, Sabine H.L. Klapp, Igor S. Aranson
2. 発表標題 Novel boundary conditions and topological dynamics of bacterial turbulence
3. 学会等名 Active Matter Workshop 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西口大貴, Andrey Sokolov, Henning Reinken, Sebastian Heidenreich, Markus Baer, Sabine H.L. Klapp, Igor S. Aranson
2. 発表標題 バクテリア乱流の反強磁性渦秩序とトポロジカル制御
3. 学会等名 第27回 渦糸物理ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西口大貴, Andrey Sokolov, Alexey Snezhko, Henning Reinken, Sebastian Heidenreich, Markus Baer, Sabine H.L. Klapp, Igor S. Aranson
2. 発表標題 アクティブマターのジオメトリーと渦秩序形成
3. 学会等名 新学術領域「情報物理学でひもとく生命の秩序と設計原理」第1回領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daiki Nishiguchi
2. 発表標題 How to extract long-range order from chaotic bacterial collective motion
3. 学会等名 SFB 910 Seminar, Technische Universitaet Berlin
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Daiki Nishiguchi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 125
3. 書名 Order and Fluctuations in Collective Dynamics of Swimming Bacteria	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Daiki Nishiguchi's webpage https://sites.google.com/site/daikinishiguchi/ バクテリア乱流ってなんだ【学術対談】(YouTuberヨビノリとの学術対談) https://youtu.be/kZD2E47bvEQ 「群れ」に普遍的な構造はあるか?【学術対談】(YouTuberヨビノリとの学術対談) https://youtu.be/Ui7KsHLkRc4 竹内研究室webページ 研究内容(バクテリア集団運動における秩序) http://lab.kaztake.org/research/bacterial_turbulence/index-j.html</p>

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	ベルリン工科大学	Physikalisch-Technische Bundesanstalt	
米国	アルゴンヌ国立研究所	ペンシルベニア州立大学	
フランス	パスツール研究所	CEA-Saclay	