

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料  
〔平成28年度研究進捗評価用〕

平成25年度採択分

平成28年 5月 9日現在

研究課題名（和文） **統合ナノバイオメカニクスの創成**

研究課題名（英文） **Integrated nano-biomechanics**

課題番号：25000008

研究代表者

**山口 隆美** (Takami Yamaguchi)

東北大学・大学院医工学研究科・特任教授



研究の概要：分子スケールから臓器スケールまで生命現象の連続性に基づく、新しい生命現象の探求手法として、計算・理論・実験の三者を統合した総合的な手段である「統合ナノバイオメカニクス」を創成し、各種疾患を含む生命現象を再現・解析するためのヒト生命現象解析プラットフォームを構築する。

研究分野：人間医工学

キーワード：バイオメカニクス，計算生体力学，実験生体力学，理論生体力学，医工学

#### 1. 研究開始当初の背景

生体は分子，細胞，組織，臓器からなる階層構造をしており，各種疾患を含む生命現象の全体像を把握するためには，分子から臓器レベルまで生命現象の連続性を総合的に理解するための新たな総合科学を生み出す必要がある。

#### 2. 研究の目的

本研究では，分子スケールから臓器スケールまで生命現象の連続性に基づく，新しい生命現象の探求手法として，計算・理論・実験の三者を統合した総合的な手段である「統合ナノバイオメカニクス」を創成する（図1）。これを先導の原理として，細胞・組織・臓器における生命現象を再現・解析するためのヒト生命現象解析プラットフォームを構築し，マラリアなどの感染症，がん，原発性線毛機能不全症等の疾患を含む病態生理現象を解明し，新しい診断・治療方法を創出する。

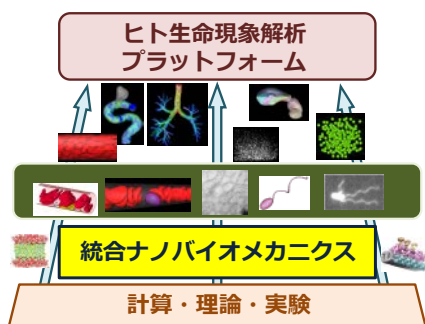


図1：統合ナノバイオメカニクスの創成

#### 3. 研究の方法

本研究では分子スケールからのボトムアップアプローチによって，統合ナノバイオメカニクスを構築する。分子スケールでは，血管内皮細胞とマラリア感染赤血球に発現するタンパク間のリガンドレセプタ結合の数理・計算モデルを構築する。またクライオ電子線トモグラフィ法により気管繊毛の三次元構造を解明し，繊毛運動を数理・計算モデル化する。これら分子スケールのモデルおよび細胞の力学特性の実験結果に基づき，細胞スケールの数理・計算モデルを構築する。これを多数の細胞からなる組織・臓器スケールのモデルへとスケールアップし，マラリア感染赤血球の接着現象や血栓形成，繊毛細胞による流れ場などのシミュレーション技術を構築する。これに基づき，ヒト生命現象解析プラットフォームを構築し，マラリア，がんの血行性転移，原発性線毛機能不全症，嚥下障害，消化不良などの疾患を解析する。

#### 4. これまでの成果

まず分子スケールおよび細胞スケールの統合ナノバイオメカニクスを主な研究課題として推進し，これらをボトムアップ的に細胞集団挙動が関わる生命現象に応用することで，分子・細胞・組織のマルチスケール解析を実現した。主要な成果は以下のとおりである。

(1) 流路内でのバクテリア挙動の理論・計算解析，MEMS技術による微小流路作成，PIV法による挙動計測の手法を統合し，バクテリ

アを遊泳能によって分離するマイクロチップを開発した。これは統合ナノバイオメカニクスの最終目標である，理論・実験・計算の統合的成果の一例である。

(2) マウスの気管上皮細胞を対象とし，共焦点 micro-PIV システムを用いて繊毛細胞の作り出す流れ場を解明した。

(3) クライオ電子線トモグラフィ法を用いて気管繊毛軸系の三次元構造を解析し，ダイニン運動時の構造変化を詳細に解明した。

(4) 微小血管中を流動する循環腫瘍細胞の挙動を初めて解析し，血管径の増加に伴い，赤血球集団との流体力学的相互作用の変化により流動形態が変化することを明らかにした(図2)。またこの計算技術を基に，循環器系の分子-細胞-組織(細胞集団)間相互作用に対する解析プラットフォームを構築した。



図2：循環腫瘍細胞の流動(米国物理学協会の運営するニュースサイトで紹介.)

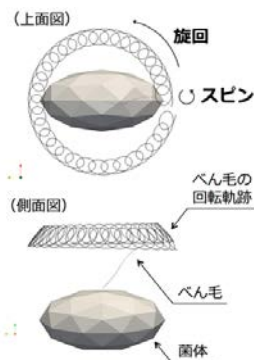


図3：バクテリア鞭毛の回転運動

(5) バクテリアの鞭毛がコマのような回転運動をしていることを実験的に見出し，理論と計算力学の統合的解析により，この回転運

動が鞭毛の作り出す流れで説明できることを明らかにした(図3)。

## 5. 今後の計画

これまでに循環器系の生命現象解析プラットフォームを構築してきた。今後は呼吸器系，消化器系のヒト生命現象解析プラットフォームを構築し，病態生理現象の再現・解析を推進する。具体的には下記の研究項目を重点的に実施する。

(1) クライオ電子線トモグラフィ法による繊毛分子構造の解析結果に基づく繊毛運動の数理・計算モデルを構築し，気管繊毛細胞の作り出す流れ場を再現する。

(2) バクテリアの数理・計算モデルをボトムアップ的に応用し，また臓器スケールの数理・計算モデルと連立することで，腸内フローラを再現し，腸内の細菌分布を予測することを可能にする。上部消化管に対しては，嚥下障害と消化不良(機能性ディスぺプシア)に着目し，消化管運動と食物輸送の関係を統合ナノバイオメカニクスの手法を用いて解明する。

## 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

(1) Y. Shimogonya, Y. Sawano, H. Wakebe, Y. Inoue, A. Ishijima and T. Ishikawa, Torque-induced precession of bacterial flagella, Scientific Reports, 5, 18488, (2015).

(2) N. Takeishi, Y. Imai, T. Yamaguchi and T. Ishikawa, Flow of a circulating tumor cell and red blood cells in microvessels, Physical Review E, 92, 063011 (2015).

(3) H. Ueno, K. H. Bui, T. Ishikawa, Y. Imai, T. Yamaguchi and T. Ishikawa, Structure of dimeric axonemal dynein in cilia suggests an alternative mechanism of force generation, Cytoskeleton, 71, 412-422 (2014).

(4) T. Omori, Y. Imai, K. Kikuchi, T. Ishikawa, and T. Yamaguchi, Hemodynamics in the microcirculation and in microfluidics (Review), Annals of Biomedical Engineering, 43, 238-257 (2015).

(5) T. Yamaguchi, Integrated Nano-Biomechanics of the Human Body (Plenary Lecture), The 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics, Sapporo, Japan (2015).

ホームページ等

<http://www.pfsl.mech.tohoku.ac.jp/nanobiomech/index.html>