

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301
研究種目：特別推進研究
研究期間：2013～2017
課題番号：25000008
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
研究代表者
山口 隆美（YAMAGUCHI, Takami）
東北大学・大学院医工学研究科・特任教授
研究者番号：30101843
交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：464,900,000 円

研究成果の概要（和文）：

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した。これにより、感染症を始めとする様々な疾患を計算機上で再現することに成功し、疾患の進行や薬効の定量的予測に基づく新しい診断・治療方法を創出した。さらに医療用 MEMS デバイスの設計に応用し、がん細胞や細菌を分離・検出するバイオチップを開発した。研究成果は、査読付き雑誌論文として 50 編発表した。

研究成果の概要（英文）：

We have established integrated nano-biomechanics by modeling multi-scale physical and biomedical phenomena from the molecular level. By using the established model, we succeeded to numerically simulate various diseases, such as an infectious disease, and developed novel methodologies for medical diagnosis and treatments based on quantitative predictions. Besides, we developed biochips to separate or detect cancer cells and bacteria. These findings have been published as 50 peer reviewed journal papers.

研究分野：医工学，バイオメカニクス

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

我々地球上の生物は遍く地球の重力環境下にあり、すべての生命活動は、たとえ、純粋に化学的・電気的に見えるものも、これを担う構造との関係において、力学的環境のなかで実現されている。生命体の構造と機能は一体のものであり、この両者を総合して捉えない限り、生命現象の本質的理解に至らないことは自明である。しかし、生命体は、探求を深めるほどにその驚嘆すべき複雑性を我々の眼前に展開し、近年における生物科学の爆発的な発展と、個別専門の研究の深化は、あたかも深山に分け入るごとく、全体像の把握を困難としている。すなわち、言い古されつつあることではあるが、生命とは何かという問いかけに対する回答は還元主義的な研究の深化において見いだすことは困難であり、自然現象全般との連続における生命体の

総合的理解に見いださなければならない。これは生命研究のパラダイムの転換を意味するものであり、従来の研究の手法における理論・実験の枠組みを解体止揚する新たな総合科学が生み出されなければならないことを意味する。ナノ・マイクロスケールからマクロスケールを総合するマルチスケール計算バイオメカニクスは、上述のような視点に基づいて展開されるなら、このようなパラダイム転換の極めて有望な基盤を提供するものであることを我々は主張し、また、実際の研究を通じて明らかにしてきた。本研究においては、中心研究者が生涯をかけて追求してきた、既に世界の最先端の研究レベルにある生命の原理的理解をめざす計算バイオメカニクス、とりわけ、分子細胞レベルから、臓器レベルまでを覆い尽くすマルチスケール・マルチフィジックスの研究主題である計算ナ

ノバイオメカニクスを徹底的に追求し、これに先導されるナノ・マイクロスケールで生命現象を操作する実験技術を、世界の他の研究グループの追随を許さない高みに引き上げることを目指すものである。

2. 研究の目的

上述の背景から、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全く新しい生命現象の探求手法として、理論・計算・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。これを先導的原理として、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。

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。さらにこれに基づき、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。これにより、感染症を始めとする様々な疾患を計算機上で再現することを可能にし、疾患の進行や薬効の定量的予測に基づく新しい診断・治療方法を創出する。さらに医療用 MEMS デバイスの設計に応用し、がん細胞や細菌を分離・検出するバイオチップを開発する。

3. 研究の方法

本研究課題では、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もとづく全く新しい探求手法として「統合ナノバイオメカニクス」を創成し、これを先導的原理とするヒト生命現象解析プラットフォームを築く。そして、プラットフォームを用いて病態生理現象の再現・解析を行い、その知見に基づく診断・治療手法の開発を行う。

本研究課題は、理論課題・実験課題・計算課題の三つの課題とそれを応用する応用課題からなっている。研究代表者の山口が全研究課題を計画・立案し、研究分担者および特任教員が個々の課題を実施している。

4. 研究成果

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した。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・計算モデルを構築した。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・計算モデル化した。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・計算モデルを構築した。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した。さらにこれに基づき、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した。これにより、感染症を始めとする様々な疾患を計算機上で再現することに成功し、疾患の進行や薬効の定量的予測に基づく新しい診断・治療方法を創出した。さらに医療用 MEMS デバイスの設計に応用し、がん細胞や細菌を分離・検出するバイオチップを開発した。

研究成果は、査読付き雑誌論文として 50 編、国際・国内会議論文として 216 編発表されている。さらに、医工学や計算力学の国際会議など招待講演を多数行い、またアジア太平洋地域最大の生体力学の国際会議で賞を受賞するなど国際的に評価された。

以下に具体的な研究成果をいくつか示す。

細菌を分離するバイオチップの開発：
細菌の分離技術は細胞操作や水の浄化等で重要な基盤技術である。流体力学、細胞生物学、生物物理学の知見を用いて、流路内での細菌挙動の理論・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、細菌を遊泳能によって分離するマイクロチップを開発した。この研究成果は MEMS の最高峰の雑誌である、*Lab on a Chip* に掲載され反響を呼んだ。

マラリア感染赤血球の接着因子の数理モデル・計算モデルの構築：

マラリア感染赤血球と血管内皮細胞に発現するタンパク間のリガンドレセプタ結合の計算モデルを構築し、マラリア感染赤血球の細胞力学モデルを構築した。さらにこの手法をがん細胞の流動や血小板血栓形成の解析に応用した。これらの研究成果は、微小循環系の最高峰の雑誌である *Microvascular Research* 誌に掲載され、生体力学のアジア太平洋地域最大の国際会議である *7th Asian-Pacific Conference on Biomechanics* にて APCB2013 Award を受賞した。

繊毛の分子構造および繊毛細胞の作り出す流れ場の解明：

クライオ電子線トモグラフィ法を用いて気管繊毛の三次元構造を解明した。また、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。この研究成果は生理学の最高峰の雑誌である *American Journal of Physiology* 誌に掲載され、分野を超えた反響を呼んだ。

赤血球運動によって生じる血液のレオロジー特性の解明：

赤血球の二体干渉を精密にモデル化し、細胞スケールの運動が血液のマクロなレオロジー特性に与える影響を解明した。これらの結果は流体力学、物理学、計算力学の最高峰の雑誌である、*Journal of Fluid Mechanics*, *Physical Review E*, *Computational Mechanics* などに掲載され、また日本機械学会奨励賞を受賞した。

気液界面における微生物の捕捉現象の発見：
繊毛を有する微生物が気液界面に捕捉される現象を発見した。またこの現象が走化性や走地性などの生物学的要因によるものでなく、物理学的要因によるものであることを示した。この成果は総合科学の著名誌である *Plos One* に掲載され注目を集めている。

循環腫瘍細胞の挙動の解明：

微小血管中を流動する循環腫瘍細胞の挙動を解析した。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が変化し、流動形態が Train から Margination へと移行することを明らかにした。この成果は *Physical Review E* に掲載され、*INSIDE SCIENCE* で「Fast, Fluid Cells Spread Cancer」と紹介されるなど反響を呼んだ。

バクテリア分子モーターの運動機構を解明：
細胞の鞭毛が「スピン+旋回運動」という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、理論解析と数値計算との統合的解析によって、回転メカニズムは鞭毛が作り出す流れで説明できることを明らかにした。この成果は *Scientific Report* に掲載され、*ASCII.jp* で「意外と知られていなかった生物の不思議：細菌のべん毛、付け根も旋回している意外な事実を発見」と紹介されるなど、反響を呼んだ。

血漿厚さを制御する壁面形状の開発：

平成 25 年度に開発したバクテリア分離チップで確立した方法論を応用し、流体力学の理論に基づく微小流路形状の提案、流体計算による最適形状設計、MEMS 技術と PIV 法による微小流路実験を統合し、血漿層厚さを制御できる壁面形状を開発した (Saadatmand et al., *J. Biomech.*, 2016)。

循環器系プラットフォームの構築：

循環器系の生命現象解析プラットフォーム

を血小板血栓形成や白血球の接着、がんの血行性転移に応用し、循環器系の多様な生命現象に展開可能であることを示した (Kamada et al., *Microcirculation*, 2017; Takeishi et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2016)。これを用いて白血球やがん細胞の毛細血管における接着挙動を解析し、これらの細胞は毛細血管において「Rolling motion」ではなく「Bullet motion」となり、P-selectin 上においても定常な接着とみなせる速度となることを明らかにした。

消化器系プラットフォームの構築：

消化器系の生命現象解析プラットフォームを構築するため、胃における食物流動の計算モデルを開発し、胃壁の蠕動運動と食物攪拌の関係を明らかにした (Berry et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2016; Miyagawa et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2016)。またゼブラフィッシュ腸内の攪拌・輸送現象を解析するための計算モデルを開発し、腸内フローラのシミュレーションにも成功した (Yang et al., *J. Theor. Biol.*, 2017, 2018)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 52 件)

- ① Cheng-Hsi Chuang, Kenji Kikuchi, Hironori Ueno, Keiko Numayama-Tsuruta, Takami Yamaguchi, Takuji Ishikawa, Collective spreading of red blood cells flowing in a microchannel, *Journal of Biomechanics*, 査読有, Vol. 69, 2018, 64-69
DOI : 10.1016/j.jbiomech.2018.01.009
- ② Shunichi Ishida, Akihisa Ami, and Yohsuke Imai, Factors Diminishing Cytoadhesion of Red Blood Cells Infected by Plasmodium falciparum in Arterioles, *Biophysical Journal*, 査読有, Vol. 113, 2017, 1163-1172
DOI : 10.1016/j.bpj.2017.07.020
- ③ Taimei Miyagawa, Yohsuke Imai, Shunichi Ishida, and Takuji Ishikawa, Relationship between gastric motility and liquid mixing in the stomach, *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 査読有, VOL. 311, 2016, G1114-G1121
DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2016
- ④ D. Matsunaga, Y. Imai, C. Wagner and T. Ishikawa, Reorientation of a single red blood cell during sedimentation, *Journal of Fluid Mechanics*, 査読有, VOL. 806, 2016, 102-128

DOI: 10.1017/jfm.2016.601

- ⑤ Naoki Takeishi, Yohsuke Imai, Shunichi Ishida, Toshihiro Omori, Roger D. Kamm, and Takuji Ishikawa, Cell adhesion during bullet motion in capillaries, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 査読有, VOL. 311, 2016, H395-H403
DOI: 10.1152/ajpheart.00241.2016
- ⑥ M. Saadatmand, Y. Shimogonya, T. Yamaguchi, T. Ishikawa, Enhancing cell free layer thickness by bypass channels in a wall, *Journal of Biomechanics*, 査読有, VOL. 49, 2016, 2299-2305,
DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.032
- ⑦ D. Matsunaga, Y. Imai, T. Yamaguchi, T. Ishikawa, Rheology of a dense suspension of spherical capsules under simple shear flow, *Journal of Fluid Mechanics*, 査読有, 786, 2016, 110-127,
DOI: 10.1017/jfm.2015.666
- ⑧ Yuji Shimogonya, Yoichiro Sawano, Hiromichi Wakebe, Yuichi Inoue, Akihiko Ishijima & Takuji Ishikawa, Torque-induced precession of bacterial flagella, *Scientific Reports*, 査読有, 5, 2015, 18488-18488
DOI: 10.1038/srep18488
- ⑨ Naoki Takeishi, Yohsuke Imai, Takami Yamaguchi, and Takuji Ishikawa, Flow of a circulating tumor cell and red blood cells in microvessels, *Physical Review E*, 査読有, 92, 2015, 63011-63011
DOI: 10.1103/PhysRevE.92.063011
- ⑩ T. Omori, Y. Imai, K. Kikuchi, T. Ishikawa, and T. Yamaguchi, Hemodynamics in the microcirculation and in microfluidics, *Annals of Biomedical Engineering*, 査読有, 43, 2015, 238-257,
DOI: 10.1007/s10439-014-1180-8
- ⑪ D. Matsunaga, Y. Imai, T. Yamaguchi, and T. Ishikawa, Deformation of a spherical capsule under oscillating shear flow, *Journal of Fluid Mechanics* 査読有, 762, 2014, 288-301
DOI: 10.1017/jfm.2014.649
- ⑫ S. Nix, Y. Imai, D. Matsunaga, T.

Yamaguchi, and T. Ishikawa, Lateral migration of a spherical capsule near a plane wall in Stokes flow, *Physical Review E*, 査読有, 90, 2014, 043009(1-11)
DOI: 10.1103/PhysRevE.90.043009

- ⑬ H. Ueno, K. Huy 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*, 査読有, 71, 2014, 412-422,
DOI: 10.1002/cm.21180
- ⑭ T. Omori, H. Hosaka, Y. Imai, T. Yamaguchi and T. Ishikawa, Numerical analysis of a red blood cell flowing through a thin micropore, *Physical Review E*, 査読有, 89, 2014, 013008-1-013008-7
DOI: 10.1103/PhysRevE.89.013008
- ⑮ T. Ishikawa, T. Shioiri, K. Numayama-Tsuruta, H. Ueno, Y. Imai and T. Yamaguchi, Separation of motile bacteria using drift velocity in a microchannel, *Lab on a Chip*, 査読有, 14, 2014, 1023-1032
DOI: 10.1039/c3lc51302e
- ⑯ K. Kiyota, H. Ueno, K. Numayama-Tsuruta, T. Haga, Y. Imai, T. Yamaguchi and T. Ishikawa, Fluctuation of cilia-generated flow on the surface of the tracheal lumen, *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 査読有, 306, 2014, L144-L151
DOI: 10.1152/ajplung.00117.2013
- ⑰ H. Kamada, Y. Imai, M. Nakamura, T. Ishikawa and T. Yamaguchi, Computational study on thrombus formation regulated by platelet glycoprotein and blood flow shear, *Microvascular Research*, 査読有, 89, 2013, 95-106
DOI: 10.1016/j.mvr.2013.05.006

他 査読有 33 件 査読無 2 件

[学会発表] (計 216 件)

- ① T. Yamaguchi, Y. Imai and T. Ishikawa, Integrated nanobiomechanics of the living system, 19th International Conference on Finite Elements in Flow Problems (FEF2017), 2017

- ② Takami Yamaguchi, Integrated nanobiomechanics of the living system, Global Networking Talent 3.0 Plan-Biomedical Engineering, 2016
- ③ Takami Yamaguchi, Integrated Nano-Biomechanics of the Human Body, The 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics, 2015
- ④ Takami Yamaguchi, Yosuke Imai, Toshihiro Omori, Kenji Kikuchi, Takuji Ishikawa, Intergrated Computational Biomechanics of the Flow Phenomena in the Living Body, Computational Fluid Dynamics (CFD) in Medicine and Biology II, 2015
- ⑤ T. Yamaguchi, Nano-Biomechanics of cellular and Sub Cellular Scales, 2014 International Scientific Meeting on Biomechanics (ISMB2014) , 2014
- ⑥ T. Yamaguchi, T. Omori, Y. Imai, T. Ishikawa, Integrated nano-biomechanics for cellular scale phenomena in blood flow, International Conference on Progress in Fluid Dynamics and Simulation, 2014
- ⑦ T. Yamaguchi, Y. Imai, T. Omori, H. Ueno, K. Numayama-Tsuruta and T. Ishikawa, Integrated Biomechanics for Physiological Flow Problems, The 7th Asian Pacific Confernce on Biomechanics, 2013

他 国際学会 121 件 国内学会 88 件

[図書] (計 3 件)

- ① Takami Yamaguchi, Takuji Ishikawa, Yohsuke Imai, ELSEVIER, Integrated Nano-Biomechanics, 2018, 291
- ② R. Lima, Y. Imai, T. Ishikawa, M. S. N. Oliveira (Editors), Springer, Visualization and Simulation of Complex Flows in Biomedical Engineering, 2013, 240

他 1 件

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 隆美 (YAMAGUCHI, Takami)
東北大学・大学院医工学研究科・特任教授
研究者番号：30101843

(2) 研究分担者

石川 拓司 (ISHIKAWA, Takuji)
東北大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：20313728

上野 裕則 (UENO, Hironori)
愛知教育大学・教育学部・准教授
研究者番号：70518240

水野 文雄 (MIZUNO, Fumio)
東北工業大学・工学部・准教授
研究者番号：20432289

大森 俊宏 (OMORI, Toshihiro)
東北大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：10633456

松木 範明 (MATSUKI, Noriaki)
岡山理科大学・工学部・教授
研究者番号：90284520

田中 徹 (TANAKA, Tetsu)
東北大学・大学院医工学研究科・教授
研究者番号：40417382

下権谷 祐児 (SHIMOGONYA, Yuji)
東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教
研究者番号：30552575

ニックス ステファニー (NIX, Stephanie)
秋田県立大学・システム科学技術学部・助教
研究者番号：00756637

沼山 恵子 (NUMAYAMA, Keiko)
東北大学・大学院医工学研究科・准教授
研究者番号：30400287
(平成 26 年 3 月 31 日まで研究分担者)

今井 陽介 (IMAI, Yohsuke)
東北大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：60431524
(平成 25 年 12 月 31 日まで研究分担者)