

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26247069

研究課題名(和文) 微粒子・微生物分散系の「その場シミュレーション技術」の構築とその応用

研究課題名(英文) Developments and applications of accurate simulation methods for micro particles and organisms

研究代表者

山本 量一 (Yamamoto, Ryoichi)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：10263401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,100,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロスイマーと周囲の流体の運動を同時に時間発展させる数値計算手法を独自に開発した。平行平板間に閉じ込めたマイクロスイマーのシミュレーションを行ったところ、puller型の場合にのみ、pusher型ではみられない液体中に自走粒子の数密度に関する波の進行を見出した。さらに、基板上を遊走する細胞に対して、接触阻害(CIL)を実装した粒子ベースの最小モデルを構築し、現実の細胞系で観察される特異な集団運動を再現することに成功した

研究成果の概要(英文)：Unique nontrivial collective motions can occur in several biological systems such as swimming microorganisms and migrating cells. we investigated the dynamics of confined microswimmers in parallel plate confining walls. We found that puller swimmers exhibit wave-like modes leading to traveling density waves which bounce back and forth between the walls while pusher swimmers don't. We have developed also a simple particle-based minimal model for crawling cells on substrate. It mimics a real mechanics of migrating cells with the mechanisms of the contact inhibition of locomotion (CIL) in a straightforward way. The present model has been applied to simulate the collective motions of crawling cells. We found that some basic properties seen in real crawling cells have been successfully reproduced.

研究分野：ソフトマターの計算科学

キーワード：ソフトマター アクティブマター シミュレーション コロイド 流体力学

1. 研究開始当初の背景

ソフトマター科学は比較的新しい分野であるが、その背景にはしっかりとした歴史がある。統計力学に立脚した液体論がソフトマター科学の先駆けであり、理想化された単純液体について大きな成果をもたらした。久保の線形応答理論や森公式、川崎のモード結合理論などこの分野で日本人の貢献は大きい。液晶や高分子など複雑な系の理論的取扱いについてはフランスの de Gennes が成功し、1991年にノーベル物理学賞を受賞した。ソフトマターという言葉はその受賞記念講演で用いられたことにより一般的に用いられるようになった。日本人研究者の貢献も大きく、特に理論・モデリング関連では世界のソフトマター科学を牽引している。

シミュレーション技術から見たソフトマターの特殊性は、その緩和時間の長さにある。高分子系では分子が巨大で分子間のからみあいがあるために100~1000秒におよぶ緩和時間を示す。コロイドでは粒子の大きさだけでなく周囲の流体やイオン雰囲気による長距離相互作用のために大規模な協調運動が起こり、高分子と同程度か、さらに長い緩和時間を示す。高分子およびコロイドの長時間緩和現象は通常の分子動力学シミュレーション等で解ける時間範囲ではないので、それぞれに独特なメソスケールの理論モデルが構築され、シミュレーション技術が開発されている。

これらの理論モデルは系の物理的な普遍性を抽出しているため、物質の化学的組成などは非常に大雑把な物質パラメータに押し込められている。このため新規の物質を設計開発する際に、どのようにして物質パラメータを決めればよいか、その処方箋がない。また、計算も通常無次元化されて行われ出力結果も無次元であるため、材料・プロセス設計に生かせるだけの情報を取得できない。従って、従来の研究は、すでにある実験結果の再現ができていのかどうか、モデルそのものの物理化学が正しいかどうかの検討、あるいは純粋に科学的・学術的な興味からのアプローチが主なものであり、材料設計、プロセスのためのツールとして使える段階に至っていない。十分なポテンシャルがありながら、科学と工学の間の死の谷によってブレークスルーが阻害されている典型例であり、我々は長期的視野に立ちその克服を目指している。

2. 研究の目的

ソフトマター（高分子・液晶・コロイド・ゲル・界面活性剤などの複雑で柔らかい物質の総称）は機能性材料の宝庫であるが、その複雑なマルチスケール（マイクロ nm~メソ μ m）の階層構造のため、分子動力学法や計算流体力学法など既存の単一スケールシミュレーション法では歯が立たない。マイクロ階層の影響を統計力学的にメソ階層に反映する粗視化シミュレーション法や、両者を数值的

に連結するマルチスケール法が有効であり、申請者らが過去10年間開発に取り組んだ微粒子分散系の直接計算法 (SPM) はその成功例である。本研究ではその方法を更に発展させ、これまで適用が困難であった複数相の界面や境界が重要となる現実的な問題に対して複数階層その場シミュレーションを実現し、材料・プロセス開発の基礎技術として確立する。そのような研究対象として、申請書では「マランゴニ効果を正確に考慮した微粒子コーティング」と「自己推進微生物によるマイクロモーター」の問題を具体例として挙げていたが、研究開始後に後者を発展させた「マイクロスイマーの集団運動」と「遊走する細胞の集団運動」について、より大きな成果が得られると判断した。

3. 研究の方法

水中を泳動する微生物には多種多様な種類があり、その構造の違いにより運動性も異なる。シミュレーションでもこの違いを反映した議論をすべきであるが、バクテリアの鞭毛などの微生物の微細な構造を再現したモデルでは、液体中に存在する1個の微生物の運動すらまともにシミュレーションすることは出来ない。ましてや周囲の流体を通して相互作用する微生物集団のシミュレーションを行うことなどは不可能で、これを実現するためには微生物が持つ本質を失うことなくモデルの大胆な簡略化が求められる。このようなモデルの簡略化は単に膨大な計算量を下げるといった技術的な利点のみならず、現実の微生物が示す多様な運動形態を整理し、その原理を理解するためにも有効である。

現実の微生物の持つ複雑な状況をアクティブコロイドとしていったん簡略化し、本質を突いた少ない変数で集団運動の様子を整理し直すことで、詳細なモデルでは見えない本質に迫ることが出来る。物理学では多用される常套手段であるが、生物学的な研究対象でも大いに有効であることを示すことが、本研究の最終的な目標である。それを実現するツールとして、粗視化シミュレーション法とマルチスケールシミュレーション法の2つのアプローチを相補的に検討した結果、今回主に研究対象としたマイクロスイマーについては、前者の粗視化シミュレーション法を発展させることが有効であると判断した。

通常の周期境界条件はもちろん、それ以外の任意の外部境界条件の下で発現する多種多様な微粒子の集団運動を研究対象とし、その背後に存在するメカニズムの理解を目的とする。その過程では、データの可視化や仮想現実技術を駆使し、大規模シミュレーションで得られたデータの解析を効果的に行う。また第三者が利用できるシミュレーションツールとして、本研究の成果を我々自身が開発したコロイド分散系のための直接数値計算法(ソフトウェア名 KAPSEL)に統合し、一般公開を行う。

4. 研究成果

(1) マイクロスイマーの集団運動

微生物を代表とする微小スケールの泳動体（マイクロスイマー）の分散系は、非平衡統計力学の代表的な適用対象として理学的な興味を持たれているほか、ドラッグデリバリーシステムや可変粘性液体材料の実現などへの工学的な応用も期待されている。特に、マイクロスイマー分散系では明示的な運動の協調化メカニズムがなくとも、非自明な集団運動が観察され得ることが知られている。そうした集団運動は、スイマー同士に働く複雑な流体力学的相互作用の帰結であり、単粒子の運動の観察からは簡単には予想が出来ないものである。

我々は、マイクロスイマーの運動と周囲の流体の運動を連成問題として同時に時間発展させることが可能な数値計算手法を独自に開発した。マイクロスイマーのモデルとして球形のスクワマーを用いる。このモデルは、図 1(c) (d) のように接線方向にスライドする境界条件を設定することで、粒子に自走性を与える。

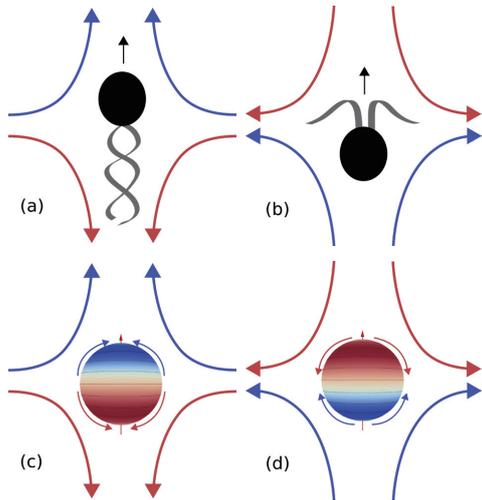


図 1. Squirmer モデルのパラメータ α と実際の微生物の対応。(a) のバクテリアは $\alpha < 0$ の pusher 型 (c) に、(b) のクラミドモナスは $\alpha > 0$ の puller 型 (d) に対応。

平行平板間に閉じ込めたマイクロスイマーのシミュレーションを行ったところ、puller 型 ($\alpha = 0.5$) の場合に液体中に自走粒子の数密度に関する波の進行が観察された (図 2)。さらに、この進行波の定量的な理解を試みて、平板のないバルク系について、系内のスイマー密度 (波数 k) の時間変化を周波数 ω に分解表示する動的構造因子 $S(k, \omega)$ を計算すると、通常のコロイド分散系には見られない音波的な密度の揺らぎモードが観察されるなど、スイマーに特徴的な振る舞いが観察できた。興味深いことに、この進行波は pusher 型 ($\alpha = -0.5$) では観測することができない。pusher 型と puller 型について、このように集団運動が非対称的な挙動を示すことを見出したことは新しい発見である。

紙面の制限により、本稿では「平行平板間での進行波状特異的集団運動」についてのみ触れるが、その他に「バルクにおける方向秩序形成」と「パイプ内方向秩序形成」についても研究を行った。

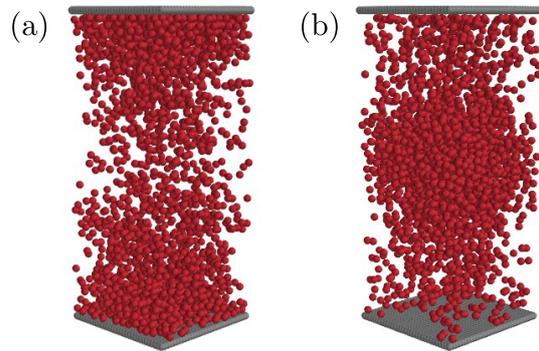


図 2. 平行平板間での Puller ($\alpha = 0.5$) 分散系のダイナミクス。(a, b) スナップショット、(c) 壁面間のある位置で平板に平行な面内で平均した粒子密度分布を時間の関数としてプロット。横軸は時間、縦軸は底面からの高さを示す。密度波の進行が斜めの縞構造として確認できる。(c) 左右点線の時刻におけるスナップショットが、それぞれ (a), (b) に対応。

(2) 遊走する細胞の集団運動

アメーバや粘菌の一種、あるいはケラトサイトと呼ばれる魚類の表皮細胞を基板上に置くと、自発的に一見ランダムにも見える遊走運動を開始する。この運動は、溶媒の熱ゆらぎにより発現する分散粒子のブラウン運動にも似ているが、細胞はエネルギーを消費しながら基盤に駆動力を作用させて自走していることと、細胞は微粒子よりずっと大きく熱ゆらぎの影響は無視できるという点において、熱ゆらぎよって起こる受動的なブラウン運動とは全く異なる。さらに遊走細胞が多数集まると、非自明な集団運動を示すことが報告されている。このような自発的に運動する細胞集団に対して有効な力学的モデルを構築し、自己複製・自己組織化する細胞集団が示す特異なダイナミクスのメカニズムの解明に取り組んでいる。

現実の細胞は、内部のアクチン・ミオシン網による伸張・収縮を周期的に繰り返して移動する。我々は内的な力を周期的に切替えて推進する力学モデルを考え、その運動を 1 周期で平均化することで、図 3 に示す遊走細胞の最小モデルを導出した。

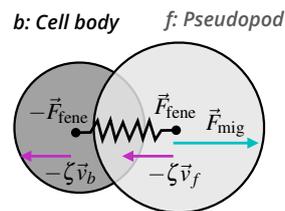


図 3. 本研究で用いた 2 円盤による遊走細胞の最小モデル。

細胞形状の変化に伴う集団運動の挙動の変化を図4に示す。今回のモデルは非常に単純であり、考慮されている機構が細胞の「自走性」と「接触阻害」のみであるにもかかわらず、現実の細胞系で観察される特徴的な集団運動を再現することに成功した。自走する細胞集団という非常に複雑な系の運動を、このように簡単な力学モデルである程度再現出来るということ自体が大きな驚きである。

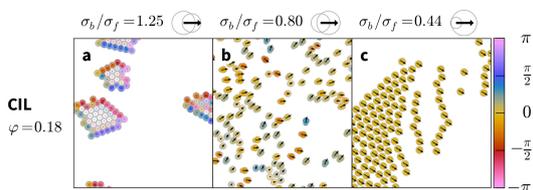


図4. 基板上を遊走する細胞集団のスナップショット. 上部に示されているように細胞の前後の大きさによって細胞の運動形態が異なる。前部が小さい場合 (a) はクラスター状に集まって動かないが、前部が大きい場合 (b)、(c) では同じ方向に揃って運動するようになる。矢印は細胞の速度と方向を、色は個々の細胞の移動方向の揃い度合いを表している。

(3) 医療や生命現象に関連した生体材料や生体組織を対象とする場合、それらが複雑なマルチスケール (ミクロ nm~マクロ cm) の階層構造を持つのみならず、細胞死や細胞分裂などの非常に遅い時間スケールで自発的に起こる現象をも考慮する必要があるため、ミクロモデルをそのまま適用するのは不可能である。ソフトマターに対して成功を納めた手法を発展させ、細胞~組織のスケールで有効なモデリング手法を構築する我々のシミュレーション手法はこのような問題に対して有効である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Simon K. Schnyder, Yuki Tanaka, [John J. Molina](#), and [Ryoichi Yamamoto](#), Collective motion of cells crawling on a substrate: roles of cell shape and contact inhibition, *Scientific Reports*, in print. 査読有
- ② Norihiro Oyama, [John J. Molina](#), and [Ryoichi Yamamoto](#), Simulations of model micro-swimmers with fully resolved hydrodynamics, *J. Phys. Soc. Jpn.*, in print. 査読有
- ③ Gregory Lecrivain, [Ryoichi Yamamoto](#), Uwe Hampel, and [Takashi Taniguchi](#), Direct numerical simulation of an arbitrarily shaped particle at a fluidic interface, *Phys. Rev. E*, in print. 査読有
- ④ [Shugo Yasuda](#), Monte Carlo Simulation for kinetic chemotaxis model: An application to the traveling population

- wave, *J. Comp. Phys.*, 330, 1022-1042 (2017). 査読有
DOI:10.1016/j.jcp.2016.10.066
- ⑤ Gregory Lecrivain, [Ryoichi Yamamoto](#), Uwe Hampel, and [Takashi Taniguchi](#), Direct numerical simulation of a single particle attachment on a stationary immersed bubble, *Phys. Fluids* 28, 083301 (2016). 査読有
DOI:10.1063/1.4960627
- ⑥ Norihiro Oyama, [John J. Molina](#), [Ryoichi Yamamoto](#), Purely hydrodynamic origin for swarming of swimming particles, *Phys. Rev. E* 93, 043114 (2016). 査読有
DOI:10.1103/PhysRevE.93.043114
- ⑦ [John J. Molina](#), Kotaro Otomura, Hayato Shiba, Hideki Kobayashi, Masaki Sano, and [Ryoichi Yamamoto](#), Rheological evaluation of colloidal dispersions using the smooth profile method: formulation and applications, *J. Fluid Mech.* 792, 590-619 (2016). 査読有
DOI:10.1017/jfm.2016.78
- ⑧ [Shugo Yasuda](#) and [Ryoichi Yamamoto](#), Synchronized molecular-dynamics simulation for the thermal lubrication of a polymeric liquid between parallel plates, *Computers and Fluids* 124, 185-189 (2016). 査読有
DOI:10.1016/j.compfluid.2015.05.018
- ⑨ J.-B. Delfau, [J. J. Molina](#), M. Sano, Collective behavior of strongly confined suspensions of squirmers, *EPL* 114, 24001 (2016). 査読有
DOI: 10.1209/0295-5075/114/24001
- ⑩ T.-N. Nguyen, M. Duvail, A. Villard, [J. J. Molina](#), P. Guilbaud, and J-F. Dufreche, Multi-scale modelling of uranyl chloride solutions, *J. Chem. Phys.* 142, 024501 (2015) 査読有
DOI: 10.1063/1.4905008
- ⑪ Chunyu Shih, [John J. Molina](#), and [Ryoichi Yamamoto](#), Dynamic polarization of a charged colloid in an oscillating electric field, *Molec. Phys.* 113, 2511-2522 (2015). 査読有
DOI:10.1080/00268976.2015.1059510
- ⑫ Andrew J. Dunleavy, Karoline Wiesner, [Ryoichi Yamamoto](#), and C. Patrick Royall, Mutual information reveals multiple structural relaxation mechanisms in a model glassformer, *Nature Communications* 6, 6089 (2015). 査読有
DOI:10.1038/ncomms7089
- ⑬ Gregory Lecrivain, Giacomo Petrucci, Uwe Hampel and [Ryoichi Yamamoto](#), Attachment of solid elongated particles on the surface of a stationary gas bubble, *Int. J. Multiphase Flow* 71, 83-93 (2015). 査読有
DOI:10.1016/j.ijmultiphaseflow.2015.01.

002

⑭ Shugo Yasuda and Ryoichi Yamamoto, Multiscale simulation for thermo-hydrodynamic lubrication of a polymeric liquid between parallel plate, *Molec. Simulation* 41, 1002-1005 (2015). 査読有

DOI:10.1080/08927022.2014.951639

⑮ Adnan Hamid, John J. Molina, and Ryoichi Yamamoto, Simulation studies of microstructure of colloids in sedimentation, *Molec. Simulation* 41, 968-973 (2015). 査読有

DOI:10.1080/08927022.2014.929124

⑯ Shugo Yasuda and Ryoichi Yamamoto, Synchronized molecular dynamics simulation via macroscopic heat and momentum transfer: an application to polymer lubrication, *Phys. Rev. X* 4, 041011 (2014). 査読有

DOI:10.1103/PhysRevX.4.041011

⑰ Adnan Hamid, John J. Molina, and Ryoichi Yamamoto, Direct Numerical Simulations of Sedimenting Spherical Particles at Finite Reynolds Number, *RSC Advances* 4, 53681-53693 (2014). 査読有

DOI:10.1039/C4RA11025K

⑱ Chunyu Shih and Ryoichi Yamamoto, Dynamic Electrophoresis of Charged Colloids in an Alternating Electric Field, *Phys. Rev. E* 89, 062317 (2014). 査読有

DOI:10.1103/PhysRevE.89.062317

[学会発表] (計 20 件)

① Ryoichi Yamamoto, "The emergence of collective motion: from glass to biological systems" CerSJ-GOMD Joint Symposium on Glass Science and Technologies (Kyoto, Japan) [2016/11/16]. (招待講演)

② Ryoichi Yamamoto, "Collective Motion of Cells Crawling on a Substrate" The 4th International Conference on Molecular Simulation (ICMS2016) (Shanghai, China) [2016/10/23-2016/10/26]. (招待講演)

③ Ryoichi Yamamoto, "Collective motion of active swimming particles analogous to acoustic wave propagation" The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015) (Honolulu, USA) [2015/12/15-2015/12/20] (招待講演)

④ Ryoichi Yamamoto, "Anomalous wave-propagation in an active swimmer dispersion" Japan-France Joint Seminar "New Frontiers in Non-equilibrium Physics of Glassy Materials" (Kyoto, Japan) [2015/08/11-2015/08/14] (招待講演)

⑤ Ryoichi Yamamoto, "Simulating Particles Moving through Fluids" Physics

of Structural and Dynamical Hierarchy in Soft Matter (Tokyo, Japan) [2015/03/16-2015/03/18] (招待講演)

⑥ Ryoichi Yamamoto, "DNS of colloidal dispersions using the smoothed profile method: formulation and applications" High Performance and Parallel Computing for Materials Defects and Multiphase Flows (Singapore) [2015/03/02-2015/03/06] (招待講演)

⑦ Ryoichi Yamamoto, "Direct Numerical Simulations (DNS) of Swimming Particles" International symposium and workshop on Computational condensed matter: advances and challenges (CompMat2014) (Whitehaven, The Lake District, UK) [2014/09/07-2014/09/09] (招待講演)

[図書] (計 3 件)

① John J. Molina, and Ryoichi Yamamoto, Chapter 8 of "Computer Simulation of Polymeric Materials: Applications of the OCTA System", (Springer, 2016)

DOI:10.1007/978-981-10-0815-3

② 山本量一, John J. Molina, 第6章, 「高分子材料シミュレーション-OCTA 活用事例集」公益社団法人新化学技術推進協会(編), ISBN:978-4873266381 (化学工業日報社, 2014)

③ 金鋼, 名嘉山祥也, 山本量一, 2.23.3.3, 2.23.3.4, 「粉体工学ハンドブック」粉体工学会(編), ISBN:978-4-254-25267-5 (朝倉書店, 2014)

[その他]

ホームページ等

KAPSEL HomePage

<http://www-tph.cheme.kyoto-u.ac.jp/kapsel/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 量一 (YAMAMOTO, Ryoichi)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 10263401

(2) 研究分担者

安田 修悟 (YASUDA, Shugo)

兵庫県立大学・シミュレーション学
研究科・准教授

研究者番号: 70456797

(3) 連携研究者

谷口 貴志 (TANIGUCHI, Takashi)

京都大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 60293669

モリーナ ジョン (MOLINA, John)

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 20727581