

研究終了報告書

「生命ダイナミクスのための流体数理活用基盤」

研究期間：2019年10月～2023年3月

研究者：石本 健太

1. 研究のねらい

流体力学の問題は、物体と流れの幾何学的な配置によって、大きく外部流れ問題(物体周りの流れ)と内部流れ問題(管などの流路内の流れ)に分けられる。生命ダイナミクスにおける最大の特徴はこれらの物体境界の形状が時間的に変化する点である。例えば、外部流れ問題では、バクテリアやプランクトンなどの形状変化で移動する生物周りの流れを扱う。内部流れ問題では、器官内部の流れが対象になるが、中でも拍動(心臓など)や収縮運動(卵管、尿管など)により壁面境界がアクティブに変形する点が重要な点である。さらに、外部流れと内部流れの中間領域に対応する物体境界付近の流れ(本提案では中間流れ問題と呼ぶことにする)も生命ダイナミクスに多く存在する。これは器官や細胞の表面付近での流体運動である。気道や卵管内部では、繊毛とよばれる $10\mu\text{m}$ 程度の細い毛のような器官が流れを生み出しており、内部流れ・外部流れ両方の特徴を含んでいる。また、繊毛の中には流れを感知する機能をもつものも存在しており、その機能の理解も生物学的に重要な課題である。

細胞スケールの流れは線形の偏微分方程式である Stokes 方程式が現象をよく記述する。これは、小スケールゆえ慣性項が無視できる低 Reynolds 数流れの支配方程式である。線形性により、流れは、基本解の重ね合わせで表現することも可能である。流れは境界の値だけで定まる境界値問題となっており、生命現象の多様性や複雑さは、流体方程式に含まれるのではなく、アクティブな境界によって生み出されていると言える。

このように、細胞スケールの生命ダイナミクスに見られる「ながれ」は、Stokes 方程式の数学的な構造に起因して「かたち」及び形状変化と密接な関わりを持っている。本研究提案では、この「ながれ」と「かたち」の密接な関係を用いた生物画像データの活用、および将来の包括的な応用を標榜した流体数理の利活用基盤の構築を目指す。特に、新規な数理概念の提唱とその理論構築、情報活用のための高速・高精度数値計算手法の開発、および、実験・数値計算データの流体方程式を用いた利活用手法の開発を行い、生命科学の加速的発展と医学や先端医療技術への貢献を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

研究成果は大きく3つに分けることができる。1つ目の成果は流体方程式の対称性に基づいた新たな数理概念である「流体運動性対称性」の提唱と理論の構築である。特に、この対称性における軸対称概念である「らせん対称性」は自然に物体のキラリティを含み、バクテリア走流性などの現象を定量的にも説明できる時間発展方程式の導出にも成功した。これは Jeffery 方程式(1922年)として知られる Stokes 方程式の厳密解の拡張になっており、物体の「かたち」を表現する新しい定数が導入されている。また、変形する物体に対してもスケール分離を用いた多

重尺度展開による漸近的な「かたち」が定義できることを見出し、理論の拡張を進めることができた。2点目の成果は、正則化 Stokes 極を用いた流れ場の簡易表現とそれを利用した細胞の集団運動に関する大規模数値計算の実装である。物体のごく近距離の流れ場を精度良く近似する解析的な表現を、高精度の流体計算による流速場からデータ駆動的に求める手法を開発し、バクテリア周りの流れに対してこれを適用した。これにより、流体による個体間相互作用の記述の簡略化が達成され、数千個体の集団遊泳シミュレーションも可能になった。実際、バクテリア集団の大規模シミュレーションを行い、バクテリア乱流として知られる時空カオスパターンを再現し、実験や現象論的なモデルとも一致する結果を得た。3点目は、柔らかな物体の数値計算、流れを介した物体制御、そしてアクティブな弾性体を統一的に記述する奇弾性体の遊泳理論の研究である。特に、エネルギー保存則を満たさない線形弾性体の一般記述である奇弾性をもつ物体が、一切制御や駆動力なしに、自発的に安定的に周期遊泳を行うことを見出した。また、Stokes 流体中の一般の奇弾性体の運動を考察し、特に内部揺らぎによる遊泳を表す遊泳公式を発見した。これは、微小遊泳におけるゲージ場の理論の、確率的な系への拡張になっている。また、この公式によってゆらぎによる遊泳可能性と奇弾性の存在が同値であるという奇弾性遊泳定理を証明した。以上の3点に加え、これらの成果や土台を担う流体力学の基礎理論を、雑誌「数理科学」上の連載記事として解説し、これらをまとめた著書「微生物流体力学: 生き物の動き・形・流れを探る」(サイエンス社、2022)を出版し、流体数理の活用基盤の形成が達成できた。

(2) 詳細

研究成果(1): 流れを通した物体の「かたち」の理論

研究成果の1つ目として、流体方程式の対称性に基づいた新たな数理概念である「流体運動性対称性」がある。これは、1880年代の Kelvin らの完全流体における議論を Stokes 流に発展させたもので、物体座標系の取り替えの変換に対して抵抗テンソルの不変性によって定義される。特に、ある軸周りの任意角回転に対する不変性を表す対称性は流体力学的な軸対称とも言えるが、これが自然に物体のキラリティを包含することに気づき、この対称性をもつ「らせん物体」を定義し、その性質を詳細に考察した。

n 回回転対称軸をもつ物体では、 n が 4 以上であればらせん物体になることを示し [Ishimoto, Phys Fluids, 2020]、線形背景場中での物体の向きベクトルが従う運動方程式を厳密に導出した [(主要論文1) Ishimoto, J Fluid Mech, 2020]。これは、非常に良く知られている Jeffery 方程式 (1922 年) の自然な拡張になっており、任意のらせん物体の「かたち」が、物体のアスペクト比に対応する Bretherton 定数と、キラリティの強さを表す新しい定数によって記述されることを示している。特に単純シア流の場合には、らせん物体は、流れと直交する向き (背景渦度ベクトルの向き) が安定解として得られ、これは実験的に知られていたバクテリア走流性現象を定量的にも正しく予測する。また、キラリティに起因する新しい「かたち」の定数は、別グループによって大腸菌や繊毛虫でも計測が行われ、Ohmura et al, Sci Adv (2022) によって、Ishimoto constant と命名されるに至った。

一方、 $n=3$ の場合には、らせん物体とは異なり、運動の自由度が3つになり、さらにカオス的な

運動が発生することを見出した。さらに、 n が 3 以上でのすべての3次元物体の運動に対して流体中の運動の分類を完成させた[Ishimoto, Phys Fluids, 2020]。 $n=2$ で鏡映対称性をもつ楕円体の場合では 90 年代からカオス運動が生じることが知られており、カオスが発生しうる n の下限を与えたことになっている。

さらに、これらの流体力学的な「かたち」の概念を、変形する物体に拡張することにも部分的に成功している。これは、生き物の変形の時間スケールと背景場による運動の時間スケールが多くの生物システムでは大きく異なることに依拠するもので、多重尺度展開による漸近解析によって遅いダイナミクスが Jeffery 方程式に漸近することを示した[Walker et al, Phys Rev Fluids, 2022; Gaffney et al., Phys Rev Fluids, 2022]。また、時間スケールの分離ができる他の場面として、バクテリアのような自己推進を行う物体に着目し、自己推進による回転の時間スケールと背景場による回転の時間スケールが分離できるときに、遅いダイナミクスが、漸近的にらせん Jeffery 方程式に一致することを示した[Dalwadi et al., arXiv, 2023a; Dalwadi et al., arXiv, 2023b]。特筆すべき点は、これらはいずれも、「かたち」の定数が、もともとの形状だけでなく、泳ぎ方によって変化する点である。泳ぎ方を「かたち」の定数に帰着させることで、驚異的な情報圧縮になっているとも言える。

また、これらの研究を通じて、多重尺度解析は、微小遊泳系の数理モデルで本質的な役割を担っていることが分かった。実際、藻類の走流性に現れる遅いダイナミクス[Walker et al., J Fluid Mech, 2022]や流体相互作用の遅いダイナミクス [Walker et al., Phys Rev Fluids, 2023b] に適用し、速いタイムスケールの運動が遅いダイナミクスの「かたち」の効果に出現することを明らかにした。また、流体力学的な「かたち」の定数から物体形状を設計することを目指した形状最適化の定式化と数値計算も行なっている[Moreau et al, arXiv, 2022]。

研究成果(2): 流れによる「かたち」のデータ圧縮

研究成果の2つ目として正則化 Stokes 極を用いた高速高精度数値計算と、流れ場数値計算データを用いたデータ駆動型の「かたち」の表現手法とその応用がある。正則化 Stokes 極によって物体の流体的な「かたち」を表現することでデータ圧縮と大規模数値計算への応用が可能になった。

正則化 Stokes 極は Stokes 方程式の厳密解で、元々は Stokes 方程式の数値計算の簡便化のために用いられたものである。Stokes 核は原点で $1/r$ の特異性を持っていることから、それに有限の大きさの分布を付与する(正則化)することで、数値的な発散が抑えられることが知られてきた。しかし、本研究課題ではむしろ正則化パラメータが物体の大きさを表現するための本質的な量であると考え、細長い物体の運動を高速・高精度に計算するための数値計算法を開発し[Walker et al, J Fluid Mech, 2020; Walker et al, Phys Rev Fluids, 2023a]、これまで計算できなかった複雑な形状の壁面を持つ場合の遊泳問題も扱えるようになった [Ishimoto et al, Front Cell Dev Biol, in press]。

一方で、各個体同士の流体相互作用を記述するには、一般に流れ場を詳細に解く必要があるが、多くの生物周りの流れ場のデータが少数の正則化 Stokes 極の和として記述できること(例えば Ishimoto et al. Phys Rev Lett, 2017)に注目し、バクテリア周りの流れ場を解析した。境界要素法で得られた遊泳細胞周りの高精度の流れ場データを用いてその正則化 Stokes 極表

現を探ったところ、正則化 *rotlet* と呼ばれる高次の正則化極を用いることで、生物周りのごく近距離の流れ場も精度良く記述する解析的な表現を得ることに成功した[(主要論文 2) Ishimoto et al, *Phys Rev Fluids*, 2020]。この表現により2体間の相互作用、そして数千個体を扱うような集団運動の数値計算が可能になった[Ishimoto, *Springer Proc Math Stat*, in press]。特に、バクテリアの集団運動に現れるバクテリア乱流は、個体スケールよりも大きな大規模渦の複雑なパターンで特徴づけられるが、実験結果と現象論的な理論モデルの結果を再現することができた。さらに、壁面による流体相互作用を高次の正則化 *Stokes* 極を用いることで取り入れることに成功し、壁面の効果により渦の大きさが変化することを明らかにした。

研究成果(3): 柔らかな物体の制御と奇弾性

研究成果の3点目として、柔らかな物体の数値計算と、流れを介した物体制御の理論に関する研究結果と、そこから展開された奇弾性物体の理論の成果を述べる。

柔らかな物体の流体中の挙動は物体構造連成問題と呼ばれ、生物材料の挙動を理解する上で極めて重要ではあるものの、「かたち」を未知数として解く必要があるため、理論的な結果に乏しいだけでなく、数値的にも不安定性になりやすいため、その解析は極めて難しくなる。弾性体を離散的なリンク構造としてモデル化することで、安定で高速・高精度の数値計算手法を開発した[Walker et al, *Phys Rev Fluids*, 2020]。関連して、精子の遊泳における、鞭毛波形データの解析手法から、物体構造連成問題、集団運動に関する理論手法をまとめた総説を執筆した[Gaffney et al, *Front Cell Dev Biol*, 2021]。

近年のマイクロ流体デバイスでは高度な流路・流量設計が可能になってきている。これを受けて、流れによる物体制御の基礎的な理論解析にも取り組んだ。数理制御理論の手法を流体中の物体の運動方程式に適用し、基本的な流れに対して遊泳物体の可制御性と最適制御問題を解析した[Moreau et al, *R Soc Open Sci*, 2021; Moreau & Ishimoto, *Micromachine*, 2021]。また、光ピンセット技術による微小粒子の操作が可能になっていることを反映し、流体中の2つの粒子のうち、その1方だけに力を加えることができる際に、2つの粒子を任意操作できるかという基本的な問題に対して、可制御性を証明した[Walker et al, *J Fluid Mech*, 2022]。証明では、流体運動的対称性による形式的な *Stokes* 方程式の解の表示を使って、幾何学的制御理論における *Chow* の定理に帰着させるというもので、これまでにない制御理論の応用となっている。

この幾何学的な考察と柔らかな物体の数値計算を土台として、自発運動をする、いわゆるアクティブな弾性体の一般的な遊泳公式を導出するに至った[(主要論文 3) Ishimoto et al, *Phys Rev E*, 2022]。エネルギー保存則を満たさない物体には、弾性行列の非対称成分である奇弾性が生じて良いことが近年理解されており、任意の線形奇弾性体の流体中の運動を考察した。特に、自明解は線形安定であるが内部のアクティブな揺らぎによって遊泳が可能になりうる。そこで、1980年代から知られている微小遊泳のゲージ場の理論を適用することで、物体の平均遊泳速度が、ゲージ場の曲率と形状空間の確率面積流の積で表現できるという遊泳公式を導き、遊泳可能性と奇弾性の存在が同値であるという奇弾性遊泳定理を証明した。この結果は *JST* との共同プレスリリースをとして発表した。国内外のニュースに取り上げられ、*Altmetric* スコア(社会へのインパクト)では上位5%に位置している。その後、変形をする酵素のモデル

に適用することで奇弾性係数を計測できること[Yasuda et al, J Chem Phys, 2022; Kobayashi et al, arXiv, 2022]、また奇弾性物体が内部の非相反的な相互作用を含む連続体の有効記述になっていること[Lin et al, J Phys Soc Jpn, 2023]を明らかにした。

その他の活動

その他の活動として特筆すべきは、雑誌「数理科学」上の「微生物流体力学への招待」と題した連載記事の執筆である(2020年4月号～2022年9月号、全19回)。また、これらの連載記事をもとに書籍「微生物流体力学:生き物の動き・形・流れを探る」(サイエンス社、2022年)を出版した。この分野の日本語の初めての成書であり、学部生から読むことのできる本格的な入門書である。

また、京都大学数理解析研究所訪問滞在型プロジェクト「Biofluids 2021」として、2021年6月～8月にかけて6つの研究集会(全てオンライン、うち5つは国際会議)を開催した。のべ18日間プロジェクトでは、講演者は96名にのぼり、参加者は650名を超えた。招待講演者には、さきがけ領域の7名(さきがけ研究者6名、AD1名)を含む。

また、産学連携への挑戦として、鞭毛波形の自動解析手法[Walker et al., R Soc Open Sci, 2020]を新しい精子診断システムに組み込めないかと、連携を探った。

まとめ

生命ダイナミクスのための流体数理の利活用基盤の構築することが、当初の目標であった。この系の本質となる重要な数理構造の発見、利活用法の整備、他分野への展開、がさきがけ期間中に達成され、その成果は原著論文や書籍という形で公表することができた。当初の想定を大幅に超える成果を上げたと言える。

3. 今後の展開

生命科学における直接的な活用に関しては今後の課題であり、特に細胞生物学者との共同研究として、科研費学術変革 A「ジオラマ行動力学」(計画班)[2021.10-2026.3]に発展的に受け継いでいく。また、数理的な側面については、JST創発的研究支援授業(2期生)[2023.4～]として一層の深化を追求する。

本研究の成果としては、すでにいくつか実際に活用されているものがある。例えば、生き物の「かたち」の理論は、すでに実験的にも「石本定数」として活用されている。これまでおこなってきた理論のより一層の拡張を進めると同時に、概念の普及を目指す。これらの数理概念は、画像解析ソフトウェアやマイクロ流体デバイスへの実装も可能であり、技術的には5年以内に可能であると考えている。また、注目度の高い概念である「奇弾性」は、プログラマブルマテリアルとして、すでにコンセプトなロボットが海外のグループによって作製されている。これは10cm程度の歩行型ロボットであるが、近年のマイクロロボット技術の急速な進展を考えると、こちらも5年以内に奇弾性を実装したマイクロロボットが開発されると想定している。本研究の内容の直接的な社会実装のためにはそのコンセプトを理解してもらう必要があるが、マイクロ・ナノマシンの社会実装は10年程度ではないかとも予想されており、Precedence Research 社によると、ナノロボットマーケットは

2030年までに約2500億円にも上るといふ。

4. 自己評価

生命ダイナミクスのための流体数理活用基盤という研究目標に対して、系の本質的な数理構造に迫り、基盤理論から実データの活用例、新規の数値計算技術に至るまで、当初の想定を大幅に超える成果を上げることができたと考えている。また、利活用できる基盤として、論文公表、計算ソフトウェアの公表、解説記事と書籍の出版など、具体的な形にすることができた点も、高く評価できるものである。

研究実施体制については、計画通り研究支援員1名を雇用することができた。新型コロナウイルスの拡大により海外渡航や招聘が大きく制限されてしまったが、海外(フランス)からの長期の招聘者のおかげで新たなネットワークの構築が進み、共同研究が進めることができた(ストラスブール大学、パリ大学など)。さきがけ最終年度には2週間の海外渡航も実施でき、これまでの国際ネットワークを維持、発展させることができた(オックスフォード大学、バーミンガム大学、ユニバーシティカレッジロンドン、バース大学など)。また、実験室のセットアップや大型計算機の購入に研究費を用いることができ、研究環境が整備できたことは大きい。

実験で得られたデータの一部は YouTube 等で公開したり、実験研究者と共有するという形で成果を上げている。また、実験室を構築することで、論文や講演では知り得ない生物学研究の裏側を実際自身の知識や経験として得ることで、本質をつく数理モデルや数値計算を行うことができ、これが数理構造の理解や探索を可能にしたと言っても良い。このように、数学的な問題と定理の「予想」を発見する道具として、ソフト面での成果があったことを主張したい。また、このように自身で実験することは、生命科学の研究者の議論を飛躍的に加速させるだけでなく、理論研究そのものの信頼性にも繋がった。

上で研究成果として述べた数理構造の発見や理論構築も、効果的に利活用されるためには、その価値と内容を多くの人に理解してもらうことが重要である。その点でも、新しい数理概念である「らせん対称性」は既に実際に利用されており、書籍の出版も中長期的に社会への波及効果が期待される。このように、領域の目標も十分に達成できたと自負している。

5. 主な研究成果リスト

研究期間累積件数: **26件** (うち未発行7件)

1. K. Ishimoto, Helicoidal particles and swimmers in a flow at low Reynolds number, Journal of Fluid Mechanics, 2020, 892 A11(28pp)

線形背景場中の微小物体の運動に対して、流体力学的な軸対称物体である「らせん物体」を提案し、その運動の式を導出した。これは、Jeffery 方程式(1922年)として知られる極めて有用な方程式の一般化になっており、バクテリアなどキラリティを含む物体の一般的な記述を与えている。実際、バクテリア走流性として知られる現象を定量的に予言することも可能である。本論文に関する研究発表に対して、2020年度日本数学会応用数学研究奨励賞を受賞した。

2. K. Ishimoto, E. A. Gaffney, B. J. Walker, Regularized representation of bacterial

hydrodynamics, Physical Review Fluids, 2020, 5, 09310. (14pp)

微小生物周りの流れ場は Stokes 方程式でよく記述され、しばしばその多重極展開によって流れ場が表現されるが、物体の近傍ではその近似精度が大きくなり外れてしまうことが知られていた。本論文では遊泳バクテリアの流れ場の高精度数値計算によって得られた流体場のデータを用いた正則化 Stokes 極表現を求めることで、物体近傍の流れ場も復元する流れ場の解析的表現を得ることに成功した。

3. K. Ishimoto, C. Moreau and K. Yasuda, Self-organized swimming of odd elasticity, Physical Review E, 2022, 105, 064603. (9pp)

アクティブな弾性体の一般的な記述として Stokes 流体中の奇弾物体の運動を考えた。奇弾性の弾性棒が、安定なリミットサイクル軌道として、流体中を自発的に遊泳することを発見した。さらに、一般的な奇弾性体に対する遊泳公式を導出し、奇弾性と遊泳可能性の同値性を表す遊泳定理を証明した。また、本論文に関する研究発表は、日本流体力学会年会 2022 注目研究に選出された。

(2) 特許出願

該当なし

研究期間全出願件数:0件(特許公開前のもも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

[1] (受賞) 石本健太、2020 年度日本数学会応用数学研究奨励賞、対象業績「流れ場中の微小物体の運動と流体運動的対称性」2021 年 3 月 16 日

[2] (受賞) 石本健太、令和3年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞、対象業績「微小遊泳体の流体力学に関する理論研究」2021 年 4 月 14 日

[3] (受賞) 石本健太、2021 年度 現象数理学三村賞奨励賞、2021 年 12 月 11 日

[4] (受賞) 石本健太、第 11 回藤原洋数理科学賞奨励賞、対象業績「微小生物の遊泳ダイナミクスにおける数理モデルの研究」2022 年 10 月 1 日

[5] (著書) 石本健太、「微生物流体力学：生き物の動き・形・流れを探る」、サイエンス社、2022年12月