

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 多階層的バイオレオシミュレータの研究開発

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者

土井 正男 (東京大学大学院工学系研究科 教授)

3. 研究内容及び成果

(1)研究構想

本研究の目的は、提案者の土井が1998年8月から2002年3月にかけて経済産業省の大学連携型産業技術開発制度に基づくプロジェクトの中で開発した、高分子材料に対するシミュレータ「OCTA」をさらに発展させ、生体において重要な役割を果たすソフトマターの流動・変形現象(バイオレオロジー現象)のシミュレーション技術を格段に発展させることである。

これまでのバイオレオロジーの研究は、血液流動、骨の変形など、生体のマクロ階層の現象を連続体力学的に解析するものがほとんどであった。しかしながら、生体現象の解明や生体材料の開発においては、これより下のメゾ階層が問題となることが多い。例えば、毛細血管を流れる赤血球の運動においては、血管と赤血球とのすべりが問題になる。また、水分や栄養分の補給の観点からは毛細管を通した水や物質の流れが重要となる。さらにミクロには、生体膜や生体高分子の流動や変形の現象が重要となる。これらの現象を扱うには、マクロな階層の連続体力学だけでは不十分であり、高分子、コロイド、ミセルなどソフトマター物理の基本にたったモデル化とそれに基づく解析が必要である。そこで、本提案においては、私たちがこれまで開発してきたソフトマターについての統合シミュレータOCTAを発展させ、生体および生体材料に関連する種々のメゾ階層のレオロジー現象を扱うシミュレータを開発し、その有用性の検証を行うことを提案した。

(2)研究の実施

研究当初の目的はバイオレオロジー現象解明のためのシミュレーションシステムの開発であった。提案時の実施項目は4つのシミュレータ(バイオ流体、 バイオゲル バイオ界面 バイオ分子)の開発と、それらを統合するための シミュレーションプラットフォームの開発であった。しかし、2004年、研究代表者の土井が名古屋大学から東京大学に移り、参加メンバーおよび研究環境が大きく変化した。これにともない、研究の進め方の見直しを行った。

名古屋から東京に移るに伴い、流体グループおよび分子シミュレーショングループと密接な関係を保ちつつ研究を進める事ができなくなった。そのため、問題を整理し、シミュレータの開発目標の見直しを行なった。バイオ流体については、開発の目標を流体中の微粒子や高分子の運動をシミュレーションするシミュレータに絞ることとした。(これに伴い、これまでバイオ流体シミュレータとよんでいたものを粒子分散系シミュレータと呼ぶことにした。)バイオ界面については、DDS(Drug Delivery System)などの研究で重要となるブロック高分子の作る自己組織構造をシミュレーションするシステムとすることとした。(これに伴い、バイオ界面シミュレータをブロック高分子シミュレータと呼ぶことにした。)さらにバイオ分子の部分はOCTAの既にあるシミュレータを利用すればできると判断し、新規シミュレータの開発は中止した。その一方で、シミュレーションプラットフォームの開発・改良の作業は引き続き強力に進め、完成版を作ることを目指した。

シミュレーションの開発項目を減らす一方で、東京大学において実験ができる環境が整ったので、実験による現象の確認と、シミュレータの検証を新たな目標に設定した。したがって、東京大学に移ってからの研究目標を以下3つに集約した。

- a)新規シミュレータの開発:生体および生体工学における微小流動現象を扱うために、微粒子分散系シミュレータ、バイオゲルシミュレータ、ブロック高分子シミュレータの3つのシミュレータを新たに開発する。
- b)シミュレーションプラットフォームの開発:上記シミュレータを統合し、さらに実験データや他チームで開発されたシミュレータも利用できるシミュレーションプラットフォームを開発する。
- c)シミュレータの検証:開発したシステムを用いて、高分子の粘着現象、高分子溶液の乾燥、電解質ゲルの電場変形などの現象に対する多階層モデリングの有用性を検証する。
- これらの目標に対しては、それぞれ以下に示すような成果を挙げることができた。

(3)研究成果

新規シミュレータの開発

(a)微粒子分散系シミュレータ

バイオテクノロジーにおいては、微小流路の中を、細胞、たんぱく質、DNAなどの微粒子や高分子を流し、分離・分析を行っている。このような研究においては、流体中に浮かぶ微粒子や高分子がどのように運動するかを知ることが重要である。微粒子分散系シミュレータは流体中に浮かぶ任意形状の微粒子の運動を計算するシミュレータである。アインシュタインのブラウン運動理論に基づき、流体力学的な抵抗力と、熱的揺動力のもとで粒子の運動を計算することができる。特に、無限媒質中を運動する剛体粒子については、あらかじめ移動度テンソルを計算することによって、高速な計算が可能となっている。

我々はこのシミュレータを用いてせん断流下における右巻き粒子と左巻き粒子(キラルな粒子)が分離できることを見出した。さらに、表面の荷電の効果を取り入れるシミュレータの開発研究を通して、教科書に書かれている境界条件が不備であることを見出し、新しい境界条件を見出した。

流体中の微粒子運動については、これ以外のモデル化にもとづく方法も検討し、シミュレータを作成した。(1)越塚らのMoving Particle Semi-implicit(MPS)法を拡張したシミュレータを作成し、基板上の高分子溶液が蒸発するときには、高分子が表面濃縮されることを示した。(2)Stochastic Rotation Dynamics (SRD)法によるシミュレータを開発し、複雑な形状をした微小流路の中のDNAの運動を解析した。

(b)バイオゲルシミュレータ

ゲルは、ネットワークを構成する弾性体と溶媒である流体が一様に混じりあったものである。ゲルの弾性体部分と流体部分の運動はお互いにカップルしているが、これまでの取り扱いでは、二つは別々のものとして扱われてきた。我々は、弾性と拡散のカップルを記述する理論を構築し、これにもとづいて、ゲルの変形と内部の物質の拡散や流動のカップリングを扱うシミュレータを開発した。さらに、この理論を電解質ゲルに拡張し、定電圧印可時における電解質ゲルの曲げ緩和の理論解析を行い、イオン種による緩和挙動の違いを説明することに成功した。また、電解質ゲルの曲げの緩和過程のシミュレーションにより再現することに成功した。

(c)ブロック高分子シミュレータ(ミセルシミュレータ)

ブロック高分子は溶媒中でミセルやベシクルなどの会合体を形成する。この会合体の形成メカニズムを知ることとはDDS(Drug Delivery System)などの応用において重要である。これまで、ブロック高分子の自己組織構造は、経路積分法に基づいた計算で行われていたが、この方法は鎖長の長い高分子については計算時間とメモリの関係で使うことができないという欠点があった。我々は、新たに密度汎関数のモデルを提案し、これに基づいて任意構造のブロック高分子の混合系のつくる自己組織構造を計算するシミュレータを作成した。本方法を用いることで、効率的にブロック高分子の自己組織構造が予測できることが示され、特にミセル系の形状変化のシミュレーションに成功した。

以上3つのシミュレータをまとめて"BRUNCH"と呼ぶことにし、H17年度には、次に述べるシミュレーションプラットフォームとあわせて公開用のプロトタイプ版を作成し、限定配布した(図1)。現在、最終版をまとめているところである。

シミュレーションプラットフォームの改良

先の経済産業省プロジェクトの中で開発してきたOCTAのシミュレーションプラットフォーム“GOURMET”に対して、高速化と省メモリ化のために、全体にわたり、プログラムを見直し、コア部分を書き換えた。その結果、データの入出力については10倍、表示については数倍の高速化を達成した。また、プラットフォームのデータ構造の記述形式であるUDF文法の拡張を行い、多重配列型データのサポート、バイナリ形式のファイルのサポートするようにした。さらに、スクリプト編集時のundo-redo機能、画像オブジェクトのピックアップ、移動、回転など、ユーザからの要望のあった機能を付け加えた。

また、シミュレータと実験機器との連携が重要であるとの見地から、プラットフォームと実験機器との間で直接的なデータのやり取りが行えるようツールを整備した。さらに、新たな画像インタフェースを導入して、2次元スライス画像を元に3次元構造のデータを構築しシミュレータと連携させる手法を開発し特許出願した。

シミュレータの検証

シミュレータの検証研究として高分子の粘着、高分子溶液の乾燥、電解質ゲルの電場変形、の問題を選んだ。これらの問題はいずれも微小な領域におけるレオロジー現象であり、再生医療、有機ELなどこれからのデバイステクノロジーにおいて重要な現象である。また、マクロ、メソ、ミクロの多階層的なアプローチが求められているという点からも、適切な検証研究のテーマである。

(a)高分子の粘着

分子動力学シミュレーションにより、高分子表面の分子の運動性を調べ、九州大学の梶山らが見出した、表面のガラス転移温度の分子量依存性を再現することに成功した。さらに、基板にグラフトされた高分子薄膜の粘着と剥離を分子動力学によって調べ、剥離挙動は表面のガラス転移温度の上下で大きく変わってくることを示し、粘着性の向上の指針を与えた。この仕事に対して、高分子学会から日本ゼオン賞が与えられた。

これとは別に、高分子を基板に粘着させ、剥離させるときの内部観察を行い、引き離し過程では、内部に球形のキャビティが多数できることを見出した。さらに、キャビテーション挙動を再現する3次元ブロックモデルを提案し、実験において見られる引離し速度依存性や多数のキャビティが不均一に成長する様子を再現することに成功した。この仕事に対して、接着学会より、日東電工賞が与えられた。

(b)高分子溶液の乾燥

固体基板上に置かれた高分子溶液が乾燥して膜を作る現象はインクジェット印刷技術に関連して重要である。我々は高分子液滴の蒸発過程を観察することにより、最終的にできる膜の形状と、高分子の初期濃度、液滴のサイズの関係性を調べた。その結果、高分子濃度が高い場合には、乾燥に伴い、液滴表面にスキン層が形成され、これが最終形状を決める重要な因子であることを見出した。この現象のモデル化を行い、モデルを用いた数値シミュレーションおよび理論的な解析によって、膜が形成されるための条件を与える表式を得ることに成功した。

(c)電解質ゲルの電場変形

産総研の黒田らによって発明されたナフィオンゲルを用いたアクチュエータ、および東大の福島・相田らによって発明されたイオン液体をベースにしたアクチュエータについて、それぞれの動作機構を解明するための実験とモデル化を行った。ナフィオンゲルについては、電場による電気浸透の効果が重要であることを示し、イオン種依存性を説明することができた。イオン液体性のゲルについては、電極層におけるイオンの交換の重要であることを見出した。これらの知見を材料開発に役立てる研究を継続している。

4. 事後評価結果

4 - 1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

原著論文発表50件、また総説解説記事などその他著作物も25件と多くの成果発表が行われている。この他に国際会議での発表も多く、特に研究者を対象とした3度のシンポジウムの開催、学生を対象とした2度の夏の学校の開催などで本研究成果を広め、マルチスケールモジュリングについてのOCTAの考え方を積極的に発信している。また、企業ユーザを中心にOCTAワークショップを開催しシミュレーションシステムのサポートを行っていることも高く評価できる。

本プロジェクトにより、微粒子分散系シミュレータ、バイオゲルシミュレータ、ブロック高分子シミュレータを作成し、シミュレーションプラットフォームであるGOURMETを大幅に改良した。さらに、これらを用いた高分子の粘着・剥離、高分子溶液の乾燥、電解質ゲルの電場変形などソフトマターの研究を進めている。その結果として高分子の粘着・剥離、高分子溶液の乾燥というこれまで余り手がつけられなかった部分について、実験とシミュレーションを組み合わせ、本質的な部分を取り出したモデル構築が可能となった。

研究の途中で研究代表者が研究環境が大きく変わったが、研究計画と研究体制を適切に行った。その結果、開発目標を絞ることにより研究開始当初は予定になかった微粒子分散シミュレータという特色のあるシミュレータを構築している。

4 - 2 . 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究シミュレーションプラットフォームOCTAのユーザは国内はもとより海外でも増えている。2007年8月にはタイでOCTAの講習会が開かれ、日本から講師が招かれ、タイ全国の大学、企業から30名の参加者があり、3日間にわたって熱心に講習を受けている。

マルチスケールシミュレーション技術を発展させるためには、汎用性のあるメソスケールを扱うシミュレータとそれらを統合するプラットフォームの双方を充実させることが重要である。本研究において開発された統合プラットフォームに現在多くの研究者が各種のスケールのシミュレータを結合し使用しており波及効果は大きい。

OCTAは次世代スーパーコンピュータのターゲットアプリケーションに選ばれており、また文部科学省“先端研究施設共用イノベーション創出事業”のなかで、名大の情報基盤センター、および地球シミュレータでの活用が進められている。OCTAは、パーソナルユースを前提に構成されたシステムであるが、大規模系への対応により研究成果のさらなる展開があると期待できる。

4 - 3 . その他の特記事項(受賞歴など)

シミュレーション検証中心の開発から実験に合わせてシミュレータの開発、改良を行う研究により、その結果二つの学会から賞を受賞している。

本研究のシミュレーションプラットフォームはシミュレータの連携ということだけではなく、表示ツールとしての利便さ、データ解析の容易さ、他のシミュレータの計算結果との比較の容易さ、プログラム管理のしやすさなど、さまざまな現実的メリットがあるため多くの研究者や企業ユーザに受け入れられている。今後はこのようなシミュレーションシステムをどのように維持管理していくかが課題となる。