

微小循環における DDS ナノ粒子の
搬送に関する流体力学的研究

Hydrodynamic studies on the transport
of a DDS nano-particle in microcirculation

浅山 景子

目次

第 1 章	はじめに	1
1.1	研究の背景	1
1.2	先行研究	8
1.3	研究の目的	10
第 2 章	計算方法	12
2.1	物理モデルの策定	12
2.2	定常 Stokes 流れの理論	17
2.3	複数の剛体球の間の流体力学的相互作用	19
2.4	ビーズモデルによる数値計算	22
第 3 章	予備計算	50
3.1	リポソーム並進運動速度の内皮細胞ビーズ数依存性	50
3.2	リポソーム並進運動速度の糖鎖の列数に対する依存性	55
3.3	固定された糖鎖のリポソーム並進運動速度に及ぼす影響	59
第 4 章	ピボット・モデル	65
4.1	ピボット・モデル (I) 型	65
4.2	ピボット・モデル (II) 型	71
第 5 章	スウェイ・モデル	76
5.1	計算条件の設定	76
5.2	リポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性	78
5.3	リポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性	80
5.4	典型的な計算例と異なるビーズ配置を課した場合の計算例	81
5.5	ピボット・モデルとの比較	86
第 6 章	近接相互作用を考慮したモデル	94
6.1	近接相互作用を考慮する必要性	94
6.2	ストークシアン・ダイナミクス	96
6.3	幾何学的束縛条件を加味したスウェイ・モデルによる計算	105
第 7 章	まとめと展望	107
	参考文献	109
	謝辞	117

表 目 次

2.2.1 Reynolds 数 Re を定義する物理量	17
2.4.2 本研究で用いたコンピュータならびにプログラミング環境	24
2.4.3 シミュレーションプログラムごとのビーズ配置の設定	29
2.4.4 シミュレーションプログラムごとの時間刻み幅の設定	33
2.4.5 図 2.4.7 のプロットの元となった計算の出力結果	33
2.4.6 時間刻み幅とプログラムの計算所要時間 (実時間) の対応関係 . . .	33
2.4.7 メイン・プログラムに呼び出される public 属性のサブルーチン . .	45

目 次

1.1.1	グリコシド結合の具体例	7
1.1.2	粗視化モデルにおけるセグメントの形状例： (a) ビーズ-スプリングモデル、(b) ビーズと弾性体を剛体コネクター で連結したモデル、(c) 本研究で扱うビーズ同士が直接連結したモデル	11
2.1.1	本研究における解析対象の概略図	14
2.1.2	ビーズモデルの例：(上) 内皮細胞間隙の概略図、(中) 小さなビーズによる内皮細胞間隙の表現、(下) 大きなビーズによる内皮細胞間隙の表現	16
2.4.3	ビーズ配置についての概略図：解析対象であるビーズは、リポソーム (青色)、内皮細胞 (黄色)、内皮細胞表面と接続した糖鎖 (赤色) より構成	25
2.4.4	平面内の三角格子に配置された内皮細胞ビーズならびに糖鎖ビーズの模式図：内皮細胞ビーズは格子点上に、糖鎖の基底ビーズは格子点から等間隔に配置	25
2.4.5	ビーズ同士が重複した場合のビーズ配置の具体例	28
2.4.6	シミュレーション終了時におけるリポソームの位置ならびに並進運動度の時間刻み幅依存性	37
2.4.7	リポソーム、糖鎖、ならびに内皮細胞のビーズ配置の時間刻み幅依存性 (xz 平面内；時刻 $t = \text{fixed.}$)	38
2.4.8	プログラム終了時刻の時間刻み幅依存性	39
2.4.9	プログラムの階層構造	42
2.4.10	メイン・プログラムのフローチャート (全体)	43
2.4.11	メイン・プログラムのフローチャート (部分)	44
2.4.12	可視化ソフトによって表したビーズの配置 (左：鳥瞰図、右： z 軸上の上方から見た鳥瞰図)	49
2.4.13	2 列の糖鎖がある場合のビーズの配置 (左：鳥瞰図、右： z 軸上の上方から見た鳥瞰図)	49
3.1.1	$n_E=6,12,18$ の場合におけるビーズ配置	51
3.1.2	リポソーム並進運動速度の内皮細胞ビーズ数依存性	52
3.1.3	$n_E = 18$ の場合の速度場の時間発展のようす (xz 平面内)	54
3.2.4	2 列の糖鎖列にはたらく流体力のリポソーム位置座標依存性	56
3.2.5	リポソーム並進運動速度の糖鎖の列数に対する依存性	56
3.2.6	2 列の糖鎖を内皮細胞間隙周りに同心円状に配置した場合の速度場	58

3.3.7 $N_{gc} = 0, 6, 12, 18$ の場合におけるビーズ配置	59
3.3.8 リポソーム並進運動速度の糖鎖の長さ、ならびに z 軸方向からの傾角依存性	60
3.3.9 リポソームの接近に伴う速度場の変化： この場合の糖鎖の傾角は $\theta_G = 30^\circ$ (= fixed.) であり、リポソームの位置は各々において $z_L^* =$ (a) 15.9、(b) 9.47、そして (c) 3.08 である。	63
3.3.10 子午面 (a) $\phi = 15^\circ$ と (b) $\phi = 30^\circ$ 上の速度場： 両図におけるリポソームの位置は図 3.3.9(b) (i.e., $z_L/d_G = 9.47$) と等しい。	64
4.1.1 ピボット・モデル (I) 型における糖鎖の傾角 θ_G と糖鎖ビーズの位置関係を示す概略図	67
4.1.2 ピボット・モデル (I) 型の場合のリポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性	67
4.1.3 糖鎖の傾角 θ_G を定義する関数形とパラメータ $b^\#$ ならびに γ の関係	68
4.1.4 リポソームの並進運動速度のリポソーム半径依存性	70
4.2.5 ピボット・モデル (II) 型における糖鎖ビーズの位置関係を示す概略図	71
4.2.6 ピボット・モデル (II) 型の場合のリポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性	73
4.2.7 ピボット・モデル (II) 型の場合のリポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性	75
5.1.1 スウェイ・モデルにおける糖鎖ビーズの位置 r_{k-1} と r_k 、ならびに付随する微小ベクトル ds_{k-1} と ds_k の関係を示す概略図	77
5.2.2 スウェイ・モデルの場合のリポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性	79
5.3.3 スウェイ・モデルの場合のリポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性	80
5.4.4 糖鎖弾性率 b が大きくビーズ同士が重複する計算例： [左] 重複しない例 ($b=0.1$), [中] 重複する例 ($b=0.2$), [右] 重複する例 ($b=0.4$)	82
5.4.5 糖鎖ビーズ構成数 $N_{gc} = 6$ とした場合の、リポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性	83
5.4.6 糖鎖ビーズ構成数 $N_{gc} = 6$, 糖鎖弾性率 $b = 0.6$ とした場合の、リポソームの細胞間隙透過過程の時間発展	84
5.4.7 2 列の糖鎖がある場合の、リポソームの細胞間隙透過過程の時間発展 (xz 平面内)	85
5.5.8 リポソームの細胞間隙透過過程の時間発展 (xz 平面内)： [左列] スウェイ・モデル ($b = 0.17$), [右列] ピボット・モデル ($b' = 3.8 \times 10^{-4}$)	88
5.5.9 速度場の時間発展 : スウェイ・モデルを用いた場合 ($b = 0.17$; xz 平面内)	90

5.5.10 速度場の時間発展：ピボット・モデルを用いた場合 ($b' = 3.8 \times 10^{-4}$; xz 平面内)	91
5.5.11 各糖鎖ビーズに働く力のモーメントの方位角成分：スウェイ・モデル ($b = 0.17$) を用いた場合の計算例で、リポソームの位置は各々図 5.5.8(c) ならびに (e) に対応している。	93
6.1.1 物体同士を中心を結ぶ軸に対して 接線方向 (左図) ならびに法線方向 (右図) の運動	95
6.2.2 サブルーチン Resistance のフローチャート	101
6.2.3 近接相互作用を加味した場合の、リポソームの並進運動速度の糖鎖弾 性率依存性	103
6.2.4 近接相互作用を加味した場合のリポソームの細胞間隙透過過程の時 間発展	104
6.3.5 幾何学的束縛条件下のリポソームの細胞間隙透過過程の時間発展	106

本論文の構成

本論文の構成を以下に述べる。

第1章「はじめに」では、まず研究の背景として、近年のスーパーコンピュータを用いた医療分野への応用の高まりと、DDSの現状について概説し、本研究を行う動機であるJST-CRESTの研究計画「DDSシミュレータの研究開発」、ならびに、そこで前提としているバイオミメティック薬剤ナノ粒子について述べた。つづいて、DDSナノ粒子の輸送効率への影響が予想される毛細血管壁の糖鎖について、本研究と関わる特徴を概説し、先行研究について紹介した。最後に、本研究の目的を述べた。

第2章「計算方法」では、まず定常Stokes流れの理論とビーズモデルについて紹介した。次に本研究におけるシミュレーションを行う上で課した条件ならびに数値計算のアルゴリズムとコーディング・ルールについてフローチャートを交えて説明した。

第3章「予備計算」では、本研究の主題である第4章以降の計算に対する予備計算について述べた。第3.1節においては、リポソーム並進運動速度の内皮細胞ビーズ数依存性を、第3.2節においては、リポソーム並進運動速度の糖鎖の列数に対する依存性を、また第3.3節においては、固定された糖鎖のリポソーム並進運動速度に及ぼす影響について述べた。

第4章「ピボット・モデル」では、糖鎖の物理モデルの1例として、形状がロッド状の剛体であり、かつ、内皮細胞との連結点を巡回心軸として回転を許すモデルを構築し、このモデルをピボット・モデルと名付けた。糖鎖に働く流体力に対する、糖鎖の回転のし易さを特徴付ける係数をパラメタとしてシミュレーションを行った。このモデルに基づいて2通りのシミュレーション例を示し、両者の計算結果を比較した。

第5章「スウェイ・モデル」では、糖鎖の物理モデルの1例として、弾性体のように変形を許したモデルを構築し、スウェイ・モデルと名付けた。糖鎖に働く流体力に対する、糖鎖の弾性率に相当する係数をパラメタとしてシミュレーションを行った。リポソームの内皮細胞間隙透過過程における挙動に対する糖鎖層の影響について、スウェイ・モデルとピボット・モデルを用いた場合とで生じた、計算結果の差異の原因について議論した。

第6章「近接相互作用を考慮したモデル」では、前章までの計算において考慮しなかった近接相互作用を加味した場合のシミュレーションについて述べた。まず近接相互作用を考慮する必要性について述べ、次にシミュレーションを行う上で課した条件ならびにこの場合のプログラムの構造を前章までで扱ったモデルの場合と比較して説明した。計算結果を示し、現行のモデルにおける問題点について議論した。

第7章「まとめと展望」では、本論で述べた内容について概観し、本研究の結論と、今後の研究の展望について述べた。

第1章 はじめに

1.1 研究の背景

次世代スーパーコンピュータ戦略分野

近年のスーパーコンピュータを筆頭とするコンピュータの演算処理能力の飛躍的向上により、専門家の間で夢として温められてきたマルチ・スケール、マルチ・フィジックスなシミュレーションの実用化が現実味を帯びてきている。

平成20年(2008年)に我が国の文部科学省に設置された次世代スーパーコンピュータ戦略委員会は、平成21年に、「次世代スーパーコンピュータの計算資源を必要とし、社会的・学術的に大きなブレイクスルーが期待できる分野」として、以下の5分野を「次世代スーパーコンピュータ戦略分野」として決定している [1]。

- 分野1 予測する生命科学・医療および創薬基盤
- 分野2 新物質・エネルギー創成
- 分野3 防災・減災に資する地球変動予測
- 分野4 次世代ものづくり
- 分野5 物質と宇宙の起源と構造

特に、「分野1 予測する生命科学・医療および創薬基盤」に関しては、「想定される具体的研究内容」が幾つか挙げられているが、そのうち本論で扱う研究内容と関わりの深いものは次のとおりである：

- 分子、細胞から臓器・全身をつなぐ多階層シミュレーション
- 新薬候補探索や分子設計などの創薬基盤シミュレーション
- 臨床における診断・治療および予測医学の支援

第3番目に挙げた、「臨床における診断・治療および予測医学の支援」とは、知識工学の分野でエキスパートシステム (expert system) と呼ばれる人工知能システムの応用などが相当すると思われる。エキスパートシステムとは、「人間の知性を用いなければ解けないような特定分野の高度な問題を解決するために、専門家の経験的知識をコンピューターに組み込んで、人間に代わって、あるいは人間を支援して問題解決を遂行することを目的としたシステム」である [2]。コンピューターが演算処理により推論を行う点で、単なるデータベースと一線を画している。例えば、医療工

エキスパートシステムとして著名なものとして Stanford 大学で 1970 年代に開発された、感染症に対する診断型システムの MYCIN が挙げられる [3]。このシステムでは予めコンピュータに蓄えられた膨大な知識と、対話型入力（ユーザーがコンピュータのインターフェースを通じて回答する）によって得られる患者の症状のデータをもとにシステムが推論を重ね、あたかも医師が臨床で問題解決を行うように、患者に対して有効な治療薬を推定するというものである。

薬剤搬送システム Drug Delivery System

本研究の直接の動機である薬剤搬送システム Drug Delivery System (略称 DDS) の概要について述べる。

DDS とは、「必要な薬剤を (what)」、「必要な時刻、またはタイミングで (when)」、「必要な量を (how much)」、「必要な部位に選択的に (where)」送り届けることを目的としたシステムである。なお、「必要な量 (how much)」について補足すると;薬理的に重要な薬剤の血中濃度としては、最小有効濃度 (Minimum Effective Concentration; MEC) と最小中毒濃度 (Minimum Toxic Concentration; MTC) が知られている。MEC は初めて薬効が顕れる濃度であり、MTC は初めて中毒症状が顕れる濃度である。即ち、治療にあたり「適切な血中濃度」は MEC 以上 MTC 未満である。

これらの機能は「吸収促進」、「放出制御」、そして「標的化」とも言い換えることができる [4]。これらの課題のうち、いずれに重点をおくかは薬剤によって異なるが、いずれも患者の QOL (quality of life) すなわち患者の人生における生活の質の向上を目指している点で共通である。

すでに実用化されている製剤も存在する。例えば、経口投与の際、水を必要としない車酔い止め薬は吸収促進に優れた DDS 製剤である。また、放出制御に優れたインシュリン製剤は、定刻に薬剤を投与する煩わしさから患者を解放する点で、糖尿病患者の QOL 向上に貢献する。

特に、「必要な部位に選択的に」送達する DDS、「標的指向性 DDS」は近年医療・製薬の分野で盛んに研究されている主題のひとつである。一般に薬剤粒子は、人体へ投与された後、血液の広域循環系から微小循環系を巡って患部へと搬送される。しかし通常の薬剤と同じく血流によって体内を搬送されるにもかかわらず、標的指向性 DDS 技術を応用した薬剤の場合は、必要とされる患部にのみ選択的に到達するものを目指している。このような、患部にのみ局所的に送達される薬剤粒子の搬送システムを構築することは、薬剤の薬効を高める上で、また、副作用を軽減させる上で非常に重要である。

血中濃度の最適化

血中濃度の最適化について、以下に述べる。

治療にあたり「適切な血中濃度(以下、治療濃度と呼ぶ)」は、最小有効濃度 (Minimum Effective Concentration ; MEC) 以上、最小中毒濃度 (Minimum Toxic Concentration ; MTC) 未満であることはすでに述べた。以下では簡単のため静脈注射による投与時の初期血中濃度のみを考える。この仮定のもとにおいては、血中濃度と投与量はほぼ同義と看做することができる。また薬効が現れる時間を制御することを目的とした徐放性 DDS なるものも存在するが、以下では簡単のため、投与した薬剤が一定時間内に全て患部へ届くことが理想であると仮定する。

さて、実験においてすでに本 DDS 製剤の標的指向性が確認されていることから、現時点において最低でも一個の被験体(例えば一匹のノックアウトマウス)に対しては、現在の試作 DDS 製剤の MEC ならびに MTC は測定されているものと考えられる。また、試験管内の実験を通じて、薬剤を直接患部(病巣)へ投与した際に薬効が発揮される最低量(これをいま d_{\min} とおく)も既知であると考えられる。

工学的応用として我々が求められていることの1つは、シミュレーションを通じて、この暫定的に定められた治療濃度域に対するより正確な DDS ナノ粒子の設計情報を与えることであろう。治療濃度域を広げるには MEC を下げる方法と、MTC を上げる方法が考えられる。

まず、MEC を下げる方法について述べる。もし上述した理想、即ち、投与した薬剤が一定時間内に全て患部へ届くことが実現されているならば、この時の MEC は上述 d_{\min} によって定義され、かつこれが MEC のとりうる最小値である。しかしもし、投与した薬剤が十分な標的指向性を持っていたとしても、例えば血中における物理的な原因により、そもそも内皮細胞間隙に到達できず、一定時間の内に d_{\min} だけ患部へ集積することがないならば、MEC の最小値は d_{\min} によって定義することは不適切であると考えられる。血中における物理的な原因としては、他の血液構成成分や糖鎖といった血管壁上の分子構造体との相互作用、あるいは薬剤ナノ粒子同士の相互作用などが考えられる。これらを明らかにするためには、流動解析部門から製薬部門へのフィードバックが必要であると考えられる。

次に、MTC を上げる方法について述べる。MTC を上げるということは、即ち、薬剤の質を向上させて中毒症状を出にくくさせることを意味する。標的指向性 DDS を標的指向性たらしめる特長は、必要な薬剤を、必要な患部へのみ届けるところにある。我々の扱う薬剤ナノ粒子においては、その標的指向性の能力は、修飾分子の表面密度の最適化によると考えられている。より適切な修飾が施されている程、より特異的にリガンドと受容体が患部近傍で相互作用をし、その結果、標的指向性を促すと考えられる。この作用が強化されれば、副作用の原因となる薬剤の患部以外の部位への送達は軽減され、それによって中毒症状も出にくくなると考えられる。このためにはやはり流動解析が必要と考える。

「DDS シミュレータの研究開発」と微小循環における流動解析

佐野理研究室では標的指向性 DDS の実用化を目指した研究計画「DDS シミュレータの研究開発」(JST-CREST, 平成 18 年度～平成 23 年度)が進められてきた。

「DDS シミュレータの研究開発」は、平成 15 年に独立行政法人 産業技術総合研究所が炎症性疾患治療用の標的指向性 DDS 技術を応用したナノ粒子 (DDS ナノ粒子) の作製に成功し、眼炎症モデルマウスを用いてその標的指向性を実証したことを受けて、「理論に主導された DDS ナノ粒子の開発を可能にし、DDS の研究開発を促進すること」を目的として計画された。「DDS シミュレータ」の目指す先は、個人ごと、疾患ごとの、テーラーメイド医療への貢献であり、これは上述の「医療エキスパートシステム」の 1 種といえる。

DDS ナノ粒子の作製に成功し、その標的指向性を実証したとはいえ、体内における薬剤の吸収機構に対する入力 (投与した薬剤) と出力 (実際に患部へ届いた薬剤) の間の量的な関係は依然としてブラックボックスである。実験結果をまっけて、粒子設計のための最大輸送効率の条件を手探り・試行錯誤で導こうとしているのが DDS ナノ粒子開発の現状である。

「DDS シミュレータ」はこの現状の打破を目指すものである。予めシミュレータにより仮想的に薬剤を設計し、薬剤粒子設計効率の飛躍的な向上をねらう。この実現のためには、大別して 3 つの課題が存在している。これらはマルチスケールかつマルチフィジクスな問題群である。

すなわち、薬剤を内包するナノ粒子の設計、リガンドの分子設計、そして、循環系におけるリポソームの効果的な搬送である。薬剤を内包するナノ粒子は、リポソーム (liposome) と呼ばれる脂質人工膜とリガンド (ligand) の複合体である。リガンドとは、特異的に受容体に結合し、その受容体が関与する特定の現象または一連の現象を引き起こす物質のことである [5]。

さて、生体の血液循環は広域循環 (macrocirculation) と微小循環 (microcirculation) の 2 つに大別される [6]。広域循環とは心臓から大動脈を経て各臓器・身体部位に至り、また各部から大静脈を経て心臓へと帰還する血流を指す。これに対し、微小循環は毛細血管から血管外組織へにじみ出てリンパ管へ至る血漿 (厳密には組織液または間質液と呼ばれる血漿を主成分とする体液の 1 種 [6, 7]) の流れ、ないしは血管外組織から毛細血管へ帰還する血漿の流れを指す。微小循環では生体内における μm から nm の空間スケールの物質交換が行われる。細胞への赤血球による酸素の受け渡しと二酸化炭素の回収といった現象や、細胞への栄養の供給と細胞からの老廃物の回収といった現象は微小循環を介して行われている。広域循環の流動解析シミュレーション事例については枚挙にいとまがない [8-17]。これに対し、微小循環に関する流動解析はそれほど盛んではないと思われる [6, 18, 19]。しかし、以下に述べる理由により、我々の扱う DDS ナノ粒子のシミュレーションにおいては、微小循環における流動解析こそ、薬剤の吸収機構を明らかにする上で重要な役割を担っていると考えられる。

以上の課題はまさに、上述の「次世代スーパーコンピュータ戦略分野」で想定される研究内容である。

白血球の炎症反応

白血球は通常血液中を循環しているが、血管外組織における感染・外傷が生じた場合には免疫反応を行うために血中から血管外へ浸潤、患部へ集積する（白血球遊走 leukocyte migration）。炎症時の毛細血管内腔を構成する個々の内皮細胞には、内皮細胞の中でも炎症部位に近い内皮細胞膜上に、免疫学的刺激に伴いレクチン（lectin）と呼ばれる、疾患ごとに固有な糖蛋白質が発現する。白血球の細胞膜上にもリガンドがあり、これはレクチンとあたかも鍵と鍵穴のように特異的に結合する。このレクチンとリガンドの相互作用により、白血球は内皮細胞間隙を通り抜けて標的患部へ到達する [20]。レクチンに対応したリガンドでなければ患部近傍の細胞間隙へは誘導されない。このため、レクチンとリガンドの関係は関守と通行手形の関係にも似ている。

産総研が開発した上述の DDS ナノ粒子は、白血球の特徴を模倣したバイオミメティック（biomimetic）薬剤粒子である [21, 22]。DDS ナノ粒子の膜表面には特殊な修飾が施してある。この表面修飾は、DDS ナノ粒子があたかも白血球であるかのようにレクチンに誤認させる。上述のとおり、免疫反応のために集積した白血球は血管外組織の標的部位へ到達する過程で内皮細胞間隙を通過する。本論で扱う DDS ナノ粒子は白血球に紛れることで、白血球と同じく最短経路で効率よく患部に到達することをねらって設計されている。

細胞間隙透過過程における糖鎖の影響

上述のとおり、本ナノ粒子による DDS においては、粒子と受容体とが効率的に接触するようにシステムの設計がなされることが肝要である。

解剖学の知見によれば [23]、受容体の発現する患部近傍の血管内皮細胞表面には、受容体のみならず、糖鎖と呼ばれる鎖状高分子も発現することが知られている。毛細血管の内皮細胞表面に発現する糖鎖は、主にプロテオグリカン（proteoglycan）やグリコプロテインといった糖鎖と蛋白質の複合体（複合糖質）である。層を成して内壁表面を覆っており [5]、この層は「糖衣」、あるいは「糖鎖層（glycocalyx）」とも呼ばれる。この糖鎖は全長が受容体よりも長いため、白血球と受容体との相互作用を、あたかも障壁の如く阻害する場合もあることが報告されている [24]。

糖鎖の構造 [5, 25–27]

糖鎖は単糖が鎖状に結合した多糖である。動物の複合糖質の糖鎖を構成する単糖の種類はグルコースやガラクトースなどの 10 種類がある。

上述したプロテオグリカンを例にとると、この複合糖質はコアプロテインと呼ばれる蛋白質とグリコサミノグリカン（glycosaminoglycan）という糖鎖からなっている。1本の直鎖型のコアプロテインに対して複数の直鎖型のグリコサミノグリカンが枝状に接続した構造をもつ。グリコサミノグリカンは一般に二糖のユニットが繰り返された構造をしている。

さて、二糖を構成している2つの単糖の間の結合を、グリコシド結合と呼ぶ。グリコシド結合は多糖のコンフィギュレーション (configuration: 立体配置) を特徴づけるので、糖鎖の形状を考える上で重要な結合である。

再度グリコサミノグリカン为例にとる。この物質を構成する二糖としては、一般にコンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、そしてヒアルロン酸の3つが知られている。上述の3つの二糖と、代表的な二糖である、マルトース (maltose: 麦芽糖) およびラクトース (lactose: 乳糖) のHaworth投影で表した構造式を図1.1.1示す。トポロジーの見地から解釈すれば、これらは皆、2つの環状構造体同士が1点で結合したものである。グリコシド結合の種類は、その立体配置から α グリコシド結合と β グリコシド結合の2つに大別される。

糖鎖の変形可能性

化学結合によってコンフィギュレーションが決定されても、分子の空間的な配置であるコンフォメーション (conformation: 立体配座) [25, 28] には同一の高分子であってもさまざまなヴァリエーションが存在しうる。コンフォメーションは化学結合している原子間の結合長、結合角、そして内部回転角によって決まる [25]。

例えば、DNAの二重螺旋構造はコンフォメーションの1例としてよく知られている [5]。ポリエチレンやポリエチレンテレフタレート、ナイロンといった近代の化学工業において重要な高分子については、X線回折法、ラマン法や中性子散乱法によりすでに計測がなされている。その結果、それら高分子の分子鎖軸方向のYoung率に対して、コンフォメーションの影響が支配的であることが知られている [25]。

さて、多糖はコンフィギュレーションだけではなく、コンフォメーションについても硬いものと従来は看做されてきた。これはその構成要素である単糖の環構造の硬さなどに由来するイメージである。しかし、実際のところはイメージよりも柔らかいものであることが最近の研究によって解明されてきた [29–31]。文献によると [31]、まず、多糖の柔軟性 (flexibility) は主にグリコシド結合の回転に由来する。

つまり、個々のグリコシド結合の回転が、折れ曲がりやしなりといった1本の糖鎖全体の変形、すなわちコンフォメーションの変化を形作っていると考えられる。糖鎖のある種のコンフォメーションの変化はリング・フリップ (ring flip) と呼ばれる、糖の環状構造が裏返る現象によって説明されている [31–33]。構造が安定していて従来の予想のとおり硬い糖鎖に、力を印加したり金属イオンを添加したりすると、その刺激によってリング・フリップが起き、コンフォメーションの変化が生じる。コンフォメーションの変化によって、糖鎖の全長とYoung率は変化することになる。

これら実験室での人工的に作られた環境の中で糖鎖に課せられる条件と、現実の毛細血管内の糖鎖 (これは流れに絶えずさらされてもいる) に課せられる物理的条件は異なるであろうが、ともあれ、糖鎖に大きな変形可能性があることは十分考えられる。

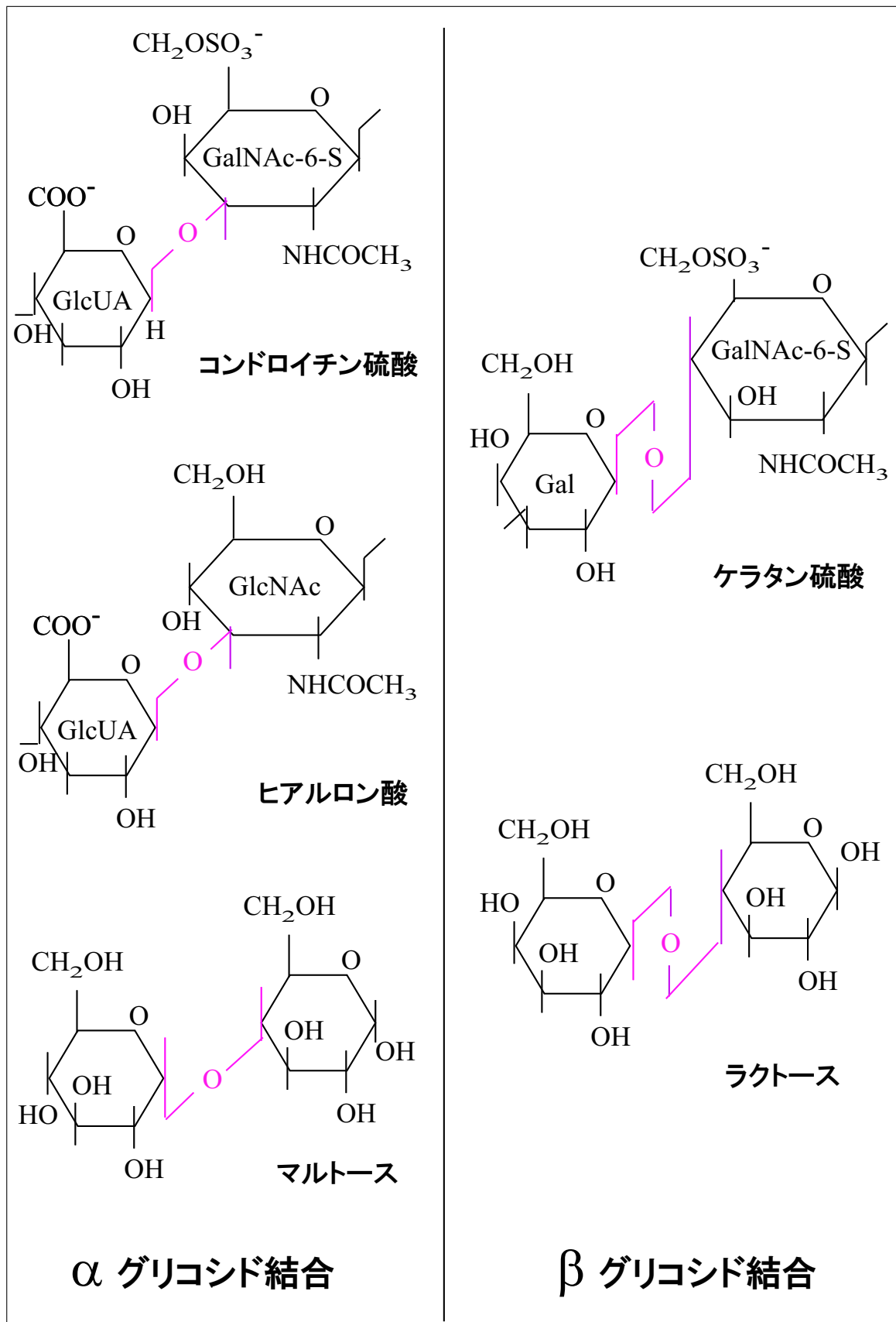


図. 1.1.1: グリコシド結合の具体例

糖鎖の粗視化モデル

まず、粗視化 (coarse graining) [34] とは、おおまかに述べれば「粗く見る」ことを指す、統計力学における基本的な概念である。例えば、Brown 運動は、Brown 粒子の周りを取り囲む媒質分子 1 つ 1 つの運動についての情報の精度を犠牲にして平均することにより確率過程として扱うことができる [34–36]。より微視的な系での時間的・空間的な観測情報を縮約したり均したりして、より巨視的な系の物理現象を描像する。建築物のモザイク装飾と発想は近いだろう。どの程度のスケールによる粗視化モデルが、現実の注目している現象を表現するのに適当であるのかは、もちろんその対象によっており、注意が必要である [36–38]。

一般に、柔らかく曲がることができ溶液中でコイル状となる屈曲性高分子の粗視化モデルのために、セグメント (segment) という単位が用いられる [25, 28]。セグメントの形状はモデルによってさまざまである (図 1.1.2)。代表的な粗視化モデルに Rouse 鎖模型が知られている (図 1.1.2(a)) [28, 39]。このモデルでは、からみ合いのない高分子溶融体中の分子鎖の熱揺動を記述できる。一つの高分子鎖を有限個のセグメントに分け、1 つのセグメントを 1 つのバネと 1 つのビーズの組に置き換える。なお、このモデルでは、通常は後述する流体力学的相互作用は考慮されていない。ただし、この模型の構造そのものはビーズ-スプリングモデルとも呼ばれ [28, 38]、流体力学的相互作用も考慮した粗視化モデルの構造として用いられる場合がある [40–42]。ビーズ-スプリングモデルは汎用性が高いモデルであるため、応用例は屈曲性高分子に限られるわけではない。例えば、粘性流体中を運動するバクテリアの鞭毛を表現した計算例もある [43]。また、ビーズ-スプリングモデルのうち、スプリングの部分だけを特にバネとは指定せず、剛体のコネクタと連結した弾性体に置き換えるモデルを用いる計算例もある (図 1.1.2(b)) [44]。いずれの場合も、ビーズ間を繋ぐ弾性体の部分によって、ビーズ間の引っ張り (stretching force)・曲げ (bending torque)・ねじり (twisting torque) の 3 種類の弾性体の変形を表現している。

さて、本研究で扱う糖鎖もこれにならい、粗視化モデルで近似することにする。ただし、筆者の知る限り、糖鎖の場合は血液中でコイル状にはならないため、平衡状態において直鎖型をとるモデルを考えることにする。モデルとして、セグメントであるビーズ同士が互いに直接連結した構造のものを採用した (図 1.1.2(c))。筆者の仮定したモデルにおいては弾性体の変形のうち、曲げのみを考慮した。モデルに課した条件の詳細については各章において述べる。

1.2 先行研究

糖鎖の物理モデル

糖鎖層における粒子の搬送過程についての流体力学的研究はすでに多くの結果が報告されている [47, 48]。本研究の内容に近いものとしては、血液と血管外組織との物質輸送に対する糖鎖の寄与についての研究 [49] や、外力を受けた糖鎖の曲げについて梁の理論 (弾性体力学) によるアプローチを試みた研究 [50] が挙げられる。

Sugihara-Seki ら [49] は、Squire ら [23] と Weinbaum ら [47] によって提案された glycocalyx の簡潔な準周期的微細構造モデルに基づき、コアプロテインのみを表

現した円柱群で glycocalyx を近似した。円柱は剛体であり、上述のプロテオグリカンにおけるグリコサミノグリカンのような枝状構造はもたない直円柱で、平面上に張った三角格子の格子点上に配置した。(Weinbaum らが提案し関らが採用したこの円柱群の配置については、本研究の計算方法においても参考としたため、次章でより詳しく取り上げる)。彼らは、血管内腔から血管外組織へ至る流路における物質輸送に対する糖鎖の寄与について数値解析を行った。この際、上述の円柱群の間隙、ならびに密着結合 (tight junction) [5] と呼ばれる隣接した内皮細胞間の緊密な結合の間隙を血漿 (組織液) の流路とした。Stokes 流れ (次章で詳述) を仮定し、有限要素法を用いて Newton 流体の流れを解析している。さらに、彼らはこの流れの解析結果を取り入れた Kedem-Katchalsky 方程式を用いて濾過係数、透過係数、および反射係数を求め、動物実験値と比較した。

Weinbaum ら [50] らは、血管に模した円管内腔表面にコアプロテインを三角格子の格子点上に配置し、一様流中に置かれた各コアプロテインと glycocalyx 全体に働く抵抗を計算した。コアプロテインに働く抵抗は Navier-Stokes 方程式に基づき、また glycocalyx 全体に働く抵抗は、多孔質媒体内の流れを支配する Brinkman 方程式に基づいて求めている。彼らは、コアプロテインを直円柱の弾性体と仮定し、上述の計算結果をもとに Euler-Bernoulli の梁の理論に基づく弾性体変形の支配方程式を解き、コアプロテインの変形について解析している。

しかしながら、糖鎖と薬剤粒子との間の局所的な相互作用、ならびにそれに伴う薬剤粒子の挙動については、薬剤の搬送システム設計の上で決定的に重要な意味を持ちうる問題であるにもかかわらず、現在筆者の知る限りでは、流体力学的見地からなされている先行研究は存在しない。

コロイド分散系における流体力学的相互作用の重要性

コロイド分散系における粒子の運動を考える際には、流体力学的相互作用の影響が支配的であることが広く知られている。この影響は粒子間相互作用として短距離の斥力と長距離の引力を含む Lennard-Jones ポテンシャルを考慮する場合や、荷電コロイドの電気泳動などを扱う場合にも重要である。詳細は、例えば文献 [28, 53, 54] を参照されたい。

1.3 研究の目的

本研究の背景から、DDSにおいて、糖鎖層はリボソーム吸収効率に大きな影響を与える可能性が存在することがわかった。本研究では糖鎖の物理モデル、すなわち物理学的に無矛盾な採用しうるモデルの提案と構築、そして医学・生理学データを取り込んで漸次改良できるシミュレーションプログラムの構築を目的とした。

本研究の目指すシミュレーションコード開発が完了し、DDSシミュレータへ組み込まれた暁には、DDSナノ粒子を人体へ投与するために最適なりボソームの大きさ・形状・表面上でのリガンド（マーカー分子）の修飾密度・血中濃度といった条件を、他の製薬部門へフィードバックすることができ、薬剤ナノ粒子の開発の効率化に大いに貢献すると考えられる。

現状では医学・製薬分野と物理分野の隔たりは大きく、糖鎖層の物理的特性についてさえ未解明な点が多い。このため本研究では、力学的特性を既知と仮定して物理学的に矛盾のない糖鎖変形モデルを構築し、医学的・解剖学的見地からの検証が可能なデータを提供する方針をとることとした。

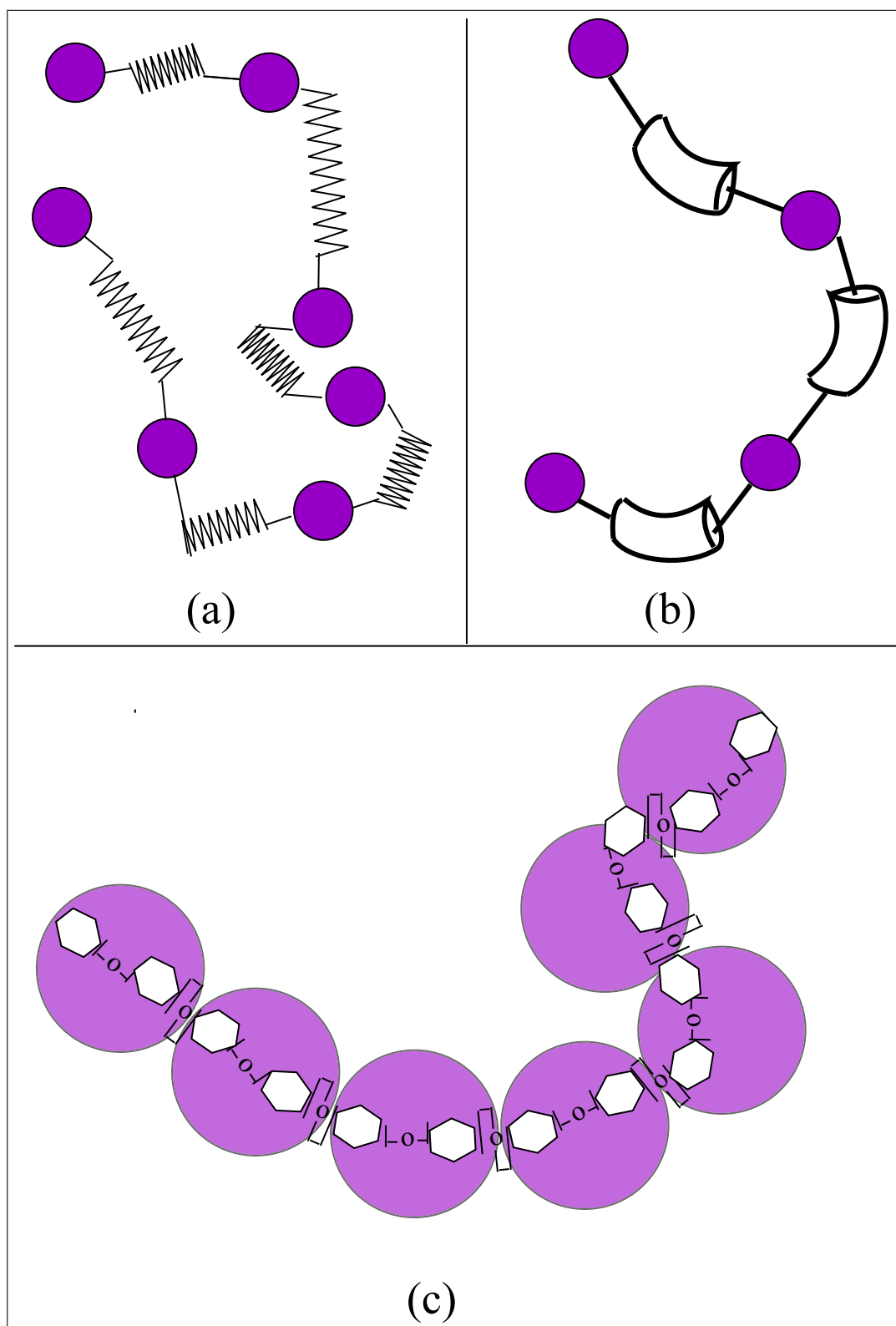


図. 1.1.2: 粗視化モデルにおけるセグメントの形状例：
 (a) ビーズ-スプリングモデル、(b) ビーズと弾性体を剛体コネクターで連結したモデル、(c) 本研究で扱うビーズ同士が直接連結したモデル

第2章 計算方法

本研究では微小循環における DDS ナノ粒子の搬送に関して流体力学的見地に立った解析を行った。毛細血管内皮細胞間隙近傍におけるリボソームの挙動のシミュレーションを行うプログラムを作成し、計算結果を解析した。

本章前半部ではシミュレーションプログラムを作成する上で策定した物理モデルおよび流体力学の理論に基づく数値計算の方法について述べる。後半部では数値計算を行う上でプログラムに課した条件、プログラムを組む際に用いたアルゴリズムならびにコーディング・ルールについてフローチャートを交えて説明する。

2.1 物理モデルの策定

本節では物理モデルを策定する上で課した条件、ならびに策定した物理モデルについて述べる。

微小循環の領域

第1章 1.1 節で述べたとおり、微小循環とは毛細血管から血管外組織へにじみ出てリンパ管へ至る血漿の流れ、ないしは血管外組織から毛細血管へ帰還する血漿の流れを指す。微小循環の領域は生体内の構造から3つに大別される。すなわち、第一は毛細血管内腔および血管壁とその間隙からなる領域。第二は血管外組織の存在する領域。これは血管内皮細胞の基底膜、組織液および組織液の中に浮かぶ組織細胞からなる。そして第三は毛細リンパ管内腔からなる領域である。

本研究で扱う DDS ナノ粒子が到達することを目指す標的部位は、血管外組織内にある組織細胞群である。炎症反応などの異常を生じた組織細胞に薬剤を直接届けることを狙う。ゆえに微小循環において DDS ナノ粒子の搬送経路と関わる領域は、上述のうち、毛細リンパ管内腔以外の領域である。

毛細血管内腔および血管壁とその間隙からなる領域内でも、とりわけ、レクチンとの相互作用がある血管内皮細胞間隙近傍の領域における流動解析は、DDS 開発において極めて重要であると考えられることは前述したとおりである。この領域で DDS ナノ粒子の吸収効率が決定されるため、そこでのナノ粒子の挙動のシミュレーションを行い、その結果を粒子設計へフィードバックすることが求められる。毛細血管内腔では、赤血球は管軸方向に移動し（これを軸集中効果と呼ぶ）、血管壁の近くには赤血球がほとんどない領域が存在することがよく知られている [18]。この領域は血漿層（plasma layer）と呼ばれ、赤血球に比べて大きさの小さい血液成分である血小板はこの領域中を流動することができる。ヒトでは、毛細血管内径は $1\text{--}8\mu\text{m}$ 、赤

血球の直径は $8.5\mu\text{m}$ 、血小板の直径は $2\text{-}3\mu\text{m}$ である。赤血球は柔軟に変形して自身と同程度の大きさである血管内を移動する。薬剤ナノ粒子のような微小粒子も、血小板と同様に毛細血管においては壁近傍の血漿層内を運動するものと考えられる。大きさの異なる液滴を管路に流した近年のシミュレーションでは小さい液滴が壁近傍へ向かうことが確認された [55]。

DDS ナノ粒子の吸収機構を明らかにするためには、血管外組織の存在する領域についてもシミュレーションを行う必要がある。この際の流れおよび粒子の挙動についての解析そのものは、本研究で扱う手法によって同様に解析が可能と考える。しかしながら、血管外組織の構造、例えば眼炎症に対する薬剤を想定した視神経周辺組織の構造をモデル化して、血管壁内腔の領域と合わせて解析するとすると、領域の広範さと構造の複雑さゆえ、どうしても計算量が膨大になってしまう。また、組織液で満たされた空間に存在する組織細胞がどれほどの密度でどのような構造を形成しているかは生体内で一様ではなく、標的である組織に依存するものと考えられる。組織細胞が点在した構造なのか、あるいは隘路を隔てて密集した構造なのかといった幾何学的な構造についての情報は、物理モデルを策定する上で重要な情報であるため、想定する組織構造についての生理学・解剖学に基づく詳細な情報の収集もモデル化のために必要である。よって血管外組織を含めたシミュレーションの実施は今後の課題のうちの1つとして、本研究では扱わないことにする。

毛細血管内の流れと準定常的なシミュレーション

以上の考察により、本研究において扱う微小循環内の領域は、血管壁表面近傍のみに限定することとする。血管壁の表面には細胞外マトリックスと呼ばれる複雑な構造が存在することが知られているが [5]、本研究では第1章 1.1 節で述べた糖鎖層をもつ毛細血管内皮細胞と薬剤ナノ粒子であるリポソームに解析対象を絞る。本研究で解析する毛細血管内皮細胞間隙近傍の構造を図 2.1.1 に示す（本図は概念図であり、血管構造や粒子の縮尺は正確ではない）。図中赤い破線の円で囲んだ領域が本論で扱う領域である。以降、毛細血管内皮細胞間隙近傍と表現した場合には、およそこの付近の空間を指して論じる。

さて、毛細血管内の血流は拍動流ではなく定常流であることが知られている [18]。物理学的条件（すなわち、Reynolds 数）により、その流れは定常 Stokes 流れによって近似することができる。この理論については後述する。

定常 Stokes 流れにおいては緩和時間は無限小である。緩和時間とは緩和過程にかかる時間である。一般に緩和過程とは外場の印加により引き起こされる非平衡状態から新たな平衡状態への遅延転移のことを呼ぶ [28]。本研究における緩和過程としては、リポソームの運動速度の変化および糖鎖のコンフォメーション状態の再配置が挙げられる。

定常 Stokes 流れにおいて緩和時間が無限小であるということは、局所的な速度場の擾乱が無限遠方まで遅延無く瞬時に伝播することを意味する。ゆえに定常 Stokes 流れのシミュレーションでは、任意の時刻において定常流の解を求め、それから無限小時間内に、つまり、それと同時刻に解析対象を空間に再配置して時々刻々の運動の変化を追うという手法によって、準定常的なシミュレーションが実施できる。こ

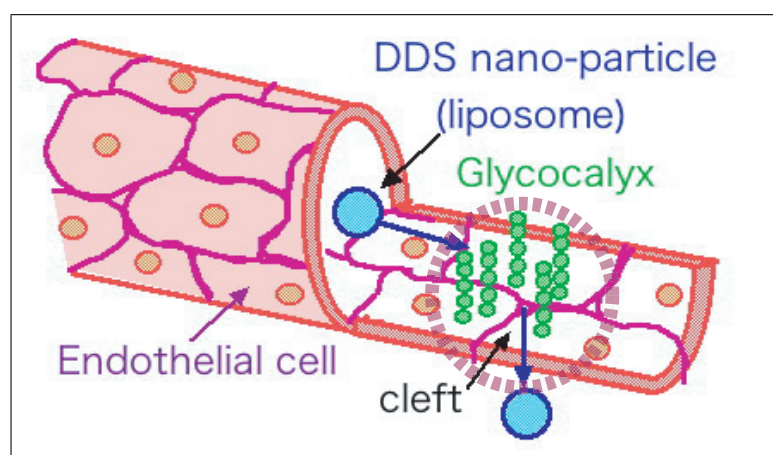


図. 2.1.1: 本研究における解析対象の概略図

のシミュレーションのためには無限小時間の数値計算における代替として、有限大にとった時間刻み幅を適切に設定することが必要である。本研究における時間刻み幅の設定については後述する。

ビーズモデルによる解析対象の近似

本論では定常 Stokes 流れにおけるリポソームと糖鎖層をもつ内皮細胞との間の流体力学的相互作用（Stokes 流れにおいて、流体を介して物体同士の間で働く相互作用）を解析することにより、リポソームの毛細血管内皮細胞間隙近傍における挙動のシミュレーションを行う。

相互作用の結果、各々の物体に働く流体力（流れを介して物体に作用する力）をいわゆるビーズモデル（beads model）と呼ばれる手法により計算する。これは Stokes 流れに対して適用される計算手法の 1 つである [56–58]。「ビーズ」とは、すなわち剛体球である。ビーズモデルとは、問題としている対象物体の体積および表面の形状を、剛体球の集合によって近似して扱う手法である。扱うビーズの直径や個数を工夫することで任意の形状を表現することが可能である。ビーズモデルを用いた場合の数値計算の精度については後述するとして、以下ではまず、ビーズモデルを用いることを前提に策定した物理モデルについて述べる。

まずリポソームについて述べる。第 1 章 1.1 節で述べたとおり、本論で前提としている薬剤ナノ粒子は弾性膜内部の空隙に薬剤を封じた直径 100 nm 程度のいわゆるマイクロカプセルである。この弾性膜としてリン脂質 2 重膜が使われているマイクロカプセルのことを特にリポソームと呼ぶ [59,60]。弾性膜の液滴の変形を考慮した孔透過の計算も行われているが [61]、本研究においては 1 つのリポソームを 1 つの剛体球、すなわちビーズ 1 つで近似して扱う。

次に内皮細胞間隙について述べる。毛細血管壁は薄くて扁平な内皮細胞によって構成されている。内皮細胞の直径は哺乳類ならば $3\text{--}15\mu\text{m}$ の範囲にある [18]。厚さについては一様ではなく、最も厚いところは $2\text{--}3\mu\text{m}$ [18] で、例えば骨格筋の内皮細

胞の平均厚さは $0.3\mu\text{m}$ であることが知られている [62]。内皮細胞1つ1つはその細胞膜による変形能があることが知られており、この変形についての数値解析もなされている [63]。

血中から血管外組織への物質輸送には幾つかの経路が知られているが、白血球が血中から血管外組織へ移動する際にとる挙動の詳細については今なお未解明の点が多い [64]。例えば白血球の選択する経路については、白血球の95%は細胞間隙を透過する経路 (paracellular route)、残り5%は細胞の内部を透過する経路 (transcellular route)、すなわちトランスサイトーシス (transcytosis) [5] によって血管外へ移動するという研究報告がある [65]。さらに paracellular route については、白血球は健全な毛細血管において血漿の血管外へのにじみ出しが起こる内皮細胞間隙ではなく、白血球自らが内皮細胞を開きさらに基底膜を溶かして作った経路によって血管外へ移動するものであるという説を紹介している文献もある [6]。

これらの学説の生理学的な検証については本論では立ち入らず、白血球が炎症反応により患部近傍の細胞間隙に集積する際には、血管内皮細胞が収縮することで細胞間隙が開大するとする説 [66] を前提として、本研究では議論を進める。つまり、第1章第1.1節で述べたとおり、白血球は毛細血管内皮細胞間隙を透過するので、薬剤ナノ粒子であるリポソームもこれに倣って同じ間隙を透過するものと仮定する。

さて、この間隙幅は、高々200 nm 程度と見積もられている [67]。本研究では内皮細胞で構成される血管壁を剛体壁で近似しビーズモデルを適用する。図 2.1.2 を参照されたい。上図は、血管壁を間隙近傍のみ切り出した場合の概略図である。中図は、上図と同じ領域を表現するにあたり、小さなビーズを用いた場合のビーズモデルの適用例で、下図は中図に対して大きなビーズを用いた場合のビーズモデルの適用例である。このように、内皮細胞1つ1つの形状にこだわらずに血管壁全体を1つの剛体と看做し、その領域をビーズモデルによって表現する場合には、用いるビーズの直径が小さい方が空間充填率が高く、平面もより滑らかに近似される。しかし、その分、計算コスト、すなわち同じ領域を計算するのに用いるコンピュータのメモリや計算に所要する実時間 (シミュレーションの舞台である仮想空間における時間に対して、我々の存在する現実世界での時間) は増大する。本研究では壁表面の滑らかさにはこだわらず、仮想空間内の間隙幅と同程度の直径のビーズを内皮細胞ビーズとして用いた。解析する細胞間隙の深さは、リポソームの全体が間隙に収まり、その後の間隙透過が十分見込まれる程度を仮定した。これにより解析する壁面の厚みもリポソームの直径と同程度を仮定した。以上の条件を満たすものとして、本研究では壁面を表す内皮細胞ビーズは1層のみを用いた。

最後に糖鎖について述べる。糖鎖は第1章第1.2節において言及した関ら [50] が採用し、Squire ら [23] と Weinbaum ら [48] によって提案された glyocalyx の簡潔な準周期的微細構造モデルを参考として近似することにした。彼らの報告によると、glyocalyx は内皮細胞表面にあたかも茂みのようなクラスターを単位として分布しているものと近似できる (glyocalyx bush structure)。1つのクラスターの中心はコアプロテインである。第1章第1.1節で述べたとおり、例えばプロテオグリカンならば、コアプロテインに対して糖鎖であるグリコサミノグリカンが枝状に複数接続した構造をしているので、クラスター1つが、糖鎖部分である側鎖とコアプロテインからなる複合糖質1つにおよそ対応していると思われる。さらに彼らは平

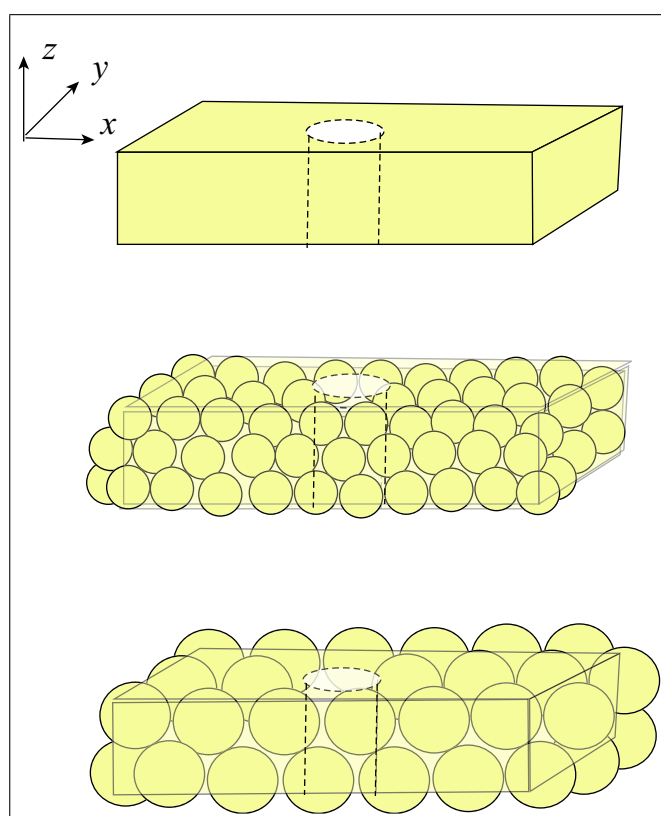


図. 2.1.2: ビーズモデルの例:(上) 内皮細胞間隙の概略図、(中) 小さなビーズによる内皮細胞間隙の表現、(下) 大きなビーズによる内皮細胞間隙の表現

面上に三角格子を張って、各クラスターのコアプロテインが各格子点上に分布するようモデル化している。

本研究では複合糖質のうち糖鎖部分である側鎖に着目することにする。コアプロテインについては省略し、本来側鎖である糖鎖が直接内皮細胞と接続しているものと近似する。これらの糖鎖は平面上に張った三角格子の格子点を等間隔に取り巻くよう配置する。上述したクラスター1つのうち、幾つかの枝のみを取り出した形になっている。シミュレーションにおけるビーズの配置についての詳細は、後述する本章第2.4節を参照されたい。

糖鎖1本あたりのモデル化については第1章第1.1節で述べたとおりである。図1.1.2(c)を参照されたい。すなわち、ビーズの集合を用いて1つの糖鎖を表現するこのモデルは一種の粗視化モデルであること、また、それらビーズ各々は必ずしも高分子1つ1つには対応していないことに留意されたい。1本の糖鎖を構成する糖鎖ビーズ同士は互いに接点でのみ連結し、その基底は内皮細胞ビーズと接点でのみ接続する。糖鎖のアスペクト比は生理学的データ(例えば、文献[23,47]によれば、カエルの毛細血管内皮細胞に発現する糖鎖1本あたりの幅は10-12nm、また、その高さ(全長)は150-400 nmである)と合致するように設定した。

2.2 定常 Stokes 流れの理論

本節では本研究における基礎となった理論について概説する [45, 68, 69]。

定常 Stokes 流れを支配する運動方程式は線形微分方程式であるため、解である速度場および圧力場に対して重ね合わせの原理が成り立つ。このことから、定常 Stokes 流れの中に置かれた物体に働く流体力は、物体間の流体力学的相互作用を連立 1 次方程式により記述することで、解析解として求めることができる。解析対象である物体がすべて剛体球である場合には、2 体間に働く相互作用は厳密解として、3 体以上ならば近似解として与えられる。この理論について以下で詳述する。

Reynolds 数

本研究では簡単のため、リポソームの運動は並進運動に限ると仮定した。また血液の流れは非圧縮性 Newton 流体として扱うことを前提とする。まず、毛細血管中を運動するリポソーム周りの流れの Reynolds 数 Re を文献値を元に見積もった。 Re は Navier-Stokes 方程式の慣性項 $\rho(\mathbf{v} \cdot \nabla)\mathbf{v}$ と粘性項 $\mu\Delta\mathbf{v}$ の大きさの比であり、 $Re = (\rho UL)/\mu$ と定義される。ここで U は物体の無限遠方での速度の大きさ、 L は物体の代表長さ、 ρ は流体の密度、 μ は粘性率である。毛細血管流れは拍動流ではなく定常流として扱うことができ、関係する物理量も知られている (表 2.2.1)。

表 2.2.1: Reynolds 数 Re を定義する物理量

記号	物理量	値	[単位]
U	毛細血管中の血液の流速 [69]	0.07	[cm/sec]
L	リポソームの直径	100	[nm]
μ	平常体温での血液の粘性率 [70]	3.0×10^{-3}	[Pa·sec]
ρ	血液の密度 [70]	1.059×10^3	[kg/m ³]

これより、

$$Re = \frac{\rho UL}{\mu} \approx 3.0 \times 10^{-5} \quad \therefore Re \ll 1. \quad (2.2.1)$$

式 (2.2.1) より、毛細血管中のリポソームの運動に対しては慣性項が粘性項に対して無視できる。このように、Navier-Stokes 方程式の慣性項が粘性項に対して無視することが許される場合の近似を Stokes 近似という。

Stokes 近似

非圧縮性粘性流れの運動を支配する連続の方程式および Navier-Stokes 方程式は、定常 Stokes 流れでは次のとおり近似される。

$$\begin{cases} \operatorname{div} \boldsymbol{v} = 0 \\ \mu \Delta \boldsymbol{v} = \nabla p. \end{cases} \quad (2.2.2)$$

ここで \boldsymbol{v} は速度場、 p は圧力場、 μ は流体の粘性率、 Δ はラプラシアン (Laplacian) を表す。

Oseen テンソル

式 (2.2.2) は Green 関数 [71–73] によって解くことができる。静止流体で満たされた無限に広い 3 次元空間にデカルト (Descartes) 座標を張り、原点に集中した力 (point force) \boldsymbol{F} が印加される場合を考える。このとき、空間に誘起される速度場 \boldsymbol{v} は Oseen テンソル (Oseen interaction tensor) \mathcal{T}_O として知られる Green 関数によって求められる：

$$\begin{cases} \boldsymbol{v} = \mathcal{T}_O \cdot \boldsymbol{F} \\ \text{ただし, } \mathcal{T}_O = \frac{1}{8\pi\mu r} \left(\boldsymbol{I} + \frac{\boldsymbol{r}\boldsymbol{r}}{r^2} \right). \end{cases} \quad (2.2.3)$$

ここで \boldsymbol{I} は単位テンソル、 \boldsymbol{r} は位置ベクトル、 r はその大きさ、また $\boldsymbol{r}\boldsymbol{r}$ はディアド積 (dyad) を表す：

$$\boldsymbol{I} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad \boldsymbol{r}\boldsymbol{r} = \begin{pmatrix} x^2 & xy & xz \\ yx & y^2 & yz \\ zx & zy & z^2 \end{pmatrix}. \quad (2.2.4)$$

式 (2.2.3) に示した基本解 \boldsymbol{v} をストークスレット (Stokeslet) と呼ぶ。

さて、式 (2.2.2) は線形微分方程式であるため、解について重ね合わせの原理が成り立つ。ゆえに並進運動する球が周囲の流体に及ぼす速度場の擾乱は、球の表面に沿ってストークスレットを配置し、球の体積を考慮することで計算できる。球は静止流体で満たされた無限に広い空間内を並進運動しており、空間にはこの球の他に物体は存在しないとする。運動する球の中心に座標系の原点をおく。位置 \boldsymbol{r} の流体に及ぼす速度場の擾乱 \boldsymbol{v}^\dagger は、球の半径を a として、式 (2.2.3) を用いれば次式のとおり表される：

$$\begin{cases} \boldsymbol{v}^\dagger = \left(1 + \frac{a^2}{6} \Delta \right) \mathcal{T}_O \cdot \boldsymbol{F} \\ = \frac{1}{8\pi\mu r} \left[\left(1 + \frac{a^2}{3r^2} \right) \boldsymbol{I} + \left(1 - \frac{a^2}{r^2} \right) \frac{\boldsymbol{r}\boldsymbol{r}}{r^2} \right] \cdot \boldsymbol{F}. \end{cases} \quad (2.2.5)$$

Stokes の抵抗法則

式 (2.2.2) を解くことで求められる Stokes の抵抗法則は、Stokes 流れについての広く知られた法則である:

$$\mathbf{F} = -6\pi\mu a \mathbf{U}. \quad (2.2.6)$$

これは粘性率 μ の静止流体中を半径 a の剛体球が一定速度 \mathbf{U} で並進運動している場合の球に働く抵抗 \mathbf{F} を表しており (π は円周率)、負の符号は力の向きが球の進行方向と逆向きであることを示している。球の定常運動を保つためには式 (2.2.6) と同じ大きさで球の進行方向と同じ向きの外力を常に球に供給する必要がある [45, 69]。

Stokes の抵抗法則の一般化

静止流体中を並進運動する軸対称形の単一物体に働く抵抗についても、式 (2.2.6) を一般化した関係によって求められる。種々の形状をもつ物体に対してすでに解析解が得られており、典型例としては、扁平 / 扁長回転楕円体 (oblate/prolate spheroid)、円板 (disk)、心臓形回転体 (cardioid)、輪環体 (torus) などが挙げられる [74]。Stokes の抵抗法則を一般化すると、式 (2.2.6) は次式のように表される:

$$\mathbf{F} = -\mu \mathcal{K} \mathbf{U}. \quad (2.2.7)$$

\mathcal{K} を並進抵抗テンソル (translation resistance tensor) と呼ぶ。 \mathcal{K} の成分は物体の形状のみに依存する。物体が真球の場合は:

$$\mathcal{K} = 6\pi a \mathbf{I}, \quad (2.2.8)$$

であり、これは Stokes の抵抗法則、すなわち式 (2.2.6) に他ならない。

2.3 複数の剛体球の間の流体力学的相互作用

式 (2.2.5) と (2.2.6) を用いることで、流体中を並進運動する 2 球間の流体力学的相互作用を計算することができる。1 つの球が並進運動によって周囲の流体を押しつけて新たな速度場を誘起する。速度場の擾乱はもう 1 つの球の運動に作用する。ただし、もう 1 つの球にも空間を占める体積が存在するため、初めの球によって誘起された速度場はもう 1 つの球の存在によって修正される。つまり、重ね合わせの原理により、第 2 の球によって誘起された速度場が、第 1 の球によって誘起された速度場に足し合わされる。修正された速度場は初めの球の運動に作用する。これが反作用である。定常 Stokes 流れにおいて緩和時間が無限小であるということは、局所的な速度場の擾乱が無限遠方まで遅延無く瞬時に伝播することを意味することを第 2.1 節ですでに述べた。ゆえに上述の作用と反作用は、理論上は同一時刻に実現する。この相互作用は無限回繰り返され、その都度、速度場は新たな擾乱を重ね合わせることで修正される。なお、「流体力学的相互作用」という用語は、Stokes 流れを前提とした専門用語であることに留意されたい [46]。

多球間の流体力学的相互作用は2球間の流体力学的相互作用と同様に、重ね合わせの原理を用いて計算できる。これについて以下に述べる。

静止流体で満たされた無限に広い空間内を並進運動する任意の2つの剛体球 i と j の位置を各々 \mathbf{r}_i 、 \mathbf{r}_j と表すとする。このとき、この2球間の流体力学的相互作用は修正 Oseen テンソル (modified Oseen interaction tensor [75, 76]) を用いて記述することができる：

$$\mathbf{T}_{ij} = \frac{1}{8\pi\mu} \left[\left(\frac{1}{R_{ij}} + \frac{a_i^2 + a_j^2}{3R_{ij}^3} \right) \mathbf{I} + \left(\frac{1}{R_{ij}^3} - \frac{a_i^2 + a_j^2}{R_{ij}^5} \right) \mathbf{R}_{ij} \mathbf{R}_{ij} \right]. \quad (2.3.9)$$

ここで、 a_i と a_j は各々 i 番目と j 番目の剛体球の半径である。 \mathbf{R}_{ij} は相対位置ベクトルで、 $\mathbf{R}_{ij} = \mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i$ によって定義される。 $\mathbf{R}_{ij} \mathbf{R}_{ij}$ はディアド積 (dyad) を表す。また、 $R_{ij} = |\mathbf{R}_{ij}|$ である。 i 番目の剛体球が速度 \mathbf{U}_i で並進運動するとき、この剛体球にはたらく抵抗力 \mathbf{F}_i は、式 (2.2.5) と (2.2.6)、そして Faxén の法則 [45, 77] により次式 (2.3.10) で与えられる [57]：

$$\mathbf{F}_i = -6\pi\mu a_i (\mathbf{U}_i - \sum_{j \neq i}^N \mathbf{T}_{ij} \cdot \mathbf{F}_j). \quad (2.3.10)$$

ただし、 N は扱っている系全体における剛体球の総数である。右辺第1項は球 i 自身の並進運動に由来する球に働く抵抗で、Stokes の抵抗法則に基づき記述されている。第2項は系に存在する球 i 以外の球との流体力学的相互作用の効果を表す。ゆえに式 (2.3.10) は、系に存在する球が球 i のみならば式 (2.2.6) に等しい。

3N 列ベクトル：

$$\begin{cases} \mathcal{F} = (\mathbf{F}_1, \dots, \mathbf{F}_N)^T, \\ \mathcal{U} = -6\pi\mu (a_1 \mathbf{U}_1, \dots, a_N \mathbf{U}_N)^T, \end{cases} \quad (2.3.11)$$

を用いると、式 (2.3.10) は $\mathcal{M} \mathcal{F} = \mathcal{U}$ と記述される。ここで、 \mathcal{M} は移動度テンソル ($3N \times 3N$ 行列) で [57]、 3×3 小行列 M_{ij} で構成されている：

$$\begin{cases} \mathcal{M} \mathcal{F} = \mathcal{U}, \\ \text{ここで、 } M_{ij} = \{ \mathbf{I} \text{ for } i = j; \quad 6\pi\mu a_i \mathbf{T}_{ij} \text{ for } i \neq j \}. \end{cases} \quad (2.3.12)$$

$N = 5$ の場合について具体的に行列で表現すれば、以下の式 (2.3.13) - (2.3.15) のとおりとなる：

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \mathbf{F}_1 \\ \mathbf{F}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{F}_5 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{F}_i = F_{ix} \mathbf{e}_1 + F_{iy} \mathbf{e}_2 + F_{iz} \mathbf{e}_3 = \begin{pmatrix} F_{ix} \\ F_{iy} \\ F_{iz} \end{pmatrix}, \quad (2.3.13)$$

$$\mathcal{U} = -6\pi\mu \begin{pmatrix} a_1 \mathbf{U}_1 \\ a_2 \mathbf{U}_2 \\ \vdots \\ a_5 \mathbf{U}_5 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{U}_i = U_{ix} \mathbf{e}_1 + U_{iy} \mathbf{e}_2 + U_{iz} \mathbf{e}_3 = \begin{pmatrix} U_{ix} \\ U_{iy} \\ U_{iz} \end{pmatrix}, \quad (2.3.14)$$

$$\mathcal{M} = \begin{pmatrix} \mathbf{I} & M_{12} & M_{13} & M_{14} & M_{15} \\ M_{21} & \mathbf{I} & M_{23} & M_{24} & M_{25} \\ M_{31} & M_{32} & \mathbf{I} & M_{34} & M_{35} \\ M_{41} & M_{42} & M_{43} & \mathbf{I} & M_{45} \\ M_{51} & M_{52} & M_{53} & M_{54} & \mathbf{I} \end{pmatrix}. \quad (2.3.15)$$

\mathcal{M} が正則ならば、流体力 \mathcal{F} は次式により算出される：

$$\mathcal{F} = \mathcal{M}^{-1} \mathcal{U}. \quad (2.3.16)$$

ゆえに、複数の剛体球の間の流体力学的相互作用を求める計算は、考えている系の剛体球の総数を N とおくと、 N 元連立一次方程式の解を求めることに帰着する。つまり、全ての球の半径と位置情報を含んだ移動度行列 \mathcal{M} の逆行列 \mathcal{M}^{-1} を計算し、球に与えた並進速度ベクトル \mathcal{U} との積から、式 (2.3.16) より流体力ベクトル \mathcal{F} を求める処理に相当する。 N の大きさが増すに伴い、逆行列 \mathcal{M}^{-1} を求める計算処理はいわゆる手計算では困難となってくる。ゆえに本研究ではこの処理を含む一連の計算をコンピュータによって実施することにした。

修正 Oseen テンソルの精度

計算をコンピュータによって実施するに先立ち、本節で述べた解法の精度について検討する。式 (2.3.9) に示した修正 Oseen テンソルは、式 (2.2.3) に示した Oseen テンソルに対し、摂動論で述べるところの第一次近似である [76]。ゆえに式 (2.3.10) に示した球 i に働く流体力 F_i は近似解析解 (approximate analytical solution) である。例えば、2 球の並進運動、特に、球同士を中心を結ぶ軸に沿って、2 球が同一速度で並進運動している場合の厳密解は知られているため [78]、この厳密解と比較することで、前節で述べた解法の精度について検証することができる。

実際に計算してみると、上述の式 (2.3.10) に示した近似解析解は $O(\epsilon^4)$ 程度 (ただし、 O は Landau 記法の記号) まで厳密解と一致することがわかる。ここで $\epsilon \equiv a/l$ であり、 a は球の半径、 l は 2 球の中心間距離である。この結果は本研究における目的に照らして十分な精度であると考えられる。よって、本研究では本節で述べた解法を用いてシミュレーションを行うことにする。

この結果は手計算で確認することができる。平面内の運動を仮定しているため、等方性から $N = 2$ の移動度テンソル \mathcal{M} は 4 次正方行列として扱うことができる。 \mathcal{M} が正則であるならば、余因子行列から逆行列 \mathcal{M}^{-1} を求めて、あるいは Cramer の解法を適用することで [79]、解 F_i , ($i = 1, 2$) が求められる。

2.4 ビーズモデルによる数値計算

本章第2.1節では本研究において扱う血管内の領域について述べ、ビーズモデルを用いることを前提として解析対象を表す物理モデルを策定した。第2.2節および第2.3節では流体力学の理論に基づく複数の剛体球の間の流体力学的相互作用の計算方法を示した。

本研究では本章前節までで述べた方法に基づき数値解析を行った。本節ではその方法について述べる。まず、予め見積もった数値計算の誤差、ならびにビーズモデルを用いた場合の数値解の精度について述べる。次に、本研究においてシミュレーションプログラムに課した幾何学および物理学的条件について述べる。最後に、本研究におけるプログラムの構造とアルゴリズム（計算ないしはコンピュータ処理の手順）についてフローチャート（flow chart）を交えて説明する。

数値計算の誤差 [80–82]

数値処理過程（arithmetic procedure）においては実験の計測誤差とは異質な、固有の誤差が必然的に生じる。数値解析を実施するにあたり数値解の信頼性向上のため、誤差の発生と原因について理解し、プログラム設計段階において予防と早期発見のための対策を講じる必要があると思われる。

一般に、数値計算の誤差は次に挙げる4種類に大別される。すなわち、入力に起因する誤差（input errors）、数値計算に用いた解法に由来する誤差（procedural errors）、シミュレーションの時間発展などに伴い伝播してゆく誤差（propagation errors）そして数値処理に固有の誤差（computational errors）である。

第1に挙げた入力に起因する誤差には、入力データそのものに含まれる誤差、ならびにコーディングや対話型入力に際して発生する人為的な入力ミスが含まれる。前者としては、例えば、解析対象である物体の実際の寸法を計測し、そのデータをプログラム内で定数として与える場合に生じる誤差が該当する。このデータに含まれる誤差は実験の計測誤差と基本的に変わらない。本研究においては各物体のアスペクト比は医学・生理学からの文献値を参考に設定している。ただし、第2.1節までで述べたとおり、物理モデルの元となる詳細な条件が現時点では不明であるため、後述するシミュレーションに課した条件には実測値を含めていない。よってこの類いの誤差については考慮しないことを前提として考える。後者については、誤差が発生する原因が、コンピュータにおけるユーザーインターフェース（user interface；本研究の場合にはキーボード）を操作する人間にあるので、予め発生することを前提としてプログラムを設計すべきである。本研究においてはコンパイラ（compiler）がエラーを検知し易いよう一定のコーディング・ルールに則ってプログラムを設計した。

第2に挙げた数値計算に用いた解法に由来する誤差には、打ち切り誤差（truncation error）が含まれる。打ち切り誤差には、例えば、無限級数を有限項で打ち切ったために生じる誤差が該当する。本研究で用いる解法は間接法、すなわち無限回反復すれば厳密解が得られる解法の1種であり、打ち切り誤差が発生する。前節の最後の段落で述べた修正 Oseen テンソルの精度がこれに関係している。よって本研究ではこの類いの誤差については十分小さく、無視できるものと考え。ただし、前述の

解法は2球が至近距離にある場合には、補正が必要なことが広く知られている。これについては第6章において詳述する。

第3に挙げたシミュレーションの時間発展などに伴い伝播してゆく誤差とは、ある時刻の出力データ（例えば、解析対象物体の位置座標など）に含まれた誤差が次の時刻における入力データに含まれる誤差の原因となる類いのものを指す。これは解の安定性などにかかわる誤差である。例えば、有限差分法などの解法では、方程式に陽に時間が含まれている。この場合には安定条件に則った時間刻み幅を設定しなければ、数値解が不安定となって発散したりすることがよく知られている。本研究で用いたアルゴリズムにおいて、時間刻み幅はリポソームの運動の細かさのみに陽に関わる（本節で後述する式(2.4.27)を参照のこと）。リポソームの変位は時間ステップごとの並進運動速度の差分から計算する。用いた解法は本章第2.1節で述べたとおり準定常的なシミュレーションであるため、時間刻み幅をどんなに粗くとも解（すなわち、ピーズに働く流体力）は不安定にならない。ただし、時間刻み幅が粗いほど、シミュレーションの確度（accuracy）は劣化すると思われる。例として、静止流体に複数の剛体球が固定されており、その間を単一の剛体球が並進運動する問題を考える。任意の時刻における各球の間に働く流体力学的相互作用は、球同士の位置関係から導かれるため、時間刻み幅の影響を受けない。すなわち、任意の時刻における解の精度（precision）は、上述のとおり、修正 Oseen テンソルの精度によって保証される。しかし、本研究では時間ステップごとに球の運動速度を流体力学的相互作用の影響を反映して補正する。時間刻み幅が粗ければ、球はより長い時間を旧来の補正速度のままで並進運動する。無限小の時間刻み幅をとった場合の球の変位の連続が球の真の軌道であることを考えれば、時間刻み幅が粗いほど、同一時刻に達した際の剛体球の軌道の真の軌道からの隔たりは増幅するものと考えられる。換言すれば、同一時刻に達するまでの時間ステップ数が少ないほど、速度の補正回数が減じるため、任意の時刻における位置関係の情報についての確度が劣化する。以上のことを踏まえ、本研究においては研究の目的に照らして、確度の劣化が許容できる程度の大きさに時間刻み幅を設定した。この議論については後述する。なお、本研究では（有限要素法などの解法のように）空間格子を用いていないため、空間刻み幅は考慮しない。解析対象物体の位置座標ならびに速度場の位置座標は、任意の位置で倍精度実数型の保証する近似精度（後述）により求めることができる。

第4に挙げた数値処理に固有の誤差には、丸め誤差（rounding error）が該当する。本研究で用いたプログラミング環境を表2.4.2に示す。この環境では、米国電気電子学会が採択した標準規格である IEEE 754 によって浮動小数点数の演算処理が行われる。この場合には、倍精度実数型の語長は64ビット、つまり十進数換算で近似精度は約16桁保証される。また、本研究では逆行列を求める解法に Gauß-Jordan の消去法を用いているため、丸め誤差対策として、完全ピボット選択（complete pivoting）を行った。線形代数の解法や、完全ピボット選択の技法の詳細などについては専門書を参照されたい [80, 81]。

以上より、時間刻み幅の大きさによる誤差を除けば、上述の諸々の原因による数値計算の誤差が計算結果へ及ぼす影響は、本研究においては比較的乏しいと考える。

表 2.4.2: 本研究で用いたコンピュータならびにプログラミング環境

ハードウェア	機種名	Mac Pro (Apple 社製)
	プロセッサ (CPU) 名	Dual-Core Intel Xeon
システムソフトウェア	システムのバージョン	Mac OS X 10.6.8
	カーネルのバージョン	Darwin 10.8.0
プログラミング環境	プログラミング言語	Fortran90
	コンパイラ	Intel® Fortran コンパイラ 11.0 Mac OS X 版

ビーズモデルを用いた場合の数値解の精度

第 2.3 節の最後の段落では、2 つの剛体球の間の流体力学的相互作用の計算に対して修正 Oseen テンソルを用いた解法を適用した場合の近似解析解の精度について述べた。ビーズモデルでは上述の解法を、個々のビーズ間の流体力学的相互作用の計算に適用することにより、解析対象である物体間の流体力学的相互作用を算出する [56–58]。

ビーズモデルを用いた場合の数値解の精度についてはすでに多くの研究において検証がなされている [83–87]。例えばロッド (棒) 状物体の長軸を z 軸に沿ってとると、その並進抵抗テンソル \mathcal{K} (式 (2.2.7) を参照のこと) は次式のとおり表される:

$$\mathcal{K} = \begin{pmatrix} K_{11} & 0 & 0 \\ 0 & K_{22} & 0 \\ 0 & 0 & K_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} K_{\perp} & 0 & 0 \\ 0 & K_{\perp} & 0 \\ 0 & 0 & K_{\parallel} \end{pmatrix}. \quad (2.4.17)$$

Sano ら [57] は、ロッド状物体の並進抵抗テンソルについて、解析解と、ビーズモデルを用いた場合の数値解とを比較した。解析解では、ロッドの形状がアスペクト比 a 対 $98a$ で表現される直円柱であるとき、 $K_{\parallel} = 6\pi a \times 8.646$, $K_{\perp} = 6\pi a \times 13.673$ であることが知られている。一方、彼らによる数値解では、ロッドの形状が 50 個の互いに接した、同一半径 a をもつビーズによって表現されるとき、 $K_{\parallel} = 6\pi a \times 8.603$, $K_{\perp} = 6\pi a \times 13.444$ となり、 K_{\parallel} においては解析解と数値解との差は 0.5%、 K_{\perp} においてはその差は 1.7% であった。この数値解には、上述した諸々の誤差のうち、第 2 に挙げた解法に由来する誤差と第 4 に挙げた数値処理に固有の誤差が複合的に含まれていると推測される。本研究では Sano らの用いたビーズモデルの解法と同様の解法、すなわち第 2.4 節で述べた式 (2.3.9) - (2.3.16) を用いて流体力学的相互作用を計算する。ゆえに本研究のビーズモデルを用いた場合の数値解の精度も Sano らの数値解と同様の精度があるものと見込まれ、この精度は本研究の目的に照らして十分であると考えられる。

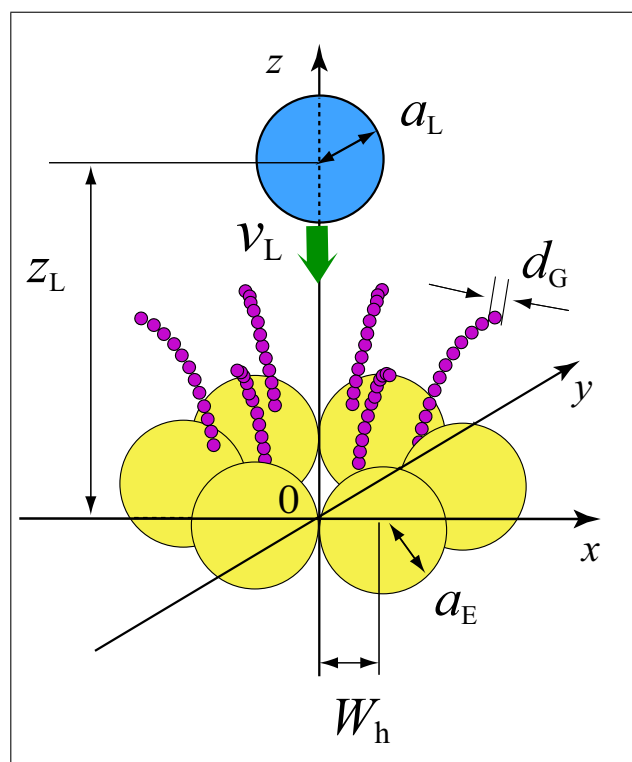


図. 2.4.3: ビーズ配置についての概略図：解析対象であるビーズは、リポソーム（青色）、内皮細胞（黄色）、内皮細胞表面と接続した糖鎖（赤色）より構成

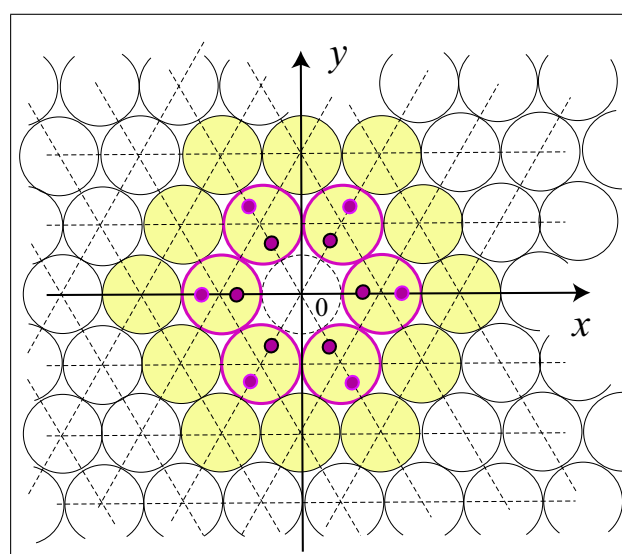


図. 2.4.4: 平面内の三角格子に配置された内皮細胞ビーズならびに糖鎖ビーズの模式図：内皮細胞ビーズは格子点上に、糖鎖の基底ビーズは格子点から等間隔に配置

プログラムに課した幾何学的条件

本研究では本章第2.1節で策定したとおり、解析対象である物体をビーズの配置によって表現した。空間は無限に広く、静止流体で満たされていることを仮定した。リポソームは単一のビーズで、内皮細胞とその間隙、そして糖鎖は各々同一半径をもつビーズの集合で表現した。空間座標は右手系デカルト座標を用いて記述した。図2.4.3にビーズ配置の概略を示す。本論では糖鎖ビーズの直径である d_G をシミュレーションにおける長さスケールの単位に採用し、これにより各々の位置座標を規格化する。

第1に内皮細胞ビーズの配置について述べる。内皮細胞ビーズは xy 平面上に配置した。平面上に同一半径 a_E のビーズを2次元最密充填構造をとるように敷き詰めることによって、毛細血管壁を構成する内皮細胞のうちで間隙周辺部を構成するものを表現した。内皮細胞間隙は敷き詰めたビーズ平面配列の中から1つのビーズを抜き去ることで表現した。すなわち、間隙幅の半値 W_h は、 $W_h = a_E$ とした。 z 軸は細胞間隙の中心を通るように選んだ。ここで、図2.4.4も合わせて参照されたい。本図は xy 平面上に三角格子を張ると、内皮細胞ビーズの中心が格子点上に分布するようにビーズを配置したことを示している。図中の黄色の円が内皮細胞ビーズを表している。赤い縁取りの6つの円が図2.4.3中の6つの内皮細胞ビーズに対応している。本研究における典型的な計算例では内皮細胞ビーズ数 n_E は $n_E = 6$ をとっている（その根拠は次章にて詳述）。これらのビーズの座標は次のとおり：

$$\begin{cases} \frac{x_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} (W_h + a_E) \times \cos \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{y_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} (W_h + a_E) \times \sin \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{z_i}{d_G} = 0, \end{cases} \quad (2.4.18)$$

ここで、 $i = 1, 2, \dots, 6$ は内皮細胞ビーズの通し番号である。

第2に糖鎖ビーズの配置について述べる。前述のとおり、1本の糖鎖を構成する糖鎖ビーズ同士は互いにビーズ表面上の接点でのみ連結し、その基底は内皮細胞ビーズ表面と接点でのみ接続することを仮定した。内皮細胞と接続した糖鎖ビーズを、本論では基底ビーズと呼ぶことにする。本研究における典型的な計算例では1本の糖鎖を構成する糖鎖ビーズ数 N_{gc} は $N_{gc} = 12$ をとっている。これも前述のとおり生理学的データに基づくアスペクト比による。この1本あたり N_{gc} 個の糖鎖ビーズから構成される糖鎖を、内皮細胞ビーズ1個につき1本、ないしは、2本接続した（ただし、2本としたのは第3章第3.2節ならびに第5章第5.4節において扱う計算例についてのみである）。各糖鎖の基底ビーズの位置を図2.4.4中の内皮細胞ビーズ上に記した赤い点で示す。これらの基底ビーズは、接続する内皮細胞ビーズの格子点から等間隔に配置した。間隙中心（すなわち、原点）に対して細胞間隙周りに同心円状2列に配置された赤い点群のうち、細胞間隙に対して内側に配置されたものをビーズ列1、外側に配置されたものをビーズ列2とする。ビーズ列1の各基底ビ-

ズの座標は：

$$\begin{cases} \frac{x_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[W_h + a_E - (a_E + \frac{1}{2}d_G) \cos \frac{\pi}{3} \right] \times \cos \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{y_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[W_h + a_E - (a_E + \frac{1}{2}d_G) \cos \frac{\pi}{3} \right] \times \sin \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{z_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[(a_E + \frac{1}{2}d_G) \sin \frac{\pi}{3} \right], \end{cases} \quad (2.4.19)$$

また、ビーズ列2の各基底ビーズの座標は：

$$\begin{cases} \frac{x_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[W_h + a_E + (a_E + \frac{1}{2}d_G) \cos \frac{\pi}{3} \right] \times \cos \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{y_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[W_h + a_E + (a_E + \frac{1}{2}d_G) \cos \frac{\pi}{3} \right] \times \sin \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{z_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[(a_E + \frac{1}{2}d_G) \sin \frac{\pi}{3} \right], \end{cases} \quad (2.4.20)$$

である。ここで、 $i = 1, 2, \dots, 6$ は、基底ビーズが接続した内皮細胞ビーズの通し番号である。上述の式(2.4.18) - (2.4.20)で示した内皮細胞ビーズの座標ならびに基底ビーズの座標は時間発展によらず固定されていると仮定した。糖鎖ビーズのうち基底ビーズ以外のビーズ配置については時間ステップごとに緩和過程を加味することを仮定した。プログラム開始時刻におけるビーズ配置(初期配置)にある系の状態を、本論では「静的な平衡状態」と呼ぶことにする。静的な平衡状態にあるとき、糖鎖のビーズ配置は細胞壁面(すなわち、 xy 平面)に対して垂直に配置されることを仮定した。 i 番目の内皮細胞ビーズに接続した基底ビーズをもつ糖鎖について、静的な平衡状態にある糖鎖ビーズは x, y 座標については基底ビーズと共通で z 座標だけが異なり：

$$\begin{cases} \frac{x_j}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[W_h + a_E - (a_E + \frac{1}{2}d_G) \cos \frac{\pi}{3} \right] \times \cos \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{y_j}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[W_h + a_E - (a_E + \frac{1}{2}d_G) \cos \frac{\pi}{3} \right] \times \sin \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{z_j}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[(a_E + \frac{1}{2}d_G) \sin \frac{\pi}{3} + (j-1)d_G \right], \end{cases} \quad (2.4.21)$$

と表される。ここで、 $j = 2, 3, \dots, N_{gc}$ は、糖鎖1本あたりを構成する糖鎖ビーズの通し番号であり、 $j = 2$ は基底ビーズと接続する糖鎖ビーズ、また $j = N_{gc}$ は糖鎖の先端を形成する糖鎖ビーズを表す。

第3にリポソームビーズ(以降、単に「リポソーム」と表記する)の配置について述べる。リポソームの中心の座標は (x_L, y_L, z_L) 、その半径を a_L とおいた。リポソームは単一のビーズによって表現したため、配置に対する幾何学的条件は課していない(ただし、次の段落で述べる条件は除く)。

さて、解析対象である全てのビーズに共通の幾何学的条件として、ビーズ同士の体積が重複することを許さないこととした(例外として、一部のビーズに重複を許す条件を与えたシミュレーションも行った。この例外については第5章で述べる)。ビーズ同士が重複した場合のビーズ配置の具体例を図2.4.5に模式図で示す。起こりうる組み合わせは5通りである。すなわち、図中右上から時計回りに、異なる糖鎖を

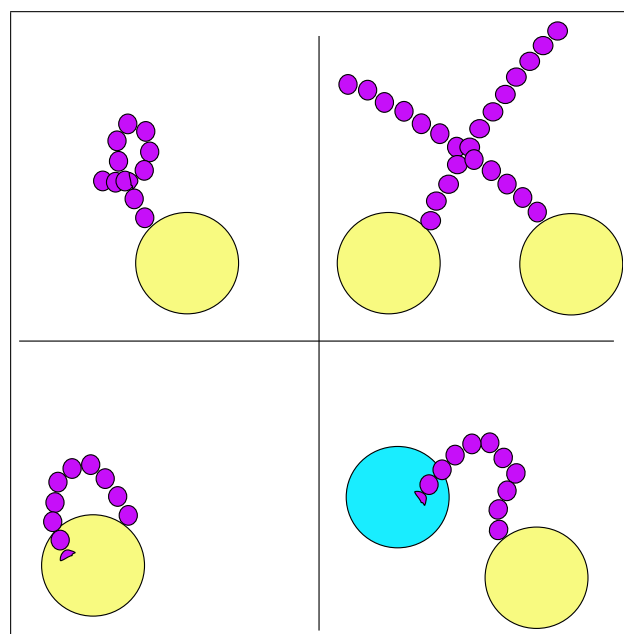


図. 2.4.5: ビーズ同士が重複した場合のビーズ配置の具体例

構成する糖鎖ビーズ同士が重複する場合、糖鎖ビーズとリポソームが重複する場合、糖鎖ビーズと内皮細胞ビーズが重複する場合、同一の糖鎖を構成する糖鎖ビーズ同士が重複する場合、さらに、図示はしていないが、リポソームと内皮細胞ビーズが重複する場合である。上述の条件は高分子化学における排除体積 (excluded volume) の概念 [28] を想起させるかもしれない。しかし、本研究では排除体積力 (体積斥力) は考慮せず、純粹に幾何学的条件として、これを課した。つまり、ビーズ同士の表面が重複するという現象は現実世界の摂理に反するので、シミュレーションの信頼性向上ためにはこの現象は回避されて然るべきである。回避するための手段として、近接反発力のポテンシャルを導入して排除体積効果を計算することも可能であるが、本研究ではビーズ同士の表面が重複した時点でエラーメッセージを出力させ、計算を中止するという処置をとった。特に第5章までで扱う計算では、実施したすべての計算例のうちからビーズ同士が重複する計算例を予め除外して、計算結果の解析を行った。ビーズ同士の重複を回避するための幾何学的束縛条件をプログラムに課した場合の議論については第6章で述べる。

本節の最後に各計算例において設定したビーズ配置に関するパラメーターの一覧を表2.4.3に示す。なお、図2.4.3で示したビーズ配置が本論で述べるビーズ配置の典型例である。

表 2.4.3: シミュレーションプログラムごとのビーズ配置の設定

計算例	パラメータ リポソーム半径 a_L/d_G	ビーズ構成数		糖鎖の列
		内皮細胞 n_E	糖鎖 1 本あたり N_{gc}	
典型的な計算例 [†]	5.0	6	12	ビーズ列 1
第 3 章第 3.1 節の例	5.0	6, 12, 18	0	配置せず
第 3 章第 3.2 節の例	5.0	6	12	ビーズ列 1 と ビーズ列 2
第 3 章第 3.3 節の例	5.0	6	0, 6, 12, 18	ビーズ列 1
第 4 章第 4.1 節の例	0.1 - 5.0	6	12	ビーズ列 1
第 5 章第 5.4 節の例	5.0	6	6, 12	ビーズ列 1 と ビーズ列 2

[†] 上記の例外を除く本論全ての章・節で扱う

プログラムに課した物理学的条件

本段落では、シミュレーションプログラムの開始条件と終了条件、準定常的なシミュレーションにおける時間発展に伴うリポソームの変位ならびに時間ステップごとの系の平衡状態と緩和過程、さらに次章以降の計算例において用いた時間刻み幅の策定方法とその結果について述べる。本研究においては、糖鎖の変形は緩和過程を通して実現するものであるとし、リポソームが時間発展に伴い変位する唯一のビーズであると仮定した。

まず、シミュレーションプログラムの開始条件について述べる。プログラム開始時刻におけるビーズ配置（初期配置）にある系の状態を、本論では「静的な平衡状態」と呼ぶと仮定したことはすでに述べた。ここで静的な平衡状態とは、リポソームが細胞壁面に対して無限遠方に位置し、式(2.3.9)より両者の間に働く流体力学的相互作用を近似的に無視することができる状態のことを指すものと定義する。このとき、Faxénの法則(式(2.3.10))により、リポソームはStokesの抵抗法則(式(2.2.6))に則った一定速度（すなわち、重力場における質点の終端速度のように、印加された外力とつりあった状態での速度）で並進運動を行う。この速度を v_∞ とおいた。添字 ∞ は、このときのリポソームが流体力学的相互作用が無視できるほど他のビーズから孤立していることを含意している（なお、リポソームが毛細血管中を運動する場合には血管が境界として存在し、リポソームが他のビーズから無限遠方に位置するという状況は実際には成立しないので、これは漸近的に成立する条件と考える）。さて、本研究では毛細血管内皮細胞間隙近傍におけるリポソームの挙動についてシミュレーションを行った。リポソームの間隙透過過程を解析するにあたり、シミュレーションプログラムの開始条件として、リポソームは細胞壁面に対し十分遠方に初期配置されていることが要求される。ここで本論では規格化したリポソームの位置座標を次式のとおりにおくこととする：

$$\frac{\mathbf{r}_L(t)}{d_G} = \frac{1}{d_G}(x_L, y_L, z_L). \quad (2.4.22)$$

ただし、 t は任意の時刻である。シミュレーション内における時刻 t は、時間ステップごとに計測されるものと仮定する。なお、時間ステップ、すなわち、時間刻み幅 Δt は固定パラメータとした。本研究ではプログラムの開始条件として、プログラムの開始時刻である $t = t_0$ でのリポソームの初期配置を次式のとおり仮定した：

$$\frac{\mathbf{r}_L(t_0)}{d_G} = (0, 0, \frac{6a_L}{d_G}). \quad (2.4.23)$$

このときリポソームは細胞壁面から十分離れた距離にあると考えられる（十分離れていると判断する根拠については次章で論及する）。なお、ここでリポソームは z 軸上に位置させたが、このことはプログラムの開始条件としては必ずしも要求されているわけではない。リポソームが z 軸上にはない初期配置にある場合の計算例については第6章で述べる。一定速度 v_∞ の成分についても任意に与えることができる。本研究ではリポソームに z 軸方向負の向きに一定の駆動力を与えた場合について述べることにした。よって、もしリポソームが系に存在する唯一のビーズであるならば、このときリポソームは z 軸に沿って等速並進運動を行う。

次に、シミュレーションプログラムの終了条件について述べる。プログラムの終了には正常終了 (successful completion, normal termination) と異常終了 (abnormal termination) が存在する。本論では、シミュレーションの意図に沿った終了条件によりプログラムが終了した場合を正常終了、一方、シミュレーションの意図にそぐわない終了条件によりプログラムが終了した場合、ないしは、予期せぬ事態によりプログラムを強制終了せざるを得ない状況に陥った場合を異常終了と呼ぶことにする。なお、「予期せぬ事態によりプログラムを強制終了せざるを得ない状況」としては、例えばループ (loop) が無限ループに陥った場合や、出力ファイルのデータが NaN (Not a Number の意) として演算処理をされた場合が想定される。ただし、これらはプログラムに課した物理学的条件に起因する事態ではないと考えられるため、ここでは論じない。シミュレーションにおいては、リボソームの細胞間隙透過過程を明らかにすることが要求される。そこで、「リボソームが細胞間隙を通過し、間隙近傍におけるリボソームの挙動を確認したと判断できる位置にリボソームが到着する」ことを、本研究ではプログラムの正常終了の条件として用いた。この到達目標位置として：

$$\frac{z_L(t)}{d_G} = \frac{-6a_L}{d_G}, \quad (2.4.24)$$

に達した時点でプログラムを終了させることとした。本研究では時刻 t の最大値 t_{\max} をプログラムにおけるループ制御整数の終値に用いた。ゆえに、 t_{\max} の大きさがシミュレーション時間に対して十分ではなく、リボソームが細胞間隙を透過したものの、式 (2.4.24) に示した位置に到達しないうちにループが終了し、プログラムも終了する場合も想定された。このため、この場合については準正常な終了条件と位置づけた。この条件が満たされている場合は、単純に t_{\max} の値を大きく設定し直すことのみにより正常終了が導かれるためである。プログラムが異常終了するものと判定する条件のうち、シミュレーションの意図にそぐわない終了条件によりプログラムが終了する場合の条件としては、以下の3つの条件を想定した：

- ビーズ同士が重複した
- リボソームが細胞間隙を一旦通過後、運動の向きを変えて再び z 軸正の象限へ移動した
- リボソームが細胞間隙を通過せずに、内皮細胞ビーズの外側へ移動して z 軸負の象限へ到達した

本研究ではこれらの条件と一致した時点でエラーメッセージを出力させ、計算を中止した。

つづいて、準定常的なシミュレーションにおける時間発展に伴うリボソームの変位、ならびに、時間ステップごとの系の平衡状態と緩和過程について述べる。本研究においてはリボソームのみが並進運動速度をもつ。よって式 (2.3.11) に示したベクトル U の成分は次式で表される：

$$U(t) = -6\pi\mu [a_j U_j(t)], \quad U_j(t) = \begin{cases} v_\infty & (j = i), \\ 0 & (j \neq i). \end{cases} \quad (2.4.25)$$

これは任意の時刻 t における、緩和過程前の平衡状態にある j 番目のビーズの速度を表している。ここで、添字 i 番目のビーズはリポソームであるとする。本研究における緩和過程としては、リポソームの運動速度の変化および糖鎖のコンフォメーション状態の再配置が挙げられることはすでに述べた。緩和過程を経て、リポソームの並進運動速度 v_L は他のビーズとの間の流体力学的相互作用により、次のとおり補正される：

$$v_L(t) = v_\infty + \sum_{j \neq i}^N T_O \cdot F_j. \quad (2.4.26)$$

ここで、添字 i 番目のビーズはリポソームであるとする。また F_j は式 (2.3.16) の解であり、これにはすでに流体力学的相互作用が加味されていることに留意されたい。本論ではリポソームの並進運動速度 v_L をリポソームが無限遠に位置するときの並進運動速度 v_∞ により規格化することとする。すなわち、規格化したリポソームの速度を v_L/v_∞ と表す。式 (2.4.26) に示したリポソームの補正速度と糖鎖のコンフォメーション状態の再配置によって、時刻 t における緩和過程後の平衡状態が決定される。各時刻におけるリポソームの変位は、補正速度 v_L と時間刻み幅 Δt の積より得る：

$$r_L(t + \Delta t) = r_L(t) + v_L(t) \times \Delta t. \quad (2.4.27)$$

本研究では4種類の物理量を記録した。それはリポソームの並進運動速度、ビーズの位置ベクトル、リポソームの細胞間隙到達所要時間、そして速度場である。速度場は空間上の任意の位置で求めることができる。ビーズに働く流体力の反作用（反対の向きをもつ等しい大きさの力）を式 (2.2.5) に代入し、これをすべてのビーズにとって和をとれば、位置 r の流体に及ぼす速度場の擾乱 v^\dagger が求まる。静止流体中の運動を考えているため、このすべてのビーズについて重ね合わせた擾乱が求める速度場に等しい。ただし、計算する位置の選定にあたり、ビーズの体積が占める座標は重複を避けるため除外した。

表 2.4.4: シミュレーションプログラムごとの時間刻み幅の設定

シミュレーションプログラムの種類		本論で扱っている章・節	時間刻み幅 Δt
予備計算		第3章	0.02
ピボット・モデル	(I)型	第4章 §4.1	0.02
	(II)型	第4章 §4.2	6.0×10^{-5}
スウェイ・モデル		第5章	6.0×10^{-5}
近距離相互作用を考慮したスウェイ・モデル		第6章	6.0×10^{-5}

表 2.4.5: 図 2.4.7 のプロットの元となった計算の出力結果

時間刻み幅 Δt	所要時間ステップ数	到達時刻 t	到達位置 z_L/d_G
1.0×10^{-4}	21,100	2.11	9.70936
1.0×10^{-5}	211,000	2.11	9.70952
1.0×10^{-6}	2110,000	2.11	9.70954

表 2.4.6: 時間刻み幅とプログラムの計算所要時間（実時間）の対応関係

時間刻み幅 Δt	計算所要時間 [min]
1.0×10^{-2}	0.8
1.0×10^{-3}	4
1.0×10^{-4}	34
6.0×10^{-5}	48
5.0×10^{-5}	56
4.0×10^{-5}	68
3.0×10^{-5}	86
2.0×10^{-5}	123
1.0×10^{-5}	227
1.0×10^{-6}	3385

最後に、次章以降の計算例において用いた時間刻み幅の策定方法とその結果について述べる。次章以降で扱う計算例の1つ(これについては第4章第4.2節で詳述するピボット・モデル(II)型)と同じ糖鎖の物理モデルを用いて、ここでは時間刻み幅 Δt のみを可変パラメータとして与えたシミュレーションを行い、 Δt の差異がリポソームの挙動に与える影響を解析した。この結果を図 2.4.6 - 2.4.8 に示す。これらは後に説明する糖鎖モデルに関する係数 b' を $b' = 4.0 \times 10^{-4}$ と与えた場合の計算結果である。この場合、糖鎖は変形を許されており、流体力学的相互作用に応じて時間ステップごとにコンフォメーション状態の再配置を行った。また、リポソームはビーズ配置の z 軸に対する回転対称性により z 軸に沿って細胞間隙方向に並進運動し、 $z_L/d_G \simeq 9.7$ に到達した時刻において糖鎖ビーズと重複したため、この時点で計算は中止された。この計算例についての物理的な考察は第4章第4.2節で述べることとし、ここでは時間刻み幅 Δt の差異がシミュレーションに及ぼす影響に焦点を絞ることで、 Δt のとりうる値について検討する。検討した結果として導いた結論を先んじて述べる。検討の結果、本論で扱う各計算例においては時間刻み幅 Δt を表 2.4.4 に示すとおりに策定し、各シミュレーションを実施した。このとき Δt は確度の劣化が許容できる程度であると考えられる。この策定の根拠を以下に述べる。図 2.4.6 (a) ではリポソームが初期配置での位置 $z_L/d_G = 30.0$ からこの場合のプログラム終了位置である $z_L/d_G \simeq 9.7$ に到達するまでの過程での、リポソームの位置変化と並進運動速度の関係をプロットしている。横軸は規格化した位置座標 z_L/d_G (本論では、以降 $z_L/d_G \equiv z_L^*$ と表すこととする。)を、また縦軸は規格化した速度 v_L/v_∞ を表している。ここで $z_L^* \simeq 9.7$ と概略値で示した理由は、この計算の場合にはビーズ同士が重複してプログラムが終了する際のリポソームの位置が、シミュレーションごとに異なるためである。ただし、このことは図 2.4.6 (a) からは明瞭には認められないため、ここでは新たに図 2.4.6 (b) を作成した。図 2.4.6 (b) は $z_L^* \simeq 9.7$ の近傍において、図 2.4.6 (a) の両軸の縮尺を拡大して再びプロットしたものである。図 2.4.6 (b) からは Δt の差異により生じる各シミュレーションの間の終了地点の相違、ならびに終了時における並進運動速度 v_L/v_∞ の相違が明瞭に認められる。ただし、 $\Delta t = 1.0 \times 10^{-4}, 1.0 \times 10^{-5}$ である場合の計算結果については、図 2.4.6 (b) のプロットのうち、 $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ である場合の計算例との差異はプロットを目視した限りではほとんど確認できない。さらに、図示はしていないが、 Δt が互いに著しく異なる場合にはリポソームと重複するビーズそのものが互いに異なるという結果も得た。委細を述べると、 $\Delta t = 1.0 \times 10^{-2}$ である場合には、リポソームは時間刻み幅が $\Delta t = 1.0 \times 10^{-2}$ よりも細かい場合に重複する糖鎖ビーズではなく、そのビーズと隣り合って糖鎖を形成している別のビーズと重複した。 $\Delta t = 0.02$ の場合に至っては、リポソームは $z_L^* \simeq 9.7$ に達した際にも糖鎖ビーズと接触することなく細胞間隙を透過した。つまり、他の計算例とは異なり正常な終了条件によってプログラムを終了した。以上のことは図 2.4.6 (b) においてシミュレーション終了時におけるリポソームの位置ならびに並進運動速度の相違が ($\Delta t = 0.02$ の場合を除外したうちでは) $\Delta t = 1.0 \times 10^{-2}$ の場合と $\Delta t = 1.0 \times 10^{-3}$ の場合との間で最も顕著であることとも一致している。数値計算の誤差について考察した本節冒頭において論及したとおり、時間刻み幅が粗いほど、同一時刻に達した際のリポソームの真の軌道からの隔たりは増幅するものと考えられる。いま、計算例のうち $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ の場合の結果が

最も真値に近いと考えられる。そこで、 $\Delta t = 1.0 \times 10^{-4}, 1.0 \times 10^{-5}$ である場合の計算結果について、ある同一の時刻におけるリポソームの到達位置の $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ の場合の計算結果との隔たりを解析した。この結果を図 2.4.7 に示す。また図 2.4.7 のプロットのもととなったある同一の時刻におけるリポソームの位置座標の一覧を表 2.4.5 に示す。図 2.4.7 には $\Delta t = 1.0 \times 10^{-4}, 1.0 \times 10^{-5}, 1.0 \times 10^{-6}$ 各々の場合の計算結果に基づき、ある同一時刻における xz 平面内でのリポソーム、糖鎖、ならびに内皮細胞のビーズ配置が3種類重ねてプロットしてある。糖鎖は前述のビーズ列 1 に含まれる。この糖鎖の基底ビーズと内皮細胞の位置は式 (2.4.18) と (2.4.19) で示した $i = 1$ の場合の座標で表される。図中の各々のビーズ配置はプロットを目視で確認する限りでは Δt によらず皆ほぼ等しい。表 2.4.5 より、各計算結果における同一時刻のリポソームの位置座標の差は $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ の場合と $\Delta t = 1.0 \times 10^{-5}$ の場合の間で $\sim 10^{-5}$ 程度、また $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ の場合と $\Delta t = 1.0 \times 10^{-4}$ の場合の間で $\sim 10^{-4}$ 程度である。規格化されたリポソームの直径は $2 \times a_L/d_G = 10.0$ ゆえ、後者はリポソームの直径に対して 10^{-5} 程度の大きさである。したがって、もし $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ の場合の計算結果をほぼ真値として扱うことが可能ならば、その計算結果は $\Delta t = 1.0 \times 10^{-4}$ 程度の場合にもほぼ等しく求めることができると考える。 $\Delta t = 1.0 \times 10^{-2}, \dots, 1.0 \times 10^{-6}$ の場合の計算結果について、各シミュレーションプログラムが終了条件を満たして終了した時刻、つまりリポソームが糖鎖ビーズと重複した時刻の時間刻み幅依存性を図 2.4.8 に示す。図 2.4.8 (a)-(d) の横軸は時間刻み幅 Δt を、また縦軸はリポソームが糖鎖ビーズと重複した時刻を表している。図 2.4.8 (b) は図 2.4.8 (a) の両軸の縮尺を拡大して再びプロットしたもの、図 2.4.8 (c) は図 2.4.8 (b) の両軸の縮尺を拡大して再びプロットしたもの、さらに、図 2.4.8 (d) は図 2.4.8 (a)-(c) より主な Δt の場合の計算結果を再びプロットしたものである。図 2.4.8 (a)-(d) より、プログラム終了時刻は $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ の場合の計算結果によって表されるほぼ一定値へ収束してゆくことがわかる。時間刻み幅 Δt が 10^{-1} ずつ細くなるに伴い、 Δt 差が 10^{-1} 同士のプログラム終了時刻の間の差は小さくなってゆくことが図より確認できるため、 $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ の場合の計算結果はほぼ真値であると推定した。さて、上述の計算結果およびそれについての議論により、時間刻み幅 Δt を粗くとることによって任意の時刻における位置関係の情報についての確度が劣化することを実際に確かめた。これは予め数値計算の誤差として見積もったとおりの結果である。したがって、本論第4章第4.2節以降において扱う計算例においては、時間刻み幅 Δt を $\Delta t = 6.0 \times 10^{-5} (\simeq 1.0 \times 10^{-4})$ に設定した。しかし、ここで時間刻み幅 Δt 策定の検討に用いた各シミュレーションにおける時間刻み幅 Δt とプログラムの計算所要時間(実時間)の対応関係を示した表 2.4.6 を参照されたい。表 2.4.6 はプログラムを実行し始めてから終了条件によりプログラムが終了するまでの間にコンピュータによって実測された計算所要時間を示している。本表より、 Δt が細くなるほど、計算所要時間が増大することがわかる。 $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ の場合には1セットの計算につき、2日以上を要することがわかる。策定した $\Delta t = 6.0 \times 10^{-5}$ の場合には1セットの計算につき48分を要するのみであるものの、 Δt を粗くとることが可能ならば表のとおり所要時間が格段に短くなるため、可能であればこれに越したことはない。よって以下では、 Δt を粗くとることが可能な計算例について検討した結果について述べる。例えば、任意

の時刻における位置関係の情報についての確度が劣化するため、時間発展に伴うリポソームの挙動ならびに糖鎖の変形について解析することを目的とした計算例の場合には Δt を粗くとすることは許容されない。ここで、リポソームを除いた系に存在するすべてのビーズの配置が、時間発展によらず固定されている場合について検討することとする。この場合にもリポソームは流体力学的相互作用により速度の補正を行うため、時間発展に伴うリポソームの挙動を解析する場合にはやはり同様に Δt を粗くとすることは許容されない。しかしながら、例えば図 2.4.6 に示した場合のようにリポソームの位置座標の関数としてリポソームの並進運動速度の変化を解析する場合、また、あるいはリポソームの位置座標をパラメータとして速度場をプロットするといった場合には、リポソームの変位(式(2.4.27)を参照されたい)は陽に解析されないため、解析結果は Δt によらない。準定常的なシミュレーションである本研究における解(すなわち流体力)の精度が任意の時刻で保証されることは上述のとおりである。よってこの場合には Δt によらず、信頼に足る解析結果を計算結果より導くことができる。第3章で扱った計算例はこの条件に合致したため、これらについてはすでに表 2.4.4 に示したとおり時間刻み幅 Δt を $\Delta t = 0.02$ と策定し、シミュレーションを行った。また、ピボット・モデル(I)型の計算例についても $\Delta t = 0.02$ としてシミュレーションを行った。これについては第4章第4.2節で言及する。」以上で時間刻み幅 Δt の設定に関する議論を終える。

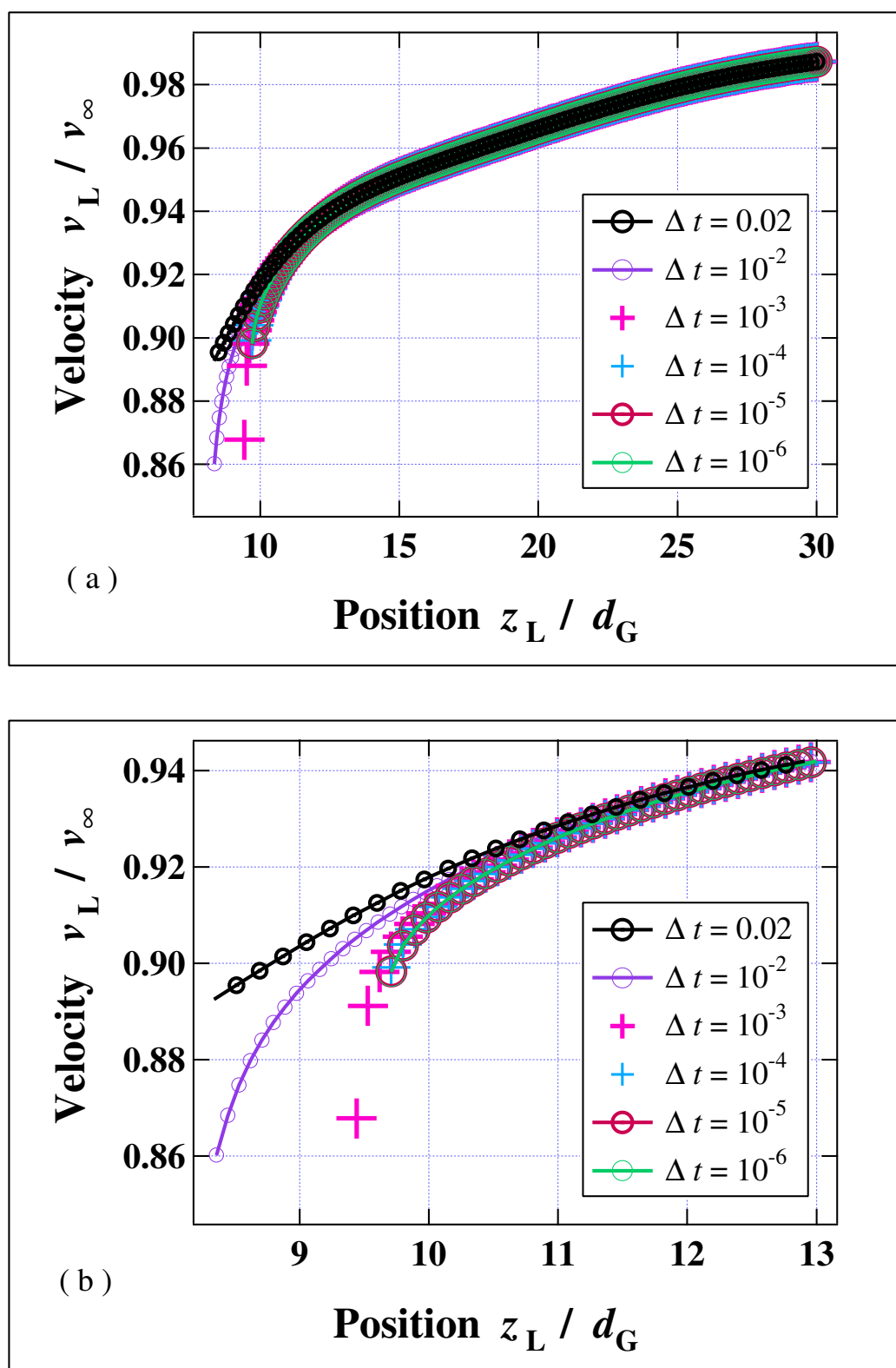


図. 2.4.6: シミュレーション終了時におけるリポソームの位置ならびに並進運動度の時間刻み幅依存性

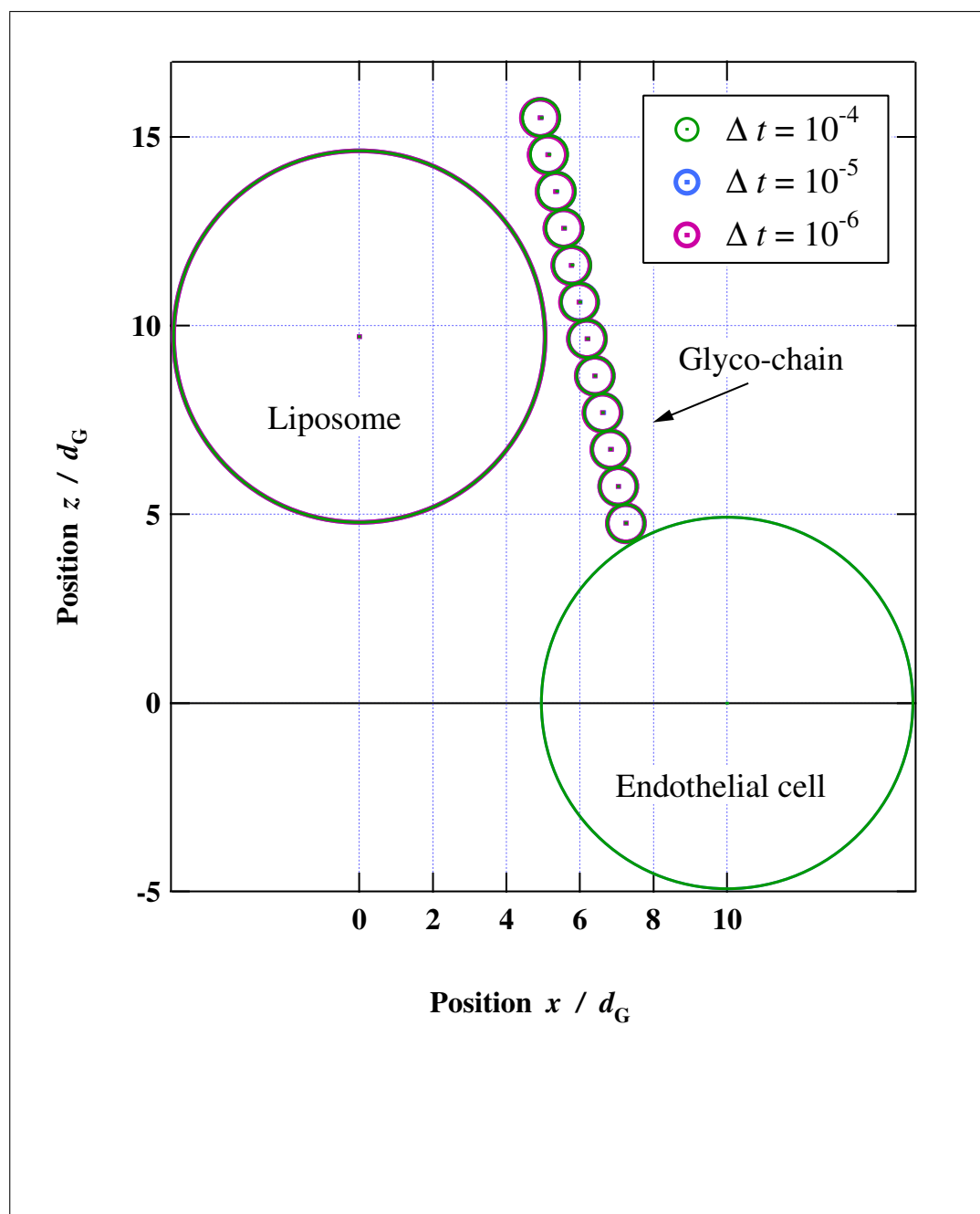


図. 2.4.7: リポソーム、糖鎖、ならびに内皮細胞のビーズ配置の時間刻み幅依存性 (xz 平面内; 時刻 $t = \text{fixed.}$)

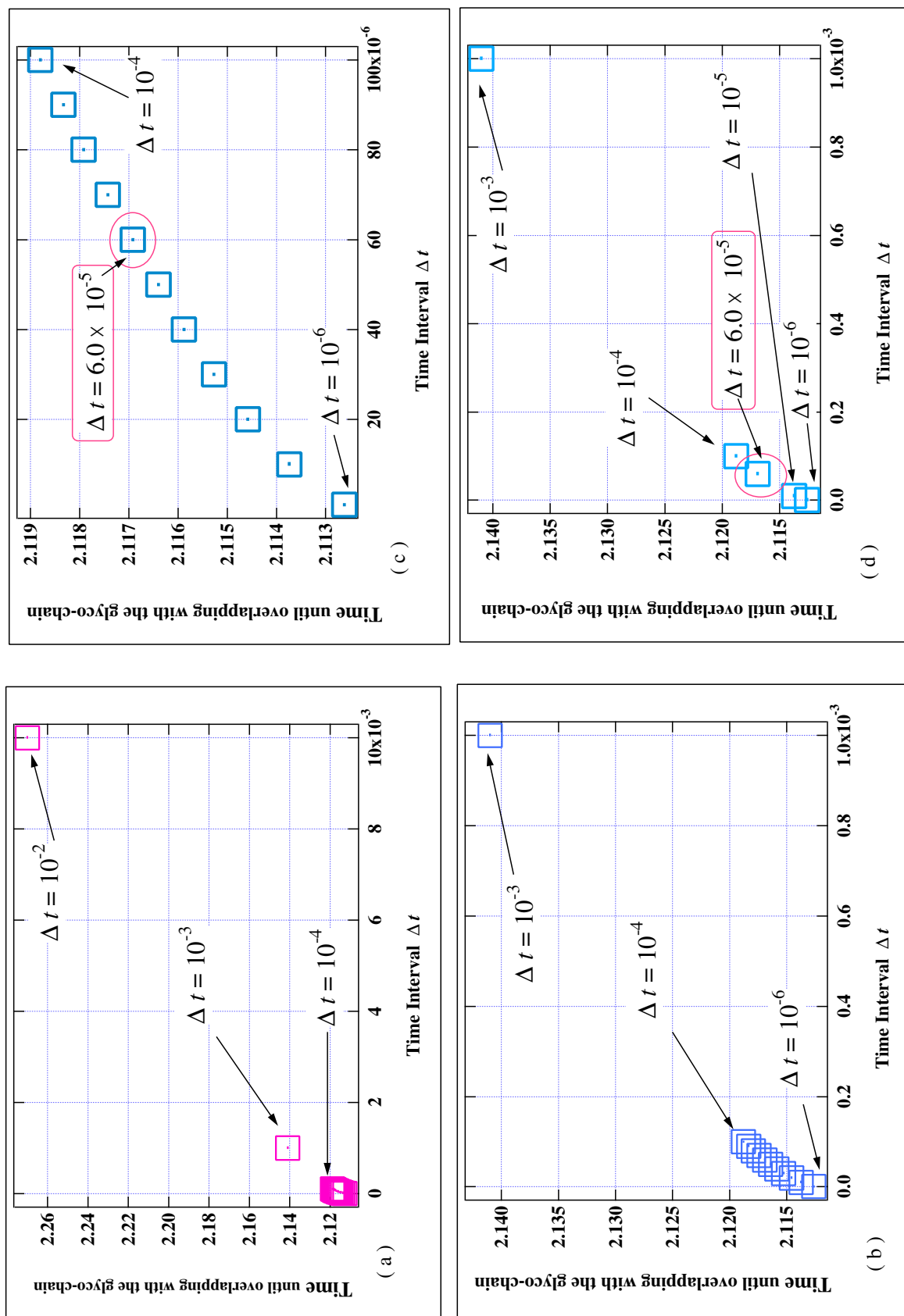


図. 2.4.8: プログラム終了時刻の時間刻み幅依存性

プログラムの構造

一般に、プログラムには「よいプログラム」であると判断されるための条件がいくつか存在する [88]。工学の見地からは、国際標準化機構 (ISO) と国際電気標準会議 (IEC) によりソフトウェア品質の評価に関する国際規格である「ISO/IEC 9126」が定められている。日本では、日本工業標準調査会 (JISC) がこの国際規格と整合性をとるようにして [89]、JIS 規格「JISX0129-1」を規定している。詳細は JISC データベースが公開されているゆえ、そちらを参照されたい [90]。これによると、ソフトウェア品質特性として以下の6つが定義されている。すなわち、機能性、信頼性、使用性、効率性、保守性、そして移植性である。本研究ではこの6つの品質特性のうち効率性と移植性を除く4つの特性を特に意識してプログラムを設計した。効率性と移植性に配慮するためには専門性の高い情報処理技術が必要であると思われる。しかし情報処理技術はコンピュータという道具をいかに使いこなすかに主眼をおくものである。また、効率性と移植性というものは、プログラムを実用化する段階に至った際にことさらその意義を持つものであると思われる。以上の判断により、これら2つの特性については本研究では重点を置かなかった次第である。このため例えば、コンピュータのメモリを有効に利用する技術や並列処理、またあるいは、反復法 (iterative method [80]) に代表されるようなより速い数値解法を講究するといった効率性追求のための工夫はまだ十分なされていないわけではない。したがって本論で述べるプログラムは今後もよりよく洗練される余地のあるものであることに留意されたい。

プログラミングの手法の1つに1970年頃に提唱された構造的プログラミング (structured programming) がある [91]。構造的プログラミングでは処理として「連続」、「判断」、「反復」の3種類の構造のみを用いてプログラムを構成する。このため、例えば GO TO 文は使用しない (GO TO 文は、例え技術計算を目的に規定されたプログラミング言語 Fortran シリーズのうち、1977年に規格が規定された FORTRAN77 で定義されている。しかし、Fortran シリーズのうち、1990年に規格が規定された Fortran 90 では GO TO 文は廃止されている)。本研究ではプログラミング言語として Fortran 90 を用いてプログラムを設計した。構造的プログラミングとこの言語の文法との親和性が高いゆえである。Fortran 90 の文法は FORTRAN77 の文法 [82] を基に組まれているものの、C 言語の文法 [81, 94] との類似度もかなり高い。例えば「構造体」や「プログラムのモジュール化」が、Fortran 90 では C 言語と同様に定義されている。その文法の詳細は専門書を参照されたい [93]。

さて、本研究で設計したプログラムの構造について述べる。本研究ではプログラムをメイン・プログラム (main program) と複数のモジュール (module) に分けて設計した。設計の際には気象庁気象研究所が公開する「Fortran 標準コーディングルール」 [95] を参考とした。このサイト [95] では Fortran 90 のモジュール化機能を駆使した数値計算のためのコーディング・ルールについて詳細な解説がなされている。モジュールとは本来、宇宙船の母船に対して独立して業務を行うことのできるユニットのことを指すが、プログラム用語としてのモジュールも同様の意味である。つまりメイン・プログラムの指示に従い、独立した数値処理を行うユニットのことを指す。モジュール化を行うことで分割コンパイル [94] が可能となる。分割コンパ

イルをする場合にはコンパイルはモジュールごとに行われるので、プログラムのデバッグ (debug) の際に原因箇所を特定しやすくなるなどの利点がある。

モジュールの利用により、プログラムには階層構造が生じる。本研究におけるプログラムの階層構造を図 2.4.9 に示す。図中で左にゆくほど、上部階層に位置するユニットである。頂点に立つのが司令塔であるメイン・プログラムである。メイン・プログラムはすべてのモジュールを使用して (use)、モジュール内部で定義された定数・変数を共有し、内包されるサブルーチン (subroutine) を呼び出す (call) ことができる。また、上部階層にあるモジュールは下部階層にあるモジュールを使用して、同様にモジュール内部で定義された定数・変数を共有し、内包されるサブルーチンを呼び出すことができる。サブルーチンの属性は public 属性と private 属性の 2 種類に大別される。内包されたモジュールの外部からの呼び出しに応じるのは、public 属性のモジュールのみである。なお、最下部階層に位置するモジュール prm はサブルーチンを内包 (contains) しない。このモジュールの役割は、メイン・プログラムおよび複数の上部階層間で共有される定数・変数を一括して管理することである。モジュール prm 以外のモジュールで定義される定数・変数は原則としてモジュール外部からの参照を許さないよう private 属性として定義した。共有される定数・変数を 1 つのモジュールに集約することで個々のモジュールで定義される定数・変数との峻別を図った。例えば、複数のモジュール間で共有されるビーズの位置ベクトルを表す配列型構造体 r はモジュール prm 内部で定義した。他のモジュールは、モジュール prm を使用する際、prm 内部で定義される定数・変数のうち、構造体 r のみを参照すること (use prm, only r) を規定した。メイン・プログラムに呼び出される public 属性のサブルーチンと内包されるモジュール、ならびにその役割の分担を表 2.4.7 に示す。ここで、モジュール Rsstnc (近距離相互作用の計算に関わる) については、第 6 章で述べる計算例においてのみ定義し、他の計算例では使用しなかった。

アルゴリズム

プログラムはメイン・プログラムに始まり、メイン・プログラムに終わる。プログラムはメイン・プログラムが各モジュールに順次命令を下すことで進行する。各々の独立した処理はモジュールに内包されたサブルーチンが担う。ゆえにプログラムの概要はメイン・プログラムを参照することで理解できる。

本段落では本研究におけるシミュレーションプログラムのアルゴリズムについて、メイン・プログラムのフローチャート (flow chart) を交えて述べる。フローチャートについては表記に JIS 規格が規定されており [92]、本論では基本的にこの規格に則って表記することとする。メイン・プログラムの全体を表すフローチャートを図 2.4.10 に、メイン・プログラムのうちの一部の処理を表すフローチャートを図 2.4.11 に示す。以下ではこれらの図を適宜参照しつつ本文を追われない。この際、表 2.4.7 ならびに図 2.4.9 も適宜参照されたい。

さて、メイン・プログラム開始後、初めにサブルーチン OpenFiles, Read_in, Configuration が順次呼び出される (処理 A)。これら 3 つのサブルーチンが担う

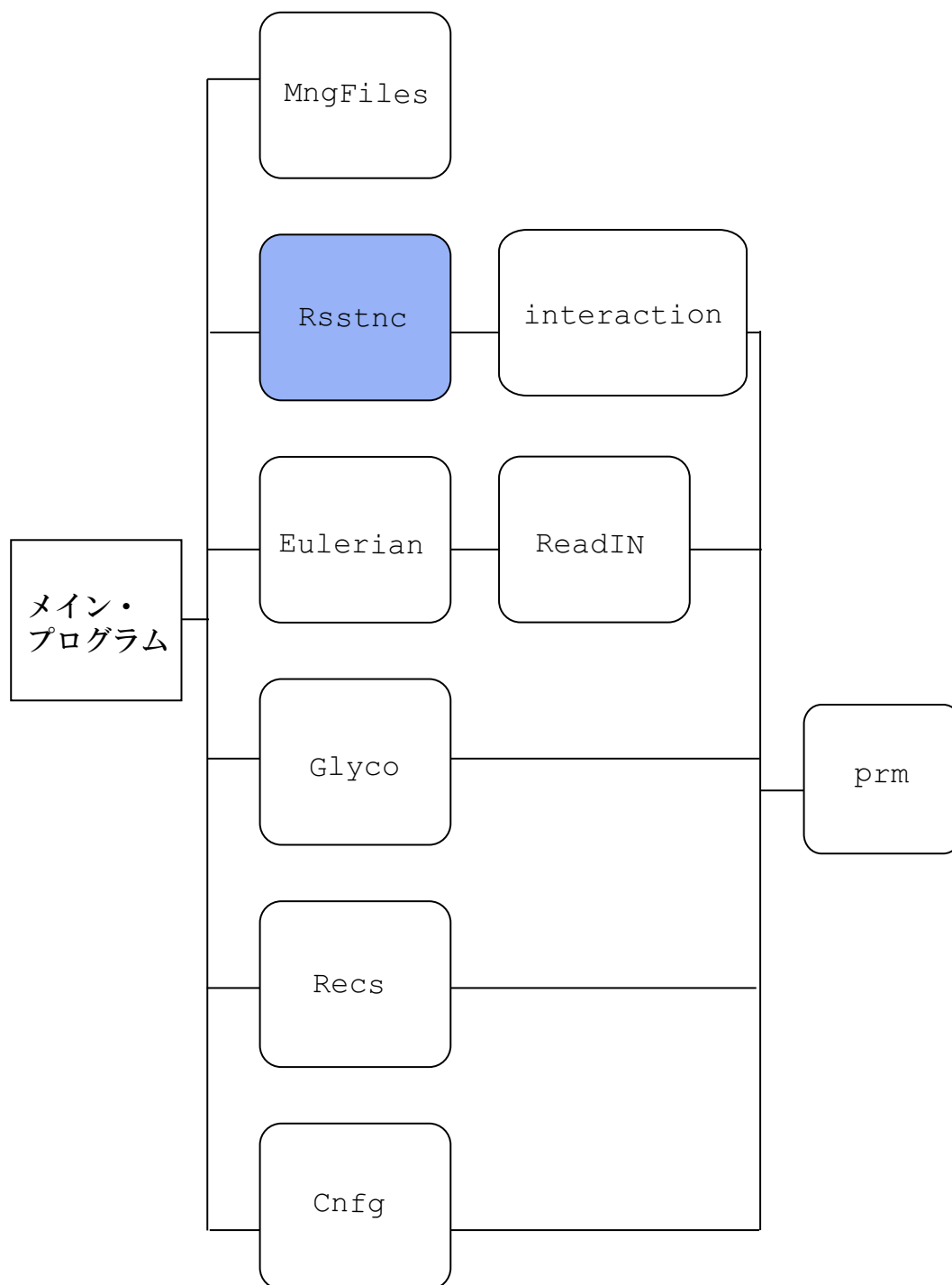


図. 2.4.9: プログラムの階層構造

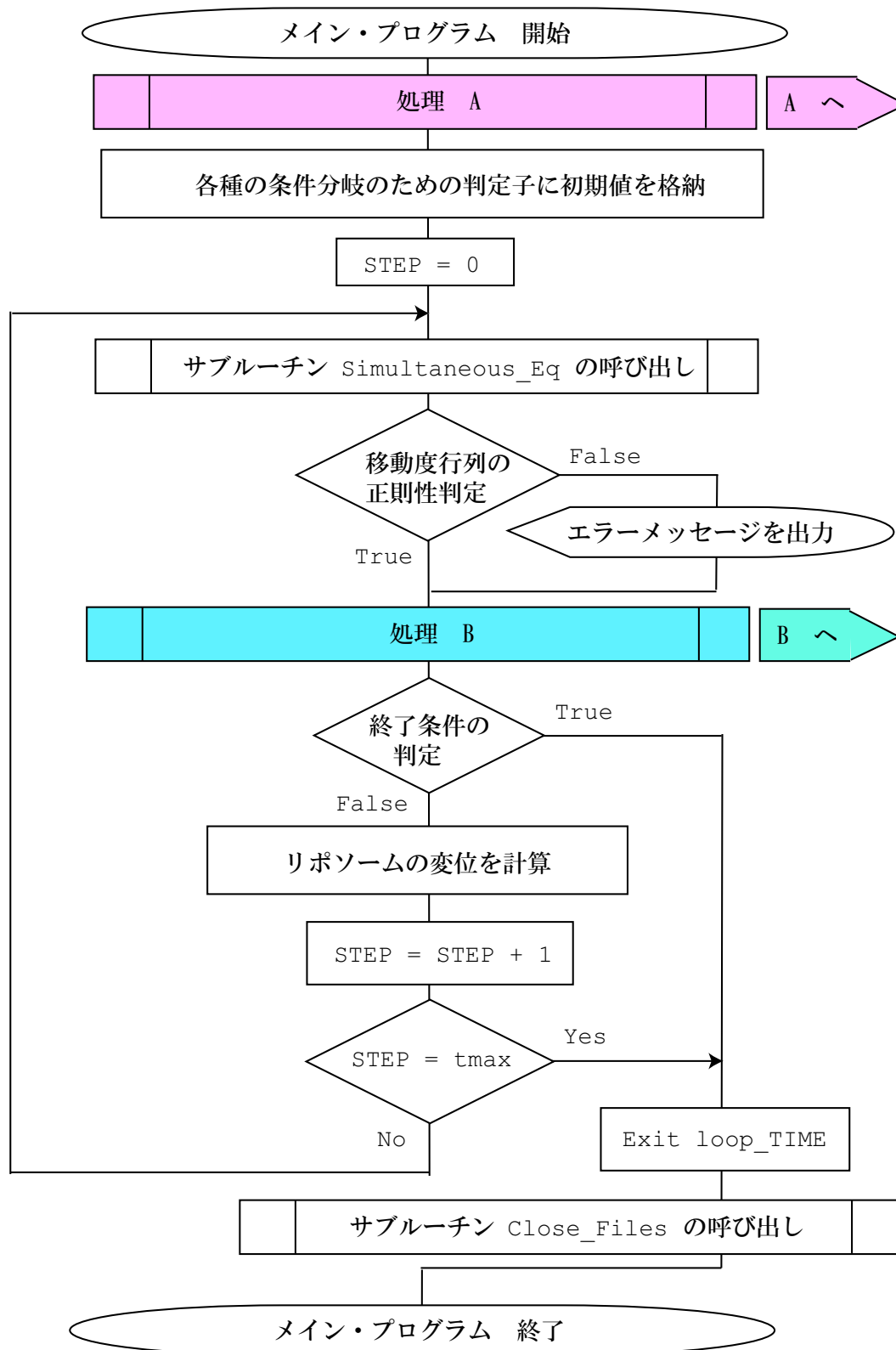


図. 2.4.10: メイン・プログラムのフローチャート(全体)

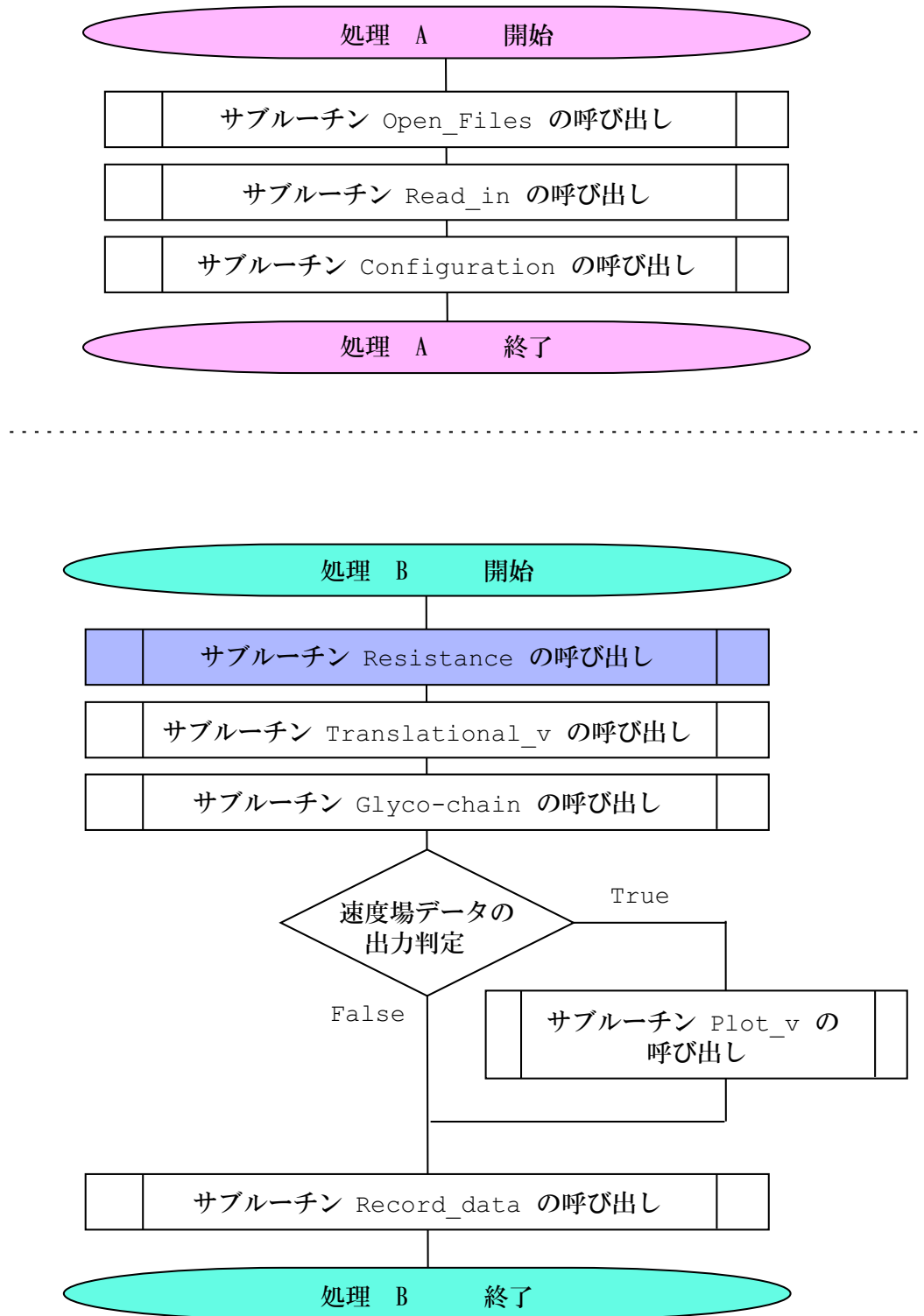


図. 2.4.11: メイン・プログラムのフローチャート (部分)

表 2.4.7: メイン・プログラムに呼び出される public 属性のサブルーチン

名称	内包されるモジュール	役割
Open_Files	MngFiles	出力ファイルを開管理と格納先フォルダの絶対パス指定
Close_Files	MngFiles	出力ファイルの閉管理
Read_in	ReadIN	速度場プロットのための入力ファイルの読み込みと開閉管理ならびに配列型へのメモリ割り当て
Configuration	Cnfg	主要配列に定数値または初期値を格納
Simultaneous_Eq	interaction	流体力学的相互作用の計算
Resistance	Rsstnc	近距離相互作用の計算
Translational_v	Eulerian	リポソームの緩和過程の計算
Plot_v	Eulerian	速度場の計算
Glyco-chain	Glyco	糖鎖の緩和過程の計算
Record_data	Recs	出力ファイルの書き出しならびにプログラム終了条件のための判定子の反転処理

処理そのものは順不同であるが、本研究におけるプログラムが直列処理のみを前提としているため、便宜上順序立てて呼び出される。

サブルーチン `Open_Files` の役割は出力ファイルを開管理と格納先フォルダの絶対パス指定である。このサブルーチンを内包するモジュール `MngFiles` には出力ファイルに関するモジュールを一元化することで出力ファイルの管理を容易にするねらいがある。格納先フォルダを絶対パス指定することは出力ファイルの整頓に非常に有効である。

サブルーチン `Read_in` の役割は速度場プロットのための入力ファイルの読み込みと開閉管理ならびに配列型へのメモリ割り当てである。このサブルーチンを内包するモジュール `ReadIN` にはモジュール `MngFiles` と同様に入力ファイルに関するモジュールを一元化することで入力ファイルの管理を容易にするねらいも考えられるが、本研究では入力ファイルは速度プロットにかかわる 1 種類のみを扱う。サブルーチン `Read_in` では速度場データの算出が要求される時刻を間接的に指定するパラメータとしてリポソームの位置座標を読み取る。パラメータとして指定するリポソームの位置座標を格納する配列の大きさは動的メモリ割り当て (`allocatable`) として定義した。要望に応じて任意の数のパラメータを読み取れるようにするためである。サブルーチン `Read_in` 内部では、まずこの配列型の大きさの指定を読み取り、これに応じて動的にメモリを割り当てる。そしてこの配列型に要求のあったパラメータ座標を格納する。具体的には、例えば $z_L = 3.0$ に達した時点で速度場データを算出する場合にはこの配列型の大きさは 1、 $z_L = 12.0, 6.0, 2.0$ に達した時点で速度場データを算出する場合にはこの配列型の大きさは 3 である。

サブルーチン Configuration の役割は、ビーズ半径を格納する配列の成分と式 (2.4.25) で定義した緩和過程前の平衡状態における並進運動速度ベクトルを表す配列 U の成分、さらに位置ベクトルを表す配列型構造体の成分の初期値を格納することである。これは系に存在するすべてのビーズについて格納される。ビーズ半径ならびに速度ベクトルの配列は両者とも定数配列である。位置ベクトルを表す配列型構造体の成分は時間ループ内の処理にしたがって更新される。

次に、各種の条件分岐のための判定子に初期値を格納する。条件分岐はプログラムの随所に挿入されている。各種の条件分岐のための判定子は 0 または 1 の整数値をとりうるものと定義した。判定子の初期値として 0 を格納し、真となる処理が実行された時点で判定子の値を反転させて 1 を格納する。条件分岐判定の際に真偽を問い、判定子が 1 ならば真 (true)、0 ならば偽 (false) としてプログラムの流れを分岐する。

つづけて、時間ループのループ制御整数 STEP に初期値 STEP=0 を格納する。STEP は時間ステップを表す。この処理により時刻 t は初期値 $t = t_0$ を与えられる。

上述の処理を順次終わると、プログラムは時間ループに進む。時間ループ 1 巡分の処理が、時刻 t における物理現象の計算に相当する。時間ループ内部では流体力学的相互作用、緩和過程、ならびにリボソームの変位が計算される。

初めにサブルーチン Simultaneous_Eq が呼び出される。サブルーチン Simultaneous_Eq の役割は流体力学的相互作用の計算である。式 (2.3.12) で定義した移動度行列 M の格納と逆行列 M^{-1} の計算、そして式 (2.3.16) に示した行列の積から流体力 F を求める。なお、Fortran90 では組み込み関数 matmul (multiplication of matrices の意) が定義されているので、行列の積の演算にはこれを用いると簡便である。

次に移動度行列 M の正則性の確認を行う。正則性はプログラムのユーザーにとって自明ではない。逆行列の計算結果は出力ファイルに書き出さないため、代わりにサブルーチン Simultaneous_Eq 内の判定子によって正則性を確認する。正則性のための判定子が真であれば、すなわち、行列 M が正則であるならば、処理過程を分岐させずにプログラムを進める。正則性のための判定子が偽であれば、すなわち、行列 M が正則ではないならば、処理過程を分岐させてエラーメッセージを出力し、その後、元の処理過程に帰還してプログラムを進める。

つづいて、サブルーチン Resistance, Translational_v, Glyco-chain が順次呼び出される (処理 B)。サブルーチン Resistance の役割は近距離相互作用の計算である。モジュール Rsstnc は第 6 章で扱う近距離相互作用を加味した計算でのみ使用 (use) するので、サブルーチン Resistance の処理する数値計算の内容についても第 6 章で述べる。

サブルーチン Translational_v の役割はリボソームの緩和過程の計算である。すなわち、式 (2.4.26) よりリボソームの補正速度 v_L を算出する。

サブルーチン Glyco-chain は糖鎖の緩和過程の計算である。すなわち糖鎖のコンフォメーション状態の再配置を行う。サブルーチン Glyco-chain の内部処理は策定した糖鎖の物理モデルによって異なる。糖鎖の各物理モデルについては、各々を扱う次章以降の各章にて詳述する。

上述の処理を順次終わると、プログラムは速度場データを出力ファイルへ書き出すか否かを判定する。その判定子はサブルーチン Read_in で読み込まれた配列型の

成分に基づいて判定を下す。判定子が偽であれば、処理過程を分岐させずにプログラムを進める。判定子が真であれば、この時刻における速度場データを出力するための条件分岐がなされ、サブルーチン `Plot_v` が呼び出される。サブルーチン `Plot_v` の役割は速度場の計算である。速度場については一定の時間ステップごとに算出するのではなく、前述のとおり、パラメータとして与えたリポソームの位置座標 z_L に達した時点で、条件分岐により速度場データの計算を行い、出力ファイルに求めたデータを書き出して所定のフォルダに格納する。サブルーチン `Plot_v` の処理が終了すると、プログラムは元の処理過程に帰還する。

上述の処理の後に、サブルーチン `Record_data` が呼び出される。サブルーチン `Record_data` の役割は出力ファイルの書き出しならびにプログラム終了条件のための判定子の反転処理である。出力ファイルの書き出しについて述べる。リポソームの並進運動速度ならびにすべてのビーズの位置ベクトルを一定の時間ステップおきに（例えば100時間ステップごとに）、計算結果を出力ファイルに書き出して、各々所定のフォルダに格納する。リポソームの細胞間隙到達所要時間については、リポソームが間隙を透過した際に判定子による条件分岐を行い、到達所要時間を出力ファイルに書き出し、所定のフォルダに格納する。なお、この時間は実時間ではなくシミュレーション時間である。プログラム終了条件のための判定子の反転処理について述べる。ここでは、上述の「プログラムに課した物理学的条件」の段落で述べた正常終了/異常終了の条件について各々判定を下し、その結果を各々の判定子の値に反映させる。

上述の判定子が真であれば、すなわち終了条件が満たされているならば条件分岐がなされて、処理過程は時間ループを抜け出す (`Exit loop_TIME`)。

上述の判定子が偽であれば、処理過程は分岐されず、つづく処理において、式 (2.4.27) に基づきリポソームの変位が計算される。任意の時刻 t 、すなわち任意の時間ステップ `STEP` における緩和過程後の糖鎖の位置座標ならびに変位後のリポソームの位置座標は内皮細胞の固定された位置座標と合わせて、次の時間ステップにおける緩和過程前のビーズ配置としてビーズの位置ベクトルを表す所定の配列型構造体に格納される。

リポソームの変位が計算されると、つづいて時間ステップが1つ進み (`STEP = STEP + 1`)、時間ループに対してループ制御整数の終値 t_{\max} による準正常な終了となるか否かの条件分岐へとプログラムは進む。時間ステップが終値に達したならば (`STEP = tmax`)、処理過程は時間ループを抜け出す (`Exit loop_TIME`)。時間ステップが終値に達していないならば、プログラムは時間ループの先頭へ還流して、いずれかの終了条件を満たすまで時間ループを繰り返す。

時間ループを抜け出すと、つづいてサブルーチン `Close_Files` が呼び出される。サブルーチン `Close_Files` の役割は出力ファイル閉管理に限られる。以上で、メイン・プログラムを終了する。

プログラムのコンパイルならびに実行は、シェル上でシェルスクリプトを介して実施した。シェル (`shell`) とはコンピュータのオペレーティングシステムで、ユーザーの入出力の操作を担うプログラムのことを指す。筆者は `Bash` (`Bourne-Again Shell`) と呼ばれるシェルを用いた。シェルスクリプト (`shell script`) とはシェルへの指示を明記したファイルのことであり、ユーザーが任意に作成するものである。シェル

スクリプトを利用すると、ディレクトリ内のフォルダに出力ファイルを格納する際のファイル操作ならびにフォルダ管理が非常に容易となる。例えば、ディレクトリの絶対パス指定とシェルスクリプトで定義される `for` 文による繰り返し構造を用いれば、自動的に連番の新規フォルダを生成、指定されたディレクトリに順次格納し、数値計算の出力ファイルを書き出しと同時に自動的にパラメータごとに整理して所定のフォルダに格納する、といった人の手では煩雑な操作も一挙にこなすことができる。いわゆるパラメータ・スタディを行う際に、パラメータの数が20個程度の規模となってくると大いにその効力を発揮するものである。

本研究では出力ファイルのデータを基に、配置したビーズの時間発展のようすを可視化した。可視化アプリケーションソフトとして Gourmet(OCTA, <http://octa.jp>) を用いた。このソフトを用いて作成した、図 2.4.3 に対応するビーズ配置を図 2.4.12 に、2列の糖鎖がある場合のビーズ配置を図 2.4.13 示す。

以上で本研究における数値計算の方法についての説明を終える。

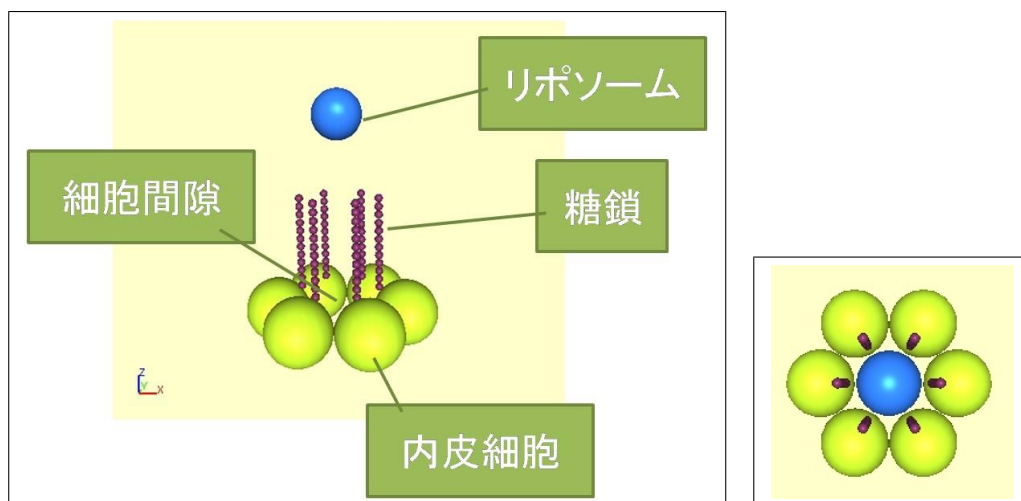


図. 2.4.12: 可視化ソフトによって表したビーズの配置
(左：鳥瞰図、右： z 軸上の上方から見た鳥瞰図)

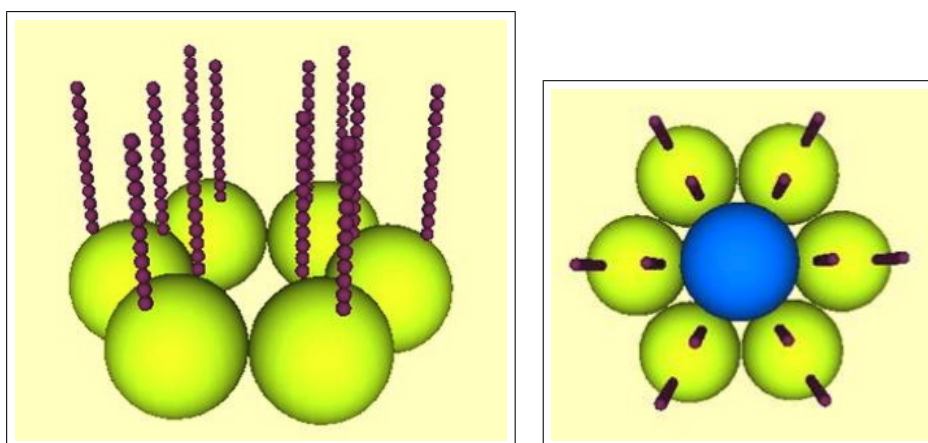


図. 2.4.13: 2 列の糖鎖がある場合のビーズの配置
(左：鳥瞰図、右： z 軸上の上方から見た鳥瞰図)

第3章 予備計算

本章では第4章以降で論じる数値計算例の、予備計算に相当する計算例について述べる。本章で扱う計算例では糖鎖のビーズ配置は時間によらず固定されているものと仮定する。よって前述した緩和過程におけるコンフォメーション状態の再配置については、本章で扱う計算例では考慮していないことに留意されたい。

なお、本章から第5章までで扱う計算例においてはリポソームは式(2.4.23)に示したとおり z 軸上に初期配置される。この際、本研究におけるビーズ配置の z 軸に対する回転対称性により、リポソームは常に z 軸に沿って並進運動を行う。ゆえに本章から第5章までで扱う計算例においては特にその z 成分に焦点を絞ってリポソームの挙動の解析を行った。

3.1 リポソーム並進運動速度の内皮細胞ビーズ数依存性

本節においては前章で述べた幾何学的条件を踏まえ、典型的な計算例における内皮細胞ビーズの構成数 n_E について検討した結果を述べる。すでに表2.4.3に示したとおり、本節では $n_E = 6, 12, 18$ の場合について検討した結果、結論として $n_E = 6$ を典型的な計算例における内皮細胞ビーズの構成数として採用した。

図2.4.4に示したとおり、内皮細胞ビーズは物理モデルを構築する上では細胞間隙の周りから無限遠方に至るまで敷き詰めても差し支えはない。しかしシミュレーションを行う上での現実的な要請として、計算コスト、すなわち使用するコンピュータのメモリ、ないしは計算に所要する実時間が膨大とならない程度の、必要十分な個数によるビーズ配置をとることが望まれる。

この個数を決定するため、内皮細胞ビーズの構成数 n_E を可変パラメータとしたシミュレーションを行い、細胞間隙近傍に到達したリポソームの並進運動速度のビーズ数 n_E に対する依存性を調べた。この場合には糖鎖は配置せず、壁面とリポソーム間の流体力学的相互作用のみを計算した。 $n_E = 6, 12, 18$ 各々の場合におけるビーズ配置を図3.1.1に示す。 $n_E = 6$ の場合の内皮細胞の位置は式(2.4.18)で示した座標で表される。これらを本節では「最近接ビーズ群」と呼ぶこととする。 $n_E = 12$ の場合には $n_E = 6$ の場合のビーズに加えてその周囲にさらに6個の内皮細胞ビーズを配置した。これらの6個のビーズを「第2近接ビーズ群」と呼ぶこととする。そ

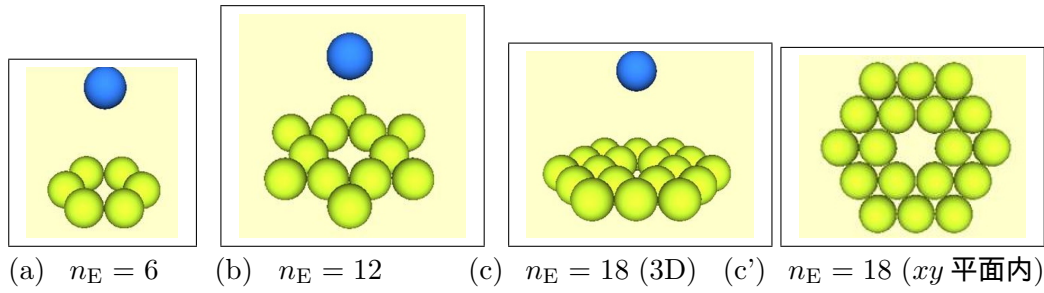


図. 3.1.1: $n_E=6,12,18$ の場合におけるビーズ配置

の座標を次式に示す：

$$\begin{cases} \frac{x_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} (2\sqrt{3}a_E) \times \cos \left\{ \frac{(i-1)\pi}{3} + \frac{\pi}{6} \right\}, \\ \frac{y_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} (2\sqrt{3}a_E) \times \sin \left\{ \frac{(i-1)\pi}{3} + \frac{\pi}{6} \right\}, \\ \frac{z_i}{d_G} = 0, \end{cases} \quad (3.1.1)$$

ここで、 $i = 1, 2, \dots, 6$ は第2近接ビーズ群に属する内皮細胞ビーズの通し番号である。 $n_E = 18$ の場合には $n_E = 12$ の場合のビーズに加えて第2近接ビーズ群の間を埋めるようににさらに6個の内皮細胞ビーズを配置した。これらの6個のビーズを「第3近接ビーズ群」と呼ぶこととする。その座標を次式に示す：

$$\begin{cases} \frac{x_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} (W_h + 2a_E) \times \cos \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{y_i}{d_G} = \frac{1}{d_G} (W_h + 2a_E) \times \sin \frac{(i-1)\pi}{3}, \\ \frac{z_i}{d_G} = 0, \end{cases} \quad (3.1.2)$$

ここで、 $i = 1, 2, \dots, 6$ は第3近接ビーズ群に属する内皮細胞ビーズの通し番号である。

図3.1.2にリポソーム並進運動速度の内皮細胞ビーズ数依存性を示す。本図では、リポソームが初期配置から細胞壁面に近づき間隙を透過して壁面の反対側へ移動する過程でのリポソームの位置変化と並進運動速度の関係をプロットしている。横軸は規格化した位置座標 z_L/d_G ($\equiv z_L^*$) を、また縦軸は規格化した速度 v_L/v_∞ を表している。まず、 $n_E = 6, 12, 18$ すべての場合において、初期配置 $z_L^* = 30.0$ にあるリポソーム速度の減少は無限遠方における速度 v_∞ に対して1%程度であることが本図よりわかる。ゆえに本論で扱う計算例においては初期配置 $z_L^* = 30.0$ を細胞壁面から十分離れた位置とみなすこととする。次にリポソーム速度の遷移に着目すると、 $n_E = 6, 12, 18$ すべての場合において、初期配置から壁面へ近づくにつれて、リポソームの速度は減少していることがわかる。この傾向は、平面に垂直に近づく単一球の運動速度変化に対する解析解の結果と同様である [45]。そして、リポソ-

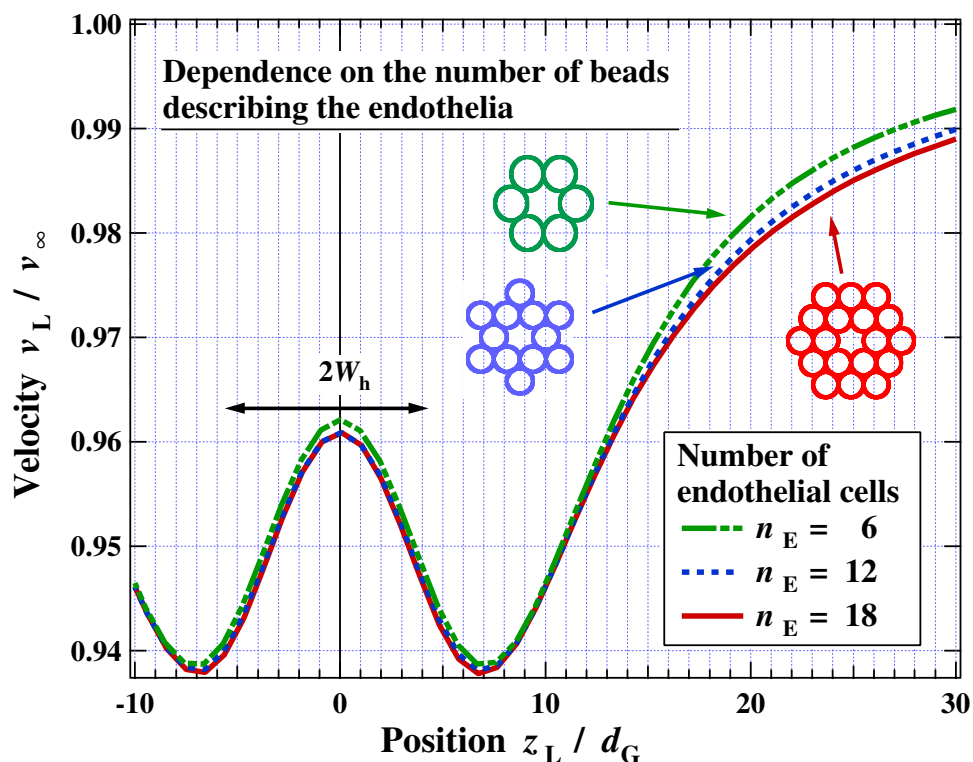


図 3.1.2: リポソーム並進運動速度の内皮細胞ビース数依存性

ムが細胞間隙近傍に到達すると、その速度は増加していることがわかる。これは間隙が存在するために生じる体積流束の増分に由来すると考えられる [96–102]。

$n_E = 6, 12, 18$ の3種類の配置の場合には、リポソーム並進運動速度の内皮細胞ビース数依存性はほぼ存在しないことが図 3.1.2 よりわかる。特に内皮細胞間隙近傍において、この傾向は顕著である。この傾向は、リポソームとその他のビースとの間に働く流体力学的相互作用の遷移を示す、リポソーム周りの速度場の時間発展のようすからも直截に確認することができる。図 3.1.3 に $n_E = 18$ の場合の xz 平面内における速度場の時間発展のようすを示す。図中の矢印は各位置における速度場を表しており、矢印の長さが速度ベクトルの大きさを、矢じりの向きが速度ベクトルの向きを表している。図からはリポソーム（図中：青色の球）の運動に伴い、その周囲に速度場が生成されているようすがわかる。図中に示してある内皮細胞ビース（図中：黄色の球）は最近接ビース群と第3近接ビース群である。ここで、図中左側については内皮細胞ビースを表示していないが、これは速度場のようすを見易くするための画像処理上の処置であり、流体力学的相互作用を計算した際には 図 3.1.1 に示したとおりに内皮細胞ビースを配置したことに留意されたい。

さて、リポソームが細胞壁面から十分離れている場合（上図）、最近接ビース群と第3近接ビース群に働く流体力の大きさにはほぼ差異のないことが、速度場のプ

ロットよりわかる。式(2.3.9)に示した修正 O_{seen} テンソルがビーズ半径とビーズ中心間距離のみの関数であることから、リポソームが細胞壁面から十分離れている場合には最近接ビーズ群とリポソームとの間の距離と第3近接ビーズ群とリポソームとの間の距離の流体力に対する寄与はほぼ同等であると解釈することができる。流体力の反作用の総和が、リポソームの受ける抵抗である。抵抗の増加により、リポソームの並進運動速度の減少が生じる。図3.1.2においてリポソームが $z_L^* \sim 30$ があるとき、内皮細胞ビーズの構成数 n_E が大きいほどリポソーム速度の減少が大きいことは粘性散逸の増加に関する一般的原理と一致していると考えられる。つまり、ビーズ1個あたりのリポソームに働く抵抗への寄与がビーズの配置にかかわらず同等であるため、この場合には内皮細胞ビーズの構成数 n_E が大きいほど、リポソームに働く抵抗も大きくなったと考えられる。

図3.1.3においてリポソームが細胞間隙近傍に達すると(中図ならびに下図)、リポソームと最近接ビーズ群との間で強い相互作用がある一方、第3近接ビーズ群に働く流体力の大きさはリポソームが細胞壁面から十分離れている場合とほぼ同等であることが速度場ベクトルの分布からわかる。この場合には最近接ビーズ群によるリポソームに働く抵抗への寄与に対して、第2近接ビーズ群と第3近接ビーズ群による寄与はほぼ無視できる程度に小さいものと推定される。このことは、図3.1.2において $z_L^* \sim 2a_E/d_G = 10$ のときにリポソーム速度の減少の大きさが n_E によらないことと一致すると考える。

以上より、本節で扱った計算例について次のとおり結論する。リポソームに働く抵抗への寄与は、最近接ビーズ群、すなわち、 $n_E = 6$ の場合に相当する配置の内皮細胞ビーズより主になされている。このことは内皮細胞間隙近傍において顕著である。リポソームの位置が内皮細胞間隙近傍とはいえないほど十分遠い場合には、リポソームに働く抵抗への寄与は内皮細胞ビーズの構成数 n_E の大きさに伴い大きくなるものの、この場合のリポソームの並進運動速度の減少は十分小さい。本論では内皮細胞間隙近傍におけるリポソームの挙動に着眼点を置くゆえ、本論で扱う典型的な計算例においては、内皮細胞ビーズの構成数として $n_E = 6$ を採用することとした。

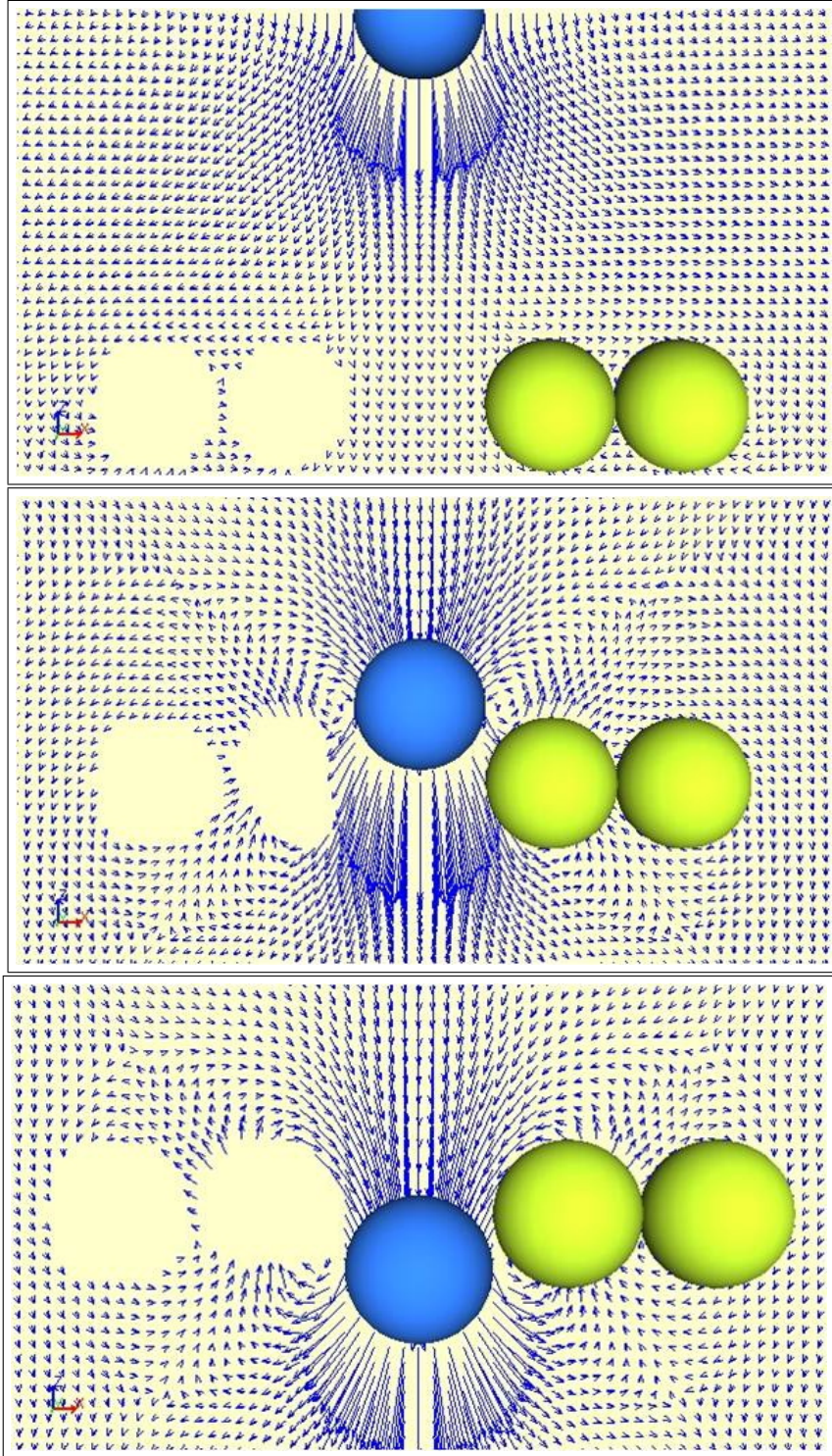


図. 3.1.3: $n_E = 18$ の場合の速度場の時間発展のようす (xz 平面内)

3.2 リポソーム並進運動速度の糖鎖の列数に対する依存性

本節においては前章で述べた幾何学的条件を踏まえ、典型的な計算例における配置する糖鎖の列の数について検討した結果を述べる。すでに表 2.4.3 に示したとおり、本節では前章第 2.4 節で述べたビーズ列 1 とビーズ列 2 を配置する場合について検討した結果、結論としてビーズ列 1 のみを典型的な計算例における配置する糖鎖の列として採用した。

前節では、内皮細胞ビーズによるリポソームに働く抵抗への寄与は細胞間隙に近接するビーズ群によって主になされていることを確認した。本研究においては、時間を固定した場合、内皮細胞と糖鎖の間には、ビーズ半径と配置以外には物理的な条件の差異は存在しないため、糖鎖によるリポソームに働く抵抗への寄与も、内皮細胞ビーズの場合と同様に、細胞間隙に近いほど支配的であることが推測される。本節で扱う計算例ではこのことを確認する。

典型的な計算例において配置する糖鎖の列の数を決定するため、配置する糖鎖の列の数を可変パラメータとしたシミュレーションを行い、細胞間隙近傍に到達したリポソームの並進運動速度の配置する糖鎖の列の数に対する依存性を調べた。この場合には、すべての糖鎖ビーズの配置は時間発展によらず固定した。すなわち、緩和過程を考慮せず、糖鎖は常に静的な平衡状態にあるものとした。ビーズ列 1 とビーズ列 2 の静的な平衡状態における位置座標は式 (2.4.19) - (2.4.21) にすでに示した。配置については図 2.4.4 ならびに図 2.4.13 を参照されたい。

ビーズ列 1 とビーズ列 2 にはたらく流体力のリポソーム位置座標依存性を図 3.2.4 に示す。横軸は図 3.1.2 の場合と同様に、規格化した位置座標 z_L/d_G ($\equiv z_L^*$) で、リポソームが初期配置から細胞壁面に近づき間隙を透過して壁面の反対側へ移動する過程でのリポソームの位置変化を表している。縦軸については以下に述べる。まず、着目している 1 本の糖鎖について糖鎖 1 本あたりを構成するすべての糖鎖ビーズにはたらく流体力の総和を求めることを考える：

$$\mathbf{F}_{\text{sum}} = \sum_{k=1}^{N_{\text{gc}}} \mathbf{F}_k. \quad (3.2.3)$$

ここで、 $k = 1, 2, 3, \dots, N_{\text{gc}}$ は、糖鎖 1 本あたりを構成する糖鎖ビーズの通し番号であり、 $k = 1$ は基底ビーズを、また $k = N_{\text{gc}}$ は糖鎖の先端を形成する糖鎖ビーズを表す。式 (3.2.3) に示した合力 \mathbf{F}_{sum} は、動径方向成分 F_r^\dagger と軸方向成分 F_z^\dagger に各々分解できる：

$$\mathbf{F}_{\text{sum}} = F_r^\dagger \mathbf{e}_r + F_z^\dagger \mathbf{e}_z. \quad (3.2.4)$$

次に、「リポソームが初期配置 ($z_L^* = 30$) にあるときに、ビーズ列 1 に働く流体力の総和」を $\mathbf{F}_{\text{sum}}^*$ とおくこととし、これによって式 (3.2.4) に示した動径方向成分 F_r^\dagger と軸方向成分 F_z^\dagger を規格化することを考える。式 (3.2.4) より、この合力 $\mathbf{F}_{\text{sum}}^*$ を次式のとおり分解して表す：

$$\mathbf{F}_{\text{sum}}^* = F_r^* \mathbf{e}_r + F_z^* \mathbf{e}_z. \quad (3.2.5)$$

式 (3.2.4) に示した動径方向成分 F_r^\dagger と軸方向成分 F_z^\dagger を式 (3.2.5) に示した動径方向成分 F_r^* と軸方向成分 F_z^* により規格化すると、着目している 1 本の糖鎖に働く規

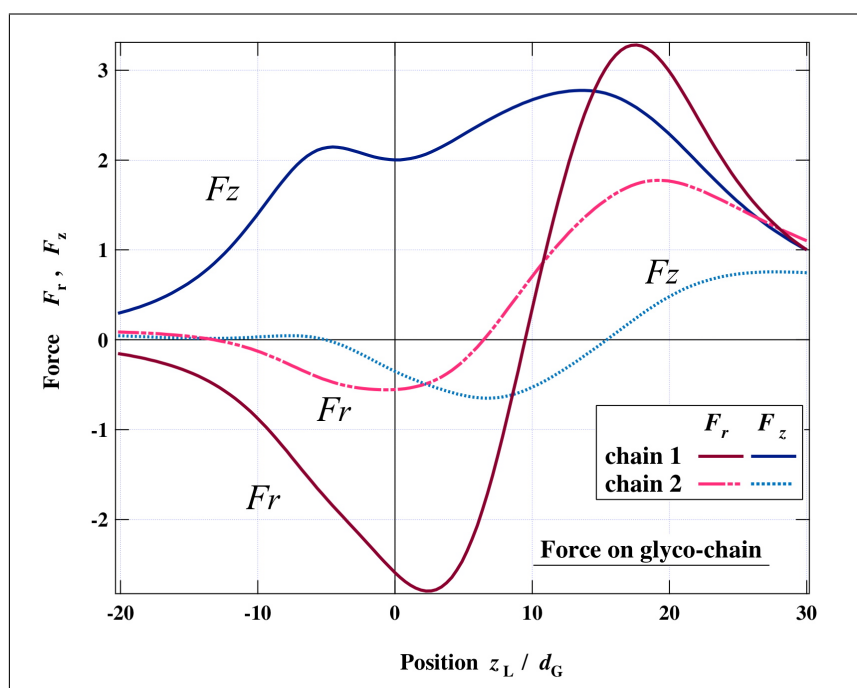


図. 3.2.4: 2つの糖鎖列にはたらく流体力のリポソーム位置座標依存性

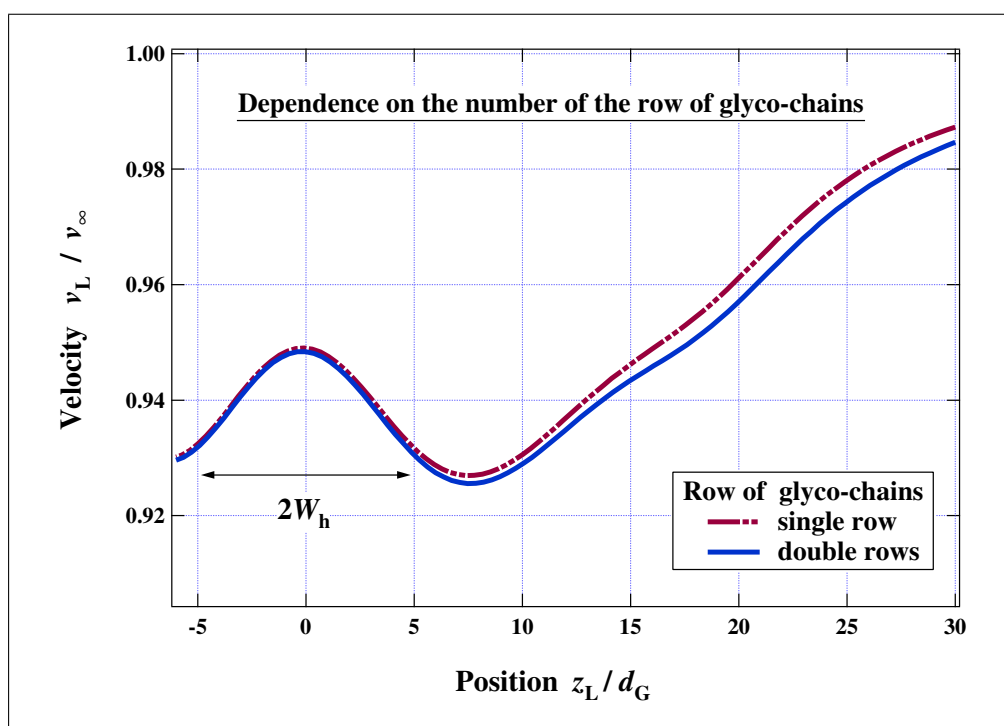


図. 3.2.5: リポソーム並進運動速度の糖鎖の列数に対する依存性

規格化した合力の各成分は次式により表される：

$$\begin{cases} F_r e_r \equiv \frac{F_r^\dagger}{F_r^*} e_r, \\ F_z e_z \equiv \frac{F_z^\dagger}{F_z^*} e_z. \end{cases} \quad (3.2.6)$$

すなわち、着目している1本の糖鎖について、規格化した動径方向成分を F_r 、また規格化した軸方向成分を F_z とおくこととする。この規格化した動径方向成分 F_r 、ならびに軸方向成分 F_z を、ビーズ列1およびビーズ列2の各々について図3.2.4の縦軸にプロットした。ここで、ビーズ列2の各成分を規格化する際にも、「リポソームが初期配置 ($z_L^* = 30$) にあるときに、ビーズ列1に働く流体力の総和」を用いていることに留意されたい。また、プロットの際にはビーズ列1およびビーズ列2の中から各々の代表として、 x 軸上正の象限に配置された糖鎖（後述の図3.2.6を参照のこと）の成分を用いた。

図3.2.4より、 $z_L^* \gg W_h$ が満たされるときには、ビーズ列1およびビーズ列2の各成分、計4者は全て同程度の大きさであることがわかる。これは、リポソームが細胞壁面から十分離れている場合には、ビーズ列1とリポソームとの間の距離と、ビーズ列2とリポソームとの間の距離の間にほとんど差異がないためであり、前節で述べた内皮細胞ビーズ群とリポソームとの間の距離と同様に解釈することができる。次に、ビーズ列1とビーズ列2の各動径方向成分 F_r を比較すると、これらも $z_L/d_G \approx 10$ を満たす領域で同程度の大きさであることが本図よりわかる。しかしながら、上述の領域を除くと、ビーズ列1の F_r の方が、ビーズ列2のそれと比べて流体力学的相互作用の大きさが大きい、換言すれば、前者の方が後者に比べてリポソームに与える影響が大きいことがわかる。

上述のビーズ列2と比較した、ビーズ列1の支配的な影響は図3.2.5からもわかる。図3.2.5はリポソーム並進運動速度の糖鎖の列数に対する依存性を示している。図3.1.2の場合と同様に、リポソームが初期配置から細胞壁面に近づき間隙を透過して壁面の反対側へ移動する過程でのリポソームの位置変化と並進運動速度の関係をプロットしている。横軸は規格化した位置座標 z_L/d_G ($\equiv z_L^*$) を、また縦軸は規格化した速度 v_L/v_∞ を表している。図中の破線（カラー印刷で赤色）は糖鎖列を1つ（すなわち、ビーズ列1のみ）配置した場合の、また実線（カラー印刷で青色）は糖鎖列を2つ（すなわち、ビーズ列1とビーズ列2の両方）配置した場合の計算結果をプロットしたものである。図より、内皮細胞間隙近傍においては、リポソームの運動速度の大きさに両者の間で差異はほとんど認められない。この結果より、内皮細胞間隙近傍においてリポソームに働く抵抗を計算するにあたっては、外側に位置する糖鎖列（ビーズ列2）の影響はほぼ無視できるものと考えられる。

上述の傾向については図3.2.6に示した速度場からも解釈できる。図は xz 平面内でとらえられたもので、挿入図中の赤い線の領域に該当する。このときのリポソームの位置は $z_L^* = 16.1$ である。図3.2.6からは、ビーズ列1（すなわち、細胞間隙に対して内側の列）は比較的強い動径方向の流れにさらされているのに対し、ビーズ列2はそれほど強い流れにさらされているわけではないことがわかる。出力値を確認したところ、ビーズ列1が置かれている位置での速度ベクトルの大きさは、糖鎖

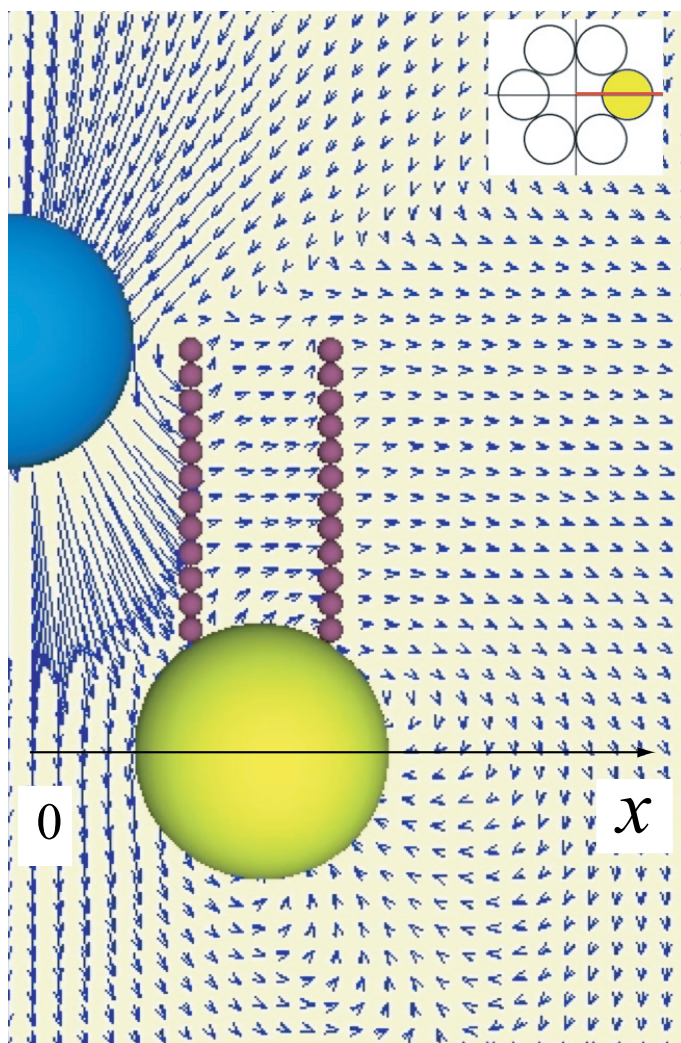
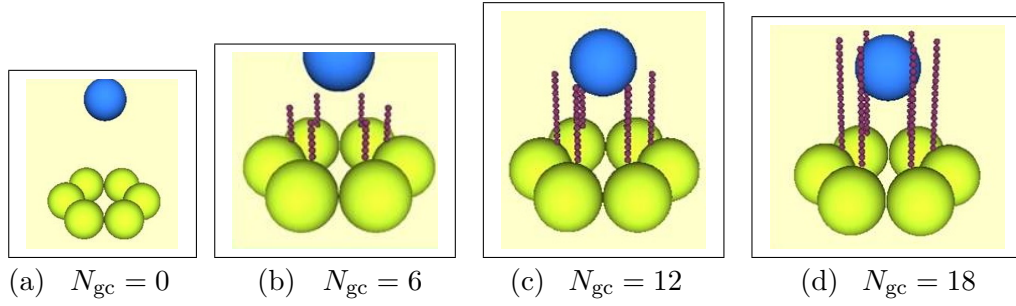


図. 3.2.6: 2列の糖鎖を内皮細胞間隙周りに同心円状に配置した場合の速度場

の中央部と比較した場合、ビーズ列2が置かれている位置での速さの3～7倍に達している。

以上の計算結果を踏まえ、本論で扱う典型的な計算例においては、糖鎖は内側1列(すなわち、ビーズ列1)のみを配置することとする。

図. 3.3.7: $N_{gc} = 0, 6, 12, 18$ の場合におけるビーズ配置

3.3 固定された糖鎖のリポソーム並進運動速度に及ぼす影響

本節では、リポソーム並進運動に対する糖鎖の長さ、ならびに z 軸方向からの傾角依存性について述べる。本節に置いても前節と同様に、すべての糖鎖ビーズの配置は時間発展によらず固定した。すなわち、緩和過程を考慮せず、糖鎖は常に静的な平衡状態にあるものとした。

まず、糖鎖の長さは糖鎖 1 本あたりを構成するビーズ数 N_{gc} を可変パラメータにとることで変更できる。ここでは $N_{gc} = 0, 6, 12, 18$ とする。このときの糖鎖の位置座標は、式 (2.4.19) - (2.4.21) にすでに示したとおりである。 $N_{gc} = 0, 6, 12, 18$ 各々の場合におけるビーズ配置を図 3.3.7 に示す。リポソーム並進運動速度の糖鎖の長さ依存性を図 3.3.8 に示す。

次に、糖鎖の長さを $N_{gc} = 12$ に固定して、 z 軸方向からの傾角 θ_G を可変パラメータにとる。このとき、 i 番目の内皮細胞ビーズに接続した基底ビーズをもつ糖鎖の位置座標は次式により表される：

$$\begin{cases} \frac{x_j}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[W_h + a_E - (a_E + \frac{1}{2}d_G) \cos \frac{\pi}{3} + (j-1)d_G \sin \theta_G \right] \\ \quad \times \cos \frac{(i-1)\pi}{3} \\ \frac{y_j}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[W_h + a_E - (a_E + \frac{1}{2}d_G) \cos \frac{\pi}{3} + (j-1)d_G \sin \theta_G \right] \\ \quad \times \sin \frac{(i-1)\pi}{3} \\ \frac{z_j}{d_G} = \frac{1}{d_G} \left[(a_E + \frac{1}{2}d_G) \sin \frac{\pi}{3} + (j-1)d_G \cos \theta_G \right]. \end{cases} \quad (3.3.7)$$

ここで、 $j = 2, 3, \dots, N_{gc}$ は糖鎖 1 本あたりを構成する糖鎖ビーズの通し番号であり、 $j = 2$ は基底ビーズと接続する糖鎖ビーズを、また、 $j = N_{gc}$ は糖鎖の先端を形成する糖鎖ビーズを表す。本論においては、 $\theta_G = 0^\circ, 15^\circ, 30^\circ$ とした。この場合のリポソーム並進運動速度の z 軸方向からの傾角依存性も図 3.3.8 に合わせて表示した。前節までと同様に本図においても、リポソームが初期配置から細胞壁面に近づき間隙を透過して壁面の反対側へ移動する過程でのリポソームの位置変化と並進

運動速度の関係をプロットしている。横軸は規格化した位置座標 z_L/d_G ($\equiv z_L^*$) を、また縦軸は規格化した速度 v_L/v_∞ を表している。図より、リポソームの位置変化に対する速度変化の傾向は、その大きさを除いて図 3.1.2 の場合と同様である。つまり、リポソームの運動速度はすべての計算例の場合において、細胞壁面から十分離れた位置から壁面へ近づくとつれて減少し、また、細胞間隙近傍 (すなわち、細胞間隙中心から幅 W_h 程度の領域) においては細胞間隙中心における値を極大として増加している。ここで、パラメータ N_{gc} を $N_{gc} = 0$ とした場合のデータは、図 3.1.2 にプロットした $n_E = 6$ のデータと等しいことに留意されたい。図 3.3.8 を詳しく見てみると、糖鎖が長いほど、つまり 1 本あたりの糖鎖ビーズの構成数 N_{gc} が大きいほど、リポソームの運動速度の減少の度合いが大きいことがわかる。このことは粘性散逸の増加に関する一般的原理と一致している。また、傾角 θ_G が大きいほど、リポソームの運動速度が大きくなることがわかる。これはリポソームが同一位置 z_L^* に達した場合、傾角 θ_G が大きいほど糖鎖とリポソームとの間の距離が大きくなり、その結果、リポソームに働く抵抗が比較的小さくなるためと考えられる。

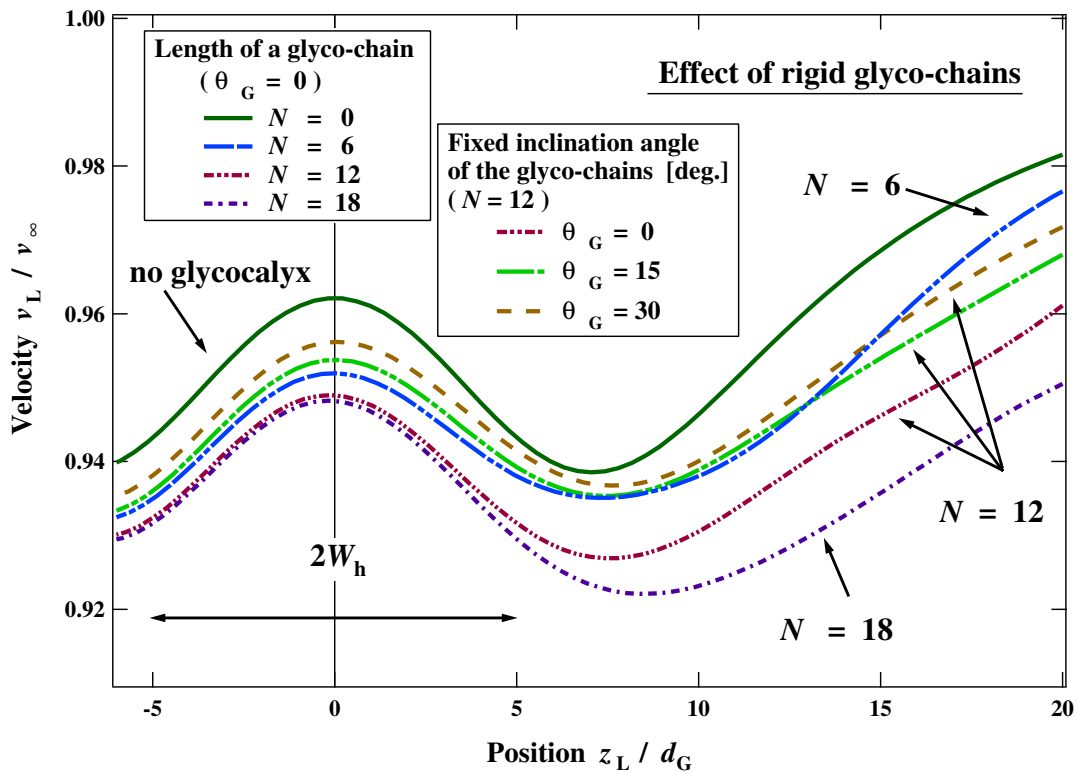


図. 3.3.8: リポソーム並進運動速度の糖鎖の長さ、ならびに z 軸方向からの傾角依存性

図 3.3.9(a), 3.3.9(b), および 3.3.9(c) に、 $\phi = 0^\circ$ を満たす子午面内の速度場の例を示す。各図では挿入図 (xy 平面内) により図中に表示している内皮細胞ビーズの位置を示している。挿入図内の内皮細胞ビーズのうち黄色に着色されたビーズが図

中に表示されているビーズと一致している。これらの図 3.3.9(a)-(c) においては x 軸上正の象限に配置された内皮細胞ビーズが相当する。図 3.3.9(a)-(c) にはリポソームの運動により誘起されたリポソーム周りの速度場をプロットしたものである。挿入図内の赤い線は速度場をプロットした平面を示している。これらの図 3.3.9(a)-(c) においては xz 平面がこれに相当する。 xz 平面上においては、流れ場の方位角方向成分 v_ϕ は、ビーズの配置の対称性から $v_\phi = 0$ を満たすので、その結果、すべての速度場ベクトルは同一平面上に分布する。この一連の例からも、リポソームの位置変化に対する並進運動速度の変化を解釈することができる。

図 3.3.9(a) において、リポソームの位置 z_L^* は細胞壁面からある程度離れているため、大局的にとらえた流れ場のようすは、孔のない平面に向かう流れの様相と似ている。しかし、局所的な観点から本図を眺めると、糖鎖が内側（つまり、細胞間隙近傍側）と外側の流れをあたかも柵のように隔てていることがわかる。リポソームの運動によってその周囲に誘起された流れは、リポソームの運動方向である z 軸に沿って細胞壁面へ向かって流れるが、糖鎖近傍に至って偏向させられている。糖鎖を隔てて内側と外側の領域で分布している速度ベクトルの向きと大きさを比較すると、流れが内側から外側へ、糖鎖の周りを通り抜ける間に、流体の運動量損失が x 、 z 成分共に生じていることがわかる。このことは、糖鎖にはたらく流体力は、内側から外側の領域へ向かっていることを意味している。図 3.3.9(b) からは、細胞壁面近傍の領域に入る前の位置、即ち、糖鎖の近傍において微小渦 (eddy) 領域が形成されていることがわかる。なお、本図の細胞間隙を通して発散する速度ベクトルの分布からは、狭い隙間を通り抜ける際の挟み込み流れ (squeeze flow) の発生は確認できない。この件については第 6 章において再び取り上げる。図 3.3.9(c) における速度場は、ストークスレット (Stokeslet) によって誘起される流れの様相と基本的に同一である。すなわち、リポソーム前方の流体はリポソームの進行方向へ押し出され、後方の流体はリポソームの軌道に沿って細胞間隙領域へ引き込まれている。

本節で扱う最後の計算結果として、図 3.3.9(b) と同時刻での異なる方向や断面でとらえた速度場を図 3.3.10(a) と (b) に示す。図 3.3.10(a) は $\phi = 15^\circ$ を満たす子午面（挿入図内の赤い線で示した面）内の速度場をプロットしたもので、画像はその面に対して若干斜めの角度からとらえている。図 3.3.10(b) は $\phi = 30^\circ$ を満たす子午面（同様に、挿入図内の赤い線で示した面）内の速度場をプロットしたもので、こちらの画像は図 3.3.9(b) と同じく、 xz 平面内でとらえている。図 3.3.10(a) において、速度ベクトルの向きを示す「矢じり」は円錐形（3次元立体）によって表現している。これは、この場合の速度ベクトルが、観測点の分布する子午面と必ずしも同一面内には分布しないことを示すためである。図 3.3.9(b) においては速度の方位角成分は見当たらないが、これはビーズ配置の回転対称性の考察と矛盾しない結果である。

総括すると、第 1 に、リポソームの運動により誘起されたリポソーム周りの流れの速度場は、糖鎖の近傍に閉じた微小渦領域が形成された点を除けば、単一球が静止流体で満たされた空間を唯一運動する場合にストークスレットによって誘起される速度場の様相とほとんど等しいことがわかった。第 2 に、内皮細胞および糖鎖の存在は、糖鎖の配置が時間発展によらず固定されている条件下に限れば、リポソームに働く抵抗の大きさに対して粘性散逸による効果以上の影響はほとんど与えない

ことが、本研究における計算結果より確認された。ただし、これらの傾向は、糖鎖が細胞間隙に対して z 軸方向と平行、ないしは z 軸方向よりも外側に傾いている場合の上での計算結果である。糖鎖が細胞間隙に対して内側に傾いている場合のリポソームの挙動に与える影響については次章以降で述べる。

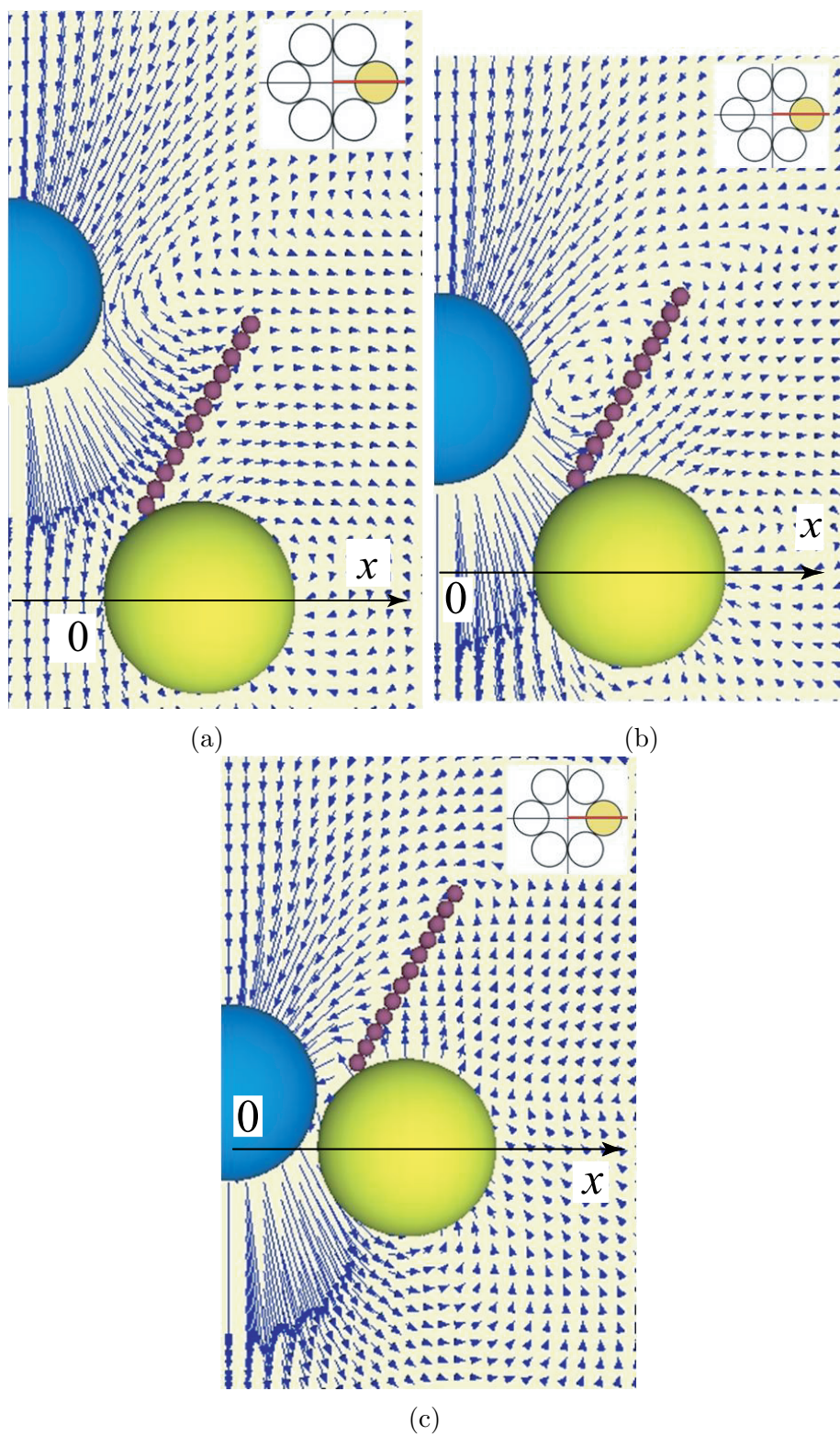


図. 3.3.9: リボソームの接近に伴う速度場の変化：
 この場合の糖鎖の傾角は $\theta_G = 30^\circ$ (= fixed.) であり、リボソームの位置は各々において $z_L^* =$ (a) 15.9、 (b) 9.47、そして (c) 3.08 である。

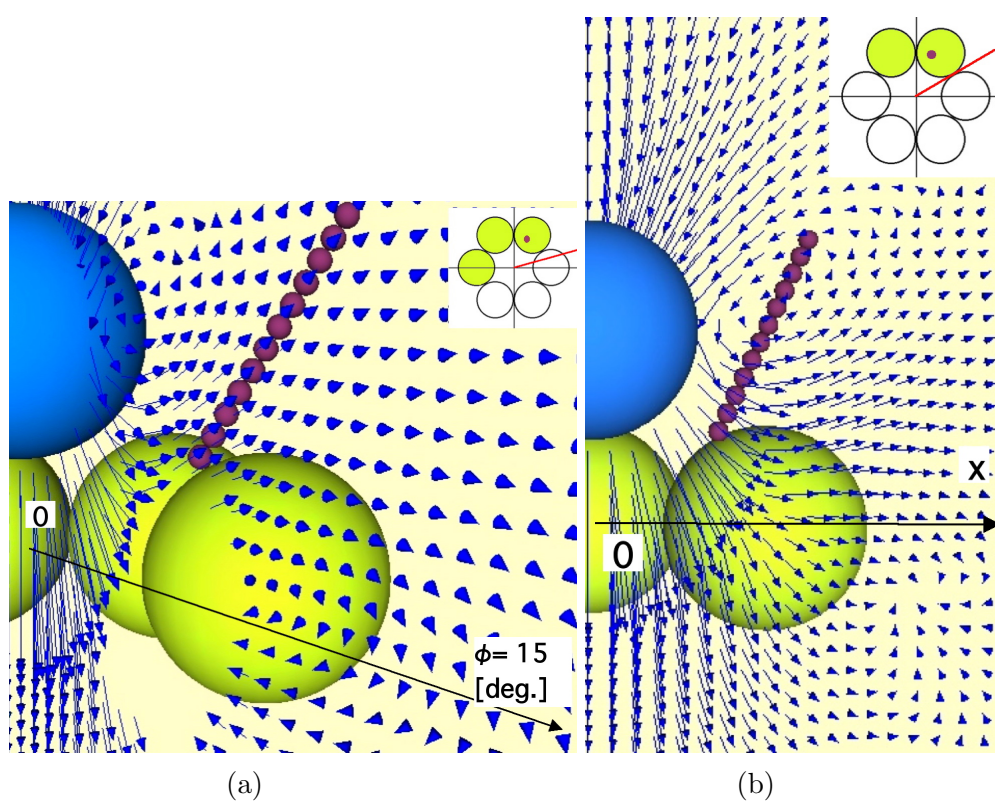


図. 3.3.10: 子午面 (a) $\phi = 15^\circ$ と (b) $\phi = 30^\circ$ 上の速度場：
 両図におけるリポソームの位置は図 3.3.9(b) (i.e., $z_L/d_G = 9.47$) と等しい。

第4章 ピボット・モデル

本章、ならびに第5章以降で扱う数値シミュレーションにおいては、糖鎖を構成する糖鎖ビーズの配置がビーズに働く流体力の大きさに応じて変化することを仮定する。本章で扱う糖鎖モデルでは、糖鎖は形状を保ちつつ基底ビーズを貫く軸を中心に回転すること (pivot) を許すものと仮定する。基底ビーズとは、内皮細胞と接続している糖鎖ビーズを指す。このモデルを「ピボット・モデル (Pivot Model)」と名付けた。

与えられた外力への応答としてどのような条件で個々の糖鎖ビーズが変位するかにより、2種類のピボット・モデル構築してシミュレーションを行った。この2種類をピボット・モデル (I) 型、ピボット・モデル (II) 型とそれぞれ呼称することにする。前者を用いた解析結果については本章第4.1節で、後者を用いた解析結果については本章第4.2節で述べる。

内皮細胞間隙中心を貫く軸に沿って並進運動する微小粒子と糖鎖の流体力学的相互作用を解析し、糖鎖が微小粒子の挙動に及ぼす影響について述べる。また、前章で扱った糖鎖固定モデルと本モデルとの間で生じた、計算結果の差異についても議論する。

4.1 ピボット・モデル (I) 型

上述のとおり、ピボット・モデルにおいては糖鎖はロッド状の形状を保持するだけ十分に固いものと仮定した。回転心軸は糖鎖の基底ビーズの中心を貫き、その糖鎖を含む面に垂直とした。したがって、糖鎖は回転心軸を中心に回転することが許されるモデルになっている。

前章第3.3節では z 軸からの固定傾角 θ_G をもつ糖鎖モデルを扱ったが、本節で扱うピボット・モデル (I) 型では、傾角 θ_G を流体力の関数として陽に求めることにより糖鎖の変位を計算する。

計算条件の設定

ピボット・モデル (I) 型では、糖鎖の z 軸からの傾角 θ_G を糖鎖1本あたりに働くモーメント M_{sum} として基底ビーズを除いた1本の糖鎖を構成するすべてのビーズのモーメントの総和を用いることを仮定する。個々の糖鎖ビーズに働くモーメントの腕の長さは、それぞれの糖鎖ビーズならびに基底ビーズの位置からなる相対位置ベクトルを用いて定義する。糖鎖の基底ビーズは常に内皮細胞ビーズに固定されていて、その位置座標は時間的に変わらないと仮定する。

θ_G と M_{sum} に次の関係を仮定する。

$$\begin{cases} \theta_G & \equiv b^\# M_{\text{sum}} \cdot \exp(-\gamma M_{\text{sum}}^2) \\ M_{\text{sum}} & \equiv \sum_{k=2}^{N_{\text{gc}}} \{(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_1) \times \mathbf{F}_k\} \end{cases} \quad (4.1.1)$$

ただし、通し番号 $k = 1, 2, \dots, N_{\text{gc}}$ は、着目している1本の糖鎖を構成するビーズを表す。 $N_{\text{gc}} (= 12)$ は他の数値計算の場合と同じく、糖鎖1本あたりを構成するビーズ数である。 $k = 1$ のビーズが基底ビーズに、 $k = N_{\text{gc}}$ が糖鎖の先端を表すビーズに相当する。 \mathbf{F}_k は k 番目のビーズに働く流体力で、 $M_{\text{sum}} = |M_{\text{sum}}|$ である。 \mathbf{r}_k は k 番目のビーズの位置ベクトルで、 $(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_1)$ は k 番目のビーズに働くモーメントを計算する際の腕の長さである。

傾角 θ_G は静的な平衡状態における配置からの、糖鎖ビーズの再配置角度を表す。糖鎖の旋回心軸は糖鎖の基底ビーズの中心を貫くものとして、旋回心軸を中心に傾角 θ_G だけ回転を許す。個々の糖鎖ビーズの変位は傾角 θ_G によって一意的に定まる。ビーズ配置の z 軸に対する回転対称性より、糖鎖に働く流体力は、子午面内の成分を除いてゼロである。ゆえに、傾角 θ_G は、 z 軸の単位ベクトルと糖鎖基底ビーズの位置ベクトルによって張られる子午面内での、平衡状態からの糖鎖の偏角である (図 4.1.1 を参照のこと)。 θ_G が正值の場合には糖鎖は細胞間隙に対して外側に、負値の場合には細胞間隙に対して内側に傾く。傾角 θ_G を各時間ステップにおいて計算し、時々刻々変化する糖鎖の傾きを表現する。

式 (4.1.1) で、 $b^\#$ ならびに γ はピボット・モデル (I) 型におけるパラメータである。これらは流体力に応じた糖鎖の「旋回心軸を中心とした回転のし易さの割合」(簡単のため、以下「弾性率」と呼ぶ) を特徴づけている。本研究では、糖鎖の傾角 θ_G が大きくなり過ぎて他のビーズと重複することを防ぐため $-30^\circ \leq \theta_G \leq 30^\circ$ という条件を付与して θ_G を定義した。この条件と式 (4.1.1) で示した関数形 (負の冪をもつ指数関数) の定義により、 γ は $b^\#$ に付随して決定される (図 4.1.3 を参照のこと)。よって実効的なパラメータは $b^\#$ のみと看做することができる。

糖鎖ビーズの位置座標については、前章で扱った固定糖鎖モデルの位置座標の式 (3.3.7) に式 (4.1.1) より求めた傾角 θ_G を代入することで直ちに求めることができる。

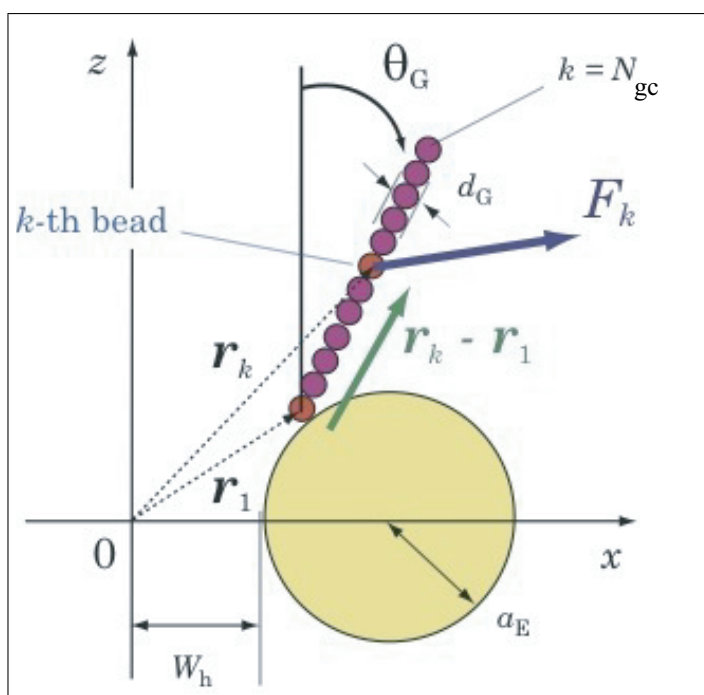


図. 4.1.1: ピボット・モデル (I) 型における糖鎖の傾角 θ_G と糖鎖ビーズの位置関係を示す概略図

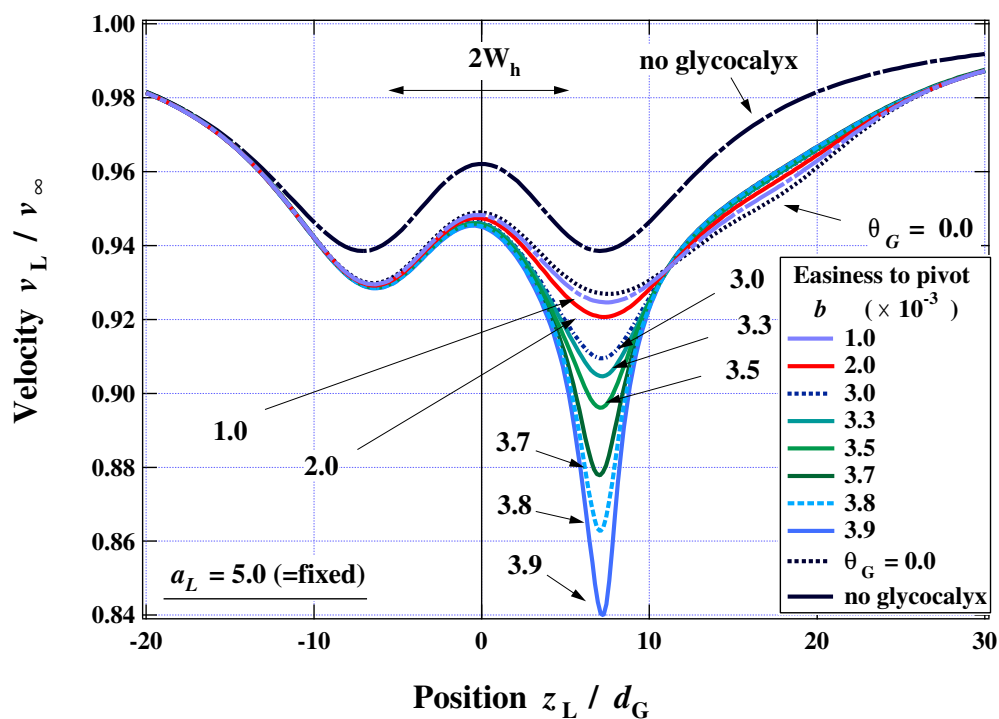


図. 4.1.2: ピボット・モデル (I) 型の場合のリボソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性

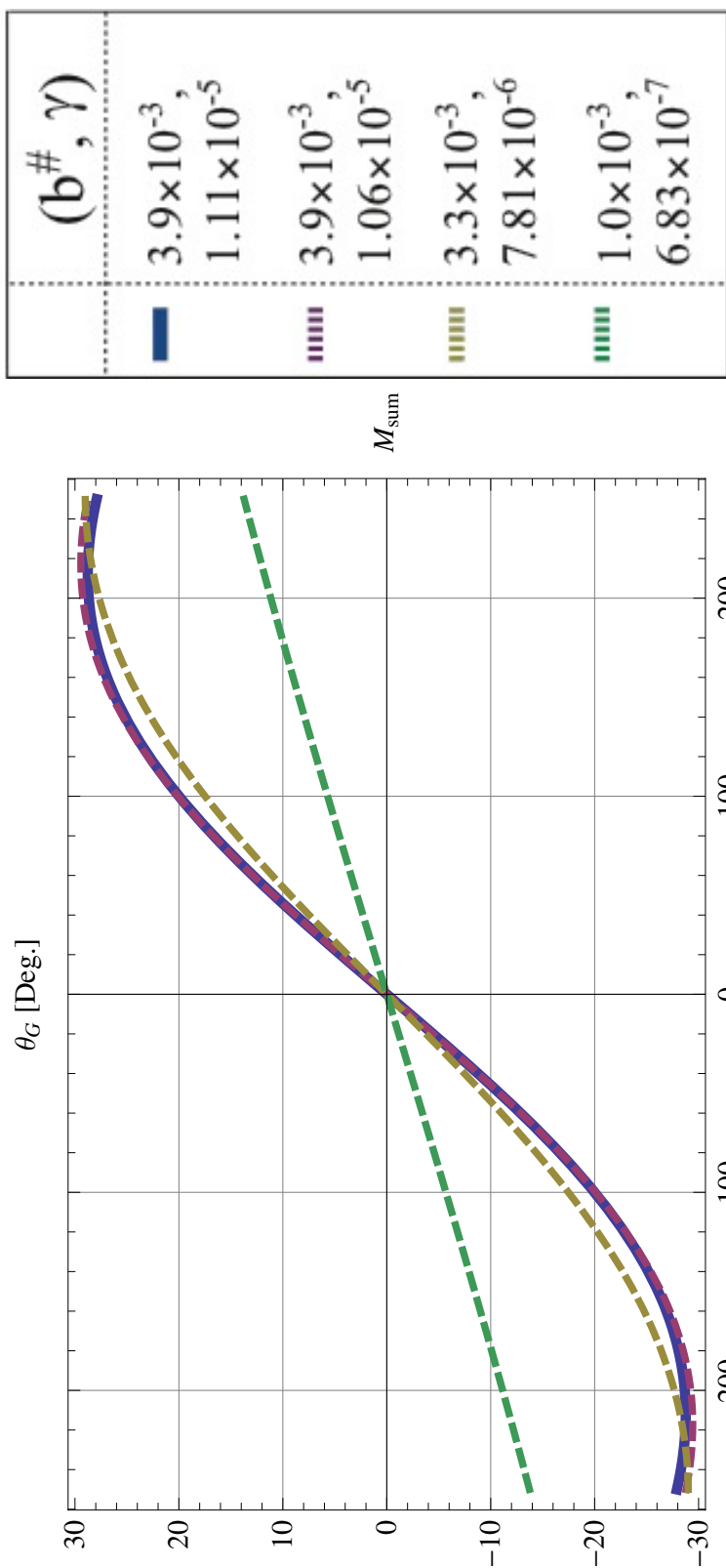


図. 4.1.3: 糖鎖の傾角 θ_G を定義する関数形とパラメータ $b^\#$ ならびに γ の関係

リポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性 [ピボット・モデル (I) 型]

第2章第2.4節で述べたとおり、ピボット・モデル (I) 型を用いた計算例の場合については、実施したすべての計算例のうちからビーズ同士が重複する計算例を予め除外して、計算結果の解析を行った。それゆえ本論では $b^\#$ の値は 3.9×10^{-3} 以下に選んでいる。

図 4.1.2 はリポソームの並進運動速度 v_L の糖鎖弾性率 $b^\#$ 依存性を示している。本図では、リポソームが初期配置から細胞壁面に近づき間隙を透過して壁面の反対側へ移動する過程でのリポソームの位置変化と並進運動速度の関係をプロットしている。横軸は規格化した位置座標 z_L/d_G ($\equiv z_L^*$) を、また縦軸は規格化した速度 v_L/v_∞ を表している。これは第3章の図 3.1.2 と図 3.3.8 の場合と同様である。本図には比較のため、上述した計算結果も一部合わせてプロットしている。合わせてプロットした計算例のビーズ配置は、第3章の図 3.3.7(a) ならびに (c) にすでに示してある。図 3.3.7(a) に示した計算例は、3次元空間にリポソームと内皮細胞ビーズのみが配置してある場合に対応していた。第3.1節の図 3.1.2、ならびに第3.3節の図 3.3.8 にもその計算結果はプロットしてある。これらの場合は糖鎖のない場合にあたるので、本図中においては“no glycocalyx”と記載してプロットしている。図 3.3.7(c) に示した計算例は全時間発展を通して糖鎖は変形せず、そのビーズ配置は細胞壁面に垂直に固定されている場合に対応していた。第3.3節の図 3.3.8 にもその計算結果はプロットしてある。これはピボット・モデル (I) 型において、 $b^\# = 0$ の場合に相当する計算結果である。“no glycocalyx”の場合と、 $b^\# = 0$ の場合の計算結果についてはすでに議論したためここでは省略する。

$b^\# \geq 0$ の場合については、細胞壁面のある $z = 0$ に対するプロットの対称性が崩れていることがわかる。これは糖鎖の傍を通り過ぎることで、リポソームにはたらく抵抗が増したためと解釈できる。この糖鎖の存在する領域におけるリポソーム速度の減少傾向は、糖鎖の弾性率 $b^\#$ の値が大きいほど顕著である。

$b^\# > 0$ の場合の速度減少の割合については、 $b^\# = 0$ のプロットに対し、横軸が正の象限において2つの異なる傾向をもった領域が存在する。つまり、糖鎖から遠い領域においては減少の割合が小さい。一方、糖鎖近傍の領域では減少の割合が大きく、これは上述のとおりである。減少の割合は $b^\#$ 値に依存しており、領域の境目で $b^\#$ 値の順序が反転している。すなわち、糖鎖から遠い領域では、 $b^\#$ 値と速度減少の割合との間に負の相関 ($b^\#$ 値が大きいほど、減少の割合は小さい) がある。他方、糖鎖近傍の領域では両者の間に正の相関があり、これも上述のとおりである。そして、領域の境目に相当する、規格化したリポソームの到達位置 z_L^* は、 $z_L^* \simeq 10.6$ ($\equiv z_c^*$) である。

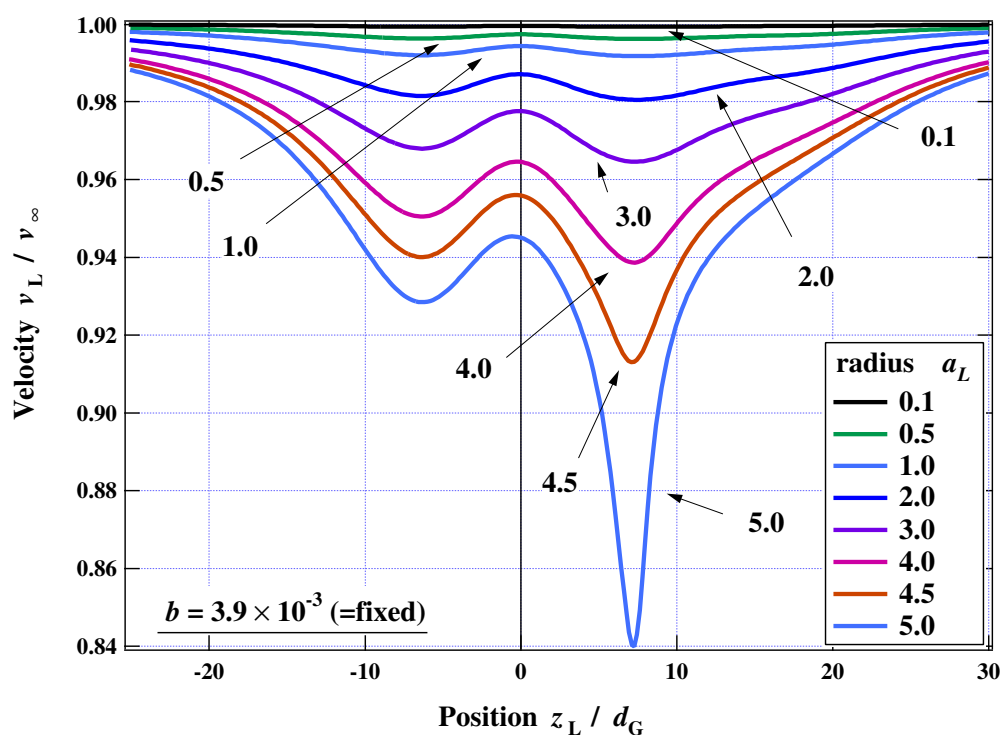


図. 4.1.4: リボソームの並進運動速度のリボソーム半径依存性

リボソーム並進運動速度のリボソーム半径依存性

図 4.1.4 はリボソーム並進運動速度のリボソーム半径依存性を示している。図中のそれぞれの曲線に示した数値は、各々の計算におけるリボソーム半径を表している。図より、すべての計算結果においてリボソーム半径が小さいほど、リボソーム並進運動速度の減少が小さくなる傾向があることがわかる。リボソーム並進運動速度の減少が小さいということは、リボソームに働く抵抗が小さいことを意味する。このことは、ビーズ間の流体力学的相互作用を記述する修正 Oseen テンソルがビーズ半径の関数であることから予想しうる傾向と一致している。

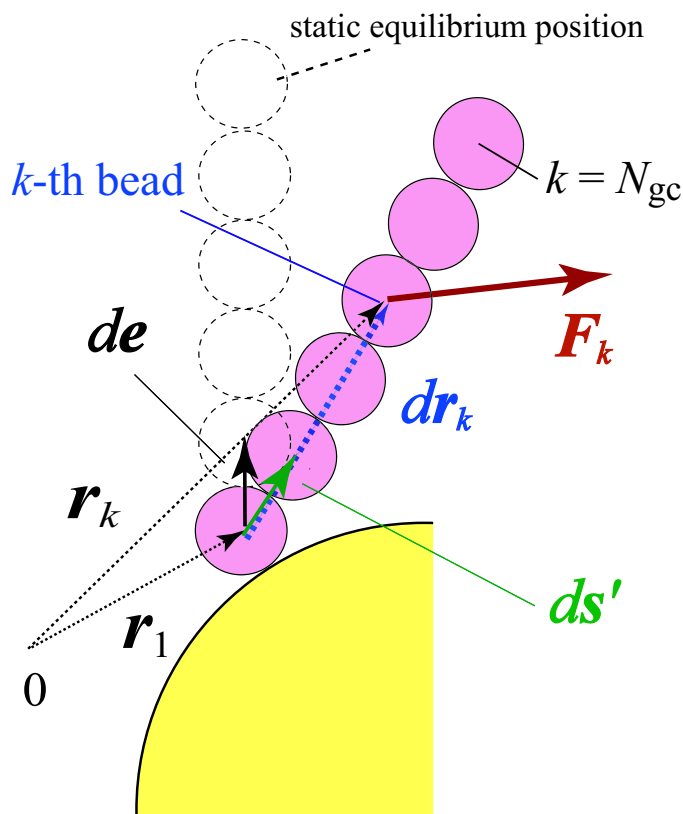


図. 4.2.5: ピボット・モデル (II) 型における糖鎖ビーズの位置関係を示す概略図

4.2 ピボット・モデル (II) 型

計算条件の設定

ピボット・モデル (II) 型においても、糖鎖はロッド状の形状を保持するだけ十分に固いものと仮定した。旋回心軸は糖鎖の基底ビーズの中心を貫き、その糖鎖を含む面に垂直とした。したがって、糖鎖は与えられた流体力に応じて旋回心軸を中心に回転することが許されるモデルになっている。ここで回転を計算する対象は、基底ビーズを除いた1本の糖鎖を構成するすべてのビーズである。糖鎖の基底ビーズは常に内皮細胞ビーズに固定されていて、その位置座標は時間発展によらず固定されていると仮定する。糖鎖の回転を各時間ステップにおいて計算し、時々刻々変化する糖鎖の傾きを表現する。

以上の点はピボット・モデル (I) 型と共通である。ただし、ピボット・モデル (II) 型においては z 軸からの傾角は陽に求めない。次章で述べる糖鎖モデルと数式の上で近いモデルを組み直すことで、次章のモデルとピボット・モデルとの差異を議論することがピボット・モデル (II) 型を構築した動機である。

糖鎖の回転について以下に述べる。任意の糖鎖を構成するビーズに通し番号 $k =$

$1, 2, \dots, N_{gc}$ を付ける。 $N_{gc}(=12)$ は他の数値計算の場合と同じく、糖鎖1本あたりを構成するビーズ数である。 $k=1$ のビーズが基底ビーズに、 $k=N_{gc}$ が糖鎖の先端を表すビーズに相当する。糖鎖の回転は、基底ビーズと接続する糖鎖ビーズ ($k=2$) の位置ベクトルの回転によって代表され、他の糖鎖ビーズ ($k=3, 4, \dots, N_{gc}$) の位置はこれに付随して定義される。回転を代表する微小ベクトルを次式により定義する：

$$\left\{ \begin{array}{l} ds' \equiv \frac{b' \sum_{k=2}^{N_{gc}} [(d\mathbf{r}_k \times \mathbf{F}_k) \times d\mathbf{r}_k] + de}{N_{gc}} |de|, \\ d\mathbf{r}_k \equiv \mathbf{r}_k - \mathbf{r}_1, \\ |de| \equiv d_G. \end{array} \right. \quad (4.2.2)$$

ここで、 b' はピボット・モデル (II) 型におけるパラメータである。これは流体力に応じた糖鎖の「旋回心軸を中心とした回転のし易さの割合」(簡単のため、以下「弾性率」と呼ぶ) を特徴づけている。ピボット・モデル (I) 型と異なり、ピボット・モデル (II) 型においては糖鎖の傾角に制限は設けていない。 \mathbf{F}_k は k 番目のビーズに働く流体力で、 \mathbf{r}_k は k 番目のビーズの位置ベクトルである。 de は z 軸方向で正の向きの固定ベクトルである (図 4.2.5 を参照のこと)。式 (4.2.2) 中のベクトル3重積は $d\mathbf{r}_k$ と \mathbf{F}_k によって張られる平面上に存在する。

また、 k 番目の糖鎖ビーズの位置を次式より定義する：

$$\mathbf{r}_k \equiv \mathbf{r}_1 + (k-1)ds'. \quad (4.2.3)$$

リポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性 [ピボット・モデル (II) 型]

第2章第2.4節で述べたとおり、ピボット・モデル (II) 型を用いた計算例の場合については、実施したすべての計算例のうちからビーズ同士が重複する計算例を予め除外して、計算結果の解析を行った。それゆえ本論では b' の値は 3.8×10^{-4} 以下に選んでいる。

図 4.2.6 はリポソームの並進運動速度 v_L の糖鎖弾性率 b' 依存性を示している。本図では、リポソームが初期配置から細胞壁面に近づき間隙を透過して壁面の反対側へ移動する過程でのリポソームの位置変化と並進運動速度の関係をプロットしている。横軸は規格化した位置座標 z_L/d_G ($\equiv z_L^*$) を、また縦軸は規格化した速度 v_L/v_∞ を表している。これは第3章の図 3.1.2 と図 3.3.8、ならびに本章前節の図 4.1.2 の場合と同様である。

本図には比較のため、上述した計算結果も一部合わせてプロットしている。これも、本章前節の図 4.1.2 の場合と同様である。合わせてプロットした計算例のビーズ配置は、第3章の図 3.3.7(a) ならびに (c) にすでに示してある。図 3.3.7(a) に示した計算例は、3次元空間にリポソームと内皮細胞ビーズのみが配置してある場合

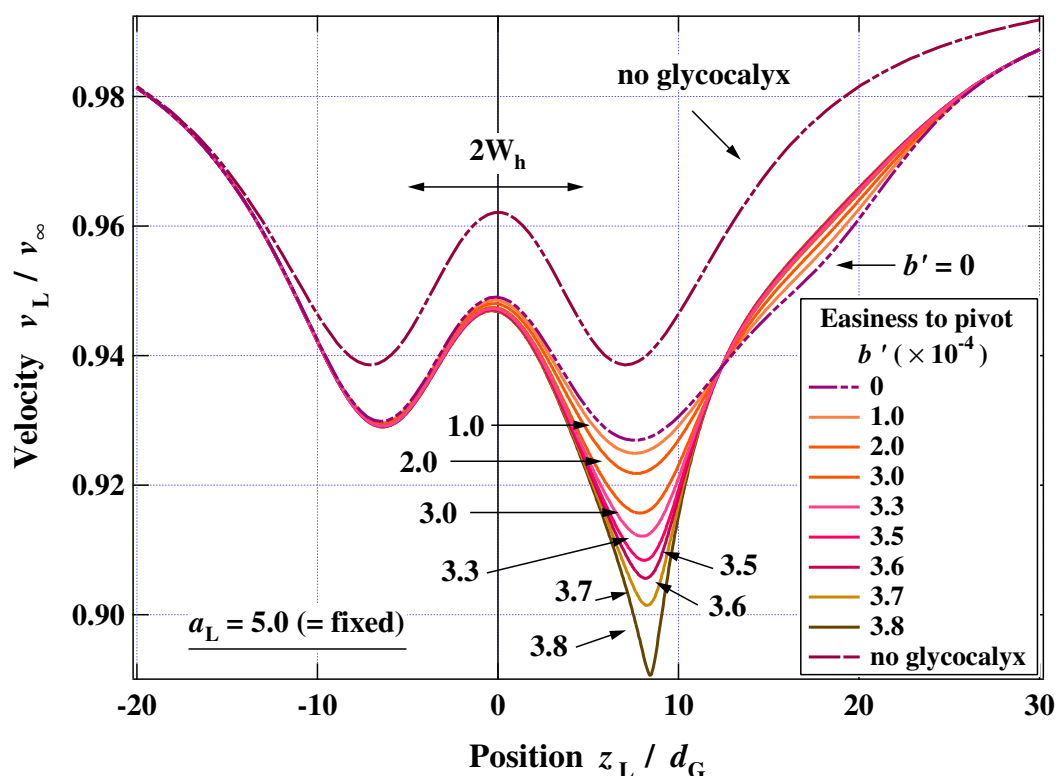


図. 4.2.6: ピボット・モデル (II) 型の場合のリボソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性

に対応していた。第3.1節の図3.1.2、ならびに第3.3節の図3.3.8にもその計算結果はプロットしてある。これらの場合は糖鎖のない場合にあたるので、本図中においては“ no glyocalyx ”と記載してプロットしている。図3.3.7(c)に示した計算例は全時間発展を通して糖鎖は変形せず、そのビーズ配置は細胞壁面に垂直に固定されている場合に対応していた。第3.3節の図3.3.8にもその計算結果はプロットしてある。これはピボット・モデル (II) 型において、 $b' = 0$ の場合に相当する計算結果である。“ no glyocalyx ”の場合と、 $b' = 0$ の場合の計算結果についてはすでに議論したためここでは省略する。

さて、本節で述べる以下の傾向については、第4章の図4.1.2ならびに図4.2.6に示したピボット・モデル (I) の場合の計算結果と共通のものである。 $b' \geq 0$ の場合については、細胞壁面のある $z = 0$ に対するプロットの対称性が崩れていることがわかる。これは糖鎖の傍を通り過ぎることで、リボソームにはたらく抵抗が増したためと解釈できる。この糖鎖の存在する領域におけるリボソーム速度の減少傾向は、糖鎖の弾性率 b' の値が大きいくほど顕著である。

$b' > 0$ の場合の速度減少の割合については、 $b' = 0$ のプロットに対し、横軸が正の象限において2つの異なる傾向をもった領域が存在する。つまり、糖鎖から遠い領域においては減少の割合が小さい。一方、糖鎖近傍の領域では減少の割合が大きく、

これは上述のとおりである。減少の割合は b' 値に依存しており、領域の境目で b' 値の順序が反転している。すなわち、糖鎖から遠い領域では、 b' 値と速度減少の割合との間に負の相関(b' 値が大きいほど、減少の割合は小さい)がある。他方、糖鎖近傍の領域では両者の間に正の相関があり、これも上述のとおりである。

ただし、領域の境目に相当する、規格化したリポソームの到達位置 z_L^* は、 $z_L^* \simeq 12$ ($\equiv z_c^*$)であり、ピボット・モデル(I)型の場合の計算結果と異なる値をとっている。

まず、ピボット・モデル(I)型の場合の計算結果と、ピボット・モデル(II)型の場合の計算結果が類似している理由について考察する。2つのモデルの間では、傾角 θ_G および各糖鎖ビーズの緩和過程後のコンフォメーションを記述する方法は異なっている。しかし、いずれのモデルの場合も、糖鎖の回転面は一定の子午面内に固定されており、傾角の大きさにもビーズ同士が重複しない場合に限るという制約が課されている。このため、流体力やパラメータ(弾性率)に応じた傾角の大きさの出力は2つのモデルの間で自ずとある範囲に揃うものと考えられる。このため、より細かく刻んだパラメータを与えることで2つのモデルがリポソームの挙動に与える影響はより類似してくるものと推測する。

次に、ピボット・モデル(I)型の場合の計算結果と、ピボット・モデル(II)型の場合の計算結果が同一ではない理由について考察する。これは時間刻み幅の差異によるものと考えられる。第2章第2.4節ではピボット・モデル(II)型の場合の計算結果を用いて、時間刻み幅 Δt について考察した。この際、 $\Delta t = 0.02$ の場合の計算例では、より小さい Δt を用いた計算例においてリポソームと糖鎖ビーズが接触する位置 z_L^* においても、接触が起こらないことを確認した。表2.4.4に示したとおり、ピボット・モデル(I)型の場合の計算では時間刻み幅として $\Delta t = 0.02$ を、ピボット・モデル(II)型の場合の計算では時間刻み幅として $\Delta t = 6.0 \times 10^{-5}$ を設定した。ゆえにピボット・モデル(I)型の場合の一部の計算結果の信頼性は損なわれている可能性も残されている。しかし上述の考察のとおり、2つのモデルによって表されるシミュレーションの真の姿は一致するものと考えられるので、以降ではピボット・モデルによる計算結果の代表として(II)型の計算結果を参照することとする。

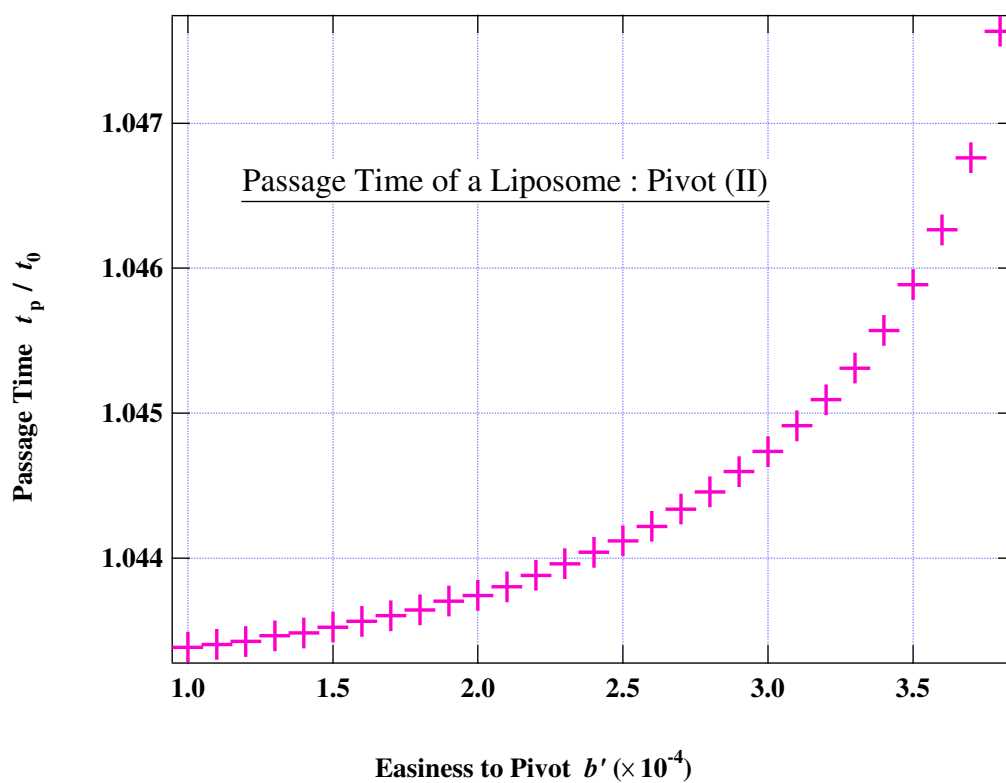


図. 4.2.7: ピボット・モデル (II) 型の場合のリポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性

リポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性

ピボット・モデルを用いた場合の計算結果として、最後にリポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性を図 4.2.7 に示す。横軸は糖鎖弾性率 b' を、縦軸は規格化したリポソームの間隙到達所要時間を表している。ここで述べる到達所要時間 t_p はシミュレーション時間を指しており、プログラム開始からリポソームの細胞間隙到達を判定する判定子による条件分岐がなされるまでに進んだ時間ステップ数と、時間刻み幅 Δt との積によって求められる。規格化は、空間内を単一のリポソームが共通の初期配置 $z_L^* = 30$ から z 軸に沿って細胞間隙に到達した際の到達所要時間 t_0 によって行った。図より、糖鎖弾性率 b' が大きくなるほど所要時間は指数関数的に増大することがわかる。この傾向は図 4.2.6 において糖鎖弾性率 b' が大きくなるほどリポソームの速度の減少が顕著であったことと一致している。

第5章 スウェイ・モデル

第4章においてはピボット・モデルを用い、内皮細胞間隙の中心を貫く軸に沿って並進運動する微小粒子の流体力学的相互作用を解析した。このピボット・モデルにおいては糖鎖の形状はロッド状に固定されていた。

本章では、第1章1.1節で述べた糖鎖の変形可能性を踏まえ、弾性体のように形状の変形を許した糖鎖モデルを構築した。このモデルを「スウェイ・モデル (Sway Model)」と名付ける。スウェイ (sway) とは、「そよぎ」あるいは「草木などが風にたなびくさま」を指す。

内皮細胞間隙の中心を貫く軸に沿って並進運動する微小粒子と糖鎖の流体力学的相互作用を解析し、変形を許した糖鎖が微小粒子の挙動に及ぼす影響について述べる。また、前章で扱ったピボット・モデルを用いた場合と本モデルとの間で生じた、計算結果の差異についても議論する。

5.1 計算条件の設定

本章においては、流体力によって糖鎖が変形するものと仮定する。糖鎖の変形は、静的な平衡状態における配置からの、連結したビーズの変位によって表現することを考える。ここで変位を計算する対象は、基底ビーズを除いた1本の糖鎖を構成する全てのビーズである。また、「静的な平衡状態でのビーズの配置」とは糖鎖の初期配置、すなわち、細胞壁面に対して垂直な配置のことを指す。ビーズの変位を各時間ステップにおいて計算し、時々刻々変化する糖鎖の形状を表現する。図2.4.3に示した糖鎖は、スウェイ・モデルにおける変形後の糖鎖を表していたものであった。

糖鎖ビーズ1つ1つの変位は、ビーズ各々の回転により定義する。この回転の回転軸には、連結した隣り合う糖鎖ビーズ間の接点を、隣り合う糖鎖ビーズの中心が含まれる平面に対して垂直に貫く直線を選ぶ。任意の糖鎖を構成するビーズに通し番号 $k = 1, 2, \dots, N_{gc}$ を付ける。 $N_{gc} (= 12)$ は他の数値計算の場合と同じく、糖鎖1本あたりを構成するビーズ数である。 $k = 1$ のビーズが基底ビーズに、 $k = N_{gc}$ が糖鎖の先端を表すビーズに相当する。糖鎖の k 番目のビーズに付随した微小ベクトルを次式により定義する：

$$\begin{cases} ds_k & \equiv \frac{b[(ds_{k-1} \times \mathbf{F}_k) \times ds_{k-1}] + ds_{k-1}}{|b[(ds_{k-1} \times \mathbf{F}_k) \times ds_{k-1}] + ds_{k-1}|} |ds_1|, \\ |ds_1| & \equiv a_G (= d_G/2) \end{cases} \quad \begin{matrix} (k = 2, 3, \dots, N_{gc}), \\ (k = 1). \end{matrix} \quad (5.1.1)$$

ここで、 b はスウェイ・モデルにおけるパラメータであり、糖鎖の「しなやかさ」あるいは「変形し易さの割合」(簡単のため、以下「弾性率」と呼ぶ) を特徴づけてい

る。 ds_1 は z 軸方向で正の向きの固定ベクトルである (図 5.1.1 を参照のこと)。このモデルでは糖鎖が自由に変形することを許すものの、糖鎖の基底ビーズは常に内皮細胞ビーズに固定されていて、その位置座標は時間的に変わらないと仮定する。式 (5.1.1) 中のベクトル 3 重積は ds_{k-1} と F_k によって張られる平面上に存在する。

上述の回転角は、微小ベクトル ds_k と ds_{k-1} の成す角と定義する。

また、 k 番目の糖鎖ビーズの位置を次式より定義する：

$$\mathbf{r}_k \equiv (\mathbf{r}_{k-1} + ds_{k-1}) + ds_k. \tag{5.1.2}$$

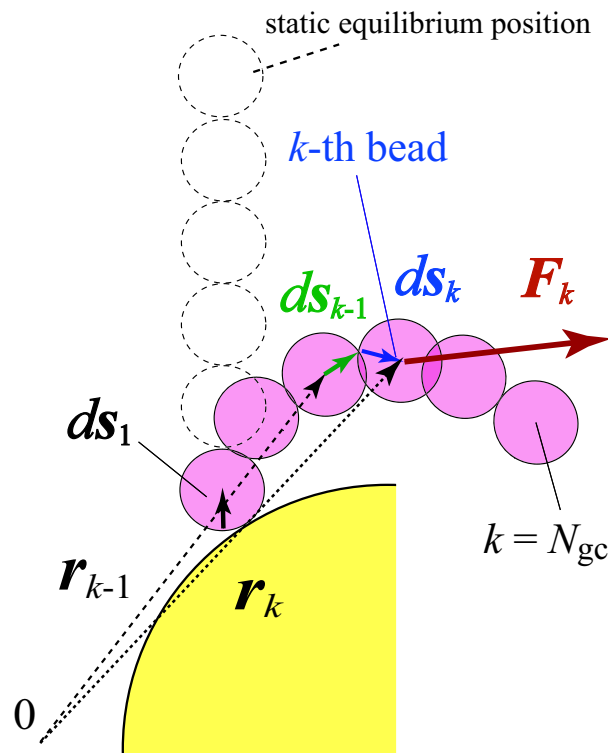


図. 5.1.1: スウェイ・モデルにおける糖鎖ビーズの位置 \mathbf{r}_{k-1} と \mathbf{r}_k 、ならびに付随する微小ベクトル ds_{k-1} と ds_k の関係を示す概略図

スウェイ・モデルにおけるビーズ同士の体積の重複に関するルール

さて、スウェイ・モデルにおいては、連結した糖鎖ビーズ同士に対し、変形後に互いの体積が重複して存在することを許している。ここで連結した糖鎖ビーズとは、1つの糖鎖を構成する任意の $k-1$ 番目のビーズと k 番目のビーズの組のことを指す。このことは、第2章2.1節で述べたとおり、1本の糖鎖を構成する糖鎖ビーズ同士は互いに接点でのみ連結していること、そして、上述のスウェイ・モデルにおける糖鎖ビーズの回転に関する記述から明らかである。なお、図5.1.1はそのことを直截に示している。

重複を許した理由は近似モデルとして問題がないと判断したためである。第1章1.1節において、本研究では近似モデルとして、高分子化学の分野でよく知られている粗視化モデルを参考としたことを述べた。そこで図1.1.2に示したとおり、このモデルにおいてはセグメント、すなわち粗視化の単位である1つの剛体球によって、複数の高分子の繰り返し単位を近似している。糖鎖ならば繰り返し単位は単糖または二糖である。そもそも、本研究においては糖鎖の変形可能性はグリコシド結合に由来するものと仮定した上で、粗視化モデルを採用している。このため、セグメントに含まれる繰り返し単位の数には陽には仮定していないものの、セグメントの連結点に、繰り返し単位の連結点を重ねることを陰に前提条件としてモデルを構築している。ゆえに糖鎖の形状の変形を表現するために連結したセグメント、すなわちスウェイ・モデルにおける糖鎖ビーズ同士の体積が重複した場合においても、実際の糖鎖を構成する繰り返し単位同士の体積は必ずしも重複するわけではない。これは高分子化学における実在鎖の定義とは異なるものである。

なお、第2章第2.3節で式(2.3.9)により示した修正 Oseen テンソルには、接触し、体積が重複した球同士、すなわち2球の中心間の距離がその半径の和よりも小さい球同士に対して補正項が知られている [75]。この補正項をすべての糖鎖ビーズについて適用したならば、あるいはより正確な流体力学的相互作用が計算できる可能性が残されているが、しかしながらこれらの回転による重複体積は十分微小なものと考えられるため、本論ではこの補正項は適用しなかった。

5.2 リポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性

第2章第2.4節で述べたとおり、スウェイ・モデルを用いた計算例の場合についても、実施したすべての計算例のうちからビーズ同士が重複する計算例を予め除外して、計算結果の解析を行った。それゆえ本論では b の値は0.17以下に選んでいる。

図5.2.2はリポソームの並進運動速度 v_L の糖鎖弾性率 b 依存性を示している。本図では、リポソームが初期配置から細胞壁面に近づき間隙を透過して壁面の反対側へ移動する過程でのリポソームの位置変化と並進運動速度の関係をプロットしている。横軸は規格化した位置座標 z_L/d_G ($\equiv z_L^*$) を、また縦軸は規格化した速度 v_L/v_∞ を表している。これは第3章の図3.1.2と図3.3.8、ならびに第4章の図4.1.2と図4.2.6の場合と同様である。

本図には比較のため、上述した計算結果も一部合わせてプロットしている。これも、第4章の図4.1.2と図4.2.6の場合と同様である。合わせてプロットした計算例

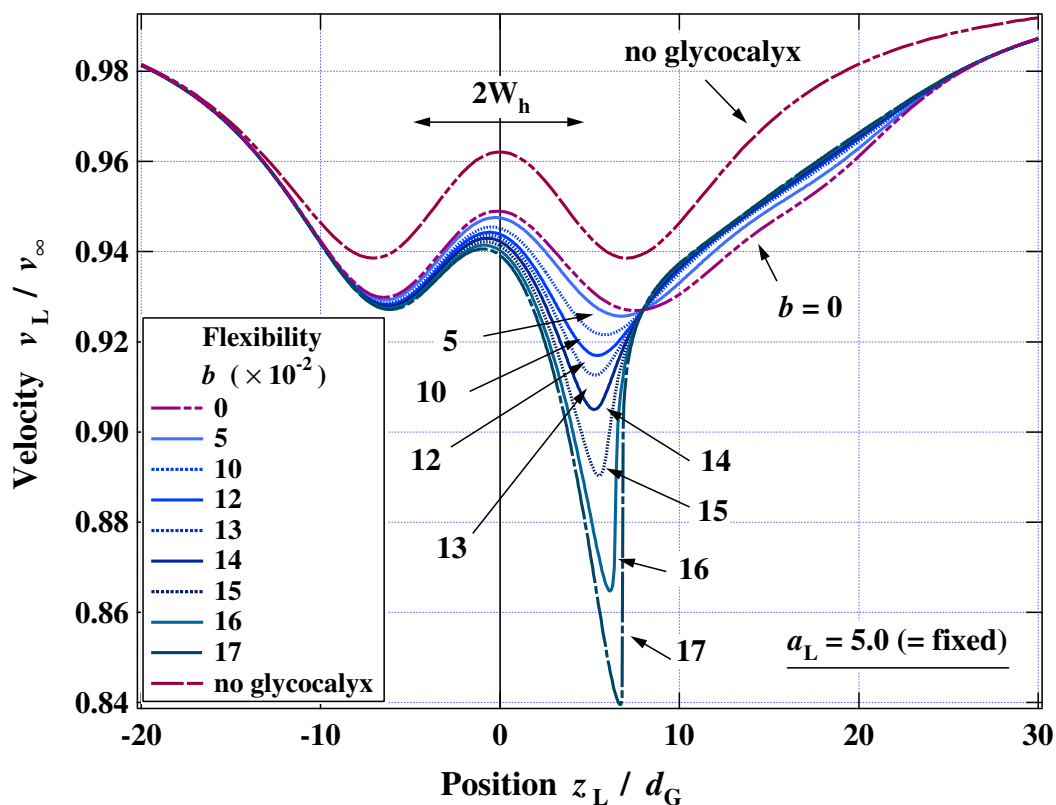


図. 5.2.2: スウェイ・モデルの場合のリポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性

のビーズ配置は、第3章の図 3.3.7(a) ならびに (c) にすでに示してある。図 3.3.7(a) に示した計算例は、3次元空間にリポソームと内皮細胞ビーズのみが配置してある場合に対応していた。第3.1節の図 3.1.2、ならびに第3.3節の図 3.3.8 にもその計算結果はプロットしてある。これらの場合は糖鎖のない場合にあたるので、本図中においては“ no glycoalyx ”と記載してプロットしている。図 3.3.7(c) に示した計算例は全時間発展を通して糖鎖は変形せず、そのビーズ配置は細胞壁面に垂直に固定されている場合に対応していた。第3.3節の図 3.3.8 にもその計算結果はプロットしてある。これはスウェイ・モデルにおいて、 $b = 0$ の場合に相当する計算結果である。“ no glycoalyx ”の場合と、 $b = 0$ の場合の計算結果についてはすでに議論したためここでは省略する。

さて、本節で述べる以下の傾向については、第4章の図 4.1.2 ならびに図 4.2.6 に示したピボット・モデルの場合の計算結果と共通のものである。

まず、 $b \geq 0$ の場合には、細胞壁面のある $z = 0$ に対するプロットの対称性が崩れている。これは糖鎖の傍を通り過ぎることで、リポソームにはたらく抵抗が増したためと解釈できる。この糖鎖の存在する領域におけるリポソーム速度の減少傾向は、糖鎖の弾性率 b の値が大きいほど顕著である。

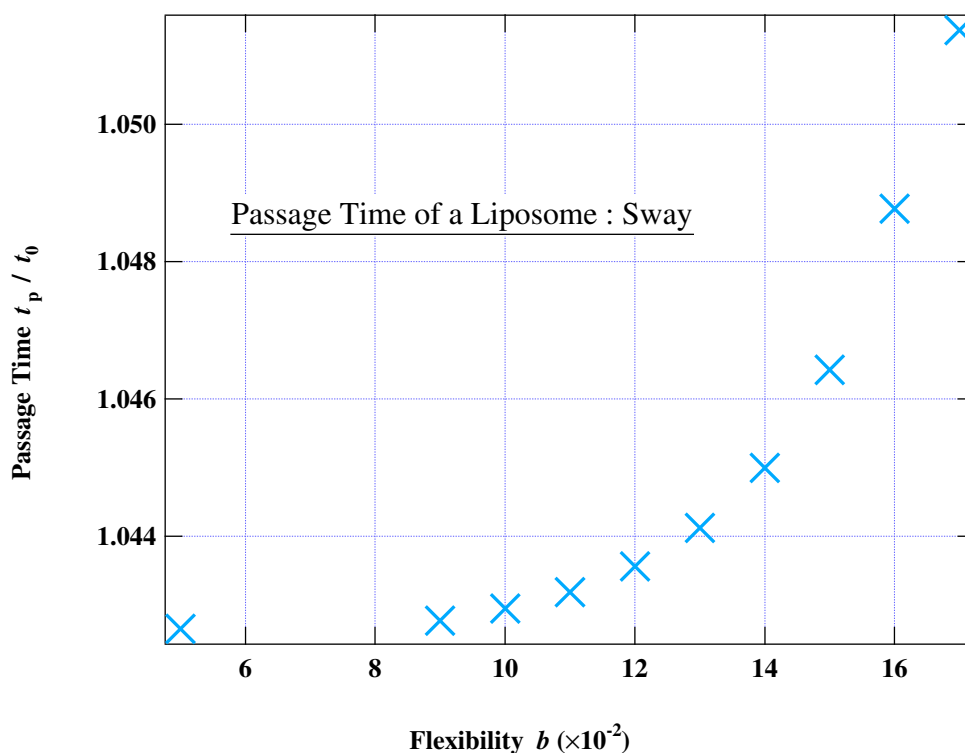


図. 5.3.3: スウェイ・モデルの場合のリポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性

$b > 0$ の場合の速度減少の割合については、 $b = 0$ のプロット（カラー印刷で赤色の破線）に対し、横軸が正の象限において 2 つの異なる傾向をもった領域が存在する。つまり、糖鎖から遠い領域においては減少の割合が小さい。一方、糖鎖近傍の領域では減少の割合が大きく、これは上述のとおりである。減少の割合は b 値に依存しており、領域の境目で b 値の順序が反転している。すなわち、糖鎖から遠い領域では、 b 値と速度減少の割合との間に負の相関（ b 値が大きいほど、減少の割合は小さい）がある。他方、糖鎖近傍の領域では両者の間に正の相関があり、これも上述のとおりである。但し、領域の境目に相当する、規格化したリポソームの到達位置 z_L^* は、 $z_L^* \simeq 8$ （ $\equiv z_c^*$ ）であり、ピボット・モデルの場合の計算結果と異なる。この相違点については第 5.5 節において議論する。

5.3 リポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性

リポソームの間隙到達所要時間の糖鎖弾性率依存性を図 5.3.3 に示す。横軸は糖鎖弾性率 b を、縦軸は規格化したリポソームの間隙到達所要時間を表している。ここで述べる到達所要時間 t_p はシミュレーション時間を指しており、プログラム開始からリポソームの細胞間隙到達を判定する判定子による条件分岐がなされるまでに進

んだ時間ステップ数と、時間刻み幅 Δt との積によって求められる。規格化は、空間内を単一のリポソームが共通の初期配置 $z_L^* = 30$ から z 軸に沿って細胞間隙に到達した際の到達所要時間 t_0 によって行った。図より、糖鎖弾性率 b が大きくなるほど所要時間は指数関数的に増大することがわかる。この傾向は図 5.2.2 において糖鎖弾性率 b が大きくなるほどリポソームの速度の減少が顕著であったことと一致している。以上に述べたことは図 4.2.6 の場合と同様である。計算結果より、スウェイ・モデルを用いた場合とピボット・モデルを用いた場合ではリポソームの間隙到達所要時間は同程度であることがわかる。

5.4 典型的な計算例と異なるビーズ配置を課した場合の計算例

糖鎖の構成ビーズ数が少ない場合

さて、本章ではビーズ同士が重複する計算例を予め除外して議論してきた。図 5.4.4 に、実際に重複する場合の計算例を示す。図より、同一のビーズ配置であっても、スウェイ・モデルにおいては糖鎖弾性率 b が大きければリポソームは細胞間隙透過過程において糖鎖ビーズと重複することがわかる。

しかし、重複する計算例を予め除外すると、これまで述べてきたとおり、扱うことのできる糖鎖弾性率 b の範囲は残念ながら限られる。そこでこの段落では、この制約を緩める方法を検討する。検討の結果の一環として、第 6 章第 6.3 節で述べる幾何学的束縛条件についての考察がある。ここではより簡易に、プログラムに課す幾何学的条件の中でもビーズ半径やビーズ配置を変更することで、糖鎖弾性率 b がより大きい場合に、糖鎖がリポソームの挙動に与える影響を解析することとする。

まず、ビーズ半径を変更する場合について検討する。リポソーム半径 a_L/d_G をより小さくすれば、図 5.4.4 のようすから、リポソームは典型的な計算例におけるビーズ配置を踏襲しつつ、より大きな弾性率 b をもつ糖鎖と接触せずに細胞間隙を透過するシミュレーションは実施可能であると思われる。しかし、前章第 4.1 節で示した図 4.1.4 より、リポソーム半径 a_L/d_G が小さいほど、流体力学的相互作用は細胞間隙透過過程を通して小さくなる傾向がある。よって解析の結果は、弾性率 b よりもリポソーム半径 a_L/d_G の影響によって支配される可能性があるため、これについては変更しないこととする。

次に 1 本の糖鎖を構成するビーズ数 N_{gc} を変更することを検討する。第 3 章第 3.3 節で示した図 3.3.8 より、ビーズ構成数 N_{gc} の変更そのものによるリポソームに働く抵抗へ寄与は、粘性散逸の効果以上にはほとんどないことがわかった。よって、ここではビーズ構成数 N_{gc} を小さくすることで、より大きな弾性率 b をもつ糖鎖と接触せずに細胞間隙を透過するリポソームのシミュレーションを実施することとする。

ここでは $N_{gc} = 6$ と、典型的な計算例の場合の $1/2$ の数に設定した。つまりこの場合、糖鎖の全長は典型的な計算例の場合の $1/2$ である。

計算結果を次に示す。糖鎖ビーズ構成数 $N_{gc} = 6$ とした場合の、リポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性を図 5.4.5 に、糖鎖ビーズ構成数 $N_{gc} = 6$ 、糖鎖弾性率 $b = 0.6$ とした場合の、リポソームの細胞間隙透過過程の時間発展のようすを図 5.4.6 に示す。これらの結果より、 $N_{gc} = 6$ の場合には、 $N_{gc} = 12$ とした場合にビー

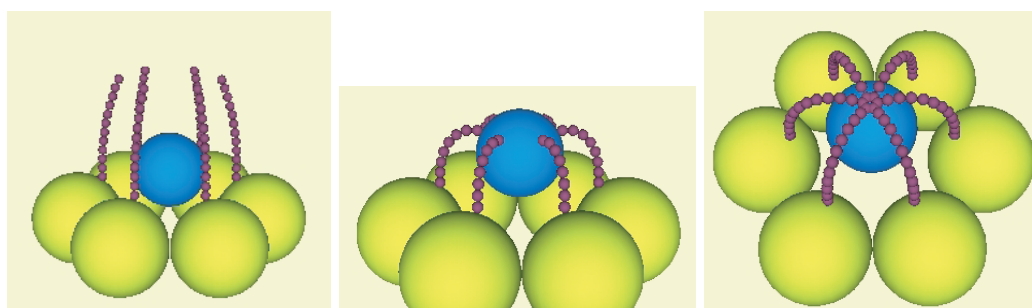


図. 5.4.4: 糖鎖弾性率 b が大きくビーズ同士が重複する計算例 :

[左] 重複しない例 ($b=0.1$), [中] 重複する例 ($b=0.2$), [右] 重複する例 ($b=0.4$)

ズが重複した糖鎖弾性率の定義域においても、リポソームは他のビーズと重複せずに細胞間隙を透過することがわかる。

図 5.4.5 と上述した図 5.2.2 に見られる傾向を比較すると、 z_c^* の位置が異なることがわかる。これは次節の議論より、 $N_{gc} = 6$ であるため糖鎖の全長が短く、リポソームに接近しないためと推測する。

2 列の糖鎖がある場合

第3章第3.2節で扱った計算例の場合と等しくビーズを配置して、スウェイ・モデルを用いた場合の2列の糖鎖とリポソームとの間に働く流体力学的相互作用を計算した。このときのビーズ配置は図 2.4.4 と図 2.4.13 に示したとおりである。この場合の系の時間発展のようすを図 5.4.7 に示す。第3章第3.2節において、リポソームとの間に働く流体力学的相互作用の大きさはビーズ列1(細胞間隙に対して内側の列)の方が支配的であることはすでに述べた。図 5.4.7 からはこのことを直截に確認することができる。

スウェイ・モデルでは個々の糖鎖ビーズはそれぞれに働く流体力に応じて、互いに接点で連結しているという制約を除き、自由に変位することができる。図からは、ビーズ列1がリポソーム周りに誘起された速度場(本節において後述)に沿って顕著に変形する一方、ビーズ列2は静的な平衡状態からその配置をほとんど変化させていないようすが確認できる。相互作用の結果、リポソームに働く抵抗への寄与もビーズ列1によるものが支配的であると推測される。

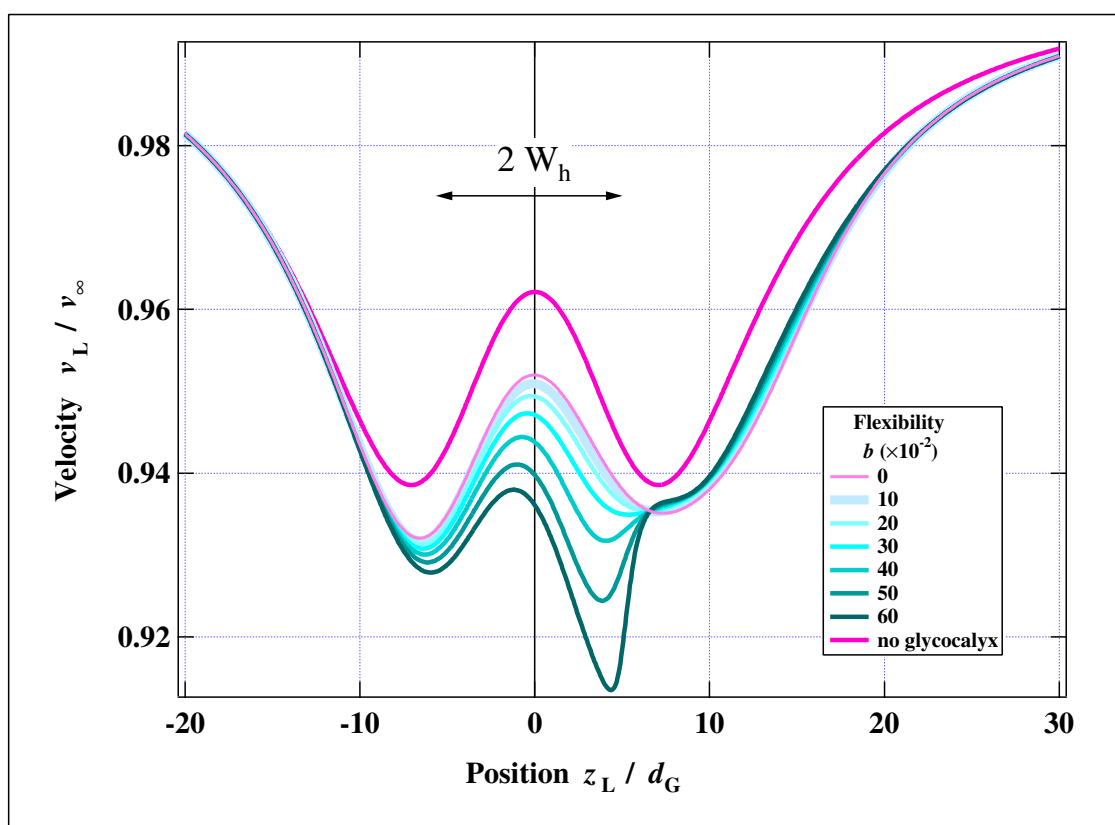


図. 5.4.5: 糖鎖ビーズ構成数 $N_{gc} = 6$ とした場合の、リポソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性

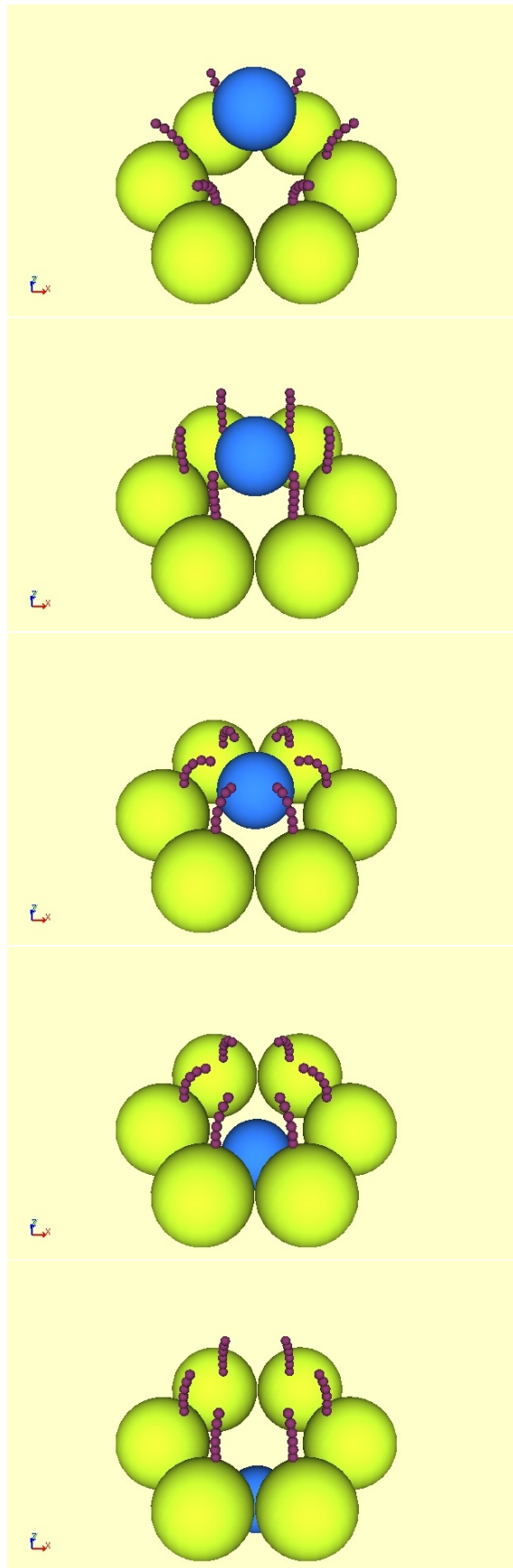


図. 5.4.6: 糖鎖ビーズ構成数 $N_{gc} = 6$, 糖鎖弾性率 $b = 0.6$ とした場合の、リボソームの細胞間隙透過過程の時間発展

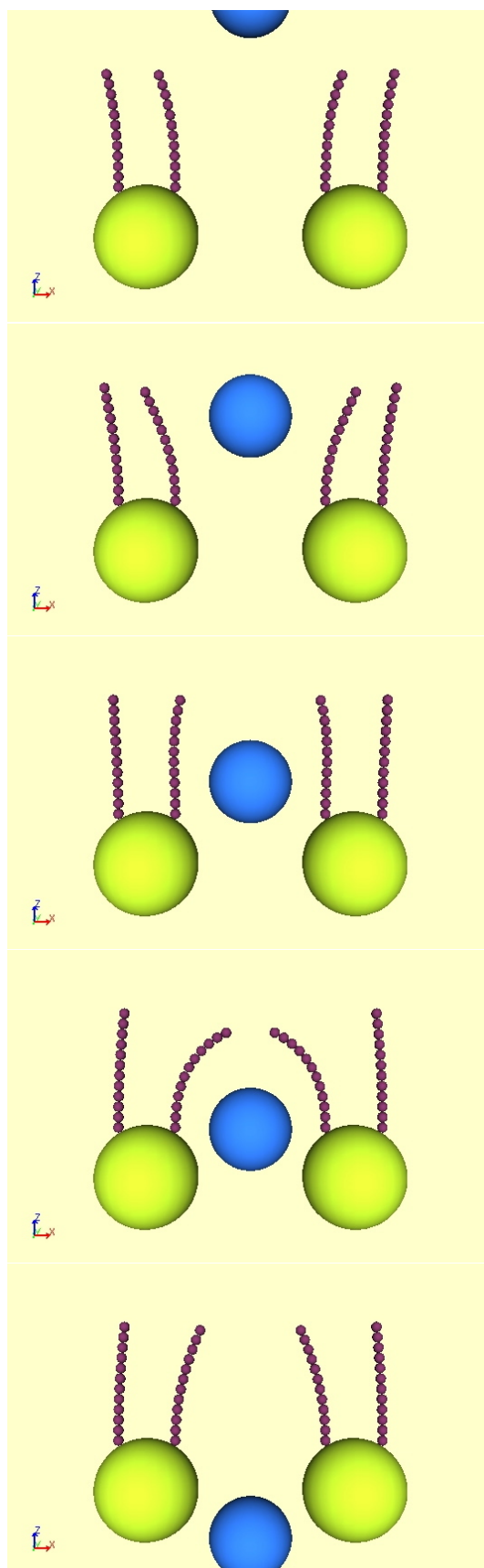


図. 5.4.7: 2列の糖鎖がある場合の、リポソームの細胞間隙透過過程の時間発展 (xz 平面内)

5.5 ピボット・モデルとの比較

本節では、スウェイ・モデルによる計算結果と第4章第4.2節で扱ったピボット・モデル(II)型(以下、ピボット・モデル)による計算結果の相違点について議論する。

相違点(1)

まず第一に、リポソームの並進運動速度の減少の割合に差異が認められる。スウェイ・モデルとピボット・モデルのいずれの場合においても、糖鎖弾性率の値が大きいほど、速度減少の割合は大きかった。そこで、ここでは2つのモデルについて、糖鎖弾性率が最大値であった計算結果同士を比較する。ただし、ここで述べる最大値とは、本論で扱う範疇での値であり、それは前述のとおりビーズ同士が重複する計算例を予め除外するという制約下のものである。さて、この糖鎖弾性率が最大値であった計算結果には、スウェイ・モデルにおいては $b = 0.17$ の場合、また、ピボット・モデルにおいては $b' = 3.8 \times 10^{-4}$ の場合が該当した。

これらの場合について、リポソームの規格化した速度 v_L/v_∞ の大きさを比較すると、スウェイ・モデルにおいては最小値は0.84、ピボット・モデルにおいては0.89であった。つまり、リポソームの速度減少の割合は、スウェイ・モデルを用いた場合の方がより大きいことがわかる。

この差異の原因については、リポソーム速度が最小値に達したときの、それぞれのビーズ配置をシミュレーションにより確認することで解釈できる。

図5.5.8にスウェイ・モデル($b = 0.17$)とピボット・モデル($b' = 3.8 \times 10^{-4}$)を用いた、各々の場合におけるシミュレーションの時間発展のようすを示す。左列がスウェイ・モデル、また右列がピボット・モデルを用いた場合の時間発展のようすを示している。図は全て xz 平面内でのビーズの位置である。紙面で左右に並べて掲載した図同士は、リポソームの規格化した位置座標 z_L^* が互いに等しい。このとき、左右に並んだ図同士の計算開始時点からの経過時間(すなわち、シミュレーション時刻)は同一でない点に留意されたい。リポソームの内皮細胞間隙透過過程における速度変化が互いに異なるため、同一地点への到達時刻も互いに異なる(図4.2.7ならびに図5.3.3を参照のこと)。

さて、リポソームの内皮細胞間隙透過過程において、リポソーム速度が最小値に達した時刻におけるビーズ配置を示しているのは、スウェイ・モデルでは図5.5.8(d)であり、またピボット・モデルでは図5.5.8(c')である。これらを図5.5.8において緑色の枠線で囲んでいる。

スウェイ・モデルについての図5.5.8(d)と、ピボット・モデルについての図5.5.8(c')におけるビーズ配置を比較する。まず、両者において、リポソームに最近接している糖鎖ビーズの位置に注目する。スウェイ・モデルにおいてリポソームに最近接している糖鎖ビーズ(図5.5.8(d)中、糖鎖の先端を構成しているビーズ)とリポソームとの間の距離は、 $0.2d_G$ 程度であった。ピボット・モデルについては、リポソームに最近接している糖鎖ビーズ(図5.5.8(c')中、糖鎖の中央部を構成しているビーズ)とリポソームとの間の距離は、 $0.6d_G$ 程度であった。ここで d_G は糖鎖ビーズの

直径である。次に、糖鎖ビーズとリポソームとの中心間の距離について、糖鎖1本あたりの平均をとって比較した。スウェイ・モデルにおいては $6.8d_G$ 程度、またピボット・モデルにおいては $7.0d_G$ 程度であった。すなわち、スウェイ・モデルの方が、ピボット・モデルの場合よりも、リポソームの周りを取り囲んでいるビーズの数が多いことがわかった。図 5.5.8(d) と図 5.5.8(c') は、そのことを直截に示している。

スウェイ・モデルの場合とピボット・モデルの場合とを比較して明らかになったビーズ配置についての上述の差異は、スウェイ・モデルのピボット・モデルに勝る柔軟性、その変形能に起因すると思われる。ゆえに、糖鎖の柔軟性をより大きく設計した糖鎖モデルを採用するほど、内皮細胞間隙透過過程においてリポソームに働く抵抗は増すものと推測する。

相違点(2)

第二の相違点は、 z_c^* 値にある。 z_c^* とは図 5.2.2 において b 値と速度減少の割合との間に負の相関がある領域と、両者の間に正の相関がある領域の境目に相当する、規格化したリポソームの到達位置 z_L^* であった。これは第 5.2 節で定義したとおりである。スウェイ・モデルにおいては、 $z_c^* \simeq 8$ 、ピボット・モデルにおいては前章で述べたとおり $z_c^* \simeq 12.4$ である。

この差異の原因についても、図 5.5.8 に示したシミュレーションの時間発展のようすから解釈することができるが、まずは両者に共通の傾向について以下に述べる。

リポソームが z_c^* に達した時刻におけるビーズ配置はスウェイ・モデルでは図 5.5.8(c)、またピボット・モデルでは図 5.5.8(b') が相当する。これらを図 5.5.8 において赤色の枠線で囲んでいる。時間発展に沿ってビーズ配置の変化を追ってみると、 z_c^* を境に、糖鎖の z 軸方向からの傾きの方角が変化していることがわかる。 z_c^* に達する前、リポソームが細胞壁面に対してより遠くに位置している場合には、糖鎖はリポソームから離れる向き、つまり細胞間隙に対して外側に傾いている。これに対して、 z_c^* に達した後、リポソームが細胞壁面に対してより近くに位置している場合には、糖鎖はリポソームに近づく向き、つまり細胞間隙に対して内側に傾いている。

リポソームが細胞間隙から遠くに位置する時に糖鎖が細胞間隙に対して外側に傾いているのは、リポソームの並進運動に伴いリポソーム前方に誘起された流れによって糖鎖が間隙の外側へと押しつけられるためと考えられる。これに対して、リポソームが細胞間隙の近くに位置する時に糖鎖が細胞間隙に対して内側に傾いているのは、リポソームの並進運動に伴いリポソーム後方に誘起された流れによって糖鎖が間隙の内側へと引き込まれるためと考えられる。これらのことは速度場の時間発展のようすから理解することができるだろう。スウェイ・モデルを用いた場合の速度場の時間発展のようすを図 5.5.9 に、ピボット・モデルを用いた場合のようすを図 5.5.10 に示す。速度場ベクトルは第 3 章で示した場合と同様に図中に矢印で示しており、矢印の起点が速度場の位置座標、矢印の長さが流れの大きさを表している。これらのシミュレーションは図 5.5.8 と同一のものである。よって、例えば図 5.5.8(d) ($z_L^* = 6.7$) と図 5.5.9(c) ($z_L^* = 5.0$) ならびに図 5.5.8(b') ($z_L^* = 12.4$) と図 5.5.10(b) ($z_L^* = 12.0$) は各々ほぼ同一のビーズ配置の組となっている。図 5.5.9 および図 5.5.10

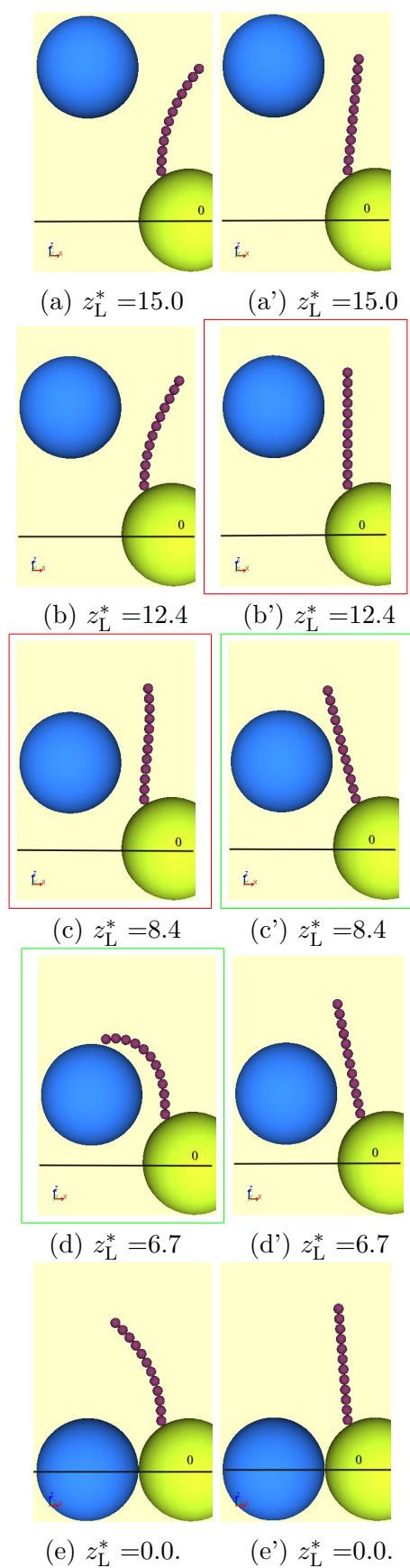


図. 5.5.8: リボソームの細胞間隙透過過程の時間発展 (xz 平面内) :
 [左列] スウェイ・モデル ($b = 0.17$), [右列] ピボット・モデル ($b' = 3.8 \times 10^{-4}$)

より、リポソームの進行に伴い、糖鎖が細胞間隙外側に押しのけられた後、逆に内側に引き込まれていることがわかる。

以上のことから z_c^* を境として、図 5.2.2 において b 値と速度減少の割合との間に負の相関がある領域と、両者の間に正の相関がある領域が存在する理由を解釈できる。リポソームについては上述したとおり、リポソームと他のビーズとの間の距離が大きいほどリポソームに働く抵抗は減少する。また糖鎖については、スウェイ・モデルを用いた場合、またピボット・モデルを用いた場合のいずれにしても、糖鎖弾性率 b または b' が大きいほど、同じ大きさの流体力を受けたことによる平衡状態からの変形の度合いは大きくなる。本研究で用いた糖鎖モデルにおいては、平衡状態における糖鎖は細胞壁面 (xy 平面) に垂直に配置される。細胞壁面に対してリポソームが z_c^* より遠くにある間は糖鎖弾性率が大きいほど、糖鎖はより間隙外側へ押しのけられる。細胞壁面に対してリポソームが z_c^* より近くにある間は糖鎖弾性率が大きいほど、糖鎖はより間隙内側へ引き込まれる。図 5.2.2 において z_c^* を境にリポソーム速度プロットの序列が逆転したのはこのためである。

以上の z_c^* を境とした糖鎖の傾きの変化は、2つの糖鎖モデルを用いた場合で共通の傾向である。

さて、出発点であった相違点に論点を戻す。 z_c^* は、糖鎖に働く流体力が細胞間隙に対して内側と外側で拮抗するリポソームの到達地点であり、スウェイ・モデルにおいては、 $z_c^* \simeq 8$ であるのに対して、ピボット・モデルにおいては $z_c^* \simeq 12.4$ である。この違いは速度場の分布や糖鎖ビーズに働くモーメントがモデルにより異なることによる。

まずピボット・モデルについて考察する。図 5.5.10(b) ($z_L^* = 12.0 \simeq z_c^*$) より、糖鎖の上半部の周りには細胞間隙に対して内側に引き込む向きの流れが、他方、下半部の周りには間隙外側へ押しのける向きの流れが生じていることがわかる。このとき、糖鎖の平衡状態からの傾角はほぼゼロに等しい。図からは上半部の周りの流れの大きさの方が下半部の周りの流れの大きさよりも小さいことがわかる。式 (4.2.2) より、ピボットの回転は基底ビーズを軸に仮定しており、糖鎖の先端に近いビーズほど力のモーメントの計算に用いる腕の長さは長いので、このビーズ配置のときに糖鎖に働く流体力は細胞間隙に対して内側と外側で拮抗していると考えられる。

次にスウェイ・モデルについて考察する。図 5.5.8 (c) ならびに (e) に示した xz 平面内の糖鎖について、個々の糖鎖ビーズに働く力のモーメントの方位角成分のプロットを図 5.5.11 に示す。縦軸は図 5.5.8 (c) ならびに (e) に示した糖鎖を構成している糖鎖ビーズの通し番号である。2番が基底ビーズの上部に連結したビーズを、12番が糖鎖の先端を構成するビーズを表している ($\because N_{gc} = 12$)。横軸は個々の糖鎖ビーズに働く力のモーメントの方位角成分の値である。ビーズ配置の対称性により、力のモーメントの成分のうち方位角成分のみゼロではない。図より $z_L^* = 0.0$ のときには、個々の糖鎖ビーズに働く力のモーメントは全てのビーズについて負の値をとっているのがわかる。これに対し、 $z_L^* = 8.4 \simeq z_c^*$ のときには、個々の糖鎖ビーズに働く力のモーメントは糖鎖のおおよそ上半部と下半部で正の値と負の値に分かれているのがわかる。よってスウェイ・モデルの場合も、リポソームが z_c^* に達したときに糖鎖 1 本に対する流体力が細胞間隙に対して内側と外側で拮抗していると考えられる。

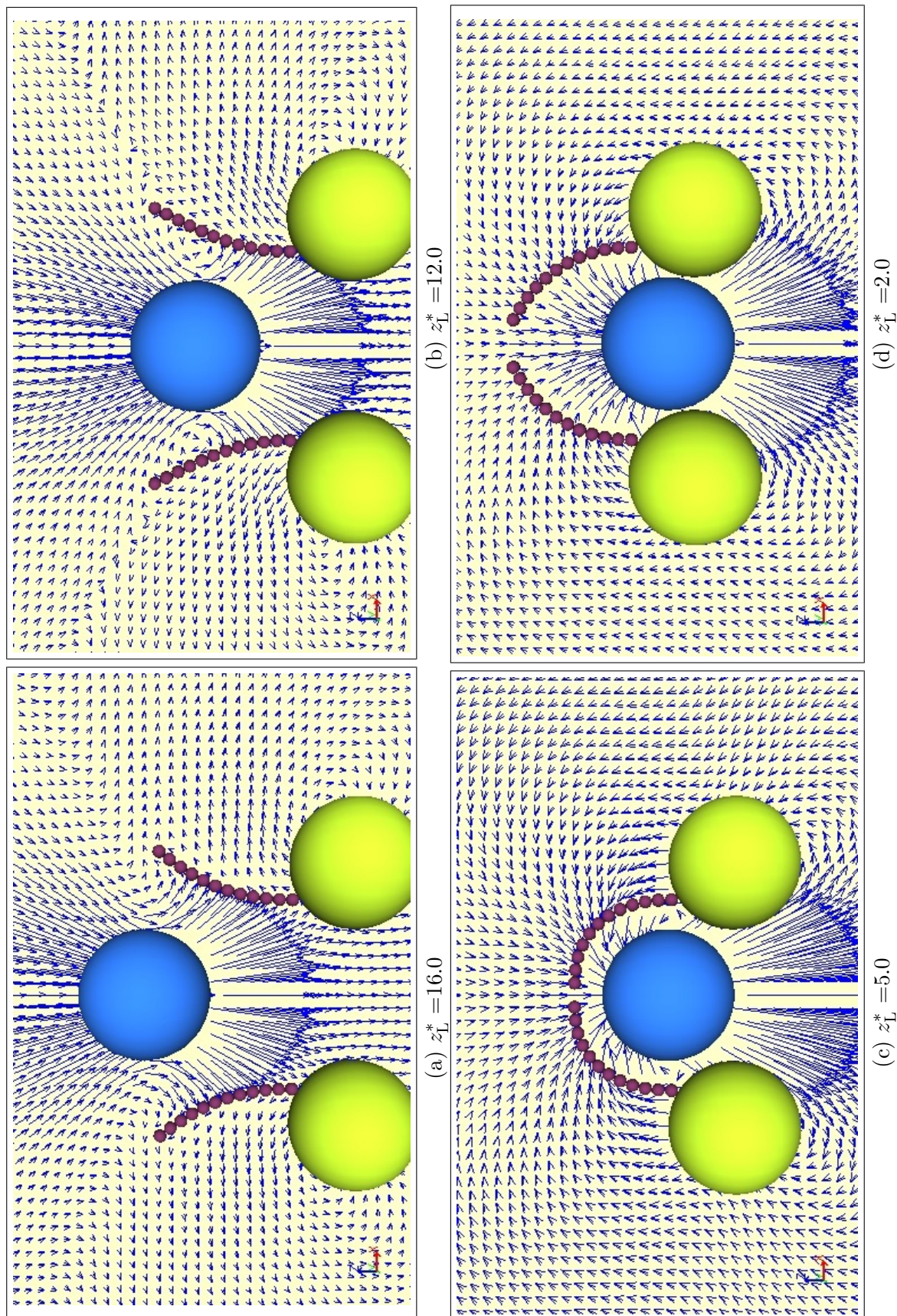


図. 5.5.9: 速度場の時間発展 : スウェイ・モデルを用いた場合 ($b = 0.17$; xz 平面内)

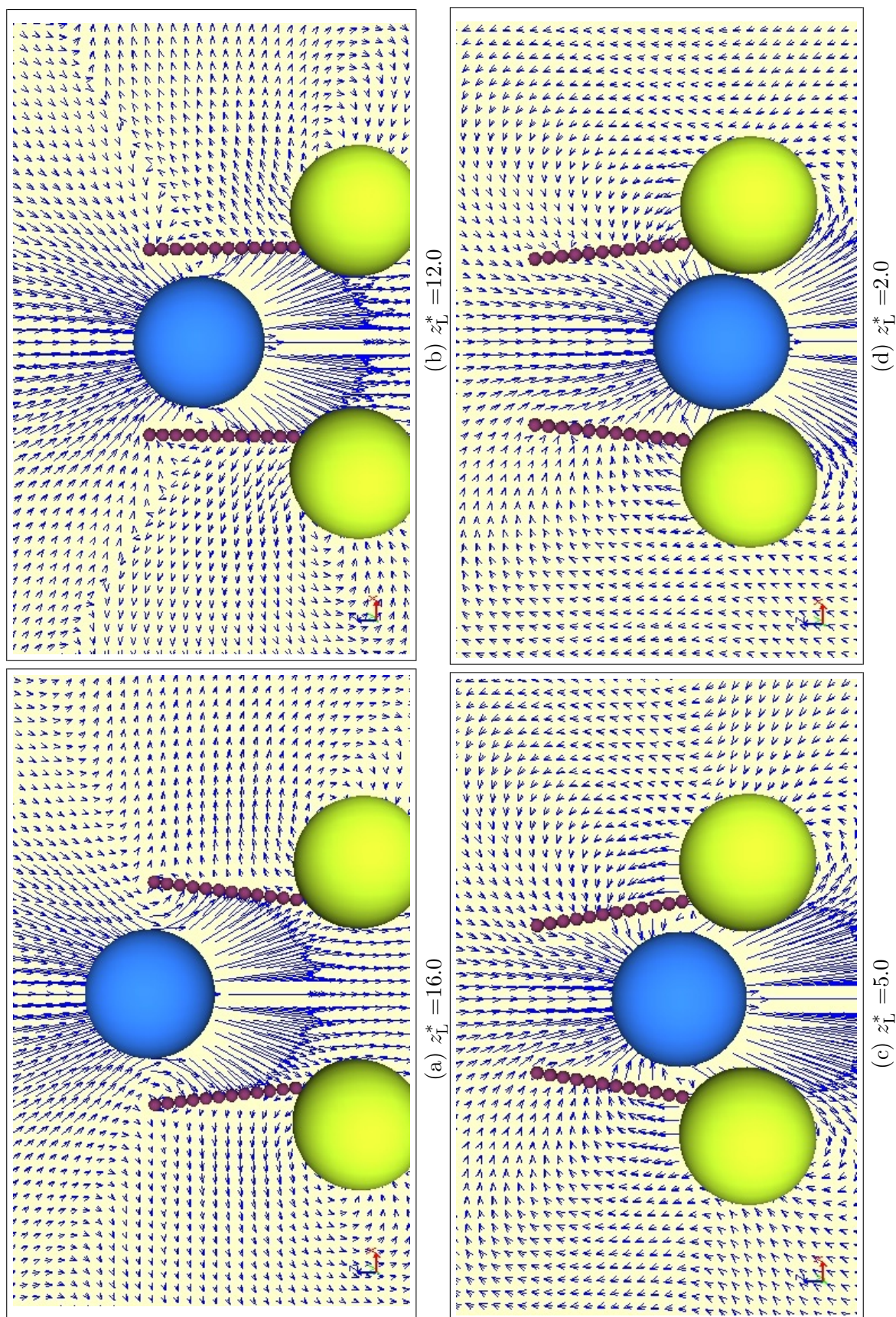


図. 5.5.10: 速度場の時間発展: ピボット・モデルを用いた場合 ($b' = 3.8 \times 10^{-4}$; xz 平面内)

相違点 (3)

本節の最後に、第三の相違点、すなわち、リボソームの細胞間隙透過過程において糖鎖の影響が顕著であった z_L^* の領域幅の差異について述べる。

糖鎖の影響によりリボソーム速度の減少が糖鎖弾性率 $b(b') = 0$ の場合と比較して大きかった領域幅を糖鎖弾性率 $b(b') > 0$ の場合について図 4.2.6 および図 5.2.2 から確認すると、ピボット・モデルについてはおよそ $9d_G$ ($3 \lesssim z_L^* \lesssim 12$ を満たす領域が該当)、一方、スウェイ・モデルについてはおよそ $6d_G$ ($2 \lesssim z_L^* \lesssim 8$ を満たす領域が該当) であることがわかる。換言すると、ピボット・モデルと比べてスウェイ・モデルの方が糖鎖の影響を顕著に受ける領域が局所的で、かつ、その領域はより細胞壁面に近いものであることがわかる。

さらに、2つのモデルの間には、リボソームが間隙を透過した後の速度にも差異があることが図 4.2.6 および図 5.2.2 からわかる。リボソームの到達位置が $z_L^* \simeq 0$ のときには上述の領域ほどリボソームの速度減少は大きくはない。しかし、ピボット・モデルにおいて $b' > 0$ の場合におけるこの領域でのリボソーム速度は $b' = 0$ の場合における速度にほぼ収束していることに対して、スウェイ・モデルにおいて $b > 0$ の場合におけるこの領域でのリボソーム速度は $b = 0$ の場合における速度には、図 5.4.5 に示した計算例ほどではないものの、依然収束していない。収束するのはリボソームが $z_L^* \simeq -9$ に達してからである。つまり、大域的には、スウェイ・モデルについては糖鎖の影響が $-9 \lesssim z_L^* \lesssim 8$ を満たす領域、すなわち幅にしておよそ $18d_G$ の広域に渡り及んでいることがわかる。

図 5.5.8 をもとにリボソームが同じ到達位置にある図 5.5.8(b) と (b') を比較すると、スウェイ・モデルの場合の (b) では、ピボット・モデルの場合の (b') に比べて糖鎖の先端が依然としてリボソームへ近づいていないことがわかる。一方、図 5.5.8(e) と (e') を比べると、スウェイ・モデルの場合の (e) では、ピボット・モデルの場合の (e') に比べて糖鎖の先端が依然としてリボソームの後流の方へ引き込まれていることがわかる。換言すれば、リボソームが同じ到達位置にある場合で比較すると、スウェイ・モデルのビーズ配置は、ピボット・モデルのビーズ配置に遅延する形で変化が生じていることがわかる。

リボソーム速度減少に対して、糖鎖の影響が顕著な z_L^* 領域幅に、2つのモデルの間で差異があったことの原因は、上述の遅延にあると考えられる。遅延の原因もまた、スウェイ・モデルのピボット・モデルに勝る柔軟性、その変形能にあると推測する。

総括すると、細胞間隙透過過程において、スウェイ・モデルで表した糖鎖とピボット・モデルで表した糖鎖がリボソームの運動に与える大局的な影響は類似していることがわかった。一方で、局所的な時間・空間における影響については、多くの相違点を確認できた。特に、スウェイ・モデルにおいてはビーズの重複を回避する幾何学的束縛条件を加味することで、より広範囲にリボソームの運動に影響を与えるものと推測される。幾何学的束縛条件については第6章第6.3節で考察する。

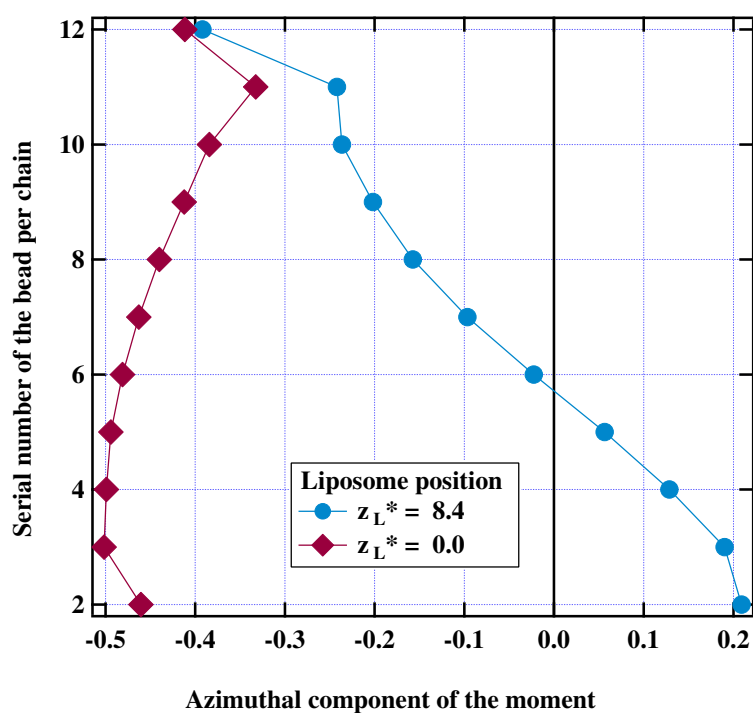


図. 5.5.11: 各糖鎖ビーズに働く力のモーメントの方位角成分：スウェイ・モデル ($b = 0.17$) を用いた場合の計算例で、リポソームの位置は各々図 5.5.8 (c) ならびに (e) に対応している。

第6章 近接相互作用を考慮したモデル

6.1 近接相互作用を考慮する必要性

平行な、あるいは局所的にほぼ平行と看做せる2つの物体の境界面があり、両者が接近する場合を考えることにする。もし、粘性流体の薄膜が両者の間に保持されるならば、両者の表面に対して法線方向に大きな圧力がある場合でも、わずかな摩擦抵抗によって、一方は他方と衝突することなく流体を介して滑り避けることはよく知られている [51]。これは潤滑効果 (lubrication effect) と呼ばれている。潤滑効果による運動としては、物体同士を中心を結ぶ軸に対して法線方向の運動 (squeezing motion) と接線方向の運動 (shearing motion) の2つに大別できる [52]。

Stokes 流れの研究の中でも、平板近傍を運動する半径 a の微小球と平板との間の流体力学的相互作用 [103, 104]、あるいは大きさの等しい2球が接している場合もしくはほとんど接しそうなほど近接している場合の2球間の流体力学的相互作用 [105] は matched asymptotic expansion を用いた解析によってかなり議論が尽くされている。この解析方法においては、“内部領域 (inner region) ”、すなわち解析対象である物体同士の最近接点間の領域における流体力学的相互作用を表現する最低次の項は、潤滑理論 (lubrication theory) に基づいて表される。

半径 a および半径 a/λ の、半径の異なる近接した2球の流体力学的相互作用についても同様の方法で解析されている [46, 106]。以下に物体同士を中心を結ぶ軸に対して接線方向の運動について述べる。図 6.1.1 に示したような2球の場合について考える。すなわち、2球の中心が z 軸上にあるようにデカルト座標系をとり、静止した半径 a/λ の球のごく近傍を半径 a の球が x 軸に沿って速度 U で並進運動する場合である。ここで半径 a/λ の球の接平面に xy 平面をとると、半径 a の球の中心座標から半径 a を差し引いた原点までの距離は、これら2球表面上にある点の間の距離のうち、2球の間の最も近い距離、間隙幅 (minimum clearance) である。この幅を ϵa とする。半径 a の球に働く流体力の x 成分 F_x は次式で表される：

$$F_x = -6\pi\mu aU \times \left(\frac{4\lambda(2 + \lambda + 2\lambda^2)}{15(1 + \lambda)^3} \log \epsilon^{-1} + \dots \right) \quad (6.1.1)$$

式 (6.1.1) 中の $\log \epsilon$ の項の係数は、 λ がゼロに近づくにつれて (ゼロに近づくとき、静止した方の球の表面は運動する方の球にとって平面と看做される) $8/15 (=0.533)$ に収束する。これは2球の大きさが等しい場合には $1/6 (=0.167)$ に収束する。

さて、本研究においては、運動するリポソームと糖鎖ないしは内皮細胞間の距離が十分に接近する場合が考えられる。その場合には、接近した糖鎖ないしは内皮細胞による流体力への寄与を、上述した潤滑効果を考慮した補正を行って評価する必要がある。

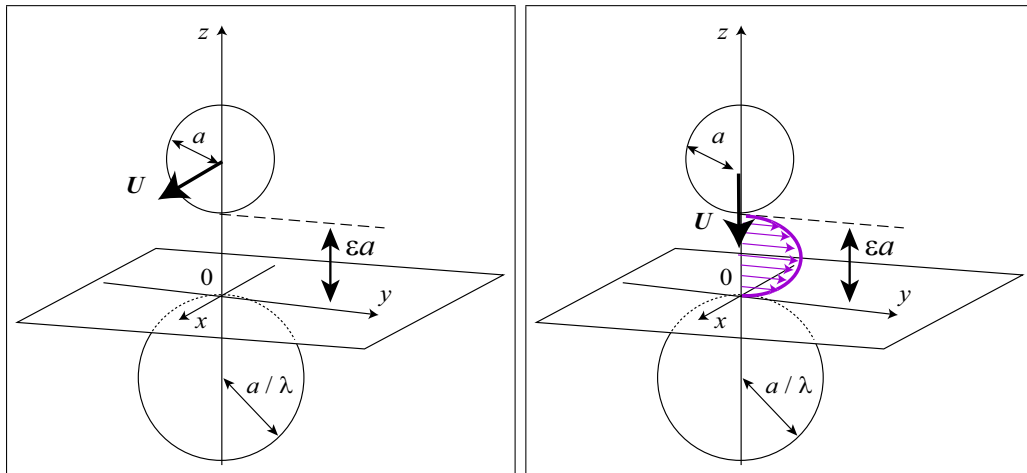


図. 6.1.1: 物体同士を中心を結ぶ軸に対して接線方向（左図）ならびに法線方向（右図）の運動

まず糖鎖による寄与について考察する。1本の糖鎖を構成するビーズのうち的大部分がリポソームから十分離れている場合、例えば第5章の図5.5.8で確認したような場合については、流体力学的相互作用は前章までの計算のとおり遠距離相互作用によって評価される。この場合の糖鎖からリポソームに及ぼされる流体力の寄与は $O(N(a_G/l)^2)$ 程度である（ただし、 O は Landau 記法の記号）。ここで l は1本の糖鎖を構成する糖鎖ビーズとリポソーム間の代表的な距離、 N は流体力学的相互作用を計算するビーズの総数である。例として、 $N \approx 100$ 、かつ、 $l/a_G \approx 10$ の場合を考える。（なお、本研究では第2章第2.4節で言及したとおり、リポソームと他のビーズが重複することを禁止している。ゆえに半径 $a_L = 10a_G$ であるリポソームに対し、いかなる糖鎖ビーズも $l/a_G \geq 10.5$ という条件を満たさねばならない。）すると、 $\log \epsilon$ 項が実効的となるのは、 $\epsilon \lesssim 0.1$ の場合に限られる。ここで、 ϵa_G はリポソームと糖鎖ビーズのうちの一つとの間の最も近い間隙幅である。この実効的な場合に該当するのは、次節で扱うような、1本の糖鎖全体がリポソームにまつわりついているといった特殊なビーズ配置の場合に限られると考えられる。

次に内皮細胞ビーズによる寄与について考察する。本論前章までに扱った計算の場合のように、リポソームが内皮細胞ビーズとほぼ接しながらその間隙を通り抜ける際には、流体力学的相互作用の計算にあたって潤滑理論に基づく補正が必要であろうと思われる。また、本論前章までに扱った計算の場合のようなリポソームの軌道が対称軸（ z 軸）上に限定された条件下ではなく、内皮細胞ビーズの表面へ接近する軌道をとる場合にも、同様の補正が必要であろうと思われる。例として、リポソームと内皮細胞ビーズが xz 平面上の座標 $(0, z_L)$ 、 $(2a_E, 0)$ に各々配置されている場合を考える。2つのビーズ間の距離 l と最も近い間隙幅 ϵa_E は $l = \sqrt{z_L^2 + 4a_E^2}$ ならびに $\epsilon a_E = l - a_E - a_L$ より各々求まる。潤滑理論に基づく補正は $\log(l - a_E - a_L) \gg (a_E/l)^2$ が満たされる場合に、 $a_L = a_E$ を仮定するならば $|z_L| \ll 0.7a_E$ または $|z_L| \ll 3a_G$ が満たされる場合に、重要となると考えられる。この条件が満たされるのは、リポソームが細胞間隙を透過する極めて近傍の領域に達した場合である。ゆえに潤滑理

論に基づく補正を加えて評価し直せば、この領域でのリポソームの挙動は前章までで議論した計算結果とは異なる可能性があると思われる。ただし、糖鎖の影響によりリポソーム速度の減少が糖鎖弾性率 $b = 0$ の場合と比較して大きかった領域は前章第5.5節の「相違点(3)」で述べたとおり、ピボット・モデルについては $3 \lesssim z_L^*$ 、スウェイ・モデルについては $2 \lesssim z_L^*$ であったので、仮に潤滑理論に基づく補正を加えた場合でも、糖鎖の影響を大きく受ける領域でのリポソームの挙動には変化はないと考えられる。

6.2 ストークシアン・ダイナミクス

第2章第2.3節で述べた複数の剛体球の間の流体力学的相互作用に近接相互作用を自己無矛盾に導入する方法としてストークシアン・ダイナミクス (Stokesian Dynamics) が広く知られている [111–113]。本節ではこの方法を用いた計算例について述べる。

計算の原理

第2章第2.3節で述べた式(2.3.16)は、これまでと異なる観点から見れば、次式のように表すことができる：

$$\mathcal{F} = \mathcal{R} U. \quad (6.2.2)$$

ここで \mathcal{R} を抵抗テンソルと呼ぶ。この式は、第2章第2.2節で述べた Stokes の抵抗法則の一般化に立ち返ると、それと類似していることがわかる。いま、物体として z 軸に沿って並進運動する剛体球 (真球) を仮定し、式(2.4.17)で示した並進抵抗テンソル \mathcal{K} の行列表示を式(2.2.7)に代入すると、Stokes の抵抗法則の一般化の式は次のようにも表すことができる：

$$\begin{cases} \mathbf{F} = -\mu \mathcal{K} \mathbf{U}, \\ \quad = -\mu [K_{\parallel} e_z e_z + K_{\perp} (e_x e_x + e_y e_y)] \cdot \mathbf{U}. \end{cases} \quad (6.2.3)$$

ここで e_x, e_y, e_z は各々 x, y, z 軸方向の単位ベクトルを表す。

つづいて、空間内を近接して並進運動する2球に働く潤滑効果を表す2階のテンソル $A^{(\alpha\beta)}$ を示す。いま2球を球 α, β と名付ける。このテンソルは式(6.2.3)に類似した次式で表される：

$$A_{ij}^{(\alpha\beta)} = X_{\alpha\beta}^A e_i e_j + Y_{\alpha\beta}^A (\delta_{ij} - e_i e_j). \quad (6.2.4)$$

ただし、 $A_{ij}^{(\alpha\beta)}$ は $A^{(\alpha\beta)}$ の (i, j) 成分である。 $X_{\alpha\beta}^A, Y_{\alpha\beta}^A$ は抵抗関数と呼ばれる、着目している球 α, β の半径と2球の中心間の距離の関数であり、解析解が広く知られている (詳細は以下に述べる)。また、 δ_{ij} は Kronecker のデルタ、 $e_i e_j$ はディアド

積 (dyad) ee の (i, j) 成分である：

$$\begin{cases} e & \equiv \frac{\mathbf{r}_\beta - \mathbf{r}_\alpha}{|\mathbf{r}_\beta - \mathbf{r}_\alpha|} = e_1 \mathbf{e}_1 + e_2 \mathbf{e}_2 + e_3 \mathbf{e}_3, \\ ee & = \begin{pmatrix} e_1 e_1 & e_1 e_2 & e_1 e_3 \\ e_2 e_1 & e_2 e_2 & e_2 e_3 \\ e_3 e_1 & e_3 e_2 & e_3 e_3 \end{pmatrix}. \end{cases} \quad (6.2.5)$$

ここで、 $\mathbf{r}_\alpha, \mathbf{r}_\beta$ は各々球 α, β の位置ベクトルである。

抵抗テンソル \mathcal{R} を、複数の剛体球の間の流体力学的相互作用に対して2球間の相互作用による補正を加えて表現するのが、ストークシアン・ダイナミックスの手法である。次式に示すとおりに複数の剛体球についての抵抗テンソル \mathcal{R} を表現することで、抵抗テンソル \mathcal{R} は流体力学的相互作用（遠距離相互作用）と潤滑効果（近接相互作用）の両方を含んでいることとなる：

$$\begin{cases} \mathcal{R} & \equiv (\mathcal{M}^\infty)^{-1} + \sum_{\alpha, \beta} \mathcal{L}_{2B}^{(ij)}, \\ \mathcal{L}_{2B}^{(\alpha\beta)} & \equiv \mathcal{R}_{2B}^{(\alpha\beta)} - (\mathcal{M}_{2B}^{\infty(\alpha\beta)})^{-1}. \end{cases} \quad (6.2.6)$$

ここで、添字 2B は2球の間の相互作用を、また添字 ∞ は遠距離相互作用を意味する。第1式右辺第1項の $(\mathcal{M}^\infty)^{-1}$ は複数の剛体球の間の流体力学的相互作用（遠距離相互作用）の項で、第2章第2.3節で述べたとおり式(2.3.9)で示した修正 Oseen テンソルによって表現される移動度テンソル \mathcal{M} の逆テンソルである。前章までの計算例では、遠距離相互作用のみを考慮する場合であったので、 $\mathcal{R} \equiv (\mathcal{M}^\infty)^{-1}$ であるとする。式(2.3.16)に示したとおり、これまではこの $(\mathcal{M}^\infty)^{-1}$ を単に \mathcal{M}^{-1} と表記してきた。

式(6.2.6)の第1式右辺第2項の総和は、系に含まれる任意の2球の組み合わせ (i, j) のうち、潤滑効果を考慮すべきすべての2球の組み合わせ (α, β) について和をとることを意味している。

式(6.2.6)の第2式の右辺 $\mathcal{R}_{2B}^{(\alpha\beta)} - (\mathcal{M}_{2B}^{\infty(\alpha\beta)})^{-1}$ は、潤滑効果を考慮すべきある剛体球の組 (α, β) について、2球の間の近接相互作用を加味した抵抗テンソル \mathcal{R}_{2B} を移動度テンソル \mathcal{M}^∞ の逆テンソルに加え、そこからさらに2球の間の遠距離相互作用を表す移動度テンソル \mathcal{M}_{2B}^∞ の逆テンソルを差し引くことで、もともと移動度テンソル \mathcal{M}^∞ の逆テンソルに含まれていた遠距離相互作用を2重に評価しないことをねらった表現となっている。

2球の間の抵抗テンソル $\mathcal{R}_{2B}^{(\alpha\beta)}$ は次式に示すとおり $A^{(\alpha\beta)}$ で表される：

$$\left\{ \begin{aligned} \mathcal{R}_{2B}^{(\alpha\beta)} &\equiv \begin{pmatrix} \mathbf{A}^{(\alpha\alpha)} & \mathbf{A}^{(\alpha\beta)} \\ \mathbf{A}^{(\beta\alpha)} & \mathbf{A}^{(\beta\beta)} \end{pmatrix}, \\ &= \left(\begin{array}{ccc|ccc} A_{11}^{(\alpha\alpha)} & A_{12}^{(\alpha\alpha)} & A_{13}^{(\alpha\alpha)} & A_{11}^{(\alpha\beta)} & A_{12}^{(\alpha\beta)} & A_{13}^{(\alpha\beta)} \\ A_{21}^{(\alpha\alpha)} & A_{22}^{(\alpha\alpha)} & A_{23}^{(\alpha\alpha)} & A_{21}^{(\alpha\beta)} & A_{22}^{(\alpha\beta)} & A_{23}^{(\alpha\beta)} \\ A_{31}^{(\alpha\alpha)} & A_{32}^{(\alpha\alpha)} & A_{33}^{(\alpha\alpha)} & A_{31}^{(\alpha\beta)} & A_{32}^{(\alpha\beta)} & A_{33}^{(\alpha\beta)} \\ \hline A_{11}^{(\beta\alpha)} & A_{12}^{(\beta\alpha)} & A_{13}^{(\beta\alpha)} & A_{11}^{(\beta\beta)} & A_{12}^{(\beta\beta)} & A_{13}^{(\beta\beta)} \\ A_{21}^{(\beta\alpha)} & A_{22}^{(\beta\alpha)} & A_{23}^{(\beta\alpha)} & A_{21}^{(\beta\beta)} & A_{22}^{(\beta\beta)} & A_{23}^{(\beta\beta)} \\ A_{31}^{(\beta\alpha)} & A_{32}^{(\beta\alpha)} & A_{33}^{(\beta\alpha)} & A_{31}^{(\beta\beta)} & A_{32}^{(\beta\beta)} & A_{33}^{(\beta\beta)} \end{array} \right). \end{aligned} \right. \quad (6.2.7)$$

また、真球を前提としていたので幾何学的対称性より、部分行列 $A^{(\alpha\beta)}$ は部分行列 $A^{(\beta\alpha)}$ の転置行列である：

$$\left\{ \begin{aligned} \mathbf{A}^{(\alpha\beta)} &= {}^t \mathbf{A}^{(\beta\alpha)}, \\ \Leftrightarrow A_{ij}^{(\alpha\beta)} &= A_{ji}^{(\beta\alpha)}. \end{aligned} \right. \quad (6.2.8)$$

ここで、 $A_{ij}^{(\alpha\beta)}$ は式(6.2.4)に示したとおりである。

$e_i e_j = e_j e_i$ (可換) であるから、式(6.2.8)と(6.2.4)より、

$$\left\{ \begin{aligned} A_{ji}^{(\beta\alpha)} &= X_{\beta\alpha}^A e_j e_i + Y_{\beta\alpha}^A (\delta_{ji} - e_j e_i), \\ \therefore X_{\alpha\beta}^A &= X_{\beta\alpha}^A, \quad Y_{\alpha\beta}^A = Y_{\beta\alpha}^A. \end{aligned} \right. \quad (6.2.9)$$

式(6.2.9)を踏まえて、2つの剛体球の間に働く抵抗を表す抵抗関数を文献 [46]より引用する。本論では以下のとおり近似式として用いることにする:

$$\left\{ \begin{array}{l} X_{\alpha\alpha}^A \simeq g_1^X(\lambda)\xi^{-1} + g_2^X(\lambda) \ln \xi^{-1}, \\ X_{\beta\beta}^A \simeq g_1^X(\lambda^{-1})\xi^{-1} + g_2^X(\lambda^{-1}) \ln \xi^{-1}, \\ X_{\alpha\beta}^A = X_{\beta\alpha}^A, \\ \simeq -\frac{2}{1+\lambda} \{g_1^X(\lambda)\xi^{-1} + g_2^X(\lambda) \ln \xi^{-1}\}, \\ Y_{\alpha\alpha}^A \simeq g_2^Y(\lambda) \ln \xi^{-1}, \\ Y_{\beta\beta}^A \simeq g_2^Y(\lambda^{-1}) \ln \xi^{-1}, \\ -\frac{1+\lambda}{2} Y_{\alpha\beta}^A = -\frac{1+\lambda}{2} Y_{\beta\alpha}^A, \\ \simeq g_2^Y(\lambda) \ln \xi^{-1}. \end{array} \right. \quad (6.2.10)$$

ただし:

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda \equiv \frac{a_\beta}{a_\alpha}, \\ \xi \equiv \frac{|\mathbf{r}_\beta - \mathbf{r}_\alpha| - a_\alpha - a_\beta}{1/2(a_\alpha + a_\beta)}, \\ g_1^X(\lambda) = 2\lambda^2(1+\lambda)^{-3}, \\ g_2^X(\lambda) = \frac{1}{5}\lambda(1+7\lambda+\lambda^2)(1+\lambda)^{-3}, \\ g_2^Y(\lambda) = \frac{4}{15}\lambda(2+\lambda+2\lambda^2)(1+\lambda)^{-3}. \end{array} \right. \quad (6.2.11)$$

ここで、 a_α, a_β は各々球 α, β の半径である。

計算の方法

さて、本節における計算例では2つのビーズが近接し、その位置が内部領域内にある場合には、式(2.3.16)の代わりに式(6.2.2)を用いて近接相互作用を加味した流体力 \mathcal{F} を求めた。抵抗テンソル \mathcal{R} は式(6.2.4)-(6.2.11)より算出した。この処理は第2章第2.4節で示したモジュールRsstnc内のサブルーチンResistanceで行った。サブルーチンResistanceの内部構造については他のサブルーチンと比較してやや複雑であるため、フローチャートを図6.2.2に示す。

サブルーチンの全体はすべての2球の組み合わせについて潤滑効果の必要性の有無を調べるため、2重ループ構造となっている。2重ループ内部に進むと、まず2球の位置が内部領域内にあるか否かの判定を下す。2球の位置が内部領域外にあるならば、ループを一巡して(cycle)次の球の組み合わせの処理に進む。また、2球の取り方は順列ではなく組み合わせであるため(フローチャートには記載していないが)すでに処理を終えた2球の組み合わせについては処理を重複せずにループを巡回させる。

2球の位置が内部領域内にある場合のアルゴリズムについて以下に述べる。初めに、2球の間の流体力学的相互作用を含む移動度テンソル M_{2B}^{∞} の逆テンソルをサブルーチンResistanceが内包するサブルーチンにより算出する。この内包されたサブルーチンの内部構造は第2章第2.4節で述べたサブルーチンSimultaneous_Eqと同様である。

次に、2球の潤滑効果を含んだ抵抗テンソル \mathcal{R}_{2B} の成分を定義式に従って計算し、格納する。これは上述のとおり6次正方行列であるため配列で表される。

つづいて \mathcal{R}_{2B} と M_{2B}^{∞} の差をとり、行列 \mathcal{L}_{2B} の成分として格納する。行列 \mathcal{L}_{2B} は $3N$ 次正方行列 $\sum_{\alpha,\beta} \mathcal{L}_{2B}^{(ij)}$ の部分行列として格納される。ここで N は系に存在する

ビーズの総数である。 $3N$ 次正方行列 $\sum_{\alpha,\beta} \mathcal{L}_{2B}^{(ij)}$ を構成する部分行列のうち、内部領域

外にある2球に関する部分は零行列が割り当てられる。

第2章第2.4節の図2.4.9で示したとおり、モジュールinteractionはモジュールRsstncに対して下部階層に位置する。最後に流体力学的相互作用を表現する移動度テンソルの逆テンソル $(M^{\infty})^{-1}$ をモジュールinteractionから参照して、抵抗テンソル \mathcal{R} を求める。流体力 \mathcal{F} は式(6.2.2)に示した行列積から求める。この行列積の演算処理はサブルーチンSimultaneous_Eqと重複しないよう予め調整しておく。以上でサブルーチンResistanceを終了する。

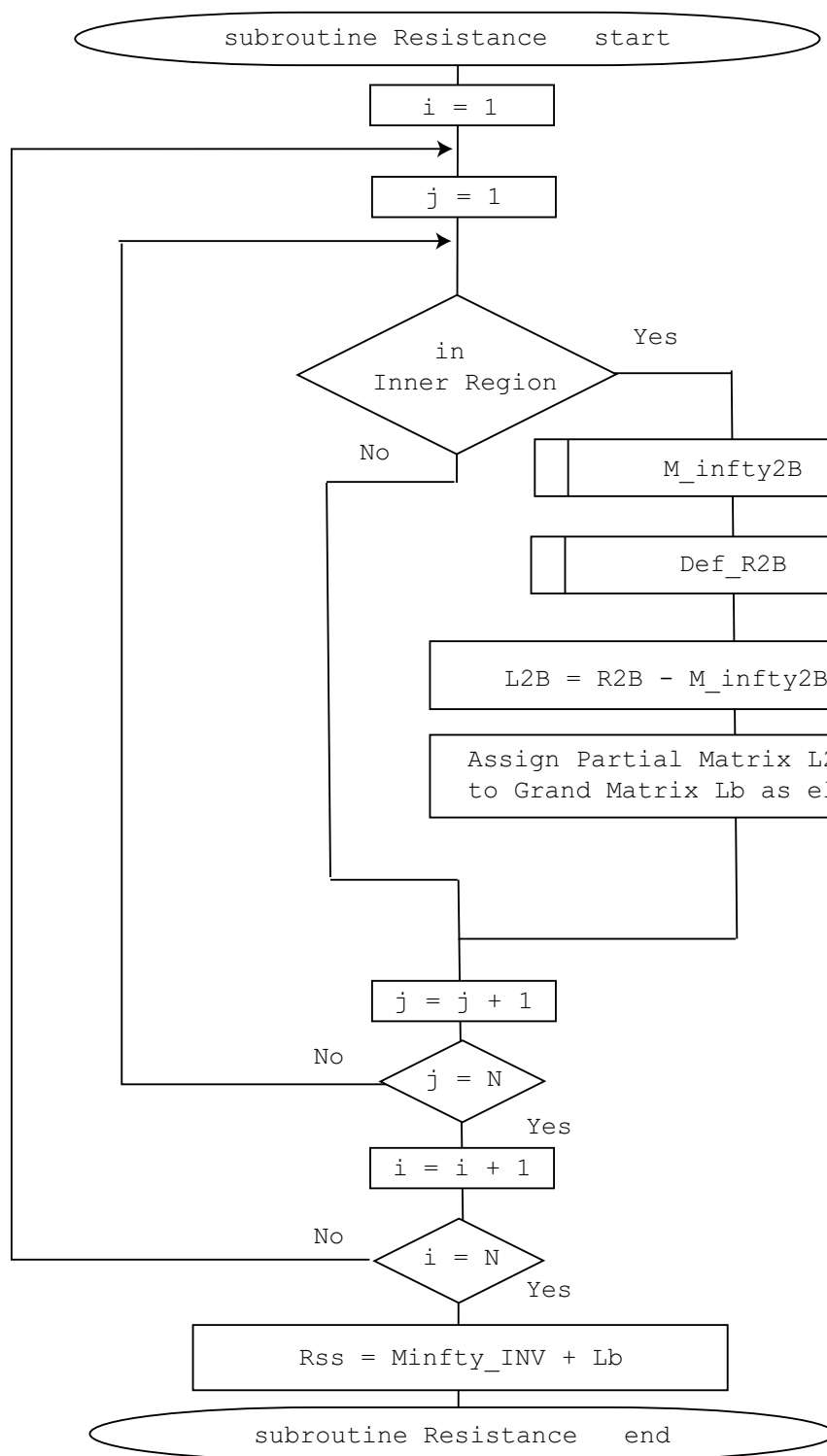


図. 6.2.2: サブルーチン Resistance のフローチャート

計算の結果および考察

計算結果の一部を次に示す。近接相互作用を加味した場合の、リボソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性を図 6.2.3 に、リボソームの細胞間隙透過過程の時間発展のようすを図 6.2.4 に示す。図 6.2.4 におけるリボソームの運動は図 6.2.3 中で最小値をとる場合のプロット (starting above Glyco-chain: $x=-0.7$) と対応している。図 6.2.3 より、相互作用は進行方向に対して法線方向に他のビーズが存在する場合が最も大きく、進行方向に対して接線方向で他のビーズと接する場合のものも、これまでの本論の中の解析結果としては比較的大きな相互作用の影響を受けることがわかる。

図 6.2.4 に示したリボソームの運動を図 6.2.3 と照合した結果について述べる。まず、糖鎖の先端に向かって並進したリボソームは、糖鎖の先端を形成するビーズとの内部領域内に進行すると思われる。その後、潤滑効果により並進運動速度の z 成分が一時的にゼロとなっている。このときのリボソームの中心の位置が図 6.2.3 中に示した $z_L^* = 21.6$ である (ここで、リボソーム半径は $a_L/d_G = 5.0$)。潤滑効果は法線方向と接線方向の両方の運動に伴う相互作用に対して加味されているため (図 6.1.1 を参照のこと)、リボソームは徐々に位置を z 軸に垂直な方向へ移動させ、ついには細胞間隙への移動を再開する (図中 $z_L^* = 16.8$)。 $z_L^* = 6.1$ 近傍に至ると基底ビーズ、ないしは内皮細胞ビーズとの内部領域内に進行するため、再び法線方向に大きな抵抗を受けるが、やがて間隙を透過する。 $z_L^* < 6.1$ における移動については糖鎖ビーズ、ないしは内皮細胞ビーズとの接線方向における潤滑効果により促されたものと推測する。

図 6.2.3 と図 6.2.4 に示した計算例においては、リボソーム以外のビーズについては時間によらず位置を固定していた。計算方法は変えずに、糖鎖についてスウェイ・モデルを用いて計算を行ったところ、プログラムの途中で数値解は発散した。数式 (6.2.10) には $\ln \xi^{-1}$ が含まれているので、これが何らかの原因により発散したものと思われる。原因の候補としては現在のところ、内部領域を規定する 2 球間の間隙幅 ϵ の取り方や、式 (6.2.10) の打ち切り誤差などが考えられる。原因の解明を今後の課題としたい。

なお、図 6.2.4 に示した場合のようにリボソームの z 軸上の運動を仮定しない場合には、第 3 章第 3.1 節で示した内皮細胞構成数について吟味した結果の妥当性はもはや有効ではない。これについても今後リボソームの運動領域の拡張に伴い、再計算の必要があると考える。

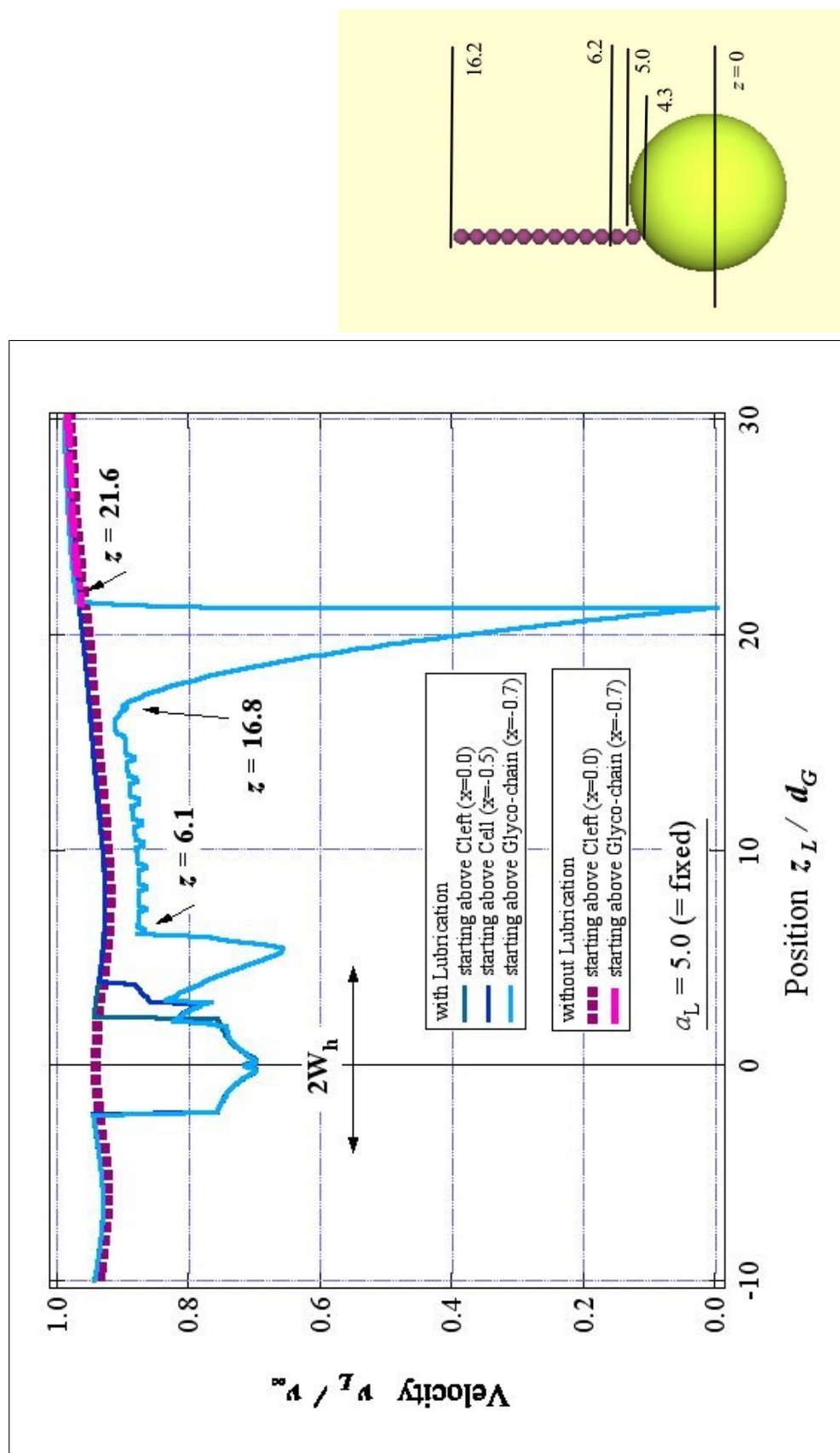


図. 6.2.3: 近接相互作用を加味した場合の、リボソームの並進運動速度の糖鎖弾性率依存性

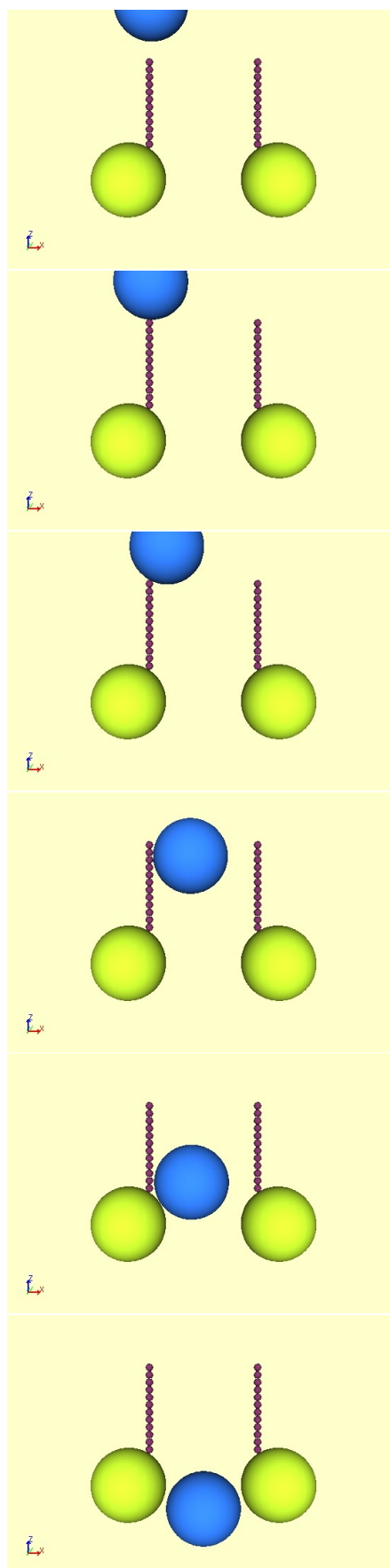


図. 6.2.4: 近接相互作用を加味した場合のリボソームの細胞間隙透過過程の時間発展

6.3 幾何学的束縛条件を加味したスウェイ・モデルによる計算

本節では糖鎖に対し、前章までで扱ったスウェイ・モデルに幾何学的束縛条件 (geometrical restriction) を加味した場合の計算結果について述べる。ただし、糖鎖の基底ビーズならびに内皮細胞ビーズのみについては、リポソームとの相互作用に対して近接相互作用を加味した補正を施した。

前章までで扱ったスウェイ・モデルを用いた計算では、ではビーズ同士が重複する計算例を予め除外して議論してきた。一方、第5章第5.4節では、この制約を緩めることにより、多様な相互作用の影響を表す現象が計算される可能性が示唆された。

スウェイ・モデルは個々の糖鎖ビーズを回転させることで3次元空間内で自由に変位することが許されたモデルである。幾何学的束縛条件を加えることで、ビーズ同士が重複する計算例を予め除外した場合よりも、多様な現象についてのシミュレーションが可能になるものと思われる。

本段落で扱う計算例の計算方法について以下に述べる。本論では幾何学的束縛条件を糖鎖に対して課した。プログラム内でビーズ同士の重複判定が行われたときに、重複するビーズの一方、ないしは両方が糖鎖ビーズである場合には条件分岐として、重複した糖鎖ビーズの配置を部分的に移動させる処置をとった。これにより、重複の回避と隣り合うビーズ間は接点で接続するという両方の条件を満たすようシミュレーションを行った。

この場合の計算結果を図6.3.5に示す。図6.3.5中に示した3列はいずれも同一のシミュレーションの時間発展のようすを表している。3者は互いに別の角度から観測したものである。赤枠で囲まれた3つの画像が同一時刻におけるようすを表している。赤枠で囲まれた3つの画像からはビーズの再配置に対し、幾何学的束縛条件の効果が如実に現れていることが確認できる。しかし、この計算例では、糖鎖ビーズが重複したり、あるいは接続すべき隣り合うビーズが離れてしまったりしたことが図(赤い点線の囲みの部分)からわかる。幾何学的束縛条件のアルゴリズムに不備があったためと考えられる。この修正についても今後の課題としたい。

なお、幾何学的束縛条件が適用された、図中の赤枠で囲まれた3つの画像に示されるようなビーズの配置の場合には前節で述べた近接相互作用を糖鎖を構成するビーズ全体に対して考慮するべきであることに留意されたい。この場合には前節で確認したとおり、局所的ながら強い相互作用が働くため、リポソームの挙動に大きな影響を与えるものと推測される。

本節の計算結果について結論を述べる。第一に、糖鎖がリポソームの周囲をまわりつくような配置では、近接相互作用による、リポソームの挙動への大きな影響が予想されることがわかった。第二に、近接相互作用を計算することを前提に幾何学的束縛条件を加味した場合には、スウェイ・モデルを用いなければ再現不能な糖鎖の配置が存在することを確認した。第三に、近接相互作用を想定することで、ピボット・モデルとスウェイ・モデルの間で、リポソームの挙動に及ぼす影響の顕著な差異の存在する可能性が示唆された。

以上で本節を終える。

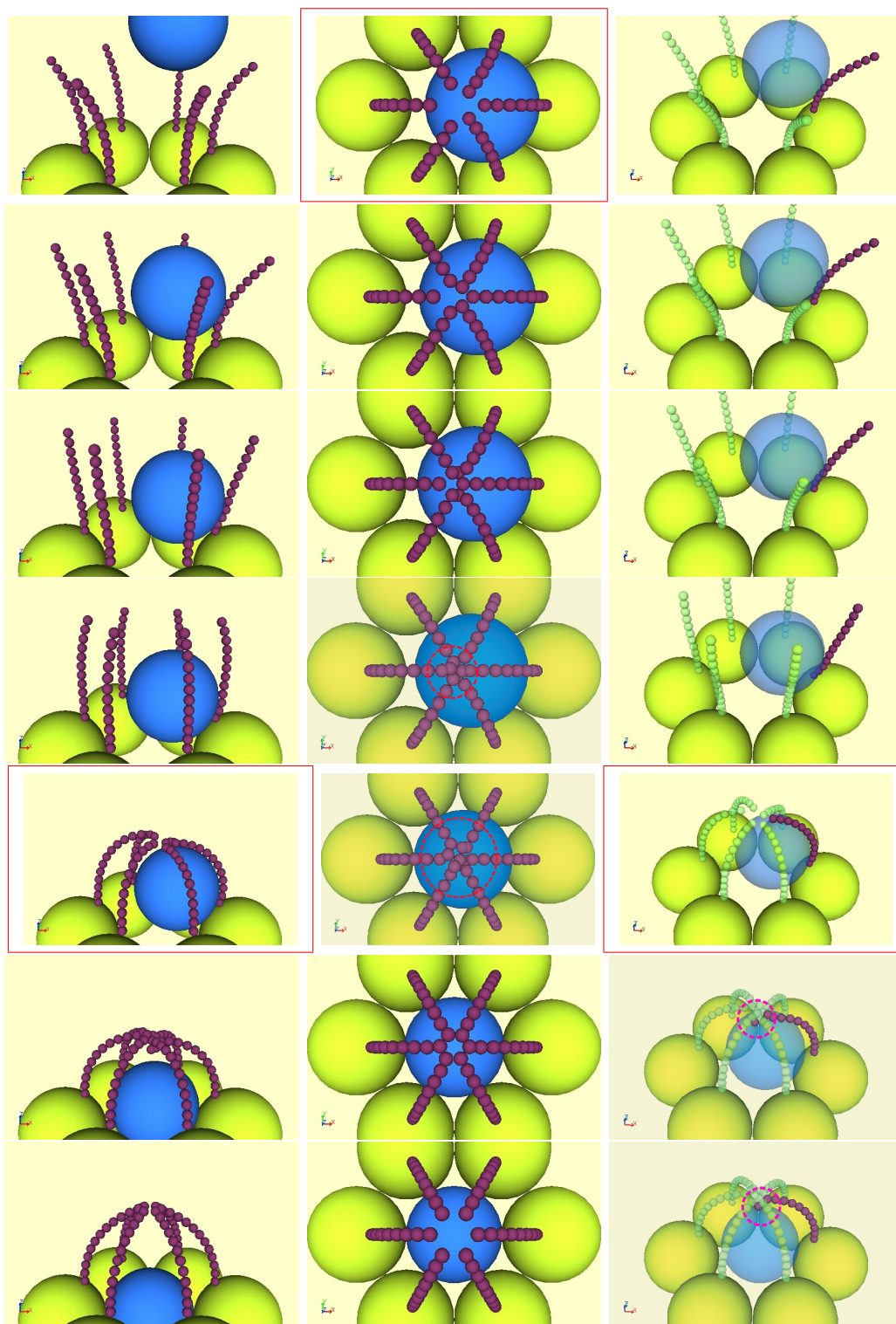


図. 6.3.5: 幾何学的束縛条件下のリボソームの細胞間隙透過過程の時間発展

第7章 まとめと展望

本論文では、数値シミュレーションを通して、糖鎖のある毛細血管内皮細胞間隙へ向かって並進運動をするリポソームと糖鎖の存在する内皮細胞群、すなわち血管壁との間に働く流体力学的相互作用を解析した。

糖鎖の変形を表現する物理モデルとしてスウェイ・モデルならびにピボット・モデルと名付けた2種類のモデルを提案し、構築した。

まず、近接相互作用を考慮しない流体力学的相互作用を計算した場合に糖鎖がリポソームに与える影響について2つのモデルを用いた場合について比較した。その結果、スウェイ・モデルで表した糖鎖とピボット・モデルで表した糖鎖がリポソームの運動に与える大局的な時間・空間における影響は類似していることがわかった。一方で、局所的な時間・空間における影響については、多くの相違点が確認できた。

次に、近接相互作用を考慮した流体力学的相互作用を計算する場合に糖鎖がリポソームの挙動に与える影響についてスウェイ・モデルを用いて議論した。その結果、近接相互作用を考慮しない流体力学的相互作用を計算した場合と比較して、時間・空間については局所的ながら、糖鎖のリポソームに与える影響は顕著となる可能性が、幾何学的束縛条件を加味することで示唆された。また、近接相互作用を想定することで、ピボット・モデルとスウェイ・モデルの間で、リポソームの挙動に及ぼす影響の顕著な差異の存在する可能性が示唆された。幾何学的束縛条件のアルゴリズムの改良ならびに近接相互作用の精密な計算は、今後の課題である。

本研究の目的である、糖鎖の物理モデル、すなわち物理学的に無矛盾な採用しうるモデルの提案と構築、そして医学・生理学データを取り込んで漸次改良できるシミュレーションプログラムの構築については、本研究をもってその第一歩である大枠、骨格づくりは達成したものと結論する。本論で論及しなかったものの、今後プログラムに取り込むべき物理現象として、主にブラウン運動と毛細血管流が挙げられる。リポソームのブラウン運動については、その指標である Péclet 数 Pe は $Pe \sim 10^5$ と、見積もられる。この値はリポソームの挙動を再現する上で、ブラウン運動については十分無視できることを意味する。一方、糖鎖がたわむ際のブラウン運動については本論では考慮しなかったものの、その Péclet 数の評価からは、よりシミュレーションの精度を向上させるために考慮すべきであることが示唆される。これは今後の課題である。毛細血管流については本論では考慮せず、静止流体を一定の駆動力によって並進するリポソームの挙動について計算を実施した。実際の血管壁近傍では、血管に沿って流れる定常流、ならびに浸透圧に由来する、細胞間隙を通じて血管内部から外部へ至る向きの吸い込み流れが発生しているものと考えられる。血管に沿って流れる定常流に関しては、細胞間隙近傍では糖鎖層の影響により流速が減少することが予想される。本研究における計算結果と、上述の流れにリポソームが乗って運動していると仮定したシミュレーションとの比較検討についても今後の課

題である。

本論文で扱った計算条件においては、いずれの計算例においても糖鎖が存在することでリポソームの運動に対する抵抗は増加し、リポソームが細胞間隙へ到達するための所要時間は増すことがわかった。このことは、糖鎖がリポソームの吸収過程において障壁となっていることを意味する。ただし、現実の吸収過程においては、例えば、糖鎖がリポソームに絡み付くことで細胞間隙近傍にリポソームを停滞させ、吸収を促進する可能性も否めない。糖鎖がリポソームの挙動に対して及ぼす影響が、DDS というシステム全体の搬送効率に対し、果たしてどの程度の影響を及ぼすかについて結論することは、本論で扱った研究段階においてはまだ十分ではなく、構築した糖鎖モデルに対する生理学的見地からのさらに精緻な検証がまたれる。しかしながら、本論で述べた検証過程を踏まえてモデルの精度を高めていけば、前述したような医療・製薬技術への大きな寄与が期待されると確信する。

参考文献

- [1] 文部科学省：平成 21 年度の報道発表
「次世代スーパーコンピュータ戦略分野決定について」
http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/21/07/attach/1282504.htm
(2012 年 11 月 26 日現在)
- [2] 加藤周一 [編集長]：世界大百科事典 第 2 版, 平凡社 (2006)
- [3] B. G. Buchanan and E. H. Shortliffe : *Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project* (Addison-Wesley, 1984).
- [4] 岡田弘晃: 「実践 DDS 講座」第 1 回「総論：DDS への期待と現状」, 日経バイオビジネス (2003,10)
- [5] W. M. Becker, L. J. Kleinsmith, J. Hardin, [監訳] 村松正實, 木南凌: 細胞の世界, 西村書店 (2005).
- [6] 東健彦, 神谷暲編: 微小循環 -医学と理工学の接点-, コロナ社 (1983).
- [7] 秀文堂編集部編: 新訂 生物図説 New Total Graphic 第 7 版, 秀文堂 (2001).
- [8] R. T. Jones: Ann. Rev. Fluid Mech. **1** (1969) 223; Blood Flow.
- [9] C. S. Peskin: Ann. Rev. Fluid Mech. **14** (1982) 235; The Fluid Dynamics of Heart Valves: Experimental, Theoretical, and Computational Methods.
- [10] S. A. Berger and L-D. Jou: Ann. Rev. Fluid Mech. **32** (2000) 347; Flows in Stenotic Vessels.
- [11] J. B. Grotberg and O. E. Jensen: Ann. Rev. Fluid Mech. **36** (2004) 121; Biofluid Mechanics in Flexible Tubes .
- [12] C. A. Taylor and M. T. Draney: Ann. Rev. Fluid Mech. **36** (2004) 197; Experimental and Computational Methods in Cardiovascular Fluid Mechanics.
- [13] S. Deutsch, J. M. Tarbell, K. B. Manning, G. Rosenberg, and A. A. Fontaine: Ann. Rev. Fluid Mech. **38** (2006) 65; Experimental Fluid Mechanics of Pulsatile Artificial Blood Pumps .
- [14] J. C. Lasheras: Ann. Rev. Fluid Mech. **39** (2007) 293; The Biomechanics of Arterial Aneurysms.

- [15] N. Duraiswamy, R. T. Schoepfoerster, M. R. Moreno and J. E. Moore, Jr.: *Ann. Rev. Fluid Mech.* **39** (2007) 357; Stented Artery Flow Patterns and Their Effects on the Artery Wall.
- [16] D. M. Sforza, C. M. Putman, and J. R. Cebral : *Ann. Rev. Fluid Mech.* **41** (2009) 91; Hemodynamics of Cerebral Aneurysms.
- [17] F. N. van de Vosse and N. Stergiopoulos : *Ann. Rev. Fluid Mech.* **43** (2011) 467; Pulse Wave Propagation in the Arterial Tree.
- [18] 岡小天: 物理科学選書 7 レオロジー, 裳華房 (1974).
- [19] A. S. Popel and P. C. Johnson: *Ann. Rev. Fluid Mech.* **37** (2005) 43; Microcirculation and Hemorheology.
- [20] 西川伸一, 本庶佑編: 免疫と血液の科学, 岩波書店 (1999).
- [21] 山崎登: *ファルマシア* **42** (2006) 125; アクティブ・ターゲティング DDS [in Japanese].
- [22] N. Yamazaki, H. Kojima and H. Yokoyama: *Curr. Appl. Phys.* **5** (2005) 112; Biomedical Nanotechnology for Active Drug Delivery Systems by Applying Sugar-chain Molecular Functions.
- [23] J. M. Squire, M. Chew, G. Nnenji, C. Neal, J. Barry, and C. Michel: *J. Structure Biol.* **136** (2001) 239; Quasi-Periodic Substructure in the Microvessel Endothelial Glycocalyx: A Possible Explanation for Molecular Filtering?.
- [24] M. Nieuwdorp, M. C. Meuwese, H. Vink, J. B. L. Hoekstra, J. J. P. Kastelein, and E. S. G. Stroes: *Current Opinion in Lipidology* **16** (2005) 507; The Endothelial Glycocalyx: a Potential Barrier between Health and Vascular Disease.
- [25] 高分子学会編: 基礎高分子科学, 東京化学同人 (2006).
- [26] A. R. Pries, T. W. Secomb, and P. Gaetgens: *Pflügers Archiv Eur. J. Physiol.* **440** (2000) 653; [Invited Review] The Endothelial Surface Layer.
- [27] 独立行政法人産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター: 「糖鎖って?」
http://unit.aist.go.jp/rcmg/ci/what's_tousa/what's_tousa1.html
(2012年12月04日現在)
- [28] G. R. Strobl, [訳] 深尾浩次, 宮本嘉久, 田口健, 中村健二: 高分子の物理 改訂新版 - 構造と物性を理解するために, シュプリンガー・ジャパン株式会社 (2010).
- [29] T. J. Henderson, R. M. Venable, and W. Egan: *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 2930; Conformational Flexibility of the Group B Meningococcal Polysaccharide in Solution

- [30] A. Canales, J. Angulo, R. Ojeda, M. Bruix, R. Fayos, R. Lozano, G. Giménez-Gallego, M. Martín-Lomas, P. M. Nieto, and J. Jiménez-Barbero: *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 5778; Conformational Flexibility of a Synthetic Glycosylaminoglycan Bound to a Fibroblast Growth Factor. FGF-1 Recognizes Both the 1C4 and 2SO Conformations of a Bioactive Heparin-like Hexasaccharide
- [31] H. Yuasa: *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* **18** (2006) 353; Ring Flip of Carbohydrates: Functions and Applications; 糖の環フリップ: 機能と応用 [in both English and Japanese].
- [32] H. Yuasa, N. Miyagawa, M. Nakatani, M. Izumi, and H. Hashimoto: *Org. Biomol. Chem.* **2** (2004) 3548; A Tong-like Fluorescence Sensor for Metal Ions: Perfect Conformational Switch of Hinge Sugar by Pyrene Stacking.
- [33] H. Yuasa, T. Izumi, N. Mitsuhashi, Y. Kajihara, and H. Hashimoto: *Chem. Eur. J.* **11** (2005) 6478; An Improvement in the Bending Ability of a Hinged Trisaccharide with the Assistance of a Sugar-Sugar Interaction.
- [34] 戸田盛和, 久保亮五編: 岩波講座 現代物理学の基礎 6 統計物理学, 岩波書店 (1972).
- [35] 藤坂博一: 日本物理学会誌 **54** (1999) 423; [交流] 粗視化と“大偏差統計力学” [in Japanese].
- [36] 兵頭志明: *CICSJ Bulletin* **24** (2006) 173; ナノシュミレーションと粗視化の方法 [in Japanese].
- [37] 川勝年洋, 山崎義弘, 井村誠孝: 京都大学 基礎物理学研究所 物性研究 **72** (1999) 555; 高分子の相転移とダイナミクス—統計力学理論とシミュレーション—(講義ノート) [in Japanese].
- [38] 青柳岳司: 高分子計算機科学研究会講座, 2006,7,14; 粗視化分子動力学法の基礎と現実の高分子への応用 [in Japanese].
- [39] R. E. Rouse: *J. Chem. Phys.* **21** (1953) 1272; A Theory of the Linear Viscoelastic Properties of Dilute Solutions of Coiling Polymers.
- [40] B. H. Zimm: *J. Chem. Phys.* **24** (1956) 269; Dynamics of Polymer Molecules in Dilute Solution: Viscoelasticity, Flow Birefringence and Dielectric Loss.
- [41] S. Yamamoto and T. Matsuoka: *J. Chem. Phys.* **102** (1995) 2254; Dynamic Simulation of Fiber Suspensions in Shear Flow.
- [42] 山本智: 豊田中央研究所 R&D レビュー **33** (1998) 63; 粒子シミュレーション法による粒子分散流体のミクロ構造 [in Japanese].

- [43] N. Watari and R. G. Larson: *Biophys. J.* **98** (2010) 12; The Hydrodynamics of a Run-and-Tumble Bacterium Propelled by Polymorphic Helical Flagella.
- [44] C. G. Joung, N. Phan-Thien, and X. J. Fan: *J. Non-Newtonian Fluid Mech.* **99** (2001) 1; Direct Simulation of Flexible Fibers.
- [45] J. Happel and H. Brenner: *Low Reynolds Number Hydrodynamics* (Prentice-Hall, 1965).
- [46] D. J. Jeffrey and Y. Onishi: *J. Fluid Mech.* **139** (1984) 261; Calculation of the Resistance and Mobility Functions for Two Unequal Rigid Spheres in Low-Reynolds-Number Flow.
- [47] S. Weinbaum, X. Zhang, Y. Han, H. Vink, and S.C. Cowin: *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100** (2003) 7988; Mechanotransduction and Flow across the Endothelial Glycocalyx.
- [48] R. H. Adamson, J.F. Lenz, X. Zhang, G.N. Adamson, S. Weinbaum, and F.E. Curry: *J. Physiol.* **557** (2004) 889; Oncotic Pressures Opposing Filtration across Non-fenestrated Rat Microvessels.
- [49] M. Sugihara-Seki: *J. Fluid. Mech.* **551** (2006) 309; Transport of Spheres Suspended in the Fluid Flowing between Hexagonally Arranged Cylinders.
- [50] S. Weinbaum: *Proc. 56th Annual Meeting of the Division of Fluid Dynamics of The American Phys. Soc., New Jersey, 2003*, p. 15.
- [51] Sir. H. Lamb: *Hydrodynamics* (Dover, 1932).
- [52] S. Kim and S. J. Karrila: *Microhydrodynamics –Principles and Selected Applications–* (Dover, 1991).
- [53] 荒木武昭, 田中肇: *日本物理学会誌* **65** (2010) 761; [解説] コロイド分散系における流体を介した動的多体相関 [in Japanese].
- [54] 谷口尚司, 菊池淳: *鉄と鋼* **78** (1992) 19; 流体中微小粒子の衝突・凝集機構 [in Japanese].
- [55] M.Makino and O.Sano: *J. Phys. Conf. Ser.* **392** (2012) 012006; Computation of Dynamics of Soft Particles using Front-Tracking Method.
- [56] H. Yamakawa and G. Tanaka: *J. Chem. Phys.* **57** (1972) 1537; Translational Diffusion Coefficients of Rodlike Polymers: Application of the Modified Oseen Tensor.
- [57] O. Sano and H. Takano-Ohmuro: *Forma* **6** (1991) 39; Hydrodynamical Analysis of Electrophoretic Measurement and the Determination of the Conformation of a Myosin Molecule.

- [58] 牧野真人: 希薄分散系における一般形状粒子のダイナミクス (2004) [博士学位論文].
- [59] 川口春馬, 室井宗一著; 高分子学会編: 高分子新素材 One Point 22 ポリマーカーコロイド, 共立出版 (1989).
- [60] 北原文雄, 古澤邦夫: 最新コロイド化学, 講談社サイエンティフィック (1990).
- [61] M.Makino and O.Sano: Fluid Dyn. Res. **44** (2012) 045501; Motion of Droplets under Shear Flow with Suction.
- [62] W. Bloom, D. W. Fawcett 著; 山田英智 監訳: 組織学 第 10 版, 廣川書店 (1986)
- [63] 山口隆美: 蛋白質核酸酵素 **41** (1996) 48; [特集: 細胞の機械刺激受容応答機構] 細胞をとりまく力学的環境 – 壁ずり応力分布と細胞形態に関する計算流体力学を用いた解析– [in Japanese].
- [64] 橋本謙, 片岡則之, 中村恵美, 辻岡克彦, 梶谷文彦: バイオエンジニアリング講演会講演論文集 **20** (2007) 335; [細胞のバイオメカニクス] 細胞間隙を通過して内皮下へ浸潤する単球近傍への内皮細胞 PECAM-1 の局所集積 (Local Dynamic Recruitment of Endothelial PECAM-1 to Transmigrating Monocytes during Paracellular Diapedesis) [in Japanese].
- [65] C. V. Carman and T. A. Springer: J. Cell Biol. **167** (2004) 377; A Transmigratory Cup in Leukocyte Diapedesis Both through Individual Vascular Endothelial Cells and between Them.
- [66] 前田初彦: 愛知学院 歯学部 基礎 病理学講座 database (<http://amelo.mor.agu.ac.jp>); 病理学講義 [炎症 inflammation] (講義ノート) [in Japanese].
- [67] 三上益弘: DDS シミュレータの研究開発, 独立行政法人科学技術振興機構 CREST (戦略的創造研究推進事業), 平成 23 年度公開シンポジウム「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」(2011) [in Japanese].
- [68] 今井功: 物理学選書 14 流体力学 (前編) 第 29 版, 裳華房 (2004).
- [69] 佐野理: 基礎物理学選書 26 連続体の力学, 裳華房 (2004).
- [70] 赤野松太郎・鮎川武二・藤城敏幸・村田浩: 医歯系の物理学, 東京教学社 (1987).
- [71] G. Green: Nottingham (1828); An Essay on the Application of Mathematical Analysis to the Theories of Electricity and Magnetism.
- [72] 寺澤寛一: 自然科学者のための数学概論, 岩波書店 (1954).

- [73] 佐野理：理工系数学のキーポイント 5 キーポイント 微分方程式，岩波書店 (1993).
- [74] 日本流体力学会編：流体力学ハンドブック，丸善 (1987).
- [75] J. Rotne and S. Prager: J. Chem. Phys. **50** (1969) 4831; Variational Treatment of Hydrodynamic Interaction in Polymers.
- [76] H. Yamakawa: J. Chem. Phys. **53** (1970) 436; Transport Properties of Polymer Chains in Dilute Solution : Hydrodynamic Interaction.
- [77] H. Faxén: Annalen der Physik **373** (1922) 89; Der Widerstand gegen die Bewegung einer starren Kugel in einer zähen Flüssigkeit, die zwischen zwei parallelen ebenen Wänden eingeschlossen ist [in Deutsch].
- [78] M. Stimson and G. B. Jeffery: Proc. R. Soc. Lond. **A111** (1926) 110; The Motion of Two Spheres in a Viscous Fluid.
- [79] 佐武一郎：数学選書 1 線型代数学，裳華房 (1974)
- [80] G. Engeln-Müllges and F. Uhlig:
Numerical Algorithms with Fortran (Springer, 1996).
- [81] 戸川隼人：新装版 UNIX ワークステーションによる科学技術計算ハンドブック 基礎篇 C 言語版，サイエンス社 (1998).
- [82] 平松惇, 川部健：初心者のための TSS FORTRAN77，共立出版 (1993).
- [83] H. Yamakawa and J. Yamaki: J. Chem. Phys. **57** (1972) 1542;
Translational Diffusion Coefficients of Plane-polygonal Polymers: Application of the Modified Oseen Tensor.
- [84] H. Nakajima and Y. Wada: Biopolymers **16** (1977) 875;
A General Method for Evaluation of Diffusion Constants, Dilute-solution Viscoelasticity, and the Dielectric Property of a Rigid Macromolecule with an Arbitrary Configuration I.
- [85] J. G. de la Torre and V. Bloomfield: Biopolymers **16** (1977) 1747;
Hydrodynamic Properties of Macromolecular Complexes. I. Translation.
- [86] E. Swanson, D. C. Teller and C. de Haën: J. Chem. Phys. **68** (1978) 5097;
The Low Reynolds Number Translational Friction of Ellipsoids, Cylinders, Dumbbells, and Hollow Spherical Caps. Numerical Testing of the Validity of the Modified Oseen Tensor in Computing the Friction of Objects Modeled as Beads on a Shell.
- [87] R. P. Roger and R. G. Hussey: Phys. Fluids. **25** (1982) 915;
Stokes Drag on a Flat Annular Ring.

- [88] 物理学辞典編集委員会: 物理学辞典『よいプログラム』, 培風館 (1984).
- [89] 国立国会図書館: リサーチ・ナビ「ISO 規格や IEC 規格を翻訳して作成された JIS 規格」
http://rnavi.ndl.go.jp/research_guide/entry/theme-honbun-400378.php
(2013年1月24日現在).
- [90] JIS 規格: 規格番号「JISX0129-1」, 規格名称「ソフトウェア製品の品質- 第1部: 品質モデル」
<http://www.jisc.go.jp/app/JPS/JPSO0020.html>
(JIS データベース検索; 2013年1月24日現在).
- [91] 物理学辞典編集委員会: 物理学辞典『構造的プログラミング』, 培風館 (1984).
- [92] JIS 規格: 規格番号「JISX0121」, 規格名称「情報処理用流れ図・プログラム網図・システム資源図記号」
<http://www.jisc.go.jp/app/JPS/JPSO0020.html>
(JIS データベース検索; 2013年1月24日現在).
- [93] <http://www7b.biglobe.ne.jp/fortran/education/fortran90/sec0.html>
(2000年8月改訂版; 2012年11月27日現在) もしくは,
富田博之: Fortran90 プログラミング, 培風館 (1999).
- [94] 三田典玄: [アスキー・ラーニングシステムシリーズ]
実習 C 言語 新版 第3版, アスキー (1999).
- [95] 気象庁 気象研究所: 「Fortran 標準コーディングルール」
<http://www.mri-jma.go.jp/Project/mrinpd/coderule.html>
(2005年12月1日改訂版; 2012年11月27日現在).
- [96] H. Hasimoto: J. Phys. Soc. Jpn. **50** (1981) 4068; Axisymmetric Stokes Flow due to a Stokeslet near a Hole in a Plane Wall.
- [97] A. M. J. Davis, M. E. O'Neill, and H. Brenner: J. Fluid Mech. **103** (1981) 183; Corrigendum J. Fluid Mech. **111** (1981) 499; Axisymmetric Stokes Flows due to a Rotlet or Stokeslet near a Hole in a Plane Wall: Filtration Flows.
- [98] Z. Dagan, S. Weinbaum, and R. Pfeffer: J. Fluid Mech. **117** (1982) 143; General Theory for the Creeping Motion of a Finite Sphere along the Axis of a Circular Orifice.
- [99] T. Miyazaki and H. Hasimoto: J. Fluid Mech. **145** (1984) 201; The Motion of a Small Sphere in Fluid near a Circular Hole in a Plane Wall.
- [100] Z.-Y. Yan, S. Weinbaum, and R. Pfeffer: J. Fluid Mech. **162** (1986) 415; On the Fine Structure of Osmosis including Three-dimensional Pore Entrance and Exit Behaviour.

- [101] R. Shail and I. M. Warrilow: *J. Eng. Math.* **22** (1988) 355: The Sedimentation of a Small Particle through a Fluid-filled Pore of Finite Length.
- [102] Y. Oguro, M. Makino, and O. Sano: *J. Phys. Soc. Jpn.* **79** (2010) 084402; Passage of a Small Air Bubble through a Circular Pore across the Plate of Finite Thickness.
- [103] M. E. O'Neill and K. Stewartson: *J. Fluid Mech.* **27** (1967) 705; On the Slow Motion of a Sphere Parallel to a Nearby Plane Wall.
- [104] A. J. Goldman, R. G. Cox, and H. Brenner: *Chem. Eng. Sci.* **22** (1967) 637; Slow Viscous Motion of a Sphere Parallel to a Plane Wall – I Motion through a Quiescent Fluid.
- [105] M. E. O'Neill: *Proc. Camb. Phil. Soc.* **65** (1969) 543; On Asymmetrical Slow Viscous Flows Caused by the Motion of Two Equal Spheres Almost in Contact.
- [106] M. E. O'Neill and S. R. Majumdar: *Z. angew. Math. Phys.* **21** (1970) 180; Asymmetrical Slow Viscous Fluid Motions Caused by the Translation or Rotation of Two Spheres. Part II: Asymptotic Forms of the Solutions When the Minimum Clearance between the Spheres Approaches Zero.
- [107] H. L. Goldsmith and S. G. Mason: *J. Colloid Sci.* **17** (1962) 448; The Flow of Suspensions through Tubes. I. Single Spheres, Rods, and Discs.
- [108] C. K. W. Tam and W. A. Hyman: *J. Fluid Mech.* **59** (1973) 177; Transverse Motion of an Elastic Sphere in a Shear Field.
- [109] P. R. Wohl and S. I. Rubinow: *J. Fluid Mech.* **62** (1974) 185; The Transverse Force on a Drop in an Unbounded Parabolic Flow.
- [110] H. L. Goldsmith and R. Skalak: *Ann. Rev. Fluid Mech.* **7** (1975) 213; Hemodynamics.
- [111] L. Durlofsky, J. F. Brady and G. Bossis: *J. Fluid Mech.* **180** (1987) 21; Dynamic Simulation of Hydrodynamically Interacting Particles.
- [112] J. F. Brady and G. Bossis: *Ann. Rev. Fluid Mech.* **20** (1988) 111; Stokesian Dynamics.
- [113] 神山新一, 佐藤明: *流体ミクロ・シミュレーション*, 朝倉書店 (1998).

謝辞

本研究を進めるにあたり、終始懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました佐野理教授にこころより感謝致します。先生の篤実な御人柄と自主性を重んじる自由な気風の研究室のもとで、のびのびと研究に勤しむことができました。

審査をしていただきました鶴飼先生、村山先生、森下先生、そして新井先生におかれましては大変有益なコメントをいただきましたこと、深くお礼申し上げます。

独立行政法人 理化学研究所 計算科学研究機構 伊藤聡氏におかれましてはサブルーチンのご提供はもちろんのこと、折に触れての的確なご助言とご指摘、また温かい励ましのお言葉を賜りましたこと、厚くお礼申し上げます。第一印象こそ厳しいご様子でしたが、会うごとに楽しく議論をして下さり、こんな素晴らしい大先輩が入るのかと誇らしく嬉しく楽しい時間をいただきました。

牧野真人氏におかれましては、佐野研究室でポスドクをなさっていた際から現在に至るまで、大変にお世話になりました。まず、可視化アプリケーションソフト Gourmet(OCTA) について、並みならぬご助力をいただきました。糖鎖のモデル化の際や、ビーズモデルや近接相互作用の勉強の際に、大変有益な数々のご助言や関係する数多くの資料をご提供いただきました。厚くお礼申し上げます。

リサーチ・アシスタント(RA)ならびに「若手研究者等海外派遣プログラム」についてお取り計らいいただきました、全ての関係者の皆さまに、心よりお礼申し上げます。博士課程において学業に専念することができましたこと、感謝の念に堪えません。ありがとうございました。