

機関番号：12601

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18068005

研究課題名（和文） やわらかく小さなシステムの構造変化と非平衡ダイナミクス

研究課題名（英文） Structural change and nonequilibrium dynamics in small soft systems

研究代表者

佐野 雅己 (SANO MASAKI)

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号：40150263

研究成果の概要（和文）：

本研究では統計力学の重要課題である非線形応答や非平衡ゆらぎが、やわらかく小さなシステムであるソフトマターで特に顕著に表れることに着目し、非平衡ゆらぎと非線形動力学を機軸として非平衡ソフトマターを体系的に理解することを目指して研究を行った。その結果、以下の成果を得た。(1) 単分子 DNA の力学的非可逆応答と分子内摩擦の発見、(2) 熱泳動による DNA 単分子の操作と伸張方法の開発、(3) タンパク質一分子のアンフォールディング過程における非線形応答の観測、(4) 非平衡定常状態における新しい関係式の実験的検証に成功、(5) 非平衡枯渇効果の発見とコロイド粒子の新しいマイクロマニピュレーション法の開発、(6) Directed Percolation 転移と履歴現象におけるユニバーサリティーの初の実験検証、(7) 液晶乱流状態に表れるランダム界面のゆらぎの普遍性の発見、(8) 垂直加振されたサスペンション系における新規の界面不安定性の発見、(9) 細胞運動における形態変化と並進運動の特徴付けと規則パターンの発見、(10) 細胞運動における3次元力測定に成功、(11) 変形を伴って運動する物体の運動論の構築、(12) 光をエネルギーにして自己駆動するヤヌス粒子を実現しその原理を解明した。

研究成果の概要（英文）：

Understanding linear/nonlinear responses and fluctuations in nonequilibrium states is one of the important topics in statistical mechanics. Such peculiar responses become evident especially in small systems consist of soft matter. Our aim of the research was to explore new phenomena in nonequilibrium soft matter and understand their dynamics and fluctuations based on statistical mechanics and nonlinear dynamics. Accomplishments of the research are following. (1) Findings of nonlinear response and internal friction in the stretching process of single DNA molecules, (2) Stretching single DNA molecules by thermal gradient, (3) Observation of nonlinear responses in unfolding dynamics of a single protein (SNase), (4) Experimental verification of a new nonequilibrium equality using driven colloid systems, (5) Discovery of nonequilibrium depletion force and development of a new method for micromanipulation, (6) Discovery of experimental evidence of the universality in directed percolation criticality, (7) Discovery of the universal fluctuations of growing interfaces in turbulent liquid crystals, (8) Discovery of surface instabilities in vertically vibrated suspensions, (9) Finding of ordered patterns in cell shape dynamics during cell migration, (10) Measurement of 3D force distribution in single biological cell during migration, (11) Construction of a model for self-propelling deformable domain, (12) Experimental realization of self-propelled optical Janus particles.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	20,000,000	0	20,000,000
2007年度	19,600,000	0	19,600,000

2008年度	16,300,000	0	16,300,000
2009年度	17,800,000	0	17,800,000
2010年度	8,000,000	0	8,000,000
総計	81,700,000	0	81,700,000

研究分野：物理学

科研費の分科・細目：数理物理・物性基礎（実験）

キーワード：非平衡定常状態，光ピンセット，ソフトマター，非平衡枯渇力，マイクロレオロジー

1. 研究開始当初の背景

やわらかで小さなシステムの非線形応答やゆらぎが、統計力学の重要な問題となっている。やわらかく小さいことは、熱ゆらぎ程度のエネルギーのゆらぎでも構造変化に際して無視できないことを意味している。このような場合に関して近年、外力や電場、化学反応などにより非平衡状態に置かれた小さなシステムが示すゆらぎと構造変化に関する法則の存在が示唆され、大きな関心を呼んでいる。

2. 研究の目的

やわらかく小さな系の例としては、DNA やタンパク質などの生体高分子があげられる。本研究では、巨大高分子の1分子力学応答を測定し、それが構造変化と非平衡ゆらぎによって決定づけられることを実験結果と理論から明らかにする。また、これらの非線形応答が微小領域でのレオロジー特性を決定づけていることをマイクロレオロジー計測法により検証する。これらの実験を通して、生体高分子を含むソフトマターがおりなす様々の構造とそれらが外場の下で示す非平衡ダイナミクスを測定し、非平衡ゆらぎと非線形動力学を機軸として非平衡ソフトマターの体系的な理解をめざす。

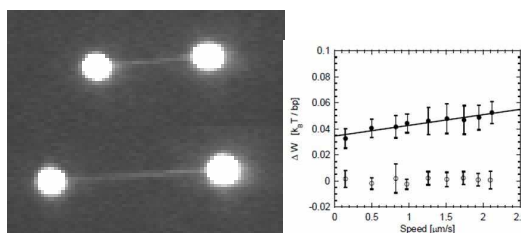
3. 研究の方法

DNA やたんぱく質などの巨大生体高分子が1分子操作や1分子可視化、構造改変に適している利点を生かし、少数系の実験系を構成する。熱ゆらぎが無視できない少数自由度系において、レーザートラップやAFMにより外部から操作を加えて非平衡過程を作り出し、非平衡プロセスにおける仕事やエントロピー生成の確率分布など種々の平均量を計算する。これらの量からマイクロ系の自由エネルギー変化や不可逆な熱生成などを推定する。これら小さな系の外場による変形などを、レーザーピンセットやAFMなどを用いて測定・制御し、マイクロ系における構造形成メカニズムと非平衡ゆらぎの効果を定量的に明らかにする。

4. 研究成果

(1) 単分子 DNA の力学的非可逆応答と分子内摩擦の発見

DNA は直径(2nm)に比べて全長が極めて長い。そのため、セミフレキシブル高分子の理想的なモデルとして探求する価値がある。また、荷電高分子であるため溶液中のイオンの価数や濃度を変えることにより1分子でもランダムコイル状態と凝集した状態の間で相転移を起こすことが知られている。したがって、凝縮したDNA分子が外部から加えられた力に対してどのように応答し、構造変化を起こすかを定量的に測定することでDNAの凝縮相転移に関する知見が得られることが期待される。この実験では単分子DNAの両端にビーズを取り付け、レーザーピンセットにより伸張・収縮を繰り返すことで非可逆仕事の速度依存性を測定した。その結果、行きと帰りのヒステリシス(非可逆仕事)は、伸張速度に比例して増大することが明らかとなった。これは第一に、戻り過程の収縮時にDNA凝縮に時間遅れが生じるためであるが、伸張時のみの力の平均値も伸張速度に比例して増加することから、DNAの伸張時のエネルギー散逸の起源に関する知見を与えるものである。論文ではKramerの速度論による解析と内部摩擦が速度に比例する可能性の2つを指摘した。



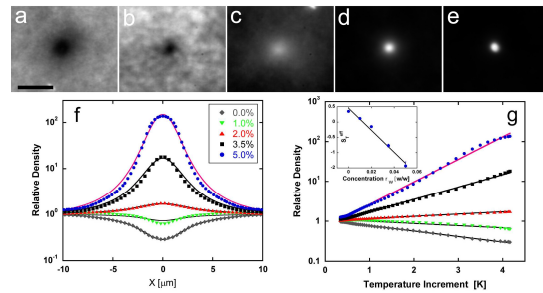
(2) 熱泳動によるDNA単分子の操作と伸張方法の開発

温度勾配中での物質の拡散(熱泳動: Thermophoresis)は、古くから知られた現象で通常、線形非平衡熱力学で扱われる。近年、コロイドやミセル、高分子などMacromoleculeの熱泳動が定量的に測定され、理論的取扱も進展している。我々は、単一粒子や単

一分子を用いて熱泳動の過程を測定し、熱泳動によって単一分子に働く力の測定や熱泳動による単一分子の操作を目指して実験を行った。その結果、単一分子 DNA を熱泳動により引き伸ばし、構造変化を引き起こすことができることを実証し、熱泳動によって DNA モノマーに働く力の測定に成功した。片端または両端を基盤に固定した DNA の近傍にレーザーを集光させ、基盤にレーザー光を吸収させることにより局所的に $1^{\circ}\text{C}/\mu\text{m}$ 程度の温度勾配を作る装置を実現した。その結果、コイル状態にある λ DNA が全長の 1/2 程度まで伸張され、両端固定の場合には温度勾配に垂直に円弧状の形態をとることが明らかになった。WLC モデルとの比較から熱泳動による力は 1 分子当たり 1-2pN と推定された。

(3) タンパク質一分子のアンフォールディング過程における非線形応答の観測
比較的良く知られている酵素である SNase (Staphylococcal Nuclease) について、原子間力顕微鏡 (AFM) を用いて両末端から伸張して力学的に変性させ、伸びと力の応答曲線を得ることにより、複数の準安定な中間状態が存在することを確認した。また、一度伸張したタンパク質を段階的に緩和させる手法により、変性状態から天然構造へと折り畳まれる過程を観測することに成功した。その結果、SNase の変性過程は準安定な部分構造が独立的にふるまうことで、複数の並列な変性経路が確率的に存在しうることを明らかにした。また、緩和過程は変性過程と比べるとより規則的であり、経路の並列性が小さいことが確認され、これまで理論的に示唆されていたタンパク質の変性経路の「並列性」を示す証拠を得た。

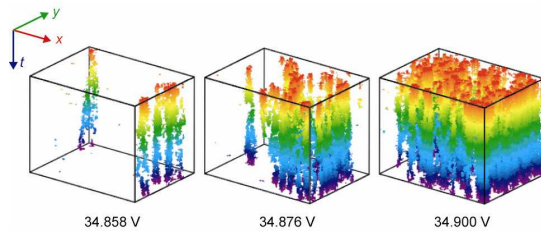
(4) 非平衡定常状態における新しい関係式の実験的検証に成功
ここ数年で非平衡統計力学の分野の様相は一変した。例えば、非平衡状態に関する Fluctuation Theorem や Jarzynski 等式の発見は、従来は理論的扱いが困難であった小さな系や非線形領域での揺らぎに関して新しい切り口を提供するものである。ソフトマターは微小な外力に対して大きな応答とゆらぎを示すため、これら非平衡の新理論を検証し応用する格好の舞台である。我々は、非線形系の非平衡定常状態に関して最近提案された Harada-Sasa (H-S) 等式をコロイド粒子系に適用し、レーザーピンセットで粒子をドライブさせて非平衡定常状態を実現し、この関係が成立していることを実験的に初めて検証した。さらに高分子溶液中のコロイド粒子系においてもこの関係式の成立を高精度で実証し、高分子溶液中のコロイドの運動が記憶効果を持つ一般化ランジュバン方程式



で記述される実験的証拠を与えた。H-S 等式の右辺である速度の相関関数と応答関数の差と左辺のエネルギー散逸が各周波数で良く一致する結果を得た。

(5) 非平衡枯渇効果の発見とコロイド粒子の新しいマイクロマニピュレーション法
レーザートラップは光の運動量の変化を利用しており、水溶液中での微小な物体やコロイド、細胞の操作など多方面に応用されている。一方、レーザーピンセットには制限も多く、溶液との屈折率の違いが必要であり、DNA のように不定形のものにはトラップ困難である。我々は溶液中に低濃度の高分子を溶かし、レーザーにより局所的に温度勾配を作ることにより、ナノ粒子、DNA、細胞など様々な物体がトラップでき、レーザーにより濃縮したり、移動したり、操作できることを示した。種々の実験と理論解析の比較から、この現象は熱泳動による高分子の枯渇効果 (Depletion Effect) によって誘起されたトラップ力であることを明らかにした。集光したレーザーをクロムコートした基板に吸収させることにより、局所的に $1^{\circ}\text{C}/\mu\text{m}$ 程度の温度勾配を形成すると、正の熱拡散係数を持った高分子は低温領域に泳動し、空間的に不均一な分布を形成する。この分布は温度上昇に対して指数的に減少し理論と一致する。一方、微小粒子の周りには高分子が侵入できない Depletion Layer があることが知られており、コロイドや Macromolecule が接近したときに働く枯渇力 (Depletion Force) の原因としてよく知られている。普段はこの力は等方的で釣合っており現れることはない。しかし、熱泳動によって高分子の濃度分布の対称性が破れると濃度勾配に応じて微粒子に力が働き、微粒子は高分子の濃度が最も低い中心部にトラップされることを見出した。実験からトラップ力は高分子の濃度に比例し、微粒子の濃度分布は理論的予測と良く一致することからトラップがエントロピー力に起因することを示した。また、これらの結果は流体効果を考慮すると定量的に説明できることを理論的に示すことに成功した。

(6) Directed Percolation 転移と履歴現象におけるユニバーサリティーの初の実験的検証



吸収状態がある系の相転移は、Directed Percolation (DP) と呼ばれ、非平衡系における相転移の普遍的なクラスとして知られており、物理・化学・生物等多くの分野で理論的研究が行われてきた。しかし、DP 転移の実験による十分な検証は存在しなかった。我々は、液晶中に生じる乱流・乱流転移の間欠性に着目し、従来謎とされてきたヒステリシス転移が DP 転移と関わっていることを見出し、従来に比べ格段にシステムサイズが大きく統計性の高い実験を行い、12 個の臨界指数と 8 つのスケールリング関係式のすべてが高精度で DP クラスの指数に一致することを始めて示し、DP 転移が現実存在することを実証した。これまで理論的には多くの研究が存在したが、定量的に比較可能な実験は存在せず、実験系との対応に疑問が持たれていたが、この実験により DP が自然界に存在することが示された。

(7) 液晶乱流状態に表れるランダム界面のゆらぎの普遍性の発見

ランダムに成長する界面を記述する方程式として KPZ 方程式が知られているが、これまで定量的に比較できる実験が存在しなかった。我々は、液晶乱流中のトポロジカル欠陥が作る乱流の界面のスケールリング指数が KPZ ユニバーサリティ・クラスに一致するだけでなく、界面のゆらぎ分布が理論から予想されるランダム行列の最大固有値分布と一致することを初めて実証することに成功した。

(8) 垂直加振されたサスペンション系における新規の界面不安定性の発見

ジャミング点近傍のコロイドやコーンスタッチ、粉体粒子と液体の混合系（濃厚サスペンション）は、外場や流動場の下で最初 Shear Thinning を起こし、高いシア状態では Shear Thickening を起こすことが知られており、それに対応して様々な不安定現象が観測されることが期待される。我々は、粉体粒子の粒径、液体の粘性、充填率などを変えて加振速度を変化させることにより流体界面に起こる新規の不安定現象を発見し、その全体像を明らかにした。

(9) 細胞運動における形態変化と並進運動の特徴付けと規則パターンの発見

自ら動くアクティブソフトマターを実現しようとする、細胞運動はアクティブマター

の究極的なモデルの一つとなる。本研究では、細胞性粘菌のアメーバ運動に焦点を当て、細胞の变形運動と並進運動がどのように関連しているか明らかにする目的で研究を行った。細胞の形態変化のダイナミクス解析から、約 70% 以上の变形パターンが直進、回転、振動などの規則的なパターンに分類できることを、クラスター解析により明らかにした。また、それらの規則的なパターンは細胞内のミオシンの局在や PTEN, PI3K などの分子の局在と対応しており、規則パターンの切り替えにより重心運動の制御が行われている可能性を示唆する結果を得た。

(10) 細胞運動における 3 次元力測定に成功
粘菌アメーバ細胞を用いて、単一細胞が発生する力の 3 次元分布の測定に成功した。その結果、垂直方向の力は水平方向のそれとほぼ等しい大きさであることを明らかにした。

(10) 変形を伴って運動する物体の運動論
変形を伴って運動するドメインを記述する方程式を導出し、分岐現象や複雑な運動形態の発生を明らかにした。

(11) 光をエネルギーに自己駆動するヤヌス粒子を実現し、その原理を解明
マイクロメートルサイズの球形粒子の片側を金コートすることで、一様な光照射によって自己推進するマイクロ粒子を実現した。また、ヤヌス粒子が作る局所的な温度勾配によって推進する自己熱泳動現象のメカニズムを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① H.R. Jiang, H. Wada, N. Yoshinaga, and M. Sano*, “Manipulation of Colloids by a Nonequilibrium Depletion Force in a Temperature Gradient”
Phys. Rev. Lett., Vol. 102, 208301-1 - 208301-4 (2009)
- ② Y.T. Maeda*, J. Inose, M. Y. Matsuo, S. Iwaya, and M. Sano, “Ordered Patterns of Cell Shape and Orientational Correlation during Spontaneous Cell Migration”, PLoS ONE, Vol. 3, e3734-1 - e3734-14 (2008)
- ③ K.A. Takeuchi, M. Kuroda, H. Chaté, and M. Sano, “Directed Percolation Criticality in Turbulent Liquid Crystals”, Phys. Rev. Lett. 99, 234503 (2007)
- ④ S. Toyabe*, H.R. Jiang, T. Nakamura, Y. Murayama, and M. Sano*, Experimental Test of a New Equality: Measuring Heat

Dissipation in an Optically Driven Colloidal System, Phys. Rev. E., Vol. 75, 011122-1 - 011122-4 (2007)

- ⑤ H.-R. Jiang and M. Sano*, "Stretching Single Molecular DNA by Temperature Gradient", Appl. Phys. Lett., Vol. 91, 154104-1 - 154104-4 (2007)

[学会発表] (計 22 件 : 招待講演のみ)

- ① Masaki Sano: Cell Locomotion: Experiments and Modeling, International Workshop "Emerging Topics in Nonlinear Science" (Sep. 12-18, 2010), Goldrain, Italy.
- ② Masaki Sano: Tunable Thermophoresis of Colloids using Nonequilibrium Depletion Effect, APCTP Workshop on Chemi-Thermo-EM Phoresis in Complex Fluids (Aug. 25-28, 2010), Pohang, Korea.
- ③ Masaki Sano*, Shoichi Toyabe, and H. R. Jiang, Out of Equilibrium Microsystems: Making Micro-swimmers and Wheels, Self-organization and dynamics of active matters (Jan. 25-30, 2009), Paris, France.

[図書] (計 1 件)

佐野雅己、自己組織化ハンドブック第 5 章 1 節、流体「流体系における自己組織化」、株式会社エヌ・ティー・エス, pp. 219-223, 2009/11/13

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称 : 粒子の操作方法およびその装置
発明者 : 佐野雅己, 江宏仁
権利者 : 国立大学法人東京大学
種類 : 特願
番号 : 2008-212294
出願年月日 : 2008/8/20
国内外の別 : 国内

名称 : Optical Trapping, Manipulation, and Accumulation of Micro and Nano Scale Objects Using Thermal Gradient Induced Depletion Force
発明者 : Masaki Sano and Hong-ren Jiang
権利者 : The University of Tokyo
種類 : 米国仮出願
番号 : US61/068,269
出願年月日 : 2008/3/05
国内外の別 : 国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://softmatter.jp/>

http://daisy.phys.s.u-tokyo.ac.jp/index_jp.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐野 雅己 (SANO MASAKI)
東京大学・大学院理学系研究科・教授
研究者番号 : 40150263

(2) 研究分担者

村山 能宏 (MURAYAMA YOSHIHIRO)
東京農工大学・大学院工学研究院・准教授
研究者番号 : 60334209
2006、2007、2010 年度 研究分担者

(3) 連携研究者

村山 能宏 (MURAYAMA YOSHIHIRO)
東京農工大学・大学院工学研究院・准教授
研究者番号 : 60334209
2008 年度 連携研究者

原田 崇広 (HARADA TAKAHIRO)
東京大学・大学院理学系研究科・講師
研究者番号 : 80432152
2009 年度 連携研究者