

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：16102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K17590

研究課題名(和文) 混み合った環境下における拡散性の揺らぎと間欠的探索

研究課題名(英文) Fluctuating diffusivity and intermittent search in crowded environment

研究代表者

宮口 智成 (Miyaguchi, Tomoshige)

鳴門教育大学・大学院学校教育研究科・准教授

研究者番号：10367071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：主要な結果は以下の4点である。(1) 一分子計測実験においてよく用いられる時間平均二乗変位(TMSD)を、2階のテンソル量に拡張した。このTMSDテンソルの相関関数を用いて、拡散性の「大きさ揺らぎ」と「方向揺らぎ」を同時検出する手法を提案した。(2) このテンソル時系列解析手法を、4つの高分子モデルに適用した。その結果、これらのモデルが互いに異なる拡散性揺らぎを示すことが分かった。(3) 拡散係数が2状態間で揺らぐランジュバン方程式の解析を行った。(4) 15種類のブラウン粒子(マクロ分子)から構成される粗視化細胞質モデルにおける拡散性の低減理論を構築した。

研究成果の概要(英文)：The main results consist of four points. (1) The time averaged mean square displacement (TMSD), which is frequently used in single-particle-tracking experiments, is generalized into a second-order tensor (a TMSD tensor). Using correlation functions of this TMSD tensor, a novel method to detect "magnitude" and "orientation" fluctuations of diffusivity from trajectory data is proposed. (2) This TMSD tensor analysis is applied to four fundamental polymer models, and it is found that these models exhibit qualitatively different types of the fluctuating diffusivity. (3) A Langevin equation with diffusivity fluctuating between a fast and a slow diffusive state is analytically studied, and it is shown that the TMSD analysis can be used to detect the fluctuating diffusivity. (4) A coarse-grained model of a bacterial cytoplasm (a poly-disperse colloidal suspension with and without hydrodynamic interaction) are studied, and a theoretical prediction for reduction of diffusivity is derived.

研究分野：統計物理学

キーワード：ブラウン運動 拡散性の揺らぎ 混み合い

1. 研究開始当初の背景

拡散性の揺らぎ 近年、細胞内マクロ分子(タンパク質分子など)の一分子計測実験において、拡散定数が時間的に揺らぐ現象が多数報告されている(Golding & Cox, PRL 2006; Jeon et al., PRL 2011)。こうした「拡散性の揺らぎ」の起源として、細胞内におけるマクロ分子の混み合い効果や、非特異的な結合の効果が重要であると予想されている(Parry et al., Cell 2014; Miyaguchi & Akimoto, PRE)。

間欠的探索 一方、拡散定数の間欠性を利用した、間欠的探索と呼ばれる確率的探索手法を用いると、目標物(ターゲット)を効率的に発見できることが指摘されている(Benichou et al., Rev. Mod. Phys. 2011)。ここで間欠的探索とは、2つの拡散モード(速い拡散状態と遅い拡散状態)を間欠的にスイッチさせながら、ターゲットを探索する方法をいう。このような間欠的探索は、単一の拡散定数で決まる通常の拡散(ブラウン運動)に比べて、より迅速にターゲットを発見できる。

2. 研究の目的

細胞内拡散において発見された「拡散性の揺らぎ」と、間欠的探索における「拡散定数の間欠性」は、全く異なる研究において独立に提案された概念であるが、実はどちらも同じ現象である。そこで、細胞内拡散においても「拡散性の揺らぎ」が、(探索の効率化などの)重要な役割をはたしていることが予想されている。

そこで、本研究課題の目的として、以下の2点を挙げる。まず、(1)このような「拡散性の揺らぎ」を特徴付けるための、時系列解析手法の確立である。特に、実験的に得られる限られた時系列データから、できるだけ多くの情報を抽出できることが望ましい。(2)また、2つ目の目的は、比較的単純な数理モデルの理論解析である。このような解析は、「拡散性の揺らぎ」の発生機構、およびその機能や役割(探索の効率化など)を解明するための基礎として重要である。

具体的には、(1)①従来の手法と比較して、拡散性揺らぎの情報をより多く抽出できる新しい時系列解析手法を提案した。さらに、②その手法をいくつかの代表的な高分子モデルへ適用することで、この時系列解析手法の有効性を確認した。

また、(2)①細胞質内の一分子計測実験で、2つの拡散状態の存在を示唆する結果が得られている(Parry et al., Cell 2014)。そこで、(そのような現象を記述する単純な理論モデルの例として)拡散係数が2状態間を揺らぐランジュバン方程式の詳細な理論解析を

行った。また、②細胞質における「拡散性揺らぎ」の起源を調べる準備として、細胞質の粗視化モデルにおける拡散性低減の理論および数値解析を行った。

3. 研究の方法

(1) 拡散性揺らぎのテンソル時系列解析手法

拡散性揺らぎの解析手法として、時間平均2乗変位(TMSD)の揺らぎ解析が幅広く行われてきた。具体的にはTMSDの相対標準偏差(RSD)を時系列から求め、その観測時間依存性を調べることで、拡散性揺らぎの特徴付けが行われている(これは時間平均量の分散なので、系のエルゴード特性とも密接に関係している)。

本研究ではTMSDを2階のテンソル量に一般化することで、より多くの情報を時系列データから抽出できることを示した。この方法は複数の高分子モデル(ラウスモデル・ジムモデル・レプテーションモデル・剛体棒状分子)の重心運動に適応され、それぞれの拡散性揺らぎの特徴が明確に区別できることを示した。

(2) 2状態更新理論

拡散性が揺らぐ単純な数理モデルとして、2状態ランジュバン方程式を詳しく調べた。これは拡散係数が2状態間(遅い拡散状態と速い拡散状態)を間欠的にスイッチングするランジュバン方程式である(細胞内の拡散現象について、このように拡散係数が2つの状態を取るという報告がある: Parry et al., Cell 2014)。

本研究課題では、このような2状態間遷移の解析のため、更新理論の一般化を行った(通常更新理論は1状態しか仮定していないため)。この2状態更新理論を用いて、2状態ランジュバン方程式のTMSDおよびそのRSD解析の理論を完成させた。また、これらの理論と数値実験結果との間に非常に良い一致が見られた。

(3) イベント駆動型シミュレーション法

これまで、連続時間ランダムウォークや上記の2状態ランジュバン方程式などの単純な数理モデルの理論解析が広く行われてきたが、細胞質内における拡散性揺らぎの起源を明かにするには、より詳細な数理モデルの解析が不可欠である。

本研究課題では細胞質の粗視化モデル(Ando & Skolnick, PNAS 2010)の数値実験も行った。特に、粒子間相互作用として剛体芯相互作用のみを仮定し、流体力学的相互作用を無視した場合について、イベント駆動型シミュレーション法(Scala, EPJS, 2013)

を用いて数値解析を行った。また、流体力学的相互作用を無視した場合および考慮した場合それぞれについて、線型応答理論を用いた理論解析を行なった。

4. 研究成果

(1) 拡散性揺らぎのテンソル時系列解析

① 拡散性揺らぎのテンソル時系列解析手法の提案

一分子計測実験 (Golding & Cox, PRL 2006; Jeon et al., PRL 2011) や、分子動力学計算 (Akimoto et al., PRL 2011) などにおいて、時間平均 2 乗変位 (TMSD) が広く用いられているが、本研究ではこの TMSD を 2 階のテンソル量に拡張した。この “TMSD テンソル” の相関関数 (4 階テンソル) を用いることで、「拡散性の大きさ揺らぎ」と「拡散性の方向揺らぎ」を同時に検出できる手法を提案した (従来から用いられている「ergodicity breaking パラメータ」では、「拡散性の大きさ揺らぎ」しか検出できなかった)。

具体的には、上記の 4 階テンソルから、2 つのスカラー相関関数 $\hat{\Phi}_1(\Delta, t)$ と $\hat{\Phi}_2(\Delta, t)$ を定義し、これらの量によって「拡散性の大きさの揺らぎ」と「拡散性の方向揺らぎ」がそれぞれ特定できることを示した。また、系が等方的な場合は、この 2 つのスカラー相関関数によって上記の 4 階テンソルが完全に特徴付けられることも分かった (このことは等方弾性体が 2 つのスカラー量、例えばボアソン比とヤング率、で特徴付けられることと数理的には等価である)。

さらに、これまで「拡散性の方向揺らぎ」を調べるには、分子の方向を観測するか、初期配向を揃える必要があるため (すなわち、非平衡初期アンサンブルを準備する必要があるため)、高度な技術が必要であったが、今回提案した時系列解析手法では、平衡状態における並進運動の時系列データのみから「拡散性の方向揺らぎ」を調べることができ点が特徴である。

② 高分子モデルの重心運動のテンソル時系列解析

上記のテンソル時系列解析手法を用いて、4 つの高分子モデル、ラウスモデル、ジムモデル、レプテーションモデル、剛体棒状分子の重心運動の拡散性揺らぎを調べた。これらは基本的な高分子モデルである。すなわち、ラウスモデルとジムモデルは希薄溶液中の高分子に対するモデルであり (ジムモデルでは流体力学的相互作用が考慮される)、レプテーションモデルは絡み合った高分子溶液中の

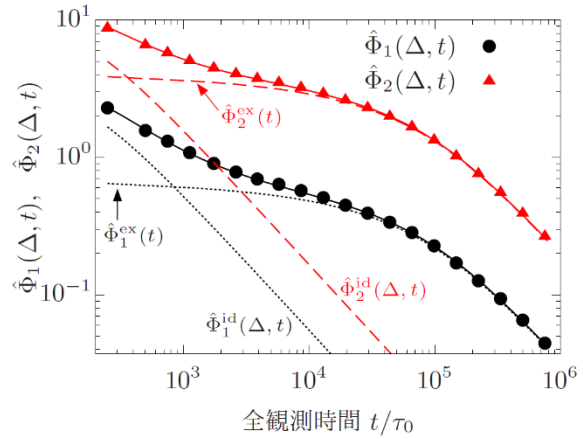


図 1: レプテーションモデルに対するスカラー相関関数 $\hat{\Phi}_1(\Delta, t)$ (●) と $\hat{\Phi}_2(\Delta, t)$ (▲) vs 全観測時間。 $\hat{\Phi}_1(\Delta, t)$ は「拡散性の大きさ揺らぎ」を特徴付けており、 $\hat{\Phi}_2(\Delta, t)$ は「拡散性の方向揺らぎ」を特徴付けている。どちらの相関関数にも、プラトー領域が見られるが、このようなプラトー領域の存在が、「拡散性の大きさ揺らぎ」と「方向揺らぎ」が存在することをそれぞれ示している。2本の点線 (黒色) は理論解析の結果であり、拡散性揺らぎとは無関係な寄与 (ideal part) と、拡散性揺らぎからの寄与 (excess part) を表す。これら 2 つの寄与を足し合わせたものが実線 (黒色) である。同様に、2本の鎖線 (赤色) も理論解析の結果であり、拡散性揺らぎとは無関係な寄与 (ideal part) と拡散性揺らぎからの寄与 (excess part) を表す。これら 2 つの寄与を足し合わせたものが実線 (赤色) である。

単一高分子のダイナミクスを記述する。さらに、剛体棒状分子は non-flexible な高分子の簡単な例である。

テンソル時系列解析の結果、これらの高分子モデルの重心運動が互いに (定性的に) 異なる拡散性揺らぎを示すことが分かった (レプテーションモデルに対する結果を図 1 に示した)。この点において、本研究課題で提案したテンソル時系列解析手法は、従来から用いられてきた指標である「ergodicity breaking パラメータ」や「非ガウスパラメータ」より優れていると考えられる。というのも、上記の 4 つの高分子モデルの拡散性揺らぎは、これらのパラメータでは明確に区別できないからである。また、上記 4 つの高分子モデルに対する理論解析も行い、シミュレーション結果との良い一致が見られた (図 1 を参照)。

(2) 比較的単純な数理モデルの解析

① 2状態ランジュバン方程式における拡散性揺らぎの解析

細胞質内のマクロ分子拡散において、2つの拡散状態（速い拡散と遅い拡散）が存在することが一分子計測実験において示されている (Parry et al., Cell 2014)。そこで、拡散係数が2状態間で（非マルコフ的に）揺らぐランジュバン方程式の解析を行った。その結果、アンサンブル平均2乗変位 (EMSD) に一時的な劣拡散が生じることが分かった。また、TMSDのRSD解析を用いることで、「拡散性の大きさ揺らぎ」が軌道時系列データから特徴づけられることを示した（実際、EMSDやTMSDでは「拡散性の揺らぎ」を特徴付けることはできないことが分かった。すなわちRSDのような高次モーメントの情報が必須である。また、この系の場合、「拡散性の方向揺らぎ」が存在しないため、TMSDテンソルを用いる必要がない）。

具体的には、各状態における待ち時間分布をべき分布と仮定し理論解析を行った。また、初期アンサンブルとして、平衡および非平衡アンサンブルを仮定した。これらの結果は混み合った系における拡散現象の実験データを解析する上で非常に有用であると考えている。また、これらの解析を遂行するために、2状態更新理論の枠組みを構築したが、この理論は多方面の応用が期待できると考えられる（量子ドットの明滅や、イオンチャネルの開閉など、2状態モデルで記述される物理系・生物系が多数あるため）。

間欠的な探索の効率を明かにするには、このような2状態ランジュバン方程式の初通過時間解析が必須の課題である。残念ながら、今回の研究期間内にはそのような解析まで行うことができなかったが、本研究課題の成果はそのような解析の基礎として重要な役割をはたすことが期待できる。

② 細胞質の粗視化モデルにおける拡散性の低減

細胞質の粗視化モデルとして、15種類の球状ブラウン粒子（マクロ分子を粗視化したもの）から構成される多分散性のコロイドモデル (Ando & Skolnick, PNAS 2010) における拡散性の低減について解析した。主要な結果は以下の2点である。

④ まず、サイズが異なるブラウン粒子系（多分散性のコロイドサスペンション）において、排除体積効果による拡散係数の低減を理論的に導出した（粒子間の相互作用は剛体芯相互作用とした）。これは（全ブラウン粒子の）体積分率 ϕ に関して線形の理論である（すなわち、拡散係数 $D(\phi)$ を体積分率 ϕ の一次式で近似的に表わした。したがって、

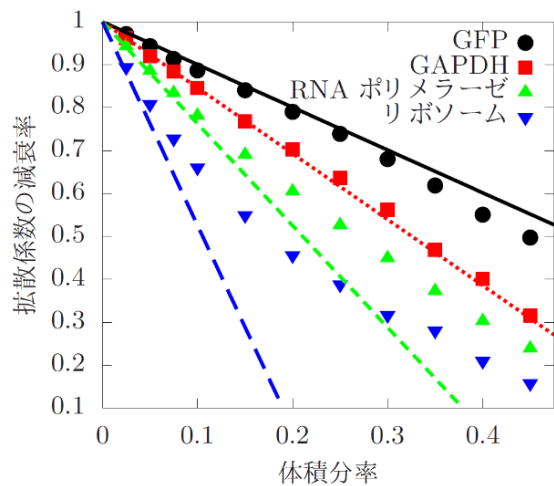


図 2: 拡散係数 $D(\phi)$ の低減率 vs 体積分率 ϕ (ただし、流体力学的相互作用が無い場合)。ここで、拡散係数 $D(\phi)$ の低減率とは希薄溶液中の拡散係数 $D(0)$ との比 $D(\phi)/D(0)$ を意味する。プロット (●, ■, ▲, ▼) は、細胞質の粗視化モデルの数値実験結果。実線 (GFP)・点線 (GAPDH)・鎖線 (RNA ポリメラーゼ)・長鎖線 (リボソーム) は線形理論の結果。緑色蛍光タンパク質 (GFP) のような小分子では理論と実験が良く一致するが、リボソームのような大分子では不一致が大きい。

この理論は低密度状態に対して精密に成立する。この結果によると、大分子の方が小分子より、拡散性の低減率が大きい（自然な結果であると考えられる）。

さらに、この理論を上述の細胞質の粗視化モデルに適用し、シミュレーション結果と比較した結果、高濃度状態まで比較的良く一致することが分かった (図 2 を参照。数値シミュレーション手法としてイベント駆動型アルゴリズムを採用した: Scala, EPJS, 2013)。また、この線形理論に対して、ヒューリスティックな修正を提案した [この理論では、 $D(\phi)$ は体積分率 ϕ の非線形関数として与えられる]。シミュレーションとの比較の結果、この修正理論はより高濃度まで適応できることが分かった。

⑥ 排除体積効果に加えて、ブラウン粒子間の流体力学的相互作用を考慮した場合の理論を構築した。さらに、この理論を細胞質の粗視化モデルに適用した。その結果、排除体積効果だけの場合よりも、拡散性の低減がより顕著になることを見出した（ただし、GFP などの比較的サイズが小さい分子に対してのみ。リボソームなどの大分子に対しては逆に拡散性の低減は抑制される）。このような流体力学的相互作用の重要性は、数値シミュレーションでは既に予想されていたが (Ando & Skolnick, PNAS 2010), 今回初めて理論的に

確認できたことは重要な成果であると考えられる。

また、拡散係数の低減への寄与として、3つの効果を具体的に導いた：流体力学的相互作用の効果（すなわち短時間拡散係数の低減の効果）、排除体積効果、濃度勾配の効果。このうち、拡散係数の低減への寄与が最も大きいのは流体力学的相互作用であることが分かった。一方、排除体積効果の寄与は、（流体力学的相互作用が無い場合と比較して）小さくなった。

これらの理論の結果 (a)および(b) を得るために粒子濃度が低いことを仮定している。したがって、現実の細胞質のような高濃度の系には適応できないはずである。そこで、今後の課題として、高密度状態まで適用可能な理論の構築が挙げられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 4 件)

- ① T. Miyaguchi, Elucidating fluctuating diffusivity in center-of-mass motion of polymer models with time-averaged mean-square displacement tensor, 査読有, Physical Review E, 96, 2017, 042501-1-042501-15.
DOI:<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.96.042501>
- ② 宮口 智成, 拡散性が揺らぐランジュバン方程式と時間平均二乗変位テンソル, 査読有, 分子シミュレーション研究会会誌「アンサンブル」, 18, 2016, 155-158.
DOI:<https://doi.org/10.11436/mssj.18.155>
- ③ T. Miyaguchi, T. Akimoto and E. Yamamoto, Langevin equation with fluctuating diffusivity: A two-state model, 査読有, Physical Review E, 95, 2016, 012109-1-012109-21.
DOI:<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.95.012109>
- ④ T. Uneyama, T. Miyaguchi, and T. Akimoto, Fluctuation analysis of time-averaged mean-square displacement for the Langevin equation with time-dependent and fluctuating diffusivity, 査読有, Physical Review E, 92, 2015, 032140-1-032140-18.
DOI:<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.92.032140>

〔学会発表〕 (計 8 件)

- ① 宮口 智成, 不均質なブラウン粒子系における拡散性の低減と細胞内拡散現象への応用, 日本物理学会・第 73 回年次大会, 東京理科大学 (千葉県・野田市), 2018 年 3 月 25 日.
- ② T. Miyaguchi, Anomalous diffusion and fluctuating diffusivity, Nonlinear seminar, Tokyo Metropolitan Univ. (東京都・八王子市), July 10, 2017.
- ③ 宮口 智成, 不均質なブラウン粒子系における拡散性の低減, 鳥取非線形研究会 2017, 鳥取大学 (鳥取県・鳥取市), 2017 年 12 月 21 日.
- ④ 宮口 智成, 混み合った環境下における拡散性の低減と揺らぎ, 非線形・複雑系シンポジウム, 鳴門教育大学 (徳島県・鳴門市), 2017 年 9 月 4 日
- ⑤ 宮口 智成, 高分子モデルの重心運動における拡散性の揺らぎ, 鳥取非線形研究会 2016, 鳥取大学 (鳥取県・鳥取市), 2016 年 11 月 15 日.
- ⑥ 宮口 智成, 拡散性が揺らぐランジュバン系の解析”, 鳥取非線形研究会 2015, 鳥取大学 (鳥取県・鳥取市), 2015 年 12 月 16 日.
- ⑦ T. Miyaguchi, Langevin equation with fluctuating diffusivity, KIAS Workshop on Anomalous Dynamics in Biological Systems, Korea Institute for advanced Study, Seoul (Korea), September 4, 2015.
- ⑧ 宮口 智成, ランダムポテンシャル中のシングルファイル拡散, Advanced institute for Complex Systems (AICS) 研究会: 非平衡・非線形現象の数理, 早稲田大学 (東京都・新宿区), 2015 年 4 月 25 日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮口 智成 (MIYAGUCHI, Tomoshige)

鳴門教育大学・学校教育研究科・准教授

研究者番号: 10367071