

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04277

研究課題名(和文) 単一分子計測法の高度化による高分子液体のナノ計測とナノ-マクロ物性値間の関係解明

研究課題名(英文) Study on relation of nano and macro scale polymer dynamics using improved single-molecule tracking method

研究代表者

松田 佑 (Matsuda, Yu)

早稲田大学・理工学術院・准教授(任期付)

研究者番号：20402513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：高分子の年間生産量は国内だけでも1000万トンを超え、その成型加工時の高効率化による省エネルギー効果は非常に大きい。高分子材料製品の製造の高度化・高効率化につなげる基盤構築を最終目標に見据え、本研究では、高分子材料製品の加工過程において重要な硬化過程に関して、分子スケールでの熱物性評価を実施し、これとマクロに計測される熱物性データとの関係を明らかにすることを目的とした。具体的には、単一分子計測(SMT)を実施した。巨視的にみると粘度が一様に上昇していくような高分子膜系において、SMTで計測される微小スケールでは粘性分布に空間的な不均一性が現れていることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高分子の硬化過程におけるSMT計測を実施した。巨視的には粘度が一様に上昇していくような系において、SMT計測のスケールでは粘性分布に空間的な不均一性が現れていることが分かった。またこのように現れる膜中の粘度の高低分布をみると、柔らかい領域、硬い領域がそれぞれクラスターを形成しており、これらの相関長の経時変化を解析することで不均一分布の性質を調査した。微細なスケールにおける分子個々の熱運動が、マクロスケールで計測される物理量とどのように関係付けられるかに関しては学術的にも非常に興味深い課題であると考えられると同時に、高分子材料製品の製造の高度化・高効率化につなげる基盤構築に有用な知見となる。

研究成果の概要(英文)：The domestic production of plastics has been over 10 million tons. The improvement of the efficiency of the production process is important for energy saving. The comprehensive understanding of curing process of polymers is essential for the development efficient polymer production process. In this study, we investigated the thermophysical properties of polymer layer during curing process at the single-molecular scale using single molecule tracking (SMT) method. The SMT method enables us to investigate or diffusion coefficient or the viscosity of the polymer in which the probe molecule travels. As a result, we found that there were some diffusive states in the polymer layer investigated in this study.

研究分野：熱流体工学

キーワード：単一分子計測 熱物性 機械学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1930年代に高分子説が確立されてから80余年の間に、高分子の生産量は、金属の生産量をしのご、日常生活において非常に多くの高分子材料製品が使用されている。高分子の年間生産量は国内だけでも1000万トンを超え、その成型加工時の高効率化による省エネルギー効果は非常に大きい。また近年、数十nmサイズの微細加工技術として大きな注目を集めるナノインプリントにおいては、高分子膜に微細パターンを形成する機会が多い。このため、高分子硬化過程における熱物性の振舞いを詳細に理解することで、高分子製品の製造過程やナノインプリントなどの微細加工の高度化や高効率化・高信頼性が可能と考えられている。特に、ナノインプリントなどの微細加工技術においては、高分子膜の熱物性値の空間的な一様性が加工における品質や歩留まりに大きく影響すると考えられることから、微細なスケールでの熱物性評価に関する研究は重要である。また、微細なスケールにおける分子個々の熱運動が、マクロスケールで計測される物理量とどのように関係付けられるかに関しては学術的にも非常に興味深い課題であると考えられ、これに関しても取り組んだ。

2. 研究の目的

高分子材料製品の製造の高度化・高効率化につなげる基盤構築を最終目標に見据え、本研究では、高分子材料製品の加工過程において重要な硬化過程に関して、分子スケールでの熱物性評価を実施し、これとマクロに計測される熱物性データとの関係を明らかにすることを目的とした。本研究では、具体的には単一分子計測法 (Single-Molecule Tracking; SMT) により、粘度が一様に上昇していくような高分子膜系において空間的な粘性分布の構造を調査することを目的とした。

また、SMT計測データにおける解析能の向上を目指し、機械学習の手法を融合した新たな解析手法の提案を行った。従来の解析手法ではデータ処理の過程における平均化処理のために得ることが難しかった、1つの分子軌跡中での状態変化を検出可能とすることを目指した。

3. 研究の方法

(1) SMT計測データの解析手法の提案

現在のSMTでは、プローブ分子の移動量を2乗し平均化した平均二乗変位 (Mean Squared Displacement; MSD) によるデータ解析が主に行われている。しかし、このMSD解析はいくつか問題点がある。例えばMSD解析では、時間の関数としてのMSDが直線か曲線かで、プローブ分子の拡散運動のモード (通常拡散, 異常拡散など) を判別し、その傾きから拡散係数を算出するに留まり、軌跡データが平均化されてしまう。また、十分なサンプル数がない場合はデータのバラつきが大きく、有意な情報を得ることが難しく、実際のSMT計測においては、プローブ分子の退色などにより十分な数のサンプルを確保することが難しい。著者らは、これまでに従来のMSD解析では使用されていない、SMT計測画像に含まれる各分子の移動方向、位置関係などの豊富な情報を有効に活用した特徴量の組み合わせを用いた解析が可能であることを示してきた。本研究では、機械学習の手法を用いることで、状態変化 (ここでは分子の拡散係数/高分子膜の粘度) を検出する手法の提案を実施した。具体的にはSMT計測データに対して、機械学習の手法の中でもクラスタリングに用いられる混合ガンマモデルと、状態遷移推定に用いられる隠れマルコフモデルをハイブリットした手法の提案を行った。混合ガンマモデルでは、SMT計測データ中の各分子の有する拡散係数をクラスタリングし分子運動の運動状態数を推定する (拡散係数と高分子膜の粘度は互いに逆数の関係にある)。その後、隠れマルコフモデルでクラスタリングされた状態間の遷移を推定する、すなわち分子軌跡内において拡散状態間の遷移を推定する。

(2) 硬化過程にある高分子膜のSMT計測

本研究では、高分子の硬化過程の単一分子 (SMT) 計測を実施した。具体的には、試料 (高分子膜サンプル) 中に、蛍光分子をプローブ分子として極微量混入し、個々のプローブ分子の熱運動を計測・解析することで試料のミクロな粘度分布を算出した。蛍光分子の熱運動は、倒立顕微鏡を用い、これに共焦点スキャナユニットとEM-CCDカメラを取り付けて計測した。

4. 研究成果

(1) SMT計測データの解析手法の検証

提案したSMT計測データの解析手法の検証を実施するために、ランジュバン方程式を用いた数値シミュレーションによって状態を規定した分子軌跡を準備し、各条件下での提案手法による解析の正答率を評価した。分子軌跡は、

$$\mathbf{r}(t_{j+1}) = \mathbf{r}(t_j) + \sqrt{2D\Delta t}\xi(t_j) \quad (1)$$

によって生成した。ここで、 $\mathbf{r}(t_j)$ は時刻 $t_j (= j\Delta t)$ での粒子位置ベクトル、 D は拡散係数、 Δt は時間刻み、 j は時間ステップ数、 ξ は各成分間での相関がない、平均1、分散0の正規乱数である。上式を用いて、無次元時間刻み $\Delta t = 0.04$ の粒子軌跡を準備した。各粒子軌跡は、無次元化した拡散係数が1および4の拡散状態間を遷移確率5%で遷移し、95%は現在の拡散状態に留まるとし

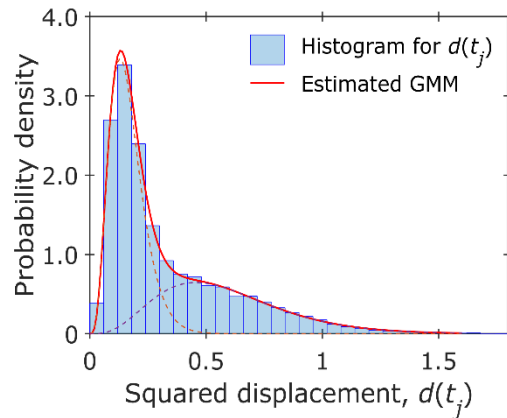


図1 混合ガンマ分布による拡散状態数推定の例

ヒストグラムは2乗変位を表し、混合ガンマ分布の推定結果を赤線で表す。点線は混合ガンマ分布を形成するガンマ分布を表す。

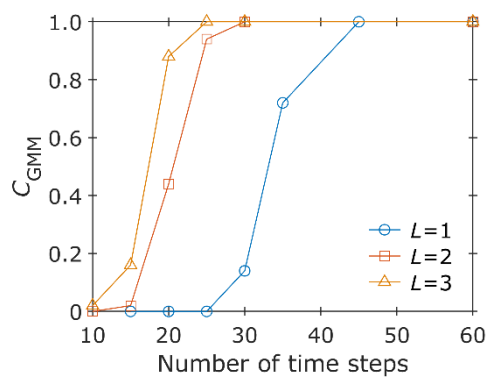


図2 混合ガンマ分布による拡散状態数推定の正答率

でシミュレートした。このように条件を規定した軌跡を準備して解析することで、すなわち正解が分かっているデータの解析を実施することで提案手法の有効性が評価可能となる。

本研究では、まず混合ガンマ分布を用いることで、拡散状態数の推定を行った。推定にあたっては、まず SMT 計測データにおいて入手される各時刻における各時刻での軌跡位置情報から、粒子の各タイムステップ間の 2 乗変位を計算し、2 乗変位の値に対する確率密度分布を算出する。この確率密度分布に対して、拡散状態数を 1, 2, 3... と順に変化させながら混合ガンマ分布に基づき最尤推定法によりフィッティングを行った。一般に状態数が多いほど確率密度分布に対する当てはまりがよくなる。しかし、これにはパラメータがオーバーフィッティング(過学習)も含まれるため、オーバーフィッティングを避ける目的でベイズ情報量規準 (Bayesian information criterion; BIC) を計算した。各状態数に対して BIC が得られるが、この BIC を最小にする状態数を、与えられた確率密度分布を最もよく表現するフィッティング、すなわちその軌跡に対する拡散状態数として採用することとした。ブラウン運動では、粒子がランダムに運動するために、同一の拡散状態にあっても 2 乗変位は非常に大きな値を取ったり小さな値を取ったりする。そこでこの影響を抑えるために、本研究では前後のタイムステップの 2 乗変位との平均化処理を行った。ただし平均化するタイムステップ数が多くなると、状態間遷移の影響も平均化され検出しにくくなるために注意が必要である。本研究では、平均化するタイムステップ数を $2L+1$ として平均化したタイムステップ数の影響を評価した。図2に50回の推定による正答率を示す。解析に用いるタイムステップ数が多い(実験で得られる軌跡のタイムステップが多い)ほど、また平均化するタイムステップ数が多いほど正答率が高くなることが分かった。

次に、混合ガンマ分布によって予測された状態数をもとに隠れマルコフモデルによって、数値シミュレーションした軌跡の拡散状態間の遷移のようす、さらにはその遷移確率(数値シミュレーションでは 0.05 に設定)が正しく推定できるかどうか調査を行った。結果の典型的な例を図3に示す。また正答率に関しては、タイムステップ数が多くなるほど正答率も高くなり、また遷移確率も正しく推定できることが分かった。以上から、軌跡の時間ステップ数が多ければ高い正答率を示すことが分かり、また混合ガンマモデルにクラスタリングが妥当に行えれば、状態間遷移は隠れマルコフモデルにより非常に正確に推定できることが分かった。

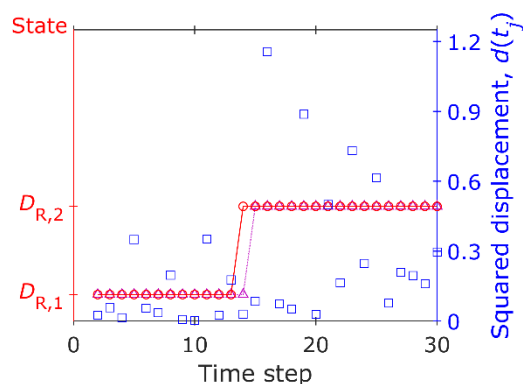


図3 隠れマルコフモデルによる拡散状態遷移の推定例
 左軸に拡散状態を，右軸に2乗変位を示す．推定された状態のパスを赤丸で，軌跡生成プログラムの設定を赤三角で示した．

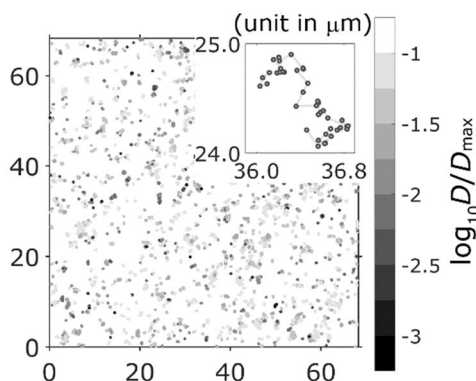


図4 SMT 計測例．
 カラーバーは拡散係数を示す．
 また一つの軌跡を拡大した例を挿入図として示している．

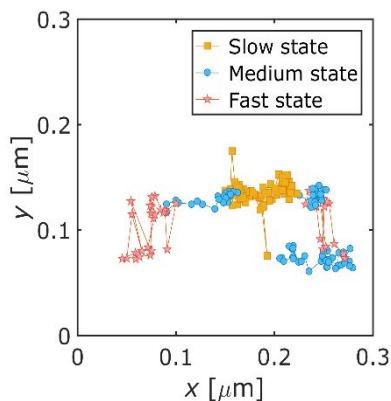


図5 SMT 計測データに提案手法を用いて解析した結果の例．
 拡散状態数を3として推定．拡散状態数は混合ガンマ分布によって推定．

(2) 硬化過程にある高分子膜の SMT 計測

SMT 計測の典型的な例を図4に示す．図4から分かるように，高分子膜内において粘性分布（ストークス・アインシュタインの関係式より，拡散係数の逆数は粘性率に比例する）の不均一性が存在する様子が確認できる．このような不均一性は，硬化過程の初期においては小さく，そ

の間で大きく、最終過程でまた不均一性が小さくなる様子が観察された。またこのように現れる膜中の粘度の高低分布をみると、柔らかい領域、硬い領域がそれぞれクラスターを形成している様子が確認でき、これらの相関長の経時変化を解析することで不均一分布の性質の調査を実施した。

また、(1)で提案した機械学習を用いた解析手法を用いて、実際の SMT 計測の実験データの解析を実施した。具体例として、ひとつのプロープ分子軌跡に注目して解析を実施した結果を図 5 に示す。図 5 では、各タイムステップにおいて粘性の高・中・低のどの箇所を運動しているかが推定されプロットされている。以上のように、従来の解析手法では困難であった、ひとつのプロープ分子軌跡内でのデータ解析が可能であることを実証した。また、上記の硬化過程にある高分子膜での SMT 計測データにこれを適用することで、一つの分子軌跡の中においても不均一性が現れることを確認した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Y. Matsuda, I. Hanasaki, R. Iwao, H. Yamaguchi, T. Niimi, Estimation of diffusive states from single-particle trajectory in heterogeneous medium using machine-learning methods, Physical Chemistry Chemical Physics, Vol. 20, 2018.9, pp. 24099-24108, 査読有.
DOI: 10.1039/C8CP02566E

〔学会発表〕(計 9 件)

R. Iwao, Y. Matsuda, H. Yamaguchi, T. Niimi, Observation of PDMS curing process using SMT, The 15th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2018), 2018.

R. Iwao, Y. Matsuda, H. Yamaguchi, T. Niimi, Analysis of Curing Behavior of PDMS layer at Single-Molecule Level, International Conference on Materials and Systems for Sustainability, 2017.

R. Iwao, Y. Matsuda, H. Yamaguchi, T. Niimi, Single-particle diffusion measurement in a PDMS layer during curing process, 4th International Forum on Heat Transfer, 2016, 査読有.

R. Iwao, Y. Matsuda, H. Yamaguchi, T. Niimi, Visualization measurement of nanoparticle diffusion in a PDMS layer during curing process, The 27th International Symposium on Transport Phenomena, 2016, 査読有.

安倍悠朔, 松田佑, 単一分子軌跡データからのデータ抽出手法の提案, 第 14 回学際領域における分子イメージングフォーラム, 2019.

岩尾亮, 松田佑, 山口浩樹, 新美智秀, 単一分子軌跡計測による PDMS 硬化過程の解析, 第 46 回可視化情報シンポジウム, 2018.

松田佑, 花崎逸雄, 岩尾亮, 山口浩樹, 新美智秀, 単一分子計測解析における統計的機械学習の援用に関する研究, 日本機械学会年次大会 2018, 2018.

岩尾亮, 松田佑, 山口浩樹, 新美智秀, 単一分子計測法を用いた高分子ネットワーク内での分子拡散の観測, 可視化情報シンポジウム, 2017.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.matsuda.mmech.waseda.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：江上泰広

ローマ字氏名：(EGAMI, yasuihiro)

所属研究機関名：愛知工業大学

部局名：工学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：80292283

研究分担者氏名：新美智秀（～2018.10）

ローマ字氏名：(NIIMI, tomohide)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：工学研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：70164522

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。