

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：16102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K03417

研究課題名(和文)不均質なブラウン粒子系の数理解析と細胞内拡散現象への応用

研究課題名(英文) Theory of polydisperse colloidal suspension and its application to intracellular diffusion

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・教授

研究者番号：10367071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：(1)拡散性の低減：細胞質はマクロ分子で極めて混み合っている。このような混み合いの結果、細胞内マクロ分子の拡散性は希薄溶液中に比べ 1/10 程度まで低減することが報告されている。本研究課題では細胞質の粗視化モデルの理論的な解析を行い、拡散性の低減率を求めた。(2)非ガウス性と異常拡散：細胞内の比較的大きな分子は複雑な拡散性を示すことも、一分子計測実験により分かってきた。特に、異常拡散や非ガウス性などの特異な統計的性質を示すことが明らかになってきた。そこでこのような複雑な拡散現象を説明するため、新たな現象論的モデル(拡散性が揺らぐ一般化ランジュバン方程式)を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(1)拡散性の低減：細胞質の粗視化モデルの拡散性低減に関する最初の理論的な結果である。これらの結果はいまだ十分なものではないが、今後より精密化されることが期待される。このような理論解析の結果は細胞内輸送特性のより深い理解につながると考えられる。(2)非ガウス性と異常拡散：「拡散性が揺らぐ一般化ランジュバン方程式」はこれまで提案されてきた現象論的モデルと同様に、異常拡散と非ガウス性を共に再現する。それに加えて揺動散逸定理を満たすことから物理的な基礎付けも与えられている。この点から、細胞内拡散現象などを説明する理論モデルとして非常に有望であると考えている。

研究成果の概要(英文)：(1) Fluctuating diffusivity: Cytoplasm is crowded with macromolecules. Due to the crowding, diffusivity in cytoplasm is about 10 times less than that at infinite dilution. In this study, the reduction rate of diffusivity in a coarse-grained model of cytoplasm is derived. (2) Non-Gaussianity and anomalous diffusion: Single particle experiments have revealed that relatively large molecules in cytoplasm exhibit complex diffusion. In particular, intrinsic statistical properties such as non-Gaussianity and anomalous diffusion have been found. Therefore, a novel stochastic equation of motion (a generalized Langevin equation with fluctuating diffusivity) is proposed.

研究分野：統計物理学

キーワード：ブラウン運動 コロイド

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 拡散性の低減: 細胞質におけるマクロ分子 (タンパク質や RNA) の体積分率は約 35% もあり、極めて混み合っている。このような混み合いの結果、細胞内マクロ分子の拡散性は希薄溶液中に比べ 1/10 程度まで低減することが報告されている (Konopka, J. *Bacteriol.*, 2006)。このような著しい拡散性の低減は細胞質の粗視化モデルのシミュレーションでも確認され、定量的にも実験結果と整合していることが分かっている (Ando and Skolnick, *PNAS*, 2010)。しかし、研究開始当初までに細胞質の粗視化モデルの理論的な解析は行われていなかった。

(2) 非ガウス性と異常拡散: 一方、細胞内の比較的大きな分子は複雑な拡散性を示すことも、一分子計測実験により分かっていた (He et al., *PRL*, 2008; Parry et al., *Cell*, 2014)。特に、異常拡散や非ガウス性などの特異な統計的性質を示すことが明らかになりつつあった。そこでこのような複雑な拡散現象を説明するため、研究開始当初から現在に至るまで、様々な現象論的モデルが提案されている (Metzler et al, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014)。しかし、どのような数理モデルが適切であるかについてはいまだ最終的な結論には到っていない。

(3) 拡散性の 2 状態間揺らぎ: また、一分子計測実験から分かっていたもう 1 つの重要な性質として、拡散性が 2 状態 (fast and slow states) 間で揺らいでいるということが挙げられる。このような 2 状態間揺らぎは、点過程とよばれる確率過程で記述されるが、(非整数ブラウン運動など、長時間相関のある確率過程と比較して) 非マルコフ的な点過程の時系列解析手法は未整備な状態にあった。

## 2. 研究の目的

研究開始当初の背景に記述した 3 つの課題を解決することを目的に研究を進めた。具体的には、本研究課題の 1 つ目の目的を「(1)細胞質の粗視化モデルにおける拡散性低減の理論解析」とした。また、(2)「異常拡散と非ガウス性を示す現象論的モデルの構築と解析」をもう 1 つの目的に設定した。また 3 つ目の目的を「(3)点過程に対する時系列解析手法の確立とその応用」として研究を進めた。

## 3. 研究の方法

(1) 細胞質の粗視化モデルとして、Ando and Skolnick が提案した数理モデルを採用した (Ando and Skolnick, *PNAS*, 2010)。まず、線型応答理論と 2 体のスモルコフスキー方程式を用いて、排除体積効果のみによる拡散性低減率を導出した。この排除体積効果のみの場合について、イベント駆動型シミュレーション法 (Scala, *EPJS*, 2013) を用いた数値実験も行った。また、流体力学的相互作用の効果を取り込むために、Jeffrey-Onishi の twin multipole expansion を用いた (Jeffrey and Onishi, *J. Fluid Mech.*, 1984)。さらに、これらの結果は希薄溶液中で成立する線形理論であるため、ヒューリスティックな拡張を行い、上記の線形理論に非線形効果を取り入れた。

(2) ① 本研究課題の開始以前から進めてきた「拡散性が揺らぐランジュバン方程式 (LEFD)」に関する理論的な成果を基礎にして、LEFD に調和ポテンシャルを導入した場合の理論解析と数値解析を進めた。理論解析の手法として、主に転送行列の方法や 2 状態更新理論を用いた。また、緩和関数や自己中間散乱関数などの統計量に着目して理論および数値解析を進めた。

(2) ② オーバーダンプトな一般化ランジュバン方程式を「マルコフ埋め込み」という手法を用いてマルコフ化し、得られた方程式系に拡散性ゆらぎを導入することで、異常拡散と非ガウス性を共に示す確率過程 (拡散性が揺らぐ一般化ランジュバン方程式: GLEFD) を構築した。また、具体例として GLEFD のメモリーカーネルがベキ関数と指数関数で与えられる場合を詳しく調べた。

(3) 非整数ブラウン運動などの非マルコフ的な確率過程に対してよく用いられてきた Detrended fluctuation analysis (DFA) と呼ばれる時系列解析手法 (Peng et al., *PRE*, 1995) を点過程に適用し、その性質 (クロスオーバー現象など) を明かにした。また、この手法 (DFA) を日本周辺で発生した地震の時系列解析に応用した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 細胞質の粗視化モデルに関する理論解析

細胞質の粗視化モデル（不均質なブラウン粒子系）における拡散性低減の理論解析を進めた。まず、粒子間相互作用が排除体積効果のみの場合について、線型応答理論と 2 体のスモルコフスキー方程式を用いて拡散性低減率を導出した。この結果は数値シミュレーションと低密度領域で整合していることを確認した。しかし、実際の細胞内拡散における拡散性の低減には流体力学的相互作用の効果が重要であると考えられている。そこで、ブラウン粒子間の流体力学的相互作用の影響を **mobility tensor** の摂動展開を用いて取り込んだ。具体的には **mobility tensor** の計算には、Jeffrey-Onishi の **twin multipole expansion** (の結果として得られる漸化式) を用いた。その結果、マクロ分子の拡散性低減率について、流体力学的相互作用を考慮した予測式（密度に関する一次の精度）を求めた。この結果から、①拡散性の低減率は大きな粒子ほど顕著であることや、②流体力学的相互作用があると、低減率の粒子サイズ依存性が弱くなることなどが分かった（これらの結果をまとめた論文はオープンアクセス誌である **Physical Review Research** 誌に掲載された [3]）。

##### (2)① ポテンシャル中における拡散性が揺らぐランジュバン系の理論的研究

拡散性が揺らぐブラウン粒子が調和ポテンシャル中に束縛されている場合に、緩和関数（調和ポテンシャルが無い場合の自己中間散乱関数と等価）を解析的に調べた。まず、拡散係数がマルコフ性を持つ確率過程で与えられる場合について、転送行列とその固有値解析を用いた一般論を構成した。この一般論は拡散係数が 2 状態間で（マルコフ的に）揺らぐ場合や、オルンシュタイン・ウーレンバック過程に従う場合など、いくつかの具体的な系に適用した（これらの結果をまとめた論文は **Physical Review E** 誌に掲載された [5]）。

また、拡散係数が 2 状態間で（非マルコフ的に）揺らぐ場合についても、解析を進めた。特に、各状態における滞在時間分布がベキ分布に従う場合を詳しく調べた。その結果、緩和関数にベキ緩和や **stretched-exponential** 型の緩和が生じることを発見した。また、この解析のために、従来の更新理論を拡張した「2 状態更新理論」の枠組みを構築した（これらの結果は、**Physical Review E** 誌に掲載された [4]）。

##### (2)② 拡散性が揺らぐ一般化ランジュバン方程式の構築と解析

近年、細胞質内の一分子計測実験において、異常拡散と非ガウス性がともに観測されるという報告がある。そこで、非整数ブラウン運動に拡散性揺らぎを導入する研究が広く行われつつある（Sabri et al., PRL, 2020; Wang et al., New J. Phys., 2020）。しかし、これらの先行研究では、揺動散逸定理や詳細釣り合いが成立するかどうかの議論が不十分であり、これらの性質を満たすモデルを構築することが物理的には重要であると考えた。そこで、マルコフ埋め込みの方法を用いて、オーバーダンプな一般化ランジュバン方程式を一旦マルコフ化し、このマルコフ化したランジュバン方程式系に拡散性揺らぎを導入した。このランジュバン方程式を「拡散性が揺らぐ一般化ランジュバン方程式 (GLEFD)」と呼ぶ。また、GLEFD が一般化された揺動散逸定理を満たすことも示した。したがって、これまで提案されてきた現象論的モデルとは異なり、GLEFD は物理的に自然な数理モデルであると期待される。

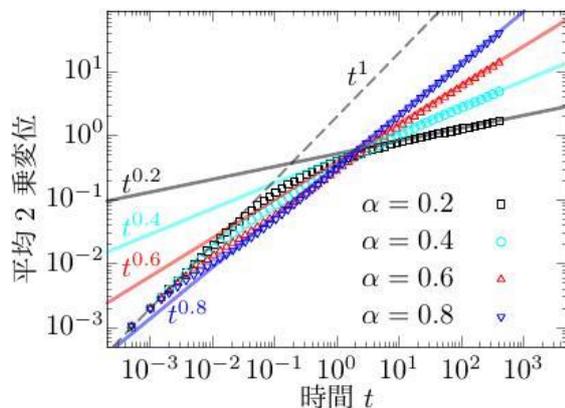


図 1: GLEFD のメモリーカーネルがベキ関数 ( $\alpha$  はベキ指数) のときの平均 2 乗変位 vs 時間。シンボルは数値実験の結果、ラインは理論の結果。

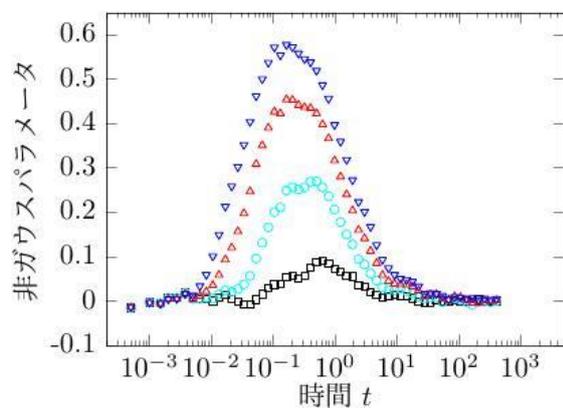


図 2: GLEFD のメモリーカーネルがベキ関数のときの非ガウスパラメータ vs 時間。シンボルは数値実験の結果 (カラーコードは図 1 と同様)。

GLEFD のメモリーカーネルがベキ関数であり、かつ拡散性揺らぎが 2 状態確率過程で与えられる場合を解析した (ただし、2 状態の滞在時間分布は指数分布であると仮定した)。このモデルの理論および数値解析の結果、(a) 平均 2 乗変位の長時間領域に異常拡散が生じること (短時間領域では通常拡散) (図 1)、(b) 粒子変位が非ガウス性を示し、非ガウスパラメータが (時間の関数として) 単峰性を持つこと (図 2)、(c) 自己中間散乱関数が長時間領域で stretched-exponential 緩和を示すこと (短時間領域では指数緩和) (図 3)、などが分かった。

GLEFD のメモリーカーネルが単一の指数関数型であり、かつ拡散性揺らぎが 2 状態確率過程で与えられる場合も詳細に解析した (ただし、2 状態の滞在時間分布が指数分布もしくはベキ分布であると仮定した)。これは、GLEFD の中でも最も簡単なモデルであり、詳しい理論解析が可能な (現状では) 唯一のモデルである。解析の結果、(a) 記憶効果と拡散性揺らぎが複雑な仕方で絡み合っており、従来提案されていた現象論的数理モデルは単純過ぎること、(b) 平均 2 乗変位や自己中間散乱関数にプラトー領域が生じること、(c) 粒子変位の非ガウスパラメータが (時間の関数として) 単峰性を持つこと、(d) 非平衡初期アンサンブルの場合には、異常拡散や stretched-exponential 型緩和が見られること (平衡アンサンブルの場合、これらの性質は観測されない)、などが分かった。

GLEFD はこれまで提案されてきたいくつかの現象論的モデルと同様に異常拡散と非ガウス性を共に再現する。それに加えて、揺動散逸定理を満たすことから物理的な基礎付けも与えられている。この点から、細胞内拡散現象などを説明する理論モデルとして非常に有望であると考えている。残念ながら、GLEFD のメモリーカーネルを含む積分項はたたみ込み積分の形ではないため、ラプラス変換など一般化ランジュバン方程式の解析によく用いられる方法は適用できない。したがって、GLEFD の解析手法の確立と、高分子モデルなどより微視的なモデルから GLEFD を導出することが今後の重要な課題である。以上、(2)②に示した結果は現在投稿中である。

### (3)点過程の時系列データ分析に対する理論研究

重要な確率過程のクラスである点過程の時系列データ分析について、理論解析および数値解析を進めた。具体的には detrended fluctuation analysis (DFA) と呼ばれる非マルコフ的時系列データに対する良く知られた分析手法を、点過程に適用した場合の結果を理論的に明かにした。特に、時系列の非定常性を反映して、DFA にはクロスオーバー現象が観測されることを示した。また、これらの理論の結果は数値シミュレーションとよく整合することを確認した。さらに、この手法を日本周辺で発生した地震時系列 (地理的情報を無視すると点過程とみなすことができる) の解析に応用した (以上の結果をまとめた論文はオープンアクセス誌である *Physical Review Research* 誌に掲載された [1])。

これまで、非整数ブラウン運動などに対する DFA の理論は存在したが、点過程に対する理論は知られていなかった。これら 2 種類の確率過程には本質的な違いがあることが近年分かってきており、非マルコフ的 point process に対する今回の解析結果は非常に重要なものであると考えている。DFA は細胞内拡散の一分子計測実験で良く用いられている時間平均 2 乗変位と類似した統計量であり、今後の応用も期待できる。

### (4)その他

その他の研究成果として、動物群などに見られるヒエラルキー形成の数理モデルの解析を行なった。ヒエラルキー形成の代表的な数理モデルであるボナボーモデルは 1995 年に提案されて以降、実験との比較が行われ、また多くの拡張モデルが提案されてきた (Bonabeau, *Physica A*, 1995)。しかし、ボナボーモデルの理論解析は、その非線形性のためほとんど進んではいなかった。そこで本研究課題では、ボナボーモデルで使用されている非線形関数 (シグモイド関数) を区分線形関数に置き換えたモデルを提案した。この新たなモデルはボナボーモデルとは異なり、詳細な理論解析が可能であることが分かった。実際、非対称なヒエラルキーを持つ安定解や、3 階層の安定解の存在を証明した。また、複数の安定解が共存することや、いくつかの解の分岐構造も具体的に明らかにした (以上の結果をまとめた論文は *Physical Review E* 誌に掲載された [2])。

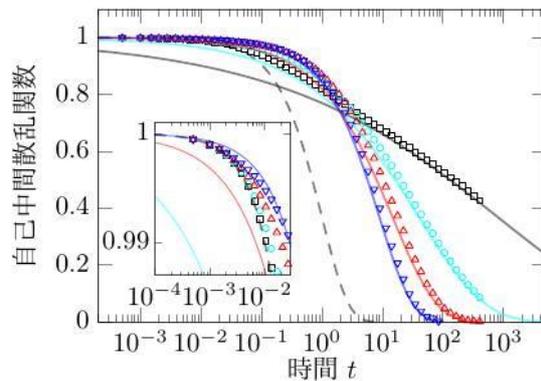


図 3: GLEFD のメモリーカーネルがベキ関数のときの自己中間散乱関数 vs 時間。挿入図は同じデータの拡大図。シンボルは数値実験の結果、ラインは理論の結果。(カラーコードは図 1 と同様)。

<引用文献>

- [1] Detrended fluctuation analysis of earthquake data, T. Kataoka, T. Miyaguchi, and T. Akimoto, *Physical Review Research* 3 033081 (2021, July).
- [2] Piecewise linear model of self-organized hierarchy formation, T. Miyaguchi, T. Miki, and R. Hamada, *Physical Review E* 102 032213 (2020, September)
- [3] Reduction of long-time self-diffusion coefficient in a coarse-grained model of cytoplasm, T. Miyaguchi, *Physical Review Research* 2 013279 (2020, March)
- [4] Brownian motion with alternately fluctuating diffusivity: Stretched-exponential and power-law relaxation, T. Miyaguchi, T. Uneyama, and T. Akimoto, *Physical Review E* 100 012116 (2019, July)
- [5] Relaxation Functions of Ornstein-Uhlenbeck Process with Fluctuating Diffusivity, T. Uneyama, T. Miyaguchi, and T. Akimoto, *Physical Review E* 99 032127 (2019, March)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tomoshige Miyaguchi; Takamasa Miki; Ryota Hamada	4. 巻 102
2. 論文標題 Piecewise linear model of self-organized hierarchy formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 032213-01--10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevE.102.032213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tomoshige Miyaguchi; Takashi Uneyama; Takuma Akimoto	4. 巻 100
2. 論文標題 Brownian motion with alternately fluctuating diffusivity: Stretched-exponential and power-law relaxation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 012116-01--13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevE.100.012116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tomoshige Miyaguchi	4. 巻 2
2. 論文標題 Reduction of self-diffusion coefficient in a coarse-grained model of cytoplasm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 013279-01--17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevResearch.2.013279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Uneyama; Tomoshige Miyaguchi; Takuma Akimoto	4. 巻 99
2. 論文標題 Relaxation functions of the Ornstein-Uhlenbeck process with fluctuating diffusivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 032127-01--13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevE.99.032127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takumi Kataoka; Tomoshige Miyaguchi; Takuma Akimoto	4. 巻 3
2. 論文標題 Detrended fluctuation analysis of earthquake data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 033081-1--9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevResearch.3.033081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 宮口智成
2. 発表標題 細胞質の数理モデルにおける拡散性の低減
3. 学会等名 日本物理学会・秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畝山多加志・宮口智成・秋元琢磨
2. 発表標題 拡散係数がゆらぐ Ornstein-Uhlenbeck 過程における緩和挙動の解析
3. 学会等名 日本物理学会・秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮口智成
2. 発表標題 拡散性が揺らぐランジュバン方程式: 緩和特性と非ガウス性
3. 学会等名 鳥取非線形研究会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮口智成
2. 発表標題 拡散性揺らぎのテンソル時系列解析
3. 学会等名 日本物理学会・秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮口智成
2. 発表標題 不均質なブラウン粒子系における拡散性の低減理論とその応用
3. 学会等名 散逸構造・カオス・複雑系シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関