

広島大学学位論文

様々な混雑を含む粒子群の挙動の解析
と普遍性の解明

(Analysis of Particle Systems' Behavior
in Crowded Situations and
Clarification of their Universality)

2013 年

広島大学大学院理学研究科

数理分子生命理学専攻

藤井 雅史

目次

1. 主論文

様々な混雑を含む粒子群の挙動の解析と普遍性の解明
(Analysis of Particle Systems' Behavior in Crowded Situations
and Clarification of their Universality)

藤井 雅史

2. 公表論文

(a) **“Counter Chemotactic Flow in Quasi-One-Dimensional Path”**

Masashi Fujii, Akinori Awazu and Hiraku Nishimori

Journal of the Physical Society of Japan, **78**, 073801-073804, (2009)

(b) **“Saddle-Node Bifurcation for Counter Chemotactic Flow in Quasi-One-Dimensional Path”**

Masashi Fujii, Akinori Awazu and Hiraku Nishimori

Physical Review E, **82**, 015102(R), (2010)

(c) **“Segregation Pattern Reorientation of Granular Mixture on Horizontally Oscillating Tray”**

Masashi Fujii, Akinori Awazu and Hiraku Nishimori

Physical Review E, **84**, 041304, (2012)

(d) **“Influences of excluded volume of molecules on signaling processes on the biomembrane” (学位取得後掲載)**

Masashi Fujii, Hiraku Nishimori and Akinori Awazu

PLoS One, **8**, e62218, (2013)

主論文

目次

第 I 章	序論	3
第 II 章	研究背景	5
1	1 次元交通流	5
2	ジャミング転移と粉体の相分離	16
3	生体内における混み合い	24
4	本研究の目的	27
第 III 章	アリの走化性を考慮した準一次元双方向交通流	28
1	背景	29
2	モデル	29
3	結果	30
4	まとめと考察	39
第 IV 章	水平加振平面上の混合粉体の相分離パターンとその遷移	41
1	背景	42
2	モデル	42
3	結果	44
4	まとめと考察	50
第 V 章	分子の排除体積が生体膜上のシグナル伝達過程に与える影響	51
1	背景	52

2	モデルとシミュレーション方法	53
3	結果と考察	57
4	まとめと議論	70
付録 A	平均場近似	71
付録 B	モデルでの時間及び空間スケールと体積分率	71
付録 C	定量化の詳細	72
第 VI 章	結論	73
	参考文献	75
	謝辞	87

第 I 章

序論

様々な現象を理解するとき、数学的・物理的に現象を捉えることは、現象の本質を抽出する上で、非常に有用である。例えば、物体の運動、物質の電磁氣的性質、熱的性質は、ニュートンの運動方程式、Maxwell の電磁場の方程式、熱力学の第一及び第二法則によって整然たる体系を持って記述される。また、物質や物体の集団挙動に対し、微視的な要素の挙動や振る舞いを確率的な解釈のもとで、系全体の振る舞い、すなわち、巨視的な振る舞いとして扱う統計物理学的手法は、これまでも多くの現象の本質の理解を助けてきた。

統計物理学の起源は、Bernoulli による、熱は分子運動であるという気体運動論まで遡る。この気体分子運動論の発展によって、理想気体の状態方程式、すなわち、Boyle-Charles の法則が説明され、さらに、原子論・熱学の発展との絡み合いによって、Krönig, Clausius や Maxwell, Boltzmann らによって、古典的統計物理学は完成したといえる。そして、これらの古典的な平衡統計物理学を発展させ、系の時間的振る舞いを巨視的に理解する、非平衡統計物理学の分野においても活発に研究が進んでおり、理論的枠組みはかなり成熟してきたと言える。

また、近年では、これまで得られた物理的概念・理論によって、様々な生命現象のメカニズムの解明や本質を理解しようとする研究も非常に増えてきている。これらの生命現象の微視的な振る舞いの観測と、その巨視的な振る舞いの記述によって、統計物理学はさらに発展しているといえる。

一方で、近年の計算機技術の発達によって、これらの理論的枠組みでは未だに説明がつかない現象も注目されるようになってきた。例えば、本研究で扱うような、要素間の相互作用、特に要素自身が持つ体積によって、他の要素の運動が制限される影響 (排除体積効果) が無視出来ない系では、系を構成する要素が多く、非常に混み合った環境において、微視的な構造が巨視的な系の振る舞いに与える影響は、一概に説明がつかない。これを計算機実験によって理解しようとする動きが出てきた。

計算機実験による、混み合いに関する研究は、1957 年の Alder らによる、Alder 転移 (分子動力学法によって、固液相転移が斥力のみで起こりうることを、計算機実験によって初めて証明した最初の論文) [1] に始まり、現在では、交通渋滞転移、Glass 転移、Jamming 転移等、様々な混み合いに関する研究が行われている。また、近年では、タンパク質などの細胞内物質や細胞骨格・細胞内小器官などの構造体による、生体内の分子混み合い (Molecular Crowding) にも注目が集まっている。しかし、これらの混み合いに関する現象に関する普遍性というものは、未だに解明されていない。

以上のように、混み合いを含む系は様々であり、それらの統一的な理解には、まだ程遠い。そこで、本論文では、

- 1) 車や人の交通のように、粒子が自発的に方向付けをして運動する、‘自己駆動粒子系’として、アリの交通流を、
- 2) 外力によって駆動するものの、要素間の相互作用は、力学的な法則に従い、ノイズの影響を受け

ない程度に粒径が大きい，‘粉体系’として，混合粉体の相分離現象を，

3) 細胞内の分子などの，マイクロな粒子が，ノイズによってブラウン運動をしながら，反応を行う，‘細胞内反応系’として，細胞膜上のシグナル伝達系を，

それぞれ，微視的な要素の振る舞いに注目した現象論的な数理モデルを構築し，統計力学的な解析によって，系の巨視的な振る舞いを明らかにする．さらに，様々な混み合いを含む系にまたがる普遍性を明らかにすることを目的とする．

本論文の構成は以下の通りである．

- 第 2 章では，交通流・粉体系・Molecular Crowding などの，混雑を含む系に関するこれまでの研究や，前提知識を述べる．
- 第 3 章では，準一次元上の経路を行き来する，アリの走化性を模した双方向交通流における渋滞現象について，格子ガスモデルを用いた数理モデリングと分岐構造解析によって考察する．
- 第 4 章では，水平加振する平面上の混合粉体について，離散要素法によるモデルを用いて，粒子集団が作り出す相分離パターンが，系を構成する粒子の数に応じて，変化する現象を考察する．
- 第 5 章では，細胞膜上のシグナル伝達系について，Cell-Based model を用いて，分子の混み合いが，シグナルの伝達効率や分子集団の空間構造形成に与える影響を考察する．
- 第 6 章では，混雑が微視的な構造を通して，巨視的な系の振る舞いに与える影響を，総合的に議論する．

本論の第 3 章から第 5 章は，それぞれ独立した構成となっており，各章のみでも，内容が分かるようになっている．

第 II 章

研究背景

この章では、いくつかの混み合いに関する最近の研究、特に、「一次元交通流の数理モデル」、
「ジャミング転移と混合粉体の相分離現象」、
「生体内における混み合い」について簡単に紹介する。
これまで、これらの研究について数多くの報告がなされてきており、現在でも急激に増えつつあ
る。従ってここでは、この後の章の、我々の研究内容に関連する話題に限定して紹介する。

1 1 次元交通流

この節では、最近の 1 次元交通流に関する話題について紹介する。最初に、交通流に関する研究
の中で、いくつかの用語を解説するとともに、基本的な交通流に関する実験的研究について触れる。

まず、交通流に関する研究では、流量 (flux) と基本図 (fundamental diagram) という言葉を頻
繁に使用する。流量とは、単位時間あたりに、ある地点を通過した構成要素 (車や歩行者など) の数
を表す。例えば、交差点における車の交通量調査や、施設の 1 日当たりの入場者数 (ゲートを通っ
た人の数) などが、これにあたる。流量 J は、一般的に、構成要素の平均速度 \bar{V} と数密度 ρ によ
つて、次の関係式を満たす。

$$J = \rho \bar{V} \quad (2.1)$$

また、基本図とは、構成要素の数密度-平均速度間の関係、または、数密度-流量間の関係を表した
図である。例として、Sugiyama らによる、いくつかの日本国内の高速道路交通における基本図を
示す (図 2.1) [2]。横軸が車の数密度 (単位は台/km) で、縦軸が流量 (単位は台/5 分) で、色の違い
は観測日の違いである。これらの基本図から、高速道路の交通は、20-30 台/km までは、流量が車
の数密度に比例して増加していることから、滞り無く流れていることが分かる。一方で、それ以上
の車数密度では、流量が急激に下がり、渋滞が発生していることが分かる。また、渋滞が発生し始
める数密度は、地点に依存せず、どの地点においても普遍的な傾向であることが分かる。

本論文では、特に断らない限り、基本図とは、数密度-流量間の関係とする。

交通流に関する研究は、観測だけではなく、数理モデルを用いた解析も行われている。以下で
は、一次元交通流の数理モデルの中でも、基本的なモデルである、「OV model」と、「セルオートマ
トンのルール 184 及び Asymmetrical Simple Exclusion Process」について紹介し、さらに、本
研究と関連が深い、「Nishinari らによる Ant Traffic Model」について紹介する。

1.1 1 次元交通流の数理モデル 1: OV モデル

OV モデル (optimal velocity model) は、1995 年に Bando ら [3] によって提唱された、一次元
交通流の数理モデルである。一次元の経路上の、 N 個の粒子 (車など) に対して、各粒子 i の位置

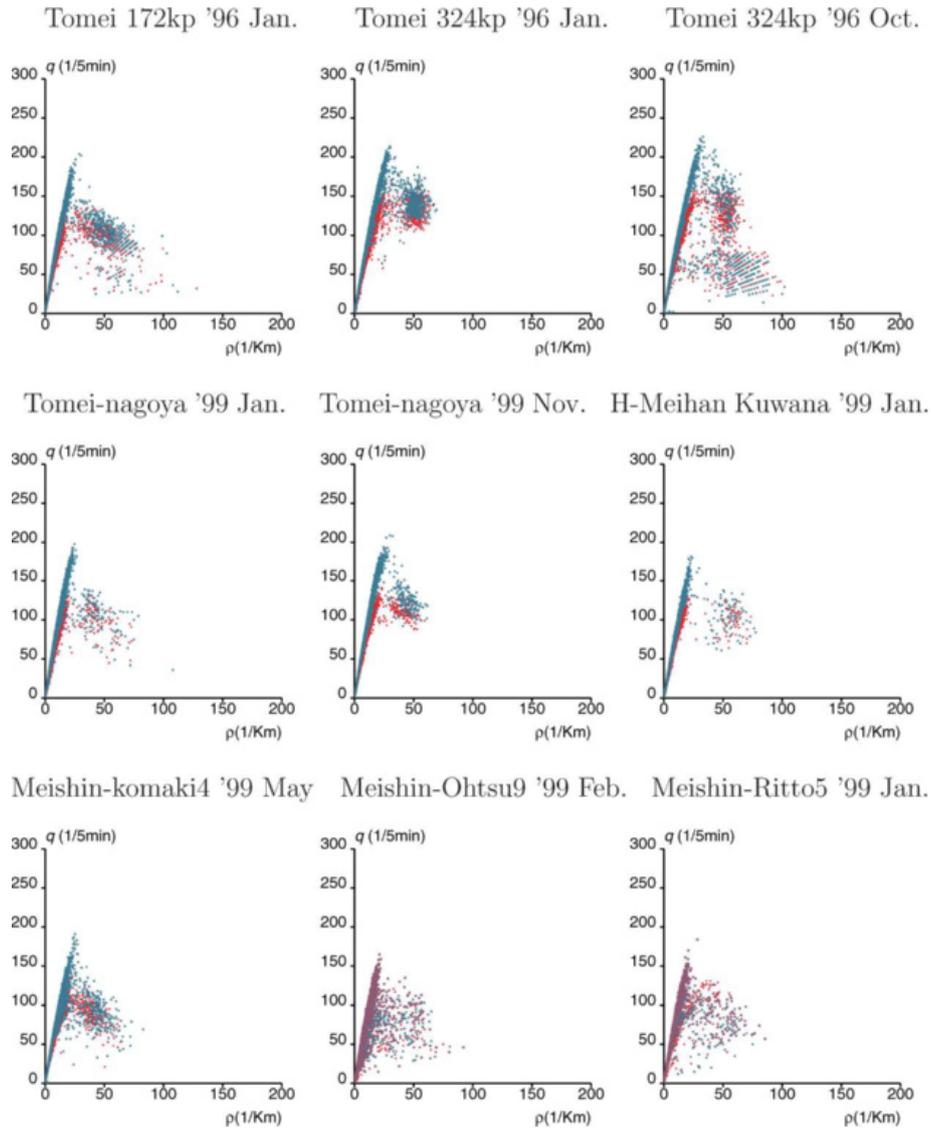


図 2.1 Sugiyama らの解析によって得られた、様々な地点における、高速道路交通の基本図 [2]. 色の違いは、観測日の違い. 元の観測データは、日本道路公団により測定されたもの.

x_i の時間発展は、最適速度関数 V を用いて、次の微分方程式で表される.

$$\ddot{x}_i(t) = \alpha \{V(x_{i+1}(t) - x_i(t)) - \dot{x}_i(t)\} \quad (2.2)$$

ここで、 α は応答の速さ・強さを表し、最適速度関数 V は、解析の利便性から、

$$V(\Delta x) = a \tanh(\Delta x) + b \quad (2.3)$$

の形で用いられることが多い [2-11]. この OV model では、粒子の位置及び時間は、連続的に変化する.

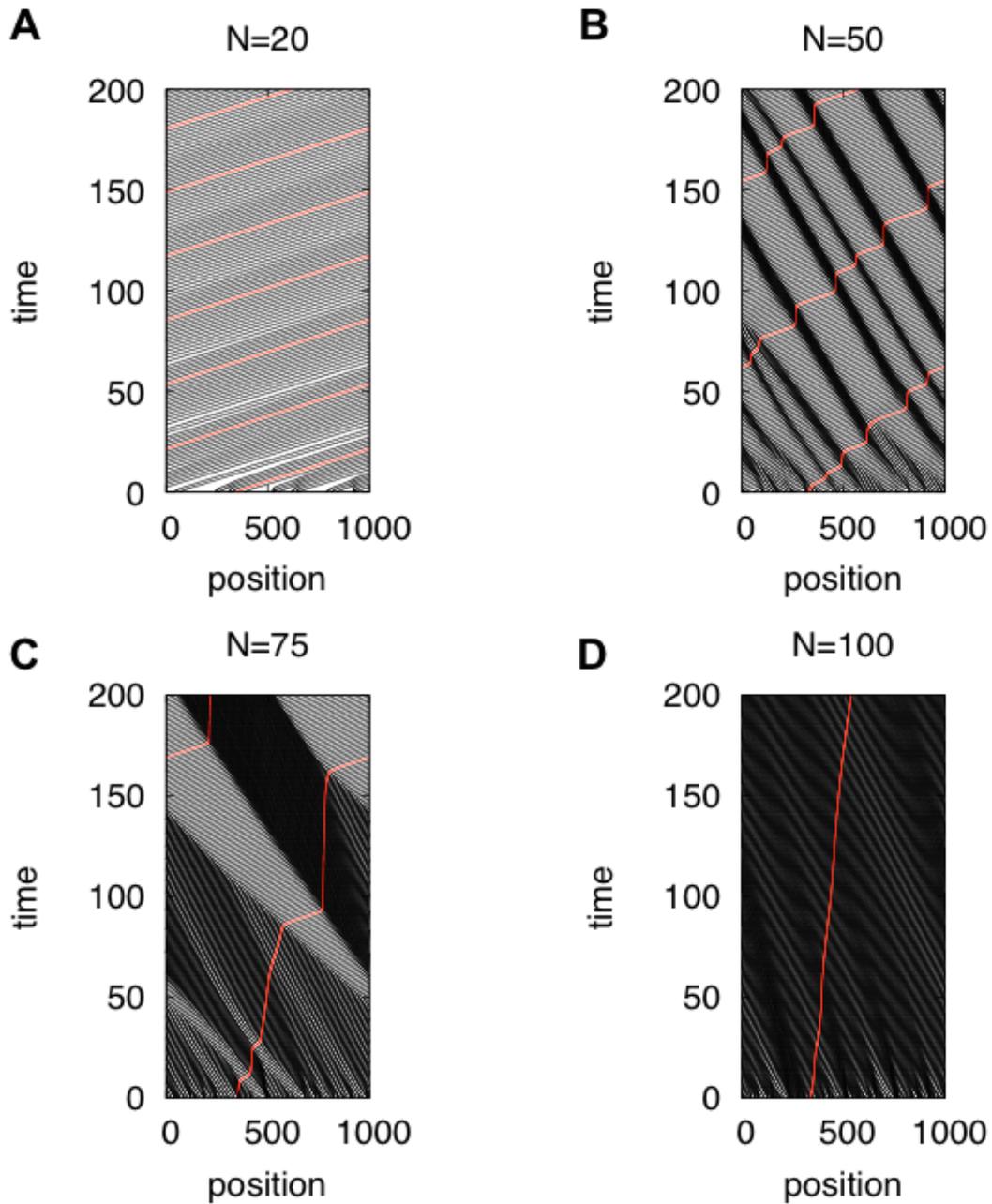


図 2.2 OV モデルの粒子の位置の時間的な振る舞い. 粒子数 N は, それぞれ, (A) 20, (B) 50, (C) 75, (D) 100.

図 2.2 は, OV モデル [3] の, 粒子の位置の時間発展である (横軸: 位置, 縦軸: 時間). ある程度時間が経過したときの粒子の振る舞いを見る. 粒子数が少ない場合 (図 2.2A) では, 粒子はほぼ一定の速度で, 渋滞は見られない. 粒子数が多くなってくると (図 2.2B), ところどころで, 渋滞してしまう箇所が見られる. さらに粒子数が多くなると (図 2.2C), 渋滞の中にいる時間が, より長

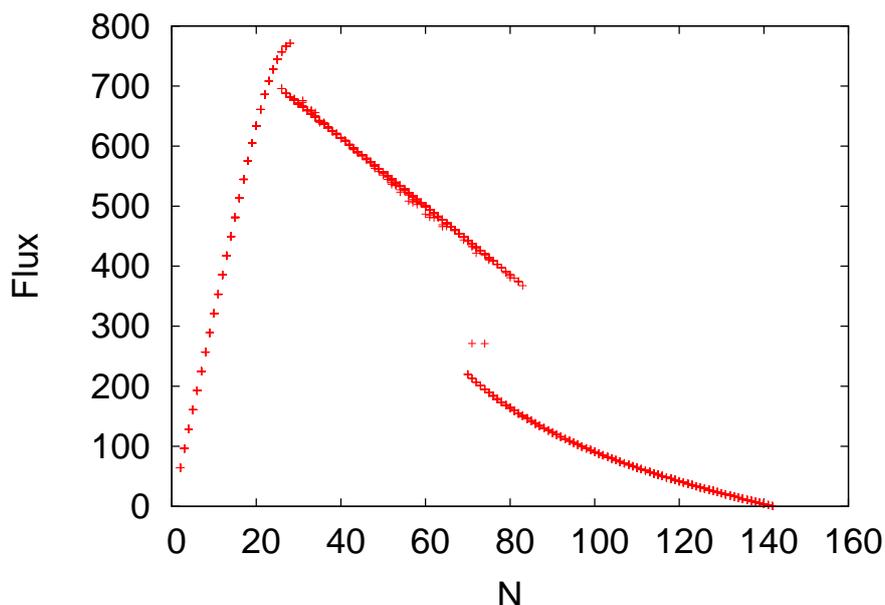


図 2.3 OV モデルの基本図. 横軸粒子数密度

くなる。粒子が密に詰まった状態 (図 2.2D) では、粒子間の間隔が狭く、ほぼ全ての領域で渋滞してしまう。

この OV モデルの基本図を、図 2.3 に示す。図から、 $N = 20-25$ 付近で、自由流相と渋滞相の 2 つの相が混在している。これは、初期状態によって、渋滞が発生する場合と、発生しない場合があるためである。渋滞が発生しない場合でも、摂動によって粒子の位置を移動させると、渋滞相に転移する。このことから、このときの自由流相は準安定であり、渋滞相の方が、より安定であることが分かる [5-7]。また、 $N = 70-80$ 付近でも、同様に、2 つの渋滞相が混在している。1 つは、図 2.3C のように、局所的にスムーズな流れが存在している状態。もう 1 つは、図 2.3D のように、全ての領域で渋滞が発生している状態である。どちらの渋滞相も安定ではあるが、粒子数が増加するとともに、前者の安定性は下がり、後者の安定性が上がる。最終的には、前者の安定点は消滅し、後者のみが残る。

1.2 1次元交通流の数理モデル 2: セルオートマトン ルール 184 と ASEP

1.2.1 セルオートマトン ルール 184

(準)1次元系の交通流に関する、最も簡単なモデルとして、1次元 3近傍 2状態セルオートマトン (Cellular automata, 以下 CA) のルール 184 が挙げられる。CA とは、離散的に区切られた空間 (セル) のもとで、時刻 t における各セルの状態が、他のセルの状態と定められたルールに従って、時刻 $t+1$ におけるセルの状態を決定するモデルである。さらに、セルが 1次元的に繋がっており、各セルの状態が 2状態 (0 または 1) としたとき、次の時間ステップの状態が自分自身と両隣

表 2.1 1次元 CA ルール 184 の時間発展ルール

t			$t+1$	
$i-1$	i	$i+1$	i	
0	0	0	0	$\times 1$
0	0	1	0	$\times 2$
0	1	0	0	$\times 4$
0	1	1	1	$\times 8$
1	0	0	1	$\times 16$
1	0	1	1	$\times 32$
1	1	0	0	$\times 64$
1	1	1	1	$\times 128$
total:			184	

の 3セルによって定められる CA を, 1次元 3近傍 2状態 CA と呼ぶ. 1次元 3近傍 2状態 CA では, 3つのセル $(i-1, i, i+1)$ が取り得る状態の組は, $2^3 = 8$ 組ある. 各状態の組を 2進数表記と見なし, それらをそれぞれ 10進数表記に戻し, さらに次の時間ステップの状態を掛け, それらの総和を取ったものを, ルールの番号とする. このように, CA ルール 184 は, 上で紹介した OV モデルとは異なり, 空間及び時間が離散的に扱われる. こうした取り扱い, しばしば, 系の巨視的な振る舞いの定式化の際の手間が少なくなることが多い.

表 2.1 に, 交通流のモデルでもある, ルール 184 の場合を示す. 時刻 $t+1$ におけるセル i の状態は, 時刻 t における 3つのセル $(i-1, i, i+1)$ の状態の組が $(011), (100), (101), (111)$ の場合のみ 1 となり, それ以外では 0 となる. $(011)_2 + (100)_2 + (101)_2 + (111)_2 = 8 + 46 + 32 + 128 = 184$ となる*1.

ここで, 状態 1 を粒子 (車や歩行者) がいる状態, 状態 0 を粒子がいない状態と見なすと, ルール 184 は, 前方が空いていれば進み, 空いていなければその場で停止する, 一次元の交通流の様相と見ることが出来る. 図 2.4 は, 初期の粒子数 N が (A)10 個と (B)20 個の場合における, ルール 184 の時間発展を示している (横軸: 位置, 縦軸: 時間, 全長: $L = 32$ セル, 周期境界条件). 図 2.4(A) を見ると, 全ての粒子は, 各時間ステップ毎に 1 ずつ進み, 滞り無く流れていることが分かる. 一方, 図 2.4(B) を見ると, ところどころで粒子の流れが滞っている箇所, すなわち, 渋滞が発生していることが分かる. また, 発生した渋滞は, 徐々に後方へ移動していることが分かる.

図 2.5 は, CA ルール 184 における基本図である (横軸: 粒子数密度 $\rho (= N/L)$, 縦軸: 流量). $\rho < 0.5$ では, 流量は粒子数密度に比例して増加する. 一方, $\rho > 0.5$ では, 流量は粒子数密度の増加に対して線形に減少する. 従って, このモデルでは, $\rho = 0.5$ が渋滞転移密度であることが分か

*1 $(xyz)_2$ とは, xyz が二進数表記であることを意味する.

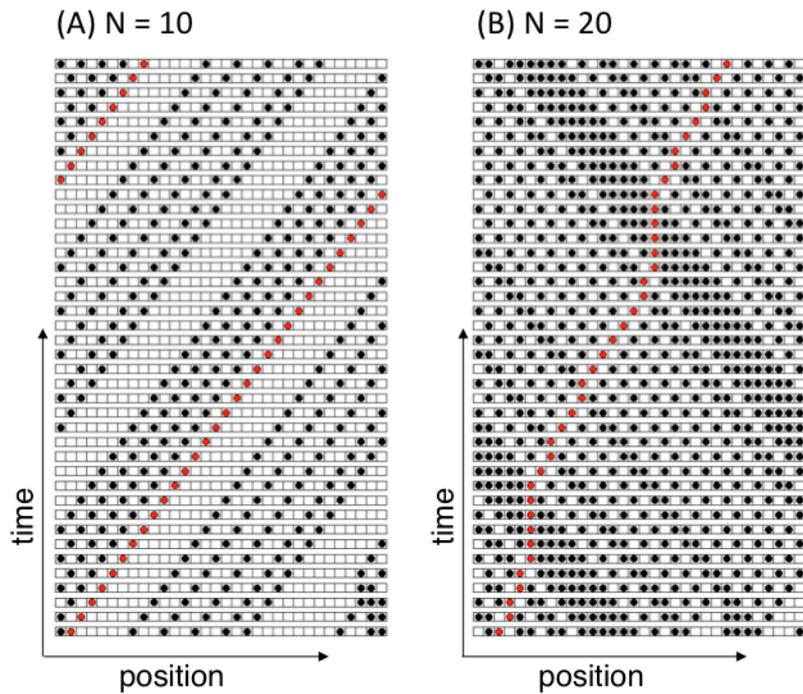


図 2.4 CA ルール 184 の時間発展. (A) $N = 10$, (B) $N = 20$ のとき, 状態 '1' を, 粒子がいる状態. 横軸: 位置, 縦軸: 時間.

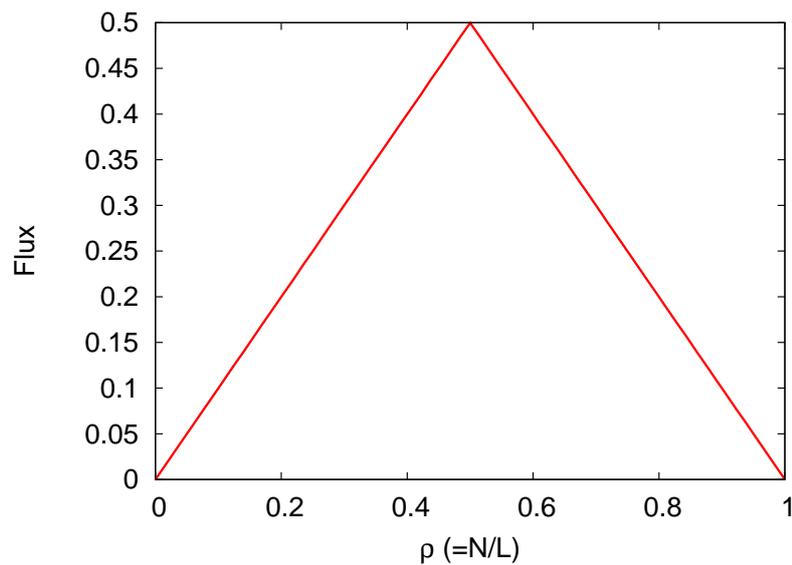


図 2.5 CA ルール 184 の基本図. 横軸: 全長で規格化した, 初期の状態 '1' の数密度 (粒子数密度, $\rho = N/L$), 縦軸: 流量,

り, この密度を越えると, 渋滞が発生し, 粒子の流れが滞ることが分かる.

CA ルール 184 では, 定常状態における流量は, 粒子数のみに依存し. 粒子数が同じであれば,

初期配置によらず一定である。次の小節では、この CA ルール 184 に、確率過程を組み込んだ、Asymmetric Simple Excluded Process (ASEP) を紹介する。

1.2.2 ASEP

この小節では、セルオートマトン (CA) ルール 184 における粒子の移動が確率的に行われる、Asymmetric Simple Excluded Process (ASEP) について紹介する。

CA ルール 184 では、次の時間ステップに移る際、全てのセルの状態を一斉に更新していた。ここでは、セルの状態の更新をランダムに行う、モンテカルロ法を用いた場合について紹介する。

モンテカルロ法を用いた、ASEP のルールを、以下に示す。

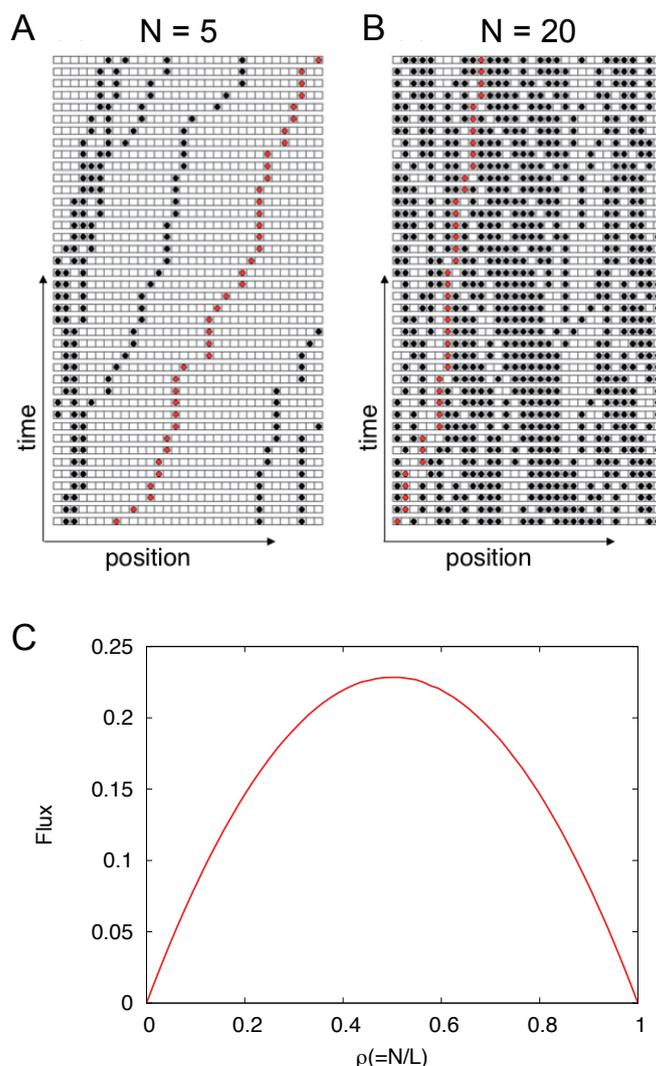


図 2.6 (A) $N = 5$ と、(B) $N = 30$ のときの ASEP の時間発展。(C) ASEP の基本図。横軸: 全長で規格化した、粒子数密度 $\rho(= N/L)$, 縦軸: 流量。

- 0) 粒子を, ランダムに選択した N 個のセルに配置する. (セルの全長は $L(> N)$ セルとする.)
- i) セルを全ての L 個のセルからランダムに選択する. そのセルの番号を i とする.
- ii) セル i に粒子が存在する場合, セル i 上の粒子は, 確率 p でセル $i+1$ に移動し, 確率 $(1-p)$ でその場に留まる. ただし, セル $i+1$ 上に他の粒子がいる場合は, 移動せず, その場に留まる.
- iii) セル i に粒子が存在しない場合は何もしない.
- 以上の i)–iii) の行程を L 回繰り返したものを, 単位時間ステップとする. 従って, シミュレーションにおける時間ステップ t とは, i)–iii) の行程を tL 回繰り返すことを意味する. また, i)–iii) の行程 1 回分を, 1 モンテカルロステップや 1 サブステップなどと呼ぶこともある.

この ASEP のシミュレーションの結果, 図 2.6 のような粒子の位置の時間発展と, 基本図が得られる. 先程の CA ルール 184 とは異なり, 前方が空いていても進まない場合や, 1 時間ステップの間に複数回移動する場合もある. 基本図もまた, CA ルール 184 の基本図とは異なり, 鋭いピークは持たず, 緩やかに変化する.

ASEP を基にした交通流モデルに関しては, 様々なモデルが提案されており [12–33], 一度停止したら次に前進する際に時間遅れや, OV モデルのように速度²の変化を取り入れたモデル [22] や, 複数車線に拡張したモデル [23,24], 異なる速度を持つ要素が混在するモデル [25] など, 数多く存在する. 本論文では, これらの詳細には立ち入らず, 我々が行った研究と関連する, Chowdhury ら [26–33] によるアリの交通流モデルについてののみ, 次の小節で紹介する.

1.3 アリの交通流モデル

この小節では, Chowdhury ら [26–33] によるアリの交通流モデル (Ant Traffic/Trail Model, 以下, ATM) について, 紹介する. 前小節では, セルの状態は, 粒子が, いる/いない, の 2 状態であった. ATM ではさらに, 各セルに, 各粒子が分泌する ‘フェロモン’ を導入した.

ATM の概略は次の通りである.

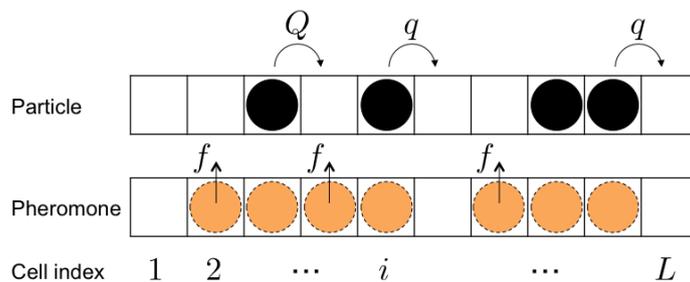


図 2.7 ATM の概略. 粒子は, 前方のセルにフェロモンが存在すれば確率 Q で, フェロモンが存在しなければ確率 q で移動する ($Q > q$). 粒子のいないセルでは, フェロモンが確率 f で蒸発する.

*2 1 モンテカルロステップあたりに移動出来るセルの長さの最大値. 通常の ASEP では 1

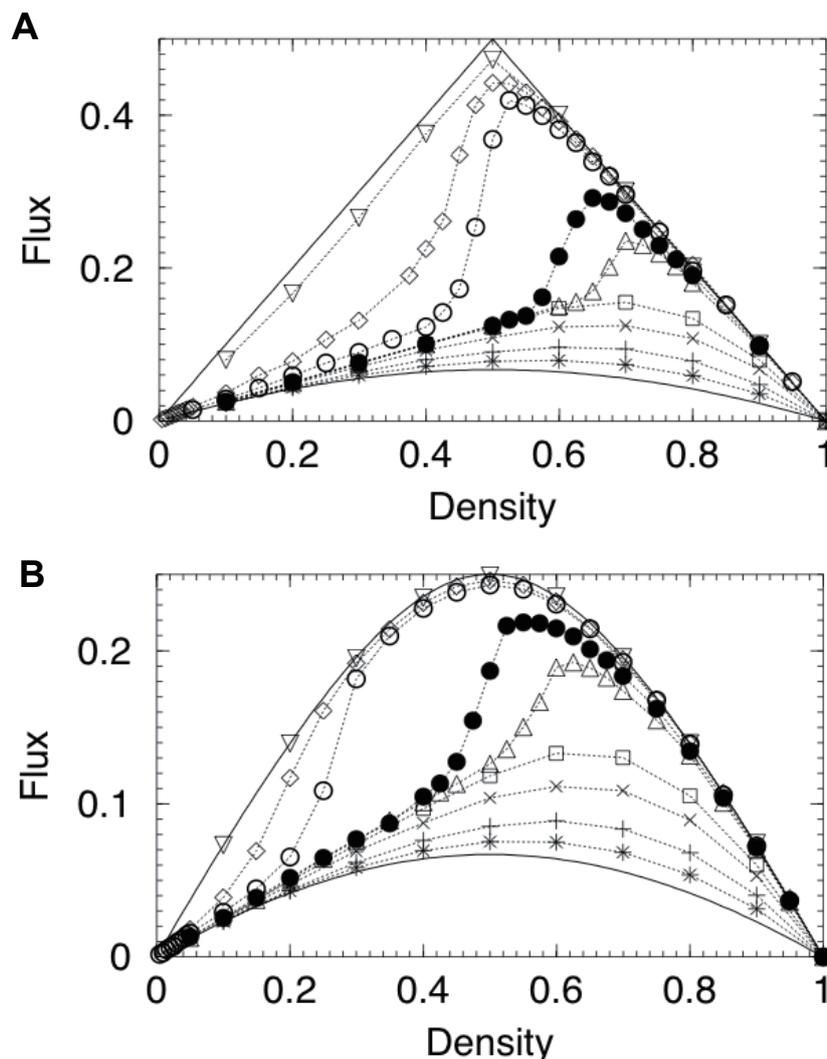


図 2.8 ATM の基本図 [26]. 横軸: 全長で規格化した, 粒子数密度 $\rho (= N/L)$, 縦軸: 流量, (A) $Q = 1, q = 0.25$, (B) $Q = 0.75, q = 0.25$. $f = 0.0001(\nabla)$, $0.0005(\diamond)$, $0.001(\circ)$, $0.005(\bullet)$, $0.01(\triangle)$, $0.05(\square)$, $0.10(\times)$, $0.25(+)$, $0.50(*)$

i) 粒子がいるセルにフェロモンを分泌する.

ii) 全ての粒子について, 前方のセルが空いている場合, フェロモンが存在すれば確率 Q で, フェロモンが存在しなければ確率 q で移動する.

iii) 全てのセルのうち, 粒子がないセルのフェロモンを確率 f で蒸発させる.

以上の i)–iii) を単位時間ステップとする. 以上のように, CA ルール 184 と同様に, 粒子の移動は, 全粒子一斉に行う.

このモデルのシミュレーションの結果, Chowdhury らは, フェロモンの蒸発率 f が適度に低いとき ($0 \leq f < 0.01$), 密度の増加によって, 流量が急激に増加する密度領域を見つけた (図 2.8), この, 流量が急激に増加する領域より小さい密度領域では, 図 2.9 で示すような, 緩いクラスター

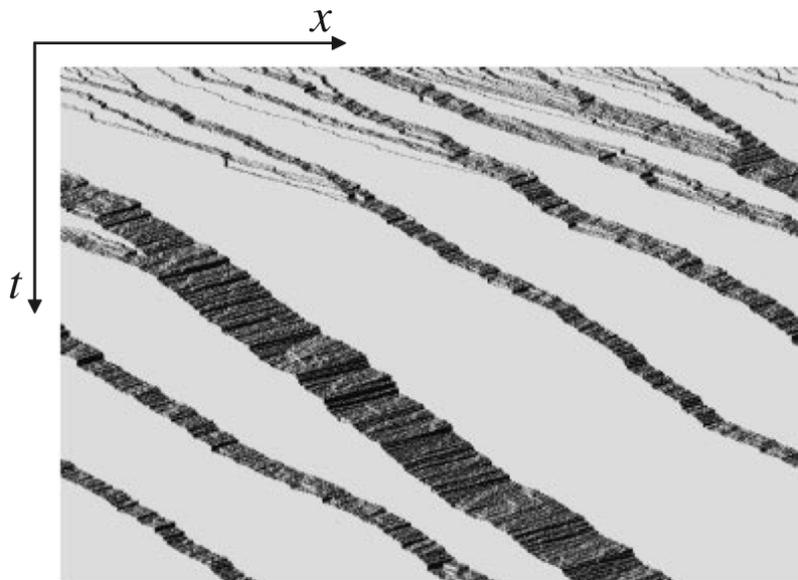


図 2.9 $\rho = 0.16$, $Q = 0.75$, $q = 0.25$, $f = 0.005$ のときに見られる, 粒子の位置の時間変化 [29]. 横軸: 位置, 縦軸: 時間 (下向き). 黒い点は, 粒子がいるセルを表す.

構造を自発的に形成しているおり, 速度 q で移動する. 密度が高くなると, ほとんどのセルがフェロモンで満たされ, 粒子全体の速度が Q が近づくため, 急激に流量が増加する領域が現れる, と報告している.

John ら [30] は, このモデルを, 粒子が双方向に動くことができる場合の交通流に拡張したモデル (bi-directional ant traffic model, 以下 BATM) を提案している. BATM では, ATM と同様に, フェロモンの有無によって移動確率が異なる. 図 2.10 に, BATM の概略を示す. 右方向に向かう粒子と, 同数の左方向に向かう粒子が, 同じ経路を共有している. どちらも, 進行方向の隣接

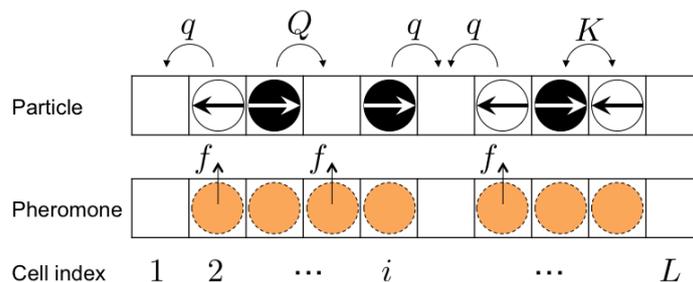


図 2.10 BATM の概略. 右 (左) 向きの粒子は, 右 (左) 隣のセルにフェロモンが存在すれば確率 Q で, フェロモンが存在しなければ確率 q で移動する ($Q > q$). 2 個の粒子が同じセルに移動することになった場合, ランダムに選んだどちらか一方のみ移動し, もう一方は移動しない. また, 前方のセルに, 反対方向へ向かう粒子がいる場合, これらの位置を確率 K で入れ替える. 粒子のいないセルでは, フェロモンが確率 f で蒸発する.

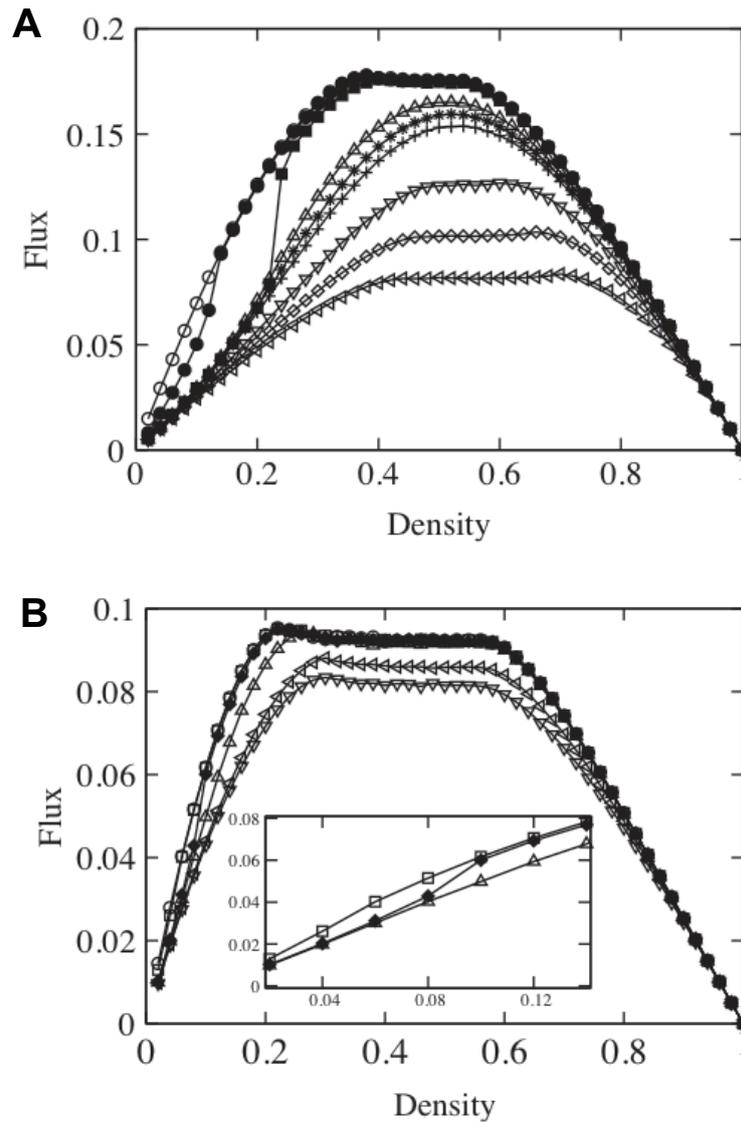


図 2.11 BATM の基本図 [30]. 横軸: 全長で規格化した, 粒子数密度 $\rho(= N/L)$, 縦軸: 流量, (A) $Q = 0.75, q = 0.25, K = 0.5$, (B) $Q = 0.75, q = 0.5, K = 0.25$. $f = 0.0001(\nabla)$, $0.0005(\diamond)$, $0.001(\circ)$, $0.005(\bullet)$, $0.01(\triangle)$, $0.05(\square)$, $0.10(\times)$, $0.25(+)$, $0.50(*)$

するセルに, フェロモンが存在すれば確率 Q , フェロモンが存在しなければ確率 q で移動する. 双方向の交通流であるため, 2 個の粒子が, 同時に同じセルに移動することも起こり得る. このような場合, ランダムに選んだどちらか一方の粒子のみ移動し, もう一方は移動しない. また, 前方のセルに, 反対方向へ向かう粒子がいる場合, これらの位置を確率 K で入れ替える. 粒子のいないセルでは, フェロモンが確率 f で蒸発するという点は ATM と同じである. また, 粒子の移動も, ATM と同じく, 全粒子一斉に行う.

BATM のシミュレーション結果は, ATM と同様, 密度の増加によって, 平均速度が上がる転移

が見られる (図 2.11).

これまで紹介した ATM 及び BATM は, 単純なモデルであるにも関わらず, 採餌時におけるアリのトレイル上のクラスター化を上手く表現している. 一方で, ルールの設定に, いくつか不自然な仮定もある. 例えば, アリが採餌を行うときの経路の幅が, アリ 1 匹分しかないという点. また, BATM における, アリの位置を確率 K で入れ替える, という点である. 第 3 章では, これらの点について, 我々は, アリが複数匹横に並ぶことができ, かつ, アリの位置の入れ替えという人為的な操作を, 明に入れることなく, 自然にアリの位置が入れ替わるような系を考察する.

2 ジャミング転移と粉体の相分離

この節では, コロイド系や粉体系で見られるジャミング転移と, 多成分粉体系における相分離現象について紹介する.

2.1 ジャミング転移

ジャミング転移について紹介する前に, まず, 関連する現象として, ガラス転移について紹介する. 固体の結晶を加熱すると, 融点で系の一部分が液体に変わり始める. この固体と液体が共存する状態では, 温度は融点から変化しない. さらに加熱すると, 全てが液体になり, 温度が上昇する. 一方, 非晶質の固体は, 低温では結晶と同様に, 流動性が無い. ただし, このとき, 固体は全く変化しないのではなく, 物質の粘度が非常に大きいため, 非常に長い時間をかけて流動している. この固体を加熱すると, ある狭い温度領域において, 急速に剛性と粘度が低下し, 流動性が増加する. この狭い温度領域は, ガラス転移点 (T_g) と呼ばれ, 温度 T が $T > T_g$ のとき, 物質は液体, または, ゴム状態であり, 温度 T が $T < T_g$ のとき, 物質はガラス状態であるという. ガラス転移に関する研究は, 近年でも盛んに行われているが [34–39], 今回は, 詳細には触れない.

一方, コロイド系や粉体系などでは, 固体的に振る舞っていても, 金属などの結晶とは異なり, 粒子が綺麗な結晶構造を取らず, ガラス状態のような構造を取る. このような系や物質において, 物質の硬さである剛性を調べるため, しばしば, 図 2.12 のような, 剪断歪みによる実験を行う. 物質に剪断をかけると, フックの法則により, 得られる応力 σ は剪断の長さ (γL_z) に比例するので,

$$\sigma = \mu' \gamma L_z = \mu \gamma \quad (2.4)$$

という関係に従う. ここで, μ が剛性率となる. しかし, 一般に, 剪断が大きくなると, フックの法則が破綻し, 塑性変形が始まる (図 2.13(左)). このフックの法則が破綻するときの応力を, 静的降伏応力と呼ぶ.

また, 一般的なレオロジー実験においては, 剪断を連続的に変化させ, その剪断歪み速度 $\dot{\gamma}$ に対する応力を測る. このとき,

$$\sigma = \eta \dot{\gamma} \quad (2.5)$$

なる関係が成り立つ場合, 対象の系をニュートン流体と呼ぶ. 一方, 破綻する場合は, 系を非ニュー

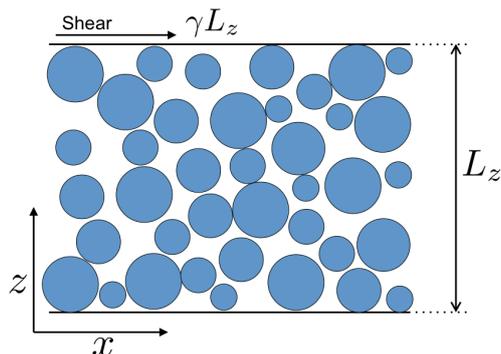


図 2.12 剪断歪みによる剛性測定の模式図. 対象の物質を 2 枚の板ではさみ, 一方の板をずらすことによって, 歪みを与える.

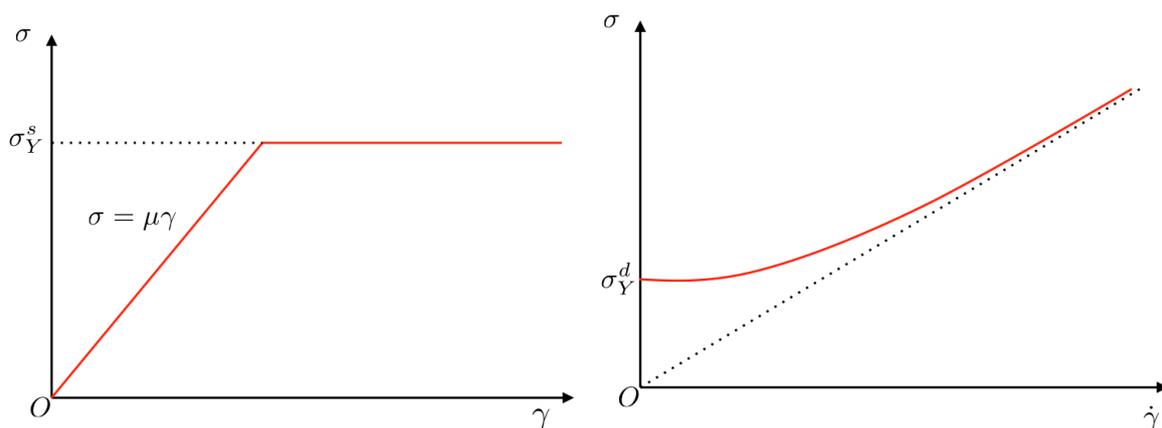


図 2.13 (左) 剪断歪み γ と応力 σ の関係. (右) 非ニュートン流体の, 剪断歪み速度 $\dot{\gamma}$ と応力 σ の関係. σ_Y^s と σ_Y^d は, それぞれ, 静的降伏応力と動的降伏応力.

トン流体と呼び、 $\gamma \rightarrow 0$ の極限で、応力がある値に収束する。この収束した値を、動的降伏応力と呼ぶ。

一般に、コロイド系や粉体系では、粒子の数密度が小さい場合はニュートン流体的な、粒子の数密度が高い場合は非ニュートン流体的な振る舞いを見せ、粒子の数密度に応じて動的降伏応力が異なる (図 2.14)。密度の増加に対して、系がニュートン流体的な振る舞いから、非ニュートン流体的な振る舞いに転移する。また、粒子の協同的運動性を表す指標である、空間的な相関距離 (空間的な相関がどの程度の距離で切れるか) と、特性時間 (同じ地点での時間的な相関がどの程度の時間で切れるか) がある粒子数密度で無限大に発散する (図 2.16)。この転移をジャミング転移と呼ばれ、このときの粒子の数密度を、ジャミング転移点と呼び、一般的に ϕ_j と表される。ジャミング転移点は、2次元系では $\phi_j \sim 0.842$, 3次元系では $\phi_j \sim 0.648$ であることが知られている [40]。

Hatano [41](離散要素法によるシミュレーション^{*3}) は、剪断速度と動的降伏応力の間にはス

^{*3} 論文中では、剪断速度を $\dot{\gamma}$ としているので注意が必要。剪断歪みでは無く、これまでの説明における γ である。ま

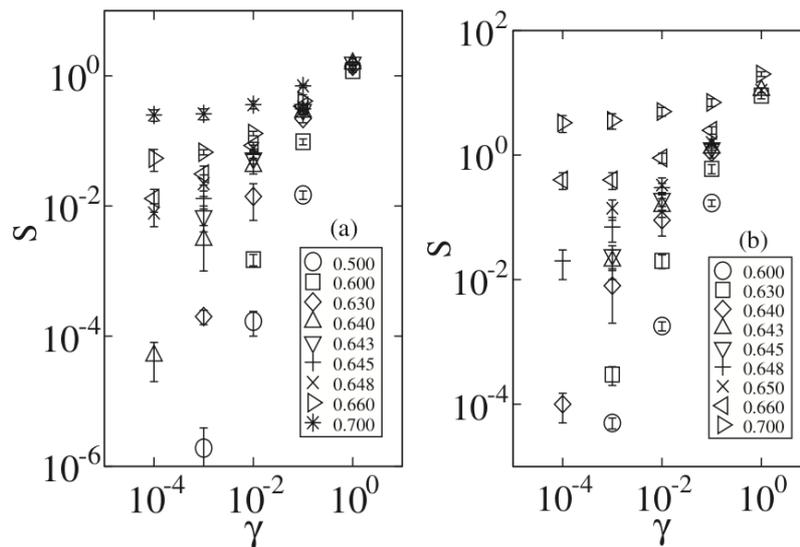


図 2.14 粉体系の離散要素法によるシミュレーションによって得られた、剪断速度 γ (横軸) と応力 $S()$ の関係 [41]. 粒子間の衝突による相互作用が、(a) 線形バネの場合と、(b) Helz の接触バネの場合.

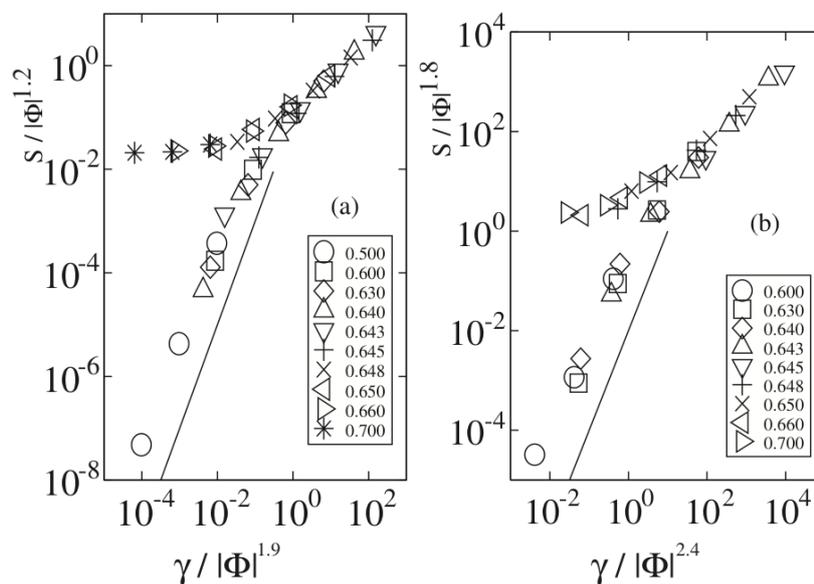


図 2.15 粉体系の離散要素法によるシミュレーションによって得られた結果のスケーリング則 [41]. 粒子間の衝突による相互作用が、(a) 線形バネの場合と、(b) Helz の接触バネの場合.

ケーリング則が成り立つことを示した (図 2.15).

このように、コロイド系・粉体系では、構成する粒子の数が増えることによって、系の巨視的な

た、応力も S で表記している。図 2.14 では、原文の表記をそのまま採用している

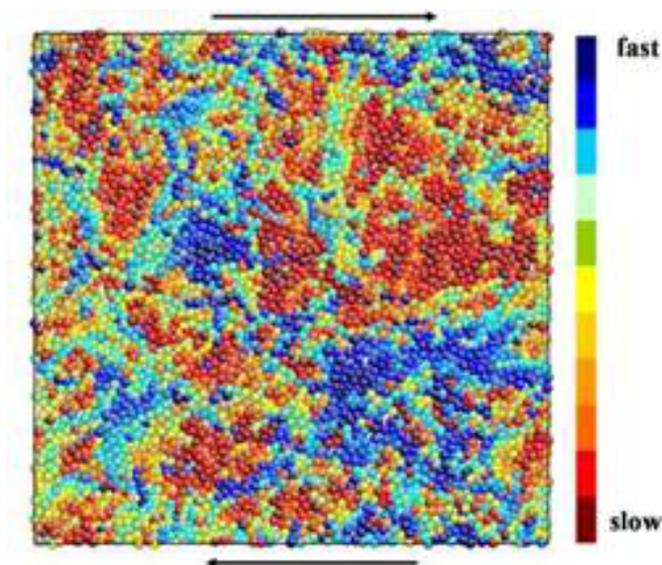


図 2.16 粉体系の離散要素法によるシミュレーションのスナップショット (波多野氏のホームページ <http://www.eri.u-tokyo.ac.jp/hatano/jamming1.html> より転載). 剪断が遅く, 粒子の数密度がジャミング転移点より高いときの, 各粒子の流動性を表す. 青に近い方が, 粒子の運動はより早く, 赤に近い方が, 粒子の運動はより遅い.

状態が, 流動的な状態から, 固体的な状態に, 劇的に変化する.

Nagel ら [42] は, これらの, 粉体・ガラス・ペーストを含めた, 自由流相固体相及びガラス相間の転移に対する, 統一的な理解を目指した研究が行われており [34, 41–60], ガラス転移に関する平均場理論であるモード結合理論によって, ジャミング転移が説明されつつある [61] など, 現在も進行中である.

2.2 多成分混合粉体の相分離現象

水の入ったコップにインクを垂らすと, インクは水面上を広がり, やがて均一になる. また, 隣接した部屋の間を壁などで仕切り, 一方の室温を上げると, 室温に差が出来る. この状態から仕切りを取り外すと, やがて2つの部屋の室温は, ある室温に向かって収束し, 最終的には, 室温は一樣になる. このように, 一般的には, 濃度や温度と言った状態変数は, 均一な状態, すなわち, 平衡状態に向かう. また, これらの例の場合, 平衡状態から, 外力などを一切受けずに, 自発的に, 平衡状態から大きく逸脱した状態は作られない (不可逆反応).

一方, 異なる種類の粉体を混合し, 加振や回転などの外力を加えると, その組成比や充填率, 外力に応じて, 粉体が種類毎に分離する. このように, 1つの相 (混ざり合った状態) が, 外力を加えることによって, 2つ (あるいはそれ以上) の相に分離する現象を, 相分離現象, あるいは, 単純に相分離という.

以下では, 様々な混合粉体の相分離現象について紹介する.

2.2.1 鉛直加振による相分離現象

粒径の異なる 2 種類の粉体を、容器に入れ、鉛直方向に加振、もしくは鉛直方向に間欠的に衝撃を与えると、大きい粒子と小さい粒子とで、種類毎に分離する。この相分離現象は、ブラジルナッツ現象 (効果) と呼ばれる。特に、大きな粒子が 1 個の場合は、クラシカルブラジルナッツと呼ばれる (図 2.17)。ブラジルナッツ効果については、実験的な研究とともに、分子動力学シミュレーションを用いた理論的研究も、古くから行われている [62–70]。

一般的に、ブラジルナッツ効果は、大きい粒子が上層に、小さい粒子が下層に分離する現象を指すことが多い。しかし、大きい粒子と小さい粒子の 1 粒子の密度の比によって、最終的な相分離パターンは異なる (図 2.18)。ブラジルナッツ効果には、主に、1) 大きい粒子の排除体積効果によって、系上部の表面付近で粒子の疎密 [68] と、2) 粒子の流れや、空気による流体力学的な相互作用 [69, 70] が影響しているとの報告があるが、現在でも、その詳細なメカニズムは分かっていない。

2.2.2 水平軸回転円筒中の粉体の相分離

粒径や密度の異なる 2 種類の粉体を、シリンダーのような円筒に、シリンダーの容積の半分程度入れ、長軸が水平面と平行になるように置く。この円筒を、長軸方向を軸にして回転させる。円筒内の粉体は、ある適当な粒子の大きさ、粒子の充填率比、粒子間の接触摩擦、円筒の直径、円筒の

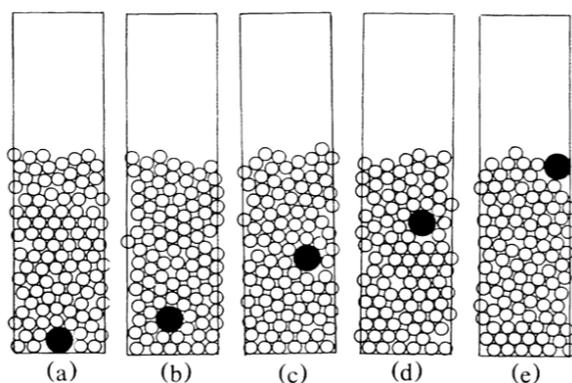


図 2.17 ブラジルナッツ効果による、相分離現象の 2 次元分子動力学シミュレーションのスナップショット [66]. (a) 初期配置. (b)–(e) はそれぞれ、(b) 10 回, (c) 30 回, (d) 40 回, (e) 60 回振った後.

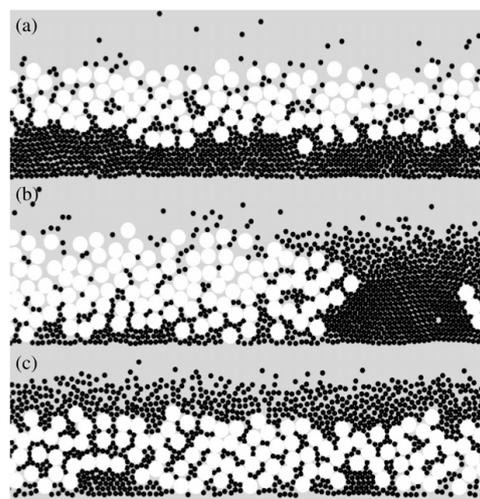


図 2.18 (上) ブラジルナッツ効果による、相分離現象の粒子密度比依存性 (2 次元分子動力学シミュレーション) [68]. [大きい粒子の 1 粒子の密度]/[小さい粒子の 1 粒子の密度] = (a) 0.6, (b) 1.0, (c) 1.6.

回転の角速度のとき、相分離現象が見られる (図 2.19) [71–84].

回転相分離には、2 種類の時間スケールが存在する。まず、シリンダーの半径方向に粒子が分離する (図 2.20)。この相分離は、ブラジルナッツ効果と同様、粒子のサイズ差によって現れる。その後、さらに時間をかけて、回転軸方向に分離する。回転軸方向に垂直方向に現れた縞状パターンは、近くの縞と融合する [71, 72].

回転軸方向の相分離に関しては、長年、上部の表層で起こる雪崩が重要であると言われて来た [73, 75–77]. 回転中の粉体の表層は、直線的ではなく、S 字型のようになっており、粒子の大きさや粒子間の摩擦によって、その安息角^{*4}が異なる [73, 85]. そのため、粒子毎に流れの速さが異なり、相分離を起こす [75, 77]. Puli ら [86] によって、この表層での回転軸方向の相分離は、Cahn-Hilliard 方程式によって説明がなされている。また、MRI による粉体の内部構造の観察や、分子動力学シミュレーションから、この相分離現象では、内部の粉体の流れが重要であることも報告されている [74, 78–81].

一方、これらの 2 種類の相分離現象は、上部の表層がほとんどない程非常に混み合った状況でも現れる [82, 83]. これらの結果から、近年では、粉体の充填率によって、相分離のメカニズムは異なると見られており [84], 現在も研究が行われている。

2.2.3 水平加振平面上の粉体の相分離

水平面上に混合粉体を置き、面に平行な方向に振動を加える。すると、粒子の充填率 (比) や、加振の強度によって、(流動的な) クラスターや、振動方向に対して垂直な方向に縞状のパターンを形成する [84, 87–90].

この相分離現象は、ブラジルナッツ効果と同様、局所的な粒子の数密度の違いによって分離が起こる。相分離のメカニズムについては、Cahn-Hilliard 方程式による解釈がされている [87]. また、粒子を繋げたポリマーでも、同様の相分離現象が起こることが報告されている [91].

この現象と関連して、Nakahara ら [92] は、粉体 (炭酸水酸化マグネシウム) と水を混合したペーストを容器に入れ、水平方向に振動を加えた後、乾燥させるときに生じる亀裂の発生順序について、以下の結果を報告している。

- (1) 粉体の充填率が低い場合、亀裂は、流れの方向に平行方向のものから現れる (流れの記憶).
- (2) 粉体の充填率が高い場合、亀裂は、振動の方向に対して垂直な方向に現れる (揺れの記憶).

この現象については、Otsuki [93] が提案したモデルによって、揺れの記憶に関する説明がなされたものの、流れの記憶に関しては、その発生メカニズムは明らかになっていない。

また、コロイド系でも同様の系の数値実験が行われている。コロイド系では、水などの流体上に、正の電荷を持つコロイド粒子と、負の電荷を持つコロイド粒子を浮かべる。ここで、それぞれの粒子の持つ電荷は、他の粒子に移動することはない。また、粒子間の相互作用は、Lenard-Jones ポテンシャルによって表される。この系に電場を与えると、正の電荷を持つ粒子は - 極側に、負の電荷を持つ粒子は + 極側に移動する。

^{*4} 粒子が斜面を形成したとき、流れが止まっている状態の最大の角度。



図 2.19 回転円筒中の混合粉体の相分離 [71].

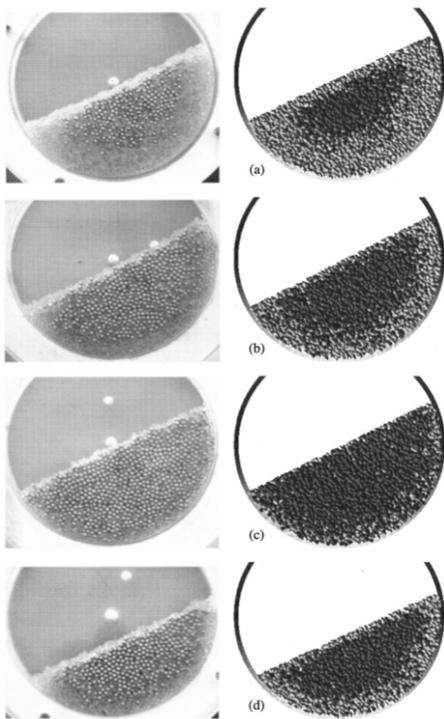


図 2.20 回転円筒中の、軸方向に見た断面図 [75]. (左) 実験結果, (右) シミュレーション. 重い粒子 (暗い色) と軽い粒子 (明) の混合系. 重い粒子の割合 f_T とシリンダーの端からの長さ \bar{H} が, 上から順に, $(f_T), \bar{H} = (0.25, 0), (0.5, 0), (0.75, 0), (0.5, 0.2)$

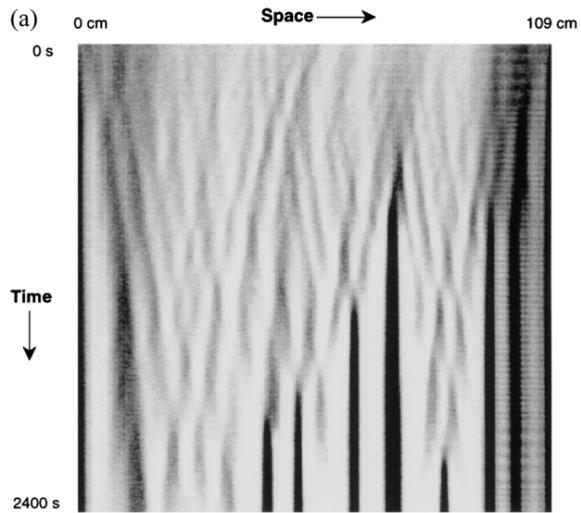


図 2.21 回転軸の線分上の縞の遷移の時間発展 (偏微分方程式の形で表された, 1次元数理モデルの数値シミュレーション) [72]. 横軸: 位置, 縦軸: 時間.

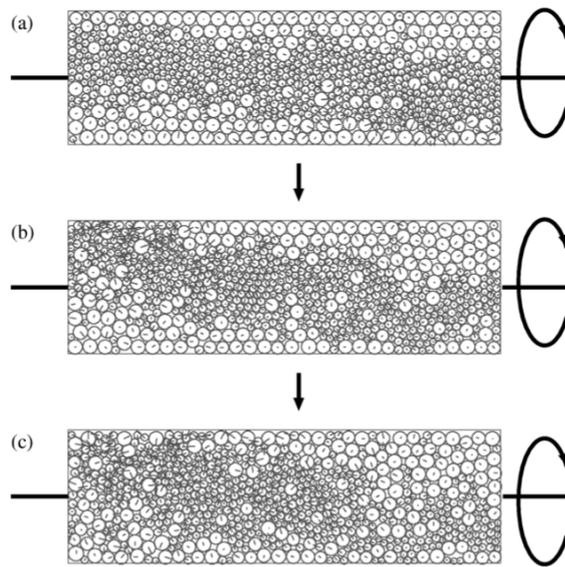


図 2.22 回転円筒中の、回転軸を通る平面上の粒子の2次元分子動力学シミュレーション [82].

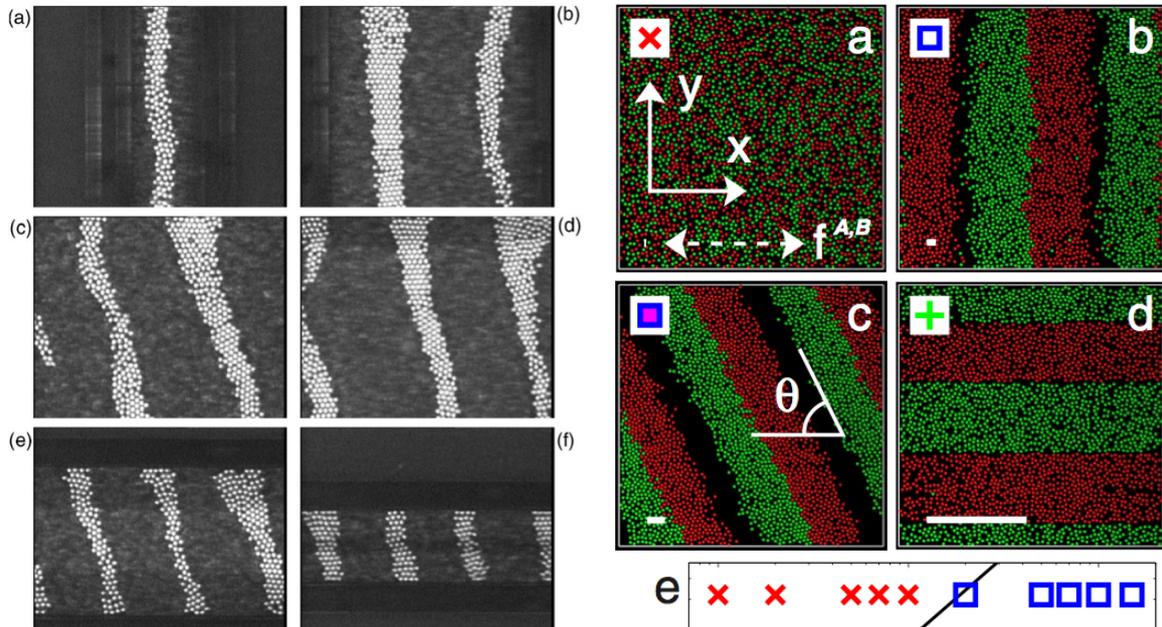


図 2.23 様々な容器のアスペクト比における、混合粉体の水平加振による縞状パターン形成 [88]. アスペクト比は, (a) 0.222, (b) 0.667, (c) 1.556, (d) 2.571, (e) 4.500, (f)9.000.

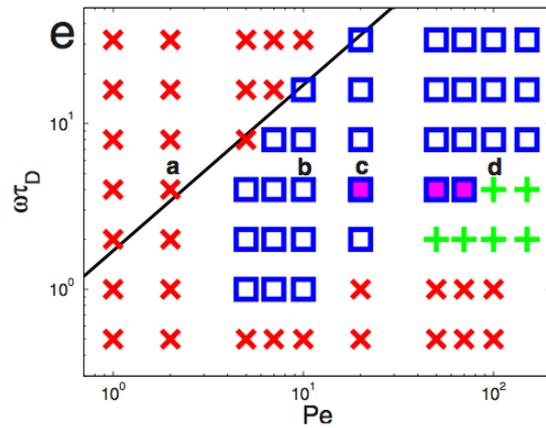


図 2.24 交流電場下におけるコロイド系の相分離. シミュレーションのスナップショット: (a) ランダムな配置, (b) 電場方向に対して垂直方向の縞状パターン, (c) 電場方向に対して斜め方向の縞状パターン, (d) 電場方向に対して平行方向の縞状パターン (レーン形成) と, (e) ペクレ数, 交流電場の周期と, 現れるパターンの関係.

これまで、周期境界条件を課した系に、直流の電場を与えると、粒子は、電場の方向に対して平行な方向に、レーン形成をしていることが報告されている [94–96]. 電場による駆動力が弱いと、粒子は他の粒子との衝突による影響が大きくなり、レーン形成を行わないが、電場による駆動力の割合が高いと、他の粒子との衝突を繰り返しながら、最終的に、衝突によるエネルギーのロスが少なくなるような状態である、レーンを形成する.

また、交流電場を与えた系では、レーン形成に加えて、電場の方向に対して垂直な方向の縞状パターンも形成される [97].

このように、Nakahara らの実験のような、ペーストの加振による、系のマクロな振る舞いの変化や、コロイドで見られる様々な方向のレーンの出現に対して、混合粉体の水平加振によって現れるパターンのバリエーションは少ない. また、回転円筒中の混合粉体の相分離では、回転軸に垂直な方向に、すなわち、力が加わっている方向に対して平行方向に、縞状パターンが出来ているにも関わらず、水平加振下における混合粉体は、振動方向に対して垂直方向の、すなわち、力が加わっている方向に対して垂直方向の、縞状パターンが形成され、平行方向の縞状パターンは観察されていない. そこで、第 4 章では、水平加振下における混合粉体の相分離について、離散要素法を用いたシミュレーションによって、振動方向に対して、平行方向の縞状パターンの形成の可能性について議論する.

3 生体内における混み合い

この小節では、細胞内の混み合いや、細胞内の構造が分子の運動に与える影響について紹介する.

自然界に存在する様々な生命の活動は、細胞というマイクロな空間内の分子と、その相互作用の連鎖として実現される遺伝子発現・代謝・シグナル伝達によって支えられている. これらの生化学反応系は、その役割から、生命維持機構や進化の過程の解明といった基礎的な研究から、治療法・創薬などの応用的な研究まで、幅広い分野で研究されている.

一般に、分子や物質の、生化学的な性質は、試験管内 (*in vitro*) における実験と測定によって、調べられている. このような、*in vitro* という、理想的な環境では、分子は均一に分布し、反応は質量作用則などの平均場的な取り扱いをすることが出来る. すなわち、ある分子 A と分子 B が結合して分子 C になる反応



の分子 C の濃度の変化は、

$$\frac{d[C]}{dt} = k[A][B] \quad (2.7)$$

で表すことが出来る ($[X]$ は分子 X の濃度). また、生化学反応において、特に重要な反応である、酵素反応



について考える。各分子 (酵素: E , 基質: S , 複合体: ES , 生成物: P) の濃度の時間変化は,

$$\frac{d[E]}{dt} = (k_{-1} + k_{cat})[ES] - k_1[E][S] \quad (2.9)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_{-1}[ES] - k_1[E][S] \quad (2.10)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_{cat})[ES] \quad (2.11)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{cat}[ES] \quad (2.12)$$

の形で、表される。このとき、*in vitro* での実験に従って、酵素濃度が基質濃度に比べて十分小さい、すなわち、 $[E] \ll [S]$ という条件を考えると、ほとんどの複合体 ES は、すぐに基質 S と結合し、定常的、すなわち、 $\frac{d[ES]}{dt} = 0$ となる。従って、

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_{cat})[ES] = 0 \quad (2.13)$$

$$\Rightarrow k_1[E][S] = (k_{-1} + k_{cat})[ES] \quad (2.14)$$

$$\Rightarrow k_1([E_0] - [ES])[S] = (k_{-1} + k_{cat})[ES] \quad (2.15)$$

$$\Rightarrow k_1[E_0][S] = (k_{-1} + k_{cat} + k_1[S])[ES] \quad (2.16)$$

$$\Rightarrow [ES] = \frac{k_1[E_0][S]}{k_{-1} + k_{cat} + k_1[S]} \quad (2.17)$$

$$\Rightarrow [ES] = \frac{[E_0][S]}{\frac{k_{-1} + k_{cat}}{k_1} + [S]} \quad (2.18)$$

$$\Rightarrow [ES] = \frac{[E_0][S]}{K_M + [S]} \quad (2.19)$$

なる関係が得られる。ここで、 E_0 は全酵素濃度を表し、 $E_0 = E + ES$ である。すると、

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{cat}[ES] = \frac{k_{cat}[E_0][S]}{K_M + [S]} \quad (2.20)$$

から、様々な基質の初期濃度に対して、生成物の生成初速度を測定することで、酵素の特徴量である、代謝回転数 k_{cat} や基質親和性 K_M が特定される。

一方で、酵素濃度が基質濃度に比べて十分大きい、すなわち $[E] \gg [S]$ という条件では、ほとんどの酵素が基質と結合していないと見なし、式 (2.14) において $E_0 \approx E$ とすると、

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{cat}[ES] = \frac{k_{cat}}{K_M} E_0 [S] \quad (2.21)$$

となる。

このように、*in vitro* の反応系に関する理論的研究によって、様々な分子の性質や、化学反応のネットワークなどに関する研究が進んでいる。

一方で、このような生化学反応は生体内、特に細胞内で行われる。一般的な *in vitro* の環境では、タンパク質などの高分子は、全体の質量比で数 % 以下であるのに対し、細胞内では、30-40% 程度

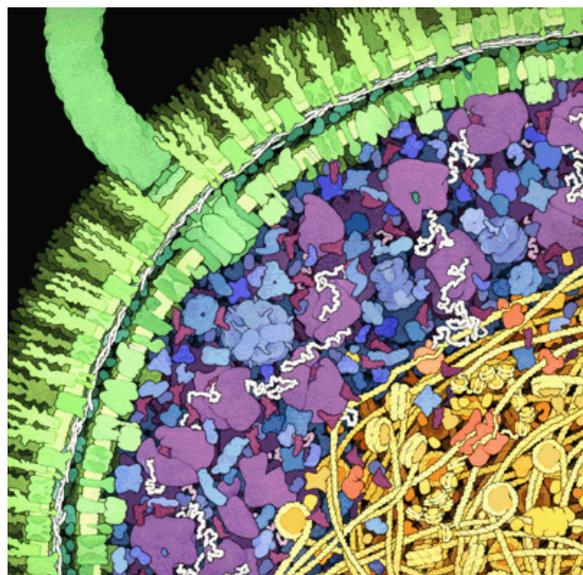


図 2.25 Goodsell による, E.coli の細胞内のイラスト. (Goodsell 氏のホームページ, <http://mgl.scripps.edu/people/goodsell/>より)

である [98]. また, 細胞内には, シグナル分子等の小さな分子から, 細胞骨格・核や小胞といった細胞内小器官まで, 様々なスケールの構造が存在しており, *in vitro* のような均一な空間ではない. そのため, 1990 年代前半頃から, 細胞内では, 分子や構造体の排除体積効果によって, 分子の運動が阻害され, 分子の拡散や反応は, その影響を受けると考えられるようになって来た [18,99–146]. このような細胞内の分子の混み合いは, Molecular Crowding と呼ばれ, これまでにいくつかの実験的及び理論的な研究が行われて来た.

Zimmerman ら [124] は, 分子を剛体球として仮定した平均場的な解析を通して, 分子の排除体積効果によって, 分子の移動は制限される. 一方, 混み合うことで, 分子-分子間の接触による相互作用が起りやすくなるため, ある適度な分子の体積分率では, 反応が効率的に行われることを示唆しており, いくつかの報告もされている [99,106].

また, シャペロンは, タンパク質を囲み, 狭い閉鎖空間を作ることで, タンパク質のフォールディングを促進することが知られている. 細胞内では, このシャペロンが存在しなくても, 巨大分子に囲まれることによって, タンパク質のフォールディングが促進されることや [102,106,119,127,135], また, 混み合いによって, 分子が自発的に凝集し, 構造を作っていることも報告されている [119,125,140,142].

一方, 混み合いとはやや異なるが, 細胞膜上では, 細胞骨格などの構造体や, 脂質分子のラフト構造の形成などによって, 膜タンパク質の拡散が 2 段階の拡散をすることが, Kusumi らのグループによって報告されており [147–150], このような構造体による分子の移動の制限による影響は, 混み合いによる生化学反応の影響と併せて議論されることも多い.

このように, 分子の混み合いが, 酵素反応過程や構造形成に対し, 従来知見では説明し得ない,

様々な影響を及ぼすことが分かりつつあり、細胞内のような、微小空間中における分子の排除体積効果が及ぼす影響を包含した理論の構築が求められている。

そこで第 5 章では、細胞膜上のシグナル伝達系について、Cell-based モデルを用いたモデル化を行い、細胞膜上の分子の排除体積が、生化学反応系に与える影響を考察する。

4 本研究の目的

本研究では、これまで紹介した背景のもと、様々な系において、微視的な相互作用や運動規則のみに基づいた、現象論的なモデルを構築し、要素の混み合いが、集団の巨視的な性質に与える影響を、シミュレーションによって明らかにする。さらに、それらの巨視的な構造の変化に注目し、系の巨視的な性質がどのように決められるのかを調べる。これらの過程を経て、第 6 章では、混み合いが系の巨視的な性質に与える影響について、総合的に議論する。

第 III 章

アリの走化性を考慮した準一次元双方向交通流

概要

アリの交通流モデルである, John-Schadschneider-Chowdhury-Nishinari model [30] を拡張し, フェロモンを介した相互作用を取り入れた準一次元双方向の自己駆動粒子の交通流について考察を行った. 特に, 各粒子は, その進行方向に依らず, 2 つ車線を共有している. いくつかのフェロモン蒸発率に対して, 粒子数密度-流量間関係を調べたところ, フェロモン蒸発率が適度に高い場合, 他の蒸発率に比べて, より高い粒子数密度まで流れを維持出来ることが分かった. また, 粒子数がある程度大きくなると発生する渋滞構造 (Path Blocking Cluster, PBC) からの粒子の流出, 及び, PBC への粒子の流入量の, 数値計算と平均場的な解析を行った, その結果, PBC の安定性は, Saddle-Node 型の分岐構造を持つことが明らかとなった.

1 背景

近年、交通流、粉体流、歩行者の流れなど、あらゆる粒子流に関するモデルが研究されている [23, 25, 28, 151–155]. 一般に、これらの系では、系を構成する要素の密度の増加によって、渋滞した状態に陥るものが多い. 一方で、フェロモンを介した相互作用をする、アリの集団は、採餌の際、密度が高い場合でも、このような状態を上手く避けているようにも見える. 従って、このような生物学的側面から、粒子の流れにおける渋滞解消の方策が見つかる可能性がある.

2 モデル

本研究では、粒子間のフェロモン介した相互作用が、粒子の流れに与える影響について考察する. まず、各粒子がフェロモンを分泌し、フェロモン場に従って動く、双方向交通流のモデルを考える. モデルは、John ら [30] によるアリの双方向交通流のモデル (以下、JSCN model) の拡張として与えられる. 実際に、より広範の系にも適用が出来るよう、JSCN model から次の点を拡張した.

1. 系内の 2 つの車線は、全ての粒子 (右向きの粒子も左向きの粒子どちらも) が共有する. また、各粒子は 2 つの車線間を自由に行き来する. すなわち、反対方向のアリが正面に来た場合、粒子はもう一方の車線に避けることが出来る.
2. 粒子は一時的に後ろ、すなわち、進行方向に対して反対側の方向に移動することが出来る. 粒子の移動方向の決定ルールは、後述する. また、進行方向は、左 (右) の端に到達したら、反対方向を向き、右 (左) の端に到達するまで変更しない.
3. 異なる進行方向のアリが衝突した場合でも、アリは隣の車線に移動することが出来るため、John や Kunwar らが取り入れていた、確率 K で粒子の位置を入れ替えるという操作を取り除く.

モデルの詳細を以下に定義する. 系は、2 本の全長 L セルの車線から成る. 排除体積効果を表現するため、各セルには最大で 1 個の粒子のみ入ることが出来る. 各セルには、車線の左端から右端まで、 $0, 1, \dots, L-1$ と index を付ける. 粒子は自身がいるセルにフェロモンを分泌する. ここで、フェロモンは、0 または 1 の、離散的な値を取り、粒子が分泌することで増え、蒸発することで減少する..

シミュレーションの時間発展規則は、次の通りである. 初期条件として、重複しないようにランダムに選んだ N 個のセルに粒子を置く.

1. 各サブステップにおいて、 $2 \times L$ セルの中から、ランダムに 1 セルを選択する
2. 選択したセルに粒子がおらず、フェロモンのみがある場合、そのセルにあるフェロモンを確率 f で取り除く. 以後、この確率 f をフェロモン蒸発率と呼ぶ.
3. 選択したセルに粒子がいる場合、近傍のセルのうち、粒子がいないセルの中から、移動候補

のセルを選択する。この際、移動候補のセルは、進行方向に対して、1) 前方、2) 斜め前方 (前方のセルのもう一方の車線側)、3) 側方 (現在のセルのもう一方の車線側)、4) 斜め後方、5) 後方の優先順位で決定される (図 3.1)。

4. 選択した移動候補のセルに、フェロモンが存在する場合は確率 Q で、存在しない場合は確率 q で移動する。ただし、アリのフェロモンによる移動を促す効果として、 $Q > q$ とする。
5. 粒子が移動した場合、移動した先のセルにフェロモンを置き、元々いたセルのフェロモンを確率 f で取り除く。また、粒子が右 (左) 端に到達したら、進行方向を反対方向に変える。
6. 以上の 1-5 の 1 サイクルをサブステップとし、このサブステップを $2 \times L$ 回繰り返す、単位時間ステップとする。

以後、パラメータは、 $Q = 0.95$, $q = 0.25$, $L = 500$. とする。

3 結果

3.1 粒子の振る舞いと流量

2. モデルで定義したモデルを用いて、流量 J の、粒子数密度 $\rho (= N/L)$ とフェロモン蒸発率 f 依存性について調べる。ここで、 J は、単位時間当たりに粒子が進行方向側の端まで到達する数とし、各シミュレーションで長時間平均 ($0-10^7$ 時間ステップでの平均) を取ったものとする。これらの関係を、図 3.2 に示す。大まかに見て、フェロモン蒸発率が異なる領域において、いくつかの特徴的な基本図に分類出来ることが分かる。そこで、いくつかのフェロモン蒸発率 ($f = 0$, $f = 0.01$, $f = 0.3$, and $f = 1$) を選び、各フェロモン蒸発率における基本図を図 3.3 に示す。

3.1.1 粒子数密度-フェロモン蒸発率-流量及びクラスターサイズの関係

$f = 0$ の場合、 J は $\rho < 0.07$ において $J = Q\rho$ を満たしながら ρ 、密度に対して線形に増加し、臨界密度である $\rho = 0.07$ を越えると、 J は急激に減少する。これは、フェロモンが常に存在することによって、 $\rho < 0.07$ の低密度領域では移動確率が Q で粒子の流れが滞ることなく動くことが出来るものの、車線を共有するように設定し、JSCN model に取り入れられていた粒子の位置の入

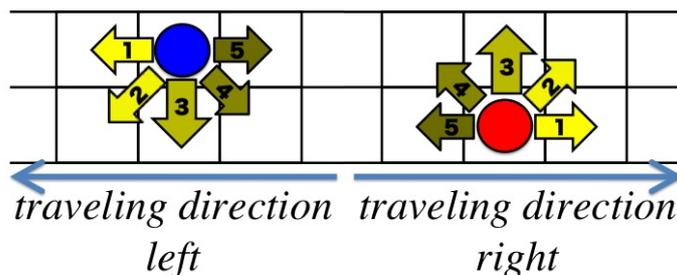


図 3.1 各サブステップにおける、粒子の位置の移動方向の決定順位。

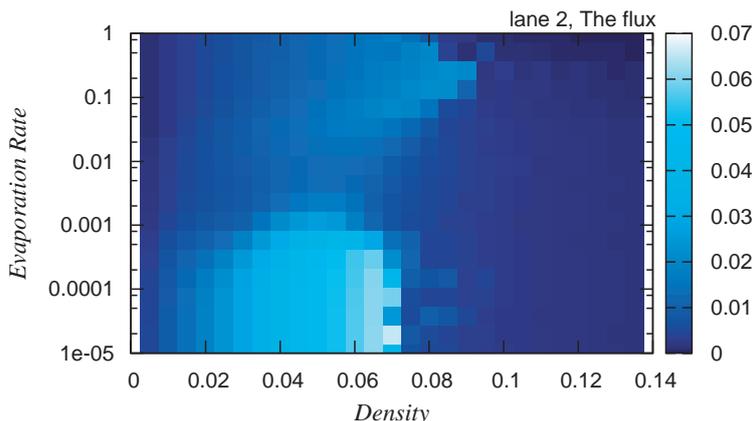


図 3.2 流量 J , 粒子数密度 ρ (横軸), フェロモン蒸発率 f (縦軸) 間の関係. 明るい箇所では J が高く, 暗い箇所では J が低い.

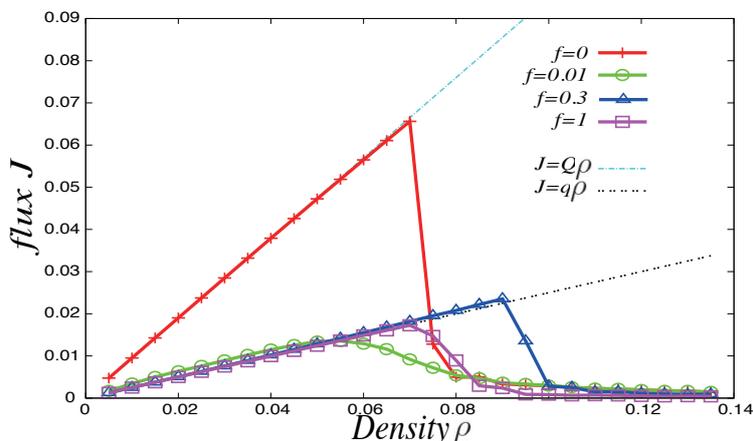


図 3.3 フェロモン蒸発率 $f = 0(+)$, $0.01(\circ)$, $0.3(\triangle)$, $1.0(\square)$ に対する, 流量 J の ρ 依存性.

れ替えるという操作を排除したため, $\rho > 0.07$ では, 異なる進行方向を持つ粒子が衝突した際に渋滞が発生しやすく, また, 密度の増加によって発生した渋滞が解消しにくくなるためである. そのためこの臨界密度は, JSCN model の臨界密度に比べて, かなり小さい値を取る.

フェロモン蒸発率がより高い場合である $f = 0.3$ や $f = 1$ の場合も, 上記の $f = 0$ の場合と同様に, 低密度では J は密度に対して線形に増加するが, この場合は $J = q\rho$ に沿って増加し, J は $f = 0$ の場合に比べて低くなる. しかし, $f = 0.3$ の場合では, J は $\rho = 0.09$ まで密度に対して線形に増加し続け, $0.07 < \rho < 0.1$ の範囲では $f = 0$ の場合よりも大きくなる. すなわち, $0.07 < \rho < 0.1$ の範囲では, 粒子の移動確率を上昇させるはずのフェロモンが常に存在する場合より, 適度に蒸発する場合の方がより粒子は流れやすくなるという結果が得られた.

中間のフェロモン蒸発率である, $f = 0.01$ において, ρ が小さい領域では, J は $q\rho$ よりわずかに大きい. およそ $\rho = 0.055$ あたりで, J は緩やかに減少に転じる. このとき, J は, 他の全ての場合に比べて, 小さい.

次に、これらの特徴的な基本図が現れるメカニズムを理解するため、我々は、各 ρ 及び f における、粒子の時空間発展と、平均クラスターサイズに注目する。そのため、図 3.4 のように、左右方向の粒子間間隔 (粒子の進行方向には関係ない) が 1 以下の粒子の集団を 1 つのクラスターとして定義する。クラスターの境界から境界までの cell index の数を 1 個のクラスターのクラスターサイズとする。また、クラスターの個数及びシミュレーションの時間ステップ数で割った値 (平均化した値) を、平均クラスターサイズとする。また、ほぼ全ての粒子によって形成され、経路を塞いでしまっている状態のクラスターを PBC (Path Blocking Cluster) と定義する。

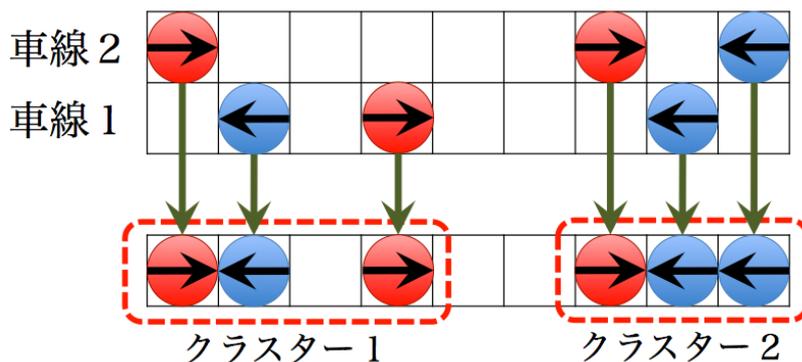


図 3.4 クラスターの定義の模式図。粒子の位置を 1 車線に射影し、粒子間の間隔が 1 以下である粒子の集団を 1 つのクラスターとして定義する。

図 3.5 は粒子密度 (横軸) とクラスターの平均サイズ (縦軸) の関係を表している。図の各点はそれぞれ $f = 0$ (赤 +), 0.01 (緑 ○), 0.3 (青 △), 1 (紫 □) である。 $f = 0, 0.3, 1$ において、クラスターの平均サイズはどの場合も低密度領域ではほぼ 0 の値をとり、ある密度で急激に上昇し、その

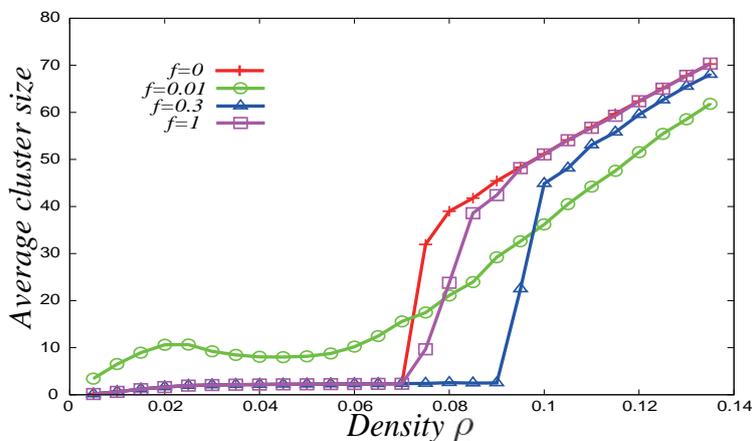


図 3.5 フェロモン蒸発率 $f = 0(+)$, $0.01(\circ)$, $0.3(\triangle)$, $1.0(\square)$ に対する、平均クラスターサイズの ρ 依存性。

後は密度の増加に対して線形に増加する。この急激にクラスターの平均サイズが上昇する密度は、図 3.3 における臨界密度 (流量が減少に転じる密度) と対応しており、臨界密度を越えると粒子は PBC を形成してしまうため、クラスターの平均サイズは PBC のサイズ、すなわちほぼ全粒子を含む大きさとなる。一方、 $f = 0.01$ では、ほぼ全領域でクラスターの平均サイズは有限の値を保ち、他のフェロモン蒸発率に比べて、クラスターを形成しやすいということが分かる。しかし、図 3.3 においてある密度で流量が急激に減少せず、滑らかに減少することと同様、クラスターの平均サイズに関しても急激に上昇することはない。

3.1.2 粒子の振る舞い

これまで得られた密度・フェロモン蒸発率と流量・クラスターの平均サイズの関係から、特徴的な密度・フェロモン蒸発率における粒子の振る舞いの時間発展を観察する。ここで、考えている系が準一次元であるので、簡便性のため、粒子の座標を図 3.6 のように一次元に射影し、横軸を時間・縦軸を一次元に射影した座標とする。

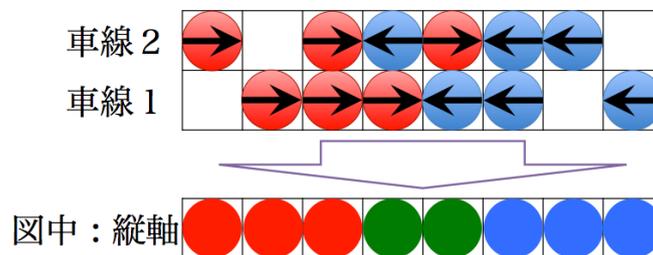


図 3.6 粒子の振る舞いの時間発展の図 (図 3.7–3.11) の見方。赤/青の点は車線 1, 車線 2 にいる粒子が進行方向が右/左方向の粒子のみの場合を示し、緑の点は一方の車線に進行方向が右方向の粒子が、もう一方の車線に左方向の粒子がいる場合を示している

■ $f = 0$ の場合 まず、 $f = 0$ の場合に注目する。粒子密度 $\rho = 0.04$ の場合の粒子の振る舞いを図 3.7, 粒子密度 $\rho = 0.1$ の場合の粒子の振る舞いを図 3.8, 粒子密度 $\rho = 0.075$ の場合の粒子の振る舞いを図 3.9 に示す。図 3.5 及び図 3.7 から、密度 $\rho = 0.04$ のとき、粒子は大きなクラスターを形成することなく、各粒子は、 Q に近い速度で移動していることが分かる。また、図 3.7 から、向かい合う粒子またはクラスターが衝突すると、他の粒子を滑らかに通り抜けている、すなわち、渋滞を回避していることが分かる。

より高い密度である、 $\rho = 0.1$ では、双方向から、上の場合よりやや大きいクラスター同士がやって来て、衝突し、簡単に PBC を形成する。この PBC のサイズは、更なるクラスターの衝突によって、時間とともに成長し (図 3.8(a)), やがて、系内のほとんどの粒子を含んだ巨大なクラスターとなる。その結果、このクラスターは流れをせき止めてしまい (図 3.8(b)), 流量 J はほぼ 0 となる (図 3.3)。これらの間の密度である、 $\rho = 0.075$ の場合、系は、渋滞に陥った状態と滞りなく流れている状態間を、行ったり来たりする (図 3.9(a))。従って、流量 J は中間の値を取る。

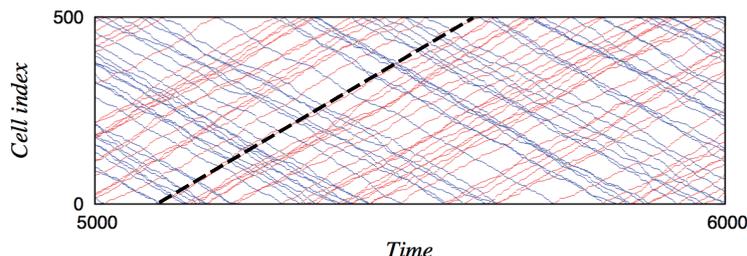


図 3.7 $\rho = 0.04$, $f = 0$ での、粒子の時空間的振る舞いの典型例。破線は、場がフェロモンに満たされているときの粒子の平均速度 Q を表す。

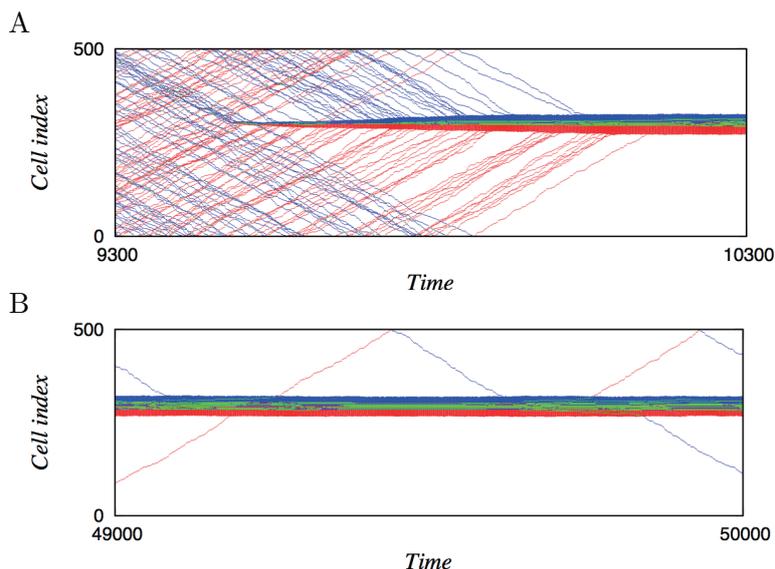


図 3.8 $\rho = 0.1$, $f = 0$ での、粒子の時空間的振る舞いの典型例。(A) PBC の発生・成長と (B) 定常状態でも PBC が維持されている様子。

JSCN model では、一度形成された渋滞構造は、解消されることはないため、これらの結果は、JSCN model とは異なるダイナミクスによって現れたものである。この本モデルにおける特徴的なダイナミクスは、他の粒子が前方を塞いでいる場合に、粒子が一時的に進行方向に対して行う後方への移動によって、実現する。

■ $f = 0.3$ の場合 次に、 $f = 0.3$ の場合の粒子の振る舞いを見る。粒子密度 $\rho = 0.06$ の場合の粒子の振る舞いを図 3.10A、粒子密度 $\rho = 0.12$ の場合の粒子の振る舞いを図 3.10B に示す。 $\rho = 0.06$ の場合、粒子は大きなクラスターを形成することはない(図 3.5)。 $f = 0$, $\rho = 0.04$ の場合と比較すると、フェロモンが蒸発してしまいやすいため、粒子の平均速度は遅く、その速度はほぼ $0.25(=q)$ になる。より粒子が高密度になった場合 ($\rho = 0.12$) では、 $f = 0$, $\rho = 0.12$ の場合と同様に、粒子は PBC を形成し、流れが滞り、 J はほぼ 0 まで落ちる。図には示していないが、これらの中間の粒子密度では、 $f = 0$, $\rho = 0.075$ で示したような PBC の形成と解消が繰り返される。

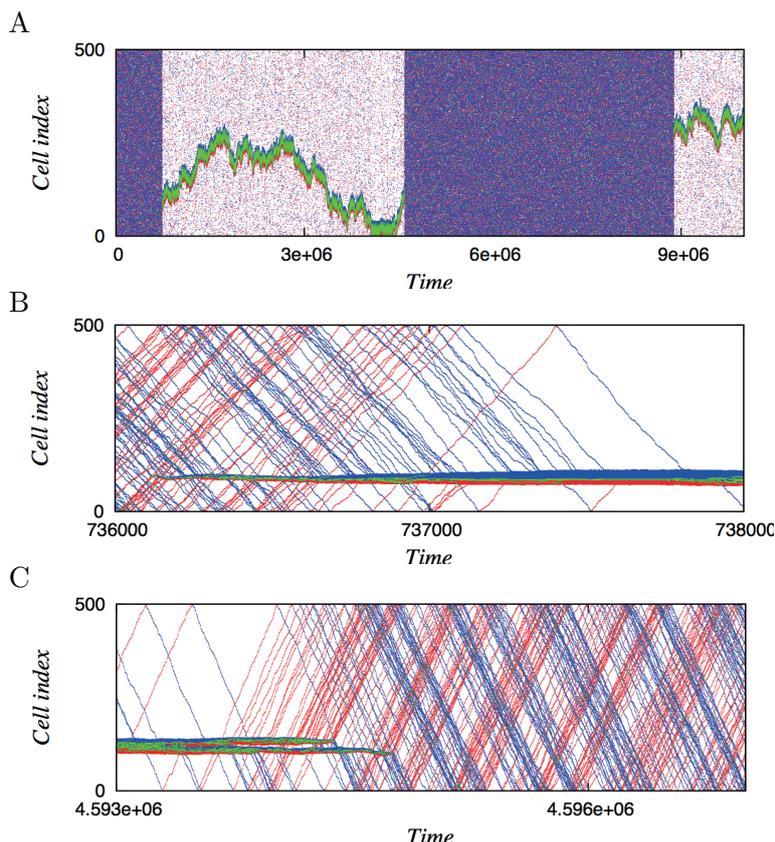


図 3.9 $\rho = 0.075$, $f = 0$ での、粒子の時空間的振る舞いの典型例. (A) PBC の形成と解消の間の遷移, (B) PBC の形成過程と (C) PBC の解消. (B) 及び (C) は (A) の対応する部分の拡大である.

■ $f = 0.01$ の場合 最後に、中間のフェロモン蒸発率である、 $f = 0.01$ の場合を見る。粒子密度 $\rho = 0.04$ の場合の粒子の振る舞いを図 3.11A, 粒子密度 $\rho = 0.07$ の場合の粒子の振る舞いを図 3.11B に示す。

$\rho = 0.04$ の場合、粒子は短い周期で PBC の形成・解消を繰り返している。また、PBC の外でもいくつかのクラスターを形成し、これらのクラスターが衝突することによって PBC を形成していることが分かる。これは、フェロモンがわずかに蒸発するため、クラスターを形成しやすいことが原因として考えられる。このようにクラスターを作りやすいフェロモン蒸発率というのは、一方向のアリの交通流モデルでも見られる (第 2 章参照)。粒子密度が大きくなってもこのような減少は起こり ($\rho = 0.07$)、PBC が存在する時間は長いものの、同様の振る舞いを示す。そのため、 $f = 0.01$ の場合では低密度領域で平均クラスターサイズが増加し、高密度領域でも PBC 以外にもクラスターが存在するため、1 クラスターあたりのクラスターサイズは他のフェロモン蒸発率の場合に比べて小さくなる。

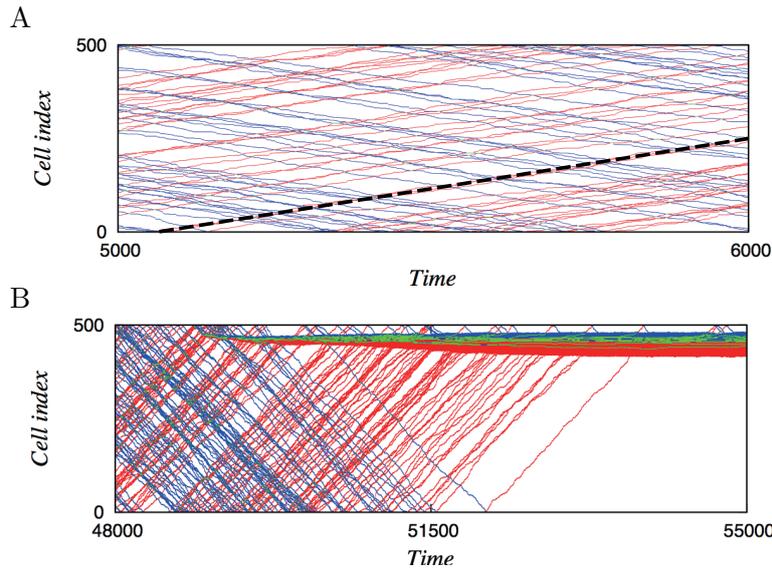


図 3.10 (A) $\rho = 0.06$, (B) $\rho = 0.12$ 及び $f = 0.3$ での, 粒子の時空間的振る舞いの典型例. 破線は, 場がフェロモンに満たされているときの粒子の平均速度 q を表す.

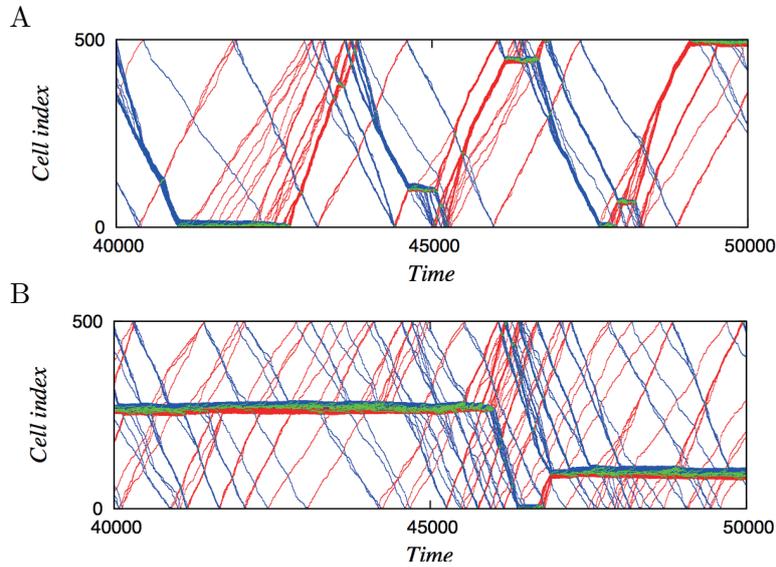


図 3.11 (A) $\rho = 0.04$, (B) $\rho = 0.07$ 及び $f = 0.01$ での, 粒子の時空間的振る舞いの典型例.

3.2 Path-Blocking Cluster の成長と減衰

これまでの結果から, PBC (path-blocking cluster: ほぼ全ての粒子を含む, 通路を塞いでいるクラスター) の発生・成長・減衰が, 粒子の流れに重大な影響を及ぼすことが考えられる. そこで, この PBC の成長・減衰に注目し, 1 時間ステップ当たり PBC を抜け出す粒子数と PBC を抜け出してから PBC に到達する粒子数の差によって, PBC に含まれる粒子数の時間発展を Langevin

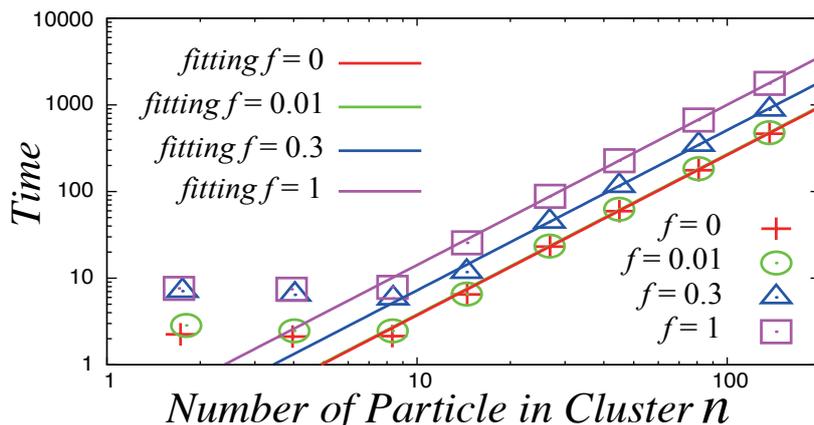


図 3.12 PBC 内にある粒子数 (横軸) と PBC を抜け出す粒子の時間間隔 (縦軸) の関係. シミュレーション結果は, フェロモン蒸発率 f が 0 は赤の + で, 0.01 は緑の ○ で, 0.3 は青の △ で, 1 は紫の □ でプロットしている.

方程式で表現し, 図 3.3 で示された基本図の再現と渋滞のメカニズムの解明を目指す.

まず, 1 時間ステップあたりに PBC を抜け出す粒子数を求めるために, 1 つの粒子が PBC を抜け出してから次に他の粒子が抜け出すまでにかかる時間 $T_{leaving}$ を測定する. シミュレーションの初期時刻において, 道路長 L を $(N + 20)/2$ (小数点以下切り上げ, N :全粒子数) とし, PBC が崩れにくい状況にした. 移動確率 Q , q はこれまでの研究と同様にそれぞれ 0.95, 0.25 とした. 初期時刻では, 粒子を道路の中央に集めて人工的に PBC を作成し, 中央から左側にいる粒子を右向きに, 右側にいる粒子を左向きに設定した. 図 3.12 がシミュレーションで得られた PBC 内にある粒子数 n と $T_{reaching}$ の関係である. 図の各点が計測によって得られた点で, 実線が $n > 10$ のフィッティング関数

$$\frac{1}{20[q + (Q - q)(1 - f)^3]} n^{1.85} \quad (3.22)$$

である. 図より, $T_{reaching}$ はどのフェロモン蒸発率においても $n = 10$ まではほぼ一定で, $n > 10$ では $n^{1.85}$ に比例して増加する傾向が見られた. この結果から, 1 時間ステップあたりに PBC を抜け出す粒子数^{*5} $\alpha(n)$ は

$$\alpha(n) = \begin{cases} \frac{1}{20[q + (Q - q)(1 - f)^3]} n^{1.85} & (n > 10) \\ \frac{1}{2[q + (Q - q)(1 - f)^3]} & (n \leq 10) \end{cases}$$

と表すことが出来る.

次に, 粒子が PBC を抜け出してから PBC に必要な時間 $T_{reaching}$ を考える. ただし今回は簡単のために,

*5 PBC を抜け出す粒子の時間間隔の逆数

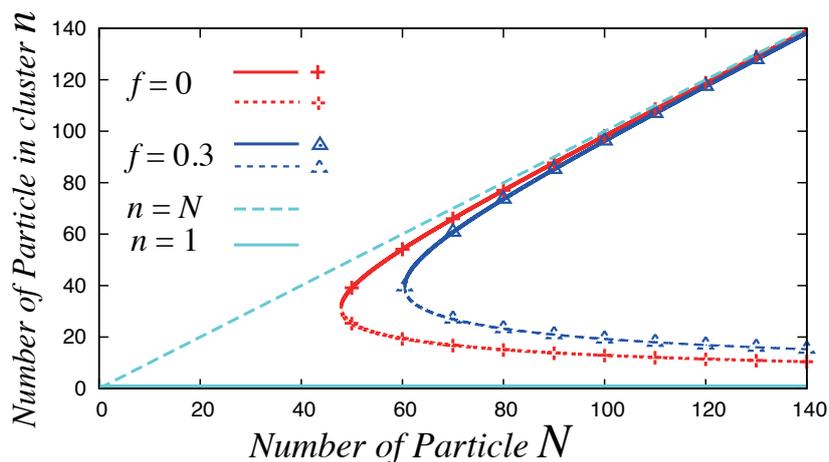


図 3.13 $f = 0$ (赤の +) 及び $f = 0.3$ (青の Δ) の場合の全粒子数 N に対する PBC の内部にいる粒子数の固定点 n^* ($n_{t+1} = n_t$ となる点) の変化. $1 \leq n \leq N$.

1. PBC は 1 箇所のみ形成される (ただし, PBC 内の粒子数 $n : 1 \leq n \leq N$),
2. PBC の外では粒子は一様に分布している,

という 2 つの仮定を取り入れた. PBC の中にいる粒子数が n のとき, $T_{reaching}$ は PBC 内の粒子数 $n \cdot$ 道路長 $L \cdot$ 粒子の平均移動速度 v を用いて

$$T_{reaching} = \frac{L - \frac{n}{2}}{v} = \frac{2L - n}{2v} \quad (3.23)$$

と表すことができる. 従って単位時間当たりに PBC の外から戻ってくる粒子数は全粒子数 N を用いて

$$\frac{2v(N - n)}{2L - n} \quad (3.24)$$

となる. 平均速度 v については, 3.1 節から $f = 0$ のときのみ $v = Q$ とし, $f = 0.01, 0.3, 1$ の場合は $v = q$ とする.

以上の結果・導出から, PBC に含まれる粒子数 $n_t (1 \leq n_t \leq N)$ の時間発展は次式 (3.25) のように表される.

$$n_{t+1} - n_t = \frac{2v(N - n_t)}{2L - n_t} - \alpha(n_t) \quad (3.25)$$

ここで, (3.25) 式を n_t に関する離散力学系と見ると, $f = 0$ 及び $f = 0.3$ の場合に全粒子数 N に対する PBC 内にいる粒子数の固定点 n^* ($n_{t+1} = n_t$ となる点) は図 3.13 の関係で表される. ただし, 点線部は不安定な固定点, 実線部は安定な固定点で, $L = 500, Q = 0.95, q = 0.25$ とした. 図 3.13 から, いずれのフェロモン蒸発率に対しても (f に依存した) ある密度 N_f でサドル-ノード分岐が起こる. 各 N に対する安定点は, $f = 0$ の場合は赤線の分岐から上側 (実線部), $f = 0.3$

の場合は青線の分岐から上側 (実線部) に加え, $n_t = 1$ (クラスターサイズの最小値) である. また, $f = 0$ での分岐点より $f = 0.3$ での分岐点の方が N が大きいことが分かる.

次に, PBC に戻ってくる粒子数はある程度揺らぐものとし, 式 (3.25) の右辺に PBC の外にいる粒子数に比例するノイズ項 (Gaussian-White noise) を加えた式

$$n_{t+1} - n_t = \frac{2v(N - n_t)}{2L - n_t} - \alpha(n_t) + (N - n_t)\xi(t)$$

$$(\xi(t) : \langle \xi(t) \rangle = 0, \langle \xi(t)\xi(s) \rangle = 2\Gamma\delta(t - s)) \quad (3.26)$$

を用いて, 初期時刻における PBC に含まれる粒子数 n_0 を 1 から N の区間でランダムに設定し, 時間が 10^8 ステップ経過した際の n_t の時間平均 ($\langle n_t \rangle$) を調べた. 得られた結果と現在までの研究結

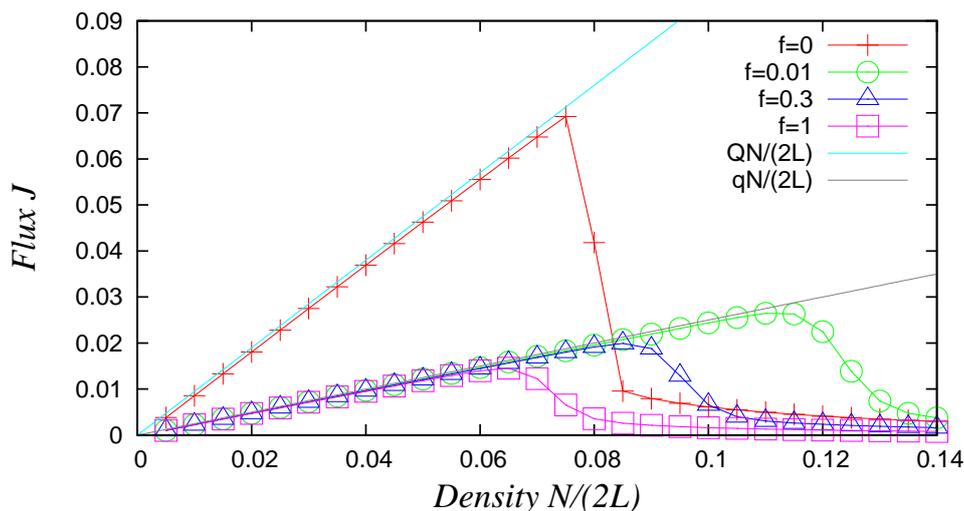


図 3.14 粒子密度 $\rho (= N/(2L))$ (横軸) と Langevin 方程式を用いた数値計算結果から導出された流量 $v(N - \langle n_t \rangle)/(2L)$ (縦軸) の関係. $f = 0$ の場合は $v = Q$, $f = 0.01, 0.3, 1$ の場合は $v = q$ とした. フェロモン蒸発率 f が 0 は赤で, 0.01 は緑で, 0.3 は青で, 1 は紫でプロットしている.

果 (図 3.3) との比較のために, 密度 $N/(2L)$ と流量 $v(N - \langle n_t \rangle)/(2L)$ の関係をプロットした基本図が図 3.14 である. ただし, $L = 500$, $Q = 0.95$, $q = 0.25$, $\Gamma = 0.245$ とした. 図 3.3 と比較すると, $f = 0.01$ に関しては全体的に流量が増加し, かなり異なった結果となったが, $f = 0, 0.3, 1$ に関しては, 定性的には再現出来ている. $f = 0.01$ の場合には PBC の外でもクラスターが発生しやすく, PBC を抜け出してから戻ってくるまでの時間を導出する際の仮定 (2) が破綻していることに起因している.

4 まとめと考察

我々は, 準一次元経路上の, アリの走化性を模した双方向交通流について考察した. John ら [30] による双方向 Ant Traffic Model を拡張し, 車線の共有及び後方への移動を取り入れた. 流量の粒

子数密度及びフェロモン蒸発率依存性を調べた結果、フェロモンが蒸発しない場合より、フェロモンが適度に蒸発する場合の方が、渋滞構造を形成する臨界密度が高くなる。そのため、フェロモンが適度に蒸発するでは、より高い粒子数密度まで有限の流量を実現することが明らかになった。また、臨界密度を越えると、ほとんどの粒子を含み、経路を塞いでしまう程のクラスターを形成し、渋滞構造を形成する。クラスターへの流入量を数値シミュレーションで、クラスターからの流出量を平均場的な近似によって推定し、クラスターの成長・減衰に関する力学系を考察した。その結果、このような渋滞構造の発生のメカニズムは、サドル-ノード型の分岐構造を持つことが明らかとなった。

このようなサドル-ノード型の分岐構造は、コロイド系における Jamming 転移に関しても見られる分岐構造であり [53]、自由流相から渋滞相への転移の間に普遍性が存在する可能性を示唆している。

第 IV 章

水平加振平面上の混合粉体の相分離パターンとその遷移

概要

2次元水平加振平面上の2種混合粉体の相分離パターンの再配列を、数値シミュレーションによって考察した。混合粉体は、大きく重い粒子と、小さく軽い粒子から成り、その相分離パターンは、2種類の粉体の混合比と充填率によって、振動方向に対して垂直な縞状パターンから振動方向に対して平行な縞状パターンを遷移することが明らかとなった。また、その遷移のメカニズムを、簡略化した一次元モデルを用いて議論する。

1 背景

粉体は多様な振る舞いを見せ、その特徴的なダイナミクスに関して、非常に多くの研究が行われて来た。例えば、粉体系の結晶化 [156] や、水平加振平面上的のパターン形成 [87–90]、水平軸回転する円筒中のパターン形成 [72, 73, 78, 82, 157, 158] や、垂直加振する箱の中の粉体のパターン形成 [159, 160] などが挙げられる。しかし、これまで、粉体の動力学に関する基礎物理学的な、あるいは巨視的な現象論的な研究は、未だ十分出ない。例えば、これまでの水平加振平面上的の混合粉体のパターン形成に関する研究 [87–90] では、2種の異なる粉体が、振動方向に対して垂直方向の縞状パターンを形成することを、理論的及び実験的に示している一方、未だ振動方向に対して平行方向の縞状パターンは見られていない。このような平行方向の縞状パターンの発生の可能性は、この粉体分野に関する研究の中で、非常に興味深い問題である。より広範なソフトマターの分野に目を向けると、最近のコロイド混合系の相分離に関する数値計算的研究において、振動する電場方向に対して、垂直方向の縞状パターンと平行方向の縞状パターンの両方のパターンが現れることが明らかとなった [161]。本研究では、粉体系の数値計算実験を行い、適切なパラメータ及び2種の粒子の混合比と充填率において、粉体系でも定常的な平行方向の縞状パターンと垂直方向の縞状パターンが形成され得ることを示す。

2 モデル

モデルでは、先行研究 [87, 89] と同様に、離散要素法を用いて、水平加振する2次元平面上的の混合粉体の振る舞いを再現する。この混合粉体は、 i) 粒径が大きく、重い粒子 (粒子 L) と、 ii) 粒径が小さく、軽い粒子 (粒子 S) の2種類の粒子から成る (詳細は表 4.1 に記載)。粒子 i は種類によって質量 (m_i^{type}) と直径 (D_i^{type}) ($type = L$ or S) が異なり、粒子の座標は2次元ベクトル $\mathbf{r}_i (= (x_i, y_i))$ で表される。各粒子は底面から粘性摩擦を受ける。この粘性摩擦は、粒子の移動速度と底面の振動速度に比例した力である (比例定数 μ) [87, 89]。粒子 i と粒子 j が重なった際、それぞれの粒子は、重なり大きさに比例した弾性力 (弾性係数 k) と摩擦を受ける。この接触したときの摩擦は、2つの粒子の相対速度に比例し、比例係数は散逸係数 $\gamma_{i,j}$ である。この散逸係数は、粒子の種類に依存した反発係数 $e_{i,j}$ によって、以下の式から導かれる。

$$\gamma_{i,j} = -\frac{2 \log e_{i,j} \sqrt{k \frac{m_i m_j}{m_i + m_j}}}{\sqrt{\pi^2 + (\log e_{i,j})^2}}. \quad (4.27)$$

粒子 i が従う運動方程式は、次のようにまとめられる。

$$m_i^{type} \ddot{\mathbf{r}}_i = \sum_{j \neq i} \mathbf{f}_{i,j} - \mu(\dot{\mathbf{r}}_i - \dot{\mathbf{r}}_{\text{tray}}), \quad (4.28)$$

表 4.1 数値シミュレーションで用いたパラメータの値

表記: 性質	粒子 L の値	粒子 S の値
m^{type} : 質量	$m^L = 1 \text{ g}$	$m^S = 0.025 \text{ g}$
D^{type} : 直径	$D^L = 1 \text{ cm}$	$D^S = 0.5 \text{ cm}$
表記: 性質	値	
$e^{type_i, type_j}$: 粒子 i -粒子 j 間の反発係数		
(L, L)	$e^{L,L} = 0.2$	
(L, S) or (S, L)	$e^{L,S} = 0.5$	
(S, S)	$e^{S,S} = 0.9$	
μ : 底面の摩擦係数	1 g s^{-1}	
k : 弾性係数	$1.0 \times 10^4 \text{ g cm}^2 \text{ s}^{-2}$	
A : 底面の振動の振幅	10 cm	
ν : 底面の振動の振動周期	2 Hz	

$$\mathbf{f}_{i,j} = \begin{cases} k \frac{\delta \mathbf{r}_{i,j}}{|\delta \mathbf{r}_{i,j}|} \left[\frac{D_i^{type} + D_j^{type}}{2} - |\delta \mathbf{r}_{i,j}| \right] - \gamma_{i,j} \dot{\delta \mathbf{r}}_{i,j} & \text{for } |\delta \mathbf{r}| \leq \frac{(D_i^{type} + D_j^{type})}{2} \\ 0 & \text{for } |\delta \mathbf{r}| > \frac{(D_i^{type} + D_j^{type})}{2}, \end{cases} \quad (4.29)$$

$$\delta \mathbf{r}_{i,j} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j, \quad (4.30)$$

ここで、底面の振動の速度は次の形で与えられる。

$$\dot{\mathbf{r}}_{\text{tray}} = (\dot{x}_{\text{tray}}, \dot{y}_{\text{tray}}) = (2\pi A \nu \sin(2\pi \nu t), 0). \quad (4.31)$$

今回は、粒子の回転方向の運動は考えない。シミュレーションで用いた各パラメータの値を表 4.1 に示す。以下のパラメータ以外のほとんどのパラメータは、先行研究で用いられた値と同程度である [87, 89]。1) 衝突の際の弾性定数 k は、先行研究で用いられた値より小さい。つまり、粒子はそれほど硬くないが、反発係数から求められる接触時間は底面の振動周期に比べて十分小さく、簡単のために、 k は、粒子の種類によらないものとする。2) 粘性摩擦係数 μ は、先行研究で用いられた値よりも大きくし、粒子は底面からの摩擦を受けやすい。この μ が相分離パターン与える影響については、3 節でも議論する。また、今回のモデルでは、ランダムノイズによる力は与えない。

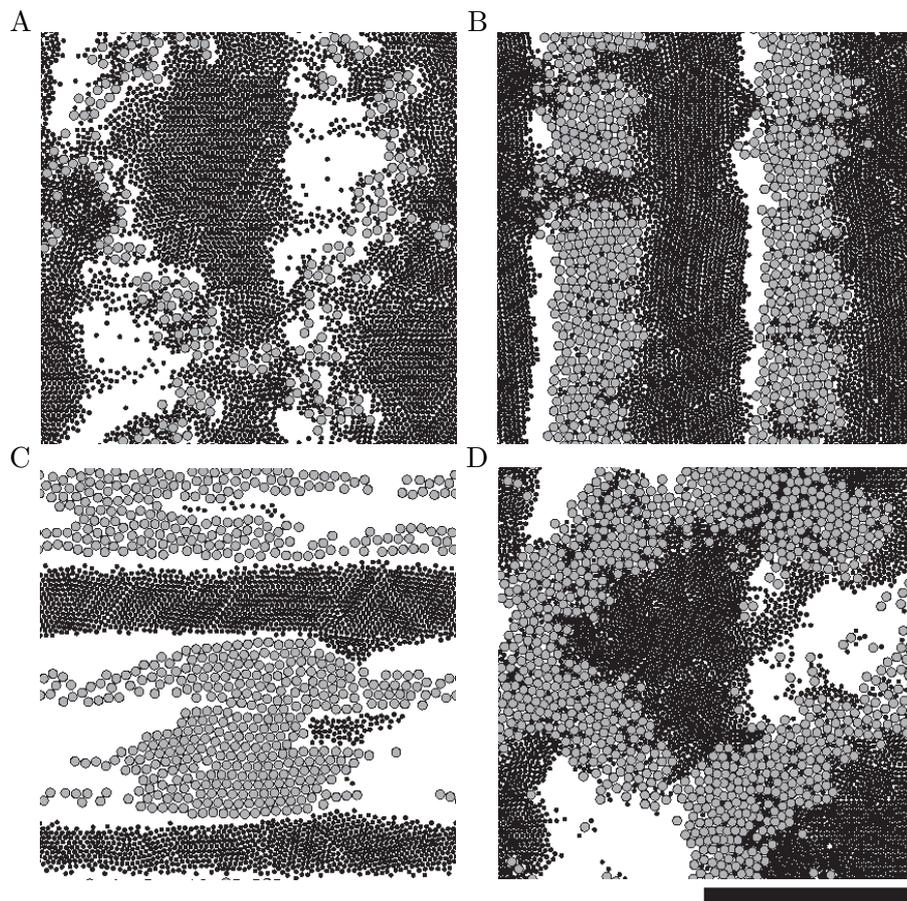
以上のモデルを用いて、粒子 L と粒子 S の数を変え、シミュレーションを行う。また、粒子 L と粒子 S の充填率 (area fraction) を、それぞれ、 $\rho_L \equiv N_L \pi (D^L)^2 / (4W^2)$ 及び $\rho_S \equiv N_S \pi (D^S)^2 / (4W^2)$ と定義し、以後はこの値をコントロールパラメータとして用いる。各シミュレーションでは、粒子を重なりがないようにランダムに配置した状態を $t = 0$ とし、底面を加振し、 $t = 200$ で終了する。

3 結果

3.1 シミュレーション結果

図 4.1 に、シミュレーションで得られた、典型的な 2 種混合粉体の相分離パターンの定常状態を示す。それぞれ、(A) 縞状パターンが形成されない状態、(B) 振動方向に対して垂直方向の縞状パターン (以下、垂直縞)、(C) 振動方向に対して平行方向の縞状パターン (以下、平行縞)、(D) 交差した縞状パターン (以下、交差縞) を示している。各図の灰色の丸は粒子 L 、黒色の丸は粒子 S である。

これらの 4 つのパターンを定量的に区別するために、各時刻 t におけるオーダーパラメータ $\Phi(t)$



←→ 加振方向

図 4.1 シミュレーションの結果得られた、典型的な定常状態。(A) 縞が現れないパターン ($\rho_L = 0.1, \rho_S = 0.65$), (B) 振動方向に対して、垂直方向の縞状パターン ($\rho_L = 0.30, \rho_S = 0.55$), (C) 振動方向に対して、平行方向の縞状パターン ($\rho_L = 0.30, \rho_S = 0.25$), (D) 交差した縞状パターン。スケールバー: 20cm.

を定義する．まず，系を $M \times M$ ($M = 40$) 個のセルに区切る．各セル (i, j) ($i = 0, \dots, M, j = 0, \dots, M$) は状態量

$$\sigma_{i,j}(t) = N_{i,j}^L(t) \cdot (D^L)^2 - N_{i,j}^S(t) \cdot (D^S)^2, \quad (4.32)$$

を持つ．ここで， $N_{i,j}^L(t)$ 及び $N_{i,j}^S(t)$ は，それぞれ，時刻 t においてセル (i, j) にある粒子 L と粒子 S の数である．この各セルの状態量 $\sigma_{i,j}$ を用いて，時刻 t におけるオーダーパラメータは次のように定義される．

$$\Phi(t) = \sum_j \sum_k \frac{\sum_i [\sigma_{i,j}(t) \sigma_{k,j}(t)]}{M^2 \sum_i [\sigma_{i,j}(t)^2]} - \sum_i \sum_k \frac{\sum_j [\sigma_{i,j}(t) \sigma_{i,k}(t)]}{M^2 \sum_j [\sigma_{i,j}(t)^2]}. \quad (4.33)$$

式 (4.33) の右辺第 1 項と第 2 項は，それぞれ，振動方向に対して平行方向のセルの空間相関と，垂直方向のセルの空間相関を定量化している．簡潔に言うと，平行縞が支配的なパターンとなった場合は， $\Phi(t)$ が 1 に近づき，垂直縞が支配的なパターンとなった場合は， $\Phi(t)$ が -1 に近づく．

本研究では， ρ_L と ρ_S の組み合わせを， $\rho_S + \rho_L \leq 0.85$ を満たしつつ， $\rho_L \in \{0.05, 0.1, 0.15, \dots, 0.8\}$ 及び $\rho_S \in \{0.05, 0.1, 0.15, \dots, 0.8\}$ の値を用いて，系統的に変化させてシミュレーションを行った．図 4.2 に， (ρ_L, ρ_S) と Φ_{av} 間の関係を示す．ここで， Φ_{av} は，シミュレーション終了から振動周期

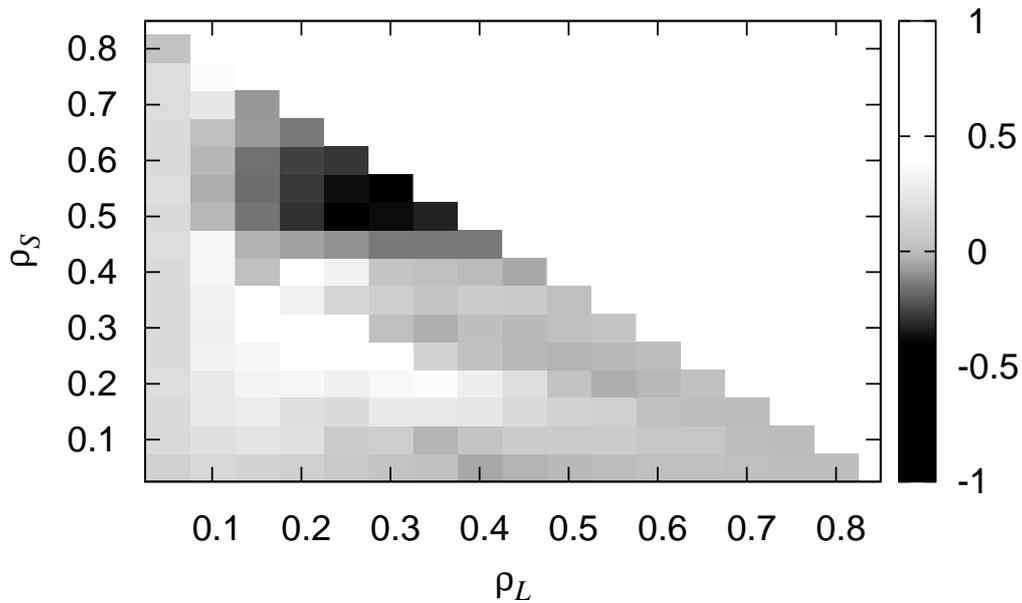


図 4.2 オーダーパラメータ Φ_{av} と，粒子 L (横軸)，及び，粒子 S (縦軸) の充填率の関係．白に近い色程 Φ_{av} が 1 に近く，平行縞が出来ていることを示し，黒に近い色程 Φ_{av} が -1 に近く，垂直縞が出来ていることを示している．

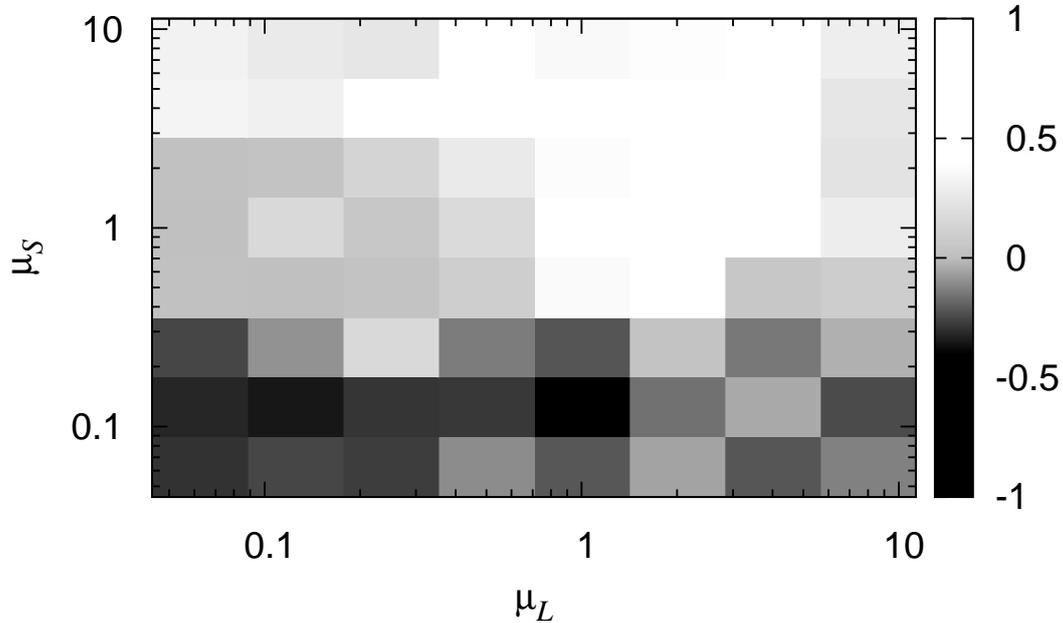


図 4.3 $\rho_L = 0.25$ 及び $\rho_S = 0.3$ における，オーダーパラメータ Φ_{av} と，粒子 L にかかる粘性摩擦の摩擦係数 μ_L (横軸)，及び，粒子 S にかかる粘性摩擦の摩擦係数 μ_S (縦軸) の間の関係．白に近い色程 Φ_{av} が 1 に近く，平行縞が出来ていることを示し，黒に近い色程 Φ_{av} が -1 に近く，垂直縞が出来ていることを示している．

20 回分の $\Phi(t)$ を平均化したものである．図から， (ρ_L, ρ_S) と Φ_{av} 間の関係を，以下の 4 つの領域に分けて考察する．

- (A) $\rho_L \leq 0.1$ または $\rho_S \leq 0.1$ の Φ_{ave} がほぼ 0 の領域，
- (B) $\rho_L + \rho_S \leq 0.85$ かつ $\rho_L \geq 0.15$ かつ $\rho_S \geq 0.45$ の Φ_{av} が -1 に近い領域，
- (C) $\rho_L + \rho_S \leq 0.55$ かつ $0.15 \leq \rho_L \leq 0.40$ かつ $0.15 \leq \rho_S \leq 0.35$ の Φ_{av} が 1 に近い領域，
- (D) $0.55 \leq \rho_L + \rho_S \leq 0.85$ かつ $0.20 \leq \rho_S \leq 0.40$ の Φ_{ave} がほぼ 0 の領域．

領域 A では，粒子は縞状パターンを形成しないが，領域 B, C, D では，それぞれ，垂直縞，平行縞，交差縞を形成する．

ここで，領域 C で得られた平行縞は，これまでの水平加振下における混合粉体の研究では現れなかったパターンである．これまで，粘性摩擦係数はかなり小さい値だった．そこで，この高い粘性摩擦係数による影響を調べるため，図 4.3 で示すように，各粒子の充填率を固定 ($\rho_L = 0.25$, $\rho_S = 0.3$) し，粒子 L 及び粒子 S に係る粘性摩擦係数を変化させ，定常状態のオーダーパラメータについて，これらの粘性摩擦係数依存性を調べた．ここで， $\mu_L = \mu_S = 1$ のときは，図 4.2 における $\rho_L = 0.25, \rho_S = 0.3$ に対応している．図 4.3 を大まかに分けると， μ_L 及び μ_S が高い領域では

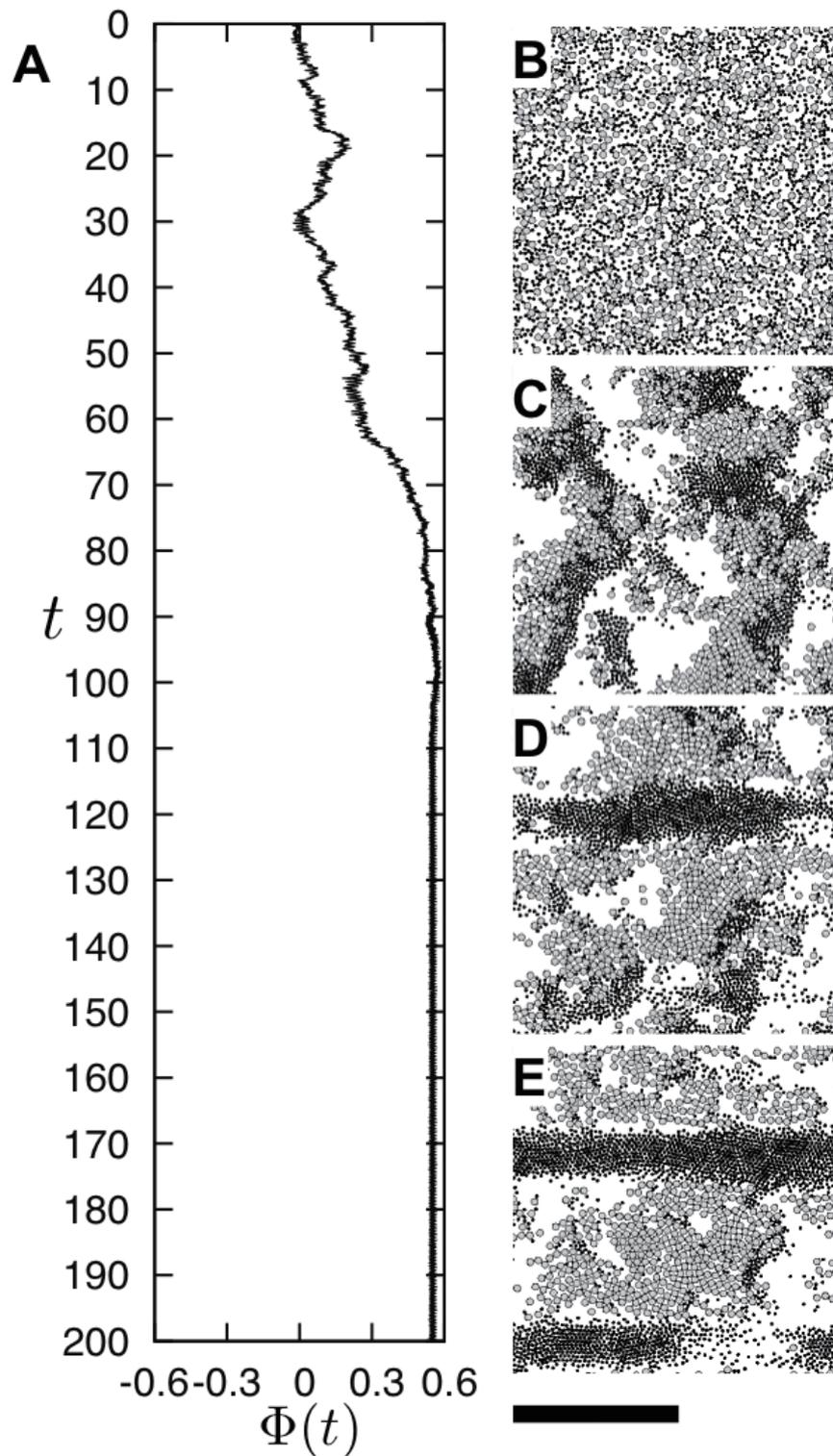


図 4.4 (A) $\rho_L = 0.30$ 及び $\rho_S = 0.25$ におけるオーダーパラメータ $\Phi(t)$ の時間発展と、時刻 (B) $t=0$, (C) 30, (D) 60 (E) 70 におけるシミュレーションのスナップショット. スケールバー: 20cm ((B)-(E) に対応).

平行縞を、低い領域では垂直縞を形成する傾向がある。これが、我々は $\mu_L = \mu_S = 1$ という値を選んだ理由であり、本研究における、平行縞に達するまでの特徴的な相分離ダイナミクスを見出すことが出来た 1 つの理由であると考える。

次に、領域 C における $\Phi(t)$ の時間発展に注目する。図 4.4B–E は、それぞれ、 $(\rho_L, \rho_S) = (0.3, 0.25)$ における、時刻 $t = 0, 30, 60, 70$ のときのシミュレーションのスナップショットである。ランダムな配置の状態 (図 4.4B) から開始し、シミュレーションの序盤 $0 < t \leq 30$ では、粒子は一時的に垂直縞のようなパターンを示す。しかし、縞を形成する粒子 L の配置は荒いため、 $\Phi(t)$ の値はほぼ 0 になる (図 4.4C)。次の段階 $30 < t \leq 90$ では、 $\Phi(t)$ は緩やかに上昇し、縞を形成していた粒子 L の大部分は、クラスター化する。このとき、図 4.4D を見ると、 $t = 60$ では、垂直縞とはほとんど言い難く、代わりに、平行方向に楔状に伸びた粒子 S のクラスターが、粒子 L のクラスターを破壊しているように見える。その後の図 4.4E を見ると、図 4.4D の下部にあった粒子 S が粒子と L との衝突を繰り返す、もう 1 本の縞を形成し始めている。 $t = 90$ あたりでは、 $\Phi(t)$ はほぼ $\Phi(t) \simeq 0.55$ となって飽和し、平行縞が定着している。このとき、粒子の垂直方向の運動は、底面との高い粘性摩擦によって制限されるため、粒子は垂直方向にはほとんど動かない。そのため、平行縞を形成すると、粒子 L の運動と粒子 S の運動は、それぞれ同期して運動し、最終的に、粒子間の衝突がほとんど起こらなくなる。このように、一時的に形成された垂直縞は、最終的な状態に関わらず、パターンの形成過程に大きく寄与している。特に、粒子 S の方が粒子 L より軽いいため、運動性が高く、粒子 L の垂直な配置を変形させる点を考慮すると、粒子 S のクラスターの衝突に対する粒子 L の縞の安定性は、最終的なパターン (すなわち平行縞か垂直縞) の選択に大きく寄与しているように見える。

3.2 1次元モデルを用いた解析

これらの結果を解釈するために、簡単な 1次元系において、粒子 L の縞 (もしくはクラスター) の安定性を調べる。この 1次元系のモデルでは、図 4.5 のように、粒子が x 軸 (振動方向に対して平行な方向) 上に並び、それぞれの重心が x 軸上に並んでいる系を考える。このとき、先の 2次元系において、垂直縞が 2本形成された状況の内の一方の縞を表現している。また、1次元系のシミュレーションでは、その次元性から、途中で粒子の並び順の入れ替わりは起こらない。系のダイナミクスや外力は、2次元系のときと同じ値を使用し、境界には周期境界条件を課す。このような状況で、粒子 L の凝集した状態 (2次元系における垂直縞や、クラスターに対応) の安定性について考える。

定常状態における粒子 L の凝集の度合いを定量化するため、隣あう粒子 L の平均距離

$$x_{ave}^L = \frac{1}{\tau} \int_{\tau}^T \frac{[x_{N_L}^L(t) - x_1^L(t)] \bmod (W)}{N_L - 1} dt, \quad (4.34)$$

に注目する。ここで、 W は系の全長である。

1次元系のシミュレーションによって得られた、 N_L 、 N_S と x_{ave}^L 間の関係を図 4.6 に示す。黒に近い色は x_{ave} が 1 より小さいことを示し、白に近い色は x_{ave} が 1 より大きいことを示す。この

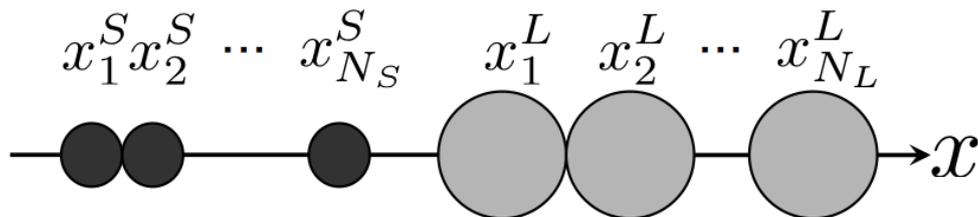


図 4.5 1次元系の設定の模式図. 灰色の大きい円は粒子 L , 黒色の小さい円は粒子 S を表す.

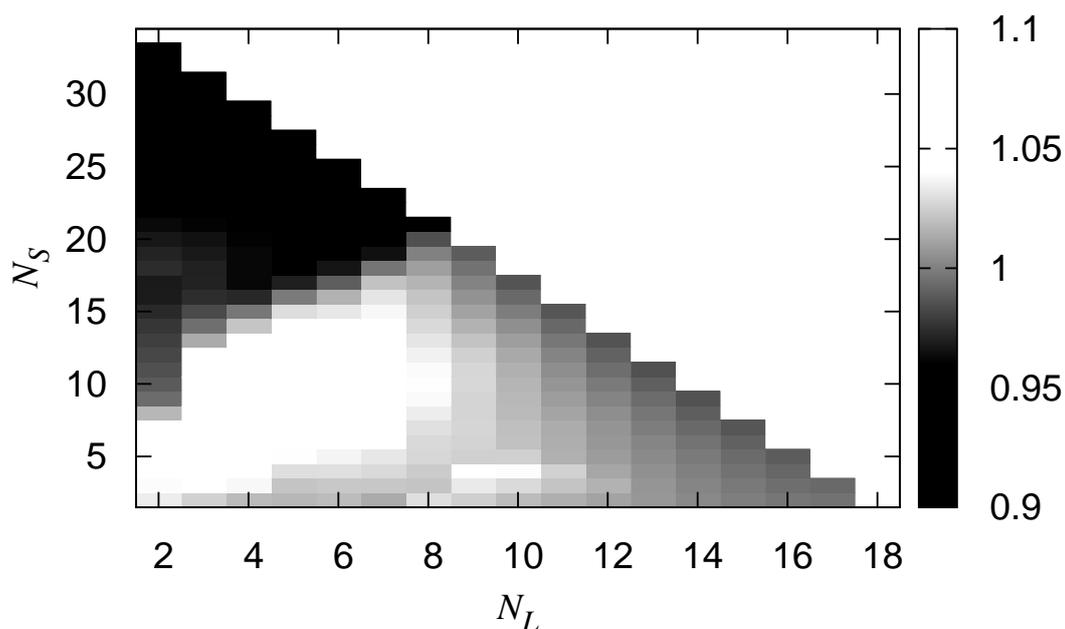


図 4.6 N_L , N_S と x_{ave}^L 間の関係. 黒に近い色は x_{ave} が 1 より小さいことを示し, 白に近い色は x_{ave} が 1 より大きいことを示す.

図から, 以下の 3つの領域があることが分かる.

- 1) $N_S < 15$ かつ $N_L < 9$ の場合, 粒子 L 間の平均距離 x_{ave}^L は 1 より大きく, 言い換えれば, 粒子 L は凝集する状態を保ちにくい. このとき, 粒子 L と粒子 S の境界では, 粒子 S が速い速度で粒子 L に衝突を繰り返している.
- 2) 一方で, $N_S \geq 20$ の場合, x_{ave}^L は 1 より小さい. すなわち, 凝集した状態が安定して保たれている. このとき, 粒子 S は 1) の場合と比べて, 速度が上がりきる前に粒子 L に衝突する.
- 3) $N_L > 10$ の場合, x_{ave}^L はほぼ 1 の値を取っている.

これらの結果から, 1次元系における粒子 L の凝集した状態の不安定化が, 粒子 L と粒子 S の充填率が小さい領域で実現されることを示唆している. また, この凝集した状態の不安定化は, 大ま

かに図 4.2 と比較すると、2次元系における平行縞 (あるいは交差縞) の出現と対応しているようにも見える。一方で、一次元系及び二次元系において充填率が高い領域、特に、粒子 S の充填率が高い領域では、粒子 L の凝集した状態や垂直縞が安定して保たれている。このように、平行縞の形成は、粒子 L の縞やクラスターの不安定化によって引き起こされる。この不安定化には、粒子 S の度重なる粒子 L への衝突と、そのときの粒子 S から粒子 L の縞やクラスターへの運動量の伝達が必要である。この運動量の伝達は、適切な粒子の比率と充填率によって、粒子 L の縞やクラスターが大きすぎず、粒子 S が高い運動性を持って衝突を行うときに実現される。

4 まとめと考察

水平加振平面上的混合粉体のパターン形成について、数値実験によって考察し、粒子の充填率が高すぎない場合において、底面の振動方向に対して平行方向に縞状パターンが形成されることを見出した。平行縞の形成過程に注目すると、粒子は、早い段階で、一時的に底面の振動方向に対して垂直方向に縞状パターンを形成し、その後、軽く小さい粒子が高い運動性を持って衝突を繰り返すことで、重く大きい粒子の縞が壊される。その結果、最終的に平行縞が形成され、安定化する。

Alam と Khalili [162] は、水平加振する容器内の流体中における、微粒子が平行縞を形成しうることを報告している。本研究では、流体に関しては何も考えていないが、これらの2つの系の中には、外力の振動方向に対して、垂直方向の縞状パターンが不安定化し、平行方向の縞状パターンが出現するという点で、共通する普遍性が存在していると考えている。これらのパターン形成のメカニズムを背景とした共通する現象に関しては、調べるべき価値があるであろう。また、粒子間の反発係数などの、本研究で用いたパラメータに関しても、より広範なパラメータ領域について調べる必要がある。

第 V 章

分子の排除体積が生体膜上のシグナル伝達過程に与える影響

概要

分子の排除体積が 2 次元平面上の生化学反応過程に与える影響について、細胞膜上のシグナル伝達過程のモデルを用いて、考察を行った。レセプター・シグナルタンパク質・標的タンパク及び混み合い分子の拡散と分子間の反応を考慮し、2 次元 cell-based モデルのシミュレーションを行った。シグナルタンパク質は、レセプターによって活性化され、活性化したシグナルタンパク質は、自発的に膜に結合してくる標的タンパク質を活性化する。標的タンパク質は、活性化されるとすぐに膜から解離する。標的タンパク質が膜に頻繁に結合すると、膜上の分子の体積分率は高くなり、反応過程や分子の拡散のダイナミクスに対して、分子の排除体積は無視出来ない。我々は、このような分子の排除体積効果が、以下に示す、標的タンパク質の活性化頻度であるシグナル伝達頻度の、非自明な変化を引き起こすことを見出した。標的タンパク質の膜への結合確率の増加に対し、シグナル伝達頻度は、*i)* 単調増加、*ii)* 増加 → 減少の釣り鐘型、*iii)* 増加 → 減少 → 増加の S 字型の、3 種類の形をとる。また、我々は、分子の排除体積が、反応過程の開始から終了までの、階層的な分子の空間分布に影響することを実証した。特に、高いシグナル伝達頻度を示すとき、シグナルタンパク質はレセプターの周りに分布して、レセプター-シグナルタンパク質クラスターを形成し、標的タンパク質はこのクラスターの周りに分布する傾向がある。これらの現象を説明するために、我々は、レセプターの周りでの局所的な分子の移動に関する確率モデルを考え、解析を行った。

1 背景

生物の中には、体内における生化学反応によって、外部環境の変化を感知し、応答するものが数多く存在する。細胞の外部環境への適応や、多細胞生物の細胞の運命の決定 (細胞増殖や分化、細胞死など) は、細胞内部でのシグナル伝達過程によって制御される、典型的な振る舞いである [163–168]。このような環境の変化に対して一斉に起こる内部の生化学過程は、高分子・細胞骨格や内部組織を含む、生体膜上や細胞質中において、あらゆるタンパク質の結合と相互作用が起こることを要求する。

近年の研究で、細胞内の高分子が占める体積が占める割合 (体積分率) は、典型的な *in vitro* における体積分率より、はるかに高いことが示唆されている [98, 99, 104, 105, 107, 110, 113, 114, 119, 122–124, 126, 127, 129, 144, 145, 169–171]。典型的な *in vitro* における高分子の体積濃度が 1–10mg/mL であるのに対し、典型的な細胞内での高分子の体積濃度は 50–400mg/mL 程度である [98]。細胞内でこのように高い体積分率を占める現象は ‘Molecular Crowding’ と呼ばれ、極度に空間的な制限を与える。従って、細胞質中では分子の拡散や変形 (反応) が強く抑制される [99, 104, 105, 110, 113, 114, 122–124, 126, 129, 144, 169, 170]。また、このような空間的な制限は、タンパク質のフォールディングの促進 [119, 127]、細胞内の構造の形成や安定化 [107] や、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (Extracellular Signal-regulated Kinase, ERK; Mitogen-activated Protein Kinase, MAPK) の processive なリン酸化 [145, 171] などに寄与している。

シグナル伝達は、細胞外からのシグナルを膜貫通型のレセプターが受け取り、さらにレセプターが、細胞質側の細胞膜上にあるシグナルタンパク質を活性化することから始まる。従って、細胞の外部環境の感知や応答は、2次元平面上のシグナルタンパク質の、実効的な輸送や反応に依存している。近年では、細胞膜上の高分子のイメージングによる測定が非常に多く行われており [139, 147–150, 172–177]、これらの測定の中には、膜タンパクの典型的な運動が subdiffusion (準拡散)^{*6} であることが明らかになっている [147–150]。この観測によって、ラフト構造や不可視の分子のような、膜特有の領域の存在を示唆しており、これらの領域が排除体積効果によって、観測された分子の運動を制限していると考えられる。従って、シグナル伝達過程の上流部の性能や機構をより一層理解するには、分子の排除体積が、2次元系における反応や拡散のダイナミクスに与える影響を明らかにする必要がある。

そこで、本論文では、生体膜上の典型的なシグナル伝達過程の簡単なモデルを用いて、分子の排除体積が生化学反応過程に与える影響を考察する。次の節では、まず、細胞膜上の典型的なシグナル伝達過程である、GPCR シグナル伝達系について、簡単に紹介し、これらの過程を意識したモデルの構築を行う。第3節では、このモデルのシミュレーションを行い、その結果を、より簡単なモデルを用いた解析によって、解釈する。まとめと考察は最後の節で行う。

^{*6} 通常の拡散では、物体の平均自乗変位 $\langle \mathbf{x}(t) \rangle$ は時間に比例するが、準拡散では、 t^α ($\alpha < 1$) に比例する。また、 $\alpha > 1$ のときは超拡散 (superdiffusion) と呼ぶ。

2 モデルとシミュレーション方法

2.1 典型的な生体膜上のシグナル伝達過程

この節では、GPCR (G-protein-coupled receptor) シグナル伝達過程を模した生化学反応過程の、簡単なモデルを紹介する。GPCR シグナル伝達過程は、細胞外の変化に適応する上で重要な役割を果たす、典型的なシグナル伝達過程である。まず、この過程について、簡単に紹介する。

G タンパク質及び GPCR は、グアニン-ヌクレオチド結合タンパクとそのレセプターの、大きなタンパク質ファミリーを構築する [178,179]。GPCR は細胞外の刺激 (感光性物質, 臭気, フェロモン, ホルモン, 神経伝達物質など) を感知する。細胞外の刺激によって活性化された GPCR は、G タンパク質に結合している GDP を GTP に交換することで、G タンパク質を活性化する。活性化された G タンパク質は、大抵、 α サブユニット (G_{α} -GTP) と $\beta\gamma$ 複合体 ($G_{\beta\gamma}$) に分離する。 G_{α} -GTP と $G_{\beta\gamma}$ は、どちらも、それぞれ異なる 2 次メッセンジャーやエフェクタータンパクを活性化する。いくつかのシグナル伝達経路の 2 次メッセンジャーは、細胞膜上に存在しており、活性化されると膜から解離し、シグナル伝達経路のより下層の分子にシグナルを伝達する。さらに細胞質中で、階層的なシグナルの伝達が行われ、最下層である遺伝子に届き、転写調節が行われる。 G_{α} に結合している GTP は、加水分解されて GDP になる。その後、 G_{α} -GDP と $G_{\beta\gamma}$ が結合し、不活性型の G タンパク質を形成し、再度、GPCR に結合出来るようになる。

上述したシグナル伝達過程は、まとめると次のように表せる。

- i) シグナルタンパク質 (G タンパク質) はレセプター (GPCR) によって活性化され、標的タンパク質 (2 次メッセンジャー) を細胞膜上で活性化する。
- ii) 活性化された標的タンパク質は、シグナル伝達過程のより下流の分子にシグナルを伝達するため、膜から解離する。

同様の反応の流れは、細胞膜上の EGF-RAS-RAF シグナル伝達過程でも起こる [21,180–182]。これらの事実に従い、典型的な分子の反応過程のみを考慮した、簡単な細胞膜上のシグナル伝達過程のモデルを次の小節で構築する。

2.2 モデルでの反応スキーム

モデルの概要は、活性型及び不活性型のレセプター (R^* と R)、活性型及び不活性型のシグナルタンパク質 (S^* と S)、膜に結合した及び解離した標的タンパク質 (T と ST^*)、及び、一切反応を行わない分子 (混み合い分子, C) が、それぞれ 2 次元平面上を拡散し、反応を行うものとする。各分子, R , R^* , S^* , S , T , 及び C は、固有の体積を持つ。これらの分子は、それらの排除体積による制限を受けながら、ランダムに動く。特に、分子間の距離はそれらの慣性半径の和より小さくならない。

シグナル伝達過程は、レセプターの活性化から標的タンパク質の膜からの解離までの流れとし

て、以下のように表される (図 5.1).

(A) 不活性型レセプターは、確率 k_R で活性化し、活性型レセプターは反応確率 k_{R^*} で不活性化する。それぞれ、



及び



で表される。

(B) 不活性型のシグナルタンパク質は、活性型のレセプターと接触すると、反応確率 k_S で活性化される。活性型のシグナルタンパク質は、反応確率 k_{S^*} で、自発的に不活性化する。これらの反応は、



及び



で表される。

(C) 膜上の空いている空間があると、その場所に標的タンパク質が反応確率 P_{in} で結合する。標的タンパク質は、活性型のシグナルタンパク質に接触すると、反応確率 k_T で活性化し、活性化するとすぐに膜から解離する。活性化が行われなくても、標的タンパク質は自発的に膜から反応確率 P_{out} で解離する。これらの反応は

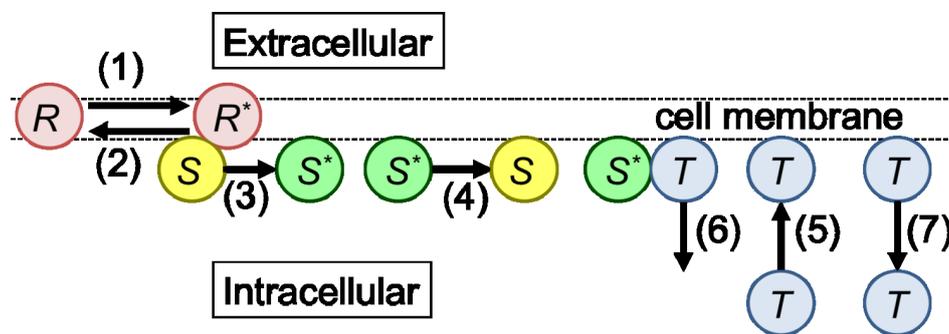
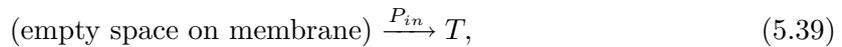
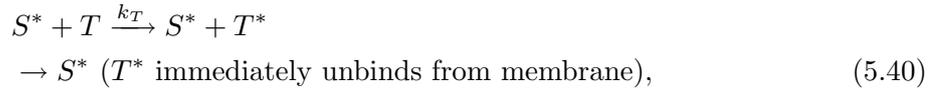


図 5.1 本研究におけるシグナル伝達経路の模式図. (1) 細胞外からの刺激によって、レセプターが活性化される (式 (5.35)). (2) 自発的なレセプターの不活性化 (式 (5.36)). (3) 活性型レセプターによるシグナルタンパク質の活性化 (式 (5.37)). (4) 自発的なシグナルタンパク質の不活性化 (式 (5.38)). (5) 細胞質中の標的タンパク質の確率的な膜への結合 (式 (5.39)). (6) 活性型シグナルタンパク質による標的タンパクの活性化と膜からの解離 (式 (5.40)). (7) 自発的な標的タンパク質の膜からの解離 (式 (5.41)).



及び



で表される.

ここで, P_{in} はある標的タンパク質が, 膜中の脂質と接触した際, 膜中の脂質に結合する確率に比例する. この結合確率を P'_{in} とすると, P'_{in}/P_{out} は, 標的タンパク質と膜の親和性を与える. さらに, P_{in} は, 細胞質中の標的タンパクの数と, 拡散係数にも比例すると考えられる. 従って, P_{in} とは標的タンパクの膜への実効的な結合確率の意味を持つ. この確率は, 分子の種類や細胞の種類, 及び細胞の状態に依存する. 我々は, P_{in} が 0-1 の間で変化すると仮定し, $P_{in} = 1$ であるとは, P'_{in} が十分に高く, 細胞質中の標的タンパク質の数も十分に多いことを意味する. また, 細胞質中の分子の拡散は, 細胞膜上よりも非常に早いということも付け加えておく. すると, 細胞質中の標的タンパク質は, 均一に分布し, 頻繁に膜に結合すると考えられる. 従って, このモデルでは, P_{in} は空間的に一様であると仮定する.

2.3 Cell-based モデル

この小節では, 活性型/不活性型レセプター (R^* , R), 活性型/不活性型シグナルタンパク質 (S^* , S), 標的タンパク質 (T), 及び, 混み合い分子 C の拡散と反応を記述した, cell-based モデル [128,141] の詳細について説明する. 図 5.2 のように, 空間を N 個の 2 次元 6 角形のセルで分割する. 系の境界条件には周期境界条件を課す. 排除体積効果を実現するため, 各セルは, 1 個の分子まで含むことが出来る. 各分子は, ランダムに近傍の空いているセルに移動するか, 式 (5.35), (5.36), (5.38), (5.39) または (5.41) の反応を行う. 反応 (5.35), (5.36), (5.38) 及び (5.41) は, 自発的に, それぞれ与えられた確率で起こるのに対して, 2 体反応 (5.37) 及び (5.40) は, 対応する 2 個の分子が隣接した際に, それぞれ与えられた確率で起こる. ここで, 混み合い分子は, 反応を行わないとする. 空白のセルでは, 反応 (5.39) が確率 P_{in} で起こる.

2.4 シミュレーション方法

今回の cell-based モデルをシミュレーションするために, 我々はモンテカルロ法を用いる. 系の時間発展は, 以下のステップの繰り返しによって進行する.

(0) 初期条件として, R と S をランダムに配置する.

(I) ランダムに 1 セルを選択する.

(ii) 選択したセルに分子 S または T が存在する場合, それぞれ対応する 2 体反応 (5.37) または (5.40) を, 確率 [与えられた反応確率] × [近接した 6 個のセルにいる活性化している酵素 (それぞれ R^* または S^*) の数密度] で行う. T^* が現れた時点で, このセルから T^* を取り除く.

(iii) 選択したこのセルに分子 R , R^* , S^* または T が存在する場合, それぞれ対応する反応 (5.35), (5.36), (5.38) または (5.41) を対応する確率で行う. 反応 (5.41) は, T をセルから取り除くことを意味する.

(iv) 選択したセルに分子が存在するものの, 上記 (ii) 及び (iii) で反応が行われなかった場合, 分子は近傍の 6 セルからランダムに 1 セルを選び, そのセルが空いていれば移動する. このとき, 分子がレセプターの場合は, $1/10$ の確率で移動する. これは, レセプターは膜貫通タンパク質であり, 他の分子に比べて拡散係数が小さいことを反映している [183].

(v) 選んだセルに分子が存在しない場合, 標的タンパク質の膜への結合が, 反応確率 P_{in} で起こる. すなわち, 標的タンパク質を, 確率 P_{in} で置く.

各時間ステップでは, 上記 (i)–(v) を N 回 (セル数回) 繰り返す. ここで, 系の時間ステップ t を, 初期条件から, (i)–(v) を tN 回繰り返したものとして定義する. 本研究では, 各セルの長さを 1nm 程度とし, 単位時間ステップのオーダーを $\sim 10\text{--}100\mu\text{s}$ と, 仮定する (詳細な導出は Appendix B に記載).

また, シグナル伝達頻度 J を, 1 レセプターあたりの標的タンパク質の活性化の平均頻度として定義する. 時刻 t における J は, [時刻 t から $t+1$ の間の標的タンパク質の活性化の数]/[レセプターの個数] で与えられる. また, 分子の “occupancy” ρ を [系内の分子の総数]/ N で定義し, 分子 X の occupancy を, $[X] = [\text{系内の分子 } X \text{ の数}]/N$ で定義する. cell-based モデルでは, 分子の組み合わせ具合の指標として, 実験的に測定される体積分率や体積濃度の代わりに, この occupancy が用いられる. 系内の体積分率 (及び体積濃度) と occupancy の間には正の相関があるという自然

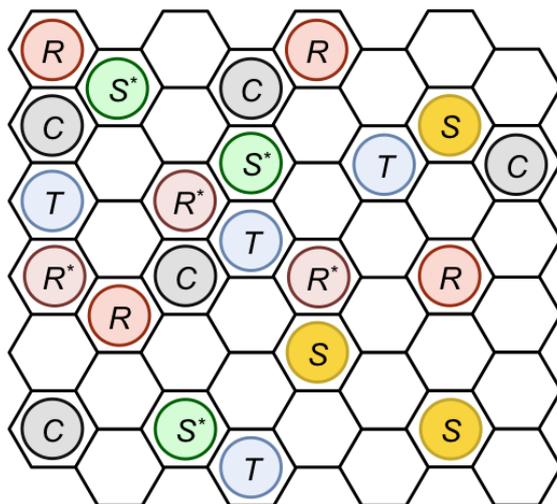


図 5.2 cell-based モデルの模式図. 膜は六角格子の平面で表される. 各セルは 1 個の粒子を含むことができる. R , R^* , S , S^* , T 及び C は, それぞれ, 不活性型レセプター, 活性型レセプター, 不活性型シグナルタンパク質, 活性型シグナルタンパク質, 標的タンパク質, 組み合わせ分子を表す.

な仮定をしている。occupancy による体積分率の大まかな見積りについては、Appendix B に記載する。

近年まで、細胞膜上の分子の総体積分率の実験的な観察は、ほとんど行われていない。しかし、このような見方は、細胞膜近辺の分子の特殊性や、細胞の状態に依存していることが、自然と期待される。今回のモデルでは、このような特殊性による影響は、パラメータの P_{in} 、 P_{out} 及び細胞膜上に存在するシグナルタンパク質の occupancy によって表される。よって、本研究では、考え得るいくつかの状況において、考え得る反応の振る舞いを考察するために、これらのパラメータを系統的に変化させる。

3 結果と考察

3.1 シミュレーション結果

この節では、混み合い分子を含まないときの、モデルのシミュレーションを通して得られた典型的な性質について考察する。いくつかのシグナルタンパク質の occupancy ($[S_{tot}] = [S] + [S^*]$)、及び、標的タンパク質の膜からの自発的な解離確率 (P_{out}) に対して、定常状態における、1 レセプターあたりの標的タンパク質の平均活性化頻度であるシグナル伝達頻度 (J) と全分子の occupancy (ρ) の、標的タンパク質の膜への結合確率 (P_{in}) 依存性に注目する。簡単のために、いくつかのパラメータを次のように固定する。 $k_R = 1$, $k_{R^*} = 0$, $k_S = 0.3$, $k_{S^*} = 0.3$, $k_T = 0.3$, 及び、 $N = 1600$ 。ここで、 $k_R = 1$ かつ $k_{R^*} = 0$ とは、全てのレセプターが活性化した状態 (R^*) を保っているということである。 k_R が十分に高く、 k_{R^*} が十分に低い、すなわち、細胞外からのシグナルが十分に多ければ、定性的な結果は変わらない。また、レセプターの occupancy $[R_{tot}]$ は低く、 $[R_{tot}] = 0.01$ とする。これは、最近の実験観察によって、大腸菌や細胞性粘菌などの細胞膜上のレセプターの体積分率が数 % であるという見積りが報告されている [19, 184–188]。しかしながら、以下の結果では、これらの詳細による定性的な変化はない。

まず、分子が均一に分布し、さらに、分子の排除体積による影響を無視出来ると仮定すると、シグナル伝達頻度は平均場的な解析によって

$$J = k_T [T] [S^*] = \frac{a P_{in} (1 - [R_{tot}] - [S_{tot}])}{P_{in} + P_{out} + a},$$

$$a = \frac{k_R k_S k_T [R_{tot}] [S_{tot}]}{k_R k_{S^*} + k_{R^*} k_{S^*} + k_R k_S [R_{tot}]}.$$
(5.42)

で与えられる。この式の導出は、Appendix A に記載する。この結果から、 J は、 P_{in} に関して、Michaelis-Menten 型の式の単調増加関数であり、この性質は $[S_{tot}]$ や P_{out} の値に依らずに保たれる。一方で、今回のモデルのシミュレーション結果は、先程述べた平均場的な解析によって予測される結果と、かなり異なる。

図 5.3A 及び 5.3B は、 $([S_{tot}], P_{out}) = (0.45, 10^{-2})$ (赤 +), $(0.15, 10^{-4})$ (緑 ×), $(0.45, 10^{-4})$ (青 ○) のときの、 J 及び ρ を P_{in} の関数として表している。図 5.3A から明らかなように、平均場的な解析で得られた結果とは異なり、 P_{in} の増加に対する J の変化には、次の 3 つの異なる型が

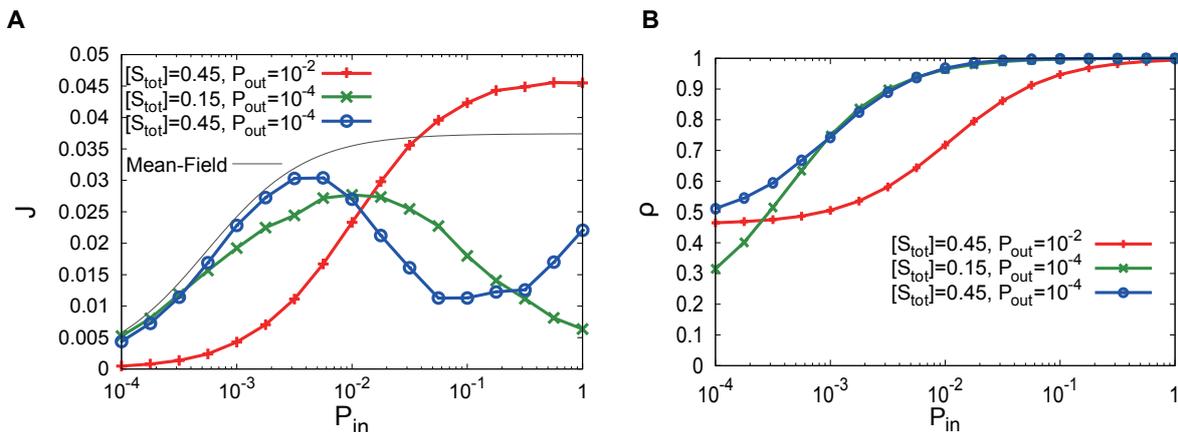


図 5.3 シミュレーションで得られた, $([S_{tot}], P_{out}) = (0.45, 10^{-2})$ (赤 +), $(0.15, 10^{-4})$ (緑 ×), $(0.45, 10^{-4})$ (青 ○) における, (A) シグナル伝達頻度 J , 及び, (B) 全分子の occupancy の和 ρ の, 標的タンパク質の膜への結合確率 P_{in} 依存性.

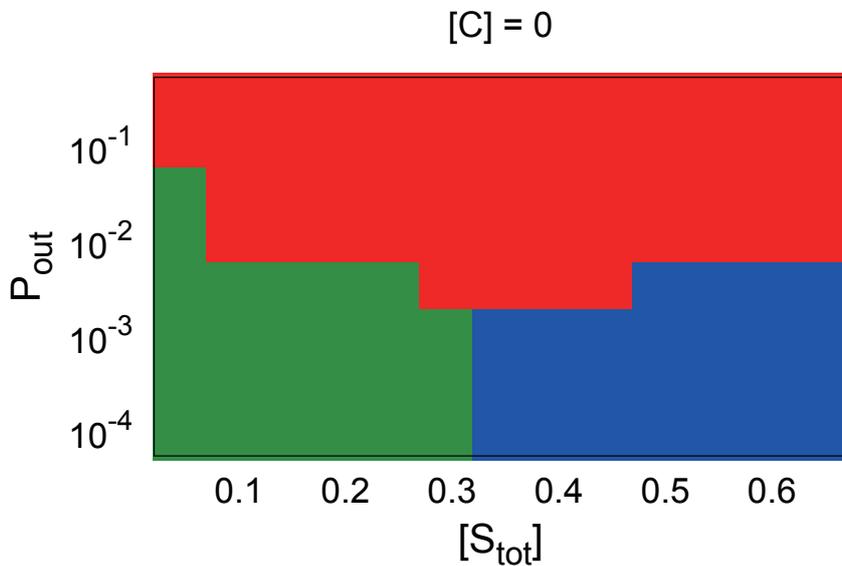


図 5.4 シミュレーションで得られた, 各 $([S_{tot}], P_{in})$ における $J-P_{in}$ 間の関係の相図. P_{in} の増加に対して, J は, 単調増加型 (赤 +), 釣り鐘型 (緑 ×), S 字型 (青 ○) を示す.

存在することが分かる.

- i) P_{in} の増加に対して単調増加型
- ii) P_{in} の増加に対して, 増加した後に減少する, 釣り鐘型
- iii) P_{in} の増加に対して, 増加した後に減少し, 再度増加する, S 字型

図 5.4 は, 各 $([S_{tot}], P_{out})$ に対する, $J-P_{in}$ 間の関係の相図を示している. ここで, $J-P_{in}$ 間の関

係は、次の傾向を示す. *i)* P_{out} が大きいとき, 単調増加型, *ii)* P_{out} が小さく, $[S_{tot}]$ が小さいとき, 釣り鐘型. *iii)* P_{out} が小さく, $[S_{tot}]$ が大きいとき, S 字型.

3.2 空間的な自己組織化

前の小節で得られた結果は, 分子の空間的に非均一な分布の存在を示唆している. よって, 分子の特徴的な空間分布を観察するために, レセプターの周りの各分子の動径分布関数を測定する. レセプターの周りのシグナルタンパク質及び標的タンパク質の動径分布関数, $d_S(r)$ 及び $d_T(r)$ は, それぞれ

$$d_S(r) = \frac{\langle \rho_S(r) + \rho_{S^*}(r) \rangle}{[S_{tot}]}, \quad (5.43)$$

$$d_T(r) = \frac{\langle \rho_T(r) \rangle}{\langle [T] \rangle}, \quad (5.44)$$

で与えられる. ここで, $\rho_X(r)$ ($X = \{S, S^*, T\}$) は, レセプターからの距離 r における分子 X の局所的な occupancy を表し (Appendix C に記載), $\langle \rangle$ はサンプル及び長時間平均を意味する. $d_X(r) > 1$ のとき, 距離 r のにおける分子 X は, 均一分布の場合より密に存在し, $d_X(r) < 1$ のときは, 疎に存在すると考えられる.

図 5.5 に, 以下の場合の典型的なシミュレーションのスナップショットと, シグナルタンパク質及び標的タンパク質の動径分布関数 $d_S(r)$ (緑 \times) $\cdot d_T(r)$ (青 \circ) を示す.

(A) J - P_{in} 間の関係が単調増加型で, 最も J が高くなる, $([S_{tot}], P_{out}, P_{in}) = (0.45, 10^{-2}, 1)$ のとき,

(B) J - P_{in} 間の関係が釣り鐘型で, J が減少している領域である, $([S_{tot}], P_{out}, P_{in}) = (0.15, 10^{-4}, 1)$ のとき,

(C) J - P_{in} 間の関係が S 字型で, J が極小値を取っている, $([S_{tot}], P_{out}, P_{in}) = (0.45, 10^{-4}, 10^{-1})$ のとき

である. ここで, J - P_{in} 間の関係が釣り鐘型, または, S 字型のときのピークを取るパラメータの組み合わせでは, 図 5.5A のスナップショットや動径分布と似た結果となる. これらの場合, 分子は, レセプターの周りにシグナルタンパク質が集まって, クラスタ (R - S クラスタ) を形成し, 標的タンパク質がこのようなクラスタの周りに分布する, という空間構造を取る傾向がある. このような構造に従って分子の分布が発生すると, R^* の周りの S 及び S^* の周りの T は素早く活性化されやすくなる. 従って, 系の反応過程が進行しやすくなる.

R - S クラスタ形成の定性的なメカニズムは, 以下のように説明される. レセプターの周りでは, S は頻繁に活性化されて S^* になり, S^* に近い T もまた頻繁に活性化される. すると, T は膜から解離する. 従って, S^* の周り, すなわち, R の近くに空白のセルが現れる. これらの空白のセルは, 他の分子の拡散や, T の結合によって, 埋められる. これらの過程を経て, R に向かって, 分子の流れが形成されるようになる. ここで, 分子の流れの終端では, T が活性化され, 解離するようになるが, $S(S^*)$ は R の近くに残り続ける. その結果, R - S クラスタが形成される.

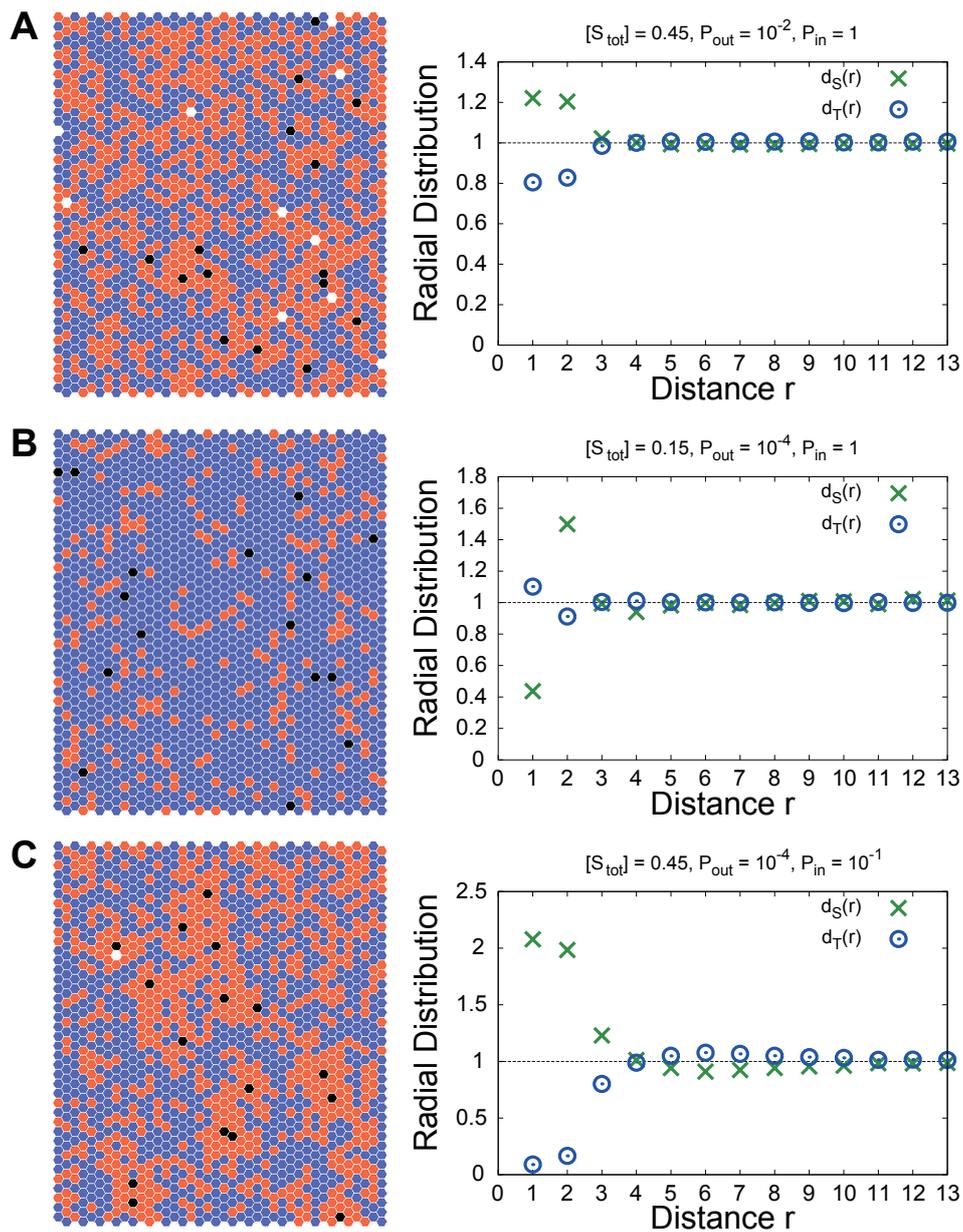


図 5.5 $([S_{tot}], P_{in}, P_{out}) =$ (A) $(0.45, 1, 10^{-2})$, (B) $(0.15, 1, 10^{-4})$, (C) $(0.45, 10^{-1}, 10^{-4})$ における (左) 典型的なシミュレーションのスナップショットと (右) シグナルタンパク質 (緑 \times) と標的タンパク質 (青 \circ) のレセプターの周りでの動径分布. スナップショットにおける, 黒色, 橙色, 青色の点は, それぞれ, レセプター, シグナルタンパク質, 標的タンパク質を表す.

$[T]$ が $[S_{tot}]$ に比べて, それ程大きくなならないような, 適当な値の P_{in} の場合, T は R - S クラスターの周りに分布するようになる. しかし, P_{out} が小さい場合では, 異なる分布が頻繁に現れる. 例えば, $[S_{tot}]$ が $[T]$ に比べてかなり小さくなるような, 大きな P_{in} かつ小さな $[S_{tot}]$ の場合, 図 5.5B のように, R は S ではなく T に囲まれるようになる. 一方で, $[S_{tot}]$ が大きい場合, 図 5.5C

のように、 R - S クラスターが、さらなる S で囲まれるようになる。

では、上述の分子の分布に基づいて、今回のモデルの振る舞いを定性的に説明する。

まず、 P_{out} と S_{tot} が共に小さい場合を考える。 ρ が小さく、分子の排除体積効果が無視出来る程、 P_{in} が小さい場合、平均場的な解析のときと同様に、 J は P_{in} の増加に従って増加する。さらに、 P_{in} がそれほど大きくなく、 $[S_{tot}]$ に対して、 $[T]$ が適切な値のとき、 R - S クラスターが現れ、その周りにいる T が増加するため、 J は P_{in} の増加に対して増加する。しかし、さらに P_{in} が増加すると、 $[T]$ は $[S_{tot}]$ よりも大きくなり過ぎてしまい、 T が S の代わりに R を囲みやすくなる。従って、 J は、 P_{in} の増加に対して、増加した後、減少し、釣り鐘型を取る。一方で、 P_{out} が十分大きいと、 R の周りを囲んだ T がしばしば解離し、 S が R に近づくことが出来るようになるため、 P_{in} が高い場合でも、 R - S クラスターを形成することが出来る。

次に、 P_{out} が小さく、 $[S_{tot}]$ が小さい場合を考える。上記の場合と同じように、 P_{in} が十分小さいとき、 J は P_{in} の増加に従って増加する。一方で、 P_{in} の増加によって、 ρ が増加すると、 S に囲まれた R - S クラスターが現れる。ここで、 R - S クラスターの周りの S は、大抵の場合、レセプターに接触して活性化されることが出来ないため、不活性型である。 P_{in} が大きくなく、 ρ が大きい場合、 R - S クラスターの周りの S と T は、拡散によって、その位置を交換出来る。従って、 T は活性化されることが出来、 J は P_{in} の増加に従って増加する。しかし、 P_{in} がさらに増加すると、このような拡散による位置の交換は抑制される。そのため、程々に高い P_{in} では、 J は P_{in} の増加に対して減少する。しかし、さらに P_{in} が高くなると、細胞質からの結合によって、 T は R - S クラスターとその周りを囲む S の空いている空間に入り込むことが出来るようになるため、 T は、空いている空間が現れるとすぐに膜に結合し、活性化される。このような空白は、膜上の分子の反応や拡散の揺らぎによって生成される。 P_{out} が高い場合は、 R - S クラスターの周りの S の近くの T が自発的に膜から解離し、 S が拡散出来るため、 P_{in} が高くても、 R - S クラスターの周りの S と T が簡単に位置を交換出来る。その結果、 T はしばしば R - S クラスターに近づくことが出来、 J は P_{in} に従って増加する。

以上の定性的な考察は、次の小節で述べる、より簡略化したモデルによる数学的な解析結果と一致する。ここで、今回の議論では、シグナルタンパク質は膜から解離しないことを仮定している。しかし、シグナルタンパク質が解離する場合でも、その解離確率が、標的タンパク質の解離確率に比べて十分小さければ、定性的な結果は変わらない。

3.3 確率モデルによる理論解析

前小節までで、レセプター周りの分子分布の構造が、今回の系の反応活性に強く寄与していることを示した。この小節では、レセプター周りの動径方向の分子の動きを記述した、単純な 1 次元の確率モデルを解析する。その後、解析結果と J - P_{in} 間の関係を比較する。簡単に、系には 1 個の活性型レセプターのみ存在する状況を考える。

我々はレセプター周りの動径方向の分子の分布の状態について、以下の 3 つの状態を考える。

1) レセプターの隣に分子がない状態 “ R^* ”、

2) レセプターの隣に標的タンパク質がいる状態 “ R^*T ”

3) レセプターの隣にシグナルタンパク質がいる状態

この3つ目状態は、さらに

3-1) シグナルタンパク質の隣に分子がない状態 “ R^*S^* ”

3-2) シグナルタンパク質の隣にシグナルタンパク質がいる状態 R^*S^*S

に分類される。ここで、状態 R^* , R^*T , R^*S^*S では、反応は起こらない。一方、状態 R^*S^* では、標的タンパク質が S^* の隣に来たとき、反応 (標的タンパク質の活性化) が起こる。ここで、他にも、 R^*S^*T , $R^*S^*S^*$, R^*S のような状態も存在することに留意する。しかしながら、簡単のため、今回の解析では、以下の仮定によって、これらの状態は考慮しない。i) S^* の隣の標的タンパク質は、速やかに活性化され、解離する。

ii) シグナルタンパク質は、レセプターから離れるとすぐに不活性化する。

iii) シグナルタンパク質は、レセプターの隣に来るとすぐに活性化する。

さらに、図 5.6 のように、レセプター周りの分布は、角度方向に対しては均一であると仮定する。この仮定は、前小節でのシミュレーション結果から、おおよそ成り立っているとされる。従って、動径方向のみの分子の反応と拡散のみを考察する。これらの仮定は、モデルを単純化し過ぎているようにも見えるが、これまでの小節で述べた、3種類の $J-P_{in}$ 間の関係の出現は、以下に記載するように、定性的に説明される。

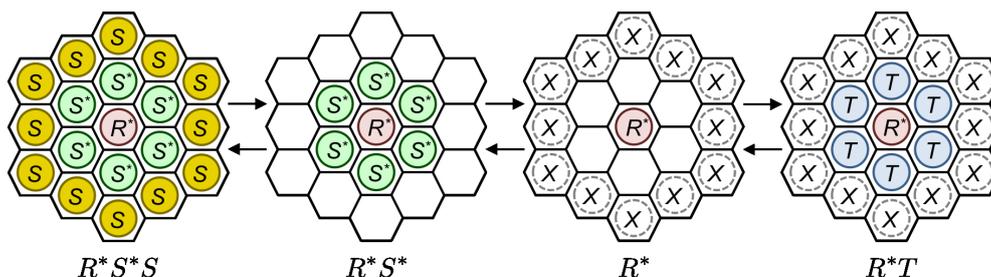


図 5.6 単純な 1 次元確率モデルで考えられている状態の模式図と、対応する 2 次元平面上の分子の配置のイメージ。 R^* , S , S^* 及び T は、それぞれ、(活性型)レセプター、不活性型シグナルタンパク質、活性型シグナルタンパク質、標的タンパク質を示し、各 X は R^* , S , S^* , T , または空白のセルを意味する。

これらの 4 つの状態 (R^* , R^*T , R^*S , R^*S^*S) 間の遷移ダイナミクス

$$R^*S^*S \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} R^*S^* \xrightleftharpoons[k_{-2}]{k_2} R^* \xrightleftharpoons[k_{-3}]{k_3} R^*T. \quad (5.45)$$

について考える。ここで、 k_1 , k_{-1} , k_2 , k_{-2} , k_3 , k_{-3} は、遷移確率である。これらの遷移確率は、 $[S_{tot}]$, $[T]$, P_{in} , P_{out} を用いて、以下のように近似的に見積もられる。

k_1 : “ R^*S^*S ” から “ R^*S^* ” への遷移は、 S が S^* の隣から離れることで起こる。その遷移確率は、 S の隣に、他の分子が存在しない確率に比例するので、

$$k_1 = (1 - [S_{tot}] - [T])p_d, \quad (5.46)$$

で与えられる。ここで、 $p_d (< 1)$ は、分子の拡散性を表す。

k_{-1} : “ R^*S^* ” から “ R^*S^*S ” への遷移は、 S^* の隣の空いているセルに、 S が拡散し、占有することで起こる。この遷移確率は、 S^* の隣の空いているセルに、 T が現れず、かつ、 S が現れる確率に比例する。 S が現れる確率は $[S_{tot}]p_d$ であり、 T が現れる確率は、細胞質からの結合確率 P_{in} と、細胞質から結合せずに、拡散によって占有する確率 $(1 - P_{in})[T]p_d$ の和として見積もられる。従って、

$$\begin{aligned} k_{-1} &= p_d[S_{tot}]\{1 - [P_{in} + (1 - P_{in})p_d[T]]\} \\ &= p_d[S_{tot}](1 - p_d[T])(1 - P_{in}). \end{aligned} \quad (5.47)$$

で与えられる。

k_2 : “ R^*S^* ” から “ R^* ” への遷移は、 S^* の隣の空いているセルが他の分子に占有される前に、 S^* が R から離れて占有する確率に比例する。このある分子 (S または T) がこの空いているセルに現れる確率は、 $P_{in} + (1 - P_{in})([S_{tot}] + [T])p_d$ で与えられる。従って、遷移確率は

$$\begin{aligned} k_2 &= \{1 - [P_{in} + (1 - P_{in})([S_{tot}] + [T])p_d]\}p_d \\ &= p_d(1 - p_d[S_{tot}] - p_d[T])(1 - P_{in}). \end{aligned} \quad (5.48)$$

で与えられる。

k_{-2} : “ R^* ” から “ R^*S^* ” への遷移は、 R^* の隣の空いているセルに、 S が拡散し、占有することで起こる。この遷移の性質は、 R^*S^* から “ R^*S^*S ” への遷移と同じであるので、

$$\begin{aligned} k_{-2} &= p_d[S_{tot}]\{1 - [P_{in} + (1 - P_{in})p_d[T]]\} \\ &= p_d[S_{tot}](1 - p_d[T])(1 - P_{in}). \end{aligned} \quad (5.49)$$

で与えられる。

k_3 : “ R^* ” から “ R^*T ” への遷移は、 R^* の隣の空いているセルに、 T の細胞質中からの結合、もしくは、隣接する場所からの拡散によって起こる。この遷移確率は、 S が現れない、かつ、 T が現れる確率に比例するので

$$k_3 = (1 - p_d[S_{tot}])[P_{in} + (1 - P_{in})p_d[T]]. \quad (5.50)$$

で与えられる。

k_{-3} : “ R^*T ” から “ R^* ” への遷移は、 T がレセプターの隣から離れることで起こる。この遷移確率は、標的タンパク質が自発的な解離する確率と、自発的な解離が行われずに T が拡散する確率の和で表される。 T が拡散によって離れる確率は、 T の隣に、他の分子がない確率に比例する。従って、

$$k_{-3} = P_{out} + (1 - P_{out})(1 - [S_{tot}] - [T])p_d. \quad (5.51)$$

で与えられる。

ここで、今回の系では、 $[S_{tot}]$, P_{in} , P_{out} はコントロールパラメータであるのに対し、 $[T]$ はシミュレーションの結果、実効的に得られるパラメータである。以下では、図 5.3B での、 P_{in} - ρ 間の関係のシミュレーション結果を参考にし、 $[T]$ を、フィッティングパラメータ $\alpha \sim 1/6$ を用いて、

$$[T] = \frac{(1 - [S_{tot}])P_{in}}{\alpha[R_{tot}][S_{tot}] + P_{out} + P_{in}}, \quad (5.52)$$

で与える。

定常状態における考察対象としている 4 つの状態の確率分布 $Q_{R^*S^*S}$, $Q_{R^*S^*}$, Q_R , Q_{R^*T} は、

$$Q_{R^*S^*S} = \frac{k_{-1}k_{-2}k_{-3}}{k_{-1}k_{-2}k_{-3} + k_1k_{-2}k_{-3} + k_1k_2k_{-3} + k_1k_2k_3}, \quad (5.53)$$

$$Q_{R^*S^*} = \frac{k_1k_{-2}k_{-3}}{k_{-1}k_{-2}k_{-3} + k_1k_{-2}k_{-3} + k_1k_2k_{-3} + k_1k_2k_3}, \quad (5.54)$$

$$Q_R = \frac{k_1k_2k_{-3}}{k_{-1}k_{-2}k_{-3} + k_1k_{-2}k_{-3} + k_1k_2k_{-3} + k_1k_2k_3}, \quad (5.55)$$

$$Q_{R^*T} = \frac{k_1k_2k_3}{k_{-1}k_{-2}k_{-3} + k_1k_{-2}k_{-3} + k_1k_2k_{-3} + k_1k_2k_3}. \quad (5.56)$$

となる。また、定常状態におけるシグナル伝達頻度 J は、 $Q_{R^*S^*} \times$ [標的タンパク質が S^* の隣に現れる確率] で見積もられる。[標的タンパク質が S^* の隣に現れる確率] は、その性質から、 k_3 とおなじであることから、

$$J = k_3Q_{R^*S^*} \quad (5.57)$$

で与えられる。

図 5.7 は、今回の確率モデルの定常解の解析によって得られた、(A) いくつかのパラメータセット ($[S_{tot}], P_{out}$) に対する、 J の P_{in} 依存性と、(B) ($[S_{tot}], P_{out}$) における、 J - P_{in} 間の関係を表す ($p_d = 0.8$)。ここで、得られた定性的な結果は、 p_d の値には依存しない。これらの図を見ると、これまで述べたシミュレーション結果と定性的に同様の傾向が得られた。

次に、このモデルの詳細な性質について考察する。 J は

$$J = \frac{k_3}{1 + \frac{k_{-1}}{k_1} + \frac{k_2}{k_{-2}} + \frac{k_2}{k_{-2}} \frac{k_3}{k_{-3}}}, \quad (5.58)$$

とも記述することが出来るので、 J は遷移確率の比: k_{-1}/k_1 , k_2/k_{-2} , k_3/k_{-3} 及び遷移確率 k_3 に依存することが分かる。従って、 J の 3 つの異なる P_{in} 依存性は、 k_{-1}/k_1 , k_2/k_{-2} , k_3/k_{-3} 及び k_3 の P_{in} 依存性を考察することで、説明出来る。

図 5.8 は (A) k_{-1}/k_1 , (B) k_2/k_{-2} , (C) k_3/k_{-3} , (D) k_3 の P_{in} 依存性を表す。各図の各線は、 $[S_{tot}] = \{0.15(\text{赤}), 0.4(\text{緑}), 0.6(\text{青})\}$ と $P_{out} = \{10^{-2}(\text{実線}), 10^{-1}(\text{破線}), 10^{-\frac{1}{2}}(\text{点線})\}$ の組み合わせによって表される。各式の解析形は

$$\frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{[S_{tot}](1 - p_d[T])(1 - P_{in})}{1 - [S_{tot}] - [T]}, \quad (5.59)$$

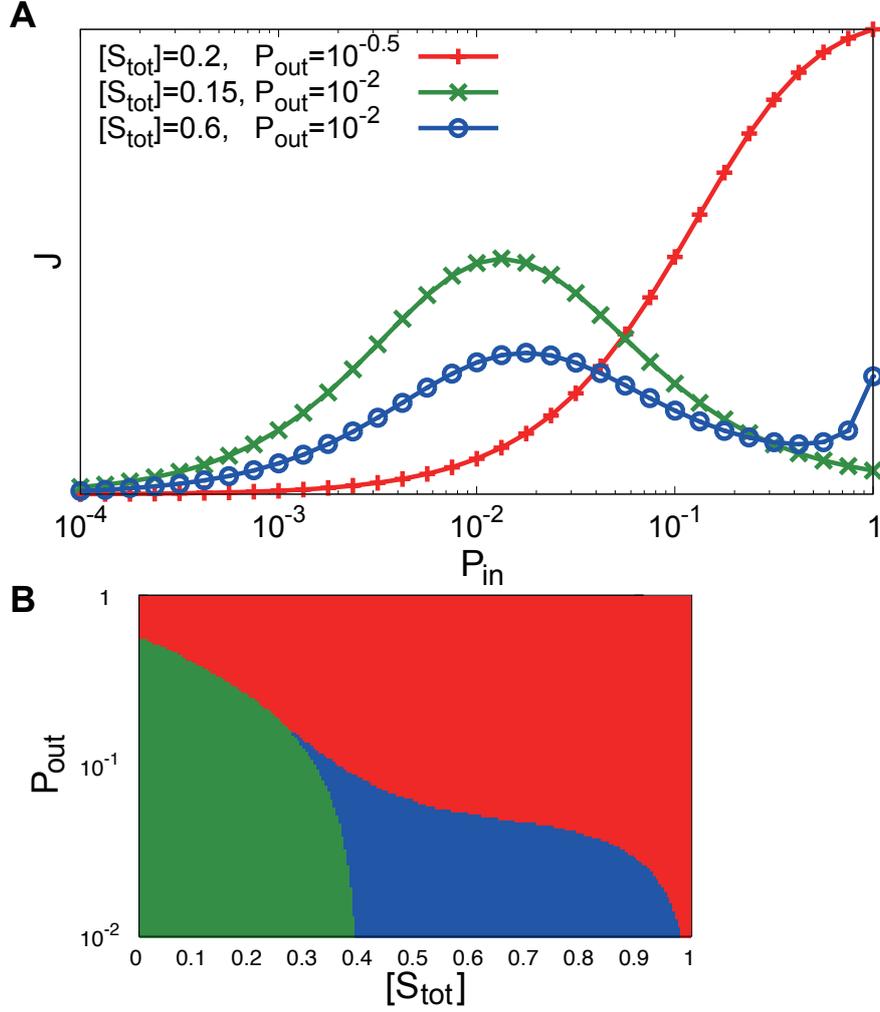


図 5.7 (A) 確率モデルの解析によって得られた $([S_{tot}], P_{out}) = (0.2, 10^{-\frac{1}{2}})$ (赤 +), $(0.15, 10^{-2})$ (緑 ×), $(0.6, 10^{-2})$ (青 ○) における, シグナル伝達頻度 J の P_{in} 依存性, (B) 確率モデルの解析によって得られた, $([S_{tot}], P_{in})$ における J - P_{in} 間の関係の相図. 各記号は, 図 5.4 と同じ規則に従って描かれている.

$$\begin{aligned} \frac{k_2}{k_{-2}} &= \frac{p_d(1 - p_d[S_{tot}] - p_d[T])(1 - P_{in})}{p_d[S_{tot}](1 - p_d[T])(1 - P_{in})} \\ &= \frac{1}{[S_{tot}]} - \frac{p_d}{1 - p_d[T]}, \end{aligned} \quad (5.60)$$

$$\frac{k_3}{k_{-3}} = \frac{(1 - p_d[S_{tot}])\{P_{in} + (1 - P_{in})p_d[T]\}}{P_{out} + (1 - P_{out})(1 - [S_{tot}] - [T])p_d}, \quad (5.61)$$

及び, 式 (5.50) で表される. 図 5.8B, 5.8C, 及び, 式 (5.60), (5.61) から, k_2/k_{-2} は, P_{in} の増加に従って単調に減少し, P_{out} の増加に対して単調に増加する関数, k_3/k_{-3} は, P_{in} にほとんど比例して増加し, P_{out} の増加に対して単調に減少する. このことから, P_{in} の増加に対すると, 細

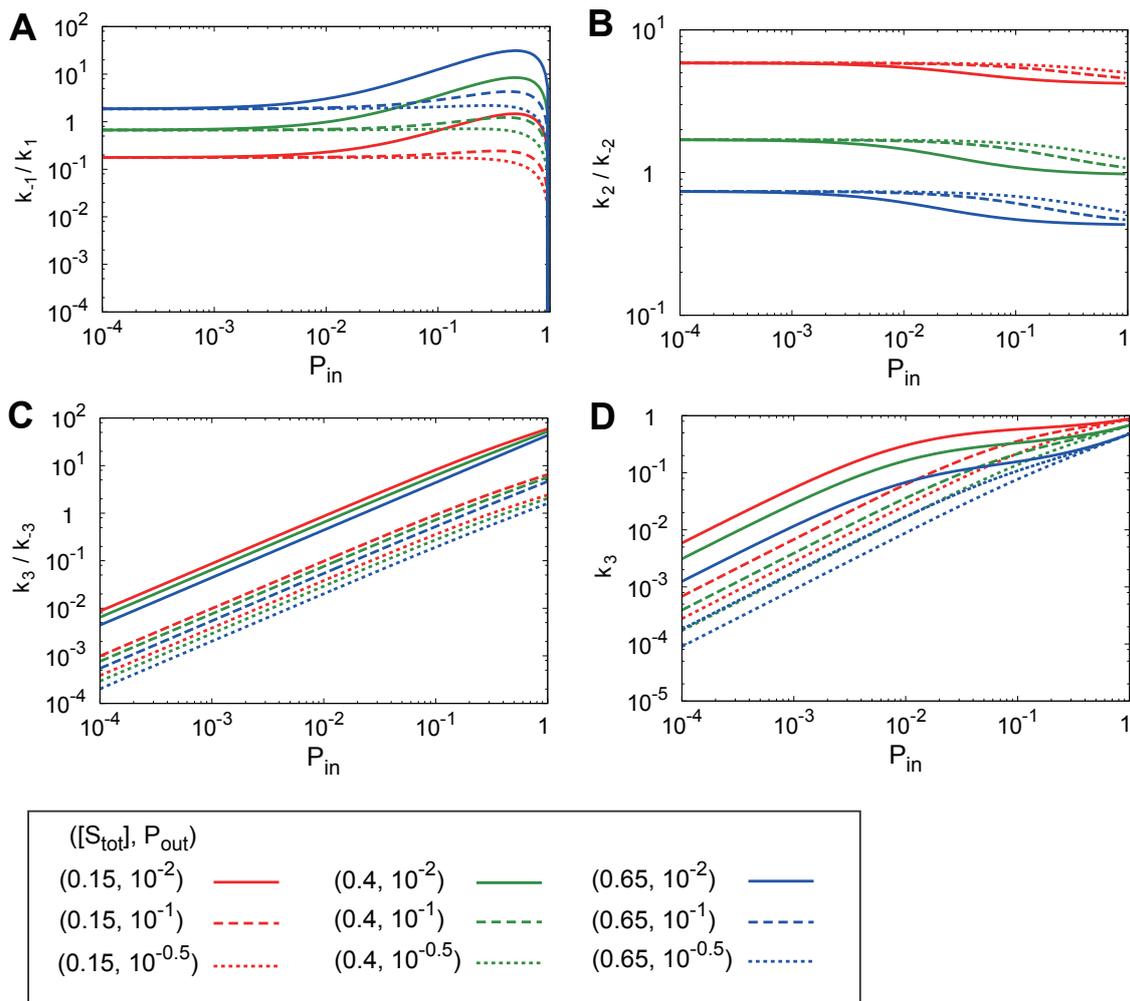


図 5.8 (A) k_{-1}/k_1 , (B) k_2/k_{-2} , (C) k_3/k_{-3} 及び (D) k_3 の P_{in} 依存性. 各図の各線は, $[S_{tot}] = \{0.15(\text{赤}), 0.4(\text{緑}), 0.6(\text{青})\}$ と $P_{out} = \{10^{-2}(\text{実線}), 10^{-1}(\text{破線}), 10^{-\frac{1}{2}}(\text{点線})\}$ の組み合わせによって表される.

胞膜上の分子の occupancy, すなわち分子の体積分率, が増加し, R^* が他の分子と接触しやすくなる傾向があることが分かる. 同様に, 図 5.8D, 及び, 式 (5.50) から, k_3 は P_{in} の増加に従って単調に増加する. しかし, $[T]$ は, P_{in} の増加に対して, 増加し, やがて P_{in} が大きくなると, その変化量は緩やかになる. そのため, k_3/k_{-3} の勾配は, P_{out} が減少すると, ほぼ直線から緩やかに変化する.

一方で, 図 5.8A を見ると, k_{-1}/k_1 の変化はやや複雑である. 式 (5.59) から, $[S_{tot}]$ が大きく,

P_{out} が $P_{out} < [S_{tot}](1 - \alpha[R_{tot}])$ を満たすとき, k_{-1}/k_1 は

$$P_{in} = \frac{1 - \alpha[R_{tot}]}{2} - \frac{P_{out}}{2[S_{tot}]} \quad (5.62)$$

で最大値を持つ. しかし, $P_{out} > [S_{tot}](1 - \alpha[R_{tot}])$ の場合, P_{in} の増加に対して, k_{-1}/k_1 は単調に減少する. また, k_{-1}/k_1 は P_{out} が増加に従って増加する. P_{out} が小さいときの k_{-1}/k_1 の最大値の出現は, P_{in} が小さいとき, あるいは, ほどほどの値のとき, P_{in} の増加に対して, 状態 “ R^*S^*S ” が発生しやすくなるのに対し, P_{in} が十分大きいと, 状態 “ R^*S^*S ” が発生しにくくなることを意味している. この現象に対する要因として, 以下の点が考えられる. P_{in} が増加すると, 分子の occupancy は大きくなる. よって, 分子は, より他の分子と接触するようになり, “ R^*S^* ” から “ R^*S^*S ” への遷移を促進する. 一方で, P_{in} がさらに大きくなると, S が拡散によって R^*S^* に近づく前に, T は, 細胞質からの結合によって, R^*S^* の隣に, より頻繁にやってくるようになる (そして, すぐに活性化し, 膜から解離する). その結果, P_{in} が増加に対して, k_{-1}/k_1 は, P_{in} がそこまで大きくないときは増加するものの, P_{in} がかなり大きくなると, 減少する.

以上の各項の P_{in} 依存性から, 3 種類の J - P_{in} 間の関係の出現は, 以下のように説明される.

i) P_{out} が大きいとき, k_{-1}/k_1 及び k_2/k_{-2} は, P_{in} の増加に対して単調に減少する. 仮に, k_{-1}/k_1 と k_2/k_{-2} が定数だとしても, J は, P_{in} に関して, Michaelis-Menten 型の単調増加関数で与えられる.

ii) P_{out} が小さく, $[S_{tot}]$ が小さい場合, P_{in} が小さい領域では, k_2/k_{-2} は k_{-1}/k_1 及び k_3/k_{-3} より十分大きくなる. よって, k_2/k_{-2} のみが, 式 (5.58) の分母で支配的な項となる. このとき, 式 (5.58) の分母はほぼ定数と見なすことが出来る. 従って, 式 (5.58) の分子の k_3 が P_{in} の増加関数であることから, J は, P_{in} が小さい領域では, P_{in} の増加に従って単調に増加する. 一方, k_3/k_{-3} は, P_{in} の増加に従って単調に増加し, 最終的に 1 を越える. よって, $(k_2/k_{-2}) \times (k_3/k_{-3})$ もまた, 式 (5.58) の分母で支配的な項となる. ここで, P_{in} が大きな領域では, k_3 の勾配は, P_{in} の増加に従って緩やかになり, k_3/k_{-3} の勾配は変わらず (線形に増加), k_2/k_{-2} はほぼ一定である. 従って, P_{in} が大きな領域では, J は P_{in} の増加に対して減少する. 以上から, J は釣り鐘型の関数となる.

iii) P_{out} が小さいものの, $[S_{tot}]$ が大きい場合, P_{in} が小さい領域では, k_{-1}/k_1 は, k_2/k_{-2} や k_3/k_{-3} に比べて, 支配的になる. ここで, k_{-1}/k_1 は, P_{in} が小さい領域では, ほぼ一定である. 従って, 式 (5.58) の分母はほぼ定数であると見なせる. 一方, P_{in} が増加すると, $(k_2/k_{-2}) \times (k_3/k_{-3})$ が増加し, k_{-1}/k_1 と同程度のオーダーになる. $(k_2/k_{-2}) \times (k_3/k_{-3})$ もまた, 式 (5.58) の分母の支配的な項となる. そのため, 上の ii) と同様の理由で, P_{in} の増加に対して, J は増加から減少へと転じる. しかし, P_{in} が 1 にかかり近づくと, k_{-1}/k_1 は急激に減少し, その傾きは $(k_2/k_{-2}) \times (k_3/k_{-3})$ の増加する傾きより大きい. 従って, $P_{in} = 1$ の付近では, 分母が減少に転じるため, P_{in} の増加に対して, J は再び増加する.

さらに, J が最大値を示すときの P_{in} は, k_2/k_{-2} と $(k_2/k_{-2}) \times (k_3/k_{-3})$ の交点, すなわち, $P_{out} + \alpha[R_{tot}][S_{tot}]$ 程度である. 従って, 最大値のときの P_{in} は, P_{out} の増加に従って, 大きな値へ移っていく (図 5.9A 及び B). 一方, J が S 字の極小値を取るときの P_{in} は, P_{out} の増加に

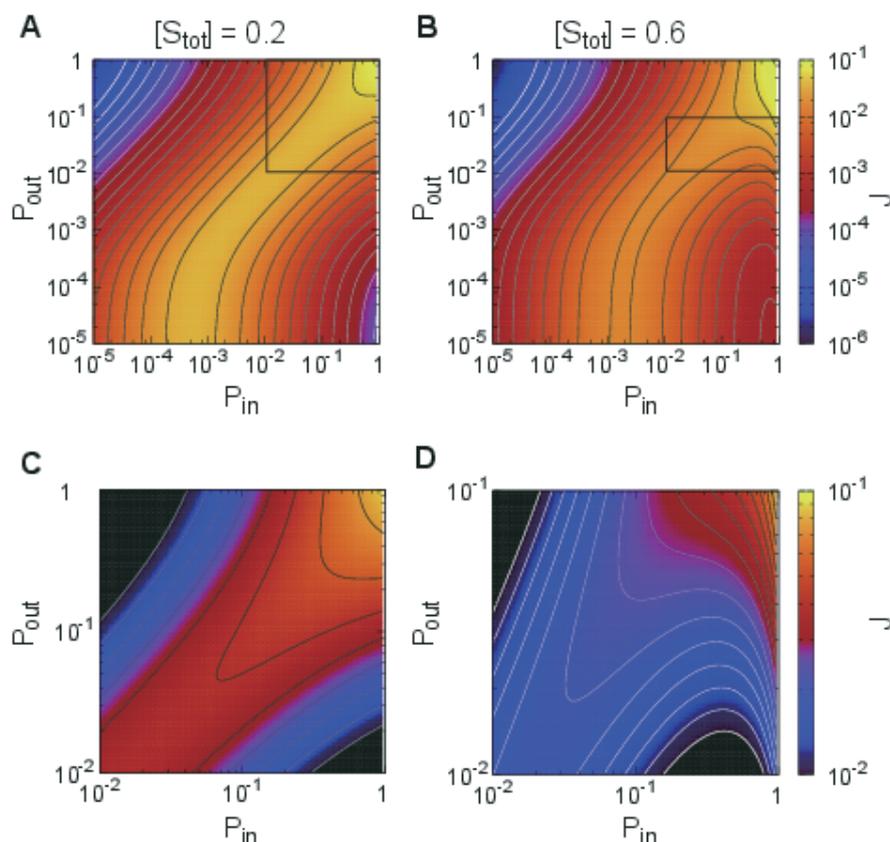


図 5.9 確率モデルの解析で得られた、シグナル伝達頻度 J の P_{in} 及び P_{out} 依存性. (A) $[S_{tot}] = 0.2$ and (B) $[S_{tot}] = 0.6$. (C) 及び (D) は、それぞれ、(A) 及び (B) の拡大図である.

対して、緩やかに減少する。また、 J の極小値は、 P_{out} の増加に従って、増加する。図 5.9B で示す通り、 P_{out} がさらに増加すると、 J の極小値は消滅する。

3.4 混み合い分子を含んだ反応系

これまででは、シグナル伝達に必要な構成要素のみを含んだ、理想的な状況での、単純化したモデルについて考察してきた。しかし、一般に、いくつかの反応過程が、膜上の複数の構成要素によって、同時に起こっている。これらの他の反応過程を構成する分子は、しばしば、反応過程の障害物として振る舞う。よって、より現実的なモデルを用いて、分子の排除体積の影響を考察するため、混み合い分子 C を追加した系のシミュレーションを行う。ここで、モデルの概要でも述べたが、 C は、反応や膜への結合、膜からの解離は一切行わず、ランダムに膜上を拡散する。この混み合い分子は、その排除体積によって、他の反応を行う分子のランダムな移動を妨げるのみである。

図 5.10 に、 $[R_{tot}] = 0.01$ で、(A) $[C] = 0.2$, (B) $[C] = 0.5$, (C) $[C] = 0.8$ の場合における、 J - P_{in} 間の関係を表す。表記の方法は図 5.4 と同じである。また、図 5.10D に、 $P_{in} = 10^{-3}$, $P_{out} = 10^{-4}$, $[S_{tot}] = 0.3$ かつ $[C] = 0.5$ のときの、典型的なシミュレーションのスナップショット

トを, 図 5.10E に, レセプター周りでのシグナルタンパク質の動径分布関数 $d_S(r)$, 標的タンパク質の動径分布関数 $d_T(r)$, 混み合い分子の動径分布関数 $d_C(r)$ を示す. 図 5.10A 及び 5.10B を見ると, 混み合い分子が多すぎないときの相図は, $[C] = 0$ (混み合い分子を含まない場合) のときに得られたものと定性的に同じである. また, 図 5.10D 及び 5.10E から, J が大きくなるときの P_{in}

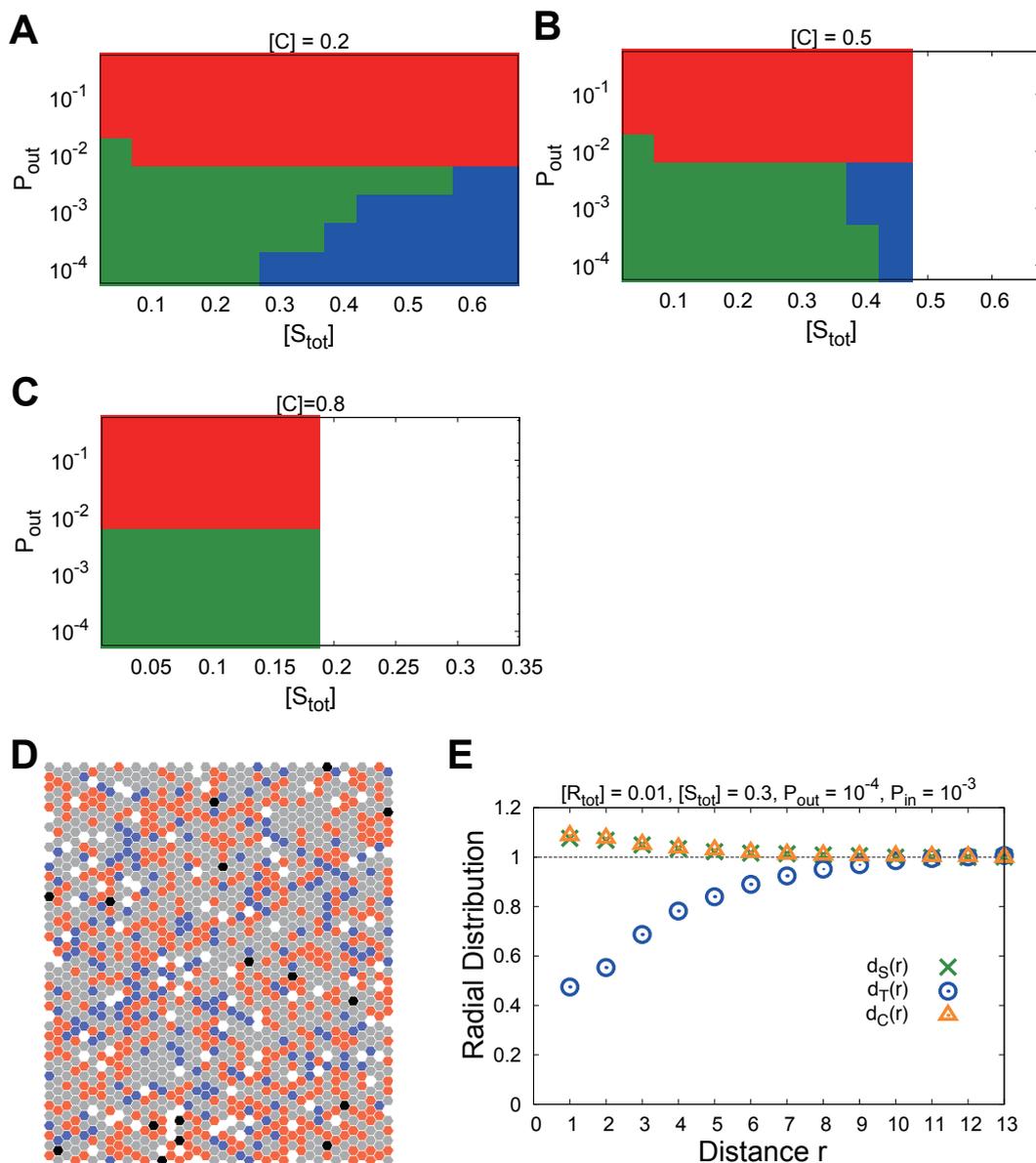


図 5.10 (A) $[C] = 0.2$, (B) $[C] = 0.5$, 及び, (C) $[C] = 0.8$ のときの, 各 $([S_{tot}], P_{out})$ での $J-P_{in}$ 間の関係の相図. 表記の方法は図 5.4 と同じ. (D) 典型的なシミュレーションのスナップショットと, (E) レセプター周りでの (緑 \times) シグナルタンパク質, (青 \circ) 標的タンパク質, 及び, (黄 \triangle) 混み合い分子の動径分布関数. スナップショットでは, 黒, 橙, 青, 灰色の点は, それぞれ, レセプター, シグナルタンパク質, 標的タンパク質, 混み合い分子を表す.

では、平均して、シグナルタンパク質がレセプターの周りに分布するようになり、 $[C] = 0$ のときの R - S クラスターストと同じような構造が見られた、

しかし、 J - P_{in} 間の関係の相図において、 $[C]$ が増加すると、 J - P_{in} 間の関係の釣り鐘型と S 字型の境界は、 $[S_{tot}]$ が大きい方に移っていく。さらに、図 5.10C を見ると、 $[C] = 0.8$ のようにかなり大きな $[C]$ では、S 字型の関係は消える。この結果の要因は、以下の通りである。これまで述べたように、S 字型の関係は、 R - S クラスターストの周りに S が凝集することによって現れる。しかし、 $[C]$ が増加すると、このような S の凝集は、 C によって妨げられ、より多くの S を要する。このことから、 J - P_{in} 間の関係の釣り鐘型と S 字型の境界は、 $[S_{tot}]$ が大きい方に移る。さらに、 $[C]$ がかなり大きい場合、 C が系のほとんどを占めてしまい、このような S の凝集を形成するのに十分なほど、 $[S_{tot}]$ が大きくなることは出来ない。従って、S 字型の関係は消える。

4 まとめと議論

我々は、細胞膜上のシグナル伝達過程の cell-based モデルを用いて、分子の排除体積が、2次元平面上の反応過程に与える影響を考察した。シミュレーションは、2次元平面上のレセプター、シグナルタンパク質、標的タンパク質、混み合い分子の拡散と、それらの間の反応に基づいている。

標的タンパク質の膜への結合頻度が高くなると、細胞質中の Molecular Crowding と同じように、膜上の分子の排除体積が増加する。しかし、このような2次元平面系と3次元のバルクの系とでは、反応の振る舞いは異なる。我々は、シグナル伝達頻度が、分子の存在比と、分子の結合及び解離速度によって、次のように異なる体積分率依存性が現れることを見出した。

i) 標的タンパク質の解離が頻繁に起こる場合、シグナル伝達頻度は、標的タンパク質の結合確率の増加に従って増加する。

ii) 標的タンパク質の解離がほとんど起こらず、シグナルタンパク質の数も少ない場合、シグナル伝達頻度は、標的タンパク質の結合確率が低いときには増加し、結合確率が高いときには減少する。iii) 標的タンパク質の解離がほとんど起こらないが、シグナルタンパク質の数が多い場合、シグナル伝達頻度は、ii) と同様に、増加し、減少するが、標的タンパク質の結合確率がかなり高いと、再び増加する。また、我々は、分子の排除体積が、反応過程を通して階層的な空間構造を取ることを示した。特に、シグナル伝達頻度が高いときでは、シグナルタンパク質はレセプターの周りを取り囲み、標的タンパク質は、そのレセプターとシグナルタンパク質のクラスターストの周りを取り囲むような傾向がある。このような構造の自己組織化によって、シグナルタンパク質と標的タンパク質の活性化反応が促進される。

膜上のシグナル伝達過程を制御するために、レセプターのクラスタースト形成 [189] に伴って、今回のような階層的な分子分布の形成が、大きく寄与していると推測する。一方で、生体膜のシグナル伝達系に関わらず、数多くの反応過程は、ミトコンドリア、ゴルジ体、核のような細胞内組織の内側や外側の、生体膜の表面で起こることが知られている。近年では、このような膜上における分子の分布は、いくつかの疾病に関係するペプチドの凝集 [105, 140, 190] を除いて、なかなか明確に、実験的な理解をされているとは言い難い。このような研究は、現在進行中であるか、これから進ん

でいくことであろう。このような問題に対して、今回のモデルや、より現実的なモデルによる議論に基づいて、我々は、様々な分身の凝集パターンが、分子の排除体積効果によって形成され、様々な生体膜上の反応ネットワークの機能に影響を及ぼすと予想する。

付録 A 平均場近似

我々は、質量作用則に基づいた、平均場近似によって、今回のモデルを解析する。簡単のため、混み合い分子がない場合のみの結果を紹介する。混み合い分子を含んだ系においても、定性的には変わらない。各分子種の occupancy, $[R]$, $[R^*]$, $[S^*]$, $[S]$ 及び $[T]$, の時間発展は

$$\frac{d[R]}{dt} = -k_R[R] + k_{R^*}[R^*] \quad (\text{A1})$$

$$\frac{d[R^*]}{dt} = k_R[R] - k_{R^*}[R^*] \quad (\text{A2})$$

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_S[R^*][S] + k_{S^*}[S^*] \quad (\text{A3})$$

$$\frac{d[S^*]}{dt} = k_S[R^*][S] - k_{S^*}[S^*] \quad (\text{A4})$$

$$\frac{d[T]}{dt} = (1 - \rho)P_{in} - k_T[T][S^*] - P_{out}[T] \quad (\text{A5})$$

$$\rho = [S_{tot}] + [R_{tot}] + [T]. \quad (\text{A6})$$

の形で得られる。

これらの式から、定常状態における標的タンパク質の活性化頻度、すなわち、シグナル伝達頻度 J は

$$J = k_T[T][S^*] = \frac{aP_{in}(1 - [R_{tot}] - [S_{tot}])}{P_{in} + P_{out} + a},$$

$$a = \frac{k_R k_S k_T [R_{tot}][S_{tot}]}{k_R k_{S^*} + k_{R^*} k_{S^*} + k_R k_S [R_{tot}]}.$$
(A7)

与えられる。この式は、明らかに P_{in} について、Michaelis-Menten 型の式であることから、 J は、 $[S_{tot}]$ 及び P_{out} の値に関係なく、 P_{in} の増加関数であることが分かる。

付録 B モデルでの時間及び空間スケールと体積分率

今回のモデルにおける時間及び空間の尺度と、実験における時間及び空間の尺度の関係を考察する。まず、今回のモデルにおける、単位長さと単位時間について考察する。

今回のモデルを、GPCR シグナル伝達系とみなすと、各セルのサイズと分子サイズのオーダー ($\sim \text{nm}$) が同じであると考えることで、モデルにおける空間の尺度は見積もられる。細胞骨格が無いときの GPCR の拡散係数 [150] が、 $\sim 10^{-1} - 10^{-2} \mu\text{m}^2/\text{s} = 10^{-1} - 10^{-2} \text{nm}^2/\mu\text{s}$ である。従って、分子が 1 分子分の長さを移動するのに要する時間間隔は、およそ $\sim 10 - 100 \mu\text{s}$ 程度である。この時間間隔が、モデルでの単位時間ステップの長さである。各時間ステップでは、各分子 0.01-1

回の反応が起こるとも仮定する。この仮定は、反応に要する特徴時間が 0.1–10ms であることを与える。この時間は、分子の典型的な構造変化に要する時間スケールとほぼ同じである。

次に、今回の議論で用いた、occupancy と分子の体積分率の関係を考察する。一般に、これらの関係は、分子の大きさや形・環境的な構成要素のように、考える系にの詳細な特性に依存するため、非自明である。しかし、全ての分子が球で、慣性半径が同じであると見なすと、体積分率*7は、以下のように、occupancy から、大まかに見積もることが出来る。

今回のモデルでは、各セルは分子 1 個だけ含むことが出来る。このことは、各セルの長さは、分子 1 個分の長さより長く、かつ、各セル内のどのような分子配置でも、隣り合うセルに含まれる 2 個の分子の間を他の分子が通過出来ない長さより小さくなくてはならない。従って、各セルの対角線の長さ d と分子の半径 r が、関係

$$\sqrt{\left(\frac{\sqrt{3}d}{2} - r\right)^2 + \left(\frac{d}{4} - \frac{r}{\sqrt{3}}\right)^2} - r \leq r. \quad (\text{B1})$$

を常に満たさなければならない。このような d と r によって、occupancy に対する分子の体積分率は

$$\frac{[\text{Volume fraction}]}{[\text{Occupancy}]} = \frac{[\text{area of one molecule}]}{[\text{area of one cell}]} = \frac{8\pi r^2}{3\sqrt{3}d^2}. \quad (\text{B2})$$

である。

例として、6 角形のセルの対角線の長さが、分子の半径の 1.7 倍程度であるとする。このとき、セルの対角線の長さは、不等式 (B1) を満たす値の中でも、ほぼ上限である。すると、最も分子で密な状況である、2 次元 cell-based モデルにおける occupancy=1 は、体積分率では 41% 程度である。この値は、細胞質中の体積分率に比べてやや高い、起こりうる数値である [98]。また、実際には、今回の計算では、面積比を求めているので、体積比を計算すると、さらに小さな値になる。

付録 C 定量化の詳細

シミュレーションでは、分子 X の局所的な occupancy $\rho_X(r)$ を次のように計算している。まず、レセプターから分子のいるセルまでの距離を、レセプターから分子のいるセルまで移動するのに要する最小のステップ数として定義する。次に、 $N(r)(= 6r)$ を、レセプターからの距離が r であるセルの数、 $N_X(r)$ を、レセプターからの距離が r であるセル上の分子 X の数として与えると、

$$\rho_S(r) = \frac{N_X(r)}{N(r)} \quad (\text{B3})$$

で与えられる。

*7 実際には面積の比率。

第 VI 章

結論

有限の排除体積を持つ集団は、各要素の有限の排除体積によって、運動を行う際に互いの運動に干渉する。数密度や体積分率などで表される、空間充填率が低い場合は干渉が起こる頻度は少なく、系全体の振る舞いは 1 体の振る舞いの重ね合わせとして近似することが出来る。一方、空間充填率が幾何学的に許される上限に近い場合、全ての要素は永続的に他の要素からの干渉を受け、運動を停止する。その中間の領域では、局所的な運動停止状態である渋滞相と自由流相の間の転移が起こり、空間的に非一様なパターンを示す。さらに、これらの非一様なパターンが、外的要因や確率的に起こる部分的な綻びによって、ダイナミックに変化をする。その結果、渋滞相-自由流相間の遷移や、相分離などの多彩な様相を呈する。

本論文では、このような様々な有限の排除体積を持つ集団の混み合い・混雑が、集団の振る舞いに与える影響を明らかにし、それらの普遍性を見出すことを目的とし、

- 1) 各要素が自らの意思を持って、自律的に運動を行う、自己駆動粒子系
- 2) 各要素が自らの意思を持たず、外力によって駆動される粉体系
- 3) ゆらぎによって駆動される、生体膜上の分子のシグナル伝達系

の 3 つの系について、現象論的な数理モデリングと、数値計算、理論解析によって、各々の系の集団運動の特徴や、集団運動がもたらす機能について考察し、以下の知見を得た。

1) 車、歩行者、生体内分子をはじめとする様々な 1 次元的な交通流系において、構成要素の空間充填密度の増加に応じて、非渋滞・渋滞転移が発生することが知られている。多くの交通流の研究において、様々な系に対して、渋滞発生の機構の解明及び渋滞発生の回避方策の検討が進んでおり、工学的・社会的にも重要な課題となっている。本論文では、トレイル (行列) に沿ったアリの集団採餌などを模した「走化性交通流」に関して、先行研究を拡張した準 1 次元の双方向交通流モデルを考察した。その結果、適度な蒸発量を持つ走化性物質を、移動中の各要素が場に滴下し、他の各要素がそれを感知することによって、系全体の自由流相-渋滞相間の転移の発生点を、より高い空間充填率側にシフトできることを見いだした。また、渋滞時に系内に見られる「渋滞クラスター」のサイズの成長・縮小に関する簡単な数理的ルールを見出し、非渋滞・渋滞転移の本質を力学系のサドル-ノード分岐の概念によって記述し直すことに成功した。

2) 異なる種類の粒子が混合した粉体系において、振動や回転などの適当な外力を継続的に付加することで、系内に様々な空間パターンの相分離が発生することが知られている。とくに、水平加振された平面上での 2 種混合粉体系において、加振方向に垂直な方向に 2 相境界が延びる相分離の発生が多く報告されて来たのに対し、加振方向に平行な方向に 2 相境界が延びる相分離現象は、これまで、実験においても計算機実験においても一例も報告がなく、その実現自体が疑われてきた。本論文では、分子動力学法による計算機実験によって、ある一定条件のもとで、加振方向に平行な方向に 2 相境界が延びる相分離現象が起こることを数値的に示し、さらにその機構を、一次元上に並ぶ 2 種の粒子クラスター間の加振による衝突過程と関連させて定性的に説明した。

3) 細胞外から与えられた刺激を細胞表面のレセプターが感知した後、細胞内では様々な化学反応 (主にリン酸化による活性化反応) の連鎖によって刺激情報が伝達されていく。本論文では、細胞膜上に配置されたレセプター、細胞膜上を拡散するシグナルタンパク質、細胞質と細胞膜を行き来する標的タンパク質からなる細胞内シグナル伝達系の上流部分において、細胞膜上にある反応物質群の空間充填率が高い場合、すなわち反応物質が混み合っている場合、シグナル伝達にどのような影響が及ぼされるかを理論的に考察した。具体的には、2次元格子上の確率過程モデルを構築し、計算機実験と理論解析を実行した。その結果、細胞膜上での反応物質の混み合いは、反応物質の拡散を抑制する一方で、ある条件の下では、レセプター近傍の反応物質間の空間相関を生じさせ、シグナル伝達の効率を高めることが示された。

本論文では、これらの一見関連性の無い現象に対して、有限の排除体積による要素間の干渉が運動を抑制することによって現れる非自明な効果、すなわち、集団が形成する特徴的な構造に注目し、その構造のダイナミクスの本質を抽出することに成功したと考える。

一方で、系の簡略化によって、失われた情報が、系の振る舞いに与える影響も、十分に検証を行う必要がある。そのため、より広範な系の、網羅的なモデリングと解析や、同一の系に対する、複数のアプローチによる結果の比較は、今後も引き継がれていくべき課題である。また、生体内の階層的な生化学反応など、これらの系がさらに複雑的に絡み合った現象のように、系の簡略化が困難な場合では、さらなる新しい手法が必要となってくるであろう。

このような目的の達成を目的とする研究において、より広範な系・現象に対して、本論文で用いた、系の微視的な規則に基づいた現象論的なモデリングによる再現、統計力学的な手法による系の特徴量のダイナミクスの解析を行うことで、系の巨視的な性質を見出し、自由流相-渋滞相間の転移のメカニズムを記述することが出来ると考える。

参考文献

- [1] B. J. Alder, T. E. Wainwright, *Phase Transition for a Hard Sphere System*, J. Chem. Phys. **27** (1957) 1208.
- [2] Y. Sugiyama, A. Nakayama, M. Fukui, K. Hasebe, M. Kikuchi, K. Nishinari, S. Tadaki, S. Yukawa, *Observation, theory and experiment for freeway traffic as physics of many-body system*, Springer, 2005.
- [3] M. Bando, K. Hasebe, K. Nakanishi, A. Nakayama, A. Shibata, Y. Sugiyama, *Phenomenological study of dynamical model of traffic flow*, J. Physique I **5** (1995) 1389–1399.
- [4] A. Nakayama, Y. Sugiyama, K. Hasebe, *Effect of looking at the car that follows in an optimal velocity model of traffic flow*, Phys. Rev. E **65** (2001) 16112.
- [5] M. Bando, K. Hasebe, K. Nakanishi, A. Nakayama, *Analysis of optimal velocity model with explicit delay*, Phys. Rev. E **58** (1998) 5429–5435.
- [6] N. Mitarai, H. Nakanishi, *Stability Analysis of Optimal Velocity Model for Traffic and Granular Flow under Open Boundary Condition*, J. Phys. Soc. Jpn. **68** (1999) 2475–2478.
- [7] Y. Igarashi, K. Itoh, K. Nakanishi, K. Ogura, K. Yokokawa, *Bifurcation phenomena in the optimal velocity model for traffic flow*, Phys. Rev. E **64** (2001) 047102.
- [8] L. Davis, *Modifications of the optimal velocity traffic model to include delay due to driver reaction time*, Physica A **319** (2003) 557–567.
- [9] S. Tadaki, M. Kikuchi, Y. Sugiyama, S. Yukawa, *Noise Induced Congested Traffic Flow in Coupled Map Optimal Velocity Model*, J. Phys. Soc. Jpn. **68** (1999) 3110–3114.
- [10] R. Jiang, Q. Wu, Z. Zhu, *Full velocity difference model for a car-following theory*, Phys. Rev. E **64** (2001) 017101.
- [11] A. Nakayama, K. Hasebe, Y. Sugiyama, *Instability of pedestrian flow and phase structure in a two-dimensional optimal velocity model*, Phys. Rev. E **71** (2005) 036121.
- [12] Y. Wang, M. Papageorgiou, *Real-time freeway traffic state estimation based on extended Kalman filter: a general approach*, Transport. Res. B: Meth. **39** (2005) 141–167.
- [13] N. Mitarai, K. Sneppen, S. Pedersen, *Ribosome collisions and translation efficiency: optimization by codon usage and mRNA destabilization.*, J. Mol. Biol. **382** (2008) 236–245.
- [14] S. Benjaafar, K. Dooley, W. Setyawan, *Cellular automata for traffic flow modeling*, Cite-seer, 1997.
- [15] M. Ebbinghaus, L. Santen, *A model for bidirectional traffic of cytoskeletal motors*, J. Stat. Mech. **2009** (2009) P03030.
- [16] L. Jian, Y. Lizhong, Z. Daoliang, *Simulation of bi-direction pedestrian movement in corridor*, Physica A **354** (2005) 619–628.

-
- [17] W. Weng, T. Chen, H. Yuan, W. Fan, *Cellular automaton simulation of pedestrian counter flow with different walk velocities*, Phys. Rev. E **74** (2006) 36102.
- [18] D. Yanagisawa, A. Kimura, A. Tomoeda, R. Nishi, Y. Suma, K. Ohtsuka, K. Nishinari, *Introduction of frictional and turning function for pedestrian outflow with an obstacle*, Phys. Rev. E **80** (2009) 036110.
- [19] K. Mayawala, D. G. Vlachos, J. S. Edwards, *Computational modeling reveals molecular details of epidermal growth factor binding.*, BMC Cell Biology **6** (2005) 41.
- [20] K. Nagel, *Particle hopping models and traffic flow theory*, Phys. Rev. E **53** (1996) 4655–4672.
- [21] R. J. Orton, O. E. Sturm, V. Vyshemirsky, M. Calder, D. R. Gilbert, W. Kolch, *Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway.*, Biochem. J. **392** (2005) 249–261.
- [22] M. Kanai, K. Nishinari, T. Tokihiro, *Stochastic optimal velocity model and its long-lived metastability*, Phys. Rev. E **72** (2005) 35102.
- [23] A. Awazu, *Dynamics of two equivalent lanes traffic flow model: Self-Organization of the slow lane and fast lane*, J. Phys. Soc. Jpn. **67** (1998) 1071–1074.
- [24] R. Nishi, H. Miki, A. Tomoeda, K. Nishinari, *Achievement of alternative configurations of vehicles on multiple lanes*, Phys. Rev. E **79** (2009) 66119.
- [25] A. Mason, *Car-following model of multispecies systems of road traffic*, Phys. Rev. E **55**.
- [26] D. Chowdhury, V. Guttal, K. Nishinari, A. Schadschneider, *A cellular-automata model of flow in ant trails: non-monotonic variation of speed with density*, J. Phys. A: Math. Gen. **35** (2002) L573–L577.
- [27] K. Nishinari, D. Chowdhury, A. Schadschneider, *Cluster formation and anomalous fundamental diagram in an ant-trail model*, Phys. Rev. E **67** (2003) 036120.
- [28] D. Chowdhury, *Traffic flow of interacting self-driven particles: rails and trails, vehicles and vesicles*, Phys. Scr. (2003) 1–7.
- [29] A. Kunwar, A. John, K. Nishinari, A. Schadschneider, D. Chowdhury, *Collective Traffic-like Movement of Ants on a Trail: Dynamical Phases and Phase Transitions*, J. Phys. Soc. Jpn. **73** (2004) 2979–2985.
- [30] A. John, A. Schadschneider, D. Chowdhury, K. Nishinari, *Collective effects in traffic on bi-directional ant trails.*, J. Theor. Biol. **231** (2004) 279–285.
- [31] A. Kunwar, D. Chowdhury, A. Schadschneider, K. Nishinari, *Competition of coarsening and shredding of clusters in a driven diffusive lattice gas*, J. Stat. Mech. **2006** (2006) P06012.
- [32] K. Nishinari, K. Sugawara, T. Kazama, A. Schadschneider, D. Chowdhury, *Modelling of self-driven particles: Foraging ants and pedestrians*, Physica A **372** (2006) 132–141.
- [33] D. Chowdhury, A. Schadschneider, K. Nishinari, *Traffic phenomena in biology: from*

- molecular motors to organisms*, Springer, 2007.
- [34] C. Toninelli, G. Biroli, *Jamming Percolation and Glassy Dynamics*, J. Stat. Phys. **126** (2006) 731–763.
- [35] C. Toninelli, M. Wyart, L. Berthier, G. Biroli, J. Bouchaud, *Dynamical susceptibility of glass formers: Contrasting the predictions of theoretical scenarios*, Phys. Rev. E **71** (2005) 41505.
- [36] T. Narumi, S. Franklin, K. Desmond, M. Tokuyama, E. Weeks, *Spatial and temporal dynamical heterogeneities approaching the binary colloidal glass transition*, Soft Matter **7** (2011) 1472–1482.
- [37] E. Bertin, J. Bouchaud, F. Lequeux, *Subdiffusion and dynamical heterogeneities in a lattice glass model*, Phys. Rev. Lett. **95** (2005) 15702.
- [38] R. L. Jack, J. P. Garrahan, D. Chandler, *Space-time thermodynamics and subsystem observables in a kinetically constrained model of glassy materials.*, J. Chem. Phys. **125** (2006) 184509.
- [39] F. Ritort, P. Sollich, *Glassy dynamics of kinetically constrained models*, Adv. Phys. **52** (2003) 219–342.
- [40] C. S. O’Hern, L. E. Silbert, S. R. Nagel, *Jamming at zero temperature and zero applied stress: The epitome of disorder*, Phys. Rev. E **68** (2003) 1–19.
- [41] T. Hatano, *Scaling Properties of Granular Rheology near the Jamming Transition*, J. Phys. Soc. Jpn. **77** (2008) 123002.
- [42] A. Liu, S. Nagel, *Jamming is not just cool any more*, Nature **396** (1998) 21–22.
- [43] E. I. Corwin, H. M. Jaeger, S. R. Nagel, *Structural signature of jamming in granular media.*, Nature **435** (2005) 1075–1078.
- [44] M. Otsuki, H. Hayakawa, *Critical behaviors of sheared frictionless granular materials near the jamming transition*, Phys. Rev. E **80** (2009) 11308.
- [45] X. Cheng, *Packing structure of a two-dimensional granular system through the jamming transition*, Soft Matter **6** (2010) 2931.
- [46] M. Otsuki, H. Hayakawa, *Universal scaling for the jamming transition*, Prog. Theor. Phys. **121** (2009) 647–655.
- [47] A. Coniglio, M. Nicodemi, *The jamming transition of granular media*, J. Phys.: Condens. Matter **12** (2000) 6601–6610.
- [48] X. Cheng, *Experimental study of the jamming transition at zero temperature*, Phys. Rev. E **81** (2010) 31301.
- [49] Y. Shokef, A. Liu, *Jamming mechanisms and density dependence in a kinetically constrained model*, Europhys. Lett. **90** (2010) 26005.
- [50] Y. Xue, H.-H. Tian, H.-D. He, W.-Z. Lu, Y.-F. Wei, *Exploring jamming transitions and density waves in bidirectional pedestrian traffic*, Eur. Phys. J. B **69** (2009) 289–295.

-
- [51] T. Nagatani, *Thermodynamic theory for the jamming transition in traffic flow*, Phys. Rev. E **58** (1998) 4271–4276.
- [52] H. Ohta, S. Sasa, *Critical phenomena in globally coupled excitable elements*, Phys. Rev. E **78** (2008) 065101.
- [53] M. Iwata, S. Sasa, *Scale-free patterns at a saddle-node bifurcation in a stochastic system*, Phys. Rev. E **78** (2008) 55202.
- [54] R. Leine, D. Vancampen, *Bifurcation phenomena in non-smooth dynamical systems*, Eur. J. Mech. **25** (2006) 595–616.
- [55] M. Iwata, S. Sasa, *Dynamics of k -core percolation in a random graph*, J. Phys. A: Math. Theor. **42** (2009) 075005.
- [56] M. Iwata, S. Sasa, *A theory for critically divergent fluctuations of dynamical events at non-ergodic transitions*, Europhys. Lett. **77** (2007) 50008.
- [57] M. Miyama, S. Sasa, *Shear-induced criticality near a liquid-solid transition of colloidal suspensions*, Phys. Rev. E **83** (2010) 020401.
- [58] M. Otsuki, S. Sasa, *An order parameter equation for the dynamic yield stress in dense colloidal suspensions*, J. Stat. Mech. **2006** (2006) L10004–L10004.
- [59] T. Hatano, M. Otsuki, S. Sasa, *Criticality and Scaling Relations in a Sheared Granular Material*, J. Phys. Soc. Jpn. **76** (2007) 023001.
- [60] M. Iwata, S. Sasa, *Theoretical analysis for critical fluctuations of relaxation trajectory near a saddle-node bifurcation*, Phys. Rev. E **82** (2010) 11127.
- [61] A. Ikeda, K. Miyazaki, *Ultra-Soft Potential System as a Mean-Field Model of the Glass Transition*, J. Phys. Soc. Jpn. **81** (2012) SA006.
- [62] R. Brito, H. Enríquez, S. Godoy, R. Soto, *Segregation induced by inelasticity in a vibrofluidized granular mixture*, Phys. Rev. E **77** (2008) 61301.
- [63] P. M. Reis, *Dynamics of granular segregation in driven binary monolayers*, Ph.D. thesis, A thesis submitted to the University of Manchester for the degree of Doctor of Philosophy in the Faculty of Science and Engineering (2004).
- [64] J.-B. Legrand, V. Tournat, V. Gusev, *Characterization of segregation in bidispersed granular media by linear and nonlinear acoustic methods*, Phys. Procedia **3** (2010) 443–450.
- [65] E. W. C. Lim, *Density segregation in vibrated granular beds with bumpy surfaces*, AIChE J. **56** (2010) 2588–2597.
- [66] A. Rosato, K. Strandburg, F. Prinz, R. Swendsen, *Why the Brazil nuts are on top: Size segregation of particulate matter by shaking*, Phys. Rev. Lett. **58** (1987) 1038–1040.
- [67] N. Mohabuth, N. Miles, *The recovery of recyclable materials from Waste Electrical and Electronic Equipment (WEEE) by using vertical vibration separation*, Resour. conserv. recycl. **45** (2005) 60–69.

-
- [68] D. Sanders, M. Swift, R. Bowley, P. King, *Are Brazil Nuts Attractive?*, Phys. Rev. Lett. **93** (2004) 208002.
- [69] X. Yan, Q. Shi, M. Hou, K. Lu, C. Chan, *Effects of Air on the Segregation of Particles in a Shaken Granular Bed*, Phys. Rev. Lett. **91** (2003) 014302.
- [70] M. J. Metzger, B. Remy, B. J. Glasser, *All the Brazil nuts are not on top: Vibration induced granular size segregation of binary, ternary and multi-sized mixtures*, Powder Technol. **205** (2011) 42–51.
- [71] M. Nakagawa, *Axial segregation of granular flows in a horizontal rotating cylinder*, Chem. Eng. Sci. **49** (1994) 2540–2544.
- [72] K. Choo, T. Molteni, S. Morris, *Traveling granular segregation patterns in a long drum mixer*, Phys. Rev. Lett. **79** (1997) 2975–2978.
- [73] O. Zik, D. Levine, S. Lipson, S. Shtrikman, J. Stavans, *Rotationally induced segregation of granular materials*, Phys. Rev. Lett. **73** (1994) 644–647.
- [74] C.-F. Lee, H.-T. Chou, H. Capart, *Granular segregation in narrow rotational drums with different wall roughness: Symmetrical and asymmetrical patterns*, Powder Technol. **233** (2013) 103–115.
- [75] D. V. Khakhar, J. J. McCarthy, J. M. Ottino, *Radial segregation of granular mixtures in rotating cylinders*, Phys. Fluids **9** (1997) 3600.
- [76] D. V. Khakhar, J. J. McCarthy, T. Shinbrot, J. M. Ottino, *Transverse flow and mixing of granular materials in a rotating cylinder*, Phys. Fluids **9** (1997) 31.
- [77] F. Cantelaube, D. Bideau, S. Roux, *Kinetics of segregation of granular media in a two-dimensional rotating drum*, Powder Technol. **93** (1997) 1–11.
- [78] K. Hill, A. Caprihan, J. Kakalios, *Bulk segregation in rotated granular material measured by magnetic resonance imaging*, Phys. Rev. Lett. **78** (1997) 50–53.
- [79] I. Zuriguel, J. Peixinho, T. Mullin, *Segregation pattern competition in a thin rotating drum*, Phys. Rev. E **79** (2009) 51303.
- [80] C. Liao, S. Hsiao, K. To, *Granular dynamics of a slurry in a rotating drum*, Phys. Rev. E **82** (2010) 010302.
- [81] K. M. Hill, D. V. Khakhar, J. F. Gilchrist, J. J. McCarthy, J. M. Ottino, *Segregation-driven organization in chaotic granular flows.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **96** (1999) 11701–11706.
- [82] A. Awazu, *Size segregation and convection of granular mixtures almost completely packed in a thin rotating box*, Phys. Rev. Lett. **84** (2000) 4585–4588.
- [83] S. Inagaki, K. Yoshikawa, *Traveling Wave of Segregation in a Highly Filled Rotating Drum*, Phys. Rev. Lett. **105** (2010) 118001.
- [84] J. Kakalios, *Resource Letter GP-1: Granular physics or nonlinear dynamics in a sandbox*, Am. J. Phys. **73** (2005) 8.

-
- [85] M. Schröter, K. E. Daniels, *Granular segregation in dense systems: the role of statistical mechanics and entropy*, arXiv:12064101 (2012) 1–16.
- [86] S. Puri, H. Hayakawa, *Dynamical behaviour of rotated granular mixtures*, *Physica A* **270** (1999) 115–124.
- [87] M. P. Ciamarra, A. Coniglio, M. Nicodemi, *Phenomenology and theory of horizontally oscillated granular mixtures.*, *Eur. Phys. J. E* **22** (2007) 227–234.
- [88] P. M. Reis, T. Sykes, T. Mullin, *Phases of granular segregation in a binary mixture*, *Phys. Rev. E* **74** (2006) 51306.
- [89] G. Ehrhardt, A. Stephenson, P. M. Reis, *Segregation mechanisms in a numerical model of a binary granular mixture*, *Phys. Rev. E* **71** (2005) 41301.
- [90] P. M. Reis, G. Ehrhardt, A. Stephenson, T. Mullin, *Gases, liquids and crystals in granular segregation*, *Europhys. Lett.* **66** (2004) 357–363.
- [91] T. Sykes, *Self-organized patterns in collections of chains.*, *Phys. Rev. E* **80** (2009) 051301.
- [92] A. Nakahara, Y. Matsuo, *Transition in the pattern of cracks resulting from memory effects in paste*, *Phys. Rev. E* **74** (2006) 45102.
- [93] M. Otsuki, *Memory effect on the formation of drying cracks*, *Phys. Rev. E* **72** (2005) 46115.
- [94] J. Dzubiella, G. Hoffmann, *Lane formation in colloidal mixtures driven by an external field*, *Phys. Rev. E* **65** (2002) 021402.
- [95] M. Rex, H. Löwen, *Influence of hydrodynamic interactions on lane formation in oppositely charged driven colloids.*, *Eur. Phys. J. E* **26** (2008) 143–150.
- [96] T. Vissers, A. Wysocki, M. Rex, H. Löwen, C. P. Royall, A. Imhof, A. van Blaaderen, *Lane formation in driven mixtures of oppositely charged colloids*, *Soft Matter* **7** (2011) 2352.
- [97] A. Wysocki, H. Löwen, *Oscillatory driven colloidal binary mixtures: Axial segregation versus laning*, *Phys. Rev. E* **79** (2009) 041408.
- [98] A. B. Fulton, *How crowded is the cytoplasm?*, *Cell* **30** (1982) 345–347.
- [99] M. Jiao, H.-T. Li, J. Chen, A. P. Minton, Y. Liang, *Attractive protein-polymer interactions markedly alter the effect of macromolecular crowding on protein association equilibria.*, *Biophys. J.* **99** (2010) 914–923.
- [100] M. G. S. Norris, N. Malys, *What is the true enzyme kinetics in the biological system? An investigation of macromolecular crowding effect upon enzyme kinetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **405** (2011) 388–392.
- [101] G. Wieczorek, P. Zielenkiewicz, *Influence of macromolecular crowding on protein-protein association rates—a Brownian dynamics study.*, *Biophys. J.* **95** (2008) 5030–5036.
- [102] H. Tjong, H.-X. Zhou, *The folding transition-state ensemble of a four-helix bundle protein: helix propensity as a determinant and macromolecular crowding as a probe.*, *Bio-*

- phys. J. **98** (2010) 2273–2280.
- [103] T. Ryan, J. Myers, D. Holowka, B. Baird, W. Webb, *Molecular Crowding on the Cell Surface*, Science **239** (1988) 61.
- [104] A. P. Minton, *Molecular crowding: analysis of effects of high concentrations of inert cosolutes on biochemical equilibria and rates in terms of volume exclusion*, Methods Enzymol. **295** (1998) 127–149.
- [105] M. D. Shtilerman, T. T. Ding, P. T. Lansbury, *Molecular Crowding Accelerates Fibrilization of α -Synuclein: Could an Increase in the Cytoplasmic Protein Concentration Induce Parkinson's Disease?*, Biochemistry **41** (2002) 3855–3860.
- [106] Z. Hu, J. Jiang, R. Rajagopalan, *Effects of macromolecular crowding on biochemical reaction equilibria: a molecular thermodynamic perspective.*, Biophys. J. **93** (2007) 1464–1473.
- [107] D. Kilburn, J. H. Roh, L. Guo, R. M. Briber, S. A. Woodson, *Molecular crowding stabilizes folded RNA structure by the excluded volume effect.*, J. Am. Chem. Soc. **132** (2010) 8690–8696.
- [108] G. Guigas, C. Kalla, M. Weiss, *The degree of macromolecular crowding in the cytoplasm and nucleoplasm of mammalian cells is conserved.*, FEBS Lett. **581** (2007) 5094–5098.
- [109] I. G. Tremmel, E. Weis, G. D. Farquhar, *Macromolecular crowding and its influence on possible reaction mechanisms in photosynthetic electron flow.*, Biochim. Biophys. Acta **1767** (2007) 353–361.
- [110] J. Kim, A. Yethiraj, *Effect of macromolecular crowding on reaction rates: a computational and theoretical study*, Biophys. J. **96** (2009) 1333–1340.
- [111] A. Bancaud, S. Huet, N. Daigle, J. Mozziconacci, J. Beaudouin, J. Ellenberg, *Molecular crowding affects diffusion and binding of nuclear proteins in heterochromatin and reveals the fractal organization of chromatin.*, EMBO J. **28** (2009) 3785–3798.
- [112] S. Schnell, T. E. Turner, *Reaction kinetics in intracellular environments with macromolecular crowding: simulations and rate laws.*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **85** (2004) 235–260.
- [113] C. Fritsch, J. Langowski, *Chromosome dynamics, molecular crowding, and diffusion in the interphase cell nucleus: a Monte Carlo lattice simulation study*, Chromosome Res. **19** (2011) 63–81.
- [114] A. P. Minton, *The influence of macromolecular crowding and macromolecular confinement on biochemical reactions in physiological media*, J. Biol. Chem. **276** (2001) 10577–10580.
- [115] C. Chen, F. Loe, A. Blocki, Y. Peng, M. Raghunath, *Applying macromolecular crowding to enhance extracellular matrix deposition and its remodeling in vitro for tissue engineering and cell-based therapies.*, Adv. Drug Delivery Rev. **63** (2011) 277–290.

-
- [116] M. C. Konopka, I. a. Shkel, S. Cayley, M. T. Record, J. C. Weisshaar, *Crowding and confinement effects on protein diffusion in vivo.*, J. Bacteriol. **188** (2006) 6115–6123.
- [117] K. Richter, M. Nessling, P. Lichter, *Experimental evidence for the influence of molecular crowding on nuclear architecture.*, J. Cell Sci. **120** (2007) 1673–1680.
- [118] S. Qin, D. D. L. Minh, J. A. McCammon, H.-X. Zhou, *Method to Predict Crowding Effects by Postprocessing Molecular Dynamics Trajectories: Application to the Flap Dynamics of HIV-1 Protease*, J. Phys. Chem. Lett. **1** (2009) 107–110.
- [119] A. Kinjo, S. Takada, *Effects of macromolecular crowding on protein folding and aggregation studied by density functional theory: Dynamics*, Phys. Rev. E **66** (2002) 051902.
- [120] F. Ricci, R. Y. Lai, A. J. Heeger, K. W. Plaxco, J. J. Sumner, *Effect of molecular crowding on the response of an electrochemical DNA sensor.*, Langmuir **23** (2007) 6827–6834.
- [121] M. Horton, F. Höfling, J. Rädler, T. Franosch, K. Bamberg, F. Weysser, A. Puertas, M. Fuchs, T. Voigtmann, Y. Fomin, Others, *Development of anomalous diffusion among crowding proteins*, Soft Matter **6** (2010) 2648–2656.
- [122] A. P. Minton, G. C. Colclasure, J. C. Parker, *Model for the role of macromolecular crowding in regulation of cellular volume.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **89** (1992) 10504–10506.
- [123] M. Agrawal, S. B. Santra, R. Anand, R. Swaminathan, *Effect of macromolecular crowding on the rate of diffusion-limited enzymatic reaction*, Pramana **71** (2009) 359–368.
- [124] S. B. Zimmerman, A. P. Minton, *Macromolecular crowding: biochemical, biophysical, and physiological consequences.*, Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. **22** (1993) 27–65.
- [125] R. Ellis, *Macromolecular crowding: obvious but underappreciated*, Trends Biochem. Sci. **26** (2001) 597–604.
- [126] D. Hall, *Macromolecular crowding: qualitative and semiquantitative successes, quantitative challenges*, Biochim. Biophys. Acta, Proteins Proteomics **1649** (2003) 127–139.
- [127] M. Cheung, D. Klimov, D. Thirumalai, *Molecular crowding enhances native state stability and refolding rates of globular proteins*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **102** (2005) 4753–4758.
- [128] K. Takahashi, S. Arjunan, M. Tomita, *Space in systems biology of signaling pathways—towards intracellular molecular crowding in silico*, FEBS Lett. **579** (2005) 1783–1788.
- [129] R. J. Ellis, *Macromolecular crowding: an important but neglected aspect of the intracellular environment.*, Curr. Opin. Struct. Biol. **11** (2001) 114–119.
- [130] J. Schmit, E. Kamber, J. Kondev, *Lattice model of diffusion-limited bimolecular chemical reactions in confined environments*, Phys. Rev. Lett. **102** (2009) 218302.
- [131] T. Vöpel, G. I. Makhatadze, *Enzyme activity in the crowded milieu.*, Plos One **7** (2012) e39418.

-
- [132] A. P. Minton, *How can biochemical reactions within cells differ from those in test tubes?*, J. Cell Sci. **119** (2006) 2863–2869.
- [133] T. Turner, S. Schnell, K. Burrage, *Stochastic approaches for modelling in vivo reactions*, Comput. Biol. Chem. **28** (2004) 165–178.
- [134] J. J. Sieber, K. I. Willig, C. Kutzner, C. Gerding-Reimers, B. Harke, G. Donnert, B. Rammner, C. Eggeling, S. W. Hell, H. Grubmüller, T. Lang, *Anatomy and dynamics of a supramolecular membrane protein cluster.*, Science **317** (2007) 1072–1076.
- [135] H.-X. Zhou, *Protein folding and binding in confined spaces and in crowded solutions.*, J. Mol. Recognit. **17** (2004) 368–375.
- [136] M. T. Klann, A. Lapin, M. Reuss, *Stochastic simulation of signal transduction: impact of the cellular architecture on diffusion.*, Biophys. J. **96** (2009) 5122–5129.
- [137] P. D. Calvert, V. I. Govardovskii, N. Krasnoperova, R. E. Anderson, J. Lem, C. L. Makino, *Membrane protein diffusion sets the speed of rod phototransduction.*, Nature **411** (2001) 90–94.
- [138] R. Grima, S. Schnell, *A Mesoscopic Simulation Approach for Modeling Intracellular Reactions*, J. Stat. Phys. **128** (2006) 139–164.
- [139] F. Daumas, N. Destainville, C. Millot, A. Lopez, D. Dean, L. Salomé, *Confined diffusion without fences of a g-protein-coupled receptor as revealed by single particle tracking.*, Biophys. J. **84** (2003) 356–366.
- [140] D. A. White, A. K. Buell, T. P. J. Knowles, M. E. Welland, C. M. Dobson, *Protein aggregation in crowded environments.*, J. Am. Chem. Soc. **132** (2010) 5170–5175.
- [141] S. Y. Bhide, S. Yashonath, *Types of dependence of self-diffusivity on sorbate concentration in parameter space: a two-dimensional lattice gas study*, J. Phys. Chem. B **104** (2000) 2607–2612.
- [142] S. Fedotov, *Subdiffusion, chemotaxis, and anomalous aggregation*, Phys. Rev. E **83** (2011) 021110.
- [143] D. M. Chipman, *Kinetic analysis of the reaction of lysozyme with oligosaccharides from bacterial cell walls*, Biochemistry **10** (1971) 1714–1722.
- [144] S. Nagarajan, D. Amir, A. Grupi, D. P. Goldenberg, A. P. Minton, E. Haas, *Modulation of functionally significant conformational equilibria in adenylate kinase by high concentrations of trimethylamine oxide attributed to volume exclusion.*, Biophys. J. **100** (2011) 2991–2999.
- [145] K. Aoki, M. Yamada, K. Kunida, S. Yasuda, M. Matsuda, *Processive phosphorylation of ERK MAP kinase in mammalian cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **108** (2011) 12675–12680.
- [146] F. Takagi, N. Koga, S. Takada, *How protein thermodynamics and folding mechanisms are altered by the chaperonin cage: molecular simulations.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.

- 100** (2003) 11367–11372.
- [147] T. Fujiwara, K. Ritchie, H. Murakoshi, K. Jacobson, A. Kusumi, *Phospholipids undergo hop diffusion in compartmentalized cell membrane.*, J. Cell Biol. **157** (2002) 1071–1081.
- [148] A. Kusumi, Y. Sako, M. Yamamoto, *Confined lateral diffusion of membrane receptors as studied by single particle tracking (nanovid microscopy). Effects of calcium-induced differentiation in cultured epithelial cells*, Biophys. J. **65** (1993) 2021–2040.
- [149] C. Nakada, K. Ritchie, Y. Oba, M. Nakamura, Y. Hotta, R. Iino, R. S. Kasai, K. Yamaguchi, T. Fujiwara, A. Kusumi, *Accumulation of anchored proteins forms membrane diffusion barriers during neuronal polarization.*, Nat. Cell Biol. **5** (2003) 626–632.
- [150] K. Suzuki, K. Ritchie, E. Kajikawa, T. Fujiwara, A. Kusumi, *Rapid hop diffusion of a G-protein-coupled receptor in the plasma membrane as revealed by single-molecule techniques.*, Biophys. J. **88** (2005) 3659–3680.
- [151] D. Helbing, *Traffic and related self-driven many-particle systems*, Rev. of Modern Phys. **73** (2001) 1067–1139.
- [152] W. Dahui, W. Ziqiang, F. Ying, *Hysteresis phenomena of the intelligent driver model for traffic flow*, Phys. Rev. E **76** (2007) 2–8.
- [153] C. Burstedde, K. Klauck, A. Schadschneider, J. Zittartz, *Simulation of pedestrian dynamics using a two-dimensional cellular automaton*, Physica A **295** (2001) 507–525.
- [154] H. Kuang, X. Li, T. Song, S. Dai, *Analysis of pedestrian dynamics in counter flow via an extended lattice gas model*, Phys. Rev. E **78** (2008) 1–9.
- [155] A. Awazu, *Cellular automaton rule 184++C. A simple model for the complex dynamics of various particles flow*, Phys. Lett. A **261** (1999) 309–315.
- [156] P. M. Reis, R. Ingale, M. Shattuck, *Crystallization of a quasi-two-dimensional granular fluid*, Phys. Rev. Lett. **96** (2006) 258001.
- [157] J. Stavans, *Axial Segregation of Powders in a Horizontal Rotating Tube*, J. Stat. Phys. **93** (1998) 467–475.
- [158] F. Krzyżewski, M. A. Załuska-Kotur, *Segregation in a noninteracting binary mixture*, Phys. Rev. E **77** (2008) 31502.
- [159] P. M. Reis, R. Ingale, M. Shattuck, *Forcing independent velocity distributions in an experimental granular fluid*, Phys. Rev. E **75** (2007) 51311.
- [160] A. Lipowski, M. Droz, *Urn model of separation of sand*, Phys. Rev. E **65** (2002) 31307.
- [161] A. Wysocki, C. P. Royall, R. G. Winkler, G. Gompper, H. Tanaka, A. Blaaderen, H. Löwen, *Direct observation of hydrodynamic instabilities in a driven non-uniform colloidal dispersion*, Soft Matter **5** (2009) 1340–1344.
- [162] M. Alam, A. Khalili, *Instabilities and patterns in horizontally oscillating particulate suspension*, Phys. Rev. E **77** (2008) 041305.
- [163] E. Nishida, Y. Gotoh, *The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduc-*

- tion pathways.*, Trends Biochem. Sci. **18** (1993) 128–131.
- [164] M. Saitoh, H. Nishitoh, M. Fujii, K. Takeda, K. Tobiume, Y. Sawada, M. Kawabata, K. Miyazono, H. Ichijo, *Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1.*, EMBO J. **17** (1998) 2596–2606.
- [165] A. A. Butler, S. Yakar, I. H. Gewolb, M. Karas, Y. Okubo, D. LeRoith, *Insulin-like growth factor-I receptor signal transduction: at the interface between physiology and cell biology.*, Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. **121** (1998) 19–26.
- [166] Z. Chen, T. B. Gibson, F. Robinson, L. Silvestro, G. Pearson, B.-e. Xu, A. Wright, C. Vanderbilt, M. H. Cobb, *MAP Kinases*, Chem. Rev. **101** (2001) 2449–2476.
- [167] L. Chang, M. Karin, *Mammalian MAP kinase signalling cascades.*, Nature **410** (2001) 37–40.
- [168] M. Qi, E. A. Elion, *MAP kinase pathways.*, J. Cell Sci. **118** (2005) 3569–3572.
- [169] A. P. Minton, *Analysis of membrane binding equilibria of peripheral proteins: allowance for excluded area of bound protein.*, Anal. Biochem. **397** (2010) 247–249.
- [170] C. Fernández, A. P. Minton, *Effect of nonadditive repulsive intermolecular interactions on the light scattering of concentrated protein-osmolyte mixtures.*, J. Phys. Chem. B **115** (2011) 1289–1293.
- [171] J. Lin, A. Harding, E. Giurisato, A. S. Shaw, *KSR1 modulates the sensitivity of mitogen-activated protein kinase pathway activation in T cells without altering fundamental system outputs.*, Mol. Cell. Biol. **29** (2009) 2082–2091.
- [172] Y. Lill, K. L. Martinez, M. A. Lill, B. H. Meyer, H. Vogel, B. Hecht, *Kinetics of the initial steps of G protein-coupled receptor-mediated cellular signaling revealed by single-molecule imaging.*, ChemPhysChem **6** (2005) 1633–1640.
- [173] S. Matsuoka, T. Shibata, M. Ueda, *Statistical analysis of lateral diffusion and multistate kinetics in single-molecule imaging.*, Biophys. J. **97** (2009) 1115–1124.
- [174] Y. Miyanaga, S. Matsuoka, T. Yanagida, M. Ueda, *Stochastic signal inputs for chemotactic response in Dictyostelium cells revealed by single molecule imaging techniques.*, Bio. Syst. **88** (2007) 251–260.
- [175] S. Matsuoka, M. Iijima, T. M. Watanabe, H. Kuwayama, T. Yanagida, P. N. Devreotes, M. Ueda, *Single-molecule analysis of chemoattractant-stimulated membrane recruitment of a PH-domain-containing protein.*, J. Cell Sci. **119** (2006) 1071–1079.
- [176] M. J. Saxton, K. Jacobson, *Single-particle tracking: applications to membrane dynamics.*, Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. **26** (1997) 373–399.
- [177] G. I. Mashanov, T. A. Nenasheva, M. Peckham, J. E. Molloy, *Cell biochemistry studied by single-molecule imaging.*, Biochem. Soc. Trans. **34** (2006) 983–988.
- [178] A. G. Gilman, *G proteins: transducers of receptor-generated signals.*, Annu. Rev. Biochem. **56** (1987) 615–649.

-
- [179] N. Wettschureck, S. Offermanns, *Mammalian G proteins and their cell type specific functions*, *Physiol. Rev.* (2005) 1159–1204.
- [180] A. C. Dreux, D. J. Lamb, H. Modjtahedi, G. A. A. Ferns, *The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: their putative role in atherogenesis.*, *Atherosclerosis* **186** (2006) 38–53.
- [181] R. W. C. Wong, L. Guillaud, *The role of epidermal growth factor and its receptors in mammalian CNS.*, *Cytokine Growth Factor Rev.* **15** (2004) 147–156.
- [182] W. X. Schulze, L. Deng, M. Mann, *Phosphotyrosine interactome of the ErbB-receptor kinase family.*, *Mol. Sys. Biol.* **1** (2005) 2005.0008.
- [183] Y. Miyanaga, M. Ueda, *Cell Signaling Reactions*, Springer Netherlands, Dordrecht, 2011.
- [184] P. M. Janssens, P. J. Van Haastert, *Molecular basis of transmembrane signal transduction in Dictyostelium discoideum.*, *Microbiol. Rev.* **51** (1987) 396–418.
- [185] S. P. van der Woning, E. J. van Zoelen, *Quantification of ErbB3 receptor density on human breast cancer cells, using a stable radio-labeled mutant of NRG1beta.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **378** (2009) 285–289.
- [186] H. Shankaran, H. S. Wiley, H. Resat, *Modeling the effects of HER/ErbB1-3 coexpression on receptor dimerization and biological response.*, *Biophys. J.* **90** (2006) 3993–4009.
- [187] F. Ozcan, P. Klein, M. a. Lemmon, I. Lax, J. Schlessinger, *On the nature of low- and high-affinity EGF receptors on living cells.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **103** (2006) 5735–5740.
- [188] J. L. Macdonald, L. J. Pike, *Heterogeneity in EGF-binding affinities arises from negative cooperativity in an aggregating system.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105** (2008) 112–117.
- [189] D. Bray, M. D. Levin, C. J. Morton-Firth, *Receptor clustering as a cellular mechanism to control sensitivity.*, *Nature* **393** (1998) 85–88.
- [190] A. Ashkenazi, V. Dixit, *Death receptors: signaling and modulation*, *Science* **281** (1998) 1305–1308.

謝辞

本論文の執筆にあたって、様々な機会に議論して頂いた、中田聡教授、楯真一教授、小林亮教授、飯間信准教授、伊藤賢太郎助教他、広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻の方々に御礼を申し上げます。

また、学会・研究会などで、数々の助言、提案、議論をしてくださった、冨樫祐一先生、高橋恒一先生、伊藤伸泰先生、島田尚先生に感謝致します。加えて、本研究に関して、様々な角度から議論をして頂いた、早川尚男先生、佐野雅己先生、柴田達夫先生、菊池誠先生、中原明生先生、高木拓朗先生、末松信彦氏、高城史子氏、観山正道氏、松本茂紀氏、西川正俊氏、西村信一郎氏、参納弓彦氏、河合良介氏、秋山正和氏、江端宏之氏、阿久沢直弘氏、白井伸宙氏と、西森-栗津研究室の皆様、理研柴田研究室の皆様、東京大学伊藤研究室の皆様に感謝致します。

そして、学部4年生の頃から、研究のいろはや、私の未熟な英語も含め、多くのことを教えて下さり、私の研究者としての基礎を築くサポートをして下さった、所属研究室の西森拓教授、栗津暁紀准教授に、心から御礼申し上げます。

最後に、日頃の生活のサポートをしてくれた妻の裕子と、疲れて帰ったときに癒しをくれた娘の里奈に、感謝致します。

本論文の研究は、JSPS 科研費 22・8243 の助成を受けたものです。また、シミュレーションの一部は、東京大学伊藤研及び理研高橋研のクラスターマシンを用いて行われました。

公表論文

1. **“Counter Chemotactic Flow in Quasi-One-Dimensional Path”**
Masashi Fujii, Akinori Awazu and Hiraku Nishimori
Journal of the Physical Society of Japan, **78**, 073801-073804, (2009)
2. **“Saddle-Node Bifurcation for Counter Chemotactic Flow in Quasi-One-Dimensional Path”**
Masashi Fujii, Akinori Awazu and Hiraku Nishimori
Physical Review E, **82**, 015102(R), (2010)
3. **“Segregation Pattern Reorientation of Granular Mixture on Horizontally Oscillating Tray”**
Masashi Fujii, Akinori Awazu and Hiraku Nishimori
Physical Review E, **84**, 041304, (2012)
4. **“Influences of excluded volume of molecules on signaling processes on the biomembrane” (学位取得後掲載)**
Masashi Fujii, Hiraku Nishimori and Akinori Awazu
PLoS One, **8**, e62218, (2013)