研 究 報 告 書

「振動子理論の生物・化学・工学・医療分野への応用」

研究期間: 平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月
研 究 者: 郡 宏

1, 研究のねらい

諸分野に現れる振動子集団ダイナミクスの諸問題に, 位相モデルと呼ばれる数理モデルの理論研究を軸として取り組む. 振動子集団ダイナミクスは, 分野横断的に現れる研究テーマである. 生物では, 概日リズム, ロコモーション, 脳, 心臓, 発生, 粘菌の集団運動などで複雑な振動子集団ダイナミクスが現れ, その動的性質が生存に不可欠な機能や致命的異常(病気)に関連する. また化学においても様々な振動性化学反応系があり, 燃料電池で重要な役割を担うプラチナ金属表面での触媒反応もその一例である. 工学では, ロボットのロコモーションなどリズミカルな運動システムや, モバイル通信系, 都市の信号集団を結合振動子とした系などの大自由度振動子系の統合・制御・最適化問題にブレークスルーが要求されている. これらの例からも明らかなとおり, 振動子集団ダイナミクスの関わる諸問題には, 社会的ニーズの高いものが多い.

振動子集団のダイナミクスの理論研究は, 60年代後半から結果が蓄積されてきており, 数学や物理学の非線形分野で成熟した研究テーマとなっている. 特に日本の研究者は重要な貢献をしてきた. しかしながら, ほとんどの研究者は一般的・抽象的な, あるいは化学反応系のモデル実験系に関する研究にとどまり, 社会的ニーズの高い応用研究に目を向けてこなかった.

近年, 生物学では定量的な時系列をリアルタイムで得る技術が急速に発展しており, そのデータは, 背後に潜む美しい秩序の存在を確信させる. ロボットや通信技術などの工学分野もめざましい発展を見せており, どのような奇抜なアイディアも具現化される期待を我々に抱かせる. 化学分野での新発見は環境問題の救世主になり得る. これらの分野に数学の力が加わるとき, 飛躍的な発展, ブレークスルーが望めることを, 我々, 数学的研究に携わるものは確信している.

世界的にみて, 化学や工学分野では数学との連携がかなりとれている領域がある. しかし, 生物・医学(wet)に関してはまだ手探りの状況であり, もっとも挑戦しがいのある分野である. 本研究課題ではこれを達成することに重点を置く.

2, 研究成果

(2−1)体内時計の数理モデル化と数値解析(Nature Communications, 2011)

生物の概日リズム(約24時間の体内時計)は遺伝子の制御ネットワークによって作られているが, その全貌はまだ明らかになっておらず, 分子生物学的な研究が現在も精力的に行われている. そのような中, 京都大学薬学部のグループが, マウスを用いた研究で, 概日リズムの周期を決める新たな制御因子を発見し, これが, 特定の細胞にのみ存在し, その結果その細胞も振動周期を24時間よりも短くすることを突き止めた. またこの制御因子が, 体内時計の中枢である視交叉上核の特定部分に局在することによって, 空間的位相勾配(波)を作ることも見いだした. 私はこの制御因子に, 実際に周期を短くする作用があることと, 制御因子のない細胞との結合系に位相勾配が現れることを, 数理モデルを構築することによって確認し(図1), 共同研究として発表した.

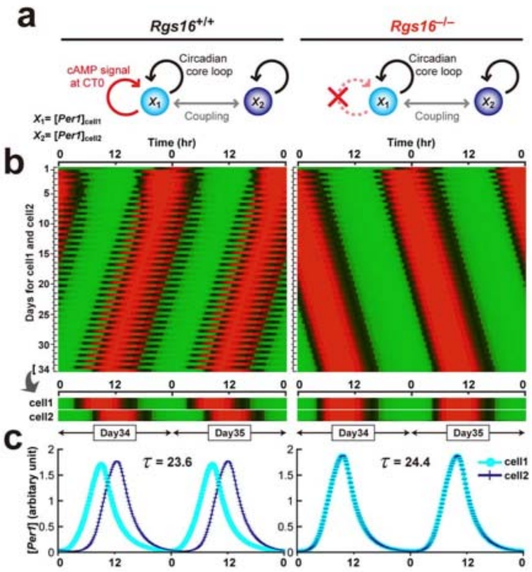

図1：構築した数理モデルの数値シミュレーション結果．体内時計を生成する遺伝子制御ネットワークを数理モデル化した．実験的に観測されてた現象が再現されることを確認した．

（2−2）化学反応系に現れる特異な現象の数学的説明 (Physica D, 2010)

生命現象には体内時計や拍動といった様々な種類の生物リズムが現れるが，それは細胞内における化学反応によって作られている．また，燃料電池など，現代の科学技術で不可欠な役割を果たす触媒反応においても，触媒表面では複雑な振動現象が現れることがあり，その理解や制御は実用上極めて重要である．実験室で行える化学反応系にも振動性の反応は多数存在し，生命現象のモデルとして，あるいは，工業的な応用という観点から研究されている．

共同研究を行っているバージニア大学の化学工学分野のグループが，振動性化学反応素子の集団で特異な集団挙動を発見した．これは，同期して振動している素子に，電気的な刺激を与えることによって同期を一時的に破壊する実験であるが，非同期状態から同期状態への遷移過程でクラスタ化と呼ばれる特殊な集団状態を経由することを観察した（図2）．そのような遷移がなぜ可能であるかを説明するために，化学反応の振動現象を記述する抽象的な数理モデルを提案し，数学的な構造について議論した（図3）．

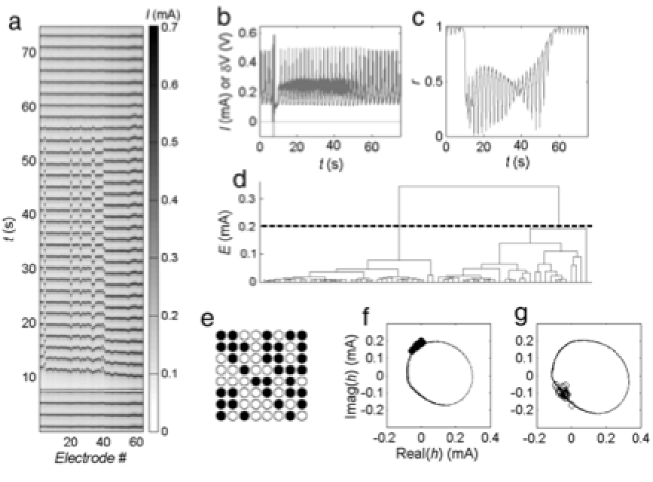

図2：実験結果．a: 非同期状態からクラスタ状態を得て同期状態に変化する様子がみられる．f, g: クラスタ化しているときの，それぞれのクラスタの状態のスナップショット．

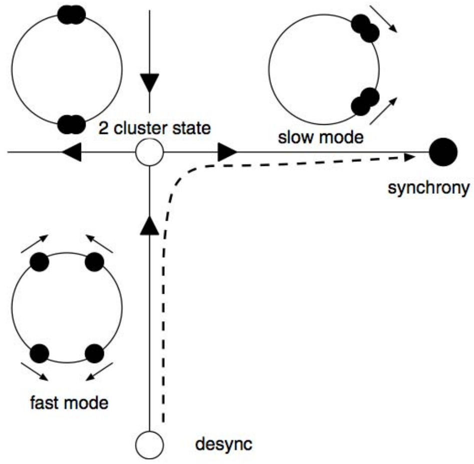

図3：提案したモデルにおけるクラスタ機構の構造．タイムスケールの違うマニフォールドに沿った運動によって，クラスタ化する．

（2−3）振動の規則性への独立ノイズの影響とネットワークの効果 （New J. Physics, 2010; J. Theoretical Biology, 2012）

（背景）生物には様々なペースメーカー組織があり、これらは振動性のダイナミクスを持つ細胞の集団が構成している。たとえば、心臓の拍動を作り出す同房結節、ほ乳類概日リズムの主時計である視交叉上核、電気魚のペースメーカー神経核などが挙げられる。これらの組織は、活動のタイミングの決定やセンサーなど、生物機能において中心的な役割を果たしている。

一般に、細胞ダイナミクスは、細胞内の化学反応過程に起因する揺らぎを伴う。細胞における振動も揺らぎ、その結果、振動の精確性が低下する。そのような中で、種々のペースメーカー組織がきわめて正確なリズムを刻むことが観測されている．正確なリズムは生物時計の機能として不可欠であり，ゆらぎを抑える機構が生物リズムに備わっていると考えられる。

振動の精確性は、振動と振動の間の時間分布の広がりの程度（標準偏差）で定義することができる。例えば、心筋細胞の場合では、拍動間隔の分布である。振動の精確性についての、Clay と DeHaan による重要な実験研究について簡単に紹介する(1979, Biophys. J.)。Clay らは、心筋細胞の分離培養系を用い、1 細胞から 100 細胞程度までのクラスタを作った。そして、拍動間隔の精確性が、クラスタを構成する細胞数にどのように依存するかを調べ、細胞数とともに振動がより精確になり、標準偏差がだいたい$1/\sqrt{N}$に従って減少していくことを発見した。$1/\sqrt{N}$則は独立な乱数を平均化したときに現れる基本法則（中心極限定理）としてよく知られる。この法則は、結合する振動子集団には当然適用できないのだが、心筋細胞の実験結果は，類似の法則が振動子集団の精確性にも存在することを示唆する．そうだとすれば$1/\sqrt{N}$的振る舞いは、数学的にはどのような機構で現れ，また，どの程度一般的に成立するかを明らかにすべきである．

（研究方法と結果） 任意のネットワークで結合する位相振動子集団を考え，振動のゆらぎとネットワークの関係を明らかにした．使用したモデルは次式である．

$$\dot{\phi}_i = \omega + \frac{\kappa}{N}\sum_{j=1}^{N} A_{ij} f(\phi_j - \phi_i) + \sqrt{D}\xi_i(t) \tag{1.1}$$

ここで$\phi_i(t)$は振動子i $(1 \le i \le N)$の位相，ωは固有振動数，$A = \{A_{ij}\}$は隣接行列（定数）、そして$\xi_i(t)$は独立な白色ガウスノイズ，Dはノイズ強度である。この微分方程式を以下の状況に限定することにより解析する．まず，ノイズがないときにはすべての振動子の位相がそろう位相同期状態が得られることを仮定する．次にノイズが十分弱いとし，方程式を位相同期状態の周りで線形化する．線形化された方程式から平均的な振動周期$\tau = 2\pi/\omega$にわたる位相拡散$\mathrm{var}[\phi_i(t+\tau) - \phi_i(t)] = \mu_i D\tau$を算出した．ここで$\mu_i$はノイズの減衰程度を表す指数で次のように表される．

$$\mu_i = \frac{(\boldsymbol{v}^{(1)} \cdot \boldsymbol{v}^{(1)})}{N} + \sum_{m,n\ (m+n>2)}^{N} \frac{2 - e^{-\kappa\lambda_m\tau} - e^{-\kappa\lambda_n\tau}}{\kappa(\lambda_m + \lambda_n)\tau}(\boldsymbol{v}^{(m)} \cdot \boldsymbol{v}^{(n)}) u_i^{(m)} u_i^{(n)} \tag{1.2}$$

ここで$\lambda_m, \boldsymbol{u}^{(m)} = \{u_i^{(m)}\}, \boldsymbol{v}^{(m)}$はそれぞれ線形化行列（ヤコビアン）の固有値，右固有ベクトル，左固有ベクトルである．固有値は，我々のモデルの回転対称性と，同期状態の安定性の仮定とから$0 = \lambda_1 \le \mathrm{Re}\,\lambda_2 \le \ldots \le \mathrm{Re}\,\lambda_N$を満たす．ゼロ固有値に対応する右ベクトルは$\boldsymbol{u}^{(1)} = (1, \ldots, 1)/\sqrt{N}$としている．

ノイズが弱いときには，振動周期の標準偏差SDが$\sqrt{\mu_i}$に比例することが，現在考えているモデルの特殊なケースについて示せる．数値シミュレーションによって，この比例関係がよい近似になっていることを様々なケースについて確かめた．したがって(1.2)によって振動の正確性が特徴付けられる．

まずヤコビアンが対称行列である場合を考える．これは隣接行列Aが対称行列であるときに得られる．このとき(1.2)は

$$\mu_i = \frac{1}{N} + \sum_{m=2}^{N} \frac{1 - e^{-\kappa\lambda_m\tau}}{\kappa\lambda_m\tau}\left\{u_i^{(m)}\right\}^2 \tag{1.3}$$

に簡略化され，さらにμ_iのネットワーク全体に対する平均値は

$$\langle \mu_i \rangle = \frac{1}{N} + \sum_{m=2}^{N} \frac{1 - e^{-\kappa\lambda_m\tau}}{\kappa\lambda_m\tau} \tag{1.4}$$

であることが示せる．例としてサイズNのリング状のネットワークに対して(1.4)を図4にプロットした．SDは，小さなNに対しては$1/\sqrt{N}$に比例して減衰することと，$N \to \infty$ではある値に収束する様子が確認できる．つまり，クロスオーバーが存在する．また，収束値は結合強度κとともに減衰しており，$1/\sqrt{N}$で減衰する領域は，より大きな結合強度でより広がる．

より一般的な考察をする．(1.4)を見ると，小さなNに対しては右辺第１項が支配的で，SDのN

依存性は$1/\sqrt{N}$である．しかし，大きなNでは右辺第2項が支配的になる．リングネットワークの場合には第2項が$N\to\infty$で収束することと，この収束値(μ_∞とする)が結合強度κとともに減少することが示せる．これらの性質は，完全グラフや各種のランダムグラフでも共有されていることがさらに示せる．

次にヤコビアンが非対称行列な場合を考える．この場合は(1.2)を考える必要があり複雑である．ここでは，$N\to\infty$でスペクトルギャップが存在する（つまり$\mathrm{Re}\,\lambda_2>0$）場合に限定し，さらに大きな結合強度を考える．すると，右辺第2項は無視できるので，ゆらぎの減衰は左ゼロ固有ベクトルのノルム$\sigma\equiv\sqrt{\boldsymbol{v}^{(1)}\cdot\boldsymbol{v}^{(1)}}$によって特徴づけられる．対称行列では$\sigma=1$であり，このため$1/\sqrt{N}$の減衰が得られたが，一般の非対称行列に対しては$\sigma\geq 1/\sqrt{N}$を証明できた．つまり，非対称行列の場合は対称行列のときに比べ，ノイズの減衰が一般に弱い．これは，対称行列では民主的にダイナミクスが平均化されるのに対し，非対称行列では一部の振動子が強い影響も持つことがあり，それらのもつゆらぎに支配されるためである．

興味深い例として，各ノードの出次数kの分布が$P(k)\propto k^{-\gamma}$にしたがう，有向スケールフリーネットワークを考える．このとき，いくつかの近似を用いることにより，$\sigma=1\ (\gamma<2),\ N^{-1+(\gamma-1)^{-1}}\ (2\leq\gamma<3),\ N^{-1/2}\ (\gamma>3)$ を得る（図5の実線）．図5の記号は数値的に左固有ベクトルを計算することによってσのN依存性を計算したものであり，計算結果が正しいことが確認できた．

以上の結果をまとめると，SD は必ずしも$1/\sqrt{N}$のように減衰するわけでなく，クロスオーバーが一般的に存在し，また$1/N^{\beta}(0\leq\beta\leq 1/2)$のように減衰することもあることが示された．

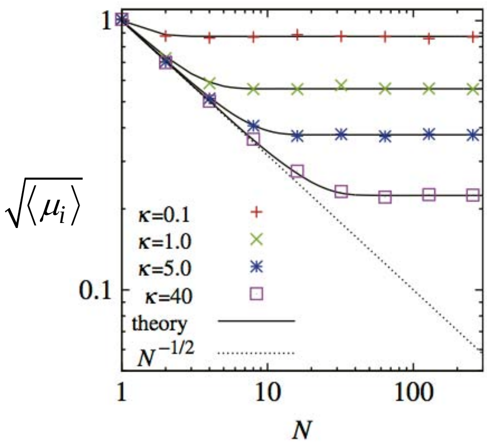

図4：振動周期ゆらぎの大きさのネットワークサイズ依存性．リングネットワーク．実線：理論．記号：数値シミュレーション．

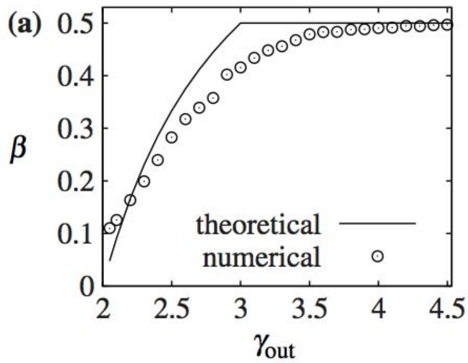

図5：ゆらぎの減衰のべきと，スケールフリーネットワークの度数分布のべきの関係．

(2-4)共通ノイズの同期に対する影響 (Physical Review E (Rapid Communications), 2010)

(背景)

現実の系では，振動子には様々なノイズが作用する．ノイズは独立ノイズと共通ノイズに大別される．独立ノイズは，熱揺らぎや分子数の揺らぎなどの各振動子が内包するノイズである(2-1)で考えたものがこれにあたる．共通ノイズは環境の温度変化など，系全体に共通に作用するノイズである．共通ノイズは様々な系に存在する基本的なノイズであり，その効果を調べることは重要である．先行研究として，2 つの結合していない位相振動子に対する共通ノイズの効果が調べられており，2 つの振動子が必ず同期することが解析的に示されている．結合する振動子集団に対する共通ノイズの効果については解析的な研究がない．そこで，結合振動子において共通ノイズが同期に与える影響を研究した．

(研究方法と結果)

異なる固有振動数を持つ振動子集団が大域的に相互作用し，またすべての振動子が共通のノイズを受けている次の系を考えた．

$$\dot{\phi}_i = \omega_i + \frac{K}{N}\sum_{j=1}^{N}\sin(\phi_j - \phi_i) + \sqrt{D}\xi(t) \tag{1.5}$$

ここで ω_i は各振動子の固有振動数で，ローレンチィアン分布にしたがうとする．また $\xi(t)$ は白色ガウスノイズで，(2-2)の研究と異なり，すべての振動子に共通に作用することに注意する．このモデルを以下の手順で解析した．(i) $N \to \infty$ とし Ott-Antonsen ansatz を適用する．(ii)対応する Fokker-Planck 方程式を導出する．(iii)弱結合を仮定し平均化近似を行う．(iv)同期度を表すオーダーパラメタの最頻値 $A_{\max}$ を求める．これにより

$$A_{\max} = \begin{cases} 0 & (K + D < 2) \\ (K + D - 2)/K + D & (K + D \geq 2) \end{cases} \tag{1.6}$$

を得た(図6の線)．ノイズによって，同期のオンセットがより小さな結合強度で起こることが示された．つまり，共通ノイズは同期を促進する．図6にはモデルを直接数値シミュレーションした結果もプロットしているが，解析的な計算結果が正しいことが確認できる．

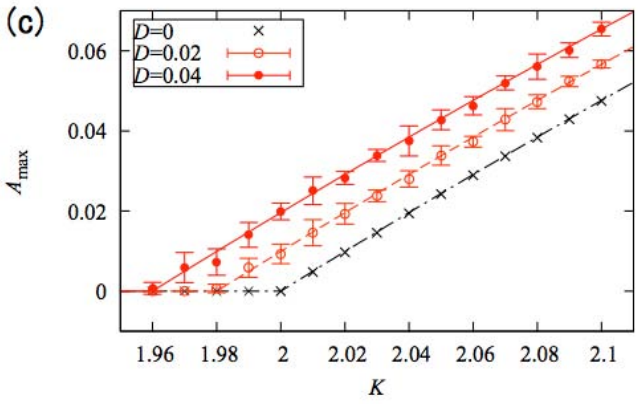

図6：秩序度の最頻値と結合強度の関係．共通ノイズの強度 D が大きいほど，小さな結合強度で秩序化する．線：理論．記号：数値シミュレーション．

(2-5)スモールワールドネットワークにおける同期・非同期転移とカオス（New J. Physics, 2010）

（背景）ネットワーク上のダイナミクスはネットワーク構造に強く影響を受ける．研究(2-1)では，振動の揺らぎの大きさという量的な変化とネットワーク構造の関係を取り扱ったが，秩序状態が転移するような質的な変化もありえる．この研究では，できる限り簡単な設定のもと，ネットワーク構造を特徴づけるパラメタとともに，秩序状態がどのように転移するか，その分岐構造を調べた．本研究は諸分野との連携研究を強く意識したものではなく，ネットワーク構造の効果に対する数学的興味に基づく研究である．

（方法と結果）

次のモデルを考えた．

$$\dot{\phi}_i = \omega + \sum_{j=1}^{N} A_{ij} \left(\sin(\phi_j - \phi_i + \alpha) - \sin\alpha \right)$$

ここで隣接行列 $A = \{A_{ij}\}$ としてノード数 N のリングにランダムショートカットを σN 本加えた，Watts-Strogatz ネットワークを考える．σ はショートカット密度で，これが 1 程度のとき，スモールワールドネットワークと呼ばれる．図4は $N = 400$ としたときの数値シミュレーション結果から得られた相図である．ここで R は蔵本秩序パラメタで，$R = 1$ は全振動子が位相同期した状態を，$R = 0$ は位相がばらばらになっている非同期状態を表す．図7から，同期状態と非同期状態の間をシャープに転移することが確認できる．この転移がショートカット密度を変化させることによって得られることに注意する．つまり，ネットワーク構造によって，ダイナミクスの質的状態が変化する．次にこの転移についてより詳しく調べるために，制御の手法を用いて秩序パラメタの分岐図を作成した（図8）．同期・非同期転移が集団状態の分岐によって理解されることが明確に示された．

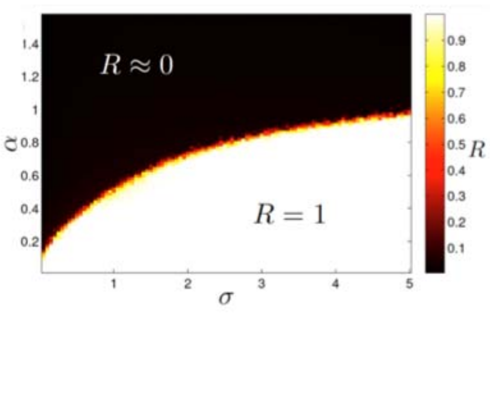

図7：スモールワールドネットークにおける相図．同期状態 $(R=1)$ から非同期状態($R \approx 1$)にシャープに転移する．

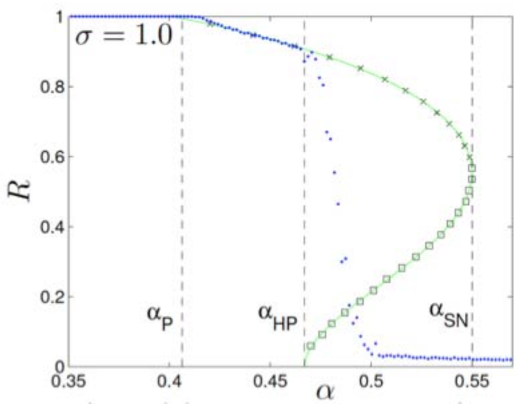

図８：秩序パラメタの分岐図．同期・非同期転移は複雑な分岐によって引き起こされている．

3，今後の展開

・　振動ゆらぎの理論の実験検証

研究(2-3)の理論を実験的に検証するため，心筋細胞をつかった実験を共同研究者と進めている．特にクロスオーバーの存在が理論的に予言できたので，これを実験的に示す．これが完成すれば，理論の妥当性を示すのみでなく，ペースメーカー組織の設計原理にも踏み込んだ研究とすることができ，生物学的にも重要な貢献となると期待している．

・　振動ゆらぎの理論のナノサイエンスへの応用

ナノサイエンスは現在の科学の大きなテーマである．現在様々なナノ・デバイスやナノ・ロボットの作成が試みられているが，ナノ・クロック，つまりナノスケールの時計の需要が必ずあると考えている．クロックは，複数のデバイスやロボットの情報を統合するために必要であろう．また，時計自体も時間医療などで活用できるかもしれない．ナノスケールの時計を作るにあたり，大きな障害になると予想されるのが，熱ゆらぎや量子ゆらぎといった各種のノイズである．このノイズを抑えるために，研究(2-3)で取り扱った集団の効果を使うことが考えられる．今後の展開として期待できる．

・　体内時計の研究者との共同研究の発展

体内時計は，生物学の中でも理論的研究の活躍が特に期待できる研究テーマである．さきがけ研究期間に体内時計の研究を行ういくつかのグループと交流し，共同研究の立ち上げを模索した．その１つの成果が(2-1) であった．他にも現在進行中の研究があり，これを積極的に推進していきたい．

4，自己評価

まず，重要な目標であった諸分野との協働に全力で取り組んだ．特に，生物実験に関する共同研究をハイインパクト・ジャーナル(Nature Communications)から出版できたことが評価できる．この共同研究における私の役割は分子生物学的発見のサポートであり，数学を用いてブレークスルーを探求するという本領域の目標に照らし合わせるとまだまだ物足りない．しかし，生物実験の研究者達の信頼を得ることができ，また，頻繁に議論を行ったため，共同研究者達の数学的アプローチに対する理解が深まっている．今後の協働はかなりスムーズになるであろう．これを土台に，今後は数学的研究が主導する協同を目指していきたい．

また応用研究をにらんだ数学的研究としては上述の(2-3)を評価したい．この研究は，ノイズの低減に対する集団効果という生物学で古くから知られていた問題に取り組んだ．クロスオーバーと$1/\sqrt{N}$則の現れる条件を初めて明らかにできた．この理論は弱結合弱ノイズを仮定することにより解析的な結果を得られた．その適用範囲が広いことは数値的に確かめた．また，任意のネットワークを取り扱える点において，先行研究から大きく発展している．今後，ノイズに対する集団の影響を考える上で，重要な基礎理論として活用されると期待している．

これらの成果を得るに当たり，博士号を持つ研究補助者を雇用できたことが大変に役立った．十分な能力をもつ補助者のおかげで，私一人ではとうていできない質と量の研究が行えた．さきがけの制度に心より感謝している．

また，諸分野に数学研究の重要性を伝えることを，このさきがけ研究の中で取り組んだ．生物

分野の学生や研究者に対するチュートリアルを行った（定量生物学会で2回，生物の夏の学校で1回，そのほかグループセミナーなど）．生物学の国際会議における研究発表においてもチュートリアル的な要素を取り入れるなどの工夫を行ってきた．またアウトリーチ活動にも多数取り組んだ（「さきがけキャラバン」での講演，サイエンス・イベント「にんげんセルオートマトン」の企画など）．今後も地道に取り組んでいきたい．

5，研究総括の見解

生命系、医学系の協働研究者との分野横断的研究を振動子集団モデルを仲介として多彩な活動を展開したことは大いに評価できる。とくにノイズ低減の集団効果における数学的考察も興味深く、その双方向性への努力も評価したい。

一方で本人の自己評価にもあるように、数学、あるいは数理モデルが主導するところまでには到達していない。しかしその自覚の下で今後の発展の伸びしろは大きいであろう。また様々なアウトリーチ活動における積極的姿勢も評価したい。

6，主な研究成果リスト

（1）論文（原著論文）発表

1. H. Kori, Y. Kawamura, N. Masuda: "Structure of Cell Networks Critically Determines Oscillation Regularity", J. Theoretical Biology (2011) (in press)
2. Doi M, et al.: "Circadian regulation of intracellular G-protein signalling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus", Nature Communications 2, 327 (2011)
3. N. Masuda, Y. Kawamura, H. Kori: "Collective fluctuations in networks of noisy components", New Journal of Physics 12, 093007 (2010)
4. R. Tonjes, N. Masuda, H. Kori: "Synchronization transition of identical phase oscillators in a directed small-world network", Chaos 20, 033108 (2010)
5. K.H. Nagai, H. Kori: "Noise-induced synchronization of a large population of globally coupled nonidentical oscillators", Physical Review E 81, 065202(R) (2010) 6. Y. Zhai, I. Z. Kiss, H. Kori, J. L. Hudson: "Desynchronization and clustering with pulse stimulations of coupled electrochemical relaxation oscillators", Physica D 239, pp. 848-856 (2010)

（2）特許出願

該当なし．

（3）その他の成果（主要な学会発表、受賞、著作物等）

[主要な学会発表]

- 2011 SIAM Conference on Dynamical Systems, Snowbird, USA, May 21-26 (2011), "Collective Enhancement of Temporal Precision in Networks of Noisy Oscillators"（招待講演）
- XXX Dynamics Days Europe 2010, Bristol, United of Kingdom, September 6-10 (2010), "Collective phase diffusion and temporal precision in networks of noisy oscillators"

- XI. Congress of the European Biological Rhythms Society, Strasbourg, France, August 22-28 (2009), "Effects of intercellular communication on the entrainment to time cues" （招待講演）

［受賞］ 第 3 回（2009 年）日本物理学会若手奨励賞受賞

［著作］ 郡宏、森田喜久：「生物リズムと力学系」共立出版 （2011）