

生命の非平衡力学研究

九州大学 水野大介

背景

生命は、物理法則に従う“物質”からなる。したがって、「生命とは何か？」との問いに、構成物質のみに着目して答えを見出すことはできない。むしろ、生命を宿すために必要不可欠な何らかの「過程」が生命の根源である。こうした見地から、生命の最小構成要素である細胞の要件は、多くの場合、代謝活動・複雑な分画構造・自己複製とされる。他方で我々の観点では、これらの要件はメソスケール(nm~ μ m)の生体高分子機械が集団で営む力学的な過程であり、あるいは、そうした力学的過程によって生み出されて維持される構造である。ここで、生体高分子機械とは、蛋白質・核酸・多糖類・膜構造、およびそれらが自己組織的に形成する複合体であり、以下のよう

に力学的に稼働して個別の機能を果たす。

例えば細胞内における代謝活動や物質生産の多くは酵素蛋白質により触媒されるが、その際に酵素は自らの形態を変化させて活性化エネルギーを調節する(A-1)。形態変化に必要とされる力学的エネルギーは、ATP と呼ばれる高エネルギー分子によって供給されるが、これは F_0F_1 ATP 合成酵素と呼ばれる回転モーターを ATP の加水分解(消費)方向とは逆方向に回転させる際に生産される(A-2)。細胞内の複雑な分画構造(A-3)は、メソスケール(nm~ μ m)の高分子機械が力学的な仕事を行うことで、エントロピー増大の法則に逆らって維持される典型的な散逸構造である。そのために、細胞死とともに不可逆的に失われてしまう。蛋白質合成や自己複製も、各種のモーター蛋白質が駆動することで進行する力学的な過程である。

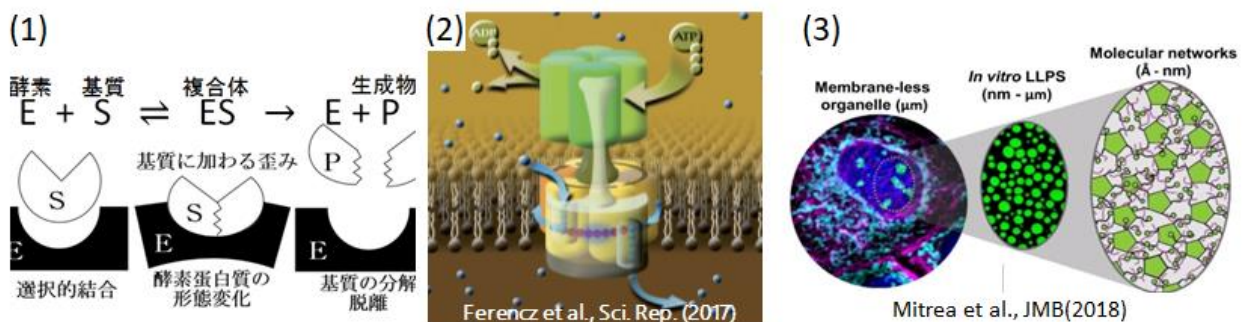


図 A: 細胞内部の生理活動は生体高分子機械が行う力学的過程である。(1) 蛋白質の形態変化を伴う酵素反応 (2) ATP を加水分解して正回転する F_0F_1 ATP 合成酵素 (3) 細胞内の複雑な分画構造

これらの生体高分子機械を単に混ぜ合わせたスープを作製しても、容易に生命は宿らない。細胞内では、これらの生体高分子機械(コロイド・ソフトマターとも呼ばれる)が、1) 複雑な分画構造内部に密に詰め込まれ、2) 互いに強く非線形相互作用せざるを得ない環境下で、3) 代謝活動により力学的な非平衡状態に駆動される。その結果として、微視的・巨視的スケールの間の幅広いメソスケール領域に、多彩かつ複雑な構造とダイナミクスに彩られる非平衡・非線形複雑系が出現する。これが力学的な観点から見た生命の本質である。

我々は、こうした生体高分子機械が形成する非線形・非平衡力学系としての「生命」を力学の観点から理解するために、マイクロレオロジーと呼ばれる手法を用いた実験的研究を推進してきた。マイクロレオロジーとは、試料中に分散させたコロイド粒子の運動(自発揺らぎと外場応答)から、試料の力学系としての情報(力学特性や非平衡系としてのエネルギーの流れ)を求める手法である。用いるメソスケールプローブのサイズに応じて細胞内部の多彩な階層構造に対応する幅広い時間的・空間的領域の力学情報が得られる。殊に、自ら開発した独自のマイクロレオロジー法を用い、生命力学の本質に繋がる以下の3点に着目した研究を行ってきた。

- 1) 代謝によって得られる力学エネルギーにより駆動される生命力学系の“非平衡性”
- 2) 生命を構成する物質、および、その集合体の“非線形力学応答性”
- 3) 非平衡系における揺らぎや統計分布の“非ガウス(非ボルツマン)性”

である。

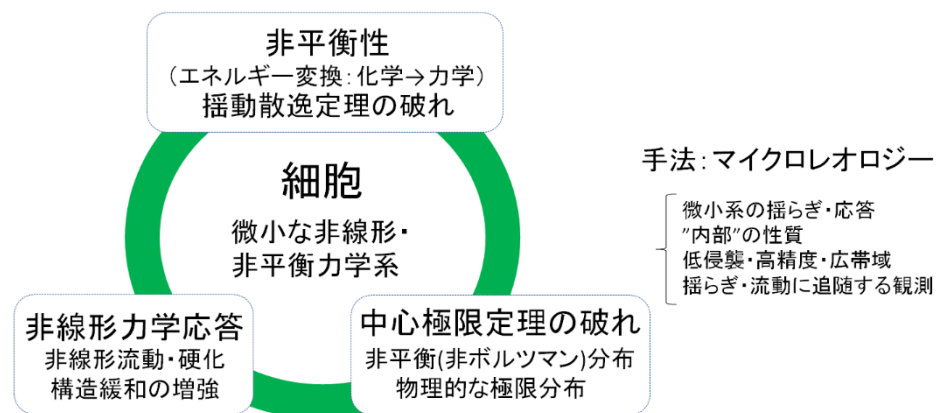


図 B: マイクロレオロジーを用いた細胞の非平衡力学の研究

1) 非平衡開放力学系としての細胞：

エネルギー代謝を伴う生体高分子機械の活動は、周囲環境の力学的性質に依存する。

生命の基本構成単位である細胞は、外界からエネルギーを受け取り、そのエネルギーを様々な形態に変換して利用した後、外部へと排出する非平衡開放系である(図1)。代謝活動とも呼ばれるこのエネルギー変換過程は、蛋白質や核酸からなる生体高分子機械が担っている。その多くはATP等の高エネルギー分子が持つ化学エネルギーを力学的エネルギーに変換することで力を生成して、ナノスケールの仕事として個別の生理的な機能を果たす。

これまで生体高分子機械の機能を調べる際には、抽出・精製・希薄化された系が用いられてきた。他方で細胞内の生体高分子機械は、可能な限り押し詰められた状態で、周囲環境との強い相互作用のもとでその機能を果たす(図2)。以下に述べる通り、我々は、細胞内と同じ濃度

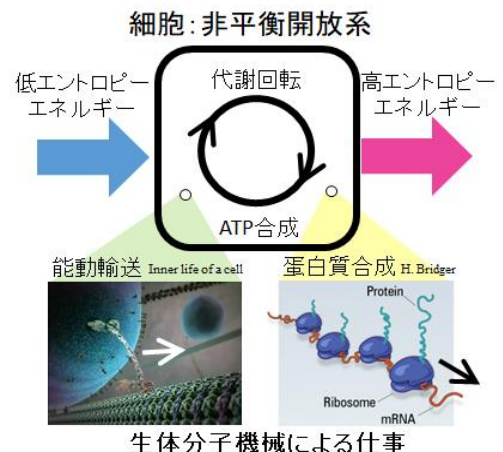


図1: 非平衡開放系としての細胞



図2: 細胞内混み合い環境の物質輸送

の細胞質は、試験管内では短い時間で ATP を使い果たして代謝活性を失い、その結果ガラスとして固化してしまうことを見出した[2,3]。ガラスのような動力学が凍結した系では、生体高分子機械もその機能を停止してしまう。他方で同じ生体高分子機械が、細胞内部ではどういう訳か希薄な *in vitro* 系よりもはるかに効率的に働くことが知られる[Ross, J. L., Biophys. J. (2016)]。例えば、分子モーターも細胞内の混み合い環境下で大きな荷物を抱えながら *in vitro* 系よりも速く動く。我々は、その謎を非平衡力学の観点で解決することを目指した。

細胞内部の力学環境は、エネルギー代謝に依存する：

細胞内部には、細胞骨格のネットワークが張り巡らされており、その間には大量の生体高分子機械がぎゅうぎゅうに押し詰められた“混み合い”状態の細胞質が存在する(図 2)。これらが細胞内部の力学環境を決定する構造上の因子である。すなわち、細胞骨格も含む生体高分子機械が、細胞の力学特性を決定している。興味深いことに、生体分子機械の代謝活動に伴って生じる力生成が、混み合い細胞質と細胞骨格ゲルの力学特性を劇的に変化させることが我々の研究で分かった。具体的には、代謝の失われた細胞質はガラスとして固化するが、代謝(〜エネルギー変換)の活発な細胞質は何故か流動性に富む[2,3]。これとは全く逆に、細胞骨格(アクチン)ゲルは、力生成するモーターたんぱく質(ミオシン)の働きにより 2 桁も硬化することが分かった[6, 26](図 3)。細胞質が代謝活動により流動化することは、生体高分子機械の機能が混み合い環境中で亢進する機構を一部説明する。

具体的な例として細胞質の粘性率を図 4 に示す[2]。細胞質の粘性は、細胞から取り出して代謝活動を阻害すると、超指数関数的に急激に上昇して、細胞内濃度では発散する(流動性を失って固化する)挙動を示す。他方で、代謝活動を保つ細胞内部の環境は、固化することなく有限の粘性率を保ち、さらに濃度を上昇させて混み合いを増してもアレニウスの的に穏やかに粘性を上昇させることが分かった。斥力相互作用により構成される集団系が、有限の濃度・温度で粘性を発散させる異常な挙動(ガラス転移)の物理的起源は、100 年に亘る非平衡統計分野の謎である[17, 19]。我々の研究により、この異常性(非アレニウスの・超指数関数的な粘性率の上昇)が細胞内の代謝活動により失われ、通常のアレニウスの熱活性過程による流動性が回復することが、初めて明らかとなった[2]。

近年、ガラス形成媒質中では、構造緩和が独立・局所的には生じていないことが発見された。すなわち、各所で互いに相関を保ちつつ“協同的”に生じる構造緩和の複雑な動力学が、ガラス転移における異常な粘性上昇の背後に存在することが示唆されてきた。この常人の理解を遠ざける難問題が細胞内で解消していることは、細胞内部の構造緩和を非熱的に引き起こすことで生じるエネルギー散逸を見積もる際に、重要な示唆を与える(後述)。

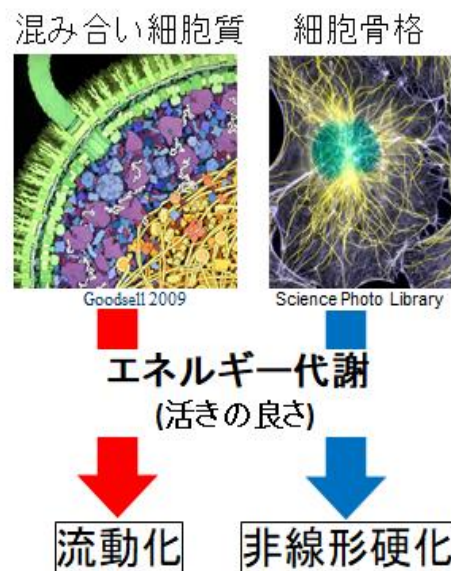


図 3: 微視的なエネルギー代謝による力学特性の制御

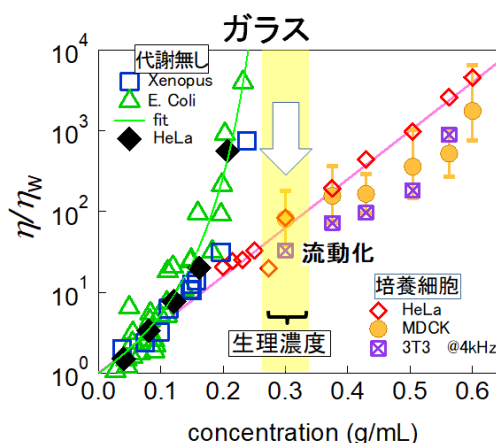


図 4: 細胞質のガラス形成挙動。代謝を失った細胞質は非アレニウスの粘性を示してガラス化。細胞内の細胞質は流動。

細胞骨格や生体高分子機械は、ソフトマターと呼ばれる柔らかい物質であり、僅かな相互作用や力の印加に対して非線形な力学応答を示す[6, 7, 26]。他方で、細胞内部では生体高分子機械の間に多様な相互作用が働き、応力や濃度・構造の揺らぎが絶えず非熱的に生成されて散逸している。我々の研究により、細胞内の力学環境と生体高分子機械の代謝活動はお互いに強く影響を与えることが分かった。つまり、自ら生成した非熱的な力に対して非線形に応答して、細胞の力学特性が変化することが分かった。

細胞内力学特性 ↔ 生体高分子機械の代謝活動

2) 非平衡ソフトマターのメソスケール力学特性計測法の開発

以上の観測結果は、細胞内部が典型的な非線形・非平衡力学系であり、その力学的環境は通常の材料とは全く異なる原理で決定されていることを示す。その機構を調べるためには、非平衡力学系におけるエネルギー変換を特徴づける物理量を定義し、定量的に観測するための方法論を確立する必要がある。我々は、マイクロレオロジー(MR)法を用いて、20 世紀の線形非平衡物理学の成果である「揺動散逸定理(FDT)」の破れを観測することで、これを実現するための第一歩を踏み出した[3,15,18,26]。

マイクロレオロジー (MR) : x_1

MR 法とは、プローブとして媒質に分散させたコロイド粒子の運動から周囲の媒質のメソスケール(nm~ μ m)の力学的性質を計測する手法の総称である。計測原理により、コロイド粒子に外力 $F(t) \equiv \hat{F}(\omega)\exp(i\omega t)$ を加えてその速度応答 $v(t) = \hat{v}(\omega)\exp(i\omega t)$ を観測する ActiveMR、および、外場を加えずに自発的な速度揺らぎ $v(t)$ を観測する PassiveMR 法に分けられる (図 5)。Active MR で求まる速度応答関数(易動度) $R(\omega) \equiv \hat{v}/\hat{F}$ と、Passive MR で求まる速度揺らぎのパワースペクトル $\langle |\hat{v}(\omega)|^2 \rangle$ の間に熱平衡条件で成立する関係 $\langle |\hat{v}(\omega)|^2 \rangle = 2k_B T R'(\omega) \equiv \langle |\hat{v}_m(\omega)|^2 \rangle$ が揺動散逸定理である。したがって、熱平衡条件では Active MR か Passive MR のどちらかを実行して応答関数を求めれば、摩擦と周囲媒質の弾性率の関係を表すストークスの関係式 $R(\omega) = \omega/6\pi G(\omega)a$ より、周囲媒質のずり粘弾性 $G(\omega)$ が求まる(a : プローブ半径)。

他方で、非平衡系では熱揺らぎ $\langle |\hat{v}_m(\omega)|^2 \rangle$ に加えて非熱的な揺らぎ $\langle |\hat{v}_A(\omega)|^2 \rangle$ が発生し、両者の和 $\langle |\hat{v}(\omega)|^2 \rangle = \langle |\hat{v}_m(\omega)|^2 \rangle + \langle |\hat{v}_A(\omega)|^2 \rangle$ が Passive MR で観測される。そのために、揺動散逸定理が成立する理由がなく、むしろ揺動散逸定理の破れが、系の非平衡性を特徴付ける新しい物理量として有用かもしれない。そこで我々は、光捕捉による力の印加と 4 分割フォトダイオードによる粒子位置検出により、ActiveMR と PassiveMR を同時に、しかも高い時空間分解能で実行する手法を開発した(Active/PassiveMR)[15, 18]。

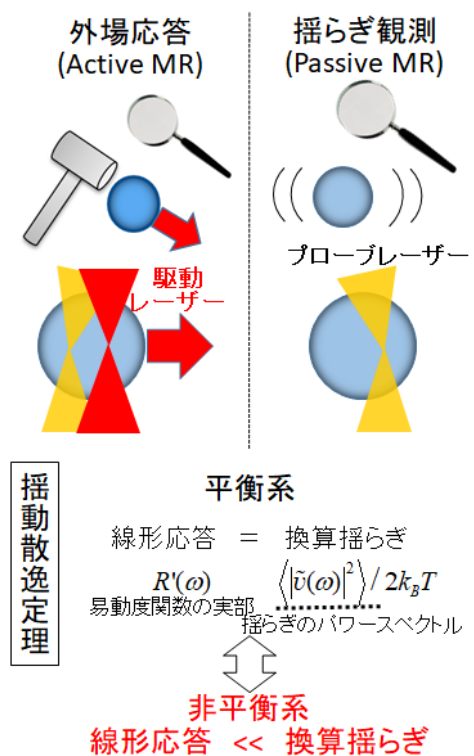


図 5: Active/Passive MR

フィードバック MR

現状では、我々が開発した MR 法が、実用レベルの高い精度で Active/PassiveMR を実行できる唯一の手法である。ただし、この手法にも弱点がある。光捕捉と 4 分割光ダイオードによる粒子変位の観測は、粒子がレーザーの焦点近傍に存在する時に実行できる。他方で生体を始めとする非平衡系では、巨大な揺らぎや流動が生じており、観測粒子は流動に乗って観測可能範囲を通り過ぎてしまう。レーザーの出力を増加させて強引に捕捉することは却って多くの問題を引き起こす。

最近になって我々は、細胞のような揺らぎや流動の大きな非平衡系において、激しく流動する粒子に追従しながら

Active/PassiveMR が行える独自の手法(フィードバック MR)を開発した (図 6) [3]。レーザーと試料ステージを同時にフィードバック制御することで、遅くて巨大な揺らぎと速くて微弱な揺らぎの両方に精密に追従する。また、こうしたフィードバック制御された系に揺動散逸定理を拡張して解析を行い、媒質の力学的性質と過剰な非平衡揺らぎを求めることに成功した。

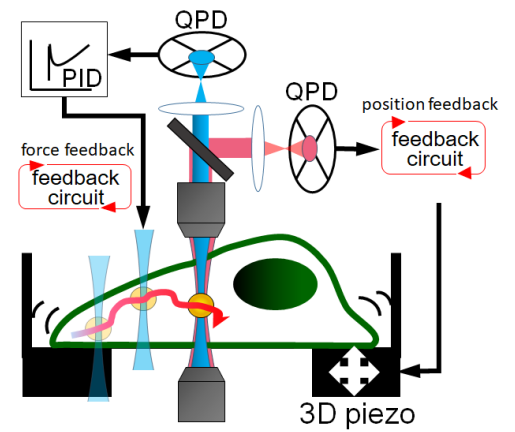


図 6: 多重フィードバックマイクロレオロジー。QPD: 4 分割光ダイオード

3) 揺動散逸定理の破れとその意義

平衡状態では、揺らぎと応答の間に揺動散逸定理(FDT)が規定する定量的な関係が成立するため、両者は等価な情報を与える。他方で、FDT が成立しない非平衡系では、ActiveMR と PassiveMR を同時に実行してその結果を比較することで、FDT の破れとして過剰な非平衡揺らぎを算出できる。これが非平衡系におけるエネルギー変換の強さに関連する指標(非平衡度)となる [1, 3, 15, 18, 26]。

FDT の破れ→生体高分子機械に由来する非平衡な力の揺らぎ

それでは、非平衡度の指標としての揺動散逸定理の破れから、具体的に何が分かるのであろうか？我々は、非平衡媒質中のプローブ粒子運動を非平衡な力(生体分子機械が生成した力) $f_A(t)$ を含むランジュバン方程式

$$\int_{-\infty}^t dt' \gamma(t-t') v(t') = f_A + f_{th} \quad (1)$$

で表現した[15,18]。ここで、 $\gamma(t)$ は摩擦関数、 $f_{th}(t)$ は熱的な揺動力、 $v(t)$ はプローブの速度である。これをフーリエ変換すると $\tilde{\gamma}(\omega) \cdot \tilde{v}(\omega) = \tilde{f}_A + \tilde{f}_{th}$ であるから、 $f_A(t)$ と $f_{th}(t)$ が相関しない仮定の下で、生体高分子が生み出した力のスペクトルが、

$$\langle |\tilde{f}_A|^2 \rangle = |\tilde{\gamma}|^2 \langle |\tilde{v}|^2 \rangle - \langle |\tilde{f}_{th}|^2 \rangle = |\tilde{\gamma}|^2 \{ \langle |\tilde{v}|^2 \rangle - 2k_B T R \} \quad (2)$$

と得られる。ここで $\sim$ はフーリエ変換を表し、 $\cdot$ はその実部である。 $\{\}$ 内が速度の揺らぎと応答に関する揺動散逸定理の破れであり、非熱的な速度揺らぎ $\langle |\tilde{v}_A|^2 \rangle$ を表す。すなわちActive/Passive MRを行えば、(2)式の右辺を計算するために必要な物理量が全て求まり、媒質を非平衡化させている力(の揺らぎ)が得られる。我々はこれを実行することで、細胞骨格ゲル中における生体高分子機械(分子モーターミオシン)による力生成の動力学を初めて議論した [15,18, Soft matter (投稿中)]。同じ方法論はM. Guoらにより培養細胞に適用され、"Force Spectrum Microscopy"と命名されて、非平衡媒質中の力計測法として定着しつつある [Guo, M., Cell (2014)]。

FDT の破れ→非平衡系のエネルギー散逸

分子モーターは、周囲溶媒中の ATP から得た化学エネルギーを力学仕事に変換する生体高分子機械であり、それ自身一つの非平衡開放系を成す。そこで我々は、1 方向性の並進運動を行う分子モーター(キネシン)にコロイド粒子を結合させて、その並進自由度について Active/Passive MR 計測(揺らぎ・応答計測)を行い、揺動散逸定理の破れを求めた[1]。観測された非平衡ダイナミックスを考察するなかで、揺動散逸定理の破れを定量化することの物理的意義がさらに明確となった。その際に用いた理論的支柱が、原田—佐々等式である。

原田と佐々らは、(1)式をフーリエ空間で解析することで、観測自由度(ここではコロイド粒子の変位)を介した非平衡系のエネルギー散逸 $J_x \equiv \langle f_A \circ v \rangle$ を表現する等式を導いた [Harada, T., Sasa, S.-i., Phys. Rev. Lett. (2005)]。

$$J_x = \gamma \langle v_0 \rangle^2 + \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{\gamma}' \left[\langle |\tilde{v}|^2 \rangle - 2k_B T R' \right] d\omega. \quad (3)$$

ここで、 J_x は着目する運動の自由度(x)を通じた単位時間あたりの散逸、 γ_0 は直流の粘性抵抗、 v_0 は定常速度、 $\langle \rangle$ は統計平均を示す。右辺の被積分関数の $[\]$ 内が揺動散逸定理の破れを表す。

Active/PassiveMR を行えば、(3)式の右辺を計算するために必要なパラメータが全て求まる。そのため、揺らぎが重要な役割を果たす微小な非平衡系においても、熱力学機関としての効率性やエネルギー収支を定量的に議論することが可能になる。我々は、キネシン分子モーターに結合させたコロイド粒子を用いてこれを実行した。その結果分子モーターが行った仕事と揺らぎを介して散逸したエネルギー((3)式の右辺)は、足し合わせても ATP から得られるはずのエネルギーの 20%程度であることが分かった[1]。観測されないエネルギーはどこに散逸したのだろうか？

我々は、その多くは観測にかからない分子モーター内部の揺らぎの自由度に起因する内部摩擦によって失われたと考える(図 7)。1 分子計測に限らず、生体高分子機械が力学的形態に変換したエネルギーは、非平衡揺らぎとして観測されるメソスケール自由度に伝達される成分と、直接的に熱に変換される成分に分かれて散逸する。非平衡媒質特有の力学挙動を理解するには、両者を明確に区別する必要がある。

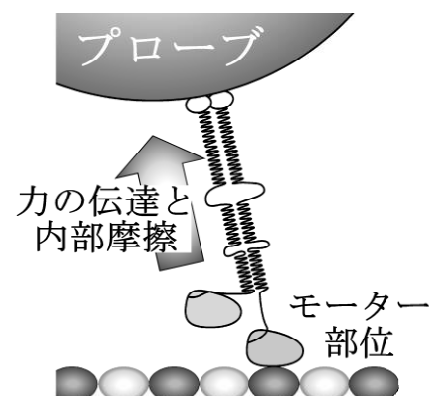


図 7： 観測にかからない隠れたエネルギー散逸の起源

4) 熱と非平衡揺らぎを分かちもの：非平衡揺らぎの長時間・長距離相関

揺動散逸定理に基づけば、熱平衡系におけるプローブ粒子の揺らぎ $\langle |\tilde{v}_{th}|^2 \rangle$ と応答 R' を観測すれば、系の熱力学温度を $T \equiv \langle |\tilde{v}_{th}|^2 \rangle / 2k_B R'$ で決定できる。同じ方法を非平衡系に拡張して適用し、「温度」らしきものを定義できないだろうか？すなわち、非平衡系における「実効的な」温度を

$$T_{eff} \equiv \frac{\langle |\tilde{v}|^2 \rangle}{2k_B R'} = \frac{\langle |\tilde{v}|^2 \rangle}{\langle |\tilde{v}_{th}|^2 \rangle} T \quad (4)$$

と定義することが提唱された。

これまで述べてきた通り、細胞(に類似したモデル系)内では、メソスケールの生体分子機械の活動が乱雑な非平衡揺らぎを生み出す。「揺動散逸定理の破れ」は、これを定量化する。例えば細胞内では熱揺らぎよりも 10^4 倍も強力な非熱的揺らぎが観測されることがあり(図 8)、このとき(4)式で定義される実効温度は 10^6 K を超えてしまう[3, 図 8]。しかしながら細胞に温度計を挿入

すれば、周囲の培養液と殆ど変わらない値が得られる。そもそも揺動散逸定理の破れで定義した実効温度は周波数に依存してしまっており、熱力学的観点からの定義の根拠やその意義・有用性に疑問が投げかけられてきた[17, 19]。

ここで、熱的な揺らぎと非熱的な揺らぎの本質的な違いは何であろうか？我々が取り扱う細胞類似の非平衡系には以下の特徴がある。

- 1) 生体中のメソスケール自由度(コロイド・ソフトマター・生体分子機械)の周囲には、溶媒中の小分子からなる無数の微視的自由度が存在する。これが少数のメソスケール自由度に対する熱浴として働いて、その熱揺らぎを規定する。
- 2) 生体高分子機械が機能を果たす際には、熱揺らぎよりも長い時間相関を持つ揺らぎ(低周波数域に偏った非平衡揺らぎ)を生成する。
- 3) プローブ粒子の運動は、媒質中の揺らぎのうち粒径よりも波長の長い成分を足し合わせたものを反映する。したがって、生体高分子機械が生み出した力学エネルギーが短波長揺らぎに変換されると、非平衡揺らぎとして観測されない。

すなわち、生体高分子機械が変換した力学エネルギーが、媒質中を長距離伝搬して長い波長の揺らぎを増大させたときに、揺らぎが低周波数・長波長域に偏って存在する非平衡分布が生まれる。これがメソスケールのプローブを用いるマイクロレオロジーにより観測される。こうした揺らぎの時空間的な分布の”偏り”が、我々の扱う非平衡系の特徴である。

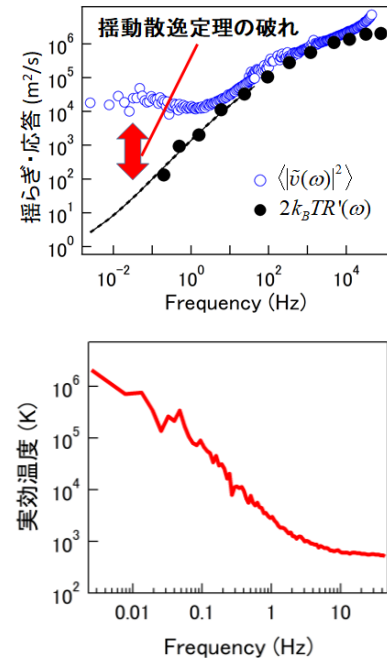


図 8：細胞内における揺動散逸定理の破れ(上)と実効温度(下)

5) 非平衡揺らぎの非ガウス極限分布

非平衡揺らぎの長距離相関が生み出す揺らぎの非ガウス性

他方で、非平衡揺らぎを取り扱う旧来の非平衡統計理論は、連続媒質内の応力・ひずみ揺らぎが長距離相関しないことを仮定し、これを δ 関数で近似するところから出発する [Lau, AWC, Phys. Rev. Lett. (2003)]。当該理論では、揺らぎの統計分布に非平衡系に特有の“偏り”が生じないために、熱揺らぎと非平衡揺らぎの間の区別はつかない。すなわち、旧来の描像によれば、力学的に均一な連続体中の非熱的揺らぎは、熱揺らぎと同様に中心極限定理に従ってガウスの分布する。他方で、我々の描像では非平衡揺らぎの時空間相関が本質であるために[9,10,13]、その限りでない。したがって、異なる描像の妥当性は、揺らぎの”偏り”を観測することで検証できる。そこで我々は、非平衡媒質中の揺らぎの統計分布を観測した[10] (図 9)。揺らぎが長距離相関する結果、均一連続体中の粒子揺らぎが平衡分布からはずれ、強い非ガウス性を示していることが分かった。

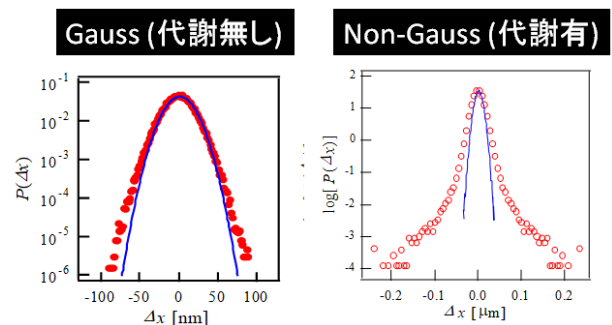


図 9：連続媒質中でガウス分布する熱揺らぎ(左)と非ガウス分布する非平衡揺らぎ(右)

非平衡揺らぎの物理的な極限分布の解析理論

先述した通り、均質な連続媒質中でも非平衡揺らぎの統計分布はガウス分布でなくなる。我々は非ガウス分布の物理的な起源を個別のモデルによらない統計学の観点から考察し、一般性が高くかつ解析的な解を与える理論を導いた。

まず、均質な連続体としての近似が可能である平衡系の物理量の揺らぎを考える。微視的・巨視的スケールの間であるメソスケールでは観測量の揺らぎを計測することができて、その分布はガウスになる。しかしながら、現実には観測されるメソスケールの揺らぎは必ずしもガウス分布を示さない。特に、ガラスや細胞等の様々な非平衡系では、著しく非ガウスな揺らぎが観測される。その起源が明らかになれば、非ガウス分布の形状とその時間発展を解析することで、非平衡系の性質や振る舞いに関する理解を深めることが出来る。そのためには、観測量のガウス分布への収束を期待させる統計学の基礎的定理（中心極限定理）を踏まえつつ、熱平衡の範疇には収まらない系の揺らぎを定量的に記述する新たな理論的枠組みが必要である。我々は下記のコンセプトに基づいてこれを構築した。

マイクロレオロジーでは、プローブの周辺に存在する多数の生体高分子機械からの力学的な作用の和として非平衡揺らぎが観測される。生体分子機械が生み出す力は媒質にとって内力であるために力の双極子としてモデル化でき、生み出された揺らぎは距離の2乗に従って減衰する。その場合個々の相互作用を単純に数学的に足し合わせたときの統計分布は、個々の相互作用の分散が有限である時にはガウス分布に、分布の裾野がべき的に広がり発散する場合にはレビ分布と呼ばれる安定分布に収束することが期待された。これが数学的な中心極限定理である。

他方で我々は、3次元空間中にべき的に減衰する相互作用を引き起こす揺らぎの源が乱雑に分散してそれぞれ独立に機能している、という究めて一般性の高い状況について解析した[5]。その結果、無限空間中に無限の相互作用源が存在する極限（熱力学極限）において観測される分布の特性関数（分布関数のフーリエ変換）が、

$$\tilde{P}(k) = \exp \left[cR^3 \left\{ 1 - {}_1F_2 \left(-\frac{3}{4}, \frac{3}{2}, \frac{1}{4}, -\frac{\gamma^2 k^2}{4R^4} \right) \right\} \right] \quad (5)$$

のように解析的な数式で表現できることが分かった。詳細は省くが、式(5)で示される物理系における揺らぎの統計分布は、相互作用源が無数に存在する熱力学極限においても、数学的な中心極限定理に基づく予測（ガウスあるいはレビ分布）に一般には従わないことが分かった。その理由は、無限系における無数の相互作用を取り込む際の物理的に妥当な極限操作と、数学的に独立な確率変数の数を増やす極限操作の間の相違にある。我々が導いたこの新しい物理的な極限分布は、観測プローブの特徴的なサイズ（ R ）と相互作用源（力の双極子）の濃度（ c ）、および、相互作用の強さを表す尺度（ γ ）により表現され、既知の数学的な極限分布であるガウスとレビ分布の間を連続的に接続することが分かった[5]。

自然界はべき的に空間減衰する相互作用で満ち溢れる。そのために、導いた解析理論は極めて高い一般性を持つ。例えば、この新しい極限分布の解析理論は、宇宙の重力分布やプラズマ中の静電相互作用の非ガウス分布も近似的に表現する。また、実験室で観測される非平衡揺らぎ（遊走微生物懸濁液[4]やアクチン/ミオシンゲル[26]、ガラス、乱流）の非ガウス性を定量的に説明することも、実験・理論および数値シミュレーションで明らかとなった[4,5]。

生体類似の非平衡媒質中では、確率的かつダイナミックに時間変化する力や構造緩和に伴って揺らぎが生じる。求めた解析理論にその両者を取り込んで、生体類似の非平衡媒質中の揺らぎの統計分布がどのように時間発展するか予測し、実験結果と比較した（図10）。短時間域の揺らぎは

非ガウスな分布形状をとり、生体高分子機械による力生成の動力学をより直接的に反映する。他方で長い時間スケールでは、試料中で生じたマイクロな構造緩和に伴う揺らぎが徐々に支配的となり、分布形状がガウスに移り変わる。すなわち時間の経過とともに、媒質中の各所で生じた多数の構造緩和がプローブ粒子の揺らぎに寄与して累積的に揺らぎを増大させ、試料を流動化させることが分かった。

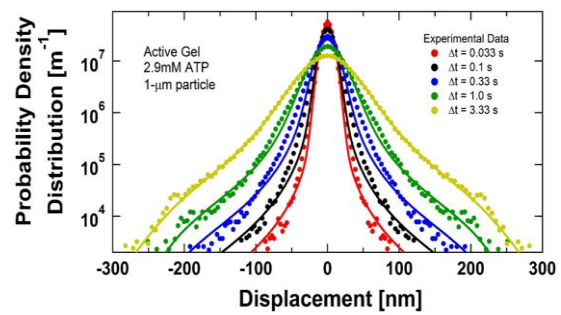


図 10: 非平衡ゲルにおける非平衡揺らぎの統計分布の時間発展

まとめ

生体類似の非平衡力学系の観測に向けて、さら乗り越えるべき課題は他にも多く存在する。過去の我々の研究では、系に注入されたエネルギーが力学自由度に直接的に働きかける結果、非線形な力学応答と揺らぎの自由度をバイアスする様子を観測していたことが多かった。濃度・力学特性・流体流れといった異なるメソスケール自由度間の非線形結合が本質となる“強い”非平衡系の観測は、未だに殆ど行えておらず、今後達成すべき課題として積み残されている。理論的な側面も同様であり、例えば我々が用いる原田一佐々等式にしても、線形応答の範囲で揺動散逸定理の破れに対してエネルギー散逸や非平衡力としての解釈を与える。

生体という身近に存在する非平衡力学系を物理的に理解するための研究には、まだまだ果てしれぬ深さがあるように感じられる。力学観測に的を絞って分野に貢献しようと志してきたが、それにしても個人では成し遂げようのない多くの課題に直面しており、思いもよらないブレークスルーも求められる。非平衡力学の実験的研究をさらに深く掘り下げることに興味を持った方は、是非一緒に取り組みましょう。

参考文献

- [0] 著者：有賀隆行、富重道雄、水野大介
題名：“生体分子モーター・キネシンの” 散逸” を計測する”
掲載雑誌：生物物理 59 巻 6 号 (2019 年 12 月号) .
- [1] T. Ariga, M. Tomishige, and **D. Mizuno**,
Nonequilibrium Energetics of Molecular Motor Kinesin
Phys. Rev. Lett. **121** (2018).
- [2] K. Nishizawa, K. Fujiwara, M. Ikenaga, N. Nakajo, M. Yanagisawa, and **D. Mizuno**,
Universal glass-forming behavior of in vitro and living cytoplasm
Scientific Reports, **7**, 15143 (2017).
- [3] K. Nishizawa, M. Bremerich, H. Ayade, C. F. Schmidt, T. Ariga and **D. Mizuno**,
Feedback-tracking microrheology in living cells
Science Advances, **3**, e1700318 (2017).
- [4] T. Kurihara, M. Aridome, H. Ayade, I. Zaid, and **D. Mizuno**,
Non-Gaussian limit fluctuations in active swimmer suspensions
Phys. Rev. E **95**, 030601R (2017).
- [5] I. Zaid, **D. Mizuno**,
Analytical limit distributions from random power-law interactions
Phys. Rev. Lett. **117**, 030602 (2016).
- [6] D. Head, E. Ikebe, A. Nakamasu, P. Zhang, L. G. Villaruz, S. Kinoshita, S. Ando and **D. Mizuno**,
High-frequency affine mechanics and nonaffine relaxation in a model cytoskeleton:
Physical Review E **89**, 42711 (2014).
- [7] D. A. Head and **D. Mizuno**
Local mechanical response in semiflexible polymer networks subjected to an axisymmetric prestress
Physical Review E **88**, 022717 (2013).
- [8] N. Nijenhuis, **D. Mizuno**, J. A. E. Spaan, and C. F. Schmidt
High-resolution microrheology in the pericellular matrix of prostate cancer cells
J. Royal Society Interface, **9**, 1733 (2012).
- [9] **D. Mizuno**, D Head, F. MacKintosh, C.F. Schmidt,
Motor-driven force fluctuations in suspended cells and in cytoskeletal model systems
MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL, **22**, 1955 (2011).
- [10] T. Toyota, D. A. Head, C. F. Schmidt and **D. Mizuno**

Non-Gaussian athermal fluctuations in active gels
Soft Matter **7**, 3234-3239 (2011).

- [11] 著者：水野大介
題名："細胞骨格の非平衡揺らぎと力学特性"
掲載雑誌：日本物理学会誌 **66** (4), 276-280 (2011).
- [12] 著者：水野大介、中益朗子
題名："細胞の力学知覚の物理メカニズム"
掲載雑誌：生物物理 **51** (1), 014-017 (2011).
- [13] D. Head, and **D. Mizuno**,
Nonlocal fluctuation correlations in active gels
Physical Review E **81**, 041910 (2010).
- [14] N. Nienhuis, **D. Mizuno**, J. A. E. Spaan, and C. F. Schmidt,
Viscoelastic response of a model endothelial glycocalyx
Physical Biology **6**, 025014 (2009).
- [15] **D. Mizuno**, R. G. Bacabac, C. Tardin, D. Head, C. F. Schmidt,
High-resolution probing of cellular force transmission
Physical Review Letters **102**, 168102 (2009).
- [16] A. Vatsa, **D. Mizuno**, T. H. Smit, C.F. Schmidt, F.C. MacKintosh and J. Klein-Nulend
Intracellulaire NO-productie na mechanische stimulatie van afzonderlijke botcellen in beeld gebracht
Ned. Tijdschr. Calcium en Botstofwisseling **6**, 49-53 (2008).
- [17] S. Jabbari-Farouji, M. Atakhorram, **D. Mizuno**, E. Eiser, G. H. Wegdam, F.C. MacKintosh, D. Bonn, C. F. Schmidt
High-bandwidth viscoelastic properties of aging colloidal glasses and gels
Physical Review E **78**, 061402 (2008).
- [18] **D. Mizuno**, D. A. Head, F. C. MacKintosh, and C. F. Schmidt
Active and Passive Microrheology in equilibrium and non-equilibrium systems
Macromolecules **41**, 7194-7202 (2008).
- [19] **D. Mizuno**, S. Jabbari-Farouji, D. Derks, G. Wegdam, F. MacKintosh, and C. F. Schmidt
Effective temperatures from the fluctuation-dissipation measurements in soft glassy materials
Europhysics Letters **84**, 20006 (2008).
- [20] M. Atakhorrami, **D. Mizuno**, G. Koenderink, T. B. Liverpool, F. C. MacKintosh, C. F. Schmidt
Short-time inertial response of viscoelastic fluids measured with Brownian motion and with active probe
Physical Review E **77** (6), 061508 (2008).
- [21] N. Nijenhuis, **D. Mizuno**, C. F. Schmidt, H. Vink, and J. A. E. Spaan
Microrheology of hyaluronan solutions: implications for the endothelial glycocalyx
Biomacromolecules **9** (9); 2390-2398 (2008).
- [22] R. G. Bacabac, **D. Mizuno**, A. Vatsa, C.F. Schmidt, F.C. MacKintosh, J. Van Loon, J. Klein-Nulend, and T. Smit
Round versus flat : bone cell morphology, elasticity, and mechanosensing
Journal of biomechanics **41**, (7), pp.1590-pp.1598b (2008).
(S.M. Perren Research Award)
- [23] **D. Mizuno**, M. Atakhorrami, K. Addas, J. Tang, G. Koenderink, F. MacKintosh and C. Schmidt
Laser trapping and laser interferometry for high-bandwidth micromechanical probing of biomaterials
Asia Optical Fiber Communication and Optoelectronic Exposition & Conference (2008).
- [24] C. F. Schmidt and **D. Mizuno**
Linear and Nonlinear Laser-Trapping Microrheology
SPIE journal MR6644, 66440L (2007).
- [25] Y. Kimura and **Daisuke Mizuno**
microrheology of a swollen lyotropic lamellar phase
molecular crystals and liquid crystals **478**, pp.759-769 (2007).
- [26] **D. Mizuno**, C. Tardin, C. F. Schmidt, and F. C. MacKintosh
Nonequilibrium mechanics of active cytoskeletal networks
Science **315**, 370-373 (2007).

