

博士学位論文審査要旨

2021年7月12日

論文題目: Specificity of spatio-temporal order under rhythmic environmental parameter: Cooperation of real-world experiments with numerical modeling

(周期的環境変化にともなう時空間秩序:
実空間の実験系と数値モデリングの協奏)

学位申請者: 上野 洋

審査委員:

主査: 生命医科学研究科 教授 大江 洋平

副査: 生命医科学研究科 准教授 貞包 浩一郎

副査: 公立はこだて未来大学 システム情報科学部 准教授 高木 清二

要 旨:

時空間秩序の自然発生的生成は非平衡開放系、すなわち外部とエネルギーや物質をやりとりする系に特有であり、その典型が生命現象である。いかにして生きものは地球の自転や公転にともなう周期的環境変化のもとで時空間秩序を維持しているのか。「平衡から遠く離れた系」(far-from-equilibrium system) すなわち非線形非平衡条件下での時空間秩序形成の課題は不明な点が多く残されており、新たな物理学視点を取り入れることにより、生命現象の謎に迫る研究を進めることが望まれている。

本学位論文は、このような学問上の課題に対して、周期的環境変化のもとでの時空間秩序の自然発生的生成を主題として、数値モデリングと実空間における実験による研究を扱っており、全五章で構成される。第一章では、研究の動機ならびに本分野に関連するこれまでの研究の発展段階を紹介し、全体の構成について述べている。第二章では、よく知られている Hill 型の反応の協同性を理論的に解析した結果、時間経過に依存して、外部からの入力 (flux) の総量が同一であっても、その応答が ON/OFF 型になることを見出している。第三章では、前章を承けて具体的な多段階酵素反応系においても同様に、時間経過に依存して ON/OFF 応答が得られることについて、速度論に基づいて多段階酵素反応系の化学反応式から常微分方程式を導出し、数値シミュレーションを援用してメカニズムを議論している。第四章では、マイクロメートルオーダーの微粉末を含有する懸濁液が傾斜した回転盤上で乾燥させると自然発生的に秩序パターンが生成することについて、実験と理論的な解析ならびに数値シミュレーションによって示している。回転盤上で懸濁液は周期的な加速度を印加されており、これがミリメートルスケールで、粉末をマイクロ相分離させているとして、さらに乾燥初期過程については理論的な解析として実験条件や熱力学的な拘束条件などから Cahn-Hilliard 型の非線形拡散方程式を導出し、その数値シミュレーションの結果から秩序パターン生成の機構を論じている。第五章では、以上の研究全体の結論と今後の展望を述べている。

これらの成果は、周期的摂動のもとでいかにリズムやパターンといった時空間秩序が生まれるかという普遍的な問いに新たな知見をもたらし、非線形非平衡物理学と生命科学を融合させた、

理論と実験の両面からの更なる研究の発展につながるものと期待される。よって、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分な学問的価値を有するものと認められる。

総合試験結果の要旨

2021年7月12日

論文題目： Specificity of spatio-temporal order under rhythmic environmental parameter: Cooperation of real-world experiments with numerical modeling
(周期的環境変化にともなう時空間秩序：
実空間の実験系と数理モデリングの協奏)

学位申請者： 上野 洋

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 大江 洋平

副査： 生命医科学研究科 准教授 貞包 浩一郎

副査： 公立はこだて未来大学 システム情報科学部 准教授 高木 清二

要 旨：

本論文提出者は、2017年4月より本学大学院生命医科学研究科博士課程（後期課程）に在学している。併せて公益財団法人吉田育英会の大学院生給与奨学金〈ドクター21〉に採択されており、各年度において優れた研究成果を挙げている。また、本研究科修了に必要な所定の単位を修得するとともに、英語の語学試験にも合格しその能力が十分であることが認定されている。

本論文の主要部分は、Chaos volume 25（2015年掲載）、Physics volume 3（2021年掲載）に提出者が筆頭著者として掲載済みとなっており、分担執筆の著書として“Advances in Unconventional Computing: Volume 2: Prototypes, Models and Algorithms”が2017年に刊行されている。

2021年7月12日13時40分より約1時間にわたり提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開催され、提出者の講演とそれに引き続き活発な質疑応答がなされた。提出者の説明により研究内容が学問的に優れていることを審査委員一同が確認した。公聴会終了後、提出論文に関係した学問的諸問題について、審査委員による口頭試問を実施し、提出者が博士学位授与にふさわしい能力を有することを確認した。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士學位論文要旨

論文題目： Specificity of spatio-temporal order
under rhythmic environmental parameter:
Cooperation of real-world experiments with numerical modeling

(周期的環境変化にともなう時空間秩序：
実空間の実験系と数理モデリングの協奏)

氏 名： 上野 洋

要 旨：

本学位論文は、周期的環境変化のもとでの時空間秩序の自然発生的生成を主題として、数理モデリングと実空間における実験による研究をまとめており、全五章で構成される。第一章では、研究の動機ならびに本分野に関連する過去の研究を紹介し、全体の構成について述べている。第二章では、周期的環境変化からの時間秩序（リズム）の生成に関する数理モデルと数値シミュレーションの結果について報告している。第三章では、前章を承けて、その実在的モデリングを試み、ある多段階酵素反応系についての反応式系から同様の結果が得られることを報告している。第四章では、傾斜した回転盤上の懸濁液が乾燥する過程で生じる自然発生的な空間秩序（パターン）形成について、実験と理論的な解析によって示している。第五章では、全体を総合し、今後の展望を述べている。以下、各章の要旨を述べる。

第一章では、研究の動機について概観している。時空間秩序の自然発生的生成（spontaneous emergence of spatio-temporal order）は非平衡開放系、すなわち外部とエネルギーや物質をやりとりする系に特有の現象である。ここで、時空間秩序とは、時間的にはリズムとして、空間的にはパターンとして定常な秩序をいう。また自然発生的とは、外力によらず対象が自律的に生み出すことだけでなく、揺らぎや周期的環境変化のもとで対象が時間の経過にともなって自然に、すなわちより安定な状態へ進む過程を指す。本学位論文では、この周期的環境変化のもとで自然発生的に生成する時空間秩序についての研究結果を述べている。

Schrödinger は『生命とは何か』の中で「生きものは負のエントロピーを食べて生きている」と述べた。外部とのやりとりのない孤立系ではエントロピーが増大する一方であり（熱力学第二法則）、いずれ平衡に達し、巨視的にはどのような時空間構造も生まれない。これに対して時間的・空間的な秩序を維持するためには、外部からエネルギーを取り込み、エントロピーを外へ廃棄しつづける必要がある。このような系をノーベル化学賞受賞者の Prigogine は「散逸構造」

（dissipative structure）と名付けた。このような系は「非平衡開放系」（nonequilibrium open system）とも呼ばれる。生きものに関するこのような Schrödinger の予想を超えて、二十世紀中葉から非生物系でも自己組織化の実例が報告され続けている。非平衡開放系では、一様に定常的な状態は不安定なため、時空間パターンが自然発生的に生成する。これまで、平衡系や平衡近傍の系については、自由エネルギー最小化原理やエントロピーに関する極値原理など、線形非平衡熱力学、統計力学が確立されてきた（Onsager, Prigogine, Ziegler ほか）。しかし、「平衡から遠く離れた系」（far-from-equilibrium system）ではまだ体系化されておらず、理論・実験・数値シミュレーション等によって、またさまざまな現象を題材として、この問題系との取り組みが各

分野の研究者の間で盛んである。

なお、非平衡開放系の外部とのやりとりについて、動き回るものや流れがあるものでは、微視的な状態を数えることが困難であるため、微視的な状態数を示量変数にもつエントロピーに関する理論的なアプローチは難しい。しかし、系自体が持つ自律的な性質によってではなく、外からの往復運動の中で時空間秩序を維持する典型として生きものがあり、地球の自転や公転にともなう昼夜と季節の時間変化の中で、生きものは恒常性を保って生きている。もし昼夜や季節の変化がなければ今の生きものがあつたのだろうか。環境の時間変化がありながら、しかもその中で非平衡開放系としてどう自己を保つのだろうか。そのような問いを背景に本学位論文では、以上に述べたような問題への挑戦として、外部から周期を与える系について具体的な問題を設定し、理論と実験を組み合わせつつ取り組んだ研究をまとめている。それらの研究について以下3つの章の概要を述べる。

第二章では、よく知られている Hill 型の反応の協同性を理論的に解析した結果、時間経過に依存して、外部からの入力総量が同一であっても、その応答が ON/OFF 型になることを見出している。

多段階酵素反応の協同性は、「アロステリック効果」と呼ばれ、例えばヘモグロビンと酸素の吸脱着現象に見られる。本章では、Hill 係数 $n = 3$ の協同効果を取り入れた酵素反応系をシンプルに、少数自由度の力学系で構成する。基質濃度の時間変化を表す微分方程式には外部からの基質の流入を示す周期的摂動項が含まれる。酵素と基質の複合体濃度の時間変化を表す微分方程式には Hill 型の結合と解離を示す協同項がある。

これらの式から定常状態を取る固定点の安定性や個数によって、このような力学系の性質を知ることができる。この系では、周期的摂動項の値に依存して固定点の個数が変化する分岐が起こる。本研究では、周期的摂動項の振幅 A と周波数 f をパラメータとして、数値シミュレーションによる解析を行った。

その結果、一定時間における流入の総量が一定であるときでさえ、周波数 f をパラメータとして出力に分岐が起こることが明らかとなった。注目すべきことに、ある周波数を境に、その出力が ON/OFF 状となることから、このような Hill 型の協同性を有する多段階酵素反応系には、リズムをともなった入力の性質を時間に依存して認識し、応答をスイッチングするような特性が内在しているのではないかと示唆される。

第三章では、前章を承けて具体的な多段階酵素反応系においても同様に、時間経過に依存して ON/OFF 応答が得られることについて、速度論に基づいて多段階酵素反応系の化学反応式から常微分方程式を導出し、その数値シミュレーションによって示している。

第四章では、マイクロメートルオーダーの微粉末を含有する懸濁液が傾斜した回転盤上で乾燥すると自然発生的なパターンを形成することについて、実験と理論的な解析ならびに数値シミュレーションによって示している。

これまでによく知られていることに、コーヒー粉末を含んだ懸濁液（すなわちコーヒー）を水平平台上で乾燥させると、液滴の外周に粉末が円形に凝集して染みができる。これはコーヒーリング効果（あるいは Coffee stain effect）と呼ばれている。

本研究では、この一般的なコーヒーに対して、懸濁液としてコーヒー微粉の懸濁液を用いて実験を進めた。粒径 $250\text{ }\mu\text{m}$ 以下のコーヒー粉末 900 mg に水 3 mL を加えた濃厚懸濁液を調製し、これを傾斜台上に設置して 60 rpm の回転を加えながら乾燥させた。

すると、乾燥初期には、うねうねしたパターンが現れ、乾燥後期にはサイズがほぼ揃ったミリメートルスケールの円形パターンが多数出現することを見出した。この円形パターンの内部は

water-rich の領域となっている。回転盤上で懸濁液は周期的な加速度を印加されており、これがミリメートルスケールで、粉末をマイクロ相分離させているとして、さらに乾燥初期過程については理論的な解析として実験条件や熱力学的な拘束条件などから Cahn-Hilliard 型の非線形拡散方程式を得てその数値シミュレーションの結果を報告している。

第五章では、上述の研究により得られた次に示す展望について記述している。

(1) 周期的な摂動下では、二～三段階の酵素反応系においても ON/OFF 状の応答が見られる可能性がある。またこのような現象の実験系での実証や応用が期待される。

(2) 原理としてはコーヒー粉末に限らず、粉末を含有する懸濁液に一般的なパターン形成現象であろう。すなわち、今後さまざまな粉体を含む懸濁液を対象に、機械的回転による環境変化のもとで自然発生的なパターンが形成される現象の実験的報告が予期され、あるいはこのような現象そのものの理解に向けた理論的研究を惹起することで、発展が期待される。