

# 化学反応における少数性効果の解析

斉藤 稔

東京大学 総合文化研究科

Nen Saito

Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, 3-8-1 Komaba

March 31, 2016

## 1 序

細胞内での化学反応では、しばしば反応に寄与する分子の数が非常に少数になるといった状況が起こりうる。こういった状況では分子の少数性に起因する確率性が無視できなくなり、決定論方程式によるモデリングが破綻する。多くの場合、このような“ノイズ”は平均値のダイナミクスのまわりのゆらぎとして現れるにすぎない。しかし特定の化学反応系において、少数性の効果によって系の性質が質的に変わる現象（双安定性の出現など）なども報告されてきた。しかしこれらの現象のはっきりとした定義や数理的表現はこれまで存在せず、どのような構造が大きな少数性効果を生むのかも不明瞭なままである。理論的側面以外にも、生体分子の一分子観測技術の発展に伴い、少数性の効果が生体内でどのような機能を持ちうるのかが注目され始めている。

本研究では、反応物質の濃度の定常分布に注目し、このような少数性効果を数理的に特徴づける手法を提案した。この手法を用いると、与えられた化学反応系に少数性効果が起きうるかどうか、起こるとしたらどのような効果が起きるのか、いくつからが“少数”であるのか、などといった問いに答えることが出来る。本稿ではこの手法を説明するとともに、この手法によって解析されたいくつかの顕著な少数性効果を紹介することにする。なお、本稿は東京大学 杉山友規氏と金子邦彦氏との共同研究 [1] および金子邦彦氏との共同研究 [2] を基に構成している。

## 2 準備

以下では主に、空間自由度のない、well-mixed system を考える。化学反応をモデル化する際、最もよく用いられるものは決定論的方程式であるレート方程式であるだろう（図1の①）。例えば物質 A, B に関して  $A \rightleftharpoons B$  という反応系を考えると、レート方程式は  $[A] = k_2[B] - k_1[A]$ ,  $[B] = k_1[A] - k_2[B]$  といった濃度の平均値についての決定論的な微分方程式となる。ここで  $k_1, k_2$  はそれぞれ  $A \rightarrow B, B \rightarrow A$  の反応の速度を決める反応速度定数である。決定論的な式で表されることからわかるように、この方程式はゆらぎの効果を十分無視できるぐらいの大量の分子数が存在する状況を想定している。

分子数のゆらぎを考えなくてはいけない一般の場合は、マスター方程式を考えればよいだろう（図1の④）。マスター方程式では、系の状態は各化学種の個数  $\mathbf{n} = (n_1, n_2, \dots)$  で表され、状態  $\mathbf{n}$  を取る確率  $P(\mathbf{n})$  の時間発展を記述している。ここで  $w_{\mathbf{n}' \rightarrow \mathbf{n}}$  とは状態  $\mathbf{n}'$  から  $\mathbf{n}$  への遷移確率である。先の例の  $A \rightleftharpoons B$  の反応系では、 $w_{(n_A, n_B) \rightarrow (n_A-1, n_B+1)} = k_1 n_A$ ,  $w_{(n_A, n_B) \rightarrow (n_A+1, n_B-1)} = k_2 n_B$ , とすると先のレート方程式と対応するような定常ポワソン過程になる。このようにマスター方程式で

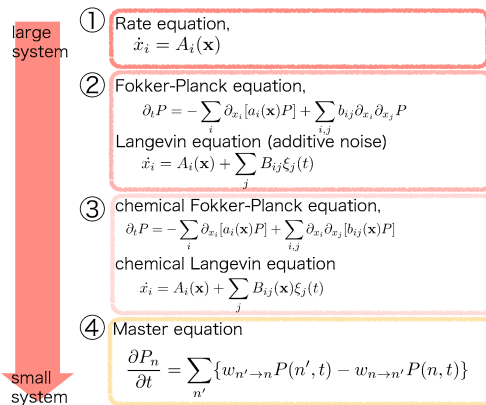


Figure 1

は“マイクロレベル”の分子数変化の時間発展を記述できる。そのため、このマスター方程式を考えれば分子の数が少ないような一般的な状況における化学反応を完璧に記述できる。しかしマスター方程式は多くの場合、解くことが困難であり、扱いが難しい。そこで、より扱いやすい近似方程式②、③がしばしば使われる。ここで両者の違いは  $B_{ij}$  ( $b_{ij}$ ) に  $x$  依存性があるかないかである。一般的な化学反応系におけるこれらの式の導出は文献 [3, 4, 5] にゆずるとして、ここでは先ほどの例  $A = B$  にたいして②、③式を考えてみよう。

ここで、反応系  $A = B$  のマスター方程式は

$$\frac{\partial P_n}{\partial t} = k_2(N - n + 1)P_{n-1} + k_1(n + 1)P_{n+1} - (k_1n + k_2(N - n))P_n \quad (1)$$

である。ただし、A の分子数を  $n$ 、A と B の合計分子数を  $N$  とし、 $P(n_A, n_B)$  を  $P_n$  などと記した。ここで、濃度を  $x = n/N$  と定義しよう。実際の濃度は系の体積を  $\Omega$  とすると  $x = n/\Omega$  であるが、今  $N$  は保存するため  $N = \Omega$  としてしまっ一般性を失わない。Kramers-Moyal 展開を用いると、上の  $P_n$  についての方程式から濃度  $x$  をとる確率  $P(x)$  の発展方程式が以下のように得られる。

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \{k_2(1 - x) - k_1x\}P(x, t) + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \{k_2(1 - x) + k_1x\}P(x, t) \quad (2)$$

ここで  $N$  は十分大きいとして  $O(N^{-3})$  以降を無視している。この式が③に対応する chemical Fokker-Planck 方程式である。

次に②にあたる Fokker-Planck 方程式を導出しよう。 $N$  がさらに大きいと考えて、 $x$  のダイナミクスはレート方程式の解  $\phi(t)$  まわりで  $\epsilon = 1/\sqrt{N}$  のオーダーでゆらいでいると考える。すなわち  $x = \phi(t) + \epsilon\xi(t)$  という変数変換を行う。これを代入することによって、 $\xi$  の確率密度を  $\Pi(\xi(t), t) = P(x, t)$  と書き直す。ここで  $\xi(t)$  と  $\phi(t)$  は独立ではなく  $x$  を通して  $x = \phi(t) + \epsilon\xi(t)$  という関係があるため  $\dot{\xi} = -\dot{\phi}/\epsilon$  であることに注意しよう。すると(2)式左辺は

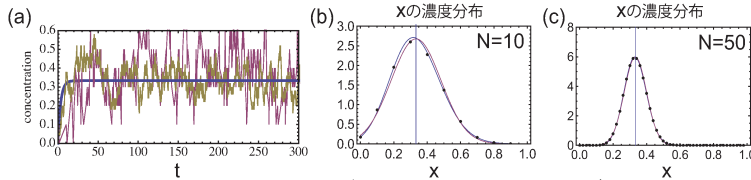
$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial \Pi(\xi, t)}{\partial t} + \frac{\partial \Pi(\xi, t)}{\partial \xi} \dot{\xi} = \frac{\partial \Pi(\xi, t)}{\partial t} - \frac{\dot{\phi}}{\epsilon} \frac{\partial \Pi(\xi, t)}{\partial \xi} \quad (3)$$

となる。以上と  $\partial/\partial x = \epsilon^{-1}\partial/\partial \xi$  に注意すると以下の Fokker-Planck 方程式 (図の ② 式) が導出できる。

$$\dot{\phi} = k_2(1 - \phi) - k_1\phi \quad (4)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\Pi(\xi, t) = \frac{\partial}{\partial \xi}(k_1 + k_2)\xi\Pi(\xi, t) + \frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial \xi^2}\{k_2(1 - \phi) + k_1\phi\}\Pi(\xi, t) \quad (5)$$

ただし (5) 式において  $\mathcal{O}(\epsilon)$  のお釣りの項は無視している。レート方程式 (4) 式は“マクロレベル”な濃度変化のダイナミクスを記述し、(5) 式ではそのまわりの“マクロレベル”のゆらぎを記述していることになる。なお、本稿では chemical Fokker-Planck 方程式 (2) 式から (5) 式を導いたが、システムサイズ展開 [3] を用いてマスター方程式 (1) 式から直接導出する方が一般的である。



**Figure 2:**  $k_1 = 0.2$ ,  $k_2 = 0.1$  の時の  $A \rightleftharpoons B$  の振る舞い。(a) では濃度の時系列を示している。青線はレート方程式 (4) 式を、赤線、茶線はそれぞれ  $N = 10, 50$  に関する Gillespie アルゴリズムによるシミュレーション結果である。(b), (c) はそれぞれ  $N = 10, 50$  の時の  $A$  の濃度  $x$  の経験分布である。黒点がシミュレーション結果、青い縦線がレート方程式の解、青線が chemical Fokker-Planck 方程式 (2) の定常解、赤線が Fokker-Planck 方程式 (5) の定常解である。

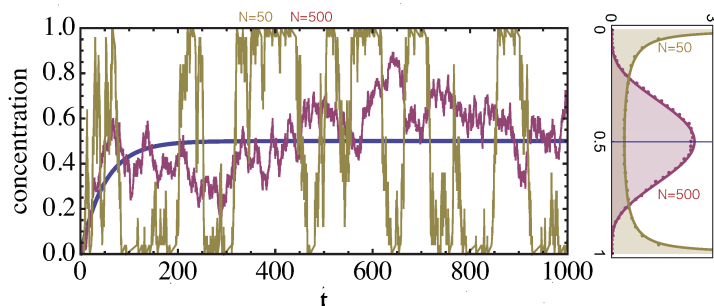
さて、これで図 1 における①~④の式が出揃ったことになるので各式から得られる定常分布を比較してみよう。図 2-(a) では化学反応系  $A \rightleftharpoons B$  の時系列を示している。赤と茶のガタガタしている線は Gillespie アルゴリズムによって生成したシミュレーション結果である。このアルゴリズムから生成されたサンプルはマスター方程式からの厳密なサンプルとなっている。一方、青線はレート方程式 (4) の解の振る舞いである。シミュレーション結果はいずれも青線のまわりを単純に揺らいでいるように見える。(b)(c) に示す濃度の確率分布からも、シミュレーション結果や (2), (5) 式での見積もりにさほど大きな差は見えない。さすがに  $N = 10$  と  $N$  が非常に小さくなるとわずかな差は見え始めるが、系の振る舞いが本質的に変わったとは言い難いだろう。このように多くの化学反応系では分子の数が少なくなったとしても、レート方程式で記述される平均濃度のまわりにガウスのなゆらぎが加わるだけである。すなわち Fokker-Planck 方程式 (5) の見積もりでいたいほうまくいってしまう。

### 3 少数性効果とは何か

前節で見たように、多くの化学反応系は分子の数が少数になってもさほど振る舞いに変化せず、「レート方程式とそのまわりのガウスのなゆらぎ」でほとんど記述できてしまう。では分子の少数性や離散性は劇的な変化を引き起こすことはできないのだろうか。図 1 でも  $N = 10$  くらいになるとシミュレーションでの分布のピーク  $x = 0.3$  とレート方程式の定常解  $x = 1/3$  がずれ始めているのがわかる。このずれはたしかに離散性の効果ではあるものの、離散性はこんな「微妙」な影響しか与えないのだろうか。

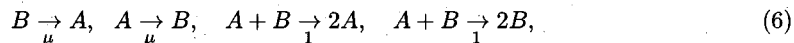
実はそうではなく、少数性や離散性により劇的に化学反応系の振る舞いが劇的に変化するということが Togashi-Kaneko (2001) によって示された [6]。Togashi-Kaneko は 4 成分の化学反応系

を扱ったが、ここではそれを2成分系に単純化した化学反応系 [7, 8, 2] を例に少数性、離散性による効果を見てみよう。



**Figure 3:**  $\mu = 0.01$  の時の 2TK モデルの振る舞い。左図では濃度の時系列を示している。青線はレート方程式を、赤線、茶線はそれぞれ  $N = 500, 50$  に関する Gillespie アルゴリズムによるシミュレーション結果である。右図はそれぞれの時の A の濃度  $x$  の確率分布である。

以下の化学反応系を 2TK モデルと呼ぶことにしよう。



この化学反応系は前節の  $A \rightleftharpoons B$  の反応系に  $A + B \rightarrow 2A/2B$  という自己触媒反応を加えたものである。上の反応で A と B の総分子数は変わらないためこれを  $N$  と置こう。また前節と同様、系の体積  $\Omega$  を  $\Omega = N$  として定義しよう。この系の振る舞いを図 3 に示した。  $N = 500$  と  $N$  が比較的大きい時、時系列を見ても濃度分布を見ても濃度の振る舞いは「レート方程式とそのまわりのガウスのなゆらぎ」でほとんど記述できてしまう。しかし  $N = 50$  のとき、時系列は  $x = 0$  と  $1$  の間をスイッチングするという劇的な変化が現れる。分布関数も双峰になり、明らかに「レート方程式とそのまわりのガウスのなゆらぎ」では記述できない振る舞いが現れてくる。

ここで見たように、少数性や離散性は系の振る舞いに劇的な変化をもたらす。こういった現象は「discreteness-induced phenomenon」「small-number effect」など様々な名で呼ばれているが、本稿では「少数性効果」と呼ぼう。現在までに様々な例の少数性効果が知られている [ ] が統一した理解が十分にされているとは言い難い。それはひとえに、何を劇的な変化とみなすか、が曖昧なままになっているためであろう。つまり「少数性効果」のはっきりとした定義が存在しないからだ。例えば前節の  $A \rightleftharpoons B$  の反応では、  $N = 10$  のときシミュレーションでの分布のピーク  $x = 0.3$  とレート方程式の定常解  $x = 1/3$  がわずかにずれている。このずれはなぜ「微妙」で図 3 の例は劇的に思えるのか。このへんをはっきりさせない限り十分な理解は得られないだろう。

## 4 少数性効果の定式化

ここでは、化学反応系の定常状態に現れる少数性効果のみを考える。さて、分子の離散性というもの一般的にはマイクロなスケールに現れる現象である。実際の濃度はものすごく細かく見ると離散的な値を取っているため、連続値であるレート方程式の解と完全に一致することはない。このような自明な離散性効果はどのような化学反応系においても必ず出現する。この意味でミクロ

なスケールに現れる現象は、我々の知りたい「劇的な変化」に含めないとするのが良さそうだ<sup>1</sup>。また、「少数性」と言っているからには、考えたい現象はマクロ（分子の数が無数）なスケールでは現れないとするのが妥当だろう。以上の議論から、考えたい現象のスケールはマイクロとマクロの間のメゾスコピックなスケールである。

さて、少数性効果を定式化する前に、考える化学反応系は以下の3つの要請を満たすと仮定しよう。

- (i) 化学反応系はエルゴード的であり、吸着状態や濃度の発散はない
- (ii) 離散確率分布である分子の個数の分布  $P(n)$  が、連続確率分布である濃度分布  $P(x)$  で十分よく近似できるとする<sup>2</sup>。より具体的には系の時間発展は図1の②の chemical Fokker-Planck 方程式でよく記述できるとする。
- (iii) 系は詳細釣り合いを満たすとする

(ii) の chemical Fokker-Planck 方程式の定常解は (iii) の条件の下では常に解くことができる。この時、定常分布  $P_{st}(x)$  は以下のように分解できると期待できる。

$$P_{st}(x) \propto e^{\Omega\phi_1(x)+\phi_0(x)} \quad (7)$$

ここで  $\Omega\phi_1(x)$  はリーディングオーダーの項であり、 $\phi_0(x)$  はそのお釣りの項である。すなわち、 $\Omega \rightarrow \infty$  の極限では  $P_{st}(x) \propto e^{\Omega\phi_1}$  となる。 $\phi_1$  の極大値とレート方程式の解は一致し、また  $1/\sqrt{\Omega}$  オーダーのマクロゆらぎがその極大値周りに現れる。このことから  $\phi_1$  はマクロスケールの現象の情報を持っていると言える。一方、 $\Omega$  が小さい時には、お釣りの項であった  $\phi_0(x)$  の影響が主要項  $\Omega\phi_1(x)$  よりも大きくなることもあり得る<sup>3</sup>。このような時、分布関数  $P_{st}(x)$  はマクロスケールの分布から大きくずれ、 $P_{st}(x) \propto e^{\Omega\phi_1}$  から  $P_{st}(x) \propto e^{\phi_0}$  という劇的な変化が出現しうると期待される。

具体的に一次元の1ステップマルコフ過程を考えてみよう。 $n \rightarrow n \pm 1$  の遷移確率が  $T_n^+$ ,  $T_n^-$  で与えられているとするとマスター方程式は

$$\frac{\partial P(n)}{\partial t} = T_{n-1}^+ P(n-1) + T_{n+1}^- P(n+1) - (T_n^+ + T_n^-) P(n), \quad (8)$$

となる。(1)式から(2)式を導いた時と同様にして chemical Fokker-Planck 方程式

$$\frac{\partial P(x)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} M_1(x) P(x) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} M_2(x) P(x), \quad (9)$$

が得られる。ただし  $\Omega \gg 1$  であった。ここで  $M_1(x)$ ,  $M_2(x)$  は遷移確率の第一、第二モーメントであり以下のように展開できる。

$$M_1(x) = \frac{T^+(n) - T^-(n)}{\Omega} = m_1^{(0)}(x) + \frac{m_1^{(1)}(x)}{\Omega} \quad (10)$$

$$M_2(x) = \frac{T^+(n) + T^-(n)}{\Omega^2} = \frac{m_2^{(1)}(x)}{\Omega}, \quad (11)$$

<sup>1</sup>たとえマイクロなスケールでなにか興味深いことが起きても、上で述べた自明な離散性効果と区別することは困難であろう

<sup>2</sup>系の体積を  $\Omega$  とすると  $x = n/\Omega$  で濃度を定義した

<sup>3</sup>後に見るように  $\Omega \gg 1$  であってもありうる

ここから、(5)式の定常分布  $P_{st}(x)$  は

$$P_{st}(x) = \exp \left[ 2 \int \frac{M_1}{M_2} dx' - \log M_2 + \log C + O(\Omega^{-2}) \right] \quad (12)$$

と得られる。ただし  $C$  は規格化定数である。以下のように  $\phi_1(x)$ ,  $\phi_0(x)$  を定義すると

$$\phi_1(x) = 2 \int \frac{m_1^{(0)}}{m_2^{(1)}} dx, \quad \phi_0(x) = 2 \int \frac{m_1^{(1)}}{m_2^{(1)}} dx - \log m_2^{(1)}, \quad (13)$$

$P_{st}(x)$  が (5) 式の形で得られることになる。また  $\Omega\phi_1(x)$  と  $\phi_0(x)$  の導関数は

$$\Omega \frac{\partial \phi_1}{\partial x} = 2\Omega \frac{m_1^{(0)}}{m_2^{(1)}}, \quad \frac{\partial \phi_0}{\partial x} = 2 \frac{m_1^{(1)}}{m_2^{(1)}} - \frac{1}{m_2^{(1)}} \frac{\partial m_2^{(1)}}{\partial x} \quad (14)$$

であり、対応するレート方程式は  $\dot{x} = m_1^{(0)}$  とかける。

ここで、次式

$$\Omega |\phi_1'(x)| < |\phi_0'(x)| \quad (15)$$

がある  $x$  の範囲で成立している時、その範囲を  $\Delta$  として定義しよう。すなわち、 $\Delta$  とは  $\phi_0(x)$  の方が  $\phi_1(x)$  に比べ同程度あるいは支配的になる範囲である。当然、 $\Omega \rightarrow \infty$  でこのような範囲は消滅するので<sup>4</sup>、 $\Delta$  はマクロスケールではありえない。では  $\Delta$  はマイクロスケールなのであろうか。もし  $\Delta$  の範囲が分子数個程度の濃度範囲ならば、マイクロスケールと言って良さそうだ。すなわち  $|\Delta| \simeq 1/\Omega$  や  $|\Delta| < 1$  ならば、 $\Delta$  はマイクロスケールである<sup>5</sup>。我々はマイクロスケールより上のスケールの現象に興味があるので、 $|\Delta| \gg 1/\Omega$  となれば、マイクロスケールより十分大きなスケールにおいて  $\phi_0(x)$  が定常分布に影響を及ぼすことができる。このことからメゾスコピックな少数性効果を  $|\Delta| \gg 1/\Omega$  が成立する現象、と定式化できる。本稿では特に、与えられた化学反応系の反応時定数や  $\Omega$  の値を調節することで  $|\Delta|$  が  $1/\Omega$  に比べて任意に大きくなれるとき、その化学反応系は少数性効果を持つことができる、とする。

## 5 例

上の定式化を用いると、与えられた化学反応系において、少数性効果を持ちうるか否かが判定できる。我々は1種または2種の化学種からなる化学反応系（以下モチーフと呼ぶ）をリストアップし、各モチーフが少数性効果を持つか否かを判定した。解析の結果は論文 [1] を参照していただくとして、ここではいくつかのモチーフに対してモチーフ解析の例を示すことにとどまる。

### 5.1 $A \rightleftharpoons B$

最初に少数性効果を持たない例として、図2で扱った  $A \rightleftharpoons B$  を取り上げる。



<sup>4</sup>与えられた任意の定数  $\delta$  に対し  $|\Delta| < \delta$  になりうる

<sup>5</sup>ここで濃度  $x$  は  $x = n/\Omega$  で定義されているため、実は  $1/\Omega$  ごとに離散化されていることを思い出そう。式や式の解像度が  $1/\Omega$  程度であるという言い方もできる

2節のとくとき比べると  $k_1 = 1$ ,  $k_2 = u$  としている。A 分子の数を  $n$  とする。上の反応において全分子数は保存しているため、これを  $N$  とする。無次元化された体積  $\Omega$  を  $N = \Omega$  と置くと、濃度  $x = n/N$  は  $0 \leq x \leq 1$  で定義される。 $n \rightarrow n+1$  と  $n \rightarrow n-1$  の遷移確率は

$$T_n^+ = u(N-n), \quad T_n^- = n. \quad (17)$$

で与えられる。ここから

$$\phi_1' = 2 \frac{u-(1+u)x}{u+(1-u)x}, \quad \phi_0' = \frac{u-1}{u+(1-u)x}. \quad (18)$$

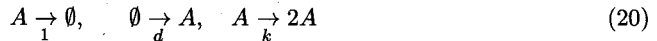
となる。ここで条件 Eq. (15) は  $x_1 = u/(1+u)$  として

$$|x - x_1| < \frac{1}{2\Omega} \left| \frac{u-1}{u+1} \right| \quad (19)$$

となる。 $u > 0$  から明らかに右辺は  $1/2\Omega$  より小さいため、条件 Eq. (15) が成立する  $x$  の範囲は  $1/\Omega$  より小さいことがわかる。ここから、どのように  $\Omega$  や  $u$  を選んでも、この系は少数性効果を持たないことが結論できる。

## 5.2 $A \rightleftharpoons \emptyset$ , $A \rightarrow 2A$

では次に少数性効果を持つ例を見てみよう。



この時の遷移確率は

$$T_n^+ = d\Omega + kn, \quad T_n^- = n, \quad (21)$$

となる。ここで反応  $A \rightarrow 2A$  の反応速度定数  $k$  が  $k > 1$  であると、レート方程式において濃度  $x$  が発散してしまうので  $k < 1$  であるとする。ここから

$$\phi_1'(x) = 2 \frac{d+(k-1)x}{d+(k+1)x}, \quad \phi_0'(x) = -\frac{1+k}{d+(1+k)x}. \quad (22)$$

となり、 $x_1 = d/(1-k)$  とすると式 (15) は

$$|x - x_1| < \frac{1+k}{1-k} \frac{1}{2\Omega}, \quad (23)$$

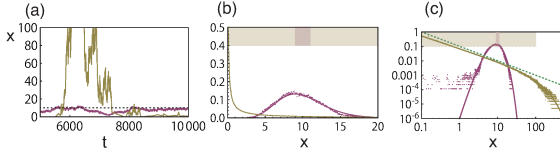
となる。すなわち  $\Delta$  は  $x = x_1$  を中心に前後  $\frac{1+k}{1-k} \frac{1}{2\Omega}$  に広がっている。 $k$  が十分 1 に近ければ、 $\Delta$  を任意に広くとれることがわかる。ここからこの反応系は少数性効果を持つことができると結論される。

ではこの系はどのような少数性効果を示すのだろうか。体積  $\Omega$  を小さくしていくと  $P_{st} \propto \exp(\Omega\phi_1(x))$  から  $P_{st} \propto \exp(\phi_0(x))$  へと分布の形が変化する。今、(22) 式より、

$$e^{\Omega\phi_1} = \{d+(1+k)x\}^{\frac{4\Omega d}{(1+k)^2}} e^{-2\Omega \frac{1+k}{1+k} x} \quad (24)$$

$$e^{\phi_0} = \{d+(1+k)x\}^{-1}. \quad (25)$$

と計算できる。これは少数性効果のために指数 1 のべき分布が出現することを表している。図 4(b) および (c) を見ると、 $\Omega$  が小さい時、確かに  $\Delta$  の範囲でべき分布が出現しているのが確認できる。図 4(a) では濃度  $x$  の時系列を示している。 $\Omega$  が大きい時は  $x$  はレート方程式の固定点まわりでわずかにゆらぐ程度であるが、 $\Omega$  が小さくなると、べき分布に対応するように濃度  $x$  の突発的で爆発的な上昇が現れる。この例でみるように、明らかに“固定点まわりの単純なゆらぎ”では記述できない特異な現象が少数性により引き起こされていることがわかるだろう。



**Figure 4:** A 分子の濃度プロファイル。パラメータは  $k = 0.999$ ,  $d = 0.01$  を使用した。各グラフとも、赤線が  $\Omega = 1000$ , 茶線が  $\Omega = 10$  を表している。(a) Gillespie アルゴリズムにより計算した  $x$  の時系列。点線はレート方程式の固定点の値を示している。(b) 濃度の定常分布。実線は  $P \propto \exp[\Omega\phi_1 + \phi_0]$  からの見積もり、点はシミュレーション結果である。上部のカラーバンドは  $\Omega = 1000$  と  $10$  に対応する  $\Delta$  の範囲を示している。(c) (b) の図を両対数プロットしたもの。緑の点線は  $x^{-1}$  を表している。

### 5.3 2TK モデル : $A + B \rightarrow 2A/2B, A \rightleftharpoons B$

最後の例として、3 節で紹介した 2TK モデルの解析を行う。反応系は 6 式に示した。この例でも最初の例と同様に、全分子数が保存しているのでそれを  $N$  とおき、また無次元化された体積  $\Omega$  を  $\Omega = N$  と置くとする。A の分子の数を  $n$  とすると遷移確率は

$$\begin{aligned} T_n^+ &= \mu(N - n) + n(N - n)/N, \\ T_n^- &= \mu n + n(N - n)/N. \end{aligned} \quad (26)$$

で与えられ、 $\phi_1'(x)$  と  $\phi_0(x)$  は以下のように計算される。

$$\begin{aligned} \phi_1'(x) &= 2 \frac{\mu(1 - 2x)}{\mu + 2x(1 - x)}, \\ \phi_0(x) &= \frac{2(2x - 1)}{\mu + 2x(1 - x)}. \end{aligned} \quad (27)$$

ここから、(15) 式の条件は  $N < 1/\mu$  とかける。これはすなわち、 $N < 1/\mu$  の時は  $\Delta = [0, 1]$  であり、それ以外の場合は  $\Delta = \emptyset$  であることを意味している。 $\mu \ll 1$  かつ  $N \lesssim 1/\mu$  のとき、 $|\Delta| = 1 \gg 1/N$  であるためこの系は少数性効果を持つと結論される。

この時、 $e^{N\phi_1(x)}$  と  $e^{\phi_0(x)}$  は以下のように計算される。

$$e^{N\phi_1} = \{-x^2 + x + \mu/2\}^{\mu N} \quad (28)$$

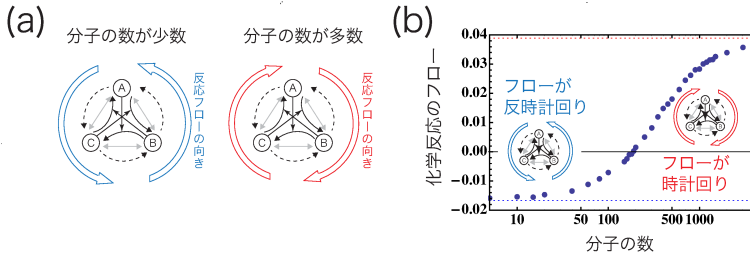
$$e^{\phi_0} = \{-x^2 + x + \mu/2\}^{-1} \quad (29)$$

前者は単峰分布であるが、後者は双峰分布である。そのため、 $N$  を小さくしていくと、単峰の分布から双峰の分布が現れるという少数性効果を示す (図 3 および文献 [1, 2] を参照)。ここで  $N = 1/\mu$  が少数性が出現する critical な点となる。これは  $\mu$  が十分小さければ  $N$  が 100 万個でも 1 億個でも少数性になりうることを意味している。このことから明らかにマイクロでもマクロでもないスケールの現象であると理解できるだろう。なお、 $N = 1/\mu$  においては  $N\phi_1 + \phi_0 = 0$  となるため一様分布が現れる。

## 6 非平衡系における少数性効果

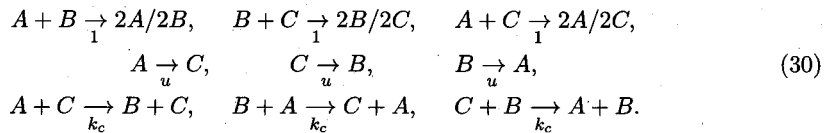
4 節の条件 (iii) で見るように、4, 5 節では遷移確率が詳細釣り合いを満たすような平衡系を考えてきた。しかしもちろん非平衡系においてもこのような少数性効果は出現しうる。本稿では文献 [2] で報告された非平衡系において特徴的に現れる少数性効果を紹介する。





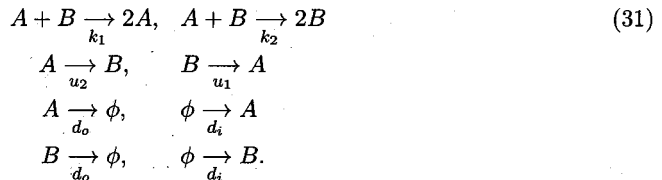
**Figure 5:** (a) 30式で示す化学反応系。全体の分子の数が少数になると化学反応のフローが逆転するという少数性効果を示す。(b) 数値シミュレーションで得られた、全体の分子の数と化学反応フローの関係。時計回りの反応を正のフローと定義している

以下の A, B, C の化学種からなる化学反応系



を考える。  $A + B \rightarrow 2A/2B$  という表記は  $A + B \rightarrow 2A$  と  $A + B \rightarrow 2B$  という二つの反応があることを表す。この反応系も反応において全分子数が保存しているので、全分子数  $N$  と体積を同一視できる。この系では遷移確率の詳細釣り合いが満たされていないため、  $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow A$  などの向きに反応の流れが存在する。興味深いことに、  $N$  が小さくなるとこの反応流が逆流するという少数性効果が現れる (図 5)。

この反応系はいささか複雑で人工的であるが、より単純な、2TK モデル 6 式に  $A \rightleftharpoons \emptyset, B \rightleftharpoons \emptyset$  を加えたモデル



でも少数性効果による反応フローの逆流が起こり得ることが示されている。詳細は文献 [2] を参照してほしい。

## 7 結論・まとめ

これまで見てきたように、分子の数が少なくなるとレート方程式からは予想もつかないような劇的な変化が起こりうる。直感的には分子の離散性というものはマイクロなスケールにおいてのみ表出する現象であるように思われるが、ここで見た例では、離散性に誘発された現象が明らかにマイクロのスケールを超えた、より上の階層にも顕れうることを示している。提案手法では、マイクロとマクロの間のスケール (メソスコピックスケール) の離散性誘発現象を捉え、定式化することに成功しているように思う。

ミクロとマクロの間のスケールという標語自体は、よく耳にする割に何を指すかよくわからない漠然としたものであった<sup>6</sup>。本稿では化学反応系における“メゾスコピックスケール”を明確に定義し、メゾスコピックスケールで初めて観察できる現象の存在を示してきた。注意して欲しいのは chemical Fokker-Planck 方程式で記述されるからといって必ずしもメゾスコピックな現象であるというわけではない。一般にはこの方程式が記述する現象にはミクロレベルの現象もマクロレベルの現象も含まれる。

こういった少数性効果が細胞機能に直接的に利用されているのではないか、という視点から現在研究を行っている。特に細胞内小器官や樹状突起スパインなど微小な空間内で起きる化学反応ではこういった現象が容易に起こると期待される。実際、スパイン内化学反応における少数性効果を扱った理論研究など [9] も報告されはじめており、生物物理学における少数性現象に注目が集まり始めている。

## References

- [1] Nen Saito, Yuki Sughiyama, and Kunihiko Kaneko. Motif analysis for small-number effects in chemical reaction dynamics. *arXiv preprint arXiv:1512.02937*, 2015.
- [2] Nen Saito and Kunihiko Kaneko. Theoretical analysis of discreteness-induced transition in autocatalytic reaction dynamics. *Physical Review E*, 91(2):022707, 2015.
- [3] N.G. van Kampen. *Stochastic processes in physics and chemistry*. North holland, 2007.
- [4] H. Risken. *The Fokker-Planck equation: Methods of solution and applications*, volume 18. Springer Verlag, 1996.
- [5] Crispin Gardiner. *Stochastic methods*. Springer Berlin, 2009.
- [6] Yuichi Togashi and Kunihiko Kaneko. Transitions induced by the discreteness of molecules in a small autocatalytic system. *Physical review letters*, 86(11):2459, 2001.
- [7] Jun Ohkubo, Nadav Shnerb, and David A. Kessler. Transition phenomena induced by internal noise and quasi-absorbing state. *Journal of the Physical Society of Japan*, 77(4), 2008.
- [8] Tommaso Biancalani, Louise Dyson, and Alan J McKane. Noise-induced bistable states and their mean switching time in foraging colonies. *Physical Review Letters*, 112(3):038101, 2014.
- [9] Takuya Koumura, Hidetoshi Urakubo, Kaoru Ohashi, Masashi Fujii, and Shinya Kuroda. Stochasticity in ca 2+ increase in spines enables robust and sensitive information coding. *PLoS ONE*, 9:e99040, 2014.

---

<sup>6</sup>個人の感想です