# 離　散　的　反　応　系

―― 分子の離散性がもたらす状態遷移

冨 樫　祐 一

甘さは慣わしによること、
苦さは慣わしによること、
温かさは慣わしによること、
冷たさは慣わしによること、
色は慣わしによること、
本当は原子と空虚

—— デモクリトス

# はじめに

あらゆる存在が、それ以上分割することのできない最小単位からなる、という考え方は、今から2500年ほど前、レウキッポスとデモクリトスによって提唱されたと言われる。彼らは「あるもの」たる原子と「あらぬもの」たる空虚とを考え、物体が連続的で隙間のないものであるとする考えに異議を唱えた。いわゆる古代原子論の誕生である。

この時代にも、エピクロスのように、原子論を支持し洗練しようとした者もいた。しかしながら、それが日常的な感覚でとらえられるものでなかったためか、あるいはアリストテレスをはじめとする多くの哲学者の批判にさらされたためか、2000年以上もの長きにわたって、ほとんど顧みられることのないままとなった。

冒頭に引用したのは、デモクリトスによる著作の断片とされているものである [11]。残念ながら、今日では原典は失われており、その全文を読むことはできない。古代の諸学者が引用した断片のみが、その思想を伝えている。レウキッポスに至っては、実在を疑問視する学説さえある。こういった事実も、冷遇された歴史を象徴するかのようである。

近代になって、この古代原子論は、ニュートン、ボイル、ラボアジェらの手を経て、ドルトンの原子説 (1803)、アボガドロの分子説 (1811) として甦ることになる。分子の存在を示唆する実験結果が得られるようになって初めて、分子という最小単位が実在のものとして理解されるようになった。

だが、今日の生活においても、個々の分子の存在が意識されるような場面はほとんどない。1molに相当する分子数 —— アボガドロの名を冠したその数は $6 \times 10^{23}$ という巨大な値である。日常的に見かける量の物質は、多くの場合 $\mu$mol 以上に相当することから、その分子の個数は事実上無限大であるとみなせる。

それゆえ、分子説以降の化学反応系の研究においても —— 日常的な大きさの系を考える限りは —— 物質を連続的なものとして記述する方法が十分に成功を収め、その上に立って多くの成果が得られてきた。分子は、その無数の塊としての性質だけが問題であった。

20世紀も後半になり、非常に小さな系、ごく微量の物質を当たり前のように取り扱えるようになると、分子の個数の有限性を意識せざるを得なくなってきた。生物学の進歩に伴い、微量だが多種多様な成分からなる系を考える必然性も生じた。

ゆらぎに意味のある系、さらには分子1個に意味のある系へ。分子が物質の性質を保ったまま分割できる最小単位であることが、現実的な意味を帯びて、見直されるべき時が来た。

本論文では、分子1つ1つが、$1, 2, 3, \cdots$ と整数で数えることのできる離散的な存在である、ということに注目する。物質がどこまでも分割できると考えた場合には現れない、分子という最小単位があることによって初めて現れるような現象について論ずる。

なお、表題である「離散的反応系」の「離散」は、2つの意味を持っている。1つはもちろん、上で述べたように、分子が離散的な存在だということである。もう1つは、反応もまた、分子と分子の間で起こる現象である以上、離散的な出来事として考えられるということである。この2つの意

味での離散性が、反応系にとってどのような意味を持つのか。本論文では、それを明らかにしてゆきたい。

ところで、古代原子論では、物質がそれ以上分割できない単位からなるという主張もさることながら、それらが連続的に存在するのではなく、間に空虚があると主張したことも、革命的であったと言えるかも知れない。反応拡散系において分子の離散性を考えた時に突き当たる様々な問題を思う時、古代原子論が空虚の存在を強調していたことに感嘆を覚える。これについては、本論でも考えてゆくことになるだろう。

本研究が、日常に隠された、我々を取り巻く事物が離散的であるがゆえの現象に、少しでも光を当てることになれば幸いである。

## 謝辞

指導教官であり共同研究者でもある金子邦彦氏には、本研究以前からの長きにわたって、多くの助言を頂きました。金子研究室の旧・現メンバーの皆様には、日頃から様々な問題について議論頂きました。この環境で研究を続けることができたことは、極めて幸運であったと感じています。COE プロジェクト「複雑系としての生命システムの解析」関連研究室の皆様との議論も刺激的で、生物と関連した問題意識を保つことができました。このほか、本研究を行った東京大学駒場キャンパスでは、学部在籍当時より 10 年にわたって、多くの方々にお世話になりました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（11CE2006, 15-11161)、並びに、日本学術振興会より、支援を受けています。

お世話になった皆様に、深く感謝の意を表します。

2003 年 12 月

10 年を過ごした駒場の地にて

冨樫　祐一

## 論文一覧

### 公表済論文

- Y. Togashi and K. Kaneko, “Transitions induced by the discreteness of molecules in a small autocatalytic system”, Phys. Rev. Lett. **86**, 2459 (2001).
- Y. Togashi and K. Kaneko, “Alteration of Chemical Concentrations through Discreteness-Induced Transitions in Small Autocatalytic Systems”, Jour. Phys. Soc. Jpn. **72**, 62 (2003).

### 公表予定論文

- Y. Togashi and K. Kaneko, “Discreteness of molecules in reaction-diffusion systems can induce a novel steady state”, *submitted*.

# 目 次

**第 1 章　序 — 離散的反応系へ** **8**
1.1　反応系と分子 . . . . . 8
1.2　確率的な過程としての反応系 . . . . . 9
1.3　離散的反応系の扱い方 . . . . . 10
1.4　対象とする系 . . . . . 11
1.5　本論文の構成 . . . . . 11

**第 2 章　離散性による自己触媒系の状態遷移** **13**
2.1　モデル . . . . . 14
2.2　分子数の離散性によって生ずる新たな状態 — スイッチング状態 . . . . . 14
2.3　1 分子によるスイッチング . . . . . 18
2.4　スイッチング状態が現れる条件 . . . . . 26
2.5　スイッチング状態への遷移 . . . . . 33
2.6　スイッチング状態からの脱出 . . . . . 37
2.7　成分数 $k \neq 4$ の場合 . . . . . 38
2.8　まとめ . . . . . 46

**第 3 章　離散性による状態遷移がもたらすマクロな性質の変化** **48**
3.1　モデル . . . . . 49
3.2　離散性が濃度に変化を及ぼす機構 . . . . . 49
3.2.1　Case I : 流入の離散性と反応速度 . . . . . 50
3.2.2　Case I′ : 流入の離散性の非対称性 . . . . . 51
3.2.3　Case II : 流入の離散性と流出の速さ . . . . . 52
3.3　離散性による濃度の増幅 . . . . . 61
3.4　反応速度定数に違いがある場合 . . . . . 62
3.5　まとめ . . . . . 69

**第 4 章　離散性による反応拡散系の定常状態の変化** **70**
4.1　分子の空間配置の離散性 . . . . . 71
4.2　拡散とゆらぎ — Kuramoto Length . . . . . 71
4.3　拡散と離散性 — Kuramoto Length と平均分子間隔 . . . . . 72
4.4　モデル . . . . . 73
4.5　分子の離散性による成分の局在 . . . . . 74
4.6　まとめ . . . . . 84

**第 5 章　離散性によるパターン生成** **85**
5.1 反応拡散系への分子の離散性の影響 . . . . . 86
5.1.1 成分の局在 . . . . . 86
5.1.2 成分の拡散範囲の制限 . . . . . 86
5.2 モデル . . . . . 87
5.3 分子の離散性によるスポットの生成 . . . . . 89
5.4 ２次元の場合 . . . . . 90
5.5 まとめ . . . . . 95

**第 6 章　離散性による反応ネットワークのスイッチ** **96**
6.1 モデル１：１個のスイッチとして働くネットワーク . . . . . 96
6.2 状態遷移 — 分子数の離散性によるネットワークの切り離し . . . . . 97
6.3 ある成分がスイッチとして働くための条件 . . . . . 99
6.4 モデル２：多成分ネットワークのスイッチ . . . . . 102
6.5 分子の流入に対する応答 — 少数個の分子によるネットワークの変化 . . . . . 104
6.6 まとめ . . . . . 107

**第 7 章　離散性によるネットワーク構造の変化 — より複雑なネットワークへの試み** **109**
7.1 触媒分子のネットワーク . . . . . 109
7.2 モデル . . . . . 110
7.3 有効なネットワークの選択と分子数の離散性 . . . . . 112
7.4 ネットワークの再生産可能性 — 再生産可能ループ . . . . . 113
7.4.1 再生産可能ループの例 . . . . . 113
7.4.2 再生産可能なネットワーク構造の変化 . . . . . 114
7.5 系の大きさに依存したネットワーク構造の変化 . . . . . 118
7.6 環境の変化に対するネットワーク構造の変化 . . . . . 119
7.6.1 成分の供給を変えた場合 . . . . . 120
7.6.2 ネットワークの主要成分に対して攻撃を加えた場合 . . . . . 121
7.6.3 操作に対する応答とネットワークのスイッチ . . . . . 126
7.7 まとめ . . . . . 126

**第 8 章　まとめと議論** **127**
8.1 前章までのまとめ . . . . . 127
8.2 生物との関連 . . . . . 128
8.3 反応系以外への応用 . . . . . 129
8.4 新たな手法の必要性 . . . . . 129

**付 録 A 離散的反応系のためのシミュレーション手法** **131**
A.1 Direct Simulation（StochSim 法） . . . . . 131
A.2 Gillespie の方法 . . . . . 131
A.2.1 Direct Method . . . . . 132
A.2.2 First Reaction Method . . . . . 132

A.2.3 Next Reaction Method . . . . . 132
A.2.4 近似的解法 . . . . . 133
A.3 複数の手法の併用 . . . . . 134
A.3.1 事象のグループ化 . . . . . 134
A.3.2 Gillespie の方法と時間刻み固定での状態変化との併用 . . . . . 134
A.3.3 反応拡散系への拡張 . . . . . 134
A.4 結果に影響を及ぼす要素 . . . . . 135
A.5 本研究での方法 . . . . . 135

Yuichi Togashi
Discrete Reaction System — Transition induced by Discreteness of Molecules
Ph.D. Thesis, The University of Tokyo

冨樫 祐一
離散的反応系 —— 分子の離散性がもたらす状態遷移
2003 年 12 月 16 日申請　東京大学 博士学位論文

# 第1章　序 — 離散的反応系へ

## 1.1　反応系と分子

我々を取り巻く現象のうち、化学反応によるものは数多い。生物である我々自身の活動も、化学反応によって支えられており、反応系として考えることができる。

日常的に見られるスケールの化学反応では、物質は連続的なものと見なされる。例えば、常温常圧で 1 リットルの水は、概ね $3 \times 10^{25}$ 個の分子からなる。このようなマクロな量の物質を扱う時には、分子そのものが意識されることはない。

ところが、より小さな系を考えた場合には、分子の個数が有限のものとしてとらえられるようになる。例えば、生物の細胞は、典型的には 1〜10$\mu$m 程度の大きさである。その体積は 1〜$10^3\mu\mathrm{m}^3$ 程度と考えることができる。先ほどと同様に、この体積の水を考えると、まだ $10^{10}$〜$10^{13}$ のオーダーの分子がある。だが、それが希薄な水溶液であったらどうか。例えば、濃度 1nM（$10^{-9}$mol/l）の水溶液を考えると、この体積に含まれる溶質分子は概ね 0.6〜600 個ということになる。

この 1nM という濃度は、生物にとっては決して非現実的な濃度ではない。生体内で、この程度の濃度で効果を及ぼすような成分も数多くある。

生物は、非常に多くの種類の物質を利用している。例えば、タンパクに限ってみても、高等生物では少なくとも数万の種類がある。その一方で、1 細胞に含まれるタンパク分子の総量は限られている。それゆえ、常に、全ての成分で、十分に多数の分子が存在するとは限らない。むしろ、少数個の分子しか存在しないような成分や、存在したりしなかったりする成分もあると考える方が自然である。

では、分子の個数が意識される程度にまで少量の物質を考えた場合、日頃見かけるようなマクロな量の物質を考えた場合とは、どのような違いが生ずるだろうか。それらの間の反応の観点から考えてみる。

まず、マクロな量の物質を考える場合には、個々の分子や反応事象を意識することはない。各成分の濃度も、また反応による濃度の変化も、連続量として考えることができる。反応系の振舞いを数理的に考える場合には、通常、速度方程式や反応拡散方程式などといった微分方程式を用いるが、これは上のような連続性を前提としている。マクロな量の物質を扱う場合に対応した手法であるといえる。それゆえ、物質の量が少ない場合には問題が生じてくる。

反応に関与する化学成分の量が少なくなってくると、そのゆらぎが問題となってくる。このゆらぎは、もともとは分子と反応の離散性から生じている。それでも、各成分の量が比較的大きいうちは、その（ゆらぎも含めた）変化を連続的なものと見なすことができる。数理的には、ノイズ項を含む（Langevin 型の）微分方程式を用いたり、あるいは（Focker-Planck 型の）確率微分方程式を用いたりといった方法で、ゆらぎの影響を取り扱うことができる [52, 73]。

このような、系のゆらぎを連続的なノイズとみなす方法（確率微分方程式的な見方）は、反応系に限らず、系のゆらぎから生ずる重要な現象の発見をもたらした。例えば、雑音誘起秩序 [43]、雑音誘起相転移 [27]、確率共鳴 [75] などが挙げられる。

だが、成分の量が更に少なくなると、その離散性が無視できなくなる。例えば、ある成分の分子数が数個のレベルになったとすると、分子 1 個の変化が全体の数分の 1 に相当することになる[1]。これを連続量としてとらえた場合、不都合が生ずることが考えられる。

本論文では、分子の離散性が本質的であるような現象の可能性について論ずる。連続極限（微分方程式）で考えた時には現れない、また、ゆらぎを考慮したとしても、それを連続的な変化と見なしたのではとらえられない、離散的な変化を議論してはじめて現れるような現象を対象とする。

## 1.2 確率的な過程としての反応系

この研究の根底にあるのは、反応による分子の変化を離散的・確率的な事象としてとらえる見方である。議論を進めるに先立って、その背景にある研究の流れを概観しておく。

反応系研究への確率的手法の応用は、1940 年前後にまで遡ることができる。Kramers は、反応をポテンシャル曲面上でのブラウン運動としてとらえ、その過程を研究した [37][2]。Delbrück は、自己触媒反応の確率的モデルを研究し、その分子数のゆらぎについて議論した [10]。

1950 年代になると、確率的手法を用いた反応速度論が盛んになってくる。まず議論に上ったのは、反応が確率的であることからくる、反応過程の非再現性であった [61]。これより後、決定論的な（速度方程式を用いた）系の振舞いと、実験で求められた、あるいは確率モデルから求められた系の（平均としての）振舞いとの相違が議論されるようになった[3]。系の状態を各成分の分子数で表し、状態間の遷移に関する Master 方程式を用いて議論する方法が確立したのは、この頃であると言えるだろう[4]。様々な系について、確率的な手法と決定論的な手法との結果の違いから、確率的ゆらぎが反応系の（平均値としての）振舞いにどのような影響を及ぼすかが議論された[5]。これらの議論では、状態の離散性そのものが（単なるゆらぎとしてでなく）問題とされることはなかった。

1970 年代より、計算機の進歩に伴って、シミュレーションを用いた議論が盛んになってきた。この頃、離散的な反応系をそのまま離散的なものとしてシミュレーションする技法もいくつか開発されている[6]。中でも、Gillespie によって提案されたいくつかの方法が有名である（付録 A.2 参照）。本研究で用いている方法も、これらの手法やその改良版であり、その点では特に目新しいものではない。

ところが、この段階では、これら離散的なシミュレーションは、確率微分方程式のような連続的な手法を用いた議論の妥当性を評価するために用いられることが多く、離散性が本質的であるような現象を議論したものは少なかった[7]。

それでも、1980 年代前半より、分子の離散性が重要であるような（それが意識されていないものも含め）現象の研究がいくつかなされた。

例えば、Blumenfeld らは、$PQ \rightleftarrows P+Q$ 型の平衡で、体積もしくは平衡定数が小さく、自由な $P$

[1] ここでは、分かりやすくするために「数個」と述べたが、以下で議論するように、実際にはもっと多くても離散性の影響が現れる場合がある。第 4 章で議論するように、拡散が遅い場合には、空間全体でなく、ある範囲内の分子の離散性が問題となるため、空間全体の分子数が多くても離散性の影響が現れる場合がある。

[2] 文献 [51] に、他の確率的モデルを含めた解説がある。

[3] この時代の研究については、McQuarrie による解説 [49] が詳しい。具体例も非常に多く引用されている。

[4] なお、このような取り扱いが可能である物理的根拠は、長らく棚上げされていた（後述）。

[5] 基本的なものとしては、1 次反応 $A \to B$[47]、2 次反応 $2A \to B$, $A+B \to C$[48] など。

[6] これら、離散的な反応系のためのシミュレーション手法については、付録 A にまとめた。

[7] この頃、Gillespie は、Brusselator 系を例に、振動的な振舞いをする反応系において、確率的シミュレーションで考えた場合と微分方程式で取り扱った場合とで、濃度の平均値に違いが現れることを示し、それを平均の取り方の違いとして議論している [20]。

粒子が極端に少なくなる場合に、質量作用の法則が破綻する可能性を示した [8, 9] [8]。また、これと関連して、系が小さなチャネルに区切られることによって、反応対象となる分子が少なくなり、分子の少数性の効果が現われる可能性についても議論している [9] [9]。

最近になって、計算機技術が更に進歩したことにより、大規模な数値計算が容易に行えるようになった。それとともに、計算機シミュレーションに基づく、分子の離散性に注目した研究もなされるようになった。例えば、Mikhailov・Hess らの、分子の状態（Turnover Cycle）の同期現象に関する議論 [50, 63, 64, 65] が挙げられる。

先ほど述べたように、生物の細胞では、全ての成分が常に潤沢にあるわけではなく、少数個の分子しかない成分を考える必然性がある。生物への興味の高まりとともに、分子の少数性・離散性の問題は、ますます重要な意味を持つようになったと言える。

実際、最近になって、細胞内での分子の少数性の影響が注目を集めている。細胞内での分子の少数性からくるゆらぎに注目し、ゆらぎに対する安定性を得るための機構や、ゆらぎを増幅し利用する機構を議論したものとして、[46, 54] などがある。

また、実験もいくつか試みられている。Elowitz らは、大腸菌でのタンパクの発現において、遺伝子発現が確率的であることの影響（内在的ノイズ）と他の要因からくるゆらぎ（外在的ノイズ）とを区別して観測し、遺伝子発現制御において分子が少数個であることの影響を論じた [14]。

ところで、化学反応系に対して Master 方程式を用いることは、当然のように行われてきたが、その妥当性について議論されたのは最近のことである。反応系で実際に起こっていることは、例えば分子の運動と衝突である。系の状態を分子数のみで表して確率モデルを立てるためには、何らかの前提が必要となる。Gillespie は、よく攪拌され、かつ熱平衡にある気相の系について、各成分の分子数のみで状態を表現して Master 方程式を用いることの正当性を示した [21]。これは、Gillespie 自身が提案した数値計算アルゴリズム（付録 A.2）の理論的枠組みともなっている。

## 1.3 離散的反応系の扱い方

初めにも述べた通り、本研究は、分子が離散的な存在であること、分子の間に起こる反応もまた離散的な事象であることを、出発点としている。

厳密に言えば、1 回 1 回の反応を考えるためには、1 個 1 個の分子の運動と衝突の過程を考える必要が生ずるが、本研究ではそこまでの詳細には立ち入らない。前節で概観した一連の研究と同様に、それを確率過程として取り扱い、Master 方程式に従うような系として考えることを基本とする。反応拡散系で、各分子の拡散過程を考える場合でも、分子の衝突そのものを考えることはしない。これは、反応過程の詳細を考えなくて済む程度に、空間を粗視化して考えることに相当する。

このような反応系の振舞いを議論する際には、通常、速度方程式や反応拡散方程式といった微分方程式を用いることが多い。これらは、各成分の量（濃度）が連続量で表されることを前提としている。各成分の分子が非常に多く、分子数や反応回数の離散性が無視できる場合に対応している。

今のように、分子の離散性そのものを問題とする場合には、その離散性を表現できるような方法が必要である。そのため、微分方程式や確率微分方程式を用いることはできない。多くの場合、数

[8] これに対しては、実際にはそのような状況は生じないとする反論もなされた [62]。しかし、これは、Blumenfeld らが例として用いた水の電離平衡においては条件を設定することが困難であるということを述べたに過ぎず、質量作用の法則が破綻する可能性それ自体は否定されていない。

[9] この議論は、本論文の第 4 章での議論と関連している。第 4 章では、空間的な区分がなくとも、拡散が遅いことによって実質的に混合が阻害され、定常状態の変化が起こる場合について論じている。

学的に厳密に扱うことが困難であるため、計算機シミュレーションを用いることとした。その手法については、付録 A にまとめた。

## 1.4 対象とする系

本研究では、分子の離散性が本質的であるような現象を問題とする。全ての成分が潤沢にあるような状況では、このような現象が問題となる可能性は低い。いずれかの成分の量もしくは濃度が低い場合を考えることになる。

このような系として、特に生物を念頭に置いている。生物の細胞のように、成分数が多く、かつ、総分子数はさほど多くない系では、全ての成分で分子数が十分に大きい状況というのは考えにくい。

実際、生物では、非常に低い濃度で効果を及ぼす成分も多い[10]。その極端な例は DNA であり、通常、1 つの細胞に同等のものは 1 個しかない。

もちろん、対象となる系は、生物に限られない。本論文中で用いたモデルや、それに基づく議論は、基本的に反応の詳細によらない。最小限の条件が満たされていれば、反応系一般に応用することができるよう努めた。

なお、本文中で特に断りのない生物学的な知見は [2] を、反応速度論に関しては [66] を参考にしている。

## 1.5 本論文の構成

本論文では、反応系において、分子が離散的な存在であることが、連続極限（微分方程式）に基づく議論では現れない、新たな効果を生ずる可能性について議論する。

第 2 章・第 3 章では、よく攪拌された系で、分子の離散性によって新たな状態への遷移が生じ、それによって系のマクロな性質にも変化が生じる可能性について論ずる。第 4 章・第 5 章では、空間の中での分子の拡散を考慮した（反応拡散系として考えた）時に、分子の離散性が、よく攪拌された系の場合とは異なる形で影響（定常状態の変化・パターン生成）を及ぼす可能性について議論する。第 6 章・第 7 章では、反応が複雑なネットワークをなしている場合に、分子の離散性が、反応のダイナミクスやネットワーク構造にどのような影響を及ぼしうるか考える。

各章の内容は、図 1.1 のように、実空間方向の複雑性（空間構造・パターン）と成分空間方向の複雑性（反応ネットワーク）という 2 つの軸で位置づけられる。生物はこの両方の複雑性を高度に帯びた系である。本論文はそれに挑戦するための途中経過と言えるかも知れない。

なお、本論文中、第 2 章は投稿論文 [67] として、第 3 章は投稿論文 [68] として、それぞれ公表したものに、いくつかの新しい結果を加えた。第 4 章の内容は、投稿論文 [69] として公表予定である。

[10] ヒトの細胞を用いた実験でも、fM〜pM 程度の濃度の物質が、細胞の振舞いに変化を与える例が多く観察されているようである。例えば、[53] は、TGF-$\beta$ ファミリに対するヒト肥満細胞の走化性に関する研究で、fM オーダの濃度でも有意な走化性を示した。[74] も、10pM という低い濃度のインターロイキン 1-$\beta$ が、ヒト白血球の平滑筋への接着性を有意に変化させるというものである。

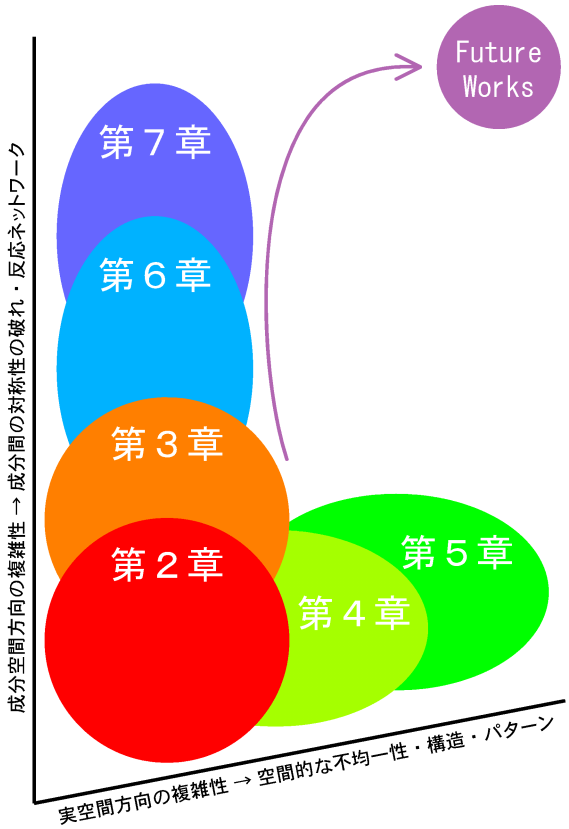
Future
Works
第７章
第６章
第３章
第２章
第５章
第４章
成分空間方向の複雑性 → 成分間の対称性の破れ・反応ネットワーク
実空間方向の複雑性 → 空間的な不均一性・構造・パターン

図 1.1: 各章の位置づけ

# 第2章　離散性による自己触媒系の状態遷移

**Discreteness Induced Transitions in Autocatalytic Systems**

*Abstract*

To study effects of the discreteness of molecules, first we numerically investigated an autocatalytic reaction system with a small number of molecules by stochastic particle simulations. We adopted an autocatalytic reaction loop over $k$ chemicals $(X_1, X_2, \cdots, X_k)$, which is $X_i + X_{i+1} \to 2X_{i+1}$ $(X_{k+1} \equiv X_1)$. We assumed reactions in a container which is in contact with a chemical reservoir.

When the number of the molecules in the container is small, and the interval of the inflow of molecules is long, a novel state due to fluctuation and discreteness in the number of molecules is found, which is characterized as extinction of molecule species.

We found switching of the molecule distributions by a single molecule in the state, thus we call the state "switching state". We studied phase transition to this switching state with change of the system size and molecular flow, and found it necessary for the switching state that the inflow interval of molecules is longer than the typical time-scale of the reactions.

本章では、分子数の離散性によって、連続極限では見られないような新たな状態への遷移が生ずる可能性について議論する。

前章で述べた通り、分子数の有限性からくるゆらぎの影響を考えようとする研究は、これまでにもなされてきた。ここで考えたいのは、分子の離散性、分子1個のレベルの変化が、系の振舞いに影響を及ぼす可能性についてである。

もし、系に小さな変化を増幅する機構があれば、1分子レベルの変化が系の振舞いに大きな影響を及ぼすことも期待される。例えば、生物には、シグナル伝達系に見られるような酵素反応のカスケードや、自己触媒的な反応、また網膜のように物理的機構（イオンチャンネル）を用いた増幅機構など、微少な変化を増幅する様々な機構が備わっている[1]。

ここでは、モデルとして、自己触媒的な反応系を用いる。微少な変化が増幅される系において、分子の離散性が系の振舞いに影響を及ぼす可能性について論ずる。

[1]網膜の桿状体では、酵素とイオンチャンネルの両方を用いた増幅機構で、1分子（1光子）レベルの変化を増幅している [56]。

## 2.1 モデル

以下では、自己触媒的な反応ネットワークの簡単な例を用いて、分子数の有限性・離散性が反応系にもたらす影響について議論する。

モデル反応系として、$k$ 種類の自己触媒分子からなるループ状の反応ネットワークを用いる（図 2.1）。成分 $X_1, X_2, \cdots, X_k$ とこれらの間の反応 $X_i + X_{i+1} \to 2X_{i+1};\quad i = 1, \cdots, k$ を考える（但し、$X_{k+1} \equiv X_1$）。全ての反応は不可逆的に進行し、逆反応は起こらないものとする[2]。

反応は、体積 $V$ のよく撹拌された反応容器の中で起こっているとする。容器内にある成分 $X_i$ の分子の数を $N_i$ とする。系の状態は、各成分の分子数 $N_1, N_2, \cdots, N_k$ によって表される。

反応容器の外では、各成分 $X_i$ の濃度は一定値 $s_i$ に保たれており（反応容器が物質浴に接している）、反応容器の内外で、拡散による分子の出入りがある。成分 $X_i$ の拡散による出入りの速さ（単位時間・1 分子当たりの流出確率に相当）を $D_i$ とする。

まず、分子の数が非常に多い場合を考える。$V \to \infty$ とすることにより、連続極限を考えることができる。この時、各成分 $X_i$ の濃度 $x_i \equiv \frac{N_i}{V}$ の変化は、速度方程式

$$\frac{dx_i}{dt} = r_{i-1}x_{i-1}x_i - r_i x_i x_{i+1} + D_i(s_i - x_i) \tag{2.1}$$

を用いて考えることができる（$X_0 \equiv X_k$）。但し、$r_i$ は、反応 $X_i + X_{i+1} \to 2X_{i+1}$ の反応速度定数である。

本章の議論では、簡単のため、全ての成分が等価な場合を考える。すなわち、全ての $i$ について $r_i = r$、$D_i = D$、$s_i = s$ の場合を考えることにする。但し、$D > 0$, $s > 0$ とする。

この時、先ほどの速度方程式（式 (2.1)）は、ただ 1 つのアトラクタとして安定固定点 $x_i = s$ を持つ。どのような初期条件から始めても、$x_i$ はこの固定点に振動しながら収束してゆく（図 2.2）。固定点の周りでの振動の周波数は $\omega_p \equiv \frac{rs}{\pi}$ である。

分子の個数が有限であっても、それが十分に大きければ、系の振舞いは上の速度方程式（式 (2.1)）に適当なノイズ項を加えた Langevin 方程式を用いて考えることができる。この場合、各成分の濃度 $x_i$ は、固定点の周りでほぼ周波数 $\omega_p$ で振動しつつゆらぎ続ける。ノイズを大きく（分子数が減少）しても、振動・ゆらぎの幅が大きくなるのみで、特に目立った変化は現れない。

以下では、まず、成分数 $k = 4$ の場合について考える。これは、以下で述べるような新たな相転移現象が見られる最小の成分数である。$k \neq 4$ の場合については、第 2.7 節で簡単に述べる。

## 2.2 分子数の離散性によって生ずる新たな状態 — スイッチング状態

それでは、分子数が小さい場合には、どのような変化が現れるだろうか。ここで考えたいのは、微分方程式（確率微分方程式）のような物質の量を連続量として扱う方法では現れない、分子数の離散性（整数性）が本質的であるような現象である。そのために、各成分の分子数 $N_i$ を整数値として扱い、離散的・確率的なシミュレーションを行う。個々の事象（1 回の反応、1 個の分子の流入もしくは流出）を確率的に起こるものとし、1 回の事象が起こるごとに状態を更新する。事象の発生回数もまた離散的（整数）である。

[2] このため詳細釣り合いは成立しない。実際には、非平衡な状態を維持し続けるために、これら以外の成分を消費し続けている状況に相当する。実際、生物では、ATP のようなエネルギー源を使い続けることによって非平衡な流れ（一方向的な反応）を維持している。

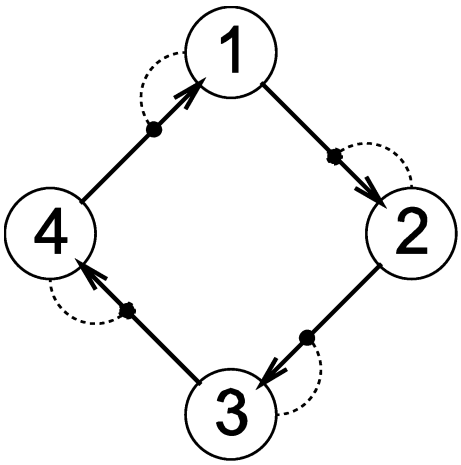


図 2.1: モデル反応系：$k$ 種類の成分 $X_i$（$i = 1, 2, \cdots, k$）を考える。図は成分数 $k = 4$ の場合。各成分 $X_i$ は $X_{i-1}$ から $X_i$ を生成する反応の触媒となっており、図のような反応のループを成している（$X_0 \equiv X_k$ である）。

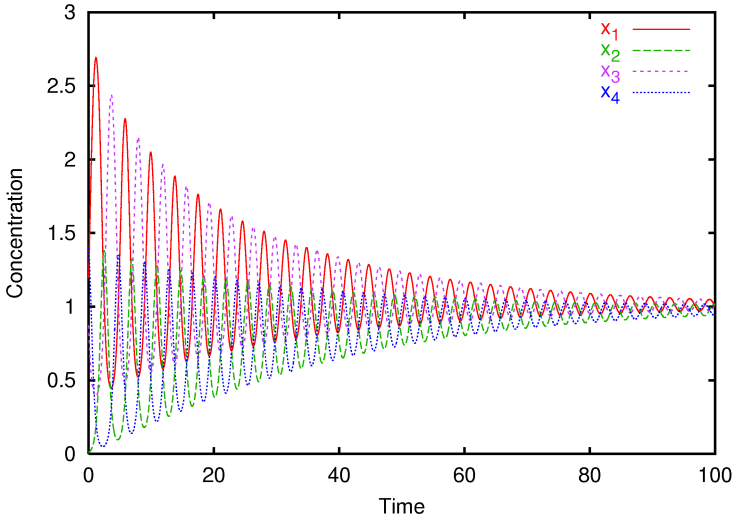


図 2.2: 連続極限（速度方程式）での系の振舞い：各成分の濃度 $x_i$ の時間変化の例。$r = 1$, $s = 1$, $D = 1/32$。$D > 0$ では、系はただ 1 つの安定固定点 $\forall i : x_i = 1$ を持つ。$x_i$ は、振動しながらこの固定点に収束してゆく。$D$ が大きいほど収束が速い。

実際のシミュレーションでは、Gillespie の Direct Method を用いている（詳細は付録 A.2.1 項を参照）。現在の状態（各成分の分子数 $N_i$ の組）に対し、各反応 $X_i + X_{i+1} \to 2X_{i+1}$ の起こる頻度（単位時間当たりの発生回数の期待値）$P_{Ri} \equiv rx_ix_{i+1}V = rN_iN_{i+1}/V$、各成分の分子が流出する頻度 $P_{Oi} \equiv Dx_iV = DN_i$、各成分の分子が流入する頻度 $P_{Ii} \equiv DsV$ を計算する。それら事象の頻度に基づき、次に起こる事象の種類とそれが起こる時刻とを、乱数を用いて決定する。その時点まで時刻 $t$ を進め、起こった事象に合わせて状態を更新する。

なお、今の場合、パラメタ $D, V$ と時刻 $t$ について適当な変換を用いることにより、一般性を失わずに $r = 1, s = 1$ と規格化することができる（時刻 $t$ について適当なスケーリングを用いると、系の振舞いを決定する独立なパラメタは $rs/D$ と $sV$ のみとなる[3]）。以下では、特に断りがない限り $r = 1, s = 1$ とし、$D, V$ をパラメタとして系の振舞いの変化を考える。容器内の総分子数 $N_{tot}$ の平均値は、概ね $4sV$ となる[4]。$V$ を変えることによって、（連続極限を変えずに）容器内の分子数の平均値を変化させることができる。

まず、容器の体積 $V$ が大きい場合、すなわち、分子の総数が十分に多く、分子の流入・流出の頻度も大きい場合を考える。この場合の系の振舞いは、基本的に、連続極限での挙動（速度方程式に従った振舞い）にわずかなゆらぎを加えたものと予想される。

シミュレーションの結果も、これと矛盾しない。$D = 1/256, V = 512$ の場合の $N_i$ の変化を、図 2.3 に示す。$N_i$ は速度方程式の固定点 $N_i = V$（即ち、$x_i = 1$）の周りで振動している。振動を続けるのは、分子数が有限であることからくるゆらぎのためであり、前節の速度方程式にノイズを加えた Langevin 方程式でも同様の振舞いが得られる。これは、確率微分方程式でも取り扱える範疇であると言える。

ところが、$V$ が小さい時には、連続極限では存在しない新たな状態が現れる。$D = 1/256, V = 32$ の場合の $N_i$ の変化を、図 2.4 に示す。先ほどのような連続的な振動は停止し、分子数の比較的大きな 2 成分と、分子数が小さい（殆どの時間にわたって 0 である）2 成分とに分かれている。

この図 2.4 の場合、概ね $t < 520$ では、$N_1, N_3$ が比較的大きく、かつ、殆どの時間にわたって $N_2 = N_4 = 0$ である。以下、このような状態を 1-3 rich 状態と呼ぶことにする。$t > 520$ では、逆に、$N_2, N_4$ が比較的大きく、殆どの時間にわたって $N_1 = N_3 = 0$ である。これを、2-4 rich 状態と呼ぶことにする。

このような状態が生ずるのは、以下のような理由からである。

この反応系では、分子 $X_i$ を生成するためには、$X_i$ 自身が触媒として働くことが必要である。そのため、$X_i$ の分子数 $(N_i)$ が 0 に達すると、$X_i$ を生成する反応自体が停止する。いったんこの状態になると、容器外から $X_i$ 分子が流入するまで、$N_i = 0$ の状態を脱することができない。

速度方程式（式 (2.1)）では、各成分の濃度 $x_i$ は連続変数であり、$x_i > 0$ でいくらでも小さな値を取ることができる。$x_i \approx 0$ になると、$X_i$ を消費する（$X_{i+1}$ を生成する）反応の速度は、$x_i$ に比例して 0 に近づいてゆく。有限の時間で $x_i = 0$ に到達することはできない（実際には、$D > 0$ では各成分が連続的に流入するため、もっと大きな値で減少が止まる）。

一方、各成分の分子数 $N_i$ は、実際には離散量（整数）でしかありえない。$N_i = 0$ への遷移は確率的であり、有限時間で起こりうる。状態が離散的であるために、$N_i = 0$ に達する直前の状態 $N_i = 1$ で、反応速度が 0 に収束せず有限の値を持っていることが重要である。$N_i = 0$ と $N_i = 1$ との間に、決定的な違いが生じている。

[3] $rs/D$ は反応の速さと分子の流入流出の速さとの関係を、$sV$ は容器内の物質の量を決定づける。
[4] $V$ が極端に小さい場合には、ずれが生ずるが、$V$ が小さいほど平均総分子数も小さくなることに変わりはない。

いま、各成分の分子の平均流入間隔は $1/DV$ である。$D$, $V$ が小さく、容器外からの分子の流入間隔が反応のタイムスケールよりも長い条件の下では、$N_i = 1$ の状態から（次に 1 個の $X_i$ 分子が流入するより前に）$N_i = 0$ に落ち込む確率が高くなる。

では、$N_i = 0$ となるとどうなるか。例として $N_2 = 0$ となった場合を考える。$N_2 = 0$ では、$X_3$ は生成が停止し減少する。一方で、$X_1$ は $X_2$ の生成で消費されなくなるため増加する。このため、$N_1 > N_3$ となりやすい。すると、$X_1$ を生成する反応で $X_4$ が消費される速度が、$X_3$ から $X_4$ が生成される速度を上回る。この結果、$N_4$ は減少に向かうことになる。

$D, V$ が十分に小さければ、分子の流入により $N_2 = 0$ を脱する前に $N_4$ が 0 に達する可能性が高い。実際、多くの場合、$N_4 = 0$ に達する。

$N_2 = N_4 = 0$ となると、容器内の反応は完全に停止する。次に $X_2$ もしくは $X_4$ の分子が流入するまで、反応は全く起こらない。この結果、反応のタイムスケールと比べてかなり長い時間（$D$, $V$ の値による）にわたって、各成分の分子数がほとんど変化せず停止した状態となる。これが、先ほどの 1-3 rich 状態である。同様に、初めに $N_4 = 0$ となった場合にも 1-3 rich 状態を生ずる。$N_1 = 0$ もしくは $N_3 = 0$ となった場合には、同様にして $N_1 = N_3 = 0$ となり、2-4 rich 状態を生ずる。

さて、図 2.4 を見ると、1-3 rich 状態の中では、$N_1 > N_3$ の状態と $N_1 < N_3$ の状態を交互に繰り返していることが分かる。この 2 つの状態の間の変化は、各状態での滞在時間と比べると非常に速い。

これは、次のような過程によって生じている。

$N_1 > N_3$ の状態の系に、$X_2$ 分子が 1 分子だけ流入したとする。すると、それまで停止していた、$X_1$ から $X_2$ を、$X_2$ から $X_3$ を生成する反応が、再び起こり始める。今、$N_1 > N_3$ であるから、$X_1$ から $X_2$ を生成する反応の方が、$X_2$ から $X_3$ を生成する反応と比べて（平均して）速いため、$N_2$ は増加する傾向にある。

この反応が十分に長い時間にわたって続くと、$N_1 < N_3$ となる。今度は $X_2$ を生成する反応よりも消費する（$X_3$ を生成する）反応の方が速くなるため、$N_2$ は減少に転じる。一方で、$N_4 = 0$ であるため、$X_3$ から（$X_4$ を経由して）再び $X_1$ が生成されることはなく、$N_1$ は減少を続ける。

最終的に、$N_2 = 0$ に達した時点で全ての反応が停止する。$N_1 < N_3$ となっても、$N_1 = 0$ に達しない限り、1-3 rich 状態は保たれている。

同様に、$N_1 < N_3$ の系に $X_4$ 分子が流入すると、$N_1 > N_3$ に戻ることができる。系は、1-3 rich 状態を保ったまま、$N_1 > N_3$ の状態と $N_1 < N_3$ の状態を交互に繰り返すことになる。2-4 rich 状態の場合も、同様に、$N_2 > N_4$ と $N_2 < N_4$ を交互に繰り返す。

このように、1-3, 2-4 rich 状態には、1 分子の流入によって系の状態が（1-3, 2-4 rich 状態であることは保ったまま）急速に変化（スイッチ）する性質がある。以下、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態をあわせて、スイッチング状態と呼ぶ。

スイッチング状態の性質について、もう少し詳しく検討する。

図 2.5 は、各成分の分子数変化のパワースペクトルを示したものである。$V$ が大きな時には、連続極限での固定点の周りの振動に対応するピークが見られる。$V$ が小さくなると振動の周期がやや伸びてゆく[5]。$V$ が更に小さくなる（$V \leq 32$）と、ピークが消失する。スイッチング状態において連続的な振動が停止していることに対応している。

ここで、スイッチング状態を特徴づける量として、指標 $z \equiv (x_1 + x_3) - (x_2 + x_4)$ を導入する。$z$

[5]連続極限（速度方程式）でも、振幅が大きく、いずれかの成分の濃度が 0 近くまで達している時には、固定点近傍に達した後と比べて、振動の周期が長くなる。それゆえ、これはゆらぎが大きくなったことの影響と見ることができる

は、連続極限での固定点の周りでは $z \approx 0$、1-3 rich 状態では $z \approx 4$、2-4 rich 状態では $z \approx -4$ となる。$V$ を変えた時の $z$ の分布の変化を図 2.6 に示す。

$V \geq 128$ では、$z = 0$ 付近にピークが見られる。これは、連続極限での固定点に対応している。$V$ が大きな領域では、(図 2.3 で見られたように) 系が固定点の周りでゆらいでいるのに対応している。$V$ が小さいほど相対的なゆらぎは大きくなる。それが、ピークの幅の広がりとして現れている。

一方、$V \leq 32$ では、$z = \pm 4$ 付近に 2 つのピークが現れる。この 2 つのピークは、それぞれ 1-3 rich 状態、2-4 rich 状態に対応している。1-3 rich 状態では $N_1 + N_3 \approx 4V$、$N_2 = N_4 = 0$、2-4 rich 状態では $N_2 + N_4 \approx 4V$、$N_1 = N_3 = 0$ となっていることに対応している。

このように、連続的な振動状態とスイッチング状態との間には、明確な状態遷移が見られる。スイッチング状態は、単に連続的な振動の周期が伸びたものではない。

スイッチング状態の特徴として、もう 1 つ、rich な (0 でない) 2 成分の量の関係を考えたい。そこで、もう 1 つの指標 $y = (x_1 + x_2) - (x_3 + x_4)$ を導入する。$y$ は、1-3 rich 状態ではほぼ $x_1 - x_3$、2-4 rich 状態ではほぼ $x_2 - x_4$ となるため、rich な 2 成分間の濃度差を示すものと考えられる。

この指標 $y$ の分布を、図 2.7 に示す。スイッチング状態を生じている領域においては、$y = \pm 3$ 付近に 2 つのピークが見られる。1-3 rich 状態について、先ほどの $N_1 + N_3 \approx 4V$ と合わせて考えると、これらのピークは、$(N_1, N_3) = (3.5V, 0.5V)$ と $(0.5V, 3.5V)$ に対応していることになる。これに対して、$y = 0$ 付近、即ち $N_1 = N_3 = 2V$ 付近にあることは少ないことが分かる。2-4 rich 状態についても同様である。

スイッチング状態において、rich な 2 成分の濃度の間には、3.5 : 0.5 (7 : 1) といった、かなり大きな差がある場合が多いと言える。

なお、図 2.6 で、$V$ が極端に小さい場合には、ゆらぎによりピークが広がり、2 つのピークが明確に区別できなくなってゆく。このような極端に小さな $V$ では、分子数も極端に小さくなり、ランダムな (主に流入流出による) 変化が主となる (図 2.5 のパワースペクトルも、$f^{-2}$ で減衰する成分が殆どとなっている)。

図 2.8 は、このような極端に小さい系 ($D = 1/256, V = 2$) での分子数 $N_i$ の変化を示したものである。明確なスイッチングはもはや見られない。スイッチングを生ずるためには、$V$ は小さすぎてもならず、ある範囲にあることが必要であると言える (スイッチング状態が現れるための条件については、第 2.4 節で述べる)。

## 2.3 1 分子によるスイッチング

スイッチング状態を特徴づけている、1 分子の流入によるスイッチングについて、もう少し詳細に検討してみる。

まず、このスイッチングは、1 分子の流入によって起こることから、その頻度は、単位時間当たりの分子の流入数の期待値 $DV$ に比例することが予想される。

図 2.9 は、$V$ を変化させた時の、スイッチング頻度の変化である。$V$ が小さく、1 回 1 回のスイッチングがはっきりと区別されるような領域においては、ほぼ $V$ に比例して変化する。このことは、分子が流入した時にスイッチングが起こる確率が、$V$ の変化によっても大きく変化しないことを示す (図 2.9 の条件では概ね 20 %程度である)。$V$ が大きくなると、連続的な振動状態が混在するようになり、スイッチング頻度は、連続極限での固定点の周りの振動に対応する値に収束してゆく (スイッチング頻度としての意味はもはやない)。

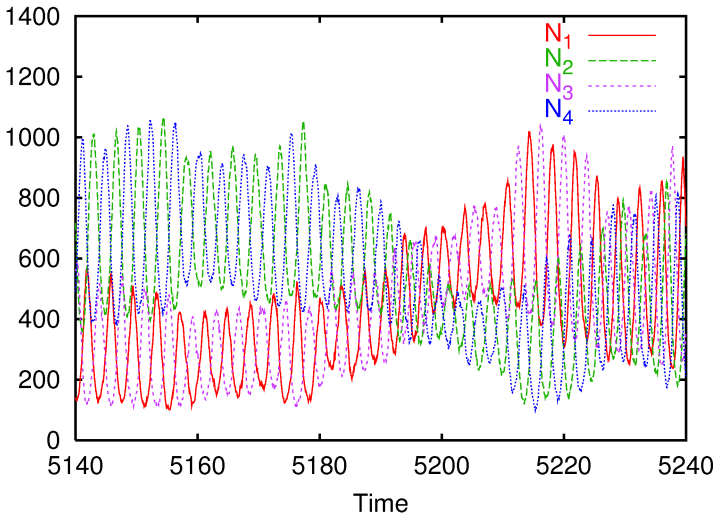


図 2.3: 各成分の分子数 $N_i$ の時間変化：$V = 512$、$D = 1/256$ の場合。概ね、連続極限での振舞い（図 2.2）に、ゆらぎによる変化を加えたものと見なすことができる。$N_1, N_3$ と $N_2, N_4$ の 2 つの集団に分かれるような変化が見られる（これに類似する挙動は速度方程式に適当なノイズ項を加えただけでも現れる）が、$N_i = 0$ に達するほどではなく、スイッチング状態は現れない。

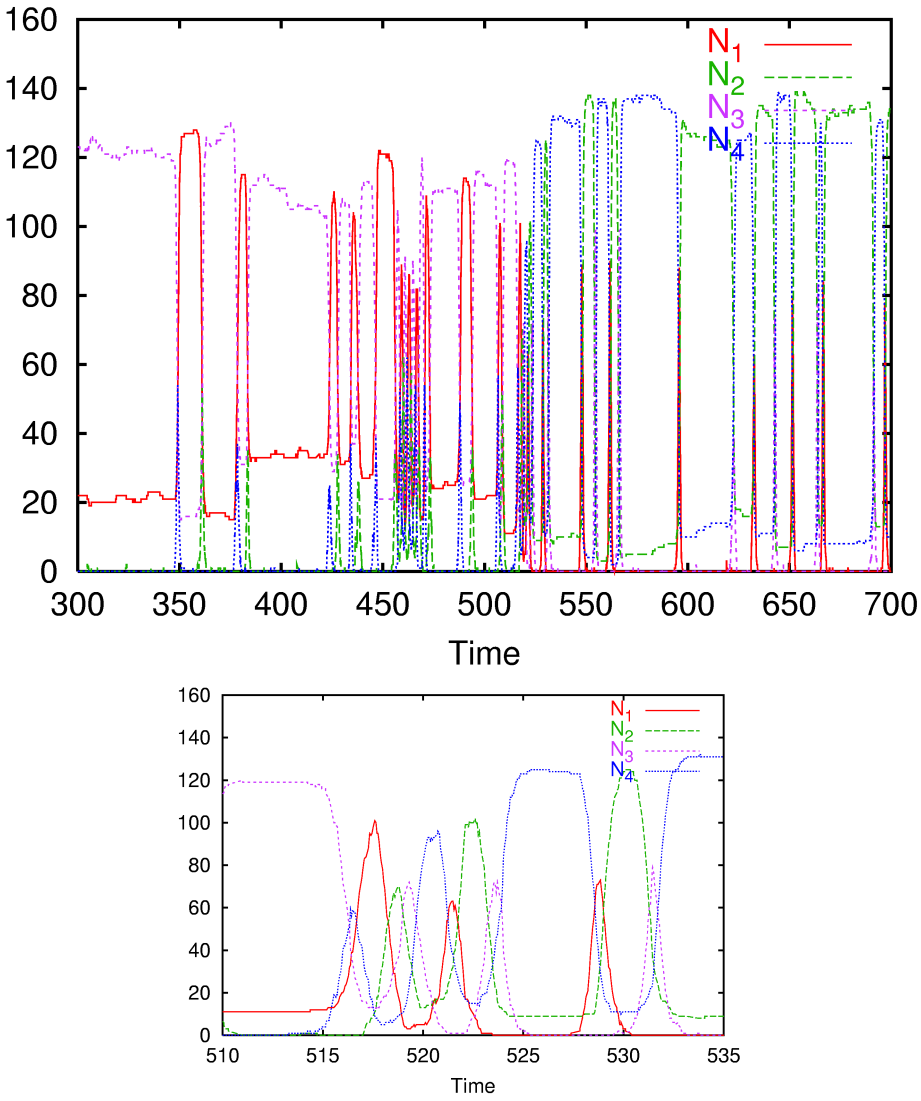


図 2.4: 各成分の分子数 $N_i$ の時間変化：$V = 32$、$D = 1/256$ の場合。スイッチング状態が観測される。$t = 520$ 付近で、1-3 rich 状態から 2-4 rich 状態への遷移が生じている。下の図は、この遷移の前後を拡大したものである。短時間の連続的な振動（$\forall i : N_i > 0$）を間にはさんで遷移しているのが分かる。ひとたび 1-3 あるいは 2-4 rich 状態となると、長時間にわたって繰り返しスイッチングが観測される。個々のスイッチングの間隔は、連続的な振動のタイムスケール（周期 $\pi$ 程度）と比べて非常に長い（横軸の範囲が図 2.2・図 2.3 と異なることに注意）。

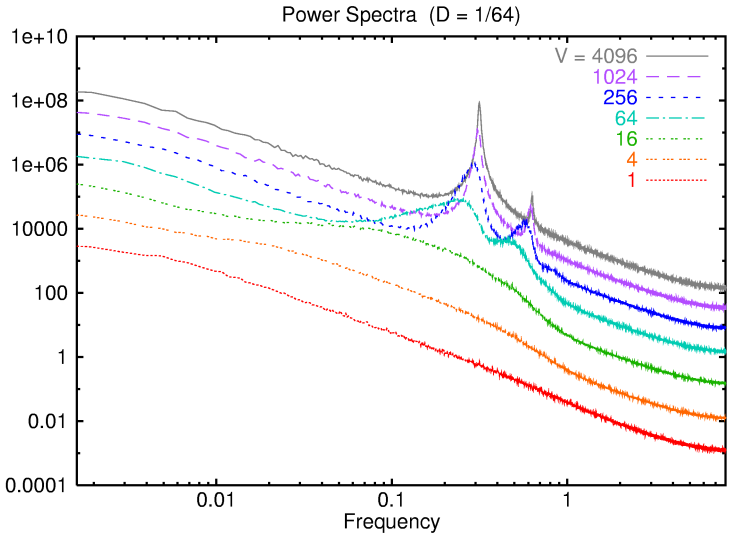


図 2.5: $N_i$ の時系列のパワースペクトル：$D = 1/64$。$V$ が非常に小さい時には、$f^{-2}$ で減衰している。この後の図 2.8 で見られるような、ランダムな変化が主となっているためと考えられる。$V$ が大きい時には、連続的な振動（固定点周辺で $f = 1/\pi \approx 0.3$）に対応して、$f = 0.3, 0.6$ 付近にピークが見られる。$V$ が大きいほど、ピークは鋭くなり、周波数も連続極限の固定点周辺での値に近づいてゆく。ピークが見られるのは $V = 64$ 付近からで、ほぼ、スイッチング状態が観測されなくなる領域（連続的な振動が主体となる領域）に対応している。なお、反応初期（$t < 512$）のデータは除いてある。

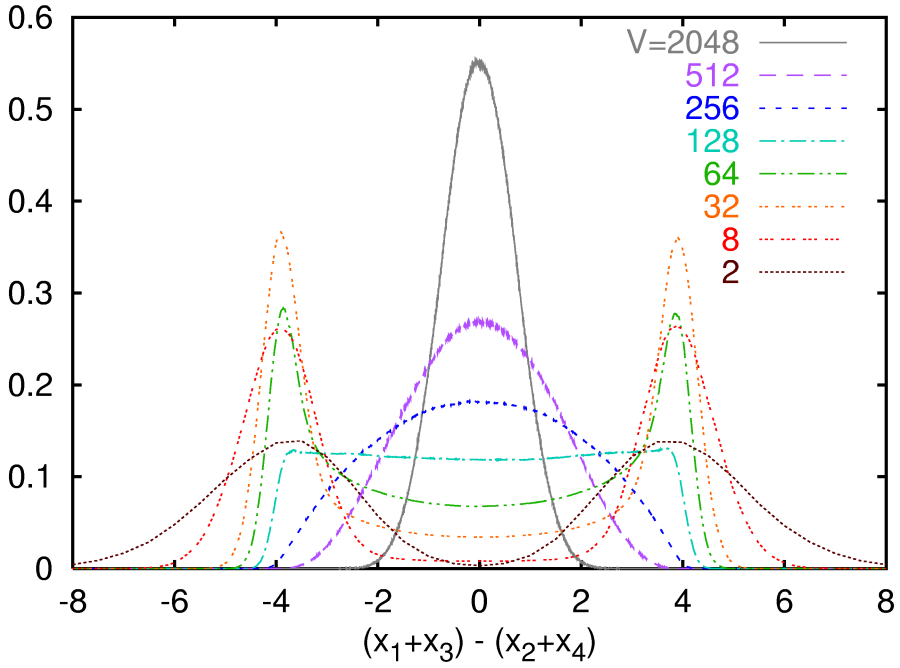


図 2.6: 指標 $z = (x_1 + x_3) - (x_2 + x_4)$ の分布：$D = 1/128$ の場合。反応初期（$t < 10^5$）のデータを除き、時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均化した。なお、横軸 $z$ は本来は離散的な値であるが、便宜的に各点を結ぶ折れ線で表している（積分が 1 となるように規格化した）。以下の図でも同様の表現を用いることがある。$V$ が大きい（$V \geq 256$）時には、$z = 0$ 付近にただ 1 つのピークが見られる。これは、連続極限での固定点（$\forall i : x_i = 1$）に対応している。ピークの幅はゆらぎによるもので、ほぼ $1/\sqrt{V}$ に比例している。$V$ が小さく（$V \leq 64$）なると、$z = \pm 4$ 付近に 2 つのピークが現れる。先ほどの状態との間には明らかな遷移が見られる。この 2 つのピークは、1-3, 2-4 rich 状態に対応している。例えば、1-3 rich 状態では、スイッチングの途中を除き、ほぼ $N_1 + N_3 \approx 4V$、$N_2 = N_4 = 0$ であるため、$z \approx 4$ となる。同様に、2-4 rich 状態では $z \approx -4$ となる。$V = 2$ といった極端に小さな系では、ゆらぎのため、ピークは広くぼやけたものとなる（明確なスイッチング状態が見られなくなることに対応している）。ピークが最も鋭く見られる $V = 32$ 付近は、スイッチングが最も明確に見られる領域でもある。

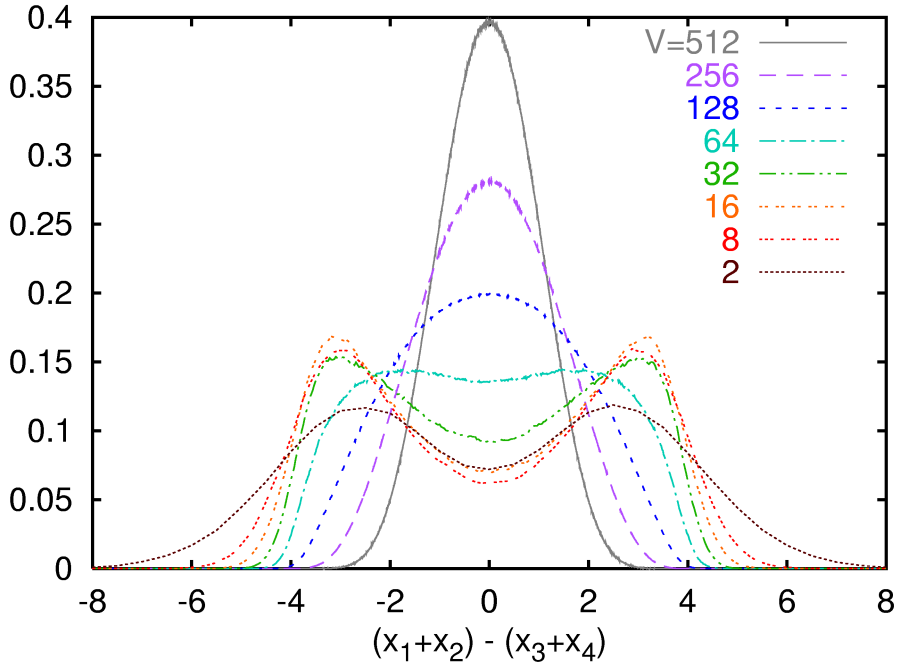


図 2.7: 指標 $y = (x_1 + x_2) - (x_3 + x_4)$ の分布：$D = 1/128$ の場合。反応初期（$t < 10^5$）のデータを除き、時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均化した。$V$ が大きいときには、連続極限での固定点に対応して、$y = 0$ 付近にピークが見られる。$V$ が小さく、系がスイッチング状態にある時には、この指標 $y$ は、多く存在する 2 成分の濃度の差を示す。例えば、1-3 rich 状態では、殆どの時間にわたって $N_2 = N_4 = 0$ であるため、$y$ はほぼ $x_1 - x_3$ に対応する。この領域では、$y = \pm 3$ 付近に 2 つのピークが見られる。仮に、1-3 rich 状態で $x_1 + x_3 = 4$, $x_2 = x_4 = 0$ であるとすると、これは $(x_1, x_3) = (3.5, 0.5), (0.5, 3.5)$ に対応する。$y = 0$（$x_1 = x_3 = 2$ に対応）付近の滞在確率は、相対的に低い。1-3 rich 状態にある時、$N_1$ と $N_3$ の間には比較的大きな（$3.5 : 0.5 = 7 : 1$ といった）差があることが多いといえる。2-4 rich 状態についても同様である。このような比較的大きな差が生じやすい理由、また、スイッチングにより $N_1$ と $N_3$ の値が入れ替わるような（$N_1 - N_3$ の絶対値を殆ど変えないような）変化が起こりやすい理由については、第 2.3 節以降で述べる。なお、ピークでの指標 $y$ の絶対値は、$D$ が大きい時にはやや小さくなる。分子の流入流出も、2 成分の濃度差を減少させる方向に働くためである。

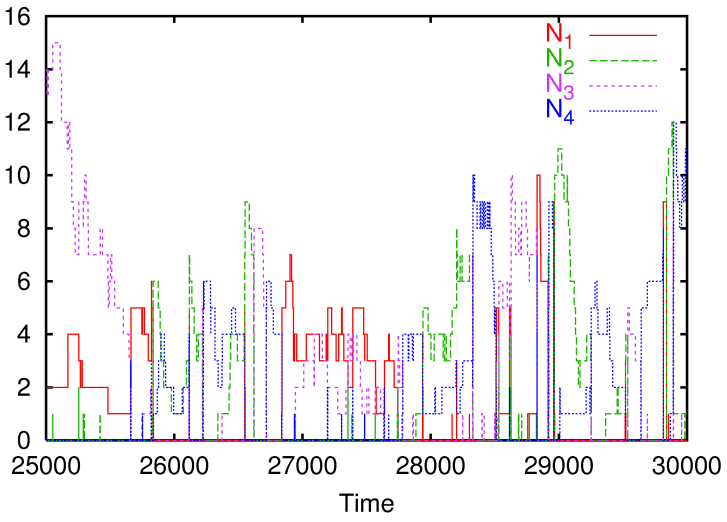


図 2.8: 各成分の分子数 $N_i$ の時間変化：$V = 2$、$D = 1/256$ の場合。このように、分子が極端に少ない場合には、分子数の確率的ゆらぎが大きくなり、スイッチングによる変化をかき消してしまう。明確なスイッチングを生ずるためには、$V$ は大きすぎても小さすぎてもならず、ある範囲内（$D$ の値に依存する・第 2.4 節参照）であることが必要とされる。

では、1回のスイッチングの間には、どのような変化が起きているのだろうか。

通常のシミュレーションの結果（分子数の時系列）から考えることもできるが、膨大なデータを必要とする。そのため、ここでは、Master 方程式を用いて 1 回のスイッチング過程を記述して検討することにする。初期条件として 1-3 rich 状態の系を仮定し、$N_2 = N_4 = 0$、$N_1, N_3 > 0$ であるとする。

ここに、$X_2$ 分子が 1 個だけ流入した（$N_2 = 1$）とする（以下、この時点を、時刻 $t = 0$ とする）。$D, V$ が小さい場合を想定し、これ以降分子の流入・流出が起こらないとして考える。

このとき起こりうる反応は、

- $X_1$ から $X_2$ を生成する反応（$X_1 + X_2 \to 2X_2$）
- $X_2$ から $X_3$ を生成する反応（$X_2 + X_3 \to 2X_3$）

の 2 つのみである。

初めの $X_2$ を除いて分子の流入・流出が起こらないため、反応容器内の総分子数 $N$ は保存される。即ち、各時点で、

$$N = N_1 + N_2 + N_3 = N_{1ini} + N_{3ini} + 1$$

が成立している（$N_{1ini}, N_{3ini}$ は、それぞれ、初期状態での $N_1, N_3$ の値）。$N_4$ は常に 0 である（このため上の 2 つ以外の反応は起こらない）。よって、各時点での系の状態は、$N_1, N_2, N_3$ の内のいずれか 2 つのみで表すことができる。

この場合、反応が一方向的であり、分子の流入もないために、反応が無限に続くことはできない。いずれかの時点で $N_2 = 0$ に達し、反応が停止することになる。反応終了時（$N_2 = 0$ に達した時）の $N_1, N_3$ （$N_{1fin}, N_{3fin}$ で表す）に対しては、

$$N_{1fin} + N_{3fin} = N_{1ini} + N_{3ini} + 1$$

が成立している。従って、この 1 回の「スイッチ」による系の変化は、$N_3$（もしくは $N_1$）の反応前後での変化で表すことができる。

各時点での系の状態を $N_1, N_2$ で表すことにし、各状態 $(N_1, N_2)$ 間の遷移に関するマスター方程式を考える（$N_3 = N - N_1 - N_2$ である）。状態 $(N_1, N_2)$ において、反応 $X_1 + X_2 \to 2X_2$ が起こる頻度、すなわち、状態 $(N_1 - 1, N_2 + 1)$ への単位時間当たりの遷移確率は $f_1(N_1, N_2) = N_1 N_2 / V$ と表される。同様に、反応 $X_2 + X_3 \to 2X_3$ が起こる頻度、すなわち、状態 $(N_1, N_2 - 1)$ への単位時間当たりの遷移確率は、$f_2(N_1, N_2) = N_2 N_3 / V = N_2(N - N_1 - N_2)/V$ と表される。これより、各時刻 $t$ での状態 $(N_1, N_2)$ での滞在確率 $P(N_1, N_2, t)$ の時間発展は、

$$\begin{aligned}
\frac{dP(N_1, N_2, t)}{dt} &= f_1(N_1 + 1, N_2 - 1)P(N_1 + 1, N_2 - 1, t) + f_2(N_1, N_2 + 1)P(N_1, N_2 + 1, t) \\
&\quad - \{f_1(N_1, N_2) + f_2(N_1, N_2)\} P(N_1, N_2, t) \\
&= \frac{1}{V}\Big\{(N_1 + 1)(N_2 - 1)P(N_1 + 1, N_2 - 1, t) \\
&\quad + (N_2 + 1)(N - N_1 - N_2 - 1)P(N_1, N_2 + 1, t) \\
&\quad - N_2(N - N_2)P(N_1, N_2, t)\Big\} \qquad (2.2)
\end{aligned}$$

に従う。初期条件より、$P(N_{1ini}, 1, 0) = 1$、それ以外の $P(N_1, N_2, 0) = 0$ である。これを用いて、数値計算により、1 回のスイッチでの系の状態の変化を考えることにする。

まず、1 回のスイッチの前後の状態にのみ注目し、その間での系の状態の変化を考える。

図 2.10 は、1 回のスイッチによる系の状態の変化の確率密度分布である。横軸は初期状態での $N_3$（$N_{3ini}$）、縦軸は反応終了時の $N_3$（$N_{3fin}$）である。初期状態での $N_3$ の値ごとに、そこから反応終了時の各状態への遷移確率を色で示している。なお、初期状態での $N_1 + N_3$ の値は固定している。

まず、$N_{3fin} = N_{3ini} + 1$ となる直線上に、比較的高い確率分布が見られる。これは、最初に起こった反応が $X_2 + X_3 \to 2X_3$ であった（この 1 回のみで反応が終結する）場合に相当する。初期状態で $N_3$ の比率が高い（$N_{3ini} \approx N_{1ini}$ もしくは $N_{3ini} > N_{1ini}$）場合には、この確率が高い。

最初に起こった反応が $X_1 + X_2 \to 2X_2$ であった場合には、反応が継続する。図を見ると、特に、$N_{3fin} = N_{1ini} + 1$ となる直線付近に比較的高い確率分布があることが読みとれる（特に、$N_{3ini} \ll N_{1ini}$ の場合）。この場合、ほぼ $N_1$ と $N_3$ の分子数が逆転することになる。これによって、図 2.4 で見られたような、rich な 2 成分の分子数（$N_1$ と $N_3$）が交互に入れ替わるような変化が続く現象が生ずる。

また、$N_1 = 0$ に到達する確率に注目すると、$N_{3ini} \ll N_{1ini}$ であった時にのみ高い確率を示している（特に、$N_{3ini} = 1$ である時に突出して高い確率である）。$N_1 = 0$ に達し、次に $X_1$ が流入するより先に $X_4$ が流入すると、$X_3 + X_4 \to 2X_4$ の反応が妨げられることなく進行する。この場合、$N_3 = 0$ にまで達する可能性も高い。このため、$N_1$ と $N_3$ の差が大きい時には、スイッチングの際に 1-3 rich 状態自体が壊れる可能性が高くなる。

## 2.4 スイッチング状態が現れる条件

さて、このようなスイッチング状態は、どのような条件の下で現れるのであろうか。いま、独立なパラメタは $D, V$ であるので、これらを変化させて、スイッチング状態が現れるかどうか調べた。

図 2.12 は、スイッチング状態にある時間の比率を、$D, V$ を変化させて計測したものである。横軸は各成分の分子の流入頻度 $DV$ である。ほぼ $DV < 1$ の場合にスイッチング状態を生じている。$DV < 0.1$ では殆どの時間にわたってスイッチング状態に滞在する。

図 2.13 は、$DV = 0.5$ での分子数の変化の様子である。この条件 $D = 1/256$, $V = 128$ で、スイッチング状態での滞在比率は 0.119 である（図 2.12）。2-4 rich 状態に達した後も、$N_1 > 0$ から $N_1 = 0$ に戻る前に $N_3 > 0$ となるなど、不安定なスイッチング状態となっている。スイッチング状態と連続的な振動の間を行き来するのも多く見られる。

ところで、スイッチング状態を生ずる条件がほぼ $DV < 1$ ということから、$D$ を非常に小さく取れば、即ち、容器内外での分子の出入りが起こりにくい条件のもとでは、それだけ大きな $V$ でもスイッチング状態を観測することができると期待される。

図 2.14 は、$D = 10^{-6}, V = 10^4$ の場合の分子数の変化を示したものである（$DV = 0.01$ である）。2-4 rich 状態が明確に現れている。ほぼ $4 \times 10^4$ 個の分子が、1 個の分子の流入によってスイッチ的な挙動を示している。流入した 1 個の分子は、$10^3$〜$10^4$ のオーダーにまで増幅されてスイッチングを起こし、速やかに流入前と同じ状態（分子数 0）に戻る。

さて、先ほどから、スイッチング状態を生ずるための条件は概ね $DV < 1$ であると述べてきたが、図 2.12 にも表れているように、この条件を $DV$ で表すと、ややずれが生ずる[6]。

分子数が完全に 0 に達するためには、ある程度長い時間を要する。その直前の、分子数が 1 であ

[6]但し、スイッチング状態がわずかの時間でも生じ始める $DV$ の値は 1 程度であまり変わらない。連続的な振動が殆ど見られなくなり、ほぼスイッチング状態のみとなる点は、やや大きくずれる。このことは、以下の議論で説明できる。

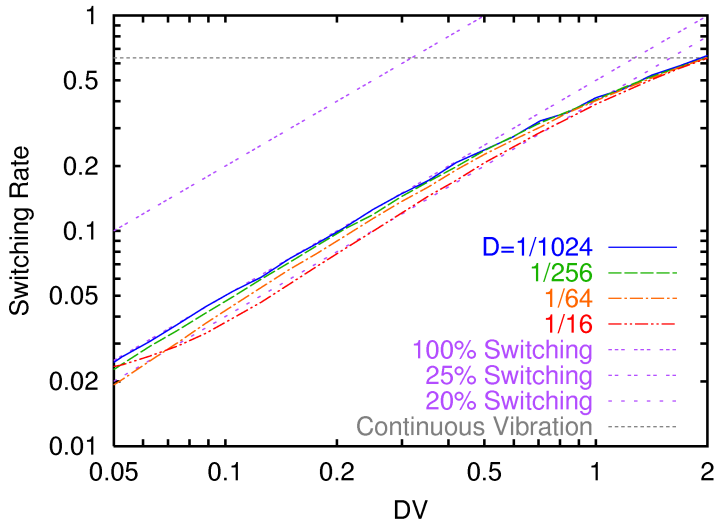


図 2.9: 平均スイッチング頻度：$N_1 + N_3 > N_2 + N_4$ のもとで、$N_1 < N_3$ から $N_1 > N_3$ へ、あるいは $N_1 > N_3$ から $N_1 < N_3$ へと変化した時、(1-3 rich 状態での）スイッチングが起こったとする（間に $N_1 = N_3$ の状態を挟んでも良い)。同様に、$N_1 + N_3 < N_2 + N_4$ のもとで、$N_2 < N_4$ から $N_2 > N_4$ へ、あるいは $N_2 > N_4$ から $N_2 < N_4$ へと変化した時、(2-4 rich 状態での）スイッチングが起こったとする。 1 回のスイッチの途中で分子の流入などにより複数回の逆転が起こることがあるため、やや大きめに見積もられる可能性がある。反応初期のデータを除き、時間幅 $10^6$ にわたって平均化して、単位時間当たりのスイッチング頻度を求めた。横軸は、各分子種の分子の平均流入頻度 $DV$ である。$DV$ が小さい領域では、平均スイッチング頻度はほぼ $DV$ に比例している。例えば、$x_1 > x_3$ の時に、1 個の $x_2$ 分子が流入すると必ず $x_1 < x_3$ へのスイッチングが起こるとすれば、平均スイッチング頻度は $X_2$ 分子の流入頻度 $DV$ に等しくなるはずである（図で 100 % Switching と記した直線に対応)。実際にスイッチングの起こる確率（流入頻度 $DV$ に対するスイッチング頻度の比）は、$D, V$ が変化してもあまり変わらず、概ね 20 %程度である。$DV$ が大きくなり、スイッチング状態が現れなくなると、この値は、連続極限での固定点の周りの振動による値 $2/\pi$ に収束してゆくはずである。実際には、ゆらぎによって、振動の 1 周期の間に 3 回以上の逆転が起こることがあるため、これを超える値となっている。

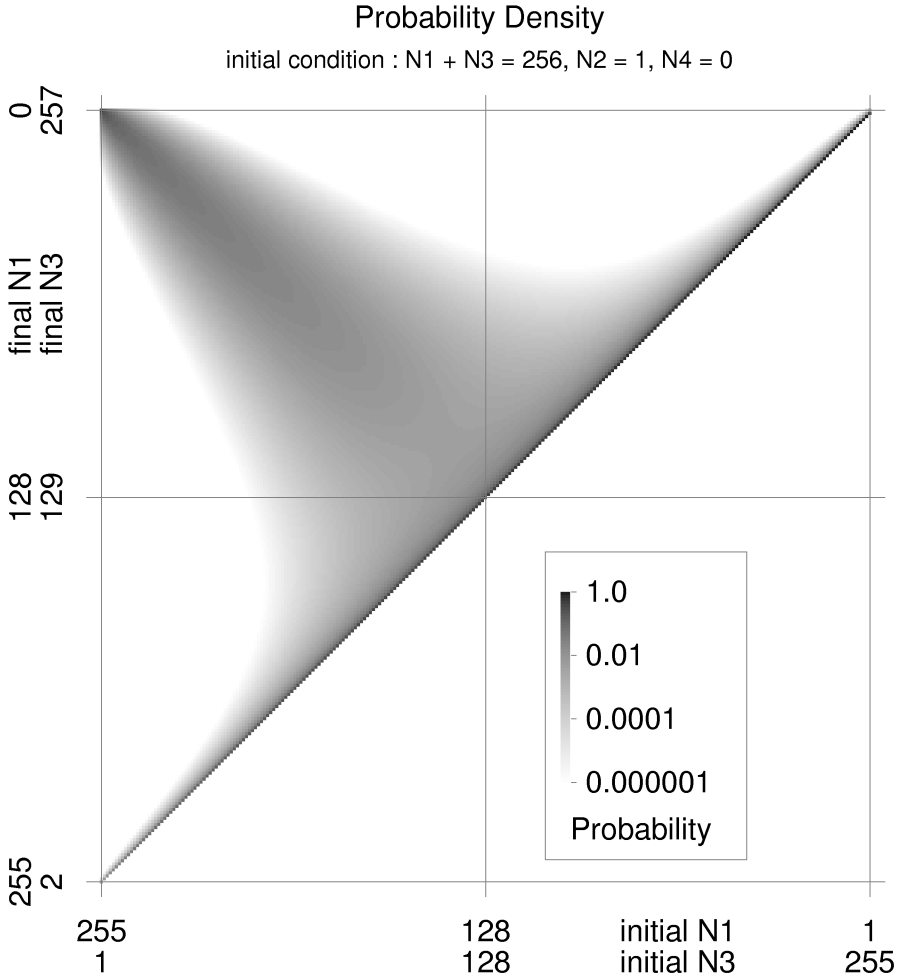


図 2.10: 1 回のスイッチングによる変化：$(N_1, N_3) = (N_{1ini}, N_{3ini})$ から $(N_{1fin}, N_{3fin})$ への変化の確率密度分布。1-3 rich 状態の系に 1 個の $X_2$ 分子が流入した場合を想定し、初期状態で $N_2 = 1$, $N_4 = 0$ とした。これ以降の分子の流入流出はない（$D = 0$）ものとしている。系の状態 $(N_1, N_2, N_3)$ 間の遷移に関するマスター方程式（式 (2.2)）を用い、数値計算による解析を行った。各初期条件 $(N_{1ini}, N_{3ini})$（横軸）について、そこから反応終了 $(N_2 = 0)$ 時における状態 $(N_{1fin}, N_{3fin})$（縦軸）への遷移確率を示した。なお、$V = 64$、$N_{1ini} + N_{3ini} = 256$ とし、時刻 $t = 31.25$ までで反応終了とした。遷移確率は、$N_{3fin} = N_{3ini} + 1$ 付近と $N_{3fin} \approx N_{1ini} (= 256 - N_{3ini})$ 付近（$N_{1ini} > N_{3ini}$ の場合）で高くなっている。前者は、$N_2$ が殆ど増幅されることなく反応が停止した場合に、後者は、スイッチングが起こり、$N_1$ と $N_3$ がほぼ逆転した場合に相当する。特に $N_{1ini} \gg N_{3ini}$ の場合には、後者の（スイッチングが起こる）確率が高い。最も極端な初期条件 $(N_{1ini}, N_{3ini}) = (255, 1)$ の場合、ほぼ半数が $(N_{1fin}, N_{3fin}) = (0, 257)$ にまで達する。一方、$N_{1ini} \gg N_{3ini}$ から $N_{1fin} \approx N_{3fin}$ へ、$N_{1ini} \approx N_{3ini}$ から $N_{1fin} \ll N_{3fin}$ への遷移確率は極めて低い。

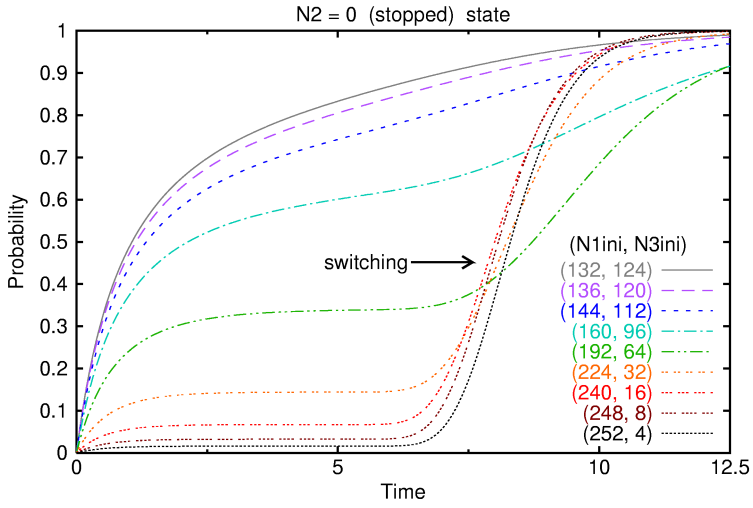


図 2.11: スイッチング終了までの時間の分布：図 2.10 と同様に、1-3 rich 状態の系に 1 個の $X_2$ 分子が流入した場合を想定し、反応が停止する（$N_2 = 0$ となる）までの時間を求めた。$V = 64$、$N_{1ini} + N_{3ini} = 256$。グラフは、反応開始後の各時刻までに反応が停止している確率（各時刻で反応が停止する確率の累積分布）を示したものである（図 2.10 と同様の計算による）。まず、初期状態で $N_1$ と $N_3$ の差が小さい（$N_{1ini} \leq 144$）場合、停止確率は反応開始初期に急激に上昇する。これは、反応開始直後に初期条件の近くで反応が停止した場合に対応している。図 2.10 に見られるように、このような初期条件では、初期状態の近くで停止する確率が高い。一方、初期状態で $N_1$ と $N_3$ の差が大きい（$N_{1ini} \geq 224$）場合、停止確率は、低い値でいったん安定した後、時刻 $t = 7$ 付近から急上昇する。この $t = 7$ 以降の変化が、スイッチングが起こった場合に対応している。スイッチングの完了するまでの時間が $t = 8$ 前後に集中していることが分かる。この中間の初期条件（例えば $N_{1ini} = 192$）では、スイッチング完了までの時間のばらつきが大きくなり、平均してやや長い時間を要する傾向にある。初期に $N_1$ と $N_3$ の差が比較的小さく、$X_2$ 分子が増幅されるのに時間がかかるためと考えられる。

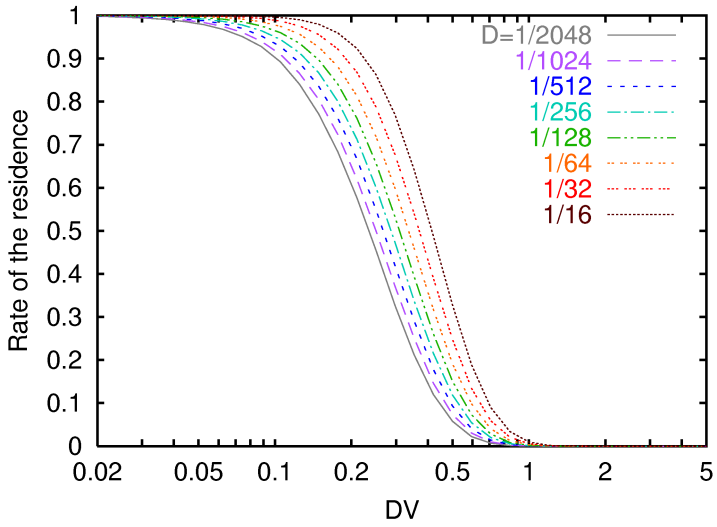


図 2.12: スイッチング状態を生ずる条件 : 全時間に対する、1-3 もしくは 2-4 rich 状態にある時間の比率。$D, V$ を変え、その積 $DV$ を横軸として示した。反応初期のデータを除き、時間幅 $10^6$（$V > 1024$ の場合）、$10^7$（$32 < V \leq 1024$ の場合）、$10^8$（$V \leq 32$ の場合）にわたって平均した。ここでは、$N_2, N_4$ のいずれか 1 つ以上が 0 である状態が、時間幅 8 以上にわたって連続した時に、（$N_2 = 0$ もしくは $N_4 = 0$ となった時点に遡って）1-3 rich 状態であると判定している。2-4 rich 状態も同様である。このため、本来のスイッチング状態だけでなく、1 成分のみが存在する状態や分子が全く存在しない状態も含んでいる（$V$ が非常に小さい場合に顕著である）。横軸 $DV$ は、単位時間当たりの（各成分の）分子の流入数の期待値に相当する。概ね $DV < 1$ ないし $DV < 0.5$ においてスイッチング状態が生じているといえる（図 2.13 の場合が、$DV = 0.5$ に対応する）。この $DV$ を指標とした場合、$D$ の変化に対してわずかなずれが生じる。$D = 1/2048$ の場合と $D = 1/16$ の場合を比較すると、変化の起こる $DV$ の値に 2 倍程度の差が生じている。

る状態を考える。分子数 1 に相当する濃度は $1/V$ であり、$V$ が大きいほど小さくなる。これにより、ある濃度から分子数 1 に達するまでの時間は、$V$ が大きいほど長くなる。また、分子数が 1 から 0 になるまでの時間も、$V$ が大きいほど長くなる（反応によって最後の 1 分子が消費される単位時間当たりの確率が低下するためである）。従って、ある濃度から分子数が 0 に達するまでの時間は、$V$ が大きいほど長くなる。

$V \to \infty$ では、1 分子に相当する濃度 $1/V$ は 0 に収束する。そこから自己触媒的な反応によってある一定の濃度に達するまでの時間、また逆にある一定の濃度から 1 分子に相当する濃度に達するまでの時間は、無限大に発散する。それゆえ、1 分子による効果そのものが無視できることになる。

また、いったんスイッチング状態から連続的な振動状態に移った時に、そこから再びスイッチング状態に戻るまでの時間も、$V$ が大きいほど長くなる（第 2.5 節も参照）。このことも影響していると考えられる。

以上のような理由から、$DV$ 一定であっても、$V$ が大きいときには、よりスイッチング状態を生じにくくなっていると考えられる。

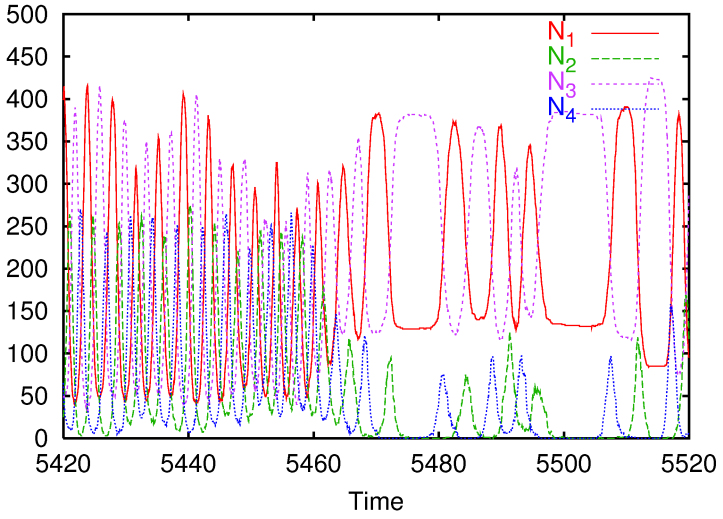


図 2.13: 各成分の分子数 $X_i$ の時間変化:$V = 128$、$D = 1/256$ の場合。$t = 5475$ 付近で、$N_2 = N_4 = 0$ に達し、スイッチング（1-3 rich）状態に移行している。このパラメタ（$DV = 0.5$）は、スイッチング状態を生ずる限界付近であり、連続的な振動の続く状態からスイッチング状態への移行とその逆とが、繰り返し観測される。

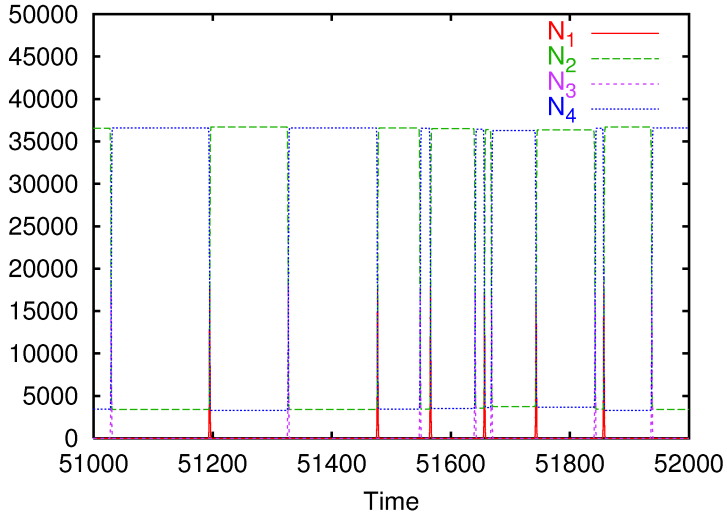


図 2.14: 各成分の分子数 $N_i$ の時間変化：$V = 10^4$、$D = 10^{-6}$ の場合。$D$ が非常に小さい場合、$V$ が比較的大きくてもスイッチング状態が観測される。この場合も、1 個の分子（$X_1$ あるいは $X_3$）の流入によって、スイッチングが引き起こされている。$N_1$（あるいは $N_3$）は、流入直後の 1 から、反応によって $10^4$ 以上にまで達した後、再び 0 にまで戻る。$N_2$, $N_4$ の変化は $3 \times 10^4$ 以上に達している。即ち、この過程で、$X_1$ 分子は $3 \times 10^4$ 個以上も生成されている。なお、一般に、$V$ が大きい時には、連続的な振動状態からスイッチング状態に達するまで、長い時間を要する（第 2.5 節参照）。

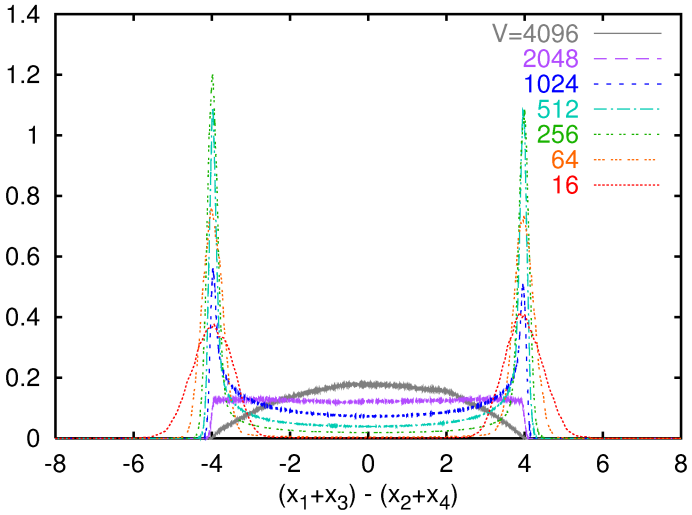


図 2.15: 指標 $z = (x_1 + x_3) - (x_2 + x_4)$ の分布：$D = 1/2048$（図 2.6 と比べて 1/16 倍）の場合。反応初期（$t < 10^5$）のデータを除き、時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均化した。スイッチング状態に対応する $z \approx \pm 4$ のピークが、$V = 1024$ といった大きな $V$ でも見られる。分子数が大きく、ゆらぎの影響が相対的に小さくなるため、図 2.6 と比べて鋭いピークが観測されている。このような、$D$ が小さく $V$ が比較的大きい領域では、スイッチングによる分子数の変化も、矩形波状のはっきりとしたものとなる（図 2.14 参照）。なお、$z = \pm 4$ の 2 つのピークの高さに差があるが、これは、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態の間の遷移が起こりにくく、十分に平均化しきれていないためであり、本質的なものではない（この 2 つの状態の間の遷移の間隔は $V$ の増加に伴って長くなる。第 2.6 節参照）。

## 2.5　スイッチング状態への遷移

前節では、スイッチング状態が現れるための条件について論じた。この条件を満たす限り、初期条件が連続的な振動を生ずる領域であっても、いずれはスイッチング状態に遷移してゆく。ここでは、スイッチング状態への遷移の様子、それに要する時間などについて、詳しく見てゆきたい。

なお、スイッチング状態に到達するまでの過程や、スイッチング状態から脱出するための条件（第 2.6 節）は、パラメタが成分ごとに異なる場合（第 3 章）に、特に意味を持つ。1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態とで、状況を大きく変えることに寄与するためである。これについては第 3.2 節で議論する。

さて、連続的な振動状態からスイッチング状態に到達するためには、まず、いずれかの成分の分子数 $N_i$ が 0 に達することが必要である。

$D$ が大きい時には、系を速度方程式の固定点に向かって収束させる（押し戻す）効果が大きいため、$N_i$ は 0 に達しにくくなると考えられる。また、ゆらぎによって固定点から遠く離れることが必要であるため、$V$ が大きい時にも、$N_i$ は 0 に達しにくくなると考えられる。

最終的にスイッチング状態に達するための条件は、前節で示したようにほぼ $DV < 1$ として表されるが、そこに到達するまでの様子は、$D, V$ によって違ってくることが予想される。

ここでは、$V$ の値を変えた時の変化に注目する。流入頻度 $DV$ の影響を避けるため、$D = 0$ とする。連続極限での固定点に相当する $\forall i : N_i = V$ から始めて、$N_2 = N_4 = 0$（1-3 rich 状態）もしくは $N_1 = N_3 = 0$（2-4 rich 状態）に達するまでの挙動をシミュレートした。

先ほど、$V$ が大きい時にはスイッチング状態に到達しにくくなると予想した。実際、スイッチング状態に到達するまでの時間は、$V$ が大きいほど長くなる。図 2.16 は、$\forall i : N_i = V$ から始めた時の、1-3 もしくは 2-4 rich 状態に到達するまでの時間 $\tau$ の平均値である。$V$ がある程度以上大きな領域では、ほぼ $V$ に比例して（$\tau \approx 0.5V$）変化している。なお、到達時間 $\tau$ の分布は、図 2.17 のように、ほぼ対数正規分布になっている。

今度は、スイッチング状態に達した時の系の状態に注目する。rich な（0 でない）2 成分の濃度、即ち、1-3 rich 状態では $x_1, x_3$、2-4 rich 状態では $x_2, x_4$ に注目することになる。図 2.18 は、スイッチング状態に達した時の、rich な 2 成分の濃度の差（$x_1 - x_3$ もしくは $x_2 - x_4$）の絶対値の分布を示したものである。$D = 0$ より、各成分の濃度の和は保存しているため、これら rich な 2 成分の濃度の和は常に 4 である。2 成分の濃度差は、3（2 成分の濃度比にして 7 : 1）以上と、大きな値を取ることが多い。スイッチング状態に到達した時点では、rich な 2 成分の濃度に極端な差が生じている場合が多いことが分かる[7]。なお、この分布は、$V$ が極端に小さな場合を除き、$V$ によらずほぼ同様となっている。

ところで、スイッチング状態に達するまでの時間（$\tau$）と、rich な 2 成分の濃度差とに、関連はあるのだろうか。図 2.19（上段）は、図 2.18 と同様の分布を、スイッチング状態に到達するまでの時間によって 4 段階に分けて示したものである。スイッチング状態に達するまでの時間が短かった時には、rich な 2 成分の濃度差が比較的小さくなっていることが分かる。全ての成分の濃度が等しい状態から始めて、rich な 2 成分間に大きな濃度差を生ずるには、比較的長い時間を要する、と言い換えることができるかも知れない。

[7] この値は、図 2.7 の指標 $y = (x_1 + x_2) - (x_3 + x_4)$ の絶対値に相当する（但し、スイッチングが起こっている領域に限る）。指標 $y$ は、$y = \pm 3$ 付近にピークを示していた。$D$ の値が異なるため単純な比較はできないが、今度の、スイッチング状態に達した時点の方が、rich な 2 成分の濃度差がより大きいことになる。

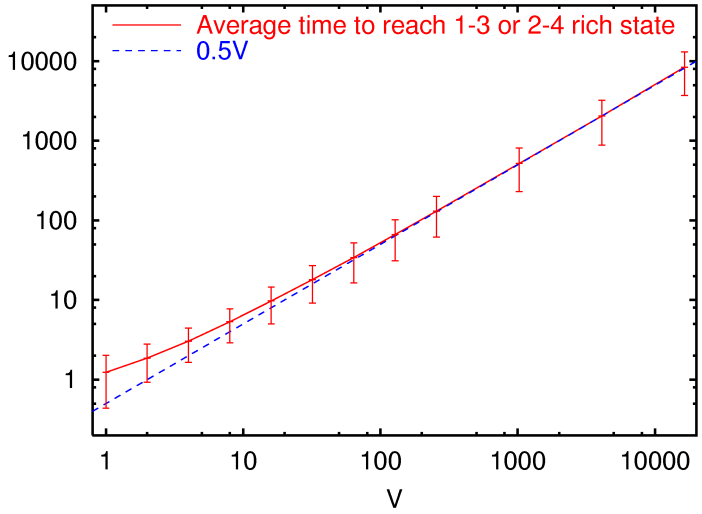


図 2.16: スイッチング状態に到達するまでの時間:$D = 0$（分子の流入・流出はない）とし、$\forall i : N_i = V$ を初期条件として、$N_1 = N_3 = 0$ もしくは $N_2 = N_4 = 0$ に達するまでの時間 $\tau$ を計測した。$10^3$ 回（$V \geq 4096$）もしくは $10^4$ 回（$V \leq 1024$）の試行での平均値を示した（エラーバーは±標準偏差の範囲を示している）。$V$ が非常に小さな領域を除き、ほぼ $V$ に比例している（$\tau \approx 0.5V$ である）。

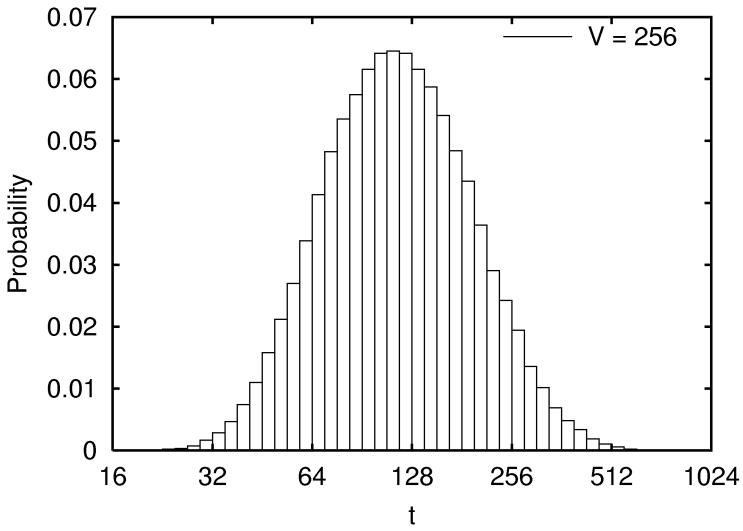


図 2.17: スイッチング状態に到達するまでの時間の分布：$V = 256$ の場合。図 2.16 と同じ条件でシミュレーションを行い、$N_1 = N_3 = 0$ もしくは $N_2 = N_4 = 0$ に達するまでの時間 $\tau$ の分布を示した（試行回数 $10^5$ 回）。ほぼ対数正規分布に従っている。

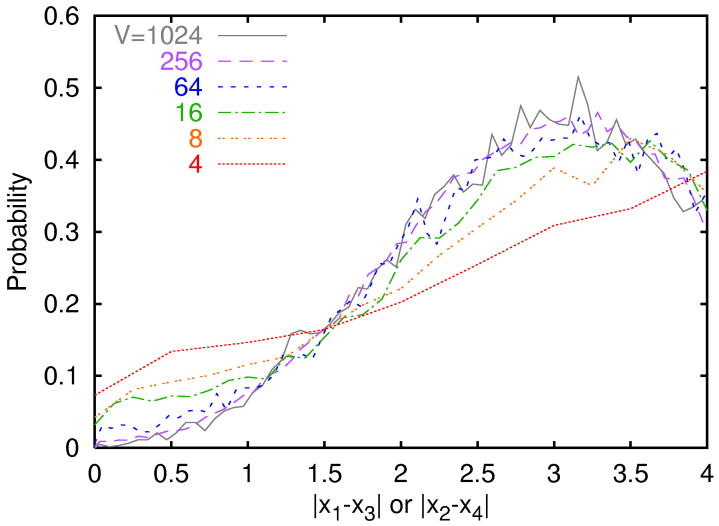


図 2.18: スイッチング状態に到達した時の rich な 2 成分の分布：図 2.16 と同じ条件でシミュレーションを行い、$N_1 = N_3 = 0$ もしくは $N_2 = N_4 = 0$ に到達した時の、分子数が 0 でない 2 成分の濃度の差（$|x_1 - x_3|$ もしくは $|x_2 - x_4|$）の分布を示した。試行回数は、$V = 256$ のみ $10^5$ 回、他は $10^4$ 回である。$D = 0$ なので、各成分の濃度の和は保存しており、$\sum x_i = 4$ である。$V \geq 16$ では、$V$ が変化しても分布の形は殆ど変わらず、差が 2 以上（例えば $x_1 \geq 3, x_3 \leq 1$）となる確率が高い。スイッチング状態に到達した時点では、2 成分の濃度差が大きくなっている確率が高いといえる。

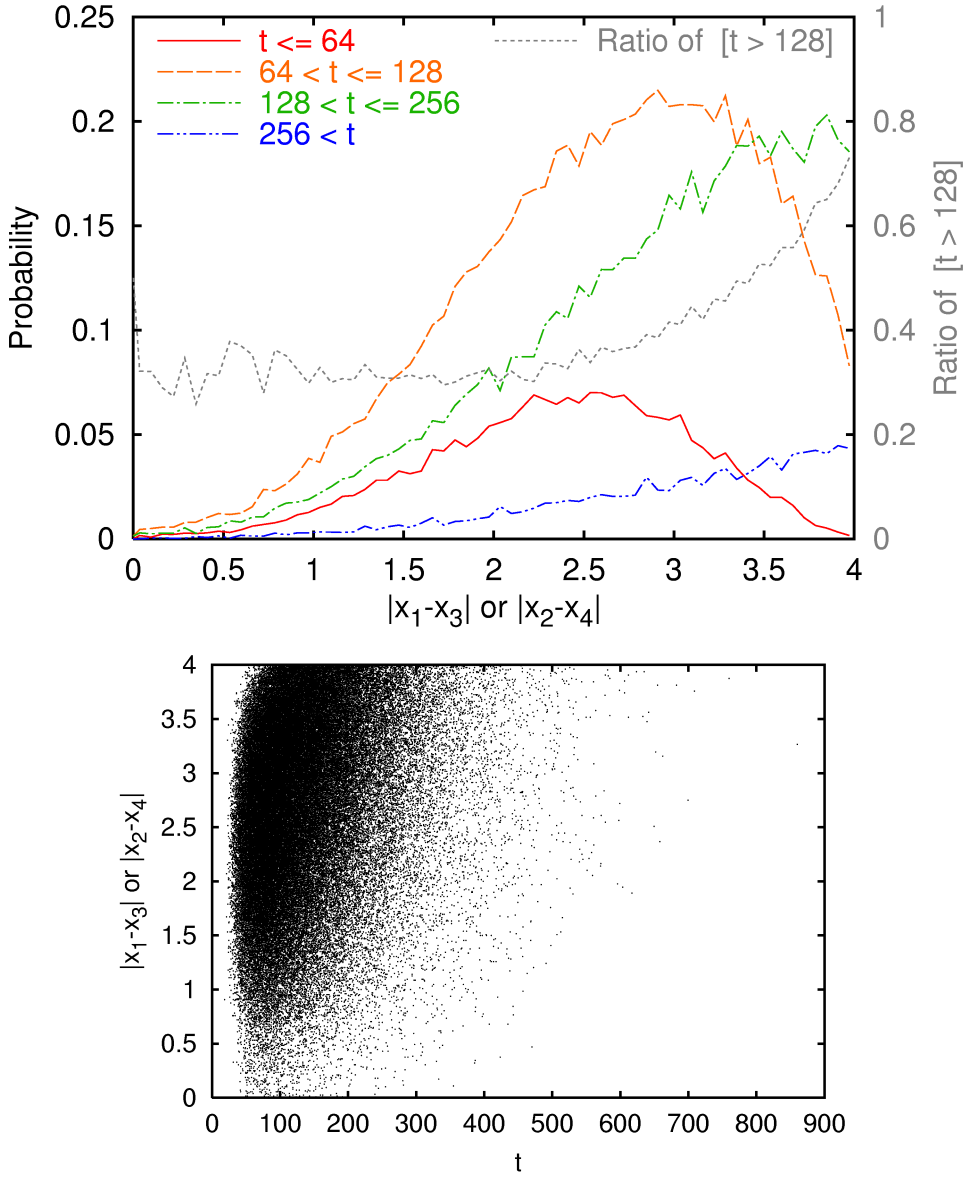


図 2.19: スイッチング状態に到達した時の rich な 2 成分の分布：$V = 256$ の場合。シミュレーションの条件は、図 2.18 と同様（試行回数 $10^5$ 回）。（上）図 2.18 の分布を、スイッチング状態に到達するまでの時間 $\tau$ ごとに 4 つの区間に分けて示した（左目盛）。各 $|x_1 - x_3|$（もしくは $|x_2 - x_4|$）での、$\tau > 128$ のサンプルの比率も、あわせて示してある（灰色・右目盛）。（下）到達時間 $\tau$ に対する濃度差 $|x_1 - x_3|$（もしくは $|x_2 - x_4|$）の散布図。なお、$0.5V = 128$ は、ほぼ $\tau$ の平均値である。スイッチング状態に到達するまでの時間が短かった（$\tau \leq 128$）場合には、2 成分の濃度差が比較的小さい場合が多いことが分かる。差が 4 近くになる（1 つの成分が殆どを占める）確率は低い。このような大きな濃度差を生ずるには、長い時間を要する傾向があると言える。

## 2.6　スイッチング状態からの脱出

今度は、いったんスイッチング状態に達した後、そこから脱出するための条件を考えたい。

$D, V$ の値がスイッチング状態を生ずる限界付近（$DV \approx 0.5$）の場合には、スイッチング状態と連続的な振動状態の間を行き来するのを見ることができる。

また、$DV$ が小さい場合であっても、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態の間での遷移は見られる。この遷移の途中で、連続的な振動が見られることがある（必ずしも連続的な振動を経由するわけではなく、1 成分のみが存在する状態を経由する場合もある）。

ここでは、スイッチング状態にある $N_1 = N_3 = 0$ もしくは $N_2 = N_4 = 0$ の系が、連続的な振動状態に遷移するための条件を求めたい。

例えば、$N_2 = N_4 = 0$（1-3 rich 状態）の場合を考える。ここから連続的な振動状態に戻るためには、$X_2$ と $X_4$ が同時に存在することが必要である。即ち、$X_2$ 分子が流入した後、$N_2 = 0$ に戻る前に $X_4$ 分子が流入する（あるいはその逆）ことが、最低限必要である。

いま、$N_2 = 0$ に戻る前に、と述べたが、$X_2$ と $X_4$ の流入の間隔は、短すぎてもいけない。まず、最初に $N_2$ 分子が増幅されるためには、$N_1 > N_3$ が望ましい。その後、$N_4$ 分子が増幅されるためには、$N_3 > N_1$ となっていることが望ましい。流入の間隔が短すぎると、これら双方を満たすことができないので、ある程度長いことが望まれる。だが、$N_2 = 0$ となってはいけないので長すぎてもならず、限界がある。

このように、スイッチング状態からの脱出には、rich でない成分（$X_2, X_4$）の分子の流入とその前後関係・時間間隔、また rich な成分の分子数（$N_1, N_3$）の大小関係が、関わっていそうである。

そこで、以下のような方法を用い、$X_2$ と $X_4$ の流入の時間間隔、$N_1$ と $N_3$ の比を変えてシミュレーションを行い、スイッチング状態を脱する条件を探ることにする。

まず、1-3 rich 状態にある、$N_2 = N_4 = 0$ の系を考える。$N_1 = N_{1ini}, N_3 = N_{3ini}$ とする。但し、$N_{1ini} + N_{3ini} = 4V$ とする（1-3 rich 状態での典型的な値である）。時刻 $t = 0$ で、$X_2$ 分子が 1 分子だけ流入（$N_2 = 1$）して反応が開始したとする。その後、$t = \tau$ で、$X_4$ 分子が 1 分子だけ流入（$N_4 = 1$）する。これら以外に、分子の流入・流出はない（$D = 0$）ものとし、シミュレーションを行う。

最終的に、ある時刻（$t = 8$）において、$\forall i : N_i > 0$ であれば、スイッチング状態を脱したとする。このような判定方法を採ったのは、$D = 0$ であるため、長時間経つと再びスイッチング状態に戻ってしまうためである。一方、早い時点で判定すると、$\tau$ の違いの影響が現れてしまう（$\tau$ が大きいほどスイッチング状態を脱したと判定されやすくなる）。この理由から、判定時刻として $t = 8$ を選んだ（この値の妥当性については検討の余地があるが、$\tau$ が大きい側で確率 0 に近づいていることから、影響は少ないと考えられる）。

各条件（$V$ , $N_{1ini} : N_{3ini}$ 比 , $\tau$）について、$10^5$ 回の試行を行い、スイッチング状態を脱する確率を求めた。結果を、図 2.20・図 2.21 に示す。

まず、間隔 $\tau$ を変えてみると、ある値付近で脱出確率が最大となり、$\tau = 0$ 付近でも、また $\tau$ が大きすぎても、確率は低くなる。$V$ が大きい時には、確率最大となる $\tau$ の値は大きくなる傾向がある。$N_2$ 1 分子に相当する濃度（$1/V$）が低く、$N_2$ が増幅されるまでにかかる時間が長くなるためと考えられる。

$V$ を一定とし、$N_{1ini} : N_{3ini}$ 比を変えて、（確率最大となる $\tau$ での）確率をみると、ある $N_{1ini} : N_{3ini}$ 比（この場合 $120 : 8 = 15 : 1$ 程度）において最大となっている。あまりにも $N_{1ini}$ と $N_{3ini}$ の差が

大きい、例えば $N_{3ini}=1$ であるような場合には、確率が低くなる。一時的にスイッチング状態を脱しても、振動の振幅が大きく、直後にいずれかの成分で $N_i=0$ となってしまう確率が大きいためと考えられる。逆に、$N_{1ini}\approx N_{3ini}$ である場合には、$N_2$ の増幅が起こりにくい（初期に $N_2=0$ になりやすく、また、$X_4$ の流入の際に十分に $N_1<N_3$ に達している確率が低い）ことから、やはり確率は低くなる。

$N_{1ini}:N_{3ini}$ 比が同程度の場合、$V$ が大きいほど、スイッチング状態を脱しやすい傾向がある。今、$D=0$ であるので、分子の流入頻度 $DV$ は関係がない。原因として、$V$ が大きい時には、十分に $N_1<N_3$ となるまで待っても $N_2=0$ には達しにくいことが考えられる。

さて、このようにして 1-3 rich 状態を脱した後はどうなるか。例を図 2.22・図 2.23 に示す。1-3 rich 状態を脱して、いったん連続的な振動状態に戻った後、今度は 2-4 rich 状態に達している。

$V$ がある程度以上大きな場合には、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態の間の遷移は、ほぼこのようにして起こる。$V$ が小さな時には、1 種類のみの分子が存在する状態を介して遷移することができる。しかし、$V$ が大きくなると、このような 1 種類の分子のみが存在する状態には達しにくくなり、連続的な振動状態を介しての遷移の方が起こりやすくなる（シミュレーションで見られた例を、図 2.23 に示す）。

ひとたび連続的な振動状態となった後に 2-4 rich 状態に達するために要する時間は、連続的な振動状態から始めてスイッチング状態に達するまでの時間と同様、$V$ の増加に伴って増大することが予想される。従って、$V$ の大きな時には、（$DV$ 一定であっても）1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態の間の遷移に要する時間が長くなる。それゆえ、この 2 状態間の遷移の頻度は低くなると考えられる。

## 2.7 成分数 $k\neq 4$ の場合

ここまで、成分数 $k=4$ の場合のみを取り扱ってきた。これは、上で見られたような状態遷移が明確に見られる最小の値である。以下、成分数 $k\neq 4$ の場合についても、簡単に触れておきたい。

$k=3,5,6$ の場合について、これまでと同様にシミュレーションを行った（$\forall i:s_i=1$）[8]。各成分の分子数の変化を図 2.24・図 2.25 に示した。

結論から先に述べると、$k=4$ の時の 1-3, 2-4 rich 状態ほど安定な状態は、他には見られない。$k=6$ の場合には、1-3-5 rich 状態と 2-4-6 rich 状態とも呼ぶべき状態が生ずるが、$k=4$ の 1-3, 2-4 rich 状態と比べると不安定である。$k$ が奇数（$k=3,5$）の場合には、このような形の安定した状態は存在しない。

これは、以下のような理由からである。

$k=4$ での 1-3 rich 状態のように、大部分の時間にわたって分子数が 0 である成分が（成分の組合せが変化せずに）存在する状態を考える[9]。これが安定に保たれるためには、次のような条件がある（但し、$\forall i:N_i=0$ の状態は除くものとする）。

まず、分子数が 0 でない成分が連続して存在してはならない。分子数が 0 でない成分が連続すると、反応により、その状態はすぐに壊れてしまう。

今、連続する 3 成分の分子数、例えば $N_1, N_2, N_3$ が、順に 0・非 0・非 0 だったとする。分子数が 0 でない成分が連続する箇所があれば、全ての成分の分子数が非 0 である場合を除き、必ずこの

[8] $k=2$ の場合は、反応の形から、両方向への反応速度が等しくなるため、あまり意味がない。

[9] 1-3 rich 状態では、大部分の時間にわたって $N_2=N_4=0$ で、かつ、いったん 1-3 rich 状態となると長時間にわたってそこにとどまった。

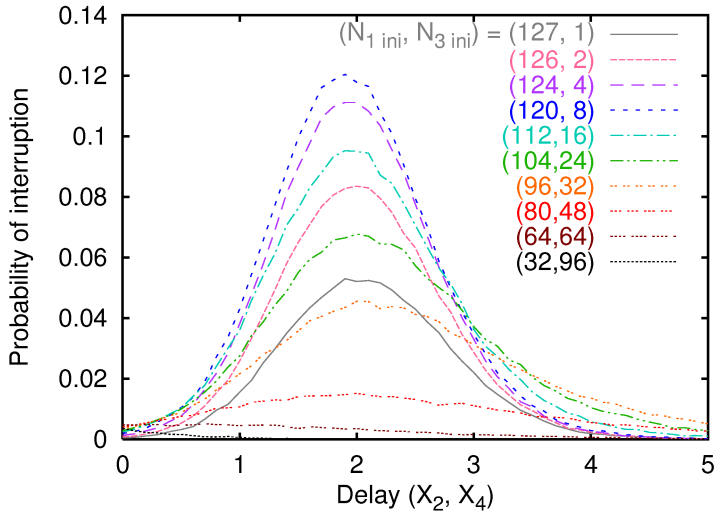


図 2.20: スイッチング状態の脱出条件：1-3 rich 状態（$N_2 = N_4 = 0$）の系に $X_2$, $X_4$ 各 1 分子が流入した時、1-3 rich 状態を脱出する確率。横軸は $X_2$ 分子と $X_4$ 分子の流入間隔（遅れ時間）$\tau$。$t = 0$ で $X_2$ 分子が、$t = \tau$ で $X_4$ 分子が流入し、これ以外に分子の流入・流出は起こらないものとする。$t = 8$ の時点で $\forall i : N_i > 0$ であれば、1-3 rich 状態を脱出したと判定する（試行回数 $10^5$ 回）。$V = 32$。初期状態で、$N_{1ini} + N_{3ini} = 4V (= 128)$ とし、$N_{1ini}$ と $N_{3ini}$ の比を変化させた。$N_{1ini} : N_{3ini} = 120 : 8$（$15 : 1$）程度の、比較的大きな差がある時に、スイッチング状態を脱する確率が高くなっている。$N_{1ini} \approx N_{3ini}$ や $N_{1ini} < N_{3ini}$（負の遅れ時間に対応）では、確率は非常に低い。確率が最大となるのは、$\tau \approx 2$ の時である。これは、連続極限での固定点の周りの振動周期（$\pi$）の 0.6 倍程度であり、ほぼ半周期分、言い換えれば $x_1$ が極大となってから $x_3$ が極大となるまでの時間に相当している。

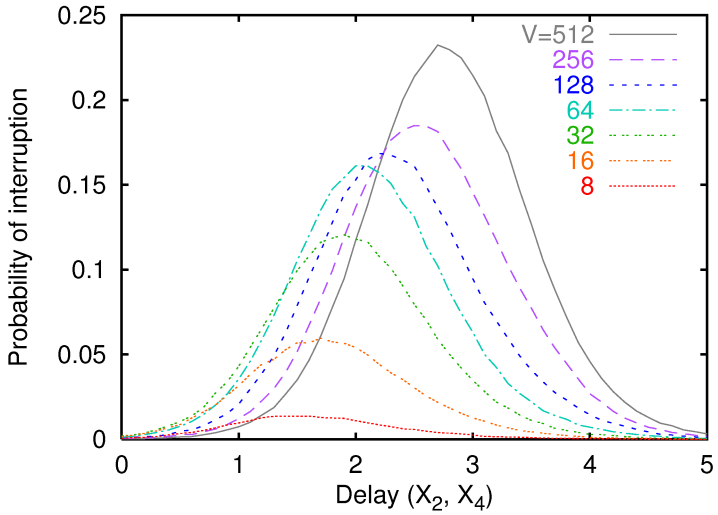


図 2.21: スイッチング状態の脱出条件 : 図 2.20 と同様にして、1-3 rich 状態を脱出する確率を求めた（判定条件・試行回数も図 2.20 と同様）。今度は、$N_{1ini} : N_{3ini}$ 比を 15 : 1 に固定し、$V$ を変化させた（$N_{1ini} + N_{3ini} = 4V$）。横軸は流入間隔（遅れ時間）$\tau$。$V$ が大きいほど、脱出確率最大となる $\tau$ が大きく、その時の脱出確率も高い。$V$ が大きい時には、$X_2$ の初期濃度 $x_2 = 1/V$ が低く、初期の増幅に時間がかかる。$X_2$ が十分に増えてから $X_4$ が流入するには、$\tau$ がある程度大きいことが要求される。実際、$\tau$ が小さい（$\tau < 1$）場合、$V$ が大きい（$V \geq 128$）と脱出確率はむしろ低下する。一方で、$N_2 = 0$ に達するまでの時間は、$V$ が大きいほど長い（$N_2 = 1$ に相当する濃度 $x_2 = 1/V$ が小さいため、$N_2 = 0$ に達するには時間がかかる）。そのため、$\tau$ が大きくなっても脱出確率が低下しにくい。結果として、$V$ が大きい時には、$\tau$ の最適値は大きくなる。逆に、$V$ が小さい時には、確率的に $N_i = 0$ に達しやすいために、（特に $\tau$ が大きい場合に）脱出確率が低くなっていると考えられる。

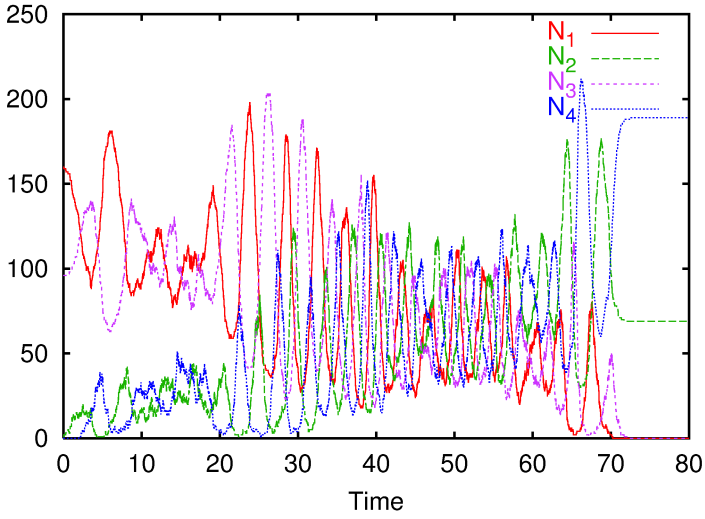


図 2.22: 1-3 rich 状態からの脱出 : 各成分の分子数 $N_i$ の変化。初期条件は $N_1 = 160, N_3 = 96, N_2 = N_4 = 0$。$V = 64$。$t = 0$ で $X_2$ を、$t = 2$ で $X_4$ を、それぞれ 1 分子ずつ流入させた。これ以外の分子の流入・流出はないものとする（$D = 0$）。1-3 rich 状態から脱出し、連続的な振動をしばらく続けた後、今度は 2-4 rich 状態に達して反応が停止した。

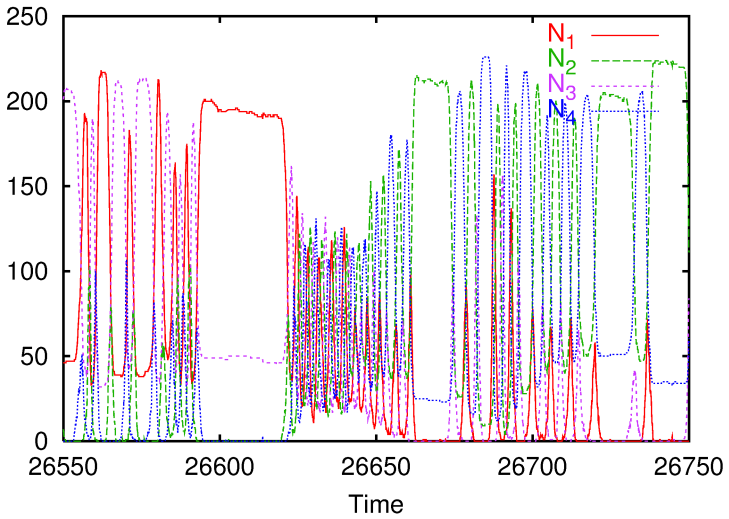


図 2.23: 連続的な振動を介した 1-3 rich 状態から 2-4 rich 状態への遷移 : 各成分の分子数 $N_i$ の変化。$V = 64$, $D = 1/256$。1-3 rich 状態を脱出して連続的な振動状態となり、しばらく振動が続いた後、今度は 2-4 rich 状態に達するという、図 2.22 に示したような変化が起こっている。

ような箇所（0・非 0・非 0 の連続）が存在する。すると、$N_2, N_3 > 0$ であるので、それらの間に反応 $X_2 + X_3 \to 2X_3$ が起こる。ところが、$N_1 = 0$ より、$N_2$ は生成されず消費される一方である。このため、やがては $N_2 = 0$ に達する。従って、分子数が 0 でない成分が連続する箇所があってはならない。

ところが、分子数が 0 である成分が連続して存在してもならない。分子数が 0 である成分が連続していると、1 分子の流入によって、その状態は容易に破壊される。

今、連続する 3 成分の分子数、例えば $N_1, N_2, N_3$ が、順に非 0・0・0 だったとする。分子数が 0 の成分が連続する箇所があれば、全ての成分の分子数が 0 である場合を除き、必ずこのような箇所（非 0・0・0 の連続）が存在する。ここへ $X_2$ 分子が流入したとすると、反応 $X_1 + X_2 \to 2X_2$ が起こり、$N_2$ が増加してゆく。ところが、$N_3 = 0$ であるため、$X_2$ 分子は消費されず、$N_2 = 0$ に戻ることはない。このため、上の反応 $X_1 + X_2 \to 2X_2$ は $N_1 = 0$ となるまで停止しない。従って、分子数が 0 である成分が連続する箇所もあってはならない。

成分数 $k$ のループに、上の 2 つの条件を適用すると、$k$ が偶数、かつ、分子数が 0 の成分と非 0 の成分とが交互に並ぶ状態のみしか許されないことになる。図 2.26 は、これを図で表したものである。

$k$ が奇数（$k = 3, 5$）の場合には、（先ほどの 1 番目の条件により）どこかに分子数 0 の成分が連続する箇所ができる。すると、（2 番目の条件として考えたような）1 分子の流入により状態が変化する。$k = 3$ では $1 \to 2 \to 3 \to 1$ rich の遷移が、$k = 5$ では 1-3 $\to$ 1-4 $\to$ 2-4 $\to$ 2-5 $\to$ 3-5 $\to$ 1-3 rich の遷移が、それぞれ起こることになる。

一方、$k$ が偶数の場合には、2 つの安定な状態が存在する。$k = 4$ の場合は 1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態、$k = 6$ の場合は 1-3-5 rich 状態と 2-4-6 rich 状態となる。これらの間の遷移には、rich な成分のいずれかの分子数が 0 に達した状態を経由する、もしくは、rich でない全ての成分の分子がある時間幅の間に流入する（$\forall i : N_i > 0$ を経由する）ことが必要である。いずれにしても、$k$ が奇数の場合の状態遷移と比べて一般に起こりにくく、状態が安定に保たれやすい。

図 2.27 は、各成分の分子数 $N_i$ について、$N_i = 0$ にある時間の割合を求めたものである。$k$ が奇数の場合に高くなっていることが分かる。$k = 4$ の場合（スイッチングの起こっている時には、ほぼ 2 成分が $N_i = 0$ の状態にある）との比較から、これらの場合に、分子数が 0 の成分が連続する状態となりやすいことがうかがえる。

さて、$k = 4$ の 1-3 rich 状態と $k = 6$ の 1-3-5 rich 状態を比べると、$k = 6$ の 1-3-5 rich 状態の方が不安定な傾向にある。これは、1-3-5 rich 状態から $N_1, N_3, N_5$ のいずれかが 0 となる状態を経由して 2-4-6 rich 状態に遷移する方が、1-3 rich 状態から $N_1, N_3$ のいずれかが 0 となる状態を経由して 2-4 rich 状態に遷移するのと比べて起こりやすいためと考えられる。rich な成分のうち、どの成分の分子数が 0 に達しても不安定（他の状態に遷移しやすい）となる。このため、成分数が多くなるほど、このような 1-3-...-(k-1) , 2-4-...-k rich 状態は不安定になると考えられる。

なお、成分数 $k$ が奇数のループでは安定な状態を作ることができないと述べたが、他の条件が加わった場合には、必ずしもそうとは言えない。環境条件（パラメタ）を変えたり、他の成分・反応を加えてより複雑なネットワークを構成した場合には、安定な状態が生ずることもある。

環境条件を変える場合の例としては、ある成分の容器外での濃度 $s_i$ が高く、その成分が容器外から供給され続けることによって、2 つの連続する成分の分子数が非 0 に保たれ続ける場合が挙げられる。より複雑なネットワークの一部となる場合の例としては、ループの特定の成分がループ以外の部分のネットワークによって消費され続けることによって、連続的な振動が抑止される場合が挙げられる。いずれも、ここまでの議論に少しの修正を加えることで理解できる。

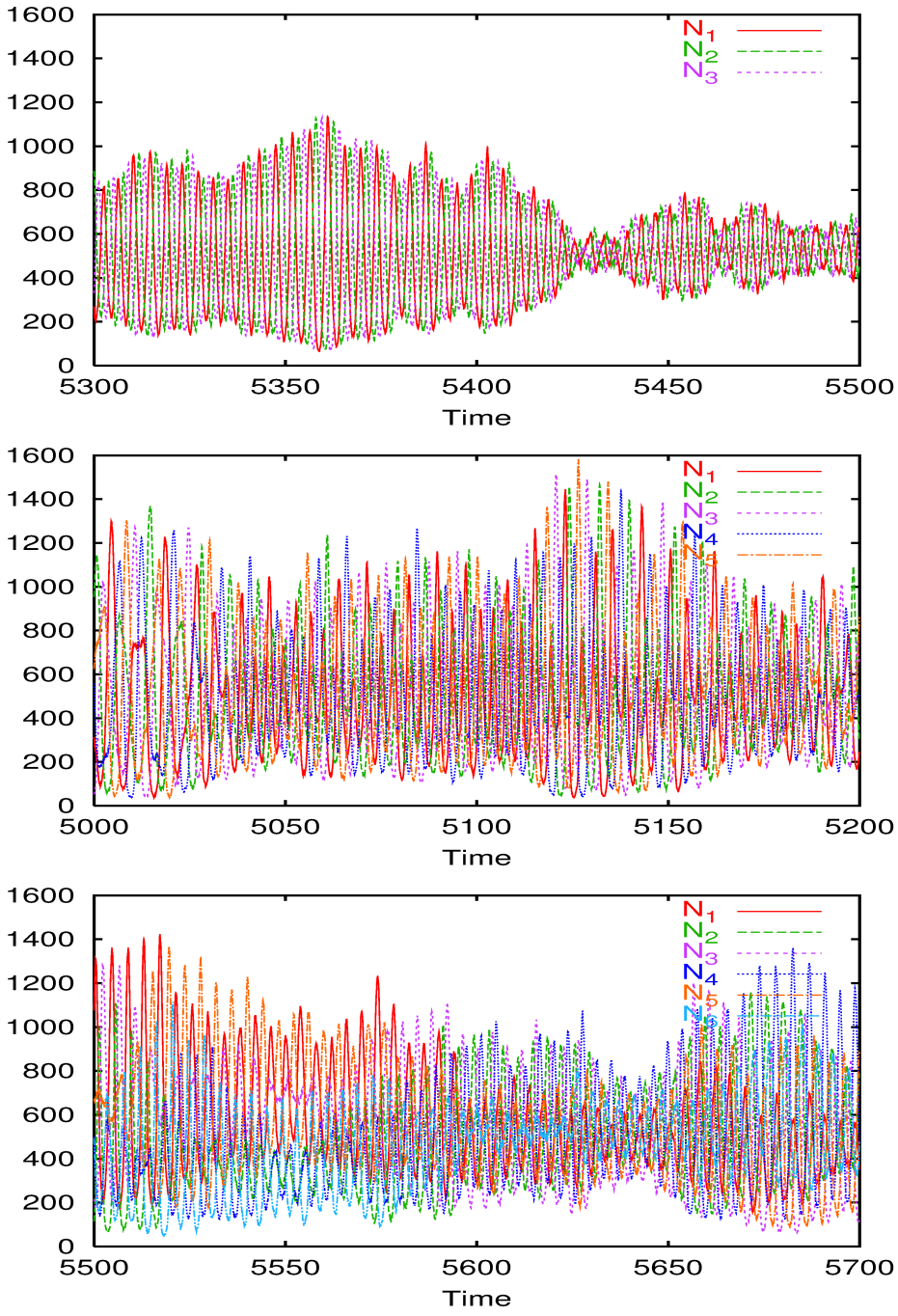


図 2.24: $k = 3, 5, 6$ の場合の、各成分の分子数 $N_i$ の変化：上段から順に、$k = 3, 5, 6$ の場合に対応。$V = 512$, $D = 1/256$。$k = 6$ の場合には、$k = 4$ の場合と同様に、$N_1, N_3, N_5$ と $N_2, N_4, N_6$ の 2 つの集団に分かれるような変化が見られる。この $D$, $V$ の値ではまだ $N_i = 0$ に達せず、1-3-5, 2-4-6 rich 状態は現れない。

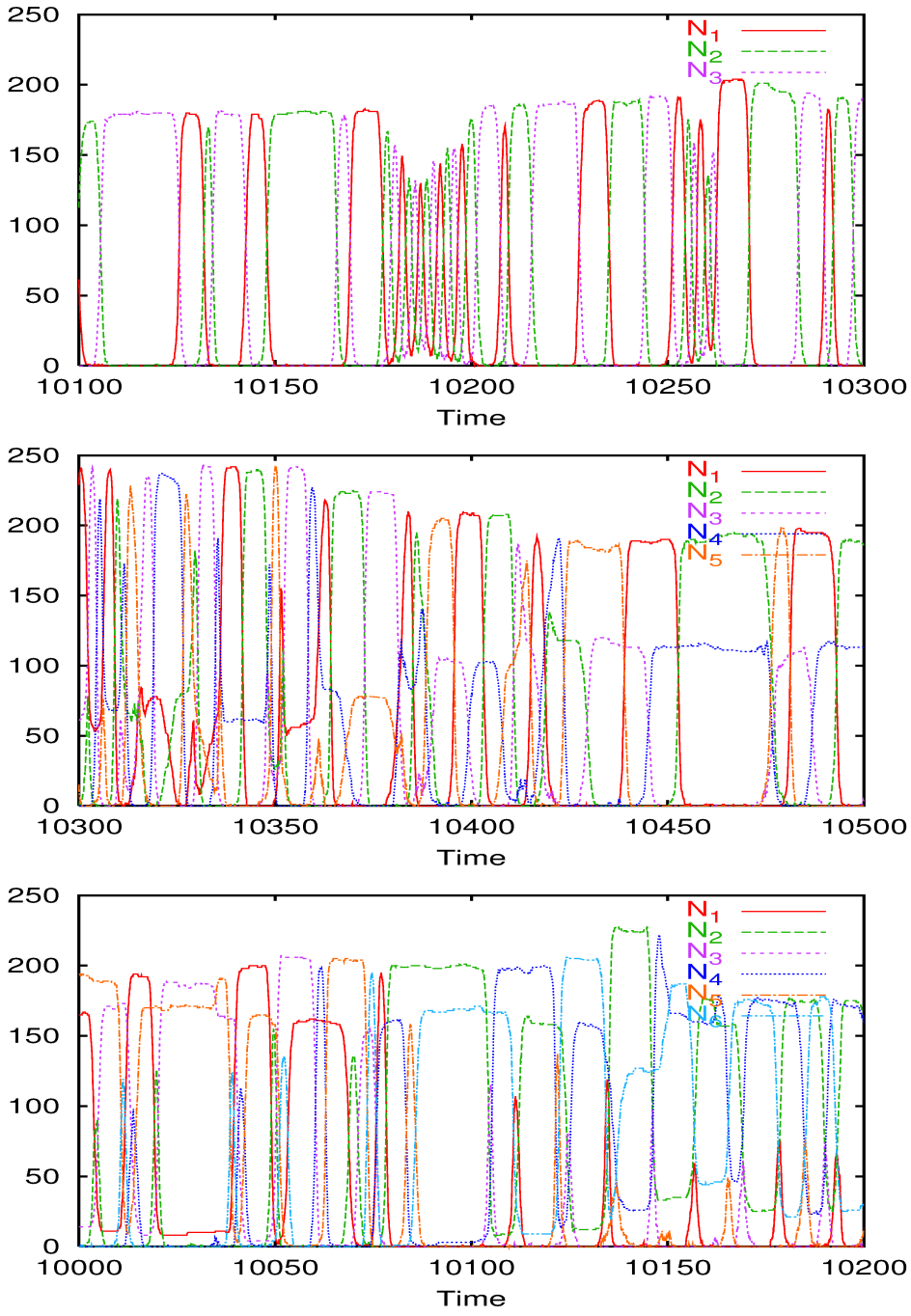


図 2.25: $k = 3, 5, 6$ の場合の、各成分の分子数 $N_i$ の変化 : 上段から順に、$k = 3, 5, 6$ の場合。$V = 64$, $D = 1/256$。$k = 6$ の場合に、$t = 10080$ 付近で 1-3-5 rich 状態から 2-4-6 rich 状態への遷移が起こっている。$k = 3, 5$ の場合には、$k = 4, 6$ の場合のような安定な状態は見られず、rich な成分が 1 つずつずれてゆくような振舞い（図 2.26 参照）を示している。

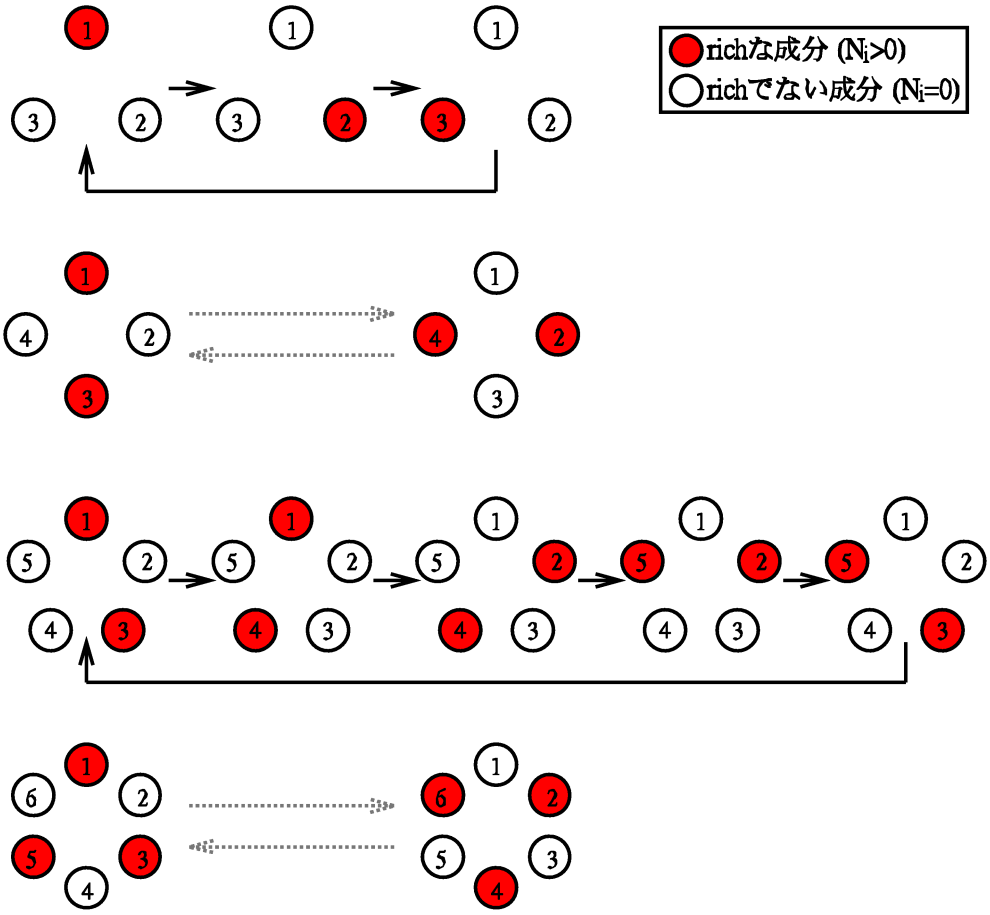


図 2.26: 状態遷移図：上段から順に、$k = 3, 4, 5, 6$ の場合に対応。rich な成分（分子数が 0 でない状態が続く成分）の組合せの変化を示した。実線の矢印で示した遷移（$k = 3, 5$）は、1 種類の、1 個の分子の流入によって引き起こすことができる。点線の矢印で示した遷移（$k = 4, 6$）には、2 種類以上の分子が流入する、もしくは、rich な成分のいずれかの分子数が 0 に達することが必要となる。一般に、実線の矢印で示した遷移と比べて、非常に起こりにくい。このように、$k = 3, 5$（一般に $k$ が奇数）の場合には、1 個の分子の流入によって rich な成分の組合せが切り替わってしまうため、$k = 4$ での 1-3 rich 状態のような安定した状態を作ることができない。

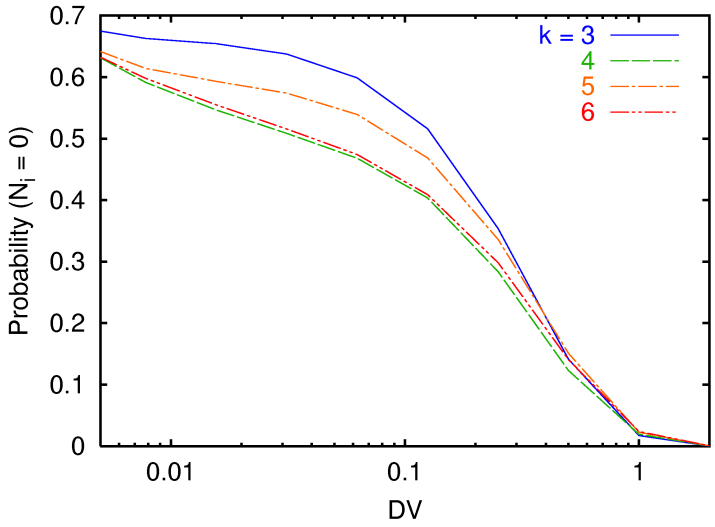


図 2.27: $N_i = 0$ である確率：全時間に占める $N_i = 0$ にある時間の比率（全ての成分について平均したもの）。$D = 1/256$。横軸は $DV$。時間幅 $10^6$ にわたって平均化した。$k = 4, 6$ の場合に低くなっている。これらの場合には、複数の成分が安定して（成分の組み合わせを変えずに）長時間共存する状態があるためと考えられる。

## 2.8 まとめ

本章では、自己触媒的な反応系において、分子数の離散性（整数性）が、連続極限（速度方程式）に基づく議論では現れない新たな状態への遷移を引き起こす可能性について論じた。

この状態遷移は、いずれかの成分の分子数が 0 に達する（絶滅する）ことによって生じた。これは、分子数 0 の状態（分子が存在しない状態）と 1 の状態との間の離散性によって可能となるものである。分子数のゆらぎの影響を考慮したとしても、それを連続的な変化として扱っている限りは現れない。状態が離散的であり、各状態間の遷移が確率的なものであることが、本質的に重要である。

ここで現れた新たな状態 — スイッチング状態 — は、ただ 1 個の分子の流入によって系の状態が急速に変化する（スイッチする）性質を持っていた。この状態が現れるための条件は、分子の流入頻度に強く依存していた[10]。

分子数の離散性による状態遷移は、系のマクロな状態にも影響を及ぼしうる。次章では、それがマクロな量の変化として現れる可能性について議論する。

ところで、本章の議論では、モデルとして、主に成分数 $k = 4$ の自己触媒的なループを用いた。第 2.7 節では、成分数 $k = 4$ のループの特殊性についても述べた。だが、もちろん、分子数の離散性を利用したスイッチング現象は、$k = 4$ のループの場合に限られるものではない。これまでの、$k = 4$

[10] この後、Marion らは、$A + B \to 2B$, $B \to C$ 型の自己触媒反応を用いた反応拡散モデルで、分子の離散性によって非反応性の新たな状態が現れる可能性について論じた [42]。この研究は、空間をセルに区切り、各セル間での分子の交換を考えるモデルとなっている。各セルで成分 $B$ の分子数が 0 に到達することによって、非反応性の状態が現れる。拡散（混合）が遅い場合、すなわち各セルにとっての流入・流出が遅い場合には、全体が非反応性の状態に達する。総分子数がある程度大きく、拡散が速い時には、反応性の状態も安定化される。これは、実質的な系の大きさ（分子数）が大きくなるためとも言えるだろう。反応拡散系において、反応に対して拡散が遅い場合には、分子数の離散性が様々な効果をもたらしうる。第 4 章・第 5 章では、反応拡散系において、上の場合とは違った分子の離散性の効果を考える。なお、この章のモデルを反応拡散系に拡張すると、空間内に 1-3 rich 状態、2-4 rich 状態が共存し、その境界付近で連続的な振動が続く場合も見られる。

の場合、また $k$ がそれ以外のループの場合についての議論は、それらを組み合わせ、また多少の修正を加えることで、複雑な反応ネットワークに適用できることも多い。簡単な組み合わせとしては、例えば、連続的な振動を続ける $k = 3$ のループとスイッチング状態にある $k = 4$ のループとを組み合わせたネットワークが考えられる。この場合、連続的な振動がスイッチングにより起動・停止されるようなネットワークが構成される。

複雑な反応ネットワークの中で、分子数の離散性がどのような効果を及ぼしうるかは、第 6 章以降で議論する。

# 第3章　離散性による状態遷移がもたらすマクロな性質の変化

**Alteration of Macroscopic Properties by the Discreteness Induced Transitions**

*Abstract*

In the preceding chapter, we reported discreteness-induced transitions to novel "switching states" in a small autocatalytic system.

We also studied whether the discreteness-induced transitions may alter macroscopic properties such as long-term averaged concentrations of the chemicals. We adopted the same autocatalytic reaction loop.

In case the inflow intervals of molecules or the reaction constants are species-dependent, the long-term averaged concentrations alter from the continuum limit (rate equation) case. The average concentrations, which should not change in continuum limit, drastically change with decreasing the system size (volume).

前章では、自己触媒系において、分子数の離散性が状態遷移をもたらす可能性を示した。

このモデルでは、４つの成分は等価であり、対称性が破れて生じた２つの状態（1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態）も対等な関係にあった。長い時間のうちには、系は、この２つの状態の間を確率的に移り変わる。それゆえ、各成分の濃度を長時間平均するとどの成分も等しく、連続極限での値にも一致していた。

では、分子数の離散性が、長時間平均濃度のようなマクロな量にも影響を及ぼし、それが連続極限で考えた場合とは全く異なる値となることはないのだろうか。

以下では、系にある種の非対称性がある場合に、これが可能であることを示す。具体的には、成分の流入・流出頻度もしくは反応速度が、成分や反応ごとに異なる場合を考える。各成分の長時間平均濃度が連続極限とは異なる値となり、また、系の大きさ（体積）を変えると、（連続極限で考えた場合には変化しないはずの）値が大きく変化することを示す[1]。

[1]前章で議論したのは対称性の破れを伴う２次相転移的な変化であるのに対し、これから議論するのは１次相転移的な変化である、と言うこともできるだろう。そのことは、前章の図 2.6 とこの後の図 3.4 などとの違いとしても現れている。

## 3.1 モデル

再び、前章で用いた自己触媒的な反応ループ

$$X_i + X_{i+1} \to 2X_{i+1}\text{（反応速度定数 } r_i\text{）};\quad X_{k+1} \equiv X_1$$

を用いる。成分数 $k = 4$ の場合を考える。

反応は、体積 $V$ のよく攪拌された容器内で起こっているものとする。各成分 $X_i$ は、拡散によって容器内外を出入りする。その速さを $D_i$、反応容器外（物質浴）での濃度を $s_i$ とする。単位時間当たりの $X_i$ 分子の流入頻度は、$D_i s_i V$ と表される。ここまでは前章と同じである。

先に述べた通り、この章では、流入・流出頻度もしくは反応速度に違いがある（対称性が破れている）場合を考える。

前章で検討した通り、離散性による状態遷移（1-3, 2-4 rich 状態への遷移）が起こる（離散性の影響が顕著に現れる）ためには、分子の流入間隔が反応のタイムスケールより長いことが必要である。$X_i$ 分子の流入間隔は $\sim 1/D_i s_i V$ である。前章のモデルでは、全ての成分が等価（$r_i = r$、$D_i = D$、$s_i = s$）であるとしていたので、分子の離散性の効果も各成分で同じように現れていた。離散性による状態遷移は $DV \approx r$ で生じ、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態とが等確率で現れた[2]。

このように、分子数の離散性が系に影響を及ぼすための条件は、反応の速さや成分の流入頻度に依存する。各成分でパラメタが異なる場合には、離散性の影響の現れ方も成分ごとに異なったものとなることが期待される。例えば、$D_1 s_1 < D_2 s_2$ の場合、$X_1$ 分子の流入間隔は、$X_2$ 分子の流入間隔よりも長くなる。そのため、流入の離散性が系の振舞いに与える影響は、$X_1$ 分子の方が大きいと期待される。また、どの分子種の分子数が 0 に達するかは、体積 $V$ によっても変わる。それによって、平均濃度にも大きな変化が現れうる。

ここではまず、反応容器外（物質浴）での濃度 $s_i$ が成分ごとに異なる場合、すなわち成分ごとに分子の流入頻度が異なる場合を考える。他のパラメタは、各反応・各成分で等しいものとし、$r_i = r$、$D_i = D$ とする。これにより、分子数の離散性の影響は、各成分ごとに異なるものとなる。なお、反応速度定数 $r_i$ が反応ごとに異なる場合については、第 3.4 節で考える。

## 3.2 離散性が濃度に変化を及ぼす機構

以下では、前節のモデルをシミュレーションに基づいて検討する。分子の離散性の影響を考えるため、本章でも、Gillespie の Direct Method による離散的なシミュレーションを用いる。各成分の濃度 $x_i$ は、分子数 $N_i$ を用いて $x_i = N_i/V$ と表される。

前述の通り、分子数の離散性の現れ方は、体積 $V$ によって変わる。それゆえ、ここでは、体積 $V$ に対する、長時間平均濃度 $\bar{x}_i$ の変化を考えることにする[3]。

連続極限（速度方程式）では、$x_i$ の変化は、体積 $V$ に依存しない。当然のことながら、$\bar{x}_i$ にも変化が現れることはない。確かに、体積 $V$ が十分大きい場合、シミュレーションから求めた $\bar{x}_i$ は、連続極限での値にほぼ一致する。ところが、$V$ が小さくなってくると、$\bar{x}_i$ に大きな変化が現れる。

[2]前章第 2.4 節では、$r = 1$, $s = 1$ の場合を議論し、$DV < 1$ でスイッチング状態が生ずるとしていた。第 2.2 節でも簡単に触れたが、適当な変換を行うことにより、この条件は $DV < r$ と書き直すことができる。

[3]実際には、各 $s_i$、$V$ に対して別々にシミュレーションを行っており、1 回のシミュレーション中に $V$ を変化させているのではない。初期条件の影響を避けるため、平均濃度の測定は、十分長い時間待った後に開始し、1-3, 2-4 rich 状態間を移り変わるのに十分な長時間にわたって行い、かつ複数回のシミュレーションで平均している。

ここでは、まず、分子の流入の離散性の効果と、それが反応速度と流入速度の関係にどのように依存しているかを検討する。

このモデルでは、$X_i$ 分子の流入間隔は $\sim 1/Ds_iV$、反応のタイムスケールは $\sim x_i/rx_ix_{i+1}$ である。もし、分子の流入間隔が反応のタイムスケールよりもはるかに長ければ、$X_i$ から $X_{i+1}$ を生成する反応は $X_i$ 分子が流入する前に完了し、$N_i = 0$ にまで達することになる。$N_i = 0$ である限り $X_i$ を生成する反応は起こらないため、次に $X_i$ 分子が流入するまで $N_i = 0$ であり続ける。結果として、$\bar{x_i}$ が連続極限の場合より大幅に低下する可能性がある。

分子の流入間隔を決めているのは、$s_i$、$D$、$V$ の各パラメタである。以下では、成分間での流入間隔の大小関係、すなわち各 $s_i$ 間の関係によって、3 つの場合を考える。それぞれの場合で、分子の流入の離散性が、系の振舞いにどのように影響を及ぼしているのか検討する。

### 3.2.1 Case I：流入の離散性と反応速度

まず、最も簡単な場合として、$s_1 = s_3 > s_2 = s_4$ の場合を考える。

この場合、速度方程式は安定固定点 $\forall i : x_i = s_i$ を持つ。連続極限では、系はこの固定点に向かって収束してゆく。$V$ が大きい時には、$x_i$ は固定点の周りでゆらいでいる。

$s_1 = s_3 = 1.7, s_2 = s_4 = 0.3$ の場合について、$V$ を変えた時の平均濃度 $\bar{x_i}$ の変化を、図 3.1 に示す。$V$ が大きいときには、$\bar{x_i}$ は速度方程式の固定点にほぼ一致する。$V$ が小さくなると、$\bar{x_1}, \bar{x_3}$ の組と、$\bar{x_2}, \bar{x_4}$ の組との間で、差が広がってゆく。連続極限の場合とは、明らかな違いが生じている。

このような変化を生ずる機構は、次のように説明できる。

$X_2, X_4$ の流入が遅いことから、$V$ が小さくなると、まず $N_2, N_4$ が 0 に達するようになり、1-3 rich 状態が生ずる（図 3.2）。それにより、$\bar{x_1}, \bar{x_3}$ が上昇する。

$N_2 = N_4 = 0$ に達するためには、$X_2$ 分子や $X_4$ 分子の流入間隔が反応のタイムスケールよりも長くなければならない。$X_i$ 分子の流入間隔は $\sim \frac{1}{Ds_iV}$ であり、$X_i$ 分子を消費する反応のタイムスケールは $\sim \frac{x_i}{rx_ix_{i+1}}$ である。今の場合、$x_i = O(1)$ であるので、概ね、1-3 rich 状態が現れる条件は $\frac{1}{Ds_2V}, \frac{1}{Ds_4V} > \frac{1}{r}$、2-4 rich 状態が現れる条件は $\frac{1}{Ds_1V}, \frac{1}{Ds_3V} > \frac{1}{r}$ と表すことができる。

さて、今、$s_1 = s_3 > s_2 = s_4$ であるので、1-3 rich 状態の方が 2-4 rich 状態よりもより大きな $V$ で現れることになる。$\frac{1}{Ds_1V}, \frac{1}{Ds_3V} < \frac{1}{r} < \frac{1}{Ds_2V}, \frac{1}{Ds_4V}$ を満たすような $V$ の範囲では、1-3 rich 状態はよく現れるのに対し、2-4 rich 状態は殆ど現れない（図 3.2・図 3.3 参照）。

ひとたび 1-3 rich 状態に達すると、$X_2$ 分子と $X_4$ 分子がほぼ同時に流入しない限り、その状態を脱することができない（前章第 2.6 節参照）。そのため、1-3 rich 状態を脱出する頻度（単位時間当たりの確率）は、概ね $X_2$ 分子の流入頻度と $X_4$ 分子の流入頻度の積である $D^2s_2s_4V^2$ に比例する。1-3 rich 状態での滞在時間の期待値は、この脱出頻度の逆数となる。2-4 rich 状態についても、同様に、脱出頻度を考えることができる。これより、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態での 1 回当たりの滞在時間の比は、概ね $\frac{s_1s_3}{s_2s_4}$ となることが期待される[4]。更に、いったんスイッチング状態を脱して連続的な振動状態に戻った後も、1-3 rich 状態に到達する確率が 2-4 rich 状態に到達する確率よりも高い（図 3.3）。1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態での総滞在時間の比は、1 回当たりの滞在時間比 $\frac{s_1s_3}{s_2s_4}$ よりも大きくなる。そのため、$s_1, s_3$ と $s_2, s_4$ との差がさほど大きくなくても、1-3 rich 状態での総滞在時間は 2-4 rich 状態と比べて大幅に長くなる（図 3.4）。結果として、$\bar{x_1}, \bar{x_3} \gg \bar{x_2}, \bar{x_4}$ となる。

[4]実際には、1-3 rich 状態に長時間滞在すると、$N_1$ と $N_3$ の差が小さくなり、1-3 rich 状態から脱出しにくくなる（図 3.5 参照）。このため、1 回当たりの滞在時間の比はこれよりやや大きくなる可能性がある。

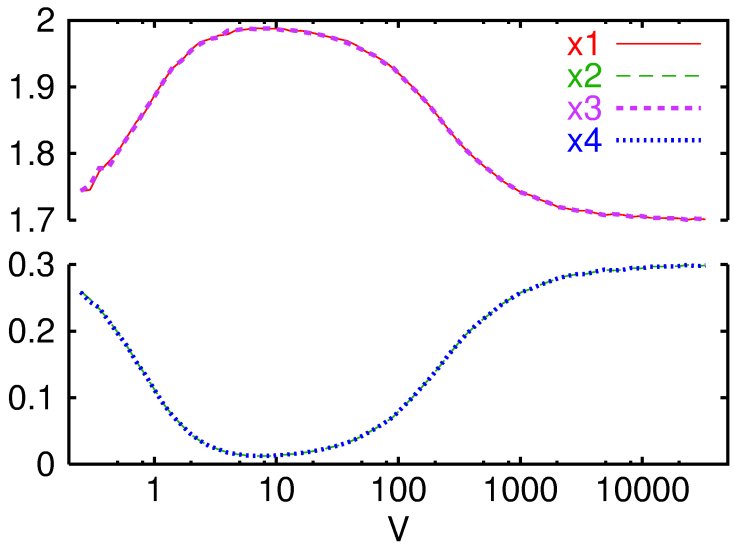


図 3.1: $V$ を変えた時の、平均濃度 $\bar{x_i}$ の変化。Case I : $s_1 = s_3 = 1.7$, $s_2 = s_4 = 0.3$ の場合。$r = 1$、$D = 1/128$。時間幅 $10^6$（$V > 1024$ の場合）、$10^7$（$32 < V \leq 1024$ の場合）、$10^8$（$V \leq 32$ の場合）にわたって平均化した（図 3.7・図 3.9 でも同様）。$V$ が小さくなり、1-3 rich 状態が現れ始める辺りから、$\bar{x_1}$, $\bar{x_3}$ と $\bar{x_2}$, $\bar{x_4}$ との間の差が開いてくる。

以上のような変化は、1-3 rich 状態が現れ始める $V \approx \frac{r}{Ds_2}$ 付近で生じると考えられる。実際、$V$ がこの値付近になると各成分の平均濃度に大きな変化が現れることが、いくつかのシミュレーションでも確かめられている。図 3.1 の場合、$\frac{r}{Ds_2} \approx 430$ であるが、確かに $V \approx \frac{r}{Ds_2}$ で変化が生じている。

### 3.2.2 Case I′ : 流入の離散性の非対称性

前項（Case I）では、$X_2, X_4$ の流入が遅く、1-3 rich 状態が 2-4 rich 状態よりも現れやすくなることによって、平均濃度 $\bar{x_i}$ に変化が生じていた。では、$X_2$ と $X_4$ の間にも流入頻度の違いがある場合には、どのような変化が生じるだろうか。$s_1 = s_3 > s_2 > s_4$ の場合について考えてみる。

この場合、Case I と同様、1-3 rich 状態が 2-4 rich 状態よりも安定である。1-3 rich 状態にある系は、$X_2$ 分子の流入によって、$N_1 > N_3$ の状態から $N_1 < N_3$ の状態にスイッチする。同様に、$X_4$ 分子の流入によって、$N_1 < N_3$ から $N_1 > N_3$ にスイッチする。

いま、$X_2$ 分子の流入頻度は $X_4$ 分子よりも高い（$s_2 > s_4$）ので、$N_1 > N_3$ から $N_1 < N_3$ へのスイッチはその逆よりも起こりやすい（図 3.6）。そのため、$N_1 < N_3$ での滞在時間が $N_1 > N_3$ よりも長くなり、$\bar{x_1} < \bar{x_3}$ となることが期待される。

シミュレーションから得られた $\bar{x_i}$ の変化を図 3.7 に示す。この例のように、$D \ll rs_i$（流入よりも反応の方がはるかに速い）の場合、連続極限では $\bar{x_1} \approx \bar{x_3}$ となる。$V$ が大きい場合には、確かに $\bar{x_1} \approx \bar{x_3}$ である。ところが、$V$ が小さい時には、$\bar{x_1}$ と $\bar{x_3}$ の間に明らかな差が現れている（図 3.8 も参照）。

上で議論したように、$\bar{x_1} < \bar{x_3}$ となるのは、1-3 rich 状態の中でのスイッチの起こり方の不均衡に

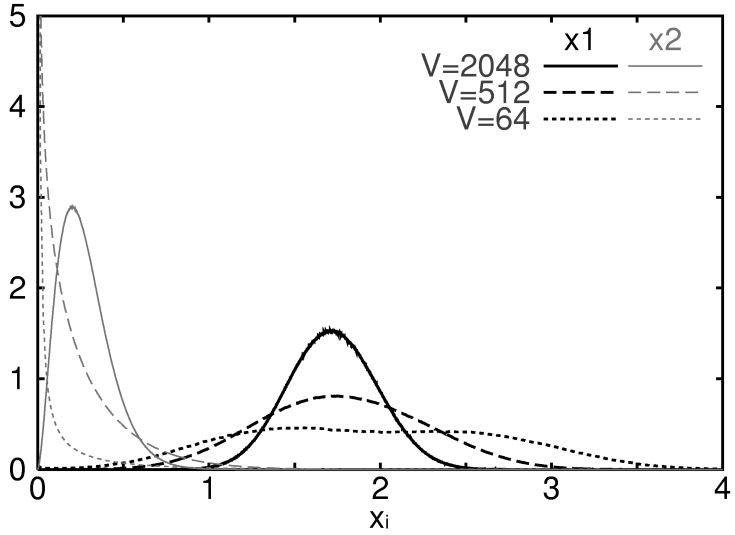


図 3.2: 濃度 $x_1, x_2$ の分布。$s_1 = s_3 = 1.7$, $s_2 = s_4 = 0.3$（Case I）の場合。$r = 1$、$D = 1/128$。時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均した。$V = 2048$ では、連続極限での固定点に対応して、$x_i = s_i$ の周りにピークが見られる。$V$ が小さくなると、相対的にゆらぎが大きくなるため、ピークの幅は広がってゆく。さらに $V$ が小さくなると、$x_2$ の分布の左端が 0 に達する（絶滅する）ようになり、$x_2 = 0$ のピークが現れる（$V \leq 512$）。

よっている。実際、$\bar{x_1}$ と $\bar{x_3}$ に顕著な差が現れるのは、1-3 rich 状態が現れるような領域、言い換えれば、$X_4$ 分子の離散性が現れるような領域のみである。図 3.7 に示したように、$V$ が小さくなると、1-3 rich 状態が現れるのとほぼ同じ辺りから、$\bar{x_1}$ と $\bar{x_3}$ の差が開いてゆく。

### 3.2.3 Case II：流入の離散性と流出の速さ

今度は、$Ds_iV$ が十分に小さく、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態の両方が現れるような状況を考える。この場合も、どちらの状態が現れやすいかは、容器外での各成分の濃度 $s_i$ に依存する。分子の流入だけでなく流出も、分子数の離散性による状態遷移に関与してくる。

例として、$s_1 = s_2 > s_3 = s_4$ の場合を考える。この場合も、速度方程式は安定固定点を持つ。$D \ll rs_i$ であれば、固定点では、$x_1, x_3 \approx \frac{s_1+s_3}{2}$、$x_2, x_4 \approx \frac{s_2+s_4}{2}$ となる。ところが、$V$ が小さくなると、平均濃度 $\bar{x_i}$ は図 3.9 のような変化を示す。$s_2 \gg s_3$ にも関わらず、$\bar{x_2} \ll \bar{x_3}$ となっている。

これまで議論してきた通り、$Ds_3V$, $Ds_4V$ が小さい時には、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態が現れる。

まず、系が 2-4 rich 状態にある時を考える。$s_3$ が小さいため、$X_3$ の流入頻度は低く、$X_4$ を生成する反応 $X_3 + X_4 \to 2X_4$ は起こりにくい。また、$s_4$ も小さいので、$X_4$ が流入によって補われることも少ない（流入頻度 $Ds_4V$）。そのため、$X_4$ 分子の流出と、反応 $X_4 + X_1 \to 2X_1$ によって、$N_4$ は減少する傾向にある。

容器内外で $X_4$ の濃度が平衡となるのは、$N_4 = s_4V$ の時である。もし、$s_4V < 1$ であれば、反応によって補われない限り、全ての $X_4$ 分子が流出して $N_4 = 0$ に達することが予想される[5]。$s_4V \approx 0$

[5] $s_4V > 1$ でも小さい値（数個の分子）であれば、確率的に $N_4 = 0$ に達しうる。

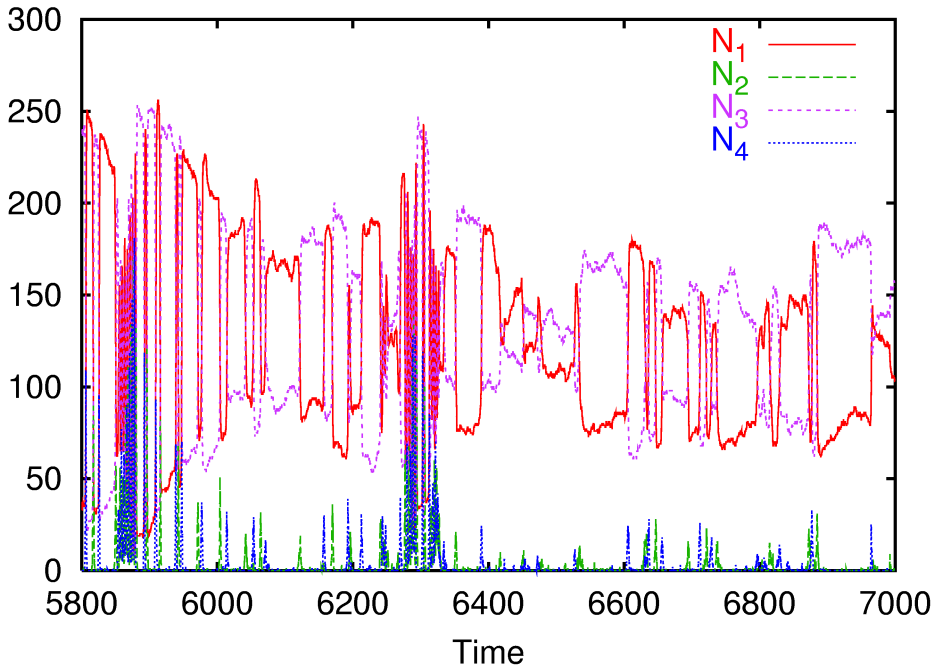


図 3.3: 各成分の分子数 $N_i$ の変化。Case I：$s_1 = s_3 = 1.7$, $s_2 = s_4 = 0.3$、$r = 1$、$D = 1/128$、$V = 64$ の場合。殆どの時間にわたって 1-3 rich 状態となっている。$X_1$, $X_3$ の流入頻度が比較的高い（$Ds_1V = Ds_3V = 0.85$）ため、$N_1 = N_3 = 0$ には達しにくい。そのため、1-3 rich 状態を脱して連続的な振動状態になっても、再び 1-3 rich 状態に戻ることが多い。

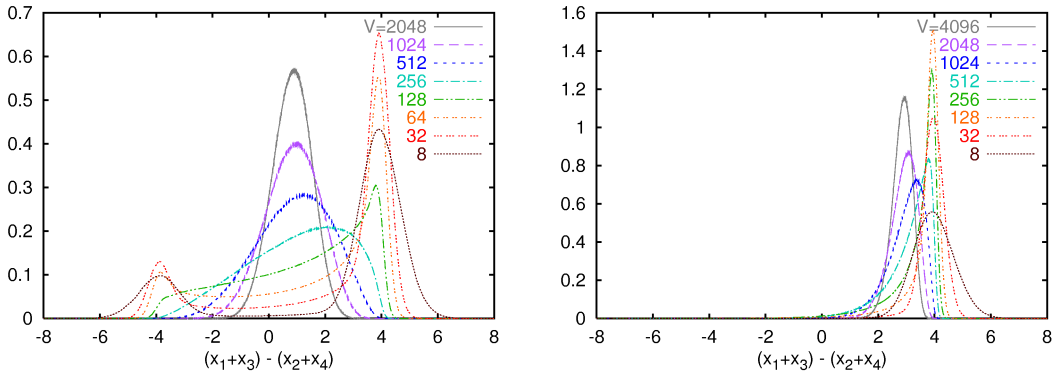


図 3.4: 指標 $z \equiv (x_1 + x_3) - (x_2 + x_4)$ の分布。Case I：（左）$s_1 = s_3 = 1.2$, $s_2 = s_4 = 0.8$、（右）$s_1 = s_3 = 1.7$, $s_2 = s_4 = 0.3$。いずれも $r = 1$、$D = 1/128$。時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均した。左の図のように、$s_1$, $s_3$ と $s_2$, $s_4$ に比較的小さな差（1.2 : 0.8）しかない場合でも、1-3 rich 状態（$z \approx 4$）と 2-4 rich 状態（$z \approx -4$）で、滞在時間に大きな差が生じていることが分かる。右の図の条件（1.7 : 0.3）では、2-4 rich 状態は殆ど見られない。いずれの場合も、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態の滞在時間比は、$s_1^2 : s_2^2$（左図で 2.25 : 1、右図で約 32 : 1）よりも大きくなっている。

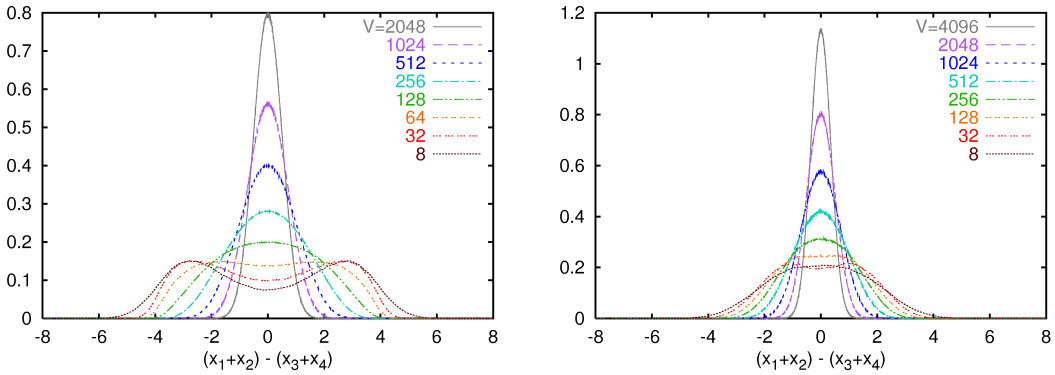


図 3.5: 指標 $y \equiv (x_1 + x_2) - (x_3 + x_4)$ の分布。Case I：（左）$s_1 = s_3 = 1.2$, $s_2 = s_4 = 0.8$、（右）$s_1 = s_3 = 1.7$, $s_2 = s_4 = 0.3$。いずれも $r = 1$、$D = 1/128$。時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均した。右の図のように、$s_1$, $s_3$ と $s_2$, $s_4$ との差が大きい時には、$y$ の絶対値は小さくなり、左の図で見られるような 2 つのピークもはっきりしなくなる。これは、1-3 rich 状態で、$N_1$ と $N_3$ との差が小さくなっていることを意味している。実際、図 3.3 にも見られるように（$t = 5900$ 付近）、連続的な振動状態から 1-3 rich 状態に遷移した直後には $N_1$ と $N_3$ の差が大きくても、それが急速に縮まることが多い。$X_1$ と $X_3$ の流入頻度が比較的高いために、$N_1$, $N_3$ はあまり小さな値とはなりにくい（仮になったとしても流入で補われる）ため、結果として $N_1$, $N_3$ の差が小さくなってゆく。第 2.6 節（図 2.20）でも示したように、$N_1$ と $N_3$ の差が小さいと、1-3 rich 状態から脱出しにくい。このことも、1-3 rich 状態の滞在時間比を高める方向に働いている。

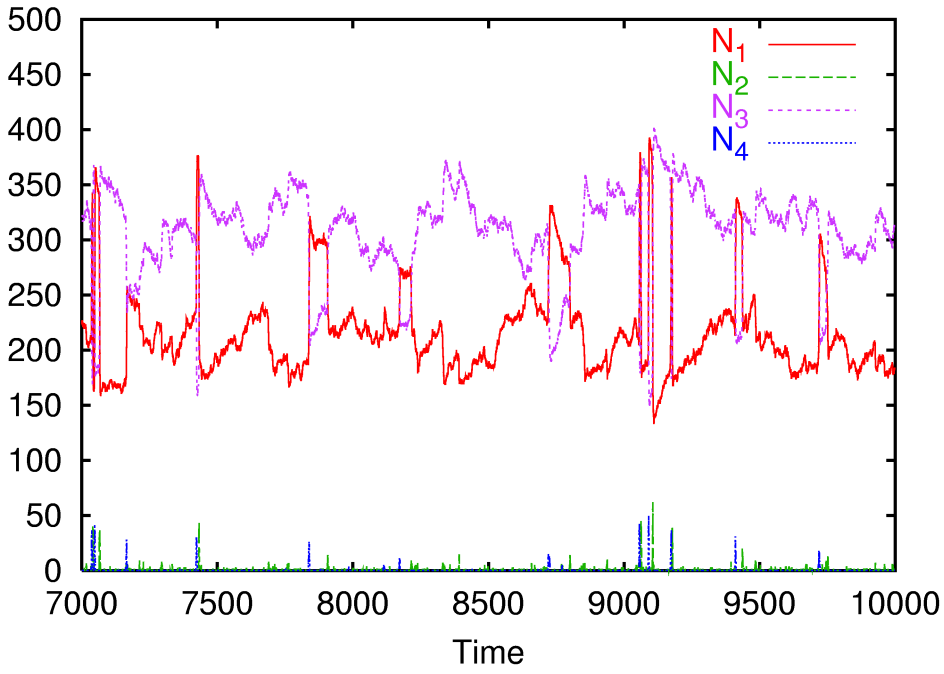


図 3.6: 各成分の分子数 $N_i$ の変化。Case I′ : $s_1 = s_3 = 1.9$, $s_2 = 0.19$, $s_4 = 0.01$、$r = 1$、$D = 1/128$、$V = 128$ の場合。Case I（図 3.3）と同様、殆どの時間にわたって 1-3 rich 状態となっている。ところが、$X_2$ と $X_4$ の流入頻度に違いがあるため、1-3 rich 状態の中でのスイッチングの起こり方に偏りが生ずる。$X_2$ の流入頻度は比較的高いので、$N_1 > N_3$ から $N_1 < N_3$ へのスイッチングは起こりやすい。一方、$X_4$ の流入頻度は低いので、この逆は起こりにくい。そのため、図のように、$N_1 < N_3$ の状態にあることが多くなる。

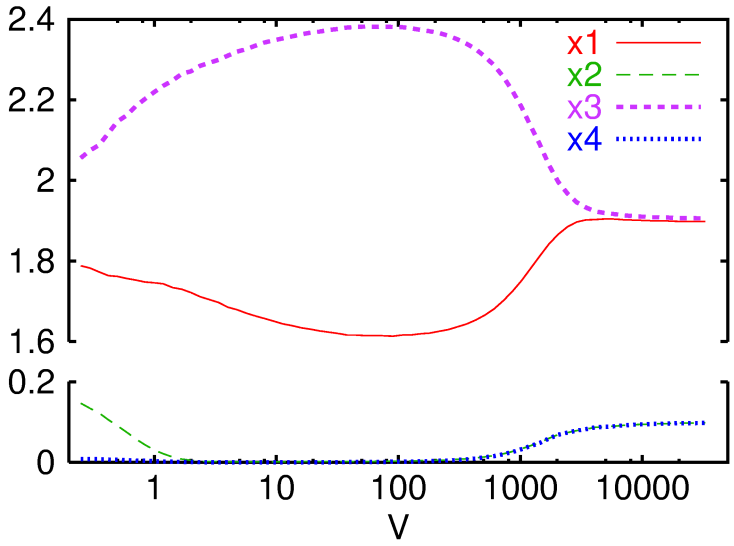


図 3.7: $V$ を変えた時の、平均濃度 $\bar{x_i}$ の変化。Case I′ : $s_1 = s_3 = 1.9$, $s_2 = 0.19$, $s_4 = 0.01$ の場合。$r = 1$、$D = 1/128$。1-3 rich 状態が現れ始めると $\bar{x_2}$, $\bar{x_4}$ が低下するのは Case I（図 3.1）と同様であるが、同時に、$\bar{x_1}$ と $\bar{x_3}$ の間にも差が現れ始める。

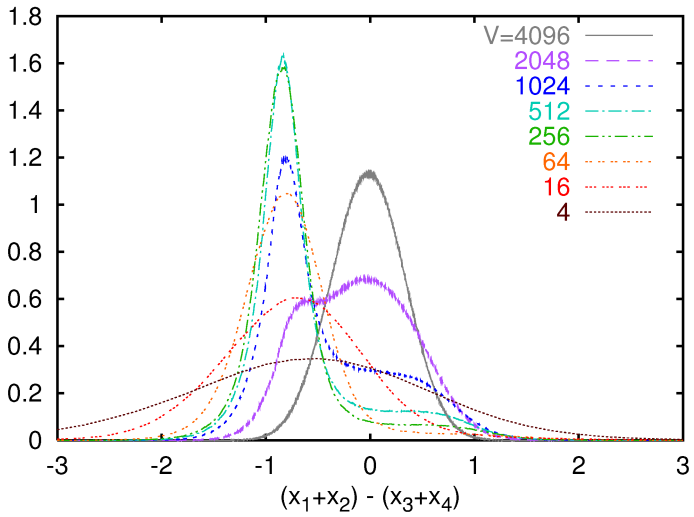


図 3.8: 指標 $y \equiv (x_1 + x_2) - (x_3 + x_4)$ の分布。Case I′ : $s_1 = s_3 = 1.9$, $s_2 = 0.19$, $s_4 = 0.01$ の場合。$r = 1$、$D = 1/128$。$V$ が大きく、スイッチング状態が現れない領域では、$y \approx 0$ にピークが見られる。各成分の流入頻度の違いは、濃度に殆ど影響を与えていない。ところが、1-3 rich 状態が現れるようになると（$V \leq 1024$）、$y \approx -0.8$ にピークが見られるようになる。これが、1-3 rich かつ $N_1 < N_3$ の状態に対応している。

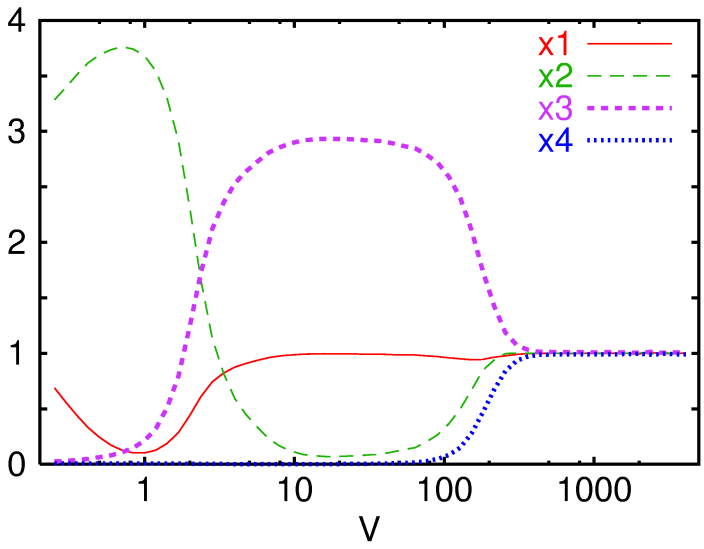


図 3.9: $V$ を変えた時の、平均濃度 $\bar{x_i}$ の変化。Case II：$s_1 = s_2 = 1.99$, $s_3 = s_4 = 0.01$ の場合。$r = 1$、$D = 1/128$。スイッチング状態が現れ始める辺りから、$\bar{x_3}$ が上昇している。一方で、$\bar{x_1}$ は、分子の流入によって保たれるため、さほど低下しない。2-4 rich 状態の不安定化の影響は大きく、$\bar{x_2}$, $\bar{x_4}$ は大幅に低下する。

の場合、$N_4 = n \gg 1$ の系が $X_4$ 分子の流出によって $N_4 = 0$ に達するまでの時間は、概ね $\frac{1}{D} \log n$ と考えられる。$X_4$ 分子は反応 $X_4 + X_1 \to 2X_1$ によっても消費されるため、$s_1$ が大きければ、$N_4$ はこれよりも速く減少し 0 に達する。それゆえ、$N_4 = 0$ に達するまでの時間は、$s_1$ にも依存する。

$N_4 > 0$ であるうちは、$X_3$ 分子の流入によって、系は $N_2 > N_4$ の状態から $N_2 < N_4$ の状態にスイッチすることができる。結果、$N_4$ は再び増加する。いま、$X_3$ 分子の流入間隔は $\sim \frac{1}{Ds_3V}$ である。もし、$X_3$ 分子の流入間隔が、上で考えた $N_4 = 0$ に達するまでの時間よりも十分に短ければ、スイッチによって $N_4 > 0$ が維持される。ところが、$X_3$ 分子の流入間隔の方が長ければ、$X_3$ 分子が流入する前に $N_4 = 0$ に達してしまう。$N_4 = 0$ に達すると、$X_4$ を生成する反応 $X_3 + X_4 \to 2X_4$ は起こらない。このため、$X_3$ 分子が 1 個でも流入すると、反応 $X_2 + X_3 \to 2X_3$ によって $X_2$ が完全に消費され、$N_2 = 0$ に達する（図 3.10）。これにより、2-4 rich 状態は容易に破壊されてしまう。

一方で、系が 1-3 rich 状態にある時はどうだろうか。$s_2$ が大きいので、$X_2$ 分子の流入による $N_1 > N_3$ から $N_1 < N_3$ へのスイッチが起こりやすく、$N_3$ は大きい値に保たれる（Case I′ 参照）。そのため、（$D/rs_i$ が極端に大きくない限り）$N_1 < N_3$ となりやすい。ところが、$N_4$ の場合とは違って、$s_1$ が大きいため、$N_1$ は流入によって維持される。それゆえ、$N_1 = 0$ に達することは少ない。

このため、1-3 rich 状態の方が 2-4 rich 状態よりも安定となる。実際、図 3.11・図 3.13 に示したように、1-3 rich 状態の方が 2-4 rich 状態よりもはるかに現れやすくなっている。

以上のように、$s_4V < 1$、かつ、$X_3$ 分子の流入間隔 $\frac{1}{Ds_3V}$ が、$N_4 = 0$ に達するのに十分なほど長くなっている場合には、2-4 rich 状態は不安定化され、1-3 rich 状態での滞在時間が長くなる。更に、上で述べたように、1-3 rich 状態では $N_1 < N_3$ となりやすい。その結果、図 3.9 に示したように、$V$ の減少に伴って $\bar{x_3}$ が上昇することになる。

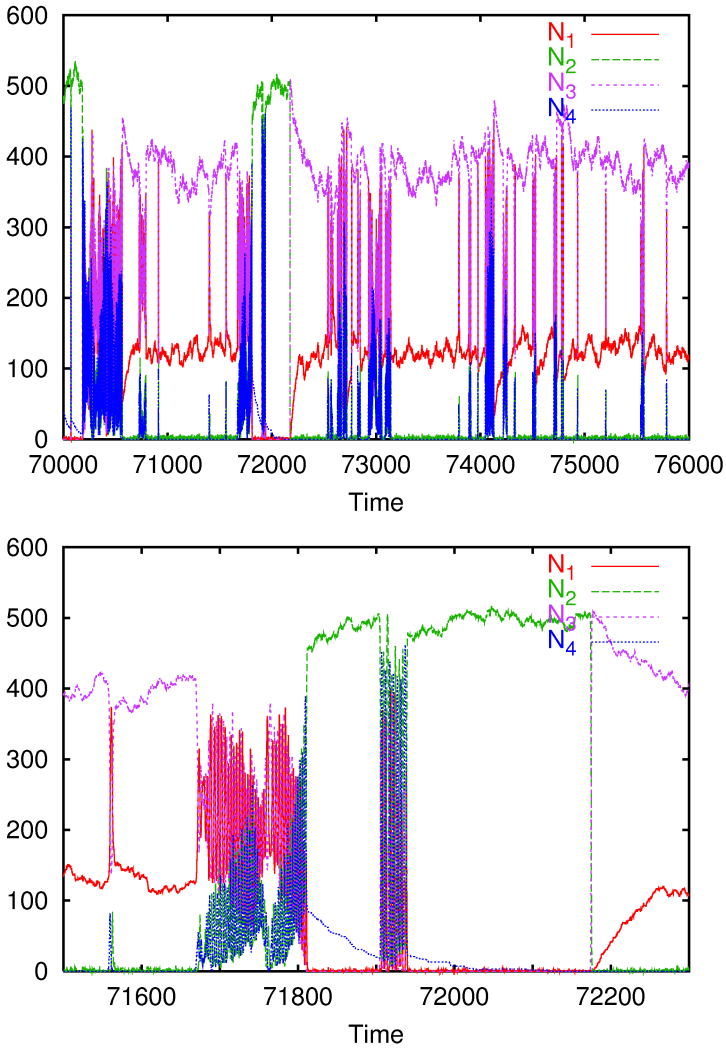


図 3.10: 各成分の分子数 $N_i$ の変化。Case II : $s_1 = s_2 = 1.99$, $s_3 = s_4 = 0.01$、$r = 1$、$D = 1/128$、$V = 128$ の場合。殆どの時間にわたって 1-3 rich 状態となっている。下の図は、上の図の一部（$t = 72000$ 付近）を拡大したものである。$t = 71810$ 付近で、2-4 rich 状態への遷移が起こっている。ところが、$X_4$ が容器内外で濃度平衡となる分子数は、$s_4 V = 1.28$ と小さい。そのため、$X_4$ は、$N_4 = 0$ 近くになるまで流出し続ける。$X_3$ の流入頻度が低い（$Ds_3 V = 0.01$）ため、$N_2 > N_4$ から $N_2 < N_4$ へのスイッチも起こりにくく、$N_4$ は減少する一方となる。結果、$t = 72120$ 付近で $N_4 = 0$ に達している。ひとたび $N_4 = 0$ に達すると、$X_1$, $X_3$ 分子の流入により、容易に 1-3 rich 状態への遷移が起こる（$t = 72170$ 付近）。この遷移により、$N_3$ は高い値となる。一方、$X_1$ は、流入頻度、濃度平衡となる分子数ともに高い。そのため、1-3 rich 状態への遷移後、$N_1$ は速やかに上昇し、ある程度大きな値に保たれる。$N_1$ は 0 には達しにくいため、1-3 rich 状態は、2-4 rich 状態とは対照的に、安定に保たれることになる。結果として、1-3 rich 状態での滞在時間比が大きくなる。なお、2-4 rich 状態では、$N_2$ と $N_4$ の差が大きいため、$X_1$, $X_3$ の流入による連続的な振動状態への遷移も起こりやすい（第 2.6 節参照）。実際、$t = 71900$ 付近でこれが起こっている。

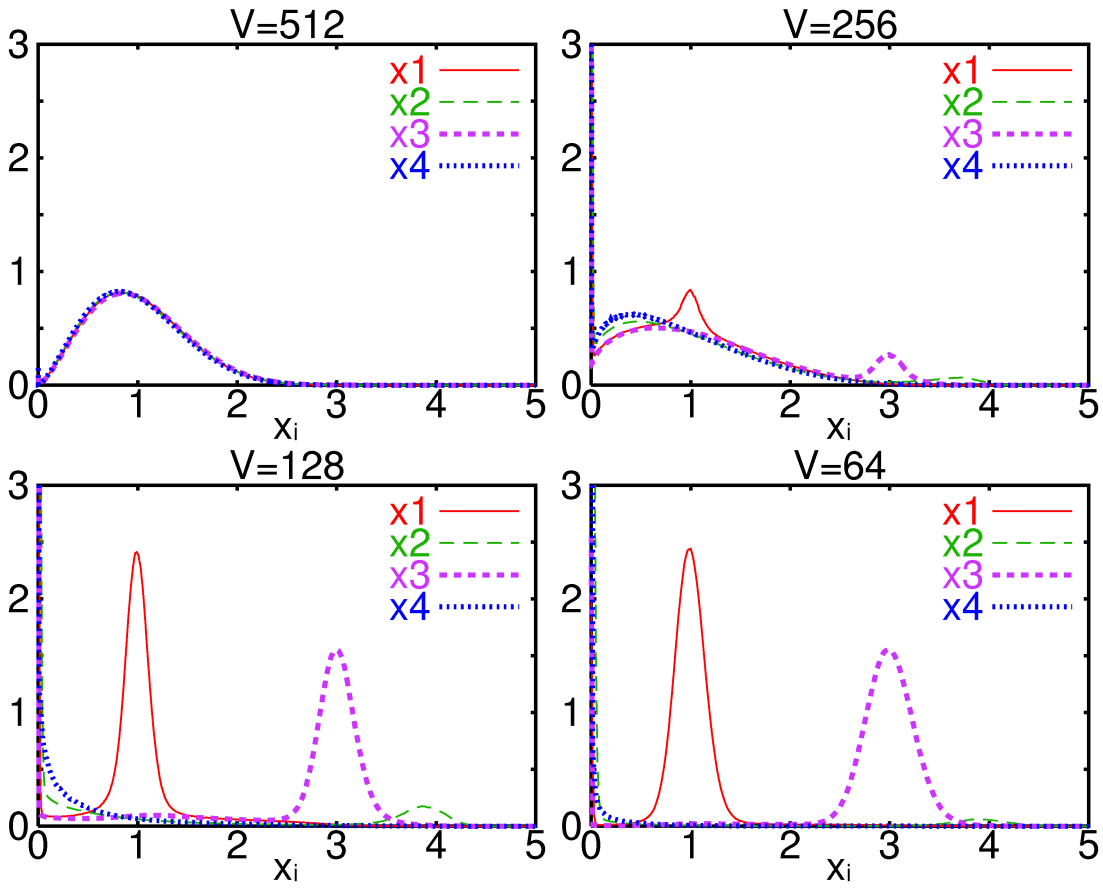


図 3.11: 濃度 $x_i$ の分布。Case II : $s_1 = s_2 = 1.99$, $s_3 = s_4 = 0.01$ の場合。$r = 1$、$D = 1/128$。時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均化した。$V = 512$ では、全ての成分で $x_i = 1$ の周りに同じようなピークが見られる。これは、連続極限での固定点に対応している。$V$ が小さくなると、成分によって異なる位置にピークが現れ、$V$ の変化に伴ってピークの高さに大きな変化が生ずる。$V = 256$ では、$x_1 = 1$, $x_3 = 3$, $x_2 = 4$ の周辺にそれぞれピークが見られる。また各成分について、$x_i = 0$ にもピークが見られる。$V$ が更に小さくなると、$N_2$ と $N_4$ は $N_1$ や $N_3$ と比べて 0 に達しやすくなる。そのため、$x_2 = 0$ と $x_4 = 0$ の周りのピークがさらに高くなる（$V = 128$）。系は 1-3 rich 状態にとどまりやすくなり、それに伴って、$x_2 \approx 4$ のピークは小さくなってゆく（$V = 64$）。

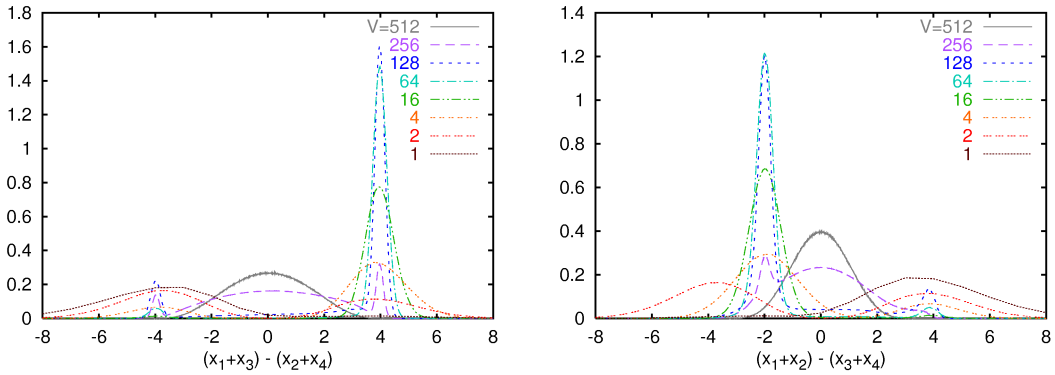


図 3.12: 指標 $z \equiv (x_1 + x_3) - (x_2 + x_4)$（左）、$y \equiv (x_1 + x_2) - (x_3 + x_4)$（右）の分布。Case II : $s_1 = s_2 = 1.99$, $s_3 = s_4 = 0.01$ の場合。$r = 1$、$D = 1/128$。$V \leq 128$ では、1-3 rich かつ $N_1 < N_3$ の状態が多く現れている。$V = 16$ といった小さな $V$ では、2-4 rich 状態は殆ど見られない（次の図 3.13 を参照）。さらに $V$ が小さくなると、1 成分のみが存在する状態が多く現れるようになるため、$z$, $y$ ともに 2 つのピークが現れる。

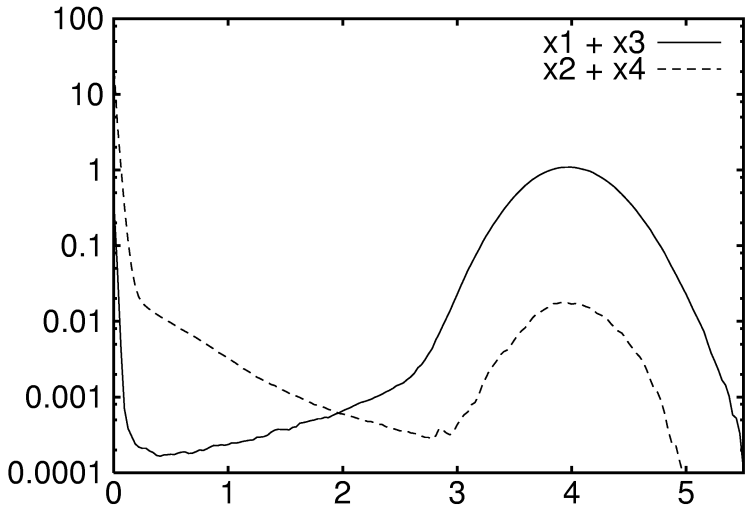


図 3.13: 指標 $(x_1 + x_3)$、$(x_2 + x_4)$ の分布。Case II : $s_1 = s_2 = 1.99$, $s_3 = s_4 = 0.01$ の場合。$V = 32$、$r = 1$、$D = 1/128$。時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均化した。2-4 rich 状態が不安定化され、1-3 rich 状態での滞在時間が 2-4 rich 状態での滞在時間の $10^2$ 倍近くに達している。また、連続極限に対応する $x_1 + x_3 \approx x_2 + x_4$ の状態となるのは非常にまれであることも分かる。

## 3.3 離散性による濃度の増幅

ここまでの結果をまとめると、成分ごとの「離散性の程度」の違いが、分子数の離散性による（前章で考えたのとは異なるタイプの）新しい状態遷移を引き起こしているといえる。系の大きさ（体積 $V$）を変化させることにより、連続極限とは全く異なる状態への急激な遷移が起こっている。この状態遷移により、各成分の平均濃度が大きく変化している。

離散性の現れ方を決めるパラメタは 2 つある。1 つは、Case I で検討した、$X_i$ 分子の流入間隔 $\frac{1}{Ds_iV}$。もう 1 つは、Case II で検討した、容器内外が平衡となる時の $X_i$ の分子数 $s_iV$ である。

流入間隔 $\frac{1}{Ds_iV}$ が反応 $X_i + X_{i+1} \to 2X_{i+1}$ のタイムスケール $\frac{x_i}{rx_ix_{i+1}}$ よりも長ければ、$X_i$ 分子の流入の離散性が問題となる。そのような状況では、系内の $X_i$ 分子が、次に $X_i$ 分子が流入してくる前に、反応によって使い尽くされる（$N_i = 0$ に達する）ことが多いと考えられる。

また、$s_iV < 1$ であれば、$X_i$ 分子の流出によっても、$N_i = 0$ に達しうる。この場合、$N_i$ を再び増加させるようなスイッチの起こる間隔と、流出によって $N_i$ が 0 に達するまでの時間との関係も、重要となる。

上の 2 つの条件がいくつかの成分 $X_i$ で満たされ、各成分でその現れ方が異なる（パラメタが異なる）ようであれば、$V$ を変化させることにより、いくつかの状態の間での変化が見られる可能性がある。例として、$s_1 = 0.09$, $s_2 = 3.89$, $s_3 = s_4 = 0.01$、$r = 1$、$D = 1/64$ の場合を示す。この場合、図 3.14 に示したように、$V$ の変化に伴って平均濃度 $\bar{x_i}$ に 3 段階の変化が現れる。

$s_1 + s_3 \ll s_2 + s_4$ であるため、連続極限では、$\bar{x_1}$ と $\bar{x_3}$ は非常に小さい。$V$ が大きい時の結果は、連続極限での振舞いに近く、$\bar{x_1}, \bar{x_3} \ll \bar{x_2}, \bar{x_4}$ である。

$V = 10^3$ 前後になると、まず成分 $X_3$ の離散性が現れ始め、2-4 rich 状態が現れる。$X_3$ 分子の流入頻度が低いので、反応 $X_2 + X_3 \to 2X_3$ や $X_3 + X_4 \to 2X_4$ は低い頻度でしか起こらない。一方で、$X_1$ 分子の流入頻度は比較的高いので、反応 $X_4 + X_1 \to 2X_1$ や $X_1 + X_2 \to 2X_2$ は比較的高い頻度で起こる。そのため、Case I′ で検討したのと同様、2-4 rich 状態では、殆どの時間にわたって $N_2 > N_4$ となっている（図 3.15）。この時の濃度 $x_2$ の分布を図 3.16 に示す。2-4 rich 状態が現れるのに対応して 2 つのピークが現れるが、$x_2$ が大きい側の（$N_2 > N_4$ の状態に対応した）ピークの方が大きくなっている。

2-4 rich 状態では、$X_2$ 分子の流入により、$N_2$ は濃度平衡となる $N_2 = s_2V$ に向かって上昇してゆく。同時に、$N_4$ は、$X_4$ 分子の流出により、$N_4 = s_4V$ に向かって低下してゆく（Case II と同様である）。

さて、更に $V$ が小さくなると、Case II でも見られたように、$N_2$ と $N_4$ の格差が増大してゆく。分子の流入頻度の低下に伴い、スイッチングの頻度も低下するためである。図 3.16 で、$x_2$ の分布（$x_4$ もほぼ同様）の 2 つのピークの間隔は、$V$ が小さくなるにつれて広がってゆく。

$V = 10^2$ 付近になると、Case II と同様、$N_2$ と $N_4$ の不均衡により、2-4 rich 状態は不安定化される。これにより、$s_1 + s_3 \ll s_2 + s_4$ であるにも関わらず、1-3 rich 状態が 2-4 rich 状態と同程度（あるいはそれ以上）に安定となる。1-3 rich 状態での滞在時間比が急上昇し、それが $\bar{x_3}$ の急上昇をもたらす（図 3.14・図 3.15 参照）。$\bar{x_3}$ は、ほぼ 2（容器内の総濃度のほぼ半分）にまで達する。これは、連続極限での値と比べて 30 倍以上大きい。

ところで、極端に $V$ が小さい（$V < 2$）場合には、$N_1$ や $N_3$ もまた容易に 0 に達してしまう。こうなると、1-3 rich 状態もまた不安定となる。このような状況では、容器の中に 1 成分だけが存在する状態が殆どの時間を占めるようになる。$X_2$ 分子のみが存在することが多くなり、他の成分はほぼ

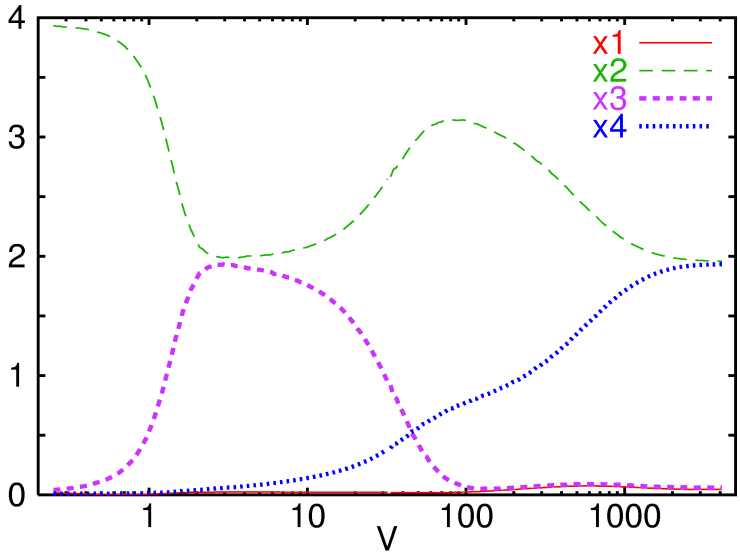


図 3.14: $V$ を変えた時の、平均濃度 $\bar{x_i}$ の変化。$s_1 = 0.09$, $s_2 = 3.89$, $s_3 = s_4 = 0.01$、$r = 1$、$D = 1/64$ の場合。時間幅 $5 \times 10^6$（$V > 32$ の場合）、$5 \times 10^8$（$V \leq 32$ の場合）にわたって平均化した。$V$ が大きい時には、$\bar{x_i}$ は連続極限での固定点に近い。$V$ を小さくしてゆくと、まず 2-4 rich 状態が現れる。ところが、更に $V$ を小さくすると、2-4 rich 状態は不安定になり、1-3 rich 状態での滞在時間が長くなる。そのため、$\bar{x_3}$ が急激に上昇する。極端に小さな $V$（$V < 0.5$）では、流入・流出が支配的となるため、殆どの時間にわたって $X_2$ 分子だけが存在するようになる。$\bar{x_2}$ は再び上昇する。

$N_i = 0$ 近くにある。そのため、$\bar{x_2}$ のみが高い値となる。

以上のように、分子数の離散性による状態遷移の結果として、各化学成分の平均濃度に非自明な変化が観測された。どの成分が絶滅（分子数 0）に達するかは、その成分の流入流出の速さだけでなく、反応の様子にもよっている。例えば、今の場合、$V$ が比較的大きい（$V \approx 10^2$）領域で、$s_3$ が高い、すなわち $X_3$ 分子の流入頻度が高いほど、逆に、$X_3$ の平均濃度 $\bar{x_3}$ が低下する現象が見られる。単純に、流入頻度が高いほど、その成分が絶滅しにくく平均濃度も高くなるとは言えない。

## 3.4 反応速度定数に違いがある場合

ここまでは、反応速度定数 $r_i$ が全ての反応で一様（反応ネットワークが成分について対称）で、反応容器外での成分の濃度 $s_i$ のみに違いがある場合（分子の流入頻度のみが異なる場合）について論じてきた。

反応ごとに速度定数が異なる場合にも、同様の議論が可能である。但し、この場合、体積 $V$ に対する変化の様子は、$s_i$ に違いがある場合とは若干異なる。

例えば、$r_1 = r_3 > r_2 = r_4$、$\forall i : s_i = 1$ の場合を考える。連続極限では $\bar{x_2}, \bar{x_4} > \bar{x_1}, \bar{x_3}$ となる（$D$ が大きくない限り、$r_1$ と $r_2$ の差が小さくても $\bar{x_2}, \bar{x_4} \gg \bar{x_1}, \bar{x_3}$ となりやすい）。一方で、$V$ が極端に小さい場合には、反応が殆ど起こらず分子の流入流出が支配的となるため、全ての成分で $\bar{x_i} \approx 1$ と

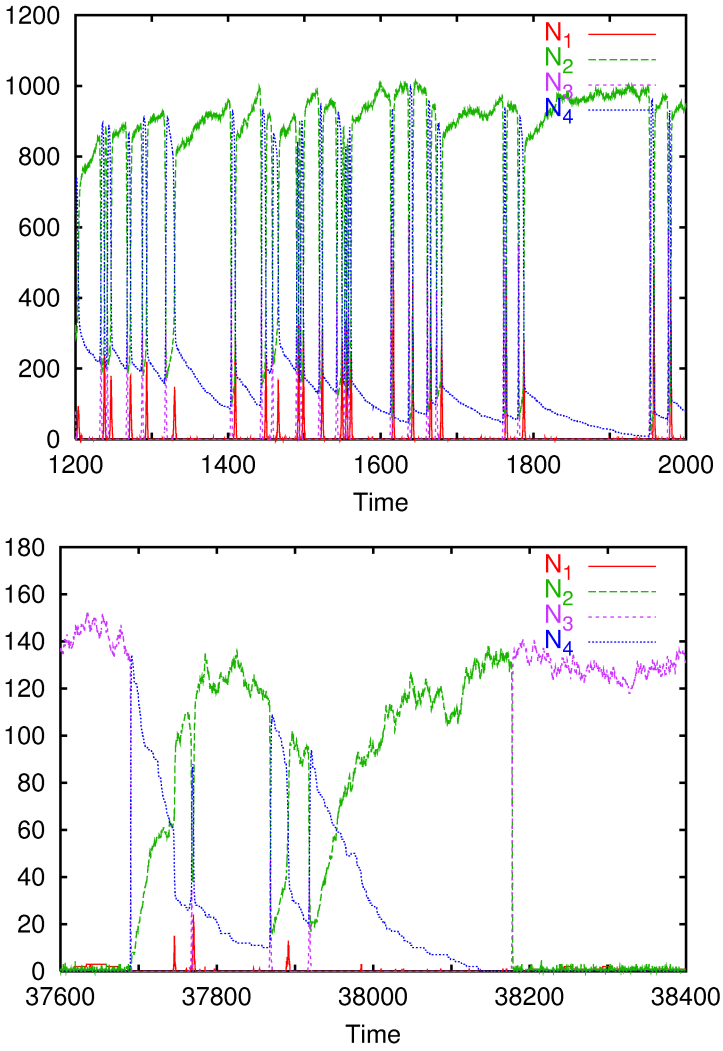


図 3.15: 各成分の分子数 $N_i$ の変化。$s_1 = 0.09$, $s_2 = 3.89$, $s_3 = s_4 = 0.01$、$r = 1$、$D = 1/64$。（上）$V = 256$ の場合。殆どの時間にわたって 2-4 rich 状態となっている。$X_3$ より $X_1$ の方が流入頻度が高いため、$N_2 > N_4$ での滞在時間が長くなっている（Case I′）。$X_4$ が容器内外で濃度平衡となる分子数は $s_4 V = 2.56$ と小さいので、$X_4$ は流出してゆく。だが、$X_3$ 分子の流入により $N_2 < N_4$ へのスイッチが起こるため、$N_4 = 0$ に到達することは非常にまれである。2-4 rich 状態は安定に保たれている。（下）$V = 32$ の場合。$X_3$ 分子の流入頻度が $Ds_3 V = 0.005$ と低い（平均流入間隔 $1/Ds_3 V = 200$）ため、スイッチが起こる前に容易に $N_4 = 0$ に達してしまう（濃度平衡となる分子数 $s_4 V = 0.32$）。そのため、2-4 rich 状態は不安定となる（Case II）。

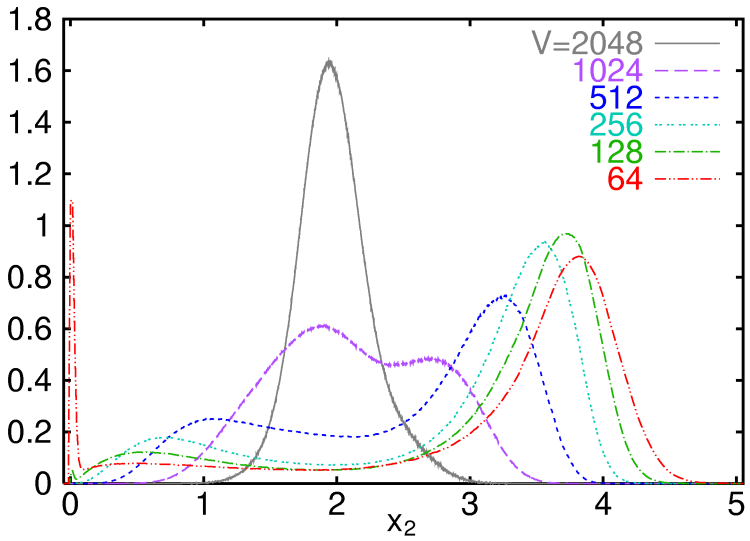


図 3.16: $V$ を変えた時の、濃度 $x_2$ の分布の変化。$s_1 = 0.09$, $s_2 = 3.89$, $s_3 = s_4 = 0.01$、$r = 1$、$D = 1/64$ の場合。時間幅 $5 \times 10^6$ にわたって平均化した。$V$ が大きい時には、連続極限での固定点に対応して、$x_2 = 2$ 付近に 1 個のピークが見られる。$V = 10^3$ 程度になると、$x_2 = 1$ と $x_2 = 3$ の辺りに、2 つのピークが見られるようになる。これは 2-4 rich 状態に対応している。$V$ が小さくなると、2 つのピークは離れてゆく。$V = 10^2$ 程度になると、低濃度側（図の左側）のピークの裾が $x_2 = 0$ に達する。$N_2$ や $N_4$ が 0 に達しやすい、すなわち、2-4 rich 状態が不安定になることを意味している。更に $V$ を小さくすると、$x_2 = 0$ のピークが急激に立ち上がってくる（V=64）。

なる（図 3.17・図 3.18）。

$r_1 = r_2 > r_3 = r_4$、$\forall i : s_i = 1$ の場合は、連続極限で $\bar{x_4} > \bar{x_1} \approx \bar{x_3} > \bar{x_2}$ となる。この場合には、$V$ が中間的な領域で 1-3 rich 状態が優勢となり $\bar{x_1}, \bar{x_3}$ が上昇するなど、やや複雑な変化を示す（図 3.19・図 3.20）。

一般に、系が小さくなり、反応に関与する各成分の分子の個数が 1 個程度になると、反応に必要な分子のいずれかが全く存在しないことが多くなり、反応が起こりにくくなる。そのような状況では、反応ではなく、分子の流入流出が支配的となる。

$s_i$ にも違いがある場合には、$V$ が小さい領域では分子の流入流出が支配的、$V$ が大きい領域では反応が支配的となることから、$V$ の変化に対し多段階で変化が起こりうる（例を図 3.21 に示す）。

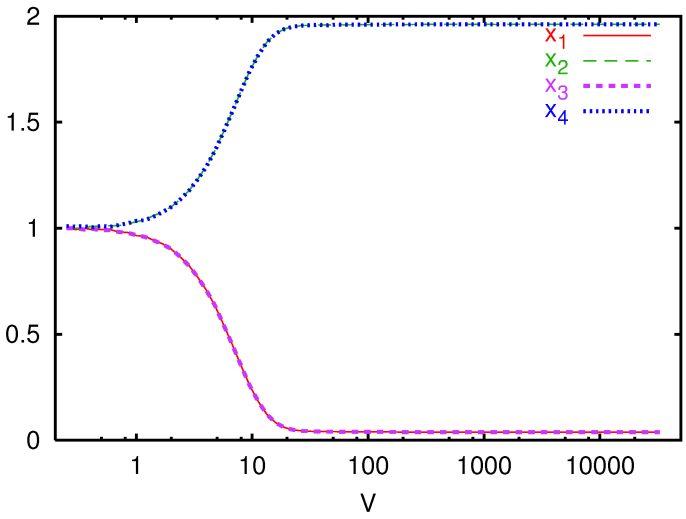


図 3.17: $V$ を変えた時の、平均濃度 $\bar{x}_i$ の変化。$r_1 = r_3 = 1$, $r_2 = r_4 = 0.9$ の場合。$s_i = 1$、$D = 1/128$。$s_i$ に違いがある場合とは変化の様子が異なる。$V$ が小さい時には、分子の流入流出が支配的となるため、全ての成分で $\bar{x}_i \approx 1$ となっている。

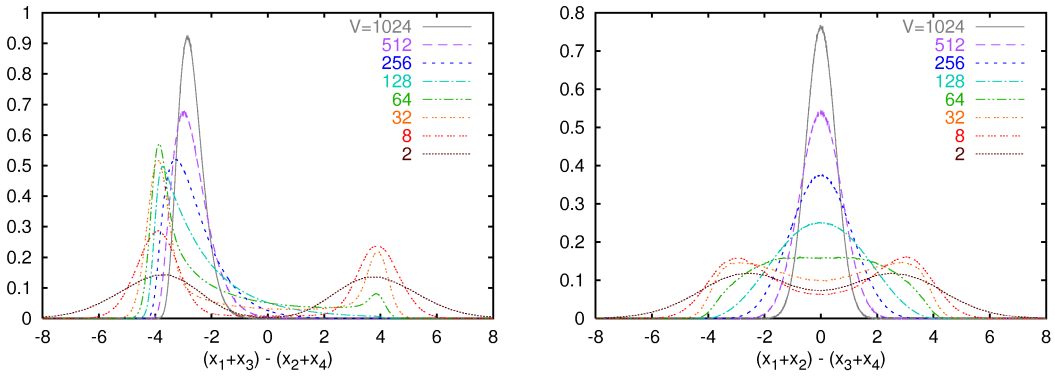


図 3.18: 指標 $z \equiv (x_1 + x_3) - (x_2 + x_4)$（左）、$y \equiv (x_1 + x_2) - (x_3 + x_4)$（右）の分布。$r_1 = r_3 = 1$, $r_2 = r_4 = 0.99$ の場合。$s_i = 1$、$D = 1/128$。連続極限では $x_2, x_4 \gg x_1, x_3$ に固定点がある。$V$ が小さくなってスイッチング状態が現れても、2-4 rich 状態での滞在時間の方が 1-3 rich 状態よりもはるかに長くなっている（このため $\bar{x}_2$, $\bar{x}_4$ は高いままである）。$V$ が極端に小さく（$V \leq 8$）なると、1-3 rich 状態、あるいは $X_1$, $X_3$ のいずれか一方のみが存在する状態も現れる。

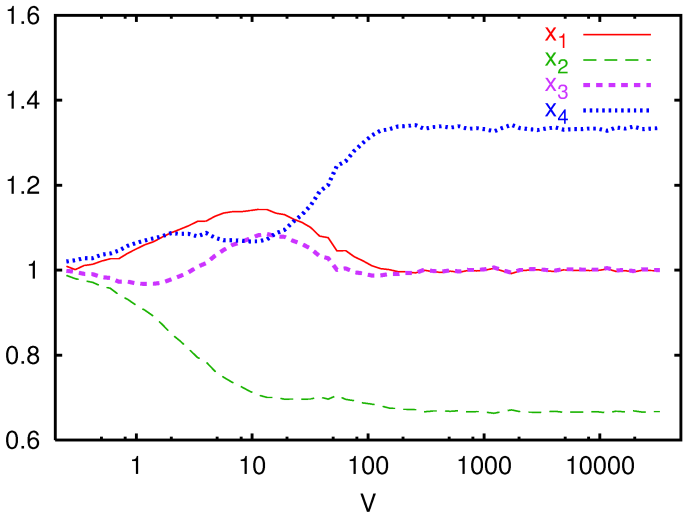


図 3.19: $V$ を変えた時の、平均濃度 $\bar{x_i}$ の変化。$r_1 = r_2 = 2, r_3 = r_4 = 1$ の場合。$s_i = 1$、$D = 1/128$。この場合も、$V$ が小さい時には、分子の流入流出が支配的となるため、全ての成分で $\bar{x_i} \approx 1$ となる。$V$ が大きい時には、連続極限に対応して、$\bar{x_4} > \bar{x_1} \approx \bar{x_3} > \bar{x_2}$ となる。その中間（$V \approx 10$）で、やや複雑な変化を示している。

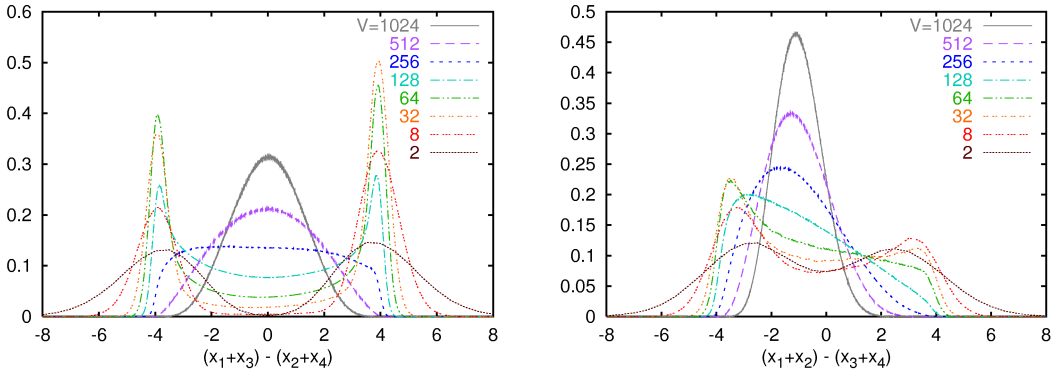


図 3.20: 指標 $z \equiv (x_1 + x_3) - (x_2 + x_4)$（左）、$y \equiv (x_1 + x_2) - (x_3 + x_4)$（右）の分布。$r_1 = r_2 = 3$, $r_3 = r_4 = 1$ の場合。$s_i = 1$、$D = 1/128$。スイッチング状態を生じている領域では、1-3 rich 状態の方がやや安定である。

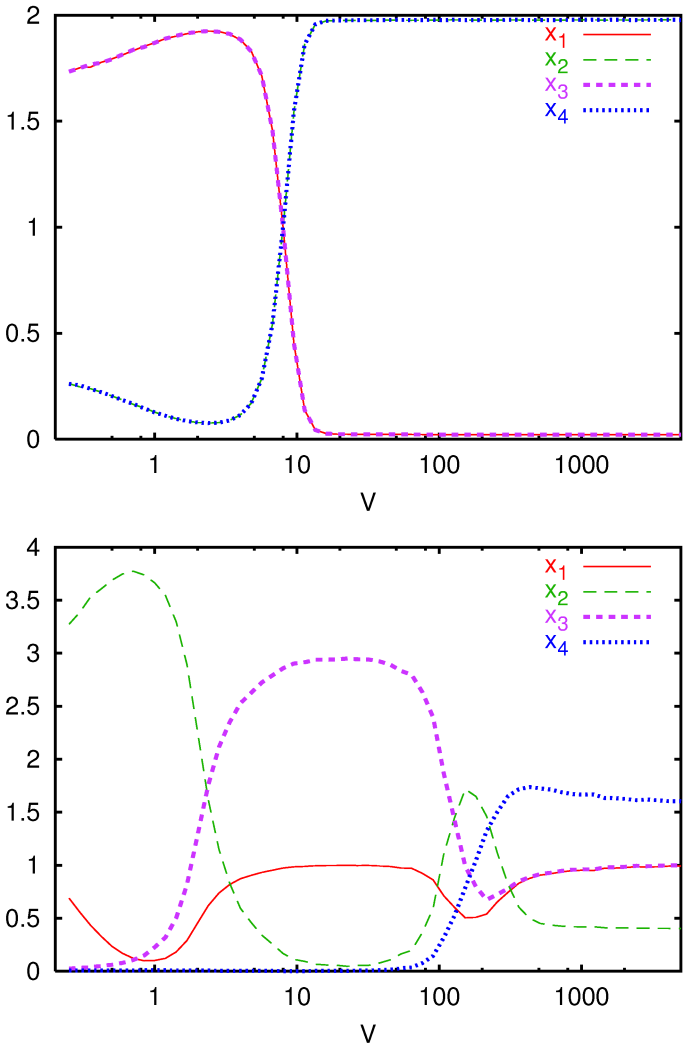


図 3.21: $V$ を変えた時の、平均濃度 $\bar{x_i}$ の変化。（上）$r_1 = r_3 = 1.0$, $r_2 = r_4 = 0.7$, $s_1 = s_3 = 1.7$, $s_2 = s_4 = 0.3$, $D = 1/128$ の場合。$V$ が大きい時には反応が、$V$ が小さい時には分子の流入流出が支配的である。その境界（$V = 8$ 付近）では、$V$ の変化に対して $\bar{x_i}$ が急激に変化している。（下）$r_1 = r_2 = 1.0$, $r_3 = r_4 = 0.25$, $s_1 = s_2 = 1.99$, $s_3 = s_4 = 0.01$, $D = 1/512$ の場合。この場合も、$V$ が小さい時には分子の流入流出が支配的である。第 3.2 節の Case II と同様の機構が働いている。$V$ が大きい時には、系の振舞い（定常状態）は、主に各反応の速度の関係で決まってくる。これらの組合せにより、$V$ の変化に対して、$\bar{x_i}$ に数段階での変化が見られる。

## 3.5 まとめ

本章では、分子数の離散性による状態遷移が、過渡的な、また 1 分子レベルの現象にとどまらず、各成分の長時間平均濃度というマクロな量にも強い影響を与えることを示した。

ここでの議論では、各成分の分子の流入という離散的な事象の発生する間隔が、重要な意味を持っていた。ところで、反応もまた離散的な事象である。ここで用いたモデルでは、反応が（流入流出と比べて）十分に速いため、その離散性は問題とならなかったが、より一般には、反応事象の発生する間隔もまた問題となりうる。例えば、希薄な成分同士の反応、もしくは、反応速度定数の極端に小さな反応では、1 回の反応の起こる間隔が他の反応や流入流出のタイムスケールよりも極端に長くなりうる[6]。その反応の生成物が、別の（速い）反応を引き起こすようなものであれば、1 回の反応が引き金となって状態をスイッチさせることも考えられる。

いずれにしても、分子の離散性がマクロな状態に影響を与える際には、ある離散的な事象の間隔が、別のマクロな振舞い（多数回の事象の集合）のタイムスケールよりも長い、という関係が根底にある。タイムスケールの大きく異なる事象が混在していることが重要であるといえる。

[6] ここで用いた反応ネットワーク（ループ）では議論しにくいため、第 3.4 節では取り扱わなかったが、一般の反応ネットワークでは反応のタイムスケールに大きなばらつきがある場合も多い。

# 第4章　離散性による反応拡散系の定常状態の変化

**Discreteness Induced Steady States in Reaction-Diffusion Systems**

*Abstract*

To study reaction-diffusion processes numerically, differential equations (reaction-diffusion equations) are often employed. When the concentration of chemicals is small, its fluctuations can not be ignored.

Since 1970s, Kuramoto studied effects caused by the fluctuations, and defined the length over which a molecule diffuses in its lifetime, as an index of the effect of diffusion (so called Kuramoto Length). Still, in his discussions, the average distance between molecules is assumed much smaller than the system size or the Kuramoto Length, so that the actual discreteness of the molecules is ignored.

We investigated effects of the spatial discreteness of molecules, by stochastic particle simulations. When the Kuramoto Length of a chemical $X$ is smaller than the average distance between molecules of another chemical $A$ which produces the chemical $X$, the chemical $X$ is localized around the $A$ molecules. Such discreteness-induced localization of the chemical $X$ may accelerate the second or higher order reactions of chemical $X$, resulting in novel steady states that do not exist in reaction-diffusion equations.

前章までの議論は、反応容器全体がよく撹拌されて均一になっている（空間構造がない）場合を対象にしていた。反応と比べて分子の拡散・混合が遅い場合には、反応容器の中での拡散過程を考慮し、反応拡散系として考える必要がある。

反応拡散系の振舞いを数値的に考える際には、反応拡散方程式を用いることが多い。反応拡散方程式は、空間内の各点での各成分の濃度についての偏微分方程式である。濃度は連続変数として扱われ、空間座標と時刻の関数として与えられる。

反応拡散方程式は、各成分の量（濃度）が十分に大きいという仮定によっている。濃度の低い成分が含まれる場合、そのゆらぎが無視できなくなってくる。実際、反応拡散系でのパターン形成に濃度のゆらぎが効果を及ぼす例が、いくつか報告されている。

このような濃度のゆらぎを考えるには、確率微分方程式（もしくは適当なノイズ項を加えた微分方程式）を用いることが多い。確率微分方程式では、濃度のゆらぎは連続的な変化として扱われる。状態変化そのものはあくまでも連続的である。

一方、当然のことながら、各成分は分子からなるものであり、反応も個々の分子同士の間で起こるものである。各成分の分子の個数や起こった反応の回数は離散的（整数）でしかありえない。濃度のゆらぎは、離散的な状態の間の確率的な遷移によってもたらされている。いずれかの成分の濃度が非常に低い場合には、分子の離散性そのものが無視できなくなり、確率微分方程式のように状態を連続的なものとして近似する手法が適用できなくなる可能性がある。

## 4.1 分子の空間配置の離散性

分子の離散性といったとき、前章までは、その個数の離散性のみに着目してきた。よく攪拌された系で、それが状態遷移をもたらしたり、平均濃度に大きな影響を与えたりする可能性について論じた。

この章では、反応拡散系を扱う。すなわち、空間の中での分子の拡散を考えることになる。この場合、単なる個数の離散性にとどまらず、分子の空間配置の離散性（個々の分子が間隔を空けて存在していること）が、新たな効果を及ぼす可能性が考えられる。特に、濃度（分子の数密度）の低い成分を含むような反応拡散系では、反応拡散方程式から予想されるような振舞いから大きく外れることも期待される[1]。

系の大きさ（体積）が大きい場合には、系全体での分子の個数も多いのが普通である。ある程度の大きさがあり、分子が多くなれば、分子の離散性は無視できると考えるかも知れない。だが、系全体がよく攪拌されている場合とは異なり、拡散を考えた場合には、必ずしもそうとは言えない。反応が速く、拡散は遅い場合を考えると、局所的な分子の離散性が問題となりうる。この場合、系全体でなく、あるスケールの領域内にある分子の数とその離散性が、問題となるはずである[2]。

では、この領域の大きさは、何によって決まるのであろうか。この問題を考えるには、反応の速さと拡散の速さの比が重要と考えられる。

反応と拡散の速さの関係を表す指標の 1 つとして、Kuramoto Length と呼ばれる長さがある。これは、分子がその寿命（反応するまでの時間）の間に拡散してゆく距離の典型値であり、蔵本によって定義された [38, 39]。以下の議論で用いるため、ここで簡単に説明しておく。

## 4.2 拡散とゆらぎ — Kuramoto Length

蔵本は、濃度のゆらぎ（離散性ではないが）が系全体の振舞いにどのように波及するかを議論した [38, 39]。以下、簡単に紹介する。

[1] 同種の問題意識を持つ研究は、近年いくつか見られる。Shnerb らは、$A + B \to A + 2B$ 型の自己触媒反応を用いた反応拡散系で、分子 $A$ の離散性が成分 $B$ の自己触媒的な集積をもたらす可能性と、その空間の次元による違いについて述べている [59, 60]。この章で述べる機構とは異なるが、問題意識としては近い。Bettelheim らは、2 次元 Lotka-Volterra 系で、分子の離散性を考慮した場合に、偏微分方程式で考えた場合とは異なる新しい状態（リミットサイクルに似た振舞いを示す）を生ずる可能性を示した [5]。Zhdanov は、細胞内の $Ca^{2+}$ 濃度のスパイク的な振動を、分子の離散性を考慮した反応拡散系モデルとして議論し、細胞内の $Ca^{2+}$ が 50 個程度と少なくても振動が起こることを示した（スパイクを生成しているのは、小胞体の制御部位での分子の離散性の効果と考えられるが、その点は強調されていない）[76]。

[2] 細胞内での反応のタイムスケールと拡散（混合）のタイムスケールの関係に注目した研究として、[25, 26, 50] がある。

3 つの成分 $A$, $X$, $B$ と、その間の 2 つの反応

$$A \xrightarrow{k} X, \quad 2X \xrightarrow{k'} B$$

からなる反応拡散系を考える[3]。

成分 $A$ の濃度は一定（濃度 $A$）であると仮定する。成分 $X$ は一定の速度 $k$ で生成される。一方、反応 $2X \to B$ によって、成分 $X$ は速度 $k'$ で消滅してゆく。定常状態での $X$ の平均濃度は、$\langle X \rangle = \sqrt{kA/2k'}$ と表される。これを用いて、$X$ 分子の平均寿命は、概ね $\tau = 1/(2k'\langle X \rangle) = 1/\sqrt{2kk'A}$ と見積もることができる。

いま、$X$ 分子の拡散係数を $D$ とする。$X$ 分子が時間 $\tau$ の間に拡散してゆく距離は（根 2 乗平均で）

$$l = \sqrt{2D\tau}$$

と表される。$l$ は、$X$ 分子がその寿命（反応間隔）の間に拡散する距離を表している。この距離（長さ）を、Kuramoto Length と呼ぶ[4]。

Kuramoto Length $l$ は、反応の速さと拡散の速さの関係を表している。ゆらぎとの関係でとらえるならば、局所的な反応のゆらぎが波及する範囲を決めている量であるといえる。それゆえ、系（容器）の大きさ（長さ）との大小関係が特に注目される。

もし、系の大きさが $l$ よりも小さければ、分子は、その寿命程度の時間で、容器のほぼ全体に拡散してゆく。局所的なゆらぎが、拡散によって容器全体に速やかに広がることになる。反対に、系の大きさが $l$ よりもはるかに大きい場合には、分子はその寿命の間に容器のごく一部しか動けない。ゆらぎは容器の中のごく小さな部分のみに局在し、離れた領域同士は独立にゆらぐことになる。全体としての分子数のゆらぎは、それら部分部分でのゆらぎが平均化されたものとなる。

以上が、蔵本による議論の概要である。

ところで、個々の反応という観点で見るならば、Kuramoto Length $l$ は、1 個の分子から見た、反応できる実効的な領域の広さを示しているとも言える。互いに反応できる分子の対があったとしても、それらの間の距離が $l$ と比べてはるかに大きい場合には、出会う確率は非常に低くなり、実質的には反応できないことになるからである。ある成分に対して複数の反応が関与しているような場合、どの反応が起こるかにも影響を与えることになると考えられる。

## 4.3 拡散と離散性 — Kuramoto Length と平均分子間隔

蔵本の議論 [38, 39] では、分子の数密度自体は十分に高く、分子の平均間隔が Kuramoto Length $l$ と比べて非常に小さい場合を想定していた。そのため、領域 $l$ 内での分子数のゆらぎを考える際に、その離散性を考える必要はなく、成分 $X$ の濃度を連続変数として（離散性を無視して）扱うことができた。

ところが、分子の平均間隔が $l$ と同程度、あるいは $l$ より大きい場合には、局所的な分子の離散性が無視できなくなってくる[5]。

[3] 原論文 [38, 39] では、これらの反応は、触媒 $M$ を含む 5 つの成分の間の反応 $A + M \to X + M$、$2X \to E + D$ として表記されている。成分 $A$, $M$, $E$, $D$ の濃度が定数であるため、本文のように簡略化することができる。なお、反応の次数と（反応全体での）反応物の分子数とは一般には異なるが、ここでは同一視する。例えば、反応 $2X \to B$ の場合、単純に $X$ の 2 次反応（素反応）とみなす。以下、同様である。

[4] van Kampen が著書 [73] の中でそう呼んでいる。その中では、Kuramoto Length の定義は、ここでの定義（$l$）の値の半分となっているが、以下の議論には特に影響を与えない。

[5] 蔵本の用いたモデル [38, 39] では、考えているのが 1 成分（$X$）のみであり、また $X$ 分子の消滅が $X$ 分子同士の衝突

このような局所的な離散性が問題となる簡単な例として、２つの成分 $A$, $B$ からなる反応拡散系を考える。成分 $A$ が成分 $B$ を生成するとし、成分 $A$ の濃度は非常に低いとする。$B$ 分子の平均寿命は短く、その Kuramoto Length が $A$ 分子の平均間隔よりも短いとする。すると、$B$ 分子は、（それを生成した）$A$ 分子の周りに局在することになる。

特に、$B$ 分子について２次以上の反応を考えると、$B$ 分子の局在によって、その反応の速度は大幅に変化する（加速する）可能性がある。局所的な分子の離散性の効果が重要となってくる。

## 4.4 モデル

以下では、簡単なモデルを用いて、局所的な分子の離散性の効果を示すことにする。

３成分 $X_1, X_2, X_3$ からなる１次元の反応拡散系を考える。これらの成分の間に、４種類の反応

$$\begin{aligned} X_2 + X_3 &\xrightarrow{k_1} X_2 + X_1 \\ X_3 + X_1 &\xrightarrow{k_2} 2X_3 \\ 2X_2 &\xrightarrow{k_3} X_2 + X_1 \\ 2X_1 &\xrightarrow{k_4} X_1 + X_2 \end{aligned}$$

を考える（図 4.1）。初めの２つの反応が後の２つよりもはるかに速い場合を想定し、$k_1, k_2 \gg k_3 > k_4$ とする。以下、$k_1 = k_2 = 100r$、$k_3 = 4r$、$k_4 = r$ として考える（但し、$r > 0$）。なお、これらの逆反応は考えないものとする[6]。

各成分 $X_i$ の拡散係数を $D_i$ とする。ここではまず、全ての成分について拡散係数が等しい（$D_i = D$）場合について考える[7]。

以下、各成分 $X_i$ の分子数を $N_i$ で表す。系は閉じている（外部との物質の出入りはない）ものとする。反応の形から明らかに総分子数 $N = \sum_i N_i$ は保存する。

まず、連続極限での振舞いを考える。時刻 $t$、空間座標 $x$ での成分 $X_i$ の濃度を $c_i(t, x)$ で表す。このとき、$c_i$ の変化は、反応拡散方程式

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_1}{\partial t} &= -100r(c_1 - c_2)c_3 - r(c_1^2 - 4c_2^2) + D_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} \\ \frac{\partial c_2}{\partial t} &= r(c_1^2 - 4c_2^2) + D_2 \frac{\partial^2 c_2}{\partial x^2} \\ \frac{\partial c_3}{\partial t} &= 100r(c_1 - c_2)c_3 + D_3 \frac{\partial^2 c_3}{\partial x^2} \end{aligned}$$

に従う。空間全体での総濃度 $c$ は保存量である。

この反応拡散方程式は、固定点 $\forall x : (c_1, c_2, c_3) = (0, 0, c), (2c/3, c/3, 0)$ を持つ。前者は２次で安定、後者は線形不安定である。実際、$c_i > 0$ の初期条件から始めると、この反応拡散方程式は固定点 $(0, 0, c)$ に収束してゆく。すなわち、空間に $X_3$ のみが存在する状態に向かってゆく。

固定点 $(0, 0, c)$ 近傍では、$X_3$ の関与する２つの反応と比べて、他の２つの反応が極めて遅くなるため、ほぼ $c_1 \approx c_2$ の状態に保たれる。上の反応拡散方程式とから、この条件下では（拡散を無視す

によるため、分子の平均間隔が Kuramoto Length よりも長い状況は考えにくい。一般の反応拡散系を考えた場合には、分子の平均間隔がその成分の Kuramoto Length より長い場合もありうる。また、以下に述べるように、複数の成分を考えた場合には、ある成分の Kuramoto Length と別の成分の平均分子間隔との関係が問題となる場合もある。

[6] より現実的には、この３成分以外の成分の出入りを考える必要があるが、ここでは立ち入らない。

[7] $D_i$ が成分ごとに異なる場合、パターンが生ずることがある。これについては第 5 章で議論する。

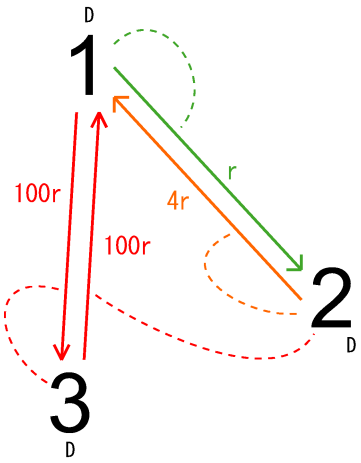


図 4.1: モデル反応系： 3 種類の成分 $X_1$, $X_2$, $X_3$ と、その間の 4 種類の触媒反応からなる反応系。自己触媒反応を含んでいる。

ると）$\frac{dc_2}{dt} \approx -3rc_2^2$ となり、$c_2$ はほぼ $t^{-1}$ に比例して減衰してゆく。これに伴い、$c_1$ も $c_1 \approx c_2$ を維持するように減衰してゆく（図 4.2）[8]。

それでは、分子数が有限な場合はどうなるだろうか。ここからは、分子の離散性の効果を考えるため、粒子シミュレーションを用いる。個々の分子は 1 次元の空間の中をランダムに拡散する（ブラウン運動する）。2 つの分子がある距離 $d_r$ 以内に入ったら、それらが反応するかどうかを判定する。先ほども述べた通り、総分子数 $N$ は保存する。空間は長さ $L_x$ の周期境界とする。

この時の各成分の分子数 $N_i$ の変化を考える。図 4.3・図 4.4 のように、$N_1$ と $N_2$ は、0 ではなく比較的大きな（$> 10$）値に収束してゆく。長時間経過後に残存している $X_2$ 分子の個数は、$r$ や $D$ によって変化する。空間全体での $X_2$ の平均濃度 $\langle c_2 \rangle = N_2/L_x$ の長時間平均を、図 4.5 に示す。$N_1, N_2 \ll N$ の時には、概ね、$\sqrt{r/D}$ に比例している。残存する $X_2$ の濃度が反応の速さと拡散の速さの関係によって決まっていることが示唆される。

## 4.5 分子の離散性による成分の局在

この関係はどのようにして生じているのであろうか。ここで、先ほどの Kuramoto Length を用いることにする。Kuramoto Length は成分によって異なるが、ここでは、$X_1$ 分子の Kuramoto Length に注目する。以下、これを $l_1$ で表す。$X_1$ 分子の平均寿命は $1/100rc_3$ 程度と考えられるので、$l_1 = \sqrt{D/50rc_3}$ となる。$N_1, N_2 \ll N$（反応拡散方程式の安定固定点近傍）の場合を考えると、$c_3 \approx c$ である。以下の議論では、$l_1 = \sqrt{D/50rc} = \sqrt{DL_x/50rN}$ とする。

さて、再び図 4.5 に注目する。残存する $X_2$ 分子の密度を $l_1$ を用いて表すと、パラメタによらず、$l_1$ 当たり約 0.1 分子となっている。初期に $N_i \gg 1$ である限り、十分に緩和した後の $X_2$ の密度は初期条件によらない。さらに、系の大きさ $L_x$ が十分に大きく $L_x \gg l_1$ である限り、この密度は $L_x$ にも依存しない（残存する $X_2$ 分子数が $L_x$ に比例する）。ここで得られた $X_2$ の密度は、初期条件に

[8] 反応 $2X_2 \to X_2 + X_1$ が律速段階となっている。

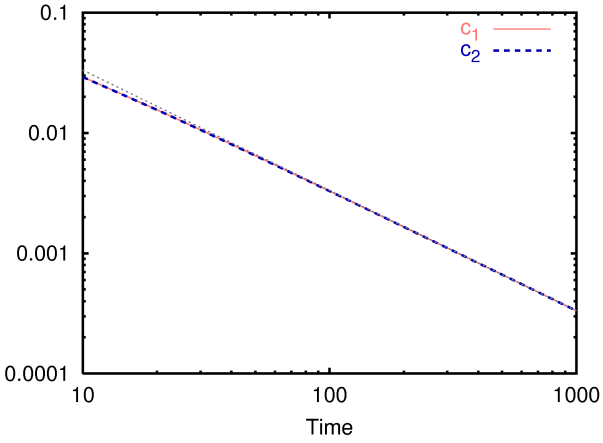


図 4.2: 連続極限（反応拡散方程式）での濃度変化の例 : $c = 1$, $r = 1$, $D = 100$, $L_x = 1000$ の場合。空間全体での平均濃度 $c_1$, $c_2$ の変化を示した。安定固定点 $(c_1, c_2, c_3) = (0, 0, c)$ の周りでは、$c_1$, $c_2$ は、ほぼ $t^{-1}$ に比例して減衰してゆく。

も系の大きさにもよらず、また、それは連続極限で（反応拡散方程式から）得られる値とは異なる、ということになる。

この系では、$X_1$ 分子は $X_2$ 分子によって生成される。生成された $X_1$ 分子は、その寿命の間に $l_1$ 程度の距離を拡散する。$X_2$ の拡散が $X_1$ と比べて速くなければ、$X_1$ 分子は、$X_2$ 分子の周りの概ね $l_1$ 程度の領域に局在していると考えることができる[9]。もし、$X_2$ 分子の平均間隔（以下、$\lambda_2$ とする）が $l_1$ よりも小さければ、隣り合う $X_2$ 分子の周りの $X_1$ 分子の分布は重なり合う。このような状況では、成分 $X_1$ は空間全体にほぼ一様に分布していると見なすことができる。ところが、$\lambda_2$ が $l_1$ よりもはるかに大きい場合には、$X_1$ 分子は $X_2$ 分子の周りに局在する（$L_x \gg \lambda_2$ とする。図 4.6 参照）[10]。すると、$X_1$ について 2 次の反応 $2X_1 \to X_1 + X_2$ は、同じ量の $X_1$ 分子が一様に分布している場合と比べて加速されることになる。

ここで、加速率 $\alpha$ を定義する。$\alpha$ は、$X_1$ 分子が局在している場合の反応の速さと、同じ量の $X_1$ 分子が一様に分布している場合の反応の速さとの比である。もし、$\lambda_2 < l_1$ であれば、$X_1$ 分子はほぼ一様に分布するので、$\alpha \approx 1$ となると考えられる。逆に、$\lambda_2 \gg l_1$ であれば、$\alpha \gg 1$ となることが期待される。

$X_1$ 分子の分布を連続濃度 $c_1(x)$ で近似すると、加速率 $\alpha$ は、

$$\alpha = \frac{\langle c_1^2 \rangle}{\langle c_1 \rangle^2} = \frac{L_x^{-1} \int c_1^2 dx}{\left( L_x^{-1} \int c_1 dx \right)^2} \tag{4.1}$$

と表される[11]。

単純化のため、$X_2$ 分子の周りに局在した $X_1$ の分布を、$X_2$ 分子の位置を中心とし標準偏差 $l_1$ の正規分布とみなすことにする。各 $X_2$ 分子の周りの分布は重なり合う（加算する）。$X_2$ 分子が空間

[9] $X_2$ の拡散が速い（$D_2 > D_1$）場合には、補正が必要となる。

[10] 先ほどの場合、$l_1$ は（緩和した後の）$\lambda_2$ の 1/10 程度である。この時、$X_1$ は区間全体の概ね 1/10 程度の狭い領域に局在していることになる。

[11] この反応には成分 $X_1$ だけが関係しているので、反応速度を考える際に、$X_1$ 分子の間隔よりも細かい構造を考える必要がない。そのため、このような平滑化された分布（連続濃度）を用いることができる。

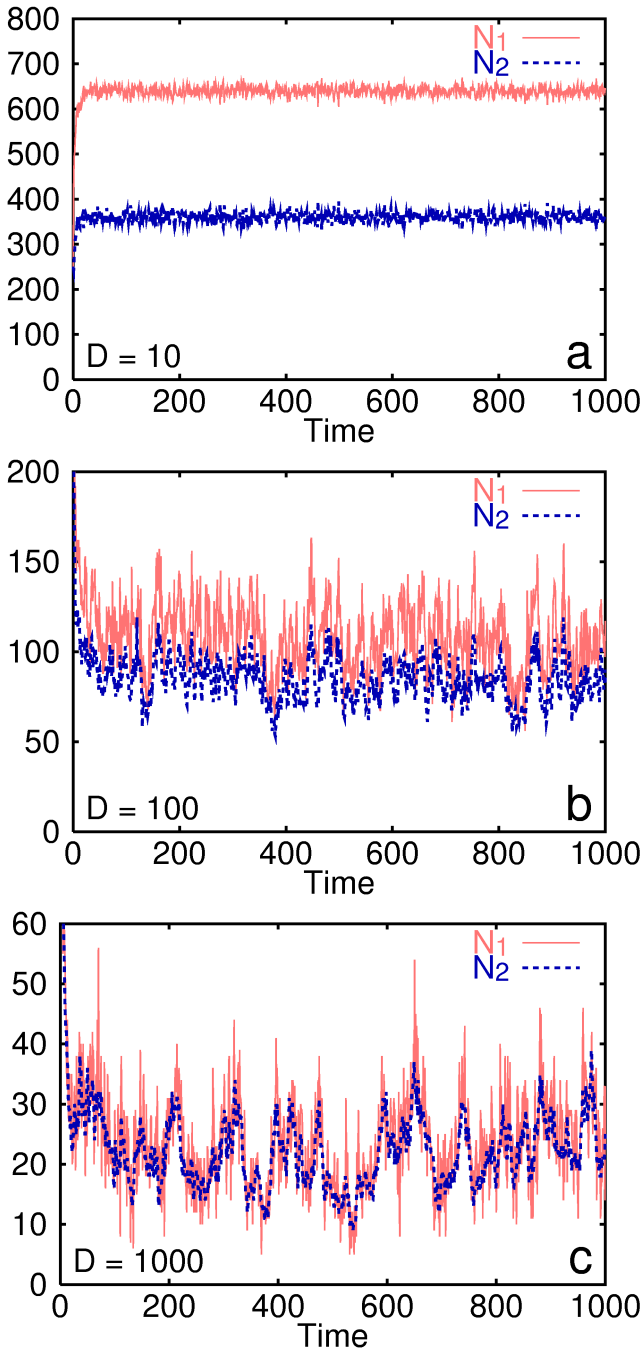


図 4.3: 分子数 $N_1$, $N_2$ の時間変化 : $N = 1000$, $r = 1$, $L_x = 1000$ の場合。a) $D = 10$、b) $D = 100$、c) $D = 1000$。初期条件は $(N_1, N_2, N_3) = (250, 250, 500)$ とした（この個数の分子を空間内にランダムに配置した。以下の図でも同様）。$D$ が小さいほど、長時間経過後に残存する $X_1$, $X_2$ 分子は多くなる。$D = 10$ の場合、$N_3$ は 0 にまで達している。これは不安定固定点 $(c_1, c_2, c_3) = (2c/3, c/3, 0)$ に対応している。

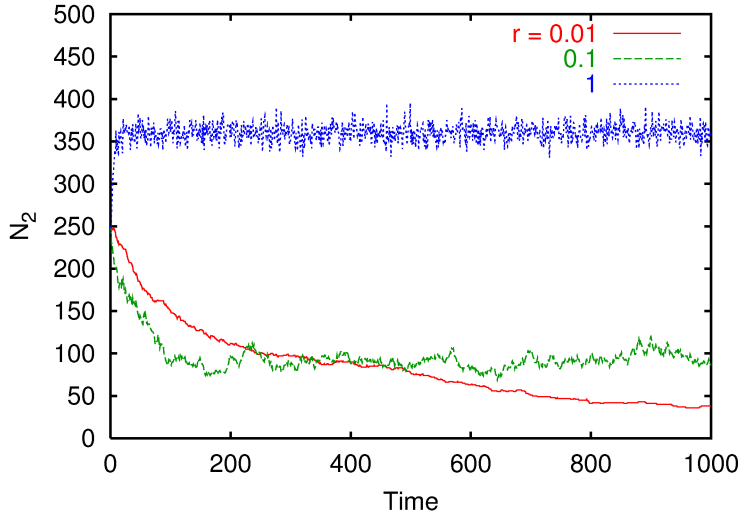


図 4.4: 分子数 $N_2$ の時間変化：$N = 1000$, $D = 10$, $L_x = 1000$ とし、$r$ を変えた場合。$r$ が大きいほど、長時間経過後に残存する $X_2$ 分子は多くなる。

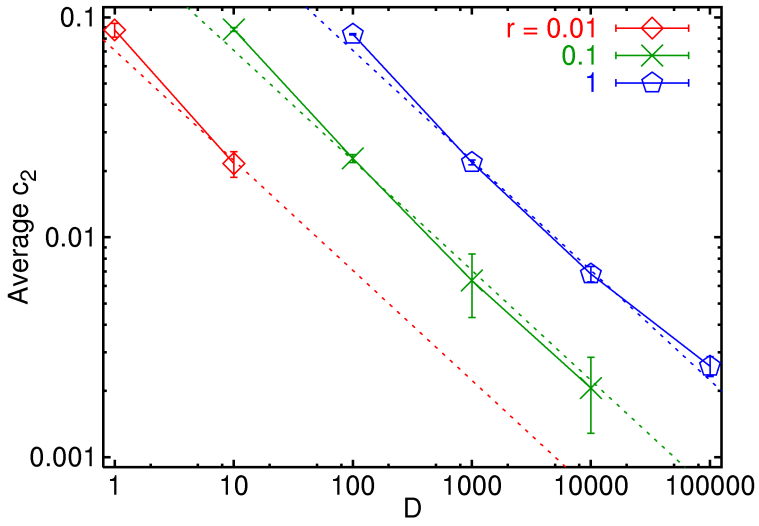


図 4.5: $r$ と $D$ を変えた時の、$X_2$ の平均濃度の変化。$N = 1000$、$L_x = 1000$。$5000 < t < 10000$ で、10 回の試行にわたって平均化した。エラーバーは、試行間での標準偏差を示す。点線は、それぞれの $r$ について、$l_1 = \sqrt{D/50r}$ 当たり 0.1 分子に相当する濃度を示している。

全体に平均間隔 $\lambda_2$ でランダムに分布していると仮定すると、加速率 $\alpha$ は、

$$\alpha = 1 + \frac{1}{2\sqrt{\pi}} \cdot \frac{\lambda_2}{l_1} \tag{4.2}$$

と表すことができる（図 4.7 の実線）[12]。

一方、$X_2$ 分子の平均寿命は長く、その Kuramoto Length は $\lambda_2$ よりも長い。そのため、$X_2$ 分子は、空間全体にほぼ一様に分布していると見なすことができる[13]。反応 $2X_2 \to X_2 + X_1$ が $X_2$ 分子の局在によって加速されることはない。

ここで、$N_1, N_2 \ll N_3$（反応拡散方程式の安定固定点の近く）の場合を考えると、反応 $X_2 + X_3 \to X_2 + X_1$ と $X_3 + X_1 \to 2X_3$ が他の 2 つの反応と比べてはるかに速いため、$N_1 \approx N_2$ の関係が保たれる。すると、反応 $2X_1 \to X_1 + X_2$（$X_2$ を生成する反応）と $2X_2 \to X_2 + X_1$（$X_2$ を消費する反応）の速度の比は、次のように表される。

$$\frac{\text{反応 } 2X_1 \to X_1 + X_2 \text{の速度}}{\text{反応 } 2X_2 \to X_2 + X_1 \text{の速度}} \approx \frac{\alpha k_4 N_1^2}{k_3 N_2^2} \approx \frac{\alpha}{4} \tag{4.3}$$

この反応速度比が 1 よりも大きい、すなわち $\alpha$ が 4 よりも大きい時には、$X_2$ を生成する速度が消費する速度を上回り、$N_2$ は増加する。逆に $\alpha$ が 4 よりも小さければ、$N_2$ は減少する。

$\alpha$ は、$\lambda_2$ が大きいほど、すなわち $N_2$ が小さいほど大きくなる。従って、$N_2$ が小さく $\alpha > 4$ となる場合には $N_2$ は増加、$N_2$ が大きく $\alpha < 4$ となる場合には $N_2$ は減少する。結果として、$N_2$ は、$\alpha = 4$ となる（2 つの反応の速さがつり合う）ような値に引き寄せられ、その周りで安定に保たれる。これにより、$c_2 > 0$ なる新たな定常状態が生じることになる。この定常状態は、反応拡散方程式の安定固定点 $(0, 0, c)$ とは明らかに異なる状態である。

先ほどの式 (4.2) より、$\alpha = 4$ となるのは、$\lambda_2/l_1 = 6\sqrt{\pi} \approx 10.6$ の時である。シミュレーションで、残存している $X_2$ 分子の密度は、$l_1$ 当たり概ね 0.1 分子であった（図 4.5）。これは $\lambda_2/l_1 \approx 10$ に対応し、上の見積もりと合致している。

---

[12] 加速率 $\alpha$ は、次のようにして求められる。$X_2$ 分子の周りに局在した $X_1$ の分布を、$X_2$ 分子の位置を中心とし標準偏差 $l_1$ の正規分布

$$\rho_i(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} l_1} \exp\left( -\frac{(x - x_i)^2}{2 l_1^2} \right)$$

とみなすことにする（但し $x_i$ は各 $X_2$ 分子の位置）。$X_1$ の分布は、それらの総和である $c_1(x) = \sum_i \rho_i(x)$ となる。$\langle c_1 \rangle = \int \rho_i(x) dx / \lambda_2 = 1/\lambda_2$ である。いま、$X_2$ 分子はランダムに分布していると仮定しているので、

$$\begin{aligned} \langle c_1^2 \rangle &= \left\langle (\textstyle\sum \rho_i)^2 \right\rangle \\ &= \left( \textstyle\sum \langle \rho_i \rangle \right)^2 + \textstyle\sum \langle \rho_i^2 \rangle \quad (L_x \gg l_1, \lambda_2) \\ &= \langle c_1 \rangle^2 + (2\sqrt{\pi} l_1)^{-1} \langle c_1 \rangle \end{aligned}$$

となる。これと式 (4.1) とから、

$$\begin{aligned} \alpha &= \langle c_1^2 \rangle / \langle c_1 \rangle^2 \\ &= \left( \langle c_1 \rangle^2 + (2\sqrt{\pi} l_1)^{-1} \langle c_1 \rangle \right) / \langle c_1 \rangle^2 \\ &= 1 + (2\sqrt{\pi} l_1)^{-1} \langle c_1 \rangle^{-1} \\ &= 1 + \frac{1}{2\sqrt{\pi}} \cdot \frac{\lambda_2}{l_1} \end{aligned}$$

を得る。

[13] $X_2$ 分子の周りに局在した $X_1$ 分子によって $X_2$ 分子が再生産されているので、厳密には、$X_2$ 分子にもやや局在性がみられるはずである。ところが、今の場合、$X_2$ 分子の寿命は $X_1$ 分子と比べてはるかに長いため、拡散によってほぼ一様になっているとみることができる。そもそも、$X_2$ 分子の消滅が $X_2$ 分子同士の衝突によっているので、$X_2$ 分子の Kuramoto Length が $X_2$ 分子の平均間隔と比べて短くなることはまずありえない。

逆に、シミュレーションの結果から、実効的な反応の加速率 $\alpha$ を求めることもできる。先ほどの場合、反応 $2X_2 \to X_2 + X_1$ の速度定数は $k_3 = 4r$ であった。これを $k_3 = \alpha' r$ としてやると、上と同様にして、加速率 $\alpha = \alpha'$ に対応する定常状態が生ずる。十分に定常状態に収束した後に $\lambda_2/l_1$ を測定することにより、加速率 $\alpha$ と $\lambda_2/l_1$ との関係を求めることができる。このようにして求めた $\alpha$ を、図 4.7（点線）に示す。ほぼ、上の式 (4.2) での見積もり $\alpha = 1 + \frac{1}{2\sqrt{\pi}} \cdot \frac{\lambda_2}{l_1}$ と一致している。

ところで、このモデルでは、全ての反応が 2 次反応となっている。そのため、分子の密度（分子の総数）を $a$ 倍、反応速度定数（係数 $r$）を $1/a$ 倍してやれば、連続極限での系の性質を変えずに（反応拡散方程式での $c_i/a$ の振舞いを変えずに）総分子数を変えることができる。これは、分子数の離散性の大きさ（1 分子に相当する濃度）のみを変えることに相当する。分子の離散性の影響を考える上では好都合である。

先ほどの議論から、$N_3 \approx N$ のもとでは、この操作によって $X_1$ の Kuramoto Length $l_1$ も変化しない。残存する $X_1$, $X_2$ の数密度が本当に先ほど述べたメカニズムで決まっているならば、この操作によって数密度は変化せず、従って $N_1$, $N_2$ の平均値もまた変化しないはずである。

この時のシミュレーションの結果を、図 4.8・図 4.9 に示す。$a$ を大きく（総分子数を大きく）しても、残存する $X_1$, $X_2$ の数密度は殆ど変わらないことが確かめられた（$N_i/a$ は単純に $a$ に反比例する）。総分子数は $a$ に比例するので、その分だけ $X_3$ の数密度が増えることになる[14]。新たな定常状態での $N_1$, $N_2$ が確かに先ほどのメカニズムで決定づけられているということが示唆される。

さて、ここまでの議論では、$N_1, N_2 \ll N$ の場合を扱ってきた[15]。では、$N$ を、上で求めた定常状態での $N_2$ よりも小さい値に設定した場合にはどうなるだろうか。この場合も、$N_2$ は、反応速度がつり合う状態に向かってゆく（増加する）。結果、図 4.3(a) のように、$N_1 + N_2 = N$, $N_3 = 0$ の状態にまで到達してしまう。この状態は、反応拡散方程式の不安定固定点 $(2c/3, c/3, 0)$ に対応している[16]。

ところで、この $X_1$ 分子の局在は、$X_2$ 分子の空間的な離散性なしには維持することができない。

---

[14]なお、$a \to \infty$（分子数連続極限）では、$N_1/a, N_2/a$ が 0 に収束すると予想され、反応拡散方程式での議論と矛盾しない。

[15]ここまでの、$N_1, N_2 \ll N$ の場合については、以下のように、$c_3$ を定数とおいて 2 変数化した系を用い、$N_1$, $N_2$ の変化のみに注目して議論することもできる。

$X_3$ が潤沢にある（$N_1, N_2 \ll N_3$）状況では、$c_3 \approx c$ であり、その変化は無視できる。そこで、$c_3 = c$（空間全体で一様）とおいて、$c_1$, $c_2$ の変化のみに注目する。すなわち、反応

- $X_2 \to X_2 + X_1$（反応速度定数 $100rc$）
- $X_1 \to \phi$（消滅）（反応速度定数 $100rc$）
- $2X_2 \to X_2 + X_1$（反応速度定数 $4r$）
- $2X_1 \to X_1 + X_2$（反応速度定数 $r$）

を考える。

この時、反応拡散方程式は、

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_1}{\partial t} &= -100rc(c_1 - c_2) - r(c_1^2 - 4c_2^2) + D_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} \\ \frac{\partial c_2}{\partial t} &= r(c_1^2 - 4c_2^2) + D_2 \frac{\partial^2 c_2}{\partial x^2} \end{aligned}$$

と書き直すことができる。$c_1, c_2 > 0$ から始めると、先ほどと同様に安定固定点 $(c_1, c_2) = (0, 0)$ に向かって収束してゆく。

この系で、分子数 $N_1$, $N_2$ が有限な場合を考える。1 個の $X_1$ 分子からみた、反応 $X_1 \to \phi$ の発生頻度（分子の消滅頻度）$f_e = 100rc$ であるので、その寿命 $\tau$ は概ね $\tau = f_e^{-1} = \frac{1}{100rc}$ と考えることができる。$X_1$ 分子の拡散係数は $D$ であるので、その寿命の間に概ね $l_1 = \sqrt{2D\tau} = \sqrt{\frac{D}{50rc}}$ の距離を動くことになる。

この場合、総分子数 $N$ の制限がないため、長さ $l_1$ 当たりの $X_2$ の分子数の平均値は、パラメタによらずほぼ一定値が保たれる。なお、この 2 変数化された系では、以下で考えるような、不安定固定点 $(c_1, c_2, c_3) = (2c/3, c/3, 0)$ に相当する状態は存在しない。

[16]濃度を連続量として考えた場合には、ゆらぎがあっても到達できない。

通常の反応拡散方程式に従う系であれば、どんなパターンであれ、それが反応によって維持されない限り、いずれは拡散によって均され消滅してしまう。仮に、初期状態で $X_2$ が離散的（デルタ関数的）に置かれていたとしても、その分布は拡散により速やかに均されてしまう。$X_2$ の分布が一様になってしまえば、当然のことながら、$X_1$ 分子の局在も起こらない（図 4.6 参照）。

実際には、個々の分子は常に離散的・デルタ関数的な存在であり、それ自体が拡散によって広がることはない。個々の分子は拡散によって均されることのない（反応がなくても維持される）パターンとなっている。それゆえに、$X_2$ 分子の空間的な離散性が維持され、分子の局在という反応拡散方程式で考えた場合には現れない振舞いを生じることになる。

なお、ここまでの議論では、局在する成分 $X_1$ について 2 次の反応を問題にしてきた。より高次の反応では、成分の局在の影響はさらに大きくなると期待される。例えば、3 次反応では、$\lambda_2/l_1$ が大きい時、加速率 $\alpha$ はその 2 乗に比例して増大してゆく[17]。

[17]一般に、$\gamma$ 次の反応について、式 (4.1) と同様に、

$$\alpha = \frac{\langle c_1^\gamma \rangle}{\langle c_1 \rangle^\gamma} = \frac{L_x^{-1} \int c_1^\gamma dx}{\left( L_x^{-1} \int c_1 dx \right)^\gamma}$$

として考えることができる。$\lambda_2/l_1 \gg 1$（隣接する正規分布同士の重なりが無視できる）では、

$$\alpha \approx \frac{1}{\sqrt{\gamma}} \left( \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \frac{\lambda_2}{l_1} \right)^{\gamma-1}$$

となる。即ち、$\lambda_2 \gg l_1$ では、$\alpha$ はほぼ $(\lambda_2/l_1)$ の $(\gamma - 1)$ 乗に比例する。逆に、$\lambda_2/l_1 \to 0$ では、$X_1$ が一様分布となるため、明らかに $\alpha \to 1$ である。

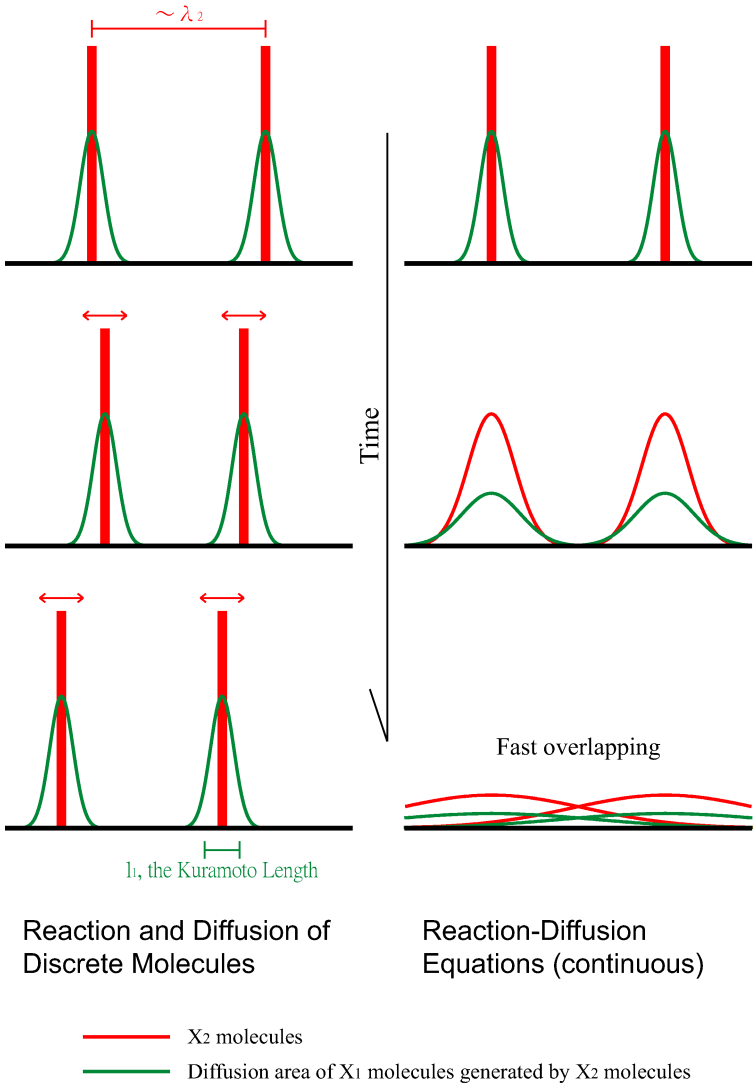


図 4.6: 模式図：成分 $X_2$ を赤で、それによって生成される $X_1$ を緑で表した。（左）分子 1 個 1 個の反応・拡散を考えた場合。$X_2$ 分子の平均間隔 $\lambda_2$ よりも、$X_2$ 分子によって生成された $X_1$ 分子がその寿命の間に拡散できる領域（Kuramoto Length $l_1$）の方が小さい場合には、生成された $X_1$ 分子は $X_2$ 分子の周りに局在することになる。$X_2$ 分子が拡散によって空間内を動いてゆくことはあっても、個々の分子が幅を持つわけではない。そのため、$X_1$ 分子の局在は保たれ続ける。（右）一方、反応拡散方程式で考えた場合には、$X_2$ の分布自身が速やかに広がってしまう。生成される $X_1$ 分子の分布もまた、空間全体に広がってゆく。結果として、空間全体がよく撹拌されている場合と同様、$X_1, X_2$ ともに減衰してゆく。

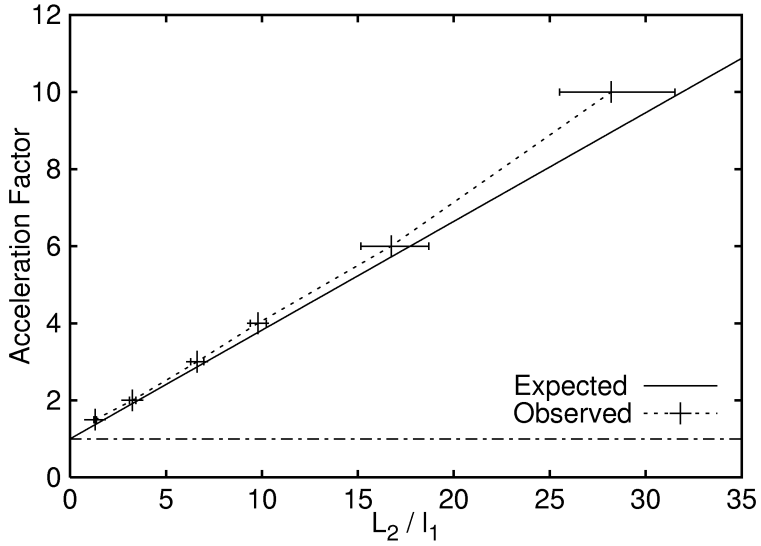


図 4.7: 成分が局在している場合の反応の加速率 $\alpha$ : $X_1$ が局在している場合と、同じ量の $X_1$ が空間全体に一様に分布している場合との、反応 $2X_1 \to X_1 + X_2$（$X_1$ の 2 次反応）の速度の比。$\lambda_2/l_1$ に対してプロットした。$X_2$ 分子が空間全体に平均間隔 $\lambda_2$ でランダムに分布していると仮定すると、$\alpha = 1 + \frac{1}{2\sqrt{\pi}} \cdot \frac{\lambda_2}{l_1}$ が得られる（実線）。一方、シミュレーションの結果から、実効的な加速率を求めることもできる。$r = 0.1$, $D = 100$, $N = 1000$, $L_x = 1000$ の場合について、$5000 < t < 10000$ で、10 回の試行にわたって $c_2$ を平均化した後、その平均値 $\bar{c_2}$ から計算した（エラーバーは、試行間での $c_2$ の標準偏差に対応する）。これを点線で示した。両者はほぼ合致している。

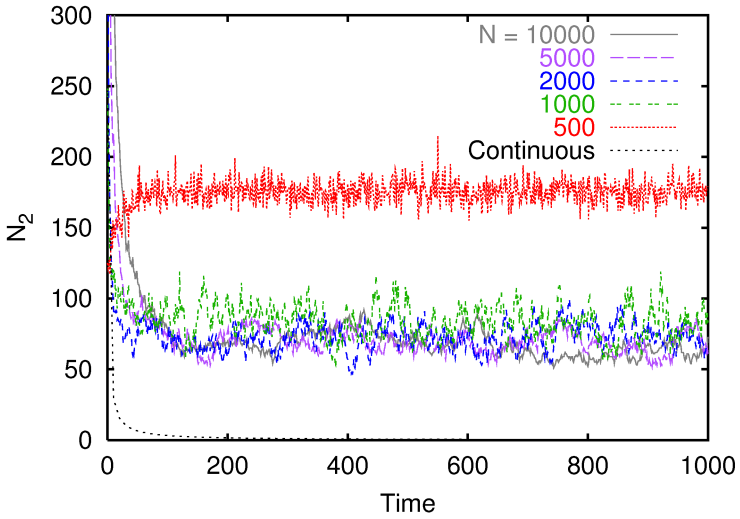


図 4.8: 分子数 $N_2$ の時間変化：$r = \frac{1000}{N}$, $D = 100$, $L_x = 1000$ とし、$N$ を変えた場合。この場合、$N$ を変えても $l_1$ は変化しない。$N$ が大きく $N_1, N_2 \ll N$ となるような場合には、長時間経過後に残存する $X_2$ 分子の数は、$N$ によらずほぼ一定となる。なお、連続極限（反応拡散方程式）で考えた場合（黒点線、$N = 1000$ 相当）には、速やかに 0 に収束してゆく。

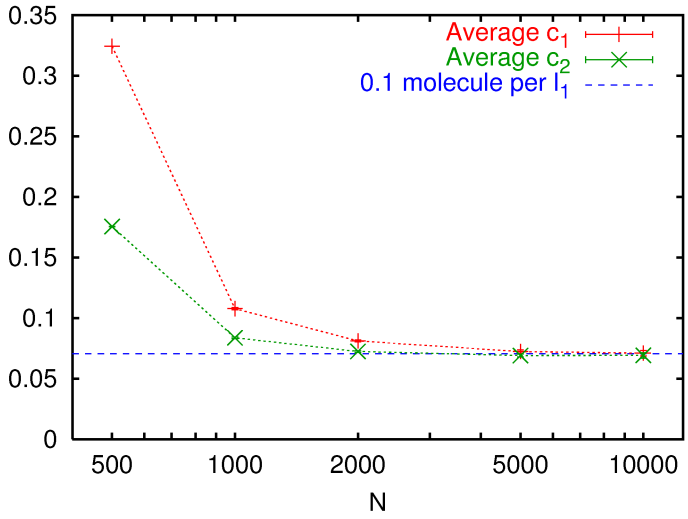


図 4.9: $N$ を変化させた時の $X_1$, $X_2$ の平均濃度の変化：$r = \frac{1000}{N}$, $D = 100$, $L_x = 1000$ の場合。$5000 < t < 10000$ で、10 回の試行で平均した（エラーバーは試行間での標準偏差に対応する）。$N$ がある程度大きくなると、平均濃度は $N$ によらずほぼ一定となる（総濃度は $N$ に比例して増えるため、その分 $X_3$ の濃度が上昇している）。

## 4.6 まとめ

本章では、分子の離散性によって、反応拡散方程式（連続極限）では現れないような分子の局在が起こる可能性を示した。これにより、特定の反応が加速され、系の定常状態に変化が生ずる可能性についても論じた。

分子の離散性による成分の局在と、それによる定常状態の変化は、ここで用いたモデル反応系に限られたものではない。ここまでの議論は、反応の詳細によっておらず、様々な反応拡散系に適用できると考えられる。一般に、

1. ある成分 $A$ が他の成分 $B$ を生成する。
2. 生成された分子 $B$ の寿命が短いか拡散が遅く、$B$ の Kuramoto Length がもとの分子 $A$ の間隔よりも十分に短い。
3. 成分 $B$ が局在していることによって、何らかの反応が加速される。簡単には $B$ について 2 次以上の反応が関与していれば良いが、これに限らない。

という 3 点が満たされるのであれば、他の反応系でも、同種の現象が見られると期待される。このような条件を満たす反応系をデザインすることができれば、実験によって検証することも可能であろう。最近、マイクロリアクターやベシクルを用いるなど、小さなスケールの反応系をデザインすることが可能となっており、検証手段として期待できる。

生物の細胞は、非常に多数の成分を含んでおり、その中には濃度の非常に低い（1nM 未満）ものも数多くある。一方で、細胞内での拡散過程は、周囲の巨大分子にも影響され、その分子のみが存在する場合と比べて遅くなりやすい。このような状況では、ある成分の平均分子間隔が別のいくつかの成分の Kuramoto Length より大きくなることも、十分にありうると考えられる。加えて、生化学的な反応の中には、高次の反応（多量体を形成するなど）や、何らかのポジティブフィードバック的な機構を持つ反応も多い。

特に、膜内に埋め込まれた分子の場合、拡散は 2 次元に制限されており、また膜の持つ様々な構造によっても影響を受ける。生体膜の持つ構造の空間スケールは様々であり、膜内の分子の実効的な Kuramoto Length とそれらの構造の大きさとの大小関係も重要となってくると思われる。一方で、Kuramoto Length を決定する実効的な拡散係数も、どのスケールで観測するかによって異なったものとなりうる[18]。それゆえ、構造の大きさとの大小関係も複雑となる。ある成分がある構造の中に閉じこめられ、それによって特定の反応が効率的に進む、といったことも考えられる。

いずれにしても、生物の細胞のような環境においては、ここで検討してきたような分子の空間的な離散性が効果を及ぼす可能性が高いと期待される。

さて、ここまでは、空間全体でのある成分の分子数という、空間全体で均した量を用いて、その定常状態の変化を議論してきた。一方で、反応拡散系で興味深い現象といえば、やはりパターン形成が挙げられるだろう。それでは、分子の空間的な離散性がパターン形成に何らかの影響を及ぼすことはないのだろうか。次章ではそれを検討する。

[18] 例えば、ある飛び越えにくい構造よりも大きなスケールで観測すると、それより小さい時間・空間スケールで観測した場合より実効的な拡散係数が小さくなるなど。

# 第5章　離散性によるパターン生成

**Discreteness Induced Pattern Formation**

*Abstract*

In the preceding chapter, we investigated effects of the spatial discreteness of molecules in a reaction-diffusion system. We found alteration of steady states by discreteness-induced localization of chemicals.

Here, we investigate effects of the spatial discreteness of molecules on pattern formation. We report that both the alteration of steady states investigated in the preceding chapter and discreteness-oriented limitation of the area over which molecules diffuse may lead to novel patterns. We adopted stochastic particle simulation again, and found spot-like patterns in a system which shows no pattern with reaction-diffusion equations.

前章では、分子の空間的な離散性によって成分の局在が生じ、それによって反応が加速されたり、定常状態に連続極限で考えた場合と変化が見られたりする可能性を示した。

今度は、空間的なパターンに注目する。反応拡散系のパターン生成に、分子の離散性が影響を及ぼす可能性について考える。

反応拡散系でのパターン形成に関しては、非常に多数の研究がなされている。その基本ともいうべきものが、Turing による生物の形態形成に関する研究である [72]。定常状態にある種の不安定性を持つ反応と、成分ごとに速さの異なる拡散とを考える。それにより、特定の空間波長に対応する不安定性が生じ、パターンを生成する場合があることを示したのが、主な結果である。今日では、チューリング・パターンとして広く知られている。

これまでの研究は、反応拡散方程式（偏微分方程式）に基づくものが殆どである。前章でも述べた通り、反応拡散方程式では、何らかの項を加えてゆらぎの影響を考慮するにせよ、その振舞いを連続的な変化として記述することに変わりはない。

もちろん、パターン形成に関して、分子数の少数性に注目した研究もいくつかある。Kessler と Levine は、反応拡散系において、分子の少数性からくるゆらぎが成分の拡散過程に不安定性を生じ、パターン生成をもたらす場合を議論している [35]。Howard と Rutenberg は、大腸菌の分裂に関与する MinCDE 系に分子の少数性が及ぼす影響について議論している [28]。MinCDE 系は、大腸菌の分裂する位置の決定に関与している。位置情報を生成するためのパターン形成には分子の少数性からくるゆらぎが不可欠である一方で、正確な位置情報を得るには $10^3$ 程度の分子数が必要である

ことを、シミュレーションによって示した。これは、分子の離散性が新しい現象をもたらしたのではないが、分子の少数性を生物が積極的に利用している可能性を示している。

## 5.1 反応拡散系への分子の離散性の影響

ここでは、連続的な変化としてとらえられる範囲でのゆらぎの影響ではなく、分子の離散性が直接に及ぼす影響について考える。分子の離散性を考えた場合、反応拡散方程式のように成分の濃度を連続と考えた場合には現れないような、いくつかの問題が顕在化する。

### 5.1.1 成分の局在

まず、前章で議論したように、分子の離散性によって成分の局在が生じ、特定の反応の加速や定常状態の変化をもたらす可能性がある。前章の議論は、反応系の詳細によっていないので、条件さえ満たされれば様々な場合に応用しうる。この、分子の離散性による成分の局在化は、パターン形成にも影響を及ぼしうる。

１分子の周りでの成分の局在そのものが、パターンとして現れる場合。これは容易に想像できる。もちろん、これは殆ど自明であるし、元の（離散的に存在する）分子の配置を制御できない限りパターンを制御することもできないという問題がある。

成分の局在そのものがパターンとして現れるだけではなく、局在の結果としての定常状態の変化がパターン生成に影響する場合も考えられる。以下では主にこれを問題とする。

これまでのパターン生成に関する議論の多くは、定常状態の周りの不安定性によっている。例えば、チューリング・パターンは、定常状態の周りで、波長に依存した不安定性が生ずることによっていた。連続極限（反応拡散方程式）で考えた場合と定常状態が変化すれば、当然のことながら、これらの議論にも影響が生じうる。

ところで、前章で、加速率 $\alpha$ は、Kuramoto Length と平均分子間隔の関係によって決まっていた。ひとたびパターン（空間的な非一様性）が生ずると、平均分子間隔や反応速度の非一様性から、反応の加速率にも違いが生じうる。これがパターン自体に影響を及ぼす可能性もある[1]。

この場合には、定常状態の変化の様子を何らかの連続量で表し、反応拡散方程式に取り込んでやる（例えば、加速率 $\alpha$ をある範囲内の平均濃度の関数として表現する）ことによって、近似的に議論することが可能となる場合もある[2]。

### 5.1.2 成分の拡散範囲の制限

分子の離散性の影響は、これだけではない。

今度は、成分が（どんな微量であっても）拡散している範囲を考える。拡散方程式に従えば、成分は、無限遠まで瞬時に広がることができる。ところが、有限個の離散的な分子が実際に拡散できる範囲は、有限の領域に限られる。この違いが問題となる場合が考えられる。以下に例を挙げる。

空間内に、ある成分 $A$ の流入に対して不安定性を持つ領域があったとする。例えば、そこに存在する成分を用いることによって、成分 $A$ が自己触媒的に増加できるような場合を考えれば良いだろ

[1]第 5.2 節のモデルでは、前章と同じ反応を用いているが、加速率 $\alpha$ は空間全体で一様ではない。
[2]但し、これがいつも可能であるとは限らない。

う。この場合、拡散した成分 $A$ がわずかでも到達すれば、そこから指数関数的に増加が始まる。

初期状態では、この領域から離れた狭い領域に成分 $A$ が局在しているとする。この成分 $A$ が拡散してゆく過程を考える。

連続極限（反応拡散方程式）で考えた場合、成分 $A$ は、先ほどの不安定性を持つ領域に瞬時に（微量ではあるものの）到達し、反応を開始させる。拡散によって多くの分子が到達するのを待つまでもなく、初期から、この成分は増加を続けることになる。

ところが、離散的な分子を考えた場合、それが実際に拡散できる範囲は、有限の領域に限られる。特に、考えている分子の数が少ない場合に顕著である。先頭の分子が到達している範囲は有限であり、確率的に決定される。

今度は、先ほどの不安定性を持つ領域に先頭の 1 分子が到達するまで、（有限の）時間が必要となる。それまでは反応は起こらず、到達した瞬間から反応による増加が始まることになる。系の振舞いは、いわゆる First Passage Problem のからむ問題となる。

ここで例として用いたような自己触媒系に限らず、ある種の不安定性を持った系では、この違いが意味を持ちうる。

ところで、反応拡散系で、相互作用を伝えるものが分子自身でしかないとすれば、その拡散した範囲を超えて影響は広がらない。例えば、遠く離れた 2 つのパターンの間で成分の交換が制限されており（拡散した成分が中間の領域で反応によって消滅する確率が非常に高いなど)、その中間に存在する成分を介しての相互作用もしにくい状況にあるとすれば、この 2 つのパターンの間の相互作用は事実上存在しなくなる。パターン間の距離なども制御されなくなると考えられる。

反応拡散方程式との対応で考えるならば、この 2 つのパターンの距離に対応するような長い波長に対する安定性を議論した時に、問題を生ずることになる。このような場合であっても、対応する反応拡散方程式では、相互作用が完全には失われない（成分が微量には交換される）ため、結果に違いを生ずる可能性がある。

## 5.2 モデル

以下では、分子の離散性が、連続極限（反応拡散方程式）で考えた場合には現れないようなパターンを生成する可能性について、簡単なモデルを用いて考えることにする。

ここでは、前章のモデル反応系を再び用いる。 1 次元の空間内で、 3 種類の成分 $X_1$, $X_2$, $X_3$ の間の 4 種類の反応

$$
\begin{aligned}
X_2 + X_3 &\xrightarrow{k_1} X_2 + X_1 \\
X_3 + X_1 &\xrightarrow{k_2} 2X_3 \\
2X_2 &\xrightarrow{k_3} X_2 + X_1 \\
2X_1 &\xrightarrow{k_4} X_1 + X_2
\end{aligned}
$$

を考える。今度は、成分ごとに拡散係数 $D_i$ に違いがあるとする。$X_3$ の拡散が遅いとし、$(D_1, D_2, D_3) = (100D, 100D, D)$ とする（$D > 0$）。反応速度定数は、前章と同じく、$k_1 = k_2 = 100r$、$k_3 = 4r$、$k_4 = r$ とする（$r > 0$)。空間全体での成分の総濃度 $c$ は保存する。

連続極限（反応拡散方程式）では、前章と同様、$X_3$ のみが存在する状態に向かって収束してゆく（$(c_1, c_2, c_3) = (0, 0, c)$ が安定固定点である)。速やかに空間全体が均されてしまい、何らかのパター

ンが残り続けることはない。

分子の離散性を考えた場合、まず、第 5.1.1 項で考えた、成分の局在の問題が生ずる。このモデルでは、前章と同様、$X_2$ 分子の周りへの $X_1$ の局在が生じ、定常状態が変化することが予想される。前章の議論から、残存する $X_1, X_2$ の量は、$D, r$ によって変化すると予想される。

ここで、パラメタを調整し、成分 $X_3$ の分子が少ない（$X_1, X_2$ が大部分を占める）状況を作ったとする[3]。$X_3$ 分子は、空間全体を高密度に埋め尽くすことはできなくなる。いま、$X_3$ の拡散は遅いので、$X_3$ 分子の間隔が空くと、その間の領域では $X_3$ は反応に寄与しないと見なせるようになる[4]。このような状況では、空間を、$X_3$ 分子が実効的に存在する領域と、存在しないと見なせる領域とに分けて考えることができる。

$X_3$ が実効的に存在する場合には、前章と同様、$X_3$ の関与する 2 つの速い反応 $X_2+X_3 \to X_2+X_1$, $X_3+X_1 \to 2X_3$ の均衡から、$c_1 \approx c_2$ となる。前章で議論した、成分の局在による定常状態の変化は働くが、不安定性は特に生じない。

一方で、$X_3$ が存在しなくなると、$X_1, X_2$ 間の 2 つの反応 $2X_2 \to X_2+X_1$, $2X_1 \to X_1+X_2$ の均衡から、$c_1 \approx 2c_2$ となる。これは、不安定固定点 $(c_1, c_2, c_3) = (2c/3, c/3, 0)$ に対応する状態であり、$X_3$ の流入に対して不安定性を持っている。すなわち、$X_3$ が実効的に存在しなくなった途端に、$X_3$ の流入に対する不安定性を生ずることになる。この不安定性の強さは、概ね $(c_1 - c_2)$ に比例する[5]。

ここで、第 5.1.2 項で考えた、不安定性を持つ領域への分子の拡散の問題が顕在化する。いま、$X_3$ 分子が狭い領域に集中して存在していると仮定する。

連続極限では、不安定性を持つ領域（それまで $X_3$ が存在しなかった領域）にまで瞬時に $X_3$ が広がり、そこで $X_3$ 自身を増加させることになる。結果として、$X_3$ の分布は急激に広がってゆく。

一方で、分子の離散性を考えた場合には、$X_3$ の存在する範囲の境界は分子の拡散によってしか広がらない。そのため、少なくとも、初期に急激に拡大することはない。$X_3$ の狭い領域への局在は、ある程度の時間にわたって維持されることになる。$X_3$ の分布にひとたび何らかの構造ができると、それが長時間にわたって維持されることも考えられる。

なお、$X_3$ の存在しない領域では不安定性が生ずると述べたが、$X_3$ の存在する領域のすぐ近くでは、不安定性が急に上昇するのではなく、不安定性の弱い領域が生ずる。先ほど述べたように、不安定性の強さは概ね $(c_1 - c_2)$ に比例する。$c_2$ は空間内でほぼ一様と考えられるので、$c_1$ の分布が問題となる[6]。$X_3$ が存在しない領域での $c_1$ と $c_2$ の関係は、$X_1, X_2$ 間の 2 つの反応 $2X_2 \to X_2+X_1$, $2X_1 \to X_1+X_2$ の均衡によっている。$X_3$ が存在する領域の外側でも、$X_1$ がこの反応の間隔程度の間に拡散する距離、すなわち $X_1$ の Kuramoto Length 程度の距離の範囲では、$(c_1 - c_2)$ が小さく、不安定性が弱くなっていると考えられる。

$(c_1, c_2, c_3) = (2c/3, c/3, 0)$ を仮定すると、$X_1$ 分子の平均寿命は $\tau_1 = (k_4 c_1)^{-1} = \frac{3}{2rc}$、$X_1$ 分子の Kuramoto Length $l_1 = \sqrt{2D_1\tau_1} = \sqrt{\frac{300D}{rc}}$ となる。

前述のように、$X_3$ 分子の存在する領域の直近 $l_1$ 程度の範囲では、$X_3$ 分子の流入に対する不安定性が弱い。これは、$X_3$ が存在する領域から $X_3$ 分子が拡散してきたとしても、すぐ近くではそれを

[3]前章で $D/r$ が小さい場合には、系は不安定固定点 $(c_1, c_2, c_3) = (2c/3, c/3, 0)$ に到達していたが、これに近い（が不安定固定点までは達しない）状況。

[4]ある時間幅で平均化した $X_3$ の「実効濃度」のようなものを考えると、$X_3$ 分子の周りでだけ高く、そこから離れるとほぼ 0 となる。反応のタイムスケール程度の時間幅で見た場合には、$X_3$ の Kuramoto Length 程度の領域でだけ「実効濃度」が高い、ということになる。

[5] 2 つの反応 $X_2 + X_3 \to X_2 + X_1$ と $X_3 + X_1 \to 2X_3$ の速度差 $100r(c_1 - c_2)c_3$ が、不安定性に相当する。

[6]$X_2$ の拡散は速く、$X_2$ を生成・消費する反応は遅いため、$c_2$ は空間内でほぼ一様と見なせる。$X_3$ が存在する領域で $c_1 \approx c_2$ となるのは、反応で $X_1$ が消費されることによっており、$X_2$ の濃度が（$X_3$ が存在しない領域よりも）高くなっているわけではない。

反応によって増幅する働きが弱く、$l_1$ 程度以上の距離まで離れると増幅されやすくなる、ということを意味する。$X_3$ が集中する領域のすぐ近くには、新たに $X_3$ の集中する領域は生じにくいことになり、領域同士の間の距離に影響する（ある種の波長が生ずる）と考えられる。

## 5.3 分子の離散性によるスポットの生成

以上のように、このモデル系でも、第 5.1 節で考えたような分子数の離散性の影響が現れると期待される。ここからは、シミュレーションに基づいて議論する。

総分子数を $N$ とし、長さ $L_x$ の 1 次元空間での反応拡散を考える。初期状態で、各成分 $X_i$ の分子数 $N_i$ は $(N_1, N_2, N_3) = (N/4, N/4, N/2)$ であるとし、この数の分子を空間全体にランダムに配置した。

先ほども述べた通り、連続極限（反応拡散方程式）では、空間全体に $X_3$ のみが存在する状態に向かって収束し、何らかのパターンが残ることもない。

これに対し、分子の離散性を考えたシミュレーションでは、図 5.1 のようなスポット状のパターンが見られる。このようなパターンは、反応拡散方程式に多少のノイズを加えても現れない。

さて、これを前節の議論に基づいて考えてみる。

まず、分子の離散性は、成分の局在（第 5.1.1 項）を生じ、定常状態の変化をもたらす。定常状態の変化は、$r$, $D$ に依存する。ここでは、$D$ を変えた時の変化を見る。

パターンの特徴を考えるため、隣接 $X_3$ 分子間の距離の分布を図 5.2 に、$X_3$ の分布の空間パワースペクトルを図 5.3 に示す。$D$ が大きい時には、$X_3$ は空間全体にほぼ均一に存在し、パターンは見られない。隣接 $X_3$ 分子間の間隔は、ほぼ指数分布に従う。これは、$X_3$ 分子が空間全体に均一かつランダムに分布していることを示している。

ところが、$D$ が小さく（$D \leq 1$）なると、$X_3$ の分布に明確なパターンが現れるようになる。図 5.2 で、$D$ が小さい時には、隣接 $X_3$ 分子間の距離にもう 1 つの（$10^2$〜$10^3$ 程度の長距離の）ピークが現れている。図 5.3 の空間パワースペクトルにも、波長 $10^2$〜$10^3$ 程度の構造が現れている。これは、隣接するスポット間の距離に対応している。スポットの間には $X_3$ 分子は殆ど存在しないため、スポット間隔が隣接 $X_3$ 分子間の距離としても現れる。

前章と同様、$D$ が小さい時には、定常状態で存在する $X_2$ の濃度は高くなる[7]。これに伴って、$X_3$ の濃度は低下する。$X_3$ がある程度まで少なくなると、前節で議論したように、$X_3$ が存在しないと見なせる領域が空間内に生ずる。

すると、第 5.1.2 項で考えた、$X_3$ 分子の（存在する領域から存在しない領域への）拡散の問題が顕在化する。前節で考えたように、$X_3$ 分子の存在する領域のすぐ外側、$X_1$ 分子の Kuramoto Length $l_1 = \sqrt{\frac{300D}{rc}}$ 程度の範囲では、$X_3$ の流入に対する不安定性が弱い[8]。

図 5.2（$r = 1$, $c = 1$）の $D = 0.4$ の場合を考えると、$l_1 = \sqrt{120} \approx 11$ となる。この場合、図 5.2 にも現れているように、隣接スポット間の距離は 100 より大きいことが多く、距離 100 未満に近接するのは忌避される傾向にある。$X_3$ のスポットの周り（距離 10 のオーダー）では、そこから拡散してきた $X_3$ を増幅する不安定性が弱く、より離れた場所にスポットを作りやすいためと考えられる。

[7]前章の定常状態での $X_2$ の濃度に関する議論は、$X_3$ が潤沢に存在する領域でのものであった。だが、$X_2$ の拡散は速く、$X_2$ を生成・消費する反応は遅いため、$c_2$ は空間全体でほぼ一様となる。そのため、空間内に $X_3$ が集中している領域があれば、それ以外の領域も含めて、ほぼ同じ濃度が保たれることになる。

[8]実際には、総濃度 $c$ には $X_3$ の分も含まれるので、$X_3$ の存在しない領域での $c_1$ は不安定固定点での値 $2c/3$ より低い。そのため、実際の Kuramoto Length $l_1$ は、ここでの見積もりよりやや大きくなるはずである。

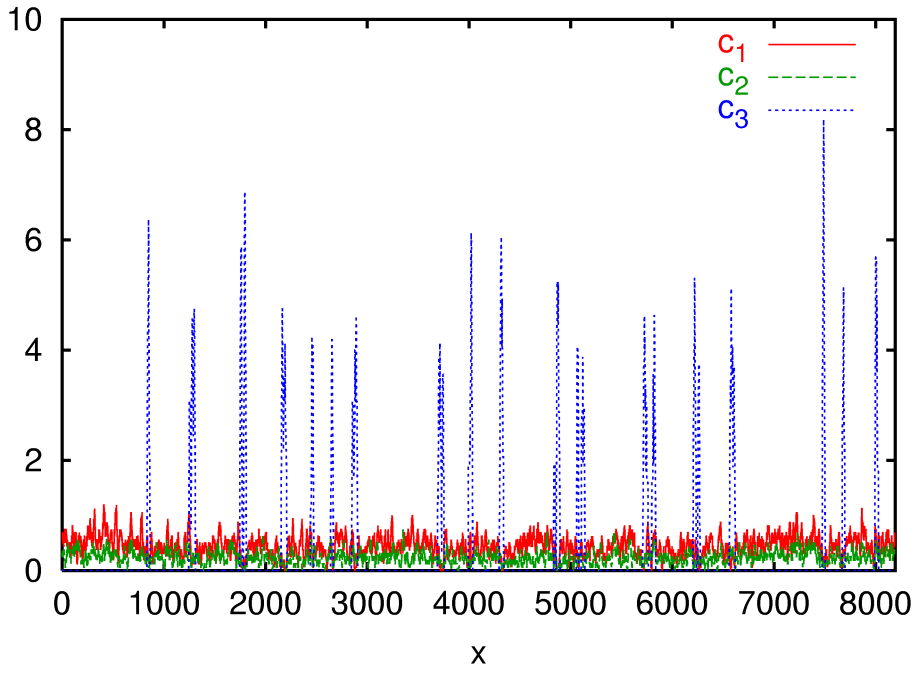


図 5.1: 各成分の空間分布：$r = 1$, $D = 0.5$, $N = 8192$, $L_x = 8192$ の場合。$t = 1000$ でのスナップショット。図を見やすくするため、区間幅 $\Delta x = 16$ の範囲で移動平均した濃度として示している。連続極限では空間全体を埋め尽くすはずの $X_3$ がスポット状のパターンとなり、それ以外の領域では $X_1$ と $X_2$ だけが存在している。

ところで、第 5.1.2 項で考えた拡散の問題から、スポット内の $X_3$ 分子が多いほど、スポットの広がりの幅は大きくなる。あまりに大きなスポットでは、新たなスポットの分裂が起こりやすくなることが予想される。いま、空間全体で存在できる $X_3$ 分子の数は、パラメタ（$r$, $D$, $N$, $L_x$）によって概ね決まっている。そのため、スポットの数が増えれば、それだけスポット 1 個の大きさ（$X_3$ 分子数）は小さくなる。スポットの大きさは、概ねこのようにして決まっていると考えられる。

補足となるが、前章第 4.5 節で行ったように、（相対濃度 $c_i/c$ の）連続極限での振舞いを変えずに総分子数 $N$ を変えた場合も考えた。具体的には、$rN$ を一定に保って $r$, $N$ を変化させればよい。この時に見られた空間パターンを、図 5.4 に示す。

$N$ が大きい時には、明確なパターンが見られない。$X_3$ の量が多く、空間全体にわたって分布している。$N$ が小さくなると、個々のスポットがはっきりと独立して見られる。さらに $N$ が小さくなると、$N_3 = 0$ に達し、パターンは消滅してしまう。

## 5.4 2 次元の場合

このようなパターン形成は、1 次元の場合に限ったことではない。2 次元以上の場合も同様に考えることができる。

例として、同じ反応を 2 次元に拡張した反応拡散系を考える。空間は周期境界条件とし、$x$, $y$ 方

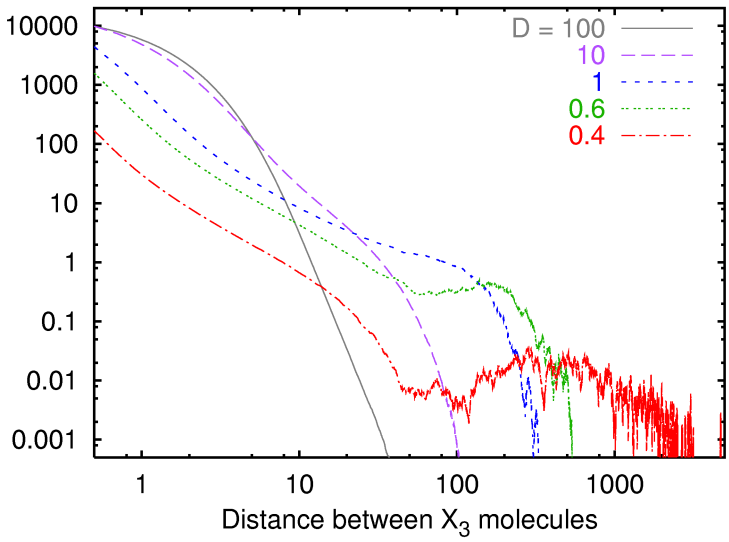


図 5.2: 隣接する $X_3$ 分子の間隔の分布：$r = 1$, $N = 16384$, $L_x = 16384$ の場合。$500 < t < 1500$ で、15 回（$D = 0.4$）、5 回（それ以外）の試行にわたって平均化した。間隔の短い部分の分布は、ほぼ指数分布である（$D = 100$ の場合、間隔 20 程度までの部分はほぼ指数分布となっている）。近距離では分子はランダムに配置していると言える。$D$ が小さく、スポット状のパターンが現れている時には、より長い間隔に対応するピークが現れる。この長い分子間隔が概ねスポットの間隔に相当すると考えられる。この間隔は、$D$ が小さいほど大きくなる。$D = 0.4$ の時には、間隔 $10^2$〜$10^3$（ピークで $3 \times 10^2$ 程度）となり、図 5.3 のパワースペクトルに現れたピーク波長とも一致する。

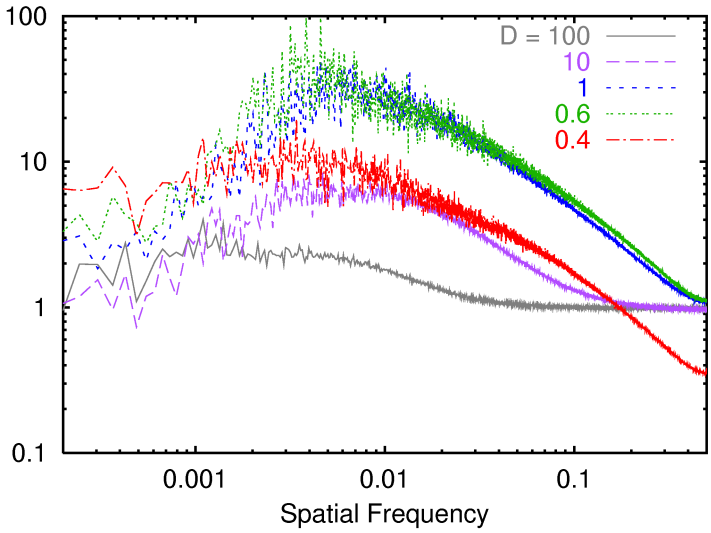


図 5.3: 成分 $X_3$ の空間パワースペクトル：$r = 1$, $N = 16384$, $L_x = 16384$ の場合。$500 < t < 1500$ で、15 回（$D = 0.4$）、5 回（それ以外）の試行にわたって平均化した。$D$ が小さい時には、空間周波数 $10^{-3}$〜$10^{-2}$（波長 $10^2$〜$10^3$）程度の位置になだらかなピークが現れている。この波長が概ねスポット状の構造の間隔に相当している（図 5.2 も参照）。

向の長さをそれぞれ $L_x$, $L_y$ とする。先ほどの 1 次元の場合には分子シミュレーションを行ったが、今度は空間を格子で分割し、同一格子点に属する分子間での反応を考えることにする（詳細は付録 A.5 参照）[9]。

この場合も、連続極限では、系は空間全体で $(c_1, c_2, c_3) = (0, 0, c)$、すなわち成分 $X_3$ のみが空間全体に一様に存在する状態に向かって収束してゆく。空間的な構造は見られない。

分子の離散性を考えた場合には、パターンの生成が見られる。例を、図 5.5 に示す。1 次元の場合と似た、成分 $X_3$ のスポット状のパターンが見られる。前節で見られたようなパターン形成が、1 次元の場合に限られたことではないことが分かる[10]。

[9] これは計算の高速化のためであり、本質的な違いはない。

[10] 成分の局在の問題は、むしろ、2 次元や 3 次元の場合の方が強い影響を与えるかも知れない。局在の範囲を決める Kuramoto Length は長さの次元を持つ量である。2 次元・3 次元の場合、局在の範囲（面積・体積）はその 2 乗・3 乗に比例することになる。

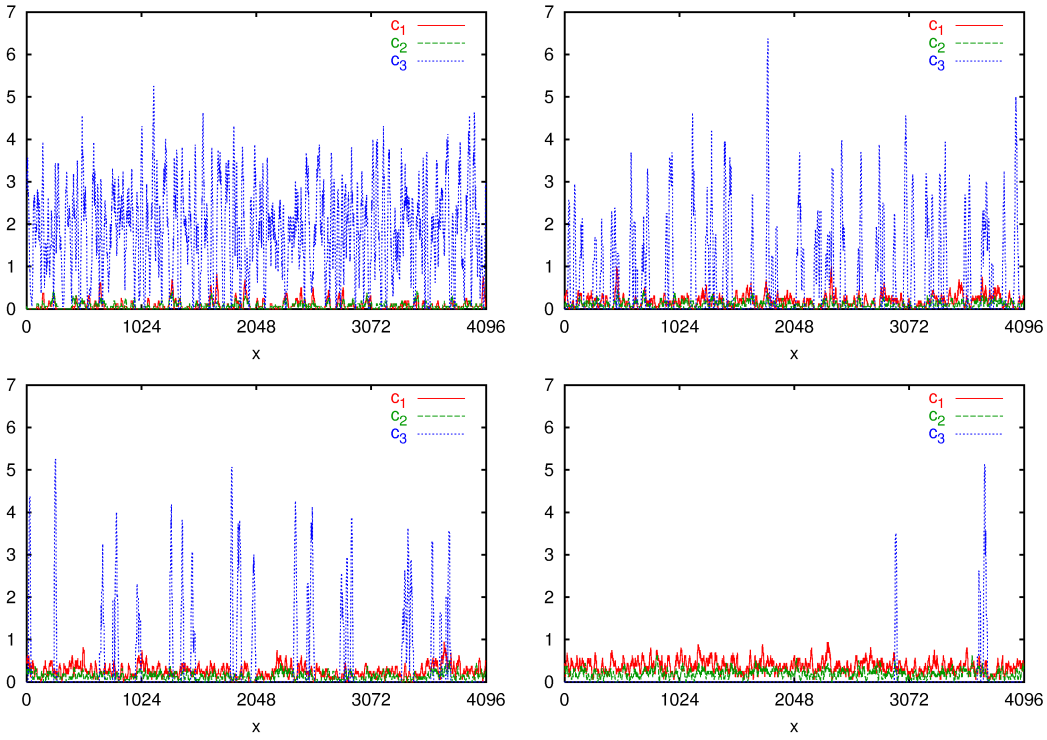


図 5.4: 各成分の空間分布：$t = 1000$ でのスナップショット。$rN = 4096$（$rc = 1$）に固定し、$N$ を変えた場合（この操作によって連続極限での $c_i(x)/c$ の振舞いは変化しない）。$N = 8192$（左上），4096（右上），3200（左下），2560（右下）。$D = 1$, $L_x = 4096$。図を見やすくするため、区間幅 $\Delta x = 16$ の範囲で移動平均した濃度として示している。

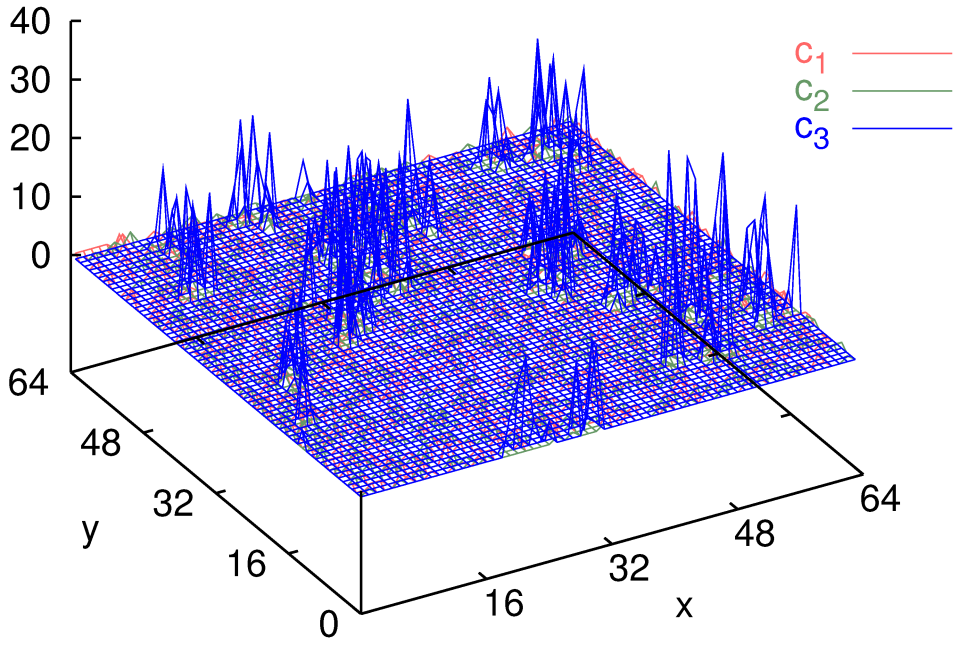


図 5.5: 各成分の空間分布：2 次元、$r = 1$, $D = 0.05$, $N = 4096$, $L_x = L_y = 64$ の場合。$t = 1000$ でのスナップショット。$X_3$ の分布に、1 次元の場合と同様、スポット状の固まりが見られる。$X_1$, $X_2$ も残存している（図の時点で $N_1 = 1452$, $N_2 = 818$, $N_3 = 1826$）。この場合も、連続極限では $X_3$ のみが残存し、空間全体を均一に埋め尽くす。

## 5.5 まとめ

この章では、反応拡散系において、分子の離散性がパターン生成にも関与する可能性について議論した。

これは、分子の離散性により、

- 成分の局在を生じ定常状態を変化させること（第 5.1.1 項）
- 実際に分子の拡散している範囲が限られること（第 5.1.2 項）

の 2 つの効果が生ずることによっている。

ここでは、第 1 の効果である定常状態の変化を考えやすくするため、前章と同じ反応モデルを用いた。上で挙げた 2 つの効果自体は、他の系でも考えることができる。

ここで用いたのは、反応拡散方程式ではパターンを生じないような系であったが、反応拡散方程式でパターンを生ずるような系でも、上の 2 つの効果は同様に影響を及ぼしうる。そのような場合に、分子の離散性がパターン生成機構にどのような影響を与えるかも考える必要があるだろう。

また、ここでは触れなかったが、分子の排除体積を考慮した場合、空間充填率が高く、周囲の分子によって拡散が制限されている状況では、やはり分子の離散性を考慮する必要が生じてくる[11]。生物の細胞内のように、空間充填率が高い状況では、このような効果も考える必要がある。

[11]例えば、文献 [4] では、排他的な（各格子点に 1 分子しか入れない）2 次元格子上での Michaelis-Menten 型反応で、基質と生成物との偏在が起こる場合が議論されている。

# 第6章　離散性による反応ネットワークのスイッチ

**Switching of Reaction Network by Discreteness of Molecules**

*Abstract*

To study the effects of the discreteness of molecules in complicated reaction networks such as biochemical pathways, we adopted two reaction network models and investigated the effects of the discreteness on the reaction dynamics.

First, we adopted a simple autocatalytic network with four chemicals, including autocatalytic loop of three chemicals, in a container contacted with a chemical reservoir. In the continuum limit, this system has a steady state (stable fixed point). When the number of the molecules is small, we found two more states, characterized by extinction of chemicals. The system spontaneously switches between the states.

Next, we adopted randomly connected networks of catalytic reactions. We investigate the response to addition of molecules, and found some switching behavior with small number of molecules.

前章までは、分子の離散性が反応系（反応拡散系）に及ぼす影響について、簡単な反応モデルを用いて考えてきた。

ところで、生物のように、成分とその間の反応が複雑なネットワーク構造をなしている場合には、分子の離散性はどのような影響を及ぼすだろうか。ネットワークの構造に何らかの影響を及ぼす場合はないのだろうか。

まずは、簡単なネットワークモデルを考えることにより、分子の離散性が反応ネットワークの構造に及ぼす影響について考える。

## 6.1　モデル１：１個のスイッチとして働くネットワーク

４種類の自己触媒的な分子 $X_1$, $X_2$, $X_3$, $X_4$ からなる反応系を考える。成分間に以下の５種類の反応を考える。

$$R_1: \quad X_1 + X_4 \quad \xrightarrow{k_1} \quad 2X_4; \quad k_1 = 10^{-3}$$

$$
\begin{aligned}
R_2: &\quad X_1 + X_2 \xrightarrow{k_2} 2X_2; \quad k_2 = 10^{-2} \\
R_3: &\quad X_2 + X_3 \xrightarrow{k_3} 2X_3; \quad k_3 = 10^{-2} \\
R_4: &\quad X_3 + X_4 \xrightarrow{k_4} 2X_4; \quad k_4 = 10^{-3} \\
R_5: &\quad X_4 + X_2 \xrightarrow{k_5} 2X_2; \quad k_5 = 10^{-3}
\end{aligned}
$$

図 6.1 はこれの模式図である。3 つの成分 $X_2$, $X_3$, $X_4$ が自己触媒的なループをなしており、これに $X_1$ から $X_2$, $X_4$ を生成する反応を加えた形になっている。

反応はよく攪拌された容器（体積 $V$）の中で起こっているとする。容器内外に拡散による分子の出入りがあるものとする。各成分 $X_i$ について、拡散による出入りの速度 $D_i$ は $\forall i : D_i = D = 0.02$、反応容器外での濃度 $s_i$ は $s_1 = 10^3$, $s_3 = 10$, $s_2 = s_4 = 1$ とする。

反応容器外での濃度は、$X_1$ が突出して高い。そのため、外部から反応容器に $X_1$ が供給され、これが反応によって別の分子種となり、反応容器外に流出してゆく、という流れが全体として生ずる。これにより、容器内外で非平衡な状態が保たれ続ける。

以下、分子種 $X_i$ の分子数を $N_i$ で、濃度（$N_i/V$）を $x_i$ で、それぞれ表す。連続極限では、次のような速度方程式を用いて、濃度 $x_i$ の変化を考えることができる。

$$
\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= -k_1x_1x_4 - k_2x_1x_2 + D(s_1 - x_1) \\
\frac{dx_2}{dt} &= k_2x_1x_2 - k_3x_2x_3 + k_5x_4x_2 + D(s_2 - x_2) \\
\frac{dx_3}{dt} &= k_3x_2x_3 - k_4x_3x_4 + D(s_3 - x_3) \\
\frac{dx_4}{dt} &= k_1x_1x_4 + k_4x_3x_4 - k_5x_4x_2 + D(s_4 - x_4)
\end{aligned}
$$

## 6.2 状態遷移 — 分子数の離散性によるネットワークの切り離し

まず、連続極限での系の振舞いを考える。各成分の濃度 $x_i$ は、図 6.2 に示したように、振動しながら固定点に収束してゆく。成分 $X_2$, $X_3$, $X_4$ の自己触媒的なループによって、連続的な振動（濃度 $x_2$, $x_3$, $x_4$ がこの順に振動する）を生じている。連続極限では、初期状態で $\forall i : x_i > 0$ である限り、$x_i = 0$ に達することはできない。従って、反応が完全に停止することはない（例えばループの部分を見ると、いずれかの成分の濃度が 0 に近づいた時に振動の周期が延びることはあるものの、振動が止まることはない）。各成分の濃度は、必ず収束してゆく。

$V$ が比較的大きい時は、図 6.3 のような振舞いを示す。連続極限での振舞いに、分子数の有限性によるゆらぎを加えたものとしてとらえられる。

ところが、$V$ が小さい、即ち、分子が少ない条件のもとでは、これとは違った状態が現れる。図 6.4 は $V = 1$ の時の、図 6.5 は $V = 0.25$ の時の、各成分の分子数 $N_i$ の変化である。$V$ が大きい時に見られたような、各成分の濃度が連続的に振動する状態の他に、大きく分けて 2 つの状態が見られる。これらは以下のようにまとめられる（図 6.6 も参照）。

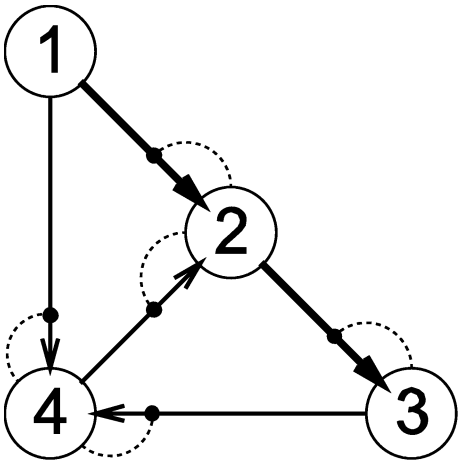


図 6.1: モデル反応系 : 前のモデルと同様、自己触媒的な分子からなるネットワークである。$X_2$, $X_3$, $X_4$ の 3 成分からなるループに、$X_1$ からの流れが加わる形になっている。$X_1$ から $X_2$ を、$X_2$ から $X_3$ を生成する反応（太線の矢印で示した）は、他の反応に比べて速い（反応速度定数が 10 倍）。$X_1$ は、反応容器外での濃度が高く設定されている。そのため、この反応系は全体として、容器外から流入した $X_1$ から他の成分が生成され、それが流出してゆく、という流れを持つ。

状態 I.　連続して $\forall i : N_i > 0$
　連続的な振動が見られる。
　全ての種類の反応が起こり、ネットワーク全体が機能している状態。

状態 II.　殆どの時間で $N_2 = 0$
　ループの部分が停止。
　反応 $R_1$ の定常的な流れ（$X_1$ から $X_4$ へ）が見られる。
　$N_2$ 分子の流入によって、ループの部分が 1 周期だけ振動することがある。

状態 III.　殆どの時間で $N_4 = 0$
　反応 $R_1$ が停止。
　$X_2$ 分子の流入により、$R_2$, $R_3$ による $X_1$ から $X_3$ への流れが引き起こされる。
　これは急速に進行してすぐに停止し、再び $X_1$ の蓄積が始まる。

この新しい状態 II, III への遷移の様子をとらえるため、$V$ を変えて、各成分の濃度分布の変化を示したものが、図 6.7 である。

$V$ が比較的大きい（$V \geq 4$）時には、$x_1 = 12$, $x_2 = 80$, $x_4 = 800$ 付近にピークが見られる。これは、連続極限での定常状態に対応している（図 6.2 参照）。

$V$ が小さい（$V \leq 1$）時には、これとは違ったピークが現れる。$x_2$ では $x_2 = 0$ に鋭いピークが、$x_4$ では $x_4 = 0$ と $x_4 = 1000$ 付近にピークが観測される。$x_1$ では、$x_2$, $x_4$ ほどはっきりとはしないが、$x_1 = 20$ 付近になだらかなピークが見られる。$x_1 = 20$, $x_4 = 1000$ 付近のピークは状態 II に、$x_4 = 0$ のピークは状態 III に対応している。また、状態 II, III に共通して、$x_2 = 0$ のピークを生じている[1]。

[1] $x_2 = 1000$ 付近にも非常になだらかなピークがあるが、これは、状態 II の間に $X_2$ 分子の流入が起こった時の一時的な

図 6.7 のように、$V = 2$ 付近を境として、それより $V$ が大きい時には状態 I が、小さい時には状態 II, III が主に現れている。$V = 4$ では状態 II, III に対応するピークが殆ど見られず、$V = 0.25$ では状態 I に対応するピークが殆ど見られないことから、この両者が併存する領域は比較的狭い。

この 3 つの状態を、反応ネットワークのどの部分が機能しているか、という観点から見直してみる。ここで、ネットワークのある部分が「機能している」とは、注目した部分に含まれる反応を起こすことができること、すなわち、その反応を起こすために必要な分子が存在していることと、とりあえず定義しておく[2]。

状態 I では、全ての成分について分子数 $N_i > 0$ である。全ての反応が起こりうる、ネットワーク全体が機能している状態と言うことができる。

状態 II では、$N_2 = 0$ となることによって、成分 $X_2$ を必要とする反応 $R_2$, $R_3$, $R_5$ が完全に停止する。$X_2$, $X_3$, $X_4$ の 3 成分からなる自己触媒的ループが機能しなくなった状態と言うことができる。

状態 III では、$N_4 = 0$ となることによって、反応 $R_1$, $R_4$, $R_5$ が完全に停止する。状態 II では定常的な流れとして見られた、成分 $X_1$ から $X_4$ を生成する経路が、機能しなくなった状態と言える。同時に、3 成分の自己触媒的ループも切断されており、$X_1$ から $X_3$ に至る経路のみが機能しうる状態となっている。この時、残る 2 つの反応 $R_2$, $R_3$ は、$X_2$ 分子によりスイッチングされる。$N_2$ も 0 である時には、全ての反応が停止し、流入した $X_1$ はそのまま蓄積されてゆく。$N_2$ 分子が流入すると、速い反応 $R_2$, $R_3$ が再開される。これらは、蓄積された $X_1$ 分子を急速に $X_3$ 分子に変換した後、再び停止する。この過程は、第 2 章のモデルで見られたスイッチングとよく似ている。

以上のように、状態 II, III は、状態 I での反応ネットワークの一部が切り離され機能を停止することによって生じたものと言うことができる。

ネットワークの切り離しは、ある成分の分子数が 0 に達し、その成分を必要とする反応が完全に停止することによって起こる。この反応系で、分子数が 0 に達するためには、分子数の離散性が不可欠である。それゆえ、ここで見られた状態遷移にも、分子数の離散性が強く影響している。

## 6.3 ある成分がスイッチとして働くための条件

前節で、状態 II への遷移は成分 $X_2$ が、状態 III への遷移は成分 $X_4$ が、それぞれ絶滅する（分子数が 0 に達する）ことによって生じていた。これらの成分 $X_2$, $X_4$ は、状態遷移のスイッチとして働いていると言える[3]。

一方、成分 $X_1$ を利用した状態遷移は見られない。例えば $V = 1$ で状態 I の時には、$N_1 = 0$ に達することもある（図 6.7 参照）。にもかかわらず、$N_1 = 0$ となっても、状態遷移は起こらない。成分が上のような状態遷移のスイッチとして働くためには、いくつかの条件があると考えられる。

まず、その成分の分子数 $N_i$ が 0 に到達し、その関与する反応を完全に停止できることが必要である。加えて、$N_i = 0$ の状態がある程度長い時間にわたって続くためには、($N_i = 0$ の状態での) 成分 $X_i$ の供給が少ない必要がある。成分 $X_i$ を生成する反応が $X_i$ による自己触媒的な反応のみであ

---

状態に対応していると考えられる。

[2] イメージとしては、その部分を越えて影響が伝播することができる（その部分を挟んで、一方の側の変化が、もう一方の側に影響を及ぼすことができる）状態を考えている。今のような小さなネットワークでは、注目する部分も小さく、また両側にネットワークの広がりがないため、とりあえず、反応の連鎖が途切れていないこととして考えた。より大きなネットワークを考える際には、このような反応の連鎖があることはもちろんとして、その連鎖を介して影響が及ぼされるか否かも考える必要があるだろう。

[3] これらは、第 2・3 章のモデルで、スイッチングを引き起こした成分（スイッチング状態にある時の rich でない 2 成分）に対応する。この意味から「スイッチ」と呼ぶことにする。

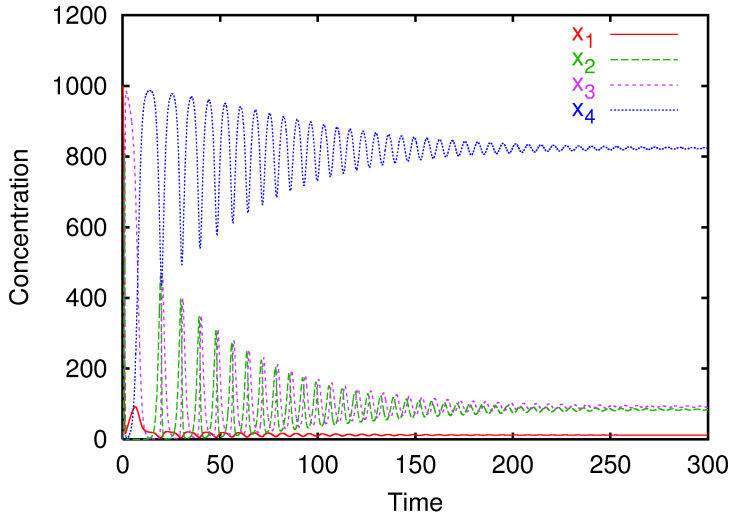


図 6.2: 連続極限での挙動：各成分の濃度変化の例。ある定常状態に向かって、振動しながら収束してゆく。この定常状態では、容器内外で濃度平衡になっていない。例えば、容器外では $X_1$ の濃度が最も高い（$s_1 = 10^3$）が、容器内では $X_1$ は反応によって消費され続けるため、濃度が低く抑えられている。

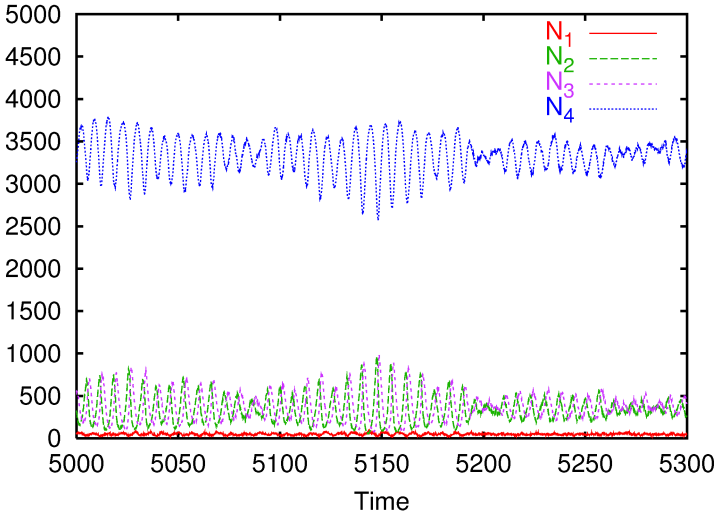


図 6.3: 各成分の分子数の変化：$V = 4.0$ の場合。ほぼ、連続極限での挙動＋ゆらぎ、としてとらえられるような変化を示している。

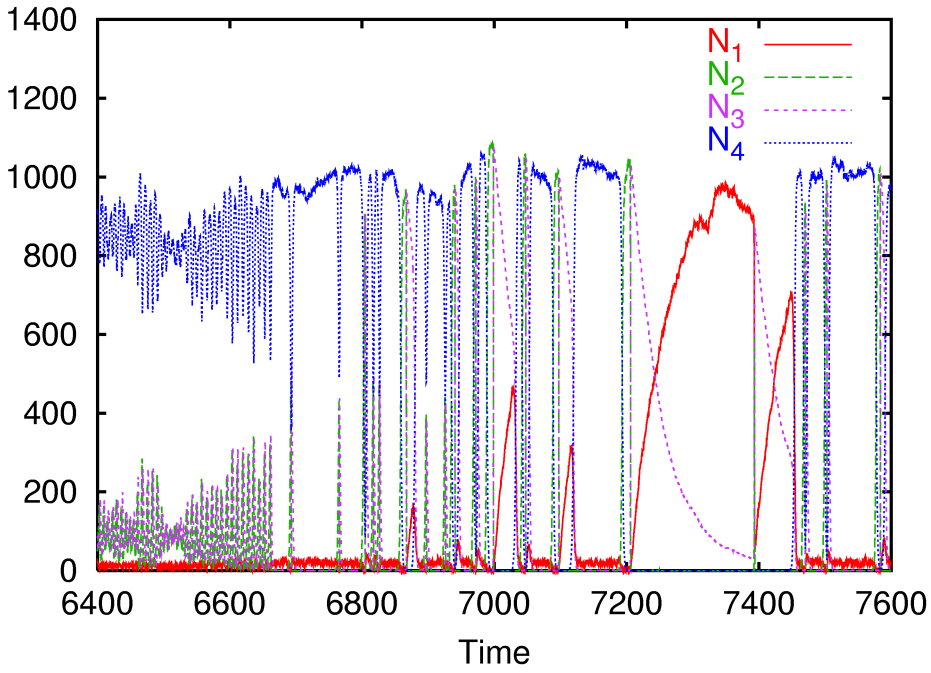


図 6.4: 各成分の分子数の変化：$V = 1.0$ の場合。連続極限で見られたような、各成分の濃度が連続的に振動する状態（状態 I : $t = 6500$ 付近）の他に、 2 つの状態が見られる。 1 つは、$N_2 = 0$ となり、振動が停止して、$N_1$ から $N_4$ を生成する定常的な反応のみが見られる状態（状態 II : $t = 6700$ 付近)。もう 1 つは、$N_4 = 0$ となり、$X_1$ が蓄積されてゆく状態（状態 III : $t = 7300$ 付近）である。

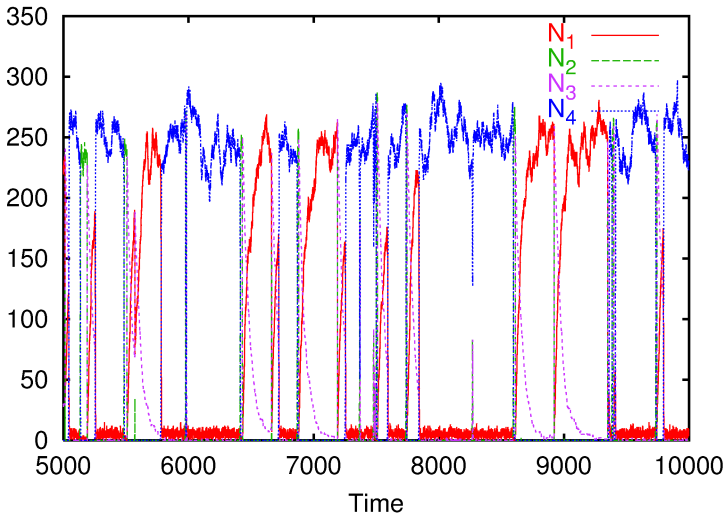


図 6.5: 各成分の分子数の変化：$V = 0.25$ の場合。ほぼ状態 II, III のみが見られる。

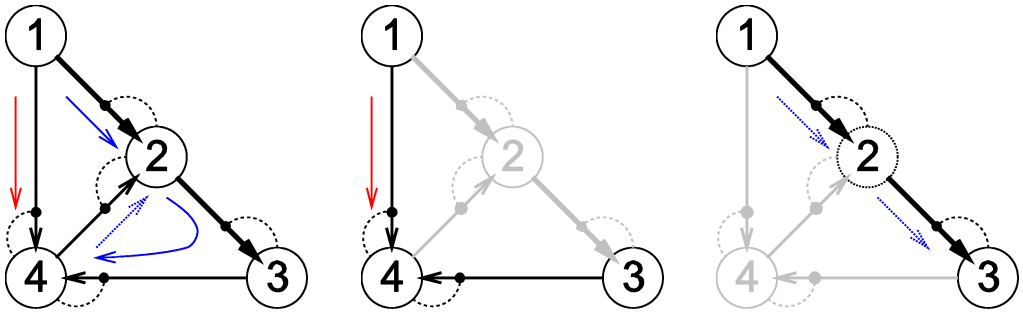


図 6.6: 3 つの状態の模式図：左から順に状態 I, II, III を表す。灰色で示した部分は、その分子種が存在しない、あるいは、その反応が停止していることを示す。状態 III において、$X_2$ は、常に存在するわけではなく、その（1 分子の）流入によってスイッチ的な役割を果たしている。

れば、$N_i = 0$ となることによって生成が停止する。この場合、反応容器外からの分子の流入頻度のみを考え、それが反応のタイムスケールに対して十分に小さければ良い。これ以外にも $X_i$ を生成する反応がある場合には、それによる $X_i$ 分子の生成頻度も加える必要がある[4]。また、自己触媒的な反応のみからなるネットワークでも、ループを含んでいるなど、フィードバックがある場合には注意が必要である。

先ほどの $X_1$ の場合には、容器外からの分子の流入頻度が大きく、$N_1 = 0$ に達しにくい。また、$N_1 = 0$ となっても、$X_1$ の供給量（今の場合は流入のみ）は影響を受けない。このため、$X_1$ はスイッチとしては働きにくい。

$N_i = 0$ となることによってネットワークの構造が変わるためには、その成分が一連の反応経路の中間にあって、$N_i = 0$ となることでその反応経路が途切れることが必要である。先ほどの $X_2$ では、流入頻度が小さいこともあり、いったん $N_2 = 0$ となると長時間にわたって反応 $R_2$, $R_3$, $R_5$ を停止する。このため、スイッチとして働くことになる。

以上のような条件を満たす場合にのみ、その成分は、ネットワークの構造を切り替える（ネットワークを切り離す）スイッチとして働くことができる。その成分の 1 個ないし少数個の分子の流入によって、ネットワークの構造が切り替わることになる。

## 6.4 モデル 2 ：多成分ネットワークのスイッチ

ここまでは、4 成分からなる簡単な反応ネットワークを用いて、分子数の離散性を利用した反応ネットワークの変化（スイッチ）の可能性について論じてきた。

多数の成分が反応を介して影響しあっているような場合にも、分子数の離散性によるスイッチは有効だろうか。以下では、ランダムな反応ネットワークを例として用い、分子数の離散性による反応ネットワークの変化について考えることにする。

モデルとして、$m$ 種類の成分 $X_1, X_2, \cdots, X_m$ からなる反応系を考える。成分間に、$n$ 種類の触媒反応

$$X_i + X_j \to X_i + X_k \quad (j \neq k)$$

[4]非自己触媒的に $X_i$ を生成する反応が、他の反応と同程度の頻度で起こっている時には、条件を満たしにくい。

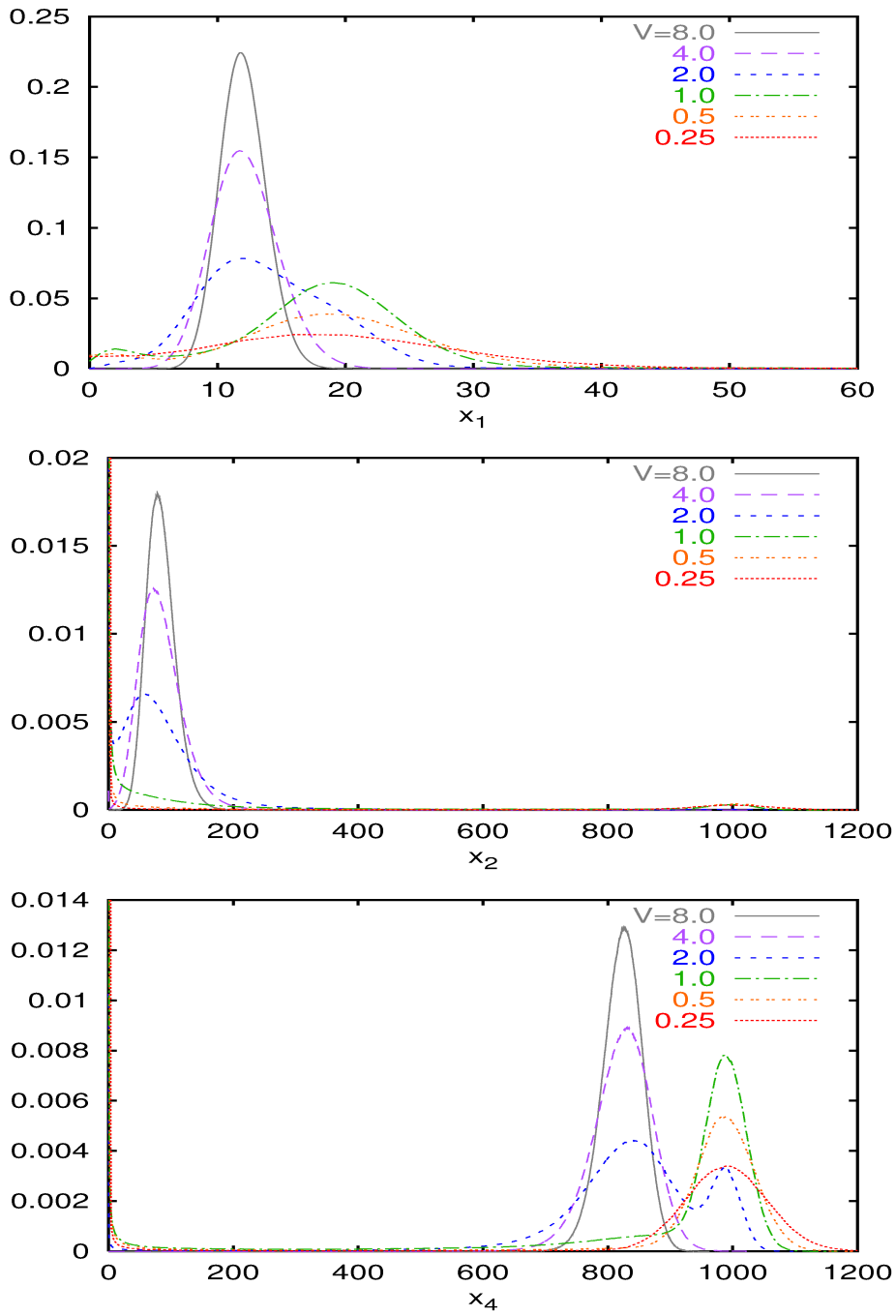


図 6.7: 各成分の濃度の分布：上から順に、$x_1$, $x_2$, $x_4$ の分布を示す。$V \leq 1.0$ の場合と $V \geq 4.0$ の場合を比較すると、分布に明らかな違いが見られる。

を考える。以下、この反応を $R_{ijk}$ と表記する。触媒 $X_i$・基質 $X_j$・生成物 $X_k$ の組み合わせはランダムに決定する。具体的には、$1 \leq i,j,k \leq m$、$j \neq k$ なる全ての $(i,j,k)$ の組から、等確率でランダムに $n$ 個を選び、反応する組み合わせとする。全ての反応について、反応速度定数は等しく、$r$ であるとする。以下で用いるため、$A_{ijk}$ を下記のように定義する。

$$A_{ijk} = \begin{cases} r & (i,j,k) \text{ が反応する組み合わせの時} \\ 0 & (i,j,k) \text{ が反応しない組み合わせの時} \end{cases}$$

自己触媒（$i=j$ もしくは $i=k$ なる反応）も禁止しない。

反応は、体積 $V$ のよく攪拌された容器内で起こっているとする。系の状態は、各成分 $X_i$ の分子数 $N_i$ で表される。後で考える、分子を加える操作を除き、分子の出入りはないものとする（分子の出入りが非常に遅い状況に相当する）。総分子数 $N$ は保存する。反応 $R_{ijk}$ の頻度（単位時間当たりの発生確率）は $A_{ijk}N_iN_j/V$ と表される。

この場合にも、$V \to \infty$ とすることによって、連続極限を考えることができる。連続極限での各成分 $X_i$ の濃度 $x_i \equiv N_i/V$ の変化は、速度方程式

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{p,q} A_{pqi}x_px_q - \sum_{p,q} A_{piq}x_px_i$$

を用いて考えることができる。$V$ を変化させることにより、分子の離散性の程度による系の振舞いの違いを考えることができる。簡単のため、以下、$r=1$ とする（時刻 $t$ について適当な変換を用いれば、$r=1$ として考えても一般性を失わない）。

## 6.5 分子の流入に対する応答 — 少数個の分子によるネットワークの変化

以下では、外部から分子を加えた時の系の応答を観察し、それが系の大きさ（体積 $V$）によってどのように異なるかを考える。モデル 1 での議論から、流入頻度の高い成分は、スイッチとして働きにくいと考えられる。前述のように、ここでは、分子を加える操作以外での成分の出入りはないものとして議論する。分子の流入・流出が反応と比べて非常に遅い場合に、分子が流入した時の系の振舞いを考えることに相当する。

反応開始時（$t=0$）には、全ての成分について $N_i = V$（$x_i = 1$）とする[5]。時刻 $t=t_1$ で、1 種類の成分の分子を加える。加える量は、濃度 1 に相当する量とする（例えば $V=4$ であれば 4 分子だけ加える）。連続極限では、系の振舞い（応答）は体積 $V$ によらないはずである。$V$ を変えることによって、分子の離散性による振舞いの変化を見ることができる。

加えた分子によって反応が起こらなかったり、加えた分子がすでに多く存在する成分に（反応で）変換されたりした場合には、操作前後での成分組成は殆ど変わらず、濃度変化の様子（ダイナミクス）にも大きな変化はない。一方、加えた分子が、そのまま、あるいはそれまで存在しなかった成分に変換された後に、操作前には起こっていなかった反応を引き起こす場合もある。その場合には、操作前後で成分の組成やその変化のダイナミクスに大きな変化が生ずる可能性がある。

操作による成分組成の変化を見るため、分子を加える直前と、加えてから一定時間（$t_w$）緩和を待った後で、各成分の分子数の長時間（$t_m$）平均を測定する。具体的には、$N_i$ の、$t_1 - t_m < t < t_1$

[5]後で考える、連続極限の場合のシミュレーションでは、総濃度 $\sum x_i = m$ とし、複数の初期条件に対してシミュレーションを行った。これにより、殆どのネットワークで 1 つのアトラクタのみに収束することを確認した。

での平均値 $\bar{N_{i-}}$ と、$t_1+t_w<t<t_1+t_w+t_m$ での平均値 $\bar{N_{i+}}$ とを、それぞれ求める。$\bar{N_{i-}}$ と $\bar{N_{i+}}$ との変化が大きいほど、分子を加える操作による系の振舞いの変化が大きいといえる[6]。簡単のため、以下の評価では、指標

$$\cos\theta = \frac{\bar{N_-}\cdot\bar{N_+}}{|\bar{N_-}|\cdot|\bar{N_+}|} = \frac{\sum \bar{N_{i-}}\bar{N_{i+}}}{\sqrt{\sum \bar{N_{i-}^2}}\sqrt{\sum \bar{N_{i+}^2}}}$$

を用いる。$0\leq\cos\theta\leq 1$ である。$\cos\theta$ が小さいほど、操作前後で成分の組成が大きく変化したことになる（成分の組成比が変化していなければ、$\cos\theta=1$ となる）。以下、この $\cos\theta$ を相似度と呼ぶことにする。

成分数 $m=50$、反応数 $n=500$（平均反応確率 $n/m^2=0.2$）の場合のシミュレーションの結果を、以下に示す[7]。

操作による変化の程度を考えるため、まず、操作前後での相似度 $\cos\theta$ を考える。その分布を図 6.8 に示す。概ね $\cos\theta<0.7$（ほぼ $\theta>\pi/4$）であれば、成分組成に大きな変化があったと言って良いだろう。相似度 $\cos\theta$ がこのような小さな値となる確率は、$V$ が小さい時の方が高い。系が小さいほど、同濃度の（分子数としてはより少ない）分子を加えた場合でも、系の状態を大きく変える可能性が高いといえる。

なお、連続極限（速度方程式）でも、複数の初期条件から始めて同等の操作を行い、殆どの場合に 1 種類の状態に収束する（アトラクタが多数あるのではない）こと、操作によって状態が変化しにくいことを確かめた[8]。また、上で見られた組成の変化が操作によらない（反応のゆらぎによる）変化の影響でないことを確認するため、対照実験として、分子を加えない場合についても同様の測定を行った。図 6.8 には、これらの場合も示してある。

操作前後での各成分の分子数 $N_i$ の変化の例を、図 6.9・図 6.10 に示す。組成が大きく変化したものの中でも、その変化は、殆ど反応が停止している 2 状態の間での遷移であったり、反応の停止・再開によるダイナミクスの変化を伴うものであったりと、様々である。

いずれにしても、この操作によって大きな変化が生ずるのは、いずれかの成分の分子数が 0 に達して反応が停止した後に、操作によってその反応が再開されることによっている。上で述べたように、この系は、連続極限で多数のアトラクタが存在する状態にはなっていない[9]。分子数の離散性により、確率的に成分の絶滅が起こることによって、新たな状態を生じている。実際、多くの成分が存在し、多くの反応が起こっている（ネットワークの大部分が機能している）状況からでは、明確なスイッチは起こりにくい（図 6.10 の下段の場合を参照）。$V$ の変化に伴って、どの成分の分子数が 0 に達するかが変わるため、どのような状態が生ずるか自体も変化する[10]。

[6] ゆらぎによる変化を除くため、以下の測定では、反応の速さと比較して $t_m$ をかなり大きく取っている。但し、$t_m$ や $t_w$ をあまり大きくすると、自発的なスイッチを拾ってしまう場合もあるので、注意が必要である。

[7] ある触媒・基質の組み合わせに対して複数種の生成物が生成されうるので、触媒・基質の組み合わせに対して、それらが反応できる確率は、実際には $n/m^2$ よりも小さい。

[8] ここでは、初期条件として、ランダムに選んだ半数（$m/2=25$ 種類）の成分で $x_i=1.9$、それ以外の成分で $x_i=0.1$ とした。反応数 $n$ を小さくすると、複数のアトラクタが存在する場合も現れる。

[9] もともとアトラクタが複数存在して、$V$ が小さい場合にはゆらぎが大きくアトラクタ間の遷移が起こりやすくなっている、というのであれば単純だが、そうではない。

[10] 一般に、$V$ が小さいほど、共存できる成分数は少なくなる。逆に言えば、分子数が同時に 0 となる成分数が多くなる。

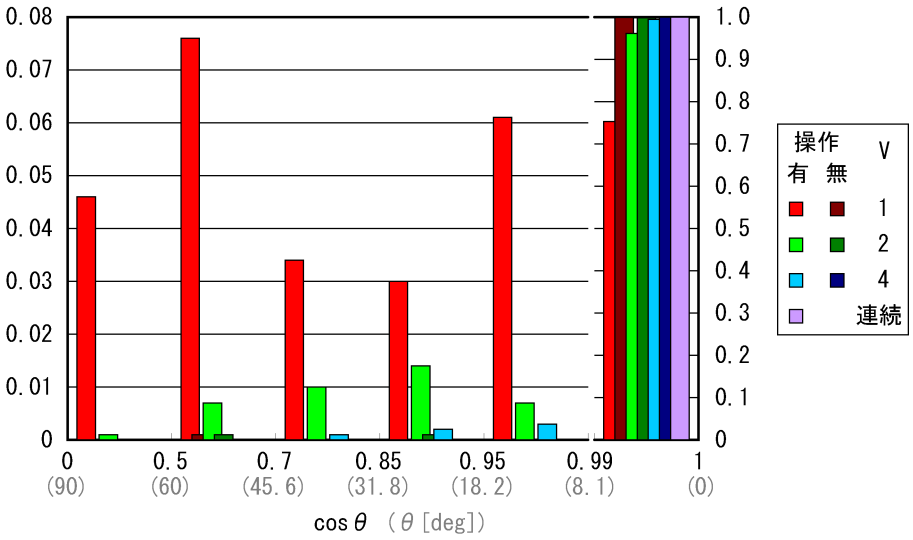


図 6.8: 操作前後での成分組成の相似度 $\cos\theta$ の分布：成分数 $m = 50$、反応数 $n = 500$ の場合。$V$ 個の分子（濃度 1 に相当）を加える操作の前後での変化。$\cos\theta > 0.99$ の区間のみ右目盛。$V = 1, 2, 4$、それぞれの場合について、操作を行った場合と行わなかった場合の両方を示した。$V = 1$（成分当たり平均 1 分子）の時は、操作によって、全体の 12.2 % に $\cos\theta \leq 0.7$ となるような大きな変化が起こっている。$V$ が大きくなると、操作によって大きな変化が起こる（$\cos\theta$ が小さい値となる）確率は急激に低下する。連続極限（微分方程式）でこれに対応する操作を行った場合も示した（$V$ が非常に大きい場合に対応する）。この場合、操作前後で変化はほとんど見られない。操作時刻 $t_1$ は、連続極限の場合のみ 2000、それ以外は 101000。操作後の待ち時間 $t_w = 1000$、測定（平均化）時間 $t_m = 1000$ である。サンプル数は連続極限の場合のみ 10000、それ以外は 1000 である。

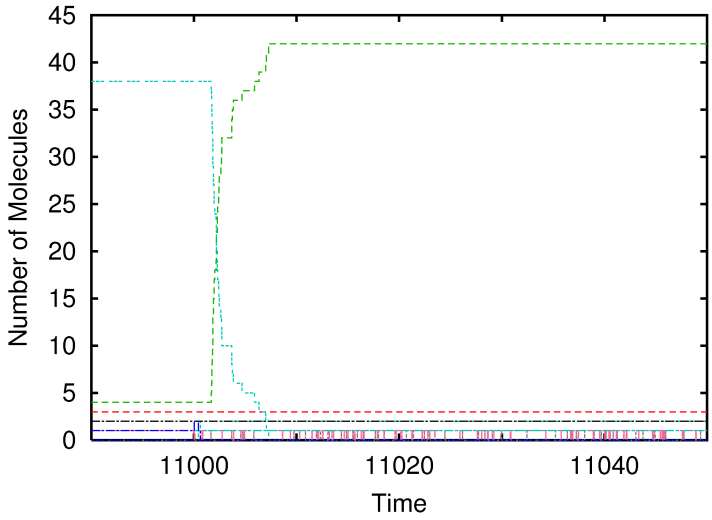


図 6.9: 操作前後での各成分の分子数 $N_i$ の変化の例：成分数 $m = 50$、反応数 $n = 500$、$V = 1$ の場合。異なる線はそれぞれ別の成分を表している。時刻 $t = 11000$ で 1 個の $X_1$ 分子を加えた。操作前後で状態が変化している。この図ではやや見づらいが、$N_i = 0, 1$ のレベルでの変化に注目すると、操作前には反応が停止しているのに対して、操作後には $N_i = 0, 1$ 間での変化（分子数 1 個程度の成分が関与する反応）が起こり続けている。

## 6.6 まとめ

この章では、分子数の離散性によって反応系に新たな状態が生じ、1 個ないし少数個の分子が反応ネットワークを切り替えるスイッチとして働く可能性について論じた。

第 2 章のモデルで現れたスイッチング状態は、その最も簡単な例の 1 つであった。より複雑な反応ネットワークでは、いくつもの状態の間での遷移が見られることもある。この場合も、いずれかの成分の分子数が 0 に達することによって、新たな状態が生ずる場合が多い。ある成分が存在しなくなることによって、ネットワークの一部が実効的に切り離され、その振舞いが変化していた。

この章のモデルでは、第 2 章のスイッチング状態と同じく、反応のタイムスケールと比較して分子の流入間隔の長い成分がスイッチとして働いていた（モデル 2 の場合、流入の非常に遅い成分を想定していた）。

これまで、反応ネットワークをスイッチさせる原因を分子の流入に求めてきたが、これを他の反応による分子の生成と置き換えても、同様の議論が成立する。タイムスケールのばらつきの大きい反応ネットワークは、それ自体が自発的に複数の状態を遷移してゆく可能性を持っている[11]。

次章では、より多成分のネットワークにおいて、反応ネットワークの様相に分子数の離散性が及ぼす影響について考える。

[11]なお、ここまで考えてきたのは、非平衡な状態を初めから仮定したモデルであったが、平衡を考えた（連続極限で詳細釣り合いが成立しうるような）モデルでも、このような離散性によるスイッチングは生じうる。例えば、Asakura-Honda モデル [3] のように、著しく偏った平衡を含むような反応のカスケードでは、存在量の少ない成分が生じやすい。成分の流入・流出によって、非平衡性の強さをコントロールし、系の振舞いの変化を見ることもできるだろう。ここではこれ以上立ち入らないが、検討すべき課題は多くある。

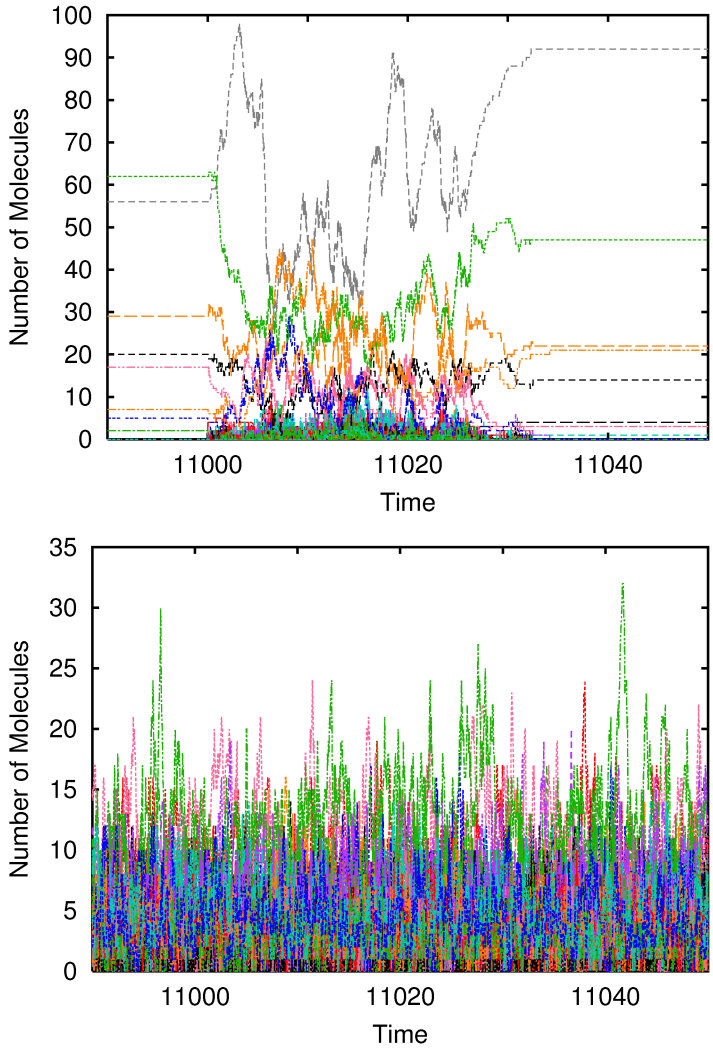


図 6.10: 操作前後での各成分の分子数 $N_i$ の変化の例：成分数 $m = 50$、反応数 $n = 500$、$V = 4$ の場合。異なる線はそれぞれ別の成分を表している。時刻 $t = 11000$ で 4 個の $X_1$ 分子を加えた。いくつかのサンプルでは、上の図のように、停止していた反応が再開し状態をスイッチするような挙動が見られた。だが、このように $V$ が比較的大きい場合、大部分のサンプルでは、下の図のように多数の反応が起こり続け、状態の明確なスイッチは見られない。

# 第7章　離散性によるネットワーク構造の変化 — より複雑なネットワークへの試み

**Alteration of Network Structure by Discreteness of Molecules**

*Abstract*

In this chapter, we introduce our present trial to apply the discussion on the discreteness-induced effects to complicated reaction networks.

We investigated a model of catalytic reaction networks. We adopted bit-strings as a model of molecules; concatenation and separation of the bit-strings as reactions, such as $A+B \to A|B^*$, $A|B^*+C \to A+BC$ between bit-strings $A$, $B$, and $C$.

We found that the properties of the network structure is altered by change of the system size or the environment (change of the composition of the supplied chemicals, or attack on the dominant species). The discreteness of molecules may be crucial for the change (adaptation) of the network structure.

前章では、1個ないし少数個の分子によって、反応ネットワークがその状態を変化させる可能性について論じた。その中には、反応ネットワークが実質的に組み変わる場合もあった。これもまた、分子の離散性の効果の1つとしてとらえられる。

ここまでの議論では、比較的簡単なモデル反応系を用いていた。より複雑な反応ネットワークの中では、前章までで議論してきたような分子の離散性の効果は、どのような形で現れてくるだろうか。

この章では、生体内での反応を意識した、多成分からなる反応系モデルを用いて、反応ネットワークの変化について考える。分子の離散性が反応ネットワークの構造に影響を及ぼす可能性について議論する。環境に対する適応など生物と関連したテーマで現在進行中の試みについても紹介する。

## 7.1　触媒分子のネットワーク

化学反応のネットワーク、特に生体内の反応のネットワークに関する研究は、非常に多くなされている。

生体内の反応ネットワークをシミュレーションを用いて議論する場合、大まかに分けて2つの大きな流れがある。1つは化学成分の量（ないしは何らかの特徴量）の変化を微分方程式（速度方程

式）を用いて考える方法、もう１つはデジタルな（On/Off）要素間のネットワークとして考える方法である。

微分方程式を用いる方法はごく一般的であり、非常に多くの研究がある。最近は、バイオインフォマティクス分野の発展に伴って、実際の生物から得られた情報を元に（それにどのような意味があるかはともかく）反応系を再構成しようとする方向性も強い。デジタルな要素間のネットワークとして扱った研究も、Kauffman のブーリアンネットワーク [33, 34] 以来、非常に多くなされている。

これまでの章でも述べてきたが、分子の離散性が現れているような成分であっても、完全に 1/0（On/Off）の２状態というわけではない。状況によっては連続的（アナログ）なダイナミクスが問題となる、という場合もありうる。また（前章で考えたような）スイッチとして働く成分は、初めから決まっている必要はない。反応ネットワークのダイナミクス自体が、ネットワークの構造変化を規定し、それを通じて各成分の役割が決まる、ということがあっても良いだろう。前章までと同様、離散性を考慮した分子シミュレーションを用いることによって、その可能性を探ることにする。

この章では、多数の触媒（酵素）分子が反応を触媒しあっている状況を考える。非常に多くの種類の分子が存在できる状況、中でも、実際に存在する分子の個数よりも存在可能な分子の種類の方がはるかに多い場合を考える。この場合、実際に存在する成分の種類は、存在可能なもの全体のごく一部となる。これにより、反応による新しい成分の生成と、それに伴う実効的な反応ネットワークの変化について議論することができる。

以下、本章で用いるモデルについて説明する。

## 7.2 モデル

### 概要

分子のモデルとして、可変長のビット列を用いる。ビット列の長さが分子の大きさ（分子量）に、ビットの配列の違いが分子の種類の違いに対応するものと考える。単量体が連結されて高分子となるように、ビット列が連結されることによって長いビット列（大きな高分子鎖）を作るようなものを想定している。これはタンパクや核酸を意識しているが、もちろん、対象はこれらに限られない[1]。

これらの分子の間に起こる反応を考える。反応は、ビット列の連結・切離しとして表現される。酵素反応を意識して、２つの分子が中間体（酵素基質複合体）を生成し、その中間体がもう１つの分子と反応する、という２段階の反応を考える。全ての反応が２体反応（２つの分子の間の反応）として構成されているのが特徴である。議論を簡単にするため、まずは、全ての反応（可能であれば）について、反応速度定数は等しいものとする。

分子（ビット列）が反応容器の中に入っており、反応容器と外部との間で低分子（長さ $l_D$ 以下のビット列）が交換されている状況を考える。反応は、反応容器の中でのみ起こっている（反応容器外での濃度は一定に保たれている）ものとする。

反応容器の体積は容器内の総ビット数に比例して変化する。それがある閾値を超えると２つに分裂する（中の分子を２つの容器にランダムに振り分ける）とする。全体として、外部から低分子が供給され、反応によって高分子（流出しない）を生成・蓄積し、分裂する、という流れになる。

この過程の中で、反応によって再生産されないような成分は、分裂によって（娘細胞の一方で）失われてゆく。結果として、その反応に必要な成分全てを再生産できるような反応ネットワークのみ

[1] 同様にビット列を触媒分子のモデルとして用いたものとして、Farmer らのモデルがある [15, 16]。

が選択されてゆくことになる。

また、再生産される成分であっても、少数個の分子しか存在しない場合は、分裂の際、一方の娘細胞にのみ受け継がれ、もう一方では存在しなくなることもある。これにより、ネットワークが確率的に組み替わることになる。

本章では、このような反応ネットワークモデルを用いて、ネットワーク構造の自発的組み替えと、そこで分子数の有限性・離散性が及ぼす影響について論ずる。

## 分子・化学反応

前述のように、本モデルでは、分子をビット列で、化学反応をビット列の連結・切離しで表現している。具体的には、以下のような2種類の反応で構成される。

- 2つの分子（ビット列）$S_1 = b_{1,1}b_{1,2}\cdots b_{1,l_1}$ と $S_2 = b_{2,1}b_{2,2}\cdots b_{2,l_2}$ から、
  中間体 $S_1|S_2^* = b_{1,1}b_{1,2}\cdots b_{1,l_1}|b_{2,1}b_{2,2}...b_{2,l_2}$ を生成する反応（$b_{i,j} \in \{0,1\}$）。
  区切り記号 “|” の位置は区別される（$b_1b_2|b_3$ と $b_1|b_2b_3$ は区別される）。

- 中間体 $S_1|S_2^*$ と分子 $S_3 = b_{3,1}b_{3,2}\cdots b_{3,l_3}$ とから、2つの分子 $S_1$ と $S_2S_3$（もしくは $S_3S_1$ と $S_2$）を生成する反応。
  区切り記号 “|” が取り除かれ、2つのビット列 $S_2$ と $S_3$（もしくは $S_3$ と $S_1$）が単純に連結されて1つのビット列となる（$S_2S_3 = b_{2,1}b_{2,2}\cdots b_{2,l_2}b_{3,1}b_{3,2}\cdots b_{3,l_3}$）。

なお、逆反応は存在しないものとする。

分子同士が反応できるか否かは、予めランダムに与えられる。低分子（長さ $l_D$ 以下の分子）同士でない、任意の分子種の組に対して[2]、確率 $p_r$ で反応できるとする（以下、この $p_r$ を反応確率と呼ぶ）。低分子同士の反応は起こらないものとする。

ここでいう分子の組は、順番も区別される。2種類の分子 $A$, $B$ に対して、$A + B \to A|B^*$ なる反応が可能である確率と、$B + A \to B|A^*$ なる反応が可能である確率は、どちらも $p_r$ であり、かつそれらは独立であるとする（どちらも可能である場合もある）[3]。中間体 $A|B^*$ と分子 $C$ に対しても同様である。

シミュレーションの都合上、ビット列の長さに上限 $l_{max}$ を設ける。存在可能な分子種は、$2^{l_{max}+1}-2$ 種類に制限される。生成物の長さが $l_{max}$ を超えるような反応は単純に（$p_r$ に関係なく）禁止される。

以下のシミュレーションでは、$l_{max} = 254$ とした。大抵の場合、実際のビット列の長さが $l_{max}$ に達することはなく、余裕のある値である（以下の議論の範囲内では、この制限による影響はないものとみなせる）。この時、存在可能な分子種の総数は $2^{255} - 2 \fallingdotseq 6 \times 10^{76}$ に達する。当然のことながら、実際に存在する分子種は、これより遙かに少ない。

## 反応容器（細胞）

前述のように、反応容器の体積は、容器内の総分子量（ビット数）に比例する。以下、総分子量を体積と同一視する。容器内の総分子量がある値 $M_{div}$（分裂閾値と呼ぶ）以上になったら、細胞分裂が起こるものとする。具体的には、反応容器内の各分子を、2つの容器にランダムに振り分ける。

[2]すなわち、2つの分子種の組（同じ種類同士を含む）のうち、少なくとも一方の長さが $l_D$ を超えているようなものの全てが対象となる。

[3]但し、$A \equiv B$ である場合、前後は区別されない。$A + A \to A|A^*$ なる反応が可能である確率は $p_r$ である。

外部から供給される低分子同士の反応は禁止しているため、反応容器の中が低分子のみとなった場合、反応は停止する。この場合、「死亡」したとみなしてシミュレーションを打ち切る[4]。

### 分裂・競合

ここでは、細胞間の競合がない時の振舞いを考える。環境中に 1 個の細胞のみがある場合を考え、分裂の度に娘細胞のうちの 1 つだけを取り出して観察を続ける。

環境中に複数の細胞があり、分裂速度を通じて競争が発生している場合や、細胞間に分子のやりとりがある場合については、本論文では触れない。進化や細胞分化のような問題を考える上では必要であり、今後の課題でもある。

## 7.3 有効なネットワークの選択と分子数の離散性

上記のようなモデルに基づいて、シミュレーションを行うことにする。シミュレーションに必要なパラメタとして、以下を与える。

- 反応確率 $p_r$
- 反応速度 $r$
- 拡散（流入・流出）の速さ $D$
- 分裂閾値 $M_{div}$
- 外界から与えられる分子の最大長 $l_D$

ここでは、全ての反応について反応速度定数 $r$ が等しく、また、長さ $l_D$ 以下の全ての分子について拡散の速さ $D$ が等しいものとしている（時間を適当にスケールすれば、比 $r : D$ のみが意味を持つ）[5]。分裂閾値 $M_{div}$ を小さくすると、容器内に存在する分子数が少なくなり、その離散性の影響が増す。

この系には、外界から $2^{l_D+1} - 2$ 種類の分子が供給されることになる。概ね $p_r > 1/(2^{l_D+1} - 2)$ であれば、長さ $l > l_D$ の成分の大半が、外界から供給される成分と反応を起こすことができる。以下、$l_D = 4$ の場合について考える（この時、外界から供給される成分は 30 種類である）。供給される分子の長さ $l$ の分布は $1 \leq l \leq l_D$ で一様とする。特に記した場合（第 7.6.1 項）を除き、同じ長さのビット列はどれも等確率で現れるとする[6]。

まず、各成分の量を連続量とした場合を考える（$M_{div} \to \infty$ の極限と考えることもできる）。$p_r$ がある程度以上大きければ、反応によって新たにできた成分が、外界から供給される成分もしくはそこから既に作られた成分と反応することによって、さらに新たな成分を作り出してゆく。このような反

[4] この他、シミュレーションの都合上、ある制限時間（ステップ数）に達した場合はシミュレーションを打ち切ることにする。以下では、制限時間を一律に $2 \times 10^9$ ステップとしている。特に説明を付した場合を除けば、制限時間に達することは少なく、影響は殆どないものと考えられる（環境条件を変えた場合には、成長が極端に遅くなり制限時間に達するものも、かなりの割合で見られる。第 7.6 節参照）。

[5] 実際のシミュレーションでは、1 ステップ当たり $r$ 回の反応判定（分子対をランダムに選び、反応するかどうか判定する）を行う。また 1 ステップごとに、確率 $D$ で 1 分子を流入、同じく確率 $D$ で（ランダムに選んだ）1 分子を流出させる（但し、選ばれた分子の長さが $l_D$ より大きかった場合は流出しない）。

[6] ある分子種が全体に占める比率は、長さ $l$ を用いて $1/(2^l l_D)$ と表される（$1 \leq l \leq l_D$）。

応が続く $p_r$ の下限は、先ほどの $1/(2^{l_D+1}-2)$ よりはかなり低く、かつ初期状態で存在する成分数に依存する。初期に反応が始まりさえすれば、以降の反応に使える成分の数はそれだけ（$2^{l_D+1}-2$ よりも）多くなるからである。従って、$p_r = 0.03$（$\approx 2^{l_D+1}-2$）のような高い反応確率では、存在する成分数は際限なく増えていくことになる。

ところが、各成分の量（分子数）を離散量として扱った場合には、同時に存在できる成分数は $M_{div}$ より大きくなりえない。このような状況下では、

- 反応によって生成されることによる分子種の新生
- 反応によって消費されることによる分子種の消滅
- 分裂による分子種の消滅

の 3 つが並行して起こり、分子の種類はある程度以上増加できなくなる。もちろん、ネットワーク構造によっては、自己触媒反応などによって、少数の成分の生成速度が他を圧倒し、分子の種類がある小さい数（2〜10 程度）に落ち着いてしまう場合もある。

## 7.4 ネットワークの再生産可能性 — 再生産可能ループ

ここで、反応ネットワークから一部の成分のみを取り出した部分ネットワークを考える。部分ネットワークのうち、その部分ネットワークと外部から与えられる低分子のみから、その部分ネットワークを構成する全ての成分を再生産できるようなものを、再生産可能な部分ネットワークと呼ぶことにする。

単一の反応ループで、再生産可能な部分ネットワークとなっているようなものを、再生産可能ループと呼ぶことにする。

再生産可能な部分ネットワークは、一般に、再生産可能ループと、それに属する成分を基質もしくは触媒として利用する（寄生する）反応・成分群とからなる。ここでは、数十世代以上にわたって増殖し続けられる構造を議論するため、寄生者を除いた、再生産できる最も簡単な構造に着目する。

### 7.4.1 再生産可能ループの例

このような再生産可能ループで最も単純なものは、ループの長さが 2、すなわち、$A+B \to A|B^*$, $A|B^*+C \to A+A$（$BC \equiv A$）となっている場合である。分子 $A$ は、単純に $A$ 自身を生成する、自己触媒的な分子と言える。

成分 $A$ は、自分自身を再生産するために、基質 $B, C$ 以外の成分を必要としない。$B, C$ が外部から与えられる低分子であれば、他の成分を必要とせずに再生産されることになる。一方、この構造には冗長性がなく、ひとたび成分 $A$ が失われると（この構造の範囲内では）$A$ は再生成されない[7]。

ループの長さが 4 の場合は、分子 $B$ を生成する反応を分子 $A$ が触媒し、分子 $A$ を生成する反応を分子 $B$ が触媒する、というように、2 成分が互いに作り合うハイパーサイクル [13] 的な構造となる。

[7] 自己触媒分子に依存して増殖しているようなネットワークで、その自己触媒分子を取り除いてやると、いくつかの（まれにしか起こらない）反応を経由して、失われた自己触媒分子が再生成される場合がある。その意味では、普段は自己触媒分子のみに依存して増殖しているような反応ネットワークでも、必ずしも冗長性が低いとは言えない。以下の議論でいう冗長性には、このような効果は含まれないため、注意が必要である。

また、複数のループが部分的に重なることもできる。この場合、枝分かれしている部分で、ループの冗長性が増す。その例を、図 7.1 に示す。このネットワークは部分的に重なり合った 9 個の再生産可能ループを含んでおり（図 7.2 参照）、その全てが破壊されない限り増殖を続けることができる。

以下、いくつかのパラメタ $p_r$, $r$, $D$, $M_{div}$ に対して、ネットワーク（ある成分対が反応できるか否か）や初期条件を変えて試行した。

反応ループの総数や再生産可能ループの数（冗長度）の分布の例を、図 7.3・図 7.4 に示しておく[8]。これら、ネットワークの特徴を表す指標とその変化については、第 7.5 節以降で議論する。ネットワークの構造は、前章での議論と同様、ある成分の分子が存在するか否かによってスイッチされている。それゆえ、分子数の大小によって、その様相は変化する（第 7.5 節）。また、供給される分子種に偏りがあったり、ネットワークにある種の攻撃を加えたりした場合も、これらの分布は変化する（第 7.6 節）。

再生産可能な最も基本的な構造をとらえるため、再生産可能ループのうち、ループの長さが最小のものの長さ（これを最短再生産可能ループ長と呼ぶことにする）を指標として用いることにする。

最短再生産可能ループ長の分布の例を、図 7.5 に示す。供給される分子種の偏りがなく、特別な環境条件を加えない場合、最短再生産可能ループ長は指数分布に近い。これは、ある長さ $l$ でループが閉じる（全体として再生産可能な構造になる）確率が $l$ によらずほぼ一定ということである。このような構造自体はほぼランダムに作られていると見なせる。

### 7.4.2 再生産可能なネットワーク構造の変化

このモデルで、起こりうる全ての反応の集合は、シミュレーション開始時点で定義されている。機能していない部分も含めた全体としての反応ネットワークは、1 回のシミュレーションを通じて変化しない。

一方で、各時点で実際に起こりうる反応は、全ての反応のうち実際に基質分子が揃っているものに限られる。全体の分子数は有限であり、存在しうる分子の種類と比べると非常に小さい。それゆえ、各時点で実際に起こりうる反応のネットワークは、反応ネットワーク全体のごく限られた部分となる。

存在しうる全ての分子種の集合を $C$、全ての反応の集合を $R$ とする。ある時刻 $t_i$ において、実際に存在する成分の集合を $S_i$、実際に起こりうる反応の集合（$r \in R : \exists s_1, s_2 \in S_i, s_1, s_2 \xrightarrow{r} p_1, \ldots$ なる反応 $r$ 全体の集合）を $R_i$ とする。$R_i$ に属する反応の生成物全体の集合を $P_i$ とする。$P_i$ に外部から与えられる分子種を加えた集合を $P'_i$ とする。$S_i \subseteq P'_i$ の場合、成分 $S_i$ と反応 $R_i$ からなるネットワークは再生産可能である。

もし $S_i = P'_i$ であれば、この反応ネットワークは、再生産可能ではあるが、それ以上広がる（新たな成分・反応を獲得する）ことはできない。従って、反応ネットワークが変化せずに、長時間にわたってそのまま再生産され続けることが期待される（実際に再生産が続くか、またどの程度安定に持続可能かは、システムサイズや反応速度などに依存する）。

$S_i \subset P'_i$ の場合、現時点のネットワークが再生産可能なのに加え、反応（もしくは外部からの供給）によって新たな分子種が加わりうる。

さて、ここで分子の数が無限大（連続極限）であれば、起こりうる反応は全て起こり、その基質・生成物ともに（分子種としては）全て残るため、$S_{i+1} = S_i \cup P'_i$ として時間を進めることができる

[8] 1 世代の間に実際に起こった反応の種類を全て並べ、その中に含まれるループ構造を数え上げている。以下同じ。

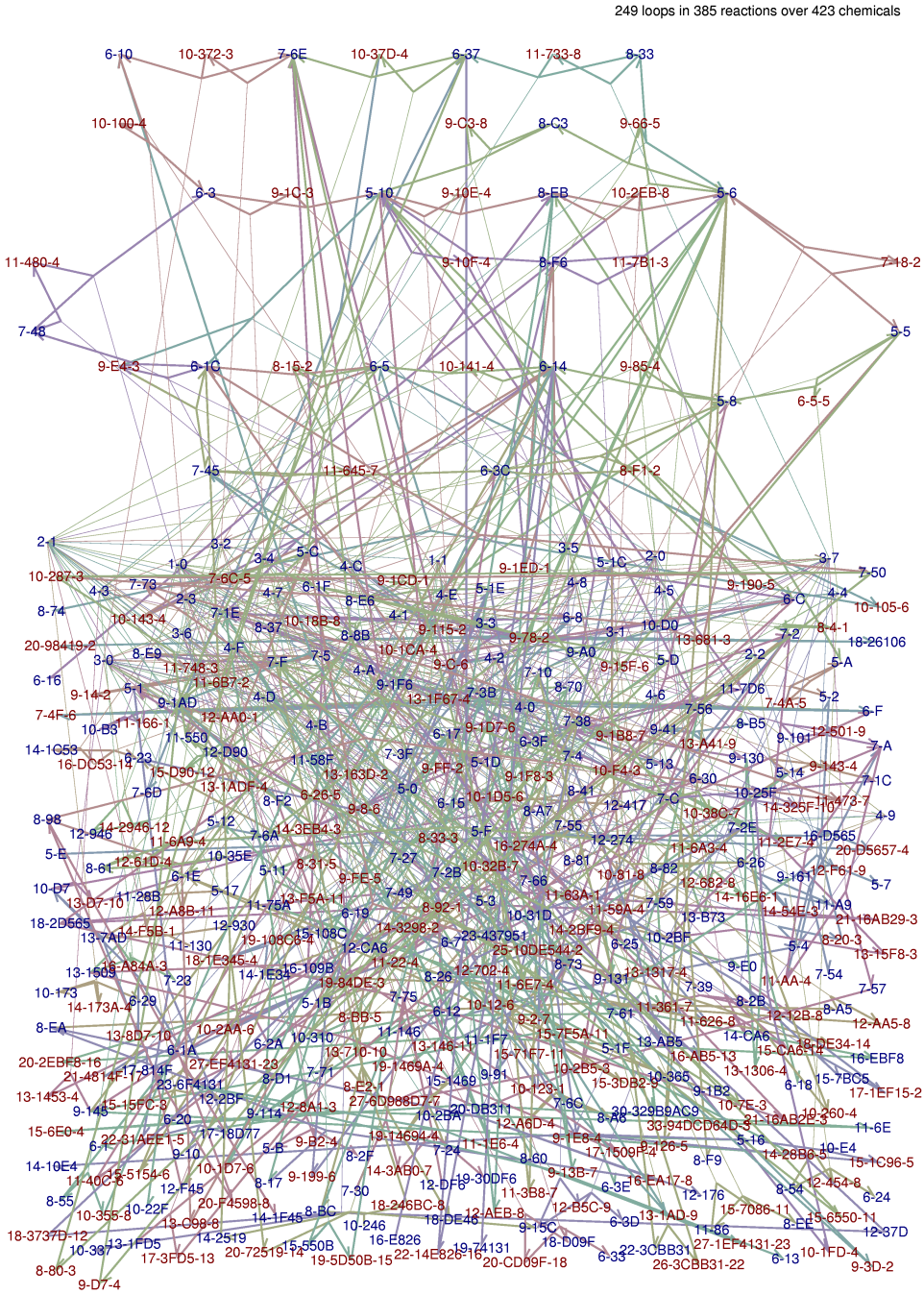


図 7.1: 冗長度の高いネットワークの例：冗長度（再生産可能ループの数）が 9（同条件の 5000 サンプルの中で最多）のもの（図 7.2 参照）。図中の文字列は各成分に対応する（赤字は中間体。初めの数値がビット列の長さ）。その間の矢印が（実際に起こった）反応を示している。再生産可能ループに寄生して増える成分や、副産物として生成される成分も、数多く見られる（図の上部と下部とをつなぐ太線の矢印がそれを表している）。$p_r = 0.03$, $r = 16$, $D = 1.0$, $M_{div} = 65536$, $l_D = 4$。

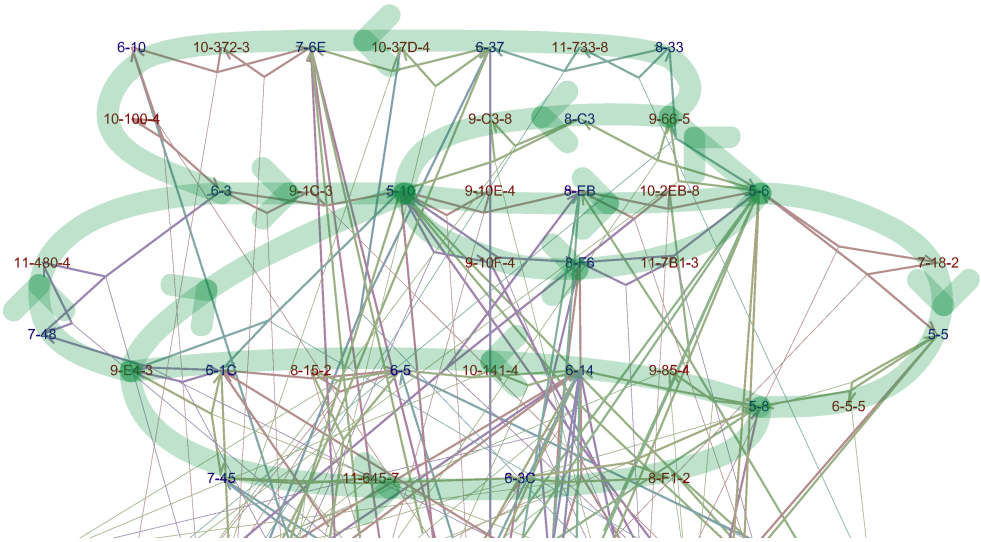


図 7.2: 冗長度の高いネットワークの例：図 7.1 の再生産可能ループの説明図。この図の 38 成分で、冗長度 9 の再生産可能ループをなしている。太線の矢印が、反応の流れ（次の反応の基質もしくは触媒となる関係）を表している。反応が矢印のループに沿って 1 周すると、そのループに必要な成分が 1 分子ずつ生成される。この中のどこかの部分が壊れても（成分が失われても）、その成分を再生成する経路が（別の部分に）ある場合も多い。またそれが不可能な場合でも、閉じたループが 1 つでも残れば、その部分だけで増殖を続けることができる。障害に対する安定度が非常に高い。

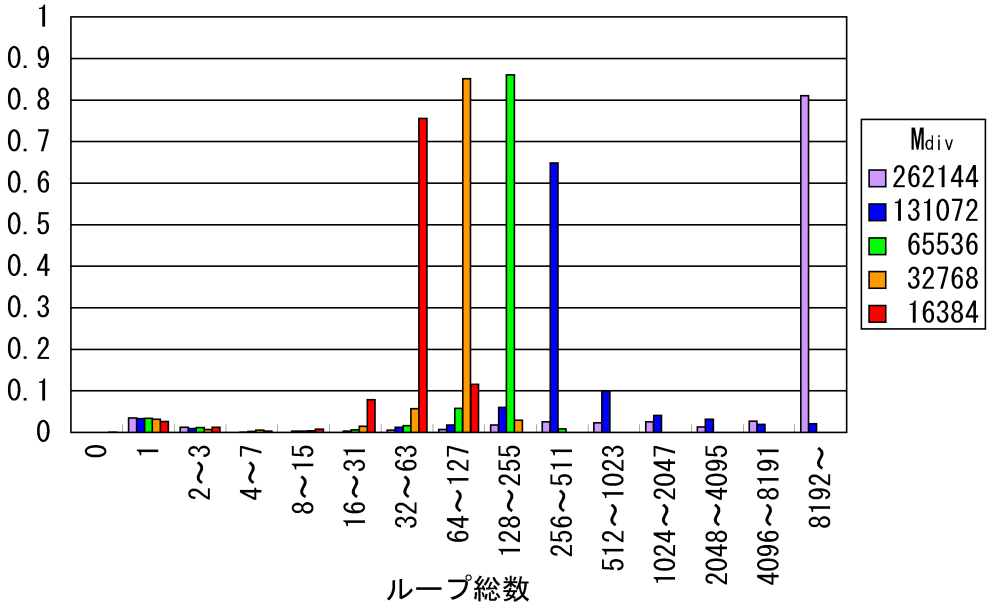


図 7.3: ループ総数の分布：50 回分裂後の世代での（実際に機能した）反応ループの総数。分裂閾値 $M_{div}$ が大きくなると、分布がループの多い側に急激にシフトする。$M_{div} = 262144$ の時には、ループ総数が $10^5$ を超えるものも見られる。$p_r = 0.03$, $r = 16$, $D = 1.0$, $l_D = 4$。

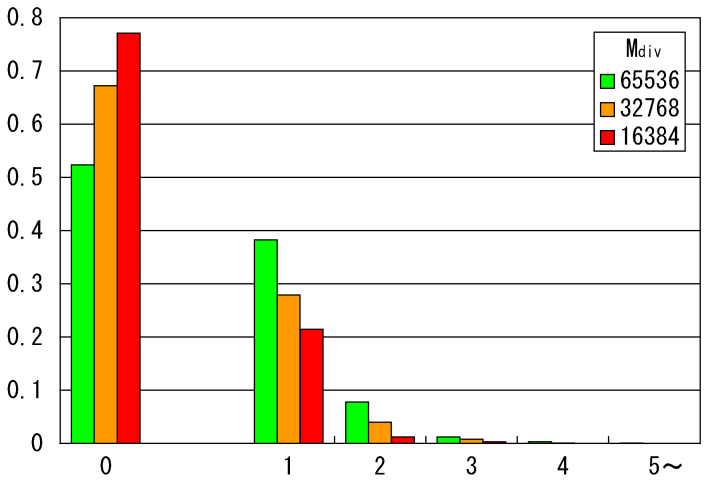


図 7.4: 再生産可能ループの数（冗長度）の分布：50 回分裂後の世代。分裂閾値 $M_{div}$ が大きくなると、再生産可能ループを 1 つ以上含むものの比率が高くなる。より多数の再生産可能ループを含む（冗長性のある）ものの比率も上昇している。$p_r = 0.03$, $r = 16$, $D = 1.0$, $l_D = 4$。

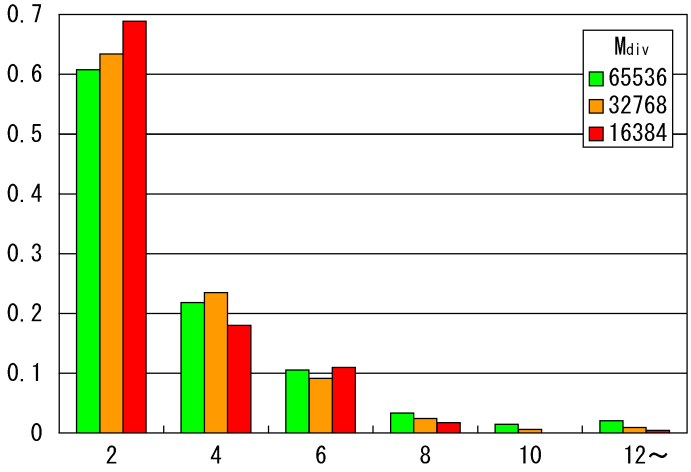


図 7.5: 最短再生産可能ループ長の分布：1 本以上の再生産可能ループを持つものの中での比率。50 回分裂後の世代。分裂閾値 $M_{div}$ が大きい時の方が、やや長くなりやすい傾向にある。$p_r = 0.03$, $r = 16$, $D = 1.0$, $l_D = 4$。

(再生産可能でなくても残り続ける)。ある $m$ で $P'_m = S_m$ となったとすれば、$S_m, R_m$ が到達しうる反応ネットワーク全体ということになる。この、到達しうる反応ネットワークは、反応確率がある程度以上高ければ、一般に非常に広くなる。

ところが、分子数が有限な場合、到達しうる反応ネットワークの全体が実際に機能するとは限らない。先にも述べた通り、個々の成分の生成・消滅は確率的であり、常に全ての成分が存在するとは限らない。また、細胞（反応容器）の分裂の際、分子数の少ない成分は、娘細胞の一方で完全に失われることも多い。当然のことながら成分数は分子の総数を超えられないので[9]、到達しうる反応ネットワークに含まれる成分数が分子の総数よりも大きい場合、実際にはその一部分しか機能していない状態となる。どの部分が機能しているかは、反応や細胞分裂によって確率的に切り替わってゆく可能性がある。

反応ネットワーク全体の中に、再生産可能な部分ネットワークが複数個含まれる場合、それらのうちどれが実際に機能しどれが機能していないかによって状態を分けることができる。最も簡単なのは自己触媒分子が複数種含まれる場合である。どの自己触媒分子が存在するかによって状態を考えることができる。

この時、これらの部分ネットワークの間をつなぐ反応経路が全くなければ、各部分ネットワークは独立に動くことになる。それらの間には、基質分子の競合という形でしか相互作用が働かない。いずれかの部分ネットワークが破壊されても、他のネットワークとは無関係である。

部分ネットワークの間をつなぐ反応経路がある場合、すなわち、ある部分ネットワークから延びている反応経路によって別の部分ネットワークに含まれる成分が生成されるような場合には、その経路を介して部分ネットワークの間に相互作用が起こる[10]。ある部分ネットワークが破壊された時に、別の部分ネットワークがそれを修復するような反応が起こる場合もある。

例えば、複数種の自己触媒分子からなるネットワークの場合を考える。それらの間に反応経路がなければ、いったん失われた自己触媒分子は失われたままとなる。ところが、ある自己触媒分子が副反応として別の反応を起こすことができて、そこから延びている反応経路が失われた触媒分子を生成できるような場合には、いったん失われた触媒分子が復活しうる。

このような反応経路は、まれにしか起こらない反応を多数回含むことも多く、自己触媒的な生成よりは非常に遅いものとなりがちである[11]。ひとたび 1 分子でも生成されれば、後は自己触媒的に増えてゆくことができるため、スイッチ的な挙動を示す。

これを連続極限で考えると、まれにしか起こらないような反応でも連続的に（ゆっくりとは）機能し続ける[12]。それらをつないだ反応経路全体も連続的に機能し続けることになる。失われた自己触媒分子の濃度は連続的に増加してゆくのみであり、状態の（不連続な）遷移は観測されない。

## 7.5 系の大きさに依存したネットワーク構造の変化

これまで述べたように、到達しうる反応ネットワーク全体の中でどの部分が実際に機能するかには、容器内の総分子数が影響を与えている。全体としては同じ反応ネットワークであっても、分子が少ない時には、実際に機能する部分は小さくなると期待される。一方で、分子数が少ない（系が

[9]実際には、外から与えられる成分や、他の反応によって消費されない（反応経路の末端に位置する）成分などでは、分子数が多くなりがちなので、成分数は総分子数よりもかなり少ない。
[10]反応経路がこれらの部分ネットワークに含まれている必要はない。他の部分に含まれる成分を利用しても良い。
[11]このモデルでは、反応速度定数自体はどれも等しいが、関与する基質が非常に少なければ当然に反応は遅くなる。
[12]連続極限では自己触媒分子が完全に失われることはないが、ここでは強制的に濃度 0 にする操作を行ったとする。

小さい）時には、分子 1 個の影響（離散的な効果）が相対的に大きくなる。

このモデルでは、分裂閾値 $M_{div}$ を変えることによって、系内の分子の総数をコントロールすることができる。その時、実際に機能しているネットワークの性質を考える。これまでの議論と同様、触媒反応のループに注目する。

まず、$M_{div}$ を変えた時のループ総数の変化を、図 7.3 に示す。$M_{div}$ が大きい時には、同時に多くの成分が存在できる。従って、より多くの反応ループを含むようになるのは不思議ではない。$M_{div}$ が小さい時には、ループ総数は比較的狭い範囲に集中する傾向にある（図 7.3 では 2 倍ごとに区間を区切ってあるが、ピークの 1 区間に殆どが集中する）。$M_{div}$ が大きくなると、ある値（今の場合で $10^5$ 程度）から、非常に多くのループを含むものが急増し、分布の裾も広くなる[13]。

一方で、1 本のループしか存在しないようなネットワークの比率は、$M_{div}$ が大きくなっても減少しない。殆どの場合、1 種類の自己触媒分子のみが全体を占めている[14]。

ループの総数の多い場合でも、その中に含まれる再生産可能ループは少数であることが多い。再生産可能な部分ネットワークが存在せず（1 世代内で再生産できていない）雑多な反応を組み合わせて成長しているようなものも多い。その意味では、ループの総数が増えても、再生産可能ループ自体の冗長性には必ずしも貢献していないと考えられる。

対象を再生産可能ループに限り、その冗長度の変化を示したものが、図 7.4 である[15]。$M_{div}$ が大きくなると、増殖可能な（再生産可能ループを 1 つ以上含む）ものの比率が高くなる。1 つ以上含むものの中で、より多数個含むものの比率もやや高くなっており、冗長度が若干上昇していると言える。

一方で、$M_{div}$ が大きい時には、再生産可能ループは長くなる傾向にある。最短のものの長さの分布を、図 7.5 に示す。長さ 8 以上の長いループを持つものの比率は、$M_{div}$ が大きいほど上昇している。$M_{div}$ が小さい時には、同時に存在できる成分数が少なくなり、また分子数の確率的なゆらぎも大きくなる。そのため、多くの（不可欠な）成分を含むループは安定に存在し続けられないと考えられる。

## 7.6 環境の変化に対するネットワーク構造の変化

それでは、環境条件を変えた場合には、（実効的な）反応ネットワークはどのような応答を見せるだろうか。

この場合も、可能な反応ネットワーク全体は、1 回のシミュレーション全体を通じて変化しない。実効的なネットワーク構造（実際に起こった反応からなるネットワーク）は、反応の過程を通じて、自発的に選ばれてきたものである。その変化を見ることで、環境に対する反応ネットワークの適応性について考える。

[13] このような場合、含まれる全てのループを探索するには非常に長い時間を要するため、全サンプルで行うのは困難である。図 7.3 の $M_{div} = 262144$ の条件で 10 サンプルを調査したところ、4 サンプルでループ総数が $10^5$ を超えていた。

[14] 連続極限を考えると、他の成分も存在し続けられることになる。その中に問題の自己触媒分子に寄生して増えるようなネットワークが含まれることも期待される。そのため、$M_{div}$ が非常に大きい場合には、1 種類の自己触媒分子のみからなるような系の比率は低下すると予想される。

[15] ループの総数が爆発的に増加する $M_{div} > 10^5$ の場合についても示したいところだが、全ての構造を網羅することが困難となるため断念せざるを得なかった。いくつかのネットワークで見た限りでだが、ループ総数が $10^4$ を超えるようなものでは、むしろきちんと再生産できていない（再生産可能ループが含まれない）場合が多いという印象を受ける。

### 7.6.1 成分の供給を変えた場合

まず、単純に、外部からの成分（低分子）の供給を変えた場合を考える。これまでと同様、$l_D = 4$ とする。供給される低分子は 30 種類である。

ここでは、供給される成分でのビット ‘0’ と ‘1’ の出現確率を変化させる。ビット ‘0’ の比率を $p_0$、‘1’ の比率を $p_1 \equiv 1 - p_0$ と定める。長さの分布は、これまでと変えない。ある分子種が外部から供給される分子全体に占める比率は、その長さ $l$ と含まれるビット ‘0’ の個数 $n$ を用いて、$p_0^n(1-p_0)^{l-n}/l_D$ と表される（$1 \leq l \leq l_D, 0 \leq n \leq l$）。

組成が偏っている（$p_0$ が 0 や 1 に近い）場合、供給量が少なく利用しにくい成分が生ずることから、反応ネットワークの選択にも影響すると予想される。また、組成が途中で変化する場合には、それに適応する必要からも、ネットワークに変化が生ずることが期待される。

そこで、供給される成分の組成が偏ったまま固定されている場合と、途中で変化する場合とを考える。以下では、‘0’ と ‘1’ の比率を 1 : 9, 9 : 1 とした場合（$p_0 = 0.1, 0.9$ の場合）と、その 2 つを 5 世代ごとに入れ替えた（‘0’ と ‘1’ の比率を逆転させた）場合とを考え[16]、比率が 1 : 1（$p_0 = 0.5$）で変化しない場合と比較する。50 回目の分裂後の世代（組成が変化する場合、10 回目の変化の直後の世代に相当）で、これまでと同様に、実効的なネットワークの構造を解析した。

この時のループ総数の分布を、図 7.6 に示す。成分供給が偏っている場合には、数が少ない側に大きくシフトしている。ループ総数の平均値は、偏った組成で固定した場合で 21.0、変化がある場合で 29.6 と、1 : 1 で変化しない場合（165.8）の 1/5 未満にまで減少している。

一方で、1 本のループしか持たないものの比率は、成分供給が偏っている場合、特に組成が変化する場合に、むしろ低下している。1 本のループしか持たないものは、その大半が 1 種類の自己触媒分子のみからなるネットワークである。自己触媒分子が自己増殖のために用いる分子種の組み合わせは、大抵は 1 種類のみである[17]。そのため、成長のために用いる低分子の種類は自己触媒分子によって決まっている。1 種類の自己触媒分子しか持たなければ、成長に用いる低分子の比率を変えることができない[18]。それゆえ、供給される成分が偏っている場合には成長しにくいことが多いと考えられる。成分の供給が変化する場合には、どちらの環境でも成長できなければならないので、条件が更に厳しくなる。

なお、今の場合、細胞間の競争などは存在しないため、成長の遅い（効率的に成長できない）ネットワークであっても積極的に排除されることはない。自己触媒分子 1 種類のみからなるネットワークが選択されにくくなったのは、自己触媒分子が成長しにくいために、他の分子種を駆逐するのが防がれているため、という見方をすべきであろう。

同時に、再生産可能なネットワーク構造にも変化が見られる。再生産可能ループの数（冗長度）の分布を図 7.7 に示す。成分供給が偏っている場合には、再生産可能ループを持たない（1 世代内で再生産できていない）ものの比率が上昇しており、再生産が困難になっていることがうかがえる。実際、全試行のうち約 30 %（偏った組成で固定した場合）、約 11 %（変化する場合）が、制限時間

[16] 開始時に $p_0 = 0.1$ の場合と $p_0 = 0.9$ の場合がある。以下では、固定した場合、変化する場合ともに、同一の反応ネットワークに対して両方の初期条件でシミュレーションを行い、あわせて集計している（100 種類の反応ネットワークに対して、2 つの初期条件、各 10 回の試行を行っている。試行総数は 2000 である）。

[17] 2 種類以上の反応経路がある場合には、2 本以上のループとして数えられることになるため、1 本のループしか持たないものには含まれない。ところで、自己触媒分子の場合、2 種類以上の反応経路があったとしても、最終的な生成物がその自己触媒分子自身であるため、必要とするビット ‘0’ と ‘1’ の比率は決まっている。そのため、ここで考えているような成分供給の変化に対する適応性はあまり向上しない。

[18] 図 7.7 で、成分供給の偏りがある場合に、再生産可能ループが 1 本のみの（冗長性がない）ネットワークの比率が上がっているが、これは矛盾しない。再生産可能なループが 1 本のみであっても、それに寄生して増えるネットワークは多数の成分と反応を含みうる。そのため、どの部分が実際に利用されるかは、成分供給の変化に対応して変化しうる。

$2 \times 10^9$ 内に 50 回の分裂に到達しないか、途中で死亡（低分子以外の分子が存在しなくなる）している（1 : 1 で変化しない場合には 1000 サンプル全てで 50 回の分裂に達した）。再生産可能な（冗長度 1 以上の）ネットワークを持つものの中でも、冗長性のある（冗長度 2 以上の）再生産可能ネットワークを持つものの比率は大幅に低下する。

この時の最短再生産可能ループ長の分布を図 7.8 に示す。組成が偏ったまま固定されている場合には、大きな変化はない。ところが、組成が変化する場合には、最短長 2（自己触媒分子を持つ）のネットワークの比率が上昇し、6 以上のものは殆ど見られなくなっている。長い反応経路に依存した再生産では、一般に多くの成分を必要とする。成分の供給が変化する場合、それらの全てが常に潤沢に供給されるとは考えにくい。そのために、長い反応ループに依存して増えるものの比率が低下していると考えられる。ここまでの結果と合わせると、1 種類の自己触媒分子とそれに寄生するもの、という形のネットワークが選ばれやすくなっていることになる。

以上のように、供給される成分が偏っている場合には、ループ総数、再生産可能ループの数ともに少ない、単純なネットワークが選択される傾向が現れた。環境が変動する場合には、これに加え、最短再生産可能ループ長が大きいものが見られなくなり、自己触媒分子に依存して再生産するネットワークが選択されやすくなった。自己触媒分子 1 種類のみに寄生する、冗長性の低いネットワークが多くなっていると言える。

### 7.6.2 ネットワークの主要成分に対して攻撃を加えた場合

今度は、反応ネットワークの中の特定の成分を狙って攻撃を加えた場合を考える。特定の成分を破壊するような物質が加えられた場合や、特定の成分を消費する寄生者がネットワークに加わった場合に相当する。

攻撃される成分の選び方はいくつも考えられるが、ここでは単純に、存在する量が多いものほど攻撃を受けやすいとする[19]。各成分が選ばれる確率は、その時点での成分の存在量（分子数）に比例する。但し、外部から与えられる低分子は対象外とする（低分子以外から必ず 1 種類を選ぶ）。

攻撃は一定の間隔 $\tau$ でなされ、次の攻撃まで効果が残るものとする。具体的には、上のようにして選ばれた成分 $X_d$ に対して、直ちに（反応速度 $\infty$ で全ての分子が）$X_d \to \phi$(消滅）とする。次の攻撃までの間、$X_d$ 分子が新たに生成した場合にも、同様に消滅するものとする。一般に、攻撃間隔 $\tau$ が短いほど、攻撃の程度が強くなる（成長しにくくなる）。以下では、攻撃間隔 $\tau = 32768$ の場合と 16384 の場合について結果を示す[20]。先ほどまでと同様、50 回分裂後の世代で、実効的な反応ネットワークの構造を解析した。

この時の、ループ総数の分布を、図 7.9 に示す。攻撃を加えた時には、ループ総数が 100 未満であるようなネットワークは殆ど見られなくなる。1 本の自己触媒分子のみからなるネットワークは全く見られない。少数種の成分にのみ依存するようなネットワークは、その成分に対する攻撃による影響を受けやすい。特に、自己触媒分子のみからなるネットワークでは、自己触媒分子自身の存

[19] この種の議論では、結合の次数（その成分が関与する反応の数）が多いものほど攻撃を受けやすいとするのも一般的である（スケールフリーネットワークは、ランダムな故障には強いが、ハブ（次数が高い節点）に対する選択的な攻撃には弱い [1]、などといった議論）。このネットワークの場合、可能な反応ネットワーク全体の中での反応次数を考えることには、ほとんど意味がない。その瞬間に存在する成分で可能な反応に絞って次数を考えることには意味があるが、次数の高い節点が（スケールフリーネットワークのように）意味を持っているかどうかには疑問もある。そのため、ここでは単純に存在量に注目した。

[20] $\tau$ をこれより小さくすると急激に増殖が困難になるようである。$\tau = 8192$ では、制限時間内に 50 回の分裂に達したのは 1000 回の試行中 2 回のみであった。

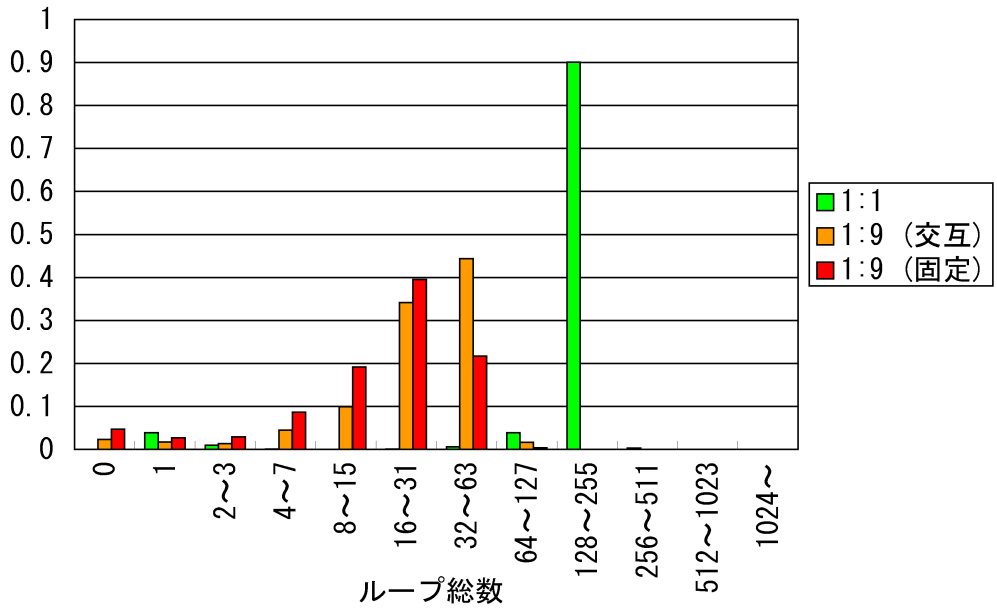


図 7.6: 成分供給を変化させた時の、ループ総数の分布：50 回分裂後の世代での（実際に機能した）反応ループの総数。$p_r = 0.03$, $r = 16$, $D = 1.0$, $l_D = 4$。初期分子数は 1024。図中、1:1 と記したのが成分の偏りがない（$p_0 = 0.5$）場合、1:9（交互）が環境が変化する（$p_0 = 0.1$ と $p_0 = 0.9$ を 5 世代ごとに入れ替えた）場合、1:9（固定）が偏った組成（$p_0 = 0.1$ もしくは $p_0 = 0.9$）で固定した場合である。サンプル数は、1:1 の場合で 1000、1:9（交互）の場合で 1777、1:9（固定）の場合で 1391 である。1:9（交互）や 1:9（固定）の場合、試行回数は 2000 だが、残りのサンプルは制限時間内に 50 回の分裂に到達しなかったか死亡した。図 7.7・図 7.8 でも同様である。ループ総数の平均値は、1:1 の場合で 165.8、1:9（交互）の場合で 29.6、1:9（固定）の場合で 21.0 であり、供給される成分が偏っている場合には明らかな減少がみられる。一方で、1 本のループしか持たないものは、1:1 の場合の方がむしろ多い。1 種類の自己触媒分子のみからなるネットワークは、偏った成分供給に対応しにくい（成長のために用いる低分子の比率が自己触媒分子によって決まっており変えられない）ためと考えられる。

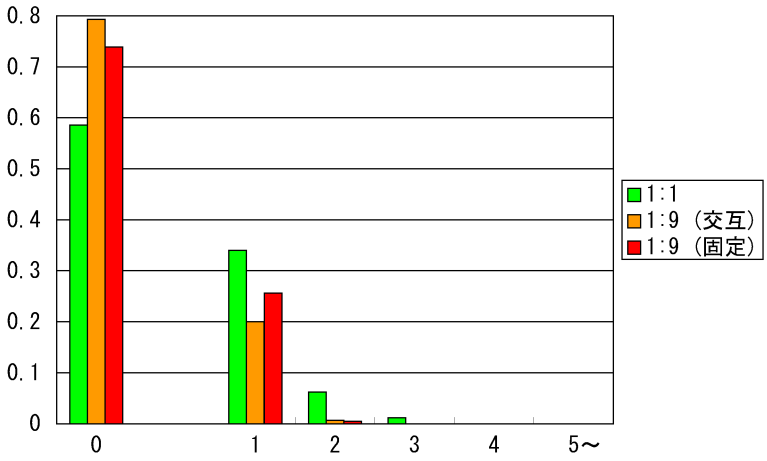


図 7.7: 成分供給を変化させた時の、再生産可能ループの数（冗長度）の分布：50 回分裂後の世代。シミュレーションの条件などは図 7.6 と同様。供給される成分に偏りがある場合には、再生産可能ループを持たない（1 世代内で再生産できていない）ものが増えている。このような場合には、うまく成長できないものも多い。1:1 の場合にはこれらの試行全てで 50 回の分裂に達したのに対し、1:9（交互）で約 11 %、1:9（固定）で約 30 %が、（制限時間内に）50 回の分裂に到達しなかった。成分供給の偏りがある場合には、（1 本以上を持つもののうちで）2 本以上の再生産可能ループを持つ（冗長性のある）ものの比率も、明らかに低下している。

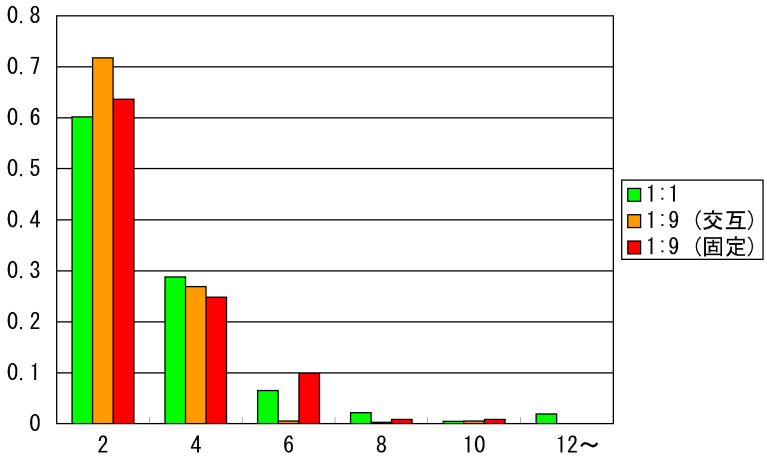


図 7.8: 成分供給を変化させた時の、最短再生産可能ループ長の分布：1 本以上の再生産可能ループを持つものの中での比率。50 回分裂後の世代。シミュレーションの条件などは図 7.6 と同様。1:9（固定）の場合のように、成分供給が偏っているだけでは、さほど大きな変化は現れない。環境が変化する 1:9（交互）の場合には、ループが短くなる傾向にある。最短長 2（自己触媒分子）のものが多く、6 以上のものの比率は大幅に低下する。図 7.7 とから、この場合、1 種類の自己触媒分子のみに依存して再生産するものが多くなっていると言える。

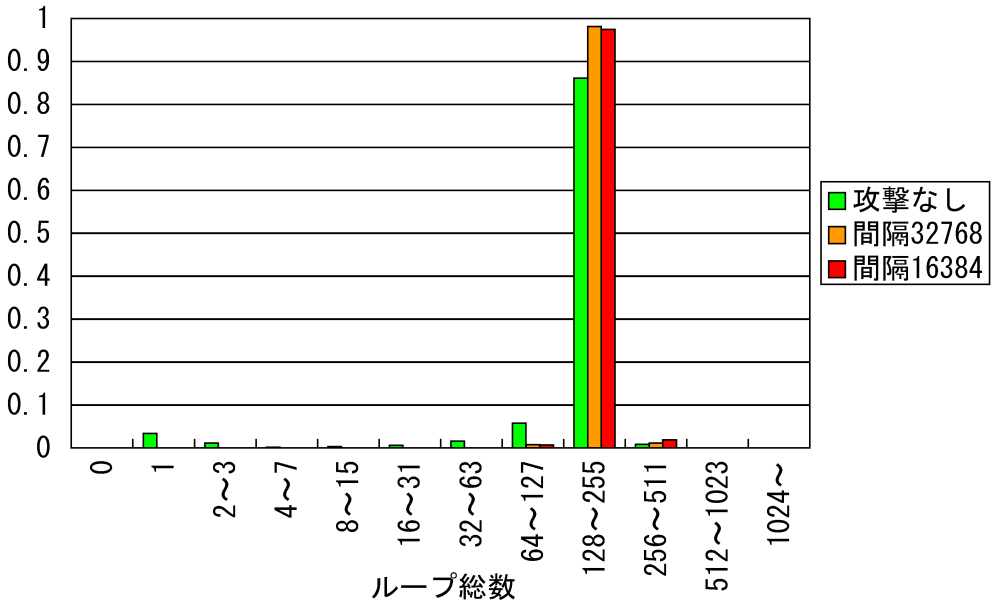


図 7.9: 主成分に攻撃を加えた時の、ループ総数の分布：50 回分裂後の世代での（実際に機能した）反応ループの総数。$p_r = 0.03$, $r = 16$, $D = 1.0$, $l_D = 4$。初期分子数は 256。サンプル数は、攻撃なしの場合が 5000、攻撃間隔 32768 の場合で 997（試行回数は 1000）、攻撃間隔 16384 の場合で 743（試行回数は 1000）である。攻撃を加えた場合には、殆どのサンプルがループ総数 128～255 の区間に集中している。平均値は、164.4（攻撃なし）、186.0（攻撃間隔 32768）、194.7（攻撃間隔 16384）と、さほど大きな変化はないが、総数の少ない側の分布には変化が見られる。攻撃を加えた場合、ループ総数が 100 未満であるような単純なネットワークは殆ど見られない（1740 サンプル中 1 サンプルのみ）。単純なネットワーク、特に自己触媒分子にのみ依存するようなネットワークは、その成分に対する攻撃が加わると成長できなくなるためと考えられる。

在量が増加することによって成長するため、その自己触媒分子が攻撃される確率も高くなる。そのため、多くの成分を含み、多数の反応ループを持つようなネットワークが選択されやすくなったと考えられる。

一方で、極端にループ総数が多くなることはない。分子や反応の種類に、総分子数による制約があるためと考えられる。ループ総数の平均値はやや増加する程度である。

この場合には、ループの総数が増加するだけでなく、ネットワークの冗長度も上昇している。再生産可能ループの数（冗長度）の分布を図 7.10 に示す。２本以上の再生産可能ループを持つネットワークの比率が明らかに上昇している。なお、成分供給を変えた場合と違い、最短再生産可能ループ長の分布（図 7.11）には大きな変化は現れていない。

このように、主要成分に対して攻撃を加えた場合には、攻撃の影響を避けるため、より冗長度の高い複雑なネットワークが選択されやすくなる。

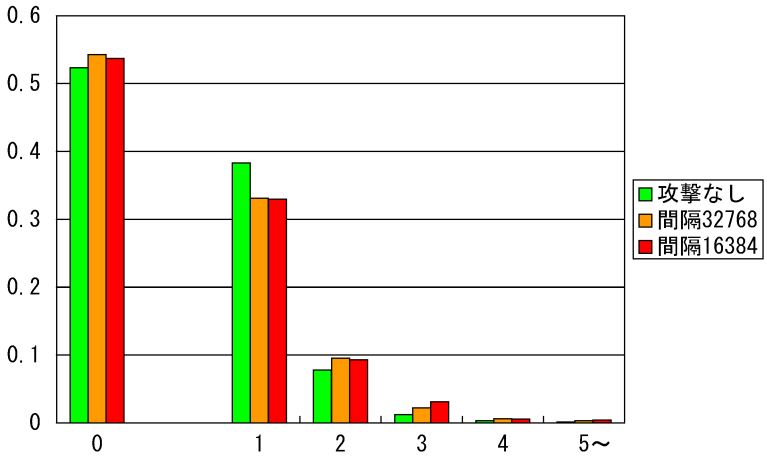


図 7.10: 主成分に攻撃を加えた時の、再生産可能ループの数（冗長度）の分布：50 回分裂後の世代。シミュレーションの条件などは図 7.9 と同様。攻撃を加えた場合には、冗長性のある（再生産可能ループが 2 本以上の）ネットワークの比率が上昇している。

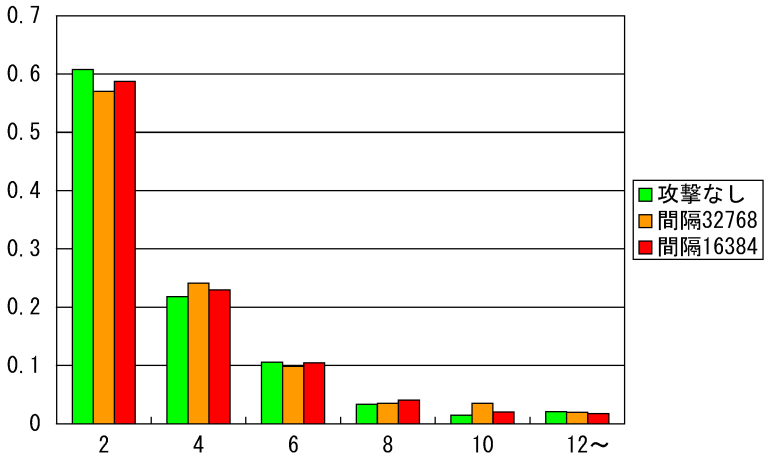


図 7.11: 主成分に攻撃を加えた時の、最短再生産可能ループ長の分布：1 本以上の再生産可能ループを持つものの中での比率。50 回分裂後の世代。シミュレーションの条件などは図 7.9 と同様。攻撃を加えた場合、最短長 2（自己触媒分子）の比率がやや下がっているが、明らかな違いとまでは言えない（成分の供給を変えた場合のような違いは見られない）。

### 7.6.3　操作に対する応答とネットワークのスイッチ

この節では、外部からの成分供給の変化や、反応ネットワークへの攻撃に対して、反応ネットワークの（実効的な）構造がどのように変化するか調べた。どちらも、加えられた操作に適応して、実効的なネットワーク構造を変化させていた。

先ほども述べた通り、細胞間の競争が存在しないため、非効率的な反応ネットワークであっても、成長（再生産）が遅いという理由で排除されることはない。これまで見てきたようなネットワークの変化は、環境変化により、特定の成分のみが増殖するのが防がれるために多様性が保たれたり、特定の反応パスが失われやすくなるためにネットワークが単純化したり、といった変化によっている。上の２つの場合で見られたように、一般に、ネットワークの構造を単純化させる操作と複雑化させる操作の両方が可能である。

ところで、ネットワーク構造の変化が確率的・非連続的であることには、分子の離散性が強く関わっている。一方で、ある時にはスイッチとして働いている成分であっても、それが常に少数であるとは限らない。同じ成分が、ある時には連続的な変数として振舞い、ある時にはデジタルな（２状態的な）スイッチとして振舞うこともある。初めから２値的な要素のネットワークを考えるのとは、この点において異なる。

## 7.7　まとめ

この章では、多成分からなる触媒反応ネットワークのモデルを用いて、分子の離散性が反応ネットワークの構造に影響を及ぼす可能性を考えた。総分子数を変えると、分子の離散性の程度が変化するが、それによってネットワーク構造の複雑さに変化が現れた。また、外部からの成分供給の変化や主要成分に対する攻撃など、環境を変えた場合にも、それに対応してネットワークの構造が変化するのが観察された。

多成分のネットワークと分子の離散性の関係については、検討すべきことが数多く残されているように思われる。現時点では、以上のような簡単な議論にとどまっている。

ネットワークの性質を初めから与えたり、決められた法則で結合を加えてネットワークを作ったりするのでなく、ダイナミクスの結果として生じてくるものとして、ネットワークとその性質を考えたい[21]。前章から述べている通り、分子の離散性は、可能なネットワークを切り離してゆくことによってネットワークを変化させる効果を持っている。これがネットワークの諸性質に及ぼす影響について、より一般的な形で議論を進めることが、今後の課題となってくるだろう。

[21] ネットワークの静的な性質に関しては、近年、スケールフリーネットワークに関する一連の研究（[1, 29] ほか多数）をはじめ、多くの研究がなされているが。

# 第8章　まとめと議論

## 8.1　前章までのまとめ

本論文では、分子の離散性が反応系に及ぼす影響について議論してきた。

第2・3章では、簡単な自己触媒系を用いて、分子の個数の離散性がもたらす状態遷移について考えた。第2章では、よく攪拌された自己触媒系で、分子数の離散性に注目した。いずれかの成分の分子数が0に達する（絶滅する）ことによって、連続極限では存在しない新しい状態（スイッチング状態）が現れることを示した。系の大きさを変えることにより、この状態への明確な遷移が観測された。第3章では、系にもともと非対称性がある場合に、この離散性による状態遷移が、長時間平均濃度という系のマクロな性質にも影響を及ぼすことを示した。

ここで議論したのは、ごく簡単な自己触媒系（自己触媒ループ）についてのものだった。もちろん、分子の離散性がもたらす状態遷移は、このモデルに限ったものではない。

第4・5章では、空間の中での分子の離散性の影響を考えた。反応拡散系では、分子の数の離散性のみでなく、その空間配置の離散性（分子が有限の間隔を空けて存在していること）もまた、新たな効果をもたらす。

第4章では、分子の空間配置の離散性が成分の局在を生ずる可能性を議論した。それによって反応が（一様分布の場合よりも）加速され、系の定常状態に変化が生ずることを示した。第5章では、分子の離散性がパターン生成にも影響を及ぼす可能性について議論した。第4章で議論したような定常状態の変化と、分子が実際に拡散している範囲が（分子の離散性のために）有限の範囲に制限されていることとが、反応拡散方程式（偏微分方程式）で考えた場合には現れないようなパターンを生ずる可能性を示した。

第6・7章では、反応がネットワークを成している場合に、分子数の離散性が、そのネットワーク構造にどのような影響をもたらすかを考えた。

第6章では、少数個の分子が反応ネットワークのダイナミクスを切り替えるスイッチとして働く可能性について論じた。これも、分子数の離散性によっている。第2・3章と同様、分子数0と1との間の離散性が、状態を大きく変化させるために重要な意味を持っていた。第7章では、酵素反応のネットワークを意識した複雑な反応ネットワークで、ネットワークの構造形成（構造選択）に分子数の離散性がどのような影響を及ぼしているか考えた。この章の内容は、現在進行中の試みでもあり、その原理を明確に提示できるまでには至っていないが、系の大きさや環境の変化に伴ってネットワークの構造が変化すること、その変化に分子数の離散性が関与していることを示した。

さて、ここまでの議論は、反応系の詳細によっておらず、条件を満たせば反応系一般において成り立つと期待される。微量の（分子の少ない）成分を含む系、もしくは、成分の拡散が遅く、濃度の非常に低い成分を含むような反応拡散系では、分子の離散性の効果が現れる可能性がある。

第2章より論じてきたように、分子の離散性による状態遷移は、反応のタイムスケールと比較して分子の流入や拡散のタイムスケールが非常に長い（遅い）場合に顕在化しやすい。また、反応拡散系を考えた場合、異なるタイムスケールの混在がパターン生成へも影響を及ぼすことが期待され

る。本論文では、空間を考えた場合（第 4・5 章）と複雑な反応ネットワークを考えた場合（第 6・7 章）とを別々に議論してきた。だが、この観点から考えるならば、空間を考えた場合にこそ、異なるタイムスケールの混在する複雑な反応ネットワークが興味深い結果をもたらすのではないかとも期待される。現時点では数値計算の（理論的にではなく技術的・時間的なものだが）困難さを伴うが、考える必要があるだろう。

## 8.2 生物との関連

初めにも述べたが、生物では、反応系を構成する成分が非常に多いこと、その一部は非常に低い濃度で作用していること、自己触媒反応のように変化を増幅する機構が備わっていることなどから、これまで議論したような効果が系の振舞いに何らかの影響を及ぼしている可能性が高いと期待される。

ここでは、分子の離散性が、生物にどのような影響を及ぼす可能性があるか考えてみたい。

まず、シグナル伝達のように、増幅機構を含み、かつそれに関与する分子の個数が必ずしも多くないような過程では、好むと好まざるとに関わらず、分子の離散性が系の振舞いに影響を与えると予想される[1]。

実際、関与する成分の分子が非常に少ない場合について、ゆらぎに対するシグナル伝達の安定性とその限界を議論した研究もいくつかある（文献 [7] など）。ゆらぎの影響を考える際には、それを連続的なノイズとして取り扱うことが多い。だが、関与するいずれかの成分で分子が 1 個のオーダーにまで減少することがあるならば、本論文での議論のように、分子の離散性そのものが問題となってくる。あるいは、分子がそこまで少なくならなくても、濃度がある程度低く、かつ拡散が遅ければ、やはり分子の離散性が問題となりうる。

一方で、分子の離散性を積極的に利用していることも考えられる。

第 2 章のスイッチング状態や、第 6 章のネットワークのスイッチに見られるように、分子数の離散性により連続極限では見られない新しい状態が生じ、それらの状態間を少数個の分子によって遷移する可能性がある。これは、連続的な状態変化をいくつかの離散的な状態間の遷移に変換する装置と見ることもできる。第 3 章では、外界（物質浴）での濃度の違いが、1-3 rich 状態と 2-4 rich 状態の滞在時間に、増幅された形で変換されていた。連続的な変化を単純に 2 値的な変化に変換する、あるいはパルスの頻度など時間的パターンに変換する機構として働くこともできるだろう[2]。

第 5 章で考えた、パターン生成への分子の離散性の影響は、生物のいわゆる形態形成には関与していないかも知れない。だが、生体膜のように、様々なスケールの構造を含み、拡散が制限されているような状況では、分子の間隔や分子の拡散範囲と膜内の構造の大きさとの関係が、膜内での反応の様相に影響をもたらす可能性があると考えられる。膜面上の受容体からのシグナル伝達などにも、影響があるかも知れない。

第 7 章では、酵素反応を意識した反応ネットワークと分裂する細胞からなるモデルを考えた。これは、生物に見られる化学的な情報処理の起源、特に適応・遺伝・進化といった問題を、反応ネットワークの振舞いとして考えようとする試みの一部である。

金子と四方は、互いに触媒しあう反応ネットワークで、複製される速度が遅く分子数の少ない成分こそが系の振舞いを決定づけるという、少数コントロール理論を提示した [31]。生物との対応で

[1] 増幅機構として働く反応カスケードの例として [40, 41] などがある。また、文献 [6] には、シグナル伝達に関係した様々な形の反応ネットワークの例が挙げられている。

[2] 生物に見られる濃度のスパイク的な振動で、個々のスパイクの生成に分子の離散性が関与しているものもあるようである（文献 [76] なども参照）。

考えれば、このような成分は、遺伝情報に対応する。少数個の分子しか存在しない一方で、よく保存されており、しかもその変化が系全体の振舞いに大きな影響を及ぼしている。

このような、分子の少ない成分が系の振舞いを決定する状態（少数コントロール状態）では、系の振舞いを決定する分子の個数が少ないがゆえに、それが一度に大きく変わることができる。これは、系が進化可能性を持つために重要である。遺伝情報を担う分子の少数性が進化のために重要であることを実験で示したものに、文献 [44] がある。

本論文の第 7 章のモデルでは、少数個のよく保存された分子が系の振舞いを決定する、という状態には必ずしもなっていない[3]。だが、ネットワークの構造を大きく変える際に少数個の分子が関与している、という点では共通している。

遺伝情報の起源、あるいは反応ネットワークとしてみた生物の進化を考える上でも、ネットワークの構造の自発的変化に注目し、そこでの少数個の分子の働きを考えることには意味がありそうである[4]。

## 8.3 反応系以外への応用

表題に掲げたように、本論文では、離散的な分子から構成される化学反応系について議論してきた。だが、化学反応系以外でも、実質的に反応系と似た性質を持つ系で、分子に相当するものやその間の反応に相当する事象がともに離散的な（整数で数えられるような）ものであれば、これまでの議論を応用することが可能であろう。

このようなものとして、まず思い当たるものは生態系である。ここで用いたような確率シミュレーション自体が、もともと、離散化ロトカ・ボルテラ系など生態系を意識したモデルに利用されていたことを考えれば、これは当然であるかも知れない。本研究での、分子種の絶滅や、流入の離散性などに関する議論は、そのまま絶滅と侵入・進化のモデルとして見ることもできる。時田・安冨による、絶滅を導入したレプリケータモデル [70, 71] などとの関連を考えることも必要であろう。

また、この研究の動機からは離れるが、経済の分野でも、反応系の考え方が有用な場合があるように思われる。企業活動のモデルや、いわゆる人工市場などで、エージェントの数の有限性、市場に対する操作の（量的・時間的）離散性がダイナミクスを変化させる可能性を論ずることができるかも知れない[5]。

## 8.4 新たな手法の必要性

本論文は、ほぼ全編が計算機シミュレーションの結果によっている。数学的に厳密に考えることが困難な系の振舞いを考える場合、近年の計算機の進歩もあって、シミュレーションは非常に便利な道具となった。一方で、ここで見られたような現象を数学的に記述する新たな手法が得られない

[3] 金子・四方によるモデルは、複製を触媒しあう関係となっており、反応による成分の消費は含まれていない。成分が失われる（分子数が 0 に達する）のは、細胞分裂に際してである [30, 31, 32]。第 6 章・第 7 章のモデルでは、反応で基質分子が消費されるので、それによって成分が失われることがある。存在する成分が反応によって次々に変化してゆく場合もある。この違いが影響しているかも知れない。

[4] 初めに厳密な遺伝子複製があるのではなく、複雑な反応ネットワーク（代謝系）の中から大まかに複製されるものが現れるという点では、Dyson による生命の起源の理論 [12] とも共通している。相互触媒系モデルで、大まかな自己複製（化学成分の組成の維持）とその変化について考えたものとしては、Segré らの研究 [58] がある。

[5] この分野で確率過程を考える際には（主に金融工学の分野でだが）、有名なブラック・ショールズモデルをはじめ、確率微分方程式もしくはそれに類似した手法が用いられることが多い。操作の離散性が確率微分方程式から外れた振舞いを誘起するかも知れない、というのは考えすぎだろうか。

ものかという思いもある。

連続的な記述が可能な範囲では、（偏）微分方程式系に関する様々な手法がある。本論文中でも、例えば線形安定性解析を用いたりしている。第 2 章のように簡単なモデルでは、シミュレーションを行うまでもなく、振舞いが数学的に明らかな場合もある。

ところが、分子の離散性を考えた場合には、様々な問題が生じてくる。状態変数を離散化し、状態間の遷移を確率的にするという変更を行った途端に、それらの数学的手法の多くがそのままでは利用できなくなる。例えば、定常状態の周りで、1 分子レベルの変化が、定常状態での値よりも大きなレベルのゆらぎを加える、あるいは力学系としての性質が全く異なる状態にまで移動する、といった操作に相当する場合、線形安定性解析はほとんど無力である。

また、反応ネットワークにおいて、成分が絶滅したり、新しい成分が作られたり、といった変化は、事実上、力学系の変数の個数（次元）が変化することに相当する。第 7 章のモデルの場合、空間の全次元（可能な全ての成分数）は $10^{76}$ のオーダーであり、連続極限での実効的な次元（連続極限で到達可能な反応ネットワーク全体の成分数）も極めて大きい。これに対し、分子の離散性を考えた場合には、実効的な次元は比較的少数（1〜$10^3$ のオーダー）に制限され、しかもそれが頻繁に入れ替わる。この点でも、統一的な取り扱いに困難が伴う[6]。

微分方程式の状態変数の離散化という点では、超離散化の手法も連想される。超離散化は、連続的なモデルの特徴を保ったまま離散的なモデル（セル・オートマトン）で表現しようとするものであり、離散的かつ確率的な系の特徴を捉えたいという本研究の方向性とは異なる。だが、ロトカ・ボルテラ系と箱玉系の関係などには、本研究との関連を感じさせる部分もある。セル・オートマトンの時間発展の性質を差分方程式で表現しようとする逆超離散化の手法も研究されており、何らかの示唆が得られることを期待している。

近年、少数個の分子を検出したり、小さな反応系をデザインしたりする技術が急速に進歩した。検出手法としては、蛍光を用いた 1 分子観測や、熱レンズ顕微鏡による濃度計測などがある[7]。反応容器としても、脂質分子のベシクルや、微細加工技術を用いたマイクロリアクターなど、様々なものが利用できるようになった。これにより、分子の離散性の効果の実験的検証も期待できる状況になっている。どのような反応系を用いるかが問題ではあるが、検討する価値はあるだろう。

この分野の研究には、理論そのものの進歩と手法・機材の進歩とが並行してなされてきたという側面がある。本論文で議論したような離散的反応系にも、対応した数理的・実験的手法の必要性が感じられる。これも今後の課題となるだろう。

[6]それゆえに興味深い問題を含んでいることも確かであるが。

[7]熱レンズ顕微鏡に関しては、10nm 程度の単粒子の検出 [45]、100 個程度の非蛍光性分子の検出 [57]、細胞内の少量成分の検出 [24] などの例がある。

# 付 録A　離散的反応系のためのシミュレーション手法

離散的な反応系に対する計算機シミュレーションの手法は、1970 年代より、数多く提案されてきた。ここでは、本研究で用いた方法と、それに関連の深いいくつかの方法について概観する。

## A.1　Direct Simulation（StochSim 法）

このような離散的な系のシミュレーションの方法として、まず、一般的な微分方程式の数値解法と同様に、時間をある刻み幅 $\Delta t$ に区切り、その刻み幅ごとに反応が起こったかどうか判定する方法が挙げられる。一般に StochSim 法などと呼ばれているのがこの方法である[1]。

単位時間当たりの事象 $i$ の発生頻度が $a_i$ であったとする。刻み幅 $\Delta t$ 当たりの発生頻度は、$a_i\Delta t$ である。ここで、$a_i\Delta t \ll 1$ であれば、近似的に、刻み幅 $\Delta t$ 内に確率 $a_i\Delta t$ で 1 回の事象が起こるとすることができる。

これを用いて、以下のようにシミュレーションを行うことができる。まず、$\sum_i a_i\Delta t \ll 1$ となるような刻み幅 $\Delta t$ を取る[2]。各ステップで最大 1 回の事象（反応、分子の流入・流出など）が起こるとし、それが事象 $i$ である確率を $a_i\Delta t$ とする。この確率に従って、どの事象が発生したか（あるいはどの事象も発生しなかったか）を決定する。それに従い、系の状態と各事象の発生頻度 $a_i$ を更新する。以上を繰り返す。

この方法には、操作が直観的であり実装が簡単であるというメリットがある。一方で、数値誤差が刻み幅 $\Delta t$ に依存することもあり、効率は一般に高くない。もっとも、成分当たりの分子数が小さく、かつ起こりうる事象の数が非常に多いような場合には、他の方法よりもむしろ効率的な場合もある。

## A.2　Gillespie の方法

ここで、各事象 $i$ の発生頻度 $a_i$ が、事象の発生によってのみ変化する場合を考える[3]。この場合、事象と事象の間では発生頻度が一定に保たれるため、次に事象が起こるまでの経過時間は指数分布に従う。

これを用いたのが、Gillespie の方法である。状態を変化させる事象が時間離散的に発生する系で

[1] ここでは、固定された時間刻みに基づく方法の総称として用いている。もともとは、StochSim 法はこのような方法のうちの一種であり、ランダムな分子選択に基づく方法を指す。例えば、1 次反応と 2 次反応からなる系であれば、各ステップで、全分子から 1 個を選択、残りの分子とダミー分子から 1 個を選択する。それらの間の反応（ダミー分子が選ばれた場合は 1 次反応）について、それが実際に起こるかどうか判定する。

[2] 発生頻度 $a_i$ の変化が離散的な状態変化のみによるのでない場合、例えばパラメタが変化するなどして発生頻度 $a_i$ が連続的に変化してゆく場合には、$\Delta t$ はこの変化の速さに対しても十分に小さく取らなければならない。

[3] 正確には、変化が離散的に、有限の間隔をもって起こるのであれば良い。

あれば、一般的に用いることができる。実際、この方法は、様々な系のシミュレーションに広く用いられている。

Gillespie によって提案された方法と、それから派生した改良版には、いくつかの種類がある。その代表的なものを、以下で紹介する。

### A.2.1 Direct Method

いま、何らかの事象が発生する頻度（事象の総頻度）$a = \sum_i a_i$ を考える。この時、次に何らかの事象が発生するまでの経過時間 $\tau$ は、指数分布 $P(\tau) = ae^{-a\tau}$ $(0 < \tau)$ に従う。

これを用いたのが、Gillespie の Direct Method である [19]。まず、上の指数分布に従う乱数を用いて経過時間 $\tau$ を決定する。次に、各事象の発生頻度 $a_i$ の比に従って、どの事象が起こったかを決める（確率 $a_i/a$ で事象 $i$ が選択される）。起こった事象に応じて、状態を変化させ、各事象の発生頻度を更新する。以上を繰り返す。

この方法は、StochSim 法の刻み幅 $\Delta t$ のようなシミュレーション上の設定に依存せず、計算精度の許す限り正確なシミュレーションが可能であり、また乱数生成の無駄がない（必要となる乱数の個数は事象の発生回数の 2 倍）、といった利点がある。一方で、どの事象が起こったかを決める段階で各事象の発生頻度の比 $a_i/a$ が必要となるため、起こりうる事象の種類が多い場合には、計算量が多く非効率になりがちである。

### A.2.2 First Reaction Method

Gillespie によって提案されたもう 1 つの方法が、First Reaction Method である [18]。これは、各事象が次に起こるまでの経過時間をそれぞれ指数分布乱数を用いて求め、経過時間が最小の事象のみが起こったとするものである。

この方法では、Direct Method と違い、事象の総頻度 $a$ を求めることはしない。頻度 $a_i$ の事象 $i$ が発生するまでの経過時間 $\tau_i$ は、指数分布 $P(\tau_i) = a_i e^{-a_i \tau_i}$ $(0 < \tau_i)$ に従う。これを利用して（指数分布乱数を用いて）$\tau_i$ を求める。$\tau_i$ が最小であるような事象 $i$ のみが起こったとする。事象が発生した時点で、他の事象が発生するまでの経過時間 $\tau_i$ は破棄され、新たに計算し直されることになる。

この方法では、一般に Direct Method よりも多くの乱数生成が必要である。一方で、各事象の発生頻度の比を計算する必要がないことから、事象が発生した際に更新される変数が少ないという利点がある。どちらが効率的であるかは一概には言えない。

### A.2.3 Next Reaction Method

この First Reaction Method を改良したものとして、Gibson と Bruck によって提案された Next Reaction Method がある [17]。

First Reaction Method では、事象が発生した際、他の事象の発生までの経過時間は捨ててしまう。そのため、発生しうる事象の種類が多い場合には、乱数の使用効率が極めて悪くなるという問題がある。

Next Reaction Method では、ある事象が発生した際、その事象自身と、それによって発生頻度に変化がある事象についてのみ、発生時刻を更新する。それ以外の事象については、発生時刻をその

まま保持する。今度は、ある事象から次の事象までの経過時間（相対的な時間）でなく、発生時刻（絶対的な時間）を保持していることに注意が必要である。

初めは、First Reaction Method と同様に、各事象 $i$ の次の発生までの経過時間を考える。これにより、事象 $i$ の次の発生時刻 $\tau_i$ を求める。$\tau_i$ が最小であるような事象が起こったとする。

ここからが First Reaction Method と異なる。いま、時刻 $t$ で事象 $\mu$ が発生したとする。これによって発生頻度 $a_i$ に変化がなかった事象に対しては、発生時刻は以前の値をそのまま用いることができる。

発生頻度 $a_i$ に変化があった事象に対しては、発生時刻 $\tau_i$ を更新する必要がある。いま発生した事象 $\mu$ 以外の、発生頻度に変化があった事象に対しては、発生時刻 $\tau_i$ に次のような変換を行う。事象 $\mu$ の発生以前に、事象 $i$（$i \neq \mu$）の発生頻度が $a_{i,old}$、次の発生時刻が $\tau_i$ だったとする。時刻 $t$ において事象 $\mu$ が発生し、それによって事象 $i$ の発生頻度が $a_{i,new}$ に変化したとする。この時、事象 $i$ の次の発生時刻 $\tau_i$ を、$\tau_i' = (a_{i,old}/a_{i,new})(\tau_i - t) + t$ に変化させることによって、以降の発生頻度を新しい値 $a_{i,new}$ に合わせることができる。この変換を行うことによって、指数分布乱数を再生成することなく、発生時刻 $\tau_i$ を更新することができる。

最後に、発生した事象 $\mu$ に対しては、初めと同様に指数分布乱数を用いて発生時刻 $\tau_\mu$ を再計算する。乱数の再生成は、この時のみで済むことになる。

以上のような操作は、一度使用した乱数を再利用することに相当する。一般に、モンテカルロシミュレーションは乱数の独立性を前提としており、乱数の再利用はできない。だが、この場合には、上のような方法で、発生した事象 $\mu$ 以外の全ての事象に対して乱数の再利用が可能である（証明は [17] 参照）。このため、必要とする乱数の個数が大幅に節約できる。

特に、ある事象が発生しても他の多くの事象の発生頻度には影響を及ぼさないような場合には、First Reaction Method と比べて大幅に効率が改善する[4]。事象が発生した時に、別の多くの事象の発生頻度に影響があるような場合には、その依存関係の効率的な管理が重要となる[5]。ツリー構造の依存関係グラフを用いて、発生頻度を更新すべき事象を決定することができる（詳細は省略）[6]。

この Next Reaction Method では、Direct Method のように発生頻度 $a_i$ の比（相対値）を毎ステップで計算する必要がなく、また First Reaction Method のような乱数の無駄も発生しない。事象の総数が多い場合に有用な手法である。

### A.2.4 近似的解法

以上の手法は厳密な解法であるが、ある条件の下で用いることのできる近似的な解法もいくつか提案されている。例えば [23, 55] などである[7]。

分子数の離散性が本質的に重要となるような、分子数が 0 に近い、あるいは 0 にしばしば達するような局面で利用できるような手法は少ない。特に、分子数の極端に少ない成分が複数関与する反応では、連続的な近似が困難となるためか、一般的に有効な手法はまだ提案されていないように思

[4]一般に、多くの成分からなる系では、成分間の反応のネットワークはそれほど密でない（ある成分が反応できる相手の成分は全体のごく一部に限られる）。そのため、効率の大幅な改善が期待できる。

[5]なお、文献 [17] では、発生した事象に依存する事象の発生頻度のみを再計算する手法で、Direct Method も効率化することができると述べている。本研究で用いた Direct Method は、この改良を含んでいる。

[6]計算技術的な注：最近の一般向けの CPU では、パイプライン段数を深くし、そのペナルティを分岐予測技術によって回避しようとする設計のものが多いため、乱数による分岐はコストがきわめて高くつく場合が多い。そのため、他の演算が多少増えることになっても、分岐回数を減らすことを優先すべき場合も多い。

[7]Gillespie は、近似的解法の開発と関連して、反応系の時間発展に関する近似的な Langevin 型の方程式、いわゆる Chemical Langevin 方程式の導出についても議論している [22]。

われる。

## A.3　複数の手法の併用

上で述べたような方法のいくつかは、単体で用いるだけでなく、そのいくつかを複合した方法を考えることもできる。本論文中のシミュレーションでも、そのような複合的な方法をいくつか用いている。

### A.3.1　事象のグループ化

Gillespie の方法は、各事象が時間離散的に起こり、その中間では発生頻度が変化しないという前提によっている。この条件さえ満たせば、複数の事象を 1 つの事象群としてまとめて考え、その発生頻度や発生時刻を考えても差し支えない。

例えば、分子種をいくつかのグループに分け、どのグループの分子の反応が起こったかを求めた後に、そのグループ内のどの分子が反応したかを決める、などといった方法である。

反応の種類が非常に多く、直接 Gillespie の方法を適用することができないような場合でも、分子や反応の性質が何種類かのグループに分けられるような場合には、このような組み合わせによってシミュレーションの効率を上げることができる。

### A.3.2　Gillespie の方法と時間刻み固定での状態変化との併用

Gillespie の方法では、任意の時刻でシミュレーションを打ち切り、全ての事象の発生時刻を再計算してからシミュレーションを再開しても、全体としての事象の発生確率に影響しない。このことを利用すると、固定された時間刻みに基づく方法（StochSim 法）と Gillespie の方法とを併用することができる。

具体的には、固定刻みでの判定時刻に対して、Gillespie の方法での事象の発生時刻の方が早ければその事象が、遅ければ固定刻みでの判定が起こったとすれば良い。これは、固定刻みでの判定も 1 つの事象とみて First Reaction Method を変形したものと考えることもできる。もちろん、判定を行うのでなく、パラメタを変更したり、あらかじめ決められた事象が起こるとすることもできる。

この方法は、パラメタ等の連続的な変化を近似的に取り込みたい場合や、時間刻み固定で取り扱った方が都合の良い事象が含まれる場合には、有効な手段である[8]。次項で述べるように、空間の中での分子の拡散を考える場合にも便利である。

### A.3.3　反応拡散系への拡張

ところで、分子自体は離散的であっても、空間を導入した（反応拡散系として考えた）場合には、事情が若干異なる。各分子の拡散過程（座標の変化）自体は、少なくともここで考えている範囲では連続的であり、時間離散的な事象として取り扱うことができないからである。そのため、数値計算の上では、便宜的に時間もしくは空間（あるいはその両方）を離散化して取り扱うことになる。

[8] パラメタの連続的な変化に対しては、それを厳密に取り込むことが可能な場合もある。文献 [17] 参照。

時間を離散化する場合、先ほどの、固定時間刻みと Gillespie の手法との組み合わせを用いることもできる。すなわち、拡散については固定刻みで時間離散的に取り扱い、反応については事象の発生時刻を（連続時間の中で）考える、というものである。

空間を離散化する場合、全ての反応や分子の移動を事象とみなして Gillespie の方法を用いても良い（効率性には疑問があるが）。もちろん、時間・空間ともに離散化し、全体を StochSim 法のような方法で扱うこともできる。時間刻み $\Delta t$ の取り方に注意すれば、結果に大きな影響はないものと思われる[9]。

## A.4 結果に影響を及ぼす要素

どの方法を用いたとしても、まず、乱数の質、特に分解能が問題となりうる[10]。

StochSim 法では、乱数の分解能が各事象の実際の発生確率に影響する。この場合には、判定する時間間隔を複数段設けることも有効である（これは副作用を及ぼす可能性もあるが）。

Gillespie の方法では、乱数の分解能が事象の発生間隔に影響する。Direct Method の場合、各事象の実際の発生確率の比に、一般に、乱数の分解能程度の影響が出る。First Reaction Method や Next Reaction Method の場合、各事象の発生時刻を指数分布乱数で決めるため、事象ごとの発生確率に大きな違いがある場合、発生確率に大きな影響を及ぼしてしまう可能性もある。Next Reaction Method では、乱数の再利用（発生時刻の変換）の際の桁落ちにも、注意が必要かも知れない[11]。

複合的な方法を用いる場合には、それらの時間スケールの間の整合性にも注意する必要がある。例えば、Gillespie の First Reaction Method に固定時間刻みでの操作を加える場合、その操作間隔は、Gillespie の方法で扱う事象の平均発生間隔のうち最も長い（低頻度の）ものと比較して極端に短くなってはならない。さもないと、発生確率が 0 でないにも関わらず全く発生できない事象が生じてしまう。

いずれにしても、判定回数が乱数のステップ数と比較して少ない場合には、あまり問題とならないかも知れない。判定回数の方が多くなり、かつ稀な事象を問題にする場合には、結果に影響する要素として考慮すべきであろう[12]。

## A.5 本研究での方法

本論文中、第 2・3・6 章のモデルは、空間を考えておらず、成分数・反応数も比較的少ないことから、Gillespie の Direct Method を採用した。第 7 章では、反応速度定数が一様と仮定しており、存在可能な成分・反応の種類が非常に多いことから、単純に StochSim 法を用いることとした。第 7 章のモデルについては、より効率的な方法を検討する余地があるものと思われる。特に、反応確率 $p_r$ が低い場合や、反応によって速度 $r$ に大きな違いがある場合には、StochSim 法は非効率になる。Next Reaction Method に、現時点で存在する成分種のみで可能な（発生頻度が 0 でないような）反

[9] このような系のシミュレーションの高速化のためには、並列処理を行う方法もある。その効率化の手法も研究されつつある（例えば [36] など）。

[10] 現在の一般的な計算機環境では、乱数は 32(31)bit 精度（一様分布）で発生させることが多い。これが十分であるかは、問題と計算手法による。質の良い（周期が長くかつ連続する乱数の相関が問題とならない）乱数であれば、複数個を用いて分解能を上げることもできる。

[11] 文献 [17] では、この変換の際の数値計算精度の問題は議論されていないので、注意が必要である。普通は、稀な事象の発生時刻にやや誤差が出る程度と思われるが、保証の限りではない。

[12] 本論文中のシミュレーションの中にも、総判定回数が $2^{31}$ を超えているものがある。

応の種類を管理し、それらについてのみ発生頻度や発生時刻を保持する、というような改良を加えることができれば、より効率的なシミュレーションが可能であろう。

空間を含む、第 4・5 章のモデルについては、複合的な方法を用いた。空間が 1 次元のものについては、ブラウン運動する分子を直接シミュレートし、2 つの分子が一定距離 $d_r$ 内に入ったら反応できるとする方法を取った。状態変数として、個々の分子の種類と座標（実数値）を考える。時間刻みは固定とし、各ステップで、近接する（距離 $d_r$ 以下の）分子について、反応が起こるか判定する。加えて、各ステップで、拡散による分子の移動量を乱数を用いて決定し、それに従って分子を移動させる[13]。

空間が 2 次元のものは、空間を格子で区切り、同一格子点内の分子間での反応と、隣接（5 近傍）格子点への分子の移動（拡散）とを考えた。反応は Gillespie の Direct Method（変形したもの）、拡散は時間刻み固定で判定している[14]。拡散の起こる時刻を刻み幅固定で決定しておき、これを Gillespie の方法で事象が発生する時刻と同一視して、発生時刻の早い方が実際に起こったとしている[15]。

[13] 1 次元の場合にも、いくつかの場合について、2 次元の場合と同様の方法（空間を小区間 $\Delta x$ に区切り、同じ区間内に入っている分子の対ごとに反応が起こるかどうかを判定する方法）でもシミュレーションを行った。$d_r$ や $\Delta x$ を十分に小さく取れば、両者で（統計的な）結果が一致することを確認した。

[14] 第 4・5 章のモデルに対してはあまり効率の良い方法ではないが、反応ネットワークが複雑になった場合にも対応しやすい、並列化の効率が高めやすい、という利点がある。

[15] 「何らかの反応」と「拡散」を事象とみれば、Next Reaction Method の変形とも言える。

# 参考文献


[1] R. Albert, H. Jeong, and A.-L. Barabási, "Error and attack tolerance of complex networks", Nature **406**, 378 (2000).

[2] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and J. D. Watson, *Molecular biology of the cell* (Garland Publishing, 3rd ed., 1994).

[3] S. Asakura and H. Honda, "Two-state Model for Bacterial Chemoreceptor Proteins — The Role of Multiple Methylation", Jour. Mol. Biol. **176**, 349 (1984).

[4] H. Berry, "Monte Carlo Simulations of Enzyme Reactions in Two Dimensions: Fractal Kinetics and Spatial Segregation", Biophys. Jour. **83**, 1891 (2002).

[5] E. Bettelheim, O. Agam, and N. M. Shnerb, " "Quantum phase transitions" in classical nonequilibrium processes", Physica E **9**, 600 (2001).

[6] U. S. Bhalla and R. Iyengar, "Emergent Properties of Networks of Biological Signaling Pathways", Science **283**, 381 (1999).

[7] W. Bialek and S. Setayeshgar, "Physical limits to biochemical signaling", preprint, arXiv:physics/0301001 (2003).

[8] L. A. Blumenfeld, A. Y. Grosberg, and A. N. Tikhonov, "Fluctuations and mass action law breakdown in statistical thermodynamics of small systems", Jour. Chem. Phys. **95**, 7541 (1991).

[9] L. A. Blumenfeld and A. N. Tikhonov, *Biophysical Thermodynamics of Intracellular Processes — Molecular Machines of the Living Cell* (Springer-Verlag, New York, 1994).

[10] M. Delbrück, "Statistical Fluctuations in Autocatalytic Reactions", Jour. Chem. Phys. **8**, 120 (1940).

[11] Democritus (BC 5C–4C?) の著作断片とされるもの, S. Empiricus, *Adversus mathematicos* (2C–3C?), VII 135. (日下部吉信編訳, 「初期ギリシア自然哲学者断片集 3」, 筑摩書房, 2001).

[12] F. J. Dyson, *Origins of Life* (Cambridge Univ. Press, 1985). (大島泰郎, 木原拡訳, 「生命の起源」, 共立出版, 1989).

[13] M. Eigen and P. Schuster, *The Hypercycle* (Springer, 1979).

[14] M. B. Elowitz, A. J. Levine, E. D. Siggia, and P. S. Swain, "Stochastic Gene Expression in a Single Cell", Science **297**, 1183 (2002).

[15] J. D. Farmer, S. A. Kauffman, and N. H. Packard, "Autocatalytic replication of polymers", Physica D **22**, 50 (1986).

[16] J. D. Farmer, N. H. Packard, and A. S. Perelson, "The immune system, adaptation, and machine learning", Physica D **22**, 187 (1986).

[17] M. A. Gibson and J. Bruck, "Efficient Exact Stochastic Simulation of Chemical Systems with Many Species and Many Channels", Jour. Phys. Chem. A **104**, 1876 (2000).

[18] D. T. Gillespie, "General method for numerically simulating stochastic time evolution of coupled chemical-reactions", Jour. Comput. Phys. **22**, 403 (1976).

[19] D. T. Gillespie, "Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions", Jour. Phys. Chem. **81**, 2340 (1977).

[20] D. T. Gillespie and M. Mangel, "Conditioned averages in chemical kinetics", Jour. Chem. Phys. **75**, 704 (1981).

[21] D. T. Gillespie, "A rigorous derivation of the chemical master equation", Physica A **188**, 404 (1992).

[22] D. T. Gillespie, "The chemical Langevin equation", Jour. Chem. Phys. **113**, 297 (2000).

[23] D. T. Gillespie, "Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems", Jour. Chem. Phys. **115**, 1716 (2001).

[24] M. Harada, M. Shibata, T. Kitamori, and T. Sawada, "Sub-Attomole Molecule Detection in a Single Biological Cell *in-vitro* by Thermal Lens Microscopy", Anal. Sci. **15**, 647 (1999).

[25] B. Hess and A. Mikhailov, "Self-Organization in Living Cells", Science **264**, 223 (1994).

[26] B. Hess and A. Mikhailov, "Microscopic Self-organization in Living Cells: A Study of Time Matching", Jour. Theor. Biol. **176**, 181 (1995).

[27] W. Horsthemke and R. Lefever, *Noise-Induced Transitions*, edited by H. Haken (Springer, 1984).

[28] M. Howard and A. D. Rutenberg, "Pattern Formation inside Bacteria: Fluctuations due to the Low Copy Number of Proteins", Phys. Rev. Lett. **90**, 128102 (2003).

[29] H. Jeong, B. Tombor, R. Albert, Z. N. Oltvai, and A.-L. Barabási, "The large-scale organization of metabolic networks", Nature **407**, 651 (2000).

[30] K. Kaneko, "Kinetic Origin of Heredity in a Replicating System with a Catalytic Network", Jour. Biol. Phys. **28**, 781 (2002).

[31] K. Kaneko and T. Yomo, "On a Kinetic Origin of Heredity: Minority Control in a Replicating System with Mutually Catalytic Molecules", Jour. Theor. Biol. **214**, 563 (2002).

[32] K. Kaneko, "Recursiveness, switching, and fluctuations in a replicating catalytic network", Phys. Rev. E **68**, 031909 (2003).

[33] S. A. Kauffman, "Metabolic Stability and Epigenesis in Randomly Constructed Genetic Nets", Jour. Theor. Biol. **22**, 437 (1969).

[34] S. A. Kauffman, *The Origin of Order* (Oxford Univ. Press, 1993).

[35] D. A. Kessler and H. Levine, "Fluctuation-induced diffusive instabilities", Nature **394**, 556 (1998).

[36] G. Korniss, M. A. Novotny, H. Guclu, Z. Toroczkai, and P. A. Rikvold, "Suppressing Roughness of Virtual Times in Parallel Discrete-Event Simulations", Science **299**, 677 (2003).

[37] H. A. Kramers, "Brownian motion in a field of force and the diffusion model of chemical reactions", Physica **7**, 284 (1940).

[38] Y. Kuramoto, "Fluctuations around Steady States in Chemical Kinetics", Prog. Theor. Phys. **49**, 1782 (1973).

[39] Y. Kuramoto, "Effects of Diffusion on the Fluctuations in Open Chemical Systems", Prog. Theor. Phys. **52**, 711 (1974).

[40] S. N. Levine, "Enzyme Amplifier Kinetics", Science **152**, 651 (1966).

[41] R. G. MacFarlane, "An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier", Nature **202**, 498 (1964).

[42] G. Marion, X. Mao, E. Renshaw, and J. Liu, "Spatial heterogeneity and the stability of reaction states in autocatalysis", Phys. Rev. E **66**, 051915 (2002).

[43] K. Matsumoto and I. Tsuda, "Noise-Induced Order", Jour. Stat. Phys. **31**, 87 (1983).

[44] T. Matsuura, M. Yamaguchi, E. P. Ko-Mitamura, Y. Shima, I. Urabe, and T. Yomo, "Importance of compartment formation for a self-encoding system", Proc. Nat. Acad. Sci. **99**, 7514 (2002).

[45] K. Mawatari, T. Kitamori, and T. Sawada, "Individual Detection of Single-Nanometer-Sized Particles in Liquid by Photothermal Microscope", Anal. Chem. **70**, 5037 (1998).

[46] H. H. McAdams and A. Arkin, "It's a noisy business! Genetic regulation at the nanomolar scale", Trends Genet. **15**, 65 (1999).

[47] D. A. McQuarrie, "Kinetics of Small Systems. I", Jour. Chem. Phys. **38**, 433 (1963).

[48] D. A. McQuarrie, C. J. Jachimowski, and M. E. Russell, "Kinetics of Small Systems. II", Jour. Chem. Phys. **40**, 2914 (1964).

[49] D. A. McQuarrie, "Stochastic Approach to Chemical Kinetics", Jour. Appl. Prob. **4**, 413 (1967).

[50] A. S. Mikhailov and B. Hess, "Self-Organization in Living Cells: Networks of Protein Machines and Nonequilibrium Soft Matter", Jour. Biol. Phys. **28**, 655 (2002).

[51] E. W. Montroll and K. E. Shuler, "The Application of the Theory of Stochastic Processes to Chemical Kinetics", Adv. Chem. Phys. **1**, 361 (1958).

[52] G. Nicolis and I. Prigogine, *Self-Organization in Nonequilibrium Systems* (John Wiley, 1977).

[53] N. Olsson, E. Piek, P. ten Dijke, and G. Nilsson, "Human mast cell migration in response to members of the transforming growth factor-$\beta$ family", Jour. Leukocyte Biol. **67**, 350 (2000).

[54] C. V. Rao, D. M. Wolf, and A. P. Arkin, "Control, exploitation and tolerance of intracellular noise", Nature **420**, 231 (2002).

[55] C. V. Rao and A. P. Arkin, "Stochastic chemical kinetics and the quasi-steady-state assumption: Application to the Gillespie algorithm", Jour. Chem. Phys. **118**, 4999 (2003).

[56] F. Rieke and D. A. Baylor, "Single-photon detection by rod cells of the retina", Revs. Mod. Phys. **70**, 1027 (1998).

[57] K. Sato, H. Kawanishi, M. Tokeshi, T. Kitamori, and T. Sawada, "Sub-Zeptomole Detection in a Microfabricated Glass Channel by Thermal-Lens Microscopy", Anal. Sci. **15**, 525 (1999).

[58] D. Segré, D. Ben-Eli, and D. Lancet, "Compositional genomes: Prebiotic information transfer in mutually catalytic noncovalent assemblies", Proc. Nat. Acad. Sci. **97**, 4112 (2000).

[59] N. M. Shnerb, Y. Louzoun, E. Bettelheim, and S. Solomon, "The importance of being discrete: Life always wins on the surface", Proc. Nat. Acad. Sci. **97**, 10322 (2000).

[60] N. M. Shnerb, E. Bettelheim, Y. Louzoun, O. Agam, and S. Solomon, "Adaptation of autocatalytic fluctuations to diffusive noise", Phys. Rev. E **63**, 021103 (2001).

[61] K. Singer, "Application of the Theory of Stochastic Processes to the Study of Irreproducible Chemical Reactions and Nucleation Processes", Jour. Roy. Stat. Soc. B **15**, 92 (1953).

[62] A. V. Sokirko, "Does Mass Action Law Breakdown Occur in Small Thermodynamic Systems?", Jour. Chem. Soc. Faraday Trans. **90**, 2353 (1994).

[63] P. Stange, A. S. Mikhailov, and B. Hess, "Mutual Synchronization of Molecular Turnover Cycles in Allosteric Enzymes", Jour. Phys. Chem. B **102**, 6273 (1998).

[64] P. Stange, A. S. Mikhailov, and B. Hess, "Mutual Synchronization of Molecular Turnover Cycles in Allosteric Enzymes II. Product Inhibition", Jour. Phys. Chem. B **103**, 6111 (1999).

[65] P. Stange, A. S. Mikhailov, and B. Hess, "Coherent Intramolecular Dynamics of Enzymic Reaction Loops in Small Volumes", Jour. Phys. Chem. B **104**, 1844 (2000).

[66] J. I. Steinfeld, J. S. Francisco, and W. L. Hase, *Chemical Kinetics and Dynamics* (Prentice-Hall, 1989). （佐藤伸訳,「化学動力学」, 東京化学同人, 1995）.

[67] Y. Togashi and K. Kaneko, "Transitions induced by the discreteness of molecules in a small autocatalytic system", Phys. Rev. Lett. **86**, 2459 (2001).

[68] Y. Togashi and K. Kaneko, "Alteration of Chemical Concentrations through Discreteness-Induced Transitions in Small Autocatalytic Systems", Jour. Phys. Soc. Jpn. **72**, 62 (2003).

[69] Y. Togashi and K. Kaneko, "Discreteness of molecules in reaction-diffusion systems can induce a novel steady state", *submitted*.

[70] K. Tokita and A. Yasutomi, "Mass extinction in a dynamical system of evolution with variable dimension", Phys. Rev. E **60**, 842 (1999).

[71] K. Tokita and A. Yasutomi, "Emergence of a complex and stable network in a model ecosystem with extinction and mutation", Theor. Popul. Biol. **63**, 131 (2003).

[72] A. M. Turing, "The chemical basis of morphogenesis", Phil. Trans. Roy. Soc. B **237**, 37 (1952).

[73] N. G. van Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry* (North-Holland, rev. ed., 1992).

[74] X. Wang, G. Z. Feuerstein, J. Gu, P. G. Lysko, and T. Yue, "Interleukin-1$\beta$ induces expression of adhesion molecules in human vascular smooth muscle cells and enhances adhesion of leukocytes to smooth muscle cells", Atherosclerosis **115**, 89 (1995).

[75] K. Wiesenfeld and F. Moss, "Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDs", Nature **373**, 33 (1995).

[76] V. P. Zhdanov, "Cellular oscillator with a small number of particles", Eur. Phys. Jour. B **29**, 485 (2002).