

CSTI

2022年 9月 15日

複雑系数理モデル学の 基礎理論と応用

合原一幸
Kazuyuki Aihara



東京大学 特別教授／名誉教授
東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 副機構長
理化学研究所 AIPセンター 特別顧問
JST 未来社会創造事業・共通基盤領域 テーママネージャー

kaihara@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

URL: <http://www.sat.t.u-tokyo.ac.jp/aiharalab>

WS

ウェッジ
選書

驚きの

数理工学

合原一幸 編著
(東京大学教授)

暮らしを変える

WS

ウェッジ
選書

暮らしを変える

驚きの

数理工学

合原一幸 編著

ウェッジ

53

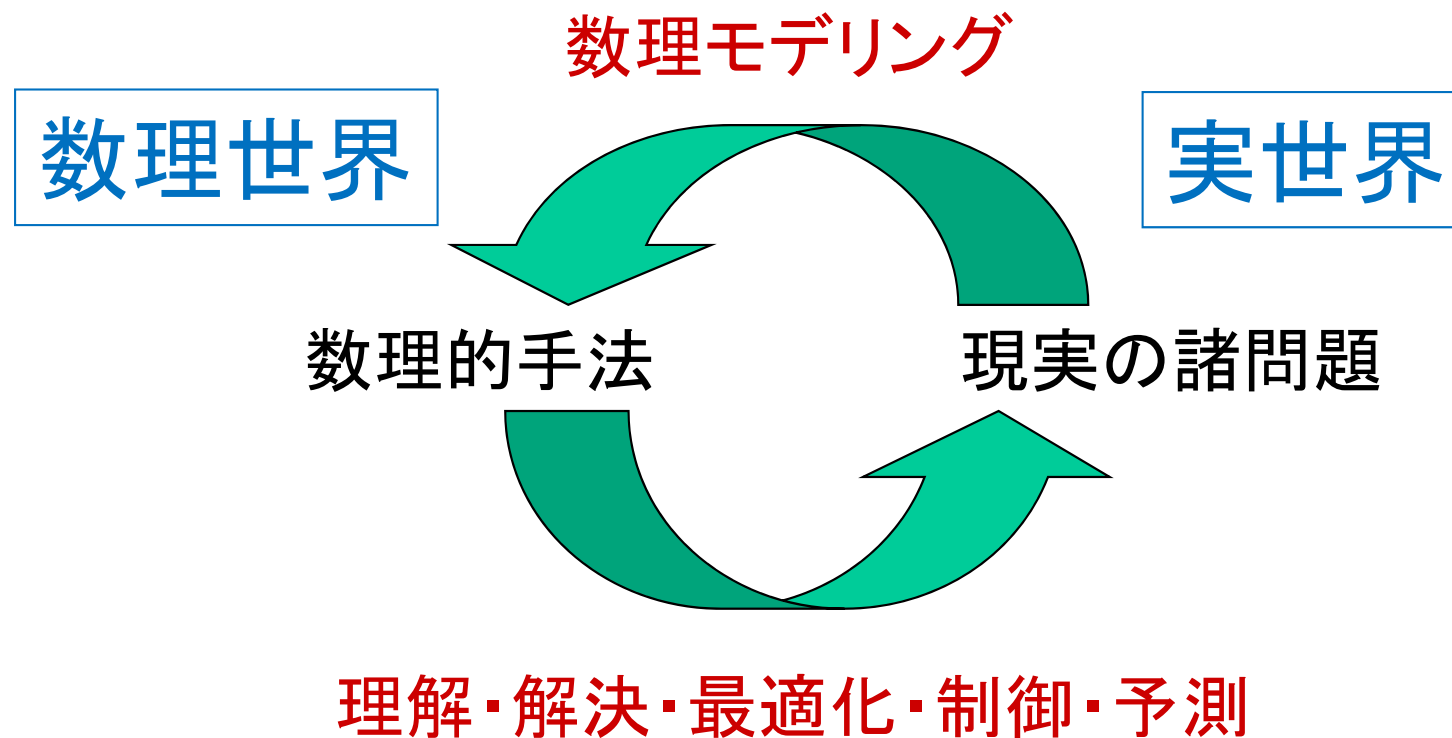
問題解決に即アプローチ——
使える学問・数理工学！がんの
投薬スケジュールインフルエンザの
防御対策

余震をすぐ予測

巻頭言 小谷元子 (東北大学教授)

ウェッジ

実現象の数理モデリングと数理解析 (数理工学の方法論)



数理工学で実世界の複雑系に挑む！

背景

脳, 生命, 健康, 癌, 免疫, 新興・再興感染症, 環境, エネルギー・電力, 情報, 通信, 交通, 経済, 地震等々の21世紀の重要課題
↳ 複雑系の問題として, とらえることができる

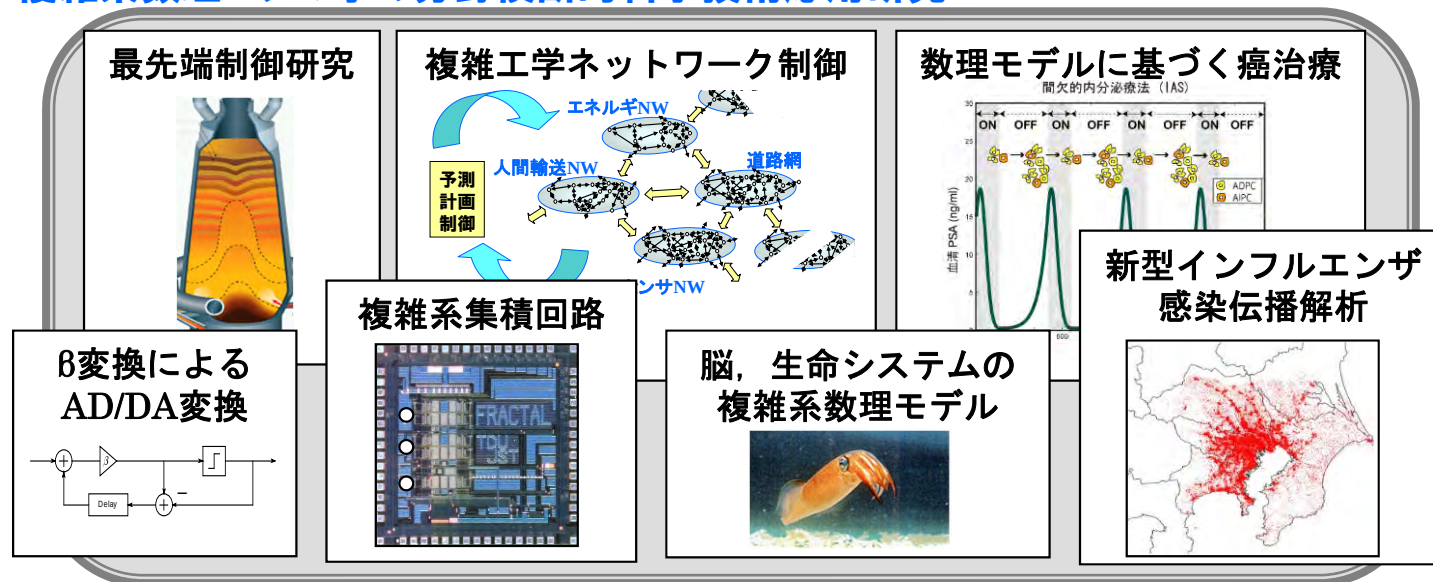
本研究 課題

数理工学、カオス工学に立脚した最先端数理モデリングと数理解析を駆使して, 様々な複雑系問題解決のために, 複雑系数理モデル学の基礎理論と分野横断的科学技术への実学応用の基盤を作る

出口

複雑システム科学技术に基づいた, 多彩な実学応用を拓く複雑系数理イノベーションの確立

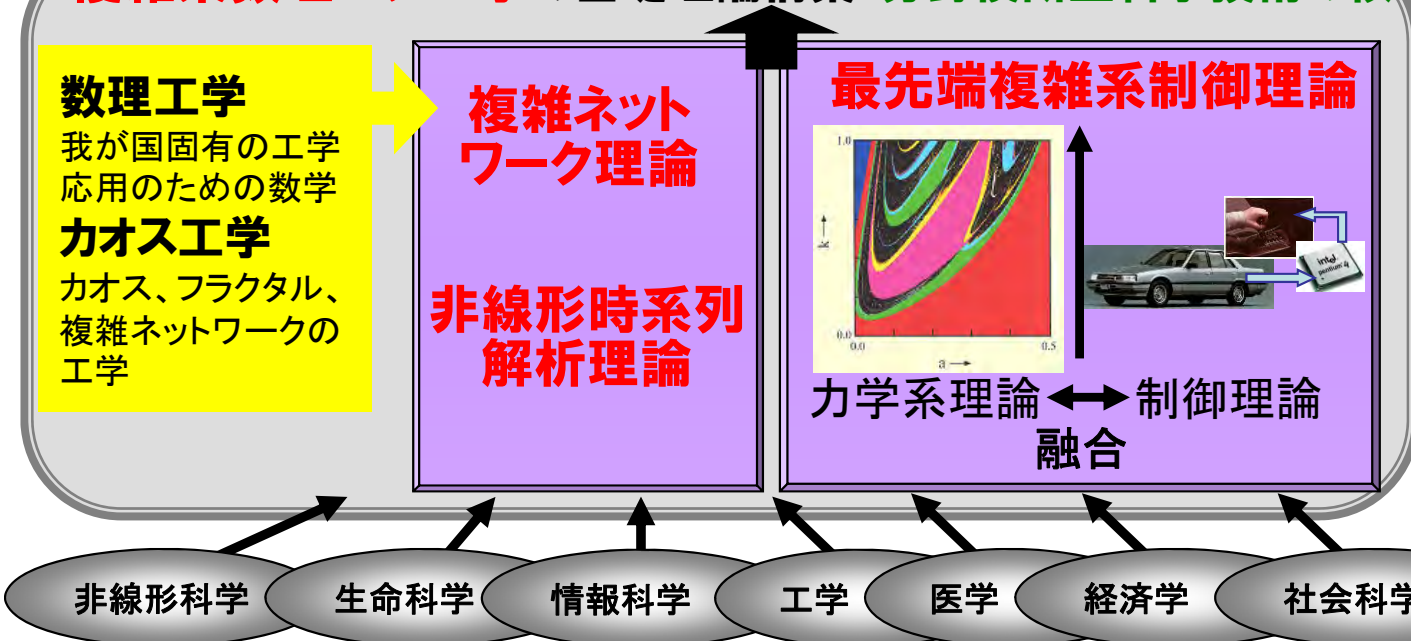
複雑系数理モデル学の分野横断的科学技术応用研究



複雑系数理モデル学の基礎研究

基礎研究と
応用研究の相互作用

複雑系数理モデル学の基礎理論構築: 分野横断型科学技術の核



出口

分野横断的複雑系科学技術に基づいて、**社会的緊急性**が高く、かつ**産業上の重要性・必要性**が大きい諸問題の解決を目指す。

■数理モデルの**癌治療**や**投薬最適化**への応用

■**新型インフルエンザ**や**バイオテロ**の数理解析とワクチン接種計画最適化などの**諸対策**への応用

■複雑系科学技術による**製造業再生とエネルギー効率向上**のための基盤構築

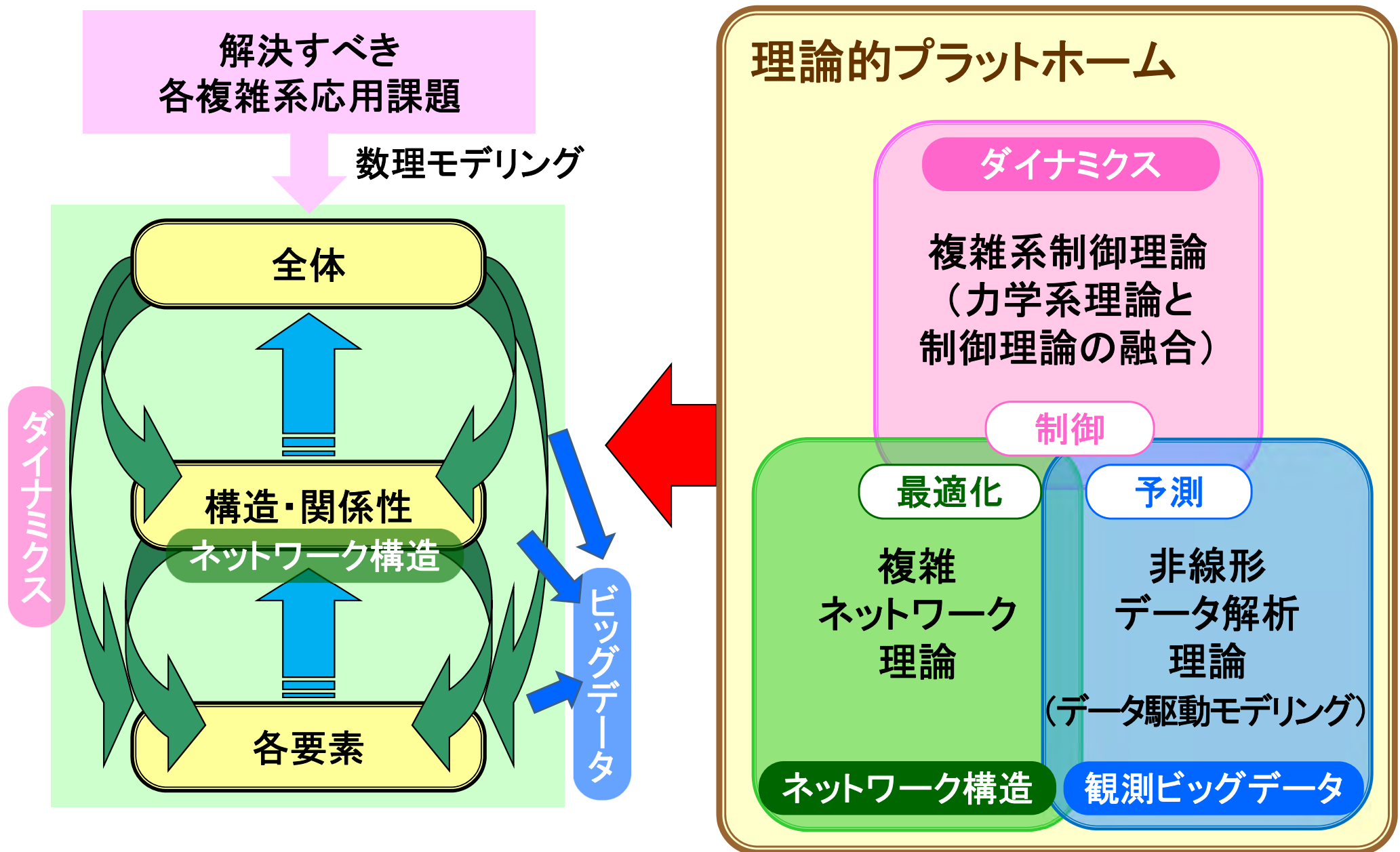
■全く新しい非線形原理に基づく**AD/DA変換器**、**複雑系集積回路**、**脳型計算技術**などの複雑系情報処理技術の確立

■複雑ネットワーク理論に基づく**交通流**、**高度複雑系通信ネットワーク**や**電力ネットワーク**の制御

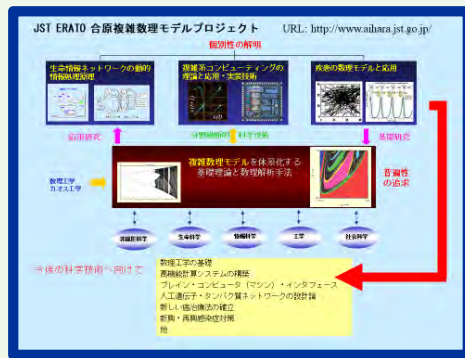
■**環境予測技術**とその**電力・エネルギーシステム**への応用

■**脳、生命システム**の複雑系数理モデルと**BMI**、**ロボット**、**医療**への応用

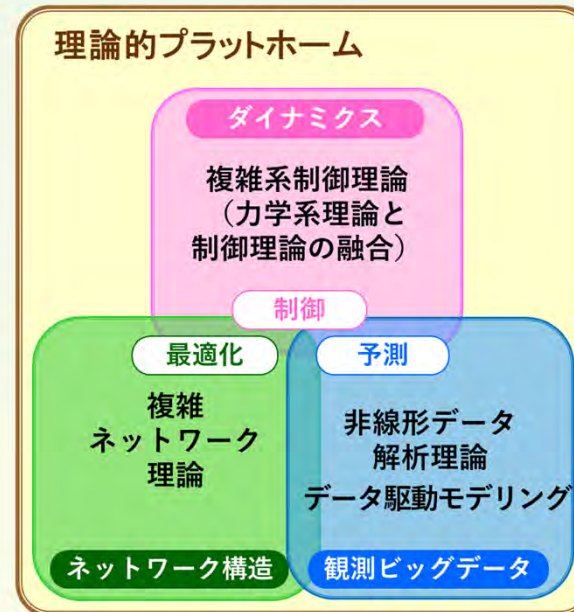
■**経済変動の複雑性**の解明



複雑系の (1)ダイナミクスと制御機能に関わる複雑系制御理論、(2)ネットワーク構造と最適化機能に関わる複雑ネットワーク理論および (3)観測ビッグデータと予測機能に関わる非線形データ解析理論の3つの基礎理論から成る複雑系数理モデル学の理論的プラットフォーム。



JST ERATO 合原複雑数理モデルプロジェクト



複雑系解析のための理論的プラットフォーム



内閣府 FIRST 合原最先端数理モデルプロジェクト



ムーンショット目標2:

2050年までに、超早期に疾患の予測・予防を
することができる社会を実現

脳を典型例とする複雑系は一般に高次元システムである。



高次元の観測量が得られる。



次元の呪いを乗り越える高次元データ解析手法の開発

1. ビッグデータのモデリングと予測・因果解析

(H. Ma et al., PNAS, 2018; B.Schaefer et al., Nature Energy, 2018; S. Okuno et al., Chaos, 2019; S. Okuno et al., Sci.Rep., 2020; S. Leng et al., Nature Communications, 2020; P. Chen et al., Nature Communications, 2020; J.Shi et al., J.R.Soc.Interface, 2022, Y.D.Jeong et al., Nature Communications, 2022)

2. 状態遷移の早期警戒信号の検出

(X. Liu et al., Natl Sci Rev, 2020; J. Shi et al., Natl Sci Rev, 2021; R. Liu et al., Science Bulletin, 2021; K. Aihara et al., Gene, 2022)

3. 動的ニューラルネットワークモデル

(T. Kanamaru et al., PLOS ONE, 2019; K. Tokuda et al., Chaos, 2019; T. Omi et al., NeurIPS, 2019; T. Leleu et al., PRL, 2019; Y. Ito et al., Chaos, 2020; H. Hoang et al., PLOS Biology, 2020; S. Leng et al., Neural Networks, 2020; Y. Sakemi et al., Sci. Rep., 2020; T. Inagaki et al., Nature Communications, 2021; K. Kurasawa et al., IEEE Wireless Communications Letters, 2021; T. Leleu et al., Communications Physics, 2021; G. Tanaka et al., Phys. Rev. Research, 2022)

目標2

病気を未然に防ぐ（祖父江P D, 若山S P D）

生体ネットワークシミュレーター



人生を通じて、日々の暮らしの中で得られるデータから、疾患発症前に予測・予防ができる社会

未病の定義

従来：

健康状態



疾病状態

未病状態 Where?

本研究：

健康状態



疾病状態

Here!

健康状態から疾病状態へ至る時間軸の中で未病状態を発見する
(Bifurcation -Induced Transitions)

2050年の社会像とプロジェクトの位置づけ

数理解析と包括的データベースに基づくネットワーク制御で、発病前の未病状態で治す超早期精密医療の実現

現在

未病：健康と病気の間
定義があいまいで科学的研究が困難

未病の数学的定義

疾病前状態の検出

DNBインデックス

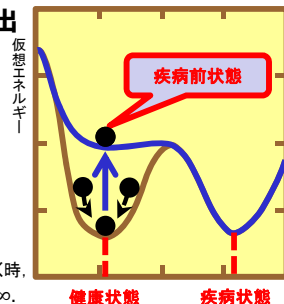
$$I = SD_d \cdot PCC_d,$$

ここで、

SD_d : DNB要素の平均標準偏差,
 PCC_d : DNB要素間のPCCの
絶対値の平均値.

DNBの特性

DNBの要素と x_i, x_j に関して、分岐点(発病点)に近づく時,
 $PCC(x_i, x_j) \rightarrow \pm 1, SD(x_i) \rightarrow \infty, SD(x_j) \rightarrow \infty$.



動的ネットワークバイオマーカー (DNB)理論

JST との共同特許

JST・ERATO合原複雑数理モデルプロジェクト
内閣府 FIRST合原最先端数理モデルプロジェクト

本プロジェクトによる
研究開発

ダイナミクス

複雑系制御理論
(力学系理論と
制御理論の融合)

ネットワーク治療

臓器ネットワーク
モデリング

複雑
ネットワーク
理論

ネットワーク構造

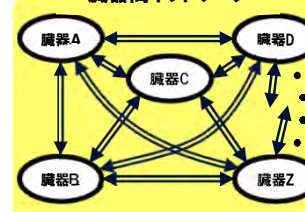
予兆検出

非線形
データ解析
理論 (データ駆
動モデリング)

観測ビッグデータ

2050年

臓器間ネットワーク

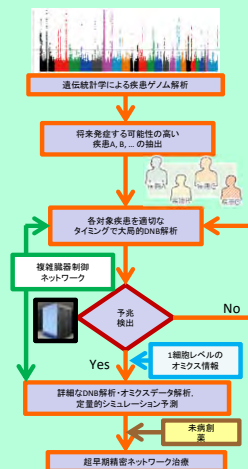


大域計測/投与
臓器間
ネットワーク
低分解能
細胞/遺伝子
ネットワーク
高分解能
局所計測/投与
制御のための多分解能階層モデル
状態集約+状態拡張

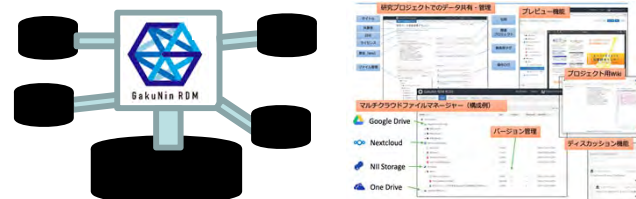
数理解析とネットワーク制御

臓器
ネットワークの
数理データ解析で
疾患の予兆を
発病前に検出し、
ネットワーク制御
理論に基づいて
治療する。

データ



包括的データベース



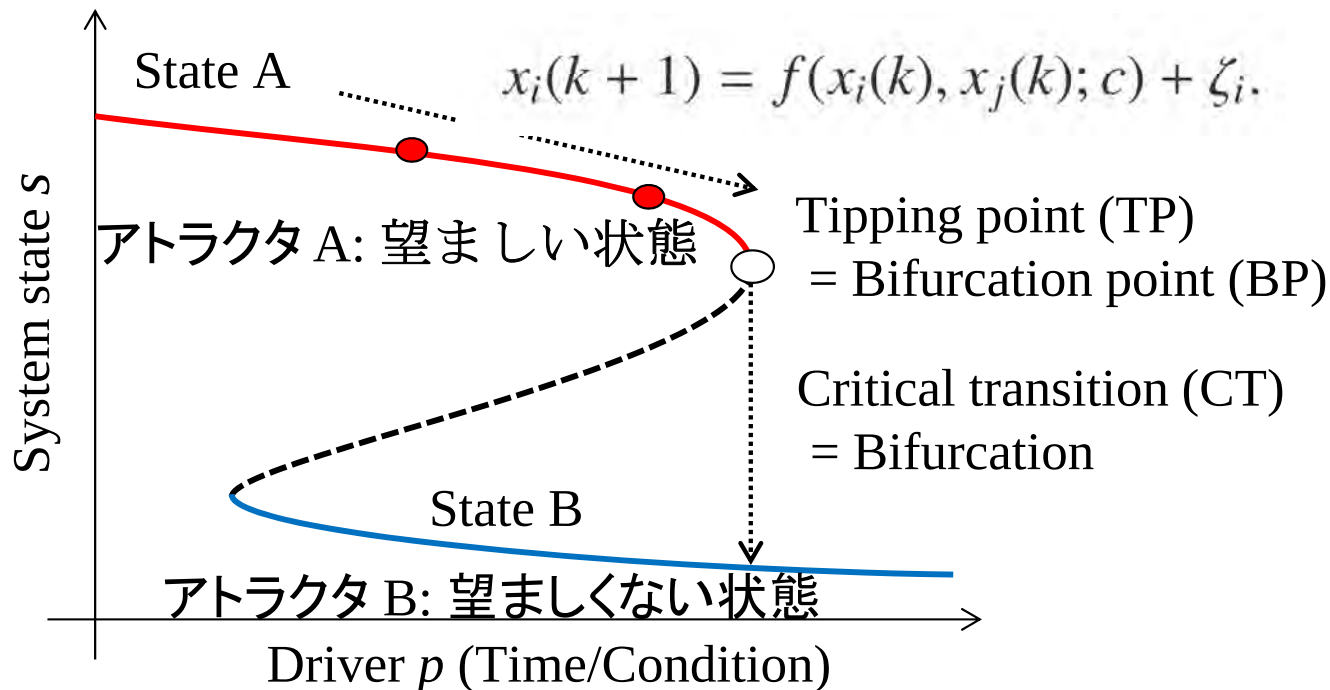
Critical Transitions (臨界状態遷移)

安定状態（アトラクタ）間の遷移（例：サンゴ礁の白化、交通渋滞）の予兆を
主として 1 変数の早期警戒信号で検出（M. Scheffer, Nature, 2009）



（Chen, Aihara et al., Scientific Reports, 2012 他 50 編以上；
合原他, 特許第5963198号, 第6198161号, 第6164678号）

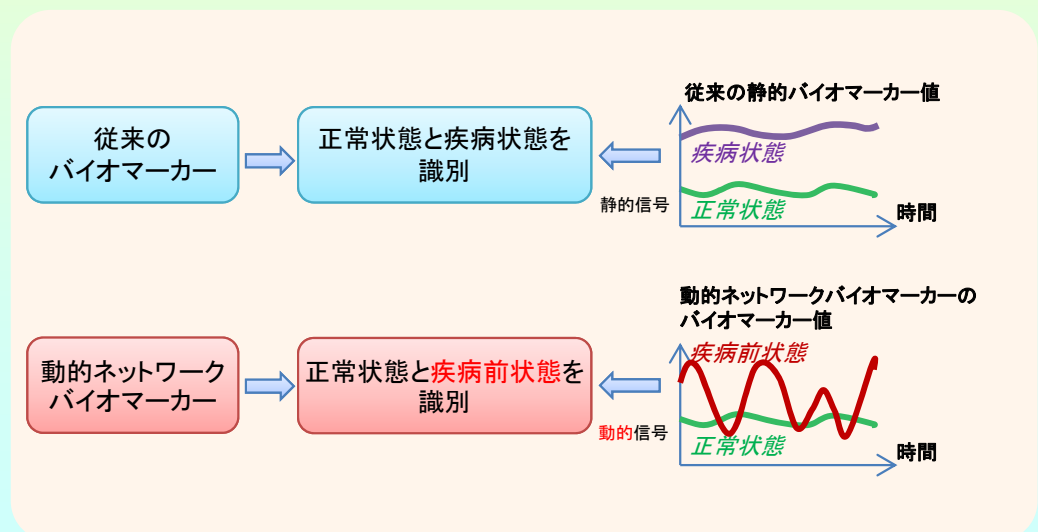
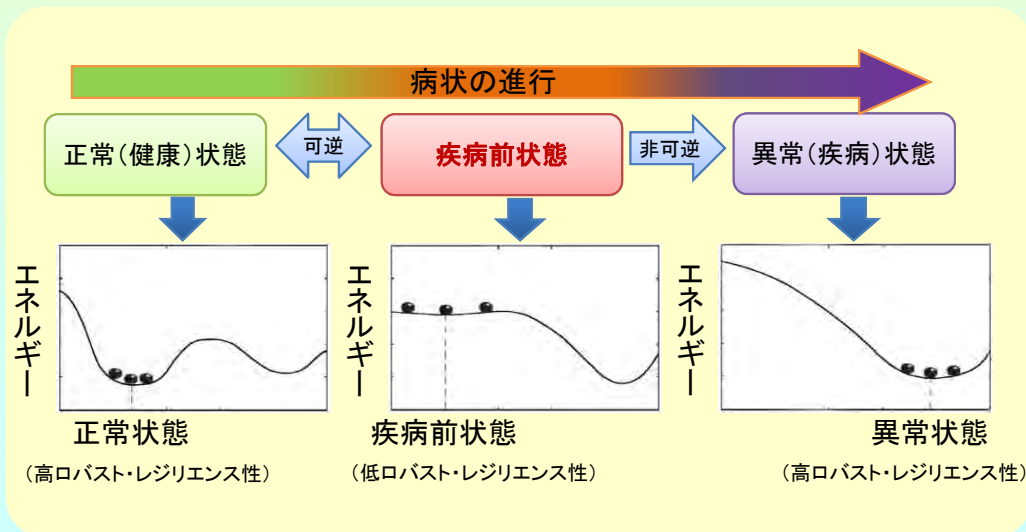
未病状態（健康状態から疾病状態への状態遷移前の状態）へ応用
早期警戒信号をネットワーク信号へ拡張



動的ネットワークバイオマーカーの概念の導出

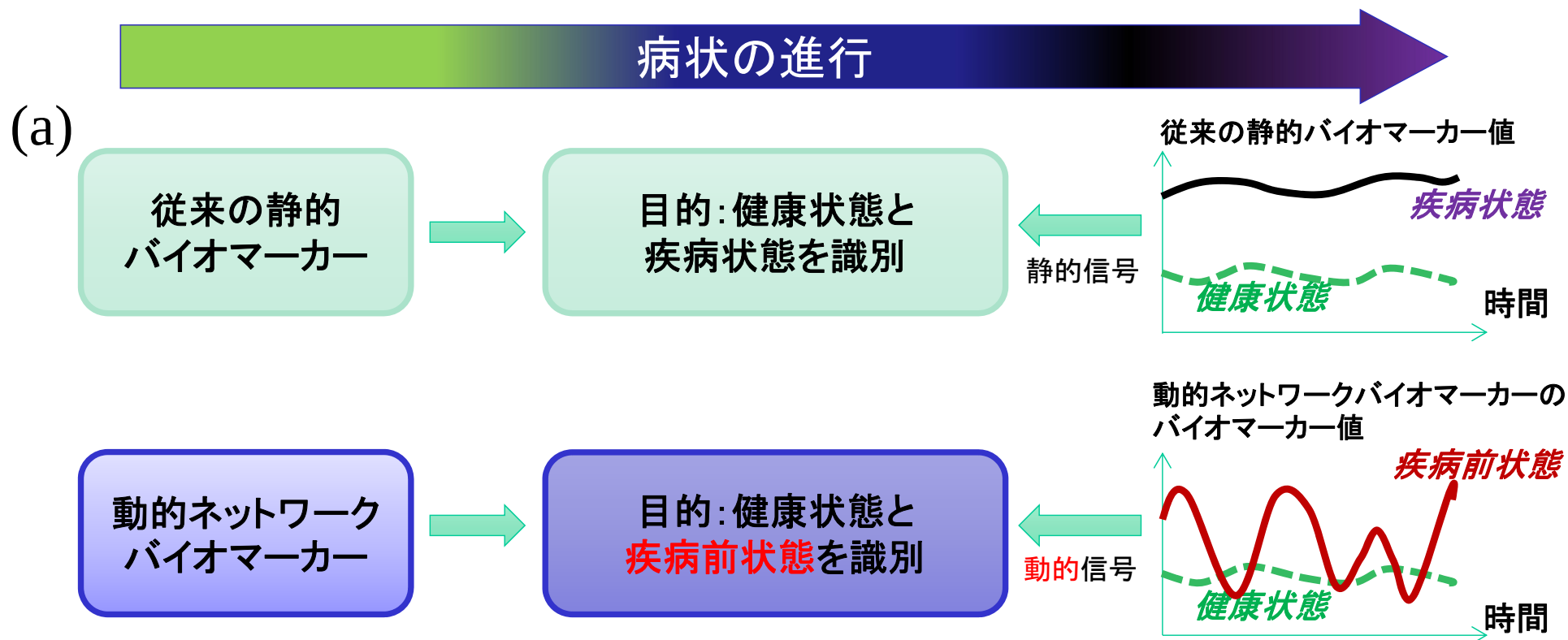
従来の問題点: 単独バイオマーカーの限界,
病態悪化の予兆検出可能なバイオマーカーは未発見。

個々のバイオマーカーとしての性能はそれ程高くなくてもネットワークとしては極めて高機能で、様々の難病において病態悪化の予兆検出が可能な、全く新しいネットワークバイオマーカーの概念を提案した（特願2012-211921, 特願2012-233886; *Scientific Reports*, 2, 342, 2012; 2, 423, 2012）。



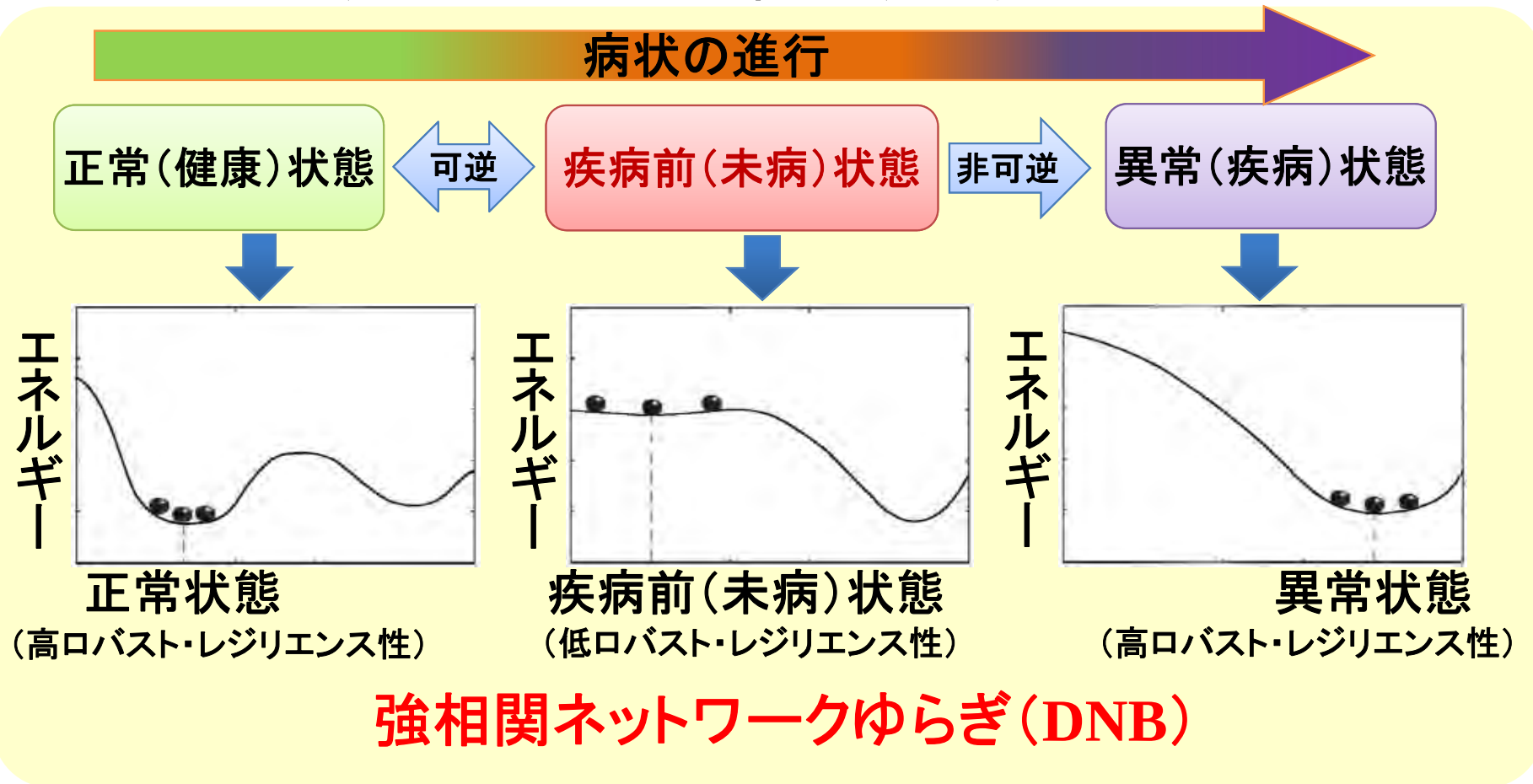
疾病のみならず、電力システムや高炉などの複雑工学システム、交通渋滞、経済データの不安定化予兆検出等への応用を研究中。

従来の静的バイオマーカーと動的バイオマーカー

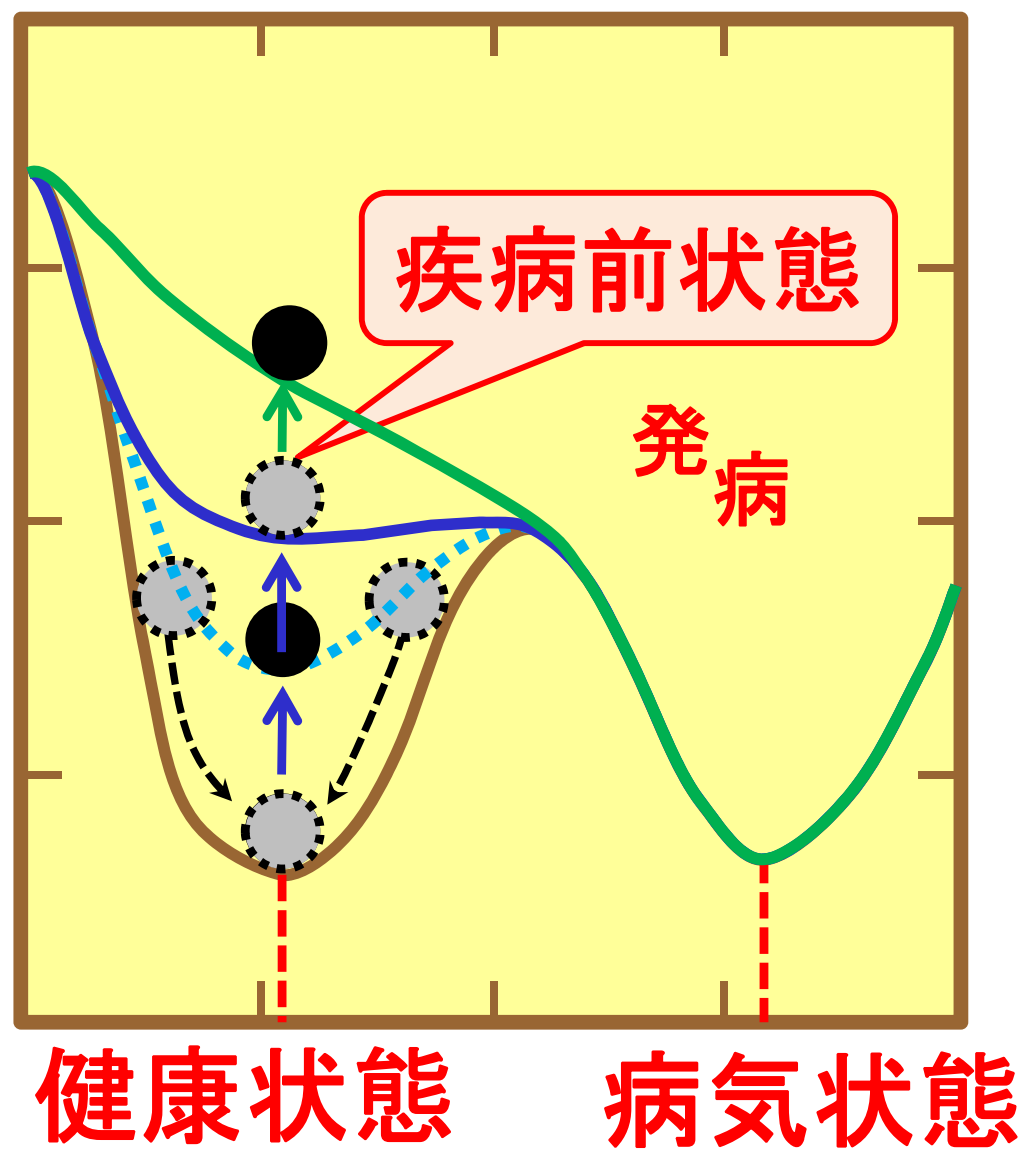


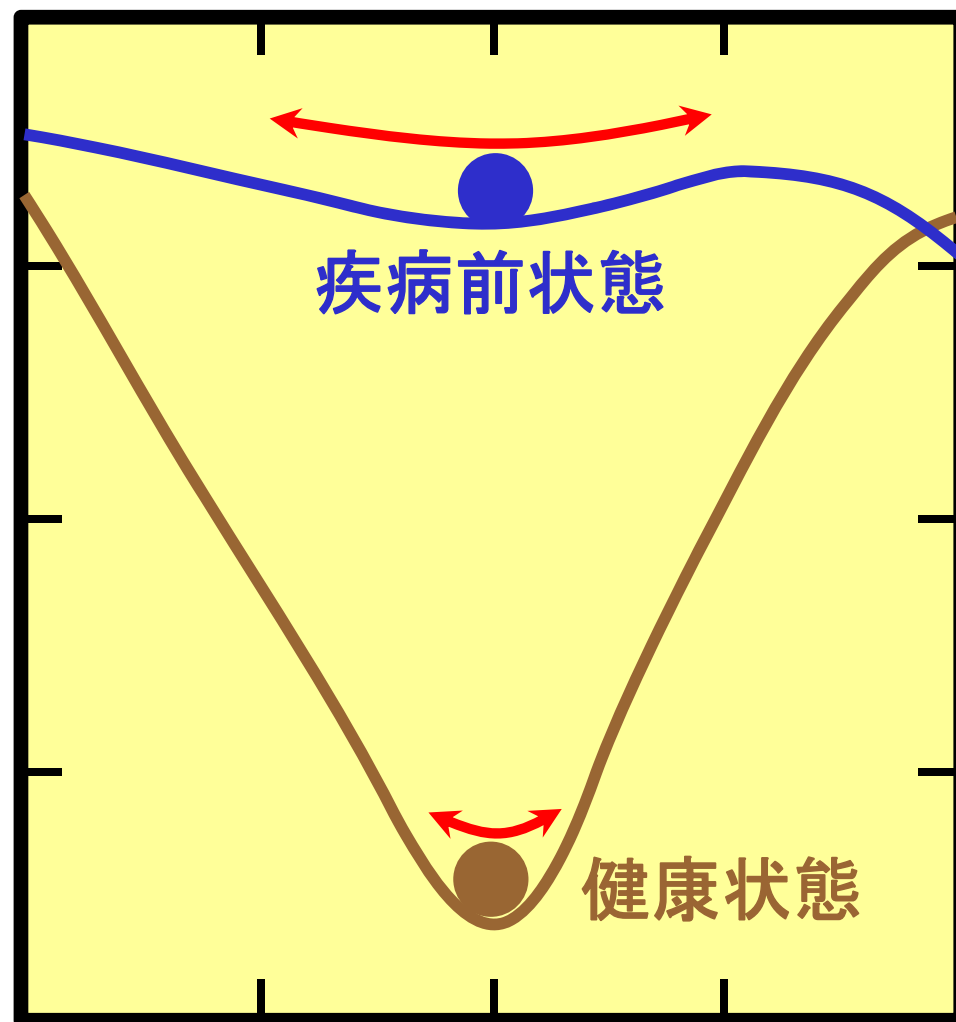
DNB: 平均値 → ゆらぎ

DNB理論：全体構造が未知の複雑臓器ネットワークの
疾病前状態を、観測ビッグデータのみを基にして、数理
モデルの仮定は一切なしにデータ駆動で重要因子を網羅
的に取り出すことによって検出する。

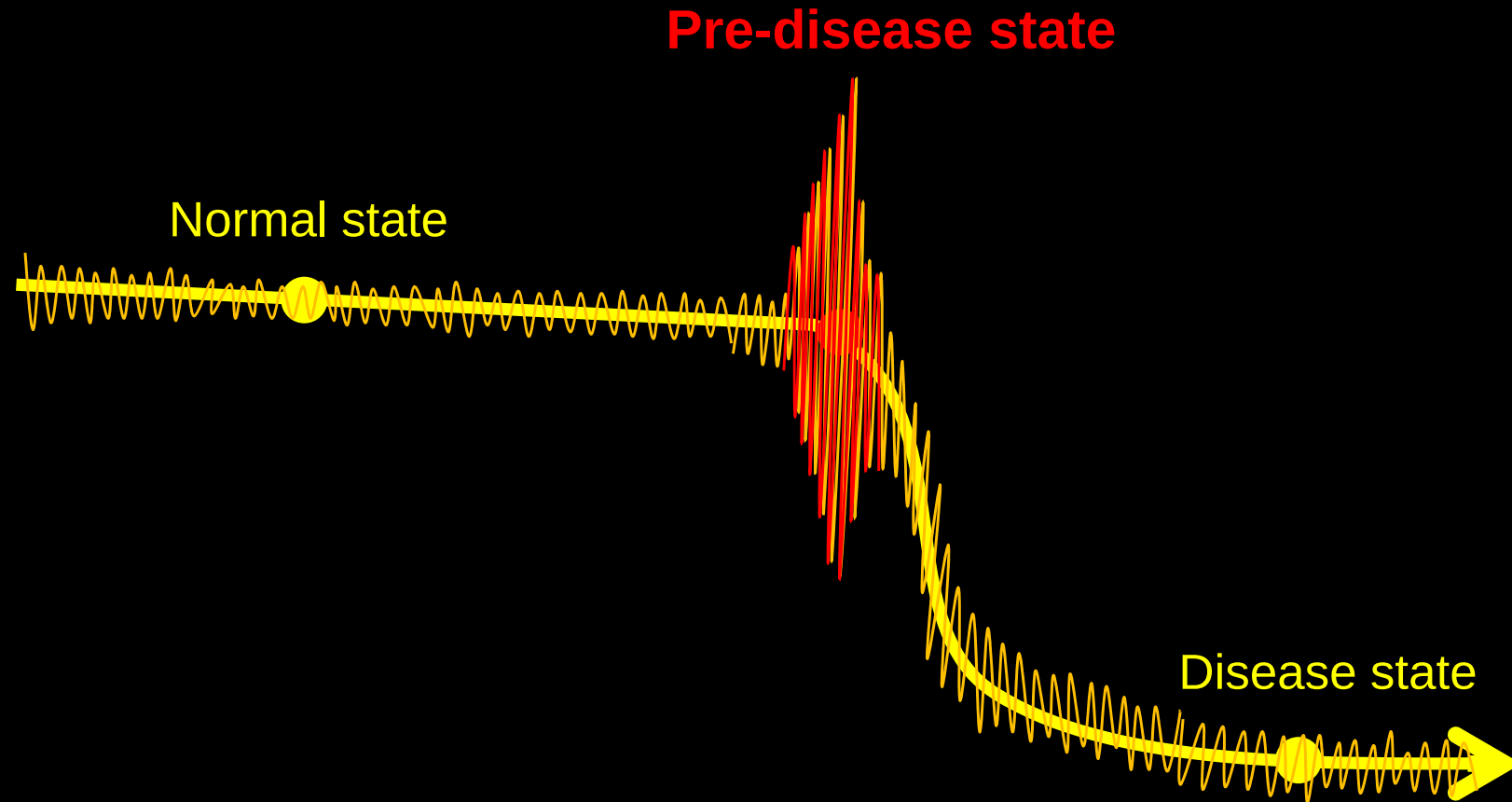


分岐理論に基づく健康状態から疾病状態への
疾病前（未病）状態を介した状態遷移の模式図





Signal not from statistics but from dynamics



Disease progression

Information on

×

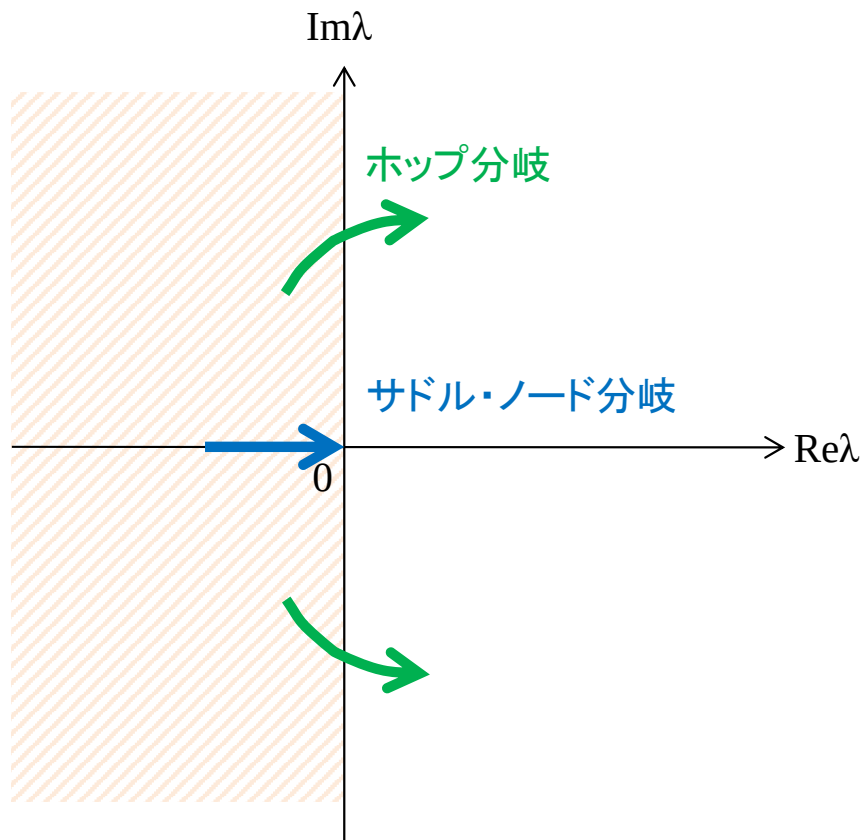
Average values

√

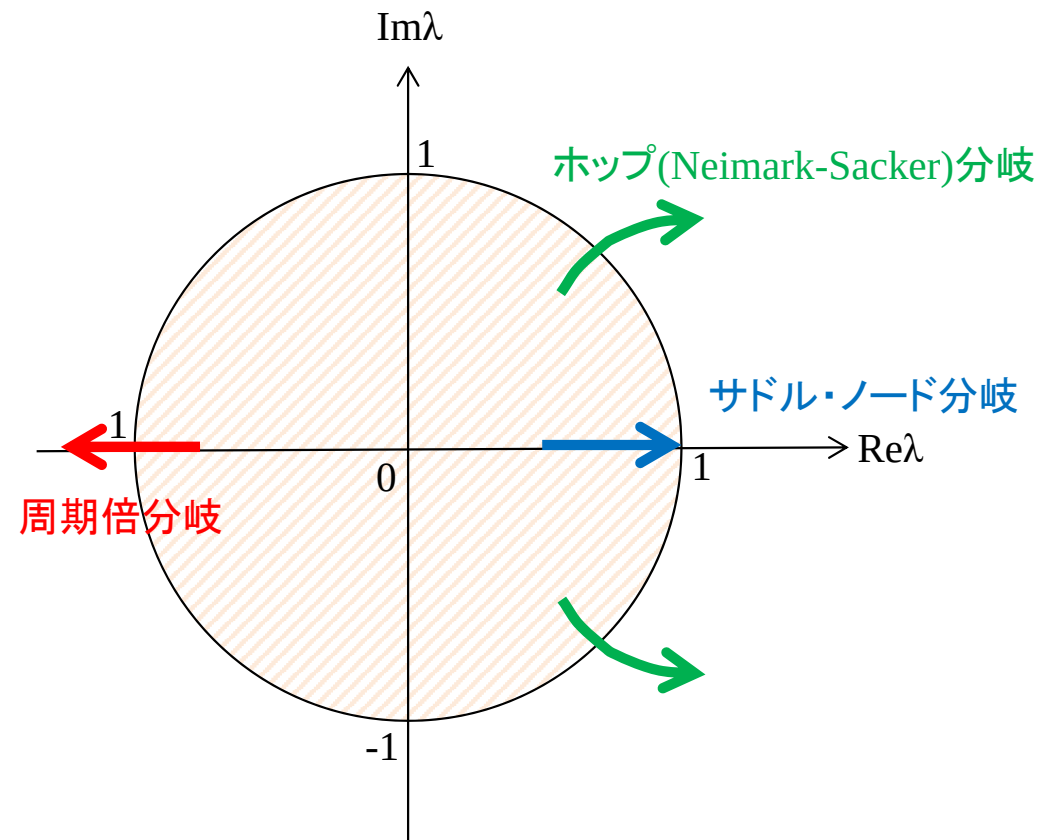
Individual variations

非線形システムの余次元1局所分岐

連続時間力学系の平衡点の分岐



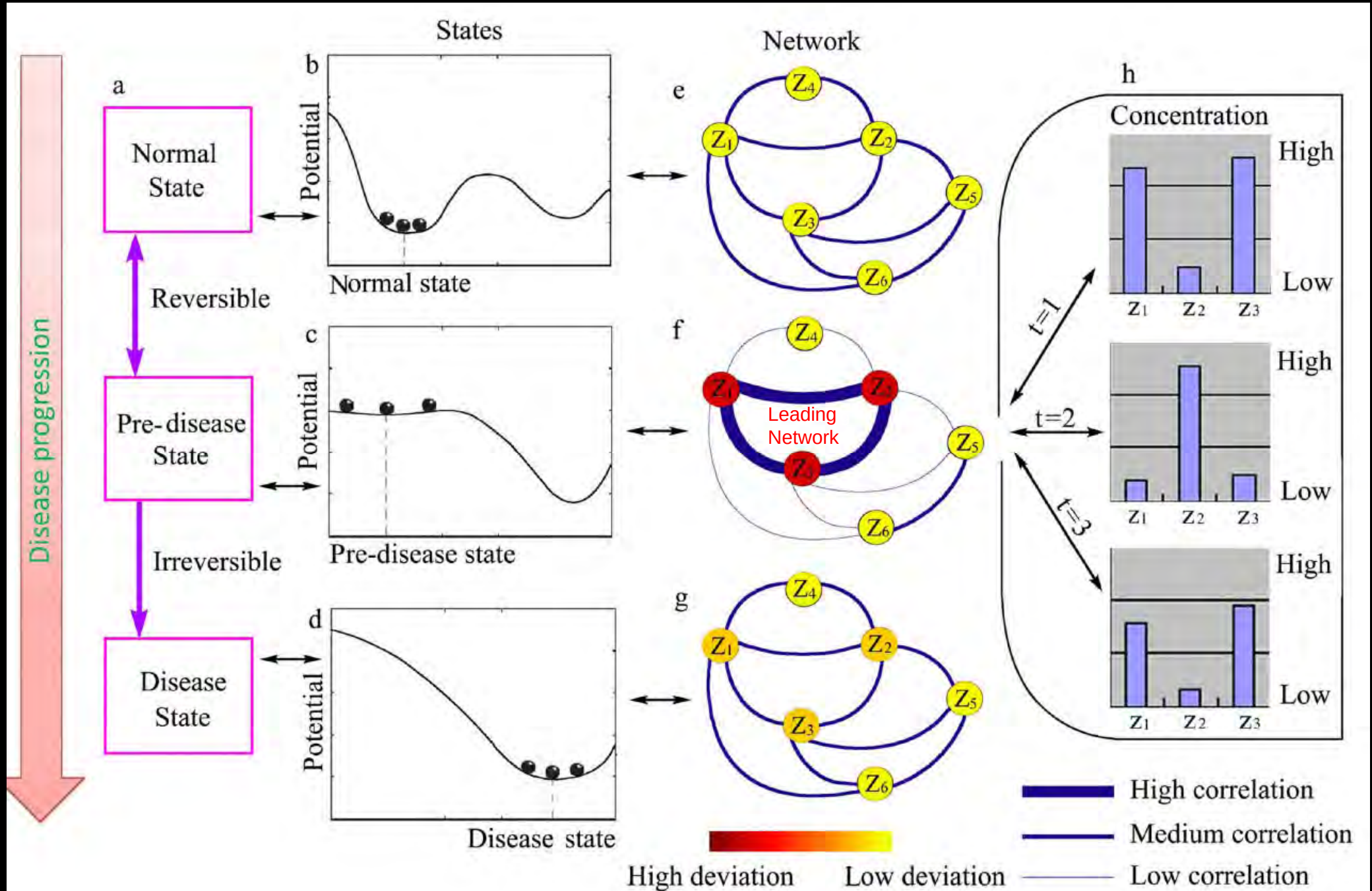
離散時間力学系の不動点, 周期点の分岐



平衡点, 不動点 $\Leftrightarrow$ homeostasis,

課題: **homeodynamics**

Dynamical Network Biomarker (DNB) (L.Chen et al., Sci. Rep., 2012)



DNBインデックス (Sci. Rep., 2012 他; 特許第5693198号 他)

$$I = SD_d \cdot PCC_d,$$

ここで,

SD_d : DNB要素の平均標準偏差,

PCC_d : DNB要素間のPCC (Pearson's Correlation Coefficient) の
絶対値の平均値.

DNBの特性

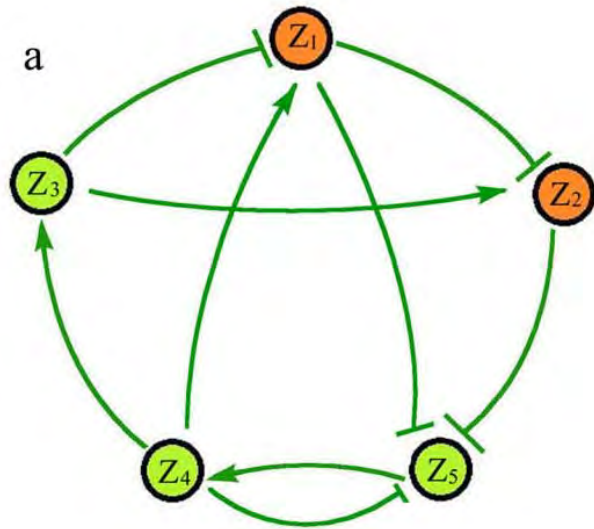
DNBの要素 x_i, x_j に関して, 分岐点(発病点)に近づく時,

$$PCC(x_i, x_j) \rightarrow \pm 1,$$

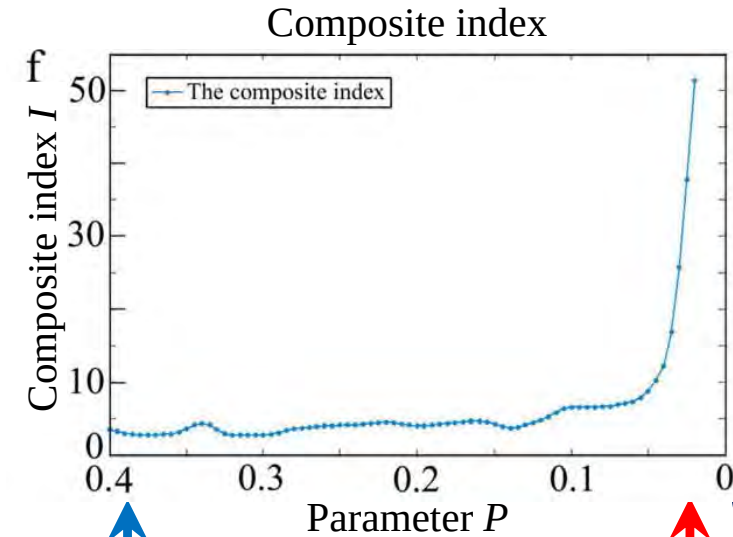
$$SD(x_i) \rightarrow \infty,$$

$$SD(x_j) \rightarrow \infty.$$

遺伝子ネットワークモデルを用いたDNB理論の説明 (L.Chen et al.,Sci. Rep.2012)



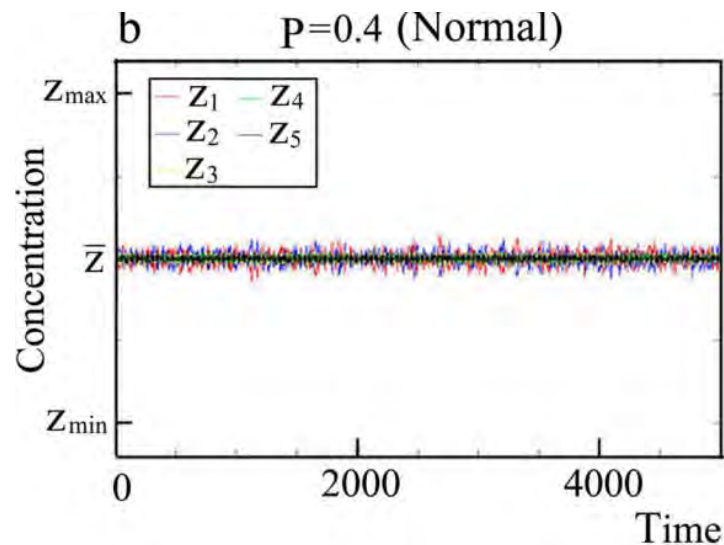
遺伝子ネットワークモデル



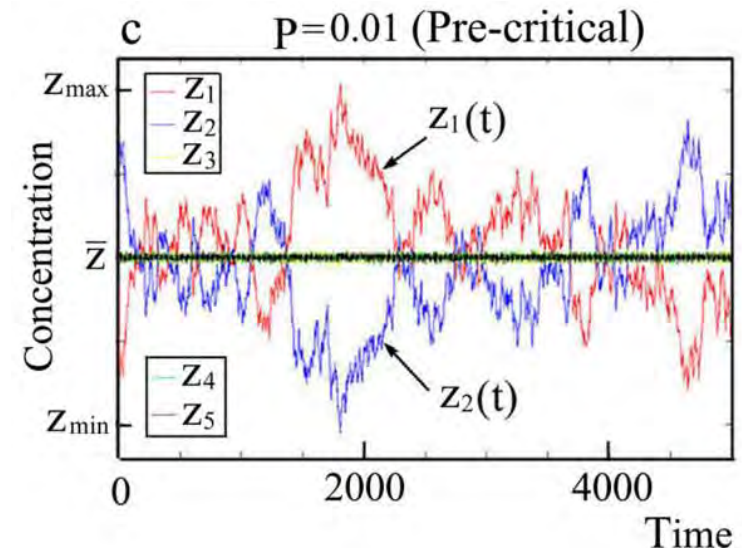
健康状態

疾病前状態

発病



健康状態のゆらぎ



疾病前状態のゆらぎ

Once disease occurs, difficult to be cured

《黄帝内经》 紀元前**221**年

《*Yellow Emperor's Medicine*》 **221 BC**

上医治未病， 中医治欲病， 下医治已病

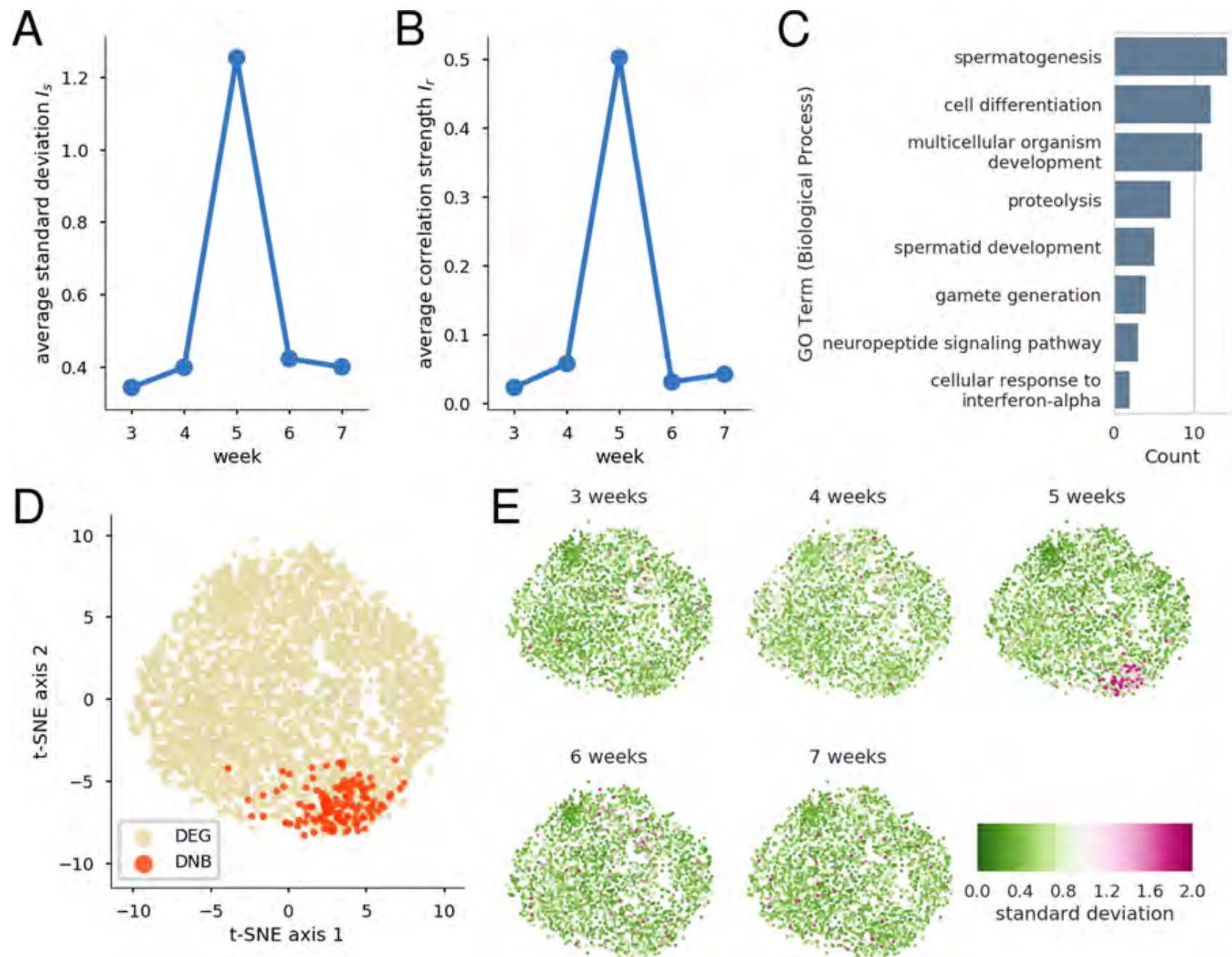
the best doctor
treats
diseases that have
not occurred

the better doctor
treats
occurring diseases

the inferior doctor
treats
diseases that have
occurred.

Qualitative Concept → Quantitative Indexes

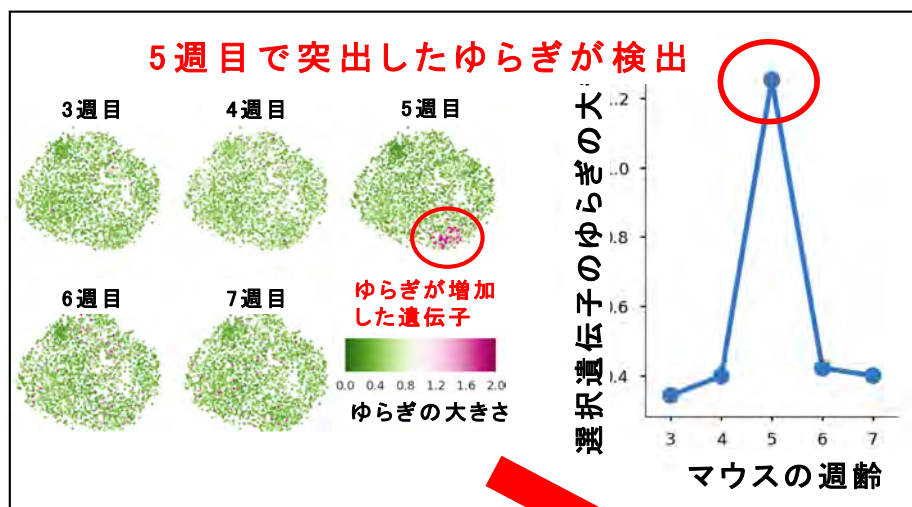
**Early diagnosis by
dynamical network biomarkers**



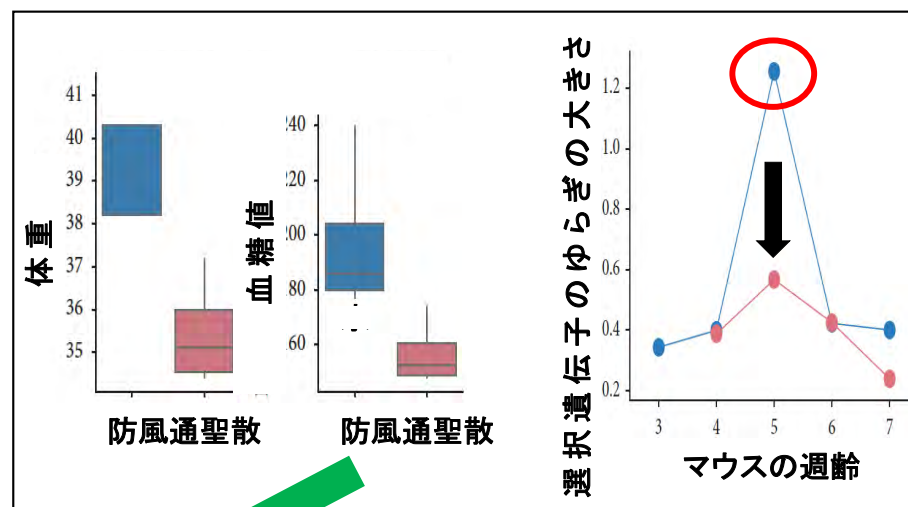
メタボリックシンドロームマウスの未病状態の検出
(K. Koizumi et al., Sci. Rep., 2019)

メタボリックシンドロームの未病の検出と治療の可能性

未病の検出に成功



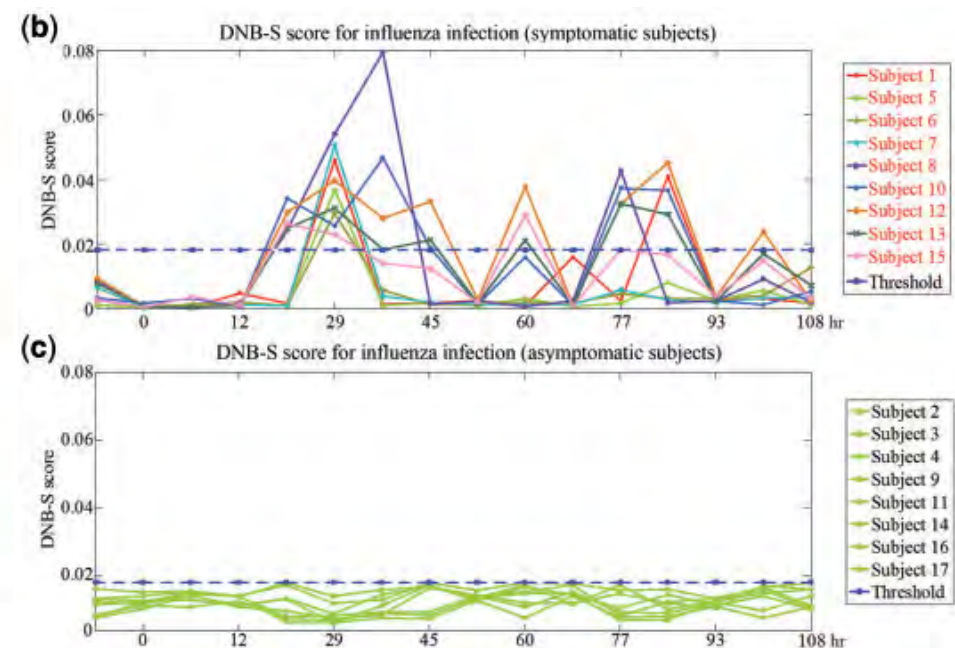
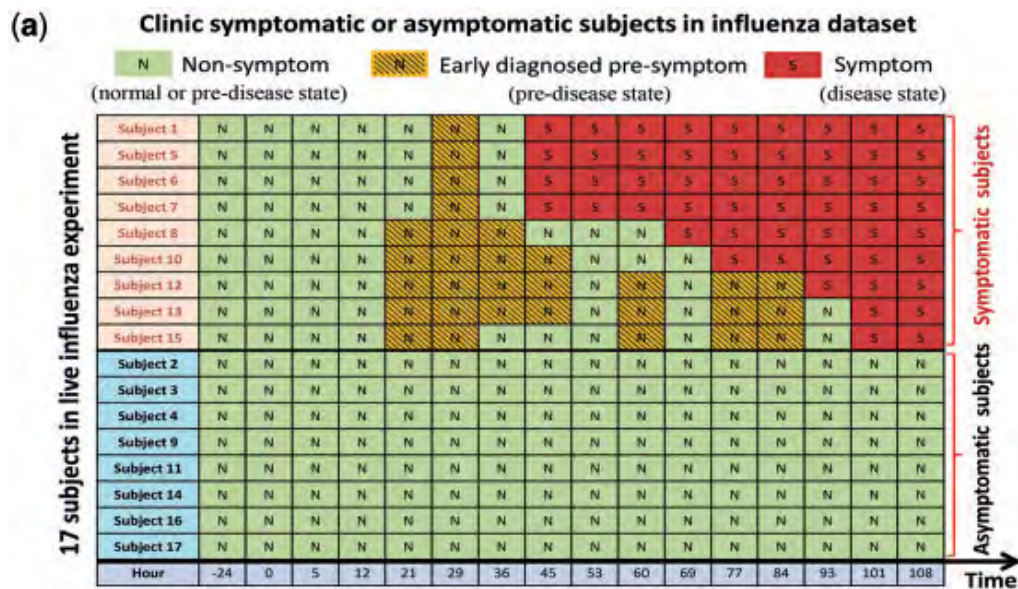
漢方薬による未病の改善が示唆



未病医療・未病創薬
の構築に向けて

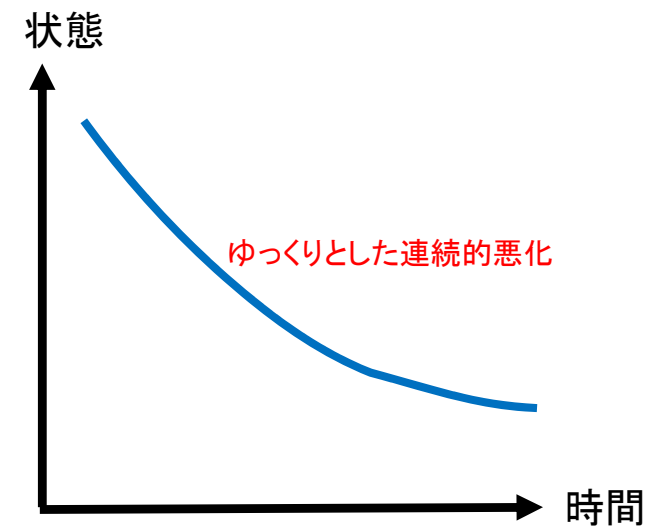
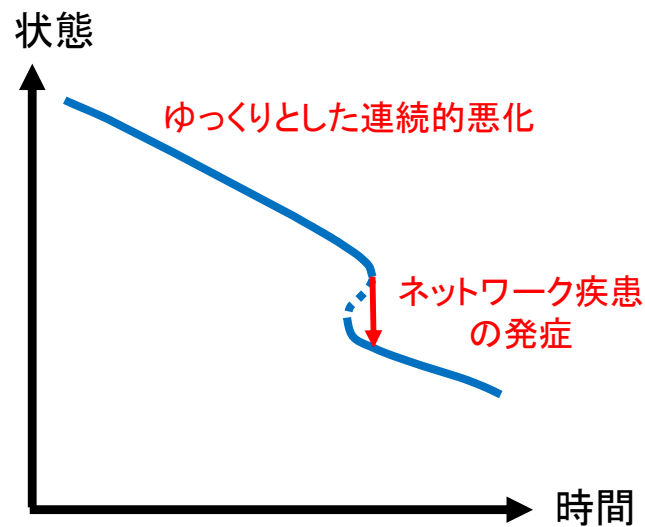
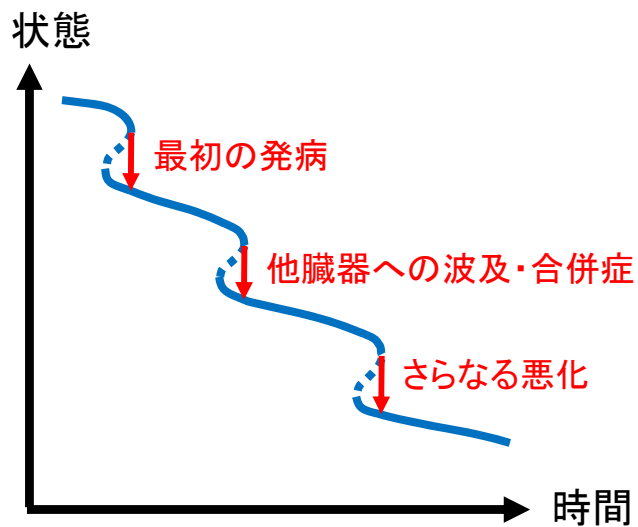
K. Koizumi, et al., Scientific Reports,
Vol.9, Article No.8767, pp.1-11 (2019).

K. Koizumi, et al.. Evidence-Based
Complementary and Alternative Medicine,
Vol.2020, Article No.9129134, pp.1-9 (2020).

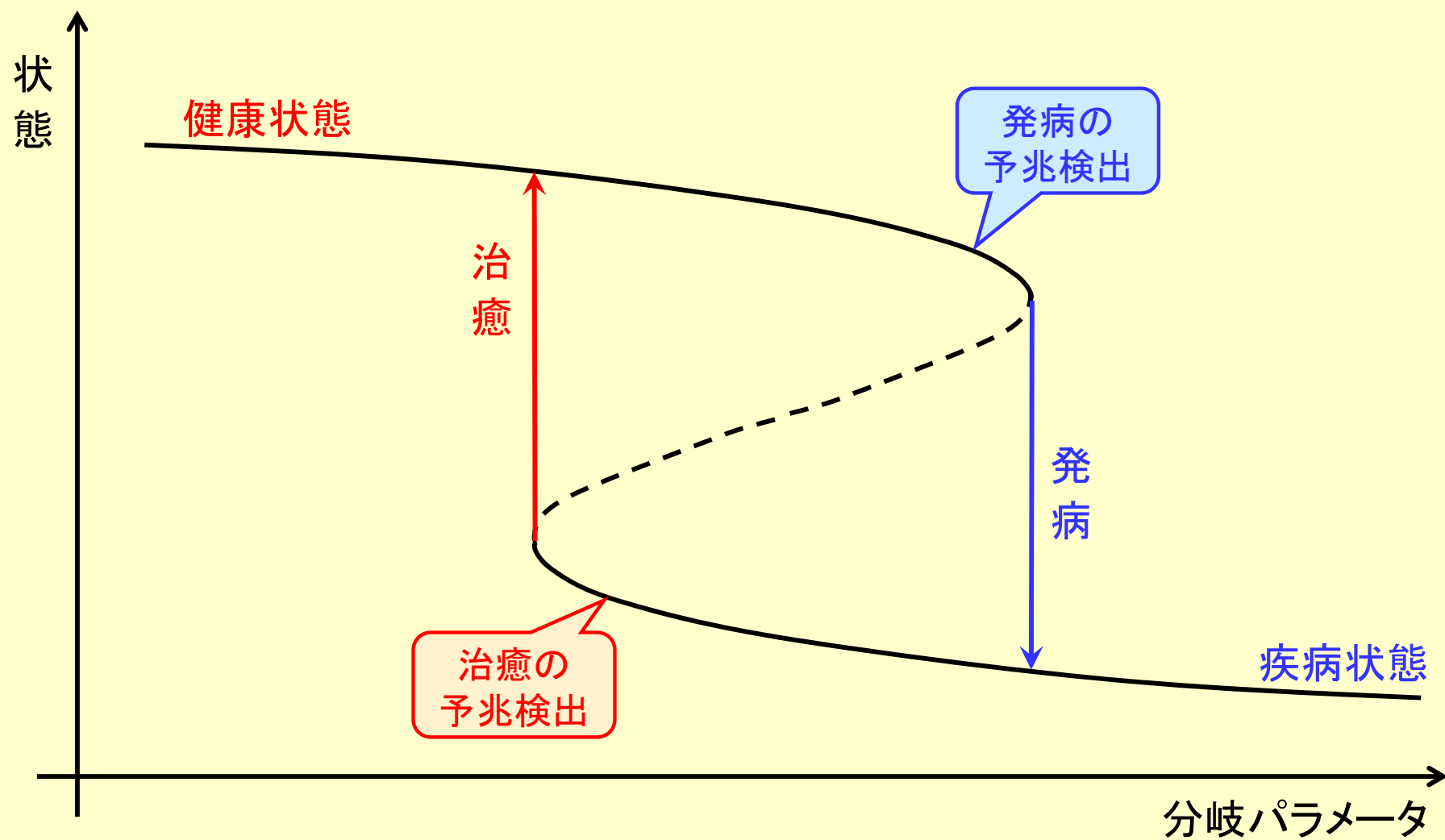


ヒトのH3N2型インフルエンザの未病状態の検出

R. Liu, X. Yu , X. Liu, D. Xu, K. Aihara, and L. Chen, Bioinformatics, Vol.30, No.11, pp.1579-1586 (2014).

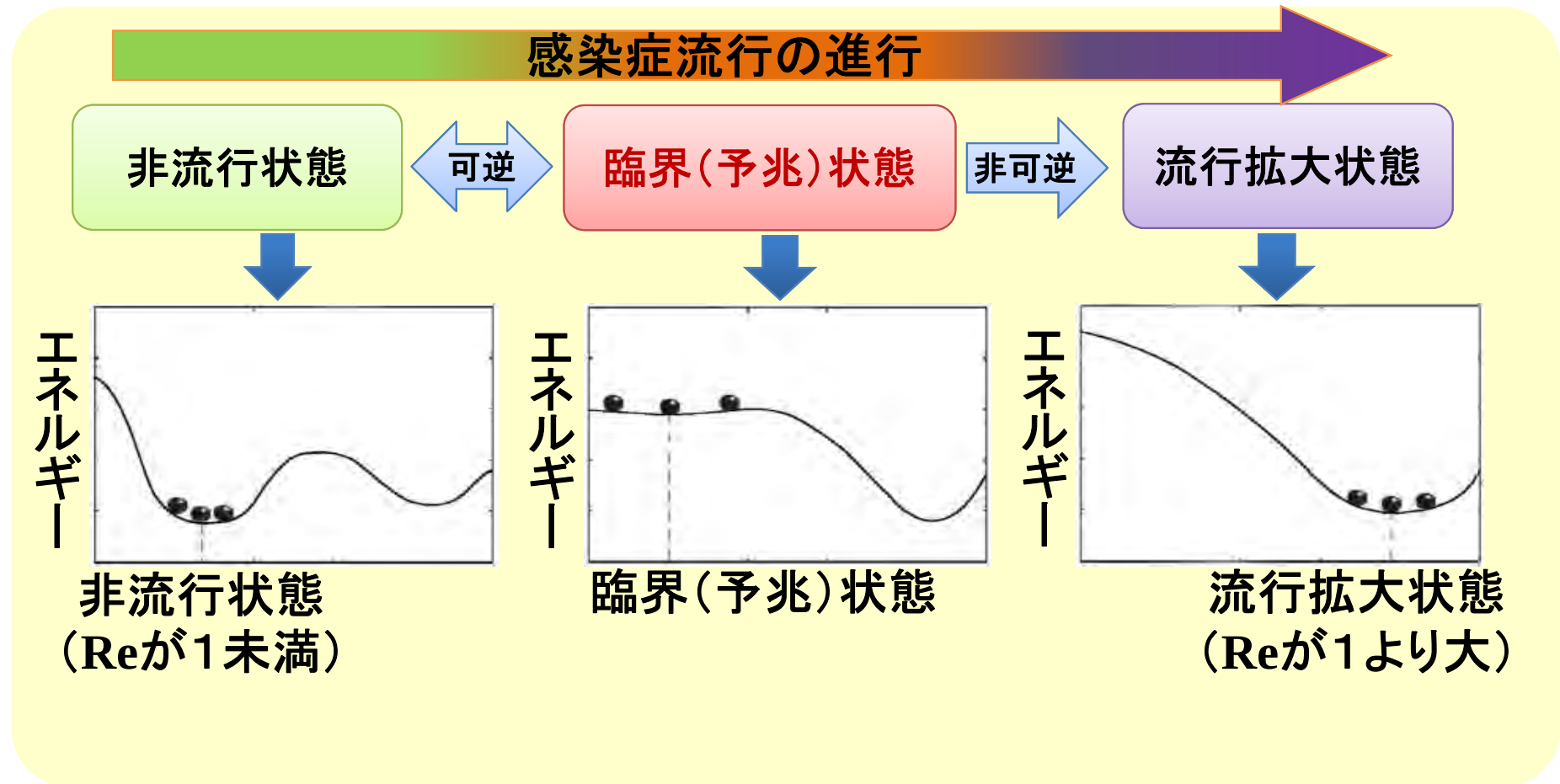


単独臓器疾患を越えた、他臓器への波及・合併症、多臓器不全等の悪化過程の解明

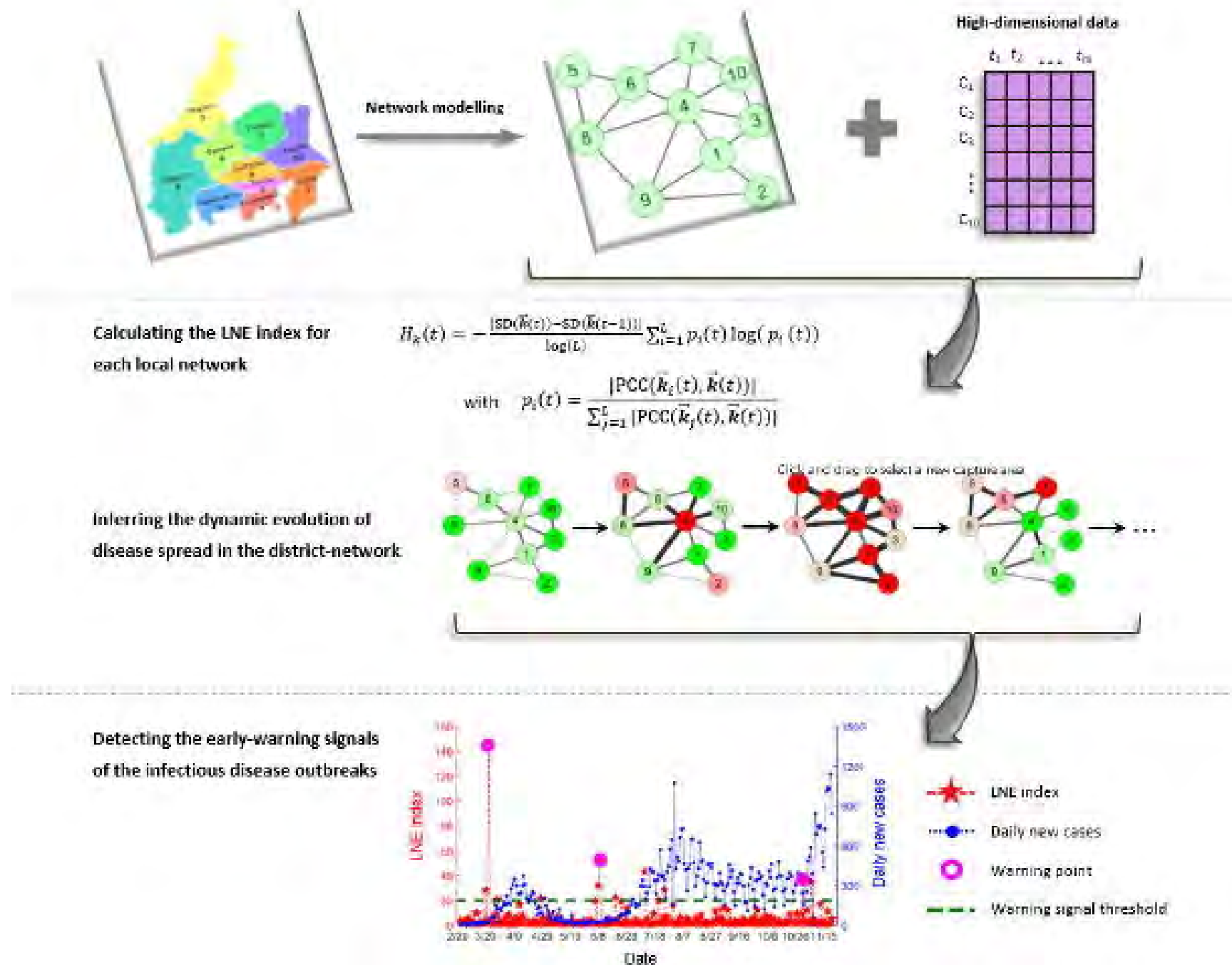


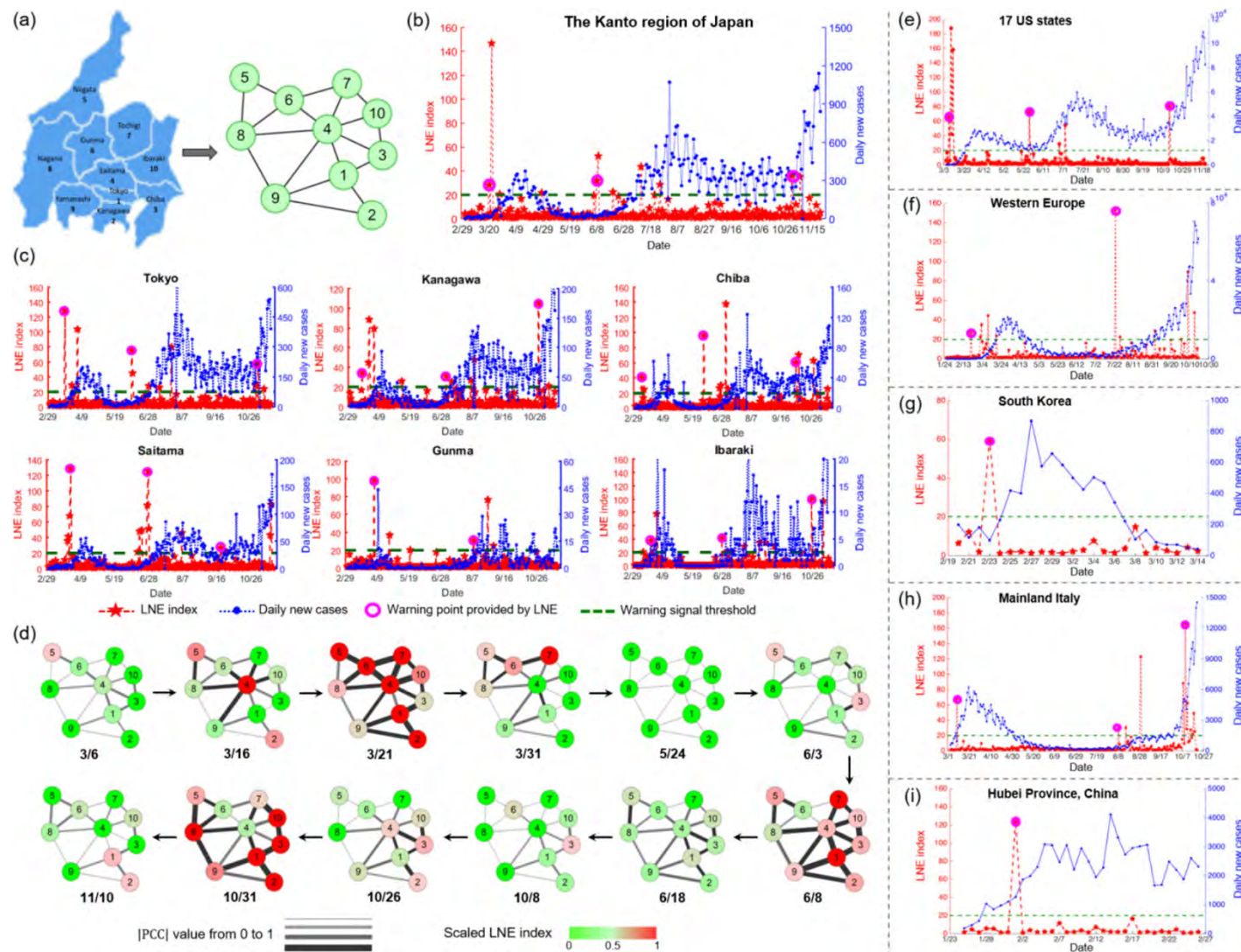
DNBの2つの応用

DNB理論の新型コロナウイルスの流行予兆検出への応用 (Science Bullitin, 2021)



非流行状態から流行状態への
臨界（予兆）状態を介した状態遷移の模式図





Real-time monitoring of COVID-19 spreads and outbreaks in the Kanto region of Japan and other regions. (a) A ten-node network of the Kanto region. (b) The LNE index (the red curve) and the number of daily new cases (the blue curve) in the Kanto region. (c) The district-specific (local) LNE indices (the red curves) and the number of daily new cases (blue curves) for six districts. (d) The dynamic evolution of the district-network during the epidemic. (e–i) The results of other five regions. For all the LNE indices, the fuchsia circles represent the early warning points, which are ahead of the drastic increases in daily new cases. In the case of multiple warning points appearing within a short period of time, the first warning signal is marked.

R. Liu, et al., Science Bulletin (2021)

数理モデルの変遷

I. The Newtonian paradigm (17世紀～)

方程式: Given

解: Solved

II. The Poincaré-Runge-Kutta paradigm (19世紀末～)

方程式: Given

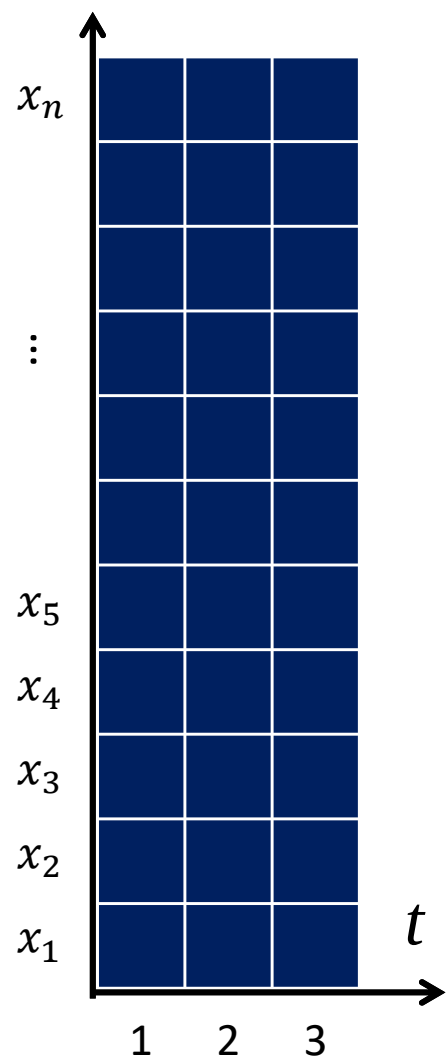
解: × (the geometric and qualitative theory, numerical calculation)

III. The algorithmic (computer-aided) modelling paradigm (1981年～)

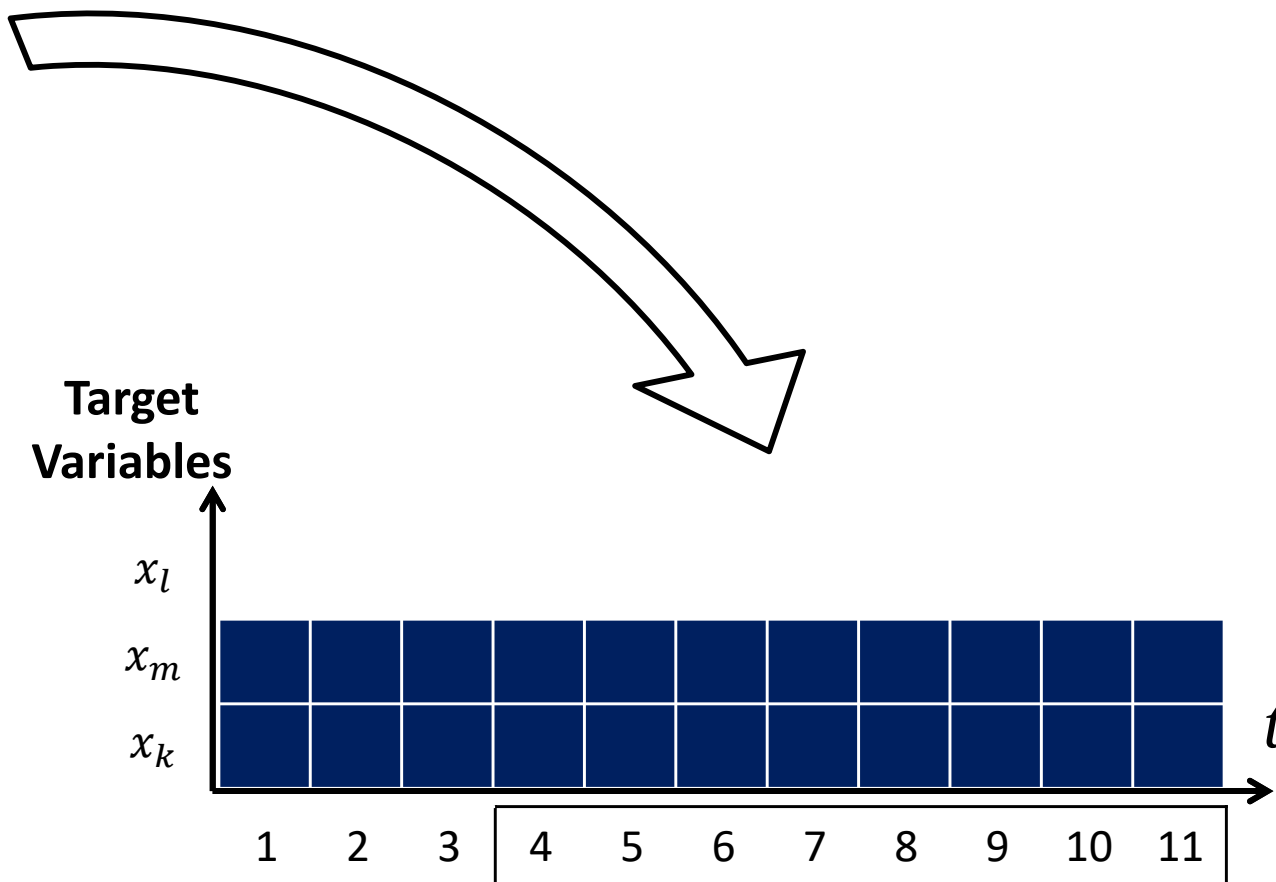
方程式: Not given (the embedding theory)

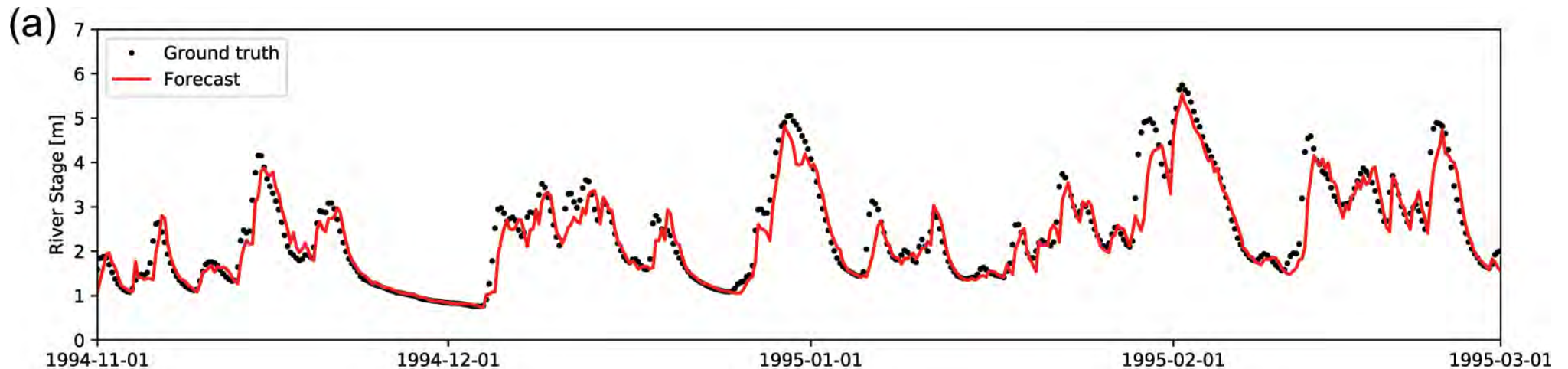
解: × (computer-aided approximation)

埋め込み (embedding) 定理に基づき, **時系列データ**から**数理モデル**を構築.



Short-term High-dim
Measurements





Forecast results for the flood dataset. Panel (a) shows a comparison of the ground truth and the proposed 24-h-ahead forecast. The proposed forecast did not underestimate the maximum river stage, which is the maximum value of the whole dataset.