

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7681933号  
(P7681933)

(45)発行日 令和7年5月23日(2025.5.23)

(24)登録日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(51)Int. Cl. F I  
*G 1 6 H 50/30 (2018. 01)* G 1 6 H 50/30  
*G 1 6 B 25/10 (2019. 01)* G 1 6 B 25/10  
*G 1 6 B 20/00 (2019. 01)* G 1 6 B 20/00

請求項の数 18 (全 51 頁)

(21)出願番号	特願2024-517947(P2024-517947)	(73)特許権者	503360115
(86)(22)出願日	令和5年4月7日(2023.4.7)		国立研究開発法人科学技術振興機構
(86)国際出願番号	PCT/JP2023/014370		埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(87)国際公開番号	W02023/210304	(74)代理人	100105924
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)		弁理士 森下 賢樹
審査請求日	令和6年4月26日(2024.4.26)	(72)発明者	陳 洛南
(31)優先権主張番号	63/335,943		東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大
(32)優先日	令和4年4月28日(2022.4.28)		学法人東京大学国際高等研究所ニューロイ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	リ ペイルアン
(31)優先権主張番号	特願2022-131876(P2022-131876)		中華人民共和国 洛陽市 471023
(32)優先日	令和4年8月22日(2022.8.22)		河南科技大学 数学統計学院内
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】未病状態検出装置、未病状態検出方法、未病状態検出プログラムおよび記録媒体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する装置であって、  
 被験者の過去の複数の時点に採取した生体サンプル、または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、前記参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成部と、  
 前記参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、前記検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算部と、  
 前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算部と、  
 第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび前記第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算部と、  
 前記差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に变化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に前記差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出部と、  
 前記各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算部と、

10

20

前記遺伝子発現確率に基づいて、前記各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、前記差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算部と、

前記ローカルネットワークフローエントロピーおよび前記条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算部と、

前記差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部と、

未病状態検出部と、  
を備え、

前記未病状態検出部は、前記第 1 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、前記第 2 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出することを特徴とする未病状態検出装置。

【請求項 2】

前記遺伝子発現確率は、前記各隣接遺伝子の発現が正規分布に従うとして計算されることを特徴とする請求項 1 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 3】

前記被験者の過去の複数の時点、または前記複数の人の数を  $n$ 、遺伝子の種類の数を  $m$  としたとき、

前記参照用遺伝子発現データは、 $(i, j)$  成分が第  $j$  番目 ( $j = 1, \dots, n$ ) の被験者の過去の時点または人の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表す  $m$  行  $n$  列の行列であり、

前記検査用遺伝子発現データは、 $(i, j)$  成分が第  $j$  番目 ( $j = 1, \dots, n$ ) の人被験者の過去の時点または第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表し、 $(i, n + 1)$  成分が被験者の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表す  $m$  行  $n + 1$  列の行列であることを特徴とする請求項 2 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 4】

前記参照サンプルネットワークは、前記参照用遺伝子発現データから生成された重み付き遺伝子発現ネットワークであり、

前記摂動サンプルネットワークは、前記検査用遺伝子発現データから生成された重み付き遺伝子発現ネットワークであることを特徴とする請求項 3 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 5】

前記サンプル特性ネットワークは、前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとを比較し、異なるエッジを残すことにより計算されることを特徴とする請求項 4 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 6】

前記差分サンプル特性ネットワークは、前記第 1 の時刻におけるサンプル特性ネットワークと前記第 2 の時刻におけるサンプル特性ネットワークとを比較し、異なるエッジを残すことにより計算されることを特徴とする請求項 5 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 7】

$k$  番目の前記ローカルネットワークにおける  $i$  番目の遺伝子  $g_{ik}$  の発現データの  $(i, k, j)$  成分を  $x_{ikj}$  とし、 $\mu_{ik}$  および  $\sigma_{ik}$  をそれぞれ遺伝子  $g_{ik}$  の平均および標準偏差としたとき、

前記遺伝子発現確率  $p(x_{ikj})$  は、

10

20

30

40

【数 8】

$$p(x_{i_{kj}}) = \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{i_{kj}}} e^{-\frac{(t-\mu_{i_k})^2}{2(\sigma_{i_k})^2}} dt}{\sum_{j=1}^{n+1} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{i_{kj}}} e^{-\frac{(t-\mu_{i_k})^2}{2(\sigma_{i_k})^2}} dt} \quad (14)$$

であることを特徴とする請求項 6 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 8】

k 番目の前記ローカルネットワークにおける i 番目の遺伝子  $g_{i_k}$  の発現データを  $x_{i_k}$ 、k 番目の前記ローカルネットワークにおける遺伝子全体にわたるの発現データを  $x_k$  としたとき、

ローカルネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{i_k})$  は、

【数 5】

$$NFE_T(x_{i_k}) = -\sum_{j=1}^{n+1} x_{i_{kj}} p(x_{i_{kj}}) \log(x_{i_{kj}} p(x_{i_{kj}})) \quad (11)$$

前記条件付きネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{i_k}/x_k)$  は、

【数 9】

$$NFE_T(x_{i_k}/x_k) = -\sum_{j=1}^{n+1} x_{i_{kj}} p(x_{i_{kj}}/x_k) \log(x_{i_{kj}} p(x_{i_{kj}}/x_k)) \quad (15)$$

であることを特徴とする請求項 7 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 9】

前記隣接遺伝子の数を  $M_k$  としたとき、前記差分ネットワークフローエントロピー  $DNFE_T^k$  は、

【数 12】

$$DNFE_T^k = \frac{\sum_{i=1}^{M_k} (NFE_T(x_{i_k}) - NFE_T(x_{i_k}/x_k))}{M_k} \quad (18)$$

であることを特徴とする請求項 8 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 10】

前記ローカルネットワークの数を  $l$  としたとき、前記時間的差分ネットワークフローエントロピー  $TNFE_T$  は、

【数 13】

$$TNFE_T = \frac{\sum_{k=1}^l DNFE_T^k}{l} \quad (19)$$

であることを特徴とする請求項 9 に記載の未病状態検出装置。

【請求項 11】

前記未病状態検出部は、前記第 2 の時刻における時間的差分ネットワークフローエント

ロピーが、前記第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーの2倍以上であれば、未病状態であると検出することを特徴とする請求項10に記載の未病状態検出装置。

【請求項12】

データ生成部と、サンプルネットワーク計算部と、サンプル特性ネットワーク計算部と、差分サンプル特性ネットワーク計算部と、ローカルネットワーク抽出部と、遺伝子発現確率計算部と、ネットワークフローエントロピー計算部と、差分ネットワークフローエントロピー計算部と、時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部と、未病状態検出部と、を備えた未病状態検出装置を用いて、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法であって、

10

前記データ生成部により、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、前記参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、

前記サンプルネットワーク計算部により、前記参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、前記検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、

前記サンプル特性ネットワーク計算部により、前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、

20

前記差分サンプル特性ネットワーク計算部により、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび前記第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、

前記ローカルネットワーク抽出部により、前記差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に前記差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、

前記遺伝子発現確率計算部により、前記各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、

30

前記ネットワークフローエントロピー計算部により、前記遺伝子発現確率に基づいて、前記各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、前記差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記差分ネットワークフローエントロピー計算部により、前記ローカルネットワークフローエントロピーおよび前記条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部により、前記差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

40

未病状態検出ステップと、  
を含み、

前記未病状態検出ステップは、前記未病状態検出部により、前記第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、前記第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出することを特徴とする未病状態検出方法。

【請求項13】

健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法をコンピュータに実行させるプログラムであって、

50

被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、前記参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、

前記参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、前記検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、

前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、

第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび前記第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、

前記差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に前記差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、

前記各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、

前記遺伝子発現確率に基づいて、前記各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、前記差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記ローカルネットワークフローエントロピーおよび前記条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

未病状態検出ステップと、  
を含み、

前記未病状態検出ステップは、前記第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、前記第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出することを特徴とする未病状態検出プログラム。

#### 【請求項14】

健康状態から疾病状態に移移する状態である未病状態を検出する方法をコンピュータに実行させるプログラムを記録した非一時的な記録媒体であって、

前記プログラムは、

被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、前記参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、

前記参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、前記検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、

前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、

第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび前記第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、

前記差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子で

10

20

30

40

50

ある差次的遺伝子を中心として、その周囲に前記差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、

前記各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、

前記遺伝子発現確率に基づいて、前記各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、前記差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記ローカルネットワークフローエントロピーおよび前記条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

未病状態検出ステップと、

を含み、

前記未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、前記第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出することを特徴とする記録媒体。

#### 【請求項15】

健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する装置であって、

被験者の過去の複数の時点に採取した生体サンプル、または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、前記参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成部と、

前記参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、前記検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算部と、

前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算部と、

第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび前記第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算部と、

前記差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に前記差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出部と、

前記各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算部と、

前記遺伝子発現確率に基づいて、前記各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、前記差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算部と、

前記ローカルネットワークフローエントロピーおよび前記条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算部と、

前記差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部と、

未病状態検出部と、

を備え、

前記未病状態検出部は、前記第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエント

10

20

30

40

50

ロピーと、前記第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替え手段を有することを特徴とする未病状態検出装置。

【請求項16】

データ生成部と、サンプルネットワーク計算部と、サンプル特性ネットワーク計算部と、差分サンプル特性ネットワーク計算部と、ローカルネットワーク抽出部と、遺伝子発現確率計算部と、ネットワークフローエントロピー計算部と、差分ネットワークフローエントロピー計算部と、時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部と、未病状態検出部と、を備えた未病状態検出装置を用いて、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法であって、

10

前記データ生成部により、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、前記参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、

前記サンプルネットワーク計算部により、前記参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、前記検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、

前記サンプル特性ネットワーク計算部により、前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、

20

前記差分サンプル特性ネットワーク計算部により、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび前記第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、

前記ローカルネットワーク抽出部により、前記差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に前記差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、

30

前記遺伝子発現確率計算部により、前記各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、

前記ネットワークフローエントロピー計算部により、前記ネットワークフローエントロピー計算部により、前記遺伝子発現確率に基づいて、前記各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、前記差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記差分ネットワークフローエントロピー計算部により、前記ローカルネットワークフローエントロピーおよび前記条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

40

前記時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部により、前記差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

未病状態検出ステップと、

を含み、

前記未病状態検出ステップは、前記未病状態検出部により、前記第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、前記第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所

50

定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップを含むことを特徴とする未病状態検出方法。

【請求項 17】

健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法をコンピュータに実行させるプログラムであって、

被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、前記参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、

前記参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、前記検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、

前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、

第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび前記第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、

前記差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に前記差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、

前記各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、

前記遺伝子発現確率に基づいて、前記各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、前記差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記ローカルネットワークフローエントロピーおよび前記条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

未病状態検出ステップと、

を含み、

前記未病状態検出ステップは、前記第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、前記第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップを含むことを特徴とする未病状態検出プログラム。

【請求項 18】

健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法をコンピュータに実行させるプログラムを記録した非一時的な記録媒体であって、

前記プログラムは、

被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、前記参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、

前記参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、前記検査用遺伝

10

20

30

40

50

子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、

前記参照サンプルネットワークと前記摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、

第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび前記第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、

前記差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に前記差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、

前記各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、

前記遺伝子発現確率に基づいて、前記各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、前記差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記ローカルネットワークフローエントロピーおよび前記条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

前記差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、

未病状態検出ステップと、  
を含み、

前記未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、前記第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップを含むことを特徴とする記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、システム状態急変予兆検出装置、システム状態急変予兆検出方法、システム状態急変予兆検出プログラム、渋滞予兆検出装置、渋滞予兆検出方法、渋滞予兆検出プログラム、未病状態検出装置、未病状態の検出方法、未病状態の検出プログラムおよび記録媒体に関する。

【背景技術】

【0002】

生体システム、交通システム、経済システム等、多くの複雑なシステムでは、状態がある臨界閾値（以下、「分岐点」ともいう）に達すると、ある安定的状態（「定常状態」ともいう）から次の安定的状態に急激に遷移することが知られている（例えば、非特許文献1～5参照）。このとき、ある安定的状態から次の安定的状態に急激に遷移する分岐点（以下、「状態急変の予兆」とも呼ぶ）を検出することができれば、システムの状態変化に関する予測（病気の早期発見、早期治療、交通渋滞の予測等）が可能となることが期待される。

【0003】

例えば、複雑疾病の動的メカニズムに関する研究として、疾病悪化（例えば、喘息発作、癌の発病等）の進行プロセスを時間に依存した非線形動力学システムとしてモデル化し、これを解析することにより、分岐点での状態遷移と病気の急激な悪化との関係を見出し

たものが知られている（例えば、非特許文献 6 参照）。

【 0 0 0 4 】

このような背景から、生体の状態の急な症状発生の予兆（未病）の指標となる動的ネットワークマーカー（Dynamical Network Marker、以下「DNM」とも呼ぶ。特に生体を対象とする場合には、動的ネットワークバイオマーカー（Dynamical Network Biomarker）「DNB」とも呼ぶ）を検出する技術が開示されている（例えば、特許文献 1 参照）。こうした DNM は、生体に関する測定で得られた複数の因子項目の測定データに基づく。さらに、健康状態から疾病状態への遷移状態において、着目する因子およびこの因子に動的に直接接続する接続因子の状態変化をローカルネットワークエントロピーとして捉え、このローカルネットワークエントロピーに基づき DNM を検出する技術が開示されている（例えば、特許文献 2 参照）。さらに、健康な複数の人間から生体物質を採取し解析したデータを記憶しておき、被験者から 1 回だけ採取した生体物質の解析データを加え、DNM が検出できるかどうか判断する技術が開示されている（例えば、特許文献 3 参照）。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 5 】

【特許文献 1】特開 2 0 1 4 - 6 4 5 1 5

【特許文献 2】特開 2 0 1 4 - 8 3 1 9 4

【特許文献 3】国際公開第 2 0 1 8 / 2 0 7 9 2 5 号

【非特許文献】

20

【 0 0 0 6 】

【非特許文献 1】Jose G. Venegas, Tilo Winkler, Guido Musch, Marcos F. Vidal Melo, Dominick Layfield, Nora Tgavalekos, Alan J. Fischman, Ronald J. Callahan, Giacomo Bellani, and R. Scott Harris, "Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts" Nature 434, Nature Publishing Group, pp. 777-782 (2005)

【非特許文献 2】Patrick E. McSharry, Leonard A. Smith, and Lionel Tarassenko, "Prediction of epileptic seizures: are nonlinear methods relevant?" Nature Medicine 9, Nature Publishing Group, pp. 241-242 (2003)

【非特許文献 3】Roberto Pastor Barriuso, Eliseo Guallar, and Josef Coresh, "Transition models for change-point estimation in logistic regression" Statistics in Medicine 22(7), Wiley-Blackwell, pp. 1141-1162 (2003)

30

【非特許文献 4】Paek SH et al. "Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma" Cancer 104, Wiley-Blackwell, pp. 580-590 (2005)

【非特許文献 5】Liu, J.K., Rovit, R.L., and Couldwell, W.T., "Pituitary Apoplexy" Seminars in Neurosurgery 12, Thieme, pp. 315-320 (2001)

【非特許文献 6】G.Tanaka, K.Tsumoto, S.Tsuji, K.Aihara, "Bifurcation analysis on a hybrid systems model of intermittent hormonal therapy for prostate cancer" Physica D: Nonlinear Phenomena Volume 237, Issue 20, 15 October 2008, pp. 2616-2627

40

【非特許文献 7】Md Abdus Samad Kamal1, Makito Oku, Tomohisa Hayakawa, Jun-ichi Imura, Kazuyuki Aihara, "Early Detection of a Traffic Flow Breakdown in the Freeway Based on Dynamical Network Markers" International Journal of Intelligent Transportation Systems Research (2020) 18:422.435

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

特許文献 1 に開示された技術は、ピアソン相関係数の指標を用いて DNM を検出している。この技術では、ノイズに対する耐性が弱いことが課題となる。一方、特許文献 2 に関

50

示された技術は、ネットワークエントロピーの指標を用いてDNMを検出している。この技術は、特許文献1に比べノイズに対する耐性は改善されているが、いまだ十分とはいえない。特許文献3に開示された技術は、ワンサンプルを加えた測定データのネットワークから差分相関係数の指標を用いてDNMを検出している。しかしながら、いずれの方法でも、毎回すべての因子項目について測定を行うため膨大な測定と指標の計算が必要になるという課題があった。

【0008】

本発明はこうした状況に鑑みてなされたものであり、その目的は、対象システムの状態の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とすることにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

上記課題を解決するために、本発明のある態様のシステム状態急変予兆検出装置は、対象システムの状態急変の予兆を検出する予兆検出装置であって、対象システムを構成する複数のノードに関する測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、複数のノードを複数のクラスターに分類する分類手段と、分類した各クラスター内のノードの測定データの時系列変化および全ノード間の測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、予め設定された選出条件に該当するクラスターを選出し、選出したクラスターに含まれるノードを状態急変の予兆となる動的ネットワークマーカー(DNM)として検出するか、または予め記憶しておいた特定のノードが動的ネットワークマーカーとして検出できるか検証することを切り替える手段と、を備える。

【0010】

本発明の別の態様は、システム状態急変予兆検出方法である。この方法は、対象システムの状態急変の予兆を検出する予兆検出方法であって、対象システムを構成する複数のノードに関する測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、複数のノードを複数のクラスターに分類する分類ステップと、分類した各クラスター内のノードの測定データの時系列変化および全ノード間の測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、予め設定された選出条件に該当するクラスターを選出し、選出したクラスターに含まれるノードを状態急変の予兆となる動的ネットワークマーカーとして検出するか、または予め記憶しておいた特定のノードが動的ネットワークマーカーとして検出できるか検証することを切り替えるステップと、を含む。

【0011】

本発明のさらに別の態様は、システム状態急変予兆検出プログラムである。このプログラムは、対象システムの状態急変の予兆を検出する予兆検出方法であって、対象システムを構成する複数のノードに関する測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、複数のノードを複数のクラスターに分類する分類ステップと、分類した各クラスター内のノードの測定データの時系列変化および全ノード間の測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、予め設定された選出条件に該当するクラスターを選出し、選出したクラスターに含まれるノードを状態急変の予兆となる動的ネットワークマーカーとして検出するか、または予め記憶しておいた特定のノードが動的ネットワークマーカーとして検出できるか検証することを切り替えるステップと、をコンピュータに実行させる。

【0012】

本発明のさらに別の態様は、対象システムの状態急変の予兆を検出する予兆検出プログラムを記録した非一時的な記録媒体である。この記録媒体は、対象システムの状態急変の予兆を検出する予兆検出方法であって、対象システムを構成する複数のノードに関する測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、複数のノードを複数のクラスターに分類する分類ステップと、分類した各クラスター内のノードの測定データの時系列変化および全ノード間の測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、予め設定された選出条件に該当するクラスターを選出し、選出したクラスターに含まれるノードを状態急変の予兆となる動的ネットワークマーカーとして検出するか、または予め記憶しておいた特定のノードが動的ネットワークマーカーとして検出できるか検証することを切り替えるステップと、

10

20

30

40

50

をコンピュータに実行させるプログラムを記録する。

【0013】

本発明のさらに別の態様は、渋滞予兆検出装置である。この装置は、道路上の渋滞の予兆を検出する渋滞予兆検出装置であって、道路上の複数地点をノードとし、ノード毎の交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出する動的ネットワークマーカ検出手段と、動的ネットワークマーカとして検出されたノードで渋滞が発生する予兆があると判定するか、事前に渋滞が発生しやすいとして記憶しておいたノードについてのみ交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出するかを切り替える切り替え手段と、を備える。

【0014】

本発明のさらに別の態様は、渋滞予兆検出方法である。この方法は、道路上の渋滞の予兆を検出する渋滞予兆検出方法であって、道路上の複数地点をノードとし、ノード毎の交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出する動的ネットワークマーカ検出ステップと、動的ネットワークマーカとして検出されたノードで渋滞が発生する予兆があると判定するか、事前に渋滞が発生しやすいとして記憶しておいたノードについてのみ交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出するかを切り替える切り替えステップと、を含む。

【0015】

本発明のさらに別の態様は、渋滞予兆検出プログラムである。このプログラムは、道路上の渋滞の予兆を検出する渋滞予兆検出方法であって、道路上の複数地点をノードとし、ノード毎の交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出する動的ネットワークマーカ検出ステップと、動的ネットワークマーカとして検出されたノードで渋滞が発生する予兆があると判定するか、事前に渋滞が発生しやすいとして記憶しておいたノードについてのみ交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出するかを切り替える切り替えステップと、をコンピュータに実行させる。

【0016】

本発明のさらに別の態様は、渋滞予兆検出プログラムを記録した非一時的な記録媒体である。この記録媒体は、道路上の渋滞の予兆を検出する渋滞予兆検出方法であって、道路上の複数地点をノードとし、ノード毎の交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出する動的ネットワークマーカ検出ステップと、動的ネットワークマーカとして検出されたノードで渋滞が発生する予兆があると判定するか、事前に渋滞が発生しやすいとして記憶しておいたノードについてのみ交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出するかを切り替える切り替えステップと、をコンピュータに実行させるプログラムを記録する。

【0017】

本発明のさらに別の態様は、未病状態検出装置である。この装置は、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する装置であって、被験者の過去の複数の時点に採取した生体サンプル、または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成部と、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算部と、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算部と、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算部と、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネ

10

20

30

40

50

ットワーク抽出部と、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算部と、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算部と、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算部と、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部と、未病状態検出部と、を備える。未病状態検出部は、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出する。

10

【0018】

遺伝子発現確率は、各隣接遺伝子の発現が正規分布に従うとして計算されてもよい。

【0019】

被験者の過去の複数の時点、または複数の人の数を  $n$ 、遺伝子の種類数を  $m$  としたとき、参照用遺伝子発現データは、 $(i, j)$  成分が第  $j$  番目 ( $j = 1, \dots, n$ ) の被験者の過去の時点または人の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表す  $m$  行  $n$  列の行列であり、検査用遺伝子発現データは、 $(i, j)$  成分が第  $j$  番目 ( $j = 1, \dots, n$ ) の人被験者の過去の時点または人の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表し、 $(i, n+1)$  成分が被験者の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表す  $m$  行  $n+1$  列の行列であってもよい。

20

【0020】

参照サンプルネットワークは、参照用遺伝子発現データから生成された重み付き遺伝子発現ネットワークであり、摂動サンプルネットワークは、検査用遺伝子発現データから生成された重み付き遺伝子発現ネットワークであってもよい。

【0021】

サンプル特性ネットワークは、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとを比較し、異なるエッジを残すことにより計算されてもよい。

【0022】

差分サンプル特性ネットワークは、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークと第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークとを比較し、異なるエッジを残すことにより計算されてもよい。

30

【0023】

$k$  番目のローカルネットワークにおける  $i$  番目の遺伝子  $g_{ik}$  の発現データの  $(i, k, j)$  成分を  $x_{ikj}$  とし、 $\mu_{ik}$  および  $\sigma_{ik}$  をそれぞれ遺伝子  $g_{ik}$  の平均および標準偏差としたとき、遺伝子発現確率  $p(x_{ikj})$  は、

【数8】

$$p(x_{ikj}) = \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{ikj}} e^{-\frac{(t-\mu_{ik})^2}{2(\sigma_{ik})^2}} dt}{\sum_{j=1}^{n+1} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{ikj}} e^{-\frac{(t-\mu_{ik})^2}{2(\sigma_{ik})^2}} dt} \quad (14)$$

であってもよい。

【0024】

50

k 番目のローカルネットワークにおける i 番目の遺伝子  $g_{ik}$  の発現データを  $x_{ik}$ 、  
k 番目のローカルネットワークにおける遺伝子全体にわたるの発現データを  $x_k$  としたとき、  
ローカルネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{ik})$  は、

【数 5】

$$NFE_T(x_{ik}) = -\sum_{j=1}^{n+1} x_{ikj} p(x_{ikj}) \log(x_{ikj} p(x_{ikj})) \quad (11)$$

条件付きネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{ik}/x_k)$  は、

【数 9】

$$NFE_T(x_{ik}/x_k) = -\sum_{j=1}^{n+1} x_{ikj} p(x_{kj}, x_{ikj}) \log(x_{ikj} p(x_{ikj}/x_{kj})) \quad (15)$$

であつてもよい。

【0025】

隣接遺伝子の数を  $M_k$  としたとき、差分ネットワークフローエントロピー  $DNFE_T^k$  は、

【数 12】

$$DNFE_T^k = \frac{\sum_{i=1}^{M_k} (NFE_T(x_{ik}) - NFE_T(x_{ik}/x_k))}{M_k} \quad (18)$$

であつてもよい。

【0026】

ローカルネットワークの数を  $l$  としたとき、時間的差分ネットワークフローエントロピー  $TNFE_T$  は、

【数 13】

$$TNFE_T = \frac{\sum_{k=1}^l DNFE_T^k}{l} \quad (19)$$

であつてもよい。

【0027】

未病状態検出部は、第 2 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーが、  
第 1 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーの 2 倍以上であれば、  
未病状態であると検出してもよい。

【0028】

本発明のさらに別の態様は、未病状態検出方法である。この方法は、健康状態から疾病  
状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法であつて、被験者の過去の複数の時点  
または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現デー  
タと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子  
発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、参照  
用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データか  
ら摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、参照サン  
プルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワーク  
を計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、第 1 の時刻におけるサンプル特性  
ネットワークおよび第 1 の時刻より後の第 2 の時刻におけるサンプル特性ネットワークか  
ら、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステッ  
プと、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子で

ある差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、未病状態検出ステップと、を含む。未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出する。

10

**【0029】**

本発明のさらに別の態様は、未病状態検出プログラムである。このプログラムは、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法をコンピュータに実行させ、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、未病状態検出ステップと、を含む。未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出する。

20

30

40

**【0030】**

本発明のさらに別の態様は、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法をコンピュータに実行させるプログラムを記録した非一時的な記録媒体である。このプログラムは、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネット

50

ワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、未病状態検出ステップと、を含む。未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出する。

10

**【0031】**

本発明のさらに別の態様は、未病状態検出装置である。この装置は、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する装置であって、被験者の過去の複数の時点に採取した生体サンプル、または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成部と、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算部と、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算部と、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算部と、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出部と、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算部と、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算部と、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算部と、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部と、未病状態検出部と、を備える。未病状態検出部は、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替え手段を有する。

20

30

40

**【0032】**

本発明のさらに別の態様は、未病状態検出方法である。この方法は、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法であって、被験者の過去の複数の時点

50

または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、未病状態検出ステップと、を含む。未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップを含む。

10

20

### 【0033】

本発明のさらに別の態様は、未病状態検出プログラムである。このプログラムは、健康状態から疾病状態に移る状態である未病状態を検出する方法をコンピュータに実行させ、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロ

30

40

50

ピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、未病状態検出ステップと、を含む。未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップを含む。

#### 【0034】

本発明のさらに別の態様は、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出する方法をコンピュータに実行させるプログラムを記録した非一時的な記録媒体である。このプログラムは、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップと、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップと、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップと、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップと、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップと、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップと、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップと、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップと、未病状態検出ステップと、を含む。未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップを含む。

#### 【0035】

なお、以上の構成要素の任意の組合せ、本発明の表現を装置、方法、システム、記録媒体、コンピュータプログラムなどの間で変換したものもまた、本発明の態様として有効である。

#### 【発明の効果】

#### 【0036】

本発明によれば、対象システムの状態の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とすることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0037】

【図1】疾病の進行プロセスを示す模式図である。

【図2】使用した交通シミュレータの合流道路の概略図である。

【図3】ケースIにおける、幹線道路の合流区間の平均交通速度のシミュレーション結果

10

20

30

40

50

である。

【図 4】ケース I における、幹線道路の合流区間の交通密度のシミュレーション結果である。

【図 5】ケース II における、幹線道路の合流区間の平均交通速度のシミュレーション結果である。

【図 6】ケース II における、幹線道路の合流区間の交通密度のシミュレーション結果である。

【図 7】幹線道路上の 9 つのセルの概略図を示す図である。

【図 8】ケース I でのすべてのノードにおける車輻密度の平均を示す図である。

【図 9】ケース I でのすべてのノードにおける車輻密度の正規化された測定値の標準偏差を示す図である。

10

【図 10】ケース II でのすべてのノードにおける車輻密度の平均を示す図である。

【図 11】ケース II でのすべてのノードにおける車輻密度の正規化された測定値の標準偏差を示す図である。

【図 12】ケース I における支配的なノードのセット内のピアソン相関係数の絶対値の平均値 (C d d) を示す。

【図 13】ケース II における支配的なノードのセット内のピアソン相関係数の絶対値の平均値 (C d d) を示す。

【図 14】第 1 の実施の形態に係るシステム状態急変予兆検出装置の機能ブロック図である。

20

【図 15】第 2 の実施の形態に係るシステム状態急変予兆検出方法のフローチャートである。

【図 16】第 5 の実施の形態に係る渋滞予兆検出装置の機能ブロック図である。

【図 17】第 6 の実施の形態に係る渋滞予兆検出方法のフローチャートである。

【図 18】第 9 の実施の形態に係る未病状態検出装置の機能ブロック図である。

【図 19】データ生成部の動作を示す模式図である。

【図 20】サンプルネットワーク計算部の動作を示す模式図である。

【図 21】サンプル特性ネットワーク計算部の動作を示す模式図である。

【図 22】差分サンプル特性ネットワーク計算部の動作を示す模式図である。

【図 23】ローカルネットワーク抽出部の動作を示す模式図である。

30

【図 24】第 10 の実施の形態に係る未病状態検出方法のフローチャートである。

【図 25】第 13 の実施の形態に係る未病状態検出装置の機能ブロック図である。

【図 26】第 14 の実施の形態に係る未病状態検出方法のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0038】

以下、本発明を好適な実施の形態をもとに各図面を参照しながら説明する。実施の形態及び変形例では、同一又は同等の構成要素、部材には同一の符号を付するものとし、適宜重複した説明は省略する。また、各図面における部材の寸法は、理解を容易にするために適宜拡大、縮小して示す。また、各図面において実施の形態を説明する上で重要でない部材の一部は省略して表示する。また、第 1、第 2 などの序数を含む用語が多様な構成要素を説明するために用いられるが、こうした用語は一つの構成要素を他の構成要素から区別する目的でのみ用いられ、この用語によって構成要素が限定されるものではない。

40

【0039】

具体的な実施の形態を説明する前に、基礎となる知見を説明する。

【0040】

図 1 に、システムの状態の進行プロセスを模式的に示す。例えば、図 1 の a は、疾病の進行プロセスを模式的に示すものである。図 1 の b、c および d は、進行プロセスの過程における非線形力学システムの安定性をポテンシャル関数で示すものである。図 1 の b、c および d では横軸にシステムの状態変数の値を、縦軸にポテンシャル関数の値を取っている。図 1 の a に示されるように、疾病悪化の進行プロセスは、健康状態、未病状態お

50

よび疾病状態の3つの状態の遷移を使って表すことができる。健康状態では、システムは安定している。このとき図1のbに示すように、ポテンシャル関数の値は極小値を取る。未病状態では、図1のcに示されるように、システムのポテンシャル関数は高い値を取る。このときシステムは外乱の影響を受けやすい状態にある。すなわち、このときのシステムの状態は、小さな外乱を受けるだけで疾病状態に遷移してしまう分岐点（言い換えれば、健康状態の限界）にある。ただし、このような未病状態は、適切な処置を施すことによって健康状態に回復できることが多い。一方、疾病状態では、システムは再び安定化する。すなわち図1のdに示されるように、ポテンシャル関数の値は再び極小値を取る。従って、疾病状態になってしまうと、ここから健康状態へ回復するのは困難となる。通常「未病状態」といえば、「発病には至らないものの、健康な状態から離れつつある状態」といったことを意味する。しかし「健康状態から疾病状態への遷移の分岐点」という観点から見ると、未病状態は極めて顕著な特徴を持ち、病気の早期発見、早期治療の鍵となる。

10

## 【0041】

従って、疾病状態に陥る前に未病状態を検知できれば、適切な処置を施すことにより健康状態に戻すことができる。このように、病気の早期発見、早期治療のためには、健康状態から疾病状態に遷移する分岐点である未病状態の検出が極めて重要となる。

## 【0042】

## [基礎となる理論]

本発明者らは、1つのサンプルから多数（例えば、数千個）のデータ（すなわち、高次元データ）を得ることが可能なゲノムハイスループットテクノロジーを利用し、分岐理論に基づき、複雑疾病の時間発展の数理モデルを構築し、分子ネットワークレベルにおける疾病悪化の進行メカニズムの研究を行った。その結果、未病状態において、状態遷移発生前の直前分岐（突然悪化）状態を検出することができるDNM（動的ネットワークマーカー）の存在を解明した。このDNMを未病状態の警告信号として利用できれば、疾病モデルが不要となり、数少ないサンプルだけで複雑疾病の早期診断を実現することが期待できる。

20

## 【0043】

疾病の進行プロセスに係るシステム（以下、「システム（1）」と呼ぶ）を以下の式（1）で表すこととする。

$$Z(k+1) = f(Z(k); P) \quad (1)$$

30

## 【0044】

ここで、 $Z(k) = (z_1(k), \dots, z_n(k))$  は、時刻  $k$  ( $k = 0, 1, \dots$ ) で観測されたシステム（1）の動的状態を表す変数であり、具体的には、タンパク質発現量、遺伝子発現量、代謝物発現量等の情報（例えば、タンパク質、遺伝子等の分子に係る濃度、個数等の情報）と考えてよい。Pは、システム（1）の状態遷移を駆動する緩やかに変化するパラメータであり、例えば、SBP、CNV等の遺伝的要因、メチル化、アセチル化等の非遺伝的要因等の情報とすることができる。 $f = (f_1, \dots, f_n)$  は、 $Z(k)$  の非線形関数である。

## 【0045】

健康状態、疾病状態はそれぞれ、状態方程式  $Z(k+1) = f(Z(k); P)$  の不動点アトラクタで表すことができる。複雑疾病の進行プロセスは、非常に複雑な動的特性を有するため、関数  $f$  は、数千個の変数を有する非線形関数である。しかも、システム（1）を駆動するパラメータPの要素は特定し難いものである。従って、健康状態および疾病状態のシステムモデルを構築し解析することは大変困難である。

40

## 【0046】

ところで、システム（1）には、次の（A1）～（A3）に示す特性を有する不動点が存在する。

## 【0047】

（A1）  $Z^*$  は、システム（1）の不動点としたとき、 $Z^* = f(Z^*; P)$ 。

（A2）  $P_c$  をシステムが分岐する閾値としたとき、 $P = P_c$  ならば、ヤコビ行列  $f$

50

$(Z; P_c) / |Z| Z = Z^*$ の1つの実数固有値または1対の複素共役の固有値の絶対値は1になる。

(A3) 一般に、 $P = P_c$ の時、システム(1)の固有値の絶対値は1ではない。

【0048】

本発明者らは、上記特性から、システム(1)が状態遷移点近くになると、次のような特異な特性が現れることを理論的に解明した。すなわち、システム(1)の状態が遷移点に近くなると、システム(1)の各変数 $z_1, \dots, z_n$ のそれぞれをノードとして構成したネットワーク(1)において、一部のノードからなる支配グループ(サブネットワーク)が現れる。状態遷移点近くで現れる支配グループは、理想的には、次の(B1)~(B3)に示す特異な特性を有する。

【0049】

(B1)  $z_i$ と $z_j$ が支配グループに属するノードである場合、

$$PCC(z_i, z_j) = \pm 1;$$

$$SD(z_i) = \text{有界値};$$

$$SD(z_j) = \text{有界値}。$$

(B2)  $z_i$ は支配グループに属するノードであるが、 $z_j$ は支配グループに属するノードではない場合、

$$PCC(z_i, z_j) = 0;$$

$$SD(z_i) = \text{有界値};$$

$$SD(z_j) = \text{有界値}。$$

(B3)  $z_i$ と $z_j$ が支配グループに属するノードではない場合

$$PCC(z_i, z_j) = \text{有界値}, \quad (-1, 1);$$

$$SD(z_i) = \text{有界値};$$

$$SD(z_j) = \text{有界値}。$$

【0050】

ここで、 $PCC(z_i, z_j)$ は $z_i$ と $z_j$ との間のピアソン相関係数であり、 $SD(z_i)$ および $SD(z_j)$ はそれぞれ $z_i$ および $z_j$ の標準偏差である。

【0051】

すなわち、ネットワーク(1)において、上記特異な特性(B1)~(B3)を有する支配グループの出現は、システム(1)が臨界遷移状態(未病状態)に在ることの兆候として捉えることができる。従って、当該支配グループを検出することにより、システム(1)の状態遷移の予兆を検出することができる。すなわち、当該支配グループを状態遷移、言い換えれば疾病悪化直前の未病状態を示す警告信号と考えることができる。従って、システム(1)がいくら複雑であっても、また駆動パラメータ要素が不明であっても、警告信号となる支配グループだけを検出すれば、システム(1)の数理モデルを直接扱うことなく、未病状態を特定することができる。未病状態であることを特定することにより、疾病に対する事前対策および早期治療を実現することが可能となる。特許文献1に開示されるように、本発明者らは、当該未病状態を示す警告信号となる当該支配グループを、「DNM」(動的ネットワークマーカー)、特に生体システムを対象とする場合には「DNB」(動的ネットワークバイオマーカー)と名づけ、これを検出するための総合指標として、

$$I = SD_d \times PCC_d / OPCC_d$$

を提案した。ただし、

$SD_d$ : DNM内のノードの標準偏差の平均値、

$PCC_d$ : DNM内のノード間のピアソン相関係数の絶対値の平均値、

$OPCC_d$ : DNM内のノードと他のノードとのピアソン相関係数の絶対値の平均値、である。すなわちこのDNMは、特定のタイミングでのみ実効的な結合を生じる論理的な動的結合関係を示すネットワークであり、これを状態急変の予兆を示すマーカーとして用いるものである。

【0052】

10

20

30

40

50

このように、DNMは、特異な特性(B1)~(B3)を有する支配グループであって、複数のノードからなるサブネットワークとして、システム(1)が未病状態にあるとき、ネットワーク(1)に現れるものである。ネットワーク(1)において、各ノード( $z_1, \dots, z_n$ )を、遺伝子、タンパク質、代謝物等の生体分子について測定の対象となる因子項目とすれば、DNMは、上記特異な特性(B1)~(B3)を満たした一部の生体分子に係る因子項目からなるグループ(サブネットワーク)である。

#### 【0053】

上記の特異な特性(B1)~(B3)を直接利用して、DNMとなる候補を検出する手法は特許文献1に開示されている。当該手法によれば、生体サンプルから疾病状態に遷移することを警告するDNMを検出することができる。しかしながら、測定データにノイズが含まれている場合、検出精度が悪化する。また、大量の測定データから上記条件(B1)~(B3)を満たすDNMを検出する必要があるため、計算量が膨大であり、検出効率が高くない。

10

#### 【0054】

##### [記憶したDNMの利用]

これに対し、本発明者らは疾病毎にDNMを構成する支配グループのノードが生体によらずほぼ同一になることに気付き、さらにこれらを記憶しておき、これらを対象に(B1)~(B3)の計算を行い、ほぼすべてのノードが(B1)~(B3)の条件を満たすときのみDNMが検出されたと判断するようにすれば、DNM検出のための膨大な計算を省略できることに気付いた。すなわち、全ノード数をN、記憶されていた支配グループ(DNM)のノード数をnとするとPCCの計算量は、ほぼ(n個からの2個の組合わせ数)/ (N個からの2個の組合わせ数)に削減できる。

20

#### 【0055】

この場合、(B1)~(B3)は以下ようになる。

(B1)' 支配グループに属するノード $z_i$ と $z_j$ について、

$$PCC(z_i, z_j) = \pm 1;$$

$$SD(z_i) = \text{有界値};$$

$$SD(z_j) = \text{有界値};$$

であることを確認する。もし半数以上のノードがこれを満たさないときはDNMが検出されないとしてDNMの検出を中止する。

30

(B2)' (B1)'が満たされた場合には、支配グループに属するノード $z_i$ と、支配グループに属するノードではない $z_j$ について、

$$PCC(z_i, z_j) = 0;$$

$$SD(z_i) = \text{有界値};$$

$$SD(z_j) = \text{有界値};$$

を確認する。ただし支配グループに属する半数以上のノードがこれを満たさないときはSD( $z_j$ )を計算せず、DNMが検出されないとしてDNMの検出を中止する。

(B3)' (B2)'が満たされた場合には、 $z_i$ と $z_j$ とが支配グループに属するノードではない場合、

$$PCC(z_i, z_j) = (-1, 1);$$

$$SD(z_i) = \text{有界値};$$

$$SD(z_j) = \text{有界値};$$

を確認し、

$$I = SD_d \times PCC_d / OPCC_d$$

が事前に設定した閾値を超えた場合にDNMが検出されたと判定する。

40

#### 【0056】

ただし、DNMの確率的揺らぎや緩やかなシフト現象等が予見されるため記憶したDNMを固定して利用し続けることが懸念される場合もある。このため、元々のアルゴリズムに戻って全ノードを対象にDNMの検出を行えるように、DNM検出対象ノードの切り替えを行えるスイッチを設けることも有効である。

50

## 【 0 0 5 7 】

## [交通渋滞予測への応用]

図 2 は、使用した交通シミュレータの合流道路の概略図である。幹線道路は 3 車線で、一番左の車線は合流区間 250 m のランプでつながっている。車輛間の最小間隔は、平均 1.7 m、標準偏差 0.9 m、最小値 1 m の対数正規分布に従っている。車輛速度は、平均 100 km/h で標準偏差 7.5 km/h の正規分布に従っている。車輛の長さは 4 m で、加速度と減速時加速度に関連するパラメーターはそれぞれ  $1.5 \text{ m/s}^2$ 、 $2.0 \text{ m/s}^2$  に設定した。車両は 10 秒以内に 2 回連続して車線変更を行うことはしないと仮定した。シミュレーションのタイムステップは 0.1 秒である。

## 【 0 0 5 8 】

図 3 ~ 図 6 に 2 つの代表的な交通流シナリオを示す。図 3 および図 4 は、それぞれ、ケース I における速度と交通密度とを示す。図 5 および図 6 は、それぞれ、ケース II における速度と交通密度とを示す。ケース I では、幹線道路の流入交通量は平均 4050 台/h とし、ランプの交通量は平均 850 台/h とした。ケース II では、幹線道路の流入交通量は平均 4800 台/h とし、ランプの交通量は平均 320 台/h とした。ケース II の流入交通量はケース I よりわずかに多いが、ランプの交通量が少ないため、合流ゾーンは相対的にスムーズになる。図 3 および図 4 はケース I、図 5 および図 6 はケース II における、幹線道路の合流区間の平均交通速度および交通密度のシミュレーション結果である。ケース I では、約 10 分過ぎに交通の流れが変調をきたし、最終的に平均交通速度は合流ゾーンで約 22 km/h に低下し、車輛の密度は 1 km あたり 85 台を超えた。合流部でストップアンドゴーの混雑が引き起こされ、渋滞に至った。一方、ケース II では、総交通量が少し多いにもかかわらず、速度の緩やかな低下は発生したが渋滞には至らなかった。

## 【 0 0 5 9 】

本発明を適用するため、道路を、互いに接続されたセルに分割されている交通ネットワークとみなす。図 7 は、幹線道路上の N1 ~ N9 の番号が付けられた 9 つのセルの概略図を示している。これらを、DNM のノードとする。ちなみに、各レーンセルの長さは 150 m である。最初の 3 つのノード (N1 ~ N3) は合流ゾーンの端に設定され、次の 3 つのノード (N4 ~ N6) は最初のノードセットから 25 m の間隔を空けて合流ゾーンに平行に設定されている。最後の 3 つのノード (N7 ~ N9) は、2 番目のノードセットから同じ間隔で、合流ゾーンの開始側に設定されている。

## 【 0 0 6 0 】

各ノードにおいて 0.5 秒ごとに車両の間隔データを取得する。取得したデータを平均値と分散で正規化し、正規化された値  $z(k)$  ( $k$  はノード番号) を使用して、ノード毎の標準偏差とノード間の相関(ピアソン相関係数)とを算出する。ノード N4 ~ N6 は、特に状態が遷移していると考えられる 16 分過ぎに、他のノードよりも高い標準偏差を示すとともに、N4 ~ N6 の間で非常に高い相関を示している。このため、これら 3 つのノード N4 ~ N6 を支配的なノードのセットとして選択した。また、これらのノードと他のノードとのピアソン相関係数の絶対値の平均値は、どの段階でも大きな変化は見られず常に低いままであった。

## 【 0 0 6 1 】

ケース I とケース II とで、本発明の有効性を評価した。図 8 および図 9 に、それぞれ、ケース I でのすべてのノードにおける車輛密度の平均および正規化された測定値の標準偏差を示す。図 10 および図 11 に、それぞれ、ケース II でのすべてのノードにおける車輛密度の平均および正規化された測定値の標準偏差を示す。図 9 および図 11 には、支配的なノードのセットおよび非支配的なノードのセットの測定値の標準偏差の平均値もプロットした。概ね、常に支配的なノードのセットが非支配的なノードのセットを上回っていることが分かる。特にケース I (図 9) においては、16 分から 21 分あたりまで支配的なノードのセットの標準偏差の平均値が、非支配的なノードセットの標準偏差の平均値より明らかに高くなっている。一方、ケース II (図 11) においては、そのような明ら

10

20

30

40

50

かな現象は観察できない。

【 0 0 6 2 】

図 1 2 および図 1 3 に、支配的なノードのセット内のピアソン相関係数の絶対値の平均値 ( C d d ) を示す。ケース I では、1 6 分から 2 1 分で非常に急激に増加し、その後、現象傾向を示した。しかしケース I I では、このような現象が観察できない。従って支配的なノードのセットの標準偏差の平均値と、支配的なノードのセット内のピアソン相関係数の絶対値の平均値の積を分子に持つ D N M の指標とは、ケース I において 1 6 分から 2 1 分に急増するのに対し、ケース I I ではそのような現象が見えない。図 3 および図 4 を見ると、ケース I では、2 2 分以降、合流ゾーンは完全に渋滞し、渋滞はさらに拡大していることが分かる。従って、ケース I では、D N M の指標は渋滞の予兆を検出できたと判断できる。一方、図 5 および図 6 を見ると、ケース I I では、車の密度は増加するもののケース I ほどではなく、平均車速も 3 5 k m / h 程度に維持され、明らかな渋滞は発生していないことが分かる。

10

【 0 0 6 3 】

上記において、ノード N 4 ~ N 6 は支配的なノードのセットとして選択した。このため、すべてのノード間 ( 3 6 通り ) のピアソン相関係数を計算する必要があった。ここで、仮に N 4 ~ N 6 が支配的なノードのセットになりやすいと事前に記憶しておけば、支配的なノードのセットと非支配的なノードとのセットについては、ピアソン相関係数を計算する必要がなくなる。これにより、支配的なノードのセット内のピアソン相関係数 3 個を計算すれば済むことになるので、計算量を大幅に削減できる。ただし合流するランプの位置や構造が変化するなど、前提とした条件が変化する場合もある。このため、常に支配的なノードのセットを記憶したものに固定するのは危険である。このため、ときどき前提条件に変化が生じていないかチェックするためにも、記憶した支配的なノードのセットは使わず、すべてのノードを使い、ピアソン相関係数を計算するように計算過程をスイッチできるようにしておくことは重要である。

20

【 0 0 6 4 】

[未病検出への応用]

また、本発明者らは、D N M をより高精度にかつ効率よく検出することができる手法として、遷移状態に基づくローカルネットワークエントロピーを用いた未病状態の検出方法を提案した ( 例えば、特許文献 2 に参照 ) 。以下、当該方法について具体的に説明する。ローカルネットワークエントロピーとは、特定のタイミングでのみ実効的な結合を生じる論理的な動的結合関係を示すネットワークにおいて、その一つのノードに着目して統計力学的に計算する微視的エントロピーである。

30

【 0 0 6 5 】

ローカルネットワークエントロピーを用いることにより、特許文献 1 に比べノイズに対する耐性は改善されたが、いまだ十分とはいえない。さらに、大量の測定データが必要であるという課題は解決されていない。

【 0 0 6 6 】

この課題を解決するために、本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、D N M をさらに高精度にかつ効率よく検出することができる手法として、遷移状態に基づくネットワークフローエントロピーを用いた未病状態の検出方法を見出した。

40

【 0 0 6 7 】

[遷移状態に基づくネットワークフローエントロピー]

前述のシステム ( 1 ) の動的振る舞いは、分岐点近傍では下記の式 ( 2 ) で近似的に表すことができる。

$$Z ( t + 1 ) = A ( P ) Z ( t ) + ( t ) \quad ( 2 )$$

【 0 0 6 8 】

ここで、( t ) はガウスノイズであり、P はシステム ( 1 ) の非線形関数 f のヤコビアン A を制御するパラメータベクトルである。そして、Z の変化量を  $z_i ( t ) = z_i ( t ) - z_i ( t - 1 )$  と記すと ( i = 1 , 2 , ... , n ) 、分岐理論および中心多様体理

50

論に基づいて、次の (C 1) および (C 2) の結論を証明することができる。

【0069】

(C 1) P が状態遷移点または分岐点の近辺に存在しない場合、  
任意のノード  $i, j$  ( $i = j$  の場合を含む) に関し、 $z_i(t + T)$  は  $z_i(t)$  から統計的に独立である ( $i, j = 1, 2, \dots, n$ )。

(C 2) P が状態遷移点または分岐点の近辺に存在する場合、  
・ノード  $i$  と  $j$  とがいずれも支配グループまたは DNM に存在するとき、 $z_i(t + T)$  と  $z_j(t)$  との間の相関は高くなる。  
・ノード  $i$  と  $j$  とがいずれも支配グループまたは DNM に存在しないとき、 $z_i(t + T)$  は  $z_i(t)$  から統計的に独立である。

10

【0070】

上記結論 (C 1) および (C 2) に基づき、本願発明者らは遷移状態に着目して、ネットワークフローエントロピー (Network Flow Entropy、以下「NFE」とも呼ぶ) を用いることにより、DNM をより高精度かつ高効率で検出することができる。以下、遷移状態に基づく NFE の概念および NFE と DNM との関係について説明する。

【0071】

[遷移状態]

時刻  $t$  における任意の変数  $z_i$  に関する遷移状態を  $x_i(t)$  で表す。ただし、 $x_i(t)$  は、式 (3) および式 (4) で示される条件を満たすものとする。

20

$$|z_i(t) - z_i(t - 1)| > d_i \text{ であれば、} x_i(t) = 1 \quad (3)$$

$$|z_i(t) - z_i(t - 1)| \leq d_i \text{ であれば、} x_i(t) = 0 \quad (4)$$

【0072】

式 (3) および式 (4) において、 $d_i$  は時刻  $t$  でノード  $i$  の変化が大きいか否かを定める閾値である。実施の形態では、 $X(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$  を、時刻  $t$  におけるシステム (1) の「遷移状態」と定義する。上記した DNM の特異な特性および結論 (C 1) および (C 2) から、次の (D 1) および (D 2) の遷移状態の特性を導くことができる。

【0073】

(D 1) ノード  $i$  とノード  $j$  とが支配グループまたは DNM に属するノードである場合、遷移状態  $x_i(t + T)$  と  $x_i(t)$  との間の相関が急激に増加し、しかも

30

$$p(x_i(t + T) = 1 | x_j(t) = 1) = 1$$

$$p(x_i(t + T) = 0 | x_j(t) = 0) = 0$$

ここで、 $\{0, 1\}$ 、 $p$  は遷移確率である。

(D 2) ノード  $i$  とノード  $j$  とがいずれも支配グループまたは DNB に属するノードではない場合、遷移状態  $x_i(t + T)$  が統計的に  $x_j(t)$  から独立であり、しかも

$$p(x_i(t + T) = i | x_j(t) = j) = p(x_i(t + T) = i)$$

ここで、 $i, j \in \{0, 1\}$ 、 $(0, 1)$  である。

【0074】

なお、システムが健康状態であれば外乱から速やかに回復できるが、未病状態では小さな外乱にも敏感になっている。従って、上記閾値  $d_i$  は、健康状態の「小さな変化」と未病状態の「大きな変化」とを区別できるように設定しなければならない。ここでは、システムが健康状態 ( $t = t_0$ ) にあるときは、各ノード  $k$  で、 $p(|z_k(t)| > d_k) =$

40

とし、各閾値  $d$  を下記の式 (5) のように設定する。式 (5) により設定される各閾値  $d$  によって、以前の状態  $z_i(t - 1)$  から判別の対象となる時点の状態  $z_i(t)$  までの間に大きな変化または状態遷移が生じているか否かを判別することになる。なお、式 (5) おける  $i_1, i_2, \dots, i_m$  は、ノード  $i$  とリンクする  $m$  個の隣接ノードを示す。

【0075】

【数 1】

$$p\left(\left|z_i(t_0)\right| > d_i, \left|z_{i_1}(t_0)\right| > d_{i_1}, \dots, \left|z_{i_m}(t_0)\right| > d_{i_m}\right) \leq \alpha. \quad (5)$$

【0076】

例えば、正常状態の時期に採取したサンプルに基づき、健康状態における摂動に対しては  $\alpha = 0.5$  となるように各閾値  $d_i$  を設定する。

【0077】

[ローカルネットワーク]

ノード  $i$  が  $m$  個のノードとリンクを有する、すなわち、ノード  $i$  が  $m$  個の隣接ノード ( $i_1, i_2, \dots, i_m$ ) を有する場合、ノード  $i$  を中心とするネットワークをローカルネットワークと定義する。この場合、ノード  $i$  を中心とするローカルネットワークの時刻  $t$  における遷移状態は、 $X^i(t) = (X_i(t), X_{i_1}(t), \dots, X_{i_m}(t))$  となる。以下、簡略化のため、「 $i$ 」を省いて、 $X^i(t)$  を  $X(t)$  と表す。

10

【0078】

各ノード  $i$  の接続関係は、ノード間の相互作用に基づいて設定される。例えば、ノードとしてタンパク質を用いる場合、タンパク質間の相互作用を示した PPI (Protein-Protein Interaction) 等のデータベースに記録されている情報を用いることができる。このようなデータベースは、例えば、BioGrid、TRED、KEGG、HPRD等のウェブサイトからも入手可能である。タンパク質をノードとして用いる場合、タンパク質間の相互作用を示した PPI 等のデータベースに基づいて、隣接ノード並びに隣接ノードに基づくローカルネットワークおよび全体のネットワークが設定されるが、他の因子をノードとする場合、該当する因子に関するデータベースを用いることになる。

20

【0079】

当該時刻  $t$  における遷移状態  $X(t)$  に基づく次の時刻  $t+1$  における遷移状態は、 $2^{m+1}$  通りの可能性がある。これらの可能な遷移状態はそれぞれ確率事象であり、 $\{A_u\}_{u=1,2,\dots,2^{m+1}}$  を用いて下記の式 (6) で表すことができる。

【0080】

$$A_u = \{X_i = 0, X_{i_1} = 1, \dots, X_{i_m} = m\} \quad (6)$$

ただし、 $0 \in \{0, 1\}$ 、 $1 \in \{0, 1, 2, \dots, m\}$  である。

30

【0081】

従って、ローカルネットワークにおける離散確率過程は、下記の式 (7) となる。

【0082】

$$\{X(t+i)\}_{i=0,1,\dots} = \{X(t), X(t+1), \dots, X(t+i), \dots\}$$

(7)

ただし、 $X(t+i) = A_u$ 、 $u \in \{1, 2, \dots, 2^{m+1}\}$  である。

【0083】

すなわち、システム (1) が正常状態または疾病前状態である場合、当該離散確率過程は、マルコフ過程であり、マルコフマトリックス  $P = (p_{u,v})$  で定義することができる。これにより、状態  $u$  から状態  $v$  への遷移レートを下記の式 (8) で表すことができる。

40

【0084】

【数 2】

$$p_{u,v}(t) = \Pr(X(t+1) = A_v | X(t) = A_u) \quad (8)$$

但し、 $u, v \in \{1, 2, \dots, 2^{m+1}\}$ ,

$$\sum_v p_{u,v}(t) = 1,$$

Pr: 離散確率.

【0085】

[ネットワークフローエントロピー]

上述したローカルネットワークの状態遷移マトリックスが、一定期間定常であって変化しないと仮定する。 $p_{u,v}(t)$  は状態遷移マトリックスにおける  $u$  行目  $v$  列目の要素であり、任意の 2 つの可能な状態  $A_u$  と  $A_v$  との間の遷移確率である。従って、特定の期間（健康状態または未病状態）において、下記の式（9）で示す確率過程は定常マルコフ過程である。

【0086】

【数 3】

$$\text{確率過程 } \{X(t)\}_{t \in [t1, t2]} \quad (9)$$

【0087】

そして、下記の式（10）を満たす定常分布  $\pi = (\pi_1, \dots, \pi_{2^{m+1}})$  が存在する。

【0088】

【数 4】

$$\sum_v \pi_v p_{u,v} = \pi_u \quad (10)$$

【0089】

以上の考察を基に、ネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{i_k})$  を下記の式（11）で定義する。

【0090】

【数 5】

$$NFE_T(x_{i_k}) = - \sum_{j=1}^{n+1} x_{i_k j} p(x_{i_k j}) \log(x_{i_k j} p(x_{i_k j})) \quad (11)$$

【0091】

式（11）において、インデックス「 $i$ 」はローカルネットワークの中心ノード  $i$  を示し、 $X$  はローカルネットワークの状態遷移過程  $X(t)$ ,  $X(t+1)$ , ...,  $X(t+T)$  を示す。式（11）として示したネットワークフローエントロピーは、統計力学的な微視的エントロピーを拡張した概念である。

【0092】

[第 1 の実施の形態]

図 14 に、第 1 の実施の形態に係るシステム状態急変予兆検出装置 2 の機能ブロック図を示す。システム状態急変予兆検出装置 2 は、対象システムの状態急変の予兆を検出する

。システム状態急変予兆検出装置 2 は、分類手段 1 1 と、切り替え手段 1 2 と、を備える。

【 0 0 9 3 】

分類手段 1 1 は、対象システムを構成する複数のノードに関する測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、複数のノードを複数のクラスターに分類する。

【 0 0 9 4 】

切り替え手段 1 2 は、分類した各クラスター内のノードの測定データの時系列変化および全ノード間の測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、予め設定された選出条件に該当するクラスターを選出し、選出したクラスターに含まれるノードを状態急変の予兆となる動的ネットワークマーカーとして検出するか、または予め記憶しておいた特定のノードが動的ネットワークマーカーとして検出できるか検証することを切り替える。

10

【 0 0 9 5 】

本実施の形態によれば、対象システムの状態の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とする装置を提供することができる。

【 0 0 9 6 】

[ 第 2 の実施の形態 ]

図 1 5 に、第 2 の実施の形態に係るシステム状態急変予兆検出方法のフローチャートを示す。この方法は、対象システムの状態の急変の予兆を検出する。

【 0 0 9 7 】

この方法は、対象システムを構成する複数のノードに関する測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、複数のノードを複数のクラスターに分類する分類ステップ S 1 1 と、分類した各クラスター内のノードの測定データの時系列変化および全ノード間の測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、予め設定された選出条件に該当するクラスターを選出し、選出したクラスターに含まれるノードを状態急変の予兆となる動的ネットワークマーカーとして検出するか、または予め記憶しておいた特定のノードが動的ネットワークマーカーとして検出できるか検証することを切り替える切り替えステップ S 1 2 と、を含む。

20

【 0 0 9 8 】

本実施の形態によれば、対象システムの状態の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とすることができる。

30

【 0 0 9 9 】

[ 第 3 の実施の形態 ]

第 3 の実施の形態は、対象システムの状態急変の予兆を検出する予兆検出プログラムである。このプログラムは、対象システムを構成する複数のノードに関する測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、複数のノードを複数のクラスターに分類する分類ステップ S 1 1 と、分類した各クラスター内のノードの測定データの時系列変化および全ノード間の測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、予め設定された選出条件に該当するクラスターを選出し、選出したクラスターに含まれるノードを状態急変の予兆となる動的ネットワークマーカーとして検出するか、または予め記憶しておいた特定のノードが動的ネットワークマーカーとして検出できるか検証することを切り替える切り替えステップ S 1 2 と、をコンピュータに実行させる。

40

【 0 1 0 0 】

本実施の形態によれば、対象システムの状態の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とするプログラムをソフトウェアに実装することができる。

【 0 1 0 1 】

[ 第 4 の実施の形態 ]

第 4 の実施の形態は、記録媒体である。このこの記録媒体は、対象システムを構成する複数のノードに関する測定データの時系列変化の相関関係に基づいて、複数のノードを複数のクラスターに分類する分類ステップ S 1 1 と、分類した各クラスター内のノードの測定データの時系列変化および全ノード間の測定データの時系列変化の相関関係に基づいて

50

、予め設定された選出条件に該当するクラスターを選出し、選出したクラスターに含まれるノードを状態急変の予兆となる動的ネットワークマーカとして検出するか、または予め記憶しておいた特定のノードが動的ネットワークマーカとして検出できるか検証することを切り替える切り替えステップS 1 2 と、をコンピュータに実行させるプログラムを記録する。

【 0 1 0 2 】

本実施の形態によれば、対象システムの状態の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とするプログラムを記録媒体に記録することができる。

【 0 1 0 3 】

[ 第 5 の実施の形態 ]

図 1 6 に、第 5 の実施の形態に係る渋滞予兆検出装置 3 の機能ブロック図を示す。渋滞予兆検出装置 3 は、道路上の渋滞の予兆を検出する。渋滞予兆検出装置 3 は、動的ネットワークマーカ（DNM）検出手段 1 3 と、切り替え手段 1 4 と、を備える。

【 0 1 0 4 】

動的ネットワークマーカ検出手段 1 3 は、道路上の複数地点をノードとし、前記ノード毎の交通量の分散と、前記ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出する。

【 0 1 0 5 】

切り替え手段 1 4 は、動的ネットワークマーカとして検出されたノードで渋滞が発生する予兆があると判定するか、事前に渋滞が発生しやすいとして記憶しておいたノードについてのみ交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出するかを切り替える。

【 0 1 0 6 】

本実施の形態によれば、道路上の渋滞状況の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とする装置を提供することができる。

【 0 1 0 7 】

[ 第 6 の実施の形態 ]

図 1 7 に、第 6 の実施の形態に係る渋滞予兆検出方法のフローチャートを示す。この方法は、道路上の渋滞の予兆を検出する。

【 0 1 0 8 】

この方法は、道路上の複数地点をノードとし、ノード毎の交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出する動的ネットワークマーカ（DNM）検出ステップS 1 3 と、動的ネットワークマーカとして検出されたノードで渋滞が発生する予兆があると判定するか、事前に渋滞が発生しやすいとして記憶しておいたノードについてのみ交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出するかを切り替える切り替えステップS 1 4 と、を含む。

【 0 1 0 9 】

本実施の形態によれば、道路上の渋滞状況の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とすることができる。

【 0 1 1 0 】

[ 第 7 の実施の形態 ]

第 7 の実施の形態は、道路上の渋滞状況の急変の予兆を検出する予兆検出プログラムである。このプログラムは、道路上の複数地点をノードとし、ノード毎の交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出する動的ネットワークマーカ検出ステップS 1 3 と、動的ネットワークマーカとして検出されたノードで渋滞が発生する予兆があると判定するか、事前に渋滞が発生しやすいとして記憶しておいたノードについてのみ交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出するかを切り替える切り替えステップS 1 4 と、をコンピュータに実行させる。

【 0 1 1 1 】

10

20

30

40

50

本実施の形態によれば、道路上の渋滞状況の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とするプログラムをソフトウェアに実装することができる。

【 0 1 1 2 】

[ 第 8 の実施の形態 ]

第 8 の実施の形態は、記録媒体である。このこの記録媒体は、道路上の複数地点をノードとし、ノード毎の交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出する動的ネットワークマーカ検出ステップ S 1 3 と、動的ネットワークマーカとして検出されたノードで渋滞が発生する予兆があると判定するか、事前に渋滞が発生しやすいとして記憶しておいたノードについてのみ交通量の分散と、ノード間の交通量の相関関係に基づいて動的ネットワークマーカを検出するかを切り替える切り替えステップ S 1 4 と、をコンピュータに実行させるプログラムを記録する。

10

【 0 1 1 3 】

本実施の形態によれば、道路上の渋滞状況の急変の予兆の検出に要する膨大な計算を回避可能とするプログラムを記録媒体に記録することができる。

【 0 1 1 4 】

[ 第 9 の実施の形態 ]

図 1 8 に、第 9 の実施の形態に係る未病状態検出装置 1 の機能ブロック図を示す。未病状態検出装置 1 は、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出するも装置である。未病状態検出装置 1 は、データ生成部 1 0 と、サンプルネットワーク計算部 2 0 と、サンプル特性ネットワーク計算部 3 0 と、差分サンプル特性ネットワーク計算部 4 0 と、ローカルネットワーク抽出部 5 0 と、遺伝子発現確率計算部 6 0 と、ネットワークフローエントロピー計算部 7 0 と、差分ネットワークフローエントロピー計算部 8 0 と、時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部 9 0 と、を備える。

20

【 0 1 1 5 】

データ生成部 1 0 は、複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、この参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成する。

【 0 1 1 6 】

図 1 9 に、データ生成部 1 0 の動作を模式的に示す。図 1 9 の a は、n 人の健康な人の集団から採取した生体サンプルから参照用遺伝子発現データを生成する様子を示す。ただしこれらの生体サンプルは、m 種類の遺伝子に関するものとする。図 1 9 の b は、この参照用遺伝子発現データに、時刻  $t = T$  に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データを生成する様子を示す。遺伝子発現データは、血液などの生体サンプルから得られる遺伝子発現量に関する情報を表すデータである。生体サンプルから遺伝子を測定するためには、例えばハイスループット技術を利用してもよい。

30

【 0 1 1 7 】

この例では、参照用遺伝子発現データは、 $(i, j)$  成分が第  $j$  番目 ( $j = 1, \dots, n$ ) の人の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表す  $m$  行  $n$  列の行列である。また検査用遺伝子発現データは、 $(i, j)$  成分が第  $j$  番目 ( $j = 1, \dots, n$ ) の人の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表し、 $(i, n + 1)$  成分が被験者の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表す  $m$  行  $n + 1$  列の行列である。

40

【 0 1 1 8 】

サンプルネットワーク計算部 2 0 は、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算するとともに、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算する。

【 0 1 1 9 】

図 2 0 に、サンプルネットワーク計算部 2 0 の動作を模式的に示す。図 2 0 の a は、参照用遺伝子発現データから、参照サンプルネットワークを計算する様子を示す。図 2 0 の b は、検査用遺伝子発現データから、時刻  $t = T$  における摂動サンプルネットワークを計算する様子を示す。

50

## 【0120】

この例では、参照サンプルネットワークは、参照用遺伝子発現データから生成された重み付き遺伝子発現ネットワーク (Weighted Reference Network: WRN) である、また摂動サンプルネットワークは、検査用遺伝子発現データから生成された重み付き遺伝子発現ネットワーク (Weighted Perturbed Network: WPN<sub>T</sub>) である。

## 【0121】

サンプル特性ネットワーク計算部30は、サンプル特性ネットワークを計算する。ここでサンプル特性ネットワークは、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すネットワークである。

10

## 【0122】

図21に、サンプル特性ネットワーク計算部30の動作を模式的に示す。サンプル特性ネットワーク計算部30は、参照サンプルネットワーク (WRN) と、時刻  $t = T$  における摂動サンプルネットワーク (WPN<sub>T</sub>) と、を比較することにより、時刻  $t = T$  におけるサンプル特性ネットワーク (Sample Specific Network: SSN<sub>T</sub>) を生成する。

## 【0123】

この例では、時刻  $t = T$  におけるサンプル特性ネットワーク (SSN<sub>T</sub>) は、例えば、参照サンプルネットワーク (WRN) と時刻  $t = T$  における摂動サンプルネットワーク (WPN<sub>T</sub>) とを比較し、異なるエッジのみを残すことにより計算される。具体的には、 $|WPN_T - WRN|$  で示されるネットワークを計算し、異なるエッジとして残ったものを、時刻  $t = T$  におけるサンプル特性ネットワーク (SSN<sub>T</sub>) としてもよい。

20

## 【0124】

差分サンプル特性ネットワーク計算部40は、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する。

## 【0125】

図22に、差分サンプル特性ネットワーク計算部40の動作を模式的に示す。この例では、 $t = T$  における差分サンプル特性ネットワーク (SSDN<sub>T</sub>) は、 $t = T - 1$  (第1の時刻) におけるサンプル特性ネットワーク (SSN<sub>T-1</sub>) と、 $t = T$  (第2の時刻) におけるサンプル特性ネットワーク (SSN<sub>T</sub>) と、を比較し、異なるエッジのみを残すことにより計算される。

30

## 【0126】

ローカルネットワーク抽出部50は、ローカルネットワークを抽出する。ここでローカルネットワークは、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るネットワークである。

## 【0127】

図23に、ローカルネットワーク抽出部50の動作を模式的に示す。ローカルネットワーク  $N^k$  ( $k = 1, \dots, l$ ) の各々は、サンプル特性ネットワーク (SSN<sub>T-1</sub>) から計算される。ただし  $l$  は遺伝子の数である。ローカルネットワークの中心には、差次的遺伝子  $g^k$  が配置され、その周囲に隣接遺伝子  $g_{i^k}$  ( $i = 1, \dots, M_k$ ) が配置される。ノードトポロジカル非類似度  $W_{i^k}$  は、中心の差次的遺伝子  $g^k$  と周囲の隣接遺伝子  $g_{i^k}$  との相互作用の強さを表す。

40

## 【0128】

遺伝子発現確率計算部60は、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する。

## 【0129】

遺伝子発現確率は、各隣接遺伝子の発現が正規分布に従うとして計算されてもよい。

## 【0130】

50

例えば、混合サンプル  $\{s_1, \dots, s_n, s_{\text{caseT}}\}$  内の遺伝子  $x_{ikj}$  の発現確率は、正規分布に従うとして、式 (12) の確率分布関数  $f(x_{ikj})$  で表すことができる。

【数6】

$$f(x_{ikj}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x_{ikj}-\mu_{ik})^2}{2(\sigma_{ik})^2}} \quad (12)$$

ここで  $x_{ikj}$  は、 $k$  番目の前記ローカルネットワークにおける  $i$  番目の遺伝子  $g_{ik}$  の発現データの  $(i, k, j)$  成分を表す。また  $\mu_{ik}$  および  $\sigma_{ik}$  は、それぞれ遺伝子  $g_{ik}$  の平均および標準偏差である。

【0131】

この場合、累積分布関数  $F(x_{ikj})$  は、式 (13) となる。

【数7】

$$F(x_{ikj}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{ikj}} e^{-\frac{(t-\mu_{ik})^2}{2(\sigma_{ik})^2}} dt \quad (13)$$

【0132】

このとき、遺伝子発現確率  $p(x_{ikj})$  は以下のように計算される。

【数8】

$$p(x_{ikj}) = \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{ikj}} e^{-\frac{(t-\mu_{ik})^2}{2(\sigma_{ik})^2}} dt}{\sum_{j=1}^{n+1} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{ikj}} e^{-\frac{(t-\mu_{ik})^2}{2(\sigma_{ik})^2}} dt} \quad (14)$$

【0133】

ネットワークフローエントロピー計算部70は、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算する。

【0134】

例えば、ネットワークフローエントロピー計算部70は、ローカルネットワーク  $N^k$  ( $k = 1, \dots, 1$ ) 内の隣接遺伝子  $g_{ik}$  に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算してよい。ここで、 $k$  番目の前記ローカルネットワークにおける  $i$  番目の遺伝子  $g_{ik}$  の発現データを  $x_{ik}$ 、 $k$  番目の前記ローカルネットワークにおける遺伝子全体にわたるの発現データを  $x_k$  とする。

このとき、ローカルネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{ik})$  は、

【数 5】

$$NFE_T(x_{i_k}) = - \sum_{j=1}^{n+1} x_{i_{kj}} p(x_{i_{kj}}) \log(x_{i_{kj}} p(x_{i_{kj}})) \quad (11)$$

条件付きネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{i_k}/x_k)$  は、

【数 9】

$$NFE_T(x_{i_k}/x_k) = - \sum_{j=1}^{n+1} x_{i_{kj}} p(x_{kj}, x_{i_{kj}}) \log(x_{i_{kj}} p(x_{i_{kj}}/x_{kj})) \quad (15)$$

と計算することができる。

ここで

【数 10】

$$p(x_{kj}, x_{i_{kj}}) = p(x_{kj}) p(x_{i_{kj}}/x_{kj}) \quad (16)$$

【数 11】

$$p(x_{i_{kj}}/x_{kj}) = \frac{W_{ik}}{\sum_{i=1}^{M_k} W_{ik}} \quad (17)$$

である。

【0135】

差分ネットワークフローエントロピー計算部 80 は、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

【0136】

差分ネットワークフローエントロピー  $DNFE$  は、例えば以下のように計算することができる。時刻  $t = T$  における差分ネットワークフローエントロピーを、ローカルネットワークフローエントロピーと条件付きネットワークフローエントロピーとの差、すなわち  $NFE_T(x_{i_k}) - NFE_T(x_{i_k}/x_k)$  と定義する。これは、隣接遺伝子  $g_{i^k}$  のローカルネットワークフローエントロピーと条件付きネットワークフローエントロピーとの差と考えることができる。すべての隣接遺伝子に関する差分ネットワークフローエントロピーを平均化することにより、差分ネットワークフローエントロピー  $DNFE_T^k$  を以下のように計算することができる。

【数 12】

$$DNFE_T^k = \frac{\sum_{i=1}^{M_k} (NFE_T(x_{i_k}) - NFE_T(x_{i_k}/x_k))}{M_k} \quad (18)$$

ここで  $M_k$  は隣接遺伝子の数である。

【0137】

差分ネットワークフローエントロピー  $DNFE_T^k$  は、時刻  $t = T$  における、ローカルネットワーク  $N^k$  ( $k = 1, \dots, l$ ) 内の差次的遺伝子  $g^k$  と隣接遺伝子  $g_{i^k}$  との間の相互フロー情報であると解釈できる。

【0138】

時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部 90 は、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

## 【 0 1 3 9 】

時刻  $t = T$  における時間的差分ネットワークフローエントロピー  $TNFET$  は、差分サンプル特性ネットワーク ( $SSDN_T$ ) 内のすべてのローカルネットワークの相互フロー情報を平均化することにより、以下のように計算することができる。

## 【 数 1 3 】

$$TNFE_T = \frac{\sum_{k=1}^l DNFE_T^k}{l} \quad (19)$$

ここで  $l$  はローカルネットワークの数である。

## 【 0 1 4 0 】

時刻  $t = T$  における時間的差分ネットワークフローエントロピー  $TNFET$  が急激に変化した場合、 $T$  は状態遷移の分岐点であると考えることができる。すなわち、時間的差分ネットワークフローエントロピーの変化により、未病状態を検出することができる。

## 【 0 1 4 1 】

未病状態検出部 100 は、第 1 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第 2 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出する。

20

## 【 0 1 4 2 】

例えば、未病状態検出部 100 は、第 2 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーが、第 1 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーの 2 倍以上であれば、未病状態であると検出してよい。

## 【 0 1 4 3 】

$DNM$  を検出するための指標としてネットワークフローエントロピーを使うことにより、従来のピアソン相関係数やローカルネットワークエントロピーを使う場合に比べてノイズ耐性を改善することができる。また生体サンプルの採取は、複数の人を含む集団から採取と、所定の時刻における被検者からの採取の 2 回で済む。従って本実施の形態によれば、ノイズに対する耐性が強く、かつ被験者からの生体物質の採取回数の少ない  $DNM$  検出を実現することにより、未病状態を検出することができる。

30

## 【 0 1 4 4 】

以下、上記で説明した本実施の形態の実施例についてまとめる。

## 【 0 1 4 5 】

## [ 実施例 1 ]

データ生成部 10 は、複数の人の数を  $n$ 、遺伝子の種類数を  $m$  としたとき、 $(i, j)$  成分が第  $j$  番目 ( $j = 1, \dots, n$ ) の人の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表す  $m$  行  $n$  列の行列であるような参照用遺伝子発現データを生成する。データ生成部 10 は、 $(i, j)$  成分が第  $j$  番目 ( $j = 1, \dots, n$ ) の人の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表し、 $(i, n+1)$  成分が被験者の第  $i$  番目 ( $i = 1, \dots, m$ ) 遺伝子の発現量を表す  $m$  行  $n+1$  列の行列であるような検査用遺伝子発現データを生成する。

40

## 【 0 1 4 6 】

本実施例によれば、行列型式で、参照用遺伝子発現データおよび検査用遺伝子発現データを生成することができる。

## 【 0 1 4 7 】

## [ 実施例 2 ]

サンプルネットワーク計算部 20 は、参照用遺伝子発現データから生成された重み付き遺伝子発現ネットワークとして参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから生成された重み付き遺伝子発現ネットワークとして摂動サンプルネットワークを計算する。

## 【 0 1 4 8 】

本実施例によれば、参照サンプルネットワークおよび摂動サンプルネットワークを正確に計算することができる。

## 【 0 1 4 9 】

## [ 実施例 3 ]

サンプル特性ネットワーク計算部 3 0 は、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとを比較し、異なるエッジを残すことにより、サンプル特性ネットワークを計算する。

## 【 0 1 5 0 】

本実施例によれば、サンプル特性ネットワークを正確に計算することができる。

10

## 【 0 1 5 1 】

## [ 実施例 4 ]

差分サンプル特性ネットワーク計算部 4 0 は、第 1 の時刻におけるサンプル特性ネットワークと第 2 の時刻におけるサンプル特性ネットワークとを比較し、異なるエッジを残すことにより、差分サンプル特性ネットワークを計算する。

## 【 0 1 5 2 】

本実施例によれば、差分サンプル特性ネットワークを正確に計算することができる。

## 【 0 1 5 3 】

## [ 実施例 5 ]

遺伝子発現確率計算部 6 0 は、各隣接遺伝子の発現が正規分布に従うとして、遺伝子発現確率を計算する。

20

## 【 0 1 5 4 】

本実施例によれば、遺伝子発現確率を正確に計算することができる。

## 【 0 1 5 5 】

## [ 実施例 6 ]

遺伝子発現確率計算部 6 0 は、k 番目のローカルネットワークにおける i 番目の遺伝子  $g_{i^k}$  の発現データの ( i k , j ) 成分を  $x_{i k j}$  とし、 $\mu_{i k}$  および  $\sigma_{i k}$  をそれぞれ遺伝子  $g_{i^k}$  の平均および標準偏差としたとき、

## 【 数 8 】

$$p(x_{i k j}) = \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{i k j}} e^{-\frac{(t-\mu_{i k})^2}{2(\sigma_{i k})^2}} dt}{\sum_{j=1}^{n+1} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^{x_{i k j}} e^{-\frac{(t-\mu_{i k})^2}{2(\sigma_{i k})^2}} dt} \quad (14)$$

として遺伝子発現確率  $p(x_{i k j})$  を計算する。

## 【 0 1 5 6 】

本実施例によれば、遺伝子発現確率をより正確に計算することができる。

## 【 0 1 5 7 】

## [ 実施例 7 ]

ネットワークフローエントロピー計算部 7 0 は、k 番目のローカルネットワークにおける i 番目の遺伝子  $g_{i k}$  の発現データを  $x_{i k}$ 、k 番目のローカルネットワークにおける遺伝子全体にわたるの発現データを  $x_k$  としたとき、

【数 5】

$$NFE_T(x_{i_k}) = -\sum_{j=1}^{n+1} x_{i_k j} p(x_{i_k j}) \log(x_{i_k j} p(x_{i_k j})) \quad (11)$$

としてローカルネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{i_k})$  を計算し、

【数 9】

$$NFE_T(x_{i_k}/x_k) = -\sum_{j=1}^{n+1} x_{i_k j} p(x_{i_k j}, x_{i_k j}) \log(x_{i_k j} p(x_{i_k j}/x_{k j})) \quad (15)$$

として条件付きネットワークフローエントロピー  $NFE_T(x_{i_k}/x_k)$  を計算する。

【0158】

本実施例によれば、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーを正確に計算することができる。

【0159】

[実施例 8]

隣接遺伝子の数を  $M_k$  としたとき、差分ネットワークフローエントロピー計算部 80 は

【数 12】

$$DNFE_T^k = \frac{\sum_{i=1}^{M_k} (NFE_T(x_{i_k}) - NFE_T(x_{i_k}/x_k))}{M_k} \quad (18)$$

として差分ネットワークフローエントロピー  $DNFE_T^k$  を計算する。

【0160】

本実施例によれば、差分ネットワークフローエントロピーを正確に計算することができる。

【0161】

[実施例 9]

ローカルネットワークの数を 1 としたとき、時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部 90 は、

【数 13】

$$TNFE_T = \frac{\sum_{k=1}^l DNFE_T^k}{l} \quad (19)$$

として時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

【0162】

本実施例によれば、時間的差分ネットワークフローエントロピーを正確に計算することができる。

【0163】

[実施例 10]

未病状態検出部 100 は、第 2 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーが、第 1 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーの 2 倍以上であれば、未病状態であると検出する。

【0164】

本実施例によれば、未病状態をより正確に検出することができる。

【0165】

[第 10 の実施の形態]

10

30

40

50

図 24 に、第 10 の実施の形態に係る未病状態検出方法のフローチャートを示す。この未病状態検出方法は、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出するものである。未病状態検出方法は、データ生成ステップ S 10 と、サンプルネットワーク計算ステップ S 20 と、サンプル特性ネットワーク計算ステップ S 30 と、差分サンプル特性ネットワーク計算ステップ S 40 と、ローカルネットワーク抽出ステップ S 50 と、遺伝子発現確率計算ステップ S 60 と、ネットワークフローエントロピー計算ステップ S 70 と、差分ネットワークフローエントロピー計算ステップ S 80 と、時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップ S 90 と、を含む。

【0166】

データ生成ステップ S 10 は、複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、この参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成する。

10

【0167】

サンプルネットワーク計算ステップ S 20 は、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算するとともに、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算する。

【0168】

サンプル特性ネットワーク計算ステップ S 30 は、サンプル特性ネットワークを計算する。ここでサンプル特性ネットワークは、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すネットワークである。

20

【0169】

差分サンプル特性ネットワーク計算ステップ S 40 は、第 1 の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第 1 の時刻より後の第 2 の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する。

【0170】

ローカルネットワーク抽出ステップ S 50 は、ローカルネットワークを抽出する。ここでローカルネットワークは、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るネットワークである。

30

【0171】

遺伝子発現確率計算ステップ S 60 は、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する。

【0172】

ネットワークフローエントロピー計算ステップ S 70 は、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算する。

【0173】

差分ネットワークフローエントロピー計算ステップ S 80 は、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

40

【0174】

時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップ S 90 は、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

【0175】

未病状態検出ステップ S 100 は、第 1 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第 2 の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出する。

【0176】

50

本実施の形態によれば、ノイズに対する耐性が強く、かつ被験者からの生体物質の採取回数の少ないDNM検出を実現することにより、未病状態を検出することができる。

【0177】

[第11の実施の形態]

第11の実施の形態はプログラムである。このプログラムは、前述のデータ生成ステップS10と、サンプルネットワーク計算ステップS20と、サンプル特性ネットワーク計算ステップS30と、差分サンプル特性ネットワーク計算ステップS40と、ローカルネットワーク抽出ステップS50と、遺伝子発現確率計算ステップS60と、ネットワークフローエントロピー計算ステップS70と、差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS80と、時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS90と、を含む未病状態検出方法をコンピュータに実行させる。

10

【0178】

データ生成ステップS10は、複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、この参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成する。

【0179】

サンプルネットワーク計算ステップS20は、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算するとともに、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算する。

20

【0180】

サンプル特性ネットワーク計算ステップS30は、サンプル特性ネットワークを計算する。ここでサンプル特性ネットワークは、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すネットワークである。

【0181】

差分サンプル特性ネットワーク計算ステップS40は、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する。

【0182】

ローカルネットワーク抽出ステップS50は、ローカルネットワークを抽出する。ここでローカルネットワークは、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るネットワークである。

30

【0183】

遺伝子発現確率計算ステップS60は、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する。

【0184】

ネットワークフローエントロピー計算ステップS70は、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算する。

40

【0185】

差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS80は、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

【0186】

時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS90は、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

【0187】

未病状態検出ステップS100は、第1の時刻における時間的差分ネットワークフロー

50

エントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出する。

【0188】

本実施の形態によれば、ノイズに対する耐性が強く、かつ被験者からの生体物質の採取回数の少ないDNM検出を実現することにより、未病状態を検出するプログラムをソフトウェアに実装することができる。

【0189】

[第12の実施の形態]

第12の実施の形態は記録媒体である。この記録媒体は、前述のデータ生成ステップS10と、サンプルネットワーク計算ステップS20と、サンプル特性ネットワーク計算ステップS30と、差分サンプル特性ネットワーク計算ステップS40と、ローカルネットワーク抽出ステップS50と、遺伝子発現確率計算ステップS60と、ネットワークフローエントロピー計算ステップS70と、差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS80と、時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS90と、を含む未病状態検出方法をコンピュータに実行させるプログラムを記録する。

【0190】

データ生成ステップS10は、複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、この参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成する。

【0191】

サンプルネットワーク計算ステップS20は、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算するとともに、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算する。

【0192】

サンプル特性ネットワーク計算ステップS30は、サンプル特性ネットワークを計算する。ここでサンプル特性ネットワークは、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すネットワークである。

【0193】

差分サンプル特性ネットワーク計算ステップS40は、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する。

【0194】

ローカルネットワーク抽出ステップS50は、ローカルネットワークを抽出する。ここでローカルネットワークは、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るネットワークである。

【0195】

遺伝子発現確率計算ステップS60は、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する。

【0196】

ネットワークフローエントロピー計算ステップS70は、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算する。

【0197】

差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS80は、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

【0198】

10

20

30

40

50

時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS 90は、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する。

【0199】

未病状態検出ステップS 100は、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出する。

【0200】

本実施の形態によれば、ノイズに対する耐性が強く、かつ被験者からの生体物質の採取回数の少ないDNM検出を実現することにより、未病状態を検出するプログラムを記録媒体に記録することができる。

【0201】

[第13の実施の形態]

図25に、第13の実施の形態に係る未病状態検出装置4の機能ブロック図を示す。未病状態検出装置4は、被験者の過去の複数の時点に採取した生体サンプル、または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成部10と、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算部20と、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算部30と、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算部40と、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出部50と、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算部60と、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算部70と、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算部80と、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部90と、未病状態検出部100と、を備える。

【0202】

未病状態検出部100は、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替え手段110を有する。

【0203】

本実施の形態によれば、ノイズに対する耐性が強く、かつ被験者からの生体物質の採取回数の少ないDNM検出を実現することにより、未病状態を検出する装置を与えることができる。

【0204】

[第14の実施の形態]

図26に、第14の実施の形態に係る未病状態検出方法のフローチャートを示す。この未病状態検出方法は、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出するも

10

20

30

40

50

のである。未病状態検出方法は、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップS10と、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップS20と、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップS30と、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップS40と、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップS50と、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップS60と、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップS70と、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS80と、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS90と、未病状態検出ステップS100と、を含む。

10

20

#### 【0205】

未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップS110を含む。

30

#### 【0206】

本実施の形態によれば、ノイズに対する耐性が強く、かつ被験者からの生体物質の採取回数の少ないDNM検出を実現することにより、未病状態を検出することができる。

#### 【0207】

##### [第15の実施の形態]

第15の実施の形態はプログラムである。このプログラムは、健康状態から疾病状態に遷移する状態である未病状態を検出するものである。このプログラムは、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップS10と、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップS20と、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップS30と、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップS40と、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップS50と、各隣接遺伝子が

40

50

発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップS60と、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップS70と、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS80と、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS90と、未病状態検出ステップS100と、をコンピュータに実行させる。

10

**【0208】**

未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップS110を含む。

**【0209】**

本実施の形態によれば、ノイズに対する耐性が強く、かつ被験者からの生体物質の採取回数の少ないDNM検出を実現することにより、未病状態を検出するプログラムをソフトウェアに実装することができる。

20

**【0210】****[第16の実施の形態]**

第16の実施の形態は、記録媒体である。このこの記録媒体は、被験者の過去の複数の時点または複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから生成した参照用遺伝子発現データと、参照用遺伝子発現データに所定の時刻に被験者から採取した生体サンプルの遺伝子発現データを加えた検査用遺伝子発現データと、を生成するデータ生成ステップS10と、参照用遺伝子発現データから参照サンプルネットワークを計算し、検査用遺伝子発現データから摂動サンプルネットワークを計算するサンプルネットワーク計算ステップS20と、参照サンプルネットワークと摂動サンプルネットワークとの関係を表すサンプル特性ネットワークを計算するサンプル特性ネットワーク計算ステップS30と、第1の時刻におけるサンプル特性ネットワークおよび第1の時刻より後の第2の時刻におけるサンプル特性ネットワークから、差分サンプル特性ネットワークを計算する差分サンプル特性ネットワーク計算ステップS40と、差分サンプル特性ネットワークから、発現量が所定の程度以上に変化する遺伝子である差次的遺伝子を中心として、その周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを抽出するローカルネットワーク抽出ステップS50と、各隣接遺伝子が発現する確率である遺伝子発現確率を計算する遺伝子発現確率計算ステップS60と、遺伝子発現確率に基づいて、各隣接遺伝子に関し、ローカルネットワークフローエントロピーと、差次的遺伝子の発現量が所定の値を持つという条件のもとでの条件付きネットワークフローエントロピーと、を計算するネットワークフローエントロピー計算ステップS70と、ローカルネットワークフローエントロピーおよび条件付きネットワークフローエントロピーから、差分ネットワークフローエントロピーを計算する差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS80と、差分ネットワークフローエントロピーから、時間的差分ネットワークフローエントロピーを計算する時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップS90と、未病状態検出ステップS100と、をコンピュータに実行させるプログラムを記録する。

30

40

**【0211】**

未病状態検出ステップは、第1の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーと、第2の時刻における時間的差分ネットワークフローエントロピーとの差が所定の

50

値以上であれば、未病状態であると検出するか、事前に記憶しておいた差次的遺伝子を中心としてその周囲に差次的遺伝子との相関が所定の程度以上に急上昇する隣接遺伝子が配置された構造を取るローカルネットワークを用いて未病状態であると検出するかを切り替える切り替えステップS 1 1 0を含む。

【0 2 1 2】

本実施の形態によれば、ノイズに対する耐性が強く、かつ被験者からの生体物質の採取回数の少ないDNM検出を実現することにより、未病状態を検出するプログラムをソフトウェアを記録することができる。

【0 2 1 3】

以上、本発明の実施例を基に説明した。これらの実施例は例示であり、それらの各構成要素や各処理プロセスの組合せにいろいろな変形例が可能なこと、またそうした変形例も本発明の範囲にあることは当業者に理解されるところである。

10

【0 2 1 4】

[変形例 1]

実施の形態では、複数の人を含む集団から採取した生体サンプルから参照用遺伝子発現データを生成しているが、被験者の過去の複数時点で採取された生体サンプルから参照用遺伝子発現データを生成してもよい。

【0 2 1 5】

[変形例 2]

実施の形態では、遺伝子発現データとして、血液などの生体サンプルから得られる遺伝子発現量に関する情報を用いた。しかしこれに限られず、変形例では、疾病の種類、検出すべき目的等の様々な要因を加味することが可能である。特に、因子項目としては、生体に関する測定により得られた情報であれば、様々な測定データを用いることができる。例えば、前述の遺伝子、タンパク質、代謝物に関する測定データ、あるいはこれらに限られず、CTスキャン等の測定装置にて出力される体内画像に基づいて、各部位の様々な状況を数値化することにより、測定データとして用いることが可能である

20

【0 2 1 6】

実施の形態及び変形例を抽象化した技術的思想を理解するにあたり、その技術的思想は実施の形態及び変形例の内容に限定的に解釈されるべきではない。前述した実施の形態及び変形例は、いずれも具体例を示したものにすぎず、構成要素の変更、追加、削除等の多くの設計変更が可能である。実施の形態では、このような設計変更が可能内容に関して、「実施の形態」との表記を付して強調している。しかしながら、そのような表記のない内容でも設計変更が許容される。

30

【産業上の利用可能性】

【0 2 1 7】

本開示の技術は、医療現場での疾病の早期発見、早期治療、新薬開発、医療機器開発などの分野に利用可能である。

【符号の説明】

【0 2 1 8】

- 1・・・未病状態検出装置、
- 2・・・システム状態急変予兆検出装置、
- 3・・・渋滞予兆検出装置、
- 4・・・未病状態検出装置、
- 10・・・データ生成部、
- 11・・・分類手段、
- 12・・・切り替え手段、
- 13・・・動的ネットワークマーカ検出手段、
- 14・・・切り替え手段、
- 20・・・サンプルネットワーク計算部、
- 30・・・サンプル特性ネットワーク計算部、

40

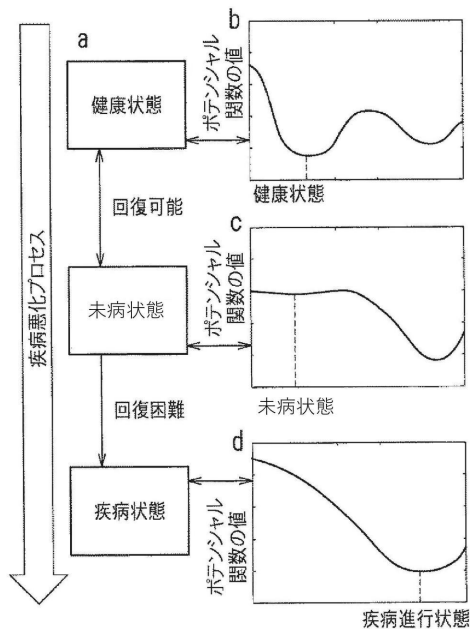
50

- 40・・・差分サンプル特性ネットワーク計算部、
- 50・・・ローカルネットワーク抽出部、
- 60・・・遺伝子発現確率計算部、
- 70・・・ネットワークフローエントロピー計算部、
- 80・・・差分ネットワークフローエントロピー計算部、
- 90・・・時間的差分ネットワークフローエントロピー計算部、
- 100・・・未病状態検出部、
- 110・・・切り替え手段、
- S10・・・データ生成ステップ、
- S11・・・分類ステップ、
- S12・・・切り替えステップ、
- S11・・・動的ネットワークマーカー検出ステップ、
- S12・・・切り替えステップ、
- S20・・・サンプルネットワーク計算ステップ、
- S30・・・サンプル特性ネットワーク計算ステップ、
- S40・・・差分サンプル特性ネットワーク計算ステップ、
- S50・・・ローカルネットワーク抽出ステップ、
- S60・・・遺伝子発現確率計算ステップ、
- S70・・・ネットワークフローエントロピー計算ステップ、
- S80・・・差分ネットワークフローエントロピー計算ステップ、
- S90・・・時間的差分ネットワークフローエントロピー計算ステップ、
- S100・・・未病状態検出ステップ、
- S110・・・切り替えステップ。

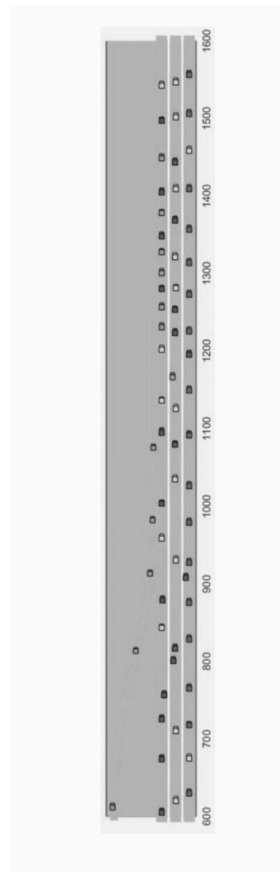
10

20

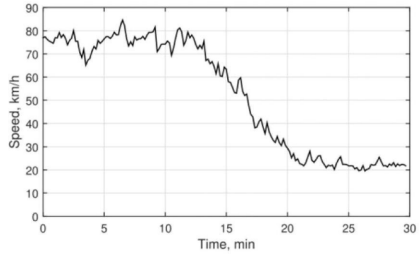
【図1】



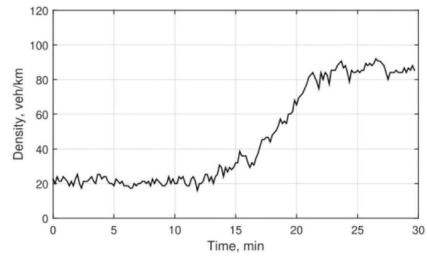
【図2】



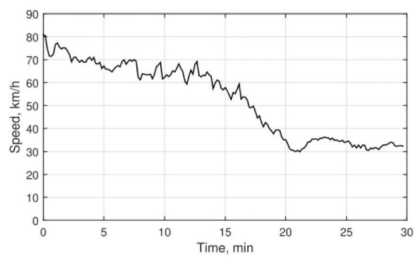
【 図 3 】



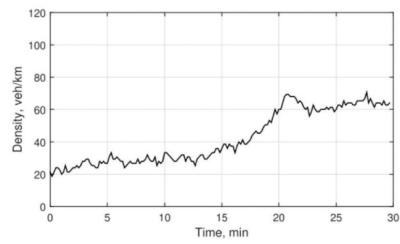
【 図 4 】



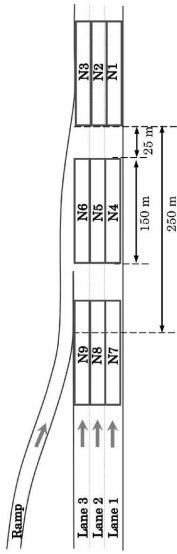
【 図 5 】



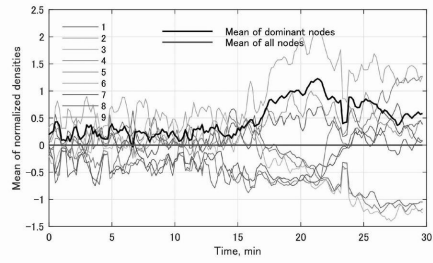
【 図 6 】



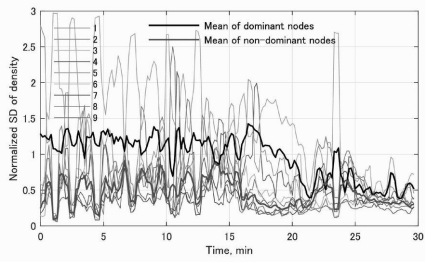
【 図 7 】



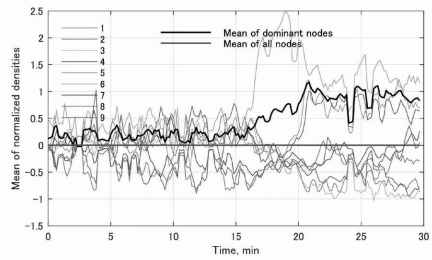
【 図 8 】



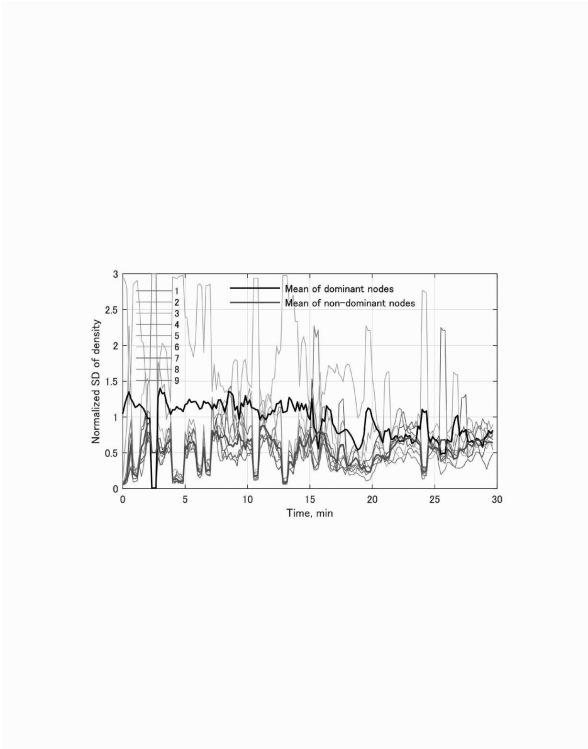
【 図 9 】



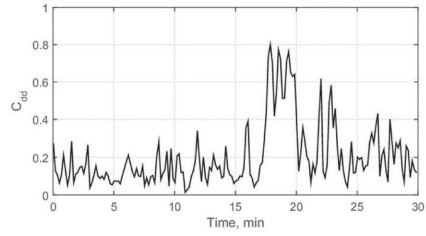
【 図 10 】



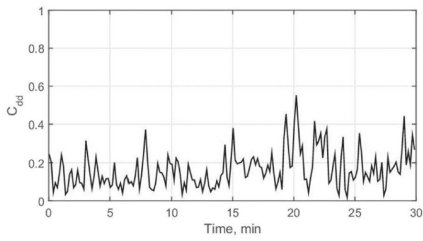
【図 1 1】



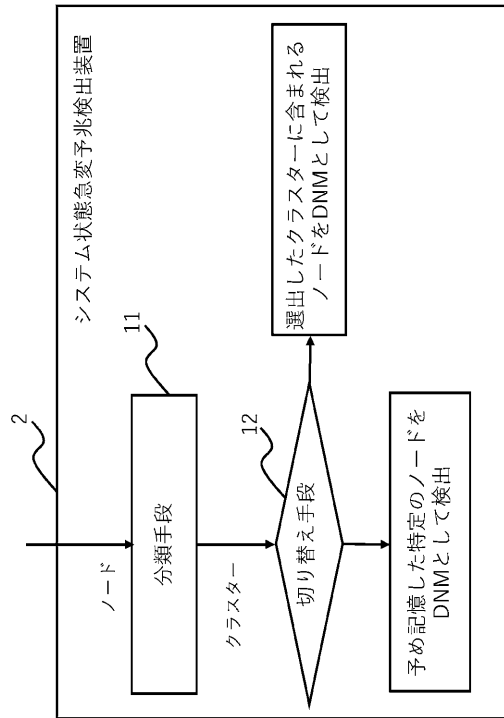
【図 1 2】



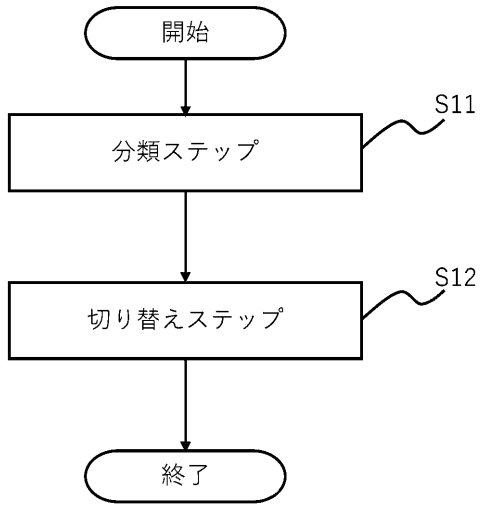
【図 1 3】



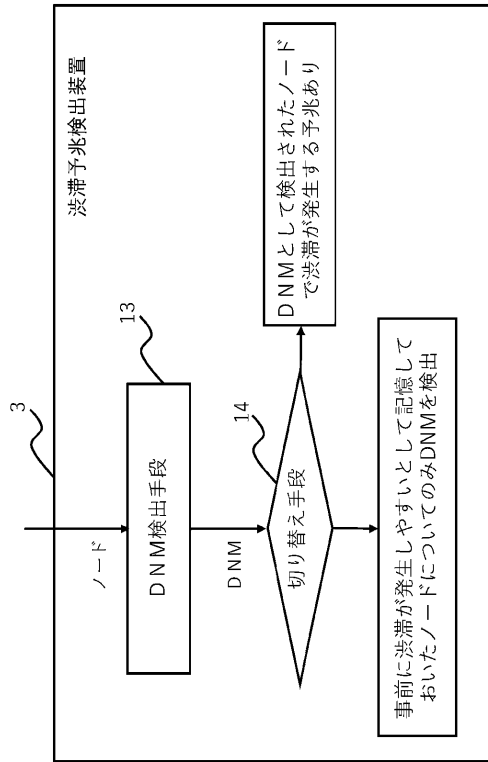
【図 1 4】



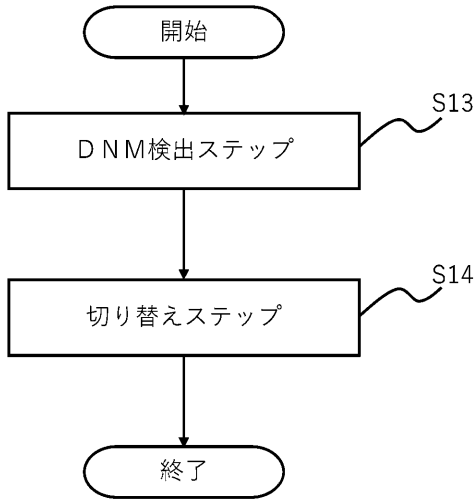
【図15】



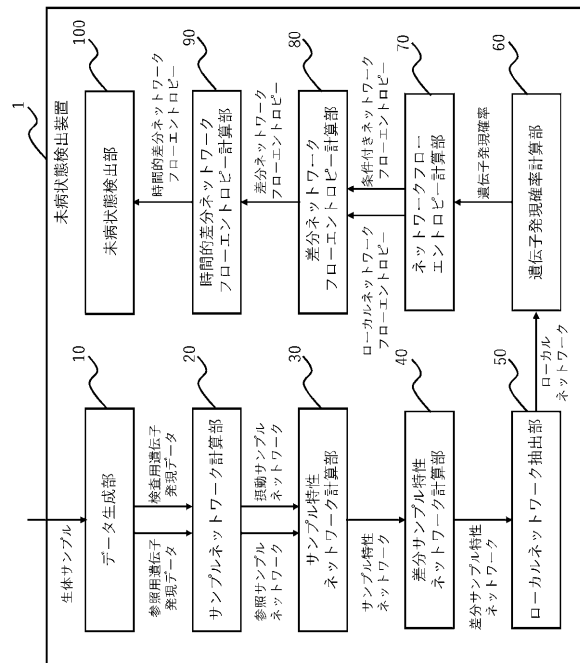
【図16】



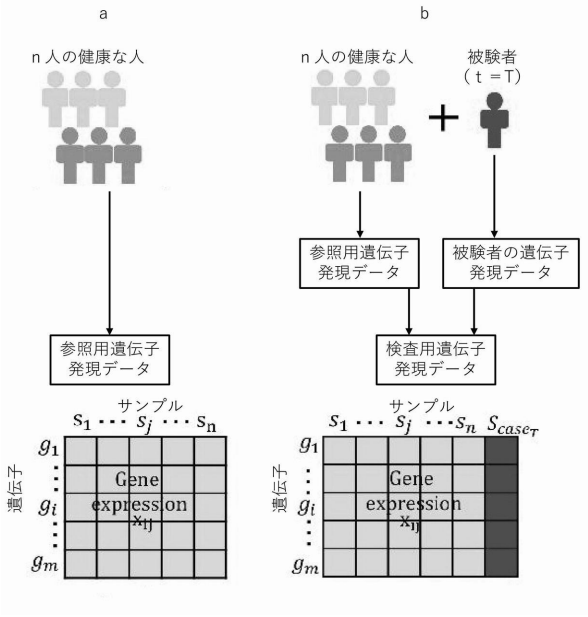
【図17】



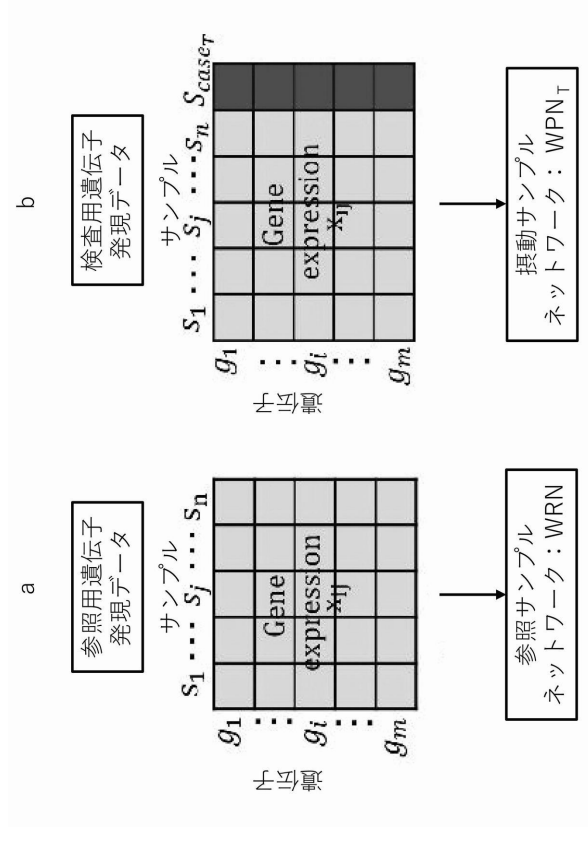
【図18】



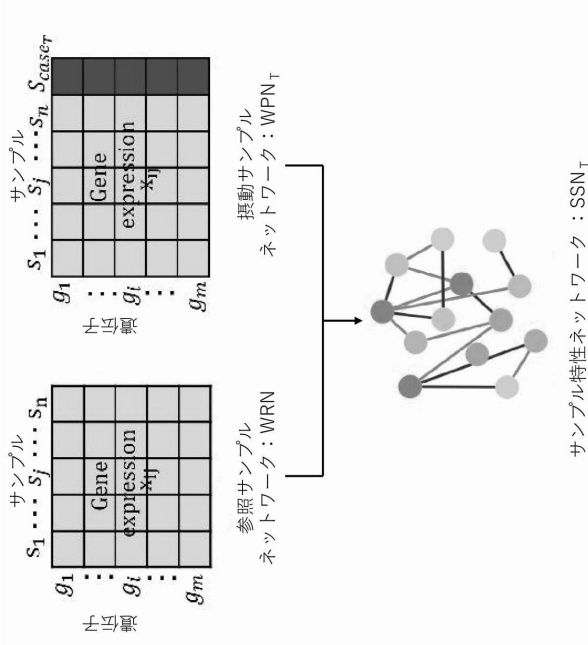
【図19】



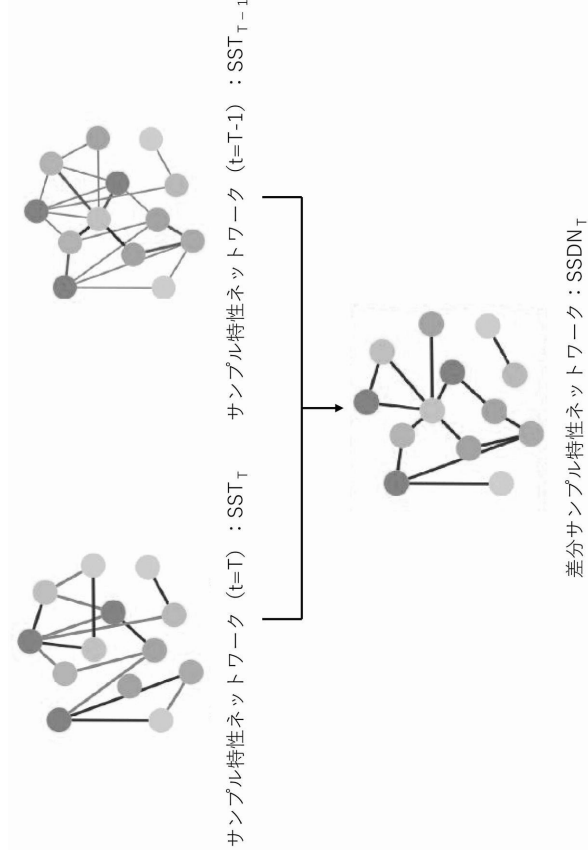
【図20】



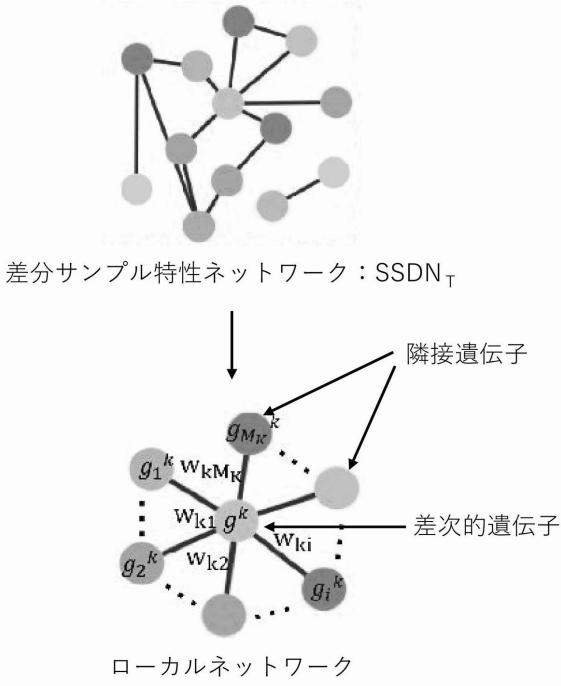
【図21】



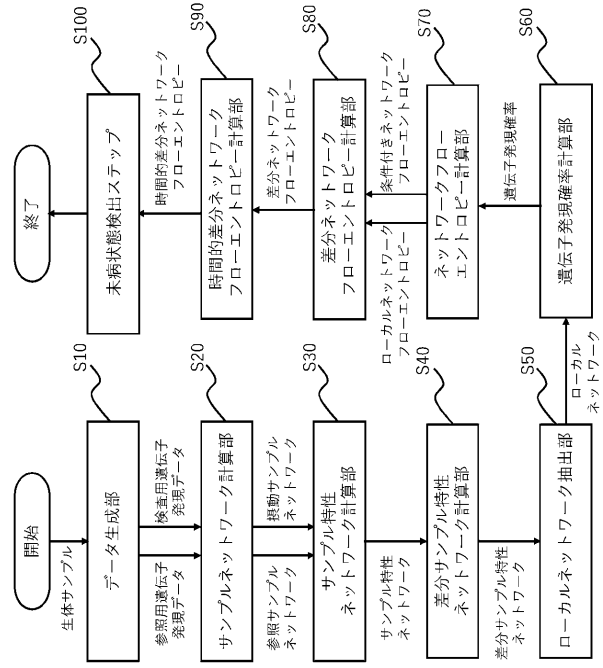
【図22】



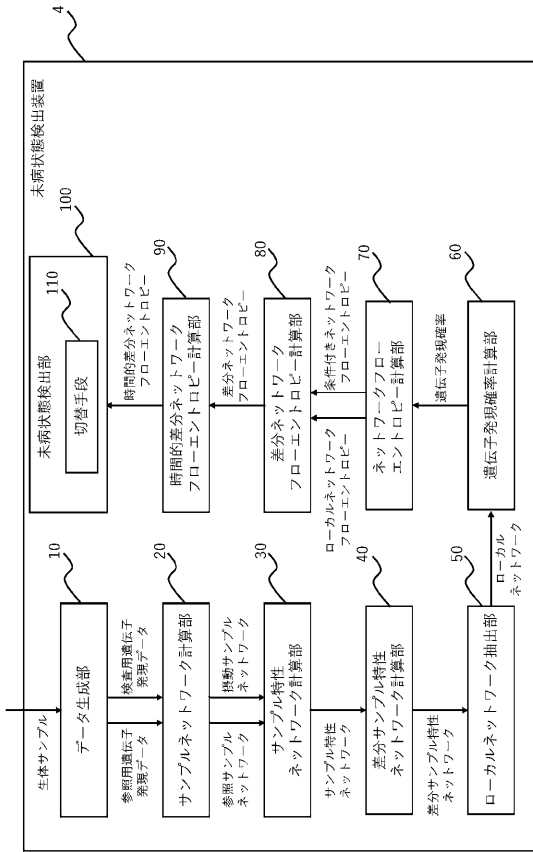
【図 2 3】



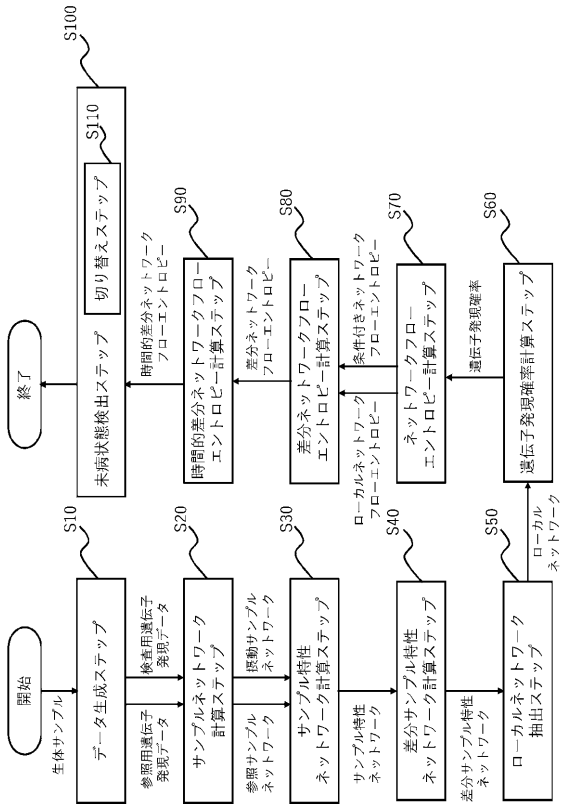
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



---

フロントページの続き

(72)発明者 合原 一幸

東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェン  
ス国際研究機構内

審査官 山崎 誠也

(56)参考文献 国際公開第2018/207925(WO, A1)

特開2021-113695(JP, A)

特開2014-083194(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G16H 10/00 - 80/00

G16B 20/00

G16B 25/10