

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2025-153447
(P2025-153447A)

(43)公開日 令和7年10月10日(2025.10.10)

(51)Int. Cl.
G16H 50/50 (2018.01)

F I
G16H 50/50

テーマコード(参考)
5L099

審査請求 未請求 請求項の数 15 OL (全 29 頁)

(21)出願番号 特願2024-55936(P2024-55936)
(22)出願日 令和6年3月29日(2024.3.29)

新規性喪失の例外適用申請有り

(71)出願人 503360115
国立研究開発法人科学技術振興機構
埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(71)出願人 305060567
国立大学法人富山大学
富山県富山市五福3190
(74)代理人 100105924
弁理士 森下 賢樹
(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
学法人東京大学内
(72)発明者 瀧 迅
東京都目黒区大岡山二丁目12番1号 国
立大学法人東京工業大学内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 介入装置、介入方法およびプログラム

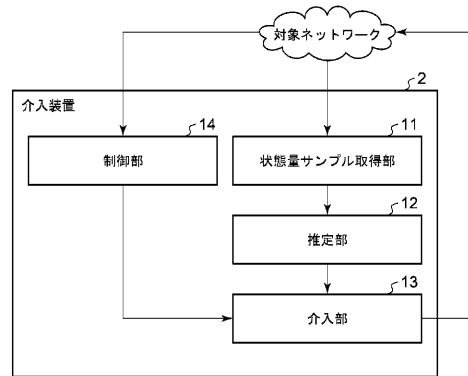
(57)【要約】

【課題】系がある安定状態から臨界状態に遷移しようとする直前で、系を元の安定状態に戻すためには、系の状態を支配する因子のうちどの因子に介入すればよいかを推定する。

【解決手段】

状態量を持つノード同士が接続されたネットワークのゆらぎを抑制する介入装置1は、状態量の複数のサンプルを取得する状態量サンプル取得部11と、推定部12と、介入部13と、制御部14と、を備える。推定部12は、取得された複数のサンプルの共分散行列の固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出する。制御部14は、ネットワークに対して、選出された固有値に関する固有ベクトルの成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うように介入部13を制御する。

【選択図】 図5



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

状態量を持つノード同士が接続されたネットワークのゆらぎを抑制する介入装置であって、

前記状態量の複数のサンプルを取得する状態量サンプル取得部と、
推定部と、
介入部と、
制御部と、

を備え、

前記推定部は、取得された前記複数のサンプルの共分散行列の固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出し、

前記制御部は、前記ネットワークに対して、選出された前記固有値に関する固有ベクトルの成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うように前記介入部を制御することを特徴とする介入装置。

【請求項 2】

前記制御部は、前記ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、前記介入部が、前記ネットワークに対して、選出された前記固有ベクトルの成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行うように前記介入部を制御することを特徴とする請求項 1 に記載の介入装置。

【請求項 3】

前記推定部は、取得された前記複数のサンプルの共分散行列の固有値のうち最も大きな固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の介入装置。

【請求項 4】

前記制御部は、前記ネットワークに対して、選出された前記最も大きな固有値に関する固有ベクトルの成分のうち、絶対値の最も大きな成分に相当する状態量に介入を行うように前記介入部を制御することを特徴とする請求項 3 に記載の介入装置。

【請求項 5】

前記制御部は、前記ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、前記介入部が、前記ネットワークに対して、選出された前記固有ベクトルの成分とは異なる成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うように前記介入部を制御することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の介入装置。

【請求項 6】

前記ネットワークは、遺伝子同士が接続された生体ネットワークであることを特徴とする請求項 1 に記載の介入装置。

【請求項 7】

前記状態量は、前記遺伝子の mRNA の発現量であることを特徴とする請求項 6 に記載の介入装置。

【請求項 8】

状態量を持つノード同士が接続されたネットワークのゆらぎを抑制する介入方法であって、

前記状態量の複数のサンプルを取得する状態量サンプル取得ステップと、
推定ステップと、
介入ステップと、

を含み、

前記推定ステップは、取得された前記複数のサンプルの共分散行列の固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出し、

前記介入ステップは、前記ネットワークに対して、選出された前記固有ベクトルの成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うことを特徴とする方法。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

前記ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、前記介入ステップは、前記ネットワークに対して、選出された前記固有ベクトルの成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行うことを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記推定ステップは、取得された前記複数のサンプルの共分散行列の固有値のうち最も大きな固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出することを特徴とする請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記介入ステップは、前記ネットワークに対して、選出された前記最も大きな固有値に関する固有ベクトルの成分のうち、絶対値の最も大きな成分に相当する状態量に介入を行うことを特徴とする請求項 10 に記載の方法。

10

【請求項 12】

前記ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、前記介入ステップは、前記ネットワークに対して、選出された前記最も大きな固有値に関する固有ベクトルの成分とは異なる成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うことを特徴とする請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

状態量を持つノード同士が接続されたネットワークのゆらぎを抑制するプログラムであって、

前記状態量の複数のサンプルを取得する状態量サンプル取得ステップと、
推定ステップと、
介入ステップと、

20

を含み、

前記推定ステップは、取得された前記複数のサンプルの共分散行列の固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出し、

前記介入ステップは、前記ネットワークに対して、選出された前記固有ベクトルの成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う方法をコンピュータに実行させることを特徴とするプログラム。

【請求項 14】

前記ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、前記介入ステップは、前記ネットワークに対して、選出された前記固有ベクトルの成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行う方法をコンピュータに実行させることを特徴とする請求項 13 に記載のプログラム。

30

【請求項 15】

前記ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、前記介入ステップは、前記ネットワークに対して、選出された前記固有ベクトルの成分とは異なる成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う方法をコンピュータに実行させることを特徴とする請求項 13 に記載のプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、介入装置、介入方法およびプログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

自然現象（例えば、病気の発症、地震の発生、気候変動など）や社会現象（例えば、道路上の交通量、電力の使用量、為替や株価の変動など）において、系が「臨界状態」（以下、「分岐点」または「ティッピング・ポイント（Tipping Point）」ともいう）に達すると、それまでの安定的な状態から、別の安定的な状態に急激に遷移することがある（例えば、非特許文献 1～5 参照）。例えば生体の場合、ある時点まで安定的に健康だった人が、「臨界前状態」（臨界状態の直前の状態）である「未病状態」（発病に

50

は至らないものの、健康な状態から離れつつある状態)に達すると、その後急激に状態が疾病に遷移し、そのまま疾病状態が続く、といった具合である。こうした臨界前状態(すなわち、状態が急激に遷移する予兆)を検出することができれば、病気を始めとして、自然現象や社会現象の急激な変化や現象に対応できると考えられる。

【0003】

以下では、対象とするシステムとして生体システム(特に、生体をネットワークとしてモデル化した生体ネットワーク)に焦点を当てて説明する。しかし、本開示に係る技術は生体システムに限らず、地殻系、気象系、生態系、交通システム、電力システム、金融システムなど、何らかの要因に起因して状態が変化する自然システムや社会システムに幅広く適用できる点を理解されたい。

【0004】

疾病の動的メカニズムに関する研究については、疾病悪化(例えば、喘息発作、癌の発病)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)。

【0005】

このような背景から、系の状態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)の候補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)。生体の場合、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き、動的ネットワークバイオマーカー(Dynamical Network Biomarker、以下「DNB」とも呼ばれる)。さらに、健康状態と疾病状態の間の未病状態において、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未病状態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、DNBが発生してい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)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2014-64515

【特許文献2】特開2014-83194

【特許文献3】国際公開第2018/207925号

【非特許文献】

【0007】

【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)

【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 Apoplex

10

20

30

40

50

y" 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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

特許文献1～3に開示された技術は、健康状態から疾病状態に遷移する予兆を検出することができる。このようにして未病状態が検出された場合、この段階で（すなわち、疾病状態に至る前に）適切な早期治療を施すことにより健康状態に戻すことができれば、治療コストを抑えつつ、回復の可能性を高める、といったすぐれた効果が期待される。このような早期治療を実現するためには、未病状態に相当する生体ネットワークのどの部位に、どのような介入を行えばよいかを知ることが必要である。言い換えれば、系（生体ネットワーク）がある安定状態（健康状態）から臨界前状態（未病状態）に遷移したとき、系（生体ネットワーク）を元の安定状態（健康状態）に戻すためには、系（生体ネットワーク）の状態を支配する因子（例えばmRNA）のうちどの因子（mRNA）に介入すればよいか、を推定する必要がある。しかしながらこのような介入の推定方法については、まだ基礎的な研究が始まったばかりであり、未解決の部分が多い。

【0009】

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、系がある安定状態から臨界状態に遷移しようとする直前で、系を元の安定状態に戻すためには、系の状態を支配する因子のうちどの因子に介入すればよいかを推定することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記課題を解決するために、本発明のある態様の介入装置は、状態量を持つノード同士が接続されたネットワークのゆらぎを抑制する介入装置であって、状態量の複数のサンプルを取得する状態量サンプル取得部と、推定部と、介入部と、制御部と、を備える。推定部は、取得された複数のサンプルの共分散行列の固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出し、前制御部は、ネットワークに対して、選出された固有値に関する固有ベクトルの成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うように介入部を制御する。

【0011】

なお「支配的右固有ベクトル」という用語については、発明を実施するための形態の項目で説明する。

【0012】

ある実施の形態では、制御部は、ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入部が、ネットワークに対して、選出された固有ベクトルの成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行うように介入部を制御してもよい。

【0013】

ある実施の形態では、推定部は、取得された複数のサンプルの共分散行列の固有値のうち最も大きな固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出し、前制御部は、ネットワークに対して、選出された固有値に関する固有ベクトルの成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うように介入部を制御してもよい。

【0014】

ある実施の形態では、制御部は、ネットワークに対して、選出された最も大きな固有値に関する固有ベクトルの成分のうち、絶対値の最も大きな成分に相当する状態量に介入を行うように介入部を制御してもよい。

【0015】

ある実施の形態では、制御部は、ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入部が、ネットワークに対して、選出された固有ベクトルの成分とは異なる成分に相当する

状態量を抑制する方向の介入を行うように介入部を制御してもよい。

【0016】

ある実施の形態では、ネットワークは、遺伝子同士が接続された生体ネットワークであってもよい。

【0017】

ある実施の形態では、状態量は、遺伝子の mRNA の発現量であってもよい。

【0018】

本発明の別の態様は、方法である。この方法は、状態量を持つノード同士が接続されたネットワークのゆらぎを抑制する介入方法であって、状態量の複数のサンプルを取得する状態量サンプル取得ステップと、推定ステップと、介入ステップと、を含む。推定ステップは、取得された複数のサンプルの共分散行列の固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出し、介入ステップは、ネットワークに対して、選出された固有ベクトルの成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う。

10

【0019】

ある実施の形態では、ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入ステップは、ネットワークに対して、選出された固有ベクトルの成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行ってもよい。

【0020】

ある実施の形態では、推定ステップは、取得された複数のサンプルの共分散行列の固有値のうち最も大きな固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出してもよい。

20

【0021】

ある実施の形態では、介入ステップは、ネットワークに対して、選出された最も大きな固有値に関する固有ベクトルの成分のうち、絶対値の最も大きな成分に相当する状態量に介入を行ってもよい。

【0022】

ある実施の形態では、ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入ステップは、ネットワークに対して、選出された最も大きな固有値に関する固有ベクトルの成分とは異なる成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行ってもよい。

【0023】

本発明の別の態様は、コンピュータ・プログラムである。このプログラムは、状態量の複数のサンプルを取得する状態量サンプル取得ステップと、推定ステップと、介入ステップと、を含む方法をコンピュータに実行させる。推定ステップは、取得された複数のサンプルの共分散行列の固有値に関する固有ベクトルを支配的右固有ベクトルの推定値として選出する。介入ステップは、ネットワークに対して、選出された固有ベクトルの成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う。

30

【0024】

ある実施の形態のプログラムは、ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入ステップは、ネットワークに対して、選出された固有ベクトルの成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行う方法をコンピュータに実行させてもよい。

40

【0025】

ある実施の形態のプログラムは、ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入ステップは、ネットワークに対して、選出された固有ベクトルの成分とは異なる成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う方法をコンピュータに実行させてもよい。

【0026】

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】

【0027】

50

本発明によれば、系がある安定状態から臨界状態に遷移しようとする直前で、系を元の安定状態に戻すためには、系の状態を支配する因子のうちどの因子に介入すればよいかを推定することができる。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】行列Aの固有値の複素平面上での分布を示す図である。

【図2】本開示に係る技術のコンセプトを示す模式図である。

【図3】本開示に係る技術のコンセプトを示す模式図である。

【図4】第1の実施の形態に係る介入装置の機能ブロック図である。

【図5】第2、第3および第4の実施の形態に係る介入装置の機能ブロック図である。

10

【図6】第5の実施の形態に係る介入方法の処理手順を示すフローチャートである。

【図7】第6の実施の形態に係る介入方法の処理手順を示すフローチャートである。

【図8】第7の実施の形態に係る介入方法の処理手順を示すフローチャートである。

【図9】シミュレーションに用いたネットワーク構造を示す図である。

【図10】ネットワークの各ノードの状態を示す図である。

【図11】図11(a)は、支配的右固有ベクトルの各成分の値を示す図である。図11(b)は、支配的左固有ベクトルの各成分の値を示す図である。

【図12】支配的右固有ベクトルと支配的左固有ベクトルとの積を示す図である。

【図13】WRSリコンビナントタンパク質及び抗WRS抗体によるDNB遺伝子発現への影響を、リアルタイムPCRにより解析した結果を示すグラフである。

20

【図14】WRSリコンビナントタンパク質及び抗WRS抗体によるDNB遺伝子発現への影響を、リアルタイムPCRにより解析した結果を示すグラフである。

【図15】WRSリコンビナントタンパク質及び抗WRS抗体によるDNB遺伝子発現への影響を、リアルタイムPCRにより解析した結果を示すグラフである。

【図16】WRSリコンビナントタンパク質及び抗WRS抗体によるDNB遺伝子発現への影響を、リアルタイムPCRにより解析した結果を示すグラフである。

【図17】WRSリコンビナントタンパク質及び抗WRS抗体によるDNB遺伝子発現への影響を、リアルタイムPCRにより解析した結果を示すグラフである。

【図18】WRSリコンビナントタンパク質及び抗WRS抗体によるDNB遺伝子発現への影響を、リアルタイムPCRにより解析した結果を示すグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0029】

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。

【0030】

40

具体的な実施の形態を説明する前に、先ず基礎となる知見について述べる。上記のDNM理論では、健康状態および疾病状態を、それぞれ異なるエネルギー的に安定した状態であるとみなす。その上で、健康状態から疾病状態に急激に変化する時の未病状態に着目する。未病状態では、健康状態と比べて安定性度合いが弱まり、mRNAの発現量など生体データのゆらぎが大きくなる。これをそのまま放置すると、別の安定状態である疾病状態に遷移してしまう。エネルギー的観点から見ると、一旦疾病状態に陥ったものを再び健康状態に戻すには多大な労力が必要であることが分かる。

【0031】

そこで未病状態の段階で治療を施し、ゆらぎを健康状態程度に小さくすることにより、元の健康状態に戻すことを考える。DNM理論では、遺伝子ネットワークのmRNAの発

50

現データなどから、そのゆらぎや他の遺伝子発現量との相関強度が大きい複数の遺伝子（以下、「DNM遺伝子」または「DNMノード」とも呼ぶ）を抽出し、それらが形成する遺伝子ネットワークに注目する。DNM介入とは、これらDNM遺伝子を含むすべての遺伝子の中で、DNM遺伝子のゆらぎを小さくするために支配的な遺伝子を特定し、その発現に介入（すなわち、抑制または促進）することをいう。ただし、後述するように、必ずしもゆらぎが大きい遺伝子そのものが介入対象であるとは限らない。このような視点に立てば、DNM介入問題は、遺伝子ネットワークのmRNAなどの発現データなどに基づいて、「どの遺伝子に対して」「当該遺伝子の発現を抑制するのか、あるいは促進するのか」を推定する問題に帰結する。

【0032】

DNM介入問題を制御理論の観点から見ると、生体ダイナミクスの再安定化としてとらえることができる。すなわち、それまで安定だった健康状態が、遺伝子発現における反応定数などの外的要因が変化することで、生体ダイナミクスの安定度が低下した状態が未病状態であると考えられる。このような一度低下した安定度を再び高くする、すなわち再安定化することがDNM介入である。このとき重要なのは、安定度を制御するためには、どの遺伝子（複数であってもよい）のmRNA発現を抑制すればよいか、または促進すればよいか、である。

【0033】

この課題を解決するために、以下では遺伝子ネットワークのmRNAの発現現象を、各遺伝子がmRNA発現について相互に作用し合うものとして考察する。その上で、各mRNAの発現率を決める力学系（微分方程式）に基づき、前述の安定性を当該力学系の安定性に相当するものとしてとらえる。

【0034】

上記について、アナロジーを用いて直観的に説明する。複数のボール同士がばね（正確には非対称ばね）でつながり、ネットワークを構成している状況があったとする。このとき、あるボールが一番大きく揺れているとして、どのボールのゆらぎを抑えれば全体のゆらぎを抑制できるか、を考える。たとえ一番大きく揺れているボールを抑えたとしても、隣のボールのゆらぎを弱められるとは限らない。なぜなら、そのボールにつながっている隣のボールに対するばね定数が低かったり、隣のボールの質量が大きかったりした場合、当該ボールの揺れを抑えた効果が隣のボールにほとんど伝わらないからである。このように、ばねでつながったボールのネットワークの場合、全体のゆらぎを抑制するためにどのボールを抑えるべきかは、ネットワーク全体の構造によることが分かる。

【0035】

上記のアナロジーは、遺伝子ネットワークにも適用できる。しかし、一般に遺伝子ネットワークのような高次元かつ複雑なネットワーク構造の場合、全体の一部しかその構造を把握することができない点に注意が必要である。さらに遺伝子のmRNA発現量も、時系列的に十分な数を取ることができず、各時点でせいぜい数サンプルずつしか取得できないことが多い点にも注意する必要がある。

【0036】

以下では、対象システムとして生体システムに焦点を当てて説明する。生体システムは、ネットワークとしてモデル化される。この場合、互いに接続されてネットワークを構成するノードは遺伝子である。各遺伝子は、状態量としてmRNAの発現量を持つ。しかし本開示が対象とするネットワークはこれに限られず、地殻系、気象系、生態系、交通システム、電力システム、金融システムなど、状態量を持つノードから構成されるネットワークであれば種別を問わないことは言うまでもない。

【0037】

以下、断りのない限り、ノード数を n としたとき、 $z(t)$ は、mRNAの発現量を表す n 次元列ベクトルとする。 z_0 は、mRNAの発現量の安定点（平衡点）を表す n 次元列ベクトルとする。 $x(t) = z(t) - z_0$ は、mRNAの発現量の安定点（平衡点）からのずれ（ゆらぎ）を表す n 次元列ベクトルとする。また、 $x^T(t)$ は、 $x(t)$ を

10

20

30

40

50

転置した列ベクトルを表すとする。また、 $x(t)$ を単に x と略記することもある。

【0038】

一般に高次元ネットワークシステムは非線形力学系としてモデル化できるが、本明細書では $x(t)$ の時間変化は以下の線形システムで近似できるものとする。

【数1】

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + \omega(t) \quad \dots (1)$$

Aはシステム行列であり、状態量間の相互作用を表す。具体的には、Aの成分 a_{ij} は、j番目の状態量がi番目の状態量に及ぼす影響を表す。一般に、i番目の状態量がj番目の状態量に及ぼす影響と、j番目の状態量がi番目の状態量に及ぼす影響とは異なるので、Aは非対称行列である。また、Aは安定行列であり、すべての固有値の実部が負であるとする。 $\omega(t)$ はノイズを表す。左辺の $x(t)$ ドットは、 $x(t)$ の時間微分を表す。本明細書では、mRNAの介入は、システム行列Aの対角要素への介入を想定する。これは、行列Aの成分 a_{ii} の値を変更することに対応する。

10

【0039】

一例として、Aが以下である場合を考える。

【数2】

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & 0 & 0 & a_{15} \\ a_{21} & a_{22} & 0 & a_{24} & 0 \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} & a_{35} \\ 0 & a_{42} & 0 & a_{44} & a_{45} \\ 0 & 0 & a_{53} & a_{54} & a_{55} \end{bmatrix} \quad \dots (2)$$

このシステムが臨界前状態に達したとき（すなわち、システム全体のゆらぎが大きいとき）、システムに介入を加えることによりゆらぎを抑制し、元の安定状態に戻すことを考える。例えば、システム全体のゆらぎに最も大きく寄与するものが「1番目の状態量が1番目の状態量（自分自身）に与える影響」とであると分かっているならば、式(2)のシステム行列Aに

30

【数3】

$$\tilde{A} = \begin{bmatrix} \tilde{a}_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \dots (3)$$

で表される介入を加えれば、システム全体のゆらぎを抑制できると考えられる。すなわち行列Aの(1, 1)成分 a_{11} (1番目の状態量が1番目の状態量に与える影響)に、

【数4】

$$\tilde{a}_{11}$$

で表される介入（抑制または促進）を与える。その結果、システム行列Aは

【数 5】

$$A + \tilde{A} = \begin{bmatrix} a_{11} + \tilde{a}_{11} & a_{12} & 0 & 0 & a_{15} \\ a_{21} & a_{22} & 0 & a_{24} & 0 \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} & a_{35} \\ 0 & a_{42} & 0 & a_{44} & a_{45} \\ 0 & 0 & a_{53} & a_{54} & a_{55} \end{bmatrix} \quad \cdot \cdot \cdot \quad (4)$$

に変化し、その固有値のうち、実部が最大の固有値の実部がより小さな値となることで、システムは安定状態に戻る。

10

【0040】

上の例は、状態量間のどの相互作用がシステム全体のゆらぎに最も大きく寄与しているかが分かっていることを前提としたものであった。しかしながら、前述のように、遺伝子ネットワークのような高次元ネットワーク構造は、その一部しか把握することができない上に、限られたサンプル数の状態量しか取得できない。このため、状態量間のどの相互作用がシステム全体のゆらぎに最も大きく寄与しているかは分からない。すなわち、システム行列 A を特定することが難しい。そのため、従来の制御理論で使われてきた安定化問題を解いて、厳密解を得ることはできない。このことが、従来、介入による臨界前状態から安定状態への回復を難しくしている大きな要因となっていた。この未解決課題に対し、本発明者らは、以下の手順を踏むことにより、ゆらぎへの寄与の大きい状態量を推定でき、従って当該状態量の介入によりシステムを安定化できることを見出した。

20

【0041】

(手順 1)

未病状態における複数の $mRNA$ の発現量 $z(t)$ のサンプルを取得する。

【0042】

このときのサンプル数は、比較的少ないものであってよい。例えば本明細書では、数サンプルから数 10 サンプルを想定するが、これに限られず任意の数のサンプル数であってよい。前述のように、 $z_e(t)$ を $mRNA$ の発現量の安定点 (平衡点) を表す n 次元列ベクトルとしたとき、 $x(t) = z(t) - z_e(t)$ を $mRNA$ の発現量の安定点 (平衡点) からのずれ (ゆらぎ) を表す n 次元列ベクトルとする。

30

【0043】

(手順 2)

$z(t)$ の共分散行列 $E[x(t)x^T(t)]$ を求め、 $E[x(t)x^T(t)]$ の固有値のうち最も大きな固有値 λ_1 に関する固有ベクトル v_1 を算出し、これを支配的右固有ベクトルの推定値として選出する。ここで、固有値 $\lambda_1(M)$ は行列 M の実部が最大の固有値を表すものとする、システム行列 A の固有値 $\lambda_1(A)$ に対応する右固有ベクトルを支配的右固有ベクトルと称し、 v_1 と記す。またその左固有ベクトルを支配的左固有ベクトルと称し、 w_1 と記す。

【0044】

λ_1 を特に「支配的固有値」と呼ぶこともある。また上記の共分散行列 $E[x(t)x^T(t)]$ は、限られたサンプル数の $mRNA$ の発現量のサンプルに関する共分散行列であることから、「標本共分散行列」と呼ぶこともある。また、このベクトル v_1 を「標本共分散行列の支配的固有ベクトル」と呼ぶこともある。なお、標本共分散行列は対称行列のため、右固有ベクトルと左固有ベクトルは同一であることを注意する。臨界前状態 (未病状態) においては、この v_1 は v_1 のよい近似値となることが知られている。言い換えれば「標本共分散行列の支配的固有ベクトル v_1 は、システム行列 A の支配的右固有ベクトル v_1 の推定値である」と考えることができる。

40

【0045】

これに対し、支配的左固有ベクトル w_1 については、現在までのところ有効な推定方法

50

は見出されていない。

【 0 0 4 6 】

(手順 3)

手順 2 で求めた標本共分散行列の支配的固有ベクトル v_d の成分のうち、絶対値の最も大きな成分を $v_d(i_{max})$ とし、この i_{max} に相当する遺伝子に対して、その mR NA の発現を抑制する方向の介入を行う。

【 0 0 4 7 】

このとき

【 数 6 】

$$A + \tilde{A}$$

の固有値は、

【 数 7 】

$$\lambda_1(A + \tilde{A}) \simeq \lambda_1(A) + \tilde{a}_{i_{max} \ i_{max}} w_1(i_{max}) v_1(i_{max})$$

のように近似できることを示した。ここで、行列 A の支配的右固有ベクトル v_1 は、標本共分散行列の支配的固有ベクトル v_d であるとして推定できる。また、

【 数 8 】

$$\tilde{a}_{i_{max} \ i_{max}}$$

は抑制であれば負、促進であれば正となる。一方、現段階で少サンプルデータから行列 A の支配的左固有ベクトル w_1 を推定する方法は知られていない。従ってこのままでは、 i_{max} に相当する遺伝子に介入することの効果が高いのかもわからないし、どちらの方向（抑制または促進）の介入を行えばよいかもわからない。

30

【 0 0 4 8 】

以下では、行列 A が既知であると仮定して、先ず予備的な説明を行う。図 1 に、行列 A の固有値の複素平面上での分布を示す。×で示した点が固有値である。行列 A （本明細書では、対角化可能とする）の階数が n の場合、ゼロでない固有値は、重複度も含めて n 個存在する。これらの固有値うち、虚軸に最も近い λ_1 が、支配的固有値（支配的右固有ベクトル v_1 に相当する固有値）と、ここでは称する。なぜなら、行列 A を固有値分解したとき、最も虚軸に近い（すなわち、最もゼロに近い） λ_1 に関する状態の成分の収束が最も遅いため、最もゆらぎへの寄与の大きいからである。そして、 λ_1 が虚軸に近ければ近いほど（すなわち、 λ_1 がゼロに近ければ近いほど）、よりゆらぎが大きく、システムは分岐現象に近づく。従って、図 1 の矢印で示されるように、システムに介入を行って、 λ_1 をより虚軸から遠ざける（すなわち、 λ_1 をより小さくする）ことにより、システムを安定な状態に戻すことができると考えられる。図 1 では、システムに介入を行って、 λ_1 を λ_2 に変化させた様子を示している。

40

【 0 0 4 9 】

なお図 1 の例は、サドルノード分岐（接線分岐）など、固有値が一点（原点）で複素平面の虚軸を横切るものである。従って、この例では支配的固有値は実数となっている。しかしこれに限られず、ホップ分岐など、複素共役な 2 つの固有値が虚軸を横切る場合にも、上記の考え方は同様に適用することができる。この場合、標本共分散行列から 2 つの固有ベクトルを求めることになる。また、行列 A の複素固有値に対応する複素固有ベクトル

50

の実部と虚部の絶対値に関し、それぞれ大きな値をもつ成分に対応する遺伝子が介入候補になる。すなわち、実部の絶対値が大きい成分に対応する遺伝子の場合と、虚部の絶対値が大きい成分に対応する遺伝子の場合との2つの遺伝子が候補となる。さらに抑制、促進の2通りがあるので、全部で4通りの候補が存在する。

【0050】

予備的な説明から、(手順3)の説明に戻る。前述したように、現実の遺伝子ネットワーク構造では、行列Aは未知であり、実際にどの遺伝子に介入すればよいかも分からないし、当該遺伝子のmRNAの発現についてどちらの方向(抑制または促進)の介入を行えばよいかも分からない。

【0051】

これに対し、本発明者らの検討により以下の知見が得られた。

【数7】

$$\lambda_1(A + \tilde{A}) \simeq \lambda_1(A) + \tilde{a}_{i_{\max}} w_1(i_{\max}) v_1(i_{\max})$$

において、 $v_1(i_{\max})$ は v_d から推定されるが、 $w_1(i_{\max})$ と

【数8】

$$\tilde{a}_{i_{\max}}$$

が未知の場合を考える。(ただし、

【数8】

$$\tilde{a}_{i_{\max}}$$

の正負の符号は、抑制であれば負、促進であれば正なので、既知である)。このとき、厳密に有効な遺伝子を特定することはできない。しかし、 $w_1(i_{\max})$ が大きな値であれば、対応するmRNAの発現に介入することでシステム全体のゆらぎを抑制することができる可能性が高いと考えられる。これは、従来技術にはない、全く新しい知見である。

【0052】

なお、支配的右固有ベクトルの成分のうち、絶対値の大きいものほどネットワークの安定化に有利な理由は、直観的には以下のように考えることができる。そもそもこのシステムの振る舞いは、その変化速度を決める複数のモード(既定の周波数信号と考えてもよい)の重なりで決まる。未病状態におけるmRNA発現量のゆらぎを決定づける最も支配的なモードは支配的右固有ベクトルで特徴づけられる。従って、その固有ベクトルの成分の中で、より大きな絶対値を有する成分に対応する遺伝子の中に、介入に有利な遺伝子があると考えられる。

【0053】

以上説明した通り、(手順1)~(手順3)の手順を踏むことにより、比較的高い確度で系を元の安定状態に戻すことができ、本開示の課題を解決することができる。

【0054】

しかしながら、推定できない $w_1(i_{\max})$ の符号が逆だったような場合は、手順3で抑制する方向の介入を行うことで、 v_1 がより虚軸に近づく(すなわち、 v_1 が大きくなる)ことになってしまう。このような場合、(手順1)~(手順3)の手順だけでは、システム全体のゆらぎを抑制することはできないどころか、むしろゆらぎを大きくしてしまう。これに対し、本発明者らは、(手順3)の後で、次の(手順4)を実行するこ

とにより、より高い確度でゆらぎを抑制できることを見出した。

【 0 0 5 5 】

(手順 4)

(手順 1) ~ (手順 3) でゆらぎを抑制できなかった場合、 i_{max} に相当する遺伝子に対し、その mRNA の発現を促進する方向の介入を行う。

【 0 0 5 6 】

このように (手順 4) で (手順 3) と逆方向の (すなわち、mRNA の発現を促進する方向の) 介入を行うことにより、(手順 1) ~ (手順 3) の手順を踏んでも全体のゆらぎを抑制できなかった場合も、ゆらぎを抑制することができる。

【 0 0 5 7 】

しかしながら、推定できない $w_1(i_{max})$ が極めてゼロに近かったような場合は、

【 数 9 】

$$\tilde{a}_{i_{max}} i_{max} w_1(i_{max}) v_1(i_{max})$$

の項自体が極めて小さくなってしまうため、この項はゆらぎへの寄与の大きい項とはならない。このような場合、(手順 1) ~ (手順 4) の手順だけでは、システム全体のゆらぎを抑制することはできない。これに対し、本発明者らは、(手順 4) の後で、次の (手順 5) を実行することにより、より高い確度でゆらぎを抑制できることを見出した。

【 0 0 5 8 】

(手順 5)

手順 3 で求めた標本共分散行列の支配的右固有ベクトル v_d の成分のうち、絶対値が 2 番目に大きな成分を $v_d(i_{max2})$ とし、この i_{max2} に相当する遺伝子に対して、その mRNA の発現を抑制する方向の介入を行う。

【 0 0 5 9 】

このように (手順 5) で、 i_{max} の代わりに i_{max2} に相当する遺伝子に対して、その mRNA の発現を抑制する方向の介入を行うことにより、(手順 1) ~ (手順 4) の手順を踏んでも全体のゆらぎを抑制できなかった場合も、ゆらぎを抑制することができる。

【 0 0 6 0 】

(手順 1) ~ (手順 5) の手順だけでは、システム全体のゆらぎを抑制することはできなかった場合は、再び (手順 4) に戻り、ゆらぎが抑制できるまで同様の処理を繰り返すことができる。

【 0 0 6 1 】

図 2 および図 3 に、以上説明した本開示に係る技術のコンセプトを模式的に示す。

【 0 0 6 2 】

[第 1 の実施の形態]

図 4 に、第 1 の実施の形態に係る介入装置 1 の機能ブロック図を示す。介入装置 1 は、状態量を持つノード同士が接続されたネットワークに介入して、このネットワークのゆらぎを抑制する。介入装置 1 は、状態量サンプル取得部 11 と、推定部 12 と、介入部 13 と、を備える。

【 0 0 6 3 】

状態量サンプル取得部 11 は、状態量の複数のサンプルを取得する。サンプル数は、極めて少なくともよい。例えば対象ネットワークが遺伝子ネットワークの場合、サンプルは、DNA シーケンサで取得された mRNA の発現量であってもよい。

【 0 0 6 4 】

推定部 12 は、状態量サンプル取得部 11 が取得した複数のサンプルの共分散行列を求める。そして、当該共分散行列の固有値のうち最も大きな固有値に関する固有ベクトルを算出し、これを支配的右固有ベクトルの推定値として選出する。

10

20

30

40

【 0 0 6 5 】

介入部 1 3 は、対象とするネットワークに介入して、当該ネットワークのゆらぎを抑制する。具体的には、介入部 1 3 は、推定部 1 2 が選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値の最も大きな成分に相当する状態量をターゲットとして、これを抑制する方向の介入を行う。

【 0 0 6 6 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークがある安定状態から臨界前状態に遷移したとき（すなわちネットワークにゆらぎが生じたとき）、当該ネットワークを元の安定状態に戻すためには、ネットワークを構成するどの状態量に介入してゆらぎを抑制すればよいかを推定することができる。

10

【 0 0 6 7 】

[第 2 の実施の形態]

図 5 に、第 2 の実施の形態に係る介入装置 2 の機能ブロック図を示す。介入装置 2 は、状態量サンプル取得部 1 1 と、推定部 1 2 と、介入部 1 3 と、制御部 1 4 と、を備える。すなわち介入装置 2 は、図 4 の介入装置 1 の構成に追加して、制御部 1 4 を備える。介入装置 2 のその他の構成および動作は介入装置 1 と共通である。

【 0 0 6 8 】

制御部 1 4 は、ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入部 1 3 を制御する。具体的には、制御部 1 4 は、対象ネットワークに対して、推定部 1 2 で選出された固有ベクトルの成分のうち、絶対値の最も大きな成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行うように介入部 1 3 を制御する。

20

【 0 0 6 9 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをより高い確度で抑制することができる。

【 0 0 7 0 】

[第 3 の実施の形態]

図 5 を用いて、第 3 の実施の形態を説明する。第 3 の実施の形態では、制御部 1 4 は、ネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入部 1 3 が、対象ネットワークに対して、推定部 1 2 で選出された固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 2 番目に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うように介入部 1 3 を制御する。

30

【 0 0 7 1 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをさらに高い確度で抑制することができる。

【 0 0 7 2 】

[第 4 の実施の形態]

図 5 を用いて、第 4 の実施の形態を説明する。第 4 の実施の形態では制御部 1 4 は、絶対値が 2 番目に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行ってもネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、ネットワークに対して、推定部 1 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 2 番目に大きな成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行うように介入部 1 3 を制御する。制御部 1 4 は、ネットワークのゆらぎがそれでも抑制されなかったとき、介入部 1 3 が、ネットワークに対して、推定部 1 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 3 番目に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うように推定部 1 2 および介入部 1 3 を制御する。

40

【 0 0 7 3 】

以下同様に、制御部 1 4 は、抑制する方向の介入を行ってもネットワークのゆらぎが抑制されなかったときは促進する方向の介入を行うように介入部 1 3 を制御する。それでもネットワークのゆらぎが抑制されなかったときは、制御部 1 4 は、推定部 1 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が次に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行うように推定部 1 2 および介入部 1 3 を制御する。制御部 1 4 は、上記の処理手順を、ネットワークのゆらぎが抑制されるまで、推定部 1 2 および介入部 1 3 への制御を

50

繰り返す。

【 0 0 7 4 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをさらに高い確度で抑制することができる。

【 0 0 7 5 】

[第 5 の実施の形態]

図 6 は、第 5 の実施の形態に係る介入方法の処理手順を示すフローチャートである。この方法は、状態量のサンプルを取得するステップ S 1 と、支配的右固有ベクトルを推定するステップ S 2 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ S 3 と、を含む。

10

【 0 0 7 6 】

ステップ S 1 で本方法は、状態量の複数のサンプルを取得する。サンプル数は、極めて少なくてもよい。

【 0 0 7 7 】

ステップ S 2 で本方法は、ステップ S 1 で取得した複数のサンプルの共分散行列を求める。そして、当該共分散行列の固有値のうち最も大きな固有値に関する固有ベクトルを算出し、これを支配的右固有ベクトルの推定値として選出する。

【 0 0 7 8 】

ステップ S 3 で本方法は、対象とするネットワークに介入して、当該ネットワークのゆらぎを抑制する。具体的には、ステップ S 3 では、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値の最も大きな成分に相当する状態量をターゲットとして、これを抑制する方向の介入を行う。

20

【 0 0 7 9 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークがある安定状態から臨界前状態に移したとき（すなわちネットワークにゆらぎが生じたとき）、当該ネットワークを元の安定状態に戻すためには、ネットワークを構成するどの状態量に介入してゆらぎを抑制すればよいかを推定することができる。

【 0 0 8 0 】

[第 6 の実施の形態]

図 7 は、第 6 の実施の形態に係る介入方法の処理手順を示すフローチャートである。この方法は、状態量のサンプルを取得するステップ S 1 と、支配的右固有ベクトルを推定するステップ S 2 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ S 3 と、ゆらぎが抑制されたかを判断するステップ S 4 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に促進方向の介入を実施するステップ S 5 と、を含む。すなわち、第 6 の実施の形態に係る介入方法は、第 5 の実施の形態に係る介入方法のステップ S 3 に続けて、ステップ S 4 およびステップ S 5 を含む。

30

【 0 0 8 1 】

ステップ S 4 で本方法は、ステップ S 1 からステップ S 3 までの処理により対象ネットワークのゆらぎが抑制されたかを判断する。判断結果が肯定的であれば、処理は終了する。判断結果が否定的であれば、処理はステップ S 5 に移る。

40

【 0 0 8 2 】

ステップ S 5 で本方法は、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値の最も大きな成分に相当する状態量をターゲットとして、これを促進する方向の介入を行う。

【 0 0 8 3 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをより高い確度で抑制することができる。

【 0 0 8 4 】

[第 7 の実施の形態]

50

図 8 は、第 7 の実施の形態に係る介入方法の処理手順を示すフローチャートである。この方法は、状態量のサンプルを取得するステップ S 1 と、支配的右固有ベクトルを推定するステップ S 2 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ S 3 と、ゆらぎが抑制されたかを判断するステップ S 4 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に促進方向の介入を実施するステップ S 5 と、ゆらぎが抑制されたかを判断するステップ S 6 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 2 番目に大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ S 7 と、を含む。すなわち、第 7 の実施の形態に係る介入方法は、第 6 の実施の形態に係る介入方法のステップ S 5 に続けて、ステップ S 6 およびステップ S 7 を含む。

10

【 0 0 8 5 】

ステップ S 6 で本方法は、ステップ S 1 からステップ S 5 までの処理により対象ネットワークのゆらぎが抑制されたかを判断する。判断結果が肯定的であれば、処理は終了する。判断結果が否定的であれば、処理はステップ S 7 に移る。

【 0 0 8 6 】

ステップ S 7 で本方法は、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 2 番目に大きな成分に相当する状態量をターゲットとして、これを抑制する方向の介入を行う。

【 0 0 8 7 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをさらに高い確度で抑制することができる。

20

【 0 0 8 8 】**[第 8 の実施の形態]**

第 8 の実施の形態では、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 2 番目に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行ってもネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入ステップ S 5 は、ネットワークに対して、推定ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、2 番目に大きな成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行う。それでもネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入ステップ S 5 は、ネットワークに対して、推定ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 3 番目に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う。

30

【 0 0 8 9 】

以下同様に、介入ステップ S 5 は、抑制する方向の介入を行ってもネットワークのゆらぎが抑制されなかったときは、促進する方向の介入を行う。それでもネットワークのゆらぎが抑制されなかったときは、介入ステップ S 5 は、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が次に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う。介入ステップ S 5 は、上記の処理手順を、ネットワークのゆらぎが抑制されるまで繰り返す。

【 0 0 9 0 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをさらに高い確度で抑制することができる。

40

【 0 0 9 1 】**[第 9 の実施の形態]**

第 9 の実施の形態は、コンピュータ・プログラムである。このプログラムは、図 6 に示すように、状態量のサンプルを取得するステップ S 1 と、支配的右固有ベクトルを推定するステップ S 2 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ S 3 と、を含む方法をコンピュータに実行させる。

【 0 0 9 2 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークがある安定状態から臨界前状態に遷移

50

したとき（すなわちネットワークにゆらぎが生じたとき）、当該ネットワークを元の安定状態に戻すためには、ネットワークを構成するどの状態量に介入してゆらぎを抑制すればよいかを推定する方法をソフトウェアプログラムとして実装できる。

【 0 0 9 3 】

[第 1 0 の実施の形態]

第 1 0 の実施の形態も、コンピュータ・プログラムである。このプログラムは、図 7 に示すように、状態量のサンプルを取得するステップ S 1 と、支配的右固有ベクトルを推定するステップ S 2 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ S 3 と、ゆらぎが抑制されたかを判断するステップ S 4 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に促進方向の介入を実施するステップ S 5 と、を含む方法をコンピュータに実行させる。

10

【 0 0 9 4 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをより高い確度で抑制することができる方法をソフトウェアプログラムとして実装できる。

【 0 0 9 5 】

[第 1 1 の実施の形態]

第 1 1 の実施の形態も、コンピュータ・プログラムである。このプログラムは、図 8 に示すように、状態量のサンプルを取得するステップ S 1 と、支配的右固有ベクトルを推定するステップ S 2 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ S 3 と、ゆらぎが抑制されたかを判断するステップ S 4 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に促進方向の介入を実施するステップ S 5 と、ゆらぎが抑制されたかを判断するステップ S 6 と、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 2 番目に大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ S 7 と、を含む方法をコンピュータに実行させる。

20

【 0 0 9 6 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをさらに高い確度で抑制することができる。

【 0 0 9 7 】

[第 1 2 の実施の形態]

第 1 2 の実施の形態もまた、コンピュータ・プログラムである。このプログラムは、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 2 番目に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行ってもネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入ステップ S 5 は、ネットワークに対して、推定ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、2 番目に大きな成分に相当する状態量を促進する方向の介入を行う。それでもネットワークのゆらぎが抑制されなかったとき、介入ステップ S 5 は、ネットワークに対して、推定ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が 3 番目に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う。

30

【 0 0 9 8 】

以下同様に、介入ステップ S 5 は、抑制する方向の介入を行ってもネットワークのゆらぎが抑制されなかったときは、促進する方向の介入を行う。それでもネットワークのゆらぎが抑制されなかったときは、介入ステップ S 5 は、ステップ S 2 で選出した固有ベクトルの成分のうち、絶対値が次に大きな成分に相当する状態量を抑制する方向の介入を行う。介入ステップ S 5 は、上記の処理手順を、ネットワークのゆらぎが抑制されるまで繰り返す。

40

【 0 0 9 9 】

本実施の形態によれば、対象とするネットワークのゆらぎをさらに高い確度で抑制することができる。

【 0 1 0 0 】

50

[検証実験]

本発明者らは、本開示の技術の有効性を検証するために実験を行った。

(実験 1)

実験 1 は、数値シミュレーションである。図 9 にシミュレーションに用いたネットワーク構造を示す。このネットワークは、Holme-Kimモデルにより生成されたものであり、スケールフリー性および高クラスター性を持つ。ノード数は20である。各ノードは確率0.1で自己ループがある。

【 0 1 0 1 】

図 10 にネットワークの各ノードの状態を示す。横軸は、計算ステップを 10^5 単位で示す。分岐パラメータが1.329までは健康状態であるが、これが1.33に変化すると急激に疾病状態になる。すなわち、ここで分岐現象が発生している。分岐直前の定常状態から状態量のサンプルを取得する。ここでは、サンプル数を5とする。

10

【 0 1 0 2 】

図 11 (a) は、支配的右固有ベクトルの各成分の値を示す図である。この図には、サンプル数5の標本共分散行列に基づく結果と、すべてのサンプル(20サンプル)に関する共分散行列に基づく結果と、真値とを示す。すべてのサンプル(20サンプル)に関する共分散行列に基づく結果と、真値とは非常によく合っている。サンプル数5の標本共分散行列に基づく結果と、真値とも、所々にずれはあるが概ねよく合っている。このことから、本開示の技術により、支配的右固有ベクトルが正しく推定できていることが分かる。いずれの結果からも、6番目の遺伝子の寄与が支配的であることが分かる。

20

【 0 1 0 3 】

図 11 (b) は、支配的左固有ベクトルの各成分の値を示す図である。前述のように、支配的左固有ベクトルは推定ができないため、真値のみを示す。図示されるように、10番目の遺伝子の寄与が支配的であることが分かる。

【 0 1 0 4 】

図 12 は、支配的右固有ベクトルと支配的左固有ベクトルとの積を示す図である。これより、最終的に6番目の遺伝子と10番目の遺伝子との寄与が支配的であり、これらを抑制することによりネットワークのゆらぎを抑制できると考えられる。

【 0 1 0 5 】

(実験 2)

実験 2 は、雄性BALB/cマウスに、3%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)(MW; 36~50kDa)(MPバイオメディカルズ社製)水溶液を7日間自由飲水させて大腸炎を誘発させた実験である。DSS飲水開始0日後、1日後、3日後、5日後、及び7日後のマウス大腸組織の遺伝子発現プロファイルを、以下のとおりにマイクロアレイ解析にて網羅的に解析し、これらのデータについて動的ネットワークバイオマーカー(DNB)理論を用いた解析(DNB解析)を実施した。

30

【 0 1 0 6 】

マイクロアレイ解析には、SurePrint G3 Mouse Gene Expression 8x60K Microarray Kit(アジレントテクノロジー社製)を使用した。DSS飲水開始0日後、1日後、3日後、5日後、及び7日後(各時点n=5ずつ)のマウス大腸組織を単離し、大腸組織から抽出したtotal RNAをマイクロアレイ解析に用いた。マイクロアレイ解析は、上記キットのプロトコルに従い行った。

40

【 0 1 0 7 】

本実験におけるDNB解析では、まず、上記マイクロアレイ解析にて得たマウス大腸組織における遺伝子の発現データを用いて、全遺伝子から発現量が著しく変化した遺伝子を選択した。次いで、選択された遺伝子間の発現量に関する相関係数を計算した。続いて、上記選択した遺伝子の中で互いに相関が高い遺伝子をクラスター化した。その結果、Mcp1、Mcp4、Ifit2、Cd274、Trim30d、Tnfsf10、Ccn1、Wars、Tap2、Plppr3、Ube2l6、Bst2、Cxc116、B

50

2 m、4 9 3 3 4 1 2 E 1 2 R i k、H 2 - T 2 3、Z n f x 1、H 2 - M 2、H 2 - B 1、H 2 - Q 2、G m 1 1 1 2 7、H 2 - K 2、H 2 - Q 8、H 2 - Q 7、H 2 - Q 6、H 2 - D 1、及び F b x o 6 の 2 7 個の D N B 遺伝子が検出された。

【 0 1 0 8 】

上記の D N B 解析によって検出された 2 7 個の遺伝子を、本開示に係る方法でスコアリングした。具体的には、対象とする全遺伝子の発現量データの中から、D N B 遺伝子の 3 日目の発現量データのみを抽出し、そのデータの共分散行列の最大固有値に対する固有ベクトルを計算した。この固有ベクトルの成分について、その絶対値が大きい順に並べた。各値を最大値で除した後、最大固有値に関する変動がデータ全体の分散を説明する割合を計算し、それを掛けた。その結果を表 1 に示す。

10

【 0 1 0 9 】

表 1

【表1】

遺伝子シンボル	スコア	Primer Forward	Primer Reverse
<i>Mcpt1</i>	0.93201	GTCCTTACATGGCCCATCTGAA (配列番号1)	GAGCTCCAAGGGTGACAGTGA (配列番号2)
<i>Mcpt4</i>	0.77775	TGTGACCGACACTGGCAAGA (配列番号3)	GATCTCCAGATGGGCCATGTAAG (配列番号4)
<i>Ifit2</i>	0.7617	TCCAATTACCAGCCAGTTCTCAATC (配列番号5)	TCCTGCTGCCACCTGAGCTA (配列番号6)
<i>Cd274</i>	0.72431	TTTGGGAATGTCAGCATTGCTC (配列番号7)	CAGTAGCTGTCAAGGGCTCACAC (配列番号8)
<i>Trim30d</i>	0.71869	TCCAACGTGTCTAACAGTTTAGGAA (配列番号9)	GGCAGGATTAGAACCTGGGTAICTC (配列番号10)
<i>Tnfsf10</i>	0.56971	AACAAGCCATCTGACTTGAAGACTA (配列番号11)	GGATCATTGTCCCTGTGCTTG (配列番号12)
<i>Ccn1</i>	0.4812	AAAGGCAGCTCACTGAAG (配列番号13)	GCCGGTATTTCTTGACAC (配列番号14)
<i>Wars</i>	0.44645	GGGCAACTGTGAAGTGGATGTA (配列番号15)	CATGGCTCCGCTGGTGTA (配列番号16)
<i>Tap2</i>	0.38314	GGCCTGTGCAGACGACTTCATA (配列番号17)	CGTTGCTTCTGTCCCACAGCTA (配列番号18)
<i>Plppr3</i>	0.36139	CCCGTTCCAGGCAGCTTATC (配列番号19)	CTGGGTTTCCAAGGCGTCTAC (配列番号20)
<i>Ube2l6</i>	0.33918	CCACTTTGAGATTCACCACCAAGA (配列番号21)	CAGCAAGTTCCAGACGCACAG (配列番号22)
<i>Bst2</i>	0.32781	AGGCAAACCTCTGCAACCTGA (配列番号23)	GTTACCTGCACTGTGCTAGAAGTC (配列番号24)
<i>Cxcl16</i>	0.3248	ACCAGTGGGTCCGTGAACTA (配列番号25)	TCAGTGACAACACAGCAGTGAA (配列番号26)
<i>B2m</i>	0.28204	TGCTACTCGGCGCTTCAGTC (配列番号27)	AGGCGGGTGGAAGTGTGTTAC (配列番号28)
<i>4933412E12Rik</i>	0.2664		
<i>H2-T23</i>	0.26297	CCTGGACCGCGAATGACATA (配列番号29)	GGGTCACATGTGCCTTTGGA (配列番号30)
<i>Znfx1</i>	0.26134	TGGTGGTGTGTCAGCAGGTTCA (配列番号31)	TGCTAACCTACCCAGGCAAAG (配列番号32)
<i>H2-M2</i>	0.2575	CAACTAATGTGGCTGAGTTCTGGAG (配列番号33)	GTGATGGGTCACATATGCCTTTG (配列番号34)
<i>H2-B1</i>	0.24748		
<i>H2-Q2</i>	0.24626	TACCTGGAGGTCGATTGCTTGAC (配列番号35)	ATGGGTCACATGCGCCTTT (配列番号36)
<i>Gm11127</i>	0.244458		
<i>H2-K2</i>	0.23348	CCTACGATGGCCAGGATTACA (配列番号37)	CCTCAGGGTGACATCATCTTCAG (配列番号38)
<i>H2-Q8</i>	0.22525		
<i>H2-Q7</i>	0.22313	CTTGGAGCTGTGGCCATCA (配列番号39)	CAGTCCAGGCAGCTGTCTTCA (配列番号40)
<i>H2-Q6</i>	0.21784	TTGTAGCTTGGCCATCATTGGA (配列番号41)	CCAAGGTCACACTGGCTGTCA (配列番号42)
<i>H2-D1</i>	0.18805	ATGGCCATCATTGGAGCTGT (配列番号43)	CAGTCCAGGCAGCTGTCTTAC (配列番号44)
<i>Fbxo6</i>	0.13853	TCGGCCTGACATTGTGGTTAAG (配列番号45)	ACTGTTGGAATGTCACAGGTGGAG (配列番号46)

【0110】

表1に示す遺伝子のうち、*Mcpt1*及び*Mcpt4*はヒトには存在せず、*Ifit2*

、Cd274、及びTnfsf10は従来の遺伝子発現量の平均値を指標とした解析で検出されており、Trim30d、Ccn1、Plppr3、4933412E12Rik、H2-T23、H2-M2、H2-B1、H2-Q2、Gm11127、H2-K2、H2-Q8、H2-Q7、H2-Q6、及びH2-D1は上記IBDデータに存在していない。そこで、本発明者らは、表1に示す遺伝子のうちWarsに着目し、IBDにおいて病態生理学的に意義のある遺伝子であるのかを以下で検証した。Warsは、ヒトにも存在しており、従来の遺伝子発現量の平均値を指標とした解析からは検出されず、DNB解析により初めて検出され、さらにスコアリング上位の遺伝子であったためである。

【0111】

(実験3)

実験3は、WRSリコンビナントタンパク質及び抗WRS抗体によるDNB遺伝子発現への影響を解析する実験である。WRSリコンビナントタンパク質及び抗WRS抗体によるDNB遺伝子発現への影響を、以下の手順でリアルタイムPCRにより解析した。

【0112】

WRSリコンビナントタンパク質又は抗WRS抗体を投与したDSS誘起大腸炎モデルマウスを以下のとおり作製した。WRSリコンビナントタンパク質(rWRS; CLOUD-CLONE社製)を生理食塩水に溶解させ、マウス1匹あたり20 μ gでDSS飲水開始0日後、2日後、4日後、及び6日後に1日1回腹腔内に投与した。対照として、溶媒(生理食塩水)を同様にして投与した。また、抗WRS抗体(Anti WRS Ab)コスモバイオ社のファースト抗体を利用して作製し、マウス1匹あたり150 μ gをDSS飲水0日後、2日後に1日1回腹腔内に投与した。対照として、対照IgG抗体(ウサギIgGコントロール(R&D Systems; カタログ番号: AB-105-C))を同様にして投与した。DSS飲水開始3日後の時点で、リアルタイムPCRを実施して、B2m、Bst2、Ccn1、Cd274、Cxc116、Fbxo6、H2-D1、H2-K2、H2-M2、H2-Q2、H2-Q6、H2-Q7、H2-T23、Ifit2、Mcpt1、Mcpt4、Tap2、Trim30d、Ube216、Wars、及びZnfx1の発現量を解析した。

【0113】

リアルタイムPCRでは、セパゾールRNA I Super G(ナカライテスク社製)を用いて、製造元のプロトコルに従いその大腸組織からRNAを抽出後、RNAの濃度と品質をNano Drop(ND-1000; Thermo Fisher Scientific社製)で測定した。抽出したRNAからcDNAを合成するため、PrimeScript RT reagent Kit(タカラバイオ社製)を使用して逆転写を行った。

【0114】

上記合成したcDNAを鋳型とし、TB Green Premix Ex Tag(タカラバイオ社製)を用いて行い、標的遺伝子の発現量を測定した。各標的遺伝子の発現量は、内部標準であるTBP(TATA結合タンパク質)遺伝子の発現量で正規化を行い、 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法によって計算した。標的遺伝子及びTBP遺伝子を増幅するプライマーとして、表2に記載された各標的遺伝子のプライマーの組合せを用いた。各標的遺伝子のプライマーはタカラバイオ社から購入した。また、対照として、通常のBALB/cマウスに対しても同様にして下記表2に記載の遺伝子の発現をリアルタイムPCRで解析した。結果を図13~図18に示す。

【0115】

表2

10

20

30

40

【表 2】

遺伝子シンボル	フォワードプライマー	リバースプライマー
<i>Mcpt1</i>	GTCCTTACATGGCCCATCTGAA (配列番号1)	GAGCTCCAAGGGTGACAGTGA (配列番号2)
<i>Mcpt4</i>	TGTGACCGACACTGGCAAGA (配列番号3)	GATCTCCAGATGGGCCATGTAAG (配列番号4)
<i>lft2</i>	TCCAATTACCAGCCAGTTCTCAATC (配列番号5)	TCCTGCTGCCACCTGAGCTA (配列番号6)
<i>Cd274</i>	TTTGGGAATGTCAGCATTGCTC (配列番号7)	CAGTAGCTGTCAAGGGCTCACAC (配列番号8)
<i>Trim30d</i>	TCCAACGTGTCTAACAGTTTAGGAA (配列番号9)	GGCAGGATTAGAACCTGGGTAICTC (配列番号10)
<i>Tnfsf10</i>	AACAAGCCATCTGACTTGAAGACTA (配列番号11)	GGATCATTGTCCCTGTGCTTG (配列番号12)
<i>Ccn1</i>	AAAGGCAGCTCACTGAAG (配列番号13)	GCCGGTATTTCTTGACAC (配列番号14)
<i>Wars</i>	GGGCAACTGTGAAGTGGATGTA (配列番号15)	CATGGCTCCGCTGGTGTA (配列番号16)
<i>Tap2</i>	GGCCTGTGCAGACGACTTCATA (配列番号17)	CGTTGCTTCTGTCCCACAGCTA (配列番号18)
<i>Plppr3</i>	CCCGTTCCAGGCAGCTTATC (配列番号19)	CTGGGTTTCCAAGGCGTCTAC (配列番号20)
<i>Ube2l6</i>	CCACTTTGAGATTCACCACCAAGA (配列番号21)	CAGCAAGTTCCAGACGCACAG (配列番号20)
<i>Bst2</i>	AGGCAAACCTCCTGCAACCTGA (配列番号23)	GTTACCTGCACTGTGCTAGAAGTC (配列番号24)
<i>Cxcl16</i>	ACCAGTGGGTCCGTGAACTA (配列番号25)	TCAGTGACAACACAGCAGTGAA (配列番号26)
<i>B2m</i>	TGCTACTCGGCGCTTCAGTC (配列番号27)	AGGCGGGTGGAAGTGTGTTAC (配列番号28)
<i>H2-T23</i>	CCTGGACCGCGAATGACATA (配列番号29)	GGGTCACATGTGCCTTTGGA (配列番号30)
<i>Znfx1</i>	TGGTGGTGTGTCAGCAGTTCA (配列番号31)	TGCTAACCTACCCAGGCAAAG (配列番号32)
<i>H2-M2</i>	CAACTAATGTGGCTGAGTTCTGGAG (配列番号33)	GTGATGGGTCACATATGCCTTTG (配列番号34)
<i>H2-Q2</i>	TACCTGGAGGTCGATTGCTTGAC (配列番号35)	ATGGGTCACATGCGCCTTT (配列番号36)
<i>H2-K2</i>	CCTACGATGGCCAGGATTACA (配列番号37)	CCTCAGGGTGACATCATCTTCAG (配列番号38)
<i>H2-Q7</i>	CTTGAGCTGTGGCCATCA (配列番号39)	CAGTCCAGGCAGCTGTCTTCA (配列番号40)
<i>H2-Q6</i>	TTGTAGCTTGCCATCATTGGA (配列番号41)	CCAAGGTCACACTGGCTGTCA (配列番号42)
<i>H2-D1</i>	ATGGCCATCATTGGAGCTGT (配列番号43)	CAGTCCAGGCAGCTGTCTTCA (配列番号44)
<i>Fbxo6</i>	TCGGCCTGACATTGTGGTTAAG (配列番号45)	ACTGTTGGAATGTCACAGGTGGAG (配列番号46)
<i>TBP</i>	CATTCTCAAACCTGACCACTGCAC (配列番号47)	CAGCCAAGATTCACGGTAGATACAA (配列番号48)

【 0 1 1 6 】

図 1 3 ~ 図 1 8 に示す通り、大腸炎モデルマウスへのWRSリコンビナントタンパク質

の投与により、Warsを始めとして、B2m、Cxc116、Ube216の未病状態(DSS飲水開始3日後の時点)での発現のゆらぎが抑制された。

【0117】

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。

【0118】

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な内容に関して、「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。

【産業上の利用可能性】

【0119】

本開示の技術は、疾病の早期治療、地震や気候変動といった自然災害・環境変化への早期対策、交通渋滞への早期対策、電力需要変動への早期対策、為替や株価の変動への早期対策など、自然現象・社会現象の変化への早期対応に広く利用可能である。

【符号の説明】

【0120】

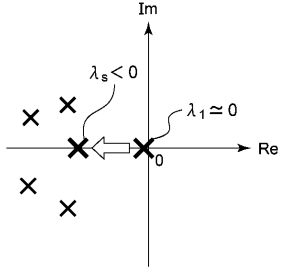
- 1・・・介入装置、
- 2・・・介入装置、
- 11・・・状態サンプル取得部、
- 12・・・推定部、
- 13・・・介入部、
- 14・・・制御部、
- S1・・・状態量のサンプルを取得するステップ、
- S2・・・支配的右固有ベクトルを推定するステップ、
- S3・・・絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ、
- S4・・・ゆらぎが抑制されたかを判断するステップ、
- S5・・・絶対値が最も大きな成分に対応する状態量に促進方向の介入を実施するステップ、
- S6・・・ゆらぎが抑制されたかを判断するステップ、
- S7・・・絶対値が2番目に大きな成分に対応する状態量に抑制方向の介入を実施するステップ。

10

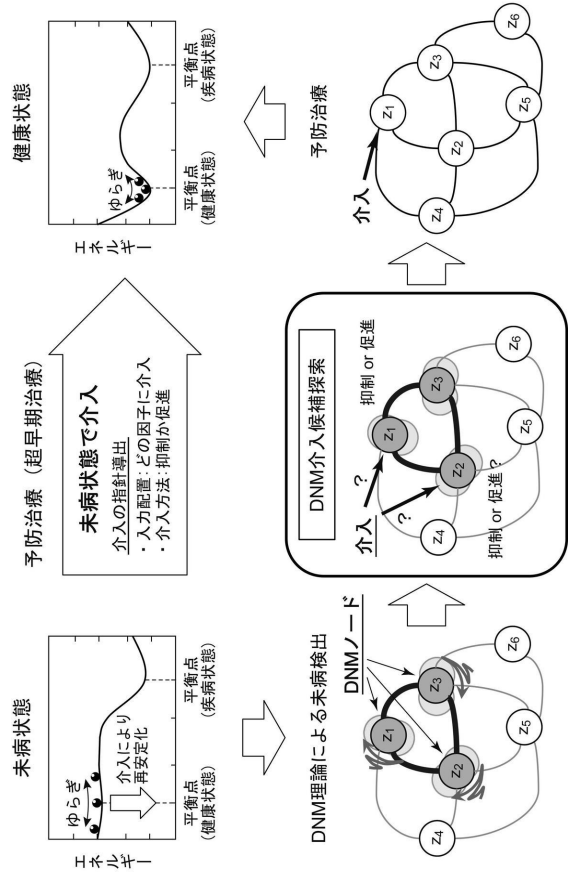
20

30

【 図 1 】



【 図 2 】



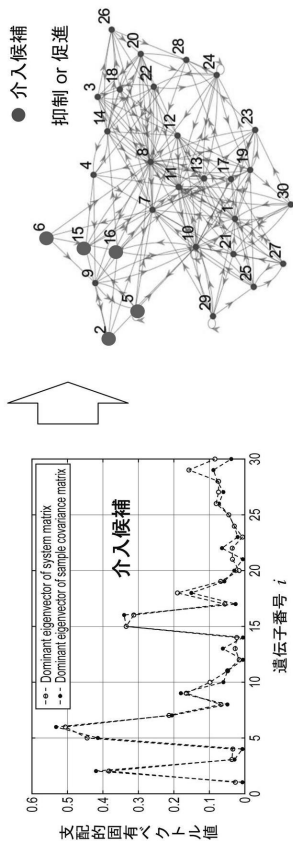
【 図 3 】

発現抑制・促進試行

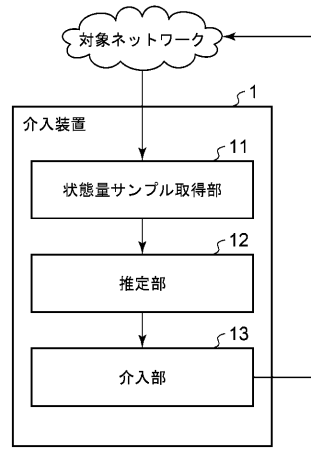
介入遺伝子候補探索

絞り込んだ介入候補の一つに発現抑制を試行。うまくいかない場合、発現促進を試行

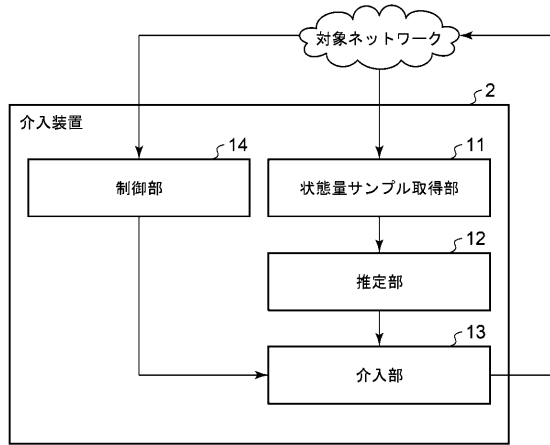
未病状態でのmRNA発現量の少数サンプル $x(t)$ から標本共分散行列 $E[x(t)x^T(t)]$ の支配的固有ベクトルを算出



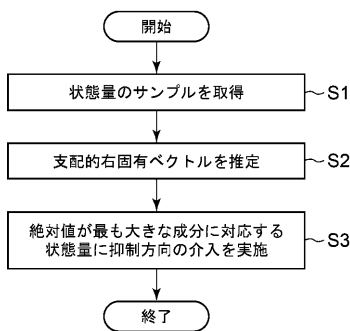
【 図 4 】



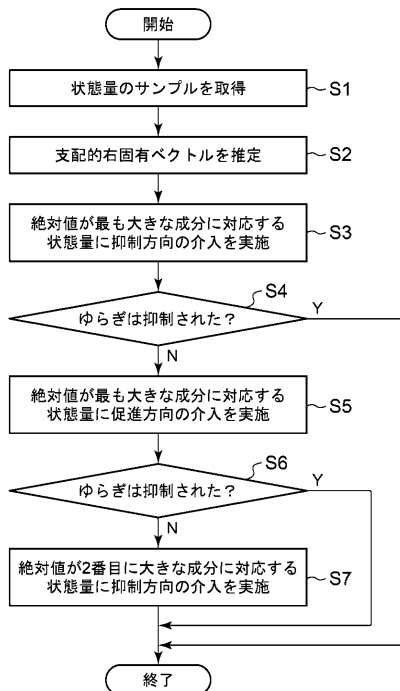
【図5】



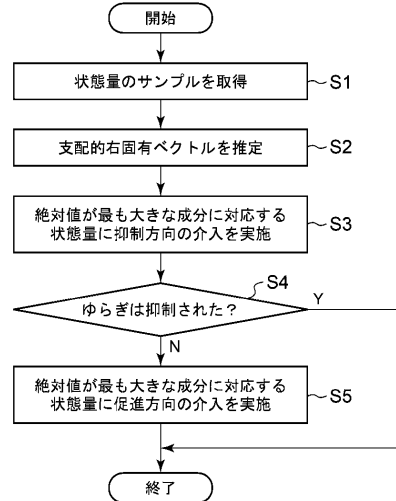
【図6】



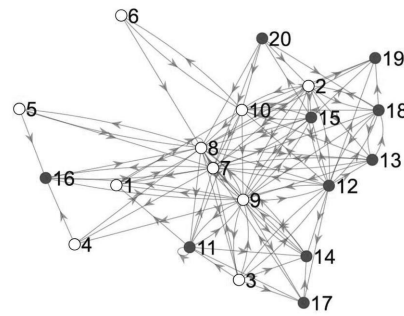
【図8】



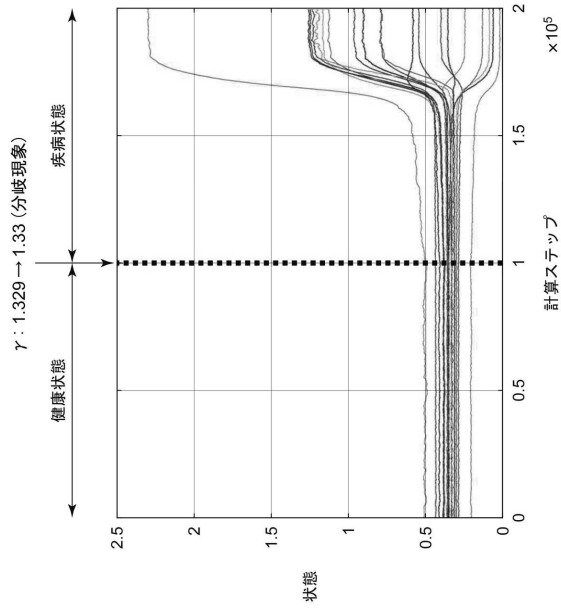
【図7】



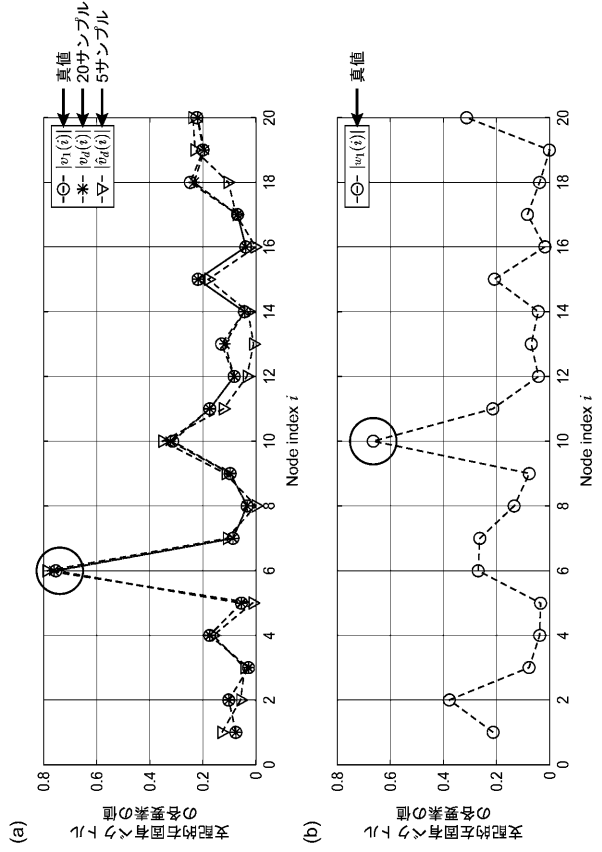
【図9】



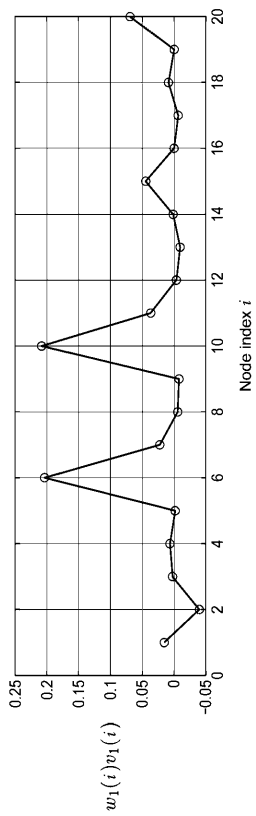
【図 10】



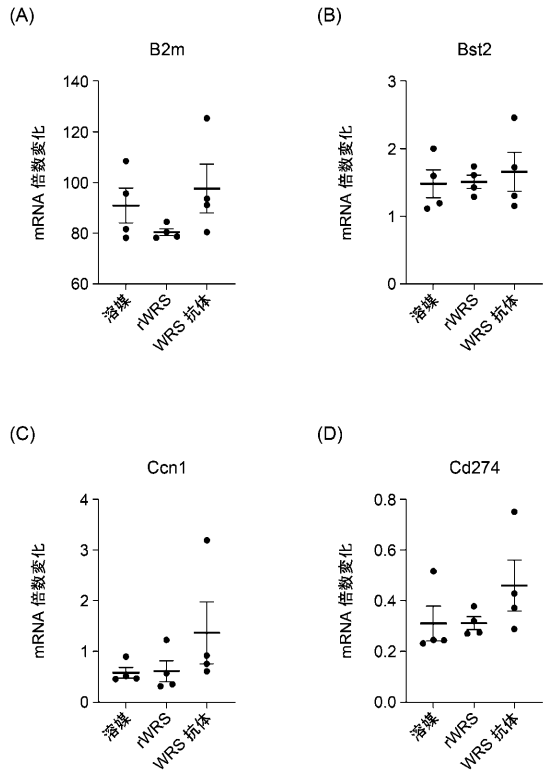
【図 11】



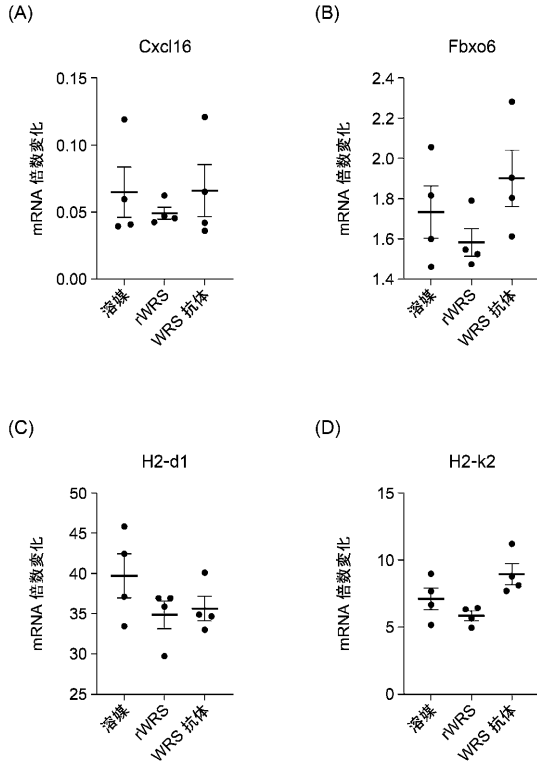
【図 12】



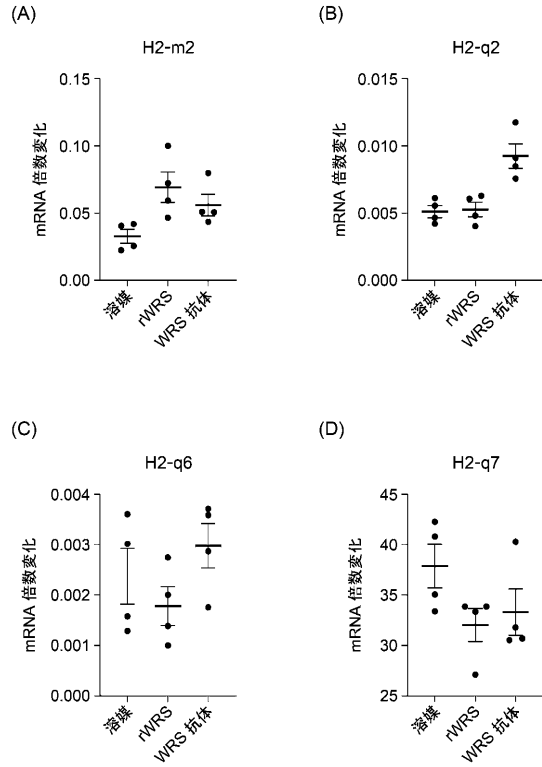
【図 13】



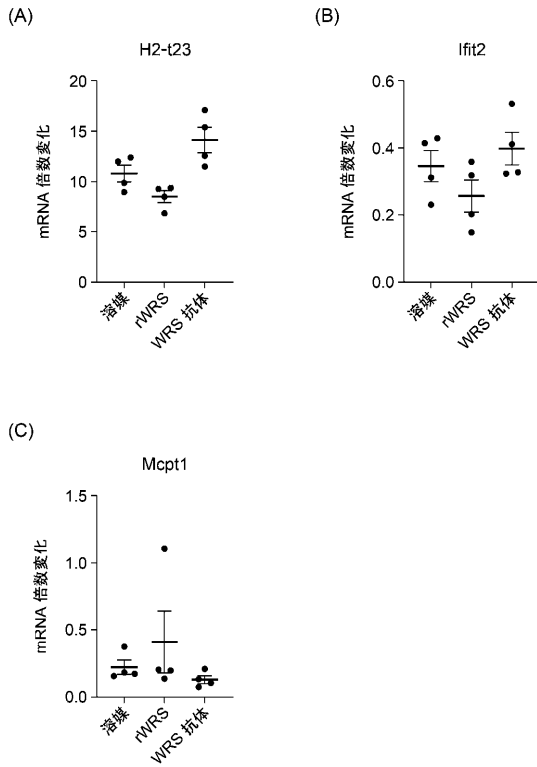
【 图 1 4 】



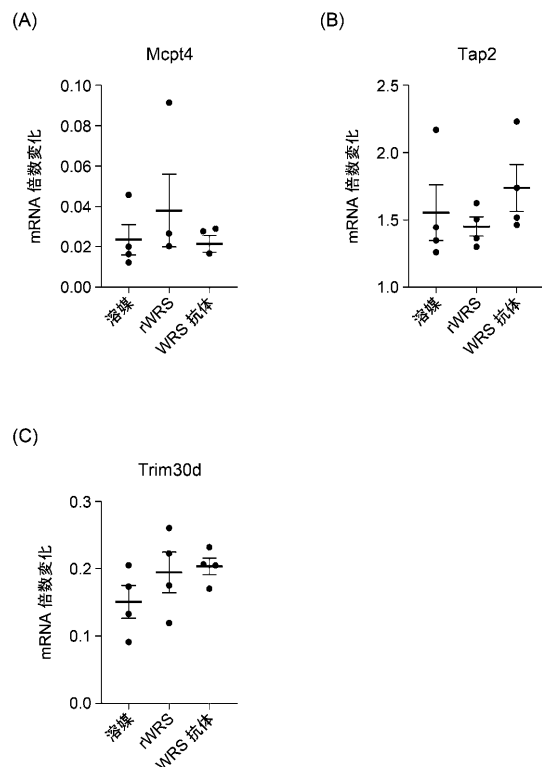
【 图 1 5 】



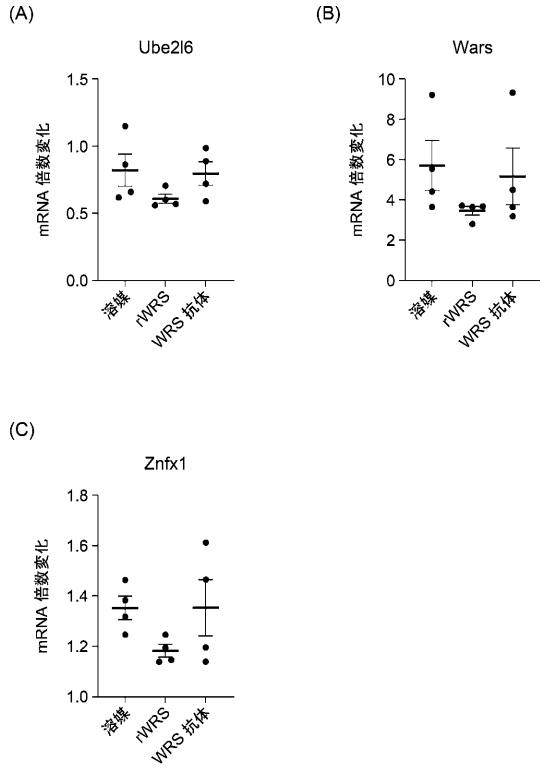
【 图 1 6 】



【 图 1 7 】



【 図 1 8 】



【 配列表 】

2025153447000001.xml

フロントページの続き

(72)発明者 森下 正英

東京都目黒区大岡山二丁目12番1号 国立大学法人東京工業大学内

(72)発明者 笹原 帆平

東京都目黒区大岡山二丁目12番1号 国立大学法人東京工業大学内

(72)発明者 井村 順一

東京都目黒区大岡山二丁目12番1号 国立大学法人東京工業大学内

(72)発明者 奥 牧人

富山県富山市五福3190番地 国立大学法人富山大学内

Fターム(参考) 5L099 AA03