

戦略的創造研究推進事業
ERATO
追跡評価用資料

「合原複雑数理モデルプロジェクト」

研究総括: 合原 一幸

2014年7月

目次

要旨	1
プロジェクトの展開状況（まとめ図）	3
第1章 プロジェクトの概要	4
1.1 研究期間	4
1.2 プロジェクト発足時における科学技術や社会の背景	4
1.2.1 科学技術の背景	4
1.2.2 社会の背景	4
1.3 プロジェクトのねらい	4
1.4 研究体制	5
1.5 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義	6
1.5.1 複雑系、脳型コンピューティングの基盤技術開発	6
1.5.2 脳神経システム	8
1.5.3 複雑システムの非線形解析理論とその解析ツールの研究開発	10
1.5.4 細胞内、細胞集団システムの複雑数理モデリング手法の研究開発	12
第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況	16
2.1 各テーマの現在の状況	16
2.1.1 複雑系・脳型コンピューティング	16
2.1.2 脳神経システム	17
2.1.3 細胞内、細胞集団システムの複雑数理モデリング手法の研究開発	18
2.2 プロジェクトメンバーの活動状況	21
2.2.1 研究員の職位	21
2.2.2 競争的研究資金の獲得	21
第3章 プロジェクトの成果の波及と展望	24
3.1 科学技術への波及と展望	24
3.1.1 脳科学への貢献	24
3.1.2 医療分野への展開	24
3.1.3 細胞システム研究への貢献	24
3.1.4 超ロバスト制御	25
3.1.5 数理科学の将来展望	25
3.2 社会経済への波及と展望	25
3.2.1 医療分野への波及と展望	25
3.2.2 行政施策への支援	26
3.2.3 電子工業分野への波及と展望	26
3.2.4 その他の応用研究	26
【参考文献】	27

要旨

複雑系とは、多くの要素が互いに相互作用し、全体としてはその総和以上の機能を持つシステムである。このような系は分析が難しく、従来は科学の対象ではなかったが、カオスやフラクタル、ネットワーク理論と言った数学の発展があり、1980年代後半から次第に注目され、1990年代に隆盛になった。一方、複雑系が扱う対象が我々の生活や社会にとって影響の大きい生命（生物、細胞、遺伝子等）、知能（脳の仕組み）、社会（流行、金融、交通、電力ネットワーク）という事柄であり、その理解へのニーズが高い。

研究総括は、複雑系という言葉ができる以前に複雑系としてのニューラルネットワーク、免疫ネットワーク、遺伝子・蛋白質ネットワーク、高炉システム、経済システムなどの複雑時空間ダイナミクスを数理的・実験的に解明してきた。本研究は、これらの多様な分野にわたる研究経験を基盤にして、2003年から2009年までの5年5ヶ月複雑系の研究を行った。

本プロジェクトでは工学や医学等の実学における成果を目指すと共に、複雑系の基礎理論とその数理解析手法を構築することを目指した。

本プロジェクトには他のプロジェクトと異なる大きな特徴がある。一つは数理工学による数理モデリングを研究手法としていることである。総括はこの手法の特徴を活かして、広く様々な分野の研究テーマを多くの研究者によって研究する戦略を取り、①複雑系、脳型コンピューティングの基盤技術開発、②複雑システムの非線形解析理論とその解析ツールの研究開発、③脳神経システム、④生命情報システムの4つのテーマで研究を行った。

研究は3グループで行われ、第1グループは複雑数理解析、第2グループは複雑生命情報、第3グループは複雑系計算を担当した。一時在籍した研究員は技術員を含めて総計39人に上った。共同研究先は10大学13研究室と多く、多くの研究者の参加によって運営されたのが本プロジェクトの大きな特徴である。

成果として、①では13成果、②では13成果、③では21成果、④では20成果と多数に上る（研究終了報告書：成果の項目数）。その中で、特筆すべき成果やその後の展開に繋がっている成果を以下に示した。

①複雑系、脳型コンピューティング

- ・ニューロンをシミュレートしたニューロコンピュータの開発
- ・ニューロンの機能やカオスをシミュレートした各種アナログ回路の開発
- ・ β 展開を使ったAD変換器の方式開発

②複雑系数理の基礎理論とその解析ツール

- ・様々な非線形時系列解析手法の開発
- ・分岐解析ツール Bunki ソフトウェアの開発

③脳神経システム

- ・脳の高次機能研究

④生命情報システム

- ・遺伝子・蛋白質ネットワーク
- ・前立腺癌の間歇療法の数理モデル
- ・感染症の伝播数理モデル

本研究終了後、研究総括は代表研究者として2010年から4年間、内閣府の最先端研究開発支援プログラム（FIRST）を実施した（テーマ名：複雑系数理モデル学の基礎理論構築とその分野横断的科学技术応用）。FIRSTでの研究内容は本研究と同じように、多数の研究者による基礎理論とその応用研究で構成されており、本プロジェクトの成果の展開と考えられる内容が含まれている。以下がその代表的な展開である。

● β -AD変換器の実用化への展開

開発した雑音に強く、集積化した時に小サイズが可能なAD変換器の実用化の研究を行った。その結果、㈱半導体理工学研究センター（STARC）での検討が始まった。

●脳の高次機能の理解

サルの実験により、計画から行動へという脳の高次機能を数理モデル化した。短期シナプス可塑性により、ニューラルネットワークの状態が変化し、計画から行動へ切り替わるモデルを提案した。

●遺伝子・蛋白質ネットワークによる動的ネットワークバイオマーカーの発見

遺伝子やタンパク質ネットワークの中から病気の兆候により発現するサブネットワーク、動的ネットワークバイオマーカーを発見した。

●前立腺癌の間歇療法における数理モデルの改良と臨床試験への期待

前立腺癌の間歇療法の数理モデルを改良し、計算による予測と患者のデータを一致させることができた。この結果、数理モデルから最適の治療を行うことができるようになった。

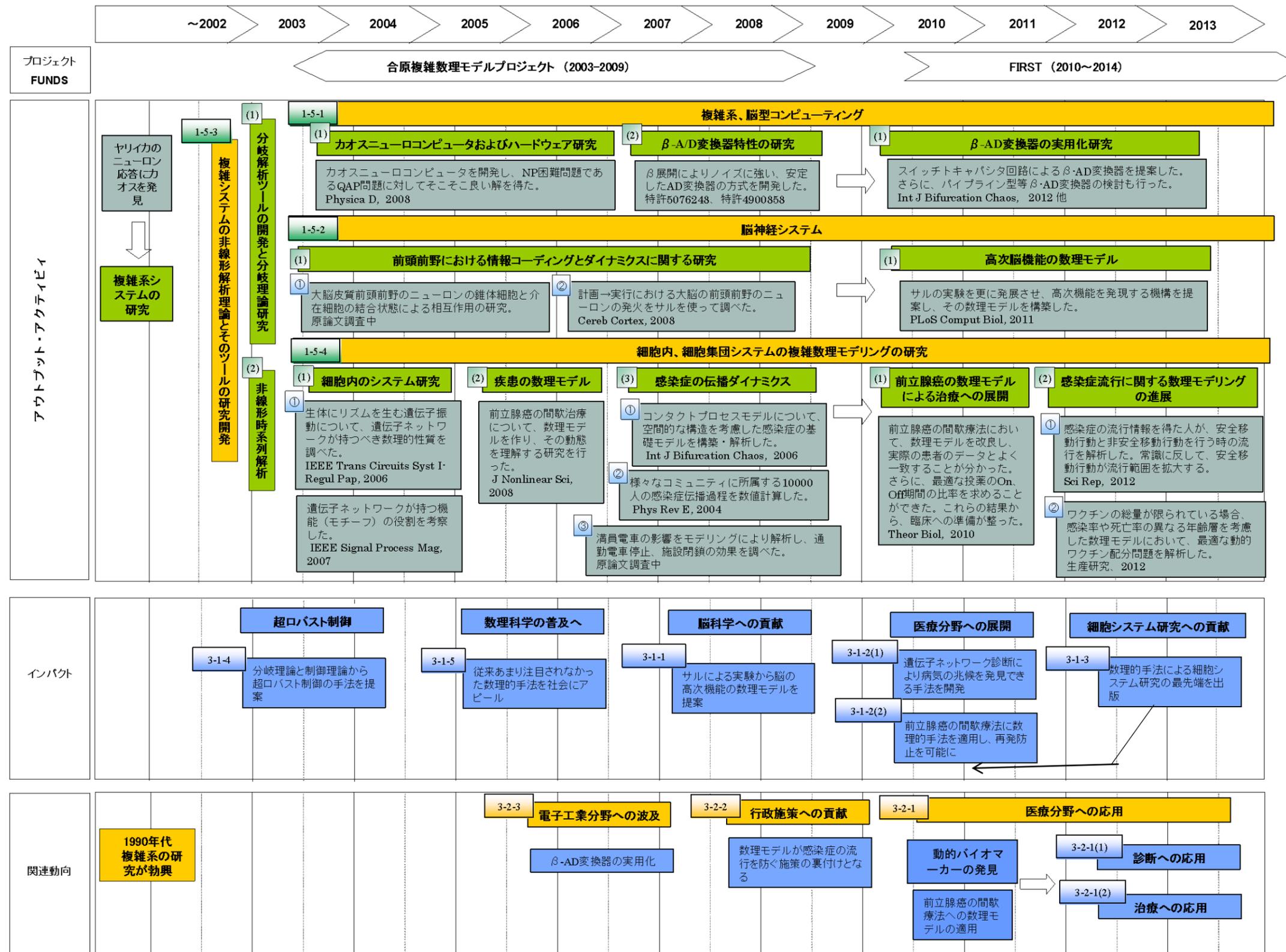
●感染症伝播の数理モデルの進展

感染症の流行に関して、様々な場合の数理モデルを作成して、検討した。

科学技術への波及効果としては、医学への波及効果が大きい。動的バイオマーカーの発見は病気の兆候を知る画期的な手法で、静的な現在のバイオマーカーでは検出できない診断を提供する。前立腺癌の間歇療法への数理モデル適用では数理モデルの改良により、実際の患者の時間変化と数理モデルの結果がよく一致し、間歇治療効果が有効な患者と無効な患者を区別でき、適切な治療計画を立てることができる。今後さらなる展開が期待できる。また、脳の高次機能である計画から動作への移り変わりを数理モデルを立て、解析し、その機構を提案した。この研究成果も独創的でさらなる進展が期待できる。制御理論と分岐理論から、数理モデルに動的不確定性が存在しても、分岐が発生する領域を見積もる手法を提案した。超ロバストな制御に結びつく成果である。その他、細胞システムの数理研究について、本プロジェクトの最先端の成果をまとめて、本を出版した。その他、これらの成果によって、数理科学的手法が他の分野にも取り入れられ大きく進展する可能性がある。

社会経済への波及と展望については、 β -AD 変換器の実用化が期待できる。AD 変換器は世界で約 1200 億円の市場があり、実用化されれば経済的に大きな波及効果が見込める。医療分野では、動的バイオネットワークマーカーが診断に使われれば、病気診断に大きな変革が起こることが予想される。前立腺癌の間歇療法へ数理モデルによる治療が成功すれば、他の病気の治療への適用が期待できる。感染症の流行を防ぐ研究は、国や自治体が感染症流行の対策を立案するときの指針になると思われる。その他、電力等のネットワーク安定化、余震の予測等交通渋滞の解消、金融モデリング等の社会的に重要な研究が行われている。

プロジェクトの展開状況（まとめ図）



第 1 章 プロジェクトの概要

1.1 研究期間

本プロジェクトは 2003 年（平成 15 年）11 月から 2009 年（平成 21 年）3 月まで 5 年 5 ヶ月間実施された。

1.2 プロジェクト発足時における科学技術や社会の背景

1.2.1 科学技術の背景

1970 年代に注目を浴びたカタストロフィ理論を経て、1980 年代後半、複雑系に関する米国サンタフェ研究所の成果が注目され、複雑系研究が世界に一気に広がった。その結果、1990 年代に世界中に研究所ができるなど、隆盛になった。複雑系の定義は大まかには、「無数の構成要素から成るひとまとまりの集団で、各要素が他の要素と絶えず相互作用を行っている結果、全体として見れば部分の動きの総和以上の何らかの独自の振る舞いを示すもの」¹と言える。従って、研究の対象としては生命、知能、社会という広い分野にまたがり、現象としてのカオス、フラクタル、非線形現象、ネットワーク等を扱うのが複雑系研究である。通常これらの現象は、要素に遡って解析する従来の手法では解けないため、構成的な手法、すなわち、対象から数理モデルを構築し、それを数学で解析することにより対象の現象を理解するという手法を取る。得られた数理モデルは解析的に解くことが難しい複雑な非線形方程式が通常であり、近年発展した数学であるカオス、フラクタル、非線形数学等を武器に、数値的に解くコンピュータを道具として著しく進展した。

複雑系という言葉ができる以前に、複雑系としての脳細胞情報処理を数理モデルで理解する研究を、研究総括（以後、総括と略述する）は行ってきており、ヤリイカの神経軸索における電気的現象にカオスを世界で初めて見出した。生物がカオスを利用していることを実証した成果であった。これまでニューラルネットワーク、免疫ネットワーク、遺伝子・蛋白質ネットワーク、高炉システム、経済システムなどの複雑時空間ダイナミクスを数理的、実験的に解明してきた。本研究は、これらの多様な分野に及ぶ研究経験を基盤にして、複雑系システムの研究を行ったものである。

1.2.2 社会の背景

複雑系で扱う対象は前述のとおり、生命、知能、社会という極めて幅広い分野であるばかりでなく、極めて我々の生活にとって影響の大きい事柄を扱っている。従来の科学では理解が難しいため取り残された課題ばかりと言っても過言ではない。生物分野では遺伝子の転写や蛋白質のダイナミクス等の複雑系システム、脳科学のニューロンネットワーク、医療における感染症流行、癌の増殖等の複雑系システム等様々な複雑系が存在し、社会的に解決へのニーズが大きい。さらに、現在の社会はインターネットに代表される情報ネットワーク、交通網の発達による交通ネットワーク、電力ネットワークなど様々な社会的なネットワークが存在する。また、経済分野では 1 国の経済状況が世界の経済に影響を与えるなど、お互いに相互作用する複雑系システムになっている。本プロジェクトはそれらの複雑システムを解明し、有用な情報や解決の手段としての予防・治療等の指針を得ようとするものであり、その成果への期待は極めて高い。しかし、複雑系の研究が始まった 1970 年代の後半からの研究で、様々な分野での複雑系としての理解は進んだが、まだ大きな具体的な成果は出ていないのが現状であった。このような現状と期待の下に本プロジェクトが開始した。

1.3 プロジェクトのねらい

1990 年代の複雑系の研究は物理理論からの研究が多く、実学とあまり結びついていな

¹ 吉永良正 「「複雑系」とは何か」 講談社現代新書

かった。本プロジェクトでは工学や医学等の実学における成果を目指すと共に、複雑系の基礎理論とその数理解析手法を構築することを目指した。具体的には、

- (1) 複雑数理モデリング理論に関する基礎数理的研究、および特に重要性和緊急性が高いと思われるその3つの応用研究、すなわち
 - (2) 生命科学分野における生命情報ネットワークの動的処理原理、
 - (3) 情報科学分野における複雑系・脳型コンピューティングの理論と応用・実装技術、
 - (4) 医学分野における新型感染症や癌などの疾患の数理モデルと応用研究を行い、
- (2)～(4)の応用研究の結果を(1)にフィードバックすることにより複雑モデリング理論の体系化を行うことを目標とした。

1.4 研究体制

本プロジェクトの研究体制は図 1-1 に示した。第 1 グループは複雑数理解析、第 2 グループは複雑生命情報、第 3 グループは複雑系計算を担当した。この図以外に実際にプロジェクト期間中に関わった研究者は、グループリーダー、研究員、技術員の合計数が第 1 グループで 12 人、第 2 グループで 16 人、第 3 グループで 11 人、総計 39 人である。

第 1 グループのグループリーダーは 2008 年 6 月に下川英敏から池口徹に変わった。第 2 グループのグループリーダーは 2006 年 4 月に増田直紀から陳洛南に変わった。第 3 グループのグループリーダーは 2006 年 10 月に河野崇から堀尾喜彦に変わった。

更に、図 1-1 に示したように、共同研究を行ったグループは東京大学、徳島大学、北海道大学、鹿児島大学、大阪産業大学、早稲田大学、九州大学、東京電機大学、九州工業大学、東北大学など 10 大学の 13 研究室であった。このように、多くの研究者の参加によって運営されたのが本プロジェクトの大きな特徴である。

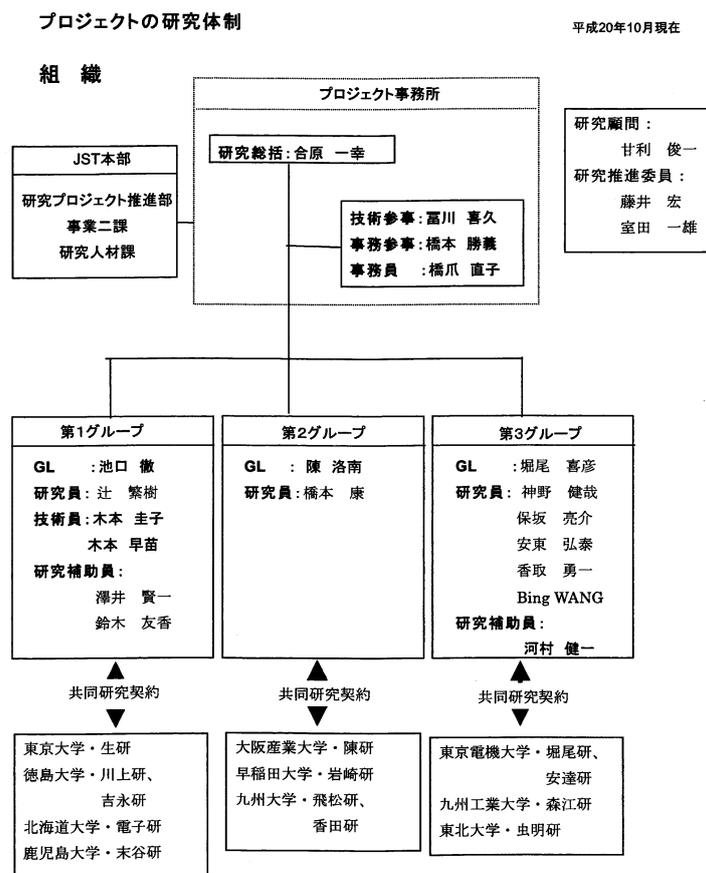


図 1-1 研究体制 (2008 年 10 月現在)

1.5 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義

本プロジェクトには他のプロジェクトと異なる大きな特徴がある。一つは数理工学による数理モデリングを研究手法としていることである。総括はこの手法の特徴を活かして、広く様々な分野の研究テーマを多くの研究者によって研究する戦略を取った。そのため、様々な分野にまたがる成果が多数あるという構造になっている。

従って、主題となる少数の研究成果によってこのプロジェクトの本質を伝えることは難しい。ここでは本プロジェクトがその後の発展に繋がっていると思われる研究成果や終了時に特筆すべき成果として取り上げられた成果を中心にまとめた。

1.5.1 複雑系、脳型コンピューティングの基盤技術開発

本研究テーマは、複雑系を利用した計算や脳型の計算を理論と実際のデバイスやシステムの実現の両面から研究を行った。

脳は、実現精度や実装密度では半導体電子回路に及ばないニューロンから構成されているが、全体として精緻な情報処理を行っている。本研究ではニューロンの数理モデルを電子回路で実現したデバイスの研究とそれらのデバイスによる計算システムの研究が行われた。

(1) カオスニューロコンピュータおよびハードウェア研究

① カオスニューロコンピュータ開発

脳のシステムはそのネットワーク・トポロジーとアナログ的な非線形ダイナミクスにより、情報を分散的かつ超並列的に表現・記憶・処理する。本研究では高次元カオスダイナミクスによる計算に注目し、カオスニューロンモデルに基づくカオスニューロコンピュータを、アナログ集積回路技術を核としたハードウェアを構築した。その中で、脳が行っている超並列的かつダイナミックに行われている無意識過程を、高次元アナログ物理カオスダイナミクスに対応させた。逐次的に実行される意識過程をデジタルのアルゴリズム過程に対応させた。これらの装置による計算の有効性を示すために、NP困難な問題である二次割り当ての最適化問題 (QAP)² を取り上げた。

具体的には、スイッチト・キャパシタ回路技術によりアナログカオスニューロチップを用いて400個のカオスニューロンと160,000シナプスを実装した。この装置を用いてQAP解法の実験を行った。図1-2はこのコンピュータによって得られた解の時間遷移を示す。約5000回の繰り返しで最適解が得られている。また、システム全体がカオス遍歴状態であることが確認された³。これらの結果、アナログカオスダイナミクスによる解の探索が効率的であることを示すことができた。

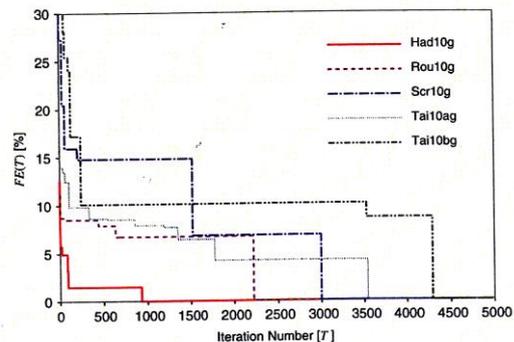


図 1-2 カオスニューロコンピュータによる計算の収束状況

② 各種アナログ回路の開発

一方、ハードウェアの研究としては、ニューロンの数理モデルを実際のデバイスとして

² 工場建設予定地がいくつかあり、それぞれにどの工場を配置するかを決める問題を考える。各工場間によって物資を輸送する頻度が違っていったとき、輸送頻度が多い工場間の距離が遠いとコストが大きくなる。コストの総和が最小になる工場の配置方法を求めるような問題を2次割当問題 (QAP) という。

³ Horio Y, et al Physica D, 237, 1215-1225, 2008 (参考文献(1))

実現する研究が行われ、ニューロンのシナプスの数理モデルをシミュレーションしたデバイスの開発⁴⁵⁶⁷やカオスを使った大容量のアナログメモリの研究⁸等が行われた。複雑系のデバイス研究として、時間領域任意カオス生成回路の開発、離散時間力学系集積回路の開発、連続時間カオス力学系集積回路の開発、マルチヒステリシス集積回路開発とマルチ・ヒステリシス・カオス発振回路の開発が行われた。

(2) ベータ変換に基づく A/D 変換器特性の研究

① ベータ変換に基づく A/D 変換器特性の研究

カオスニューロンコンピュータ構築に必要として、ベータ変換に基づく AD 変換器の理論と改良研究が行われた。

本テーマは、ニューロンをアナログ回路でシミュレーションする等の研究からデータをデジタルとして取り出す上で重要なアナログ・デジタル変換（以後 AD 変換と記述する）に注目して行われた。AD 変換はアナログ回路なので回路素子や増幅器のパラメータが揺らぐ（以後、これらの揺らぎをノイズと呼ぶ）ことを十分考慮しなければならない。この研究では、ドーベチ等による β 変換による AD 変換⁹の数理構造を解析、改良し、ノイズに強い、安定した AD 変換の方式を開発した¹⁰。

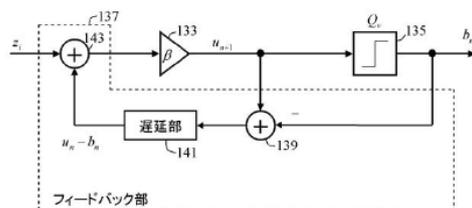


図 1-3 β -AD 変換器の原理回路
133 が β 倍の増幅器。135 が量子化器。その閾値が v である。 $\beta=2$ 、 $v=1$ の時 2 進数による AD 変換器になる。

AD 変換は実数値を 2 進数で近似すること、すなわち、2 を基数としたべき乗に展開した時の係数を得るものである。 β 変換による AD 変換とは、実数値を実数 β ($=1\sim 2$) のべき乗で展開することを原理としている。例えば、0~1 の実数値 x に対して、L ビットで表した 2 進数と β 写像による表現は次式になる。

$$\beta \text{ 写像} : x = b_1 \beta^0 + b_2 \beta^{-1} + \dots + b_i \beta^{-i} + \dots + b_L \beta^{-L} \quad (\text{但し、} b_i \text{ は整数 } 0, \text{ または } 1)$$

この式で分かるように、 β 変換は $\beta=2$ と置けば従来の 2 進数による変換である。入力 x ($0 \leq x \leq 1$) の時、係数 b_i は次の式により、L 次まで次々に求めることができ、その値が変換された L ビットのデジタル値となる。

アナログ信号を AD 変換するためには、信号が閾値より大きい場合を 1 とし、小さい場合を 0 とする量子化器により、デジタル化する必要がある。すなわち、量子化器 $Q(x)=0$ ($x < v$ の時)、 $Q(x)=1$ ($x \geq v$ の時) とし、

$$i=1 \text{ の時、} u_1 = \beta x, \quad b_1 = Q(u_1)$$

$$i > 1 \text{ の時、} u_{i+1} = \beta (u_i - b_i), \quad b_{i+1} = Q(u_{i+1})$$

となり、 $\beta=2$ 、 $v=1$ の時、2 進変換になり、 $1 < \beta < 2$ 、 $1 \leq v \leq 1/(\beta-1)$ の時、 β 変換になる (図 1-3)。

⁴ Sekikawa M, et al, Artificial Life and Robotics, 12, 116-119, 2008 (参考文献(2))

⁵ Kohno T, et al, IEEE Trans Neural Netw, 16, 754-773, 2005 (参考文献(3))

⁶ Takemoto T, et al, Artificial Life and Robotics, 10, 1-5, 2006 (参考文献(4))

⁷ Tanaka H, et al, International Congress Series, 1301, 152-155, 2007 (参考文献(5))

⁸ He GG, et al, Neurocomputing, 71, 2794-2805, 2008 (参考文献(6))

⁹ I.Daubechies, et al, IEEE International Symposium on Circuits and Systems, 2002. (ISCAS 2002), vol.2, pp.784-787, May 2002. (参考文献(7))

¹⁰ 特願2009-524464 (特許5076248)、特願2010-526680 (特許4900858) (参考文献(8))

β 変換では閾値 v の値によって、複数のビット列が得られる。代表的な 2 つの列、 $v=1$ の時得られるビット列 (Greedy 展開) と $v=1/(\beta \cdot 1)$ の時得られるビット列 (Lazy 展開) が得られる。Greedy 展開と Lazy 展開の中間の値を閾値 v とすると、標本化誤差をドーベチ等より 3dB 改善できることが分かった。

また、Greedy 展開と Lazy 展開の誤差の分散を解析することにより、負の β を使うとこれらの分散が改善されることが分かった。さらに、目的とするビット数 L を与えた時、誤差の分散が最も小さくなる $\beta=2L/(L+1)$ も求めることができた。これらの成果はすべて特許出願 (海外を含む) され、日本では特許登録されている (海外出願については登録未定)。

(3) その他の研究

以下の様な多くのテーマでの研究が行われた。

- ・スパイクニューロンと STDP¹¹を含むネットワークにおける新しい知覚・認識の機構
- ・ノイズとカオスダイナミクスの相互作用によるパターン生成
- ・カオスニューロンアンサンブルにおける共通ノイズとカオスダイナミクスを利用したパターン生成と遷移
- ・カオスシステムにおける同期を利用した情報処理技術の構築
- ・ノイズを含むアナログ計算モデルと乱数の基礎理論

1.5.2 脳神経システム

脳神経システムの研究は総括の原点であり、本プロジェクトにおいても活発な研究が行われた。研究は 3 つのカテゴリで行われた。すなわち、ニューロンおよびシナプスモデルの解析、ニューラルネットワークの数理解析、ニューラルネットワークの実験データ解析である。合計 21 テーマの研究が行われた。重要と思われる代表的なテーマについて、以下に記述した。

(1) 前頭前野における情報コーディングとダイナミクスに関する研究

① 大脳皮質の前頭前野ニューロンの情報コーディング

大脳皮質の前頭前野は人間や高度な哺乳類においてよく発達した部位で高次の認知機能を司るとされている。本研究では、興奮性の錐体細胞 (RS ニューロン)、抑制性の介在細胞 (FS ニューロン) という発火特性の異なるニューロンの数理モデルを用いて、ニューラルネットワークを構築し、継続的な発火状態、同時発火状態の関係を調べた¹²。RS ニューロンは互いに強く結合するグループを作ることが、FS ニューロンはどのニューロンへも区別なく結合を持っていることが特徴である。そのことを反映した 4 種類のネットワーク (図 1-4) のダイナミクスについて、数理モデルにより状態を調べた。例えば、図 1-4(a) の再帰結合を持つ RS ニューロン群の場合、シナプスの応答が双安定的になる領域が存在する。再帰結合の結合を強くしても非同期発火しか起こらないが、図 1-4(b) の再帰結合を持った FS ニューロンは再帰結合を強くすると同期発火を発生し、発火周波数は実験と一致する。その他、図 1-4(c) の再帰結合を持った RS、FS ニューロン群を相互に結合した場合、図 1-4(d) の 2 つの RS ニューロン群と FS ニューロン群を結合させた場合を解析した。この研究により RS、FS ニューロン群の相互作用における同期度の変化、集団レベルでの安定性の変化を説明できた。

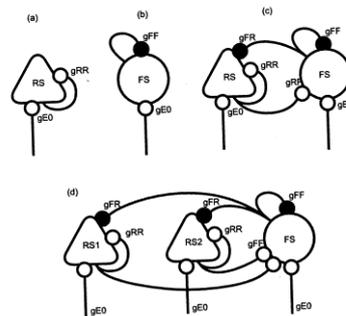


図 1-4 RS ニューロンと FS ニューロンのネットワークモデル

このことを反映した 4 種類のネットワーク (図 1-4) のダイナミクスについて、数理モデルにより状態を調べた。例えば、図 1-4(a) の再帰結合を持つ RS ニューロン群の場合、シナプスの応答が双安定的になる領域が存在する。再帰結合の結合を強くしても非同期発火しか起こらないが、図 1-4(b) の再帰結合を持った FS ニューロンは再帰結合を強くすると同期発火を発生し、発火周波数は実験と一致する。その他、図 1-4(c) の再帰結合を持った RS、FS ニューロン群を相互に結合した場合、図 1-4(d) の 2 つの RS ニューロン群と FS ニューロン群を結合させた場合を解析した。この研究により RS、FS ニューロン群の相互作用における同期度の変化、集団レベルでの安定性の変化を説明できた。

¹¹ STDP : Spike Timing Dependent Plasticity スパイクタイミング差によりシナプス強度を変更するメカニズム

¹² 成果報告書(5.2.9) (参考文献(9))

②神経回路網（ニューラルネットワーク）の実験データ解析

小脳のプルキンエ細胞は運動制御に関係しており、大脳感覚連合野からの平行線維と下オリーブ核からの登上線維を入力として受け取る。下オリーブ核の機能は同期した活動により運動のタイミング調整に関与する、あるいは運動の誤差情報を表現すると考えられている。また下オリーブ核ニューロンは同期発火や、さらに同期状態と非同期状態の遷移現象という特異な振る舞いを見せる。その特徴的な振る舞いのメカニズム、機能の解明を試みた。

サルを使って順序だった動作を計画中のサル大脳皮質前頭前野から神経細胞の発火活動を微小電極で記録し、そのデータから同期現象¹³について解析した¹⁴。同期現象は、動的で創発的な高次機能を担う大脳皮質において重要な役割を果たしていると思われる。サルの経路探索課題（図 1-5）遂行中の前頭前野神経活動を数百の神経細胞について記録した。サルはディスプレイ画面を見て、カーソル（緑の□）をゴール（赤の□）まで動かすように訓練されている（黒い□はブロック）。図の上から下の順に画面表示が 1 秒毎に変化してゆく。はじめにブロックのみが 1 秒間表示され、以後、ブロックはゴールまで常に表示される。次に、カーソルが 1 秒間表示され、次に、ゴールが 1 秒間表示された後、ブロックとカーソルだけが表示される Delay 時間 2 秒間を経過して、カーソルの色が黄色に変化し（1 秒間）、次の画面でカーソルを動かすことができる。この手順で分かるように、準備期間に、ゴール位置を記憶し、カーソルを動かす計画を行う必要がある。

最終ゴールを表示した時に発火する細胞と、第 1 手目を動かすときに発火する細胞におおまかに分類できるが、最終ゴールを表示した時の発火した細胞が第 1 手目を動かすときにも発火する細胞が少なからず存在した（図 1-6 の青線）（以後 A 細胞と呼ぶ）。その中で、同期して発火する細胞ペアのみを取り出して観測すると、第 1 手目へ変化する時刻付近で同期発火が一時的に強まることが分かった（図 1-6 の黒線）。このことは行動計画という創造性を要する過程に、神経細胞活動の同期現象が関わっていることを示唆している。

また、発火波形の特徴と平均発火頻度に基づき、興奮性錐体細胞と抑制性介在細胞を区別した結果、A 細胞の中、興奮性錐体細胞は興奮が持続して第 1 手目の興奮へ移行し、抑制性介在細胞は一時的に興奮が低下した後、第 1 手目で再び興奮した。これらの結果を総合

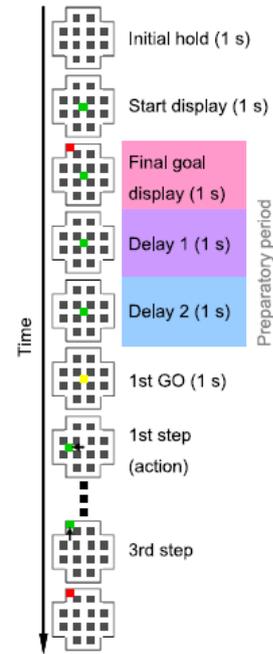


図 1-5 サルの経路探索課題実験。赤がゴール位置。緑のカーソルをゴールまで動かす。ゴール表示後 2 秒 (Delay) 待つとカーソルが黄色に変化して動作開始。

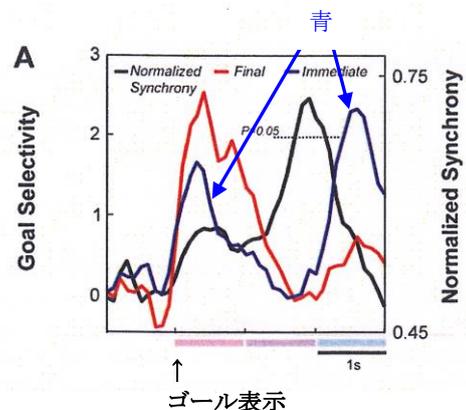


図 1-6 ゴール表示後のニューロンの発火状況。青線はゴール表示時に発火したニューロンが行動の直前にも発火したニューロンである。

¹³ 同期現象とは、系に秩序が自発的に生成するときに見られる自己組織現象の一つである。例えば、歩行等の秩序だった運動パターンは、脊髄のリズミックに発火する細胞間の同期により生成される。

¹⁴ Sakamoto K, et al, Cereb Cortex, 18, 2036-2045, 2008 (参考文献(10))

すると、行動計画策定中の大脳皮質前頭前野は、行動の最終ゴールが提示されてしばらくすると、同期発火が上昇する。それにより行動に関係する要因間の整合性が図られ、具体的な状況に応じた柔軟な行動計画が創発される。ほぼ同時期に興奮性錐体細胞と抑制性介在細胞の活動バランスが大きく変化し、行動としての第 1 手目を表現する状態へと遷移すると考えられる。

1.5.3 複雑システムの非線形解析理論とその解析ツールの研究開発

(1) 分岐解析ツールの開発と分岐理論の研究

① 分岐理論の研究

システムの動的振る舞い（ダイナミクス）は複雑系においては非線形の微分方程式や差分方程式で表される。実際にこのダイナミクスを知るためには、方程式のパラメータの変化に対してそのダイナミクスがどのように変化するかを知ることが重要である。非線形システムにおいては、パラメータの変化に対してシステムがどのように変化のかなどは自明では無いからである。

このような問題に対して、安定性や分岐理論に基づいて複雑数理モデルの特性を定性的に理解し、分岐点や分岐集合を正確に計算することが重要である。そのために、分岐理論による非線形現象の解析研究と分岐点集合を正確に、短時間で計算するツールの研究が行われた。

非線形力学系にはカオスで代表されるような複雑で興味深い非周期的な現象が多々観測される。しかし、このような現象を直接的に扱うのは通常困難である一方、周期解や分岐の条件を理論的に求めることは比較的容易である。非線形力学系に見られる複雑な現象は、様々な周期解が分岐を繰り返すことで発生していると考えられる。従って、パラメータ空間上における周期解の分岐現象を理解することは重要である。

具体的に、行われた研究のテーマを以下に記した。

- ・ トーラス巻き数倍加現象の連鎖
- ・ Duffing-Holmes 方程式に発生する Taming Chaos 現象のからくり
- ・ 微小外力印加による Canard の共存と崩壊
- ・ 区別線形強制ダフティング-ファンデルポール発振器にみられるトーラスとカオス
- ・ クライシス誘導型間欠性

② 分岐解析ツール Bunki の開発

分岐点や分岐を正確に短時間で実行するツールとして Bunki と名付けられたソフトウェアを開発した。MATLAB を用いて、利用者がモデル方程式を入力するだけで、分岐解析に必要な種々のツールを自動的に生成し、解析が可能になる。ツールとしてリアルタイムシミュレータ、分岐点探索ツール、分岐曲線追跡ツール、分岐図作製ツール等を備え、

- ・ 位相平面図より、平衡点、またはリミットサイクル、周期解に対応するポアンカレ写像の固定点の近似値を求める。
- ・ 平衡点、固定点の位置をニュートン法で計算し、近似値を求める。
- ・ その近似値を基に、分岐パラメータを計算する。

等が、実現できる。本ソフトウェアは無料でインターネット上に公開された。

(2) 非線形時系列解析

複雑系の研究においては、数理モデルを解析するだけでなく、データ列からその裏にある数理を求めることも必要である。このような手法としては一般には統計的手法が使われ、主成分解析、相関係数等の解析が行われる。本研究では二つの素子が非線形関数で結合し

た時の同期現象を再生カーネル法¹⁵により解析した研究とリカレンスプロット法¹⁶の理論展開と応用研究を行った。

①再生カーネル法による同期現象の検出

実験や観測で得られた時系列データだけを用いて、同期現象を解析しようとする、非線形性のために相関係数のような線形的な関連を調べる指標では同期現象を計ることが難しい。そこでデータに非線形変換を施す必要がある。再生カーネル法は非線形変換の一種であり、パターン認識などで使われる。4次元の離散時間・連続状態系の実際の式について、再生カーネルを施した時、同期現象が捉えられるかを数値実験で調べた¹⁷。その結果、通常の線形変換では捉えられない同期現象が再生カーネル法で捉えることができた。従って、時系列データから同期現象を捉える手法として再生カーネル法が使えることが分かった。

②リカレンスプロット¹⁸の研究とその応用

リカレンスプロット (RP) は時系列データを視覚的に定常性、周期性、決定論性等の特徴を認識できるため応用性が高い。リカレンスプロットが状態が近い場合プロットするのに対して、状態の変化方向が近い場合プロットする (IDRP)、あるいは状態が近く且つ状態の変化方向が近い時プロットする (IDNP) のプロット等を比較した。様々な非線形方程式によるデータをプロットすると方程式毎に 3 種のプロットがそれぞれ異なる特徴が現れ、決定論的非線形性の定性的且つ定量的な解析が可能であることを示した。実際に、ニホンアマガエル発声データの時系列解析に応用した。

さらに、リカレンスプロットから元の時系列を復元する研究を行い、ある数学的条件が成立すれば元の時系列が復元できることを実験的に示した¹⁹。この復元法を使うと、最大リアプノフ指数²⁰の推定、外力を受けるシステムでは外力の再構成ができ、正規乱数によるリカレンスプロットから時系列の正規乱数の生成ができることが分かった。

③その他

情報数理解析では以下のテーマで研究が行われた。

- ・情報理論的アプローチによるモデリング
- ・情報と制御の数理
- ・ α -分布族に対する平均場近似
- ・カオス暗号のモデリング
- ・ゲノムネットワーク解析への機械学習の応用
- ・勾配型ネットワークにおける混雑度解析

非線形アートでは以下のテーマの研究が行われた。

- ・非線形力学系のアートへの応用と展開
- ・ヒト視覚系のガンマ特性の測定

¹⁵ データを元の空間から高次元空間へ一旦写してから線形の多変量解析を試みる。この際、高次元空間における 2 点間の内積を、元のデータ空間上の 2 点間で定義されるカーネル関数によって評価する (カーネルトリック) 手法。

¹⁶ 2 つの状態が近ければ対応する場所に点を打ち、そうでなければ打たないことによって得られる平面図で、横軸、縦軸両方が時間である 2 次元平面図。

¹⁷ Suetani H, et al, J Phys A-Math Gen, 39, 10723-10742, 2006 (参考文献(11))

¹⁸ 時系列を視覚化するための手法の一つ。横軸、縦軸を時間とし、2 つの時刻で状態が近ければプロットして得られる 2 次元平面図。

¹⁹ Hirata Y, et al, Eur Phys J-Spec Top, 164, 13-22, 2008 (参考文献(12))

²⁰ リアプノフ指数とは、力学系においてごく接近した軌道が離れていく度合いを表す量。最大リアプノフ指数は力学系の予測可能性を決定づける値。正の最大リアプノフ指数はカオスを示唆する基準。

1.5.4 細胞内、細胞集団システムの複雑数理モデリング手法の研究開発

(1)細胞内のシステム研究

本プロジェクトでは、遺伝子ネットワークについて二つの方向から研究した。一つは人工遺伝子システムをボトムアップ的に構築するものであり、もう一つは遺伝子ネットワークの特定の機能を担う相互作用のパターン（これを、モチーフと呼ぶ）の研究である。

①リズムを生む遺伝子システムの数理モデル

実験技術や手法の発展に伴い、生物における遺伝子、蛋白質の膨大なデータが今日もお蓄積され続けている。その中で、特定機能をもつ遺伝子ネットワークは既に多数発見、あるいは生体に合成されている。一方、生体におけるリズムを生む、遺伝子振動がどのように設計されているかが不明であった。生体内の各種要因と遺伝子システムの特性を考慮した遺伝子振動子の設計手法を研究した。一般に細胞内の遺伝子ネットワークは次の微分方程式で表現できる。

$$\frac{dz(t)}{dt} = F(z_t)$$

但し、 $z(t) = (z_1(t), \dots, z_n(t))$ は時刻 t における蛋白質、mRNA 等の分子の濃度である。

$F = (F_1, \dots, F_n)$ は合成率と退化率を含む反応率で、連続微分可能な関数である。ネットワークの要素間の相互作用を s_{ij} で表し、 $\partial F_i / \partial z_j > 0$ の時 $s_{ij} = 1$ とし、 $\partial F_i / \partial z_j < 0$ の時、 $s_{ij} = -1$ 、 $\partial F_i / \partial z_j = 0$ の時、 $s_{ij} = 0$ とする。

もし、 $s_{ij} \neq 0$ の時、遺伝子ネットワークに要素 j から i までの枝がある。遺伝子ネットワークのモデル (図 1-7) において、矢印で結ばれている遺伝子は何らかの繋がりがあり、その s_{ij} は 1 (図では+) あるいは -1 (図では-) である。要素 i から自分に戻ってくるパスがあれば、このパスはフィードバックループであるフィードバックループのすべての s_{ij} の積が 1 であればポジティブ・フィードバック・ネットワーク (PFN)、-1 であればネガティブ・フィードバック・ネットワーク (時間遅れなどを考慮したサイクリック・フィードバック・ネットワーク CFN と呼ぶ) を構成できる。遺伝子ネットワークスイッチ動作には、各種要因の変動があっても平衡点に収束する性質が要求され、この性質を持っているのはポジティブ・フィードバックであり、遺伝子ネットワークのスイッチ機能の設計に使うことができる。一方、ネガティブ・フィードバックは安定な周期解を持ち、生体のリズムを作ることができる。これらの要素を融合し、要素となるサブネットワークが PFN で全体ネットワークが CFN になるようなネットワークが構築でき、このネットワーク構造からリズムを作ることができる²¹。更に、もっと一般的な数理モデルを考え、ネットワークが単調なシステムに分解できれば振動動作が可能であることが分かった²²。

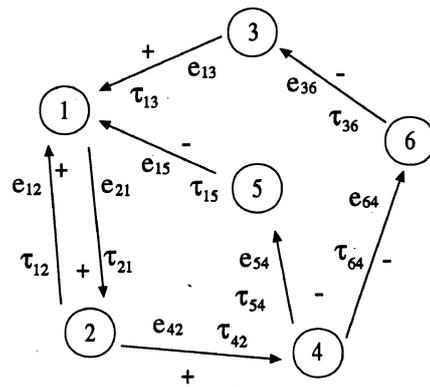


図 1-7 遺伝子のネットワークモデルと相互作用 (+あるいは-) の模式図

²¹ Chen LN, et al, IEEE Trans Circuits Syst I-Regul Pap, 53, 2444-2450, 2006 (参考文献(13))

²² Wang RQ, et al, J Theor Biol, 242, 454-463, 2006 (参考文献(14))

② 遺伝子の信号処理

遺伝子ネットワーク等の生体ネットワークには、ネットワークモチーフという生体ネットワークに頻出する特定の機能を担う相互作用パターンがある。例えば、微生物の遺伝子転写制御ネットワークでは、フィードフォワードループ (FFL) と呼ばれる構造が多く現れる。信号処理の観点からこのようなネットワークモチーフはどのように遺伝子ネットワークに信号伝達の役割を果たしているか解析し (図 1-8)、ネットワークモチーフの役割を考察した²³。例えば、ネガティブ・フィードバック・ループ (NFL) では、速い応答を、一方ポジティブ・フィードバック・ループ (PFL) では応答は遅いが、メモリー機能やスイッチ機能を持っている。また、遺伝子の転写制御ネットワーク以外に、蛋白質相互作用ネットワークなどを含むネットワークにモチーフが観測されている。例えば、図 1-9 は遺伝子転写がタンパク質相互作用に関わっている例である。図 1-9 (b) は遺伝子 a, b と蛋白質 A, B の相互作用を模式化したものである。遺伝子 a が蛋白質 A を作り、活性化された A が遺伝子 b から蛋白質 B を作る。蛋白質 A, B が互いに相互作用する。

(2) 疾患の数理モデル

① 前立腺癌における間歇治療の数理モデル

前立腺癌は欧米人に発生頻度の多い癌であり、近年、日本でも増加の傾向にあり²⁴注目されている癌の一つである。前立腺癌は治療の選択肢が多く、発見時のリスクにより治療法が選ばれることが多い。外科手術による癌の除去や放射線の治療と並んで内分泌療法も使われる。前立腺癌は男性ホルモン (アンドロゲン) が刺激になって癌が分化・増殖する (ホルモン依存症)。このため男性ホルモンの分泌や作用を抑える抗男性ホルモン剤によって癌細胞の増殖を防ぐ事が内分泌療法の目的である。この療法により前立腺癌の腫瘍マーカーである PSA 値劇的に下がる事が多い。しかし、治療の継続によって、2~3年で前立腺癌の癌細胞増殖を示す PSA 値の上昇が起こることがあ

TABLE 1 MOTIFS AND THEIR FUNCTIONS.							
MOTIFS	FUNCTIONS	FAST RESPONSE	SLOW RESPONSE	BISTABLE SWITCHING	TEMPORAL ORDERING	COMBINATION LOGIC	MEMORY
NAR		✓					
PAR			✓	✓			✓
COHERENT FFL (C1-FFL)			SIGN-SENSITIVE DELAY				
INCOHERENT FFL (I1-FFL)		SIGN-SENSITIVE ACCELERATION					
DOUBLE-POSITIVE FEEDBACK LOOP				X, Y BOTH ON OR BOTH OFF			
DOUBLE-NEGATIVE FEEDBACK LOOP				X ONLY OFF OR X ONLY ON			
REGULATED DOUBLE-POSITIVE FEEDBACK LOOP				X, Y BOTH ON OR BOTH OFF			✓
REGULATED DOUBLE-NEGATIVE FEEDBACK LOOP				X ONLY OFF OR X ONLY ON			✓
MULTI-OUTPUT FFL		SIGN-SENSITIVE ACCELERATION IF I1-FFL IS INCLUDED	SIGN-SENSITIVE DELAY IF C1-FFL IS INCLUDED		FIFO		
BI-FAN							✓
DENSE OVERLAPPING REGULATIONS (DOR)							✓
SIM					LIFO		

図 1-8 モチーフとその機能リスト

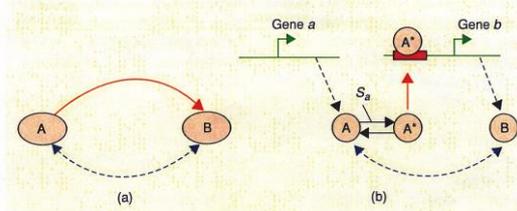


図 1-9 遺伝子と蛋白質ネットワークの相互作用。実線は遺伝子の転写作用、点線は蛋白質の相互作用。

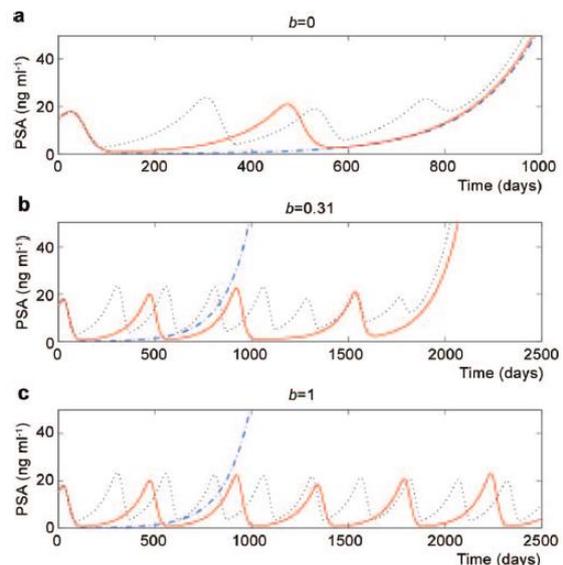


図 1-10 間歇療法の数値モデルによる計算結果。図 a は $b=0$ 、図 b は $b=0.31$ 、図 c は $b=1$ の時の結果。赤線は PSA 値=1、黒線は PSA 値=10。

²³ Li CG, et al, IEEE Signal Process Mag, 24, 136+, 2007 (参考文献(15))

²⁴ <http://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%89%8D%E7%AB%8B%E8%85%BA%E7%99%8C>

り、その対策の一つとして間歇療法が提案されている。すなわち、PSA値が下がった時、抗男性ホルモン剤の投与を中止し、PSA値が上昇してきたら再び投与を開始する療法である。この療法により、癌の再燃（再発）を遅延させるという臨床的な効果が期待でき、また、投与が中止されている期間では、薬剤の副作用等がなくなり患者のQOL（Quality of Life）が改善できる大きなメリットがあり、臨床試験が世界的に行われている。

ERATOにおいて、間歇療法の数理モデルを構築し、その解析を行った²⁵。2種類の癌細胞、すなわちアンドロゲン依存癌細胞（AD）と非依存癌細胞（AI）の増殖と薬剤投与と中止の関係を数理モデル化して、間歇療法の動態理解を目的に研究を行った。前立腺癌の数理モデルとその結果を以下に示す²⁶。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= [G_x(a) - M_{zx}(a)]x \\ \frac{dz}{dt} &= M_{zx}(a)x + G_z(a)z \\ \frac{da}{dt} &= \frac{-a + (1-u)a_0}{\tau}\end{aligned}$$

但し、 x ：アンドロゲン依存の癌細胞（以後、ADと呼ぶ）の数、 z ：アンドロゲン非依存性の癌細胞（以後、AIと呼ぶ）数、 a ：アンドロゲン濃度、

G_x ：ADの増殖率、 G_z ：AIの増殖率、 M_{zx} ：ADからAIへの変異率、 a_0 ：通常のアンドロゲンレベル、 u ：0あるいは1の定数。投薬中断時0、投薬中は1。

PSA値を v とすると、 $v = c_x x + c_z z$ で定義できるが、簡単に $c_x = c_z = 1$ とする。癌増殖率 $G_x(a)$ 、 $G_z(a)$ 、変異率 $M_{zx}(a)$ は以下の式で表される。

$$\begin{aligned}G_x(a) &= \alpha_x \left[k_1 + (1-k_1) \frac{a}{a+k_2} \right] - \beta_x \left[k_3 + (1-k_3) \frac{a}{a+k_4} \right] \\ G_z(a) &= \alpha_z \left(1 - \frac{ba}{a_0} \right) - \beta_z \\ M_{zx} &= m_1 \left(1 - \frac{a}{a_0} \right)\end{aligned}$$

α 、 β 、 k 、 m_1 はパラメータであり、特に、 m_1 は最大変異率である。変異率 $M_{zx}(a)$ はアンドロゲンレベル a に依存している。ADの増殖率 $G_x(a)$ は通常のアンドロゲンレベルで増殖する正の値になり、男性ホルモンが少ないと負の値になる。アンドロゲンの抑制が続くと、AIの状態が現れる、すなわちAIの増殖率 $G_z(a)$ が正の値になる。ここではAIの増殖率 $G_z(a)$ が男性ホルモンレベル a に線形、その傾きを b と仮定した。

投薬を止めるPSA値を r_0 とし、計算したPSA値が r_0 に達した時 $u=0$ とする。同様に投薬を開始するPSA値を r_1 とし、計算したPSA値が r_1 になった時 $u=1$ として時間発展の計算を進める。この結果、薬剤を投与し続ける場合（青線）に比べて、図1-10a（ $b=0$ ）では効果が無いが、それ以外の図1-10b、図1-10cでは前立腺癌の再燃を遅らせることができた。

(3) 感染症の伝播ダイナミクス

感染症流行の数理モデル研究はこれまで、世界中で行われている。本プロジェクトでは①コンタクトプロセス型モデルの解析、②SARS 流行の動的スモールワールド・ネットワークを用いたモデリング、③新型インフルエンザ発生に備えた感染解析用システムの開発が行われた。

²⁵ Ideta AM, et al, J Nonlinear Sci, 18, 593-614, 2008（参考文献(16)）

²⁶ Hirata Y, et al, J Theor Biol, 264, 517-527, 2010（参考文献(17)）

①コンタクトプロセス型モデルの拡大と解析²⁷

従来のコンタクトプロセス、すなわち健康な人と病人の 2 つの状態が存在し、健康な人が病人になる確率は健康な人の周りにいる病人の数が多いほど伝染しやすいとしている。本研究では空間的な構造を考慮した感染症の基礎モデルを構築・解析した。これにより病人が密集する場所により多くの感染者が生じる空間的な偏りを記述できるようにした。

②SARS 流行の動的スモールワールド・ネットワークを用いたモデリング²⁸

各個人は時間帯によって、家族というコミュニティ、学校というコミュニティ等、場所を変え、異なる社会集団（グループ）に所属する。10,000 人のネットワーク上のコンタクトプロセスによる感染症伝播過程を数値計算した結果、このような動的ネットワークから予測されたように、長距離に渡る伝播が高速に生じる可能性が出てくることが分かった。

③新型インフルエンザ発生に備えた感染解析²⁹

日本の大都市においては、諸外国ではあまり見られない満員の通勤電車が存在し、これが感染を早める原因の一つになると考えられる。このような日本の特有の状況を考慮した以下のモデリングで解析を行った。20km 四方の都市を考え、そこに 36 万世帯、約 90 万人の人を配置し、国勢調査の世帯構成によって大人と子供に配分する。会社数や学校がそれぞれ 900 個存在し、大人は一定割合が通勤電車を使うとした。このようなモデルによる解析から、通勤電車停止（3 日間）より、施設閉鎖（3 日間）の方が効果が大きいこと、現実の学校閉鎖の基準である 30%の欠席者による閉鎖は効果がほぼないことが分かった。

④その他の成果

その他、多くの研究が行われたので、そのテーマを以下に記す。

細胞内のシステム内のモデル論として、

- ・動的な細胞内現象を記述する数理理論の構築
- ・遺伝子ネットワークの設計と構築

生命リズムのモデル論として、

- ・時計遺伝子リズムの数理モデル
- ・生物時計モデルの構築と再構成実験
- ・環境の摂動によるリミットサイクル振動子の同期現象

細胞集団システムのモデル論として、

- ・細胞集団の同期メカニズムとその制御
- ・Toggle switch の「生物学的エルゴード性」に関する研究

個体群動態の数理モデル研究として、

- ・微生物の協同代謝に対する数理研究
- ・ステージ構造をもつ捕食者非食者系のダイナミクスー成熟期間と絶滅リスクの関係
- ・複数のゲームを行う有限集団における進化ゲームのダイナミクス

疾患の数理モデルとして、

- ・ポケモンてんかんの発症機序の解明
- ・コンビニ症候群と概日リズムモデル

等の多彩な研究が行われた。

²⁷ Ohtsuka K, et al, Int J Bifurcation Chaos, 16, 3687-3693, 2006 (参考文献(18))

²⁸ Masuda N, et al, Phys Rev E, 69, 31917, 2004 (参考文献(19))

²⁹ <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/topics/2006/060111.pdf> (参考文献(20))

第 2 章 プロジェクト終了から現在に至る状況

2.1 各テーマの現在の状況

本プロジェクトの成果を基に総括は内閣府の最先端研究開発支援プログラム（以後、FIRST と略述する）に選ばれ（プロジェクト名：複雑系数理モデル学の基礎理論構築とその分野横断的科学技术応用（2010 年－2014 年）、4 年間のプロジェクトにより研究を継続した。FIRST での研究では ERATO での応用テーマを発展させているだけでなく、さらに加えて新たな応用研究に挑戦している。

2.1.1 複雑系・脳型コンピューティング

(1) β -AD 変換器の実用化研究

① β -AD 変換器の実用化研究

ERATO 以後、 β -AD 変換の実用化の研究を行った。これまでの提案の回路では、集積回路に適さないため、集積回路に適したスイッチトキャパシタによる積分器を提案した。図 2-1 は実際に提案された回路の一例である³⁰。

$$C_k/C_i = \beta - 1$$

$$C_f/C_i = s(\beta - 1) \quad (\text{ここで } s \text{ はスケール係数})$$

量子化器として、0 と -1 を出力する量子化器を使えば、正の値の β に、0 と 1 の値を出力すれば負の β に対応できる。 ϕA 、 ϕB が交互に与えられる時、1 ビットずつの変換が行われ、 ϕC によって L ビットデータを取り出し、全体をリセットする。

従来から集積化が容易な方式として知られている、パイプライン型 AD 変換³¹、サイクリック型 AD 変換³²の方式による β -AD 変換の検討を行った^{33, 34}。

集積回路による AD 変換器は精度を追求すると集積度が上がらない、そのためコストダウンができない問題があった。 β -変換の AD 変換はアナログ部品のバラツキに強く、ノイズに強いいため、現在より小さいサイズの AD 変換器が期待でき、その結果集積度の向上や価格ダウンが期待できる。この成果を受けて、企業での検討が始まっている。

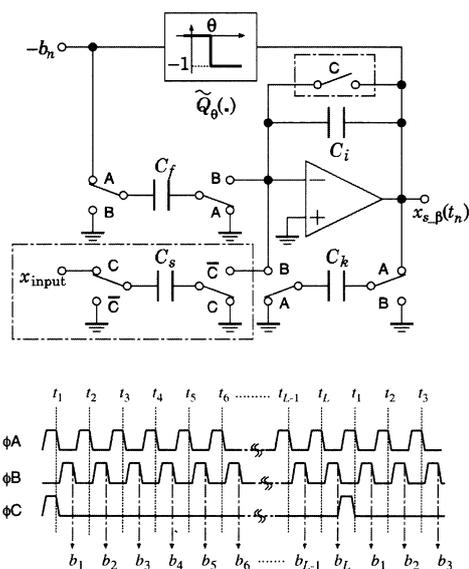


図 2-1 上図がキャパシタ積分器付きの AD 変換器。下図は AD 変換のタイミングパルス。 ϕA 、 ϕB により、ビット変換を行い、 ϕC により、L ビットの変換完了。

³⁰ Kohda T, et al, Int J Bifurcation Chaos, 22, 1230031, 2012、あるいは特願 2012-509298（特許 5252668）（参考文献(21)）

³¹ http://www.yokogawa.com/jp-ym/tm/TI/keimame/ad/ad_3.htm

³² <http://www.el.gunma-u.ac.jp/~kobaweb/news/pdf/2012/ETT12-36liu.pdf>

³³ San H, et al, IEICE Trans Fundam Electron Commun Comput Sci, E96A, 415-421, 2013（参考文献(22)）

³⁴ Suzuki R, et al, IEICE Trans Electron, E96C, 553-559, 2013（参考文献(23)）

2. 1. 2 脳神経システム

(1) 高次脳機能の数理モデル

① 高次機能の数理モデル

本プロジェクトで行ったサルの実験をさらに発展させると共に、高次脳機能が発現する機構を提案し、その数理モデルを構築した³⁵。サルによる実験は図 1-5 と全く同じである。

この実験ではニューロンの活動はゴールの表示位置（ゴール位置）とカーソルを動かす方向（動作方向）に依存していることが分かった（図 2-2）。すなわち、ゴール位置がそのサルにとって好ましい位置だと好ましくない位置に比べてゴール表示に対する活動が大きくなり、同様に、動作方向が好ましい方向だと好ましくない方向に比べて動作に対するニューロンの活動が大きくなる（図 2-2 B）。このデータから、好みによる影響を取り除くと選択性を得ることができる（図 2-2 C）。ここで注目すべきは、“GO”の表示がされる前の Delay2 の時刻において、行動を示すニューロンの活動が大きくなっていることである。この現象は外部の刺激から誘発されたものではなく、大脳前頭前野の機能として自発的に生じた現象である。この現象のモデルとして図 2-2 E のモデルを考えた。すなわち、ゴール表示の特性 G と動作の特性 A に対して、特性 G に対して AB は好ましい時に活動的になり、逆が CD である。一方、特性 A に対しては AD が好ましい時、逆が BC という組み合わせを考える。このような組み合わせによって、図 2-2 B に示された 4 種類の状態が説明できる。このような組み合わせの変化が短期シナプス可塑性（short-term synaptic plasticity）によって起こることを提案した。一時記憶はニューロンネットワークの中のアトラクタで説明でき、「ゴール表示」により 2 つのアトラクタが創られ、状態がそのアトラクタへ遷移する。その後、「ゴール表示」が消えると、シナプス可塑性の効果により、アトラクタに引きつけられた状態が不安定になり、次の「動作」のためのアトラクタが創られ、「動作」のアトラクタに引きつけられた状態へ遷移する（図 2-3）。このようなメカニズムが数理モデルから導出でき、脳の高次機能を実現するメカニズムとして提案した。

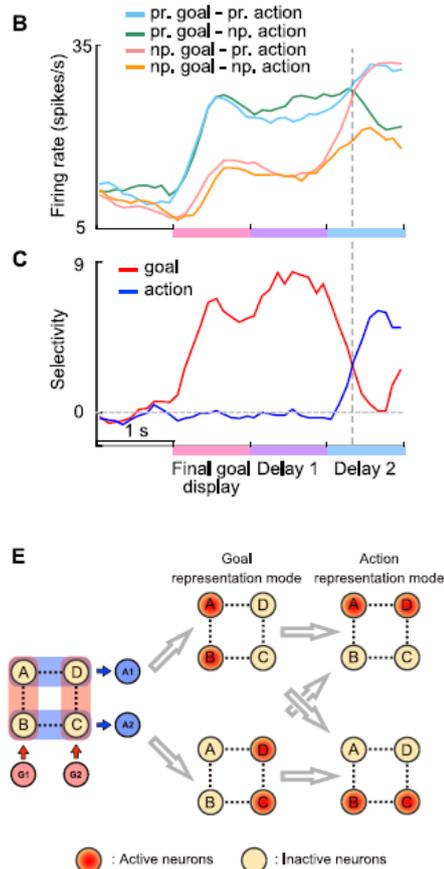


図 2-2 ゴール表示とその後の動作準備期間におけるニューロンの活動とそのモデル

³⁵ Katori Y, et al, PLoS Comput Biol, 7, e1002266, 2011 (参考文献(24))

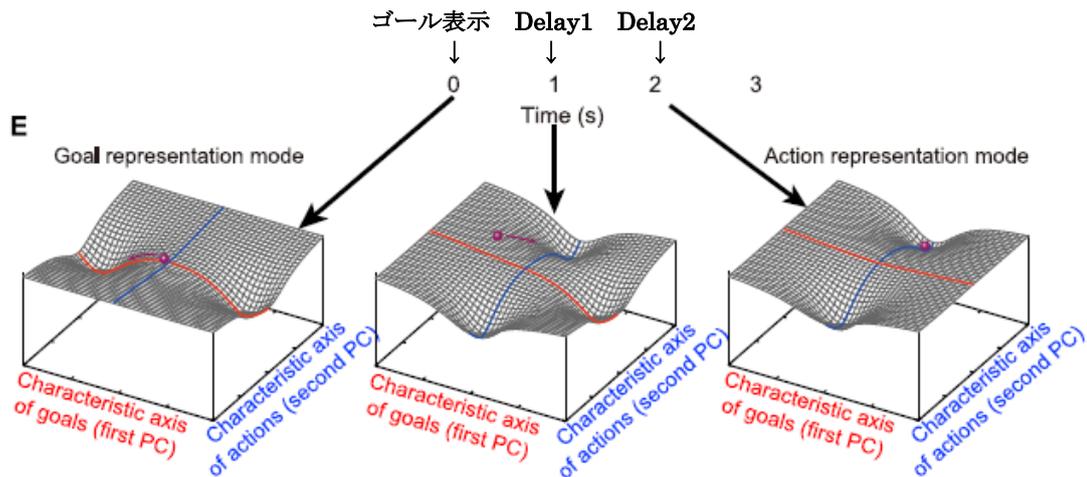


図 2-3 ゴール表示から動作へ移るときのニューロンネットワークのカオスアトラクタの変化

2. 1. 3 細胞内、細胞集団システムの複雑数理モデリング手法の研究開発

(1) 動的ネットワークバイオマーカーの発見

① 動的バイオネットワークマーカーの発見

本プロジェクト後、遺伝子ネットワークのサブネットワークと病気の兆候との関係を数理工学的に研究し、動的バイオネットワークマーカーにより病気の兆候を発見できることを示した。

慢性の病気が進行すると、ある時点で急に悪化するのが普通である。このような現象は、環境問題や気候変動、経済、世界の金融等で存在する。病気の進行について、健康状態、兆候状態、病気状態の3つの状態に分けた場合、兆候状態、すなわち病気の兆候が検出できれば非常に早く治療を開始することができ、容易に健康状態へと戻ることができ、病気治療が画期的に改善される。癌、肝臓病等の病気にはバイオマーカーが知られており、健康状態と病気の状態の違いはバイオマーカーの数値により知ることができる。しかし、病気の兆候については、バイオマーカーでは健康状態との差が小さすぎて、検出できない。

この研究では、遺伝子ネットワークや蛋白質ネットワーク等の状態がこれらの3つの状態を決めており、ネットワークの状態を知れば病気の状態を知ることができると考えた。通常の静的なバイオマーカーとは異なる動的ネットワークマーカー（以後、DNBと記す）による病気の状態の識別を行った³⁶。概念図を図2-4に示す³⁷。図2-4 b、c、dはそれぞれ健康状態、兆候状態、病気状態を表す。健康状態 a では病気状態へは移行しにくい、兆候

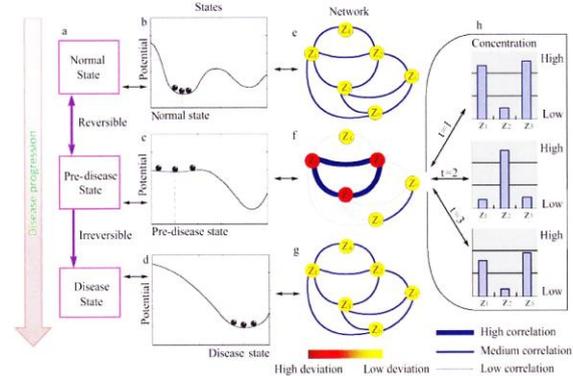


図 2-4 動的ネットワークマーカーの原理

b, c, d は健康状態、兆候状態、病気状態の状態遷移。
e, f, g はネットワークの遷移。兆候状態ではサブネットワークだけが変化する。

³⁶ Liu R, et al, Sci Rep, 2, 813, 2012 (参考文献(25))

³⁷ Chen LN, et al, Sci Rep, 2, 342, 2012 (参考文献(26))

状態 b ではわずかの刺激で容易に病気状態へ移行する。病気状態 c では健康状態へ戻すことが非常に困難であることを示している。図 e, f, g は遺伝子ネットワーク、蛋白質ネットワークを模式的に表している。このネットワークにおいて、兆候状態で次の 3 条件を満たすグループ (DNB) を定義する。①グループ内の要素同志の相関係数が増加し、②他のグループとの相関係数が著しく減少する。③グループ内の標準偏差が増加する。図 2-4 h のように、このグループ内の要素 Z_1, Z_2, Z_3 が兆候状態で激しく変化することを示している。

実際、マウスに毒ガスのホスゲンを投与し肺に損傷を起こさせる実験では投与の時間とともに DNB の遺伝子群が投与から 8 時間後に 3 条件から導出された指数が大きくなり、その他の時間では変化が無いことが分かった (図 2-5 の i, j, k, l)。

現在、遺伝子情報が容易に得られるようになり、複雑な遺伝子のネットワークを解析する研究が進んでいる。本研究は、遺伝子ネットワーク等の解析結果から病気の治療へ結びつける具体的なやり方を示しており、成功すれば病気治療に大きく寄与すると思われる。

さらに、このアイデアを改良した。ネットワークのエントロピーを定義し、兆候状態でエントロピーが低下する遺伝子サブネットワークを観測することにより、病気の兆候を捉えることができる³⁸。

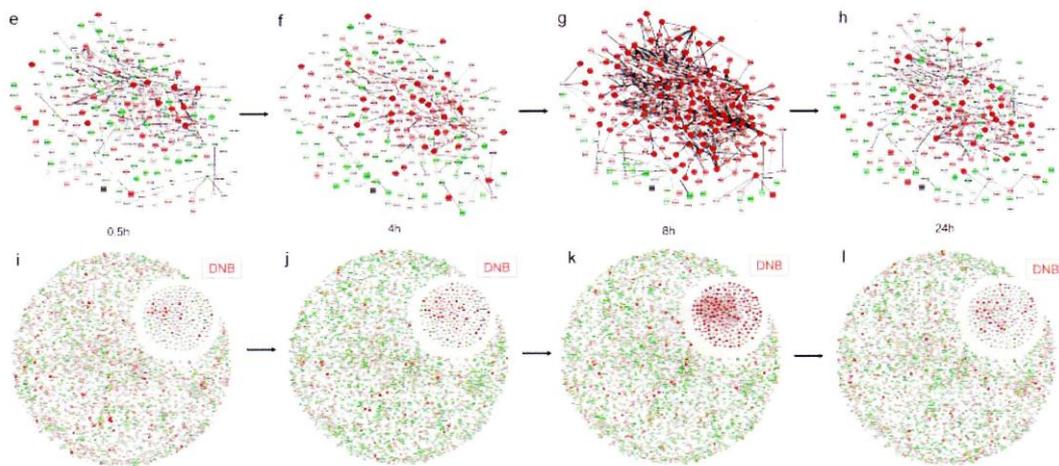


図 2-5 DNB が兆候状態で大きくなる様子。e, f, g, h はマウスの肝癌の例。i, j, k, l は同じく肺損傷の例。いずれも DNB グループが大きくなっていることが分かる。

(2) 前立腺癌の数理モデルによる治療への展開

①前立腺癌の数理モデルによる治療への展開

前立腺癌の間歇療法の数値モデル研究は FIRST でも継続された。モデルの改善、患者データによる検証等の研究をカナダのバンクーバー一般病院の前立腺癌センターと共同で行った。その結果、実際の治療状態の観測から、従来のモデルには、二つの問題があることが分かった。すなわち、アンドロゲン依存癌細胞 AD と非依存癌細胞 AI が可逆的に変化し、投薬時の PSA 値の減少係数は 1 つでモデル化した。実際には非可逆的に AD から AI へ変化する状態があること、投薬開始時の PSA 値には急速な減少とゆっくりした減少の

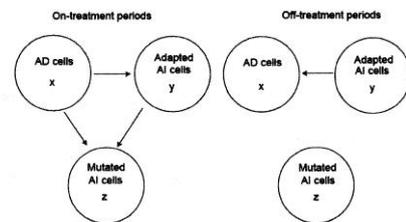


図 2-6 左図は投薬中の変化を示す。AD 癌細胞 (x) が変化し可逆的 AI 癌細胞 (y)、非可逆的 AI 癌細胞 (z) に変化する。右図は投薬休止期の変化を示す。可逆的 AI 癌細胞 (y) のみが AD 癌細胞 (x) に変化する。

³⁸ Liu R, et al, Sci Rep, 2, 813, 2012 (参考文献(27))

二つが存在することが分かった。改良したモデル³⁹では(図 2-6)、AD から非可逆的に変化した AI を追加し、投薬中は AD (x) から可逆的 AI (y) と非可逆的 AI (z) へと変化し、同時に可逆的 AI (y) から非可逆的 AI (z) へと変化し、投薬休止期は可逆的 AI (y) のみが AD (x) へと変化するとした。このモデルでは実際の患者の 3 タイプ、①間歇療法によって再発しない場合、②間歇療法によって再発を遅らせる場合、③間歇療法が全く効果がない場合のすべてに対して、パラメータの調節によって実際の経過に一致する計算結果を得ることができた。また、計算による予測と実際の経過についても良い一致が得られた(図 2-7)。すなわち、患者の経過データから①②③を予測することができ、適切な治療計画を立てることができる。

さらに、この数理モデルを基に、癌細胞の成長率を最小にできる最適な投薬の On、Off 期間の比率を求めたり⁴⁰、数理モデルとのフィッティングを得るために患者のデータを最小にする研究も行った。この研究により早めに数理モデルを構築でき、最適な治療指針がより早く得ることができ。それらの研究の結果、臨床試験へ進める準備が整ったと言える段階まで進展した。

(3) 感染症流行に関する数理モデリングの進展

本プロジェクト以後、感染症の流行に関する数理モデル研究は継続しており、様々な観点からの研究が進展している。代表的な研究をいくつか紹介する。

①感染症流行の情報を得た人が、流行地を避けて移動する場合(安全移動行動)と流行地を移動する場合(危険移動行動)について数理モデルから解析し、個人としては安全な安全移動行動が全体としてはむしろ流行範囲を拡大させる可能性が大きいことが分かった⁴¹。

②感染症に対してワクチンの総量が限られている場合それをいかに配分するかは重要な問題である。感染率や死亡率の異なる年齢層を考慮した数理モデルにおいて、総死亡者や総感染者数などの評価関数を最小化する最適な動的ワクチン配分問題を解析した⁴²。その結果、流行初期に感染力の高い未成年に対してワクチンを優先的に配分し、その後重篤化しやすい集団に配分して死亡率を抑制する方法が効果的なことが分かった。

③その他

密接な関係を持ち排他的な複数グループがネットワークを作る場合、そのネットワーク内での主張の拡散と複数の主張の競合が数理モデル的に研究されている。感染症の流行にも適用できるところがあり、複数のグループから成る社会をモデルに二つの流行の相互作用を数理モデルで解析した⁴³。

感染症の流行に対して、社会はそれを避けるように変化し、感染の確率も構成する人々のタイプで変化する(適応型ネットワーク)。このような変化を取り入れたモデルを解析している。その結果、適当なパラメータにより、病気のある地域と無い地域が導出できること(風土病で留まる場合)や、人々が流行の情報により行動することによって、流行な規

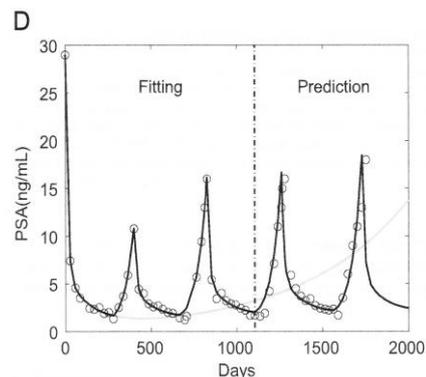


図 2-7 2.5 周期のデータ (Fitting 領域のドット) を使ってパラメータの設定を行い、その後の期間を数理モデルから予測した (実線)。Prediction 期間におけるデータ (ドット) とモデルから得られた予測 (実線) はよく一致している。

³⁹ Hirata Y, et al, Theor Biol, 264, 517-527, 2010 (参考文献(28))

⁴⁰ Hirata Y, et al, Chaos, 20, 45125, 2010 (参考文献(29))

⁴¹ Wang B, et al, Sci Rep, 2, 887, 2012 (参考文献(30))

⁴² 山本浩, 他 生産研究, 64 巻 3 号 p313(2012) (参考文献(31))

⁴³ Wang B, et al, J Theor Biol, 304, 121-130, 2012 (参考文献(32))

模が抑制できること等が分かった⁴⁴。

感染症の季節性流行について数理モデルによる解析を行った。数理モデルでは季節性を強制関数で表現し、サイン関数が使われてきた。ここでは一般の季節性を表現するために、区間定数強制関数を使った。その結果、一時的な感染率や期間の変動によって発生パターンが異なることが分かった⁴⁵。

2.2 プロジェクトメンバーの活動状況

2.2.1 研究員の職位

本プロジェクト参加時から現在までに職位を得た者、職位がアップした研究員の人数は以下のとおりである。第1グループでは10人中6人、第2グループでは16人中8人、第3グループでは11人中6人であった。

2.2.2 競争的研究資金の獲得

競争的資金の獲得状況についてまとめた。

2003年から現在まで、本研究プロジェクトに参加した研究者（共同研究者、委託研究者を除く）の競争的資金の獲得は15人40件であった。1000万円以上の資金を獲得した研究を以下の2-1表にまとめた。また、共同研究者の中で、鈴木秀幸東京大学准教授は以下のようにJSTを代表する競争的研究資金である さきがけ とCRESTを獲得した。

JST さきがけ「知の創生と情報社会」→平成21年度の採択課題

研究課題：インフルエンザ感染伝播のデータ同化モデルによる解析・予測技術

研究概要：新型インフルエンザのパンデミック発生回避や被害軽減のための方策を検討する際に、データ同化技術を導入して現実のデータと整合性のとれたシミュレーションを実現する基盤技術を開発する。

JST・CREST「分散協調型エネルギー管理システム構築のための理論及び基盤技術の創出と融合展開」→平成24年度採択課題

研究課題：再生可能エネルギーの大量導入を考慮した電力システムの複雑ネットワーク動力学モデル構築とその最適化理論の創成

研究概要：定性的・定量的数理モデルの橋渡しが可能な電力システムの複雑ネットワーク動力学モデルを構成して、最適化の実現を目指す。

⁴⁴ Wang B, et al, J Phys A-Math Theor, 44, 35101, 2011 (参考文献(33))

⁴⁵ Tanaka G, et al, J Theor Biol, 317, 87-95, 2013 (参考文献(34))

表 2-1 競争的資金獲得（1000 万円以上）リスト

競争的研究資金	名称	研究代表者	研究年度													
			2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ERATO	合原複雑数理モデル	合原一幸														
1 FIRST	合原最先端数理モデルプロジェクト	合原一幸														
2	JST さきがけ『生命現象の革新モデルと展開』(研究総括 重定南奈子)	増田直紀														
3	JST さきがけ『脳情報の解読と制御』(研究総括 川人光男)	末谷大道														
4	JST さきがけ『脳情報の解読と制御』(研究総括 川人光男)	河野 崇														
5	科研費 特定領域研究	合原一幸														
6	科研費 基盤研究(A)	合原一幸														
7	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	増田 直紀														
8	科研費 若手研究(A)	河野 崇														
9	科研費 基盤研究(B)	堀尾 喜彦														
10	科研費 特定領域研究	合原一幸														
11	科研費 基盤研究(B)	堀尾 喜彦														
12	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	末谷 大道														
13	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	川崎 真弘														
14	科研費 基盤研究(A)	河野 崇														
15	科研費 若手研究(A)	増田 直紀														

表 2-2 研究概要

	競争的研究資金	名称	研究代表者	研究概要
1	FIRST (最先端研究開発支援プログラム)	合原最先端数理モデルプロジェクト 「複雑系数理モデル学の基礎理論構築とその分野横断的科学技术応用」	合原一幸	世の中の様々な現象に学びそれを社会に活かす数学である「数理工学」の観点から、様々な複雑な科学技術の問題を解くために最先端複雑系制御理論、複雑ネットワーク理論、非線形時系列解析理論などを基に最先端数理モデル学の基礎研究を進めると同時に、この理論研究で得られた結果を、各分野における応用研究へ活用してゆく。
2	JST さきがけ『生命現象の革新モデルと展開』(研究総括 重定南奈子)	グループ構造をもつネットワーク上の感染症伝播モデル	増田直紀	感染症は人間が構成する複雑なネットワークを介して広がる。感染現象は近年盛んに研究されているが、家庭や学級のように密なグループ同士が比較的緩くつながったネットワークについては、解析手法がほとんどない。本研究では、グループ構造を持つネットワーク上の感染症伝播について、解析手法を確立する。研究成果は、病院内・単一地域・全世界など各空間スケールにおける公衆衛生政策の立案や評価などに応用されることが期待できる。

3	JST さきがけ『脳情報の解読と制御』(研究総括 川人光男)	非線形多様体学習による脳情報表現とそのBMI技術への応用	末谷 大道	EEGやfMRI、NIRSなど、様々な脳イメージング手法で測定される脳活動をどのような形式で情報として表現するかという問題は、優れたBMI技術を開発する上で重要な鍵となる。本研究では脳内ダイナミクスの非線形性、特に状態空間におけるアトラクタやサドルなどの非線形構造に着目し、時間遅延座標系による多変量時系列データの幾何学化とカーネル法を軸とする非線形多様体学習に基づいた新たな脳情報表現法の構築を目指す。
4	JST さきがけ『脳情報の解読と制御』(研究総括 川人光男)	機能的シリコン神経ネットワークの構築	河野 崇	神経細胞の電気生理学的機能をまねた電子回路(シリコンニューロン)を組み合わせてシリコン神経ネットワークを構築し、リアルタイムで神経ネットワークの機能を模倣するシステムを実現する。数学的手法を積極的に用いることにより、より低消費電力・コンパクトな回路を可能とし、複雑で自律的なアクチュエータ・ロボット制御やBMIデバイスの高機能化、小型低消費電力化、ロボストで自律的な情報処理システムの実現を目指す。
5	科研費 特定領域研究	異種情報の時空間コーディングと統合的処理に関する非線形システム論的研究	合原一幸	視聴覚情報の統合は、同一源か否かを示す2値パラメータを含むベイズ推定を使って説明できることを示した。また、神経スパイク列データの解析手法を提案するとともに、脳内の複数部位・領域間での方向性の結合を示す手法を開発した。
6	科研費 基盤研究(A)	シナプス前制御に基づく神経情報処理の数理モデル化とその工学応用	合原一幸	最近発見された「シナプス前制御」に着目し、その生理学的・解剖学的知見を基に数理モデル化を行ない、シナプス前制御に基づく神経情報処理機構を解明する。
7	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	移動運動と学習記憶の確率モデルによる数理解析	増田 直紀	刺激と刺激の間隔が長い方が、短いときよりもむしろ長期記憶形成が促進されることの数理解析、1つの神経集団からもう1つの集団へと記憶が転移するときのシナプス可塑性を、小脳内の記憶転移と扁桃体内の記憶転移を数理モデル化することにより解明する。および、線虫の行動解析と数理モデリングを行う。
8	科研費 若手研究(A)	シリコン拡張CPGによるMEMSデバイスの制御	河野 崇	神経細胞及びシナプスの電気生理学的性質を模倣した電子回路であるシリコンニューロン及びシリコンシナプス回路、さらにそれらを相互接続したシリコンCPGを設計し、数理的手法を用いて従来に比べ大幅に単純な回路で神経の複雑なダイナミクスを実現することに成功した。
9	科研費 基盤研究(B)	物理カオス結合系による実数コンピューティングシステムの研究	堀尾 喜彦	脳の意識・無意識過程の相互作用による情報処理様式にヒントを得た高次元カオス結合系による情報処理システムを提案し、これを実数(すなわち連続値)演算が可能なアナログ回路を活用して実装した。
10	科研費 特定領域研究	モデル脳におけるコーディングとエルゴード性に関する数理解析的研究	合原一幸	脳の情報処理機構を研究するためには、単一ニューロンの試行平均とニューロン群の単一入力に対する応答の集団平均とがどのような条件の下で等価になるかを考える、生理学的エルゴード性問題が重要な研究課題となる。本研究では、時空間スパイクコーディングおよびスパイク統計のエルゴード性について数理モデルを用いた解析を行った。
11	科研費 基盤研究(B)	大規模物理カオス結合系による実数コンピューティングの構成論的研究と応用	堀尾 喜彦	大規模なカオス結合系を物理的に実現するため、アナログ集積回路を核としたカオスニューロコンピュータを構築した。その結果、特に組み合わせ最適化問題などにおいては、提案した計算システムが非常に有効であることが明らかになった。
12	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	先行同期の獲得がもたらす未来の認識:生命の持つ主体性への力学系アプローチ	末谷 大道	公開データなし
13	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	脳リズムによる、人-人、人-ロボット対話時の「適切な間(ま)」の評価	川崎 真弘	ロボットに思いやりを感じさせるコミュニケーション力を求めるために、本研究では、人間同士の対話における「適切な間(ま)」の原理的な理解と、それを参考にしたロボットの対話リズム構築、を目的とした。特に脳波を用いた同期現象に注目して、人と人、人とロボットの対話リズム、その2被験者より同時に得られた脳波リズムの関係性を明らかにすることを旨とし、交互にアルファベットを発声し合う交互発話課題を行った。
14	科研費 基盤研究(A)	デジタル演算回路による大規模シリコン神経ネットワーク	河野 崇	公開データなし
15	科研費 若手研究(A)	間欠的な相互作用に基づく社会ダイナミクスの数理モデリング	増田 直紀	公開データなし

第 3 章 プロジェクトの成果の波及と展望

3.1 科学技術への波及と展望

3.1.1 脳科学への貢献

総括は元々ニューロンを含めた脳の数理研究において日本の先頭を走っていた研究者であった。本プロジェクトとその後の成果においても、連想記憶や脳の高次機能のメカニズム解明等に成果を挙げた。

脳科学は世界的に注目されており、EU ではヒューマンブレインプロジェクトが始まり、10 年間で 1500 億を投資する。米国でもブレインイニシアチブを来年から 10 年で 2000 億の規模で始めるなど、各国で研究所が設立されている。その中であって、数理科学による研究も重要な研究アプローチの一つである。日本でも理化学研究所に脳科学センターが作られなど脳への研究が進んでいる。総括は数理工学の研究者として初めて、脳科学の日本における研究の戦略を討議する文科省の脳科学委員会メンバーとなった。本プロジェクトと FIRST の成果も選ばれた理由の一つであろう。

3.1.2 医療分野への展開

(1) 遺伝子診断への波及効果

人の遺伝子解読は非常に進歩しており、個人の全遺伝子解読も既に可能な状態である。さらに、各遺伝子が細胞の中で他の遺伝子と連携しながら様々な機能を実現していることが分かっており、このような連携の網すなわち、遺伝子ネットワークの研究が行われ、病気との関係が徐々に解明されつつある。このような研究の流れの中で総括等が遺伝子ネットワークの数理モデル研究から病気の兆候を検知できるサブネットワーク群、すなわち動的バイオマーカーを発見した。遺伝子の研究者にとって、思いもかけないアプローチであったため、驚きをもって迎えられた。今後、遺伝子の研究者と数理科学者による共同研究によってこのようなアプローチが増えれば、その成果も拡大すると予想される。

(2) 治療への展開

前立腺癌の数理モデルによる間歇療法は患者のデータにより、その有効性が明らかになった。その結果、現在、カナダと米国の医療機関と協同での展開を計画している。

3.1.3 細胞システム研究への貢献

本プロジェクトで細胞のシステムについて、遺伝子ネットワーク以外にネットワークのスイッチ現象、振動するネットワーク、ネットワークの同期現象等様々な観点から研究した。その最先端の研究結果をまとめ、本プロジェクト後に、「Modeling Biomolecular Networks in Cells: Structures and Dynamics」(著) L. Chen, R. Wang, C. Li, and K. Aihara, Springer, London 2010」として出版した。この本は細胞システムの数理研究の先端的、啓蒙的な書物として日本のこの分野を活性化させる可能性がある。

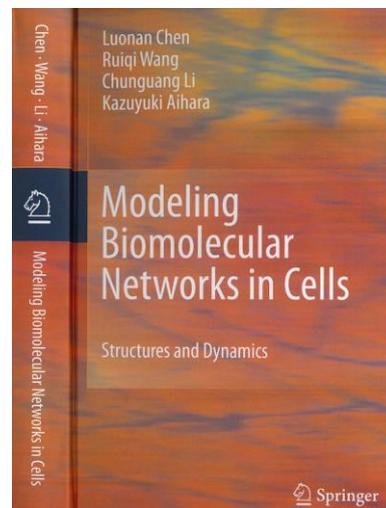


図 3-1 細胞システム内の数理モデル研究を対象に出版された書籍。
発行年：2010 年
著者：Luonan Chen, Ruiqi Wang, Chunguang Li, and Kazuyuki Aihara
出版社：Springer

3.1.4 超ロバスト制御

カオスの分岐現象は従来から広く研究され、本プロジェクトにおいても基礎研究が行われた。システムの完全数理モデルが作られれば、分岐解析が可能になり分岐点を避ける制御を行うことによりロバストが制御が可能である。しかし、完全な数理モデルを作ることには実際には困難である。FIRSTにおいて、対象とするシステム（数理モデル）に動的な不確かさがあっても分岐が起こる領域を推定できる手法を提案した⁴⁶。現代は生産システム、交通システム等、様々の自動制御システムで成り立っており、それを安定的に制御することは非常に重要である。これら自動制御システムの安定制御について、この手法や研究成果は重要な提案になっている。

3.1.5 数理科学の将来展望

本プロジェクトは数理科学に基礎を置き、対象の数理モデルを構築し、解析するという方法が大きな特徴である。本プロジェクトは個々の成果の重要性以外に、数理モデルによる研究が現代の複雑な問題解決に有効であることを示した点にも意義がある。すなわち、物理等でしか利用されてこられなかった数理モデルによる研究が、他の科学、社会的な問題にも適用でき、有用な情報をもたらすことを一部であるが示すことができた。

しかし、数理の研究者だけでは、適切なモデル構築と検証が難しいのがこの研究の特徴である。実際の目に見える成果を挙げたことにより数理科学的アプローチが有効であることを示した。本プロジェクトから多くの若手研究者が育ったこともあり、今後、将来の数理科学全体の発展に貢献するプロジェクトであった。

3.2 社会経済への波及と展望

本プロジェクトでは実用的な研究が幾つか行われている。それらについて社会経済への波及と展望を記述した。

3.2.1 医療分野への波及と展望

(1) 診断分野への波及と展望

現在の遺伝子解読は非常に進歩しており、個人で自分の遺伝子をすべて知ることができる。読み取った遺伝子から特定の癌になる確率を求めることができる時代であり、その進歩は著しい。動的バイオマーカーは従来の静的なバイオマーカーと大きく異なり、遺伝子や蛋白質ネットワークにおけるサブネットワークの変化を観測することにより、病気の兆候を検出する全く新しい手法であり、数理科学だからこそその発想と言えるだろう。この手法は遺伝子解読の進歩が著しい現代にあって実現は夢物語ではない。この手法が有効であることが実証され、実際の病気治療に適用できれば多くの患者が救われることになる。本研究での検証はその原理を確認するレベルのものであり、実用化にはさらなる検討が必要である。今後、数理科学者だけでこの手法を推進するには限界があり、医療、遺伝子、数理の専門家が緊密に協力する体制が必要であろう。

(2) 前立腺癌の治療

現在、前立腺癌の間歇治療の数理モデルは、患者データでの検証も行われ、実用に耐えられるまでに進化している。共同研究を行ったカナダの医療機関⁴⁷を始め、米国の医療機関が興味を示している。今後、臨床試験に進むかどうかは不明であるが、進め方が検討されている。前立腺癌は、米国では男性癌の中で最も高い発生率であり、日本でも近年急増傾向にあり、2020年には肺癌に次ぐ第2位になると予測されている。本研究による治療が成功すればその波及効果は大きい。また、成功すれば、他の癌治療や他の疾病への数理モデル適用が加速される可能性がある。

⁴⁶ Inoue M. et al., Int. J. Bifurcation Chaos, 23, 1350157 (2013) (参考文献 (35))

⁴⁷ Vancouver Prostate Center, Vancouver General Hospital

3.2.2 行政施策への支援

(1) 感染症流行を防ぐ

感染症流行を防ぐ研究はこれまでに世界各国で行われている。本プロジェクトでも様々な観点から研究が行われた。検証の機会が少ないため十分な検証ができないことが課題である。しかし、実際の感染症流行を迎えた時、何の指針がないまま対策を講じるより、数理モデルによる指針があれば対策を取ることができ、その結果を数理モデルの改善に活かすことができ、次の流行へのより良い備えとすることができる。そういった意味で本研究は社会への影響が大きい。

3.2.3 電子工業分野への波及と展望

(1) β -AD 変換器の実用化

最も実用に近いのが β -AD 変換器である。AD 変換器はデジタル技術とセンサー等のアナログ信号を繋ぐキーデバイスである。現在、アナログ計測を行う機器には必ず AD 変換器によりデジタル化して、そのデータをコンピュータに取り込んでいる。

既に企業による実用化検討が始まっている。これが実現すれば、2012 年の世界のアナログ IC 市場約 4 兆円⁴⁸、その中で、AD/DA 変換器は約 2,300 億円（約 6%）を占め、その半分が AD 変換器とすれば約 1200 億円の市場がある。実用化されれば経済的に大きな波及効果が期待できる。

3.2.4 その他の応用研究

FIRST には社会への波及効果が期待できるが未だ研究段階のテーマがある。今後、これらの電力等巨大ネットワークの安定化、余震の予測、交通渋滞の解消、金融のモデリング等の研究が成功すれば具体的に社会に良い影響をもたらすであろう。

⁴⁸ WSTS (WORLD SEMICONDUCTOR TRADE STATISTICS : 世界半導体市場統計)

【参考文献】

- (1) Horio Y, Aihara K, "Analog computation through high-dimensional physical chaotic neuro-dynamics", *Physica D*, 237, 1215-1225, 2008
- (2) Sekikawa M, Kohno T, Aihara K, "An integrated circuit design of a silicon neuron and its measurement results", *Artificial Life and Robotics*, 12, 116-119, 2008
- (3) Kohno T, Aihara K, "A MOSFET-based model of a class 2 nerve membrane", *IEEE Trans Neural Netw*, 16, 754-773, 2005
- (4) Takemoto T, Kohno T, Aihara K, "MOSFET implementation of class I* neurons coupled by gap junctions", *Artificial Life and Robotics*, 10, 1-5, 2006
- (5) Tanaka H, Morie T, Aihara K, "A CMOS circuit for STDP with a symmetric time window", *International Congress Series*, 1301, 152-155, 2007
- (6) He GG, Chen LN, Aihara K, "Associative memory with a controlled chaotic neural network", *Neurocomputing*, 71, 2794-2805, 2008
- (7) I.Daubechies, et. al. "Beta expansions: a new approach to digitally corrected A/D conversion." *IEEE International Symposium on Circuits and Systems, 2002. (ISCAS 2002)*, vol.2, pp.784-787, May 2002.
- (8) 特願 2009-524464 (特許 5076248)、特願 2010-526680 (特許 4900858)
- (9) 研究終了報告書：5.2.9 前頭前野における情報コーディングとダイナミクスに関する研究
- (10) Sakamoto K, Mushiake H, Saito N, Aihara K, Yano M, Tanji J, "Discharge synchrony during the transition of behavioral goal representations encoded by discharge rates of prefrontal neurons", *Cereb Cortex*, 18, 2036-2045, 2008
- (11) Suetani H, Iba Y, Aihara K, "Detecting generalized synchronization between chaotic signals: a kernel-based approach", *J Phys A-Math Gen*, 39, 10723-10742, 2006
- (12) Hirata Y, Horai S, Aihara K, "Reproduction of distance matrices and original time series from recurrence plots and their applications", *Eur Phys J-Spec Top*, 164, 13-22, 2008
- (13) Chen LN, Wang RQ, "Designing gene regulatory networks with specified functions", *IEEE Trans Circuits Syst I-Regul Pap*, 53, 2444-
- (14) Wang RQ, Chen LN, Aihara K, "Construction of genetic oscillators with interlocked feedback networks", *J Theor Biol*, 242, 454-463, 2006
- (15) Li CG, Chen LN, Aihara K, "A systems biology perspective on signal processing in genetic network motifs", *IEEE Signal Process Mag*, 24, 136-+, 2007
- (16) Ideta AM, Tanaka G, Takeuchi T, Aihara K, "A Mathematical Model of Intermittent Androgen Suppression for Prostate Cancer", *J Nonlinear Sci*, 18, 593-614, 2008
- (17) Hirata Y, Bruchoysky N, Aihara K, "Development of a mathematical model that predicts the outcome of hormone therapy for prostate cancer", *J Theor Biol*, 264, 517-527, 2010
- (18) Ohtsuka K, Konno N, Masuda N, Aihara K, "Phase diagrams and correlation inequalities of a three-state stochastic epidemic model on the square lattice", *Int J Bifurcation Chaos*, 16, 3687-3693, 2006
- (19) Masuda N, Konno N, Aihara K, "Transmission of severe acute respiratory syndrome in dynamical small-world networks", *Phys Rev E*, 69, 31917, 2004
- (20) <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/topics/2006/060111.pdf>
- (21) Kohda T, Horio Y, Takahashi Y, Aihara K, "Beta Encoders: Symbolic Dynamics and Electronic Implementation", *Int J Bifurcation Chaos*, 22, 1230031, 2012、あるいは特願 2012-509298 (特許 5252668)
- (22) San H, Kato T, Maruyama T, Aihara K, Hotta M. "Non-binary Pipeline Analog-to-Digital Converter Based on beta-Expansion", *IEICE Trans Fundam Electron Commun Comput Sci*, E96A, 415-421, 2013
- (23) Suzuki R, Maruyama T, San H, Aihara K, Hotta M, "Robust Cyclic ADC Architecture Based on beta-Expansion", *IEICE Trans Electron*, E96C, 553-559, 2013
- (24) Katori Y, Sakamoto K, Saito N, Tanji J, Mushiake H, Aihara K, "Representational Switching by Dynamical Reorganization of Attractor Structure in a Network Model of the Prefrontal Cortex", *PLoS Comput Biol*, 7, e1002266, 2011

- (25) Liu R, Li MY, Liu ZP, Wu JR, Chen LN, Aihara K, "Identifying critical transitions and their leading biomolecular networks in complex diseases", *Sci Rep*, 2, 813, 2012
- (26) Chen LN, Liu R, Liu ZP, Li MY, Aihara K, "Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers", *Sci Rep*, 2, 342, 2012
- (27) Liu R, Li MY, Liu ZP, Wu JR, Chen LN, Aihara K, "Identifying critical transitions and their leading biomolecular networks in complex diseases". *Sci Rep*, 2, 813, 2012
- (28) Hirata Y, Bruchoysky N, Aihara K, "Development of a mathematical model that predicts the outcome of hormone therapy for prostate cancer", *Theor Biol*, 264, 517-527, 2010
- (29) Hirata Y, di Bernardo M, Bruchoovsky N, Aihara K, "Hybrid optimal scheduling for intermittent androgen suppression of prostate cancer", *Chaos*, 20, 45125, 2010
- (30) Wang B, Cao L, Suzuki H, Aihara K, "Epidemic spread in adaptive networks with multitype agents", *J Phys A-Math Theor*, 44, 35101, 2011
- (31) 山本浩、田中剛平、合原一幸 「インフルエンザ流行のモデルにおける動的ワクチンの配分の最適制御問題」、*生産研究*、64 卷 3 号 p313(2012)
- (32) Wang B, Cao L, Suzuki H, Aihara K, "Safety-Information-Driven Human Mobility Patterns with Metapopulation Epidemic Dynamics", *Sci Rep*, 2, 887, 2012
- (33) Wang B, Cao L, Suzuki H, Aihara K, "Impacts of clustering on interacting epidemics", *J Theor Biol*, 304, 121-130, 2012
- (34) Tanaka G, Aihara K, "Effects of seasonal variation patterns on recurrent outbreaks in epidemic models". *J Theor Biol*, 317, 87-95, 2013
- (35) Masaki Inoue, Jun-ichi Imura, Kenji Kashima, and Kazuyuki Aihara, "Robust Bifurcation Analysis of Systems with Dynamic Uncertainties." *Int. J. Bifurcation Chaos*, 23, 1350157 (2013)