

複雑臓器制御系の数理的包括理解と 超早期精密医療への挑戦

合原一幸
Kazuyuki Aihara

東京大学 特別教授／名誉教授
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 副機構長
理化学研究所 AIPセンター 特別顧問
JST未来社会創造事業 テーママネージャー

aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp

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

WS
ウェッジ
選書



驚きの
暮らしを変え
る
数理工学

合原一幸 編著
(東京大学教授)

問題解決に即アプローチ——
使える学問・数理工学!

がんの
投薬スケジュール

インフルエンザの
防御対策

余震をすぐ予測

巻頭言 小谷元子 (東北大学教授)

WS
ウェッジ
選書

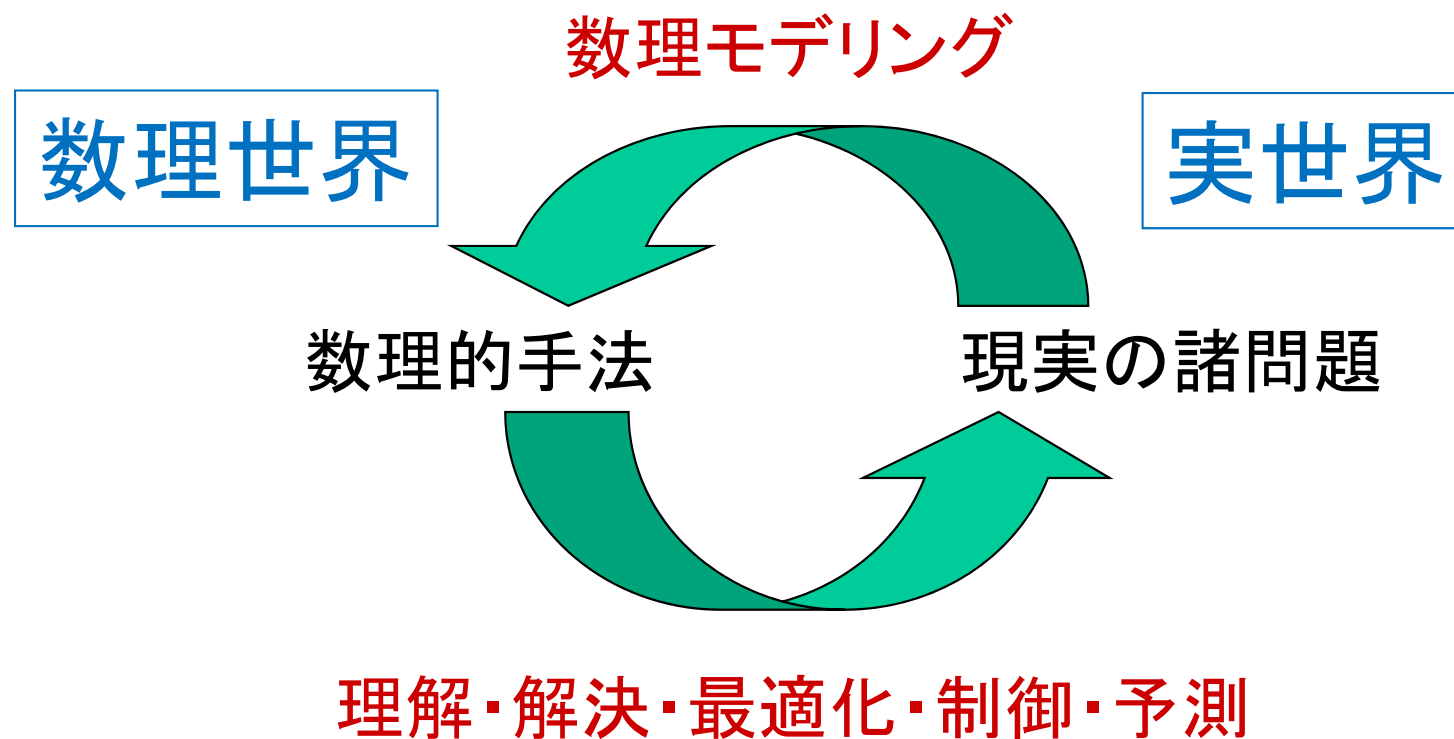
暮らしを変える
驚きの
数理工学

合原一幸 編著

ウェッジ

ウェッジ

実現象の数理モデリングと数理解析 (数理工学の方法論)



数理工学で実世界の複雑系に挑む！

背景

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

本研究課題

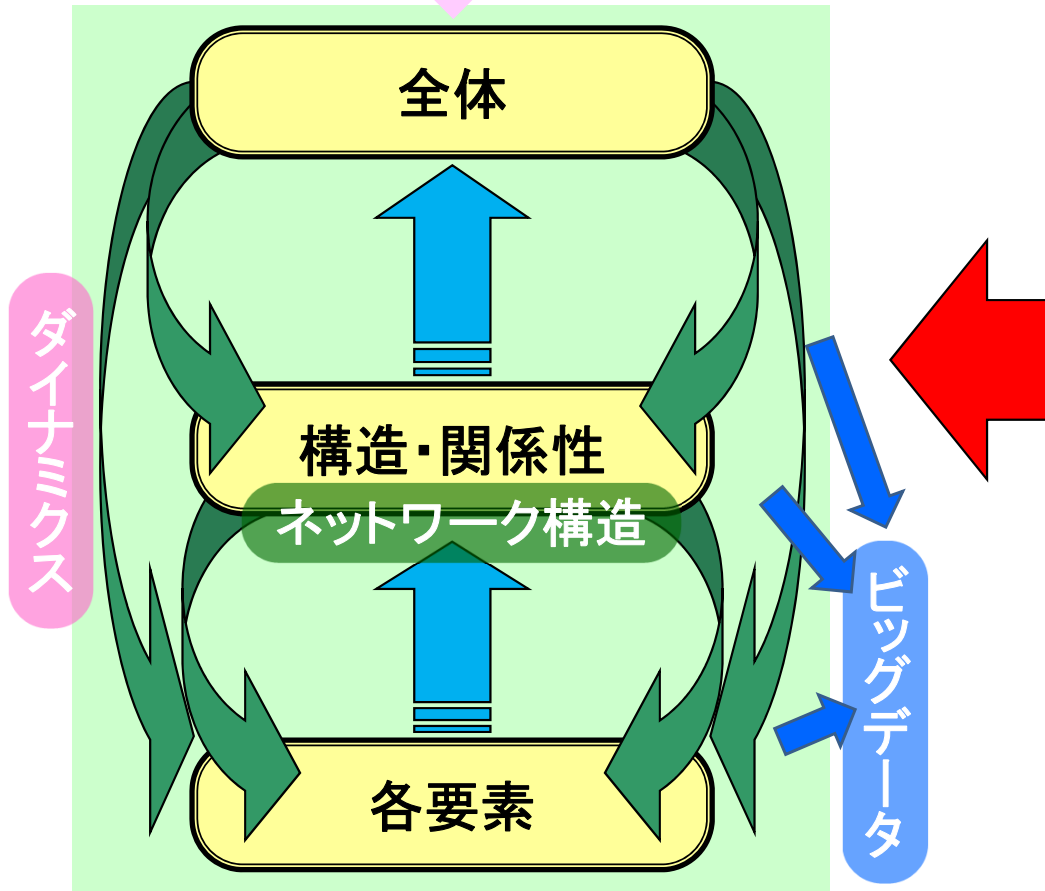
数理工学、カオス工学に立脚した最先端数理モデリングと数理解析を駆使して, 様々な複雑系問題解決のために, 複雑系数理モデル学の基礎理論と分野横断的科学技术への実学応用の基盤を作る

出口

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

解決すべき
各複雑系応用課題

数理モデリング



理論的プラットフォーム

ダイナミクス

複雑系制御理論
(力学系理論と
制御理論の融合)

制御

最適化

複雑
ネットワーク
理論

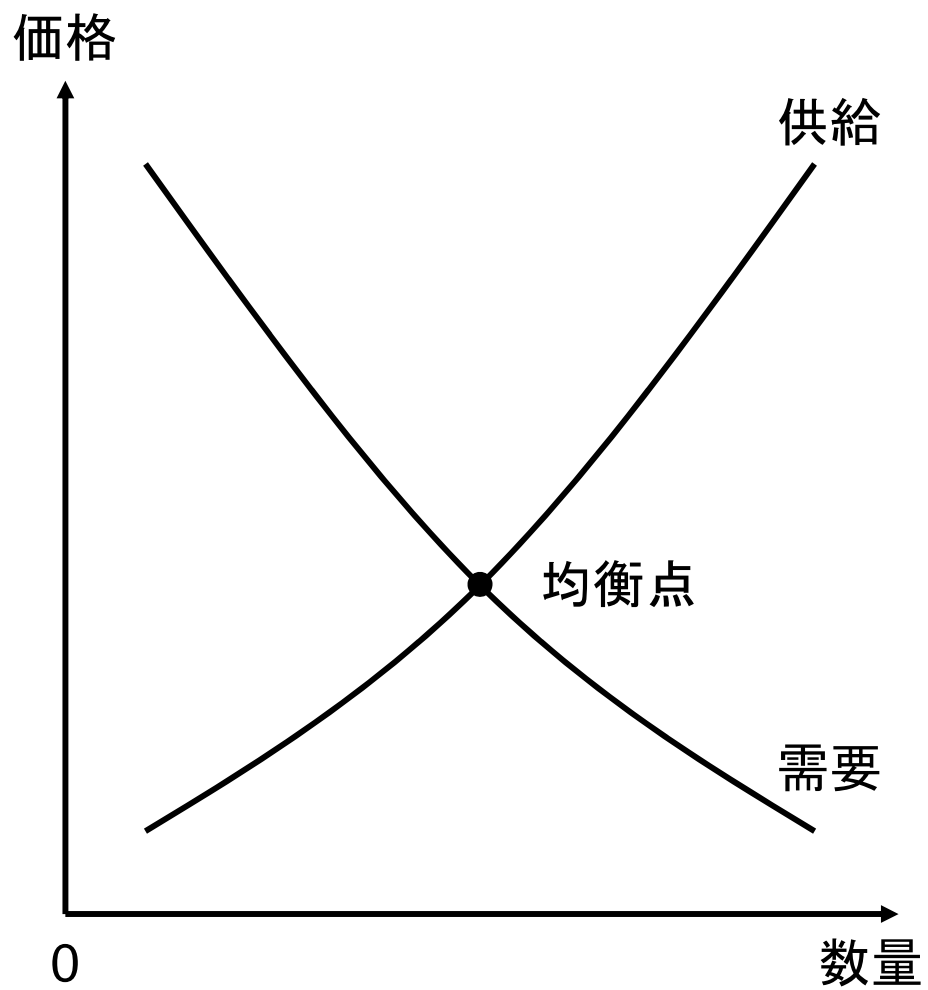
ネットワーク構造

予測

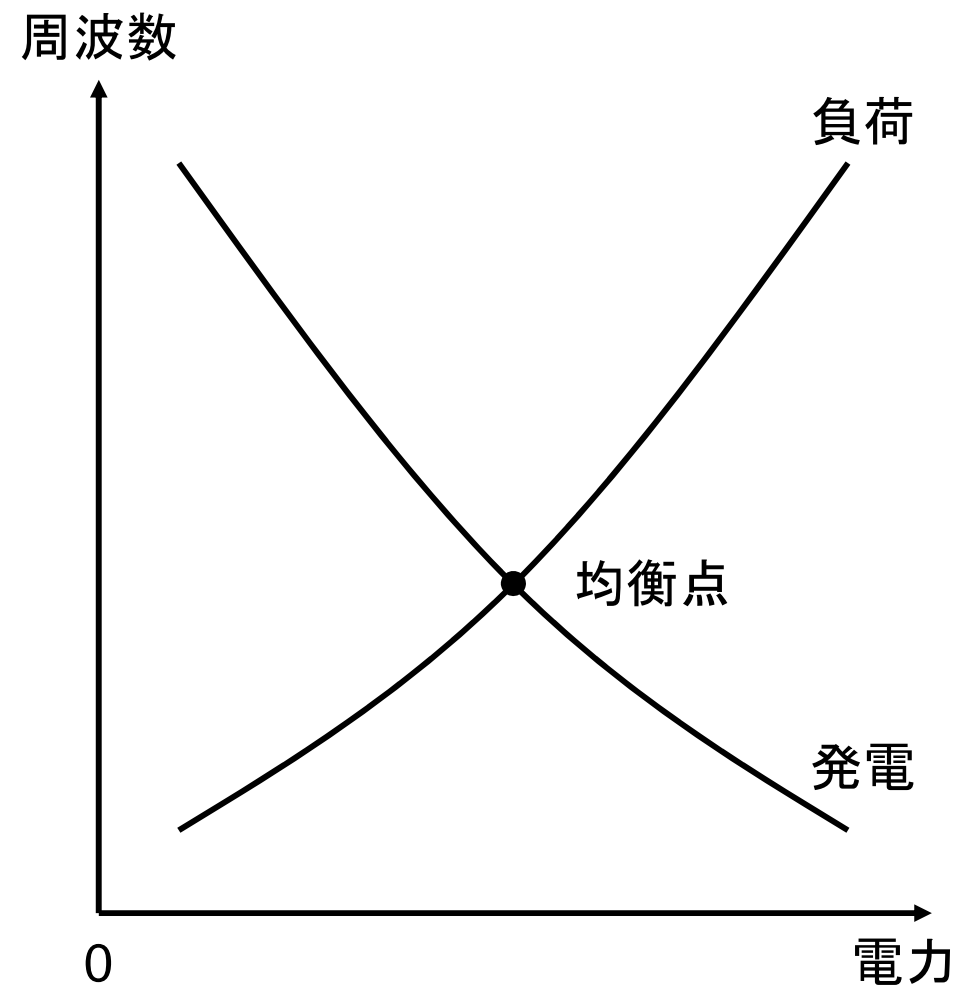
非線形
データ解析
理論
(データ駆動モデリング)

観測ビッグデータ

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

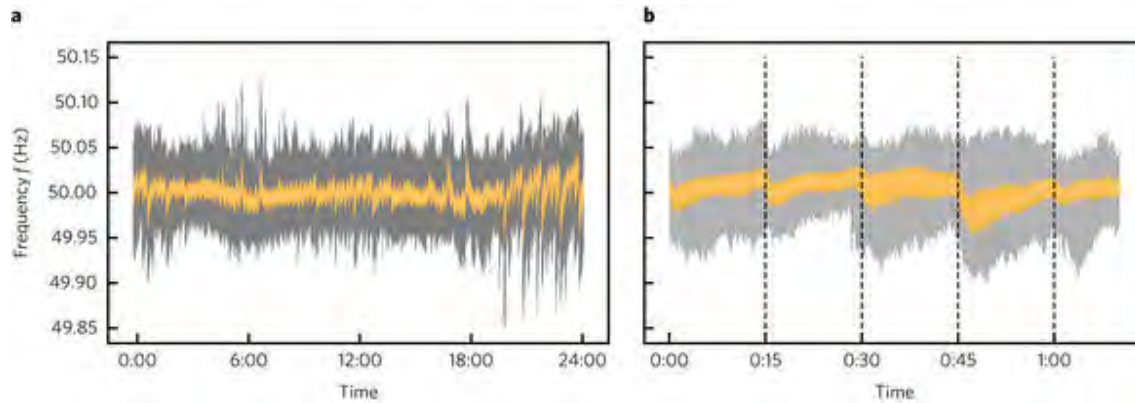


(a)

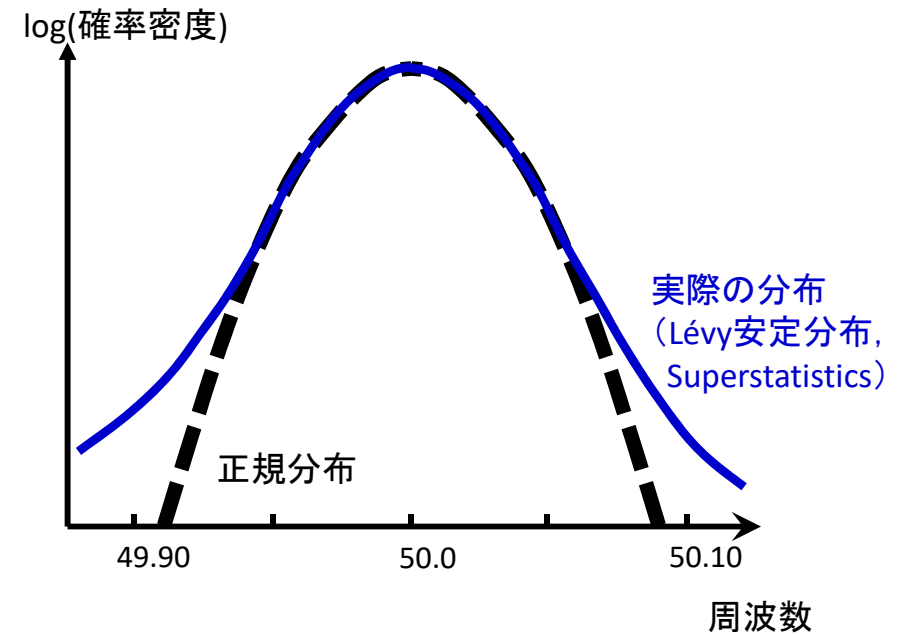


(b)

図3: (a)経済システムと(b)電力システムの基本特性



周波数変動の時系列データの例。




基本周波数が50Hzの電力システムの周波数変動分布の模式図

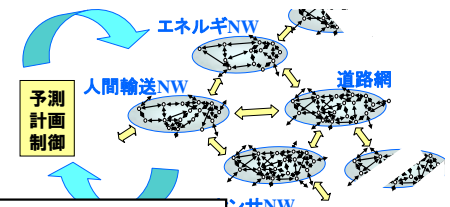
- B. Schäfer, C. Beck, K. Aihara, D. Witthaut, and M. Timme: "Non-Gaussian Power Grid Frequency Fluctuations Characterized by Lévy-stable Laws and Superstatistics," Nature Energy, Vol.3, No.2, pp.119-126 (2018).
- 合原一幸:「複雑系数理モデル学で“読み解く”電力システム」, OHM, 第105巻, 第7号, pp.44-47 (2018).

複雑系数理モデル学の分野横断的科学技术応用研究

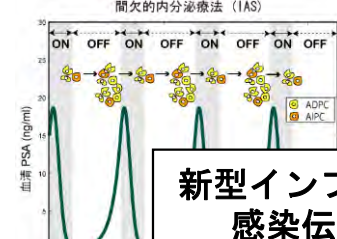
最先端制御研究



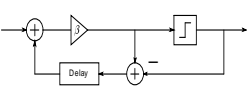
複雑工学ネットワーク制御



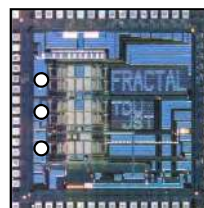
数理モデルに基づく癌治療




β変換によるAD/DA変換



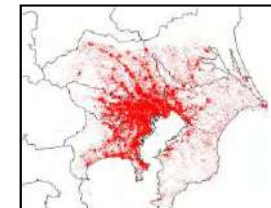
複雑系集積回路



脳、生命システムの複雑系数理モデル



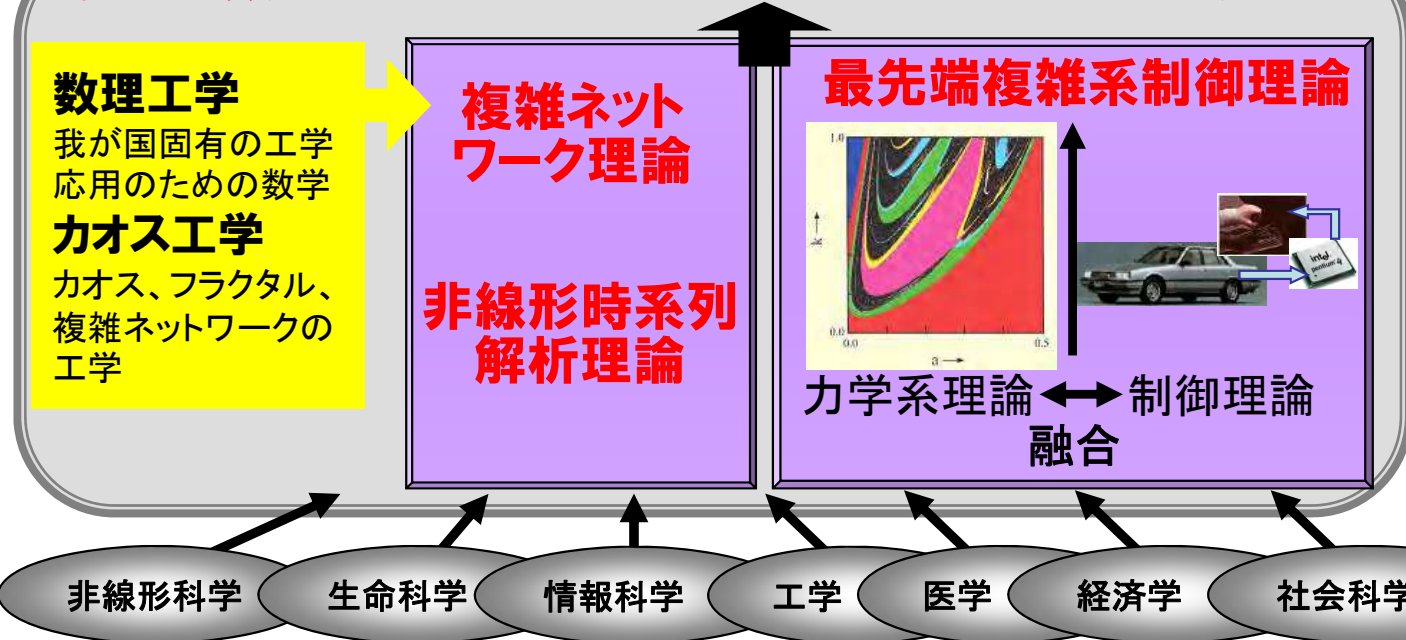
新型インフルエンザ感染伝播解析



複雑系数理モデル学の基礎研究

基礎研究と
 応用研究の相互作用

複雑系数理モデル学の基礎理論構築：分野横断型科学技術の核



出口

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

- **数理モデルの癌治療や投薬最適化への応用**
- **新型インフルエンザやバイオテロの数理解析とワクチン接種計画最適化などの諸対策への応用**
- **複雑系科学技術による製造業再生とエネルギー効率向上のための基盤構築**
- **全く新しい非線形原理に基づくAD/DA変換器、複雑系集積回路、脳型計算技術などの複雑系情報処理技術の確立**
- **複雑ネットワーク理論に基づく交通流、高度複雑系通信ネットワークや電力ネットワークの制御**
- **環境予測技術とその電力・エネルギーシステムへの応用**
- **脳、生命システムの複雑系数理モデルとBMI、ロボット、医療への応用**
- **経済変動の複雑性の解明**



**JST ERATO
合原複雑数理モデルプロジェクト**

**内閣府 FIRST
合原最先端数理モデルプロジェクト**



複雑系解析のための理論的プラットフォーム



ムーンショット目標2:

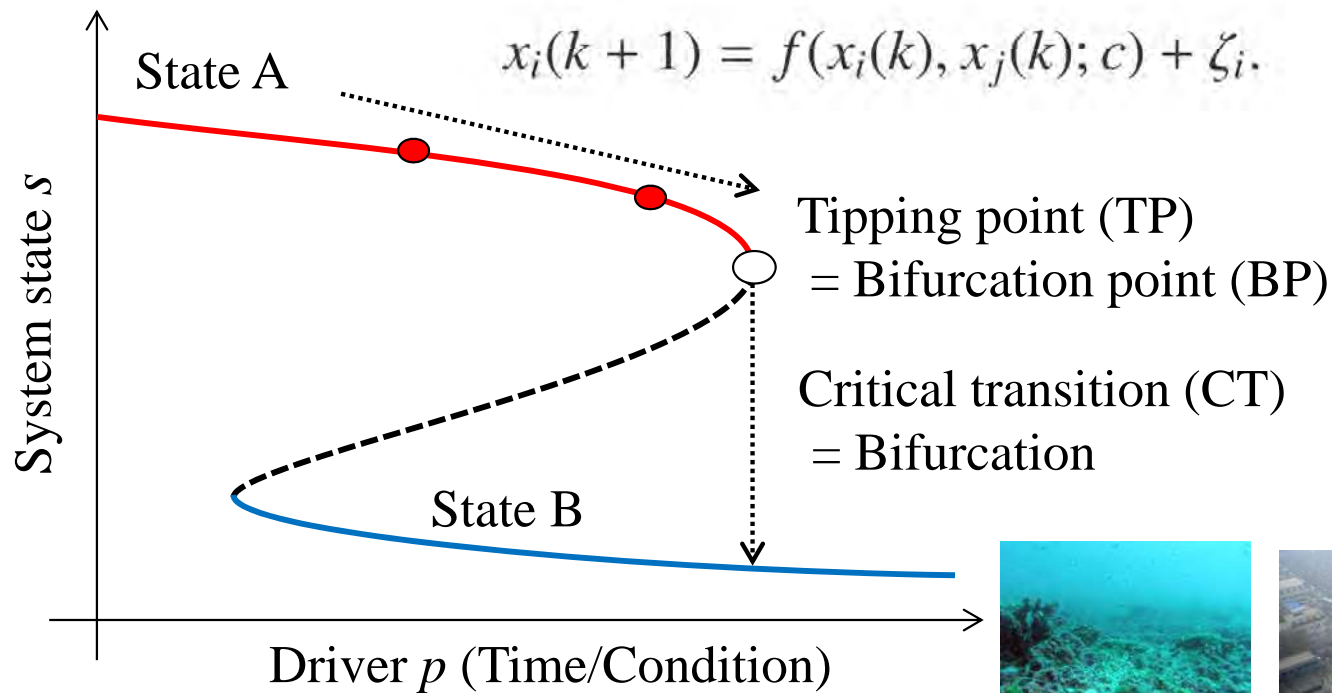
2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現

Early-warning signals (EWSs)

Indicators for predicting a critical transition from an stable state to the other.

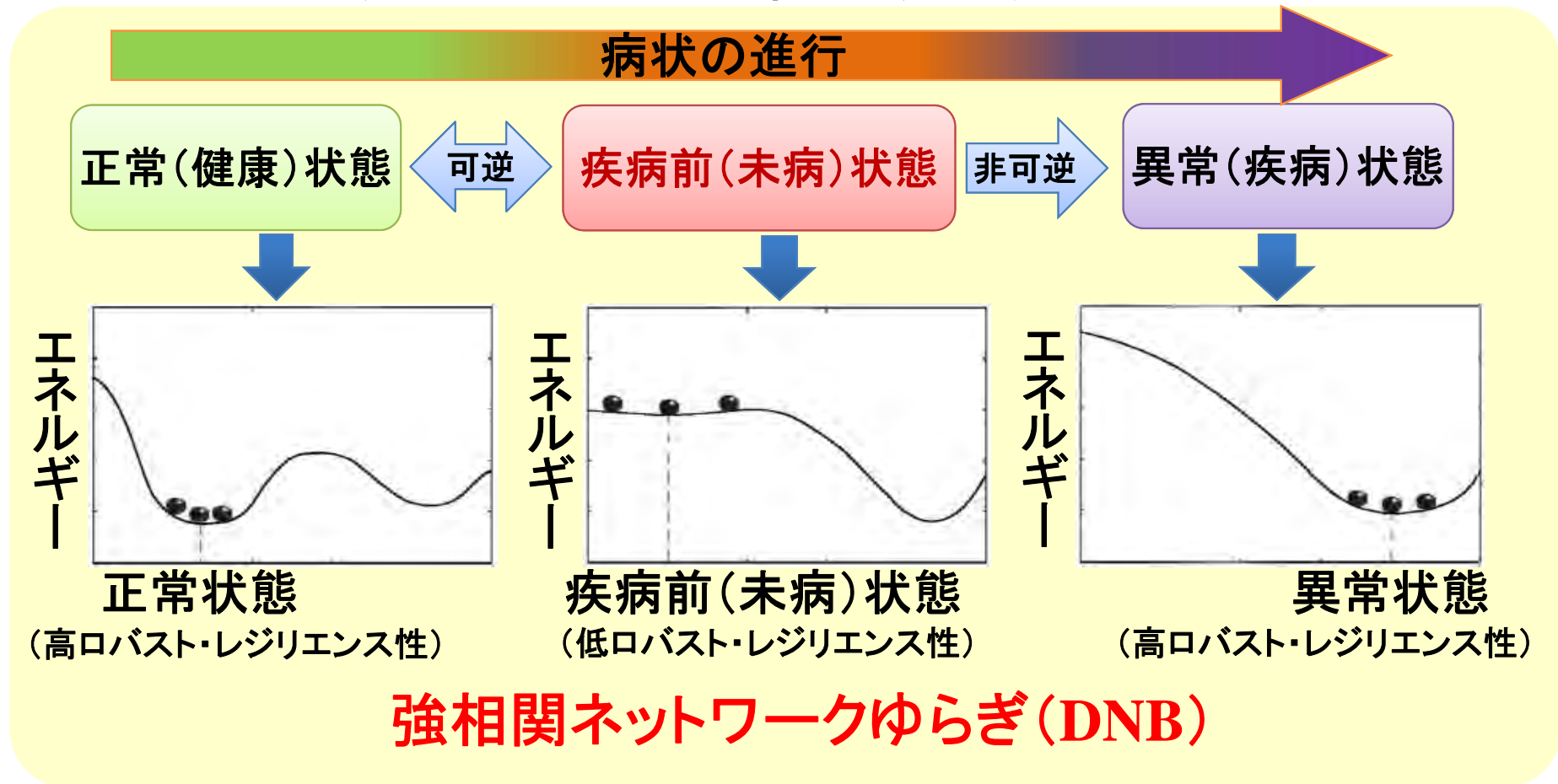
e.g.: Variance, Autocorrelation, Recovery rate, etc.

State A: Desired state



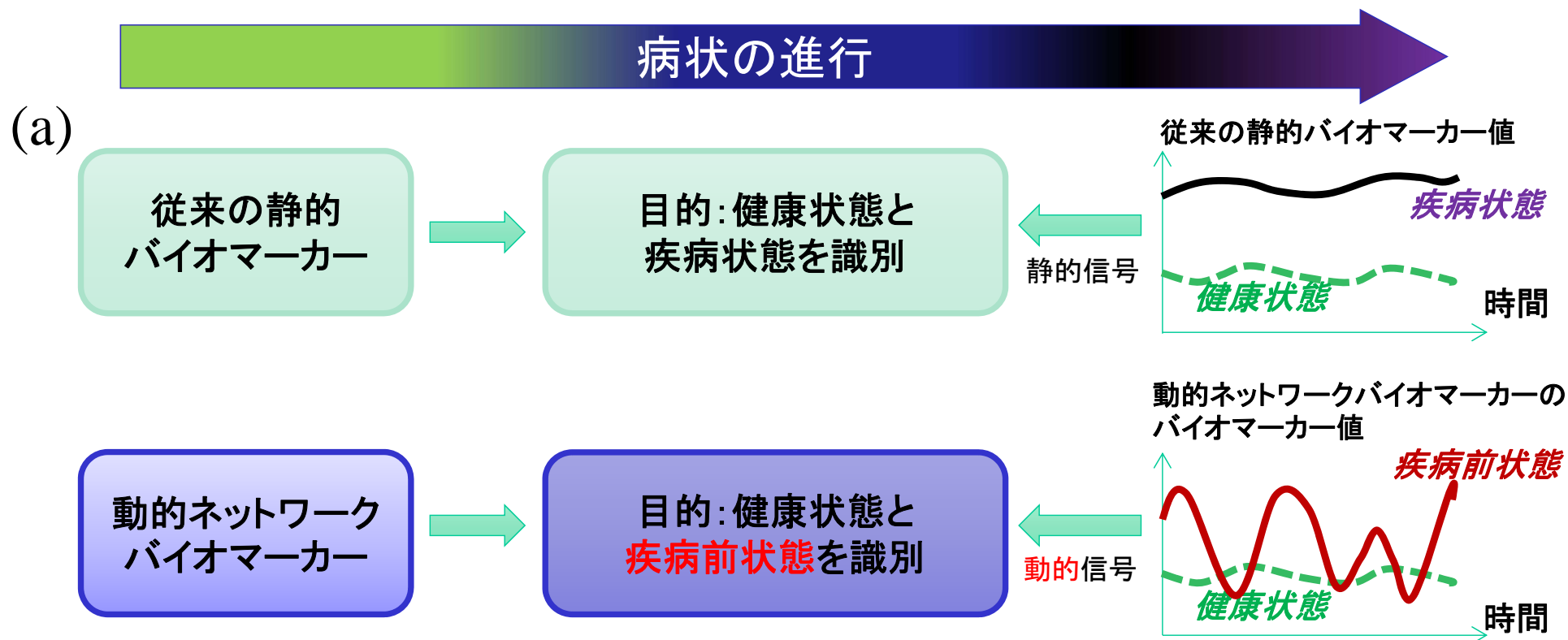
State B: Undesired state

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

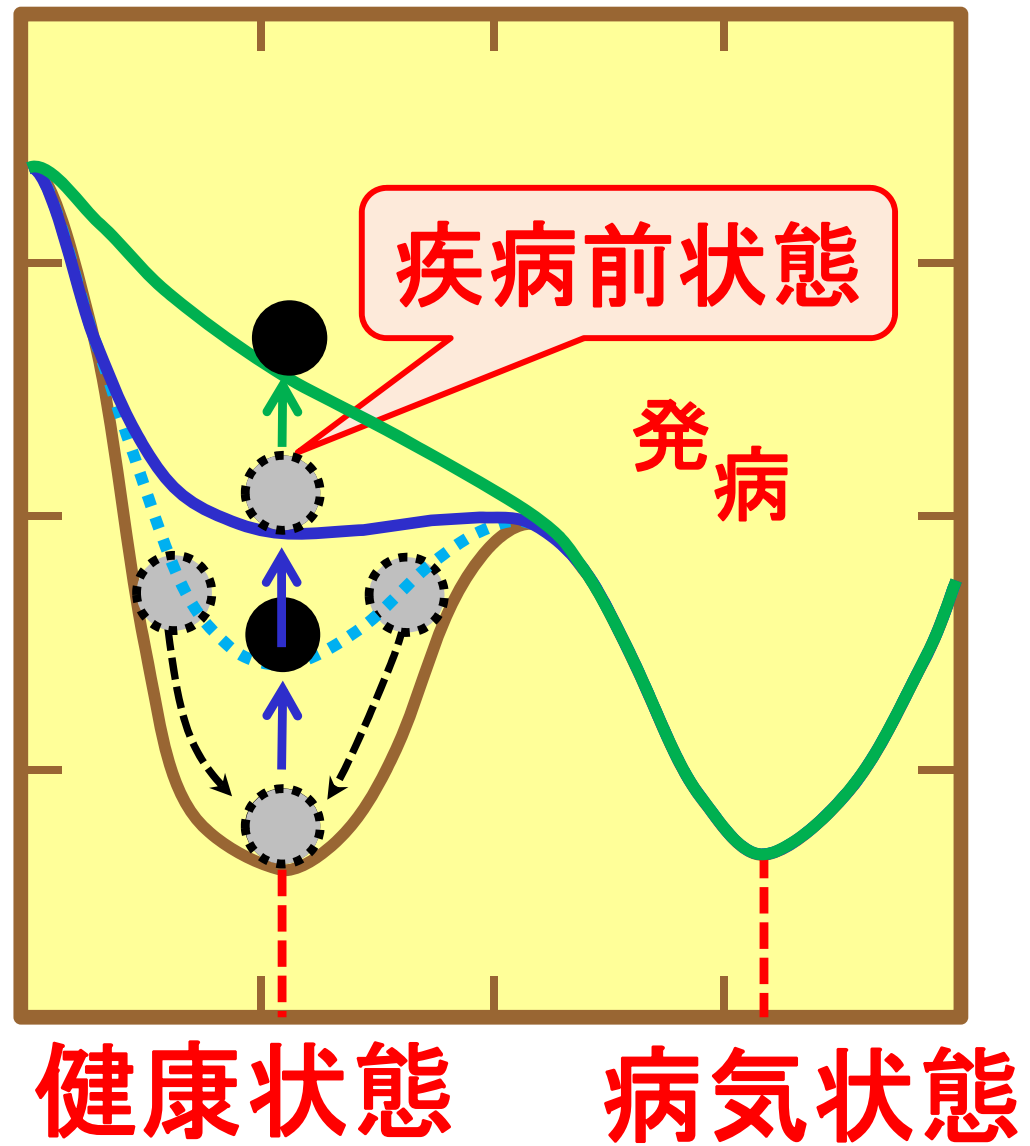


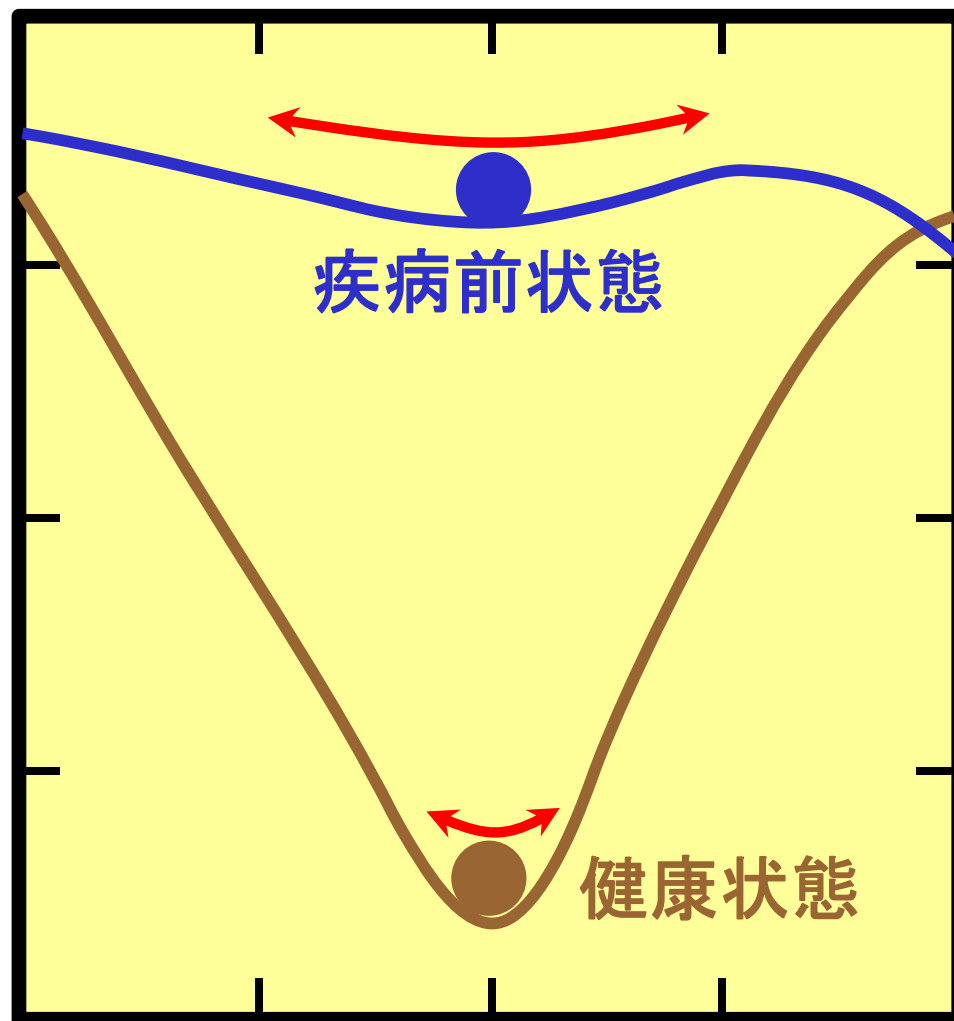
分岐理論に基づく健康状態から疾病状態への疾病前(未病)状態を介した状態遷移の模式図

従来の静的バイオマーカーと動的バイオマーカー

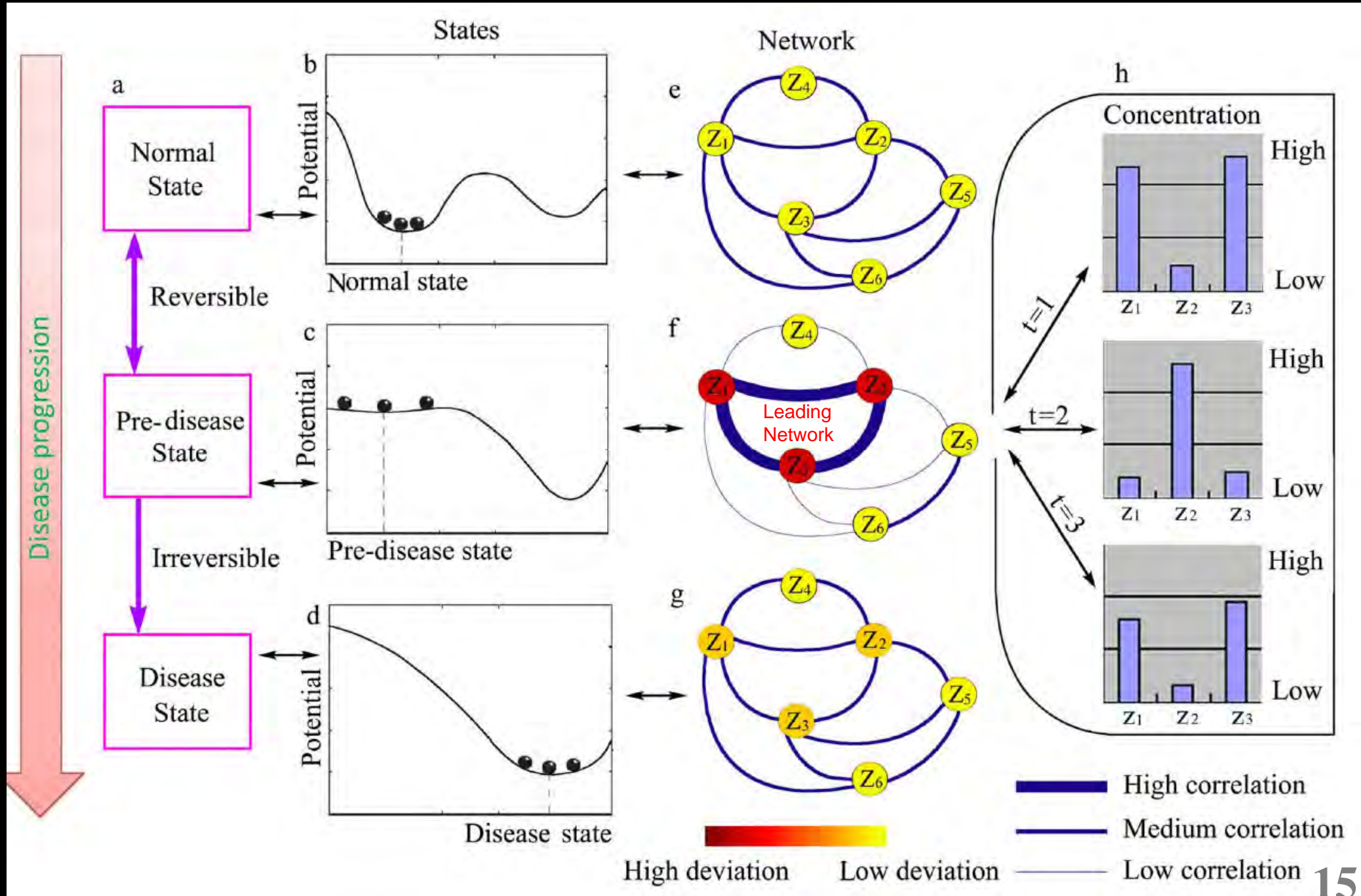


DNB: 平均値 → ゆらぎ





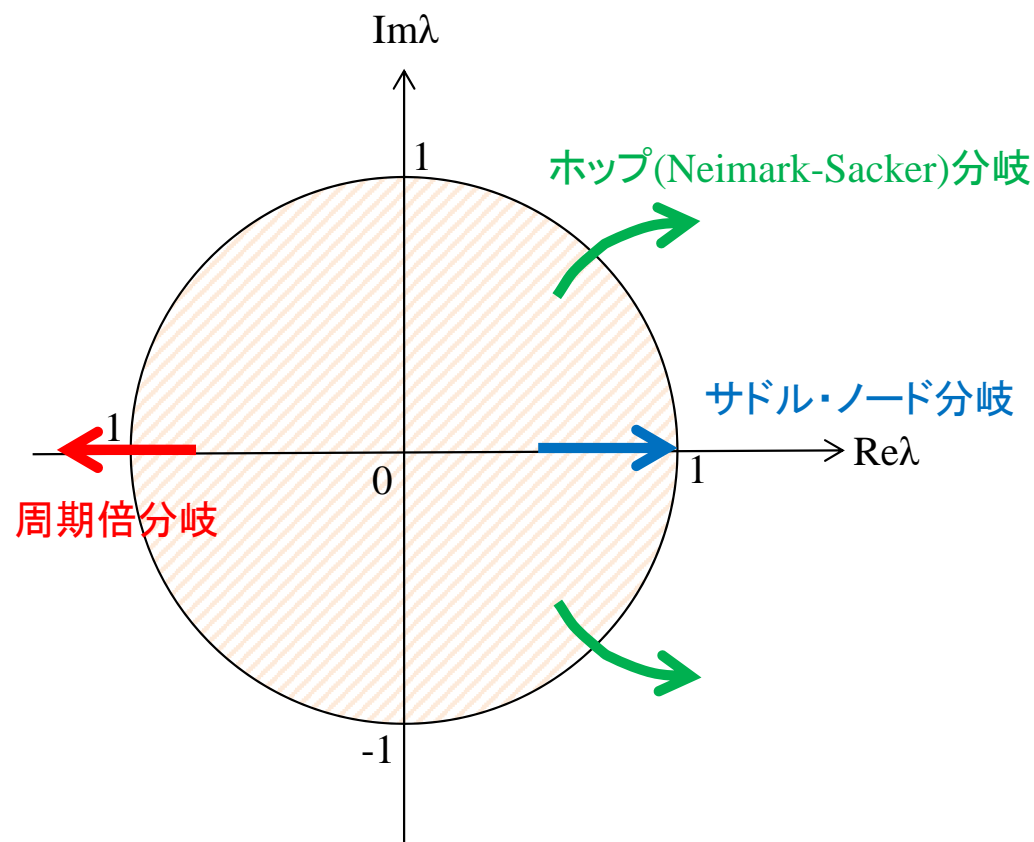
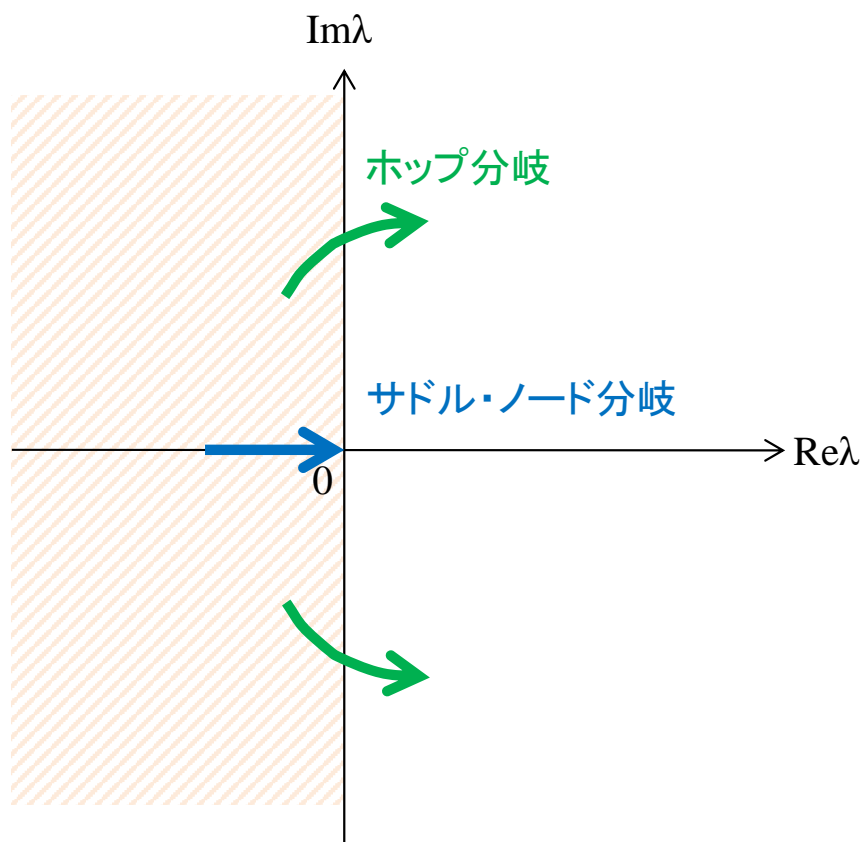
Dynamical Network Biomarker (DNB) (The Leading Network)



非線形システムの余次元1局所分岐

連続時間力学系の平衡点の分岐

離散時間力学系の不動点, 周期点の分岐



平衡点, 不動点 \Leftrightarrow homeostasis,

課題: **homeodynamics**

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

$$I = SD_d \cdot PCC_d,$$

ここで,

SD_d : DNB要素の平均標準偏差,

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

DNBの特性

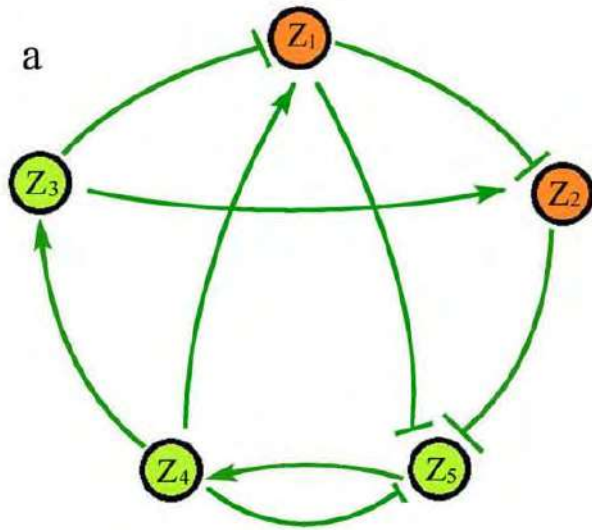
DNBの要素 x_i, x_j に関して, 分岐点(発病点)に近づく時,

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

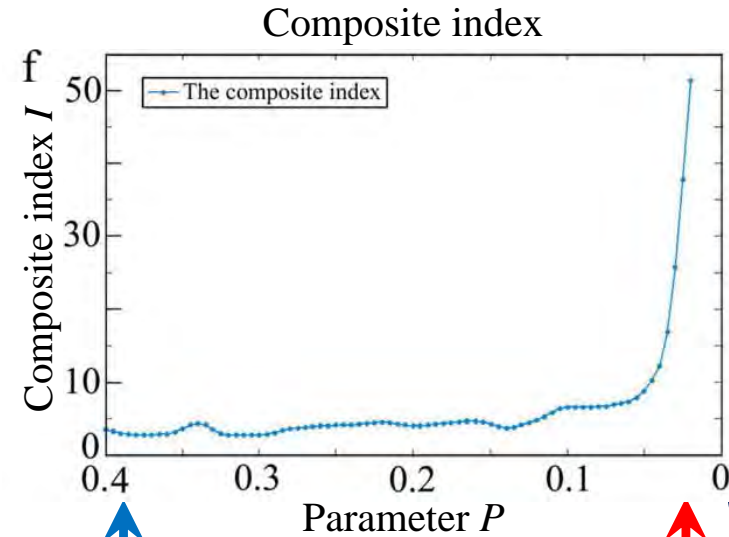
$$SD(x_i) \rightarrow \infty,$$

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

遺伝子ネットワークモデルを用いたDNB理論の説明



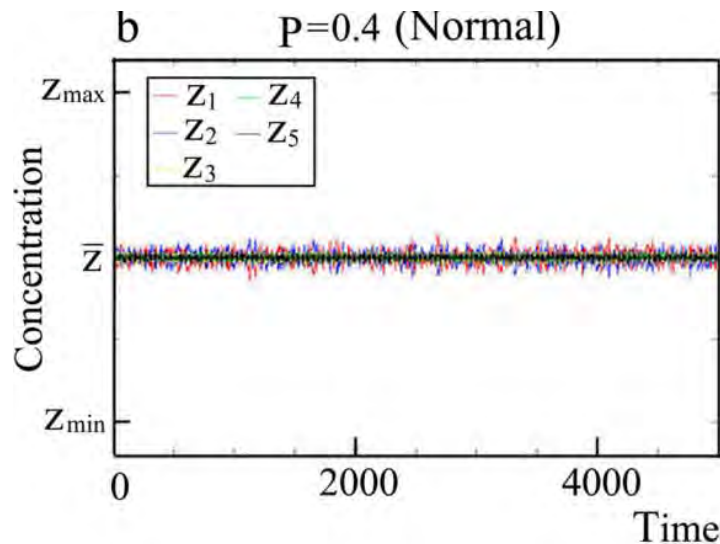
遺伝子ネットワークモデル



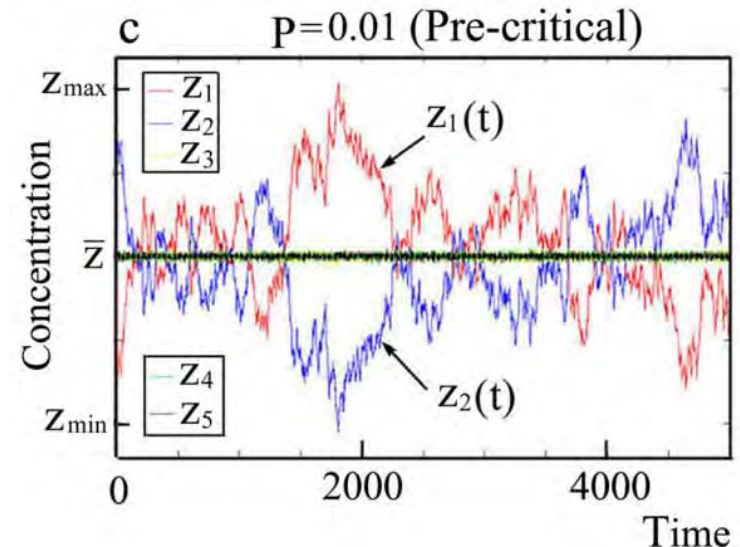
健康状態

疾病前状態

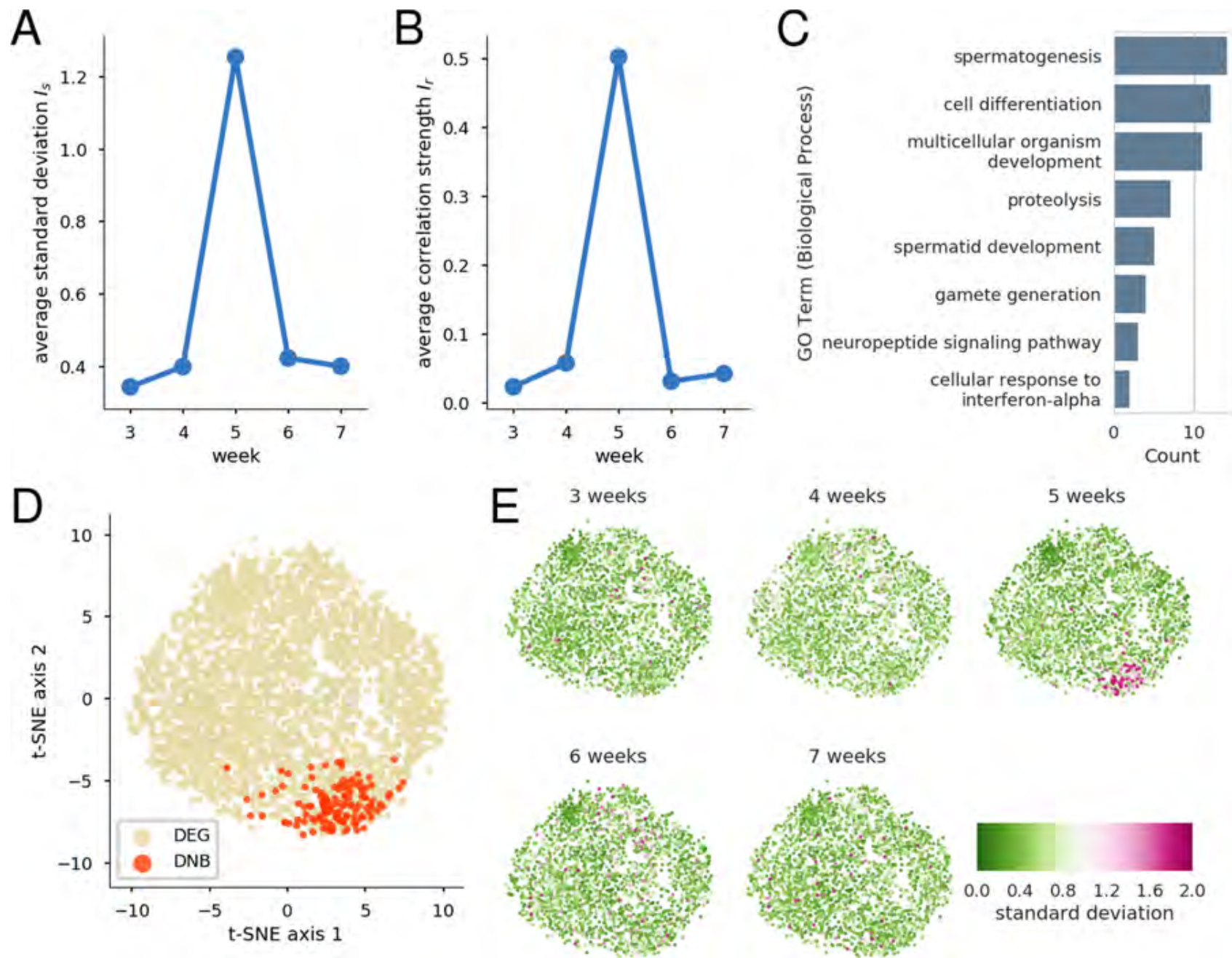
発病



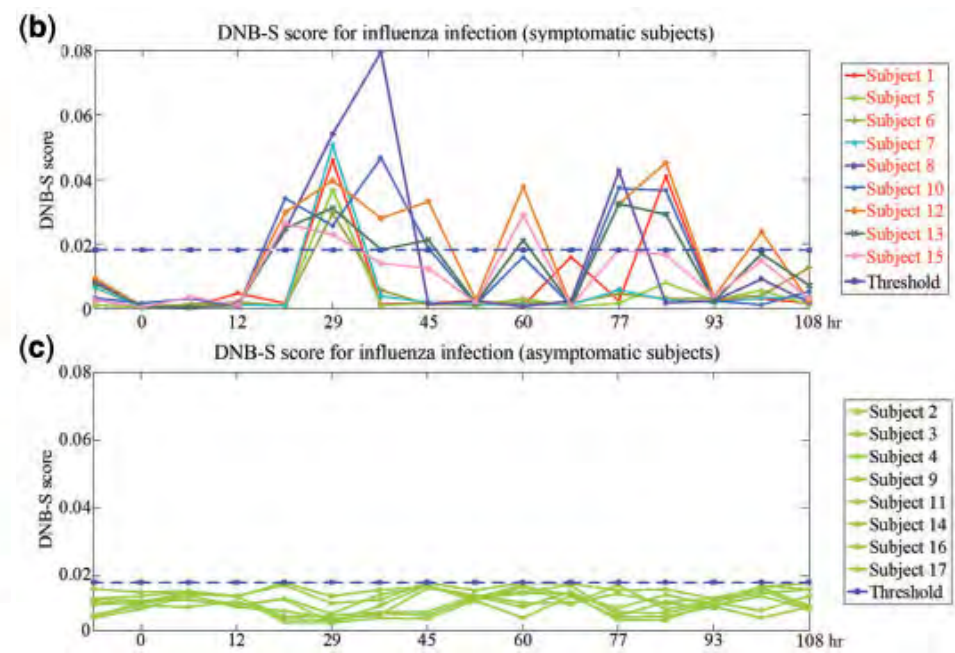
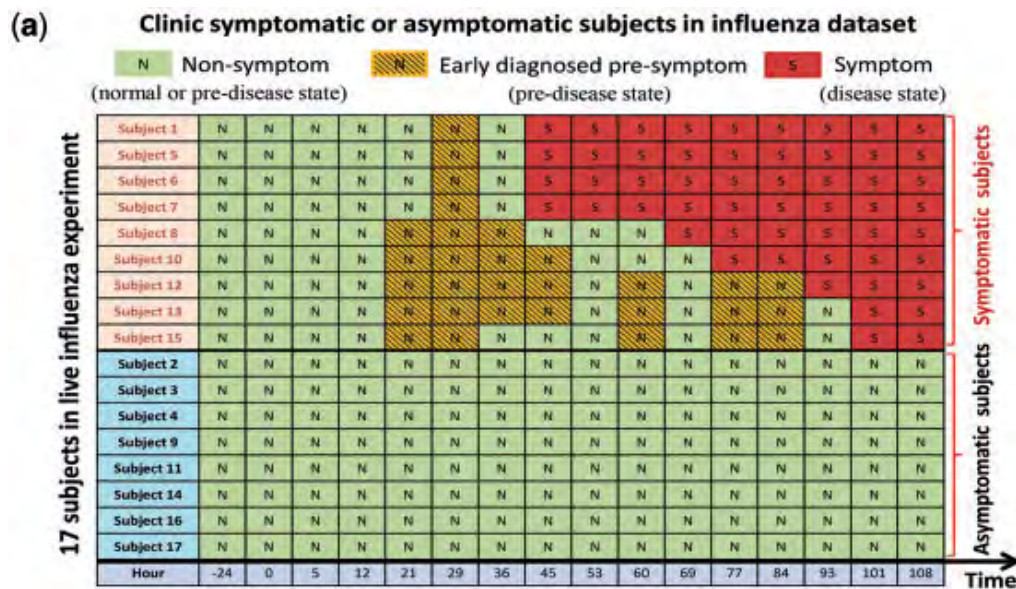
健康状態のゆらぎ



疾病前状態のゆらぎ



自然発症メタボリックシンドロームマウス (TS0D) の未病状態の検出 (K. Koizumi et al., Sci. Rep., 2019)



ヒトのH3N2型インフルエンザの未病状態の検出

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

Once disease occurs, difficult to be cured



《黄帝内经》 紀元前221年

《Yellow Emperor's Medicine》 221 BC

上医治未病， 中医治欲病， 下医治已病

the best doctor
treats
diseases that have
not occurred

the better doctor
treats
occurring diseases

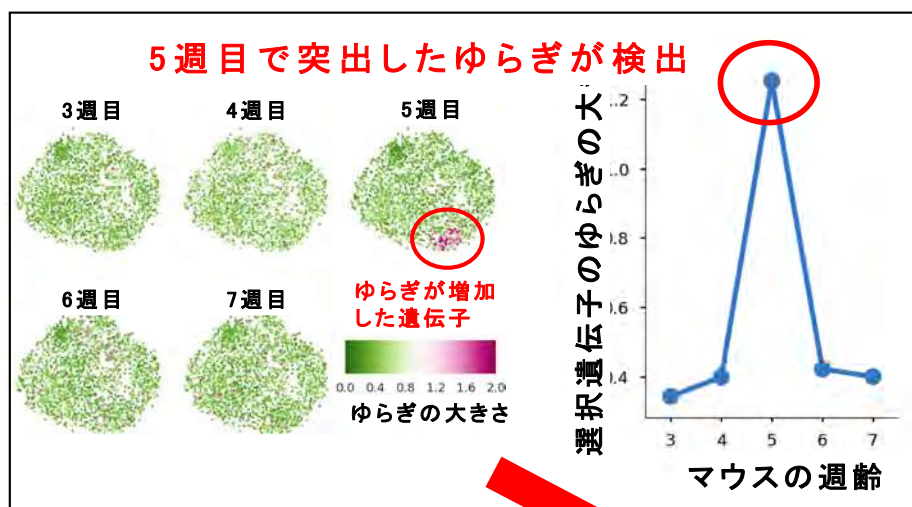
the inferior doctor
treats
diseases that have
occurred.

Qualitative Concept → Quantitative Indexes

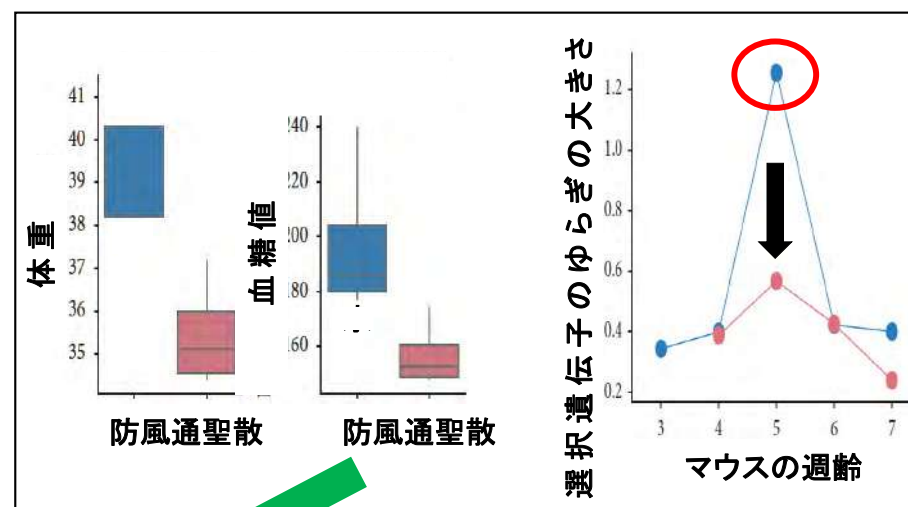
Early diagnosis by
dynamical network biomarkers

メタボリックシンドロームの未病の検出と治療の可能性

未病の検出に成功



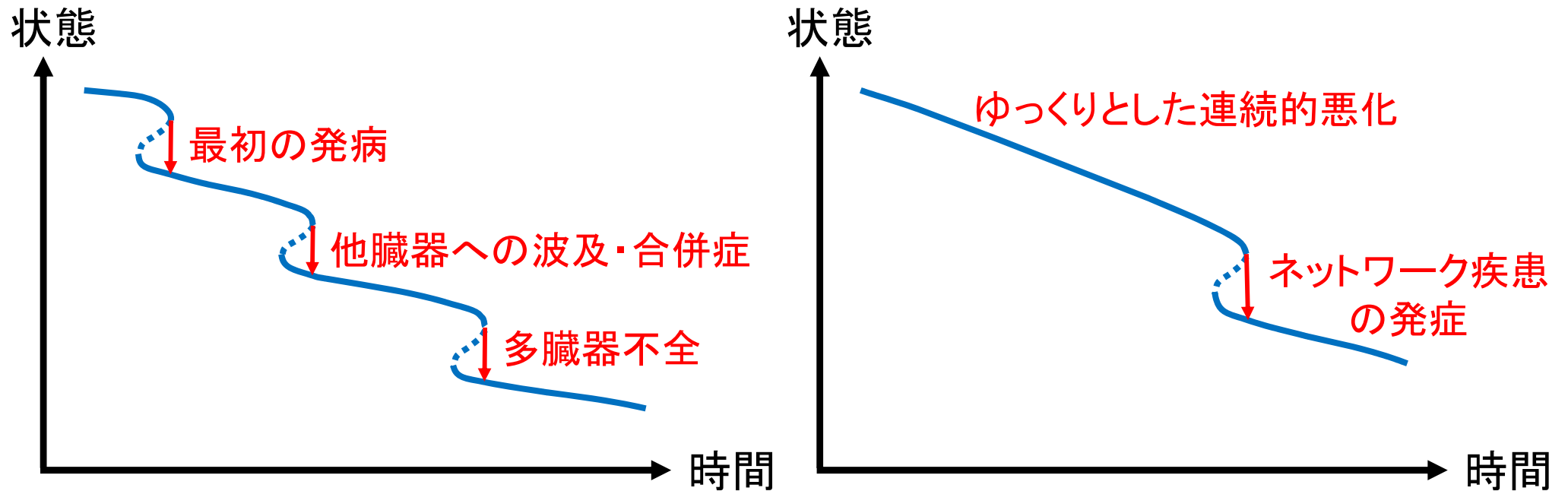
漢方薬による未病の改善が示唆



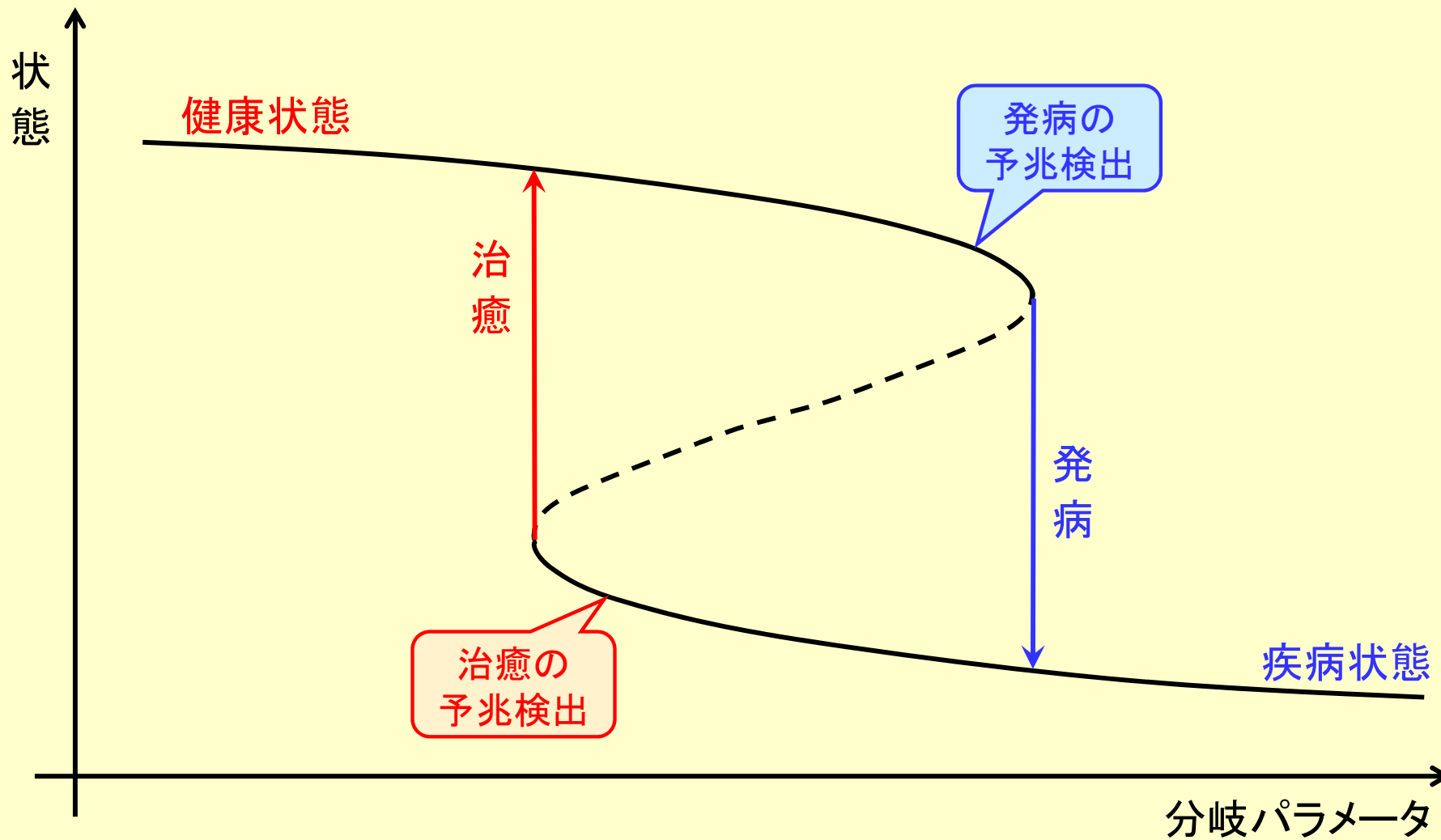
未病医療・未病創薬
の構築に向けて

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

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



単独臓器疾患を越えた、他臓器への波及・合併症、多臓器不全等の悪化過程の解明



DNBの2つの応用

MS目標2:PD, サブPD

MS横断的ELSI/数理科学支援

国際アドバイザリーボード

PM

合原一幸

(東大・特別教授室/
東大・IRCN)

(3) 他のプロジェクトとの連携
およびデータベース構築

藤原寛太郎

ネットワーク科学

増田直紀

ゲノム・オミクスデータ解析

岡田随象

疾患データ駆動数理解析

陳 洛南

ネットワーク制御

井村順一

疾患数理モデル解析

岩見真吾

認知症関連疾患

高橋PJ

難治性がん

大野PJ

(1) 数理的アプローチ

ウイルス性疾患

松浦PJ

糖尿病および併発疾患

片桐PJ

未病科学

齋藤 滋

精神疾患

笠井清登

(2) 実験的アプローチ

本研究開発プロジェクトの構成

国際アドバイザーボード

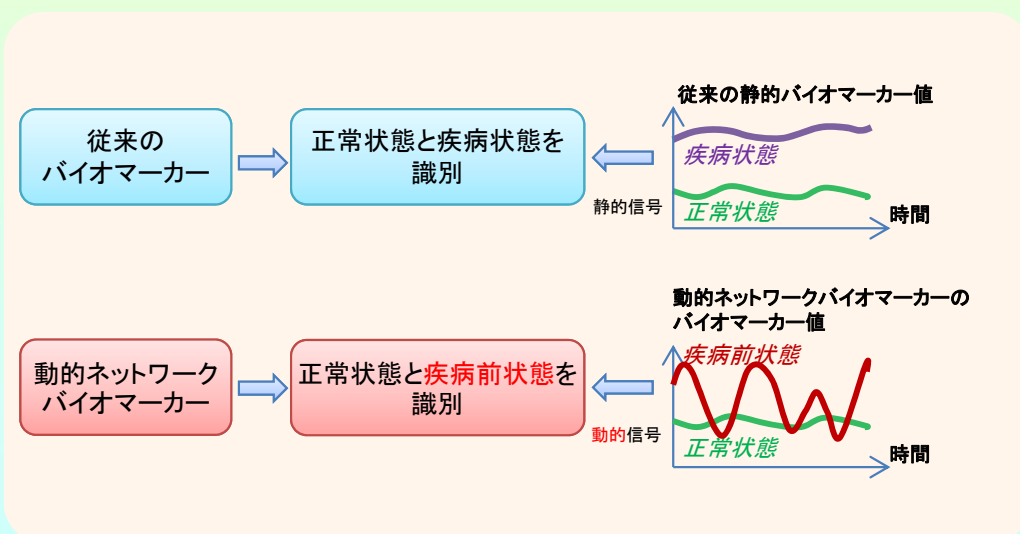
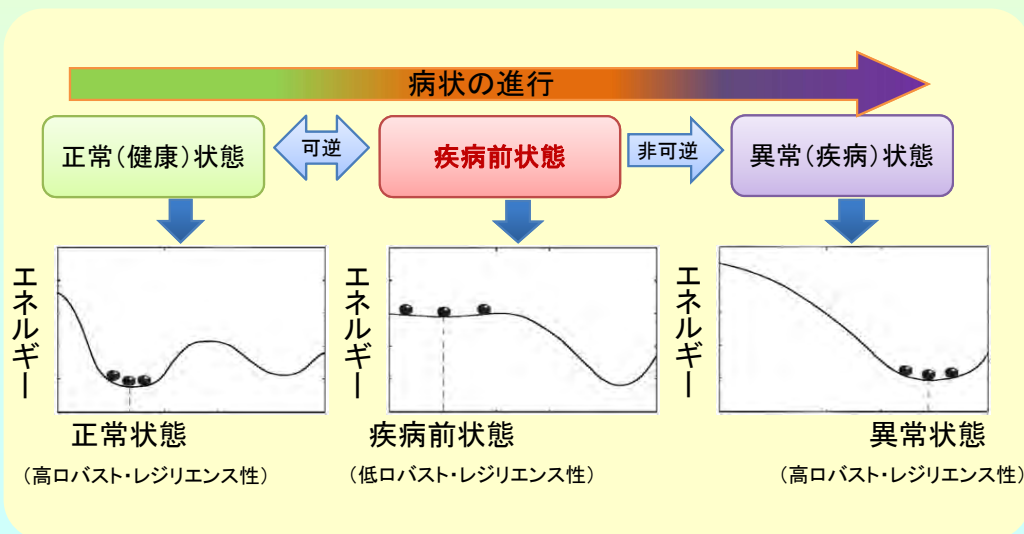
Sun-ichi Amari	(RIKEN)
Leon Glass	(McGill University)
Celso Grebogi	(University of Aberdeen)
Shigenobu Kanba	(Kyushu University)
Jürgen Kurths	(Potsdam Institute for Climate Impact Research)
Kohei Miyazono	(The University of Tokyo)
Klaus-R. Müller	(TU Berlin)
James A. Yorke	(University of Maryland)



動的ネットワークバイオマーカーの概念の導出

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

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



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

文部科学省新学術領域研究「多階層生体機能学」シンポジウム
多階層生体機能学のさらなる発展 —未病・予防・予測医学実現に向けて—
2014年6月14日: グランフロント大阪ナレッジキャピタルコベンションセンター

動的ネットワークバイオマーカーによる 未病状態の検出

合原一幸

東京大学 生産技術研究所

東京大学最先端数理モデル連携研究センター

東京大学 大学院情報理工学系研究科 数理情報学専攻

東京大学 大学院工学系研究科 電気系工学専攻

(北野先生や倉智先生たちと議論)

IRCINの最先端研究、そしてビジョンを知って体験する展示

「知脳を〇〇するー脳をみて、脳をつくる研究者たち」

今月3月25日より 日本科学未来館にてスタート

脳研究と人工知能（AI）研究の融合が切り拓く、理想の未来像とは？

脳を知ること、そして脳を知ることから生まれる人工知能という二つの側面をもつ新しい研究領域“ニューロインテリジェンス”とそれによってもたらされる成果とは？

来館者にも見て、聞いて、触れて、参加いただける体験型の展示です。

【概要詳細】

タイトル ビジョナリーラボ 第2期 「知脳を〇〇するー脳をみて、脳をつくる研究者たち」
公開日 2021年3月25日（木）からおよそ1年間
展示エリア 日本科学未来館 3階 常設展示ゾーン「未来をつくる」
企画制作 日本科学未来館、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、株式会社乃村工藝社

知脳を
〇〇する

脳をみて、
脳をつくる
研究者たち

Advancing "neurointelligence"
Brain Observers and Creators

VISIONARIES LAB

