

# 未病の数理と制御： 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

東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 副機構長

理化学研究所 AIPセンター 特別顧問

JST 未来社会創造事業・共通基盤領域 テーママネージャー

[kaihara@g.ecc.u-tokyo.ac.jp](mailto:kaihara@g.ecc.u-tokyo.ac.jp)

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

WS  
ウェッジ  
選書



驚きの  
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)

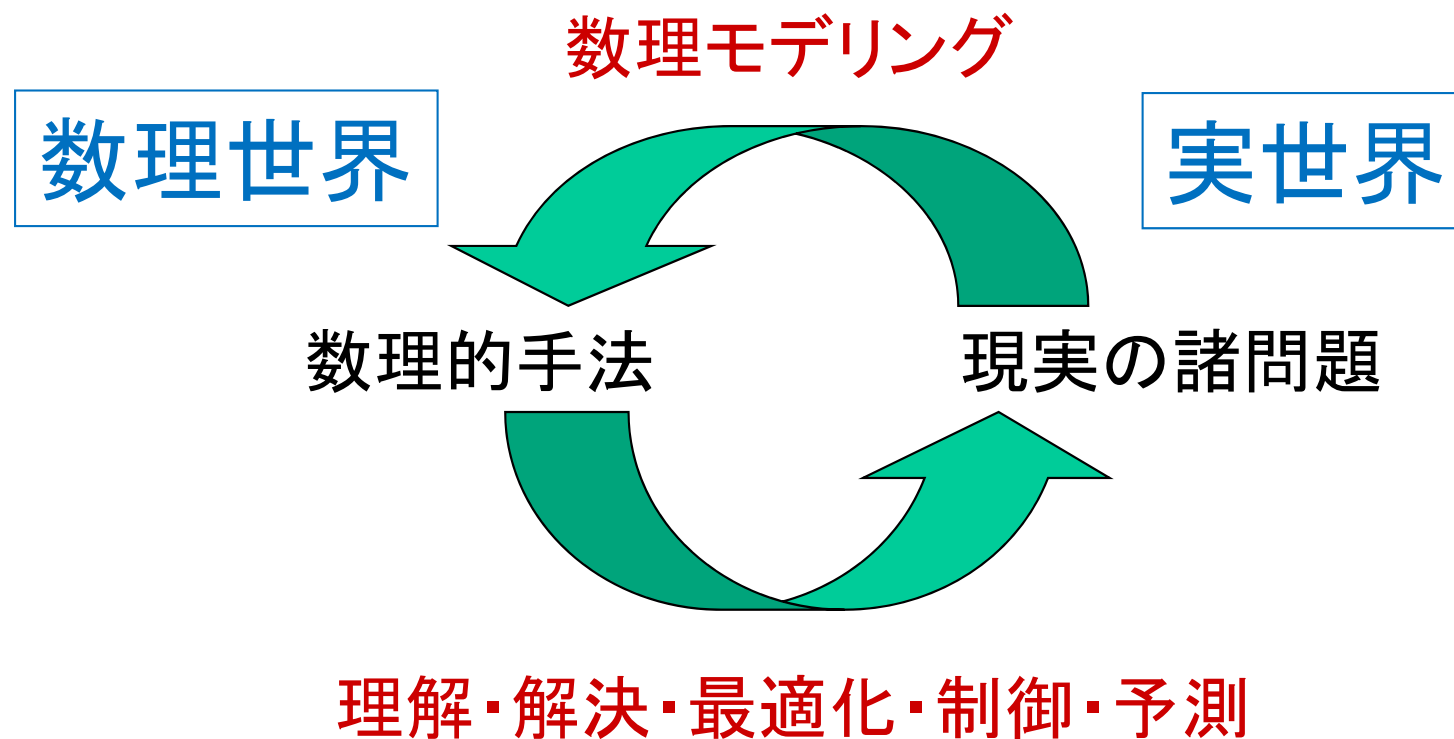
WS  
ウェッジ  
選書

暮らしを変える  
驚きの  
数理工学

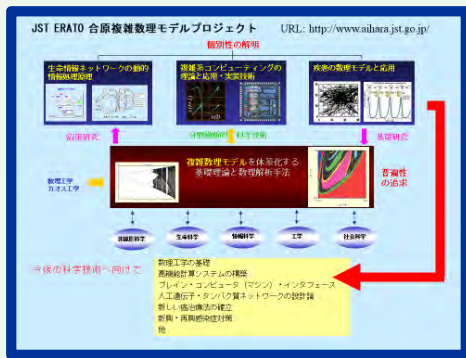
合原一幸  
編著

ウェッジ

# 実現象の数理モデリングと数理解析 (数理工学の方法論)







**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**

## 目標2

## 病気を未然に防ぐ（祖父江P D,若山S P D）

### 生体ネットワークシミュレーター



人生を通じて

日々の暮らしの中で

日々の体調のデータとシミュレーション結果から、診断・予測

臓器間ネットワークに着目した発症予防・薬の開発

「病気発症前の注意報」が主治医に送られる

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

# 未病の定義

従来：

健康状態



疾病状態

未病状態 Where?

本研究：

健康状態



疾病状態

Here!

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



# 2050年の社会像とプロジェクトの位置づけ

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

## 現在

未病：健康と病気の間  
定義があいまいで科学的研究が困難

### 未病の数学的定義

#### 疾病前状態の検出

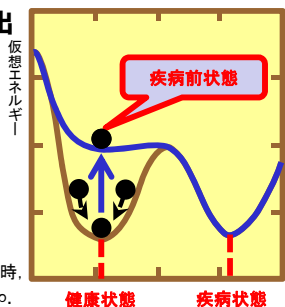
##### DNBインデックス

$$I = SD_d \cdot PCC_d$$

ここで、  
 $SD_d$  : DNB要素の平均標準偏差、  
 $PCC_d$  : DNB要素間のPCCの絶対値の平均値。

##### DNBの特性

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



### 動的ネットワークバイオマーカー (DNB)理論

### JSTとの共同特許

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

## 本プロジェクトによる 研究開発

### ダイナミクス

複雑系制御理論  
(力学系理論と  
制御理論の融合)

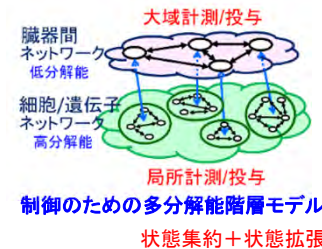
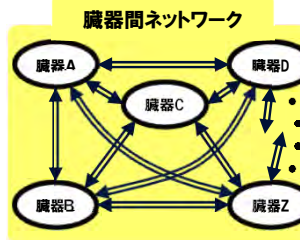
#### ネットワーク治療

臓器ネットワーク  
モデリング  
複雑  
ネットワーク  
理論

予兆検出  
非線形  
データ解析  
理論 (データ駆  
動モデリング)

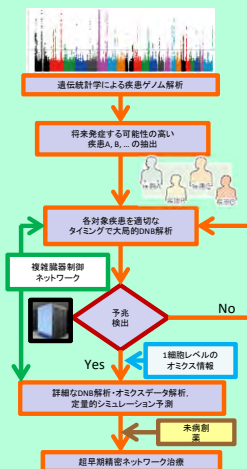
ネットワーク構造 観測ビッグデータ

## 2050年



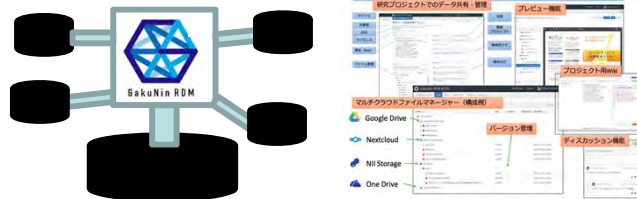
### 数理解析とネットワーク制御

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



### データ

### 包括的データベース



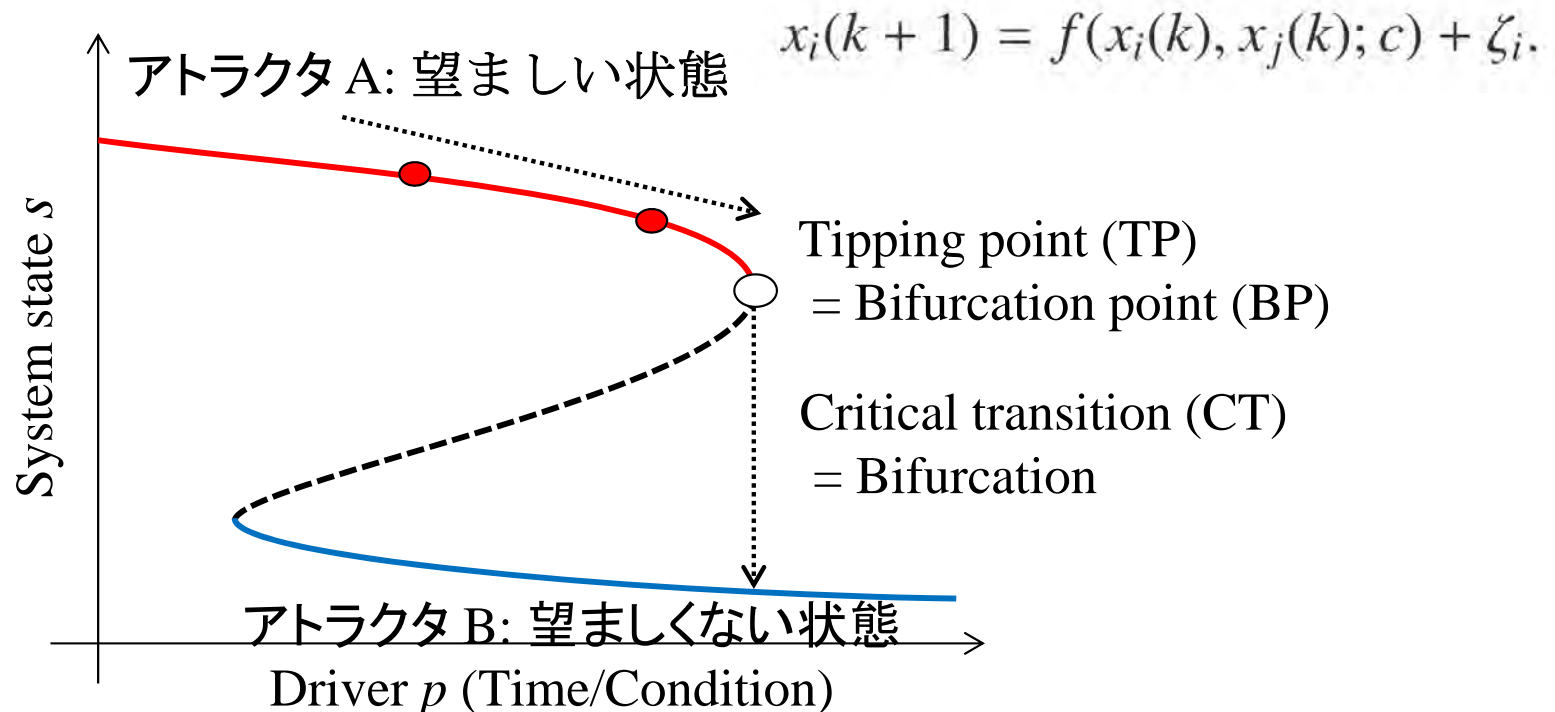
# Critical Transitions (臨界状態遷移)

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



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

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

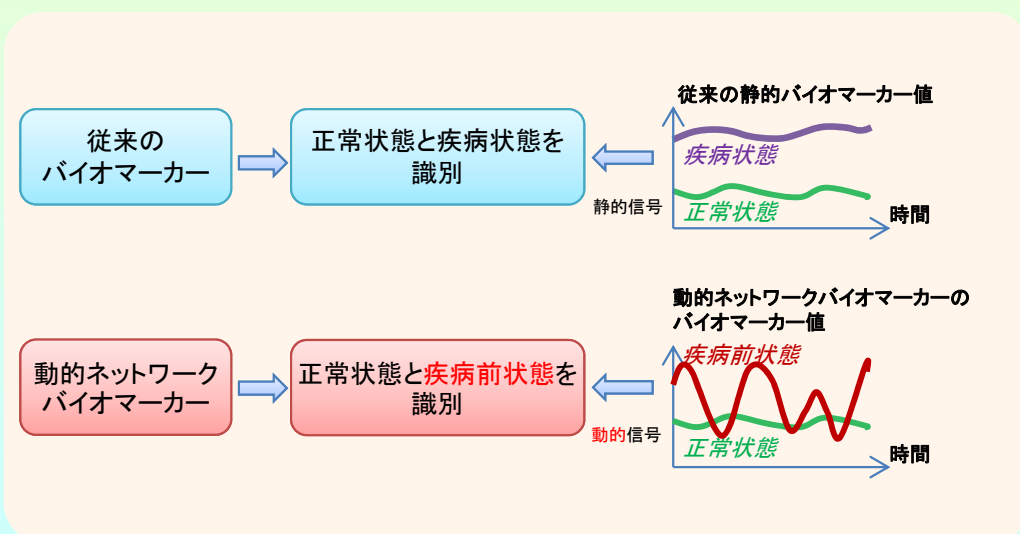
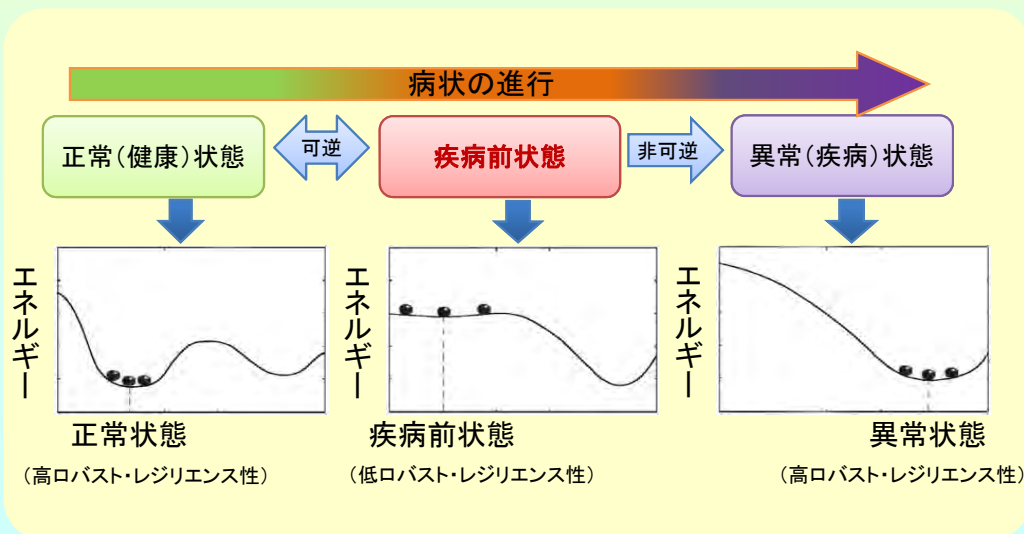




# 動的ネットワークバイオマーカーの概念の導出

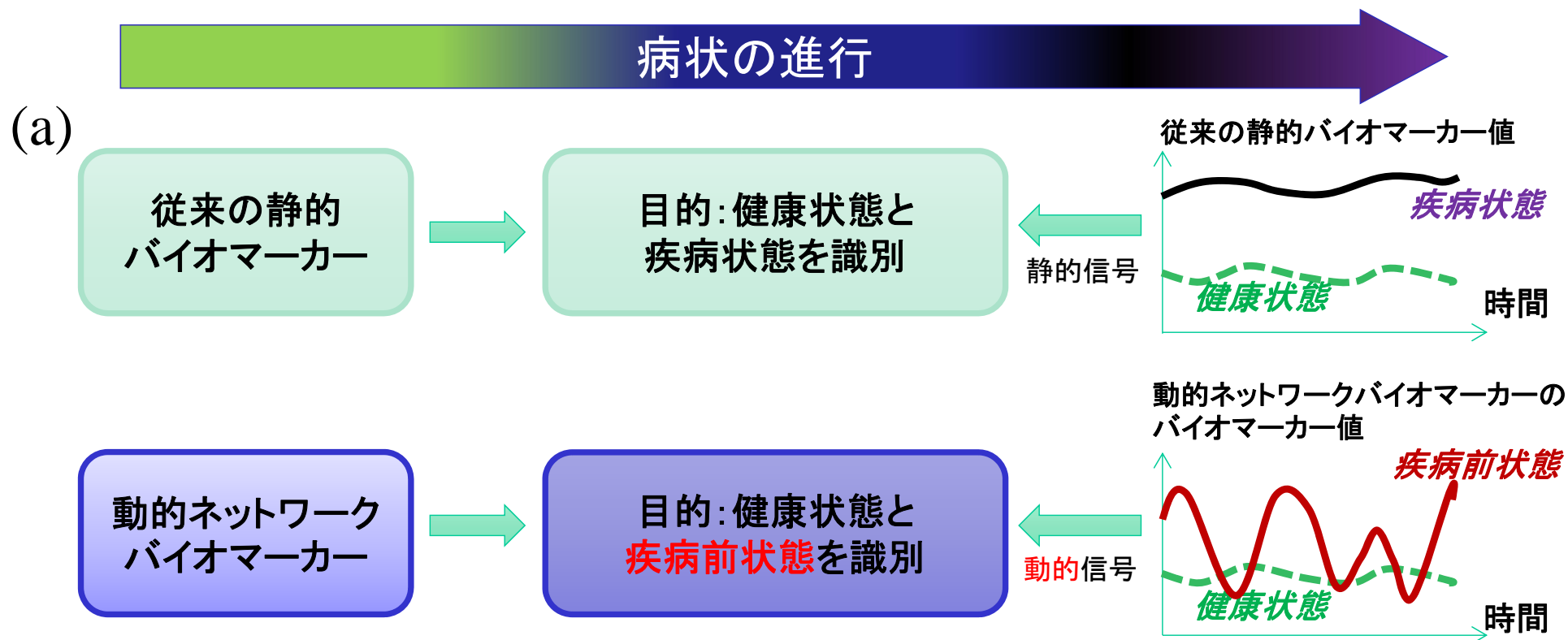
**従来の問題点:** 単独バイオマーカーの限界、  
病態悪化の予兆検出可能なバイオマーカーは未発見。

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



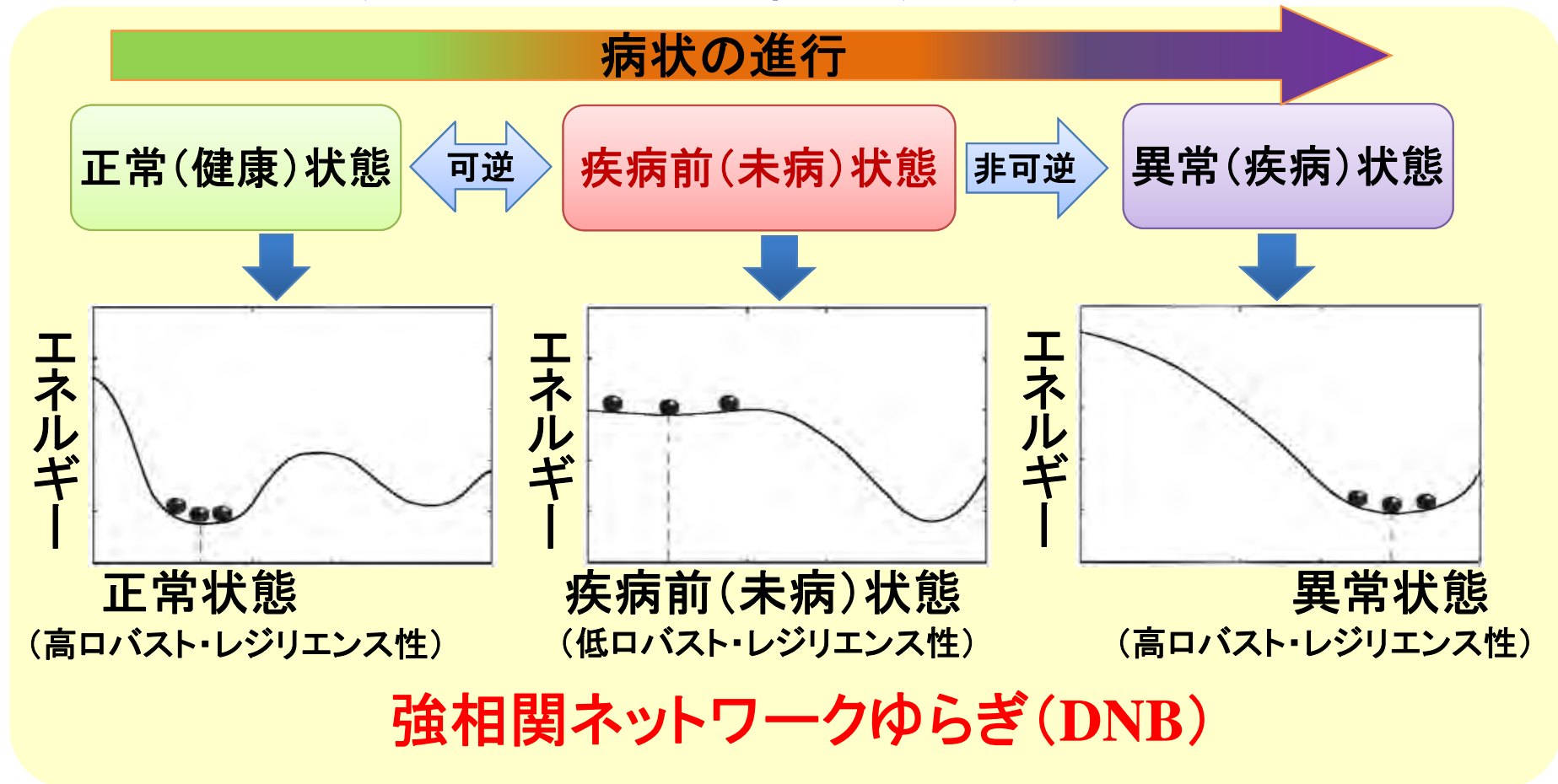
疾病のみならず、電力システムや高炉などの複雑工学システム、交通渋滞、経済データの不安定化予兆検出等への応用を研究中。

# 従来の静的バイオマーカーと動的バイオマーカー



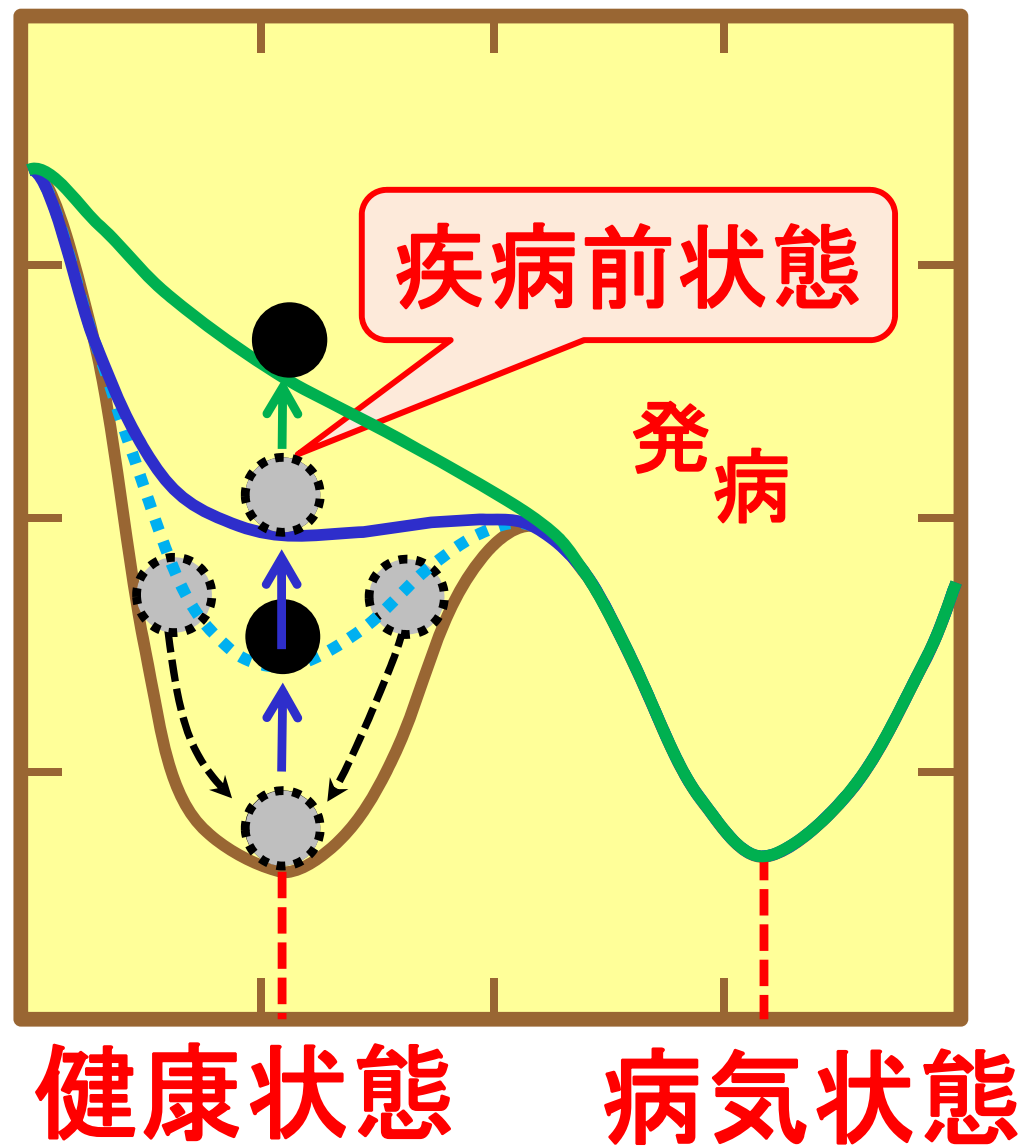
DNB: 平均値 → ゆらぎ

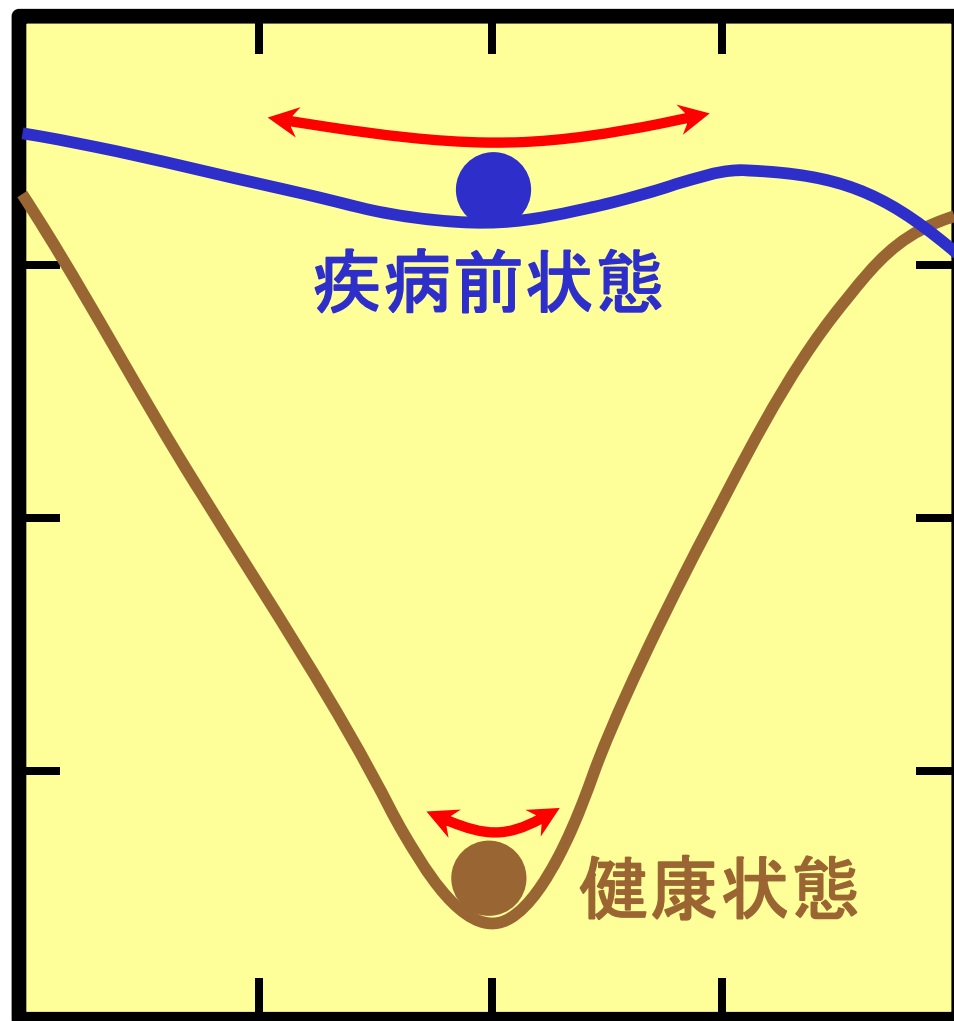
**DNB理論**：全体構造が未知の複雑臓器ネットワークの疾病前状態を、観測ビッグデータのみを基にして、数理モデルの仮定は一切なしにデータ駆動で重要因子を網羅的に取り出すことによって検出する。



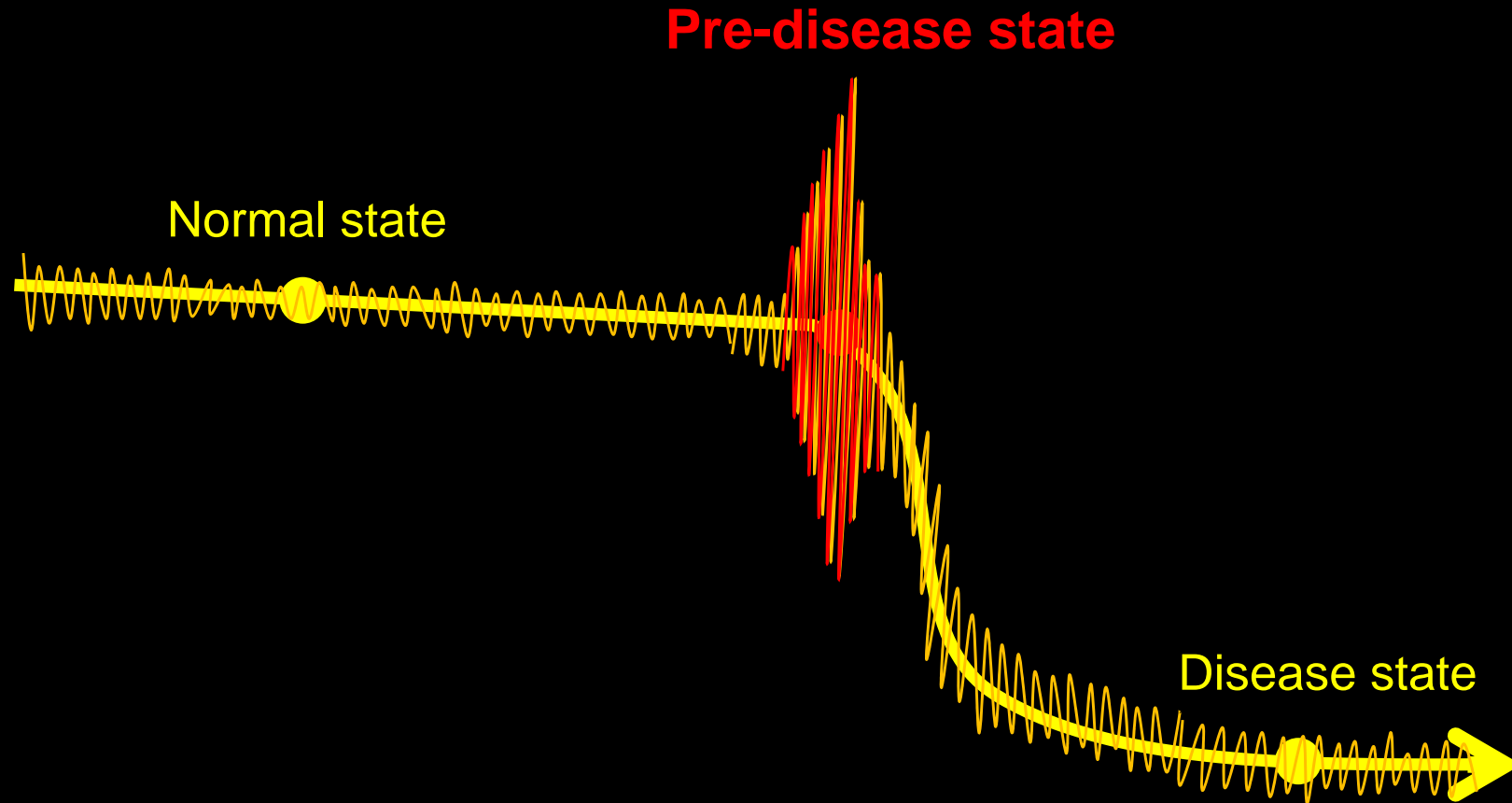
分岐理論に基づく健康状態から疾病状態への疾病前（未病）状態を介した状態遷移の模式図







# Signal not from statistics but from dynamics



Information on

×

Average values

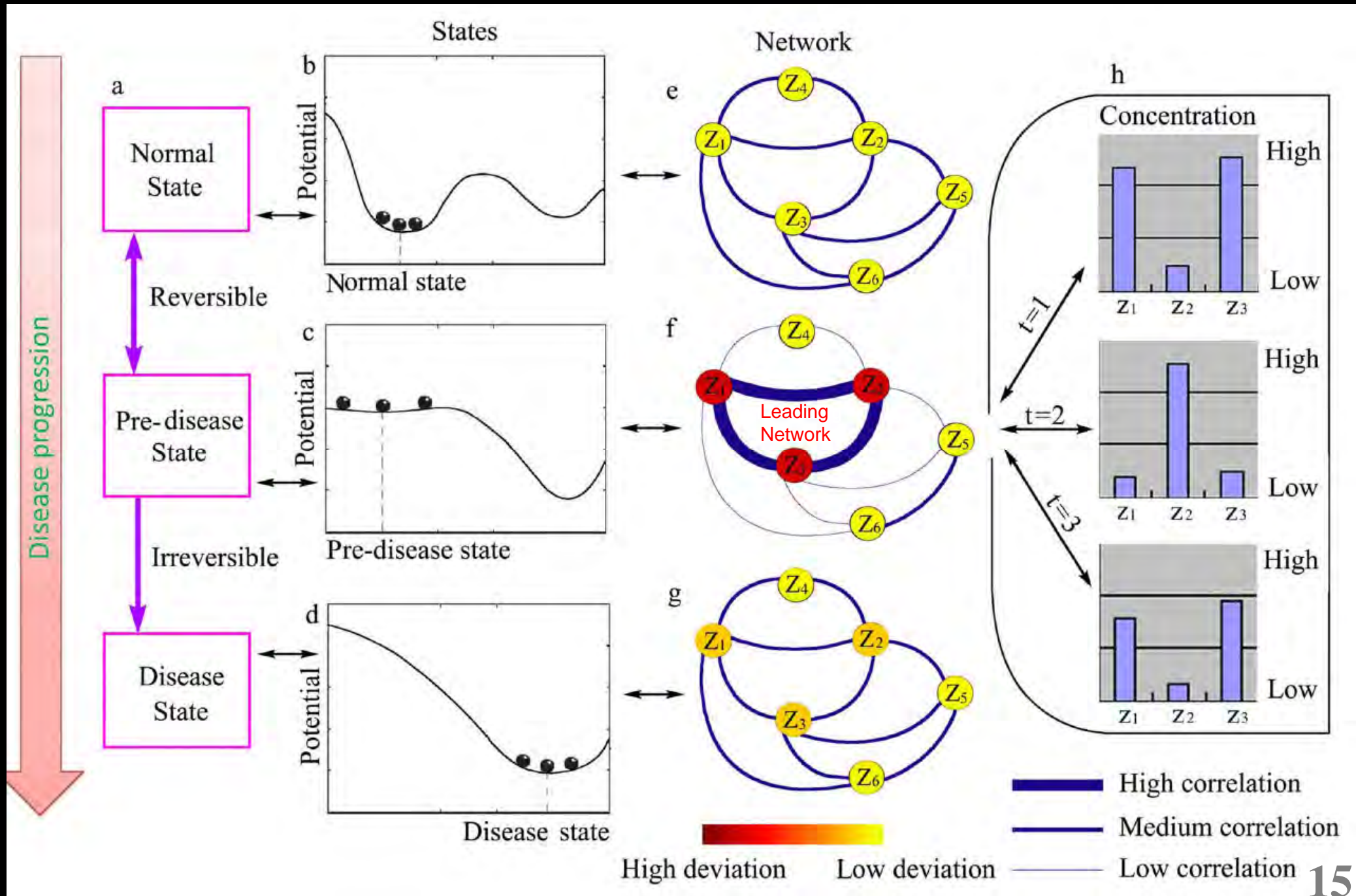
√

Individual variations



# Dynamical Network Biomarker (DNB)

(L.Chen et al., Sci. Rep., 2012)



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

$$I = SD_d \cdot PCC_d,$$

ここで,

$SD_d$  : DNB要素の平均標準偏差,

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

### DNBの特性

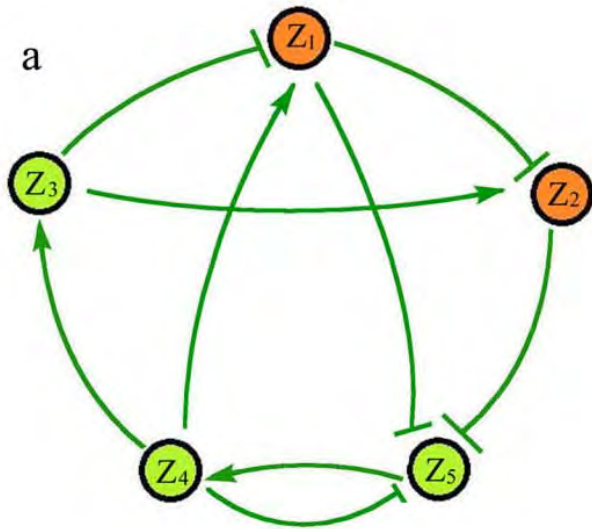
DNBの要素 $x_i, x_j$ に関して, 分岐点(発病点)に近づく時,

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

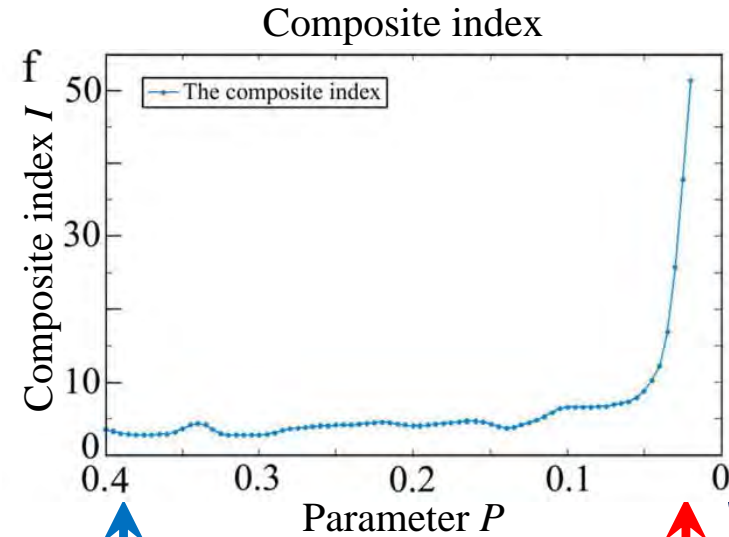
$$SD(x_i) \rightarrow \infty,$$

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

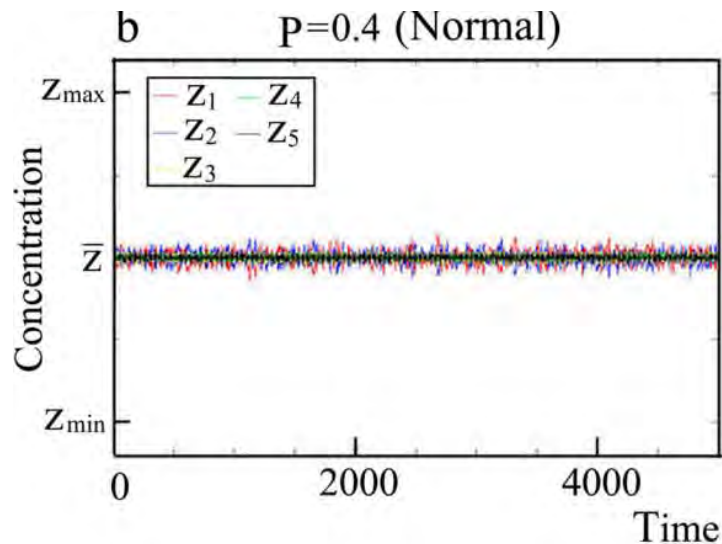
# 遺伝子ネットワークモデルを用いたDNB理論の説明 (L.Chen et al.,Sci. Rep.2012)



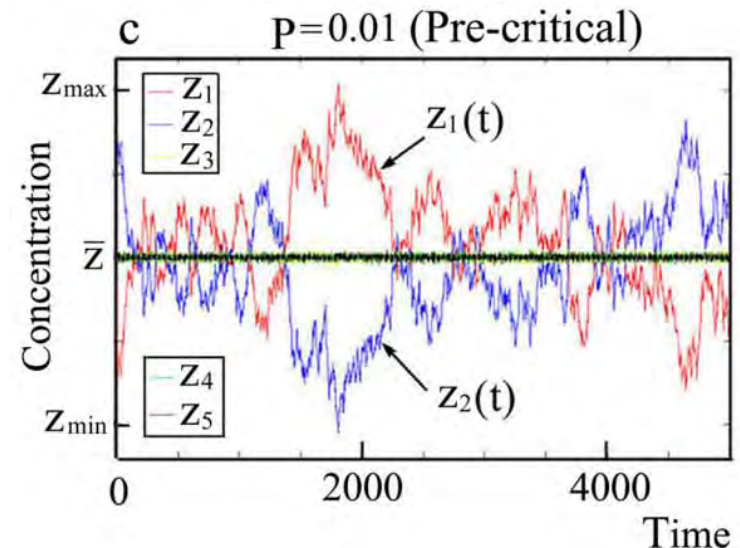
遺伝子ネットワークモデル



健康状態      疾病前状態      発病

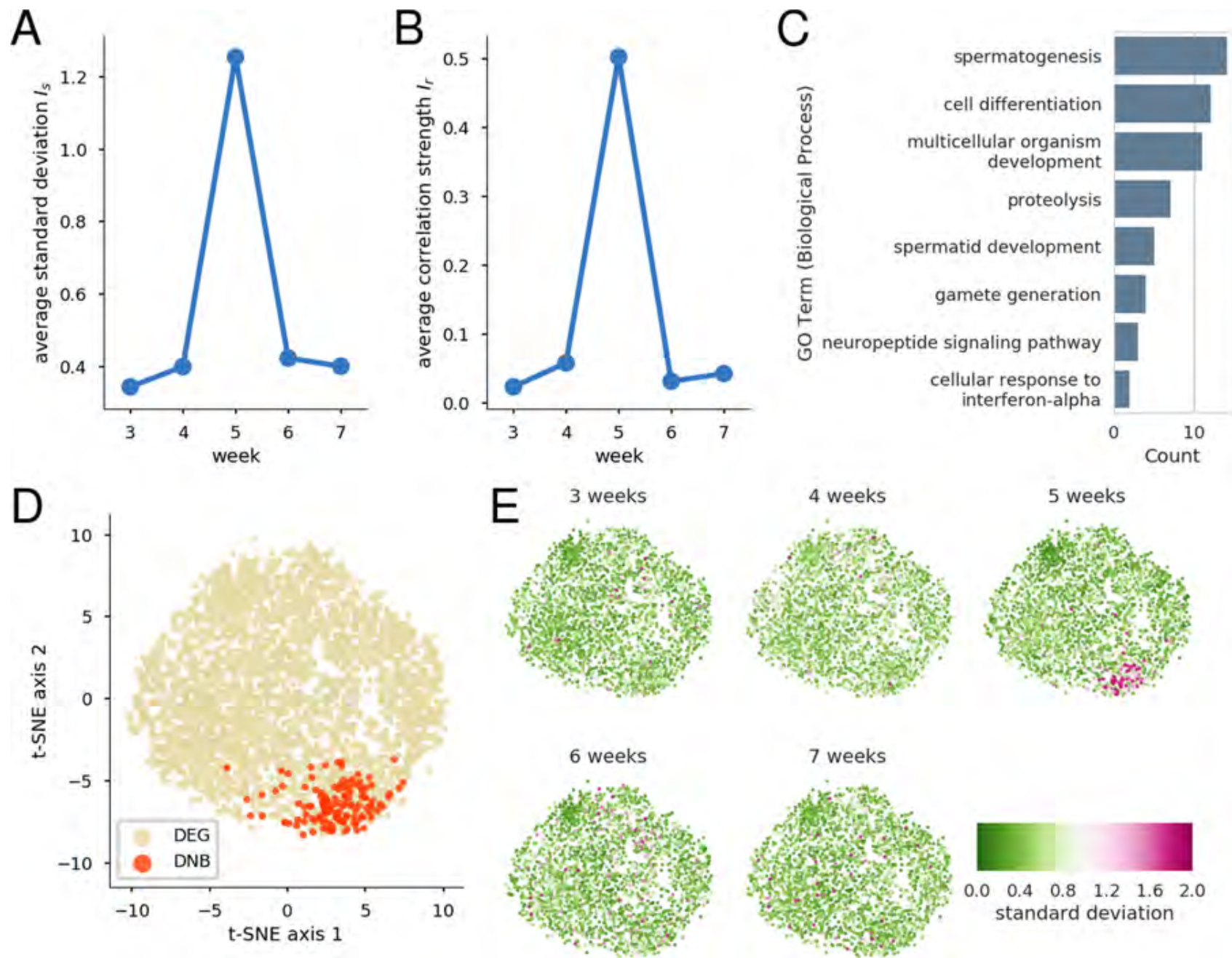


健康状態のゆらぎ



疾病前状態のゆらぎ

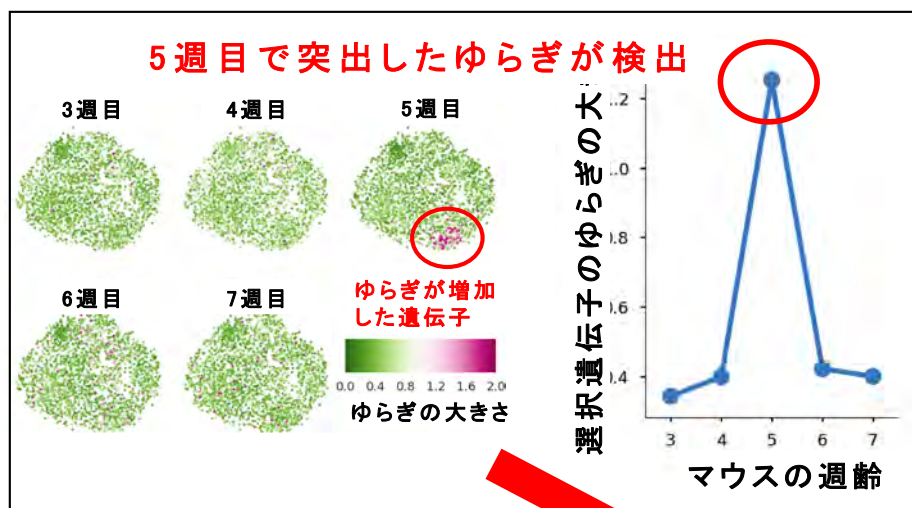




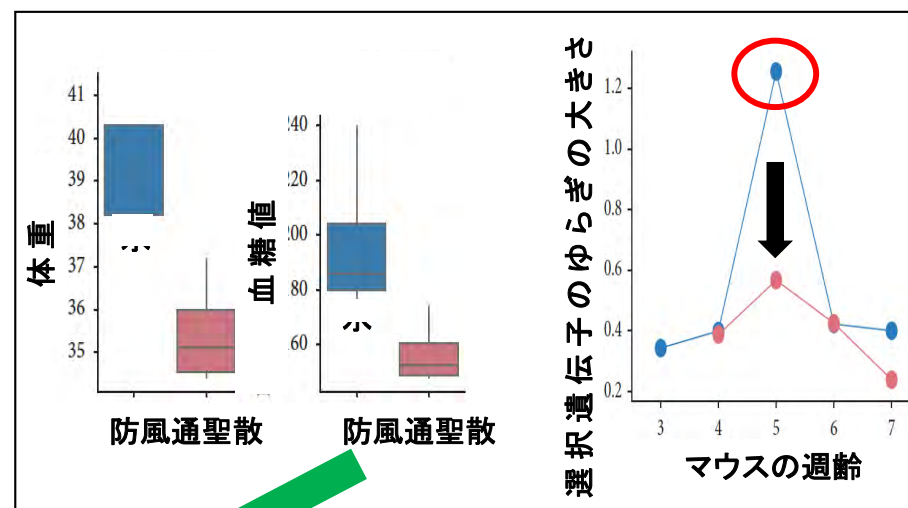
メタボリックシンドロームマウスの未病状態の検出  
(K. Koizumi et al., Sci. Rep., 2019)

# メタボリックシンドロームの未病の検出と治療の可能性

## 未病の検出に成功



## 漢方薬による未病の改善が示唆



未病医療・未病創薬  
の構築に向けて

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

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



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Gene

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/gene](http://www.elsevier.com/locate/gene)



## Dynamical network biomarkers: Theory and applications

Kazuyuki Aihara<sup>a,\*</sup>, Rui Liu<sup>b,c</sup>, Keiichi Koizumi<sup>d,e</sup>, Xiaoping Liu<sup>f,g</sup>, Luonan Chen<sup>f,g,h,i,\*</sup>

<sup>a</sup> International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCN), The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

<sup>b</sup> School of Mathematics, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China

<sup>c</sup> Pazhou Lab, Guangzhou 510330, China

<sup>d</sup> Division of Kampo Diagnostics, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

<sup>e</sup> Laboratory of Drug Discovery and Development for Pre-disease, Section of Host Defences, Division of Bioscience, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

<sup>f</sup> Key Laboratory of Systems Biology, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China

<sup>g</sup> Key Laboratory of Systems Health Science of Zhejiang Province, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China

<sup>h</sup> State Key Laboratory of Cell Biology, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

<sup>i</sup> Center for Excellence in Animal Evolution and Genetics, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Dynamical network biomarker  
 Healthy state  
 Pre-disease state  
 Disease state  
 Bifurcation  
 Tipping point  
 Early warning signals  
 Ultra-early medicine

### ABSTRACT

This paper reviews theory of DNB (Dynamical Network Biomarkers) and its applications including both modern medicine and traditional medicine. We show that omics data such as gene/protein expression profiles can be effectively used to detect pre-disease states before critical transitions from healthy states to disease states by using the DNB theory. The DNB theory with big biological data is expected to lead to ultra-early precision and preventive medicine.

# DNB 解析ツール on Google Colab (山下、奥、岡本、安田、合原)

1. Upload source and data...

2. Run code boxes

3. Download results

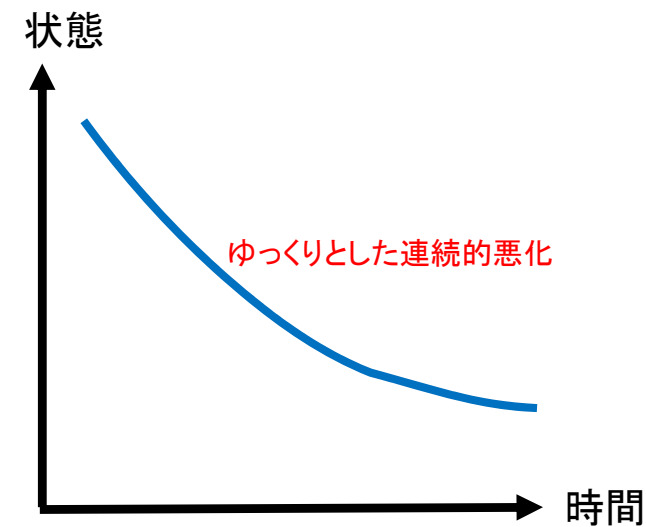
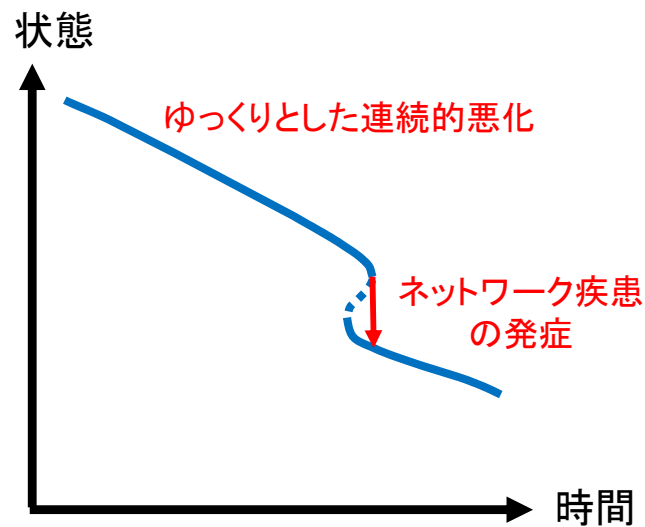
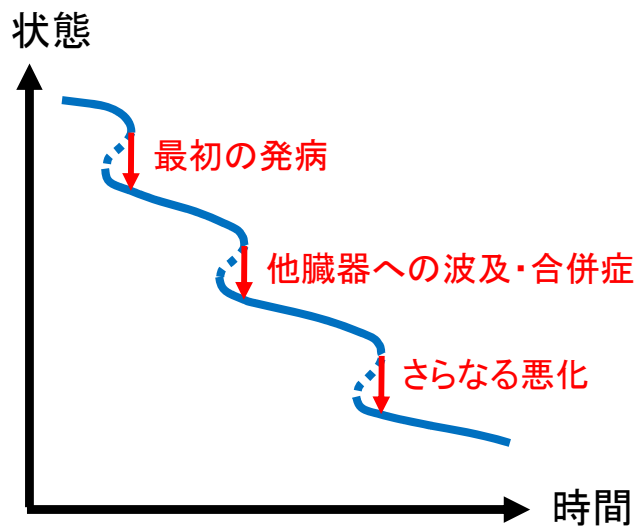
```
#### input files ####
name
key
1 input/test_1.csv
2 input/test_2.csv
#### the first input table ( input/test_1.csv ) ####
groupA groupA.1 groupA.2 groupA.3 groupB groupB.1 groupB.2 groupB.3
gene1 3.3 1.6 1.9 1.8 1.0 2.0 3.1 2.4
gene2 3.2 2.5 2.4 3.8 3.8 3.3 0.4 2.1
gene3 2.9 1.5 0.9 1.8 1.8 0.8 3.4 1.3
gene4 2.2 1.3 1.8 2.2 3.3 2.0 1.1 1.3
gene5 3.2 1.4 2.1 3.0 3.8 0.2 2.2 2.7
#### control group (key="groupA") ####
groupA groupA.1 groupA.2 groupA.3
gene1 3.3 1.6 1.9 1.8
gene2 3.2 2.5 2.4 3.8
gene3 2.9 1.5 0.9 1.8
gene4 2.2 1.3 1.8 2.2
gene5 3.2 1.4 2.1 3.0
#### experimental group (key="groupB") ####
groupB groupB.1 groupB.2 groupB.3
```

Step 3: calculate DNB

```
result = DNB_main(keys, filenames, key_control, key_experimental, k
parameters used for this run:
=====
deviation_metric: mad
linkage_method: average
linkage_metric: spearman
linkage_threshold: 0.75
dnb_selection_method: 0.5
dnb_selection_threshold: 2.0
=====
DNB in [1] (input/test_1.csv):
gene2
gene4
DNB in [2] (input/test_2.csv):
gene2
gene4
```

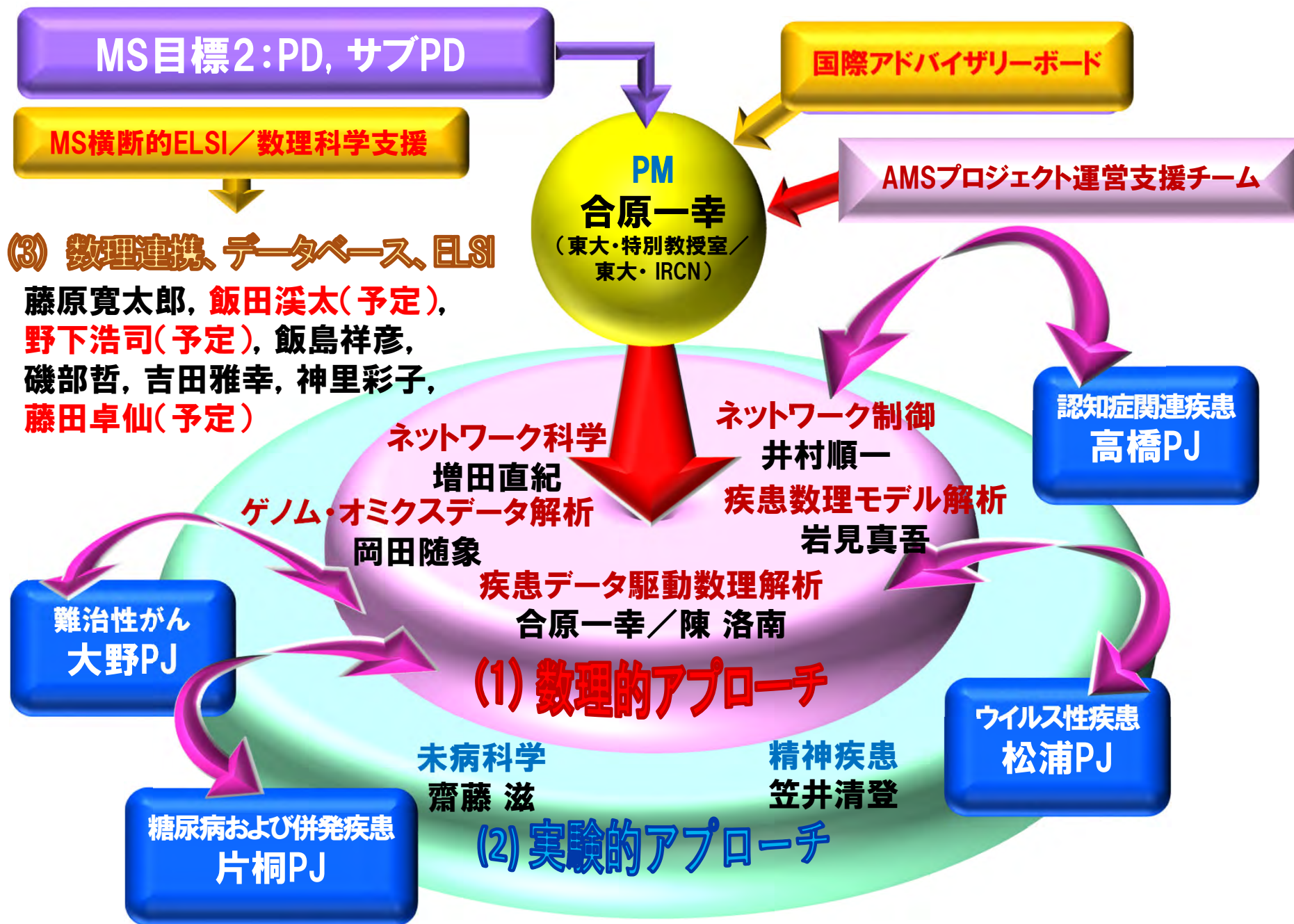
Step 4: output result to csv file





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

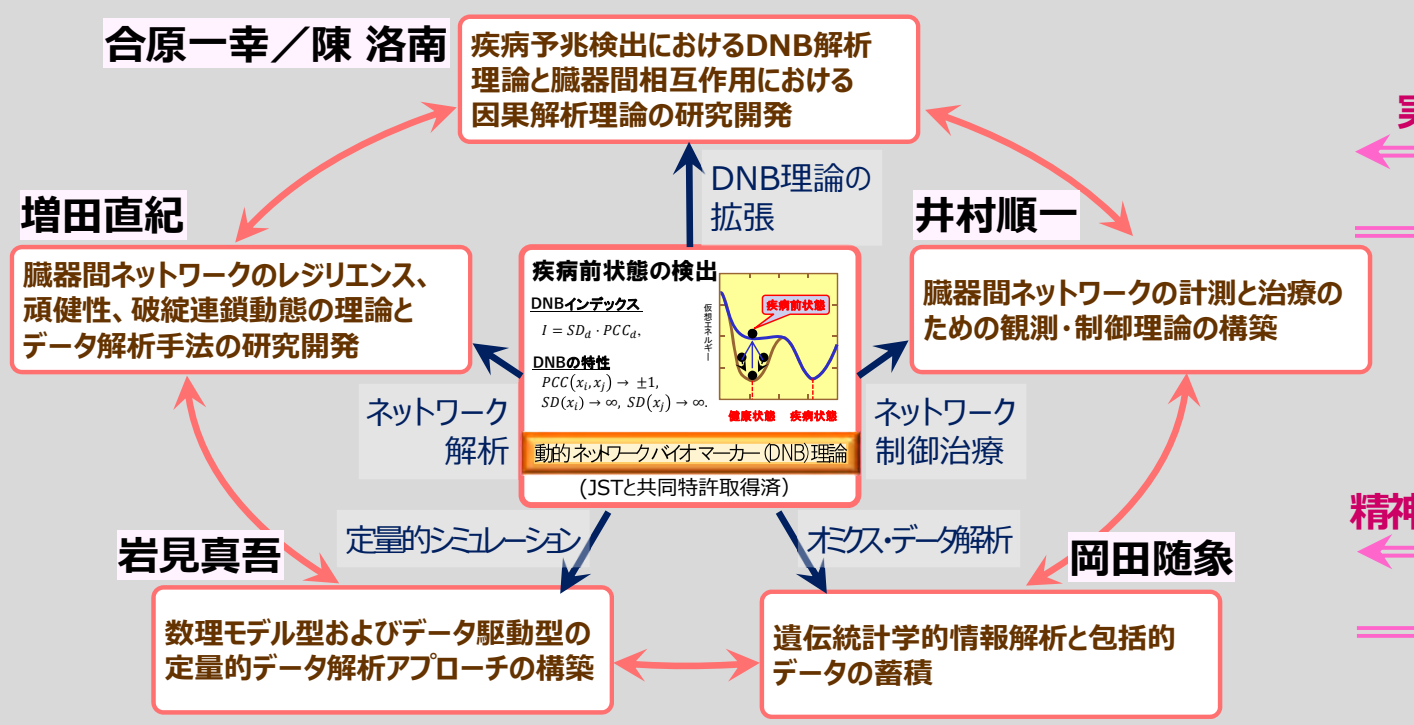
# 研究開発プロジェクトの研究実施体制



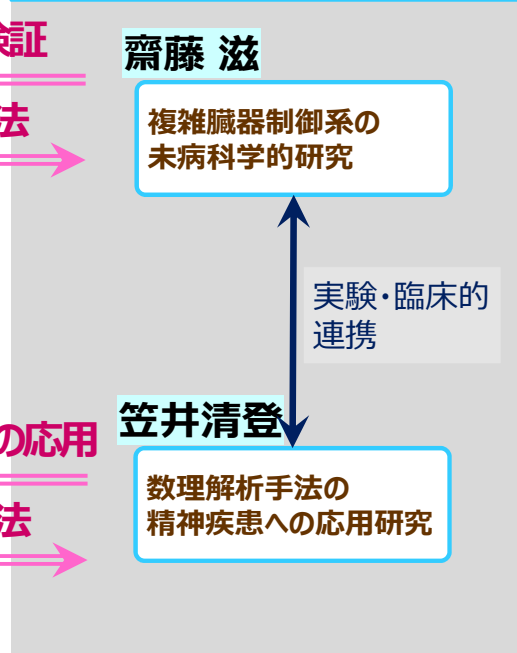
# 研究開発プロジェクトの体制図 (研究開発及びPM活動支援体制)



## 研究開発項目1: 複雑臓器制御系への数理的アプローチ

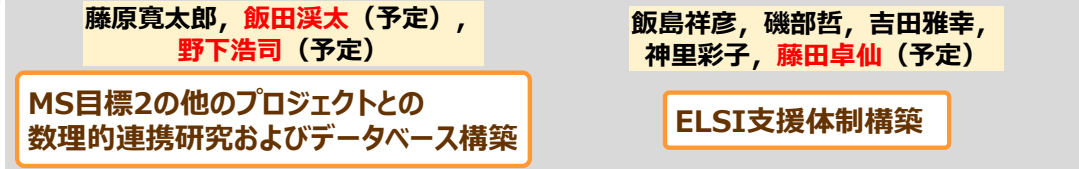


## 研究開発項目2: 複雑臓器制御系への実験的アプローチ



### 数理手法 と データ

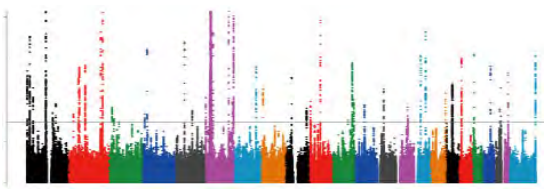
## 研究開発項目3: 数理的連携研究、データベース構築およびELSI支援体制構築



- がんPJ
- 糖尿病PJ
- 神経PJ
- 感染症PJ

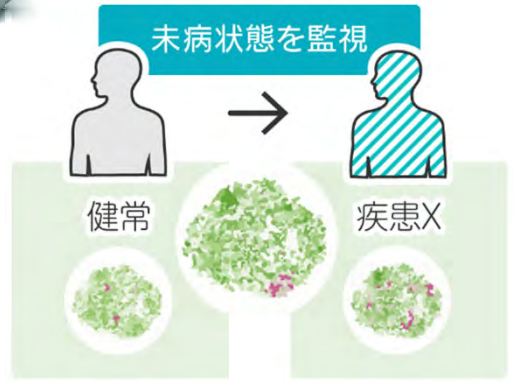


# 目標完遂までの流れ

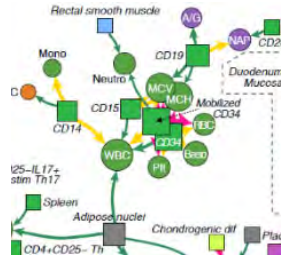


遺伝統計学による疾患ゲノム解析

将来発症する可能性の高い疾患A, B, ... の抽出



各対象疾患を定期的に簡易的DNB解析



複雑臓器制御ネットワーク

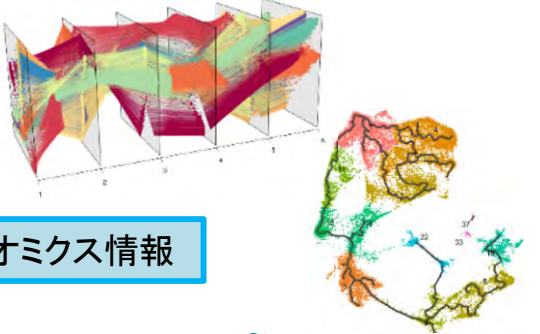


No

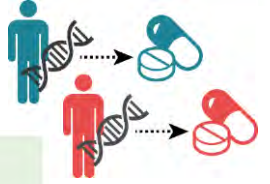
Yes

1細胞レベルのオミクス情報

詳細なDNB解析・オミクスデータ解析, 定量的シミュレーション予測



未病創薬



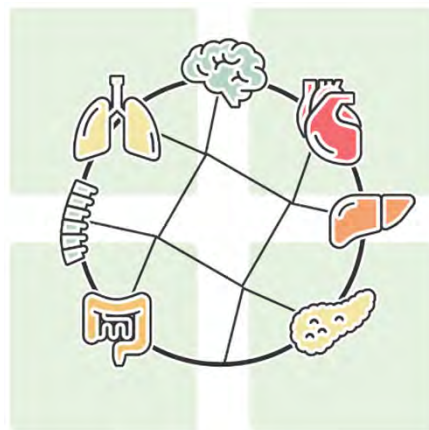
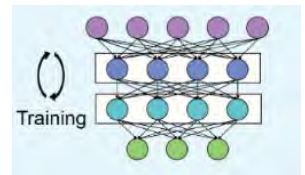
超早期精密ネットワーク治療

ELSIに関する十分な検討

富山県において産学官協働で社会実装

全国で社会実装

DNBインデックス (Sci. Rep., 2012 他; 特許第5693198号 他)  
 $I = SD_d \cdot PCC_d$   
 $SD_d$  : 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,  
 $PCC(x_i, x_j) \rightarrow \pm 1$ ,  
 $SD(x_i) \rightarrow \infty, SD(x_j) \rightarrow \infty$ .





# 生命現象の革新モデルと展開

Innovative model of biological processes and its development



研究総括

**重定 南奈子** (しげさだ ななこ)

奈良女子大学 名誉教授

細胞運動解析のためのマルチレイヤーモデルをイメージ

## 領域アドバイザー

合原一幸

東京大学生産技術研究所

教授

有田正規

東京大学大学院理学系研究科

准教授

**巖佐 庸**

九州大学大学院理学研究院

教授

岡田清孝

自然科学研究機構基礎生物学研究所

所長

岸野洋久

東京大学大学院農学生命科学研究科

教授

郷 信広

京都大学

名誉教授

嶋田正和

東京大学大学院総合文化研究科

教授

本多久夫

兵庫大学健康科学部

教授

**三村昌泰**

明治大学大学院先端数理科学研究科

教授・MIMS所長

山口陽子

理化学研究所脳科学総合研究センター

チームリーダー

# MS目標2以外との連携

## JST未来社会創造事業 「共通基盤」領域

運営統括： 長我部信行  
数理テーママネージャー： 合原一幸  
運営委員： 上村みどり  
菅野純夫  
西浦廉政他

### 本格研究：

坂上貴之, 岩見真吾, 平岡裕章 他  
「未来医療を創出する4次元  
トポロジカルデータ解析  
数理共通基盤の開発」

### 探索研究：

塚田啓道, 津田一郎 他  
「非線形・複雑系に着目した  
認知症のロバストネス数理  
モデルとそのハブ因子の解明」  
その他、木下課題、富安課題、岡  
田課題、水藤課題、香川課題、野  
下課題、村田課題など

MS目標2  
合原PJ

## セコム科学技術振興財団 特定領域研究「先端数理分野」

「先端数理に基づく安全・安心な社会  
実現のための将来予測・因果解析  
技術の開発とその実装」

領域代表者： 合原一幸  
アドバイザー： 小谷元子, 鈴木秀幸

安東弘泰, 中嶋浩平, 岩橋政宏,  
奈良高明, 酒見悠介, 森野佳生

## AI・数理モデル研究

### 東大：

WPI-IRCN  
Beyond AI研究推進機構  
AIセンター

### RIKEN AIP

千葉工大 数理工学研究センター

## AMED

### 国際脳：

笠井PJ, 合原PJ

### MS目標7：

村上PJと連携