

複雑系数理モデル学でとらえる未病

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

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

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**

WS
ウェッジ
選書



驚きの

数理工学

合原一幸 編著
(東京大学教授)

暮らしを変える

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)

ウェッジ

WS
ウェッジ
選書

暮らしを変える

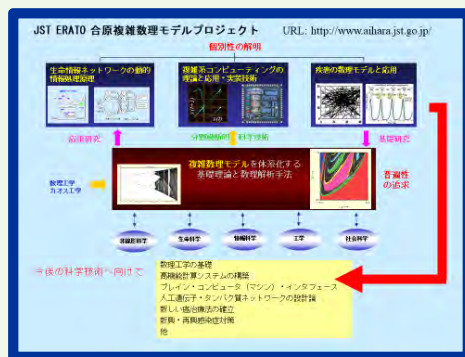
驚きの

数理工学

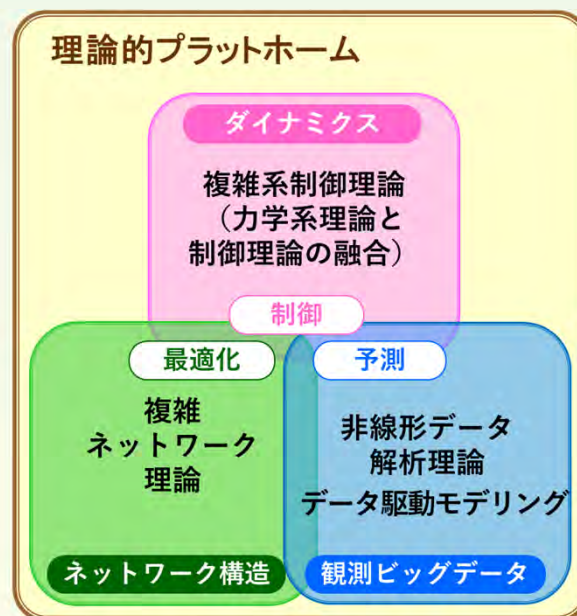
合原一幸 編著

ウェッジ

53



JST ERATO
合原複雑数理モデルプロジェクト



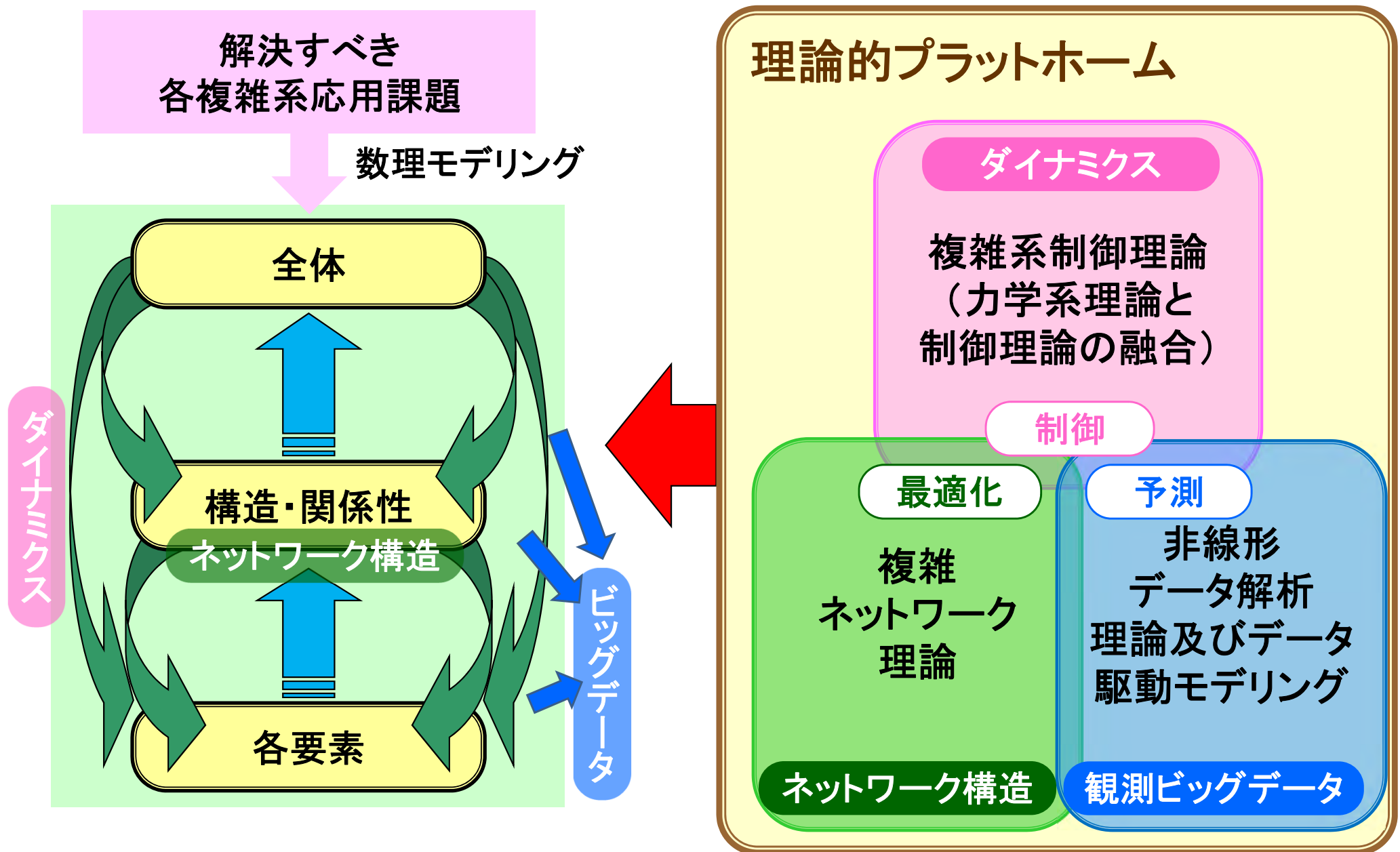
複雑系解析のための理論的プラットホーム



内閣府 FIRST
合原最先端数理モデルプロジェクト

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**

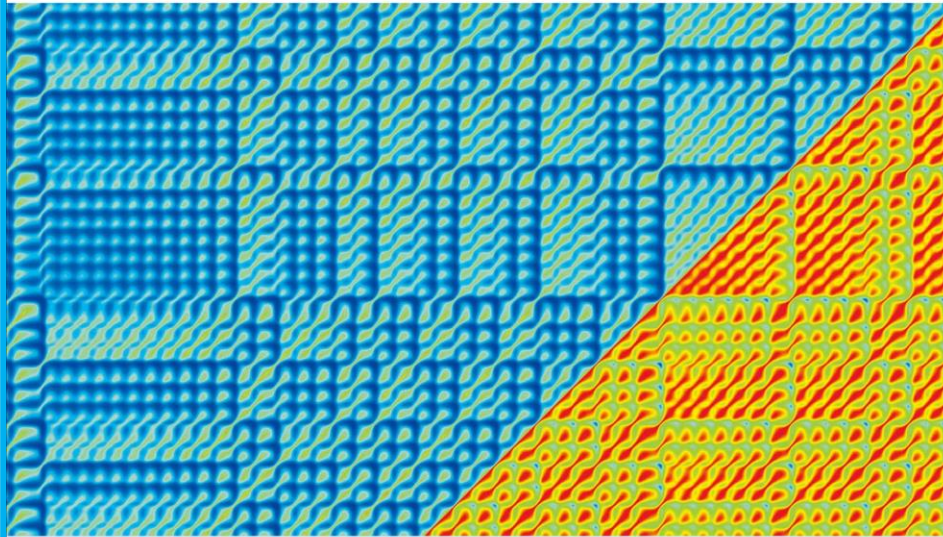


複雑系の (1)ダイナミクスと制御機能に関わる複雑系制御理論、(2)ネットワーク構造と最適化機能に関わる複雑ネットワーク理論および (3)観測ビッグデータと予測機能に関わる非線形データ解析理論およびデータ駆動モデリングの3つの基礎理論から成る複雑系数理モデル学の理論的プラットフォーム。

非線形時系列解析の 基礎理論

Basic Theory of Nonlinear Time Series Analysis

平田祥人＋陳 洛南＋合原一幸 [著]



気象、地震、神経細胞・脳の活動、
金融・株取引、再生可能エネルギー

多種多様な時系列データの非線形解析に必要な基礎
理論を第一人者らがまとめた、AI、データ
サイエンス時代のいま、必須の書籍。

全貌を
理解する
ための
1冊

東京大学出版会

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・IRCIN)

AMSプロジェクト運営支援チーム

(3) 数理連携、データベース、ELSI

藤原寛太郎, 飯田溪太,
野下浩司, 山地一禎,
飯島祥彦, 磯部哲,
吉田雅幸, 神里彩子

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

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

疾患データ駆動数理解析

合原一幸／陳 洛南

精神疾患

笠井清登

難治性がん
大野PJ

前立腺がん
木村高弘

(1) 数理的アプローチ

心疾患
南野哲男

未病科学
齋藤 滋

糖尿病および併発疾患
片桐PJ

(2) 実験的アプローチ

ウイルス性疾患
松浦PJ

本研究開発プロジェクトの構成

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

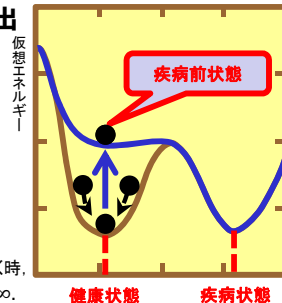
$$I = SD_d \cdot PCC_d,$$

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

ネットワーク構造

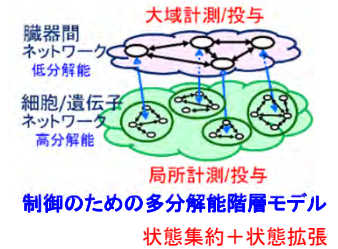
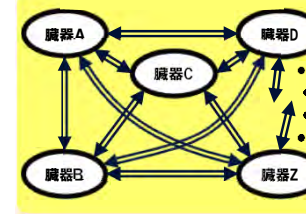
予兆検出

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

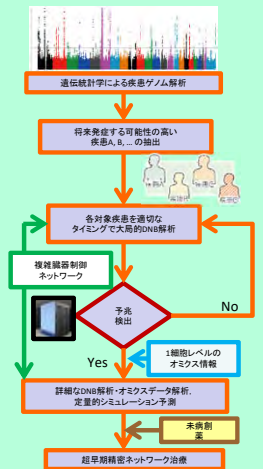
2050年

臓器間ネットワーク



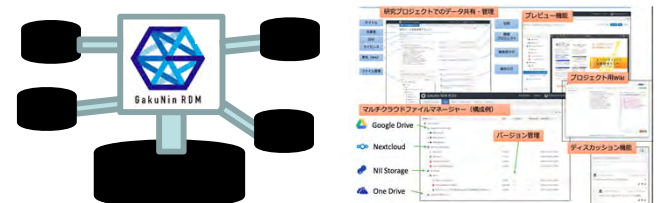
数理解析とネットワーク制御

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



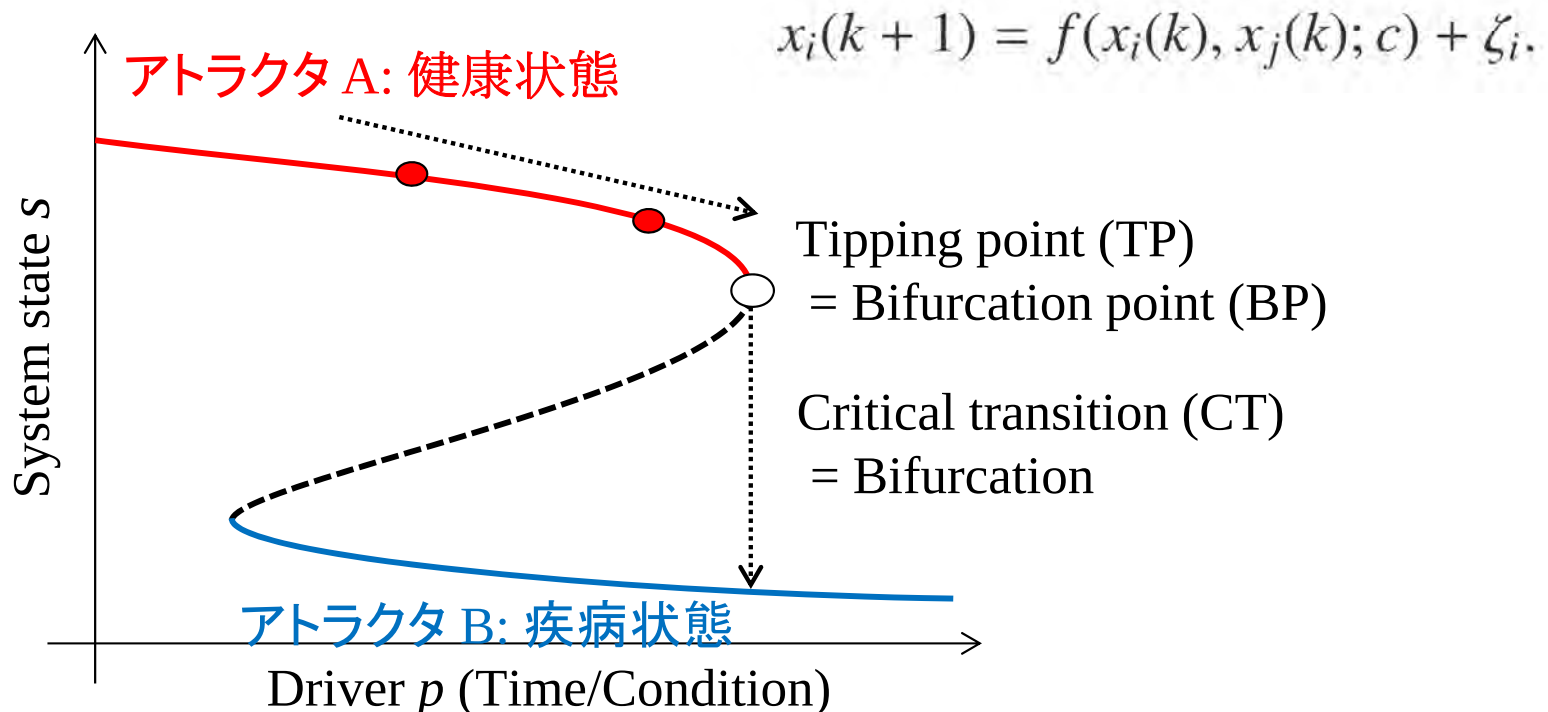
Critical Transitions (臨界状態遷移)

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）

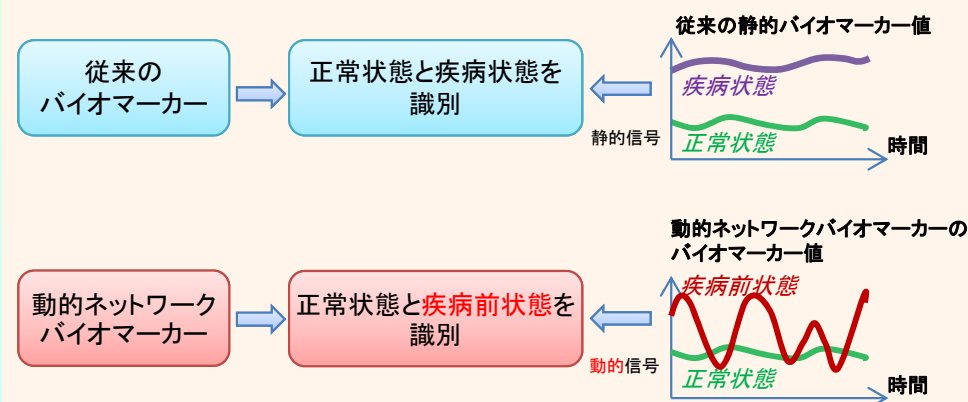
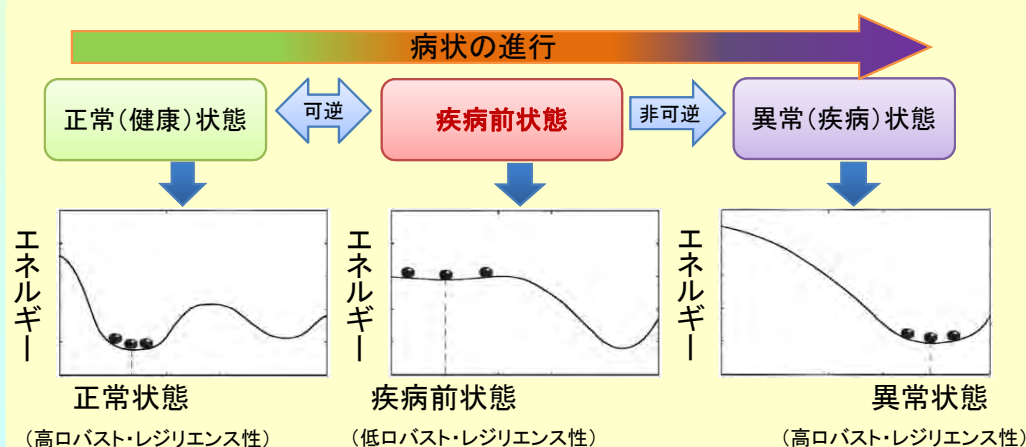
未病状態（健康状態から疾病状態への状態遷移前の状態）へ応用
早期警戒信号をネットワーク信号へ拡張



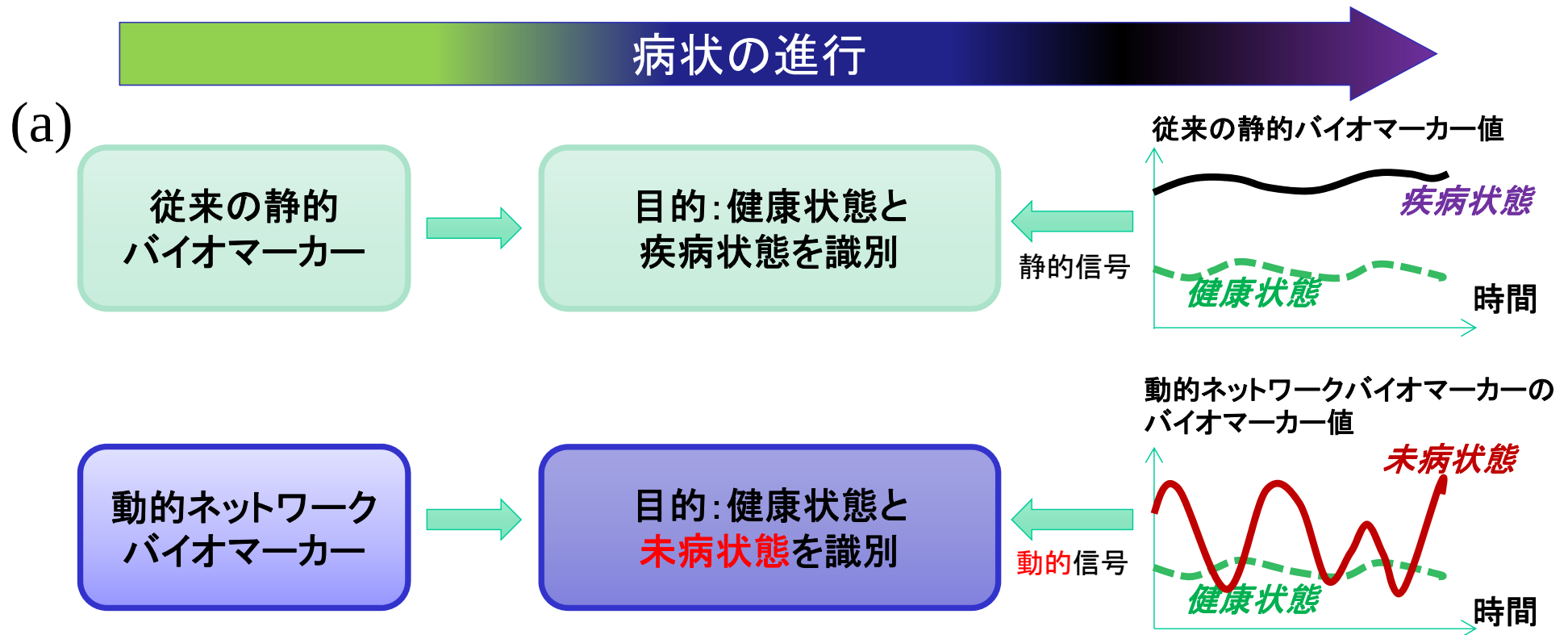
動的ネットワークバイオマーカー(DNB)の概念の導出

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。

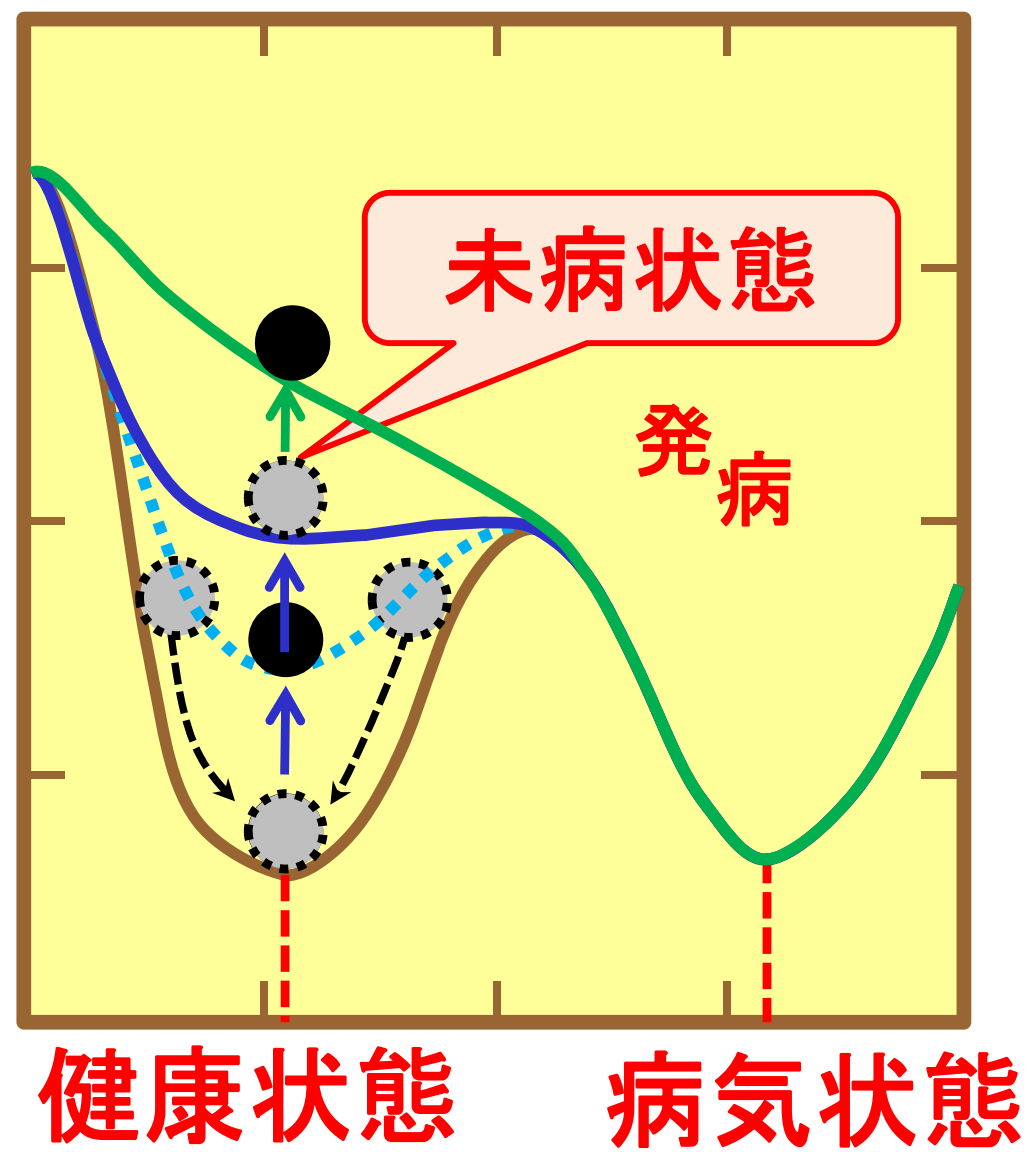
個々のバイオマーカーとしての性能はそれ程高くなくてもネットワークとしては極めて高機能で、様々の難病において病態悪化の予兆検出が可能な、全く新しいネットワークバイオマーカーの概念を提案した（特願2012-211921, 特願2012-233886; *Scientific Reports*, 2, 342, 2012; 2, 423, 2012）。

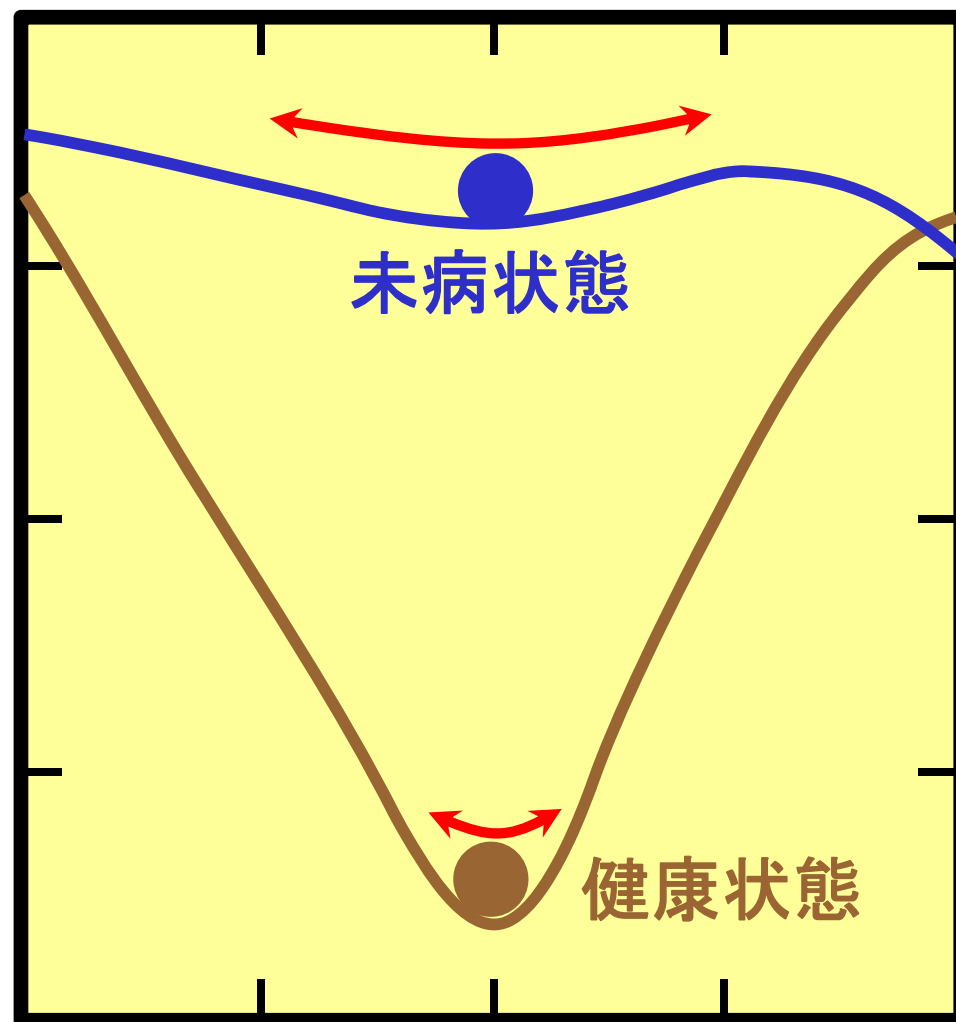


従来の静的バイオマーカーと動的バイオマーカー

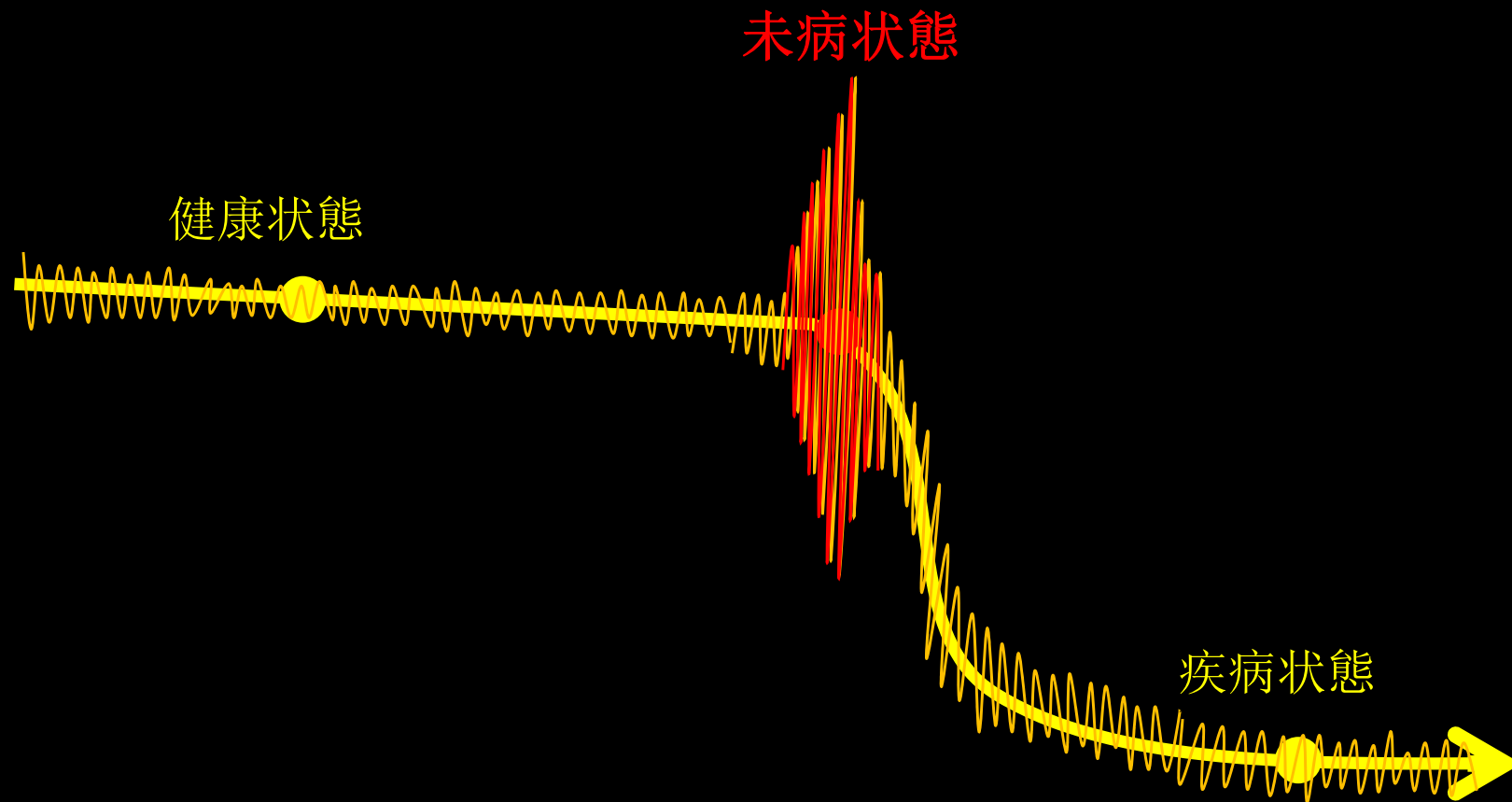


DNB: 平均値 → ゆらぎ





Signal not from statistics but from dynamics



Disease progression

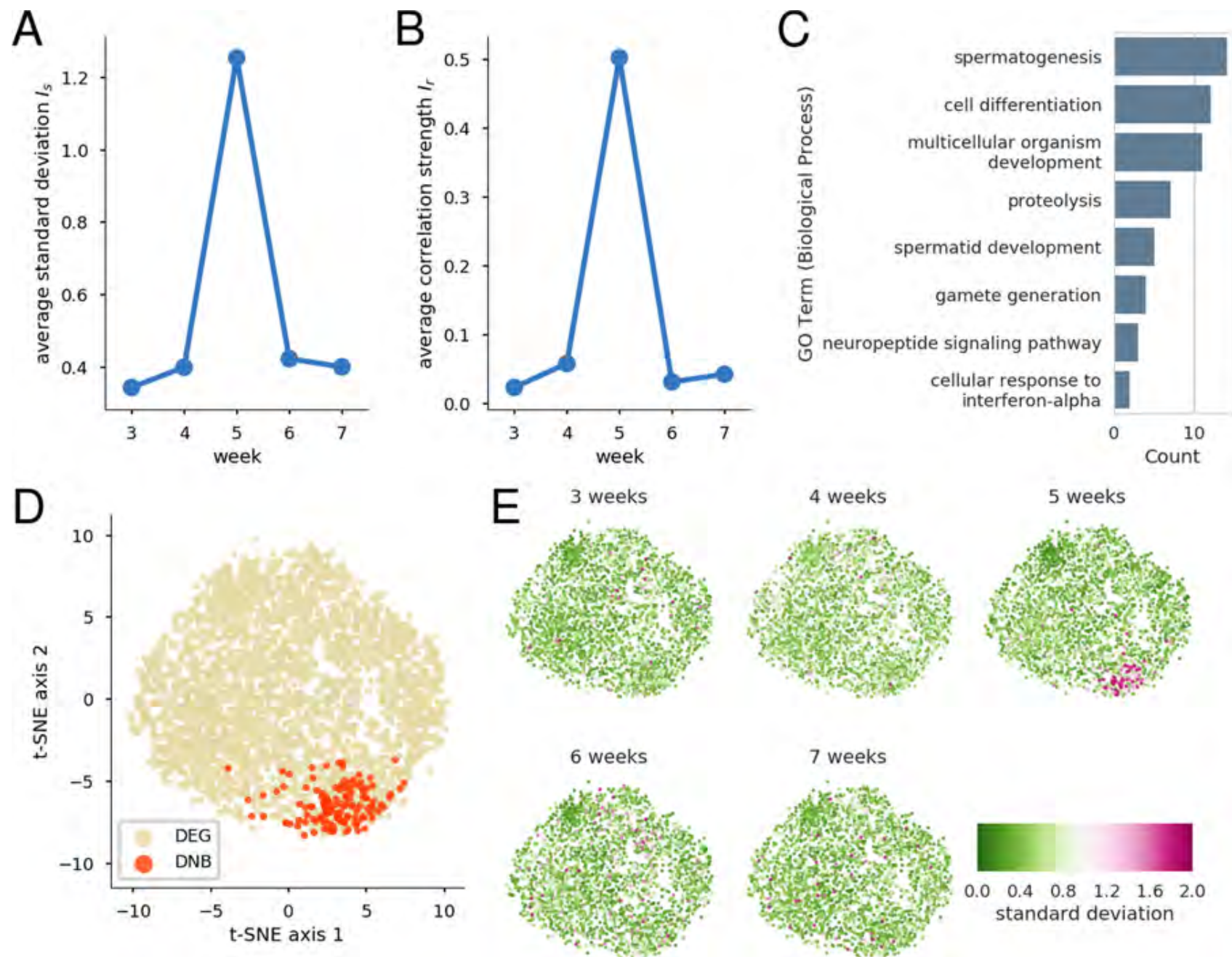
Information on

×

Average values

√

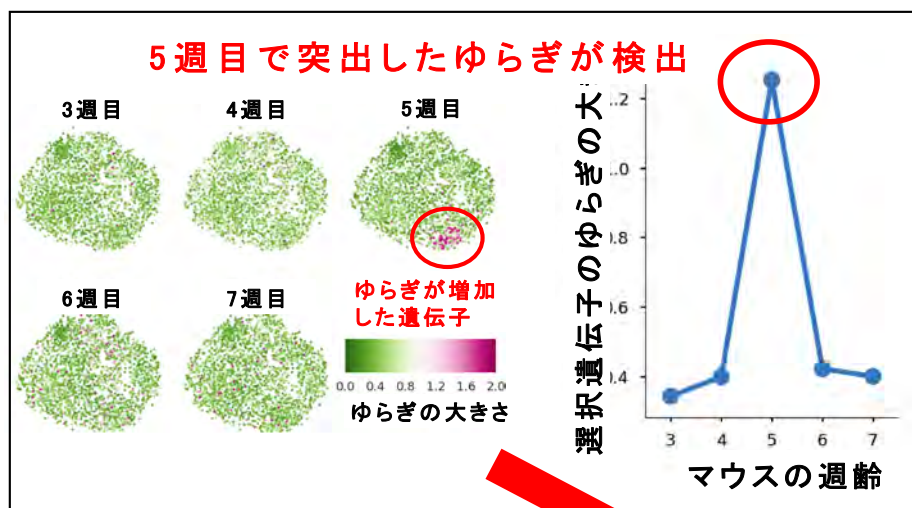
Individual variations



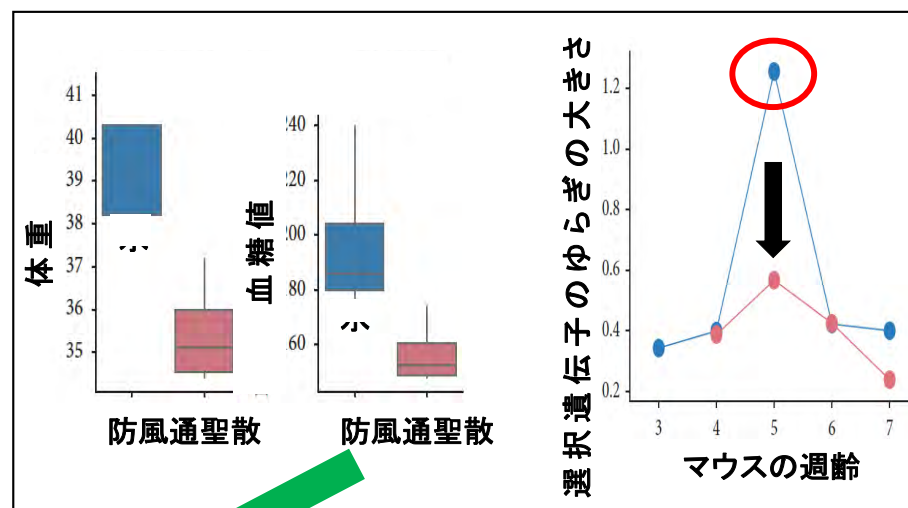
メタボリックシンドロームマウスの未病状態の検出
(K. Koizumi et al., Sci. Rep., 2019)

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



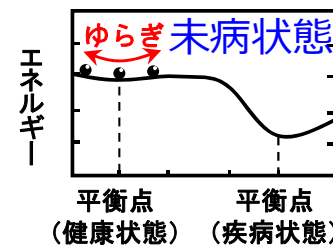
未病医療・未病創薬
の構築に向けて

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

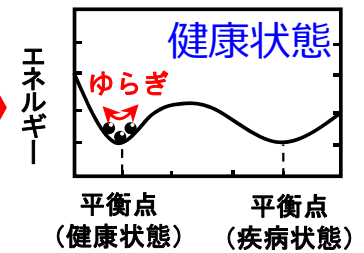
K. Koizumi, et al.. Evidence-Based
Complementary and Alternative Medicine,
Vol.2020, Article No.9129134, pp.1-9 (2020).

DNB介入解析

～介入する遺伝子を見つける～



予防治療
(超早期治療)



DNB介入理論：介入効果が高い遺伝子は、 $|p(i)q(i)|$ の値が大きな遺伝子である
 $p(i)q(i)$ が正ならば抑制，負ならば促進 i ：遺伝子のインデックス

$p(i)$ ：標本共分散行列 $E[x(t)x^T(t)]$ の支配的固有ベクトルの第 i 要素 ←算出可能

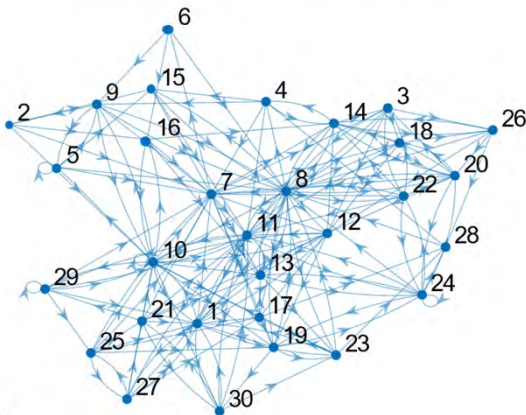
$q(i)$ ：システム行列の支配的左固有ベクトルの第 i 要素 ←算出方法検討中

裏の変数の
存在！

$q(i)$ を現段階では算出できないため、 $|p(i)|$ の大きな遺伝子を介入候補とする
アルゴリズムとしてDNB介入解析アルゴリズムを提案

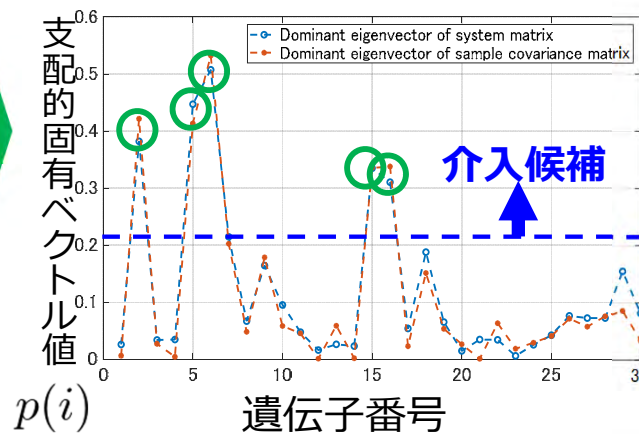
遺伝子発現量測定

未病状態のmRNA発現量： $x(t)$
少数サンプルでOK



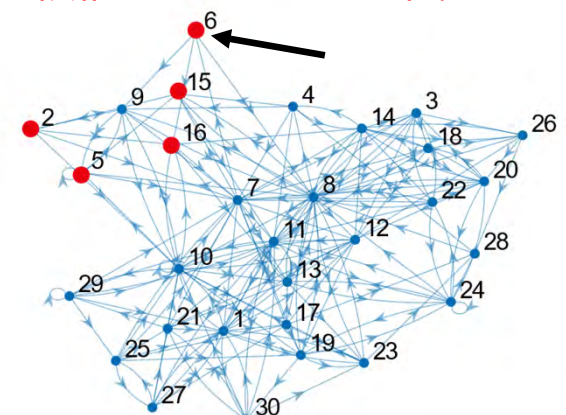
介入候補遺伝子抽出

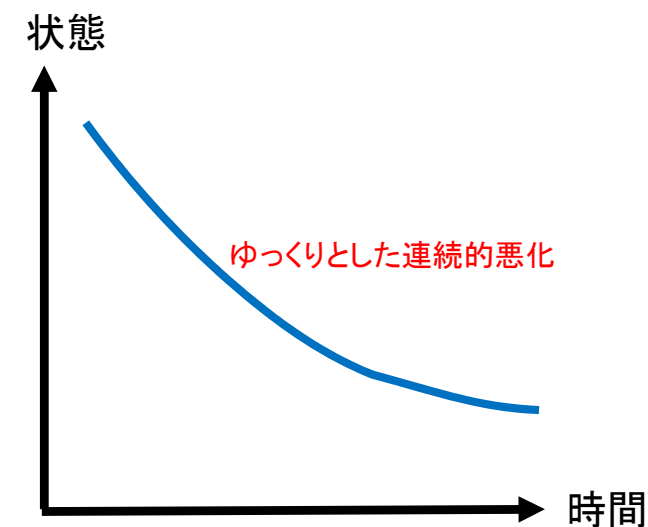
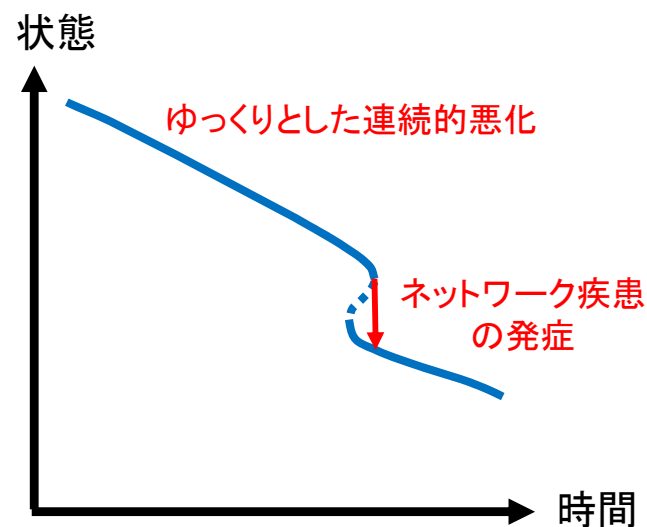
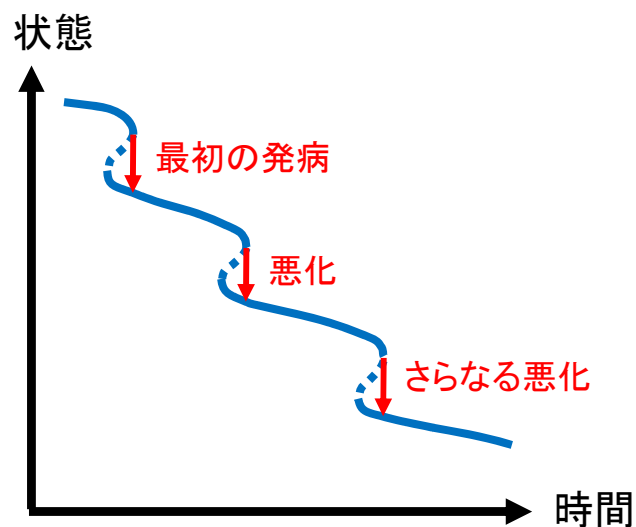
標本共分散行列の $E[x(t)x^T(t)]$
支配的固有ベクトル p



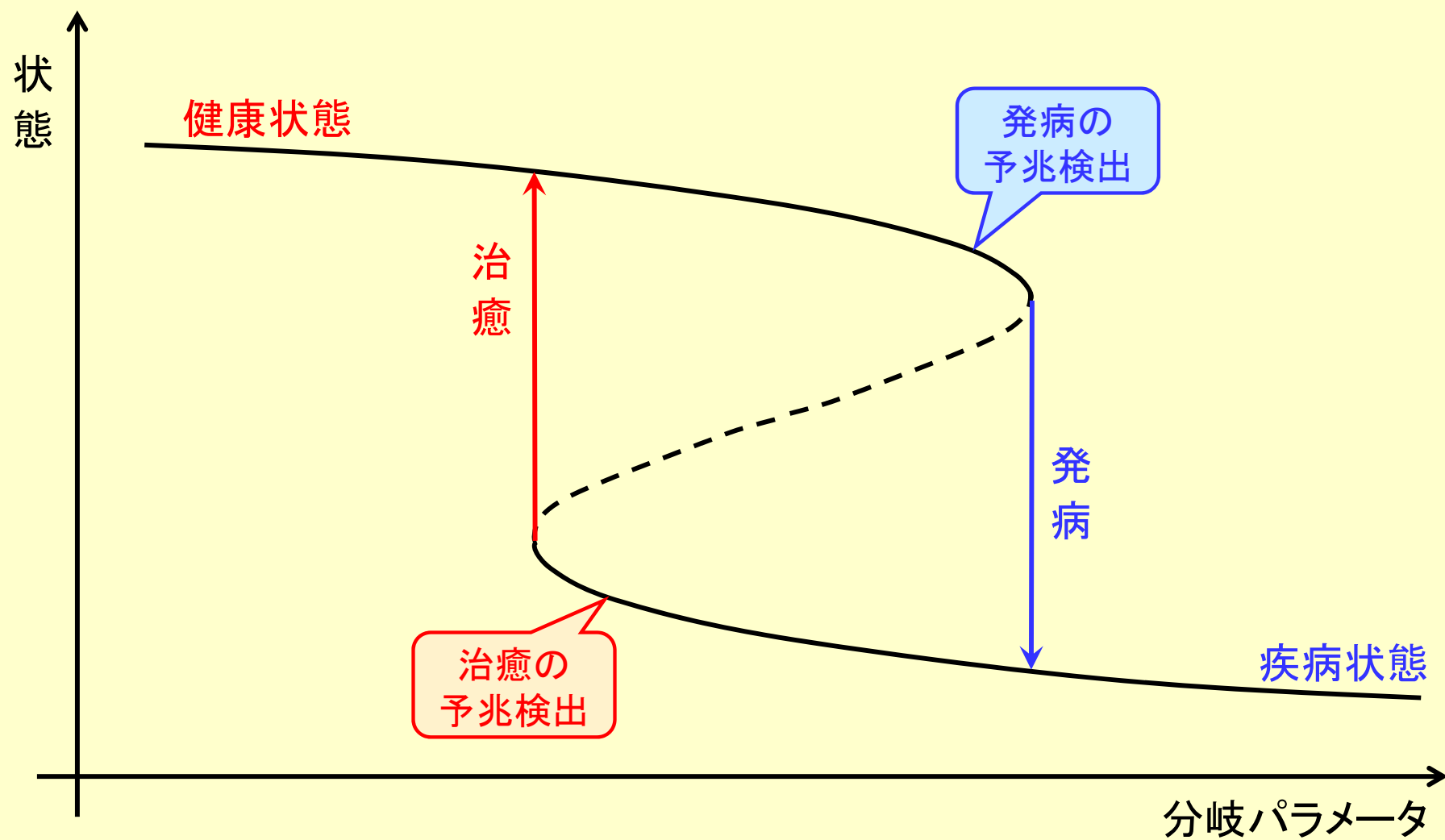
発現抑制・促進試行

介入候補の一つに、発現抑制or促進試行。うまくいかない場合、介入候補の別の遺伝子を試す



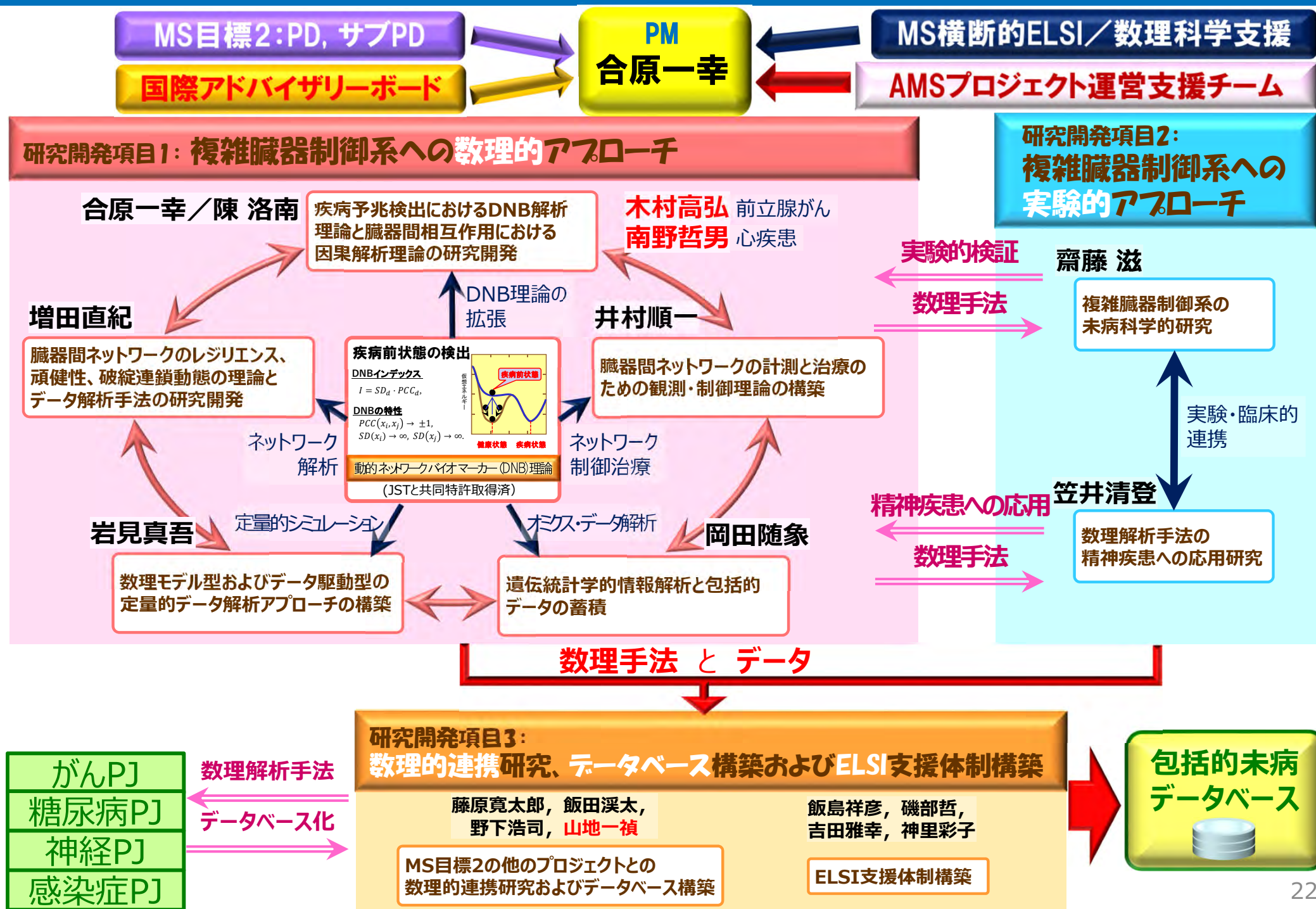


単独臓器疾患を越えた、他臓器への波及・合併症
などの多段階状態遷移等の悪化過程の解明



DNBの2つの応用

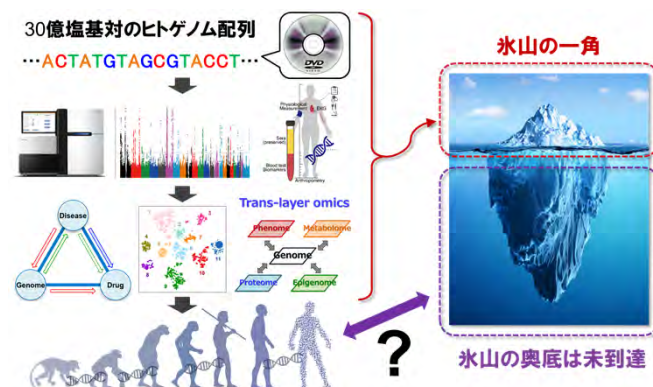
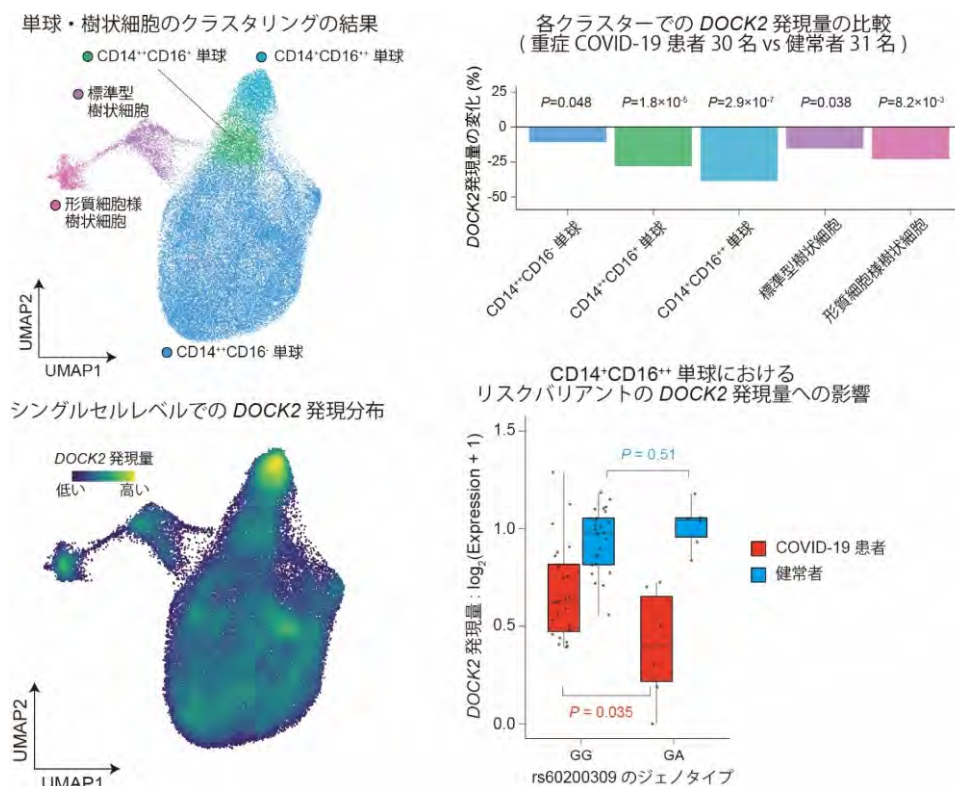
研究開発プロジェクトの体制図（研究開発及びPM活動支援体制）



○：日本人集団COVID-19重症化遺伝子の同定

ゲノムワイド関連解析、RNA-seq解析、組織染色、シングルセル解析、モデル動物実験により、日本人集団COVID-19重症化遺伝子DOCK2と、重症化メカニズムを同定

(NamKoong H et al. Nature 2022)



○：COVID-19感染時の遺伝子発現プロファイルの構築

日本人集団COVID-19患者465名の血球細胞遺伝子発現プロファイルと、遺伝子変異が与える量的影響(=eQTL効果)をデータベース公開した。COVID-19重症度に依存して変化するeQTL効果(=interaction eQTL効果)が存在し、重症化における好中球の活性化の関与が示唆された。

(Wang Q et al. Nat Commun 2022)

○：身長遺伝的背景のほぼ全容を解明

世界最大規模540万人のゲノムワイド関連解析を実施し、身長遺伝的背景のほぼ全容を、同定した感受性遺伝子変異の組み合わせで説明可能なことを示した。ゲノム解析対象サンプル数の増加効果の上限を初めて示した成果。

(Yengo L et al. Nature 2022)

- ・大規模疾患ゲノム・オミクス情報を収集・構築・蓄積を行い、理論的プラットフォームに投影する。大規模疾患ゲノム情報に加えて疾患病態解明の鍵となるヒト細胞組織特異的情報を統合することで、未病状態を考慮した疾患発症予測モデルの構築を行う。
- ・シングルセルシーケンス技術を活用した組織特異的遺伝子発現情報の解析基盤構築を行う。 23

日本生理学会 第100回記念大会（大会長：伊佐 正 先生）

シンポジウム

2023年3月16日（木） / March 16（Thu.） 9:00～11:00

[3AS01m] 未病の理解へ向けて：最先端数理科学からの挑戦

Understanding "Pre-Diseases" (Mibyo): Challenges from Cutting-Edge Mathematical Sciences

オーガナイザー：合原 一幸（東京大学） 岩見 真吾（名古屋大学）

共催：国立研究開発法人科学技術振興機構（JST） ムーンショット型研究開発事業目標 2

[3AS01m-01] 数理モデル駆動型の未病研究 - 不均一性と層別化 -

岩見 真吾（名古屋大学）



[3AS01m-02] 未病の検出とその応用への試み

小泉 桂一（富山大学 和漢医薬学総合研究所）

[3AS01m-03] 遺伝統計学による病態解明・ゲノム創薬・個別化医療

岡田 随象（大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 / 東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学 / 理化学研究所生命医科学研究センター システム遺伝学チーム）

[3AS01m-04] 多層的アプローチによる心血管疾患の予防・予測と未病状態の検出への取り組み

藤生 克仁（東京大学大学院医学系研究科 先進循環器病学）

内閣府/JSTのムーンショット目標2では、「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」することを目指しています。そのために、数理解析手法の研究と、難治性がん、糖尿病および併発疾患、認知症関連疾患、ウイルス感染症などの疾患研究が、連携して実施されています。特に、従来のプロジェクトと大きく異なる点は、まだ発病・重症化には至らないもののそれらの少し手前の「未病」状態を定義・検出して、超早期に患者個人々々に対する精密医療を目指す点です。本シンポジウムでは、このような未病に関連する研究を実現するために必要不可欠な数理科学的手法に基づいた具体的な疾患への適用例を紹介し、今後の未病研究の方向性を議論したいと考えています。

特集 未病の科学

特集「未病の科学」によせて 合 原 一 幸・岡 田 随 象 94

I. 未病の数理解析

DNB 理論とその応用

..... 奥 牧 人・山下 洋 史・岡 本 有 司・合 原 一 幸 96

エネルギー地形解析 増 田 直 紀 102

DNB 理論に基づく超早期治療のための介入理論の構築に向けて

..... 井 村 順 一 107

多階層ウイルス感染動態の数理解析モデリングとデータサイエンス

..... 岩 波 翔 也・岩 見 真 吾 112

変分自己符号化器を用いた細胞状態遷移のゆらぎ解析と

未病研究への応用 島 村 徹 平・小 嶋 泰 弘 118

“かたち”のフェノーム数理解析への

汎用形態記述子によるアプローチ 野 下 浩 司 123

II. 未病の実験研究

未病研究の最前線 齋 藤 滋・春 木 孝 之・米 澤 翔 汰

大 嶋 佑 介・門 脇 真・小 泉 桂 一 129

シングルセルとゲノムの統合解析 枝 廣 龍 哉・岡 田 随 象 134

1 細胞トランスクリプトームの機能別分類 飯 田 溪 太 138

数理解析のためのマイクロバイオームデータ 中 岡 慎 治 142

ドーパミン動態と統合失調症の病態 柳 下 祥 147

思春期コホートの階層性データベース構築

..... 小 池 進 介・岡 田 直 大・安 藤 俊 太 郎・笠 井 清 登 152

III. 未病研究の将来に向けて

未病データベースの基礎設計 藤 原 寛 太 郎 158

包括的未病データベースの基盤構築支援

..... 込 山 悠 介・林 正 治・山 地 一 禎 163

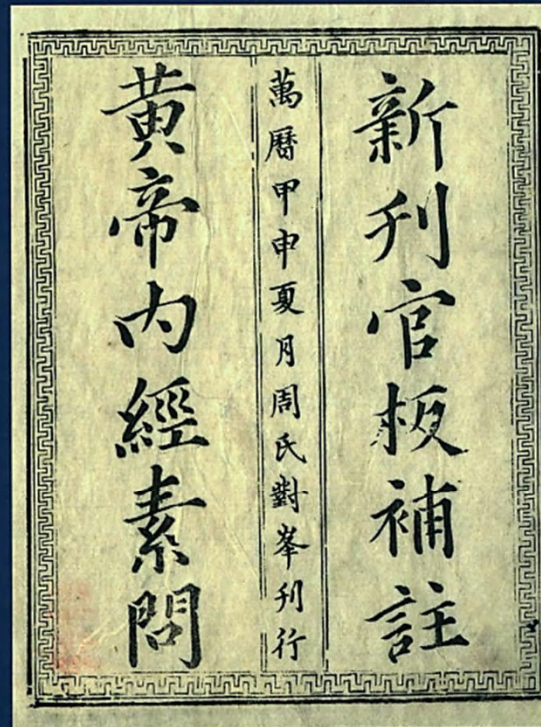
未病研究の進展に伴う倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) 飯 島 祥 彦 170

生命ダイナミクスの予測とは—数理科学の視点から 國 府 寛 司 175

実験講座

近位依存性ビオチン標識技術を用いた空間的プロテオームの解説 ... 高 野 哲 也 180

"Multidisciplinary attempts for getting evidence on the molecular as well as gene expression levels for the efficacies of traditional medicines".



画像提供：「株式会社ツムラ」

Editors: Norihiro Okada, Kazushige Mizoguchi & Takashi Gojobori

2022年10月6日(木)19時公開、アーシーch~2nd~

数学で病気を防ぐ社会とは【内閣府『ムーンショット型研究開発制度』目標2解説】

<https://www.youtube.com/watch?v=hqM18JypEv8>

東京大学 特別教授の合原一幸さんに、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の実現を目指す『ムーンショット目標2』について伺いました^_^



酒井邦嘉 編著

合原一幸／辻子美保子／鶴岡慶雅
羽生善治／福井直樹

脳とAI

——言語と思考へのアプローチ



Mathematical Modelling of
Infectious Disease Epidemics

感染症流行を

読み解く数理

Hiroshi Nishiura

Tetsuro Kobayashi

Asami Anzai

Kazuyuki Aihara

Natalie Linton

編著・西浦博

著・小林鉄郎
安齋麻美
合原一幸
ナタリー・リントン

日本評論社



感染症
流行の
仕組みを
数学で
説明！

COVID-19を
経て注目を集め
る、感染症流行
にまつわる数理
モデルの基礎に
ついて、さ
まざまな
具体例に基づき
わかりやすく
紹介します。

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、野下課題など

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

AMED

国際脳：
笠井PJ，合原PJ、
林PJ

MS目標7：
村上PJと連携

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

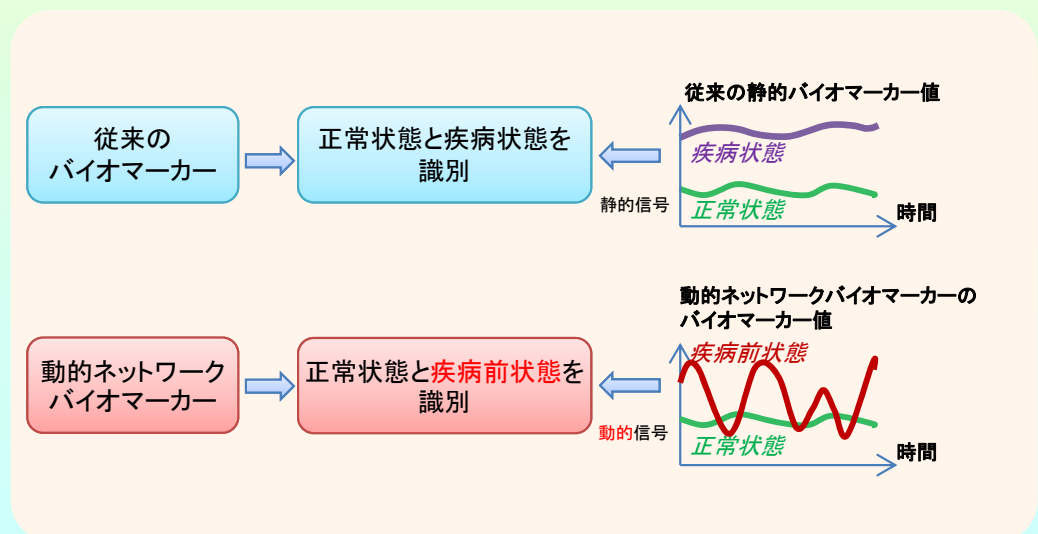
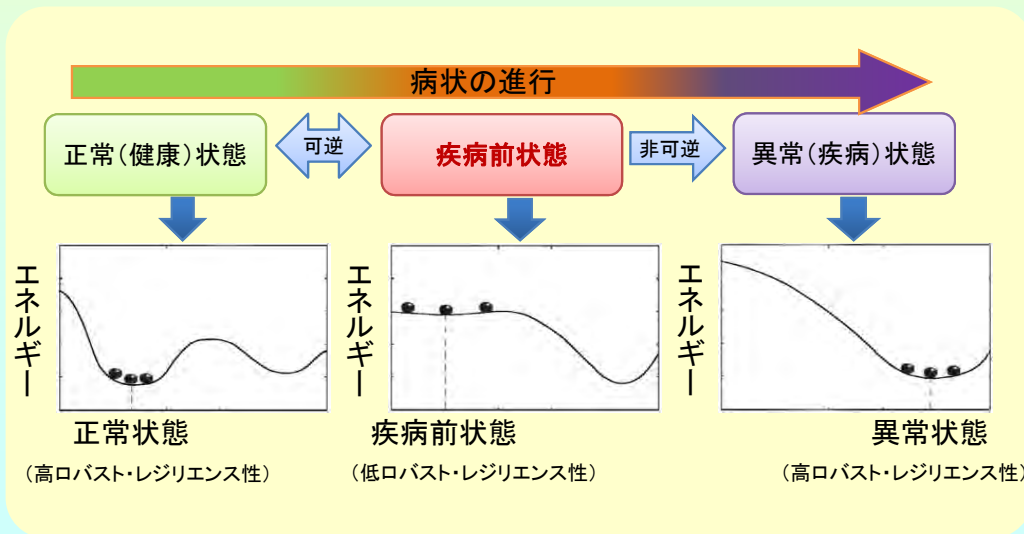
RIKEN AIP

千葉工大 数理工学研究センター

DNBから動的ネットワークマーカーDNMへ

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や感染爆発等の予兆検出への応用を研究中。 31