

「社会的課題の解決に向けた数学と諸分野の協働」研究領域 領域活動・評価報告書 －2018 年度終了研究課題－

研究総括 國府 寛司

1. 研究領域の概要

従来の科学技術の延長ではなかなか解決できない社会的課題に取り組み、ブレークスルーを起こすためには、現代の数学から幅広いアイデアや方法を取り入れた斬新な発想による解決が強く求められています。そのためには、代数、幾何、解析などの純粋数学や応用数学、統計数学、離散数学など、数学内の様々な分野において「社会的課題を数学的問題として取り上げる」ことが必要です。

本研究領域は、社会的課題の解決に向けて数学の力を最大限発揮するとともに、課題に取り組むプロセスの中で数学自体の発展をも目指すものです。研究推進においては、社会での様々な問題に対して研究者自らが現場に入り込んで課題を認識し、その解決に向けたアプローチを意識して基礎研究を推進することを重視します。数学分野の研究者が自然科学、情報科学、工学、生命科学の理論や実験の研究者と連携することや、諸分野の研究者が数学分野に参入し課題解決に取り組むことを期待します。研究領域の運営においては、研究者が相互に影響し合い、異分野横断・融合的な視点で問題解決に取り組む姿勢を重視します。これにより、新しい数理科学の分野の形成や牽引の担い手となる将来の世界レベルの若手研究リーダーの輩出を目指します。

2. 事後評価対象の研究課題・研究者名

件数：9件

※研究課題名、研究者名は別紙一覧表参照

3. 事前評価の選考方針

選考の基本的な考えは下記の通り。

1) 選考は、「数学協働」領域に設けた選考委員11名の協力を得て、研究総括が行う。

2) 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。

3) 選考に当たっては、さきがけ共通の選考基準

(URL: <http://www.jst.go.jp/pr/info/info1128/index.html> (第一期)の他、以下の点を重視した。

領域の趣旨に合致している提案の中で、数理的アイデアや方法が斬新であり、それが社会的／人類的課題の解決につながると期待できる提案や、社会的／人類的課題の解決のための数理的方法がその有効性をこれまででない新しい形で明確に示す提案を重視して選考を行った

4. 事前評価の選考の経緯

一応募課題につき領域アドバイザー・外部評価者の11名が書類審査し、書類選考会議において面接選考の対象者を選考した。続いて、面接選考および総合選考により、採用候補課題を選定した。

選考	書類選考	面接選考	採択数
対象数	77件	19件	9件

5. 研究実施期間

2015年10月～2019年3月

6. 領域の活動状況

領域会議：9回(2期生研究期間)

研究総括の研究実施場所訪問：7回実施(2期生対象)

担当ADミーティング：本領域では、研究領域に専門分野を考慮した「担当アドバイザー制」を導入し、さきがけ研究者とその担当アドバイザーが1対1で、研究の進捗状況等について年2回のディスカッションを行い、領域会議と併せて年4回の適切な助言・指導の場を持てるようにする制度を設定している。2015年度採択の2

期生は研究期間中、基本的に 6 回/1 人、領域として延べで52回の担当アドバイザーミーティングを実施した。

7. 事後評価の手続き

研究者の研究報告書を基に、評価会(研究報告会、領域会議等)での発表・質疑応答、領域アドバイザーの意見などを参考に、下記の流れで研究総括が評価を行った。

(事後評価の流れ)

2019年 2月 研究総括による事後評価

2019年 3月 被評価者への結果通知

8. 事後評価項目

- (1) 研究課題等の研究目的の達成状況
- (2) 研究実施体制及び研究費執行状況
- (3) 研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果(今後の見込みを含む)

9. 評価結果

総論

本領域では、従来の方法ではなかなか解決できない様々な社会的・人類的課題を数学の問題として取り上げて、現代の幅広い数学的理論や方法を用いてその解決を図ると共に、そこで開拓されたアイデアや方法を、数学という学問の持つ普遍性・抽象性を活かして、予想もされなかった展開も目指して運営を行なっている。今回終了する第2期9名の研究者は、いずれも挑戦的な課題を提案して採択され、3年半のさきがけ研究の中でそれぞれの課題について多くの顕著な研究成果を挙げると共に、本領域の特徴を発揮して、領域内外の様々な分野の研究者との間で活発な共同研究や研究交流を行い、数学協働という領域名にふさわしい実績を挙げてきた。また、数学キャラバンや講演会・著作物を通じたアウトリーチ活動にも積極的に取り組み、社会への研究成果の発信においても大きな活動を行ったと評価される。今後は、本領域での研究成果や研究者ネットワークを基盤として、数学的発想に基づいた諸分野や社会との新たな連携を目指す研究のリーダーとして、一層の活躍を期待したい。

1. 大森 亮介 研究者「非疫学データによる感染症流行動態解析の新展開」

評価結果

感染症の流行動態の新たな解析手法の開拓を目指して、感染個体数データが存在しない場合に遺伝子配列情報から疫学情報を推定する手法や、病原体の流行干渉が引き起こす複雑な流行ダイナミクスの予測手法、複雑な性行動を考慮した性感染症疫学解析手法などをテーマに様々な観点や手法による研究を行い、良い成果を挙げた。特に感染症流行動態の推定に病原体遺伝子情報を活用して、感染症流行中の病原体の遺伝的多様性の理論解析を行った成果や、複数の感染症流行動態の関連性に着目して、複雑な性的接触ネットワーク上での性器ヘルペスウイルスとHIVの流行動態の関連性を解析した成果は、この分野のトップジャーナルに採択され、プレスリリースも行ったことは特筆すべきインパクトのある成果であると認められる。

また、Tajima's D と呼ばれる従来から広く用いられている統計量の現実データへの適用可能性について、SIR モデルに病原体の塩基配列情報の時系列変化を組み込んだ数理モデルを解析し、その限界を明確にした研究も、数理的アプローチの効果を発揮した研究で興味深い。

日本の地方自治体の主導により世界で初となるノロウイルスの流行動態の大規模調査が行われ、そのデータを地方独立行政法人の研究者と協働し数理モデルにより解析したことも、この分野における数理的手法の重要性を示しており、感染症流行制御という社会的課題の解決に向けた数理と疫学分野との協働の良い事例である。

今後も数理を活用した疫学解析の手法の進展を目指してこの分野を牽引していかれることを大いに期待している。また、成果の社会への発信もぜひ積極的に行っていただきたい。

2. 荻原 哲平 研究者「関数空間上への機械学習理論の展開と高頻度金融データ解析」

評価結果

高頻度金融データからモデルとなる確率微分方程式の係数関数を機械学習により推定するという斬新なア

アイデアに基づく研究で、関数空間上の確率モデルに対する最尤型推定手法やニューラルネットワーク手法の構築とそれによる株式データに対する分析において良い成果を挙げた。とりわけ、高頻度データ特有の複雑な観測構造を考慮した最尤型推定法の構築やそれを用いて株価構造を学習する手法の開発、およびミススペシファイド・モデルに関する最尤型推定量についての漸近理論の構築とそれによる漸近バイアスの発見やその補正手法の開発などが特筆される結果といえる。前者については、推定量の漸近分散の理論的境界を導くことで、推定量の比較が可能になったことに価値があり、インパクトの高い学術誌に論文が掲載された。後者については、漸近挙動の解析が困難なミススペシファイド・モデルについて、先行研究に見られない新しい現象を捉えることに成功したことは重要である。

また、以上の成果に基づいて、日本株式市場のボラティリティ構造を分析して推定手法の効果を確認できたことは、これらの手法の有効性を良く示すものであり、今後の研究の進展に大きな期待が持たれる。

確率微分方程式の係数推定という問題は、金融データだけでなく、より広汎な課題に現れ、さきがけ研究の成果をそれらに応用できる可能性も高いと思われる。今後は、そのような新たな展開の可能性も含めて、さらに研究を進展させていかれることを期待する。

3. Elliott Ginder 研究者「フォノンニック結晶における多相形状最適化」

評価結果

鉱物を含む複合弾性体における表面弾性波の実験データから、その内部構造を推定する逆問題を形状最適化問題として定式化し、その数理的研究に取り組んで、2次元の場合について、良い成果を得た。特に、複合弾性体波動方程式に基づいた評価汎関数の定式化やその勾配流の近似解法などの独自の発想による新しい数理的知見を得たことは重要であり、それを基にして、実験家との緊密な協働により、実験データから2相の複合弾性体の内部構造の推定に成功したことは、数学と諸科学の研究者との連携による成果として高く評価される。これらの成果をフォノンニック結晶の基礎から学んで独力でその数学理論を展開できたことは、このさきがけ研究が成功であったことを明確に示すものである。

今後は3相以上の複合弾性体や3次元の場合への展開を目指し、フォノンニック結晶に関する実用的な成果にまで進めていっていただきたい。また、このさきがけ研究の経験を活かして、より広い分野の研究にも挑戦していられることを大いに期待すると共に、その成果を社会に発信するなど、アウトリーチ活動にも積極的に取り組んでいただきたい。

4. 小林 徹也 研究者「増殖系に内在する変分構造とその増殖制御問題への応用」

評価結果

本研究では、増殖と死滅を繰り返して変化する細胞集団の性質を細胞系譜データや表現型・遺伝型多様性データなどから解析・予測するために、細胞集団に内在する変分構造に注目し、経路分布表現を用いた数理的手法による定量的理論の構築を目指して、良い成果をあげた。特に増殖系の集団適応度の性質を表現するゆらぎ定理やその変動境界の解明に関する成果は、トップレベルの学術誌に発表され、Editor's suggestion に選ばれるなど、高い評価を得ている。経路分布表現を介した変分構造は、本研究で対象とした増殖系だけでなく、より広汎なモデルについても成り立つことが見込まれるので、今後のこの分野の理論的基盤として更なる研究の発展が大いに期待される。

また、理論研究だけでなく、実験と接続可能な理論拡張を行った上で、実データを用いた概念実証や検証を行い、理論の有効性を確認した。本研究を通じて、実験研究者や企業との研究連携ができたことは、本さきがけ領域の趣旨によく合致するものであり、それをさらに強化することで、今後の発展につながることを大いに期待したい。

5. 末永 幸平 研究者「ハイブリッドシステムのための超準プログラミング言語理論を用いた形式手法」

評価結果

現代社会の様々な機械やシステムに組み込まれているソフトウェアの安全性をどのように保証するかは極めて重要な社会的課題である。このさきがけ研究では、特に連続量と離散量を含むハイブリッドシステムの安全性保証を目指して、超準プログラミング言語理論に基づく形式検証の方法を開拓することを主たる課題として研究に取り組んだ。結果的には当初のような形の超準プログラミング理論の活用は困難であることが判明したが、その発想を取り入れたハイブリッドシステムのモデル検査アルゴリズムの確立や、形式検証のために有効な代数的不変条件の新しい生成手法の開拓、形式検証を可能にする程度にプログラムを軽量化するためのプログラム変換手法の開発などの成果を挙げ、7本のトップレベルを含む国際会議論文や4件の国内特許出願と2件の国際特許出願を行なったことは、十分に評価できる。

自動車開発企業やソフトウェア関連企業などと協力して研究成果の社会実装も意識して努力し、経営的あるいは社会的な困難点を認識できたことも、今後の成果の展開には有用であると思われる。これは将来の課題として期待したい。

さきがけ領域内外の研究者との連携やアウトリーチ活動にも意欲的に取り組んだことも評価される。今後も、さきがけ研究によって得られた成果や知見を様々な分野に展開すること、また社会へ発信することに努めていただきたい。

6. 杉山 由恵 研究者「白血球走化性ダイナミクスの解明と個別化癌治療への応用」

評価結果

本研究では、当初の研究課題を変更し、脳動脈瘤の治療に関わる医学的課題について、数理モデルの構築、および様々な医学者やシミュレーション技術者と連携して、数理モデルに基づく実験研究と数値シミュレーション研究を展開した。諸々の理由で当初の研究課題からの変更とはなかったが、数学者が多くの医学者やシミュレーション技術者との対話と連携に膨大な時間を費やし、脳動脈瘤の治療という重要な社会的課題に真正面から取り組んで、その現象を記述するに適した新たな数理モデルを構築し、その数学的解析と数値シミュレーションを行って、現象に対する理解を深め、今後の展開につながる成果を得たことは、さきがけ研究として十分に評価できる。

特許申請のために現時点では論文の発表や数理モデルとそのシミュレーションの詳細の公開が遅れているが、まずはそれを速やかに行って、成果を広く活用できる道筋をつけることを強く希望する。また、数学的にも新たな自由境界値問題としての数理解析的研究や数値解析的研究の進展も見込まれることから、その今後の成果にも期待したい。

7. 中嶋 浩平 研究者「やわらかいデバイスのための力学系に基づいた新規情報処理技術の開発」

評価結果

本研究はソフトマテリアルなどの物理系が潜在的に有する計算能力を利用する Physical Reservoir Computing (PRC) の数理的機構を解明し、それを新しい情報処理技術に活用することを目指すものであり、その目標に向けて4つの研究テーマを立てて研究を行い、興味深い成果を挙げた。どのような物理系が PRC として活用できる計算能力を持つかについては、当初に想定された柔らかな材料や流体のみならず、量子多体系などの広範な時空間スケールの物理系の計算能力を見出すことができた。また、非線型ダイナミクスや情報理論の観点からのリザーバー計算(RC)の理論的研究成果を得ており、それを活用してカオスの遍歴現象を実装することにも成功しており、PRC と RC の両面で良い成果を挙げ、5編の論文(うち1編は未発表)と2件の特許出願に結実したことは高く評価される。科学ジャーナルの特集で取り上げられたことも、注目の現れと言えよう。現在まとめている日本語の入門書と英語の専門書は、さきがけ研究の成果の集大成とも位置付けられ、成果の良いアピールになると共に、この分野の今後の発展にも大きく貢献するものと期待できる。

領域内外の研究者とも積極的に共同研究を行い、それがさきがけ研究の進展やその後の展開につながっていることも喜ばしい。今後もこのような視野の広い研究をさらに継続・発展させて、この分野のリーダーに成長されることを大いに期待するものである。

8. 永田 賢二 研究者「計算論的代数幾何学によるデータ駆動科学の発展」

評価結果

代数幾何学からのアイデアをデータ科学に活用し、新しいデータ駆動的アプローチの推進を目指した研究を行い、統計モデルのパラメータ空間における代数多様体構造が統計的推測の成否に密接に関わることに着目した新たなベイズ推定アルゴリズムの開発や高精度化などの重要な成果をあげた。それがデータ科学との融合が未開拓であった触媒化学分野において、データ駆動的な触媒予測システムの開発に成功したことは、プレスリリースも行った著しい成果と認められる。さらに地震動と地殻構造の関係の推定など、様々な分野と連携し、まさに新しいデータ駆動科学を先導していることは、さきがけ研究の大きな成果である。

また、未公開の成果ではあるが、実対数閾値と呼ばれる代数幾何の重要な不変量を統計的手法を用いて計算するアルゴリズムを開発するなど、代数幾何学にもフィードバックする結果を得つつあることも大変興味深い。

論文発表や国内外の会議での招待講演も活発に行っており、研究成果の発表も十分である。今後も計算論的代数幾何学に基づくデータ駆動科学を牽引する研究者として、更なる研究の進展を大いに期待する。

9. 奈良 高明 研究者「関数論に基づく間接計測の数理基盤構築」



評価結果

磁場などを用いて直接は測定できない対象を間接的に計測する技術を、函数論やポテンシャル論を用いた数理的手法を開発することで、従来の間接計測技術を格段に改良・向上させることを目指して、脳磁場逆問題、燃料電池の非破壊検査、瓦礫埋没者探索などについて新技術を開発し、大きな成果を挙げた。これらはいずれも函数論やポテンシャル論、調和写像論などの数学理論を有効に活用して成し遂げたものであり、本領域が目指す社会的課題の解決のための数学的発想や手法の有用性を明確に示したものとして高く評価される。これらの成果は7編の学術論文や1件の国際会議招待講演、2件の受賞に結実し、関連学会における注目も高い。

また、特許出願も1件行っており、今後も成果の社会実装を意欲的に進めていくとのことで、その成果にも大きな期待をしている。特に医学者との連携によるてんかん治療への成果の活用や雪崩埋没者探索への応用は、医療や人命救助などへの大きな効果が見込まれる重要な技術であり、速やかに現場での利用にまでつながることを強く願うものである。このような純粋数学に基づく技術が新たに生まれることは本領域として大変に喜ばしいことであり、今後もこのような研究をさらに大きく展開していかれることを期待している。

10. 評価者

研究総括 國府 寛司 京都大学 大学院理学研究科・教授

領域アドバイザー(五十音順。所属、役職は2019年3月末現在)

石井 志保子 清華大学 Yau Center・教授
大島 利雄 城西大学 理学部数学科・教授
楠岡 成雄 東京大学 名誉教授
坂上 貴之 京都大学 大学院理学研究科・教授
高田 章 ロンドン大学 特任教授
田崎 晴明 学習院大学 理学部・教授
土谷 隆 政策研究大学院大学 政策研究科・教授
長山 雅晴 北海道大学 電子科学研究所・教授
藤重 悟 京都大学 数理解析研究所・特任教授
宮岡 礼子 東北大学 教養教育院・総長特命教授

外部評価者(五十音順。所属、役職は2019年3月末現在)

小川 知之 明治大学 総合数理学部・教授

(参考)

件数はいずれも、2019年3月末現在。

(1) 外部発表件数

	国内	国際	計
論文	7	69	76
口頭	139	113	252
その他	10	0	10
合計	156	182	338

(2) 特許出願件数

国内	国際	計
7	3	10

(3) 受賞等

・奈良 高明

計測自動制御学会 SI2016 優秀講演賞(2016)

計測自動制御学会計測部門論文賞(2017)

(4)招待講演
国際 41件
国内 73件

別紙

「社会的課題の解決に向けた数学と諸分野の協働」領域 事後評価実施 研究課題名および研究者氏名

研究者氏名 (参加形態)	研究課題名 (研究実施場所)	現職(2019年3月末現在) (応募時所属)	研究費 (百万円)
大森 亮介 (兼任)	非疫学データによる感染症流行動態 解析の新展開 (北海道大学 人獣共通感染症リサ ーチセンター)	北海道大学 人獣共通感染症リサ ーチセンター 特任准教授 (同 助教)	28
荻原 哲平 (兼任)	関数空間上への機械学習理論の展開 と高頻度金融データ解析 (情報・システム研究機構 統計数理 研究所)	情報・システム研究機構 統計数理 研究所 助教 (同上)	31
Elliott Ginder (兼任)	フォノン結晶における多相形状最 適化 (明治大学 総合数理学部)	明治大学 総合数理学部 准教授 (北海道大学 電子科学研究所 助 教)	21
小林 徹也 (兼任)	増殖系に内在する変分構造とその増 殖制御問題への応用 (東京大学 生産技術研究所)	東京大学 生産技術研究所 准教 授 (同上)	30
末永 幸平 (兼任)	ハイブリッドシステムのための超準プ ログラミング言語理論を用いた形式 手法 (京都大学 大学院情報学研究科)	京都大学 大学院情報学研究科 准教授 (同上)	30
杉山 由恵 (兼任)	白血球走化性ダイナミクスの解明と個 別化癌治療への応用 (大阪大学 大学院情報科学研究科)	大阪大学 大学院情報科学研究科 教授 (九州大学 大学院数理学研究院 教授)	44
中嶋 浩平 (兼任)	やわらかいデバイスのための力学系 に基づいた新規情報処理技術の開発 (東京大学 大学院情報理工学系研究 科)	東京大学 大学院情報理工学系研 究科 特任准教授 (京都大学白眉センター 特定助教)	32
永田 賢二 (兼任)	計算論的代数幾何学によるデータ駆 動科学の発展 (産業技術総合研究所 人工知能研究 センター)	産業技術総合研究所 人工知能研 究センター 主任研究員 (東京大学 大学院新領域創成科 学研究科 助教)	13
奈良 高明 (兼任)	関数論に基づく間接計測の数理基盤 構築 (東京大学 大学院情報理工学系研究 科)	東京大学 大学院情報理工学系研 究科 教授 (同 准教授)	32

研究報告書

「非疫学データによる感染症流行動態解析の新展開」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: 大森 亮介

1. 研究のねらい

感染症の制圧の為に、流行状態の把握と予測、介入の有効性を理解する必要があるが、それらは全て感染症の流行動態の把握から始まる。これまでに感染症流行動態は、感染者数の時系列変化を記述する SIR モデルと呼ばれる数理モデルを、感染者数時系列データに当てはめ解析されることが主流であった。しかしながら、感染者数の時系列データは様々な問題が付随する。感染個体である宿主がヒトである場合は感染者数データを入手する事自体が困難である。病院の来院者数データ等の既存のデータを使用する場合は、母集団の選定にバイアスがある為に正確な感染者数が把握できず、新たな調査を開始する場合は莫大なコストがかかる。さらには、ヒト以外の宿主では、人間への影響が直接的でないために、感染個体数の情報は非常に少ない。昨今の新興感染症の多くはヒト以外の宿主の感染症がヒト集団に侵入することで問題となっているため、ヒト以外の宿主での流行状態の把握が必須となる。しかしながら感染個体数のデータが存在しない為に、旧来の疫学解析ができず、代わりとなるデータとその解析手法の開発が急務となっている。例え過去の感染者数の時系列情報が入手可能であったとしても、感染者数以外のデータを使用しなければ解析が困難な事が多い。感染症の伝搬過程は未感染宿主と感染宿主の接触によって起こるが、宿主同士の接触は宿主の行動によるものであり、この情報は感染者数の時系列情報から抽出することは不可能である。近年において、現実的な個体による接触率の差を考慮した解析がされはじめ、これまでの単純化した宿主の行動を仮定した流行動態の解析結果と大きく異なる事が明らかになっている。特に HIV をはじめとする性感染症は、性的接触ネットワークを介して流行するが、このネットワークは個体同士の繋がりに大きな差が見られる為に、旧来のモデルによる解析結果と現実の流行動態は大きく異なる。性的接触ネットワーク構造の理解なしでは性感染症の流行動態は把握できず、宿主行動の理解が求められている。近年は感染症の流行制御が重要視され、感染個体数以外の流行に関するデータを取得され、利用可能になりつつある。しかし、これらのデータを解析する手法の開発は未だ途上の段階にある。本研究はこれらの手法の開発及び活用を通じ、数学と感染症分野との協働による感染症流行のコントロールの現状における限界を打破することを目的とする。

2. 研究成果

(1) 概要

感染個体数のデータが存在しない場合での疫学解析の為に、遺伝子配列情報から疫学情報を推定する手法の確立を試みた。進化学で淘汰の度合いの指標として用いられる Tajima's D を用いて、病原体遺伝子情報から疫学情報、特に基本増殖率 R_0 の推定を行う方

法を提案した。Tajima's D は選択圧だけでなく、集団サイズの時間変化にも影響を受けることが知られており、この性質により病原体遺伝子の時系列変化が考察されてきた。しかしながらこの性質は現実のデータの解析には適していない仮定の下で導出されたものである。そこで、感染症流行ダイナミクスの数理モデルである SIR モデルに病原体の塩基配列情報の時系列変化を組み込み、Tajima's D の集団サイズの時間変化に対する依存性を解析した。Tajima's D の集団サイズの時間変化に対する依存性は集団サイズの有限性と集団ダイナミクスの確率性によるものと推察され、Tajima's D からの R_0 の推定は可能であることが示唆された[1]。また、Tajima's D からの R_0 の推定法を実際の感染症の塩基配列情報に適用し、推定された R_0 を従来の方法である感染者数の時系列データから推定された R_0 の値と比較し、この方法の妥当性を確認した[2]。

詳細な性的接触ネットワークを考慮した性感染症疫学解析の為に、性行動データから推定された国別、性別、婚姻状態別の性交渉パートナー数と国別の HIV 有病率の関連性を解析した。理論的には HIV 有病率は性交渉パートナー数の平均と分散によって説明されるはずであるが、現実の性行動データからはそのような関連性は観察できず、性行動データは HIV 有病率を説明出来るほどの正確性を有していないことが判明した。これは、性行動データ以外のデータからの性的接触ネットワークの推定および性感染症流行動態の推定が必要となることを意味する。その推定法の一つとして、HIV 以外の性感染症の流行からの HIV の流行の推定がある。この推定法の妥当性の検証として、性的接触ネットワークモデル上での HIV と性器ヘルペス2型(HSV-2)の流行ダイナミクスを記述した数理モデルを構築し、HIV と HSV-2 の流行の関連性を解析した。これにより、多様な性的接触ネットワークの多様性を考慮したとしても、性器ヘルペスの流行レベルは4割程度の性的接触ネットワークにおける HIV の流行レベルを説明する事が判明した[4]。さらに、HSV-2 の流行レベルとネットワーク統計量と組み合わせることで9割程度の性的接触ネットワークにおける HIV の流行レベルを説明することが出来ることが判明した[4]。

(2) 詳細

研究テーマ A「感染個体数のデータが存在しない場合での疫学解析の為に遺伝子配列情報から疫学情報を推定する手法の確立」

Tajima's D は集団遺伝学、進化学において選択圧の有意性を検定するために広く用いられている統計量である。Tajima's D は選択圧だけでなく、集団サイズの時間変化にも影響を受けることが知られており、その影響は生物集団サイズが拡大すると Tajima's D は負になり、縮小すると正になると言われており、この性質により病原体遺伝子の時系列変化が考察されてきた。しかしながらこの性質は集団サイズの変化率が著しく高い事を仮定しており、現実のデータの解析には適していない。そこで、感染症疫学解析で最も多用される流行ダイナミクスの数理モデルである SIR モデルに病原体の塩基配列情報の時系列変化を組み込み解析した。そのモデルを解析したところ、もし病原体の集団サイズが連続であり感染症の流行ダイナミクス及び進化ダイナミクスが決定論的に起きていると仮定すると、Tajima's D は集団サイズの時間変化と独立である事を証明した[1]。次に、病原体の集団サイズが有限であり、感染症の流行ダイナミクス及び進化ダイナミクスが確率論的に起きていると仮定すると、Tajima's D

の集団サイズの時間変化に対する依存性が観察された。これらの結果から、Tajima's D の集団サイズの時間変化に対する依存性は集団サイズの有限性と集団ダイナミクスの確率性によるものと推察された[1]。これは病原体遺伝子配列の時系列情報から感染宿主数の時系列を推定し得る事を意味する。また、もし病原体の集団サイズが有限であり、感染症の流行ダイナミクス及び進化ダイナミクスが確率論的に起きているとしても、”生物集団サイズが拡大すると Tajima's D は負になり、縮小すると正になる”というこれまでの Tajima's D の解釈の通説は現実に観察される病原体遺伝子データにおいては全く当てはまらない事が判明した。この方法の妥当性をアルゼンチンで採取されたヒトインフルエンザ AH1N12009pdm の塩基配列情報に適用し推定された R_0 を従来の方法である感染者数の時系列データから推定された R_0 の値と比較し、この方法の妥当性を確認した[2]。

遺伝子配列情報による疫学解析は、比較的単純な流行ダイナミクスが観察される病原体では確立した手法が適用できる。しかし、複雑な流行ダイナミクスを示す病原体においては、流行予測や制御はその流行ダイナミクスの理解が前提条件となる。複雑な流行ダイナミクスを引き起こす因子の一つに、再感染による宿主の感受性の変化が多様である事が挙げられるが、そのダイナミクスの理解は十分ではない。よって、再感染による宿主の病原体に対する感受性の変化を考慮した感染症流行の数理モデルを構築し、ダイナミクスの分類を行なった。これにより、今まで理論的にも発見されていなかった、感染者数は一度減少した後アウトブレイクが起きるといふ新たなダイナミクスを発見し、”Delayed outbreak”と名付けた。

研究テーマ B「病原体の流行干渉が引き起こす複雑な流行ダイナミクスの予測手法の確立」
複数の系統が存在する病原体では、系統間で互いに流行が干渉し流行ダイナミクスが複雑となり、予測が困難である事が知られている。インフルエンザウイルス B 型は現在、Yamagata 系統と Victoria 系統の二種類が存在し、どちらの系統が主な流行系統となるかを予測することはワクチン株選定の為に重要である。インフルエンザウイルスの流行予測の困難さは、流行干渉による複雑な流行ダイナミクスに加え、感染確率が時間変動する外的要因により決定されることと、各シーズンの出現時期が流行動態に多大な影響を与えるがその出現時期は予測困難であることに起因する。そこで、系統間の流行干渉を考慮した系統毎の感染者数の時系列を記述する確率過程の数理モデルを構築し、過去5年分の系統ごとの感染者数の時系列にあてはめることにより、感染確率と複数の因子との関連性を系統毎に推定した[3]。推定したパラメータにより 2015-2016 シーズンにおける Yamagata 系統と Victoria 系統の流行規模の比の予測を行ったところ、本手法はある程度の精度での予測が可能であった。また、各系統の出現時期の情報を使用できない場合でも、本手法で確立した数理モデルによる出現時期の予測値を用いた予測も、出現時期の実データを用いた予測より精度は劣るものの、ある程度の予測精度をもつことが判明した。また、推定された感染確率と複数の因子との関連性のパラメータ値を系統間で比較したところ、Yamagata 系統の方が Victoria 系統に比べ免疫を獲得しにくいことが示唆された。

研究テーマ C「複雑な性行動を考慮した性感染症疫学解析手法の確立」

性行動データから推定された国別、性別、婚姻状態別の性交渉パートナー数と国別の HIV 有病率の関連性を解析したところ、性行動データは HIV 有病率を推定できる精度を保持できていないことが判明し、性行動データ以外のデータからの性的接触ネットワークの推定および性

感染症流行動態の推定が必要であることが判明した。代替推定法の一つとして、HIV 以外の性感染症の流行からの HIV の流行の推定に着目し、その推定法確率のために複雑な性的接触ネットワーク上での性感染症流行の関連性を解析した。性的接触ネットワーク生成過程の数理モデルに HIV と HSV-2 の流行ダイナミクスを記述した数理モデルを組み込むことで、HIV と HSV-2 の流行の関連性を解析したところ、HIV と HSV-2 ではネットワークに対する流行度合いの依存性が違う事が判明した(HIV の流行レベルの大半は未婚者のパートナー数の平均と分散によって決まることに対し、性器ヘルペスの流行レベルの大半は未婚者、既婚者のパートナー数の平均と分散、クラスター係数によって決まる)[4]。また、上記ネットワークモデルの広域なパラメータ領域を探索したところ、多様な性的接触ネットワークの多様性を考慮したとしても、性器ヘルペスの流行レベルは4割程度の性的接触ネットワークにおける HIV の流行レベルを説明する事が判明した。さらに、性器ヘルペスの流行レベルにネットワーク統計量(次数相関、クラスター係数、コンカレンシー)と組み合わせることにより9割程度の性的接触ネットワークにおける HIV の流行レベルを説明することが出来ることが判明した[4]。

上記のモデルでは HIV 感染と HSV-2 感染は完全に独立であることを仮定しているが、“HSV-2 に感染すると HIV に感染しやすくなる”という仮説が疫学データから提示され、議論が盛んに行なわれている。この疫学データとは、HIV と HSV-2 の個人レベルの感染状況を示すデータであるが、HIV と HSV-2 の感染経路は性行為という同一のものであるために、HIV に感染した人はある程度の高リスクな性行動をしていた可能性があるために HSV-2 の感染リスクも高い可能性がある。そこで、これまでに構築した HIV と HSV-2 のモデルを用い HIV と HSV-2 の個人レベルの感染状況を調べ、もし HIV と HSV-2 の感染が独立であったとしても“HSV-2 に感染すると HIV に感染しやすくなる”様に解釈されてしまう様な状況が起こりうるかを調べたところ、約 6.5 倍感染しやすくなる様に解釈されてしまうことが判明した[5]。また、もし“HSV-2 に感染すると 2.5 倍 HIV に感染しやすくなる”と仮定したとしても、約 8 倍感染しやすくなると解釈されてしまい、疫学データの解釈には開発した詳細な性的接触ネットワーク形成と性感染症流行を同時に記述したモデルを用いて解析する必要があることを示した。

3. 今後の展開

開発した感染個体数のデータが存在しない場合での疫学解析の為の遺伝子配列情報から疫学情報を推定する手法を実際の様々な病原体遺伝子配列情報に当てはめ、疫学解析を行う。また、この推定法を拡張し、流行を引き起こす突然変異箇所の推定法を開発する。

複雑な性行動を考慮した性感染症疫学解析手法の精度向上の為に、HSV-2 以外の性感染症同士の流行の関連性の理論解析を行う。

4. 自己評価

感染個体数のデータが存在しない場合での疫学解析の為の遺伝子配列情報から疫学情報を推定する手法の開発は、開発とその手法の妥当性の検証が行えた、目標を達成できた。複雑な性行動を考慮した性感染症疫学解析手法に関しては、これまでの手法の評価及び代替案の提案と精度の検証が行えた点ではおおよそその目標は達成できた。今後は精度の向上を続ける。研究費は当初の予定通りに執行された。本課題で開発された疫学解析手法を元に、実際に疫学解析に適用し、よりの確な感染症流行に対する介入、制御の方法を提案できると

予想する。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|--|
| 1. Ryosuke Omori, Jianhong Wu. Tajima's D and site-specific nucleotide frequency in a population during an infectious disease outbreak. <i>SIAM Journal on Applied Mathematics</i> . 2017, 77(6), 2156-2171 |
| 2. Kiyeon Kim, Ryosuke Omori, Kimihito Ito. Inferring epidemiological dynamics of infectious diseases using Tajima's D statistic on nucleotide sequences of pathogens. <i>Epidemics</i> . 2017, 21, 21-29 |
| 3. Mayumbo Nyirenda, Ryosuke Omori, Heidi L. Tessmer, Hiroki Arimura, Kimihito Ito. Estimating the Lineage Dynamics of Human Influenza B Viruses. <i>PLOS ONE</i> . 2016, 11(11) e0166107 |
| 4. Ryosuke Omori, Laith J. Abu-Raddad. Sexual network drivers of HIV and herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission. <i>AIDS</i> . 2017, 31(12), 1721-1732 |
| 5. Ryosuke Omori, Nico Nagelkerke, Laith J. Abu-Raddad. HIV and Herpes Simplex Virus Type 2 Epidemiologic Synergy: Misguided Observational Evidence? <i>Sexually Transmitted Infections</i> . 2017, 94 372-376 |

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 学会発表 Omori R, Nakata Y. "Heterogeneity in susceptibility induces unpredictable outbreak". 11th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology; July 2018; Lisbon, Portugal.
2. 学会発表 Omori R, Abu-Raddad LJ. "Sexual network drivers of HIV and herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission: a comparative mathematical modeling analysis". The STI & HIV World Congress 2017; June 2017; Rio de Janeiro, Brazil.
3. 学会発表 Omori R, Wu J. "Tajima's D & site-specific nucleotide frequency of pathogen during its outbreak". The 2017 Society for Mathematical Biology Annual meeting; July 2017; Salt Lake City, U.S.A.
4. 学会発表 Omori R. "Analysis of lineage dynamics of human influenza B viruses towards the prediction of epidemic dynamics". One Health EcoHealth Congress 2016; December 2016; Melbourne, Australia.

5. プレスリリース「性器ヘルペスと HIV の流行の関連性は性的接触ネットワークの構造で大きく異なることを解明」

研究報告書

「関数空間上への機械学習理論の展開と高頻度金融データ解析」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: 荻原 哲平

1. 研究のねらい

金融機関は保有する株式の株価変動による金融資産価値の変動をコントロールする必要があり、株価データや財務データから統計解析を用いて将来の株価の分散・共分散を予測してリスク・コントロールを行っている。特に年金基金の株式運用やインデックス・ファンドの運用においては株価変動リスクをより正確にコントロールすることが求められ、株価の分散・共分散の高い予測精度が必要となる。従来の株価変動分析では一日の終わりの株価を用いた日次データによる解析が中心であった。このような低頻度のデータにおいては株価分散にランダムな構造を取り入れた GARCH 型モデルや、株価変動を財務数値や市場全体との連動性などの幾つかのファクターで説明するマルチ・ファクター・モデルなどが提案され、これらを用いて株価変動リスクを定量化して株式運用に用いられている。一方で、近年各証券取引所における一日内の全ての取引の取引時刻・取引価格・売買高等の情報を記録したような「高頻度金融データ」の利用可能性が高まっており、その膨大な情報量から金融市場の分析の大きな進展が期待されている。しかし、高頻度金融データには日内の周期性や強い観測ノイズの存在、観測のランダム性、複数資産の観測時刻の不一致性、株価変動の強い非正規性などの複雑な構造が統計解析を困難にしているため、それらを包括的に考慮したモデルの構築や統計解析は困難を極めている。

機械学習の手法は複雑な構造をもつ事象に対し、データの構造をコンピュータに学習させることでコンピュータの計算力を活用した大規模な解析を可能にする。特にデータ量が豊富である時に効果を発揮する。高頻度金融データはその複雑なモデル構造の特定が困難である一方で、膨大なデータ量を含むため、機械学習を用いたアプローチが有効であると考えられる。高頻度データの複雑なデータ構造から従来の機械学習手法の適用は困難であるが、本研究では最新の確率解析・統計解析手法と機械学習を融合させることで、高頻度金融データの扱いを可能にするを目指す。このようなアプローチにより、高頻度金融データの豊富な情報量を株価変動リスクの予測に効率的に活用することが可能になり、特に従来の低頻度のデータでは得られないような金融危機などの市場が急激に変化する局面に対応できるリスク管理手法の確立へ貢献していく。

2. 研究成果

(1) 概要

証券価格を時間の関数としてみた時に、関数空間の元とすることができる。この関数空間に確率構造を入れて、データを高頻度観測する時に推定関数を構築し、理論的な挙動を解析し

た。まず株価変動をパラメトリック・モデルで記述し、高頻度金融データ特有の問題として、異なる株式間で観測時刻が一致しない「非同期観測」の問題や、観測に仮想的なノイズが生じるという経験則を考慮した上で、近似的な対数尤度関数を用いてパラメータを最尤型推定する手法を開発し、その効率性等の結果も含めて、【論文1】【論文2】に出版した。

その後、この手法を発展させて、パラメータ推定にニューラル・ネットワークを取り入れた手法を開発した。ニューラル・ネットワーク・モデルでは株価変動を記述する真のモデルがパラメトリック・モデルに含まれない状況が自然であり、このようなモデルはミスペシファイド・モデルと呼ばれる。確率過程の高頻度観測モデルにおいてはミスペシファイド・モデルの先行研究がないが、上記の最尤型推定量の理論を発展させることにより、推定関数の収束値を特定した。さらに最尤型推定量に推定バイアスが生じることを示し、このバイアスを修正した推定量を提案することで、推定精度が理論的に最良のレートを達成していることを確認した。これらの提案手法のアルゴリズムに関する特許出願を行った。

このような提案手法に対して、確率過程の基本的なモデルのシミュレーションにより、推定関数がモデル構造を精度よく推定できることを確認した。また、日本株式市場の主要銘柄の高頻度金融データから株価構造、特に株価変動の分散・共分散に相当するボラティリティ・共変動をニューラル・ネットワークにより学習した。高頻度データ特有の観測の複雑さに対処し、データからボラティリティ・共変動の構造を学習するアプローチは今までにない画期的なものである。特に日経平均のボラティリティ・インデックスを株価変動の説明変数に加えることでボラティリティの予測精度が向上することを確認した。

関連する研究として、ベイズ型推定法の理論を発展させ、一般の損失関数に対するベイズ型推定法の一般理論を確立して【論文3】にまとめた。また、提案手法を代表的な機械学習手法の一つであるカーネル法へと拡張させる研究や、ミスペシファイド・モデルの理論を応用した株価変動のノンパラメトリック推定量の構築の研究などを行った。

(2) 詳細

研究テーマ1【関数空間上の確率モデルに対する最尤型推定手法の構築】

高頻度金融データ特有の問題である非同期・ノイズ付観測を考慮した統計モデルにおいて、最尤型推定量の研究を行った。このようなモデルでは最尤推定に必要な尤度関数を計算することは困難であるが、局所ガウス近似を用いた近似的な対数尤度関数(疑似対数尤度関数)を構築することで最尤型推定量を構築した。さらに観測が高頻度になる極限において最尤型推定量が一致性や漸近混合正規性等の推定量として望ましい性質を満たすことを確認した。

研究テーマ2【関数空間上の確率モデルに対するニューラル・ネットワーク手法の構築】

確率過程を高頻度観測する統計モデルにおいて、機械学習の代表的手法であるニューラル・ネットワークを構築し、観測が高頻度になる極限における推定関数の理論的な挙動を研究した。ニューラル・ネットワークを取り入れることによりあらかじめ株価モデルを特定することなく、その非線形構造をデータから効率よく学習することが可能となる。非同期・ノイズ付観測といった観測の複雑さの下では、ニューラル・ネットワークで通常用いられる最小二乗型のパラメータ推定は困難であり、研究テーマ1で構築した疑似対数尤度関数を損失関数として用い

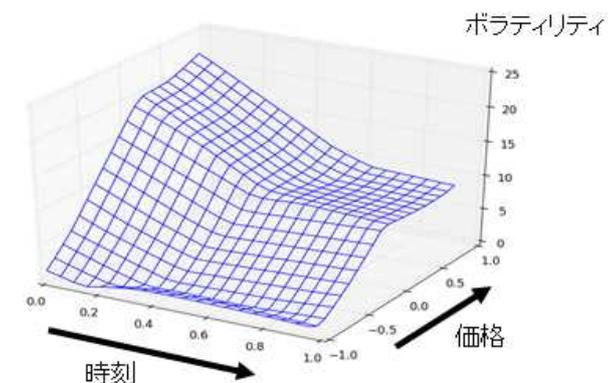
ることにより高頻度観測に適用した推定関数を構築した。研究テーマ1の理論を発展させることにより、このようなニューラル・ネットワークを含むミススペシファイド・モデルにおける推定関数の収束値を理論的に特定した。パラメトリック・モデルが真のモデルを含む状況では推定関数の極限への収束の速さがデータ数の $-1/4$ 乗となり、これはあらゆる推定手法の中で最良になっていることが示されている。ミススペシファイド・モデルでは上記の最尤型推定量は最速レートを達成せず推定バイアスが生じることを示し、このバイアスを修正した推定量を提案することで最速レートを達成することを確認した。

また、最尤型推定量を用いた推定関数は巨大な行列の逆行列計算を含み、多くの計算量が必要とされるが、逆行列計算を含まない近似的な推定量を提案することにより、計算時間を飛躍的に改善した。

研究テーマ3【シミュレーション・日本株式市場データに対する分析】

代表的な確率過程のモデルである幾何ブラウン運動、Cox-Ingersoll-Ross モデルに対して研究テーマ2の提案手法のシミュレーション分析を行った。プログラミング言語 Python の Chainer パッケージを用いて上記の疑似対数尤度関数を独自の損失関数として実装し、学習を行った。シミュレーションに用いられるモデルを未知としてデータから学習させた時に、データが高頻度になるにつれて推定関数が真のモデルを精度よく近似することを確認した。

また、研究テーマ2の提案手法により日本株式市場の主要 30 銘柄の高頻度金融データから株価構造、特に株価変動の分散・共分散に相当するボラティリティ・共変動をニューラル・ネットワークにより学習する実証分析を行った。ボラティリティを時間の関数と見た時に取引開始時や終了時にボラティリティが上昇するという、経験的に知られている結果を確認した。また、株価モデルで重要な「ボラティリティの長期記憶性」を表現するために、ボラティリティの説明変数として「日経平均ボラティリティ・インデックス」を導入して東証株式市場の高頻度データからの学習を行い、想定通りボラティリティ・インデックスの値が高い時に株価ボラティリティの推定値が高くなるという現象を確認した。さらに、過去データからボラティリティ構造を学習し、将来のボラティリティを予測する分析を行い、「日経平均ボラティリティ・インデックス」の予測における有用性を示した。



高頻度データから学習したボラティリティ構造の例

研究テーマ4【提案手法の発展と関連研究】

疑似対数尤度関数を用いたアプローチにより、最尤型推定量だけでなく、ベイズ型推定量も構築することが可能であり、Yoshida (AISM 2011)の多項式型第偏差不等式を用いた理論を応用することにより、ベイズの損失関数が一般の関数である時にその漸近理論を扱う手法を確立した。

また、ニューラル・ネットワーク以外の機械学習の展開として、代表的な機械学習手法の一つであるカーネル法を関数空間上の確率モデルに適用した。ニューラル・ネットワークと異なり、将来時刻の参照が起こる問題とパラメータの次元が無限大へ発散する問題が生じるが、過去データを用いて推定関数を作成する等によりこれらの問題を解決し、観測が高頻度になる極限において推定関数の収束先を特定した。

さらに、ニューラル・ネットワークの理論開発で用いたミススペシファイド・モデルの理論を応用して、一般の拡散過程をシンプルなブラウン運動とみなして最尤型推定量からボラティリティ・共変動推定量を導出し、一致性・漸近混合正規性等の理論的に望ましい性質が得られた。このようなアプローチにより最尤型推定量を計算できないような隠れ変数を含む確率過程モデルに対して効率的な共変動推定量が構築されると期待され、特に重要な株価モデルの一つである確率ボラティリティ・モデルへの適用が可能になる。確率ボラティリティ・モデルに対するシミュレーションにより、既存の推定量に比べてこの提案手法の推定精度が最も良いパフォーマンスとなることを確認した。

3. 今後の展開

高頻度金融データにパラメトリック・モデルを導入し、株式市場の株価間の分散共分散行列を過去データから学習させることで、リーマン・ショックや東日本大震災などの金融危機に伴う証券市場の構造変化に対して迅速に対応できるリスク・コントロールモデルの構築が期待される。現在主流である日次データを用いたマルチ・ファクター・モデルによるリスク・コントロールでは、このような急激な構造変化に弱く、株式資産のリスク・コントロールができなくなるため、代替モデルとしての利用が可能である。

また、現在株式売買注文情報の点過程によるモデリングと統計解析が活発に研究されている。このようなモデリングは株価形成プロセスをより自然に反映しており、機械学習をこのような点過程モデルで展開していくことで株式市場のマイクロ構造をより正確にとらえた解析が可能になると期待される。特に株式の大量売買執行が株価に与える影響(マーケット・インパクト)は巨額の株式売買を行う必要のある年金基金などの投資家にとって重要な問題となる。

本研究は高頻度金融データの分析への応用を意識して行ってきたが、関数空間上の確率構造や観測ノイズ、非同期観測といったデータ観測上の問題は他分野の統計解析においても現れると考えられ、より広く応用できる可能性がある。

4. 自己評価

ニューラル・ネットワーク以外の機械学習の手法(特にカーネル法)に提案手法を拡張することをより研究する想定だったが、計算コストの面であり相性が良くないため、理論研究にとどまった。一方でニューラル・ネットワークと提案手法の相性が良く、想定していた以上の高速計算が可能となった。ミススペシファイド・モデルの理論研究は確率過程では困難が多く、時間がかかってしまったが、推定バイアスの存在とその補正や、ランダム・パラメータに対する収束

定理などの先行研究では見られないような理論的成果が得られたのは数学的にも興味深いと感じた。また、ミススペシファイド・モデルを応用することで共変動を推定する新たな良い手法を発見することができた。

実証分析では、民間企業との共同を通して社会実装に向けて軌道に乗せていくことを考えていたが、この点に関してはうまく協力が得られず、想定していたより進めることができなかった。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|--|
| 1. Ogihara, T. Local asymptotic mixed normality property for nonsynchronously observed diffusion processes, Bernoulli, 2015, 21 2024–2072. |
| 2. Ogihara, T. Parametric inference for nonsynchronously observed diffusion processes in the presence of market microstructure noise, Bernoulli, 2018, 24(4B) 3318–3383. |
| 3. Ogihara, T. On the asymptotic properties of Bayes-type estimators with general loss functions, Journal of Statistical Planning and Inference, 2019, 199 136–150. |

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 1 件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

口頭発表

- Parametric inference for diffusion processes with high-frequency financial data, The 4th Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting, Jun 2016, Hong Kong
- 非同期・ノイズ付観測された拡散過程に対する統計解析, 日本数学会 2016 年度秋季総合分科会特別講演, 2016 年 9 月, 大阪
- Parameter estimation for misspecified diffusion with market microstructure noise, Stochastic Processes and Risk Analysis, Oct 2018, Tokyo
- Local asymptotic mixed normality for diffusion processes with irregular observations, Asymptotic expansion and Malliavin calculus, Nov 2018, Paris

研究詳解

- 荻原哲平, 拡散過程による日内株価データのモデリングと統計推測理論, 統計数理 65-1, 5-20. (2017)

研究報告書

「フォノンニック結晶における多相形状最適化」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: Elliott Ginder

1. 研究のねらい

本研究では、フォノンニック結晶 (Phononic crystal, PnC) という分野における応用数学の発展を目指している。具体的には、表面弾性波 (surface acoustic waves, SAW) の実験データから、鉍物を含む複合弾性体の内部構造を推定する逆問題の数理構造、並びにこの問題を解くための数理解析と計算手法に重点を置いて進めている。数学、計算、実験の三本の柱から、本課題の基盤となる実験の数理解析を行い、該当する数理モデルの近似解法の作成においては、複合弾性波現象のシミュレーションが可能となることにより、このモデル方程式を解くための数値ソルバー開発にも携わっている。これらの対象となる逆問題は、実験から複合弾性体の境界での表面速度が与えられた際に、複合弾性波方程式から得るシミュレーションデータの差を測定する評価汎関数から定義されている。また、逆問題を解くことは、同時にこの評価汎関数の値を最小化する物質位置を求めることでもあるため、我々はこの問題を形状最適化問題として取り扱っている。したがって、形状最適化問題に対する数値解を調べるための最適化手法における数理学研究もおこなっている。

このような学際研究により、本研究は表面弾性波が弾性体の構造に影響されると仮定し、弾性体の構造を推定する技術の開発を目指している。そのため、複数の物質を含む弾性体の数理モデリングをおこなうに当たり、物質の配置を表現する多相 Level Set 法 (multiphase level set method) も重視して取り組んでいる。

以上、数学、計算、実験における3つの視点の成果融合においては、主となる逆問題を形状最適化問題として表現して進めている。本研究の成果は、この問題の実用化として、サブミクロンスケール (sub-micron) の特徴計測、非侵襲性の医療イメージング、材料科学における欠損検出などに役立つと期待している。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、表面弾性波の実験を通し、学際的に研究を進めることができた。応用成果として、2つ以上の異なる物質における複合弾性体の内部構造を推定する手法を作成することができたことは、本研究の大きな成果である。研究過程では課題として、目標とした内部構造における複合弾性体の境界に沿った外向き表面速度データが与えられたときに、そのデータのみを用いた上で逆問題としての内部構造を推定することがあった。これについても、逆問題を設計した際に、評価汎関数の形状最適化問題として表現することができ課題を克服することができた。また、この最適化問題を数値的に取り扱うための近似解法も作成することができた。ここでの近似解法は、評価汎関数の勾配流に基づいている。これについては、評価汎関数の勾配を求める際、変分法の一つである Lagrange 乗数法が有益であるこ

とが分かった。結果として、この勾配は複合弾性体モデル方程式、評価汎関数に関連する随伴問題、と実験データから構成されていると分かった。この勾配を数値的に表現するに当たって、モデル方程式と随伴問題の計算手法も必要となり、実験データの取り入れ方も厳密に構成しなければいけないと判明した。そこで本研究では、2次元および3次元のモデル方程式と随伴問題の数値ソルバーを開発し、シミュレーションと補間法により実験データを計算手法でも取り扱えるよう改良した。これに加え、Level Set 法を用いた物質間の界面を発展させる近似解法と、それに対応する数値計算法を構成することに成功した。この方法を用いることにより、モデル方程式における弾性体内部の物質位置を Level Set 関数として簡単に表現することが可能となった。

提案した方法の検証については、求めた勾配を用いて内部構造を発展させ、評価汎関数の値を減少させることができた。これは、表面弾性波データに弾性体の内部物質位置の情報が含まれていることを意味していると結論づけることができた。以上に加えて、形状最適化の計算手法の計算量が大きいため、計算量が比較的少ない shadowing method による物質位置の推定範囲を絞る手法の可能性も見出すことができた。また、形状最適化により収束した形状は目標物質の実際の位置を近似していることも確認でき、本研究での大きな成果となった。

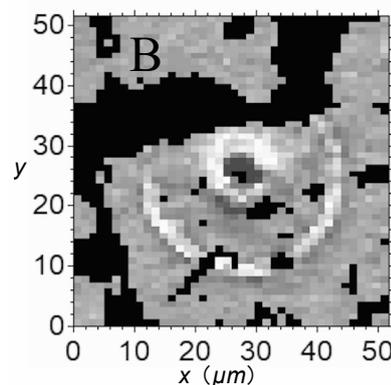
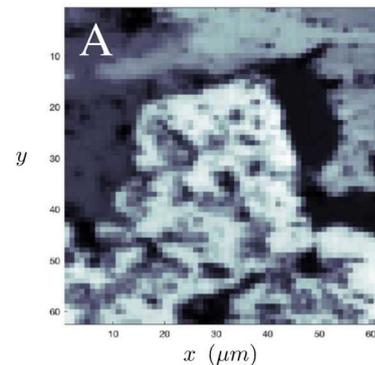
(2) 詳細

複合弾性体の内部構造を表現する逆問題を定義した。また、逆問題の定式化をおこなうためのデータ(δ とおく)は、複合弾性体の表面 Γ 上においての変位ベクトル場の一つの成分とした。

共同研究先である北海道大学大学院の Oliver Wright 氏と Paul Ohtsuka 氏と連携し、図 A の試料における表面弾性波の実験データが取れた。この試料は、Padjadjaran University の Euis T. Yuningsih が作成した複合弾性体である鋳物を表している。この実験結果から、図 B のように表面弾性波の伝播は、各材料に依存していることが分かる。黒く塗りつぶされた異なる材料領域には、表面弾性波が伝播しにくいことが観察されている。この実験のモデルとしては、複合弾性体波動方程式を用いた上で、シミュレーションと実験データの違いを測定するための評価汎関数を定義することができた。

$$E(\mathbf{u}) = \|\mathbf{u}_i - \delta\|_{L^2(\Gamma)}$$

ここで、 u_i はモデル方程式の解 \mathbf{u} の i 成分を意味し、実験データと一致する場合、評価汎関数の値は0となることが分かる。この設定において、物質の配置を表現する Level Set 関数 $\theta(x)$ を用いることにより、上記の評価汎関数の勾配を得ることができた。特に、材料を表す質量 ρ と弾性テンソル c において以下の Lagrange 汎関数



$$L(\mathbf{u}, \mathbf{v}, \theta) = E(\mathbf{u}, \theta) + \int_0^T \int_{\Omega} (-\rho(\theta) \mathbf{u}_t \cdot \mathbf{v}_t + (c(\theta) \otimes \nabla \mathbf{u}) : \nabla \mathbf{v} + \mathbf{f} \cdot \mathbf{v}) \, dx dt$$

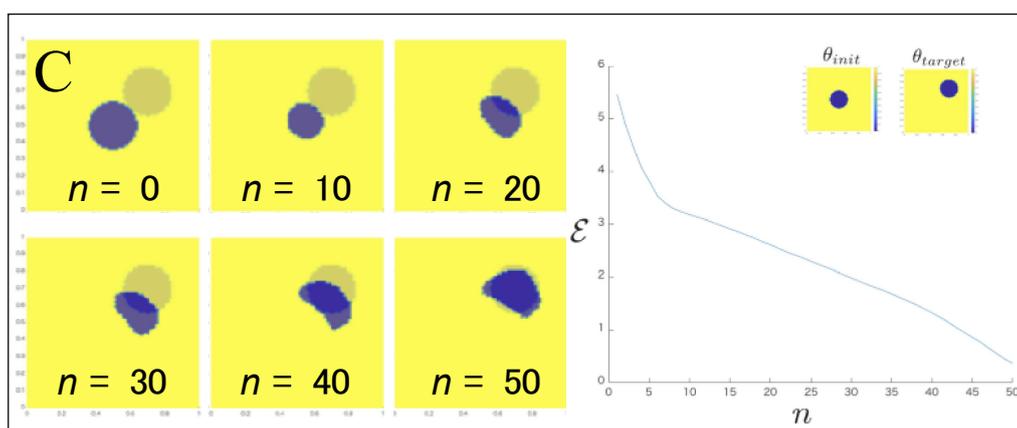
により、評価汎関数 E の勾配 g は、次のように書けると分かった。

$$g(x) = \int_0^T (-\rho'(\theta) \mathbf{u}_t \cdot \mathbf{v}_t + (c'(\theta) \otimes \nabla \mathbf{u}) : \nabla \mathbf{v}) dt$$

ここでの \mathbf{u} は、モデル方程式の解を意味し、 \mathbf{v} は E に対する随伴問題の解であり、 ρ' および c' は物質内の界面 Γ 上での重み付きデルタ関数となる。

さらに、時間離散化法と有限要素法の組み合わせにより、モデル方程式と随伴問題の計算手法ができ、評価汎関数の勾配を計算機上で表現することに成功した。

この方法を使用した計算結果は、図 C で見ることができる。紺色の領域は、逆問題の近似解を表しており、薄水色は目標の物質配置を示している。これは、評価汎関数の勾配流に対応し、近似解が目標の物質配置へ収束していることを提示している。この時、 E の値が減少することも確認ができた。これにより、本研究で行なった数理解析と数値解析が、忠実に逆問題の近似解を求めることに成功し、複合弾性体の内部構造を正しく推定していることが示されている[1]。



3. 今後の展開

本研究の評価汎関数の勾配流により、複合弾性体の内部構造を推定することができるようになった。しかし、この成果は、2次元の現象に対して確認したものである。実際の実験は、3次元の現象であるため、3次元の設定にも本研究の逆問題における近似解法の有効性を確立することが望ましい。ここで主となる課題は、3次元モデル方程式と随伴問題の数値ソルバーの高速化である。また、新しいテスト問題と表面弾性波の実験の展望として、3つ以上の等方材料(isotropic material)の実験を行うことが重要と考えている。さらに、今まで実験で使用した試料は、非等方材料(anisotropic material)を含むため、本研究の成果をこのような材料でも得られるか、見極めたいと考えている。また上記に重ね、本研究で開発した手法下で、実験データから実際に使用した試料の内部構造を計算的に推定することについて、新たな研究として展開する必要がある。

4. 自己評価

研究に着手した時点で、共同研究先の課題については全くの素人であり、他分野との共同研究の経験もさほどなかったことを自覚した。また、実験の複雑さや物理的現象のシミュレーションにおいても十分な知識がなく、応用の壁を感じずにはいられなかった。そのため、研究課題の入門的な知識から理解を深めていき、この課題を取り扱えるまでの道のりは、予想以上に時間を要したが、数学と他分野の「会話」が始まるときに計算がその土台であるという信念は、揺らぎなかった。特に、異分野の結果を理解するために、その課題の数理的な表現や計算を自らの手を動かして、数理的な視点から迫ることにより、より早かに進めることができた。また、異分野にも数理を活用する場合は、自分の専門に限らず、様々な有益な手法を研究に用いることも大切だと気づいた。これは自分の研究スタイルを確立する上で重要なことであった。研究を行なうことで、新しいアプローチを見出しながら、自らの専門分野が拡大して行く形態を肌で感じられたことは、研究者としての大きな糧となった。また、実験が容易にできたら良いと思う一方で、このプロジェクトを学際的におこなった点においては視野が広がった。異分野での現象が興味深いことは言うまでもないが、このさきがけを通して、数理の言葉が基盤となり、進展していく研究や仕事が現代社会の至る所にあると改めて感じた。本研究課題の成果と共に、このような社会的側面に触れる意味でも、自分の研究方法を生み出したこのさきがけ研究を評価したい。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. E. Ginder, R. Kanai. A variational approach to the inverse imaging of composite elastic materials. arXiv:1903:05835.
2. E. Ginder, K. Kayahara, M. Kuze, M. Nagayama, S. Nakata, H. Nishimori. Synchronization of self-propelled soft pendulums. *Soft Matter*. 2018, 14, pp. 3791–3798.
3. E. Ginder, T. Minomo, M. Nagayama, S. Nakata, H. Yamamoto. Traveling pulse solutions in a point mass model of diffusing particles. *Computer Methods in Materials Science*. 2017, 17 No.2, pp. 111–121.
4. E. Ginder, K. Svadlenka. Wave-type threshold dynamics and the hyperbolic mean curvature flow. *J. Journal of Industrial and Applied Mathematics*. 2016, 33 No. 2, pp. 501–523.

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. E. Ginder, A. Katayama, K. Svadlenka. On an approximation method for hyperbolic mean curvature flow. *RIMS Kokyuroku* (2016).
2. Equadiff 2017. Multiphase optimization in phononic crystal design. 7/27/2017.

研究報告書

「増殖系に内在する変分構造とその増殖制御問題への応用」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: 小林 徹也

1. 研究のねらい

進化とは、千変万化する環境の中で生物が巧みに適応することを可能としてきた原動力である。その正の側面を見れば、進化は多種多様な生物を我々の住む地球上に生み出し、その負の側面を見れば、我々の免疫や既存の薬に耐性のある新たなウイルスや悪性細菌が出現することも進化の帰結である。生物の進化をより正確にそして定量的に予測し制御することは、環境・農業・医療など様々な問題に関連する。

本研究は、細胞の増殖・死滅過程を追跡することで得られる細胞系譜データや、イメージングおよび次世代シーケンスを用いて得られる細胞集団内の表現型・遺伝型多様性データなどの、近年の計測技術の発展で取得可能となったデータを活用し、増殖・死滅を繰り返して変化してゆく細胞集団の性質や応答を解析・推定・予測する数理技術を構築することを目指した。

増殖・死滅を伴う集団(増殖系)の動態の数理研究は、古くは人口学の研究から始まり、微分方程式論・確率論を用いた長い歴史がある。対して本研究は、我々が最近報告した、増殖系に内在する経路分布表現を介した変分構造を応用する。この変分構造は、統計学、統計物理、最適制御、大偏差理論などに現れる変分構造と数理的に等価なものである。この関連を用いて数理諸分野の知見を自然に細胞増殖系の解析や予測、制御の問題に接続することで、それらを応用した革新的かつ定量的な理論を構築することを狙いとした。またその理論を、バクテリアの1細胞計測による細胞系譜のデータなどに適用することで、理論の有効性や課題を実験データから検証・検討するとともに、数理手法の概念実証(Proof of concept)を目指した。

現在、ウイルスや癌などを対象に、その極めて複雑な増殖・進化動態や、細胞の膨大な多様性を定量化する計測技術の開発が生命医科学分野で進んでいる。本研究により、増殖系が内在する変分構造という高い抽象性と一般性を持つ数理構造を介して、統計推定、統計物理、最適制御のみならず力学系、大偏差や情報理論、ポートフォリオ理論などの、広いスペクトルの数理をこの進化の問題に集約する道筋が開かれる。これにより、進化の解析・予測・制御という具体的課題に数理研究者が実験研究者らと協働できる足がかりが開拓されると期待される。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、増殖・死滅を伴う集団(増殖系)の動態や応答を解析・推定・予測する数理技術を構築し、その実験データを用いた概念実証(Proof of concept)を行なった。増殖系の変分構造に基づく一般理論の構築をまず行い、その後その結果に実際の問題の持つ詳細を取り入れることで応用可能な理論を構成した。具体的には、

課題①: 増殖系の動態が内在的に満たす性質や、増殖系の摂動応答が満たす性質の理解

課題②: 外部摂動に対する増殖系の応答予測や制御限界の解明

課題③: 実験的に計測可能な情報に基づく増殖系の予測や制御方法の設計

課題④: 実データを用いた理論の概念実証と検証

などの問題に取り組んだ。

課題①では増殖系と確率熱力学・情報熱力学の対応関係を利用することで、増殖集団の適応度(集団増殖率)が不可避に満たす性質をゆらぎ定理として導いた(論文[1],[3])。課題②では、定常状態熱力学の技術を増殖系に援用し、任意の摂動で誘導できる集団適応度の変動の限界を明らかにした(論文[2])。課題③では、時間離散の定式化で導出してきた①、②の結果を、時間連続の多状態連続時間分岐過程に拡張し、分岐過程理論の「多対一」理論を応用して、実際の細胞系譜の実験データから計測できる量と集団増殖率の応答との関係を明らかにした(論文[4], [5])。課題④では課題③の理論を適用する際に必要となる細胞表現型の情報を、細胞系譜データから推定するアルゴリズムを新たに構成し、実際の大腸菌細胞系譜データに適用してその有効性を検証した。この手法により見た目からは判断がつかない細胞ごとの個性や生きの良さを、細胞系譜上の分裂パターンのデータから推定し、それに基づき集団の応答を予測する方法論が築かれた。

(2) 詳細

【研究課題①: 増殖系の動態が満たす性質や、増殖系の摂動応答が満たす性質の理解】

増殖する細胞集団が有する性質を理解することは、その予測や制御に不可欠である。本課題では、外的な摂動に曝された増殖する細胞集団が不可避に満たす新たな性質を、増殖系の有する変分構造と確率熱力学・情報熱力学の対応関係を活用することで解明した(論文[1],[3] および 1 件投稿中: arXiv:1712.09462)。

増殖集団の適応度(集団増殖率)は、集団を制御する際に対象となる最も重要な量である。様々な摂動に曝されることで適応度は変動する。本研究では、この適応度の変動が不可避に満たす性質を、「適応度のゆらぎ定理」として初めて明らかにした。このゆらぎ定理は、確率熱力学において微視的な熱系に成り立つ「エントロピー生成のゆらぎ定理」と数的には同様なものであり、適応度の典型的な応答と稀な応答との間に成り立つ制約関係を表している。この結果は、生物学的には進化ゲーム理論における進化的安定戦略の概念を変動環境下へ拡張したものとなっており、安定戦略の有限時間での破れが満たす性質を規定していると言い換えることもできる。またこの結果は、証明に用いた増殖系の時間離散モデルに限定されない、極めて一般的の高いものであることが、分岐過程などの解析からも示唆されている(未発表)。

【研究課題②: 外部摂動に対する増殖系の応答の予測や制御限界の解明】

増殖系の適応度が、特定の外部摂動に対してどのように応答するかを予測することは、増殖系を制御する上で不可欠である。我々はすでに Sughiyama Y *et al*, 2015, PRE において、適応度の摂動応答が遡及的に遡って得られる細胞系譜の情報から導かれることを明らかにしていた。この理論を時間変動する任意の外部摂動に拡張し、摂動と集団適応度の関係を解析した。定常状態熱力学における手法を援用し、集団適応度の時間変動を、定常増殖率から予測可能なハウスキーピング項と、それ以外の余剰項に分離し、余剰項の変動に成り立つ不等式を導出した(論文[2])。余剰項は摂動を時間変動させることによって初めて得られる集団増殖率

の変化分であり、制御の限界を定める。特に細胞の表現型のダイナミクスが詳細釣り合いを満たす場合、不等式は、余剰集団適応度が摂動の初期状態と終状態でのポテンシャル差でバウンドされるクラウジウス型の不等式に帰着できることも明らかにした。この結果は、表現型ダイナミクスが詳細釣り合いを満たす場合、周期的な外部摂動では余剰な摂動ゲインを得られないこと、したがって表現型ダイナミクスが非平衡性を持つことが制御において重要であることを明らかにしている。

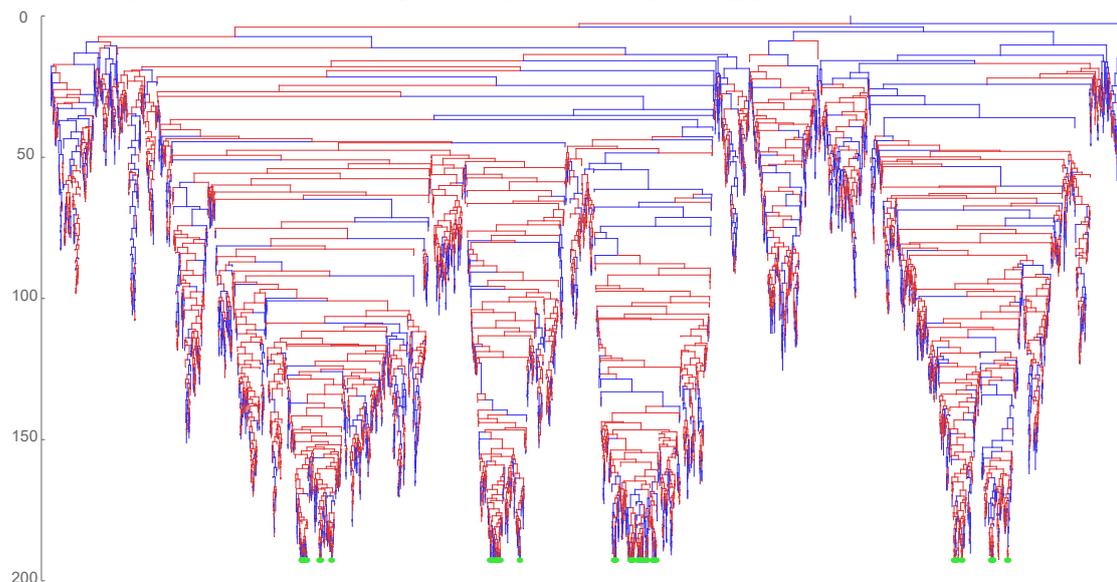
【研究課題③: 実験的に計測可能な情報に基づく増殖系の予測や制御方法の設計】

課題①、②の結果は、主に時間を離散化して簡略化した増殖系のモデルを基盤として導出されている。しかし実際の細胞系譜のデータは、各細胞が異なる時間で分裂する時間連続分岐過程になっている。特に細胞分裂の待ち時間は重要な実験観測可能な量であるが、時間離散の簡略化モデルでは直接扱い得ない。そこで理論を実験と接続するために、これまでに得られていた集団増殖率の摂動応答理論を、時間連続分岐過程に拡張した。

摂動応答理論は、増殖系を経路積分表現で捉え、その変分構造と大偏差理論の対応関係を活用して導かれる。課題③ではまず、増殖を伴わない多状態リセット過程の経路積分表現と大偏差関数を新たに導出した(論文[4])。その後、増殖系の大偏差関数をリセット過程の大偏差過程のバイアスとして導き、最終的に分岐過程における摂動応答理論を構成した(論文[5])。実験を模したシミュレーションによって(下図)、理論の正当性も検証された。

また連続分岐過程の経路積分表現から、①で得られた「適応度のゆらぎ定理」も時間連続分岐過程へと拡張されることを確認した(未発表)。一方、課題②の時変摂動に関する結果を分岐過程へと拡張することは今後の検討課題として残された。

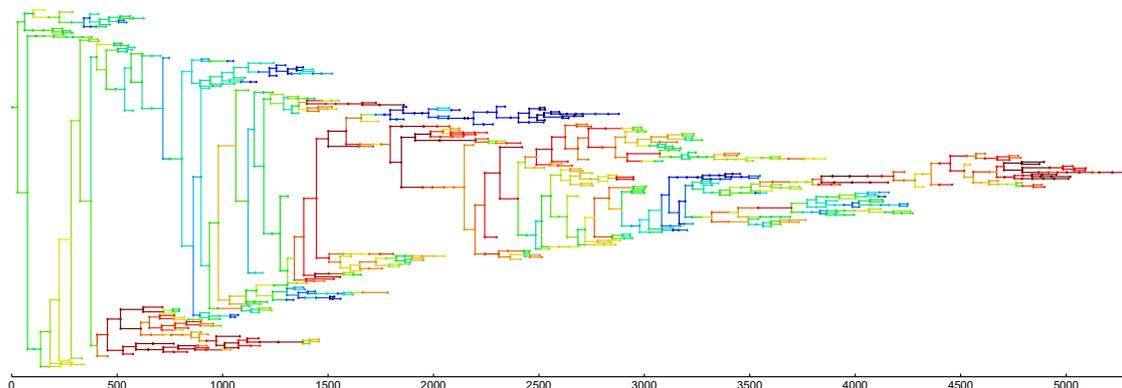
これらの解析から、増殖系を経路積分表現と変分構造は、対象とする増殖系のモデルの詳細によらない極めて一般的な構造であり、この構造を介して問題を俯瞰し、そして具体的なモデルへと縮約してゆくという本研究課題の方針の有効性が立証された。



【研究課題④:実データを用いた理論の概念実証と検証】

①～③における理論は、増殖に関わる表現型・遺伝型の集団内における多様性が、実験計測で得られていることを仮定して構成されている。しかし、実際の実験で増殖に関わる表現型・遺伝型を計測することや、そもそもどんな表現型・遺伝型が増殖に関わるかを事前に知ることは簡単ではない。この問題を解決するため、実験計測された細胞系譜木の持つ各細胞の分裂待ち時間や親子関係だけをもとに、増殖に関わる細胞の実効的な表現型をデータから推定する方法を構築した(論文投稿中:bioRxiv 488981)。

データから実効的表現型を推定するには、より早く分裂した細胞のデータがサンプル内に過剰表現される生存者バイアスの問題と、具体的なアルゴリズムを構成することの2つの課題を解決する必要がある。前者に対して、分岐過程理論の「多対一」定理を援用してバイアスの影響を陽に求めることで、適切なバイアの補正方法を構成した。後者に対しては、隠れマルコフモデルの Baum-Welch (BW)アルゴリズムを木構造の隠れ状態へと拡張してアルゴリズムを構成した。これらを統合して、Lineage EM (LEM) アルゴリズムを提案した。手法の有効性はシミュレーションで生成したデータで確認した。この手法を、大腸菌を用いて計測された細胞系譜木の実データに適用することで、3次元空間で表現される実効的な表現型をデータから発見することができた(下図)。この手法は、大腸菌だけでなく他の哺乳類細胞や発生胚などの個々の細胞の潜在的な差異をデータから同定する重要な技術となると期待される。一方、応答理論の検証については、摂動への応答を実測したデータが手に入らなかったため、今後の課題となっている。



3. 今後の展開

本研究によって、増殖系の性質や応答を解析・予測・制御するための数理的な基盤が構築されたと考えている。今後、最重要となる課題はこの理論に基づいた摂動実験を設計し、理論的な予測と実験的な結果を比較し、予測の正確性を検証することである。現在、共同研究者らとともに検証に向けた新たな合同プロジェクトを計画することで、検証に向けた準備を進めている。また本研究の結果、特に課題④の推定理論は、大腸菌のみならず他の細胞、例えば酵母などの真核細胞から、癌細胞・免疫細胞、そして発生胚などでも重要な役割を果たす。具体的には、集団内に潜在する表現型の多様性をデータから予測できることで、薬剤耐性の可能性を予測した

り、細胞や胚の成長状態を評価したりすることも可能になると期待される。この方向への研究の発展も計画している。さらに理学的な展開として、推定された実効的表現型が実際の細胞のどんな物理化学的性質と関連しているかを明らかにすることも極めて重要である。近年 1 細胞での遺伝子発現を 1 細胞 RNA シーケンスなどで網羅的に取得することが可能になっている。この高次元の遺伝子発現データの中で、一体どのような低次元部分が細胞の増殖性質を決定しているのか？を我々の推定理論と組み合わせて解明できれば、増殖という生物固有の性質がどのように物理的に決定・拘束されているかを理解することにつながり、またより正確に細胞集団の増殖を予測することも可能にする。この方向への理論の展開は中期的な課題である。

一方、生物への応用を離れた部分でも、本研究の成果を展開する可能性は存在する。現在、機械学習技術の発展が世界的な課題となっているが、その中で進化的アルゴリズムなど、進化理論に基づいた最適化手法などの重要性が再評価されつつある。その際に、統計学などに基づく従来の機械学習理論と、進化に動機づけられた進化的最適化の間の関係を捉えることが重要になる。本研究で明らかにした増殖系の変分構造は、統計学の変分構造と数理的に等価なものであり、したがってこの構造をもとに 2 つの異なる分野の数理を俯瞰的に理解することが可能になる。今後は本研究で深化させた理論を、機械学習などの分野へと応用してゆくことも発展性の高い課題になると考えている。

4. 自己評価

本研究の達成状況を当初研究計画と総合的に比較した時、計画時に達成への目算が立っていた課題はほぼ当初想定どおりに達成ができていると評価できる。一方で、計画時に達成の目算が不確定であった課題の達成率はおおよそ 50%程度であり、その他に計画時に想定していなかった部分での成果が一部得られた。具体的には、目算の立っていた課題①、②に関してはおおよそ計画通り達成できたと評価できる。唯一、課題①、②の結果を更に発展させ最適制御理論を用いて最適な時間変動摂動を設計するという部分については検討を進めたものの、研究期間内では十分な結果には至らなかった。課題③に関しては計画時よりも成果が見込めた部分であり、課題①、②などで構築した理論がより複雑な分岐過程に当初想定以上に拡張することができた。また、課題④であつかった細胞表現型のデータからの推定は計画時に明確に想定していなかったものであるが、課題③で援用した理論の応用問題として極めて良い予定外の成果を得ることができたと考えている。一方で、計画をしていた系譜データと 1 細胞シーケンスデータとの連携部分については、当初の期待よりも両者の関係を理論的に捉える部分で明確で有用な関係が得られず、今後の課題となっている。そしてアドバイザーからも指摘されたことではあるが、本研究課題で残念であったことは、全く想定外の革新的な結果が本研究期間で得られることはなかったことである。今後はより挑戦的な課題も計画に含めて行きたいと考えている。

研究費執行については当初想定どおりかそれ以上の遂行できたと評価できる。特に、2017 年度に大学のサバティカルプロジェクトでロンドンに長期滞在してそこでさきがけ研究を遂行できたことにより、ヨーロッパ圏において本研究の成果を頻度的にも費用的にも当初計画以上に効果的に広める機会に恵まれた。一方で、実験の外注の部分では、結果のクオリティーチェックなどの関連で再実験が必要になったため研究遂行の遅れが生じたが、さきがけの柔軟な研究費利用の仕組みの恩恵で無事に完遂することができた。

本研究を生命医科学のコンテキストで直接社会に還元するには、実験との協働による理論の検証など、個人研究の枠では扱えない課題が多数残っている。すでに実験研究者とのチームを作り新たなプロジェクトを進めようとしている。一方で、細胞などの系譜計測やその解析を薬剤耐性や癌などの問題に応用する研究は国際的にも活性化している。本研究の理論は極めて一般的な性質を持つので、本理論が海外での研究活動や細菌や癌などの医療の問題以外にも応用されることで、間接的な社会還元にかかる期間は短縮されると期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|--|
| 1. Tetsuya J. Kobayashi & Yuki Sughiyama. Fluctuation relations of fitness and information in population dynamics. <i>Physical Review Letters</i> . 2015, 115(23), 238102. |
| 2. Yuki Sughiyama & Tetsuya J. Kobayashi. Steady-state thermodynamics for population growth in fluctuating environments. <i>Physical Review E</i> . 2017, 95(1), 012131. |
| 3. Tetsuya J. Kobayashi & Yuki Sughiyama. Stochastic and information-thermodynamic structures of population dynamics in a fluctuating environment. <i>Physical Review E</i> . 2017, 96(1), 012402. |
| 4. Yuki Sughiyama & Tetsuya J. Kobayashi. The explicit form of the rate function for semi-Markov processes and its contractions. <i>Journal of Physics A</i> . 2018, 51(12), 125001. |
| 5. Yuki Sughiyama, So Nakashima, & Tetsuya J. Kobayashi. Fitness response relation of a multitype age-structured population dynamics. <i>Physical Review E</i> . 2019, 99(1), 012413. |

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 0 件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(2) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

- ・ 招待講演: "Ancestral lines in populations under selection", Institute of Mathematics, Frankfurt University. 2017, Nov/3-5.
- ・ 招待講演: "Evolution of Diversity", The Les Houches Physics School, France. 2018, Feb/25-Mar/3.
- ・ 招待講演: "Current and Future Trends in Stochastic Thermodynamics", Nordita, Stockholm, Sweden., 2017, Sep/20-28.
- ・ 招待講演: "Workshop on Operations Research of Biological Systems", International Center for Theoretical Physics, Trieste, Italy. 2018, July/9-14.
- ・ 招待講演: "2018 Quantitative Life Science Workshop", KIAS, Seoul, Korea. 2018, Oct/15-18

研究報告書

「ハイブリッドシステムのための超準プログラミング言語理論を用いた形式手法」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: 末永幸平

1. 研究のねらい

情報通信技術の発展により、現代では多くのシステムが計算機を内蔵し、あるいは計算機に接続されている。このようなシステムは数学的には連続量の遷移と離散量の遷移とが組み合わさったハイブリッドシステムと呼ばれるクラスに属する。このようなヘテロ化したシステムについて、サイバーフィジカルシステムへの興味の高まりもあり、その挙動の正確な理解とシステムの正しさの検証が重要な社会的課題となっている。ハイブリッドシステムは連続量のみ、あるいは離散量のみからなるシステムよりも複雑であることが知られており、その挙動の正確な理解は学術的にも興味ある課題である。

本課題においては、ソフトウェア科学の分野で研究が進んでいる形式手法をハイブリッドシステムに適用可能にすることによって、ハイブリッドシステムの挙動の理解を可能とし、それらが意図通りに動作することを検証可能にすることをねらう。主要なアイデアの一つは、ハイブリッドシステムのモデリング言語として、提案者が2011年以降研究を進めている超準プログラミング言語を用いることである。これは無限小値を表す定数値で拡張されたプログラミング言語であり、その意味論は超準解析を用いて与えられている。無限小定数によってハイブリッドシステムに存在する連続的遷移を離散的遷移として表現することで、離散量のみからなるソフトウェアを対象としている既存の形式検証手法を、連続量を含むハイブリッドシステムにそのまま適用することが理論上は可能である。本課題においては、このアイデアを実用的に結実させるための道筋を立てる研究を行う。そのためにソフトウェア科学の分野で研究されている形式検証手法を、超準プログラミング言語でモデリングされたハイブリッドシステムに実際に適用し、実用的なハイブリッドシステムの検証までのギャップを埋めることを目標とする。

現在提案されている形式検証手法のほとんどが不変条件、すなわちプログラム中のある箇所において常に成り立っている条件の発見手法に帰着されることが知られているため、本提案では形式検証手法のうち、不変条件発見に基づく形式検証手法にフォーカスを絞る。不変条件の発見手法はソフトウェア科学の草創期から研究が続いており、近年特に目覚ましい発展が見られている。

2. 研究成果

(1) 概要

IC3/PDR を用いたハイブリッドシステムの形式検証手法([研究成果 D])が本研究のメインの成果である。近年ソフトウェア検証において注目を集めているIC3/PDRと呼ばれる手法をハイブリッドシステムに適用可能なように拡張し、その正しさを証明し、実装・実験を行った。検証アルゴリズム中では、超準プログラムの検証手法に着想を得た手続きを用いている。本研究成果は現在査読付き国際会議に論文を投稿中であり、また特許出願を検討している。

その他に、既存のソフトウェア検証手法を超準プログラム検証に適用するために強化することを志向する過程で成果がいくつか得られた。多項式 p を用いて $p=0$ という形に書ける不変条件(代数的不変条件)の高速な生成手法を提案した([研究成果 A])。実験においては最大で 10 倍程度の高速化が観察された。本研究成果は査読付き国際会議プロシーディングスと査読付き国際ジャーナルで出版され [論文 1], 2 件の国内特許出願と 1 件の PCT 出願を行った。

また, Craig 補間と呼ばれる, 論理式の充足不能性を証明する論理式を発見する手続きを改良する研究を行った([研究成果 B])。Craig 補間の発見はモデル検査において重要な技術であるが, 従来手法では論理式のクラスが過度に制限されている手法か, 制限されていない場合でも重要な入力について Craig 補間の発見に失敗する手法のみが提案されていた。本成果ではこれらの制限を緩和する改良を行った。本研究成果は査読付き国際会議プロシーディングス [論文 2] で出版され, 1 件の国内特許出願を行った。

さらに, 検証に必要な不変条件を多くの場合に簡略化することのできるプログラム変換を提案した([研究成果 C])。このプログラム変換はコンパイラにおける最適化でよく研究されているループ融合変換に着想を得たものであるが, 従来のループ融合変換では扱えるプログラムに制限が多かった。本成果ではこの制限を緩和したプログラム変換を提案し, 実験でその効果を確認した。本研究成果は査読付き国際会議プロシーディングス [論文 4] で出版され, 1 件の国内特許出願と 1 件の PCT 出願を行った。

さらに研究に付随する成果([研究成果 E])として, 超準プログラミング言語を新たに関数型言語に適用する研究 [論文 3], 深層学習を用いて定理証明を行う研究 [論文 5] をそれぞれ国際会議プロシーディングスで出版した。

(2) 詳細

[研究成果 A] 代数的不変条件の生成手法: 代数的不変条件, すなわち多項式 p を用いて $p = 0$ と書ける不変条件を生成する手法を研究した。代数的不変条件を計算するための既存手法として, テンプレート法と呼ばれる手法が提案されている。テンプレート法は, 未定係数を含む多項式テンプレートを生成し, この多項式テンプレートが不変条件になるために未定係数がどのような制約を満たすべきかを計算した上で, 制約をソルバで解消する手法である。制約の生成においては, 代数的不変条件を構成する多項式全体の集合が多項式環におけるイデアルをなすことに着目して, その有限個の生成元を Buchberger アルゴリズムによって計算する手法があった。しかし, この手法はシステムが大規模になるとスケールしにくいという問題が知られていた。

この問題点を解決するために, プログラムに軽量な事前解析を行うことでテンプレートのサイズを縮減する手法を提案した。研究の核となるアイデアは, 本研究によって明らかとなった「代数的不変条件が存在するならば, 次数付き斉次多項式によって構成される不変条件が存在する」という性質である。この性質は, 物理学の分野で用いられる「量の次元」の概念をプログラム解析に導入することに対応しており, この性質を用いて代数的不変条件の探索範囲を絞ることに成功した。

具体的にはこのアイデアを数学的に厳密な形で定式化し、その正しさの証明を行った。また、論文執筆時点で最も効率的に不変条件を求めることのできた Cachera et al. [Cachera et al. SAS 2012] の FastInd とよばれる手法に対し、「量の次元」の解析を事前に行う拡張を行い、解析で得られた情報を用いて不変条件の探索範囲を狭めるアルゴリズムを定式化した。「量の次元」の解析には、Kennedy の次元型システムを用いた自動解析を用いた。定式化したアルゴリズムを実装し Cachera et al. の用いたベンチマークで実験した

実験結果

FastInd が用いたベンチマークで実行時間 (ms) を比較 (抜粋, 青: FastInd, 赤: 本技術)

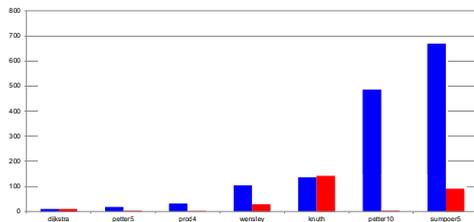


図 1: 提案手法の性能

ところ、最大で 10 倍程度の性能改善が見られた (図 1).

この成果を論文としてまとめてプログラム解析に関する国際会議 SAS 2014 およびジャーナル Theoretical Computer Science にて発表した [論文 1]. また、京都大学を通じて 2 件の国内特許出願を行い、JST の支援を得て PCT 出願を行った。

[研究成果 B] 半代数的な Craig 補間の生成手法: 多くのプログラム検証手法、特にモデル検査と呼ばれる手法においては、検証対象のプログラム c をある有限な述語集合 S の真偽値に着目して抽象化し、抽象化されたプログラムを全数探索することで不変条件を求める述語抽象化と呼ばれる手法がよく用いられる。この述語集合 S を自動的に求める手法として反例駆動抽象精緻化 (CEGAR) と呼ばれる手法が多く用いられる。この手法においては、検証の開始時に述語集合 S を空集合に初期化し、現在の述語集合から得られる c の抽象化において仕様が成り立たないようなプログラムの実行 s が存在するかをチェックする。 s が存在し、かつ s が真の反例ではなく抽象化が粗いために発見された偽反例である場合には、 S に追加すべき新たな述語を s を解析して発見し、拡大された S で再び c の抽象化を求める。この手続きを検証が成功するか真のバグが見つかるまで繰り返す。

偽反例 s から追加する述語を発見するためのヒューリスティクスとしてよく用いられるのが Craig 補間と呼ばれる手法である。一般に論理式 A と B の Craig 補間とは、論理式 $A \wedge B$ が充足不能であるときに定義される以下を満たす論理式 ϕ である: (1) $A \Rightarrow \phi$ が恒真, (2) $\phi \wedge B$ が充足不能, (3) ϕ に現れる変数は A と B の両方に現れる変数のみ。モデル検査の文脈においては、実行 s が偽反例である場合に「 s がプログラム c の実行であり、かつ仕様が満たさない」という意味の $A \wedge B$ という形をした充足不能な論理式を構成することができる。また、 A と B の Craig 補間を S に追加することが検証に有用であることが経験的に知られている。

これまでに提案された Craig 補間を求めるための手法のほとんどは A と B が線形制約の場合しか扱えず、かつ求まる Craig 補間も線形制約として表現可能なものに限られていた。ハイブリッドシステムにおいては、 A , B , 求めるべき Craig 補間がそれぞれ線形制約では表現できない場合があり、これらの制限は望ましくない。これらの制限のない手法としては Dai et al. [Dai et al. CAV 2013] による手法があるが、この手法では A と B の形によっては Craig

補間を求められない場合があった。

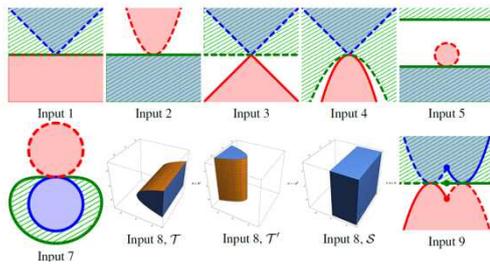


図 2: 提案手法で求められる Craig 補間. A と B は平面上の青と赤で示された領域. 緑で示された領域が求められた Craig 補間.

確認した (図 2).

研究内容はプログラミング言語に関する国際会議 APLAS 2017 において発表し [論文 2], また東京大学と京都大学が権利者となって特許出願を行った。

[研究成果 C] 軽量のプログラム解析を可能とするプログラム変換:「研究のねらい」の節で述べた通り、プログラム検証においては不変条件を求めることが重要であるが、プログラムの形によっては不変条件が複雑となるために、軽量のプログラム解析が困難となる場合が多い。特に複数のループ文が逐次に行われるプログラムにおいては、比較的シンプルなプログラムであっても、不変条件が線形制約で表現できないために最先端の検証器が検証に失敗することが見られる。逐次処理はハイブリッドシステムにおいても多く見られるため、ハイブリッドシステムの検証手法においてもこの問題を扱う必要がある。

Introduction Target language Loop fusion based on guess-and-assume Step-by-step correctness proof Experiments

Experiments and results

- Implemented the transformation
- with simple optimization
 - Redundant variable elimination
 - Hoisting down assignments

Env.: Intel Xeon processors E5-2670 (8 cores, 2.6 GHz); 128 GB RAM

Table: Performance Results (CPACHECKER, timeout with 900sec).

Program	Expected result	w/o fusion (sec)	w/ fusion (sec)
loop01	Safe	—	7.91
loop02	Safe	—	32.64
loop03	Safe	—	11.86
loop03_false	Unsafe	5.33	5.79
loop04	Safe	—	16.68

(Each cell shows the best result among the possible combinations of optimization parameters.)

図 3: 実験結果. w/o fusion の列は本手法を適用しなかった場合, w/ fusion の列は本手法を適用した場合の, 検証にかかった時間を示す. 時間が示されていないセルは 900 秒経っても検証ができなかったことを表す.

and assume という軽量のループ融合変換手法を提案した。この手法を実装し、最先端のモデル検査器である CPAChecker と SeaHorn でいくつかの例を用いて実験したところ、融合前

この問題を解決するために、本研究項目では Dai et al. の手法の改良を行った。Dai et al. の手法は A と B が半代数的制約、すなわち多項式の不等式からなる制約として与えられたときに、 $A \wedge B$ が充足不能であることの certificate と呼ばれる多項式を求める問題を半正定値計画問題に還元し、この問題をソルバによって解き、得られた certificate から Craig 補間を求める。この certificate の構成法を工夫することで Dai et al. の手法では求められない Craig 補間が求められることを確認した。

本研究項目においては、逐次に行われる複数のループ文を含むプログラムを、単一のループ文を含むプログラムに変換する手法を提案した。本変換はコンパイラにおける最適化で研究されているループ融合変換に着想を得ている。しかしながら、コンパイラの文脈におけるループ融合変換では、融合するループ文が共通の変数を有する場合には、融合前のプログラムと融合後のプログラムの意味を同一にするという要請から、一般に容易には融合を行うことができない。本研究においては、プログラム検証においては融合後のプログラムの意味を同一にする必要は必ずしもなく、安全性が成り立つかどうかのみが保存されればよいという点に着目し、guess

はすべてのプログラムの検証に失敗したのに対し、融合後は現実的な時間で検証に成功することに確認した。

研究内容はプログラミング言語に関する国際会議 PEPM 2018 で発表し [論文 4]、京都大学が権利者となって国内特許出願を行い、JST の支援を得て PCT 出願を行った。

[研究成果 D] ハイブリッドシステムのためのモデル検査アルゴリズム: 本 研究項目においては、ソフトウェア検証において近年大きな成果を上げている仕様駆動到達性検査 (IC3/PDR) と呼ばれるモデル検査手法をハイブリッドシステムに拡張するための理論基盤を確立した。

本研究成果を論文にまとめ、現在投稿中である。特許出願を検討しているため、本手法の詳細な内容については非公開とする。

[研究成果 E] 付随するその他の成果: その他の付随して得られた成果を記す。これまでの超準プログラミング言語理論は命令形言語とデータフロー言語と呼ばれるプログラミング言語についてのみ提案されていた。プログラミング言語に関する国際会議 APLAS 2017 にて発表した [論文 3] においては、超準プログラミング言語の関数型言語への拡張を提案した。

プログラム検証においては、自動定理証明器を用いることが多い。自動定理証明は一般には決定不能な問題であり、既存の証明器はヒューリスティクスを用いて証明を行っている。このヒューリスティクスに機械学習を用いる手法を研究した。最小論理と呼ばれる論理のための深層学習を用いた自動証明器を教師付き学習を用いて訓練しテストしたところ、テストに用いた命題の 93% について正しい証明を生成できることを確認した。成果をまとめてプログラミング言語に関する国際会議 APLAS 2018 にて発表した [論文 5]。

3. 今後の展開

学術面においては、本課題のメインの成果である [研究成果 D] をさらに実用的な検証手法につなげるための研究を行いたいと考えている。現在の [研究成果 D] の検証アルゴリズムは、その過程である論理式の充足不能性を証明するための Craig 補間条件や、ある論理式が与えられた微分方程式に沿った連続時間ダイナミクスで不変であることの証明を要求する。現状のプロトタイプ実装においては、これらの作業を非常に限られた場合のみ自動的に行うように実装されており、その他の場合においては人手で情報を与えることが必要となっている。これらの作業のうち自動的に行える範囲を、[研究成果 A,B] を適用することで広げていくことを考えている。また、検証対象のシステム自体を [研究成果 C] の結果を応用して検証が容易なシステムに変換する手法を研究する。

今回得られた研究成果においては、可能なものについては特許出願を行っている。今後これらの知財を用いて研究を社会実装することを目指したい。

4. 自己評価

研究目的の達成状況について: IC3/PDR を用いたハイブリッドシステム検証手法である [研究成果 D] が本研究のメインの成果である。この検証手法は、当初の構想で想定していたような、ハイブリッドシステム中の連続時間ダイナミクスをすべて無限小定数によって離散化した上で検証するものではなく、連続時間ダイナミクスの微分方程式によるモデリングを用いつつ検証を行う。当

初想定していた手法は、理論上は安全性の検証が可能であるものの、現実的には離散化の結果得られる超準プログラムにおける「連続性」の性質を利用することが難しくなり、現状のソフトウェア検証技術を超準プログラムに適用して有用な検証器を得ることがやや困難であった。そのため、[研究成果 D] では微分方程式でモデル化された連続時間ダイナミクスの情報を利用するように既存のモデル検査手法である IC3/PDR を拡張しつつ、その過程で用いる手続きにおいて超準プログラムの検証に着想を得た手法を用いている。当初構想とは異なる形の成果となったものの「ハイブリッドシステム検証に超準プログラミング言語理論を適用する」という当初の目的の成果としては一定の結果が出たと考えている。

[研究成果 A,B,C] は、当初の構想通りに既存のソフトウェア検証手法を超準プログラムに適用するために強化することを志向する過程で得られた成果である。上述の通り [研究成果 D] においては超準プログラムを直接的に扱うことは行わなかったものの、[研究成果 A,B,C] は、それぞれの成果において査読付き論文が出版されていること、京都大学と東京大学が本研究成果の特許を受ける権利を承継して特許出願が行われたこと、PCT 出願においてヒアリングの結果 JST からの支援が得られたことから分かる通り、ソフトウェア検証のための要素技術としては重要な成果をあげることができたと考えている。また、「今後の展開」の項にも記した通り、これらの成果を [研究成果 D] に統合することで、ハイブリッドシステムのためのよりよい形式検証手法を構築することが可能であると考えている。

以上をまとめると、当初の目論見とは違う形に研究が進んだが、最終的にはある程度満足の行く研究成果が得られたと考えている。

研究の進め方について: 研究体制を組むにあたっては学生 RA を雇用して研究補助業務に従事させることにより効率的な推進を心がけた。また、プロジェクト中で研究的要素のない作業を業者に委託することにより、研究を効率的に推進した。研究費の執行にあたっては、当初計画通りの執行を重視しつつ、研究の進展状況に応じて JST から認められた範囲内での費目間の転用等を活用することにより、柔軟かつ効率的な執行を心がけた。

研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果: IC3/PDR のハイブリッドシステムへの適用 ([研究成果 D]) は、この手法のソフトウェア検証での成功にも関わらず、これまでに提案されていなかった。今後よりよいハイブリッドシステム検証手法につながるポテンシャルは大きいと考えている。また、[研究成果 A,B,C] は、これまでにソフトウェア検証手法の研究ではあまり重視されていなかった、線形でない不変条件を要求するプログラムの検証を前進させる成果であると評価している。

研究期間内に産業的なインパクトのあるハイブリッドシステム検証手法につなげることを目指していたが、残念ながら現状では直ちに産業利用が可能な成果には至っていない。しかしながら、今回の研究で得られた成果、特に IC3/PDR とハイブリッドシステムを橋渡しするという [研究成果 D] の成果を今後の産業利用につなげられるように、研究期間後も研究を継続したいと考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Kensuke Kojima, Minoru Kinoshita, Kohei Suenaga: Generalized homogeneous polynomials

for efficient template-based nonlinear invariant synthesis. Theor. Comput. Sci. 747: 33-47 (2018)
2. Takamasa Okudono, Yuki Nishida, Kensuke Kojima, Kohei Suenaga, Kengo Kido, Ichiro Hasuo: Sharper and Simpler Nonlinear Interpolants for Program Verification. Proc. of APLAS 2017: 514-533 (2017)
3. Hirofumi Nakamura, Kensuke Kojima, Kohei Suenaga, Atsushi Igarashi: A Nonstandard Functional Programming Language. Proc. of APLAS 2017: 514-533 (2017)
4. Akifumi Imanishi, Kohei Suenaga, Atsushi Igarashi: A Guess-and-Assume Approach to Loop Fusion for Program Verification. Proc. of PEPM 2018: 2-14 (2018)
5. Taro Sekiyama, Kohei Suenaga: Automated Proof Synthesis for the Minimal Propositional Logic with Deep Neural Networks. Proc. of APLAS 2018: 309-328 (2018)

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 6 件 (公開前の出願件名については件数のみ記載)

1.

発明者: 末永 幸平, 樹下 稔, 小島 健介

発明の名称: 不変条件生成装置、コンピュータプログラム、不変条件生成方法、プログラムコード製造方法

出願人: 京都大学

出願日: 2016/02/01

出願番号: 特願 2016-017441

2.

発明者: 末永 幸平, 樹下 稔, 小島 健介

発明の名称: 不変条件生成装置、コンピュータプログラム、不変条件生成方法、プログラムコード製造方法

出願人: 京都大学

出願日: 2016/02/01

出願番号: 特願 2016-017419

(3) その他の成果 (主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

学会等での発表:

- A Guess-and-Assume Approach to Loop Fusion for Program Verification. Akifumi Imanishi, Kohei Suenaga, and Atsushi Igarashi. PEPM 2018 2018 年 1 月 7 日 (口頭・査読付き)
- Sharper and Simpler Nonlinear Interpolants for Program Verification. Takamasa Okudono, Yuki Nishida, Kensuke Kojima, Kohei Suenaga, Kengo Kido and Ichiro Hasuo. APLAS 2017 2017 年 11 月 27 日 (口頭・査読付き)
- A Nonstandard Functional Programming Language. Hirofumi Nakamura, Kensuke Kojima, Kohei Suenaga and Atsushi Igarashi. APLAS 2017 2017 年 11 月 27 日 (口頭・査読付き)
- Generalized Homogeneous Polynomials for Efficient Template-Based Nonlinear Invariant

Synthesis. 末永 幸平. SAS 2016 2016年9月8日(口頭・査読付き)

その他の講演・アウトリーチ活動等:

- 研究取材記事:「映像と記事で描くAI時代と科学研究の今:研究への情熱」JST Web ページにて取材記事と動画の掲載. 2018年2月9日.

<http://www.jst.go.jp/kisoken/jyonetsu/interview/h29/suenaga.html>

研究報告書

「白血球走化性現象の解明と個別化癌治療への応用」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: 杉山 由恵

1. 研究のねらい

白血球走化性のダイナミクスを解明し、個別化癌治療への応用を試みた。具体的には、生体外実験として「マイクロ流路を用いた再現性のある細胞遊走実験」を実施した。九大・阪大等の医学研究者の協力を得たが、明確な走化性現象を確認するに至らなかった。このような時期に、白血球が寄与する重要な疾患に血栓化があること、更に、血栓化がステント留置による脳動脈瘤治療に活用されているとの知見を得た。血栓化の生体内現象を視覚化した種々の動画を確認し、血管に生じる血栓化過程が、液体(血漿)と固体(血液細胞)による固液二層流と捉えられることと結論付け、流体の自由境界値問題として同現象を定式化することを研究課題とした。同モデルは数学的な解析研究対象として新規性のあるものであり、かつ、凝集現象を記述する汎用性の高い数理モデルであるところに特徴と有用性がある。以下の具体的課題を研究のねらいとした。

■【汎用型数理モデルの構築】

生命科学・物理学には、“個体(物質)の密度及び勾配に依存して、壁面に個体(物質)が成長・凝集”する現象が多く現れる。そこで、同現象を広く記述する数理モデルの確立する。

■【社会的課題への応用1: 脳動脈瘤の増大・破裂指標の精度向上】

幅広い数学分野と、臨床医学・基礎医学や生物学分野を融合し、脳動脈瘤増大・破裂予測指標の精度向上を目指す。

■【社会的課題への応用2: 脳動脈瘤治療過程における血栓化ダイナミクス解明】

汎用型数理モデルの応用例として、医学・数学の異分野融合研究により、脳動脈瘤治療過程における血栓化ダイナミクスを説明する数理モデルを構築し、ステント留置時の血栓形成過程を予測するシミュレータの開発と臨床応用を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

■研究テーマ A

【汎用型数理モデルの構築】

(I) 数理モデル:

個体(物質)の密度及び勾配に依存する flow を持つ常微分方程式を考え、同式を支配方程式とする曲面を“自由境界”として導入し、二層(液体-個体)を分離する界面を通して、拡散-凝集構造を記述する数理モデルを構築した。

(II) 数学解析:

本研究では、体積保存則を有さない現象を自由境界値問題として定式化し、その時間局所適切性の解析手法を確立した。同手法では、Lagrange 変換を用いて非退化準線形放物

型方程式系に帰着させ、固定境界値問題として可解性を保証する。

■研究テーマ B

【社会的課題への応用1:脳動脈瘤の増大・破裂指標の精度向上】

脳動脈瘤の保有率は高い(全人口の 5%と推定される)。一方で、破裂率は、毎年新たに診断される脳動脈瘤の 1%程度に留まる。しかしながら、一旦破裂をすれば致死率は 30%に上る。治療法は、外科的手法に限られており、治療リスクも軽視できない。治療要否は瘤の形態診断によるが患者個々の破裂リスクや治療効果を形態から予測できないことが問題となっている。

本研究では、青木友浩氏(国立循環器病研究センター)が人為的に誘発したラット動物モデルの動脈瘤 DICOM データを用いて、シリコン製3D 鋳型モデル(鏡面仕上げ)を作成し PIV (Particle Image Velocimetry; 粒子画像流速測定法)実験を行った。これにより、血液細胞を模擬した粒子(ヘマトクリット値20%)を含むビーズが血流中を流動する動画を撮影し、その流線を実測することが出来た。上記のデータを用いることで、脳動脈瘤発生指標とされる指標の数値化が可能となった。

■研究テーマ C

【社会的課題への応用2:脳動脈瘤治療過程における血栓化ダイナミクス解明】

◎シミュレータ開発

(I) 上述の PIV 実験データを併用し、血流シミュレータの支配方程式(Navier-Stokes 方程式)の改良指針を与えた。また、血管分岐部の流れ関数(吸い込みと湧き出し関数)を具体的に明示した。

(II) 「血流シミュレーション」を発展させ、瘤治療時の内腔閉塞過程(血栓化過程)をシミュレーションする技術(以降「血栓形成シミュレータ」と呼称)を OpenFOAM を用いて開発した。

(2) 詳細

■研究テーマ A

【汎用型数理モデルの構築】

(I) 数理モデル: 個体(物質)の密度及び勾配に依存し, 空間変数をパラメータとしたflow を持つ常微分方程式を考え, 同式を支配方程式とする曲面を“自由境界”として導入し, 二層(液体-個体)を分離する界面を通して, 多様な拡散-凝集構造(例: 血栓形成, 雨水, 金属成長)を記述する数理モデルを構築した. 本報告書では, 同モデルを汎用型数理モデルと呼称し, 以下に数式を記載する.(特許申請を計画しているため, モデルに課す構造条件は略記載.)

Notation

$$\mathbf{D}(\mathbf{v}) = \nabla \mathbf{v} + (\nabla \mathbf{v})^T \quad \text{Deformation tensor}$$

$$\mathbf{I} : N \times N \text{ identity matrix} \quad \text{Div}(\mu \mathbf{D}(\mathbf{v}) - p \mathbf{I}) \quad \text{in } \bigcup_{0 < t < T} \Omega_t \times \{t\}$$

Free boundary and domain

$$(E) \left\{ \begin{array}{l} S_t = \{x \in \mathbb{R}^N \mid \mathbf{n}_x \equiv \mathbf{G}_t(\mathbf{F}, \nabla \mathbf{F}) \in \partial \Omega_0\}, \quad \Omega_t = \{x \in \mathbb{R}^N \mid x \in \bigcup_{0 < t' < t} S_{t'} \cap \{t\}\}, \\ \text{where } \mathbf{v} = \mathbf{v}(\mathbf{x}, t) \text{ is a solution to the Cauchy problem:} \\ \quad (\mathbf{F}, \mathbf{v})|_{t=0} = (\mathbf{F}_0, \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial t}|_{t=0}) \mathbf{V}(\mathbf{x}, t) \quad (t > 0), \quad \mathbf{x}|_{t=0} = \xi. \quad \text{in } \Omega_0 \\ \quad \Omega_t|_{t=0} = \Omega_0 \end{array} \right.$$

上記数理モデルは, 凝集現象を記述出来るところに特徴がある. 実際に, 自然界に現れる多彩な現象を記述し得るもので, 数学の強みを生かした汎用性・普遍性を実現している.(特許出願を予定しているため, 個別事象の具体式は略する.)

(II) 数学解析:

初期値問題の“時間局所適切性”の解明は, 非線形偏微分方程式の研究において共通する極めて重要な問題意識である. ここで, “時間局所適切性”とは, 解が時間局所的(短い時間幅)に“存在”し, かつ“一意(1 つしか存在しない)”であることを言う. 同適切性は, 数値シミュレーションを安定して実行する場合に不可欠な方程式の性質である.

上記の汎用型数理モデルについて, 時間局所適切性を証明した(固定境界条件下での証明手法は[論文:1,2,3,4]で開発). 流れ場自身が自由境界を形成する型の自由境界値問題については従来研究がある. 同問題では, 流れ場には体積保存則が成り立つ. 一方で, (固液二層流体型で)物質が流体を押し上げることに起因して自由境界が形成される場合, 流れ場における体積保存則が維持されない. 同則の欠如により, 従来手法による数学解析は困難を極める. 実際, 研究成果は移動境界値問題に限定され, 自由境界値問題の研究は立ち遅れてきた.

本さきがけ研究では, 血流中の血栓形成を典型例とする体積保存則を有さない現象を自由境界値問題として定式化し, その時間局所適切性の解析手法を確立した. 同手法では, Lagrange 変換を用いて非退化準線形放物型方程式系に帰着させ, 固定境界値問題として可解性を保証する.

■研究テーマ B

【社会的課題への応用1: 脳動脈瘤の増大・破裂指標の精度向上】

◎社会ニーズ: 脳動脈瘤の保有率は高い(5%)一方で, 瘤の破裂率は年1%程度に留まる.



しかしながら、一旦破裂をすれば致死率は 30%に上る。治療法は、外科的手法に限られており、治療リスクも軽視できない。治療要否は瘤の形態診断によるが患者個々の破裂リスクや治療効果を形態から予測できないことが問題となっている。

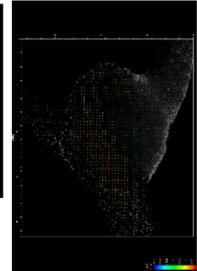
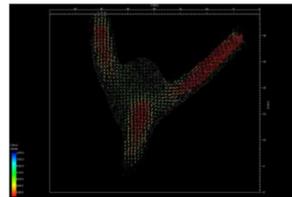
◎PIV(Particle Image Velocimetry; 粒子画像流速測定法):青木友浩氏(国立循環器病研究センター・研究所分子薬理部・室長)は、ラットの総頸動脈吻合により新規血管分岐部を作成し、そこに動脈瘤を誘発するモデル動物を樹立している。同氏が人為的に誘発した動脈瘤 DICOM データを用いて、シリコン製3D 鋳型モデル(鏡面仕上げ・右写真)を作成し PIV 実験を行った。これにより、血液細胞を模擬した粒子(ヘマトクリット値20%)を含むビーズが血流中を流動する動画を撮影し、その流線を実測することが出来た。



実験に際し、以下をさがけ研究者自身で選定・準備した。

- (i) 還流装置(心拍再現機能をもつ)
- (ii) 疑似血液(赤血球と同サイズのビーズとヒト粘性をもつ)
- (iii) 3D シリコン瘤(動物実験による瘤の DICOM データを青木氏が提供)
- (iv) 赤血球を模した蛍光ビーズ

動画撮影は、西華デジタルイメージング社において、同社の設備を用いて行った。撮影の部位・断面は本さがけ研究者が決定し、微粒子撮影の困難さを克服するための詳細は、同社の高い技術支援を受けた。同撮影によって取得したデータを用いることで、脳動脈瘤発生指標とされる以下の指標を数値化することが可能である。



- Wall Shear Stress (WSS): 脳動脈瘤壁におけるせん断応力
- Oscillatory Shear Index (OSI): WSS ベクトルのゆらぎ
- WSS Gradient (WSSG): WSS の分布の均一性を評価するせん断応力勾配
- Gradient Oscillatory Number (GON): WSSG ベクトルのゆらぎ
- Aneurysm Formation Indicator (AFI): 瞬時 WSS ベクトルと時間平均 WSS ベクトルの角度

■研究テーマ C

【社会的課題への応用2:脳動脈瘤治療過程における血栓化ダイナミクス解明】

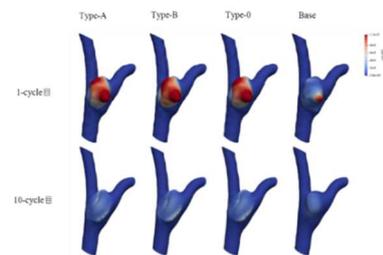
◎社会ニーズ:

(I) 治療効果予測:フローダイバーター(以降, FD と略記)留置術は欧州(2008 年)や米国(2011 年)での承認に引き続き, 国内承認(2015 年)を得ている医療機器である。FD 留置術とは, メッシュ状の細密ステントを瘤ネック部に留置し瘤内血流速度を低減させることにより, 瘤内腔を完全閉塞(血栓化)する治療法である。低侵襲の画期的な治療法であるが, 治療1年経過時の瘤内腔閉塞率は7割程度に留まることから, 治療効果の予測技術開発が待ち望まれている。

(II) 血流シミュレータ:脳動脈瘤の治療法は外科的手法に限られており, 治療リスクも軽視できない。治療要否は, 瘤の形態診断によるが, 患者個々の破裂リスクや治療効果を形態

から予測できないことが問題となっている。近年、次世代診断治療支援技術として「血流シミュレーション」への期待が高まっている。同シミュレーションは、患者体内で生じている血流状態をコンピュータ上で再現するものであり、瘤の病態と血流の関連性を利用し、血流の良性・悪性を評価する新しい試みである。厚労省・PMDA・国立衛研は、その加速的普及に備え「血流シミュレーション」のガイドライン整備事業を進めている。

◎**血栓形成シミュレータ開発の新規性と必要性**：「血流シミュレーション」を発展させ、瘤治療時の内腔閉塞過程（血栓化過程）をシミュレーションするソフトウェアを「血栓形成シミュレータ」と呼称する。瘤内腔の血栓化過程を視覚化したシミュレータの実用化事例はなく、その技術も未開発である。本研究では、同技術とそれに基づくシミュレータの開発を目指した。



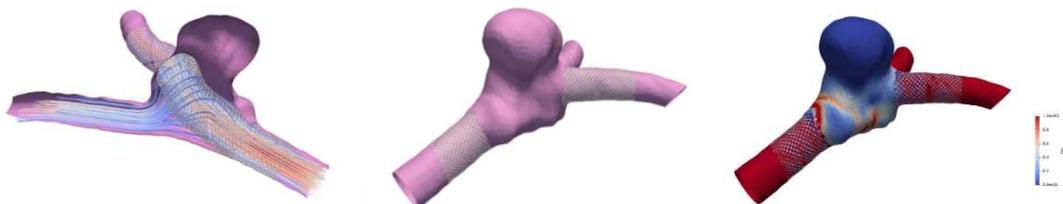
特に、血栓内の細胞運動を数理モデル化し、血栓化の諸過程を記述する数理モデルを構築・利活用するという、従来にはないアプローチを採用した。結果、「鬱滞部位に血栓形成が促進される」という仮説のもとで、OpenFOAM を用いたコーディングと Paraview により、血栓形成による瘤閉塞過程を視覚化することに成功した。

◎**シミュレータ開発**

(I) 研究テーマ B に記載の PIV 実験データを併用し、血流シミュレータの支配方程式 (Navier-Stokes 方程式) と境界条件の改良指針を与えた。具体的には、拍動を考慮するとき、旋回流と速流が反復されることを PIV 実験で検証し、同現象を反映するように、流入境界条件を課すことを提案した。更に、圧力境界条件を課さず、速度境界条件のみにより、シミュレーションが収束するための数式条件を提案した。また、血管分岐部には、流れ関数(吸い込みと湧き出し関数)が発生していることを PIV 実験により検証し、この現象が陽に関数により明示可能であることを示した。

(II) 青木氏によるラット動物モデルの「脳動脈瘤の増大・破裂の時系列データ」を用いて、瘤内の血流場の数値シミュレーションを実施した。

(III) 上記 (II) の「血流シミュレーション」を発展させ、瘤治療時の内腔閉塞過程（血栓化過程）をシミュレーションする技術である「血栓形成シミュレータ」を OpenFOAM を用いて開発した。具体的には、研究テーマ A の数理モデルに対して、壁面での粘性せん断応力に応じた補助関数を導入し、血流鬱滞部に血栓形成が促進される様態を再現する数値シミュレーションを実施した。更に、FD 留置が与える血栓化ダイナミクスのシミュレーションに成功した。上記の成果の一部は、[研究集会発表:2,3,4]において発表した。



血栓形成シミュレーション結果(ラット動物モデルの実血管形状を利用)

3. 今後の展開

医数工連携により、以下の項目の研究を継続・発展させる。

■【汎用型数理モデル】本研究では、流体影響下における拡散-凝集現象を記述する数理モデルを提案した。同モデルは、自由境界条件を考慮することで、構造変化を取り扱えることに特徴がある。今後は「ちぎれ・はがれ」などの特異現象を記述するモデルを構築し、数学解析により時間局所適切性や漸近挙動・特異構造を詳らかにする。これにより、多様な現象についてシミュレータ開発が進むことが期待される。

■【社会的課題への応用1:脳動脈瘤の増大・破裂指標の精度向上】本研究では、脳動脈瘤の血管形状 STL データを利用した PIV 実測により、流れベクトル場の視覚化に成功した。今後は、同ベクトル場の数学的記述を試みる。このための有効な手法に「偏微分方程式」「確率微分方程式」「トポロジー」の各アプローチが挙げられる。上記を融合して、数学による脳動脈瘤増大・破裂指標の開発と精度向上を目指す。

■【社会的課題への応用2:脳動脈瘤治癒過程における血栓化ダイナミクス解明】汎用型数理モデルの応用例として、脳動脈瘤治癒過程における血栓化ダイナミクスを説明する数理モデルを構築し、「鬱滞効果」を仮説に採用した血栓形成過程の予測シミュレーションの実施に成功している。特に、FD 留置術による脳動脈瘤治療は、血栓形成を誘発するものであるため、形態診断のみでは対応しきれない。それにも拘らず、治療適否の意思決定は、形態診断(サイズ, 不整度, 部位)に大きく依存しているのが現状である。そこで、本研究で開発した「血栓形成シミュレータ」を活用し、同シミュレータの医療機器への発展を目指す。同機器開発が進めば、血栓形成進捗評価の指標提案が可能となり、その結果として「(患者個々に異なる)テーラーメイド治療効果の予測診断技術」確立に向かうことが出来る。今後は、新たな研究費を獲得して、医数工の融合研究による仮説実証を行い、シミュレータ開発と臨床応用(特許取得)を目指す。

4. 自己評価

■研究目的の達成状況

計画より進展の大きかった課題を以下に挙げる。

【数理モデル構築とその汎用性】

走化性・拡散性を考慮し「成長・凝集」を普遍的に扱うことの出来る数理モデルを構築しており、粒子法などコーディングの幅が広がることにより、今後は産業界との連携が見込める。

【血栓形成シミュレーション】

血栓形成現象を固液二層の自由境界値問題として定式化した。従来の医工連携による血流シミュレーション(CFD(数値流体力学)解析)を発展させ「鬱滞部位と血栓成長速度」の相互関係を反映させた血栓形成シミュレーションを実施出来た。

【非線形数学解析の発展】

体積保存則は成り立たない自由境界値問題に数学解析では、解の一意存在定理を証明した。

■【PIV 実験】以下(i),(ii),(iii)を反映した PIV 実験で動画撮影に成功した。このために、還流装置開発技術者・疑似血液製造会社・PIV 動画撮影会社・シリコン瘤作成会社との綿密な打ち合わせ・議論を経て、以下を反映した実験系を本さきがけ研究者自身で樹立出来た。(下記を反映することの生物学的視点での重要性については、青木氏の助言を得ている。)

- (i) 血液細胞の血液中体積率; (ii) 心拍; (iii) 血液粘性

【CFD 解析】 CFD 解析には支配方程式の正当性検証が欠かせない。上記の PIV 動画撮影により、同検証に必要な現象把握を行う手法を確立出来た。具体的には、瘤内の流れ場に関する「流線の時系変化(渦流から速流への遷移)」の描画に成功しており、同画を用いることで、今後の数学解析(「偏微分方程式」「確率微分方程式」「トポロジー」)による支配方程式検証に有効・有用なデータの取得手法を確立出来た。

■研究の進め方(研究実施体制及び研究費執行状況)

●研究実施体制 研究補助員を雇用し、研究推進を図ったことは有効であった。

- (i) 実験補助(2名); (ii) 数学解析補助(4名/3.5年間)

●執行状況 以下の項目で必要額に応じた適切な使用を行った。

- (i) 人件費; (ii) 実験消耗品; (iii) 研究委託; (iv) シミュレーションソフト; (v) 旅費

■研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果(今後の見込みを含む)

脳動脈瘤内の流体现象について PIV 実験により把握が進んだ。これにより、CFD の支配方程式改良を実瘤形状に即して試みる事が可能となった。この成果は、CFD シミュレータ開発に資するもので、今後の波及効果としては、医療現場の医師が求める脳動脈瘤破裂予測やステント留置時の瘤閉塞予測に関わる CFD ソフト開発が期待出来る。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. J. A. Carrillo and <u>Y. Sugiyama*</u> , Compactly supported stationary states of the degenerate Keller–Segel system in the diffusion–dominated regime, Indiana University Mathematics Journal (in press).
2. H. Kozono, M. Miura and <u>Y. Sugiyama*</u> , Existence and uniqueness theorem on mild solutions to the Keller–Segel system coupled with the Navier–Stokes fluid, J. Funct. Anal., 270, 1663–1683, 2016.
3. T. Kawakami and <u>Y. Sugiyama*</u> , Uniqueness theorem on weak solutions to the Keller–Segel system of degenerate and singular types, J. Differential Equations, 260, 4683–4716, 2016.
4. <u>Y. Sugiyama*</u> , Partial regularity and blow–up asymptotics of weak solutions to degenerate parabolic system of porous medium type, Manuscripta Math., 147, 311–363, 2015.

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

〈総説〉

1. 杉山由恵, 微分方程式を導出する一偏微分方程式,「数理科学」, 2018年11月号.

〈招待講演〉

2. 杉山由恵, 医数工連携による血栓形成数理モデル構築と CFD シミュレーション, 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所(於九州大学), 2019.3.22.

3. 杉山由恵, On the structure of solutions of Keller–Segel systems with fluid and its application to life science, 大阪大学数学教室 微分方程式セミナー (於 大阪大学), 2018.5.11.
 4. 杉山由恵, Global existence and finite time blow-up criterion of solutions to the Keller–Segel systems coupled with the Navier–Stokes fluid, Interactions between Partial Differential Equations & Functional Inequalities, Intstitute Mittag-Leffler, Sweden, 2016.9.15.
 5. 杉山由恵, Mathematical Modeling and Analysis of Chemotactic Cell Migration, 生命動態システム科学拠点セミナー (於 京都大学), 2015.11.6.
- 〈学会発表〉
6. 今岡健汰朗, 中村匡徳, 杉山由恵, 杉田修啓, ”コラーゲン繊維の蛇行度を考慮した血管壁の構成法則-大動脈瘤破裂予測に向けて-“, 第 27 回ライフサポート学会フロンティア講演会, 2018.3.9-3.10, 東京.

研究報告書

「やわらかいデバイスのための力学系に基づいた新規情報処理技術の開発」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: 中嶋 浩平

1. 研究のねらい

近年、やわらかい材料でできたデバイスやロボットが数多く開発され始めている。これらはソフトデバイス・ソフトロボットと呼ばれ、そのボディのやわらかさのため、これまで実現できなかった数多くの機能を実装できることで注目が集まっている(Rus et al., *Nature* 2015)。例えば、ぶつかっても人体を傷つけないことから医療の現場やヒューマンロボットインターフェースへの利用が期待されている。また、ボディが受動的に伸縮することから、整備されていない環境や狭い穴などにも入っていくことができるためレスキュー用ロボット、あるいは形状の変形を巧みに活用して対象の形に順応して物を掴み取るグリッパーなどへの応用が考案されている(Brown et al., *PNAS* 2010)。これら多くの利点がある一方、その難点として、ソフトロボットは一般に制御するのが非常に難しいことが知られている。その理由は、やわらかい材料が外的に刺激を受けるときわめて多様なダイナミクスを生み出すことに起因する。このダイナミクスは、高次元であり、非線形、そして過去の履歴・記憶を伴っていることがほとんどである。中嶋はこれまで、このやわらかい材料の多様なダイナミクスは、まさにこれらの性質のため、それ自体、積極的に計算資源として活用できることを示してきた(Nakajima et al., *J. R. Soc. Interface* 2014; Nakajima et al., *Sci. Rep.* 2015)。これは、具体的には、Reservoir Computing (RC) (Jaeger et al., *Science* 2004; Maass et al., *Neural Comp.* 2002)のフレームワークに基づいて、やわらかい材料のダイナミクスを巨大なリカレントニューラルネットワーク(これを reservoir と呼ぶ)と捉えることで成された。このように、物理系のダイナミクスを計算資源として活用する手法は、特に Physical Reservoir Computing (PRC)と呼ばれる。本研究のねらいは、この PRC の数理を体系立て、やわらかいデバイスのための新規情報処理手法を考案することにある。

この目標を達成するため、本研究では四つの指針を策定した。まず一つ目は、物理系のダイナミクスを reservoir として活用する際の制約を明らかにし、それに対する方策を整備すること(研究テーマ A)。二つ目は、reservoir として、どのような力学系を活用すればどのような計算能力が引き出せるかを非線形力学系の視点から開拓すること(研究テーマ B)。三つ目は、物理系のダイナミクスに内在する情報の流れのネットワークを可視化し、そのネットワーク構造と情報処理能力の関連を明らかにすること(研究テーマ C)。四つ目は、以上の数理的な視点を考慮し、PRC 実装のためのプロトコルを提案することである(研究テーマ D)。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究プロジェクトは、PRC の数理を系統的に探究するため、先に述べた研究テーマ A-C の有機的な連携をもとに遂行され、研究テーマ D において、その総合的なまとめを行うという

ものであった。研究テーマ A では、実際に物理系を用いて PRC の実装を行うことで、多くの新たな知見を得ることができた。特に、柔らかい材料(論文1)のみならず、量子多体系(論文3, 4、特許1, 2)やスピントロニクス(論文5; Tsunegi et al., *J. J. Appl. Phys.* 2018)など、当初は想定していなかった物理系においても PRC が実装可能であることが共同研究者らとの研究により明らかとなった。これは PRC のフレームワークが、力学系という抽象的な数理構造のもと成立していることによる。必要となる数理的な構造を有する物理系であれば、PRC が実装可能となるというわけだ。ただし、ここで面白いのは、実装したとしても、各物理系で発揮される情報処理能力はその物性により異なる点である。これは、各物理系において応用できる情報処理の適性があることを示しており、計算の多様性を探求する端緒になると考えている。次に、研究テーマ B では、どのような力学系がどのような RC として活用できるかを探求した。特に、通常、機械学習の文脈では倦厭されがちなカオスを RC の文脈で有効活用する方策を提案した(Inoue, Nakajima, et al., *Proc. NOLTA* 2018)。これは、RC を機械学習機としてみるのではなく、非線形力学系としてみることによって明らかになった点であり、この先も展開していくべき方向性であると考えている。次に、研究テーマ C では、reservoir 内部の情報の流れとそれにより駆動される情報処理の関連について研究を行った。特に、物理系においてどのように入力の情報が流れるかを多変量の transfer entropy 解析に基づいて可視化することに成功した(論文準備中)。付随して、RC の文脈で研究が進んでいる記憶容量と reservoir 内部の情報理論的な構造が関連していることも現在明らかになってきた。また、情報流を最大化することで駆動される力学系というものとはそもそもどのようなものかを数理モデルを構築して明らかにした(論文2; Haruna and Nakajima, *New J. Phys.* 2018)。以上の研究テーマ A-C で得られた知見を系統的にまとめ、研究テーマ D の一環として、現在、RC の入門書を執筆している段階にある。また、レーザーを用いた RC 研究を進めているスペインの Ingo Fischer 氏とともに Springer より出版される RC の専門書の編著を出版予定である。

(2) 詳細

ここでは、先に掲げた四つの指針のうち、研究テーマ A-C に関する成果を詳細に述べる。

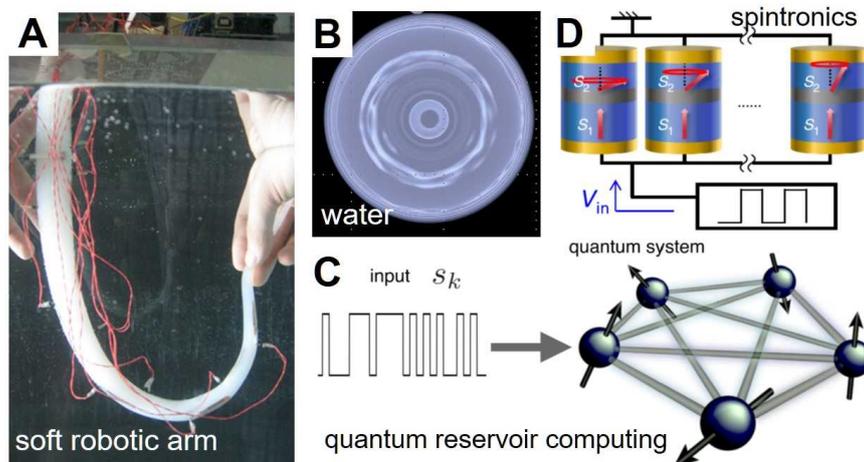


図1. 様々な物理系を活用した PRC の例。A. タコ腕型ソフトロボットアーム。B. 流体計算機の水面波の例。C. 量子多体系を用いた PRC。D. スピントロニクスを活用した PRC。

研究テーマ A: 「物理系を reservoir として活用する際の制約とそれに対する方策の考案」

ここでは、実際に様々な物理系を reservoir として活用することで研究を進めた。まずは、シ

リコンでできたタコ腕型ロボットアームを活用した研究について述べる。中嶋はこれまでもこのプラットフォームを活用し、PRC の実装を行ってきている (Nakajima et al., *J. R. Soc. Interface* 2014; Nakajima et al., *Sci. Rep.* 2015)。このプラットフォームでは、腕の根元に一つモータが付いており、これを左右に駆動することで、腕の受動的なダイナミクスを生成する(図1A)。腕の中には10個のバンドセンサーが埋め込まれており、腕の局所的な折れ曲がりを経時的に検出できるようになっている。このタコ腕を reservoir としてとらえるとき、入力とは外的に与えられるモータコマンド系列であり、それに付随して生成される受動的なタコ腕のダイナミクスが reservoir のダイナミクス、そしてそれを部分的にモニターしているのがセンサーの読み出しである。このセンサーの読み出し部に線形の結合荷重を取り付け、それを調整し学習を行う。実験者は、外部から線形で時間変化のない要素しか学習の際に付与しないことから、このシステムにおいて、記憶あるいは非線形性が重要なタスクが実装できたとすれば、それは reservoir 部の物理系のダイナミクスが寄与していることとなる。また、逆に、この方法を使うことで、物理系のダイナミクスの計算能力を問う、という方向の研究も可能となる。本研究で取り扱った課題とは次のようなものだ。“やわらかい材料を reservoir として活用する際、そのダイナミクスを読み出すには大量のセンサーが活用できることが望ましい。しかし、センサーは多くの場合、堅い材質でできており、大量に埋め込むと、本来のやわらかさ、そしてそれに付随する多様なダイナミクスが損なわれる。このとき、どのようにして、やわらかい材料から十分な情報処理能力を確保できるか？”ここでは、入出力関係のタイムスケールと reservoir のタイムスケールを変えてやることで、reservoir から時間方向の仮想ノードを調達する時間多重化法という手法を導入し、高い情報処理能力を引き出すことができることを実証した(論文1)。現在、さらにタコ腕のどのような物理的な特性が計算能力に寄与しているのかを探るため、さきがけ同領域の谷口隆晴氏とバネ・マス系のモデルを用いた数値実験を進めている(一部の結果が(Yamanaka et al., *Proc. ICANN* 2018)において出版されている)。また、新たな応用先として、やわらかい材料を指で押し込んだ時の変形のダイナミクスを reservoir として活用し、筆記体を書くキーボードを考案した((Nakajima et al., *Proc. NOLTA* 2018)、現在、ジャーナル論文準備中)。やわらかい材料の特性を有効に活用したユーザーインターフェースとして広く応用されることが期待される。

この他にも本研究プロジェクトでは多くの物理系を reservoir として活用する研究を行ってきた。まず、一つは、流体である。より具体的には、容器に液体を入れ、その容器を縦方向に加振した際に得られる水面波(これをファラデー波という)を計算資源として活用し、タイミングの制御が実装できることを実証した(図1B、現在、ジャーナル論文準備中)。また、このようなメカニカルなスケールの系に限らず、共同研究者らとともに、量子多体系(図1C、論文3、4)やスピントロニクス(図1D、論文5)のダイナミクスが有効な reservoir として活用できることを示してきた。ここでの要諦は、一つには、PRC 自体がダイナミクスをベースにしたフレームワークであり、ある種の性質を満たすダイナミクスであれば有効な reservoir として活用ができるため、きわめて広範な時空スケールの系に関して応用ができる点。もう一つには、各物理系の特殊性に応じて、実装できる計算能力が異なり、また計算の内実のみならず、エネルギー効率・速度・用途なども大きく異なってくることから計算における多様性を導入している点にある。

研究テーマ B: 「非線形力学系とそれが駆動する情報処理の間の関連の解明」

本テーマでは、RC のフレームワークのもと、どのような力学系を用意すれば、どのような情報処理が実装できるかについて、系統的に探究し、これまでの RC の視座を拡張することを企図したものである。まず、RC は力学系を情報処理デバイスとして活用する手法であるが、どのような力学系でも有効に活用できるわけではない。計算が再現的に実装できるためには、基本的に、同じ入力系列に対して、初期値によらずいつも同じ応答を示す必要がある。この性質は、これまでの RC の文脈では echo state property、そして、非線形力学系の文脈では一般化同期という現象として調べられてきたものだ(例えば、Toral et al., *CHAOS* 2011; Lu et al., *CHAOS* 2018)。ここでは、この性質を考慮に入れつつ、しかもこれまで倦厭されがちだったカオスのダイナミクスを reservoir として有効に活用する方策を提案した((Inoue, Nakajima, et al., *Proc. NOLTA* 2018)、現在、ジャーナル論文準備中)。これは、Innate training と呼ばれる手法に基づいて、カオス力学系に局所的に軌道が縮小するように設計し、計算を再現的に実装できるフェーズとカオスが残るフェーズを混在させることで実現された。この手法を用いて、これまで発見法的に見出されてきたカオスの遍歴現象の意図的な構成法に関しても提案を行った。

研究テーマ C: 「情報理論を活用した reservoir 内の情報処理の可視化と定量」

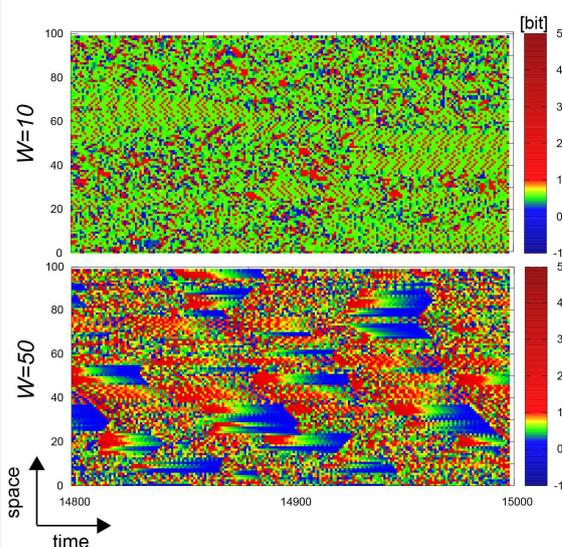


図 2. Cellular information transfer system の情報流の時空パターンの例。

本テーマでは、RC における情報理論的な側面に焦点を当てた。特に、通常、PRC においては、物理系を reservoir として活用するため、PC 内のソフトウェア上で実装されるリカレントニューラルネットワークとは異なり、内部のネットワークの構造は実験者にとって明らかではない。まずは、この点を情報理論的に明らかにすることを企図した。具体的には、多変量の情報流を定量する momentary information transfer の手法 (Runge et al., *Phys. Rev. Lett.* 2012) を援用し、やわらかい材質の内部のネットワーク構造を明らかにできることを示した。さらに、それらのネットワークの構造と PRC として活用される際の記憶容量の間には関連が

あることを見出した(現在、ジャーナル論文準備中)。次に、そもそも情報流により駆動される大自由度力学系はどのような挙動を示すのかを明らかにするために、情報流を最大化するように次の時刻の状態が決まるセルオートマトン・ブーリアンネットワークを構築し解析を行った。すると、情報流を計算するための分布を調整する記憶のレンジの大きさによって、多種多様な時空間ダイナミクスが生成されることを見出した(論文2、Haruna and Nakajima, *New J. Phys.* 2018)。

3. 今後の展開

今回の研究テーマでは、やわらかい素材のデバイスに焦点を絞ったが、本研究プロジェクトを通して、数多くの物理系においてPRCが実装可能であることが確認された。このことを踏まえ、引き続き、reservoirとして活用される物理系の特性とPRCとして実装される情報処理の関連を数理的に探究していきたいと考えている。特に、本研究プロジェクトが取り扱ったPRCのフレームワークは、現在、社会的に着目されているedge computingの最たるものであり、今後、応用の側面においても急速に広がっていく技術であると考えている。

4. 自己評価

本研究プロジェクトの達成状況に関しては、多少の時間的な遅れがあるものの、概ね予定通り進めることができた。時間的な遅れの原因は、一つにはPRCの数理を探求するという理論的な側面と流体計算機などの実験研究の側面を実質的には一人で遂行せざるを得なかったこと(研究補助員はいたものの)が挙げられる。ただし、PRCのフレームワークを開拓するには実装の局面を自ら知る必要があるため、両面を一人で行うというのは大なり小なり不可避であったと考えている。これからは、実験も含め、何にどの程度の時間がかかるのか、どのように分担作業すべきかなどを、本プロジェクトでの反省点を活かして考慮していきたいと考えている。もう一つの理由は、PRCの応用先が当初の想定よりも格段に多かったことに由来する。ただし、これは結果としてはむしろ良かった点に含まれると考えている(特に、共同研究者らとPRCに基づいた特許申請も行った(特許1, 2))。本研究プロジェクトで得られた研究知見が、この先、様々な実装の局面で活かされることを期待する。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

- | |
|---|
| 1. K. Nakajima, H. Hauser, T. Li, R. Pfeifer, Exploiting the Dynamics of Soft Materials for Machine Learning, Soft Robotics 2018, 5 (3), pp. 339–347. |
| 2. K. Nakajima, T. Haruna, Spatiotemporal dynamics driven by the maximization of local information transfer, New Journal of Physics 2019, 21, 013034. |
| 3. K. Fujii, K. Nakajima, Harnessing disordered-ensemble quantum dynamics for machine learning, Physical Review Applied 2017, 8, 024030. |
| 4. K. Nakajima, K. Fujii, M. Negoro, K. Mitarai, M. Kitagawa, Boosting computational power through spatial multiplexing in quantum reservoir computing. Physical Review Applied 2019, 11, 034021. |
| 5. T. Furuta, K. Fujii, K. Nakajima, S. Tsunegi, H. Kubota, Y. Suzuki, S. Miwa, Macromagnetic simulation for reservoir computing utilizing spin-dynamics in magnetic tunnel junctions, Physical Review Applied 2018, 10, 034063. |

(2)特許出願

研究期間累積件数:2件

1.

発 明 者: 藤井啓祐、中嶋浩平

発明の名称: 量子情報処理システム、量子情報処理方法、プログラム、及び記録媒体

出願人: 国立大学法人京都大学

出願日: 2016年(平成28年)1月27日

出願番号: 2016-013659

PCT 国際出願

出願日: 2017年(平成29年)1月26日

出願番号: PCT/JP2017/002705

2.

発明者: 根来誠、北川勝浩、中嶋浩平、藤井啓祐

発明の名称: 量子計算装置及び量子計算方法

出願人: 国立大学法人大阪大学、国立大学法人京都大学

出願日: 2017年(平成29年)2月8日

出願番号: 2017-021450

PCT 国際出願

出願日: 2018年(平成30年)2月5日

出願番号: PCT/JP2018/003750

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

・特集: AI の身体性「体で計算するコンピューター」(日経サイエンス 2018 年 8 月号)

http://www.nikkei-science.com/201808_032.html

・Invited talk at IROS 2018 Workshop on Soft Robotic Modeling and Control: Bringing Together Articulated Soft Robots and Soft-Bodied Robots, "Physical Reservoir Computing for Soft Robots", 5 Oct. 2018, Madrid, Spain.

・IBISML/PRMU/CVIM 合同研究会にて招待講演 (FIT2018 と同時開催), 「Reservoir Computing の展開」, 2018 年 9 月 21 日, 福岡工業大学 D37, Japan.

・Invited talk at Special Session "Non-Algorithmic Computing by Complex Systems Session" in The 2018 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications (NOLTA2018), "A Recipe for Designing Chaotic Itinerancy: Innate Training Approach", 2-6 Sep. 2018, Palau de Congressos de Tarragona, Tarragona, Spain.

・Invited talk at Workshop on Advanced Fabrication and Morphological Computation for Soft Robotics (in IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA) 2017, Singapore), "Exploiting the dynamics of soft materials for machine learning", 29 May 2017, Sands Expo and Convention Centre, Marina Bay Sands, Singapore.

研究報告書

「計算論的代数幾何学によるデータ駆動科学の発展」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: 永田 賢二

1. 研究のねらい

代数幾何学とは、与えられた多項式が零となる方程式の解により定まる代数多様体について研究する数学の学問である。代数幾何学が現代社会と深く繋がりをもつ学問として、データ解析に関する性能を数理的に解明する統計的学習理論があげられる。統計的学習理論では、与えられたデータをもとに学習のために用意された確率モデルが、データを生成している真の確率分布とどのくらい似ているかを議論するカルバック情報量を導入し、カルバック情報量が最小となる(0 となる)パラメータ空間を議論する必要がある。これは、代数幾何学において、基礎方程式=0 を議論することと対応する。この性質を利用した成果の一つとして、廣中の定理で広く知られる特異点解消により得られる双有理不変量の一つである実対数閾値(RLCT)が、データ解析の予測性能の漸近的挙動を与えることが明らかになった[Watanabe, 2001]。これにより、平成 25 年に新学術領域「疎性モデリング」が発足したことを代表として、多くの分野でデータ解析により科学を推進するデータ駆動科学が創成しつつある。

本研究課題では、こうした背景とこれまでの応募者の研究を踏まえて、ベイズ推定に代表されるデータ駆動科学の方法論構築を行う。また、その方法論構築を通じて、計算機科学・統計学の知見を援用し、高度に発展された計算機を駆使する計算論的代数幾何学とも呼ぶべき学問を推進する。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究課題では、代数幾何学を利用して、特異モデルにおけるベイズ推定のアルゴリズム開発を行い、さらに、そのアルゴリズムの結果として得られるサンプリングを利用した代数多様体の系統的構造抽出法の開発を行う。

＜ベイズ推定のアルゴリズム開発、およびデータ駆動科学の応用推進＞

以下 2 つの研究項目を設定し、研究推進を行なった。また、開発したアルゴリズムを利用して、地震動イメージングからの地盤構造推定の問題や、スパースモデリングに基づく触媒探査などの応用に成功した。

【研究項目 1】代数多様体構造の変化に基づく推定の成否判別法の開発

【研究項目 2】代数多様体構造に基づく変数変換による変分ベイズ推定の高精度化

＜MCMC 法を利用した計算論的代数幾何学の推進＞

ベイズ推定を実行する上で有効な技術である MCMC 法によるサンプリングを利用することで、代数幾何学を推進する上で重要な代数多様体の構造抽出や実対数閾値(RLCT)を求

めるアルゴリズムの開発などを行う。現在、論文発表前の時期にあたるため、詳細な記載については省略する。

(2) 詳細

＜ベイズ推定のアルゴリズム開発, およびデータ駆動科学の応用推進＞

【研究項目 1】代数多様体構造の変化に基づく推定の成否判別法の開発

先行研究[Nagata et al., 2012]で開発したベイズ推定によるスペクトル分解の枠組みを拡張し、ピークの個数だけでなくノイズレベルも推定できる方法の開発に成功した[Tokuda et al., 2016]. また、電子や光子のカウンティングにより計測される性質をポアソンノイズとしてモデル化した新たなスペクトル分解モデルを開発した。これにより、計測に要する時間とデータに重畳されるノイズのレベルを明確に関連づけることに成功し、計測時間と推定の成否をベイズ事後分布を通じて判別できる方法を確認した(図 1)。この事後分布の定性的な変化を詳細にみると、多次元のパラメータ空間上での代数多様体構造が明らかに変化していることを見出し、推定の成否とパラメータ空間における代数多様体の両者を関係づけることに成功した。

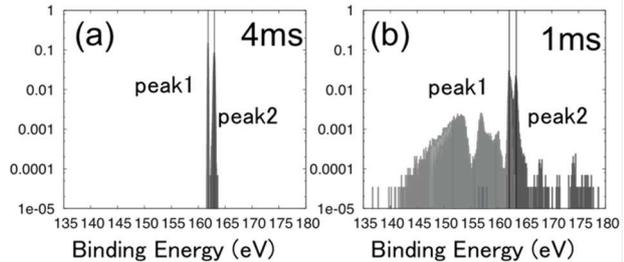


図 1: 計測時間に伴うピーク位置パラメータに関する事後分布の比較

【研究項目 2】代数多様体構造に基づく変数変換による変分ベイズ推定の高精度化

ベイズ推定に変数間などの独立性を仮定した変分ベイズ推定において、独立性による近似が与える推定への影響を明らかにする研究を行なった。具体的には混合正規分布モデルにおいて、MCMC 法によるベイズ推定と変分ベイズ(VB)推定の両者を行い、様々なケースにおいてモデル選択がどのように変化するかを議論した(図 2)。MCMC 法によるベイズ推定は、十分なサンプリングを行う状況下において厳密なベイズ推定の結果と言える。そのため、本研究で得られた MCMC 法と VB 法における結果の違いは、VB 法における近似が与える影響であることが伺える。

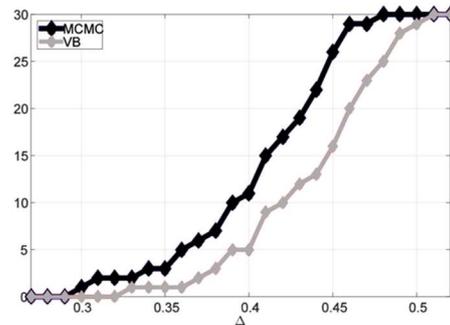


図 2: MCMC 法と VB 法におけるモデル選択結果の比較

3. 今後の展開

データ科学の勃興や人工知能の著しい注目により、データ駆動的アプローチは分野を問わず様々な場面にて渴望されている。その中でも注目を集めている深層学習や辞書学習などに用い

られる確率モデルは特異モデルであるため、将来的に交換法によるベイズ推定が使われることは十分に考えられる。特に、【研究項目1】をもとに必要最小限のデータ数についての議論や、【研究項目2】のような代数幾何学に基づいた学習アルゴリズムの評価に代表された数学的に確立される手法を開発し、それをもとに社会貢献できる事例を増やしていくことは学際的な研究が重視される今日において重要な課題であり、こうした取り組みに引き続き研究する予定である。

4. 自己評価

本領域の目標である「数学の力で社会貢献」、および、「その中で数学自身も深化させる」という両面において、十分な成果をあげることができたと考える。データ駆動科学の発展として、地球科学や物性科学、化学分野など多岐にわたる応用を成功させたことは、代数幾何学を基礎とした学習理論に裏付けされた手法の活用であることからまさに「数学の力で社会貢献」という観点に合致する。また、実問題環境において新たな代数幾何学的課題を抽出したり、代数幾何学自身に貢献できるようなアルゴリズムの開発にとりかかれたことは、「数学自身の深化」につながることであると考える。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Kenji Nagata, Rei Muraoka, Yoh-ichi Mototake, Takehiko Sasaki, and Masato Okada, Bayesian Spectral Deconvolution Based on Poisson Distribution: Bayesian Measurement and Virtual Measurement Analytics (VMA), the Journal of the Physical Society of Japan, in press.
2. Yoh-ichi Mototake, Yasuhiko Igarashi, Hikaru Takenaka, Kenji Nagata, and Masato Okada, Spectral Deconvolution through Bayesian LARS-OLS, Journal of the Physical Society of Japan, Vol.87, 114004, 2018.
3. Akira Yada, Kenji Nagata, Yasunobu Ando, Tarojiro Matsumura, Sakina Ichinoseki, and Kazuhiko Sato, Machine Learning Approach for Prediction of Reaction Yield with Simulated Catalyst Parameters, Chemistry Letters, Vol.47, No.3, pp.284-287, 2018.
4. Kano, M., H. Nagao, K. Nagata, S. Ito, S. Sakai, S. Nakagawa, M. Hori, and N. Hirata, Seismic wavefield imaging of long-period ground motion in the Tokyo Metropolitan area, Japan, Journal of Geophysical Research, Solid Earth, Vol. 122, pp.5435-5451. 2017.
5. Satoru Tokuda, Kenji Nagata, and Masato Okada, Simultaneous Estimation of Noise Variance and Number of Peaks in Bayesian Spectral Deconvolution, Journal of the Physical Society of Japan, Vol. 86, 024001, 2016.

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 【招待講演】永田賢二, 「動き出したデータ駆動型計測科学～触媒反応予測とスペクトル解析を例に～」, 第41回日本電子エグゼクティブ交流会, 2018年12月19日.

2. 【企画セッション講演】永田賢二, 「データ駆動的アプローチに基づくキャタリストインフォマティクスへの挑戦」, 企画セッション: 計測インフォマティクス, 第 21 回情報論的学習理論ワークショップ, 2018 年 11 月 7 日.
3. 【学会発表】中山智文, 藤井直樹, 永田賢二, 岡田真人, 混合正規分布モデルにおけるベイズ推定と変分ベイズ推定の比較, 第 21 回情報論的学習理論ワークショップ, 2018 年 11 月 6 日.
4. 【招待講演】永田賢二「データ駆動的アプローチに基づく分析化学への展開」日本分析化学会第 67 年会 産業界シンポジウム-AI, MI 時代への期待と課題-, 2018 年 9 月 14 日.
5. 【プレスリリース】人工知能 (AI) で触媒反応の収率を予測 -キャタリストインフォマティクスで触媒の発見に道-, 2018 年 1 月 31 日,
https://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2018/pr20180131/pr20180131.html

研究報告書

「函数論に基づく間接計測の数理基盤構築」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成27年10月～平成31年3月

研究者: 奈良 高明

1. 研究のねらい

現代社会において、所望の情報を別の物理量に変換して計測し、数理的に復元する間接計測が至る所で求められる。本研究では、(A)脳磁場逆問題、(B)燃料電池の非破壊検査、(C)瓦礫埋没者探索、の3つの間接計測に対して、函数論、ポテンシャル論的視点を導入し、従来法では推定することが困難だった課題を解決することを目的とした。

(A)脳磁場逆問題: 頭部表面で観測した磁場から脳内の神経電流源を推定する問題を脳磁場逆問題といい、脳機能解析、てんかんの診断などに用いられる。従来法は、1)複数の電流双極子の個数、位置、モーメントを求めるパラメトリック手法、2)皮質表面のメッシュ上に電流源を固定し電流強度を求めるイメージング手法に大別される。しかしながら、1)では神経活動源領域の中心位置は求まるものの、領域形状がわからず、2)では局所的な電流源が隣接する脳回に散らばって推定される問題があった。そこで、球面から皮質表面への写像を導入し、パラメトリックにソース領域形状まで求める手法を開発する。

(B)燃料電池の非破壊検査: 水素と酸素を用いて発電する燃料電池は、二酸化炭素を排出しないクリーンなエネルギー源として注目され、家庭用燃料電池や電気自動車へ導入されている。水素と酸素が化学結合する膜電極接合体における不純物の付着や欠陥の存在は発電分布の偏りを生じさせ、早期劣化、異常発熱や発火の原因ともなるため、非破壊検査が重要となる。そこで燃料電池の周辺で磁界を計測し、欠陥の存在、位置、形状を同定する逆問題に対し、函数論を導入し、有理型函数の極として欠陥位置を推定する手法を提案する。

(C)瓦礫埋没者探索: 雪崩埋没者がもつ低周波(457kHz)発振機により生成される磁場を計測し探索に用いる雪崩ビーコンを応用し、地震災害時の瓦礫埋没者探索手法を提案する。発振機のもつ一軸の磁気双極子アンテナのみを用いる従来法では、磁力線に沿って埋没者に大回りして接近する必要があった。そこで、発振機側でも三軸のアンテナを用い、発振機の磁気双極子を等価的に鉛直方向に向かせる、あるいはxy平面内で回転させることにより、埋没者への直線的接近が可能な手法を開発する。特に後者では、複素磁場の正負の回転周波数成分により、直接埋没者の方位角を同定可能にする。

2. 研究成果

(1) 概要

(A)脳磁場逆問題: 球面から皮質への写像を導入した上で、皮質上の領域を、球面上の円領域の像として表現する手法を開発した。球面上の円領域は中心位置と半径の3自由度により表現できるため、複雑に折りたたまれた皮質上の神経電流源領域がパラメトリックに表現できる。しかも、これらのパラメタで表した順問題解と観測磁場の二乗誤差を評価関数とする最

適化問題を考えた際、パラメタの存在範囲が超立方体となるため、評価関数のリプシッツ定数に着目した効率的な探索により大域最適解を得ることができる。提案手法の検証として、視覚刺激を与えたときの実データ解析を行い、提示した扇形のサイズに応じて、視覚野の賦活領域サイズが大きくなることを示した。これは fMRI でのみ得られていた結果と符号するものであり、なおかつ脳磁場の高時間分解能特性を活かし、賦活領域の時間発展を得ることが可能となった。また、脳磁場から計算される多重極係数の時系列からテンソルを構成する安定なパラメトリック手法も提案した。

(B)燃料電池の非破壊検査: 発電部位である膜電極接合体は十分薄く、電流はこの面に垂直に流れるという二次元モデルを用いた解析を行った。発電部に点状欠陥がある場合、周辺磁界から複素磁場を構成すると、点状欠陥位置を一位の極とする有理型関数で表されること、周辺磁界のローラン係数を計算することで欠陥位置を代数的に推定できることを示した。さらにレベルセット法を導入して欠陥形状も同定可能であることを示した。実機実験データにより、両手法により欠陥同定可能であることを実証した。

(C)瓦礫埋没者探索のための磁気双極子推定: 発振器に三軸加速度センサをつけ姿勢を検出した上で、発振機側も三軸アンテナを用いることで、探索者が埋没者に直線的に接近できる二つの手法を開発した。第一の手法では、磁気双極子が鉛直上向きになるよう三軸アンテナに交流電流を印加する方法で、探索面内で、埋没者直上から放射状に磁力線が生成されるため直線探索が可能となる。第二の手法では、磁気双極子を xy 面内で等価的に回転させることで、探索者は観測した複素磁場の正負の回転周波数成分より埋没者の方位角が推定できる。また磁場の z 成分も用いることで仰角も推定できる。さらに瓦礫中に含まれる強磁性体の影響も十分小さいことを数値シミュレーションおよび実機実験で検証した。

(2) 詳細

(A) 脳磁場逆問題におけるソース領域形状の記述と推定

皮質上の神経電流源領域形状をパラメトリックに表現するために、球面から皮質表面への写像を導入した。まず穴のない種数 0 の曲面から球面への調和写像を求める手法を用いて、MRI で得られた皮質表面上メッシュの節点から球面上の点群への写像を数値的に構成する。これにより、皮質表面上の領域が、球面上領域の像として表現できる。そこで、皮質表面上の領域を、球面上の円領域の像として推定する手法を提案した。この結果、皮質上の一つの連結領域が、球面上円領域の中心位置 (θ, ϕ) と半径 r の 3 自由度で表現されることになる。皮質上に N 個の神経電流源がある場合は、 $3N$ 個のパラメタで磁場が表現できる。そこでこの理論モデルによる磁場と観測磁場の二乗誤差を評価関数として最適化を行う。ここで、球面上円形領域の中心位置、半径には上限・下限がある。この結果、本逆問題は超直方体内に存在するパラメタの最適化問題となり、リプシッツ定数の概念に基づき、リプシッツ定数は未知のまま、効率的に大域最適解を求める最適化手法を適用することができる。

本手法の検証をまず数値シミュレーションで行った。306ch のセンサ位置における磁場を与え、10%ガウシアンノイズを加えデータとし、皮質上の単一領域を推定した。図1のように、L1 ノルム最小化を用いた従来法では神経電流領域が隣接する脳回にまで散乱して求まってしまふのに対し、提案法では連結領域がパラメトリックに求められることがわかる。

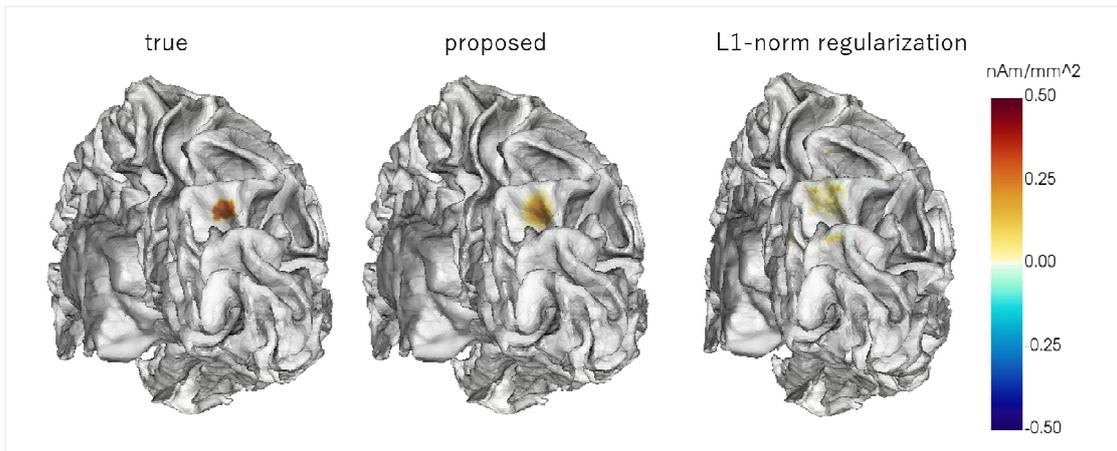


図1: 数値シミュレーション. (左) 真の神経電流源領域. (中央) 提案法による推定結果. (右) L1 ノルム最小化による推定結果.

実データを用いた検証として, CiNET の天野薫氏との共同研究で, 視覚刺激を与えたときの神経活動源推定を行った. 視覚刺激としては図2のように扇形の中心角が異なる3種類の縞模様を提示した. この結果, 提示される刺激サイズに従い, V1 野における活動源領域の面積が広がっていくことが確認された. V1 野におけるレチノトピックマッピングは fMRI では示されているが, 提案手法によりこれが MEG でも行えることが示され, 時間分解能の高い領域推定が可能となった.

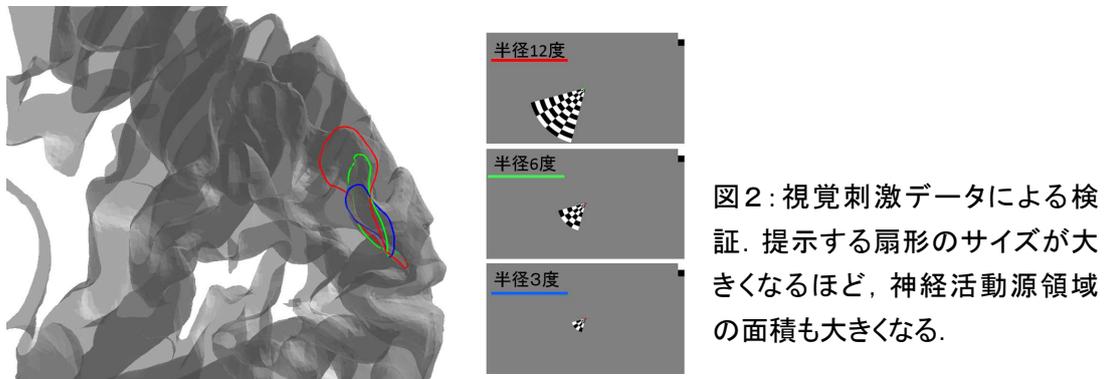


図2: 視覚刺激データによる検証. 提示する扇形のサイズが大きくなるほど, 神経活動源領域の面積も大きくなる.

また, 脳磁場から計算される多重極モーメントからハンケル行列を用いて双極子パラメタを推定する従来法に対し, 時系列データを用いてテンソルを構成し, 双極子パラメタを安定に推定する手法もあわせて開発した.

(B) 燃料電池の非破壊検査

燃料電池の構造から, 膜電極接合体に対し電流が垂直に流れる二次元モデルを考え, 周辺磁界を複素磁場で表現することで, 点状欠陥推定問題を有理型関数の極推定問題に帰着させた. これにより, 周辺磁界の複素線積分として計算されるローラン係数を用いて, 点状欠陥の位置が単純な代数計算だけで同定可能となった. さらに欠陥形状も推定するため, レベルセット法を導入し, 複数の欠陥が形状も含め同定可能であることを示した.

北九州市立大学の泉政明教授，大分大学の後藤雄治准教授との共同研究で実機実験による検証を行った。人工的に欠陥を作った膜電極接合体，ローラン係数に基づく欠陥位置の推定結果，レベルセット法による推定結果を図3に示す。欠陥位置や形状が同定されていることがわかる。ローラン係数法は日常的な保守における単純・高速な計算に向いており，レベルセット法は詳細な形状同定に向いていると言える。

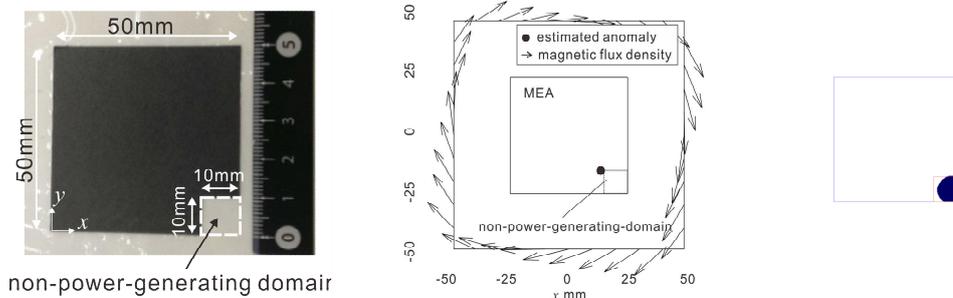


図3: (左)欠陥のある膜電極接合体. (中央)周辺磁界のローラン係数に基づく欠陥位置同定結果. (右)レベルセット法による欠陥形状の同定結果.

(C) 瓦礫埋没者探索のための磁気双極子推定

従来の雪崩埋没者ビーコンでは発振側の磁気双極子アンテナは1軸しか用いられていなかったのに対し，3軸すべてを用い，かつ，3軸加速度センサをつけ埋没姿勢も検出することで，探索者が直線的に埋没者に接近できる2つの手法を開発した。第一の方法は，磁気双極子が常に鉛直上向きになるように3軸アンテナに交流電流を印加する方法である。これにより探索平面内に，埋没者直上から放射状にのびる磁力線分布が生成されるため，探索者は磁力線に沿って埋没者直上まで直線的に進むことができる。第二の方法は，発振器の磁気双極子が xy 平面内で等価的に回転するように3軸アンテナに交流電流を印加する方法である。このとき探索者が観測する磁場ベクトルの xy 成分から複素磁場を構成すると，その正負周波数成分から方位角が推定できることを示した。磁場の z 成分も加えることで仰角が推定できることも併せて示した。

また，円周アレイ状に配置したアンテナを用い，観測磁場の荷重積分量により発振機位置を直接推定する手法も開発した。さらに，瓦礫中に含まれる金属，特に強磁性体の影響を解析し，強磁性体は等価的に多重極子で表現可能であること，その影響は強磁性体近傍にとどまることを示し，実機実験による検証を行った。

3. 今後の展開

(A) てんかん原性領域の推定に応用展開する。既に，広島大学の橋詰顕医師，飯田幸治准教授，栗栖薫教授との共同研究を始めており，従来の双極子推定法ではてんかん原性領域の中心位置しかわからなかったデータを用いて，側頭葉に広がった領域を推定することに成功している。今後時系列解析を行ったうえで，皮質電極における電位計測結果と照合し，手術計画の一助となるようにする。

(B) 膜電極接合体を複数個，層状にスタックされた燃料電池が広く用いられており，この場合，各層で欠陥部位を回り込むような電流分布となるため，三次元モデルが必要となる。そこでレベ

ルセット法と代用電荷法を組み合わせ、各層の欠陥部の代用電荷を動かしながら反復計算することにより欠陥部を推定する手法を開発する。すでに予備実験で2層の場合、欠陥形状の推定に成功しており、多層の場合へと拡張する。

(C) 提案手法は低周波発振機を埋没者が保有している必要がある。まずは消防隊員などレスキュー隊員が保持し、二次災害時に用いることが考えられる。また、探索者側に回転磁気双極子を設置し、埋没者のもつスマートフォンの3軸磁気センサと3軸加速度センサを用い、埋没者から見た探索者の方位角・仰角を推定した上で、探索者にBluetoothで通信するシステムを開発する。方位角・仰角の推定には本研究で開発した手法をそのまま用いることができ、実際のスマートフォンを用いて、既に5~6m四方の領域で方向が推定可能なことを確認している。

4. 自己評価

函数論・ポテンシャル論的視座を入れることにより初めて導かれる手法により、従来困難だった課題を解決するという目的に沿った成果が得られたと考える。脳磁場逆問題では、領域を写像で表すというリーマンの写像定理の考え方に基づき、皮質表面上の領域を球面上の単純領域の像として表すことで、従来困難だった脳回・脳溝にまたがる連結領域の推定が可能となった。時間分解能の高さも活かし、これまで従来法で行われてきた推定課題を本手法で推定しなおすことで、新たな解釈が可能となる事例が多数考えられる。燃料電池の非破壊検査では、留数定理に基づき、点状欠陥位置が簡単に推定できるようになった。観測量としてローラン係数に注目すべきことが提言され、新たなセンサ開発につながる。瓦礫埋没者探索で確立された原理は、埋没者が発振機をもたないシステムの礎となる。今後の展開に記載した携帯端末を用いる手法につなげることで、実装展開が見込める。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. T. Nara, M. Koike, S. Ando, Y. Gotoh, and M. Izumi, Estimation of localized current anomalies in polymer electrolyte fuel cells from magnetic flux density measurements, AIP Advances, 6, 056603 (8 pages), 2016.
2. T. Nara, H. Takeda and S. Ando, Effect of ferromagnetic objects in rubble on rescue beacon searches, International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics, 52, 61-66, 2016.
3. Y. Higuchi, T. Nara, and S. Ando, Complete Set of Partial Differential Equations for Direct Localization of a Magnetic Dipole, IEEE Transactions on Magnetics, 52, 4000910 (10 pages), 2016.
4. H. Miyoshi, T. Nara, Y. Gotoh, and M. Izumi, Level set method-based identification of locations and shapes of fuel cell defects, SICE JCMSI, 11, pp.470-476, 2018.
5. K. Kabashima, T. Wu, and T. Nara, Reconstruction of current dipoles based on tensor decomposition of multipole coefficients, JSIAM Letters, Vol. 11, 2019, (accepted).

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 1件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

T. Nara, Biomagnetic inverse problems: magnetic resonance electrical property tomography (MREPT) and magnetoencephalography (MEG), The 9th International Conference on Inverse Problems and Related Topics (ICIP2018), KN-08, Singapore, Aug. 16, 2018. (Invited)

T. Nara, K. Watanabe, K. Kabashima and K. Amano, An inversion method for magnetoencephalography (MEG) based on a mapping from a sphere to the cortical surface, The 12th ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME2018), pp.70-71, Matsue, Japan, Sep. 7, 2018.

A. Chiba and T. Nara, Searching an avalanche victim using a transmitter with a rotating magnetic dipole, INTERMAG 2018, CV-10, pp. 89, Singapore, Apr. 25, 2018.

T. Nara and T. Go, A Tensor Decomposition Method for Inverse Source Problems, SIAM Conference on Applied Algebraic Geometry (AG17), p.80, Atlanta, Jul. 31, 2017.

函数論の計測工学への応用(1) コーシーの定理と非破壊検査, 数理のクロスロード, 数学セミナー-2018年5月号, 57-61, 2018.

函数論の計測工学への応用(2) プローニー法と脳磁場逆問題, 数理のクロスロード, 数学セミナー-2018年6月号, 57-61, 2018.

函数論の計測工学への応用(3) 非斉次コーシー-リーマン方程式に基づく癌・腫瘍診断, 数理のクロスロード, 数学セミナー-2018年7月号, 55-59, 2018.

2016 計測自動制御学会 SI2016 優秀講演賞

2017 計測自動制御学会計測部門論文賞

脳内の神経電流源の形を写像を使って推定する

奈良 高明（東京大学 大学院情報理工学系研究科・教授）

研究課題名：「函数論に基づく間接計測の数理基盤構築」 研究期間：2015.10～2019.3

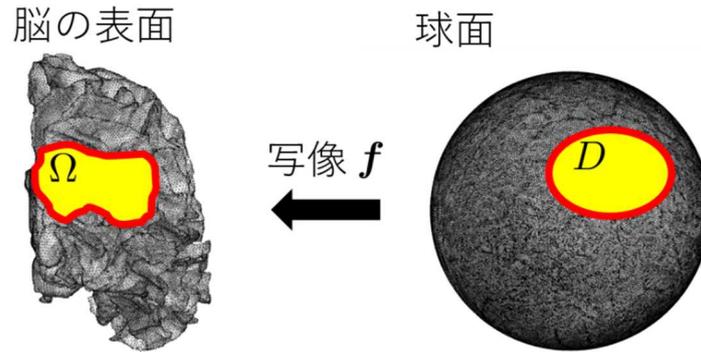


図 球から脳表面への写像を用いた神経電流源の推定

推定したいのは脳表面の神経電流源領域 Ω ですが、敢えて球面上の円領域 D を考え、脳表面上の領域 Ω が球面上領域 D の像であると考えます： $\Omega = f(D)$ 。これにより、非常に複雑に折りたたまれた脳表面上の領域が、 D の中心と半径の 3 パラメタで表示でき、最適化によって Ω が推定できます。例えばてんかんの診断では、この領域が手術の対象となります。

頭部表面で磁場を計測し、脳内神経電流源を推定する逆問題を脳磁場逆問題といいます。外界からの刺激に対して、脳のどの部位が活動するかを高い時間空間分解能で推定することは脳科学にとって基本的です。また医療応用として、異常に強い電流が流れる領域を推定する、てんかんの診断が挙げられます。

本研究では、球面から脳表面への写像を用いる方法を開発しました。複雑に折りたたまれた脳の表面上の領域をパラメトリックに表現でき、最適化によって形を決定できます。これにより、視聴覚刺激を与えたときの活動領域を高時間分解能で追跡でき、また、てんかんの原性領域を形まで求められるようになりました。従来法では活動源の中心位置しかわからない、もしくは領域の境界が明確に決められなかったのに対し、領域の形が推定できるという大きな利点をもっています。

>>参考情報

▶ 論文

1. T. Nara, K. Watanabe, K. Kabashima and K. Amano, An inversion method for magnetoencephalography (MEG) based on a mapping from a sphere to the cortical surface, The 12th ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME2018), pp.70-71, Matsue, Japan, Sep. 7, 2018.
2. 奈良高明, 渡邊孝一, 柁島健太, 天野薫, ”皮質から球面への写像を介した賦活領域境界の推定,” 第33回日本生体磁気学会大会, vol. 31, no.1, pp. 158-159, 広島, 2018.6.15.