

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21120004

研究課題名(和文)多時間スケールダイナミクスによるメタルール生成とそれに基づく学習、進化の理論

研究課題名(英文)Generation of meta-rule through dynamical systems with multiple timescales: towards a theory of learning and evolution

研究代表者

金子 邦彦(Kaneko, Kunihiko)

東京大学・総合文化研究科・教授

研究者番号：30177513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 38,000,000円、(間接経費) 11,400,000円

研究成果の概要(和文)：生命システムの持つ自律的規則生成の原理を、異なる時間スケールを持った力学系の理論をベースにして研究した。以下の5点が主要な結果である。(1)入出力ダイナミクスの分岐としての記憶と学習(2)振動力学系の相互作用誘起分岐による細胞分化理論(3)大自由度集団適応(4)表現型のゆらぎと進化の一般法則、およびロバストネスの進化と可塑性の力学系表現(5)多時間スケール系のカオス的遍歴。この研究を通して、ヘテロでダイナミックな素子集団から、環境の変化に対して柔軟に適応し安定した性質が生じてくること、そのダイナミクスと揺らぎの特性を明らかにした、これにより、認知過程、伝達創成の数理的基盤を提供した。

研究成果の概要(英文)：Biological systems consists of hierarchy with different time scales. Slow units provide a rule for faster units, while the former are changed by the latter, as seen in the relation between synapse change and neural activity in learning, or phenotypic change by the genotype in evolution. Development and adaptation also consist of such hierarchy of time scales. We study such dynamics of dynamical systems; (1)memory and learning of input-output relationship as bifurcation(2) stem cell differentiation as interaction-induced bifurcation of intra-cellular dynamical systems (3)high-dimensional adaptation dynamics (4)evolutionary correspondence between genotypic variation and phenotypic dynamics; evolution of rules of robust dynamics (5) chaotic itinerancy of fast-slow dynamics. With this study, we uncover how heterogeneous dynamical systems lead to plastic and robust generation of rules that govern the system itself, thereby providing a basis for mathematical study of biological systems

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：力学系 カオス的遍歴 可塑性 学習 進化

1. 研究開始当初の背景

(1) 大自由度力学系の研究: これまでにカオス結合系の集団運動やカオスの遍歴を見出して、大自由度力学系の普遍的性質を見出してきた。一方で、これらと生命システムの持つ可塑性との関係を探ろうとしてきた。これらの研究を基盤として、一方では時間スケールの異なる結合系の研究を行い、他方、それをふまえて、力学系のルールを変えるシステムとしての認知、学習、記憶、適応、進化の理解を目指していた。

(2) 生命システム、特に、適応、進化の研究: 生命システムは、自らの発展を規定する規則がそのシステムの中から生成されてくる。例えば発生の規則は進化により定まり、認知活動の発展規則は学習により決まる。その一方で進化は発生の結果であり、学習は神経活動に依存する。そこで、速いスケールで生じる時間発展とゆっくりしたスケールで起こる規則の変化は相互に関係してくる。この両者の関係から生命システムの適応、発生、進化の持つ普遍的性質を調べて、それにより生命システムの可塑性をゆらぎとダイナミクスの視点から表現することを試みてきた。特に細胞生物学者と協働して、複製、適応、進化、細胞分化の普遍的論理を確率過程と力学系の視点から抽出してきた。

(3) 記憶と学習のダイナミクス: これまで、記憶、表書をアトラクタとして、多くの記憶を持つ系として多数アトラクタをもつ力学系のデザイン、またはそれに至る学習ダイナミクスが研究されてきた。例えば Hopfield モデルと呼ばれるものがその一例であり、Hebb 則での学習などが議論されてきた。この立場では入力初期条件を与えるものである、そのために入力がない状態は議論するのが困難である。一方で入力がなくても脳は自発活動を示し、それが単なるノイズでもないことが明らかになってきており、その意義が注目されてきた。そこで新たな枠組みが必要とされていた。

2. 研究の目的

(1) 分岐としての記憶、学習: 1の(3)で述べた

問題に答えるべく、入出力関係の学習、記憶と自発活動を結び付けられるスキームを提案する。“表象 = 分岐”という新しい枠組みを提示し、それを実装するモデルを導入し解析する。

(2) 相互作用による分化の解明: これまで進めてきた、力学系による細胞分化の研究を進めて、そのしくみを相互作用による分岐として明らかにする。その分岐構造を解析し、一般に相互作用による状態分化の一般的機構を提出する。

(3) 大自由度適応系: 生命システムは外界に応じて、状態を変える一方で、内部をできるだけもとに戻す(ホメオスタシス)性質を持つ。この特性を力学系として表現する。特に、多くの変数が集団としてこのような適応を実現する仕組み、そして、そこでの異なる時間スケールの意義を明らかにする。

(4) 多時間スケール系のダイナミクス: 速い素子と遅い素子が相互作用している力学系を考える。遅い素子が速い素子の発展規則を与える一方で、その速い素子の集団的振る舞いが遅い素子の変化をスイッチさせる仕組みを調べ、生命システムのルール変化ダイナミクスの数理的基盤を与える。

(5) 進化における表現型遺伝子型対応のダイナミクス: 生命システムは自らを発展させるダイナミクス(発生過程、遺伝子発現ダイナミクスなど)を有し、それにより表現型がつけられる。その一方で遺伝子型はその発展の規則を与えるが、表現型の結果として進化する。この相互フィードバック系を通してルールは変化していく。このことは、突然変異など遺伝子の変化がランダムであっても、表現型の変化には方向性をもたらす、変化に制限がかかることを意味する。そこでこのような進化の方向への一般規則、安定性の進化を議論する。

3. 研究の方法

力学系モデルの数値計算及び力学系の遺伝アルゴリズムによる進化シミュレーション、そして力学系理論解析を用いる。(詳細は結果の節を参照されたい)。

4. 研究成果

(1) 分岐としての記憶、表象：我々の枠組みでは入力系は初期状態ではなく、系の入力パラメータとして導入される。入力がない状態から、印加した状態へパラメータが変化することで系が変化(分岐)する。この点が、入力系が初期状態の選択であり系自体は変わらないとした従来の枠組みと大きく異なる点である。一方で、入力に対する応答は、入力により変化した後の相空間上のアトラクタとして定義されるので、この点はアトラクタ型のニューラルネットワークと共通している。他方、この点はアトラクタを用いずに入力を伝播させるフィードフォワード型のニューラルネットとは異なる。

この枠組みでは、複数のターゲットを記憶する場合でも一つの相空間上に複数のアトラクタが存在する必要はない。なぜなら、入力毎に系の相空間自体が変化し、変化後の相空間構造は入力によって異なり得るからである。実際われわれのモデルでは、入力により変化した相空間においては少数のアトラクタしか生じない。この点は以前の記憶を保持しつつ新しい記憶を埋め込んでいく上で利点になる。一方で、この枠組みでは入力がないときにも神経活動が存在し、それはどのような入力を埋め込んだかに依存する。こうした自発的神経活動の意義は近年の実験でも示唆されており、自発活動と入力での誘起活動との関係が調べられるのも我々の枠組みの利点である。そこで、この基本的枠組みに基づき順次、以下の研究を行った。

(i). 強化学習を用いた複数のシナプスの時間スケールをもつ層状ニューラルネットモデル；層状の神経力学系を考え、そのシナプスが、入出力関係を学習するように Hebb および anti-Hebb 機構によって変化するとする。その結果、フィードフォワード及びフィードバックのシナプス変化の時間スケールが適切な関係をみたと、最大の記憶容量を持ちうることを示した。この際に、神経系のダイナミクスがいかに入力に応じて出力を出すよう分岐するかを解析した。特に、入力がない時に、記憶に対応した出力を経巡る自発的

神経活動が生成されることを見出した。

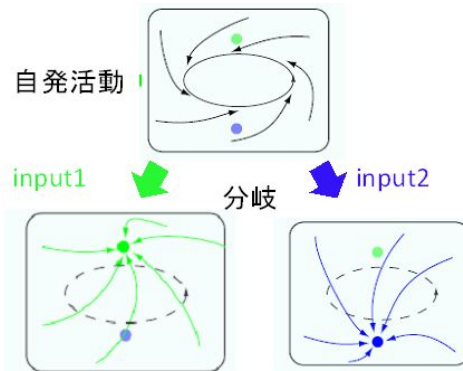


図1：分岐による記憶構造の模式図

(ii) 入出力関係をシナプス結合に埋め込んだモデル：ホップフィールドネットワーク(HNN)を改変したネットワークモデルを導入した。具体的には HNN からネットワークの結合強度を

$$J_{ij} = \sum_{\mu} \xi_i^{\mu} \xi_j^{\mu} \rightarrow \sum_{\mu} (\xi_i^{\mu} - \eta_i^{\mu})(\xi_j^{\mu} + \eta_j^{\mu})$$

のように改変した。但しここで $(\eta_i^{\mu}, \xi_i^{\mu})$ は学習すべき入力とそれに対応する出力パタンのペアを表す。詳細は本論文で述べられるが、新しい結合形より入力印加時のダイナミクスが HNN と同じ形の表現されることになる。これにより、入力印加時にターゲットが安定な固定点となる。

このモデルが多数のペアを学習することができ、その記憶容量は $0.7N$ (ここで N は要素数) 程度であることを、数値シミュレーションを用いて示した。また学習数が極少数の場合を除き、自発神経活動はカオスとなり、ターゲットに他の入力パターンやランダムパターンに比べより近づく挙動を示すことを明らかにした。

また、分岐としての記憶スキームが、以上のような神経場のモデルでなく、1神経の発火ダイナミクスの集団系でも、その集団運動の分岐として成り立つことを示した。具体的には積分発火型ニューロンモデルにおいて、その平均発火ダイナミクスが入力に応じて分岐して、それにより出力を与える記憶描像がうまく働くことを示して、

また、ノイズに対する安定性を明らかにした。

(iii) ランダムネットワークに学習を導入したモデル: 採用された学習則はよく用いられるヘブ則のようにシナプス前細胞、後細胞の二体相関で定まる簡単な学習則であり、新しい枠組みのための特殊な学習則ではない。この結果、学習パラメータと学習時の入力強度がある程度条件をみたせば、このモデルでも多数の学習ができることを示した。さらにこの場合、ネットワーク構造は先のモデルに類似した特徴を持つ構造が形成されていることを明らかにした。

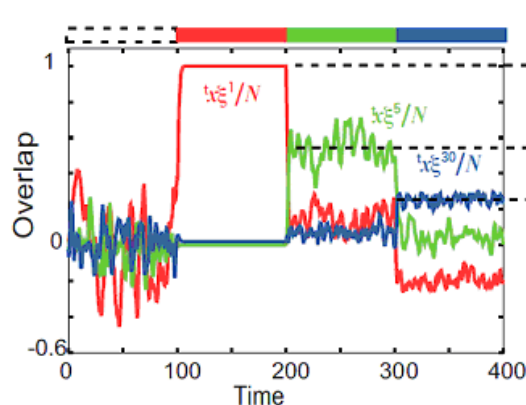


図2 入力(赤、緑、青で表示)に応じて、そのターゲットパターンとのオーバーラップが選択的に上昇する。入力がない時(左端)はカオス的に状態をめぐめる。(Kurikawa, Kaneko, PLoS. Comp Biol. (2013))

(iv) 相関のある出力パタンの記憶とカテゴリーの形成: 導入した学習モデルに相関のある入出力マップを逐次的に繰り返し学習させた。するとその相関に応じて入力をカテゴリー化させることが自発的に生じた。この時、カテゴリーは相空間内の階層的構造として記述され、入力が強くなるに従い、細かいカテゴリーの分別が生じることが示された。一方で時間的にみたときに、まず大雑把なカテゴリーに対応するアトラクタに漸近、ついで、細かく分かれたアトラクタへと分類されることが示された。これは我々が認知する過程と対応している。さらに入力がないときは、このようなカテゴリー構造を内包する自発神経活動が生ずることを示した。

以上のように、伝統的な“表象 = アトラクタ”の枠組みに変わる“表象 = 分岐”という枠組みを提案し、この枠組みに基づいた3つの異なるモデルを解析した。そして、それらについて自発神経活動と誘起神経活動の関係に着目した解析を行った。結果として、上のモデルすべてで記憶が形成される領域では自発神経活動はターゲットを変遷する構造が形成されることが示された。ターゲットは入力パターンを印加した時の応答と考えられるので、以上の結果は新しい枠組みのもとで、記憶を行うために形成される構造として、自発神経活動が誘起神経活動と似たパターンを遷移するが形成される可能性を示唆している。この結果は近年の実験とも対応する成果である (Kurikawa, Kaneko 2011, 2012, 2013, 2014 および準備中)。

(2) 結合力学系による相互作用系の論理抽出: 相互作用により状態を分化させる力学系: これまで我々が展開してきた細胞分化の理論をふまえて、遺伝子発現力学系をもつ細胞が相互作用するモデルを網羅的に調べ、その結果、細胞数の増加により、発現振動→振動位相の同期が細胞ごとに破れる→一部の細胞が固定点状態へ分岐、という過程を通して幹細胞からの分化決定が説明できることを示した。特にたった2つの遺伝子だけで、複製と分化を両立させる細胞状態が実現することを発見し、さらにこの際に分岐が InvariantCurve 上の SaddleNode 分岐であることを示し、分岐理論での解析に成功した。さらに、この系を組み合わせるとより複雑な階層的細胞分化も可能であることを示した。こうした振動は最近 ES 細胞のタンパク HeS1 の計測でも見出されており、また安定した分化をおこす仕組みとして興味を持たれている。(Suzuki, Furusawa, Kaneko 2011, Furusawa, Kaneko 2012a, Kaneko, 2011, Goto, Kaneko 2013)。

(3) 大自由度適応系と生物学的可塑性の数理
(i) 大自由度反応ネットワークの自律的な適応: 触媒反応ネットワークで、栄養取り込みが生成された触媒によるというフィードバックを取り入れる

と、細胞状態が臨界状態に向かうことを示し、この場合、外部の栄養条件を変えると一旦応答が現れた後、もとの臨界状態に戻り最適な成長を回復することを見出した。このような適応は触媒反応ネットワークの多成分で協同的に生じており、生物の持つホメオスタシスの理解へとつながる結果である。(Furusawa,Kaneko, 2012b)

(ii)大自由度遺伝子制御ネットワークにおける集団的適応: ついで、遺伝子制御ネットワークモデルをその1つの遺伝子応答が適応するように(遺伝アルゴリズムで)進化させると、その結果、多くの遺伝子が協同して適応的応答を示すことを見出した。これは、少数遺伝子のネットワークモチーフが適応を示す仕組みとは異なり、集団運動としての大自由度(多数遺伝子)系固有の新しい適応過程が存在することを意味する。実際の細胞でも多くの遺伝子発現が協同的に適応を示しているデータが得られており、その点からも着目される。(Inoue, Kaneko,2013)。

(4) 多時間スケール力学系での遷移現象: 速い変数の集団カオスによる遅い変数のカオス的遍歴: 多数の速い変数と1つの遅い変数が結合した力学系において、遅い変数のダイナミクスが順次遷移していく現象を見出した。この状態遷移が、速い変数を消去して得られる、遅い変数の運動をあらゆるブランチ間の遷移で表現されること、さらに、この遷移が速い変数の集団的カオスによる、確率的状態遷移が生じることを明らかにした。遅い変数によるコントロールと速い変数によるスイッチを両立させた固有のダイナミクスである。これは、神経系のように異なる時間スケールを持つ系で遅い変数が速い変数を制御する一方で、速い変数からのフィードバックで切り替えられること、その切り替えにカオス的に生じることを示している。

これにより、「異なる時間スケールの素子が整合性を保った状態へとひきこまれることで適応、記憶が与えられ、一方、新しい入力に対しては、いったんその整合性が破れカオス的遍歴が生じて状態遷移を起こし、その後、それをもとに、新

奇の入出力関係の結びつけ、記憶形成が行われる」という描像への数理的基盤を与えた(Aoki,Kaneko,2013)。

(5) 表現型ダイナミクスの進化と進化しやすさ、安定性の表現:

(i)揺らぎで見た、進化と発生をつなぐ関係の定式化: 力学系の発展結果の状態から適応度を定め、高い適応度をうむ力学系を進化させそのような力学系の特性を調べた。特に、状態変数のゆらぎを、力学系でのノイズによるもの Vip と遺伝的変異によるもの Vg に分けて求めた。これまで、その両者が比例しながら減少していくことを示し、それをノイズ及び遺伝子変異に対する安定性の進化として理解した。また、多くの表現型(遺伝子発現)についてその両者の揺らぎが多変数にわたって比例していることを見出した。これはノイズに対して安定性を持つ力学系の特性であり、またその理由を説明した。一方で、表現型進化を統計力学的に定式化し、この安定性進化をスピングラス理論のレプリカ対称性の獲得として解析した。さらに、環境が変動する際に、ノイズが適度な大きさを持つと、外界への適応性と進化的な安定性が両立させられることを示した。(Kaneko, 2012a, 2012b, Sakata, Hukushima, Kaneko 2012)

(ii)進化におけるルシャトリエ原理: 環境変化によって生じた表現型の変化が打ち消されていくように遺伝的進化が生じることを大自由度反応系の細胞モデル力学系のシミュレーションで明らかにした。この補償度合いが多くの成分で共通であることを見出し、その理論を構築した。一方で、大腸菌の環境適応に際する遺伝子発現データにより、理論の検証を行った。以上により、進化や学習でゆっくり変化する生命システムの可塑性と安定性(ホメオスタシス)をあらゆる数理的基盤を与えた(Furusawa,Kaneko, 準備中、Kaneko,Furusawa,Yomo 準備中)。

(6)その他: 視覚野の情報処理が領野間をつなぐ情報へといかに結びつくかについて伝搬する波と関連する可能性を示す実験(Shimaoka ら、

山口グループとの共同研究)、表現型ゆらぎと進化の Baldwin 効果の定式化、冗長性の進化 (Saito, Ishihara, Kaneko 2013,2014)、細胞内に非常に遅い緩和が生まれる仕組みの提案とそれによるシナプス記憶の仮説提唱 (Hatakeyama, Kaneko 投稿中)などの研究も行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計26件)

N. Saito, S. Ishihara, and K. Kaneko, "The Baldwin effect under multi-peaked fitness landscapes: Phenotypic fluctuation accelerates evolutionary rate", Phys. Rev. E, 査読有, 87, 052701, 2013,

DOI 10.1103/PhysRevE.87.052701

T. Kurikawa and K. Kaneko, "Embedding Responses in Spontaneous Neural Activity Shaped through Sequential Learning", PLoS Computational Biology, 査読有, 2013, 9, e1002943, DOI 10.1371/journal.pcbi.1002943

Y. Goto and K. Kaneko, "Minimal Model for Stem-Cell Differentiation" Phys.Rev.E. 査読有,88(2013) 032718, DOI 10.1103/PhysRevE.88.032718

M. Inoue, K. Kaneko, "Cooperative Adaptive Response in Gene Regulatory Networks with Many Degrees of Freedom" PLoS Computational Biology, 査読有, 2013, Vol.9, Issue 4, e1003001, DOI 10.1371/journal.pcbi.1003001

H. Aoki and K. Kaneko, "Slow Stochastic Switching by Collective Chaos of Fast Elements"Phys.Rev.Lett. 査読有, 111, 144102 (2013), DOI 10.1103/PhysRevLett.111.144102

K. Kaneko ,"Evolution of Robustness and Plasticity under Environmental Fluctuation: Formulation in terms of Phenotypic Variances" J. Stat. Phys. 査読有, 2012a, 148, 686-704, DOI 10.1007/s10955-012-0563-1

A. Sakata, K. Hukushima and K. Kaneko, "Replica symmetry breaking in an adiabatic spin-glass model of adaptive evolution" Europhys. Lett. 査読有, 99, 68004, 2012, DOI 10.1209/0295-5075/99/68004

T. Kurikawa and K. Kaneko "Associative Memory Model with the Spontaneous neural Activity" Europhys. Lett. 査読有, 98, 48002, 2012, DOI 10.1209/0295-5075/98/48002

C. Furusawa and K. Kaneko "A Dynamical-Systems View of Stem Cell Biology",Science, 査読有, 338, 215-217, (2012a) DOI 10.1126/science.1224311

C. Furusawa and K. Kaneko, "Adaptation to optimal cell growth through self-organized

criticality" Phys. Rev. Lett. 査読有, 108, 208103, 2012b,

DOI 10.1103/PhysRevLett.108.208103

T. Kurikawa and K. Kaneko, "Learning Shapes Spontaneous Activity Itinerating over Memorized States" PLoS One, 査読有,2011, 6, e17432, DOI 10.1371/journal.pone.0017432

N. Suzuki, C. Furusawa, and K. Kaneko, "Oscillatory Protein Expression Dynamics Endows Stem Cells with Robust Differentiation Potential"PLoS One,査読有, 6: e27232, 2011, DOI 10.1371/journal.pone.0027232

K. Kaneko, "Characterization of stem cells and cancer cells on the basis of gene expression profile stability, plasticity and robustness" Bioessays, 査読有, 2011, 33: 403-413, DOI 10.1002/bies.201000153

(学会発表)(計80件)

K. Kaneko, Plasticity and Robustness in Evolution: Macroscopic Theory, Model Simulations, and Laboratory Experiments -Part I&II. Quantitative Laws of Genome Evolution, 2013/7/2, Villa del Grumello (Como, イタリア)

K. Kaneko, Dynamical-Systems Perspective to Stem-cell Biology : Relevance of oscillatory gene expression dynamics and cell-cell interaction. Symposium on Systems Biology of Stem Cells, 2013/6/10, Beckman center (Irvine,米国)

K. Kaneko, Characterization of stem cells and cancer cells on the basis of gene expression dynamics and robustness. Sumeer school"DNA dynamics and life strategies", 2012/8/15, Krogerup Hoejskole (デンマーク)

K. Kaneko, Phenotypic fluctuations, developmental Plasticity, and environmental variation. Euro Evo Devo, 2012/7/12, Univ. of Lisbon (Lisbon,ポルトガル)

K. Kaneko, Evolution of Robustness formulated in terms of Phenotypic Variances. Workshop 3: Robustness in Biological Systems, 2012/2/6, オハイオ(米国)

(図書)(計3件)

K. Kaneko "Phenotypic Plasticity and Robustness : Evolutionary Stability Theory, Gene Expression Dynamics Model, and Laboratory Experiments "Evolutionary Systems Biology (2012b) (Springer, ed. O. Soyer)

(産業財産権)

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

(その他)ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

金子 邦彦(KANEKO, Kunihiko)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号:30177513