

令和 4 年 2 月 16 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00410

研究課題名（和文）インシリコとモノをつなぐ汎用的双方向シミュレーションフレームワーク開発と実証研究

研究課題名（英文）Versatile simulation platform bridging insilco simulation and devices in the real world

研究代表者

浅井 義之（ASAI, Yoshiyuki）

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00415639

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：我々はこれまでに、生理機能の汎用的シミュレーションソフトウェア群を開発してきた。これまでの生体シミュレーションは、シミュレーションのみでプロセスが閉じていた。本研究では、生理機能の数理モデルを用いたシミュレーションをリアルワールドのデバイス、あるいは異なるシミュレーションプロセスと相互にリアルタイム連携できるフレームワークとしてシミュレータを拡張開発した。モデル記述言語の拡張とシミュレータの機能拡張により、シミュレーション中の変数をリアルタイムに出力する、あるいは、外部のセンサーなどの値をリアルタイムにモデル内パラメータ値として受け取ることを実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、データサイエンス、計算機科学の発展を背景として、生体機能のシミュレーション技術の発展はめざましいが、その技術を実世界のデバイス制御に直結させる技術は限定的である。特に細胞、生化学プロセスのシミュレーションによる予測的実験計測機器制御については開発されていない。我々はその部分に焦点をあて、既存の多くの生理現象モデルを実世界デバイスと相互作用させる汎用的枠組みを開発した。この技術をさらに先鋭化することにより、医学、生物学、創薬などにおける実験を高精度で予測的に制御する機器開発へとつなげることが可能となる。

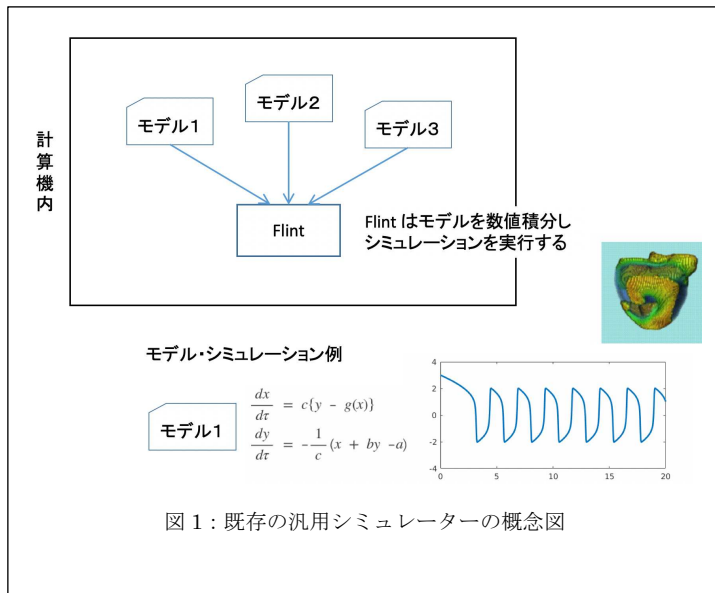
研究成果の概要（英文）：We expanded the simulation framework that we have developed previously to open to the real-world enabling mutual real-time interaction. By the outcome of this project, a simulation process can export values of dynamical variables during a simulation and import values from sensors and other simulation processes in real-time.

研究分野：システムバイオロジー

キーワード：シミュレーション システムバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

生理機能の数理モデルを用いたシミュレーション、ならびにそれを用いたデバイス制御に基づく研究を支援する技術として、これまで特定用途のシミュレータや、汎用シミュレータが提案されている。特定用途のシミュレータとして、埋め込み型の計算システムがある。通常はデバイス制御に使用されるシステムはこの特定用途シミュレータである。例えば、歩行ロボット制御のための、神経回路制御システムなどがある。その開発には特別のスキルが要求される。この場合、埋め込まれている機能のみシミュレーション可能である。一方で、これまで開発されていた汎用シミュレータでは、生理機能の数理モデルとは独立しており、モデルを取り替えることで様々な機能をシミュレーションすることが可能である（図1）。しかし、この場合はシミュレーションのみ実行可能で、デバイス制御などはできない。また、多くのモデルが開発され共有可能な形で公開データベースに収録されている。生理機能の汎用シミュレータでありながら、デバイス制御のできる仕組みはいまだ存在しない。さらに、デバイスからの情報をリアルタイムに取得しつつシミュレーションを実行できるシステムも存在しないのが現状である。

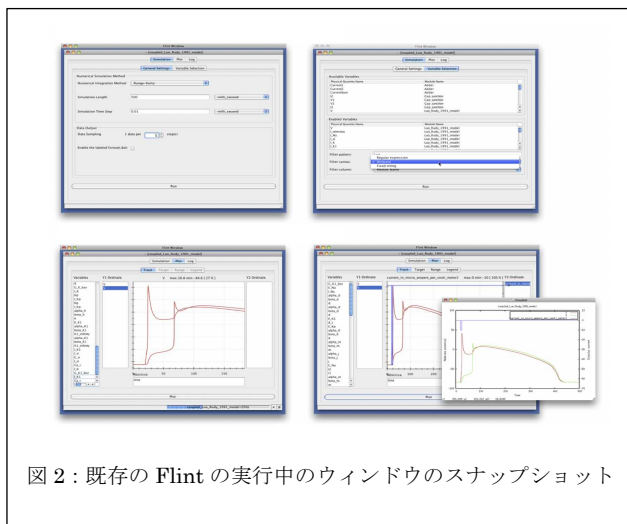


2. 研究の目的

当研究開発の目的は、汎用シミュレータの特長、つまり、既存の多くのモデルを利用してシミュレーションを行える枠組みはそのままに、計算機内のシミュレーションにとどまらず、実世界に存在するデバイスと相互作用できるフレームワークを構築することにある。モデル記述言語、シミュレータはすでに我々が開発した汎用的シミュレーションソフトウェアを利用する。本課題における開発内容は、具体的には、デバイスに装備されているセンサー情報をモデルに取り込む機構、取り込んだ値をシミュレーションの数値計算に反映させる手法、シミュレーション中に計算結果をリアルタイムに出力する機構、デバイスの値入力APIをコールする機構である。

3. 研究の方法

我々はこれまでに、生理機能の汎用的シミュレーションソフトウェア群を開発してきた。その中には、グラフィカルにモデル開発を支援するPhysioDesigner、モデルを記述するための言語PHML (Physiological Hierarchy Markup Language)、モデルを読み込み、シミュレーションを実行するシミュレータFlint（図2）がある。本課題における開発は、既存のPHML、Flintをベ-

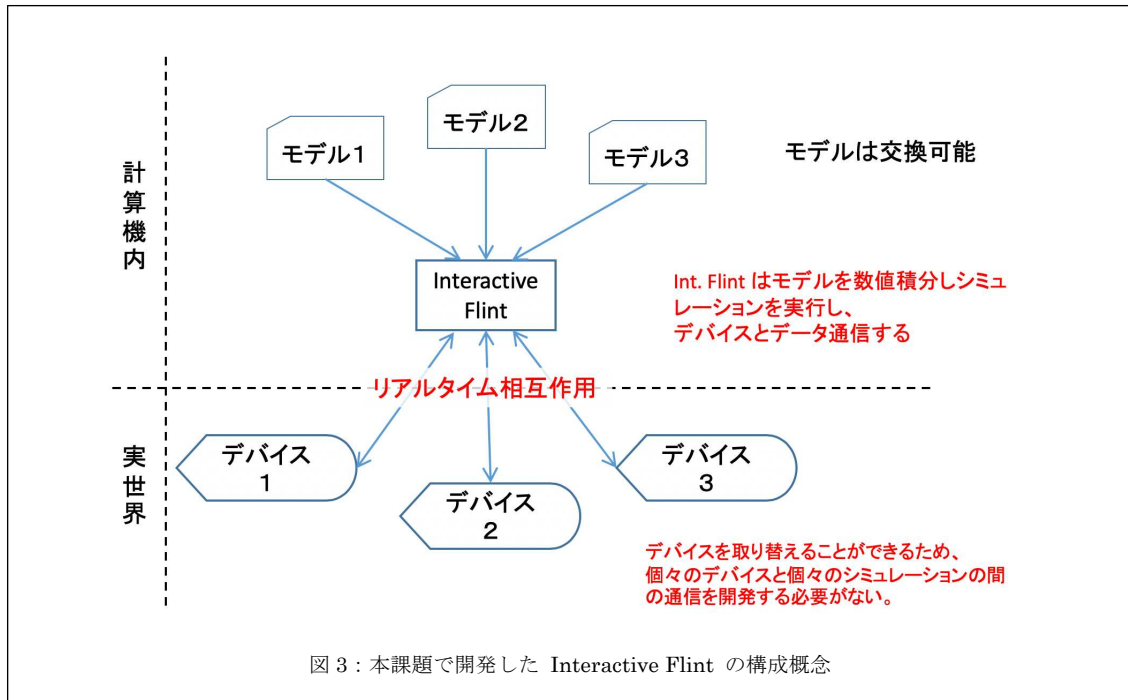


スとして、これらを拡張開発した。

4. 研究成果

我々が開発した Interactive Flint（以下 Int. Flint と呼ぶ）は数理モデルを数値積分しシミュレーションを実行し、デバイスとデータ通信をする（図 3）。モデルは交換できる設計になっているため、特定の目的・機能に特化しない、汎用的な使用となっている。また、同様にデバイスも取り替えることができるため、個々のデバイスと個々のシミュレーションの間の通信を開発する必要がない設計である。デバイスとの相互作用はリアルタイムに実施される。

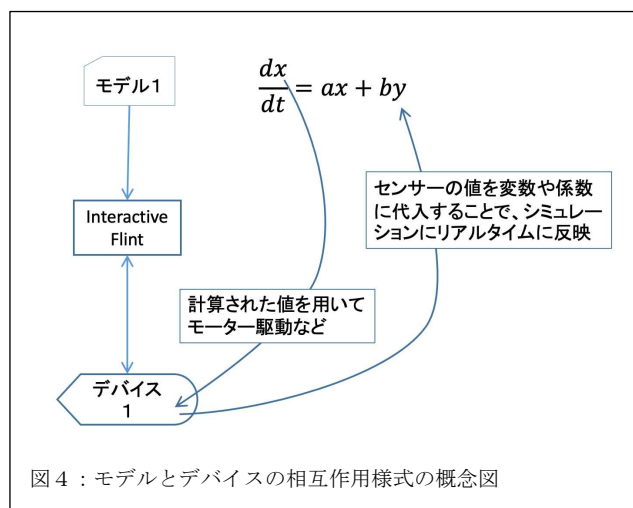
Int. Flint はモデルを数値積分しシミュレーションを実行する。シミュレーション実行と同時に（リアルタイムに）実世界のデバイスとデータ通信を行う。

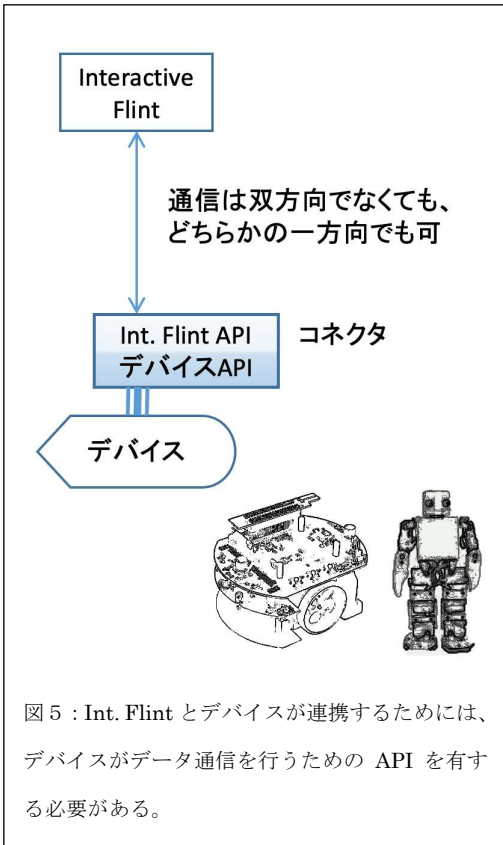


シミュレーション中のモデルの動変数などの値を出力し、その値によってデバイスを制御（モーター駆動など）を行う。一方で、デバイスに付随するセンサーなどの値を取得し、モデル内の変数や計数に代入することで、外界の情報をシミュレーションにリアルタイムに反映させる（図 4）。

ただし、Int. Flint と連携できるデバイスに関する条件として、図 5 に示すように、デバイス側に適切なデータ通信のインターフェイスが存在することが必須となる（図 5）。

図 6 に 2 輪方デバイスをを用いて Int. Flint とのリアルタイム連携シミュレーションの実証実験時の挙動の例を示す。このデバイスには前方 4 個、後方 2 個の赤外線センサーが装着されており、機体が障害物に近づくとその方向に応じたセンサーが反応しそれに応じた検出値が得られる。また、両輪を個





別に駆動する制御信号を受け取ることができ、左右独立に回転速度、回転方向を制御できる。

Int. Flint 上では、以下の常微分方程式で現される制御ダイナミクスをシミュレーションした。

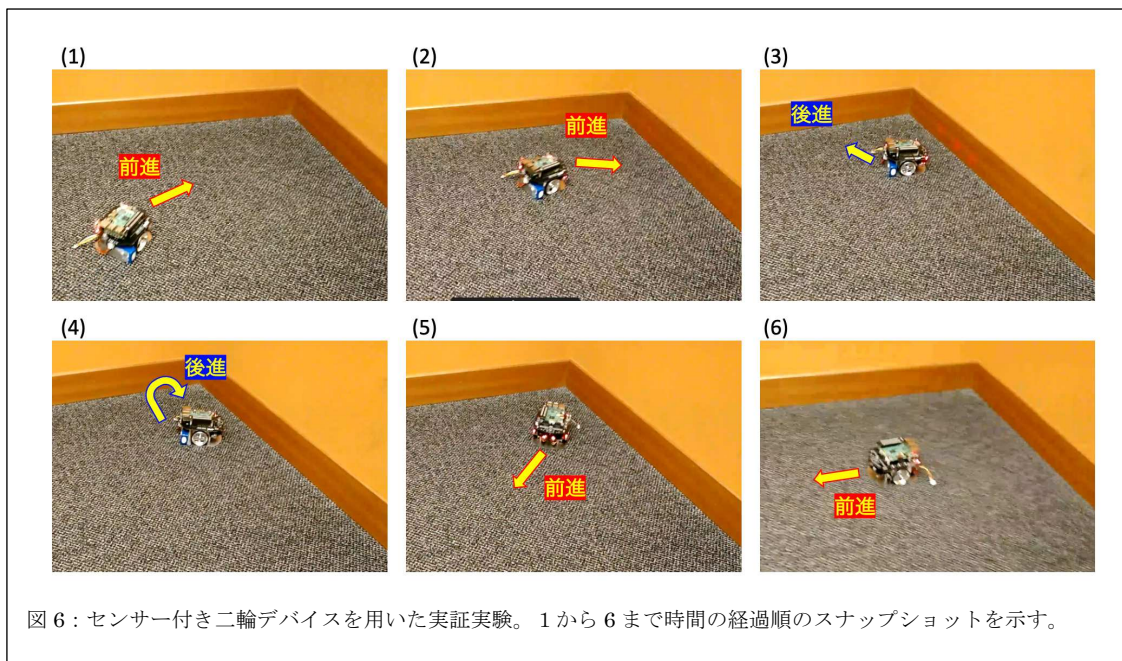
$$\frac{dv_L}{dt} = a + (c_0s_0 + c_1s_1 + c_2s_2 + c_3s_3) - v_L$$

$$\frac{dv_R}{dt} = a + (c_3s_2 + c_1s_1 + c_1s_2 + c_0s_3) - v_R$$

ここで、動変数 v_L, v_R の時々刻々の値を Int. Flint から出力し 2 輪型デバイスへ入力し、それぞれデバイスの左、右の車輪をその値に応じて駆動する。 a, c_0, c_1, c_2, c_3 は定数で、便宜上それぞれ 800, -10, -10, 1, -10 とした。 s_0, s_1, s_2, s_3 はそれぞれデバイス前方に設置されている 4 つのセンサーの出力を受けるための変数として用意したものである。

シミュレーション中、リアルタイムに s_0, s_1, s_2, s_3 値はアップデートされ、同時にデバイスの車輪は v_L, v_R の値によりリアルタイムに駆動される。 v_L, v_R は、上式のセンサーの値を反映したモデルの数値積分により得られるため、結果として、デバイスの動き・周囲の環境に応じた車輪の回転数を与えることとなる。

図6にデバイスの動きの一例を示す。デバイスが部屋のコーナーに向かって進んで行ったとき、前方に壁が迫るためセンサーの値が変化する。壁との接近角度によりセンサー出力に非対称性が生じ、それがモデル右辺に反映し、 v_L, v_R が計算された結果、左右の車輪の回転速度に反映しデバイスの機体の方向が変更される。図6(2)でやや右方向に曲がったのに、その先にも壁があったため(3)、車輪が逆回転し曲がりながら後進した(4)。そして、(5)で前方に障壁がなくなったために前進に転じ進行した(6)。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Uchida Shinichi, Asai Yoshiyuki, Kariya Yoshiaki, Tsumoto Kunichika, Hibino Hiroshi, Honma Masashi, Abe Takeshi, Nin Fumiaki, Kurata Yasutaka, Furutani Kazuharu, Suzuki Hiroshi, Kitano Hiroaki, Inoue Ryuji, Kurachi Yoshihisa. Integrative and theoretical research on the architecture of a biological system and its disorder. *The Journal of Physiological Sciences*. 69, 433-451. 2019. doi: 10.1007/s12576-019-00667-8
2. 浅井義之, 安部武志, 早野崇英. 人工知能とシステムバイオロジーによる新時代の医学医療. *Japanese Journal of Radiological Technology*. 74, 1343-1351. 2018
doi:10.6009/jjrt.2018_JSRT_74.11.1343
3. 浅井義之, 安部武志, 北野宏明. 生理機能の多階層ハイブリッドモデリングを実現するモデリングプラットフォーム. *生物物理*, Vol. 56, No. 2, pp. 120-124.
doi:10.2142/biophys.56.120. 2016.

[学会発表] (計 12 件)

1. Samik Ghosh, Yoshiyuki Asai. Towards creating an engine of scientific discovery. INCF Japan Node International Workshop: Advances in Neuroinformatics (AINI) 2018, Wako, Japan, 2018.
2. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Michihiro Nakamura, Tadashi Nishio, Makoto Furutani-Seiki. Innovative Projects of Yamaguchi University Graduate School of Medicine. 12th International Symposium on Nanomedicine 2018, Yamaguchi, Japan, 2018.
3. Alessandra Lintas, Takeshi Abe, Alessandro E. P. Villa, Yoshiyuki Asai. Granger causality to reveal functional connectivity in the mouse basal ganglia-thalamocortical circuit. The 27th International Conference on Artificial Neural Networks, Rhodes, Greece, 2018.
4. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Takahide Hayano, Manon Jaquerod, Alessandra Lintas, Alessandro E.P. Villa. Functional interactions among neural assemblies based on frequency-domain analysis. Neural Coding 2018, Turin, Italy, 2018.
5. Takeshi Abe, Yoshiyuki Asai. A Branch-and-Bound Method of Grid Search to Estimate Parameters of Biological Models. 40th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Honolulu, USA, 2018.
6. Hidetoshi Ikeno, Tadashi Yamazaki, Takayuki Kannon, Yoshihiro Okumura, Yoshimi Kamiyama, Akito Ishihara, Keiichiro Inagaki, Yutaka Hirata, Shunji Satoh, Hiroaki Wagatsuma, Yoshiyuki Asai, Yoko Yamaguchi, Shiro Usui. Online simulation environment for computational neuroscience and data analysis. Neuroinformatics 2017, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017.
7. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Li Li, Hiroaki Kitano. Software platform supporting multilevel modeling and simulations of physiological systems toward systems toxicology. OpenTox Asia 2017, Daejeon, Korea, 2017.
8. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Li Li, Hiroaki Kitano. A versatile platform for multilevel modeling of physiological systems: integration of time series data. ECCB 2016, 15th European Conference on Computational Biology, The Hague, Netherlands, 2016.
9. Takeshi Abe, Yoshiyuki Asai, Alessandro E.P. Villa. Neuronal functional interactions inferred from analyzing multivariate spike trains generated by simple models simulations using frequency domain analyses available at open platforms. International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN) 2016, Barcelona, Spain, 2016.

10. Takeshi Abe, Yoshiyuki Asai, Alessandro E.P. Villa, Alessandra Lintas. Neural dynamics in the mouse basal ganglia-thalamocortical circuit. International Neural Coding Workshop 2016, Cologne, Germany, 2016.
11. Yoshiyuki Asai, Kyota Kamiyoshi, Yoshiyuki Kido, Takeshi Abe, Taishin Nomura, Hiroaki Wagatsuma. Perspectives of Ontology-Based Search Server for Making An Intelligible List of Metadata to Represent Target Neuroinformatics Contents in J-Node. Neuroinformatics 2016, Reading, United Kingdom, 2016
12. Yoshiyuki Asai, Yoshiyuki Kido, Kyota Kamiyoshi, Takeshi Abe, Taishin Nomura, Hiroaki Wagatsuma. Ontology-Based Search Server (ObSS) Extends Availability of Neuroinformatics Data by Listing Relevant Metadata if it is Unfamiliarly Indexed. doi:10.14931/aini2016.ps.5 INCF Japan Node International Workshop: Advances in Neuroinformatics (AINI) 2016, Wako, Japan, 2016.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

1. 名称：インタラクティブシミュレーションシステム、シミュレータ、インタラクティブシミュレーション方法、および、インタラクティブシミュレーションプログラム
発明者：浅井義之、安部武志
権利者：国立大学法人山口大学、学校法人沖縄科学技術大学院大学学園
種類：特許
番号：特願 2019-042052
出願年：2019
国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：安部 武志

ローマ字氏名： ABE, Takeshi

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。