

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650147

研究課題名(和文) 疾病発症過程の確率論的リスク解析の基礎研究

研究課題名(英文) Fundamental Research on Probabilistic Risk Analysis for Developing Diseases

研究代表者

金野 秀敏 (KONNO, HIDETOSHI)

筑波大学・システム情報系・教授

研究者番号：20134207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はイオンチャネルを基礎とした細胞構造体を空間1、2次元的に結合した偏微分方程式で記述される数理モデルを用い、疾病(心臓や神経疾患)の発症過程の非線形揺動を抽出、確率論的数理アプローチを用いてその時空変動の定量化を行う、疾病の発症過程の数理物理的基礎を築くことを目的とした。「位相特異点」(「rotor」)と呼ばれる疾病の原因となる異常部位やその周辺の複雑な活動電位は間欠的で非正規分布を示し、相乗性雑音の影響を受け、長期記憶効果を有する。数値シミュレーションにより新しく特異点の変動特性をいくつかを発見し、また、それらを記述可能な新しい確率論的数理モデル/定量化法の開拓を行った。

研究成果の概要(英文)：In this project, we have studied 1D and 2D partial differential equation models with cell structure having ion-channels to extract the essential factors for developing diseases (various heart failures, neurological diseases), to quantify the features of complex space-time dynamical aspects of them on the basis of probabilistic risk analysis approach, and to construct the fundamental physical and mathematical aspects for developing disease. Intermittent dynamics of phase-singularities and of complex spatio-temporal variations around them exhibit non-Gaussian distributions with long-memory under the influence of multiplicative noise. We have found various new features of dynamics of singularities by numerical simulation of models for heart failures and neural diseases. Also, we have constructed new stochastic methods/models with non-Gaussian and non-Markovian natures under the influence of multiplicative and additive noises for describing the dynamics of phase-singularities.

研究分野：確率論的リスク解析、非線形数理工学

 キーワード：疾病の発症過程 イオンチャネルモデル 疾患モデル化 非線形確率過程 確率分岐 パラメータ推定
 記憶効果 疾患マーカー

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、分子生物学の進展により、心臓疾患や神経疾患などの原因は、細胞内のイオンチャネルや機能分子トランスポータの異常や不具合に起因する可能性が指摘されて来ており、チャネルに関係した遺伝子異常と疾患の発生との因果関係の解明、創薬の設計に対する期待が持たれている。

(2) イオンチャネルを持つ細胞構造物を空間結合した数理モデルを用いて大規模シミュレーションが行われるようになってきているが、様々な疾患の病態との関連性や疾患の発症過程は明確でない。数理モデルによる解析の進展により、疾病の発症過程のメカニズムや兆候(バイオマーカー)の検出法/定量化法が明確になれば、臨床応用に資する情報の抽出が期待できる。

2. 研究の目的

(1) 本研究はイオンチャネルを基礎とした細胞構造を空間結合したモデルを用い、疾病(心臓や神経疾患)の発症過程の本質を抽出、確率論的数理アプローチを用いてその時空変動の定量化を行う、疾病の発症過程の数理物理的基礎を築くことを目的とした。

(2) 上記、研究の背景でも述べたように、大規模数値計算の結果の3次元視覚化情報のみでは、現象の本質を定量的に把握することは困難である。「特異点」あるいは「rotor」と呼ばれる疾病の原因となる異常部位の発生や活動電位の複雑な時空変動に付随した情報を適切に記述可能な新しい確率論的数理モデルを作成し、実データ解析でも利用可能な形に進化させる必要がある。

3. 研究の方法

(1) 様々な心筋イオンチャネルモデルの空間1次元、2次元モデルの数値シミュレーションを実行した。心臓疾患に関連しては新しい縮約7変数モデルも試作し、LQT, SQT症候群などに対応する場合の検討を行った。疾患の原因とされるイオンチャネル電流の増加や減少に対応して、モデルのパラメータ値を変化させることにより、対応する心筋電位波形(幅や高さ)は各症候群で観測されている波形を模擬可能か検討する。

(2) 神経疾患の場合、実体との対応が可能な信頼できるイオンチャネルモデルは周知でない。また、脳神経系では神経回路網の部位により、機能に応じた特殊な神経回路網を構築する必要性も指摘されている。さらに、脳神経系では大局結合が重要であることが指摘されている。そこで、神経系でのシミュレーションではHodgkin - HuxleyやMorris -

Lecarモデルのような可能な限り単純なモデルを用いた。

(3) 空間依存のセル結合系から生成された「疾患」に対応すると推定される系の複雑時空間変動の時系列データを使い、それらのデータから確率論的数理モデルの構築と情報抽出を行った。主として、「特異点」の動的振る舞いを記述する数理モデルとそのまわりの複雑な時空変動を定量的に捉えることが可能な確率論的数理モデルの構築を行った。

4. 研究成果

(1) 空間1次元や2次元の単純な心筋モデルを用いた我々の数値計算結果に関する限り、疾患の発生と対応すると考えられる時空変動の物理事象としては、健康状態に対応する波の定常伝播、頻脈の発生に対応する回転らせん波(特異点=バイオマーカー)の発生ならびに回転らせん波の不安定化によるらせん波乱流の出現(特異点の生成死滅、心室細動)の3種類のパターンしか確認できなかった(ブルガダ症候群で多様な心電図が得られるのは、主として心臓内部の物性値の不均一性が反映していると考えれば矛盾はない)【17】、[19]。心臓疾患で良く知られている「T交互波」等の発生に対応する他の種類の非線形分岐は発見出来なかった。

(2) 空間1次元、2次元の神経回路網に対応する細胞構造モデル化に関する限り、大局結合(ネットワーク結合)を抑制的に導入してその結合強度を強くすると、通常の間所結合(拡散結合)モデルを基礎としたモデルによる予想に反して興奮性が増化し、「てんかん発作」や「疾病の状態」とみられる「特異点(rotor)」の発生などが観測される【2】、[2,3]ことを数値計算で発見した。しかし、実体に即した神経回路網の興奮・抑制結合の構造が導入されていないという批判があり、神経系に於ける特異点の発生と各種神経疾患の対応関係、生理学的な意味付け、実在との対応、さらに普遍性等の確認は今後の課題である。

(3) 心臓疾患の発症過程の物理的観点からの主要な研究成果として心筋の空間2次元モデルの数値計算結果を用い、心室細動の特異点ダイナミクスの特異点数の「定常分布」と特異点数の揺らぎの「周波数スペクトル形状」の両方を統一的に説明可能な「確率論的数理モデル」の構築に成功した【5】、[10]。頻脈状態(単一特異点状態)から心室細動状態(多特異点分裂、融合を繰り返し生成死滅する状態)に移行する「遷移領域」での平均特異点数の時間変化も、このモデルでよく記述できることを確認した【16】、[15]。右巻きと左巻きの特異点を区別してモデル化することにより、相乗性雑音を有する確

率論的数理モデルが自然に導出可能であることを示した【5】。特異点数の揺らぎのダイナミクスには記憶効果が内在し、べき状緩和する長記憶効果を畳み込み積分の型の記憶関数で表現可能であることを明らかにした【5,6,7】,[5,6,10]。心室細動の時空変動状態は特異点数の揺らぎだけでは捉えられない。そこで、活性化領域と抑制領域の面積(サイズ)を基礎とした相乗性雑音を有する確率 Predator-Prey モデルを用いた定量化を行い、時空変動における同期と位相固定状態の把握が可能であることを明らかにした【18,21】,[15]。このモデルの簡略版は相乗性雑音を有する確率複素 Ginzburg-Landau 方程式に帰着でき、「他の多様な数理モデル」や「疾患状態の数理的定量化」に利用可能であることを例証した【18,21】,[3,16,20]。相乗性雑音が印可されていないモデルでは「確率分岐」が起こらず、心筋モデルの数値シミュレーションから得られた振幅の確率密度関数型の形状変化が説明できない。

(4)神経系のイオンチャンネルモデルとして最も簡単な Morris-Lecar モデルを用い、大局結合が存在する場合の振動子の同期現象の結合強度依存性を空間1次元及び空間2次元系に対し数値計算で調べ、抑制的な大局的フィードバックは、システムを興奮的な状態へ導き、「キメラ状態」と呼ばれる時間空間的に複雑なパタンを生ずることを明らかにした【2】,[7]。空間1次元での「キメラ状態」は、空間2次元では心室細動と同様な「回転らせん波乱流」(回転らせん波が分裂・融合を繰り返す乱れた状態)に対応していることを明らかにした【2,3】。空間2次元に拡張したモデルでは「抑制的な大局的フィードバック」は「らせん波乱流状態」を出現させるように働くことを確認した【2,3】。この状態は相乗性雑音が印可された確率複素 Ginzburg-Landau 方程式や「Pragmatic Information」と呼ばれるエントロピー概念と相補的な統計指標(物理学者脳科学者の W. J. フリーマンが脳波(EEG)や皮質脳波(ECoG)などの信号解析に用い、発展させてきた)で定量化や情報圧縮が出来る【2,4】,[2,3]ことを見いだした。

(5)数理モデル・確率論的リスク解析の観点からの主要な成果は 長期記憶効果を記述可能な生成・死滅過程の数理モデル(記憶関数型及び非正常型マスター方程式)の構築に成功し、フラクショナル・ポアソン過程【22】、フラクショナル・一般化生成過程【14】、フラクショナル・生成死滅過程解析のための数理的方法【5,9,10,13,20】[1,9,10,13,17]を開発した。長期記憶がある場合の事象の待ち時間の分布は厚い裾を持つようになり、モーメントには多重フラクタル特性が現れること等が解析的に導出されている。間欠的に

大きな変動が稀に出現し、厚い裾を持つ定常分布となる一般化コーシ過程の場合には確率密度関数は同型になるが時間推移の様相が異なる多数の類型が存在することを明らかにした【11,12】,[12]。また、長期記憶がある場合への拡張も(記憶関数型及び非正常型の2種類のランジュバン方程式及びフォッカー・プランク方程式に基いて)行っている【1,4,6,7,9,10,13,19】[6,9,13,18]。記憶関数型の定式化は単純なべき緩和が支配的となっている場合に有効であり、時間スケールの異なる記憶項が混在しているときには非正常型が有効である例が示されている。2つの型の記憶効果の取り扱いの数理的な枠組みは相補的である。さらに、確率密度関数の厚い裾の存在のために、分布を特徴付けるパラメータの値によっては「理論的には分散(高次モーメント)が発散する」場合でも、常に有限値をとる「対数キュムラント」を用いたデータ処理法やパラメータの推定法を提案した【15】ので、様々な実データ解析にも非常に有効である。非正常型のマスター方程式を用いて欠陥乱流状態における特異点数の時間変動と特異点の運動速度を調べた。空間1次元の Ginzburg-Landau 方程式の欠陥乱流状態では特異点数が長期記憶を有する生成死滅過程に従い、速度揺らぎが長期記憶を有する一般化コーシ分布に従う規則性と異常拡散が内在していることを明らかにした【1,4,6,9,19】,[1,5,6,9,14,18]。大偏差と長期記憶の2つの側面を持った数理モデルの提案は我々の知る限り、今までなされていなかった。相乗性雑音を有する Predator-Prey ダイナミクスを用いた特異点周りの複雑な時間・空間変動確率モデル(確率生態学モデルとも呼ばれる)は空間同期の様相を「確率分岐」として捉えることが出来ることを示した【2,16,21】,[2,3,7,16,20]。相加性雑音のみでは確率密度関数の形状変化は起こらないからである。環境揺らぎ(相乗性雑音)の存在が非平衡解放系の記述に重要であることが示されている。特異点のダイナミクスの時間空間変動を記述可能な上記の確率過程モデルを心拍変動の実データから時間的にゆっくり変化する環境変動(揺らぎ)を抽出する問題に拡張し、一般化ハイパーガンマ過程で同定する方法を開拓した【3,8】,[4,8]。このゆっくりと変化する時間変動には「血圧変動」や「呼吸変動」などの揺らぎ成分の情報が含まれていると考えられる。健常者から疾患を持つ被験者まで、非常に良く同定出来る普遍的な確率分布となっていることを確認した。また、健常者データ群と疾患データ群では環境変動の相関関数やモード分解した時間変化の特徴量に明確な違いが見られる【3,8】,[4,8]ことがわかってきている。この環境揺らぎから疾患に特徴的なバイオマーカーの発見を試みている。

5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 22 件)

【1】 Yusuke Uchiyama, Takanori Kadoya and Hidetoshi Konno, Anomalous velocity fluctuation in one-dimensional defect turbulence, Phys. Rev. E 91, 022127 (2015) pp. 1-6 (査読有) (<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.91.022127>).

【2】 宮田孟, 金野秀敏, 大局結合のある Morris-Lecar モデルにおける Pragmatic Information の確率過程 統計数理研究所共同研究リポート 333 巻 (2015 年) pp. 39-46 (査読無).

【3】 角屋貴則, 内山祐介, 金野秀敏, 一般化ハイパーガンマ過程を用いた逆温度分布の統一的定量化, 統計数理研究所共同研究リポート 333 巻 (2015 年) pp. 47-52 (査読無).

【4】 内山祐介, 金野秀敏, 散逸場の特異点ダイナミクスにおける長期記憶効果, 統計数理研究所共同研究リポート 333 巻 (2015 年) pp. 73-78 (査読無).

【5】 金野秀敏, 鈴木章夫, 内山祐介, 心筋膜の心室細動を模擬する特異点の生成消滅過程とその物理的機構, 統計数理研究所共同研究リポート 333 巻 (2015 年) pp. 79-87 (査読無).

【6】 金野秀敏, 内山祐介, 記憶のあるブラウン運動における記憶関数の同定と逆問題, 統計数理研究所共同研究リポート 331 巻 (2015 年) pp. 31-39 (査読無).

【7】 Hidetoshi Konno and Yusuke Uchiyama, Non-Markovian Brownian motion with long-memory having Basset and non-Basset type terms, Proc. of the 46th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, (2014) pp. 207-212 (査読有).

【8】 Takanori Kadoya, Yusuke Uchiyama and Hidetoshi Konno, Time series analysis of heart beat R-R interval based on a generalized hyper Gamma distribution, Proc. of the 46th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, (2014) pp. 231-235 (査読有).

【9】 内山祐介, 金野秀敏, 複素 Ginzburg-Landau 方程式に現れる時空パターンの統計数理, 312 巻 (2014 年) pp. 112-117 (査読無).

【10】 金野秀敏, Imre Pázsit, フラクショナル生成死滅過程の数理と臨界揺らぎ特性, 統計数理研究所共同研究リポート, 310 巻 (2014 年) pp. 6-12 (査読無).

【11】 金野秀敏, 内山祐介, Imre Pázsit, 一般化コーシー過程に付随した確率過程について, 統計数理研究所共同研究リポート, 312 巻 (2014 年) pp. 90-99 (査読無).

【12】 Hidetoshi Konno, Yusuke Uchiyama and Imre Pázsit, Superstatistics and system identification for a class of generalized Cauchy processes, Proceedings of the 45th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, (2014) pp. 127-136 (査読有).

【13】 Yusuke Uchiyama and Hidetoshi Konno, Birth-death process of local structures in defect turbulence described by the one-dimensional complex Ginzburg-Landau equation, Physics Letters A, Vol. 378 (2014) pp. 1350-1355 (査読有). (<http://dx.doi.org/10.1016/j.physleta.2014.03.002>)

【14】 Hidetoshi Konno and Imre Pázsit, Composite fractional time evolutions of cumulants in fractional generalized birth processes, Advanced Studies in Theoretical Physics, Vol. 8 (2014) pp. 195-213 (査読有) (<http://dx.doi.org/10.12988/astp.2014.312143>).

【15】 Ken Kiyono and Hidetoshi Konno, Log-amplitude statistics for Beck-Cohen superstatistics, Physical Review E, Vol. 87, 052104 (2013) pp. 1-10 (査読有) (dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.87.052104).

【16】 Hidetoshi Konno and Akio Suzuki, Transient population dynamics of phase singularities in 2D Beeler-Reuter model, International Journal of Mechanical Industrial Science and Engineering, Vol. 7 (2013) pp. 32-37 (査読有) (<http://waset.org/publications/16095/transient-population-dynamics-of-phase-singularities-in-2d-beeler-reuter-model>).

【17】 金野秀敏, 内山祐介, 心臓疾患発症過程解析のための新しい縮約イオンチャネルモデルとその特性評価, 統計数理研究所共同研究リポート, 294 巻 (2013 年) pp.35-44 (査読無).

【18】 金野秀敏, 鈴木章夫, 内山祐介, 確率 predator-prey モデルを用いた心室細

動発症過程の特徴抽出, 統計数理研究所共同研究レポート, 294 巻 (2013 年) pp.45-53 (査読無).

【19】 Hidetoshi Konno and Yusuke Uchiyama, Long-memory and features of fluctuation in a fractional generalized Cauchy process, Proc. of the 44th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, (2012) pp. 180-186 (査読有).

【20】 Yusuke Uchiyama and Hidetoshi Konno, Statistical Characterization of hole turbulence in 1D complex Ginzburg-Landau equation, Proc. of the 20th Australian Institute of Physics Congress, (2012) pp. 1-3 (査読有) (http://www.aip.org.au//info/sites/default/files/Congress2012/12._UCHIYAMA_AIP2012.pdf).

【21】 Hidetoshi Konno, Akio Suzuki and Yusuke Uchiyama, Characterization of ventricular fibrillation in 2D Beeler-Reuter model by stochastic predator-prey dynamics, Proceedings of 20th Australian Institute of Physics Congress, (2012) pp. 1-4 (査読有) (http://www.aip.org.au//info/sites/default/files/Congress2012/11._KONNO_AIP2012.pdf).

【22】 Hidetoshi Konno, On the nature of fluctuations associated with fractional Poisson process, Advanced Studies in Theoretical Physics, Vol. 6 (2012) pp. 1039-1058 (査読有) (<http://www.m-hikari.com/astp/astp2012/astp21-24-2012/konnoASTP21-24-2012.pdf>).

{学会発表}(計 20 件)

[1] 内山祐介, 金野秀敏, Robert Kozma 神経回路網の平均場モデルに現れる不規則振動の時系列解析, 力学系の応用研究会(機械学会)(2015年3月28-29日)(京都大学, 京都).

[2] 桑原惇, 宮田孟, 金野秀敏, 大局結合のある2次元 Morris-Lecar Model における回転らせん波と特異点のダイナミクス, 力学系の応用研究会(機械学会)(2015年3月28-29日)(京都大学, 京都).

[3] 宮田孟, 金野秀敏, 大局結合1次元 Morris-Lecar モデルのキメラ状態と関連した非線形揺動特性, 力学系の応用研究会(機械学会)(2015年3月28-29日)(京都大学, 京都).

[4] Takanori Kadoya, Yusuke Uchiyama and Hidetoshi Konno, Time series analysis of heart beat R-R interval Based on a generalized hyper Gamma distribution, Proc. of the 46th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, (1-2, November, 2014) (Kyoto Institute of Technology, Kyoto).

[5] Hidetoshi Konno and Yusuke Uchiyama, Non-Markovian Brownian motion with long-memory having Basset and non-Basset type terms, The 46th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, (1-2, November, 2014) (Kyoto Institute of Technology, Kyoto).

[6] 金野秀敏, 内山祐介, 記憶のあるブラウン運動における記憶関数の同定と逆問題, 統計数理研究所共同研究集会「非侵襲生体信号の解析・モデル化技術とその周辺」(2014年12月5-6日)(統計数理研究所, 東京都, 立川市).

[7] 宮田孟, 金野秀敏, 大局結合のある Morris-Lecar モデルにおける Pragmatic Information の確率過程, 統計数理研究所共同研究集会「ダイナミカルバイオインフォマティクスの展開 III」(2014年9月18-19日)(統計数理研究所, 東京都, 立川市).

[8] 角屋貴則, 内山祐介, 金野秀敏, 一般化ハイパーガンマ過程を用いた逆温度分布の統一的定量化, 統計数理研究所共同研究集会「ダイナミカルバイオインフォマティクスの展開 III」(2014年9月18-19日)(統計数理研究所, 東京都, 立川市).

[9] 内山祐介, 金野秀敏, 散逸場の特異点ダイナミクスにおける長期記憶効果, 統計数理研究所共同研究集会「ダイナミカルバイオインフォマティクスの展開 III」(2014年9月18-19日)(統計数理研究所, 東京都, 立川市).

[10] 金野秀敏, 鈴木章夫, 内山祐介, 心筋膜の心室細動を模擬する特異点の生成消滅過程とその物理的機構, 統計数理研究所共同研究集会「ダイナミカルバイオインフォマティクスの展開 III」2014年9月18-19日)(統計数理研究所, 東京都, 立川市).

[11] Hidetoshi Konno, Yusuke Uchiyama and Imre Pázsit, Superstatistics and system identification for a class of generalized Cauchy processes, The 45th ISCIE International Symposium on

Stochastic Systems Theory and Its Applications,(1-2,November,2013)(University of Ryukyus, Okinawa).

[12] 金野秀敏,内山祐介,Pazsit Imre, 一般化コーシー過程に付随した確率過程について,統計数理研究所共同研究集会「ダイナミカルバイオインフォマティクスの展開 II」(2013年9月19-21日)(統計数理研究所,東京都,立川市).

[13] 金野秀敏,Pazsit Imre, フラクショナル生成死滅過程の数理と臨界揺らぎ特性,統計数理研究所共同研究集会「非侵襲生体信号の解析-モデル化技術とその周辺」(2013年12月6-7日)(統計数理研究所,東京都,立川市).

[14] 内山祐介, 金野秀敏, 複素Ginzburg-Landau方程式に現れる時空パタンの統計数理,統計数理研究所共同研究集会「ダイナミカルバイオインフォマティクスの展開 II」(2013年9月19-21日)(統計数理研究所,東京都,立川市).

[15] Hidetoshi Konno and Akio Suzuki, Transient population dynamics of phase singularities in 2D Beeler-Reuter model, International Conference on Complex Systems, (8-9, August, 2013)(Narnden, The Netherlands).

[16] Hidetoshi Konno, Akio Suzuki and Yusuke Uchiyama, Characterization of Ventricular Fibrillation in 2D Beeler-Reuter Model by Stochastic Predator-Prey dynamics, The 20th Australian Institute of Physics Congress, (9-13,December,2012)(Sydney, Australia).

[17] Yusuke Uchiyama and Hidetoshi Konno, Statistical Characterization of Hole Turbulence in 1D Complex Ginzburg-Landau Equation, The 20th Australian Institute of Physics Congress, (9-13, December, 2012) (Sydney, Australia).

[18] Hidetoshi Konno and Yusuke Uchiyama, Long-memory and features of fluctuation in a fractional generalized Cauchy process, The 44th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, (1-2,November,2012)(Kokushikan, University, Tokyo).

[19] 金野秀敏,内山祐介, 心臓疾患発症過程解析のための新しい縮約イオンチャネルモデルとその特性評価,統計数理研究所共同研究集会「ダイナミカルバイオインフォマティクスの展開」,(2012年9月

13-15日)(統計数理研究所,東京都,立川市).

[20] 金野秀敏,鈴木章夫,内山祐介, 確率 predator-prey モデルを用いた心室細動発症過程の特徴抽出,統計数理研究所共同研究集会「ダイナミカルバイオインフォマティクスの展開」,(2012年9月13-15日)(統計数理研究所,東京都,立川市).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金野 秀敏 (KONNO, Hidetoshi)

筑波大学・システム情報系・教授

研究者番号：20134207