

特集 ■ 人・社会のモデル化の最前線

ヒトと人の数理モデルシミュレーション



野村泰伸

大阪大学

Nomura Taishin

1. はじめに

映画「マトリックス」の中のネオは、物理法則を操りながら人類を支配する知能機械体と戦う [1]。著者はこの映画のストーリーの背景にある未来技術の詳細を理解していないが、ネオの存在であるアンダーソンの後頭部に差し込まれた巨大なプラグが 2199 年の実世界とサイバー空間とのインタフェースであるらしいことから、また、サイバーネットワークでつながれた複数の人物が同一の仮想的物理環境を共有していることから、おそらく、simulated world としてのマトリックスは Brain Computer Interface と物理シミュレーション技術によって支えられているものと推察される。マトリックスの中に登場する人物は、実世界の物理法則には反しながらも、極めて「人らしく」立ち振る舞う。この「人らしさ」は、仮想空間の奇妙な物理法則に支配された物理現象の数理モデルとアンダーソンの脳内に獲得された内部モデルの電気化学的神経活動が相互作用することによって「実現」されているのではないかと私は想像している。もしそうなら、ネオの「人らしさ」は完全に人工的な情報システムによってではなく、生体システムと人工システムから構成されるハイブリッドシステムによって実現されていることになる。ハイブリッド化に必要な神経スパイクの符号化と複号化（ニューラルコーディング）はどのように実現されているのか、あるいは人工システム自体が脳と同様に神経スパイク信号を情報のキャリアとして物理シミュレーションを行っているのかなど、勝手な憶測は尽きない。

2013 年現在、映画の中で描かれているような極めて「人らしく」立ち振る舞う「人」の数理モデルシミュレーションは未だ実現されておらず、我々は「ヒト」あるいは「ヒト」機能の一部分の数理モデル化に挑戦している

ところである。本稿では、「人らしさ」、あるいは「生き物らしさ」とは何か、そしてそれらを如何に数理モデル化し、ヒトや人の活動を数値シミュレーションするかについて検討する。

2. マルチスケールシミュレーション

DNA の発見でノーベル医学・生理学賞を受賞し、その後神経科学者となった Francis Crick は、著書「The Astonishing Hypothesis（驚異の仮説）」 [2] で、”a person’s mental activities are entirely due to the behavior of nerve cells, glial cells, and the atoms, ions, and molecules that make them up and influence them.” と述べている。この仮説によれば、意識を含む人の活動は物理化学法則によって支配されていることになる。これは、物理化学原理を定式化した人の数理モデルを構築すれば、人の活動を数値シミュレーションできることを意味する。

しかしながら、Crick の仮説の中に書かれた make them up という表現は、人の数理モデルをボトムアップ的に構築することを意味し、そうして構築されたモデルの動態シミュレーションは、無限大に近い数の原子からなる系の分子動力学シミュレーションとなる。これはナンセンス（実現困難）である。この困難を克服するために研究開発が進められている技術が、マルチスケールシミュレーションである。マルチスケールシミュレーションとは、複数の時間・空間スケールに関する情報を含むシミュレーション技術のことである。タンパク質や細胞膜などの分子の運動を数値シミュレーションによって再現・予測する分子動力学シミュレーションの分野では、マルチスケールモデリング・シミュレーションの方法論が比較的良好に整備されている。Ayton ら [3] は、分子動

力学シミュレーションに関して、第一原理分子動力学法でシミュレーションを行う原子レベルモデルと粗視化分子動力学法などでシミュレーションを行う粗視化モデルという、異なる時空間スケールのモデルが混在するマルチスケールモデリングとシミュレーション方法を論じている。マルチスケールシミュレーションは、分子動力学系に限らず、生物・生体機能の数理モデル分野でも重要な意味を持つ。スタンフォード大学に設置された NIH Center for Biomedical Computation は、Symbios Strategy Statement の中でマルチスケールモデリング・シミュレーションに関する研究戦略目標を提示している [4]。

生体機能のマルチレベル・マルチスケールシミュレーションの実現には、生体構成要素と生体機能を複数の階層やスケールに渡って数理モデルによって記述することが求められる。このとき生じる困難のひとつが、要素の多様性と多数性、および機能発現メカニズムの複雑性(高自由度性や非線形性)である。多様性と多数性に関しては、遺伝子の数やある機能に関わる遺伝子の発現(タンパク質合成)における遺伝子-遺伝子間、遺伝子-タンパク質間、および生成されたタンパク質間の相互作用の組み合わせの数を考えれば分かりやすい。多様性、多数性および複雑性は、生体機能の理解を妨げる困難であると同時に、「生き物らしさ」を反映した重要な性質である。

多様性と複雑性の困難を解決するために、システムバイオロジーやフィジオームと呼ばれる情報生命科学分野が創成された。生体生理機能の総体を意味するフィジオームは、遺伝子、タンパク質から細胞、臓器、個体に至る多階層で時空間的マルチスケールな生体生理機能の定量的記述とそのデータベース化、およびそれらをシームレスに系統的かつ統合的に扱うことが可能な情報基盤の構築を目指している [5]。それにより、生体生理機能の発現と病的崩壊のメカニズムを階層とスケールを横断して統合的に理解することが可能になる。システムバイオロジーは、主に細胞内における酵素やイオンあるいは蛋白質などの生化学反応の連鎖(シグナル伝達)と遺伝子発現(蛋白質の合成)を対象とし、シグナル伝達経路(パスウェイ)の解明や、それに対応する細胞内の動的生化学反応を定量的に明らかにし、生物機能の発現と崩壊のメカニズムをシステムとして理解することを目指している [6]。システムバイオロジーやフィジオームに関連するデータベースやシミュレーションソフトウェアの整備も継続的に推進されている [7]。

著者もこうした IT 基盤(生体機能数理モデルデータベースおよびマルチレベル・マルチスケール生体機能モデルシミュレータ)の開発に携わってきた。しかしなが

ら、「人らしい」ヒトの数理モデルシミュレーションを、マルチスケールシミュレーション技術のみで実現することは容易ではない。これは、必ずしもモデルパラメータの推定精度や、シミュレーション技術、あるいは計算機演算速度の不足だけに起因する訳ではない。我々は、「人らしさ」、あるいは「生き物らしさ」の本質をまだ良く理解できていないのである。

3. ホメオダイナミクスと生体ゆらぎ

生体機能は、物理化学法則によって支配される生体器官の(構造変化を含む)状態変化、すなわちダイナミクスを通じて発現する。アミノ酸、DNA および RNA などの生化学反応ダイナミクスがタンパク質を合成する。筋繊維を構成するタンパク質の構造変化が筋を収縮させ、細胞膜を介した物質輸送が細胞代謝や細胞膜電位の変化を引き起こす。脳・神経系の情報処理は、神経細胞膜の電位変化の時空間ダイナミクスとして実行される。心循環系や身体運動は、それぞれ流体および機械力学系のダイナミクスに支えられている。

「生き物らしさ」や「人らしさ」の本質は、様々な階層・スケールにおけるこうしたダイナミクスの不安定性に内在するのではないかと、著者は考えている。もちろん、ある系のダイナミクスが不安定だと、その系の状態(状態変数がとる値)は発散してしまう。したがって、平均値から大きく偏差した状態は、有限時間内に何らかのメカニズムによって平均値に近い有界領域に引き戻される。このとき、状態を引き戻す変化自体も不安定なダイナミクスの一部であることもある。ダイナミクスの有界安定性は、系の定常状態が点アトラクタと言うよりもむしろ、リミットサイクルやカオスアトラクタといった非線形系の振動的状態であることを示唆する。したがって、より正確に言うと、ある生体機能に関わる系のダイナミクスは、十分長い時間に渡ってトータルとしては有界安定であるが、状態空間の意味において局所的な不安定性を示すことが、「生き物らしさ」を特徴付けていると考える。これと類似の概念が様々な数理モデルや理論に基づいて、少しずつ異なったメカニズムとして主張されている。生物機能および生体生理機能に直接的に関わる具体的なキーワードとしては、ホメオダイナミクス(homeodynamics)や、動的疾患(dynamical disease) [8]が挙げられる。また生体を含め非平衡物理系のダイナミクスを特徴付けるキーワードとしては、状態変化の間欠性(intermittency)、ノイズ誘導性安定化(noise-induced stability)、ノイズ誘導性秩序化(noise-induced order)、

カオスの遍歴 (chaotic itinerancy) などが挙げられる。

ホメオダイナミクスは、従来のホメオスタシス (生体恒常性) を発展させた概念である。ホメオスタシスは、体温や血圧、あるいは血糖値などを「目標値」に保つレギュレータ的生体フィードバック制御機構として捉えられてきた。ところが、実際に生体計測データを解析すると、生体の状態を表わすこれらの値は長時間に渡る平均値の周辺で不規則に変動していることが分かる。ホメオスタシスの世界観は、この変動は単なる生体ノイズあるいは環境変動によって引き起こされた副産物であるとし、特にその機能的意義を考えてこなかった。一方、ホメオダイナミクスの世界観では、これらの変動は生体制御機構自体に起因すると考える。すなわち、生体は、制御対象の状態を常に目標値に近づけ目標値を漸近安定化するような制御様式 (例えば単純な比例・微分制御器など) は採用しておらず、制御対象の状態の変動を許容する、あるいはときには積極的に変動を生み出しているのではないかと考える。すなわち、ダイナミクスに内在する不安定性が変動を生み出すと考える。例えば、性質の異なる複数の不安定な局所的ダイナミクス間を切り替える (スイッチする) タイプの非線形制御が、系全体としては有界安定なダイナミクスを生成し、結果として間欠的 (あるいはバースト的) な変動を生み出すこともある。こうした変動は非線形力学系の状態空間のアトラクタと捉えることができる。

近年、ホメオダイナミクス、あるいは上述した類似の概念で特徴付ける方が妥当であると考えられる生体ダイナミクスが、遺伝子レベルから一細胞、あるいは個体集団 (例えば多数の人や動物の空間的移動など) に至る様々な時空間スケールにおいて、次々に明らかにされてきている。これらの概念で特徴付けられるダイナミクスは、多くの場合、系の状態の「ゆらぎ」を伴う。状態の「ゆらぎ」は、系のダイナミクスが局所的に不安定であることが本質的かつ決定論的な要因として生成され、環境に不可避免的に存在するノイズ (熱雑音など) に駆動されていることにより生じる確率の変動自体は副産物である場合もあれば、ノイズの存在自体が機能 (ダイナミクス) の発現に本質的である場合もある。

興味深いことに、ホメオダイナミクスの概念で捉えることができる生体機能の発現は、その機能の崩壊に関する疾患 (病気) の発生と紙一重に関連していることが多い。心臓の周期的拍動は心筋という興奮性媒体上の反応拡散系のリミットサイクルアトラクタとして捉えることができるが、致死的不整脈である心室細動の発生はリミットサイクルアトラクタからカオスアトラクタへの変

容 (遷移) として理解される。生体運動制御において、拮抗筋 (伸筋と屈筋) の活動を同時に上昇させることは関節の機械的インピーダンスを大きくし、四肢の姿勢を安定化する機能がある。ところが、我々はヒトの直立位姿勢の安定化は、下肢関節のインピーダンスを高くするような硬い制御ではなく、身体機械力学系が示す複数の不安定なダイナミクス間を間欠的にスイッチするタイプの非線形神経制御によって姿勢の柔軟性を保ちながら実現されていることを明らかにしつつある [9]。一方、この制御の間欠的な切り替えが十分に機能せず、下肢の関節インピーダンスが高い状態が持続してしまうような直立位姿勢は外乱に対して不安定である。これがパーキンソン病患者に見られる姿勢不安定化症状の発生メカニズムである可能性がある。

ここで例示したような生体ダイナミクスの変容のいくつかは、数理的には非線形力学系の分岐現象として捉えることができる。すなわち、生体が健常な状況にあるときのアトラクタがシステムパラメータの変化によって不安定化し、疾患状態に対応する別のアトラクタに遷移すると考える。これが動的疾患の基本的な考え方である。すでに述べたように、しばしば、一般的な直感に反して、健常状態に対応するアトラクタの方が、疾患に対応するアトラクタよりも状態の大きな変動 (ゆらぎ) を伴うことがある。この場合、生体の状態の変動は、系の状態がコンプライアントに制御されていることを反映しており、変動が大きいこと自体は必ずしも悪いことではない。それはむしろ好ましいことであり、「生き物らしさ」や「人らしさ」なのかもしれない。

4. おわりに

2章で紹介したシステムバイオロジーやフィジオームが目指す生体機能のマルチスケールシミュレーションによって、3章で議論したホメオダイナミクスや生体ゆらぎによって特徴付けられる「人らしさ」が再現され、病気を含めた様々な状況におけるヒトの生体機能発現メカニズムがより深く理解されることが期待される。それは、病気の治療 (介入) がどのような治療と機能回復をもたらすかを予測できるシステムの開発につながる。

3章で紹介したヒト機能のマルチスケールシミュレーションは、ヒト1個体が持つ様々な生体機能に対する万能数値シミュレーションモデルの構築を目指していない。むしろ、シミュレーションを行う意味のある個々の具体的な目的に応じて、対象とする生体機能ダイナミクスを様々なレベル・スケールでシミュレーションでき、

その機能に関わる異なるスケールにおけるダイナミクスを比較検討できることが重要である。あるスケールのダイナミクスを支配するモデルパラメータやモデルの状態変数が、それよりもマイクロなスケールのどんなダイナミクスによって決定されているのか、あるいはそれよりもマクロなスケールのパラメータや状態変数にどのような影響を与えているのかを定性的および定量的に明らかにできることが重要である。

容易に推察できるように、生体工学や生命科学、あるいは生体医工学分野において、研究手法としての数理モデル化とシミュレーションの重要性は高まりつつある。しかしながら、生体シミュレーションは、実験科学と切り離して存在するものではない。マルチスケールシミュレーションに用いる詳細な物理モデルも、概念形成を促すために現象の本質部分を抜き出して構築された数理モデルも、実際の「生き物」や「人」を対象とした実験データとつきあわせて、モデルの妥当性を検証していく必要がある。

システムバイオロジーやフィジオームで開発が進められているモデルデータベースやシミュレータは、レベル・スケール横断的解析や階層的モデル構築を系統的に統合する方法論 (IT システム) を提供することを目指している。このシステムに調べたい生体機能に関連するキーワードや疾患名を入力すると、それに関わる様々なレベル・スケールの数理モデルや実験データ、出典論文情報が検索・表示され、さらに希望すれば選択した複数の要素間が相互作用する生体機能のネットワークモデルが自動構築され、その動態をクラウド上で数値シミュレーションしてくれる。これは google の生体機能ダイナミックシミュレーション版のようなイメージであるが、そんなシステムが現れる日はそんなに遠くないように思われる。「マトリックス」はいつか現実のものになるかもしれない。

参考文献

- [1] http://en.wikipedia.org/wiki/The_Matrix
- [2] フランシス クリック (訳: 中原英臣): DNA に魂はあるか - 驚異の仮説, 講談社 (1995)
- [3] G. S. Ayton, W. G. Noid, G. A. Voth.: Multiscale modeling of biomolecular systems: in serial and in parallel, *Current Opinion in Structural Biology*, 17 (2), pp. 192-198 (2007)
- [4] <http://simbios.stanford.edu/Docs/SimbiosMultiscaleStrategyStatement09.pdf>
- [5] P. J. Hunter and T. K. Borg.: Integration from proteins to organs: the Physiome Project, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4 (3), pp. 237-243 (2003)
- [6] H. Kitano, *Computational systems biology*. *Nature* 420 (6912), pp. 206-210 (2002)
- [7] <http://sbml.org/>, <http://www.celldesigner.org/>, <http://www.physiome.org/>, <http://www.vph-noe.eu/>, <http://physiodesigner.org/>, <http://www.ebi.ac.uk/>, <http://www.pantherdb.org/>, <http://www.neuroinf.jp/> などが挙げられる。
- [8] M. C. Mackey, J. G. Milton, *Dynamical diseases*, : *Annals of the New York Academy of Sciences* 504, pp. 16-32 (1987)
- [9] Y. Suzuki, T. Nomura, M. Casadio, P. Morasso.: *J Theor Biol* 310, pp. 55-79 (2012)

【略歴】

野村泰伸 (NOMURA Taishin)

大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授

1991年大阪大学理学部卒業, 1995年大阪大学基礎工学研究科物理系専攻博士課程修了。1995年マギル大学研究員, 1996年大阪大学基礎工学部助手, 2004年より現職。専門は生体工学。著書『*Harnessing Biological Complexity*』など。