



2024年1月16日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
理化学研究所

予測の医学の基盤となる先駆的な物理学の理論を開発

ー物理学とAI解析を組み合わせたハイブリッドAIの基盤ー

慶應義塾大学医学部石井・石橋記念講座（拡張知能医学）の桜田一洋教授（理化学研究所（理研）情報統合本部先端データサイエンスプロジェクト開放系情報科学チームのチームリーダー）と石川哲朗准教授（理研同プロジェクト医療データ数理推論チームの客員主管研究員）は予測の医学の基盤となる物理学の理論を開発することに成功しました。

本研究成果は、物理学と人工知能（AI）解析を組み合わせたハイブリッドAIを実現するための基盤理論であり、高精度の予測に基づいた医学に広く貢献することが期待できます。

病気の発症をはじめとした人間や生物の性質、社会や生態系の特性が将来どのように変化するかを個別に予測し、問題が発生するのを防ぐ技術の開発は安全・安心な社会を実現するための喫緊の課題です。AI技術の進展に伴い、医学領域でも大量の実世界のデータから高精度の予測が可能なサロゲートモデル（注1）が開発されるようになってきました。しかし、サロゲートモデルは動作原理を知ることができない「ブラックボックス」構造のために、モデルの構築に用いるデータのバイアスによって予測の再現性や信頼性に影響がでるという問題があります。リスクが許されない医療の現場では、まだサロゲートモデルは十分に受け入れられていません。この課題を解決するため、桜田一洋教授と石川哲朗准教授は、自然原理とAI解析を組み合わせたハイブリッドAIの実現を目指し、遺伝子産物に働く物理学の原理によって生物の動態をモデリングするための先駆的な理論を開発しました。

本研究成果は2024年1月10日に国際科学雑誌 *Scientific Reports* のオンラインに掲載されました。

1. 研究の背景と概要

生物学や医学では、遺伝子にコードされているタンパク質の機能から、因果関係によって生命現象を説明してきました。ニュートン力学、電磁気学、相対性理論、量子力学、熱力学で用いられてきた力場に基づく普遍的な法則の発見や法則に基づいた予測という考え方は、生物学や医学には導入されていません。物理現象は平衡に近い非平衡状態で生じるのに対して、生命現象は平衡から遠く離れた非平衡状態で生じます。本研究は、生命特有の非平衡・非線形の性質に適用できる新たな力場や普遍的な法則を求めるために開始されました。

2. 研究の成果

生命現象に適用できるメッセージ力場理論とモデルの開発

生命現象が物質現象と大きく異なるのは、内と外を区別する境界を持つことと、境界によって識別されたシステムがメッセージを交換することで全体としてまとまりのある挙動を示すことです。メッセージには細胞内でやり取りされるシグナル伝達分子、細胞間でやり取りされるホルモン・増殖因子・サイトカイン、光、音、化学物質をとおして個体間で伝えられる生物の形、動き、状態があります。これらのメッセージは生物システムの状態を変化させることが知られているので、メッセージの働きを力場によって説明するという考え方を導入しました。この力場から、生物が最大エントロピー生成原理に基づいて変化することを見出しました。

次にこの力場と原理に基づいて具体的な生命現象を表現するための支配方程式を求めるために、メッセージを交換する振動子として生物システムをモデル化しました。このモデルからメッセージによってつながったシステムが同期することで秩序を自発的に生成することを明らかにしました。また同期によってエントロピー生成が最大化します。

生物は境界を持ち、メッセージを交換することに加えて自己増殖するという性質を持っています。生物の持つこの増殖能が同期を破れることを見出しました。この同期の破れによってシステムのルールが変更されます。生物は同期の生成と破れを繰り返すことで多様性を獲得します。

発生学の未解決課題の克服

初期胚において栄養外胚葉と内部細胞塊の胚盤胞（注 2）からの分化においては、分化を決定する因子（モルフォゲン）が存在しません。したがって、この分化過程は発生学で一般的に用いられているモルフォゲンの拡散モデルでは説明できません。本研究では、同期の生成と破れの法則を用いて、このプロセスをモデル化することに成功しました（図 1）。

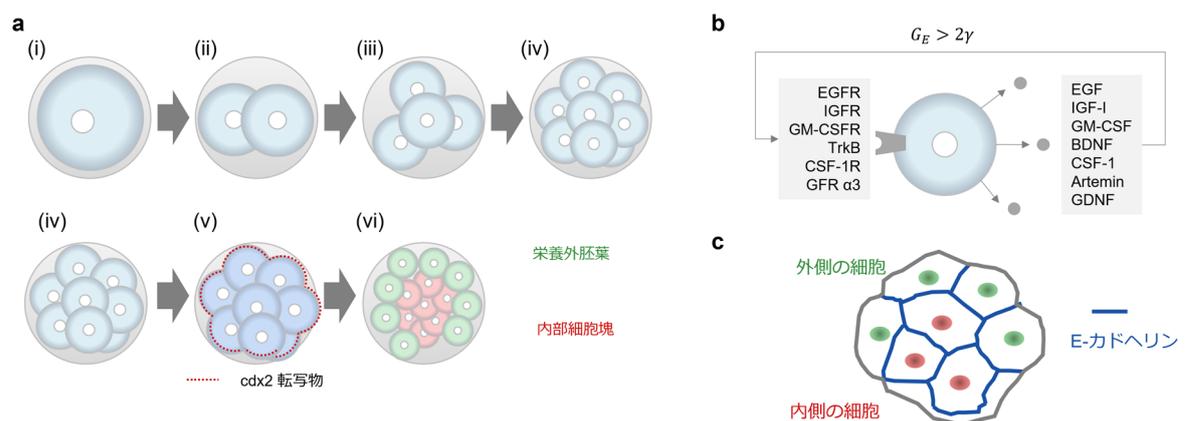


図 1. サロゲートモデルとメッセージ力場モデルの統合による胚盤胞分化誘導過程の推論
(a) 受精卵から胚盤胞までの胚の状態変化は、サロゲートモデルに基づいて、受精卵 (i)、2 細胞期 (ii)、4 細胞期 (iii)、8 細胞期 (iv)、コンパクション (v)、16 細胞期 (vi) の 6 つの異なる離散状態としてモデル化される。(b) 2 細胞期から 8 細胞期までの細胞は、7 つの成長因子と 6 つの成長受容体を発現する。これによって同期が生成される。(c) コンパクションは細胞間の接着を増加させ、メッセージの力場を変化させる。その結果、*cdx2* 転写産物は細胞塊の外側に局在する。その局在によって、内部では細胞塊が誘導され、外部では栄養外胚葉が

誘導される。この過程は、同期の破壊と同期の再確立と表現できる。

ハイブリッドAIの基盤開発

人類の持続的な発展には、人間、社会、生態系などの複雑な振る舞いを予測し、問題の発生を未然に防ぐことが必要です。実世界のデータをAIで解析して得られるサロゲートモデルが複雑な振る舞いを予測するのに有効なことが知られています。一方、予測精度と信頼性を向上させるには、専門知識や自然の法則と高度なAIデータ解析を組み合わせたハイブリッドAIが必要です。健康・医療領域では、このようなハイブリッドAIの技術は確立していません。本研究では、開発した力場理論とモデルを中核に、圏論の随伴関手を導入することで、ハイブリッドAIの基盤技術を開発しました。

3. 本研究の意義・今後の展開

本研究で開発したメッセージ力場理論とモデルは、発生と成長、病気の発症、老化、意識、進化について、これまでの生物学や医学とは異なる新たな物理学の枠組みによって説明し、予測することが可能になります。健康・医療領域では予測の医学という新たな基礎科学を生み出すとともに、ハイブリッドAIに応用することで高精度の予測に基づく医療の実現に応用されることが期待されます。

今後は様々な生命現象に対して本理論とモデルを適用させるとともに、ハイブリッドAIを健康・医療データを用いたAI・メディカルデータサイエンスに導入していきます。

4. 謝辞

本研究は、JST イノベーションハブ構築支援事業 (JPMJIH1504)、慶應義塾 石井・石橋基金、JSPS 科研費 (JP20K21837、JP21K02356) の支援のもと実施されました。

5. 論文

英文タイトル : Synthesis of causal and surrogate models by non-equilibrium thermodynamics in biological systems

タイトル和訳 : 生物システムにおける非平衡熱力学による因果モデルと代理モデルの総合

著者名 : 桜田一洋、石川哲朗

掲載誌 : *Scientific Reports* (オンライン)

DOI: 10.1038/s41598-024-51426-8

【用語解説】

(注1) サロゲートモデル: 実世界のデータやシミュレーションで得られたデータをAIで学習することで得られる予測モデルは、サロゲートモデル (代理モデル) と呼ばれます。

(注2) 胚盤胞: 胚盤胞では、将来胎盤となる栄養外胚葉と体となる内部細胞塊の2種類が分化し、着床に向けた準備が進められます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科

学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 石井・石橋記念講座（拡張知能医学）

教授 桜田一洋（さくらだかずひろ）

TEL : 03-6709-8107 FAX : 03-6709-8108 E-mail : kzsakurada@keio.jp

<https://eim.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・奈良・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>

理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 050-3495-0247 Email : ex-press@ml.riken.jp