

論文の内容の要旨

論文題目 結合した遅延確率微分方程式の近似解法と生命科学への応用

氏名 山口 郁博

複雑な現象の中から本質を抽出する数理的アプローチが様々な分野で盛んに研究されている。数理的アプローチの利点は多いが、環境学的立場からは、諸分野で扱われている諸現象を俯瞰し融合的に捉える上で、数理を通じて得られるアナロジーが特に有用であると考えられる。たとえば本研究の着眼点の一つである「遅延」効果は、生態系における個体数（人口）の変化の数理的研究が端緒として発展した。個体数が周期的に変動する現象が観測されその原因が不明であったが、誕生してから繁殖に寄与できる成体になるまでの「遅延」を考慮することによって、この周期性を説明できることが分かった。この現象は「遅延起因振動」と呼ばれ、類似の現象は気象学におけるエルニーニョ現象、経済学における景気循環、地球規模での感染症の広がり、工学的なコントロールシステムなど、多くの分野で見られるものである。振動を生む物理的媒体は異なるが、数理的には遅延微分方程式として同じ枠組みで捉えられる。従ってその数理的研究は自ずから分野横断的な側面を持つ。一つの分野で開発された解法が別な分野でも役に立つことはもちろん、アナロジーを使うことで直観的な理解が容易になる。その中で本研究では、生命系で普遍的に見られる「遅延」「結合」「確率」の3つの側面に着目した。

「遅延」については生態学などが発端になっているが、近年では遺伝子発現における遅延効果の重要性が指摘されている。転写と翻訳からなる発現サイクルにおいて、翻訳されたタンパク質が転写に対して負のフィードバック制御を行う際に、この過程の遅延時間が原因して発現に周期的なリズムが生じる場合があり、ゼブラフィッシュの体節形成ではこの振動が積極的に利用されていることが判明している。遺伝情報を持たないとされるイントロンは「遅延」を作ることで振動生成においては本質的であることが確かめられている。一方、ヒトの脳においては皮質と視床との間に神経ループがあり、ある種のフィードバック回路と見なされている。このフィードバック回路が病的に発振してしまうことがてんかん発作のメカニズムの一部であると考えられている。この発振に神経ループ間の信号伝達遅延が深く関係している。この場合には遅延が病的な振動の誘因となっている。

このように遅延フィードバックは生物系の至る所で現れる重要な側面であるが、その数学的解析は遅延の無い場合に比べると格段に難しくなる。これは自由度の無限次元性に起因すると言え、一般解・厳密解を解析的に求められるのは非常に限られた場合のみである。しかしながら、その状況下で妥当と考えられる近似を適用することで、見通しの良い解析が行える場合がある。中心多様体理論と呼ばれるものがその一つであるが、本論文ではその基礎となっている中心部分空間の随伴固有関数に着目し、従来の中心多様体理論よりも広い適用を提案する。従来の中心多様体理論では系がその多様体上に事実上拘束されている描像を描くが、本論文においては系がアトラクタに引き込まれる過程（たとえば外乱を受けた直後）の解析においても随伴固有関数が有用であることを示す。この観点は遅延起

因振動に対する位相応答関数を考える際にも基礎となる。

また、振動しない系への随伴固有関数の適用も本論文の特徴である。ここで「振動しない系」が指している内容は二つある。一つは分岐点における線形化方程式の最大固有値（実部が最大のもの）が実数 0 であるような分岐、具体的には pitchfork 分岐を指す。遅延微分方程式に対する中心多様体理論の研究は、多くが Hopf 分岐近傍、すなわち遅延起因振動を解析している。遅延起因振動は確かに振動論として興味を持たれるが、そのモデル（遅延微分方程式）の持っている局所的な性質の一つである。モデルを全体として理解するためには pitchfork 分岐を典型とする非振動型の分岐の解析が必要である。本論文では特に皮質-視床モデルの解析においてその観点を強調した。「振動しない系」のもう一つの内容は、Hopf 分岐の近傍であっても分岐が起きる手前を意味する。この場合、線形化方程式の最大固有値は実部が負の複素共役対となる。中心多様体理論は本来分岐点直上でのみ正当化されるが、いくつかの処方によってその近傍に拡張される。その際に分岐を超えて生じる小さな振動を解析するのが通常である。この場合もモデル全体を統一的に解析するには、分岐手前に目をやる必要がある。この視点は本研究においては焦点性てんかんの新しい解析方法の基礎になっている。

「結合」については、システム論的、あるいはスケーリング論的に考える必要がある。つまり、ある系を考えると、その構成要素が何であるかは、見方に依存する。生物系で言うと、生態学においては個体を構成要素とするが、医学や生理学では心臓や肺などの器官をひとつのまとまりと見なすことが多い。さらに子細に分析する際には細胞や遺伝子にまで遡る。従って構成要素とその結合（相互作用）については多様な捉え方が存在するが、本研究においては、「おおよそ同等な複数の構成要素が、比較的弱く相互作用している」状況を考える。それはそのような状況が生物において頻繁に見られるからである。

「結合振動子論」と呼ばれている枠組みはこの視点に立っている。ホタルの群れが同期して発光する現象などが、この枠組みで解析されている。生命系で重要な役割を果たしていると考えられる同期現象を解析的に扱えることから、この枠組みは大きな成功を収めてきた。本論文においても「結合」に対する戦略の基本として、結合振動子論を踏まえる。しかし、従来の枠組みの拡張として大きく 2 つの内容を示す。一つは、結合振動子論の枠組みを「遅延起因振動」に拡張することである。従来の結合振動子論においても、結合（相互作用）に遅延がある場合は多く研究されている。しかしその際の遅延は本論文での遅延とは異なる。本研究では振動自体が遅延に起因しており、そのような振動子間に結合がある場合を問題にしている。このような遅延起因振動が結合振動子論で扱われなかった理由は前述の無限次元性に起因していると考えられるが、本論文では随伴固有関数を用いた次元低減により、遅延起因振動の場合であっても結合振動子論の標準形へと変換（縮約）できることを示す。著者の知る限り本研究が初めての提示となる。

また、「振動していない系」を振動している系とともに統一的な方法で解析する立場について既に述べたが、その観点は特に「結合」を考えたときに有用となる。具体的には、pitchfork 分岐後の双安定素子の結合効果の解析と、Hopf 分岐前後の Active な振動子と Non-active な振動子の結合効果の解析を行った。前者については Ising モデルなどで見られるスピンの整列が解析の動機になっている。結合の強さが中間的な場合、正負反対向きの場合と向きがそろう場合のいずれもが安定になるという Ising モデルにない特徴があることを示した。後者は皮質-視床モデルを用いた焦点性てんかんの解析に対応しているが、結合振動子論としては大同らによる Aging transition の議論を二次元格子に拡張

したものと言える。Aging transition とは振動子の結合系において一部の振動子が不活性で振動していないとき、それと結合している本来は活性の振動子までもが停止してしまう現象である。本論文では、皮質-視床モデルにおける焦点性てんかんの発作解析がこの問題設定の枠組みでうまく再定式化できることを示し、その解析を行った。従来の Aging transition 解析は大域的結合が仮定されており、二次元格子（離散ラプラシアン）については解析の結果が得られていない。二次元格子の場合には厳密解を得ることは望めないが、問題設定の単純化と近似的な解法を考えることで半定量的に transition を予測できることを示した。方程式自体ではなく方程式を導く「自由エネルギー」を近似するところに手法の特徴がある。この解析も著者の知る限り本研究が初めての提示となる。

「確率」はさまざまな現象においてそれぞれの様相で出現するが、本研究で考えるものはシステム論的・現象論的なものである。すなわち、ある系を入出力系と見なしたとき、入力に常に完全に（決定論的に）把握されることは実際にはなく、不規則で不確定な部分がある。その不確定な部分を確率論的に扱うことで、単純にそれを無視してしまうと説明できないような現象を理解しようとする。本研究では皮質-視床系において視床への感覚器からの入力をそのようなノイズと考える。数学的な扱いの共通性やアナロジーに着目することはここでも有用である。本研究では、視床-皮質モデルの縮約方程式が Langevin 型になることを先ず示し、そのことから、安静時脳波の定常解が方物型あるいは、W-well 型の自由エネルギーを持つ Boltzmann 分布のようになることを予想し、実験で確認した。

以上「遅延」「結合」「確率」は生命系で広く共通して見られる側面であるが、各側面が同時に現れ相乗効果を生む状況も考えられる。しかし、3つの側面を同時に厳密に扱うことは数学的に困難であり、一般論は完成していない。本研究では、状況に応じて許容される範囲で近似を行い、近似的に解析解を求める手法を提示した。