

日本数理生物学会 ニュースレター

第99号

2023年2月



会長就任挨拶

時田恵一郎*

本年1月から2年間、会長を務めることになりました。名古屋大学情報学研究科の時田恵一郎です。まずは、瀬野裕美前会長と前事務局の中田行彦さん、國谷紀良さん、岩本真裕子さん、大森亮介さん、2年間の学会運営大変ご苦労様でした。2020年早春に始まったコロナ禍は、予想もしない形で学会活動を含む世界中の高等教育研究のDX化を後押しすることになりました。本学会においても、2020年末に会員管理システム Smoosy が導入され、さらに直近の会長・運営委員選挙ではオンライン投票（e投票）が実施されました。これらのシステムの利便性については会員の皆様も実感されておられるかと思いますが、その運用には前事務局の大変なご尽力があったとお聞きしております。重ねて感謝申し上げます。

新事務局は、幹事長を理化学研究所数理創造プログラム (iTHEMS) 黒澤元さんに、会計を金沢大学理工研究域生命理工学系瓜生耕一郎さんに、幹事を東京工業大学環境・社会理工学院中丸麻由子さんと東京女子大学現代教養学部山口幸さんをお願いして、すでに昨年中に引き継ぎも行き、早速各種業務に参画して頂いております。これから2年間、2023-2024年度の学会運営につきましても、さらなるDX化を進め、会員の皆様の利便性向上とともに今後ますますの数理生物学の発展に寄与できるよう努力して参りたいと思っております。

本学会の主要事業は毎年の年会の開催とニュースレターの発行です。2022年度の年会は、明治大学西森拓大会委員長、明治大学若野友一郎実行委員長のもと、明治大学の小川知之さん、二宮広和さん、中村和幸さん、池田幸太さんらの実行委員会のご尽力によりオンラインで開催されました。京都大学西浦博さんによる大変時宜を得た総合講演「新型コロナウイルス感染症のリスク評価への数理モデル活用」を始め、興味深い企画シンポジウム、一般講演、ポスター発表が行われました。年会をサポートされた皆様、参加された会員の皆様には重ねて御礼申し上げます。

2023年度の年会は、奈良女子大学理学部の高須夫悟大会委員長、瀬戸蘭美実行委員長のもと、対面と

オンラインを同時に行うハイブリッド形式で開催される予定です。ハイブリッド開催は本学会初の試みであり、対面のみ及びオンラインのみの場合の合計以上の労力が要求されますので、学会事務局としても全面的にサポートさせて頂くつもりです。座長やポスター賞審査員など、参加される会員の皆様のご協力もお願いすることになりますので、その際はどうぞよろしくお願い致します。

ニュースレターにつきましては、2021年10月から東京海洋大学の岩田繁英編集長、国立社会保障・人口問題研究所の大泉嶺編集委員、国立研究開発法人海洋研究開発機構の酒井佑楨編集委員により、「科学史対談」や「数理モデルのロストテクノロジー」などの魅力的な連載も始まり、今後の記事をいち会員としても楽しみにしているところです。また、かねてよりご意見を頂いていたニュースレターの冊子版廃止及び完全オンライン化についても議論を進めて参りたいと思っております。これにつきましては、会員アンケートやバブコメなども実施したいと思っております。是非事務局にご意見をお寄せ頂ければ幸いです。

学会賞の受賞者選考も学会の大切な事業のひとつと認識しております。次回の大久保賞は2025年にシニアの研究者の選考を行う予定ですが、今年も研究奨励賞の候補者募集を行いますので、若手の会員の皆様は奮ってご応募くださいますようお願い申し上げます。

学会の財政につきましては、蓄積された繰越金に「新しい芽を育む会」からの寄付金も加わり、健全化のフェーズから、国内外での数理生物学のプレゼンスを高めるための新たな学会事業を展開する時期に入っているものと思われます。これにつきましても事務局、運営委員会で議論を進めて参りますが、会員の皆様からのご提案もお待ちしておりますのでどうぞよろしくお願い致します。

AlphaFold2など、AI・機械学習の大波は生物学にも押し寄せています。産学官のデータサイエンス人材に対する需要拡大も本学会の追い風になると信じております。会員の皆様の教育研究の益々のご発展を祈念して就任の挨拶を締めくくらせて頂きます。

2023年1月

日本数理生物学会会長 時田恵一郎

*名古屋大学大学院情報学研究科

【科学史対談～外から見た数理生物学～】

第3回 ウィルスに魅せられた研究とその発展

語り手：佐々木顕^{*}, 聞き手：有賀 暢迪[†]

企画趣旨

数理生物学ニュースレターの企画として対談企画を2022年2月号から始めております。これまで対談企画はありましたが、今回の対談ではインタビュー対象となる先生方の経験を残しておきたい、“数理生物学とは何か”について改めて考えるきっかけにしたいという2つの意図を持って企画しました。そのため、本企画では学会員ではなく、科学史を専門とする一橋大学言語社会研究科の有賀暢迪先生に聞き手をお願いしました。有賀先生を聞き手として迎えることにより、この対談が数理生物学を客観的な視点から捉えるきっかけになることを期待しています。研究成果を社会的に還元するという命題の比重が増えて、定性的な結果だけでなく定量的な結果を求められることも増えてきました。特に、数理生物学会の中でもmodel drivenな研究報告のみならずdata drivenな研究報告も多くなってきていると感じます。その流れの中で、対談をする先生方の経験や考え方を伺うことが学会員の皆様の今後の研究活動の糧になるのではないかと企画いたしました。対談企画の第三弾は、数理生物学をベースとしてウィルスに関する動態研究や進化モデルに関する多様な研究分野でのご活躍されている総合研究大学院大学の佐々木顕先生にお話を伺いました(2022年8月3日にオンラインで実施)。

対談

数理生物学, 理論進化の世界へ

有賀: 本日は佐々木顕先生にお話を伺いたいと思います。まず、佐々木先生がこの分野に進まれた理由を伺っていききたいと思います。先生は九州大学で学位を取られたと思うのですが、学部から九州大学だったのですか？

佐々木: 学部は京都大学でした。もともと高校生の時から生物には興味がありました。それで70年代に数理科学という雑誌で数理生態学という名前の特集号があったんですね。それをパラパラっと見たら非常に面白くて、著者を見たら全員京都大学だったんですね。所謂、寺本研究室で、重定さんや巖佐さんが書いた解



図1 写真：楽しそうにお話をされる佐々木先生

説が一冊に全部載っていて、それを見てこれ面白い分野を見つけたぞという感じで、これは京都大学に行かなくてはいけないなと思ったわけです。それまでは文化人類学に興味があったんですけど、数理生物学の方がより面白そうだなと思ってこの分野に進みました。ただ、大学に入学してすぐに寺本研究室を訪ねたかというそんなことはなくて、結構違う事ばかりやっていました。卒業研究の時になって初めて寺本研に行ったという感じです。その後、大学院生の頃にエイズが流行りました。当時、エイズは相当なインパクトがあり、逆転写酵素のような分子生物学的にもすごい新しい発見があったり、他にも患者の中で10年ぐらい潜伏してるとかこれまでにない特徴を持っていました。その中でも、その頃に免疫学でよく分かってきた免疫の様々な防御を上手くかいくぐるというウィルスの高等戦略というものに非常に興味を持ちました。つまり、実証もできる進化の題材であるだけでなく、病原体が本当に巧みな戦略を持つことに非常に興味を持ったことが現在の研究の方向性に繋がるわけです。

有賀: これまでのインタビューではもともと数学や物理に興味があって生物にはあまり興味がなかったという方や、生物が好きで数学も興味があったという方もいたのですが、先生はどちらですか？

佐々木: 後者ですね、数学嫌いでした。むしろ国語の方が大好きで数学はつまらないなと思っていました。物理も嫌いでした。でも生物には興味があって、当時日経サイエンスが一般の書店にも置いてありまして、生物に関しても魅力的なトピックが色々あって面白かったんです。数学は後になって使えそうだなとい

^{*}総合研究大学院大学

[†]一橋大学



図2 写真：インタビューをする有賀暢迪先生

うことで興味をもった感じです。

有賀: 大学院も京都大学に進まれたのですか？

佐々木: 大学院は九州大学に進みました。松田博嗣先生や宮田隆先生などがおられた理論進化の研究室に進みました。

有賀: 大学院の頃には性の進化に関する研究もおこなわれていたと思います。

佐々木: もともと、文化人類学に興味があって、Lévi-Strauss の親族の基本構造とかあの辺をすごく面白いなと思っていました。いろいろな人類集団の中には親族制度というか、いくつかを分けて同じ種族の間では結婚はできないという外婚制があります。そういったものと性は似ていて、有性生殖の進化はその頃に Maynard Smith などが本を書いたりして、非常に注目される話題ではあったんです。有性生殖がなぜ進化してきたのかは最大の未解決問題であるというような言われ方をしている、それに関して多くの理論が出てきたんです。ただ、性と有性生殖は違う訳です。有性生殖は遺伝子をかき混ぜるんです。でも単純にかき混ぜるだけだったらオスとメスで分ける必要はないんですよ。一つの集団の中でランダムに二つ選んで組み換えをすれば良いだけなんでね。ところがなぜかオスとメスとに分かれている。しかも性についてよく調べると二つ以上の性もあって、菌類なんかでは48個くらい性があるようなシステムもあります。文化人類学と外婚制というのもある意味では同じで、クロウ族インディアン の氏族制度というのは自分以外の氏族とは結婚していいというものです。これが菌類とかたくさんの生物に対応していて、つまり自分と同じグループとの結婚を避けるというルールなんですね。このルールというのが性なんです。だから有性生殖と性の進化は別だろうと考えたわけです。

有賀: 先生が一番古い成果物が数理科学に掲載された「性と組み換えの進化的意義」という大学院生の時に書かれたものだと思うのですが、当時の九州大学の研究室のメンバーや研究内容はこういったものだったのですか？

佐々木: 教官の松田博嗣先生はもともと統計物理の出身で、Ising modelなどを研究されていた方です。その後九州大学に移られてからは分子進化の理論的な研究をされていました。当時は進化理論の分野では木村資生さんが中立説を出されていましたね。中立説は集団が有限である事によって遺伝子の割合が確率的に変動するということが大事だという理論なんですけど、最初はそれと同時に環境がランダムに変動するというのも大事だと思っていました。実際にそういう理論も出してるんですけど、多様性を上手く維持できないということがあって木村先生はそれを捨てていました。それに対して松田博嗣先生と石井一成先生が変動環境理論を作りました。木村先生の考え方との違いは、木村さんはランダムな変動を考えたんなんですけど、松田先生は、そこに時間的な相関、つまり同じ状態が続きやすいという効果を入れたんですよ。そうすると多様性等がよく説明できるようになるんです。そういった事を一生懸命やっていた研究室ですね。だから僕が今まで見たことないようなこと、確率過程や伊藤積分とか Stratonovich 積分とかそういったことを詳しく扱ってましたね。それで、ちょうど僕が大学院に入学する頃に特定研究で”適応戦略”という大型プロジェクトが始まったんです。そのプロジェクトには当時の生態学者の多くが集まっていた、所謂、Richard Dawkins や Maynard Smith が始めた利己的な遺伝子的な適応戦略の考え方を日本で広げていこうというプロジェクトだったんです。そのプロジェクトのリーダーが松田先生で寺本先生や巖佐さんなども参加していたんですね。その頃から利他行動や色々な進化生態学の問題も扱うようになって、集団遺伝学と進化生態学を半々でやるような研究室になりました。それと、宮田隆先生という分子進化の解析の黎明期の頃から携わっている方が、その頃出てきた塩基配列のデータを真っ先に取り上げていろんな進化的な仮説を検証していくことをやっていました。そのグループが毎週セミナーをやっていたんです。そちらは本当の生物学でほとんど数学が出てこないんですけど聞いていてすごく面白くて、そこでエイズの事なども詳しく聞くことができたんです。そういった環境でした。

有賀: 学位論文は病原体に関することとお書きになられたと思いますが、研究室で近い研究をされていた方はいらっしゃるんですか？

佐々木: 病気に関する研究をしている人は居なかったですね。もちろん伝染病のダイナミクスは数理生物学の基本的なところなので馴染みはあったと思うんですけど、研究テーマとしては取り上げられてなかったですね。なによりも、私自身が抗原連続変異に興味をもってそれを数理モデル化できないかと考えたんです。エイズが10年間くらい潜伏するというのも最適制御の理論で上手く説明できるのではないかなと思っ

て。それで病原体の巧みな戦略をすべて数理モデル化してやろうと学位論文のテーマを選びました。

有賀: 学位論文はモデル化をして、シミュレーションを行って議論を進めるというものだったのでしょうか？

佐々木: 同時進行ですね。シミュレーションも理論も両方使うような分野です。

有賀: 当時はすでにパソコンを使っているのシミュレーションができたのですか？

佐々木: パソコンではなく、大型計算機でシミュレーションをしました。大型計算機センターという本当に巨大な建物が大学にあってそこで行っていました。入力も以前はパンチカードだったんですが僕らが入学したころから端末を使って入力できるようになったんです。ただ、大学院生の間にもかなりコンピュータを使う環境がかなり大きく変わって、パソコン上でもシミュレーションができるようになりました。最初の頃はN88-BASIC¹⁾と言って、元々組み込みで入ってるベシックを使ってGOTO文なんかを沢山使ってゲームを作ったりとかできるものがありました。最初はその程度だったんですけど、途中からPascalが使えるようになりました。その後、大学院もかなり後の方になってくるとUNIXが出始めたんです。UNIXマシンはデフォルトでC言語が入っているので否応なしにC言語を覚えなきゃいけないことになりました。でも当時はとてもC言語が嫌いでした。というのもパスカルに比べて非人間的だと思ったんです。C言語はものすごく自由度が高いので、何でも許してしまうんです。それでなかなかバグに気がつかないことが頻繁にあったんです。とはいえ今に至るまでずっとC言語を使っていますけどね。

有賀: 大型計算機は学部の頃から使われていたんですか？

佐々木: いえ、学部生には使う権利がなかったですね。

有賀: そうすると学部の卒論の頃は手計算でということになるのですか？

佐々木: 完全に手計算ですね。ただ当時ポケット電卓というものがあったんですよ。それに200行くらいプログラムを書けるので、それで計算をしたことはあります。でも学生ができるのはそのくらいで、貴重な大型計算機を使わせてもらうことなんて出来ませんでしたね。

有賀: では大学院に進まれてからプログラミングに初めて触れたことになるのですか？

佐々木: 初めてではないですね。当時寺本研にMZ80²⁾という計算もかなりできるというパソコンがありまして、専用のプログラムをコーディング用紙に1行ずつ鉛筆で書いて、それをデバックしながら打ち込んだりしていましたね。当時からプログラミングは結構好きだったんですよ。ただ、なかなか使わせてもらえなかったんですけどね。使える機会があれば使っていたという感じです。

有賀: 大型計算機を使う時は研究室単位で割り当てみたいなものが存在したのですか？

佐々木: そこは結構シビアで、何分何円みたいな感じで誰が使うのかというのをかなりシビアにやりくりしていましたね。

有賀: 大学院時代と現在を比べた時に、コンピュータの進化によって研究の質や取り組み方が変わったというのは感じますか？

佐々木: それは変わりましたね。数年たつと体感では10倍計算速度が上がる感じですからね。数年前は時間がかかり過ぎて計算しなかったものが一晩で終わるとか、そういった経験をしてきたのでかなり環境は変わりましたね。ただ途中からは計算の待ち時間が律速ではなくなくなってきて、研究のアイデアを考えたり論文を書いたりする時間が律速になってきたのでだんだん意識しなくなりましたね。

有賀: 現在でもスパコンの進化によって劇的に発展していく分野とある程度飽和している分野があると思うのですが、数理生物学はどちららでしょうか？

佐々木: 後者でしょうね。コンピュータで言うところのアメリカに留学したころは、アメリカではSun Workstationがどの部屋にも入っていて、もう完全に大型計算機からワークステーションに変わったという時期になっていました。それと同時にEメールがデフォルトで使えるようになっていて、研究環境や事務手続きとかを含めて劇的に変わりつつある状況でしたね。インターネットはまだその当時萌芽的でしたけどそれも2,3年で誰でも使うような感じになりましたね。

編集部: 関連する質問になりますが、最近ではパソコンなどの技術が更に進化して、データの取得も容易になりました。この状況下で、data drivenかmodel drivenかは重要なポイントになると思いますが、佐々木先生はどのようにお考えでしょうか？

佐々木: data drivenのdrivenの方法にもよると思います。最近ではAIの研究者が増えていて、あまりよく知らない事でもデータが語ってくれるというような研究が増えてきています。僕がビックデータに関して教訓としたいことがあります。天気予報では沢山のデータポイントを作って、空気の流れや気温などの条件を全

¹⁾NECのパーソナルコンピュータであるPC-8800シリーズおよびPC-9800シリーズに搭載され、標準プログラミング言語として使用されたBASIC言語の処理系である。

²⁾1970年代から1980年代にかけてシャープが販売していたパソコンのシリーズ名

部盛り込んだ Navier–Stokes 方程式を高性能な計算機を潤沢に使って計算します。ですが、こうして大変な苦勞をして出した予報と衛星画像の雲の様子をディープラーニングさせて出した予報はどちらが当たりますか？と聞いたら画像だけ見て予報した方が当たると言うんですね。AI はパターンマッチングですからね、画像データの処理にはすごく良いんです。それと新井先生の本³⁾で AI は考えることをしないという趣旨の本がありまして、AI というのは色々な文法や数学の公式のようなロジックを教え込んだら逆にうまくいかないらしいです。本当にパターンマッチングだけでうまくいくもの、そういう科目は高得点を取れるという話です。そもそも AI がどんどん発達していくと人間が要らなくなるのではどう話もありますからね。そういった AI が発達していく中で人間に求められているのが何なのか、どのようなことを教育して行けば良いのかということが書いてあるんです。それがいまの質問の答えに近いかなと思います。データがあって自動的にそのパターンマッチングでできることはたくさんありますが、それでは全然納得いかないですよ。発展性がないので。そもそも AI で何か結論を出してもその AI 自身がなぜそういう結論に至ったかわかってないんです。だから AI は何か結論を出した時になぜそうなったのかをもう一度 AI で自己分析をやらなくてはいけないという分野があるんですよ。そういうのが必要なくらい自分たちでも理由が分かっていないわけですよ。つまり汎用性がゼロなわけですね。論理を積み重ねていくということが一切ないので。それが出来るかできないかは大きな違いですよ。数理モデルの単純性とかはよく言われるんですけど、AI は複雑なままで数理モデルは単純化していると、でも数理モデルの中にも数式が何ページにもなるような分野もありますから、明示的かどうかエクシプリシットに書き下しているかどうかが決定的に違うと思いますよ。なのでそういう分野がなくなることないし、今は AI ができることがいっぱい見つかってみんな熱狂しているんですが、そのうちこれしかできないのかということが分かってくるんです。その時に数理生物学が出てくるんです。そういう方向が大事だということがだんだん分かってきました。なので AI でできる事には教育でも重点を置かずに、できない部分を教えるという方向になっていくと思います。

編集部: 10 数年前までは力学系モデルを出してそしてその安定性を議論する研究が数理生物学会の発表で多かったのが、最近では実験を説明するモデルという方向にだんだんシフトしてきているように見えるんです。この先数理生物学はそういう方向に向かって進んで行かれると思いますが、新しい若い人たちに今期待するこ

と数理生物学の今後の方向というものに対して佐々木先生の見解を教えてくださいませんか。

佐々木: 最近のそういう変化はものすごく健全な変化だと思っています。というのも理論は理論だけで閉じると死ぬんですね。完全な純粋数学になってしまう訳です。物理学も理論物理だけで閉じると哲学的な議論にしかならないんです。力学系でも一時期そんな感じはかなり見えましたね。アトラクターとかの力学的な振る舞いばかりに着目して哲学的な意味を与えたりとか、普遍性を持たせたりとか。そういったものは現実的なデータや実験との関連を経なくなりまず、先行き不透明というか絶滅する方向に行きます。もちろん力学系の振る舞いがまだ新しくて色々な発見が相次いた頃はそれに注目していたのは当然だと思います。なのでいろんな現実の系とコラボして調べると言うのが出てきたのはものすごく良い方向だと思います。その上で、汎用性というか一般性を求めるような研究もやはり大事だと思います。ただ全員がそれをやる必要はないし、同じ人でもいつもそういうことやればいいというわけではなくて、何本かに 1 本とか何 10 人に 1 人が一般的な系に共通する特徴を抽出してその振る舞いを見れば良いと思います。やる余地はいっぱいあるんです。力学系の研究だけに限定してしまうともうほとんどないと思います。色々な実験やフィールドの研究を見てくると理論的に扱えるフレームワークというのが力学系の中に納まらないんです。そうした時に一般的に何がいえるのかということを追うのが理論ですね。なのでそういう方向にだんだんシフトしていくといいなとは思っています。なので色々な個別の実験などに特殊化した発表があるのはとても良いと思っていて、それを保ちつつ一般的なことの研究もあってほしいという風に思いますね。教訓としやはり理論だけで閉じたらダメということですね。物理でも理論物理と実験系に分かれてるけども物理の人って大体何でも教えられないといけないでしょ。どの分野でも教える能力がないといけないということなんで、そういう意味ではどこにも精通してると言うことを担保にして一つのものを研究していると思うので、それでないと健全性が保てないと思います。

海外での研究活動と日本との違い

有賀: 留学の話に関連してお聞きしたいのですが、学位を取得した 1989 年に九州大学の理学部の助手になられて、その後もかなり海外に留学されていると思うんですが、ノースカロライナ州立大学が最初になるのですか？

佐々木: それが最初で、助手をしながらのポストドクという形で一年半留学しました。ノースカロライナ州立大学は南部にあるんですが、集団遺伝学では重要な

³⁾ 新井紀子「AI vs. 教科書が読めない子どもたち」

大学で Clark Cockerham¹⁾ という集団遺伝学者で数学者でもある高名な研究者がいたんです。なので、当時の日本の理論分野の集団遺伝学者の多くがその大学に行っていましたね。ただ私が行ったところは集団遺伝学の研究室ではなくて、Simon Levin の弟子にあたる Steve Ellner という方の研究室でした。そこで休眠戦略の進化について研究しました。

有賀: 大学院の時までされていたテーマとは少し違うことをやられていたということですか？

佐々木: 違うと言えば違いますが、松田先生は変動環境下での進化をやっていたのでそういう意味では近いんです。ケンミジンコのような生物が捕食を避けるために孵化する時期を変えるという戦略の進化を研究していたんです。ケンミジンコは魚に食べられたくないので、魚の活動性が上がる時期より前に孵化してしまうという戦略なんです。ただその魚の活動期の予測ができなくて、年によってずれるんです。ある年では5月だけど次の年では10月だったりランダムにばらつくんですね。そういった場合にいつ孵化するように戦略が進化するのかかということ調べるわけです。そうすると面白くて、どこが正解か分からないんです。つまり、ギャンブルみたいなものなんです。年によって違いがないときには平均のあたりにかけておくのがいいんです。ですが、ある程度幅を持ってばらついている時には掛け金をふた山に分けるんです。全体に均等に掛金をばらまくのではなく、ある程度離れた所に集中させて掛けるんです。それが最適だということを見つけたんですね¹⁾。その分け方が離散的で、ばらつきが小さいときは一か所に全部掛けるのがよくて、ばらつきの幅が広がると2か所に半分ずつが最適となり、さらに広がってくると3か所に置くのが最適になります。これは結構大事な発見でした。よく調べてみると、浜辺のアイスクリーム売り問題というのが昔からあるんです。これは、海水浴客が大勢来ているビーチにアイスクリーム屋さんがいくつか出店するんですけど、どこにアイスクリームスタンドを立てるのが最適かという問題なんです。狭いビーチでは、真ん中に全部集中させた方がそれぞれの売り上げを最大にできるんです。ところが、ある程度広いビーチだと別れたほうがいいんです。しかも均等に分けるんじゃなくて幾つかの場所に集中して出店するのが良いんです。これは全体の利益ではなく、それぞれのアイスクリーム売りが自分の売り上げの事だけを考えて争った結果としてそういうことになっているんです。これは非常に一般的な現象だと思っていて、鴨川でアベックが均等に座

る話もありますよね。あれはアベックの心理が間違っていて、一番近い人から離れようとしてるんです。でも見られる人の数を最小にしようとしたしたら、もう一つ隣の人から見られるかもしれないことまで考えて均等ではなくもっとバラバラになるはずなんです。なので、そういう意味では人間の心理が適応的ではないということになります。こういった見られる人の数を最小にしたい時にはもっとバラバラになるのが最適だということを経済学の原理に基づいて発見したことがノースカロライナでの研究になります。

有賀: その後にはオックスフォードに行かれていますよね。これは一回帰ってこられてからすぐに行かれたんですか？

佐々木: オックスフォードは3,4ヶ月と短期なんですよ。ちょうどその頃に、嶋田正和さんなどが中心にアプライしていた日英の共同研究が採択されて、誰か行く人いないかとなって手を挙げたという感じです。ちょうど前年にヨーロッパの進化生物学会がエジンバラで行われていて、そこで先程の研究の話をして Charles Godfrey とかいろんな人に会って、Hamilton さんは日本に何回か適応戦略の科研費で呼んだりしていて知っていましたので、そういった縁で留学したという感じですね。Charles Godfrey はシルウッドというロンドンとオックスフォードの中間くらいにある町にいたのでそういった所を行き来して、フィールド調査する人達のアイデアを聞きながら議論を進めるということをしていました。

有賀: その研究は日本に戻ってから共同研究として続けていたのですか？

佐々木: そうですね。年1回以上は行ってましたね。

有賀: 長期で行かれていたのは、アメリカ以外にもありますか？

佐々木: プリンストンの Martin Nowak の所に一年以上いました。

有賀: あとは97年にユトレヒトに行ったりと10年程色々な場所に行ってらっしゃると思いますけれども、日本との研究環境の違いや分野の盛り上がり方の違いなど感じられたことはありますか？

佐々木: 九州大学でも外国からのお客さんを招くことは頻繁にあったので、色々な国から研究者が集まって交流があるということに関する違いはなかったですね。ただ僕が一番感じた違いと言うのは、特にオックスフォードで感じたのですが、大学院生があまりにも数学とか理論生物の知識がないにも関わらず、すぐ立派に研究構想なんかを発表できるんです。どういう背景があってこれを解明することでどんな進展があって、どんなインプリケーションがあってということを見事に発表するんですね。でも実は何もわかってないんですよ。そこはかなり日本と逆で、日本だと数学的な技量は高い人が何を指してやっているのか

¹⁾ スペルの要確認

¹⁾ A. Sasaki and S. Ellner., The evolutionarily stable phenotype distribution in a random environment. *Evolution*. 1995. 49. 2. 337-350

を話せないという人が多くて、そこがすごく違うと思いましたね。結局その何も分かっていない人たちもそのうち分かってくるんですよ。それで立派な研究者になっていくんですよ。なのでそういう部分では日本はすごく遅れているなど思いました。

有賀: そういったことは大学院だけではなく、教育の過程としてやってくるからですかね。

佐々木: そうですね。大学、あるいはそれ以前からの教育の方法の違いでしょうね。本を何冊何週間で読んでもくみたいなことをオックスフォードではやっているみたいです。そういった教育の仕方が日本との違いだと思います。なのでその違いに気づいてからは日本でも改善したいと思って色々努力はしています。後はアメリカでは特に学生と教官の間の垣根があまりないとか、いきなりフランクな感じですごい大教授にも軽い感じで話しかけてくるというのがありますから、その辺はやっぱり違うなど思いました。

有賀: 研究の目指すところに関して、アメリカ、イギリス、オランダと日本で注目するポイントの違いを感じたことはありましたか？

佐々木: その辺はインターナショナルで対話可能な部分なので違いはないかなと個人的には思っています。個々の研究課題に関して言うと出身国のバイアスはあまりない気がします。ある程度研究者として表舞台に立っているような人たちだけを集めてくるとそんなに違いは無い気がするんです。むしろ違いを感じたのは学生の意識ですね。受け身な日本と何も分かっていないのに全世界を背負ってやってみみたいな感じのことが言えるイギリスやアメリカという、その辺の違いはとても感じましたね。

有賀: 大学全体が持つ雰囲気、あるいは研究者が重点を置くポイントで広い意味で何か違いはありませんでしたか？また、佐々木先生にとって重要な点はどこにありますか？

佐々木: 多少それは感じますね。特にイギリスは哲学っぽい議論が好きだなというのは感じますね。ただ、それはそんなに大事なのかなと思います。僕が重視する点はもっと刹那的とか面白いことをやれば良いという感じですね。そういう意味では一般的にはアメリカ的な考え方もかもしれません。

コロナ禍での研究

有賀: 佐々木先生が研究されているテーマの中心的なトピックスとして、病原体のダイナミクスがあると思います。特に現在のコロナ禍においてタイムリーな研究テーマだと感じるのですが、最近のご自身の研究に関して、またコロナ禍での研究状況の変化について伺いたいと思います。

佐々木: 最近は主に病原体変異のダイナミクスを追いかけています。新型コロナの場合は、最初の株から変

異株が入れ代わり立ち代わり続々と出てきていて、去年はデルタ株が重篤な症状と共に世界中に猛威を振るい、その感染拡大が収束した頃に今のオミクロン株が出てきたわけです。さらにオミクロン株の中でもBA5やケンタウロスと呼ばれる変異株がどんどん出てきています。このように変異株が入れ代わり立ち代わり出てくるダイナミクスを進化ダイナミクスというのですが、この進化ダイナミクスを数理で捉えるというのが最近の主な研究になります。

有賀: そのような変異株のダイナミクスに関する研究は、コロナ禍の以前からされていた研究の延長線上にありますか？

佐々木: コロナ禍の以前は主にインフルエンザを対象にして研究をしていました。インフルエンザではA型のウイルスが毎年流行しているのですが、インフルエンザというのは一回感染すると非常に強い免疫がつくので全く同じウイルスには感染しません。象徴的な出来事としては2009年に流行した新型インフルエンザがあります。当時、私の子供の一つ上の学年の修学旅行が中止になるなど世界的にかなり大きな騒ぎになりました。この新型インフルエンザウイルスというのは実は1918年のスペイン風邪と非常に似たタイプのウイルスで、調べると当時スペイン風邪に感染した人たちは新型インフルエンザに感染しないということが分かったんです。つまり70年経っても同じウイルスには感染しなかったんですよ。このように、人間は非常に優れた免疫を持ってるんですが、にも関わらず毎年インフルエンザの流行というのは起きます。その理由が、ウイルスが自分の姿をどんどん変えていくからなんですね。その変異のダイナミクスというのをずっと研究しています。

有賀: インフルエンザウイルスとコロナウイルスの変異スピードは違うものですか？

佐々木: 変異のスピードはそれほど違いありません。以前はむしろコロナの方が遅いのではないかとと言われていましたが、両方ともRNAウイルスで突然変異率やセレクションの強さも同じぐらいなので変異スピードはあまり変わらないと思います。ただ、私が研究している範囲で重要な違いは、インフルエンザは非常に強い獲得免疫が付くという部分です。一回感染するともうかからないんです。しかしコロナは違います。コロナウイルスでは去年流行った株の免疫は今年の株には効かないんです。こういったことはインフルエンザではあまりありません。こうした獲得免疫の持続力が弱いというのがコロナとインフルエンザとで大きく違うところですね。それともう一つは、世の中へのインパクトの大きさですね。やはり今までに無いタイプの病気なのでインフルエンザと比べても非常に大きなインパクトを与えているということが大きな違いです。ただそれ以外のところを見ると色々共通点があるので、

そこを手がかりに解明していこうと考えています。

有賀: コロナが流行し始めてから年単位の時間が経ちましたが、コロナの流行の初期からこのような研究を始められていたのでしょうか？

佐々木: そうですね。ただ最初はもっとデータ中心の研究をしていました。当時は検査がどんどん進んでいたの、新しい変異株が出てきた段階で変異株ごとの流行動態をデータから抽出するというのに力を入れてました。他にも、コロナウイルスの進化モデルの研究もしていました。以前に「旧型の」¹⁾コロナウイルスが世界中に広がりかけたことがあったんです。「旧型」コロナウイルスは発症のタイミングや人に感染をさせるタイミングというのが新型コロナウイルスと違ったんです。「旧型」は発症が先にきてその後人に感染させます。一方で、新型は人に感染させる能力の方が先にきてその後発症します。だから感染してるかどうか分からないうちに他人に感染させて、それから発症するというのが新型の特徴なんです。なので、「旧型」コロナウイルスは発症の段階では人にうつす能力はあまりなく非常に検疫がやり易くて、今も空港で行っている検温が水際対策として非常に上手く行ったんですよ。ところが今回の新型はこの発症と感染のタイミングのずれによって非常に対策が取りにくいんです。その対策の難しさが一番大事だと思ったので、発症と感染のタイミングのどちらを先にするのがウイルスにとって有利になり、どの方向に進化をするのかをモデル化して研究していました。それに続いて変異株の置き換わりの話を研究し、今現在はさらに発展させてオミクロン株が生まれてきた背景には免疫力の低い集団の存在が大きく関係しているという仮説に対して数理モデルを使った検証を行っています。

有賀: そうすると今回の新型コロナウイルスは様々なウイルスの中でも特殊な性質がいろいろあって、従来の研究では捕まえられないようなことがたくさんあるということですか？

佐々木: そうですね。一つは先ほどの無症状感染や発症前の感染が重要になってくるということ。もう一つは免疫の効き方が非常に特殊だということですね。このようなタイプの病原体は今まであまり注目されなかったんです。というのも、我々は特異的な免疫と非特異的な免疫の2種類を持っています。インターフェロンなどの相手を選ばずウイルス全般に効くようなものが非特異的な免疫で、特定のウイルスに専門化した抗体とカリンパ球のようなものが特異的な免疫になります。今までの数理モデルや伝染病の疫学などではこの特異的な免疫が効くような病原体を対象にしてきたのですが、今回の新型コロナウイルスは宿主が非特異的な免疫で対処するという特徴があります。このような新型コロ

ナの主だった特徴が今までの数理モデルでは捉えられていなかったということで、今回大きく注目されている状況なのかなと思いますね。

有賀: なるほど。今回のコロナ過において先生は以前よりもお忙しくなりましたか？

佐々木: そんなには変わらないと思いますが、病原体関連の仕事は増えたかなという感じです。以前はもっと色々なテーマを研究のトピックとして選んでたんですけど、少し疫学関連の方にシフトしたかなという程度です。

有賀: 新型コロナウイルスの研究は今まで予想していなかったものが突然出てきて、その研究を始めるという形になったと思うのですが研究資金的な問題というのは生じませんでしたか？

佐々木: それはありませんでした。我々は理論研究ですし、研究対象によって違うコンピュータが必要なわけではないですからね。理論関係の研究では何にお金がかかるかという、ほぼ人件費です。博士研究員などの知識や技術を持ってる人に身近に来てもらう事にお金を使うので、そういう意味ではあまり研究資金で困ることはありませんでした。

有賀: 国内でどの程度感染症や病原体に関わる研究者がいるのかという事をお聞きしたいのですが、数理生物学の中でも人口が少ない分野になるのでしょうか？

佐々木: 感染症を対象にしている研究者は多いですよ。数理生物学会の発表でも大きな割合を占めていると思います。ただ、進化に関わる研究は少ないと思います。流行の規模の時間変化や、空間や宿主の構造の効果など個体群動態的な研究は沢山あります。その一方で進化と感染症を組み合わせるっていうのはそれほど多くはないかもしれませんね。日本に限らず世界中でもそういった傾向にあると思います。

有賀: つまり伝染病の話ではあるけれども、基本的には進化のモデルであるということが先生の研究の特色であるということでしょうか？

佐々木: そうです。もともと大学院の頃から進化に興味があったんですが、ただ進化はものすごい長い年月をかけて起きるもので、人が研究してる間に決着することがないというもどかしい思いがあったんです。でもウイルスはすごく進化が早くて、RNAウイルスでは他の生物の100万倍早いんです。ウイルスの100年が脊椎動物の1億年なので、ウイルスでは100年遡れば大概のことはわかるわけなんです。脊椎動物に置き換えると恐竜がいる頃よりも前に対応するわけですからね。さらにウイルス学においても100年はそんなに昔ではなくて、塩基配列などは50年前にはほぼ入手できるようになっているんです。100年前のウイルスでも墓を暴いてDNAを抽出して入手できるんです。例えばスペイン風邪に関しても流行した頃はまだ塩基配列などは分からなかったんですが、後年に寒い地方の

¹⁾2002年のSARS

墓を掘り起してこしてウイルスのゲノムを入手して、シーケンスをすると100年くらい前の進化の細い道筋がほぼ分かります。すると実証研究として進化を扱うことが出来るんです。最近になって生態学で急速な進化という言葉がキーワードになっていますが、これは生態学的な時間変化と同じタイムスケールで進化が起きることが微生物などでは結構起こるという話なんです。私が大学院生の時代にはそういったことは言われていなかったんですが、そのころからウイルスなら進化を題材にして実証的にも検証をやりながら理論研究もできると考えてそういうところを目指してきました。

Oligomorphic Dynamics

有賀: それではこれまでの先生の研究で特に面白かったと記憶に残っている研究はどれですか？

佐々木: 先ほどのふた山に分かれるというのも気に入っていますが、もう一つは大学院の頃に始めて2022年に出したESCAPEの話¹⁾ですかね。免疫から逃げていくという共進化、追う者と追われる者の逃走劇ですね。これはいくらやっても面白いです。色々テクニックも身につけてきて、これだったら負けたくないぞという所があったりするので今後も続けたいと思っています。もう一つ上げるとすれば、集団遺伝学とアダプティブダイナミクスに関してですね。どちらの理論も色々な形質が適応的に変化していて、2つに分かれたり2種に分かれたりすると言う事を扱っているのですが、とても仲が悪くて喧嘩ばかりしてるんです。Adaptive Dynamics 批判の特集号が出たり、それに対して反論する論文が出たりとかがあったんですけど、私はそこを和解させる理論を作ったんです。二山や三山に分かれるというのがAdaptive dynamicsの面白いところで自発的に二つに分かれたりするんですが、古典的な集団遺伝学的な形質は一山の分布を考えていて、その平均と分散がどのように決まるかというのを考えているわけです。そこでもう相容れなくて、低レベルの批判をお互いにしていました。そこでいくつかの山に分かれていてもそれぞれの山で集団遺伝学的な量を追いかけられる”オリゴモルフィダイナミクス”という理論を作ったんです。今年書いた論文も理論的にはそれを基にしているんです。二山に分かれて、その中で形質がなだらかに分布し、遺伝分散や平均値の変化速度が集団遺伝学のダイナミクスで書ける。それでも二山に分かれて扱える理論なんです。なので、私はその歴史的和解をさせる理論を作ったと言えるわけです。

有賀: その理論は何年の成果なのでしょう？

佐々木: 2011年のUlf Dieckmanとの仕事ですね。95年以降にオーストリアのThe international Institute for Applied Systems Analysis (IIASA)に頻繁に行くようになったんですね。先ほどお話ししたようにAdaptive dynamicsに対する批判が出ており、Adaptive dynamicsの大御所のDieckmanをちょっと助けに行こうという感じで始めたんです。

有賀: Adaptive Dynamicsに対する批判の原因はどこにあったのでしょうか？

佐々木: まずはAdaptive Dynamicsからみた集団遺伝学の何が気に入らないかというところ、つまらないことしかやらないということです。進化の面白い部分は、相手の出方によってどう動くべきかが変わるゲーム理論的な側面なんです。先ほどの追う追われるの宿主と病原体もそうです。所謂物理的な環境に適応していくとかいうそういう事ではなく、生物対生物の進化では相手の出方によってどう振る舞うべきかわってくるんです。これは生物進化の基本なんです。集団遺伝学ではそれを無視するJことが多いです。それを取り扱うと複雑になって収拾がつかなくなるからですね。つまりその辺を無視して何とも思わないところが気に入らないわけです。逆に今度は集団遺伝学側からみると、Adaptive Dynamicsでは突然変異率がとても低いと仮定していて、集団が各時点で変異がほとんどない状況で適応的な進化を考えています。ゲーム理論はそういうやり方が楽なんですよ。タカ戦略の集団にハト戦略を少数導入して、その頻度がどのように変化するかを見るわけです。集団の遺伝的変異を明示的に扱わずに何が進化だ、というのが彼らの主張です。それぞれ言い分は分かるんです。ですので両方の良いところ取りをしてあげましょうと思ったんです。

有賀: 今のお話では二つの立場で生物の違う側面を取り出してモデル化していて、そこで何を取り出すのが重要かというところで相容れていないということでしょうか？

佐々木: 一つは時代的な違いがありますね。集団遺伝学の方が70年代くらいから先に発展していて、当時はそういうゲーム理論的な側面などはあまり俎上に載ってないんですよ。干ばつなどの環境変動に直面して変異する物理環境生物という感じの捉え方をするんですね。オオシモフリエダシャクの工業暗化も元々は樹木が真っ黒になったところから出発して、羽の色の変異がどう変化していくかという話なんです。この辺りの問題は物理環境ありきで生物がそれに適応していくということでもとても面白いんです。それで集団遺伝学の分野が発達したんです。もちろんその考え方で取り扱える問題もたくさんあって、そういった問題には威力を発揮するんです。ところがAdaptive Dynamicsでは、まず相手の出方によって戦略が変わるというゲーム理論が最初に発達してきたんです。オスとメスとど

¹⁾A. Sasaki, S. Lion and M. Boots, Antigenic escape selects for the evolution of higher pathogen transmission and virulence. *Nature Ecology and Evolution*. 2022. 6. 1. 51

ちらが子供を世話するのかという問題があったとして、もしメスが世話をしなければオスはほっとけないので世話をするわけです。そういう相手によって出方が変わるわけです。そういう風にして進化の問題をゲーム理論で取り扱おうという流れで発展してきたわけです。この量的な形質の進化にあてはめると、追いかけてこをしたり二つに分かれたり共進化サイクルだったりといったものが出てくるんです。ただしダイナミクスをしっかりと追いかけていく途中で、集団遺伝学的なリアリティを無視するという部分が出てくるんです。それぞれに良いところがあるのですが、お互いに上手くないですね。

有賀: 病原体のお話は Adaptive Dynamics に近いのですか？

佐々木: 良いとこ取りをしています。種内変異といえますか、山の中での遺伝分散の時間変化も考えて突然変異がどう影響するかということも全部取り入れています。そういう意味では統一できていると考えています。ただ、まだうまくいく例があまりないので今後もどんどん拡張していこうと考えています。

有賀: 免疫応答から逃げ続けるという研究を継続されていると思いますが、現在の新型コロナウイルスの研究というのも同じ線上にあると考えて良いのでしょうか？

佐々木: そう考えて頂いて良いです。

有賀: そうすると、新型コロナウイルスの問題というのは社会的に非常に大きなインパクトがあると思うのですがいかがですか？

佐々木: 社会的なインパクトの大きさもありますし、データの解像度が違うというか、ある株の感染が拡大するスピードや免疫がどれくらい効いたかということがリアルタイムで分かって、そういった研究が山のようになら出てきているんです。こういったことはこれまでにはあまりなかったですね。ですので検証しやすい状況ができているのだなという風には感じています。

有賀: 言い方は不謹慎ではあるんですけども、ある意味今の状況というのが理論的な研究を飛躍的に進ませる可能性みたいなものがあるのでしょうか？

佐々木: それはあると思います。それは全然隠す必要はなくて、それはいいことだと思います。理論の発達によって相手が次にどう出てくるかというのがよりわかりやすくなると対策も立てやすくなると思いますので。

有賀: 先生が最近の「現代化学」に、“新型コロナウイルスが猛威を振るう今、数理生物学に求められている課題は多いが、このような非定常状態でどんどん進化する病原体を取り扱える理論を整備することこそが最も求められている課題であるとも言えるだろう”とお書きになっていますが、こういった状況で理論的にも取り組むべき課題というのが存在して先生自身も研

究されているということになりますか？

佐々木: そうですね。進化を取り扱う場合にはタイムスケールを分離するというのをよくやるのです。進化はゆっくりと起こるのに対して、エコロジカルな個体数の変化は早いんです。そうすると進化を考える時にはエコロジカルなダイナミクスは平衡状態に達していて、その上で違う変異体が生まれた時にどうなるのかという話をするというのがこれまでの手法です。そうしないと複雑で取り扱うのが大変なので正しいアプローチだとは思いますが、でも現実はそのじゃないんですね。特に新型コロナウイルス流行の波はまだ収まっていない時に次の変異株が増えたりして進化をするんです。つまり本当に同時並行で起きていて、この同時並行で起きているという事が結末も変えるんです。今回の「現代化学」にも書きましたが、どんどん走っている状況で進化するものは定常状態に達して進化するものとは全然違ってくるんですね。なので、今までの進化の理論ではある程度エコロジカルな定常状態に達した後に形質が変化する場合に関して色々なことを考えてきたのですが、それはあまり役に立たないという状況が今だと思います。圧倒的にそういう研究が今不足していると思います。

有賀: 進化的なタイムスケールと生態学的なタイムスケールがあるというお話なのですが、これが同時並行で行われるというのは病原体以外でも考えることはできますか？この発想は病原体だけではなくて他の生物現象にも応用したりできるものなのですか？

佐々木: それが最近はやりの急速な進化 (rapid evolution) という言葉です。遺伝的な変異があつてなかつた個体群動態も変化していくような状況というのはよく見ると色々出てきています。進化的なレスキューというのが最近の流行りの一つなんですけど、たとえば絶滅のリスクにさらされた種が絶滅の縁に向かって個体数を減らして行く途中で、違う形質のものが生まれたとします。その結果絶滅を回避するような事が可能なのかという疑問を理論的にも野外集団なんかでも変異を見つけてきて調べると言う事が、はやってるんですね。そういう進化的なダイナミクスと生態学的なダイナミクスの結合が調べれば結構たくさんあるということが分かってきました。

有賀: 個人的にはとても面白いと思っていて、特殊な状況が出現したことによってこれまで理論研究で見落とされたことに逆に気づくということで、またそこから新しい展開が生まれてくるという話でとても面白いなと思いました。最後に今後取り組んでいきたいということがありましたら教えてください。

佐々木: 一つはですね多様性というか宿主の集団に遺伝的にも様々なタイプがいるとします。活動性やネットワーク構造もヘテロジニアスですね。こうした不均一な系の中での進化に現在とても興味を持ってい

ます。生態学的な研究をやればやるほど色々な地域集団があってそれぞれ違う環境にあるんですけど、その間での遺伝的な交流は結構起きているんです。ぐるぐる回ってるような、メタポピュレーションというような構造がある中で系全体としてどんな形質が進化するのかということに今一番理論的には興味を持っています。最も分かりやすい例は先ほどの毒性の話なのですが、例えば宿主が非常に活発に増殖してる集団とあまり活発じゃない集団があって、活発に増殖してる宿主のところでは強毒の病原体が有利なんです。病原体はどんどん効率よく増えて宿主を殺しても、宿主は勝手に産まれてくるんです。一方、あまり活発に増殖しない集団ではカツカツ生きてるので強力に振る舞うと自滅するので弱毒にして宿主を生かしながら、うまく利用するタイプが有利なんです。けどそれを結合したらどうなるのかというのを考えるわけです。それはもう結果がかなり分かったんですがどちらが勝つかっていうとより搾取的なものが必ず勝つんです。なぜかという、結局は搾取的なものが有利になるような集団がよりたくさん生産する能力を持っているので、系全体の進化ダイナミクスとしてはここからの貢献が大きいんですね。平等なバランスを取れないんです。弱毒が有利になる集団で増えた病原体は全体には広がれないんです。結果として生産力の高い集団で有利なタイプが全体を支配してしまうことが分かってきています。それから、先ほど言ったオミクロン株の免疫不全の人と普通の人と混ざっているという話もそうなんですけど、宿主の不均一性が現実としてあるわけで、それが全体の進化にどういう影響を与えるかということがあまりわかっていないんです。ただ摂動理論といって均一な系から少し不均一性を導入するという理論なのですが、この理論を使うとかなり一般的なことが色々と言える

わけです。こういったことが最近の僕のブームでして、できることは全部やってしまいたいと思っています。なので今一番興味があるのは不均一性ということになりますかね。

有賀: 本日はありがとうございました。

佐々木: ありがとうございました。

【佐々木頭先生略歴】

- 1984年 京都大学理学部卒業
- 1986年 九州大学大学院総合理工学研究科
修士課程修了
- 1989年 九州大学大学院総合理工学研究科
博士課程修了 (理学博士)
- 1989年 日本学術振興会特別研究員 (PD)
(1989年4月～1989年12月)
- 1989年 九州大学助手
- 1992年 Department of Statistics, North Carolina
State University, Research Fellow
(1992年9月～1994年3月)
- 1996年 九州大学理学部 助教授
- 1999年 Department of Zoology, Oxford University,
Visiting Scholar
(1999年7月～1999年10月)
- 2003年 Program of Evolutionary Dynamics,
Harvard University, Visiting Professor
(2003年9月～2003年12月)
- 1999年 九州大学理学部 助教授 (准教授)
- 2007年 科学技術振興機構 さきがけ研究員
(2007年10月～2011年3月)
- 2007年 総合研究大学院大学 先導科学研究科
生命共生体進化学専攻 教授
現在に至る

【数理モデルのロストテクノロジー】

第4回 最適過程の数学的理論

大泉 嶺*

1. はじめに

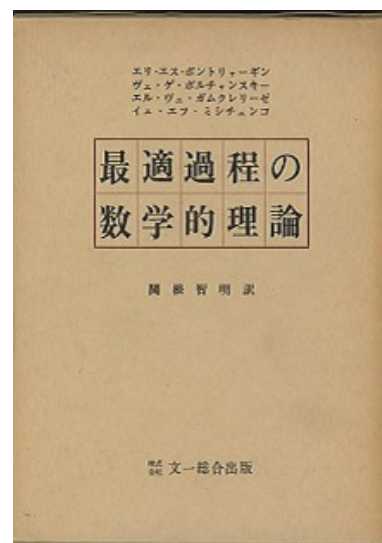
ロストテクノロジーとは、現在その知識や技術を継承する人物や文献等の欠如によりかつて存在した製造物を再現する事が出来なくなってしまった事を言う。Wikipediaを調べればダマスカス鋼という古代インドで開発された鉄の鍛え方¹⁾や、戦艦大和の巨大な砲身を製造する技術などが例として挙げられている。こうした技術が喪失される理由は様々なものがあるが、戦艦大和の主砲の場合は大艦巨砲主義が現代戦時において優位ではなくなった為製造されなくなった。これは戦時の戦略の変化（空母やミサイルなどの出現）によって別の技術が重視された結果である。また、最近のウクライナ戦争を見るとドローン技術が戦術的役割を増している。

科学の世界でもこうした忘れ去られた知識や概念がある。筆者はこうしたかつて流行し、現在見なくなった数理モデルのテクニックを発掘するのが趣味の一つである。数理モデルにおけるロストテクノロジーは、例えその分野で関心が薄れたとしても異分野の数理モデルの解析や構築において役立つ場合があるかもしれないと期待しているからだ。また、かつてはみんなが知っていた知識がその分野をもう一度輝かせる可能性もある。そういう訳で勉強したが、まだ自分の研究で使っていない絶版本に載っている興味深い数理モデルの方法論をこの場を借りて紹介したい。

第4回は最適制御の数学的理論について紹介したい[1]（およびこちらも参考にした[2]）。これは、第3回の分子進化の中立説よりもロストテクノロジーでは“ない。”工学部の機械工学系では必ず習うような話であり、電子制御のみならず、金融工学における資産運用のポートフォリオ選択問題にいたるまで応用範囲が広い。そして数理生物学において、「数理生物学入門」、「生命の数理」、「進化生態学入門」や「数理生物学要論シリーズ」など、数理生物学の初学者が最初に手に取るであろう入門書には「ポントリャーギンの最大値原理」として紹介されている[3–6]。制御理論は「最適生活史スケジュール問題」という生活史にお

る表現系の進化をモデル化する上で重要な役割を果たす理論である。しかし、いざポントリャーギンの最大値原理を学ぼうとすると、“補助変数”、“ハミルトニアン”、“終端条件”といった聞き慣れない語句や物理学の用語が出てくる。さらに、最適（適応的）な生活史は「ハミルトニアンを最大にする補助変数と制御パラメータによって得られる」といった生物学的に何をしているのか謎の数学演算を要求され、その解説は十分ではない。先に挙げた数理生物学の教科書も著者らによって何らかの生物学的な解釈を与えようとする努力を見受けられるが、それを上手く説明するほど制御理論の歴史の厚みに紙面を割けなかった苦悩を感じる。

研究者としてのポジションを獲得するために日夜、最新の研究に追われる初学者にとっては腰を据えて制御理論を学ぶよりも公式を使えば十分という意見はあるかもしれない。しかし、その数学としての道具の意味が理解されず、意味を失ったとき、それを使った研究も廃れていく運命にあるように筆者は思う。本稿では制御理論の基本的な立場と、最大値原理を難解にさせた数学上の難問を紹介することで、制御理論の外郭を知る助けとなれば幸いである。



2. 制御理論とは

はじめに、ある制約条件 U に属するパラメータ $u \in U$ を持つ $x(t) \in \mathbb{R}^d$ の力学系

*国立社会保障・人口問題研究所

¹⁾シリアのダマスカスで製造された刀剣がこの鉄鋼を用いていたのが名前の由来である。

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = g(t, \mathbf{x}(t), u), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0, \quad (1)$$

を考える。そこで、 t および \mathbf{x} を変数に持つ目的関数 (あるいはコスト関数) :

$$J(t, \mathbf{x}) := \phi(\mathbf{x}(T)) \exp \left\{ - \int_t^T d\tau \mu(\tau, \mathbf{x}(\tau), u(\tau)) \right\} + \int_t^T d\tau f(\tau, \mathbf{x}(\tau), u(\tau)) \exp \left\{ - \int_t^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), u(r)) \right\}, \quad (2)$$

があるとき、例えば時刻 $t \in (0, T)$ で

$$\max_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} J(0, x), \quad \text{or} \quad \min_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} J(0, x),$$

となるような制御 $u^*(t)$ を最適制御という。最適化とは何かを最大化あるいは最小化するということである。進化において適応度を最大にする繁殖スケジュールや成長スケジュールまたは、資源の成長器官への再分配などなど、制御理論はこうした問題に対する応用として適切なアプローチであると見られる。

3. Bellman 原理と HJB 方程式

数理生物学で最も基本となる数学は今でも力学系であろう。Lotka-Volterra 方程式や SIR モデルなど基本的な生物学の個体群動態を表す数理モデルは、初期条件と時間発展による二つの構造からなっており、共存や絶滅、あるいはエンデミックな現象がどのような条件から十分遠い未来にそれが起こるかが議論される。一方制御理論の解説では終端条件を考え、時間逆向きに解くという、随分ややこしい演算を读者は押しつけられる。初期条件に慣れている読者なら生活史は加齢と共に起こるイベントで成り立っており、「死んだ時点を決めてから逆向きに最適な人生を考えよ」というのは随分と滑稽な話と感じられるだろう。筆者も最初はそう思っていた。

様々な技巧的な演算方法の中で、まずはこのような逆向き演算が必要とされる背景を説明しよう。そこには Bellman 原理という制御理論の基本的考え方がある。時間 $[0, T]$ における最適制御は以下の原理に従うというものである。

Bellman 原理 (Bellman's principle)¹⁾: “最適な政策は、初期状態と最初の決定が何であれ、残りの決定が最初の決定から得られる状態に関して最適な政策を構成しなければならぬという性質を持つ²⁾。” 言い換えれば、“ $0 \leq s \leq t \leq T$ であるとき、時刻 s から時刻 T ま

での最適制御は $v(t, x) := \max_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} J(t, x)$ を終端条件³⁾ とする s から t までの最適制御と一致する。” これは、時間 $[s, T]$ の中でどの時刻で制御の区間を区切っても、最適制御は一意である事を定める原理である。

Bellman 原理を方程式を用いて表せば、以下のようになる。

$$v(s, x) = \max_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} \left[v(t, \mathbf{x}(t)) \exp \left\{ - \int_s^t d\tau \mu(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) \right\} + \int_s^t d\tau f(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \right]. \quad (3)$$

ここで、時刻 $t = s + \delta s$ と書き換える。 $v(s, x)$ を右辺に移項して、式 (3) を以下とする。

$$0 = \max_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} \left[\int_s^{s+\delta s} d \left(v(\tau, \mathbf{x}(\tau)) \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \right) + \int_s^{s+\delta s} d\tau f(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \right]. \quad (4)$$

全微分の公式より以下の表現を得る。

$$\begin{aligned} & d \left(v(\tau, \mathbf{x}(\tau)) \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \right) \\ &= d(v(\tau, \mathbf{x}(\tau))) \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \\ & \quad + v(\tau, \mathbf{x}(\tau)) d \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \\ &= d\tau \left(\frac{\partial v}{\partial \tau} + \sum_{i=1}^d g_i(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) \frac{\partial v}{\partial x_i} - \mu(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) v \right) \\ & \quad \times \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \end{aligned} \quad (5)$$

式 (5) を式 (4) に代入し、次の極限を考える。

$$\begin{aligned} & \lim_{\delta s \downarrow 0} \max_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} \left[\frac{1}{\delta s} \int_s^{s+\delta s} d\tau \left(\frac{\partial v}{\partial \tau} + \sum_{i=1}^d g_i(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) \frac{\partial v}{\partial x_i} - \mu(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) v \right) \right. \\ & \quad \times \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \\ & \quad \left. + \frac{1}{\delta s} \int_s^{s+\delta s} d\tau f(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) \exp \left\{ - \int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{x}(r), \mathbf{u}(r)) \right\} \right] \\ &= 0. \end{aligned}$$

上記より以下の方程式を得る⁴⁾ :

$$\begin{aligned} & \frac{\partial v}{\partial t} + \max_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} \left[\sum_{i=1}^d g_i(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) \frac{\partial v}{\partial x_i} - \mu(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) v + f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) \right] = 0. \\ & v(T, \mathbf{x}) = \phi(\mathbf{x}) \end{aligned} \quad (6)$$

³⁾ $v(t, x) := \min_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} J(t, x)$ においても同じ。

⁴⁾ $s \rightarrow t$ と変数を書き換えた事に注意せよ。

¹⁾ 別名: 最適性の原理 (the principle of optimality)

²⁾ An optimal policy has the property that whatever the initial state and initial decision are, the remaining decisions must constitute an optimal policy with regard to the state resulting from the first decision (原著を持っていないので初出ではないが [7].)

この式 (6) を Hamilton–Jacobi–Bellman (HJB) 方程式と呼ぶ。HJB 方程式を満たす制御 $\mathbf{u}^*(t)$ が存在すると $v(t, \mathbf{x})$ は一意に定まり、 $\mathbf{u}^*(t)$ は最適制御である。このとき、 $v(t, \mathbf{x})$ を値関数 (value function) と呼ぶ。逆に式 (6) を満たす値関数 $v(t, \mathbf{x})$ が与えられたとき、最適制御 $\mathbf{u}^*(t)$ は一意に定まる事が知られている。つまり、HJB 方程式は最適制御の“必要十分条件”である [8,9]。

4. HJB 方程式の数学上の問題と Pontryagin の最大値原理の登場

式 (6) において、 $\mu(\cdot) = 0$ とおけば、数理生物学で登場する最大値原理と同じ問題設定になる¹⁾。ではこれまで数理生物学者はなぜ、HJB 方程式を採用してこなかったのか²⁾？ それは、まず HJB 方程式が非線形偏微分方程式であるため、解くことが非常に難しい点が上げられる。数値シミュレーションを考える場合でも与えられた x 全てについて解かなければならないので、計算の付加が大きい。そして、当時 HJB 方程式の最大の問題が v が一階微分可能なめらかさを持たなければならないという制約である [1,2]。この問題は後に解の概念を拡張することで解決される事になるのだが、それは後述する。この制約のために、不連続な制御によって実現される値関数が至る所で微分可能という意味で式 (6) の解³⁾にならない場合が生まれる。

そうした制御の中に許容制御 (admissible control) という制御がある。それは $\mathbf{u}(t) \in \mathbb{U}$ が制御時間 $[0, T]$ の両端である 0 および T の近傍でなめらかであり、それ以外の時刻に加算個の不連続な \mathbb{U} 上の値をとる制御を指す。こうした制御を扱うために Pontryagin によって考案されたのが、最大値原理である。

$\mu(\cdot) = 0$ の条件の下、最大値原理に必要な準備として次の関数を定義する。

$$H(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{u}(t)) := \sum_{i=1}^d g_i(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) p_i + f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) p_0, \quad (7)$$

$$\mathbf{p} := (p_i)_{0 \leq i \leq d}. \quad (8)$$

最大値原理は次の定理で与えられる。

【定理 1】 方程式系

$$\dot{x}_i = \frac{\partial}{\partial p_i} H(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{u}(t)) \quad (9)$$

$$\dot{p}_i = -\frac{\partial}{\partial x_i} H(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{u}(t)) \quad (10)$$

を考える。与えられた目的関数 $\int_0^T d\tau f(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau))$ において制御 $\mathbf{u}^*(t)$ が最適であるためには、 $0 \leq t \leq T$ において任意の値 $\mathbf{u}_0 \in \mathbb{U}$ に関して以下の不等式を満た

しているゼロでないベクトル \mathbf{p} が存在しなければならない。

$$H(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{u}^*(t)) \geq H(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{u}_0). \quad (11)$$

これが、最大値原理の主定理である [10]。 p_i は補助変数 (costate variable) と呼ばれ、式 (9), (10) の関係が解析力学における位置と運動量を与える方程式と類似⁴⁾しているため、 $H(\cdot)$ を Hamiltonian と呼ぶ。

HJB 方程式の議論の後にこの定理を読むと $\frac{\partial v}{\partial x_i} \leftrightarrow p_i$ の対応関係が読み取れる⁵⁾。つまり最大値原理における Hamiltonian は目的関数の時間に関する変化率を意味している。最適生活史スケジュール問題において繁殖成功率が目的関数であるならば時間あたりの繁殖成功率の増加率を意味する。また、補助変数は HJB 方程式同様に Bellman 原理から時間後ろ向き方程式に従う。重要なことは最大値原理における補助変数は \mathbf{x} における微分可能性を必要としないことである。

各補助変数の終端条件は以下で与えられる。

$$p_0(T) = 1, \quad p_i(T) = -\frac{\partial \phi}{\partial x_i} \Big|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_T}, \quad i = 1, \dots, d.$$

HJB 方程式とは異なり、最大値原理は補助変数を含む $2d+1$ 次元の力学系で構成される。数値解析を考える上で、これは偏微分方程式より計算の付加が少ない。

一方で、任意の制御変数に対して 0 でない補助変数が存在する事は、最適制御の存在と一意性を証明するものではない。そのため、Pontryagin の最大値原理は必要条件でしかない。制御の存在と一意性は個別に仮定や条件によって補完する必要がある [10]。

5. Pontryagin の最大値原理を使った具体例と計算方法

Pontryagin の最大値原理は必要条件だが、非線形偏微分方程式である HJB 方程式 (6) を解くよりも力学系として問題を処理できる点で、数理生物学分野で扱いやすかった事はご理解いただけたらう。補助変数が時間後ろ向き方程式であることは Bellman 原理から来たものである。最大値原理が持つ技巧的な部分がわかったところで、そこからどのようにして最適な制御を求めるのか、具体的問題を解いてみよう。いくつかの数理生物学の書物はわかりやすい例を提供してくれているので、それらを用いる。

「数理生物学入門」[3] から以下の問題を考えよう。

$$\dot{x} = \alpha x(1-u), \quad 0 < \alpha, \quad 0 \leq u \leq 1, \quad (12)$$

$$\dot{y} = \alpha x u, \quad (13)$$

$$x(0) = x_0, \quad y(0) = 0. \quad (14)$$

¹⁾ さらに $\phi(x) = 0$ とする事が多い。

²⁾ 知らなかったというのもあるかもしれないが…。

³⁾ 古典解という。

⁴⁾ Hamilton 形式

⁵⁾ 少なくとも時刻 T では $p_0 = 1$ でなくてはならないことがわかるであろう。

ここで x は栄養器官の大きさを表し, y は繁殖活動の総量を表す. 後者は栄養器官のサイズに比例する. 寿命を $[0, T]$ とすると, この生き物が取る戦略として限られた寿命の中で繁殖活動の総量を最大にするために栄養器官の成長から繁殖活動への時刻で切り替えるべきかという問題である. このため, 制御 u は切り替え時刻 t_0 に関して次のような値をとる関数である.

$$u(t) := \begin{cases} 0 & t \leq t_0 < T \\ 1 & t_0 < t \leq T \end{cases}. \quad (15)$$

これをバンバン制御 (Bang-Bang control) という. すなわち, 式 (12) と (13) の解はそれぞれ以下で与えられる.

$$x(t) = \begin{cases} x_0 \exp\{rt\} & 0 \leq t \leq t_0 \\ 0 & t_0 < t \leq T \end{cases} \quad (16)$$

$$y(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t < t_0 \\ x_0 \exp\{rt_0\}(t - t_0) & t_0 \leq t \leq T \end{cases} \quad (17)$$

目的関数は最終的な繁殖活動の総量 $y(T)$ であるから以下となる.

$$y(T) = \int_0^T dt \dot{y} = \int_0^T dt \alpha x(t) u(t).$$

これに対応する Hamiltonian は以下である.

$$H(t, x, y, p_x, p_y, u) = \alpha x(1 - u)p_x + \alpha x u p_y. \quad (18)$$

補助変数 p_y は式 (10) に従って, 以下となる.

$$\dot{p}_x = -\frac{\partial H}{\partial x} = -\alpha(1 - u)p_x - \alpha u p_y, \quad (19)$$

$$\dot{p}_y = -\frac{\partial H}{\partial y} = 0. \quad (20)$$

栄養器官は t_0 で繁殖活動に切り替わるため, 時刻 T まで成長しない. よって $p_x(T) = 0$ と出来る, 一方, 目的関数が $y(T)$ であるので, T まで値が残るよう $p_y(T) = 1$ とする. 後者の条件から式 (20) の解は定数 $p_y(t) = 1$ であることがわかる. つまり式 (19) は以下のようになる.

$$\dot{p}_x = -\alpha(1 - u)p_x - \alpha u, \quad p_x(T) = 0. \quad (21)$$

この方程式は次のように書き換えられる.

$$\dot{p}_x = \begin{cases} -\alpha p_x & t \leq t_0 \\ -\alpha & t_0 < t \leq T \end{cases}.$$

これを解けば次のようになる.

$$p_x = \begin{cases} \alpha \exp\{\alpha(t_0 - t)\}(T - t_0) & t \leq t_0 \\ \alpha(T - t) & t_0 < t \leq T \end{cases}.$$

すなわち, Hamiltonian は次のように書き換えられる.

$$H(t, u) = \alpha x_0 \exp\{\alpha t_0\}(T - t_0)(1 - u) + u x_0 \exp\{r t_0\}(t - t_0). \quad (22)$$

最適制御 $u^*(t)$ は全ての時刻 t で H を最大化する訳であるから, 最終時刻 T で最大となる切り替え時刻 t^* を与える制御を探せばよい. つまり, 以下を満たす t^* を切り替え時刻にもつ制御である.

$$\frac{d}{dt} \left(\alpha x_0 \exp\{\alpha t_0\}(T - t_0) \Big|_{t_0=t^*} \right) = 0.$$

上記は式 (17) の T における値そのものである. これを解けば最適切り替え時刻は

$$t^* = T - \frac{1}{r}.$$

となる. よって, 最適制御 $u^*(t)$ は以下である.

$$u^*(t) := \begin{cases} 0 & t \leq T - \frac{1}{r} \\ 1 & T - \frac{1}{r} < t \leq T \end{cases}. \quad (23)$$

こうして, 最適制御をあえて最大値原理を用いて導いた. 勘が良い読者および「数理生物学入門」を読まれた方は既にご承知おきの通りであるが, 最適制御は (17) から直接導くことが出来る. しかし, 技巧的に見えても最大値原理を用いて最適制御を導く方法を詳述することはこの理論をより理解しやすいものにしてくれるはずである.

6. 粘性解と HJB 方程式の復活

Pontryagin の最大値原理を用いて解いた最適生活史スケジュール問題 (12), (13) を, HJB 方程式の立場で解くとどうなるか考えてみよう¹⁾.

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \max_{u \in [0, 1]} \left\{ r x (1 - u) \frac{\partial v}{\partial x} + r x u \right\}, \quad v(T, x) = 0. \quad (24)$$

この方程式を満たしている関数は Pontryagin の最大値原理と同様に以下となる²⁾.

$$v(t, x) = \begin{cases} r x \exp\{r(t^* - t)\}(T - t^*) & t \leq t^* \\ r x (T - t) & t^* < t \leq T \end{cases} \quad (25)$$

上記の関数は t^* の点を除いて式 (24) を満たしている. しかし, これが解として認められないのであれば, 最適とは非常に狭い意味となって不便である. 生物学の

¹⁾ここでは,

$$J(t) = \int_t^T ds r x(s) u(s),$$

を目的関数とした.

²⁾一階偏微分方程式の解法の参考はこれ [11]

理論としては解の微分可能性がどうのということよりも、最適制御となる適応的な生活史スケジュールを得られればよいわけなので、最大値原理を考えることは自然であった。しかし、古典解の概念を拡張することによって HJB 方程式の解を正当化できれば、必要十分条件の最適制御を得ることが出来る。こうした解の拡張は本来の解の意味より条件が弱いという意味で弱解とも呼ばれ、数学の分野ではしばしば目にする事がある。弱解を定義するとき重要となることは、その弱解の意味で、方程式の解の存在と一意性が示せるものでなくてはならない。一方で、それは簡単な事ではないようだ。

例えば [12] によると、eikonal 方程式と呼ばれる次の方程式の解を考える。

$$\left| \frac{d}{dx} w(x) \right| = 1, \quad x \in (-1, 1), \quad w(-1) = w(1) = 0. \quad (26)$$

これは光の伝搬を表す方程式である。この式 (26) は式 (24) と同様に原点 $x = 0$ に微分不可能な点を持つ。式 (26) や式 (24) の弱解として、「有限個の点 (または Lebesgue 測度 0 の点) を除いた点で方程式を満たす」としよう。すると、式 (26) を満たす解は以下のように無数に存在する。

$$1 - |x|, \quad |x| - 1, \quad \min\{1 - |x|, |x|\}, \\ \max\{|x| - 1, -|x|\}, \dots$$

このように、解の拡張は単純には行えない。光の伝搬として意味をもつ解は $w(x)$ が x から境界 $\partial\Omega$ までの距離となる $1 - |x|$ である。この解を正当化するために弱解を構成するにはどのようにしたらよいか。1983 年に Crandall, Lions, および Louis の 3 人の共同研究によって提案されたのが粘性解 (viscosity solution) である [13]。粘性解を説明するときに知っておかなければならないのが関数の退化楕円型 (degenerate elliptic) である。関数 $F(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{Q}, \mathbf{r}) : [0, T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S}^d \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ (\mathbb{S}^d は $d \times d$ 対称行列全体である。) に対し、退化楕円型であるとは、適当な d 次元縦ベクトル \mathbf{w} が $\mathbf{w}^\top \mathbf{Q} \mathbf{w} \leq \mathbf{w}^\top \mathbf{Q}' \mathbf{w}$ となる関係にあるとき、以下の関係を持つ関数を言う。

$$F(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{Q}, \mathbf{r}) \geq F(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{Q}', \mathbf{r}) \quad (27)$$

具体的な退化楕円型の例としては $s_{ij}(t, x)$ を非負定値対称行列、 $\mu(t, x) \geq 0$, $g(t, x)$, $f(t, x)$ は有界連続としたとき、以下がそのひとつである。

$$F(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{q}, \mathbf{r}) = - \sum_i g_i(t, \mathbf{x}) p_i - \sum_{i,j} s_{ij}(t, \mathbf{x}) Q_{ij} \\ + \mu(t, \mathbf{x}) r - f(t, \mathbf{x}).$$

あるいは、 $F(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{q}, \mathbf{r}) \equiv F(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{q}, \mathbf{r})$ としたとき、以下の関数も退化楕円型である。

$$F(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{q}, \mathbf{r}) = - \inf_{\mathbf{u} \in \mathbf{U}} \left\{ \sum_i g_i(\mathbf{x}, \mathbf{u}) p_i - \sum_{i,j} s_{ij}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) Q_{ij} \right. \\ \left. - \mu(\mathbf{x}, \mathbf{u}) r + f(\mathbf{x}, \mathbf{u}) \right\} \quad (28)$$

\inf は数学科や物理学科出でない方には見慣れない記号であるが \min の一般化であり、下限という。例えば $(-1, 1)$ は最小値を持たないが下限では -1 を取ることが出来る。このように \min や \max を开区間にも適用できるよう拡張されたのが \inf である¹⁾。一階偏微分方程式および Hamiltonian は漏れなく退化楕円型である $\mathbf{Q} = 0$ という意味で。

粘性解の定義: $F(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{q}, \mathbf{r})$ が退化楕円型であるとき、

$$D := \left(\frac{\partial}{\partial x_i} \right)_{1 \leq i \leq d}, \quad D^2 := \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} \right)_{1 \leq i, j \leq d}, \\ \frac{\partial}{\partial t} v + F(t, \mathbf{x}, Dv, D^2v, v) = 0 \quad (29)$$

における²⁾ $v(t, \mathbf{x}) \in \mathbf{C}([0, T] \times \Omega)^3$ にたいして、任意の $\phi \in \mathbf{C}^{1,2}([0, T] \times \Omega)$ が、関数 $v - \phi$ において点 $(\bar{t}, \bar{\mathbf{x}}) \in [0, T] \times \Omega$ で極大値 $v - \phi = 0$ を取り、次の不等式を満たすとき、

$$\frac{\partial}{\partial t} \phi + F(t, \mathbf{x}, D\phi, D^2\phi, \phi) \leq 0$$

v を方程式 (29) の粘性劣解 (viscosity subsolution) という。また、 $\phi \in \mathbf{C}^{1,2}([0, T] \times \Omega)$ について、 $v - \phi$ が点 $(\bar{t}, \bar{\mathbf{x}}) \in [0, T] \times \Omega$ で極小値 $v - \phi = 0$ を取り、次の不等式を満たすとき、

$$\frac{\partial}{\partial t} \phi + F(t, \mathbf{x}, D\phi, D^2\phi, \phi) \geq 0$$

v を方程式 (29) の粘性優解 (viscosity supersolution) という。 v が粘性劣解かつ粘性優解であるとき、 v を粘性解という。

突然、二階偏微分方程式が登場した事に読者は困惑したかもしれない。しかし、よく読んでもらえればわかるが v は連続関数とだけ条件が付されているのでそもそも微分可能である必要は無い。そして、二階偏微分可能である必要があるのは ϕ という別の関数である。

この ϕ の事をテスト関数と呼ぶ。つまり、粘性解の条件を満たすテスト関数が取れる事が重要である。ここで、 v が粘性解であったとしても、本来微分不可能な点において微分係数はテスト関数によって無数に存在しうことに注意。また、 $v(t, \mathbf{x}) \in \mathbf{C}^{1,2}([0, T] \times \Omega)$ であれば、 v がテスト関数として取れるので、古典解

¹⁾ ちなみに \max の拡張は \sup と書き上限とよぶ。

²⁾ (29) の左辺も退化楕円型である。

³⁾ v は時刻範囲: $[0, T]$ と状態変数 $\mathbf{x} \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^d$ の定義域で連続な関数を意味する。 $\mathbf{C}^{i,j}([0, T] \times \Omega)$ と書いた場合は時刻で i 階、状態変数で j 回微分可能な連続関数を意味する。

＝粘性解であることは定義より明らか。

粘性解という名称は粘性消滅法に由来する。粘性消滅法とは例えば前出の eikonal 方程式に二階偏微分の項 $\varepsilon \Delta w_\varepsilon(x)$ を加え、以下のように式 (26) を書き換える：

$$\begin{aligned} -\varepsilon \Delta w_\varepsilon(x) + \left| \frac{d}{dx} w_\varepsilon(x) \right| &= 1, \\ x \in (-1, 1), \quad \Delta &= \frac{d^2}{dx^2}, \quad w_\varepsilon(-1) = w_\varepsilon(1) = 0. \end{aligned} \quad (30)$$

二階の微分方程式にする事によって、極大値（極小値）や偶関数の性質を解に持たせたりする事で（古典）解の一意性が生まれる場合があり、最終的に極限 $\varepsilon \rightarrow 0$ を取ることによって特定の解を得る方法である。式 (30) は偶関数の唯一の解が存在する事が知られているので片側だけ考えればよい。つまり、

$$w_\varepsilon(1) = \frac{d}{dx} w_\varepsilon(x) \Big|_{x=0} = 0$$

という条件と $v_\varepsilon(x) = \frac{d}{dx} w_\varepsilon(x)$ と置くことで解が得られる。最後にほしい解が $1-x$ であるので、 $v_\varepsilon(x) = -\frac{d}{dx} w_\varepsilon(x)$ と取れば、 $\lim_{\varepsilon \downarrow 0} w_\varepsilon(x)$ を用いることで以下を得る¹⁾。

$$\lim_{\varepsilon \downarrow 0} w_\varepsilon(x) = 1 - |x| \quad (31)$$

これが、eikonal 方程式 (26) の粘性解である。これを一般化したものが粘性解の概念である。粘性とは物理学において流体の粘度は Δ や ∇^2 という偏微分作用素が付く項で表されるため、この名前が付いたと考えられる。粘性解についてより詳述する事は本稿の目的ではないので、証明は省くがこれによって HJB 方程式の粘性解の意味で一意性を示すことが出来ると覚えて頂ければ結構である、紙面の都合上参考文献を読んで頂きたい [14]。また粘性解についてより深く知りたい方はこちらの前出の参考文献がある [12]。

7. 確率制御と最適ポートフォリオ問題

粘性解の登場により、HJB 方程式が数学的地位を取り戻したとき、同時に発展してきたのが確率制御理論である。第3回の中立説で登場した確率微分方程式を思い出し、制御パラメータ $u \in \mathbb{U}$ を持つ、確率微分方程式を考えよう。

$$dX_t^i = g_i(t, \mathbf{X}_t, u) + \sum_{k=1}^n \sigma_{jk}(t, \mathbf{X}_t, u) dB_t^k, \quad 1 \leq i \leq d, \quad (32)$$

$$X_0 = \mathbf{x} \in \Omega.$$

¹⁾ 極限を取る前の解は次である：

$$w_\varepsilon(x) = 1 - x - \varepsilon \exp\left\{-\frac{1}{\varepsilon}x\right\}$$

この解は0で極大値をもつ。

常微分方程式による力学系モデルとは違い、確率制御では u によって拡散過程を制御して目的関数を最大化（最小化）する問題である。前稿で触れたように確率微分方程式は初期値に対する解軌道の一意性は無いので、目的関数は期待値を取って考える。

$$\begin{aligned} J(t, \mathbf{x}) := \mathbb{E}_{\mathbf{X}_T = \mathbf{x}} \left[\phi(\mathbf{X}_T) \exp\left\{-\int_t^T d\tau \mu(\tau, \mathbf{X}_\tau, u(\tau))\right\} \right. \\ \left. + \int_t^T d\tau f(\tau, \mathbf{X}_\tau, u(\tau)) \exp\left\{-\int_t^\tau dr \mu(r, \mathbf{X}_r, u(r))\right\} \right]. \end{aligned} \quad (33)$$

期待値： $\mathbb{E}_{\mathbf{X}_T = \mathbf{x}}[\cdot]$ は $\mathbf{X}_T = x$ としたときの (32) が持つ確率測度（確率密度関数）によって与える。

Bellman 原理 (3) も確率制御理論において特に条件をつけず、そのまま拡張される。つまり、

$$\begin{aligned} v(s, x) = \sup_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} \mathbb{E}_{\mathbf{X}_t = \mathbf{x}} \left[v(t, \mathbf{X}_t) \exp\left\{-\int_s^t d\tau \mu(\tau, \mathbf{X}_\tau, \mathbf{u}(\tau))\right\} \right. \\ \left. + \int_s^t d\tau f(\tau, \mathbf{X}_\tau, \mathbf{u}(\tau)) \exp\left\{-\int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{X}_r, \mathbf{u}(r))\right\} \right]. \end{aligned} \quad (34)$$

HJB 方程式の導出方法も同じである。すなわち、

$$\begin{aligned} \limsup_{\delta s \downarrow 0, \mathbf{u} \in \mathbb{U}} \mathbb{E}_{\mathbf{X}_T = \mathbf{x}} \left[\frac{1}{\delta s} \int_s^{s+\delta s} d\tau \left(\frac{\partial v}{\partial \tau} + H(\tau, \mathbf{X}_\tau, \mathbf{u}(\tau)) v \right) \right. \\ \left. \times \exp\left\{-\int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{X}_r, \mathbf{u}(r))\right\} \right. \\ \left. + \frac{1}{\delta s} \int_s^{s+\delta s} d\tau f(\tau, \mathbf{X}_\tau, \mathbf{u}(\tau)) \exp\left\{-\int_s^\tau dr \mu(r, \mathbf{X}_r, \mathbf{u}(r))\right\} \right] \\ = 0. \end{aligned}$$

ここで、 $H(\cdot)$ は以下で与えられる：

$$H(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) \varphi = g(t, \mathbf{x}, u)^\top D\varphi + \frac{1}{2} \sigma(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})^2 D^2\varphi - \mu(t, \mathbf{x}, u) \varphi \quad (35)$$

$$g(t, \mathbf{x}, u) = (g_i(t, \mathbf{x}, u))_{1 \leq i \leq n} \quad (36)$$

$$\sigma(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})^2 = \left(\sum_{k=1}^n \sigma_{ik}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) \sigma_{kj}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) \right)_{1 \leq i, j \leq n}. \quad (37)$$

前稿「中立説」で説明したが、変数が確率微分方程式 (32) で与えられる場合、全微分は1次ではなく2次のオーダーまで考慮しなくてはならない²⁾。

²⁾ Ito 型確率微分方程式の基本的な性質より

$$\mathbb{E}_{\mathbf{X}_T = \mathbf{x}} \left[\sum_{k=1}^n \sigma_{jk}(t, \mathbf{X}_t, u) \frac{\partial v}{\partial x_j} dB_t^k \right] = 0, \quad j = 1, 2, \dots, n.$$

となる。詳しくは前稿を見よ。

$$\mathbb{E}_{\mathbf{X}_T=x} [dv(t, \mathbf{X}_t)] = \mathbb{E}_{\mathbf{X}_T=x} \left[\frac{\partial}{\partial t} v + \left(g(t, \mathbf{X}_t, \mathbf{u})^\top Dv + \frac{1}{2} \sigma(t, \mathbf{X}_t, \mathbf{u})^2 D^2 v \right) \right] dt$$

よって、確率制御を含む HJB 方程式は以下となる。

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \sup_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} [H(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})v + f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})] = 0. \\ v(T, x) = \phi(x). \quad (38)$$

HJB 方程式 (44) も退化楕円型であることは (28) より明らかである (両辺にマイナスをかければよい.) ちなみに、 \sup の記号をはずした線形偏微分方程式：

$$\frac{\partial J}{\partial t} + H(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})J + f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) = 0. \\ J(T, \mathbf{x}) = \phi(\mathbf{x}).$$

の解が、式 (33) で与えられる事を Feynman-Kac の公式という [15]. わざわざこのような名前がつけられた背景には上記の方程式の汎用性の高さだけでなく、期待値の中で確率変数を含む指数関数 $\exp\{-\int_s^T dr \mu(r, \mathbf{X}_r, \mathbf{u}(r))\}$ が通常の積の微分法と同じ演算が可能であることである (式 (5) と比較せよ) .

さて、話を確率制御問題に戻せば、この問題は様々な分野への応用が盛んである。しかし、ロストテクノロジーシリーズとしては金融工学への応用を紹介する方が (多少皮肉っぽいが) お話し向きであろう。なぜならこの分野もまた、2008 年のリーマン・ショック以降脚光を浴びる機会が減り、栄枯盛衰を経験しているからである。

資産 X があったとき、これを投資信託会社 A と (あるいは銀行) B 二つの会社に委託する問題を考えよう。

投資信託とは投資家から預かった資金を金融の専門家の知識を借りて株式や債券に投資し、得た配当を投資家の投資額に応じて配分する仕組みの金融商品を目指す。当然市場の影響によって損益が生まれるためリスクが常に存在する資産運用方法である。例えば、A 社に初期資産 x を預けた場合の資産の変動は以下の確率微分方程式で与えられる。

$$dX_t = r_A X_t dt + \sigma_A X_t dB_t^A, \quad X_0 = x. \quad (39)$$

$r_A > 0$ は A 社が提供する非危険利子率と呼ばれ、国債など資産価値が安定している債券から来る安定した利子率をいう。 $\sigma_A \geq 0$ はボラティリティ (volatility) と呼ばれており、価格変動の大きさを表す。

投資家が狙う資産増加は非危険利子率を超えた価格変動によって資産価値が上がる (リターン) ことである。

これをリスク・プレミアム (risk premium) と呼ぶ。この分野は専門用語が多いので、この辺りにしておく。

ボラティリティは当然、資産価値の減少も起こすリスクを表しているため、ボラティリティのリスク管理

は資産運用にとって重要である。

そこで、B 社は非危険利子率は低い $r_B < r_A$ ものの比較的安全資産に対する投資で運用していたとしてボラティリティも A 社より低い $\sigma_B < \sigma_A$ とする。B 社での資産運用は以下の通りである。

$$dX_t = r_B X_t dt + \sigma_B X_t dB_t^B, \quad X_0 = x. \quad (40)$$

ここで B_t^A と B_t^B 独立の Brown 運動である。これらの制御過程は次のようになる。

$$dX_t = [r_A(1-u) + r_B u] X_t dt \\ + [\sigma_A(1-u) dB_t^A + \sigma_B u dB_t^B] X_t \\ X_0 = x. \quad (41)$$

経済学では、資産運用の最適な決定は効用関数を用いて論じられることがある。 $\phi(x)$ が効用関数であるとは、一般に以下を満たす事を指す。

$$0 \leq \frac{d}{dx} \phi(x), \quad \frac{d^2}{dx^2} \phi(x) \leq 0.$$

これは上に凸な関数の条件であるが、資産が増加すれば効用が増加する事を意味している。しかし、2 階微分が負であるので、資産の増加に伴い効用の増加率は減少する。これは年収 300 万円の人が 100 万円もらったときの満足度 (効用) は年収 1 億円の人がもらう 100 万円のそれよりも大きいという常識的な感覚の一般化を表している¹⁾。効用関数の例として、次のものを考えよう：

$$\phi(x) = x^\rho, \quad 0 < \rho < 1. \quad (42)$$

つまり、資産運用の満期 T の資産が効用関数の期待値を最大にするような最適制御 u^* を見つけるのである。

$$\sup_{u \in (0,1)} \mathbb{E}_{X_T=x} [\phi(X_T)] = x^\rho. \quad (43)$$

式 (41) が生成する、HJB 方程式は以下の通りである：

$$\frac{\partial}{\partial t} v + \sup_{u \in (0,1)} \{H(x, u)v\} \quad (44)$$

$$H(x, u)v :=$$

$$[r_A(1-u) + r_B u] x \frac{\partial}{\partial x} v + \frac{1}{2} [\sigma_A^2(1-u)^2 + \sigma_B^2 u^2] x^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} v \\ v(T, x) = x^\rho.$$

このモデルに最適制御 u^* があるとすれば、次のように極値を与えるはずである。

$$\frac{\partial}{\partial u} H(x, u)v \Big|_{u=u^*} = 0.$$

¹⁾それが本当に数値化出来るかどうかは甚だ疑問である。

これを解けば、最適制御と値関数との関係が下記のように導かれる。

$$u^* = \frac{\sigma_A^2}{\sigma_A^2 + \sigma_B^2} + \frac{(r_A - r_B) \frac{\partial}{\partial x} v}{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2) x \frac{\partial^2}{\partial x^2} v} \quad (45)$$

最適制御 (45) を HJB 方程式 (44) に代入すれば値関数 v が満たす方程式が得られる。

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} v + \frac{r_A \sigma_B^2 + r_B \sigma_A^2}{\sigma_A^2 + \sigma_B^2} x \frac{\partial}{\partial x} v + \frac{1}{2} \frac{\sigma_A^2}{\sigma_A^2 + \sigma_B^2} x^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} v \\ - \frac{(r_A - r_B)^2 \left(\frac{\partial}{\partial x} v \right)^2}{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2) \frac{\partial^2}{\partial x^2} v} = 0, \quad v(T, x) = x^\rho. \end{aligned} \quad (46)$$

非線形偏微分方程式 (46) は解を見つけるのは絶望的に思える。特に左辺第 4 項は分子に値関数の 1 階偏導関数の 2 乗、分母に 2 階の偏導関数があり病的 (pathological) な形をしている [16]。しかし、この方程式の解を見つける事は意外に簡単であり、次の解を仮定して (46) に代入すればよい。

$$v(t, x) = \exp\{\lambda(T - t)\} x^\rho. \quad (47)$$

このとき λ を以下のように取れば、(47) が (46) を満たす事が確かめられるであろう。

$$\lambda = \frac{r_A \sigma_B^2 + r_B \sigma_A^2}{\sigma_A^2 + \sigma_B^2} \rho - \frac{1}{2} \frac{\sigma_A^2}{\sigma_A^2 + \sigma_B^2} \rho(1 - \rho) + \frac{(r_A - r_B)^2 \rho}{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2)(1 - \rho)}.$$

我々は既に最適制御となる方程式を得ているので式 (47) を (45) に代入すれば、最適制御 u^* は以下となる。

$$u^* = \max \left\{ 0, \frac{\sigma_A^2}{\sigma_A^2 + \sigma_B^2} - \frac{(r_A - r_B)}{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2)(1 - \rho)} \right\} \quad (48)$$

こうした、時刻 t や資産価値 x によらず、一定の最適比率を与える制御を定数制御 (constant control) と呼ぶ。効用関数に表れた指数 ρ はリスク選好度 (risk appetite) と呼ばれており、 ρ が 1 に近い投資家をリスク選好型 (risk preference) と呼び、 ρ が 0 に近い投資家をリスク回避型 (risk aversion) と呼ぶ。その名が示すようにリスク選好型の最適投資配分 u^* は 0 に近づき、ハイリスク、ハイリターンを好む結果を与える。リスク回避型は逆に、B 社の配分を上げリスクを下げる傾向を好む。

金融工学で確率制御問題が重宝された理由は投資が持つ潜在的なリスクをどのようにコントロールするかという切実な問題があるからである。

8. HJB 方程式と最大値原理

これまでの解析で、制御理論とその応用に関して紹介してきた。HJB 方程式の立場から言えば、最適制御とは目的関数の時間変化率を最大化 (最小化) する制御を見つける事である。最大値原理の Hamiltonian も目的関数の時間微分と同じ構造であった。これら

は同値なのかという問題について触れないわけにはいかない。

確率制御理論を含め、厳密な HJB 方程式と Pontryagin の最大値原理の同値性が証明されている。それは Jiongmin Yong と Xun Yu Zhou によって 1999 年の共著の中で示されている [8]。確率制御による HJB 方程式が式 (44) に対して確率最大値原理 (the Stochastic Maximum Principle) は次のようになる。

$$\begin{aligned} H(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}, \mathbf{p}, \mathbf{q}) = \sum_i g_i(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) p_i + \sum_{i,j} \sigma_i(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) Q_{ij} \sigma_j(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) \\ - f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}). \end{aligned}$$

対称行列 Q という新たな補助変数が加わり、難易度は上がっている。確率最大値原理は補助変数の力学系が確率微分方程式に変わり、筆者も十分に説明できるほど理解できていないので、詳細は当該文献にお任せする。

最適制御には、HJB 方程式と Pontryagin の最大値原理という二つのアプローチがあるこれらは必要十分条件と必要条件という、初期値に対する最適制御のもつ意味合いに強弱があるものの同値である。この二つが生み出す最適制御は同じものであり、前者は偏微分方程式の粘性解を見つけなければならず、これは言い換えれば集団全体に対する最適解を与える。後者は必要条件ではあるものの力学系 (あるいは確率微分方程式) という、個体の状態のみで解析が出来る訳である。

この二つのアプローチによる最適制御は Hamiltonian と呼ばれる目的関数の各時刻の傾きを最大にするよう設計されており、それらは終端条件によって解かれる。

その理由は Bellman 原理に由来すしており、最適制御が唯一であるためにひつような原理であることを表している。

生物学において最適制御を扱う場合、HJB 方程式か Pontryagin の最大値原理かは扱う問題が集団か個人か、偏微分方程式か力学系かで解きやすい方を選べばよい、なぜならこれらは同値であるからである。

9. HJB 方程式は個体群動態と生活史進化を統一する

前節で、HJB 方程式は集団の中から最適制御を見つける手段と触れた。かつて Pontryagin の最大値原理をもって個体群動態と生活史進化を統一しようとした試みはあった [17,18] が、HJB 方程式がいかにそれを自然に表現しうるかを最後に紹介しよう。これは拙著の論文 [19] より決定論に落とし込めた話である。

式 (12), (13) のような体内器官の制御 $\mathbf{u} \in \mathbb{U}$ 付き成長過程 $\mathbf{x}(a) \in \Omega \subset \mathbb{R}^d$ が次の力学系で与えられているとする ($a \in [0, \alpha], 0 < \alpha \leq \infty$ は年齢)。

$$\begin{aligned} \frac{d}{da} \mathbf{x}(a) &= g(a, \mathbf{x}(a), \mathbf{u}) \\ \mathbf{x}(0) &= \mathbf{x}_0 \in \Omega. \end{aligned} \quad (49)$$

各年齢 a および状態 \mathbf{x} に依存した出生率 $f(\cdot)$ および死亡率 $\mu(\cdot)$ は以下とする.

$$0 \geq f(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad (50)$$

$$0 \geq \mu(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad \int_0^\alpha da \mu(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) = \infty. \quad (51)$$

これらの生活史を持つ, 時刻 t における年齢 a および状態 x におけるコーホート (cohort) を $P_t(a, x)$ とすると, この生物の個体群動態は次の多状態年齢構造化モデル (multi-state age structured model) によって表される.

$$\begin{aligned} \left[\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right] P_t(a, \mathbf{x}) &= \\ - \underbrace{\sum_{j=1}^d \frac{\partial}{\partial x^j} (g_j(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) P_t(a, \mathbf{x})) - \mu(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) P_t(a, \mathbf{x})}_{H^*(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) P_t(a, \mathbf{x})} & \end{aligned} \quad (52)$$

$$P_0(a, \mathbf{x}) = p_0(a, \mathbf{y}) \quad (53)$$

$$P_t(0, x) = \nu(\mathbf{x}) \int_0^\alpha da \int_{\mathbf{y} \in \Omega} d\mathbf{y} f(a, \mathbf{y}, \mathbf{u}) P_t(a, \mathbf{x}), \quad (54)$$

$$\nu(\mathbf{x}) \geq 0: \text{初期状態分布}, \quad \int_{\mathbf{x} \in \Omega} d\mathbf{x} \nu(\mathbf{x}) = 1.$$

このモデルは次のような変数分離 $P_t(a, \mathbf{x}) = \exp\{rt\} w(a, \mathbf{x})$ が出来る. この式を (52) と (54) に代入する事で以下の関係式を得る.

$$\begin{aligned} rw(a, \mathbf{x}) &= \\ - \frac{\partial}{\partial a} w(a, \mathbf{x}) + H^*(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) w(a, \mathbf{x}) & \end{aligned} \quad (55)$$

$$w(0, \mathbf{x}) = w_0 \nu(\mathbf{x}), \quad w_0 \equiv \text{const}. \quad (56)$$

$$w_0 = \int_0^\alpha da \int_{\mathbf{y} \in \Omega} d\mathbf{y} f(a, \mathbf{y}, \mathbf{u}) w(a, \mathbf{y}) \quad (57)$$

上記の解: $w(a, \mathbf{x})$, 特に絶対値が最大の r に対するものを安定年齢分布とよび, 十分時間が経過したときの人口構造を表す. ここで, 次の演算を定義する

$$\langle v, w \rangle := \int_0^\alpha da \int_{\mathbf{x} \in \Omega} d\mathbf{x} v(a, \mathbf{x}) w(a, \mathbf{x}).$$

$v(a, \mathbf{x}) \in \mathbf{C}^{1,2}([0, \alpha] \times \Omega)$ とすると, 式 (55) に上記演算を施す.

$$r \langle v, w \rangle = - \left\langle v, \frac{\partial}{\partial a} w \right\rangle + \langle v, H^*(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) w \rangle.$$

ここで, 部分積分を繰り返し, 微分作用素を全て v にもって来る.

$$\begin{aligned} r \langle v, w \rangle &= - \left[\int_{\mathbf{x} \in \Omega} d\mathbf{x} v(a, \mathbf{x}) w(a, \mathbf{x}) \right]_{a=0}^{a=\alpha} \\ &+ \left\langle \frac{\partial}{\partial a} v, w \right\rangle + \langle H(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) v, w \rangle. \end{aligned} \quad (58)$$

このとき, 上式右辺第一項は次のような式変形を採用する¹⁾.

$$\begin{aligned} - \left[\int_{\mathbf{x} \in \Omega} d\mathbf{x} v(a, \mathbf{x}) w(a, \mathbf{x}) \right]_{a=0}^{a=\alpha} &= \int_{\mathbf{x} \in \Omega} d\mathbf{x} v(0, \mathbf{x}) w(0, \mathbf{x}) \\ &= \int_{\xi \in \Omega} d\xi v(0, \xi) \nu(\xi) \int_0^\alpha da \int_{\mathbf{y} \in \Omega} d\mathbf{y} f(a, \mathbf{y}, \mathbf{u}) w(a, \mathbf{y}) \\ &= \int_{\xi \in \Omega} d\xi v(0, \xi) \nu(\xi) \langle f, w \rangle. \end{aligned}$$

つまり, 式 (58) を満たす $v(a, \mathbf{x})$ は以下で与えられる.

$$\frac{\partial}{\partial a} v + H(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) v - rv + \underbrace{\int_{\xi \in \Omega} d\xi v(0, \xi) \nu(\xi) f(a, \mathbf{x}, \mathbf{u})}_{\text{任意定数}} = 0, \quad (59)$$

$$H(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) v := \sum_{i=1}^d g_i(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) \frac{\partial v}{\partial x_i} - \mu(a, \mathbf{x}, \mathbf{u}) v$$

$$v(\alpha, \mathbf{x}) = 0.$$

この方程式は随伴方程式 (adjoint) よばれ, 数学では v を随伴固有関数とよぶ. もう既に HJB 方程式の構造の片鱗が見えるが, この方程式解は次のようになる.

$$\begin{aligned} v(a, \mathbf{x}) &= \int_{\xi \in \Omega} d\xi v(0, \xi) \nu(\xi) \\ &\times \int_a^\alpha ds f(s, \mathbf{x}(s), \mathbf{u}(s)) \\ &\times \exp \left\{ -r(s-a) - \int_a^s d\tau \mu(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) \right\}. \end{aligned} \quad (60)$$

これは, この個体群の繁殖価を表している.

$$\int_{\xi \in \Omega} d\xi v(0, \xi) \nu(\xi)$$

が任意定数として自由を選べるためには, パラメータ r は次の方程式を満たさなければならない.

$$\begin{aligned} \psi(r) &= \int_{\xi \in \Omega} d\xi \int_0^\alpha ds f(s, \mathbf{x}(s), \mathbf{u}(s)) \\ &\times \exp \left\{ -rs - \int_0^s d\tau \mu(\tau, \mathbf{x}(\tau), \mathbf{u}(\tau)) \right\} \nu(\xi) = 1 \end{aligned} \quad (61)$$

これが, このモデルの Euler-Lotka 方程式である. 式 (61) を満たす複素数 r を絶対値が大きい順に次のように並べると,

1)

$$\int_{\mathbf{x} \in \Omega} d\mathbf{x} v(\alpha, \mathbf{x}) w(\alpha, \mathbf{x}) = 0$$

$$|r_k| \geq |r_{k+1}| \quad k=0,1,2,\dots$$

$t > a$ における、個体群動態は以下のように書くことが出来る。

$$P_t(a, x) = \sum_k \frac{\langle v_k, p_0 \rangle}{\langle v_k, w_k \rangle} \exp\{r_k t\} w_k(a, \mathbf{x}). \quad (62)$$

v_k, w_k はそれぞれ特性根 r_k に属する固有関数を表す。

この級数は一般には収束しないことが知られており、代わりに支配的な特性根 r_0 に関する固有システムを用いて次のように表現される [20].

$$P_t(a, x) = \frac{\langle v_0, p_0 \rangle}{\langle v_0, w_0 \rangle} \exp\{r_0 t\} w_0(a, \mathbf{x}) [1 + O(\exp\{-\eta t\})], \quad \eta > 0. \quad (63)$$

r_0 は実数で単根である。古典的な進化論に従い、 r_0 を最大にする生活史を考えよう。変数を λ とすると関数 $\psi(\lambda)$ は λ に関して単調減少である。 $\psi(\lambda)$ を最大にするような生活史があれば特性方程式 (61) を満たす r_0 もその単調性から最大の値を取ることになる。これは最適生活史の基本定理と呼ばれている [3]。 (61) は 0 歳繁殖価によって構成されている。即ち、全ての \mathbf{x} について 0 歳繁殖価を与える関数を最大にする最適制御を探せばよい¹⁾。Bellman 原理を思い出せば、個体群増加率を適応度とする生活史は以下の HJB 方程式の粘性解として与えられる。

$$\frac{\partial}{\partial a} v + \sup_{u \in U} \{H(a, \mathbf{x}, \mathbf{u})v - r_0 v + f(a, \mathbf{x}, \mathbf{u})\} = 0, \quad (64)$$

$$v(a, \mathbf{x}) = 0,$$

$$\psi(r_0) = 1. \quad (65)$$

上記は任意定数を 1 としたときの繁殖価を表している。

すなわち、繁殖価の最適化が個体群増加率を高めることを表している。では K -選択理論や変動環境ではどうなるか、という更なる一般化は拙著を読んでほしい [19, 21].

10. まとめ

以上が、最大値原理を含む制御理論の計算方法が技巧的に見える理由である。数理生物学における制御理論は 50 年近い歴史がある。しかし、筆者の肌感覚として近年、制御理論を使ったモデルは減ってきているように思われる。これもまたデータサイエンスの台頭と一括りにできそうであるが、筆者の意見を述べておくことにする。読者は是非、「それって筆者の感想ですよ。」と某論破王のごとくツッコミを入れてくれれば結構である。筆者が考える制御理論の応用の問

¹⁾繁殖価自体は人口増加率によって決まる相対的な値なので、異なる生活史を持つ個体群同士を単純には比較できない。

題点は目的関数の任意性にある。つまり、目的関数を適当に選べば、観測される生活史はどれも最適解というように解釈できる可能性がある。加えて生活史進化は適応度（または繁殖成功率）を目的関数として解析されるが、この定義はいつも曖昧である。例えば、適応度を「1 個体が生む繁殖可能な子孫の数」とした場合、これは基本再生産数を指すが、世代時間の概念が入っていないので、将来の子孫数を最大化するための十分条件ではない。なぜなら、20 歳で 2 個体生む生活史は 40 歳で 3 個体生む生活史よりも 40 年間の間に生まれる子孫の数が大きい（40 年間に孫が 4 個体）。

では、世代時間を加味した上で子孫を最大化出来る目的関数かというと、それが最適生活史の基本定理で扱われる特性関数 ψ である。しかし、生物個体群が永遠に増加し続けることができないのは常識である。

適応度とは何かについてなおりのままでは、最適制御の説得力が欠けるであろう。また、目的関数として生物学においても式 (42) の効用関数同様、上に凸な関数を選ぶことによって最大値を得やすい条件を課して解析が行われる。これも当然のこととせず、適応度の議論と併せて扱うべきである。自然界における目的関数が微分可能である証拠は無い。一方で、進化の過程で生活史が最適化されたというのは、確実でありそれは進化的に安定な戦略で子孫を存続させる事に有利に働いた事も事実であろう。微力ながら拙著では、この点を中心に理論化を試みた [21]。筆者は最適生活史スケジュール問題は個体群動態の理論に組み込まれて初めて本領発揮するのではないかと考えている。

参考文献

- [1] エリ・エス・ポントリャーギン, ボルチャンスキー, ガムクレリーゼ, ミシチェンコ., 翻訳 関根智明 (1967). **最適過程の数学的理論**. 文一総合出版.
- [2] B.G. ボルチャンスキー., 翻訳 坂本実 (1968). **最適制御の数学的方法**. 総合図書.
- [3] 巖佐 庸 (1998). **数理生物学入門—生物社会のダイナミクスを探る**. 共立出版.
- [4] 巖佐 庸 (2008) **生命の数理** 共立出版.
- [5] 山内 淳 (2012). **進化生態学入門—数式で見る生物進化—**. 共立出版.
- [6] 編: 日本数理生物学会, 責任編集: 瀬野裕美 (2010). **「行動・進化」の数理生物学**. 共立出版.
- [7] Bellman, Richard (1958). Dynamic programming and stochastic control processes, *Information and control* 1(3):228–239 Elsevier.
- [8] Yong, Jiongmin and Zhou, Xun Yu (1999) *Stochastic controls: Hamiltonian systems and HJB equations*. Springer Science & Business Media.
- [9] Øksendal BK.(2003) *Stochastic differential equations: an introduction with applications*. Springer Verlag.
- [10] L.S. ポントリャーギン, 坂本実翻訳 (2000). **最適制御**

- 理論における最大値原理. 森北出版.
- [11] 加藤 義夫, 三宅 正武 (2003). **数学演習ライブラリ 微分方程式演習 (新訂版)**. サイエンス社.
- [12] 小池茂昭 (2016). **粘性解: 比較原理を中心に**. 共立出版.
- [13] Crandall, Michael G and Lions, Pierre-Louis (1983) Viscosity solutions of Hamilton-Jacobi equations. *Transactions of the American mathematical society*, 277(1):1-42.
- [14] 長井英生 (1999). **共立講座 21世紀の数学シリーズ 27 巻 確率微分方程式**. 共立出版.
- [15] Karatzas I, Shreve SE.(1991). Brownian motion and stochastic calculus. vol. 113. Springer Verlag.
- [16] 小藺英雄, 三沢正史, 小川卓克 (2007). **これからの非線型偏微分方程式**. 日本評論社.
- [17] Taylor HM, Gourley RS, Lawrence CE, Kaplan RS. (1974) Natural selection of life history attributes: an analytical approach. *Theoretical Population Biology*. 5(1):104-122.
- [18] Leon JA. (1976) Life histories as adaptive strategies. *Journal of theoretical Biology*. 60(2):301-335.
- [19] Oizumi R, Inaba H. (2021). Evolution of heterogeneity under constant and variable environments. *Plos one*. 16(9):e0257377. Public Library of Science San Francisco, CA USA.
- [20] 稲葉寿 (2002). **数理人口学**. 東京大学出版会.
- [21] Oizumi R. (2022). **Population Dynamics Based on Individual Stochasticity**. Springer Singapore.
-

【2022年研究奨励賞受賞者特別寄稿 1】

How I Learned to Stop Worrying and Love the Model

遠藤彰*

1. はじめに

この度日本数理生物学会研究奨励賞をいただくこととなった。感染症数理モデル分野の先輩諸氏も多く名を連ねる本賞受賞者の末席に加われることを光栄に思うとともに、選考委員の先生方をはじめ関係各位に深く御礼を申し上げる。

秀逸な過去の受賞者の方々の寄稿に並べる気は正直なところ全くしないが、せっかくの貴重な機会ではあり、また過去6年ほど海外を拠点としていたこともありご挨拶をしたことのない読者の方も多いためと思われることから、自己紹介も兼ねてこれまでの経験や研究の関心等について振り返ってみることとしたい。個人語りの側面が強く、キャリアの参考等にするにはあまり典型的でなく再現性も高くないような気はするものの、 $n=1$ サンプルとして退屈しのぎに供することができるなら幸いである。

2. 研究キャリアの入り口へ

私の研究キャリアの始まりのきっかけは医学部3年次の解剖学の授業に遡る。……という始まり方から一般的に想像されるようなエピソードと実際に私に起こったこととは残念なことに裏腹で、端的にいうところの辺りで完全に医学の勉強に心が折れて進路を変えたいと考えるようになったのである¹⁾。高校時代、「今の成績なら理三以外なら東大に行けると思うから目指したらどうか」との恩師の勧めを受け「ならその理三に行ってやる」と決意して猛勉強を始めた、そんな私の医学への情熱は一般的な医学生の平均からするとかなり薄味だったと思うが、結局進学振り分け²⁾時に医学

部進学という規定路線を退けてまで強く希望する進学先を見つけることができず、一方で医学という分野に対しぼんやりとした関心と期待感自体は抱いていたためにそれほど迷わずに医学部進学を決めた。進学後半年間のカリキュラムを経て、「あれ、もしかして思ったんと違う……？」と気づいた頃には時すでに遅し。元々数学や物理などの理論的な勉強が好きで（得意かどうかはともかくとして）、医学にも生命現象や疾患・治療についての理論的な説明と理解を提供してくれる学問であることを期待しているところがあった。しかしざ学んでみると医学は究極的には経験知の学問であって、理論によって体系的に理解できる部分は極々一部分に過ぎず、正直筋道立てて理解しようと試みるくらいなら語呂合わせでも何でも使って丸暗記してしまう方が早い……という乱暴すぎるかもしれないが、実際のところ医学において理論とされているのはあくまで膨大な知識を網羅した上でそれらを統合的に俯瞰するための解釈、というようなニュアンスが強く、決してその逆ではない——つまり「知識が先、理解は後」なのであって、「本質的な理解に至っていれば暗記など必要ない」みたいな（一部の）学問のあり方とはどうやら決定的に違うらしい、というのが医学入門の半年間を通じて臆けながら得た感触であった³⁾。

かくして、医学部進学後のカリキュラムをなんとか潜り抜けつつも自らの進路選択にじわじわと疑いが滲む中、3年に進級した直後の解剖学がついに私の心にとどめを刺す。解剖学というのは人体の構造と形態を理解するための分野であり、人体を構成する骨・臓器・筋肉・血管・神経など各要素の全てと、それらがどこでどう繋がっていてどのように体内に収まっているかを学ぶものである。要は暗記ゲーの権化みたいなものである⁴⁾。人体の構造なんて究極的には「そうなるからそう」以上の理論はない⁵⁾ わけで、とにかく頭に詰め込んでナンボの世界。これが想像以上にしんどく、

*長崎大学助教

¹⁾担当の先生方、すみません

²⁾文脈のため参考までに——東京大学では最初の2年間全学生が教養学部所属し、2年次に（本人希望と成績に基づいて）進学先の学部を決めるシステムを採用している。ただし進学先の人数枠は科類と呼ばれる学生の所属区分に基づいて設定されており、特定学部学科への進学の競争率は所属する科類と進学先の組み合わせによって変わる。理科三類（理三）以外からの医学部医学科への進学率は競争率が極めて高く、逆に理三からはあまりキャンパスで見かけなかった人も仲間に加わる。多様性確保の一つの形である（？）

³⁾もちろん（いずれの方向からの）反論も歓迎する。が、ここで言いたいのは少なくともそれが当時の自分の印象であった、ということである

⁴⁾もちろん（同上）

⁵⁾「その構造が何を可能とするためのものであるか」を理論立てること自体は可能である。しかしそれはあくまで既に存在する構造に対して後付的に与えた帰納

もしかしてこの先ずっとこれが続く人生なのか、と考え始めてしまうと急激に将来が不安に思えてくる。補足すると、後から振り返ってみれば医学カリキュラム開始からたった半年、しかも実践としての医学（臨床医学）が始まってもない言わば下積み皿洗いの段階で見切りをつけかけているのは流石に判断が早過ぎて、この後学年が上がって以降の医学に対する印象は必ずしもこの当時感じたこととイコールではない⁶⁾。とはいえ、少なくとも1年分を棒に振ることになる他学部編入を真面目に選択肢として入れる程度には当時思い詰めており、その上で、どうせ1年失うことになるのならその前に医学部を辞めなくても済む可能性を模索すべき、と考えた。医学部を起点としたキャリアの幅は必ずしも狭いわけではないが、まずは臨床医以外の選択肢として真っ先に思い当たる研究者について自分の適性を確認したいと思い、いくつかの研究室に連絡をした。前述の通り理論的な頭の使い方ができる分野を選びたかったことと、医学研究のメインストリームたる分子生物学にどうにもシンパシーを抱くことができなかつたことから公衆衛生方面の研究室に的を絞り、結果として当時国際保健学教室の准教授だった西浦博先生に弟子入りすることとなった。こうして私の研究キャリアは始まった。

3. 感染症数理モデルとの出会い

西浦チームではありがたいことに、まさに門を叩いた当初の目的である「自分が研究者として通用するかどうか試す」機会を大いに享受することができた。最初のミーティングの時点で早速言われたのが「じゃあ、夏の間は1本論文書いてみようか」。韓国における三日熱マラリアのモデリングの課題で、二峰性を持つ潜伏期間分布による影響をモデルによって取り除き流行トレンドを調べるという研究 [1] だった。皿洗いから始める覚悟だったのでいきなり実践をやらせてくれることに驚き、夏の間は執筆完了とはいかないまでも分析のメインの部分が本当に片付いてしまったことにさらに驚いた（公衆衛生の研究ペースは早い¹⁾）。数学的には特別高度ではなく高校数学の延長程度ではあったとはいえ、自分なりに新しい技法を提案することもでき、数理的手法を現実のデータに応用する研究の面白さを知る機会となった。

実は研究室を探していた時点では感染症そのものについては特段の興味があったわけではなく、むしろトピックとしては医療制度やシステムの方に関心があった。また当時は衛生状況の改善とともに公衆衛生学の

重点も感染症から非感染症領域へと移りつつある時期で、「今から感染症？」というような空気感があつたのも正直なところである²⁾。しかしいざその世界に飛び込んでみると、「理論によって集団レベルの健康課題を捉え解決したい」という元々の研究のモチベーションに感染症疫学は驚くほどぴったりとはまるものだった。感染症データ分析の特徴としてはサンプルの相互依存性が特に重要である。ある個人において感染というアウトカムが発生することそのものがその周囲の個人の感染リスクを引き上げる効果を持つ。このため感染症の発生は「流行」という言葉に象徴されるように常に動的であり、集団全体を系としてその動態を記述する必要がある。個人個人を独立のサンプルと見做してジェネリックな統計モデルでリスク因子を同定することが一般的な非感染症の疫学に比べ、手法の自由度と理論的な面白さ（※主観）が一段違う。「進路選択に失敗したかもしれない」というスタート地点からの探索でほとんど初手で「これは面白い」と思える研究分野に行き当たった巡り合わせと、飛び入りの知らない学生に惜しみなく教育リソースを割いてくださった西浦先生に感謝は尽きない。

4. キャリアパスの分岐点

医学部のカリキュラムには他の理系学部でよく見られるいわゆる研究室配属の期間はないが、興味のある学生が空き時間に自主的に研究室に通って研究に関わることは可能である。上記の3年次夏の研究デビュー以降も、私は引き続き課外活動のような形で授業の合間を縫いつつ西浦チームの研究に加わることとなった。その間、中東呼吸器感染症（MERS）やジカウイルス病など世界規模の大流行が複数発生し、そうした緊急時における即応的（リアルタイム）研究に参加したり [2,3]、イギリスやアメリカでの国際学会や短期留学に送っていただいたりなど、順調に研究者としての経験を積むことができ、多分自分は研究者に向いているのではないかという自信（過信？）も積もってきた。また短期留学の機会を持てたことで世界の感染症数理モデル研究の現場に触れることができ、卒後の進路として海外大学の博士課程への進学を考えるようになった。

一般に医学部卒業生全体のうち98%は卒後研修医になるとされている³⁾。最終学年となり同期が医師国家試験の勉強や病院見学⁴⁾で忙しくしている中、私はひたすら海外留学向け奨学金に応募し、IELTSやGREの得点を集め、エッセーを書いていた。ご存知の方もお

的説明に過ぎず、暗記ゲー攻略の役にはあまり立たない（＝理解は後）

⁶⁾ただし、幸か不幸か「自分にはあまり肌に合わない」という感覚だけは結果的に当たっていた

¹⁾データが既にある場合には、例外は多々ある

²⁾しかしご存知の通りその後世界的流行が繰り返し発生し、感染症の重要性は再認識されるに至った

³⁾要出典。ただし私の同期はたまたま研修医以外の道を選んだ人が例年より多く5%程度だった

⁴⁾研修医版の就活と考えていただければ良い

られるかと思うが、現在研修医の配属先決定にはマッチングアルゴリズム（Gale-Shapley アルゴリズム）が用いられており、各候補者と受入先病院の希望リストに基づいて安定解となるような配属が選ばれるようになっている。大変よくできたシステムだと思う。ただしこの合理的制度の必然的帰結として、一度決定した配属先を辞退することは禁じられている。つまり博士課程に出願した上で滑り止めとして研修医マッチングにも参加することは当然認められない。背水の陣の完成である。一応、マッチングしたはずの研修医候補が国家試験に落ちることで一定数の空席ができるので、仮に博士出願全落ちの場合でも医師国家試験合格発表から年度明けまでの2週間の間に空席に滑り込むことで就職先ゲットのチャンスは残されている。そんな頼りない滑り止めを頼りに何とか博士出願を済ませ、級友に何とか引きずってもらいながら周回遅れの国家試験勉強の追い上げを開始し、よりによって国家試験最終日が博士課程の面接とバッティングして試験終了直後にオンライン面接を受ける羽目になるなどの紆余曲折を経て、何とか短期留学でもお世話になった London School of Hygiene & Tropical Medicine の Sebastian Funk・Adam Kucharski 両先生のもとに無事進学できることとなった。⁵⁾

5. ロンドンでの研究生活

2017年9月から始まったロンドンでの留学生活は（留学生の多くにとってそうであるように）私の人生において初めての海外での長期滞在であった。ロンドンは数ある都市の中でも間違いなく海外初心者向けと言っていい都市で、インフラは整っており治安もそれほど悪くなく、生活費は全般的には高めだが工夫次第ではかなり節約できる。節約の基本は固定費の圧縮である。特に貧乏学生の支出において家賃のウェイトは高い。家賃の高騰で知られるロンドンにおいていかに生活の質を落とさず家賃を抑えるかは重要な課題である。私はこの課題を、ネット掲示板で見つけた相場より2割は安い部屋を入居2ヶ月前から下見もせず押さえ、その住んでもない部屋の2ヶ月分の家賃を顔も知らない仲介人の個人口座に払い込むという、典型的詐欺被害エピソードにしか聞こえないやり方で解決した¹⁾。今思い返すとどう考えても正気ではないし、実際教えられた住所に辿り着くまで自分の部屋が実在

するのかどうか半信半疑だった。なお蓋を開けると、多少建物はくたびれているものの（ロンドンの家はそもそも築100年のものなどが珍しくないのはそういうものである）立地や環境、設備等にも特に不満はなく、余分に支払った家賃分を差し引いても好立地物件を格安で確保できたメリットが勝ち、結果オーライであった²⁾。以降3年間、COVID-19流行による在宅時間増加と博士修了の目処が立ったことを理由に引越を決めるまでの間、なぜか日本語を話すポーランド人と短期で入れ替わるもう一人との3人シェアのこのフラットがロンドンの我が家となった。

LSHTMは公衆衛生分野ではそれなりに名の知れた大学院大学で、感染症数理モデル分野に関して言えばおそらく世界最大規模の研究チームを擁する研究機関である（ポスドクや学生を含めると現時点では感染症数理モデル研究者が100人程度はいる）。私の博士開始時当初は規模としてはまだ拡大の途中ではあったが、それでもこれだけの人数の研究者が感染症数理モデルという（少なくとも当時はかなりニッチに思えた）分野に取り組んでいる研究環境で自分も研究ができるということは非常に心強く思えた。LSHTM自体は単科の大学院ということで建物二つ分ではほぼ完結する小ぢんまりとした学校だが、伝統的かつアットホームな独特の雰囲気を感じさせる建物は個人的に気に入っている。

私の博士課程のメインの研究テーマは家庭内及び学校内のインフルエンザ流行動態の定量化である。松本市の全公立小学校の児童1万人とその家族を対象に実施された大規模なインフルエンザ罹患データがあり、これを数理モデルによって分析して家庭と学校それぞれの流行パターンとそれらの相互の関係性について（特に個人の属性やクラス・学年の構造と関連する異質性 heterogeneity について）調べるのが主な目的である。豊富なデータのおかげで過去には使われたことのない複雑度のモデルを使うことができ、また家庭と学校両方及びその間の感染の行き来まで含めて分析できるということで非常に意欲的で面白い課題だった。ただし、発症日の情報が児童にはあるが家族についてはなかったために一律の時系列モデルを適用することができず異なる2つのモデルを貼り合わせる必要があるなど技術的なハードルはそれなりに高い。最初の半年はほとんど目に見える進捗はなく、分析方針と具体的なモデルのデザインについてあてもないこうでもないと悩む時間に費やされた。今になって思えば学生の特権とも言える贅沢な時間の使い方だったと思うし、実際この期間悩み抜いた結果が後の論文で生きた面はあるので、決して無駄ではなかった。ただこの間、

⁵⁾ 国家試験も幸い落ちておらず、変なオチをつけずに済んだ

¹⁾ 前述の「工夫次第」というのは本来はこういうやり方のことを指しているのではなくて学生割引や割りの良い店・サービスの活用といったもう少し真っ当な手段の話である。この選択肢がロンドンには（例えば東京と比較して）多いので節約がしやすい、というのが真面目なほうの回答です。念の為。

²⁾ 結果オーライだったからといってこういう家探しの仕方を参考にするのは決しておすすめはできません

週間おきの進捗ミーティングに「理論的進捗（という名の一進一退）」をひたすら持つてくることしかしない博士1年目の学生は指導教員からは割と心配されていて、ついに「構想が大きいことは理解しているが、まずは手の届く範囲で1つ研究をまとめることに集中して、そこからさらに積み上げる形でアプローチした方が良いのでは」という（とても真っ当で、かつ結果的にうまく機能した）アドバイスをもらった。そうしてまずは松本市データセットの中でも家庭内感染のみに着目して、家族の続柄（子、父、母、祖父母など）の組と家族構成によって家庭内および家庭外の感染リスクがどう変わるのかを調べ、博士研究の最初の論文としてまとめた[4]。

6. COVID-19 パンデミック到来

博士課程の3年目、イギリスの統計学・データサイエンスの研究機関であるアラン・チューリング研究所での9ヶ月間の研究強化プログラム（Enrichment Scheme）への参加が認められ、私は大英博物館内部にある研究所オフィスで前述のインフルエンザモデルの拡張作業を進めていた。そんな中、中国・武漢での新型肺炎が広がっているというニュースが入ってきた。LSHTMの数理モデル研究チーム内でもすぐにワーキンググループが立ち上がり複数の研究プロジェクトが動き出していたが、この時点では私はそれほどこの流行に関心を向けておらず、恐らく動物への曝露に由来する一過性の小規模流行に終わるのではないかと（特に根拠なく）考えていた。もちろんこれは結果としては大間違いで、経験と直感が足りていなかったという他ない。そんなわけで初動はやや出遅れて、2月になってから本格的に情勢のフォローを始めた。この頃の世界の流行状況について奇妙に思えたのは、基本再生産数（ R_0 ）推定値が2-3程度と比較的高い反面、各国で発見された輸入症例数に比して持続的な国内流行が始まった国が予想外に少なかったことである。例えば $R_0 = 2$ と仮定して、5人の輸入感染者がいたとするならばそこからの二次感染者数の平均は10人なわけで、素朴に考えればあっという間に国内流行に移行しておかしくないように思える。しかし実際には当時数十例の輸入症例を観察しながらも持続的な流行が確認されていない国が少なくなかった。一方、日本の早期の接触調査から、感染者の中で二次感染につながった例は比較的稀であり、しかしその少数例の二次感染の規模が大きいために（いわゆるクラスター事例）感染拡大につながっていきそうだという知見が得られていた。そうした状況を考えると、感染者あたりの二次感染発生数におけるばらつきが恐らくCOVID-19では非常に大きく、それがこのような現象と繋がっているのではないかという仮説に至る。そこで、各国の輸入症例・国内感染症例の数からこのばらつきの度合いを推定することが可能な

のではないかと考えて行ったのが私のCOVID-19論文第1号[5]である。これは負の二項分布の過分散パラメータという形でCOVID-19感染のばらつきをフォーマルに推定した草分け的な研究となった。

この論文をまとめている間にも流行は拡大を続け、最初は流行が見られていなかった国々もついに持続的流行の段階に移行し始めた。イタリアやスペインでの急拡大に続きついにイギリスでも感染者が増えはじめ、最終的にロックダウンの実施へと至る。こうした中、西浦先生に一時帰国して厚労省のクラスター対策班に加わらないかというお声がけをいただき、春から夏の短期間ではあるがクラスター対策班の一員として流行対応に関わる研究に携わった。正直なところ、LSHTMの方は数理モデル研究者の絶対数が多く人手は比較的足りていそうな感じがあり（どちらかというと、博士学生を無理に動員せずに自分の本来のテーマに集中させてあげようという雰囲気だった）、反面それに比べると日本の感染症数理モデル研究者の層はどうしても薄い。ロックダウンで研究ミーティング等も全てオンラインに移行する中で日本にいる方が自分にできることが大きいと考えたこと、また日本の友人の不安や苦労の声などを聞くにつけこういう時に動けずして何が感染症研究者か！という気持ちになったことも動機の一部だった。クラスター対策班での具体的な仕事については万が一何か差し障りがあるといけないので詳述を避けるが、何だかシン・ゴジラ的な雰囲気を感じていたことと朝焼けが綺麗だったことが特に印象に残っている。

7. 学校内流行モデルの完成と博士号取得

クラスター対策班での任務を終えてイギリスに戻った後は、一時置き去りになっていた松本市データのためのモデル研究を再開した。博士1年目に苦しんだ学校内モデルと家庭内モデルの接続という課題にこの頃ついに理論的解決を与えることができ、そのモデルによって「クラスの人数や学年毎のクラス数は学校内のインフルエンザ伝播リスク（＝学校内再生産数）とほとんど相関していない」という非常に興味深い知見を得ることができた。つまり20人のクラスと40人のクラスとの間で感染児童あたりの二次感染者数がほぼ変わらなかったということで、クラスの人口密度を減らすことが流行抑止に必ずしも繋がらない可能性を示唆する¹⁾。もし学校内でのインフルエンザの感染が接触の頻度・濃度の高い特定の「仲良し」な児童の間で主に生じていると仮定すれば、「仲良しの友達の数」がクラスの人数によって大きくは変わらないと予想されることから、上記のような結果にも一定の説明がつく。

¹⁾ただしあくまで観察研究からの結果であり因果性を示していないことには注意が必要

今回、多様なクラス構造の学校・学級が含まれる、過去に例のない質と規模のデータを分析できたことで、過去の学校内流行モデル研究では至れなかった新しい知見を得ることができたことは非常に感慨深かった。またこの分析に加えて、今回得られたパラメータをCOVID-19の文脈に応用し、今後起こるかもしれない学校内流行²⁾を見据えてどのような対策が効果的かを模索するシミュレーション研究も行った。

これらの研究と前述の過分散の研究他いくつかのサイドプロジェクトを合わせ、博士号に相当する研究成果を得ることができたと判断し、2020年年末にかけて博士論文を執筆、提出した。パンデミックの影響で、LSHTMの伝統である分厚い博士論文冊子の作成や、テーブルに座って外部審査員と数時間語り合う¹⁾Viva voca (いわゆる口頭試問)などはそれぞれPDFとオンライン会議形式になるなど若干の変更はあったものの、3時間に及ぶ試問と指摘箇所の修正を経て、2021年夏、ようやく博士号を取得することができた。

ロンドンでの約4年に亘る博士課程でのトレーニングは私に多くのものを与えてくれた。中でも研究キャリアを進めていくにあたり、論文執筆における論理性と筆致を相当に鍛えられたことは今後の貴重な財産になったと思っている。LSHTMに同分野かつ一線級の研究者が多数在籍していたことは、私の論文に厳しい指摘を入れてくれる経験ある共著者を得るのに非常に役立った。少しでも論理的曖昧さを許す記述をしていけば即座にツッコミが入り、また単に科学的事実を羅列するだけでなくどのようにして書けば正確なメッセージが伝わるかについても意見してもらえ、環境で何度も論文を書き直した。そうした経験を経て、近頃は自分の中にも研究論文執筆の技術と体力が確立されつつあるのをはっきり感じられるようになった。正直査読者を納得させるよりもその前段階として共著者を納得させることの方が大変と感じることは数多くあったし、早く結果を出したい自分にとって足枷と感じられたこともなかったわけではない。今になってようやくその価値がわかる。

8. ポスドクキャリアの開始とM痘流行

博士課程修了後は、引き続きロンドンにて日本学術振興会海外特別研究員として感染症数理モデルの研究を続けることとなった。まずは博士論文に含めた研究のうち査読中であった学校内流行モデル論文の修正・再投稿作業を進めた。ちなみにこの論文は元々2014・15年シーズンのインフルエンザの流行分析とCOVID-19のパラメータを使ったシミュレーションの両方を合わ

²⁾この研究を行っていた2020年夏時点では、学校閉鎖等の影響もあり学校内でのCOVID-19流行はかなり限られていた

¹⁾あるいは、知的殴打を受ける

せて1本として投稿していたが、1ラウンド目の査読でレビュアー2人のどちらからも「1本の論文のボリュームを超えているので2本に分けた方がいい」というコメントがついた。その結果、分割した論文を両方ともそのまま査読してもらうことができ、同一誌で2本が出版されるという貴重な経験をした[6,7]。

そして2022年5月、M痘(サル痘)²⁾の流行が欧州を起点に世界各国で発生し、COVID-19に続く第2のパンデミックになるのでは、という懸念が囁かれ始めた。この2022年のM痘アウトブレイクは過去の流行と幾つかの点で大きく異なった特徴を見せており、公衆衛生関係者の注目を集めた。そもそもM痘はこれまで動物との接触に由来する感染がほとんどで、人-人感染のリスクはそれほど高くないと考えられていた。ところが今回のアウトブレイクでは明らかに人-人感染を主体とする急速な流行拡大が起こっており、また男性同士の性接触によると思われる感染が多数報告されるなどリスク人口の違いも見られた。流行が報告された初期の時点にこれらのデータを見ていて、どうも性接触に伴う異質性がこうしたパターンの根源になってそうだという直感がはたらいた。幸いにも、イギリスの研究機関からであれば簡単に利用可能なデータセットの中に大規模な性行動調査データがあり、このデータを使った性接触経由の流行モデルを構築することで現在のM痘の特徴的な流行パターンを理論的に説明することができるだろうと考えた。そうして約3週間ほとんどノンストップで没頭し書き上げたのが、奨励賞受賞者講演でも触れさせていただいたM痘論文[8]である。査読を経て出版されたのは結果として5ヶ月後となったが、論文内容自体はプレプリントとして6月半ばに公開することができ、世界的流行に際して感染症研究者として一定の役割を果たすことができたのではないかと考えている。特に、流行当初に性的少数者への偏見助長の懸念から公的機関が明確なメッセージを出せずにいた状況の中、「それでも現在進行形でリスクに曝されている当事者はそれを知らされるべきではないのか」という危機感を共有できたScience記者の取材を受け、彼の重要な記事[9]の一部に貢献することができたことを光栄に思う。

余談であるが、この論文は私の研究者人生において初めて「この内容ならどのジャーナルに出しても通る」と確信できた論文となった³⁾。世界的流行の発生時において専門家が皆抱いていた疑問に最速で答えられているという自信はあった(とはいえこれは自分より優秀な多くの研究者がCOVID-19を含む他の研究課題に

²⁾サルから最初に見つかったために長年サル痘と呼ばれていた(ただし主な宿主は齧歯類とされる)ものの、今回の流行をきっかけに偏見防止のためM痘(mpxv)と改称された

³⁾これが最初で最後……とはならないことを祈りたい

忙殺されていたからという側面も多分にあるだろう)。なおボスからの投稿先の提案は当初 Nature だったが、Nature のオープンアクセス料(約1万ドル……)を伝えたところ “That is obscene!” と返事が来て Science へ投稿することになった⁴⁾。

トップジャーナル掲載に興味がないふりをするのはやめておく——不安定若手研究者にとっては本人の信念がどうであろうと研究業績のメトリクスは文字通り死活問題であるし、分野を問わず通じる有名総合誌が業績に足されたことのパワーを感じる機会がなかったといえば嘘になる。ただ少なくとも自分としては、社会にとって重要と信じる研究をそれが最も求められているタイミングで実施でき、それが科学者の狭い世界だけではない意味でのインパクトを生むことに繋がったという成果がまず先にあり、その後でメトリクスの評価もついてきた、という順序になったことに満足している。

9. おわりに

はじめこの原稿を書き始めた時は、記事を通じて何か読者の方々にとって有益な情報を提供できないかということを考えてもしていたのだが、いざ筆を進めると結局はただの個人のエピソード以上のものにはならず、また特に何か(例えば後進の方々のキャリア)の参考になるほど再現性のある内容とも思えない。冒頭に述べた通り、あくまで退屈しのぎとしてお楽しみいただければと思う。自分の経験上も、この手の寄稿文を読んでいて一番面白いと思うのは参考になる情報もさることながら何より四方山話的な個人エピソードだと感じることも多いので、この原稿もそうならいけば嬉しい。一方で私としては本稿を書き進める上で改めて自分の経験を振り返って言語化し、整理ができた部分も大きく、改めて貴重な機会をいただけたことに感謝したい。

COVID-19 流行を機に改めて自分のいる感染症数理モデル分野の重要性と困難性——特に、どうしても純粋科学だけでなく政治的な文脈に(良くも悪くも)議論が回収されてしまう点——を再認識するとともに、今後この分野の研究者としてどのような立ち位置を目指すべきなのか等色々考えることが増えた気はする。しかし本稿でも述べた自分の研究への原点、「社会の健康課題を理論的な道具を駆使して改善する」というモチベーションを糧に、科学的にも面白く人々の役にも立てるような研究を目指して、今後も幅広く挑戦を

⁴⁾では Science は obscene でないのか? と言われるともちろん議論の余地はある。Science 本誌のオープンアクセス料は特定の研究費助成機関が絡む場合のみ対象で金額は公表されていない。一応運営母体が非営利なだけ相対的にましか、という判断をした

続けていきたいと思う。

参考文献

- [1] Endo, A., Nishiura, H., 2015. Transmission dynamics of vivax malaria in the republic of Korea: Effectiveness of anti-malarial mass chemoprophylaxis. *Journal of Theoretical Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.06.024>
- [2] Mizumoto, K., Endo, A., Chowell, G., Miyamatsu, Y., Saitoh, M., Nishiura, H., 2015. Real-time characterization of risks of death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015. *BMC Medicine*. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0468-3>
- [3] Endo, A., Nishiura, H., 2020. Age and geographic dependence of Zika virus infection during the outbreak on Yap island, 2007. *Math Biosci Eng* 17, 4115–4126. <https://doi.org/10.3934/mbe.2020228>
- [4] Endo, A., Uchida, M., Kucharski, A.J., Funk, S., 2019. Fine-scale family structure shapes influenza transmission risk in households: Insights from primary schools in Matsumoto city, 2014/15. *PLoS Computational Biology*. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007589>
- [5] Endo, A., Abbott, S., Kucharski, A.J., Funk, S., 2020. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Research* 5, 67. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.3>
- [6] Endo, A., CMMID COVID-19 Working Group, Uchida, M., Liu, Y., Atkins, K.E., Kucharski, A.J., Funk, S., 2022. Simulating respiratory disease transmission within and between classrooms to assess pandemic management strategies at schools. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119, e2203019119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2203019119>
- [7] Endo, A., CMMID COVID-19 Working Group, Uchida, M., Liu, Y., Atkins, K.E., Kucharski, A.J., Funk, S., 2022. Simulating respiratory disease transmission within and between classrooms to assess pandemic management strategies at schools. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119, e2203019119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2203019119>
- [8] Endo, A., Murayama, H., Abbott, S., Ratnayake, R., Pearson, C.A.B., Edmunds, W.J., Fearon, E., Funk, S., 2022. Heavy-tailed sexual contact networks and monkeypox epidemiology in the global outbreak, 2022. *Science* 378, 90–94. <https://doi.org/10.1126/science.add4507>
- [9] Kai Kupferschmidt, 2022. Why the monkeypox outbreak is mostly affecting men who have sex with men. *Science*.

【2022年研究奨励賞受賞者特別寄稿 2】

数理モデルで解き明かす種多様性の起源

山口諒*†

1. はじめに

この度は2022年度研究奨励賞という栄誉ある賞をいただき、大変光栄に存じます。自薦で応募しておきながらも、いざ受賞してみると非常に身の引き締まる思いです。歴代の受賞者の諸先輩方に少しでも追いつけるよう、この賞を新たなモチベーションとして引き続き研鑽していく所存です。私は九州大学で巖佐庸先生のもと学位を取得し、首都大学東京（現・東京都立大学）の田村浩一郎先生の研究室で3年間ポスドクとしてお世話になり、2020年からは中岡慎治先生が主宰する北海道大学数理生物学研究室の現職に就きました。また、コロナ禍で延期していた海外特別研究員としてのカナダ滞在を2022年より開始し、ブリティッシュコロンビア大学のSarah Otto先生をホスト研究者としてお世話になっています。改めて、このような賞をいただけるに至ったのは、研究指導をくださった先生方に恵まれたおかげです。また、ここで個別のお名前をすべて挙げることは叶いませんが、非常に多くの共同研究者やこれまでの研究室メンバー、学会関係者の皆様方にお世話になっております。この場を借りて、御礼申し上げます。今回、本稿を寄稿させていただく機会をいただきましたので、これまでの私の種分化理論研究の軌跡を振り返りたいと思います。一方で、研究の詳細は英語論文や和文解説がありますのでそちらに譲らせてください。これまでの研究生活で感じていたことを踏まえながら、掲載できる範囲の失敗談を交えつつ記させていただければと思います。

2. 種分化研究のきっかけ

祖先種から新たな種が誕生するプロセスを指す種分化は、現在地球上で観察される生物多様性の創出要因として、これまで非常に多くの進化・生態学者が関心を寄せてきました。かのダーウィンは「種の起原」の中で、種分化を「謎の中の謎 (mystery of mysteries)」と呼びましたが、160年以上が経過した現在も未だ多くが謎として残っており、進化生物学に残るフロンティアの一つであると考えられています。私自身は学部生

として九州大学の数理生物学研究室に配属された頃、種分化の研究に初めから関心を抱いていたわけではなく、漠然と何か進化にまつわる理論研究をしてみたいと考えていました。その中でも、興味を持っていたのは種の多様性に関するパターンです。例えば、日本産の蝶の種数は320種である一方、蛾は6000種近くも存在しますし、近縁な分類群の間で多様化しているグループとそうでないグループにはどのような違いがあるのか。特に多様性の低い分類群は実証研究の対象にされにくく、種多様性の違いを説明する統一的な理論を作りたいというのが出発点でした。

2つの島の上の地理的隔離と中立変異の蓄積という、全生物に共通するシンプルな仮定の元で、種分化ダイナミクスの数理モデルを考えます。遺伝的浮動による中立な突然変異の蓄積は、各集団内で適応度の谷を通過する場合と比べ、種分化が起こりやすいメカニズムです¹。中立な突然変異の蓄積による生殖隔離の進化は、古典的な種分化理論として提唱されてきたドブジャンスキー・マラー型不和合性 Dobzhansky-Muller Incompatibility (DMI) と呼ばれるメカニズムに該当します (図 1a)。生殖不和合が2遺伝子座2対立遺伝子によって制御されていると仮定しましょう。祖先集団は遺伝子型 AABB を持つ任意交配集団です。今、地理的な隔離によって2つの集団 (1と2) に分断されます。これらの異所的集団はそれぞれ独自の変異を蓄積することが可能であり、集団1では突然変異によって AaBB という個体が生じ、集団2では AABb が生じた場合を考えます。続いて集団1の突然変異が集団内で中立だとすると、AABB・AaBB・aaBB に適応度の差はないため、偶然によって a が集団内で固定することがあります。同様に集団2においても、遺伝的浮動により遺伝子型 AABb が固定したとします。異所的な2集団が二次的接触によって交雑に至った場合、遺伝子型 AaBb の個体が生じます。もし遺伝子座間の相互作用によって、対立遺伝子 a と b を同時に持つ個体が致死あるいは不稔であるとするなら、この2集団間で遺伝子流動は生じないため、生殖隔離が成立している (種分化した) と言えます。各集団内では繁殖に問題はないですが、ひとたび交雑が起きると不和合性が働き、遺伝子プールが共有されないメカニズムです。

*北海道大学 大学院先端生命科学研究院

†ブリティッシュコロンビア大学 生物多様性研究センター

上記の DMI のような不和合性の制御を多数の遺伝子座数に一般化し、2 集団間の遺伝的な差異として、連続量の‘遺伝的距離’を定義します。この遺伝的距離は、形成された 2 集団がそれぞれ独自の突然変異を蓄積することで増大し、集団間の移入と交配により遺伝子流動が生じることで減少する確率的なプロセスに従います。2 つの島にそれぞれ生息する同種の 2 集団は、遺伝子流動を乗り越えて種分化し、2 種となります。さらに、種分化後の一方の種が他方の島に移入することで新集団を形成すると、新たな種分化の起点となり、同様のプロセスが繰り返されることで継続的に種が形成されます。種の形成速度を決定するのは、種分化までに要する時間と新集団の定着までに要する時間であり、この 2 つの時間は集団間の移入率について相反する関係にあることがわかりました (図 1b)。例えば、低い移入率は分化を促進しますが、移住頻度が少ないことで新集団の定着までに時間を要します。つまり移入率が中間の値をとる時、2 つの時間の和が小さくなることで最も効率よく種形成が継続される、‘種多様性の中程度分散仮説’を提案することができました。

シンプルな仮定から意外なパターンが出現する、数理モデル研究の醍醐味と言っても良いような経験ができたことは、とても幸運だったように思います。その後も、上述のような種分化が何度も繰り返されて現在の種多様性のパターンを生み出す‘種分化サイクル’に関する研究をシリーズ化して論文にすることができました。一方で、数学的な手法の習得にはとても苦労したことを覚えています。種分化理論には集団遺伝学で用いられる確率過程の手法を用いましたが、コルモゴロフの前向き・後向き方程式による拡散近似や、確率微分方程式などには閉口してしまいました。巖佐先生の「1日1回導出していれば、いつかそらで書けるように身につく」という言葉を信じ、毎日白紙に向かって4年生の夏を思い出します。苦労の末、それらの手法による近似的な解析解が得られますが、今度は解析解と個体ベースシミュレーションの結果が一致せず数ヶ月研究が止まってしまう。近似計算のミスなのか、プログラミングの間違いなのか、原因を突き止めるのに時間がかかってしまい、先ほどの‘中程度分散仮説’研究は一度お蔵入りしてしまいます。新たに別の研究テーマに取り組んだ1年後、ようやく論文執筆に向けて再始動しますが、そういった紆余曲折も含めて思い入れのある研究テーマです。今でも研究の中で拡散近似や確率微分方程式が出てくると嬉しくなります。

3. 僕は（理論専門誌以外に）論文が書けない

この章では、大学院時代の研究生生活を振り返ります。章タイトルは2020年研究奨励賞受賞者の入谷亮介さんの特別寄稿タイトル「僕は論文が書けない」を改変させていただきました。誤解を招かないよう蛇足と思いつながらも敢えて付け加えますが、もちろん、理論誌に論文が掲載されることは重要な成果で、この点を批判的に書きたい意図は一切ありません。実際に今も理論誌に投稿論文を準備していますし、応用数学のような解析能力がない私には憧れの理論誌もありますので、今後も投稿先候補のひとつとしてあり続けたいと思います。このタイトルには、大学院当時の私の目標とそれを実現できない自身の能力のギャップが込められています。入谷さんのオピニオンレターに対する私のリプライターだと考えてもらえればと思います。さて、本題に戻り、入谷さんの寄稿には、研究と勉強のバランスの難しさを論じて以下のような文章があります。

“（前略）かたや、学年こそ一つ下の山口諒さんが、巖佐先生と頻りに議論しながらテンポよく論文を出版されていた。自分が心の底から不甲斐なかった。”³ 入谷亮介 2020年研究奨励賞受賞者特別寄稿 僕は論文が書けない JSMB Newsletter No.95(2021) pp.10-17. 13 ページより

何事も中庸が大切になる瞬間はあると思いますが、私にとっては勉強（特に数学）が不得手という悩みが常にありました。自身の実力不足はわかっているながらも、研究をして論文を世に出してみたい、いつか研究者になってみたい。こういった目標を叶えるためにとった行動が、先生や先輩後輩にとにかく相談をしてアドバイスをもらうということでした。恥を忍んで高校数学レベルの質問をするとさすがに呆れられてしまうこともありましたが、研究室に同期のいなかった私にとって、周囲の環境には感謝してもしきれません。とにかくいただいた助言に従って素直に研究の手を動かす。これだけは自分にできることなので、常に頑張ろうと思っていました。ほぼ毎日、何かの勉強会には参加していたと思います。確率過程や測度論、数値計算手法、生態学一般の話題など、今思い起こすと贅沢で貴重な時間と感じます。一方で、勉強会以外の時間はほぼ研究に費やし、一人でじっくり教科書に向き合って新たな知識を習得するという時間が絶対的に欠けていました。いくつかの論文が出版されて嬉しい反面、ゼロから自分でプロジェクトを立ち上げて完結させる実力がついていないという自覚も芽生えます。私から見ると、一つ学年上の入谷さんは数理解析に対する知識が深く、院生にも関わらず単著で論文を仕上げってしまうほど自立した研究者でした。出版論文数こそ一時的に私の方が多かった時期も

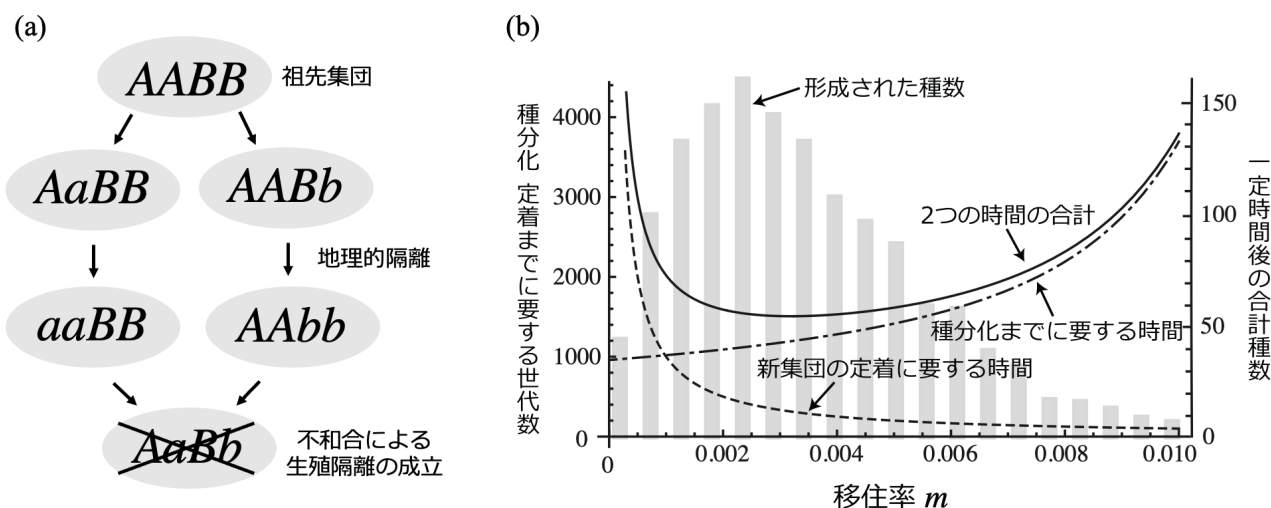


図1 (a) ドブジャンスキー・マラー型不和合性。(b) 繰り返しの種分化によって実現される種数の移住率依存性。種分化までの待ち時間と移入による新集団定着までの待ち時間は、移住率に対して相反する依存性を持つ(曲線: 縦軸左)。その結果、その待ち時間の和が最小となる中程度の移住率で最も効率良く種形成が行われ、一定時間経過後に到達する種数(棒グラフ: 縦軸右)が最大となる。山口諒(2019)を改変1。

あったかもしれませんが、私には到底できないことをやってのけていたのです。隣の芝生は青いどころではありません。自身の勉強不足を感じ始めたことに加え、狙ったジャーナルに論文が受理されないことも、実力不足を突きつけられる悩みでした。当時の私の被リジェクト率はとても高く、アクセプトまで初投稿から2年以上かかる論文もありました。目標としていたジャーナルは、*Evolution*、*Proceedings B*、*American Naturalist*、*Journal of Evolutionary Biology*などの進化学や生態学をメインに扱う専門誌です。研究室の先輩方もジャーナルは違うものの、各分野の専門誌に出版していました。では、そもそもなぜ、私はここに挙げたような理論専門誌以外のジャーナルに論文を掲載したかったのでしょうか。理由のひとつは読者層です。実験をしてデータを扱っているような実証研究者に理論研究を届けたいという思いがありました。もうひとつの理由は憧れです。自身で執筆する論文中の引用文献にはいつも上記のジャーナルから出版された論文が並んでいました。いつか憧れのジャーナルに通じたいと思いながらも、この夢は博士号取得の時点では叶えることができませんでした。生産性を高めようと一生懸命に手は動かしたものの、具体的な対策を練ったわけではないので当然かもしれません。そのため、「僕は(理論専門誌以外に)論文が書けない」と思うようになります。

4. 研究の出発点を見直す

とある研究集会にて種分化理論について口頭発表のあと、講演を聞いてくださった方から、「種分化の研究は誰も聞いてくれないから、生物多様性の研究をしていると言った方がよいよ」と意見をいただいたことが

あります。これはかなりショックです。私の脳内では即座に「あなたの発表は面白くなかった」に変換されてしまいました。しかし、しばらく悲観的になったのち、種分化研究としての面白さを十分に伝えられていない自身の問題だと気づきます。大学院時代での研究は、世界で誰もやっていない数理モデルや解析で、生物学的に面白いメッセージを出したいという姿勢でした。私の勉強不足も相まって、研究を進化生物学の文脈で面白い課題として十分に位置付けられていなかったのです。そこで、生物学的な問いを先に立てて、それに答える理論研究を行うように出発点を見直しました。国際学会や国外の研究室に向き、現在答えるべき問いやその需要について(ようやく)考えるようになったのです。多様な種を生み出すメカニズムもまた多様であり、自然界での種分化プロセスは複雑です。これまでは中立突然変異の蓄積を種分化メカニズムの代表としてきましたが、適応も重要なプロセスであり、異なる環境に対する適応が生殖隔離に結びつく‘生態的種分化 ecological speciation’が近年盛んに研究されています。異所集団の局所適応は生殖隔離の進化をもたらし、交雑個体の形質が親集団のどちらの環境でも不適応な場合が該当します(図2a)。これに対して、‘突然変異順位種分化 mutation-order speciation’では、同じ淘汰圧を受ける2集団が異なる適応的な遺伝的変異を蓄積することで、交雑個体の適応度が低下します。各集団が同一の遺伝的条件から出発して同じ適応度地形の頂点に至る場合にも、適応には様々な遺伝的経路がありえます。そのため、親集団が適応後に表現型として全く同じであったとしても、適応を実現するために蓄積した突然変異が異なるため、それらを併せ持つ交雑個体の形質は親集団と比べて適応度地形の頂点か

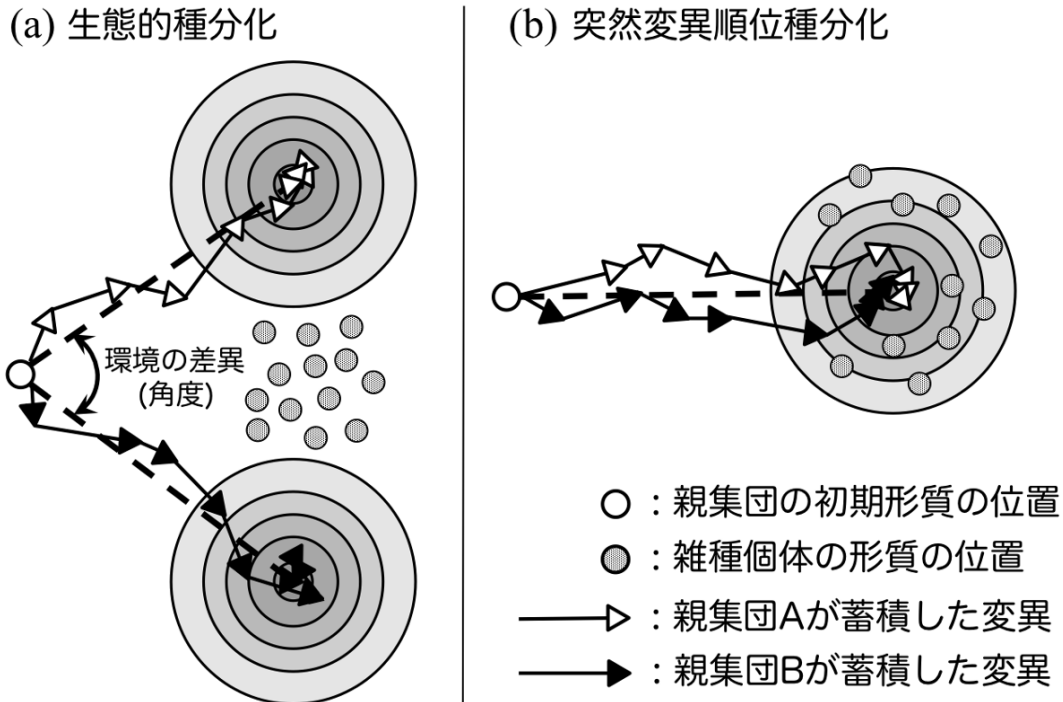


図2 適応度地形モデルと2つの種分化メカニズム。(a)生態的種分化は適応度地形上の異なるピークへの適応であり、(b)突然変異順位種分化は同一環境への異なる変異による適応である。形質空間における適応度地形を等高線で示した。

ら離れます(図2b)。酵母やバクテリアを用いた適応進化実験では、生態的種分化4および突然変異順位種分化5がともに実証されています。一方、野外の非モデル生物の種分化では過去に蓄積した変異の種類やその生起順序を完全に追うことはできません。自然環境下での種分化では‘集団間の生態環境の違い’と‘偶然獲得する変異の種類の違い’の両方が影響するため、種分化メカニズムは生態的種分化と突然変異順位種分化の間に位置することになります。フィッシャーの幾何モデルを用いて様々な環境シナリオについて種分化可能性を探索し、実証データからテスト可能な統計量を提案した本研究は、*Evolution* から出版されました6。学位取得後3年経過というスローペースではありましたが、少しずつ当時の目標を達成でき、研究テーマの風呂敷の広げ方と畳み方にはいろいろなアプローチがあるということを学びました。現在お世話になっているブリティッシュコロンビア大学のOtto研究室でも、研究で答えない‘biological question’を明確にすることの大切さを実感しています。種分化分野における問いを研究初期から考える、という取り組みを始めて以降、学会発表でいただく質問やコメントにも変化が現れました。モデルのアウトプットを実証研究者の方が測定可能なかたちで提示すると、「このパターンは私のデータと合っている/合っていない」という具体的な議論につながります。また概念的な内容のモデルであったとしても、どのように実証研究でテ

ストできるか、あらかじめ提案を盛り込んでおくのも効果的だと感じました。ポスドク時代には、大学院時代の「とにかく新規性のあるモデルとコンセプトではかの研究者の興味を刺激できれば嬉しい」という考えからもう一歩踏み、研究分野における自身の研究の立ち位置や引用してもらいたい文脈を想像することも大事だと考えるに至りました。研究コミュニティに属して様々な研究者と相互作用しながら、その分野で少しずつ認められ自立していくことは簡単ではありませんが、とてもやりがいのあるチャレンジだと思います。

5. 使命感を持って取り組んでいるか

ここまでのお話のように私は決して、主体的に研究テーマを探索してプロジェクトを完遂させる能力が高い学生ではありませんでした。良い研究をするという目標と、論文を出版するという成果を考えた時に、目的と手段が逆転しないように注意はしていましたが、とにかくヒットを打つ(=手を動かして論文を出版すること)に集中し過ぎていた学生時代があったのは否めません。その時に先生や先輩方から、「共同研究も含め、やると決めたなら自分の役割に最後まで責任を持つこと」、「責任著者ならもっと主体的に方針を考え決断すること」、「現在取り組んでいる論文が世界の考え方を変えるかもしれないと本気で思って研究すること」などたくさんのアドバイスをいただきました。20代半ばになって注意されることも少なくなった折に、

本気で向き合ってくださいましたことには感謝しかありません。少し大袈裟かもしれませんが、自分のこれからの研究が新しい分野を作っていくんだという気概と使命感があっても良いのだと思います。そして現在取り組んでいる研究以外に、いつか人生が終わる時までには解明したいことを考えておくことも良いのではないのでしょうか。とある学会の若手懇親会で、いつか解き明かしたい大きな謎はなにかという話題になったことがあります。学生だった私の研究案に対して諸先輩の皆さんは、「5年くらいでできそうな研究だね」という感想でした。これでは分野の常識は全くひっくり返りそうにありません。現在の私のアイデアについてはどのくらいのインパクトがあるかわかりませんが、ぜひ皆さんとお会した際にご意見を伺わせてください。今後も野心を秘めて、私にしかできない研究を展開できればと思います。

6. おわりに

学部生の時から数えますと十数年にわたって研究生生活を送ってきましたが、いよいよ学位取得後から始まる様々な年数制限が該当しはじめ、若手研究者としてのタイムリミットが見えます。これからも多くのことを学ばなければならない身ですが、この奨励賞のちにふさわしかったと言っただけのよう、今後も研究に励んでいきます。また後進の研究者の皆さんや学生さんが、本稿から何か研究生生活のヒントを得たり、

モチベーションとなるひとつの経験談と感じたりすることがあれば、これ以上の幸せはありません。最後になりますが、妻と家族からの日々の支えがあって研究を続けることができます。普段から迷惑ばかりかけていますが、面白い研究をたくさんして恩返しできればと思います。

参考文献

- 山口諒. 2019. 種分化ダイナミクスと数理モデル-生殖隔離進化の促進要因を探る-. 日本生態学会誌. 69: 151-169.
- Yamaguchi, R. and Iwasa, Y. 2013. First passage time to allopatric speciation. *Interface Focus* 3: 20130026.
- 入谷亮介 2020年研究奨励賞受賞者特別寄稿 僕は論文が書けない. *JSMB Newsletter No.95(2021)* pp.10-17
- Dettman, J. R., Sirjusingh, C., Kohn, L. M., & Anderson, J. B. 2007. Incipient speciation by divergent adaptation and antagonistic epistasis in yeast. *Nature* 447: 585-588.
- Ono, J., Gerstein, A. C., & Otto, S. P. 2017. Widespread genetic incompatibilities between first-step mutations during parallel adaptation of *Saccharomyces cerevisiae* to a common environment. *PLoS Biology* 15: e1002591.
- Yamaguchi, R. and Otto, S. P. 2020. Insights from Fisher's geometric model on the likelihood of speciation under different histories of environmental change. *Evolution* 74: 1603-1609.

学会事務局からのお知らせ

1. 新事務局からの挨拶

2023年1月より時田恵一郎新学会長（名古屋大学情報学研究科）のもと、以下の体制で新事務局を運営させていただくことになりました。

黒澤 元（事務局幹事長：理化学研究所 数理創造プログラム） 瓜生 耕一郎（会計：金沢大学 理工研究域 生命理工学系） 中丸 麻由子（幹事：東京工業大学 環境・社会理工学院） 山口 幸（幹事：東京女子大学 現代教養学部）

昨年まで事務局の運営に携わってくださった中田行彦さん、國谷紀良さん、岩本真裕子さん、大森亮介さん、2年間お疲れ様でした。2023年度年会は9月4日から6日にかけて奈良女子大学で開催されます。対面とオンラインのハイブリッド形式で行われる予定です。また年会の前には、6月27日から7月1日にかけて、濟州島で8th CIJK (China-India-Japan-Korea) Conference on Mathematical and Theoretical Biology の開催が予定されています。会員の皆様には、こちらの会議への参加もご検討いただければ幸いです。新事務局一同、会員の皆様のお役に立てる運営を行えるよう、新会長を支えていきたいと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

2023年3月第17期事務局幹事 山口 幸

2. 旧事務局からの挨拶

2021年1月より2年間、瀬野裕美会長の下で、岩本真裕子さん、大森亮介さん、國谷紀良さんと、学会事務局を務めさせて頂きました。岩田繁英前幹事長をはじめとする前事務局の皆様、稲葉寿前会長、運営委員会並びに各委員会の皆様、会員の皆様に支えられて任期を終えることができました。任期中は、多くのご協力を頂き誠に有難うございました。十分な対応ができない点や至らない点も多々あったことかと思っております。

この2年間、2021年日本数理生物学会年会（宮崎大学）・2022年日本数理生物学会年会（明治大学）の2つの年会が開催されました。いずれの大会も、大会委員長をはじめとする実行委員会の皆様のご尽力と、多くの参加者のおかげで、感染症の流行下にあっても、

オンライン上で活発な年会が開催されました。年会期間中には総会も開催され、学会運営に関わる議論や決定がなされました。数理生物学会では、大久保賞 (Akira Okubo Prize)、研究奨励賞、大会ポスター賞の授与を行っています。大久保賞は、日本数理生物学会と Society for Mathematical Biology(SMB) が共同で授与しています。事務局では、研究奨励賞と大久保賞の告知を初めとする業務に関わることが出来ました。タイトなスケジュールの中、賞の選考を進めて頂いた研究奨励賞選考委員の皆様、大変有難うございました。近年、他学会や学術振興会などの団体から学会に、外部の賞への推薦依頼を頂いています。昨年からは学会推薦選考委員会を発足させ、外部の賞への推薦依頼に対応する体制を整えています。日本における数理生物学の発展においても意義あることかと存じます。積極的なご応募をどうぞよろしくお願い致します。事務局の多くの仕事は、これまでの事務局のご尽力によって整備され、外部委託も進んでいます。2021年に、前事務局のご尽力によって、学会に会員管理システムが導入されました。会員管理システムを用いて、会員の皆様は、ご自身の登録情報や会費の支払い状況の確認、クレジットカードやインターネットバンキングを用いた会費の支払いが可能となっています。また事務局では、会員の入会・退会管理や、土倉事務所と連携して、ニュースレターの発送業務を行っています。2021年には、インターネットによる学会選挙を行うことが出来ました。年末のお忙しい中、選挙管理委員会の皆様、誠に有難うございました。またご協力を頂いた会員の皆様に改めて感謝を申し上げます。事務業務の中には、やや煩雑な事務業務もまだ残っており、今後事務局にて、外部委託やデジタル化などによる効率化をご検討いただければと考えております。

事務局では、普段の業務や研究活動の中、会長・副会長、運営委員会と連携して、多岐にわたる業務を行っています。2023年1月より、黒澤元幹事長を中心とする事務局がスタートしています。事務局内での議論、会長・副会長、運営委員会との連携のもと、今後の数理生物学会の発展に向けて、ご尽力頂くことかと存じます。会員の皆様には、引き続きご理解とご協力をお願い出来ると幸いです。この2年間誠に有難うござ

いました。

2023年3月 第16期事務局を代表して 幹事長
中田行彦

3. 事務局連絡先

事務局幹事長 黒澤 元
会計 瓜生 耕一郎
事務局幹事 中丸 麻由子, 山口 幸

日本数理生物学会事務局幹事長 黒澤 元
E-mail: secretary@jsmb.jp

また、業務の一部委託先は次の通りです。

土倉事務所内 日本数理生物学会
〒603-8148 京都市北区小山西花池町 1-8

編集後記

例年では会長の挨拶を3月頃までには皆様のもとにニュースレターが届き読んでいただけたところですが、今年は1年の半ば過ぎにお届けすることになってしまいました。大変心苦しく思うと共にようやく原稿が出揃いようやく出せるという安堵を感じつつ編集後記を書いている所です。本号では2022年の研究奨励賞受賞者である、遠藤彰さんと山口諒さんにご寄稿いただきこれまでの研究生活を振り返っていただきました。本編集部の企画であるインタビューとロストテクノロ

ジーの二つがそろいましたのでぜひお楽しみください。インタビューでは佐々木顕先生のこれまでの研究活動に関するお話を伺っております。今後の研究活動の参考になる事もあるかと思っておりますので皆様のお役に立てば幸いです。また、ロストテクノロジーに関しては、最適過程の数学理論ということで適応度という目的関数を最適化するのではなくその到達過程（生物における生活史）を最適化する理論について詳細な説明がなされています。これは、一度学習をしておくとなつた研究の展開にもつながるのではないかと期待できると思います。5月号に関しては既に原稿が出そろっている所ですので2月号をお届けした後すぐに5月号が届くことになってしまいますかもしれませんがご容赦頂けると幸いです（岩田）。

日本数理生物学会ニュースレター No98
2023年2月発行

編集委員会委員 岩田繁英*, 大泉嶺, 酒井佑楨
(*が委員長)

siwata0@kaiyodai.ac.jp
国立大学法人 東京海洋大学

〒108-8477 東京都港区港南 4-5-7
発行者 日本数理生物学会

The Japanese Society for Mathematical Biology
<http://www.jsmb.jp/>

印刷・製本 (株)ニシキプリントPDF版

TABLE OF CONTENTS

Newsletter of the Japanese Society for Mathematical Biology No. 99 Feb 2023

会長就任挨拶		1
【科学史対談～外から見た数理生物学】		
第3回 ウィルスに魅せられた研究とその発展		2
【数理モデルのロストテクノロジー】		
第4回 最適過程の数学的理論		12
【2021年研究奨励賞受賞者特別寄稿 1】	遠藤 彰	23
【2021年研究奨励賞受賞者特別寄稿 2】	山口 諒	29
事務局からの連絡		34
編集後記		35

