ナチュラルインテリジェンスを模倣した新機能素子の設計・開発

— 生体内代謝制御システムに学ぶ*

岡本 正宏**・関口 達也**・牧 幸浩**・田中 康司**

Development of New Types of Functional Devices by Mimicking the Natural Intelligence such as Metabolic Control Systems*

Masahiro OKAMOTO**, Tatsuya SEKIGUCHI**, Yukihiro MAKI**
and Kouji TANAKA**

In the series of our papers we have shown by computer simulations that cyclic enzyme systems in metabolic control pathways have the reliability of threshold logic function capable of storing short-memory, and the applicability to a prototype of an artificial neuron device. Mimicking the switching algorithm of cyclic enzyme system based on a set of differential equations, the board-leveled analog circuit of this device is developed by using the PSpice program. We call this device "biochemical neuron". This kind of study belongs to the practical implementation of functional devices in "natural intelligence" such as metabolic control system and neural networks.

1. はじめに

生化学の精力的な研究によって、細胞内の無数にのぼる化学物質の代謝経路がほぼ解明され、代謝マップとよばれる、いわば生体内の化学物質のロードマップのようなものが完成されつつある¹⁾。その中に含まれる一つ一つの化学反応には、酵素が触媒として関与しており、そこで反応する物質（基質）が厳密に選択されているわけである。このような数多くの酵素反応のネットワークの存在こそが我々の生命の営みを支えていると言っても過言ではない。この細部にわたる詳細な代謝マップは、進化の歴史の集大成であり、自然が造り上げた知能（ナチュラルインテリジェンス）と言える。代謝マップを眺めてみると、ループを描いているもの、分岐しているもの、カップリングしているものなど多種多様な反応経路が有機的に連なっていることがよくわかる。もし、これらのある一部分（サブネット）が特殊な機能を持っていると

すると、その機能が発現する機構を調べ、それを模倣することで、自然をまねたデバイスの設計・開発が可能となる。

一方、電気回路的な立場から酵素反応系を眺めてみると、一つの酵素反応は電気回路網の一素子（抵抗、ダイオード、トランジスタなど）に対応することから、その組み合わせでできあがった酵素反応系は集積回路に相当する。また、酵素反応は酵素と基質の2分子以上の反応であることから、本質的に非線形である。酵素反応系も電気回路網も連立微分方程式で記述でき、電気回路網では、すでに論理デバイスが開発されている。したがって、酵素反応系の方程式と電気回路網の方程式の形式的類似性から、“生化学反応系を原理とした論理デバイス”をICを用いて作製することが可能ではなかろうか？そして、その対象を代謝マップとした場合、まさに“ナチュラルインテリジェンスのハードウェア化”につながる。非線形科学の大家である H. Haken の著書、“Synergetics”²⁾ の第9章でも、化学反応を用いた論理デバイスの可能性が言及されているが、具体的な反応系は呈示されていない。

著者の研究グループは、代謝マップ上に数多く存在する、酵素環状共役反応系 (cyclic enzyme system) が、

* 原稿受付 1994年9月28日

** 九州工業大学 情報工学部 Department of Biochemical Engineering and Science, Kyushu Institute of Technology; Kawatsu 680-4, Ooaza, Iizuka city, Fukuoka 820, JAPAN

Key Words: biomimetics, neuro device, cyclic enzyme system, practical implementation, metabolic switching.

“短期記憶をもったしきい値論理素子”になりうることを世界でいち早く発見し、その設計原理を模倣した新しいタイプのニューロ素子（バイオケミカルニューロン）を設計・開発した。このように、生体内に実際に存在する化学反応系からその機能特性、機能発現に至る機構を学び、それらを模倣することによってIC化を企てるといった試みは極めて希（まれ）である。

ここでは、究極のシステムとしての生物の対象として生体内代謝システムを選び、その中の酵素環状共役反応系（cyclic enzyme system）の機能素子としての役割および、その機能発現機構を模倣した人工ニューロ素子の開発について述べる。

2. 酵素環状共役反応系のスイッチ機能

典型的な酵素環状共役反応系を Fig. 1 に示す。ここで、 X_1, X_3 は反応基質、 X_2, X_4 はその生成物、 A, B は NADH, NAD⁺ などの相互変換可能な補酵素である。たとえば、 $X_1 \rightarrow X_2$ の反応が酸化反応で、 $X_3 \rightarrow X_4$ の反応が還元反応とすると、 A, B はそれぞれ還元型、酸化型補酵素であれば、Fig. 1 の系全体は動作する。 k_i は反応速度定数であり、 I_1, I_2 は基質前駆体で、 X_1, X_3 への入力とする。Fig. 1 の系の各反応種の微分方程式は、次のように記述できる。

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= I_1 - k_1 X_1 B - k_3 X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_1 X_1 B - k_5 X_2 \\ \frac{dX_3}{dt} &= I_2 - k_2 X_3 A - k_4 X_3 \\ \frac{dX_4}{dt} &= k_2 X_3 A - k_6 X_4 \\ \frac{dA}{dt} &= k_1 X_1 B - k_2 X_3 A \\ \frac{dB}{dt} &= k_2 X_3 A - k_1 X_1 B \end{aligned} \quad (1)$$

Fig. 1 Cyclic enzyme system

The details are in the text.

(1) 式が示すように、 $A(t)$ と $B(t)$ の濃度間には部分保存則が成立するため、

$$A(t) + B(t) = A(0) + B(0) = \alpha \quad (2)$$

とした $A(0), B(0)$ はそれぞれ A, B の初期濃度を表わす。反応種の濃度は非負値であること、および (2) 式より、 $A(t)$ および $B(t)$ の上限値は α であることから、 I_1, I_2 が時刻 t に無関係な一定永続入力（ステップ入力）である場合の A, B の定常状態での値 ($\bar{A}, \bar{B}$) は次のように表わされる。

$$\begin{aligned} \bar{A} &= [\alpha \text{ for } I_1 > I_2; 0.5\alpha \text{ for } I_1 = I_2; 0 \text{ for } I_1 < I_2] \\ \bar{B} &= \alpha - \bar{A} \end{aligned} \quad (3)$$

この結果は、 $I_1 = I_2$ の場合をのぞいて Fig. 1 の系がしきい値論理関数を実現するモデルであることを示している³⁾。つぎに、2 入力 I_1, I_2 の値が時間的に変動する場合を想定し^{4)~6)}、その時の Fig. 1 の系の各反応種のタイムコースを調べた。結果を模式的に示したものが Fig. 2 である（便宜上、 $k_3 = k_4 = 0$ として説明している）。図において、○は Fig. 1 の X_1 、△は X_2 、□は X_3 、◇は X_4 に相当する。またそれぞれの印の大きさや文字のサイズは、相対的な濃度を表わす。初期状態を $t = t_0$ と想定し、その時刻では右からの入力 (Fig. 1 の I_1) が左からの入力 (Fig. 1 の I_2) より大きいとする。(3) 式に従って、補酵素 (Fig. 2 のサイクルしている中央の二つ、Fig. 1 の A, B に相当) の値は左側がオン、右側がオフの状態に変化する ($t = t_1$)。この状態が継続されると右側の補酵素の濃度がほとんどゼロ（オフ状態）のため、(1) 式から明らかなように○の基質 (Fig. 1 の X_1 に相当) は蓄積をおこす ($t = t_2$)。つぎに $t = t_3$ において左右の入力の大小関係が逆転して左からの入力が右からの入力よりも大きくなると、今まで蓄積していた○の基質濃度が次第に減少するものの、左側の補酵素濃度オンの状態はそのまま維持される。そして、○の基質の蓄積が解消された時点 ($t = t_4$) で、左からの入力が大きいため (3) 式に従って、右側の補酵素オンの状態になる。さらにこの状態が続けば、□の基質 (Fig. 1 の X_3 に相当) が蓄積をおこす ($t = t_5$)。このように、Fig. 1 の酵素環状共役反応系は、単純しきい値論理素子ではなく、蓄積をおこした基質 (Fig. 1 の X_1, X_3) がコンデンサのキャパシタ（記憶容量）の役目をし、補酵素 (Fig. 1 の A, B) のスイッチング時刻を調整するような、いわゆる“短期記憶を有するしきい値論理素子⁶⁾”であるといえる。ここでは示さないが、 I_1, I_2 の値の時間的変化が振幅、周期が同じで位相のみが異なるサイン関数で表わされる場合、位相を変化させるだけで A, B のスイッチング時刻が変化し、 X_1, X_3 が半波整流や全波整流のよう

The size of the symbols and characters represents the relative value of each variable.

Fig. 2 Switching property of cyclic enzyme system

な時間的変化をおこす⁵⁾。Fig. 2では $k_3 = k_4 = 0$ を想定したが、これらの値を大きくすると X_1 や X_3 の蓄積はおこりにくくなり、単純しきい値論理素子になることから、 k_3, k_4 は記憶のキャパシタを決定するパラメータである。

ところで、神経の情報伝達において、“電気的刺激が頻繁に伝わっているシナプスは生き残り、あまり伝わらないシナプスはますます伝わりにくくなり、最終的に消失する”というシナプス競合説⁷⁾が知られている。特に視覚系の神経情報伝達では、神経細胞が興奮したときにその細胞に興奮入力を入れたシナプスの結合荷重が強化され増大するという、Hebbのシナプス強化法則⁸⁾が報告され、これが短期記憶に関与していると言われている。Fig. 1において $I_1(t)$ を興奮性入力、 $I_2(t)$ を抑制性入力、 $A(t)$ を出力と仮定すると、 $I_1(t) > I_2(t)$ の場合 $X_1(t)$ の値が大きくなり、逆に $I_1(t) < I_2(t)$ の場合 $X_3(t)$ の値が大きくなる (Fig. 2 参照) ことから、 $X_1(t)$ および $X_3(t)$ はそれぞれ興奮性、抑制性のシナプスの可塑性を表すパラメータといえる^{9), 10)}。つまり、Fig. 1の系はHebbタイプの可塑的シナプスを説明する単純モデルである。代謝系に存在する化学反応系のスイッチング特性がHebbタイプの神経素子の電気的応答と酷似していることは大変興味深いことであり、このことからFig. 1の系をもとにしたニューロ素子の設計・開発が可能となる。この点については3.で述べる。

さて、Fig. 1の系はmono-cyclicな酵素環状共役反応系であるが、この系を二つカップルさせたFig. 3

I_1, I_2 and I_3 indicate the inputs of the system, and the outputs are assumed to be A and B .

Fig. 3 Di-cyclic enzyme system

のようなdi-cyclic系の機能について論じる⁶⁾。Fig. 3において、 A, A', B, B' は補酵素であり、 I_1, I_2, I_3 はそれぞれ基質 X_1, X_3, X_5 の前駆体で系の入力とする。また、 $A + A' = B + B' = 1.0$ と仮定する。 I_1, I_2, I_3 が時刻 t に無関係な一定永続入力 (ステップ入力) の場合の A, B の定常状態での値 ($\bar{A}, \bar{B}$) をまとめたものをTable 1に示す。Table 1 (b)はTable 1 (a)の結果を総括したものである。たとえば、Table 1 (a)のcase 5と6をまとめるとTable 1 (b)のcase aとなる。つまり、 I_1 の値が I_2, I_3 より小さい場合は、 I_2 と I_3 の大小に関係なく $\bar{A} = 0, \bar{B} = 1$ を出力する。Table 1 (b)から明らかに $\bar{A}, \bar{B}$ の値の組み合わせによって3入力の中の最小入力を判定できる、いわゆるMIN回路が実現でき

Table 1 Relationship between input values (I_1, I_2, I_3) and resulting A and B in Fig. 3

(b) is summarized result of (a).

(a)

Case	Input				
	I_1	I_2	I_3	$\bar{A}$	$\bar{B}$
1	3.0	2.0	1.0	1	0
2	3.0	1.0	2.0	1	1
3	2.0	3.0	1.0	1	0
4	2.0	1.0	3.0	1	1
5	1.0	3.0	2.0	0	1
6	1.0	2.0	3.0	0	1
7	3.0	2.0	2.0	1	0.5
8	2.0	3.0	3.0	0	1
9	2.0	3.0	2.0	0	0
10	3.0	2.0	3.0	1	1
11	2.0	2.0	3.0	0.5	1
12	3.0	2.0	2.0	1	0
13	3.0	3.0	3.0	0.5	0.5

(b)

Case	Input				
	I_1	I_2	I_3	$\bar{A}$	$\bar{B}$
a	min.	—	—	0	1
b	—	min.	—	1	1
c	—	—	min.	1	0
d	min.	min.	—	0.5	1
e	min.	—	min.	0	0
f	—	min.	min.	1	0.5
g	same	same	same	0.5	0.5

る。このような di-cyclic な系も代謝系に存在するものであり、cyclic の組み合わせで種々の機能が発現することは biochemical computation¹¹⁾ の立場からも興味深い。

3. バイオケミカルニューロンの設計・開発

Fig. 1 に示した系の機能を損なわないように簡略化したモデルを Fig. 4 に示す ((2) 式の α を 1 としている)。その微分方程式は次のようになる。

Fig. 4 Biochemical neuron

Schematic circuit model of artificial neuron based on the switching mechanism of cyclic enzyme system. The details are in the text

$$\frac{dX_1}{dt} = \sum_{i=1}^n W_i Y_i - k_1 X_1 (1-A) - k_3 X_1$$

$$\frac{dX_3}{dt} = \sum_{j=1}^m W'_j Z_j + \theta - k_2 X_3 A - k_4 X_3 \quad (4)$$

$$\frac{dA}{dt} = k_1 X_1 (1-A) - k_2 X_3 A$$

時刻 t において、 $Y_i(t)$ を興奮性入力信号、 $Z_j(t)$ を抑制性入力信号、 $A(t)$ を出力信号と仮定すると、Fig. 4 は神経素子としてとらえることができる。 W_i と W'_j はそれぞれ Y_i, Z_j に対するシナプスの伝達効率を示すパラメータであり、 θ はしきい値である。また、 k_1 と k_2 は出力 A のスイッチングの立ち上がり（シグモイド関数の勾配）を調整するパラメータで、これらの値を大きくすることで $A(t)$ は鋭くスイッチングすることになる。 k_3, k_4 は記憶容量 (X_1, X_3 の蓄積) を調整するパラメータで、これらの値を小さくすると記憶容量が増大する。さて、神経ネットワークを構築するためには、素子間の結合方法を考えなければならない^{9), 12)}。Fig. 5 は神経素子 j が素子 i から入力を受けている場合の結合方法を示したものである。Fig. 5(a) は、素子 i の出力 A_i が素子 j に励起的に作用する場合、Fig. 5(b) は素子 j に抑制的に作用する場合の結合方法を表わしている。さらに、多入力系でそれぞれの入力に対するシナプスを仮定する場合は、Fig. 6 のようにシナプス部分とニューロン部分を構成するように組み合わせればよい¹³⁾ (ニューロンの出力信号は A)。Fig. 6 は、入力 Y が全部で i 個あり、それぞれがニューロンに対し励起的に作用する場合であり、系の微分方程式は次のように表わされる。

<ニューロン部>

$$\frac{dX_1}{dt} = \sum_{i=1}^n X_{1,wi} Y_i - k_1 X_1 (1-A) - k_3 X_1$$

$$\frac{dX_3}{dt} = \theta - k_2 X_3 A - k_4 X_3 \quad (5)$$

$$\frac{dA}{dt} = k_1 X_1 (1-A) - k_2 X_3 A$$

<シナプス部>

$$\frac{dX_{1,wi}}{dt} = f_i - k_{1,wi} X_{1,wi} (1-A_{wi}) - k_{3,wi} X_{1,wi}$$

$$\frac{dX_{3,wi}}{dt} = \theta_{wi} - k_{2,wi} X_{3,wi} A_{wi} - k_{4,wi} X_{3,wi} \quad (6)$$

$$\frac{dA_{wi}}{dt} = k_{1,wi} X_{1,wi} (1-A_{wi}) - k_{2,wi} X_{3,wi} A_{wi}$$

$$f_i = (\beta_1 + \beta_2 A) Y_i \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

基本的に Fig. 4 のモデルは Hebb 則シナプス（正確には、post-synaptic neuron）を実現することができ、それを組み合わせた Fig. 5 および Fig. 6 のモデルを使っ

Fig. 5 Connections of biochemical neurons

The model is composed of neuron part and synapse parts. The $X_{1,wi}$ represents the synaptic efficacy for excitatory synapse- i . The output of the neuron is A .

Fig. 6 Biochemical neuron model for excitatory multi-input

Fig. 7 The circuit design of biochemical neuron shown in Fig. 4

てネットワークを構築でき、そのネットワークでシナプス競合説⁷⁾、連合性長期抑制¹⁴⁾、側抑制⁷⁾などの一連の神経生理学データが説明できることから、我々は Fig. 4 の系をバイオケミカルニューロンと名付けた^{13), 15), 16)}。つまり、簡素化した酵素環状共役反応系は人工ニューロ素子に適用できることが示唆された。バイオケミカルニューロン (Fig. 4) のハードウェア化は反応系の微分方程式 (4) 式を解くアナログ電子回路を制作することによって実現できる。第一段階として PSpice プログラム¹⁷⁾ を用いて設計を行った。このソフトを用いることによって、回路を実装する前にその動作をシミュレーションできるので、開発効率アップにつながる。(4) 式に基づいてアナログ電子回路を作製するにあたり、実際の神経系の信号伝達は ms のオーダーで行われているので、制作する回路も ms のオーダーで動作するように時定数を設定した。また、回路を安定させるためにスケール変換したり、理想ダイオード回路を挿入したりした。実装したバイオケミカルニューロンの全回路図を Fig. 7、ボード外観を Fig. 8 に示す^{15), 16), 18)}。ボードの特性を調べるために、ソフトウェアシミュレーション、PSpice シミュレーションとの同一入力信号に対する出力応答の比較を行った。(4) 式で $n = 1, m = 0$ (つまり、一つの興奮性入力 Y_1 が入る場合) の結果¹⁶⁾ を Fig. 9 に示す。図において (a)

Fig. 8 The photograph of biochemical neuron shown in Fig. 4

が興奮性入力 Y_1 のタイムコース、(b) がソフトウェアで得られた出力 A のタイムコース、(c) が PSpice シミュレーションで得られた $A(t)$ 、そして (d) が製作したハードウェアで得られた $A(t)$ である。ハードウェアのデータには若干ノイズが見られるが、(b)~(d) の $A(t)$ はほぼ一致しており、希望の特性をもつハードウェアが製作できたといえる。

(a) : excitatory input $Y_1(t)$, (b) : $A(t)$ in the case of soft simulation (numerical calculation of eq. (4)), (c) : $A(t)$ in the case of PSpice simulation, (d) : $A(t)$ in the circuit shown in Fig. 7.

Fig. 9 The output response of biochemical neuron

4. バイオケミカルニューロンの刺激応答

ボード化したバイオケミカルニューロン (Fig. 7, 8) を使って、興奮性入力と抑制性入力がある刺激頻度で導入されたときのシングルニューロンとしての応答を測定した。測定条件は、(4) 式において、 $n = m = 1$, $\theta = 0.3$, $k_1 = k_2 = 30$, $k_3 = k_4 = 0.05$ とした。すなわち、興奮性入力 Y_1 、抑制性入力 Z_1 が時間的にある頻度で系に導入されたときのニューロン応答 A 、興奮性シナプス可塑性 X_1 、抑制性シナプス可塑性 X_3 が時間的にどのように変化するかを測定した。結果を Fig. 10 に示す。図のように、興奮性入力 $Y_1(t)$ (Fig. 10 (a)) は、高頻度、低頻度、高頻度の順に導入されるのに対し、抑制性入力 $Z_1(t)$ (同図 (b)) は一定の低頻度入力で系に導入される。同図 (c) は、 $A(t)$ 、同図 (d), (e) はそれぞれ $X_1(t)$, $X_3(t)$ を示す。時間 $0 < t < 20$, $20 < t < 40$, $40 < t < 60$, $60 < t < 80$, $80 < t < 100$ の五つの時間帯での系の応答を検討する。 $0 < t < 20$ の時間帯では、 $0 < t < 5$ に興奮性入力と同じ頻度、同じ大きさの抑制性入力が同時に導入され、しきい値もあることから、ニュー

(a) : excitatory input signal $Y_1(t)$, (b) : inhibitory input signal $Z_1(t)$, (c) : output of neuron ($A(t)$), (d) : excitatory synaptic efficacy ($X_{1,w1}(t)$), (e) : inhibitory synaptic efficacy ($X_{3,w1}(t)$).

Fig. 10 The output response $A(t)$ of biochemical neuron (Figs. 7 and 8) against excitatory and inhibitory inputs perturbations

ロン応答 $A(t)$ はすぐにオン状態にならない。 $20 < t < 40$ では、高頻度の興奮性入力によって $A(t)$ はオン状態が続き、それにとまって興奮性シナプス可塑性 $X_1(t)$ (同図 (d)) が増大する。この現象がすでに述べた Hebb のシナプス強化法則である。 $40 < t < 60$ では、興奮性入力は低頻度になり、 $A(t)$ がオン状態の時間は減少する。さらに $60 < t < 80$ では、再び高頻度の興奮性入力が導入されるが、前の時間帯の $A(t)$ の履歴が影響して $A(t)$ のオン状態が見られない。先に述べた、“電氣的刺激が頻繁に伝わっているシナプスは生き残り、あまり伝わらないシナプスはますます伝わりにくくなり…” というシナプス競合則がこの現象である。この $60 <$

$t < 80$ の時間帯での $X_3(t)$ (同図 (e)) の値が大きくなっていることから、抑制性入力伝わり易くなっていることが示唆される。 $80 < t < 100$ の時間帯では、高頻度の興奮性入力引き続き導入されるので再びニューロン応答 $A(t)$ がオンとなるが、その時間は短く、前よりも長く高頻度状態が続かない限り、 $20 < t < 40$ に見られた、長い $A(t)$ オン状態は出現しない。“いったん記憶が薄らぐと回復するためには、より高頻度な刺激が必要”と言うことができよう。その時点での興奮性、抑制性入力の頻度の高低や過去の頻度履歴によって、ニューロン応答がオン状態となる時間が変化することから、開発したバイオケミカルニューロンが短期記憶を有するしきい値論理機能をもっていることが再確認できた。今後、この素子の IC 化や、Fig. 5, Fig. 6 をもとにした人工ニューラルネットの IC 化が望まれる。

5. 時系列アナログ信号の類似性認識

これまで、短期記憶を持つしきい値論理素子であり、時系列の信号処理が行えるという特徴を有するバイオケミカルニューロンの素子開発について述べてきたが、ここでは、将来、この素子を利用することの有用性について概説する。

一般に、生物は視覚などの五感を通じて外部の時系列アナログ信号を受け取り、それを時系列インパルス信号列に変換し、信号列の刺激頻度に応じてニューラルネットの自己組織化が時々刻々行われると言われている (Fig. 11)。そして、ニューラルネットの発火パターンの違いによって、より高度な情報処理が行われている。このことから類推すると、類似した時系列アナログ信号が入力されると、類似した発火パターンが出力されることになる。逆に、非類似の信号入力非類似の出力パターンを生じる。Fig. 11 のような情報処理システムで時系列アナログ信号の類似性の認識が可能であろうか？

般には、この種の問題解決には高速フーリエ変換 (FFT) を用いていたが、Fig. 11 のシステムにはそのような変換機構を有していない。我々はすでに、Fig. 11 のような情報処理システムをバイオケミカルニューロンを基本素子として用いることで設計してきた¹³⁾。Fig. 12 にその概念図を示す。図中の丸 (○, ●) および楕円はすべて、Fig. 4, 6 に示すバイオケミカルニューロンを表わす (ニューロン間の詳細な結合様式は参考文献 13) を参照)。外部アナログ信号 ($ExtIn(t)$) の値は 0 から 1 の間で変動するものとし、Stage 1 から 4 の違いはアナログ信号をインパルス信号列に変換する際のカットオフ値の違いである。たとえば、Stage 1 から 4 のカットオフ値をそれぞれ 0.8, 0.6, 0.4, 0.2 とすると、Impulse 1 から 4 の値は次のようになる。

$$\text{Impulse 1} = [1 \text{ for } ExtIn(t) > 0.8, 0.5 \text{ for } ExtIn(t) = 0.8, 0 \text{ for } ExtIn(t) < 0.8]$$

$$\text{Impulse 2} = [1 \text{ for } ExtIn(t) > 0.6, 0.5 \text{ for } ExtIn(t) = 0.6, 0 \text{ for } ExtIn(t) < 0.6]$$

$$\text{Impulse 3} = [1 \text{ for } ExtIn(t) > 0.4, 0.5 \text{ for } ExtIn(t) = 0.4, 0 \text{ for } ExtIn(t) < 0.4]$$

$$\text{Impulse 4} = [1 \text{ for } ExtIn(t) > 0.2, 0.5 \text{ for } ExtIn(t) = 0.2, 0 \text{ for } ExtIn(t) < 0.2] \quad (7)$$

また、Neuron 1 から 4 の違いは、基本素子であるバイオケミカルニューロンの記憶容量の違いである。すなわち、Neuron 1 は、四つの中で最大の記憶容量を有しているため、過去の刺激頻度 (頻度履歴) によって発火し易くなっていたり、逆に発火しにくくなったりする (Fig. 10 参照)。それに対し、Neuron 4 は記憶容量をほとんど有していないため、単純しきい値論理素子のよう

The transducer plays a role of transducing of analog signals to impulse signals by cutting off at a certain threshold value and the produced impulse signals propagate within a given neural network to form self-organized structure.

Fig. 11 General concept of neural information processing from the receipt of external analog signals to the formation of self-organized structure of neural network

Input signal ($ExtIn(t)$) is received to "transducing layer", where signals are transduced to impulse signals by cutting off at a certain threshold-value. The resulting impulse signals (Impulse 1 to 4) are propagated to "self-organization layer".

Fig. 12 Biochemical neuron networks realizing the concept shown in Fig. 11

Fig. 13 Time-course of external analog signal ($ExtIn(t)$) introduced to the network shown in Fig. 12

な挙動をする。二つの時系列信号を $f(t)$, $g(t)$ とした場合、時刻 0 から T までの二つの信号の類似度 R [%] は次のような式で表わされる。

$$R [\%] = \frac{\int_0^T f(t)g(t)dt}{\max\left[\int_0^T (f(t))^2 dt, \int_0^T (g(t))^2 dt\right]} \times 100 \quad (8)$$

(8) 式の分母, $\max[a, b]$ は, a, b のうちで大きい方の値を示す。ここでは, Neuron i ($i = 1, 2, 3, 4$) における R を R_i ($i = 1, 2, 3, 4$) とし, 四つの R_i の値とバラツキ (分散) を類似性の判定指標とした。類似性の高い信号ほど R_i はどれも高い値を示し, 分散も小さいはずである。Fig. 13 に示すアナログ信号とその信号にある割合のランダムノイズを加えた信号との類似性を Fig. 12 のシステムが認識できるかを調べた。結果を Fig. 14 に示す。二つずつのグラフの内, 上がノイズ無しの場合の出力で, 下が $\pm 20\%$ のランダムノイズを含む場合の出力を表わす。数字 (%) は, 各段階での二つの信号の類似度 R ((8) 式, $T = 200$) を示す。最終出力 (Neuron

1, ..., 4) での類似度は, 92, 89, 93, 94 と非常に高く分散も小さいことから, このシステムはノイズ無しの信号と $\pm 20\%$ のランダムノイズを含んだ信号を類似性の高いものと認識している。ノイズの割合 ($\pm\%$) を変化させたときの最終出力での R_i を Fig. 15 に示す。図から明らかにように, $\pm 20\%$ まではノイズ無しの信号との類似性は極めて高い。

つぎに, Fig. 16 に示す三つの複雑なアナログ信号の類似性をシステムがどのように判断するかを調べた。すなわち, 信号 (a) と (b) および (a) と (c) の R_i を検討した。信号 (a) と (b) の結果を Fig. 17 に示す。二つずつのグラフの内, 上が信号 (a) の場合の出力で, 下が信号 (b) の場合の出力を表わす。数字 (%) は, 各段階での二つの信号の類似度 R ((8) 式, $T = 300$) を示す。最終出力での R_i は, 82, 86, 85, 85 と high-score で分散も小さい。つぎに, 信号 (a) と (c) の結果を Fig. 18 に示す。二つずつのグラフの内, 上が信号 (a) の場合の出力で, 下が信号 (c) の場合の出力を表わす。最終出力での R_i は, 60, 55, 38, 30 と low-score で分散も大きい。Fig. 17 と 18 を比較すると, アナログ信号レベルでの類似度は, 96%, 89% とわずかな差しか見られないが, 最終出力の段階ではこの差が増幅され, 全く異なる発火パターンを生じている。すなわち, Fig. 12 のシステムは, 信号 (a) と (b) は類似性の高い信号と, (a) と (c) は類似性の低い信号ととらえている。時刻 0 から 300 までトータルで見ると, (a) と (b), (a) と (c) は類似度が 96, 89 と, さほど変わらないが, Fig. 16 から明らかにように, 時刻 0 から 50 までの信号パターン

Fig. 14 Pattern similarity between the signal shown in Fig. 13 and $\pm 20\%$ random noisy signal

The numerals show R -value defined in eq. (8).

The closed circles show R_i -value ($i = 1, 2, 3, 4$) at the stage of out-put signal (Neuron 1 to 4).

Fig. 15 Effects of random noisy ratio on the recognition of pattern similarity between the signal shown in Fig. 13 and noisy one

は (b) と (c) でかなり異なる。この違いを Fig. 12 のシステムはとらえているものと思われる。今後、ニューロン数を増やすことで、時系列アナログ信号の類似性をかなり詳細に認識できるものと期待される。

Fig. 16 Time-courses of different patterns of analog signals introduced to the network shown in Fig. 12

Fig. 17 Pattern similarity between Signals (a) and (b) in Fig. 16

The numerals show R_i -value defined in eq. (8).

Fig. 18 Pattern similarity between Signals (a) and (c) in Fig. 16

The numerals show R_i -value defined in eq. (8).

6. おわりに

先にも述べたが、代謝系の中から機能素子を探索し、その機能発現に至る機構を模倣してデバイスを設計・開発するということは、ナチュラリンテリジェンスのハードウェア化である。このような研究の進め方は、設計図から素子を作るという工学的な過程とは逆の方向である。つまり、すでに存在するもの（例えば生体系）の中から有能な機能をもつ系を探りだし、その設計思想（機能発現の機構）から設計図を作成するという、いわゆるバックエンジニアリングの過程である。網膜の視覚情報処理をそのまま模倣した“vision chip¹⁹⁾”も最近製作されているが、こういったものもナチュラリンテリジェンスのハードウェア化である。

一方、代謝系は脳神経系と比較して、個々の酵素反応ステップの機構がかなり詳細に明らかになっており、まさに生化学反応機能素子の宝庫とよぶことができる。ここでは酵素環状共役反応系を取り上げたが、このほかにも模倣可能な機能素子が代謝系に数多く存在しているはずである。Ross 研究グループは、代謝系の素子を使ってアナログでファジィな挙動をする論理素子回路網を考案しており¹¹⁾、その方面の研究が今後進めば、“biochemical computation”という新しい分野の開拓にもつながる。現在の工学素子開発からは想像もつかないような生化学反応系独特の機能が発見でき、そこから新しい機能素子が誕生するかもしれない。この意味で、代謝マップのデータベースを使って、いわゆる“抗生物質探し”のような研究も必須であろう。我々はその道具となる、機能素子探索のための代謝経路解析用シミュレータも独自に設計・開発している²⁰⁾。企業がかかえている現在の素子開発の限界もこういったところから打破できるかもしれない。

究極のシステムとしての生物、すなわち、情報科学、生体、材料などの諸分野をシステム的に統合した新しい学問領域の発展が、21世紀における新しいコンピュータにとって必要であろう。

謝辞 回路作製に関し、北九州工業高等専門学校電子制御工学科の吉野慶一先生より有益なご助言をいただきました。また、本研究を進めるにあたり、日産科学振興財団第16回日産学術研究助成金および新化学発展協会平成3年度奨励研究金の助成を受けました。感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 日本生化学会(編): 代謝マップ-経路と調節, 東京化学同人(1980)
- 2) H. Haken: Synergetics, Springer-Verlag (1983)
- 3) M. Okamoto, A. Katsurayama, M. Tsukiji, Y. Aso and K. Hayashi: Dynamic Behavior of Enzymatic System Realizing Two-Factor Model; J. Theoret. Biol., Vol. 83, pp. 1~16 (1980)
- 4) M. Okamoto and K. Hayashi: Dynamic Behavior of Cyclic Enzyme Systems; J. Theoret. Biol., Vol. 104, pp. 591~598 (1983)
- 5) M. Okamoto, T. Sakai and K. Hayashi: Switching Mechanism of Cyclic Enzyme System: Role As a Chemical Diode; BioSystems, Vol. 21, pp. 1~11 (1987)
- 6) M. Okamoto, T. Sakai and K. Hayashi: Biochemical Switching Device Realizing McCulloch - Pitts Type Equation; Biol. Cybernetics, Vol. 58, pp. 295~299 (1988)
- 7) Y. Kuroda: "Tracing Circuit" Model for the Memory Process in Human Brain: Role of ATP and Adenosine Derivatives for Dynamic Change of Synaptic Connection; Neurochem. Int., Vol. 14, pp. 309~319 (1989)
- 8) D. O. Hebb: The Organization of Behaviour, Wiley (1949)
- 9) M. Okamoto: Development of Biochemical Switching Device: Mathematical Model; Biomed. Biochim. Acta, Vol. 49, pp. 917~933 (1990)
- 10) 岡本, 牧: 酵素スイッチ回路; 数理科学, Vol. 30, No. 2, pp. 26~32 (1992)
- 11) A. Arkin and J. Ross: Computational Functions in Biochemical Reaction Networks; Biophys. J. (1995), (in press)
- 12) M. Okamoto and K. Hayashi: Network Study of Integrated Biochemical Switching System I: Connection of Basic Elements; BioSystems, Vol. 24, pp. 39~52 (1990)
- 13) M. Okamoto, Y. Maki, T. Sekiguchi and S. Yoshida: Self-Organization of Biochemical - Neuron Network; Physica D, Vol. 84, No. 1-2, pp. 194~203 (1995)
- 14) P. K. Stanton and T. J. Sejnowski: Associative Long-Term Depression in the Hippocampus Induced by Hebbian Covariance; Nature, Vol. 339, pp. 215~218 (1989)
- 15) 岡本, 関口, 牧: バイオケミカルニューロン; 計測と制御, Vol. 31, No. 11, p. 1197 (1992)
- 16) 岡本(清水(編)): 酵素スイッチ, バイオプロセスシステム工学, アイピーシー, pp. 89~100 (1994)
- 17) 松本: Spiceによる電子回路設計入門, CQ出版(1990)
- 18) M. Okamoto, Y. Maki and T. Sekiguchi (R. Schuster et al. (eds)): Biochemical Neuron, Application to Neural Network Studies and Practical Implementation of Device, Modern Trends in Biothermo-Kinetics, Plenum, pp. 167~172 (1993)
- 19) H. Kobayashi, T. Matsumoto, T. Yagi and T. Shimmi: Image Processing Regularization Filters on Layered Architecture; Neural Networks, Vol. 6, pp. 327~350 (1993)
- 20) Y. Morita and M. Okamoto: Development of Bio-simulator for Analyzing Nonlinear Reaction Network; Proc. of 5th. Intl. Symp. of Process System Engng. (PSE 94), Vol. 1, pp. 641~647 (1994)