

Nishioka法

5菌種バイオフィルムモデルのための 生物学的制約によるパラメータ削減手法

TMCMCパラメータ推定プロジェクト

IKM Hiwi Research Group

2026年2月

Abstract

本文書は、5菌種バイオフィルム相互作用モデルのベイズ推定のためのパラメータ削減手法である「Nishioka法」について記述する。実験的に決定された相互作用ネットワークからの生物学的知見を組み込むことで、本手法はパラメータ空間を20個から15個の自由パラメータに削減し、推定効率と生物学的解釈性を向上させる。

Contents

1 はじめに	3
2 生物学的根拠	3
2.1 モデルに含まれる菌種	3
2.2 相互作用ネットワーク (Figure 4C)	3
2.3 活性相互作用	3
2.4 不在相互作用 (ロック対象)	4
3 数学的定式化	4
3.1 支配方程式	4
3.2 対称行列の仮定	4
3.3 パラメータベクトルの定義	4
3.4 完全パラメータマッピング	5
3.5 ロックパラメータインデックス	5
3.6 事前分布の境界	5
3.7 有効パラメータ空間	5
4 実験条件とパラメータ推定	5
4.1 詳細なロックロジック	5
5 実装	6
5.1 コアモジュール	6
5.2 推定スクリプト	6
6 比較：標準手法 vs Nishioka法	6

7	利点と限界	7
7.1	利点	7
7.2	限界	7
8	使用方法	7
8.1	出力ファイル	7
9	結論	7

1 はじめに

5菌種バイオフィームモデル[3]は、相互作用行列 \mathbf{A} と減衰ベクトル \mathbf{b} を通じて細菌集団の動態を記述する。推定はTMCMC[1]とTSMソルバー[2]を組み合わせて実行される。標準的なアプローチでは全20パラメータを自由に推定するが、以下の問題が生じる：

- ・ 限られた実験データによる識別可能性の低下
- ・ 生物学的に妥当でないパラメータ推定値
- ・ 不必要なパラメータ空間の探索による計算効率の低下

Nishioka法は、菌種間相互作用が存在しないという実験的証拠に基づいて特定の相互作用パラメータをゼロに固定することで、これらの問題に対処する。

2 生物学的根拠

2.1 モデルに含まれる菌種

本モデルは口腔バイオフィームに一般的に見られる5つの細菌種を含む：

ID	菌種	略称	役割
0	<i>Streptococcus oralis</i>	S.o	初期定着菌
1	<i>Actinomyces naeslundii</i>	A.n	初期定着菌
2	<i>Veillonella</i> spp.	Vei	代謝ブリッジ
3	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	F.n	ブリッジ微生物
4	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	P.g	後期定着菌（病原菌）

Table 1: 5菌種バイオフィームモデルに含まれる菌種

2.2 相互作用ネットワーク (Figure 4C)

実験観察[3]に基づき、以下の相互作用ネットワークが確立された：

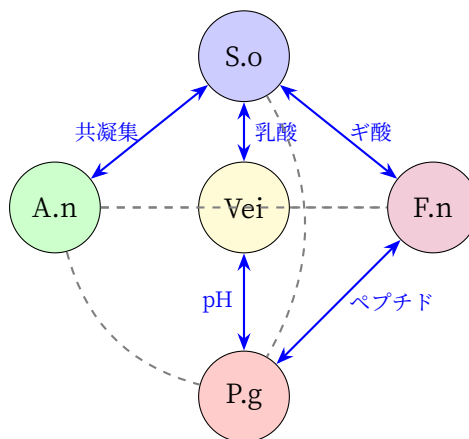


Figure 1: Figure 4Cから導出された菌種相互作用ネットワーク。青い実線は活性相互作用、灰色の破線は不在相互作用を示す。

2.3 活性相互作用

以下の菌種ペアは直接的な生物学的相互作用を持つ：

菌種ペア	メカニズム	タイプ
S.o ↔ A.n	共凝集	双方向
S.o ↔ Vei	乳酸産生/消費	双方向
S.o ↔ F.n	ギ酸/酢酸共生	双方向
Vei ↔ P.g	pH上昇支援	正のみ
F.n ↔ P.g	共凝集、ペプチド供給	双方向

Table 2: 生物学的メカニズムを持つ活性菌種相互作用

2.4 不在相互作用（ロック対象）

以下の菌種ペアは実験的証拠に基づき直接相互作用を持たない：

Index	パラメータ	菌種ペア	行列	理由
6	a_{34}	Vei ↔ F.n	A[2, 3]	代謝経路なし
12	a_{23}	A.n ↔ Vei	A[1, 2]	代謝リンクなし
13	a_{24}	A.n ↔ F.n	A[1, 3]	相互作用なし
16	a_{15}	S.o ↔ P.g	A[0, 4]	相互作用なし
17	a_{25}	A.n ↔ P.g	A[1, 4]	相互作用なし

Table 3: Nishioka法でゼロに固定される不在相互作用

3 数学的定式化

3.1 支配方程式

5菌種バイオフィルムモデルは、細菌体積分率 ϕ_i と生存率 ψ_i の動態を連立常微分方程式系で記述する。菌種 i の相互作用項は：

$$I_i = \sum_{j=0}^4 A_{ij} \phi_j \psi_j \quad (1)$$

ここで A_{ij} は菌種 j が菌種 i に与える影響、 $\phi_j \psi_j$ は生菌体積分率である。

3.2 対称行列の仮定

重要な仮定：相互作用行列 A は対称である：

$$A_{ij} = A_{ji} \quad \forall i, j \in \{0, 1, 2, 3, 4\} \quad (2)$$

これにより非対角相互作用パラメータ数が20から10に削減される。例えば、S.o（菌種0）とVei（菌種2）間の乳酸ハンドオーバー相互作用は単一パラメータで表される：

$$A_{02} = A_{20} = \theta_{10} \quad (\text{コード内では} a_{13} \text{として格納}) \quad (3)$$

3.3 パラメータベクトルの定義

全20パラメータベクトル θ は5ブロックに整理される：

$$\begin{aligned} \theta = & \underbrace{(a_{11}, a_{12}, a_{22}, b_1, b_2)}_{\text{M1: 菌種1-2}} \oplus \underbrace{(a_{33}, a_{34}, a_{44}, b_3, b_4)}_{\text{M2: 菌種3-4}} \\ & \oplus \underbrace{(a_{13}, a_{14}, a_{23}, a_{24})}_{\text{M3: クロス項}} \oplus \underbrace{(a_{55}, b_5)}_{\text{M4: 菌種5}} \oplus \underbrace{(a_{15}, a_{25}, a_{35}, a_{45})}_{\text{M5: 菌種5クロス}} \end{aligned} \quad (4)$$

3.4 完全パラメータマッピング

表 4は、パラメータインデックスと行列要素の対応を示す。

Idx	名前	行列	菌種ペア	役割	状態
0	a_{11}	$A[0, 0]$	S.o自己	自己調節	自由
1	a_{12}	$A[0, 1]$	S.o \leftrightarrow A.n	共凝集	自由
2	a_{22}	$A[1, 1]$	A.n自己	自己調節	自由
3	b_1	$b[0]$	S.o	減衰率	自由
4	b_2	$b[1]$	A.n	減衰率	自由
5	a_{33}	$A[2, 2]$	Ve.i自己	自己調節	自由
6	a_{34}	$A[2, 3]$	Ve.i \leftrightarrow F.n	なし	ロック
7	a_{44}	$A[3, 3]$	F.n自己	自己調節	自由
8	b_3	$b[2]$	Ve.i	減衰率	自由
9	b_4	$b[3]$	F.n	減衰率	自由
10	a_{13}	$A[0, 2]$	S.o \leftrightarrow Ve.i	乳酸	自由
11	a_{14}	$A[0, 3]$	S.o \leftrightarrow F.n	ギ酸	自由
12	a_{23}	$A[1, 2]$	A.n \leftrightarrow Ve.i	なし	ロック
13	a_{24}	$A[1, 3]$	A.n \leftrightarrow F.n	なし	ロック
14	a_{55}	$A[4, 4]$	P.g自己	自己調節	自由
15	b_5	$b[4]$	P.g	減衰率	自由
16	a_{15}	$A[0, 4]$	S.o \leftrightarrow P.g	なし	ロック
17	a_{25}	$A[1, 4]$	A.n \leftrightarrow P.g	なし	ロック
18	a_{35}	$A[2, 4]$	Ve.i \leftrightarrow P.g	pH	自由*
19	a_{45}	$A[3, 4]$	F.n \leftrightarrow P.g	共凝集	自由

Table 4: パラメータマッピング。赤い行はロック対象。*条件により境界が異なる。

3.5 ロックパラメータインデックス

Nishioka法では以下のインデックスをゼロに固定する：

$$\mathcal{L} = \{6, 12, 13, 16, 17\}, \quad \theta_k = 0 \text{ for } k \in \mathcal{L} \quad (5)$$

3.6 事前分布の境界

基本事前分布（Commensal/Dysbiotic Static条件）：

$$\theta_k \sim \begin{cases} \text{Uniform}(0, 0) & k \in \mathcal{L} \text{ (ロック)} \\ \text{Uniform}(0, 1) & k = 18 \text{ (Ve.i} \rightarrow \text{P.g)} \\ \text{Uniform}(-1, 1) & \text{その他} \end{cases} \quad (6)$$

Dysbiotic HOBIC（サージ再現）では： $\theta_{18} \sim \text{Uniform}(-3, -1)$

3.7 有効パラメータ空間

自由パラメータの有効数： $n_{\text{free}} = 20 - 5 = 15$

4 実験条件とパラメータ推定

パラメータ推定戦略は4つの実験条件に適応する。

4.1 詳細なロックロジック

1. **Commensal Static**：安定したコメンサル状態を再現。標準ロック（5個）に加え、後期定着菌の増殖率と相互作用をゼロに固定（ $N_{\text{locked}} = 9$ ）。

条件	培養	ロック数	推定数	制約
Commensal	Static	9	11	ゼロ相互作用
Dysbiotic	Static	5	15	病原菌推定
Commensal	HOBIC	8	12	ゼロ相互作用
Dysbiotic	HOBIC	0	20	全解除

Table 5: 各実験条件のパラメータ推定数

2. **Dysbiotic Static**：病原菌リッチ状態への移行。構造的ロックのみ維持 ($N_{locked} = 5$)。
3. **Commensal HOBIC**：HOBICフロー環境に適応。病原菌相互作用はロック ($N_{locked} = 8$)。
4. **Dysbiotic HOBIC (サージモデル)**：全ロック解除 ($N_{locked} = 0$)。サージ現象の再現に必要。

5 実装

5.1 コアモジュール

```

1 LOCKED_INDICES = [6, 12, 13, 16, 17]
2
3 def get_nishioka_bounds():
4     bounds = [(-1.0, 1.0)] * 20
5     for idx in LOCKED_INDICES:
6         bounds[idx] = (0.0, 0.0)
7     bounds[18] = (0.0, 1.0) # Vei -> P.g
8     return bounds, LOCKED_INDICES

```

5.2 推定スクリプト

```

1 from core.nishioka_model import get_nishioka_bounds
2
3 nishioka_bounds, LOCKED_INDICES = get_nishioka_bounds()
4 for idx in LOCKED_INDICES:
5     theta_base[idx] = 0.0
6 active_indices = [i for i in range(20) if i not in LOCKED_INDICES]

```

6 比較：標準手法 vs Nishioka法

項目	標準	Nishioka法
自由パラメータ	20	15
ロックパラメータ	0	5
生物学的制約	なし	Fig 4Cネットワーク
計算コスト	高い	低い
識別可能性	問題あり得る	改善

Table 6: 標準手法とNishioka法の比較

7 利点と限界

7.1 利点

1. パラメータ空間の削減によりMCMCサンプリング効率が向上
2. 推定値が既知の相互作用ネットワークを尊重
3. 限られたデータからの識別可能性が向上
4. パラメータ固定が暗黙の正則化として機能

7.2 限界

1. 相互作用ネットワークの正確な事前知識が必要
2. 予期しない相互作用を発見できない
3. Figure 4Cが不完全な場合、バイアスが生じる可能性

8 使用方法

```
1 nohup python main/estimate_reduced_nishioka.py \  
2 --condition Commensal --cultivation Static \  
3 --n-particles 2000 --n-stages 30 --n-chains 2 \  
4 --output-dir _runs/nishioka_v1 > nishioka.log 2>&1 &
```

8.1 出力ファイル

ファイル	説明
config.json	実行設定
posterior_samples.csv	事後サンプル
theta_MAP.json	MAP推定
theta_MEAN.json	事後平均推定
fit_metrics.json	RMSE、MAE

Table 7: 出力ファイル一覧

9 結論

Nishioka法は、複雑なバイオフィルムモデルにおけるパラメータ推定に対して 生物学的に根拠のあるアプローチを提供する。実験的相互作用データを活用してパラメータ空間を制約することで、計算複雑性の削減と生物学的解釈性の向上を同時に達成する。

References

- [1] Jianye Ching and Yi-Chu Chen. Transitional Markov chain Monte Carlo method for Bayesian model updating, model class selection, and model averaging. Journal of Engineering Mechanics, 133(7):816–832, 2007. Original TMCMC method.

- [2] Hendrik Geisler, Can Erdogan, Jonas Nagel, and Philipp Junker. A new paradigm for the efficient inclusion of stochasticity in engineering simulations: Time-separated stochastic mechanics. *Computational Mechanics*, 75(1):211–235, 2025. Comprehensive TSM framework.
- [3] N. Heine, K. Bittroff, S. P. Szafrński, et al. Influence of species composition and cultivation condition on peri-implant biofilm dysbiosis in vitro. *Frontiers in Oral Health*, 6:1649419, 2025. Local PDF: [tmcrc/Influence of species composition and cultivation condition on peri-implant biofilm dysbiosis in vitro.pdf](#).