

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
4.2 4段階推定構成	6
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	7

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菌種バイオフィルムモデル[3]は、相互作用行列Aと減衰ベクトル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、以下の問題が生じうる：

- ・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
- ・不必要的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ル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	Streptococcus oralis	S.o	初期定着菌
1	Actinomyces naeslundii	A.n	初期定着菌
2	Veillonella spp.	Vei	代謝ブリッジ
3	Fusobacterium nucleatum	F.n	ブリッジ微生物
4	Porphyromonas gingivalis	P.g	後期定着菌（病原菌）

Table 1: 5菌種バイオフィル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：

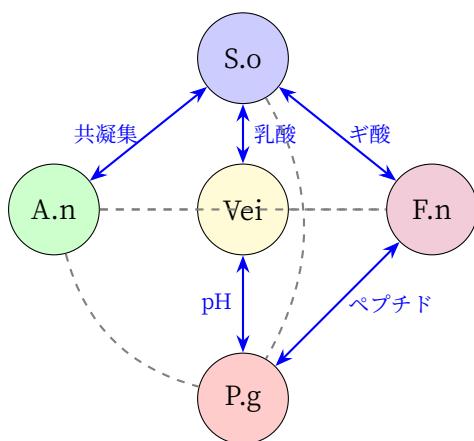


Figure 1: Figure 4Cから導出された菌種相互作用ネットワーク。 青い実線は活性相互作用、灰色の破線は不在相互作用を示す。

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	乳酸产生/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↔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}	$A[2, 2]$	Vei自己	自己調節	自由
6	a_{34}	$A[2, 3]$	Vei↔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	$b[2]$	Vei	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↔Vei	乳酸	自由
11	a_{14}	$A[0, 3]$	S.o↔F.n	ギ酸	自由
12	a_{23}	$A[1, 2]$	A.n↔Vei	なし	ロック
13	a_{24}	$A[1, 3]$	A.n↔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↔P.g	なし	ロック
17	a_{25}	$A[1, 4]$	A.n↔P.g	なし	ロック
18	a_{35}	$A[2, 4]$	Vei↔P.g	pH	自由*
19	a_{45}	$A[3, 4]$	F.n↔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）：

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

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。

4.2 4段階推定構成

パラメータ推定は以下の4段階で逐次的に実行される。この構成はパラメータ間の相関 (Coupling) と探索空間の次元数を考慮して最適化されている。

段階	推定対象	パラメータ数	内容
1	M1 (菌種1-2)	5	$a_{11}, a_{12}, a_{22}, b_1, b_2$
2	M2 (菌種3-4)	5	$a_{33}, a_{34}, a_{44}, b_3, b_4$
3	M3+M4	6	$a_{13}, a_{14}, a_{23}, a_{24}, a_{55}, b_5$
4	M5 (P.gクロス)	4	$a_{15}, a_{25}, a_{35}, a_{45}$

Table 6: 4段階推定構成

構成の妥当性検証：

- ・ **細分化リスク**：これ以上段階を細かくすると、各段階のデータ量に対してパラメータが過剰となり、過学習 (Overfitting) のリスクが増大する。
- ・ **粗い構成のリスク**：段階を減らすと、パラメータ間の強い相関により収束が困難になる。
- ・ **現構成の利点**：生物学的に意味のあるグループ（初期定着菌、中間菌、後期定着菌）に基づいた分割により、各段階での推定が安定する。

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 7: 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

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。

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 8: 出力ファイル一覧

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. Szafrański, 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: [tmcmc/Influence of species composition and cultivation condition on peri-implant biofilm dysbiosis in vitro.pdf](#).