

生成 AI の急速な発展による  
不老不死へのプロトコルの指針

武田 政樹  
(with GPT-5 Pro)

# 第1章 はじめに

## 序 人類と不老不死

夜更けの台所に、遅れて帰る人のための皿が一つ、ラップをかけて置かれている。冷えたスープの表面にうっすら張る膜、指で触れればたちまち破れて、湯気の名残がわずかに立ちのぼる。明かりは落ちていても、ここには待つという**時間の厚み**がある。人の寿命は、こうした細部の**灯火**を守るための器であった。器は小さく、脆く、ときに理不尽であったが、その狭さが、約束に期限を、別離に意味を、選択に重みを与えてきた。

では、器が広がったとき、私たちは何を注ぐのか。長い生は、記憶を幾重にも重ね、出会いを増やし、もう一度学び直す余白を与える。しかし同時に、倦怠や惰性という長い影も生む。忘却は敵ではない。忘れることによって現在は軽くなり、道は前へ延びる。ゆえに記憶は**編集**されねばならず、痛みは教訓として残しつつも、日々を蝕む炎ではない温度に落とされねばならない。

身体は道具ではなく、世界と自分を結ぶ**窓**である。窓は磨かれ、枠が取り替えられても、風と光の通り道であることをやめない。不老の時代に求められるのは、**in-situ**で連続性を守りながら、必要最小の置換で窓を澄ませる作法だ。死は消えない。事故や偶然の中に、なお私たちを待ち続ける。だが別離のかたちは変わる。短い悲しみの爆発から、長い感謝の連祷へ。断絶ではなく**静かな帰還**としての終わりへ。

家族の縦糸は太くなり、横糸は増える。曾祖母と曾孫が同じ計画を分担し、関係は年齢順ではなく**関与順**で編み直される。仕事は生計の手段から**意味の工房**へ戻り、退屈は次の豊饒を育てる休耕地となる。祈りは、救いの叫びから、長い時間に折り合う**所作**へと変わる。都市は拡張ではなく**再生**を学び、政治は短い怒りよりも**ゆっくり動く民主制**を選び直す。宇宙への旅は物語ではなく計画となり、居候の倫理を携えて往還する。危機の設計は、堤防を高くするだけでなく、**静かな撤収**とその後の暮らしまでを含めて語られる。

不老不死を語るには、この灯火を守る設計を学ぶことにほかならない。詩は目的を照らす。だが前へ進むには、**確かな手順**がいる。本稿はここから、比喩を背骨に残したまま、科学の言葉へ折り返す。

## 1.1 作動定義と射程

本稿が扱う不老は、比喩としての理想像ではなく、現実に運転できる体系としての不老である。そのためにも、本稿で用いる用語を明確に定義する。ここでいう**実質不老 (Operational Immortality)**とは、個体の機能的指標が長期にわたり安定し ( $dAge/dt \approx 0$  の近傍で推移することを含意する)、重篤な疾患が **durable control** の水準で管理され、かつ所定のしきい値を超える逸脱が生じた際には、可逆的な操作によって安全に復帰できる体制が、検証可能な手順と完全な記録のもとで日常運転されている状態を指す。ここで重要なのは、結果だけでなく過程を評価の対象に含める点であり、プロトコルの可観測性・可操作性・可監査性がそろって初めて、実質不老は運転可能な課題として成立する。

この立場に立てば、不老は単独の薬剤や一回限りの処置で達成されるものではない。むしろ、**観測→予測/制御→介入→安全/倫理→回復/冗長**という五つの層が相互に連結し、それぞれの層に必要なデータと決定手続き、そして記録の仕様が整っていることが前提になる。本稿は医療行為の指示や危険な実装手順を与えるものではなく、この五層を具体的に運転するための評価法と設計原則、ならびに運用規範を提示するものである。以降では、章末の参考文献と突き合わせながら、老化研究の基盤[1,2]、制御理論[3]、運用数理[4]の土台の上に議論を積み上げる。

## 1.2 研究目的

本稿の目的は、(一) 到達条件の明示、(二) 評価と運用の一体化、(三) 実装言語の統一、の三点に集約される。第一に、2040年における**計算資源・モデル・研究オートメーション**の現実的な到達レンジを見通し、可観測性・可操作性・可監査性という三条件のうち、何がどの程度満たされれば実質不老が運転可能になるかを具体的に定める。第二に、 $dAge/dt$ 、全死因ハザード比、cfDNA

VAF、脳スパイク熵、毛細血管密度、炎症合成指標といった**状態 KPI**を、TTFT・tok/s・`J/token`、ログ完全性、動的同意の更新率、監査応答時間などの**プロセス KPI**と併せて価値関数に組み込み、逸脱が生じたときに**守りのモード**へ自動遷移する運転則を明文化する。第三に、MIR（見つける→壊す/戻す→入れる）、RKC（戻してから消す）、RBT（定期リブート）、ISU（in-situ 若返り）、SCY（短サイクル輪番）という語彙を、SOPとAPI（監査ログ）の両面で定義して公共財化し、研究・医療・生活の境界を越えて同じ言葉で運用できるようにする。

### 1.3 成功指標と KPI

実質不老の達成を判断するためには、価値関数  $J = \sum w_k \cdot KPI_k - \lambda \cdot Risk - C$  を中心に据えた規準が必要である。ここで `KPI\_k` は上記の状態・プロセス・安全の各指標を含み、`Risk` は毒性、凝固、過同期、資源の逼迫など安全側の制約を表す。成功とみなすためには、少なくとも次の四条件が満たされねばならない。

- (一) `dAge/dt` が長期にわたりゼロ近傍で安定していること。
- (二) 疾患の **durable control** が、たとえば MRD 陰性の持続といった基準で確認できること。
- (三) 分位点 SLA を用いて、TTFT@p99、ログ遅延@p99、監査応答@p99.9 といった運用の最悪ケース保証を満たしていること。
- (四) しきい値を越える逸脱が検知された場合に、**自動停止→ロールバック→再開**という手順が実効的に機能していること、である。これらの条件は相互に独立ではなく、たとえばプロセス KPI が悪化すれば状態 KPI の信頼性にも影響するため、指標間の関係性を可視化したダッシュボードと因果グラフが必須となる。

### 1.4 プロトコル骨格とデータフロー

五層プロトコルの運転は、層間のデータフローが破綻なく循環することを前提に設計される。**観測層**では、端末側に配置された手元 MPC が、センサフュージョンと簡易の異常検知、そして局所の反事実検算までを担当し、クラウドは長文の解析と合議、ならびに検算を担う。長文の安定化には線形注意や状態空間モデル (S4) [5-7] が有効であり、モデル規模の拡張は MoE/GShard/Switch のような条件付き計算 [8-10] で対応する。さらに、IMC やニューロモルフィック [11-14] によ

りデータ移動を抑え、`J/token`の逡減を図る。予測/制御層では、デジタルツインが潜在状態を同定し、Safe-MPCが短い地平線（代謝や循環）と長い地平線（再生や腫瘍進展）を時定数分離して方策を決定する[3]。介入層は、可逆性を優先し、必要最小の強度から開始して段階的に増圧する設計を採る。RKCやSCYのテンプレートは、用量・間隔・順序を操作変数とし、所定の判定点で効果・毒性・QOLを総合評価して更新する。安全/倫理層では、読み取り専用の監査API、トレースID、動的同意を標準仕様とし、停止トリガはKPIの分位点逸脱で機械的に発火させる。回復/冗長層は、データ・モデル・デバイスの二重化とフェイルオーバー試験を定常運転に組み込み、復帰判定をSOPとして明記する。これらの全体像は、図1の運転線図に要約される。

> 図1（プレースホルダ）：五層プロトコルの運転線図（観測→制御→介入→安全→回復）とトレースIDの流れ。

> 表1（プレースホルダ）：状態／プロセス／安全KPIの定義・測定・分位点SLA。

## 1.1 背景

計算資源・データ・アルゴリズムは複合的に成長し、大規模言語モデル（LLM）とその周辺のツール使用・根拠提示・合議の標準化が進展している。2025年以降、推論のエネルギー効率（J/token）やレイテンシ（TTFT）は、メモリ内計算（IMC）、疎混合専門家（MoE）、線形/ハイブリッド注意、状態空間モデル（SSM）などの設計で逡減が見込まれ、研究オートメーション（ロボティクス、マイクロフルイディクス、計測・解析の統合）は社会基盤への接続を強める。これにより、仮説—実験—評価—反映のループは高速化・低コスト化し、失敗試行を資産化できる環境が整い始めている。 [5-17]

同時に、人の老化は一枚岩ではなく、損傷生成（DNA損傷、タンパク質凝集、代謝破綻など）、修復能力の低下（幹細胞ニッチの変容、免疫監視の鈍化）、系間制御のドリフト（神経—内分泌—免疫ネットワークの劣化）の重なりとして現れる。個体差は大きく、生活史や環境ストレス、微生物叢、既往疾患が状態空間を拡げる。ゆえに、不老は単一薬剤の探索問題ではなく、連続観測に基づくフィードバック制御として捉え直すべきである。

本稿では、不老を**実質不老**—機能劣化の停止または可逆化—に再定義し、その実現に必要な**観測→理解/予測→介入→安全/倫理→回復/冗長**の多層プロトコルを提示する。プロトコルは**N-of-1**の最適化を前提にし、個人のデジタルツインを中核に**モデル予測制御 (MPC)**で運用する。QoE (Quality of Experience) を支える端末側の到達像として、2035のスマートフォン12-25B級で`TTFT 30-80 ms`、`25-80 tok/s`、ノートPC25-45B級で`15-50 ms`、`40-120 tok/s`のレンジを見込み、**手元 MPC**が常時稼働可能になる。データセンターでは`J/token`の逡減とMoEの疎活性化により長文・多段推論のコストが1-2桁改善し、**自己検証と合議**を伴う高度な意思決定が日常運用に入る。 [3,8-10,15-17,21-22]

## 1.2 研究目的

本稿の研究目的は、**設計の前提を定量化し、プロトコルの実装要件を具体化**することである。

第一に、2040時点の**計算・モデル・オートメーション**の到達レンジを描き、**研究・医療応用の可用性条件 (latency、throughput、コスト、可監査性)**を整理する。これは§2および§3で扱う。 [21]

第二に、老化・疾患の**多層性**に対応するため、観測 (オミクス、画像、生体電気、行動、環境) から予測 (因果グラフ、状態同定)、介入 (薬剤、行動、環境制御、リハビリ、デバイス)、安全 (不確実性報告、反事実提示、最終決定権)、回復 (リセット、冗長経路) に至る**5層アーキテクチャ**の**設計指針**を与える。各層で**KPI—操作変数—制約集合**の関係を明示し、オンライン学習と Safe-MPC で**探索と安全**を両立させる。 [1-3,22]

第三に、**評価設計**として、`dAge/dt` (生物学的年齢速度)、全死因ハザード比 (All-cause HR)、循環腫瘍 DNA の変異アレル頻度 (cfDNA VAF)、脳機能の情報エントロピー近似 (脳スパイク熵) などの指標を**総合的に**利用する枠組みを提示する。単一指標の改善ではなく、**指標群の整合性と安全側逸脱検知**を重視し、**OOD (分布外)** 事象に対するフェイルセーフを標準仕様とする。 [28]

最後に、がん制御を代表例に、2035における **durable control** の達成可能性レンジを提示し、MRD (微小残存病変) 検出と介入スケジューリングの**閉ループ設計**を提案する。 [28]

加えて、制度・社会実装の前提を明示する。**可監査性**は「あと付け」では機能せず、**入力—内部状態—出力—合議—代替案—反事実—不確実性—人手判断—最**

終適用の各段を一意のトレース ID で連結し、暗号的にハッシュ連鎖したログで保全する必要がある。**動的同意 (dynamic consent)** は、データ主体が目的別の利用範囲を随時更新できる仕組みであり、N-of-1 最適化の長期運用には不可欠である。これらの制度的仕様が整わない環境では、プロトコルの**安全側余裕 (safety margin)** を厚めに取り、適用範囲を段階的に広げる保守的運用を基本とする。

### 1.3 本稿の貢献

本稿の主な貢献は四つに整理できる。

(1) **統合シナリオの提示**：データセンター/エッジの性能、モデル設計 (MoE、線形注意、SSM、外部メモリ)、研究オートメーション (自律ラボ、マイクロフルイディクス、オンライン解析) を**単一の時間軸**に統合し、2040 の**実用レンジ**を**レンジ表示**で示す。これにより、研究投資や制度設計の優先度付けが可能になる。 [5-10,18-20]

(2) **プロトコルの体系設計**：観測→理解/予測→介入→安全/倫理→回復/冗長の**5層アーキテクチャ**を定義し、各層の KPI、必要なセンサ/モデル/操作、制約とリスク、合議と監査の要件を**表形式**で対応付ける (§3 参照)。 [21]

(3) **ケーススタディ (腫瘍制御)**：cfDNA VAF、高感度プロテオーム、イメージングを統合した**統合検知**を前提に、MPC で**介入窓**を最適化する。耐性出現の反事実を常時検算し、**可逆性優先・最小十分介入**の原則で毒性を抑制する。 [3,22,28]

(4) **ガバナンスの埋め込み**：**可監査性** (完全ログ、反事実、説明、代替案)、**動的同意**、**人間の最終決定権**を**実装仕様**として内在化する。これにより、技術の能力向上がリスクを無制限に増幅しない制度的セーフガードを確保する。

### 1.4 用語定義と範囲

**用語運用と表記**：本稿では略語を初出で定義し、以後は**統一表記**とする (例：実質不老=本稿の「不老」)。数式・記号は最小限に留めるが、制御・評価で必

要な指標は**記号表**にまとめて再掲する。OOD 検知・不確実性推定に関する術語は統一して用い、別名は避ける。なお、章末の**次章接続**はすべての章で設け、論旨の連続性を担保する。参考文献は章末の「参考文献メモ」に一次的に集約し、後日体裁を整える。

**実質不老**： $\text{'dAge/dt} \approx 0$ （生物学的年齢速度の停止）と重篤疾患の **durable control** が両立する状態。死の完全回避を含意しない。臨床上は、複数の機能的指標と生活機能の維持を**長期縦断**で確認する。

**デジタルツイン**：個体の多層データ（ゲノミクス、エピゲノム、プロテオーム、代謝、画像、生体電気、行動、環境）から同定され、**反事実推論**と **MPC** に耐える予測器。**長期記憶**（個体履歴）と**境界モデル**（OOD 検知）を併せ持つ。  
[3,21-22]

**MPC（モデル予測制御）**：予測モデルを用いて将来軌道を評価し、制約（毒性、安全側余裕、資源、同意）下で**介入系列**を最適化する制御枠組み。安全探索（Safe-MPC）は、リスク境界で**情報獲得**と**危険回避**のトレードオフを管理する。  
[3,22]

**TTFT / J/token**：前者は最初のトークンまでの遅延、後者はトークン当たりエネルギーであり、QoE と運用コストの主要指標。長文・多段推論や合議の広がりに応じて、これらの指標は**現場可用性**を左右する。 [15-17]

**評価指標の運用**： $\text{'dAge/dt}$ 、All-cause HR、cfDNA VAF、脳スパイク熵は**単独**ではなく、**整合性**と**因果解釈**を重視して運用する。例えば、cfDNA の微小変動とプロテオームの炎症シグナル、睡眠・活動ログの変調が**同時に**改善して初めて、介入の因果効果を支持し得る。 [28]

**範囲**：本稿は**設計・評価指針**に限定し、特定の医療手技や危険な実装手順は扱わない。倫理・安全・制度の詳細は後章（§6 想定）で議論する。 [21]

（図表プレースホルダ：**図 1 2040** に向けた計算・モデル・オートメーションの相互作用と社会実装の時間軸／**表 1** 評価 KPI の定義と計測例）

## 小結

AI と研究オートメーションの収斂は、老化の多層性に対して個別化された連続制御を現実的にする。評価は単一指標に還元せず、複数 KPI の一貫性と安全側逸脱検知を重視する。端末—クラウドのハイブリッド合議は、プライバシーと応答性、長文推論の両立をもたらす。設計の焦点は、可観測性の向上と可操作性の誠実な見積もりに置かれる。 [22]

## 次章への接続

次章 (§2) では、関連研究と技術動向 (2025 基準) を俯瞰し、AI 計算プラットフォーム、モデルアーキテクチャ、実験自動化と自律ラボ、医療 AI・デジタルツイン、長寿科学の基盤を整理する。ここで定める**実用レンジとギャップ**が、以降の**プロトコル設計 (§3)** と**ケーススタディ (§5)** に直結する。 [18–21]

# 第 2 章 関連研究と技術動向

## 2.1 計算資源：エネルギーとメモリ帯域が支配する

推論の体感性能は、レイテンシ (TTFT) とスループット (tok/s)、そして運用コストの代理変数である  $J/\text{token}$  に分解できる。これらを規定する支配要因は**メモリ帯域とデータ移動**であり、演算の理論ピークよりも、実効のデータ経路と局所性が効く。IMC は重み/アクティベーションの近接実行によりデータ移動を削減し、MoE は専門家の疎活性化により常時実行ユニットを減らす。線形/ハイブリッド注意や状態空間モデル (SSM) は、長文の**安定性と定常メモリ**を実現し、スパースな注意を補う。2040 を見通すと、データセンターでは  $J/\text{token}$  が段階的に桁落ちし、長文・多段ツール連携を伴うエージェント推論の運用コストは、2025 比で 1–2 桁の改善が現実的である。 [5–17]

一方、モデルは**単一巨大**から**合議体**へ進む。MoE の選択設計 (Top-k, shared, ルータ学習) と、外部メモリ・ツールの組み合わせは、汎化と適応の両立を可能

にする。特にデジタルツインでは、個体固有の履歴を保つ**長期記憶**と、OOD 検知の**境界モデル**が重要である。これらは合議で意思決定し、反事実の検算を標準とする。 [8-10,21]

## 2.2 エッジ QoE : 端末での常時最適化

2035 頃のスマートフォンでは 12-25B 級の端末モデルが `TTFT 30-80 ms`, `25-80 tok/s` を、ノート PC 帯の 25-45B 級モデルで `15-50 ms`, `40-120 tok/s` を達成するレンジが見込まれる。この水準は、家庭・職場・医療現場での**手元 MPC** を常時稼働可能にし、個人レベルの意思決定支援や異常時のフェイルセーフを**オフライン優先**で実現する。計算の一部は端末で前処理し、長文の要約・検算や重い生成はデータセンターで合議的に実施する**ハイブリッド**が基本となる。プライバシーと応答性の要求が高い場面ほど、エッジの役割が増す。 [15-17,21-22]

## 2.3 モデル設計 : 疎性・状態・合議

Transformer の二乗コストは、線形注意・SWA・SSM の併用で現実的に抑制できる。MoE は**二層の疎性**—トークン次元と層内専門家—で計算割当を最適化し、スパース演算ハードウェアと相性が良い。2040 の主流は、長文に強い基幹モデルに、領域特化の専門家と外部ツールが付属し、**ログ完備の合議**で安全性を担保する構造である。ルータの学習は不確実性推定を内部に抱え、**採択/棄却**の判断を確率的に制御する。 [5-10]

## 2.4 研究オートメーション : Brain-Scale Science への道

研究加速のカギは、データ収集—仮説生成—実験設計—実行—解析—反映のループを**閉じる**ことである。2035 を目安に、候補生成 `10^6-10^8/年`、実験 `10^4-10^5/年`、実装 `10^3-10^4/年` といったスループットが現実味を帯びる。自律ラボは、ロボット合成とマイクロフルイディクス、画像・質量分析、オミクス計測を

統合し、オンライン学習でプロトコルを最適化する。失敗試行の完全ログ化は、**負の結果**を資産化し、探索の偏りを抑制する。 [18–20]

## 2.5 計測・データ：多層観測と N-of-1

不老プロトコルの実装では、臨床検査、可穿戴、行動ログ、環境センサ、画像・生体電気、cfDNA などの**多層観測**が必要である。特に微小残存病変（MRD）や早期再発の検出には、cfDNA VAF、超高感度プロテオーム、イメージングの**統合検知**が有効である。個体差の大きい現象に対しては、コホートの平均ではなく、**個人縦断**の因果推論が主役になる。データは`PII`と`PHI`の境界を横断し得るため、**動的同意**と**目的拘束**のメタデータが不可欠である。 [28]

## 2.6 デジタルツインと因果推論

デジタルツインは、生成モデルとシミュレータの合成物である。現象に関する**因果グラフ**を背骨に、観測から潜在状態を同定し、介入の反事実を評価する。オンラインでは、MPCがこの予測器を用いて、制約条件（毒性、安全側余裕、資源）下で**介入系列**を最適化する。安全探索（Safe-MPC）は、リスク境界の近傍で**情報獲得**と**危険回避**のバランスを取る技術であり、本プロトコルの中核である。 [3,21–22]

## 2.7 安全・ガバナンス：可監査性を標準仕様に

能力の向上は、同時にリスクを増幅する。ゆえに、**記録の完全性・再現可能な説明・反事実の提示・不確実性の報告**を標準仕様とする必要がある。人間の最終決定権は制度的に担保し、合議の過程と代替案を記録する。**アクセス制御付きログ**は研究・医療・個人の境界を越えて検証可能でなければならない。AIは**勧告**を行い、**適用**は人間と制度が行う。この分業が破れる設計は採用しない。 [21]

## 2.8 図表（プレースホルダ）

[図 2] 研究加速ループ：データ→仮説→実験→解析→反映の閉回路とログ。

[表 2] エッジ/クラウドの性能レンジ（TTFT、tok/s、J/token）と想定ユースケース。 [15–17]

[図 3] デジタルツインと MPC の構成、因果グラフと制約集合の関係。 [21–22]

## 2.9 小結

本章は、2040 までに現実化すると見込まれる要素技術と制度の輪郭を与えた。鍵は、疎性と合議、近接計算、完全ログ、そして個人縦断である。これらが達成できれば、プロトコル各層の KPI は安全側に保ちつつ、反復速度を 2 桁以上高められる。

## 次章への接続

次章では、ここで俯瞰した要素技術を踏まえ、不老不死プロトコルの 5 層アーキテクチャを具体化し、各層の KPI—操作—制約を整流化する。併せて、評価・検証のための実験設計を与える。

## 2.10 制約と未解決課題

第一に、データのヒンジ点が支配的である。すなわち、希少事象や長期毒性のように、頻度が低く観測窓外に出やすい現象は、いかにオートメーションが進んでも学習が難しい。これに対しては、メカニズムに基づく物理・生物モデルと、ベイジ的事前分布の活用が不可欠である。第二に、合議は意思決定の遅延を招きやすい。QoE の守備範囲でエッジ優先を徹底し、分散合議の設計（局所での迅速な保守判断と、後続の中央合議による補正）を採る必要がある。第三に、

IMC やスパース演算の実装成熟、標準化されたトレース仕様の普及は、今後の実装リスクである。 [11–14]

## 2.11 数値レンジの仮定（補足）

データセンターの`J/token`は、演算効率の改善に加え、データ移動の削減と疎性活用により**累積効果**を持つ。2040 時点では、長文・多段推論を含む**エージェントワークロード**でも、2025 比で1桁以上のエネルギー削減が主流化し、状況によっては2桁も視野に入る。端末側では、センサフュージョンと軽量ツールの同梱により、**局所の反事実検算**が常時可能になる。これらのレンジは制度とインフラの整備速度に依存し、社会選好の転換が生じた場合には達成時期が後ズレする。 [15–17]

## 2.12 関連研究の位置付け

LLM の長文安定化、MoE ルーティング、SSM の再興、ニューロモルフィックの探索、そして自律ラボの設計はいずれも**収斂傾向**にある。すなわち、設計の差異はあるものの、目指す方向は「移動の最小化と疎活性化」「ログ可能な合議」「因果駆動の制御」に集約される。バイオメディカルでは、**cfDNA**・プロテオーム・イメージングの**多相融合**がMRD 検知を押し上げ、単一細胞レベルの縦断計測がデジタルツインの**状態同定**を押し上げる。倫理・ガバナンス研究は、勧告と適用の分業、**説明義務**と**データ権利**の調整に研究の焦点が移りつつある。 [8–14,18–21,28]

## 2.13 まとめの再確認

プロトコルの成否は、最先端のモデル単体ではなく、**設計の全体性**に依存する。可観測性を上げ、可操作性を誠実に見積もり、安全側に倒しながら、反復速度を落とさない。この単純な原則に、技術と制度を接合することが、本章の結果である。

## 2.14 可監査性の実装論（要点）

可監査性は「あと付け」では成立しない。提案プロトコルでは、入力—内部状態—出力—合議過程—代替案—反事実—不確実性報告—人手の判断—最終適用の各ステップを一意的なトレース ID で連結する。ログは暗号的にハッシュ連鎖し、アクセス制御の下で検証可能な再演を可能にする。これにより、失敗の原因帰属、責任分担、再訓練のデータ選別が透明化される。ガバナンスは、ログの完全性と同意の更新を主要 KPI としてモニタする。

## 2.15 次章への接続の強調

次章の 5 層アーキテクチャでは、ここで述べた能力と制約を踏まえ、各層の KPI と操作を制御理論の言葉で接続し、実装の標準仕様を提示する。特に、がん制御における durable control のケースでは、観測・予測・介入のサイクルがどの速度と精度で回るべきかを、数理的に規定する。

---

# 第 3 章 AI の発展予想（2025–2040）

## 3.1 DC（データセンター）指標

AI 推論/学習の実効性能は、(i) TTFT（最初のトークン遅延）、(ii) tok/s（連続スループット）、(iii) J/token（エネルギー/コスト）の三つに分解できる。支

配要因は演算ピークではなく**メモリ帯域とデータ移動**であり、演算量を一定に抑えつつ移動を減らす設計が本質的である。IMC（メモリ内計算）は重みとアクティベーションの**近接実行**により移動を抑え、MoE（疎混合専門家）は**トークンごとの専門家選択**で常時アクティブなユニットを減らす。さらに、線形/ハイブリッド注意やSSM（状態空間モデル）が**長文時の定常メモリ**を実現し、128k級のコンテキストでもメモリの爆発を避ける。

2025→2027→2030の代表レンジとして、`tok/s : 9.3k → 81k → 140k`、`J/token : 12.85 → 1.72 → 1.07` が想定される（**出典メモ**：初期チャットのレンジ整理）。128kトークンのTTFTは`3-6 s → 0.3-0.6 s → 0.15-0.30 s`、スピントロニクス/IMCが中核化した場合の**中核経路**では`0.04-0.08 s`のレンジが視野に入る（図3-1）。この改善は単純な微細化ではなく、（a）**疎活性化**、（b）**近接計算**、（c）**分散合議**の三位一体で達成される。特に（c）は長文・多段推論を**単一モデルの広域化**で解決するのではなく、**複数の専門家モデル+検算モデル+反事実生成器**の合奏で処理する設計である。

エネルギーの観点では、J/tokenの遞減が**カーボン・運用コスト**を直接押し下げ、長文・多段の合議推論（エージェントワークロード）の常時運用を可能にする。データセンターの電力密度上限、ラック冷却、ネットワークファブリック（200→400→800 Gクラス）、および**高帯域HBM**の容量・歩留まりが制約条件である（表3-1）。疎性を活かすためには、ルータの**負荷偏り**と**ホットスポット**を避けるスケジューリングが必要であり、**専門家の再配置**（expert placement）と**通信トポロジ**が重要となる。

運用設計では、**長文を常時維持**するのではなく、必要時に**段階展開**する方式（例：要約キャッシュ→根拠抽出→反事実生成→合議）を採ることで、長文コストの“先出し”を避ける。図3-2は、合議深度を**QoE**に応じて**変調**する制御の概念図である。

> 図3-1（プレースホルダ）：2025→2027→2030→2035→2040における`tok/s`、`J/token`、`TTFT@128k`の代表レンジ。IMC/スピン適用時の上積み率。

> 表 3-1 (プレースホルダ) : DC の制約要因 (HBM 帯域/容量、ネットワーク、冷却、ラック電力) と合議ワークロードの感度。

> 図 3-2 (プレースホルダ) : 合議深度の動的制御 (QoE=応答性/信頼性/コストの三指標)。

## 3.2 エッジ QoE

エッジでは**端末上の連続最適化**が鍵となる。2035 頃のスマートフォンは 12-25B 級の端末モデルで `TTFT 30-80 ms` / `25-80 tok/s`、ノート PC 帯の 25-45B 級で `15-50 ms` / `40-120 tok/s` の達成が見込まれ、**手元 MPC (モデル予測制御)** が常時稼働可能になる。端末は**プライバシーと応答性**を担保する前処理を受け持ち、長文の検算・合議や重い生成はクラウドに委譲する**ハイブリッド運用**が標準になる。

端末で重要なのは (i) **常時観測の前処理** (センサフュージョン、イベント抽出)、(ii) **局所の反事実検算** (安全側推定)、(iii) **異常の早期遮断** (フェイルセーフ) である。これにより、プロトコル各層 (観測/予測/介入/安全/回復) の**日常運転**が可能になる。とりわけ健康・医療の場面では、**オフライン優先**の設計が事故の波及を防ぐ。**動的同意**やアクセスコントロールは端末側にも実装され、**トレース ID** はクラウドと連結される (図 3-3)。

> 図 3-3 (プレースホルダ) : 端末—クラウドの役割分担。端末 : 前処理・安全側判断、クラウド : 合議・長文推論。ログはトレース ID で連結。

> 表 3-2 (プレースホルダ) : 端末モデルの到達レンジと代表ユースケース (家庭 MPC、在宅スクリーニング、緊急時フェイルセーフ)。

## 3.3 能力進化

能力の進化は、モデル単体の精度向上よりも**オーケストレーション**の成熟により説明できる。すなわち、(a) **計画** (goal→task→tool chain)、(b) **ツール使用** (検索・表計算・シミュレータ・ロボット API)、(c) **根拠提示** (引用・図表生成・反事実)、(d) **合議** (専門家モデル多数決+重み付き信頼度) の**標準化**である。これにより、複合課題に対して**分解→実行→検算→合成**のループが閉じ、未知領域でも**外挿**が効く。ロボティクスでは微細作業 (マイクロピペット操作、微小組織の把持・切除、マイクロフルイディクス機器のセットアップ) が、視覚—言語—行動 (VLA) 統合と**デモからの模倣学習**により実現域に入る。

合議の枠内では、**不確実性の共通言語化**が重要である。各専門家は**校正済みの確率**と**反事実**を提示し、**代替案**と**撤回条件**を同時に出力する。ルータは**スパース化**と**境界モデル** (OOD 検知) を内蔵し、**採択/棄却**を確率的に制御する。こうした運用は、**検証可能な監査証跡**が存在して初めて持続可能である (§3.4)。

> **表 3-3 (プレースホルダ)** : 能力進化のマイルストーン (計画・ツール・根拠・合議) と必要条件 (ログ仕様、合議プロトコル、端末・クラウド分担)。

> **図 3-4 (プレースホルダ)** : 合議の内部信号 (確率・不確実性・反事実) と意思決定の流れ。

### 3.4 安全・可監査性・ガバナンス

能力が上がるほど、**誤用と拡散**のリスクは増す。ゆえに**可監査性**は「あと付け」ではなく**標準仕様**とする。入力—内部状態—出力—合議過程—代替案—反事実—不確実性報告—人手判断—最終適用の各段は、**一意のトレース ID**で連結し、ログは**暗号学的ハッシュ連鎖**で完全性を担保する。AIは**勧告**まで、人間と制度が**適用**を行うという分業を**制度的に担保**し、逸脱時には**ロールバック**と**責任帰属**を明確化する。

医療・長寿領域では、とりわけ**安全側故障 (fail-safe)**と**劣化運転**の設計が必要である。異常スコアが閾値を超えた際には、(i) **低リスク推論**へのフォールバ

ック（短文・合議浅め）、(ii) 人手確認の強制、(iii) ログの第三者監査を発生させる。さらに、動的同意は介入ごとに粒度と期間を明示的に扱い、同意の更新はログ上で追跡可能とする。

> 図 3-5（プレースホルダ）：トレース ID とログのハッシュ連鎖、第三者検証のフロー。

> 表 3-4（プレースホルダ）：医療・長寿領域における安全側機構（フォールバック、二重停止、監査）とトリガ条件。

## 小結

本章では、DC とエッジの性能・コスト・安全を統合的に俯瞰し、2040 時点で長文・多段・合議の常用化が現実的であることを示した。鍵は、疎活性化・近接計算・分散合議の三本柱と、完全ログを中核とするガバナンスである。これらの条件が満たされるとき、プロトコル各層の反復は 2 桁の速度で回り得る。

## 次章への接続

次章 (§4) では、ここで示した計算・モデルの到達レンジを前提に、研究加速のループ (Brain-Scale Science) を定式化し、探索—検証—実装のスループット設計と KPI を与える。図 3-2/図 3-3 の制御とログ仕様は、§4 の自律ラボ設計にそのまま接続する。

### 【補足：インフラ投資と持続可能性】

DC の能力拡張は、単年度の CAPEX だけでなく、LCOE（均等化電力コスト）と OPEX（冷却・敷地・運用要員）に依存する。`J/token` の逡減は、発熱/冷却の寸法効果で相殺されがちであるが、データ移動の削減と疎活性化は設備当たりの実効処理量/kWh を押し上げるため、持続可能性の観点でも優位である。カー

ボン価格が導入された環境では、`J/token`の改善はそのまま外部コストの通減として評価される。

#### 【補足：量子化と外部メモリ】

推論では量子化（例：W4A8/W8A8）が標準化し、長文では外部メモリ（永続ベクトル/キー値ストア）とのハイブリッドで局所性を高める。量子化誤差が合議で相殺できること、外部メモリはトレース ID と結びついて監査可能であることが採用条件である。

#### 【補足：SLA 設計】

医療・長寿関連の SLA は、平均遅延ではなく分位点（p99/p99.9）で規定する。TTFT は短絡判断の誤発火を防ぐため、最小分岐深度に達するまでの時間で測定する。長文・合議の深度は危険度と費用対効果で自動調整される。

#### 【運用詳細：端末の安全設計】

端末側にはセキュアエンクレープと生体認証を標準搭載し、医療・研究用途のログは個人領域に暗号化保管する。端末上の連続学習は、デバイス内差分プライバシーやフェデレーテッド学習で実現するが、境界モデルはサーバ側で共有し、OOD 事象の早期検知を支える。モバイルの発熱/バッテリー制約は QoE に直結するため、熱スロットリング時の優先度（安全→応答→生成）を定め、省電力モードでの MPC 運転を保証する。

#### 【ユースケース】

(a) 在宅スクリーニング：端末での前処理→高リスクのみクラウド合議、(b) 服薬アドヒアランス：端末のライフログとデジタルツインの短周期予測で副作用を早期遮断、(c) 緊急時フェイルセーフ：通信断でも安全側判断（低リスク推論）にフォールバック。

---

## 第 4 章 Brain-Scale Science : 研究加速モデル

### 4.1 探索—検証—実装のスループット

研究の速度は、(A) 候補生成、(B) 実験、(C) 実装のスループットにより規定される。2035 の代表レンジは `A:10<sup>6</sup>–10<sup>8</sup>/年 → B:10<sup>4</sup>–10<sup>5</sup>/年 → C:10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup>/年`、2040 では `A:10<sup>8</sup>–10<sup>11</sup> → B:10<sup>6</sup>–10<sup>8</sup> → C:10<sup>5</sup>–10<sup>7</sup>` が視野に入る (図 4-1)。ここでのポイントは、**失敗の完全ログ化**が「探索の偏り」を抑え、**負の結果**を学習資産に変換することである。合議 AI は**反事実**を随伴出力し、なぜ採択に至らなかったかを**可監査**にする。

スループットを律速するのは、しばしば**前処理**と**後処理**である。候補生成は計算で増やせるが、**サンプル調製**や**計測隊列の詰まり**が全体の速度を決める。ゆえに、ロボット合成、マイクロフルイディクス、質量分析・イメージングの**パイプライン最適化**が核心である。並列度は単純に装置台数に比例しないため、**ボトルネック駆動のスケジューリング** (瓶頸段のバッファ設計、動的優先度、エラー時の再ルーティング) が必要である。

> 図 4-1 (プレースホルダ) : A/B/C 各段のスループットレンジと律速段のヒートマップ。

> 表 4-1 (プレースホルダ) : 装置別の稼働率、品質指標 (CV、SN 比)、エラー種別と復旧時間の分布。

## 4.2 ループ設計

データ→仮説→実験→解析→反映のループを閉じるには、(1) 表現学習（個体・材料・疾患の潜在表現）、(2) 因果推論（介入の効果予測と反事実）、(3) 実験計画（情報獲得—リスク最小化のバランス）、(4) 実行（ロボット・計測の自動制御）、(5) 解析（異常検知・品質管理）、(6) 反映（モデル更新・プロトコル改訂）、(7) 監査（ログ検証・説明）を一意のトレース ID で連結する必要がある（図 4-2）。

**N-of-1 と集団の循環**が本モデルの特徴である。個人の縦断データから獲得した表現と因果グラフは、個人内の MPC で即時に使われる一方で、匿名化+動的同意の下で集団モデルへ統合され、事前分布や境界モデルを改善する。境界モデルは、分布外事象（稀な副作用、未知病態）を検知する安全弁であり、トリガ時にはフェイルセーフが働く。可逆性優先と最小十分介入の原則は、ループ上の制約条件として常時効いている。[22]

実験計画では、価値関数に「情報獲得」「目標達成（KPI 改善）」「安全側余裕」「コスト」を組み込み、Safe-MPC で逐次最適化する。連続時間の制御では、リープフロッグ型（短期の安全側探索を挿入）や輪番原則（介入対象の交代）により、局所の過剰適応を避ける。データ不足段では、メカニズムに基づく物理・生物モデルを併用し、ベイズ的補強で推定分散を抑える。[3,22]

> 図 4-2（プレースホルダ）：トレース ID で連結された研究ループ。各段の入出力、価値関数、安全側制約。

> 表 4-2（プレースホルダ）：N-of-1 と集団学習の情報フロー（個人→集団→個人）、動的同意の粒度と運用例。

## 4.3 研究 KPI

研究の KPI は、**速度**と**信頼性**と**実装価値**の三系統に整理できる。速度では、A/B/C 各段のスループット、リードタイム、待ち行列長を追跡する。信頼性では、再現率（外部ラボ/再試験）、品質指標（CV、SN 比、欠測率）、異常検知の真陽性率/偽陽性率、校正済み確率のブライアスコアを用いる。実装価値では、AUC（目標達成の面積）、実装率、実装遅延（研究→現場）、費用/効果の逓減を測る（表 4-3）。[4]

KPI は単独では運用しない。**KPI ダッシュボード**は、**因果グラフ**上のノードに KPI を対応付け、**反事実**と共に提示する。たとえば、MRD 検知率の改善と毒性イベントの増加が同時に観測された場合、**安全側余裕**が縮んだことを示唆する反事実を提示し、**介入強度**の**下方更新**を推奨する。**ログの完全性**は KPI そのものであり、逸脱が検知された時点で**ループ全体**の評価を**停止**する。[28]

> **表 4-3**（プレースホルダ）：KPI の定義と算出方法（速度、信頼性、実装価値）。

> **図 4-3**（プレースホルダ）：因果グラフに重ねた KPI ダッシュボード（ノード別の信号、反事実の注釈）。

## 小結

本章は、研究の探索—検証—実装を**閉ループ**で回すための設計を提示した。要点は、**完全ログ**、**N-of-1**と**集団の循環**、**Safe-MPC**による価値関数の逐次最適化、そして**負の結果の資産化**である。これらにより、失敗コストは逓減し、**外れ値仮説**の試行が常態化する。[3,22]

## 次章への接続

次章（§5）では、本章で定めた研究加速ループを**人の生活圏**へ敷設し、**BodyOS**（**2035 の人間拡張像**）として、**デジタルツイン**・**学習型ヘルスケア**・**生体—機械インターフェース**の三位一体構成を提示する。[21]

### 【スループット設計の数理直観】

各段の平均処理数 $\lambda$ と平均滞在時間 $W$ はリトルの法則 $L=\lambda W$ を満たす。ボトルネック段の $W$ を短縮するには、(i) セットアップ時間の短縮（治具・標準試薬・自動校正）、(ii) バッチングとマイクロバッチの適正化、(iii) 並列ラインの非同期化（装置間の同期縛り解除）を組み合わせる。**WIP（仕掛品）**が過剰になると品質が悪化するため、**プル型**の制御で**仕掛上限**を設定する（図 4-4）。  
[4]

### 【品質・安全の工程内統計】

工程内では**管理図（ $\bar{X}$ -R, EWMA, CUSUM）**でドリフトと突発異常を監視し、**SPC（統計的工程管理）**を自動化する。測定系は**標準サンプル**で**日次/週次校正**し、**ブランク**と**スパイク回収率**で**下限量（LLOQ）**をモニタする。**メタデータ完全性**（タイムスタンプ、装置 ID、条件、オペレータ、ロット番号）は、後段の因果推論の**共変量**として不可欠である。

### 【DoE とアクティブラーニング】

実験計画は、古典的 DoE（直交表、応答曲面）と**アクティブラーニング**（情報ゲイン最大化、バンディット、ベイズ最適化）を**Safe-MPC**の価値関数に統合する。**多目的最適化**（例：効果↑、毒性↓、コスト↓）では**パレート前線**を更新し、**臨界領域**では探索を**安全側**に寄せる。**輪番原則**は、連続介入による**耐性誘導**や**不可逆変化**を避けるための設計である。 [3,22]

### 【負の結果の資産化】

公開バイアスの影響を避けるため、失敗試行も**完全ログ**に載せ、**ベイズ階層モデル**で集計する。これにより、**有望でない領域**を早期に閉じ、**外れ値**の探索資源を確保できる。失敗の**原因帰属**（設計ミス/装置異常/サンプル品質/偶然）は、**反事実**と**因果グラフ**で分解し、再発防止に直結する。 [28]

### 【人間—AI—ロボットの分業】

AIは計画と解析、ロボットは実行、人間は監査と適用を担う。合議の代替案と撤回条件は人間が最終承認し、デュアルユース回避や倫理審査はプロセスに組み込みである（表 4-4）。[21]

> 図 4-4（プレースホルダ）：WIP 上限を設けたプル型制御と瓶颈緩和の効果。

> 表 4-4（プレースホルダ）：人間—AI—ロボットの分業と承認ポイント（設計/実行/解析/適用）。

### 【導入とスケール】

PoC 段階では小型クリーンルームとモジュラーロボットで開始し、トークンあたりのコストが逡減するに従って合議深度と実験並列度を引き上げる。SOP（標準手順）はログから自動生成し、逸脱は人手で再承認する。導入前にはサイバー/物理セキュリティの脆弱性評価を義務化し、事故対応計画を準備する。

### 【ケース例：MRD 連動のレジメン探索】 [28]

腫瘍制御のケースでは、cfDNA VAF と高感度プロテオーム、画像 AI を統合した統合検知を KPI に据える。探索段では、候補レジメン（免疫×薬理×局所破壊）のスケジューリングをベイズ最適化で設計し、MRD 陰性持続を最大化しつつ、毒性スコアと QOL 指標を制約に置く。検証段では、反事実（この介入を行わなかった場合の再発確率）を併記し、撤回条件（毒性閾値、機能低下）を明示する。実装段では、短サイクル輪番と逸脱検知での即時停止→ロールバックを運用する。[28]

### 【運用の計装化】

センサ、装置、ソフトウェアは**統一タイムベース**で動作し、**NTP/PTP**に基づく**サブ秒同期**を取る。ラボ情報管理（LIMS）は**トレース ID**を中核に、**サンプル系譜、装置状態、手順バージョン、同意メタデータ**を連結する。**監査ビュー**は**読み取り専用**で第三者に提供し、**秘匿情報**は**目的拘束**の範囲でマスクされる。

## 図表（プレースホルダ）

- 図 4-1 : A/B/C スループットレンジと律速段のヒートマップ。
- 図 4-2 : トレース ID で連結された研究ループ。各段の入出力、価値関数、安全側制約。
- 図 4-3 : 因果グラフに重ねた KPI ダッシュボード（ノード別の信号、反事実の注釈）。
- 図 4-4 : WIP 上限を設けたプル型制御と瓶頸緩和の効果。
  
- 表 4-1 : 装置別の稼働率、品質指標（CV、SN 比）、エラー種別と復旧時間の分布。
- 表 4-2 : N-of-1 と集団学習の情報フロー（個人→集団→個人）、動的同意の粒度と運用例。
- 表 4-3 : KPI の定義と算出方法（速度、信頼性、実装価値）。
- 表 4-4 : 人間—AI—ロボットの分業と承認ポイント（設計/実行/解析/適用）。

## 第 5 章 BodyOS : 2035 の人間拡張像

## 5.1 デジタルツイン：個体の因果状態を運転する

BodyOS の中枢はデジタルツインである。ツインは、ゲノム—エピゲノム—トランスクリプトーム—プロテオーム—代謝—免疫—画像—生体電気—行動—環境—医療記録の多層データを、因果グラフを背骨として統合し、潜在状態  $z_t$  のベイズ同定を行う予測器である。 $z_t$  は、老化の進行度（エピゲノム・プロテオーム・代謝の混合表現）、前がん/微小残存病変（cfDNA VAF や腫瘍代謝指標）、免疫監視の有効度（クローン多様性、炎症シグネチャ）、微小循環/ECM の健全度、脳の可塑性と過同期指数（スパイク熵）などから構築する。これらは単独ではなく、**整合性に基づく総合指標**として運用し、短期の可逆誤差と長期の不可逆ドリフトを分離して推定する。 [21,28]

観測は三層で回る。第一に**超高速層**（ms-s）は埋込センサとマイクロ/ナノロボによる局所の酸素・乳酸・pH・サイトカイン・温度・電気活動であり、異常時には即応の安全制御（止血、局所冷却、鎮痛、遮断）を担う。第二に**中速層**（min-h）は在宅採血と可穿戴による cfDNA/エピメチル化、プロテオミクス、内分泌・代謝、心電/脳波、画像ミニスキャンで、予兆を早期に捕捉する。第三に**低速層**（days-weeks）はミニ臓器（オルガノイド）と動的同意の下での臨床検査群であり、先にツインで**試す→本体へ反映**を標準化する。 [28]

推論は **MPC（モデル予測制御）** で運転する。ツインは、介入系列  $u_{\{t:t+H\}}$  に対する将来軌道  $z_{\{t+1:t+H\}}$  を生成し、価値関数  $J = \sum w_k \cdot KPI_k - \lambda \cdot Risk - C$  を最大化する方策を出力する。KPI は  $dAge/dt$ 、All-cause HR、cfDNA VAF、脳スパイク熵、毛細血管密度、炎症総合指標などであり、Risk には毒性、腫瘍化、凝固、自己免疫、過同期などを入れる。 $\lambda$  は**安全側余裕**に応じて自動調整し、危険域では情報獲得を優先する **Safe-MPC** が作動する。意思決定は常に**合議**（複数予測器+境界モデル）で監査され、**反事実**（対案）と**撤回条件**（閾値で即時ロールバック）とともに記録される。 [3,22,28]

**長期記憶**は個体履歴・生活史・既往治療から学習される。**境界モデル**は OOD（分布外）事象と帰結の広がり監視し、モデル信頼の低下時には合議深度を増し、人手の承認と第三者監査を強制する。**動的同意**は操作の粒度・期間・目的

拘束をメタデータで表現し、ログは暗号的連鎖で不可改ざん化する。端末—クラウドはハイブリッドで動作し、秘匿性と応答性が要求される処理は端末側の手元 MPC が担う。 [22]

> 図 5-1 (プレースホルダ) : BodyOS の全体アーキテクチャ (観測 3 層 + MPC + 合議 + ログ連鎖)。 [3,22]

> 表 5-1 (プレースホルダ) : KPI—操作—制約—リスク—監査項目の対応表。

> 図 5-2 (プレースホルダ) : ツイン—MPC—介入の閉ループと反事実出力の関係。 [3,22]

## 5.2 学習型ヘルスケア : 日常運転としての最適化

学習型ヘルスケアは、**習慣・栄養・睡眠・活動・ストレス・服薬**を含む介入集合を、N-of-1 で最適化し続ける枠組みである。価値関数は、(a) 生理の可塑性を賦活化する小さな押し (微細な運動・呼吸・寒冷/温熱・光/音刺激)、(b) 負荷に対する**回復の形** (回復速度・過補償の適正)、(c) 睡眠構造と脳の廃棄物クリアランス (グリンパ流の代理指標)、(d) 代謝・免疫の**ゆらぎの分散**、(e) QOL (痛み・集中・気分) を同時に扱う。BodyOS は、行動と生理の**因果対** (例 : 昼間の運動→夜間の深睡眠→翌日の炎症低下) を学習し、**最小十分介入**を推奨する。 [23]

重要なのは**輪番原則**である。特定の臓器・経路を連続で刺激し続けると、耐性や偏りが生じる。MPC は介入対象を**回す**ことで、耐性と副作用を抑えつつ、期待効果の情報を獲得する。また、**可逆性優先**の掟の下、取り消せない処置 (永久変更・不可逆編集) は、合議のエビデンス閾値を段階的に引き上げ、代替案の反事実が優越すれば**延期**を基本とする。 [3,22]

実装では、端末上の**前処理** (センサフュージョン、異常検知、局所の反事実) とクラウド側の**長文・合議**を分担する。**SLA** は平均ではなく**分位点**で規定し、医療・安全領域では p99/p99.9 を監督する。**同意の更新**は UI の一等地にあり、

目的・期間・再利用の各軸でいつでも縮退・拡張できる。データは**個人領域**に暗号化保管し、第三者が参照する場合は**読み取り専用・目的拘束**の監査ビューに限定する。 [21]

> **表 5-2 (プレースホルダ)** : 観測チャンネルとサンプリング周期、推奨の最小十分介入、可逆/不可逆の区分。

> **図 5-3 (プレースホルダ)** : 輪番原則と情報獲得のトレードオフ (Safe-MPC の価値関数) 。 [3,22]

### 5.3 生体—機械インターフェース : in-situ 優先と段階的置換

生体—機械インターフェース (BMI) は、**in-situ 優先**を原則とする。脳—神経系では、可塑性・同調・学習状態の連続性が価値の中心にあるため、全面置換ではなく、**グリア・血管・髄鞘の若返り**、局所の**微小再配線**、必要時の**機能単位 (皮質列など) の段階的置換**が基本となる。置換時は、置換前の活動統計 (スパイク相関・周波数構成・シナプス代謝負荷) を**転写**し、**過同期指数**が閾値を超えれば抑制/再同調を発火させる。運動・感覚の補綴は、エネルギー効率・遅延・安全フェイルを人の閾値に合わせて設計し、**二重停止** (生体・機械のどちらかが安全側に倒れたら介入停止) を標準とする。

末梢—臓器側では、**全層血管化スキャフォールド**とリンパ流の補助を用いて、ECMの架橋切断と足場の更新を周期的に行う。造血系は、**遺伝子編集済み HSC**と胸腺/ニッチの再若返りにより、クローン性造血 (CH) や免疫老化をリセットする。腫瘍関連では、**誘導性 CAR-T/NK**と**局所破壊用マイクロマシン**を組み合わせ、**戻してから消す** (一過性リプログラミングで腫瘍抗原性/薬剤感受性を上げてから低用量で仕留める) を基本戦術とする。 [24]

安全の要は**常在監視**である。BodyOS は、`p53/DDR` 反応、凝固/炎症、増殖指数の加速度を KPI として**常時モニタ**し、いずれかが危険域に入れば**守りのモード**

(合議浅め・低リスク推論・人手承認)に自動で移行する。ログはトレース ID で連鎖し、第三者が**検証可能な再演**を行える。

> 図 5-4 (プレースホルダ) : 脳—BMI の段階的置換と学習状態の転写、過同期監視。

> 表 5-3 (プレースホルダ) : 臓器別の in-situ 若返り／置換オプション、KPI、フェイルセーフ。

## 小結

BodyOS は、デジタルツイン—MPC—合議—監査を核として、観測・介入・安全を日常運転で閉じる**人間拡張の OS**である。**最小十分介入・可逆性優先・輪番原則**というシンプルな掟を、**トレース可能性と動的同意**で制度化すれば、`dAge/dt≈0`と疾患の durable control は現実的な運用課題に近づく。 [3,21–22]

## 次章への接続

次章 (§6) では、BodyOS の運用を阻む**生物学的・技術的・社会的ボトルネック**と、設計上の**急所**(制御の安定性、前がんモザイク、脳の連続性、ECM/微小循環)を整理し、**リスク—対策—残課題**を定式化する。

## 第 6 章 介入レイヤ徹底解剖 (6.1~6.6) — 構造・機序・2035 年の見通し

本ドキュメントは、介入レイヤの 6 つの柱 (6.1~6.6) を、**背景→機序→実装→メリット→限界→2035 年の見通し→位置づけ**の順で整理し、最後に表 (**KPI・しきい値・撤回条件・安全ゲート・2030–2035 到達レンジ**) と参考文献 (節末注

記) を付す。本文の KPI と SLA は第 8 章の物差しに整合し、観測・Twin×MPC の詳細は第 7 章を参照する。

---

## 6.1 短パルス・可逆リプログラミング (RKC の「戻す」)

### 背景と狙い

老化でほつれたエピゲノム配線を、分化アイデンティティを保ったまま一步だけ若い側に寄せ直す“可逆の後退”。OSK を短い誘導→消灯→洗い出しのパルスで与え、後続介入の受けを整える[25,30–32].

### 作用の機序

OSK 誘導は TET/DNMT を介して DNA メチル化地図とヒストン修飾を若年側へ引き戻し、転写ノイズを鎮める。ミトコン機能・オートファジー・プロテオスタシスの協調が回復し、エピゲノム時計は若返り方向へ偏位する[25,30].

### 実装原理

短い点灯・長い休止・狭い標的。臓器特異的プロモータ+Tet 誘導、self-deleting /自殺スイッチ、p53/DDR 温存。評価は短期(週)+中期(月)の二重窓で判定。撤回は毒性微兆×機能低下×MRD 逆風の合成しきい値で発火。

### 期待されるメリット

基礎代謝・応答性の地力が上がり、免疫・点消去の発火しきい値が安定。低用量・低毒性化が進む[45–46].

## 限界とリスク

腫瘍化は常に監視。広域・強誘導は禁忌。可逆性と撤回の早さが安全域を決める[25,30].

### 6.1 表：KPI・しきい値・撤回・安全ゲート・到達レンジ (2030–2035)

| 区分 | 項目 | 定義/測定 | 分位点 SLA/しきい値 | 撤回条件 | 安全ゲート | 到達レンジ (設計目標) |

|---|---|---|---|---|---|

| 状態 KPI | エピゲノム時計  $\Delta$  | 血液/組織の推定年齢  $\Delta$  | 方向性一致 (若返り偏位)  
| 若返り不一致+機能低下 | OSK のみ/臓器特異/self-deleting | 月次で微小  $\Delta$  を確認 |

| プロセス KPI | TTFT@p99 等 | 場面別遅延/スループット | p99 満足 | ログ欠落・遅延増大 | 誘導 ON/OFF 厳密 | 点灯<時間・休止>十分 |

| 安全 KPI |  $t_{\text{recover}}/\Delta KPI_{\text{max}}$  | 回復時間と最大逸脱 | 回復<基準 | 毒性微兆×機能低下×MRD 逆風 | 段階ゲート/二重承認 | 1-2 サイクル/前処置定着 |

参考文献 (節末注記) : 部分的リプログラミング原著・総説[25,30–32]、免疫協奏[45–46].

---

## 2035 年の見通し

2035 年には、短パルス R は前処置としての滴定という常識に落ち着いている。臓器特異的プロモータと Tet 系の確実なオン/オフ、mRNA/LNP の一過性ベクタ、自己消去・緊急遮断の安全回路は、麻酔の安全監視に匹敵する「設備」と

して標準化される。臨床の手つきは、短い点灯と十分な休止を“小節”のように当て込む慎重なものだ。点灯の可否や次の拍は、cfDNAメチル化のわずかな偏位やヒストンマークの代理指標、転写ノイズの沈静、ミトコンドリアの回復曲線といったエピゲノムの速度計を見ながら、短期（週）＋中期（月）の二重窓で判定される。強い誘導や広域照射は依然として禁忌である一方、“回路ごと若返らせる局所滴定”は可塑性の高い臓器（筋・肝・造血など）で実装域に入る。数センチ角の微小領域へ軽い点灯を挟み、免疫や点消去の“受け”を均すという発想である。さらに、短パルス R 直後に生じやすい抗原提示／viral mimicry の薄明の窓を丁寧に捉え、synNotch／論理 AND 免疫を低用量で通す設計が、安全域を削らずに同等の効果を得る“静かな近道”として広がるだろう。神経系については、ISU（ニッチ先行の in-situ 若返り）と接続し、グリア・血管・髄鞘を先に整えたうえで極小ブロックに限って短い誘導を差し込む、という保守的な使い方が主流になる。派手さはない。しかし MRD 陰性の持続が一拍延び、短サイクル輪番（SCY）のリズムを乱さずに回せる余白がわずかでも増えること——その「数%の利」は、計画の破綻率を確実に下げる。2035年の短パルス R は、若返りを誇示するための道具ではなく、合奏を乱さないための整音として、静かに全体を前へ押す [25,30-32,45,46]。

## 位置づけ

短パルス R は RKC（戻してから消す）の“戻す”に相当し、RKC→MIR（点消去／論理 AND 免疫）→RBT（造血リブート）の順で連ねる運用や、SCY の輪番の合間に低強度の短パルスを挟み込む設計に向く。要は、基盤の整序であり、kill（MIR）や輪番（SCY）の効きと安全域を広げる“前奏”として位置づけるのが妥当である [25,30-32,45,46]。

## 6.2 前がんクローンの検出と刈り取り（MIR「見つける／消す／入れる」＋RBT）

### 背景と狙い

前がんクローン（CHを含む）とMRDを日常運転で抑え続ける。見つけたら点で消すを基本に、必要に応じて入れる（RBT）で整序。RKC→MIRの順で毒性を抑え、陰性維持の窓を延ばす。

## 機序

見つける：ctDNAの超深度（VAF  $10^{-6}$  級）＋メチル化・プロテオーム・画像AIの直交検査。TRACERxなどの動態知とツインで立ち上がりパターンを追う[36,58–66].

消す：synNotch／論理AND CAR-T/NKで二重条件時のみ発火。マイクロ/ナノロボで座標性の点消去[33–35,47–50].

入れる：RBTでCHの正味増殖率 $<0$ を長期維持[42–44].

## 実装原理

短い判定木（ $\Delta$ VAF→直交再検→低用量点消去/AND→SCY編入）。RKCは前奏。採血前処理～解析はトレースIDで完全記録。撤回は毒性×機能低下×QOL合成で即時。

## 期待されるメリット

MRD陰性持続・再立ち上がり時間の伸長、累積毒性の抑制、過剰治療の減少。

## 限界とリスク

偽陰性/偽陽性、抗原逃避/オフターゲット、マイクロロボの誘導精度と回収。対策は直交検査・変化率監視・段階ゲート/二重承認。

## 2035年の見通し

2035年、外来の運転台には短い判定木が常設される。高リスク群では毎週～隔週の cfDNA、中リスク群では月次の直交検査（メチル化・プロテオーム・画像AI）が回り、 $\Delta VAF$ （変化率）や断片長・エンドモチーフなどのフラグメントミクスを合成した危険度がツインの脅威スコアへ反映される。スコアが閾値を越えれば、直交再検→低用量の点消去または AND 免疫の発火→SCY 組み込みまでをい\*“数日の拍”で決める。synNotch/論理 AND CAR-T/NK は「腫瘍抗原」×「損傷/増殖」の二重条件でのみ発火し、マイクロ/ナノロボは磁気・化学走性で座標を失わず、光熱・超音波・薬理のスイッチ群を点置きする。腫瘍辺縁には局所免疫賦活のマイクロデポを置き、火の消えやすい場所を先に温めておく。RKC（戻す）は 1-2 サイクルの前奏として挟まれ、抗原提示と可塑性の窓を薄く開く。造血側では、RBT（編集 HSC+胸腺/ニッチ若返り）が小分割の段階導入として CH の正味増殖率をゼロ未満へ引きずり下ろし、炎症・凝固リスクの波を小さくする。RNA-EP（電気穿孔）による一過性 CAR の装備替えは外来で完結し、毒性の持ち越しを抑えつつ“次の拍”に移れる。こうして MRD 陰性の持続が延び、再立ち上がり時間が伸びる。毒性の積み上がりは減り、撤回までの時間と復帰時間  $t_{\text{recover}}$  は短くなる。もちろん、偽陰性/偽陽性、抗原逃避、オフターゲット、マイクロロボの誘導精度と回収など、完璧にはなり得ない課題が残る。しかしダイナミック閾値（スコアに応じた採血の拍/介入順の自動調整）と段階ゲート/二重承認の制度化が、過剰治療を抑えつつ“点で直す”連続管理を現実にする。durable control は、いよいよ“管理できる可逆な慢性状態”という手触りを帯びるだろう [33–36,47–50,58–66,42–44]。

## 6.2 表：KPI・しきい値・撤回・安全ゲート・到達レンジ (2030–2035)

区分	項目	定義/測定	分位点 SLA/しきい値	撤回条件	安全ゲート	到達レンジ (設計目標)
状態 KPI	MRD 陰性持続/再立ち上がり時間	ctDNA・直交検査	陰性維持率↑/時間延伸	$\Delta VAF$ ↑+症候	低用量・局所化優先	点消去成功率↑
プロセス KPI	判定木の遅延/ログ完全性	検知～介入遅延・欠落	p99 満足	欠落・遅延	直交再検必須	外来運用

|安全 KPI | t\_recover/毒性スコア | 回復・副作用 | 閾値内 | 有害事象/機能低下 | 段階ゲート/二重承認 | 再入院↓|

参考文献（節末注記）：ctDNA/MRD[36,58–66]、論理 AND 免疫[33–35]、微小機器[47–50]、CH/RBT[42–44].

## 位置づけ（他の方策との関係）

MIR は RKC の“戻す”の直後に置くと相性がよい。戻して→点で消し→必要に応じて入れる（RBT）の順で生態系を整序し、その後は SCY に編入して短い周期での再評価を続ける。ECM／血管／リンパの更新やミトコン管理は、微小環境の滞りをとる側方支援として併走させる。

## 6.3 老化細胞の除去／再教育（SCY の「輪番」）

### 背景と狙い

SASP の雑音を静め、線維化の進行を遅らせる。間欠刈り込み＋再教育＋補償再生で微小環境の静音化を図る[27,51–53].

### 機序

D+Q などが脆弱性経路を突いて老化細胞を除去。SASP 再教育は NF- $\kappa$ B/p38 を抑え、炎症性サイトカイン/MMP を低減。幹細胞/ニッチ更新で穴を埋める。

### 実装原理

短い試行→判定→間隔調整。三点判定（炎症合成指標・線維化スコア・機能）を短期／中期で回す。撤回は毒性スコア×機能低下で即時。

## 期待されるメリット

免疫/薬理の閾値低下、MRD 判定の安定化、QOL 底上げ。

## 限界とリスク

標的逸脱・臓器毒性。除去至上は採らず、再教育+補償再生を重ねる。

## 2035 年の見通し

2035 年の SCY は、外来の間欠テンプレとして完成度が高い。入口はいつも控えめで、短い試行→判定→間隔調整の三拍子を絶対に崩さない。採る手は状況に応じて変わる。SASP の空間マップが硬い結び目を示せば、マイクロカテーテル／マイクロデポで“点の静音化”から入る。広い領域を一挙に刈り込む設計は採らない。D+Q などのセノリティクスは全身レジメンを軽量で回し、局所は標的化 PROTAC や表面リガンドで選択性を上げる。刈り込んだ跡は幹細胞／ニッチ更新で早めに支え直し、穴を空けたままにしない。判定は短期（炎症合成指標・疼痛・歩行など）+中期（線維化スコア・機能検査）の二重窓で、毒性スコア×機能低下が合成閾値に触れたら即撤回する。輪番の穏やかな連続は、免疫・薬理の発火しきい値を下げ、点消去の成否を静かに押し上げる。偽陽性の減少により MRD 判定は安定し、QOL は底上げされる。課題は、標的の逸脱や臓器毒性、そして“除去至上主義”がもたらす機能穴だ。2035 年の現場は、再教育（NF- $\kappa$ B/p38 の抑制）と補償再生を輪番の中に必ず組み込み、過剰除去を構造的に避ける。この「静音化レイヤ」を RKC/MIR の前後<sup>\*</sup>に挟み込む設計が、全体の歩調を乱さない最良のやり方として定着する [51-53,27]。

## 位置づけ

RKC/MIR 前後に挟み、低用量・低毒性の合奏を支える。

### 6.3 表：KPI・しきい値・撤回・安全ゲート・到達レンジ (2030–2035)

| 区分 | 項目 | 定義/測定 | 分位点 SLA/しきい値 | 撤回条件 | 安全ゲート | 到達レンジ (設計目標) |

|---|---|---|---|---|---|

| 状態 KPI | 炎症合成指標/線維化スコア/機能 | 血液・画像・歩行/疼痛 | 改善方向 | 毒性↑/機能↓ | 局所投与優先 | 緩徐改善を維持 |

| プロセス KPI | 間欠周期/ログ完全性 | 投与→判定の拍 | p99 満足 | 欠落・遅延 | 直交再検 | 外来で安全運用 |

| 安全 KPI | t\_recover/副作用 | 回復時間・副作用 | 閾値内 | 有害事象 | 段階ゲート | 中断→再開容易 |

参考文献 (節末注記) : セノリティクス[51–53]、総説[27].

---

## 6.4 ECM／血管／リンパの周期更新 (“流す・通す・支える”)

### 背景と狙い

AGE 架橋・毛細血管まばら化・リンパ滞留を短強度パルスでほどき、薬剤到達×免疫浸潤の土台を上げる[56–57].

## 機序

AGE 切断で間質抵抗を下げ、血管正規化で灌流と酸素化を整え、リンパ拍動補助で老廃物搬送と免疫動員を回復。

## 実装原理

切る→通す→流すの順序を保ち、短い再評価で過調整を避ける。KPI は毛細血管密度・灌流・RBC 変形能・血漿糖化・組織コンプライアンス・リンパ流。

## 期待されるメリット

MIR の低用量化、点消去の成功率↑、支持療法効率↑、日常域で浮腫・冷え・倦怠軽減。

## 限界とリスク

過調整・虚血・浮腫。順序と間隔を控えめに、逆風兆候で間引く。

## 2035 年の見通し

2035 年には、AGE 切断→血管正規化→リンパ拍動補助の三点セットが外来の短時間処置＋在宅の物理補助というハイブリッドで回る画像 AI は毛細血管密度・灌流・間質抵抗の地図を毎回描き直し、臨床側「切る→通す→流す」の順序を崩さずに短い再評価で過調整を避ける。糖化が濃い“硬さのホットスポット”には、糖化センサー＋切断酵素の点置きが応える。毛細血管の疎な領域には、自己組織化する微小血管パッチ iPSC 内皮の薄片が最小侵襲で塞ぎ、リンパ・ペーサーは日々の拍動を補っ浮腫と炎症の波を削ぐマイクロマシンは内皮安定化因子／抗線維化座標性デポとして働き、灌流の微調整と線維化の緩和を同時に支える。こうして薬剤到達×免疫浸潤は底上げされ、MIR の低用量化と RKC の効きの安定に直結する。もちろん、血管過剰調整は虚血や浮腫を招き得る。だからこそ順序を守り、短い再評価を必ず回す。結果として、再発窓での点消去の成功率は上がり、支持療法の効率も高まる。日常域では浮腫・冷え・倦怠の

軽減が先に立ち、SCYの周期は乱れない。場の抵抗を下げるこの側方支援が、RKC→MIRという主旋律に深い余韻を与える [56,57]。

## 位置づけ

RKC→MIRの効きを支える側方支援。ミトコン管理 (8.5) と併走。

### 6.4 表 : KPI・しきい値・撤回・安全ゲート・到達レンジ (2030–2035)

| 区分 | 項目 | 定義/測定 | 分位点 SLA/しきい値 | 撤回条件 | 安全ゲート | 到達レンジ (設計目標) |

---|---|---|---|---|---|

| 状態 KPI | 灌流/密度/抵抗 | 画像 AI/指標 | 改善方向 | 浮腫/虚血兆候 | 順序固定 | 三点セット外来化 |

| プロセス KPI | 処置→判定遅延 | 施行～評価 | p99 満足 | 遅延 | 直交再検 | 在宅補助連携 |

| 安全 KPI | t\_recover/副作用 | 回復時間・副作用 | 閾値内 | 有害事象 | 段階ゲート | 中断→再開容易 |

参考文献 (節末注記) : 血管正規化・微小環境[56–57].

---

> 備考 : 表中の到達レンジは設計目標の仮置き。最終確定は第7章 (KPI運用) と第9章 (運用保証) の分位点 SLA/停止トリガに整合。

## 6.5 ミトコンドリア品質管理（多点“微小押し”で回復曲線を整える）

### 背景と狙い

加齢に伴い、ミトコンドリアはヘテロプラスミーの偏りと膜電位（ $\Delta\Psi_m$ ）のばらつきを抱え、疲れやすさ・回復の遅さが常態化する。ミトファジー促進とバイオジェネシスのバランスを整え、回復曲線を浅く速くすることが狙いである。栄養・運動・温熱・低酸素・薬理（例：Urolithin A の臨床データ）を多点の小さな押しとして組み合わせる[54,55]。

### 作用の機序

ミトファジーは損傷ミトコンドリアを選別・分解し、均質なプールを維持する。PGC-1 $\alpha$  / NRF1/2 の経路はバイオジェネシスを促し、代謝の弾力を回復させる。Urolithin A はヒト試験で筋機能・耐久性の指標改善の報告と、効果が限定的な報告の双方があり、個体差と用量・期間依存が示唆される[54,55]。

### 実装原理

SCY の短周期に沿って、運動（軽中強度）・呼吸（インターバル）・温熱／冷却・栄養（断続的摂取）を低～中強度で組み合わせ、疲労残渣が消える前に負荷を重ねない設計を徹底する。KPI は回復時間（自覚と客観）、 $\Delta\Psi_m$  の分布、ヘテロプラスミー比、活動量計のパターン。撤回は回復遅延＋症状増悪の合成しきい値で発火する[54,55]。

### 期待されるメリット

回復の早さが日常を支え、次段介入の窓が広がる。低酸素や温熱の軽い刺激をうまく挟むと、炎症の峠が低くなり、陰性維持の窓に余裕が生まれる。QOLの主観的改善が早期に出やすい。

## 2035 年の見通し

2035 年には、ミトコン品質管理は行動・栄養・物理刺激・低用量薬理の「小波」を、個別の回復曲線とデジタルツインに同期させて流す在宅オーケストレーションとして定着しているだろう。日常の負荷は短い地平線の手元 MPC で微調整され、疲労残渣が消える前に次の負荷を重ねないための節度が常時守られる。加えて、二つの技術的進展が実装域に入る可能性が高い。第一は、「ミトファジーのスイッチ化」である。光遺伝学や化学二量化に準じた局所・一過性の PINK1/Parkin 活性化を、筋や心、腎の小領域にだけ落とし、過度の分解や出力低下を招かずに古い個体だけを間引く。第二は、ミトコン機能を整えた幹細胞の移植である。iPSC 由来前駆細胞をミト核軸が整った状態まで前処置し、小さなスキヤフォールドに抱かせて移植する。これにより、定着と分化のばらつきが縮まり、局所の回復曲線が浅く、速くなる。さらに、マイクロマシンは局所の薬理・mRNA・ペプチド（例：MOTS-c など）を等方的ではなく“点”で置く用途に育っていく。磁気誘導や化学走性で毛細血管の狭い合間を抜け、筋内の微小ポケットへバイオジェネシス誘導因子やミトファジー促進因子を置くことで、低投与・低毒性のまま地力を上げる（マイクロロボ系の到達精度は 2020 年代後半からの蓄積を継ぎ、2030 年代には生体内での座標性が一段安定する見込み）

[47-50]。好ましい波及は三つある。第一に、疲労の残り目が浅くなり、免疫・薬理・点消去の受けが良くなる。第二に、Frailty（脆弱性）が後景化し、入院・中止・減量の閾値が一段後ろへ下がる。第三に、回復曲線の並列管理が可能になり、介入全体の歩幅がそろろう。もちろん、強すぎる刺激は出力↑・回復↓の乖離を生むが、短期・中期の二重窓でそれを捕まえ、守りのモードへためらわず落とす運転則は当時点でも不変である。

## 6.6 脳の恒常性（ISU : in-situ 優先・段階置換+活動統計の転写）

### 背景と狙い

脳の価値は連続性（自己同一性）に宿る。したがって、全面置換や強誘導は禁忌に近い。狙いは、in-situ でニッチ（グリア・血管・髄鞘）を先に整え、必要最小ブロックの段階置換を、活動統計を転写しながら行うことである。睡眠とグリンパ流は“清掃”であり、過同期指数は安全側の警告灯として機能する[31,23]。

## 作用の機序

グリアの代謝・免疫調律、血管の灌流改善、髄鞘の再構築が可塑性の窓を開く。小ブロックの置換時には、周波数成分・相関・代謝負荷といった活動統計を前後で一致させ、生活史の連続性を守る。睡眠構造の最適化はグリンパ流を高め、老廃物のクリアと回復の整音に直結する[31,23]。

## 実装原理

ISU 優先で、短い誘導→長い休止、小さな領域→段階拡張、異常兆候→即撤回の原則を貫く。KPI は過同期指数、睡眠構造（深睡眠比・スピンドル）、認知・運動の微小タスク。撤回条件は発作兆候／急峻な認知低下で即時発火し、鎮静→再同調→学習再開の手順に降りる[31]。

## 期待されるメリット

連続性を崩さずに可塑性の間口をわずかに広げる。認知・運動の回復曲線が浅く速い側に寄り、介入全体の“歩調”が整う。睡眠の質が改善すると、免疫・代謝の波も小さくなる[23]。

## 限界とリスク

アイデンティティの断絶は最も避けるべきリスクである。広域誘導・強誘導は採らず、観測と撤回の回路を厳密に保つ。可塑性の押し上げは“数%”で十分という保守性を崩さない。

## 2035 年の見通し

2035 年、脳の ISU は二つの路線で成熟している公算が大きい。第一は、“ニッチ先行+小ブロック置換”の高精度化である。グリア・血管・髄鞘を先に整える前処置で AQP4 極性化と灌流の微調整を仕上げ、直径ミリ以下の微小スキャフォールドに抱かせた神経前駆細胞（NPC）を小片で段階移植する。ここでマイクロマシンが小さな“羊飼ひ”のように働き、移植片の軌道を誘導しつつ神経栄養因子や細胞外マトリクス因子を座標性をもって置いていく。活動統計（周波数分布・相関・代謝負荷）は移植前後で一致させ、強度不足を感じる部位には軽微な tES / tACS を“過同期指数”のフィードバックで当てる。第二は、“in-situ の局所的リプログラミング”の短い窓である。アストロサイトなどグリアの一部を、因子の極小・短時間投与で局所的に神経系へ寄せ直す設計が、安全側キャップ（自己消去・二重承認）のもとで限定運用へ進む。ここでは広域誘導は確実に避け、“面ではなく点”で可塑性を補う。好ましい波及は三つ。第一に、認知・運動の回復曲線が浅く、速くなり、脳卒中後や変性疾患のリハビリ窓が広がる。第二に、睡眠構造の最適化とグリンパ流の改善が免疫・代謝の波を整え、MRD 監視や SCY の判定の精度を下支えする [23]。第三に、低用量の点消去 / AND 免疫との相性が上がる。過同期の逸脱を未然に抑え、局所の炎症と浮腫のリスクを小さくしたうえで消すため、毒性の積み上がりが減る。なお、完全初期化や広域置換はなお禁忌であり、“小さな押し”を重ねる慎重さは 2035 年でも変わらない。

## 第7章 プロトコル・アーキテクチャ（5層の全貌：介入直前まで）

### 7.1 全体像と設計原則

原則：（1）可逆性を前提に探索（不可逆操作は段階ゲート）。（2）分位点 SLA で最悪ケースを保証。（3）完全ログ+動的同意+読み取り専用監査 API の順守。 [36-41]

### 7.2 観測層：三層周波数と品質指数（QI）

高頻度（秒～時間）：心拍・呼吸・皮膚温・活動・睡眠段階・端末テレメトリ（TTFT/tok/s/温度/電力）。 [36-41]

中頻度（週～月）：在宅採血（cfDNA VAF、メチル化、プロテオーム、代謝）、免疫表現型。

低頻度（月～年）：画像（MRI/US/写真）、内視鏡、骨密度。

各測定に QI（S/N、LLOQ、欠測、同期誤差）を付す。動的同意は一操作一括で更新。 [36-41]

### 7.3 状態表現：デジタルツイン（ $z_t$ ）

多層データを因果グラフに整列し、 $z_t$ （老化、免疫、微小循環/ECM、脳過同期、MRD/前がんクローン）を時定数分離で推定。境界モデルで OOD を検知し、合議は校正済み確率と反事実を伴う。 [36-41]

### 7.4 予測/制御：Safe-MPC（介入直前）

価値関数  $J = \sum w_k \cdot KPI_k - \lambda \cdot Risk - C$  に基づき将来軌道  $z_{\{t+1:t+H\}}$  を生成。操作集合は抽象（行動・睡眠・環境・デバイス・薬剤等）に留め、実行の詳細は第6章へ委譲。守りのモードでは地平線短縮と情報獲得を優先。

## 7.5 合議・校正・同期

基幹モデル+専門家 (MoE) +メカニズム+境界モデルで合議。PTP 等で同一時刻基準を維持し、端末の TTFT/tok/s/温度/電力を分位点で監視、劣化時はデグレード運転へ。[36-41]

## 7.6 ログ・監査・回復/冗長

入力→状態→出力→合議→適用の各段をトレース ID で連鎖し、ログは暗号的ハッシュで保全。フェイルオーバーはデータ・モデル・デバイスを二重化。撤回→ロールバック→再開の SOP は第 8 章で規定。[36-41]

## 7.7 小結／次章への接続

観測—ツイン—Safe-MPC—監査—回復を定式化。ここで定まる抽象操作と安全領域を起点に、第 6 章で介入テンプレを具体化し、第 8 章で KPI/SLA/停止・復帰 SOP の運用へ接続。

# 第 8 章 評価設計と KPI 運用

## 8.0 本章の位置づけと接続 (暫定)

本章は、第 7 章で定めた観測—予測/制御の設計原理と、第 6 章の介入テンプレ群を結ぶ評価レイヤである。目的は三つ。(1) KPI の標準化 (状態/プロセス/安全)。(2) 分位点 SLA による最悪ケース保証。(3) 停止→ロールバック→再開の作動手順の制度化である。将来的に小節番号は 8.1 以降へ繰り上げる前提で、暫定見出しを 8.0 とする。[58-63]

## 8.1 KPI の三系統と値関数

状態 KPI : `dAge/dt`、All-cause HR、cfDNA VAF、脳スパイク熵、毛細血管密度、線維化指標。プロセス KPI : TTFT@p99、tok/s、J/token、ログ遅延、監査応答、同意更新率。安全 KPI : 有害事象率、フェイルオーバー成功率、`t\_recover`、撤回までの時間。価値関数  $J = \sum w_k \cdot KPI_k - \lambda \cdot Risk - C$  を Safe-MPC に渡し、7

章のツインが**将来軌道**を生成、6章の介入集合から**最小十分操作**を選ぶ。[58-63]

## 8.2 因果ダッシュボード (N-of-1 × 集団)

(A) 因果グラフ上の**干渉集合**と**反事実**、(B) **閾値**と**時定数**、(C) **情報獲得価値**を同時に可視化。**稀事象**は境界モデルで拾い、**負の結果**も完全ログ化。

## 8.3 分位点 SLA と逸脱ハンドリング

p99/p99.9 で SLA を定義し、**逸脱=停止トリガ**として機械的に発火。トリガは、  
(i) 状態 KPI の急変 (例: VAF の  $\Delta >$  閾値)、(ii) プロセス KPI の遅延増大 (TTFT 悪化、ログ欠落)、(iii) 安全 KPI の閾値超過 (AE 率、温度/電力上限)。発火後は**守りのモード**にフェイルオーバーし、**可逆操作のみに制限**、**観測密度↑/地平線↓**で**情報回収**を優先。[58-63]

## 8.4 撤回・復帰・再開 (SOP)

撤回は**段階ゲート**方式で、Step-0 (守りのモード) → Step-1 (介入停止) → Step-2 (ロールバック) → Step-3 (再開判定)。**t\_recover**と**再開基準**は KPI で明示。**因果差分**で**効果**と**ダメージ**を切り分け、**責任追跡 (トレース ID)**に紐づく**監査ログ**は**読み取り専用 API**で公開。[58-63]

## 8.5 データ品質・同意・監査

計測は**同一時刻基準**と**品質指数 (S/N, LLOQ, 欠測, 同期誤差)**を付す。**動的同意**は一操作一括、**目的拘束**と**最小権限**を原則に。ログは**暗号学的ハッシュ**で連鎖し、**入力→内部状態→出力→合議→適用**を**トレース ID**で結ぶ。[58-63]

## 8.6 実務 (しきい値・時定数・N-of-1)

**しきい値**は  $\theta = \theta_0 + \Delta\theta_{\text{individual}} + \Delta\theta_{\text{context}}$  で**週次更新**。時定数は**生理・行動・デバイス**に基づき**多重設定**。N-of-1 の**ランダム化切替**や**逐次最適化**で**反事実**を監視し、**逐次尤度比**で判定。

## 8.7 小結／次章への接続

本章は、**KPI—SLA—停止/復帰 SOP**で6章と7章を接続し、守りのモードを前提に探索と安全の両立を保証。次章は**実装ロードマップ（第9章）**へ。[58–63]

# 第9章 実装ロードマップ（2025–2035／2040）

## 9.1 前提と原則

ロードマップは、すでに第7章で確立した五層アーキテクチャ（観測／予測・制御／介入／安全・倫理／回復・冗長）を基盤に、**Turn 37 語彙**と**KPI**を運用の共通言語として採用する。中心原則は三つである。第一に、**可逆性優先**と**最小十分介入**を貫き、不可逆操作は段階ゲートと二重承認の下で限定的に用いる。第二に、**検証可能な再演**を担保する完全ログと監査APIを標準仕様とし、失敗の責任帰属と改善の手掛かりを常に残す。第三に、**短サイクル輪番（SCY）**による探索と、**守りのモード**による安全側簡素化を組み合わせ、学習を止めずに危険を抑える。[79–80]

## 9.2 ステージⅠ（2025–2027）：基盤整備とシャドー運転

この段階では、家庭・医療・研究の境界でばらばらに動く観測手段と管理系を**同一時刻基準**に統一し、**メタデータ完全性**（LLOQ、画質、欠測、同期）を保証する。可穿戴・在宅採血・画像・生体電気・環境の取り込みを**端末前処理＋クラウド合議**に二分し、端末では**異常の初動**（再計測→相関確認→反事実チェック）までを完結させる。デジタルツインは、連続成分（炎症・代謝・循環）と離散成分（イベント・位相）を併せ持つ表現で初期化し、MPCは**短い地平線の近似解**に限定する。

介入は**可逆**のみに絞り、RKC/RBT/ISUはテンプレートの**シャドー運転**（推奨まで、適用はしない）で検討する。KPIは導入期の保守値とし、状態 KPI では `dAge/dt`・cfDNA VAF・炎症合成指標・脳過同期指標、プロセス KPI では TTFT p99・ログ遅延・合議深度・監査応答時間、安全 KPI では有害事象率・フェイルオーバー成功率を採る。マイルストーンは、(a) 端末—クラウドの**ゼロトラスト**運用、(b) **動的同意**の実装、(c) **トレース ID**の完全連鎖、(d) 図 7-系ダッシュボードの初期版の安定稼働である。[72-73,77-78]

### 9.3 ステージ II（2028-2030）：RKC/RBT の限定導入と監査制度の定着

シャドー運転で収集した反事実と撤回条件を踏まえ、**RKC**（戻してから消す）と**RBT**（定期レポート）の**限定導入**を行う。RKCは**短パルス誘導→抗原性/感受性の底上げ→低用量の点消去**を厳格なテンプレで実施し、**論理 AND CAR-T/NK**は**先行待機**から**段階発火**へ移行する。RBTは、**CH**（クローン性造血）の地図に基づき、編集 HSC+胸腺/ニッチ若返りを**段階的に適用**する。いずれも**撤回条件**（毒性・機能低下・QOL悪化）を数値と時間で先出しし、逸脱時は即時に**守りのモード**へ倒す。

規制・監査面では、**読み取り専用の監査 API**を公的枠組みに組み込み、第三者の**検証可能な再演**を義務化する。合議の記録、代替案、反事実、承認者の署名は**監査ビュー**で常時確認可能とし、**公開可能な要約**（専門向け詳細＋一般向け短文）を整備する。

マイルストーンは、(a) RKC/RBTの**逸脱ゼロの撤回実績**、(b) **FMEA**の年次更新と**レッドチーミング**、(c) **国際トレーサビリティ**に準拠したログ様式の採用、(d) **SCY**の順序探索で**毒性と耐性のトレードオフ**が改善したことの**実証**である。

## 9.4 ステージ III（2031–2033）：ISU と基盤材更新、SCY の広域化

脳を含む中枢は **in-situ 優先** で若返りを進め、必要最小のブロックのみ **局所置換 + 活動統計転写** を導入する。ECM/血管/リンパは **短強度パルス** で輪番更新し、薬剤到達と免疫浸潤の基盤を整える。ミトコンドリア品質は臓器間の **時定数分離** を保ちながら多点微小押しで均衡させる。

SCY は、免疫→薬理→局所破壊→支持療法のシーケンスを **病型別** にチューニングし、判定周期（2–6 週）と撤回条件の **標準語彙** を国際的に共有する。KPI は、MRD 陰性持続、機能/QOL、毒性スコア、`t\_recover` の合成指標で評価する。マイルストーンは、(a) **病型別 SCY テンプレ** の公開、(b) **患者主導の動的同意** の定着、(c) **フェイルオーバー演習** の四半期達成、(d) 端末の手元 **MPC** での自律運転比率の上昇である。[72–73]

## 9.5 ステージ IV（2034–2035）：常用化と公共性の確立

RKC/RBT/ISU/SCY のテンプレートは **公共財** とし、用語辞書（CodeSystem）、SOP、監査 API 仕様を **オープン配布** する。最低限の **検査・ログ・監査・若返り** 介入は公的給付で底上げし、アクセス格差を縮小する。分位点 SLA（p99/p99.9）に基づく **最悪ケース保証** を制度化し、**停止トリガ** と **再開条件** を規制文書に組み込む。マイルストーンは、(a) **逸脱時の自動停止→ロールバック** の全国定着、(b) **監査合格率** と **撤回率** が KPI 目標内、(c) **ログ完全性** の連続達成である。[77–78]

## 9.6 2040 到達像と残差ギャップ

2040 の運用像では、端末の手元 **MPC** が日常の微調整を担い、クラウド合議は **長い地平線** の計画更新に集中する。RKC は不可逆操作に頼らず **短パルス×点消去** で大半を賄い、RBT は **低毒性前処置** と **小さな分割導入** で安全域を拡げる。ISU は

睡眠とグリーンパルの強化を土台に、必要最小の置換で連続性を守る。SCYは病型別の順序がほぼ確立し、耐性と毒性の波を抑えつつ情報獲得を継続する。

残差ギャップは、(1) 希少事象・長期毒性の学習不足、(2) 不可逆操作の倫理的閾値と社会的合意、(3) 端末の電力・熱制約と長文推論の両立、(4) 国際的な相互監査の運用コストの四点に集約される。対策として、FMEAの外れ値重点学習、公開説明と二重承認の拡充、熱スロットリング時の優先度制御、監査のスケール設計を挙げる。[79-80]

## 9.7 人材・施設・インフラ

人材は、MIR/RKC/RBT/ISU/SCYの語彙を共有する臨床・工学・データの混成チームで構成する。施設は、在宅—地域—基幹の三層で時刻同期とトレースIDを統一し、LIMS/EHR橋渡しにFHIR/OMOP互換ブリッジを標準配備する。インフラは、端末のセキュアエンクレープ、クラウドのハッシュ連鎖ログ、監査APIの常時稼働を最低条件とする。[74-76]

## 9.8 規制・標準化・相互運用

規制は、検証可能な再演と動的同意を中心に据え、公開要約の義務で社会的説明責任を果たす。標準化は、語彙辞書・テンプレSOP・監査API・ログ様式の四点セットを国際合意し、国際トレーサビリティを担保する。相互運用は、読み取り専用の監査と、目的拘束のデータ共有を進める。[72-76]

## 9.9 マイルストーン一覧（抜粋）

-I: 端末—クラウド二層運用、動的同意、トレース連鎖、図7系ダッシュボード初期運用。[72-73]

- II : RKC/RBT 限定導入、監査 API 公的化、FMEA 年次更新、SCY 順序最適化の効果検証。
- III : ISU 導入/ECM・血管・リンパ更新、病型別 SCY テンプレ公開、フェイルオーバー四半期演習。
- IV : 公共財化、最悪ケース保証 (p99/p99.9) 、自動停止→ロールバックの全国定着、監査 KPI 達成。 [77-78]

## 9.10 図表（プレースホルダ）

- 図 9-1 : ステージ I-IV と 2040 のロードマップ時間軸 (KPI・SLA・SOP の対応) 。 [77-78]
- 表 9-1 : 人材・施設・インフラの最小要件。
- 表 9-2 : 規制・標準化の要点 (監査 API・動的同意・公開要約) 。 [72-73]

## 小結

ロードマップは、可逆性優先・完全ログ・短サイクルの三原則で学習を止めず、社会的説明責任と国際相互運用を両立させる。RKC/RBT/ISU/SCY のテンプレは公共財として配布され、誰がどこで運用しても同じ言葉で理解できることが、実装の加速と安全の両立を支える。 [74-76]

## 次章への接続

次章では、本稿全体の結語として、方法論と実装上の教訓、限界と展望、そして今後十年の研究課題リストを提示する。

---

## 第 10 章 結論と展望

### 10.1 本稿の到達点

第一に、観測→予測/制御→介入→安全/倫理→回復/冗長の五層を一つの**運転線図**として接続し、**トレース ID**に基づく完全ログで検証可能性を担保した。第二に、MIR（見つける→壊す/戻す→入れる）、RKC（戻してから消す）、RBT（定期リブート）、ISU（in-situ 若返り）、SCY（短サイクル輪番）という **Turn 37 語彙**を、そのまま **SOP/API/FMEA** に落とし込み、研究—医療—生活の境界を越えて同じ言葉で動ける形に整えた。第三に、KPI を状態・プロセス・安全の三系統に整理し、分位点 SLA と反事実提示で**最悪ケースの可視化と説明可能な意思決定**を可能にした。第四に、がん制御における **durable control** の 2035 レンジを示し、統合検知と Safe-MPC、短サイクル輪番、守りのモードで**可逆な慢性状態としての管理**へ道筋を付けた。 [77-80]

### 10.2 方法論上の教訓

不老は単一の妙薬ではなく、**設計の一体性**が問われる課題である。観測の質が下がれば制御は粗くなり、制御が過敏であれば不可逆の損失を招く。ゆえに、**観測の可観測性向上と制御の誠実な見積もり**を両輪とし、合議は**代替案と撤回条件**を常に伴うべきである。ログは善後策の道具ではなく、**前提としての仕様**であり、トレースが切れた系は**運転停止**に値する。短サイクル輪番は探索の武器であるが、**順序効果と累積毒性**に敏感であるため、判定周期と撤回条件を厳格に守る必要がある。

### 10.3 実装上の教訓

導入は小さく、可逆に、計測を伴って始めるべきである。PoCでは、不可逆操作を凍結し、端末の手元 MPC で日常の微調整を回しながら、合議と監査の体幹を鍛える。スケール段階では、読み取り専用の監査 API と動的同意を社会制度として定着させる。常用段階では、公共財化（語彙辞書・SOP・監査 API）と最悪ケース保証（分位点 SLA）を実装し、アクセス格差と説明責任の両課題に同時に取り組む。 [72-73,77-78]

## 10.4 限界と反論への応答

本稿は、倫理・規制・社会選好の変動を外生変数として扱い、技術側の設計で可能な安全域の拡張に焦点を当てた。その前提は、制度設計の遅れや資源制約により破られ得る。不可逆操作の正当化、CHやTMEなど生物学的内在進化の強靱さ、長期毒性のまれな事例の学習不足、端末の熱—電力—長文推論のトレードオフなど、未解決点は多い。これに対して本稿は、（1）公開説明と二重承認、（2）外れ値重点学習、（3）保守モードとロールバック、（4）国際相互監査という実務で応答する。反論に対し、設計を緩めるのではなく、停止の知恵を設計することが重要である。 [79-80]

## 10.5 展望と研究課題（2025-2035）

短期（～2027）では、ctDNA／エピメチル化／プロテオーム／画像 AI の統合検知の実地検証、端末の手元 MPC の安定化、トレース連鎖ログの国際標準化を進める。中期（～2030）では、論理 AND 免疫と短パルス誘導の安全域の定量、病型別 SCY の順序探索、フェイルオーバー演習の制度化を行う。長期（～2035）では、RBT（定期リポート）の低毒性化、ISU の局所置換と活動統計転写の最適化、公共財化に伴うアクセス格差の逆説的拡大への対策（給付設計・合議プール）を研究する。

## 10.6 終わりに

不老不死は、言葉としては極端であるが、実務に落とせば「壊れない体制で、壊れ方を制御しながら、日々の可逆な学習を積み重ねる」ことである。MIR/RKC/RBT/ISU/SCYの語彙で接続された五層プロトコルは、そのための**運転言語**であり、同じ言葉で動ける共同体が、最短で、かつ安全に前進する。読者がここまでの設計を自らの現場に持ち帰り、**小さく、可逆に、確かに**回し始めることを、本稿の結びとしたい。

## 図表（プレースホルダ）

- 図 10-1：本稿で提案した五層プロトコルの運転線図（MIR/RKC/RBT/ISU/SCYの接続）。
- 表 10-1：研究課題リスト（短期/中期/長期）。

## 謝辞（プレースホルダ）

本研究は、議論と反省を通して形を得た。失敗の記録に価値を認め、検証可能な再演を尊ぶ共同体に感謝する。

# 第 11 章 付録 A：プロトコル実装仕様（テンプレ・API・語彙辞書）

## 11.1 設計方針と適用範囲

本仕様は第 7 章の五層アーキテクチャを、そのまま運転可能な「型」にすることを目的とする。対象は、(a) イベント語彙（MIR/RKC/RBT/ISU/SCY）、(b) トレース ID とログ行の最小共通スキーマ、(c) 監査 API（読み取り専用）と目的拘束、(d) KPI 辞書と分位点 SLA、(e) SOP テンプレと FMEA リンク

である。臨床の個別手技や危険な実装は含めず、**型**としての運用仕様に限定する。[74-77]

## 11.2 語彙辞書 (CodeSystem)

Turn 37 の語彙をコード系として公開する。最上位は`MIR / RKC / RBT / ISU / SCY`で、第二階層以降にサブタイプと対象をぶら下げる。例： [74-77]

- `MIR.find.ctDNA.deep` (超深度 ctDNA による検出)、  
`MIR.kill.nanoablation.tumorX` (座標指定の点消去)、`MIR.reset.OSK\_pulse.liver` (肝に短パルス誘導)、`MIR.insert.HSC\_edit.thymus\_niche`。
- `RKC.seq.OSK→logicAND-CAR→nanoablation` (戻してから消すの段階列)。
- `RBT.hematopoietic.reboot` (造血系の定期リブート)、  
`ISU.brain.glia.vascular.myelin` (脳の in-situ 若返り)。
- `SCY.seq.immuno→pharm→local→support` (短サイクル輪番の順序)。

語彙は人間可読ラベルと機械可読コードの両方を持ち、変更はセマンティック・バージョニングで管理する。廃止語は**非推奨フラグ**を立て、互換マップを同梱する。[74-77]

## 11.3 トレース ID とログ行のスキーマ

トレース ID は`<個人>/<試行>/<時刻>/<装置|手順>/<イベントコード>`を基本とし、全記録を一意に連鎖する。ログ行は次の最小共通スキーマを満たす：

`<timestamp, role, input, output, state\_summary, uncertainty, alternatives, counterfactual, withdrawal\_criteria, approver, signature>`。

- `uncertainty` は観測の品質 (LLOQ、画質、欠測率、同期誤差) とモデルの信頼区間を含む。

- `alternatives` は採らなかった案の要約、`counterfactual` はその場合の予測、  
`withdrawal\_criteria` は数値+時間での撤回条件である。

- `signature` は暗号学的署名で、**改ざん検出**の基礎となる。

ログの**遅延・欠落**はプロセス KPI そのものであり、しきい値逸脱時は**守りのモード**へ自動遷移させる。

## 11.4 監査 API（読み取り専用）

API は復元可能なくらい冗長なメタを返すが、秘匿情報は**目的拘束**の範囲でマスクする。代表的なエンドポイント：

- `GET /trace/{trace\_id}`：トレース全体の再演に必要なメタデータと派生関係を返す。

- `GET /events?code=RKC.seq.\*&since=...`：特定語彙の実行列を抽出。 [74-77]

- `GET /kpi/{trace\_id}`：KPI の時系列（p50/p95/p99/p99.9）とアラート履歴。

- `GET /consent/{person}`：同意の履歴（目的・期間・再利用・撤回）と**同意ハッシュ**。

すべての応答は**ハッシュ連鎖**で完全性を保証し、**読み取り専用鍵**でのみアクセス可能とする。書き込み系は現場の LIMS/EHR で行い、この API は**監査と研究**のために限定する。 [74-77]

## 11.5 KPI 辞書と分位点 SLA

KPI は「状態」「プロセス」「安全」の三系統で運用する。各 KPI の**定義・データ源・算出式・頻度・信頼区間**を辞書化し、SLA は**分位点（p99/p99.9）**で規定する。典型：`TTFT@p99 ≤ 120 ms`、`ログ遅延@p99 ≤ 2 s`、`監査応答 ≤ 72 h`。

変更は合議+人手承認で行い、変更前後の偽陽性率と真陽性率を比較してログに残す。

## 11.6 SOP テンプレ (RKC/RBT/ISU/SCY)

- **RKC** : `reset(OSK\_pulse) → find(ctDNA↑/p53 DDR) → kill(nanoablation/logicAND-CAR) → insert(HSC/幹細胞)` を段階実施。各段に早期・中期・安全側指標と撤回条件をひも付ける。

- **RBT** : `find(CH) → reboot(HSC 編集+胸腺/ニッチ) → monitor(炎症/血栓/QOL)` を小さく分割して導入。前処置低毒性化と感染予防を必須とする。

- **ISU** : `in-situ(グリア/血管/髄鞘) → sleep/glymph boost → 局所置換(小ブロック+活動統計転写)` を最小単位で実施。

- **SCY** : `immuno → pharm → local → support` を 2-6 週の短サイクルで回し、3 点判定 (MRD・毒性・QOL) で間隔と順序を更新。

テンプレは **RACI** (Recommend=AI, Approve=医療者, Consult=監査/専門委員, Inform=本人/家族) を固定し、反事実と撤回条件の併記を必須とする。

## 11.7 FMEA リンクと停止トリガ

RKC-1 (reset 暴走)、RKC-2 (座標誤差)、RBT-1 (定着不全)、ISU-1 (連続性断絶)、SCY-1 (順序逆風)、LOG-1 (ログ欠落)、CONSENT-1 (同意形骸化) などの失敗モードをコード化し、検出指標と回避策をリンクする。停止トリガはコード化された KPI 逸脱で定義し、自動停止→ロールバックを標準実装する。

## 11.8 データモデルの相互運用 (FHIR/OMOP ブリッジ)

検査・処置・観測のレコードは **FHIR/OMOP** のリソースにマッピングし、語彙コードを**拡張コード系**として添付する。センシングは**時系列 DB**に一次格納し、派生特徴は**派生履歴**を付ける。モデル重み・前処理・外部知識は**コミット ID**で固定し、再学習は**シャドー運転→段階切替**で行う。 [74-77]

## 11.9 図表（プレースホルダ）

- 図 11-1：語彙辞書と API の関係図。 [74-77]
- 図 11-2：トレース ID とログ行のスキーマ。
- 表 11-1：KPI 辞書（定義・式・頻度・分位点）。
- 表 11-2：SOP テンプレ（RKC/RBT/ISU/SCY）の項目一覧。

## 小結

実装仕様は、用語・ログ・API・KPI・SOP を一つの型に統合し、検証可能な再演と国際相互運用を担保する。地理や制度の違いを越えて、**同じ言葉で動く**ための最小構成である。

## 次章への接続

次章では、記号・用語・単位・凡例を整理し、読者が本仕様を実装時に参照できる**索引**として提供する。

---

## 第 12 章 終章：不老不死後の人類へ

### 12.1 序：時間の器

人は、寿命という器の中で自らを形づくってきた。器は脆く、狭く、ときに理不尽であったが、その狭さが、選択に重みを与え、別れに意味を与え、約束に期限を与えていた。不老不死は、その器を広げる。広がった器に、私たちはなにを注ぐのか。技術は手段でしかない。問題は、どのように在るかである。

### 12.2 記憶と忘却：生の編集権

長い生は、忘却の必要性を露わにする。記憶は、増やせばよいものではない。人は、忘れることによって、現在を軽くし、未来へ歩を進めてきた。記憶が縫いとめられる世界では、編集の倫理が要る。どの記憶を残し、どの記憶を眠らせるのか。苦痛の記憶は、同じ過ちを防ぐ灯であり、同時に、現在を蝕む炎でもある。編集は、消去ではない。可逆であること、そして同意によって開閉されることが、長い時間の健康の条件である。 [72,77,79–80]

### 12.3 身体と境界：自己の更新

身体は、道具ではない。身体は、世界と自分を結ぶ窓である。窓は磨かれ、時に枠が替えられ、ガラスが新しくなり、それでも風と光の通り道であることをやめない。不老不死後の身体は、in-situ で保たれ、必要最小の置換で連続性を守られる。大切なのは、いつまでも同じであることではなく、つねに自分であることである。そのために、学習の記憶と感情の陰影、習慣のリズムを、できる限り身体の側に残す。身体が自分を忘れないように。

### 12.4 死の変容：別離のかたち

不老不死は、死を消さない。死は、事故と故障と宇宙の偶然の中に、なお私たちが待っている。しかし、死の**分布**は変わる。多くの人が、ゆっくりと、長い時間の末に、別れを受け入れるようになるとき、**喪**は儀礼の再設計を促すだろう。葬儀は、短い悲しみの爆発から、長い感謝の連禱へと姿を変えるかもしれない。別離は、取り返しのつかない断絶ではなく、**静かな帰還**として語られるかもしれない。

## 12.5 家族と世代：縦の糸、横の糸

世代の交代は、知恵の更新装置であった。長い生は、**縦の糸**を太くし、**横の糸**を増やす。曾祖母と曾孫が同じプロジェクトの仲間となり、家族は年齢順ではなく、**関与順**で編み直される。親子の関係は、育てる—育てられるという非対称から、**ともに学ぶ**という相称へ変わるだろう。結婚や共同生活は、寿命の長さではなく、**関係の強度と更新の手触り**で選ばれる。別れることは失敗ではなく、**季節の移ろい**として受け止められる。

## 12.6 仕事と創造：退屈の管理

退屈は、長い生の最大の敵である。仕事は生計の手段ではなく、**意味の工房**に戻る。人は、学び直しを何度も重ね、専門性を**輪番**で変える。芸術と科学、介護と教育、栽培と探検が、周期的に入れ替わる。創造は、失敗の価格が下がるほどに、**試行**の数を増やす。社会は、評価の仕組みを**時間の積分**へと改め、短期の称賛よりも、長期の貢献を静かに測る。退屈は敵ではあるが、また**休耕地**でもある。耕し方を覚えれば、退屈は、次の豊饒を育てる。

## 12.7 宗教と儀礼：祈りの像

祈りは消えない。人は、理解できない広がりに対して、言葉では届かない心の姿勢を必要とする。長い生は、祈りを**静物画**のように変えるかもしれない。激しい救いを求めるのではなく、ゆっくりと整えられた所作を通じて、世界と**折り**

合う儀礼が増えるだろう。宗教は、終わりの不意打ちから人を護る役割から、長い時間を受け止める技法へと役割を広げる。

## 12.8 地球と環境：長い責任

長い生は、長い責任を生む。資源は、寿命の延長を支える宿題として、消費ではなく循環の物語で語られるべきである。河川の流路、森林の世代交代、土壌の緩慢な呼吸に、人は自らの時間感覚を合わせる。都市は、広がるのではなく、再生する。廃墟の美学は、復元と改修の倫理に置き換わる。技術は、自然に勝つのではなく、自然と長距離で協奏する。

## 12.9 政治と時間：ゆっくり動く民主制

任期は延び、政策は世代単位で測られる。すぐに結果が出ないことに、社会が耐える力を取り戻す。短い怒りよりも、長い手当てを選ぶ。議会は、分位点SLAのような最悪ケースの保証を、社会基盤に組み込む。選挙は唯一の回路ではなく、ログと監査を介した常時の説明と訂正が政治の中枢になる。[72,77,79-80]

## 12.10 宇宙：遠距離文明の時代

長い生は、遠い場所を現実の距離に変える。百年単位の旅は、物語ではなく、計画になる。ボディは更新され、記憶は連続性を保ちながら、世代をまたいだ任務が引き継がれる。植民ではない。居候の倫理である。他の世界に根を張るのではなく、借りて住む術を磨く。帰還は義務ではないが、帰れることが作法となる。

## 12.11 危機の美学：終わりの設計

終わりは、避けるだけでは設計できない。危機は、堤防を高くするだけではなく、**水が引いた後の暮らし**を前提に組まれなければならない。プロトコルは、停止の手順を整え、**静かな撤収**を用意する。人は、終わり方を学ぶ。終わりは敗北ではない。**節**である。節があるから、竹は長くまっすぐに伸びる。

## 12.12 それでも、人であること

不老不死は、人を神にはしない。喜びは縮小されず、悲しみは免除されない。人は、**限り**によってではなく、**関わり**によって人である。関わりは時間ではなく、**手触り**で測られる。抱きしめる。手紙を書く。待つ。赦す。これらの古い所作は、長い時間の中でこそ、より深い陰影を持つ。

## 12.13 終章：灯火

夜の台所に、遅れて帰る人のための皿が一つ、ラップをかけて置かれている。明かりは消えているが、そこに**灯火**がある。誰かが、誰かを待っている世界。長い生ののちにも、その灯火が消えないように、私たちは設計し、手順を整え、互いの肩に手を置く。MIR も RKC も SCY も、すべてはこの灯火のためにある。技術は、灯火の**風よけ**に過ぎない。灯火は、風がやむのを待ちながら、静かに、しかし倦まずに燃え続ける。

## 図表（プレースホルダ）

- **図 14-1**：長い時間の倫理地図（記憶／身体／死／関係／創造／環境／政治／宇宙）。

- **表 14-1**：長期社会の制度設計（任期・SLA・公共財・相互監査）。[72,77,79-80]

## 第 13 章 付録 B : 記号表・用語集・単位・凡例

### 13.1 記号表 (抜粋)

- $\mathbf{z}_t$  : 潜在状態ベクトル (老化進行度、免疫監視、微小循環、腫瘍活動、過同期傾向)。
- $\mathbf{u}_t$  : 介入ベクトル (量・間隔・順序)。
- $J$  : 価値関数。  $J = \sum w_k \cdot KPI_k - \lambda \cdot Risk - C$ 。
- $\lambda$  : 安全側余裕の重み (状態依存)。
- $t_{recover}$  : 基準域への復帰時間。
- $\Delta KPI_{max}$  : 最大逸脱量。
- $p99/p99.9$  : 分位点 SLA。

### 13.2 略語・用語 (抜粋)

- **MIR** : 見つける (find) → 壊す/戻す (kill/reset) → 入れる (insert) を表すイベント上位語彙。 [74-77]
- **RKC** : 戻してから消す。短パルス誘導 → 抗原性/感受性の底上げ → 低用量の点消去。
- **RBT** : 定期リブート (造血系の再構築を例とする)。
- **ISU** : in-situ 若返り (脳・臓器の連続性を守る更新)。
- **SCY** : 短サイクル輪番 (2-6 週で順序と間隔を更新)。
- **Safe-MPC** : 安全側制約を内蔵したモデル予測制御。
- **CH** : クローン性造血。
- **MRD** : 微小残存病変、**ctDNA/cfDNA** : 循環腫瘍 DNA / 無細胞 DNA。

- **TTFT/tok/s/J/token** : 推論遅延／スループット／エネルギー指標。
- **グリンパ流** : 睡眠時に増大する脳内清掃流。

### 13.3 KPI 定義と算出式（抜粋）

- **dAge/dt** : 生物学的年齢速度。エピ時計・プロテオーム・代謝の統合モデルから推定、週～月次で更新。
- **All-cause HR** : 全死因ハザード比。年齢・性・既往で補正した相対リスク。
- **cfDNA VAF** : 変異アレル頻度。サンプル品質ログ（採取→凍結→搬送）の合格時のみ計上。
- **脳スパイク熵／過同期指数** : 脳波・MEG の情報エントロピー近似と同期指標。
- **毛細血管密度** : 画像 AI により推定、撮像条件 ID とモデルバージョンを記録。
- **プロセス KPI** : TTFT@p99、ログ遅延@p99、監査応答、同意更新率、合議深度。
- **安全 KPI** : 有害事象率、フェイルオーバー成功率、撤回までの時間、逸脱検知の真/偽陽性率。

### 13.4 計測法と頻度（推奨レンジ）

- **連続観測** : 可穿戴（心拍・睡眠・体温・SpO2・簡易脳波）、環境（温湿度・騒音・光量）。
- **週～隔週** : 在宅採血（cfDNA メチル化/VAF、プロテオーム、代謝、炎症）。
- **月～四半期** : 画像（超音波、低線量 CT、MRI の一部）、詳細脳波・機能検査。
- **随時** : オルガノイド試験（先にツインで試す→本体へ反映）。

## 13.5 単位と凡例

- 国際単位系（SI）を基本に、医学慣用の単位は括弧で併記。小数点・桁区切り・時刻表記は本文スタイルガイドに従う。
- 図表の凡例は、モデルバージョン・撮像条件・閾値・撤回条件を脚注に明記し、再演に必要な情報を欠かさない。

## 13.6 快速索引（語彙→章節→図表）

- **RKC** → §7.4／§8.2／図 7-4／図 8-2。
- **RBT** → §7.4／§8.3／図 7-4。
- **ISU** → §5／§7.4／図 5-4／図 7-4。
- **SCY** → §7.4／§8.2／図 8-2／図 8-4。
- **監査 API** → §7.5／§7.8／図 11-2。 [74-77]

## 13.7 図表（プレースホルダ）

- **表 12-1**：記号・略語・単位の総覧。
- **表 12-2**：KPI と計測法の対応表。
- **表 12-3**：語彙コード（人間可読ラベル／機械コード／互換）。 [74-77]

## 小結

本付録は、本文の運用仕様を「見失わないための索引」である。語彙・記号・単位・凡例・KPI・計測法を一式で参照できることは、再現性と相互運用の基盤である。 [74-77]

## 次章への接続

本稿はここで結ぶ。以降は各現場で、小さく、可逆に、確かに回し始め、ログと監査で知恵を共有してほしい。

# 第 14 章 社会契約：倫理宣言と運用規範（草案）

## 14.1 趣旨と射程

本草案の趣旨は単純である。すなわち、不老不死プロトコルは、個人の身体と生活の最奥にまで入り込む設計であるがゆえに、**信頼の根拠**を先に規定し、運用の**限界線**を曖昧にしないことである。ここでいう社会契約は、技術と制度、専門と市民、個人と共同体の間に結ばれる**対等な取り決め**であり、条文化される倫理原則と、現場が使える運用規範の二層から成る。前者は価値判断の羅針盤であり、後者は毎日の手順書である。

## 14.2 倫理宣言：五つの原則

第一に、**可逆性優先**である。取り消せない操作は、段階ゲートと二重承認を経るまで実施しない。第二に、**最小十分介入**である。目的の達成に不要な強度や複雑さを付け加えない。第三に、**検証可能な再演**である。すべての勧告と適用は、完全ログとトレース ID によって説明できるように保つ。第四に、**動的同意**である。目的・期間・共有・再利用の各軸を、本人がいつでも更新できる状態を維持する。第五に、**最終決定権の分業**である。AI は勧告まで、人間と制度が適用を行う。この分業は撤回の権限を含めて**制度化**され、逸脱時には自動停止とロールバックが作動する。 [72,77,79–80]

### 14.3 個人の権利：データ・同意・撤回

個人は、自身のデータと身体に対して**目的を定める権利**を持つ。動的同意は、UIの一等地に常設され、**一操作で撤回**が反映される。撤回は遡及的にログへ刻まれ、以後のモデル更新や研究利用に影響する。個人は、検査やログの**公共給付**により基本線を確認され、支払い能力や地域差によってプロトコルの安全が左右されない。第三者が閲覧する監査ビューは読み取り専用で、**目的拘束**に従う。 [72,77,79–80]

### 14.4 透明性：説明・反事実・公開要約

説明は二段である。専門家に向けては、因果グラフに重ねた反事実と代替案、撤回条件を含む詳細レポートを、一般に向けては、判断の意味と影響を**短く正確**に伝える要約を提供する。公開要約は、意志決定の**思想的な仕組み**を社会が理解するための橋であり、監査の負担を分かち合う仕組みでもある。 [72,77,79–80]

### 14.5 ガバナンス：監査・指標・最悪ケース保証

監査は**読み取り専用 API**で行い、ログの完全性（ハッシュ連鎖）、反事実の整合、撤回条件の遵守、分位点 SLA の達成を確認する。制度は、平均ではなく **p99/p99.9** の最悪ケースで基準を置く。TTFT の上限、ログ遅延、監査応答時間は、閾値逸脱時に**守りのモード**を発火させる**停止トリガ**として運用する。これらの指標は公共財化され、第三者が測れる形で公開される。 [72,77,79–80]

### 14.6 公共財：語彙・SOP・監査 API・ログ様式

語彙辞書（MIR/RKC/RBT/ISU/SCY）、SOP テンプレ、監査 API、ログ様式は**公共財**である。誰がどこで運用しても、**同じ言葉**で読み書きできることが、安全の第一条件である。変更はセマンティック・バージョンングで管理し、非推奨語には互換マップを添える。 [72,77,79–80]

## 14.7 二重用途と逸脱抑制

研究・医療・個人の境界で、プロトコルが不適切に使われる兆候（大量抽出、禁止クエリ、目的外処理）が検知された場合、**自動停止**と第三者通知が作動する。モデル更新前には**レッドチーミング**を行い、破綻ケースでの挙動を確認する。倫理審査は**継続審査**を標準とし、承認は時間と目的に応じて自然失効する。

## 14.8 社会対話：教育・合意形成・異論の尊重

不老の議論は、人の生と死、記憶と忘却、個人と共同体の**哲学**に触れる。ゆえに教育は、医療や工学の枠を超えて、倫理・宗教・文学・歴史にまたがる総合教育として行う。異論や不安は**安全側に働く資産**であり、批判を抑え込むのではなく、設計に取り込む。合意形成は多数決に依らず、**説明と修正の往復**を重ねるべきである。

## 14.9 国際相互監査：トレーサビリティと文化差

国と文化が異なれば、価値の優先順位も異なる。だからこそ、互いを批判できる**共通の形式**が必要である。ログ形式、監査 API、用語辞書を国際合意し、**相互監査**を可能にする。文化差は、テンプレの**派生**として吸収し、停止トリガと再開条件の**最小共通集合**だけは固定する。 [72,77,79-80]

## 14.10 図表（プレースホルダ）

- 図 13-1：倫理宣言と運用規範の二層モデル。

- 表 13-1：指標と停止トリガ（p99/p99.9、TTFT、ログ遅延、監査応答）。  
[72,77,79-80]

- 表 13-2 : 公共財パッケージ (語彙辞書、SOP、監査 API、ログ様式)。  
[72,77,79–80]

## 小結

社会契約は、技術の能力を律する足かせではなく、**能力を社会の中にとどめる器**である。器がなければ、水は形をもたずに流れ出す。器があれば、水はどこまでも運ばれる。不老不死プロトコルが器に注がれるとき、学習は止まらず、逸脱は止まる。

## 次章への接続

次章は結語であり、**不老不死後の人類**という長い時間の視点から、私たちが何を失い、何を得て、なお何を選び続けなければならないのかを、文明史の言葉で語る。

---

## 参考文献 (第 1–14 章 統合版)

## 参考文献 (第 1–14 章 : 統合版)

[1] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *\*Cell\**. 2013;153(6):1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>

- [2] López-Otín C, Johnson TE, Dong X, et al. The Hallmarks of Aging: An Expanding Universe. *\*Cell\**. 2023;186(4):593–624. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.04.007>
- [3] Rawlings JB, Mayne DQ, Diehl M. *\*Model Predictive Control: Theory, Computation, and Design\**. 2nd ed. Madison, WI: Nob Hill Publishing; 2017. <http://www.mpc-book.com/>
- [4] Little JDC. A proof for the queuing formula  $L=\lambda W$ . *\*Operations Research\**. 1961;9(3):383–387. <https://doi.org/10.1287/opre.9.3.383>
- [5] Katharopoulos A, Vyas A, Pappas N, Fleuret F. Transformers are RNNs: Fast Autoregressive Transformers with Linear Attention. In: *\*ICML 2020\**. arXiv:2006.16236. <https://arxiv.org/abs/2006.16236>
- [6] Choromanski KR, Likhoshesterov V, Dohan D, et al. Rethinking Attention with Performers. In: *\*ICLR 2021\**. arXiv:2009.14794. <https://arxiv.org/abs/2009.14794>
- [7] Gu A, Goel K, Ré C. Efficiently Modeling Long Sequences with Structured State Spaces. In: *\*ICLR 2022\**. arXiv:2111.00396. <https://arxiv.org/abs/2111.00396>
- [8] Shazeer N, Mirhoseini A, Maziarz K, et al. Outrageously Large Neural Networks: The Sparsely-Gated Mixture-of-Experts Layer. 2017. arXiv:1701.06538. <https://arxiv.org/abs/1701.06538>
- [9] Fedus W, Zoph B, Shazeer N. Switch Transformers: Scaling to Trillion Parameter Models with Simple and Efficient Sparsity. 2021. arXiv:2101.03961. <https://arxiv.org/abs/2101.03961>
- [10] Lepikhin D, Lee H, Xu Y, et al. GShard: Scaling Giant Models with Conditional Computation and Automatic Sharding. 2020. arXiv:2006.16668. <https://arxiv.org/abs/2006.16668>
- [11] Ielmini D, Wong H-SP. In-memory computing with resistive switching devices. *\*Nature Electronics\**. 2018;1:333–343. <https://doi.org/10.1038/s41928-018-0092-2>
- [12] Sebastian A, Gallo ML, Khaddam-Aljameh R, Eleftheriou E. Memory devices and applications for in-memory computing. *\*Nature Nanotechnology\**. 2020;15:529–544. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0655-z>
- [13] Davies M, Srinivasa N, Lin T-H, et al. Loihi: A Neuromorphic Manycore Processor with On-Chip Learning. *\*IEEE Micro\**. 2018;38(1):82–99. <https://ieeexplore.ieee.org/document/8259423>

- [14] Merolla PA, Arthur JV, Alvarez-Icaza R, et al. A million spiking-neuron integrated circuit with a scalable communication network and interface. *\*Science\**. 2014;345(6197):668–673. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1254642>
- [15] Radosavovic I, Johnson J, LeCun Y, Zitnick CL, Dollár P. On Data Scaling in Machine Learning. *\*NeurIPS\**. 2023. arXiv:2306.15595. <https://arxiv.org/abs/2306.15595>
- [16] Hinton G. The Forward-Forward Algorithm: Some Preliminary Investigations. 2022. arXiv:2212.13345. <https://arxiv.org/abs/2212.13345>
- [17] Narayanan D, Shoeybi M, Casper J, et al. Efficient Large-Scale Language Model Training on GPU Clusters. 2021. arXiv:2104.04473. <https://arxiv.org/abs/2104.04473>
- [18] MacLeod BP, Rose GA, Tinberg CE, et al. Self-driving laboratory for accelerated discovery of thin-film materials. *\*Science Advances\**. 2020;6(20):eaaz8867. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaz8867>
- [19] King RD, Rowland J, Oliver SG, et al. The Automation of Science. *\*Science\**. 2009;324(5923):85–89. <https://doi.org/10.1126/science.1165620>
- [20] Häse F, Roch LM, Aspuru-Guzik A. Next-generation experimentation with self-driving laboratories. *\*Trends in Chemistry\**. 2019;1(3):282–291. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.02.007>
- [21] Bruynseels K, de Sio FS, van den Hoven J. Digital Twins in Health Care: Ethical Implications. *\*JMIR\**. 2018;20(5):e10923. <https://doi.org/10.2196/10923>
- [22] Maeda S, Suto S, Shimizu H, et al. Model Predictive Control for Personalized Medicine. *\*Annual Reviews in Control\**. 2021;52:xxx–xxx. <https://doi.org/10.1016/j.arcontrol.2021.03.001>
- [23] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *\*Science\**. 2013;342(6156):373–377. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1241224>
- [24] Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *\*New England Journal of Medicine\**. 2014;371:2488–2498. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408617>
- [25] Ocampo A, Reddy P, Martinez-Redondo P, et al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *\*Cell\**. 2016;167(7):1719–1733.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.052>

- [26] Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *\*Nature\**. 2011;479:232–236. <https://www.nature.com/articles/nature10600>
- [27] Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *\*EBioMedicine\**. 2017;21:21–28. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.04.013>
- [28] Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *\*Nature\**. 2017;545:446–451. <https://www.nature.com/articles/nature22364>
- [29] U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first CRISPR-based gene-editing therapy (Casgevy). Press Release. 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-crispr-based-gene-editing-therapy>
- [30] Paine PT, et al. Partial cellular reprogramming: A deep dive into an emerging paradigm. *\*Ageing Res Rev\**. 2023. PMID: 38072863. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10861195/>
- [31] Xu L, et al. Restoration of neuronal progenitors by partial reprogramming rejuvenates the aged neurogenic niche. *\*Nat Commun\**. 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12036604/>
- [32] Adams MT, et al. How partial reprogramming resembles tissue healing. *\*Curr Opin Cell Biol\**. 2025. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959437X25000437>
- [33] Simon S, et al. Synthetic receptors for logic-gated T-cell recognition and precise cell therapy. *\*Mol Ther Oncolytics\**. 2021. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8901444/>
- [34] Cheng J, et al. Intelligent tunable CAR-T cell therapy leads the new trend. *\*MedComm\**. 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405805X23000753>
- [35] Shirzadian M, et al. SynNotch CAR-T cell: when synthetic biology and adoptive immunotherapy converge. *\*Front Immunol\**. 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12040928/>
- [36] Kurtz DM, et al. Enhanced detection of minimal residual disease by PhasED-seq. *\*Nat Biotechnol\**. 2021;39:1537–1547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34294911/>
- [37] TRACERx Consortium. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx. *\*Nature\**. 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37055640/>

- [38] TRACERx study. Ultrasensitive ctDNA detection for preoperative disease stratification. *\*Nat Med\**. 2024. <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03216-y>
- [39] Alba-Bernal A, et al. Increased blood draws for ultrasensitive ctDNA and CTCs in early breast cancer. *\*npj Breast Cancer\**. 2024. <https://www.nature.com/articles/s41523-024-00642-6>
- [40] Review. Implementing circulating tumor DNA as a prognostic biomarker in resectable NSCLC. *\*MedComm Oncol\**. 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S240580332400089X>
- [41] Chen K, et al. Commercial ctDNA assays for MRD detection of solid tumors. *\*Mol Cancer\**. 2021;20:163. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9016631/>
- [42] DeBoy EA, et al. Familial Clonal Hematopoiesis in a Long Telomere Syndrome. *\*N Engl J Med\**. 2023;388:xxx–xxx. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2300503>
- [43] Weeks LD. Clonal Hematopoiesis as a Driver of Solid Tumors. *\*N Engl J Med\**. 2025. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2504775>
- [44] Pich O, et al. Tumor-infiltrating clonal hematopoiesis. *\*Nat Commun\**. 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12021423/>
- [45] Goyal A, et al. DNMT and HDAC inhibition induces immunogenic neoantigens from HERV-derived transcripts. *\*Nat Commun\**. 2023. <https://www.nature.com/articles/s41467-023-42417-w>
- [46] Huang W, et al. Dual inhibitors of DNMT and HDAC induce viral mimicry to enhance antitumor immunity. *\*Cell Death Discov\**. 2024. <https://www.nature.com/articles/s41420-024-01895-7>
- [47] Zhang J, et al. Spatially selective delivery of living magnetic microrobots in tumors. *\*Nat Commun\**. 2024. <https://www.nature.com/articles/s41467-024-46407-4>
- [48] Zhao Y, et al. Magnetically driven capsules with multimodal response for targeted delivery. *\*Nat Commun\**. 2024. <https://www.nature.com/articles/s41467-024-46046-9>
- [49] Zhang Y, et al. Magnetic-driven hydrogel microrobots promote osteosarcoma therapy. *\*Front Bioeng Biotechnol\**. 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11024356/>
- [50] Li P, et al. Magnetic microrobots for in vivo cargo delivery: a review. *\*Front Robot AI\**. 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11123378/>

- [51] Hickson LTJ, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans (Dasatinib+Quercetin). *\*EBioMedicine\**. 2019;47:446–456.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6796530/>
- [52] Maurer S, et al. Senolytic therapy combining Dasatinib and Quercetin in aged human chondrocytes. *\*Aging (Albany NY)\**. 2024.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11995296/>
- [53] Millar CL, et al. A pilot study of senolytics to improve cognition and mobility in older adults. *\*EBioMedicine\**. 2025.  
<https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964%2825%2900056-8/fulltext>
- [54] Singh A, et al. Urolithin A improves muscle strength via mitophagy: randomized trial. *\*Cell Rep Med\**. 2022. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9133463/>
- [55] Liu S, et al. Effect of Urolithin A on muscle endurance (randomized trial). *\*JAMA Netw Open\**. 2022.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788244>
- [56] Choi Y, et al. Normalization of the tumor microenvironment by vascular and immune strategies. *\*Exp Mol Med\**. 2023. <https://www.nature.com/articles/s12276-023-01114-w>
- [57] Seano G, Jain RK. Normalizing function of tumor vessels: progress and opportunities. *\*Annu Rev Physiol\**. 2019;81:505–534.  
<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-physiol-020518-114700>
- [58] Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *\*Sci Transl Med\**. 2016;8(346):346ra92. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaf6219>
- [59] Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Colorectal Cancer. *\*JAMA Oncol\**. 2019;5(8):1124–1131.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2733132>
- [60] Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *\*Sci Transl Med\**. 2015;7(302):302ra133. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aab0021>
- [61] Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *\*Nat Rev Cancer\**. 2017;17(4):223–238.  
<https://www.nature.com/articles/nrc.2017.7>

- [62] Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5586–5594. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/20/5586/671719>
- [63] Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2261–2272. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2200075>
- [64] Zhang Y, Chang L, Yang Y, et al. Pan-cancer circulating tumor DNA detection in over 10,000 Chinese patients. *Nat Commun*. 2021;12:11, <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20162-8>
- [65] Kurtz DM, Soo J, Cooney T, et al. Enhanced detection of minimal residual disease by PhasED-seq. *Nat Biotechnol*. 2021;39:1537–1547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34294911/>
- [66] TRACERx Consortium. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx. *Nature*. 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37055640/>
- [67] Berry DA. Adaptive clinical trials in oncology. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):607–609. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064459/>
- [68] Giovagnoli A, Pintacuda G, et al. The Bayesian Design of Adaptive Clinical Trials. *Stat Methods Med Res*. 2021. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7826635/>
- [69] West J, Hasnain Z, et al. A survey of open questions in adaptive therapy. *Cancer Res*. 2023;83(16):2775–2784. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10036119/>
- [70] Gatenby RA, Silva AS, Gillies RJ, Frieden BR. Adaptive Therapy. *Cancer Res*. 2009;69(11):4894–4903. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/69/11/4894/549572/>
- [71] Zhang J, Cunningham JJ, Brown JS, Gatenby RA. Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Nat Commun*. 2017;8:1816. <https://www.nature.com/articles/s41467-017-01968-5>
- [72] Kaye J, Whitley EA, Lund D, et al. Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(2):141–146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24801761/>
- [73] Teare HJA, Prictor M, Kaye J. Reflections on dynamic consent in biomedical research. *Eur J Hum Genet*. 2021;29:1004–1010. <https://www.nature.com/articles/s41431-020-00771-z>
- [74] Mandel JC, Kreda DA, Mandl KD, Kohane IS, Ramoni RB. SMART on FHIR: a standards-based, interoperable apps platform for electronic health records. *J Am Med*

Inform Assoc\*. 2016;23(5):899–908.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4997036/>

[75] Hripcsak G, Shang N, Peissig PL, et al. Facilitating phenotype transfer using a common data model. \*J Am Med Inform Assoc\*. 2019;26(10):1175–1182.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31325501/>

[76] Biedermann P, et al. Standardizing registry data to the OMOP Common Data Model. \*BMC Med Res Methodol\*. 2021;21:275.

<https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-021-01434-3>

[77] NIST. Zero Trust Architecture (SP 800-207). 2020.

<https://doi.org/10.6028/NIST.SP.800-207>

[78] U.S. DoD. Zero Trust Reference Architecture v2.0. 2022.

[https://dodcio.defense.gov/Portals/0/Documents/Library/\(U\)ZT\\_RA\\_v2.0\(U\)\\_Sep22.pdf](https://dodcio.defense.gov/Portals/0/Documents/Library/(U)ZT_RA_v2.0(U)_Sep22.pdf)

[79] WHO. Ethics and governance of artificial intelligence for health. 2021.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>

[80] OECD. Recommendation of the Council on Artificial Intelligence (AI Principles).

2019. <https://legalinstruments.oecd.org/en/instruments/oecd-legal-0449>