

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「数学と諸分野の協働による
ブレークスルーの探索」
研究課題「数理医学が拓く
腫瘍形成原理解明と医療技術革新」

研究終了報告書

研究期間 平成 21 年 10 月～平成 27 年 3 月

研究代表者：鈴木 貴
(大阪大学
大学院基礎工学研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

先進国においてがんは死因のトップにある。我が国では成人の半数が罹患し、3分の1ががんで亡くなる。そしてその9割が転移による。転移に至るまでにはいくつもの段階がある。すなわち癌細胞は健常細胞の遺伝子が突然変異することで発現し、クローナルな増殖を繰り返してコロニーを形成する。次いで血管新生によって毛細血管とのネットワークを構築して浸潤能を獲得し、血管内を移動して他の臓器に転移するのである。この悪性化のプロセスは、臓器・組織・細胞・細胞器官・細胞分子・遺伝子の各レベルで観察することができる。本研究は、がん細胞悪性化解明とその診断に数理のメスを入れ、基礎と臨床の医学研究を進展させるとともに、生命現象の理解・記述・解明・制御に関わる新しい数学の構築を目指したものである。

浸潤初期はがん悪性化する最初の段階で、サブセルにおいて浸潤突起形成・ECM(細胞外マトリクス)分解・細胞接着の剥離の3要素がフィードバックしていることが観察される。研究チームは膜タンパクMT1-MMPに注目を。東大グループが提示する知見、すなわち分子間相互作用に関する生物学的シナリオに基づいて、阪大グループが分泌型基底膜分解酵素活性化に関する公理的な数理モデルを構築した。この数理モデルにより、実験では計測できない複合体を理論的に予測し、これらの複合体の動態によって実験データとシミュレーションが詳細に照合することを確認した。次いで東大グループは空間分布を導入し、その分析からMT1-MMPの早期のターンオーバーを予測して、その実在をFRAP実験によって確認した。また東大グループは、細胞生物学によって受容体と膜型分解酵素を介した細胞内外のECM分解・アクチン再構成のフィードバックの知見を得たが、全体像を描出する実験は不可能であった。そこで、阪大グループは仮説を検証するためこれまでの生物学の知見を統合したトップダウンモデルを構築した。このモデルでは浸潤突起形成を記述することはできないので、正のフィードバックにゆらぎを組み込みこむことで、時空の局所化を数値的に実現した。両グループが協働した以上のがん悪性化研究によって、細胞生物学に新しい手法を確立することができた。すなわち、生物学的な知見を数理モデリングに忠実に反映させて、データに表れない動態を数理的に記述して生命科学研究を進展させる方法である。数理モデリングと細胞生物学実験が融合した修理腫瘍学が確立し、キープスの存在とその特定法、キープスをターゲットとした治療戦略など、数理的な方法によるがん制圧研究の可能性が見えてきた。がん診断には固有の困難がいくつもあり、阪大グループはがん診断に数理的な方法を導入する研究も行った。がん組織には固有の形態が存在しないため、画像診断は専門医による詳細な作業に依存している。本研究課題ではホモロジーを用いて画像から自動的にがんを形態診断する技術を開発し、その実用性を検証した。この技術はがん細胞が異常増殖することによって、その接着様に位相の変化が発生することに着目したもので、高速・大量データ処理・高空間分解能という特徴がある。腫瘍・ポリープ・正常細胞を分別する自動診断法として実データ分析を実施し、必要なアルゴリズム改良を加えてフェイルネガティブのない新しい技術として実用化が期待できることを確認した。磁場を用いた診断は時空分解能が高く、患者の負担のない方法である。がんに限るものではないが、生体の診断では形態よりもその機能が重要であり、磁場源の特定は数理的な問題となる。本研究では脳腫瘍・脊髄機能診断を視野に入れて、未知数のソースを瞬間データから同定する技術と、ノイズの処理法について新しいアルゴリズムを構築し、実用化に近づけた。

基礎と臨床の医学研究と協働した数理科学研究を展開するうちに、従来の数学理論だけでは達成できない目標や研究対象が明らかになった。そこで数理科学研究を補完する形で純粋から応用に至る数学研究を展開した。がん悪性化研究に関連しては、質量作用の法則の再吟味と関連する多数成分反応系の完全可積分可能性の証明、離散・確率シミュレーションに関わる化学反応半径・反応率の規則に由来する多種相互作用下でのマスター方程式・平均場極限の導出、他種間競合的走化性の下での質量分離・歪対称多種Lotka-Volterra系の力学系についての数理モデル研究、不足決定系からの逆源探索理論の構築を行った。いずれも従来の方法論を大きく逸脱し、新機軸を展開したもので、その後の数学研究の進展の基盤となっている。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. D. Hoshino, N. Koshikawa, T. Suzuki, V. Quaranta, A.M. Weaver, M. Seiki, K. Ichikawa, "Establishment and validation of computational model for MT1-MMP dependent ECM degradation and intervention strategies", *PLoS Comp.Biol.*, 8 (2012), e1002479.

概要:

初期浸潤過程におけるがん細胞の細胞外マトリックス(ECM)分解において、浸潤突起に特異的に発現する膜型マトリックスプロテアーゼ(MT1-MMP)のダイナミクスおよびそのECM分解への寄与を明らかにした。まず数理的なシミュレーションによって浸潤突起上のMT1-MMPが繰り返し発現することでそのターンオーバーが起こることを予測し、次に実験グループが光イメージングによるFRAP法を導入して実験的に細胞表層のMT1-MMPの繰り返し発現を裏付けた。

2. T. Saitou, K. Kajiwara, C. Oneyama, T. Suzuki, M. Okada, Roles of Raft-anchored adaptor Cbp/PAG1 in spatial retulation of c-Src kinase, *PLoS One*, <http://dx.plos.or/10.1371>

概要:

がん遺伝子c-Srcによる細胞内シグナル伝達に関して、膜型アダプター分子であるCbpとc-Srcキナーゼ活性の脂質ラフトへの局在化に注目し、Src基質(SS)を含む3連立の数理モデルを構築した。モデルを用いてCbp依存的なc-Srcの脂質ラフト内への局在化が基質の競合メカニズムを引き起こしていることを予測して実験で検証した。本研究は膜型アダプター分子Cbpが脂質ラフトへの局在化を通じてc-Srcシグナルに対してポジティブ・ネガティブの2面的な機能を持つ分子であることを確立したものである。

3. E.E. Espejo, A. Stevens, and T. Suzuki, Simultaneous blowup and mass separation during collapse in an interacting system of chemotactic species, *Differential and Integral Equations* 25 (2012) 251-288

概要:

がん細胞が血管に侵入する段階で発生する腫瘍微小環境を、輸送と競合的な走化性勾配によってトップダウンでモデリング。走化性物質を介したがん細胞とマクロファージの相互作用において、両者の化学物質産生率を一定とした正規化の下で、走化性/拡散係数に2倍以上の開きがある場合には一方の種のみが自己組織化を果たすことを、厳密に証明した。相互作用の解消によって系全体に熱力学的構造が発生することに着目し、collapase形成の証明に関する技術的改良など、その後の理論生物学モデル研究に大きな影響を与えている。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. Image Analysis Apparatus, Image Analysis Method, Image Analysis Program and Recording Medium (画像解析装置, 画像解析方法, 画像解析プログラム, および記録媒体), 鈴木貴・中根和昭他 2名, 特許 EP2383569 (A1) US8718377 (B2) JP5533481 (B1) W02010087112 (A1)

概要:

生体組織画像からがん病変部を自動的に特定する技術で、ボクセル毎に2値化して図形を作成する部分と、組み合わせ位相不変量による2つの指標で病変状態を判定する部分とから成り立っている。巨大なライブラリーを必要としない、見逃しが無いなどの著しい特色があり、開発時ソフトでAUC0.63という良好な分析結果が得られている。

2. 磁場源推定装置, 佐藤真・鈴木貴, 特許 5403551

概要: MEG データから生体磁場源を双極子として表示する数理的方法。瞬間データからのソース数不定の逆源探索法として、汎用性を持つ。従来の不足決定系から素片を集めて表示す

る方法では、ロバストである反面コストが掛かっていたが、当技術では逆に素変数を増加させる方法で計算時間が早く、多数の磁場源を同定するのに有効。素変数の増加の終了条件が発明のコアである。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

分子レベルでのがん基礎研究と協働して浸潤初期過程を解明し、生体機能原理解明と病態生理予測を実現する数理的なコア技術を確立すること、同時にデータ分析・逆源探索において数理的手法に裏打ちされた新しい診断・制御法を開発することを目標とした。数理モデリングでは、対象を初期浸潤過程に限定し、基礎医学実験の成果を取り入れて予測を定量的に精密化する枠組みを確立する一方で、すべてを網羅するのではなく、複雑な現象を基礎的な原理に還元し、キープスを解明することを目指した。また独自の技術であるホモロジー・平行最適化を形態・機能診断の基本ツールとすることも目標とした。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

① 中間評価で受けた指摘や助言、それを踏まえて対応した結果について

中間評価では、数学が関与することで初めて実現可能となり、本数学領域の特色が良く出たいくつかの成果があるが、可能性を示唆するだけではなく、実際の医療現場に還元する目処をつけることに挑戦するよという助言を受けた。助言の詳細は以下の通りである。

細胞動態から本質的な要因を取り出して構築するモデリングによる定性的性質の研究で得られた知見。浸潤を抑制する手段の提供として、創薬への道を開くこと。具体的には、分解酵素の 2 つのターンオーバー時間があり、その輸送が小胞輸送で制御されるという発見。分子・細胞レベルでの ECM 分解への接着・分解・細胞変形の 3 過程の統合モデルによるフィードバック揺らぎを含めた分子間相互作用の解明。腫瘍微小環境で競合的走化性の下で選択的自己組織化が達成されることの証明。また Computational Homology の手法を用いた癌部位の画像診断の自動化。現場においても認知が進み実用化が強く望まれている。

これらの項目に関する研究チームの対応と結果は以下の通りである。

がん組織自動診断法について、特許化を進め、PCT 出願は各国で移行が完了している。大腸がんの診断に関しては大阪大学がベンチャー企業と実施許諾契約を結び、関連特許も申請してビジネスプランの策定中である。臨床データを用いた研究では本チーム東大グループのメンバーであった秋田大学医学研究科後藤明輝教授による A-Step 研究が実施され、実用化に向けたアルゴリズム改良が進められている。がん組織に限らず、金属疲労についての応用が有望視され、大阪大学産学連携本部を通して国内、国外の企業とのコンタクトが進んでいる。

数理モデルによる知見を創薬に結びつける研究について、チーム内で研究の方向を議論した。創薬がビジネスとしてハイリスク・ハイターンである一方、数学は本来普遍的なものであり、本研究課題における数理モデル研究のインパクトは、個別の応用よりもパラダイムの転換に関わることでより大きいと判断した。従って研究成果を創薬に結びつけるためには、数理モデルを用いて細胞生物学実験で見えない部分を補完し、生命動態の現出するいくつかの出来事を総合的にとらえなおす新しい学問「数理腫瘍学」の確立を図ることを近道であり、最初のステップであると位置づけた。そこで、数理モデリングを用いた細胞生物学研究の適用例を広げる一方、諸外国における数理的手法による医学研究についての情報収集に努めることにした。前者については大阪大学微生物病研究所と共同研究を実施した。後者についてはヴァンダービルト大学(米国)で展開する、数理モデリング・システム生物学・ビッグデータ解析が補完する体制に注目し、数理的方法を用いて臨床研究を進展させる研究テーマに取り組んだ。国内の大量臨床データを用いて、数理科学を核にして情報科学・統計科学が協働する研究プランを策定中で、その一環として大学院生 1 名(大阪大学・数理科学)を短期でヴァンダービルト大学に留学させる計画が進んでいる。同時に、ダンディー大学(イギリス)・ボルドー大学(フランス)とはサブセル・細胞分子動態の数理モデリングで協力し、大学院生も含めた相互の短期訪問で共同研究を進展させた。

② 中間報告書 § 7. 今後の研究の進め方、および研究成果の見通し」に記載した事項に沿って、研究を進めた結果について

中間報告までに ECM 分解と細胞変形のフィードバックを研究した。そこでは数理的な統合モデルを構成して分析することで、個別の実験で推測されても全体像を実験で確定できない出来事を再現して検証することができることを確立した。しかしこのモデルでは細胞が明示的に表示されていなかったため、より精密なモデルの構築を計画した。この計画に従ってレベルセットにより細胞膜を表示するとともに細胞内外の出来事を区別するモデルを完成し、数学解析、シミュレーション、モデル改良を進めた。

細胞分子ネットワークモデルに基づいて、キーパス探索法に関する数学研究を実施し、モデルの微細な改良で解が表示されることを突き止めた。この表示によって鍵分子をあらかじめ絞り込む可能性が見えてきたため、他のネットワークモデルについて研究を進め、いくつかのモデルで質量保存と化学反応式によって解が部分的に表示できることを明らかにした。

がん自動診断に使われるデータをフィルタリングする技術について研究を進めた。特に生体磁場について、その特色を生かした統計処理法を考案し、脊髄磁場源同定精度を向上させた。

③ 上記①②以外で生まれた新たな展開について

数理腫瘍学研究の一環として、細胞分子動態についての生物学仮説に忠実なモデリング法の確立を目指して、いくつかのケーススタディを展開した。そのひとつが悪性化シグナル伝達標的分子の 2 面性の理論的解明である。ここでは 3 分子の相互作用をラフト内外のコンパートメントで結ぶ数理モデルによって、Cbp 依存的な c-Src の脂質ラフト内への局在化が基質の競合メカニズム、ひいてはネガティブ制御に働いていることを予測し、実験で明らかにした。

数理腫瘍学研究の一環としていくつかの細胞分子動態ネットワークの分析をして、数理モデル解析を進めるうちに、モデルに含まれる数理構造が次第に鮮明になった。特に、質量作用の法則を系全体として見直すという仮説を立て、2 倍則を適切に使用してモデルを改良した。その結果、完全可積分な反応分子系ネットワークという著しい数学的発見につながった。

数理腫瘍学を確立するため、CREST をはじめとするこれまでの研究成果を網羅して共立出版「数理医学入門」を執筆した。各章は以下のようになっている。画像処理、生体磁気、逆源探索、細胞分子、細胞変形、粒子運動、熱力学。

§ 3 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 阪大グループ

研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	鈴木 貴	大阪大学基礎工学研究科	教授	H21.10～H27.3
	市川 一寿	大阪大学基礎工学研究科	特任教授(常勤)	H21.11～H22.10
	川崎 秀二	岩手大学人文社会科学科	准教授	H25.12～H27.3
	足立 善昭	金沢工業大学先端電子応用研究所	主任研究員	H21.10～H27.3
	中根 和昭	大阪大学基礎工学研究科	特任研究員	H21.10～H22.9
	中根 和昭	大阪大学医学系研究科	招聘准教授	H22.10～H26.3
	高橋 亮	大阪大学基礎工学研究科	助教	H21.10～H25.3 H25.10～H27.3
	田崎 創平	大阪大学基礎工学研究科	D3	H21.10～H22.9
	リン ケン	大阪大学基礎工学研究科	D2-3	H21.10～H23.3
	ロージ マイマイ ティ	大阪大学基礎工学研究科	D3 特任研究員	H24.4～H25.3 H25.4～H25.8
	佐藤 真	大阪大学基礎工学研究科	D1-3	H21.10～H25.3
	稲角 啓	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H21.10～H23.3
	バイケジャン レーマン	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H22.4～H24.3
*	張 瀟	大阪大学基礎工学研究科	M1-D3 特任研究員	H22.4～H27.3 H26.4～H27.3
	吉岡貴史	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H22.4～H24.3
	森田 啓介	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H23.4～H25.3
	胡 毓瑜	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H23.4～H25.3
	Nuanprasert Somchai	大阪大学基礎工学研究科	M1-D2	H23.4～H27.3
	小寺 悠佑	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H23.6～H25.3
	山崎 拓也	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H23.6～H25.3
	森 裕也	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H23.6～H25.3
	吉岡 宏	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H23.6～H25.3
	王 文彪	大阪大学基礎工学研究科	D1-3	H23.6～H26.3
	Nuha binti Loling Othman	大阪大学基礎工学研究科	D3	H23.12～H24.3
	齋藤 卓	大阪大学基礎工学研究科	特任研究員	H22.4～H25.3
*	板野 景子	大阪大学基礎工学研究科	特任研究員	H21.10～H27.3
	千喜良 誠一	大阪大学基礎工学研究科	技術補佐員	H24.1～H25.3
	Dhisa Minerva	大阪大学基礎工学研究科	M1-D1	H24.4～H27.3
	崔 亮	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H24.4～H26.3
	毛利 泰輔	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H24.4～H26.3
	太田 雄也	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H24.4～H26.3
	中出 麻衣子	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H24.4～H26.3
	Mohd Ariff Bin	大阪大学基礎工学研究科	D1-2	H25.4～H27.3

	Admon			
*	Camille Poignard	大阪大学基礎工学研究科	特任研究員	H25.9～H26.9
*	宮西 吉久	大阪大学基礎工学研究科	特任研究員	H25.10～H27.3
	高橋 大介	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H25.4～H27.3
	小林 愛実	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H25.4～H27.3
	伊藤 大朗	大阪大学基礎工学研究科	M1-2	H25.4～H27.3
*	Elio Espejo	大阪大学基礎工学研究科	特任研究員	H26.4～H26.9
	Bambang Hendriya Guswanto	大阪大学基礎工学研究科	D3	H26.1～H26.9
	西本 翔	大阪大学基礎工学研究科	M1	H26.4～H27.3
	馬越 春樹	大阪大学基礎工学研究科	M1	H26.4～H27.3
	豊田 洋平	大阪大学基礎工学研究科	M1	H26.4～H27.3
	石渡 通徳	大阪大学基礎工学研究科	准教授	H26.4～H27.3

研究項目

- ・細胞分子動態数理モデリング
- ・化学反応ネットワーク系解析
- ・悪性化メカニズム統合モデリング
- ・ハイブリッドシミュレーション理論
- ・非線形多種相互作用モデル数学解析
- ・位相不変量を用いた画像解析
- ・逆源探索理論とソフト開発

② 東大グループ

研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	村上 善則	東京大学医科学研究所	教授	H21.10～H27.3
	清木 元治	東京大学医科学研究所	教授	H21.10～H24.3
	清木 元治	東京大学	名誉教授	H.24.4～H27.3
	市川 一寿	東京大学医科学研究所	特任教授(常勤)	H22.11～H27.3
	越川 直彦	東京大学医科学研究所	准教授	H21.10～H25.3
	越川 直彦	神奈川県立がんセンター	部長	H25.6～H27.3
	星野 大輔	東京大学医科学研究所	助教	H21.10～H23.3
	星野 大輔	神奈川県立がんセンター	主任研究員	H.25.9～H27.3
	桜井 美佳	東京大学医科学研究所	助教	H21.10～H25.8
*	齋藤 杏里	東京大学医科学研究所	特任研究員	H22.10～H27.3
	後藤 明輝	東京大学医科学研究所	講師	H23.10～H23.9
	渡部 綾子	東京大学医科学研究所	特別研究員	H23.10～H25.3
	松原 大祐	東京大学医科学研究所	講師	H25.4～H27.3

研究項目

- ・細胞分子動態数理モデリング, 制御シミュレーション
- ・細胞生物学実験

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

大阪大学基礎工学研究科で数理医学研究会を定期的開催し、基礎医学研究顕著な成果を

上げている研究者を招聘し、研究の現況・生命動態の基礎的知見・数理的方法の有効性について討論を行った。研究会は原則として公開として、HPとMLによって開催案内を周知した。本研究会によって基礎医学研究者との交流が進み、各種学会の開催連絡、招待講演の招聘などが実現した。

ダンディー大学(英)・ヴァンダービルト大学(米)との連携を進め、国際強化支援策によって国際研究集会を開催した。細胞動態の数理モデリングに関する研究ではダンディー大学の他にボルドー大学(仏)も加わり、個別細胞モデル作成に携わった。ヴァンダービルト大学から提供されたFRAP実験環境により、細胞分子動態の精密なデータが取得でき、数理モデリング研究と一体となって、従来の予測を越えた細胞分子動態を確定することができた。その後、国際工業応用数学会議、日米理論生物学会合同年会で協働してセッションを運営し、国際的な研究ネットワーク構築を進めた。

産学連携では、自動画像診断・逆源探索法の新しい数理的方法の周知と実用化に努め、大阪大学基礎工学研究科での産学交流会、京阪神地区大学・新技術説明会、イノベーションジャパン大学見本市に出品し、企業側のニーズを取材した。

§ 4 研究実施内容及び成果

4.1 サブテーマ1(阪大グループ, 東大グループ・市川研)数理モデリングによる分泌性基底膜分解酵素活性化機序の解明

健全組織のセルラインは基底膜によって守られている。従ってがんの浸潤が開始されるためには、基底膜が分解されなければならない。基底膜を分解する酵素として知られているのが分泌型分解酵素 MMP2 である。清木らは、MMP2 の活性化は膜型細胞外マトリックス分解酵素 MT1-MMP と阻害因子 TIMP2 との複合体形成によることを細胞生物学実験によって明らかにしている。

本研究では実験によって明らかになった MMP2 活性化機序を、分子の結合則によって忠実にモデル化することを試みた。このモデルによりすべての複合体を分類し、質量作用の法則と実験データによる反応速度を用いた数理モデルを構築した(図 1)。次いでシミュレーションによって実験データに見られる特徴的な産生曲線を再現し、数理モデルの正当性を確立した。

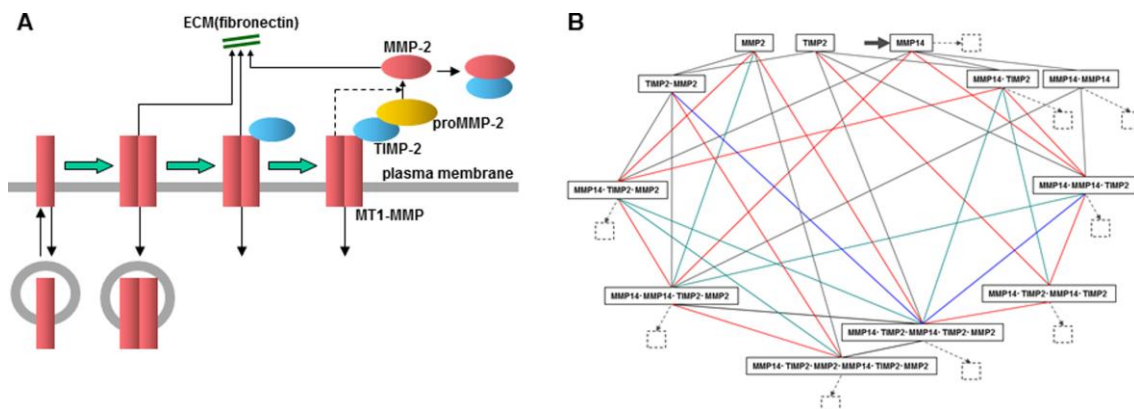


図 1 MT1-MMP, TIMP-2, MMP-2 相互作用の模式図(左)
3 分子の結合・解離を公理的に記述したモデル(右)

次にこのモデルを数理的に操作することで、基底膜分解において鍵となる複合分子や複合体の結合・解離(キープス)を探索した(図 2)。また新たに阻害剤によるパスを付け加えたモデルを構築し、シミュレーションによって制御効果を解析した。この操作は、ネットワークのどの相互作用を薬剤標的とすることが最もがんの悪性度を抑制するのに効率的であるかを、実験によらずに数理的に明らかにしたものである。

阻害剤シミュレーションでは最初に複合体形成過程において阻害剤濃度に対する系の反応を定量化し、阻害効率により相互作用の分類を行う方法を開発した。次に MMP 複合体形成モデルに対して開発した解析法を適用し、最も阻害効率のよい相互作用の同定を行った。その結果、TIMP2 と MMP2 の結合・解離反応が最も阻害効率の高い相互作用であることが結論付けられた。この結論は、新しい薬剤標的として TIMP2 と MMP2 の相互作用に注目すべきであることを示している。

本研究は、MMP2 活性化だけではなく、すべての細胞分子の複合体形成過程研究に有効な方法を開発したものである。すなわち、生物学実験、生物学的シナリオ、数理モデリング、数値シミュレーション、キープス探索法、阻害効率による相互作用の分類という操作を逐次実行することで、最も効率的な阻害剤を選択するというツールが確立されたのである。

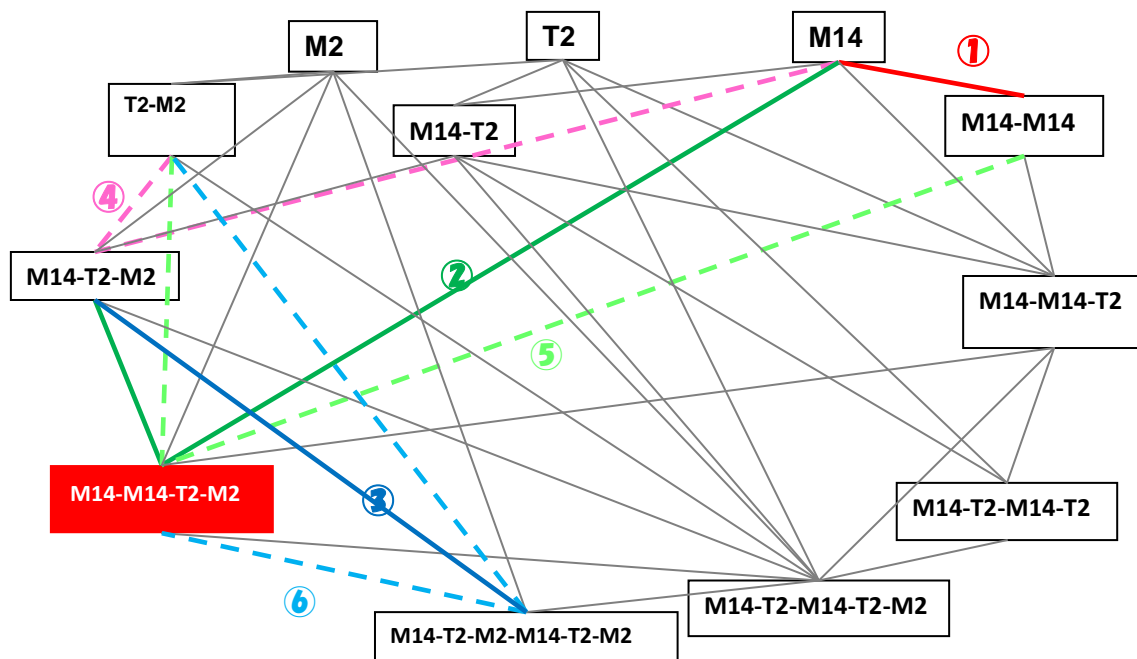


図2 着眼物質のキーパス(主系列:実線と複系列:破線)

4.3 サブテーマ 3(東大グループ清木研・市川研) 浸潤初期過程における標的細胞分子動態の解明

がん細胞は浸潤初期過程において変形し、いくつかの浸潤突起を現出させる。浸潤突起は ECM を分解するドリルであり、この浸潤突起に多数局在するのが膜型分解酵素 MT1 – MMP である。MT1-MMP が、がんの浸潤・転移に深く関与していることは多数の報告がある。第1項で述べた分泌型基底膜分解酵素 MMP2 を活性化するだけでなく、自身がコラゲナーゼ膜タンパクとして細胞外基質分解に関わり、一方で細胞膜上機能性膜分子の増殖にも関わっている。しかしどのように浸潤突起に局在するか等、その動態には未知な点が多い。研究チームは MT1-MMP の浸潤突起への局在を制御することでがんの浸潤・転移を抑制できる可能性を考え、その動態を細胞生物学的手法(主に光イメージング技術)と数理モデルを組み合わせで解明した。

用いた数理モデルは第1項で述べた化学反応ネットワーク系に、コンパートメントを導入して得られる空間分布系である。すでに空間的一様モデルの時系列シミュレーションで、MT1-MMP の活性が一過性であることが明らかになっていたが、コンパートメントシミュレーションでは MT1-MMP の繰り返し膜発現がなければ ECM 分解がほとんど進まないことがわかった。予期していなかった結果を受け、清木研では蛍光タンパク質を融合させた MT1-MMP を発現させたがん細胞を作製した。MT1-MMP は膜タンパク質であるため、小胞に包まれて膜へ輸送される。従来の蛍光タンパク質と融合した MT1-MMP は、細胞膜上で発現する MT1-MMP と小胞内の MT1-MMP の蛍光シグナルを判別するのが非常に困難であった。MT1-MMP を検出するため、本研究では特定の波長で励起することで pH 依存的に蛍光を発する変異型 GFP を用いた。この方法はマーカーが酸性状態である小胞内では蛍光を發せず、中性状態である細胞膜上で蛍光を發することを利用して、効率的に細胞膜上に発現する MT1-MMP のみを検出するものである。変異型 GFP ががん細胞で MT1-MMP の浸潤突起への局在様式を FRAP 法によって解析したところ、ターンオーバー時間が 26 秒と 259 秒の二つの経路が存在することを見出した。さらに MT1-MMP の浸潤突起への輸送は膜内拡散によるものではなく小胞輸送で制御されていること、ま

たリソソーム分泌経路で行われていることを明らかにした(図 5 左).

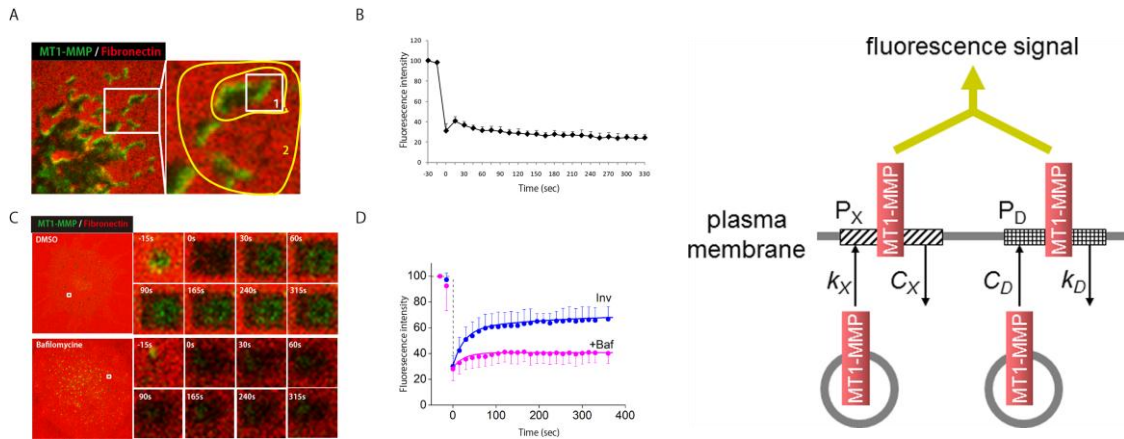


図 5 MT1-MMP の素早いターンオーバー (左) モデルの拡張 (右)

市川研は実験データを詳細に分析し, FRAP 信号の回復が 2 つの指数関数から成り立つことを明らかにした. これは MT1-MMP のターンオーバーが 2 つの独立したランダムプロセスから成ることを意味するものであるので, 数理モデルを拡張し, 数値シミュレーションによって, MT1-MMP のターンオーバーがなければ ECM 分解がほとんど進まないことを示すことができた(図 6 左). ECM 分解を抑制するためには薬剤等によって MT1-MMP の発現量そのものを抑制する方法と, 今回新たに発見した MT1-MMP のターンオーバーを抑制する方法があり得るが, この 2 つの組み合わせはどちらか一つの方法に比べてはるかに大きな ECM 分解抑制効果があることも明らかにした(図 6 右).

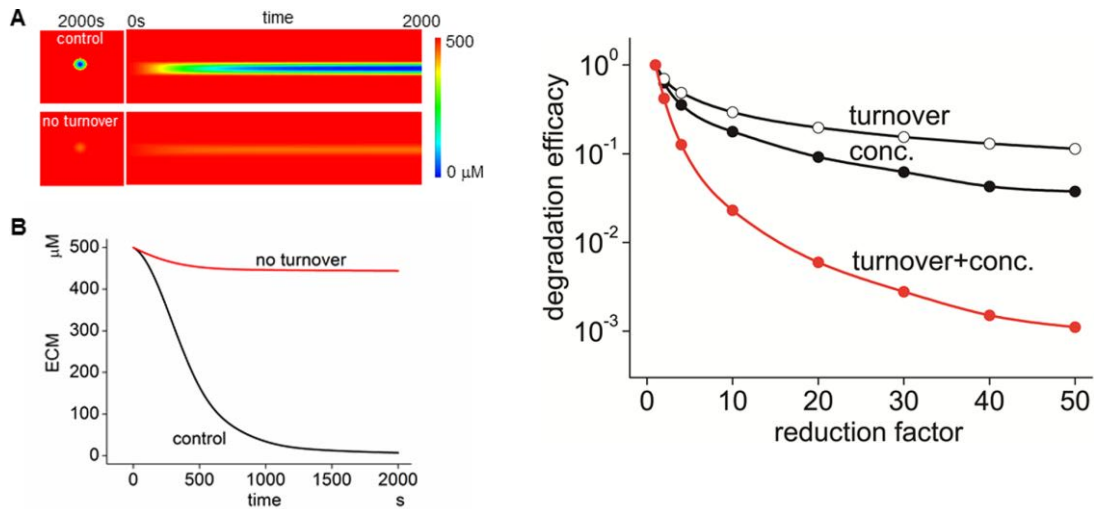


図 6 ECM 分解とターンオーバー (左) 発現・ターンオーバー抑制の相乗効果 (右)

4.4 サブテーマ 4(東大グループ, 市川研) ECM 分解抑制のシミュレーション

前項で実施した ECM 分解抑制シミュレーションにより, 現時点ではがん細胞特異的に MT1-MMP のターンオーバーを抑制することは困難であるが, がん細胞特異的にターンオーバー抑制と MT1-MMP 発現抑制が同時に可能になった場合, がん細胞による ECM 分解抑制を実

現するための効果的な方法となることが明らかになった。

本研究ではこれまでのモデルを用いてさらに詳細に MT1-MMP 活性と ECM 分解の性質を調べた(図 7 左上). その結果 MT1-MMP の活性には初期の鋭い transient とそれに続く低いプラトーから構成されることを見出した(図 7 右上 a). transient とプラトーのどちらが ECM 分解に重要かを明らかにするため, シミュレーションプログラムを改変して transient の存在しない状況を作り出し, transient+プラトーとプラトーのみを比較した. すると, transient の存在する場合には ECM が素早く分解されるが(図 7 右上 b), プラトーのみの場合には非常にゆっくりと分解されることがわかった(図 7 右上 c, 横軸に注意). この 2 つの場合の ECM が半分まで分解される時間(t_H)の TIMP-2 依存性では, TIMP2 濃度が高いほど 2 つの差が顕著である(図 7 左下). 以上から ECM 分解制御の全体像を以下のように予想した(図 7 右下). 1) 浸潤突起での MT1-MMP は非常に素早い時定数で状態が変化する環境にある. 2) 従って MT1-MMP に対する blocker のみでは ECM 分解活性を抑えることは困難である.

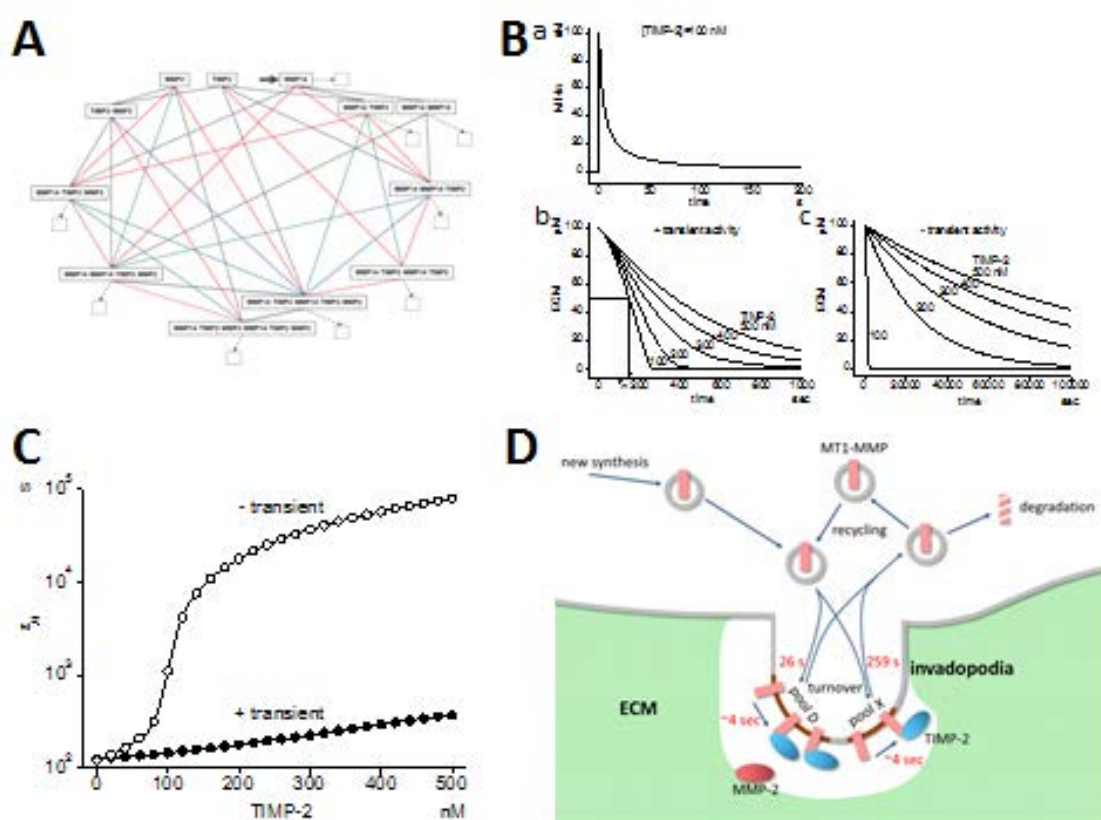


図 7 ECM 分解抑制シミュレーション

4.5 サブテーマ 5(阪大グループ)悪性化シグナル伝達遺伝子の 2 面性

がん細胞が悪性化したり, 薬剤耐性を獲得したりする機序は, 様々なプロセスと生体階層が絡み合っている. 細胞生物学では実験によりデータを分析し, 仮説を立て, 改めて実験をして検証しているが, このサイクルは純粋数学における定理の発見や証明に近い. これまで数学と医学は別々の研究領域であると考えられてきたが, 本プロジェクトでの MT1-MMP 動態研究はその差を一気に縮めた. そこで本項ではこの方法を他のイベントに適用し, 「数理腫瘍学」として展開していくことを目指した. ここで取り上げたのは, 悪性化シグナル伝達遺伝子 Src の 2 面性である.

c-Src は, 世界で初めて発見されたがん遺伝子で, 単体で形質転換を引き起こす分子として特定されている. 膜直下に局在する非受容体型のチロシンキナーゼで, 様々な細胞内シグナル伝達に

関わっている。がん悪性化では抑制的に働く場合と亢進的に働く場合との2面性が観察されている。脂質ラフトはコレステロールやスフィンゴ脂質に富む細胞膜の微小ドメインであり、様々な分子がラフトに凝集することがシグナル伝達に大きく関わることを示唆されている。がん遺伝子 **c-Src** の制御についても脂質ラフトを介した空間的局在化が重要であることが示唆されてきたが、詳細な分子機構は明らかでなかった。

本研究では膜型アダプター分子である **Cbp** と **c-Src** キナーゼ活性の脂質ラフトへの局在化に注目し、大阪大学微生物病研究所岡田研究室のデータを分析した。このデータは **c-Src** の基質である **FAK** と **cortactin** のリン酸化レベルを、**c-Src** と **Cbp** の発現レベルの関数としてウェスタンブロット実験により定量測定したものである。本研究では、このデータをもとにして **c-Src**・**Cbp**・**Src** 基質 (SS) の3分子とこれらの複合体の分子濃度を変数として構成されるコンパートメントモデルを構築した(図8)。

数値シミュレーションにより、空間局在化が基質の競合メカニズムを引き起こし、それがネガティブ制御に働いていること、更に **Cbp** の **c-Src** 活性制御にアロステリックな効果がある場合には **Cbp** がラフト外に分配されたときには **c-Src** の機能を促進することが観察された。これらの予測は実験により裏付けられ、1)膜型アダプター分子 **Cbp** 依存的な **c-Src** の脂質ラフト内への局在化が基質の競合メカニズムを引き起こし、それがネガティブ制御に働いていること。2) **Cbp** がラフト外に分配されたときには **c-Src** の足場となって機能を促進していることの2点が明らかになった。従って脂質ラフトが引き起こす分子の空間的局在化が **c-Src** キナーゼ活性制御に重要であること、膜型アダプター分子 **Cbp** が脂質ラフトへの局在化を通じて **c-Src** シグナルに対してポジティブ・ネガティブ2面的な機能を持つ分子であることが確立されたことになる。

以前から指摘されていたこの2面性は、標的分子を含む3種の関連分子の反応係数や濃度が細胞膜上のラフト内外において異なることが原因であることが数理腫瘍学によって明らかになったのである。

標的分子の2面性

数理モデルと生物実験の協働

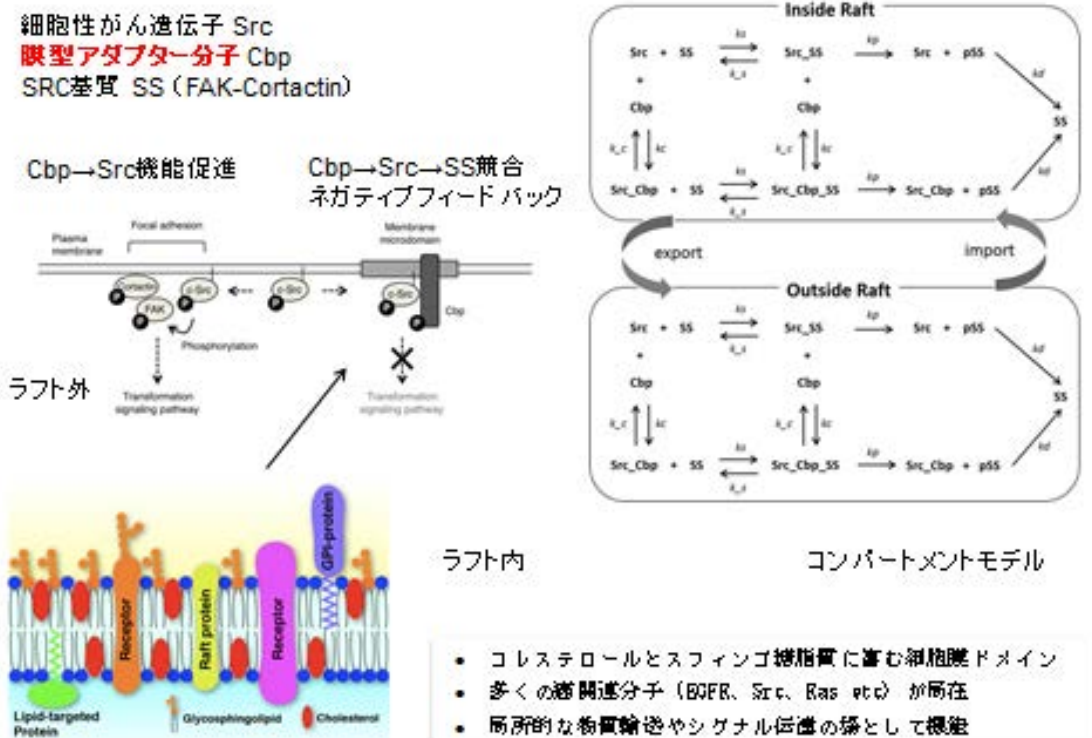


図8 Cbpのc-Srcに対する微小ドメイン依存的な2面性

4.6 サブテーマ 6(阪大グループ) ECM 分解・細胞変形フィードバック揺らぎによる局在化

がん細胞の浸潤初期過程は 1)がん細胞同士やがん細胞と細胞外マトリクス(ECM)との接着と剥離, 2)ECM の分解, 3)がん細胞の変形の 3 つの要素がフィードバックして, 悪性化が亢進するプロセスである. すなわち, がん細胞はインテグリン等の接着分子を介した接着を剥離して新たな接着を更新し, マトリクスメタロプロテアーゼ(MMP)などの ECM 分解酵素の発現と活性化により基底膜・間質組織への浸潤能を獲得する一方, 細胞内ではアクチン細胞骨格の再編を促すシグナル伝達系を活性化して細胞を変形する.

本研究では, 多数の論文で報告されている ECM 分解と細胞変形が浸潤突起と呼ばれる構造体での協調的な働きを取り上げた. 清木研の実験で示唆された, ラミニン5を介した2つのポジティブフィードバックループに着目し, 細胞内外をマクロなスケールで俯瞰するトップダウンモデリングによってそれぞれの役割を検証した(図9左). 特に細胞内外の分子間相互作用を偏微分方程式によってモデリングし, ECM 分解による確率的ゆらぎを導入して数値シミュレーションを行った結果, 実験により報告されている時空間スケールを持った浸潤突起を再現することができた(図9右). またフィードバックループを切断した数値シミュレーションによって, 異なる論文で述べられている細胞内の2つのフィードバックの役割を検証した. その結果, ECM フラグメントからのフィードバックがMMPに直接的にかかる場合には局所化が亢進され, アクチンフィラメントを介して間接的にかかる場合には細胞全体の拡張を更新していることが観察された.

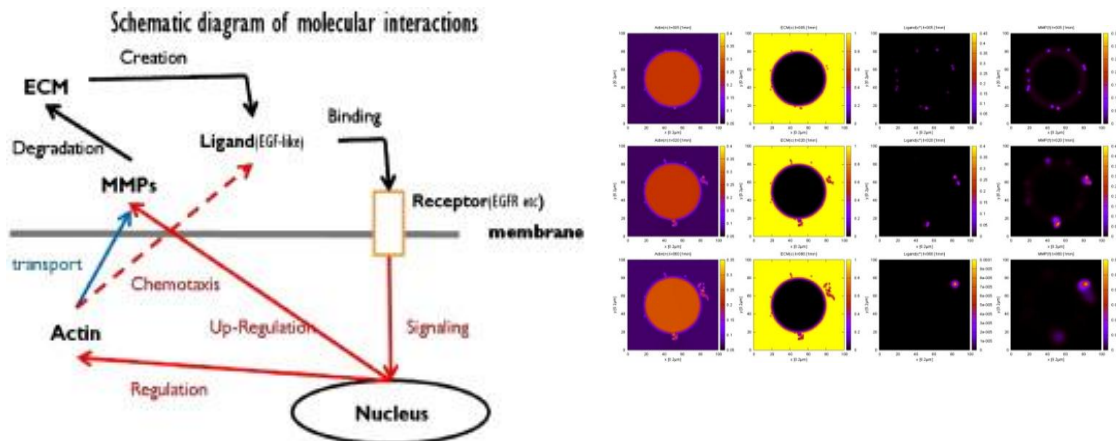


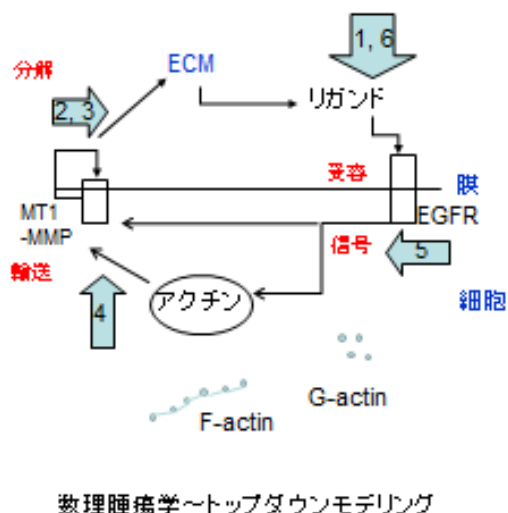
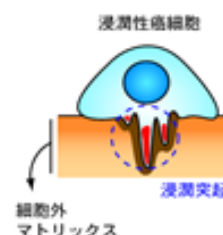
図9 細胞変形・ECM 分解～2つのフィードバックループ(左) 浸潤突起形成(右)

本研究は細胞生物学の知見を数理モデルで統合的に記述することにより, 生命動態を俯瞰的に理解し, 揺らぎのように個別の実験では読み取れない要因を抽出する方法を確立したものである(図10).

悪性化メカニズム

細胞生物学の知見を統合
数理モデルで記述

シミュレーション
数学解析



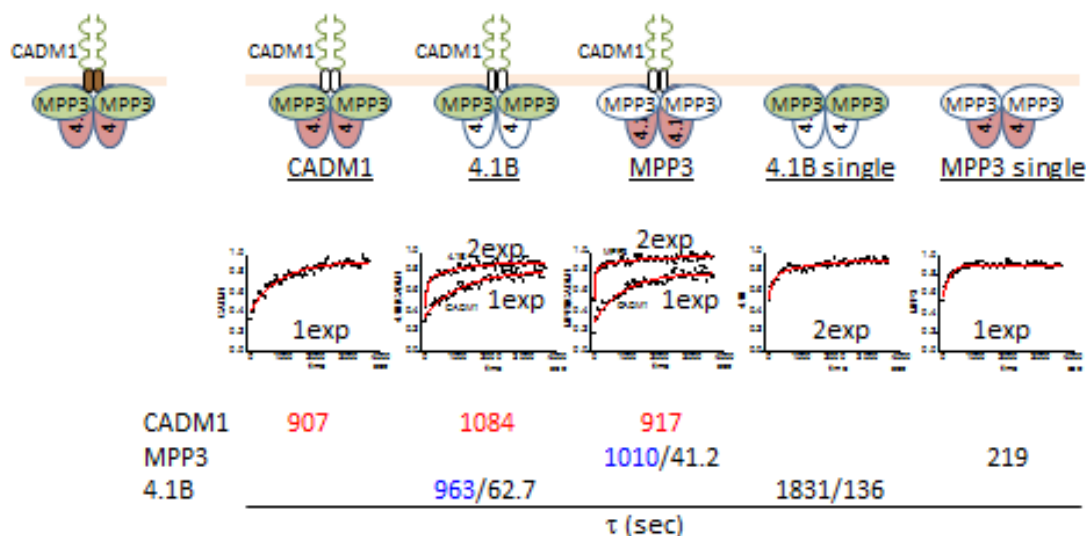
1. Schenk S, Hintermann E, Bilban M, et al. J Cell Biol 2003; 161: 197-209.
2. Koshikawa N, Minegishi T, Sharabi A, Quaranta V, Seiki M. J Biol Chem 2005; 280: 88-93
3. Koshikawa N, Giannelli G, Cirulli V, Miyazaki K, Quaranta V. J Cell Biol 2000; 148: 615-24
4. Sakurai-Yageta, M. et.al. J. Cell Biol. 2008;181:985-98
5. den Hartigh JC, van Bergen en Henegouwen PM, Verkleij AJ, Boonstra J. J Cell Biol 1992; 119: 349-55
6. Koshikawa, N. et al. Cancer Res. 2010; 70:6093-103

図 10 数理モデルによるポジティブフィードバックループの解明

4.8 サブテーマ 8(東大グループ村上研・市川研)細胞間接着分子 CADM1 の側方拡散

がんの浸潤初期過程において、細胞間接着の剥離は重要なステップである。CADM1 は上皮細胞間の接着分子であると同時に、がんに対して抑制的にも、また悪性化の促進にも働く興味深いタンパク質であり、細胞内タンパク質 4.1B・MPP3 と複合体を形成する。細胞間接着分子 CADM1 の安定性、他のタンパク質との結合安定性等の制御メカニズムを明らかにすることは、がんの浸潤や悪性化の抑制法を見出すことにつながる。

細胞間接着における CADM1 動態を解明するため、村上研は CADM1 に蛍光分子、YFP・4.1B・MPP3 には GFP を結合させ、FRAP 解析により検討した。解析時間を従来の 10 分間から 60 分間に延長することにより安定した結果を得ることが可能となったため、市川研は exponential curve - fitting で解析した。すなわち、各タンパク質の蛍光シグナルの回復を従来の $t^{1/2}$ や mobile fraction ではなく指数関数で近似し、複合体中の各タンパク質のダイナミクスを測定した。時定数を解析して構成タンパク質のターンオーバーメカニズムを推定したところ、CADM1 は τ = 約 1000sec のシングル exponential で、MPP3 と 4.1B はそれぞれ τ_1 = 約 40sec / τ_2 = 約 1000sec, τ_1 = 約 60sec / τ_2 = 約 1000sec のダブル exponential で近似できることが明らかとなった。これは CADM1 のターンオーバーレートが非常に遅く、かつ MPP3 と 4.1B の存在には影響されないことを強く示唆している。そこで数理モデルを構築してコンピュータシミュレーションを行った。実験を再現すると同時に CADM1 の側方拡散係数を推定し、 $5 \times 10^{-15} \text{m}^2/\text{sec}$ を得た。この値は他の膜タンパク質と比較すると遅い。その理由は接着相手の細胞膜に存在する CADM1 とのトランスホモ結合があるためであり、細胞間で接着したタンパク質の側方拡散係数を得ることに成功したと考える (図 13)。



τ_{recovery} のamplitudeからcomplex中の分子数比を
以下のように見積もることができることを見出した。

$$\text{CADM1} \cdot \text{MPP3} \cdot 4.1\text{B} : \text{MPP3} = 11.5 : 31.3 \approx 1:3$$

$$\text{CADM1} \cdot \text{MPP3} \cdot 4.1\text{B} : 4.1\text{B} = 17.7 : 26.5 \approx 1:1.5$$

図 13 CADM1の側方拡散～複合体形成の影響

4.9 サブテーマ 9 (東大グループ村上研) 抗癌剤耐性機構獲得の細胞動態

分子標的療法は、がん細胞で過剰に亢進している細胞増殖経路をコードする癌遺伝子を標的とし、その機能を阻害して細胞死に向かわせるものである。一部のがんでは劇的な腫瘍縮小効果を示し、癌治療の新しい切り札として注目を集めている。しかし1-2年の分子標的薬治療により、がん細胞が耐性を獲得し、再発する例も多数報告されている。この耐性機構としては、標的がん遺伝子の分子標的薬結合部位が遺伝子変異により構造変化を起こすことや、他のシグナル伝達経路が活性化することなどが明らかになっている。がん細胞集団の中に、遺伝子変異の一部が分子標的治療開始前から存在する例が示され、変異を有するがん細胞の細胞集団内での発生・固定・選択の動態を把握することが治療抵抗性を克服するために有効と考えられている。

村上研は、がん遺伝子 RET の活性化変異である CCDC6-RET 融合遺伝子が、肺腺がん細胞 LC/2-ad で発現することを見出し報告した。この LC/2-ad 細胞は RET を阻害する分子標的薬 vandetanib に感受性を示す。村上研ではこの細胞に 100 nM-1 uM の濃度の vandetanib を段階的に加えて長期培養し、1 uM の濃度下でも生存・分裂できる耐性細胞を独立に7株分離した。この中の1例について網羅的 RNA シークエンス解析を行ったところ、RET 遺伝子には変異を認めなかったが、最大 500 個程度の遺伝子変異を見出した。

4.10 サブテーマ 10(東大グループ清木研) 浸潤突起形成制御の統合的解析

細胞外マトリックス(ECM)分解と細胞運動が浸潤突起と呼ばれる構造体で協調的に働くことが、がんの浸潤・転移に寄与する。これまで、細胞内シグナル因子や細胞骨格因子が浸潤突起形成制御に重要な役割を担うことが報告されている。しかし、一部の細胞増殖因子の関与を除き、他のがん細胞やその周囲のがん微小環境ががん細胞にどのように影響を与えているかについて調べ

た系統的な研究はない。

浸潤突起形成誘導に関与する、がん細胞由来の細胞外因子と細胞内制御因子とのクロストーク、特に制御因子から発信されるクロストークシグナルを細胞生物学的に理解するためには、ヒト癌臨床検体を用いた逆相タンパク質アレイ(Reverse Phase Protein Array: RPPA)が有効である。このシステムは多検体の臨床がん組織検体を網羅的に解析するための新しい手法である。すなわちヒト癌臨床検体を用いて RPPA を確立し、候補細胞外因子と対応する細胞内タンパク質との相互作用ががん化と進展に関与することを検証する。さらに制御分子経路を数理シミュレーションにより解析し、RPPA 解析から得られるヒト癌臨床検体の情報に基づいて薬剤スクリーニング・治療法選択などの臨床に応用することが計画されている。

膜上複合分子のクロストークを解明するための予備的な検証として、本研究では浸潤突起形成のトリガーとなりうる癌細胞由来の膜タンパクや分泌タンパクを同定することを試みた。浸潤突起を形成しないヒト扁平上皮がん A431 細胞に細胞増殖因子を処理することで浸潤突起形成を誘導し、対象細胞とインベドポディアを誘導した細胞で発現が変化している細胞外タンパクを網羅的に解析した。その結果 10 倍以上の変動のある 32 遺伝子を同定した。

4.11 サブテーマ 11(阪大グループ, 東大グループ市川研) 確率・離散シミュレーション法の数学的基盤

数理科学の臨床・基礎医学への応用として、細胞内の細胞分子・組織内の細胞の動態を数理モデルによってシミュレーションすることは、ヴァンダービルト大学・ダンディー大学をはじめ、諸外国で最近盛んに行われるようになってきている。分子動態の確率・離散(モンテカルロ)シミュレーションで、これまでいくつかの化学反応則が提唱されていたが、市川研ではいずれも理論的根拠が乏しいことを検証し、反応半径と反応率を用いた新しいシミュレーション法を提唱した。阪大グループでは、この 2 つの新しい概念を数学の体系の中に組み込むことを試みた。

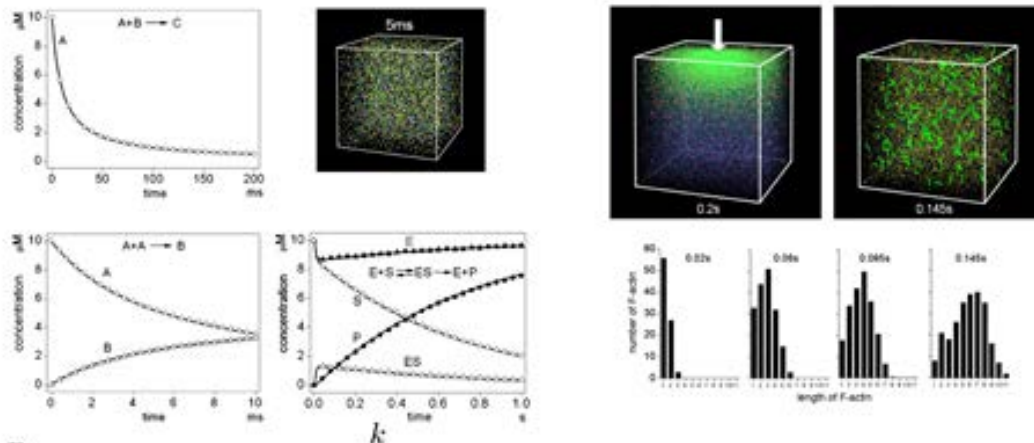
本研究で用いた方法は、平均場近似を導出してトップダウンモデルと照合し、新しいモデルの数学解析を行って従来の標準モデルとの解析結果の整合性を検証するというものである。まず存在確率を時空に連続分布させた新しい物質輸送のマスター方程式を導出し、平均場極限において拡散係数がアインシュタインの式と一致するものであること、この反応半径と関係する非局所項をもつ反応拡散方程式が出現すること、平均待ち時間一定の正規化を行った障害モデルからスモルコフスキー方程式が得られることを明らかにした。さらに非局所項をもつ反応拡散方程式の相分離と減衰についての数学解析をおこなった。

これまでの標準的な腫瘍形成モデリングでは、拡散係数は恣意的に扱われていたが、時空で連続な存在確率を用いた今回の定式化で、待ち時間と遷移確率との関係からアインシュタインの式と整合する形が導出された。またトップダウンモデルとの照合によって、計算時間と反応率に関する理論式を導出した。この式は実アボガドロ数との比較により、シミュレーションの時空スケールでのレート計算を可能にさせるものである(図 17)。次に、導出された新たな数理モデルに対する相分離を研究し、この性質が保たれるためには反応半径を連続的に緩和する必要があることを示した。また解の減衰については 2 つの分子が当量である時はゆっくり減衰し、そうでないときは少ない方が指数的に減衰することを示し、シミュレーションの妥当な適用範囲を見定める指針を得た。

細胞内の一般的状況に対応できるStochastic Simulation 理論

1. 反応速度論との整合性 (GilのHybrid method)
2. RW粒子シミュレーションとの相性 (swept volume を用いたSmoluchowski-Debyeの式)
3. 空間的広がりや局所性と共存 (Gillespieの反応経路理論)
4. 高濃度から低濃度まで広範囲に適用可能 (結合半径と解離半径の方法)

反応半径と反応率 反応率は質量作用法則(反応速度)と平均待ち時間で定まる Poisson 分布で決定



$$P_r = \frac{N_A v \cdot \frac{1}{\Delta t} (2 - \exp(-\Delta t / \tau_A) - \exp(-\Delta t / \tau_B))}{k} \quad \text{Ichikawa, S., Murata 10}$$

N_A Avogadro number, τ waiting time, Δt calculation time, k reaction rate
 v reaction volume

ボトムアップモデリング⇒トップダウンモデルとの照合

図 17 反応率とアボガドロ数 - 理論式

4.12 サブテーマ 12 (阪大グループ) 多種相互作用数理モデルの熱力学と数学解析

阪大グループは数理医学研究会での討論に示唆を受け、間質に浸潤したがん細胞と微小環境との相互作用、とりわけマクロファージとの化学物質のやり取りを組織レベルで数学的に定式化し、数学解析を行うことを試みた。そこで数理モデルとして走化性競合系を導入し、特に質量分離と同時爆発を数学的に証明した。予定していなかった数学研究であったが、弱スケール極限を用いた解析方法を深化させることで順調に進展し、競合的走化性の下では、拡散定数を走化性知覚定数で割った量が種間で 2 倍以上異なるときに、質量分離が起こりうることを示した(図 18)。本成果は走化性方程式のこれまでの数学研究の中でも予測されていなかったもので、国際的な研究交流と支援のもとで、広く質量保存、自由エネルギー減衰を持つ多成分系の非線形数理モデル解析に新しい視点を与えた。

技術的な詳細は数学解析の専門誌に掲載され、系全体の動力学を熱力学の基本法則から読み取るという解析法が、その後の理論生物学モデル研究に大きな影響を与えている。

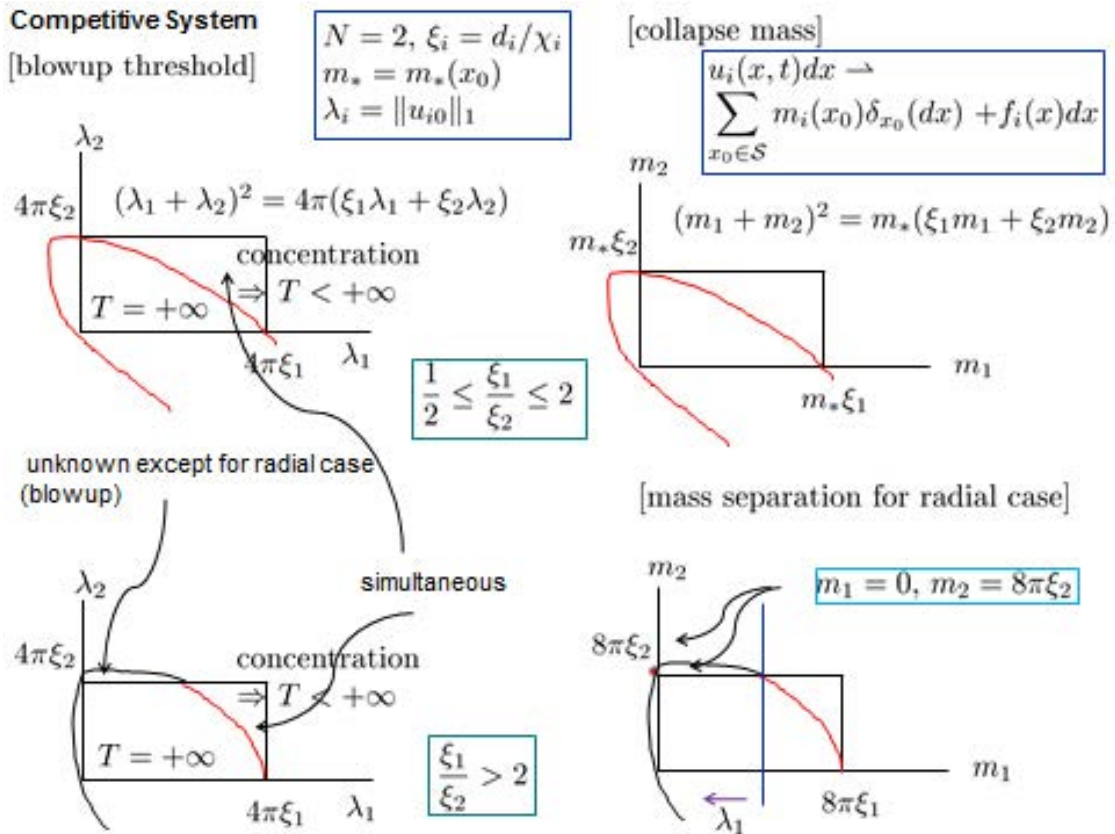


図 18 質量分離の発生原理 - 数学解析

4.13 サブテーマ 13 (阪大グループ) 画像位相解析による腫瘍組織自動診断

画像による組織診断はがん診断の決め手であり、個別の臨床診断の他、手術中の迅速診や集団検診など様々な場面で必要不可欠な技術である。現況では大量のデータに対して少数の診断医の専門的判断にゆだねられているため、自動診断法の開発が期待されてきた。これまでライブラリーの構築によるパターン認識の方法が試みられてきたが、がん組織の多様な形態に十分対処できない状況であった。

阪大グループは、診断医の判断基準の 1 つに画像から描出される図のトポロジーがあるものとの仮説を立て、高速・正確・大量のデータ分析が可能な自動診断技術の確立を目指した。すなわち組み合わせ不変量を用いて、生体組織画像から癌病変部を抽出する動作原理に基づいたソフトウェアを開発し、データ分析を行って実用化に必要な改良を重ねた。

動作原理の確立、ソフトウェアの開発、データ分析を順次実施し、一定の成果が出た段階で、特許申請を実施して国際基準となる技術の基盤を構築した。次に医療現場と連携し、実用化に向けた周辺技術を確立することを図り、データ分析を実施して理論研究にフィードバックした。本研究で提唱した診断法は、癌の増殖に伴う接触・離散の変化をトポロジーの変化の認識という新しい動作原理で読み取るものである。偽陰性が少なく処理速度が速いという特徴があり、また第 1 指標から病変部分の広がり、第 2 指標から病変の程度を読み取ることもできる。特に大腸がんについて良好な結果を得た(見逃し 0/100, 処理時間 1.0 秒未満, CPU: Athlon Dual-Core1.9GHz RAM:1.00GB)。図 19 は病理医の判断と完全に一致した例で、左は指標の値の程度により画像に印をつけて表示したものである(第一指標:○>△>無印、第二指標:×>▽>無印)。右の上・下は第一指標・第二指標の計算値で、値が高くなるとともに色彩を濃くして表示(黒>臙脂>赤>黄色>空色>無印)した。

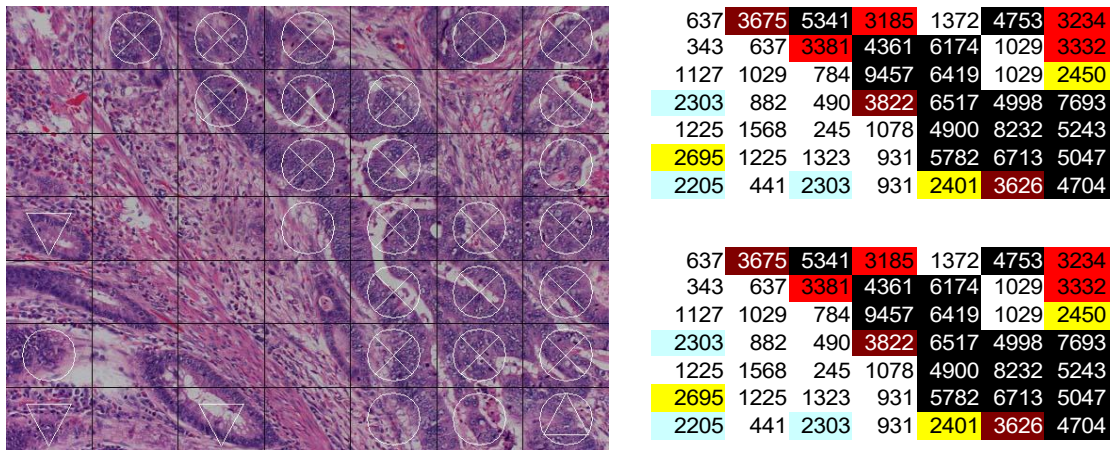


図 19 画像データの自動組織診断

初期段階で良好な結果が得られたため、動作原理と関連技術の特許申請し、PCT 出願で各国移行を果たした。ソフトを開発し、医療現場と連携してパラメータ設定の自動化・高速化を進めた結果、処理結果と実際の病理診断との比較が可能となった。表 1 は病理標本(プレパラート) 489 枚に対して本手法を試行し、病理医の診断結果と比較した。偽陰性(見逃し)はなかったが ROC 評価法では AUC=0.63 であった。

	疾患有り(病理医)	疾患なし(病理医)
本手法陽性	378	82
本手法陰性	0	29
感度	100(378/378)	
特異度	26.1(29/111)	
偽陽性率	73.9(82/111)	
偽陰性率	0(0/378)	

表 1 データ分析結果

本アルゴリズムは、閾値を定めてボクセル毎の画像データを 2 値化する部分、1 検体の画像を標準化する手法、標準化した画像のホモロジーから 2 つの指標を定式化する部分から成り立っている。特に 2 値化の部分が確立したことで、金属の微細構造など他の研究分野の応用も図られている。

4.14 サブテーマ 14(阪大グループ)磁場を用いた生体機能探索

病理診断においては、形態とともに機能が重要である。これまで磁場を用いた計測が脳機能診断で行われてきたが、高齢化社会に伴って脊髄機能の障害に悩む人も多い。生体磁場計測は非侵襲的で、時間・空間分解能が高いという特徴がある一方、磁場源探索については数理的な基盤構築が不可欠である。阪大グループでは脳機能分析の技術を脊髄に応用した。磁場発生の問題を定式化して、標準的の骨格画像を用いて境界要素法による数値計算とファントムデータとの照合を行った。同時逆源探索理論を展開して磁場源同定のシミュレーションデータを行った。現在はノイズの処理方法など、実データ分析のための関連技術を整備している。

- 分析例 (数値実験)

- 分析内容・・・複数電流源の推定

- 電流源20パターン×ノイズ10パターン=計200回の分析実験

- 分析結果・・・高確率で正しい電流源を推定

- 電流源が少ないほど高確率で推定可能

- 5個の電流源の例⇒200回中93回で推定に成功

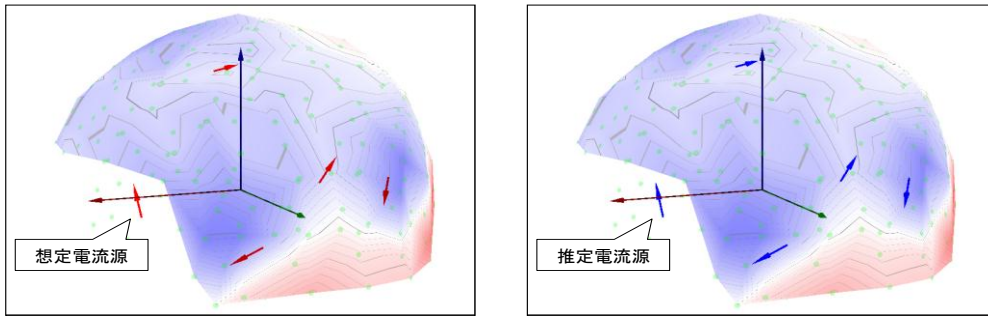


図 20 新しい探索法 ENIDM による逆源探索実験 (脳磁図の場合)

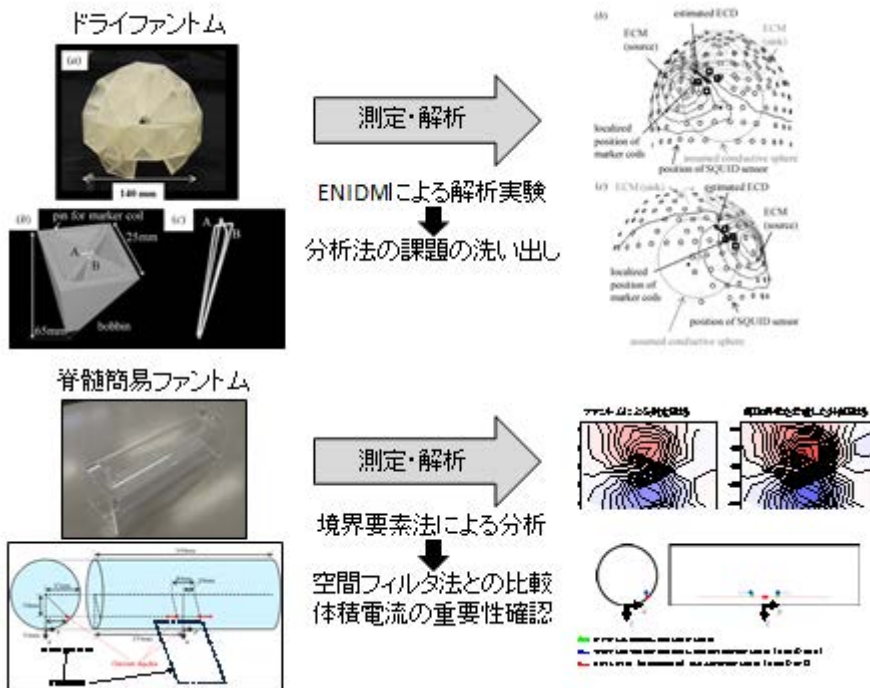


図 21 ファントムデータを用いた脊椎標準モデルの有効性の検証実験

本研究では最初に順問題を定式化するため、2つのゲセロビッツ方程式(静磁場方程式)と双極子仮説によってモデル方程式を構築した。また標準的骨格画像を入手して表面の単体分割粗視化を実行した。一方境界要素法による順問題解法ソフトを開発し、数値実験によってその特性を確認した上でファントムデータの分析を行った。逆源探索法として、ソース数を順次減らしていく平行最適化(クラスタリング)とは逆にソース数を増やしていく ENIDM を開発した(図 20)。

次にファントムで得られた MEG 実データを用いた ENIDM による脳磁図分析, および境界要素法とゲゼロビッツ方程式による脊髄機能分析のアルゴリズムの改良を進めた(図 21). まず新しく開発された MEG ドライファントムで複数の電流源が同時に賦活するような場合について模擬的に発生した脳磁場分布に対して ENIDM による解析を試み, 分析法の課題の洗い出しを行った. また脊髄簡易ファントムからの磁場分布に脊髄機能分析アルゴリズムを適用し, 空間フィルタ法による従来法と比較した.

データ分析ではファントムそのもののレギュレーションも含めて推定結果を分析し, 磁場源探索において骨格の標準モデルを使用することが妥当であることを立証した. また境界要素法による数値実験により, 脊髄や末梢神経のような対称性に乏しい対象の場合は, 体積電流の持つ重要性が大きいということを確認した.

脊髄磁場の電流源のプライマリー流のモデルとして, 従来のダイポール仮説に基づく相反する2つの電流双極子モデルでは十分に脊髄磁場パターンの変遷を再現することができないが, 境界要素法による数値実験によって, 多数の電流双極子によって表現された広がりを持つ電流分布を想定したプライマリー流モデルでより正確に再現することができることが明らかになった(図21). これらの知見は生体磁場分析の精度向上と実用化を推進するものである. また, 逆源探索法を応用し, 脊髄磁場測定装置のセンサ校正方法を確立した. 生体磁場分析の精度向上のためには, 測定時のセンサの感度と位置が正確に校正されている必要がある. ところが, 脊髄磁場を検出する高感度磁場センサは超電導状態で動作するため, 不透明の極低温容器内に実装されており, 従来のヘルムホルツコイルを用いた校正法では正確に校正することが困難である. そこで, 位置, 向きが既知の基準磁場発生コイルを複数用意し, その基準磁場コイルからの磁場を検出して, センサの位置, 向き, 感度を逆源探索の逆の要領で得る手法を確立した. このような手法は脳磁計ではすでに利用されていたが, 脊髄磁場計測装置でもこの校正法を適用することによって, センサアレイの設計値との違いを明らかにし, 脊髄磁場の逆源探索解の精度の向上を図ることができた. これらの知見は生体磁場分析の精度向上と実用化を推進するものである.

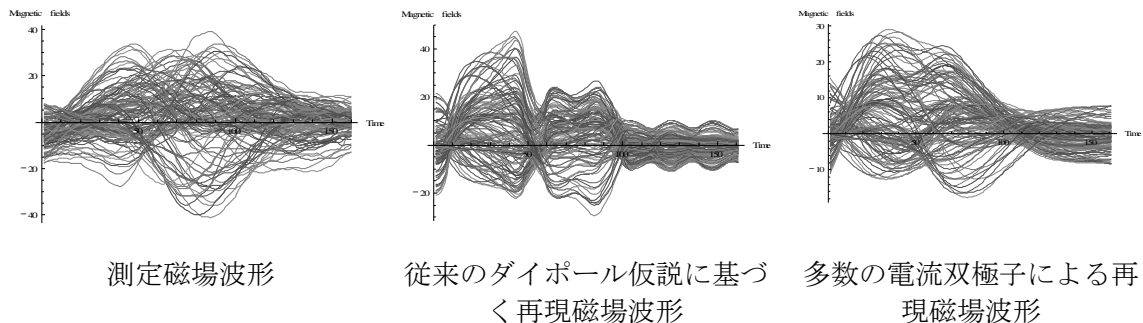


図21 広がりを持つ電流源モデルによる順問題解

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 8 件、国際(欧文)誌 55 件)

国内(和文)

- [1] 佐藤真, 脊髄誘発磁場分析における磁場源の考察, 日本応用数学会論文誌, Vol. 20, 265-288, 2010
- [2] 足立善昭, 上原弦, 石井宣一, 榊経平, 川端茂徳, 河田芳秀, 佐藤真, 多極カテーテル電極を用いた脊髄ファントムの試作, 日本生体磁気学会論文誌, vol. 23(1), 180-181, 2010.
- [3] 佐藤真, 鈴木貴, 足立善昭, 電流双極子を自動決定する複数電流双極子推定手法, 日本生体磁気学会論文誌, vol. 23(1), 36-37, 2010.
- [4] リンケン, 鈴木貴, 山岸弘幸, Biot-Savart の指揮を用いたクラスタリング脳磁場源解析の妥当性, 日本生体磁気学会誌, vol. 23(1), 37-43, 2010.
- [5] 佐藤真, 足立善昭, 円筒形導体を考慮した肘部誘発磁場分布の再現, 日本生体磁気学会論文誌, Vol. 24(1), 158-159, 2011.
- [6] 足立善昭, 上原弦, 川端茂徳, 岡本耕輔, 佐藤真, 簡易脊髄ファントムを用いた電流源解析の比較評価, 日本生体磁気学会論文誌, Vol. 24(1), 218-219, 2011.
- [7] 佐藤真, 足立善昭, 3D モデルへの神経経路設定による脊髄磁場分布変遷の再現, 日本生体磁気学会論文誌, 2012.
- [8] 中根和昭, Marcio Gameiro, 鈴木貴, 松浦成昭, 位相幾何的手法に基づくアルゴリズムによる癌病変組織部抽出法の開発, 日本応用数学会論文誌, 22 (2012) 97-108.

国際 (欧文)

- [1] Sakurai-Yageta M, Masuda M, Tsuboi Y, Ito A and Murakami Y. Tumor suppressor CADM1 is involved in epithelial cell structure. *Biochem Biophys Res Commun*, 390:977-982, 2009.
- [2] Suzuki T. and Takahashi R. Global in time solution to a class of tumor growth systems. *Adv. Math. Sci. Appl.*, 19:503-524. 2009.
- [3] N. Koshikawa, H. Mizushima, T. Minegishi, T. Iwamoto, E. Mekada, M. Seiki, Membrane type 1-matrix metalloproteinase cleaves off the NH₂-terminal portion of heparin-binding epidermal growth factor and converts it into a heparin-independent growth factor. *Cancer Res.* 70 (14):6093-103, 2010
- [4] K.S. Riggins, G. Mernaugh, Y. Su, V. Quaranta, N. Koshikawa, M. Seiki, A. Pozzi, R. Zent, MT1-MMP-mediated basement membrane remodeling modulates renal development. *Exp. Cell Res.* 316 (17):2993-3005, 2010
- [5] Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Ito A, Hayashi T, Tsukasaki K, Kamihira S, Yamaoka S, Hoshino H, Yoshida T, Watanabe T, Stanbridge EJ and Murakami Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) transformed cells and adult T-cell leukemia (ATL) cells. *Journal of Biological Chemistry*, 285:15511-15522, 2010.

- [6] Ichikawa, K., Suzuki, T., and Murata, T., Stochastic simulation of biological reactions, and its applications for studying actin polymerization, *Physical Biol.* 7 (2010) 046010.
- [7] D. Hoshino, N. Koshikawa, and M. Seiki, A p27(kip1)-binding protein, p27RF-Rho, promotes cancer metastasis via activation of RhoA and RhoC. *J Biol Chem*, 2011. 286(4): 3139-48.
- [8] Ichikawa, K., “Localized activation of proteins in a free intracellular space: dependence of cellular morphologies and reaction schemes”, *BioSys*. Vol.105 (2011), 173-180.
- [9] Yoshiaki Adachi, Daisuke Oyama, Shigenori Kawabata, Makoto Sato, Gen Uehara, Realistic Neural Current Model for Developing a Phantom for the Evaluation of Spinal Cord Biomagnetic Measurement, *IEEE Trans Mag*, vol. 47(10), 3837-3840, 2011.
- [10] Ito T, Williams-Nate Y, Iwai M, Tsuboi M, Hagiyaama M, Ito A, Sakurai-Yageta M, and Murakami Y. Transcriptional regulation of the *CADM1* gene by retinoic acid during the neural differentiation of murine embryonal carcinoma P19 cells. *Genes to Cells*, 16:791-802. 2011.
- [11] Nagata M, Sakurai-Yageta M, Yamada D, Goto A, Ito A, Fukuhara H, Kume H, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y, and Murakami Y. Aberrations of a cell adhesion molecule *CADM4* in renal clear cell carcinoma. *Int J Cancer*, 130:1329-1337, 2012.
- [12] Takahashi Y, Iwai M, Kawai T, Arakawa A, Ito T, Sakurai-Yageta M, Ito A, Goto A, Saito M, Kasumi F, and Murakami Y. Aberrant expression of tumor suppressors, *CADM1* and 4.1B, in invasive lesions of primary breast cancer. *Breast Cancer*, 19:242-252, 2012.
- [13] Kikuchi S, Iwai M, Sakurai-Yageta M, Tsuboi Y, Ito T, Masuda T, Tsuda H, Kanai Y, Onizuka M, Sato Y, and Murakami Y. Expression of a splicing variant of the *CADM1* specific to small cell lung cancer. *Cancer Science*, 103, 1051-1057, 2012.
- [14] D. Hoshino, N. Koshikawa, T. Suzuki, V. Quaranta, A.M. Weaver, M. Seiki, and K. Ichikawa, Establishment and validation of computational model for MT1-MMP dependent ECM degradation and intervention strategies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(4):e1002479. doi: 10.137
- [15] K. Ichikawa, M. Rouzaimaiti, and T. Suzuki, Reaction diffusion equation with non-local term arises as a mean field limit of the master equation, *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, S5-1 (2012) 115-126, doi:10.3934/dcdss.2012.5.11
- [16] E.E. Espejo, A. Stevens, and T. Suzuki, Simultaneous blowup and mass separation during collapse I an interacting system of chemotactic species, *Differential and Integral Equations* 25 (2012) 251-288
- [17] Saitou T, Rouzaimaiti M, Koshikawa N, Seiki M, Ichikawa K, Suzuki T, Mathematical modeling of invadopodia formation, *J. Theor. Biol.* 298:138-46, 2012
- [18] Saitou T, Itano K, Hoshino D, Koshikawa N, Seiki M, Ichikawa K, Suzuki T, Control and inhibition analysis of complex formation processes, *Theoretical Biology and*

- [19] D. Hoshino, N. Koshikawa, M. Seiki, A p27kip1-binding protein, p27RF-Rho, promotes cancer metastasis via activation of RhoA and RhoC. *J. Biol. Chem.* in press.
- [20] Ishimura M, Sakurai-Yageta M, Maruyama T, Ando T, Fukayama M, Goto A, Murakami M. Involvement of miR-214 and miR-375 in malignant features of non-small-cell lung cancer by down-regulating CADM1. *J Cancer Therapy*, in press.
- [21] D. Hoshino, J. Jourquin, S.W. Emmons, T. Miller, M. Goldgof, K. Costello, D.R. Tyson, B. Brown, Y. Lu, N.K. Prasad, B. Zhang, G.B. Mills, W.G. Yarbrough, V. Quaranta, M. Seiki, and A.M. Weaver, Network analysis of the focal adhesion to invadopodia transition identifies a PI3K-PKC α invasive signaling axis. *Sci Signal*. 2012 Sep 11;5(241):ra66. doi: 10.1126
- [22] T. Shuo, N. Koshikawa, D. Hoshino, T. Minegishi, H. Ao-Kondo, M. Oyama, S. Sekiya, S. Iwamoto, K. Tanaka, and M. Seiki, Detection of the heterogeneous O-glycosylation profile of MT1-MMP expressed in cancer cells by a simple MALDI-MS method. *PLoS One*. 2012;7(8):e43751. doi: 10.1371
- [23] Y. Takahashi, M. Iwai, T. Kawai, A. Arakawa, T. Ito, M. Sakurai-Yageta, A. Ito, A. Goto, M. Saito, F. Kasumi, and Y. Murakami, Aberrant expression of tumor suppressors, CADM1 and 4.1B, in invasive lesions of primary breast cancer. *Breast Cancer*, 19:242-252, 2012
- [24] Y. Nagara, M. Hagiya, N. Hatano, E. Futai, S. Suo, Y. Takaoka, Y. Murakami, S. Ishiura, and A. Ito, Tumor suppressor cell adhesion molecule 1 (CADM1) is cleaved by A disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10) and subsequently cleaved by gamma-secretase complex. *Biochem Biophys Res Commun*, 417:462-467, 2012
- [25] M. Ishimura, M. Sakurai-Yageta, T. Maruyama, T. Ando, M. Fukayama, A. Goto, and Y. Murakami, Involvement of miR-214 and miR-375 in malignant features of non-small-cell lung cancer by down-regulating CADM1. *J Cancer Therapy*, 3:379-387, 2012
- [26] E. Latos, T. Suzuki, and Y. Yamada, Transient and asymptotic dynamics of a prey - predator system with diffusion, *Math. Meth. Appl. Sci.* 35 (2012) 1101-1109
- [27] Hoshino D, Nagano M, Saitoh A, Koshikawa N, Suzuki T, Seiki M. The phosphoinositide-binding protein ZF21 regulates ECM degradation by invadopodia. *PLoS One*. 8(1):e50825, 2013. (doi: 10.1371/journal.pone.0050825)
- [28] N. Kavallaris and T. Suzuki, Non-local reaction-diffusion system involved by reaction radius I, *IMA J. Appl. Math.* 78 (2012) 614-632.
- [29] Sakamoto T, Weng JS, Hara T, Yoshino S, Kozuka-Hata H, Oyama M, Seiki M. Hypoxia-inducible factor 1 regulation through cross talk between mTOR and MT1-MMP. *Mol Cell Biol*. 34(1):30-42, 2013. (doi: 10.1128/MCB.01169-13)
- [30] Tang Y, Rowe RG, Botvinick EL, Kurup A, Putnam AJ, Seiki M, Weaver VM, Keller ET, Goldstein S, Dai J, Begun D, Saunders T, Weiss SJ. MT1-MMP-dependent control of skeletal stem cell commitment via a β 1-integrin/YAP/TAZ signaling axis. *Dev Cell*. 25(4):402-16, 2013. (doi: 10.1016/j.devcel.2013.04.011).

- [31] Hoshiko S, Kawaguchi M, Fukushima T, Haruyama Y, Yorita K, Tanaka H, Seiki M, Inatsu H, Kitamura K, Kataoka H. Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 is a suppressor of intestinal tumorigenesis. *Cancer Res.* 73(8):2659-70, 2013. (doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3337)
- [32] Pham, T.D., and Ichikawa, K., “Spatial chaos and complexity in the intracellular space of cancer and normal cells”, *Theoretical Modeling and Medical Biology*, 10:62, (2013), doi: 10.1186/1742-4682-10-62.
- [33] Watanabe, A., Hosino D., Koshikawa, N., Seiki, M., Suzuki, T., and Ichikawa, K., “Critical role of transient activity of MT1-MMP for ECM degradation in invadopodia”, *PLoS Comp. Biol.*, 9,(2013), e1003086, doi:10.1371/journal.pcbi.1003086.
- [34] G. Karali, T. Suzuki, and Y. Yamada, Global-in-time behavior of the solution to a Gierer-Meinhardt system, *Discrete and Cont. Dyn. Systems A*33 (2013) 692-632.
- [35] T. Suzuki, Exclusion of boundary blowup for 2D chemotaxis system provided with Dirichlet boundary condition for the Poisson part, *J. Math. Pure Appl.* 100 (2013) 347-367.
- [36] Ibrahim R, Matsubara D, Osman W, Morikawa T, Goto A, Morita S, Ishikawa S, Aburatani H, Takai D, Nakajima J, Fukayama M, Niki T, Murakami Y. Expression of PRMT5 in lung adenocarcinoma and its significance in epithelial-mesenchymal transition. *Human Pathology*, in press.
- [37] Cortez VS, Cervantes-Barragan L, Song C, Gilfillan S, McDonald KG, Edelson BT, Murakami Y, Newberry RD, Sibley LD, Colonna M. CRTAM controls residency of gut CD4+CD8+T cells in the steady state and maintenance of gut CD4 TH17 during parasitic infection. *J Exp. Med.*, in press.
- [38] Mimae T, Hagiyaama M, Inoue T, Yoneshige A, Kato T, Okada M, Murakami Y, Ito A. Increased ectodomain shedding of lung-epithelial cell adhesion molecule 1 as a cause of increased alveolar cell apoptosis in emphysema. *Thorax*, in press.
- [39] Ito A, Ichiyangi N, Ikeda Y, Hagiyaama M, Inoue T, Kimura KB, Sakurai MA, Hamaguchi K, Murakami Y. Adhesion molecule CADM1 contributes to gap junctional communication among pancreatic islet α -cells and prevents their excessive secretion of glucagon. *Islets*, in press.
- [40] Ichikawa, K., Ohshima, D., and Sagara, H., “Regulation of signal transduction by spatial parameters: a case in NF- κ B oscillation”, *IET Systems Biology*, 1-11, (2014), doi:10.1049/iet-syb.2013.0020.
- [41] Murakami S, Sakurai-Yageta M, Maruyama T, Murakami Y. Intercellular adhesion of CADM1 activates PI3K by forming a complex with MAGuK-family proteins MPP3 and Dlg. *PLoS One*, 9:e82894, 2014. (doi: 10.1371/journal.pone.0082894.)
- [42] Weaver SA, Wolters B, Ito N, Woskowicz AM, Kaneko K, Shitomi Y, Seiki M, Itoh Y. Basal localization of MT1-MMP is essential for epithelial cell morphogenesis in 3D collagen matrix. *J Cell Sci.* 2014.
- [43] N. Kavallaris and T. Suzuki, Nonlocal reaction-diffusion system involving reaction radius II, *IMA J. Appl. Math.* 79 (2014) 1-21.

[44] E. Latos and T. Suzuki, Global dynamics of a reaction-diffusion system with mass conservation, *J. Math. Anal. Appl.* 411 (2014) 107-118.

*[45] T. Saitou, K. Kajiwara, C. Oneyama, T. Suzuki, M. Okada, Roles of raft-anchored adaptor Cbp/PAG1 in spatial regulation of c-Src kinase, *PLoS One* 9 (3) e93470, 2014.
がん悪性化シグナル伝達遺伝子 c-Src の活性を抑圧も亢進もする膜型アダプター分子 Cbp の役割を, FAK-Cortactin が役割を果たす Src 基質との 3 分子連立系と, これらの相互作用に対する細胞膜微小ドメインラフトによるコンパートメント系で説明し, 実験で裏付けた.

[46] T. Suzuki and Y. Yamada, Global-in-time behavior of Lotka-Volterra system with diffusion – skew symmetric case, *Indiana Univ. Math. J.* 64 (2015) 181-216.

[47] M. Kurokiba, T. Suzuki, and R. Takahashi, On a perturbed system of chemotaxis, II, *International J. Pure. Appl. Math.* 92 (2014) 305-334.

[48] T. Suzuki, Blowup in infinite time for 2D Smoluchowski-Poisson equation, *Differential Integral Equations*, in press.

[49] E. E. Espejo, Reaction terms avoiding aggregation in slow fluids, *Nonlinear Anal. RWA* 21 (2015) 110-126.

[50] Sakurai-Yageta M, Maruyama T, Suzuki T, Ichikawa K, Murakami Y. Dynamic Regulation of a Cell Adhesion Protein Complex Including CADM1 by Combinatorial Analysis of FRAP with Exponential Curve-fitting. *PLoS ONE*, in press.

[51] Ito-Kureha T, Koshikawa N, Yamamoto M, Semba K, Yamaguchi N, Yamamoto T, Seiki M, Inoue J. Tropomodulin 1 expression driven by NF- κ B enhances breast cancer growth. *Cancer Res.* 2015 Jan 1;75(1):62-72.

[proceedings]

[52] K. Lin, T. Suzuki, H. Yamagishi, and M. Oyama-Higa, Time-series representation of biological information utilizing a constellation graph, *Proc. 6th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis* (2009) 311-316.

[53] T. Suzuki, Mathematical models of tumor growth systems, *Mathematica Bohemica* 137 (2012) 201-218.

[54] Y. Adachi, D. Oyama, S. Kawabata, K. Sekihara, Y. Haruta, and G. Uehara, Magnetospinography: instruments and application to functional imaging of spinal cords, *IEICE Trans. Electronics*, Vol. E96-C, No. 3, pp. 326–333, 2013.

[55] T. Suzuki and Y. Yamada, A Lotka-Volterra system with diffusion, *Proceedings of the 5th Polish-Japanese days, Gakuto International Series on Mathematical Science and Applications* 36 (2013) (T. Aiki, T. Fukao, N. Kenmochi, M. Niesgodka, M. Otanai, ed.), pp. 215-236.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

国際 (欧文)

[1] Tuan D. Pham, Kazuhisa Ichikawa, Mayumi Oyama-Higa, and Xiaoyi Jiang,

“Biomedical Informatics and Technology”, Communications in Computer and Information Science 404, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, ISBN 978-3-642-54120-9, e-ISBN 978-3-642-54121-6, DOI 10.1007/978-3-642-54121-6.

国内 (和文)

- [2] 鈴木貴, 血管新生-数理の立場から, 自己組織化ハンドブック, 国武豊喜監修, 下平正嗣・山口智彦編集幹事, NTS, 東京, 2009, pp. 320-324.
- [3] 鈴木貴, 腫瘍形成に関わる細胞分子と数理〜トップダウンモデリングとキーパスサーチ, 応用数理 21 (2011) 50-54
- [4] 市川一寿, 「シミュレーションによるがん浸潤初期過程の動的理解」実験医学, 31 巻, 2932-2938 (2011).
- [5] 鈴木貴「数理医学の諸問題」応用数理ハンドブック, 日本応用数理学会(監修)薩摩順吉・大石進一・杉原正顕(編集)朝倉書店(2013)148-151.
- [6] 中根和昭「位相幾何学的アルゴリズムによる組織画像解析」応用数理ハンドブック, 日本応用数理学会(監修)薩摩順吉・大石進一・杉原正顕(編集)朝倉書店(2013)152.
- [7] 佐藤真「生体磁場の解析と磁場源数の決定」応用数理ハンドブック, 日本応用数理学会(監修)薩摩順吉・大石進一・杉原正顕(編集)朝倉書店(2013)、156-157.
- [6] 大島大輔, 市川一寿「シグナル伝達の数理モデル」分子消化器病, 先端医学社, 11 巻 3 号, 270-276 (2014).
- [7] 鈴木貴「数理医学入門」共立出版, 近刊.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 31 件、国際会議 42 件)

〈国内〉

- [1] 村上善則, Involvement of a cell adhesion molecule CADM1/TSLC1 in oncogenesis, 日本癌学会, 横浜市, 2009 年 10 月 1-3 日
- [2] 鈴木貴, Invasion – early stage of tumor metastasis and its mathematics, The 5th Geometry Conference for Friendship of Japan and China, 沖縄科学技術研究基盤整備機構, 2010 年 1 月 30 日
- [3] 鈴木貴, 腫瘍形成に関わる細胞分子と数理〜トップダウンモデリングとキーパスサーチ, 日本応用数理学会年会(総合講演), 明治大学駿河台キャンパス, 2010. 9. 6
- [4] 越川直彦, 清木元治:がん微小環境の細胞制御因子としてのMT1-MMPの役割、第69回日本癌学会総会, 大阪、2010.9.20
- [5] 鈴木貴, 腫瘍診断と成長原理解明に関する数理的方法, 数学の展開・諸分野との連携を探る, 東北大学青葉山キャンパス, 2010. 11. 27
- [6] 村上善則, 伊藤彰彦, 後藤明輝, 膜タンパク質 CADM1 による細胞の接着と浸潤の制御,

第100回日本病理学会総会ワークショップ, 横浜市, 2011年4月29日

[7] 清木元治, 膜型プロテアーゼによるがん細胞とその微小環境の制御、第70回日本癌学会総会, 名古屋, 2011. 10. 5.

[8] Ichikawa, K., Modeling and Simulation of the Initial Step in Cancer Invasion, 2011 International Symposium on Computational Models for Life Sciences. October 11, 2011, Toyama, Japan.

[9] Ichikawa, K., Oscillation of transcription factor NF- κ B Causal function or inevitable consequence?: An implication from computer simulations, Workshop on “Dynamics and molecular basis of post-translational modifications and cell signaling networks : Interdisciplinary approaches to understanding biological systems”, The molecular Biology Society of Japan, December 16, 2011, Yokohama, Japan

[10] T. Suzuki, A PDE approach to biological phenomena, Mathematics for Innovation: Large and Complex Systems, ESF-JSPS Frontier Science Conference Series of Young Researchers, The Four Seasons Hotel Tokyo at Chinzan-so, Tokyo, 2012. 3.3

[11] 村上善則, がんの浸潤, 転移と上皮間葉転換, 第101回日本病理学会総会ワークショップ, 東京都, 2012年4月28日

[12] 足立善昭, 脊磁計~Magnetospinography, 第27回日本生体磁気学会大会, 東京, 2012. 5.31

[13] 鈴木貴, 実用化に近づく「数理医療」-ホモロジー画像診断と磁場源解析, 産学交流会, 大阪大学基礎工学研究科, 2012. 6. 13.

[14] 鈴木貴, 細胞生物学における数理的方法, Seminar supported by Electron Microscope, 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター, 2012. 11. 12.

[15] T. Suzuki, Mathematical methods in cancer research - bottom up and top down modeling, CREST Seminar, Towards Deeper Understanding of Biodynamic Principles, OIST, 2012. 12. 3

[16] Y. Adachi, S. Kawabata, K. Sekihara, and G. Uehara, Magnetospinography and its applications, the 25th International Symposium on Superconductivity (ISS2012), Tokyo, 2012. 12. 4

[17] T. Suzuki, Lotka-Vorterra系の時間大域挙動, 共同研究「非線型現象の数理モデルに現れる近平衡解の時間的漸近挙動に関する研究」, 京都大学数理解析研究所, 2013. 1. 29
6.

[18] 鈴木貴, 数理細胞生物学の方法, 応用トポロジーとシステムバイオロジー: 数理医学の新たな挑戦, 大阪大学豊中キャンパス, 2013. 2.22

[19] 鈴木貴, がん研究の新しい数学ツール: ホモロジー検査と数理細胞生物学, 日本がん転移学会, 教育講演, 松本市, 2013. 7. 12

[20] 市川一寿「がんの浸潤最初期ダイナミクスの理解によって転移抑制を目指す」、応用数理学会 2013年度年会オーガナイズドセッション、福岡、2013年9月10日

[21] 越川直彦, 清木元治, Membrane type-1 matrix metalloproteinase promotes invasive growth signals of cancer cells by cell surface proteolysis, 日本癌学会総会, 横浜, 2013年10月3日

[22] 村上善則, 乳癌における細胞接着異常の解析, 文京乳腺研究会, 東京, 2013年11月14日

[23] 村上善則、平 郁、明石健、金谷淳志、伊東剛、齋藤光江、江見充。Copy Number Variation (CNV) 部位におけるがん組織の体細胞変異の解析。第58回日本人類遺伝学会年会、シンポジウム1「がんゲノム研究の最前線」仙台、2013年11月20日。

[24] 鈴木貴, 細胞分子動態と有限生成ネットワークの可積分性-ECM 分解活性化メカニズム, FIRST 合原プロジェクト-CREST 数学領域合同シンポジウム, JST 東京本部別館, 2014. 1. 11

[25] 鈴木貴, がん浸潤の細胞生物学と数理モデル, 岩手大学基礎自然系講演会, 2014. 1. 15

[26] 越川直彦、清木元治:卵巣癌における TGF- β と HB-EGF による協調的な悪性化機構の解明、第23回日本がん転移学会学術集会・総会(金沢)シンポジウム, 2014. 7. 10

[27] 鈴木貴, Lotka-Volterra 系の時空挙動~多種相互作用の熱力学, 応用解析研究会, 早稲田大学西早稲田キャンパス, 2014. 7. 19.

[28] 越川直彦:細胞外マトリックスを分子標的とした新しいがん診断法の開発、MatriCell フォーラム(東京)、2014. 9. 6

[29] 伊東剛、桜井美佳、後藤明輝、村上善則: Genomic and transcriptional alterations of cholangiocarcinoma. International Symposium for Biomarkers of Cholangiocarcinoma (東京都)、2015. 1. 24

[30] 村上善則:Roles of a cell adhesion molecule CADM1 in epithelial integrity and malignant phenotype of cancer cells. 第73回日本癌学会年会 Morning Lecture (横浜市) 2014. 9. 26

[31] 越川直彦、清木元治:HB-EGF と TGF- β の共役的な細胞運動に及ぼす影響についての検討、第73回日本癌学会学術総会(横浜)、2014. 9. 26

〈国際〉

[1] Nagata M, Sakurai-Yageta M, Masuda M, Tsuboi Y, Iwai M, Kawai T, Murakami S, Ito T, Ito A, Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule CADM1/TSLC1 in oncogenesis, The First Formosan Symposium on Structural Biology of Membrane Proteins and Biomembranes, 台湾, 台北市, 2009年12月9, 10日

[2] Nagata M, Sakurai-Yageta M, Masuda M, Tsuboi Y, Iwai M, Kawai T, Murakami S, Ito T, Ito A, Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule CADM1/TSLC1 in oncogenesis, The 15th Charles Heidelberger International Symposium on Cancer Research, タイ国, ピサヌロック市, 2010年1月18-21日

*[3] Murakami Y. Possible function of a cell adhesion molecule, CADM1, as a dependence receptor, The 4th Dependence Receptor Meeting, フランス, ニース市, 2010年3月22-26日

- *[4] T. Suzuki, Smoluchowski-Poisson equation in two-space dimension, method of scaled weak limit, Differential and Topological Problems in Modern Theoretical Physics, International School for Advanced Studies, Trieste, Italy, 2010. 4. 29.
- *[5] D. Hoshino, N. Koshikawa, M. Seiki, A novel protein associated with membrane-type 1 matrix metalloproteinase binds p27(kip1) and regulates RhoA activation, actin remodeling, and matrigel invasion. A Symposium on Basement Membranes in Tissue Development and Regeneration Vanderbilt University, Nashville TN, 2010. 7. 8
- *[6] T. Suzuki, ECM degradation - a top down modeling of invadopodia, International Workshop on Mathematics for Biology, Posco International Center, Postech, 2010. 7. 11.
- *[7] K. Ichikawa, Bottom up modeling of protein dynamics in invadopodia, Posco International Center, Postech, 2010. 7. 12.
- [8] Nagata M, Sakurai-Yageta M, Yamada D, Kawai T, Tsuboi Y, Ito T, Ito A, Yoshida M, Murakami M. Spontaneous development of lung adenocarcinoma in the Cadm1 gene-deficient mice. The 16th Charles Heidelberger International Symposium on Cancer Research, ポルトガル, コインブラ市, 2010年9月25-28日
- [9] T. Suzuki, Mathematical methods in cancer and brain research - new approach, invention, and practice, plenary talk, Faculty of Science Postgraduate Conference 2010, Universiti Teknologi Malaysia, 2010. 10. 6
- [10] Murakami Y. Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis. The 17th Charles Heidelberger International Symposium. 中国, 西安市, 2011年6月6日
- *[11] T. Suzuki, Mathematical medicine develops tumor growth research and medical technology innovations, plenary talk, The Third CREST-SBM International Conference, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima University, 2011. 6. 8
- *[12] Sakurai-Yageta M, Tsuboi M, Ito T, Matsubara D, Murakami Y. Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis. The 17th Charles Heidelberger International Symposium. ドイツ, ウルム市, 2011年6月28日.
- [13] T. Suzuki, Competitive system of chemotaxis, International Conference on Nonlinear Partial Differential Equations and Applications, University of Science and Technology of China, Hefei, 2011. 8. 1
- [14] T. Suzuki, Simultaneous blowup and collapse mass separation in a competitive system of chemotaxis, Nonlinear PDEs arising in Mathematical Biology, Edinburgh, 2011. 9. 27
- *[15] T. Suzuki, Global-in-time behavior of a Gierer-Meinhardt system, 2nd Duch-Japan Workshop on Analysis of Non-equilibrium Evolution Problems, Selected Topics in Material and Life Sciences, EURANDOM, Eindhoven, 2011. 11. 7
- [16] Murakami Y. Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis. The 1st France-Japan Cancer Workshop, フランス, モンペリエ市, 2011年11月23日

- *[17] Murakami Y. Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis. The 18th East Asia Joint Symposium – Life Science Today in East Asia, 中国, 上海市, 2011年12月9日
- [18] T.Suzuki, 2D Smoluchowski-Poisson equation – method of the weak scaling limit, Seminar in Laboratoire Mathematics, Univ. Paul Sabatier, Toulouse, France, 2012. 5. 2
- *[19] M. Seiki, The Second Dimer Interface of MTI-MMP, The “Maesutro Class in Structural Biology” and The Second Formosan Symposium on Structural Biology of Membrane Proteins and Biomembranes, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, 2012. 5. 7
- [20] Y. Murakami, Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis, The 18th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, Ulm, Germany, 2012. 6. 29
- *[21] T. Suzuki, Exclusion of boundary blowup for 2D chemotaxis system provided with Dirichlet boundary condition for the Poisson part, 5th Euro-Japan Conference on Blowup, CIRM, Marseille, 2012. 9. 13
- [22] T. Suzuki, Smoluchowski-Poisson equation in statistical physics and cell biology - mathematics for blowup with quantization, 5th Polish-Japanese Days on Nonlinear Analysis in Interdisciplinary Sciences, Modelling, Theory and Simulations, Kansai Seminar House, Kyoto, Japan, 2012. 11. 6
- [23] Y. Murakami, Roles of a cell adhesion molecule CADM1 in malignant progression of non-small cell lung cancer. The 2nd France-Japan Cancer Workshop, Naruto, 2012. 11. 30
- [24] Y. Murakami, M. Miwa, H. Tanaka, M. Yamamoto, and P. Yongvanit, Towards the control of cholangiocarcinoma by international collaboration between Thailand and Japan, The International Symposium on Cholangiocarcinoma, Tokyo, 2013. 2. 8
- *[25] T. Ito, H. Kuwano, M. Sakurai-Yageta, Y. Tsuboi, D. Matsubara, and Y. Murakami, Roles of a cell adhesion molecule CADM1 in malignant progression of non-small cell lung cancer, The 19th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, Kagoshima, 2013. 2. 14
- [26] Y. Murakami, Roles of a cell adhesion molecule CADM1 in malignant progression of non-small cell lung cancer. The 2nd Max-Planck Institute and the University of Tokyo Joint Conference. Tokyo, 2013. 3. 8
- *[27] Ohshima D, Sagara H, Pham TD, Ichikawa K., Signal Transduction in Real Intracellular Space”, 35th IEEE EMBC Full-day Workshop on Current Challenging Image Analysis and Information Processing in Life Sciences, Jul. 3, 2013, Osaka, Japan.
- [28] T. Suzuki, “Pathway analysis for MMP2 activation”, GDE Metice, Paris, 2013. 6. 18
- [29] Murakami Y. Roles of a cell adhesion molecule CADM1 in epithelial integrity, invasion and metastasis. Symposium 9 “Research on Tumor Invasion and Metastasis

toward Clinical Application. The 72th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Yokohama, Oct. 4, 2013.

[30] Ichikawa K, “Predictive dynamic regulation of MT1-MMP at invadopodia by mathematical modeling and computer simulation”, Tsukuba Global Science Week 2013, Oct. 4, 2013, Tsukuba, Japan.

[31] Ito T, Sakurai M, Matsubara D, Murakami Y. Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis. Pathogenesis, Gene Regulation and Signal Transduction. The 9th China-Japan Joint Laboratory Workshop. Beijing, China, Nov. 1, 2013.

[32] Ichikawa K, Sagara H, and Ohshima D., “Regulation of NF- κ B Oscillation by Spatial Parameters in True Intracellular Space (TIS)”, CMLS-13, Sidney, Australia, Nov. 27th, 2013.

[33] Murakami Y. Genomic and transcriptional alterations of cholangiocarcinoma. LFCRC Forum at Khon Kaen University. Khon Kaen, Thailand, Dec. 1, 2013.

[34] Kogai H, Sakurai-Yageta M, Delloye-Bourgeois C, Tauszig-Delamasure S, Mehlen P, Murakami Y. A cell adhesion molecule, CADM1, as a new type of dependence receptor. The 5th Dependence Receptor Meeting. Les Menuires, France, Jan. 16, 2014.

*[35] T. Suzuki, “MT1-MMP pathway analysis using mathematical model”, International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa and Symposium on Drug Discovery in Academics, Kanazawa, 2014. 1. 24

[36] K. Ichikawa, “Synergistic effect of blocking cancer cell invasion revealed by computer simulations”, 2014 NIMS Hot Topics Workshops, “Application of ecological and mathematical theory to cancer: new challenges”, Daejeon, Korea, May 12th-15th, 2014.

*[37] T. Suzuki, Lotka-Volterra systems – thermodynamics of multi-component models in biology, Analysis and Applications of Partial Differential Equations, Summer School, Bildungshaus Mairatorast, Graz, 2014. 9.9.

[38] T. Suzuki, Space-time patterns in biological model: thermodynamics of multi-species, Inference of Pattern Formation: Applications to Biology and Material Science, HeKKSaGOn Summer School@Gottingern, 2014. 9.17, 9.18.

[39] H. Kogai, M. Sakurai-Yageta, C. Delloye-Bourgeois, S. Tauszig-Delamasure, P. Mehlen, Y. Murakami. Involvement of CADM1 in apoptosis induction of detached epithelial cells as a new type of dependence receptor. 4th France-Japan Cancer Workshop, Kyoto, 2014. 1. 18.

[40] Y. Murakami. Involvement of a cell adhesion molecule CADM1 in oncogenesis. The 2nd International Alliance Research Internship Program Symposium of the University of Lyon. Lyon, France, 2014. 11. 4.

[41] H. Koga, M. Sakurai-Yageta, S. Tauszig-Delamasure, P. Mehlen, Y. Murakami. Involvement of CADM1 in apoptosis induction of detached epithelial cells as a new type of dependence receptor. The 20th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, Arica, Chile, 2014. 10. 10.

[42] T. Ito, H. Kogai, S. Murakami, M. Sakurai-Yageta, D. Matsubara, Y. Murakami. Context dependent features of a cell adhesion molecule CADM1 in human oncogenesis. The 21st East Asia Joint Conference, Seoul, 2014. 7. 17.

② 口頭発表 (国内会議 76 件、国際会議 9 件)

〈国内〉

[1] Ichikawa K., Yamada K. and Tsuda K. A new theory of stochastic simulation and its application to F-actin dynamics, 日本生物物理学会年会, 徳島市, 2009 年 10 月 30 日.

[2] 林娟, フラクタル次元による癌形態診断, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 筑波大学, 2010 年 3 月 8 日

[3] Rouzaimaiti, M., 輸送理論平均場方程式と腫瘍形成の数理モデリングとシミュレーション, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 筑波大学, 2010 年 3 月 8 日

[4] 佐藤真, 脊髄誘発磁場分析における磁場源の考察, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 筑波大学, 2010 年 3 月 8 日

[5] 稲角啓, 浸潤数理モデリングとシミュレーション, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 筑波大学, 2010 年 3 月 8 日

[6] 佐藤真, 鈴木貴, 足立善昭: 電流双極子を自動決定する複数電流双極子推定手法, 第 25 回日本生体磁気学会大会, 千葉, 2010 年 7 月 29 日

[7] 中根和昭, 組合せ的不変量を用いたアルゴリズムによる癌組織画像診断, 日本医用画像工学会大会, 東海大学伊勢原キャンパス, 2010. 7. 31

[8] 佐藤真, 鈴木貴, 足立善昭: 脳電流源数を自動決定する脳磁図分析手法, 日本応用数理学会年会, 明治大学駿河台キャンパス, 2010 年 9 月 8 日

[9] 越川直彦, 清木元治, MT1-MMP による Lu のプロセッシングを介した細胞接着制御についての検討, 日本癌学会, 大阪市, 2010. 9. 22

[10] Murakami Y, Maruyama T, Ohta T, Ito A, Hayashi T, Tsukasaki K, Kamihira S, Yamaoka H., Hoshino T, Yoshida T, Watanabe T, Masuda M. A cell adhesion molecule, CADM1, interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human adult T-cell leukemia cells. 第 59 回日本癌学会, 大阪市, 2010 年 9 月 22-24 日

[11] 齋藤卓, がん初期浸潤過程の細胞変形数理モデル, 日本数学会秋季総合分科会, 名古屋大学, 2010/9/24

[12] A. Ito, M. Sakurai, Y. Murakami, Function and transcriptional regulation of CADM1 during the neural differentiation of P19 cells induced by retinoic acid, 日本癌学会, 大阪市, 2010. 9. 24

[13] T. Kawai, M. Nagata, M. Iwai, T. Morikawa, A. Ito, H. Kume, M. Fukayama, Y. Homma, Y. Murakami, Aberrations of CADM1 and CADM4 in urinary bladder cancer. 日本癌学会, 大阪市, 2010. 9. 25

- [14] 稲角啓, 腫瘍浸潤過程のキーパスについて, 日本応用数理学会 2011 年 研究部会連合発表会, 電気通信大学, 2011.3.7
- [15] ロージマイマイティ, Cancer cell invasion model and hybrid simulation, 日本応用数理学会 2011 年 研究部会 連合発表会, 電気通信大学, 2011.3.7
- [16] 佐藤真, 脊髄誘発磁場の分析における電気伝導率分布の必要性, 日本応用数理学会 2011 年 研究部会 連合発表会, 電気通信大学, 2011.3.7
- [17] リンケン, カオス解析による脳連関における評価, 日本応用数理学会 2011 年 研究部会連合発表会, 電気通信大学, 2011.3.7
- [18] 佐藤真, 足立善昭, 脊髄誘発磁場の分析における電気伝導率分布の必要性, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 電気通信大学, 2011 年 3 月 7 日
- [19] 齋藤卓, 生体膜上の側方拡散における曲率の効果, 第 6 回非線形テクノサイエンス講演会, 大阪大学中之島センター, 2011. 3. 29
- [20] Ichikawa, K., Significance of rapid turnover of MT1-MMP for the degradation of ECM: an approach by computer simulation, The Third CREST-SBM International Conference, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, June 8, 2011, Hiroshima, Japan.
- [21] Motoharu Seiki, MT1-MMP: a multidimensional regulator of tumor microenvironment, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima, Japan, 2011. 6. 8
- [22] Naohiko Koshikawa, MT1-MMP is a potent regulator of malignant progression in tumor microenvironment, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima, Japan, 2011. 6. 8
- [23] Daisuke Hoshino, MT1-MMP related ECM degradation is regulated by a lysosomal secretion pathway, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima, Japan, 2011. 6. 8
- [24] Anri Saito, MT1-MMP related ECM degradation is regulated by a lysosomal secretion pathway, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima, Japan, 2011. 6. 8
- [25] 齋藤卓, A mathematical approach to find roles of Csk binding protein in controlling the oncogenic potential of c-Src, The Third CREST-SBM International Conference Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima University, 2011. 6. 8
- [26] Murakami Y, Nagata M, Sakurai-Yageta M, Kawai T, Tsuboi Y, Iwai M, Masuda M, Goto A. (The University of Tokyo) Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1/TSLC, in oncogenesis. The 3rd CREST-SBM International Conference: Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, 広島市, 2011 年 6 月 9 日
- [27] Y. Adachi, G. Uehara, S. Kawabata, S. Sekihara, M. Sato, T. Suzuki; Spinal cord functional imaging by magnetospinogram, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, 広島, 2011 年 6 月 9 日.

- [28] M. Sato, Y. Adachi; Magnetospinography based on parametric approach, Spinal cord functional imaging by magnetospinogram, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, 広島, 2011年6月9日.
- [29] Sakurai-Yageta M, Masuda T, Murakami Y. (The University of Tokyo) Dynamics of CADM1 protein in the membrane of stable adhesion and in the process of cell-cell contact formation, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, 広島市, 2011年6月9日
- [30] 中根和昭, A computer diagnosis of center tissue via the algorithm based on the combinatorial invariant, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima University, 2011. 6. 9
- [31] 越川直彦他, がん細胞膜上の微小環境-悪性化制御因子としての MT1-MMP-, 20回日本がん転移学会学術総会, 浜松, 2011.7. 1
- [32] 鈴木貴, Competitive system of chemotaxis, 第2回南大阪応用数学セミナー, 大阪市立大学理学部, 2011. 7.2
- [33] 鈴木貴, 数理医学が拓く腫瘍形成原理解明と医療技術革新, 越境する数学, JST 数学と諸分野の協働によるブレークスルーの探索, 第2回領域会議, アキバホール, 2011. 9. 7
- [34] 齋藤卓, A mathematical approach to find roles of Csk binding protein in controlling the oncogenic potential of c-Src, 日本応用数理学会 2011年度年会, 同志社大学, 2011. 9. 14
- [35] M. Rouzaimaiti, がん細胞浸潤における数理モデリングとハイブリッドシミュレーション, 日本応用数理学会年会, 同志社大学, 2011. 9. 15
- [36] 鈴木貴, 走化性競合系-同時爆発と質量分離, 日本数学会総合分科会, 信州大学, 2011. 9. 30
- [37] Y. Takahashi, M. Iwai, T. Kawai, A. Arakawa, T. Ito, M. Sakurai-Yageta, A. Ito, A. Goto, N. Ito, M. Emi, M. Saito, F. Kasumi and Y. Murakami, Identification of molecular targets involved in the progression and recurrence of breast cancer. 第70回日本癌学会年会, 名古屋, 2011. 10. 4
- [38] 越川直彦他, Proteolytic activation of HB-EGF by MT1-MMP in ovarian carcinoma cells, 第70回日本癌学会総会, 名古屋, 2011. 10. 4
- [39] 足立善昭, 川端茂徳, 超伝導量子干渉素子磁束計を用いた脊髄機能診断装置, BioJapan2011, 東京, 2011年10月6日
- [40] 鈴木貴, 数理モデルを用いた細胞分子反応パスウェイ解析-MT1-MMP について, 理論と実験, 広島大学数理分子生命理学専攻, 2011. 10. 8
- [41] 村上善則, 齊藤光江, 江見充, Copy Number Variation (CNV) の網羅的検索による癌のゲノム異常の解析, 日本人類遺伝学会第56回大会シンポジウム, 千葉市, 2011. 11. 11
- [42] 鈴木貴, 不特定個数の信号ソースの位置を時系列で同定する技術, 京阪神地区大学新技術説明会, 大阪国際会議場, 2011. 11. 22

- [43] 鈴木貴, Practical aspects of some bio-magnetic inverse problems, 偏微分方程式の逆問題解析とその周辺分野に関する研究, 京都大学数理解析研究所, 2012. 1. 24
- [44] 齋藤卓, がんの浸潤転移に関わる分子パスウェイモデルと制御解析, 第 7 回非線形テクノサイエンス講演会, 大阪大学基礎工学部国際棟, 2012. 2. 22
- [45] 鈴木貴, 生体磁場源の探索-数理的方法, 数値計算・数値解析と逆問題-これまでとこれから, 岡山理科大学, 2012. 3. 5
- [46] M. Rouzaimaiti, Hybrid simulation for actin network, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 九州大学, 2012. 3. 9
- [47] 吉岡貴史, 胡毓瑜, VEGF と angiostatin の血管新生制御作用に基づいた腫瘍休眠状態の数理モデリング, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 九州大学, 2012. 3. 9
- [48] 佐藤真, 生体磁場解析における観測点方向電流成分の推定について, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 九州大学, 2012 年 3 月 9 日
- [49] 鈴木貴・山田義雄, Gierer-Meinhardt 系の時間大域挙動, 日本数学会年会, 東京理科大学, 2012. 3. 28
- [50] 佐藤真, 足立善昭, 3D モデルへの神経経路設定による脊髄磁場分布変遷の再現, 第 27 回日本生体磁気学会大会, 東京, 2012 年 5 月 31 日.
- [51] 足立善昭, 脊磁計~Magnetospinography, 第 27 回日本生体磁気学会大会, 東京, 2012 年 5 月 31 日
- [52] 越川直彦・清木元治, 卵巣がんにおける MT1-MMP による HB-EGF の活性化についての研究, 第 21 回日本がん転移学会学術集会・総会, 広島市, 2012. 7. 12
- [53] 越川直彦他, Proteolytic activation of HB-EGF by MT1-MMP in ovarian carcinoma cells, 広島, 2012.7.13
- [54] 市川一寿, ストレス顆粒の形成・維持・消滅の力学, 日本応用数理学会年会, 稚内市, 2012. 8. 30
- [55] 齋藤卓, Control and inhibition analysis of complex formation processes, 日本応用数理学会年会, 稚内全日空ホテル, 2012. 8. 30
- [56] 佐藤真, Nuanprasert Somchai, 脊髄誘発磁場分析における DSS によるノイズ除去, 日本応用数理学会年会, 稚内, 2012 年 8 月 30 日
- [57] 鈴木貴, Exclusion of boundary blowup for 2D chemotaxis system provided with Dirichlet boundary condition for the Poisson part, 日本数学会総合分科会, 九州大学伊都キャンパス, 2012. 9. 20
- [58] Y. Murakami, M. Sakurai, T. Ito, H. Kuwano, D. Matsubara, and A. Goto, Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human lung oncogenesis based on the molecular pathological analyses, 第 71 回日本癌学会, シンポジウム, 札幌市, 2012. 9. 21

- [59] 市川一寿, "MT1-MMP and the dynamics of invadopodia for ECM degradation, MT1-MMP シンポジウム, 東京大学医科学研究所, 2012. 11. 30
- [60] 齋藤卓, がんの浸潤・転移に関わる分子パスウェイの阻害解析, CREST 領域会議, アーバンネット神田カンファレンス, 2013. 1. 15
- [61] N. Somchai and 佐藤真, Noise reduction method for magnetospinography signal, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 東洋大学, 2013. 2. 15
- [62] 胡毓瑜, 血管新生制御作用に基づいた腫瘍休眠状態の数理モデリングと数値シミュレーション, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 東洋大学, 2013. 2. 15
- [63] 川崎秀二 and M. Dhisa, MT1-MMP による MMP2 活性化機構のパスウェイ方程式の解析, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 東洋大学, 2013. 2. 15
- [64] 齋藤卓, 膜微小ドメインへの局在化を介したシグナル伝達制御機構, 応用トポロジーとシステムバイオロジー: 数理医学の新たな挑戦, 2013. 2. 23
- [65] 齋藤卓, 膜微小ドメインへの局在化を介したシグナル伝達制御機構, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 2013. 3. 15
- [66] 川崎秀二, "MMP2 活性化機構のパスウェイ NW 解析 (第 2 報)", 日本応用数理学会年会, 福岡市, 2013. 9. 10
- [67] Mahemuti Rouzimuhametimaimaiti, "Individual cancer cell modeling with free boundary", 日本応用数理学会年会, 福岡市, 2013. 9. 10
- [68] D. Ohshima and K. Ichikawa, "Analysis of regulatory mechanisms of transcription factor NF- κ B in 3D spherical computational cell model", 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013 年 12 月 3 日
- [69] 鈴木貴, A reaction-diffusion system with mass conservation, 日本数学会年会, 学習院大学, 2014. 3. 17.
- [69] 太田雄也, "生体磁場分析における Geselowitz 方程式の可解性と数値解析", 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 京都大学, 2014. 3. 20
- [70] Nuanprasert Somchai, "Noise bias-removed signal subspace estimator for improving source estimation om MEG measurement", 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 京都大学, 2014. 3. 20
- [71] Mohd Ariff Bin Admon, "Individual cancer cell modeling with integrated penalty freeboundary", 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 京都大学, 2014. 3. 20
- [72] 川崎秀二, Dhisa Minerva, "MMP2 活性化機構のパスウェイ NW 解析 (第 3 報)", 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 京都大学, 2014. 3. 20
- [73] 越川直彦, 清木元治: TGF- β と HB=EGF の共役的な細胞運動に及ぼす影響についての検討, 第 74 回日本癌学会総会 (横浜) 2014. 9. 26

[74] Nuanprasert Somchai, Biomagnetic Signal Denoising for Improving Brain Sources Localization, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 明治大学, 2015. 3. 7

[75] Mohd Ariff Bin Admon, Numerical methods for one-dimensional signaling system in the formation of invadopodia, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 明治大学, 2015. 3. 7

[76] 板野景子, 鈴木貴, MT1-MMP タイプのパスウェイネットワークの N 分子への拡張と解析, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 明治大学, 2015. 3. 7

〈国際〉

[1] Suzuki T. Modeling the protein dynamics of invadopodia: a top down approach, Institute of Biomathematics and Biometry, Helmholtz Zentrum Munchen, Munchen Germany, Feb. 17, 2010.

[2] Suzuki T. Modeling the protein dynamics of invadopodia: a bottom up approach, Department of Mathematics, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Republic of Korea, Feb. 23, 2010.

[3] Suzuki T., Mathematical medicine for cancer control, Vanderbilt Integrative Cancer Biology Center, Nashville USA, Mar. 11, 2010.

[4] Ichikawa K. Modeling and simulation of protein dynamics in invadopodia, Vanderbilt Integrative Cancer Biology Center, Nashville USA, Mar. 11, 2010.

[5] Ichikawa, K., Bottom up modeling of protein dynamics in invadopodia, International Workshop on Mathematics for Biology, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Republic of Korea, Jul. 12, 2010.

*[6] T. Suzuki, Mathematical methods for cancer invasion, ICIAM, Vancouver, 2011. 7. 22

[7] T. Suzuki, Global-in-time behavior of reaction-diffusion systems in biology, 数学教室 談話会, 武漢大学, 2011. 9. 6

[8] K.Nakane, Y. Tsuchihashi, A Simple Mathematical Model Utilizing a Topological Invariant for Automatic Detection of Tumor Areas in Digital Tissue Images , 11th European Congress on Telepathology and 5th International Congress, Venice, Italy, June 8th, 2012

[9] T.D. Pham, K. Ichikawa, “Characterization of cancer and normal intracellular images by the power law of a fuzzy partition functional”, Int. Conf. Image Analysis and Recognition (ICIAR 2013, June 26-28, 2013, Póvoa de Varzim, Portugal) LNCS 7950, pp. 597–604, 2013.

③ ポスター発表 (国内会議 19 件、国際会議 29 件)

〈国内〉

[1] 櫻井(八下田)美佳, 丸山智子, 村上善則, Dynamics of CADM1 protein in the membrane of stable adhesion and in the process of cell-cell contact formation, 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009 年 12 月 9-12 日

- [2] 坪井裕見, 伊藤彰彦, 村上善則, Proteomic analysis of cell adhesion molecule 1 (CADM1) complex, 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009 年 12 月 9-12 日
- [3] 一柳直希, 伊藤彰彦, 村上善則, Suppression of excessive glucagon secretion from pancreatic islet α cells by cell adhesion molecule-1-mediated gap junction formation, 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009 年 12 月 9-12 日
- [4] 足立善昭ほか 6 名, 多極カテーテル電極を用いた脊髄ファントムの試作, 第 25 回日本生体磁気学会大会, 千葉, 2010 年 7 月 30 日.
- [5] S. Murakami, M. Sakurai-Yageta, Y. Murakami, Analysis of CADM1 signaling pathway through screening specific inhibitors by cell-based assay. 日本癌学会, 大阪市, 2010. 9. 23-9. 25
- [6] Y. Tsuboi, M. Oyama, H. Kozuka-Hata, A. Ito, Y. Murakami, Proteomic analysis of cell adhesion molecule 1 (CADM1) complex, 日本分子生物学会年会, 神戸市, 2010. 12. 8-12. 11
- [7] 佐藤真, 足立善昭; 円筒形導体を考慮した肘部誘発磁場分布の再現, 福岡, 第 26 回 日本生体磁気学会, 2011 年 6 月 3 日.
- [8] 足立善昭, 上原弦, 川端茂徳, 岡本耕輔, 佐藤真; 簡易脊髄ファントムを用いた電流源解析の比較評価, 第 26 回日本生体磁気学会, 福岡, 2011 年 6 月 4 日.
- [9] 齋藤卓, A mathematical approach to find roles of Csk binding protein in controlling the oncogenic potential of c-Src, 第2回領域シンポジウム, 越境する数学, アキバプラザ, 2011. 9. 7
- [10] 吉田彩花, 星野大輔他, 新規 MT1-MMP 活性制御タンパク質の同定, 第 70 回日本癌学会総会, 名古屋, 2011. 10. 5
- [11] A. Watanabe and K. Ichikawa, A computer simulation of ECM degradation by Vesicle-trafficked MT1-MMP in invadopodia, 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011. 12. 14
- [12] 齋藤卓, 膜型マトリックスプロテアーゼ(MT1-MMP)によるECM分解の数理モデルと制御解析, 定量生物学の会 第 4 回年会, 名古屋大学, 2012. 1. 8-9
- [13] 佐藤真, 足立善昭, 3D モデルへの神経経路設定による脊髄磁場分布変遷の再現, 第 27 回日本生体磁気学会大会, 東京, 2012. 5. 31
- [14] 小西知江子・星野大輔・越川直彦・清水元治, ヒト癌細胞においてインテグリン $\alpha 2\beta 1$ と複合体を形成する蛋白質のプロテオミクスによる同定と解析, 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌市, 2012. 9. 19
- [15] 齋藤卓, 浸潤性がん細胞の形態形成の定量画像解析, 定量生物学の会年会, 東京大学生産技術研究所, 2012. 11. 24
- [16] 大島大輔・井上純一郎・市川一寿, 細胞内空間パラメータは転写因子 NF- κ B の核内振動を制御する:3D シミュレーションによる解析, 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012. 12.

[17] 渡部綾子・市川一寿, 浸潤突起への MT1-MMP 輸送による ECM 分解促進のシミュレーションモデルとその解析, 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012. 12. 13

[18] C. Poignard, “Inducing chaos in a gene network by coupling an oscillating dynamics with a hysteresis”, FIRST 合原プロジェクト-CREST 数学領域合同シンポジウム, JST 東京本部別館, 2014. 1. 11

[19] 鈴木貴, 脳のしくみに迫る数学の挑戦, 産学交流会出願特許紹介, 大阪大学基礎工学研究科, 2014. 6. 11

〈国際〉

[1] Ichikawa K, Stochastic simulation of actin dynamics and structural plasticity, Neuroscience 2009, Chicago USA, Oct. 18, 2009.

[2] Nagata M, Sakurai-Yageta M, Kawai T, Ito T, Ito A, Yoshida M, Murakami Y. (The University of Tokyo) Involvement of a cell adhesion molecule CADM1/TSLC1 in oncogenesis, The 8th AACR-JCA Joint Conference on Cancer Research, ハワイ島, 米国, 2010 年 2 月 5-10 日

[3] Yoshiaki Adachi, Improvement of SQUID Magnetometer Systems for Expanded Application of Spinal Cord Evoked Magnetic Field Measurement, Applied Superconducting Conference (ASC2010), Washington DC, 2010 年 8 月 5 日.

[4] N. Koshikawa, M. Seiki, MT1-MMP is a potent regulator of malignant progression in tumor microenvironment, 2010 ASMB Meeting, Charleston, 2010. 10. 24

[5] Murakami S, Sakurai-Yageta M, Murakami Y. Analysis of CADM1 signaling pathway through screening specific inhibitors by cell-based assay. The 50th Annual Meeting of American Society of Cell Biology, フィラデルフィア, 米国, 2010 年 12 月 11-15 日

[6] Sakurai-Yageta M, Maruyama T, Murakami Y. Dynamics of CADM1 protein in the membrane of stable adhesion and in the process of cell-cell contact formation. The 50th Annual Meeting of American Society of Cell Biology, フィラデルフィア, 米国, 2010 年 12 月 11-15 日

[7] Kawai T, Nagata M, Iwai M, Morikawa T, Ito A, Kume K, Fukayama M, Homma Y, Murakami Y. (The University of Tokyo) Aberrations of CADM1 and CADM4 in urinary bladder cancer. Poster presentation, The 26th European Association of Urology (EAU) Annual Congress, ウィーン, 2011 年 3 月 18-22 日

[8] Y. Adachi, D. Oyama, S. Kawabata, M. Sato, G. Uehara; Realistic Neural Current Model for Developing a Phantom for the Evaluation of Spinal Cord Biomagnetic Measurement, IEEE International Magnetism Conference (Intermag2011), タイペイ, 2011 年 4 月 28 日.

[9] Watanabe, A. and Ichikawa, K., The role of vesicle-trafficked MT1-MMP in ECM degradation: A computer simulation, Metabolism and Cancer, AACR Special Conference, Baltimore, USA, October 17, 2011.

- [10] Murakami S, Sakurai-Yageta M and Murakami Y. Analysis of CADM1 signaling pathway through screening specific inhibitors by cell-based assay. The 26th European Cytoskeletal Forum (ECF) Meeting, ストリーサ, イタリア, 2011年10月29日
- [11] Kawai T, Goto A, Iwai M, Nagata M, Morikawa T, Morita S, Kume H, Fukayama M, Homma Y and Murakami Y. Aberration of a cell adhesion molecule, CADM1, and its pathological or biological significance in urinary bladder cancer. The 27th European Association of Urology Annual Congress, パリ, 2012年2月25日
- [12] 齋藤卓, Mathematical Analysis of the MMP2 Activation Process, International Conference on Systems Biology, Toronto Canada, 2012. 8. 19-23
- [13] Y. Adachi, J. Kawai, S. Kawabata, D. Ukegawa, K. Sekihara, and G. Uehara, SQUID biomagnetometer for magnetospinography, 18th International Conference on Biomagnetism (Biomag2012), Paris, France, 2012. 8. 27
- [14] M. Sakurai-Yageta, T. Maruyama, K. Kaneshiro, S. Sekiya, S. Iwamoto, K. Tanaka, and Y. Murakami, The 19th International Mass Spectrometry Conference, Kyoto, 2012. 9. 18
- [15] Y. Adachi, J. Kawai, S. Kawabata, T. Sasano, and G. Uehara, A SQUID biomagnetometer system for magnetospinography and the other applications, Applied Superconductivity Conference (ASC2012), Portland, USA, 2012. 10. 11
- [16] H. Kogai, M. Sakurai-Yageta, and Y. Murakami. The role of CADM1 in suppression of cancer cell metastasis as a new type of dependence receptor (DR). Annual Meeting of American Society of Cell Biology, サンフランシスコ市, 米国カリフォルニア州, 2012. 12. 15
- [17] N. Koshikawa and M. Seiki, Membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) is a potent regulator of cancer malignant progression through the heparin-binding EGF-like growth factor activation, AACR special meeting, Tumor Invasion and Metastasis, San Diego, CA, USA, 2013. 1. 20
- [18] M. Sakurai-Yageta, T. Maruyama, M. Ishimura, M. Masuda, and Y. Murakami. Analysis of CADM1 molecule and its cascade as a potential target for diagnosis and treatment of adult T-cell leukemia. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections, Tokyo, 2013. 1. 24
- [19] M. Sakurai-Yageta and Y. Murakami, The oncogenic role of a cell adhesion molecule, CADM1, in adult T-cell leukemia and small cell lung cancer. The 19th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, Kagoshima, 2013. 2. 14
- [20] Y. Tsuboi, M. Oyama, H. Kozuka-Hata, A. Ito, and Y. Murakami, Analysis of cell adhesion molecule 1 (CADM1)-mediated inactivation of c-Src pathway, The 19th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, Kagoshima, 2013. 2. 14
- [21] T. Ito, M. Nagata, T. Kawai, T. Maruyama, H. Ichihara, M. Sakurai-Yageta, A. Ito, A. Goto, and Y. Murakami, Analysis of the role of CADM1 in suppression of lung cancer using *Cadm1*-deficient mice, The 19th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, Kagoshimashi, 2013. 2. 14

[23] Y. Murakami, Mika Sakurai, T. Ito, H. Kuwano, D. Matsubara, and A. Goto, Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human lung oncogenesis based on the molecular pathological analyses. The 9th AACR-JCR Joint Conference of Cancer Research, マウイ市, 米国ハワイ州, 2013. 2. 24

[24] Y. Adachi, D. Oyama, N. Somchai, S. Kawabata, and G Uehara; "Simplified spinal cord phantom for evaluation of SQUID magnetospinography", 11th European Conference on Applied Superconductivity (EUCAS2013), 2013.9.17, Genova.

[25] 村上 善則, 家族性腫瘍とゲノム医療, 北海道大学病院家族性腫瘍講演会, 札幌市, 2014年10月28日, 招待講演.

[26] Murakami Y, Tanaka H, Yamamoto M, Asaoka Y, Ito T, Miwa M. International collaboration for the control of cholangiocarcinoma in Thailand induced by liver fluke infection. 第73回日本癌学会, 横浜市, 2014年9月25-27日, 口演.

[27] Taira F, Takahashi Y, Ito T, Kanatani A, Akashi K, Mogushi K, Emi M, Saito M, Murakami Y. Copy number alteration and genomic instability in breast cancer. 第73回日本癌学会, 横浜市, 2014年9月25-27日, 口演.

[28] 村上善則. 細胞接着の異常と癌の浸潤, 転移, 悪性化, 和歌山県立医科大学内科学術講演会, 和歌山市, 2014年7月26日, 招待講演.

[29] 村上善則. 肝吸虫感染により発生する胆道癌の実態解明と制御を目指して, 第24回国立感染症研究所シンポジウム, 東京都, 2014年5月21日, 招待講演.

(4)知財出願

① 国内出願 (2件)

[1] 磁場源推定装置, 佐藤真, 鈴木貴, 2009. 12. 24, 特願 2009-283426

[2] 画像処理方法, 画像処理装置, 画像処理プログラム, および記録媒体, 鈴木貴, 中根和昭, 他1名, 2012年1月4日 PCT出願(PCT/JP2012/000016)

② 海外出願 (2件)

[1] 画像解析装置, 画像解析方法, 画像解析プログラム, および記録媒体, 鈴木貴, 中根和昭他2名, 2010. 1. 13, PCT出願 (PCT/JP2010/000135) 移行国:欧州, 出願番号 10735584, 出願日 2010. 1. 13, 移行日 2011. 7. 11, 移行国:米国, 出願番号 13/145, 出願日 2011. 7. 20

[2] 画像処理方法, 画像処理装置, 画像処理プログラム, および記録媒体, 鈴木貴, 中根和昭他1名, 2012年1月4日 PCT出願(PCT/JP2012/000016)

③ その他の知的財産権

[1] プログラム著作権, 「癌判定装置内プログラム」(Auto-Patho), 鈴木貴, 中根和昭他2名, 著作権帰属, 継承判定日 2011年8月25日, 届出受付番号 C20110005

(5)受賞・報道等

① 受賞

- [1] 2009 年度池田銀行ビジネスプランコンテスト奨励賞(中根和昭)
- [2] 2010 年度武田科学振興財団ビジョナリーリサーチ助成(中根和昭)
- [3] 日本学術振興会第 146 委員会賞, 2010 年 4 月 22 日(足立善昭)
- [4] 2011 年度大和証券ヘルス財団調査研究助成金, 2011 年 4 月 (中根和昭)
- [5] 超伝導科学技術賞「超電導量子干渉素子による脊髄機能イメージングに関する研究」社団法人未踏科学技術協会超伝導科学技術研究会, 2011 年 6 月 24 日(足立善昭)
- [6] 中谷賞「生体磁場計測と空間フィルタ法による非侵襲脊髄機能イメージングの開発」財団法人中谷電子計測技術振興財団, 2011 年 2 月 25 日(足立善昭)
- *[7] 高松宮妃癌研究基金学術賞, 村上善則, 2013 年 2 月 22 日
- *[8] 高松宮妃癌研究基金学術賞, 清木元治, 2014 年 2 月 21 日
- [9] 小林がん学術振興会研究助成金, 越川直彦, 2014 年 6 月 21 日
- *[10] 日本応用数学会フェロー賞, 鈴木貴, 2014 年 6 月 27 日
- [11] 加藤記念バイオサイエンス振興財団、星野大輔、2015 年 2 月

② マスコミ(新聞・TV等)報道

- [1] 日刊工業, 阪大、細胞の画像からがん判別ー3秒で危険度を色分け, 2011. 4. 8

③ その他

- [1] 鈴木貴(展示代表者), 不特定個数の信号源(ソース)の位置を時系列で同定する技術, イノベーションジャパン 2011-大学見本市, JST・NEDO, 東京フォーラム(東京・有楽町)2011. 9. 21-9.22
- [2] T. Suzuki, Mathematical models of cancer, The 2nd German-Japanese University President's Conference, Global Change and Adaptation, Session VII-d, Mathematics in the Fields of Life Science, Material Science, and Economics, Kyoto, 2012. 3. 30

(6)成果展開事例

① 実用化に向けての展開

JST「A-STEP」事業探索型, 課題名「脊髄機能イメージング高度化のための新規な磁場源解析アルゴリズムの研究」(鈴木貴代表, 足立善昭, 佐藤真他, H23.8~H24.3) に採択された. CREST で開発した動作原理に基づいて, 磁場源を探索するアルゴリズムとソフトを開発した.

戦略的基盤技術高度化支援事業(中根和昭)平成 22 年度-24 年度
「新規アルゴリズムによる画像処理技術の高度化による大腸がん画像診断支援技術の研究開発」
CREST で開発した画像処理法を用いて実データを分析し, ソフト改良点を洗い出して実用化に

近づけた。

本 CREST 研究で得られたがん組織画像自動診断技術の実用化に向け、平成 23 年 12 月 8 日、大阪大学と民間企業との間で関連特許の実施許諾契約書が取り交わされた。

②社会還元的な展開活動

本研究成果はインターネット

(<http://www.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/suzuki/crest/index.htm>)

で公開し、一般に情報提供した。

2010 年 10 月 6 日にマレーシア工科大学にて総合講演 "MATHEMATICAL METHODS IN CANCER AND BRAIN RESEARCH - NEW APPROACH, INVENTION, AND PRACTICE"を行い、CREST 研究を紹介した。また 10 月 8 日、11 日に大学院生向け集中講義 "Mathematical Modeling in Cancer Cell Biology"で詳細を解説した。

イノベーションジャパン 2011 大学見本市(2011 年 9 月 21 日、22 日、東京国際フォーラム)に「不特定個数の信号源(ソース)の位置を時系列で同定する技術」として出展した。イベントブースへの立ち寄り人数 32 人であった。メールによる企業からの問い合わせが 3-4 件あり、基盤技術について説明し、ニーズについて情報を交換した。

京阪神地区大学・新技術説明会(2011 年 11 月 22 日大阪国際会議場)で「不特定個数の信号ソースの位置を時系列で同定する技術」として報告した。メールで乗り物に関わる音源定位について 1 件の照会があり、基盤技術を説明した。

インドネシア Institut Teknologi Bandung (ITB)の Yudi Soeharyadi 教授を招聘し、2012 年 3 月大阪大学で数理科学セミナーを開催し、CREST 研究も含めた数理医学研究振興について意見を交換した。

大阪大学基礎工学研究科で開催される産学交流会で、2014 年 6 月 11 日に脳のしくみに迫る数学の挑戦として逆源探索に関する出願特許紹介のポスター発表を行い、企業から音源定位についての応用について 1 件の問い合わせがあった。

§ 6 研究期間中の活動

6. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2009.11.13	第9回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10人	アクチン重合に関する研究報告と討論(名古屋大学 前田雄一郎先生)
2009.11.27	第23回数理医学セミナー	大阪大学基礎工学研究科	10人	腫瘍画像解析に関する講演会(協立総合病院放射線科部長 河津省司先生)
2009.12.4	第10回数理医学研究会	東京大学医科学研究所	15人	キックオフミーティングでの討論に基づいたコアメンバー2名による公開講演会、特に微小環境である間質細胞に関する研究報告と討論(国立がんセンター臨床腫瘍病理部長 落合淳志先生)
2009.12.11	第11回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10人	浸潤セルダイナミクスモデルの適切性に関する研究報告と討論(近畿大学 伊藤昭夫先生)
2009.12.25	第12回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10人	Baisian ネットワークによるゲノムシーエンス解析に関する研究報告と討論(東京大学 宮野悟先生)
2010.1.8	第13回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10人	浸潤過程におけるTGF- β シグナル伝達に関する研究報告と討論(山梨大学 齊藤正夫先生)
2010.1.15	第14回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10人	圧力センシングに対する統計力学的モデリングに関する研究報告と討論(東京工業大学 樺島祥介先生)
2010.1.22	第25回数理医学セミナー	大阪大学基礎工学研究科	10人	内耳における信号変換に対する非線形回路モデリングの研究報告と討論(大阪大学 鳥飼弘幸先生)
2010.2.5	第15回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10人	核内におけるDNAレベルでの分子生物学的成果の研究報告と討論(大阪大学 升方久夫先生)
2010.3.5	第16回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10人	糖鎖の役割に関する生化学研究報告と討論(大阪大学 深瀬浩一先生)
2010.4.2	第17回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15人	生体分子系のゆらぎと機能に関する講演と討論(名古屋

				大学 笹井理生先生)
2010.4.16	第 18 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	胸部大動脈における血流解析と壁面応力評価に関する講演と討論(岡山大学 水藤寛先生)
2010.5.7	第 19 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	表皮細胞運動数理モデルに関する講演と討論(金沢大学 長山雅晴先生)
2010.5.28	第 20 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	肺呼吸のマルチスケールモデルに関する講演と討論(大阪大学 和田成生先生)
2010.6.18	第 21 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	シグナル伝達のシステム生物学に関する講演と討論(東京大学 黒田真也先生)
2010.7.9	第 22 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	MT1-MMP による細胞機能制御に関する講演と討論(金沢大学 佐藤博先生)
2010.7.23	第 26 回数理医学セミナー	大阪大学基礎工学研究科	10 人	疑似ランダム系列による脳内記憶と通信の統一基盤に関する講演と討論(大阪大学 田村進一先生)
2010.7.30	第 23 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	細胞骨格の重合・脱重合・変形と細胞機能に関する講演と討論(早稲田大学 石渡信一先生)
2010.9.17	第 24 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	癌細胞による浸潤突起形成の分子機構に関する講演と討論(国立がんセンター 山口英樹先生)
2010.10.22	第 27 回数理医学セミナー	大阪大学基礎工学研究科	10 人	代謝経路構造と代謝物種間分布に関する講演と討論(JSTさきがけ竹本和広先生)
2010.11.12	第 25 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	細胞外環境のカスタマイゼーションとマトリクソームに関する講演と討論(大阪大学 関口清俊先生)
2010.11.17	出前講義	兵庫県立星陵高校	50 人	数学と医学の協働:新しい方法, 発明, 実践と題し, 数理医学に題材をとって高校生向けの授業を行った。(鈴木貴)
2010.12.17	第 26 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	がんの浸潤・転移を調節する微小環境因子, 特に細胞外マトリックス分子とプロテアーゼに関する講演と討論(横浜市大 宮崎香先生)

2011.1.14	第 27 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	Src がん遺伝子シグナルの全容解明に向けてに関する講演と討論(大阪大学 岡田雅人先生)
2011.3.11	第 28 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	膜動態を介した細胞内大規模分解機構オートファジーに関する講演と討論(大阪大学 吉森 保先生)
2011. 5. 13	第 28 回数理医学セミナー	大阪大学基礎工学研究科	15 人	「走化性シグナル伝達系の自己組織化現象」に関する講演と討論(理化学研究所 柴田達夫先生)
2011. 6. 3	第 29 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	20 人	「がん細胞のシミュレーションモデルを目指して：光を使った計測・操作技術でパラメータを集める」講演と討論(京都大学大学院 松田道行先生)
2011. 6. 8-6.9	国際研究集会 Mathematical Methods in Cancer Cell Biology-	広島大学医学部広仁会館	100 人	国際強化支援策 国際研究集会「がん細胞の数理科学」
2011. 9. 9	第 30 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	15 人	「BAR ドメインタンパク質とアクチン繊維による細胞の微細な形態形成」に関する講演と討論(東京大学分子細胞生物学研究所 末次志郎先生)
2011. 9. 15	日本応用数理学会年会	同志社大学今出川キャンパス	30 人	研究部会 OS/数理医学
2011. 11.25	第 31 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	20 人	「核-細胞質間分子輸送から生命現象を見る」についての講演と討論(大阪大学 米田悦啓先生)
2011. 12. 2	第 32 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	20 人	「細胞内情報処理システムの 1 分子計測」についての講演と討論(理化学研究所 基幹研究所 佐甲靖志先生)
2012. 1. 6	第 33 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	18 人	「胃がん腹膜転移の制御分子の解析」タンパク質チロシンリン酸化の生物学的意義と腫瘍特性との関わりについての講演と討論(国立がん研究センター 堺 隆一先生)
2012. 2. 1	第 34 回数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	20 人	「オリジナル蛍光プローブの精密設計による新たな生体イメージングの実現」に

				についての講演と討論 (東京大学 大学院医学系 研究科 浦野泰照先生)
2012. 2. 13	第 29 回数理医学セミナー	大阪大学基礎 工学研究科	15 人	「Electroporation Modeling of Biological Cell」(Institut de Mathematiques de Bordeaux, University Bordeaux I, Clair Poignard 先生)
2011. 3. 9	日本応用数理学会研究部 会連合発表会	九州大学伊都 キャンパス	20 人	研究部会 OS/ 数理医学, CREST 研究と関連し院生が 自らの数理医学研究を報告 した.
2012.4.23	第 35 回数理医学研究会	大阪大学基礎 工学研究科	10 人	「正常細胞からの癌幹細胞 様細胞のエンジニアリン グ」についての講演と討論 (KAN 研究所 赤城剛先 生)
2012.6.28	第 36 回数理医学研究会	大阪大学基礎 工学研究科	13 人	「完全ヒトプロテオーム解 読プロジェクト: 生物学と 情報科学の架け橋」につい ての講演と討論 (九州大学 生体防御医学研究所 中山 敬一先生)
2012.6	サイエンスワークショッ プ	神奈川県立柏 陽高校	37 人	高校 1 年に最先端の癌研究 について講演し, 今後、医学 と数学の研究分野の融合の 重要性を説明した(越川)
2012.7.19	第 37 回数理医学研究会	大阪大学基礎 工学研究科	15 人	「血管成熟化による血管病 治療戦略」についての講演 と討論 (大阪大学 微生物 病研究所 高倉伸幸先生)
2012. 10. 4	第 38 回数理医学研究会	大阪大学基礎 工	15 人	「細胞老化の分子メカニズ ムとその発がん制御におけ る役割」がん研究所 原 英 二先生
2012. 11. 29	第 39 回数理医学研究会	大阪大学基礎 工	15 人	「正常上皮細胞と変異細胞 の相互作用—新規癌治療法 の確立を目指して」北海道 大 藤田恭之先生
2012. 12. 25	第 30 回数理医学セミナー	大阪大学基礎 工	12 人	「多細胞力学系のマルチス ケールシミュレーション」 京都大学 井上 康博先 生
2012. 12. 27	第 31 回数理医学セミナー	大阪大学基礎 工	10 人	「Topology compression」 鹿児島大学 平佐 知典先生

2012. 12. 27	第 40 回数理医学研究会	大阪大学基礎工	15 人	「がんの不均一性の対応：分子標的から微小環境標的へーがん組織の低酸素状態を標的とした DDS 研究-」信州大 谷口 俊一郎先生
2013. 2. 22-23	統計数理研究所数学協働プログラム 応用トポロジーとシステムバイオロジー：数理医学の新たな挑戦	大阪大学豊中キャンパス, ホテルラフォーレ新大阪	40 人	数理的方法によるがん診断, 細胞分子動態研究についての研究発表と研究討論
2013. 3. 14-15	日本応用数理学会研究部会 会連合発表会	東洋大学	20 人	数理医学研究部会セッションでの研究報告
2013. 6. 25	数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10 人	MMP/ADAM による組織内微小環境因子代謝に関する講演(慶応大学岡田保典先生)と研究討論
2013. 7. 3	35 th IEEE EMBC Full-day Workshop	大阪国際会議場	50 人	がん細胞を含む細胞の画像解析とコンピュータシミュレーションの学術交流
2013. 7. 25	数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10 人	物理ストレスに対抗する細胞骨格機能に関する講演(東北大学渡邊直樹先生)と研究討論
2013. 9. 10	日本応用数理学会年会	福岡市	40 人	日本応用数理学会数理医学研究部会 OS による研究報告(一般 4 件、特別 2 件)と研究討論
2013. 10. 17	数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10 人	前がん病変とがんの臨床病理に関する講演(国立がん研 落合淳志先生)と研究討論
2013. 11. 21	数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10 人	分子センサーによる生体反応と疾患に関する講演(信州大学肥田重明先生)と研究討論
2013. 11. 27	CMLS-13	Sidney, Australia	100 人	コンピュータシミュレーションを中心とした生命科学研究所の学術交流
2014. 1. 30 日	数理医学研究会	大阪大学基礎工学研究科	10 人	上皮細胞の協調した 3 次元形態形成に関する講演(理化研米村重信先生)と研究討論
2014. 3. 20	日本応用数理学会研究部会 会連合発表会	京都大学	15 人	数理医学研究部会 OS による研究報告(4 件)と討論
2014.7.3	数理医学研究会	大阪大学	12 人	細胞増殖因子 HB-EGF の作用機構・生理的役割の解析と HB-EGF を分子標的とする抗がん剤の開発の講演(大阪大学 目加田英輔先生)と研

				究討論
2014.7.29	日米数理生物学会 2014	大阪国際会議場	50 人	細胞分子、サブセル、細胞膜動態解明の数理的方法に関するセッションの運営. 研究報告および研究討論
2014.7.31	数学協働プログラム スタディグループ	新大阪ブリックビル	27 人	数理腫瘍学に関する研究討論
2014.10.31 -11.2	数学協働プログラム ワークショップ	大阪大学	23 人	ビッグデータ、複雑な現象やシステム等の構造の解明に関する研究討論
2014.9.3-5	日本応用数理学会 年会	政策研究大学院大学		日本応用数理学会数理医学研究部会 OS による研究報告と研究討論
2015.3.6-7	日本応用数理学会研究部 会連合発表会	明治大学		研究部会 OS/数理医学, CREST 研究と関連し院生が自らの数理医学研究を報告した.

§ 7 最後に

研究チームは一丸となり、浸潤初期に現出する分子・細胞レベルでの出来事、すなわち細胞外マトリクス分解、接着剥離、細胞変形の 3 要素の相互作用を、モデリング・シミュレーション・細胞生物学実験によって解明し、数理腫瘍学への扉を拓いた。また新しい診断技術を開発し、診断医の負担軽減、大量・高速・精密な高度医療の世界への普及の道筋を与えた。数理的側面としては、細胞生物学や医療の現場における直接的に問題を数学的に定式化し解決していく中で、新しい概念・モデリング・理論・対象・解析法を用意していった。重複もあるが、今回の研究で実現、もしくは実現に近づいた技術をいくつか挙げてみたい。

1 ボトムアップからのコンピュータ支援モデリング。複雑なパスの精密化・粗視化を自動更新し、第一原理・実験データを数理モデルで統合する。同時に平均場理論による基礎方程式を導出して離散化することでハイブリッドシミュレーションを効率化させ、第一原理や実験で確立された規則からシミュレーションによる生体固有の時空局在の視覚化。現象論に対する第一原理・精密化に対する粗視化という立体的な対立軸の確立。トップダウンモデルにハイブリッドシミュレーションを実装し、実データとの照合に基づく自動更新を組み込んだ病態生理の動態をよりビジュアルに表示してリアリティを与える。

2 数理的方法による医療現場と協働した病態生理制御予測の実現。医学実験と協働したキープス探索・制御。新しい治療法と医療診断技術開発・データと適合させたモデル開発とノイズの処理により、病理物性・病態生理予測・最適治療選択法・新薬開発ツールに普遍性を与え、医療をロバストなものにする。

3. 数理腫瘍学の普及。実験に基づいた分子の相互作用モデル数理化。構築した数理モデルに数理的な操作を加えて検証や予測。実験にフィードバック。細胞生物学研究に新たなツールの提供と、必要な数学的基礎の確立。同時に、腫瘍突起形成アクチンバンド形成など、細胞生物学的にきわめて精密な測定と検証が必要な対象に対する統計的・数理的論証法の開発。すなわち、数理的な方法を適用することで医療診断を客観的なものにする。形態と機能の 2 つの側面からこれまで適用されてこなかった数理的な方法を適用した技術革新。偽陽性・脊椎骨格の複雑性など予期しない状況に対する有効な対処法の考案と実用化。

4. 実験と理論の協働における相互信頼の発展。基礎研究での実績に立脚し、共同研究の成果も踏まえて構築された有効な基盤をさらに強固にする。特に外国との共同研究。モデリング・統計解析・システム生物学の協働による癌細胞悪性化、薬剤耐性獲得の基本原理の解明。

