

未来社会創造事業 探索加速型
「共通基盤」領域
年次報告書(探索研究期間)

令和3年度 研究開発年次報告書

令和3年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：塚田 啓道]

[中部大学 AI 数理データサイエンスセンター・准教授]

[研究開発課題名：非線形・複雑系に着目した認知症のロバストネス数理モデルとそのハブ因子の解明]

実施期間：令和3年10月1日～令和4年3月31日

§1. 研究開発実施体制

(1)「塚田」グループ(中部大学)

① 研究開発代表者:塚田 啓道 (中部大学 AI 数理データサイエンスセンター、准教授)

② 研究項目

- ・データ駆動型全脳モデル構築に向けた MRI データの標準化・パイプラインアルゴリズム構築
- ・ヒト脳血管 3D 画像データの前処理技術開発

(2)「津田」グループ(中部大学)

① 主たる共同研究者:津田 一郎 (中部大学創発学術院、教授)

② 研究項目

- ・AI 技術を用いたヒト脳血管 3D データ解析手法検討
- ・細胞分化および代謝システムの動的モデル検討

(3)「小野寺」グループ(新潟大学)

③ 主たる共同研究者:推進 太郎 (新潟大学脳研究所、教授)

④ 研究項目

- ・遺伝子変異マウス作成および一細胞分析データの取得
- ・ヒト疾患脳透明化技術における脳血管の 3D データ取得

(4)「山口」グループ(福岡工業大学)

① 主たる共同研究者:山口 裕 (福岡工業大学情報工学部、助教)

② 研究項目

- ・遺伝子変異マウスデータを用いた RNA-seq 解析手法の検討
- ・遺伝子変異マウスデータを用いた擬似時間解析手法の検討

§2. 研究開発成果の概要

本研究は脳の老化、構成細胞の老化プロセス、脳内ネットワーク変化に着目し、「脳は動的なロバスト性をもった非線形制御機構である」という観点から認知症の発生機序を数理モデル・AI 技術を用いて理解し、治療につなげることで近未来社会に貢献することを目指しています。

脳の老化、構成細胞の老化プロセスの特徴を抽出するために、血管性認知症の原因の一つとなる脳小血管病に着目してデータの取得を開始しました。マイクロ機構に関しては、脳小血管病に HTRA1 遺伝子関与の可能性を発見し(論文 1)、HTRA1 モデルマウスに関して RNA 単一細胞解析のデータ取得プロトコルの開発を進めています。また、ヒト脳組織透明化技術を用いた脳小血管の 2D 画像取得に成功し、血管 3D 画像データ再構成技術の開発を開始しました。現在老化マーカー特定に向けてこれらのデータに対して有効な数理・AI 技術の検討を進めています。マクロ機構に関しては、老化マーカー特定後のマイクロ機構とマクロ機構の融合を見据えて、データ駆動型全脳モデル構築に必要な MRI データ、前処理技術、アトラスの選定を行い、データの標準化を行いました。このデータを基に現在構造的 MRI と機能的 MRI データ統合した数理モデルの開発を進め

ています。数理モデルの開発に関しては、細胞分化および代謝システムの動的モデル化に向けてその根幹となる理論を精査し、論文として発表しました(論文 2)。

【代表的な原著論文情報】

1. Kato T, Manabe R, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Hatano Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O (2021) Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model. *J Clin Invest* 131 (22): e140555.
2. Tsuda I, Watanabe H, Tsukada H, Yamaguti Y (2022) On the Nature of Functional Differentiation: The Role of Self-Organization with Constraints. *Entropy*, 24: 240, pp.1-16, e24020240.