

未来社会創造事業（探索加速型）

「共通基盤」領域

年次報告書（本格研究）

令和4年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:坂上 貴之]

[京都大学 大学院理学研究科・教授]

[研究開発課題名:未来医療を創出する4次元トポロジカルデータ解析数理基盤の  
開発]

実施期間 : 令和5年4月1日～令和6年3月31日

## §1. 研究開発実施体制

### (1) TFD 解析グループ(京都大学)

- ① 研究開発代表者:坂上 貴之 (京都大学大学院理学研究科, 教授)
- ② 研究項目
  - ・ 心血流データに対する 4 次元流線トポロジカルデータ(TFD)解析の理論構築とその実装研究
  - ・ 流線トポロジカルデータ(TFD)解析の基本ソフトウェアの企業との共同開発
  - ・ MathClinic の事業を通じた, 4 次元流線トポロジカルデータ(TFD)解析の産業課題応用

### (2) 血流 4dTFD-MSD 実装グループ((株) Cardio Flow Design)

- ① 主たる共同研究者:板谷 慶一 ((株)Cardio Flow Design, テクニカルアドバイザー/名古屋市立大学・講師)
- ② 研究項目
  - ・ 心血流 4 次元流線トポロジカルデータ(TFD)解析のソフトウェアの開発と実装
  - ・ TFD 解析を用いた健常例の循環生理学的解析
  - ・ 健常群の TFD 解析によるクラスタリングと心不全例の検討

### (3) MSD 解析グループ(名古屋大学)

- ① 主たる共同研究者:岩見 真吾 (名古屋大学大学院理学研究科, 教授)
- ② 研究項目
  - ・ 抗ウイルス臨床試験データの多階層数理モデル(MSD)解析の理論の構築
  - ・ 個体ベースシミュレーションモデル, マルコフモデルの構築
  - ・ 基礎医学分野に対するモデル駆動型データ解析の実装

### (4) 創薬 4dTD-MSD 解析実装グループ(名古屋大学)

- ① 主たる共同研究者:岩見 真吾(名古屋大学大学院理学研究科, 教授)
- ② 研究項目:
  - ・ 創薬 4dTD-MSD 解析の実装研究
  - ・ 創薬 4dTD-MSD 解析データの取得, その解析と症例検討

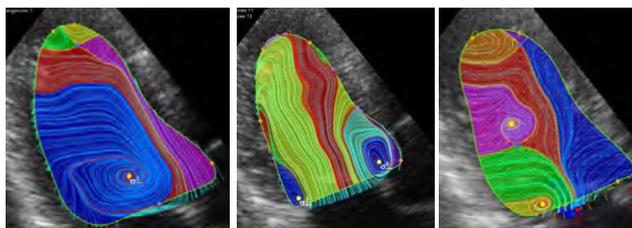
### (5) TD 解析グループ(京都大学)

- ① 主たる共同研究者:平岡裕章(京都大学高等研究院, 教授)
- ② 研究項目
  - ・ トポロジカルデータ(TD)解析の理論の構築
  - ・ 4dTFD-MSD 解析実現のための数理手法の開発(高次統計学を用いた数理モデリング, 最適輸送理論)の開発
  - ・ 4次元トポロジカルデータ解析の生命科学分野への応用研究

## §2. 研究開発成果の概要

研究計画に基づき以下の成果を得た。POC1(4dTFD-MSD 解析の開発)では、心臓血流 TFD 解析の理論が国際学術誌に掲載された<sup>1)</sup>。また、CFD 社のソフトウェアへの TFD 解析モジュール実装が完了、臨床データへ適用を開始した。健常例では、心臓収縮期に COT 記号  $\sigma_{\pm}$  を持つ

大きな反時計回りの吸込構造を持つ位相的渦構造が心基部側壁側に出現することが、すべての例で認められた(図左)。また、拡張期では COT 記号  $\sigma_{\mp}$  と  $\sigma_{\pm}$  を持つ位相的



的双子渦構造が見いだされた(図中央)。心疾患例では、収縮期に現れる大きな反時計回りの位相的渦構造が二つ

以上に分離する(図右)ことがわかった。このように、心臓血流を位相的渦構造としての特徴づけが可能となった。POC2(感染症創薬 4dTD-MSD 解析の開発)では、薬物動態(PK)、薬物動力学(PD)、ウイルス動態(VD)の統合数理モデルを開発、それを新型コロナウイルス変異株の感染実験による抗ウイルス効果指標の分析・評価に利用した<sup>2)</sup>。また、承認薬の臨床 PK 情報をデータベースと上記の情報を用いた臨床 PD の計算方法や、候補薬に対して臨床試験実施時の制約条件を考慮して必要治験登録者数を計算する in silico Randomized Clinical Trial (isRCT)の開発に着手した。4dTD 解析の数理共通基盤の強化では、坂上 G は岩見 G・平岡 G との連携によりマルコフモデルや最適輸送理論を用いた TFD 解析の時系列解析手法の開発、MathClinicを通じた 4 件の企業との共同研究を実施した。岩見 G では多階層数理モデルのパラメータ推定の手法の開発、ATL 発症予測に関する適用などの研究を実施。平岡 G では最適輸送理論を single-cell RNA sequence の時系列データと細胞群の空間イメージングデータに適用して、いくつかの初期発生過程に関わる新規遺伝子群の候補を発見した。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) T. Sakajo and K. Itatani. Topological identification of vortical flow structures in the left ventricle of the heart, *SIAM Journal on Imaging Science* vol. 16 No.3 pp. 1491--1519 (2023) ([doi:10.1137/22M1536923](https://doi.org/10.1137/22M1536923))
- 2) H. Park, R. Yoshimura, S. Iwanami, K.S. Kim, K. Ejima, N. Nakamura, K. Aihara, Y. Miyazaki, T. UmeyamaKen, M. Takeshi, M. Watashi, C. B. Brooke, R. Ke, S. Iwami and T. Miyazaki. Stratification of viral shedding patterns in saliva of COVID-19 patients, *eLife* (2024) accepted ([doi.org/10.7554/eLife.96032.1](https://doi.org/10.7554/eLife.96032.1))