



ムーンショット目標 2

2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる
社会を実現

実施状況報告書

2021年度版

2021年4月～2022年3月

複雑臓器制御系の数理的包括理解と

超早期精密医療への挑戦

合原 一幸

東京大学

 **MOONSHOT**
RESEARCH & DEVELOPMENT PROGRAM



研究開発プロジェクト概要

数理データ解析や数理モデル解析などの数理研究を、臓器間相互作用と制御に関する実験研究と統合する研究を実施します。それにより、2050年には、臓器間ネットワークを複雑臓器制御系として包括的に理解し、超早期精密医療へ応用することで、疾患の超早期予防システムが整備された社会の実現を目指します。

https://www.jst.go.jp/moonshot/program/goal2/21_aihara.html

課題推進者一覧

課題推進者	所属	役職
合原一幸	東京大学	特別教授
増田直紀	ニューヨーク州立大学 バッファロー校	准教授
井村順一	東京工業大学 工学院	教授
岩見真吾	名古屋大学 大学院理学研究科	教授
岡田随象	大阪大学 大学院医学系研究科	教授
齋藤滋	富山大学	学長
笠井清登	東京大学 医学部附属病院	教授
藤原寛太郎	東京大学 国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構	特任准教授
飯島祥彦	藤田医科大学 医学部	教授
磯部哲	慶應義塾大学 大学院法務研究科	教授
吉田雅幸	東京医科歯科大学 生命倫理研究センター	教授
神里彩子	東京大学 医科学研究所	准教授

1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

前年度の準備を踏まえて、本年度から研究開発項目 1~3 の研究開発を本格的に開始した。研究開発項目 1 に関しては、複雑臓器制御系の数理解析のための基盤構築、研究開発項目 2 に関しては、疾患マウスモデルおよびヒトのデータの収集の開始、研究開発項目 3 に関しては、MS 目標 2 の他のプロジェクトと連携したデータ収集計画の立案とデータベースの基礎設計を行った。さらにそれに伴う倫理的、法的および社会的課題(ELSI 課題)に対して、倫理指針、関連法等の規制要件を踏まえて関連する研究者との緊密な連携のもと具体的な対応策の検討を開始し、対応実践について支援のための体制作りを行った。

2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 研究開発項目 1: 複雑臓器制御系への数理的アプローチ

研究開発課題 1: 疾病予兆検出における DNB 解析理論と臓器間相互作用における因果解析理論の研究開発

当該年度実施内容:

本研究では、疾病の予兆を検出する DNB 理論および多臓器間相互作用を解析して有向ネットワークを抽出する因果解析理論などを構築・拡張・改良した。本研究開発項目 1 の研究開発課題 2, 3, 4, 5 および研究開発項目 3 の研究開発課題 1 と密接に連携しながら、数理研究を進めた。特に本年度においては、生体システム破綻前の臨界状態におけるシステム状態の確率分布の特性変化、分岐前の動的特徴抽出理論の開発を行い、さらに令和 4 年度以降の計画を立案した。

課題推進者: 合原一幸(東京大学)

研究開発課題 2: 臓器間ネットワークのレジリエンス、頑強性、破綻連鎖動態の理論とデータ解析手法の研究開発

当該年度実施内容:

複雑ネットワーク理論の観点に立って、各臓器のダイナミクスやデータの多様性・不完全性を考慮しながら、複雑臓器間ネットワークの相互連関グラフ構造のレジリエンス性、頑強性、破綻連鎖動態等の本質的性質を抽出して、その基礎理論、数値シミュレーション技法、実データ解析手法(ネットワーク数理モデルのデータからの推定、エネルギー地形解析の改良、介入の効果の推定など)を開発した。本研究開発項目 1 の研究開発課題 1, 3, 4, 5、研究開発項目 2 の研究開発課題 2 および研究開発項目 3 の研究開発課題 1 と密接に連携しながら数理研究を進めた。R3 年度は、その第一段階として、臓器間ネットワーク構造のレジリエンスの度合いを決定する理論とデータ解析手法の開発、アルツハイマー病などのデータへ既存のエネルギー地形解析手法の適用を行い、ベイジアン推定を用いたエネルギー地形解析手法の性能改良に着手した。

課題推進者: 増田直紀(ニューヨーク州立大学バッファロー校)

研究開発課題 3: 臓器間ネットワークの計測と治療のための観測・制御理論の構築

当該年度実施内容:

臓器間ネットワークの計測と治療を階層ネットワークの観測問題と制御問題としてとらえ、制御のための階層モデリング、ネットワーク可観測・可制御性解析、階層レギュレーション理論など、臓器間ネットワーク計測・治療のための階層ネットワーク制御(ネットワーク治療)理論の構築に向けて、R3 年度は、まず、複雑臓器制御系に対する DNB 解析に基づく治療を制御問題として定式化した。また、その理論構築に向けて必要となる基本的な情報及びデータ種を整理した。さらに、ネットワーク治療において効果的な制御操作を特定するためのネットワーク可制御性問題の定式化およびその解法を導出し、一部の結果を富山大グループのメタボリックシンドロームマウスデータに適用した。

課題推進者: 井村順一(東京工業大学)

研究開発課題 4: 数理モデル型およびデータ駆動型の定量的データ解析アプローチの構築

当該年度実施内容:

複雑臓器制御系の病態予測や治療提案を行うための数理モデル化と定量的シミュレーション技術を開発した。本研究開発項目 1 の研究開発課題 1, 2, 3, 5 および研究開発項目 3 の研究開発課題 1 と密接に連携しながら、数理研究を進めた。R3 年度は、個体群動態理論による多階層数理モデルの定式化に取り組んだ。なお、2021 年 9 月 8 日には、松浦 MS との第 1 回合同シンポジウム 2021 を企画・開催した。

課題推進者: 岩見真吾(名古屋大学)

研究開発課題 5: 遺伝統計学的情報解析と包括的データの蓄積

当該年度実施内容:

令和 3 年度においては、既存データベースおよび本研究開発プロジェクトを通じて大阪大学にて構築したデータを対象に遺伝統計学や人工知能を活用したゲノム・オミクスデータ解析を実施した。国際バイオバンク連携を通じて 63 万人、220 形質の大規模疾患ゲノムワイド関連解析を実施し、14,800 箇所の疾患感受性領域を同定した。構築したゲノムワイド関連解析統計量を公開データベース(<https://pheweb.jp/>)にて一般公開した。ゲノムワイド関連統計量に対する特異値分解解析を実施し、複数疾患に共有される遺伝子変異・パスウェイの同定に成功した。ヒト末梢血のシングルセルシーケンス解析を健康人および新型コロナウイルス感染症患者に対して実施し、詳細な免疫細胞分画特異的な遺伝子発現プロファイル情報を構築した。

課題推進者: 岡田随象(大阪大学)

(2) 研究開発項目 2: 複雑臓器制御系への実験的アプローチ

研究開発課題 1: 複雑臓器制御系の未病科学的研究

当該年度実施内容:

研究開発項目 1 および研究開発項目 2 の研究開発課題 2 と協力して、超早期精密医療と密接に関係する未病の科学的研究に取り組み、本研究開発プロジェクトのエッセンスを抽出した広範囲の実験・臨床研究を先導して、将来の社会実装の基盤を構築するこ

とを念頭において、令和 4 年度以降に行う計画に供するための疾患マウスモデルおよびヒトデータ等の収集を開始した。

具体的には、本研究開発課題では、疾患マウスモデル(メタボリックシンドロームなど)やヒトデータ(家庭血圧計測による連続モニターなど)等を用いた DNB 理論の基盤的実験研究を行うことを目的としている。令和 3 年度は、その第一段階として、メタボリックシンドローム発症までの経時的かつ複数の臓器における網羅的な遺伝子発現情報、および妊娠高血圧腎症、造血器腫瘍を対象にヒトデータの収集を開始した。

さらに、メタボリックシンドローム発症マウスの未病研究における経時的データセットを他の研究グループに先行してデータ管理基盤 GakuNin RDM に登録し、東京工業大学の井村教授をはじめとする理論研究グループとの共同研究を開始した。このように本研究開発課題を実施する富山大学グループは、経時的な未病データセットの取得と共有、実験研究者と理論研究者の緊密な相互連携、GakuNin RDM を始めとするデータ管理基盤の利活用を先導して推進している。

課題推進者：齋藤 滋(富山大学)

研究開発課題 2: 数理解析手法の精神疾患への応用研究

当該年度実施内容:

人間の脳は、社会側の環境の予測・予測誤差の検出や、他者とのコミュニケーションを行い、それをより適応的に行うために外部環境のモデルを内在化し、回路として再編する器官である。精神機能の不調としての精神疾患は、思春期に発症を迎えることが多いことが疫学的にわかっている。中枢神経系や代謝系、免疫系などに関連するゲノムの多様性と発現する分子機能、早期環境因子、思春期の社会環境負荷の相互作用により脳脆弱性が蓄積することで処理容量の閾値を超え、精神疾患の発症に至るとモデル化できる。そこで本研究では、精神疾患患者と思春期健常者のゲノム—分子—ストレスホルモン(コルチゾールなど)—脳電気生理信号—マルチモダリティMRI 信号—心理・行動という階層的な指標を収集、これらのデータに数理解析手法を応用し、疾患横断的病態、発症・予防に関連する統合・階層的バイオマーカーを開発することを目的としている。

R3 年度は、統合失調症、自閉スペクトラム症、気分障害などの精神疾患患者と東京ティーンコホートからリクルートした思春期健常者を対象として、マルチモダリティMRI データ、生理データ、生体試料の取得を行う研究を実施した。

課題推進者：笠井清登(東京大学)

(3) 研究開発項目 3: 数理的連携研究、データベース構築および ELSI 支援体制構築

研究開発課題 1: MS 目標 2 の他のプロジェクトとの数理的連携研究および包括的データベース構築

当該年度実施内容:

MS 目標 2 の他の 4 つの疾患中心の研究開発プロジェクトと連携しながら、これらのプロジェクトで得られる、難治性がん、糖尿病および併発疾患、認知症関連疾患、ウイルス感染症などの実験データや臨床データに関する横断的な数理解析に向けて、MS 目標 2 の 5 プロジェクトで計測される予定の実験データや臨床データに関する情報を整理してその収

集計画を立案した。また、本研究開発プロジェクト全体の数理データ解析の成果も含めて未病データをとりまとめて、複雑臓器制御系の包括的データベースを構築し社会に広く公開することを念頭において、取り扱うデータの属性や量、データシステムを把握した。

課題推進者：藤原 寛太郎(東京大学)

研究開発課題 2: MS 目標 2 の包括データベース構築、数理解析および連携研究に伴う倫理的、法的、社会的課題への対応

当該年度実施内容:

MS 目標 2 におけるデータベース構築および数理的連携解析にあたり生じうる ELSI 課題に対して、倫理指針、関連法等の規制要件を踏まえて関連する研究者との緊密な連携のもとで具体的な対応策の検討を開始した。この対応にあたっては PD、PM および他の研究開発プロジェクト内の研究者と連携をはかり、MS 目標 2 横断的な ELSI 課題への対応策構築と対応実践について支援のための体制作りを行った。毎月の進捗報告会にて、ELSI 支援チームの各課題推進者が、目標 2 の研究を推進するにあたっての ELSI 課題について解説し、MS 目標 2 内で問題を共有した。MS 目標 2 の包括データベース構築にあたっては、データベースのコンセプトの設定、ヒト由来のデータについての倫理指針への対応、インフォームドコンセント書式に盛り込むべき内容策定、さらには、企業を含めたデータベース利活用の拡大、社会実装に向けた発展を想定した検討を開始した。

課題推進者：飯島祥彦(藤田医科大学)、磯部 哲(慶應義塾大学)、
吉田雅幸(東京医科歯科大学)、神里彩子(東京大学医科学研究所)

3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

○ 代表機関の PM 支援体制チームの構築

JST と代表機関の支援の下で、東大ニューロインテリジェンス国際研究機構(IRCIN)の事務部などと密接に連携して支援体制づくりを行ってきた。プロジェクト専任の支援総括者 1 名、支援者 1 名を R3 年度開始早々に雇用し、プロジェクト運営支援チームを構築した。メンバーには、研究者や部局担当者、URA も含み、プロジェクト運営チームとしてサポートしてきた。特に、PM とチームメンバーのヘッドクォーター会議を毎週行い、在宅勤務中でも密に連携をとりながら迅速に対応してきた。また、課題推進者には、研究の他、運営企画、知財、若手育成、国際協力、広報の役割でそれぞれの個性を活かせる形でプロジェクト運営にも参加いただき、一体となって目標に向かってプロジェクトを進めてきた。

○ 重要事項の連絡・調整の方法(運営会議の実施等)

代表機関が中心となって運営会議を設置し、内規整備、運営会議構成員の決定および課題推進者の追加等について議論を行うため 3 回の運営会議を実施した。

○ 研究開発機関における研究の進捗状況の把握

オンラインミーティングなどを通じて、各研究開発課題の課題推進者と積極的な情報交換を行い、研究課題を具体的実施レベルに落とし込み、プロジェクト全体として連携して研究を開始した。R3年7月より本研究開発プロジェクトの進捗報告会をオンラインで毎月開催し、各課題推進者の研究を相互理解するとともに、PMが進捗を常に把握するように努めてきた。また、本研究開発プロジェクトの2回の全体会議、松浦MSとの合同シンポジウム、高橋MSとの合同シンポジウム、村上MS(目標7)との合同ワークショップ、若山SPDと本研究開発プロジェクト合同企画の横断的新規研究開発課題公募ワークショップなどでは、課題推進者のみならず、若手研究者にも発表、研究交流の機会を設け、本研究開発プロジェクト内のみならず、MS目標2の他の4つの疾患中心の研究開発プロジェクトと研究者レベルでの共同研究も始まりつつある。

さらに、世界最先端の研究レベルであることを確認しながら研究を推進するためにR3年9月と10月には国際アドバイザーボード会議をオンライン開催し、プロジェクトの方向性にも関わる重要なコメントをいただいた。なお、国際アドバイザーボードは今年度より、Prof. Henk Nijmeijerにもご参加いただき、現在下記メンバーで構成されている。

Shun-ichi Amari	(RIKEN)
Leon Glass	(McGill University)
Celso Grebogi	(University of Aberdeen)
Shigenobu Kanba	(Kyushu University)
Jürgen Kurths	(Potsdam Institute for Climate Impact Research)
Kohei Miyazono	(The University of Tokyo)
Klaus Müller	(TU Berlin)
Henk Nijmeijer	(Eindhoven University of Technology)
James Yorke	(University of Maryland)

研究開発プロジェクトの展開

○ 研究開発体制における競争と協働の戦略

本研究開発プロジェクトは、異なる分野や方法論を用いる数理研究者を中心とし構成されている。数理中心であるので頻繁なミーティングによる密な議論が最も重要である。そのため、毎月行っている研究の進捗報告会や上記の全体会議、松浦MSとの合同シンポジウム、高橋MSとの合同シンポジウム、村上MS(目標7)との合同ワークショップなどには、課題推進者および研究参加者が多数参加して、相互の研究内容の理解を深めるとともに研究開発に関する協働に基づく研究開発体制の構築を進めてきた。また、MS目標2では、本研究開発プロジェクトを中心に他の疾患中心の4プロジェクトのデータも含めて連携して研究して横串的に包括的データベース化する予定であるので、これらの他の4プロジェクトの研究者とのコミュニケーションも緊密に行うとともに、JSTによって計画されている横断的な数理科学支援体制との協働体制を議論してきた。特に当該年度には、ELSI支援チームとして4名の課題推進者を加え、MS目標2の包括的データベース構築に伴うELSI課題についても議論を始めた。

○研究開発プロジェクトの大幅な方向転換や研究開発課題の廃止・追加

本研究開発プロジェクトは、数理研究が中心であるので、実験研究と違って、研究開発の進捗、成果を踏まえた研究の方向転換等は比較的容易であるため、研究の進捗状況に応じて PD と相談しながら柔軟に対応してきている。また、上述したように R3 年度は ELSI 支援チームとして 4 名の課題推進者を加え、MS 目標全体の ELSI 課題について議論を始めてきた。さらに、R4 年度からは数理連携を担う課題推進者として新たに 2 名を追加することも決定した。

○研究開発プロジェクトの展開

本研究開発プロジェクトは、MS 目標 2 の研究開発プログラム全体の数理的な核となることを目指しているため、他の 4 つの疾患中心の研究開発プロジェクトの数理研究者および JST によって計画されている横断的な数理科学支援体制と密に連携しながら、本 MS 目標 2 の研究開発プログラム計画の実現のために、JST 主催の数理・データ連絡会議や他の疾患中心のプロジェクトとの合同シンポジウム等を通じて、研究開発プログラム全体の数理的連携を積極的に実践してきた。

(2) 研究成果の展開

○ 研究開発プロジェクトにおける知財戦略や知財出願

本研究開発プロジェクトの礎となっている DNB 理論の特許は、JST と合原らがすでに共同で取得済みである。R3 年度は、富山大学および東京工業大学を中心とした特許を 2 件出願した。さらに複数の特許出願も準備中である。

○ 技術動向調査、市場調査等

技術動向調査は、合原が特任フェローを務めている JST・CRDS におけるシステム・情報科学技術ユニットの特任フェロー会議などにおいて議論を続けてきた。市場調査等に関しては、現在、JST と共同取得済み特許のライセンスを進めている JST 知的財産マネジメント推進部などと引き続き情報交換を行ってきた。

○ 事業化戦略、グローバル展開戦略等の立案等

JST と共同取得済の特許等について、これまでに交流のある企業群と情報交換するとともに、JST 知的財産マネジメント推進部が現在ライセンスを進めている企業群などと情報交換を進めてきた。

○ 技術移転先、将来的な顧客開拓に向けた対応(試作品頒布、実機デモや展示会への出展等)

JST 知的財産マネジメント推進部と連携しながら、上記のように JST と共同で取得済の DNB 理論関連の特許のライセンスの可能性を探るとともに、新規の特許戦略を進めている。また、産学連携に関するムーンショット目標 2・製薬協に対する説明会や日本学術振興会・食と未病マーカー産学協力委員会の研究会等で本研究開発プロジェクトの成果を説明して、技術移転先、将来的な顧客開拓に向けた対応を積極的に行っている。

(3) 広報、アウトリーチ

○ シンポジウム等の開催による国民との対話

本プロジェクトに関する研究内容を、一般向けの講演等で PM 自ら発信した他、課題推進者や研究参加者も積極的に一般講演等を多数行った(様式 410:アウトリーチ)。

○ ホームページ、リーフレット等による積極的な広報、アウトリーチ活動

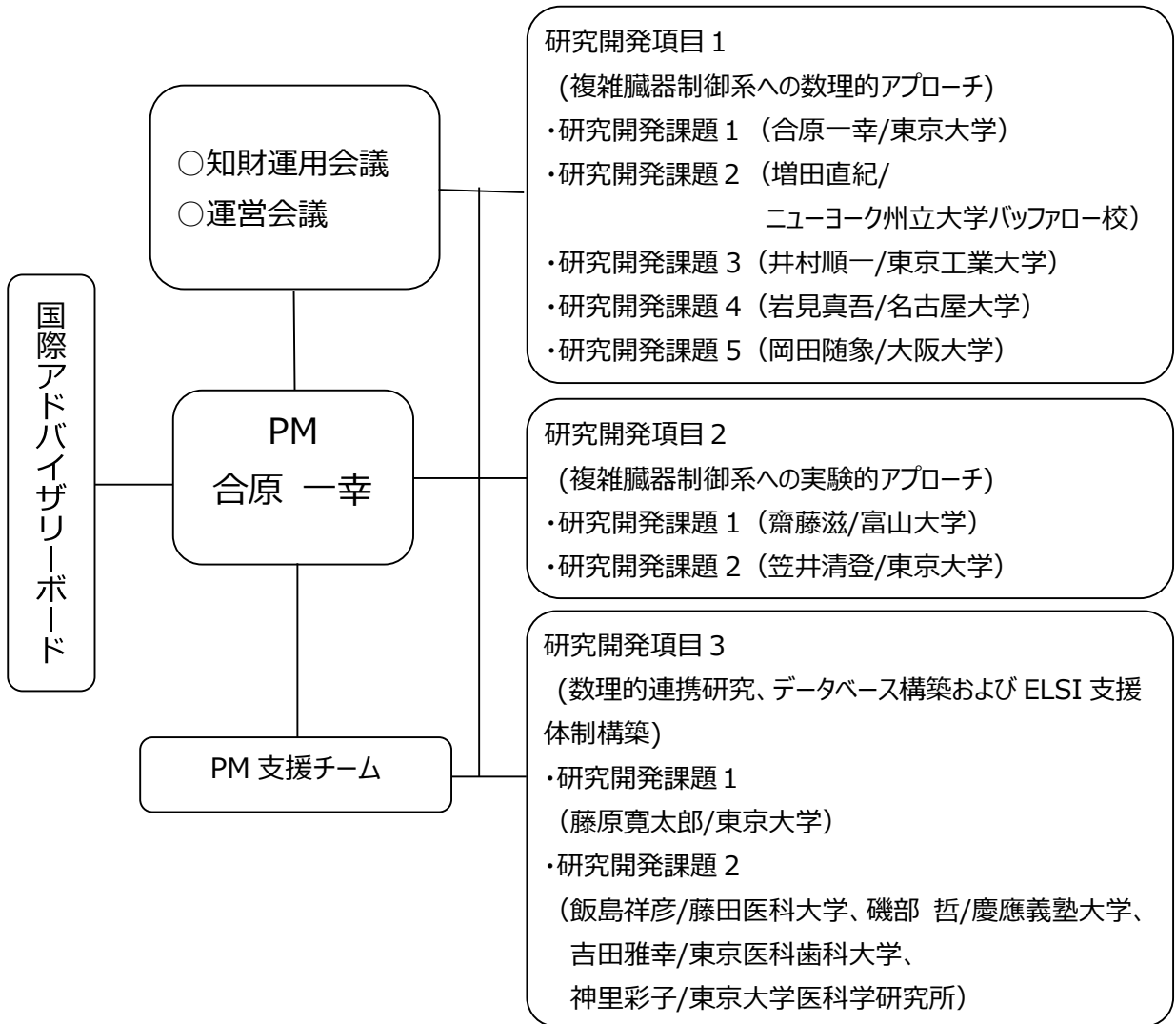
現在合原が副機構長を務めている東京大学 IRCN において、日本科学未来館で約 1 年間の常設展示「ビジョナリーラボ「知能を〇〇する一脳をみて、脳をつくる研究者たち」を開催し、本研究開発プロジェクトの研究内容も展示で紹介した。R3 年 5 月に本研究開発プロジェクトに関するホームページを開設し、本研究開発プロジェクトのニュースレターを R3 年度に 3 回発行し、積極的に一般に向けた広報活動を推進した。

(4) データマネジメントに関する取り組み

令和 2 年度より課題推進者として参画している IRCN データサイエンスコアマネージャーの藤原寛太郎氏を中心に、データマネジメントに関する基礎的検討を推進した。これまでの取り組みで、様々な実験データや臨床データ、数理モデル、数理解析アルゴリズム、プログラムなどが得られた。各データは研究データとして各データ管理機関・データ管理者のもとで適切に保存されている。そして、それらデータの一部について、プロジェクト内でのデータ共有を NII の GakuNin RDM 上で開始した。また、NII の GakuNin RDM 開発チームとの交流も進め、機能開発に関する意見交換も行った。さらに、実験研究者が自由に使える数理ツールの開発にも着手し、DNB 解析ツールを完成させた。ひき続き、GakuNin RDM 上で解析ツールを実行可能にするための開発を進めている。

包括的データベース関連では、MS 目標 2 の 5 プロジェクトを横断する包括的データベース構築に向けてデータベースの基礎設計を行った。MS 目標 2 の 5 プロジェクトで新しく得られる実験データや臨床データに関する情報を整理し、情報収集を行なった。また各プロジェクトからのデータの収集計画を実施するため、データ共有システムの充実化を行なった。その一環として、MS 目標 2 の 5 プロジェクトでのデータシェアリングに向けて、まずは本研究開発プロジェクト内でのデータデポジットとデータ共有を開始した。他の研究開発プロジェクトについても、主に技術面でのサポートを行なった。さらに包括的データベース構築に際して共通の利用方法・ルールの策定が必要となるので、ELSI 支援チームと連携してデータベース白書の作成準備を開始した。

4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



知財運用会議 構成機関と実施内容
設置へ向け、代表機関で調整する。

運営会議 実施内容
PM の意向を反映し、必要に応じ適宜開催する。

5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT含む)	国内	国際
未登録件数	2	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	2	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	23	8	31
口頭発表	40	21	61
ポスター発表	7	5	12
合計	70	34	104

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数	1	70	71
(うち、査読有)	1	70	71

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	2	0	2
書籍	3	0	3
その他	0	0	0
合計	5	0	5

受賞件数		
国内	国際	総数
4	1	5

プレスリリース件数
6

報道件数
51

ワークショップ等、アウトリーチ件数
18