

## 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」**

### 戦略推進会議

プログラムディレクター

祖父江 元

愛知医科大学理事長

令和4年3月11日

# 目次

1. 目指す社会像
2. プログラムの構成
3. プロジェクトの進捗・成果
4. 今後の方向性
5. 自己評価結果

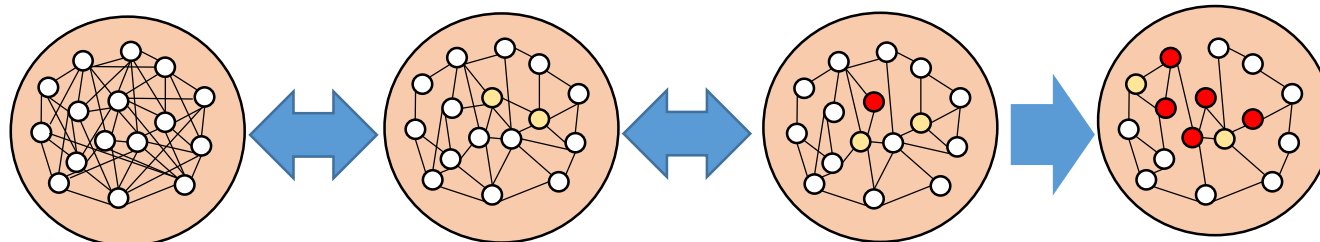
# 1. 目指す社会像

がん、認知症、糖尿病などの生活習慣・加齢に伴う疾患の  
未病の解明は、未解決（模式図）

おそらくリバース可能なフェーズがある＝未病？

がん

今までの医学は  
発症後に  
治療対応



健康

前がん状態 (未病)  
ネットワークの変化

がん化超早期  
ネットワークの変化

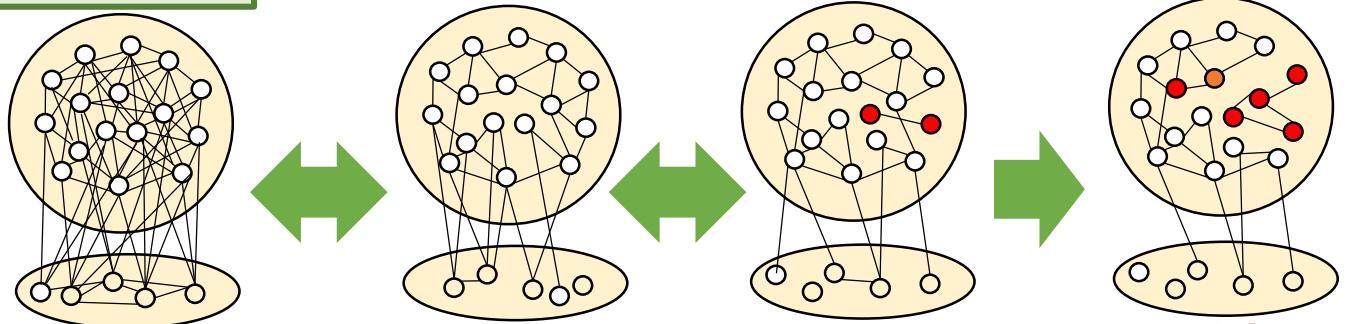
発症  
がん進展・  
ネットワーク  
破綻

認知症・糖尿病・  
ウイルス感染

未病・超早期把握のための  
ネットワーク(臓器間, 細胞間, 分子間)変化把握

未解明

発症前の  
未病期の  
ネットワーク  
変異などの把握



健康

前変性・前駆状態 (未病)  
ネットワーク変化

超早期  
ネットワーク変化

発症  
ネットワーク破綻

未病・超早期把握のための  
ネットワーク(臓器間, 細胞間, 分子間)変化把握

未病期での  
介入  
予防の開発

30歳

40歳

50歳

60歳

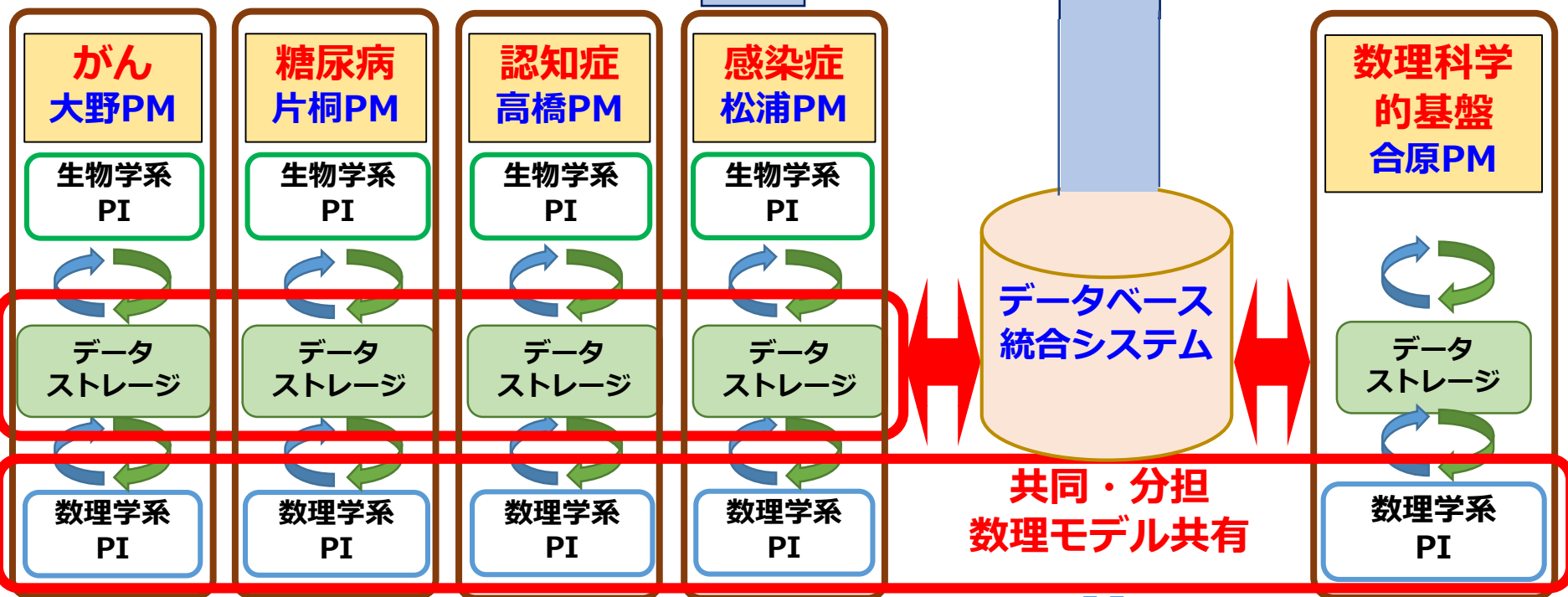
## 2. プログラムの構成（1）

### アンメットニーズの高い4疾患、バイオと数理科学の融合プロジェクト

超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会の実現

未病ネットワーク（臓器間、細胞間、分子間）を包括的に解明、シミュレーション

プロジェクト毎の個別の研究推進



包括的データベース構築 統合データによる解析を行う

## 2. プログラムの構成（2）

### 研究運営体制の構築

### 統合データベース(GaKuNin)、数理・データ会議、ELSI支援チームの構築

#### MS目標2

統合データベース体制・  
運営体制・ELSI支援体制  
を構築

構想ディレクター（PD）  
祖父江 元 愛知医科大学

JST支援スタッフ  
指導、相談、支援

1-2か月おきに開催

GaKuNinへのデポジット

Administrator

藤原寛太郎（合原PJのPI）

支援

合原PM

継時的 3 次元的マルチオミックス・  
多臓器的データの構築に向けた検討  
**数理, データ連絡会議**（若山sPD）

NII 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構  
国立情報学研究所  
National Institute of Informatics



データベース  
統合システムとしてNIIの  
**GakuNin RDM**を利用

**ELSI支援 PIチームを構築（合原PJ）**

飯島祥彦、磯部哲、吉田雅幸、神里彩子

データベース利活用規約策定、研究推進に  
あたっての各種ELSI課題対応

### 3. プロジェクトの進捗・成果（大野茂男PM）

生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦

既存の  
オルガノイド  
50例あり

未病状態のバイオ解析・数理解析

各時点でのマルチオミックス解析  
(scRNAseq, RNAseq, エピゲノム, 代謝メタボローム)

様々な段階の  
オルガノイドから  
時系列構築、  
未病状態の解明へ

正常



進行がん

並べ替え、順位づけとグルーピング

現在

数理的な疑似時系列作成（段階による並べ替え）

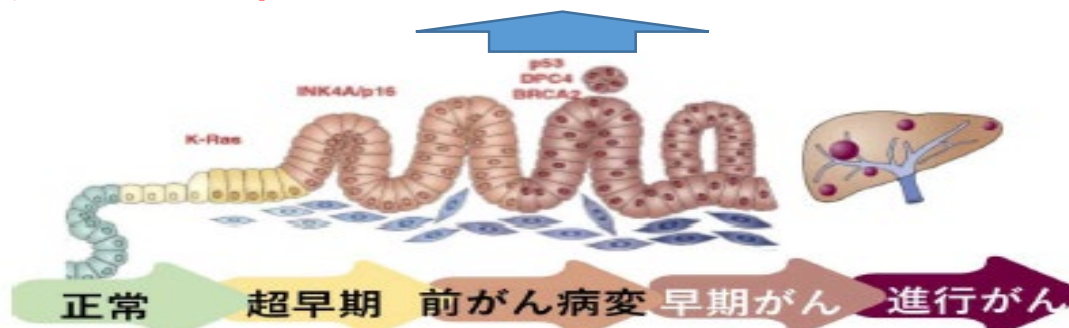
類似度（RNAseq, ゲノム, somatic mutationの蓄積, 病理画像 etc.）から

オルガノイド樹立



様々な段階の癌組織オルガノイド 既存約50例+新規樹立進行中

肺癌患者から採取  
した様々な段階の  
肺癌組織・細胞から  
オルガノイド作成し、  
マルチオミックス  
解析を行うことで  
未病を明らかにする



一人の患者の癌組織に  
様々な段階の  
癌組織・細胞が存在

### 3. プロジェクトの進捗・成果（片桐秀樹PM）

#### 恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服

#### 3つのバイオグループと数理モデル解析グループ

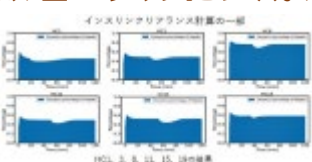
##### ① ヒト生体情報と データ解析グループ

健常者（未病段階）の  
血糖恒常性変化の発見と  
糖尿病発症・予後予測

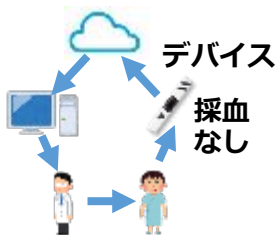
コホートからの  
健常者の解析

デバイスで  
併発疾患を  
超早期に検出

血糖恒常性  
数理モデル化に成功



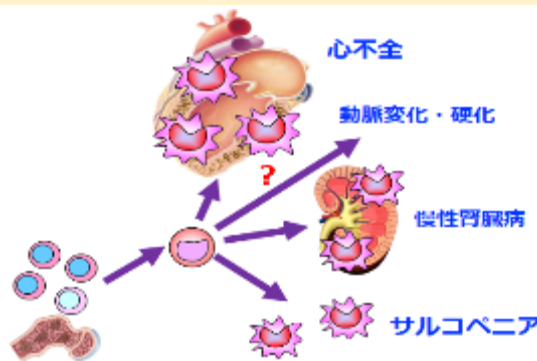
糖尿病の未病の考え方を提起



要素抽出・最適化

##### ② 多臓器病変の機序 解明・制御グループ

心不全の造血幹細胞の変化  
が多臓器病変をもたらす

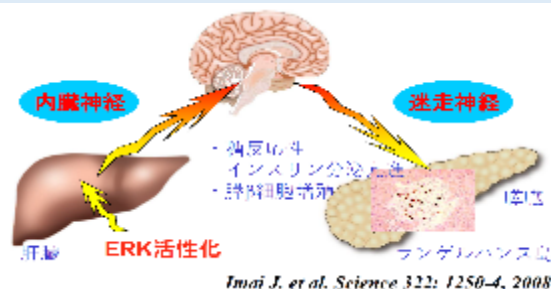


多臓器病変の  
予防・介入治療に道を拓く

要素抽出・最適化

##### ③ 臓器間ネットワーク の解明・制御グループ

迷走神経求心路・遠心路の  
ネットワークによる  
代謝恒常性維持機能解明



迷走神経の  
求心性神経・遠心性神経制御に  
よる糖尿病予防法開発へ

パラメータ推定

##### ④ 数理モデル解析グループ

バイオ実験と数理解析のキャッチボールで本質に迫る



### 3. プロジェクトの進捗・成果（松浦善治PM）

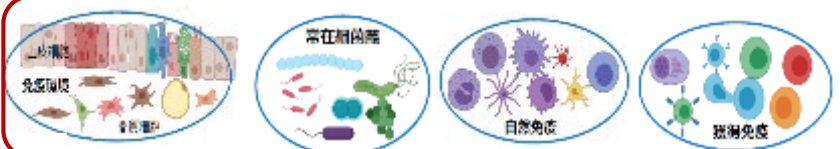
## ウィルスー人体相互作用ネットワークの理解と制御

現在

研究の流れと進め方



各種の  
ウィルス  
感染

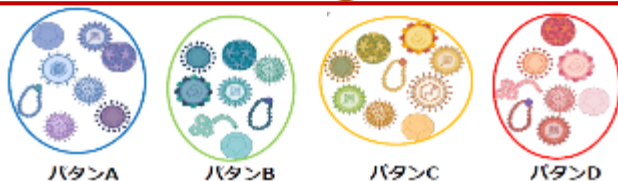


多様な  
ウィルス/  
宿主相互  
作用



宿主側反応の  
データベース化

未病  
状態



ウィルスー  
宿主相互作用の  
パターン化に  
よる分類



生体反応  
データベース  
バイオマーカー作出、  
発症予防、軽症化

未病を介する発症予防・軽症化・治療

主な進捗・成果

① COVID-19の感染モデルの  
確立に成功

病態・重症化機序の解明  
COVID-19臨床研究への貢献

② 12種類の各種ウィルスの  
感染モデル系の確立に成功

宿主反応のデータベース化  
の準備が整う

③ バイオ・数理の  
各種解析技術の確立

未病状態解析に向け  
各種モダリティ解析  
の準備が整う

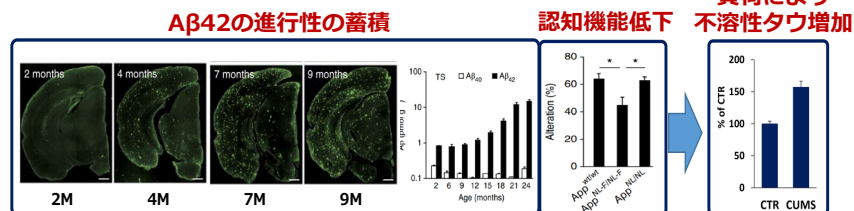


# 3. プロジェクトの進捗・成果（高橋良輔PM）

## 臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて

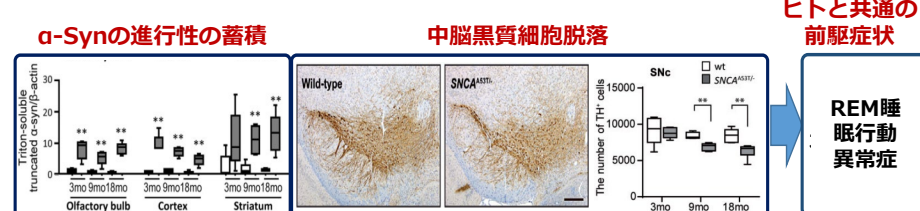
2つの認知症動物モデル開発成功：ヒト疾患に似た経過・病変、特に初期病態を反映

### ① アルツハイマー病モデル (App<sup>NL-G-F</sup> マウス)



Nat Neurosci 2014、Mol Neurodegen 2018

### ② パーキンソン病モデル (α-Synuclein BAC Tgマウス)



Brain 2020

## 認知症超早期病変としての炎症・免疫系の関与

### ① アルツハイマー病モデル (App<sup>NL-G-F</sup> マウス) では特異な炎症反応が先行

アルツハイマーモデルで早期に血中  
サイトカイン、炎症マーカーの変化

### ② パーキンソン病では腸管局所の 炎症反応が先行する

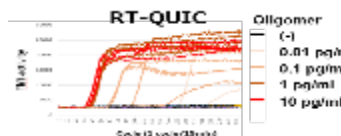
パーキンソン病モデルで腸管免  
疫炎症とαSyn凝集との関連

## 種々のバイオ解析系・数理解析系の確立に成功

### バイオ解析

早期の  
オミックス  
変異解析系  
確立

早期微量マーカー  
検出系確立



機能画像解析拠点

早期の炎症・  
免疫系検索系

学習、行動、感覚障害  
検出系開発

### 数理解析

データ駆動型  
生命現象  
モデリング開発

疾患発症  
ロードマップ構築

深層学習を用いた  
ネットワーク  
解析基盤構築

統計、数理解論の  
応用による  
多臓器データ解析法開発

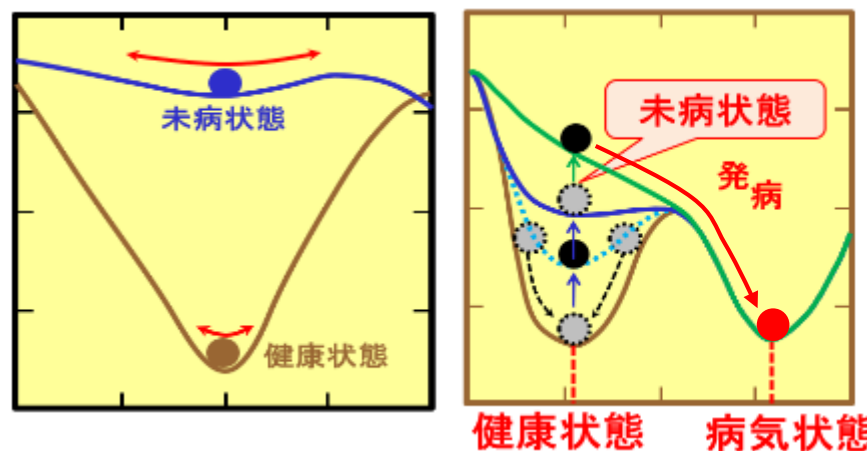
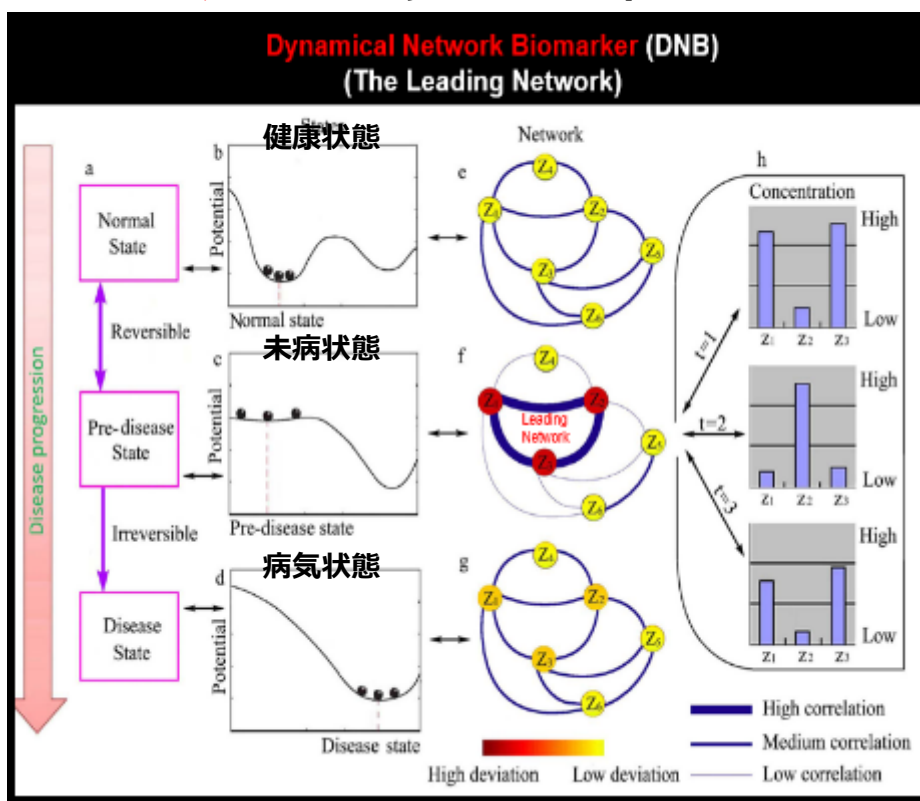
### 3. プロジェクトの進捗・成果（合原一幸PM）（1）

## 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

# Dynamical Network Biomarkers (DNB) 理論

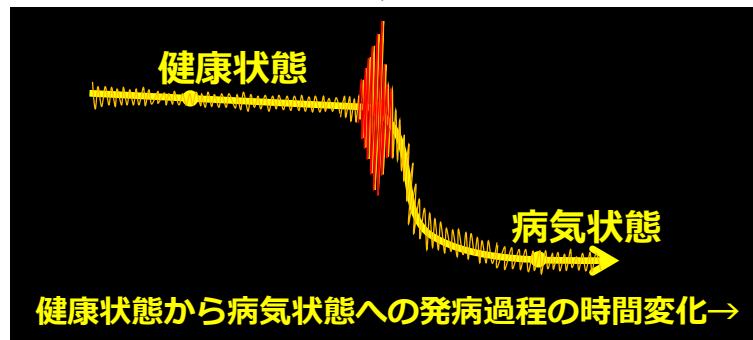
**DNB:** 疾病前（未病）状態では、  
強相関ゆらぎネットワークが観測されることを  
数学的に示すことが出来る。

疾病前状態（未病状態）では、  
ゆらぎ（例えば遺伝子発現の）は大きいが、  
病気状態ではゆらぎは小さく安定する



K. Aihara et al., *Gene*, 808, 145997 (2022).

ゆらぎ増強（未病状態）



未病状態では、DNBのゆらぎは増強する

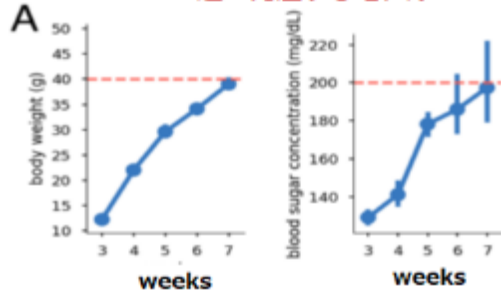
*Scientific Reports*, 2, 342, 2012; 2, 423, 2012;  
特許第5963198号; 特許第6164678号; 特許第6198161号

### 3. プロジェクトの進捗・成果（合原一幸PM）（2）

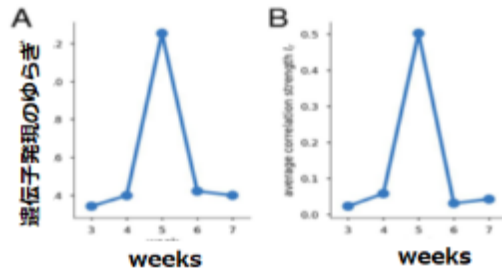
#### 複雑臓器制御系の数理的包括理解と超早期精密医療への挑戦

##### 発症前の遺伝子のゆらぎ検出→未病の同定→介入予防の成功例

メタボリック症候群マウスモデル  
7～8週で発症するモデル

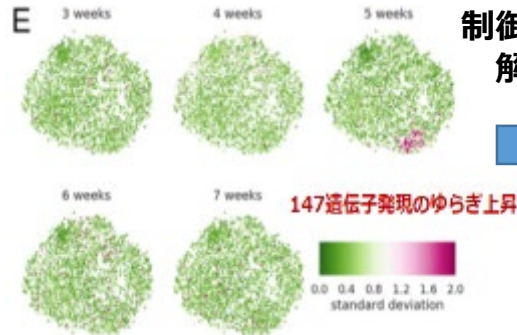


5週に147遺伝子のゆらぎが上昇



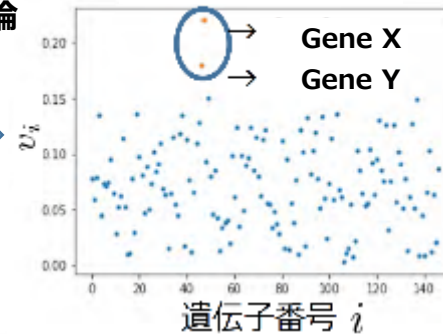
Koizumi et al., *Scientific Reports*, 9, 8767 (2019).

未病に関わる遺伝子の同定  
(脂肪組織)

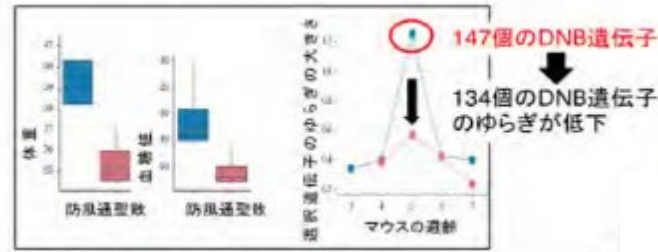


制御理論  
解析

制御理論で標的を同定  
注目する遺伝子



未病状態を改善する  
薬剤の探索  
防風通聖散による  
遺伝子のゆらぎの  
改善と発症予防



Koizumi et al., *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 9129134 (2020).

疾病前状態の  
ゆらぎを数学  
的にとらえる  
DNB理論によ  
る未病への  
アプローチ

2 遺伝子  
への介入

多臓器で  
の解明

ヒトへの  
介入展開

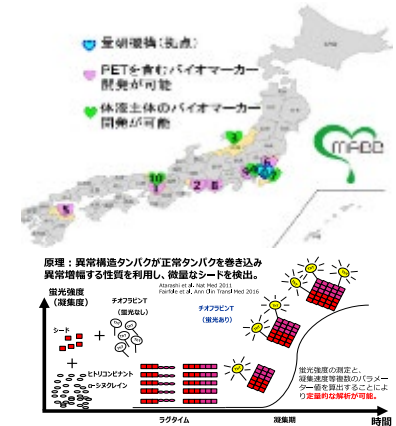
経時的な未病データセットの数理的解析を行い、未病の科学的定義、検出、介入法の開発を進める手ごたえが見えてきている。

目標2のプロトタイプ例

## ヒトへの展開：動物モデルからヒトへのトランスレーション

### 高橋PM：動物モデル→ヒト未病解明

- ヒト認知症「未病」全国多施設コホート(MABBコホート)樹立  
PET、MRI画像データ、体液試料収集を行う。動物モデルとの比較解析、データ駆動的な数理モデル解析、認知症発症予測実現へ。現在10施設、増加中
- ながはまコホート（0次予防コホート）2007年～  
長浜市民10,000人コホート、健康情報、血液・尿・ゲノム、生活習慣、環境情報
- パーキンソンコホート（順天堂レジストリ）  
αSyn微量測定、血中炎症マーカー、モデル動物⇔ヒトのトランスレーション
- THINデータベース PD/AD発症前に遡って解析
  - ・ 特定の病気に関係なく1100万人強のデータ（イギリス）
  - ・ 健常者で2年以上、10年以上のデータ：HC n=46755、8305
  - ・ PD診断日から遡って2年以上、10年以上のデータ：PD n=7232、1680



### 大野PM、片桐PM：ヒトデータ→ヒト未病解明

大野PMは、ヒトの睥癌を使って未病を探索している。PHRなどで検証を行う予定。  
片桐PMは、大迫コホート、東北メディカルメガバンクと連携し未病探索・介入をプラン。

### 合原PM、松浦PM：動物モデルのDNB理論→小数遺伝子への絞り込み→ヒト未病

合原PM、松浦PMはいずれも、動物モデルでDNB理論により、未病状態を同定する予定。  
未病遺伝子から制御理論で絞り込んだ少数の遺伝子について、ヒトでの発症予防の介入を考える。  
PHRなどとの連携による検証を行う予定  
逆に、ヒトデータからモデル系にリバーズする検証もありうる。



# プログラムマネジメントの状況

## 産業界との連携・橋渡し

- 2021年10月25日に**日本製薬工業協会（製薬協）**に対する説明会。23社84名の参加者。今後も継続的に実施。シーズのスピナウトに向けたマッチングを促進を期待

## 国際連携

- **Human Cell Atlas (HCA) との連携**

Jay W. SHIN, Laboratory of Regulatory, Genomics, Genome  
Institute of Singapore **(HCAアジア代表)** 2022, 1, 18 第1回ウェビナー会議



- **合原プロジェクトの国際アドバイザリーボード**

バイオ数理解析の**世界的リーダー8人**。国内外の関連研究 動向を踏まえた情報提供、助言、連携への方向づけ。今後4PMグループの全体横断的アドバイザリーとしてもサポート

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| Sun-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-R. Müller | (TU Berlin)                                     |
| James A. Yorke  | (University of Maryland)                        |

## 広報・アウトリーチ活動

- 2021年3月20日に、「治すから防ぐ医療へ」をテーマに公開シンポジウムを開催。参加者425人。2022年3月26日に次回開催予定
- ムーンショット2 社会像動画、PDポートフォリオ動画を作製し公開。
- JSTnewsでの記事発信
- ロンドンブーツ田村淳氏Youtubeチャンネルでの説明
- 各プロジェクトでのホームページ発信ELSIについても未病についての考え方発信



## 4. 今後の方向性（1）

### 現在の進捗状況

- ・ 研究体制の構築、バイオ・数理の個々の技術開発の進展は評価できる。
- ・ 一部のプロジェクトで、疾患の未病状態を検出、介入のシーズが見いだされつつあり、未病の解明に向けて高密度化、加速化のシナリオが見える。
- ・ 多くのプロジェクトでは、未病をカバーするデータセットの構築が不十分。バイオ研究者と数理研究者との徹底的な議論と連携がまだ不十分。
- ・ 中国での同様のプロジェクトの進行の状況もあり、急速な加速が必要である。

### 今後の方策

- ・ 未病をカバーする経時的データ（未病データセット）の集積を早急に加速し、バイオと数理との連携を早急に深化加速させ、今後の方向性を明らかにする。
- ・ 内外の既存のデータセット、データベースを用いた予備的解析も進める。
- ・ 「未病」の科学的定義の提案を前倒しで、早急に進めていく必要がある。

## 4. 今後の方向性（2）

### 1, 未病データセットの構築の高密度化・高精度化

継時的・多臓器・  
高密度化データ

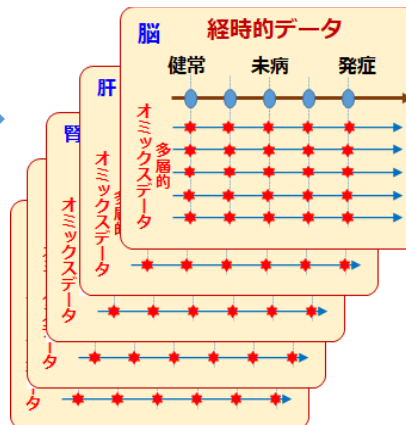
今後の方向の  
見通しを立てる



- ・ Bulk RNA-seq
- ・ 一細胞RNA-seq
- ・ 空間的遺伝子発現
- ・ ゲノム・エピゲノム
- ・ 疾患特異的パラメーター、etc.

各  
グループ  
毎に

健常～発症  
多時点で  
多臓器の  
高精度の  
サンプリング



データの  
数理モデル  
化

このプロセスを  
この1年以内に  
進める

### 2, 世界の既報告の継時的データの解析・数理モデル化

### 3, 大規模（数十ペタバイト規模）データシステム構築

- ・ データは数十ペタバイト規模となることが想定される。
- ・ この規模のデータを、多くの研究者間で、円滑、安全、高速に扱うための統合データベースシステム、統合データ解析システム構築運営。

データベースシステム開発・メンテナンス

数十ペタバイト規模のデータストレージ構築

未病の科学的理解に向けて加速、世界をリードすることができる



## 5. 自己評価結果（1 / 3）

総括：

**マイルストーン（目標値）の達成あるいは達成への貢献がある程度見込まれ、成果が得られている。**

総合コメント

**MS目標達成に向けたポートフォリオの妥当性（評価項目①）**

本研究開発プログラムは、2050年までに、臓器間の包括的ネットワークの統合的解析を通じて疾患予測・未病評価システムを確立し、疾患の発症自体の抑制・予防を実現することを目指している。そのために、がん、糖尿病、認知症、ウイルス感染症を対象とする4つのプロジェクト、及びこれらを横串的に支援する数理科学的な基盤プロジェクトの合計5つのプロジェクトで構成している。当該年度は、「研究開発実施体制を構築し、データ収集・解析・データマネジメント計画書に基づくデータ収集が開始されていること」をマイルストーンとした。目標達成に向け、モデル動物、組織、ヒトコホートのデータ収集体制が構築され、各種イメージング技術を含む観測技術の開発、各種オミックスデータの収集が進んできている。プログラムの初期作りこみを速やかに実施し、データ収集開始からDNBモデルの有望性を示すところまで、プログラム全体の立ち上げを順調に行った。生物学・医学研究者と数理科学研究者との連携による数理モデル構築が行われ、包括的データベースの基盤は、数理・データ連絡会議等での議論を進めながら構築が進められている。すでに超早期、未病の検出、介入への足掛かりができてつつあるプロジェクトもあり、全体として順調な進捗である。ELSIの支援体制も構築されつつある。結果、プログラム1年目として必要な基本的なポートフォリオの整備が行えた。

一方、技術の開発は順調に進行しているが、健常と発症の間にある未病状態を網羅するデータセットの構築がまだ不十分である。健常から発症に至るそれぞれの段階を含む多様なモダリティの経時的データを網羅的・徹底的に収集し、また既存のデータベースの情報などを活用しながら、数理科学研究者と連携して数理モデル化、包括的なデータベースの構築を今後強力に推進する必要がある。収集したデータを縦割りでは解析するだけでは総合的な理解が不足する可能性がある。データが勝負になるのでデータのとり方、解析、分析を専門的にできる専門家を加えることを検討する。また、同時に人材育成を進めていく。

国際情勢に鑑みると研究を加速する必要がある、疾患関連データの整備の加速と充実に追加予算を投入することは、有効かつ必要と判断される。具体的な成果が明確に出るまである程度時間がかかることが予想されるため、研究ターゲットの設定を工夫して進める必要がある。また、研究の進展に合わせて、研究の価値を一般にどう周知していくかに関しては工夫して進める必要がある。

## 5. 自己評価結果（2 / 3）

### （1）プログラムの目標に向けた研究開発進捗状況（評価項目②）

1 - 1. 大胆な挑戦的な取り組み  
大発見的な取り組み（項目⑦）

がんプロジェクトでは、未病を含む様々ながんの段階を反映するオルガノイド等のモデルを臨床検体から構築する挑戦的な取り組みを行なっている。

糖尿病プロジェクトでは、医学と数理科学の密な連携により、インスリンやCペプチドの動態から血糖恒常性モデル、臓器モデルを構築している。また数理科学的基盤プロジェクトと連携して大迫コホートの解析から、糖負荷試験と生存率に相関を見出した事は、超早期・未病状態の検出・介入の手がかりとなる。

認知症プロジェクトでは、既存データの解析から、Parkinson Diseaseにおけるa-synの重要性を見出し、モデル動物を用いた早期診断モデル構築を推進している。

ウイルス感染症プロジェクトでは、Covid-19関連に数理を使って機動的に対応している。

数理科学的な基盤プロジェクトでは、DNB理論による未病の定義を行い、実際に「ゆらぎ」として実践的研究を展開している。

以上、革新的な取り組みと考えられる。

1 - 2. プログラムの目標に向けた進捗  
目標達成後の評価（項目③）

未病の定義が疾患ごとに異なるものの、方向性が見えてきており、一部超早期、未病の検出、介入への足掛かりができてつつあるなど、成果が見え始めている。今後一層のデータセットの取得と包括的データベースの構築により、発展が期待できる。

健常と発症の間にある未病状態を網羅するデータセットの構築がまだ不十分であり、健常から発症に至るそれぞれの段階での経時的データを早期に収集する必要がある。既存のデータベースの情報などを活用しながら、数理科学研究者と連携して数理モデル化し、包括的なデータベースの構築を今後強力に推進する必要がある。同様な未病プロジェクトが国際的にも注目されてきており、研究を加速する必要がある。

1 - 3. その他

生物分野と数理解析の連携は極めて重要であり、種々のデータを取ってから数理解析を行うのではなく、数理解析にどのような実験データやデータベースの情報が必要かを早い段階からコミュニケーションをとりながら進める必要がある。各々のプロジェクトにも数理解析者が参加しているため、数理科学的基盤プロジェクトとの連携を進めていく。

## 5. 自己評価結果（3 / 3）

### （2）PDのプログラママネジメントの状況（評価項目④）

|                                                        |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2－1．研究資金の効果的な活用（官民の役割分担及びステージを含む）<br><br>（評価項目⑧、評価項目⑤） | a.産業界との連携・橋渡しの状況（民間資金の獲得状況（マッチング）スピントアウトを含む） | 事業化に向けた産業界との連携の議論は、研究成果がさらに具体的にになった時点で行うフェーズであると考えられる。一方で研究連携については前広に検討する必要がある。現時点では、日本製薬工業会に対する説明会を実施している。こうした取り組みは今後も定期的に計画しており、シーズのスピントアウトに向けたマッチングを促進している。                                                                                                                                                |
|                                                        | b.その他                                        | ELSI課題について、新たに課題推進者4名を数理科学的基盤プロジェクトに追加し、目標2全体の横断的なELSI支援体制を構築した。また、未病データベースの将来的な企業利用や国際共同利用、公開に向けた様式整備を行った。                                                                                                                                                                                                   |
| 2－2．国際連携による効果的かつ効率的な推進（評価項目⑥）                          |                                              | 糖尿病プロジェクトは、GWAS解析で積極的に国際共同研究を進め、数理科学的基盤プロジェクトは、国際アドバイザリーボードを構築し、国際的な視点で評価を行い、多くの海外機関と連携している。                                                                                                                                                                                                                  |
| 2－3．国民との科学・技術対話に関する取組み（評価項目⑨）                          |                                              | 公開キックオフシンポジウムをオンラインで開催し、国民に向けてのアウトリーチ活動をしている。また糖尿病プロジェクトは、NHKの人気番組などを通じた情報発信、ウイルス感染症プロジェクトは、広報・アウトリーチ活動を積極的に行っている。数理科学的な基盤プロジェクトは、日本科学未来館常設展示「知能を〇〇するー脳をみて、脳をつくる研究者たち」を、2021年3月から1年間行っている。またグレーター東大塾「脳とAI」プレイイベントを羽生善治棋士との開催などメディア報道も多く積極的な広報活動を行っている。<br>所属機関、学会等での情報発信、一般向けアウトリーチ活動は、それぞれのプロジェクトで精力的に行っている。 |
| 2－4．その他                                                |                                              | データサイエンス分野は国内での研究者人口が少ないことから、人材育成にも力を入れることが必要である。                                                                                                                                                                                                                                                             |