

## 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

令和5年3月24日

プログラムディレクター

祖父江 元

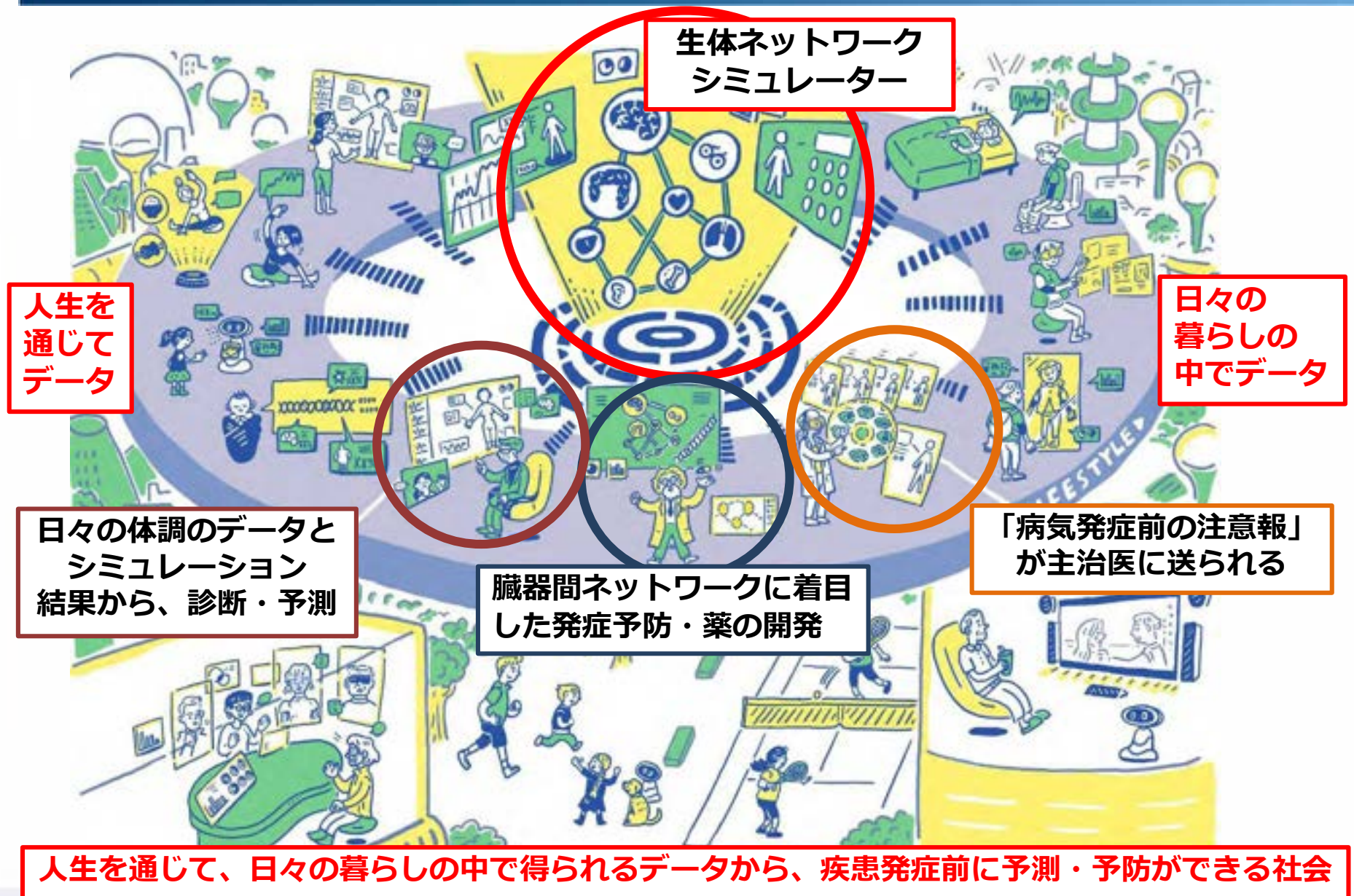
(愛知医科大学 理事長)

# 目次

---

1. 目指す社会像
2. 解決すべき課題
3. プログラムの構成
4. プログラムの進捗・成果
5. プログラムマネジメントの状況
6. 今後の方向性
7. 自己評価結果

# 1. 目指す社会像

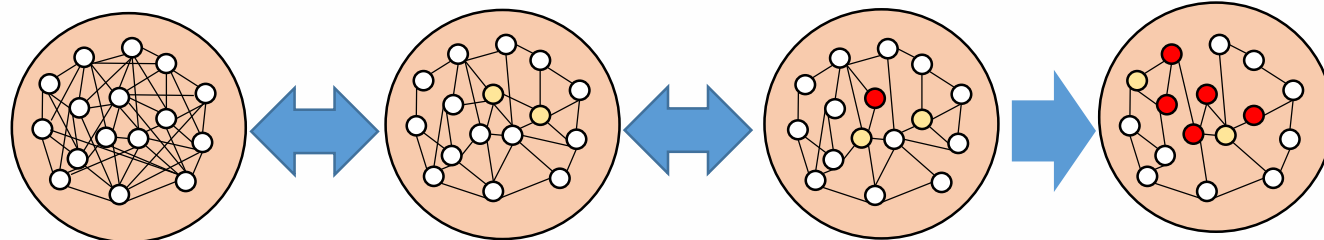


# 2. 解決すべき課題

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）

がん

おそらくリバース可能なフェーズがある＝未病？



健全

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

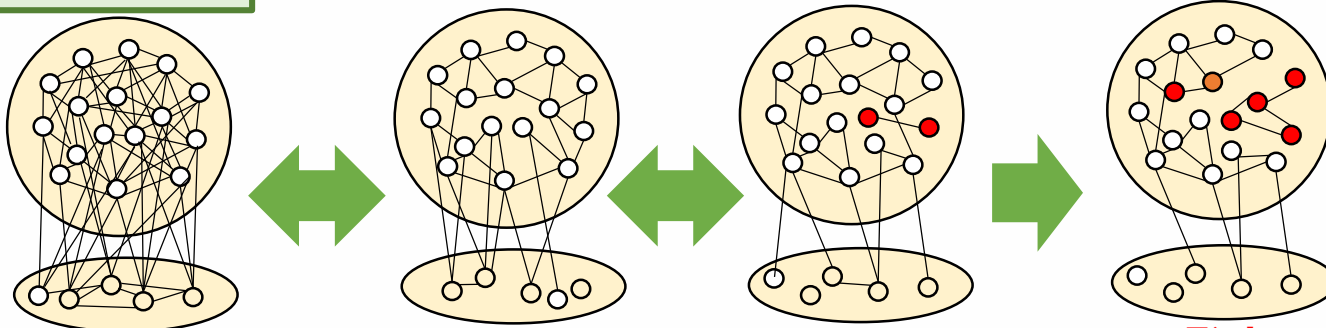
発症  
がん進展・  
ネットワーク  
破綻

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



健全

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

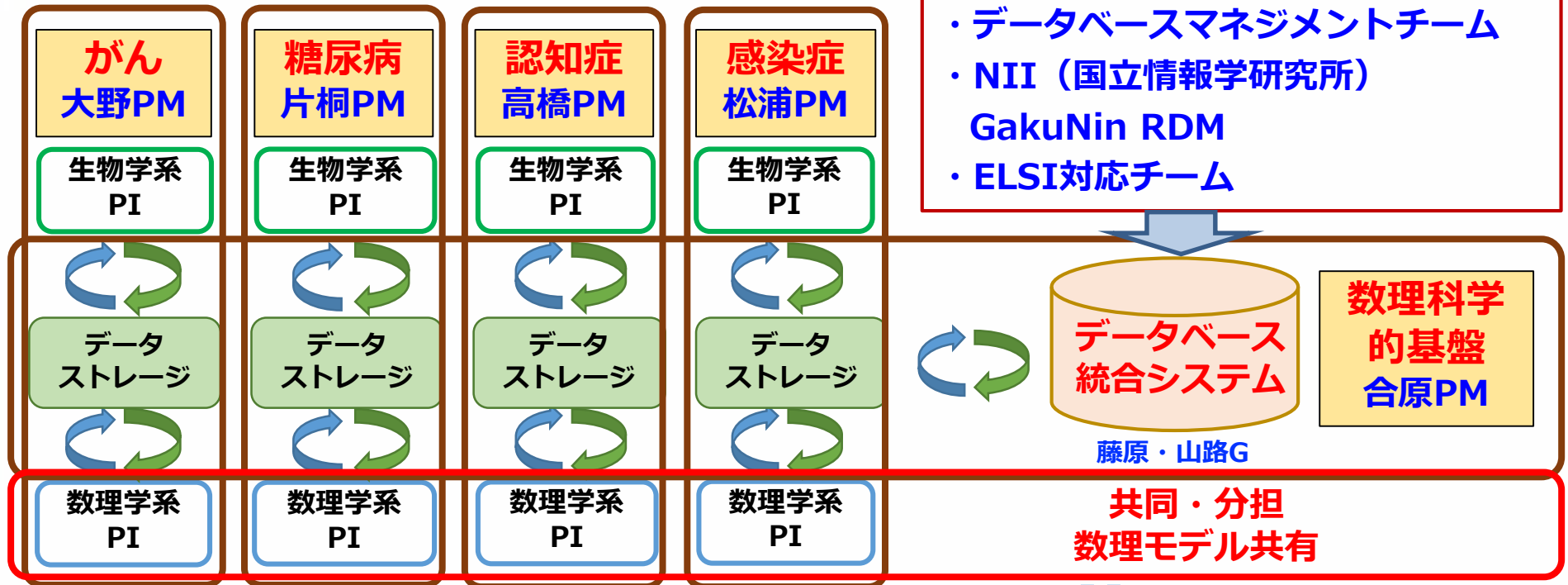
# 3. プログラムの構成

アンメットニーズの高い4疾患領域のバイオと数理科学の連携で構成

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



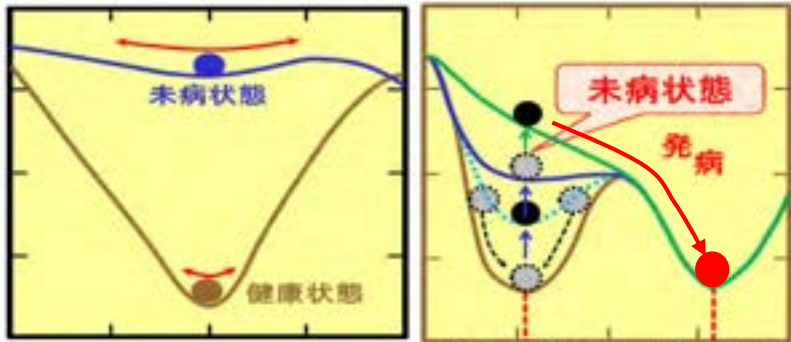
包括的データベース構築 統合データによる解析を行う

# 4. プログラムの進捗・成果：数理モデル化

未病検出のための数理モデル化、2つ目のモデル開発

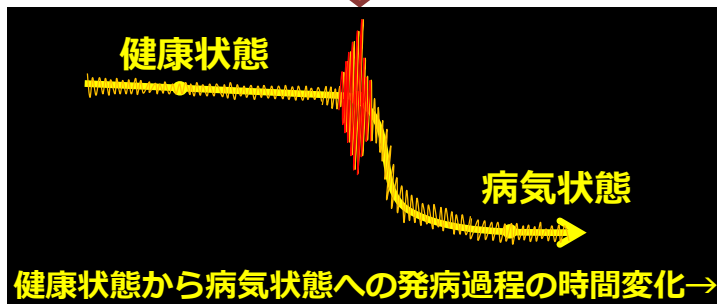
**DNB理論、合原G**

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



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

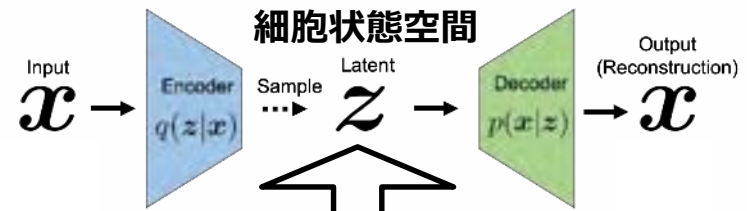
ゆらぎ増強（未病状態）



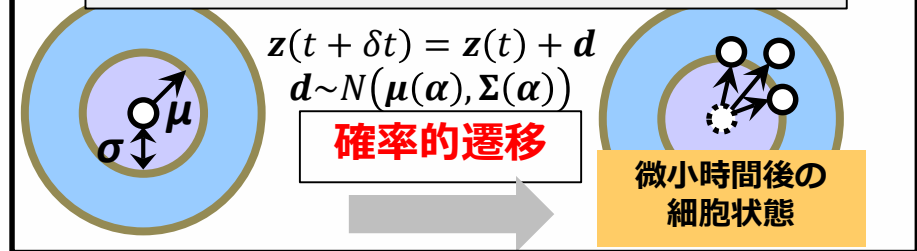
多段階DNB理論、制御理論との組み合わせなど  
DNB理論の適応拡大や拡張が進んでいる  
すでに多くの実績がある

**深層生成モデル理論、松浦G**

scRNAseqをベースに解析  
(Unspliced/spliced mRNA)  
ゆらぎを伴う細胞状態遷移  
ダイナミクスの記事（モデル化）



物理学・生物学的知識を内在した力学モデル



Covid 19モデルの重症化特異的ダイナミクス



ウイルス感染（Covid19モデル）で  
未病(重症化)を検出できるPOCが得られつつある

# 4. プログラムの進捗・成果：合原G

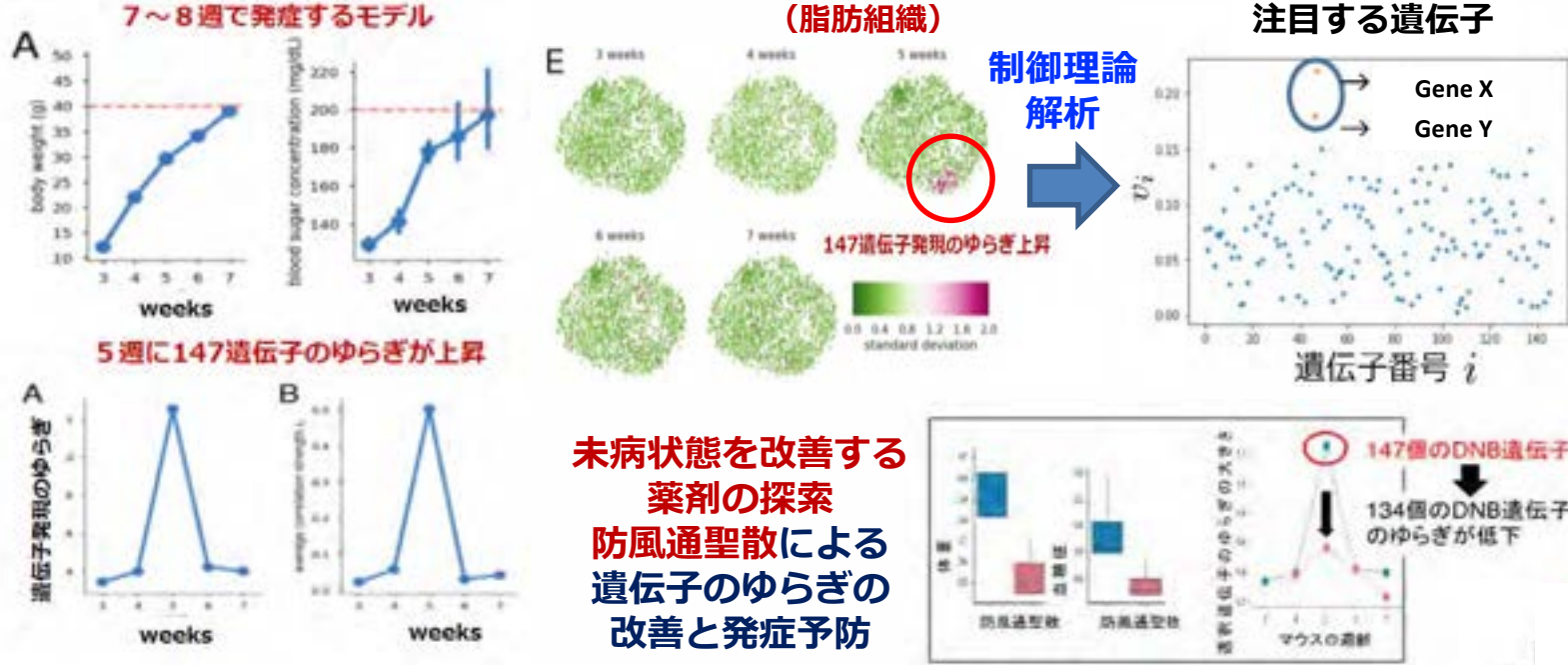
## DNB理論による未病同定・介入のPOC獲得の例

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

未病に関わる遺伝子の同定  
(脂肪組織)

制御理論で標的を同定  
注目する遺伝子



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

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POCの例

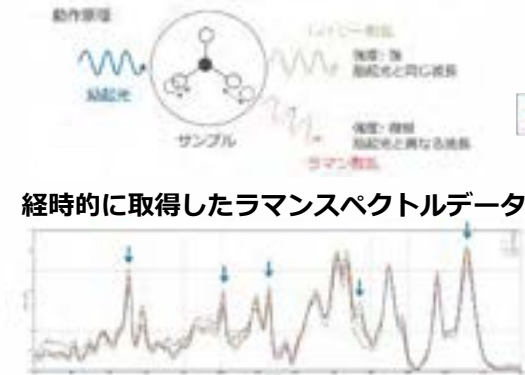
重要な点は、未病で揺らぐ遺伝子と発病後に動く遺伝子が殆ど異なっていることが判明  
→ 未病と発症後の病態は連続ではない可能性が高い

# 4. プログラムの進捗・成果：DNB理論の応用・拡張（令和4年度）

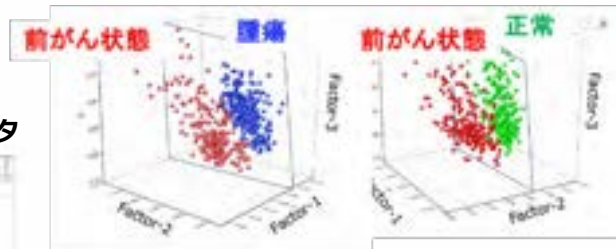
## がんなどの慢性疾患についてもDNB理論が未病状態の検出に応用できる可能性

### 造血器腫瘍の前がん状態（未病状態）の検出

ラマン顕微鏡を用いた解析  
ラマン散乱光から分子組成、分子構造、化学結合情報



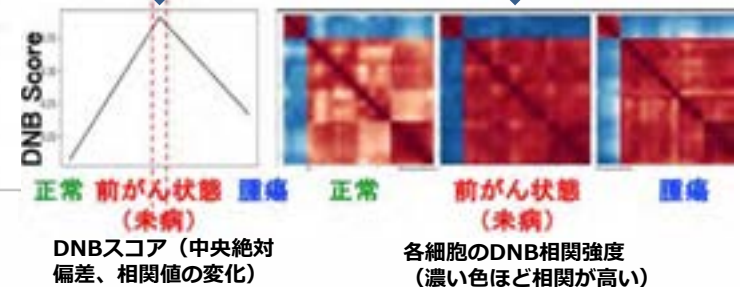
前がん状態と  
正常、腫瘍を明確に鑑別できる



明確に区別できることを確認

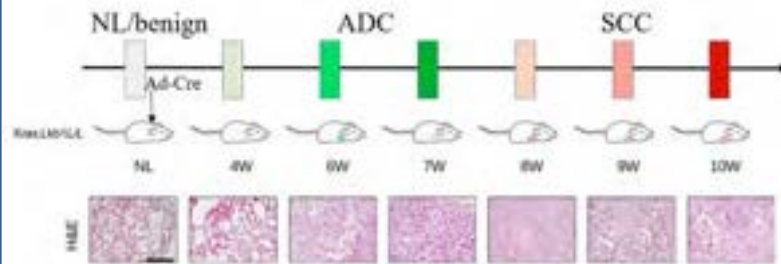
DNB理論を用いた解析で、  
造血器腫瘍の前がん状態（=未病状態）  
の明確な検出に成功（特許申請準備中）

DNB遺伝子の未病のゆらぎを検出できる

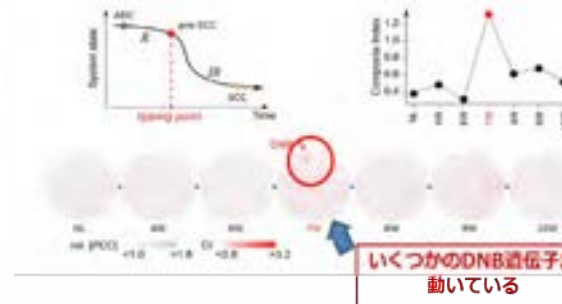


### 肺癌の形質転換（腺癌→扁平上皮癌）にもDNB理論が応用できる

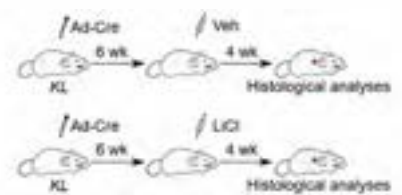
腺癌 (ADC)から扁平上皮癌 (SCC)を生じる



DNB解析により7Wの時点で揺らぎが上昇



揺らぎの直前に治療介入  
すると強力な効果



Fang et al. STTT 2023

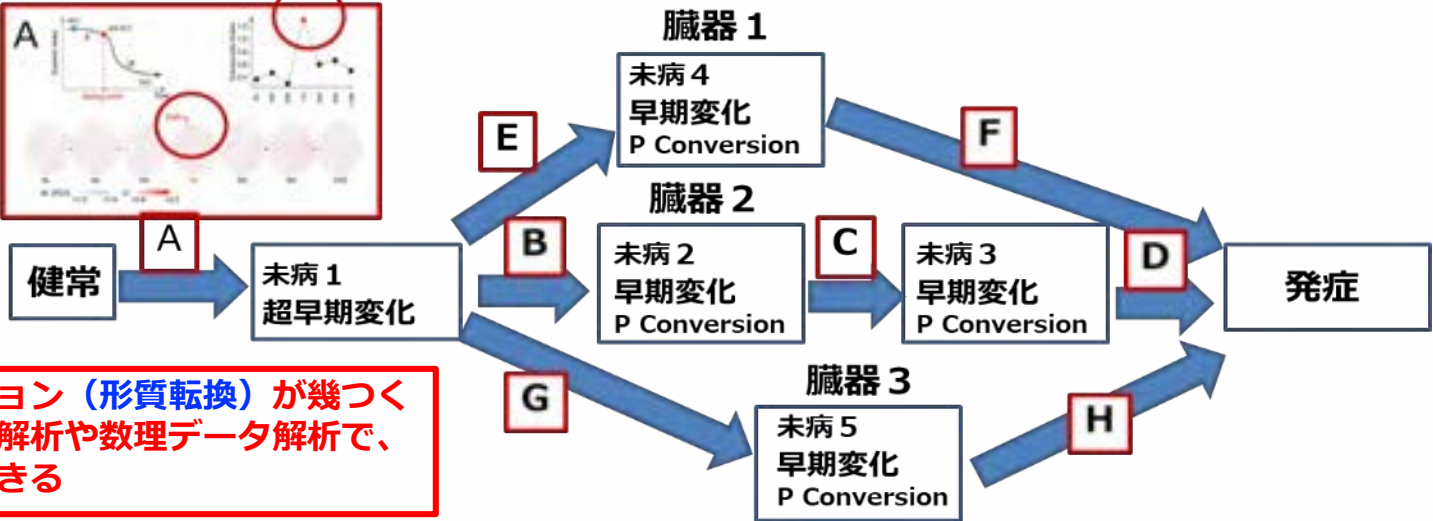
DNB理論が未病の検出において幅広い疾患群で有用である可能性  
疾患の多段階表現型遷移にDNB理論を応用できる可能性



# 4. プログラムの進捗・成果：DNB理論の応用・拡張（令和4年度～）

## DNB理論の応用拡張、未病の抽出・介入に向けて

多段階型の  
DNB理論の  
構築

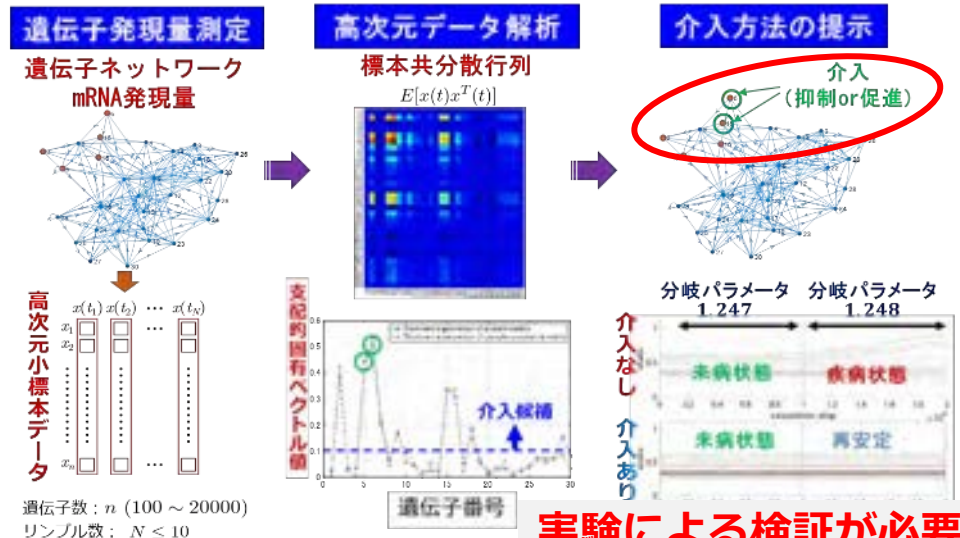


フェノタイプコンバージョン（形質転換）が幾つくらいあるかは数理モデル解析や数理データ解析で、ある程度推測・層別化できる

DNB解析にもとづく  
介入理論を構築（制御理論）

介入遺伝子の絞り込み  
(Ex 147遺伝子→2遺伝子)

ネットワーク、遺伝子発現量に基づき、未病状態において介入すべき遺伝子、およびその発現促進か抑制かを示すアルゴリズム構築



実験による検証が必要

# 4. プログラムの進捗・成果：プログラムを取り巻く状況

## 国内外の研究開発動向

- ・ **全く同じ未病コンセプトのプロジェクトは世界的に見当たらない。**
- ・ 国内外の大規模生体データベースの取り組みとして、以下がある。
  - Human Cell Atlas**：ヒトの全細胞についてそのモダリティによって分類し、カタログ化することを目指して進行
  - Human Brain Project**：欧州における脳科学と情報科学の融合を目指したデータプラットフォーム
  - Brain Initiative**：米国におけるシナプスから全脳レベルの構造的結合マップや脳活動マップのデータベース構築
- 我が国における**革新脳**の**Brain/MINDS**により霊長類の構造・機能マップ作成
- ・ 数理モデルのデータベースとしては、BioModelsという欧州バイオインフォマティクス研究所の数理モデルデータベースがある。

## 本研究開発プログラムの立ち位置

- ・ 上記の他のプロジェクトは正常状態あるいは疾病状態でのデータベースであるが、本プログラムでは**正常～未病～発症の経時的データを体系的に捉える大規模データベースを構築、解析する**。さらに数理モデル、数理解析手法、実験データ、臨床データなどを網羅する包括的未病データベースを構築する。  
これらについて世界的な優位性をもつユニークなプログラムである。

# 4. プログラムの進捗・成果

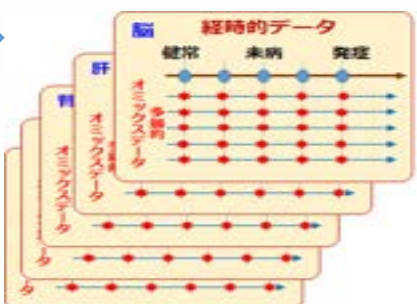
## 1、未病データセットの高密度化・高精度化 / 2、大規模データデポジット構築

### 1、未病データセットの構築の高密度化・高精度化



- Bulk RNA-seq
  - 一細胞RNA-seq
  - 空間的遺伝子発現
  - ゲノム・エピゲノム
- 各グループ毎に

健康～発症  
多時点で  
多臓器の  
高精度の  
サンプリング



今後の方向の  
見通しを立てる

データの  
数理モデル化  
未病の  
解明・介入

このプロセスを  
加速する

本プログラム目的達成へのproof of concept (POC) を示す

### 2、大規模データデポジット構築 まずはMS目標2の研究者間の共同、円滑な統合解析、数理モデル化

新規PI参画  
(NII 山地)  
システム開発  
順調に進捗



#### 将来、未病データセットバンク

- 未病データセット、疾患A
- 未病データセット、疾患B
- 未病データセット、疾患C
- 未病データセット、疾患D
- 未病データセット、疾患E
- 未病データセット、疾患F

将来  
MS2外  
国際・  
国内的  
にアク  
セス

未病研究に向けての国際的な未病データ基盤の構築が期待できる

# 4. プログラムの進捗・成果：未病データセットの高密度化・高精度化

**メタボリック症候群の未病データセット  
の高密度化・高精度化（合原G）  
（動物モデル解析、ヒトサンプル解析）**



**ウイルス感染モデルから未病検出への  
プロセス及び未病の定義（松浦G）  
（動物モデル）**



# 5. プログラムマネジメントの状況 (1/2)

## PDによるプログラムマネジメント

➤ **目標2 統合データベースの構築とその統合解析の推進をマネジメントの軸としている**  
生物系・医学系研究者と数理研究者の双方向性連携による大規模情報等の統合的解析を促進

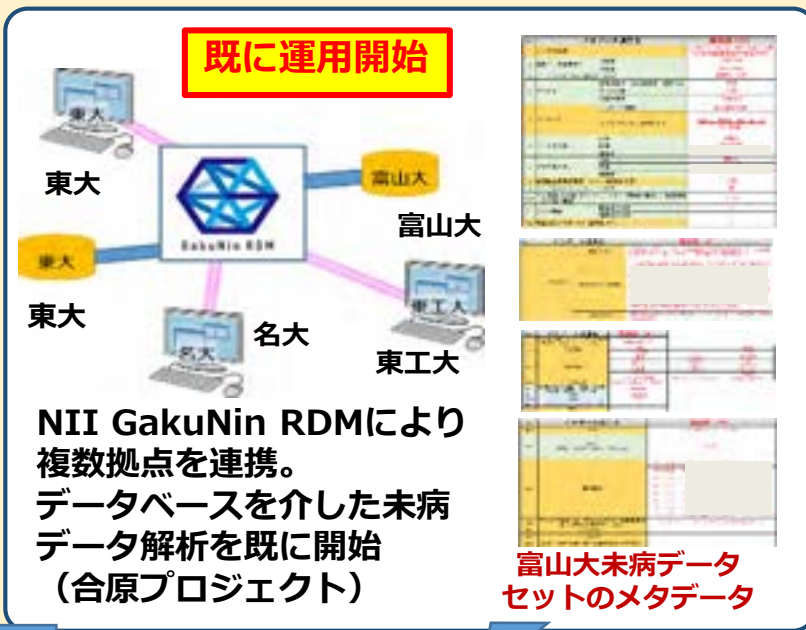
### データ格納・利活用の推進と倫理に関する合意形成

- ・ 目標2 (MS2) で創出された研究データは、**原則としてMS2データベースに格納する。**  
特に**追加予算で創出されたデータは格納必須**
- ・ PMはデータ格納の状況と共同研究の進捗について管理、把握し、適時PDに報告
- ・ 格納するヒトデータについて、**原則MS2内での利活用のインフォームドコンセント**を得る。  
将来は**企業を含む国内外の研究者による利活用の可能性**を説明し、同意を得る
- ・ 研究データはMS2内で積極的に利活用し、将来はMS2外にも提供することを原則とする。具体的なデータ提供、利活用を審査、管理する体制を構築する

ELSI対応チーム  
(飯島ら)  
より対応サポート

- ・ 全PMとPIから基本方針協定書の基本合意を取得
- ・ 数理データ連絡会議などで目標2内の緊密なコミュニケーションをはかり運営推進 (データフォーマット、メタデータ設計)
- ・ データベース担当PI、ELSI担当PIと各プロジェクト担当者によるデータベース作業部会を発足。統合データベース構築の実務作業を進めている。

### 統合データベースシステム構築、運用



データベースマネージメント支援チーム  
(藤原、山地、合原)  
メタデータ・データ設計  
共通データフォーマット、  
規定整備など

# 5. プログラムマネジメントの状況(2/2)

## 国際連携

- **動向セミナー第1回として“Building the Human Cell Regulatory Atlas in Japan”を開催**（2022年1月18日、Webinar、参加者55名）。Human Cell Atlas（HCA）プロジェクトについてShin Jay先生（理研/HCAアジア代表）にご講演いただき、**HCAと連携体制を構築**
- 各プロジェクトでの国際連携を促進  
例) 合原PJ **国際アドバイザリーボード構築**    合原PJ&松浦PJ **海外研究者の招聘予定**

## 産業界との連携・橋渡し

- **日本製薬工業協会**に対して第2回説明会を開催（2022年6月17日、オンライン、参加者64名）。今後も定期的に製薬協に対する進捗説明を行い、シーズのスピナウトに向けたマッチングを促進
- 目標2を特徴付ける**数理学の導入**によるグッドプラクティスを紹介する数理学分科会委員主催講演を開催予定
- **ムーンショット事業目標7（AMED）と技術交流会を開催**（2023年6月16日）予定。プロジェクトの講演とポスター発表、及び研究者間の交流を促進

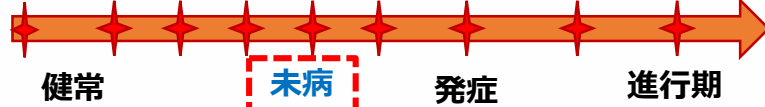
## 広報・アウトリーチ活動

- 広く国民を対象に「**ムーンショット目標2公開シンポジウム2022～治すから防ぐ医療へ～**」を開催（2022年3月26日、オンライン、参加者は341人）
- **ロンドンブーツ田村淳氏のYouTubeアーシーch～2nd～にて、合原PMの研究を紹介する「未病治療ってなんだ？」**が公開（2022年10月6日）
- **ムーンショット総覧パンフレット**（2021年2月及び2022年9月）を発行

# 6. 今後の方向性

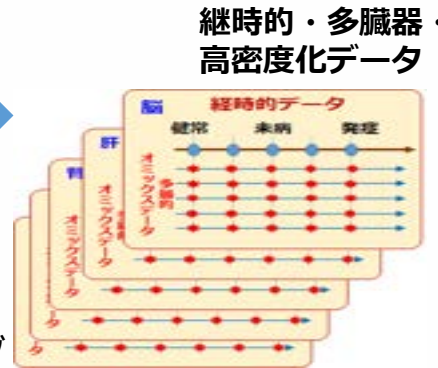
追加予算措置による課題解決で、何が見えてくるか！（3～5、6～10年後）

## 1、未病データセットの構築の高密度化・高精度化



- Bulk RNA-seq
  - 一細胞RNA-seq
  - 空間的遺伝子発現
  - ゲノム・エピゲノム
- 各グループ毎に

健康～発症  
多時点で  
多臓器の  
高精度の  
サンプリング



今後の方向の見通しを立てる

データの  
数理モデル化  
未病の  
説明・介入

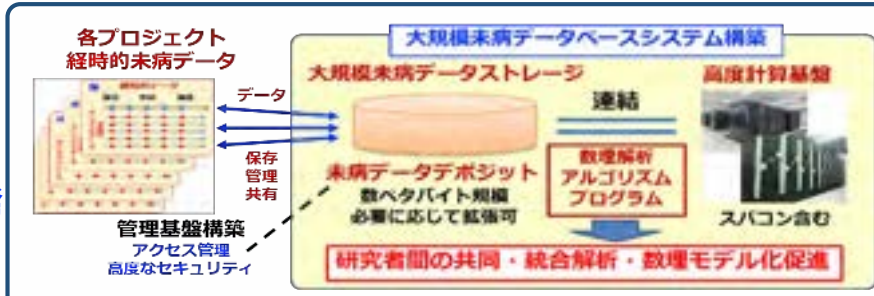
このプロセスを  
加速する

本プログラム目的達成へのproof of concept (POC) を示す

## 2、大規模データデポジット構築

まずはMS目標2の研究者間の共同、円滑・高速な統合解析、数理モデル化

新規PI参画  
(NII 山地)  
システム開発  
順調に進捗



NII (国立情報学研究所) GakuNin RDM

将来、未病データセットバンク

- 未病データセット、疾患A
- 未病データセット、疾患B
- 未病データセット、疾患C
- 未病データセット、疾患D
- 未病データセット、疾患E
- 未病データセット、疾患F

将来  
MS2外  
国際・  
国内的  
にアクセ  
ス

未病研究に向けての国際的な未病データ基盤の構築が期待できる

さらに  
10年後  
には！

未病の形が明らかになり、介入予防の方策が明らかになる  
ヒトでの未病の形が明らかになる。未病のメカニズムが明らかになる  
国内外で利用可能な世界的にユニークな未病データセットが構築される

# 7. 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期待通り見込まれ、  
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）

未病および超早期の疾患予測・予防を実現するための要素技術の研究開発が順調に進展している。それらの基盤をもとに、健常から疾患発症および進行期に至る、特に未病状態を含む経時的、高密度・高精度かつ多元的大規模データ取得が進み、予備的な解析を開始できている。これらにより、未病を科学的に明らかにするプログラムのシナリオを裏付ける実現可能性が見え始めてきたと見て取れる。数理解析と生物学的解析との連携がまだ不十分なプロジェクトもあると考えられるが、研究開発プログラム内での研究データデポジットに関する協定書の合意を進め、ペタバイト規模の大規模未病データセットの円滑・高速な共有、統合解析に対応し、包括的データベースを構築できるデータベースシステムの開発、運用が開始され、数理解析に向けてデータ収集が大きく進展したことは評価できる。将来の活用を念頭に、知的財産の取得、汎用性などを考慮したデータベースを構築がなされることをPDに期待する。

今後は数理解析と生物学的解析との連携を更に重層的に深めていただき、データを用いて未病のマーカー遺伝子を同定するなど予備的解析データを出していくことが重要であると考えます。  
実際の未病および超早期の疾患予測・予防にむけて実現できる疾患を優先的に解析し成果を出していくこと、DNB理論を拡張した疾患統一的な理論の構築にも期待する。



# 7. 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. 大胆な挑戦的革新的な取り組み (評価項目⑦)

経時的大規模未病データセットの予備的解析から、本研究開発プログラムが独自性を有するDNB理論が、未病の検出において幅広い疾患群で有用である可能性が見えてきている。また、発症の前の未病の検出のみでなく、多段階・多様な表現型変化においてもその直前のゆらぎをDNB理論でとらえられる可能性が示されている。それらの進捗を踏まえて、DNB理論を多段階遷移DNB理論などへとさらに拡張・補完する研究を進め、さらにDNB以外の多様な数理解析手法の先端的開発を進めている。これらにより多様な疾患群における未病の科学的解明、検出、介入のproof of concept(POC)の獲得に挑戦している。

なお、上記の挑戦を多様な疾患群でPOCを得ながら成功させるために、健常から疾患発症および進行期に至る、未病状態を含む経時的、高密度・高精度かつ多元的データを当初の想定以上に大規模に必要とすることが見えてきている。また発症のみでなく、多段階・多様な表現型変化においても未病状態の検出・介入に挑戦するために、多段階遷移DNB理論などを用いた展開を行うためにさらに多臓器、多時点の大規模データを要することが判明してきており、データ取得の大幅な加速を要することが見えてきた。これらについてそれぞれ令和3年度追加予算、令和4年度追加予算の措置により、全プロジェクトを挙げての大規模データ取得を進めることを期待する。

また、研究開発プログラムの中核的基盤となる統合データベースシステムについて、令和3年度までにアップロードファイル容量に制限があるなど、想定以上に大規模となるデータマネジメントにおいて機能面での不十分さが判明しており、令和4年度においても依然として機能の不十分さが残っており、改善が必要と考える。令和3年度追加予算により、国立情報学研究所から新課題推進者に加え、研究者間の共同、円滑、高速な統合解析を実現し、ペタバイト規模の大容量ストレージを備え、高度計算基盤との連結、公開基盤開発も行う高度な統合データベースシステムの整備を進め、機能面の改善を行うこととする。

### 1-2. プログラムの目標に向けた進捗 (評価項目③)

これまでに開発された未病期、超早期の疾患予測・予防を実現するための観測技術、操作技術、計測技術、解析技術などの先端的要素技術の基盤をもとに、多段階状態遷移としての未病をとらえるための健常と発症の間を含む多臓器、多時点でのマルチオミクスデータの取得を強力に推進している。ペタバイト規模の大規模未病データセットについて、研究者間で円滑かつ高速な統合解析を行うためのデータベースシステムの高度化・高速化・高容量化を進め、さらにメタデータマネジメント、共通データフォーマット、広範なヒトデータへの対応、高度計算基盤との連結をはかり、公開基盤の開発も進めている。DNB理論を多段階遷移DNB理論などへとさらに拡張・補完し、さらにDNB理論以外の多様な数理解析法の開発も推進し、数理科学基盤と生物学的・医学的研究者との緊密なクロストークを行うことにより、大規模未病経時データの予備的な統合解析を進め、複数の難治性疾患領域で、前触れをとらえるPOCを得る挑戦を進めている。データデポジットの基本方針に係る合意をベースとしたデータベース作業部会によるデータベースマネジメント、各種規定の整備を進めている。各種コホートなどによるヒトデータの収集を進め、動物モデルとの双方向的検証を開始し、動物モデルで得られる知見をヒトに展開する基本戦略の検討を複数の疾患領域で進めている。包括的未病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課題を抽出し、データベースの具体的な運用に係る規定などを倫理指針、関連法等の規制要件を踏まえた具体的な対応策を検討・適用している。

以上の遂行により、マイルストーン、目標の達成の見通しは良好であると考えられる。

なお、マイルストーン達成に向けてはDNB理論以外の多様な数理解析法の開発も重要であり、数理科学基盤と生物学的・医学的研究者との緊密なクロストークをより強力に推進する必要がある。PDの指揮の下、プロジェクト間の数理科学の面での連携を、医学系のPMに強く指示していくことをPDに期待する。

### 1-3. その他

特になし

# 7. 自己評価結果(3/3)

## (2) PDのプログラムマネジメントの状況 (評価項目④)

<p>2-1. 研究資金の効率的・効率的な活用 (官民役割分担及びステージを含む) (評価項目⑧、評価項目⑤)</p>	<p>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) スピンアウトを含む)</p> <p>b. その他</p>	<p>日本製薬工業協会に対して定期的に説明会を開催しており、2022年6月17日の説明会には製薬企業14社、64名が参加した。企業との共同研究開発、共同での知財獲得を積極的に推進している。          なお、企業との共同研究開発は実施しているものの、現時点では知財獲得は少なく、産業界への橋渡しを強化する必要がある。令和5年度以降、成果が生まれる時期になるため、積極的な知財取得、民間資金の獲得、スピンアウトを推進する。</p> <p>生物学系・臨床医学系研究者と数理科学研究者が双方向性に緊密なコミュニケーションのもと連携し、大規模な時空間的計測情報等を統合的に解析・分析することを目標達成のための中核的手段と位置付けており、ムーンショット目標2統合データベースの構築と、その統合解析の推進をプログラムマネジメントの軸としている。各プロジェクトに対しては各種計画書の作成時に、独自フォーマットの「データ収集解析データマネジメント計画書」のPDへの提出を求め、データの具体的な収集方法 (時点数、例数、臓器などを含む)、データの内容、解析方針を生物学系・臨床医学系研究者と数理研究者との協議のもとで記載することとしている。「ムーンショット目標2研究データデポジットの基本方針に係る協定書」を策定し、本研究開発プログラムに参画する全てのPM、PIとの合意を進めている。この協定書においては、創出されるデータをムーンショット目標2データベースに格納することを定めると共に、各PMがプロジェクトにおける統合データベースへのデータ格納状況と統合解析の進捗を把握し、PDに報告を行う定めとしている。このマネジメントにより、統合データベースへのデータ格納と統合解析が進むことが期待される。          なお、生物学的・医学的研究者と数理科学的研究者とのクロストークについて、プロジェクトごとに濃淡がある点について、改善が必要であると考え。PDのリーダーシップのもと、PMの責任でプロジェクト内およびプロジェクト間の研究者連携が進むよう、強力なマネジメントを進めることとする。</p>
<p>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)</p>		<p>Human Cell Atlasで中心的役割を担っているGenome Institute of SingaporeのJay W Shinのseminarなど多数の国際共同研究、研究者交流を実施している。          なお、国際共同研究をさらに強力に推進する必要があると考える。国際共同研究に繋がるような研究者の派遣・招へい及びワークショップ等の開催を各プロジェクトに促すことをPDに期待する。</p>
<p>2-3. 国民との科学・技術対話に関する取組み (評価項目⑨)</p>		<p>プログラムおよび各プロジェクトから公開シンポジウム、ウェブページ等による積極的な広報、アウトリーチ活動を実施している。          なお、プログラムの取組をさらに積極的に広報する必要があると考える。今後も毎年の公開シンポジウムを開催するとともに、動画などの分かりやすいツールを用いて国民へのアウトリーチを行うこととする。</p>

●メタデータ件数：137件 (うち、研究データの公開18件、共有67件、非共有・非公開52件)

---

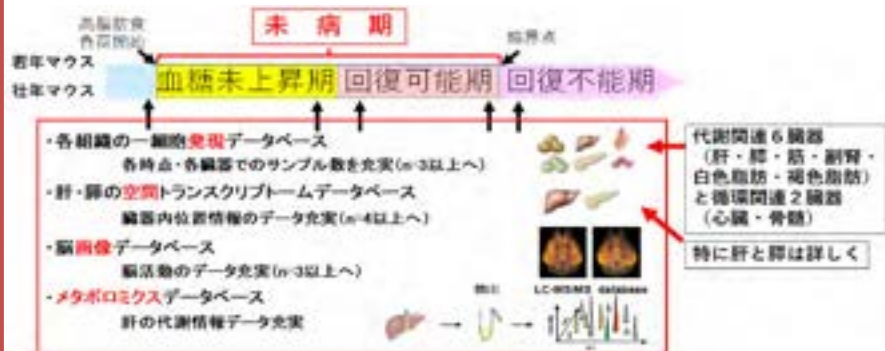
**以下 予備スライド**

# 4. プログラムの進捗・成果：未病データセットの高密度化・高精度化

**糖尿病/合併症の未病解明 (片桐G)**  
**(動物モデル解析、ヒトサンプル解析)**

**認知症疾患未病データセット取得・  
 数理解析 (高橋G)**  
**(動物モデル・ヒトデータ)**

## 高脂肪食負荷モデルマウス



10点x4モデルx 8臓器x 4匹 = 1280点

## 多臓器病変モデル, 骨髄細胞モデルマウス

多臓器病変の骨髄細胞の解明  
 糖尿病の多臓器病変の未病との  
 関係の解明。多時点、多臓器での検討

## ヒト未病サンプル解析

- 1) 大規模コホート 糖尿病発症・死亡した住民の  
 (大迫コホートなど) 未病時の血清・血漿サンプル
- 2) 減量代謝改善手術前後の マウスでの変化を  
 肝生検サンプル解析 ヒトで検証

## アルツハイマー病

マウス  
モデル

## パーキンソン病

マウス  
モデル

ヒトコホート

JPPMI  
 レム睡眠行動異常症  
 コホート



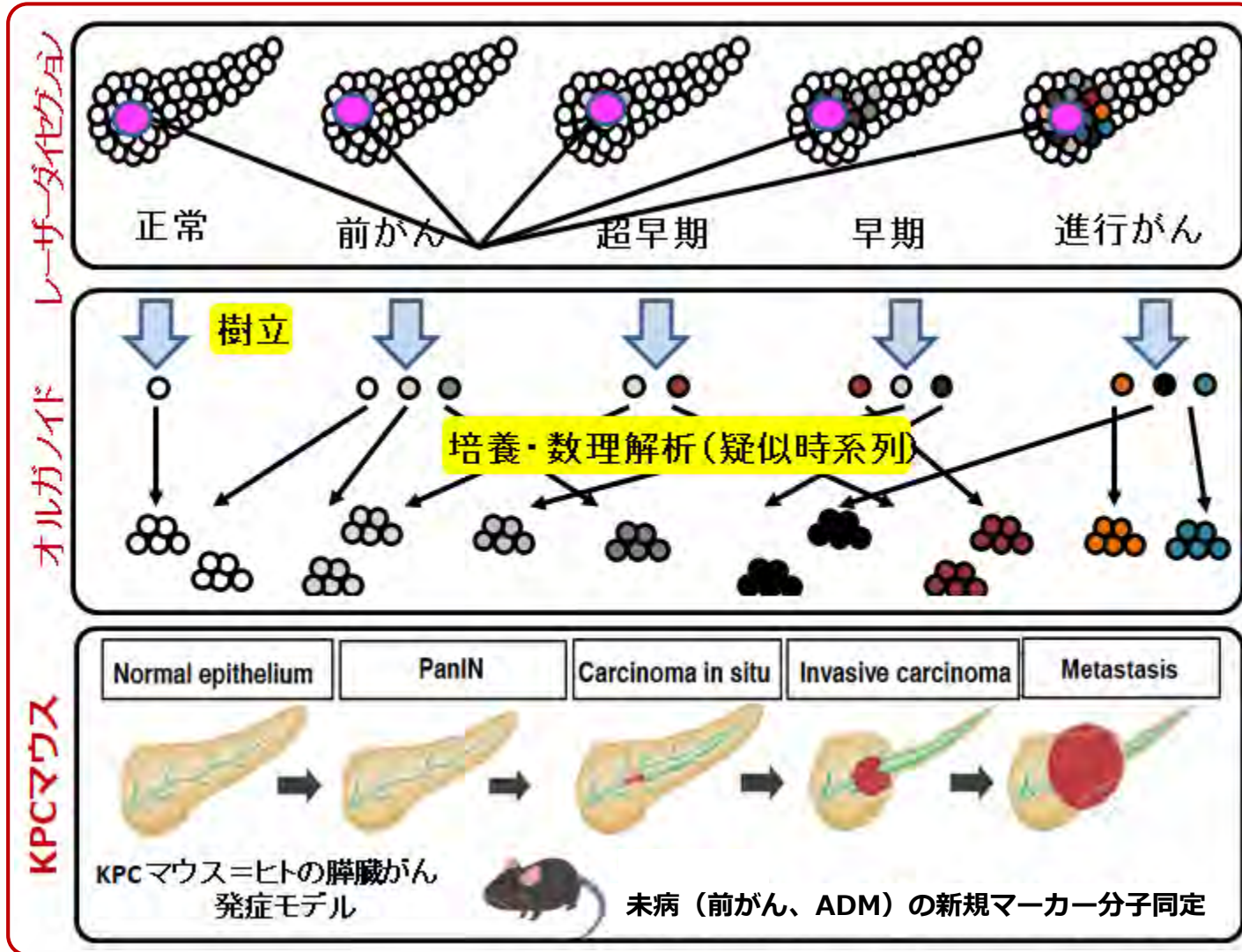
DNB理論、深層生成モデル理論などによる  
 未病解明に向けた数理解析

未病に対する介入・運命決定因子予測

# 4. プログラムの進捗・成果：未病データセットの高密度化・高精度化

## 難治性がん（膵がん）の未病データセットの高密度化・高精度化（大野G）

（ヒトオルガノイド時系列構築・解析、動物モデル）



未病検出のための解析

オミックス解析

全ゲノム-seq

scRNA-seq

bulk RNA-seq

メタボローム解析、他

未病への数理モデル化  
DNB理論、  
深層生成モデル理論など