



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

2023 年度版

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



1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

数理データ解析や数理モデル解析などの数学的研究を、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する。特に、健康状態から疾病状態へ状態遷移する前の未病状態を数学的に定義し、未病の早期発見とネットワーク制御理論による超早期治療方法を提案する。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、その知見を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す。

(2) 研究開発プロジェクトの実施状況

前年度の研究開発項目 1～3 の本格的な実施を受けて、本年度はこれらの研究をさらに推進した。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データ等の収集の継続と解析、研究開発項目 3 に関しては、データ収集と数理解析、および MS 目標 2 を横断する包括的未病データベースの設計を継続して進めた。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促進し、対応実践について MS 目標2を横断する支援のための体制作りを行った。

特に、2023 年度は追加予算によって新たに 2 名の課題推進者が参画し、ヒト疾患データを用いた未病研究の拡充を図った。

(3) プロジェクトマネジメントの実施状況

JST と代表機関の支援の下、東大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(IRCIN)の事務部などと密接に連携して、プロジェクト運営支援チームを中心にプロジェクト運営をサポートした。各課題推進者には、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た。毎週開催するヘッドクォーター会議に加えて、今年度は 3 回の運営会議を実施し、プロジェクトの進捗や課題推進者の追加等について議論を行った。

さらに、毎月の進捗報告会、本研究開発プロジェクトの全体会議などをオンラインで、国際シンポジウムと国際アドバイザーボードミーティングなどを対面で実施し、これらの会議等を通じて各研究開発課題の課題推進者や研究参画者と積極的な情報交換を行い、プロジェクト全体として連携して研究を推進した。また、若手研究者にも発表、研究交流の機会を設けると共に、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の研究者とも、研究レベルでの共同研究や研究交流を率先して積極的に行ってきた。本研究開発プロジェクト発足時に設置した国際アドバイザーボードを活用し、世界最先端の研究レベルでの研究を遂行するために、国際シンポジウムでは、全 9 名の国際アドバイザーにご講演をいただくと同時に、若手研究者主体のポスター発表では、国際レベルの研究の発展にとって有益かつ重要なアドバイスをいただいた。引き続き開催された

Satellite Workshop では、全課題推進者による研究発表ののち、国際アドバイザーボードミーティングを開いて、国際アドバイザーには研究進捗状況や今後の方向性に関して評価コメントをいただいた。また、研究開発の加速と研究体制をさらに充実させるため、研究プロジェクト内の各研究グループ間での連携をこれまで以上に積極的に推進するとともに、2023 年度は新たに 2 名の課題推進者を追加して、さらなる活性化を図った。

国際連携については、前述した国際アドバイザーボード設置の他、国際会議等での基調講演、招待講演などの様々な海外向けのオンライン講演を合原 PM が自ら行い本研究開発プロジェクトの成果を世界に向けて発信してきた。また、様々な世界をリードする研究者に本研究開発プロジェクトに参加頂き、国際連携を強化してきた。アメリカ、イスラエル、韓国、イギリス、ノルウェー、フランス、オーストラリア、中国などの大学、研究機関との間で様々な国際共同研究を実施した。ヒト脳データ解析に関しては、米国 Human connectome project や ENIGMA project との連携、アジア精神病 MRI コンソーシアムの運営等を引き続き行ってきた。

包括的未病データベースおよびデータマネジメント関連では、海外機関、例えば NIH など他の国際データベースとの連携も視野に入れて、包括的未病データベース構築に向けた議論を開始し、さらに社会に広く公開することを念頭において、データベースの基礎設計を開始した。NIIの山地グループの GakuNin RDM 開発チームと連携して MS プログラム全体を先導する形で機能開発を進めるとともに、実験研究者が自由に使える数理ツールを GakuNin RDM 上で利用できるように実装を進めた。また、ヒト由来のデータの利活用を含めて今後社会実装を行う上で直面し得る ELSI についても議論を継続して実施し、データベースへのデータデポジット、利活用にあたっては、運用規約、規定として昨年度策定した協定書に基づき、包括的未病データベースの運用・利用規定を定めるガイドラインの策定に着手した。

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が、2023 年度は、特許を合計 7 件(国内 5 件、海外 2 件)出願し、さらに複数の特許出願も準備中である。技術動向調査・市場調査等も積極的に実施し、JST と共同取得済み特許のライセンスングなどに注力するとともに企業との共同研究も開始している。広報、アウトリーチについても、シンポジウム等の開催、一般向けの講演等を通して、PM、課題推進者、研究参加者が積極的に実施した。その他、ホームページ等による積極的な広報も行った。

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・改良する。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、数理研究を進める。特に本年度においては、生体システムの分岐前の安定状態と分岐直前の臨界状態における確率分布の特性検出理論、分岐に至る動的特徴とネットワーク抽出理論の構築のために、リザーブ AI 技術、ランダム力学系理論、大局的分岐理論や非平衡相転移理論なども考慮に入れながら、現在の予兆検出理論と因果関係理論を継続してさらに発展させるとともに、追加予算を用いてその応用のための前立腺癌および心房細動のヒトデータ収集を開始した。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・研究開発項目 1・研究開発課題 2 の増田グループとは主に多段階 DNB 理論、同項目・研究開発課題 3 の井村グループとは DNB 介入理論などの制御理論、同項目・研究開発課題 4 の岩見グループとは主に COVID-19 に関連する数理モデリング、同項目・研究開発課題 5 の岡田グループとはゲノム・オミクスデータの数理解析に関して、連携して研究を進めた。
- ・研究開発項目 2・研究開発課題 1 の齋藤グループとは、DNB 理論を実証するためのデータ取得とデータ解析、同項目・研究開発課題 2 の笠井グループとは、階層性データの取得に関して連携した。
- ・研究開発項目 3・研究開発課題 1 の藤原グループとは未病データセットと解析ツールに関して、連携して研究を実施した。

課題推進者: 合原一幸(東京大学)、木村高弘(慈恵大学)、南野哲男(香川大学)

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)を開発する。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 1, 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る。2023 年度は、臓器間ネットワークのレジリエンスを解析するための低次元近似とそれに基づく DNB の開発、確率微分方程式の枠組みを用いた多段階遷移を予測する DNB の開発、および、マイクロ状態解析とベイズ的エネルギー地形解析の fMRI データへの適用と性能評価を行った。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・研究開発項目 2・研究開発課題 1 の齋藤グループと連携して、時系列データセットのエネルギー地形解析を行っている。
- ・研究開発項目 2・研究開発課題 2 の笠井グループと協力して、エネルギー地形解析と、それに関するマイクロ状態解析の再現性についての研究を、それぞれ、共著論文としてとりまとめた。

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、2023 年度は、まず、特定の疾患に絞って DNB 介入解析の有効性を確認するとともに、臓器間神経ネットワークによるエネルギー代謝調節機構の階層ネットワークモデリングをもとにシステム解析や制御手法を展開した。また、DNB 介入に関して階層ネットワーク解析や可観測性解析を含むより適用範囲の広いシステム基礎理論の構築を行った。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・システム基礎理論の中心課題である DNB 介入理論の構築は、合原 PM および、開発項目 2・研究開発課題1の齋藤グループと協力して行い、共著論文として発表した。また、齋藤グループとは炎症性腸疾患の共同研究を進め、特許出願を行った。その際、研究開発項目 3・研究開発課題 1 の藤原グループのデータ管理システムを活用してデータを入手した。

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。2023 年度は、多階層数理モデルを用いた定量的データ解析を実施して、発病予兆を検出する要約統計量の開発に取り組んだ。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・研究開発項目 1・研究開発課題1の合原グループとは主に多階層数理モデルに関して、連携して研究を実施した。
- ・研究開発項目 2・研究開発課題 2 の笠井グループと精神疾患および Tokyo TEEN Cohort (TTC) の行動履歴データおよび経時的抑うつ指標に関する共同研究を継続し、COVID-19緊急事態宣言に資する抑うつ得点変化については新たな知見が得られてさらに解析が進み、この結果をまとめて論文投稿準備中である。
- ・昨年度に引き続き、松浦ムーンショットプロジェクトとの協力で、COVID-19 の中等症・重症以上の症例検体およびデータを収集して、早期退院群を特定する予測器を開発した。また、マウス感染実験データに対して最適輸送理論を用いた分析を始めた。

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:

既存データベース、さらには本研究開発プロジェクトおよび目標 2 の他の 4 つの実験主体の研究開発プロジェクトで得られるデータを駆使して、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、包括的データを蓄積する。また、本研究開発項目 1 および研究開発項目 3 の各研究開発課題と密接に連携しながら、数理解析手法の構築・拡張・改良を進める。2023 年度は、引き続き、既存の大規模ヒトゲノミクス情報の解析に取り組むとともに、シングルセルシーケンス技術を活用した細胞組織特異的遺伝子発現情報の解析基盤の構築と、日本人集団シングルセル eQTL データベースの実装を行った。第二次追加予算を用いて、COVID-19 を例にシングルセル解析に基づく時間変化を考慮したデータセットと未病解析理論の構築を進めた。また、研究開発項目 2・研究開発課題 2 の笠井グループと精神疾患横断・階層データベースの連携を進めた。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・研究開発項目 1・研究開発課題 1 の合原グループとはゲノム・オミクスデータの数理解析に関して、連携して研究を実施した。
- ・研究開発項目 2・研究開発課題 1 の齋藤グループ、研究開発項目 3・研究開発課題 1 の飯田グループと連携して、内臓脂肪組織の 1 細胞レベルでの時系列遺伝子発現データの解析を行った。
- ・研究開発項目 2・研究開発課題 2 の笠井グループと精神疾患全ゲノム解析に関する共同研究を開始し、全ゲノム解析に関して技術支援を行った。

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:

本研究開発課題の目標は、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、および研究開発項目 3 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中で数理学と生物学が融合した実験・臨床研究を先導して行い、将来の社会実装の基盤を構築することである。この目標を念頭において、2023 年度は以下の内容を実施した。

研究開発課題テーマ(1)「複雑臓器制御系の未病科学的研究の実施」:(1-1) 2021 年度に収集した自然発症メタボリックシンドロームモデルマウスの各臓器の時系列遺伝子発現データに関しての、未病状態の臓器間相互作用のネットワークの解析を当初計画より前倒しで進めた。(1-2) 自然発症メタボリックシンドロームモデルマウスの未病状態で検出された DNB 遺伝子の中から制御理論により絞り込まれた 15 個の遺伝子について、ショウジョウバエを用いた機能解析を進めた。(1-3) 2021 年度から収集を開始した「妊娠高血圧/妊娠高血圧腎症の機械学習による発症予測」に関するヒトデータの研究参加登録を終了し、中間解析で良好な結果を得た。また、発症予測アルゴリズムの改良の検討を開始した。(1-4) 同様に 2021 年度から収集を開始したヒトデータである造血器腫瘍のラマンスペクトルデータの収集を終了し、数理解析等を進めた。(1-5) 京都薬科大学の林周作准教授と連携して、炎症性腸疾患における DNB 遺伝子の解析を進めた。(2-1) 2022 年度から開始した高脂肪食メタボリックシンドロームマウスの各臓器のバルク RNA-seq を用いた時系列遺伝子発現データの取得を完了した。(2-2) 同マウスの内臓脂肪組織およびヒト内臓脂肪組織の 1 細胞レベルでの時系列遺伝子発現データを取得するための方法論を確立し、大阪大学・東京大学の岡田随象教授、大阪大学飯田溪太准教授と連携して解析を行った。(2-3) ヒトの様々な肥満の程度とメタボリックシンドローム状態別の内臓脂肪組織で、1 細胞レベルでの遺伝子発現データを測定するため、サンプル収集を進めた。(2-4) ヒトへの展開研究に関して、新たに健康診断データの解析を開始した。

- MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance: 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症) が多発性骨髄腫の未病状態である可能性を、ラマンスペクトルの DNB 解析そして研究開発項目 1・研究開発課題 2 の増田グループとの共同研究に依るエネルギーランドスケープ解析により見出し、論文として纏めた (Int J Mol Sci. 2024 Jan 26;25(3):1570)。
- 老化研究、代謝研究にも DNB 解析が有用であり、DNB 解析により初めて見出すことが出来た遺伝子の解析にハエのモデルが有用であることを示した研究の方法論を、総説として纏めた (Cells. 2023 Sep 17;12(18):2297)。
- 造血器腫瘍のラマン分光スペクトルの DNB 解析により、未病状態 (前がん状態) が検出可能であることを示した研究の方法論を総説として報告した (Int J Mol Sci. 2023 Jul 29;24(15):12170)。
- ムーンショット研究開発事業によるラマン分光計測に関する研究成果の社会実装を目的として、企業連携・社会連携として堀場製作所と特許の共同出願を行った (特願 2023-065868)。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- 研究開発項目 1・研究開発課題 3 の井村グループと連携して、制御理論の観点から DNB 遺伝子の解析を行っている。
- 研究開発項目 1・研究開発課題 2 の増田グループと連携して、時系列データセットのエネルギー地形解析を行っている。
- 研究開発項目 1・研究開発課題 5 の岡田グループ、研究開発項目 3・研究開発課題 1 の飯田グループと連携して、内臓脂肪組織の 1 細胞レベルでの時系列遺伝子発現データの解析を行った。
- 研究開発項目 3・研究開発課題 1 の藤原グループと協力して、富山大学グループで取得した未病データセットを藤原グループが管理する GakuNin RDM 上に引き続き登録した。登録された未病データセットは、井村グループの数理解析にも引き続き活用されている。

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。

2023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、網羅的エピゲノム解析、Whole Genome Sequence (WGS) 解析データの取得ならびに functional/structural MRI を用いた疾患横断的バイオマーカーの開発と分子解析を行う研究を実施した。さらに、ドーパミン・ストレスを与えたマウスのタスク中およびホームケージ環境における行動画像データ、長時間線条体ドーパミンデータおよびマウス MRI データを取得した。第二次追加予算では、大脳神経構造と非神経系身体疾患との関係解明のためのデータベース整備、及び精神疾患横断-思春期未病の階層化データベース構築を進めた。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・研究開発項目 1・研究開発課題 2 の増田グループと協力して、エネルギー地形解析の方法論的研究を展開している。その中で、再現性を検証する研究、ベイズ推定と組み合わせることで少ない量のデータからも正確に神経ダイナミクスを推定する方法に関する研究について、論文が国際誌に発表された (Islam et al., 2024 *BMC Neurosci*)。現在、方法論上の解析の正確性について検討した論文を投稿中である。アルツハイマー病など複数の神経疾患のデータを利用した研究も、現在、論文を投稿中である。
- ・研究開発項目 1・研究開発課題 4 の岩見グループと精神疾患および Tokyo TEEN Cohort (TTC) の行動履歴データおよび経時的抑うつ指標に関する共同研究を継続し、COVID-19緊急事態宣言に資する抑うつ得点変化については新たな知見が得られてさらに解析が進み、この結果をまとめて論文投稿準備中である。
- ・研究開発項目 1・研究開発課題 5 の岡田グループと精神疾患全ゲノム解析に関する共同研究を開始し、全ゲノム解析に必要な技術支援を受け、次年度以降の全ゲノム解析および得られた結果についてまとめる方針を策定した。
- ・精神疾患および TTC のヒト脳 MRI および全ゲノム解析、エピゲノム解析等の階層性

データをまとめるメタデータベースについて、研究開発項目 1・研究開発課題 1 の合原グループ、研究開発項目 3・研究開発課題 1 の藤原グループからの支援を継続して受けている。

- ・研究開発項目 3・研究開発課題 1 の野下グループと協力して行動解析の研究を開始した。さらに、脳形態に関する共同研究も開始し、共有可能なヒト脳 MRI データおよび前処理技術の共有を行った。
- ・精神疾患患者の MRI 画像データに関するデータベースの構築に向けて、藤原グループと共同で準備を進めた。

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を想定して、その予備的数理解析を進めた。また、本研究開発プロジェクト全体の未病データおよび数理解析の成果をとりまとめて、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、データベースの基礎設計を開始した。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・飯田グループ、野下グループと連携し、MS 目標 2 全体において横断的に利用可能な数理解析プラットフォームの構築を目指して数理解析手法の開発及びソフトウェア化を進めた。
- ・研究開発項目 2・研究開発課題 1 の齋藤グループ、研究開発項目 3・研究開発課題 1 の飯田グループと連携して、内臓脂肪組織の 1 細胞レベルでの時系列遺伝子発現データの解析を行った。
- ・研究開発項目 2・研究開発課題 2 の笠井グループと協力して行動解析の研究を開始した。さらに、脳形態に関する共同研究も開始し、共有可能なヒト脳 MRI データおよび前処理技術の共有を行った。

- ・研究開発項目 2・研究開発課題 2 の笠井グループが取得した精神疾患および TTC のヒト脳 MRI および全ゲノム解析、エピゲノム解析等の階層性データをまとめるメタデータベースについて、研究開発項目 1・研究開発課題 1 の合原グループと連携してその対応を行った。
- ・研究開発項目 3・研究開発課題 2 の飯島グループと連携して、データベース構築における ELSI 問題の解決への取り組みを進めた。
- ・MS 目標 2 の全プロジェクト(大野プロジェクト、片桐プロジェクト、高橋プロジェクト、松浦プロジェクト)と連携してデータベース作業部会を開催し、MS 目標 2 全体で未病データを格納する体制作りを整えた。

課題推進者：藤原寛太郎(東京大学)、飯田溪太(大阪大学)、野下浩司(九州大学)、山地一禎(国立情報学研究所)

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の進捗に伴い直面し得る ELSI について、関連法、倫理指針、学会レベルでの議論を踏まえて、問題の本質を特定し、対応策及び対応実践を検討、解析結果の社会実装に向けた発展まで想定した ELSI を明らかにする。課題推進者など関連する研究者と定期的に協議を行い、未病研究を推進するにあたって直面する ELSI、データベース構築に係る課題などの具体的な対応策を検討した。定例の進捗報告会などを通じて、ELSI に係る最新の知見を紹介し、研究者の研究倫理リテラシーの向上を図った。探索的に行った未病に関する一般市民の意識調査は公表を模索するとともに、調査内容を精査し、研究進捗状況に応じて直面し得る ELSI について考察するための基礎資料が得られるような二次調査のあり方を検討した。

未病研究の進捗を注視しつつ、各シンポジウムや市民フォーラムを通じて、PD、PM および他の研究開発プロジェクト内の研究者とも連携をはかり、MS 目標 2 横断的になるよう配慮した。また、MS2 包括データベース構築への倫理的側面からの支援を行った。データベース構築を担当する包括的データベース構築の課題推進者と連携し、ヒト由来のデータの利活用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の特定、さらには、企業を含めたデータベース利活用の拡大について、社会実装に向けた発展まで想定して、直面する ELSI についての検討を開始した。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・研究開発項目 3・研究開発課題 1 の藤原グループと連携して、データベース構築における ELSI 問題の解決への取り組みを進めた。

- ・MS 目標 2 の全プロジェクト(大野プロジェクト、片桐プロジェクト、高橋プロジェクト、松浦プロジェクト)と連携してデータベース作業部会を開催し、MS 目標 2 全体で未病データを格納する体制作りを整えた。

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

JST と代表機関の支援の下で、東大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(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。2021 年度に構築したプロジェクト運営支援チームを中心にプロジェクト運営を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、各課題推進者には、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実施し、課題推進者の追加やプロジェクト進捗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推進した。2021 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 が進捗を常に把握し必要な対応をとるよう努めてきた。また、本研究開発プロジェクトの全体会議や「ムーンショット目標 2×7 技術交流会」、「ムーンショット目標 2 技術交流会 2024」、国際シンポジウム International Symposium on Nonlinear Science and Medicine (ISNSM2024)および同サテライトセミナーなどでは、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や研究交流も積極的に行ってきた。

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 2024 年 3 月には前述の国際シンポジウム ISNSM2024 において、全 9 名の国際アドバイザーにご講演をいただくと同時に、引き続き開催された Satellite Workshop on Nonlinear Science and Medicine では、全課題推進者による研究発表ののち、国際アドバイザーポ

ードミーティングを開いて、国際アドバイザーに研究進捗状況に関する評価をお願いし、プロジェクトの方向性に関しても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

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などには、課題推進者および研究参加者が若い研究者や大学院生も含めて多数参加して、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 の他の疾患中心の 4 プロジェクトのデータも本研究開発プロジェクトの数理解析手法をもとに連携して横串的に研究する予定であるので、これらの他の 4 プロジェクトの数理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。特に今年度は、昨年度より開始されたプロジェクト内でのグループ間共同研究がより具体的に進展してきたとともに、数理解析手法の開発およびソフトウェア化により、MS 目標 2 全体で横断的に利用可能な数理解析プラットフォームの構築が進められ、プロジェクト間連携のための基盤整備が行なわれた。

○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。2023 年度からは DNB 理論の拡張、補完を検討するために、前立腺癌および心疾患の研究を担う課題推進者として新たに 2 名を追加して研究体制を強化した。

○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ている。

○世界中から研究者の英知を結集するための国際連携に関する取組みについて

本研究開発プロジェクトでは、世界をリードする研究開発を行うために、国際連携を特に重視してきた。本研究開発プロジェクト発足時から国際アドバイザーボードを設置し、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進めてきている。2024 年 3 月には国際シンポジウム International Symposium on Nonlinear Science and Medicine (ISNSM2024)を対面で主催し、全 9 名の国際アドバイザーにご講演をいただくと同時に、若手研究者主体のポスター発表では、国際レベルの研究の発展にとって有益かつ重要なアドバイスをいただいた。引き続き開催された Satellite Workshop on Nonlinear Science and Medicine では、全課題推進者による研究発表ののち、国際アドバイザーボードミーティングを開いて、国際アドバイザーには研究進捗状況に関する評価をお願いし、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。また、今後の国際連携や協業に向け、JST ワシントン事務所がスタンフォード大学と共同で企画したイベント“Japan-US Research Collaboration Week”(7/20-21、@スタンフォード大学)に、研究開発項目 2・研究開発課題 1 齋藤グループの林周作氏を派遣し、「未病」をテーマにしたセッションにおいて、合原ムーンショットプロジェクトの研究内容とその成果を発表して、ムーンショットプロジェクトの先進的取り組みを世界に向けてアピールした。加えて、研究開発項目 1・研究開発課題 4 の岩見グループの大学院生が、米国エネルギー省・リバモア国立研究所への 2023 年度学生派遣に採択され、約 3 ヶ月にわたり主としてデータサイエンスについて研究交流を行った。

さらに、様々な国際会議等での基調講演、招待講演などの海外向けのオンライン講演を合原 PM が自ら行い本研究開発プロジェクトの成果を世界に向けて発信してきた。また、様々な世界をリードする研究者に本研究開発プロジェクトに参加頂き、連携を強化してきた。アメリカ、イスラエル、韓国、イギリス、ノルウェー、フランス、オーストラリア、中国などの大学、研究機関との間で様々な国際共同研究を実施するとともに、ニューヨーク州立大学バッファロー校の教授でもある研究開発項目 1・研究開発課題 2 の研究課題推進者の増田直紀氏を中心に国際連携を積極的に進めている。また、同項目 1・研究開発課題 5 の研究課題推進者の岡田随象氏を中心に、国際共同研究を通じて、大規模ヒトゲノム情報の解析に取り組んだ。ヒト脳データ解析に関しては、米国 Human connectome project や ENIGMA project との連携、アジア精神科 MRI コンソーシアムの運営等を引き続き行ってきた。包括的未病データベース関連では、海外機関、例えば NIH など他のデータベースとの連携も視野に入れたデータベース設計を開始した。海外データベースと連携した際に、たとえばメタデータ項目などで齟齬の無いように、国際的データベースとして通用するような設計を進めている。

○研究開発の加速や社会実装に向けた ELSI/数理科学等に関する取組みについて等、成

果や進捗状況を踏まえた研究開発プロジェクトの展開に関する実施内容について記載。

本研究開発プロジェクトでは、MS 目標 2 全体の ELSI/数理科学研究を先導する研究体制を構築してきた。まず、研究プロジェクト内の各研究グループ間での連携を積極的に推進し、実験研究グループと数理研究グループとの間で様々な共同研究を引き続き進めた。また、他プロジェクトにおけるデータ共有のサポートやデータベース充実化を進めることで、5 プロジェクトを横断する包括的未病データベース構築に向けた議論を進展させ、MS 目標 2 の 5 プロジェクトから得られる実験データおよび臨床データや数理解析データを収集する手法についての検討や、包括的未病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、データベースの基礎設計を進めた。さらに、DNB 解析をはじめとした MS 目標 2 全体で横断的に活用可能な数理解析ツールを開発し、順次データベース上での利用環境を整備した。

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の進捗に伴い直面し得る倫理・法・社会的課題 (ELSI) については、関連法、倫理指針、学会レベルでの議論を踏まえて、問題の本質を特定し、対応策および対応実践を検討、解析結果の社会実装に向けた発展まで想定した ELSI を対象に、MS 目標 2 横断的な検討を継続して行った。また、研究進捗報告会などを通じて、ELSI に係る最新の知見を紹介し、研究者の研究倫理リテラシーの向上を図った。これらの実施にあたっては、PD、PM および他の研究開発プロジェクト内の研究者とも連携をはかり、MS 目標 2 横断的な研究になるよう特に配慮した。

MS 目標 2 数理・データ連絡会議などで示される MS 目標 2 内で創出される予定のデータ、および解析計画のもと、MS 目標 2 包括的未病データベースの基本コンセプトを明確化し、2022 年度に策定したデータベースへのデータデポジット、利活用にあたっての運用規約、規定「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」(協定書)に基づき MS 目標 2 包括的未病データベースの運用・利用規定を定めるガイドラインの策定に着手した。さらに、2022 年度に設置された MS 目標 2 データベース作業部会において、ヒト由来のデータの利活用に係る倫理指針への対応、企業を含めたデータベース利活用の拡大について引き続き検討行うとともに、具体的な社会実装の進め方に関しても複数の企業と議論を進めた。また、今後社会実装を行う上で直面し得る ELSI についての調査の一環として、2022 年度に一般市民を対象に実施した「未病」に対する意識調査については、公表を模索するとともに、調査内容を精査し、研究進捗状況に応じて直面し得る ELSI について考察するための基礎資料が得られるような二次調査のあり方を検討した。

(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。さらに、2023 年度は、東京大学を中心とした特許を 3 件(国内 1 件、海外 2 件)、富山大学を中心とした特許を 3 件(国内)、および東京工業大学を中心とした特許を 1 件(国内)出願した。加えて複数の特許出願も現在準備中である。

○ 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。また、国際アドバイザーボードメンバーとの活発な議論を通して、国内外の最新の技術動向の把握にも常に務めてきた。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ングなどを進めている 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などを介して未病研究に着目している企業群などと共同研究や情報交換を進めている。

○ 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ングの可能性を探るとともに、新規の特許戦略を進めた。また、これまでに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た。さらに、個別の相談を受けて複数の企業と未病研究に関する議論を継続して行うとともに、実装手法に関しても意見交換を行った。

(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

日本薬理学会年会では、PM による特別講演の他、共催シンポジウムの開催や薬理学会市民公開講座を行い、研究者のみならず一般市民まで幅広い層へのアウトリーチ活動を行った。

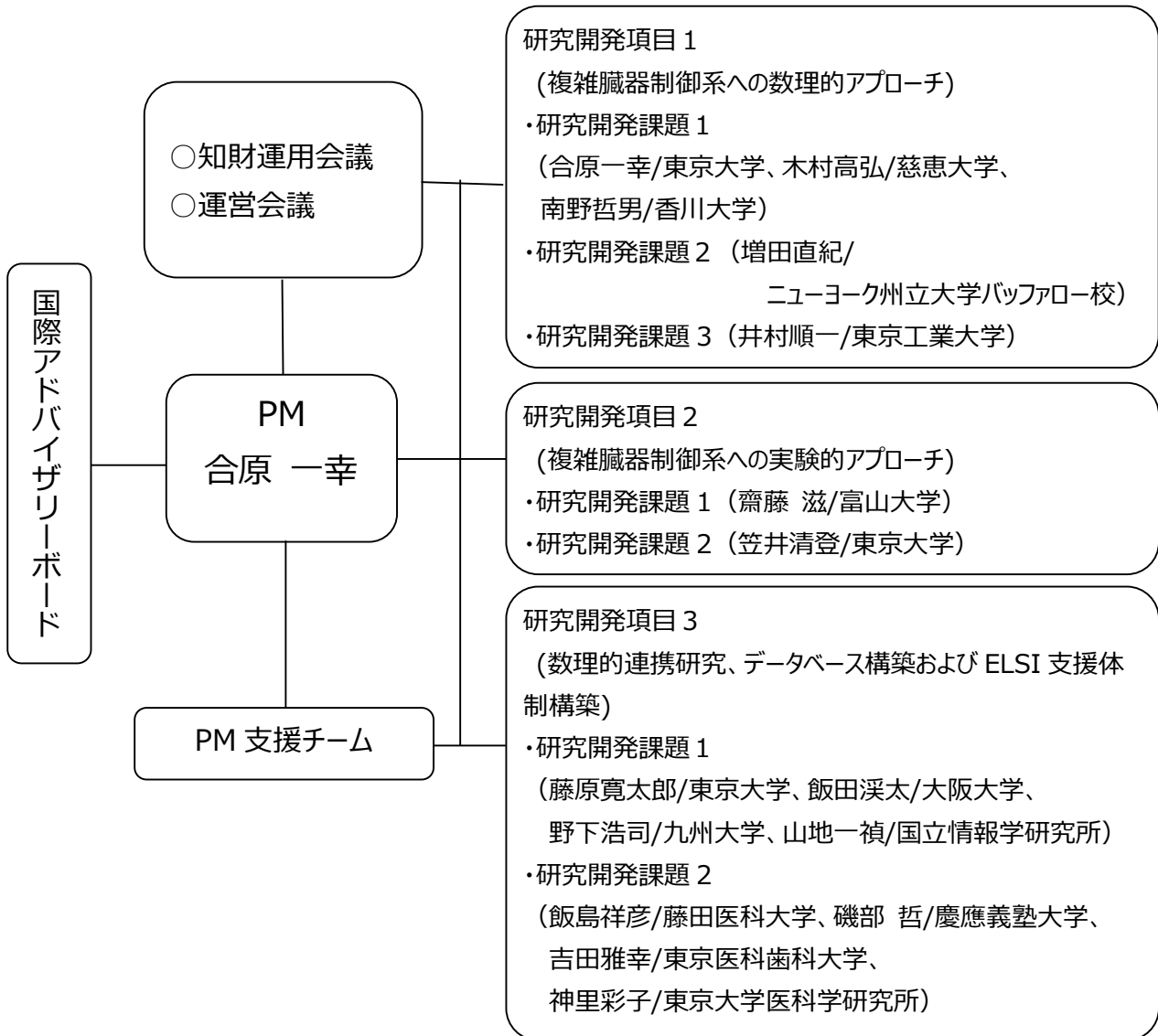
また、JST が主催する、「科学」と「社会」の関係をより深める目的で、様々な立場の人たち（小中高生も含む市民、科学者・専門家、メディア、産業界、政策決定者など）が情報共有・対話を行うオープンフォーラム「サイエンスアゴラ 2023」にて、研究開発項目 1・研究開発課題 3 井村グループの笹原帆平氏が「若手研究者」として米国よりオンライン登壇し、MS 目標 2 での世界レベルの活動内容の紹介と登壇者同士の MS2 の目指す 2050 年についてのディスカッション、および視聴者との対話・交流をおこない、2050 年の未来社会へ向けた本プロジェクトの意義・重要性について積極的に議論した。

(4) データマネジメントに関する取り組み

東京大学国際高等研究所 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上で進めた。また、NIIの山地グループのGakuNin RDM開発チームと連携してMSプログラム全体を先導する機能開発を進めた。さらに、実験研究者が自由に使える数理解析ツールをGakuNin RDM上で利用できるように実装を進めた。引き続き、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。

包括的未病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未病データベース構築に向けてデータベースの基礎設計、データを整理するためのメタデータ設計およびシステム構築を進めた。MS目標2で扱う可能性のある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、プログラムなどに関する情報をより幅広く、かつより深く把握するために、MS目標2内の実験研究者、および数理研究者に対してヒアリングを実施し、きめ細かな情報収集と整理を実施した。また、ELSI支援チームが中心となり2022年度に作成した「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」に基づき包括的未病データベースの運用・利用規定を定めるガイドラインの策定に着手した。さらに、2022年度に立ち上げたMS目標2の5プロジェクトを横断する包括的未病データベース構築に向けた作業部会と連携しながら、具体的な問題点の解決に向けて、さらに準備を進めた。

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
必要に応じ適宜開催した。

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した。

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	5	2	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	5	2	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	19	29	48
口頭発表	26	52	78
ポスター発表	26	31	57
合計	71	112	183

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	99	99
(うち、査読有)	0	99	99

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	29	0	29
書籍	2	0	2
その他	0	0	0
合計	31	0	31

受賞件数		
国内	国際	総数
5	1	6

プレスリリース件数
18

報道件数
89

ワークショップ等、アウトリーチ件数
21