



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

2024 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



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

数理解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、未病状態の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

前年度得られた研究開発項目 1～3 の成果を受けて、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、複数の疾病に関連した疾患マウスモデルおよびヒトデータ等の収集の継続と数理解析、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構築を継続して進めた。さらにそれに伴う倫理的、法的および社会的課題(ELSI)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 横断的支援のための体制作りを行った。

特に、2024 年度は研究のさらなる加速に向けて、追加配賦予算によって新たに実験研究者1名を課題推進者として追加するとともに、別途、既存予算内での研究実施体制の再編成を行い新規の数理解研究者 3 名、さらには加速追加予算により数理・AI 研究を中心に新規 8 名を課題推進者として追加することにより、研究体制を大きく拡充させ、またヒト疾患データを用いた未病研究の本格的進展を図った。

(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、4 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、また『「データサイエンスと生命医科学研究のフロンティア」シンポジウム』、MS 目標 2 を横断する若手数理解研究者主導の複数の「プロジェクト横断型数理連携研究会」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、若手研究者を育成するとともに、MS 目標 2 内外との連携研究を推進した。これらの活動を通じて、若手研究者に発表、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、共同研究や研究交流を率先して積極的に行ってきた。加えて、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リーボードを活用し、世界最先端レベルでの研究を遂行するために、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。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、2024 年度は新たに 1 名の実験研究者、11 名の数理・AI 研究者を課題推進者として追加して研究体制を大きく拡充させ、ヒト疾患データを用いた未病研究を本格的に進展させた。

国際連携については、前述した国際アドバイザリーボード会議開催の他、国際会議等での講演を通じて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、世界をリードする様々な研究者に本研究開発プロジェクトに参加いただき、国際連携を強化してきた。アメリカ、カナダ、イスラエル、韓国、イギリス、ドイツ、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や連携を実施した。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行い、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進めた。国立情報学研究所(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 2022 年度に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を進めた。

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、2024 年度は、特許を合計 2 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などに注力するとともに複数の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、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、その応用のための前立腺癌および心房細動や心筋梗塞、致死性不整脈を含む様々な心疾患などのヒトデータ収集と数理解析を進めた。さらに、非侵襲かつ簡便なヒトデータ取得を可能にする計測・統合システムの開発にも新たに着手した。

具体的研究成果については下記が挙げられる。

- ・肺がん転移の予兆検出研究では、マルチオミクスの DNB により、肺腺癌の臓器特異的転移を予測する新規手法を開発した。Single Cell RNA シーケンスと血清プロテオームデータを統合して転移前の状態を特定する DNB シグネチャーを同定し、さらに人工ニューラルネットワークモデルを用いて転移経路を予測することにより、臨床応用に向けた早期診断の可能性を示した。
- ・低リスク前立腺癌で監視療法を行っている患者 196 例の採血データの収集を完了し、アップグレードの早期予測についての解析を行っている。
- ・PSA 高値で前立腺癌が疑われたが初回生検で陰性であった健常者約 2,000 例の採血データおよび画像データの約 8 割の収集を完了した。
- ・前立腺癌に対し放射線治療を施行した患者 1,310 例の採血データの収集を完了し、再発の早期予測についての解析を開始した。
- ・心房細動の研究に関しては、早期兆候検出に有望な数理解析手法を確認し、更なる精度向上を目指した改良を進めている。
- ・従来の診断では正常範囲とされる心電図であっても、特異度 75%、感度 55%の精度で心筋梗塞の超早期状態を検出でき、論文として取りまとめ、受理された。
- ・一般公開データベース上の肥満のヒトの食事制限時の遺伝子発現データの解析により、食事制限の効果が弱まる肥満状態をその進行前に検知する遺伝子発現揺らぎを、

揺動応答関係を介して応答の測定より推定できることを見出した。

- ・アルツハイマー病に至る病状進行には、遺伝子発現状態変化が異なる複数の分岐した経路が存在することを明らかにした。
- ・研究開発項目 2・研究開発課題 1 の齋藤グループにより取得されたマウスにおける高脂肪食の摂取・非摂取に応じた生理状態データの解析から、揺らぎと応答のタイミングにズレのある拡張された揺動応答関係の存在の可能性を見出した。
- ・前立腺癌のヒトデータの数理解析の研究に関しては、医学的に重要とされるバイオマーカーを統合する理論の検討を行い、前立腺癌ヒトデータの数理解析の進展に貢献した。
- ・時系列データにおける背景のエネルギー構造を考慮したロバストなダイナミクス推定手法を開発した。これにより、DNB 理論の改良に必要な実時系列データに耐えうる時系列 AI の構築がなされた。

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。
- ・研究開発項目 1・研究開発課題 4 の岩見グループと協力して前立腺癌監視療法患者のアップグレードの早期予測に関する研究を開始した。
- ・木村グループと森野グループは協力して前立腺癌監視療法患者のアップグレードの早期予測、前立腺癌に対し放射線治療患者の再発早期予測についての解析を開始した。
- ・藤生グループは、研究開発項目 3・研究開発課題 2 の田中グループと致死性不整脈のデータ 32 例及びその対照群を用いて、心臓突然死を予兆検知するリザーバー計算 AI の開発を進めている。

- ・栗津グループは、研究開発項目 2・研究開発課題 1 の齋藤グループにより取得されたマウスにおける高脂肪食の摂取・非摂取に応じた生理状態および多臓器のトランスクリプトームデータの解析を進めた。また、高橋 MS の本田直樹グループとアルツハイマー病データの解析で連携する準備を進めている。その一環として 2024 年 10 月 31 日に名古屋大学大学院医学系研究科で開講された「オミクス解析学」講義にて、「トランスクリプトーム・エピゲノムデータ解析による疾患の機序と特徴の抽出 - アルツハイマー病 (AD) の多様な病態と病状進行の抽出 -」という講演を行った。

- ・岡本グループは、高橋 MS の小島諒介グループと連携し、背景エネルギー構造を考慮した時系列 AI の研究を行った。この結果は、AI 系のトップカンファレンスの一つである AAAI2025 で発表された。

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)、藤生克仁(東京大学)、栗津暁紀(広島大学)、森野佳生(九州大学)、岡本有司(京都大学)

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関連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 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。2024 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、少数ノードのみからの観測量を用いた低次元近似、また各ノードから少量のサンプルのみを用いて多段階遷移を予測する DNB の開発を行った。また、エネルギー地形解析の改良版として、fMRI データから得られるネットワークを低次元空間の軌道として埋め込む手法の開発と、その健常者やうつ病患者などの fMRI データへの適用と性能評価を行った。

特に、ネットワークのレジリエンスの研究に関しては、ネットワーク中の少数のノードのみのダイナミクスを最適に結合してネットワーク全体の集団平均ダイナミクスを精度よく低次元近似できることを数理的に解明した。この方法は、臓器や遺伝子などの複雑なネットワーク

の時系列データから、少数のノード(臓器や遺伝子など)のみを観測することによって系全体を精度よく観測できる可能性を示唆し、またデータの背後にあるネットワーク構造やダイナミクスの方程式も仮定せずに用いることができる、という意味で実用性を持つ。

また、DNB に関しては、必要サンプル数を減らす手法として、Moran's I などの既存手法は、複雑ネットワーク上では中程度の性能を示すものの、ダイナミクスや分岐パラメータへの精度依存性が大きいという限界があることを明らかにした。経済的な(= サンプル数を時間方向に必要としない)2つの DNB について、一部の優良なノードのみを用いるというアイデアに基づいて改良版を開発中であり、良好な数値計算結果を得た。

2024 年 12 月から 2025 年 2 月にかけて行った、国際連携強化支援による海外研究者招へいにより、fMRI データ から直接機能的結合ネットワークのダイナミクスを低次元空間内の軌道として推定するアルゴリズムについて、共同研究が進展した。

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 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のチュートリアル型総説論文を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、2024 年度は、2023 年度に引き続き、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、これまで展開してきたシステム解析手法等の有効性を確認した。また、階層ネットワークに対する DNB 介入解析やより適用範囲の広いシステム基礎理論の構築を行った。さらにシングルセルデータを用いた際の介入理論の基礎を構築した。

特に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、引き続き、合原 PM

および、研究開発項目 2・研究開発課題 1 の富山大学齋藤グループと協力して行い、DNB 介入理論に関する共著論文に加え、メタボリックシンドロームに対する DNB 介入の有効性を示す共著論文として発表した。また、同齋藤グループと同項目・同研究開発課題の京都薬科大学林グループと、引き続き、炎症性腸疾患の共同研究を進め、これまでの DNB 介入理論を mRNA とタンパク質のどちらにも介入可能な形で拡張を行い、理論の有効性を確認した。その際、藤原グループのデータ管理システムを利活用してデータを入手した。

課題推進者：井村順一(東京科学大学)

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。2024 年度は、臨床・実験データを用いた発病予兆を検出する要約統計量を定量し、多階層数理モデルを実装したシミュレータの開発に取り組んだ。

具体的には、昨年度に引き続き、松浦ムーンショットプロジェクトと協力して、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検討を始めた。これらの研究は、ムーンショット目標 2 内のプロジェクト間連携研究の先駆けとなるものである。

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、引き続き、連携して研究を実施した。
- ・研究開発項目 1・研究開発課題 1 の木村グループと協力して前立腺癌監視療法患者のアップグレードの早期予測に関する研究を開始した。
- ・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、大きく 3 群に分かれることを見出し、これが年単位の詳細な質問紙や面接では説明できないことを明らかにし

た。さらに、抑うつ得点変化 3 群に関連する脳構造変化を明らかにした (Tatematsu et al. revision submitted)。

- ・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進めた。

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。2024 年度は、シングルセルシーケンズ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 240 名のシングルセル eQTL データベースの実装と解釈を行った。自然免疫細胞を対象に、シングルセル解析で表現可能な細胞軌道分化に対する eQTL 効果(ダイナミック eQTL 効果)を見出した。X染色体不活化からの逃避を一細胞解像度で定量化するソフトウェア scLinax を開発した。

具体的研究成果については下記が挙げられる。

- ・シングルセル情報の解析に関しては、ダイナミック eQTL 効果が得られた。
具体的には、自然免疫細胞クラスターにおいて、インターフェロン刺激に対応した細胞状態 (cell state) が、動的に変化していることを明らかにした。遺伝子変異が cell state の個人差に影響を与えている dynamic eQTL 効果を明らかにすることができた。Dynamic eQTL 効果は、免疫細胞クラスター内に含まれる細胞異質性と細胞分化を説明することから、未病状態から疾患発症への予測に資すると期待される。
- ・X染色体不活化逃避を一細胞解像度定量化するソフトウェア: scLinax の開発。
具体的には、女性の 2 本の X 染色体のうち 1 本がランダムに不活化される X 染色体不活化からの逃避は、男女間の遺伝子発現量の違い、ひいては疾患発症リスクの男女差を説明する因子として注目されている。scLinax の開発により、不活化逃避が細胞分画特異的に生じる事が初めて明らかになった。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・MS 目標2高橋 PJ の研究者らと協力して polygenic risk score (PRS) の手法開発を進めた。
- ・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進め、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：

本研究開発課題は、以下 3 つの目的を有している。

1. 動物モデルおよびヒト臨床検体の経時的な未病データセットの取得と、未病 DB (GakuNin RDM) への登録
2. DNB 理論や制御理論などの数理科学的手法と生物学的手法の融合による未病に関する医薬学研究の実施
3. これらの研究成果を基盤とした、未病状態での医療介入に基づく超早期精密医療の社会実装

目的 1 に関して、本研究グループではこれまでに、自然発症メタボマウスの多臓器未病データセット、高脂肪食メタボマウスの多臓器未病データセットを他の研究グループに先駆けて未病 DB へ登録し、MS 目標 2 内のデータ共有に積極的に貢献してきた。2024 年度は、新たに多発性骨髄腫のラマンスペクトルデータを未病 DB に登録すると共に、マウスおよびヒト臨床検体の内臓脂肪の scRNA-seq 未病データセット取得へ向けた、マウスの予備実験データ取得およびヒト臨床検体の収集を進めた。

目的 2 に関して、2024 年度は極めて大きな進展があった。まず、DNB 理論、制御理論、

ショウジョウバエを用いたスクリーニングを組み合わせた新たな方法論を用いて、メタボリックシンドロームの新規治療標的候補として Vasa/DDX4 を同定した (Akagi, et al., Cells, 2025)。さらに、DNB 理論、制御理論、マウスモデルを組み合わせた炎症性腸疾患の研究においても、これまでに同定し特許出願していた Wars に加え、2024 年度は新たに Ifit2 を有望な治療標的候補として見出した。現在、Wars や Ifit2 のヒト臨床検体での検証に向けて準備を進めている。これらの炎症性腸疾患の研究は、京都薬科大学の林周作准教授が主導して実施した。

また、2023 年度の重要な成果として、DNB 理論、エネルギー地形解析、ラマン分光法の組み合わせによる多発性骨髄腫の未病状態の同定 (Yonezawa, et al. IJMS, 2024) を既に報告しているが、2024 年度は新たに培養神経細胞 (Hashimoto, et al., BBRC, 2024) や LPS 刺激した培養マクロファージ (Taketani, et al., Molecules, 2025) に対しても同様に、DNB 理論とラマン分光法の組み合わせが遷移点の検出に有効であることを示した。

このように、本研究グループは、積極的に数理科学的手法と生物学的手法の融合に取り組み、新たな未病治療標的候補の同定など未病研究の進展に大きく貢献してきた。

目的 3 に関しては、2024 年度は、これまでに引き続き、ラマン顕微鏡を用いた造血器腫瘍検査の医療機器開発を進めると同時に、妊娠高血圧/妊娠高血圧腎症の発症予測手法の社会実装へ向けた準備を進めた。

具体的研究成果については下記が挙げられる。

- ・研究開発項目 1・研究開発課題 1 の合原グループらの DNB 理論、研究開発項目 1・研究開発課題 2 の井村グループの制御理論、齋藤グループでのショウジョウバエを用いたスクリーニングの統合により、メタボの新規治療標的候補として Vasa/DDX4 を同定した (Akagi, et al., Cells, 2025)。
- ・DNB 理論と齋藤グループでのラマン分光法の組み合わせにより、培養神経細胞の成熟過程における遷移点を検出した (Hashimoto, et al., BBRC, 2024)。
- ・同じく DNB 理論とラマン分光法の組み合わせにより、LPS 刺激した培養マクロファージの炎症進展過程における遷移点を検出した (Taketani, et al., Molecules, 2025)。
- ・DNB 理論、制御理論、林グループおよび齋藤グループでのマウスモデルの組み合わせにより、炎症性腸疾患の有望な治療標的候補として新たに Ifit2 を見出した。

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 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、齋藤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、研究開発項目 1・研究開発課題 3 の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)、林周作(京都薬科大学)

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。

2024 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 を用いたヒト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・ストレスを与えた統合失調症レアバリエーションマウスモデル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。

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*)。方法論上の解析の正確性を実証した論文が国際誌に発表された (Khanra et al., 2024 *Euro J Neurosci*)。アルツハイマー病などの神経疾患に関する神経ダイナミクスに関する論文も国際誌に発表された (Murai et al., 2024 *Brain Commun*)。さらに、エネルギー地形解析で得られた自閉スペクトラム症特有の神経ダイナミクスが、症状への介入ターゲットともなりうることも明らかにした (Watanabe et al., in press, *Nature Neurosci*)。
- ・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、大きく 3 群に分かれることを見出し、これが年単位の詳細な質問紙や面接では説明できないことを明らかにした。さらに、抑うつ得点変化 3 群に関連する脳構造変化を明らかにした (Tatematsu et al. revision submitted)。
- ・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進め、全ゲノム解析に必要な技術支援を受けて、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た。
- ・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。
- ・15q11-13 重複マウスモデルを用いて社会性指標 (新奇他個体への関心) と脳体積との関連を示し、ゲノムの変化が同一でも表現型に分散が生じることの背景に脳形態変化があることを明らかにした (Zhao et al., 2024, *Neurosci Res*)。resting state fMRI connectivity の解析を通じて、うつの自覚症状と他覚的評価のかい離に関わる脳回路を同定した (Kawakami et al., 2024, *Cereb Cortex*、プレスリリース)。

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: 医学・数理連携研究のための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、さらにはそれらのデータに関する横断的な数理解析データを基としたデータベースを構築するため、MS 目標 2 の 5 プロジェクトで計測される実験・臨床データの収集・取りまとめのためのシステム開発を引き続き進めると同時に、数理データ解析結果についてもデータの収集・取りまとめを開始した。また、本研究開発プロジェクト全体の数理データ解析手法も含めて、未病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、数理解析ツール化およびデータ解析等を進めた。

具体的研究成果については下記が挙げられる。

- ・データベースの基礎設計を終え、詳細設計、さらにはメタデータカタログ機能の基本設計を開始した。とくに、データ利活用を促進するメタデータ設計、データの管理・共有の利便性を向上させる取り組み、メタデータカタログ機能の開発を実施した。
- ・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。
- ・がん細胞の薬剤抵抗性獲得のメカニズム研究において、1細胞オミクスデータから細胞変容の時間軸に沿った遺伝子発現ダイナミクスを網羅的に予測し、細胞運命の分岐に関連する遺伝子を同定することのできる数理解析手法を開発した。応用例として、乳がん細胞がタモキシフェンの投与によって悪性化するメカニズムについて、6,082 個の遺伝子から細胞制御に関する少数の候補因子を同定することに成功した。これをもとに、短い時間(3-6 週間)と、長い時間(3-9 週間)でそれぞれ機能する細胞内シグナルを列挙し、文献情報をもとに転写リレーのモデルを構築した(Iida et al., *Cancers*, 2024)。
- ・細胞の移動能と関連する形状変動成分や薬剤処理による微小形状変動の定量的な差異についての知見が得られた。

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 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。
- ・飯田グループは、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、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。
- ・野下グループは、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、精神疾患モデルマウスの行動解析の研究を開始した。また、研究開発項目 1・研究開発課題 1 の木村グループと協力して、前立腺がん MRI データ解析についての研究を開始した。

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 の他のプロジェクトとの数理的連携研究

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ている実験データや臨床データに対して、数理データ解析を本格的に開始した。

具体的研究成果については下記が挙げられる。

- ・実験データや臨床データに対するデータ駆動モデリングおよび非線形数理解析手法としては、パラメータ認識型リザーバー計算の改良や準ポテンシャル推定に基づく手法が有効であるとの知見が得られた。
- ・心電図信号から不整脈の一種である心房細動の予兆を検知するためのリザーバー計算

AI を開発し、公開データを用いてその検知性能を調べた結果、被験者の多くで心房細動前状態において高い不整脈警戒スコアが得られることが分かった。

- ・パーシステントホモロジーの計算ソフトウェア開発に関しては、計算効率を改良し、CT、MRI など高解像度の 3 次元医用画像に対する適用性を高めた。また、位相的信号解析の研究では、グラフ上の信号を位相的に簡略化する手法を開発し、その実装をオープンソースで公開した。
- ・最適化理論を導入した DNB 同定手法の開発により、従来手法と比較して高い DNB スコアを示す遺伝子群の同定が可能となった。特に、標準偏差と相関係数の寄与度を制御可能な新しいスコアリング方式を確立した。
- ・処理コストと速度を最適化するためのデータ削減に関する研究では、ダイナミクスを維持しながらデータ長とサンプリングレートを大幅に削減できる可能性などの知見が確認され、複雑なバイオメディカルデータの非線形時系列解析における計算負荷の軽減に貢献した。
- ・オミクスデータを比較して種差解析を可能とする手法開発の第一弾として、トランスクリプトームデータを対象とする手法を開発した。また、入力データの前処理法を生物学者と議論を重ねて考案した上で、実データを用いた手法の妥当性検証を行った。本結果をジャーナル論文として投稿するために準備中である。

以下に、他の研究グループとの相互関係を示す。

- ・田中グループは、重症不整脈の早期予兆検知に関する研究において研究開発項目 1・研究開発課題 1 の藤生グループとの連携を開始した。
- ・鍛冶グループは、研究開発項目 1・研究開発課題 4 の岩見グループと協力して、ワクチン抗体動態データをベクトル場としてモデリングする研究を開始した。
- ・竹内グループは、未病推定のための Neural ODE の学習理論について、研究開発項目 1・研究開発課題 1 の岡本グループと共同研究を開始した。
- ・弘前大学 COI-NEXT との連携については、本格的な解析の展開に先立ち、データ解析の効率化および高度化を見据えて、玉田グループは、研究開発基盤の整備を積極的に進めた。具体的には、高度な計算処理や大容量データの取り扱いが可能なワークステーションを新たに導入するとともに、ネットワーク環境やストレージなど解析インフラの整備を行い、安定的かつ柔軟な解析環境を構築した。さらに、各種データの利活用を円滑に進めるために、関連機関と連携しながら、データ利用申請や倫理申請等

の手続きについても検討を進め、必要書類の整備や手順の明確化に取り組むことで、今後のデータ取得および解析の加速に向けた体制づくりを着実に進めた。

また、研究開発項目 1・研究開発課題1の齋藤グループとの連携研究として、脂肪組織のシングルセル解析から導かれた未病候補因子のメタボリックシンドローム発症進展予測における有用性や臨床的意義を実証するため、岩木健康増進プロジェクト健診の臨床情報、ゲノム情報、および血液のマルチオミクスデータと統合して解析を計画し 2026 年度以降の研究に備えた。

課題推進者：鈴木秀幸(大阪大学)、田中剛平(名古屋工業大学)、鍛冶静雄(九州大学)、竹内知哉(千葉工業大学)、スヴィリドヴァ ニーナ(東京都市大学)、平岡裕章(京都大学)、玉田嘉紀(弘前大学)

研究開発課題 3: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。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を検討できる体制を整備した。定例の進捗報告会、関連学会研修会、データベース作業部会などを通じて、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向上を図っている。ELSI 支援チームが実施した未病に関する一般市民の意識調査の結果を踏まえて、日本科学未来館と連携して、来館者に未病に関する意識調査を実施している。

これらの対応にあたっては、PD、各 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する。また、MS 目標 2 包括的データベース構築に伴う ELSI について、倫理的側面からの支援を行った。すなわち、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 Consent 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を想定した検討を行うことで、MS 目標 2 包括的データベース運用開始へ向けてサポートを行った。

具体的研究成果については下記が挙げられる。

・包括データベース構築に関連する ELSI 支援においては、協定書付帯事項を概ね完

成させ、データベースの基本方針をプロジェクト横断的に共有した。また、ELSI/DB チーム合同会合を原則毎月開催し、DB でのデータの安全管理、データ格納にあたっての倫理面からの課題などを協議することで、データベースが円滑に稼働できる体制構築に貢献した。

- ・今年度は、未病に関する一般市民の意識調査の結果を踏まえ、日本科学未来館の協力を得て「未来の医療」に関するアンケート調査を 2024 年 11 月～2025 年 4 月に行った。また、サイエンスアゴラ 2024 において「みんなの声で未来をつくる！2050 年の医療のすがた」に課題推進者の神里彩子国立成育医療研究センター部長が登壇し、ELSI について紹介した上で、一般の方に考えてもらう機会を作った。

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 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。また、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(東京科学大学)、神里彩子(国立成育医療研究センター)

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、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)

PM が中心となって毎週ヘッドクォーター会議を実施するとともに、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 4 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

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に努めてきた。また、本研究開発プロジェクトの全体会議や『『データサイエンスと生命医科学研究のフロンティア』シンポジウム』、MS 目標 2 を横断する若手数理研究者主導の複数の「プロジェクト横断型数理連携研究会」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設置した国際アドバイザーボードより、プロジェクトの方向性などに関して、適宜重要なコメントを引き続きいただいた。国際アドバイザーボードは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)

なお、宮園浩平先生が内閣府 CSTI 常勤議員就任に伴って規則により退任されたため、2025 年度より外国人アドバイザーを新規で 1 名増員する予定である。

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、相互の研究内容を深めるとともに研究開発に関する競争と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解析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きた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 MS 目標 2 内および MS の他の目標とのグループ間共同研究がより具体的に進展した。また、「『データサイエンスと生命医科学研究のフロンティア』シンポジウム」、MS 目標 2 を横断する若手数理解析者主導の複数の「プロジェクト横断型数理連携研究会」を開催し、プロジェクトを超えた数理連携研究が大きく進展した。さらに、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引き続き進められ、プロジェクト間連携のための基盤整備が未病データベースを含めて進展した。

○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。

特に、2024 年度は連携研究のさらなる加速に向けて、追加配賦予算によって新たに実験研究者 1 名を課題推進者として追加するとともに、別途、既存予算内での研究実施体制の再編成を行い新規の数理解析者 3 名、さらには世界的な AI 研究の発展も考慮して加速追加予算により数理・AI 分野を中心に新規 8 名を課題推進者として追加することにより、研究体制を大きく拡充させて MS 目標 2 内外の連携を強化するとともに、ヒト疾患データを用いた未病研究の本格的進展を図った。

○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 主催のバイオ数理連携会議/全体会議・ワークショップや、合原プロジェクト主催の「『データサイエンスと生命医科学研究のフロンティア』シンポジウム」、MS 目標 2 を横断する「プロジェクト横断型数理連携研究会」等を通じて、本 MS 目標 2 研究開発プログラム全体さらには MS 目標 2 以外のプロジェクトとの数理を基盤とした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リーボードを設置し、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。また、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 2024 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講演を通じて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、世界をリードする様々な研究者に本研究開発プロジェクトに参加いただき、連携を強化してきた。アメリカ、カナダ、イスラエル、韓国、イギリス、ドイツ、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や連携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教授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教授を中心に、国際共同研究を通じて、大規模ヒトゲノミクス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進めた。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/数理科学研究を横断的に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発展させ、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、エネルギー地形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本研究開発プロジェクトで開発し、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、本研究開発プロジェクトの ELSI 支援チームが 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を進めた。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。

ELSI に関する一般市民への種々の取り組みも行った。2022 年度に一般市民を対象に実施した「未病」に対する意識調査の結果を踏まえ、その 2 次調査として、日本科学未来館の協力を得て「未来の医療」に関するアンケート調査を 2024 年 11 月～2025 年 4 月に行い、研究開発の社会実装に対する一般市民の社会意識の把握を試みた。さらに、JST が主催するサイエンスアゴラ 2024 では「みんなの声で未来をつくる！2050 年の医療のすがた」に研究開発項目 3・研究開発課題 3 の ELSI チーム課題推進者の神里彩子国立成育医療研究センター部長が登壇し、ELSI について紹介した上で、一般の方に考えていただく機会を作った。

(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。これまでに 24 件の特許を出願済みであるが、さらに、2024 年度は、東京大学を中心とした特許を 1 件(海外)、および東京科学大学を中心とした特許を 1 件(海外)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、国際アドバイザリ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リ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複数の企業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 における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共同研究や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。

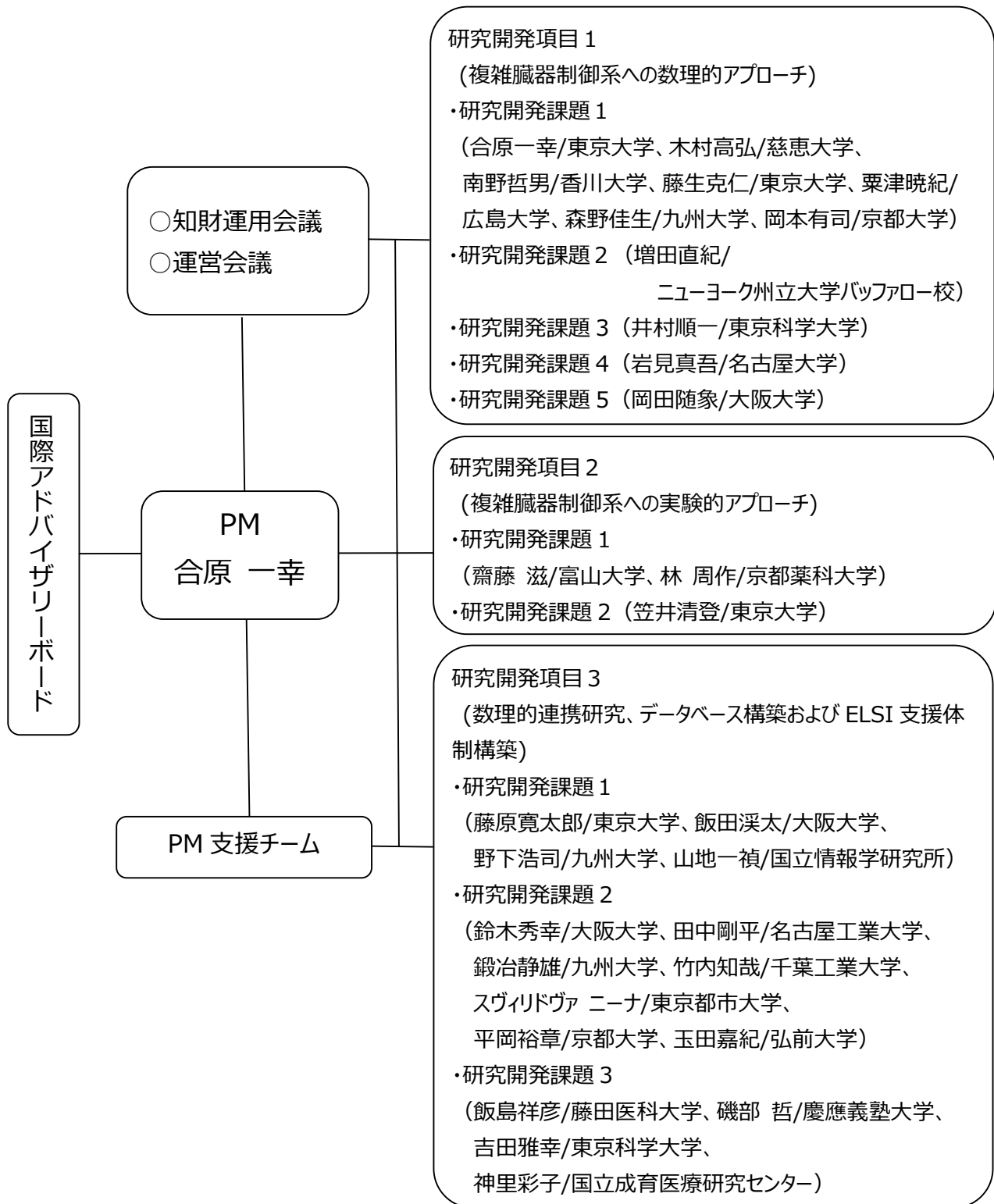
また、JST が主催する、「科学」と「社会」の関係をより深める目的で、様々な立場の人たち(小中高生も含む市民、科学者・専門家、メディア、産業界、政策決定者など)が情報共有・対話を行うオープンフォーラム「サイエンスアゴラ 2024」にて、「みんなの声で未来をつくる! 2050 年の医療のすがた」と題した MS 目標 2 のセッションに、合原プロジェクトより、研究開発項目 3・研究開発課題 3 の ELSI チーム課題推進者の神里彩子国立成育医療研究センター部長と研究開発項目 1・研究開発課題 4 岩見グループの吉村雷輝氏の 2 名が登壇し、科学コミュニケータートーク「ミライさんの健康診断」をベースに、「未来の医療」について、グループワークに参加した。MS 目標 2 での世界レベルの活動内容の紹介と「2050 年に実現しうる医療と社会」についてのディスカッション、および視聴者との対話・交流を行い、2050 年の未来社会へ向けた本研究開発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

研究課題項目 3・研究開発課題 1 の課題推進者かつ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准教授を中心に、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国立情報学研究所 (NII) の GakuNin RDM 上で進めた。特に、同項目・同研究開発課題の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行っている。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、さらに実装を強化した。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さらに進めた。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継続的に実施し、きめ細かな情報収集と整理を実施した。さらに、NBDC ヒトデータベースなどの外部データベースの関係者に対してもヒアリングを実施して情報収集を進め、外部データベースとの連携の可能性などについて検討を進めた。また、本研究開発プロジェクトの 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を進めた。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、継続して準備を進めた。

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

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	23	24	47
口頭発表	31	43	74
ポスター発表	45	8	53
合計	99	75	174

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	2	105	107
(うち、査読有)	2	105	107

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	12	0	12
書籍	1	0	1
その他	0	0	0
合計	13	0	13

受賞件数		
国内	国際	総数
3	0	3

プレスリリース件数
18

報道件数
70

ワークショップ等、アウトリーチ件数
18