

ムーンショット型研究開発事業

令和5年度プログラム外部評価（中間評価）について（目標2）

（1）目的

プロジェクトの中間評価の結果を受けて、プログラムごとに研究開発の進捗状況や成果を把握し、これを基に適切な予算配分及び研究開発計画の見直し等を行うことにより、事業運営の改善及び機構の支援体制の改善に資することを目的とする。

（2）実施時期

原則として、プログラムとしての研究開発開始時点から3年目に実施する。

（3）評価項目及び基準

- ムーンショット目標達成等に向けたポートフォリオの妥当性
- ムーンショット目標達成等に向けたプログラムの研究開発の進捗状況
- ムーンショット目標達成等に向けたプログラムの研究開発の今後の見通し
- PDのマネジメントの状況(ポートフォリオ管理、PMへの指揮・監督、機動性・柔軟性等を含む。)
- 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。)
- 国際連携による効果的かつ効率的な推進
- 大胆な発想に基づく挑戦的かつ革新的な取組
- 研究資金の効果的・効率的な活用(官民の役割分担及びステージゲートを含む。)
- 国民との科学・技術対話に関する取組
- 機構のPD、PM等の活動に対する支援
- その他(1)に定める目的を達成するために必要なこと。

なお、上記に関する詳細については、評価者が決定する。

（4）評価者

プログラムに対する技術専門的な観点からの評価は、外部評価グループが行う。外部評価グループの技術専門的な意見を元に、ガバニング委員会がプログラム全体を評価する。

（5）評価の手続き

プログラムごとに、外部評価グループ及びガバニング委員会にて、被評価者からの報告及び被評価者との意見交換等により評価を行う。この場合において、必要に応じて研究開発実施場所での調査等又は外部有識者の意見の聴取を行うことができる。

※評価会実施日、評価者一覧は別紙のとおり

(別紙)

■評価会実施日

外部評価グループ：令和5年9月1日

ガバニング委員会：令和5年10月19日

■評価者一覧（外部評価グループ）

氏名	所属・役職等
永井 良三	自治医科大学 学長
坂田 恒昭	大阪大学 共創機構 特任教授
鈴木 康裕	国際医療福祉大学 学長
深見 希代子	東京薬科大学 生命医科学科 名誉教授／客員教授
望月 敦史	京都大学 医生物学研究所 教授
山本 雅之	東北メディカル・メガバンク機構 機構長

※所属・役職等は評価会時点のもの

■評価者一覧（ガバニング委員会）

氏名	所属・役職等
藤野 陽三	城西大学 学長
渡辺 捷昭	トヨタ自動車株式会社 元 代表取締役社長
江村 克己	福島国際研究教育機構（F-REI） 理事
大橋 徹二	株式会社小松製作所 取締役会長
榊 裕之	奈良国立大学機構 理事長
濱口 道成	科学技術振興機構 参与
深見 希代子	東京薬科大学 生命医科学科 名誉教授／客員教授

※所属・役職等は評価会時点のもの

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・学長

令和5年11月9日

目次

1.プログラムの状況

2.外部評価結果とポートフォリオの見直し

3.今後の方向性

4.参考

目次

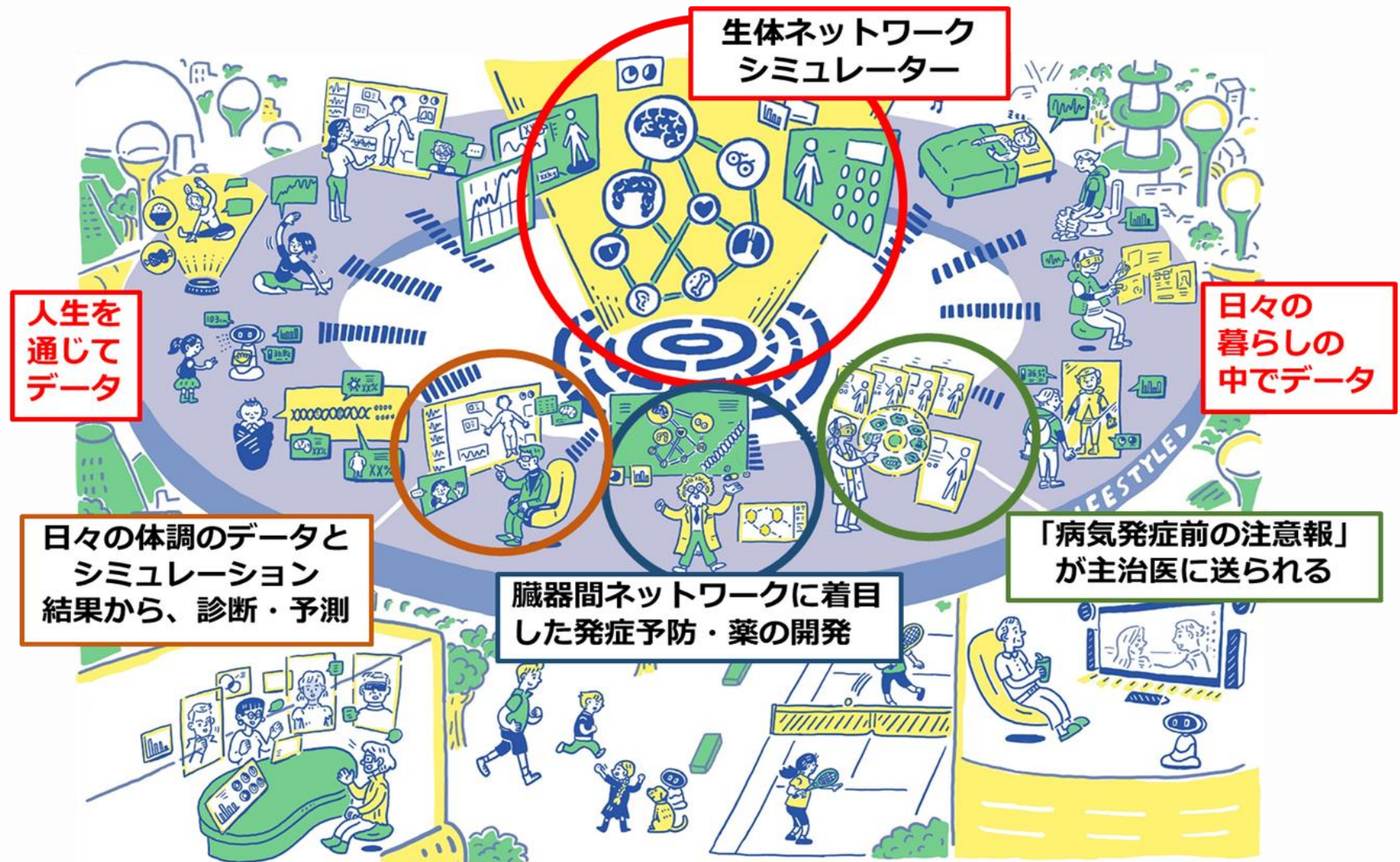
1.プログラムの状況

2.外部評価結果とポートフォリオの見直し

3.今後の方向性

4.参考

1.1 目指す社会像



人生を通じて、日々の暮らしの中で得られるデータから、疾患発症前に予測・予防ができる社会

1.2 解決すべき課題（マイルストーン）

2050

**疾患前段階・超早期に疾患の予測・予防ができる社会
を実現**

2040

2030

がん、認知症、糖尿病、ウイルス感染症などの難治性疾患の**前段階・未病（前触れ）**をとらえる方法が確立され、それらを**予防したり、正常に戻したりする技術が開発されている。**

2025

がん、認知症、糖尿病、ウイルス感染症などの難治性疾患の**前段階・未病（前触れ）**をとらえる**マーカーが開発**されている。

2023

がん、認知症、糖尿病、ウイルス感染症などの難治性疾患の**前段階・未病（前触れ）**をとらえ、**解析、検証する研究基盤が構築**されている

1.2 解決すべき課題

2050

疾患発症前に予測・予防ができる社会の実現

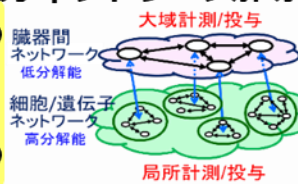
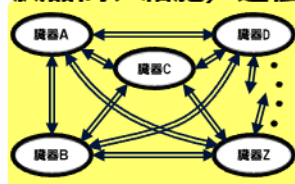
生体データの統合解析プロセス

ヒトへの実装的展開

生体内ネットワーク解析から継続的に介入シース創出

2030 疾患の前段階を捕らえる生体内ネットワークの包括的解明、疾患発症予防の介入法開発

臓器間、細胞／遺伝子ネットワーク解明

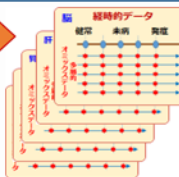


ネットワークデータ解析で疾患の
予兆検出
ネットワーク制御
理論で介入

簡便な方法で様々な疾患のリスクを評価
高リスクの人の超早期・発症前を診断し、
正常に戻す介入法の候補について、動物モデルや
ヒトデータで検討、検証し、実現可能性を示す

2025 発症前段階データセットのネットワーク解析により、疾患の前段階を捉えるマーカー同定

健康 疾患の超早期・発症前 発症 進行期
経時的・多臓器・高密度
マルチオミックスデータ



バイオ・数理
統合解析
モデル化

発症前段階
の検出介入
のPOC獲得

ヒト時系列ビッグデータ取得・解析
(多施設連携プラットフォーム(MABB)、
大迫コホート、長浜コホート、PDコホート、
東北メディカル・メガバンク事業(ToMMo)etc.)

ヒト生体ビッグデータ取得・解析
(血液、尿、ゲノム、
生理的データなど)

ヒト由来オルガノイド構築・解析

2023 生体ネットワーク解析のための基盤構築

- ・経時的マルチオミックス解析基盤
- ・バイオ、数理の各種解析技術の確立
- ・統合データベース、解析基盤構築



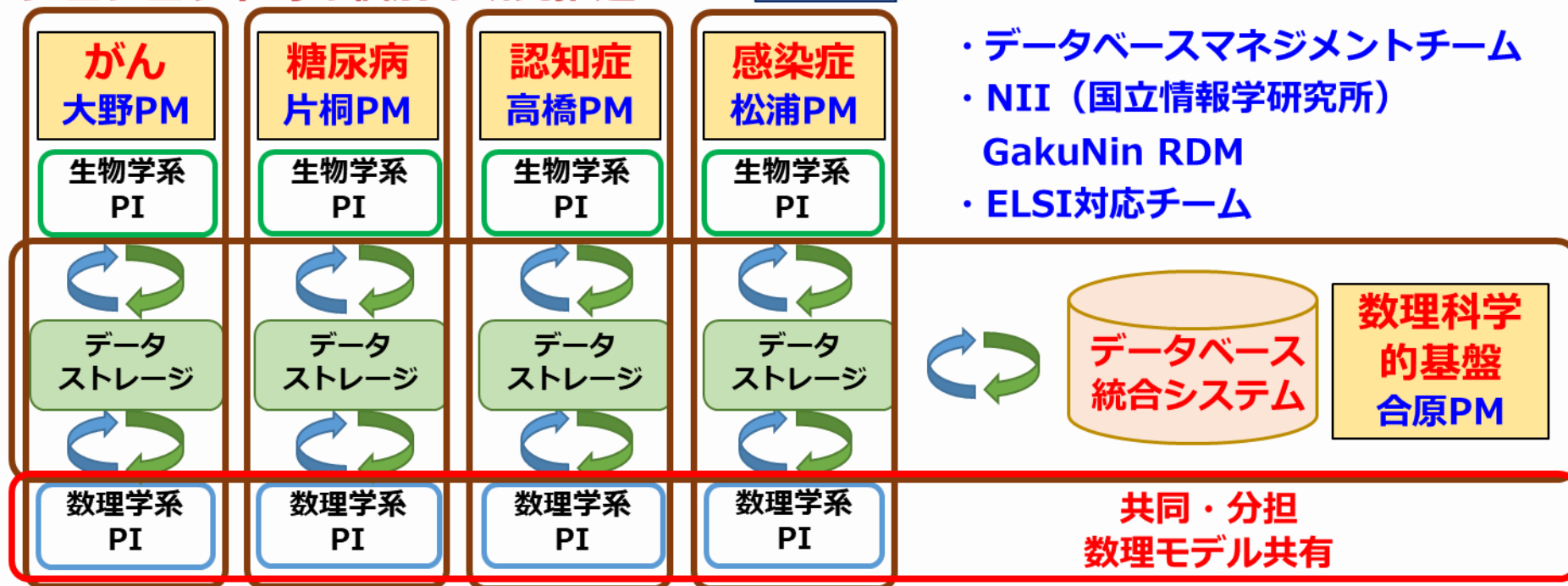
1.3 プログラムの推進体制

アンメットニーズの高い4疾患領域と数理科学基盤のプロジェクトを構成

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

発症前段階ネットワーク（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

1.4 国内外の研究開発動向と比較

1) 目標2のコンセプトの世界的ユニークさ:

世界の過去10年の文献をMS2のキーワードで検索すると、「疾患の前段階」の論文数はこの10年で4.5倍になっている。一方メディカルヘルスケア全体の論文数は2倍の増加であり、「疾患の前段階」の注目は高い。しかしMS2のアプローチ・コンセプトのキーワードで検索すると、いずれのプロジェクトについても極めて少ない報告数である。これらを統一的に考えると、注目は高いが、実際に未病研究に乗り出しているラボは現時点では極めて少ないと考えられる。

2) 世界の全身細胞、脳細胞のカタログ化・マップ化の大型プロジェクトとの対比:

これらは、米・欧で進んでいるが、いずれも正常の個体を対象にしている。一方の我々のMS2はカタログ化・マップ化では共通点もあるが、未病から疾患発症への介入予防を旨としており、この点でも極めてユニークである。

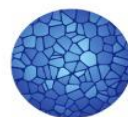
疾患の前段階に関する研究動向 MS2のアプローチ・コンセプトは世界的にユニーク

文献 での 検索	「メディカルヘルスケア」	➡	「疾患の前段階」	➡	「臓器間ネットワーク ×数理×早期予防・予測」
	15,191,478報		106,546報		619報
➡					
糖尿病の着眼点「神経制御/β細胞増殖/膵板孔」: 0/0/0報					
がんのコア技術「オルガノイド/細胞競合」: 0/0報					
認知症の着眼点「異常タンパク質Aβ/Tau/αSyn」 2/2/0報					
ウイルス感染症「宿主応答/宿主応答パターン化」 2/0報					
数理コア理論「DNB/早期予測」: 7報(うち6報はMS2より)					

* DNB: 動的ネットワークバイオマーカー

世界のヒト全身細胞カタログ化・マップ化の 大型プロジェクトの中でも 目標2はユニーク

ヒトの全細胞を
カタログ化



HUMAN
CELL
ATLAS

脳回路・脳機能の理解
U.S.BRAIN Initiative

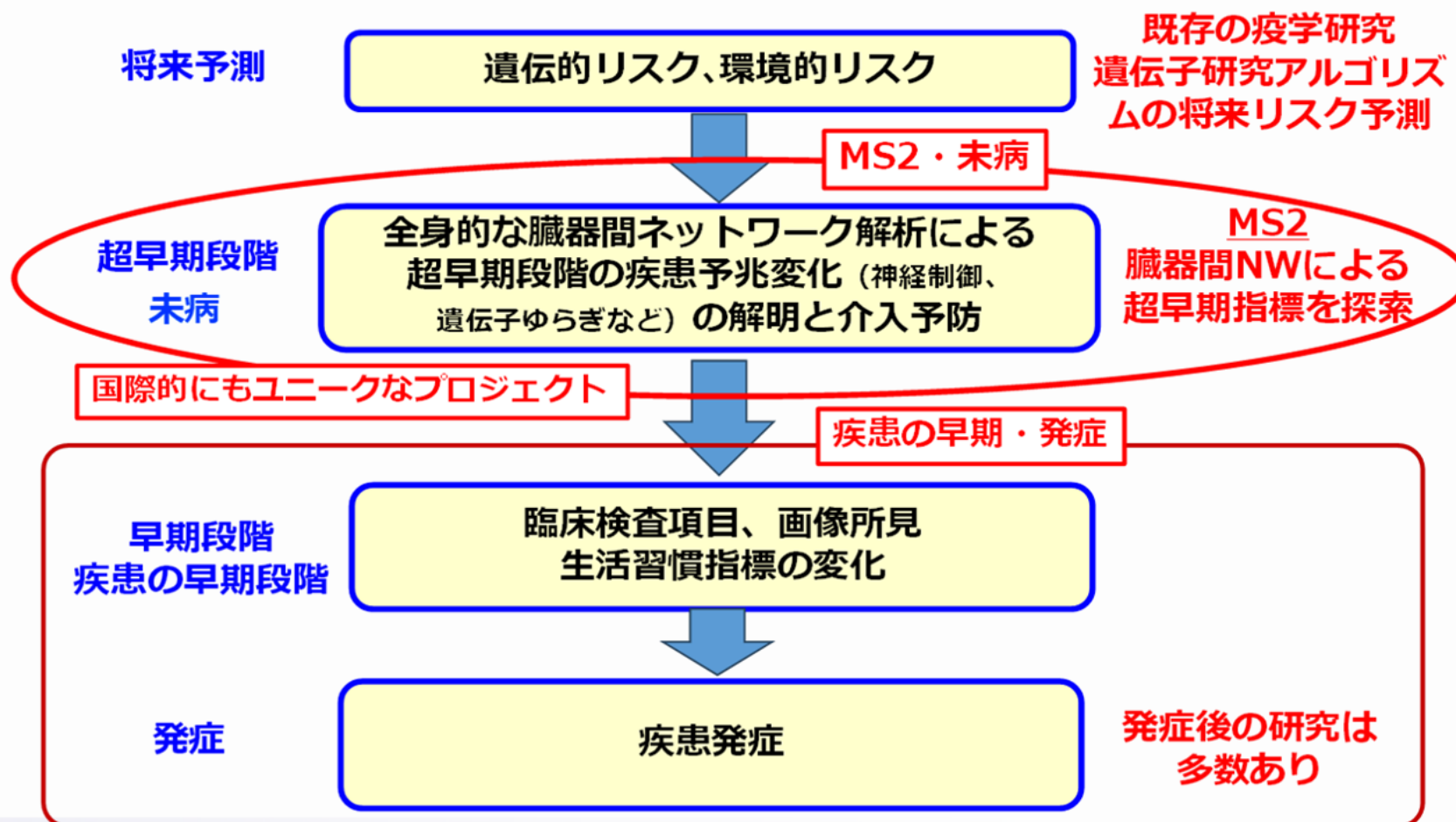
Brain Research through Advancing
Innovative Neurotechnologies
Initiative
Europe Human Brain
Project

1.4 国内外の研究開発動向と比較

3) 発症早期よりも前（超早期・未病）をとらえる:

認知症、がんなど発症後のなるべく疾患の早期を捉える研究が国際的には行われている。MS2ではモデルを用いて病因タンパクが蓄積を始める前、オルガノイドでがんに至る前をとらえる。

既存研究とムーンショットMS2研究の着眼点の比較



1.4 国内外の研究開発動向と比較

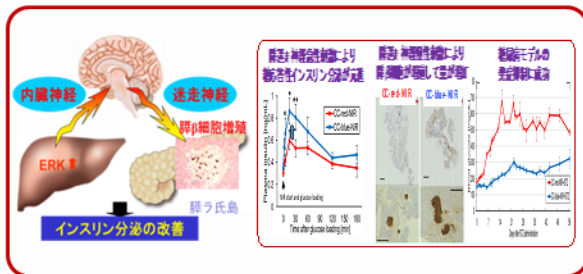
4) 日本の科学の強み（日本発・世界をリードする新技術）を生かした研究開発：

本MS2で中核的に使われている基盤技術、「代謝・細胞増殖の神経制御」、「数理とバイオの協働による未病の同定と介入」、「オルガノイド技術」、「細胞競合」などは、いずれも日本人が発見、発明あるいは開発し、世界をリードしている新技術。

本MS2の中核的なデータは、世界をリードする強いデータ構築になっている。

代謝・増殖の神経制御は片桐（東北大）らにより、数理とバイオによる未病の同定は合原（東大）らにより、オルガノイド技術は佐藤（慶大）らにより、さらに細胞競合は藤田（京大）らにより発見、発明あるいは開発されたもので、要素技術に関する基盤論文を発表し新技術として、これらは、世界的にも広く使われてきているが日本が大きくリードしている。さらにこの発見、発明あるいは開発者はいずれも本MS2のPMあるいはPIが含まれる点も重要である。

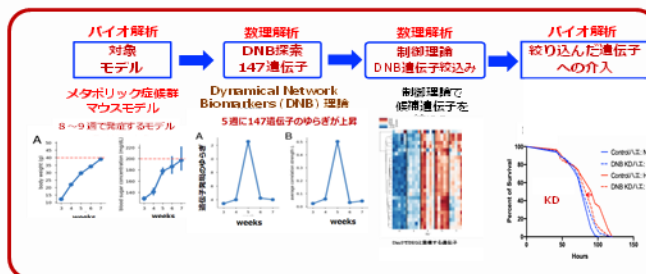
代謝・細胞増殖の神経制御



発見・発明
・開発者

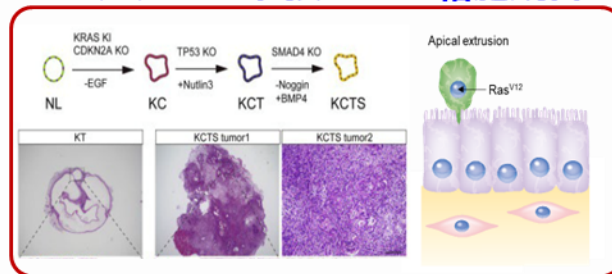
片桐PM(東北大)ら

数理とバイオによる未病の同定と介入



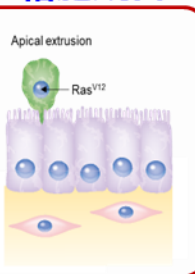
合原PM(東大)ら

オルガノイド技術



佐藤PI(慶大)ら

細胞競合



藤田PI(京大)ら

目標2の研究アプローチ・コンセプトは世界的にも極めてユニークであり、かつ世界をリードする日本の科学技術の強みを生かしたアプローチを採っており、疾患の超早期（未病）の解明とそれへの介入による発症予防のPOCの獲得は、世界的にも強い成果になる。

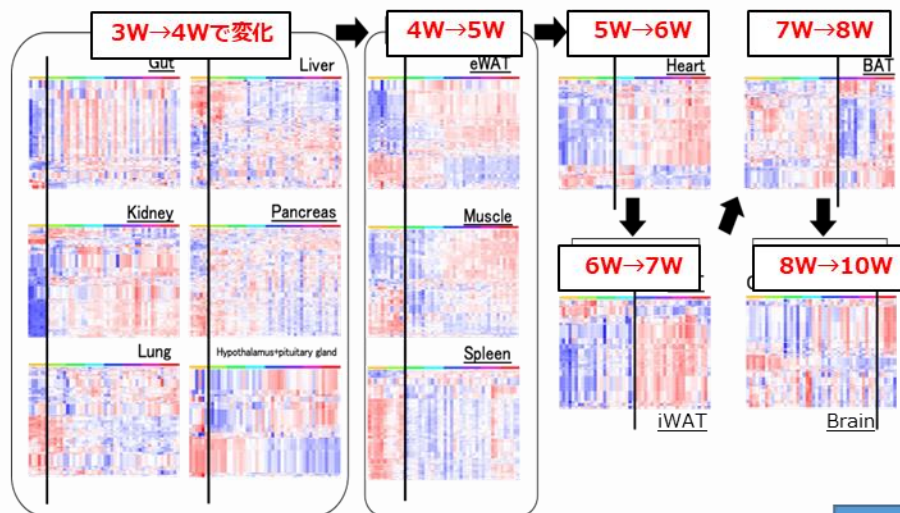
1.5 目標達成に向けた取組み・革新的な成果

- 1) 複数の疾患（メタボ症候群、アルツハイマー病、ウイルス感染症など）で、発症前に多臓器間ネットワークを介した継時的な状態(予兆)の遷移・伝搬が見られた。これは発症前の臓器間ネットワークの変化であり、超早期の未病マーカーとして捉えることができる。

発症前に多臓器間ネットワークを介した継時的な状態(予兆)の遷移・伝搬が見られた

自然発症メタボマウスの各臓器の 遺伝子発現の大きな変化は

腸, 肝臓, 腎臓, 膵臓, 肺, 視床下部(3→4W)から始まり、
脂肪組織(4→5W)、最後に大脳 (9→10W) へと伝播する



アルツハイマーマウスモデルの 各臓器遺伝子発現の変化は

小腸 (3M)、血液・骨髄・肝臓(4.5M)、
脳 (6M)へと伝播する



その他、ウイルス感染、高脂質負荷
でも臓器間伝搬・遷移が見られている

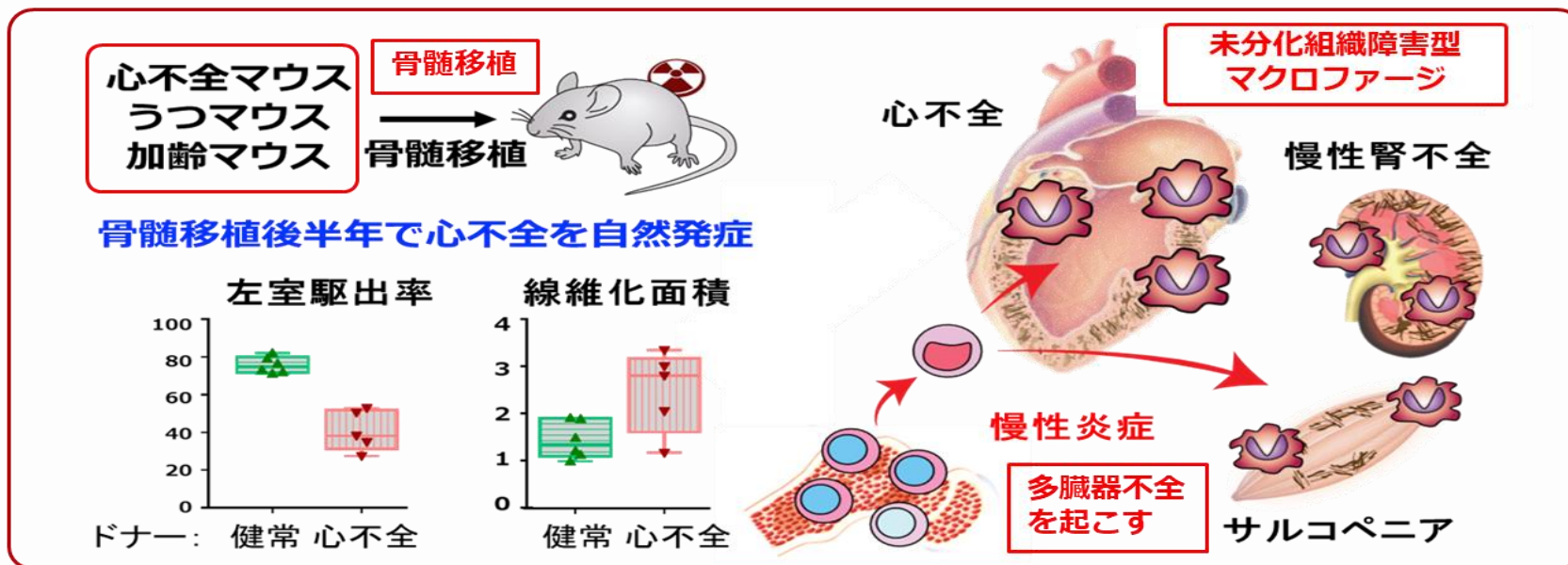
発症前に臓器間ネットワーク（遺伝子発現変化）の伝播・遷移が起こる
→超早期の臓器特有の変化を予兆として捉えられる可能性

1.5 目標達成に向けた取組み・革新的な成果

- 2) 多臓器間ネットワークの変化の一つとして、**ストレス記憶造血幹細胞が、多臓器に伝搬し慢性炎症を介して多臓器不全を起こすことを明らかにした**。これは、心不全ストレス、加齢、精神的ストレスとともに糖尿病、代謝負荷ストレスでも見られることが明らかになってきており、**病態の明確な多臓器不全の未病マーカーとして今後の介入に有用である**。

発症前多臓器ネットワーク病態の遷移・伝搬機序の1つ：ストレス記憶増血幹細胞

ストレス記憶造血幹細胞（マクロファージ）は慢性炎症を介して多臓器不全を起こす（多臓器ネットワーク病態伝搬の1つ）



糖尿病の多臓器不全でも同様機序の多臓器不全が見えてきている

1.5 目標達成に向けた取組み・革新的な成果

3) 数理とバイオの協働で予測した未病マーカーに対して発症前介入により、発症や重症化を抑制する実証例が示された（メタボ症候群、炎症性腸疾患、ウイルス感染など）
今後のヒトや社会実装に向けたPOCと考えられる。

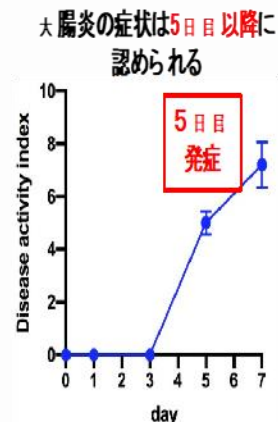
炎症性
腸疾患モデル

炎症性腸疾患モデルで発症前
(3日目) に揺らぎのピーク

27個同定されたDNB遺伝子を制御
理論でランク付け→Xに着目

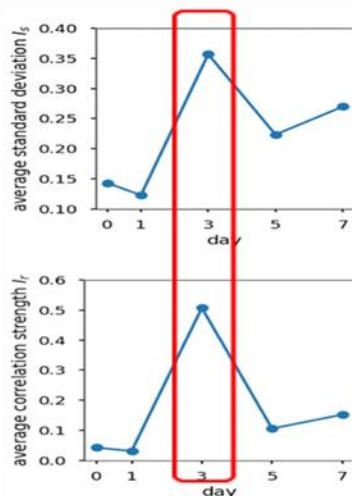
バイオ解析

臨床所見



数理解析

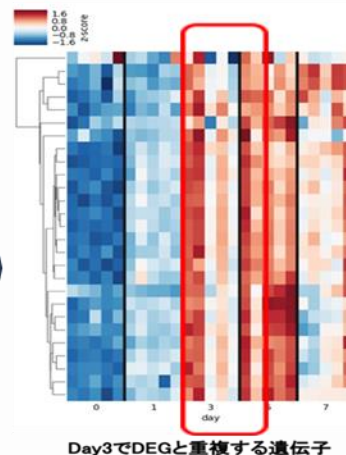
DNB理論、
遺伝子発現揺らぎ
27遺伝子



3日目

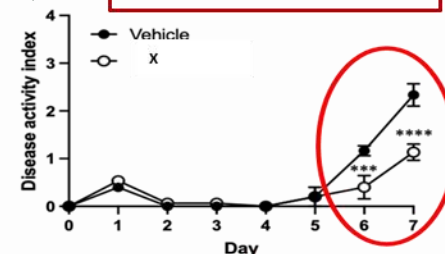
数理解析

制御理論、
DNB遺伝子の絞り込み

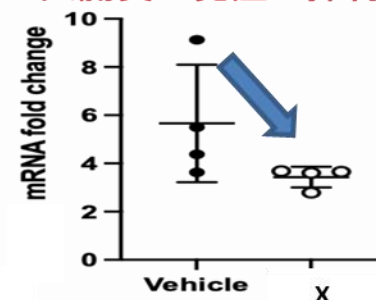


バイオ解析

絞り込んだ
X遺伝子への介入



Xタンパク質投与で
大腸炎の発症が抑制された



* DNB:
動的ネット
ワーク
バイオマーカー

数理とバイオの協働から超早期の標的を
同定し介入によって疾患発症が抑制された例

X mRNAの3日目の揺らぎ減少

1.5 目標達成に向けた取組み・革新的な成果

3) 数理とバイオの協働で予測した未病マーカーに対して発症前介入により、発症や重症化を抑制する実証例が示された（メタボ症候群、炎症性腸疾患、ウイルス感染など）
 今後のヒトや社会実装に向けたPOCと考えられる。

バイオ解析

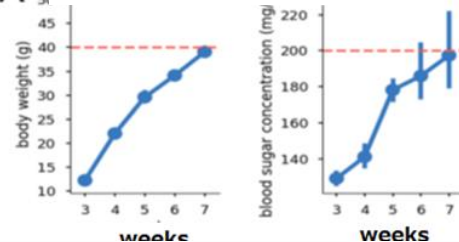
対象
モデル

メタボリック症候群
マウスモデル

TSOD mice



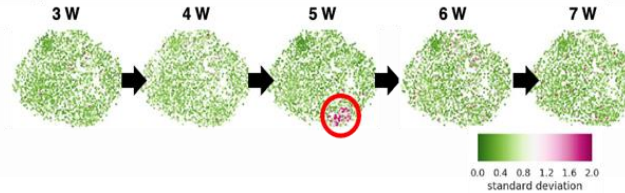
A 8～9週で発症するモデル



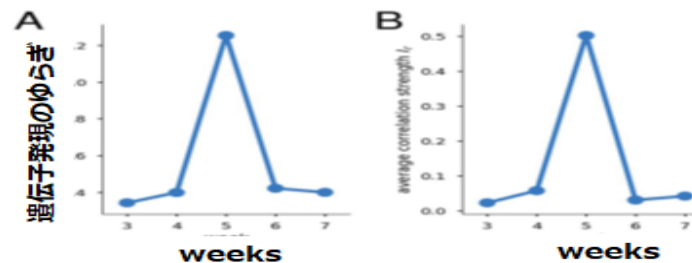
数理解析

DNB探索
147遺伝子

Dynamical Network
Biomarkers (DNB) 理論



5週に147遺伝子のゆらぎが上昇



数理解析

制御理論
DNB遺伝子絞込み

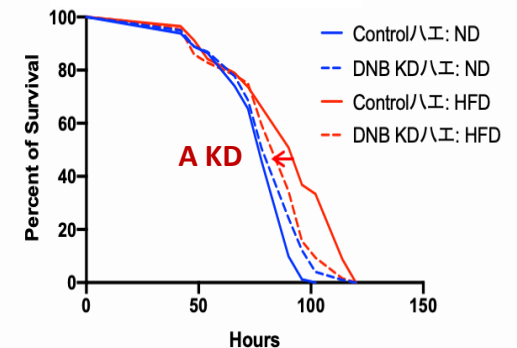
制御理論で
候補遺伝子を絞込み

バイオ解析

絞り込んだ
遺伝子への介入

A遺伝子、B遺伝子、C遺伝子
いずれかノックダウン

Aノックダウン



ヒト脂肪細胞のデータでも
上記の遺伝子の発現は、BMI40未満
の検体と比べてBMI40以上の検体で
増加している傾向が見られた

DNB理論で未病を検出、制御理論で介入ポイントを絞込み
POC確認に向けた生物学的、数理工学的アプローチの循環

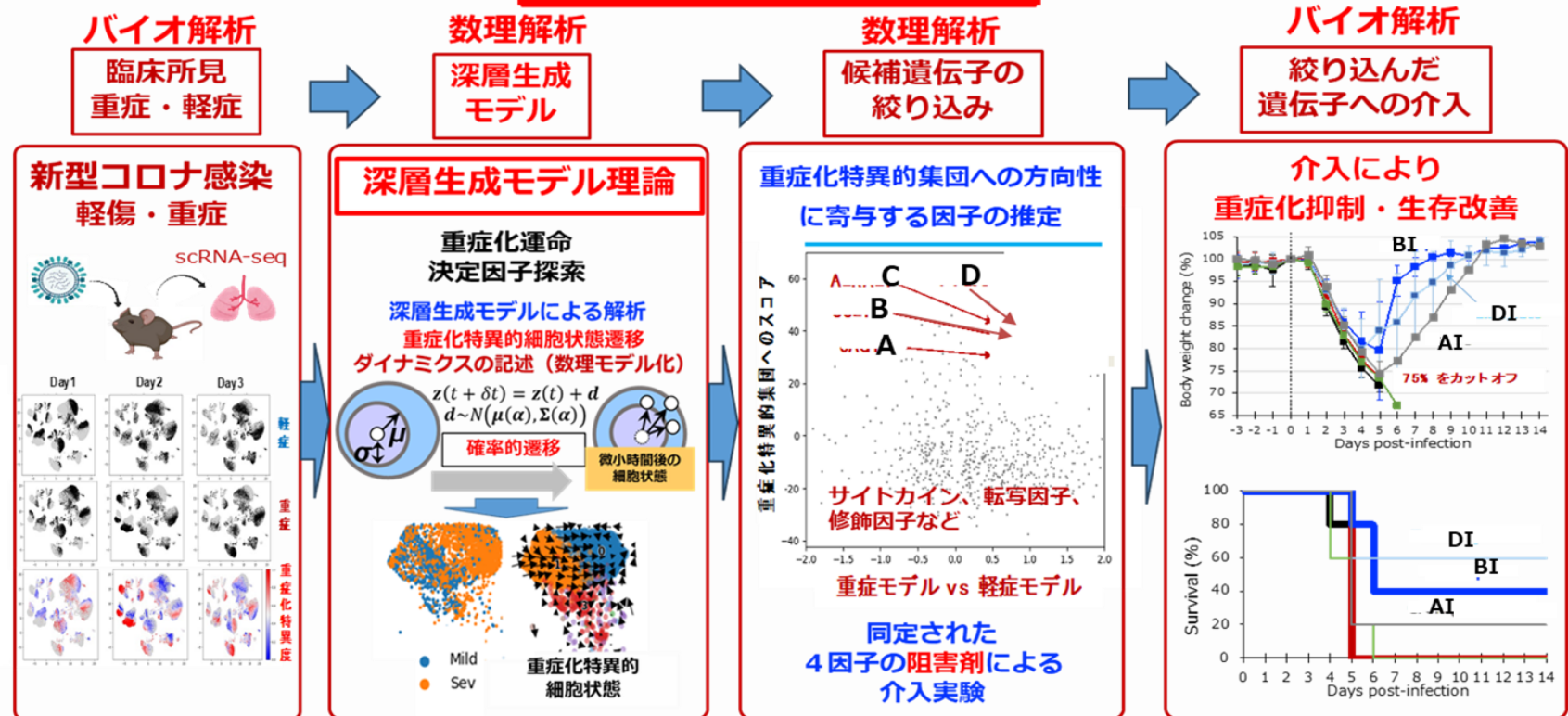
* DNB: 動的ネットワークバイオマーカー

1.5 目標達成に向けた取組み・革新的な成果

- 3) 数理とバイオの協働で予測した未病マーカーに対して発症前介入により、発症や重症化を抑制する実証例が示された（メタボ症候群、炎症性腸疾患、ウイルス感染など）今後のヒトや社会実装に向けたPOCと考えられる。

数理とバイオの協働で超早期(未病)の標的を同定し介入により疾患発症(重症化)が抑制された例

新型コロナウイルス感染症



運命(重症化)決定因子に介入して重症化抑制 → POC獲得→各種ウイルス感染モデルに展開

1.5 目標達成に向けた取組み・革新的な成果

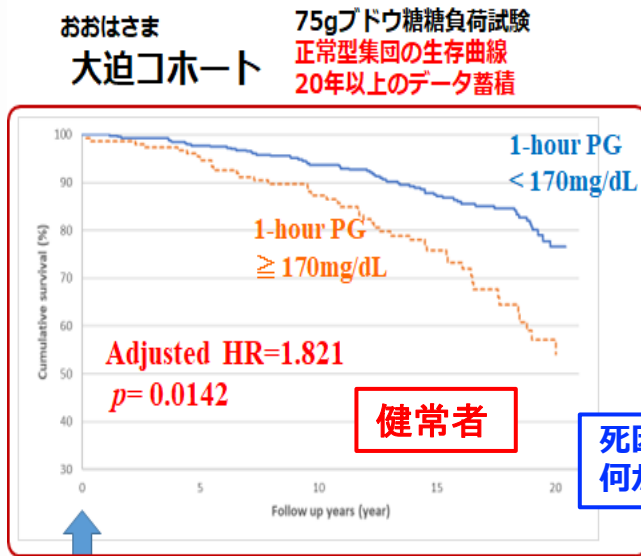
糖尿病・心血管疾患・悪性腫瘍など複数の病態における共通する発症基盤の存在が示され、予防的介入法開発に向けた標的候補Xが同定されている

大迫コホート：
20年以上の
前向きコホート

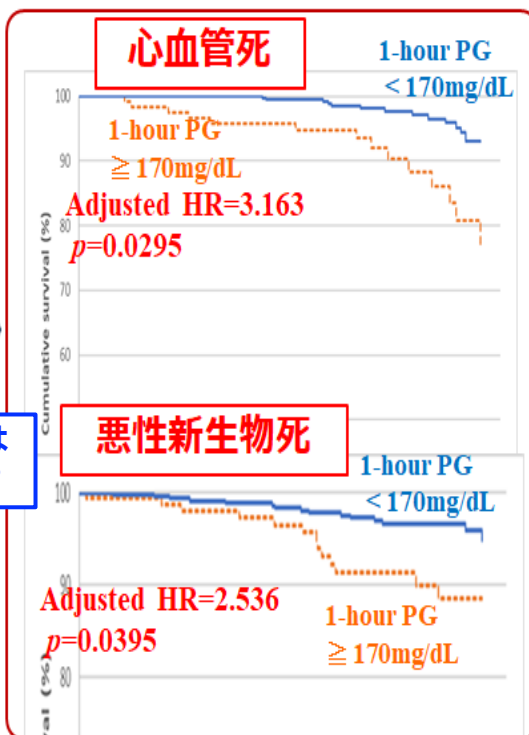
糖負荷1時間血糖値が高い群では、
糖尿病を介さなくても悪性腫瘍や心血管障害による死亡率が高い

早期血糖処理能
が3病態の
共通マーカー
の可能性

75g糖負荷試験の正常型に注目した超早期段階の解明



死因は
何か？

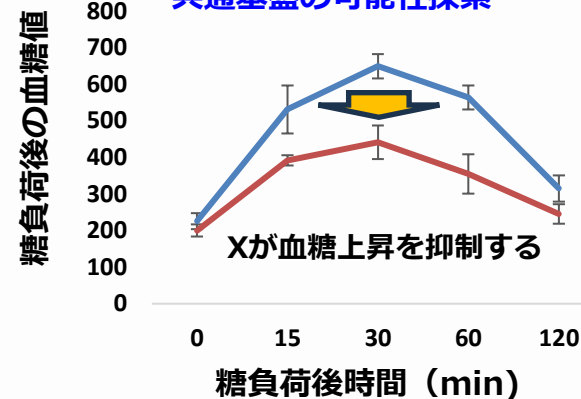


糖尿病と動脈硬化・悪性腫瘍に
共通の発症基盤

糖負荷1時間値の制御因子探索

食後早期肝糖処理能の決定因子X同定

糖尿病・動脈硬化・悪性腫瘍の
共通基盤の可能性探索



- ① 食後肝糖処理能を制御する
標的分子を同定。血糖上昇抑制(図)
- ② 肝の糖負荷1時間処理能の
検査法開発(特許取得)
- ③ 長期にわたる介入効果の探索

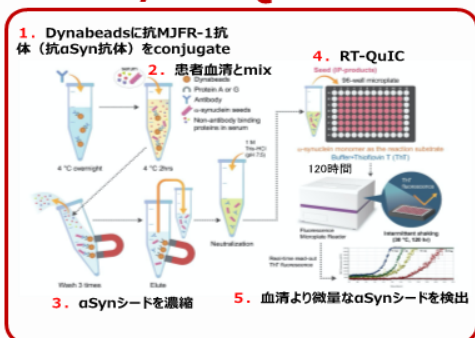
糖尿病の超早期(未病)を通して糖尿病の見方が大きく変わってきている

1.5 目標達成に向けた取組み・革新的な成果

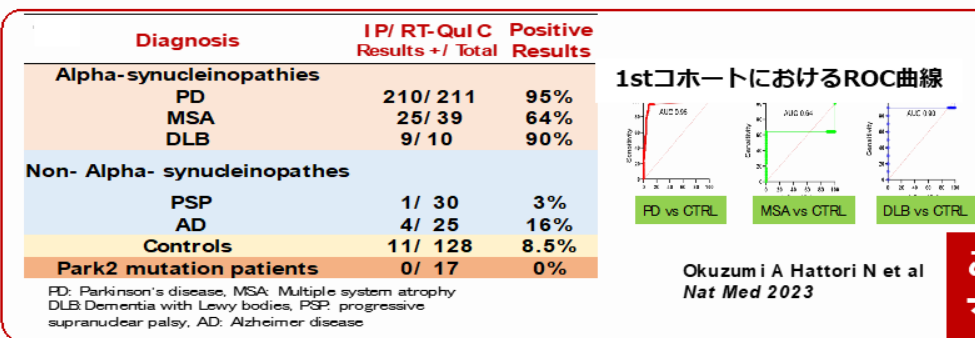
5) 認知症の病因タンパク質α-シヌクレインの超微量凝集体をヒトの血清中と脳PET画像で測定することに成功した。これは、**アルツハイマー病のAβシードの血中・PETでの測定成功に匹敵する重要な成果である。**

認知症の病因タンパク質 α-シヌクレイン凝集（血清・脳画像）測定に成功

IP/RT-QuIC法

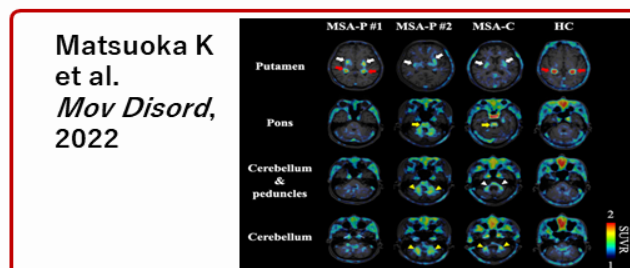


① α-シヌクレインシード凝集の血清での測定成功



ヒトへの
展開の
重要指標

② α-シヌクレインシード凝集のPET画像化成功



- 1) 既に確立されている Aβ凝集と共に、今回のα-Synの成功は今後のヒトでの超早期病態検出に重要
- 2) 動物モデルの結果のヒトへの展開の重要なリンクになる可能性

この成果はアルツハイマー病のAβシードの血清中あるいはPETでの測定成功に匹敵する成果
今後のヒトでの実装化に向けて大きなインパクトになる

ヒト認知症コホートでの検証、ヒトへの展開の重要な軸になる

③ ヒトのコホートでの検証、データアプリケーション

<MABB> 健常高齢、プレクリニカルAD、MCI、AD

<順天堂大学PDレジストリ・ブレインバンク>

PDおよびパーキンソン症候群のコホート

<JPPMI> レム睡眠行動異常症コホート

JPPMI レム睡眠行動異常症コホート



1.6 プログラムマネジメントの状況

PDによるプログラムマネジメント

データマネジメント

統合データベース（データデポジット）構築と統合解析の推進

- MS2の全データ取得にあたり、MS2独自の「データ収集解析データマネジメント計画書」、「研究データデポジットの基本方針に係る協定書」を作成、全PM・PIが合意署名
- 全プロジェクトから複数の実務担当者参加のデータベース作業部会を立ち上げ、毎月1回の実務部会を開催し、データ格納の実務作業を推進
- ELSI対応チーム（5名の我が国の専門家）を立ち上げ、データベース構築やMS2研究推進のELSI支援

大規模統合データベース（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



超早期・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

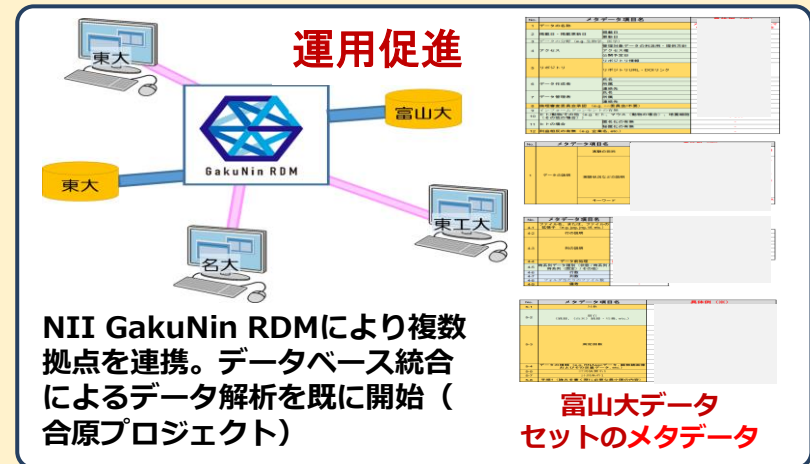
1.6 プログラムマネジメントの状況

- 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
- データデポジット・統合解析の促進のためのいくつかの「しくみ」を構築**

「目標2データデポジット基本方針協定書」(抜粋)

- ・ 目標2 (MS2) で創出された研究データは、**原則としてMS2研究基盤センターに格納**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、**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

統合データベースシステム構築、運用



ELSI対応チーム

(飯島ら5人)
ELSI対応サポート

統合データベース構築促進の作業部会活動

- ・ 全PM・PIから基本方針協定書の合意を取得
- ・ 目標2内の緊密なコミュニケーションを図る
- ・ データベース作業部会を発足: 各プロジェクトから複数の担当PIを出す (実務作業・進捗管理)

データベース マネジメント 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、教育など

現在、データデポジットは加速・促進し始めている

1.6 プログラムマネジメントの状況

PDによるプログラムマネジメント

データマネジメント

超早期・未病データセット
の構築と解析の推進

各プロジェクトのマネジメント改革、超早期（未病）データセットの構築と解析の推進

- ・追加予算配賦に合わせ、2022年末から現在まで重点的にPD-各プロジェクトPM/PI面談を実施。多臓器・多モダリティ・超早期（未病）データ取得の推進とヒトへの展開のミッションプラン促進議論を実施（各プロジェクトと頻回の面談・議論）
- ・特にバイオと数理の連携などマネジメントの課題があった大野プロジェクト、高橋プロジェクトのマネジメント刷新を指示。複数のサブPMの新たな設置等大幅なマネジメント改革を実施し、2023年度には、明らかに両プロジェクトとも大きく改善した
- ・2023年4月プログラム全体会で、全PIを含む参画研究者全体でデータの取得、共有、共同解析、ロードマップ推進の状況と方針を説明・共有

追加予算措置による目標達成の加速

1、超早期・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

健康～発症
多時点で
多臓器の
高精度の
サンプリング

No.	メタデータ項目名	真体例（※）
S-1	対象	
S-2	臓器 (臓器、(山米) 臓器・培養、etc.)	
S-3	測定回数	
S-4	データの種類 (e.g. RNAseqデータ、脳神経画像 およびその定量化データ、etc.)	
S-5	計測装置	
S-7	計測条件	
S-8	手続1 (論文を書く際に必要な最小限の内容)	

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

現在、超早期・未病データセット構築は、大変加速・促進してきている

1.6 プログラムマネジメントの状況

国際連携

プログラムとしての取り組み

- **Japan-US Collaboration Week @ Stanford Univ.** (2023年7月19日～26日) にて当該分野の米国研究者へのビデオでPDメッセージ発信および松浦PJ (松浦PM)と合原PJ (富山大・林助教) からのプロジェクトを紹介。
- **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)にご講演いただいた。

各プロジェクトでの国際連携を推進

例) **国際アドバイザリーボード構築** (合原PJ)

海外研究者の招聘 (合原PJ)

米国リバモア国立研究所インターンシップへの学生派遣 (合原PJ)

札幌国際がんシンポジウム (大野PJ)

International Symposium on Modeling Virus-Human Interaction
(松浦PJ)

1.6 プログラムマネジメントの状況

産業界との連携・橋渡し

プログラムとしての取り組み

- **日本製薬工業協会**に対して説明会を開催(2021年10月25日、2022年6月17日)。今後も、製薬協や未病を対象とする企業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のPMとPI、研究参加者が一堂に会して**目標2 技術交流会**（2024年3月23日）を実施予定。社会実装を見据え、産業界との連携と交流を目的に、日本製薬工業協会と神奈川県未病産業研究会の参画企業を招待。

各プロジェクトでの取り組みを推進

各プロジェクトにおける**企業との共同研究・共同開発・導出、特許共同出願**

- 各プロジェクトの取組例
 - 高橋PJ：「量子イメージング創薬アライアンス・脳こころ」や「感覚研究コンソーシアム」と連携
 - 松浦PJ：課題推進者（阿部PI・株式会社エビデント）の参画

1.6 プログラムマネジメントの状況

広報・アウトリーチ活動

プログラムとしての取り組み

- 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、2023～治すから防ぐ医療へ～**」を開催(2022年3月26日、2023年3月25日)。プログラム、各プロジェクトの概要のほか、ゲストスピーカー(2022年：巖佐庸先生(九州大学・名誉教授)、2023年：首藤健治氏(神奈川県副知事)による講演、パネルディスカッションを実施。
- **日本生理学会大会第100回記念大会**にて「未病の理解に向けて：最先端数理科学からの挑戦」と題したシンポジウムをJSTとの共催で開催(2023年3月16日)
- **サイエンスアゴラ2023**にて若手研究者と目標2の目指す社会像を議論(2023年10月26日)
- **BIO Clinica 2023年7月号 特集「超早期疾患予測・予防の実現」**にて目標2の取組を紹介
- 第20回DIA日本年会2023にて「超早期の疾患予測・予防を実現する社会を近未来に -ムーンショット型研究開発事業-」の演題で、本事業での医学生物、数理に加えELSIや、社会科学の専門家などを加えた総合的な目標の実現に向けた現状を紹介。(2023年11月5日)

各プロジェクトでの取組みを推進

- **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)(合原PJ)
- 各プロジェクトでのホームページ発信
- 一般向けサイト「**つながりラボ**」を公開(松浦PJ)

1.6 プログラムマネジメントの状況

ELSI、数理科学等、横断的な取組

- 倫理的、法的小および社会的（ELSI）課題については、**ELSI研究者6名からなるチームを構築し、目標横断的な研究者支援、及び課題と対応策を検討・実践している**。特に、倫理面での対応が必要な事項を整理し、対応の検討を行った。また研究データデポジットの基本方針に係る協定書のとりまとめなどの対応実践を行った。
- 各プロジェクトでは、**数理学系PIと生物・医学系PIが協働して数理解析を推進する**。また、5プロジェクトはデータベース統合システムを介して横串的に密接な連携を行う。
- プロジェクト横断的に、DNB理論と生体内ネットワークとの関連に関して、数理的観点から多面的に研究を進め、DNB理論を多段階遷移DNB理論などへとさらに拡張・補完するための研究を遂行中である。

プロジェクト間連携

- 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）。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すすめた。複数の研究者から目標7の研究者共同研究に向けた協議が開始との報告あり。
- ムーンショット事業**目標1（JST）萩田PD**（2023年2月8日）および**目標5（BRAIN）千葉PD**（2023年5月17日）との意見交換会を実施。
- **大学見本市（JST主催）にて、ムーンショット事業目標5（BRAIN）、目標9（JST）との合同シンポジウム（内閣府主催）を開催**（2023年8月25日）。

1. プログラムの状況

2. 外部評価結果とポートフォリオの見直し

3. 今後の方向性

4. 参考

2.1 外部評価委員一覧

*** 運用評価指針に従い、以下の構成メンバーにより、プログラム/プロジェクト評価を実施**

●プログラム評価

(総合評価)

藤野 陽三	城西大学 学長
渡辺 捷昭	トヨタ自動車株式会社 元 代表取締役社長
江村 克己	福島国際研究教育機構 (F-REI) 理事
大橋 徹二	株式会社小松製作所 取締役会長
榊 裕之	奈良国立大学機構 理事長
濱口 道成	科学技術振興機構 参与
深見 希代子	東京薬科大学 生命医科学科 名誉教授／客員教授

(技術専門的観点)

永井 良三	自治医科大学 学長
坂田 恒昭	大阪大学 共創機構 特任教授
鈴木 康裕	国際医療福祉大学 学長
深見 希代子	東京薬科大学 生命医科学科 名誉教授／客員教授
望月 敦史	京都大学 医生物学研究所 教授
山本 雅之	東北メディカル・メガバンク機構 機構長

●プロジェクト評価

祖父江 元	愛知医科大学 理事長・学長
若山 正人	日本電信電話株式会社 基礎数学研究センタ 数学研究プリ ンシパル／九州大学 名誉教授
伊佐 正	京都大学 大学院医学研究科 教授
石井 健	東京大学 医科学研究所 教授
牛島 俊和	星薬科大学 学長
小川 佳宏	九州大学 大学院医学研究院 主幹教授
上村 みどり	CBI研究機構 量子構造生命科学研究所 所長
國府 寛司	京都大学 理事

2.2 外部評価結果（1/4）

総合評価：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目標達成等に向けたポートフォリオの妥当性（評価項目①）

- ・ 疾患の予防と超早期発見に向けた意欲的な取組みは、医療の方向性を先取りするものであり、高く評価する。疾患ごとに研究開発を行うのではなく、数理解析モデルを横串として臓器間・細胞間・分子間ネットワークを統合的に理解するアプローチや、プロジェクト間でのデータ相互利用の準備を進めていることについても、適切かつ妥当である。
- ・ 実際にいくつかの疾患において、超早期の病態を分子・細胞レベルで解析して多くの新知見を得たことや、生物学的、数理学的アプローチの統合によって複数の疾患において数理理論を用いたインパクトの大きい結果が得られたことを、高く評価する。
- ・ 目標達成に向けては大きな飛躍が必要であり、具体的な課題の見える化や、解決に向けての具体的な方針や計画が必要となっている。そのために、世界の中での立ち位置を客観的に分析し、課題や対策を把握・策定し、実行していく必要がある。
- ・ 本目標のコンセプトが成立することを、ヒトで早期実証することが求められている。そのためには、効果的なデータベース構築や実際に影響力のあるマーカーの同定、検証方法の最適化などが必要であり、これに向けた横串的解析の体制構築や、基礎研究型からプロジェクト型への体制転換等を、具体的に検討・実施することが重要である。

2.2 外部評価結果 (2/4)

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. 大胆な発想に基づく挑戦的かつ革新的な取り組み (評価項目⑦)

- ・ プロジェクト横断的に生物学的、数理学的アプローチの統合によって複数の疾患においてDNB理論を用いた結果が得られたことは評価できる。各プロジェクトでも深層生成モデルなどの複数の数理モデルが開発されており、今後の展開に期待がもてる。ただし、目標達成に向けては大きな飛躍が必要であり、それを今後起こせるかが鍵である。
- ・ 統合データベースを構築し、データセットの解析、データデポジットも進行している。他方、目標内でのデータ共同利用が始まっておらず、今後の展開が重要である。
- ・ メタボ、炎症性疾患、ウイルス感染、がんなどの疾患について、超早期の病態を、分子・細胞レベルで解析し、多くの新知見を得たことは評価できる。特に、骨髄移植による心不全の惹起など、いくつかの大きな成果が見られることは高く評価する。

1-2. プログラムの目標に向けた今後の見通し (評価項目③)

- ・ 本プログラムの2050年のマイルストーン達成に向け、以下の優れた点がみられる。
 - ・ 実験生物学と数理科学の連携体制が構築されている
 - ・ 数理科学を用いて臓器連関を含むマーカーを効果的に同定し検証に注力している
 - ・ 動物実験で実際に新しい概念が生まれており、今後ヒトへの展開が期待される
- ・ モデル動物での基礎研究から生まれた成果・概念について、ヒトでの検証を進めていくことが必要である。その際、性差や人種差なども考慮することも必要である。
- ・ 本質的なマーカーを発見できる可能性の検証と社会・学術界への説明が必要である。
- ・ 常に新しい技術に目を配り、激化する競争に対して対応を考えていく必要がある。
- ・ ライフ・数理研究者を含む基礎研究者と臨床医とのインタラクション強化が必要である。

1-3. その他

- ・ 目標達成のためには、大きく発展するためのブレークスルーと、それに向けた効果的なマネジメントが必要になっている。

2.2 外部評価結果 (3/4)

2. PDのプログラムマネジメントの状況 (評価項目④)

2-1. 研究資金の効果的・効率的な活用 (官民の役割分担及びステージゲートを含む) (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）、スピンアウトを含む）	<ul style="list-style-type: none">・ 業界団体への説明会を年 1 回程度開催している。・ 「超早期の疾患予測・予防」に向けての企業連携のみならず、バイプロダクトを含めた成果を対象に、社会実装に向けた共同研究等の企業連携を、プログラム全体の方針や取り組みとしてより積極的に行っていく必要がある。
	b.その他	<ul style="list-style-type: none">・ 未病データセット取得を促進し、未病データを利活用・解析するデータベースの構築に向け、データの取得や格納が進んでいる。・ 取得した未病データが、少なくともプログラム内の研究活動で有効に共同利用されるよう、具体的な課題の抽出と対応が必要がある。
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）		<ul style="list-style-type: none">・ 海外大学や団体等との意見交換を実施したほか、一部のプロジェクトで国際アドバイザリーボード設置等の取り組みが行われている。・ 国際共同研究を含め、PDのイニシアティブのもと、より積極的・効果的な取り組みが必要である。
2-3.国民との科学・技術対話に関する取組み（評価項目⑨）		<ul style="list-style-type: none">・ 公開シンポジウムを年1回開催しているほか、各プロジェクトでウェブでの紹介など、広報活動が行われている。・ 目標全体、およびプロジェクトごとの広報の取り組みを、より強化していく必要がある。
2-4.その他		<ul style="list-style-type: none">・ 目標7と技術交流会を行うなど、交流が行われていることは評価できる。・ 世界の中での立ち位置を客観的に分析し、課題や対策を具体的に把握・策定・実行する必要がある。

2.2 外部評価結果（4/4）

3. 研究推進法人のPD/PM等の活動に対する支援（評価項目⑩）

今回評価した各目標において、

①適切な研究契約の締結・予算管理、②研究計画の作り込み（37プロジェクト）、
③PD・ADとPMの議論の場を設定・円滑なコミュニケーションの促進、④数理科学分科会や
ELSI分科会の運用、
⑤積極的な広報活動 等、PD・PMサポートに必要な事柄について工夫をしながら適切に実施していると評価する。

その上で、更なる支援強化として要検討と考える点は以下の通り。

- ・ ムーンショットの研究成果が、将来、国内だけでなく国際社会にも展開・受容されるよう、国際的な広報や対話活動も積極的に検討してほしい
- ・ 個々の目標の特性に応じた広報アプローチ、社会とのコミュニケーション等をより充実させるよう、更なる工夫をしてほしい
- ・ ムーンショット目標全体、もしくは実現する社会像が重なる分野においては、目標間連携について積極的な議論を進めてほしい

2.3 プロジェクト評価結果と対応方針

プロジェクト (PM)	評価結果	対応方針	対応方針の概要
がんプロジェクト (大野PM・順天堂大)	B	継続	マイルストーンは概ね達成されているが、プロジェクト内研究の連携加速を推進するマネジメント体制をさらに改善する必要がある。数理科学との連携、データ解析によるテーマの遅れを取り戻すためのスピードアップを行う。
糖尿病プロジェクト (片桐PM・東北大)	S	加速	目標達成に向けた生体内ネットワークの解明と、重要な進捗が多くみられた。得られた研究成果について、超早期の予兆検出・介入に向けたプロジェクト全体としての位置づけをより明確化し、全体としてのストーリー構築を強化する。
認知症プロジェクト (高橋PM・京都大)	A	継続	数理学の課題推進者の本プロジェクトへの貢献の仕方についての方向性を示す。種差の大きい領域であるため、マウスで得られた知見をヒトへ外挿する方法を明確化する。
ウイルス感染症プロジェクト (松浦PM・大阪大)	A	継続	得られた研究成果に基づいて本プロジェクトの大きな目標であるウイルスと人体の相互作用ネットワークのパターン分類についての展望を明確化する。ウイルス学、免疫学、数学（機械学習、深層学習、数理解析）、イメージング解析を総動員した研究成果を示す。超早期の概念・目標2における位置付けを明確化する。
数理プロジェクト (合原PM・東京大)	S	加速	DNB理論のアドバンテージとリミテーションを明確化し、それを補完する数理モデルについても継続的に開発する。第2、第3の主軸となる数理モデル、理論を打ち出していく。

目次

1. プログラムの状況

2. 外部評価結果とポートフォリオの見直し

3. 今後の方向性

4. 参考

3.1 今後の方向性

目標達成に向けた課題と対応方針

課題

- ① 目標を達成するために、世界の中での立ち位置を分析し、プログラムマネジメントに反映
- ② ヒトへの展開とヒトでの未病バイオマーカー開発のための戦略
- ③ 多様な数理科学モデルの活用とバイオ・メディカルデータによる検証



対応

- ① 国内外の研究動向を精緻に分析、研究開発方針やマイルストーンを柔軟に修正し、目標2内に浸透させる。
- ② 超早期予兆としての遺伝子のゆらぎや神経制御シグナルなどを、簡便で経時的に計測可能な未病バイオマーカーへのトランスレーションを進め、検証コホートでの追跡など、ELSI的観点も含めた有用性検証を推進する。
- ③ DNB理論を多段階状態遷移対応に発展させると共に、深層生成モデル、最適輸送理論など他の多様な数理科学モデルで多段階状態遷移をとらえ、提案された検出・介入のバイオ・医学データによる検証を進める。

3.1 今後の方向性

課題：② ヒトへの展開とヒトでの未病バイオマーカー開発のための戦略

超早期(未病)バイオマーカーのヒトでの検証(1)

超早期(未病)バイオマーカーの探索・同定

主に動物モデルで開発・検証された超早期(未病)バイオマーカー

**既存のヒトコホート・レジストリ、バイオリソースでの検証
未病バイオマーカーが再現されるかどうかの検証**

**現在、検証に利用しつつある
ヒトコホート・レジストリ・バイオリソース**

大迫(おおはさま)コホート：健康コホート
長浜コホート：健康コホート
MABB：健康高齢、プレクリニカルAD、MCI、AD
順天堂大学PDレジストリ：PDおよびパーキンソン症候群のコホート
JPPMI：レム睡眠行動異常症(PDの前駆症状)コホート
東北メディカルメガバンク：健康コホート
コロナウイルス感染症レジストリ(千葉大、名大)
ヒトの手術時の脂肪組織サンプルリソース(富山大)
膵がん未病期のオルガノイドサンプルリソース
世界的にオープンにされたデータベース(HCAなど)

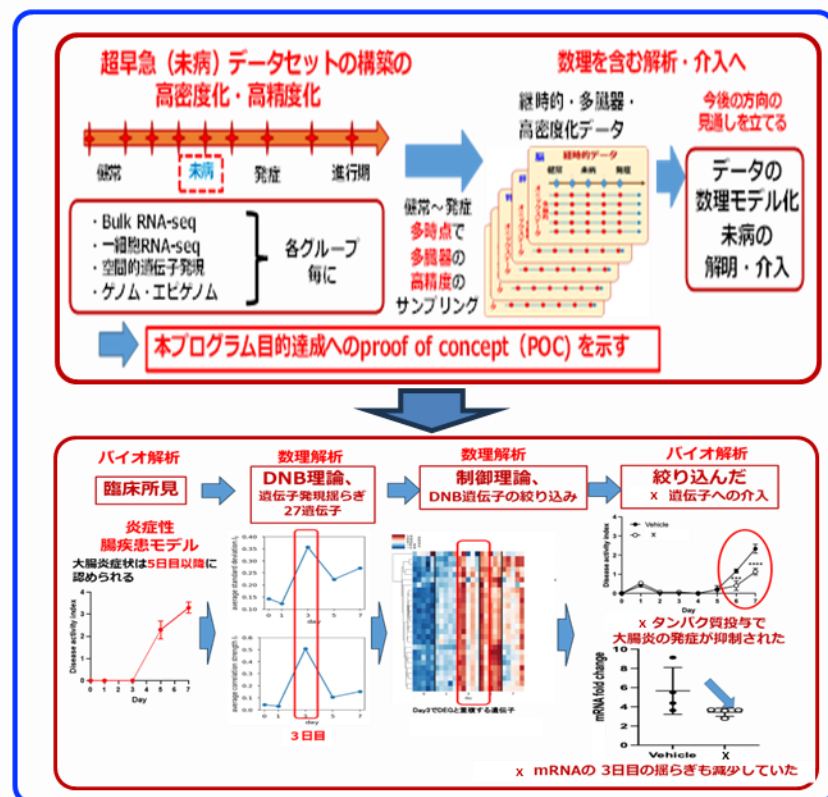
**既存のヒトコホート・レジストリへの項目追加などでの
活用検証未病バイオマーカーが再現されるかどうかの検証**

**項目追加などにより長期・前向き検証可能な
既存/改良ヒトコホート・レジストリ**

**既存のコホートへの項目追加：疾患の臨床マーカー、バイオリソース
(血液、不死化細胞など)を前向きに健康から発症までフォローアップ**

**企業などの健診コホート活用：疾患の臨床マーカー、バイオリソース
(血液、不死化細胞など)を前向きに健康から発症までフォローアップ**

企業連携で、10年単位の長期フォローアップ



3.1 今後の方向性

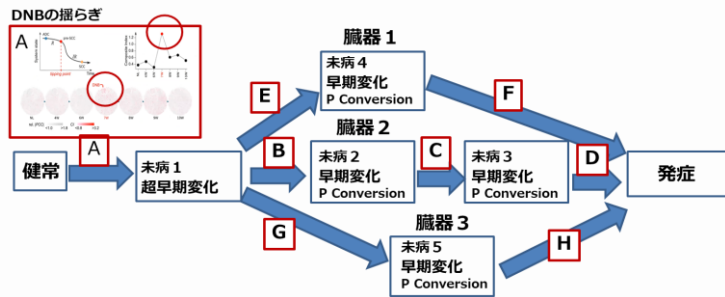
課題：② ヒトへの展開とヒトでの未病バイオマーカー開発のための戦略

超早期(未病)バイオマーカーのヒトでの検証 (2)

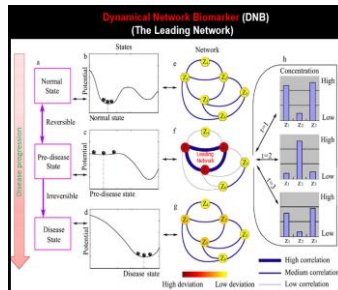
超早期(未病)バイオマーカーをウェアラブルデバイス・PHR(personal health record)などにつなげる

**超早期 (未病) バイオマーカーの
主に動物での探索・同定・検証**

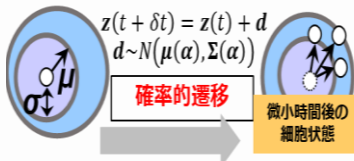
健康・超早期変化・多臓器にわたる状態遷移・発症の過程を
経時的、多臓器、多モダリティデータでとらえる



発症前・超早期 (未病) 遺伝子分子のネットワークを抽出する



深層生成モデルによる解析
重症化特異的細胞状態遷移
ダイナミクスの記述 (数値モデル化)

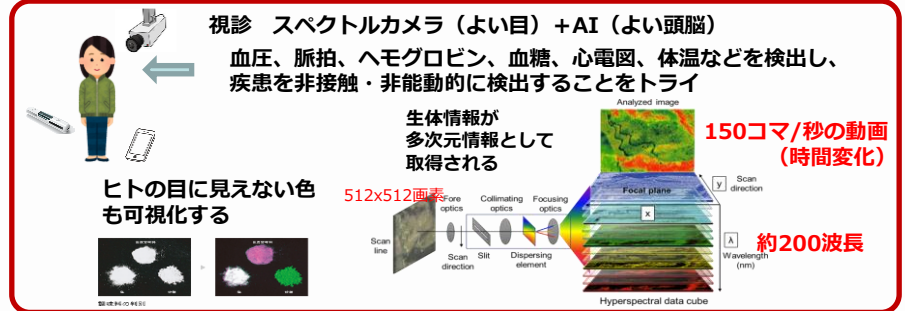


数理
AI



**ウェアラブルデバイス・PHRなどの経時的データ
ベースにつなげる。超早期 (未病) の診断**

**数理・AIなどの方法により発症前の多臓器伝搬、病態遷移
をウェアラブルデバイスデータやPHRデータにつなげる**



数理
AI

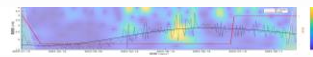


**数理・AIなどの方法により発症前のDNB遺伝子ネットワーク
変化をウェアラブルデバイスデータやPHRデータにつなげる**

HF-IndexはBNPと相関する
-採血しないでBNPがわかる-

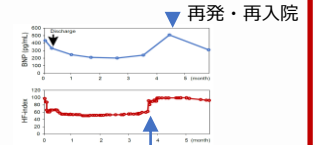


心不全の症状の出現前にHF-indexにゆらぎが生じる



在宅の心電図の時系列だけから心不全再発の早期検出

採血での
BNP値の推移
心電図から算出し
たHF-INDEX



AIが心不全再発をBNPより
早期に検出

社会連携・企業連携の長期前向きフォローアップが重要

3.1 今後の方向性

課題

- ④統合データベースシステムを高度化
- ⑤単一の疾患・臓器にとらわれない解析と検証
- ⑥生物学系・臨床医学系研究者と数理科学研究者・イメージング技術研究者との**連携深化**
- ⑦超早期予測・予防の実現に向けた**社会システム作り、社会実装に向けた取り組み・調査**

対応

- ④大規模データに対応できる機能とスケールをもつ**高度統合データベースシステムの開発運用を進める**
- ⑤統合データベースを活用して、プロジェクトをまたぐ多様なデータモダリティの横串的解析を行い、**多臓器生体ネットワークの経時的变化、状態遷移の検出と介入のPOC取得を進める**
- ⑥作業部会、数理データ連絡会議、全体会、PD/PM会議などにより**生物・医学、数理、画像研究者間の連携を深化させる**
- ⑦テクノロジー、社会システム、価値観の観点からの**社会実装に向けた調査、取り組みを推進**

目次

1. プログラムの状況

2. 外部評価結果

3. 今後の方向性

4. 参考

4. 各プロジェクトの進捗・成果（合原数理PJ）

数理とバイオの協働による未病マーカーの同定と介入による発症予防（1）

数理モデルとバイオの協働で予測した標的候補に対して発症前に介入することにより、
発症や重症化を抑制する実証例が示された

炎症性腸疾患モデルで発症前（3日目）
に揺らぎのピーク

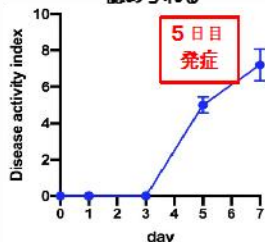
27個同定されたDNB遺伝子を制御理論で
ランク付け→Xに着目

バイオ解析

臨床所見

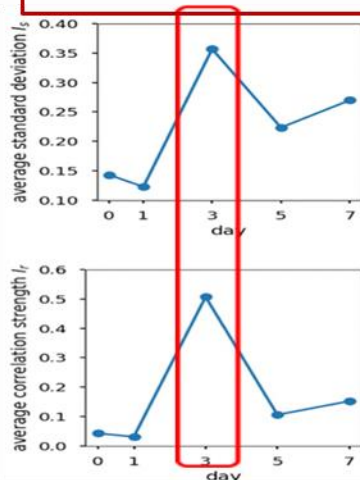
炎症性
腸疾患モデル

大腸炎の症状は5日目以降に
認められる



数理解析

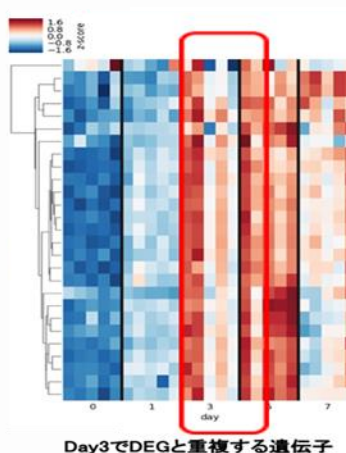
DNB理論、
遺伝子発現揺らぎ
27遺伝子



3日目

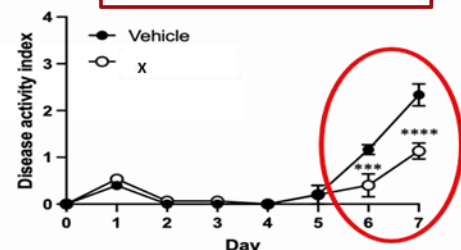
数理解析

制御理論、
DNB遺伝子の絞り込み

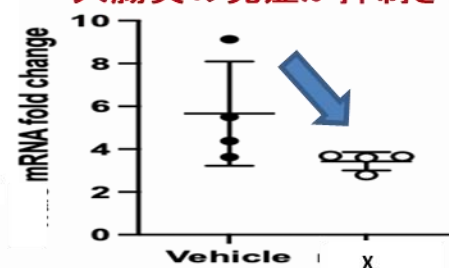


バイオ解析

絞り込んだ
X遺伝子への介入



Xタンパク質投与で
大腸炎の発症が抑制された



X mRNAの3日目の揺らぎも減少

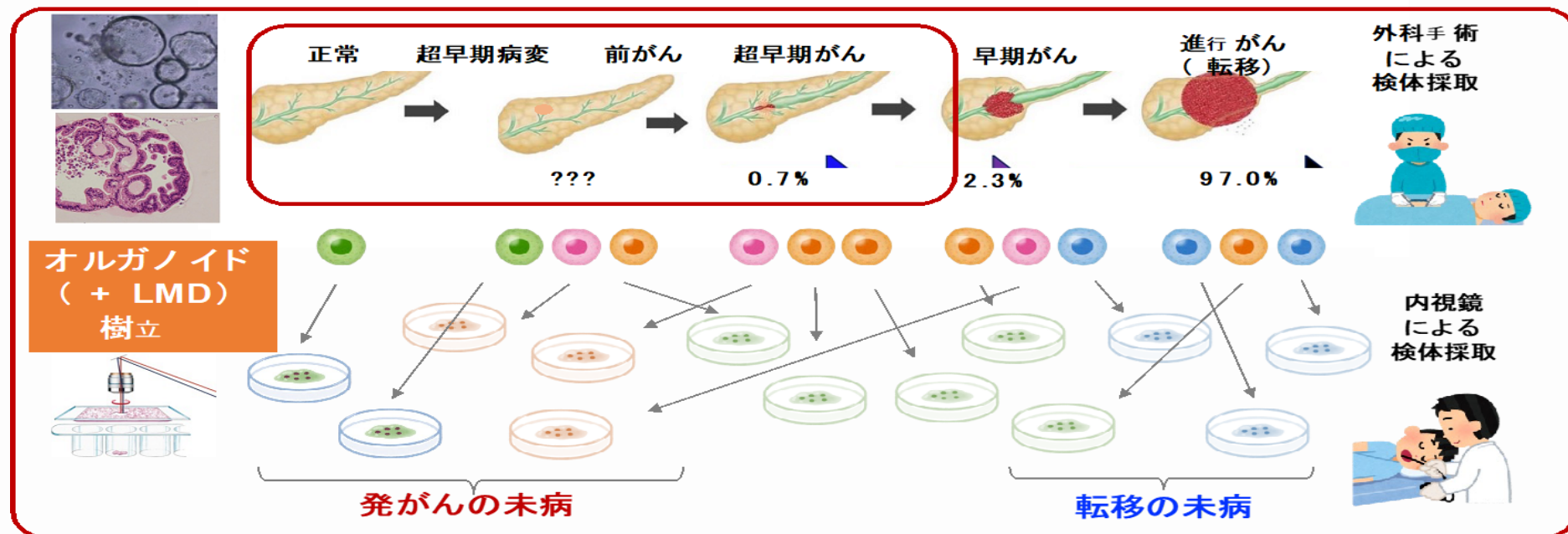
数理とバイオの協働から超早期の標的を
同定し介入によって疾患発症が抑制された例

* DNB: 動的ネットワークバイオマーカー

4. 各プロジェクトの進捗・成果（大野がんPJ）

① 患者生体リソースバンクオミックス解析・数理解析

ヒト(超早期病変に焦点) サンプル (オルガノイド、LMD) の
収集と解析、ヒト生体試料を基に癌化へのプラットフォーム構築
世界的に類を見ないアプローチ



網羅的マルチオミックス (RNA-seq, scRNA-seq, ATAC-seq など) 解析

健常から発癌に至る擬似時系列形成、数理解析による構築

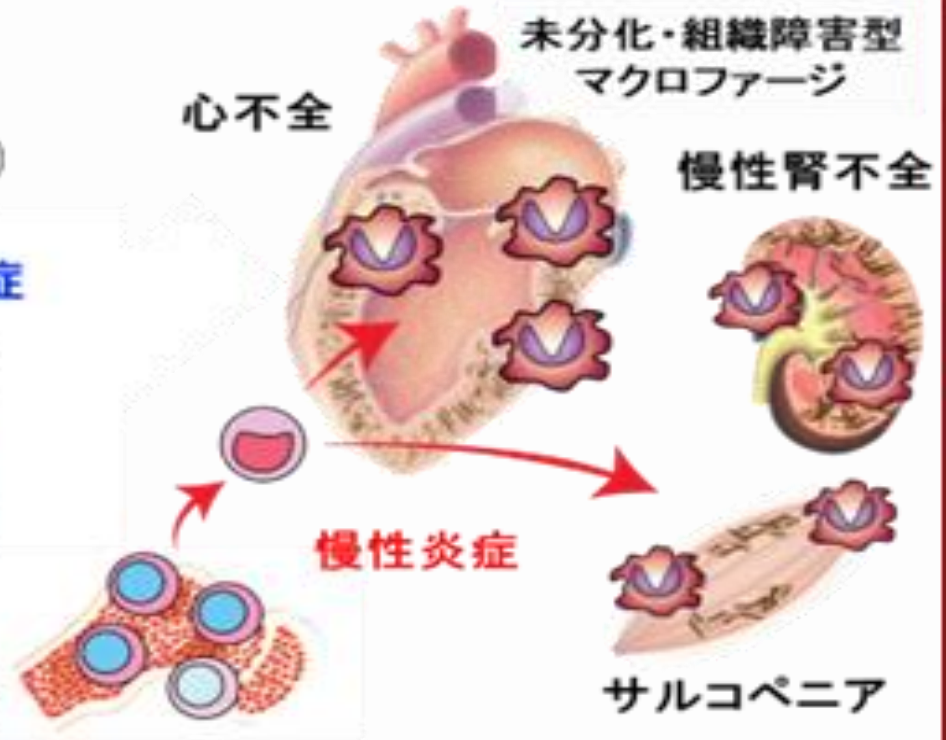
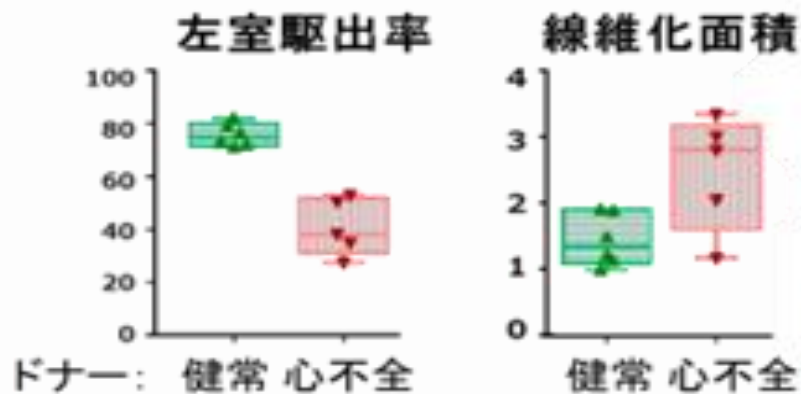
超早期・前癌病態の理解・介入制御へ

4. 各プロジェクトの進捗・成果（片桐糖尿病PJ）

ストレス記憶造血幹細胞は慢性炎症を介して多臓器不全を起こす。

心不全マウス
うつマウス
加齢マウス → 骨髄移植

骨髄移植後半年で心不全を自然発症



心不全ストレスの他、加齢、精神的ストレスでも同様機序の多臓器不全が見られる。さらに糖尿病・代謝負荷ストレスでも同様機序の多臓器不全の可能性（検討中）

4. 各プロジェクトの進捗・成果（高橋認知症PJ）

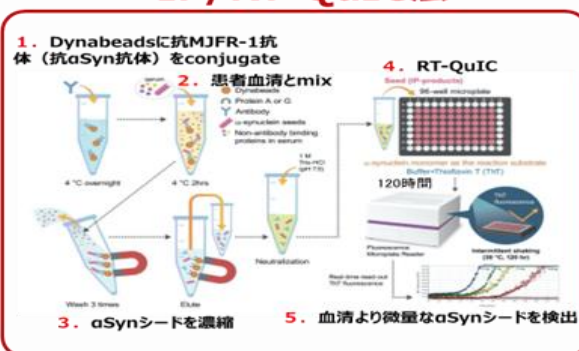
ヒトへの
展開

パーキンソン病の病因タンパク質 α -シヌクレイン凝集（血清・脳画像）
測定成功、認知症コホートでの検証

① 血清 α -シヌクレインシード凝集の測定成功; IP/RT-QuIC法

IP/RT-QuIC法

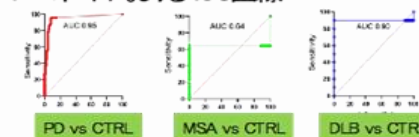
パーキンソン病で特に高いシヌクレインシードの陽性率



1st Diagnosis	IP/RT-QuIC Results + / Total	Positive Results
Alpha-synucleinopathies		
PD	210 / 211	95%
MSA	25 / 39	64%
DLB	9 / 10	90%
Non-Alpha-synucleinopathies		
PSP	1 / 30	3%
AD	4 / 25	16%
Controls	11 / 128	8.5%
Park2 mutation patients	0 / 17	0%

PD: Parkinson's disease, MSA: Multiple system atrophy, DLB: Dementia with Lewy bodies, PSP: progressive supranuclear palsy, AD: Alzheimer disease

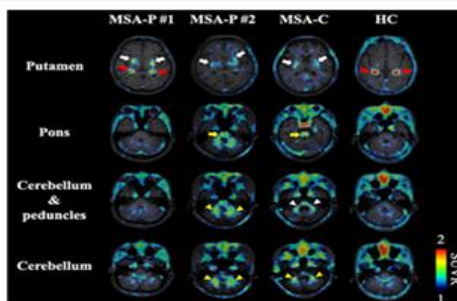
1stコホートにおけるROC曲線



Okuzumi A Hattori N et al
Nat Med 2023

② α -シヌクレインシード凝集のPET画像化成功

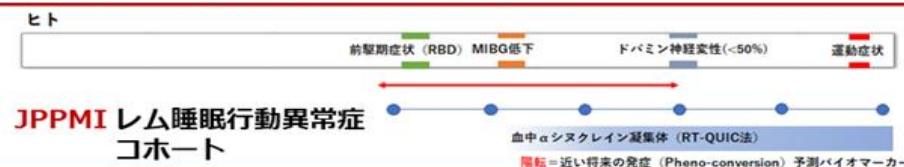
Matsuoka K et al.
Mov Disord,
2022



- 1) 既に確立されている $A\beta$ 凝集と共に、今回の α -Synの成功は今後のヒトでの超早期病態検出に重要
- 2) 動物モデルの結果のヒトへの展開の重要なリンクになる可能性

③ ヒトのコホートでの検証、データアプリケーション

<MABB> 健常高齢、プレクリニカルAD、MCI、AD
<順天堂大学PDレジストリ・ブレインバンク>
PDおよびパーキンソン症候群のコホート
<JPPMI> レム睡眠行動異常症コホート

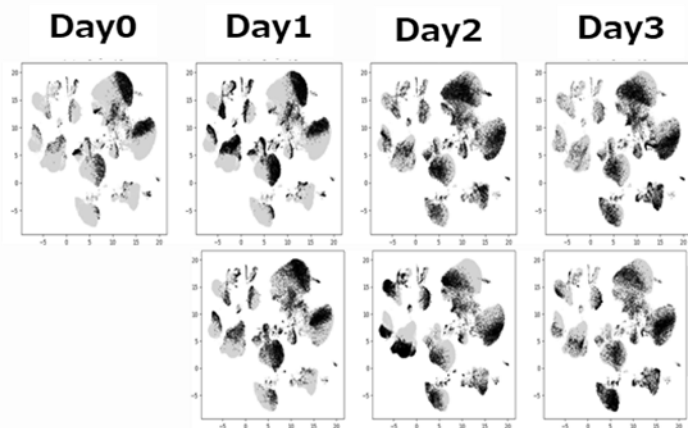


4. 各プロジェクトの進捗・成果（松浦感染症PJ）

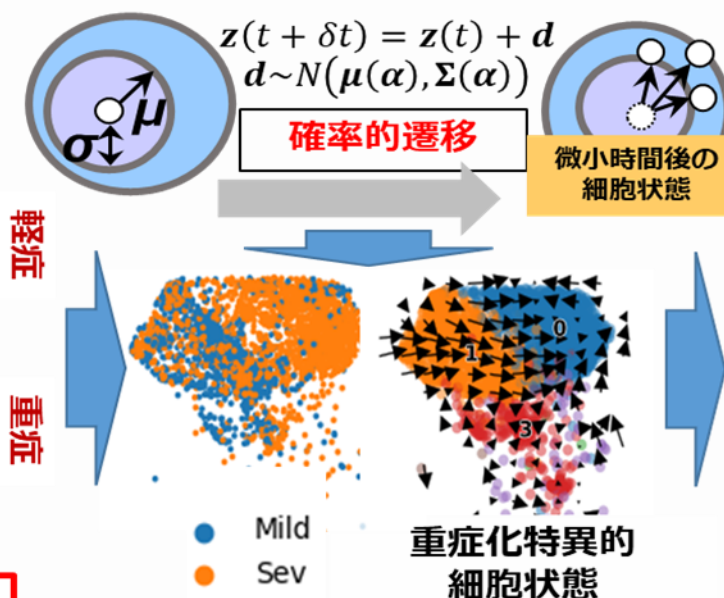
Covid 19 感染モデルマウス肺の scRNA-seqデータからの運命決定因子の検出
重症化をきたすプロセスの中核の運命決定因子の探索

深層生成モデルによる細胞状態遷移の解析と重症化運命決定因子予測

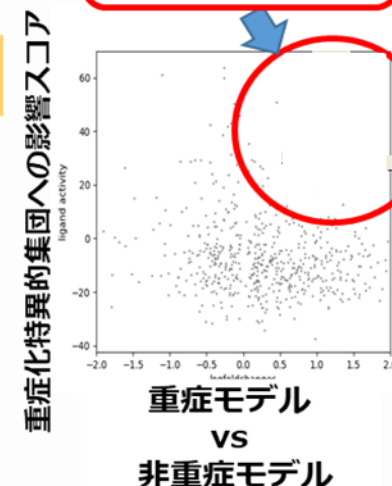
SARS-CoV2感染モデルマウス
肺におけるscRNA-seqデータ
(Unspliced/spliced mRNA)



深層生成モデルによる解析
重症化特異的細胞状態遷移
ダイナミクス記述（数理モデル化）



運命決定因子
いくつかの因子が
取れている



DNB理論に対比できる理論

運命（重症化）決定候補因子に介入して、超早期病態研究のPOC獲得