

ムーンショット型研究開発事業

令和6年度プログラム自己評価（年次評価）について（目標2）

（1） 目的

プログラムごとに自己評価を行うことで、各年度における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、プログラム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

研究開発が開始された後、原則として毎年度実施する。ただし、中間評価又は事後評価が実施される年度を除く。

（3） 評価項目及び基準

- プログラムの目標に向けた研究開発進捗状況
- PD のプログラムマネジメントの状況
- 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、機構が決定する。

（4） 評価者

自己評価における評価者は PD とし、評価にあたっては、アドバイザー等の協力を得て行う。

（5） 評価の手続き

PM からのプロジェクトの自己評価の報告、PM との意見交換等により、PD がプログラムの自己評価を行う。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。

プログラムの自己評価結果は、PD よりガバニング委員会に報告する。ガバニング委員会での審議を経て、当該年度の年次評価結果を確定する。

※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

ガバニング委員会：令和6年2月18日

■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
石塚 博昭	三菱ケミカル株式会社 シニアエグゼクティブコンサルタント
江村 克己	福島国際研究教育機構（F-REI） 理事
榊 裕之	奈良国立大学機構 理事長
寒川 哲臣	日本電信電話株式会社 先端技術総合研究所 常務理事 基礎・先端研究プリンシパル
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

令和7年3月27日

プログラムディレクター

祖父江 元

(愛知医科大学 学長)

目次

1. 研究開発プログラムの概要
2. 研究開発プログラムの状況
3. 今後の方向性
4. 自己評価結果
5. 参考

目次

1. 研究開発プログラムの概要

2. 研究開発プログラムの状況

3. 今後の方向性

4. 自己評価結果

5. 参考

1.1 目指す社会像

生体ネットワーク
シミュレーター

人生を
通じて
データ

日々の
暮らしの
中でデータ

日々の体調のデータと
シミュレーション
結果から、診断・予測

臓器間ネットワークに着目し
た発症予防・薬の開発

「病気発症前の注意報」が
主治医に送られる

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 プログラムのマイルストーン

一般向けのマイルストーン

2050

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

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**超早期（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**超早期（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**超早期（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

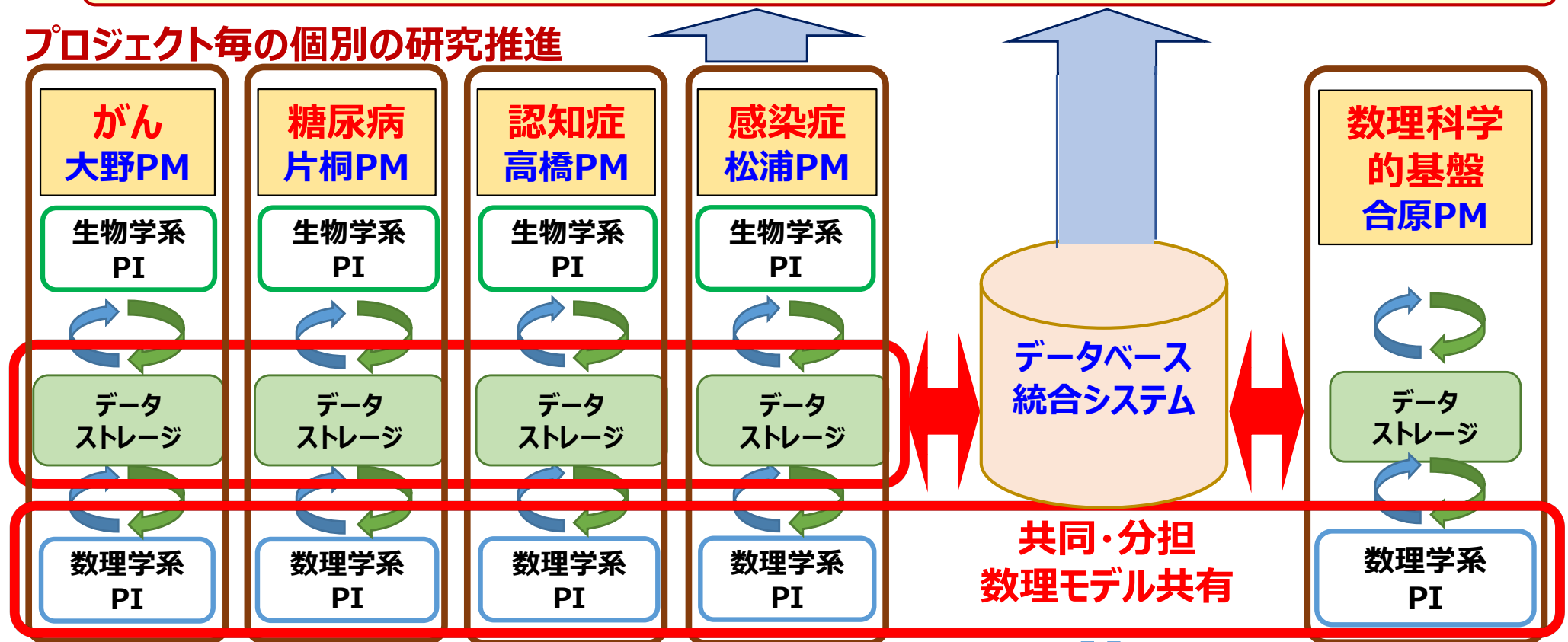
1.3 プログラムの推進体制

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

超早期ネットワーク（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

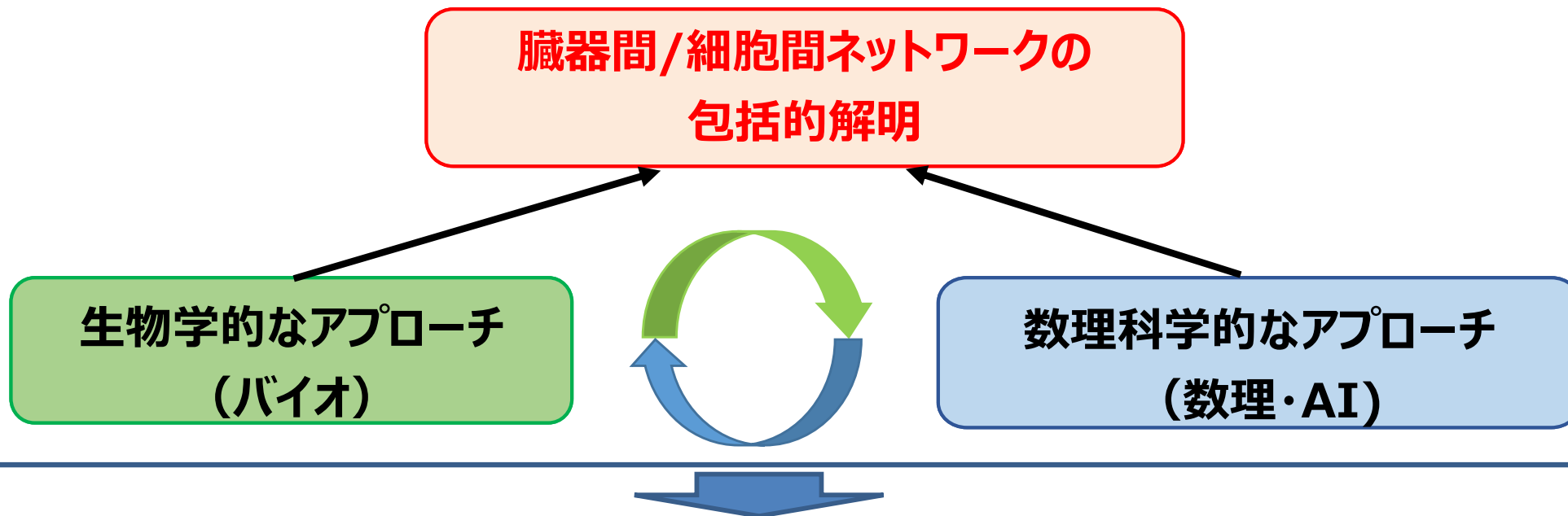
1.4 プログラムの推進体制

生物学的アプローチと数理的アプローチの統合

複雑な生命現象の理解のためには、**時空間的な計測情報等を統合的に解析・分析**
することが必要。

そのため、生物学的（バイオ）なアプローチとともに、AI 技術をはじめ、現代数学を含めた**数
理科学的手法（数理・AI）**を効率的かつ効果的に導入することが重要。

本目標では、生物学的アプローチと数理的アプローチを
統合的に推進することを重要なポイントとしている



統合解析のために大規模、経時的に取得された未病データセットが必要

目次

1. 研究開発プログラムの概要

2. 研究開発プログラムの状況

3. 今後の方向性

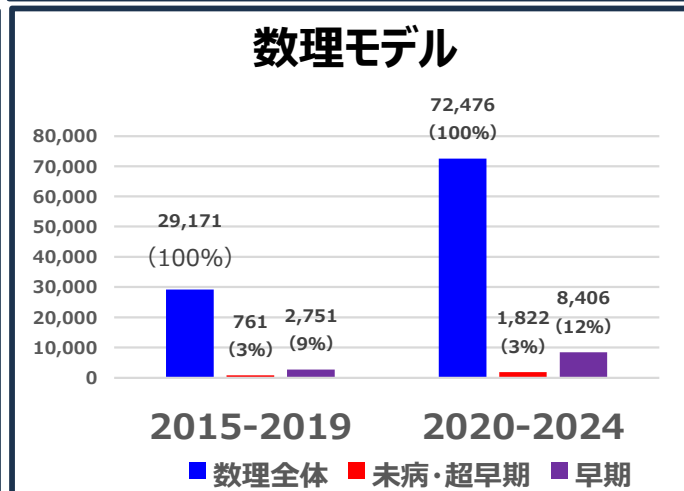
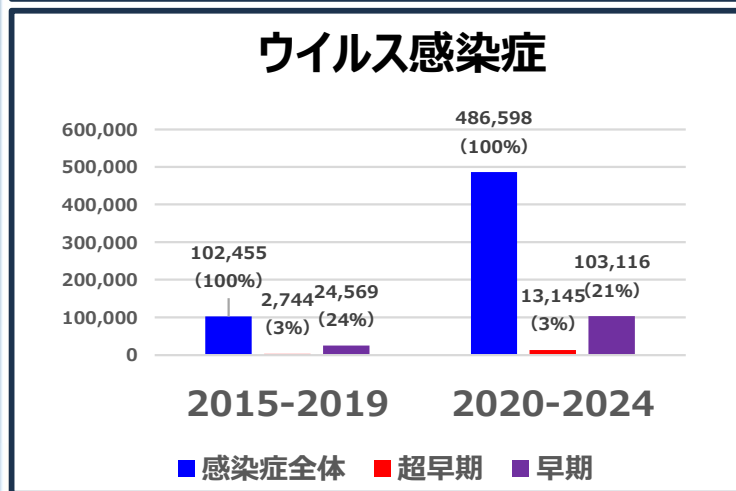
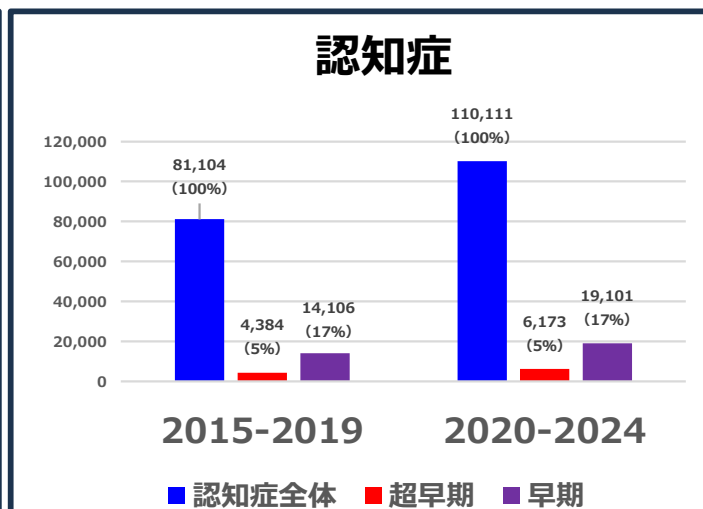
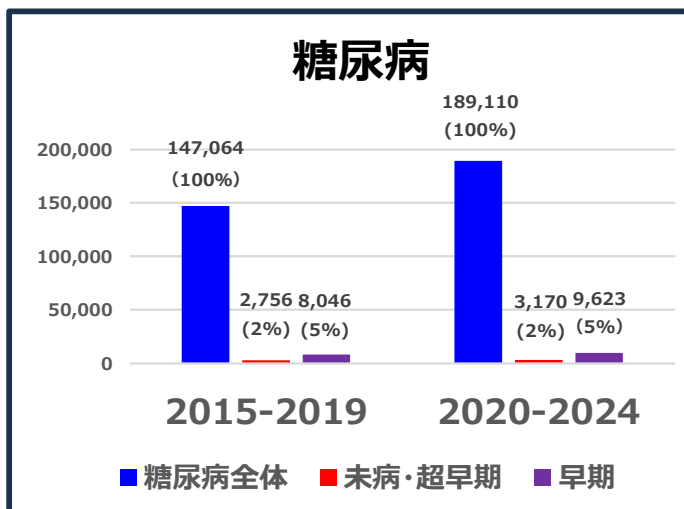
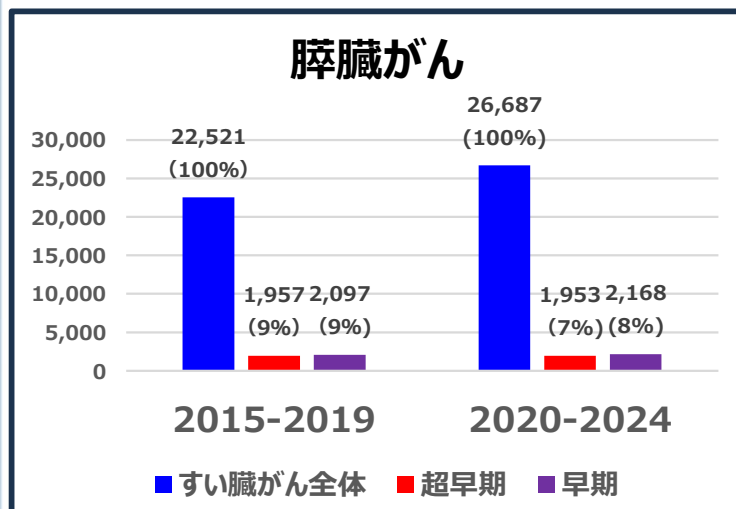
1. 自己評価結果

2. 参考

2.1 国内外の研究開発動向との比較

膵臓がん,糖尿病,認知症,ウイルス感染症,数理モデル領域の

超早期・早期の国内外の論文数 (Web of Science、2020-2024年は、MS2の実施期間)



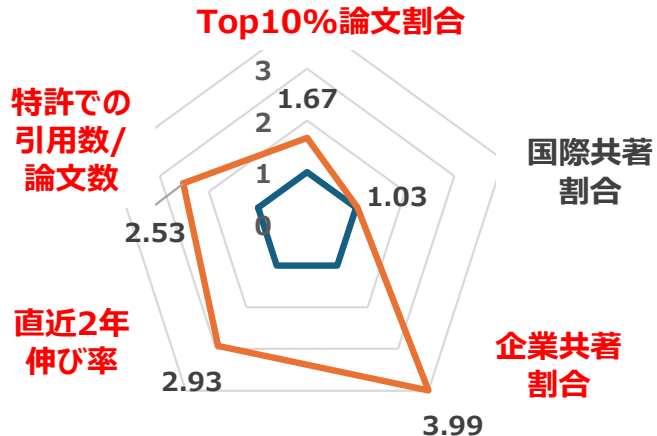
■ 各疾患全体
■ 超早期
■ 早期

全ての領域において超早期、早期に関する論文の割合は低く、特に超早期の論文数は、更に少ない
超早期段階の研究について包括的な取組みを行っている本プログラムが今後、優位性を示して行く可能性がある

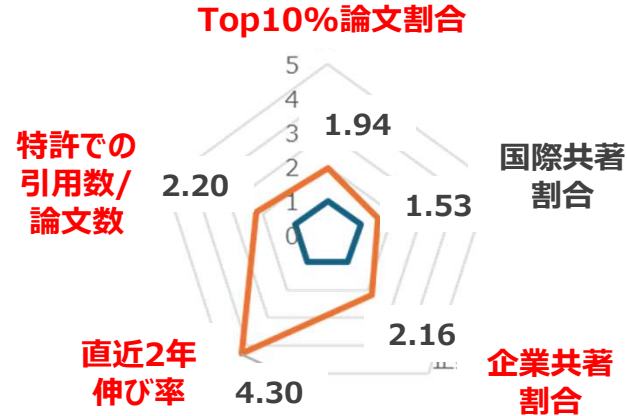
2.1 国内外の研究開発動向との比較

がん、糖尿病、認知症、ウイルス感染症、数理モデル領域の
MS2論文（超早期、早期）の国内外の対象論文との比較（Web of Science 2020～2024年）

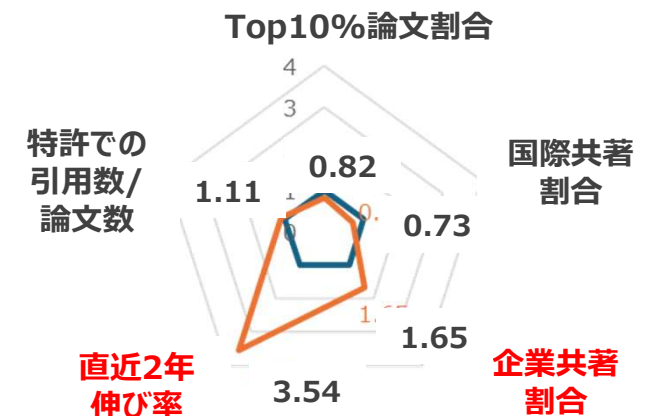
がん (MS2 196報 vs 対象2,758報)



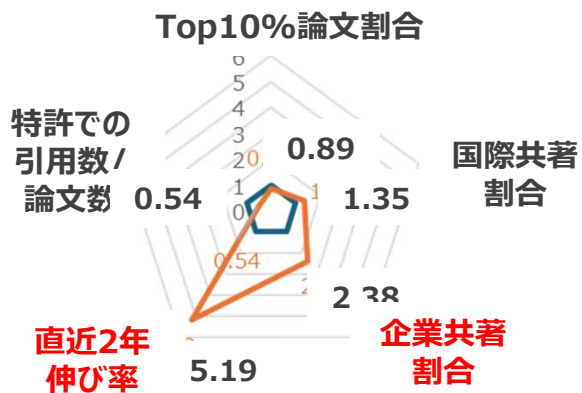
糖尿病 (MS2 153報 vs 対象2,359報)



認知症 (MS2 219報 vs 対象1,513報)



感染症 (MS2 157報 vs 対象2,903報)



数理 (MS2 337報 vs 対象508報)



MS2論文

対象論文

各評価軸での対象論文を1とした際の目標2論文の相対値をプロット

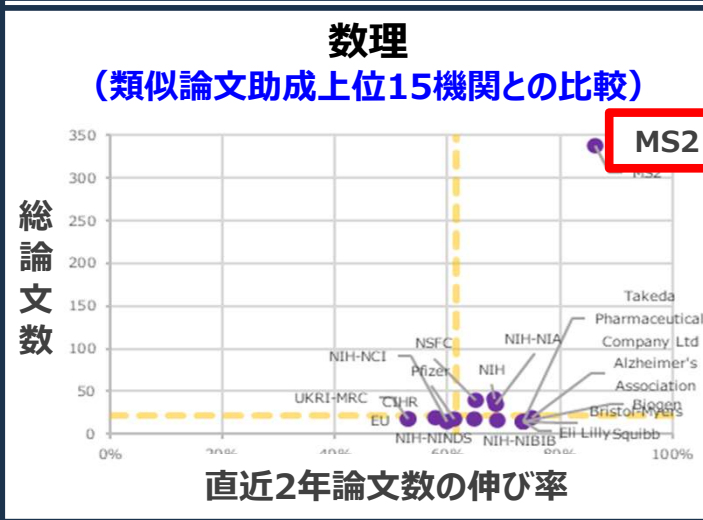
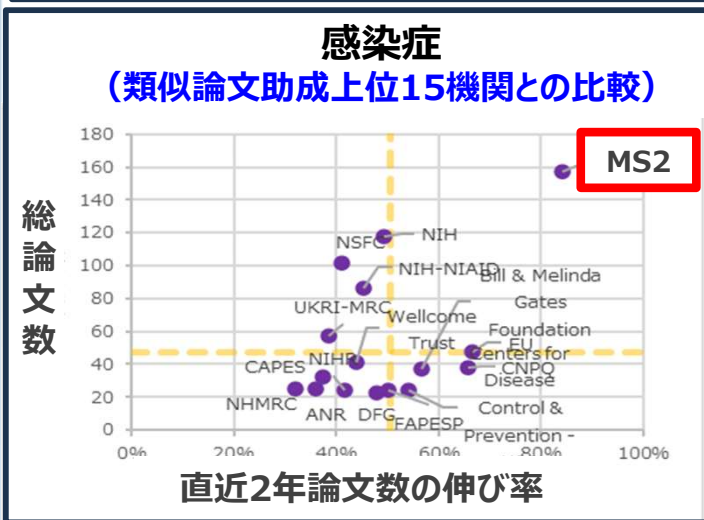
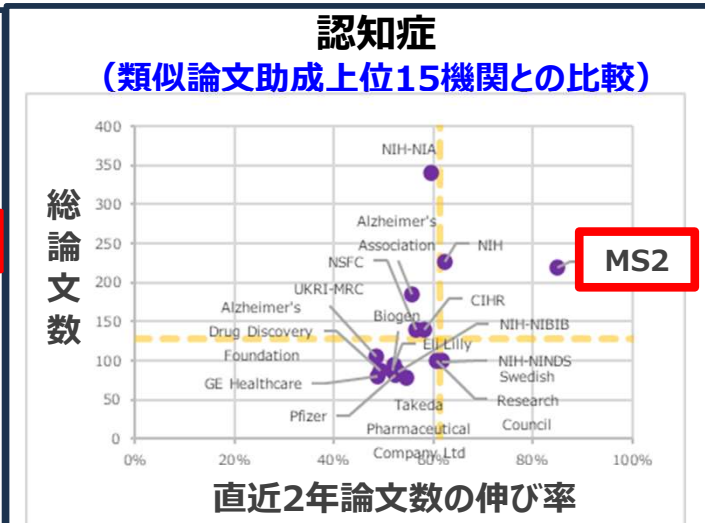
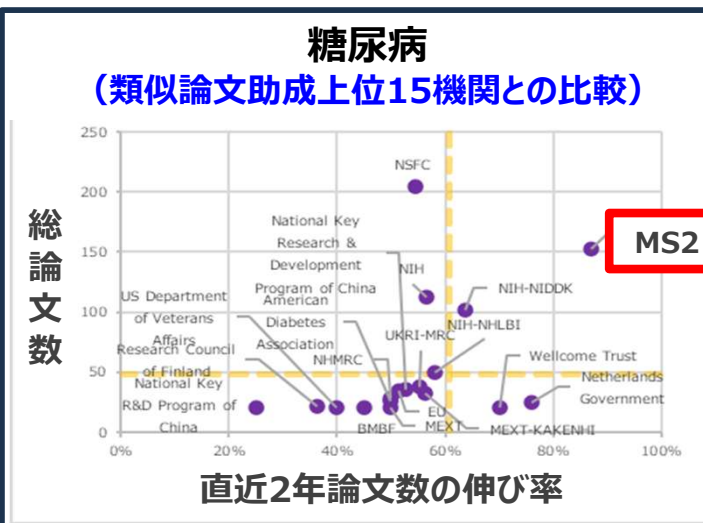
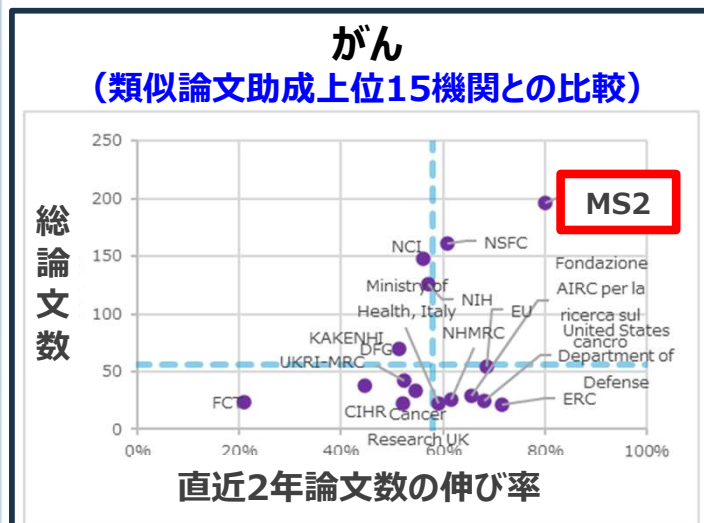
赤字のものが優位

全ての領域において直近2年の論文数の伸び率、がん、糖尿病、認知症、感染症領域において企業共著割合、がん、糖尿病領域において特許での引用率とTop10%論文割合で、MS2論文の優位性が見られた。

2.1 国内外の研究開発動向との比較

がん、糖尿病、認知症、ウイルス感染症、数理モデルに関する

MS2論文(超早期、早期)の国内外の主要助成機関(上位15機関)との比較 (2020~2024年)

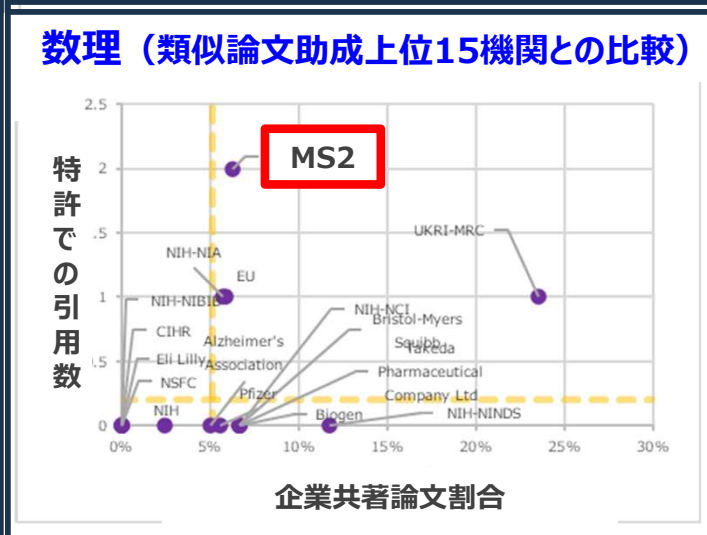
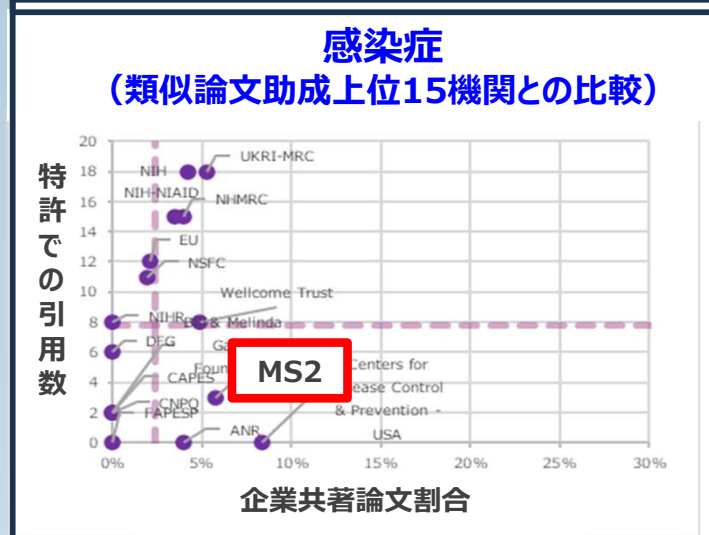
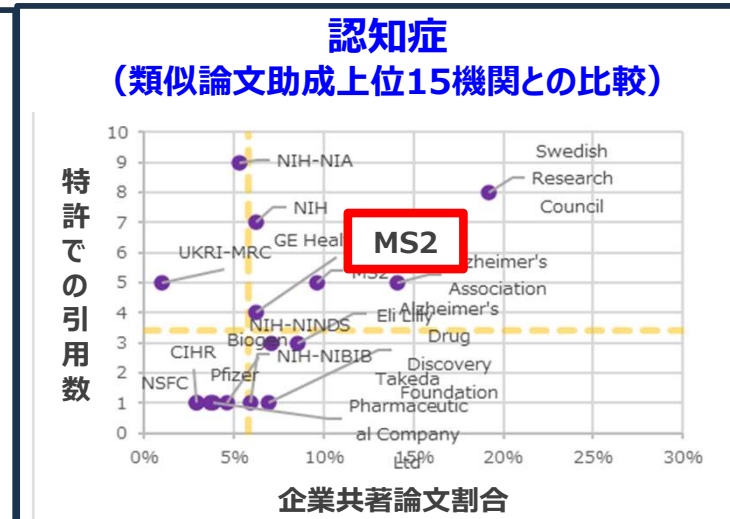
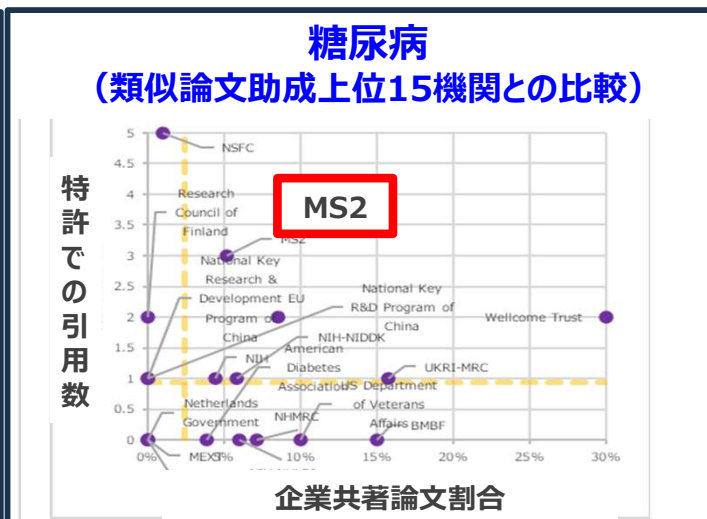
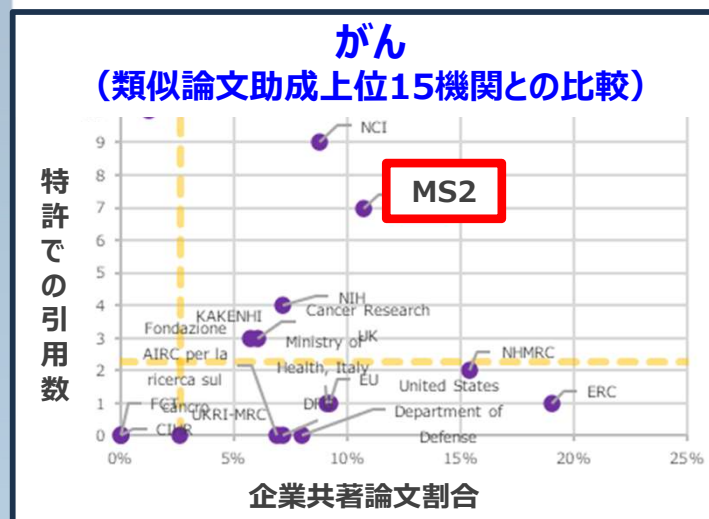


点線は、主要15助成機関の
平均値を示す

各領域の類似論文について助成している国内外の**主要助成機関 (上位15機関)**と比較したところ、
全ての領域で**総論文数、直近2年の論文数の伸び率**でMS2が優位性があり、アクティビティの高さが示された

3.1 国内外の研究開発動向との比較

がん、糖尿病、認知症、ウイルス感染症、数理モデル各領域に関する
MS2論文(超早期、早期)の国内外の主要助成機関(上位15機関)との比較(2020～2024年)

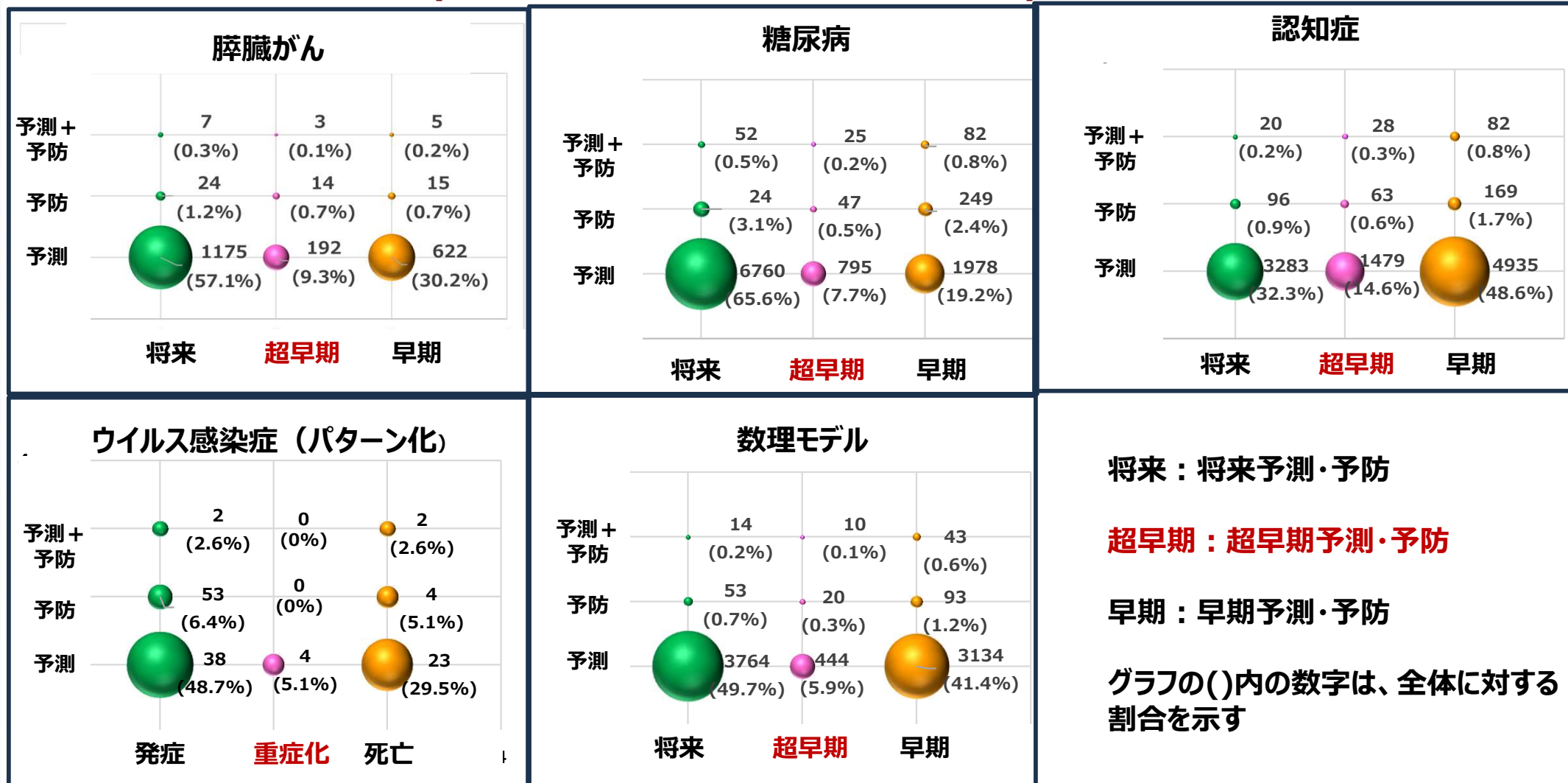


点線は、主要助成機関の
平均値を示す

各領域で類似論文について助成している国内外の**主要助成機関（上位15機関）**との関係で
がん、糖尿病、認知症、数理の領域で特許からの引用数においてMS2が比較的上位に位置付けられた。

2.1 国内外の研究開発動向との比較

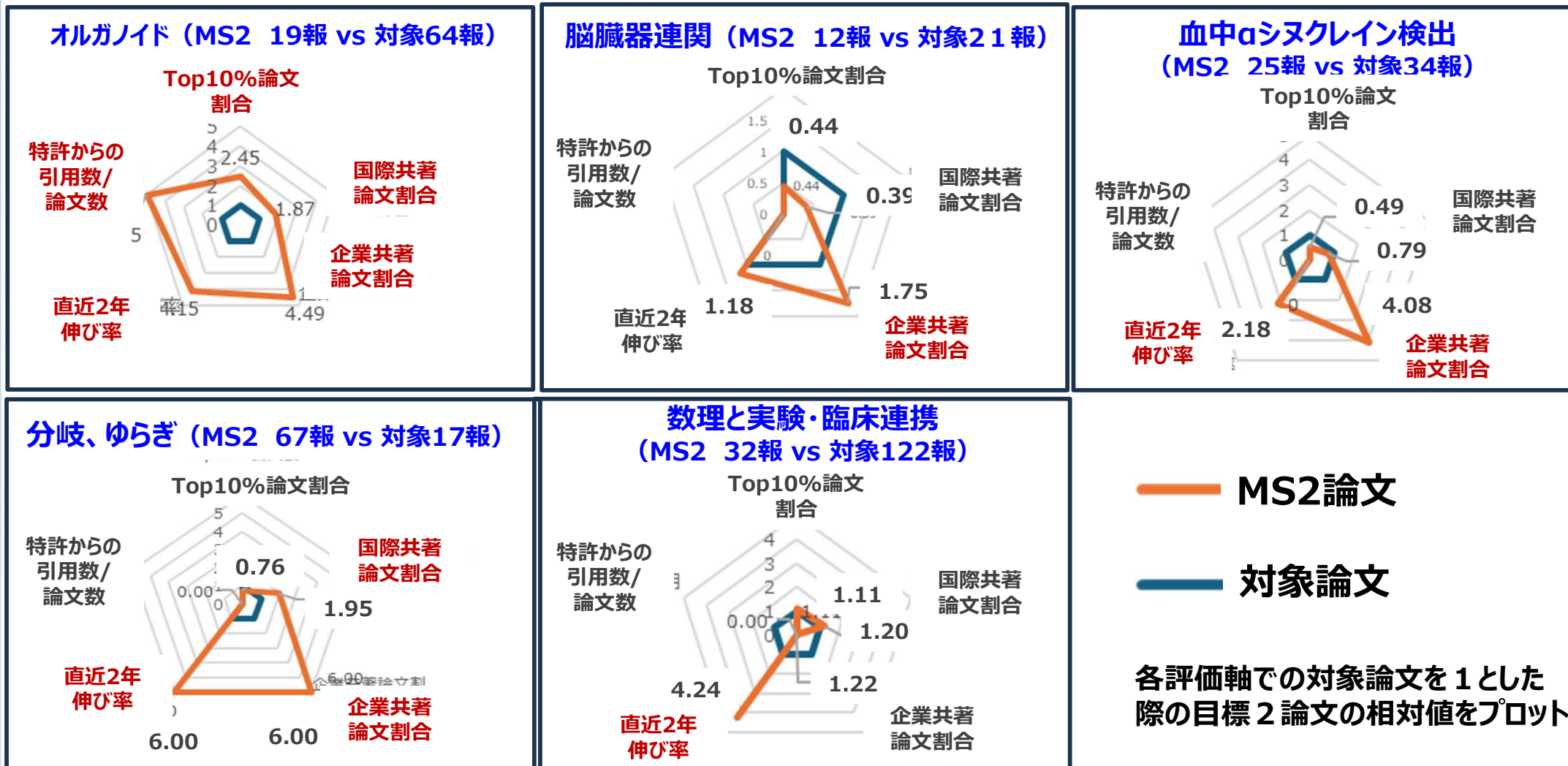
各領域での将来、超早期、早期の予測、予防に関する国内外の論文数
(2020年～2024年、Web of Science)



本プログラムが目指している疾患の超早期段階からの予測・予防に関する論文数は、極めて少ない傾向が見られた。この領域に注力している本プログラムの研究成果が将来的に世界をリードしていく可能性が示された。全体として予防に関する論文数は予測に関する論文に対して少なく、今後の課題領域と考えられた。

2.1 国内外の研究開発動向との比較

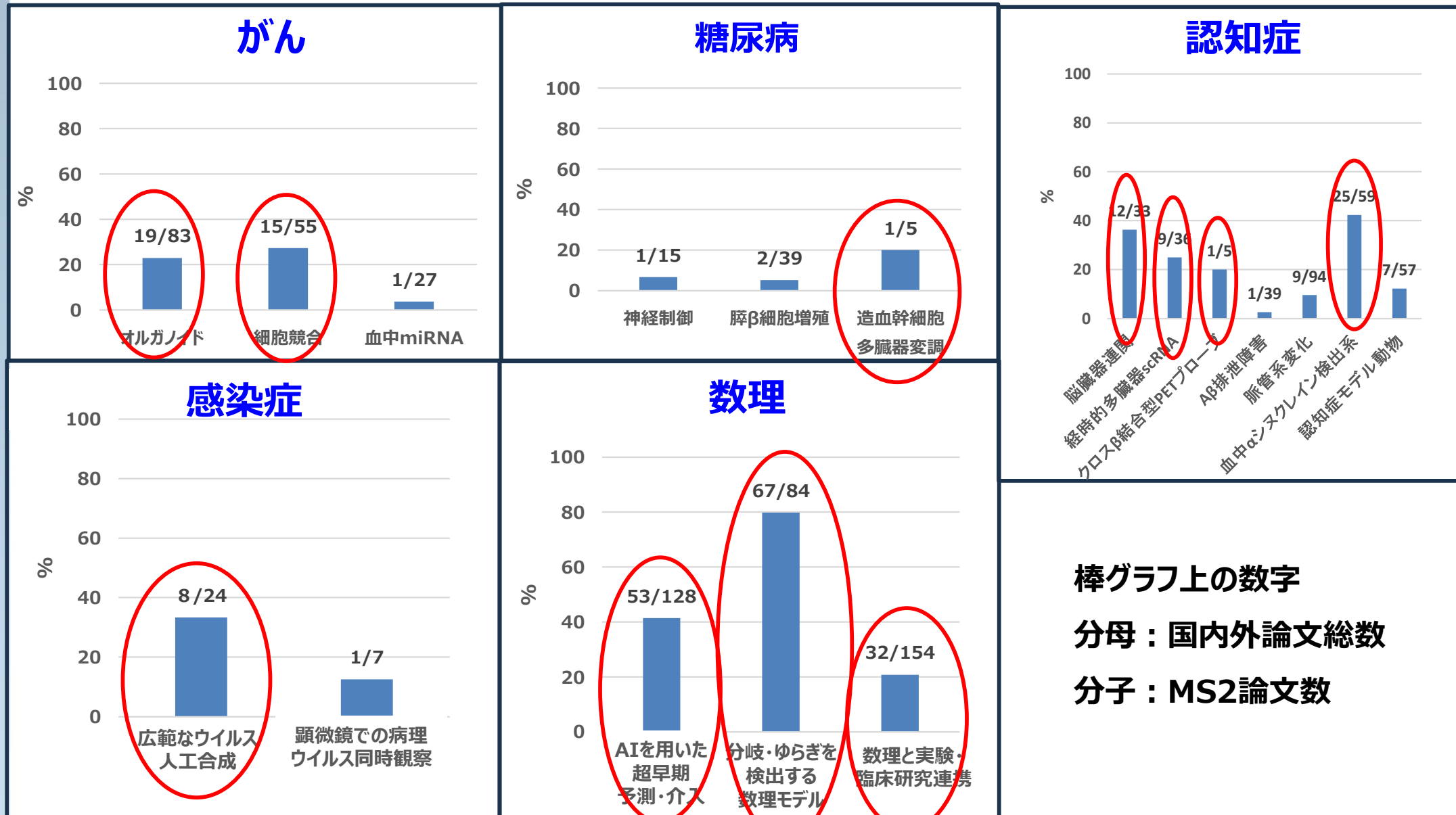
MS2のコア研究論文の国内外の対象論文との比較（2020～2024年、超早期、早期）



目標2のコア研究オルガノイド（がん領域）では**全ての指標**で、脳臓器関連（認知症領域）では**企業共著割合**で、血中αシヌクレイン（認知症領域）、分岐・ゆらぎ（数理領域）では**企業共著割合**と**直近2年論文数伸び率**において、数理と実験・臨床連携については**直近2年論文数伸び率**においてMS2論文の優位性が見られた

2.1 国内外の研究開発動向との比較

MS2の**コア研究論文**の国内外類似論文における**占有率**（2020～2024年、超早期、早期）



多くの目標2のコア研究論文が国内外の類似論文において**20%以上の占有率**を示した

2.2 革新的な取組み・成果

研究プロジェクトの促進に向けた展開

- 1、後半5年に社会実装を進めるテーマ：
先行社会実装テーマ
- 2、革新的・基盤的テーマで：
やや長期の社会実装に向けた道筋のテーマ

- ・上記の2つにテーマを分けてさらに順位付け、選択と集中
- ・社会実装までの計画（ガントチャート）の作成
- ・社会実装に通じたアドバイザーの追加
- ・社会実装に向けた企業連携の促進
- ・バイオと数理の連携

2.2 革新的な取組み・成果（1）がんPJ

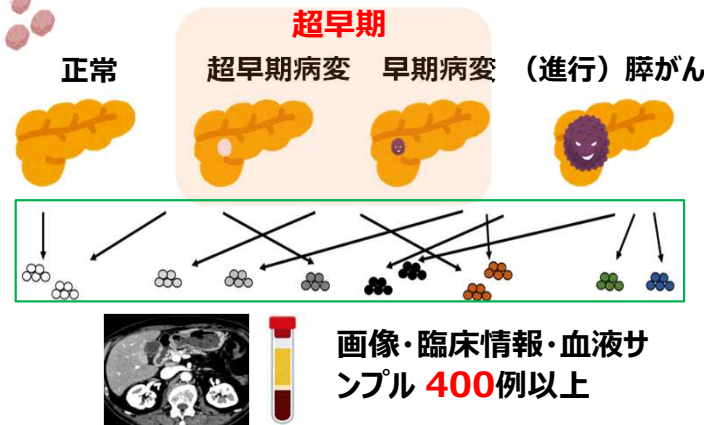
①ヒト健常・膵がん細胞由来オルガノイドを介する疑似時系列構築による超早期予測/介入マーカーの創出

前半5年

後半5年/その後

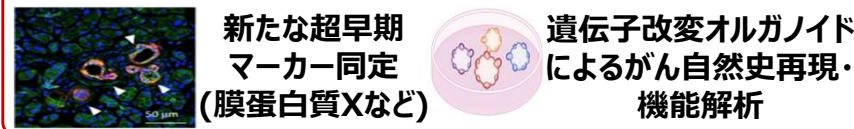
ヒト健常・超早期/早期膵がん組織からのオルガノイド・LMDの抽出・蓄積

オルガノイド：345ライン LMD：655部位

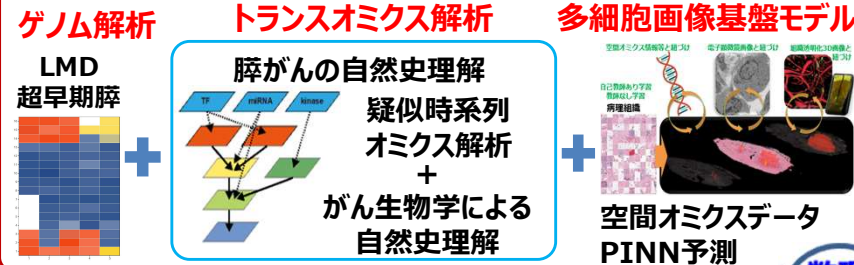


膵がん発生の時系列のプラットフォーム構築に向けて

膵がん発生(疑似)時系列の構築
超早期予測・予防技術の非臨床POC取得
バイオロジーによる検証(診断・予防・治療標的)



データドリブンな手法による超早期の解明



膵がん発生疑似時系列の構築

数理 AI

1)オルガノイドによる膵がん発生の自然史再現 (世界初)

2)超早期予測・予防介入への超早期分子マーカー抽出、ヒトへの実装

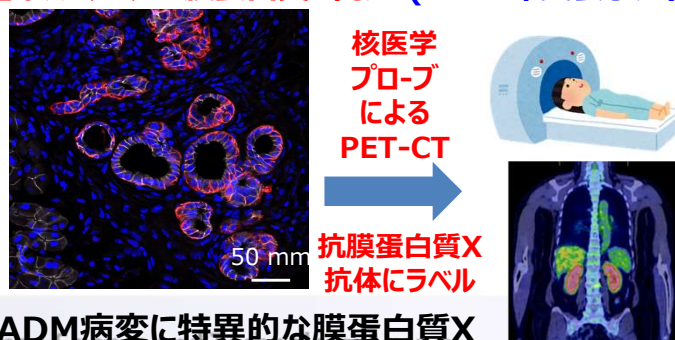
3)時系列化された膵がんオルガノイド・LMD・血液・ゲノム・オミクス・

超早期研究のデータ・バイオリソースバンク構築

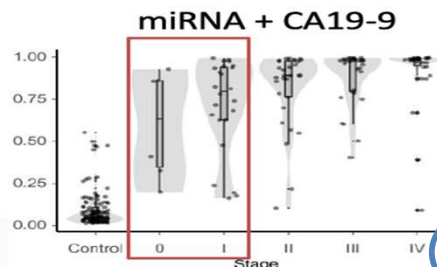
超早期マーカー候補スピナウト、ヒト実装化

②超早期オルガノイド・LMD解析から得られた超早期マーカー候補によるヒト超早期診断実装への展開

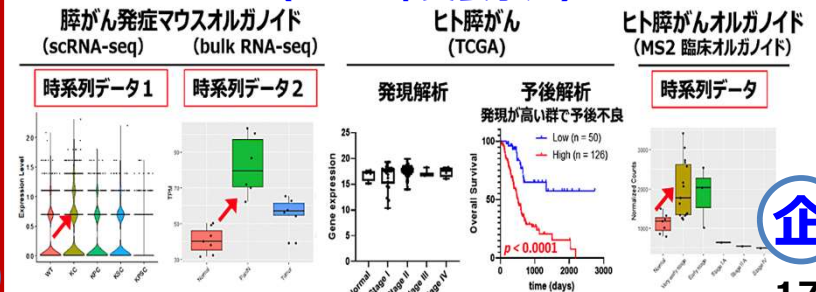
超早期病変 検出
超早期マーカー膜蛋白質X同定 (2038年実装予定)



miRNA
ヒト血液でstage 0 非侵襲的検出に成功 (2033年実装予定)



超早期、早期オルガノイドから、血液超早期マーカー(3種の分子)候補獲得 (2035年実装予定)



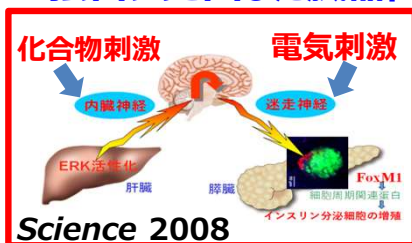
2.2 革新的な取組み・成果（2）糖尿病PJ

① 神経系ネットワークを介する膵β細胞増殖・糖尿病予防：迷走神経刺激機器/化合物の開発

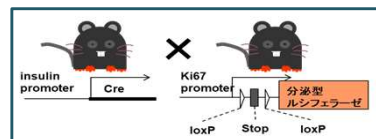
前半5年

後半5年/その後

独自に見出した臓器間ネットワーク活用



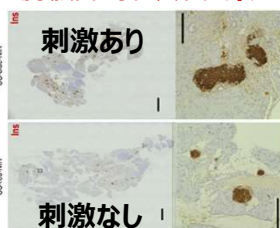
迷走神経刺激による
 膵β増加機能亢進
 糖尿病発症予防に成功



血液でβ細胞増殖の感知法開発

リガンド化合物刺激と電気刺激両者の刺激によるβ細胞活性化へ

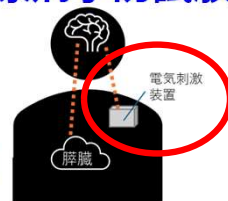
膵臓のインスリン染色



電気刺激でβ細胞増殖
Nature
Biomed Eng2024

**Nature
Commun 2023**

**迷走神経
刺激装置による
糖尿病予防試験**

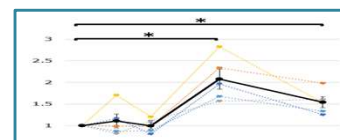


耳介刺激による簡便な迷走神経刺激の活用

1) 電氣的刺激 装置の開発

胰臟β細胞增殖・活性化

求心性内臓神経
特に肝臓からの
候補化合物スクリーニング



求心性内臓神経を介して
膵β細胞を増やす
化合物同定

2) 化合物による刺激法の開発

胰臟β細胞增殖・活性化

1) 迷走神経刺激装置 による糖尿病予防法の 確立 (2040年社会実装)

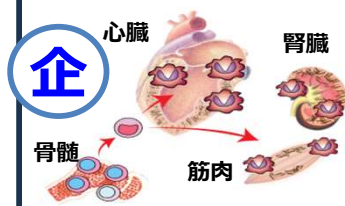
2) 臓器間ネットワークを
活用した**膵β細胞増加剤**
(**薬剤・サプリメント**)
の開発,
2030年までに
化合物同定
(2040年臨床試験実施)

② 超早期病態機序解明からヒト社会実装が展望できる取組み (2028~2035年の実装化)

心不全が再発し
多臓器障害の
基盤となる機序解明

➡

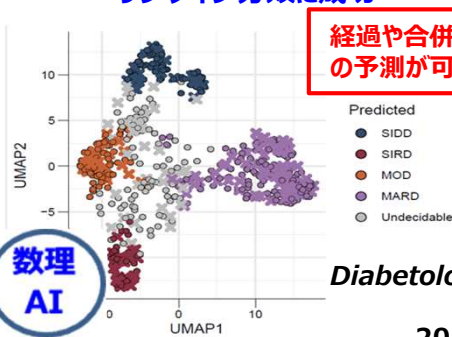
糖尿病の
多臓器不全の
機序



骨髄細胞がストレスメモリー
未分化マクロファージが毒性

**Science
Immuno
/ 2024**

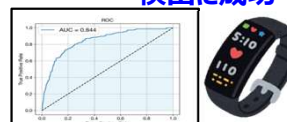
ゲノムと機械学習で糖尿病 5 つのサブタイプ分類に成功



経過や合併症 の予測が可能

Diabetologia
a
2024

心電図から超早期糖尿病の 検出に成功



血中HbA1C
レベルの
詳細予測成功

心電図から心不全超早期検出アプリ
を作製
（5000人中）
20人の
新規心不全

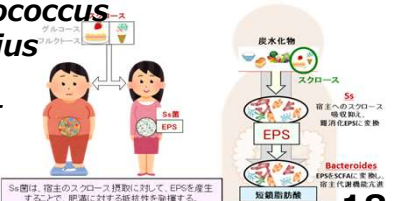
**(5000人中)
20人の
新規心不全
を検出**

腸内Ss菌でスクロース誘発性肥満を防ぐ

スクロース肥満をSs菌が
 産生するEPSにより防ぐ。
 プレ・プロバイオティクス応用

Streptococcus salivarius

**Nat
Commun
2025**



企

2.2 革新的な取組み・成果（3） 認知症領域

① ヒト脳内・血清αシヌクレインの定量化の成功を元に超早期マーカー確立へ

前半 5 年

後半 5 年
/その後

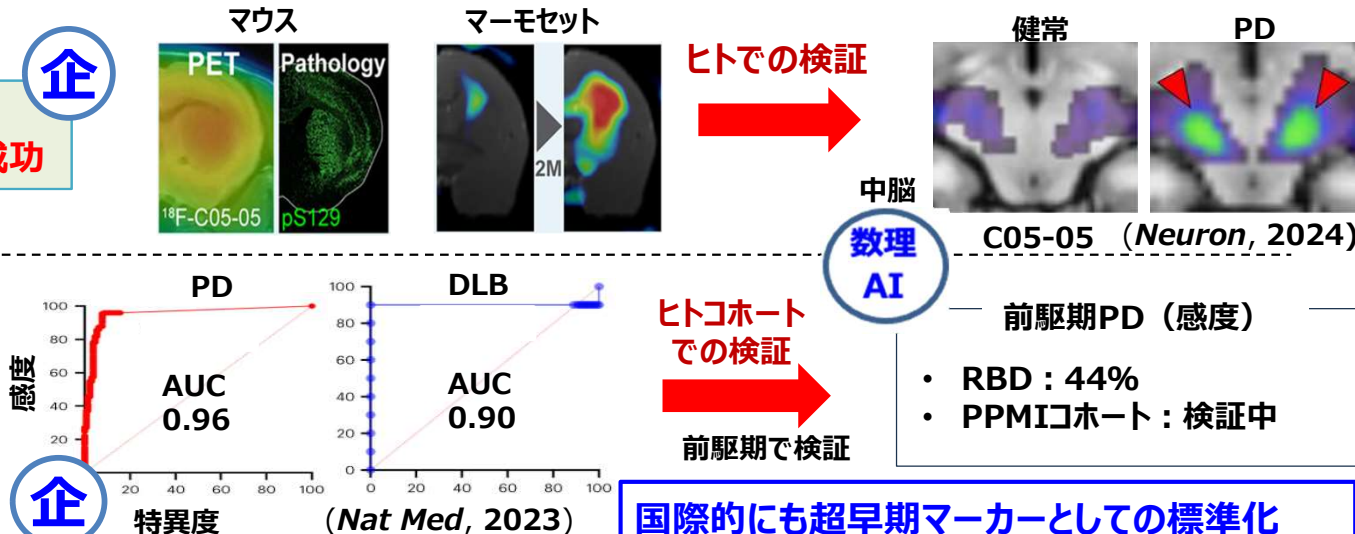
ヒトコホート

新規PETプローブによる
脳内αシヌクレイン可視化に成功

・治療のサロゲートマーカーに！

血清αシヌクレイン
凝集体検出に成功
(IP/RT-QuIC法)

- ・ 非侵襲的
- ・ High throughput化可能



さらなる
精緻化・高度化

- ① 健常コホート (ながはま)
- ② 前駆期コホート (JPPMI) などで検証

ヒトにおける
超早期マーカー
実装化へ

② マウスAD/PDモデルの共通の超早期マーカーの確立とヒトでの実装化

例 : SignatureXを持つ自然免疫担当細胞の変容や分画・遺伝子の変化

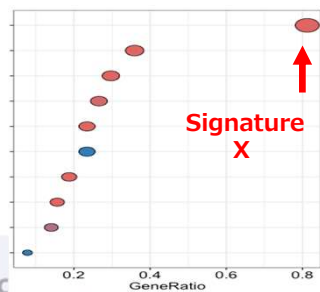
マウスモデル・ヒト

ヒトPD・ADで共通してSignatureX自然免疫担当細胞の分画は超早期で↑発症後↓

AD/PDの超早期に発現が一過性に
上昇する自然免疫担当細胞を同定

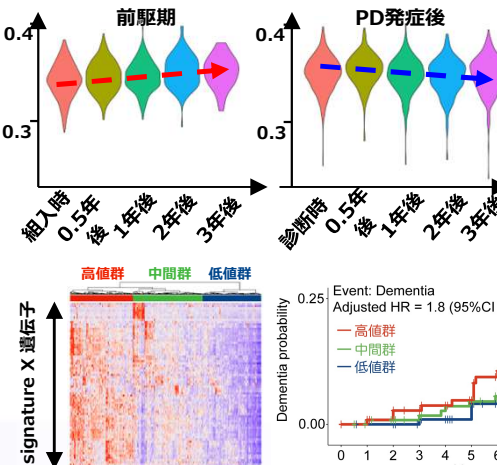
マウス
モデル

自然免疫担当細胞変動遺伝子の
Enrichment解析



ヒト

ヒトPD
コホート
RNAseq
データ



数理
AI

- ① 健常コホート (ながはま)
- ② 前駆期コホート (JPPMI) などで検証

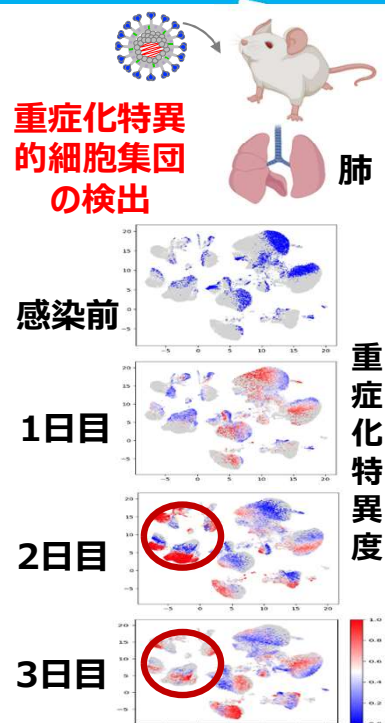
2.2 革新的な取組み・成果（4）ウイルス感染症PJ

① 新型コロナウイルス感染重症化を予測し予防する介入法の開発（バイオ数理統合解析から）

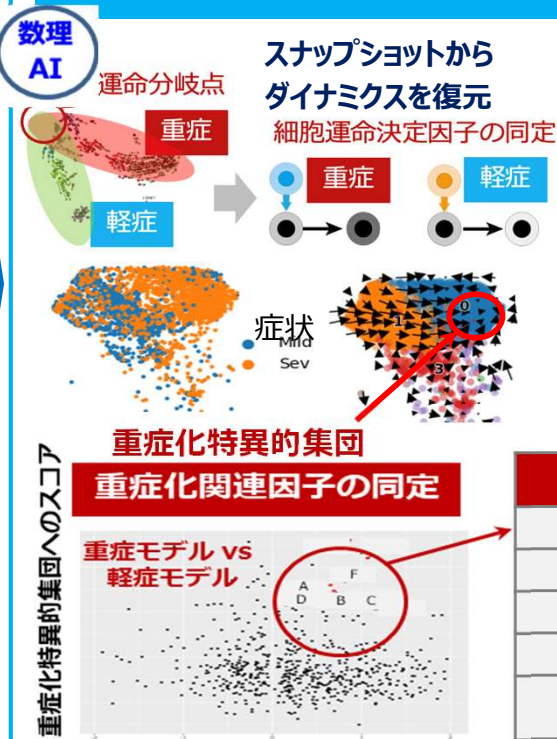
前半5年

後半5年/その後

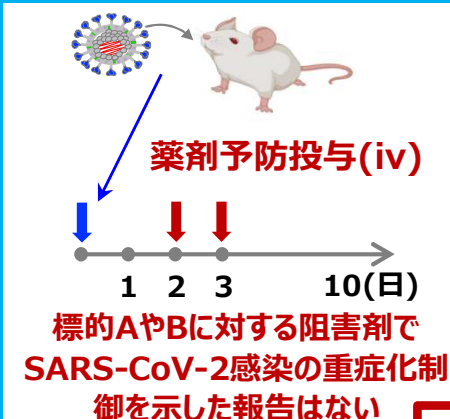
新型コロナウイルス感染モデル



深層生成モデルによる重症化関連因子の同定



マウス予防的治療介入実験



ヒトでの薬効評価 重症化予防への実装



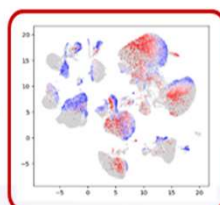
② 免疫・免疫支持細胞を標的とした広範なウイルスに共通な重症化制御法の開発（後半5年/その後）

多数のウイルス感染モデル確立

呼吸器ウイルス 出血熱ウイルス
腸管ウイルス 持続感染ウイルス
節足動物媒介ウイルス、他

全12種類

重症化特異細胞検出

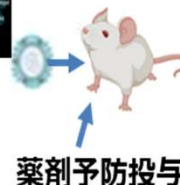


数理AIによる 重症化因子類型化同定

深層生成モデルなど

該当細胞や末梢血中の共通マーカーの探索
宿主側の反応のグループ化・類型化

マウス介入実験



ヒトでの薬効評価 重症化予防への実装

ヒトでの検証
ヒトチャレンジ試験など

宿主応答パターンによる ウイルス分類



2.2 革新的な取組み・成果（5）数理PJ

② 炎症性腸疾患の再燃の予測と予防のための超早期医療介入

前半5年

後半5年/その後

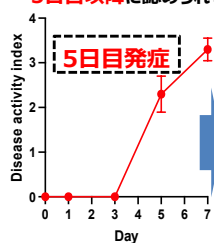
数理
AI

数理(DNB理論)とバイオの協働で超早期標的候補同定
発症前介入で、炎症性腸疾患モデルの発症を抑制を実証

炎症性腸疾患モデル

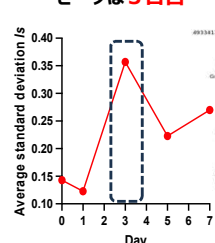
バイオ解析

大腸炎の症状は
5日目以降に認められる



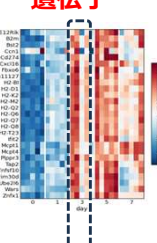
数理解析

遺伝子発現の揺らぎの
ピークは3日目



DNB理論

27のDNB
遺伝子



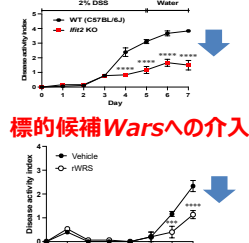
数理解析

DNB遺伝子
絞り込み

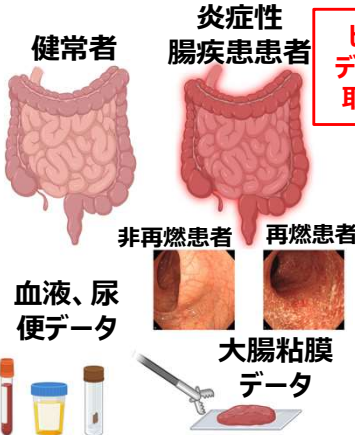
Gene symbol	Score
Mybl1	0.92001
Mybl4	0.77775
Mybl2	0.76127
Cux2	0.72431
Trpm2	0.71889
Trpm2	0.68971
Cux1	0.4812
Mybl2	0.44444
Mybl2	0.38314
Mybl2	0.38139
Mybl2	0.33918
Mybl2	0.32781
Cux1	0.3248
Mybl2	0.32004
Mybl2	0.2884
Mybl2	0.28297
Mybl2	0.28134
Mybl2	0.2579
Mybl2	0.24748
Mybl2	0.24408
Mybl2	0.23448
Mybl2	0.22825
Mybl2	0.22213
Mybl2	0.21754
Mybl2	0.18885
Mybl2	0.18885

バイオ解析

Ifit2, Warsへの
介入で発症抑制



炎症性腸疾患患者のデータ取得
ヒトでの再燃予防への実装化



ヒト
検体を用い
解析

DNB遺伝子の
ゲノム編集マウス
炎症性腸疾患の
再燃評価

再燃予測の
バイオマーカー
確立

バイオマーカーの
再燃予測のバイオ
マーカーとしての確立

再燃予防の
治療薬開発

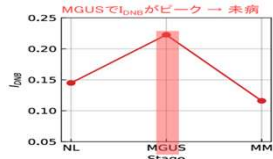
Ifit2やWarsを含む
DNB遺伝子の
再燃予防治療薬開発

③ 造血器腫瘍(多発性骨髄腫, 白血病)の超早期予測の実装化

ラマン分光顕微鏡を用いた医療機器の開発 (2034年実装予定)

① 血液腫瘍の超早期をラマン顕微鏡解析/DNB理論で検出成功

多発性骨髄腫の超早期
(MGUS)の検出に成功



急性骨髄性白血病の
超早期(MDS)の検出成功

	正常	MDS	AML	計
検体数	19	26(4)	17	52

MDSからAMLに移行した
同一患者様の検体を取得

医療機器
開発



数理
AI

ラマンスペクトルをDNB解析
MAGUS, MDSを抽出成功

DNB解析を搭載した
ラマン顕微鏡の開発

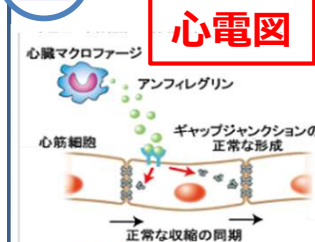
② 血清中分子に対するラマン顕微鏡の開発も進行

④ 心筋梗塞の超早期予測の実装化(2030年実装予定)

企

心筋梗塞を発症を
半年～3年前に予測

より精密な心筋梗塞
の予測(週単位の予測)



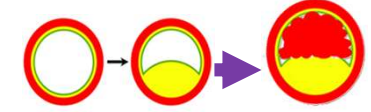
心筋細胞同士の同
期性が維持されなく
なると
心電図が変化
⇒心筋梗塞の予兆

数理
AI

心電図 + 今回開発実装するシステム

+ 患者メタデータ・
脈拍データの時系列
+ 最近測定可能に
なった家庭血圧の
時系列データを加える

冠動脈狭窄の予測
(週単位の予測)



特異度95%・感度40%
を目指す

深層学習
+
数理モデル
解析

2.3 プログラムマネジメントの状況（1）

PDによるプログラムマネジメント

定期的なPD-PM面談によるコミュニケーション深化とマネジメント強化

超早期の作業概念の策定

- ✓ PJ内で疾患の超早期、早期段階についての科学的な定義をとりまとめた上でMS2全体の**共通概念を策定**（R6年度：PD-PM対面会議2回）

後半5年の社会実装にむけた取組

- **社会実装にむけたPJ毎の道筋整理（社会実装までの道筋についての意識付け）**
 - ✓ 全研究課題における現段階でのポジショニング
→ 全課題に対して社会実装までの計画(ガントチャート)の作成
 - ✓ 社会実装に向けた**優先研究課題の選定**と各課題の社会実装までの**計画策定**
- **実用化に向けたPDマネジメント体制の充実**
 - ✓ 社会実装に関する専門性を有する**アドバイザー3名を追加**（R6年11月）。
 - ✓ 社会実装優先テーマについて3名のADとともに**5PJにアドバイスを開始**。
- **基盤研究型からプロジェクト型への転換**
 - ✓ 社会実装テーマと革新的基盤研究として継続したいテーマの**優先順位付けによる選択と集中**。
- **サイトビジット（PJ内進捗会議の参加含む）によるPD方針の説明と研究進捗把握**

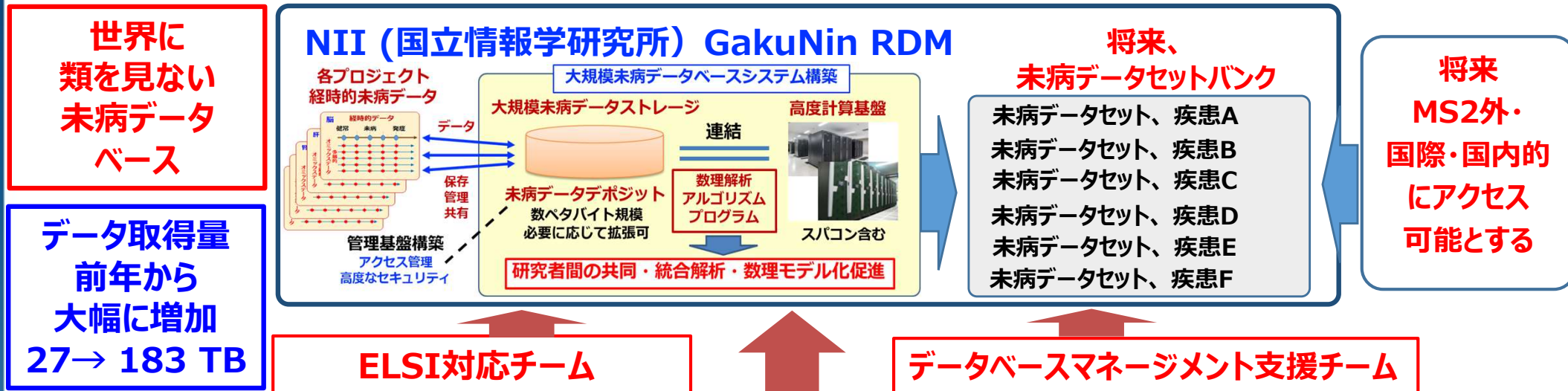
PJ間連携促進による疾患横断的超早期の構造解明の加速

- **バイオ数理連携会議の立ち上げと開催**
 - ✓ バイオを専門とするPDと数理研究を専門とするSPDの両者が協働して主導するバイオ数理連携会議を立ち上げ、**分野を超えた研究者間交流の促進**を図る（全研究参加者参加するハイブリッド会議、R6年度年2回）
- **目標2 統合データベースの構築によるデータ共有の促進**

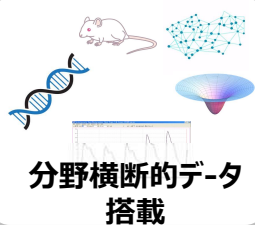
2.3 プログラムマネジメントの状況（2）

目標 2 統合未病データベースの構築によるデータ共有の促進

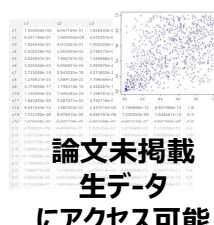
MS目標 2 の研究者間の共同、円滑な統合解析、数理モデル化



高度セキュリティ



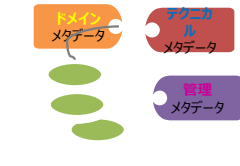
分野横断的データ
搭載



論文未掲載
生データ
にアクセス可能



検索機能の充実



メタデータの充実
データ検索可能

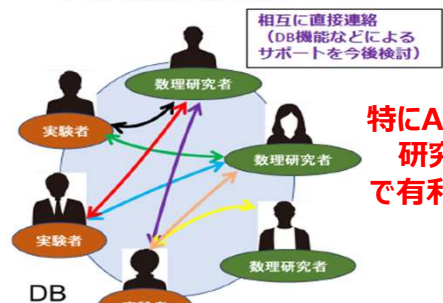
今までにない革新的データベースを構築

- ・高度セキュリティ→人データ格納
- ・未病データベースガイドライン策定
- ・他データベースとの連携
- ・未病研究データをワンストップで検索可能→共同研究推進
- ・数理解析ツールの格納→共同研究促進
- ・メタデータカタログ機能の充実 (高度な検索能等搭載)→共同研究推進
- ・多様なモダリティの生データを格納→格納しやすい・格納促進

自律分散型運用を模索

- ・持続可能性
- ・コストを抑える
- ・共同研究推進
- ・研究者同士の運用

事務局なし（未病DB）
（自律分散型DB運用）



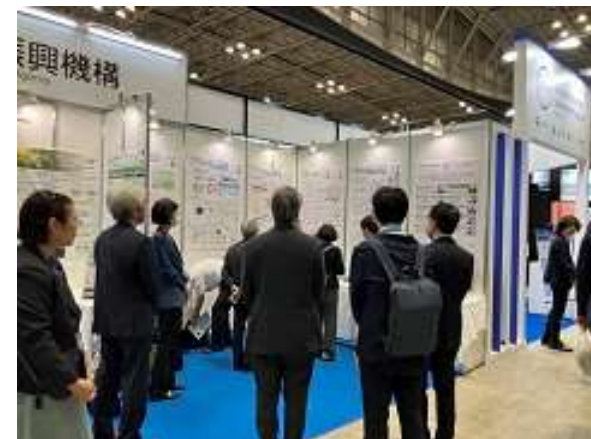
2.3 プログラムマネジメントの状況（3）

産業界との連携・橋渡し

- **BioJapan（2024年10月9-11日@パシフィコ横浜）**
様々な企業との連携に向けた面談を実施すると共に、目標2の展示ブースにて企業、公的機関、海外機関、アカデミア、マスコミ等へのプログラムのアウトリーチ活動を実施。
- **技術交流会（2024年3月25日@日本科学未来館）**
研究者間交流会に日本製薬工業協会会員と神奈川県未病産業研究会会員メンバーを招待。
- **知財セミナー（2024年8月23日@TKP東京駅）**
研究者の知財出願に対する意識向上を目的として、知財出願に関するセミナー（講演はJST知財部担当者）を開催全研究参加者にむけて開催。

国際連携

- **BioJapan（2024年10月9-11日@パシフィコ横浜）**
国外ライフサイエンス系企業（診断・分析機器開発、創薬、デジタルヘルスアプリ開発等）また、大使館関係者と今後の連携（現時点ではマッチングイベントの開催）について意見交換。
- **海外研究者招聘（韓国→米国）**
合原PJのニューヨーク州立大学の増田PIラボへの韓国釜慶大学の研究者の招へいを支援。
- **大学院生のインターンシップ派遣（→米国）**
リバモア国立研究所のデータサイエンスに関する夏季インターンシッププログラムに合原PJ岩見PIの博士課程学生を派遣。



BioJapanでのブース展示

2.3 プログラムマネジメントの状況（４）

広報・アウトリーチ活動

- ・「ムーンショット目標２ 公開フォーラム2024～直すから防ぐ医療へ～」開催
(2024年3月25日@日本科学未来館) *2021年から3年連続

PGとPJの取組と成果を紹介。科学コミュニケーター（SC）のモデレートによる専門性の高さを重視しない、一般の方の目線を意識したPDやPMとSCとの対話形式で実施。

- ・JST主催サイエンスアゴラ開催（2024年10月26日）*2023年から2年連続

目標２ 関連のセッションを開催し、MS 2 の研究者 3 名（数理若手研究者・感染症PJ研究者・ELSI研究者）と参加者（小学生～60代）が未来の医療・診断のすがたについてグループディスカッションを実施。



サイエンスアゴラにて、当日導入したグラフィックデザイン

2.3 プログラムマネジメントの状況（５）

ELSIに関する横断的な取組

- **目標２ 統合データベースの構築**

ELSI研究者からなるチームによる目標横断的な研究者支援、及びヒトデータ取扱いに係る問題点の洗い出しと具体的な解決策を検討。

- **JST日本科学未来館との共同の意識調査**

未来館で実施している「科学コミュニケータートーク」、サイエンスアゴラ、オピニオンバンクを活用し、一般の人々に未来の健康診断（①体の状態を常に図られる ②疾患の予兆を知らされる ③生活習慣をアドバイスされる）について、アンケート調査を開始。未来館との連携によって**MS2の科学と社会をつなぐ取組を推進**。

- **神奈川県との共同の意見交換**

超早期産業創出の取組を実施している神奈川県とは、定期的にELSIについて意見交換を実施。

2.3 プログラムマネジメントの状況（6）

自治体（社会実装の実フィールド）との連携

未病産業創出を実施する神奈川県との交流

- **未病産業研究会**

約1,185社の会員からなる未病産業研究会の勉強会に参加し、未病の産業化を目指す企業および実フィールドである自治体との連携を模索。

- **国際シンポジウムME-BYOサミット神奈川2024（2024年11月7－8日@箱根）**

未病産業を目指す神奈川県および連携先の企業・アカデミア（スタンフォード大学から国際的視点からの取組を協議。国内外の未病産業の動向について情報収集。

- **ELSI研究者との意見交換会**

合原PJに参画するELSI研究者5名とレギュラトリーサイエンス、特に一般市民への「未病」普及に関する課題と神奈川県の取組について情報交換。

数理科学に関する横断的な取組

- **バイオ数理連携会議の立ち上げ**

SPD主導の数理データ連絡会議を発展的に再構成して、バイオを専門とするPDと数理研究を専門とするSPDの両者が協働して主導するバイオ数理連携会議を立ち上げ、横串的解析を進めている。2024年8月には全体会、2024年12月24日にはワークショップを開催し、PJ間連携を強力に推進。

- **DBを介したバイオ研究者と数理研究者の共同**

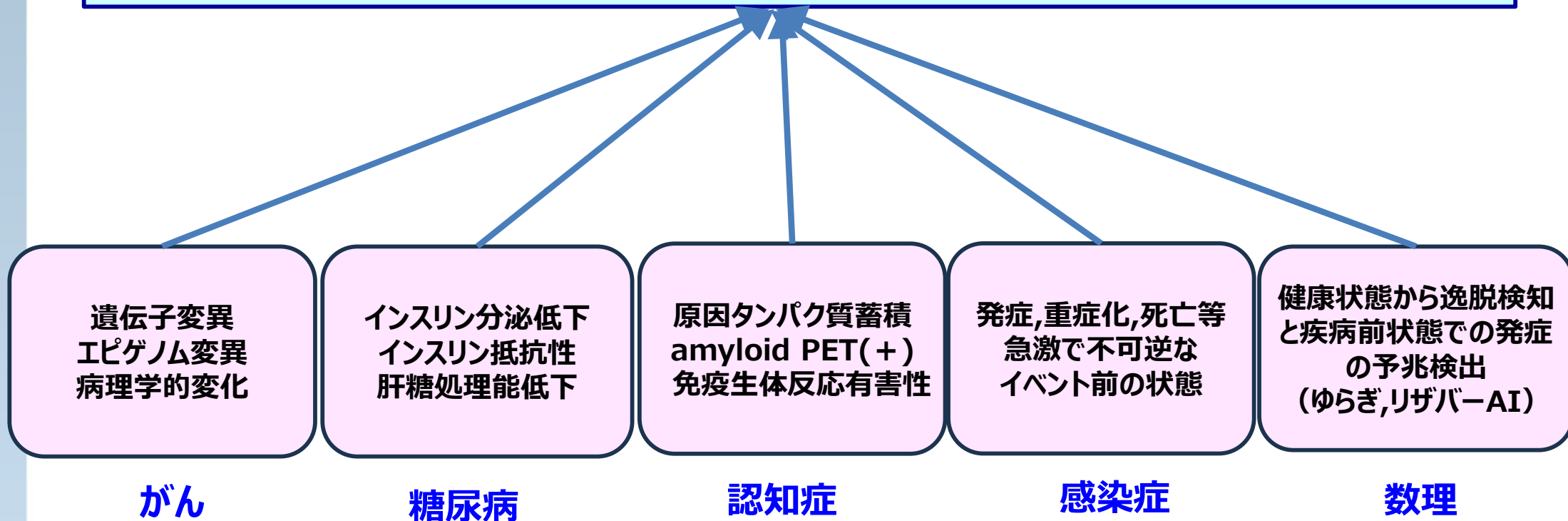
バイオと数理の統合解析を進める統合解析データベースシステムの構築、運用を進め、数理データ連絡会議、データ作業部会により実運用を推進する体制を構築。

令和6年度はデータデポジットとプロジェクト間の相互活用を促進するためのメタデータカタログ機能を拡充。

2.3 プログラムマネジメントの状況（7）

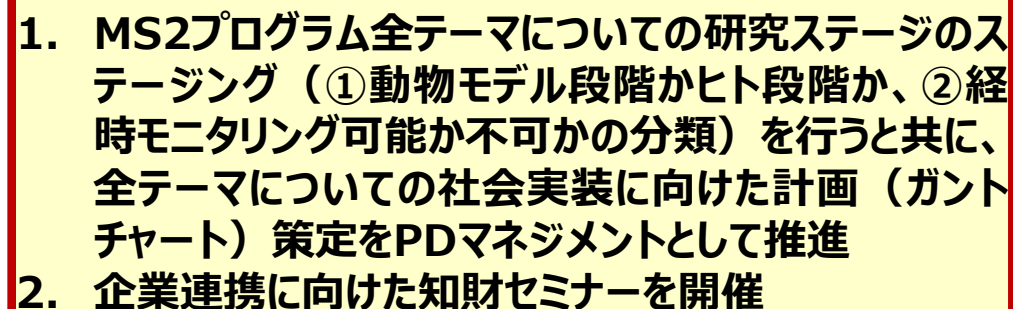
超早期の作業概念策定（MS2プログラムとして）

健康な状態から逸脱し、異常の検知が認められ、介入によって発症を
予防、軽減、遅延等が可能な状態



各PJにおけるscientificな観点での超早期の定義について議論を推進した上で、
MS2プログラム全体としての超早期の作業概念を取りまとめた。

MS2全テーマのステージングと社会実装までの計画策定



		2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
研究課題	課題推進者	111212345678910111212345678							

目次

1. 研究開発プログラムの概要
2. 研究開発プログラムの状況
3. 今後の方向性
4. 自己評価結果
5. 参考

3. 今後の方向性

目標達成に向けた課題と対応方針

	目標達成に向けた課題	対応方針
1	目標達成のための世界の中での立ち位置の分析とプログラマネットへの反映 (世界のベンチマークの認識と反映)	各研究コンセプト、コア技術、研究成果の国内外での優位性を整理し、その情報に基づき、国内外の研究動向を分析。その結果に基づいて研究開発方針やマイルストーンを柔軟に吟味し、計画を推進する。
2	ヒトでの超早期バイオマーカー開発のための戦略 (ヒトでの社会実装化の推進)	社会実装に向けて優先研究課題の絞り込み、各課題について社会実装に必要な臨床研究デザイン、アプローチ法、企業連携、ガントチャート・計画立案・策定、継時的・低侵襲。製品イメージ等の立案。社会実装の専門家3名のADをリクルート。コホートの吟味。
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（DNB理論の補完、バイオ数理の双方向的検証）	様々な疾患、病態の超早期・未病解明に成功してきたDNB理論の適用範囲と限界の明確化。DNB理論を補完する数理理論の更なる拡充。数理の結果は、バイオ・メディカルデータによる検証を行う。
4	統合データベースシステムの高度化 (次世代型データベース機能の構築)	多様なモダリティーの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。ワンストップ型検索機能、メタデータカタログ機能、多様な生データ格納など今までにない革新的なデータベース機能を構築中。
5	単一の疾患・臓器にとらわれない生体内ネットワークの解明（超早期・未病の多臓器ネットワークの検証から実装化へ）	各種疾患の動物モデルで見られる疾患発症前の多臓器間の予兆（DNB変化）の「伝搬」の数理解析。特に共通のモダリティー(RNAseq, scRNAseqなど)の横串的解析による超早期マーカー・予防介入候補の創出。バイオ数理連携会議などでの共同促進。
6	生物学・臨床医学研究者・数理科学研究者・イメージング研究者との連携深化 (バイオ数理ーイメージングの連携強化)	生物系・数理系・イメージング系・臨床系間の連携強化が未病マーカーや介入の開発や社会実装に重要であることの認識共有。PD-PM会議、バイオ数理連携会議などでプロジェクトを跨いだ連携の促進。
7	超早期予測・予防の実現への社会システム作りに向けた調査、社会実装に向けた産学連携（社会の賛同を得た研究推進）	超早期予測・予防の実現に向けた社会システム作りについて一般国民への調査。テクノロジー、社会システム、ELSIなどの価値観の共有の観点で必要なアプローチに関する調査推進。健康保険等の規制関連の対応については国主導での改訂を想定し、情報提供等の協力を行う。社会実装のための企業連携に向けてBioJapan、製薬協等、JST主催の大学見本市などのマッチングイベントへの継続的な出展と出展内容の拡充による企業への紹介。MS2技術交流会に企業メンバーの招致を行い産学連携につなげていく。またコンタクトした企業との継続的な情報交流を行う。神奈川県未病産業研究会にも定期的に参加し、情報交流を行う。

目次

1. 研究開発プログラムの概要
2. 研究開発プログラムの状況
3. 今後の方向性
4. 自己評価結果
5. 参考

4. 自己評価結果（1/3）

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）

- 以下の理由により、**5年目のマイルストーン**である「がん、認知症、糖尿病、ウイルス感染症などの難治性疾患の**前触れをとらえるマーカー**が開発されている」および、その目標値である「難治性疾患について、**超早期診断、予防・治療**にむけた**革新的な要素技術**が開発されている」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**と判断した。
- 各プロジェクトにおいて、難治性疾患の**前触れを捉えるバイオマーカー**の検出、開発が進んでおり、介入ポイントの探索や**介入効果の検証**が行われている。動物モデルにおける成果の**ヒトでの検証**も一部で開始されており、**企業との連携**も進められている。
- 統合データベースの構築**について、各プロジェクトのデータデポジットを更に進め、メタデータカタログ機能の拡充を推進するなど**着実に進展**させている。
- 「超早期」の概念**共有を含めたプロジェクトの統一感を一層高めることが課題であったが、**PDのプログラムマネジメント**がしっかりと機能しており、研究開発成果の創出につながっている。
- プログラム全体として順調に進んでおり、**新しい研究領域、概念を開拓**していることがうかがえる。
- 各疾患におけるバイオマーカーは順調に同定されてきているが、社会実装に向けて**より多くの候補マーカーが必要**である。その中で信頼性が高く実用可能なものを選択できると良い。
- 発症予測**だけではなく**予防法もあわせて開発**されることで、疾患の予兆を知らされることに対する**社会受容性**が高まると考えられる。

4. 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. 大胆な発想に基づく挑戦的かつ革新的な取り組み (評価項目⑦)

- 複数の動物モデルにおいて、発症前に**遺伝子発現のゆらぎ**を**臓器間で時系列的**に観察するなど、**臓器間ネットワークの解明**に向けた重要な現象を捉えることに成功している。
- バイオと数理の協働**により、異なる数理手法を用いて**超早期マーカー・介入候補**を**探索、絞込み**を行い、阻害物質による発症抑制を検証している。
- 従来の代謝制御の上流と考えられる**神経制御**によるインスリン産生、血糖降下作用など動物モデルで得られた研究成果の**ヒトでの検証**も進んでいる。
- DNB理論を補完する数理理論も多く出てきているが、**各数理モデル**がどのような**臨床的場面で最も適しているか**考慮して活用していくことが重要である。
- 激化する競争や技術革新に対して、**AIや新技術のさらなる導入**が必要である。

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)

- 本プログラム全体での**超早期**に関する**共通の概念**をとりまとめたことは評価できる。
- 各プロジェクトにおいて疾患の**前触れを捉えるマーカー**の検出、開発が進んでおり、介入ポイントの探索や**介入効果の検証**が行われている。
- 数理とバイオのような**異分野の研究者**の参画は良い取り組みであり、継続が重要である。
- 社会実装に向けて動物モデルでの超早期マーカーを**ヒトでの経時的マーカー**への変換が重要で、**簡便で侵襲の少ない**製品開発を目指して臨床研究等を進める必要がある。
- 統合データベースは、**プロジェクト内での相互利活用**の推進に加え、**公開にむけた仕組み作り**が必要でプロジェクト終了後も継続可能な形態の検討が必要。連携医療機関やコホートバイオバンク等との連携も必要である。
- エンジニアリング、IT、その他のこれまで**付合いのない業界**の方との協業が必要である。
- 個別テーマは進展がみられるが、横串的に**プロジェクト間連携の強化**が重要である。

1-3. その他

- 社会実装**についての専門性を有する**アドバイザー**を3名加え、コンサルテーションを各プロジェクトに対して開始したことは、後半5年に向けて良い取り組みである。

4. 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)

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）スピナウトを含む） b.その他	・ 社会実装を目指した企業との連携に向けて、アジア最大のパートナーリングイベントである BioJapanに出展し、様々な企業との連携に向けた面談を実施した。 ・ 研究者の知財出願に対する意識向上を目的として、知財出願に関するセミナーを開催した。 ・ 日本製薬工業協会会員や神奈川県が主催する未病産業研究会会員との議論を進めた。 ・ 技術的研究成果が多く創出されてきており、バイプロダクトを含めたスピナウトの整理が今後の課題になる。企業連携のための戦略的知財化についてプログラム全体の強化の必要がある。開発段階での有用性を示すことやプロトタイプ的な社会実装など一考の余地がある。
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）		・ プログラム全体として、革新的な基礎研究を重視しつつ、後半5年を見据えて基礎研究型からプロジェクト型への転換を進めるため、研究開発計画の見直しを指示している。 ・ 研究進捗状況や今後の計画に応じて、予算にメリハリをつけること等も考慮する必要がある。 ・ 研究成果について、知財による権利確保や情報管理に留意することが重要である。
2-3.国民との科学・技術対話に関する取組み（評価項目⑨）		・ 海外研究者の招聘や学生のインターンシッププログラムへの派遣を支援した。 ・ 国外ライフサイエンス系企業や大使館関係者と連携について意見交換した。 ・ 国際的なイベントを通じて海外に向けてMS2の成果を発信するとともに超早期の概念について国際的な認知を高めることも重要である。 ・ 国際化に向けてデータベースを標準化しガラパゴス化しない配慮が必要である。
2-4.その他		・ 社会受容の観点から市民からのフィードバックを研究に反映させていることは評価できる。 ・ 毎年開催する公開フォーラムにおいて、科学コミュニケーターにモデレートいただき、専門性の高さを重視せず、一般の方の目線でPDやPMとの対話形式で実施している。 ・ 統合DBにおけるデータデポジット等に関して、ELSIも含めて重点を置いて取り組んでいる。 ・ 若手人材の育成によって、国際的な知名度の向上が重要である。

目次

1. 研究開発プログラムの概要
2. 研究開発プログラムの状況
3. 今後の方向性
4. 自己評価結果
5. 参考

5.1 主要ファクトと外部環境変化

目標2 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

ターゲット： 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・予防を目指す。
2050年までに、人の生涯にわたる個体機能の変化を臓器間の包括的ネットワークという観点で捉え、疾患として発症する前の「まだ後戻りできる状態」、すなわち「未病の状態」から健康な状態に引き戻すための方法を確立する。
2050年までに、疾患を引き起こすネットワーク構造を同定し、新たな予測・予防等の方法を確立する。
2030年までに、人の臓器間ネットワークを包括的に解明する。

主要ファクト（実現できていること・できていないこと）

【がんPJ（大野PJ）】

・オルガノイド技術により、膵がんの超早期病変リソースプラットフォームを構築した。超早期マーカーとして膜タンパク質X、血中miRNA等を企業と連携して発見し、miRNAについては早期の膵がんを精度良く判別できた。膵がんの超早期予測・予防法を疑似時系列解析にて探索予定だが、まだできていない。

【糖尿病PJ（片桐PJ）】

・臓器間ネットワークとして従来の代謝制御の上流である神経制御に着目。迷走神経刺激による膵β細胞増殖でインスリン産生を促進させて糖尿病を予防する方法のPOCを動物モデルで取得し、ヒトで検証中。糖尿病の予防法や糖尿病患者を正常に戻す治療法を目指す予定だが、まだできていない。
・コホート研究から糖尿病と心血管疾患、悪性腫瘍に共通の発症基盤を企業と連携して発見した。今後はメカニズムを解明し、制御法を開発していく予定だが、まだできていない。
・ウェアラブルデバイス情報から心不全、糖尿病の予測法を開発した。心不全予測アプリを企業(日米)との連携を予定だが、まだできていない。

【認知症PJ（高橋PJ）】

・臓器間ネットワーク解析からアルツハイマー病とパーキンソン病共通の免疫制御による超早期マーカーを動物モデルで同定しヒトでも検証。コホート研究で検証し予防法や治療法の開発予定だが、まだできていない。
・企業連携によりパーキンソン病の血中、脳内の凝集αシヌクレイン検出(PET)に成功し、アルツハイマー病の脳内タウを反映するバイオマーカー開発に成功。コホート研究で検証し確立を目指す、まだできていない。

【ウイルス感染症PJ（松浦PJ）】

・バイオと数理の連携により、SARS-CoV-2 感染モデルにおいて重症化因子を同定し、予防効果を動物モデルで検証した。今後、ヒトチャレンジ試験で重症化予防効果を検証予定。更に広範なウイルス共通の重症化制御法を開発を目指す、まだできていない。

【数理PJ（合原PJ）】

・メタボリックシンドローム等の動物モデルにおいて発症前に臓器間での遺伝子のゆらぎが時系列的に観察されるような現象（視床下部→小腸→脂肪細胞など）を検出しており、大規模な臓器間ネットワークの解明に資する手がかりを得た。ヒト組織やコホートでの検証も開始しており、今後はサプリ、食事指導等による予防法について研究開発を進める予定だが、まだできていない。

【統合DB(横串的取組)】

・DBガイドラインを整備し、目標内データ共有の各種規約を目標2プログラム内で合意した。DBの中心的機能であるメタデータカタログシステムの整備を行った。今後はデータ公開を予定しているが、まだできていない。

研究開始以降の外部環境変化・国際動向変化

【全般】

・国内外のメディカルヘルスケア関連論文のうち、疾患の超早期の割合は、研究開始前後5年間（2～9% vs. 2～7%）と低い。超早期の包括的な研究に取り組む目標2が優位性を示していくことが期待される。
・AIや数理解析によるデータサイエンスが急速に進展している。
・スマートウォッチ等による健康管理や運動支援が進展し、ウェアラブルデバイスによるヘルスケアの潮流ができてつつある。
・オープンサイエンスの潮流の中で、目標2で統合DBに活用するNII Research Data Cloud が、研究データの管理・利活用の中核的なプラットフォームとされた。

【がん】

・膵がんの5年生存率(2024年)は約12%と依然として低水準である。膵がん研究が進んでいない理由は超早期の検体確保が困難なためであり、リソースプラットフォームの構築が望まれている。

【糖尿病】

・糖尿病の研究競争は激しいが、代謝制御に着目したアプローチが主流で、代謝制御の血糖降下薬では発症後の完治は困難。

【認知症】

・早期アルツハイマー病の進行抑制が期待される初の治療薬「レカネマブ」が日本で承認された(2023年9月)。脳内の異常タンパク質を除去する当該薬の超早期投与によって、認知症が発症させないことができないかの議論がある。
・バイオマーカーによる診断基準の策定と治療法開発が国際的に主流の開発プロセスとなっており、2024年のアルツハイマー診断基準改訂などバイオマーカー開発の重要性が非常に高まっている。

【ウイルス感染症】

・コロナパンデミックに伴いワクチン開発のスピードが向上した。

5.2 目標継続した場合の方向性

	後半5年の方向と2030ターゲット（ターゲット維持か見直しか）	2030年終了後の見通し（いわゆる2040に向けて）
プログラム全体	・がん、認知症、糖尿病、ウイルス感染症などの難治性疾患の超早期を捉える方法をヒトに展開し、難治性疾患を予防したり、正常に戻す技術を開発する。 ・早期の社会実装テーマや革新的テーマへの選択と集中に加速予算を配布する。	超早期段階からの予測・予防技術を他の助成金なども活用し、コホート研究や臨床試験等を通じてヒトで検証し、国や企業との連携により社会実装する。診断法等の国際標準の獲得を狙う。健康保険等の規制関連の対応は国主導での改訂を想定し、データ提供等の協力を行う。
がんPJ	・膵がんの超早期リソースプラットフォームの更なる拡充を進める。 ・バイオと数理の連携による疑似時系列解析から膵がんの超早期段階での予測・予防法を開発し、動物/オルガノイドモデルでのPOCを取得する。 ・スピンアウトテーマは、早期社会実装を目指し、コホート研究等を推進する。	健康な人から膵がん発症に至る前向きコホート研究等を通じて、動物/オルガノイドモデルでのPOCを取得した膵がんを超早期段階で予測・予防する技術を他の助成金なども活用し、ヒトにおいて検証し、企業との連携により社会実装する。
糖尿病PJ	・迷走神経刺激による膵β細胞増殖を介した糖尿病予防法のヒトでの検証を行う。 ・糖尿病、心血管疾患、悪性腫瘍共通の発症機構を解明し、予防法を開発。 ・米国企業との連携等、ウェアラブルデバイスによる心不全、糖尿病予測法を社会実装する。	コホート研究やヒトでの臨床試験等を通じて、糖尿病を超早期段階から予測・予防する技術や糖尿病と心血管疾患、悪性腫瘍に共通の発症基盤の制御法を他の助成金なども活用し、ヒトにおいて検証し、企業との連携により社会実装する。
認知症PJ	・アルツハイマー病とパーキンソン病に共通する超早期マーカー、凝集αシヌクレインの血中及びPETでの脳内検出法をコホート研究で検証し、超早期マーカーとして調査研究的なレベルでの国際診断基準への記載を目指す。共通するターゲットへの予防効果研究は動物モデルでPOCを獲得する。	コホート研究や臨床試験等を通じて、認知症を超早期段階から予測・予防する技術を他の助成金なども活用しヒトで検証し、企業との連携により社会実装する。多国間連携コホート研究等を通じて認知症の超早期マーカー国際標準の獲得を狙う。
感染症PJ	・ウイルス感染時の宿主応答のバイオと数理の連携による解明により動物モデルにおいて見出した感染による重症化を超早期段階から予測・予防する技術をヒトチャレンジ試験において検証する。	様々なウイルス感染症の宿主応答、治療法をパタン化することにより未知のウイルスに対する先制的な制圧法を国や企業との連携により確立する。
数理PJ	・バイオと数理の連携により動物モデルにおいて見出した様々な疾患の超早期段階からの予測マーカーをヒトコホート研究において検証し申請する。予防法についてはヒトへのトランスレーションを行う。	様々な疾患を超早期に予防する技術を助成金なども活用し、コホート研究や臨床試験等を通じてヒトにおいて検証し、企業との連携により社会実装する。
統合DB	・データ公開基盤の構築および各種ルール策定を行うとともに、MS終了後も持続可能なDBを見据えたシステム開発を継続する。	データ公開を行う。

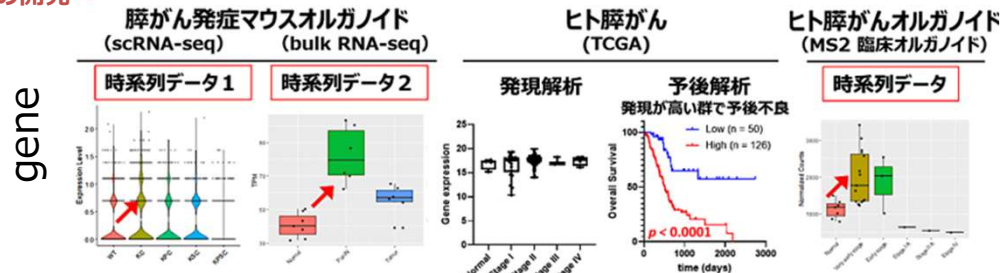
参考資料

後半5年の社会実装へのテーマ

5.3 後半5年社会実装へのテーマ（大野 PJ）

1. 血液診断による健康診断での超早期、早期膵がん（～stage 1）の検出（2033、2035年実装予定） 連携企業あり

① 膵のヒト正常～超早期病変～早期病変～進行がんオルガノイド & ヒト臨床検体を統合（ヒトオルガノイド培養液やヒト血液でも検証）→ 早期診断マーカーの開発へ



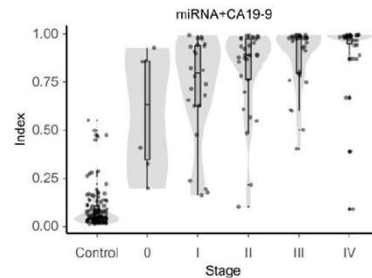
② 血中miRNA 早期病変（high grade (HG) PanIN）等の非侵襲的検出

ヒト血中2588 miRNAs ⇒ 100miRNA

HG PanIN～Stage I 膵がん検証コホート

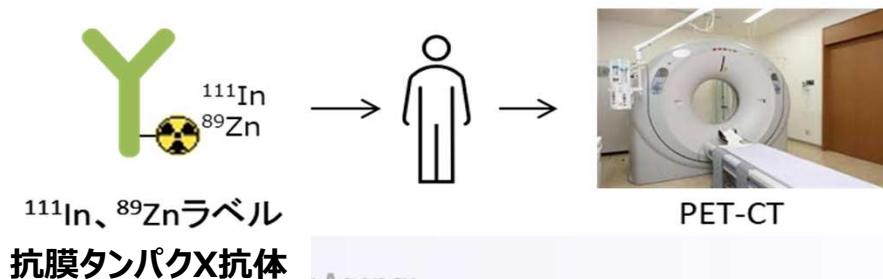
感度80%、特異度98%、AUC 0.98

（膵がん早期病変バイオマーカー）

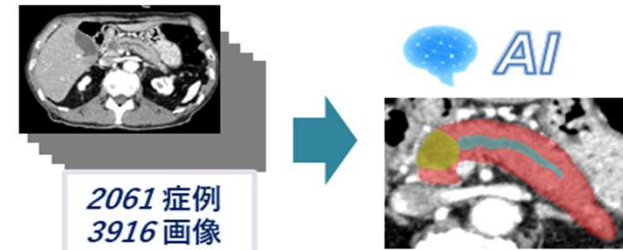


3. 核医学プローブを用いた超早期の検出（2038年実装予定） 連携企業あり

PET-CTによる超早期病変の検出

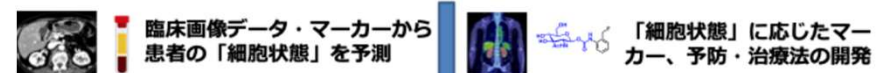
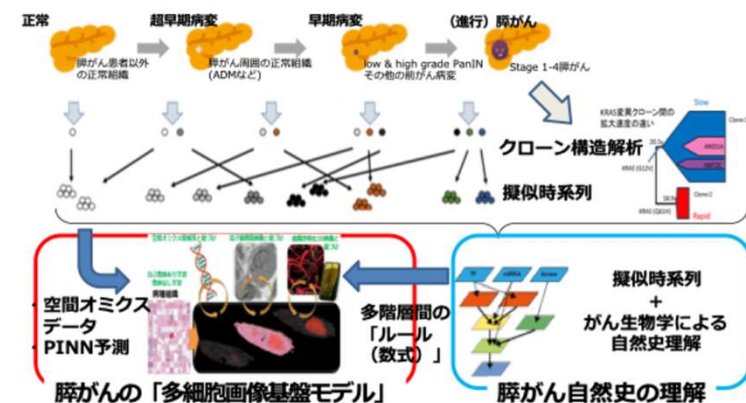


2. 単純CT/MRI画像を用いた早期膵がん（～stage 1） 診断AIアルゴリズム構築（2030年、2033年実装予定） 連携企業あり



- 単純および造影CTを用い膵がん診断AIのプロトタイプを開発
- 膵形態の抽出技術により、膵腫瘍に加え、膵萎縮や膵管拡張等の間接所見を検出し早期診断が可能
- 造影CTにて感度/特異度が88.9%/98.9%、単純CTでも83.9%/92.0%と良好な成績

4. 膵がん発症前の数値・AIによる特性分類に基づいた 個別化予防・治療法の開発（2037年実装予定） 連携企業あり



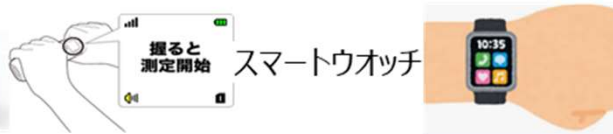
5.3 後半5年社会実装へのテーマ（片桐 PJ）

1.ゲノムPRS：Machine learningによる 2型糖尿病の分類と合併症発症予測(2034年実装予定)

2.ウェアラブルデバイス研究(2028,29,32年実装予定) 連携企業あり

①在宅で早期に心不全を検出

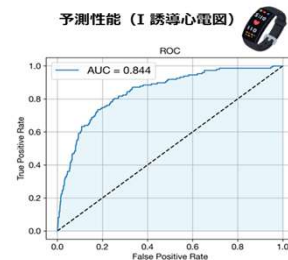
握る心電計



②皮膚情報から糖尿病を早期検出

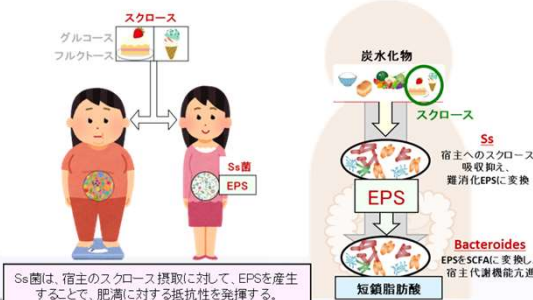


③心電図を用いた糖尿病超早期期の検出

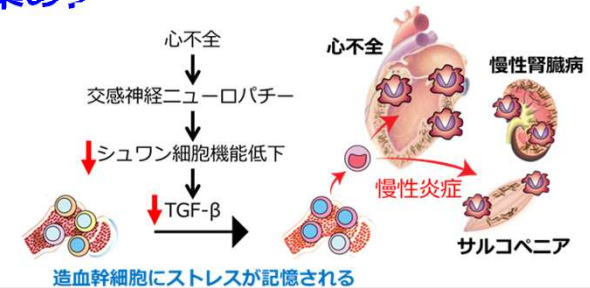


3.複合バイオティクス研究(2030年実装予定) 連携企業あり

肥満バイオマーカーとしてのSs菌同定とEPS産生菌のプレ・プロバイオティクス応用

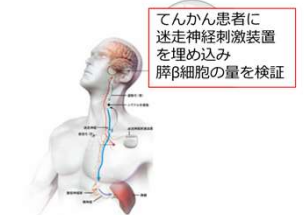
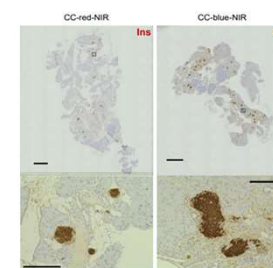
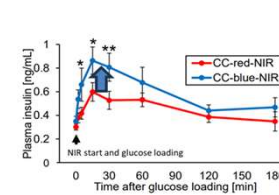


4.造血幹細胞多病再発診断(2032年実装予定) 連携企業あり



5.迷走神経刺激糖尿病治療研究(2035年実装予定)

迷走神経刺激により
インスリン分泌亢進・β細胞増加に成功

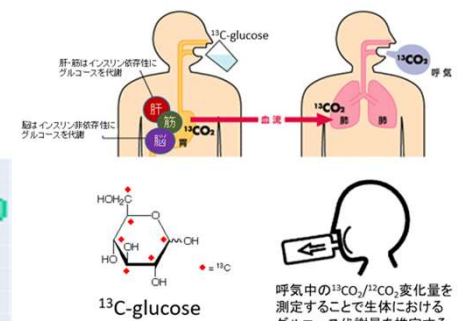
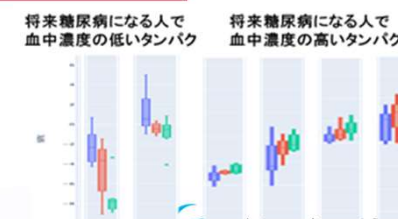


迷走神経刺激により
ヒトでβ細胞の増加を
確認

6.コホート活用による血液マーカー探索、呼気CO2測定による 糖尿病超早期状態の解明(2034年実装予定) 連携企業あり

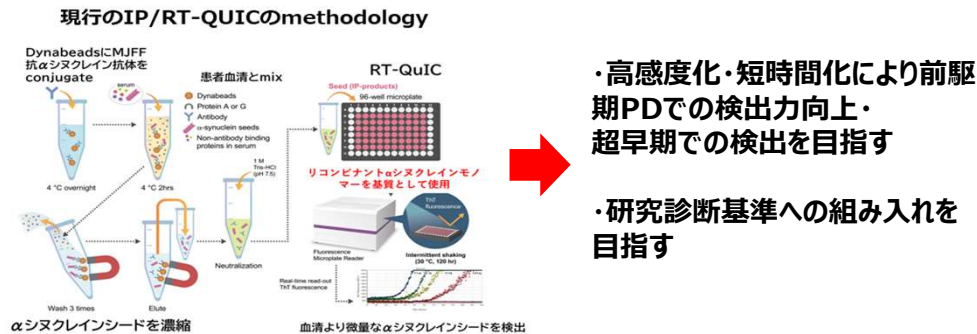
正常耐糖能 8年後 正常耐糖能 (NGT)
耐糖能異常 (IGT)
糖尿病 (DM)

この時の血清濃度を
3群比較検討

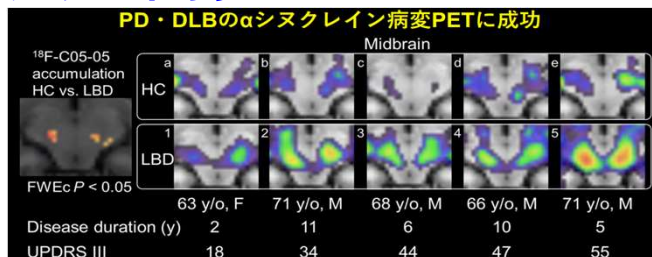


5.3 後半5年社会実装へのテーマ（高橋 PJ）

1. 異常タンパク質の体液バイオマーカーによるパーキンソン病の生物学的診断の確立(2030年実装予定) 連携企業あり



2. タンパク凝集体病変のPETプローブと血液バイオマーカー開発による超早期診断の実現(2030,31,34年実装予定) 連携企業あり



- ・高感度化により前駆期PDでの検出を目指す
- ・研究診断基準への組み入れを目指す

3. モデルマウスと前駆期・発症後コホートをを用いたトランスレーショナルPDバイオマーカー研究(2030年, 35年実装予定)

4. 認知症モデルマウス超早期期における脳-臓器連関変容の解明とヒトバイオマーカー研究(2030年,35年実装予定)

AD,PDに共通する自然免疫担当細胞:
超早期バイオマーカー・疾患修飾因子としての検証

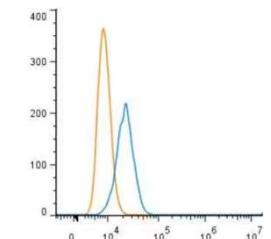
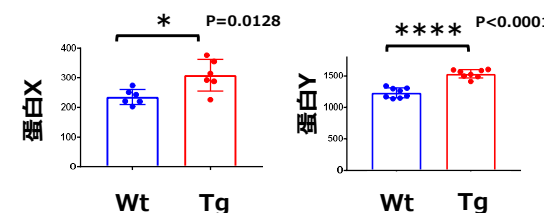
バイオマーカー研究（ヒトコホート） ～2030年

- ① 自然免疫担当細胞で表面抗原（FACS）の検証
- ② 簡易マーカーの開発（蛍光色素標識）

前駆期（J-PPMI）・発症（京大）・未病/健常（ながはま）コホート

ヒトで使用可能な自然免疫担当細胞の
表面マーカーをマウスで確認

より簡易的な方法も探索



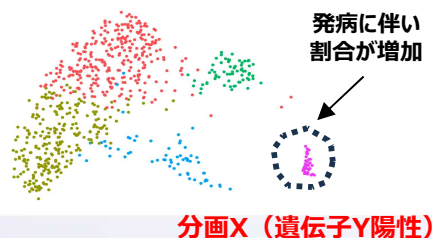
介入研究（マウス）～2035年

- ③ 超早期・前駆期での自然免疫担当細胞除去・獲得免疫細胞への介入
aS凝集体による免疫反応と自然免疫担当細胞の変容（AD/PD共通病態）

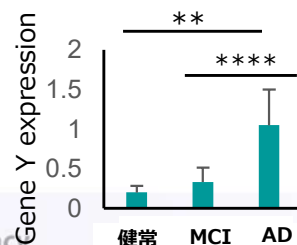
疾患修飾効果を検証

5. 自然免疫担当細胞の早期認知症バイオマーカーとしての確立（2040年実装予定）

ADマウス末梢血scRNA解析



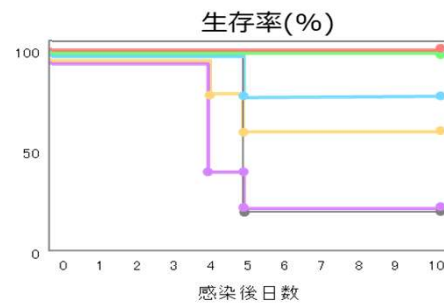
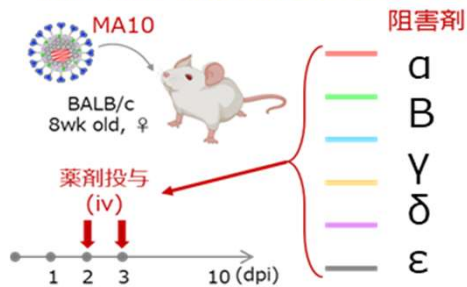
ヒト血液サンプル



コホートで
大規模に検証

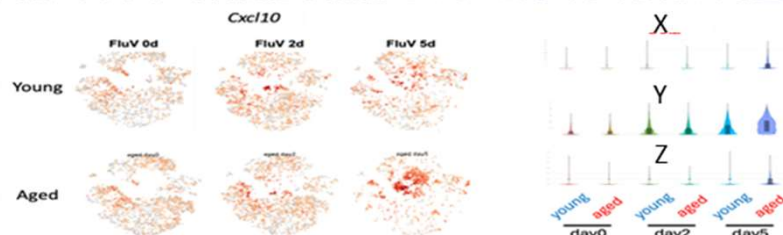
5.3 後半5年社会実装へのテーマ（松浦 PJ）

1. 急性呼吸器感染症の超早期（超早期状態での）予測・予知による宿主応答制御法の社会実装にむけた研究開発（2032年実装予定）

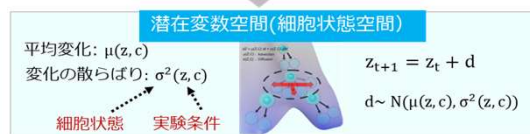
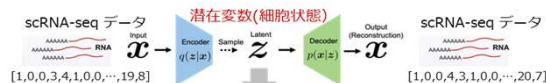


2. 「超早期状態」としての加齢、肥満、アレルギー等による重症化機構・ワクチン効果低下メカニズムの理解と制御法開発（2035年実装予定）

高齢マウスの肺線維芽細胞ではケモカイン発現が亢進する



3. 各種免疫細胞、線維芽細胞をはじめとする免疫支持細胞をターゲットにしたウイルス共通の治療戦略開発・治療介入法開発（2035年実装予定）



細胞状態遷移における重症・軽症依存性な揺らぎをモデル化

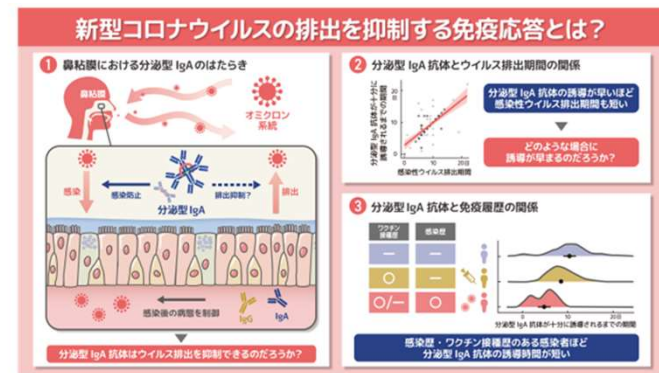
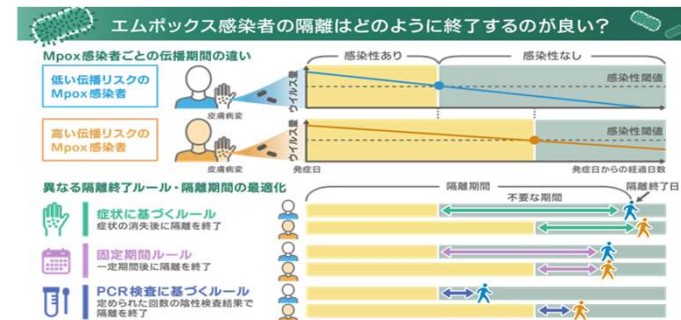


推定されたダイナミクス

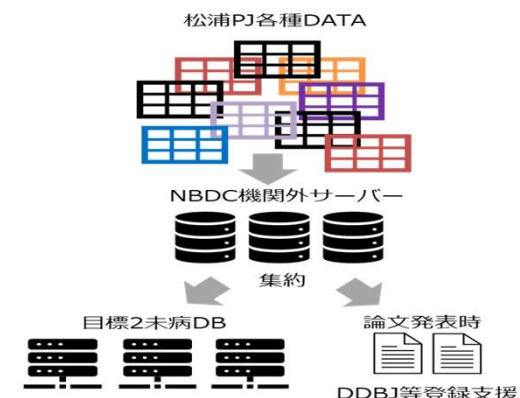


重症化特異的集団への方向性に寄与する因子の推定

4. 数理モデルに基づいた感染症対策・ガイドラインの確立（2030年実装予定）連携企業あり



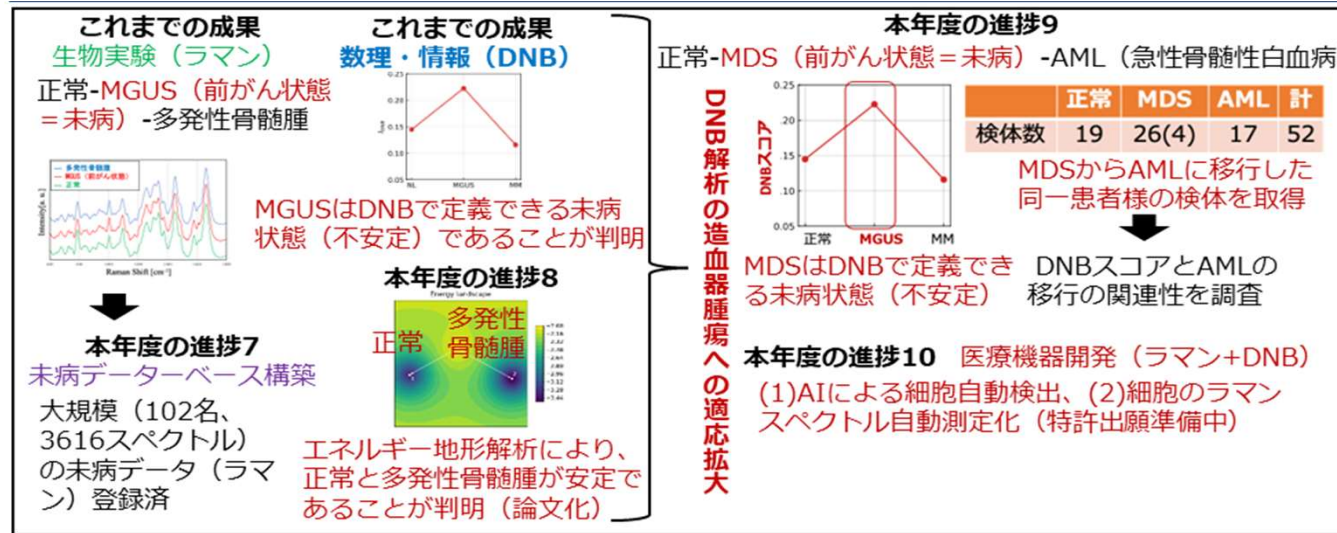
5. データ共有・利活用のための共有基盤構築とシステム整備



5.3 後半5年社会実装へのテーマ（合原 PJ）

1. 造血器腫瘍の超早期に対するラマン顕微鏡を用いた医療機器の開発(2034年実装予定) 連携企業あり

DNB解析機能を搭載したラマン顕微鏡（特願2023-65868）を自動化・迅速化・高精度化したプロトタイプ機を完成させ、造血器腫瘍の超早期治療介入を支援する体外診断用機器（一般医療機器・クラスⅠ）の製品化を目指す。

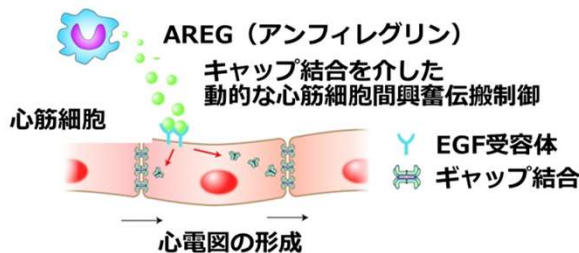


DNB解析機能を搭載したラマン顕微鏡のプロトタイプ機（左）と体外診断医療機器（右）イメージ

2. 心筋梗塞の超早期検出を行うシステムの構築(2030年実装予定) 連携企業あり

心電図から心筋梗塞の発症前状態（中程度狭窄）を定義し、心筋梗塞を発症の半年から3年前に検出する。

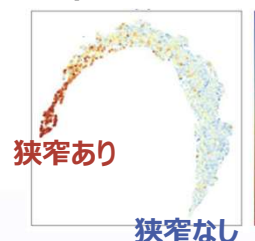
心電図は心筋細胞及び心臓マクロファージによって心臓内の状態を30分単位で反映している
心臓マクロファージ



Sugita J, Fujiu K et al., Nat Commun 2021

人間の目ではこれまで正常とされる心電図の中から
・低次元の特徴 心電図波形の振幅等
・中次元の特徴 波形関連性・同時変化パターン
・高次元の特徴 冠動脈狭窄の疾患特有のパターンを抽出し、スコア化（in revision）

冠動脈狭窄スコア
冠動脈の状態を0から100の数値で表現

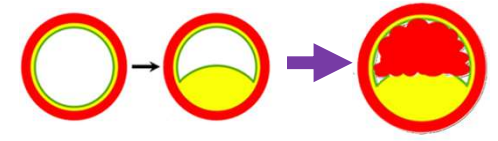


+ 患者メタデータ・脈拍データの時系列
+ 最近測定可能になった・家庭血圧の時系列データを加える

深層学習

+ 数理モデル解析
（冠動脈狭窄スコアの揺らぎ）
（血圧変動の予測・揺らぎ）

冠動脈狭窄の予測（半年単位）
+ より精密な心筋梗塞の予測（週単位の予測）



今回開発・実装するシステム

現在の特異度90%感度26%を改良し、
特異度95%・感度40%を目指す

参考資料

革新的・基盤的テーマの社会実装に 向けた道筋

2030年、さらにその後について

5.4 革新的テーマの社会実装に向けた道筋 がん（大野PJ）

ヒト臍オルガノイド疑似時系列解析研究による社会実装への道筋

2025年まで（前半5年の蓄積）

疑似時系列解析による超早期予測マーカー候補の創出

オルガノイド：345ライン

LMD：655部位



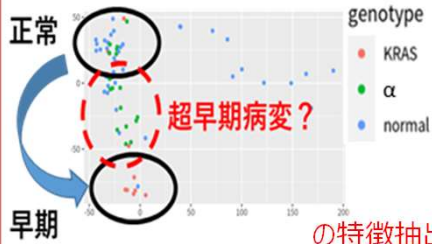
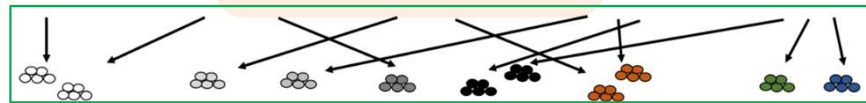
正常

超早期病変

早期病変

（進行）肝がん

超早期



の特徴抽出

KRAS変異クローン拡大

LMD超早期肝

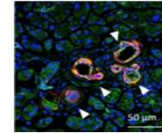
ゲノム変異
クローン拡大
メカニズム解明

- ・ネットワークの推定
- ・変動分子、制御分子の同定
- ・変動時期の同定

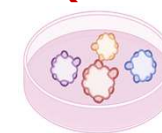
2030年まで（後半5年での取組）

超早期予測・予防技術の非臨床POC取得

バイオロジーによる検証（診断・予防・治療標的）



新たな超早期
マーカー同定
(膜タンパクX)



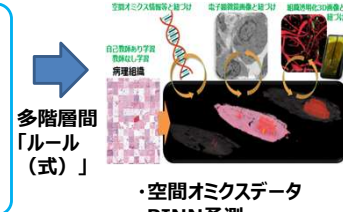
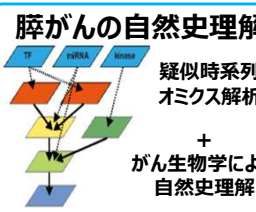
遺伝子改変オルガノイドによる
がん自然史再現・機能解析

データドリブンな手法による超早期の解明

トランスオミクス解析

多細胞画像基盤モデル

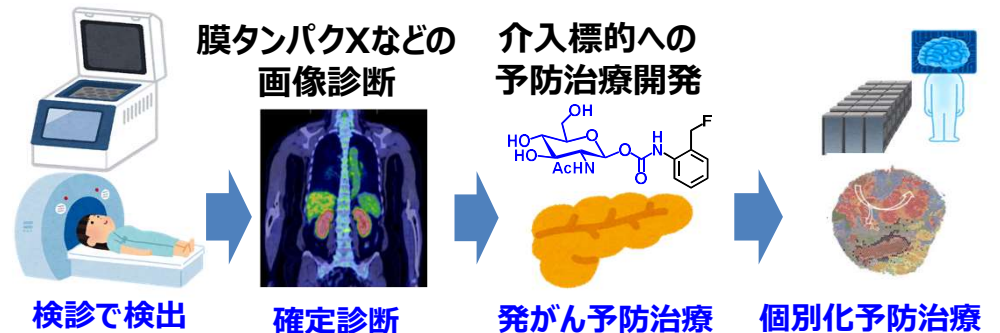
患者生体リソースバンク



治療介入すべき超早期の細胞・状態の特性の把握
超早期の細胞・状態の多様性に基づいた診断・予防・治療

2030以降（社会実装までの道筋）

- ・ 未病予測は、**高リスク群を対象にした前向き臨床試験を実施して、2045年に社会実装を目指す。**
- ・ 予防・治療介入は、**高リスク群を対象にした前向き臨床試験を実施して、2050年に社会実装を目指す。**

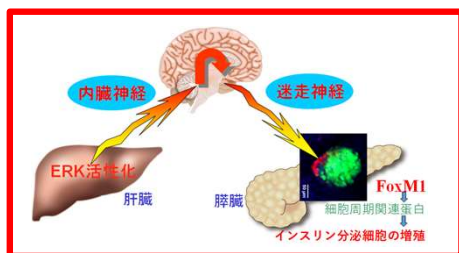


5.4 革新的テーマの社会実装に向けた道筋 糖尿病（片桐PJ）

膵β細胞を増やし糖尿病になりにくい体を作る機器および化合物の開発

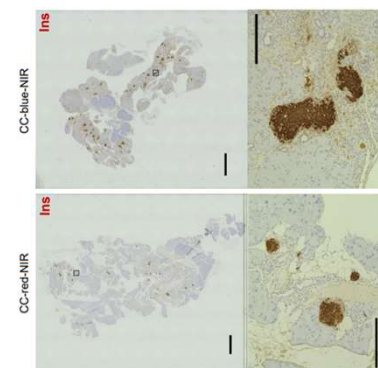
2025年まで（前半5年の蓄積）

独自に見出した臓器間ネットワークの活用

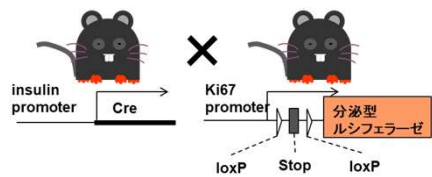


膵迷走神経刺激による
膵β増加や機能亢進
糖尿病発症予防に成功

膵臓のインスリン染色



一滴の採血から
β細胞増殖を感知できる
システムを開発



Nature Commun 2023

Nature Biomed Eng 2024

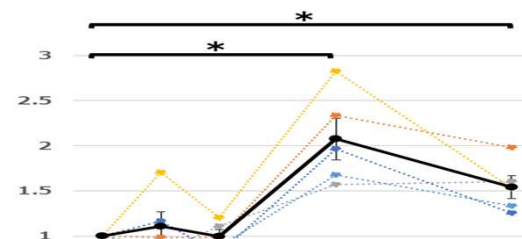
2030年まで（後半5年での取組み）

迷走神経刺激装置
による糖尿病予防への
ヒト臨床試験



耳介刺激による簡便な
迷走神経刺激の活用

独自開発システムでの
化合物スクリーニング



求心性内臓神経を刺激し
膵β細胞を増やす
化合物を同定

2030以降（社会実装までの道筋）

・迷走神経刺激装置による糖尿病予防法の確立

上記臨床試験結果をもとに医療機器申請を経て2040年を目途に社会実装：機器メーカーとの連携

・神経ネットワークの組織選択性を活用した膵β細胞増加剤（薬剤・サプリメント）の開発

2030年までに同定されたりガンド化合物をもとにした臨床試験を2040年までに進め、

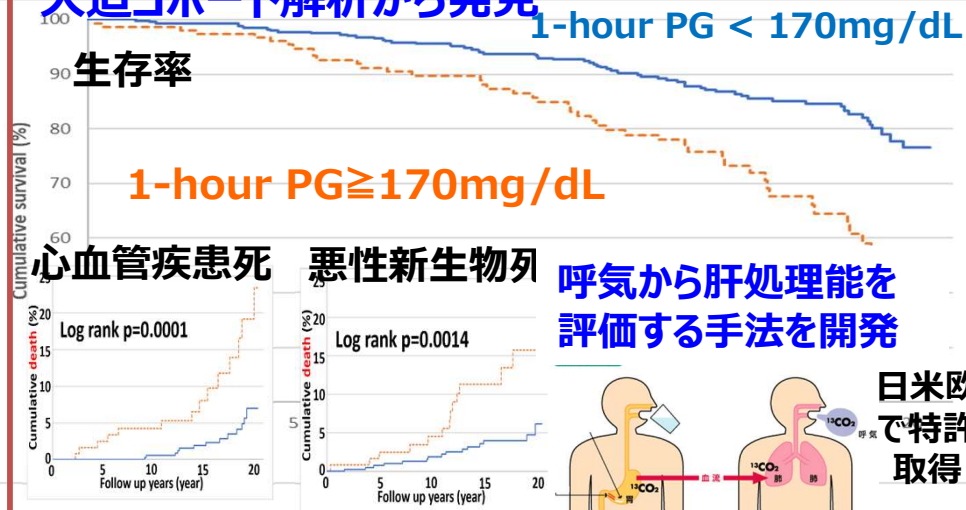
2050年までには社会実装：製薬・サプリーメーカーとの連携

5.4 革新的テーマの社会実装に向けた道筋 糖尿病（片桐PJ）

大迫コホート結果に基づく糖尿病・余命予知マーカー探索と健康寿命延伸戦略の開発

2025年まで（前半5年の蓄積）

糖負荷試験1時間血糖値が余命と関連することを
大迫コホート解析から発見



糖尿病超早期と動脈硬化・悪性腫瘍との共通の
発症基盤を提唱しその評価法を構築

2030年まで（後半5年での取組み）

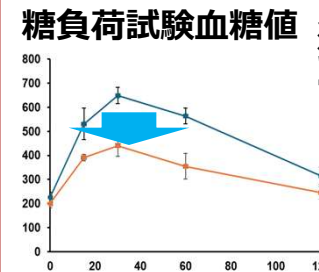
・大迫コホートサンプルを用い、将来の糖尿病発症や
余命を予知する血液マーカーの探索

→ 他コホートでの検証・
前向き臨床試験



・肝での食物由来物質の処理を規定する
メカニズムの解明と制御法開発

糖負荷試験血糖値 独自に開発した方法により
マウス肥満の糖尿病発症予防に成功
→ 動脈硬化・悪性腫瘍モデルで
検討を進める



2030以降（社会実装までの道筋）

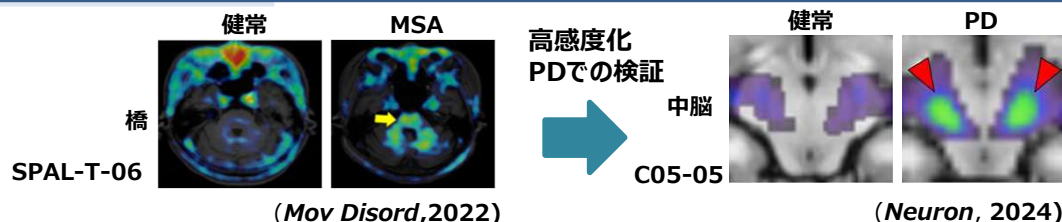
- ・糖尿病発症や余命を予知する血液マーカーの社会実装：2040年を目途、医療検査企業との連携
- ・健康寿命を延伸する技術の開発と社会実装：薬剤やサプリメントを想定
2030年までに糖尿病・動脈硬化・悪性腫瘍の共通基盤を解明、2040年までに制御技術の確立
2050年までには臨床試験を実施し社会実装：製薬・サプリーメーカーとの連携

5.4 革新的テーマの社会実装に向けた道筋 認知症（高橋PJ）

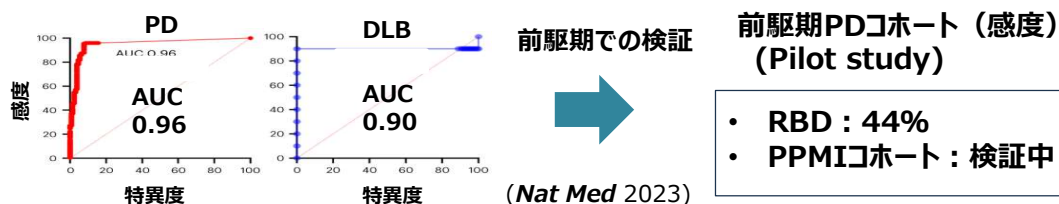
コホートを利用した認知症関連疾患超早期発症予測マーカーの開発

2025年まで（前半5年の蓄積）

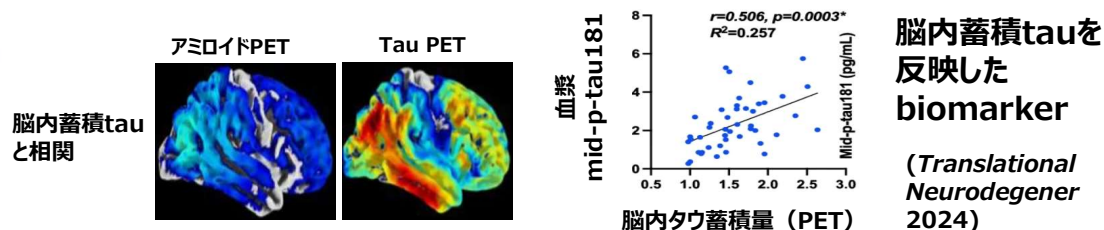
αシヌクレインPET



血中αシヌクレイン凝集体検出 (IP/RT-QuIC)



血漿mid-p-tau181



2030年まで（後半5年での取組み）

αシヌクレインPET

MSA 2025～抗αシヌクレイン療法の治験で薬効評価へ利用（製薬と連携）
2026～Phase 1, 2028～phase 2/3, 2030～承認（企業と連携）

PD（次世代プローブを使用）
2026～first in human
2028～横断PET研究（企業と連携）
2029～抗体療法の治験で薬効評価へ利用（製薬と連携） Phase 1

・研究診断基準への組み入れも目指す
(Simuni T et al. Höglinger GU et al. Lancet 2024)

血中αシヌクレイン凝集体検出 (IP/RT-QuIC)

- 健常者（本邦＋海外8施設） → 陽性率検証
- 前駆期PDコホート（J-PPMI, PPMI） → 発症高リスク群の同定
- 発症者コホート（本邦＋海外8施設） → 表現型との相関を検証

＋ 化合物を用いたIP/RT-QuIC法の高感度化・短時間化（すべて企業と連携）

・研究診断基準への組み入れも目指す
(Simuni T et al. Höglinger GU et al. Lancet 2024)

血漿mid-p-tau181

2025～普及型検査機器への実装（企業と連携）
治療薬の薬効評価へ利用（製薬と連携）
2027～ヒトコホート（MABB）を用いた大規模スケールでの評価

2030以降（社会実装までの道筋）

αシヌクレインPET

MSA 承認申請見込み
PD 2031～phase 2/3（企業と連携）
2033～医薬品承認申請

血中αシヌクレイン凝集体検出 (IP/RT-QuIC)

2030～医療機器承認申請（企業と連携）

血漿mid-p-tau181

2030～医療機器承認申請（企業と連携）

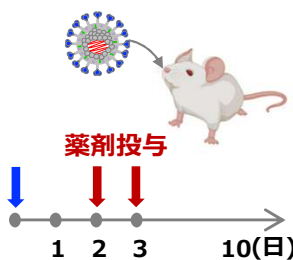
5.4 革新的テーマの社会実装に向けた道筋 ウイルス感染症（松浦PJ）

宿主応答パターン化による未知のウイルスに対する先制的な制圧法の確立

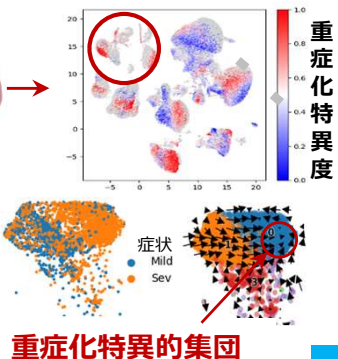
2025年まで（前半5年の蓄積）

ウイルスのマウス感染モデルの作製

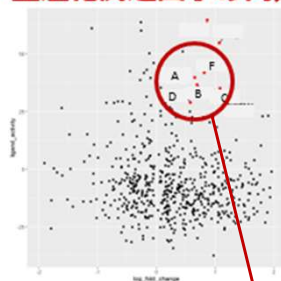
呼吸器ウイルス
節足動物媒介ウイルス
腸管ウイルス
出血熱ウイルス
持続感染ウイルス



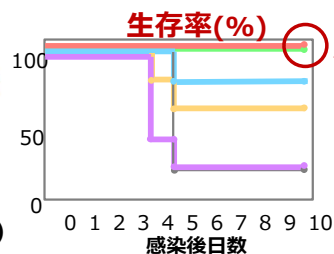
深層生成モデルによる重症化関連因子の同定



重症化関連因子の同定



治療介入実験



阻害剤	標的
α	A
β	B
γ	C
δ	D
ϵ	E

2030年まで（後半5年での取組み）

急性呼吸器感染症の早期予測による宿主応答制御法の開発

阻害剤 α



ヒトでの薬効評価



hVIVO

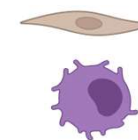
ヒトチャレンジ試験が可能な英国CRO

加齢や肥満等による感染症重症化機構の理解と制御法開発



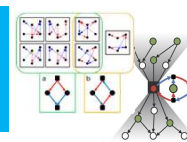
老化関連ケモカインやマクロファージの制御による重症化阻止

免疫細胞や免疫支持細胞を標的としたウイルス共通の治療戦略の開発



末梢血における該当細胞や関連マーカーの探索

数理モデルによる感染症対策の提案と異種データの統合による治療法開発の加速



異種データ統合

特許化・ライセンスアウト

2030以降（社会実装までの道筋）



新興感染症の脅威からの解放された社会

2050



免疫環境を日常的に自動調整するシステムの開発

未知のウイルスに対する先制的な制圧法の準備

宿主応答パターンによるウイルス分類



パターンA



パターンB

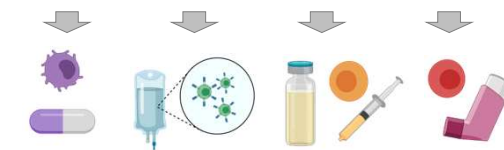


パターンC



パターンD

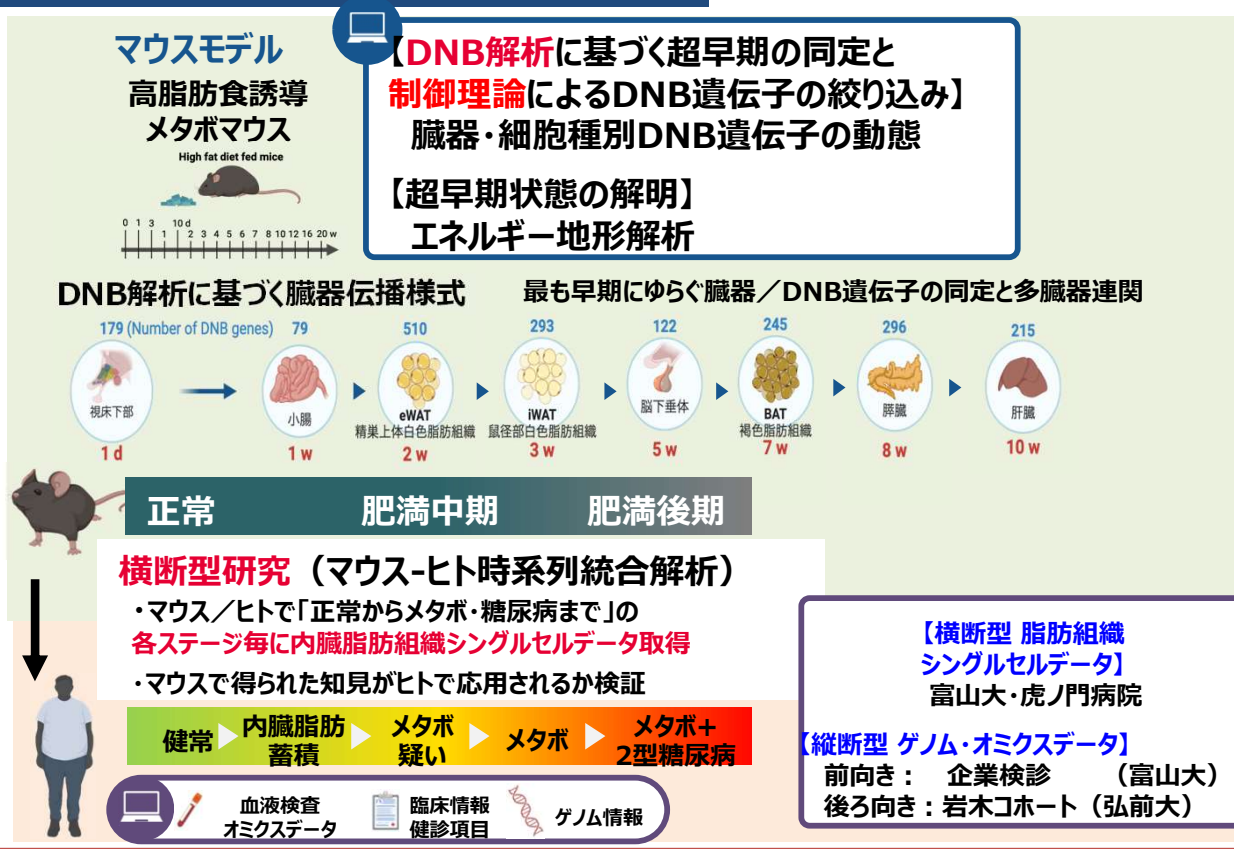
各パターンに対応した診断治療法



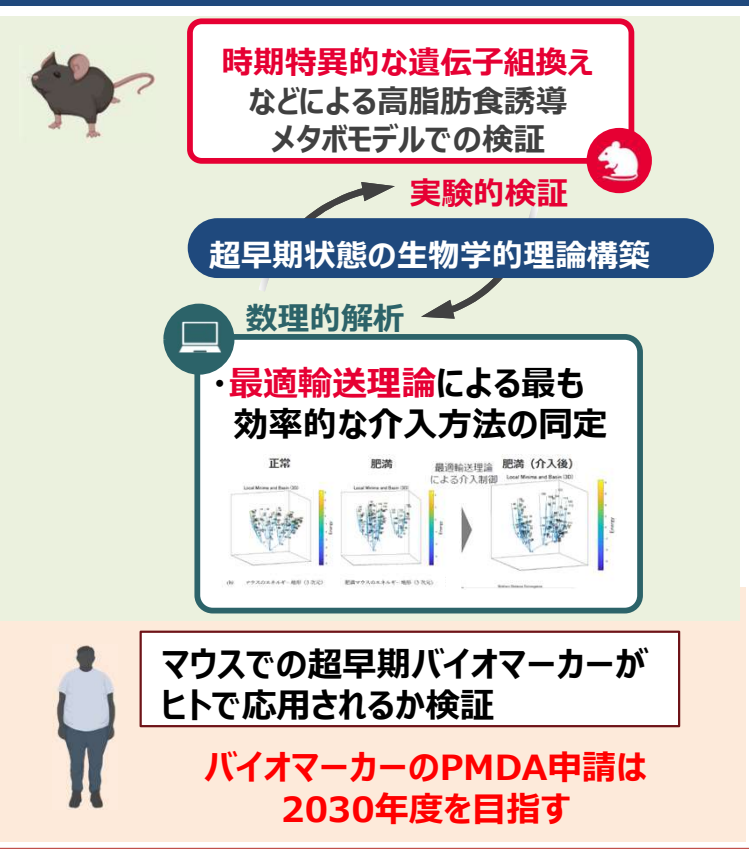
5.4 革新的テーマの社会実装に向けた道筋 数理（合原PJ）

メタボリックシンドローム発症を未然に防ぐ個別化生活習慣指導プログラム

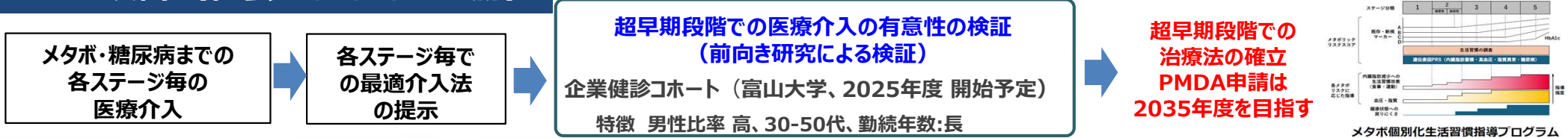
2025年まで（前半5年の蓄積）



2030年まで（後半5年の取組み）



2030以降（社会実装までの道筋）



5.4 革新的テーマの社会実装に向けた道筋 数理（合原PJ）

炎症性腸疾患の再燃の予測と予防のための早期医療介入

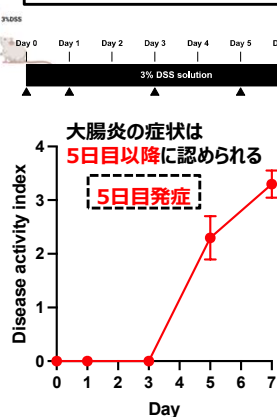
2025年まで（前半5年の蓄積）



数理モデルとバイオの協働で予測した標的候補に発症前に介入することにより、炎症性腸疾患モデルの発症を抑制する実証例を示してきた

バイオ解析

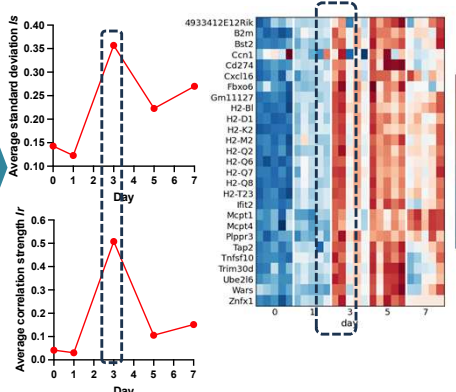
炎症性腸疾患モデル



数理解析

DNB理論

遺伝子発現の揺らぎのピークは3日目 27のDNB遺伝子

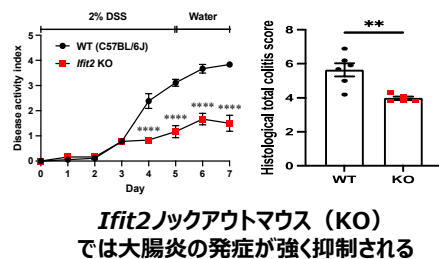


数理解析 制御理論

DNB遺伝子の絞り込み

Gene symbol	Imura score
Mcp1	0.93201
Mcp4	0.77775
Wnt	0.7617
Cd274	0.72431
Trim30d	0.71869
Tnfrsf10	0.68971
Cer1	0.4812
Wars	0.44645
Tag2	0.38314
Pippr3	0.36139
Ube2l6	0.33918
Bu2	0.32751
Cxcl16	0.3248
B2m	0.28204
4933412E12Rik	0.2664
H2-T23	0.26297
Znfx1	0.26134
H2-M2	0.2675
H2-B1	0.24748
H2-Q2	0.24626
Gm11127	0.24448
H2-K2	0.23348
H2-Q8	0.22625
H2-Q7	0.22313
H2-Q6	0.21754
H2-D1	0.18805
Fbxo6	0.13853

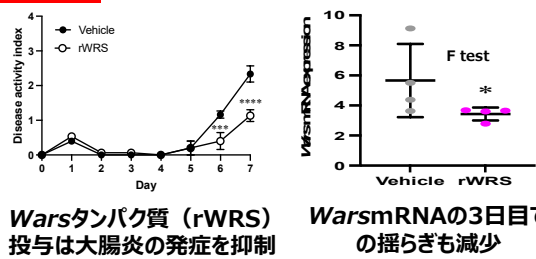
標的候補Ifit2への介入



Ifit2ノックアウトマウス (KO) では大腸炎の発症が強く抑制される

バイオ解析

標的候補Warsへの介入



Warsタンパク質 (rWRS) 投与は大腸炎の発症を抑制

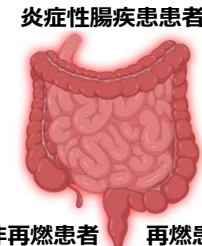
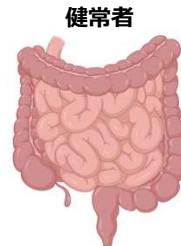
WarsmRNAの3日目での揺らぎも減少

2030年まで（後半5年での取組み）

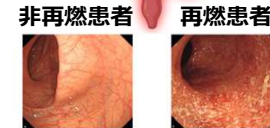
炎症性腸疾患患者のデータ取得ならびに再燃予防を標的とした超早期医療



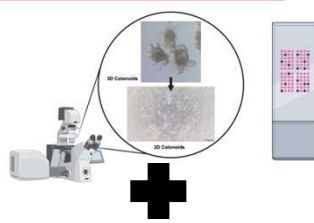
ヒト検体を用いた解析



ヒトデータの取得



大腸粘膜データ



DNB遺伝子のゲノム編集マウス（臓器特異的、時期特異的）を用いた炎症性腸疾患の再燃評価

再燃予測のためのバイオマーカー

既存（血中、便中、尿中など）のバイオマーカーに本PJで見出したバイオマーカー（大腸粘膜でのDNB遺伝子発現、血中miRNAなど）を加えて再燃予測のためのバイオマーカーの探索

再燃の早期予防のための超早期治療薬

マウスモデル、ヒト検体から検出したIfit2やWarsを含むDNB遺伝子の病態生理学的役割を解明し、超早期治療の標的として有用であるかを検証

2030以降（社会実装までの道筋）

バイオマーカー候補の予測能検証・超早期治療の標的候補の妥当性検証を引き続き実施
バイオマーカーは2033年頃、超早期治療薬は2039年頃のPMDA申請を目指す