

研究開発 成果概要集 2024





Contents

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2
プログラム ディレクター 愛知医科大学 理事長·学長
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3
プロジェクト 合原 一幸 マネージャー 東京大学 特別教授
生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦
プロジェクト 大野 茂男 マネージャー 順天堂大学 大学院医学研究科 特任教授
恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服7
プロジェクト
臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて9
プロジェクト 高橋 良輔 マネージャー 京都大学 大学院医学研究科 特命教授
ウイルス-人体相互作用ネットワークの理解と制御 ······ 11
プロジェクト 松浦 善治 大阪大学 微生物病研究所 特任教授
プロジェクト連絡先
これからのイベント案内、資料のダウンロード等
SCIENCE SCIENCE

ムーシショット型研究開発制度 目標2・祖父江PJ

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





プログラムディレクター (PD)

祖父江 元

愛知医科大学 理事長・学長



2050年の目指す社会像



人生を通じて、日々の韓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

2030年(研究開発10年目)まで

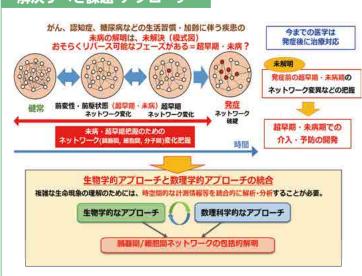
マイルストーン:

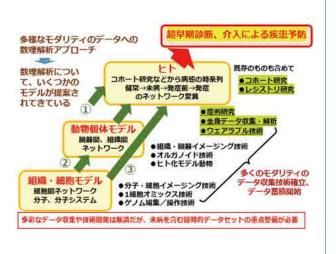
がん、認知症、糖尿病、ウイルス感染症などの難治性疾患の前 触れをとらえる方法が確立され、それらを予防したり、正常に 戻したりする技術が開発されている。

(技術開発)

- 難治性疾患について、症状が出る前に前触れをとらえる超早 期診断、予防・治療の要素技術が開発され、難治性疾患の予 知・未病評価へのプロトコールが構築されている。
- 統合的な全身ネットワークデータベースが構築されている。
- 病気になる前にその予兆を見つけて発病せずに治すための 数理解析技術を開発できている。

解決すべき課題•アプローチ





推進体制



祖父江 元 愛知医科大学 理事長・学長



合原 一幸 東京大学 特別教授/名誉教授



大野 茂男 順天堂大学 大学院医学研究科



片桐 秀樹 東北大学 大学院医学系研究科 教授



京都大学 大学院医学研究科



参加研究者:

総数:1224名 (内PM・PI:137名) 参画機関:67機関

大阪大学 微生物病研究所 特任教授

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

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

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



INTERNI ムーシショット型研究開発制度 目標2・合原PJ

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





プロジェクトマネージャー (PM)

合原 --幸

東京大学 特別教授/名誉教授

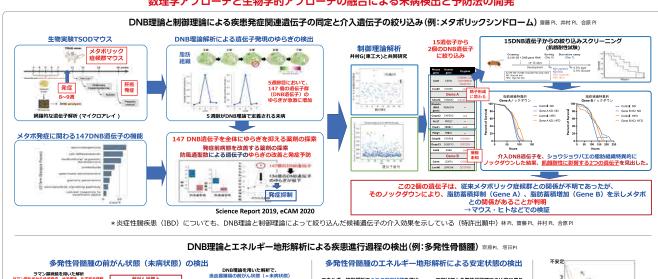


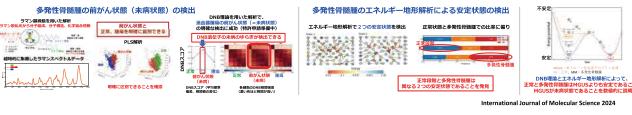
プロジェクト概要・コンセプト DNB(Dynamic Network Biomarkers、動的ネットワークバイオマーカー) ・生体信号の揺らぎに着目した数学理論 DNB理論を軸とした各種数理理論の組み込みによる アフローチ 未病検出と予防法の開発(DNB理論の拡張と補完) 従来: 未病状態 健康状態 健康状態 -- 疾病状態 1008 - BLIKE 発病の予兆検出と予防治療 (超早期治療) 未病状想 Where? 太研究: 健康状態 缩缩状糊 Heret 0 @ @ @ @ ((a) ELSI支援体制 DNB介人理論の開発 実験による効果検証 動たな治療技術の発見

HITTER STATE

研究成果

数理学アプローチと生物学的アプローチの融合による未病検出と予防法の開発





その他DNB理論による多段階の遷移検出

肺癌の形質転換(腺癌→扁平上皮癌)、末梢血分化(ヒトES細胞) ☆原門 THE INNOVATION 2023 Signal Transduction and Targeted Therapy 2023

円滑な統合解析に向けた未病データベースの構築



合原プロジェクト主要論文リスト

List of major papers = AIHARA PJ =

Underlined: PM or PI

- T. Inagaki, K. Inaba, T. Leleu, T. Honjo, T. Ikuta, K. Enbutsu, T. Umeki, R. Kasahara, K. Aihara, and H. Takesue: Collective and Synchronous Dynamics of Photonic Spiking Neurons, Nature Communications, Vol.12, Article No.2325, pp.1-8, DOI: 10.1038/s41467-021-22576-4 (2021).
- K. Aihara, R. Liu, K. Koizumi, X. Liu, and L. Chen: **Dynamical Network Biomarkers: Theory and Applications**, Gene, Vol.808, Article No.145997, pp.1-10, DOI: 10.1016/j.gene.2021.145997 (2022).
- H. Namkoong, ..., Y. Okada: **DOCK2 Is Involved in the Host Genetics and Biology of Severe COVID-19**, Nature, Vol.609, pp.754-760, DOI: 10.1038/s41586-022-05163-5 (2022).
- 4 YD. Jeong, …, <u>K. Aihara</u>, K. Shibuya, <u>S. Iwami</u>, Al. Bento, and M. Ajelli: **Designing Isolation Guidelines for COVID-19**Patients with Rapid Antigen Tests, Nature Communications, Vol.13, Article No.4910, pp.1-9, DOI: 10.1038/s41467-022-32663-9 (2022).
- 5 C. Zuo, Y. Zhang, C. Cao, J. Feng, M. Jiao, and L. Chen: Elucidating Tumor Heterogeneity From Spatially Resolved Transcriptomics Data by Multi-View Graph Collaborative Learning, Nature Communications, Vol.13, -, Article No.5962, pp.1-14, DOI: 10.1038/s41467-022-33619-9 (2022).
- Y. Okamoto, ..., and <u>K. Aihara</u>: Early Dynamics of Chronic Myeloid Leukemia on Nilotinib Predicts Deep Molecular Response, npj Systems Biology and Applications, Vol.8, Article No.39, pp.1-10, DOI: 10.1038/s41540-022-00248-3 (2022).
- H. Tsuneki,et al.: Food Odor Perception Promotes Systemic Lipid Utilization, Nature Metabolism, Vol.4, pp.1514-1531, DOI: 10.1038/s42255-022-00673-y (2022).
- A. Nawaz, et al.: Depletion of CD206+ M2-like Macrophages Induces Fibro-adipogenic Progenitors Activation and Muscle Regeneration, Nature Communications, Vol.13, Article No.7058, pp.1-12 (2022).
- St. Ishigaki, ..., Y. Okada, and S. Raychaudhuri: Multi-Ancestry Genome-Wide Association Analyses Identify Novel Genetic Mechanisms in Rheumatoid Arthritis, Nature Genetics, Vol.54, No.11, pp.1640-1651, DOI: 10.1038/s41588-022-01213-w (2022).
- X. Shen, H. Sasahara, M. Morishita, <u>J. Imura</u>, M. Oku, and <u>K. Aihara</u>: **Model-free Dominant Pole Placement for Restabilizing High-Dimensional Network Systems via Small-Sample-Size Data**, IEEE Access, Vol.11, pp.45572-45585, DOI: 10.1109/ACCESS.2023.3274530 (2023).
- Y. Tong, R. Hong, Z. Zhang, K. Aihara, P. Chen, R. Liu, and L. Chen: **Earthquake Alerting based on Spatial Geodetic Data by Spatiotemporal Information Transformation Learning**, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol.120, No.37, e2302275120, pp.1-12, DOI: 10.1073/pnas.2302275120 (2023).
- WS. Harta, H. Park, YD. Jeong, KS. Kim, R. Yoshimura, R.N. Thompson, and <u>S. Iwami</u>: Analysis of the Risk and Preemptive Control of Viral Outbreaks Accounting for Within-Host Dynamics: Sars-Cov-2 as a Case Study, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol.120, No.41, e2305451120, pp.1-10, DOI: 10.1073/pnas.2305451120 (2023).
- M. Nishide, ..., Y. Okada, K. Hattori, M. Narazaki, and A. Kumanogoh: Single-Cell Multi-Omics Analysis Identifies Two Distinct Phenotypes of Newly-Onset Microscopic Polyangiitis, Nature Communications, Vol.14, Article No.5789, pp.1-14, DOI: 10.1038/s41467-023-41328-0 (2023).
- S. Miyamoto, ..., S. Iwami, and T. Suzuki: Infectious Virus Shedding Duration Reflects Secretory Iga Antibody Response Latency After Sars-Cov-2 Infection, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol.120, No.52, e2314808120, pp.1-10, DOI: 10.1073/pnas.2314808120 (2023).
- X. Shen, N. Shimada, H. Sasahara, and J. Imura: **Ultra-Early Medical Treatment-Oriented System Identification Using High-Dimension Low-Sample-Size Data**, IFAC Journal of Systems and Control, Vol.27, Article No.100245, pp.1-11, DOI: 10.1016/j.ifacsc.2024.100245 (2024).
- N. Masuda, K. Aihara, and NG. MacLaren: Anticipating Regime Shifts by Mixing Early Warning Signals From Different Nodes, Nature Communications, Vol.15, No.1, pp.1-15, DOI: 10.1038/s41467-024-45476-9 (2024).
- F. Li, ···, L. Chen, F. Bai, and D. Gao: **Sex Differences Orchestrated by Androgens At Single-Cell Resolution**, Nature, Vol.629, pp.193-200, DOI: 10.1038/s41586-024-07291-6 (2024).

ムーシショット型研究開発制度 目標2・大野PJ

生体内ネットワークの理解による 難治性がん克服に向けた挑戦





プロジェクトマネージャー (PM)

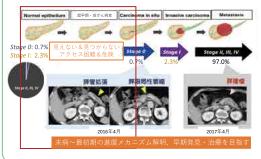
大野 茂男

順天堂大学 大学院医学研究科 特任教授

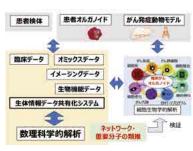








患者生体データの統合解析

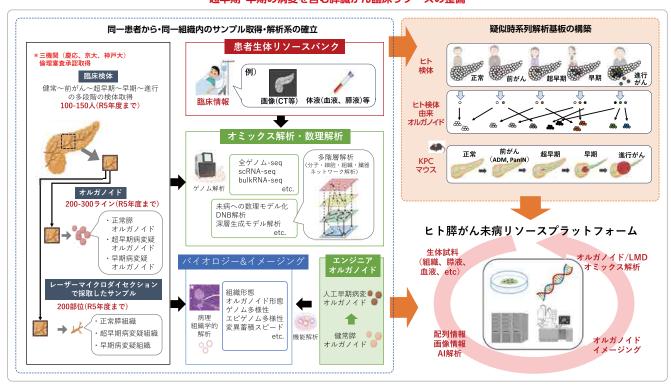


がんの予測と予防が可能な社会 がん未病ネットワークの包括的理解に向けた研究体制



研究成果

超早期・早期の病変を含む膵臓がん臨床リソースの整備



がんの自然史理解による超早期・早期がんの診断・治療への挑戦



大野プロジェクト主要論文リスト

List of major papers = OHNO PJ =

Underlined: PM or PI

- Decoding the basis of histological variation in human cancer Fujii M, Sekine S, Sato T. (2024) Nat Rev Cancer, 24(2), 141-158.
- Evolutionary histories of breast cancer and related clones Nishimura T, Kakiuchi N, Sato T, et al. (2023) Nature, 620 (7974), 607-614.
- Cell-matrix interface regulates dormancy in human colon cancer stem cells Ohta Y, Sato T, et al. (2022) Nature, 608 (7924), 784-794.
- Building consensus on definition and nomenclature of hepatic, pancreatic, and biliary organoids Marsee A, Takebe T, et al. (2021) Cell Stem Cell, 28 (5), 816-832.
- 5 Visualization of stem cell activity in pancreatic cancer expansion by direct lineage tracing with live imaging Maruno T, Seno H, et al. (2021) eLife, 10, e55117.
- Characterization of the interface between normal and transformed epithelial cells Hogan C, Fujita Y, et al. (2009) Nature Cell Biology, 11 (4), 460-467.
- Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression through Hippo signalling in Drosophila Ohsawa S, et al. (2012) Nature, 490, 547-551.
- B Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes

Kon S, Sato T, Fujita Y, et al. (2017) Nature Cell Biology, 19 (5), 530-541.

- FGF21 Induced by the ASK1-p38 Pathway Promotes Mechanical Cell Competition by Attracting Cells Ogawa M, Fujita Y, Ichijo H, et al. (2021) Current Biology, 31 (5), 1048-1057.
- Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells

Igarashi N, Fujita Y, Takahashi A, et al. (2022) Nature Communications, 13 (1), 4157.

Machine Learning of Histopathological Images Predicts Recurrences of Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma With Adjuvant Treatment

Yamaguchi R, Yamamoto Y, et al. (2024) Pancreas, 53(2),e199-e204

- A data-driven ultrasound approach discriminates pathological high grade prostate cancer Akatsuka J, Yamamoto Y, et al. (2022) Sci Rep, 12(1), 860.
- 13 Comparison of hepatic responses to glucose perturbation between healthy and obese mice based on the edge type of network structures

Ito Y, Kubota H, et al. (2023) Sci Rep, 13(1), 4758.

Benefits of pancreatic parenchymal endoscopic ultrasonography in predicting microscopic precancerous lesions of pancreatic cancer

Yamakawa K, Kodama Y, et al. (2023) Sci Rep, 13 (1), 12052.

- Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis Kakiuchi N, Kataoka K, Seno H, Ogawa S, et al. (2020) Nature, 577 (7789), 260-265.
- A feedback loop between lamellipodial extension and HGF-ERK signaling specifies leader cells during collective cell migration

Hino N, Matsuda M, et al. (2022) Dev Cell, 57, 2290-2304.

- Functional visualization of NK cell-mediated killing of metastatic single tumor cells Ichise H, Matsuda M, et al. (2022) eLife, 11, e76269.
- Development of a fluorescent probe library enabling efficient screening of tumour-imaging probes based on discovery of biomarker enzymatic activities

Kuriki Y, Urano Y, et al. (2022) Chem Sci, 13, 4474-4481.

ムーシショット型研究開発制度 目標2・片桐PJ

恒常性の理解と制御による糖尿病 および併発疾患の克服





プロジェクトマネージャー (PM)

片桐 秀樹

東北大学 大学院医学系研究科 教授

推進体制



プロジェクト概要・コンセプト

肝臓-脳-膵臓の神経ネットワークの解明・制御

糖尿病発症・制御に神経ネットワークが重要 (Science 2008など)

インスリン分泌改善

インスリン抵抗性克服

脂肪を燃やす

膵β細胞の機能・量を改善



Science 322: 1250, 2008 Nat Commun 8:1930, 2017



Science 312: 1656, 2006 Cell Metab 16: 825, 2012

代表機関:東北大学 福重PM補佐 総括:片桐PM

臓器間ネット -ク解明・制御

吉木淳賢(東京大学) 井上飛鳥(東北大学) 土井隆行(東北大学) 片桐秀樹(東北大学) 山村和引(夕古屋大学) 笠原好之(東北大学) 新妻邦泰(東北大学) 木村郁夫(京都大学) 寺谷俊昭(廖應義塾大学) 吉本光佐(奈良女子大学)

正太和人(雷気通信大学) 久米真司(滋賀医科大学) 松本桂彦(理化学研究所) 山田陸裕(理化学研究所)

直鍋一郎(千葉大学)

鈴木一博(大阪大学)

新妻邦泰(東北大学)

片桐秀樹(東北大学) 澤田正二郎(東北医科薬科大学)

山田哲也(東京科学大学)

西村幸男(東京都医学総合研究所)

藤牛克仁(東京大学) 水藤 實(東北大学) 田宮 元(東北大学) 千葉逸人(東北大学) 片桐秀樹(東北大学) 長山雅晴(北海道大学

片櫚秀樹(東北大学) 青木淳賢(東京大学) 木村郁夫(京都大学) 眞鍋一郎(千葉大学) 藤生克仁(東京大学) 高山 順(東北大学)

長谷川 豊 (岩手医科大学) 山田哲也 (東京科学大学)

研究成果

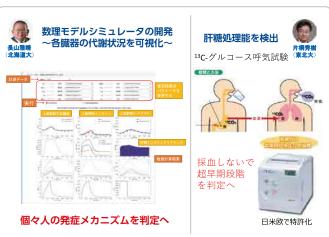
簡易な検出法の開発 (課題:糖尿病は無症状)



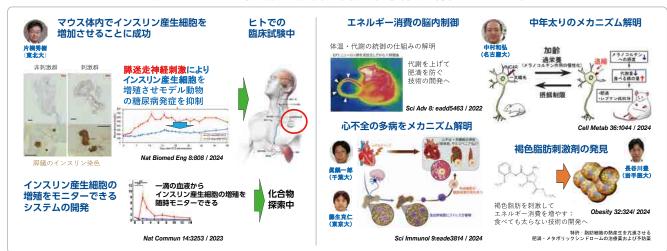
特許出願(米国) 2023/10/27, 63/545944

PCT出願済

個別の発症メカニズム解明(課題:糖尿病の発症メカニズムは多様)



発症メカニズム毎の介入法の開発(課題:糖尿病は進行性で治らない)



片桐プロジェクト主要論文リスト

List of major papers = KATAGIRI PJ =

Underlined: PM or PI

Machine learning-based reproducible prediction of type 2 diabetes subtypes

Tanabe H, Sato M, Miyake A, Shimajiri Y, Ojima T, Narita A, Saito H, Tanaka K, Masuzaki H, Kazama JJ, Katagiri H, Tamiya G, Kawakami E, Shimabukuro M.

Diabetologia in press

Heart failure promotes multimorbidity through innate immune memory

Nakayama Y, Fujiu K, Oshima T, Matsuda J, Sugita J, Matsubara TJ, Liu Y, Goto K, Kani K, Uchida R, Takeda N, Morita H, Xiao Y, Hayashi M, Maru Y, Hasumi E, Kojima T, Ishiguro S, Kijima Y, Yachie N, Yamazaki S, Yamamoto R, Kudo F, Nakanishi M, Iwama A, Fujiki R, Kaneda A, Ohara O, Nagai R, Manabe I, Komuro I. Sci. Immunol. 9, eade3814 (2024). DOI: 10.1126/sciimmunol.ade3814

Age-related ciliopathy: Obesogenic shortening of melanocortin-4 receptor-bearing neuronal primary cilia Oya M, Miyasaka Y, Nakamura Y, Tanaka M, Suganami T, Mashimo T, Nakamura K. Cell Metab. 36, 1044-1058 (2024). DOI: 10.1016/j.cmet.2024.02.010

4 A newly identified compound activating UCP1 inhibits obesity and its related metabolic disorders

Onodera K, Hasegawa Y, Yokota N, Tamura S, Kinno H, Takahashi I, Chiba H, Kojima H, Katagiri H, Nata K, Ishigaki Y.

Obesity 32, 324-338 (2024). DOI: 10.1002/oby.23948

Optogenetic stimulation of vagal nerves for enhanced glucose-stimulated insulin secretion and β cell proliferation

Kawana Y, Imai J, Morizawa YM, Ikoma Y, Kohata M, Komamura H, Sato T, Izumi T, Yamamoto J, Endo A, Sugawara H, Kubo H, Hosaka S, Munakata Y, Asai Y, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, <u>Sawada S</u>, <u>Yamada T</u>, Ito A, <u>Niizuma K</u>, Tominaga T, Yamanaka A, Matsui K, <u>Katagiri H</u>.

Nat. Biomed. Eng. Online ahead of print (2023). DOI: 10.1038/s41551-023-01113-2

6 Phagocytosis by macrophages promotes pancreatic β cell mass reduction after parturition in mice Endo A, Imai J, Izumi T, Kawana Y, Sugawara H, Kohata M, Seike J, Kubo H, Komamura H, Sato T, Asai Y, Hosaka S, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, <u>Katagiri H</u>.

Dev. Cell 58, 1819-1829 (2023). DOI: 10.1016/j.devcel.2023.08.002

A highly sensitive strategy for monitoring real-time proliferation of targeted cell types in vivo Sugawara H, Imai J, Yamamoto J, Izumi T, Kawana Y, Endo A, Kohata M, Seike J, Kubo H, Komamura H, Munakata Y, Asai Y, Hosaka S, Sawada S, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Katagiri H.

Nat. Commun. 14, 3253 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-38897-5

Inter-organ insulin-leptin signal crosstalk from the liver enhances survival during food shortages

Takahashi K, <u>Yamada T</u>, Hosaka S, Kaneko K, Asai Y, Munakata Y, Seike J, Horiuchi T, Kodama S, Izumi T, <u>Sawada S</u>,

Hoshikawa K, Inoue J, Masamune A, Ueno Y, Imai J, <u>Katagiri H</u>.

Cell Rep. **42**, 112415 (2023). DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112415

Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex Shirai T, Nakai A, Ando E, Fujimoto J, Leach S, Arimori T, Higo D, van Eerden FJ, Tulyeu J, Liu YC, Okuzaki D, Murayama MA, Miyata H, Nunomura K, Lin B, Tani A, Kumanogoh A, Ikawa M, Wing JB, Standley DM, Takagi J, Suzuki K. Sci. Immunol. 8, eadc9324 (2023). DOI: 10.1126/sciimmunol.adc9324

Prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally control body temperature via tonic GABAergic signaling

Nakamura Y, Yahiro T, Fukushima A, Kataoka N, Hioki H, <u>Nakamura K</u>. *Sci. Adv.* **8**, eadd5463 (2022). DOI: 10.1126/sciadv.add5463

11 An oxytocinergic neural pathway that stimulates thermogenic and cardiac sympathetic outflows Fukushima A, Kataoka N, <u>Nakamura K</u>.

Cell Rep. 40, 111380 (2022). DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111380

ムーシショット型研究開発制度 目標2・高橋 PJ

臓器連関の包括的理解に基づく 認知症関連疾患の克服に向けて





プロジェクトマネージャー (PM)

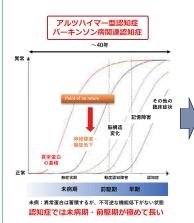
高橋 良輔

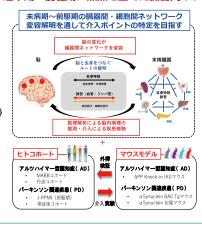
大学院医学研究科 特命教授

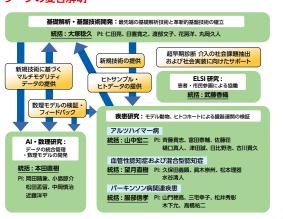


プロジェクト概要・コンセプト

超早期~前駆期に焦点を当てた臓器間ネットワークの変容解明







研究成果

認知症「未病」コホートの活用 多施設コホートの確立

〇contendo たまほりまん PET- ESSENT PACES . J-PPMIとの連携 高橋祐二PI(J-PPMI代表者)



臓器間ネットワークの解明

臓器間ネットワークを介した予兆伝搬の解析



臓器毎の遺伝子群の発現タイミングを 臓器横断的scRNA-seqで解析

臓器間伝搬の数理モデルの開発 Organomix:最適輸送に基づく臓器関連推定 B(t) A(t) A(t+1) 最適輸送= 最適輸送でscRNA-分布間の影響の伝播 seqから得られる 遺伝子発現分布間の を幾何学的に 疾患関連シグナルに 紀因する原理異常 評価・解釈する手法 臓器・細胞間影響解析 公開データ;Tabula Muris Senis (Nature 2020) ADマウスの各臓器の scRNAseqデータから 臓器間・細胞間の相関

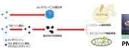
認知症の超早期バイオマーカーの検出・同定

新規バイオマーカーの探索

早期AD血液バイオマーカー分子APP669-711の



PDにおけるα-シヌクレイン新規リン酸化病態を発見





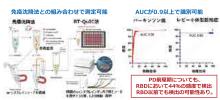
Nature Medicine 2023

PDに特異性の高いα-シヌクレインシードを同定 服部PI

肝臓中来因子のADバイオマーカーの可能性を提示 (論文準備中)

異常タンパク検出技術の開発

超微量血清α-シヌクレインシードの測定



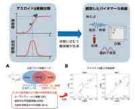
Nature Medicine 2023

 α -シヌクレインシードのPET画像化 生体脳での画像化に成功

αシヌクレイン蓄積量の少ない疾患での 可視化に成功 (レビー小体幣:バーキンソン病やレビー小体型認知症) **Movement Disorders 2022**

服部PI

非侵襲/血液データからの 脳内異常タンパク蓄積量の予測 ADマウスの行動データからAβ蓄積量を予測する 数理モデルを構築



ADマウスの血中サイトカインから脳内Aβ蓄積量 を推定する数理モデルを構築中 山中PI·本田PI

高解像度イメージング・機能イメージング 透明化脳による脈管構造解析およびリンパ管内弁 構造の可視化に成功





望月PI・久保田PI・眞木PI

高橋プロジェクト主要論文リスト

List of major papers = TAKAHASHI PJ =

Underlined: PM or PI

Neurodegenerative processes accelerated by protein malnutrition and decelerated by essential amino acids in a tauopathy mouse model

Sato H. Takado Y. Toyoda S. Tsukamoto-Yasui M. Minatohara K. Takuwa H. Urushihata T. Takahashi M. Shimojo M. Ono M, Maeda J, Orihara A, Sahara N, Aoki I, Karakawa S, Isokawa M, Kawasaki N, Kawasaki M, Ueno S, Kanda M, Nishimura M, Suzuki K, Mitsui A, Nagao K, Kitamura A, Higuchi M.

Sci Adv. 2021. 7:eabd5046. doi: 10.1126/sciadv.abd5046.

ADAMTS4 is involved in the production of the Alzheimer disease amyloid biomarker APP669-711 Matsuzaki M, Yokoyama M, Yoshizawa Y, Kaneko N, Naito H, Kobayashi H, Korenaga A, Sekiya S, Ikemura K, Opoku G, Hirohata S, Iwamoto S, Tanaka K, Tomita T. Mol Psychiatry. 2023, 28, 1802-1812. doi: 10.1038/s41380-023-01946-y

A spinal microglia population involved in remitting and relapsing neuropathic pain

Kohno K, Shirasaka R, Yoshihara K, Mikuriya S, Tanaka K, Takanami K, Inoue K, Sakamoto H, Ohkawa Y, Masuda T, Tsuda M.

Science, 2022, 376:86-90. doi: 10.1126/science.abf6805

A Machine Learning-Based Approach to Discrimination of Tauopathies Using [18 F]PM-PBB3 PET Images Endo H, Tagai K, Ono M, Ikoma Y, Oyama A, Matsuoka K, Kokubo N, Hirata K, Sano Y, Oya M, Matsumoto H, Kurose S, Seki C, Shimizu H, Kakita A, Takahata K, Shinotoh H, Shimada H, Tokuda T, Kawamura K, Zhang MR, Oishi K, Mori S, Takado Y, Higuchi M.

Mov Disord, 2022, 37:2236-2246. doi: 10.1002/mds.29173.

- If High-Contrast Imaging of α -Synuclein Pathologies in Living Patients with Multiple System Atrophy Matsuoka K, Ono M, Takado Y, Hirata K, Endo H, Ohfusa T, Kojima T, Yamamoto T, Onishi T, Orihara A, Tagai K, Takahata K, Seki C, Shinotoh H, Kawamura K, Shimizu H, Shimada H, Kakita A, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. Mov Disord, 2022, 37:2159-2161. doi: 10.1002/mds.29186.
- Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder in Japan: An observational study Nishikawa N, Murata M, Hatano T, Mukai Y, Saitoh Y, Sakamoto T, Hanakawa T, Kamei Y, Tachimori H, Hatano K, Matsuda H, Taruno Y, Sawamoto N, Kajiyama Y, Ikenaka K, Kawabata K, Nakamura T, Iwaki H, Kadotani H, Sumi Y, Inoue Y, Hayashi T, Ikeuchi T, Shimo Y, Mochizuki H, Watanabe H, Hattori N, Takahashi Y, Takahashi R; Japan Parkinson's Progression

Markers Initiative (J-PPMI) study group.

Parkinsonism Relat Disord, 2022, 103:129-135. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.011

Few-shot prediction of amyloid β accumulation from mainly unpaired data on biomarker candidates Yada Y, Honda N.

NPJ Syst Biol Appl, 2023, 9:59. doi: 10.1038/s41540-023-00321-5.

Propagative α-synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies

Okuzumi A, Hatano T, Matsumoto G, Nojiri S, Ueno SI, Imamichi-Tatano Y, Kimura H, Kakuta S, Kondo A, Fukuhara T, Li Y, Funayama M, Saiki S, Taniguchi D, Tsunemi T, McIntyre D, Gérardy JJ, Mittelbronn M, Kruger R, Uchiyama Y, Nukina N, Hattori N.

Nat Med, 2023, 29:1448-1455. doi: 10.1038/s41591-023-02358-9.

Imaging α -synuclein pathologies in animal models and patients with Parkinson's and related diseases Endo H. Ono M. Takado Y. Matsuoka K. Takahashi M. Tagai K. Kataoka Y. Hirata K. Takahata K. Seki C. Kokubo N. Fujinaga M, Mori W, Nagai Y, Mimura K, Kumata K, Kikuchi T, Shimozawa A, Mishra SK, Yamaguchi Y, Shimizu H, Kakita A, Takuwa H, Shinotoh H, Shimada H, Kimura Y, Ichise M, Suhara T, Minamimoto T, Sahara N, Kawamura K, Zhang MR, Hasegawa M, Higuchi M.

Neuron, 2024 May 27:S0896-6273(24)00332-5. doi: 10.1016/j.neuron.2024.05.006

INTERNI ムーショット型研究開発制度 目標2・松浦 PJ

ウイルス-人体相互作用ネットワークの

理解と制御





プロジェクトマネージャー (PM)

松浦 善治

大阪大学 感染症総合教育研究拠点 拠点長/微生物病研究所特任 教授



プロジェクト概要・コンセプト

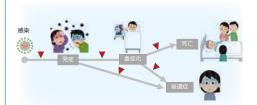
ウイルス感染症における未病

ウイルス感染症は

ウイルスの細胞への侵入を起点とすることから がん、認知症、糖尿病等とは未病の概念が異なる

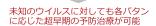
重症化や死亡といった急激な状態 変化が起こる前の状態

この時に適切に**介入**できれば 重篤な変化を未然に防げる



ウイルス感染による生体応答で ウイルスのパタン分類



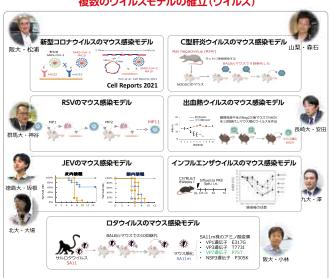


研究開発プロジェクト推進体制

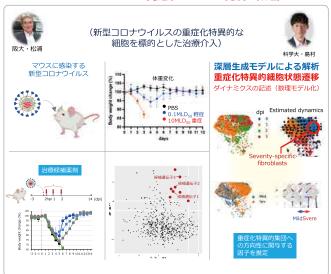


研究成果

複数のウイルスモデルの確立(ウイルス)



バイオマーカーの同定(ウイルス+免疫+数理)



ウイルス一宿主相互作用のパターニング



松浦プロジェクト主要論文リスト

List of major papers = MATSUURA PJ =

Underlined: PM or PI

Establishment of a reverse genetics system for SARS- CoV-2 using circular polymerase extension reaction. Torii S, <u>Matsuura Y</u>. et al., Cell Rep. 2021 Apr 20;35(3):109014.

Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study.

Iwanami S, Iwami S, et al.,

PLoS Med. 2021 Jul 6;18(7):e1003660. doi: 10.1371/journal.pmed.1003660.

3 Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients.

Jeong YD, Iwami S, et al.,

Elife. 2021 Jul 27;10:e69340. doi: 10.7554/eLife.69340.

4 A mixture-of-experts deep generative model for integrated analysis of single-cell multiomics data.

Minoura K, Shimamura T, et al.

Cell Rep Methods. 2021 Sep 15;1(5):100071. doi: 10.1016/j.crmeth.2021.100071.

Elevated Myl9 reflects the Myl9-containing microthrombi in SARS-CoV-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity.

Iwamura C, Ikehara Y, Nakajima H, et al.,

Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Aug 16;119(33):e2203437119. doi: 10.1073/pnas.2203437119.

Detecting time-evolving phenotypic components of adverse reactions against BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine via non-negative tensor factorization.

Ikeda K, Nakajima H, Kawakami E, et al.,

iScience. 2022 Oct 21;25(10):105237. doi: 10.1016/j.isci.2022.105237.

Designing isolation guidelines for COVID-19 patients with rapid antigen tests.

Jeong YD, Iwami S, et al.,

Nat Commun. 2022 Aug 20;13(1):4910. doi: 10.1038/s41467-022-32663-9.

AFF3, a susceptibility factor for autoimmune diseases, is a molecular facilitator of immunoglobulin class switch recombination.

Tsukumo SI, Yasutomo K, et al.

Sci Adv. 2022 Aug 26;8(34) doi: 10.1126/sciadv.abq0008.

Analysis of the risk and pre-emptive control of viral outbreaks accounting for within-host dynamics: SARS-CoV-2 as a case study.

Hart WS, Iwami S, et al.,

Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Oct 10;120(41) doi: 10.1073/pnas.2305451120.

10 Single-cell colocalization analysis using a deep generative model.

Kojima Y, Shimamura S, et al.,

Cell Syst. 2024 Feb 21;15(2):180-192.e7. doi: 10.1016/j.cels.2024.01.007.

プロジェクト連絡先

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

プロジェクトマネージャー

合原 一幸 (東京大学 特別教授)

ホームページ https://www.sat.t.u-tokyo.ac.jp/moonshot/

連絡先 MSinfo@sat.t.u-tokyo.ac.jp

ウェブサイト >



生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦

プロジェクトマネージャー

大野 茂男 (順天堂大学 大学院医学研究科 特任教授)

ホームページ https://ms2cancer.org/

連絡先 ms2cancer @ juntendo.ac.jp

ウェブサイト >



恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服

プロジェクトマネージャー

片桐 秀樹 (東北大学 大学院医学系研究科 教授)

ホームページ https://www.moonshot-katagiri.proj.med.tohoku.ac.jp/

連絡先 ms2-katagiri@g-mail.tohoku-university.jp

ウェブサイト >



臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて

プロジェクトマネージャー

高橋 良輔 (京都大学 大学院医学研究科 特命教授)

ホームページ https://monad.med.kyoto-u.ac.jp/

連絡先 moonprod@kuhp.kyoto-u.ac.jp

ウェブサイト >



ウイルス - 人体相互作用ネットワークの理解と制御

プロジェクトマネージャー

松浦 善治 (大阪大学 微生物病研究所 特任教授)

ホームページ https://ms-virus.biken.osaka-u.ac.jp/

連絡先 ms-virus@biken.osaka-u.ac.ip

ウェブサイト >



内閣府 ムーンショット研究開発制度

ホームページ https://www8.cao.go.jp/cstp/moonshot/index.html

ウェブサイト >



科学技術振興機構(JST) ムーンショット研究開発事業

ホームページ https://www.jst.go.jp/moonshot/index.html

ムーンショット型研究開発事業部 目標2 担当

e - mail moonshot-goal2@jst.go.jp



ウェブサイト >

これからのイベントのご案内

サイエンスアゴラ2024

日 時:2024年10月26日(土)~27日(日)

場 所:東京テレコムセンター(東京都江東区青海2丁目5番10号)

日本科学未来館(東京都江東区青海2丁目3番6号)

目標2のステージ出展:10月26日(土)10:30~12:00 5階オープンスペース

イベントサイト https://scienceagora.jst.go.jp/2024/index.html



ウェブサイト

ウェブサイト

ムーンショット目標2公開フォーラム2025 〜治すから防ぐ医療へ〜

日 時:2024年3月28日(土) 午後 現地/オンライン

場所:未来館ホール(日本科学未来館)

参加費:無料(日本科学未来館の常設展、ドームシアターへの入場には別途料金が必要です。)

対象:事前申込制で、どなたでもご参加いただけます。(講演は「高校生」レベル) とくに高校生のご参加を歓迎いたします。 ※座席に余裕がある場合は当日参加可

概 要:科学コミュニケーターと5人のプロジェクトマネージャーより、研究成果の発表をします。 その成果がどのような未来に結びつくのか、私たちはそれをどのように受け入れていくのか? 会場のみなさんも一緒に考えましょう!

イベントサイト https://www.jst.go.jp/moonshot/program/goal2/index.html プログラム、事前登録等の詳細は、2024年12月ころから上記サイトでご案内予定です。

各種資料のご案内(ムーンショット目標2)

BioJapan2024 配布冊子 目標2紹介サイト 成果概要 https://www. https://www. https://www. jst.go.jp/ jst.go.jp/ jst.go.jp/ moonshot/ moonshot/ moonshot/ program/ program/ sympo/ 20241009/ goal2/index. report. html#MS2 index.html#ja html (ポスターを含む) 各プロジェクトの紹介など これまでの成果など もっと知る JSTムーンショットのサイト 内閣府ムーンショットのサイト • https://www. https://www8. https://www. jst.go.jp/ cao.go.jp/cstp/ jst.go.jp/ moonshot/ moonshot/ moonshot/pr/ index.html index.html index.html 目標、プロジェクトの紹介など 事業制度の紹介 Moonshot の動画、刊行物 X YouTube note • https://www. ∷∷ • voutube.com/ https://notehttps://x.com/ channel/ moonshot.jst. UCc70P11aR JST_Moonshot go.jp/ EXTJlk5aw5w L8A インタビュー記事など イベント等の動画 最新情報の配信





QR⊐ード

ムーンショット型研究開発事業部

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

Tel 03-5214-8419

Fax 03-5214-8427

E-mail moonshot-goal2@jst.go.jp

URL https://www.jst.go.jp/moonshot/program/goal2/index.html

