

# ムーンショット目標2について



【P D】

祖父江 元

愛知医科大学 理事長・学長

2050年までに、これまで関係が注目されていなかった脳と腸などの臓器のつながりを利用して、認知症・がんなどの深刻な病気が起こる前に防ぐ技術を開発。

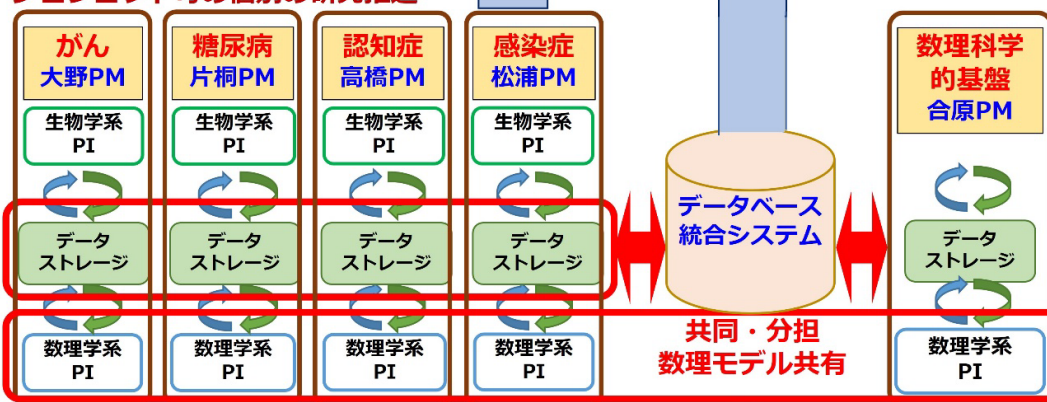
## 【プロジェクト構成】

アンメットニーズの高い4疾患、バイオと数理科学の融合プロジェクト

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

未病ネットワーク（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

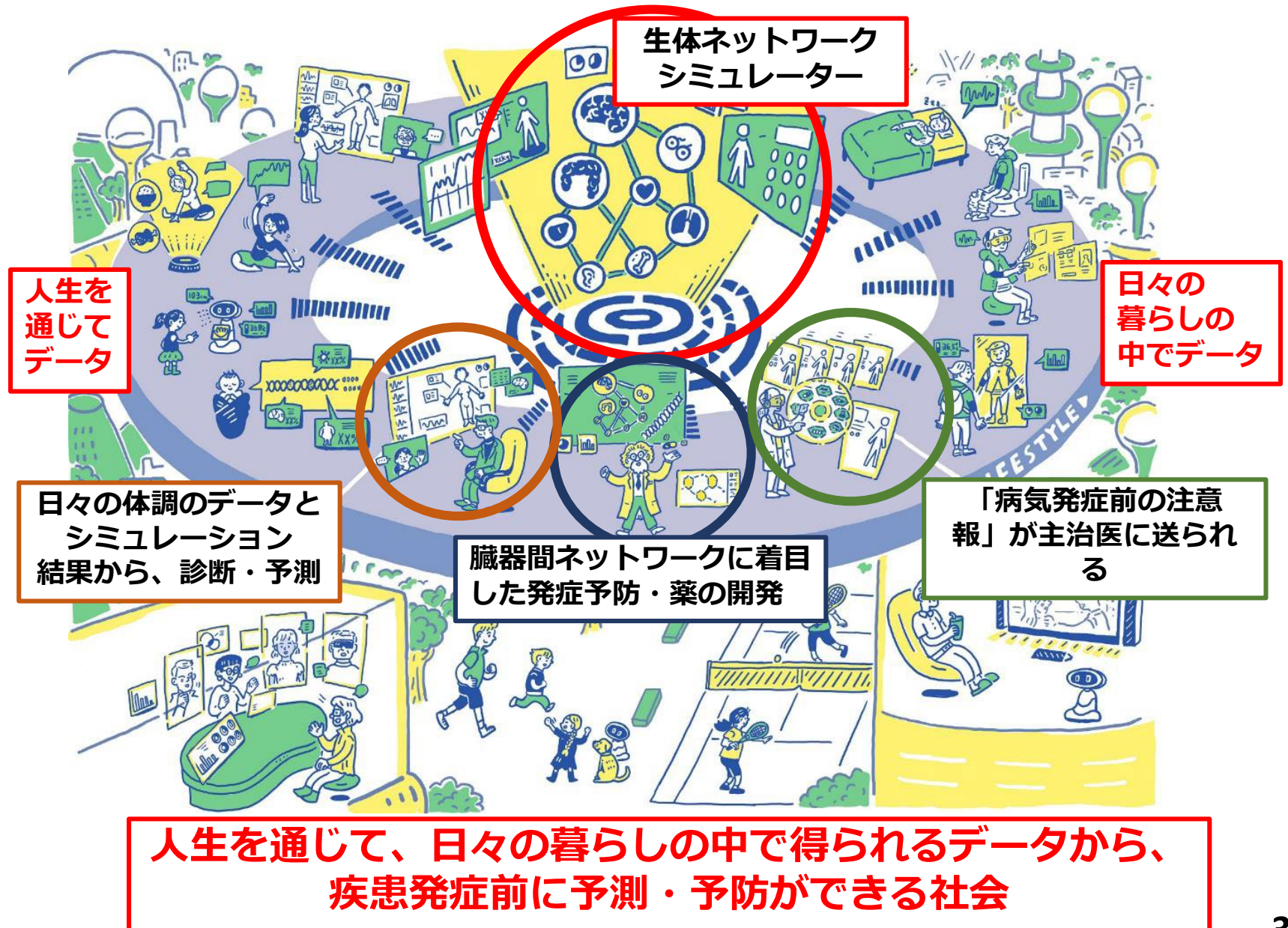


包括的データベース構築 統合データによる解析を行う

## 【研究開発プロジェクト】

|     | 研究開発プロジェクト                   | PM          |
|-----|------------------------------|-------------|
| PM1 | 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 | 大野 茂男（順天堂大） |
| PM2 | 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    | 片桐 秀樹（東北大）  |
| PM3 | 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 | 高橋 良輔（京都大）  |
| PM4 | ウィルスー人体相互作用ネットワークの理解と制御      | 松浦 善治（大阪大）  |
| PM5 | 複雑臓器制御系の数理的包括理解と超早期精密医療への挑戦  | 合原 一幸（東京大）  |

# ムーンショット目標2の目指すべき社会

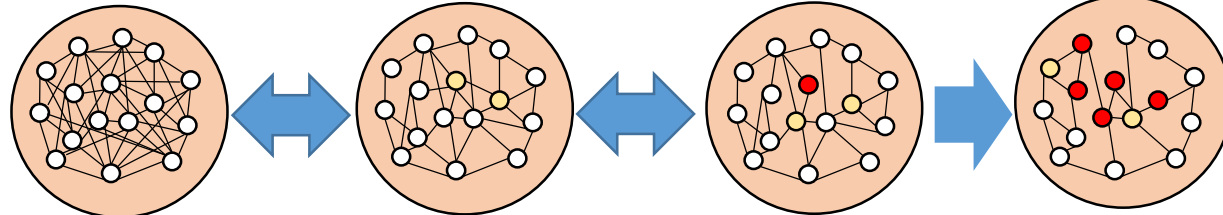


# ムーンショット目標2のコンセプト

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

がん、認知症、糖尿病などの生活習慣・加齢に伴う疾患の  
未病の解明は、未解決（模式図）  
おそらくリバース可能なフェーズがある＝未病？

がん



健常

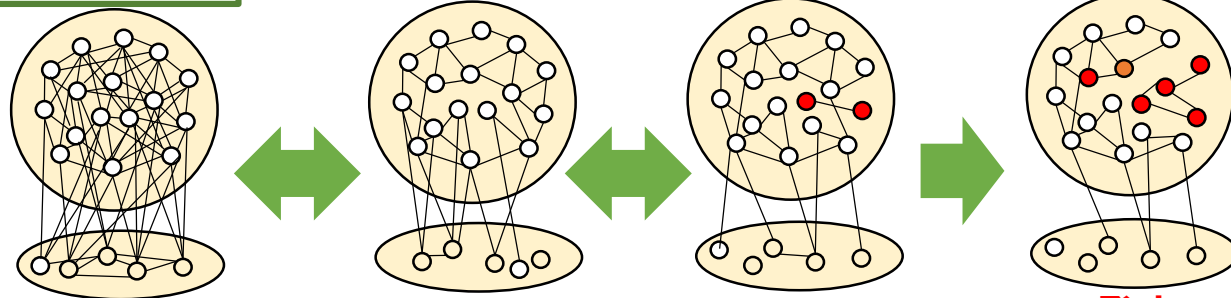
前がん状態 (未病)  
ネットワークの変化

がん化超早期  
ネットワークの変化

発症  
がん進展・  
ネットワーク  
破綻

認知症・糖尿病・  
ウイルス感染

未病・超早期把握のための  
ネットワーク(臓器間, 細胞間, 分子間)変化把握



健常

前変性・前駆状態 (未病)  
ネットワーク変化

超早期  
ネットワーク変化

発症  
ネットワーク破綻

未病・超早期把握のための  
ネットワーク(臓器間, 細胞間, 分子間)変化把握

未解明

発症前の  
未病期の  
ネットワーク  
変異などの把握

未病期での  
介入  
予防の開発

30歳

40歳

50歳

60歳

# 目標2のプログラム構成



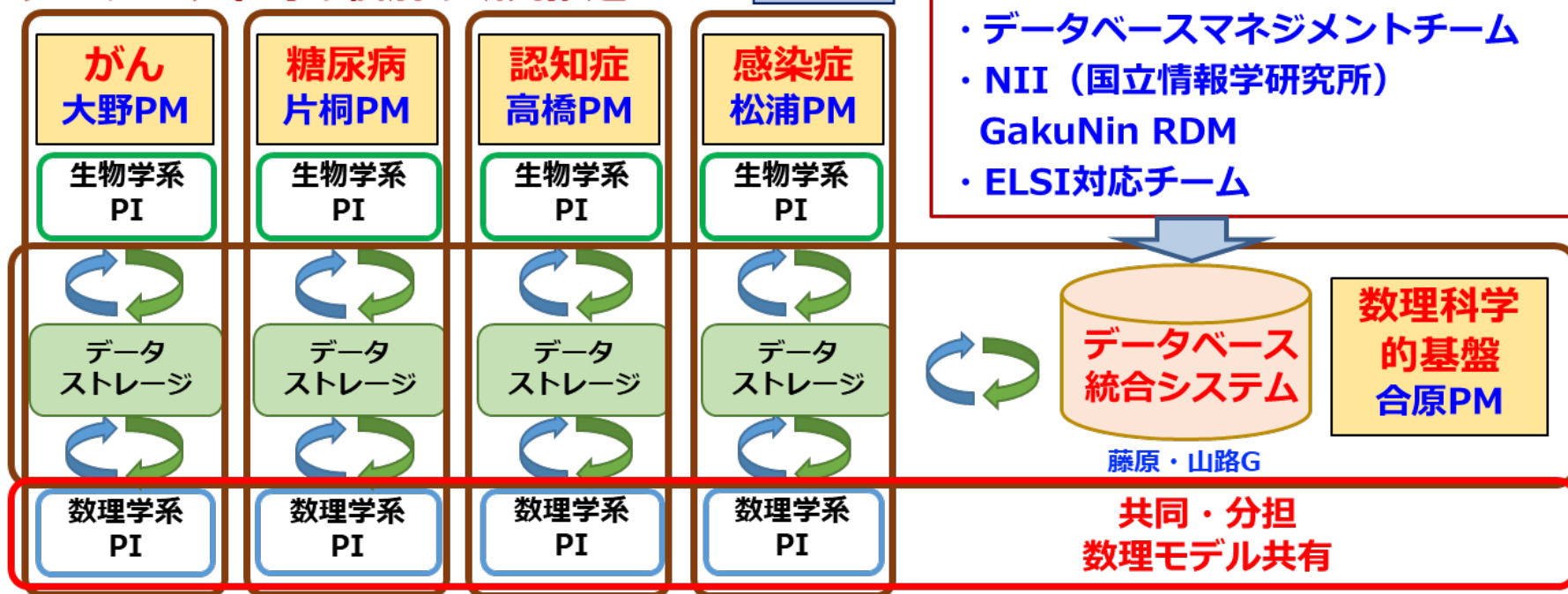
【PD】 祖父江 元 愛知医科大学 理事長・学長

アンメットニーズの高い4疾患領域のバイオと数理科学の連携で構成

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

未病ネットワーク（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



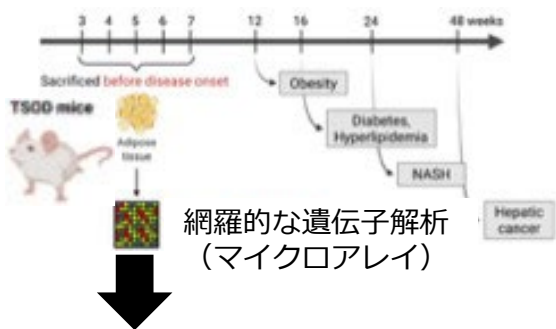
包括的データベース構築 統合データによる解析を行う

# R4年度の成果例①（合原プロジェクト）

## 【数理と生物実験の連携によりメタボリック症候群の未病期の介入遺伝子候補を同定】

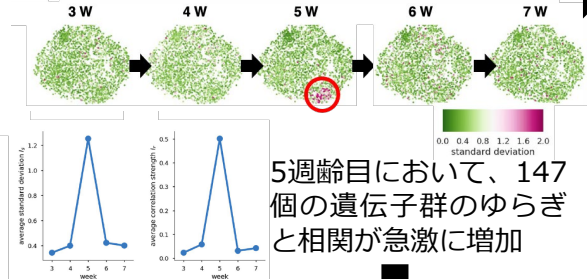
- メタボリック症候群は糖尿病や心疾患等の様々な疾患になりやすい病態として知られているが、その未病期を科学的に検出し、発症を未然に防ぐ手段の確立が求められている。
- 本研究から、**数理解析（DNB理論と制御理論）**により絞り込まれた未病期の介入遺伝子候補が、**生物実験**により**代謝機能に関与**することを初めて証明し、これら遺伝子の発現制御による**メタボリック症候群の発症予防**の可能性が示された。今後**ヒト内臓脂肪組織データ**で解析予定。
- メタボリック症候群の**未病期実験データのDNB理論と制御理論を用いた統合解析**は、幅広い疾患の未病研究に応用され、**超早期の疾患予測・予防法の開発が加速**することが期待される。

### 1.生物実験（メタボマウス）



網羅的な遺伝子解析  
(マイクロアレイ)

### 2.数理解析（DNB解析）



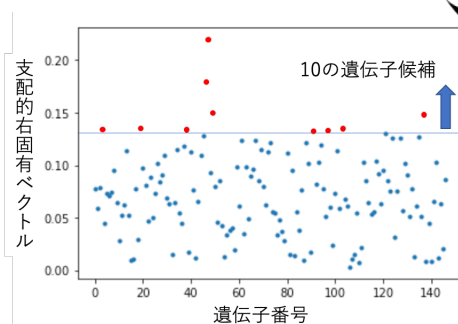
5週齢目において、147個の遺伝子群のゆらぎと相関が急激に増加

この5週齢目の時点が、**DNB理論で定義される未病**

### DNB理論によるメタボ遺伝子の同定と介入DNB遺伝子の絞り込み

先行研究で自然発症メタボリック症候群モデルマウスを用いてメタボ発症前に相関してゆらぐ147個の遺伝子（DNB遺伝子）をDNB理論により同定した。その中から、制御理論を用いて介入の候補となる10個程度の遺伝子の絞り込みを行った。

### 3.数理解析（制御理論解析）

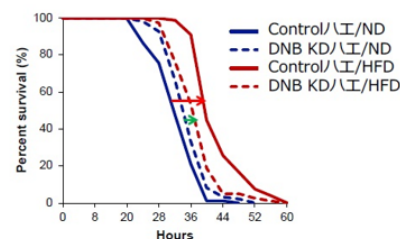


DNB遺伝子群から**介入遺伝子の絞り込み**

### 4.生物実験（ショウジョウバエ）

#### 介入DNB遺伝子機能の解析

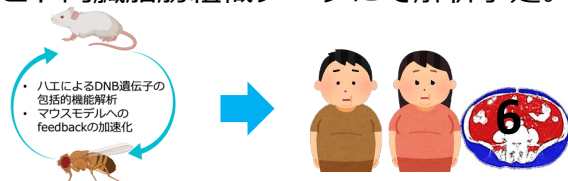
#### 候補遺伝子X ノックダウン



候補遺伝子のうち遺伝子X（特許上非開示）を脂肪組織特異的にノックダウンしたショウジョウバエで飢餓耐性（代謝機能）が向上した。

### 5.ヒトへの展開

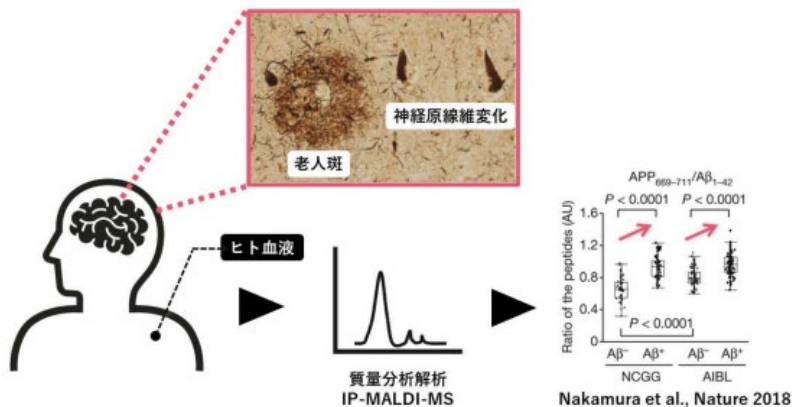
ヒト内臓脂肪組織データにて解析予定。



# R4年度の成果例②（高橋プロジェクト）

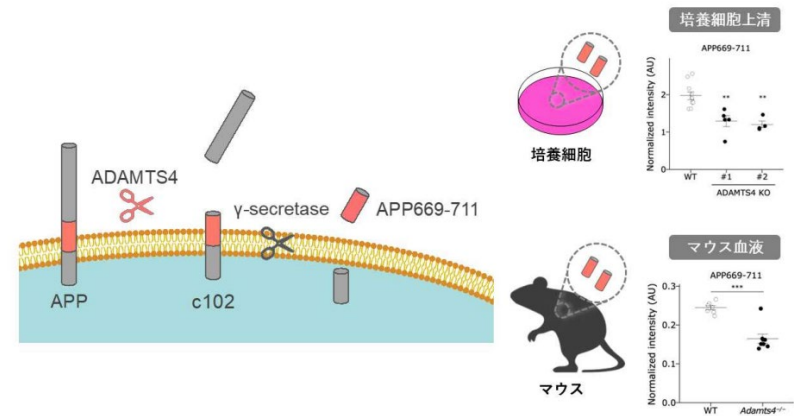
## 【脳内のアルツハイマー病変を早期検出する血液バイオマーカーの産生機構を解明】

- アルツハイマー病の予防や治療では早期介入が必要であり、脳内の病変について簡便かつ正確な診断技術が求められている。
- 本研究にて、血液による脳内アルツハイマー病変の診断技術に用いられている**バイオマーカー分子APP669-711の産生機構**については一切不明であったが、**ADAMTS4と呼ばれるプロテアーゼ**がAPP669-711の産生に関わっていることを**世界で初めて解明**。
- APP669-711の病的意義の解明により、アルツハイマー病発症リスク遺伝子としてのADAMTS4の理解から、今後、**脳-血流-末梢臓器ネットワークの理解に基づき未病状態で発症リスクを予見し、画期的な予防・治療法の開発に繋がる**ことに期待。



### 高性能質量分析技術による血液を用いた脳内老人斑蓄積診断技術

アルツハイマー病患者脳に特徴的な病理像である老人斑と神経原線維変化は認知機能低下前から出現する。**高性能な質量分析解析技術の開発**により、血液を用いて APP669-711 とアミロイド β の量を測定することで**老人斑の有無を見分ける**ことができるようになった。

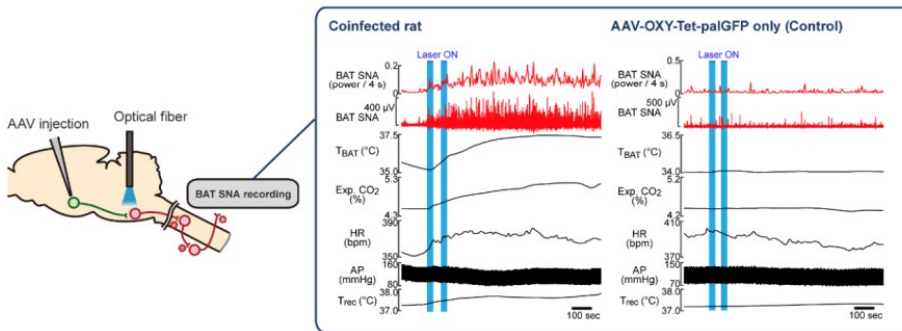


### 遺伝子欠損（ノックアウト）を用いた APP669-711 産生に対する ADAMTS4 の影響

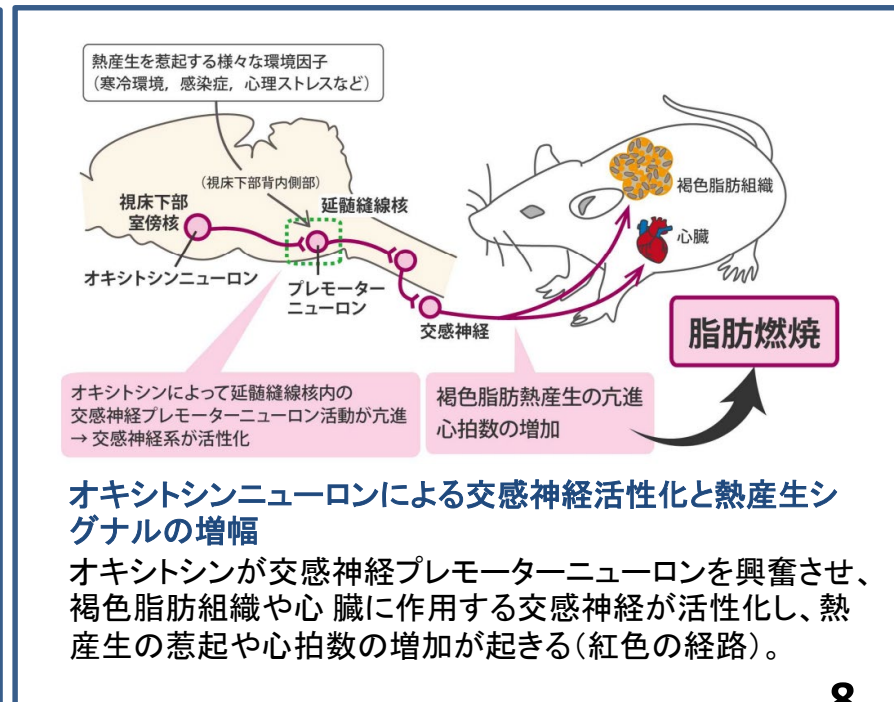
様々な解析から **APP669-711 の産生メカニズム**として、APP が ADAMTS4、γ セクレターゼによって切断を受けて分泌されることを見出した。**ADAMTS4 を欠損した細胞やマウスでは、APP669-711 の量が約 4 割低下する。**

## 【オキシトシンが脂肪を燃やすための脳の神経路を発見】

- 糖尿病につながる段階として、肥満は非常に重要な位置を占めており、それに影響を与えるオキシトシンの調節の作用に関わる脳領域やメカニズムは不明であった。
- 本研究にて、脳の視床下部の神経細胞で産生される神経ペプチドの一種である**オキシトシンが交感神経系を活性化することによって、褐色脂肪組織の熱産生を起こす**とともに心拍数を増加させることを、**光遺伝学的手法を組み合わせた生理学的な実験によって**解明。
- 肥満を防ぐ褐色脂肪の熱産生機序において、その中枢神経系におけるオキシトシンニューロンの経路を明らかにしたことで、**肥満・糖尿病の発症機序を解明する**とともに、**肥満症に対する新規治療・予防法の開発**にもつながることに期待。



脳内のオキシトシン神経系を選択的に光刺激すると、褐色脂肪組織で熱産生が誘導されることがわかった。



オキシトシンニューロンによる交感神経活性化と熱産生シグナルの増幅

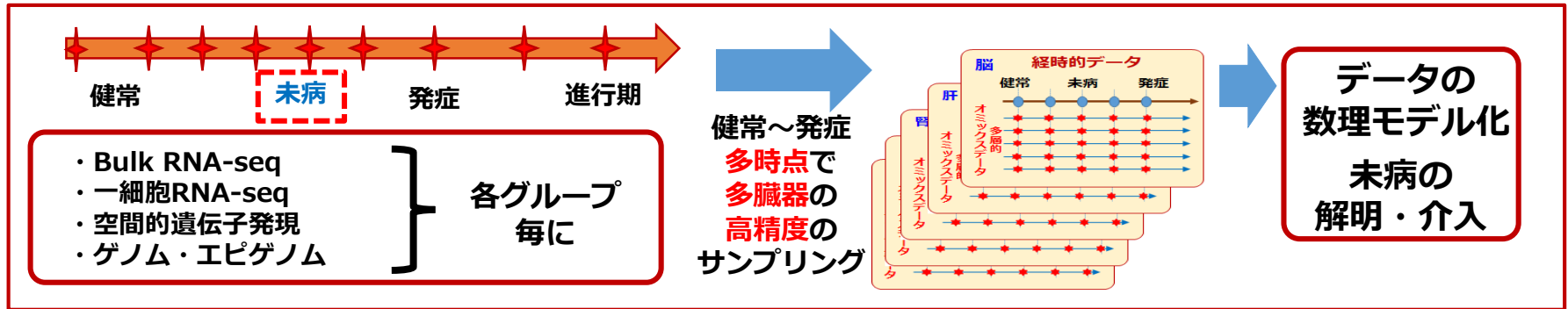
オキシトシンが交感神経プレモーターニューロンを興奮させ、褐色脂肪組織や心臓に作用する交感神経が活性化し、熱産生の惹起や心拍数の増加が起きる(紅色の経路)。



# プログラムにおける今後の方向性

## 1. 未病データセットの構築の高密度化・高精度化

- ・アンメットニーズの高い疾患（「がん」「認知症」「糖尿病」「感染症」）の各グループにおいて、経時的・多臓器・高密度化データの取得を加速。



## 2. 大規模データデポジット構築

- ・ NII（国立情報学研究所）のPIも参画しつつ、目標下にある研究プロジェクトにおいてデータベース化し、円滑な統合解析や数理モデル化など未病データ基盤の構築を目指す。



## 3. 目標7との連携

- 合原プロジェクト（目標2）と村上プロジェクト（目標7）にて合同ワークショップを開催（R3.8）
- **目標7との技術交流会を開催**予定（6月16日）。プロジェクトの講演とポスター発表などを通じ、研究者間の交流を促進し、**今後の目標間の連携に向けて検討を加速**。

## 第8回戦略推進会議の結果概要

日時2023年3月24日（金）10:00～12:00

目標1,2,3,6,7,8,9 における進捗・自己評価について報告。目標2に関しては、下記の通り

- ・ 冒頭、祖父江PDより令和4年度の各プロジェクトの進捗、今後の展望について報告。
- ・ その後JSTから自己評価結果を説明。

### 【主な進捗】

- ・ がんなどの慢性疾患についても数理理論が未病状態の検出に応用できる可能性を見出す
- ・ 未病データセット（がん、糖尿病、認知症、感染症等）の高密度化・高精度化を進める

### 【JST自己評価結果】

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。

- 【強み】
- ・ 未病および超早期の疾患予測・予防を実現するための要素技術の研究開発が順調に進展している。
  - ・ 未病状態を含む経時的、高密度・高精度かつ多元的大規模データ取得が進み、予備的な解析を開始できている。

### 【今後の課題】

- ・ 将来の活用を念頭に、知的財産の取得、汎用性などを考慮したデータベースを構築していくことを期待する。
- ・ 数理的解析と生物学的解析との連携を更に重層的に深め、データを用いて未病のマーカー遺伝子を同定するなど予備的な解析データを出していくが重要。
- ・ 疾患横断的な数理理論の構築を期待する。

**<ご参考>**

**ムーンショット戦略推進会議（3月24日）の説明資料**

## 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5年3月24日

プログラムディレクター

祖父江 元

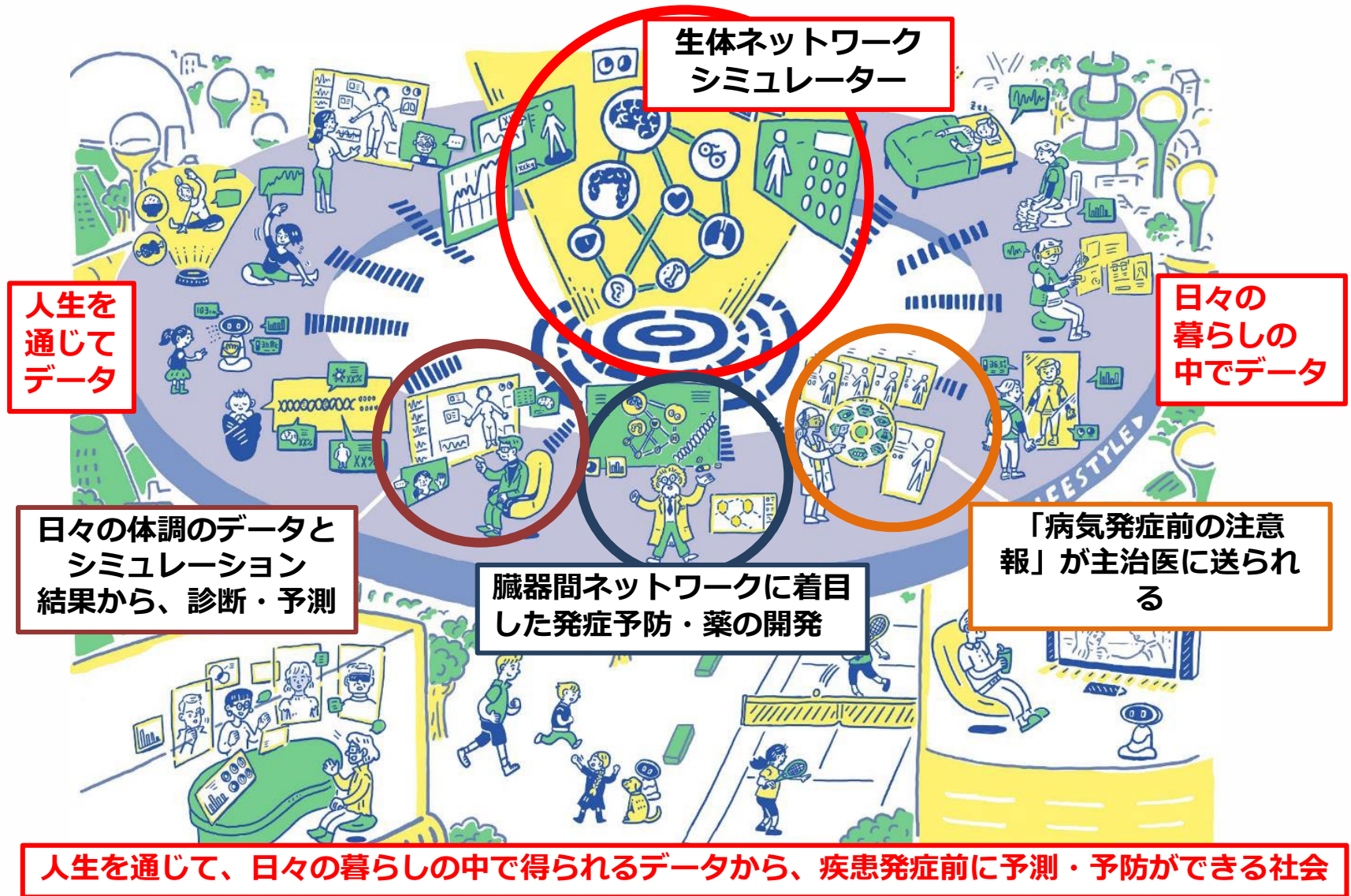
(愛知医科大学 理事長)

# 目次

---

1. 目指す社会像
2. 解決すべき課題
3. プログラムの構成
4. プログラムの進捗・成果
5. プログラムマネジメントの状況
6. 今後の方向性
7. 自己評価結果

# 1. 目指す社会像



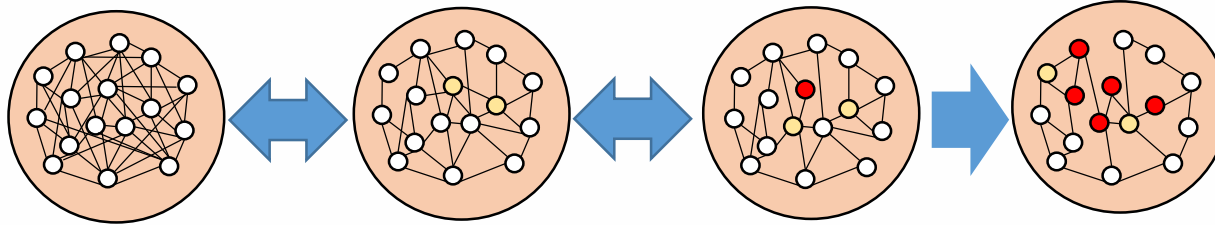
# 2. 解決すべき課題

がん、認知症、糖尿病などの生活習慣・加齢に伴う疾患の

未病の解明は、未解決（模式図）

おそらくリバース可能なフェーズがある＝未病？

がん



健常

前がん状態 (未病)  
ネットワークの変化

がん化超早期  
ネットワークの変化

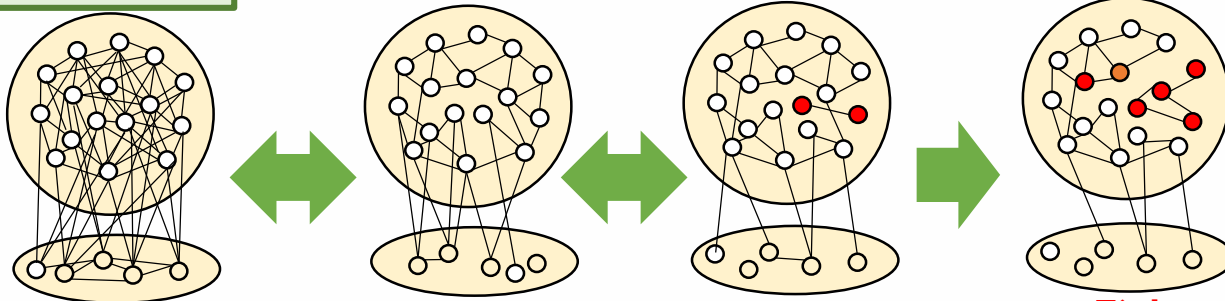
発症  
がん進展・  
ネットワーク  
破綻

認知症・糖尿病・  
ウイルス感染

未病・超早期把握のための  
ネットワーク(臓器間, 細胞間, 分子間)変化把握

未解明

発症前の  
未病期の  
ネットワーク  
変異などの把握



健常

前変性・前駆状態 (未病)  
ネットワーク変化

超早期  
ネットワーク変化

発症  
ネットワーク破綻

未病期での  
介入  
予防の開発

未病・超早期把握のための  
ネットワーク(臓器間, 細胞間, 分子間)変化把握

30歳

40歳

50歳

60歳

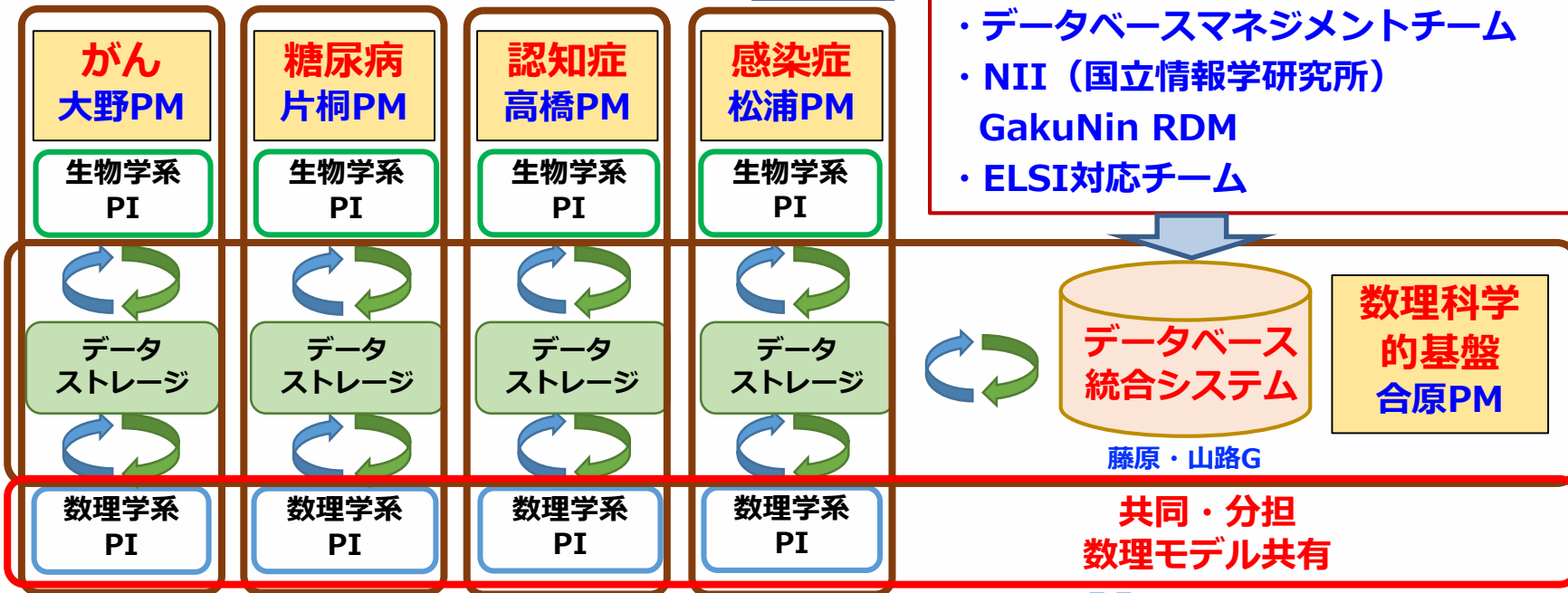
# 3. プログラムの構成

アンメットニーズの高い4疾患領域のバイオと数理科学の連携で構成

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

未病ネットワーク（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

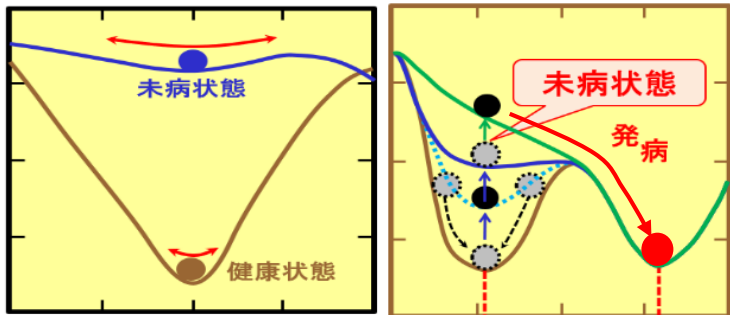


# 4. プログラムの進捗・成果：数理モデル化

未病検出のための数理モデル化、2つ目のモデル開発

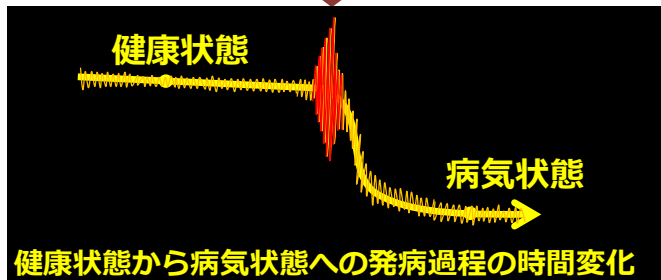
**DNB理論、合原G**

疾病前状態（未病状態）では、  
ゆらぎ（例えば遺伝子発現の）は大きい  
病気状態ではゆらぎは小さく安定する



Aihara et al., *Gene*, 808, 145997 (2022)

ゆらぎ増強（未病状態）



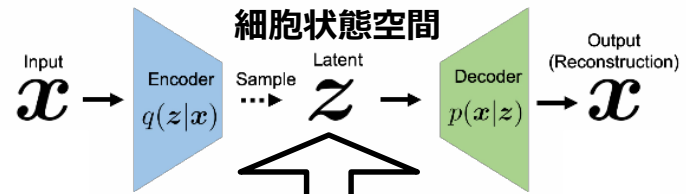
健康状態から病気状態への発病過程の時間変化

多段階DNB理論、制御理論との組み合わせなど  
DNB理論の適応拡大や拡張が進んでいる  
すでに多くの実績がある

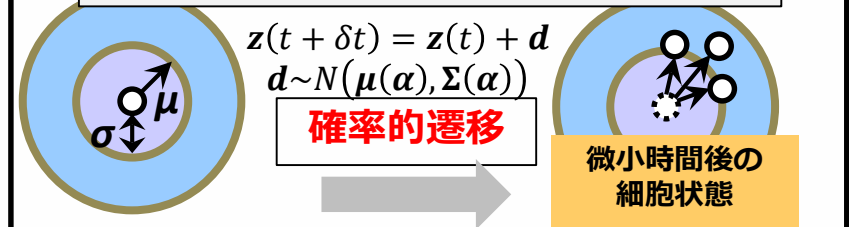
**深層生成モデル理論、松浦G**

scRNAseqをベースに解析  
(Unspliced/spliced mRNA)

ゆらぎを伴う細胞状態遷移  
ダイナミクスの記事（モデル化）



物理学・生物学的知識を内在した力学モデル



Covid 19モデルの重症化特異的ダイナミクス



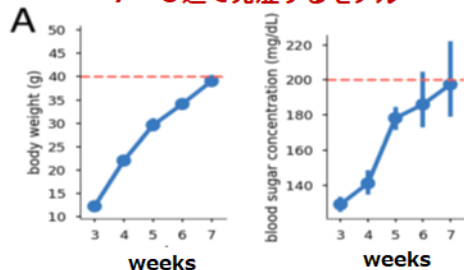
ウイルス感染（Covid19モデル）で  
未病(重症化)を検出できるPOCが得られつつある

# 4. プログラムの進捗・成果：合原G DNB理論による未病同定・介入のPOC獲得の例

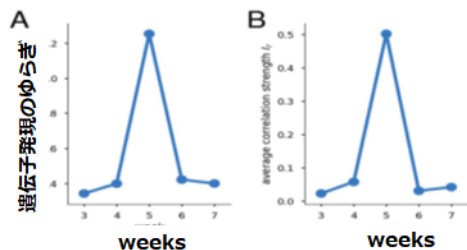
## 発症前の遺伝子のゆらぎ検出→未病の同定→介入予防の成功例

メタボリック症候群マウスモデル

7～8週で発症するモデル

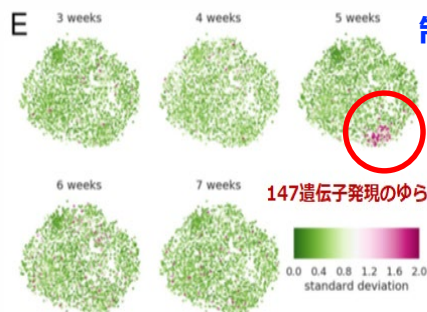


5週に147遺伝子のゆらぎが上昇



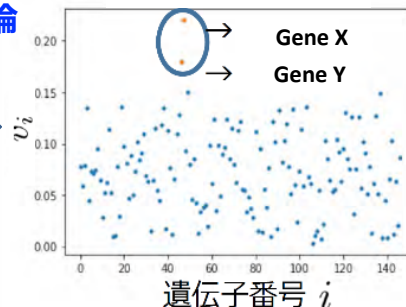
Koizumi et al., *Scientific Reports*, 9, 8767 (2019).

未病に関わる遺伝子の同定  
(脂肪組織)

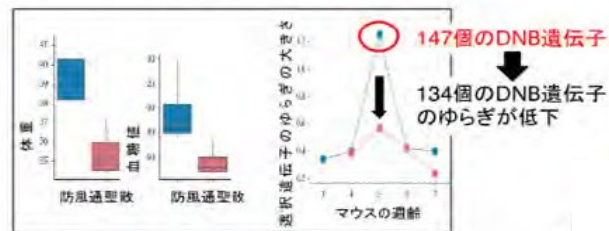


制御理論  
解析

制御理論で標的を同定  
注目する遺伝子



未病状態を改善する  
薬剤の探索  
防風通聖散による  
遺伝子のゆらぎの  
改善と発症予防



Koizumi et al., *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 9129134 (2020).

疾病前状態の  
ゆらぎを数学的  
にとらえる  
DNB理論によ  
る未病への  
アプローチ

2 遺伝子  
への介入

多臓器で  
の解明

ヒトへの  
介入展開

経時的な未病データセットの数理的解析を行い、未病の科学的定義、検出、  
介入法の開発を進めるPOCの例

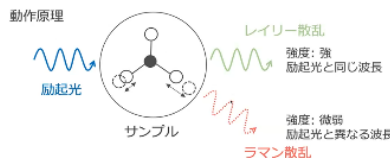
重要な点は、未病で揺らぐ遺伝子と発病後に動く遺伝子が殆ど異なっていることが判明  
→ 未病と発症後の病態は連続ではない可能性が高い

# 4. プログラムの進捗・成果：DNB理論の応用・拡張（令和4年度）

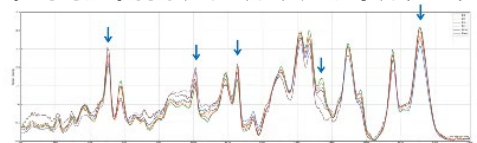
## がんなどの慢性疾患についてもDNB理論が未病状態の検出に応用できる可能性

### 造血器腫瘍の前がん状態（未病状態）の検出

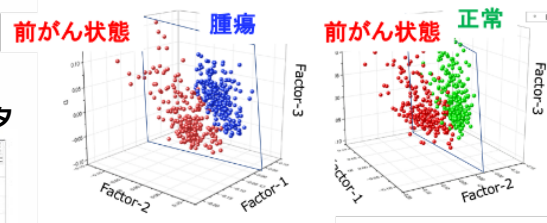
ラマン顕微鏡を用いた解析  
ラマン散乱光から分子組成、分子構造、化学結合情報



経時的に取得したラマンスペクトルデータ



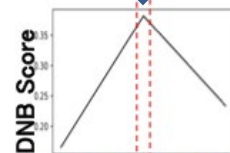
前がん状態と正常、腫瘍を明確に鑑別できる



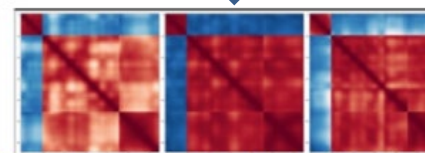
明確に区別できることを確認

DNB理論を用いた解析で、造血器腫瘍の前がん状態（＝未病状態）の明確な検出に成功（特許申請準備中）

DNB遺伝子の未病のゆらぎが検出できる



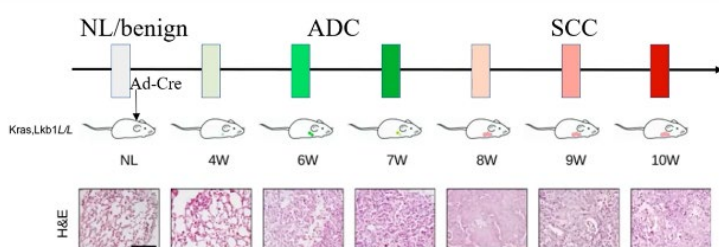
正常 前がん状態 (未病) 腫瘍  
DNBスコア（中央絶対偏差、相関値の変化）



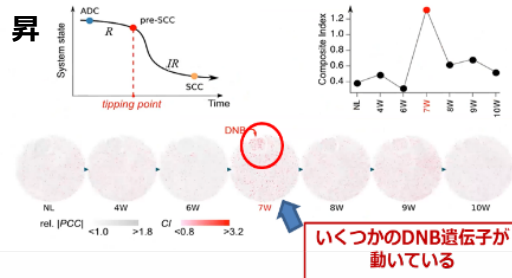
正常 前がん状態 (未病) 腫瘍  
各細胞のDNB相関強度（濃い色ほど相関が高い）

### 肺癌の形質転換（腺癌→扁平上皮癌）にもDNB理論が応用できる

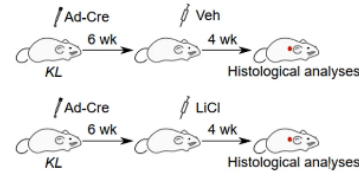
腺癌（ADC）から扁平上皮癌（SCC）を生じる



DNB解析により7Wの時点で揺らぎが上昇



揺らぎの直前に治療介入すると強力な効果

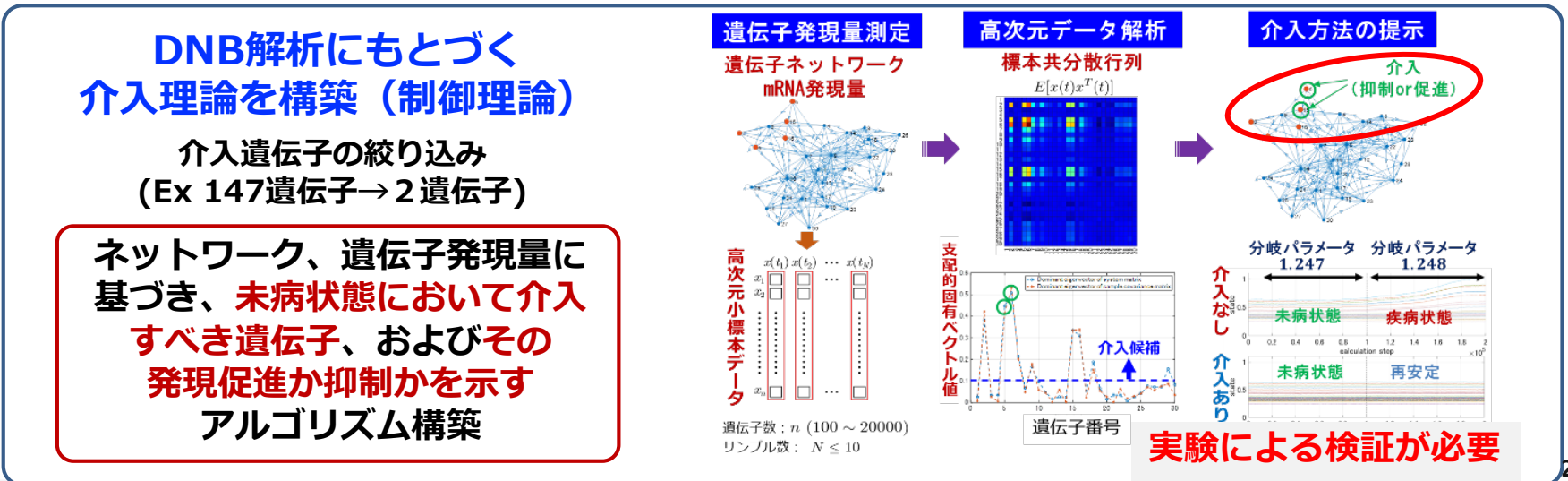
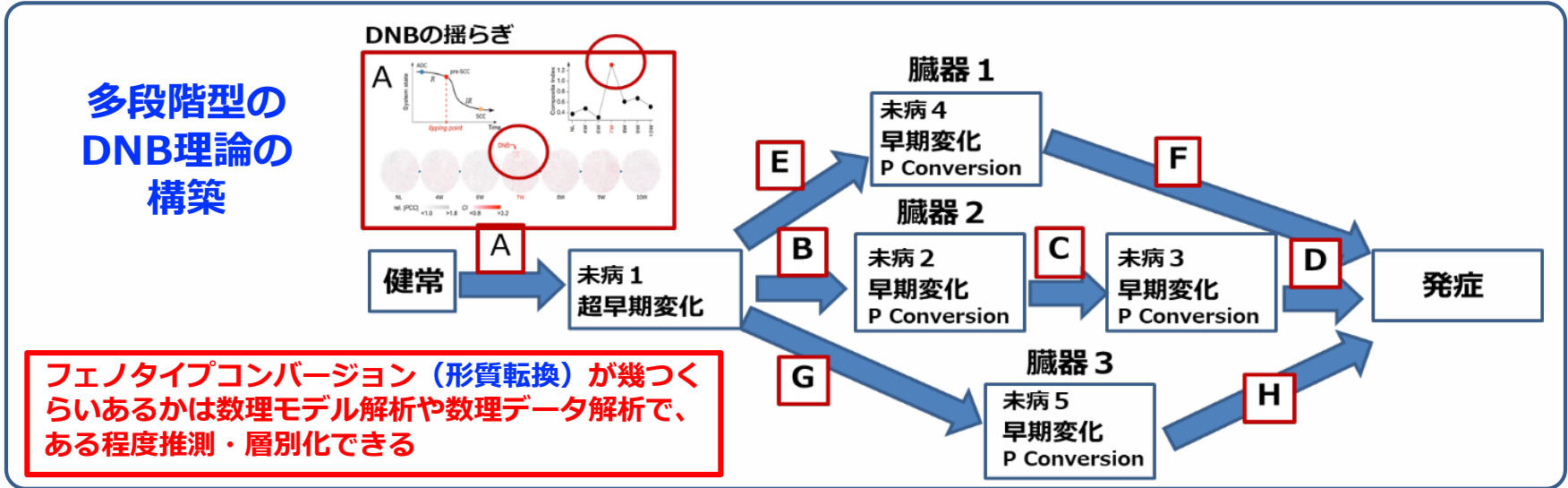


Fang et al. STTT 2023

DNB理論が未病の検出において幅広い疾患群で有用である可能性  
疾患の多段階表現型遷移にDNB理論を応用できる可能性

# 4. プログラムの進捗・成果：DNB理論の応用・拡張（令和4年度～）

## DNB理論の応用拡張、未病の抽出・介入に向けて



# 4. プログラムの進捗・成果：プログラムを取り巻く状況

## 国内外の研究開発動向

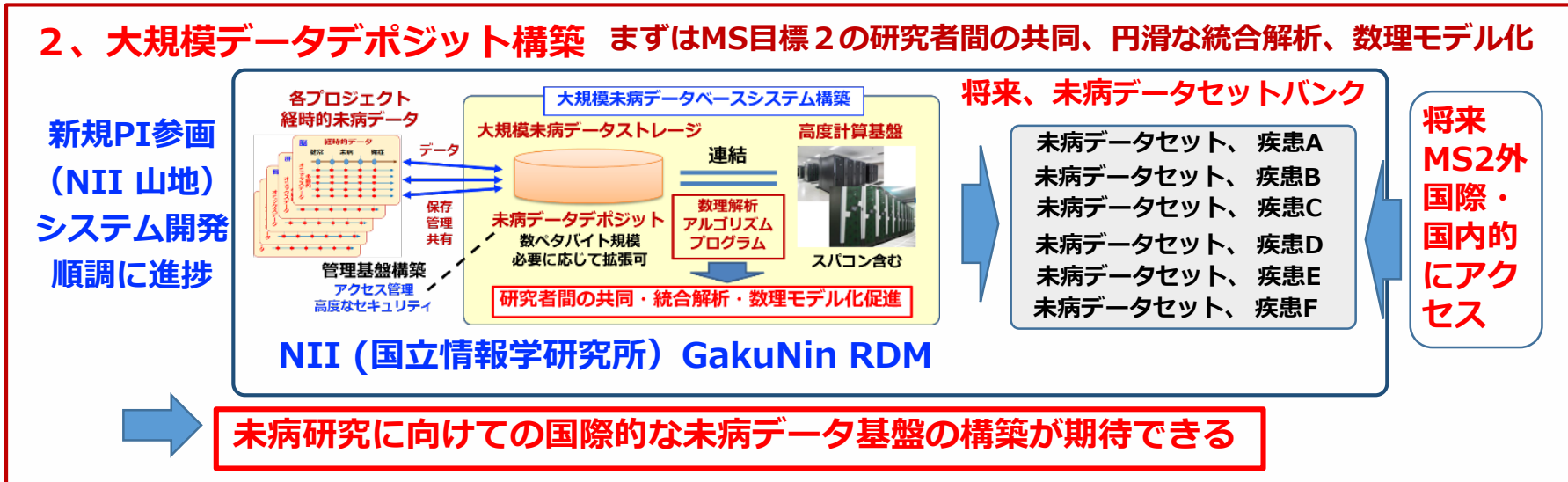
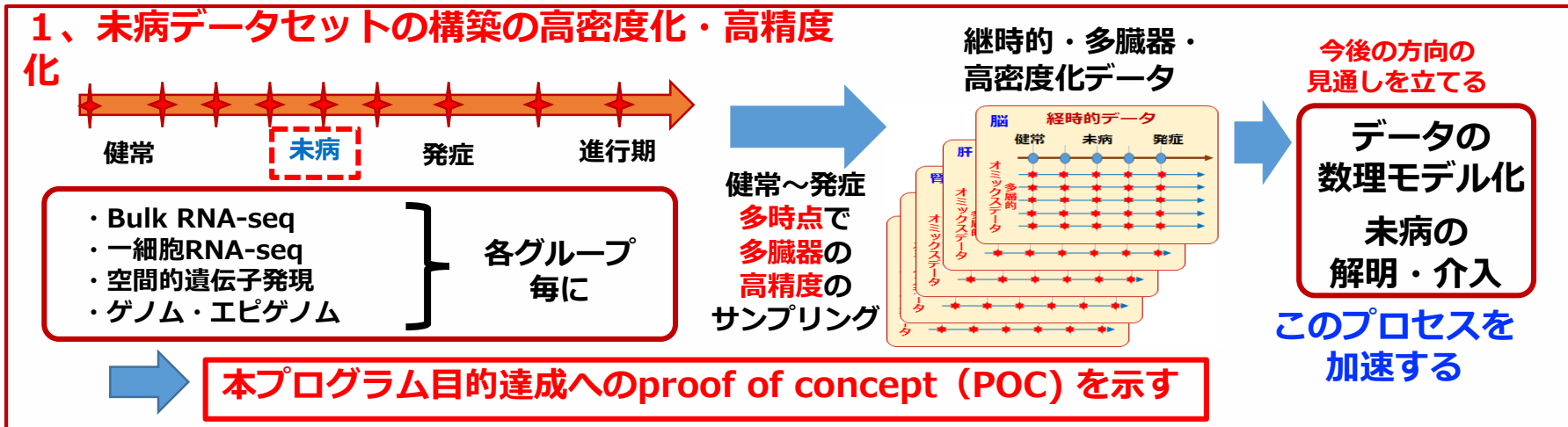
- ・ **全く同じ未病コンセプトのプロジェクトは世界的に見当たらない。**
- ・ 国内外の大規模生体データベースの取り組みとして、以下がある。
  - Human Cell Atlas**：ヒトの全細胞についてそのモダリティによって分類し、カタログ化することを目指して進行
  - Human Brain Project**：欧州における脳科学と情報科学の融合を目指したデータプラットフォーム
  - Brain Initiative**：米国におけるシナプスから全脳レベルの構造的結合マップや脳活動マップのデータベース構築
- 我が国における**革新脳のBrain/MINDS**により霊長類の構造・機能マップ作成
- ・ 数理モデルのデータベースとしては、BioModelsという欧州バイオインフォマティクス研究所の数理モデルデータベースがある。

## 本研究開発プログラムの立ち位置

- ・ 上記の他のプロジェクトは正常状態あるいは疾病状態でのデータベースであるが、本プログラムでは**正常～未病～発症の経時的データを体系的に捉える大規模データベースを構築、解析する**。さらに数理モデル、数理解析手法、実験データ、臨床データなどを網羅する包括的未病データベースを構築する。  
これらについて世界的な優位性をもつユニークなプログラムである。

# 4. プログラムの進捗・成果

## 1、未病データセットの高密度化・高精度化 / 2、大規模データデポジット構築



# 4. プログラムの進捗・成果：未病データセットの高密度化・高精度化

メタボリック症候群の未病データセット  
 の高密度化・高精度化（合原G）  
 （動物モデル解析、ヒトサンプル解析）

ウイルス感染モデルから未病検出への  
 プロセス及び未病の定義（松浦G）  
 （動物モデル）

**メタボリック症候群の2つの動物モデル**

**ヒトの未病サンプル取得・解析**

**腹部手術時に患者の内臓脂肪組織をサンプリング**

研究参画者 50人

5時点（健康・内臓脂肪蓄積・メタボ疑い・メタボ症候群・メタボ+糖尿病） X 10人

多臓器、多時点でのサンプリング

自然発症モデル：624点  
 高脂肪食モデル：1248点

scRNA-seq, bulkRNA-seq  
 その他のオミックス

**多段階DNB理論、統合解析で生体内ネットワーク解明**

**多種類のウイルス感染モデル確立**  
**大規模な経時的、多臓器マルチオミクス**

bulk RNA-seq  
 一細胞 RNA-seq  
 空間的遺伝子発現  
 16S rRNA seq  
 メタゲノム  
 イメージング  
 ウイルス複製  
 細胞伝染

**DNB理論、深層生成モデル理論など**

**多臓器、多時点未病データセットにおける未病状態の検出、介入へ**

**(ヒトデータ)**

**Step1 臨床時系列データ収集**

**Step2 状態の記述と分類（層別化）**

**Step3 未病状態の同定と予兆検知**

エネルギーランドスケープモデル

DNB理論による未病の補足

# 5. プログラムマネジメントの状況 (1/2)

## PDによるプログラムマネジメント

➤ **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**  
 生物系・医学系研究者と数理研究者の双方向性連携による大規模情報等の統合的解析を促進

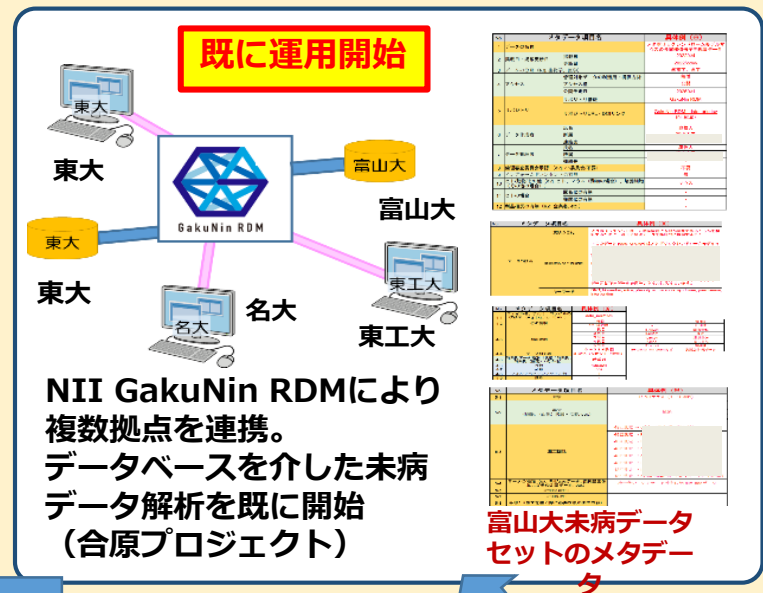
### データ格納・利活用の推進と倫理に関する合意形成

- ・ 目標2 (MS2) で創出された研究データは、**原則としてMS2データベースに格納する。**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、**原則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

ELSI対応チーム  
 (飯島ら)  
 より対応サポート

- ・ 全PMとPIから基本方針協定書の基本合意を取得
- ・ 数理データ連絡会議などで目標2内の緊密なコミュニケーションをはかり運営推進 (データフォーマット、メタデータ設計)
- ・ データベース担当PI、ELSI担当PIと各プロジェクト担当者によるデータベース作業部会を発足。統合データベース構築の実務作業を進めている。

### 統合データベースシステム構築、運用



データベースマネー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、  
 規定整備など



# 5. プログラムマネジメントの状況(2/2)

## 国際連携

- **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（HCA）プロジェクトについてShin Jay先生（理研/HCAアジア代表）にご講演いただき、**HCAと連携体制を構築**
- 各プロジェクトでの国際連携を促進  
例) 合原PJ **国際アドバイザーボード構築** 合原PJ&松浦PJ **海外研究者の招聘予定**

## 産業界との連携・橋渡し

- **日本製薬工業協会**に対して第2回説明会を開催（2022年6月17日、オンライン、参加者64名）。今後も定期的に製薬協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を特徴付ける**数理科学の導入**によるグッドプラクティスを紹介する数理科学分科会委員主催講演を開催予定
- **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）予定。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促進

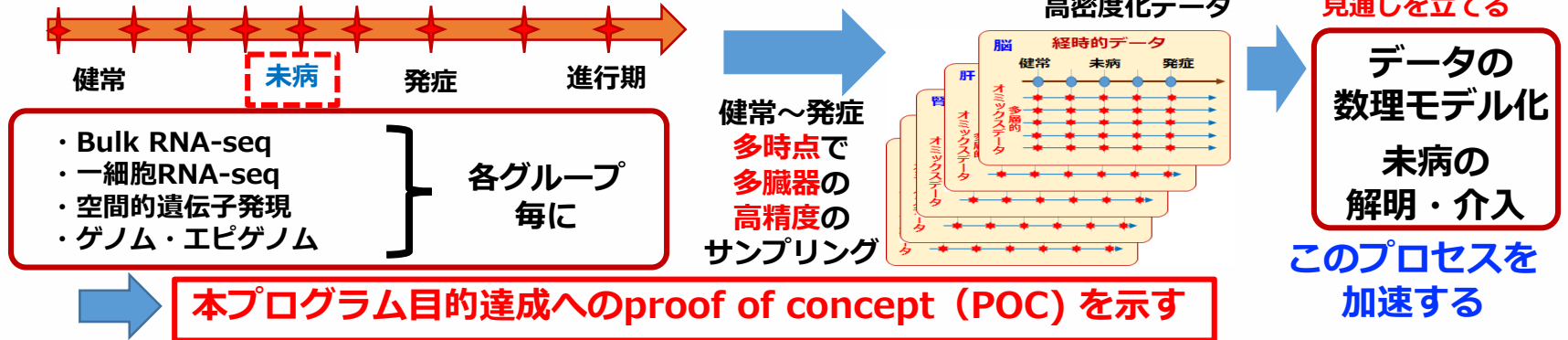
## 広報・アウトリーチ活動

- 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～治すから防ぐ医療へ～**」を開催（2022年3月26日、オンライン、参加者は341人）
- **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）
- **ムーンショット総覧パンフレット**（2021年2月及び2022年9月）を発行

# 6. 今後の方向性

追加予算措置による課題解決で、何がでてくるか！（3～5、6～10年後）

## 1、未病データセットの構築の高密度化・高精度化



## 2、大規模データデポジット構築 まずはMS目標2の研究者間の共同、円滑・高速な統合解析、数理モデル化



さらに  
10年後  
には！

未病の形が明らかになり、介入予防の方策が明らかになる  
ヒトでの未病の形が明らかになる。未病のメカニズムが明らかになる  
国内外で利用可能な世界的にユニークな未病データセットが構築される

# 7. 自己評価結果(1/3)

**総括：**  
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目標達成に向けたポートフォリオの妥当性（評価項目①）

未病および超早期の疾患予測・予防を実現するための要素技術の研究開発が順調に進展している。それらの基盤をもとに、健常から疾患発症および進行期に至る、特に未病状態を含む経時的、高密度・高精度かつ多元的大規模データ取得が進み、予備的な解析を開始できている。これらにより、未病を科学的に明らかにするプログラムのシナリオを裏付ける実現可能性が見え始めてきたと見て取れる。数理解析と生物学的解析との連携がまだ不十分なプロジェクトもあると考えられるが、研究開発プログラム内での研究データデポジットに関する協定書の合意を進め、ペタバイト規模の大規模未病データセットの円滑・高速な共有、統合解析に対応し、包括的データベースを構築できるデータベースシステムの開発、運用が開始され、数理解析に向けてデータ収集が大きく進展したことは評価できる。将来の活用を念頭に、知的財産の取得、汎用性などを考慮したデータベースを構築がなされることをPDに期待する。

今後は数理解析と生物学的解析との連携を更に重層的に深めていただき、データを用いて未病のマーカー遺伝子を同定するなど予備的解析データを出していくことが重要であると考えます。  
実際の未病および超早期の疾患予測・予防にむけて実現できる疾患を優先的に解析し成果を出していくこと、DNB理論を拡張した疾患統一的な理論の構築にも期待する。

# 7. 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)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <p>1-1. 大胆な挑戦的組 (項⑦)</p>         | <p>経時的大規模未病データセットの予備的解析から、本研究開発プログラムが独自性を有するDNB理論が、未病の検出において幅広い疾患群で有用である可能性が見えてきている。また、発症の前の未病の検出のみでなく、多段階・多様な表現型変化においてもその直前のゆらぎをDNB理論でとらえられる可能性が示されている。それらの進捗を踏まえて、DNB理論を多段階遷移DNB理論などへとさらに拡張・補完する研究を進め、さらにDNB以外の多様な数理解析手法の先端的開発を進めている。これらにより多様な疾患群における未病の科学的解明、検出、介入のproof of concept(POC)の獲得に挑戦している。</p> <p>なお、上記の挑戦を多様な疾患群でPOCを得ながら成功させるために、健常から疾患発症および進行期に至る、未病状態を含む経時的、高密度・高精度かつ多層的データを当初の想定以上に大規模に必要とすることが見えてきている。また発症のみでなく、多段階・多様な表現型変化においても未病状態の検出・介入に挑戦するために、多段階遷移DNB理論などをを用いた展開を行うためにさらに多臓器、多時点の大規模データを要することが判明してきており、データ取得の大幅な加速を要することが見えてきた。これらについてそれぞれ令和3年度追加予算、令和4年度追加予算の措置により、全プロジェクトを挙げての大規模データ取得を進めることを期待する。</p> <p>また、研究開発プログラムの中核的基盤となる統合データベースシステムについて、令和3年度までにアップロードファイル容量に制限があるなど、想定以上に大規模となるデータマネジメントにおいて機能面での不十分さが判明しており、令和4年度においても依然として機能の不十分さが残っており、改善が必要と考える。令和3年度追加予算により、国立情報学研究所から新課題推進者に加え、研究者間の共同、円滑、高速な統合解析を実現し、ペタバイト規模の大容量ストレージを備え、高度計算基盤との連結、公開基盤開発も行う高度な統合データベースシステムの整備を進め、機能面の改善を行うこととする。</p> |
| <p>1-2. プログラムの目標に向けた見直し (項③)</p> | <p>これまでに開発された未病期、超早期の疾患予測・予防を実現するための観測技術、操作技術、計測技術、解析技術などの先端的要素技術の基盤をもとに、多段階状態遷移としての未病をとらえるための健常と発症の間を含む多臓器、多時点でのマルチオミクスデータの取得を強力に推進している。ペタバイト規模の大規模未病データセットについて、研究者間で円滑かつ高速な統合解析を行うためのデータベースシステムの高度化・高速化・高容量化を進め、さらにメタデータマネジメント、共通データフォーマット、広範なヒトデータへの対応、高度計算基盤との連結をはかり、公開基盤の開発も進めている。DNB理論を多段階遷移DNB理論などへとさらに拡張・補完し、さらにDNB理論以外の多様な数理解析法の開発も推進し、数理科学基盤と生物学的・医学的研究者との緊密なクロストークを行うことにより、大規模未病経時データの予備的な統合解析を進め、複数の難治性疾患領域で、前触れをとらえるPOCを得る挑戦を進めている。データデポジットの基本方針に係る合意をベースとしたデータベース作業部会によるデータベースマネジメント、各種規定の整備を進めている。各種コホートなどによるヒトデータの収集を進め、動物モデルとの双方向的検証を開始し、動物モデルで得られる知見をヒトに展開する基本戦略の検討を複数の疾患領域で進めている。包括的未病データベース構築および数理的連携解析にあたり生じうるELSI課題を抽出し、データベースの具体的な運用に係る規定などを倫理指針、関連法等の規制要件を踏まえた具体的な対応策を検討・適用している。</p> <p>以上の遂行により、マイルストーン、目標の達成の見通しは良好であると考ええる。</p> <p>なお、マイルストーン達成に向けてはDNB理論以外の多様な数理解析法の開発も重要であり、数理科学基盤と生物学的・医学的研究者との緊密なクロストークをより強力に推進する必要がある。PDの指揮の下、プロジェクト間の数理科学の面での連携を、医学系のPMに強く指示していくことをPDに期待する。</p>                  |
| <p>1-3. その他</p>                  | <p>特になし</p>   |

# 7. 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)

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>2-1. 研究資金の効果的な活用(官民の役割分担及びステージを含む)<br/>(評価項目⑧、評価項目⑤)</p> | <p>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)<br/><br/>b. その他</p> | <p>日本製薬工業協会に対して定期的に説明会を開催しており、2022年6月17日の説明会には製薬企業14社、64名が参加した。企業との共同研究開発、共同での知財獲得を積極的に推進している。<br/>なお、企業との共同研究開発は実施しているものの、現時点では知財獲得は少なく、産業界への橋渡しを強化する必要がある。令和5年度以降、成果が生まれる時期になるため、積極的な知財取得、民間資金の獲得、スピンアウトを推進する。</p> <p>生物学系・臨床医学系研究者と数理学系研究者が双方向性に緊密なコミュニケーションのもと連携し、大規模な時空間的計測情報等を統合的に解析・分析することを目標達成のための中核的手段と位置付けており、ムーンショット目標2統合データベースの構築と、その統合解析の推進をプログラムマネジメントの軸としている。各プロジェクトに対しては各種計画書の作成時に、独自フォーマットの「データ収集解析データマネジメント計画書」のPDへの提出を求め、データの具体的な収集方法(時点数、例数、臓器などを含む)、データの内容、解析方針を生物学系・臨床医学系研究者と数理研究者との協議のもとで記載することとしている。「ムーンショット目標2研究データデポジットの基本方針に係る協定書」を策定し、本研究開発プログラムに参画する全てのPM、PIとの合意を進めている。この協定書においては、創出されるデータをムーンショット目標2データベースに格納することを定めると共に、各PMがプロジェクトにおける統合データベースへのデータ格納状況と統合解析の進捗を把握し、PDに報告を行う定めとしている。このマネジメントにより、統合データベースへのデータ格納と統合解析が進むことが期待される。<br/>なお、生物学的・医学的研究者と数理学系研究者とのクロストークについて、プロジェクトごとに濃淡がある点について、改善が必要であると考え。PDのリーダーシップのもと、PMの責任でプロジェクト内およびプロジェクト間の研究者連携が進むよう、強力なマネジメントを進めることとする。</p> |
| <p>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)</p>                      |   | <p>Human Cell Atlasで中心的役割を担っているGenome Institute of SingaporeのJay W Shinのseminarなど多数の国際共同研究、研究者交流を実施している。<br/>なお、国際共同研究をさらに強力に推進する必要があると考える。国際共同研究に繋がるような研究者の派遣・招へい及びワークショップ等の開催を各プロジェクトに促すことをPDに期待する。</p>   |
| <p>2-3. 国民との科学・技術対話に関する取組み (評価項目⑨)</p>                      |   | <p>プログラムおよび各プロジェクトから公開シンポジウム、ウェブページ等による積極的な広報、アウトリーチ活動を実施している。<br/>なお、プログラムの取組をさらに積極的に広報する必要があると考える。今後も毎年の公開シンポジウムを開催するとともに、動画などの分かりやすいツールを用いて国民へのアウトリーチを行うこととする。</p>   |

●メタデータ件数：137件 (うち、研究データの公開18件、共有67件、非共有・非公開52件)

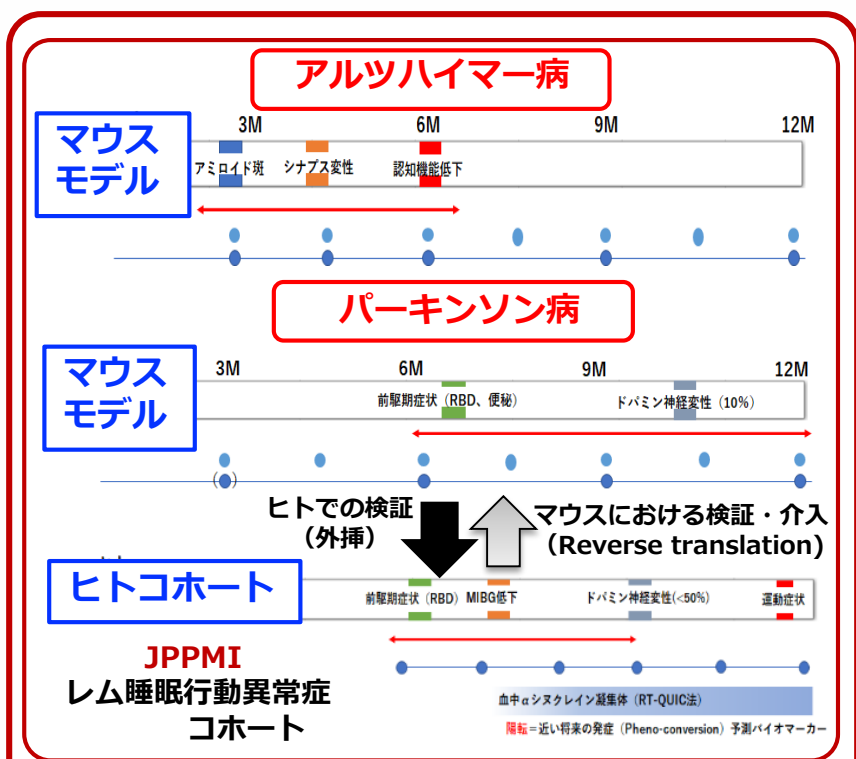
---

**以下 予備スライド**

# 4. プログラムの進捗・成果：未病データセットの高密度化・高精度化

**糖尿病/合併症の未病解明 (片桐G)**  
 (動物モデル解析、ヒトサンプル解析)

**認知症疾患未病データセット取得・  
 数理解析 (高橋G)**  
 (動物モデル・ヒトデータ)



**多臓器病変モデル, 骨髄細胞モデルマウス**  
 多臓器病変の骨髄細胞の解明  
 糖尿病の多臓器病変の未病との  
 関係の解明。多時点、多臓器での検討

**ヒト未病サンプル解析**

- 大規模コホート 糖尿病発症・死亡した住民の (大迫コホートなど) 未病時の血清・血漿サンプル
- 減量代謝改善手術前後の マウスでの変化を 肝生検サンプル解析 ヒトで検証

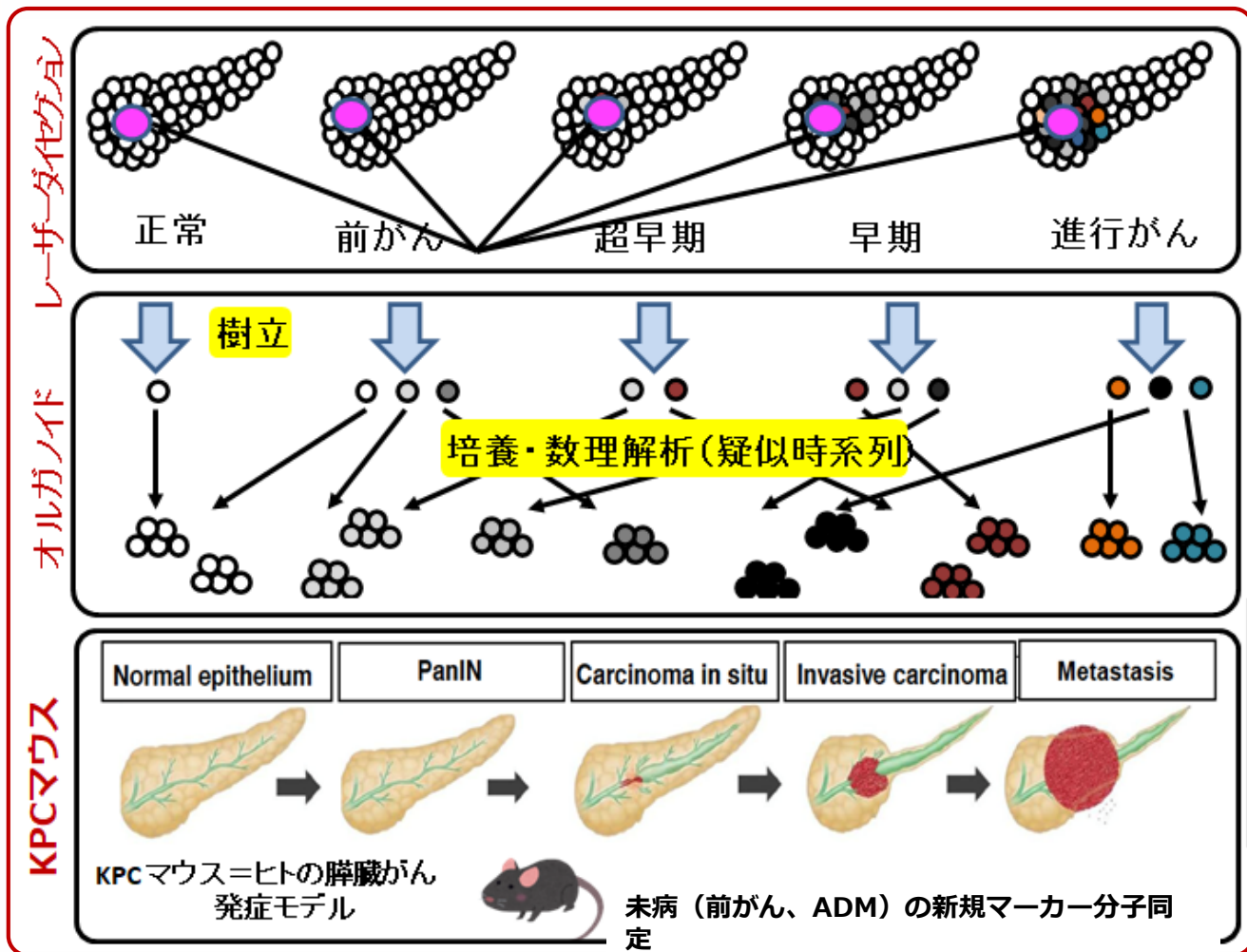
**DNB理論、深層生成モデル理論などによる  
 未病解明に向けた数理解析**

**未病に対する介入・運命決定因子予測**

# 4. プログラムの進捗・成果：未病データセットの高密度化・高精度化

## 難治性がん（膵がん）の未病データセットの高密度化・高精度化（大野G）

（ヒトオルガノイド時系列構築・解析、動物モデル）



未病検出のための解析

オミックス解析

全ゲノム-seq

scRNA-seq

bulk RNA-seq

メタボローム解析、他

未病への数理モデル化  
DNB理論、  
深層生成モデル理論など