

**研究拠点形成事業**  
**平成 28 年度 実施計画書**  
**(平成 24～27 年度採択課題用)**

A. 先端拠点形成型

### 1. 拠点機関

日本側拠点機関：	大阪大学
米国側拠点機関：	ヴァンダービルト大学
仏国側拠点機関：	INRIA ボルドー南西研究センター
英国側拠点機関：	セントアンドリュース大学

### 2. 研究交流課題名

(和文)：数理腫瘍学 国際研究ネットワークの構築

(交流分野：数理腫瘍学)

(英文)：Establishing International Research Network of Mathematical Oncology

(交流分野：Mathematical Oncology)

研究交流課題に係るホームページ：<http://www.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/suzuki/title.html>

### 3. 採用期間

平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 32 年 3 月 31 日

(2 年度目)

### 4. 実施体制

#### 日本側実施組織

拠点機関：大阪大学

実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：大阪大学・学長・西尾章治郎

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：大学院基礎工学研究科・教授・鈴木貴

協力機関：東京大学、地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター

事務組織：大阪大学・国際部・国際企画課

#### 相手国側実施組織（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

(1) 国名：米国

拠点機関：(英文) Vanderbilt University

(和文) ヴァンダービルト大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：(英文) Center for Cancer Systems Biology · Professor · Vito QUARANTA

経費負担区分 (A型) : パターン1

(2) 国名 : フランス

拠点機関 : (英文) INRIA Research Center of Bordeaux-Sud Ouest

(和文) INRIA ボルドー南西研究センター

コーディネーター (所属部局・職・氏名) : (英文) INRIA MC2 Team・Professor・Thierry COLIN

経費負担区分 (A型) : パターン1

(3) 国名 : イギリス

拠点機関 : (英文) University of St. Andrews

(和文) セントアンドリュース大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名) : (英文) Division of Mathematics・Professor・Mark CHAPLAIN

協力機関 : (英文) Heriot-Watt University

(和文) ヘリオット・ワット大学

経費負担区分 (A型) : パターン1

## 5. 全期間を通じた研究交流目標

癌研究において、近年、特に数理的アプローチの必要性和有効性が強く認識されている。生命科学において、これまでは定量的理論解析のメスが入りにくかった。しかし、数理モデル化や統計的データ解析による数学との協働が、生命動態の解明、最適治療戦略の選択、創薬などの医学・医療を根源的に変えつつある。

すでに欧米では、数理的方法による癌研究は有望でホットな融合分野研究として確立している。これに対し、我が国は応用・組織・人材育成の面で立ち後れている。本課題は、国内の数理解析腫瘍学研究を開拓している代表者らが教育・研究体制を整備して、海外諸機関と協力して以下の目標を実現するものである：

[研究内容] 現代の癌研究の主要なテーマである、癌細胞の悪性化・薬剤耐性獲得プロセスを解析する。数理科学理論と細胞生物学実験を相補的に深化させ、数理解析腫瘍学の基礎を確立する。さらにその基盤に立ち、臨床治療法や創薬戦略などの応用開発研究を実施する。

[研究組織] 日米仏英の各国参加機関の強みを活かし、「数理解析」、「生物医学実験による検証」、「臨床データベースの統計解析」の連携を実現する。永続的な協働ネットワークを確立して、数理解析腫瘍学研究のリーダーを育成し、国際的な研究拠点を構築する。

## 6. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

研究者を米、仏、英の相手方研究拠点機関に短期で派遣し、腫瘍微小環境システムバイオロジー、個別細胞モデリング、血管新生ハイブリッドシミュレーションについて共同研究を

行った。また国内の協力機関と頻繁に連絡を取り、細胞分子、サブセル、組織レベルでの生命動態の数理モデリング研究を進めた。いずれも基本的なモデリングは終了し、当面の対象は、数学解析、ハイブリッドシミュレーション、細胞生物学実験に移行している。

8月にヴァンダービルト大学において開催されたサマースクールに学生、若手研究者を派遣し、バイオインフォマティクス、システムバイオロジー、バイオスタティクス、システムの各コース履修させた。特に米国において標準となっている、現代のデータ科学の手法を概観して、今後の研究を進めるうえで重要な指針を得た。3月に奈良市大和高原において3日間の合同セミナーを開催した。4か国の研究拠点から研究者が参加して、研究報告と研究討論を重ねた。腫瘍微小環境システムバイオロジー、個別細胞モデリング、血管新生ハイブリッドシミュレーションの共同研究において格段の進展が得られた他、薬剤耐性、シグナル伝達、画像処理法などの新規な方向を打ち出すことができた。

若手研究者育成として、大阪大学大学院後期課程学生を相手方研究拠点機関に派遣した。Mohd Admon は国側拠点機関において、個別細胞モデルの数値シミュレーション法について共同研究を実施し、学位論文の一部となる成果を得た。9月に学位取得後、出身国（マレーシア）に帰国し、引き続き大学教員として数理腫瘍学の研究に従事している。Dhisa Minerva は英国側拠点機関において、血管新生に関するハイブリッドシミュレーションを習得した。Boolean変数を用いた簡略化や、動脈と静脈によるネットワークの構築、血流や酸素の導入原理などを確認し、壁細胞を介した血管の階層的な構築モデルにアプローチする足掛かりを得た。

研究交流活動による成果の社会発信では、大阪大学において大学院高度副プログラム「データ科学」を開始し、データ科学の基礎科目を提供した。また数理・データ科学教育研究センターを発足させた。東京大学新領域創成科学研究科、東京大学医科学研究所と学術協定を結び、バイオインフォマティクス、細胞生物学実験、数理モデリングのそれぞれの最新の研究動向と相互の協働についての連携する体制を構築した。研究成果は国内、国外の学会、研究会で積極的に報告した。

## 7. 平成28年度研究交流目標

### <研究協力体制の構築>

日本癌学会学術総会で数学セッションを企画する。座長としてヴァンダービルト大学 Yu Shyr 教授が来日し、国内、国外の気鋭の研究者による最新の研究報告を企画する。日仏、日英では大学院生、研究者が相互に拠点機関を訪問して共同研究を進める。特に英国側拠点機関研究者が来日し、日本血管医学会年会において研究報告を行い、引き続き国内拠点機関、協力機関において研究討論を行う。秋田大学医学系研究科後藤研究室と臨床データを用いた基礎研究を進め、大阪大学と秋田大学大学院生が英国側拠点機関を訪れて共同研究を行う。米国において4か国拠点機関の研究者が一堂に会し、数理腫瘍学の共同研究について報告と討論を行う。国内では12月に大阪大学において全体会議を開催し、共同研究の進捗状況の確認と、詳細計画を立案する。また秋田大学医学系研究科を含め、国内の各協力機関と随時共同研究を進めて国内の学会、研究会で成果を報告する。数理医学研究会は隔

月で開催し、先端の腫瘍学研究者を招聘して研究成果を伺い、研究討論の場もかねて生命科学と数理科学の融合を広めるきっかけとする。

#### <学術的観点>

引き続き、癌悪性化とともに細胞膜分子、組織、多細胞の各階層において現出する顕著な現象に対する数理モデリングを共同で行い、細胞生物学と数理科学との融合研究を進展させる。

国内協力機関である神奈川県立がんセンターでは、臨床データである RPPA を用いたバイオインフォマティクスによって、下流での細胞シグナル伝達経路のクロストークを解明する準備を進めている。このことを視野に入れ、米国側拠点機関研究者が来日する日本癌学会では、腫瘍学研究においてデータ科学と数理モデリングがどのように協働していくかについての方法論と具体例を、国際的な枠組みで模索する。細胞内外のイベントを峻別した個別細胞モデリングでは、時間発展の全モデルの数学解析と数値解析を実施して、生命科学に関する応用数学を進展させる。組織レベルでの血管新生研究では、秋田大学医学系研究科後藤明輝教授と臨床データを用いた基礎研究を行い、新規に開発した手法で画像分析するとともに、英国側拠点機関において共同で数理モデリングを行う。同時に細胞生物学実験の最新の知見に基づいた組織レベルでの階層的自己組織化モデルについて、ハイブリッドシミュレーションを展開することで、抗がん剤との併用による薬効シミュレーション、最適治療戦略選択研究の基盤を構築する。

#### <若手研究者育成>

日本応用数理学会における数理医学研究部会の企画セッションの他、日本生体磁気学会、日本細胞生物学会、日本癌学会学術総会、日本血管医学会において数学セッションを運営して、数理腫瘍学の普及に努める。大阪大学数理データ科学教育研究センターが主催する数理モデルセミナーシリーズ、大学院副プログラム「数理モデル」において、数理腫瘍学を取り上げ、データ科学と協働した統合的な数学と生命科学の融合を啓発して数学イノベーションに努める。博士課程後期の学生に留学の機会を与え、数理腫瘍学の最新の共同研究に参画させる。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

日本応用数理学会における数理医学研究部会の企画セッションの他、日本生体磁気学会、日本細胞生物学会、日本癌学会学術総会、日本血管医学会において数学セッションを運営して、数理腫瘍学の普及に努める。大阪大学数理データ科学教育研究センターが主催する数理モデルセミナーシリーズ、大学院副プログラム「数理モデル」において、数理腫瘍学を取り上げ、データ科学と協働した統合的な数学と生命科学の融合を啓発して数学イノベーションに努める。また引き続き、ヴァンダービルト大学で展開されるビックデータを処理するシステムを共同開発し、我が国の生命科学ツール国際標準化を進める。

## 8. 平成28年度研究交流計画状況

## 8-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成27年度	研究終了年度	平成31年度
研究課題名	(和文) 統合数理腫瘍学の確立 (英文) Establishment of the Integrated Mathematical Oncology				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 鈴木貴・大阪大学・教授 (英文) Takashi Suzuki, Osaka University, Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Vito QUARANTA, Vanderbilt University, Professor				
28年度の 研究交流活動 計画	<p>日本癌学会学術総会で企画する数学セッションにおいて、座長としてヴァンダービルト大学 Yu Shyr 教授が来日し、データ科学と数理モデリングがどのように協働していくかについての方法論と具体例を、国際的な枠組みで議論する。特に分子レベルでの臨床ビッグデータである RPPA に対して、バイオインフォマティクスをツールとして解析し、細胞膜上分子複合体から下流に伝わる信号のクロストーク、フィードバックを細胞生物学的に検証する研究の準備を進める。</p> <p>ヴァンダービルト大学で展開されている、分子動態に基づいてバスウェイを自動構築し、空間的分布系も含めてシミュレーションできるソフト PySB の開発に参画して、我が国においてネットワークに関わる数学研究・数理科学研究の標準的なツールを普及させる基盤とする。</p> <p>日本側研究者がヴァンダービルト大学を訪問し、ワークショップにおいてボトムアップモデリングを主体とする数理腫瘍学の最新の成果を報告し、研究討論する。</p> <p>ヴァンダービルト大学において4か国の研究拠点研究者が一堂に会し、研究討論を行う。この機会を生かして生物統計、バイオインフォマティクス、数理生物学を統合して生命科学と協働する統合数理腫瘍学の現場により密着し、大阪大学における高度副プログラム「数理モデル」の発展に向けた準備を行う。</p>				
28年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	<p>ビッグデータの解析法がより明確になり、細胞内下流でのクロストークのキーファクターを抽出する手立てや方法が得られて、研究実施の準備が進展する。</p> <p>国際規格であるパス解析の標準的なツールの開発に参画することで、より自由にソフトを駆使することができるようになり、モデリング・解析両面で反応系ネットワークの数学研究が進展する。</p> <p>生物学研究で必須となる生物統計やバイオインフォマティクスについて、人材確保と教育プログラム両面から国際的な交流が進展する。</p>				

**平成24～27年度採択課題**

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 27 年度	研究終了年度	平成 31 年度
研究課題名	(和文) 腫瘍成長のマルチスケールモデリング (英文) Multi-scale Modeling of Tumor Growth				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 鈴木貴・大阪大学・教授 (英文) Takashi Suzuki, Osaka University, Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Thierry COLIN, INRIA Research Center of Bordeaux-Sud Ouest, Professor Mark CHAPLAIN, University of St. Andrews , Professor				
28年度の 研究交流活動 計画	<p>日本, フランス, 英国の各国で展開されてきた数理モデル研究を俯瞰して, がん悪性化に関わる分子, 細胞, 多細胞, 組織のレベルでモデリングして, 臨床応用に結びつける数理腫瘍学研究を進展させる.</p> <p>細胞変形と血管新生に関連する数理モデルの数学解析とシミュレーションを進展させる. モデルの数学研究によって数値シミュレーション法を確立し, ハイブリッドシミュレーションを自在に展開して, 生命動態解明の基礎付けを与える. 臨床データや新規な画像処理法を適用して, 新しい数理モデリングも行う. 仏, 英と共同研究を進めるため, 研究者, 院生が相互に訪問する.</p> <p>拠点機関研究者は, ヴァンダービルト大学で開催される合同セミナーに参加して一堂に会し, 数理腫瘍学の様々な方法と具体例について研究報告と討論を行う.</p>				
28年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	<p>細胞変形の解明を通して, 自由境界を扱う数学研究が進展し, 数値シミュレーションの基盤が確立する. 壁細胞に関わる階層的なハイブリッドシミュレーションに向けて, 技術的な基礎が整備され, 走触性, 走化性などいくつかの要因の相互の関係が, 数理的に明らかになる.</p> <p>臨床データや新規な画像処理法を適用して, 数理モデリングの基礎を与えることで, 数理腫瘍学の組織レベルでの新しい研究対象が提出される.</p>				

8-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「数理腫瘍学 国際研究ネットワークの構築」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology“
開催期間	平成29年3月21日～平成29年3月25日(5日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) ヴァンダービルト大学、ナッシュビル、アメリカ
	(英文) Vanderbilt University, Nashville, USA
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 鈴木貴・大阪大学・教授
	(英文) Takashi Suzuki, Osaka University, Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合)	(英文) Vito QUARANTA Vanderbilt University, Center for Cancer Systems Biology, Professor, Director

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (米国)	
		A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	10/ 50	
	B.		
米国 〈人／人日〉	A.	5/ 25	
	B.		
仏国 〈人／人日〉	A.	3/ 15	
	B.		
英国 〈人／人日〉	A.	3/ 15	
	B.		
合計 〈人／人日〉	A.	21/ 105	
	B.		

- A. 本事業参加者(参加研究者リストの研究者等)  
 B. 一般参加者(参加研究者リスト以外の研究者等)

※日数は、出張期間(渡航日、帰国日を含めた期間)としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

**平成24～27年度採択課題**

セミナー開催の目的	腫瘍微小環境、個別細胞モデリング、血管新生の各テーマにおいて臨床応用を視野に入れ、統合数理腫瘍学の現況を概観する。またデータ科学（バイオインフォマティクス、生物統計）と協働し、数理腫瘍学の基本的な方法であるパスウェイモデリング、トップダウンモデリング、ハイブリッドシミュレーションを進展させる。	
期待される成果	生命科学の知見と実験に基づいて、分子、細胞、組織を横断した数理モデルが構築され、数学と生命科学の融合が進展する。数式を用いて血管新生、細胞膜分子動態が俯瞰できるようになり、若手研究者による新規な研究が触発される。臨床データ、画像処理の方法が導入され、学術研究の実用化の道筋が提示される。先行する米国の研究状況に触れることで、数理腫瘍学とデータ科学との新たな協働についての指針を得る。	
セミナーの運営組織	米国側コーディネーター（Vito QUARANTA）が組織委員長となり、各国拠点機関代表者と協力機関に所属する研究者が協力して運営する。	
開催経費 分担内容	日本側	内容 国内旅費、外国旅費
	米国側	内容 会議費、印刷費
	フランス側	内容 外国旅費（渡航費）
	イギリス側	内容 外国旅費

整理番号	S-2
セミナー名	（和文）日本学術振興会研究拠点形成事業「数理腫瘍学 国際研究ネットワークの構築」
	（英文）JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology“
開催期間	平成29年6月1日～平成29年6月3日（3日間）
開催地（国名、都市名、会場名）	（和文）大阪大学 待兼山会館 特別室
	（英文）Osaka University, Machikaneyama Hall
日本側開催責任者 氏名・所属・職	（和文）鈴木貴・大阪大学・教授
	（英文）Takashi Suzuki, Osaka University, Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 （※日本以外での開催の場合）	（英文）



参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (日本)	
日本 〈人／人日〉	A.	10/ 30	
	B.		
米国 〈人／人日〉	A.	0/ 0	
	B.		
仏国 〈人／人日〉	A.	0/ 0	
	B.		
英国 〈人／人日〉	A.	0/ 0	
	B.		
合計 〈人／人日〉	A.	10/ 30	
	B.		

- A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）  
 B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

セミナー開催の目的	血管新生に関して、高倉研究室（基礎医学）後藤研究室（臨床医学）鈴木研究室（数理科学）が合同で研究討論を行う。	
期待される成果	これまでの数理モデリング法とハイブリッドシミュレーション法を概観し、生命科学と数理科学の融合研究の現況を確認する。次いで生命科学の知見を組み込んだモデルを構築し、必要なデータ収集法や実験計画を構築する。	
セミナーの運営組織	鈴木研究室が運営し、高倉研究室、後藤研究室が参加する。	
開催経費 分担内容	日本側	内容 国内旅費
	( ) 側	内容

## 8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外の交流（日本国内の交流を含む）計画を記入してください。

所属・職名 派遣者名	派遣時期	訪問先・内容
基礎工学研究科・教授 鈴木 貴	2016年6月	日本細胞生物学会（京都）座長として数学セッション「生命動態の定量化～数理科学とデータ科学からの提案」を運営し、研究発表も行う。
基礎工学研究科・准教授・石渡 通徳	2016年9月	日本応用数理学会（北九州）数理医学研究部会セッションを運営する。座長として研究討論の議事を進行する。
基礎工学研究科・招へい研究員・板野 景子	2016年10月	日本癌学会学術総会（横浜）数学セッションにおいて研究発表を行う。
微生物病研究所・教授 高倉伸幸	2016年12月	日本血管生物医学会（長崎）理事長として年会全体を運営し、合わせて数学セッションの座長をする。
基礎工学研究科・特任研究員（予定） Dhisa Minerva	2016年12月	日本血管生物医学会（長崎）数学セッションにおいて研究発表を行う。
基礎工学研究科・D1 豊田 洋平	2017年3月	日本数学会（東京）関数方程式分科会において研究発表を行う

## 8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

該当しない

## 9. 平成28年度研究交流計画総人数・人日数

## 9-1 相手国との交流計画

**平成24～27年度採択課題**

派 派遣元	日本 〈人／人日〉	米国 〈人／人日〉	仏国 〈人／人日〉	英国 〈人／人日〉	合計 〈人／人日〉
日本 〈人／人日〉		10/ 50 ( )	2/ 50 ( )	2/ 50 ( )	14/ 150 ( 0/ 0 )
米国 〈人／人日〉	( )		( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
仏国 〈人／人日〉	( 2/ 20 )	( 3/ 15 )			0/ 0 ( 5/ 35 )
英国 〈人／人日〉	( )	( 3/ 15 )			0/ 0 ( 3/ 15 )
合計 〈人／人日〉	0/ 0 ( 2/ 20 )	10/ 50 ( 6/ 30 )	2/ 50 ( 0/ 0 )	2/ 50 ( 0/ 0 )	14/ 150 ( 8/ 50 )

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

**9-2 国内での交流計画**

40/120	〈人／人日〉
--------	--------

## 10. 平成28年度経費使用見込み額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	3,230,000	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	7,300,000	
	謝金	400,000	
	備品・消耗品 購入費	1,200,000	
	その他の経費	900,000	
	不課税取引・ 非課税取引に 係る消費税	600,000	
	計	13,630,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,363,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合 計		14,993,000	