

## 平成30年度研究拠点形成事業 (A. 先端拠点形成型) 実施計画書

### 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

(英文)：Establishing International Research Network of Mathematical Oncology

研究交流課題に係るウェブサイト：

<http://www-mmds.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/faculty/personal/suzuki/>

### 3. 採択期間

平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 32 年 3 月 31 日

(4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）：数理・データ科学教育研究センター・  
特任教授（常勤）・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

協力機関：(英文) なし

(和文) なし

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・Research Scientist・  
Clair POIGNARD

協力機関：(英文) なし

(和文) なし

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

日、米、仏、英の拠点の研究交流によって、基礎医学研究と融合し、基底膜分解酵素活性化、薬剤耐性、細胞内ストレス応答経路、骨代謝、細胞変形、血管新生、腫瘍成長の各トピックについて数理的な研究を展開し、新たな学問領域である数理腫瘍学を確立した。数理腫瘍学によって分子、細胞、組織、臓器を俯瞰したマルチスケールの数理モデルを構築し、そのモデルに基づいて新規な数値シミュレーションと数学解析を開発し、それらの分析によって予測した生命現象を実験で検証することで、がん悪性化が進行する機序を数理的に解明することができた。細胞生物学研究では分子、細胞それぞれ、また分子、細胞の階層間の相互作用に関する生命科学理論を数式で記述する統一的な方法を確立すると同時に、反応のグルーピングによって解を厳密表示する数学解法を開拓した。さらに次元解析によって未知の反応速度定数のオーダーを定め、応用として MET による薬剤耐性獲得機序に対する定説を覆す理論を打ち立てた。また力学系理論を用いて細胞内のストレス応答シグナル伝達系を研究し、細胞質と核内を移動する分子のリン酸化が、再現性を持つ減衰振動を遷移的に実現させるものであることを明らかにした。これらの研究によって数理モデルを用いたシグナル伝達経路分析の標準的な方法が確立し、その応用としてユビキチン化による細胞膜分子と上流との相互作用に由来する細胞内シグナル系の活性化について、パラメータを同定しながら 3 種類の介在分子の発現が時間的に推移する実験結果を数理モデルによって再現するとともに、MAPK 経路においてがん抑制遺伝子活性がフィードバックリン酸化依存的であることを解明した。細胞、組織レベルでは最初に骨代謝を取り上げ、細胞分化に負のフィードバックをかける分子の役割を数理モデルで記述し、さらに力学系理論を用いてその動的平衡崩壊の機序を明らかにした。また浸潤初期過程に現出する細胞変形については、時空分布を記述する数理モデルを用い、先行研究で確立した細胞内外の正のフィードバックを持つ信号伝達経路を記述する連立偏微分方程式モデルに対して細胞膜を自由境界で表し、レベルセットを用いてその数理モデルを書き換え、非線形半群を用いて数値シミュレーションのスキームを構築する方法を開発した。また自由境界の数値計算法を安定化させるため境界近辺で超収束を実現する近似法が有効であることを理論的に突き止め、数値シミュレーションによって検証した。血管新生では先端、茎、壁の 3 種の細胞が移動しながら相互作用する動態を、分子レベルでの知見によって偏微分方程式でモデリングし、次いで離散-連続、決定-確率を組み合わせたハイブリッドシミュレーションによって視覚化した。共同研究を推進する過程で、混合ガウス分布を用いて臨床画像を処理した後で特徴的な指標を数値的にとらえて病態を自動検査する方法、マルチスケールでモデリングした偏微分方程式を用い、2-3 の環境パラメータから病態を予測する技術を開発して臨床応用の共同研究を開始した。

## 7. 平成 30 年度研究交流目標

### <研究協力体制の構築>

ヴァンダービルト大学研究員 (O. Ortega) を短期で受け入れ、システム生物学のツールを用いて細胞膜分子の相互作用を記述する一般モデルの数学解析を展開する。分泌型基底膜

分解酵素活性化機序で端緒が拓かれた反応系ネットワーク解析理論を拡張させ、関連経路分析へ適用することを検討する。できる限り早く準備を整えて、年度初めに実現する予定である。7月に横浜で開催される日本がん転移学会でセッション「数理・データサイエンスを用いた腫瘍学研究」を開催し、ヴァンダービルト大学 Vito Quaranta 教授を発表者の一人として迎える。腫瘍微小環境から個体固有の病態が発生するメカニズムについて生物統計、バイオインフォマティクス、システム生物学のツールを用いて分析する最新の手法を紹介し、RPPA を用いたデータ駆動型モデリングの方法について研究討論する。ボルドー大学 Clair Poignard 教授は大阪大学数理・データ科学教育研究センター (MMDS) で開催される国際シンポジウムに参加して、数理的方法を用いた臨床ツール開発研究の一端を報告する。ボルドー大学において年度末に 4 拠点のメンバーが一堂に会し、研究の進捗状況を報告するとともに次年度(最終年度)の研究計画を策定する。引き続き MMDS 特任研究員 Dhisa Minerva をセントアンドリュース大学とヘリオットワット大学に派遣し、血管新生を題材とした適応型の新しいシミュレーション法について共同研究を進める。

#### <学術的観点>

本課題研究により、細胞膜分子相互作用、細胞内シグナル伝達、細胞分化の局所的な場面において細胞生物学の理論を数式で表し、数値シミュレーションに加えて力学系、可積分系といった領域の数学を新規に展開して生命動態を予測するという方法が確立して大きな成果を得ている。また細胞から組織のレベルでは血管新生と細胞変形を題材として、偏微分方程式を主体としてマルチスケール性を加えた数理モデリング法と、勾配と流束を用いたハイブリッドシミュレーションの方法を開拓し、細胞内シグナル伝達や細胞ダイバーシティと関わる基礎医学の様々な課題に適用されて成果を上げ始めている。平成 30 年度は全体計画の後半であり、より複雑な現象を統合的に分析する方法を開発すべくスタートを切る。ひとつは上流シグナルによって引き起こされる細胞膜分子の相互作用の数理モデルに加えて、システム生物学ツールをモジュールとして組み込むことでそこから発生する複数の悪性化シグナルのクロストークを数値シミュレーションで実現する。この時系列データを参照して RPPA データ解析を開始して、最終年度で予定されているデータ分析と数理モデルを駆動させた個別治療法への道筋を与える。組織レベルではこれまで開発してきた数理モデリングと数値シミュレーションに、コンピュータグラフィックスを加え、臨床に使えるような実用的な側面を与える。具体的には血管新生における走化性パラドクス、腫瘍微小環境における上皮間葉変換、組織から臓器と関わるアピカル複合体を題材として、時空や状態を変数として生命動態を記述するモデリング法の開発に取り組む。またこの方法を他の階層に適用し、細胞器官と細胞レベルでは細胞分裂期に出現する細胞分子の中心体移行についてマルチスケールモデルを構築し、実験室でシミュレーションを駆使して反応バランスの崩壊による病変を予測する。もう一つはデータ駆動型モデリングの開拓であり、腫瘍悪性化とのかかわりで重要な炎症反応や上皮間葉変換を題材とし、実験データから生命科学理論を構築する方法を探索する。

#### <若手研究者育成>

数理腫瘍学は新しい研究領域であるが、本研究課題によって数理系のポスドク、大学院生か

ら優れた研究が出ており、これらの成果を論文執筆と学会発表によって国内、国外に積極的に発信する。またスタディーグループなど MMDS の独自の活動を通して、実験系研究室でも数値シミュレーションを組み込んだ研究が若手研究者、大学院生によって実施されはじめているので、国際的なネットワークを生かしてさらに広めていく。海外拠点からの受け入れや海外拠点への派遣については若手研究者も含め、若手研究者の交流も深める。血管新生については継続的なテーマとなっているので、引き続き特任研究員をひと月程度セントアンドリュースに派遣する。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

MMDS で開発している社会人、博士課程向け教育 e-learning コンテンツでは本研究の成果を多数取り入れて数理腫瘍学の標準的な教材として、次年度以降に広く一般に公開する。また共同研究型 PBL であるスタディーグループを非公開で 2 回開催して、数理科学と生命科学を融合した研究を促進させる。国内、国外の研究拠点と連携して事前調査を十分に行い、短期間（丸 2 日）で生命科学実験の院生や若手研究者が数理モデリングやデータ分析の方法を体験する機会を与え、同時に課題解決を進展させて生命科学研究を進展させる。その後で実験系研究室と何回か連絡を取り、環境を整えて数理モデリング・数値シミュレーションという数理的方法を駆使した生命科学研究が自立的に実施していただく。これまでこうした研究室が少しずつ出てきているのでそれらを加速度的に増やす一方、データ分析によってデータ駆動型モデリングが可能となるように、実例を用いた取り組みを開始する。

## 8. 平成30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
共同研究課題名	(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・職名・ 研究者番号	(和文) 鈴木貴・大阪大学・特任教授(常勤)・1-1 (英文) Takashi Suzuki, Osaka University, Specially Appointed Professor, 1-1				
相手国側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(英文) Vito QUARANTA, Vanderbilt University, Professor, 2-2				
30年度の 研究交流活動 計画	<p>研究代表者鈴木は協力機関神奈川県立がんセンターの越川直彦部長が主催する日本がん転移学会で「数理・データサイエンスを用いた腫瘍学研究」セッションを運営し、ヴァンダービルト大学 Vito Quaranta 教授に研究報告を要請する。また同教授はこの機会を生かして1週間程度滞在し、大学院生または研究員が生物統計などデータ科学の手法を学ぶ機会について情報交換を行う。また共同で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、フィードバックな検証を裏付けする形で数理モデリングを試行する方法を探索する。</p> <p>ヴァンダービルト大学 Oscar Ortega 研究員を短期(1週間程度)で受け入れ、完全可積分なネットワーク系を数式処理で検証、再現する研究を実施して分子動態に基づいてパ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 の開発に参画する。</p> <p>年度末にボルドー大学で開催される拠点全体会議に Vito Quaranta 教授、Oscar Ortega 研究員を含む数名が参加して研究進捗状況を報告するとともに、最終年度に向けた研究計画を立案する。</p>				
30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数理的な方法が得られる。</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>				

--	--

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
共同研究課題名	(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・職名・ 研究者番号	(和文) 鈴木貴・大阪大学・特任教授 (常勤)・1-1 (英文) Takashi Suzuki, Osaka University, Specially Appointed Professor, 1-1				
相手国側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(英文) Clair POIGNARD, INRIA Research Center of Bordeaux-Sud Ouest, Research Scientist, 3-2 Mark CHAPLAIN, University of St. Andrews, Professor, 4-1				
30年度の 研究交流活動 計画	<p>日本, 仏国, 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、臨床応用に結びつける数理腫瘍学研究を進展させる。若手研究者を1名ずつ1か月程度それぞれボルドー大学とセントアンドリュース大学に派遣して、共同で数値シミュレーションを実施する。</p> <p>共同研究を進める上でメールやテレビ会議システム等を用いて定期的に情報交換を行い、セミナーの際には進捗状況を直接確認する機会を設ける。</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を行う。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>4か国の拠点機関研究者は、ボルドー大学で開催される拠点全体会議で一堂に会し、数理モデルを用いた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>				
30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>前年度までの研究課題で確立した時空で展開される様々な出来事の数理モデリングと新規な数値シミュレーションの基盤を、血管新生, 細胞変形, 細胞分化などの生命現象に適用することで、数理腫瘍学の適用範囲が広がる。</p> <p>臨床データ分析法や画像処理法を新規に開拓することで、組織レベルを中核とした応用研究の道筋が開拓される。</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31年3月18日 ~ 平成31年3月22日 (5日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) フランス、ボルドー、INRIA ボルドー南西研究センター (英文) INRIA Research Center of Bordeaux-Sud Ouest, Bordeaux, France
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号	(和文) 鈴木貴・大阪大学・特任教授(常勤), 1-1 (英文) Takashi Suzuki, Osaka University, Specially Appointed Professor, 1-1
相手国側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号 (※日本以外での開催の場合)	(英文) Clair POIGNARD, INRIA Research Center of Bordeaux-Sud Ouest, Research Scientist, 3-2

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (仏国)		備考
	A.	B.	
日本 <人/人日>	A.	10/50	
	B.		
米国 <人/人日>	A.	3/15	
	B.		
仏国 <人/人日>	A.	5/25	
	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)

※人/人日は、2/14(=2人を7日間ずつ計14日間派遣する)のように記載してください。

※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、備考欄にその内訳等を記入してください。

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>セミナー開催によって研究の進捗状況を相互に点検するとともに、最終年度に向けた研究計画を策定する。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て数理腫瘍学の現況を概観する。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など、細胞内シグナル伝達経路分析や細胞ダイバーシティ研究の基盤となる技術を確立する。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、臨床データを用いたデータ駆動型モデリングを探索する。</p>	
<p>期待される成果</p>	<p>実験による検証やデータを用いた生命科学理論に忠実に、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した数理腫瘍学が確立する。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・画像の新規な処理法が導入され、データ駆動型学術研究が促進される。</p>	
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>仏国側コーディネーター（Clair POIGNARD）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。</p>	
<p>開催経費 分担内容</p>	<p>日本側</p>	<p>内容 国内旅費，外国旅費</p>
	<p>米国側</p>	<p>内容 外国旅費（渡航費）</p>
	<p>イギリス側</p>	<p>内容 外国旅費（渡航費）</p>
	<p>フランス側</p>	<p>内容 会議費，印刷費</p>

### 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 派遣者氏名・研究者番号	派遣時期 (●月・●日間)	訪問先・内容
大阪大学数理・データ科学教育研究センター・特任教授（常勤）・鈴木貴・1-1	2018年4月（2日間）	訪問先：東京大学医科学研究所、神奈川県立がんセンター 内容：MMDSで5月開催のスタディーグループの準備のため、提出予定課題に関するデータ調査と研究討論を行う。
神奈川県立がんセンター・臨床研究所がん生物学部・部長・越川直彦・1-28	2018年5月（3日間）	訪問先：大阪大学数理・データ科学教育研究センター 内容：スタディーグループに参加し、研究課題を提出して参加者と共同研究を行う。
神奈川県立がんセンター・臨床研究所がん生物学部・部長・室井敦・1-53	2018年5月（3日間）	訪問先：大阪大学数理・データ科学教育研究センター 内容：スタディーグループに参加し、研究課題を提出して参加者と共同研究を行う。
秋田大学大学院・医学系研究科・大学院生・伊藤行信・1-46	2018年6月（2日間）	訪問先：大阪大学数理・データ科学教育研究センター 内容：スタディーグループに参加し、研究課題を提出して参加者と共同研究を行う。
大阪大学・大学院基礎工学研究科・特任研究員S・畑中尚也・1-52	2018年6月（2日間）	訪問先：東京大学医科学研究所 内容：数理的方法による細胞内シグナル伝達経路解明のため研究討論する。
大阪大学数理・データ科学教育研究センター・特任教授（常勤）・鈴木貴・1-1	2018年7月（3日間）	訪問先：メルパルク横浜 内容：日本がん転移学会においてセッション「数理・データサイエンスを用いた腫瘍学研究」の座長とキーノート講演を行い、数理腫瘍学研究の進展状況を報告し新たな共同研究の道筋を探索する。
大阪大学数理・データ科学教育研究センター・特任教授（常勤）・鈴木貴・1-1	2018年8月（5日間）	訪問先：ボルドー大学 内容：仏側拠点機関で開催される数理生物学サマースクールに出席して本事業で得られた成果の発表・共有のため、講演を行う。
大阪大学基礎工学研究科・特任研究員S・畑中	2018年8月（5日間）	訪問先：ボルドー大学 内容：仏側拠点機関で開催される数理生物学

尚也・1-52		サマースクールにおいて、企業・大学からの参加者による国際的研究チームに参加して研修を行い、細胞内悪性化シグナル伝達研究に係る情報収集を行う。
大阪大学基礎工学研究科・教授・石渡通徳・1-2	2018年9月(3日間)	訪問先：未定 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため日本応用数理学会年会数理医学研究部会セッションにおいて座長として研究討論の議事を進行する。
大阪大学医学系研究科・特任研究員・Thomas Michel・1-76	2018年9月(3日間)	訪問先：未定 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため日本応用数理学会年会数理医学研究部会セッションにおいて研究発表を行う。
大阪大学医学系研究科・特任研究員・Femin Franco Medrano・1-59	2018年9月(3日間)	訪問先：未定 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため日本応用数理学会数理医学研究部会セッションにおいて研究発表を行う。
大阪大学数理・データ科学教育研究センター・特任教授(常勤)・鈴木貴・1-1	2018年9月(5日間)	訪問先：国立京都国際会館 内容：「第91回日本生化学会大会」において数理腫瘍学の特別セッションを開催し、座長とキーノート講演を行って新たな共同研究の道筋を与える。
大阪大学数理・データ科学教育研究センター・特任研究員・Dhisa Minerva・1-9	2018年9月(3日間)	訪問先：国立京都国際会館 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため「第91回日本生化学会大会」において研究発表を行う。
大阪大学基礎工学研究科・特任研究員・森竜樹・1-61	2018年10月(5日間)	訪問先：ヴァンダービルト大学 内容：RPPA データ解析についての数理的基盤構築のため、Carlos Lopez 研究室でシステム生物学ツールを用いた共同研究を行う。
大阪大学基礎工学研究科・教授・石渡通徳・1-2	2018年10月(5日間)	訪問先：ボルドー大学 内容：Clair Poignard 研究室を訪問し、細胞をターゲットとした新規がん治療法の数理的基盤を構築するための共同研究を行う。
大阪大学基礎工学研究科・前期課程学生・榎本将士・1-83	2018年10月(5日間)	訪問先：昭和大学医学部 内容：佐々木康綱研究室を訪問して炎症反応とその薬剤耐性を題材とする共同研究を行い、システムファーマコロジーをツールと

		する腫瘍微小環境研究の数理的基盤を整備する。
東京大学医科学研究所・教授・井上純一郎・1-63	2018年11月(3日間)	訪問先：大阪大学数理・データ科学教育研究センター 内容：スタディグループに参加し、研究課題を提出して参加者と共同研究を行う。
東京大学医科学研究所・助教・中村貴紀・1-81	2018年11月(3日間)	訪問先：大阪大学数理・データ科学教育研究センター 内容：スタディグループに参加し、研究課題を提出して参加者と共同研究を行う。
東京大学医科学研究所・助教・久保田裕二・1-82	2018年12月(2日間)	訪問先：大阪大学数理・データ科学教育研究センター 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため数理腫瘍学研究年末ワークショップで研究報告し、共同研究の計画を策定する。
大阪市立大学大学院医学研究科・教授・徳永文稔・1-64	2018年12月(2日間)	訪問先：大阪大学数理・データ科学教育研究センター 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため数理腫瘍学研究年末ワークショップで研究報告し、共同研究の計画を策定する。
大阪大学数理・データ科学教育研究センター・特任教授(常勤)・鈴木貴・1-1	2019年3月(5日間)	訪問先：ボルドー大学 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため4拠点の全体会議において研究発表と研究討論を行う。
大阪大学基礎工学研究科・教授・石渡通徳・1-2	2019年3月(5日間)	訪問先：ボルドー大学 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため4拠点の全体会議において研究発表と研究討論を行う。
大阪大学基礎工学研究科・特任研究員・森竜樹・1-61	2019年3月(5日間)	訪問先：ボルドー大学 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため4拠点の全体会議において研究発表と研究討論を行う。
大阪大学数理・データ科学教育研究センター・特任研究員S・畑中尚也・1-52	2019年3月(5日間)	訪問先：ボルドー大学 内容：本事業で得られた成果の発表・共有のため4拠点の全体会議において研究発表と研究討論を行う。
大阪大学数理・データ科学教育研究センター・特	2019年3月(5日間)	訪問先：ボルドー大学 内容：本事業で得られた成果の発表・共有

任助教・Dhisa Menerva・1-52		のため 4 拠点の全体会議において研究発表と研究討論を行う。
東京大学医科学研究所・助教・伊東剛・1-27	2019 年 3 月 (5 日間)	訪問先：ボルドー大学 内容： 本事業で得られた成果の発表・共有のため 4 拠点の全体会議において研究発表と研究討論を行う。
東京大学医科学研究所・教授・武川睦寛・1-80	2019 年 3 月 (5 日間)	訪問先：ボルドー大学 内容： 本事業で得られた成果の発表・共有のため 4 拠点の全体会議において研究発表と研究討論を行う。
神奈川県立がんセンター・臨床研究所がん生物学部・部長・越川直彦・1-28	2019 年 3 月 (5 日間)	訪問先：ボルドー大学 内容： 本事業で得られた成果の発表・共有のため 4 拠点の全体会議において研究発表と研究討論を行う。

※ 1 名につき 1 行で記入してください。

#### 8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

- ① 評価コメント(抜粋): 個別問題解決だけでなく腫瘍の機構や制御全体の体系化が必要。  
 対応: 現代の腫瘍学研究は個別メカニズムの解明と制御に携わっているため、統一的なパラダイムを提示することは本研究課題の目標を越えたところにある。その一方で本研究課題が取り組んだ様々な個別研究の積み重ねによっていくつかの標準的な数理的手法が確立したことで、その手法を用いた応用研究が飛躍的に広がり始めている。一つは関係粒子間の相互作用を法則化することで系全体のネットワーク構造を構築し、これを多変数の常微分方程式系で表して数値シミュレーションを行うとともに、力学系や可積分系の理論を用いて数理構造を数学的に解析し、新たな理論と予測を立てて生命科学実験にフィードバックする方法であり、もう一つは時空分布で現出するイベントをマルチスケールで数理モデリングする一方、数値シミュレーションでは環境変数を離散化すると同時にモデルから主変数の遷移確率を導出してこれに揺らぎを加える方法である。具体的項目は達成状況や交流目標に記載しているが、本研究課題で開発した数理的手法が **MMDS** を舞台としたスタディーグループによって、いくつかの腫瘍学研究室で実装されて実験と融合した形で研究が進められていることは大きい。研究課題後半はこの気運に乗り、臨床応用も視野に入れた新たな研究体制の構築を計画する一方、システム生物学のツールやデータ科学の方法を取り入れて、実験データの精密化、多様化に対処した新しい数理的手法の開拓も進める。
- ② 評価コメント(抜粋): 課題目標に記載されている統計データ解析の存在感が薄い。  
 対応: 数理腫瘍学は数理科学と生命科学が融合した新しい研究領域で、4 拠点が共同する本研究課題は国際的にも独自の立ち位置にあるが、これまでの研究によって数理腫瘍学においてデータ科学、数理科学、臨床医学の 3 つのフェーズが固まってきた。①で記載したものは第 2 フェーズに関わるものでデータ駆動型モデルを数理モデルに書き換えるところから

始まっている。この第 2 フェーズについては先行研究によっていくつかの成功事例が得られていたのに対し、第 1 フェーズではデータの海からデータ駆動型モデリングを行うもので、計測と情報処理技術の飛躍的進展の下で、数理腫瘍学として新たに取り組むべきものとして本研究課題で位置付けた。第 2 フェーズの確立で、本研究課題後半ではデータ科学研究を本格的に開始することができる状況が整っている。具体的には悪性化シグナル分析を題材とする。上流からのシグナルによって細胞膜分子相互作用が活性化し、どのようなシグナルを発信するかメカニズムがわかってきたので、システム生物学のツールをモジュール化することで、下流でのシグナルクロストークをシミュレーションして時系列が視覚化できる分子がわかっている。そこでこれらの各分子について RPPA データから個別患者の多数項目時系列データを抽出する。このデータ分析でクラスタリングを行い、典型的な時系列パターンを明らかにした後で数理モデルに戻り、パスを切断した修正モデルのシミュレーションから病理因子を特定する。データ駆動型モデリングではバイオインフォマティクス的手法も有効であり、悪性化に重要な役割を果たす炎症反応を題材としてその適用方法を模索していく。

③ 評価コメント（抜粋）：RPPA 臨床データ活用も含めて創薬や臨床応用が懸念される。対応：血管新生、細胞分化、病態予測を題材として数理的手法を用いた臨床応用研究については、本研究課題による研究者の相互派遣によって仏、英両国の拠点で展開されている最先端の研究に参画している。本研究課題では RPPA データ分析を我が国独自技術開発として位置付けているが、本題材については②で記載したように第 2 フェーズの進展によって第 1 フェーズのセットアップが終了し、本年度から本格的な研究を開始する状況にある。上記手続きによって病理因子を特定した後に、個別患者の時系列データから回帰分析を行って病理予測を行い、数理的な方法による最適治療選択技術の確立を模索する。本研究課題において生命科学については基礎医学を基盤としているが、病院と直結した研究部局に属し、豊富なデータと研究リソースを生かして臨床に直結した研究を展開していく体制にある。また第 2 フェーズでも中心体移行研究などで、創薬に直結する成果が出ているので MMDS の活動を基盤とした産学連携を模索する。

## 9. 平成30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

派遣先 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〉		4/ 25 ( )	12/ 100 ( )	2/ 10 ( )	18/ 135 ( 0/ 0 )
米国 〈人／人日〉	( )		( 3/ 15 )	( )	0/ 0 ( 3/ 15 )
仏国 〈人／人日〉	( 2/ 20 )	( )		( )	0/ 0 ( 2/ 20 )
英国 〈人／人日〉	( )	( )	( 3/ 15 )		0/ 0 ( 3/ 15 )
合計 〈人／人日〉	0/ 0 ( 2/ 20 )	4/ 25 ( 0/ 0 )	12/ 100 ( 6/ 30 )	2/ 10 ( 0/ 0 )	18/ 135 ( 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。

※相手国以外の国へ派遣する場合、国名に続けて(第三国)と記入してください。

### 9-2 国内での交流計画

	交流予定人数 〈人／人日〉	
合計	60 /	140 ( / )

## 10. 平成30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	4,080,000	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	5,670,000	
	謝金	350,000	
	備品・消耗品 購入費	2,200,000	
	その他の経費	1,100,000	
	不課税取引・ 非課税取引に 係る消費税	700,000	学会参加費に係る消費税・海外企業による論文投稿費用に係る消費税等を含む
	計	14,100,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,410,000	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		15,510,000	