

**平成 30 年度研究拠点形成事業
(A. 先端拠点形成型) 実施報告書**

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:// http://www-mmds.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/faculty/personal/suzuki/hp/index.html](http://www-mmds.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/faculty/personal/suzuki/hp/index.html)

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・職名・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・職名・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・職名・氏名) : 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：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：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：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：パターン 1

5. 研究交流目標

5-1 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。

5-2 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 Dhis 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。

6. 平成 30 年度研究交流成果

＜研究協力体制の構築＞

ヴァンダービルト大学研究員（O. Ortega）との共同研究を継続的に進め、大阪大学数理・データ科学教育研究センター(MMDS)に着任した中村直俊准教授を新たに参加者として、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した。MT1-MMP による分泌型基底膜分解酵素活性化機序を一般化した N-system について反応系がグルーピングされることを数式処理によって確認し、ハイゼルベルク群によって 4 システムまでは完全可積分であることを証明した。7 月に横浜で開催された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た。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検討し、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した。ヴァンダービルト大学 YuShyr 教授を招聘し、ビッグデータと AI 技術による米国での臨床実践の実例を紹介する講演会を、大阪大学と東京大学で開催した（本経費外）。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）で開催された国際シンポジウムに参加し、数理的な方法を用い、

電氣的な外力によって細胞を制御する臨床ツール開発研究の一端を報告した。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）の研究計画を策定した。引き続き MMDS 特任研究員 Dhisa Minerva はセントアンドリュース大学拠点と連絡を取り、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た。

<学術的観点>

様々な数理的方法を確立し細胞・組織レベルでの腫瘍学研究を進めた。（1）細胞内シグナル伝達、細胞分化、細胞膜上の分子相互作用に関わる細胞生物学研究において、数理科学と融合し質量作用の法則、ミカエリス・メンテン式、コンパートメント、システム生物学ツールを用いた数理モデリングを行い、文献・実験値・次元解析によってパラメータを導入し、数値シミュレーションをすることで生命動態を解明・予測・制御する方法を確立した。（2）データ解析によって細胞分子発現相互作用を関連付け、数理モデルと連動してシグナル伝達経路制御法を探索する手法を開発した。（3）ハイブリッドシミュレーションと動物モデル実験によって組織レベルでの生命動態についての理論生物学を開拓した。具体的には、JNK 経路のシャトリング機構によってスイッチ的なストレス応答が発生すること、NF- κ B 古典経路におけるリン酸化によるリミットサイクルの形成、数理モデルによって癌幹細胞・骨芽細胞・破骨細胞の相互作用によって動的平衡が形成されるメカニズム、EphA2 と EGFR の悪性化シグナルについて細胞膜分子の相互作用のモデリング・下流のシグナル伝達経路モジュールの適用・RPPA データの部分最小 2 乗最適化法によるデータ分析を融合した未知経路の推定、動脈パッチ移植血管新生における走化性パラドクスの解消、組織から臓器と関わるアピカル複合体を題材とし、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おいて新規性の高い成果を得た。

<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活動の一環として、年会と研究部会連合発表会において部会主催企画セッションを運営し、数理腫瘍学の若手研究者の研究発表と研究討論の場を与えた。MMDS が主催する大学院副プログラム「数理モデル」に「数理医学概論」として集中講義を提供し、数理科学や生命科学に携わる学生に対してデータ科学と協働した統合数理腫瘍学の最新の研究を紹介した。MMDS が運営する博士人材育成事業の一環として、数理腫瘍学全 5 単位を E-learning コンテンツとして開発し、スタディーグループ受講者の自習用教材等で活用した。若手研究者育成のためのバイオインフォマティクス関連コンテンツの利用について MMDS と学術協定を結んでいる東京大学医科学研究所、東京大学新領域創成科学研究科に加えて、博士人材育成事業を合同で進める東京医科歯科大学とも連絡を取り、研究を絡めた専門家を養成する方策について協力を進めた。仏国で開催された 4 拠点合同セミナーには若手研究者を多数参加させ、ポスターや口頭発表を行って外国若手研究者と数理科学と生物学を融合する研究方法を会得する機会を与えた。

<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、博士人材育成プログラム受講生以外にも広く自習用に使用されている。また共同研究型 PBL であるスタディーグループを短期間、非公開で 2 回開催し、数理科学と生命科学を融合した研究を促進させただけでなく、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た。事前準備とフォローアップによって数理モデリング・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を実施する研究室を増やし、本格的にデータ分析を実施してデータ駆動型モデリングが可能となる基盤を整えた。

＜今後の課題・問題点＞

数理腫瘍学についての教科書や参考書としては平成 27 年に刊行された「数理医学入門」（共立出版）平成 29 年に刊行された「はじめての数理モデルとシミュレーション」（羊土社）があり大学院副プログラムに MMDS から提供される「数理医学概論」がある。また博士人材教育プログラムとして e-learning コンテンツが開発されている。数理系研究者、学生の興味も高まっており、平成 30 年 3 月には日本数学会年会の企画特別講演として「数理腫瘍学の方法」を実施している。しかし本プログラムが推進エンジンとなって、数理腫瘍学研究は著しく進展しており、上流からのシグナルをトリガーとする細胞膜上分子の相互作用、細胞内シグナリング、細胞分化などこれまでにモデリングとシミュレーションが確立した課題に限っても、データ解析、データ駆動モデリングやハイブリッドシミュレーションなどの新規技術が有効に働き始め、EMT、脳腫瘍、血管新生をテーマとして組織レベルから見た細胞の多様性を発生の視点で見る方法、細胞の接着剥離や物理的な相互作用による直接的なシグナル伝達経路の解明の必要性が浮かび上がっている。数理腫瘍学による基礎医学研究の進展に伴って、臨床研究の期待も高まっており国外 3 拠点と協力して RPPA 解析を手始めとして数理科学にデータ科学を加えた統合数理腫瘍学の確立を目指す必要がある。当面は上記講演をベースとした総合報告を日本数学会から出版すること、年度末に 5 日間にわたって国際会議を開催して本事業を集大成することが目標である。

7. 平成 30 年度研究交流実績状況

7-1 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・	(英文) Vito QUARANTA, Vanderbilt University, Professor, 2-2				

職名・研究者番号	
30年度の 研究交流活動	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 教授が研究報告をした。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った。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した。 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 の開発に参画した。
30年度の研究 交流活動から得 られた成果	ビック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た。 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した。 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を推進した。

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	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た。 メール等を用いて定期的に情報交換を行って共同研究を進め、セミナーの際には進捗状況を直接確認する機会を設けた。 研究討論によって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た。数理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、生命動態を解明するための理論的基礎付けを与えた。 また4か国の拠点機関研究者が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った。				
30年度の研 究交流活動か ら得られた成 果	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、アピカル複合体秩序形成などの生命現象に適用し、数理腫瘍学の適用範囲を広げた。 RPPAなどの臨床データ分析法やNASH画像処理法を新規に開拓し、組織レベルを中核とした応用研究の道筋を開拓した。				

7-2 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 (日本)		備考
日本	A.	12/	66	
	B.			
米国	A.	0/	0	
	B.			
仏国	A.	2/	4	
	B.	11		
英国	A.	1/	4	
	B.			
合計 〈人／人日〉	A.	15/	74	
	B.	11		

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。

セミナー開催の目的	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。		
セミナーの成果	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を構築し、数学と生命科学の融合した数理腫瘍学を確立した。数式を用いて血管新生・細胞膜分子動態、細胞をターゲットとした治療法を俯瞰し、若手研究者による新規な研究を触発した。また楕円型フィッティングによる肝がん・膵がんの自動診断について臨床データ・画像の新規な処理法を導入し、データ駆動型学術研究を推進した。		
セミナーの運営組織	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した。		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容 国内旅費，外国旅費	金額 4,739,030 円
	イギリス側	内容 外国旅費（渡航費）	
	フランス側	内容 会議費，印刷費	

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「数理解論学研究会」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “Core-to-Core Seminar”
開催期間	平成 30 年 12 月 27 日 ～ 平成 30 年 12 月 28 日 (2 日間)
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、豊中市、千里阪急ホテル
	(英文) Japan, Toyonaka-shi, Senri Hankyu Hotel
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)

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (日本)	備考
日本	A.	18 / 37	
	B.	10	
米国	A.	0 / 0	
	B.		
仏国	A.	0 / 0	
	B.		
英国	A.	0 / 0	
	B.		
合計 〈人／人日〉	A.	18 / 37	
	B.	10	

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。

セミナー開催の目的	本事業で実施している、共同研究の日本側中心メンバー等が一堂に会して、最先端の研究を報告して研究討論する。 具体的には統計的な処理による RPPA データや遺伝子異変の解析、酵素反応による時間遅れ、細胞内器官の分化という新しい要素が新たに研究に加わったこと、データサイエンス、数理モデリング、数値シミュレーションを統合した数理腫瘍学の方法が確立してきたことを受けて、国内チームが一堂に会してその成果を共有し、個別研究に反映することを目的とする。		
セミナーの成果	大阪大学、東京大学、神奈川県立がんセンターに秋田大学、熊本大学、京都産業大学を加えた国内の主要研究者が一堂に会し、本事業での研究成果を共有した。その結果全体像がより明確となり、走化性パラドクス、アピカル複合体秩序形成、RPPA データ解析など個別のテーマを深く吟味し、事業の促進を加速させることができた。		
セミナーの運営組織	コーディネーター（鈴木）が責任者となり、拠点機関（大阪大学）、協力機関（東京大学、神奈川県立がんセンター）に所属する研究者が協力して運営した。		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容 国内旅費 会場費 会議費	金額 374,660 円 120,528 円 13,068 円

7-3 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ので、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超えたところにある。その一方で本研究課題が確立したことで、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立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幾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、計測を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の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応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、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、豊富なデータを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推進する。

8. 平成30年度研究交流実績総人数・人日数

8-1 相手国との交流実績

派遣先	四半期	日本	米国	仏国	英国	韓国 (日本側参加研究者)	中国 (日本側参加研究者)	タイ (日本側参加研究者)	合計
日本	1		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2		1 / 6 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 6 (0 / 0)
	3		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	4		0 / 0 (0 / 0)	12 / 72 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	12 / 72 (0 / 0)
	計		1 / 6 (0 / 0)	12 / 72 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	13 / 78 (0 / 0)
米国	1	0 / 0 (0 / 12)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 12)
	2	0 / 0 (0 / 12)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 12)
	3	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	4	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	計	0 / 0 (0 / 12)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 12)
仏国	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 23)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 23)
	4	0 / 0 (0 / 23)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 23)
	計	0 / 0 (0 / 23)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 23)
英国	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	4	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (1 / 4)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (1 / 4)
	計	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (1 / 4)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (1 / 4)
韓国 (日本側参加研究者)	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	4	1 / 4 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 4 (0 / 0)
	計	1 / 4 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 4 (0 / 0)
中国 (日本側参加研究者)	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	4	1 / 4 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	1 / 4 (0 / 0)
	計	1 / 4 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	1 / 4 (0 / 0)
タイ (日本側参加研究者)	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)
	2	1 / 5 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		1 / 5 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)
	4	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)
	計	1 / 5 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		1 / 5 (0 / 0)
合計	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	1 / 5 (0 / 12)	1 / 6 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	2 / 11 (0 / 12)
	3	0 / 0 (0 / 23)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 23)
	4	2 / 8 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	12 / 72 (1 / 4)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	14 / 80 (1 / 4)
	計	3 / 13 (0 / 35)	1 / 6 (0 / 0)	12 / 72 (1 / 4)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	16 / 91 (0 / 35)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・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。

8-2 国内での交流実績

第1四半期	第2四半期	第3四半期	第4四半期	合計
8 / 18 (/)	26 / 49 (/)	36 / 71 (/)	17 / 39 (/)	87 / 177 (0 / 0)

9. 平成30年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	2,935,560	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	5,296,896	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	4,014,441	
	その他の経費	1,424,476	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	428,627	学会参加費に係る消費税・外国旅費に係る消費税
	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	