

拠点構想の概要

※A4 3ページ以内で作成すること。

拠点名：ヒューマン・メタバース疾患研究拠点（PRIME）

ホスト機関名：大阪大学

ホスト機関の長：西尾章治郎（大阪大学 総長）

拠点長候補者：西田幸二（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

事務部門長候補者：土井健史（大阪大学 特任教授）

1) 拠点構想の全体像

我々は、世界トップレベル研究拠点（WPI拠点）「ヒューマン・メタバース疾患研究拠点」を創設し、未だ病態不明な疾患を克服することによって、人類の健やかで持続可能な社会の実現に貢献する。爆発的に増加している糖尿病や肥満、認知症、心不全など、加齢に伴う恒常性低下や遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用によって生じる疾患群は、動物モデルを用いた要素還元的アプローチやリアルワールドデータを用いたヒト研究などの従来の研究手段ではその病態を解明することができないため、予防法も根治法もなく、健康寿命の延伸を妨げている。こうした状況を克服するために、健康と疾病を二分論で捉えるのではなく、未病概念という両者の間に連続性があるという考え方にに基づき、一人ひとりの体内で生じるヒト恒常性破綻のプロセスを包括的かつ連続的に理解することが不可欠である。

本拠点では、ヒューマン・オルガノイド生命医学と情報・数理科学の2分野を世界で初めて本格的に融合し、さらには量子科学、人文社会科学、臨床医学を融合した研究を推進して、人間の体内器官で起こっている生命現象・病的プロセスを仮想空間内で精密に再現したヒト生体のデジタルツイン（バイオデジタルツイン）を構築する。このバイオデジタルツインを用いて、ヒト疾患メカニズムの解明と発症・進行・治療応答性の予測、個別化予防法や根治的な治療法の開発を目指す新しい科学分野「ヒューマン・メタバース疾患学」を創成する。

また、バイオデジタルツインを格納したヒューマン・メタバース（本提案では、「ヒューマン・メタバース」を新概念として、「バイオデジタルツインを共有・活用するための情報空間プラットフォーム」と定義する）を世界中の研究者・医療関係者が共有できる情報空間プラットフォームに発展させる。さらに、多様な研究者が常に交わり合って融合研究を行う研究環境を整備し、ヒューマン・メタバース疾患学を担う若手人材を育成する。

2) 世界を先導する卓越研究と国際的地位の確立

2) -1. 研究内容

従来の生命医学研究の主角となってきたモデル動物を使用する要素還元的アプローチでは、上述したような遺伝・環境因子の複雑な相互作用を解明することは非常に難しい。そこで本拠点では、人間の器官を模倣した立体組織であるヒューマン・オルガノイドを、病態×体内情報ネットワークを試験管内に再現する生きたライブラリとして活用する。その構造をデジタル化し、現実とデジタルツイン間の情報の往還やフィードバックを通じて、デジタルツインの表現力と現実との対応を進化させる。それにより、生体の個別性や複雑な病態に対する多元的な理解を加速し、生体との情報のシームレスな接続を可能にするバイオデジタルツイン基盤の構築を目指す。

具体的な流れとしては、まず、健康、未病、疾患状態のヒトからのオルガノイドを用いて、遺伝・環境因子による摂動に対する応答を、ゲノム、マルチオミクス、イメージング、量子計測、フォトニクス、エレクトロニクスなどの先端計測技術により、分子から細胞、組織、器官、多臓器、多系統レベルで多次元・多層的に計測する。計測データは、人工知能（AI）、数理モデリングなどの情報・数理科学を駆使して解析し、オルガノイドビッグデータからの重要因子の同定を行うとともに、これらの重要因子が時間とともにどのように発展・変化していくか、その動的変化を再現する数理モデルを構築する。

作出したモデルは、検証とモデル再構成を繰り返して精緻化し、仮想空間（ヒューマン・メタバース）にバイオデジタルツインとして再現する（図1）。その際、データ駆動的な遺伝子ネットワーク推定手法であるベイジアンネットワークと、仮説・文献等の事前情報をもとに構築する微分方程式（ODE）モデルの2つのアプローチを組み合わせる。さらに本研究では、これらのデジタルツインを拠点に留めず、誰もが使いやすいソフトウェアを開発することにより、デジタルツインを格納したヒューマン・メタバースとして、世界中の研究者・医療関係者が共有・活用できるプラットフォームに発展させる。

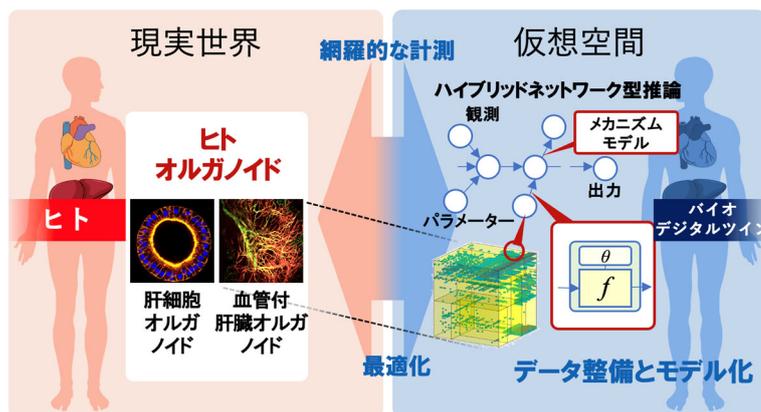


図1 バイオデジタルツインの開発

こうして、現実空間と仮想空間の研究を双方向に連動させながら進めることにより、疾患メカニズムや未病状態の解明、超個別的な疾患発症プロセスの予測、個別化予防・治療法の開発を行う。最初に、ヒトの一生で重要なイベントである**発達（低身長症、軟骨無形成症）・生殖（不妊症）・老化（網膜視神経変性、非アルコール性脂肪肝疾患、心不全、変形性関節症、アルツハイマー病）**に焦点を当て、それぞれの時期に疾病の発生につながる共通あるいは独自の原理を見出すことを目指す。さらにPRIMEの共通テーマとして、**加齢に伴う代謝恒常性の消失に起因する病態の解明**を目指す。

これらの学際融合研究を実現するために、以下の基盤技術開発を戦略的に推進していく。すなわち、「人体における器官系統間のネットワークの再現」、「正常から恒常性破綻をきたすまでの遷移工程を人為的に制御し、加速度的な速さでライフコース応答をモデルするための細胞操作技術」、「オルガノイド・細胞、オルガネラレベルでの定量評価を実現するリアルタイム計測技術」、「オルガノイドや人体・臓器の形態モデルを構築するために不可欠な、様々に撮影される細胞から人体までの画像を対象とした画像処理技術」などである

2) -2. 融合研究

本構想の実現のため、世界的に卓越した人材を大阪大学内、国内、海外から集結させ、分野融合とダイバーシティを実現させる。各主任研究者（Principal Investigator、以下PI）の専門分野は**オルガノイド生命科学7名、情報・数理科学10名（うちサテライト機関3名）、量子科学2名、ELSI（倫理的・法的・社会的課題）1名**で、計20名のうち女性4名という構成である。また、サテライトを**理化学研究所光量子工学研究センター、NTT物性科学基礎研究所バイオメディカル情報科学研究センター**に設置する。このような融合研究推進体制により、バイオデジタルツインを構築する革新的技術を初めて確立することができる。特に、現実空間での生命医学実験と仮想空間での情報・数理科学的研究を双方向に展開することは不可欠である。さらに、ELSIを含む人文社会科学系研究者が適宜研究チームに参画することにより、**高い視座、視点をもった分野融合研究を実現する。**

3) 国際的な研究環境と組織改革

3) -1. 国際的研究環境

拠点長の西田は、分野融合による新たな価値を創出する創造性を有し、その為の国際的な人材ネットワークを兼ね備えた人物である。副拠点長として、Cincinnati Children's Hospital Medical Center・オルガノイドセンター副センター長を務める武部、情報科学と生物学の異分野融合研究を牽引してきた岡田が拠点長を強力に補佐する。武部は、来年1月から大阪大学に着任することが決まっている（クロスアポイントメント）。拠点長・副拠点長が有する国際的ネットワークと「ボーダレス」の感性を駆使して、**Cincinnati Children's Hospital Medical CenterのVivian Hwa、Stanford UniversityのSergiu P. Pasca、University College DublinのDirk Fey**らをPIとして迎え入れることが可能となった。また、**Stanford University（オルガノイド）、Cincinnati Children's Hospital Medical Center（オルガノイド）、University College Dublin Systems Biology Ireland（データサイエンス）、Curie Institute（バイオインフォマティクス）**の4つの海外研究施設を連携研究機関として、国際的研究環境

を整備するとともに、連携先を通じて**ヒューマン・メタバース疾患学をグローバルに展開・拡張**する。

国際標準の研究環境としては、海外から迎え入れるPIに対し、初年度のスタートアップ資金、研究室運営のための3年程度の研究費を提供するほか、研究スペース、教員・研究員ポストを措置し、日本での早期の研究活動の立上げを可能とする。また**研究者・スタッフの30%以上は外国人**とし、本拠点の研究・教育・運営は全て英語で行う。

3) -2. 拠点運営・システム改革

本拠点は学内の既存の部局から**独立した部局**に位置づけられ、拠点長は研究者の採用等の人事や予算執行に関して、部局長と同様の権限を有するものとする。事務部門長は、薬学研究科長や大阪大学副学長を経験した土井が務め、優秀なバイリンガル・スタッフとともに拠点長を強力にサポートする。また、拠点長、副拠点長、事務部門長、PIからなる「拠点運営委員会」および、国内外の著名な研究者・企業関係者等で構成する「外部評価委員会」を置き、拠点長の意思決定を支える。

本拠点では、大学だけで無く日本社会の大きな欠点の一つである年功序列型の体制を撤廃し、PIとポストドク・学生がフラットに議論できる文化の定着を実現する。このような方針を反映して、20名の**PIのうち9名が30代から40代と若い（副拠点長含む）**。若手研究者の採用にあたっては、**女性の候補者を積極的に採用**する。拠点のミッションを遂行するための戦略的な人材確保においては、クロスアポイントメントや派遣研究者の受け入れ、外国人研究者の現地拠点での採用など、柔軟な雇用契約に対応できる仕組みを用意し、必要な研究者を必要な時に採用することを可能にする。卓越した研究者の雇用に際しては、研究環境面や生活面を含めたパッケージドオファーの仕組みを積極的に取り入れるとともに、本拠点に限らず学内の他の部局等にも拡大して導入を進める。このように、既存制度で不十分な点を改善しWPI拠点にふさわしい制度改革を行う。

4) 次代を先導する価値創造

4) -1. 基礎研究の社会的意義・価値の創出・発信

本拠点では、技術開発と社会実装を通して、私たち一人ひとりが**多様な幸せ（well-being）を実現できる社会**を目指している。そのため、科学技術の研究開発と並行して、**倫理的・法的・社会的課題（ELSI）**の抽出とそれらへの対応、すなわち「責任ある研究・イノベーション（RRI）」のモデルを実践する。さらには、一般市民による被験者参加や健康者データ取得のために、市民参画型科学（citizen science）の新しいモデル形成も試みる。国際的には、国境を意識することなく、多くの人々に対して本拠点の研究成果を共有し、取組への理解を促していく。

4) -2. 高等教育とも連動した次代の人材育成

本拠点は、国際的かつ分野融合的な環境の中で、キャリア形成の各段階に応じて**次代の科学を先導する若手研究者を育成**する。具体的には、本拠点を医学系研究科の協力講座とし、所属教員が大学院生の受け入れや指導、学位審査を担当するほか、**大学院博士課程に「ヒューマン・メタバース疾患学大学院プログラム」**を設け、座学・演習・実習を取り入れた教育プログラムを構築し、**学内で横展開**していく。大阪大学次世代研究者挑戦的研究プログラムとも連動し、PRIMEのミッションに基づく大学院教育活動を積極的に推進する。また、博士研究員を対象とするセミナーコースの設立や、Advanced Postdoc制度・テニュアトラック制度も導入し、優秀な若手研究者が研究に集中できる環境を提供することで、「ヒューマン・メタバース疾患学」が大阪大学内に根付く道筋をつける。

4) -3. 自立化を見据えた拠点運営、拠点形成後の持続的発展

大阪大学は本拠点を**中期目標・中期計画に戦略的な取組みとして位置づけ**、組織規程上一つの独立した部局として扱い、拠点形成のために必要な各種制度改革を実施するとともに、研究スペースや外部資金を含めて**年間20億円程度を支援**する。加えて、支援期間中に、学内の既存組織との再編によって、本拠点のミッションを実現する新たな組織を創成することを検討し、WPI拠点であった免疫学フロンティア研究センター（IFReC）と同様に、支援期間終了後も恒久的な組織とする方針である。

また、本拠点推進のため、採択後4年程度以内に吹田キャンパスに**新研究棟（約20,000㎡）を建設**し、全PIがアンダーワンループで融合研究を行う環境を完備する。それまでの期間は、医学系研究科内に約2,000㎡のスペースを確保している。新研究棟をはじめとするインフラ整備は、**大学債**、文部科学省への予算要求、間接経費等による大学の自己資金で賄う。

拠点構想

※A4 25ページ以内で作成すること。

拠点名：ヒューマン・メタバース疾患研究拠点（PRIME）

ホスト機関名：大阪大学

ホスト機関の長：西尾章治郎（大阪大学 総長）

拠点長候補者：西田幸二（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

- ・添付資料1 「拠点長候補者個人票」を添付すること。
- ・添付資料2 「拠点が対象とする研究分野で世界的な業績のある研究者からの拠点長候補者の推薦状」を添付すること。

事務部門長候補者：土井健史（大阪大学 特任教授）

- ・添付資料3 「事務部門長候補者個人票」を添付すること。

1) 拠点形成の全体像

- ・WPI 拠点としてのミッションステートメント、拠点のアイデンティティ及び本プログラムにより達成すべき目標を、明確かつ簡潔に記載すること。

1) -1 ミッションステートメント

大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点（PRIME）は、ヒトオルガノイドを基盤とした生命医科学と、人工知能（AI）、数理モデル、シミュレーションなどの情報・数理科学との融合研究を推進する（図1）。PRIMEでは、人間の臓器で起こる生命現象や病態を精密に再現できる人体の「デジタルツイン」（「バイオデジタルツイン（biodigital twin）」と名付ける）を構築する。デジタルツインとは、実世界で得られたデータをもとに、環境・遺伝子・臓器のネットワークをデジタル空間上で再現・シミュレーションする技術概念である。この仮想プラットフォームにより、ヒトの疾患メカニズムの解明、疾患の発症・進行・治療効果の予測を行い、個人に合った予防・治療法の開発を目指す「ヒューマン・メタバース疾患学」という新たな科学分野が創成されることになる。PRIMEでは、バイオデジタルツインの力を世界中の研究者・医療関係者が共有・活用するための情報空間プラットフォームとして、「ヒューマン・メタバース」（human metaverse）という新しい概念を提唱していく。ヒューマン・メタバース疾患学の普及と確立を目指すと同時に、多様な分野、国籍、背景を持つ研究者がアンダーワンループで混ざり合い、学際的・統合的な研究ができる研究環境を醸成していく。また、PRIMEの環境とアプローチは、ヒューマン・メタバース疾患学の次世代リーダーを教育・育成するためにも活用さ

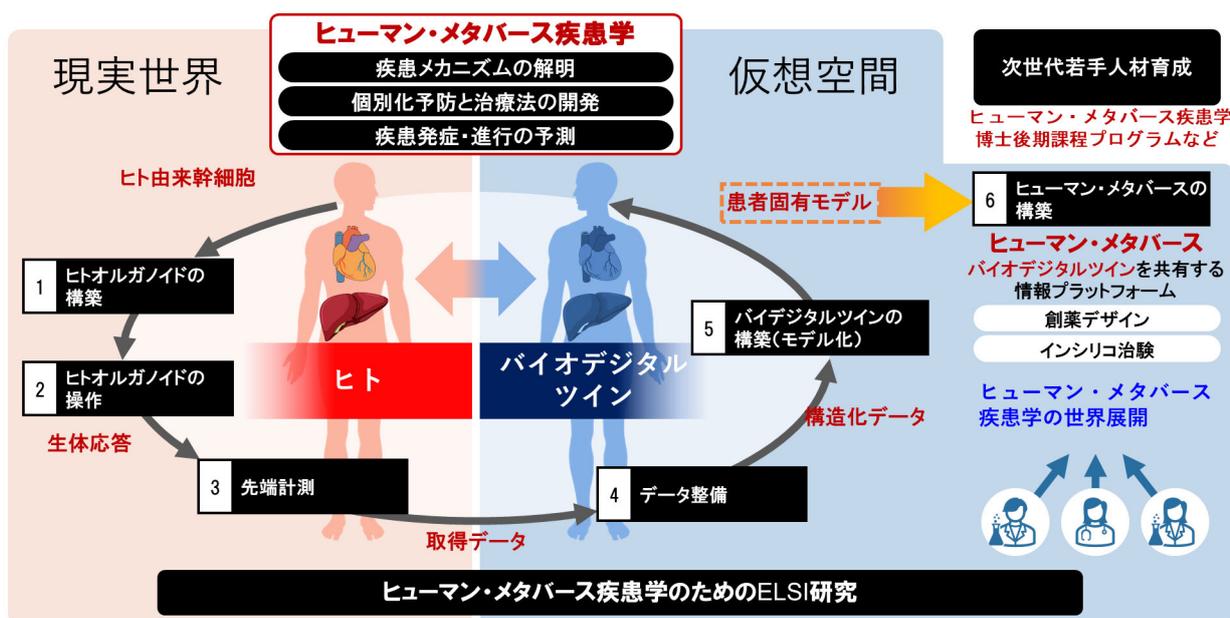


図1：大阪大学PRIMEの概要

れる。加齢に伴う恒常性の破綻や、遺伝因子と環境因子との相互作用によって引き起こされる、病態が未知の疾患に対して、解決策を提供することが私たちの目標である。そして、**人類が健康で持続可能な社会を実現するために貢献する。**

1) -2 拠点のアイデンティティー

PRIME は、ヒトオルガノイドを基盤とする**生命医科学と情報・数理科学**（AI、数理モデリング、コンピュータシミュレーション等）の**2つの先端分野を初めて本格的に融合する**。この2つの研究分野は、大阪大学が世界に誇る強みである。さらに、大阪大学が世界最先端研究機構（International Advanced Research Institute, IARI）の一つとして設立した量子情報・量子生命研究センター（Center for Quantum Information and Quantum Biology, QIQB）と人文・社会科学、臨床医学の専門性についても融合させる。このような相乗的な融合により、新しい生命医科学であるヒューマン・メタバース疾患学が創成される。現実空間と仮想空間を双方向に共有する連携研究により、**遺伝因子と環境因子が人間の臓器や患者の予後に影響を与えるメカニズムを解明することが可能になる**。これにより、発症メカニズムや病前状態の解明、個別化された疾患の予防・治療法の開発に向けた世界唯一の拠点が形成される。さらに、**生命医科学と情報・数理科学を俯瞰的に理解する若手研究者を育成する世界有数の拠点となること**を目指す。

1) -3 目標

本研究の目標は以下の通りである。

1. ヒューマン・メタバース疾患学という新しい科学分野のために、**バイオデジタルツインを構築し、応用するために必要な技術**を確立する。ヒトの疾患メカニズムの解明、疾患の発症・進展や治療効果の予測、最終的には予防・治療のための個別化計画の策定を目指し、恒常性破綻から疾患の表現型発現までの連続性をモデル化する。
2. バイオデジタルツイン情報を蓄積し流通させる**情報空間プラットフォーム（ヒューマン・メタバース）を構築する**。バイオデジタルツイン情報をライフサイエンス、医学・医療、薬学などの専門家と全世界で共有し、ヒューマン・メタバース疾患学を国際的に展開する。ヒューマン・メタバース疾患学は、多くの未解決疾患の解決に応用できると期待される。
3. ヒューマン・メタバース疾患学の概念を軸とした有機的な連携や助言関係を育み、**次世代リーダー・研究者の育成**を行う。

2) 世界を先導する卓越研究と国際的地位の確立

2) -1. 研究領域

- ・ 研究領域の名称を記載すること。
- ・ 研究対象として取り組む重要性（当該研究領域及びその周辺領域における国内外の動向、科学的及び社会的意義）について記載すること。
- ・ 当該研究領域に WPI 拠点として取り組むに値する理由について記載すること。（我が国の優位性、科学技術上の世界的な課題に挑戦し、国際的な魅力があること、当該学問分野の将来性等）
- ・ 対象研究領域ないしは関連研究領域における他の世界的研究拠点を列挙し（5 機関まで）、それとの比較でどのようなレベルにあるかを評価すること。
- ・ 添付資料 4 「拠点構想に関係が深い英文の論文（10 件以内、レビュー論文も可）とそのリスト」を添付すること。

2) -1-1 対象とする研究分野

PRIME の対象研究分野は、人間の疾患の原因、発症、進行、治療法、治療効果の予測、疾患の予防などを含む、**ヒューマン・メタバース疾患学という新しい医学分野**である。遺伝因子と環境因子は、複雑に絡み合いながら個人の生涯にわたって疾患を発症させる。現実空間と仮想空間の双方で対応する研究を行うことで、**バイオデジタルツインを構築し、従来の医学的アプローチでは実現できなかった、疾患に特化した科学的研究の新たな道**を切り開くことが可能となる。非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、肥満、認知症、網膜・視神経変性、心不全、変形性関節症、発達障害（軟骨形成不全、特発性低身長）などの疾患から研究を始める。

2) -1-2 対象研究分野の重要性

国内外の研究開発動向と科学的・社会的意義

多くの努力にもかかわらず、**複雑な病態を持つ多くの疾患は、まだ個別の予防・治療法が確立されていない**。また、NAFLD、肥満や糖尿病などの代謝性疾患、認知症や網膜・視神経変性などの神経変性疾患、心不全、変形性関節症など、加齢に伴う一般的な疾患の発症率は増加の一途をたどっている。このような疾患のメカニズムを研究するためには、ヒトの恒常性維持を阻害する遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用を理解するための新しい学術体系が不可欠である。

遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用は、伝統的かつ現在の生命医科学のアプローチである、動物モデルを用いた要素還元的な研究では解読が困難である。また、**実験室ベースの分析だけでは、人間が生涯にわたって遭遇する環境暴露を評価することはできない**。個々の人間の特性は、遺伝子やゲノムから環境まで、重畳的な様々な要因の影響を受けるため、完全な理解や解決を困難にしている。また、ヒトの自然な刺激に対する反応や変化を時間的に捉える能力は限られている。このように、生体データは高次元性、不均一性、離散性があるため、**現在利用可能な生体信号や人間の実世界における研究からの情報だけでは、バイオデジタルツインを構築することは困難であった**。

近年、個々のヒト（患者、疾患検体など）から得られる大規模なリアルワールドデータ（生体信号、生体情報）を、AI や数理モデルなどの情報・数理科学の手法を用いて解析し、ヒト生命現象や病態の生理現象を解明する研究が行われている。日本電信電話株式会社（NTT）は、2019年にNTT基礎研究所内にバイオメディカル情報科学研究センタ（BMC）を設立した。生体信号と数理モデルや機能モデルを精密にマッピングする研究を開始し、最終的にはバイオデジタルツインを作ることを目標としている。BMCは、私たちが提案するPRIMEのサテライトとなる。

近年、**オルガノイド研究が世界的に注目され**、人体のほぼすべての臓器についてヒトオルガノイド（ヒトの臓器を模倣した小型の三次元組織）の樹立が可能になってきた。オルガノイドの大きな特長は、患者の疾患の特徴を反映したモデルを作ることができることである。また、遺伝子や環境による摂動を導入・操作し、その応答を連続的にモニターすることができる。このように、オルガノイド研究は、分子・細胞から臓器レベルまで、ヒトの疾患を多次元的に解析することを可能にする。しかし、オルガノイドから得られる膨大なデータを疾患の解明に繋げるための体系的な科学は、まだ開発されていないのが現状である。

PRIMEでは、ヒトオルガノイドを生きたライブラリーとして活用し、病態と生体内情報ネットワークの双方を試験管内で再現する。その構造をデジタル化し、バイオデジタルツインの表現力と現実とのインターフェイスを、両者の継続的な交流とフィードバックによって進化させる。このような仕組みにより、生体の個性や複雑な病態の多面的な理解を加速させることを目指す。**バイオデジタルツインプラットフォームは、ヒトに起こる遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用を解明し、未解決のヒト疾患の発症メカニズムの解明や、個別化された疾患予防・治療法の開発を可能にするものである**。さらに、バイオデジタルツインを含むヒューマン・メタバースを構築し、グローバルに実施することで、**科学や医学の発展、健康の増進に貢献し、延いては全人類の持続可能な社会の実現に貢献する**。

2) -1-3 WPI拠点としてのPRIMEの価値

WPI 拠点として当該分野の研究を遂行する価値

バイオデジタルツインが現在未解決の疾患に対する新たなメカニズムを明らかにする可能性は極めて大きい。この研究には、**オルガノイドを用いた生命医科学と、情報・数理科学や量子科学といった異分野からの情報を組み合わせた、新規で学際的なインプットが必要となる**。また、臨床医学や人文・社会科学の関与も必要とされるだろう。そのためには、現実空間での生命医科学実験と仮想空間での情報・数理科学研究の双方向の展開が不可欠であると考えられる。そのためには、個々の研究分野や学際的な研究で成果を上げてきた世界的な頭脳がPRIMEに一堂に会し、その専門性を共有して新しい融合研究領域を開発するための拠点を形成することこそが不可欠であろう。

我が国の優位性

ヒトオルガノイドを用いた世界的な生命医学研究の分野において日本の研究者たちが大きな貢献を果たしてきた。特に、PRIMEの副拠点長の1人である武部は、この科学の発展を牽引している[2)-2-2 研究計画を参照]。武部は過去10年間に高機能な肝臓オルガノイドを作製し、ヒューマン・メタバース研究に向けた操作系として開発中である(図2)。さらに、PRIMEの主任研究者(Principal Investigator, 以下、PI)として参加する西田、林、妻木、宮川らも高い評価を得ている[2)-2-2 研究計画を参照]。

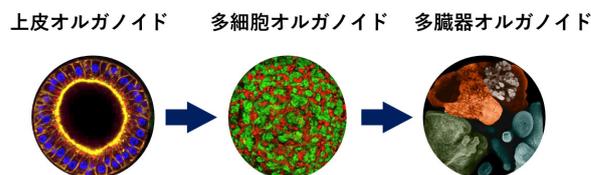


図2：ヒトオルガノイドの発展

ヒューマン・メタバース疾患学という新しい概念の科学分野を実現するためには、細胞やオルガネラレベルでの代謝、温度、活性酵素、圧力などの測定のために量子センシングが必要となる。これらの技術的な達成はつい最近まで不可能だった。量子力学と生命医学の融合に世界で初めて取り組んだのが、日本最大の量子関連研究拠点である大阪大学量子情報・量子生命研究センター(世界最先端研究機構として設立)である。

最高水準の技術力を有する研究者が共同して、生命医学の統合データ開発、数理モデリング、バイオデジタルツイン構築、メタバース空間創成などを“アンダーワンループ環境”で実現する他に類を見ないグローバルな優位性をPRIMEがもたらす。岡田(眞里子)はPRIMEの副拠点長でもあり、データ駆動型数理モデリングの第一人者である。岡田(随象)は、個別化医療を目指した疾患ゲノム研究の最前線に立つ著名なバイオインフォマティクス研究者である。最先端のXAI(説明可能なAI)を開発した長原は、AIの大きな欠点であるブラックボックスを「白くする(透明性を高める)」研究者である。谷内江、根本、Fey、信夫などは、AIやドラッグデザインの分野で目覚ましい成果を上げている若手研究者である。塚田、柏野は、PRIMEのサテライト拠点となるNTTにおいて、独自のデータサイエンス・アルゴリズムと技術を開発し、ヒトの疾患に対するバイオデジタルツインという新しい概念を世界に先駆けて発展させている。PRIMEを通じて、世界規模のヒューマン・メタバース空間の構築・発信・活用が可能になる。

PRIMEは、未解決の課題を解決し、国際的な注目を獲得し、将来の学術分野を確立する

世界的に高齢化が進む中、健康寿命の延伸が重要視され、生活の質の向上と社会保障制度の充実が求められている。しかし、加齢などが影響する多くの一般的な疾患(糖尿病、認知症、心不全など)が急激に増加しており、現代社会を脅かし、健康寿命の延伸を阻害している。これらの疾患の多くは、個人の一生の時間経過の中で、遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用によって発症する。従来の動物モデルを用いた実験によるアプローチでは、これらの疾患の発症を特定したり、その病態メカニズムを包括的に理解することは非常に困難である。また、個々の人間のリアルワールドデータ(生体信号や生体情報)を用いた最先端のバイオインフォマティクスにおいても、生体情報の高次元性、不均一性、離散性が医学的ブレイクスルーの大きな障壁となっている。そこで、人体の理解を加速し、医学研究に革新をもたらす新しい技術として、ヒト生体のバイオデジタルツインの構築を提案する。

PRIMEによるバイオデジタルツインの構築は世界でも類を見ない独創的なコンセプトであり、今後、国際的に大きな注目を集めることが予想される。バイオデジタルツイン構築は、多くの未解明疾患の解決に道を開く医学的ターニングポイントとなる可能性がある。私たちは、バイオデジタルツインを格納したヒューマン・メタバースを情報空間プラットフォームとして開発し、世界の優れた頭脳に活用してもらうことを意図している。この取組は、ヒューマン・メタバース疾患学のグローバル化につながり、すべての人にとって有益なものとなるであろう。また、PRIMEで開発された新しい科学は、多くの未解決疾患の研究に大いに活用され、生命科学、医学・医科学、薬学などの研究を広く推進することができる。

ヒューマン・メタバース疾患学という新しい学問分野を創成するためには、生命医学と情報・数理科学の研究分野を真に統合することが必要である。そのために、学部学生を対象としたヒューマン・メタバース疾患学教育プログラムなどの高等教育プログラムを構築し、その研究・教育成果をPRIMEの

外の科学コミュニティに広く発信していく。

2) -1-4 PRIMEと類似した研究領域における5つの研究拠点

Hubrecht Institute

Hubrecht Institute は、Hans Clevers 博士を中心とした体性幹細胞を用いたオルガノイド研究のメッカであり、癌や疾患の生検標本から様々なオルガノイドを樹立することに成功している。また、臨床的な薬理効果を予測する研究も盛んに行われている。しかし、Hubrecht Institute で開発されたオルガノイドの多くは上皮に限定されているため、組織・臓器・系統間の相互作用が不足しているのが現状である。PRIME が目指す多臓器オルガノイドは、免疫系、血液系、内分泌系など様々な身体システム間の相互作用を評価できるため、複雑な生命現象を扱う上で大きな優位性となる。なお、Clevers のロシュ社への入社が発表され、Hubrecht Institute は象徴的な世界的リーダーを失うことになった。

シンシナティ小児病院オルガノイドセンター (CuSTOM)

CuSTOM は発生生物学分野におけるトップレベルの研究機関であり、希少難病の疾患モデリングなどの分野に強みを持つ。近年では、胚性幹細胞 (ES 細胞) や人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 由来の組織間相互作用を持つオルガノイドを作製する拠点となっている。最近では、世界初のオルガノイド移植を実現する「CURE プログラム」を発表し、移植分野に注力する方針 (予算: 20 百万ドル、今後 10 年間 20 億円) を打ち出している。しかし、PRIME は AI やデータ解析を取り入れ一般的な生命現象を解明していく計画を持っていることから、CuSTOM に対して優位性を持つ。PRIME の武部副拠点長が CuSTOM の副センター長でもあることから、PRIME と CuSTOM の協働は可能である。

The German Cancer Research Center (DKFZ)

DKFZ は多くの計算科学者を抱え、数理モデル化とヒト疾患への臨床応用の研究を国家レベルで最も早くから行っている。同センターでは、数理モデリングを中心に、癌、免疫疾患、神経疾患などに関する研究を行っている。201 行年には、学際的な融合研究を加速させるための「e:Med Systems Medicine プログラム」を立ち上げている。しかし、DKFZ のアプローチは細胞を用いた古典的な生化学的手法が中心であるため、ヒトオルガノイドを用いた PRIME の方が圧倒的に研究上の優位性がある。

Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB)

医療の個別化を目的に 2009 年に設立され、数理モデリングとオミックスを融合した研究を行っており、特にパーキンソン病の個別化医療に重点を置いている。オミックスの網羅的解析に強みを持つが、数理モデリングや AI の導入が遅れており、PRIME の目的であるバイオデジタルツインの構築に大きな優位性を与えている。

Whole Cell Modeling Consortium

主にホールセルモデリングを行う若手計算科学者を対象とした仮想研究組織。テーマは「科学、医学、工学のための遺伝子型からの表現型予測」。コンソーシアムのメンバーである Markus Covert (Stanford 大学) は、数学的モデリング (全ゲノムモデリング、1000 以上の遺伝子のシステム) と微生物や培養細胞の大規模シミュレーションを専門としている。このコンソーシアムは、強力な論文実績と強力な計算能力を有しているが、その研究は疾患研究とはかなり遠いところにある。その点では、PRIME は選択した分野で明確な優位性を持っている。

2) -1-5 拠点のプロジェクトと密接に関連する論文10件

付録 4 を参照。

2) -2. 研究達成目標及び計画

- ・ 助成期間終了時 (10 年後) の研究達成目標を一般国民にも分かり易い形で明確に記載すること。その際、どのような科学技術上の世界的な課題の解決に挑戦するのか、またその実現により、将来、どのような社会的インパクトが期待できるのか、をできるだけ分かり易く記載すること。
- ・ 上記目標を達成するための研究活動面の具体的な計画及び関連するこれまでの実績を記載すること。

2) -2-1 研究目的

今日まで、生命医学の進歩により、原因や影響が明らかな多くの疾患が克服され、また、100 歳以

上生きる人もいるほど、人間の寿命は大きく延びた。しかし、その一方で、**病態が複雑で予防法や治療法が確立されていない疾患も数多く存在する**。これらの common disease とされる疾患は、加齢の影響を受けて発症率が上昇し（糖尿病、肥満、認知症、心不全など）、現代社会を脅かし、健康寿命の延伸を阻んでいる。これらの疾患の多くは、加齢に伴う遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用を経て、生涯にわたって発症するため、従来のアプローチでは発症メカニズムを包括的に理解することが極めて困難である。

こうした課題を克服するために、PRIME は**医学にデジタルトランスフォーメーションをもたらす新しい科学分野であるヒューマン・メタバース疾患学を創成する**。具体的には、ヒトの臓器を培養系で模倣したヒトオルガノイドの実験データを、臨床データ（生体信号や生体情報）及びヒト個人から得られた既存の公開データと統合する。これらのリポジトリを利用して、独自の情報・数理工学的手法を開発し、**ヒト臓器で起こる生命現象や病態を仮想空間で再現できるバイオデジタルツインを構築する**ための技術を開発する。この技術を活用することで、NAFLD、肥満、不妊、認知症、網膜・視神経変性、心不全、変形性関節症、発達異常（軟骨形成不全、特発性低身長）など、**多くの未解明疾患のメカニズム解明**を目指す。同時に、**疾患の発症や進行、治療に対する個人の反応の予測や、最適な予防・治療法の開発**にも取り組む。PRIME は、ヒューマン・メタバース疾患学の全体を把握し、グローバルに展開できる次世代のリーダーを教育・育成していく。我々は、バイオデジタルツインを共有・活用するための情報空間プラットフォームとして本提案で定義する**ヒューマン・メタバース**を新たに立ち上げ、世界中の研究者・医療関係者と共有することを目指す。

ヒューマン・メタバースを通じて、PRIME の成果は、生命科学、医学/医科学、薬学など、ヒトへ向けた世界中の幅広い資源に波及する。同時に、その成果を多くの未解決疾患に応用することで、**人類の健康で持続可能な社会の実現に貢献する**。

2) -2-2 研究計画

PRIME では、健康な状態、発症前、発症後の**ヒトからのオルガノイド**を構築し、その状態を操作して、正常な生理機能から恒常性破綻への移行過程を人為的に制御する。ゲノム、マルチオミクス、イメージング、量子センシング、フォトニクス、エレクトロニクスなどの**先端計測技術**により、細胞、組織、臓器、多臓器、マルチシステムレベルの多次元・多層計測を行い、遺伝子や環境の摂動に対するオルガノイドの応答を取得し、高品質の生体データを蓄積していく。各オルガノイドシステムから得られたデータ、ヒトの個体データ、公開データ（文献発表）、その他の関連データを統合し、AI や数理モデルを用いて整理・解析する。これにより、**生体の代謝・生理の恒常性破綻から疾患という表現型に至る連続的なプロセスをモデル化する**。作成されたモデルは、検証やモデル再構築を繰り返しながら改良され、最終的に**仮想空間中のバイオデジタルツイン**として再現される。現実空間と仮想空間の双方向の研究を進めることで、**疾患メカニズムや発症前状態を解明し、個人の疾患発症プロセスを予測し、個別化予防・治療法を開発する「ヒューマン・メタバース疾患学」**の創成を目指す。また、

異分野融合研究

<p>個別テーマ</p> <p>老化関連疾患 網膜・視神経変性疾患 非アルコール性脂肪肝・肝細胞がん 心不全 変形性関節症 アルツハイマー病</p> <p>生殖関連疾患 不妊症</p> <p>成長・発達関連疾患 低身長症 軟骨無形成症</p>	<p>共通テーマ</p> <p>異なるシステム間オルガノイドの系を用いて代謝恒常性の低下に伴う生体の病的状態を解明する</p>
---	---

キーとなるテクノロジー				
[1]	[2-1]	[2-2]	[2-3]	[3]
バイオデジタルツインの構築	高機能オルガノイド	ヒトオルガノイドの操作	先端計測	倫理的・法的・社会的課題(ELS)

図3：異分野融合研究

バイオデジタルツインを格納してヒューマン・メタバース疾患学を世界に普及・定着させるための情報空間プラットフォーム「ヒューマン・メタバース」を構築する。

学際融合研究の内容

以下に「学際融合研究の内容」と、融合研究を実現するための「基盤技術開発：バイオデジタルツインの構築」「現実空間における基盤技術開発」「倫理的・法的・社会的課題（ELSI）に関する研究」について説明する(図3)。

本拠点では、成長期、成人期、老年期など、生涯を通じて重要なライフイベントである発生・生殖・老化における生体反応や疾患発症に着目する。特に、PRIMEのPIが世界的に優れた成果を上げている以下の体内システム(表1)をターゲットとする：肝胆膵システム(武部: Nature, 2013, Cell Stem Cell 2013, Nature, 2017, Cell Metab 2019, Nature, 2019)、生殖系(林: Cell 2011, Science 2012, Nature 2016, Nature 2021, Science 2021)、中枢神経系(Pasca: Neuron 2017, Nature 2017, Nature Neuroscience 2019, Nature Medicine 2019, Cell 2020, Nature Medicine 2020, Science 2020, Nature Neuroscience 2021, Cell Stem Cell 2022)、感覚器系(西田: Newshild: NEJM 2006, Nature 2016, Nature Protoc 2017, Cell Rep 2018, Cell Rep 2021, Nature 2022)、骨・軟骨系(妻木: Nature 2014, Nature Commun 2016, Biomaterials 2022)、循環器系(宮川: J American Heart Association 2017, Molecular Therapy 2021)などがある。

表1：異分野融合研究

生体システム	ターゲットとなる疾患	PI			
		生命医科学	計測	情報	ELSI
感覚器系	網膜・視神経変性疾患	西田 幸二	根来 誠 原田 慶恵 横田 秀夫	岡田 真里子 長原 一 谷内江 望 Dirk Fey 岡田 随象 根本 孝裕 信夫 愛 柏野 邦夫 塚田 信吾	岸本 充生
肝・胆・膵系	非アルコール性脂肪肝 肝細胞がん	武部 貴則			
心臓血管系	心不全	宮川 繁			
生殖系	不妊症	林 克彦			
内分泌系	成長障害 低身長症	Vivian Hwa			
骨・軟骨系	軟骨異形成症 変形性関節症	妻木 範行			
中枢神経系	アルツハイマー病	Sergiu Pasca			
異なるシステムからなる オルガノイド	加齢による代謝恒常性の低下に伴う疾患	西田 幸二 武部 貴則 宮川 繁 林 克彦 Vivian Hwa 妻木 範行 Sergiu Pasca			

このうち、NAFLDについては、武部、岡田(真里子)、塚田による共同研究が開始された。25個のオルガノイドの脂肪症表現型のデータと、対応する一塩基多型アレイのデータ、オルガノイドのscRNA-seqデータ、パブリックRNA-seqデータを組み合わせて、疾患の重症度に影響する複数の遺伝子を同定した。スーパーベイズ法による同定、ネットワークのODEモデル構築、シミュレーション解析を組み合わせることで、疾患メカニズムの解明や創薬ターゲットの同定に利用可能な**NAFLDのバイオデジタルツインの構築**を進めている(図4)。今回得られた予備的なデータは概念実証と位置づけられ、研究計画をより強固なものにしている。

不妊症については、林と原田が卵子内の温度とミトコンドリアの活性を測定する技術を開発し、共同研究を開始している。発達障害については、三胚葉由来のオルガノイドを用いて、個々の成長曲線を予測する全身成長予測モデルを構築する研究が進められている。Hwaのグループが蓄積した成長不全症(超希少疾患)のiPS細胞ライブラリーを用いて概念実証実験を行い、この方法の実現可能性を裏付ける予備的データを得ている。

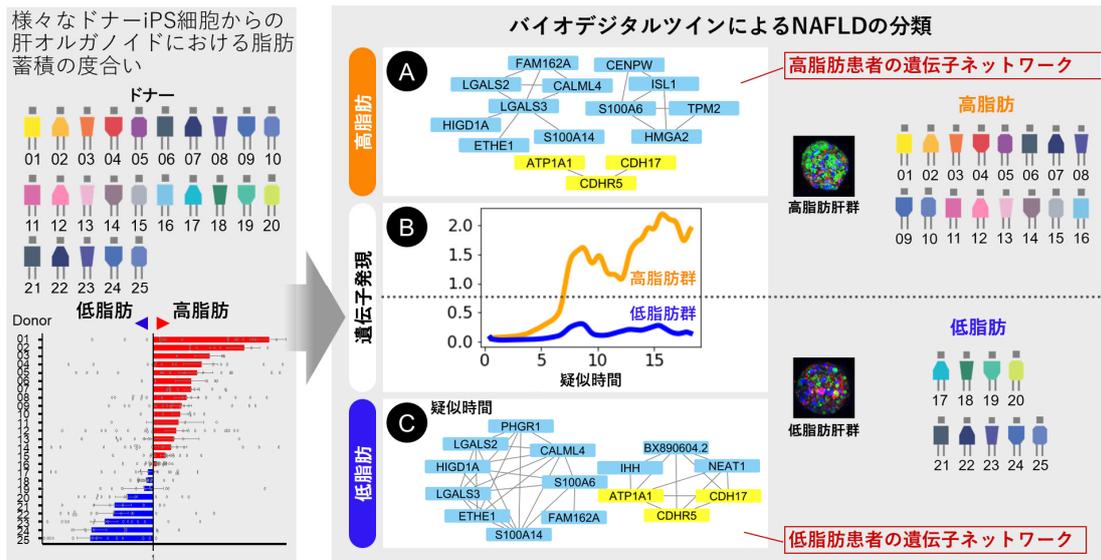


図4：バイオデジタルツイン（インシリコ数理モデル）構築の概念実証—非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）患者の分類の例—（岡田眞里子、塚田、柏野、武部）

高脂肪および低脂肪のNAFLDヒトオルガノイドの単一細胞トランスクリプトームデータを解析し、多くの細胞から肝細胞の集団と肝細胞特異的の共通遺伝子を同定した。肝細胞遺伝子の疑似時間解析を情報数理工学的手法を用いて行った（図6参照）。他の遺伝子との時間的相関が高い遺伝子を同定し、NAFLD患者のhigh-low遺伝子ネットワークを構築した（この時点で相関の低い遺伝子を削除した）。データとモデルの再現性を確認するため、ニューラルネットワークモデルを用い、このネットワークから遺伝子発現の時間経過パターンを予測した。最後に、主要な3遺伝子（黄色で図示）に着目し、高脂肪及び低脂肪NAFLD患者それぞれにおいて、ATP1A1遺伝子とCDHR5遺伝子からCDH17の遺伝子発現の時間経過が予測できた。このようにして、オルガノイドを用いた単一細胞データ解析により各患者の時間的軌跡を予測し、遺伝子発現動態に基づく患者分類のための遺伝子制御モデルを構築する。よりメカニカルなモデルにするためには、時間分解能の高い時系列データが必要である。

多くの一般的な疾患の病態は、臓器間ネットワークによって維持されている代謝の恒常性が加齢によって失われることに基づく、というのが我々の仮説である（図5）。この仮説を検証するために、まず、ドライラボ研究において個々のオルガノイドから得られたデータを仮想空間上で関連付けて統合解析を行い、次に、その解析結果からウェットラボ研究において、ネットワークに関する仮説推論を行い、その仮説推論を臓器間オルガノイド培養系で検証する。これらの過程を通じて、また、個人から得られた臨床データ、公開されている知識ベースやデータセットを用いて、臓器間代謝ネットワークに関する新たな情報の発見を目指す。

- 仮説：臓器間ネットワークによって維持されている代謝の恒常性が加齢によって失われる

臓器間ネットワークのモデル構築への取組

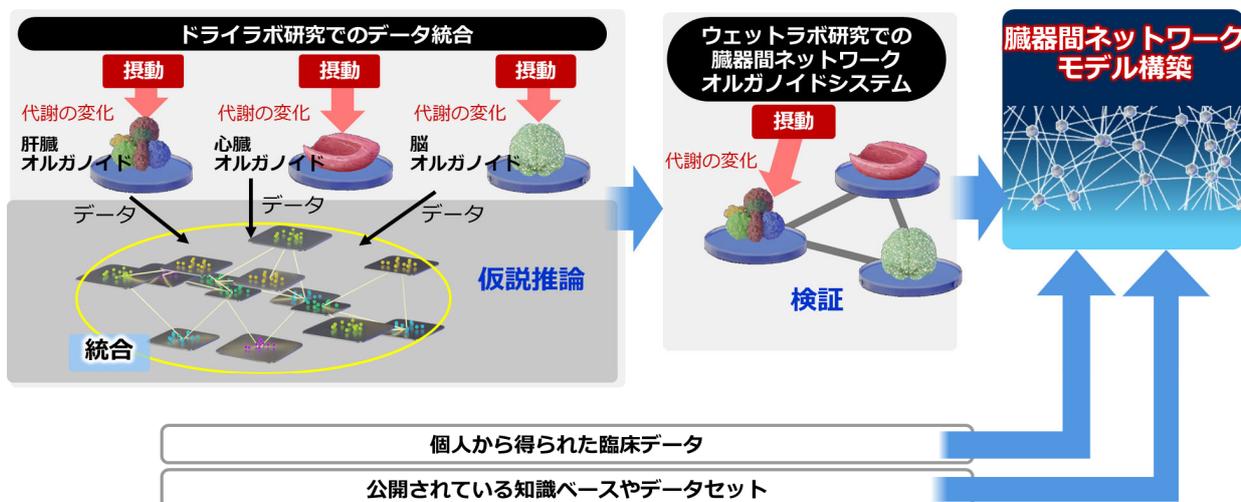


図5：共通テーマ－代謝に関連した臓器間ネットワーク

[1] 基盤技術開発：バイオデジタルツイン及びメタバースプラットフォームの構築

このプロセスは、以下の3つのステップで構成される（図1 プロセス4、5、6、図6）。

(1) 現実空間から仮想空間へ

従来収集されてきた生体データには、以下の3つの特徴がある。

高次元性 (High dimensionality)：表現型の特徴、遺伝子発現のプロファイリング、量子現象など、膨大な種類のデータを取得できるため、オルガノイドを実験に利用するメリットは大きい。したがって、作成されるデータセットは高度に多次元である。これらの多様で大規模なデータセットを、最大限の生産性を発揮するように整理することが、PRIMEで最適化される。

不均一性 (Non-uniformity)：遺伝子発現パターンなどの生物学的情報の多くは、個体間でばらつきがある。また、人種や民族の違いによってもばらつきが見られる。PRIMEの結果の妥当性を保証するために、個人間及び集団間のばらつきに関する十分な量のデータを仮想メタバースに取り込む。この計算には、生物統計家の専門知識を活用する。

離散性 (Discreteness)：生体情報の計測には、大掛かりな装置や高価な材料を必要とするものがある。したがって、これらの点については、人間での連続的な高頻度測定は不可能であり、現実のデータ収集は不完全である可能性がある。このように、現在ヒト個人から得られる疎なデータから、バイオデジタルツインを直接構築することはできない。

オルガノイドを用いる最大の利点は、ヒト個体と遺伝的に同一の細胞からなる臓器様細胞群を用いて、体外での実験が可能であることである。このシステムでは、測定回数や時間軸を増やすことができるため、in vivo の生体データ以上の特性を完全に把握することが可能である。また、オルガノイドから得られるデータを遺伝子ネットワークの数理モデルに変換することで、連続的な時間変化を捉えることができ、将来的には疾患の発生を予測することも可能になる。

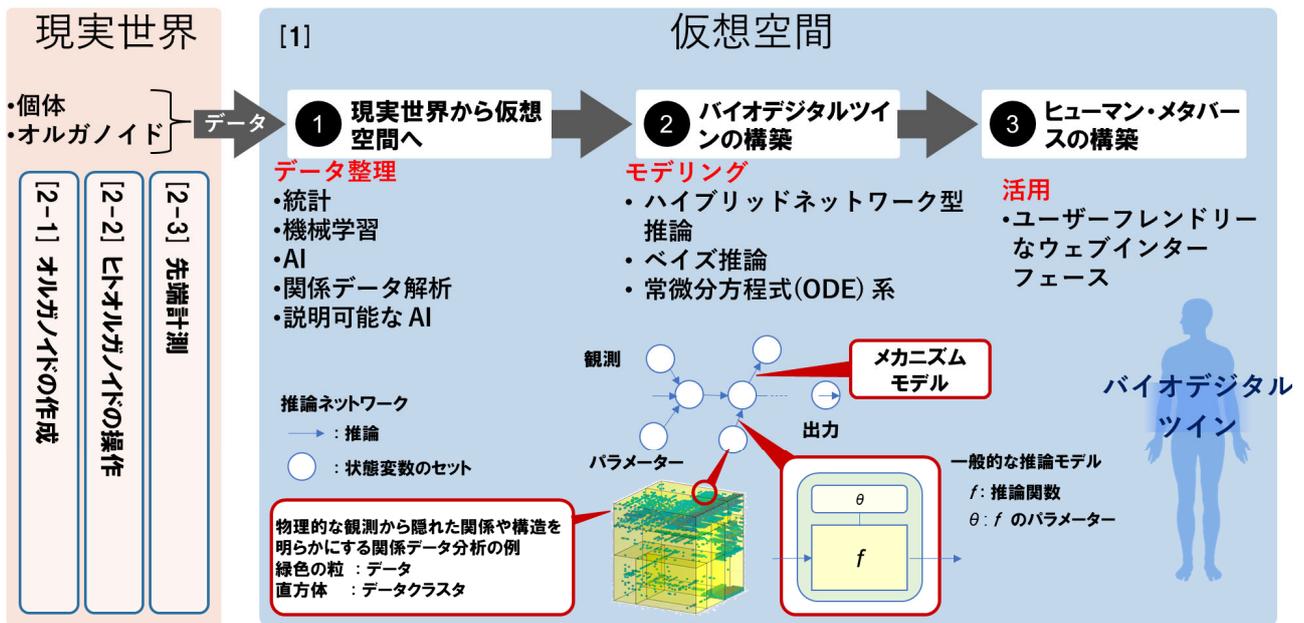


図6：バイオデジタルツインとメタベースプラットフォームの開発

成功の鍵は、**データサイエンスと数理モデル**を密接に結びつけることにある。まず、データサイエンス、**統計学、機械学習、AI**などを駆使して、多次元データやオルガノイドより得られる情報から、疾患に関連する個人の特徴（遺伝子変異やエピゲノム変化など）を正確に抽出・分類する技術を開発する。私たち（岡田、長原、谷地江、根本）は、不均一データ正規化法、遺伝子ネットワーク推定法（岡田）、オルガノイド画像の自動3次元再構成法（横田）など、オルガノイドデータの特性に合わせたデータ解析手法を独自に開発する。これらの方法を用いて、特徴抽出や次元削減を行う。また、**分類に大きな影響を与える要因、すなわち疾患マーカーや原因因子を明らかにする**。そのために、**NTTが独自に開発した関係データ解析技術**（塚田、柏野）、分類の根拠を示す**説明可能なAI（XAI）**（長原）を開発する。これらの解析により、オルガノイドの測定値から重要な因子を抽出し、その因子が時間とともに発達・変化するダイナミクスを再現する数理モデルを構築する。

(2) バイオデジタルツインの構築

バイオデジタルツインの構築に使う解析可能な機械学習フレームワークの開発では、数百のオルガノイドからのデータといった、スパースなデータでのモデリングをめざす。しかしデータの均一性の観点は依然として重要である。この点でのブレイクスルーを実現するため、具体的な実験方法、必要な／期待されるデータの量と質、具体的な数理的モデルのそれぞれに関する専門家チームの間で横断的な議論ができる専門会議を作り、実験計画、臨床データ収集、モデル化のそれぞれに随時議論された内容をフィードバックすることで全体最適化を図る。

バイオデジタルツインの構築には、2つのアプローチを組み合わせる。データ駆動型の情報依存解析・推論手法である**ベイズ推定**と、事前の生物学的知見に基づいて構築する**常微分方程式（ODE）モデル**である。前者については、対象データの量と質に応じて自らの複雑さを自律的に調整できる完全データ駆動型の無限解像度**ノンパラメトリックベイズ法**を新規に開発する（塚田、柏野）。ODEモデルには、ネットワークの制御機構を特定できる数理モデリング基盤 BioMASS と Pasmopy（岡田（眞里子））を使用する。これらの独自の最先端手法を活用するために、さらに**ベイズ手法とODE（つまり数理・物理モデル）を組み合わせることが出来るハイブリッドネットワーク型の推論技術を開発する**。この機械学習推論器では、生体情報やシグナルに潜む潜在的な要因の探索、疾患発症プロセスの予測、物理・化学・生物学的メカニズムの反映、個体特性や環境の影響の捕捉などが可能となる（塚田、柏野）。これらの技術を組み合わせることで、個人の重症度予測や環境・遺伝因子による原因究明が可能になる。現在、多くのデータは発症後に病院で取得されているため、発症前の状態の把握や予測は困難である。逆に、ユニークな遺伝的背景を持つヒトオルガノイドを様々な環境因子に曝すことで、遺伝子と環

境の複合的な影響に関する有益なデータを収集できる可能性がある。ベイズ法や ODE モデルを用いることで、これらの測定で得られた情報を一つの数理モデルに変換でき、ライフコースのシミュレーションにより時間経過の変化を捉えることができる。例えば、ある疾患の発症閾値に影響を与える環境因子を特定することができるかもしれない。このような環境因子と遺伝因子の組み合わせによって生成される各オルガネラの遺伝子ネットワークの数理モデルを、メタバース空間におけるバイオデジタルツインとして構築する（岡田(眞里子)、Fey、横田、塚田、柏野）。さらにこのような解析から判明した疾患原因遺伝子について、タンパク質構造を基にした分子動力学シミュレーションによるドラッグデザインを行う（信夫）。

(3) ヒューマン・メタバースの構築

バイオデジタルツインは、疾患メカニズムに関する有用な情報を実世界にフィードバックするとともに、パーソナライズされた疾患の予測・予防・治療を実現する。さらに、PRIME はバイオデジタルツインを格納するための情報空間プラットフォーム（ヒューマン・メタバース）を開発し、世界中の研究者や医療関係者と共有する。使いやすいウェブインターフェースを実装し、解析ツールを配布し、PRIME がデータ解析に協力する。研究者は自分のデータを使って関係性や潜在的要因を検索することができ、分析結果はダッシュボード上でグラフィカルに可視化され、様々なモダリティで利用できる環境を構築する（塚田、柏野）。さらに、現在と一歩先の状態の精密なシミュレーション、XAI の推定根拠の可視化、疾患の進行の転換点とその主な要因などの未来予測を明らかにする。これにより、バイオデジタルツインの有用性を高めるとともに、その利用を促進する計算機フレームワークを構築する（岡田、根本、塚田、柏野）。

[2] 現実世界の基盤技術開発

[2-1] オルガノイドシステムの創製（図 1 プロセス 1；図 6.）

ヒトの体内器官間の生理的ネットワークを再現するために、ヒトオルガノイドの培養に *ex vivo* の多系統の相互作用を取り込むという革新的な技術開発を提案する。これまでのオルガノイド研究は、単一の臓器に焦点を当てたものであったため、臓器システム（例えば、循環器-内分泌-消化器）を横断するシステムレベルのクロストークを捉えることができなかった。そこで、**横断的なオルガノイドシステム**を組み立て、多臓器にわたる生理・恒常性反応を評価できる高機能培養系を構築し、その統合的な開発を促進する研究開発アプローチをとることにしている。

PRIME の PI は、ヒト iPS 細胞由来オルガノイド研究において、世界的に認められる優れた実績を有している。ここでは、我々が開拓してきた内分泌、免疫、生殖、骨格、神経オルガノイドで生じる臓器応答を獲得できるモデルを確立する（西田、武部、妻木、宮川、林、Hwa、Pasca）。「2)-2-2 研究計画」にあるように、ミトコンドリアの代謝反応が、個体の発生と老化を全身レベルで支配する上流因子であることが認識されつつあるため、これを包括的なテーマとする。私たちの目的は、ヒトの代謝を定義する変数を評価することである。なぜなら、ライフコースを通して個人の代謝レベルのばらつきがあることを示す証拠が増えつつあるからである。そのために、単一オルガノイドシステム（肝胆膵系、循環器系、骨・軟骨系、脳神経系）だけでなく、横断的なオルガノイドシステムも対象とする。また、高精度な臓器間ネットワークの構築には、性差を取り入れることが不可欠である（例えば、閉経後の女性にはこれらの臓器に多くの疾患の兆候が見られる）。この横断的なオルガノイドシステムには、生殖器官によって部分的に駆動され、発生や疾患における性依存性の違いを反映している、内分泌機能における男女間の代謝の違いを捉え、解明するための態勢を備える。これは、臓器横断的な培養系に生殖器官を組み込むことで実現する。

本研究所の強みである PRIME 臨床グループ（西田、妻木、宮川）が持つ豊富なデータと臓器横断培養系の結果を融合し、加齢や疾患による代謝反応の変化や性差を鋭敏に評価することができるようになる。さらに、現在臨床的に評価が困難な、健康状態から疾患状態への移行を反映した特性を同一個体で再現・追跡できる革新的なオルガノイドシステムを構築する（谷内江）。

[2-2] ヒトオルガノイドの操作（図 1 プロセス 2、図 6.）

ライフコース反応を加速度的にモデル化するための細胞操作技術を構築する。iPS 細胞技術のいくつかの利点を生かし、(1)合成生物学（谷内江、根本）、(2)ゲノム生物学（岡田）、(3)数理モデル（岡田）、(4)内分泌・代謝栄養（Hwa、武部）に関わる**細胞内外の調節因子をバイオバンク化したヒト iPS 細胞**

ライブラリへ導入する。これらを用いて、ゲノムやエピゲノムの状態に変異や摂動を導入し、代謝の恒常性の劣化を観察可能な時間内に促進させる。既に構築されている健康なヒトや患者由来のヒトオルガノイドパネルを出発点にして、代謝のライフコースを集団レベルで追跡する *ex vivo* ヒトコホートモデルを構築する。これらの研究により、操作可能な因子を網羅的にスクリーニングすることで、代謝異常の発症に關与する遺伝的・環境的な重要因子を明らかにすることができる。

[2-3]先端計測技術 (図 1 プロセス 3、図 6.)

器官・細胞・オルガノイドレベルで生理的・病的变化を計測するための新しい量子技術を導入する。その実現のために、PRIME は大阪大学世界最先端研究機構 (IARI) 量子情報・量子生命研究センターのメンバーを PI として迎えている。サブセルレベルの**量子センシング**技術を用いることで、これまで解明できなかったオルガネラや細胞内の分子ダイナミクスを捉えることができるようになる。代謝、温度、活性酵素、圧力などのパラメーターの測定を通じて、恒常性の正常な維持とその破綻をメカニズム的に探求する (根来、原田)。具体的には、大阪大学では最近、常温で分子内のスピン状態を揃える「**超偏極 NMR/MRI**」と呼ばれる量子センシング法の研究を行っている。センサー分子の量子状態を制御することで、リガンドと受容体の相互作用を検出し、活性化プロセスや代謝レベルを明らかにすることが可能である。PRIME プロジェクトでは、多数の室温過偏光子を用いて、相当数のオルガノイドの高速自動計測を行う。そして、量子化学計算と分子動力学計算で得られたセンサー分子状態やタンパク質の結果をスーパーコンピュータで比較し、疾患モデルを量子力学レベルで理解することを試みる。オルガノイドから量子力学レベルのデータを十分に取得し、様々な疾患に関する知識を量子力学レベルで診断できる量子生命医学の基盤を確立することを目指す (根来)。また、近年、細胞内の局所環境を計測できる量子センサーとして、**蛍光性ナノダイヤモンド**が注目されている。ナノダイヤモンドの蛍光は、内部に存在する窒素空孔中心 (NVC) に由来する。NVC と磁気共鳴技術を組み合わせることで、従来の蛍光プローブでは不可能だった細胞内ナノ空間の電場、磁場、温度などの物理パラメーターを取得・画像化する技術開発が進められている。本プロジェクトでは、蛍光性ナノダイヤモンドを用い、細胞状態の解析を行う (原田)。生きた細胞を測定する従来の方法での測定限界は顕微鏡の分解能だったが、我々は、顕微鏡の分解能をはるかに超える 4nm の空間分解能を持つ量子センサーの開発に成功している。蛍光性ナノダイヤモンド量子センサーの計測の利点は、たった一粒子で細胞内の物理情報を正確かつ定量的に計測できることである。また、量子センサーのもう一つの利点は、測定精度が高いことである。量子センサーは、1 ミリ度の精度で温度を測定することができる。このため、細胞内の微小な温度変動が生化学反応に關与するという可能性を検証することができる。

また、**細胞から人体まで様々な画像を撮影するための画像処理技術も開発する。**これは、オルガノイドやヒトの体・臓器の形態モデルを構築するために必要不可欠なものである (横田)。横田は、生体試料の切断と断面画像の取得を自動的に繰り返す観察装置を開発した。さらに、ボクセル情報を取得してオルガネラや臓器の領域を抽出・可視化し、抽出した領域を数値化して幾何学的な処理を行う多次元画像処理法を開発した。これらの成果を活かし、オルガネラ、細胞、オルガノイド、組織、臓器、人体などの情報を抽出し、画像処理による現象の定量的な解析を目指す。さらに、これらの技術を体系化し、画像ベースモデリング技術によるヒトバイオデジタルツインの画像処理プラットフォームを構築する。これらのシステムを用いて、時空間シミュレーションを構築する。

[3] 倫理・法的・社会的課題に関する研究 (ELSI)

本拠点で行われる研究は、その全体像も、研究対象や分野自体も最先端のものである。そのため、研究開発や社会実装の過程で、倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) が発生することが予想される。PRIME の PI である岸本 (大阪大学社会技術共創研究センター、通称“ELSI センター”) は、人文・社会科学分野の著名な研究者であり、これらの研究に注力している。PRIME では、**市民や患者など様々なステークホルダーの参加を得て、ELSI に事前に対処していく。**学術的・実践的に ELSI に積極的に取り組むことで、研究成果をガバナンスや倫理指針の提案に繋げていく。例えば、オルガノイド研究においては、インフォームドコンセントや細胞ドナーのプライバシー、構築されたオルガノイドの道徳的・法的な位置づけ、再生医療や臓器移植へのオルガノイド利用のルールなどが適切な論点となる。バイオデジタルツインの構築についても、データの法的な位置づけ、二次利用のルール、患者のプライバシーの扱い、アルゴリズムの潜在的バイアス、説明・検証可能性などが、同様に重要な ELSI である。バイオテ

テクノロジーや情報技術分野の研究成果を責任を持って応用・発展させることで、社会実装に必要なイノベーションを支援する。

2) -3. 研究推進体制

- ・ 研究組織、支援組織、事務組織等の研究体制を、構築の考え方及び人員構成を含め記載すること。人員の構成については、ジェンダーバランスなどのダイバーシティについても記載すること。
- ・ 組織構築の最終目標を達成するための具体的計画（時期・手順など）を併せて記載すること。
- ・ サテライト的な組織を設置して国内外の他の機関との連携を行う場合は、当該連携先機関の名称、拠点構想における役割、人員構成・体制、ホスト機関と当該連携先機関の間の協力の枠組み（協定等の締結、資金のやりとりの考え方等）等について記載すること。
- ・ サテライト的な組織を設置しないものの、国内外の他の機関との連携を行う場合は、当該機関の名称、拠点構想における役割、連携の概要等について記載すること。
- ・ 添付資料5 「主任研究者リスト」を添付すること。（一次審査から変更があった場合は、変更理由とともに変更点を明記すること）
- ・ 添付資料6 「主任研究員個人票」を添付すること。
- ・ 添付資料7 「拠点を構成する人員」を添付すること。
- ・ 添付資料8 「海外、国内他機関から招へいする研究者の拠点構想参加の意思を示した書簡」を添付すること。

2) -3-1 拠点の研究組織、組織構築と人員配置の考え方

本拠点のビジョンを実現するために、大阪大学、国内外から世界トップレベルの研究者を結集し、学際的、統合的、かつ多様なPI陣を配する。PIの研究専門分野は以下の通りである。生命医科学（7名）、情報・数理科学（7名、サテライト機関3名）、量子科学（2名）、人文・社会科学（1名）（合計20名、うち女性4名）（図7）である。PRIMEの20人のPIのうち3人が30代（うち1人は副拠点長）、6人が40代と、提案する科学の画期的かつ現代的な性質を反映して、PRIMEの教員は若い研究者で占められている。このような体制により、PRIMEプロジェクトは発足から20年以上経過した時点でも、新たな学術研究を推進することが可能である。PRIMEのサテライト拠点として、NTT物性科学基礎研究所のバイオメディカル情報科学研究センター及び理化学研究所光量子科学研究センターが予定されている。PRIMEの海外パートナー機関は以下の通りである：シンシナティ小児病院メディカルセンター（オルガノイド）、スタンフォード大学（オルガノイド）、ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン システムバイオロジー アイルランド（データサイエンス）、キュリー研究所（バイオインフォマティクス）を予定している。PRIMEでは、PIや客員教授を迎え、ヒューマン・メタバース疾患学を発展させるための国際的な共同研究環境を整備していく。



図7. PRIME研究者

PRIMEの事務部門のスタッフとして、専任のリサーチ・アドミニストレーター（URA）を雇用する。このURAは、WPIアカデミーである大阪大学免疫学フロンティア研究センター（IFReC）のノウハウを活用し、大阪大学の全学オフィスである経営企画オフィスのURAと連携して業務を遂行する。URAは、PIが申請できる外部資金の情報を提供し、共同研究の計画を支援する。また、申請書作成の支援、研究計画の策定やサイトビジットへの対応、各種報告書の作成などを積極的に行う。さらに、大阪大学の全学的な産学連携組織である「共創機構」と連携し、企業との共同研究プロジェクトの育成や知的財産の管理も行う。各PIには個別にURAを配置し、外部資金獲得前後のサポートを行い、PIが研究の進捗に専念できる環境を整える。

また、PRIMEに専門の事務部門を設置し、大阪大学内から優秀な事務スタッフを選抜・配置する。これにより、研究業務と事務作業を分離し、研究者は研究に集中することができる。

2) -3-2 最終的な人員配置の目標達成のための具体的な計画

ホスト機関外から参画するPIのうち、3名はPRIMEがWPI拠点に選定されれば直ちに大阪大学に異動し、もう1名は2年目に大阪大学に異動する。副拠点長の一人である武部は、来年1月から大阪大学の教員となる。クロスアポイントメント等の手段により、2名のPIがPRIMEに参加する予定である。WPI拠点に選定されてから約2年でPRIMEの研究者の募集を完了する。新規PIは、海外のパートナー機関であるシンシナティ小児病院メディカルセンター、スタンフォード大学（米国）、ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン システムバイオロジー アイランド、キュリー研究所（フランス）の4機関の優れた人的資源を活用し、国際公募により慎重に選定される。

特に、若手研究者の採用にあたっては、**女性研究者を積極的に登用する**。PRIMEは、**男性・女性両方のPIを含め、多様なバックグラウンドを持つ世界的な研究者の貢献を高く評価する**。ホスト機関と協力し、現代の変化や社会情勢を反映した制度・環境づくりを行う。これらの取組により、現在のジェンダーバランスや多様性に関する問題を克服でき、PRIMEを公平性、多様性、包括性の模範的な基準を持つ拠点とする。

2) -3-3 PRIMEサテライト

大阪大学の本拠点に加え、**理化学研究所**と**NTT 物性科学基礎研究所**にPRIMEサテライトを設置する。サテライトの役割はそれぞれ(1) 画像処理技術の開発、(2) バイオデジタルツインやヒューマン・メタバースの構築の支援である。各サテライトには1~2名のPIと、ポスドクを含む研究者が所属する。各サテライト機関と大阪大学との間で連携に関する協定が締結され、研究者間の話し合いが既に始まっている。今後、PRIMEは各サテライトの具体的な共同研究の内容や方法について、個別に契約を締結する。

2) -3-4 他機関との連携

シンシナティ小児病院メディカルセンター（Cincinnati Children's Hospital Medical Center : CCHMC）、スタンフォード大学、ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン システムバイオロジー（University College Dublin Systems Biology Ireland : UCD）、キュリー研究所（The Curie Institute）を海外パートナー機関に指定した。各機関の役割は以下の通りである。CCHMCには、新たに設立された幹細胞・オルガノイド医学研究センター（CuSTOM）を有しており、患者から採取したiPS細胞（人工多能性幹細胞）パネルや最新のロボットオルガノイド製造施設などのリソースを共有できる。具体的には、PRIMEの対象疾患テーマではない消化器系や呼吸器系の研究において、CCHMCとオルガノイド研究での共同研究を行う。スタンフォード大学には神経科学研究所幹細胞コアがあり、健康な精神疾患患者から採取した最先端の脳オルガノイドシステムをPRIMEチームに提供する。スタンフォード大学との間では、アルツハイマー病の研究や脳神経系を介した臓器間関連の研究などで連携していく。UCDはバイオデジタルツイン構築のための数学モデルとアルゴリズムを開発し、これらの方法論をPRIMEのデータ解析に適用する。キュリー研究所は、臨床データのバイオインフォマティクス解析とソフトウェア開発を行う。PRIMEはこれらの海外パートナー機関との間で、ポスドクや若手研究者の交流を積極的に行い、最新の数理・計算手法をPRIMEの研究に反映させ、次世代に最先端の教育機会を提供することを目的としている。UCDとは既にMoUや学生交流協定を締結しており、他のサテライトでも対応する予定である。

交流を促進するために、例えば、PRIMEのPIが配置されている海外の研究機関（スタンフォード大学、ブリティッシュコロンビア大学）が大阪大学に副PIを配置する一方、大阪大学は海外の研究機関の中にカスタムラボを設置して、関連する研究者が自由に行き来できる環境を整備する。また、仮想的アンダーワンループ環境を整備し、日常的にいつでも交流できるようにする。

また、PRIMEの研究分野と密接な関係にある**大阪大学医学部附属病院**は、オルガノイド構築のための細胞や患者データ（生体信号・生体情報）の供給源となる。**大阪大学量子情報・量子生命研究センター**では、量子科学を用いた計測技術の開発を行い、大阪大学大学院理学研究科では、数理モデリングにより現実世界とバイオデジタルツイン情報世界を接続する。**大阪大学データビリティフロンティア機構**は、XAI（説明可能なAI）開発の観点からPRIMEと連携する。

以下の表は、予定されている主任研究者とサポートメンバーの詳細である。

a) 主任研究者（教授、准教授相当）

・添付資料7の表a)を貼り込むこと。

	事業開始時点	令和4年度末時点	最終目標 (2024年3月31日頃)
ホスト機関内からの研究者数	10	10	10
海外から招へいする研究者数	3	3	6
国内他機関から招へいする研究者数	7	7	7
主任研究者数合計	20	20	23

b) 全体構成

・添付資料7の表b)を貼り込むこと。

		事業開始時点		令和4年度末時点		最終目標 (2024年3月31日頃)	
		人数	%	人数	%	人数	%
研究者		42	/	65	/	68	/
	外国人	3	7.1	26	40.0	29	42.6
	女性	9	21.4	20	30.8	22	32.4
主任研究者		20	/	20	/	23	/
	外国人	3	15.0	3	15.0	6	26.1
	女性	4	20.0	4	20.0	6	26.1
その他研究者		22	/	45	/	45	/
	外国人	0	0.0	23	51.1	23	51.1
	女性	5	22.7	16	35.6	16	35.6
研究支援員数		12	/	25	/	25	/
事務スタッフ		10	/	20	/	20	/
構成員の合計		64	/	110	/	113	/

	事業開始時点		令和4年度末時点		最終目標 (2024年3月31日頃)	
	人数	%	人数	%	人数	%
博士後期課程学生	10	/	10	/	50	/
うち雇用見込み	10	100.0	10	100.0	50	100.0

2) -4 研究資金等の確保

2) -4-1 過去の実績

- ・ 拠点構想に参加する主任研究者が過去に獲得した競争的資金等の研究費の年度別合計（平成29年度～令和3年度）を記載すること。

2017年から2021年にかけて、PRIMEのPI候補者が獲得した競争的資金等の年間総額は以下の通りである。

年度	2017	2018	2019	2020	2021
外部研究資金（単位：百万円）	1,092	1,310	1,163	1,228	1,260

2) -4-2 拠点設立後の資金の見通し

- ・ 上記実績を踏まえつつ、本プログラムからの支援額と同等程度以上のリソースを、どのようにして確保するのか、具体的な見通しについて記載すること。
- ・ その際、競争的資金等の研究費については、拠点に参画する研究者の獲得した研究費のうち、当該拠点の研究活動に充てる額を参入すること。また、研究費の獲得の見通しについては、上記実績を踏まえた現実的なものとする（令和4年度～令和8年度）。

大阪大学は、部局横断的な融合研究活動を積極的に支援し、社会的課題の解決に資する研究を優先的に行っている。PRIMEでは、大阪大学から研究スペースや外部資金などの現物支援として、年間約20億円（今回の補助金による配分額を含む）を確保する。また、大阪大学は、大阪の民間企業からの寄付によって設立された大学であって、伝統的に産業界と強い結びつきがある。PRIMEでは、WPIアカデミー拠点の代表格であるIFReCに倣い、複数の企業や財団にPRIMEを支援する大規模な包括的協力を求める。これらのつながりを着実に進め、PIが研究に専念できるような強力なサポートが受けられる研究環境の実現を目指す。

また、今回のWPI申請内容は、大阪大学の中長期的な戦略計画として位置づけられている。PRIMEの研究者が集う新しい研究棟の建設やその他のインフラ整備は、大学の自己資金で賄われる。財源は、大学債、文部科学省への予算要求、共同研究による間接経費等を予定している。大阪大学は、2022年4月28日に「大阪大学 生きがいを育む社会創造債」（第1回国立大学法人大阪大学債券）（発行額300億円）を発行した。この債券で調達した資金は、2022年1月に策定した「OU（大阪大学）マスタープラン2027」に基づき、「生きがいを育む社会の創造」を目指して活用される。PRIMEの研究者が一堂に会する新研究棟は、この大学債で調達した資金により建設される。

2022年から2026年にかけてPRIMEのPIが獲得する外部研究資金等の年間総額は、以下の通り予定されている。

年度	2022	2023	2024	2025	2026
外部研究資金（単位：百万円）	600	600	650	700	750

2) -5. 融合研究

- ・ 研究対象において融合される研究領域と、異分野融合の必要性と重要性、この異分野の融合等によりどのような新領域の開拓が期待されるのかについて記載すること。また、異分野融合とそれによる新たな領域の開拓を推進する戦略についても具体的に記載すること。

2) -5-1 学際的プロジェクト提案と新研究分野の創成が不可欠

PRIMEでは、世界で初めて、ヒューマン・オルガノイド生命医科学と情報・数理科学（人工知能、

数理モデリング、シミュレーション)の2分野を完全に融合させる。さらに、大阪大学が世界最先端研究機構として設立した量子情報・量子生命研究センター、そして人文・社会科学、臨床医学との融合も図る。この独創的な融合により、人間の臓器で起こる生命現象や病態を仮想空間で精密に再現するバイオデジタルツインを構築する革新的技術を、世界で初めて確立する。バイオデジタルツインは、現実空間での医用生体実験と仮想空間での情報・数理科学研究の双方向展開に不可欠である。

PRIMEは、この融合研究により構築されたバイオデジタルツインを用いて、これまでの生命医科学的な研究では未解決だった疾患も含め、その原因、発症、進行、患者の治療効果を予測することを目指す。さらに、その発見を予防法や治療法の開発に応用する新しい医学分野「ヒューマン・メタバース疾患学」の創成を目指す。

2) -5-2 学際的連携のための具体的戦略

図1に示すように、PRIMEは、(1)ヒトオルガノイドの構築、(2)ヒトオルガノイドの操作、(3)先端計測、(4)データ整理、(5)バイオデジタルツインの構築(モデリング)、(6)ヒューマン・メタバースの構築、を遂行する。これらの6つのプロセスごとに、世界トップレベルの研究者と若手研究者からなる研究チームを編成し、融合研究を実施する。また、ELSIを含む人文・社会科学の研究者が適宜研究チームに参加し、より高い社会的視点・視座で融合研究が実現されるよう努める。

ホスト機関である大阪大学は、PRIMEが設置される吹田キャンパスに研究棟(20,000m²)の建設を予定している。大阪大学はこの建物をPRIMEが優先的に使用し、アンダーワンルーフ環境を実現することで、核融合研究を推進する。建物構造は意図的に開放的なものとし、PRIMEの異なる研究チームや専門分野の研究者が自然に混ざり合い、交流できるようにする。

3) 国際的な研究環境と組織改革

3) -1. 国際的研究推進体制(拠点構成する研究者等)

- ・ 拠点における外国人研究者の構成、海外機関へのサテライト的な機能の設置等、国際的研究拠点の構築に向けた具体的計画(時期的なものを含む)を記載すること。
- ・ 研究者(ポスドク等)を国際公募により採用するためのどのような措置をとるのか、手順も含め具体的に記載すること。
- ・ 人的交流が制限される状況下でも研究のアクティビティの維持・強化を図るための、外国人研究者に関する取組等について記載すること。

3) -1-1 国際研究拠点形成の具体的計画

拠点長の西田は、研究分野の融合と国際的な人材ネットワークにより、新たな価値を生み出す創造性を持っている。彼を補佐するのは、シンシナティ小児病院オルガノイドセンターの副拠点長である武部と、情報学と生物学の学際的融合研究を主導してきた岡田(眞里子)である。拠点長、副拠点長がともに持つ「ボーダレス」な感性とネットワークを駆使して、Vivian Hwa(シンシナティ小児病院メディカルセンター)、Sergiu P. Pasca(スタンフォード大学)、Dirk Fey(ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン)をPRIMEのPIとして迎える。また、シンシナティ小児病院メディカルセンター(オルガノイド)、スタンフォード大学(オルガノイド)、ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン システムバイオロジー(データサイエンス)、キュリー研究所(バイオインフォマティクス)の研究者との共同研究や定期的なコミュニケーションを通じて、国際的研究環境も醸成される。このように、生産的で活発な研究環境を整備し、これらの機関を通じて、ヒューマン・メタバース疾患学をグローバルに展開していく。また、PRIME設立後は、これら国際的な研究ネットワークを通じて、国内外での共同研究をさらに拡大する。

3) -1-2 PRIMEにおける研究者の国際公募

ポスドクを始めとする研究者の国際的な採用は、本拠点と海外パートナー機関の双方で行う。PRIMEのテーマと合致する国際感覚を持った研究者を厳選して採用する。特に、本拠点の研究者の採用にあたっては、WPIアカデミー拠点であるIFReCの成功事例を活用する。通常の採用に加えて、アドバンスドポスドク制度を導入する。ここでは、海外の学会・イベントでのブース出展や若手研究者との直接の面談を通じて、彼らの能力・資質を確認するとともに、PRIMEへの応募を促す。採用者には、国際標準の給与が支払われ、研究を行うための研究費も支給される。PRIMEの海外パートナー機関の人事支援を活用し、人材調査・募集を行う。PRIMEが獲得を目指す研究者に積極的な応募を働きかける。

3) -1-3 個人的交流が制限される状況下での外国人研究者・研究環境に関する取組

PRIME は、研究者が集い、共同・相乗的な研究活動を行う場として設立される。しかし、COVID-19 やそれに類する状況によって、今後も人的交流が制限される可能性がある。国際交流が制限されても、国際的なアイデアを循環させ続けるために、国内外の拠点のメンバーをオンラインでつなぐ臨場感のある**仮想的なアンダーワンルーフ環境**を構築していく。オンライン会議システムを通じて、国境を越えた頻繁なミーティングを行い、新しいアイデアや共同研究を容易に始められる環境を整える。また、研究者が実際の環境に関係なく自由に利用できるオンライン上の共有の”個室”を整備していく。PRIME の武部副拠点長は、現在 2 つの研究機関の研究室を掛け持ちで運営している。既に 2 つの研究室にまたがる仮想的アンダーワンルーフ環境を構築している武部副拠点長のノウハウを活用し、この目標を達成する。

3) -2. 国際標準の研究環境

- ・ 国際的な研究環境、事務体制の整備及び海外からの研究者支援の方策（例：英語による職務遂行が可能なスタッフ機能の整備、スタートアップのための研究資金の提供等）を具体的に記載すること。
- ・ 研究者から教育研究以外の職務を減免するとともに、研究者が快適に研究できるような環境を提供するため、どのような措置をとるのか（例：種々の手続き等管理事務をサポートするスタッフ機能を充実させるなど）、時期・手順も含めて具体的に記載すること。
- ・ 世界トップレベルの研究者を集めた国際的な研究集会を定期的（原則、年に一回以上）に開催するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含めて具体的に記載すること。

3) -2-1 国際標準の研究環境の整備

PRIME を真の国際研究拠点とするために、**海外から迎える PI に最大 5,000 万円**をスタートアップ資金として提供する。また、日本での研究資金が安定的に獲得できるまでの 3 年間程度、研究室運営のための研究資金を提供する。IFReC で大きな成果を上げている **Co-PI（若手リーダー研究者）制度**を PRIME でも導入し、海外から迎える PI が若手リーダー研究者を自身の右腕として指名し PRIME に常駐させることで、その研究者が共同研究において活躍できるようにする。また、**研究スペース（約 300m²）と教員・研究員ポスト（計 10 名）**を用意し、日本での研究活動の早期立ち上げを可能にする。特に、外国人研究者に対しては、PRIME 専任の支援部門と大阪大学のサポートオフィスが集中的に支援する。また、日本人研究者と同じように研究できるよう、家族を含めた生活面でのサポートも充実させる。大阪大学の外国人専用宿泊施設「春日丘ハウス」では、短期滞在の外国人研究者を優先的に受け入れる。

PRIME の研究者はすべて国際公募で採用され、**常に 30%以上を外国人研究者とする**。外国人研究者の研究環境、生活環境ともに国際標準となるように、事務部門に英語を話せるスタッフ、URA を配置する。海外から迎えた PI は、できるだけ長く PRIME に滞在することが望ましい。拠点長は、そのような機会を作ることを目標に、この取組をマネジメントする。

3) -2-2 教育・研究以外の業務の軽減・免除

研究者が安心して活動に専念できるよう、拠点の資金を活用する。原則として、教育研究以外の業務は割り当てない。自由で定期的なコミュニケーションのある職場環境は、研究者のネットワークとしての生産性を最大化するため、特に来日する外国人研究者に対しては、日常的なコミュニケーションを推奨する。同時に、遠隔地の PRIME 研究者とも、時間・空間・文化を超えた活気あるオンライン・コミュニケーションが可能な環境を構築する。

3) -2-3 世界的な研究者との国際ワークショップ

PRIME の研究成果を発信し、世界のトップレベルの研究者と議論するために、**年 1 回程度、対面式のシンポジウムを開催する**。公開シンポジウムでは、発表された研究成果を紹介する。また、NDA（秘密保持契約）を交わした研究者が未発表の研究成果を持ち寄り、議論するクロズドセッションも開催する。シンポジウムでは、ELSI や人文・社会科学の研究者を招き、PRIME に関連する問題について議論し、基礎研究の社会的意義や価値について、拠点メンバーの理解を深めることを目的としている。また、小規模でテーマを絞った国際ワークショップも年に数回開催する。

3) -3. 拠点運営と組織改革

- ・ 拠点長、事務部門長の役割について記載すること。

- ・ 事務部門の構成の考え方、拠点内の意思決定システム、拠点長とホスト機関側の権限の分担等について具体的に記載すること(運営責任者と研究・教育に関する責任者が異なる場合、意思決定機構にそれぞれの者の責任関係を具体的に記載すること)。
- ・ 研究成果に関する厳格な評価システムと能力に応じた俸給システム(例：年俸制等)を導入するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含め具体的に記載すること。

3) -3-1 PRIME における意思決定の仕組みと研究支援部門

本拠点は、大阪大学内の他の部局から独立して、拠点長が管理・運営する。拠点長は、研究者の採用や予算執行などの人事に関して、部局長と同等の権限を持つ。優秀な事務職員が拠点長を強力にサポートし、拠点長の研究活動が妨げられることがないようにする。

拠点長の意思決定を支援し、PRIME の中長期計画を決定するために、**拠点長、副拠点長、事務部門長、PI からなる運営委員会**を設置する。また、国内外の著名な研究者、企業人等で構成する評価会議を構成し、1~2年ごとに拠点の進捗を評価する。その結果に基づいて、拠点長は中長期計画を修正するほか、常勤研究者の年俸や任期付研究者の契約を継続するかを決定する。研究活動を一体的に進めるため、2カ月に1回、進捗報告会を開催する。そして問題があれば、運営委員会を活用して拠点長が責任を持って解決にあたる。また、外部評価委員会を設置し、解決策を見出していく。

事務局長には、大阪大学名誉教授の土井健史を配置する。土井は、大阪大学大学院薬学研究科長や大阪大学副学長などを歴任し、優れた研究経営能力を有している。土井は、動脈硬化の国際共同研究、大阪大学先導的学際研究機構の副機構長・部門長を務めるなど、国内外で研究マネジメントの実践経験がある。成果管理・拠点運営を得意とし、様々な分野を俯瞰でき、英語でのコミュニケーション能力も高く、PRIME の事務局長として相応しい。

拠点長、事務局長のもと、優秀なバイリンガルスタッフが、外国人研究者の総務・経理などの事務を強力にサポートする。また、研究経験や博士号を有する URA を外国人研究者のサポート役として配置し、PI が研究に専念できる環境を整える。また、大阪大学執行部と全学 URA も PRIME の運営をサポートする (図 8)。このような強力なサポートにより、外国人研究者は日本人研究者と比べて不利になることなく外部資金を獲得することができるようになる。

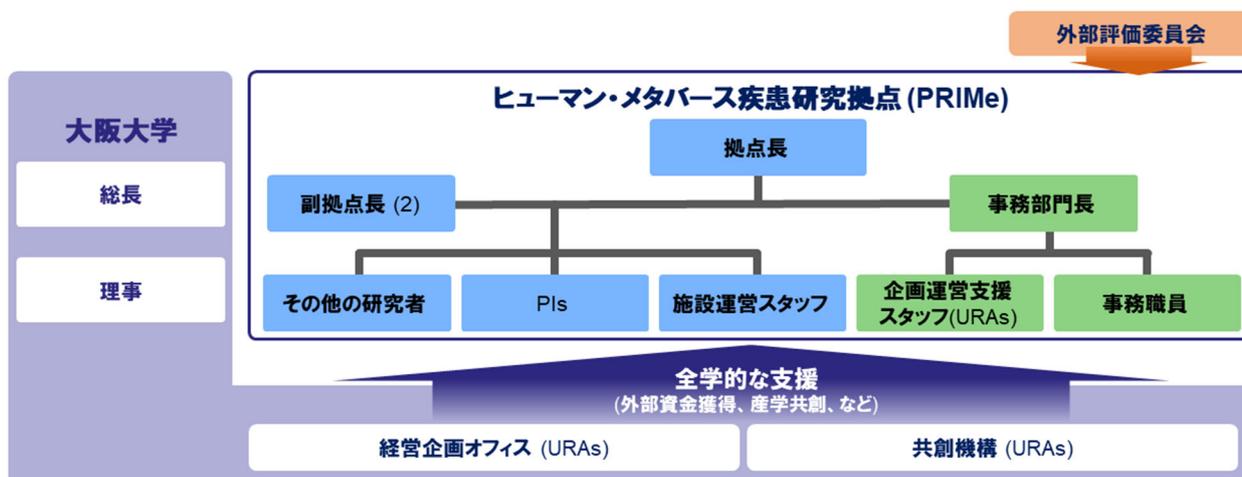


図 8. 拠点運営/支援部門

3) -4. 研究環境整備

- ・ 「世界トップレベル研究拠点」としてふさわしい研究室、居室等の施設・設備環境を整備するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含めて具体的に記載すること。
- ・ 人的交流が制限される状況下でも研究のアクティビティの維持・強化を図るための研究環境に関する取組等について記載すること。
- ・ 研究者の大学院教育への参画について、どのような配慮に努めるのか具体的に記載すること。
- ・ 拠点の研究環境の最適化のために新たに取り組むホスト機関等の既存制度の改善や慣習の撤廃などについて記載すること。
- ・ 上記のほか、世界から集まるトップレベルの研究者が、国際的かつ競争的な環境の下で快適に研究に専念できるようにするための取組があれば記載すること。

3) -4-1 WPI にふさわしい機器、設備、実験スペース

大阪大学は、本提案の採択後約 4 年以内に吹田キャンパス内に PRIME を収容する最新鋭の研究棟

(20,000m²)を建設することを決定している。この新施設では、すべてのPIがアンダーワンルーフで融合研究を行えるような研究環境が整えられる。当面の間はWPI採択後直ちにホスト機関外から着任する4名の研究者のために、大阪大学は医学研究科内に約2,000m²のスペースを確保している。拠点メンバーが交流し、リラックスした雰囲気の中で議論し、新しい人と出会えるような**オープンなコラボレーションスペースを備えた環境が構築される**。また、研究と子育てを両立する男女のニーズに応えた施設とすることで、次世代を担う充実した研究者の育成を支援する。

前述のように、PRIMEの研究・教育・運営は**すべて英語で行われ**、外国人研究者が疎外感を感じることがないように配慮される。事務部門は、大阪大学内から英語に堪能なスタッフを配置し、**多様性に富んだ環境を整え**、すべての研究者が快適に研究に専念できるようにする。

3) -4-2 研究活動を維持・強化するための研究環境

PRIMEでは、ネットワークでつながった仮想的アンダーワンルーフ環境を実現する独自のコラボレーションシステムを構築する。この環境は、人間同士の交流が制限される場合の代替手段ではなく、直接会うことが制限される場合でも、PRIMEの日々の研究活動に付加価値を与えるための試みである。

3) -4-3 大学院教育参加への配慮

PRIMEは、**世界最高水準の大学院生教育**に力を注いでおり、初期段階のキャリア形成の過程で一流の研究拠点に滞在することによって得られる利益を認識している。大学院教育への研究者の参加は、PRIMEのミッションに基づく教育・研究活動である限り、積極的に推進する。PRIMEの目標に直接関係しない業務は免除される。ホスト機関は、PRIMEの研究者が所属する部局において、教育研究活動に必要な人員を配置する。学内の他部局と兼務する研究者については、当該部局の教育活動を軽減する形で支援する。

3) -4-4 既存制度の改善と慣習の撤廃

年功序列を廃止し、上級研究者とポスドク・学生が対等に科学的情報やアイデアを生産的に交換できるような風土をつくる。

PRIMEのミッションを遂行するための**戦略的な人材の確保**は、私たちの成功に欠かせないものである。常勤の研究者を雇用するだけでなく、研究者の意向やニーズ、大阪大学の方針などを考慮し、柔軟な雇用契約を結べるような制度を整備する。この制度と迅速な対応により、クロスアポイントメント、派遣研究者の受け入れ、外国人研究者の採用など、さまざまな場面でタイムリーに対応することができる。また、優秀な研究者を採用する際には、研究者個人の待遇だけでなく、研究環境や生活面での配慮も含めたパッケージ型オファー制度を導入する。この制度はPRIMEだけでなく、大阪大学内の他の研究分野にも拡大・導入していく。このように、不十分な既存制度を改善・活性化させ、世界をリードする研究拠点にふさわしい制度を構築していく。

4) 次代を先導する価値創造

4) -1. 基礎研究の社会的意義・価値の創出・発信

・基礎研究の成果の社会意義や価値を老若男女問わず広く一般に発信していくための方策について、具体的・定量的に記載すること。

PRIMEは、技術革新と社会実装を通じて、私たち一人ひとりが幸福を実現できる社会の実現を目指す。そのために、PRIMEは、**科学技術の研究開発と並行して、私たちの研究に関連する倫理的・法的・社会的課題(ELSI)を特定し、それに対応していく**。すなわち、「RRI (Responsible Research and Innovation)」のモデルを実践していく。基礎科学研究の内容や意義を、一般の方々を含めて広く伝え、双方向の対話と協力を行い、期待だけでなく不安や懸念も引き出す。これらの取組を通じて、**成果の社会的価値の共有に努める**。大阪大学は、10年以上前に日本で初めて「産学連携」という概念を導き出した。2020年には「**社会技術共創研究センター(通称"ELSIセンター")**」を設立し、新しい科学技術開発に関する市民参加型のワークショップを開催している。PRIMEはこの知見と施設を活用し、広報・アウトリーチ活動を組織的に行っていく。ELSIセンターの岸本がPIとしてこれらの活動をリードする。

PRIMEの研究成果については、**国境を越えて多くの人と共有し**、その理解を促進する。米国科学振興協会(AAAS)の年次総会などの国際的な科学イベントへの参加、EurekAlert!などの科学プレスリリ

ース配信プラットフォームの活用、大阪大学での大規模公開オンライン講義（MOOCs）による教材開発などを行う。また、研究者コミュニティに対しては、対面式の国際シンポジウムを年1回、テーマを絞ったオンライン国際ワークショップを年数回開催する。これにより、PRIMEの核となるコンセプトを広く世界に発信し、融合研究のさらなる発展を目指す。

日本国内では、一般の方々を対象にした研究成果報告会や日本語でのサイエンスカフェを開催する。さらに、PRIMEの目的の一つであるヒューマン・メタバースの構築において、一般市民の参加と健常者のデータ取得を伴う新しい市民科学モデルの形成を試みる。そこでは、参加する市民を、データ提供者としてだけでなく**科学と社会の関係を構築するための議論のアクター**として位置づけ、**最終的には次世代の科学を創造していく**。

4) -2. 高等教育とも連動した次代の人材育成

・ 拠点だからこそ可能となる新たな融合領域研究や国際性に富む研究体制に、博士後期課程学生を含む若手研究者を参加させ、育成していくために必要な取組について、具体的・定量的に記載すること。

本拠点では、生命医科学と情報・数理科学の研究領域を真に融合させ、ヒューマン・メタバース疾患学という新しい学問分野の創成を目指す。そのためには、分野の垣根を越えた高等教育プログラムの構築と、次世代研究者育成のための環境整備が必要である。PRIMEでは、次の**2つの観点**から人材育成を推進する。

第一に、専門性の高いヒューマン・メタバース疾患学の研究者を育成する。PRIMEは医学系研究科の連携講座とし、PRIMEに所属する教員が大学院生の受け入れ、指導、審査などを担当する。大学院では、仮想空間、現実世界、倫理、社会の観点から、座学、演習、実習を取り入れた**博士課程ヒューマン・メタバース疾患学教育プログラム**を構築する。**大阪大学の次世代挑戦的研究者育成（SPRING）プログラムと連携し、各学年20名程度の学生が本教育課程に配属される。**また、ヒューマン・メタバース疾患学大学院は、大阪大学世界最先端研究機構（IFReC及び量子情報・量子生命研究センター）と統合される予定である。

ポストドク研究員に対しては、異分野からの研究者が一堂に会し、最近の文献を研究し、専門知識を共有し、ブレインストーミングを行い、共同研究の機会を立ち上げる場となるセミナーコースを設置する。また、世界中から優秀な若手研究者を招き、世界最高水準の待遇で短期間、地に足の着いた研究活動を行ってもらおう。そのために、IFReCで実績のある**アドバンストポストドク制度**を導入する。また、**テニュアトラック制度**の拡充により、優秀な若手研究者が研究に専念できるようにし、大阪大学にヒューマン・メタバース疾患学が持続的に根付くようにする。

第二に、ヒューマン・メタバース医学の概念や成果をPRIMEの外に発信するための研究・教育プログラムを開発する。PRIME外の大学院生や若手研究者の参加を促し、単位を取得させる。また、**卓越大学院プログラム（WISE）、リーディング大学院プログラムからの学生も受け入れる。**ヒューマン・メタバース疾患学の概念を生かした副専攻プログラムや高度副プログラムを用意し、学内のすべての博士課程学生が受講できるようにする。また、これらの学生をPRIMEの共同研究者として随時受け入れる体制を構築する。また、ヒューマン・メタバース疾患学のコンセプトや研究テーマを反映した研究セミナーを定期的に開催し、医学系研究科や卓越大学院プログラムで義務付けられている単位認定セミナーに追加していく。

このように若手のキャリア形成の各段階に対応することで、PRIMEは次世代の科学者を形成する若手研究者を国際的・学際的な環境で育成していく。

4) -3. 自立化を見据えた拠点運営、拠点形成後の持続的発展

・ 当該拠点が10年間の支援終了後に自立化するよう、新たな研究拠点形成に際して、組織の整理合理化の取組、拠点へのテニュアポストの重点配分などの人的支援、ホスト機関から拠点への基盤的経費や土地・建物等の物的支援などを含む、ホスト機関の中長期的な組織運営の計画・スケジュールについて、具体的・定量的に記載すること。

大阪大学は、PRIMEの創設と確立を中期的な目標の一つとして明確に位置づけている。大阪大学はPRIMEの創設に必要な様々なシステム改革を行うとともに、PRIMEを全面的に支援する。また、PRIMEは、大阪大学総長を機構長とする世界最先端研究機構の研究拠点に位置づけられる。大阪大学の部局構成において、PRIMEは独立した部局として扱われる。大阪大学は必要に応じて**既存の部局から教員のポストを再分配し、PRIMEのためにスペースを提供する。**また、WPI支援期間中に、大阪大学内の既存の組織を再編成し、PRIMEのミッションを実現するための新組織を検討する。WPI拠点であった

IFReC（現在は WPI アカデミー拠点）と同様、大阪大学は WPI 支援期間終了後、PRIME を恒久的な組織とする。

拠点長のビジョン

大阪大学・教授 西田 幸二

「すべての病気を克服する」—これは人類の長年にわたる壮大な目標である。近代医学の歴史を思い起こせば、20世紀における医学上のブレークスルーは動物実験によって生まれてきたが、この延長線上では、病態が複雑な現代の疾患を克服することは困難である。我々は、この目標を達成するため、医学にデジタルトランスフォーメーションをもたらす、全く新しい科学分野「ヒューマン・メタバース疾患学」を創成するWPI拠点を形成する。（本提案では、ヒューマン・メタバースを新概念として、「ヒューマン・バイオデジタルツイン（仮想空間におけるヒト生体モデル）を共有・活用するための情報空間プラットフォーム」と定義する）。

生命科学は1970年代初めには、疾病の克服を目指し、生物学と医学を融合させた新しい科学分野として誕生した。以降、健康と病気の「二分論」の概念に基づいて、遺伝子改変マウスなどを用いた要素還元的アプローチ（複雑な物事をそれを構成する要素に分解して理解しようとする方法）が発展し、因果が明快な病気の多くが克服され、人生100年と言われるまで大幅に寿命が延伸してきた。しかし、人類の長年の努力にもかかわらず、病態が複雑で**予防法と根治法がない疾患群**がまだまだ多く存在している。例えば、個人差の大きい老化による生体恒常性の劣化に起因する、いわゆるcommon diseaseと言われる疾患（糖尿病や認知症、心不全など）が爆発的に増加し、現代人を脅かす状況となっており、健康寿命の延伸を妨げている。

このような疾患の多くは、**遺伝因子と環境因子がヒトのライフコースで時間をかけて複雑に相互作用して発症することに加え、様々な臓器異常の合併を伴っている**。そのため、従来の健康と病気の「二分論」に基づいた動物モデル実験は通用しない。「二分論」に代わって、健康と病気を連続的な変化として捉える考え方（未病の概念）に基づき、人工知能（AI）、数理モデリングなどの情報・数理科学的手法を、患者や疾患標本を用いた医学研究に応用する試みが進められてきた。しかし、一部の疾患のモデル化は可能となったが、実際に体内で何が起きているかはブラックボックスであり、疾患メカニズムの解明は困難な状況のままである。したがって、今後、疾患の克服のためには、**一人ひとりの体内で生じる恒常性破綻のプロセスを包括的かつ連続的に理解する、新しい学問体系の創成が不可欠である**。

そこで、今回、我々は、従来の研究の課題を抜本的に解決するWPI拠点として、**ヒューマン・オルガノイド生命医科学と情報・数理科学の2分野を世界で初めて本格的に融合し、さらに、量子科学、人文社会**

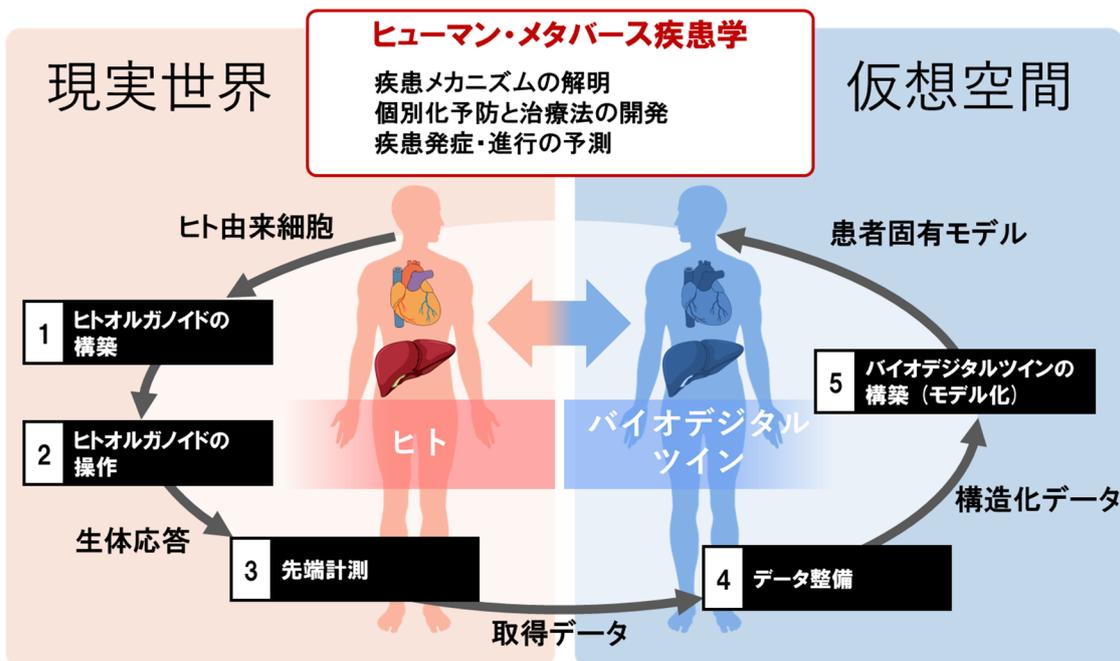


図1 ヒューマン・メタバース疾患学の創成

科学、臨床医学も融合して、医学にデジタルトランスフォーメーションをもたらす「**ヒューマン・メタバース疾患研究拠点**」を創成する。ヒューマン・オルガノイドは人間の器官を模倣した立体組織である。ヒト由来の幹細胞から樹立するので、個々のヒト固有の要因を反映した正常・疾患モデルを自在に構築できる。本拠点では、ヒューマン・オルガノイドを用いて、遺伝・環境因子による摂動に対する応答を、量子科学などを基盤とする先端計測技術により、分子から細胞、組織、器官、多臓器、多系統レベルで多次元・多階層に計測する。得られた各次元・各層のオルガノイドデータと、ヒトからの個体データ、公共データなどを、人工知能（AI）、数理モデリングなどの情報・数理科学的に統合・解析することにより、潜在的な恒常性破綻（未病の状態）から表現型顕出（発病）に至るまでの連続的なプロセスをモデル化する。作出したモデルは検証とモデル再構成により精緻化し、**仮想空間にヒューマン・バイオデジタルツインとして再現**する。XAI（eXplainable Artificial Intelligence、推定結果に至るプロセスを人間が解釈できる説明可能な AI）や関係データ解析技術などを用いることにより、AIのブラックボックス化を解消し、疾患発症に関与する要因の発見につなげる。このような**Cyber-Physicalでの双方向性の研究により、疾患メカニズムや未病病態（疾患発症前の恒常性破綻プロセス）の解明、個別化予防法・根治的な治療法の開発、ならびに、個人に最適化（パーソナライズ）された疾患発症や薬剤応答性の予測法の開発を行う新しい科学分野「ヒューマン・メタバース疾患学」を創成する（図1）**。さらに、ヒューマン・バイオデジタルツインを世界中の研究者・医療関係者が共有・活用できるように、情報空間プラットフォーム—ヒューマン・メタバースを構築し、社会実装を目指す。また、人文社会科学も導入し、本研究過程全体から倫理的・法的・社会的課題（ELSI）を抽出し、多様なステークホルダーとの共創による課題解決につなげる。

本構想の目標は、疾患を真に理解するための「**ヒューマン・メタバース疾患学**」の創成、疾患を予防・治療する「**ヒューマン・メタバース**」の構築と社会実装、若手人材育成の3つである。研究内容の具体例として、ヒトのライフコースの共通テーマである、発達・生殖・老化をとりあげ、これらの過程において疾患が発症する共通原理の発見を目指す。また、「ヒューマン・メタバース疾患学」全体を俯瞰でき、広く世界に向けて展開していく若手人材を育成する。その実現のため、Under One RoofとIn One Laboratoryでの融合研究の実施、ボーダーフリーの物理的な環境、分野横断型大学院プログラムや次世代研究者挑戦的研究プログラムなどの高等教育との連動、新たな「ヒューマン・メタバース疾患学大学院プログラム」の設置など、これまでにない融合的な教育体制を整備する。

本構想の実現のため、**世界的に卓越した人材を大阪大学内、国内、海外から集結させ、オルガノイド生命医科学と情報・数理科学を融合した研究体制を整備し、分野融合とダイバーシティを実現させる**。拠点長の西田幸二は、オルガノイドの基礎研究（Nature 2016、Nature 2022など）から応用研究（New Engl J Med 2004など）に至るまで、常に大型プロジェクトを成功に導いてきた。分野融合による新たな価値を創出する創造性とそれを社会実装するイノベーション力、俯瞰力、国際的な人材ネットワークを兼ね備え、拠点長に最適任であると自負する。副拠点長の一人に、オルガノイド研究を国際的に牽引する施設であるシンシナティ小児病院・オルガノイドセンター副センター長を2017年より務める武部貴則氏を迎える（Nature 2013、2017、2019、Nat Med 2020など）。もう一人の副拠点長に、日本でいち早く情報科学と生物学の融合研究を牽引してきた岡田真里子氏（Cell 2010、Science 2014、2021、Cell Rep 2020など）を指名する。拠点長・副拠点長はいずれも「ボーダレス」の感性と実績をもっており、真の融合拠点が形成できると確信する。Principal Investigator（PI、主任研究者）は拠点長あるいは副拠点長が面談し、本拠点の目標に適したテーマを展開できる者を選びすぐった（オルガノイド生命科学7名、情報・数理科学10名（うちサテライト機関3名）、量子科学2名、ELSI1名、計20名うち女性4名）。また、**理化学研究所光量子工学研究センター、NTT物性科学基礎研究所バイオメディカル情報科学研究センタにサテライトを設置する**。さらに、オルガノイドあるいは情報・数理科学研究で高名な**4つの海外研究施設を連携機関**として、PIあるいは客員教授を本拠点に迎え、国際的研究環境を整備するとともに、連携先を通じてヒューマン・メタバース疾患学を国際的に展開していく。

疾患を克服し、誰もが健康で長生きできる世界を構築することは、人類の夢である。私はヒューマン・メタバース疾患研究拠点を形成することにより、この人類の夢の実現にしたい。本拠点は、他に類を見ない、オルガノイド生命医科学と情報・数理科学、量子科学、臨床医学、人文社会科学の融合を実現させ、多くの未解決な疾患を克服する新しい道を切拓く。そして、その成果を世界中に拡げることにより、人類の健やかで持続可能な社会の実現に大きく貢献する。

ホスト機関のコミットメント

令和4年10月13日

文部科学省 宛

大阪大学
総長・西尾 章治郎

「世界トップレベル研究拠点プログラム」に申請した「ヒューマン・メタバース疾患研究拠点 (PRIME)」に関し、同申請が採択された際は、以下の事項について責任をもって以下のとおり具体的に措置していくことを確認する。

<具体的措置>

※ 以下のそれぞれの事項について、具体的措置を記載すること。

- 1) 当該拠点が真に「世界トップレベル研究拠点」となり、支援終了後に自立化するよう、当該拠点がホスト機関のミッション等の実現に資することを示すとともに、当該拠点をホスト機関の中長期的な計画に明確に位置づけた上で、補助期間中から機関を挙げて全面的な支援を行うこと。

※当該拠点が、ホスト機関におけるミッション、建学の精神・理念、業務運営に関する目標等の実現に資することを示すこと。

また、ホスト機関の中長期的な計画における当該拠点の位置づけについて記載すること。

本学は、「地域に生き世界に伸びる」をモットーとして、社会の安寧と福祉、世界平和、人類と自然環境の調和に貢献することを「大阪大学憲章」に掲げ、教育研究活動を一貫して進めてきた。とりわけ現在は、本学の中長期的な経営ビジョンである「OUマスタープラン2027¹」（2022年1月19日策定）においても明記しているように、「生きがいを育む社会」の創造を目指す世界屈指のイノベーティブな大学として、社会との組織的な共創を具体化するOU (Osaka University) エコシステムを展開し、社会課題の解決に取り組んでいる。本拠点の目指す世界、「疾患を克服し、誰もが健康で長生きできる世界」はまさに、この「生きがいを育む社会」と意を一とするものである。

本拠点は、本学の中期目標・中期計画やOUマスタープラン2027に基づき推進する世界トップレベル研究拠点として整備するものである。また、上記のミッションを達成するため、採択された暁には、本拠点について本学の中長期的な計画により具体的に位置づける。その上で、新しい学問領域をリードする世界有数の研究拠点として、世界トップレベルの研究環境を実現し、かつ、その活動が支援終了後も持続的に行えるようにするため、必要な各種制度改革や研究実施体制の整備等についての全面的な支援を行う。

¹ <https://www.osaka-u.ac.jp/ja/guide/strategy/files/vsao3x/@@download/file>

2) ホスト機関は、当該拠点をホスト機関内の恒久的な組織として位置付け、自立的に運営していくために必要となる既存組織の再編等を含むホスト機関の中長期的な組織運営の方向性に係る基本方針の表明及び今後の具体的な計画・スケジュールの策定を行い、それを着実に実行すること。

※ホスト機関の中長期的な組織運営の方向性に係る基本方針と今後の具体的な計画・スケジュールの両方について記載すること。

1) で述べたように、本学は採択された暁には本拠点を中長期的な計画により具体的に位置づけるとともに、本学の新たな世界最高水準の形成を資する取組を行う組織として設置している世界最先端研究機構の1拠点として位置づける。その上で、次に示すような最大限の支援を行うことにより、国際的研究拠点としてその地位の確立と組織の恒久化を実現する。

1. 提案した研究計画を確実に実行するために、本学はWPIプログラムからの支援額と同程度以上のリソース（本拠点の研究者が獲得する競争的資金等の研究費、本学からの現物供与（研究スペースの提供等）、外部からの寄附金等を含む）の確保を初年度より行う。
2. 3年度目以降は外部資金の獲得額を徐々に増やすことにより、研究体制の拡大や6年度目以降のWPIプログラムからの支援額の削減に対応する。加えて、本拠点を既存の部局と同様の予算や人員要求権等を有する学内組織として扱うことで、組織の自立化を可能とする。
3. 外部資金の獲得に当たっては、本拠点の研究者を中心とした研究グループからなる大型の外部資金（大型科研費、AMED、JST等の大規模プロジェクト）申請支援として、外部資金情報の早期把握、研究プロジェクト組成、申請支援等を本拠点のURAが行う。加えて、本拠点のURAは外国人研究者が日本人研究者と同じスタートラインに立って日本の外部資金に応募出来るよう、外部資金獲得に必要な情報を英語で提供する。更に、本拠点の外国人研究者を中心とした研究チームによる海外のグラント獲得を目指す。全学のIR/URA組織である経営企画オフィスやWPIアカデミー拠点である免疫学フロンティア研究センター（IFReC）のURAの知見を活用することにより、こうした支援を一層充実させる。
4. 開始後数年を目途に、本拠点の優秀な研究者を厳選してテニユアのポストを措置し、研究体制の安定化を図る。
5. IFReCの自立化のために大型の産学連携を実現した本学の産学連携組織である共創機構（参考：IFReCにおける2020年度の産学連携関係収入額：18.1億円／総事業費の61.8%）の知見を活用し、本拠点の自立に必要なリソースの確保を行う。共創機構は初年度から本拠点の産学連携推進に協力し、特に6年度目以降それを強化する。

上記のような取り組みを通じて、特に6年度目以降は本プログラムによる支援の比率を漸減させていき、10年目の支援期間終了時にはスムーズに学内恒久組織へ移行する。

3) ホスト機関の基盤的経費等の配分の考え方を示した上で、当該拠点の運営及び研究活動の実施に必要な人的、財政的及び制度的支援を行うこと。また、ホスト機関のミッション等の実現に向けて、当該拠点の運営及び研究活動にWPI以外の外部資金等を活用する場合、当該拠点と他の外部資金との関係性を示すこと。

※当該拠点の運営及び研究活動にWPI以外の外部資金等を活用する見込みがある場合、該当する外部資金等の申請・獲得状況及び当該拠点との関係性を示すこと（該当する外部資金等に以下を含む場合は必ず記載すること。関係性は必要に応じて図示可。）

・卓越大学院プログラム、・地域活性化人材育成事業（SPARC）、・共創の場形成支援プログラム（COI-NEXT）、

・センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム、・地（知）の拠点大学による地方創生推進事業（COC+）

本学は本拠点のホスト機関として、WPIプログラムからの支援額を上回る人件費や運営費などのリソースを本学の他の財源から優先的に充当し、運営基盤を強固なものとすることを確約する。

拠点長には裁量経費として年間5,000万円以上を確保するとともに、教員・研究員ポスト（計10名）の再配分を行う。

本拠点の運営、特に研究費については本プログラム以外の外部資金等を活用する。本拠点のPIは年間で約12億円程度の外部資金を獲得している。本拠点運営のためには年間約7億円～10億円の外部資金が必要であり、拠点で雇用するURAに加えて、全学URA組織である経営企画オフィスのURAがこの外部資金獲得を強力にサポートする。

施設については、既に本学は2022年4月28日に第1回国立大学法人大阪大学債券（サステナビリティボンド、愛称「大阪大学 生きがいを育む社会創造債」）（発行額300億円）を発行し、同額の資金調達を完了している。本起債によって調達した資金は、「生きがいを育む社会の創造」の実現を目指し、「OUマスタープラン2027」のもとで各種事業の実施に充てることとしている。この資金を活用して本拠点を設置する吹田キャンパスに総床面積20,000㎡の新研究棟を2026年に建設する予定であり、拠点研究者が一堂に会して研究活動を遂行できる環境（アンダーワンルーフ）を整備し、本拠点の研究活動の着実な遂行のために必要かつ十分なスペースを確保する。

4) 支援期間終了後も、当該拠点が自立的な運営を行い「世界トップレベル研究拠点」であり続けるため、拠点に対して人的・財政的な資源や施設・設備等の整備などの長期間にわたる資源配分などの必要な支援を行うこと。また、拠点の活動に必要なインフラ（土地、研究施設・設備、研究スペース等）は、支援期間終了後も継続した確保を前提として、拠点形成の早期から確保、提供すること。

本学は支援期間終了後も、本拠点が自立的な運営を行い「世界トップレベル研究拠点」であり続けるため拠点の活動に必要な各種リソースについて継続して支援を行う。これより、本拠点の恒久組織化を実現する。また、支援期間終了後を見据えて、本学は、研究成果の社会への還元など、社会との共創の好循環を実現し、支援期間の早い段階から、産学共創による財政基盤の充実のための支援を行う。具体的には、知的財産のライセンス化、企業との共同研究契約、ベンチャー起業支援について、共創機構が契約手続きに加え、そのマネジメントおよびそれを扱う人材育成について強力に支援する。

本学は共創機構を中心に産学連携において日本の大学をリードする活動を行っており、IFReCに対しても、「組織」対「組織」の超大型（年間10数億円×10年）の産学連携を実現し、WPI支援終了後の運営基盤を確立した実績がある。この知見を本拠点で活用する。

施設についても、3）で述べたように、必要なスペースを計画的に確保するとともに、支援期間終了後も必要な研究環境を確保・維持する予定である。

5) 拠点運営に一定の独立性を確保するため、「拠点構想」実施にあたって必要な人事や予算執行等に関し、拠点長が実質的に判断できる体制を整えること。

ホスト機関は前述のとおり本拠点を（総長直轄の）世界最先端研究機構の1拠点として位置づけ、既存の部局から独立した部局として運営することを認める。即ち、拠点長が経営責任と研究・教育に関する

る責任の双方を持ち、本拠点内の管理・運営を行い拠点における意思決定を一元的に行うものとする。拠点長は、拠点内における研究者の採用・昇格等の人事や、拠点内の予算編成・執行に関する最終判断等、部局長と同様の権限を有する。また、拠点長の意思決定を支援する為に、事務管理面で強力なサポートを行う特に優秀な事務職員やURAを配置する。

6) 機関内研究者を集結させ、必要な環境整備を実現するにあたり、ホスト機関内の他の部局における教育研究活動にも配慮しつつ、調整を積極的に行い、拠点長を支援すること。

拠点長が本学の研究科や他の研究組織の教員を本拠点の研究活動に参加させたいと希望する場合、研究担当理事が研究科長や研究組織長と交渉する。その際、教育研究活動への影響を考慮して、研究担当理事は、本拠点専任となった学内研究者の出身部局での教育研究活動に必要な人員を配置することについて調整を行う。また、兼任の学内研究者に対しても、教育活動に係る負担を軽減するための支援を行う。本学は、このために必要な財政的、人的支援を行う。

7) 機関内の従来の運営方法にとらわれない手法（英語環境、能力に応じた俸給システム、トップダウン的な意志決定システム、大学院教育との連携等）を導入できるように機関内の制度の柔軟な運用、改正、整備等に協力すること。

IFReCは従来の運営方法にとらわれない手法で、多くのシステム改革を行ってきた。また、本学では、業績変動型年俸制、世界トップ拠点部局人事関連特別措置規程、クロスアポイントメント制度による雇用制度等のシステム改革を進めてきた。本拠点運営にあたってはこのような成功事例を率先して取り入れる。また、本学は、本拠点の自律的かつ先進的なマネジメントを後押しするため、既存制度の運用の柔軟化や制度の改正を含めた必要な環境整備に向けて、積極的に検討を行う。

8) その他、当該拠点が「拠点構想」を着実に実施し、名実ともに「世界トップレベル研究拠点」となるために最大限の支援をすること。

本拠点を国際的研究拠点とするために海外から迎え入れるPIに対しては、スタートアップ資金として初年度に5,000万円程度を措置するとともに、日本における研究費が安定して獲得できるまでの3年程度は研究室運営のための研究費を提供する。加えて、研究スペース（約300㎡）を措置すると共に日本に不在の期間がある場合にも研究を円滑に進める事が出来るよう日本での研究、研究費獲得の経験が豊富なCo-PIを自らが指名することができることとする。さらに、教員・研究員ポスト（計10名）を措置し、日本での早期の研究活動の立上げを可能とする。また、PIを含む外国人研究者には本拠点専属研究支援部門および全学のサポートオフィスが集中的に支援を行い、日本において効率的に研究に取り組めるようにするほか、日本人と同等に研究できるよう家族も含めた生活面での全面的なサポートを行う。短期滞在の外国人研究者には本学外国人専用宿泊施設の春日丘ハウスを優先的に措置する。

本拠点に雇用する研究者、研究スタッフは全て国際公募で雇用し、常に3割程度以上の研究者を外国人とする。本拠点の事務スタッフ、URAには英語が堪能な者を配置し国際水準の研究環境および生活環境を提供する。

本学は、以上の点を含めて、本拠点が名実ともに「世界トップレベル研究拠点」となるために最大限

の支援をする。

9) ホスト機関は、当該拠点が達成した成果を自己評価し、ホスト機関自らが優れた取組として評価したものについて、ホスト機関全体への展開・波及を図ること。

IFReCの実績、具体的には外国人研究者に対する英語でのセミナーの実施等の教育のグローバル化、キャンパスライフを円滑に行う為の日本語教室などの学習環境の整備、クロスアポイントメントによる国際共同研究の促進、海外グラント獲得のためのノウハウ、URAの配置・活用による研究力強化のノウハウ等は本学全体への進展・波及が行われた。

本拠点においても、本学は本拠点を本学の組織改革の先導的役割を担うものと位置づけ、その活動実績について、自己評価を行うとともに、国内外の著名な研究者、企業関係者等で構成する評価会議を設置し、拠点の評価を1、2年毎に受ける。そして優れたシステム改革の成果は、大学執行部を通じて学内他部局へ水平展開する。

10) WPI拠点やWPIアカデミー拠点を持つホスト機関については、既存の拠点を世界トップレベル研究拠点として維持・発展させるための十分な支援を行い、また、新たな拠点への十分な支援と、既存の拠点への支援の継続を両立させること。

※WPI拠点やWPIアカデミー拠点を有するホスト機関のみ記載すること。

本学はWPIアカデミー拠点であるIFReCが世界トップレベル拠点として維持・発展させるための支援を行ってきた。具体的には、IFReCに対しては総長裁量のデニュアポスト（承継ポスト）の追加配分を継続的に行っている。加えて、WPI支援終了後には、全学組織である共創機構の強力な支援のもと新しい産学連携方式を実現し、民間企業から10年間に渡り総額100億円を超える包括連携契約を開始した。

本拠点に対しても、支援期間終了後を見据えて、研究成果の社会への還元など、社会との共創の好循環を実現し、支援期間の早い段階から、産学共創による財政基盤の充実のための支援を行う。そのために必要な知的財産のライセンス化、企業との共同研究契約、ベンチャー起業支援について、共創機構が契約手続きに加え、そのマネジメントおよびそれを扱う人材育成について強力に支援する。このようにして、本学の強みである産学共創を活用して新たな拠点と既存の拠点の両立を行う計画である。

本学は、新たな本拠点への十分な支援と、既存の拠点（IFReC）への支援の継続の両立を確約する。

11) WPI拠点やWPIアカデミー拠点を持つホスト機関については、既存の拠点の優れた成果を、自主的かつ積極的にホスト機関全体に波及させ、機関自らの改革につなげること。

※WPI拠点やWPIアカデミー拠点を有するホスト機関のみ記載すること。

本学ではこれまで、IFReCの優れた成果を自主的かつ積極的に本学全体に波及させ、機関自らの変革につなげてきた。

具体的には、教育のグローバル化、キャンパスライフなどの学習環境の整備、クロスアポイントメントによる国際共同研究の促進、URAの充実、大阪医歯薬ネットワークによるトランスレーショナルリサーチの事業化推進、アウトリーチ活動の推進、ワンストップによる受け入れ、派遣、交流支援体制の構築と、多文化・多言語のグローバルなキャンパス環境の整備などである。

本学は引き続き、IFReCに加えて本拠点の成功事例を自主的かつ積極的に本学全体に波及させ、機関自らの変革につなげる。

以上

世界トップレベル研究拠点プログラム 主任研究者リスト

- ※ 主任研究者が10名を超える場合は、適宜行を追加してよい。
- ※ 「世界トップレベル」と考えられる研究者については、その氏名の右側に「*」印を付すこと。
- ※ 年齢は、2022年4月1日時点とすること。
- ※ プログラム開始時点で、当該構想に参加できないものについては、備考欄に、参加予定時期を明記すること。
- ※ 外国人の氏名は英語で記載すること。
- ※ サテライト所属PIの場合は備考欄に「サテライト」と記載すること。

拠点名		ヒューマン・メタバース疾患研究拠点				
ホスト機関名		国立大学法人 大阪大学				
	氏名	年齢	現在の所属、役職 (機関、部局、専攻等)	専門	エフォート+ (%)	備考
1	西田 幸二*	59	大阪大学、医学系研究科、医学専攻、教授	幹細胞生物学、再生医療、眼科学	90	拠点長
2	武部 貴則*	35	Center for Stem Cell and Organoid Research and Medicine/Cincinnati Children's Hospital Medical Center・Director for Commercial Innovation	オルガノイド医学、器官発生・再生	70	副拠点長
3	岡田 眞里子*	59	大阪大学、蛋白質研究所、教授、所長	システム生物学	45	副拠点長
4	林 克彦*	50	大阪大学、医学系研究科、医学専攻、教授	生殖遺伝学、卵巣オルガノイド	70	
5	宮川 繁*	54	大阪大学、医学系研究科、医学専攻、教授	心臓血管外科学、再生医療、医療AI	80	
6	妻木 範行	57	大阪大学、医学系研究科、医学専攻、教授	軟骨、再生医療	70	
7	Vivian Hwa*	63	Cincinnati Center for Growth Disorders/Cincinnati Children's Hospital Medical Center・Basic Science Director	成長不全疾患、遺伝学	90	
8	Sergiu P. Pasca*	40	Psychiatry and Behavioral Sciences/Stanford University Medical School・Associate Professor	中枢神経疾患、オルガノイド	20	
9	岡田 随象*	41	大阪大学、医学系研究科、医学専攻、教授	バイオインフォマティクス、オミクス解析、機械学習	70	
10	長原 一	48	大阪大学、データリテリフロンティア機構、知能情報基盤部門、教授	コンピュータビジョン、機械学習	70	

11	谷内江 望*	41	School of Biomedical Engineering (SBME)/The University of British Columbia · Associate Professor	合成生物学、情報科学	20	
12	根本 孝裕*	35	京都大学情報学研究科、システム科学専攻、助教	データサイエンス、アルゴリズム開発	90	
13	信夫 愛	40	理化学研究所、生命機能科学研究センター・分子機能シミュレーション研究チーム、研究員	分子動力学シミュレーション	90	
14	根来 誠*	39	大阪大学、量子情報・量子生命研究センター、准教授	磁気共鳴、量子コンピューター	35	
15	原田 慶恵*	62	大阪大学、蛋白質研究所、教授	量子センシング、ライブイメージング	70	
16	岸本 充生	51	大阪大学、社会技術共創研究センター、センター長	ELSI、リスク評価	30	
17	横田 秀夫	53	理化学研究所光量子工学研究センター、チームリーダー	画像処理、イメージベースドモデリング	50	サテライト
18	塚田 信吾	56	NTT物性科学基礎研究所、バイオメディカル情報科学研究センター、NTTフェロー、医学情報科学研究統括	バイオデジタルツイン 生体情報処理・情報通信	20	サテライト
19	柏野 邦夫	54	NTT物性科学基礎研究所、バイオメディカル情報科学研究センター、シニア上級研究員	バイオデジタルツイン 生体情報処理・情報通信	20	サテライト

† 研究者の年間の全仕事時間（研究活動の時間のみならず教育・医療活動や兼業部分等、全ての業務等を含む）を100%としたとき、本WPI拠点の研究活動等を実施する時間の配分率