

1. 評価対象研究課題

- (1) 研究課題名：体内精密情報デジタルツインシステム
- (2) 研究代表者：株式会社国際電気通信基礎技術研究所 佐藤 匠徳
- (3) 研究期間：令和3年度～令和7年度（予定）

2. 中間評価の実施概要

日時：令和5年10月30日
場所：TKP東京駅大手町カンファレンスセンター
評価委員：未来工学研究所 理事長、上席研究員／東京大学 名誉教授
平澤 洽（委員長）
元 三菱ケミカルホールディングス 顧問
岩野 和生
理化学研究所 革新知能統合研究センター 副センター長
上田 修功
玉川大学 脳科学研究所 特別研究員
大森 隆司
東京工業大学 名誉教授
佐藤 誠
兵庫県立大学 大学院情報科学研究科 教授
田中 俊昭
千葉商科大学 総合教育センター長、東工大 名誉教授、
筑波大 名誉教授
寺野 隆雄
産業技術総合研究所 人間拡張研究センター・主任研究員
長谷川 良平

（委員長以外は五十音順・敬称略）

3. 研究の進捗状況

研究の概要

本研究では、心血管機能不全およびリン恒常性異常の早期に生じる体内の分子・細胞の微小な時空間軸での変化と、その変化に個人差が生じる原因（遺伝的要因、環境・習慣要因等）を解明することを目指し、心血管機能不全のデジタルツインおよびリン恒常性異常のデジタルツインの作出を目指す。

この、心血管機能不全デジタルツインおよびリン恒常性異常デジタルツインにおいては、自身の心血管機能不全やリン恒常性異常のバイオマーカーの時空間情報（過去から現在までのバイオマーカーの濃度変化）を入力することにより、1)～3)の予測が可能となることを目指す。

- 1) 心血管機能不全／リン恒常性異常の進行ステージ
- 2) 心血管機能／リン恒常性の異変を正常に戻すための制御ターゲット分子の時空間情報^(※)
- 3) 自身の体内の状態を正常に保つためのこれら制御ターゲット分子に対する最適な制御方法^(※※)

(※ 現在および将来の、制御ターゲット分子の発現部位および濃度変化)

(※※ 制御因子、ホルモン、医薬品など)

また同時に、これら体内のバイオマーカー分子や制御ターゲット分子・細胞の時空間情報を経時的に計測できる体内センサーと、体内の分子・細胞の時空間軸での変化を制御することができる制御ナノマシンの作出を目指し、最終的に、この体内センサーナノマシンと制御ナノマシンを介して、前出のデジタルツイン（心血管機能不全デジタルツイン、リン恒常性異常デジタルツイン）と体内精密情報とが融合された「体内精密情報デジタルツイシステム」の実現を目指す。

進捗状況

主な実施項目に対する進捗は以下の通り。

① バイオマーカーおよび制御ターゲット分子同定（担当：ATR 及び Karydo TherapeutiX 株式会社（KTX））

同定したバイオマーカー（及び制御ターゲット）は、新規の分子を含むため、奈良県立医科大学大学病院、芝浦スリーワンクリニックにご協力いただき、約2000人の被験者を対象とした観察研究を実施し、心血管機能不全、体内リン恒常性異常と表裏一体の慢性腎疾患（CKD）の有効なマーカー&ターゲットであることを示した。論文3報、特許4件。

② ヒトのリアルワールドスナップショットデータで動物モデルの経時的データを「ヒト化」するアルゴリズム構築（担当：KTX）

採択当初は、動物モデルとヒトの間の対象疾患の「見える・計測できる」表現型の1:1の対応を見出して、機械学習などを用いて動物モデルのデータから、対応する「ヒト疾患モデル」を構築することを目指した。しかし、ヒトでの疾患と動物モデルの間にはかなり大きな乖離があることを深く認識・理解した結果、真にヒトに使えるデジタルツインシステムの実現のため、根本的な種共通の疾患原理・構造（ルール=制約）を見出し、それを幹に進化の過程でヒト疾患が出現してきた原理・メカニズムを明らかにし、それに基づいたヒト疾患モデルを構築することにした。

その方向性のもと、現状は以下を研究している。

- ・根本的な種共通の疾患原理・構造（ルール=制約）（Persistent diagram の活用）
- ・進化の過程でヒト疾患が出現してきた原理・メカニズム（Persistent diagram の活用）
- ・生物学的メカニズムベースのモデル化方法の探索・評価（Physics Informed Neural Network : PINN の生物学的メカニズムへの適用）

上記の研究成果として論文1報を作成中。

③ ヒト時空間情報のモデル化（担当：ATR）

採択当初は、中間評価以降に着手する計画だったところ、プロジェクト全体が予定より前倒しで進捗したため、本項目も研究を開始し、動物モデルからマルチモーダルな時系列デ

ータをトイモデル用に集積した。

④ヒト時空間情報に個々人の差異（ゲノム、環境・習慣）を付加したモデルの構築（担当：ATR）

（ゲノム情報）心血管系異常、リン恒常性異常、それぞれの動物モデルにおけるゲノム情報の違いの影響を同定した。具体的には、ゲノム情報の微妙な違い（Two alleles: F0-2 vs. F0-3）によるリン恒常性異常の違いの同定及びGWAS catalogからのゲノム情報と疾患の関係性に係る公開情報の抽出を行い、それぞれ論文発表した（①の論文の内数）。さらに、マウスの心筋梗塞モデルのSNP（一塩基多型）解析を実施中である。

（生活習慣）心血管系異常、リン恒常性異常、それぞれの動物モデルにおける食事に含まれるリンの量の影響を同定し、論文発表した（①の論文の内数）。

⑤ヒト時空間情報に個々人の差異を付加した「ヒト化」モデル（バーチャル）とリアル動物モデルの時空間データの誤差修正（担当：KTX）

本項目は中間評価以降に着手する計画。

⑥予測能を有したデジタルツインの作出と評価（担当：ATR）

心血管系異常、リン恒常性異常、それぞれの動物モデルから得た入力データ（心エコー、心電図、血中プロテオーム（バイオマーカー）、血中リン、ゲノム、食中リン）は、トイモデル用の時系列データをほぼ全て（90%）完了し、それらへ、②で述べた各種アルゴリズム、及び一般的方法（機械学習、Neural-ODE、最適輸送など）を適用し、パフォーマンスを探索・評価中。

⑦センサーナノマシン作出・性能評価（担当：ATR）

生理的条件の *in vitro* 試験で、mM（ミリモラー）オーダーのリン酸を検知できる、蛍光ベースのセンサーの作出を完了したが、体内でのシグナルが弱すぎるということが明らかになった。そこで、方針転換し、電気化学的手法でのリン酸センサーを作出し、生理的条件下で、mM オーダーのリン酸を検知できることを確認した。他方、体内環境のように複雑でヘテロ（多様）な環境下で、リン酸特異性があるかは現時点では不明であるため、バックアッププランとして、生物が既に持っているリン酸トランスポーターを改良した人工リン酸センサータンパク質の作出を行い、プロトタイプを作出した。

⑧制御ナノマシン作出・性能評価（担当：ATR）

2種類（温度応答性ポリマー、温度分解性ポリマー）の制御ナノマシンの試作品と *in vitro* での性能試験を完了した。そして、性能試験の結果、温度応答性ポリマーでは、温度上昇に応答した一貫性のある薬剤放出が困難と判断した。一方、温度分解性ポリマーは温度上昇によってポリマーが分解し薬剤を放出することが確認された。したがって、今後は、この温度分解性ポリマーを基盤に制御ナノマシンを完成させる。

⑨中間デバイス作出・性能評価（担当：ATR）

小型で、ワイヤレス通信、センサー入力、電圧出力が可能な中間デバイスの試作機を、中間評価の数値目標を全て満たす仕様で完成させた。その上で、さらに、リン酸センサーナノマシンプロトタイプを搭載し、リン酸のセンシングに成功した。また、制御ナノマシンが搭載できることを確認し、温度分解性ポリマーから薬剤を解放させるためのヒーターが駆動することを確認した。

⑩生体適合性を有したナノマシン、中間デバイスの作出（担当：ATR）

本項目は中間評価以降に着手する計画。

⑪ナノマシン、中間デバイスの生体適合性の評価系構築と評価の実施（担当：KTX）
候補材料（エポキシ樹脂、シリコン樹脂）をマウスへ埋め込み、有害事象が生じないことを確認した。

⑫デジタルツインとナノマシンの中間デバイスによるリアルタイムでの連動システムの作出および評価（担当：ATR）

センサーナノマシンと中間デバイスの連動システムの設計を完了し、実際に両者の連動を確認した。具体的には、リン酸センサーナノマシンと中間デバイスの連動で、濃度依存的な電気化学的変化をリアルタイムで計測できた。

4. 中間評価の評点

S 研究計画を超えた成果を挙げており、さらなる発展を期待する。

5. 総合コメント

独創的な研究テーマに果敢にチャレンジし、学際領域において多方面にわたる具体的かつ興味深い成果が出ている。最終段階に向けて、各研究テーマを有機的に統合し、「心血管機能不全」および「体内リン恒常性異常（特に慢性腎疾患：CKD）」という研究対象において、本プロジェクトによる本格的な（実用的な）デジタルツイン構築例を示してほしい。さらに他のメディカル系の後続研究者が、本プロジェクトの戦略を生かせるような方法論の確立を目指し、明示的にわかるよう取りまとめていただきたい。

また、デジタルツインとナノマシンと生体との融合による新しいシステムの完成がもたらす有用性、全体の意義や個別技術に関して、わかりやすいメッセージとして発信していくことについても期待する。

6. 主な個別コメント

- 限定された症例ではあるが、個々人に対する個別デジタルツインが一定の目標に対して十分識別可能であることの検証を確立するとともに、新たな臨床医学的な知見を取り込める開かれたモデルであることが望ましい。
- 中間評価までは想定以上に個別具体的に知見が収集され、医学生理学の先端的な知見を、領域はきわめて限定的ではあるが、デジタルツインという新規な形式での統合を図ろうとしている。最終段階に向けて、このプロジェクトの成果が明確に確認できるように整理して頂きたい。
- 中間評価の段階としては、多岐にわたってしっかり成果がだされている。個別の面白い論点については、しっかりと掘り下げ、意味を明確にして頂きたい。また後半に向けて、このデジタルツインの考え自身が有効な成功例を作り上げるとともに、後続の人達への方法論や指針も作り出すようにしてほしい。
- 独創的な研究テーマに果敢にチャレンジし、これまで重要成果も複数創出している。本研究が成功すれば医学における科学技術イノベーションの進展に大きく貢献する成果となり得るという観点でエンカレッジしたい。

- 体内の生理的なプロセスを科学的な根拠に基づきモデル化してデジタルツイン化するという、面白くかつ有用な研究である。基礎研究として成果を出していただくと同時に、社会的なアピールについても検討していただきたい。
- 現状の成果と課題が具体的に整理されており、今後の研究計画も説得力がある。
- 学術論文の発表や一般向けの展示も積極的に行われている。
- 目標設定が確定的ではなく、新たな知見を得るごとに進化していくタイプであり、それに合わせてチャレンジを続けている。
- 代表者には格段のリーダーシップがあり、研究チームが創造的に組織化され、さらなる進化が見られます。
- 大きな研究テーマであるデジタルツインと生体、ナノ、ミクロ、マクロ、多臓器観点などに向けて、成功例と方法論を打ち立てて欲しい。
- 医学分野でのデジタルツインの構築という観点から、個人レベルの臨床像を具体的に示す方向に向かっていただきたい。
- より広い範囲に一般化するための周辺的な知見に手が広がり過ぎている印象がある。個々の研究課題についての探求を進めていただくと同時に、それらの間の関係、特にデジタルツインの構築という本研究のメインテーマに対する位置づけを明確にしていきたい。
- 各成果が研究目標にどのように貢献しているかなどのより丁寧な説明が必要。
- 個別の面白い研究の寄せ集めにならないように、総合的にどのような価値があるのか明確にして欲しい。
- より広い範囲に適用するためには、解くべき課題（研究項目）が多く、それらの間の関係を整理することが必要であろう。
- 機械学習関連技術の高度化が必要。
- 個別にも理論的な追及を行ってほしい。
- 先駆的かつ学際分野であるために、大規模な予算の執行は必要である。