

京大-ハイデルベルク大-理研ワークショップ

医学と数理

第1回のノーベル物理学賞がレントゲンに授与されるなど、医学の進歩は物理はじめ基礎科学の応用展開なしに語れません。京都大学では、2017年に京大高等研究院(KUIAS)と理化学研究所・数理創造プログラム(iTHEMS)が共同で理研-京大数理科学研究拠点(SUURI-COOL Kyoto)をスタートさせ、2018年にはKUIASに医学物理・医工計測グローバル拠点(CiMPhy)が、さらには2019年に京大理学研究科附属サイエンス連携探索センター(SACRA)が発足しました。

このような背景のもとで、ハイデルベルク大学(独)とCiMPhyにおいて臨床医学との連携を推進している田中求教授、理研iTHEMSの初田哲男プログラムディレクター、そして京大SACRA学際融合部門長の坂上貴之教授が協力し、『第1回京大-ハイデルベルク大-理研ワークショップ「医学と数理」』を2019年の10月にSUURI-COOL Kyotoにて開催し、ここでは主に数物系の研究者が意見の交換を行いました。

第2回目となる今回の会議では、融合分野研究に取り組んでいる臨床医学と数物系の第一線の研究者がそれぞれ最新の成果報告・意見交換を行い、「臨床医学の作業仮説」→「精密計測・定量解析」→「数理モデル構築」→「臨床医学へのフィードバック」を目指したネットワークを形成することによって、第1回目の会議の成果をさらに大きく展開・発展させることを目指します。

2020年9月18日|金|・19日|土|

9時30分～(18日)・10時～(19日)

会場

オンライン開催



田中 求

ハイデルベルク大学教授
京都大学高等研究院
CiMPhy部門長



初田 哲男

理化学研究所
数理創造プログラム
プログラムディレクター



坂上 貴之

京都大学教授
京都大学SACRA
学際融合部門長

■ウェブサイト・お問い合わせ先

<https://indico2.riken.jp/event/3327/>

E-mail: march2020workshop@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp



■主催

京都大学高等研究院
理化学研究所 数理創造プログラム (iTHEMS)
京都大学大学院理学研究科 附属サイエンス連携探索センター



第2回 京大—ハイデルベルク大—理研 ワークショップ “医学と数理”

日程：2020年9月18日（金）・19日（土）

会場：オンライン開催

共催：京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点（CiMPhy）

理化学研究所 数理創造プログラム（iTHEMS）

京都大学大学院理学研究科 附属サイエンス連携探索センター（SACRA）

組織委員

田中 求（ハイデルベルク大学・京都大学）、初田 哲男（理化学研究所）、坂上 貴之（京都大学）

9月18日（金）

- | | | |
|------|--------------|-----------|
| 9:30 | 開会のご挨拶・趣旨説明 | 田中 求（10分） |
| 9:40 | 医学と数理の連携について | 森 重文（10分） |
| 9:50 | 医学と数理の連携について | 湊 長博（10分） |

テーマ1：消化管がん診断へ向けた数理解析

- | | |
|----------|-------------------|
| 10:00 | 妹尾 浩（京大消化器内科・教授） |
| (90 min) | 福田晃久（京大消化器内科・講師） |
| | 山本暁久（京大高等研究院・助教） |
| | 鈴木 量（京大高等研究院・助教） |
| 11:40 | 玉野井冬彦（京大高等研究院・教授） |
| (40 min) | |

昼休み

テーマ2：呼吸器障害への数物系アプローチ

13:30 富永循哉（東北大放射線科・講師）

(60 min) 水藤 寛（東北大 AIMR・教授）

14:40 佐藤 晋（京大リハビリテーション科・助教）

(90 min) 佐藤篤靖（京大呼吸器内科・助教）

鈴木 量（京大高等研究院・助教）

Karel Svadlenka（京大数学科・准教授）

16:20 田辺直也（京大地域医療システム学・助教）

(50 min) 鍛冶静雄（九大応用数学科・准教授）

9月19日（土）

テーマ3：再生医療のための数理バイオマーカー

10:00 上野盛夫（京都府立医大眼科・講師）

(60 min) 山本暁久（京大高等研究院・助教）

テーマ4：数理モデルを活用した画像診断

11:10 古徳純一（帝京診療放射線学科・教授）

(40 min)

昼休み

13:30 鶴山竜昭（京大創薬医学・教授）

(40 min)

テーマ 5：循環器障害と数理モデル

14:20 板谷慶一（京都府立医大循環器外科・講師）

(60 min) 坂上貴之（京大数学科・教授）

15:30 参加者による議論、今後の展望について

15:50 閉会のご挨拶

初田哲男

テーマ 1

消化管がん診断へ向けた数理解析

氏名:	妹尾 浩	
所属先:	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学	
Email:	seno@kuhp.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	京都大学博士 (医学)	
略歴:	1991 京都大学医学部卒 2001 京都大学大学院医学研究科 修了 2005 米国ワシントン大学医学部 研究員 2008 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 講師 2015 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授	
研究分野:	消化器病学、腫瘍生物学	

がん組織における「幹細胞」の振る舞い

妹尾浩¹, 福田晃久¹

¹ 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学

生体の正常組織と同様に、がん組織にも幹細胞（がん幹細胞）が存在し、子孫がん細胞を供給することが示唆されています。がん幹細胞は細胞分裂に乏しく、抗がん剤などの治療が効きにくいことから、がんの治療抵抗性の原因のひとつと考えられています。私たちは、がん幹細胞から子孫がん細胞が供給され、短い期間でがん組織を形作る過程を生体内外で観察できる大腸がん、膵がんモデルを作りました。また、それらのモデルでは、がん幹細胞を排除することによってがん組織が縮小するため、がん幹細胞を標的とする新しい治療法開発を考えています。

その一方、細胞分裂に乏しいがん幹細胞が、なぜ短い期間に子孫がん細胞を大量に供給してがん組織を形作ることができるのかは、十分に分かりません。また近年の研究では、がん組織のなかで子孫がん細胞が先祖返りをするようにがん幹細胞化することも報告されています。これらの過程を目に見える形でご提示し、がん幹細胞の振る舞いとがん組織の増大、縮小の過程をどのように定量化できるか、そこからどのように研究を発展させていけば良いか、ご教示を仰ぎたいと考えています。

氏名:	福田 晃久	
所属先:	京都大学医学部附属病院 消化器内科	
Email:	fukuda26@kuhp.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	京都大学大学院医学研究科 (医学)	
略歴:	1997.4 京都大学医学部附属病院 研修医 1998 関西電力病院 研修医・医員 2003 京都大学大学院医学研究科 2008- UCSF ポスドク (日本学術振興会特別研究員 PD) 2012- 京都大学医学部附属病院消化器内科 医員 2014. 京都大学医学部附属病院消化器内科 助教 2019.11- 京都大学医学部附属病院消化器内科 講師	
研究分野:	医学生物学 (がん、分化、幹細胞)、特に膵がん	

膵発癌におけるクロマチンリモデリング因子 Brg1 の役割

福田晃久¹, 妹尾浩¹

¹京都大学医学研究科 消化器内科

膵癌は主に PanIN と IPMN の異なる前癌病変から発生するが、その分子機構は十分に明らかでない。ヒト膵癌の約 20%では SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体因子に不活化変異が認められ、癌化に関わることが示唆されるが、その機能的役割は不明であった。今回、クロマチンリモデリング因子 Brg1 の膵発癌における機能的役割について、及びそこから導き出された IPMN 膵癌 vs PanIN 膵癌での異なる起源細胞、発生機序について発表する。我々はまず Brg1 に焦点を当て、Kras 活性下に膵特異的に Brg1 ノックアウトしたマウスを作成した結果、IPMN 及び IPMN 由来の膵癌が自然発生することを見出し、Brg1 が膵臓で癌抑制的に働くことを明らかにした。IPMN 膵癌マウスでは、PanIN 膵癌を生じるマウスに比べ有意に予後がよく、転移・浸潤が少なく、ヒト IPMN 膵癌が PanIN 膵癌に比べて予後がよいことに合致した。遺伝子発現解析の結果、マウス IPMN 膵癌では PanIN 膵癌に比べ、癌進行に寄与する遺伝子群の発現が低下していた。さらに IPMN 発生の起源細胞について解析した結果、膵腺房細胞ではなく、膵管細胞であることが示された。一方、膵腺房細胞からの PanIN 膵癌の発生における Brg1 の役割について解析した結果、興味深いことに Brg1 は Sox9 の発現制御を介して PanIN 形成には必須であることが示された。以上より、膵癌発生においてクロマチンリモデリング因子が膵管細胞→IPMN 膵癌 vs 膵腺房細胞→PanIN 膵癌で全く異なる役割を果たすことが判明した。

氏名:	山本 暁久	
所属先:	京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点	
Email:	yamamoto.akiyisa.6w@kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	博士（理学）	
略歴:	2015-2017 京都大学 物質 - 細胞統合システム拠点(WPI-iCeMS) 研究員 2017-2018 京都大学 大学院医学研究科附属 総合解剖センター 研究員 2018- 京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点 特定助教	
研究分野:	ソフトマター物理学、生物物理学	

細胞の変形・運動モードの定量によるマウス膵癌前癌病変の判別

山本暁久¹, 田中求^{1,2}

¹ 京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点

² ハイデルベルク大学 物理化学研究所

膵癌腺癌（Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA）は予後不良が最も深刻な癌のひとつである。PDA を生じる前癌病変に主要なものとしては膵上皮内腫瘍性病変（PanIN）と膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）が挙げられる。両者はその分子異常や浸潤癌の予後が異なることが知られる対照的な病変であるが、その診断能の向上は臨床上重要な課題である[1]。

そこで本研究では、消化器内科学を専門とする妹尾浩教授・福田晃久講師（京都大学大学院医学研究科・消化器内科学）と連携し、PanIN・IPMN 由来で樹立されたマウス細胞株を用いて細胞の変形と運動モードを解析した。基板上の接着分子密度を精密に制御した微小環境モデル[2]における細胞接着形状の時間発展を取得したところ、2つの前癌病変にそれぞれ特徴的な変形ダイナミクスが見られることを明らかにした。発表では変形・運動の定量的差異について報告し、細胞運動モードを臨床医学の現場で用いる可能性について検討する。両者はいずれも遺伝子発現プロファイルが解明されており[3]、今後分子的活性と細胞レベルの動態の関連についても議論したい。

[1] 古川徹、日本消化器病学会雑誌、**104** 巻 (2007); A Fukuda, *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, **22** (2015).

[2] M. Tanaka and E. Sackmann, *Nature*, **437** (2005); A. Burk, et al., *Scientific Report*, **5** (2015).

[3] G. Figura et al., *Nature Cell Biology*, **16** (2014).

氏名:	鈴木 量	
所属先:	京都大学高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点	
Email:	suzuki.ryo.8z@kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	博士（理学）	
略歴:	2012-2015 ミュンヘン工科大学 ポスドク 2015-2017 京都大学物質－細胞統合システム拠点 特定研究員 2017-2018 京都大学大学院医学研究科 特定研究員 2018- 京都大学高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点 特定助教	
研究分野:	アクティブマター物理、医学物理	

動的変形解析を用いた大腸癌オルガノイドの転移能の定量評価

鈴木量¹, 田中求^{1,2}

¹ 京都大学高等研究院医学物理・医工計測グローバル拠点

² ハイデルベルク大学物理化学研究所

近年、長足の進歩を遂げている癌遺伝子診断には、癌細胞を取り出しその遺伝子異常の個性を特定するものと正常細胞の中の遺伝子変異を検出するものであるが、遺伝子型の変異と疾患が一对一对応する例はほとんどないのが現状である。そこで、難治性癌の治療法の開発においては網羅的遺伝子型診断と患者から取り出した癌オルガノイドの表現型を組み合わせることが新たな主流となりつつあるが、顕微鏡画像を用いた現象論的な表現型だけでは転移性などの判定に誤りが生じることもある。

本講演では、従来型の免疫染色などによる静止画像から得られる表現型とは異なり、オルガノイドの変形を数値化した「動的表現型 (Dynamic Phenotype)」という新たなバイオマーカーを紹介する。慶應大学・佐藤俊朗教授と連携し、転移能がすでにわかっている大腸癌オルガノイドの自発変形の継時変化を測定・解析することによって転移性オルガノイドに特徴的な時空間パターンを定量的に抽出し、転移能の分類化に成功した。

氏名:	玉野井 冬彦	
所属先:	京都大学 高等研究院 物質—細胞統合システム拠点、量子ナノ医療研究センター	
Email:	tamanoi.fuyuhiko.2c@kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	PhD (分子生物学)	
略歴:	1977-1980 ポスドク (Harvard Medical School) 1980-1985 コールドスプリングハーバー研究所、主任研究員 1985-1993 シカゴ大学助教授 1994- カリフォルニア大学、ロサンゼルス校、教授 2017 京都大学、高等研究院、物質—細胞統合システム拠点、特定教授	
研究分野:	癌の分子生物学、シグナル伝達、ナノテクノロジー	

患者由来の鶏卵がんモデルと癌のオージェ治療

玉野井 冬彦

京都大学、高等研究院、物質—細胞統合システム拠点

私たちはニワトリの有精卵を用いてヒトのがんを再現する鶏卵がんモデルを確立した。これはがんのサンプルをトリの胚を覆う CAM 膜上へのせると 5-7 日でがんを作ることができる簡便な系である。がんモデルとしては、マウスのモデルが広く使われているが、鶏卵モデルは高い生着率と短期間の腫瘍形成という点ですぐれている。私たちは京都大学で武藤研究室と共同で消化器系がんの生検サンプル、患者由来のがん細胞などを用いて広範ながん腫で CAM 腫瘍ができることをこれまでに明らかにした。またできた CAM 腫瘍が患者のがんと類似な構造を持っていることを H&E 染色、免疫染色、ゲノム解析を用いて明らかにした。この系を用いて抗癌剤感受性のテストを行い、個別の患者のがんに適したテイラーメイド薬を同定し、がんの個別化医療に貢献したい。

また、私たちは、最近、京都大学オンサイトラボの一つとして量子ナノ医療研究センターを設立したが、この話もしたい。このセンターのプロジェクトの一つとして癌のオージェ治療を進めている。ガドリニウムなどの高 Z 元素に K-edge エネルギーを持った単色 X 線を照射すると光電効果が起きてオージェ電子などの放出がみられる。こうした電子を用いてがん細胞を殺すことを追求している。

テーマ 2

呼吸器障害への数物系アプローチ

氏名:	富永 循哉	
所属先:	東北大学病院放射線診断科	
Email:	jrtomi@jf6.so-net.ne.jp	
最終学位:	医学博士	
略歴:	1994 東北大学医学部卒業 1994-1999 東京都立駒込病院 (医員) 1999-2000 東北大学病院放射線診断科 (医員) 2000-2002 国立仙台病院 (医員) 2002-2004 東北大学病院放射線診断科 (医員) 2004-2010 東北労災病院 (医員) 2010-2011 東北大学病院放射線診断科 (助教) 2011-2012 埼玉医科大学国際医療センター (助教) 2012- 東北大学病院放射線診断科 (講師)	
研究分野:	びまん性肺疾患 (間質性肺炎) の画像診断	

間質性肺疾患の気道拡張の臨床的意義、その評価と問題点、今後の課題

富永循哉¹, 水藤寛²

¹ 東北大学病院放射線診断科

² 東北大学材料科学高等研究所数学連携グループ

間質性肺疾患において、気道の拡張は、临床上、重要な画像所見である。特発性急性間質性肺炎、急性呼吸促迫症候群、慢性線維性間質性肺炎の急性増悪など、びまん性肺胞障害を背景病理とした急性間質性肺疾患、あるいは、特発性肺線維症、慢性過敏性肺炎、膠原病関連間質性肺炎などの慢性線維性間質性肺疾患に関する既存の研究でも、気道の拡張と生命予後との関連が報告されている。しかしながら、これらの研究では、気道の拡張の判定は、評価者の主観に委ねられている事、CT 水平断像で評価されるため、三次元的変化を考慮していない事、気道を目視で評価するため相当の労力を要し、更にその評価法が煩雑である事などの問題点がある。これらの問題点の解決のためには、thin-section CT による三次元データを利用したコンピュータ解析の導入が必要である。

氏名:	水藤 寛	
所属先:	東北大学 材料科学高等研究所 (WPI-AIMR) 数学連携グループ 理化学研究所 iTHEMS 客員主管研究員	
Email:	hiroshi.suito@tohoku.ac.jp	
最終学位:	博士 (工学)	
略歴:	1990-1997 (株) 計算流体力学研究所・研究員 1998-2002 千葉大学工学部・助手 2002-2009 岡山大学環境理工学部・助教授 2010-2017 岡山大学大学院環境生命科学研究科・教授 2015-2017 岡山大学大学院環境生命科学研究科・副研究科長 2017- 東北大学材料科学高等研究所・教授 2018- 理化学研究所 iTHEMS・客員主管研究員 2019- 東北大学材料科学高等研究所・副所長	
研究分野:	応用数学、計算流体力学	

異なる病期の気管支部位を対応づける数理的アプローチ

水藤寛¹, 富永循哉²

¹東北大学材料科学高等研究所数学連携グループ

²東北大学病院放射線診断科

肺疾患の診断においては、同一患者の異なる病期の気管支ネットワークを部位ごとに対応づける必要がある。それにより、気道の拡張の度合いや分布の変化を気管支の部位ごとに知ることが可能になり、診断の客観化と労力の削減が両立する。ただ、同一患者の気管支ネットワークは同一の構造を持っているはずではあるが、病態の進行による拡張の進展と CT 画像の解像度との関係で、すべての気管支を 1 対 1 対応させることは困難である。我々は、CT 画像から再構成した気管支ネットワークを木構造のグラフとみて、異なる病期の気管支を部位ごとにマッピングするアルゴリズムを構築した。そこでは気管支ネットワークの解剖学的特徴を反映した距離の定義が重要となる。ひとたびマッピングが完成すれば、それぞれの部位の属性としての断面積や曲率など様々な特徴量を割り当て、その特徴の変化を見ることが可能になる。

氏名:	佐藤 晋	
所属先:	京都大学医学部附属病院リハビリテーション科 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	
Email:	ssato@kuhp.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	京都大学博士 (医学)	
略歴:	1996-1997 京都大学胸部疾患研究所呼吸器内科 1997-2000 国立京都病院(現京都医療センター) 2000-2004 京都大学大学院医学研究科 2008-2010 Boston University, Biomedical Engineering, Research Associate 2010-2012 京都大学医学部附属病院呼吸器内科 2012- 京都大学医学部附属病院リハビリテーション科助教 2019- 同 病院講師	
研究分野:	呼吸器病学 (特に閉塞性肺疾患の臨床研究)、形態-機能連関 (structure-function relationship)、医用画像・呼吸機能研究	

呼吸器病態における structure-function relationship

佐藤晋^{1,2}, 平井豊博²

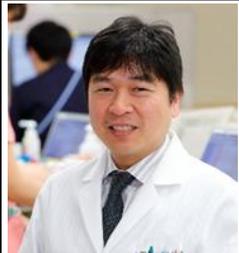
¹ 京都大学医学部附属病院 リハビリテーション科

² 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

呼吸は、微細かつ複雑な肺胞構造を持つ肺と気道により構成される呼吸器系臓器の他動的換気運動や肺胞での拡散などを包含し、重要な生命活動の要素である。呼吸器病態において、呼吸機能の障害を定量評価することは極めて重要であり、ヒト、さらには疾患モデル動物において呼吸機能定量評価の果たす役割は大きい。

呼吸器系（肺・気道）の物性、機能と形態は密接に関連するが、その複雑さ故に structure-function relationship として重要な研究課題とされてきた。

Structure-function relationship の理解に数理的なアプローチの果たす役割は重要であり、ヒトの呼吸機能評価と形態の関連、また疾患モデル動物における呼吸機能評価と形態の関連は巨視的・微視的な差はあれども同じ数理的アプローチが適用可能である。ヒトにおける呼吸機能と画像診断を用いた形態解析、疾患モデル動物を用いた呼吸機能と形態解析に関し、肺メカニクス研究の現状を紹介する。

氏名:	佐藤 篤靖	
所属先:	京都大学医学部附属病院 呼吸器内科	
Email:	atsuyasu@kuhp.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	博士号 (医学)	
略歴:	2001-2006 京都大学大学院 医学研究科 博士課程 2008- 新潟大学 生命科学医療センター・助教 2008- シンシナティ小児病院・Pulmonary Biology・Research Fellow 2013- 京都大学医学部附属病院・呼吸器内科・特定病院助教 2017- 京都大学医学部附属病院・呼吸器内科・助教	
研究分野:	肺疾患におけるトランスレーショナルリサーチ (動物モデル、治療開発、病態研究)、プロテアーゼ研究、肺胞サーファクタント、ヒト化モデル	

マウス肺気腫モデルにおける組織破壊進展メカニズムの検討

佐藤 篤靖¹、濱川 瑤子¹、田辺 直也¹、佐藤 晋¹、
Svadlenka Karel²、鈴木 量³、田中 求³

¹ 京都大学 医学研究科 呼吸器内科学

² 京都大学 理学研究科 数学教室

³ 京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は末梢気道と肺気腫を様々な割合で複合的に関与することで気流閉塞を来す疾患である。現在までの研究において、末梢気道と肺気腫がどの様に病理的な進展に関与するかを実証した研究は少ない。今回の検討において、軽度の肺気腫病変の進展する要因として気道の収縮が重要であると仮定した。肺に蛋白融解酵素であるエラスターゼを気管内投与することで肺気腫を誘発し、確立した段階で気管支の強力な収縮物質であるアセチルコリンアナログを連日気管内投与した。アセチルコリンアナログ投与群においては溶媒のみの群に比し有意な肺の気腔拡大を呈し、さらに気管支と接続する肺胞の断裂を認めた。これらの病理表現型は気管支収縮抑制剤の同時投与で抑制された。今回の動物実験における気管支収縮と肺気腫進展の因果関係は明らかであるが、局所の構造破壊が肺に特徴的なネットワーク構造全体に影響を与える影響を物理学的、数学的な局面を加えて検討した。

氏名:	鈴木 量	
所属先:	京都大学高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点	
Email:	suzuki.ryo.8z@kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	博士（理学）	
略歴:	2012-2015 ミュンヘン工科大学 ポスドク 2015-2017 京都大学物質－細胞統合システム拠点 特定研究員 2017-2018 京都大学大学院医学研究科 特定研究員 2018- 京都大学高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点 特定助教	
研究分野:	アクティブマター物理、医学物理	

慢性閉塞性肺疾患における肺胞の力学特性測定

鈴木量¹, 濱川瑤子², Svadlenka Karel³, 佐藤晋², 佐藤篤靖², 田中求^{1,4}

¹ 京都大学高等研究院医学物理・医工計測グローバル拠点

² 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

³ 京都大学理学研究科数学・数理解析専攻

⁴ ハイデルベルク大学物理化学研究所

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は肺胞の破壊などのいわゆる気腫化により肺過膨張および気流閉塞が生じ、呼吸困難や息切れなどの症状を引き起こす緩徐進行性および不可逆的な慢性呼吸器疾患であり、世界における死因の6%を占める。

肺胞の破壊を理解するため、エラスチンという弾性繊維を分解する酵素エラスターゼが多用されている。エラスターゼはマウス肺に投与することで肺気腫を引き起こすことが確認されているが、エラスターゼ投与後の肺胞の力学特性が明らかになっていないため、組織が柔らかくなることにより肺胞が破壊されると考えられてきた。

今回エラスターゼ投与が与える肺胞の硬さ（弾性率）への影響をAFM（原子間力顕微鏡）によって組織レベルで測定した結果、定説に反し肺全体で肺胞組織の硬化が認められた。

氏名:	Svadlenka Karel	
所属先:	京都大学 理学研究科 数学教室 チェコ科学アカデミー 数理科学院	
Email:	karel@math.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	博士（数学）	
略歴:	2008-2009 日本学術振興会 外国人特別研究員（金沢大学） 2009-2014 金沢大学 自然科学研究科 准教授 2015- 京都大学 理学研究科 准教授	
研究分野:	応用数学（変分解析・偏微分方程式），数値解析，数理生物	

数理シミュレーションによる肺構造破壊の解析

Svadlenka Karel¹, 佐藤 篤靖², 佐藤 晋², 濱川 瑤子², 田中 求³, 鈴木 量³

¹ 京都大学 理学研究科 数学教室

² 京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科

³ 京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点

COPD という肺の疾患においては、肺胞壁が徐々に破壊され、肺気腫の形成により肺機能の致命的な低下につながる。呼吸器内科の共同研究者は、この過程において、気道が収縮するプロセスが周囲の肺組織の破壊を促進するという仮説を立てた。マウスの実験ではエラストアーゼの投与などにより肺気腫を人工的に再現できるが、AFM 測定ではエラストアーゼにより破壊された肺領域を中心に肺胞が硬化していることが判明した。この「硬い所が切れる」という直感に反する事実を光を当てるために、網目状の肺胞構造をバネのネットワークで近似する数理モデルを構築し、数値シミュレーションを行った。その結果、肺胞の壁を表すバネが切れる臨界歪みという物理量が決定的な役割を果たすことがわかった。この発見を基にしたシミュレーション実験を行うことにより、共同研究者が提唱した気道収縮説を裏付けた。

氏名:	田辺 直也	
所属先:	京都大学医学部附属病院呼吸器内科 京都大学医学部附属病院地域医療システム学	
Email:	ntana@kuhp.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	医学博士	
略歴:	2003-2008 内科初期研修医・呼吸器内科専攻医 2008-2012 京都大学大学院医学研究科博士課程(呼吸器内科学) 2012-2014 滋賀県立成人病センター呼吸器内科副医長 2014-2017 ブリティッシュコロンビア大学(カナダ)ポスドク研究員 2017- 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 京都大学医学部附属病院地域医療システム学特定助教	
研究分野:	慢性呼吸器疾患のCT画像・病理解析と臨床病態との関連	

ホモロジーを用いた間質性呼吸器疾患の画像指標の臨床応用への可能性

田辺直也¹

¹京都大学

慢性呼吸器疾患は、高齢者社会に突入した本邦では、症例数の増加とともに入院や死亡の主因のひとつとなっており、臨床現場だけでなく社会的にも重要な問題となっている。特に間質性肺疾患のひとつである特発性肺線維症（IPF）は、診断からの生存中央値が約3年と各種癌と比較しても不良であり、更なる病態解明から新規治療法の開発を達成する必要がある。

肺は気流の通り道である気道とガス交換の場所である肺胞から構成される。疾患毎に肺の各構成要素は複雑に傷害され、呼吸機能が損なわれ、呼吸困難などの症状が出現し、最終的に予後を悪化させる。従って肺疾患による形態学的な変化を詳細に理解することが臨床現場における診断、治療選択において重要であり、胸部CT検査が広く用いられている。しかし、IPF画像は複雑な画像パターンを呈することが多く、画像特徴量の抽出が困難であった。この講演では、このような臨床的ニーズから、九州大学 鍛冶静雄、京都大学 坂上貴之、京都教育大学 横山知郎との共同研究を開始した経緯とともに、現在進行中のパーシステントホモロジーを用いたIPFのCT画像解析の可能性、今後の課題について発表する。

氏名:	鍛冶 静雄	
所属先:	九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 JST さきがけ	
Email:	skaji@imi.kyushu-u.ac.jp	
最終学位:	博士(理学)	
略歴:	2007 ポスドク (JSPS) 京都大学 2008-2009 福岡大学理学部 助教 2010-2015 山口大学理工学研究科 講師 2013-2015 サウサンプトン大学 (JSPS, 兼務) 2016-2017 山口大学創成科学研究科 准教授 2016- JST さきがけ研究者(兼務) 2018- 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 准教授	
研究分野:	トポロジー	

ホモロジーを用いた間質性呼吸器疾患の画像指標の構成

鍛冶静雄¹

¹九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 / JST さきがけ

パーシステントホモロジーは、CT 画像などの 2 次元グレイスケール画像、3 次元ボリュームデータに対して、その特徴を定量化することに利用でき、以下の利点を持つ：

- ボリュームデータに対しても適用できるので、一方向のスライスごとの分析ではとりこぼしていた情報を拾える
- 畳み込みニューラルネットワーク(いわゆる深層学習)などでは捉えにくい特徴を抽出するため、他手法で検知できない画像情報を取り出す補完的な特徴量として有望
- ある種のノイズや患者の多様性に対して比較的頑強

一方で、具体的な問題に適用しようとするときには、ある程度原理を理解し、入出力を整えるといった処理を利用者が行う必要がある。この講演では、肺野の CT 画像から間質性呼吸器疾患の画像指標を構成した研究の技術的側面を、技術的になりすぎないようにお話しする。

この講演は以下のチームでの共同研究に基づく：京都大学医学部呼吸器内科 田辺直也氏、小熊毅氏、佐藤晋氏、平井豊博氏、京都大学大学院理学研究科数学・数理解析専攻 坂上貴之氏、京都教育大学 教育学部 数学科 横山知郎氏

テーマ 3

再生医療のための数理バイオマーカー

氏名:	上野 盛夫	
所属先:	京都府立医科大学 大学院医学研究科 視覚機能再生外科学	
Email:	mueno@koto.kpu-m.ac.jp	
最終学位:	医学博士	
略歴:	1996 京都府立医科大学医学部 卒業 2001 京都府立医科大学大学院 入学 2002 理化学研究所 CDB に国内留学 2005 財団法人先端医療振興財団 研究員 2006 国立長寿医療センター 感覚器再生科（眼科） 医長 2009 京都府立医科大学 大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 助教	
研究分野:	眼科学、再生医療	

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の開発

上野盛夫¹

¹ 京都府立医科大学 大学院医学研究科 視覚機能再生外科学

角膜の最内層を被覆する一層の角膜内皮細胞層は、角膜の透明性を維持するために必須の細胞です。ヒトでは生体内では角膜内皮細胞が通常は増殖しないことが知られており、外傷・疾病・眼科手術などの侵襲によって角膜内皮細胞が広汎に障害されると、角膜の透明性を維持することができなくなります。このような病態を水疱性角膜症と呼び、角膜混濁による視覚障害の主要原因疾患となっています。現在、水疱性角膜症に対する唯一の治療法はドナー角膜組織を用いた角膜移植ですが、手術手技が侵襲的であること、移植後に角膜内皮細胞が持続的に減少するなどその予後が必ずしも良好ではないことなど、医師側・患者側の双方にとって完全に満足できる治療法ではありません。そのため水疱性角膜症に対する新規治療法の創出が強く望まれています。我々は角膜移植に代わる革新的な新規治療法としてドナー由来の角膜内皮細胞を生体外で培養拡大後、移入液に懸濁させた高機能な培養ヒト角膜内皮細胞を水疱性角膜症患者の前房内に注入する革新的な再生医療技術を開発してきました。平成 25 年 12 月にヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の承認のもと「培養ヒト角膜内皮細胞注入療法」のファースト・イン・ヒューマン試験を世界で初めて実施し、現在までに臨床研究・医師主導治験を実施しています。本講演では本再生医療と数理・物理分野とのさらなる連携を見据えて、培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の開発の経緯と今後の展望についてご紹介します。

氏名:	山本 暁久	
所属先:	京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点	
Email:	yamamoto.akihiisa.6w@kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	博士（理学）	
略歴:	2015-2017 京都大学 物質 - 細胞統合システム拠点(WPI-iCeMS) 研究員 2017-2018 京都大学 大学院医学研究科附属 総合解剖センター 研究員 2018- 京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点 特定助教	
研究分野:	ソフトマター物理学、生物物理学	

ヒト角膜内皮の培養細胞と再生組織における 細胞集団秩序に基づいた予測的診断法の開発

山本暁久¹, 田中求^{1,2}

¹ 京都大学 高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点

² ハイデルベルク大学 物理化学研究所

角膜内皮障害により角膜内皮細胞の密度が低下すると、角膜の透明度が失われ失明につながる。霊長類の生体内では角膜内皮細胞は分裂増殖しないため、従来の角膜内皮組織の治療はドナー角膜の移植が一般的であった。一方近年ヒト角膜内皮細胞の拡大培養が可能になったことで、これを用いた『細胞注入法』が確立された[1]。しかし移植に適切な細胞亜集団の評価と選択は表面分子マーカーによる侵襲的手法であったため、細胞数の損失、および評価基準と機能の関連が課題であった。

本研究では、細胞注入法を確立した京都府立医科大学・眼科学教室（木下茂教授、上野盛夫講師、田中寛博士ら）との共同研究により、上記の課題を克服する新たなバイオマーカーの創出を試みた。顕微鏡画像のみから得られる細胞配列の情報を重心間の動径分布関数で表現することで、培養角膜内皮細胞の品質と再生角膜内皮組織の機能の両方を評価できることを明らかにした。さらにこの手法では細胞注入法だけでなく角膜移植法の予後評価においても、角膜内皮密度の低下を従来の指標よりも早期に予測できることを示した[2]。本発表ではこれらの成果に加え、位相幾何学的手法に基づく細胞配列のさらなる評価法の開拓についても議論する。

[1] S. Kinoshita et al., *New England Journal of Medicine*, **378** (2018)

[2] Yamamoto et al., *Nature Biomedical Engineering*, **3** (2019)

テーマ 4

数理モデルを活用した画像診断

氏名:	古徳 純一	
所属先:	帝京大学大学院医療技術学研究科 大阪大学キャンパスライフ健康支援センター	
Email:	kotoku@med.teikyo-u.ac.jp	
最終学位:	博士（理学）東京大学	
略歴:	2004-2006 日本学術振興会特別研究員PD 東京工業大学 2006-2009 国立天文台 ひので科学プロジェクト 研究員 2009-2014 帝京大学 医療技術学部診療放射線学科 講師 2014-2016 帝京大学 医療技術学部診療放射線学科 准教授 2016- 帝京大学 大学院医療技術学研究科診療放射線学専攻 教授 2018- 大阪大学 キャンパスライフ健康支援センター 招へい教授	
研究分野:	宇宙物理, 医学物理	

トポロジカルデータ解析による肝腫瘍の画像鑑別

古徳純一^{1,5}, 大山飛鳥¹, 平岡裕章², 大林一平³, 才川優輔¹, 古井滋^{1,4},
白石憲史郎⁴, 熊谷仁⁵, 林達也¹

¹ 帝京大学大学院医療技術学研究科

² 京都大学高等研究院

³ 理研 AIP

⁴ 帝京大学医学部放射線科学講座

⁵ 帝京大学医学部附属病院

医療画像データは、通常症例の数を集めることが難しく、数十から数百例での解析をしなければならないことが多い。このような少数例のデータに対して、ディープラーニングなどの大量のデータを学習に必要とする手法をそのまま適用することは一般的には困難である。このような状況から、医療系では、古典的な機械学習の方法論に乗っ取り、まず画像から特徴量を抜き出し、それらの特徴量ベクトルを入力として分類器で学習するという方法をとってきた。このような分野はラジオミクスと呼ばれ、特徴量としてはテキストチャ特徴量などが使われている。本講演では、新しい特徴量としてパーシステント図を入力ベクトルとする解析方法を、肝腫瘍のMRI画像鑑別に試みたものについて報告する。

氏名:	鶴山 竜昭	
所属先:	京都大学 医学研究科創薬医学講座	
Email:	tsuruyam@kuhp.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	京都大学医学博士 (病理学)	
略歴:	1998- 京都大学医学部医学研究科助手 2005 - 京都大学医学部医学研究科講師 2008- 京都大学医学部医学研究科准教授 2015- 京都大学医学部医学研究科特定教授	
研究分野:	病理学・生物物理学	

質量分析イメージングのバイオマーカーによるパターン認識 とバイオマーカー探索

鶴山竜昭¹, 平塚拓也¹

¹京都大学医学研究科創薬医学

イメージング質量分析法 (IMS) は、近年、長足の進歩をとげ、患者の病理組織を用いた高分子・タンパク質などのバイオマーカー探索に応用が可能となってきた。これまでに急性心筋梗発症における関連タンパク質である MYH6 由来のペプチドシグナルの増強をとらえることができるようになった。さらに画像パターンを階層クラスタ分析 (IMS-HCA) および関心領域分析 (IMS-ROI) と組み合わせることで病態との相関解析が可能となった。応用例として、IMS-HCA は、多型膠芽腫においてよく知られたバイオマーカー GFAP と類似した信号分布を示す複数のタンパク質集団を同定することができた。これは GFAP 以外にも多型膠芽腫の進展に関わるタンパク質である可能性がある。クラスタ分析と組み合わせることでさらに IMS の応用がひろがり、新規のバイオマーカー探索が可能になることが期待される。

テーマ 5

循環器障害と数理モデル

氏名:	板谷 慶一	
所属先:	京都府立医科大学 心臓血管外科 心臓血管血流解析学講座 成人先天性心疾患センター (兼任) Cardio Flow Design Inc. Founder & Technical Advisor	
Email:	keiichiitani@gmail.com	
最終学位:	博士 (医学)	
略歴:	2002-2007 東京大学 外科研修医 2007-2011 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻心臓外科 2011-2012 東京都健康長寿医療センター 心臓外科 医員 2012-2015 北里大学 心臓血管外科 血流解析学講座 特任准教授 2015-現在 京都府立医科大学 心臓血管外科・心臓血管血流解析学講座 講師 2015-現在 Cardio Flow Design Inc. Founder & Technical Advisor 2018-現在 京都府立医科大学 成人先天性心疾患センター 兼任	
研究分野:	心臓外科学 成人先天性心疾患 血流解析学	

心室内血流画像データの流れのトポロジカル分類理論とその離散表現

板谷慶一¹, 坂上貴之²

¹ 京都府立医科大学 大学院医学研究科 心臓血管外科

² 京都大学 大学院理学研究科 数学・数理解析専攻

古来より心臓血管内で流れる血液は様々な時相で様々な部位で渦流を発生することが知られ、それらは何らかの役割を担うと信じられており、また心疾患では渦流のパターンが変化すると考えられてきた。近年画像診断技術やコンピュータ技術の進歩に伴い心臓の中での血液の流れ、すなわち血流を可視化する技術が台頭し、心臓超音波や心臓 MRI で血流が可視化されるようになり、詳細な心内の渦流が計測されるようになったが、一方で渦流を明確に定義する方法がなかったため、その役割や効率のなど疾患の病態生理との関連は明らかにされていなかった。

本講演では医用画像を用いた血流可視化技術をご紹介するとともに、血流の流線を位相幾何学的 (トポロジカル) にとらえることで心内渦を表現する理論と方法を説明し、これを左心室長軸断面内での心臓超音波また心臓 MRI で得られる流線画像に適応する。心臓は心室壁の運動が流れを発生するが退化特異点を導入することで心内血流の流線を分類する理論を構築することができる。これらを用いて健常者と心不全患者での心臓超音波血流可視化画像から血流を効率よく駆出できなくなる流れのパターンとその病態の考察を行う。

氏名:	坂上 貴之	
所属先:	京都大学 大学院理学研究科 数学・数理解析学専攻 京都大学 大学院理学研究科 附属サイエンス連携探索センター (兼任) 京都大学 数理解析研究所数学連携センター (兼任) 理化学研究所 iTHEMS (兼任) 科学技術振興機構 (兼任)	
Email:	sakajo@math.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	博士 (理学)	
略歴:	1996-1998 日本学術振興会特別研究員 DC1 1998-2003 名古屋大学 大学院多元数理科学研究科 助教 2003-2009 北海道大学 大学院理学研究院数学部門 准教授 2009-2013 北海道大学 大学院理学研究院数学部門 教授 2013-現在 京都大学 大学院理学研究科数学数理解析専攻 教授 2013-現在 京都大学 大学院数理解析研究所連携センター 特任教授 2019-現在 京都大学 大学院附属数学連携センター 学際融合部門長 2019-2022 理化学研究所 iTHEMS 客員主管研究員 2019-2025 JST さきがけ『数理解析領域』研究総括	
研究分野:	応用数学, 数理解析学	

心室内血流画像データの流のトポロジカル分類理論とその離散表現

坂上貴之¹, 板谷慶一²

¹ 京都大学 大学院理学研究科 数学・数理解析専攻

² 京都府立医科大学 大学院医学研究科 心臓血管外科

心臓特に左心室の内部に発生する「渦流」と呼ばれる回転流領域の大きさやその心室内における配置, およびそれらの一拍動における時間変化は, 心臓のポンプ機能としての臨床評価において重要と考えられているが, この渦流領域をどのように同定し, その定性的・定量的評価を行う客観的方法の確立は十分でない.

本講演では, 心臓左心室内の心臓超音波また心臓 MRI で得られる左室長軸断面内の心室血流画像データに現れる流体軌道群に対して, その位相幾何学的 (トポロジカル) な違いとして捉える数学的手法について解説する. 具体的には, 心室内の血流を, ある特別な退化した特異点を持つベクトル場の集合の元として数学的に捉え, そのトポロジカルな分類理論を構築, さらにそれらに固有の離散ツリー表現とそれに付随する文字列表現 (COT 表現) を構成して, ある部分文字列が左心室血流内の渦流領域が表現できること, および, その渦流領域の位置や面積といった定量情報が抽出できることを示す. さらに, 健常者と心不全患者の一拍動の心臓超音波画像の離散表現を用いて比較検討を行い, その識別例についても紹介する.

氏名:	幕田 将宏	
所属先:	京都大学 理学研究科 物理学宇宙物理学専攻 物理学第一教室	
Email:	makuta@chem.scphys.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	修士(工学)	
略歴:	2011 東京農工大学 工学部 物理システム工学科 卒業 2013 東京農工大学 工学府 物理システム工学専攻 博士前期課程 修了 2013-2015 京都大学 工学研究科 マイクロエンジニアリング専攻 博士後期課程 2015- 京都大学 理学研究科 物理学・宇宙物理学専攻 博士後期課程	
研究分野:	生物物理学, ソフトマター物理学	

MACS SG9 成果報告

子宮頸部上皮内腫瘍の各段階における細胞集団的挙動の統計的解析

幕田 将宏¹, 浅倉 祥文², 村上 知暉¹, 高野 友篤¹, 吉田 純生¹, 大谷 暢宏³,
山本 暁久⁴, 鈴木 量⁴, 平塚 拓也³, 鶴山 竜昭³, 田中 求^{4,6}, Karel Svadlenka¹

¹ 京都大学 理学研究科

² 京都大学 生命科学研究所

³ 京都大学 医学部

⁴ 京都大学 高等研究院 医学物理－医工計測グローバル拠点

⁵ 京都大学 医学研究科 創薬医学講座

⁶ ハイデルベルク大学 物理化学研究所

本講演では理学研究科で開催されている MACS 教育プログラムにおいて実施された成果について報告する。

癌の診断では、細胞ひとつの形態的特徴と、染色された病理切片からの細胞の集団的な秩序を観察し評価を行う。しかし、診断は主に経験豊富な病理学者による定性的観察に大きく依存している。本研究は、変異の進行程度と病理学的知見による形態的特徴との間の定量的相関関係を明らかにすべく行った。進行度の異なる子宮頸部上皮内腫瘍の画像を複数撮影し、細胞の配列の乱れ、核の大きさのばらつきなど、組織内の細胞の集団的特徴を定量的な評価を行った。