



ムーンショット目標2 「治すから防ぐ医療へ」

2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることが
できる社会を実現

ムーンショット目標2 キックオフシンポジウム
(令和3年3月20日)

祖父江 元

目指す社会像



人生を通じて、日々の暮らしの中で得られるデータから、疾患発症前に予測・予防ができる社会

克服すべき課題

アンメットニーズが高く、その超早期診断・予防・治療が強く望まれている

【がん】（特に膵がん）

- がん全体の患者数 102万人(2019) 2
- がん全体の死亡者数 37.4万人(2018) 2、国民全体の死亡原因の1/4 1/3はがん 1
- 膵がんは最も難治性 死亡者数 3.5万人(2018) 1 5年後生存率が8.6%(2019) 2と最も低い
- 超早期の診断・介入が重要

【糖尿病】（特に多臓器不全）

- 患者数 約2000万人（予備群を含む）(2016) 1
- 長期経過で重篤化、合併症による多臓器不全が深刻な問題
- 超早期からの多臓器不全の診断・予測・介入が重要

【認知症】

- 患者数 約800万人（軽度認知障害を含む）(2012) 1 社会的費用14.5兆円(2014) 1
- 高齢化に伴い患者数が激増し、社会問題化
- 対症療法の開発が活発に進められるも本質的治療に至っていない
- より早期段階の介入が重要との認識が世界的に広がり、開発が進行中

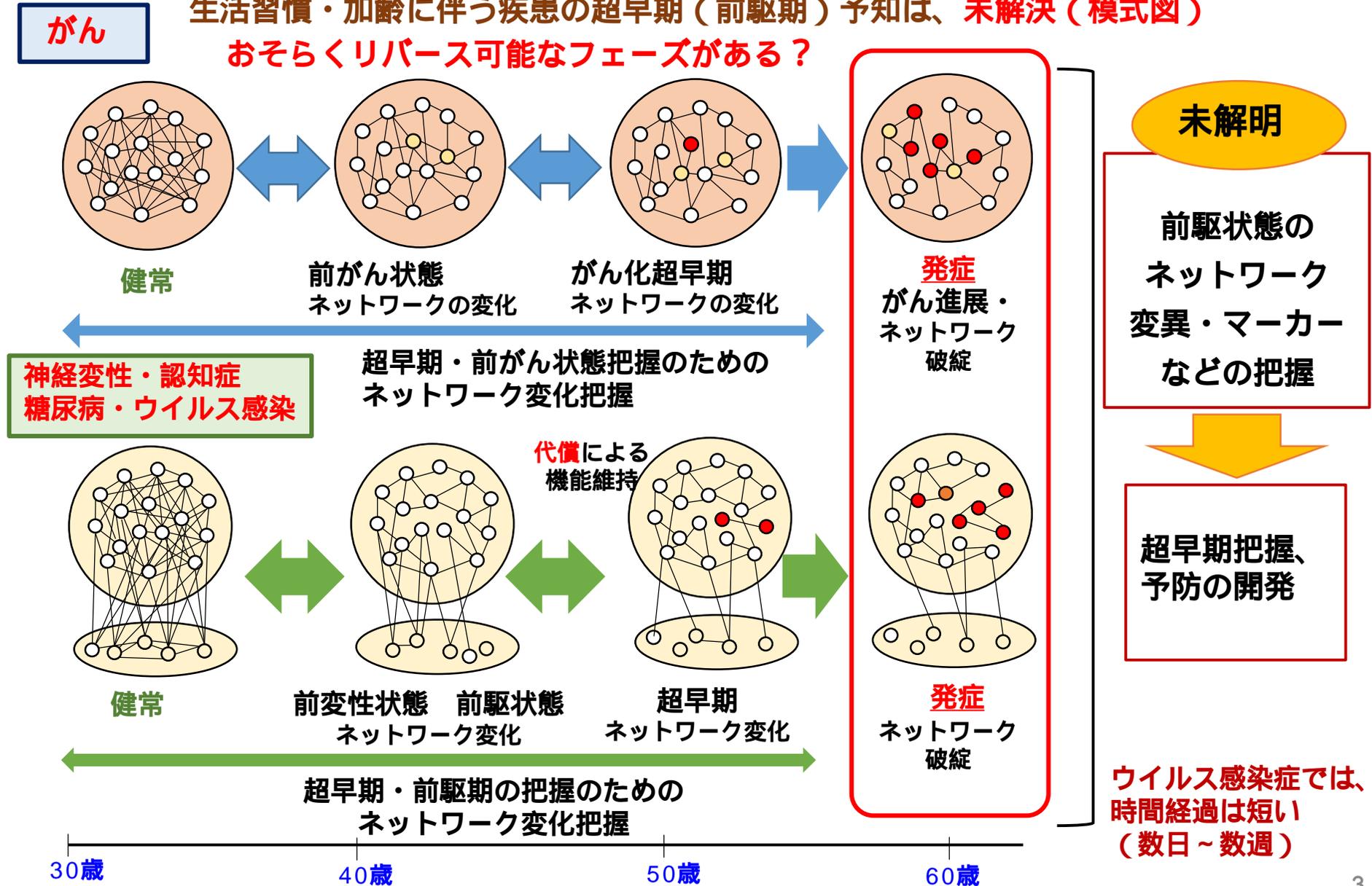
【感染症】（特にウイルス感染）

- COVID-19などの新興・再興感染症は、突如出現し人類全体に深刻な健康被害を与える脅威（例）COVID-19 感染者数 11万人、死者 1.9千人(2020年11月現在) 1
- 超早期のウイルス-宿主間の類型化回路の解明が重要

課題克服の手がかり1 健常から疾患発症に至る継時変化, ネットワーク変化の解析

がん、認知症（神経変性疾患）、糖尿病などの
生活習慣・加齢に伴う疾患の超早期（前駆期）予知は、**未解決（模式図）**

おそらくリバース可能なフェーズがある？

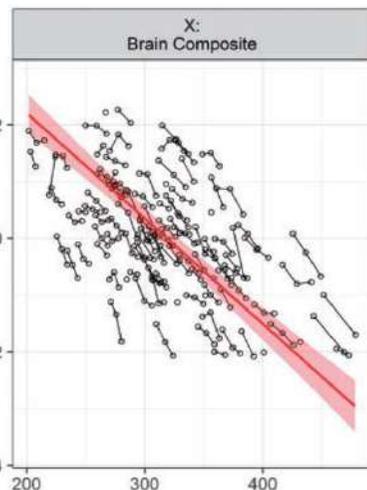


健常から発症に至る継時変化の解析例

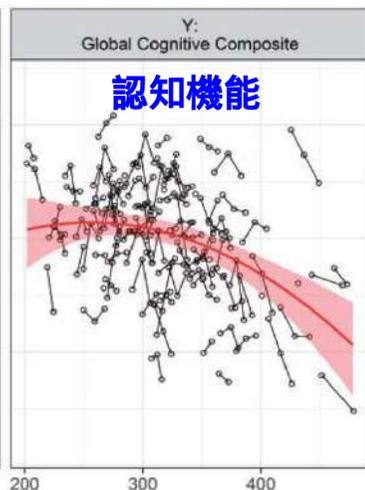
正常、変化、代償、発症の過程は遺伝性疾患（ハンチントン病）で検討された例がある

Testing a longitudinal compensation model in premanifest Huntington's disease

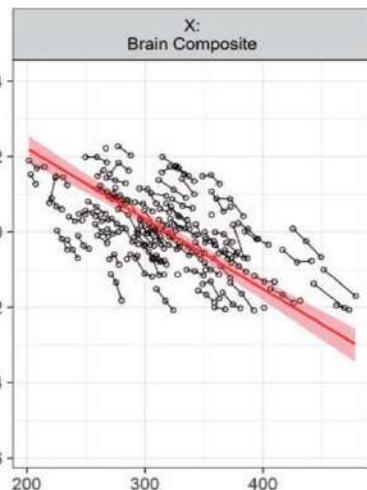
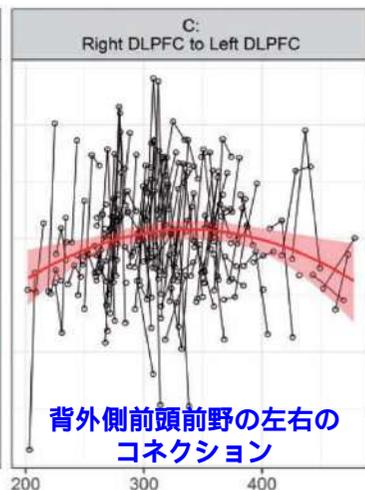
脳容積の経過



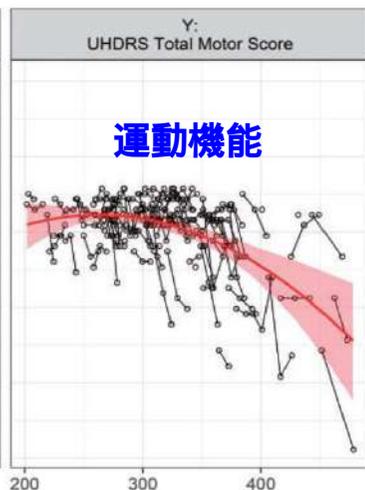
機能の経過



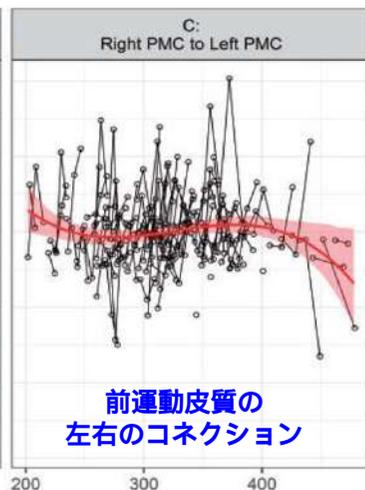
代償の経過



機能の経過



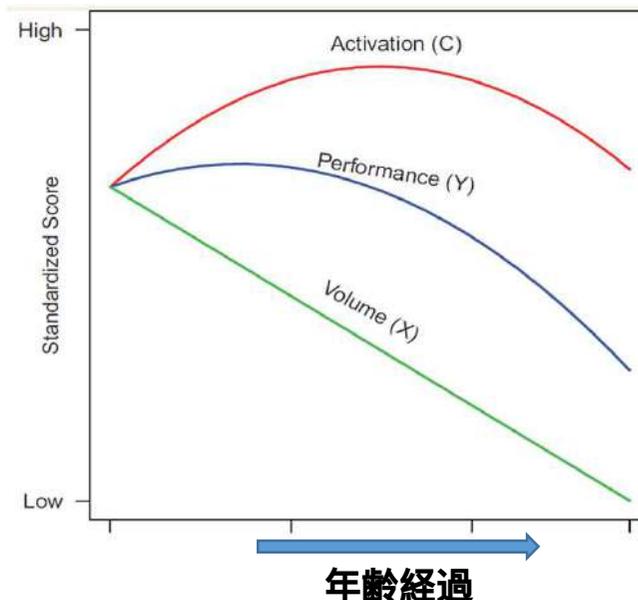
代償の経過



時間経過

代償 機能低下の数理モデル

神経細胞の変性で脳容積が低下しても、代償による賦活が起こり、当初は機能低下を生じない。やがて、代償しきれなくなり、機能低下、症状出現に至る。



Gregory S et al. Brain 2018

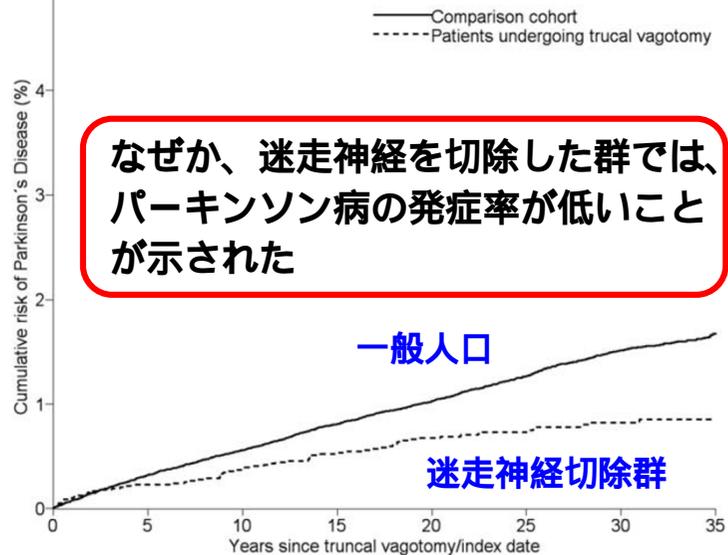
生体ネットワーク変化と疾患発症

パーキンソン病の発症に腸管が関与する

臓器間・細胞間ネットワークの変異・破綻が疾患発症の原因となる例

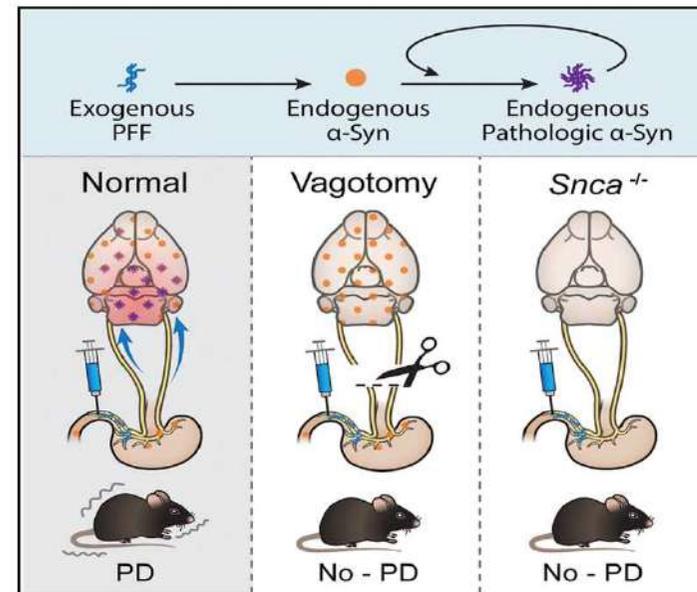
かつて、胃潰瘍の治療として、**脳と腸管をつなぐ迷走神経を切除**する手術が広く行われていた

パーキンソン病発症率



Svensson E et al. Ann Neurol 2015

マウスの実験で、病的な α -synuclein を腸管に注射すると脳に広がり、迷走神経を切断するとそれを防げる



Kim S et al. Neuron 2019

臓器や細胞はネットワークで機能し、その破綻が病気につながる

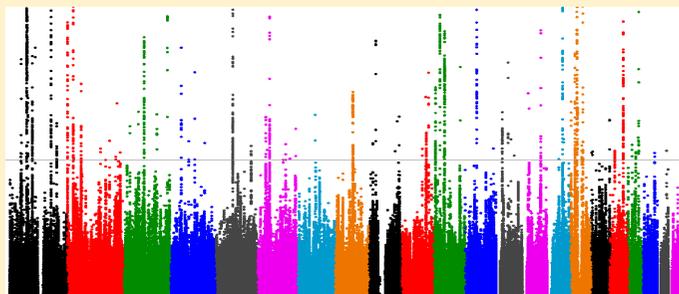
生体ネットワーク変化と疾患発症

肥満の発症に中枢神経（脳）が重要、肥満は脳の病気である

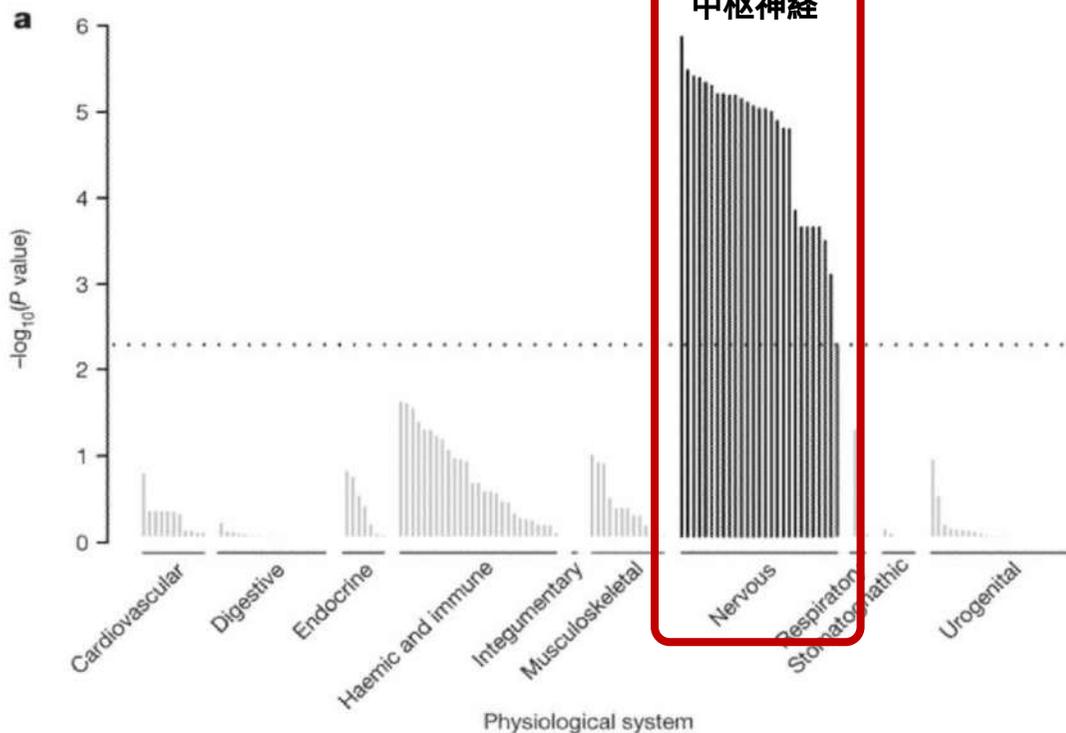
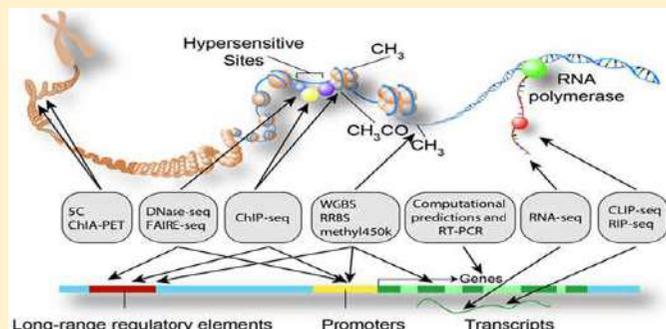
肥満（obesity）に関連する遺伝子の各臓器での組織特異的エピゲノム解析により

肥満感受性遺伝子の組織特異性が明らかに

肥満に関する
ゲノムワイド関連解析



組織特異的エピゲノム情報解析
遺伝子の活性化



Locke AE et al. Nature 2015

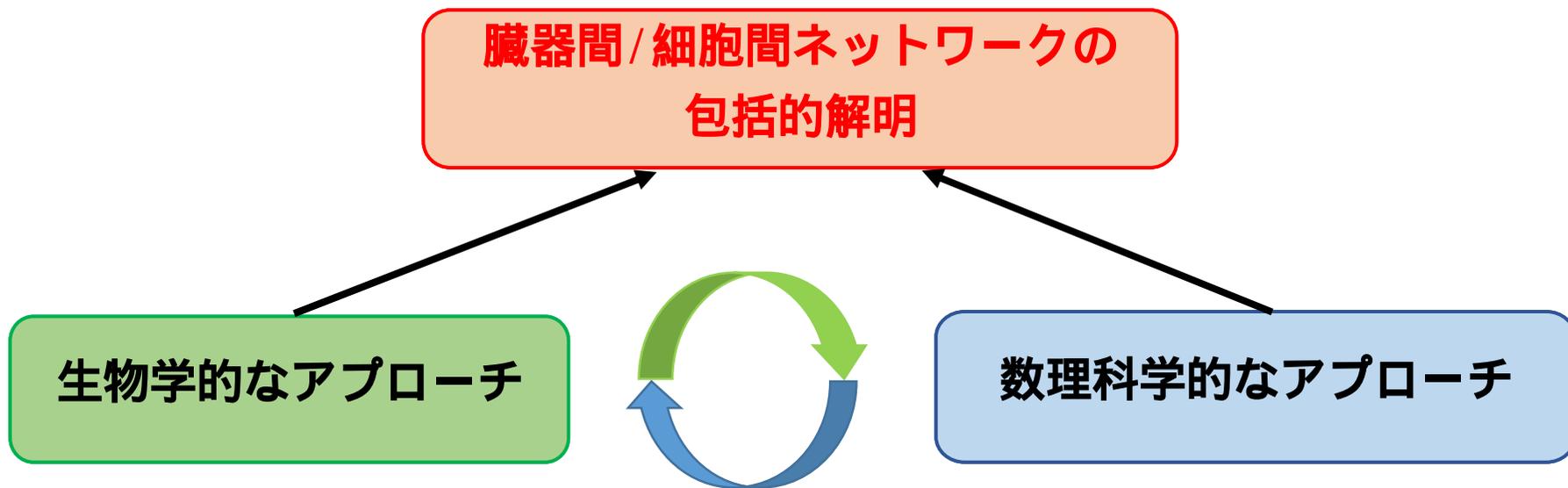
様々な種類のデータを統合的に解析し、臓器連関を明らかにしていく

課題克服の手がかり 2 生物学的アプローチと数理工学的アプローチの統合

複雑な生命現象の理解のためには、**時空間的な計測情報等を統合的に解析・分析**することが必要。

そのため、生物学的なアプローチとともに、AI 技術をはじめ、現代数学を含めた**数理工学的手法を効率的かつ効果的に導入することが重要。**

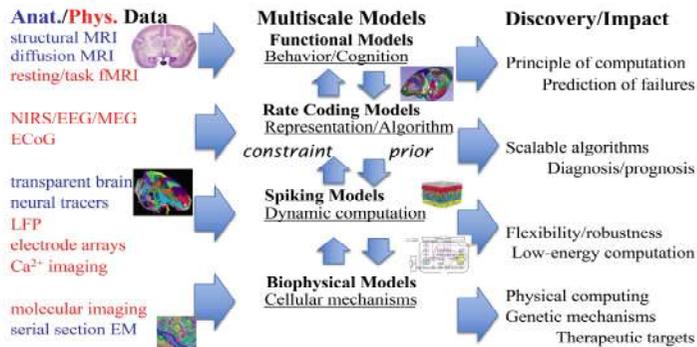
本目標では、生物学的アプローチと数理工学的アプローチを統合的に推進することを重要なポイントとしている



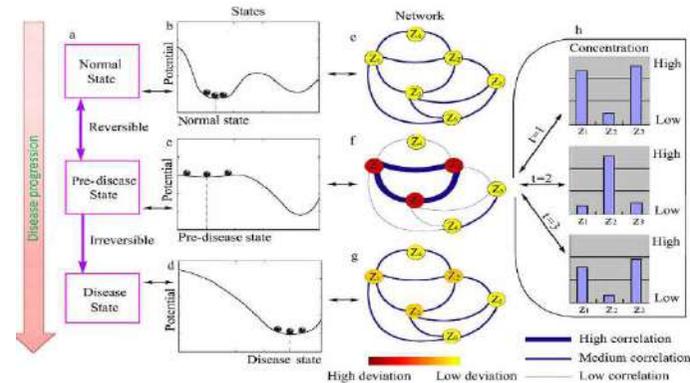
数理科学的アプローチの進展、いくつかの事例

従来の生物学的なアプローチに加えて、数理科学的なアプローチから、生命現象の解明を目指す取り組みが進展している

マルチモデル解析

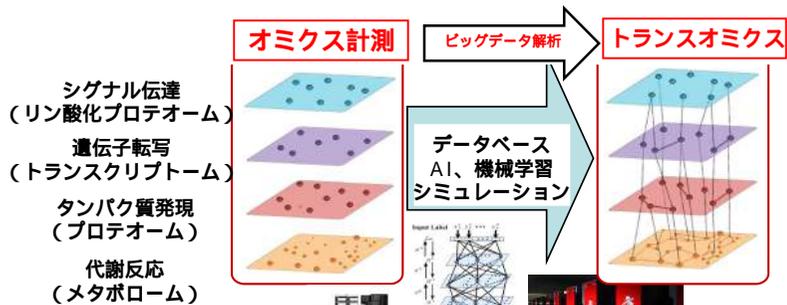


動的ネットワークバイオマーカー (DNB) 解析



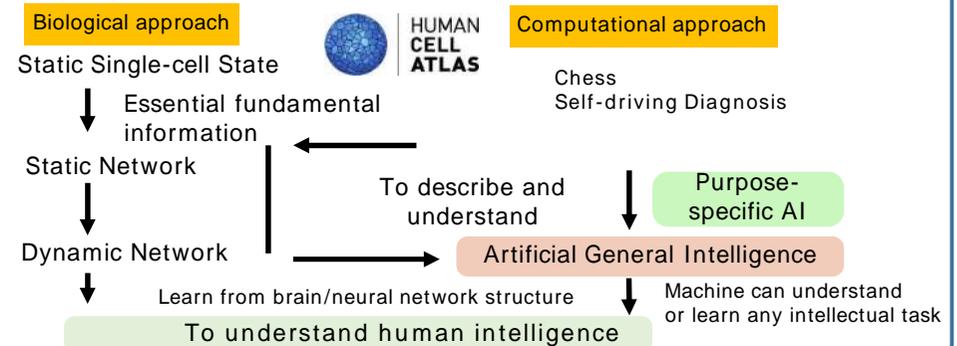
Chen et al.,
Scientific Reports,
2012

臓器間/臓器内トランスオミクス解析



iScience 2018, Curr Opin Sys Biol 2018, Cell Syst 2017, Sci Signal 2016, Trends Biotech 2016, Cell Rep 2014

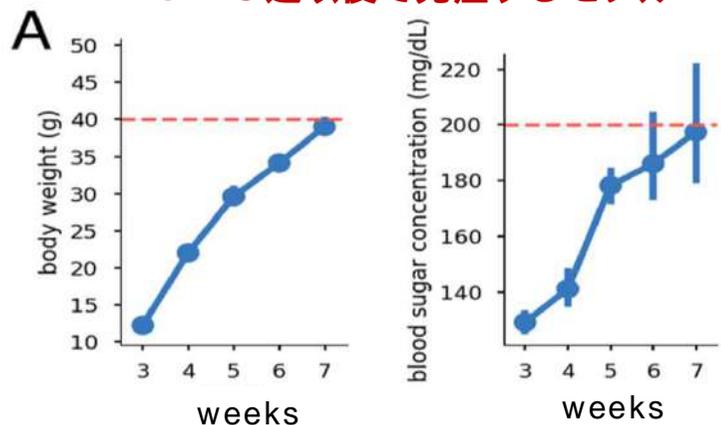
AIによる静的/動的なネットワーク解析



健常から疾患発症に至るプロセスの数理的解明の例

メタボリック症候群を発症するマウス脂肪組織の網羅的な遺伝子発現の解析から
147遺伝子の発現のゆらぎが発症前に変化

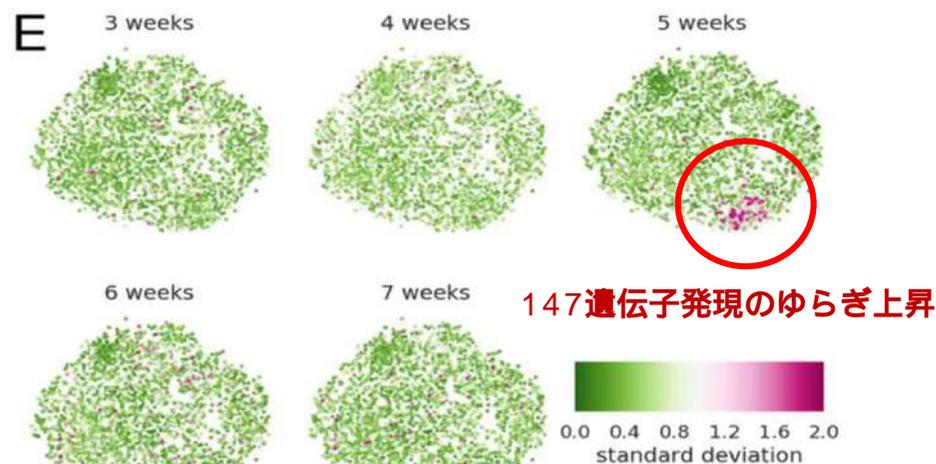
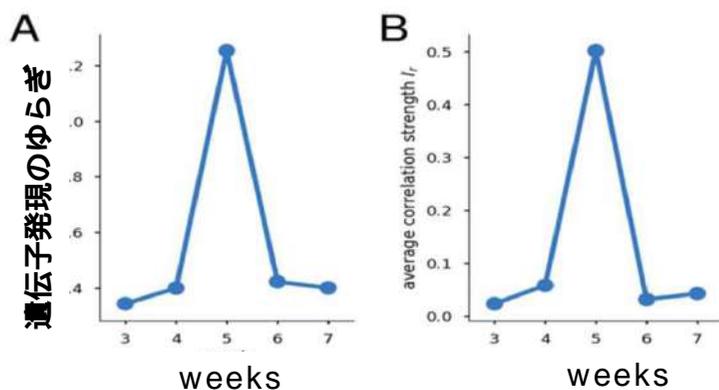
7 ~ 8 週以後で発症するモデル



小泉桂一先生、合原一幸先生ら

メタボリック症候群を発症するTSODマウスの遺伝子発現プロファイルのDNB解析から、発症前（未病状態）の状態変化をとらえた。この遺伝子群は、発症後に動く遺伝子群と大きく異なっていた。

4 5 週に147遺伝子のゆらぎが上昇



Koizumi K et al. Sci Rep 2019

生物学的アプローチと数理科学的アプローチの連携で疾患の超早期予測、予防へ

課題克服の手がかり 3 階層的展開からMS目標達成へ

シナリオ及び社会像実現に向けて克服すべき課題

階層的展開からMS目標達成へ

超早期診断、介入による疾患予防

対象疾患

認知症、神経変性疾患
がん、糖尿病、感染症
など

ヒト
コホート研究などから病態の時系列
健常 未病 発症前 発症
のネットワーク変異

既存のものも含めて

コホート研究
レジストリ研究

動物個体モデル
臓器間、組織間
ネットワーク

症例研究
全身データ収集・解析
ウェアラブル技術

組織・臓器イメージング技術
オルガノイド技術
ヒト化モデル動物

組織・細胞モデル
細胞間ネットワーク
分子、分子システム

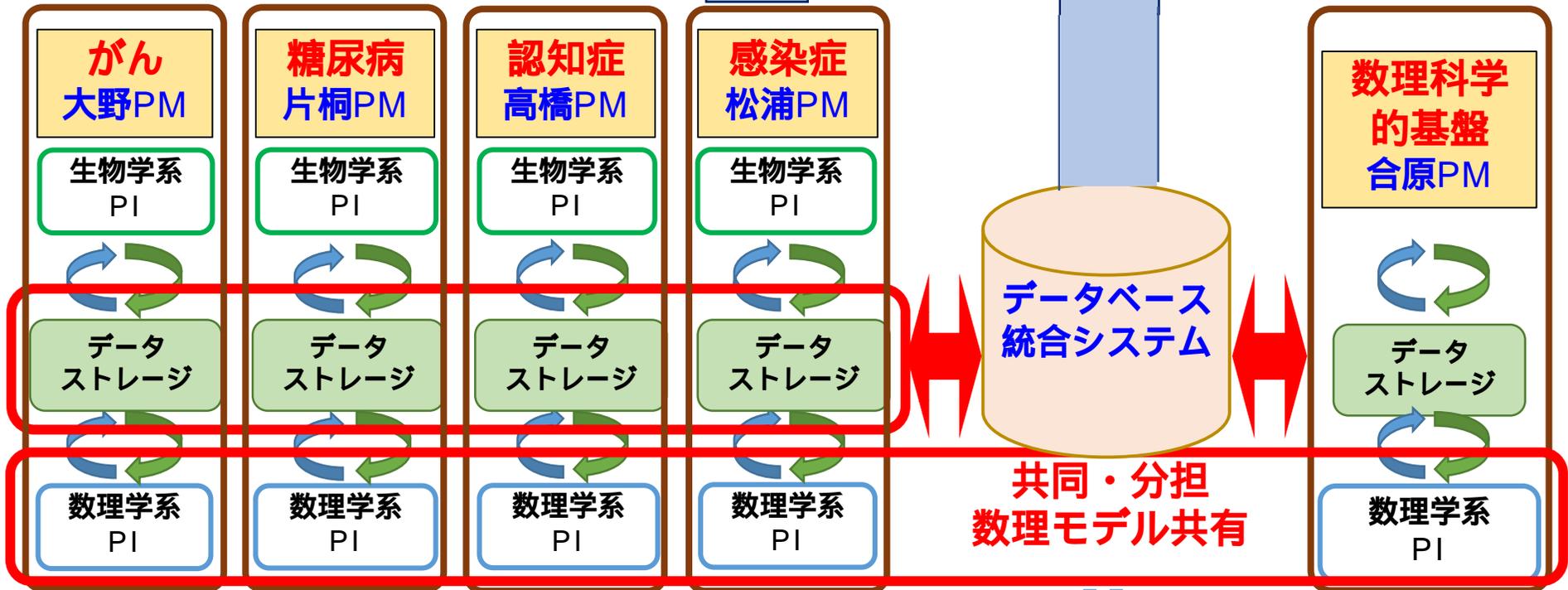
分子・細胞イメージング技術
1細胞オミックス技術
ゲノム編集/操作技術

課題克服の手掛かり 4 データベースの構築

超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会の実現

ネットワーク（臓器間、細胞間、分子間）を包括的に解明、シミュレーション

プロジェクト毎の個別の研究推進



包括的データベース構築 統合データによる解析も行う

プロジェクト個別の研究推進が、第一義的に重要。統合データベースは、以下の2つ、
1) 各プロジェクトからの生物学的データ共有化 2) 数理モデルデータの共有化

『治すから防ぐ医療へ』

疾患の新しい捉え方とその骨格作り

- 1、生体内ネットワーク（臓器間、細胞間、分子間）の変化とその代償、破綻、疾患発症。後戻り可能なフェーズ。
- 2、発症予防に向けた介入標的の候補は？
（ネットワーク、分子標的、他）
- 3、数理モデルに落とし込む疾患のとらえ方
- 4、超早期診断から、超早期予防