

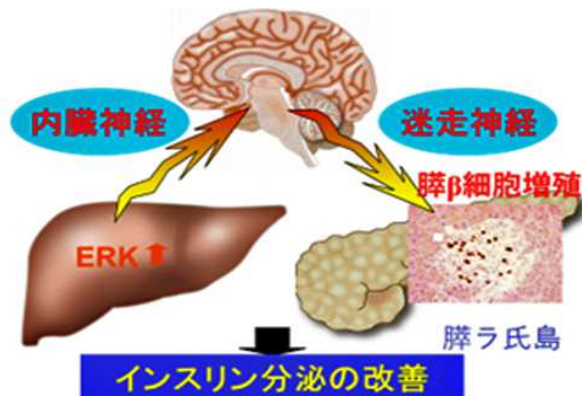
臓器間ネットワークによる恒常性メカニズム解明と治療・診断法の開発

2022年度までの進捗状況

1. 概要

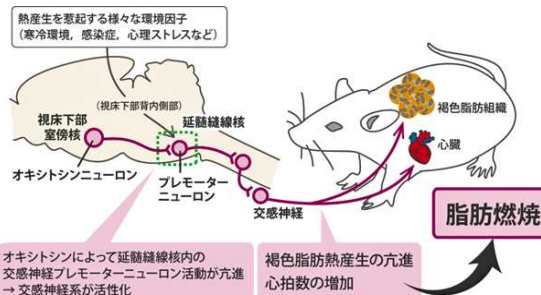
本研究開発テーマは、プロジェクトの中で、①代謝や循環の恒常性を維持する臓器間ネットワーク機構(下図参照)の解明、②それを基に糖尿病や併発疾患に対する新たな予防・診断・治療法の開発を担っています。この研究開発テーマの達成により、生物が本来備えている臓器間ネットワークの仕組みを利用した糖尿病の予防・診断・治療法が開発され、本プロジェクト、目標2に貢献します。

この達成に向けては、臓器間をつなぐ求心性神経、中枢神経、遠心性神経の情報伝達に関わる分子やその制御メカニズム解明のための詳細な解析が課題となっており、この点を挑戦的テーマとして取り組んでいます。従来とはまったく異なる、神経系を介した臓器間ネットワークを用いた糖尿病の予防・診断・治療法開発という発想で、シングルセル RNA シークエンス、オプトジェネティクス、fMRI、人工神経接続、血漿リポドミクスなどの手法を用いて取り組んでいます。



2. 2022年度までの成果

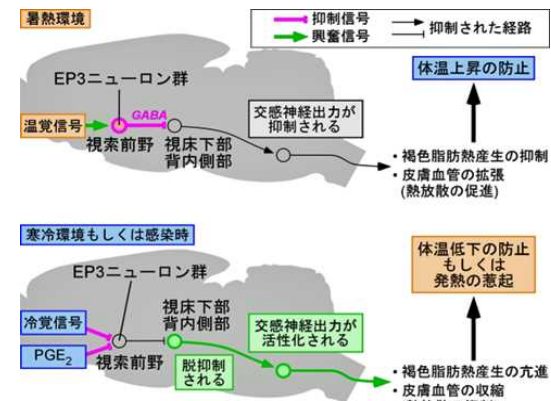
- ① 膺への迷走神経刺激により、膺β細胞が増殖しモデルマウスの糖尿病発症の抑制に成功(左下図の右側)
- ② 神経節のシングルセル RNA シークエンスに成功
- ③ 情動から熱代謝につながる視床下部のオキシトシン神経系を発見(下図)
- ④ エネルギー代謝を調節するマスターEP3ニューロンの同定(右図)
- ⑤ ラット迷走神経活動と交感神経活動の同時計測に成功
- ⑥ fMRIによるヒト視床下部脳幹系の活動計測法確立と筋力発揮時活動の発見
- ⑦ ヒト胸髄への磁気刺激で心拍・血圧の一過性制御を達成
- ⑧ 糖嗜好性を規定する腸内細菌と腸管からの神経シグナルの発見



名古屋大学とJSTとのプレスリリース(令和4年9月21日)

上記において、①はヒトへの応用を考える際の POC として重要な知見であり、ヒト臨床試験につながる成果です。②は臓器間ネットワークを作動させる求心性神経発現受容体の同定、さらには、臓器間ネットワーク予防/治療薬の開発につながる成果です。③はオキシトシンニューロンの機

能不全起因の肥満発症に対する新たな治療法の開発につながる成果です。④は体温や代謝を制御する脳の神経回路の



名古屋大学とJSTとのプレスリリース(令和4年12月24日)

全貌解明、さらに、糖尿病の前段階である肥満の予防や未病段階での治療介入の技術開発につながる成果です。⑤は種々の生理的状況での活動実態の解明につながる成果です。⑥は視床下部・自律神経の随意調節、⑦は自律神経応答の自己制御の手法開発につながります。⑧は神経ネットワークの起点としての腸管の重要性を示す成果です。

3. 今後の展開

今後は、マウスで得られた迷走神経刺激の結果をサルやヒトで検証するため、サルでの迷走神経刺激、および、ヒト迷走神経刺激装置を埋め込んだてんかん患者での糖代謝解析に挑戦します。これにより、迷走神経刺激を用いた糖尿病の予防・治療法の開発につなげます。

また、臓器間ネットワークに関与する求心性神経のシグナル伝達の分子メカニズムを解明するため、受容体とリガンド探索に挑戦します。これにより、臓器間ネットワーク制御による糖尿病や併発疾患の予防・治療法の開発につなげます。

研究開発テーマ名

糖尿病における多臓器変容メカニズムの解明と制御

2022年度までの進捗状況

1. 概要

本研究開発テーマは、プロジェクトの中で、糖尿病における多臓器変容（下図参照）のメカニズムの解明と制御法の開発に向けた研究を担っています。この研究開発テーマの達成により、糖尿病併発疾患の予防・診断・治療法が開発され、本プロジェクト、目標2に貢献します。

この達成に向けては、心・肝・脳・腎などの臓器や血管において、臓器の変容を機能・形態の両面から解析すること、さらに、炎症細胞などの制御機構との関連やケトン体の投与効果などの検討が課題となっており、これらの点を挑戦的テーマとして取り組んでいます。従来とはまったく異なる、併発疾患の間には密接な相互作用が関与するという発想のもと、シングルセル RNA シークエンス、フローサイトメトリー、二光子顕微鏡、走査型電子顕微鏡、光シート顕微鏡、組織透明化技術などの手法を用いて取り組んでいます。

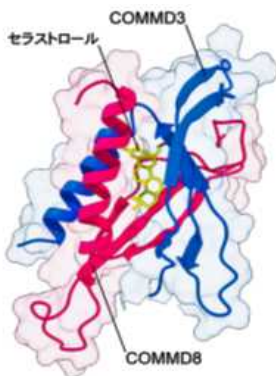
糖尿病合併症・併存症



<https://www.moonshot-katagiri.proj.med.tohoku.ac.jp/research.html>

2. 2022年度までの成果

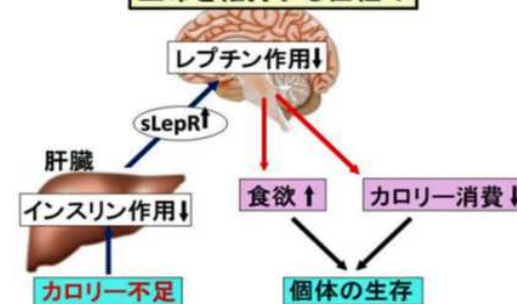
- ① 心不全による交感神経ニューロパチーで造血幹細胞の分化が悪化することを発見
- ② 精神的ストレスマウスの骨髄移植で心不全が誘導され腎臓や骨格筋などでストレス脆弱性を増すことを発見
- ③ 脂肪組織における形質芽細胞の存在を発見
- ④ 脳微小循環での赤血球と血漿の流れに関する時間空間的解析手法の確立
- ⑤ 飢餓を乗り越え、命を守る肝臓からの仕組みを解明（右図）
- ⑥ 近位尿細管によるケトン体産生の腎機能維持への役割を解明
- ⑦ 多臓器全細胞アトラスの作成と臓器の障害度合の定量化



大阪大学のプレスリリース
(令和5年3月22日)

上記において、①は心不全マウスの骨髄移植で心不全が発症する機序や多臓器障害が生じる機序の解明につながります。②は骨髄（造血幹細胞）がライフコースのストレスを受容して未病を構成するという新たな概念を創出しました。③は肥満による代謝悪化の新たな機序の解明につながります。制御薬（セラストロール）はすでに同定されています（左図）。④により糖尿病での変容の解明に重要な解析手法が確立されました。⑤はこれまで、血糖値が上昇している時に食欲の亢進が生じやすいことが報告されていましたが、今回の発見は、その理由

本研究で発見した生命を維持する仕組み



東北大学のプレスリリース(令和5年4月24日)

の一つと考えられ、糖尿病患者さんが食べ過ぎることを防ぐ方法への応用につながることを期待されます。⑥は近位尿細管細胞でのケトン体産生低下が糖尿病腎症に関与することを提唱する知見です。⑦により病態変化に関する場所と時期について網羅的かつ定量的に解析可能になりました。

3. 今後の展開

今後は、マクロファージによる恒常性維持機構と、マクロファージの機能変容がどのように心不全等の病態を誘導するかを明らかにするために、心臓に存在する細胞間相互作用の解析に挑戦します。これにより、心不全の病態発症機構を解明し、診断・予防法の開発につなげます。

また、肝類洞内皮細胞の篩板孔の役割を解明するため、研究開発テーマ5の未病データベース構築と連携し、篩板孔の porosity のより詳細な解析とその制御機序の解明に挑戦します。これにより、糖負荷後早期の血糖値を決定するメカニズムとして、篩板孔の porosity の関与の有無を明らかに出来ると考えられます。

研究開発テーマ名

ヒトでの生体情報を簡便に取得する技術の開発とヒトデータ解析

2022年度までの進捗状況

1. 概要

本研究開発テーマは、プロジェクトの中で、接触・非接触デバイスによる生体情報、ゲノム、呼吸を用いた糖酸化レートの解析からできる限り簡便かつ非侵襲的に糖尿病や併発症の早期段階を検出・予測できる手法を開発し、社会実装する（下図参照）というテーマを担っています。この研究開発テーマの達成により、糖尿病や併発症の超早期段階の変調を検出・予測する手法開発や社会実装が成し遂げられ、本プロジェクト、目標2に貢献します。

この達成に向けては、高精度の早期糖尿病検出アルゴリズムの作成、糖尿病オムジーンモデルの精度向上、 ^{13}C 呼気試験のデータ収集が課題となっており、これらの点を挑戦的テーマとして取り組んでいます。従来とはまったく異なる、非侵襲デバイスのみから糖尿病や心不全を早期発見するという発想で、高速スペクトルカメラ、AI、コホートデータ解析などの手法を用いて取り組んでいます。

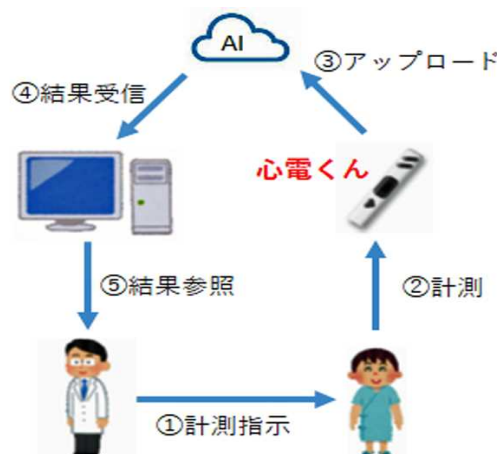


<https://www.moonshot-katagiri.proj.med.tohoku.ac.jp/research.html>

2. 2022年度までの成果

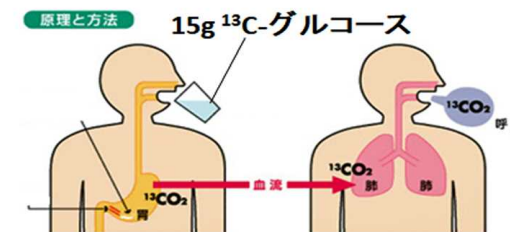
- ① 接触デバイスを用いて心不全の程度を経時的に表示するシステム構築（下図）
- ② 接触デバイスを用いて得られた心電図から、血中のBNP値を推定し、アラートに使用できるアルゴリズム（HF-index）の開発
- ③ 高速スペクトルカメラを用い非接触的にマウス皮膚から血圧を検出
- ④ 大規模ゲノムデータを用いたリスク予測性能の計測にて高いポリジェニックリスクスコアを検出
- ⑤ コホート研究により、ヒト正常耐糖能者の糖負荷後1時間値とその後の余命の相関およびカットオフ値が170 mg/dLであることを発見
- ⑥ ヒト正常耐糖能者の糖負荷後1時間値170 mg/dL以上者の死因を解明
- ⑦ ヒトで食後血糖決定に肝糖取り込み能が重要と証明（右図）

上記において、①は知財化を進めています。②は知財申



請、臨床試験を進めています。③はヒトの個別表現型の新しいカタログを作成し、ディープフェノタイプを構築しました。④は独自のアルゴリズムの有用性を確認し、キーとなる遺伝子の解明を進めています。⑤は余命を指標とした糖尿病超早期段階の提唱につながります。⑥は糖尿病・動脈硬化・悪性腫瘍に共通する発症基盤の提唱につながります。⑦は肝での糖取り込み能の簡易検査 ^{13}C -グルコース呼気試験を知財化しました。

^{13}C -グルコース呼気試験



3. 今後の展開

今後は、非侵襲デバイスによる高血圧、糖尿病の早期検出を可能とするために、患者および健康人200例～300例のデータ取得を行い、アルゴリズムの作成および評価に挑戦します。これにより、非侵襲生体情報デバイスによる糖尿病及び併発疾患のヒト病態での評価が可能となります。

また、 ^{13}C 呼気試験については、大迫コホートで得られた寿命との関連データと結びつけるために、75gの ^{13}C -グルコース負荷でのデータを蓄積することに挑戦します。これにより、 ^{13}C 呼気試験による糖処理と糖酸化の関連を検討し、コホートの予後に及ぼす影響との関係を推定します。

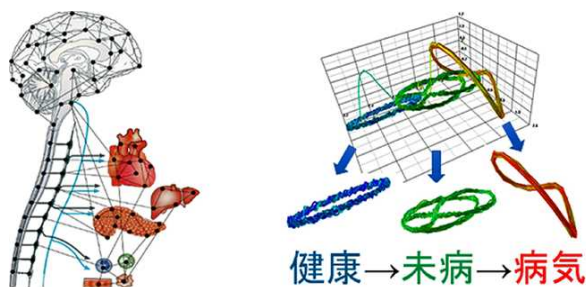
研究開発テーマ名

数理モデル解析による恒常性の理解とその応用、糖尿病や併発疾患の未病段階の理解とデータ基盤の構築

2022年度までの進捗状況

1. 概要

2つの本研究開発テーマ（テーマ4とテーマ5）は、プロジェクトの中で、①2型糖尿病や併発疾患である心不全を中心に、正常状態や未病段階から疾病状態への移行について、経時的に様々なデータを収集する（テーマ5）、②これらの動物実験データ、ヒト生体データを用いて、数理モデル解析を進め、重要要素の抽出による包括的な理解につなげる（テーマ4、下図参照）という役割を担っています。これらの研究開発テーマの達成により、数理モデルをもとに実験科学だけでは見出し得ない機序の発見やターゲットの創出につなげ、さらなる実験やデータ取得へとつなげ、真に重要なメカニズムを明らかにします。



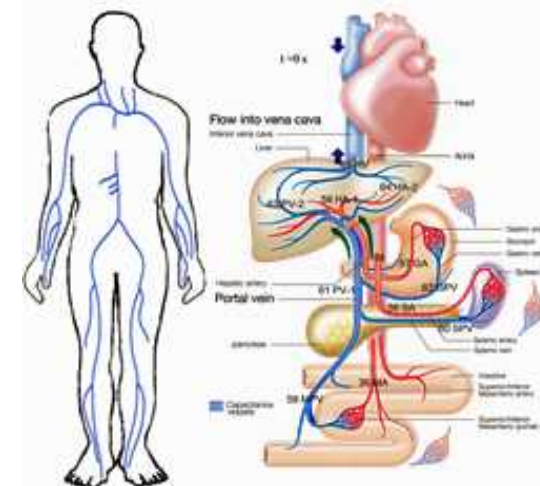
<https://www.moonshot-katagiri.proj.med.tohoku.ac.jp/research.html>

この達成に向けては、数理科学者と医学生物学の研究者との密な連携が課題となっており、この点を挑戦的テーマとして取り組んでいます。従来とはまったく異なる、実験・データ取得とモデル解析を連動させるという発想で、生化学、遺伝子発現解析、エピゲノム、メタボローム、臓器別機能解析、数理モデル解析などの種々の手法を用いて取り組んでいます。

2. 2022年度までの成果

- ① 健常者糖負荷試験データを用いて数理モデル解析を進め、9臓器コンパートメントモデルによりインスリンやC-ペプチドの半減期を推定
- ② 糖負荷試験シミュレーターの実装（下図）
- ③ 血液循環シミュレーションの結果得られる流量の時系列データを利用した循環系モデルの構築（右図）
- ④ 未病状態の時系列解析に向けたマウスデータ取得の開始

上記において、①は糖代謝動態を一部説明する数理モデルが構築できました。②により様々なパラメータ変化によって血糖値やインスリン濃度の変化や全身の代謝状態を可視化することが可能になりました。③は全身の循環系1次元+0次元結合モデルを構築し、全身の循環ネットワークモデルのプロトタイプを完成させました。④は予想外の雌雄差・月齢差の存在、変化する血中リン脂質の発見とともに、数理モデルやシミュレーターの精緻化による鍵現象の解明へとつなげます。



3. 今後の展開

今後は、臓器間ネットワークモデル（コンパートメントモデル）を通常食に対応する数理モデルに拡張するために、糖代謝の動的恒常性維持の理解を可能とする数理モデルの構築に挑戦します。これにより、健常から糖尿病へと遷移する同一個体マウスデータを9コンパートメントモデルに適用し、糖尿病特異的に変化するパラメータを同定し、糖尿病発症のメカニズムを数理科学的に明らかにします。

また、加齢や性差での影響を加えてデータベースの構築を検討するために、未病段階から糖尿病状態に向けての解析として有効なタイムポイントの選別を行います。これにより、未病データベースを構築し、得られたデータを数理科学者と随時共有して、数理モデル解析から得られたメカニズムの推定と、実験での分子解析とを組み合わせ研究を進めます。

