



## ムーンショット目標 2

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

# 実施状況報告書

## 2020年度版

2020年12月～2021年3月

恒常性の理解と制御による糖尿病および

併発疾患の克服

**片桐 秀樹**

東北大学 大学院医学系研究科



## 研究開発プロジェクト概要

AI・数理モデル解析などを活用して、代謝・循環の調節に重要である自律神経を介した臓器間ネットワークの機序を包括的に解明し、その制御手法を開発し、未病期段階の状態をより精密に検出します。それにより、2050年には、糖尿病および併発疾患の発症を未然に防ぐ社会の実現を目指します。

[https://www.jst.go.jp/moonshot/program/goal2/23\\_katagiri.html](https://www.jst.go.jp/moonshot/program/goal2/23_katagiri.html)

## 課題推進者一覧

課題推進者	所属	役職
山田哲也	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	教授
青木淳賢	東京大学 大学院薬学系研究科	教授
中村和弘	名古屋大学 大学院医学系研究科	教授
西村幸男	公益財団法人東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野	プロジェクトリーダー
吉本光佐	奈良女子大学 大学院人間文化総合科学研究科	准教授
笠原好之	東北大学 大学院医学系研究科	講師
新妻邦泰	東北大学 大学院医工学研究科	教授
寺谷俊昭	慶應義塾大学 医学部	専任講師
木村郁夫	京都大学 大学院生命科学研究科	教授
眞鍋一郎	千葉大学 大学院医学研究院	教授
鈴木一博	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター	教授
久米真司	滋賀医科大学 医学部	講師（学内）
松本桂彦	理化学研究所 生命機能科学研究センター	研究員
史 蕭逸	東京大学 大学院医学系研究科	助教
藤生克仁	東京大学 大学院医学系研究科	特任准教授
田宮元	東北大学 大学院医学系研究科	教授
水藤 寛	東北大学 材料科学高等研究所	教授
長山雅晴	北海道大学 電子科学研究所	教授
千葉逸人	東北大学 材料科学高等研究所	教授

## 1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

本研究開発プロジェクトは、2050年に、採血を行わなくても、糖尿病や併発疾患についての情報が本人にフィードバックされ、超早期の段階で正常に復することが一般的となる社会の実現を目指すものである。当該年度は、その研究開発の最初の4か月にあたり、次年度以降の研究開発が順調に進むよう、研究環境整備、プロジェクト内の連携に向けての情報共有や意見交換などに重点を置いた。医学・生物学の研究者と数理科学者とが連携し、臓器間ネットワークを介した恒常性維持の仕組みの解明や糖尿病・併発疾患の超早期診断の実現に向けた研究システムを構築した。

### 研究開発項目1: 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

実施内容: 代謝や循環に関わる個体レベルでの恒常性を維持する臓器間ネットワーク機構の解明を進める。特に、求心性経路の分子機構、中枢神経での統御機構、遠心性神経の活動実態、腸管を介した制御、液性因子による代謝関連主要臓器・組織の個体レベルでの制御機構について解明するとともに、研究開発項目4の数理解析との連携により、包括的な理解につなげる。これにより、多臓器生物における恒常性の維持、極言すると、生命とは何かについての理解を進める。さらに、恒常性の乱れた状態としての糖尿病や併発疾患に対して、これらの研究から見いだされた新たな治療・予防・診断の制御候補を提案し、食事や化合物、デバイスでの介入を進める。

当該年度においては、これらの研究の発展に向け、研究環境整備と研究基盤の構築を進めた。具体的には、課題推進者間の情報共有による連携を開始するとともに、各研究開発課題推進に必要な機器の整備を進め、次年度以降の研究発展に向けた基礎データの収集に着手した。特に、求心性迷走神経の細胞体が存在するNodose ganglionのRNA-seq解析を進め、構成する個々の細胞(神経細胞や間質細胞)の単離にも成功した。また、ヒトでの副交感神経刺激を行っている患者での代謝などの解析を進めるべく、倫理申請を行うとともに、MRI環境下で自律神経応答計測系の設置が完了、および、自律神経応答を計測する行動実験環境を確立し、fMRIを用いたヒト脳活動の部位別解析に向けた研究環境を整備し、次年度以降の解析につなげた。

本項目は、臓器間ネットワークを中心とした恒常性メカニズムを研究のターゲットとし、メカニズム解明から予防的介入法開発までを視野に入れているため、課題推進者間の密接な連携が重要である。課題推進者間の情報交換も頻繁に行ったことで、信頼関係が構築でき、次年度以降の大きな発展の礎となった。

### 研究開発項目2: 糖尿病における多臓器変容メカニズムの解明と制御

実施内容: 糖尿病は多臓器の変容によっておこり、また、糖尿病になることで多臓器の変調をきたす。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。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を検討し治療・診断標的を提案し、実証につなげる研究を促進する。研究開発項目1とも連携して、神経系の関与についても検討を進め、さらに研究開発項目4における数理科学によるモデル解析も加え、糖尿病に関連する多臓器変容のメカニズムを解明し、治療・予防・診断法の開発につなげる。

当該年度においては、これらの研究の発展に向け、研究環境整備と研究基盤の構築を進めた。具体的には、シングルセル解析やフローサイトメトリーによる詳細な細胞観察や細胞分離を進める研究環境を整備、各種動物モデル、各併発疾患モデルの構築、広視野と高解像度の両方を可能とする高速光シート蛍光顕微鏡の設計と作製などを進めた。

特に、種々の併発疾患を標的とすることから、心・肝・脳・腎などの様々な臓器を扱う研究を幅広く展開する必要があり、課題推進者間の連携と実験モデルの構築・選別・活用に重点を置き、次年度以降の研究開発の基盤とした。

### 研究開発項目3: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

実施内容:糖尿病や併発疾患は、特に病初期は無症状であることが多い。これらの患者を超早期に見出すためには、できる限り簡便かつ非侵襲的に検出できる技術の開発が重要である。そこで、まず、心機能について、技術開発を進める。並行して、糖尿病における種々の変容を解析する技術を開発する。これらの技術を用いて、ヒトデータを取得し解析を進める。これらのデータを活用し、研究開発項目4における数理モデル解析を行い、糖尿病や併発疾患の進展、未病期の定義づけにつなげる。さらに、ゲノム情報解析の推進により超早期糖尿病の予測につなげる。これらの検討を通じ、早期の糖尿病や併発疾患を検出・予測する手法を開発し、社会実装につなげる。

当該年度においては、3種類のハイパースペクトルカメラを設置し、実際の測定を進め、最適化に向けた評価系を構築した。また、ゲノム情報の大規模データAI解析については、東北メディカル・メガバンク機構での解析開始、1億人単位での糖尿病と他疾患の併発ネットワーク解析を開始した。さらに、これらの研究を円滑に進めるべく、研究環境の整備と関連研究者間の連携を推進した。

### 研究開発項目4:数理モデル解析による恒常性の理解とその応用

実施内容:研究開発項目1・2の動物実験データ、研究開発項目1・2・3の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。数理学者と医学・生物学の研究者との連携により、実験・データ取得とモデル解析を連動させ、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る。

当該年度においては、並列計算システムを充実させるとともに、数理学研究者である課題推進者と他項目での課題を推進する各生命科学・医学研究者との情報交換を密に行い、生命科学・医学の研究手法やそれから得られるデータの種類やその意義などについて、相互の理解を深めた。さらに、数理学の課題推進者間においても、どのような数理モデルを構築するかの子備考察のために定期的にミーティングを行い、臓器間ネットワーク数理モデルの作成に着手した。これらにより、次年度以降の研究開発の基盤が構築できた。

## 2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

### (1) 研究開発項目1: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

研究開発課題1:末梢臓器情報を中枢に伝達する分子機序解明とその制御法の開発

当該年度実施内容:まず本課題により臓器間ネットワークの解明を進める下記課題推進者間、所属研究者間での情報交換を推進し、連携研究の基盤を構築した。そのうえで、Nodose ganglion の RNA-seq 解析を進めるとともに、マウス Nodose ganglion を構成する個々の細胞(神経細胞や間質細胞)の単離を進め、次年度における単細胞での網羅的解析に向けての準備を進めた。

課題推進者:山田哲也(東京医科歯科大学)、青木淳賢(東京大学)

#### 研究開発課題2:中枢における情動-自律神経連関の神経回路解明とその制御法の開発

当該年度実施内容:脳内で情動やストレスを処理する皮質辺縁系と自律神経制御系とが連関する神経回路メカニズムの解明やその神経回路を制御する手法の開発に向け、課題推進者間の連携を深めるとともに、実験動物での神経回路の解明研究に着手した。また、MRI 環境下で自律神経応答計測系の設置が完了、および、自律神経応答を計測する行動実験環境を確立し、fMRI を用いたヒト脳活動の部位別解析に向けた研究環境を整備した。さらに、下記課題推進者間の連携を深化するとともに、課題1や3の求心性・遠心性神経の研究者との連携を開始し、項目4の数理研究者との情報交換を行った。これらにより、本研究課題の推進に向けた研究基盤を構築した。

課題推進者:中村和弘(名古屋大学)、西村幸男(東京都医学総合研究所)

#### 研究開発課題3:遠心性神経による臓器機能調節の実態解明とニューロン制御法の開発

当該年度実施内容:自律神経活動計測、AI データ解析、人工神経接続、臨床で迷走神経刺激療法を行う各課題推進者間でミーティングを行い、情報交換を進め、連携体制を構築した。まず、動物モデルにおける交感神経活動の長期測定については、吉本らがこれまで開発してきた交感神経活動の長期計測技術について計測設備の電氣的な環境整備を開始しその改良と容易化に向けた研究を開始した。さらに、交感神経活動の活動パターンの解析とモデル化をめざし項目4の数理研究者との情報交換を行い、データ抽出処理ソフトの開発を開始した。次に、糖尿病のモデルマウスを用いて、胎児期の自律神経活動の計測にあたり、必要な設備や物品を準備し、開発に着手した。神経制御については、心拍数、血圧、血糖値を入力信号として想定し、臓器機能調節に適した人工神経接続アルゴリズムのデザイン開発を進め、デザイン通りに動作することが確認できた。ヒトでの副交感神経制御については、迷走神経刺激患者における臨床研究、ならびに頭蓋内脳波埋め込み患者における臨床研究を計画し、代謝解析を担当する片桐PM および本プロジェクトの3名の数理研究者を加えた研究体制を構築した上で、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に審査を申請した。

課題推進者: 西村幸男(東京都医学総合研究所)、吉本光佐(奈良女子大学)、笠原好之(東北大学)、新妻邦泰(東北大学)

#### 研究開発課題4: 腸-肝臓-脳相関による自律神経反射を介した糖尿病・併発疾患の病態解明と新規治療法の確立

当該年度実施内容: 糖尿病発症・進展機序における腸-肝臓-脳の自律神経反射の役割を解析・制御するための技術プラットフォームの構築と非肥満時における基礎データを取得した。取得した基礎データをもって、PM および研究開発項目課題1や課題2を推進する他の臓器間ネットワーク研究者や研究開発項目2課題1での神経-免疫連関を研究する課題推進者との情報交換を進め、連携を開始し、次年度以降の具体的な研究方針の決定につなげた。

課題推進者: 寺谷俊昭(慶應義塾大学)

#### 研究開発課題5: GPCR リガンドによる早期診断・予防治療法の開発

当該年度実施内容: 糖尿病や併発疾患に関連すると想定される迷走神経に発現するGPCR のシグナルを検出する系を確立することを目的に研究を行なった。具体的には現時点での候補 GPCR である LPA3 と S1P3 受容体に対して、TGF- $\alpha$  shedding assay と  $\beta$  アレスチンリクルートアッセイを用いたシグナル検出系の最適化を進め、堅牢なアッセイ系の構築ができた。また、Gタンパク欠損細胞を用いてこれら2つの受容体のGタンパク質共役情報を得た。食由来代謝物群については、そのメタボローム解析に着手し食環境変化に伴う脂肪酸組成比の変動候補群の抽出に成功し、次年度以降の GPCR リガンドスクリーニングにつなげる検討を進めた。脂質メディエーターおよび脂肪酸をリガンドとするGPCR の研究者間の連携を進めるため、下記課題推進者間での情報交換を進め、互いに手法や考え方の共有を行った。

課題推進者: 青木淳賢(東京大学)、木村郁夫(京都大学)

## (2) 研究開発項目2: 糖尿病における多臓器変容メカニズムの解明と制御

### 研究開発課題1: 多臓器での炎症・ストレス応答機序の解明と制御

当該年度実施内容: マクロファージやリンパ球による炎症・ストレス応答について、免疫-神経連関の観点からのそれぞれの変容や糖尿病・併発疾患との関連を解明する研究を開始した。片桐 PM を始めとし、数理科学者も含め、課題推進者との共同研究等の打ち合わせを通じて情報交換を進め、連携基盤を構築した。また、組織マクロファージ研究においては、シングルセル解析やフローサイトメトリーによる詳細な細胞観察や細胞分離を進める研究環境を整備し、またワークフローを確立した。脂肪組織 Bリンパ球については、脂肪組織 Bリンパ球の網羅的同定に向けた準備を進めるとともに、研究環境を整備した。

課題推進者: 眞鍋一郎(千葉大学)、鈴木一博(大阪大学)

#### 研究開発課題2: 糖尿病における脳血管の変容解明と制御

当該年度実施内容: 糖尿病が脳血管に及ぼすメカニズムの解明と制御法を開発するため、当該年度においては、血管狭窄/閉塞時の側副血行路発達のメカニズムの解明に着手する方針としていた。多面的に側副血行路発達のメカニズムにアプローチするために、血管内皮細胞の培養系や血管狭窄/閉塞モデルにおいて、RNA代謝やその他のシグナリングの詳細を解析できるよう実験系を立ち上げ研究環境を整備した。また、プロジェクト内ミーティングなどを通じ、中枢神経研究者や数理学者との連携や情報交換を進めた。

課題推進者: 新妻邦泰(東北大学)

#### 研究開発課題3: 糖尿病における肝の変容解明とその制御

次年度より開始。当該年度は実施せず。

#### 研究開発課題4: ケトン体を用いた糖尿病併発症への予防・治療法の開発

当該年度実施内容: ケトン体を用いた安全かつ有効なヒト糖尿病併発症の予防・治療法の開発を目指すものである。本年度は、マウスモデルを用いた基礎研究を中心に、本課題推進者が見出した腎ケトン体代謝制御による臓器保護のメカニズムの解明をさらに推進するとともに、次年度以降の研究の準備段階として各種動物モデル、各併発疾患モデルの構築を進めた。また、次年度以降の解析の発展につなげるべく、プロジェクト内ミーティングなどを通じ、併発症をきたす各臓器の研究者との連携や情報交換を進めた。

課題推進者: 久米真司(滋賀医科大学)

#### 研究開発課題5: 糖尿病の臓器変容の解明のための多臓器全細胞アトラスの作製と応用

当該年度実施内容: 疾患による各臓器の全細胞を対象とした変容を定量的・空間的に理解することを可能にするマウス臓器の全細胞アトラスの作製に向け、マウス臓器内で最大のマウス肝臓サイズまで撮影できるよう、低倍率・広視野での病変部位の簡便・高速なスクリーニング的な用途と、高倍率で全細胞を解析対象とできる高解像度の両方のイメージングを可能とする高速光シート蛍光顕微鏡の設計と作製を開始した。さらに、多臓器全細胞アトラスの中ですでに開発が進んでいる脳のアトラスについては、糖尿病モデルマウスを作製し、アトラスを応用した疾患解析に向けた取り組みを開始した。

課題推進者: 松本桂彦(理化学研究所)、史 蕭逸(東京大学)

### (3) 研究開発項目3: 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

#### 研究開発課題1:接触・非接触生体情報取得デバイスの開発と社会実装

当該年度実施内容:非侵襲的な接触デバイス、非接触デバイスを用い、糖尿病およびその併発疾患、特に心不全の発症予測を開始した。本年度は本研究を推進する上で必要な実験機材である3種類のハイパースペクトルカメラを設置し、実際の測定を進め、最適化に向けた評価系を構築した。

課題推進者:藤生克仁(東京大学)

#### 研究開発課題2:ゲノム解析による臓器間ネットワークの新規モデル生成と糖尿病超早期リスク予測

当該年度実施内容:東北メディカル・メガバンク機構の既存要約統計量を用いた糖尿病関連形質の解析を開始した。UK バイオバンク、その他の既存ゲノムコホートの大規模データについても取得申請を行った。さらに、1億人単位での糖尿病と他疾患の併発ネットワーク解析を行い、特に、神経系と糖尿病関連臓器との関係性の探索を開始した。

課題推進者:田宮元(東北大学)

#### 研究開発課題3:糖尿病超早期段階の予測法の開発と予後予測

次年度より開始。当該年度は実施せず。

### (4) 研究開発項目4:数理モデル解析による恒常性の理解とその応用

#### 研究開発課題1:数理モデル解析による恒常性の理解とその応用

当該年度実施内容:モデルの構築や個別分子研究ではわからない制御機構解明に向けた医学・生命科学の研究者との密接な連携を開始した。プロジェクト内ミーティングを通して、他の研究開発課題で展開される実験やそこから得られるデータについての情報交換と議論を各課題推進者で行うとともに、どのような数理モデルを構築するかの子備考察のために、数理科学の課題推進者間においても定期的にミーティングを行い、臓器間ネットワーク数理モデルの構築に向けた議論を進めた。

課題推進者:水藤 寛(東北大学)、長山雅晴(北海道大学)、千葉逸人(東北大学)

### 3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

#### (1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

##### 進捗状況の把握

東北大学総長の強いリーダーシップの下、代表機関として本研究開発プロジェクトに特化し、強かに支援するための「ムーンショット型研究開発事業戦略室」を新たに設置し、PM 補佐・URA として福重真一が着任した。計画通り、PM との密接な連携のもと、PM がプロジェ



クに専念できる体制を整備し一体的に推進している。

運営会議を設置して重要事項の連絡を随時行い、速やかに判断できる体制を構築するとともに、次項目に記載する課題推進者の全体会議や小会議の開催を支援し、情報を蓄積し進捗状況を把握している。当該年度中には、課題項目ごとに課題研究者が議論をする4回の会議(2月9日、2月10日、2月15日、2月16日 web)の開催を支援した。さらに、数理解析の戦略について、相互理解を深める会議(3月6日 web)の開催を支援した。これらを通じ、情報を蓄積し、進捗状況を把握した。

#### 研究開発プロジェクトの展開

上記の5回の会議などを通じ、各課題推進者の研究開発の内容やミッション、本プロジェクトにおける役割や位置づけ、および、研究手法などの情報を共有し、連携の推進につなげた。これにより、自然発生的に各課題における課題推進者間、さらには、課題間の共同研究に発展し、web 会議システムの普及も相まって、頻繁に情報交換が行われるようになっていく。これらの情報をまとめ、全体としての研究開発プロジェクトの展開につなげた。

#### (2) 研究成果の展開方法

東北大学産学連携機構、技術移転機関の株式会社東北テクノアーチ、東北大学ナレッジキャスト株式会社との連携を開始し、成果が得られた際に遅滞なく事業展開できる体制を構築した。当該年度の研究期間は、研究開発の開始4か月にあたり、本プロジェクトからの知財を考える時期ではなかった。

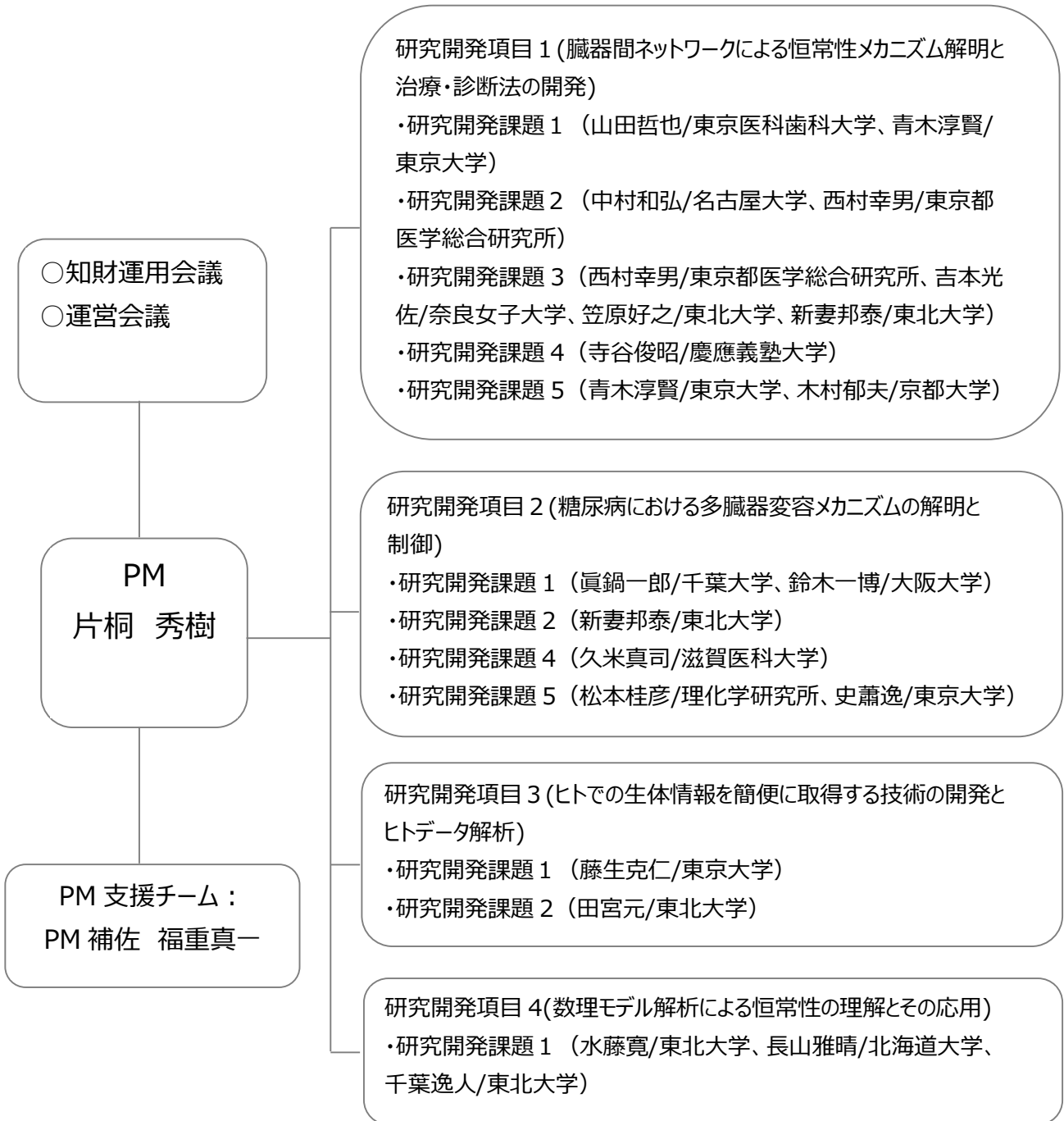
#### (3) 広報、アウトリーチ

戦略室内に、PM 補佐 兼 URA として福重真一が着任し、PM のマネジメントを強力に支援できる体制を構築した。アウトリーチについては、当該年度は、東北大学としてのムーンショットプログラム全体のホームページを立ち上げ、掲載内容の upload を進めている段階である。それと並行して、本プロジェクト独自のホームページについても立ち上げを進め、次年度以降の積極的な情報発信の基盤とする。

#### (4) データマネジメントに関する取り組み

各課題推進者から「データ収集・解析・データマネジメント計画書」を提出してもらい、各データ内容(データの種類、時系列データの有無など)やデータ解析方法などプロジェクト内で得られるデータに関する情報を収集した。これを基に PM機関において、課題推進者間での会議で得られたメタデータを保管し、数理モデル構築、包括的データベース構築等の利活用へつなげる体制の構築を進めている。また、目標2におけるプロジェクト間の横断的なデータ共有、新たな数理モデル構築を目指し企画された第1回目標2包括的データベース構築検討会議、第一回目標2数理・データ連絡会議に出席し、本プロジェクトにおけるデータ収集・解析・データマネジメント計画や数理モデル解析への取組みの現状を報告した。

#### 4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



#### 知財運用会議

当該年度は、知財に関する案件がなく、会議は開いていない。

#### 運営会議 実施内容

PM のイニシアティブのもと、PM 補佐とともに課題推進者が一堂に会して、研究内容、連携や進捗について情報交換を行い議論する会議の 4 回にわたる開催を支援し、さまざまな共同研究の開始につなげた。また、数理科学の研究者と医学・生命科学の研究者が協議する会議の開催を支援し、研究内容や考え方・手法などについて理解を深め、連携につなげた。

## 5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT含む)	国内	国際
未登録件数	1	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	1	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	14	2	16
口頭発表	4	0	4
(うち、査読有)	(1)	(0)	(1)
ポスター発表	1	0	1
合計	19	2	21

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	10	10
(うち、査読有)	0	(10)	(10)

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	1	1	2
書籍	0	0	0
その他	0	0	0
合計	1	1	2

受賞件数		
国内	国際	総数
3	0	3

プレスリリース件数
0

報道件数
1

ワークショップ等、アウトリーチ件数
3