



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

2025 年度版

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



【目 次】

<u>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</u>	1
PM：片桐秀樹（東北大学 教授）	
<u>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</u>	3
課題推進者：山田哲也（東京科学大学 教授）	
<u>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</u>	5
課題推進者：青木淳賢（東京大学 教授）	
<u>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</u>	7
課題推進者：井上飛鳥（京都大学 教授）	
<u>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</u>	9
課題推進者：土井隆行（東北大学 教授）	
<u>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</u>	11
課題推進者：片桐秀樹（東北大学 教授）	
<u>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</u>	13
課題推進者：中村和弘（名古屋大学 教授）	
<u>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</u>	15
課題推進者：西村幸男（東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー）	
<u>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</u>	17
課題推進者：片桐秀樹（東北大学 教授）	
<u>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</u>	19
課題推進者：西村幸男（東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー）	
<u>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</u>	21
課題推進者：吉本光佐（奈良女子大学 教授）	
<u>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</u>	23
課題推進者：新妻邦泰（東北大学 教授）	

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	25
課題推進者：寺谷俊昭（慶應義塾大学 特任准教授）	
GPCRリガンドによる早期診断・予防治療法の開発	27
課題推進者：青木淳賢（東京大学 教授）	
GPCRリガンドによる早期診断・予防治療法の開発	29
課題推進者：木村郁夫（京都大学 教授）	
GPCRリガンドによる早期診断・予防治療法の開発	31
課題推進者：井上飛鳥（京都大学 教授）	
GPCRリガンドによる早期診断・予防治療法の開発	33
課題推進者：土井隆行（東北大学 教授）	
多臓器での炎症・ストレス応答機序の解明と制御	35
課題推進者：眞鍋一郎（千葉大学 教授）	
多臓器での炎症・ストレス応答機序の解明と制御	37
課題推進者：鈴木一博（大阪大学 教授）	
糖尿病における脳血管の変容解明と制御	39
課題推進者：新妻邦泰（東北大学 教授）	
糖尿病における脳血管の変容解明と制御	41
課題推進者：正本和人（電気通信大学 教授）	
糖尿病における肝の変容解明とその制御	43
課題推進者：片桐秀樹（東北大学 教授）	
ケトン体を用いた糖尿病併発症への予防・治療法の開発	45
課題推進者：久米真司（滋賀医科大学 教授）	
接触・非接触生体情報取得デバイスの開発と社会実装	47
課題推進者：藤生克仁（東京大学 特任教授）	

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	49
課題推進者：田宮元（東北大学 教授）	
糖尿病超早期段階の予測法の開発と予後予測	51
課題推進者：片桐秀樹（東北大学 教授）	
数理モデル解析による恒常性の理解とその応用	53
課題推進者：水藤寛（東北大学 教授）	
数理モデル解析による恒常性の理解とその応用	55
課題推進者：長山雅晴（北海道大学 教授）	
糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析	57
課題推進者：片桐秀樹（東北大学 教授）	
糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析	59
課題推進者：山田哲也（東京科学大学 教授）	
糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析	61
課題推進者：青木淳賢（東京大学 教授）	
糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析	63
課題推進者：木村郁夫（京都大学 教授）	
糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析	65
課題推進者：高山順（東北大学 准教授）	
糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析	67
課題推進者：長谷川豊（岩手医科大学 准教授）	
糖尿病併発疾患の未病臓器間ネットワークデータセット構築と解析	69
課題推進者：眞鍋一郎（千葉大学 教授）	
糖尿病併発疾患の未病臓器間ネットワークデータセット構築と解析	71
課題推進者：藤生克仁（東京大学 特任教授）	

2025 年度研究開発プロジェクト実施報告書

【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】

【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】

PM：

片桐秀樹（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

本プロジェクトは、糖尿病やその併発症の超早期段階での発見と介入法の構築を目指している。当該年度は、ヒトコホート研究から、糖尿病の超早期段階はその後の寿命と関連することを発表し、一般的な心電図検査のみで糖尿病の超早期段階を発見する技術を開発し発表・知財申請につなげた。併発症についても、心不全を超早期に検出する AI 予測法を活用した多施設臨床研究成果が発表された。介入に関しては、ヒトでの迷走神経刺激による膵β細胞増量の試験を進めるとともに、動物実験で、運動時の糖代謝に関わる肝を中心とした新たな臓器間ネットワークを解明した。以上、簡便に糖尿病や併発症を検出し、糖尿病や肥満、心不全を初めとする併発症を予防する手法の開発に向けた研究が進捗している。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

本プロジェクトで開発した心不全判定 AI を多施設臨床研究で実証した成果があげられる。

2) 代表的な論文

【予測】Hasumi E, Fujiu K et al. Heart failure monitoring with a single-lead electrocardiogram at home. *Int J Cardiol.* 432:133203 (2025) doi: 10.1016/j.ijcard.2025.133203.

在宅単誘導心電図から心不全を高精度に判定する AI を多施設臨床研究で検証。家庭での早期介入を可能にし、PMDA 医療機器申請のエビデンス基盤を提供する中核的成果。在宅環境での心不全の超早期検出を実現する AI 予測法の開発・臨床実証により、医療機器としての社会実装に直結し予測に貢献。

【予測・予防】Sato D, Katagiri H et al. One-hour postload glucose levels predict mortality from cardiovascular diseases and malignant neoplasms in healthy subjects. *PNAS Nexus.* 4(6):pgaf179 (2025) doi: 10.1093/pnasnexus/pgaf179.

大迫コホートで集積されたデータから、75g 糖負荷試験負荷後血糖 1 時間値と生命予後との関連を解明し、その境界値や死因（心疾患・悪性腫瘍）を明らかとした。糖尿病の超早期段階において、その予後予測につながり、この機序の制御が死亡につながる糖尿病併発症の予防法の開発にも貢献するものである。

【予測・予防】Koga D, Yamada T et al. Artificial intelligence identifies individuals with prediabetes using single-lead electrocardiograms. *Cardiovasc Diabetol.* 24(1):415 (2025) doi: 10.1186/s12933-025-02982-4.

一般的な心電図検査のみで糖尿病の超早期段階を発見できる技術の開発。さらに腕時計型ウェアラブル端末で計測される心電図のみでも糖尿病の超早期段階を検出可能であることが示された。いつでも、どこでも糖尿病を超早期段階で予測し、糖尿病の発症予防に貢献することが期待される。

【予防】Horiuchi T, Katagiri H et al. Redox-dependent liver gluconeogenesis impacts different intensity exercise in mice. *Nat Metab.* 7(10):1991-2003 (2025) doi: 10.1038/s42255-025-01373-Z.

運動時の糖新生は、筋・脂肪組織での基質産生、肝への流入、さらに、それぞれの基質に応じた肝糖新生経路とそれを調節するレドックス状態で制御され、運動能自体を規定していることが発見された。糖尿病の発症抑制につながる効率の良い運動レシピの提示につながりうる成果と考える。

3) 代表的な特許

特許出願：山田哲也、PCT 出願を行った。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

山田哲也（東京科学大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

令和 7 年度は、求心性迷走神経のシグナル伝達の分子メカニズムの解明および求心性神経に発現する受容体のリガンド探索を行った（青木グループ、高山グループとの共同研究）。まず肝臓に PPAR γ を導入したマウスにおいて、求心性神経シグナル伝達に関わる複数の神経細胞サブタイプを *cfos* の発現をマーカーとして同定し、その神経細胞サブタイプに発現する GPCR のリスト（11 種の GPCR）を作成した。次に青木らの有する GPCR リガンド探索技術を活用して、これらの GPCR のリガンド候補を探索、見出された複数のリガンド候補をマウスに順次投与し、リガンド候補がマウス個体の代謝に及ぼす影響（個体レベルのエネルギー消費、呼吸商、耐糖能や BAT の遺伝子発現など）について解析を開始した。その結果、複数のリガンドで、これらに変化が生じることが見出されてきており、詳細な解析を進めている。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

迷走神経求心路を活性化し個体レベルのエネルギー代謝調節を制御するリガンド候補の同定。本リガンド候補により、個体レベルのエネルギー代謝を制御することが可能となれば、糖尿病やその併発症の超早期段階での予防に寄与するものと思われる。

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

青木淳賢（東京大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

求心性迷走神経に発現する GPCR の中から、その活性化によって、エネルギー代謝をシフトさせるものを2つ見出した。求心性迷走神経の主要な2種類のサブタイプ（Nodose 神経と Jugular 神経）のうち、機能の解明が大きく遅れている Jugular (JG) 神経に対して、新たに遺伝学的ツール（Prdm12-Cre および CreER2 マウス）を樹立した。これによって、JG 神経を *in vivo* で制御（活性化・抑制）あるいは追跡することが可能となった。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

昨年度までに、山田 G・高山 G と共同で探索してきた肝臓に投射している可能性がある求心性迷走神経サブタイプの候補を同定した。ここに発現している GPCR、特に神経活性を惹起する Gq 型のものに注目し、それぞれに特異的な合成 agonist（または天然リガンド）を用い、エネルギー代謝や褐色脂肪細胞機能、耐糖能に対する影響を調べた。その結果、個体レベルで消費エネルギーおよび呼吸商の制御に関与しうる GPCR を2つ見出した。特に一方の GPCR では、その作動薬の投与によってエネルギー消費が顕著に低下し、呼吸商が糖から脂質利用型へ大きくシフトすることがわかった。また当該 GPCR の求心性迷走神経特異的な KO マウスを用いた解析から、この反応が確かに神経依存的であることが確認された。この GPCR の内因性リガンドは肥満や肝障害時に変化することが知られていることから、このリガンドを測定することで求心性迷走神経を介する疾患の予測・予防につながる可能性が想定される。

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

井上飛鳥（京都大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

2025 年度は、神経節に発現する GPCR の機能評価法の構築とその高度化を推進した。

青木グループおよび山田グループが着目するノードズ神経節および他の神経部位に発現するリガンド既知 GPCR について、培養細胞レベルでその GPCR の活性化レベルを測定する手法の構築を進めた。複数のリガンド既知 GPCR について活性化レベルの定量計測が可能であることを確認し、対象 GPCR を順次拡張している。

また、各アレスチンサブタイプと各 GPCR キナーゼ (GRK) サブタイプの相互作用を詳細に解析するため、前年度に樹立した全ての GRK サブタイプを欠失させた培養細胞に対し、2 種類のアレスチン遺伝子を欠失させた GRK・アレスチン両欠損細胞株を新たに樹立した。本細胞にアレスチンと GRK の各種変異体コンストラクトを共発現させる系を確立し、特定の GRK による GPCR リン酸化とこれに対するアレスチンの役割を分離して解析することが可能となった。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

GPCR 活性化検出手法の拡張

2) 代表的な論文

【予防】Kuramoto R, Ikuta T, Carino CMC, Kawakami K, Kushiro M, Watanabe C, Uchida Y, Abe M, Sako Y, Taguchi T, Yanagawa M, Inoue A.

Membrane-domain compartmentalization of active GPCRs by β -arrestins through PtdIns(4,5)P2 binding.

Nat Chem Biol. 21:1927-1937 (2025) doi: 10.1038/s41589-025-01967-4.

GPCR はリガンド刺激により β アレスチンを細胞膜に動員し、PIP2 と複合体を形成する。本論文は、分子動力学シミュレーション、生化学アッセイ、NanoBiT および 1 分子イメージングを駆使し、 β アレスチン上のカノニカル部位に加え新規の非カノニカル PIP2 結合部位を同定するとともに、両部位の多価相互作用が GPCR- β アレスチン複合体の膜ドメインへの動的区画化を駆動することを示した。本知見は GPCR シグナルの時空間ダイナミクスの理解を深め、シグナル経路選択的なバイアスドリガンドの合理的設計を通じて、糖尿病等の生活習慣病の予防法開発に貢献する。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

土井隆行（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

(1) GPCR リガンドの合成

青木・山田グループが進める迷走神経で機能する GPCR の同定の課題に関して、候補 GPCR リガンドの立体異性体の効率的な合成ルートの検討を進め、実際に GPCR のリガンドの合成を行った。さらに GPCR リガンドを質量分析系を用いて検出するための内部標準物質（同位体）の合成を行った。

その結果、多価の不飽和高級脂肪酸について、重水素ラベル化率を適切に調整した内部標準物質を合成する方法を確立した。その手法を用いて必要な重水素ラベル化体を数十ミリグラム単位で得ることができた。得られた重水素ラベル化体を青木グループに提供したところ、脂質類に変換してマスマイメーキング等による生体内分布の分析に活用することができた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

GPCR リガンドを質量分析で検出するために必要な多価の不飽和高級脂肪酸の重水素ラベル化体について重水素化率を適切に調整した新規化合物を必要量合成することができた。

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

片桐秀樹（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

肝臓での ERK 経路活性化が膵β細胞増殖につながる臓器間ネットワーク経路について、その機序を検討し、膵β細胞が増加することによる糖尿病の発症予防法/根治療法の開発につなげる。

まず、この仕組みは、生理的には肥満の際に生じるインスリン抵抗性に対応すべく機能しているものと考えられる。肥満時には肝での ERK 経路の活性化が認められるが、そのメカニズムとして、腸管に注目して検討を進めた。肥満の際は Leaky gut と呼ばれる腸管細胞間のタイトジャンクションの障害が生じることが知られている。そこで、この Leaky gut が臓器間ネットワークを介した膵β細胞増殖の trigger であるかどうかを検証した。まず、DSS 投与により Leaky gut を誘導すると、肝 ERK 経路が活性化し、膵β細胞が増殖した。この膵β細胞増殖は臓器間神経ネットワークの阻害により消失した。一方、高脂肪食による肥満誘導でオクルディンを初めとするタイトジャンクション分子の発現低下が認められたが、LPAM1 抗体の投与によりこの Leaky gut の表現型は阻害された。この条件下で、肝 ERK 活性化および膵β細胞増殖は抑制された。以上から、肥満による Leaky gut の誘導が必要・十分条件として、肝 ERK 経路の活性化を起点とする臓器間神経ネットワークを介した膵β細胞増殖につながることを明らかにした。Leaky gut から肝 ERK 活性化につながるメカニズムとしては、腸管からの LPS やサイトカインの門脈内への流出が想定される。

次に、肝から求心性内臓神経に働きかけ、膵β細胞増殖につなげる分子機序の解明研究を進めている。我々は、膵β細胞の増殖を経時的にモニタリングできるマウスシステムを前年度までに作製した。この独自のマウスモデルを活用し、求心性内臓神経に働きかける分子のスクリーニングを行っており、これまで、複数の候補化合物を得る段階まで進捗している。これらは、膵β細胞を増加させる糖尿病の発症予防法/根治療法のシーズとなるものと期待され、さらにスクリーニングを進めるとともに、膵β細胞増殖につながる機序の検討を深める。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

膵β細胞増殖誘導の候補分子の同定

2) 代表的な論文

【予防】Kubo H, Imai J, Izumi T, Kohata M, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Seike J, Horiuchi T, Komamura H, Sato T, Hosaka S, Asai Y, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Katagiri H.

Colonic inflammation triggers β cell proliferation during obesity development via a liver-to-pancreas interorgan mechanism.

JCI Insight. 10(9):e183864 (2025) doi: 10.1172/jci.insight.183864.

マウスに DSS を投与し Leaky gut を誘導することで、肝 ERK 経路を活性化させ膵β細胞を増殖させることに成功した。さらに、高脂肪食による肥満誘導でオクルディンを初めとするタイトジャンクション分子の発現低下、つまり Leaky gut を誘導した。一方、LPAM1 抗体の投与によりこの高脂肪食下での Leaky gut の表現型を阻害すると、肝 ERK 活性化および膵β細胞増殖は抑制された。以上から、Leaky gut の誘導が、必要・十分条件として、肝 ERK 経路の活性化を起点とする臓器間神経ネットワークを介した膵β細胞増殖につながることを明らかにし、膵β細胞増量による糖尿病治療法の開発に貢献した。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

中村和弘（名古屋大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

「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」という研究開発目標の達成に向け、皮膚で感知した温度感覚を伝達する外側腕傍核の神経細胞を解析してきた。昨年度までに、体温調節中枢である視索前野と、不快情動の中枢である扁桃体中心核のそれぞれへ冷覚を伝達する外側腕傍核の2つの神経細胞群を同定した(Yahiro *et al.*, J. Neurosci. 43:5221-5240, 2023)。今年度は、感染時に産生されるプロスタグランジン E_2 (PGE₂) が EP3 受容体を介して外側腕傍核から扁桃体中心核への冷覚伝達を増強することで悪寒を生じさせるとともに、暑熱欲求行動を惹起することを報告した(Yahiro *et al.*, J. Physiol. 604:2110-2130, 2026)。PGE₂ は視索前野の EP3 受容体に作用して自律的な発熱反応を惹起することから(Nakamura *et al.*, Sci. Adv. 8: eadd5463, 2022)、私達の研究から、感染防御に機能する自律生理反応、情動、行動を統合的に連関させる脳の仕組みが明らかとなった。

加えて、昨年度報告した加齢性肥満(中年太り)のメカニズム(Oya *et al.*, Cell Metab., 36:1044-1058, 2024)をもとに、国際共同研究も含めた肥満と併発疾患の予防を目指す研究開発を進展させた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

感染性発熱に伴い、感染防御に機能する情動である悪寒と、それによって駆動される暑熱欲求行動を発現させる脳のメカニズムを報告した(Yahiro *et al.*, J. Physiol. 604:2110-2130, 2026)。

2) 代表的な論文

【予防】Yahiro T, Nakamura Y, Nakamura K. The pyrogenic mediator prostaglandin E_2 elicits warmth seeking via EP3 receptor-expressing parabrachial neurons: a potential mechanism of chills. **J. Physiol.** 604:2110–2130 (2026)

感染時に悪寒を感じ、体を温める行動が起こる脳の仕組みを解明。プロスタグランジン E_2 が発熱と関連して寒冷感覚の脳内伝達を増強して不快情動を惹起し行動変化させるという、情動を伴う新たな感染防御戦略とその神経基盤を発見。生体恒常性機構の解明に寄与して糖尿病の予防技術の開発に貢献する。

【予防】Xun Y, Jiang Y, Xu B, Tang M, Ludwig S, Nakamura K, *et al.* GPR45 modulates $G\alpha_s$ at primary cilia of the paraventricular hypothalamus to control food intake. **Science** 388:eadp3989 (2025)

GPR45 受容体が視床下部神経細胞の一次繊毛への $G\alpha_s$ の移行を促進し、GPR45 の変異によってこの働きが損なわれると肥満になることを発見。肥満予防技術開発に寄与して糖尿病予防に貢献する。

【予防】Pauza A, Thakkar P, Shen X, Felipe I, Roßmann K, Oya M, McBryde F, Nakamura K, *et al.* Melanocortin system activates carotid body arterial chemoreceptors in hypertension. **Circ. Res.** 137:967–982 (2025)

抗肥満シグナル分子、メラノコルチンが頸動脈小体に作用し、心代謝性疾患の交感神経活動亢進や血圧上昇に寄与することを見出した。肥満から高血圧への移行機序解明に寄与し、生活習慣病予防に貢献する。

3) 代表的な特許

該当なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

「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」

「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」

課題推進者：

西村幸男（東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー）

1. 研究進捗状況と成果

1) ヒト fMRI による視床下部脳幹系の自律神経制御メカニズム解明

情動イメージ後に把握運動を行う課題中に機能的 MRI による脳活動計測を実施した。情動イメージに伴う視床下部および腹側中脳の賦活が、心拍数上昇と有意に相関した。また、情動イメージは直後の把握運動における反応時間と最大握力を改善させた。以上の結果は、運動前の視床下部活動は自律神経応答を駆動することで、直後の運動を支持する可能性が示唆される。

2) ヒトでの自律神経活動の自己制御

腹側中脳活動が心拍数と相関するという知見から、腹側中脳活動を自己制御することで自律神経応答を変調させられるのではないかと考えた。fMRI neurofeedback を用いて脳活動を増大させることで心拍数は有意に増加し、腹側中脳活動を一定に保つように制御することで心拍数が有意に低下した。自己制御時の脳活動パターンは2つの fMRI neurofeedback 実験で共通しており、特定の認知制御戦略によって自律神経応答を自己制御できることが示唆される。

3) 非侵襲的ヒト臓器情報モニタリング法の開発

脾臓と肝臓の安静時 BOLD 信号から、脾臓と肝臓の一部の領域間に機能的結合が存在するものの、参加者間で一貫した傾向を得ることはできなかった。体動由来のノイズが機能的結合評価の不安定性に繋がると考えられ、現時点で再現性のある臓器間結合評価法を開発するには至っていない。今後は、計測と解析の両面からノイズ低減を試みることで、より信頼性のある機能的結合評価法を検討することが必要であると考えている。

4) 脳深部刺激による恒常性の制御法の開発

本年度は、側坐核刺激による把持運動課題中の行動・自律神経活動の変化動態調査を行い、刺激試行での有意なリーチングタイム短縮や力の最大値増加が観察された。心電図・血中飽和酸素濃度・皮膚抵抗は現測定環境下では体動ノイズ等が大き過ぎた。一方で刺激後に約3%の瞳孔径拡大が観察された。この現象が刺激による直接的な自律神経活動変化か、情動惹起による間接的事象かは要検討である。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

情動イメージに伴う腹側中脳および視床下部活動が心拍数と関連するという発見から、情動喚起による自律神経応答の基盤にある視床下部脳幹活動を明らかにした。さらに、腹側中脳活動の自己制御を通じて心拍数を自己制御することにも成功した。腹側中脳活動の自己制御には心的イメージや選択的注意といった認知制御が関与することから、これらの認知制御方略を介した自律神経活動制御は、糖尿病やその併発症の超早期段階での予防的介入法になり得るものである。

2) 代表的な論文

特になし。

3) 代表的な特許

特になし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

片桐秀樹（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

肝臓から膵β細胞増殖につながる臓器間神経ネットワークに関し、脳回路、および、脳から膵への経路についての機序解明を進め、糖尿病の予防法/治療法の開発につなげる研究を進めている。まず、脳回路については、肝からの臓器間神経ネットワークが活動している際に機能する脳部位の検討を進め、回路の推定が順調に進んでいる。

また、前年度に、マウスにおいて、膵に投射する迷走神経を選択的に刺激することにより、膵β細胞を増加させることに成功した。そこで、ヒトへの応用に向け、迷走神経刺激装置を埋め込むてんかん患者について、埋め込み前、刺激治療を開始して半年後に、グルカゴン負荷試験を行い、膵β細胞量の変化について検討を進める臨床試験を開始している（UMIN000045642）。本年度も順調に登録を進め、進捗している。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

迷走神経刺激装置を装着したてんかん患者における膵β細胞増量を検討する臨床試験の進捗

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

西村幸男（東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー）

1. 研究進捗状況と成果

1) 遠心性神経による臓器機能調節を可能にする人工神経接続システムの開発

本項目は、臓器機能調節に適したアルゴリズムとハードウェアを組み込んだ人工自律神経のための人工神経接続システムを作成するという目標のもと、「自由行動下で利用できる遠心性神経の人工神経接続システムのソフトウェア開発」を掲げた。

本項目に関しては、2023 年度にヒトを対象として、心臓血管系機能を司る自律神経活動の制御が可能な非侵襲的脊髄磁気刺激を実現している。本年度の成果としては、自律神経活動の変動を促す脊髄磁気刺激を被験者自身が制御できる閉ループ型のシステムを実現した。被験者は、自身の脊髄への磁気刺激を意図的に操作することで血圧に変動を促すことができた。一方で、血圧を自在に上げ下げするまでには至っていない。そこで、自律神経活動の恒常性を考慮したシステムを開発するために、非観血式連続血圧計から取得した血圧データをもとに、被験者自身が非侵襲刺激を随意制御することで血圧制御を可能にする閉ループ型システムの構築を開始した。

2) 臓器機能の遠心性制御法の開発

本項目は、ヒトでの非侵襲的な臓器機能制御法を開発するという目標を設定した。具体的には、臓器を支配している遠心性神経束を非侵襲的に刺激することで、臓器機能を制御する方法を開発することを目指した。

本年度の成果として、健常人を対象とした脊髄刺激による血糖値制御実験及び循環器機能制御実験に関して、倫理申請を行い承認が得られた。また、脊髄刺激による血糖値制御実験を実施した。本実験では、健常被験者を対象に 75g 経口ブドウ糖負荷試験を行い、血糖値および糖代謝関連の採血項目（インスリン、C-ペプチド）の変動の評価を開始した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

本年度は、健常人を対象とした脊髄刺激による血糖値制御実験に注力した。本実験では、刺激部位を脊髄とし、刺激パラメータをある程度固定した条件で実施した。その結果、脊髄刺激は糖代謝関連採血項目に影響を与える傾向が認められた。一方で、脊髄刺激の効果は刺激条件によって変化する傾向も確認された。これらの結果から、今後は刺激条件が糖代謝関連の採血項目に与える影響を詳細に評価し、最適な刺激条件を探索する必要があることが示唆された。非侵襲的脊髄刺激により血糖値を低下出来ることが証明されれば、糖尿病やその併発症の超早期段階での予防的介入法の開発につながる。

2) 代表的な論文

特記事項なし

3) 代表的な特許

特記事項なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

吉本光佐（奈良女子大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

【研究目的の概要】

本研究は、自由行動下ラットにおける交感神経および副交感神経（迷走神経）活動の長期連続直接記録を基盤として、正常から糖尿病・肥満などの疾患発症に至る過程を「連続的な状態遷移」として捉え、自律神経ネットワークの動的変化と臓器間情報伝達機構を解明することを目的とする。これにより、恒常性維持機構の理解とその破綻過程の定量的特徴化を通じて、疾患の超早期予測・予防に資する基盤の構築を目指す。

【研究の進捗状況と成果】

1) 迷走神経活動測定技術の検討：遠心性・求心性迷走神経活動の弁別法の開発

迷走神経活動測定技術の評価として Exendin-4 投与試験を行い、迷走神経と交感神経活動の同時長期記録により、各神経の時間的に異なる応答パターンを明確に捉えた。レボブピバカインによる求心性遮断による遠心性・求心性迷走神経活動の弁別法の有効性を実証した（Miki et al., APS Summit 2025）。

2) 糖尿病・肥満モデルにおける自律神経活動の変化

STZ 誘発 I 型糖尿病モデルラットで、エネルギー代謝の変化と迷走神経交感神経活動の時系列の変化を検討した。呼吸商低下とともに腰部交感神経活動が持続的に増加し、迷走神経活動は大きく変化しなかった。腰部交感神経は細胞内糖の欠乏を補償する作用を及ぼしていることが示唆された（祖父江他、第 103 回日本生理学会 2026）。

一方、Zucker 肥満ラットでは体重増加期に動脈圧は上昇したが、交感神経活動の増加は認められず、初期肥満性高血圧における非交感神経性機構の関与が示唆された。

3) 数理モデル解析による統合的理解

交感神経活動および迷走神経活動の周波数特性および時間構造の解析を進め、STZ モデルにおける活動パターン変化を定量化した。自律神経活動を情報伝達として捉える枠組みが明確となり、数理モデル・ネットワーク解析との融合による統合的理解の可能性を示した（三木他、MS2_バイオ数理連携会議 2025）。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果：本年度の主要な成果は、Exendin-4 投与により、数分以内に糖質利用優位から脂質利用優位へと移行する明瞭な二相性変化を確認したことである。この結果は、GLP-1 受容体刺激がエネルギー基質選択を動的に制御することを示している。その機序は未解明であるが、腰部交感神経活動の増加がこの変化と対応しており、細胞レベルの代謝情報に応じて交感神経ネットワークが再編成される可能性が示唆された。以上より、GLP-1 受容体刺激は単なる代謝調節ではなく、生体の代謝状態を切り替える「状態遷移」を誘導し、メタボリック・フレキシビリティを制御する重要な機構であることが示唆された（根岸他、第 103 回日本生理学会 2026）。

2) 代表的な論文：該当なし

3) 代表的な特許：該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

新妻邦泰（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

ヒトにおける迷走神経刺激に関する臨床試験：症例登録ならびにデータ収集を継続し、組み入れ症例は18例となった。引き続き組み入れを継続していく方針である。

頭蓋内電極留置に関する臨床試験：組み入れを継続し、頭蓋内脳波のビッグデータを集積している。これを用いたデータ解析の共同研究が進行中である。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

臨床試験の組み入れは順調に進行している。

頭蓋内脳波データ収集も進行しており、このデータを用いた論文を準備中である。

現在準備中の論文では、頭蓋内電極留置中の症例を対象として、再開頭時に麻酔条件が変更される際の脳活動を記録し、覚醒、REM睡眠、NREM睡眠時の通常脳波活動と比較解析した成果をまとめている。セボフルラン麻酔およびプロポフォール麻酔の複数条件、ならびに通常脳波条件において、power spectrum、coherence、phase-amplitude coupling を解析した結果、てんかん病変を含む患側半球では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、島葉、海馬、扁桃体を含む広範な脳領域で、観測条件変化に対する脳波活動の反応性が一貫して鈍化していることを見出した。

この成果は、てんかん焦点が局所性であっても、その影響がネットワークを介して半球レベルの脳機能低下として表出することを示すものであり、慢性的な電気生理学的異常が脳の恒常性維持機構を障害しうることを示唆している。

本成果は、疾患に伴う恒常性破綻を、構造的変化が顕在化する前の神経ネットワーク応答性の変化として定量化できる可能性を示すものである。power spectrum、coherence、phase-amplitude couplingなどの指標は、神経ネットワークの状態変化を捉える候補指標となり、将来的には糖尿病を含む様々な疾患の超早期予測に資する可能性がある。また、神経ネットワーク応答性の低下を検出し、遠心性神経活動や中枢―末梢ネットワークを制御することにより、臓器機能異常や併発症の進行を未然に抑える予防的介入法の開発につながると考えられる。

2) 代表的な論文

該当なし。

3) 代表的な特許

該当なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

寺谷俊昭（慶應義塾大学 特任准教授）

1. 研究進捗状況と成果

(1) 前年度までに、腸内細菌が宿主の糖嗜好形成に深く関与することを明らかにした。そこで当該年度は、ヒト小腸上部より採取した粘膜関連細菌叢 (mucosa-associated microbiota: MAM) サンプルを用い、ヒト由来の糖嗜好関連細菌の同定を試みた (慶應義塾大学医学部倫理委員会承認 [研究番号 20230004])。まず、健常者および肥満患者由来の小腸上部 MAM に含まれる細菌叢を 16S アンプリコン解析で評価した。いずれの群においても、主として *Streptococcus*、*Prevotella*、*Veillonella* および *Neisseria* が検出された。なお、健常者群と肥満患者群の構成比および多様性指数に明確な差は認めなかった。さらに、健常者 MAM から *Bifidobacterium*、*Streptococcus* および *Veillonella* 等の細菌の単離・培養に成功した。健常者群からランダムに 2 つの MAM サンプルを選定し、無菌マウスに移植したところ、ヒト小腸上部フローラ化マウスはいずれも糖嗜好を示した。加えて、単離培養菌のカクテルを作製して無菌マウスに移植した結果、*Bifidobacterium* を含む細菌カクテル投与群でのみ糖嗜好を示した。

(2) 前年度までに、迷走神経肝臓枝刺激 (vagal hepatic nerve stimulation: VHNS) が、迷走神経節および扁桃体等の複数の脳領域の活性化を介して腸管免疫を制御することを明らかにしている。当該年度は、活性化神経の遺伝的特性を明らかにしつつ、これら神経が生体恒常性維持に果たす役割を解明した。VHNS 後に活性化される求心性迷走神経を対象にシングルセル RNA 解析を実施したところ、左迷走神経に存在する特定集団が活性化を受けていた。当該神経細胞集団では、GPR151 を含む複数の GPCR の特異的発現を認めた。一方、扁桃体を対象とした空間トランスクリプトーム解析では、VHNS により扁桃体の *Pkcd* 陽性細胞が主として活性化された。*Pkcd* 陽性細胞の活性化を人為的に制御したところ、活性化亢進は大腸炎を悪化させ、活性化抑制は大腸炎を改善させた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

ヒト小腸内から糖嗜好に関与する細菌を同定・単離できたことは、糖尿病の背景要因である過食や食嗜好の形成に、ヒト小腸上部細菌が関与する可能性を示す成果である。これらの機能性細菌またはその代謝物を制御することで、過食が習慣化する前段階において、食習慣を是正する介入法の開発につながると考えられる。

2) 代表的な論文

特になし

3) 代表的な特許

特になし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【GPCR リガンドによる早期診断・予防治療法の開発】

課題推進者：

青木淳賢（東京大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

GPCR に作用するリゾリン脂質メディエーターの産生機構を明らかにする目的で、本年度はリン脂質脂肪酸のリモデリングに関与することが想定される PAQR ファミリー分子と DDHD ファミリー分子に着目した解析を実施した。その結果、これまで産生経路が不明であったリゾホスファチジルイノシトール (LPI) の産生に PAQR11 が関与することがわかった。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

本片桐プロジェクトは、糖尿病やその併発症の超早期段階での発見と介入法の構築を目指している。本研究では、そのためのリゾリン脂質メディエーターを認識する GPCR リガンドのバイオマーカーやくすりとしての可能性を探索した。具体的には、これまで新規リゾリン脂質産生経路を見出すため、リン脂質脂肪酸リモデリングに関与すると想定している PAQR ファミリーの分子に着目して解析を進めた。その結果、すべての PAQR ファミリー分子が PLA2 活性を有することがわかった。それぞれの分子は、特定のリン脂質分子種に親和性を持ち、例えば、PAQR11 は短鎖型ホスファチジルイノシトール (PI) に、PAQR9 は短鎖型ホスファチジルセリン (PS) に特異性を示した。また、PAQR11 KO マウスでは同時に高度不飽和脂肪酸を含有する PI が減少した。PAQR11 は下流の LPLAT11 と協調して高度不飽和脂肪酸を含有する PI を産生した。PAQR11 の KO マウスは脂肪肝になる傾向が見出されたため、PAQR11 が産生する高度不飽和脂肪酸を含有する PI は脂肪肝を予測するバイオマーカー、脂肪肝を予防する薬物・リン脂質サプリメントとしての可能性が示された。また、PAQR11 は活性化 T 細胞において LPI を産生し、GPR55 の上流で機能する LPI 産生酵素である可能性が示された。

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

「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」

【GPCR リガンドによる早期診断・予防治療法の開発】

課題推進者：

木村郁夫（京都大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

当該年度において、GPCR を介した食・栄養シグナルの解明を目的として、(2) 食由来代謝物・腸内細菌代謝物群からの生体恒常性制御物質同定と、(3) 恒常性制御物質群の組み合わせによる効果の最適化検討、の二項目を中心に研究を遂行した。(2) に関しては、新たな短鎖脂肪酸受容体の同定に成功し、その成果を論文として公表するに至った。また、(3) に関しては、細胞レベルにおける各種脂肪酸受容体に対するリガンドの親和性評価を完了し、組み合わせ効果の基盤データを取得した。具体的には(2) に関しては、当該年度においては、老齢マウスにおいて代謝機能変化に影響を与えうる油脂の消化・吸収能および腸管ホルモン分泌への油脂を認識する長鎖脂肪酸受容体 GPR40 や GPR120 の関与について、老化に伴い蓄積する腸内細菌由来、多価不飽和脂肪酸代謝産物群の生理活性に基づいた検討により得られた知見にて、現在、論文再投稿準備中であるが、目標とする当該年度内での公表までには至らなかった。一方で、本研究の過程において、短鎖脂肪酸である酪酸および中鎖脂肪酸であるカプリン酸により選択的に活性化される短・中鎖脂肪酸受容体 GPR164 を新たに見出し、その腸管バリア機能維持における役割を明らかにした。本成果は論文として公表されている(Ikeda et al. EMBO Rep. 2025)。なお、「新規生体恒常性制御物質の同定(2 件以上)」については、前年度までに既に達成済みであり、本年度も含めて目標は十分に達成されていると評価できる。(3) に関しては、当該年度においても継続して、各種脂肪酸受容体の安定発現細胞株を用い、複数リガンドを組み合わせた際に生じる GPCR シグナル強度の変化を網羅的に解析した。その結果、リガンド濃度および組み合わせ条件に依存した受容体応答の変動を体系的に整理し、データの集約を行った。これにより、「リガンド濃度および組み合わせによる親和性変化のデータベース構築」は完了しており、本項目についても目標を達成したと判断される。以上より、腸管を起点とした恒常性の理解と腸内代謝物の新たな発見を通して、成体恒常性制御による糖尿病および併発疾患の予測予防に繋がる新たな知見を得た。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

新規短・中鎖脂肪酸受容体 GPR164 の機能解明を行った。本成果は、腸管を起点とした恒常性の理解と腸内代謝物の新たな発見を通じた成体恒常性制御による糖尿病および併発疾患の予測予防に繋がる。

2) 代表的な論文

【予測・予防】Ikeda T, Kimura I, et al. The free fatty acid receptor GPR164 maintains intestinal homeostasis and barrier function. **EMBO Rep.** 26(23):5905–5930 (2025) doi: 10.1038/s44319-025-00611-5.

新規脂肪酸受容体 GPR164 が、食物繊維を摂取することにより産生される腸内細菌由来の短鎖脂肪酸の 1 種である酪酸により活性化され、大腸上皮の分化・増殖を制御して腸管バリア機能を維持することを明らかにした。また研究結果は、GPR164 の機能不全は上皮異常を引き起こし、炎症性腸疾患や大腸がんへの関与の可能性を示した。したがって、本成果は、酪酸による腸管バリア維持機構の分子基盤を明らかにすることで、食物繊維摂取に基づく炎症性腸疾患や大腸がんの発症予測法の開発に関して、新規バイオマーカーおよび治療標的候補の提供という点で貢献する。

3) 代表的な特許 該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【GPCR リガンドによる早期診断・予防治療法の開発】

課題推進者：

井上飛鳥（京都大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

2025 年度は、GPCR リガンド検出を可能とするバイオセンサーの構築および新規 GPCR シグナル解析手法の高度化を推進した。

GPCR の活性化により転写因子 rTA が核内移行し、ルシフェラーゼレポーターの転写が活性化されるアッセイ系を検討した。TEV プロテアーゼ変異体およびルシフェラーゼレポーターのバリエーションを検討し、TEV プロテアーゼ変異体をアレスチンに融合したコンストラクトを用いて、GPCR リガンド刺激依存的に rTA の核内移行とそれに伴うレポーター活性化を確認した。あわせて、Gs 共役型 GPCR を対象として、血清存在下でも安定して活性化シグナルを検出できる条件を見出した。

また、PRESTO-TANGO アッセイの発展として、miniG タンパク質を利用して G タンパク質共役を測定する実験系の開発に取り組んだ。TEV プロテアーゼを融合した miniG タンパク質コンストラクトを検討し、リガンド刺激により G タンパク質共役活性を測定する手法を構築した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

GPCR シグナル解析手法の高度化

2) 代表的な論文

【予測・予防】Saito A, Kise R, Yamaguchi S, Yanagawa M, Inoue A.
Re-evaluating $G\alpha$ protein-response element specificity in GPCR signaling.
Commun Biol. 9(1):288 (2026) doi: 10.1038/s42003-026-09569-z.
GPCR の活性化を評価するレポーター遺伝子アッセイにおいて、応答エレメント (CRE, SRE, NFAT-RE, SRF-RE) と特定の $G\alpha$ サブファミリーが排他的に対応するという従来モデルは、 $G\alpha$ サブファミリー間のクロストークの存在により不正確であった。本論文では、 $G\alpha$ 遺伝子ノックアウト細胞パネルを用いて系統的に解析し、CRE は主に $G\alpha_s/olf$ 、SRE・NFAT-RE・SRF-RE は主に $G\alpha_q/11$ により制御されるが、各エレメントは複数の $G\alpha$ サブファミリーから入力を受けることを明らかにした。本知見は GPCR レポーターアッセイの解釈精度の向上に資し、GPCR リガンド検出技術の高度化に貢献するとともに、糖尿病やその併発症の超早期段階での予測に資する。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【GPCR リガンドによる早期診断・予防治療法の開発】

課題推進者：

土井隆行（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

(1) リゾリン脂質 GPCR リガンドの合成

青木グループが進める迷走神経における脂質 GPCR の機能解明に向け、研究ツールとなる合成リガンドの創出に取り組んだ。リゾリン脂質 GPCR リガンドの作用機能を解明するため、既報のホスファチジルコリンのクリック化合物を基に、新たに3種のクリック化合物を設計、合成した。これらを同グループへ提供し、酵素反応によりリゾリン脂質への変換を検証した結果、1種の化合物について変換を確認した。本成果は、より変換効率の高い新たなクリック化合物への最適化に向けて重要な指針となるものである。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

既報のホスファチジルコリンのクリック化合物を基に設計・合成した新たなクリック化合物1つが、リゾリン脂質へ変換されることを見出した。特定のリゾリン脂質を可視化することにより、迷走神経における脂質 GPCR の機能を解明し、糖尿病の予測につながると期待できる。

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【多臓器での炎症・ストレス応答機序の解明と制御】

課題推進者：

眞鍋一郎（千葉大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

糖尿病の主要な併存病態である心血管代謝疾患について、その発症超早期からの病態間相互作用の基盤を解明することを目的として、免疫系と神経系による慢性炎症ならびにストレス応答機序の解析を進めた。心不全における「心臓・免疫ネットワーク」の解明を目指し、心臓ストレス後の心臓マクロファージや線維芽細胞の解析を行った。恒常性の維持と破綻に重要な心臓マクロファージサブセットを同定するとともに、マクロファージと線維芽細胞のコミュニケーションを司る分子を同定した。また、造血・免疫系による多臓器ストレス応答制御機構を明らかにするため、糖尿病ならびに心不全リスクのモデルマウスを作製し、造血・免疫系の変化を、フローサイトメトリー、シングルセル RNA-seq や CUT&RUN-seq によりトランスクリプトーム、エピゲノム解析を実施した。その結果、様々なストレスが造血幹細胞から末梢免疫細胞までを横断的に変調させることを見出した。先に見出したストレスに応じて造血幹細胞に刻印されるエピゲノム記憶を標的とし、その記憶刻印を抑制する薬剤の同定を進めた。複数の鍵分子候補について、薬理学的、遺伝学的介入を行い、病態改善効果を検討した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

ストレス記憶の指標となる分子の同定と、それに対する介入方法の開発。本成果は、糖尿病とその併発疾患、特に心不全の超早期段階の診断や予防・治療法への応用が期待される。

2) 代表的な論文

【予防】 Honda A, Koike H, Dohi T, Toyohara E, Hayakawa S, Tobe K, Manabe I, Ogawa R, Oishi Y. CD206+ macrophages facilitate wound healing through interactions with Gpmmbhi fibroblasts. *EMBO Rep.* 26(14):3679–3704 (2025) doi: 10.1038/s44319-025-00496-4.

皮膚創傷治癒において CD206 陽性マクロファージと線維芽細胞のサブポピュレーションとの相互作用が重要であることを明らかにした。ムーンショット型研究で開発したシングルセル解析手法を活用することで、糖尿病合併症である皮膚疾患において治癒に重要な細胞とその相互作用を司る分子を同定したものであり、治療法の標的候補を同定した。

【予測・予防】 Matsuda S, Kuwabara Y, Taketomi Y, Nagasaki Y, Sugita Y, Suzuki S, Manabe I, Murakami M, Oishi Y.

Impaired SREBP1-mediated regulation of lipid metabolism promotes inflammation in chronic endometritis.

Front Immunol. 16:1547949 (2025) doi: 10.3389/fimmu.2025.1547949.

不妊の重要な原因である慢性子宮内膜炎について、代謝異常が重要であること、また EPA の補充が炎症と不妊を改善することを示した。ムーンショット研究によって開発した NGS 解析手法を活用することにより、EPA の補充が慢性子宮内膜炎の新たな治療法になる可能性を初めて示した論文である。

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【多臓器での炎症・ストレス応答機序の解明と制御】

課題推進者：

鈴木一博（大阪大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

本研究開発課題は、脂肪組織 B リンパ球のサブセットを同定するとともに、それらの肥満および糖尿病の病態における役割を明らかにすることにより、糖尿病の発症予防と病態改善に資する脂肪組織 B リンパ球の制御法を開発することを目的とする。これまでのマウスを用いた解析から、肥満に伴い特定の B リンパ球サブセットが脂肪組織に集積し、肥満の病態に関与することが示された。今年度は、この脂肪組織 B リンパ球の制御法を開発すべく、マウスにおける B 細胞遊走制御因子の機能欠損が脂肪組織 B リンパ球および肥満の病態に及ぼす影響を解析した。その結果、B 細胞遊走制御因子の機能欠損により脂肪組織 B リンパ球が減少するのに伴い、肥満の病態が改善された。このことから、B 細胞遊走制御因子を標的として脂肪組織 B リンパ球および肥満病態を制御しうることが示唆された。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

B 細胞の移動を標的として脂肪組織 B リンパ球および肥満病態を制御しうることが示唆された。

2) 代表的な論文

該当なし。

3) 代表的な特許

該当なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病における脳血管の変容解明と制御】

課題推進者：

新妻邦泰（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

ミトコンドリアストレス、あるいは脳卒中などにおいて特定の tRNA 修飾や tRNA 断片が病態に関与する可能性が示された。

また、tRNA 修飾酵素の改変や tRNA 修飾基質の投与により tRNA の働きを調節でき、それが疾患病態の制御に寄与する可能性が示された。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

tRNA 修飾や tRNA 断片が細胞機能やストレス応答、そして疾患表現型を規定することが示され、糖尿病を含む様々な疾患や、その合併症と考えられる脳卒中の病態に影響を与える可能性が示された。

2) 代表的な論文

【予防】Shadi Al-Mesitef, Daisuke Ando, Tomoya Saigasaki, Yuki Sakaguchi, Shunya Akagi, Abdulrahman Mousa, Sherif Rashad, Kuniyasu Niizuma.

Context-specific Angiogenin-mediated tRNA fragments (tDRs) biogenesis shapes the mitochondrial stress response.

Redox Biol 90:104038 (2026) doi: 10.1016/j.redox.2026.104038.

本論文は、ミトコンドリアストレス下における tRNA 由来断片の産生が高度に制御された現象であり、Angiogenin がその主要な調節因子として機能することを示した。こうした tRNA 由来断片依存的ストレス応答の理解は、酸化ストレス、ミトコンドリア障害、翻訳異常が関与する糖尿病および脳卒中の病態解明に資するとともに、予防・診断・治療標的としての RNA 代謝経路の可能性を拓くものと考えられる。

【予測・予防】Sherif Rashad and Kuniyasu Niizuma.

G/C-ending and synonymous codon bias define functional translational programs that shape human tissue and cancer proteomes.

NAR Genom Bioinform 8:lqag033 (2026) doi: 10.1093/nargab/lqag033.

同義コドン使用と tRNA 修飾が翻訳制御を介して細胞機能と疾患表現型を規定することを示した。この知見は、糖尿病における代謝恒常性破綻やインスリン分泌異常、さらに脳卒中後の神経細胞障害、炎症、組織修復過程の理解にも波及しうる。tRNA 修飾を軸とした研究は、糖尿病および脳卒中の病態解明とそこからくる発祥の予測や、予防・新規治療戦略の開発に資する可能性が高い。

3) 代表的な特許

該当なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病における脳血管の変容解明と制御】

課題推進者：

正本和人（電気通信大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

(1) 脳血管狭窄/閉塞時の側副血行路発達のメカニズムの解明

脳血管閉塞時の回復機序に関し、二つの主要な成果を得た。第一に、ミクログリアが新生血管の物理的足場となり、接続を安定化させる機序を解明した (Suzuki et al., Major Revision)。第二に、IGF-1 の投与が過剰な血管リモデリングを抑制し、BBB 機能保持と血行動態の正常化を促すことを確認した (Fujiki et al., in prep.)。以上の結果は、脳に内在するミクログリアが物理的接触と液性因子の両面で側副血行路の発達形成に不可欠であることを示唆している。

(2) 糖尿病（高血糖）状態が側副血行路発達に及ぼす影響の解明

糖尿病モデルにおいては側副血行路の発達遅延が生じることを確認した。一方、睡眠時無呼吸症候群モデルでは、脳実質内の細静脈および脳静脈が選択的に収縮し、脳血流低下や神経血管カップリング不全、認知機能低下を招くことを明らかにした (Miura et al., Major Revision)。さらに、エンドセリン受容体拮抗薬の投与により静脈収縮が抑制され、脳血流および脳血管機能がレスキューされることを確認した。本成果は、微小循環障害における新たな治療標的を提示するものである。

(3) 糖尿病状態における脳卒中治療法および予防法の開発

局所脳梗塞モデルマウスを用いた基礎実験では Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) の脳梗塞発症後投与により、血管内皮への保護効果により脳血流の早期正常化ならびに梗塞巣の縮小による治療的効果を確認した。さらに社会実装に向け、非侵襲ビデオ毛細血管顕微鏡 (NVC) を用いた人の指先毛細血管の撮像・解析手法を確立している。AI を活用した自動解析パイプラインにより、糖尿病態特有の微小血管の形態変異や血流ゆらぎを早期に検出し、数値化する技術を開発中である。当該年度は、血液パラメータとの相関を検証するため、約 500 例の大規模な微小血管動画像と血液データの解析を進めており、病態予見や個別化予防の基盤構築を図っている。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

ミクログリアが新生血管の物理的足場として接続を安定化させる機序を解明した。また、IGF-1 投与が過剰な血管変化を抑制し、血行動態の正常化により梗塞巣を縮小させることを実証し、治療法を確立した。

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病における肝の変容解明とその制御】

課題推進者：

片桐秀樹（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

肝臓を標的として、糖尿病の成り立ちを明らかとし、糖新生制御の検討を進め、成立しつつある超早期段階での介入により糖尿病などの代謝疾患の予防を目指している。

まず、食後血糖制御に関わる肝臓の寄与については、迷走神経による制御機構を明らかとするともに、lipid particle を用いた遺伝子導入法を活用し、糖尿病が発症する過程でその発症を抑制につながる制御分子の絞り込みを進めた。現在、そのうちの一つについては、遺伝子組換えマウスの作製を進めている。

また、運動時の糖新生亢進は、運動強度別に用いる基質が異なり、血中乳酸が上昇する高強度運動では筋で産生された乳酸が、また、血中乳酸が上昇する低強度運動では脂肪組織で産生されたグリセロールが、それぞれ糖新生の基質として用いられていることを明らかとした。さらに、それぞれの基質の産生・肝への流入が糖新生のレートを規定し、運動能を定めていることを解明した。この成果は、肝が運動能を規定しているというこれまでに想定されてこなかった運動時の代謝動態を明らかとするものであり、糖尿病の発症抑制につながる効率の良い運動レシピの提示につながりうる成果と考える。上記食後血糖制御に関わるメカニズムと状況に応じた糖新生メカニズムの両面から、糖代謝の恒常性維持に関わる肝臓の新たな役割を解明しその制御による糖尿病の予防に向けた研究を進める。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

運動時の糖代謝動態の解明と肝代謝制御による運動能の亢進

2) 代表的な論文

【予防】

Horiuchi T, Kaneko K, Hosaka S, Uno K, Tomiyama S, Takahashi K, Yamato M, Endo A, Sugawara H, Kawana Y, Asai Y, Kodama S, Imai J, Mizuno S, Takahashi S, Takasaki A, Ono H, Yokote K, Maeda R, Sugiura Y, Katagiri H.

Redox-dependent liver gluconeogenesis impacts different intensity exercise in mice.

Nat Metab. 7(10):1991–2003 (2025) doi: 10.1038/s42255-025-01373-z.

肝での PCK1 欠損マウスでは高強度運動の運動能が低下し、GYK 欠損マウスでは低強度運動の運動能が低下したことから、乳酸を基質とする糖新生経路が高強度運動、グリセロールを基質とする糖新生経路が低強度運動の運動能に重要であることが明らかとなった。さらに肝細胞質 NAD を増加させることにより、両方の運動能を亢進させるに成功し、その亢進は肝の糖新生の亢進を介していることを解明した。つまり、運動時の糖新生は、筋・脂肪組織での基質産生、肝への流入、さらに、それぞれの基質に応じた肝糖新生経路とそれを調節するレドックス状態で制御され、運動能自体を規定していることが発見された。糖尿病の発症抑制につながる効率の良い運動レシピの提示につながりうる成果と考える。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【ケトン体を用いた糖尿病併発症への予防・治療法の開発】

課題推進者：

久米真司（滋賀医科大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

研究1) 動物実験を用いた、ケトン体代謝の各臓器の生理的役割の解明、並びに、糖尿病併存疾患の病態に果たす役割の解明

1) 腎臓局所ケトン体産生が、絶食時の水保持および腎内エネルギー代謝維持に重要であり、その破綻がサルコペニアの一因となる可能性が示された。

2) 外因性ケトン体投与は腎障害を改善すること、その機序として腎臓局所のケトン体利用・エネルギー代謝改善が不可欠であることが示された。

3) ケトン体が骨格筋のエネルギー代謝変容を介して、熱産生の制御に寄与する可能性が示された。

4) ケトン体が赤血球の造血過程に寄与する可能性が示された。

研究2) 動物実験・ヒト臨床コホートを用いた、ケトン体代謝に着目した疾患予測指標の探索・同定・有用性の評価

ケトン体が腎尿細管細胞特異的に mTORC1 抑制を介した腎保護に寄与すること、ならびにその機序に関与する転写調節機構を明らかにした。一方、ケトン体は骨格筋においては mTORC1 活性の維持に寄与することから、その組織特異的な mTORC1 制御を介して、ケトン体補充がサルコペニア予防と腎保護を両立し得る可能性が示唆された。

研究3) ケトン体を用いたヒト糖尿病併発症の予防・治療法の開発

腎局所のケトン体産生低下を示すモデルマウスを用い、血液メタボローム解析により、腎臓に起因するサルコペニア発症の指標となり得る代謝産物を探索した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

腎局所におけるケトン体産生が絶食時の水・エネルギー代謝の維持に寄与し、その破綻が腎臓—骨格筋間のエネルギー代謝ネットワークの障害を介してサルコペニア発症に関与するという新たな疾患概念を提示した。また、外因性ケトン体投与が腎障害の改善効果を示すことを明らかにし、ケトン体を基盤とした恒常性制御がサルコペニア予防と腎保護を両立し得る可能性が示唆された。

2) 代表的な論文

【予防】Omachi S, Kume S, et al. Ketone Body Supplementation Exerts Renoprotective Effects Against Adenine-Induced Kidney Injury via OXCT1-Mediated Ketolysis in Mice. *FASEB J.* 40(6):e71650 (2026) doi: 10.1096/fj.202503908R.

【予防】本研究では、外因性ケトン体補充および内因性ケトン体産生がマウス腎障害に及ぼす影響を検討した。外因性ケトン体投与は腎障害を改善した一方で、肝臓・腎臓・全身における HMGCS2 欠損は腎障害を増悪させなかった。さらに、腎でのケトン体利用が消失する腎特異的 OXCT1 欠損マウスでは、外因性ケトン体による腎保護効果の減弱を認めた。これらの結果は、外因性ケトン体補充が腎障害の予防につながる可能性を示しており、糖尿病性腎症を含む腎臓合併症の進行予防に貢献する。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【接触・非接触生体情報取得デバイスの開発と社会実装】

課題推進者：

藤生克仁（東京大学 特任教授）

1. 研究進捗状況と成果

令和7年度は、非侵襲生体情報デバイスによる糖尿病・心不全等の超早期検出技術の臨床応用と社会実装を加速した。在宅単誘導心電図とAIによる心不全早期検出システム（HF-index）は、(株)SIMPLEX QUANTUM 共同開発「家庭で心不全を早期発見するAIシステム」として公表（2025.4.21 プレスリリース）、多施設臨床研究結果を Int J Cardiol（2025.4）に掲載、治験完了・PMDA 医療機器申請を行っている。また、5000人規模の前向き臨床研究を行った。収縮機能保持型心不全（HFpEF）の未病段階発症予測に特化したAIを新規開発し特許登録を取得（特許第7522405号）。非接触カメラAIはAGC株式会社・エバ・ジャパンと共同開発で2025年8月大阪・関西万博のMS片桐PJブースに公開展示。

2. 代表的な成果事例

1）目標達成に最も寄与する成果

心不全早期検出AI（HF-index）を社会実装段階（PMDA 医療機器申請中）に到達。HFpEF 特化AIの特許登録（第7522405号）と作用機序論文（富岳活用）も達成し、非接触カメラAIも大阪・関西万博で公開展示・高血圧・糖尿病を早期に検出する両モダリティを統合する基盤を確立した。

2）代表的な論文

【予測】Hasumi E, Fujiu K, Chen Y, Miyamoto S, Oida M, Shimizu Y, Kani K, Goto K, Uchida R, Liu Y, Oshima T, Matsuda J, Matsubara TJ, Sugita J, Nakayama Y, Oguri G, Kojima T, Maru Y, Kodera S, Akazawa H, Shoda M, Komuro I.

Heart failure monitoring with a single-lead electrocardiogram at home.

Int J Cardiol. 432:133203 (2025) doi: 10.1016/j.ijcard.2025.133203.

概要：在宅単誘導心電図から心不全を高精度に判定するAIを多施設臨床研究で検証。家庭での早期介入を可能にし、PMDA 医療機器申請のエビデンス基盤を提供する中核的成果。本成果は、在宅環境での心不全の超早期検出を実現するAI予測法の開発・臨床実証に関して、医療機器としての社会実装に直結する点で疾患の予測に貢献する。

3）代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【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】

課題推進者：

田宮元（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

本研究では、2 型糖尿病（T2D）を単一疾患として扱う従来型ポリジェニックリスクスコア（PRS）とは異なり、「インスリンが出にくいタイプ（分泌不全）」や「インスリンが効きにくいタイプ（抵抗性）」など臨床的サブタイプごとに最適化したリスク予測を行うことで、糖尿病の臨床的異質性を反映した超早期リスク予測手法の開発を進めてきた。本年度は、東北メディカル・メガバンク計画（TMM）および UK Biobank などの大規模ゲノムコホートデータを用いて、T2D の 4 つの臨床サブタイプと、650 の関連バリエーションから得られた 12 種類の生物学的パスウェイ別スコア（pPS）を統合し、Elastic Net によりサブタイプごとに最適化したリスク予測モデルである「Palette PRS」フレームワークについて、外部コホートを用いた精度検証を進めた。外部検証では、日本人集団およびヨーロッパ系集団において、従来型 PRS より良好な予測性能を確認した。また、祖先性の異なる集団間でも一定の予測性能が維持され、祖先性集団横断的な転用可能性が示唆された。現在、これらの成果をまとめた論文を国際誌に投稿しており、査読対応および追加解析を進めている。さらに、当該発明技術は本学知的財産委員会の審査を経たうえで特許出願の準備を進めている。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

本研究において目標達成に最も寄与した成果は、T2D の臨床的異質性を考慮した「Palette PRS」フレームワークを構築し、日本人集団およびヨーロッパ系集団において、従来型 PRS やサブタイプ別 GWAS 由来 PRS よりも良好な予測性能を示し、特に SIDD サブタイプ（重症インスリン分泌不全型）で高精度を達成した点である。また、東アジア系とヨーロッパ系集団間でも一定の予測性能が維持され、集団横断的な転用可能性（集団横断的ポータビリティ）が示唆された。従来の 2 型糖尿病 PRS は疾患全体を単一病態として扱うことが多かったが、本研究では、膵β細胞機能やインスリン抵抗性など複数の病態経路の遺伝的感受性を反映した pathway-specific polygenic score（pPS）を用い、臨床的サブタイプごとに重み付けを最適化することで、糖尿病の臨床的・生物学的異質性を反映した遺伝的リスク評価を可能とした。本フレームワークはサブタイプ固有のリスク捕捉能力を飛躍的に向上させるという点で、疾患予測法の開発に貢献する。

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病超早期段階の予測法の開発と予後予測】

課題推進者：

片桐秀樹（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

現在、糖尿病の発症前の耐糖能判定は主に 75 g 糖負荷試験の負荷前・負荷後 2 時間血糖値で行われている。耐糖能正常者の未来の予後を予測するには、糖負荷試験を実施している一般住民コホートのデータを解析する必要があった。そこで、大迫コホートデータを活用し、過去に糖負荷試験を実施され正常耐糖能と判定された参加者のその後の生死を解析したところ、大迫コホートで採取されているすべての項目の中で、中央値で分割した際最も有意に死亡と相関したのは糖負荷試験負荷後 1 時間血糖値であった。さらに 170mg/dL を境界とした場合、最も有意となり、170 以下では 8 割程度が 20 年後も生存していたのに対し、170 を超えた者は 20 年後の生存率が約半分であった。さらにこの死因を解析したところ、有意に相関したのは、心血管死と悪性新生物死であり、前半 10 年は心血管死、後半 10 年は悪性新生物死の寄与の増加が認められた。これらの成果をまとめて publish を行った。

このことは、糖尿病の超早期段階と動脈硬化や悪性腫瘍の発症との間に、共通の発症機序がある可能性を想起させるものであり、本プロジェクト全体に大きな示唆を与えるものとなった。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

一般住民コホートを用い、ヒト正常耐糖能者で糖負荷試験負荷後 1 時間値が生命予後と強い相関を持つことを明らかとし、死因の解明を進めた。

2) 代表的な論文

【予測・予防】

Sato D, Imai J, Satoh M, Kawana Y, Sugawara H, Endo A, Kohata M, Seike J, Komamura H, Sato T, Hosaka S, Asai Y, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Tatsumi Y, Murakami T, Hirose T, Hara A, Inoue R, Asayama K, Metoki H, Hozawa A, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T, Katagiri H.

One-hour postload glucose levels predict mortality from cardiovascular diseases and malignant neoplasms in healthy subjects.

PNAS Nexus. 4(6):pgaf179 (2025) doi: 10.1093/pnasnexus/pgaf179.

大迫コホートで集積されたデータを解析し、耐糖能正常型を示した 595 名の生命予後と 75g 糖負荷試験負荷後血糖 1 時間値に強い相関を認め、血糖値 170mg/dL で群分けした場合に最もその有意性が高かった。さらに死因として心血管死と悪性新生物死の関与が強く認められた。75g 糖負荷試験負荷後血糖 1 時間値と生命予後との関連は、これまでの種々の人種での報告があり、今回の日本人一般住民コホートでの報告は、人種を超えた一般性を認めるものである。さらに、その境界値や死因の解析は新規性があり、糖尿病はその発症前から、動脈硬化や悪性腫瘍を介して、生命予後と関連することが明らかとなった。糖尿病の超早期段階において、その予後を予測につながる成果であるのみならず、糖尿病と動脈硬化や悪性腫瘍の発症との間に、共通の発症機序があることを示すものであり、この発症機序の制御が死亡につながる糖尿病併発症の予防法の開発にも貢献できる。

3) 代表的な特許

無し

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【数理モデル解析による恒常性の理解とその応用】

課題推進者：

水藤寛（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

1) 臓器間ネットワーク数理モデルの評価

- ① 1次元及び0次元モデルの評価：臓器間ネットワークにおいて重要な役割を担う循環系ネットワークに対して0次元モデルと1次元モデルを組み合わせたマルチスケールモデルを構築し、糖尿病併発疾患としての脳血流障害の解析に適用した。
- ② 循環系臓器間ネットワークモデルに現れる生理的パラメータについての検討：項目①で必要となる脳血管各部位のインピーダンス等を推定するための反復アルゴリズムを構築・実装した。
- ③ 血糖値—インスリンモデルの検討：確率微分方程式による解析手法を長時間のインスリンポンプデータに適用し、特許申請に至る成果を得た。
- ④ モデル統合ソフトウェアの構築：①の評価を行う上での可視化手法を工夫し、複雑な状況をよりわかりやすく表示する方策を検討した。

(2) 状態遷移数理モデルの構築と解析

- ① 他の臓器間数理モデルとの結合：長山グループと継続的な議論を行い、それぞれで開発している数理モデルの結合について検討した。
- ② 循環系臓器間ネットワークモデルの縮約：(1)①での循環系数理モデルの脳血流解析への適用については、体循環の部分を大きく縮約する作業を行い、その分の計算資源を脳血流の詳細な解析に活用する方策を構築した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

本年度に実現した脳血流障害の数理モデルは脳血流の自動調節機能を表現するものであり、症例ごとに異なる血管ネットワーク形状に対して適用が可能な形となっている。この成果は、プレプリント "Multiscale modeling of blood circulation with cerebral autoregulation and network pathway analysis for hemodynamic redistribution in the vascular network with anatomical variations and stenosis conditions", J. Liu, A. Kanoke, H. Endo, K. Niizuma, H. Suito, arXiv:2512.15482, 2025.として発表した。本プレプリントは脳血流解析数理モデルについてそのアルゴリズムと実装方法、及び実験データとの比較による評価について述べると共に、生体の備えている血流代償メカニズムの機能を解析したものであり、糖尿病患者に脳血流障害が起きた際の血流配分を予測し、将来的にはバイパス手術後の血流配分を予測するものとして糖尿病併発疾患に対する治療計画策定に貢献するものであり、そのための意思決定支援システムの社会実装につながるものである。

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【数理モデル解析による恒常性の理解とその応用】

課題推進者：

長山雅晴（北海道大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

実験データに基づいた糖代謝に関わる 9 コンパートメントの臓器間ネットワークモデルの基本モデルの構築が完了し、大迫コホートデータの OGTT データの解析を進めた。前年度開発した健常者 OGTT データから得られた医学的知見を事前確率分布としてパラメータ推定に取り込む方法に加え、個別 OGTT データに対するパラメータ推定方法を統一的に行うための階層ベイズモデルを構築した。その結果、大迫コホートデータのほぼ全ての OGTT データに対するパラメータ推定が完了した。大迫コホートに対するデータ解析の結果から、肝臓でのグルコース取込および腎臓からの糖排出量が NGT、IGT、DM と徐々に増えていくこと、および DM では骨格筋でのインスリン抵抗性の急激な上昇が見られた。また、心臓や脳でのグルコース取込については状態に依存することなくほとんど一定であり、これまでの生理学的知見に矛盾していないことがわかり、本研究で構築した数理モデルおよび OGTT データに対するパラメータ推定法の正当性は評価できたと考えている。今後は、個別のデータ解析の結果の分析をすすめ、糖尿病超早期段階の指標およびその責任臓器の推定を行っていく。さらに、状態遷移の予測は現在実装中の OGTT 解析ソフトウェアと OGTT シミュレーターを連動させることによって実現する予定である。

腸内細菌叢モデルの構築を行うために、その基盤となるマイクロバイームモデルを構築した。比較的細菌種の少ない腔内細菌叢モデルを構築し、マイクロバイームの状態遷移によって発症する腔内細菌症（腔内恒常性の破綻）について検討を行った。我々の構築した数理モデルは 6 種類の細菌種方程式（4 種乳酸菌属と 2 種原因菌）と環境因子（腔内栄養、酸性度）の相互作用モデルとなっており、少ないパラメータの変化によって、疑似時間再構成法によって作られた状態遷移を再現することに成功した。1 種のラクトバチルス族（クリスパタス）が支配している健康状態から発症状態への遷移には、他のラクトバチルス属（イナレス）の侵入が重要であることが数理モデルの分岐解析から示された。この結果は、腔内恒常性を維持するラクトバチルス属種の増加が恒常性破綻の超早期段階にあることを示唆している。これによって、腸内細菌叢における腸内恒常性破綻の超早期段階の指標が数理モデルから示唆できる可能性が出てきた。ヒト腸内マイクロバイームは複雑な動態を有するが、既存の共出現ネットワークや古典的動力学モデルでは、高次元・疎データに対する機序解明に限界があった。そこで、生物学的制約を組み込むべく一般化ロトカ・ヴォルテラ (gL_V) モデルと NeuralODEs を統合し、動態予測と相互作用推論を同時に行う手法を検討した。必要な時系列データのサンプル数においては、現在も検討中であるが、シミュレーションおよび実データの双方を用いた検証により、高次元パラメータ推定の有効性は確認した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

グルコース・インスリン代謝を推定するための数理モデルを構築し、大迫コホートの OGTT データの解析を行った。NGT から DM へと病態が変化したヒトデータを解析した結果、正常耐糖能時においても、NGT を維持したヒトよりも肝臓での糖代謝量が増加していることがわかった。この結果は OGTT データの数理モデルを用いた解析によって糖尿病超早期段階を予測できることを示唆しており、その段階のヒトに対する糖尿病予防にも寄与する可能性がある。

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析】

課題推進者：

片桐秀樹（東北大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

2型糖尿病に関して、マウスへの高脂肪食負荷時の経時的な代謝関連データを採取し、未病から疾病への移行を観察すべくデータを蓄積する。さらに、若年オスのみならず、若年メス、壮年オス、壮年メスについても同様の解析を進める。ヒトデータについては、コホートデータでは、当該者の血液サンプルを回収し、解析を開始する。

当該年度は、これらのデータの収集を引き続いて行うとともに、マウス高脂肪食の経時的なデータについては、長山と連携し数理モデル研究解析を進め、高脂肪食による糖尿病発症の臓器機能の変遷を時間軸を加えて解析した。また、マウスのオス・メスのデータやサンプル収集を進め、雌雄の熱産生の違いをきたすメカニズムの解明を進めた。

さらにヒトデータに関しては、大迫コホートでの血液サンプルを用いて、miRNA、メタボローム、プロテオームの解析を進め、データの収集を進めるとともに、マルチオミックスの統合的な解析の基盤を構築した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

大迫コホートでのマルチオミックス解析の基盤構築

大迫コホートでの一般住民残余血液サンプルを用いた miRNA、メタボローム、プロテオームの解析を進め、マルチオミックスの統合的な解析の基盤を構築した。このコホートには、時系列のデータの蓄積もあり、採血時は糖負荷試験正常型であっても将来糖尿病の発症した参加者のオミックスデータを活用することで、将来の糖尿病の予見につながるバイオマーカーや個別の糖尿病発症のメカニズムの推定ができる可能性があり、糖尿病の予知や予防に向けた研究の基盤となるものと考えている。

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析】

課題推進者：

山田哲也（東京科学大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

- ①雌雄差や年齢がマウスの熱産生脂肪組織に及ぼす影響について解析し、その成果を各々論文発表した。
- ②糖尿病の超早期段階を心電図データのみで予測することのできる AI モデルを構築し、論文発表した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

- ①-1 マウス褐色脂肪組織に存在する性差（オスよりメスのエネルギー消費活性が高い）の分子メカニズムとして、PGC-1 α が司るミトコンドリア機能の性差が、重要な役割を担っていることを明らかにした。
- ①-2 酸化ストレスに抗してベージュ脂肪細胞に分化することができる Car4 陽性細胞を発見した。
- ② 糖尿病の超早期段階を心電図データのみで予測できる AI モデルの構築に成功した。

2) 代表的な論文

- ①-1 【予防】 Sex difference in BAT thermogenesis depends on PGC-1 α -mediated phospholipid synthesis in mice. **Nat Commun.** 16(1):6072 (2025) doi: 10.1038/s41467-025-61219-w.

女性は男性に比べて糖尿病や肥満の発症頻度が少ないが、その分子メカニズムは明らかでなかった。我々は、熱産生によって個体のエネルギー消費に重要な役割を担う褐色脂肪組織(BAT)に着目し、その機能的性差の分子メカニズムについて検討した。その結果、雌性 BAT で高発現する PGC1 α が雌性 BAT に特有な分子メカニズムを介してミトコンドリアのリン脂質合成を促進、ひいてはクリステリッチなミトコンドリアを形成し、雌性 BAT の高い熱産生機能/エネルギー消費能を司っていることが明らかとなった。この知見は、個体のエネルギー消費に認められる性差の新たな理解を促すものであり、さらに糖尿病未病段階から正常に回復させる手法/薬剤の開発、すなわち糖尿病の予防に貢献することが期待される。

- ①-2 【予防】 Car4-positive adipocyte progenitor cells adapt to the aging environment and work as protection against ROS via glutathione metabolism. **Sci Rep.** 15(1):31922 (2025) doi: 10.1038/s41598-025-17231-7.

高齢マウスでは、脂肪前駆細胞の老化により、寒冷など交感神経刺激により白色脂肪組織中に誘導される熱産生脂肪細胞（ベージュ脂肪細胞）の誘導が著しく減少するとされていた。この通説に反して、我々は高齢マウスであっても長期寒冷暴露を行うとベージュ脂肪細胞の誘導が可能であることを見出した。そのメカニズムを解明すべく研究を進めたところ、酸化ストレスに抗してベージュ脂肪細胞に分化することができる Car4 陽性細胞を発見した。加齢状態では組織・細胞中の活性酸素（ROS）の産生が亢進していることが知られているが、Car4 陽性細胞はその ROS 耐性により老化環境を生き抜き、ベージュ脂肪細胞への分化を可能としているものと考えられた。この知見は、老化個体に認められるエネルギー消費の低下を克服し、さらに高齢者においても糖尿病未病段階から正常に回復させる手法/薬剤の開発、すなわち糖尿病の予防に貢献することが期待される。

- ② 【予測・予防】 Artificial intelligence identifies individuals with prediabetes using single-lead electrocardiograms. **Cardiovasc Diabetol.** 24(1):415 (2025) doi: 10.1186/s12933-025-02982-4.

本研究により得られた技術は、一般的な心電図検査のみで糖尿病の超早期段階を発見できるものであり、さらに腕時計型ウェアラブル端末で計測される心電図のみでも糖尿病の超早期段階を検出可能であることが示された。いつでも、どこでも糖尿病を超早期段階で予測し、糖尿病の発症予防に貢献することが期待される。

3) 代表的な特許

PCT 出願を行った。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析】

課題推進者：

青木淳賢（東京大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

採血後のリン脂質分子種変動を抑制する血漿調製法を確立し、この手法を用い健康人のリピドミクス解析を実施し、空腹血糖値、肝マーカー、血圧、BMI、尿酸値、中性脂質、総コレステロールなどヒトの健康度と相関・逆相関するリン脂質分子種を多数見出した。この結果より、コレステロールと同様にリン脂質にも善玉・悪玉という概念が適応できるのではないかと考えられる。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

本研究では、糖尿病やその関連疾患をその未病段階での超早期診断（バイオマーカー）を進めている。今年度、バイオマーカー探索の目的で、262名の健康人に対して当グループが確立した採血後の変動を抑制したリン脂質測定手法を用い、リン脂質分子種の網羅的解析を実施し、血糖値をはじめとした健康パラメーターとの相関を比較した。その結果、多価不飽和脂肪酸（PUFA）、特に、ドコサヘキサエン酸（DHA）を有するホスファチジルコリン（PC）、ホスファチジルエタノールアミン（PE）などのリン脂質のレベルが血糖値、血圧等と逆相関することを見出した。一方、短鎖型のリン脂質はこれらのパラメーターと正の相関を示した。これらの結果は、血液中には、善玉・悪玉と想定されるリン脂質が存在することを強く示唆しており、生活習慣病を予測するバイオマーカーとなりうることを示唆している。これらの結果はまた、DHA含有リン脂質が生活習慣病を予防するリン脂質サプリメントとして有効であることも示唆している。また、今年度、PUFAの体内分布を調べる新規手法としてPUFAのビスアリル位修飾手法を導入し、PUFAのマウス組織内の分布を、質量顕微鏡を用い解析した（文献1）。脂肪肝の原因遺伝子であるLPLAT11の産物アラキドン酸含有ホスファチジリンイノシトールが脳の発達にも重要な役割を持つことを明らかにすることもできた（文献2）。

2) 代表的な論文

1) 【予測】Obi J, Kano K, Shimanaka Y, Haisa S, Kono N, Aoki J. Spatial mapping of PUFA incorporation into phospholipids with bisallylic deuteration. *J Lipid Res.* 67(3):100971 (2026) doi: 10.1016/j.jlcr.2025.100971.

高度不飽和脂肪酸の重水素ラベル体を合成し、マウス個体内でPUFAの組織内への取り込みを評価する系を確立した。本手法はドコサヘキサエン酸（DHA）などの機能性のオメガ脂肪酸にも応用が可能であり、本手法がオメガ脂肪酸機能発現の予測法の開発に関して、その評価手法を開発した点で貢献しうる。

2) 【予測・予防】Ishino Y, Kishi Y, Iwama T, Kuwayama N, Arai H, Gotoh Y, Aoki J, Kono N. LPLAT11/MBOT7-driven phosphatidylinositol remodeling ensures radial glial cell integrity in developing neocortex. *iScience.* 2729(1):114248 (2025) doi: 10.1016/j.isci.2025.114248.

LPLAT11の産物アラキドン酸含有ホスファチジリンイノシトール（PI）が脳の発達にも重要な役割を持つことを明らかにした。脂肪肝と相関するLPIAT1をコードする遺伝子のSNPが存在すること、LPLAT11 KOマウスは重篤な脂肪肝を発症することから、アラキドン酸含有PIは脂肪肝を予測するバイオマーカー、脂肪肝を予防するサプリメントとして期待されている。

3) 代表的な特許 該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

「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」

【糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析】

課題推進者：

木村郁夫（京都大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

前年度までの研究において同定した健常者優位共生細菌である *Streptococcus salivarius* を基盤として、菌体外多糖（EPS）産生菌群に着目した解析を継続した。本年度は、新たに同定した複数の EPS 産生菌種を指標として、ヒト糞便検体からのプロバイオティクス候補菌の単離・収集を進めるとともに、糖質条件に応答した EPS 生合成機構の解明を試みた。その結果、ラクトース存在下において腸内細菌叢由来 EPS が短鎖脂肪酸産生を促進する新たな代謝関連を見出した。ヒト糞便由来細菌のラクトース培養系におけるメタトランスクリプトーム解析により、特定属細菌における EPS 生合成関連遺伝子群の発現誘導が確認された。さらに比較ゲノム解析から、特定菌種が新規 EPS 産生菌である可能性が示唆され、実際に高濃度ラクトース条件下で同菌を培養したところ、EPS 生合成関連遺伝子の発現上昇が認められた。続いて同菌由来 EPS を単離し、ヒト糞便培養系に添加した結果、菌叢組成の変化とともにプロピオン酸および酪酸の産生が有意に増加した。これらの結果から、ラクトースを基質として産生される EPS が他の腸内細菌により資化されることで短鎖脂肪酸産生を増強し、腸内環境および宿主代謝機能に影響を与える可能性が示された。本成果は、未病段階における腸内環境制御機構の理解を深化させるとともに、EPS 産生菌を基盤とした新規プロバイオティクス候補の創出につながる重要な知見である。以上より、「未病から疾病への移行に伴い変動する腸内細菌種からのプロバイオティクス候補菌の抽出」に関しては、EPS 産生菌の新規同定および機能解析を通じて達成されたと判断される。さらに、本研究で得られた知見は、将来的な代謝疾患予防および介入戦略の構築に資する基盤となることが期待される。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

ラクトースを基質とする新規 EPS 産生菌種の同定

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析】

課題推進者：

高山 順（東北大学 准教授）

1. 研究進捗状況と成果

(1) 糖尿病未病データセットの構築とその解明・介入点探索

加齢や高脂肪食負荷の条件においたマウスについて、生化学的データ、遺伝子発現やエピゲノムデータ、臓器や血液のメタボロームデータ、肝や脳の部位別機能データなどの収集を継続し、糖尿病超早期状態の解明につながるデータセットを得た。また、日本人の遺伝的地図および日本人参照ゲノム配列を構築し、糖尿病未病状態に関連するゲノムバリエーションの解析を加速するためのデータを構築した。

(2) 一細胞シーケンシングの情報解析

加齢、高脂肪食などの条件下でのマウスの脂肪細胞、神経節細胞を含む各種臓器についてプロジェクト内の実験グループより一細胞シーケンシングデータの提供を受け、これらを解析するパイプラインを構築し、糖尿病発症に関連する細胞種の同定と負荷による遺伝子発現の変動を解析した。これらの遺伝子解析から GPCR やイオンチャネルなどの薬剤標的となりうる遺伝子を抽出し、糖尿病超早期治療への介入点探索を行った。

(3) 未病から2型糖尿病への遷移に関する数理モデル解析

一細胞シーケンシング解析の情報から糖尿病超早期状態の各種臓器の細胞種ごとの遺伝子発現データを整備し、数理モデルに反映するためのデータ整備を行った。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

本研究では糖尿病モデルマウスの一細胞シーケンシングの情報解析を行い、糖尿病発症に関与する神経細胞や脂肪細胞の細胞群を分類し、これらの細胞が発現する遺伝子の中から薬剤による治療標的となりうるものを抽出し、超早期状態の解明に貢献した。また、ゲノム情報による糖尿病超早期での疾患予測・予防に貢献するためのゲノムリソースを構築した。

2) 代表的な論文

【予測・予防】 Sriwichaiin S, Makino S, Funayama T, Otsuki A, Kawashima J, Okamura Y, Tadaka S, Katsuoka F, Kumada K, Tsutsumi S, Kinoshita K, Yamamoto M, Tamiya G, Takayama J.

JG2: an updated version of the Japanese population-specific reference genome.

Hum Genome Var. 12(1):21 (2025) doi: 10.1038/s41439-025-00326-y.

日本人3人のゲノムをHi-Cなどの最新のシーケンス技術を用いて解析、統合することで、日本人集団に特化した参照ゲノムであるJG2を構築した。JG2を以前に構築したJG1を含む他のゲノムと比較することで、ゲノム解析により同定されるバリエーション数の増加など、その正確性と代表性を示し、日本人集団のゲノム研究における有用性を明らかにした。日本人ゲノム配列の高精度化により疾患のゲノム診断による超早期での疾患予測・予防に貢献することができる。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病未病・超早期状態におけるデータセットの構築と解析】

課題推進者：

長谷川豊（岩手医科大学 准教授）

1. 研究進捗状況と成果

<ヒト肥満者サンプルを用いた代謝変動に寄与する因子検索>

減量・代謝改善手術が施行された患者の術前後の血液サンプルを用いて、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析(LC-MS/MS)によるメタボローム解析を行った。手術が施行された全症例において、著明な体重減量と糖代謝改善などの代謝変動が認められる。リン脂質分子種を手術前後で評価したところ、術後に特定のリン脂質（ホスファチジルコリン）の脂肪酸分子種が増加していることが解明できた。解析サンプル数を増やすとともに、臨床パラメータとの関連解析を追加している。

また、減量・代謝改善手術が施行された高度肥満患者から摘出したヒト内臓脂肪サンプルより RNA 抽出・cDNA 合成を行い、遺伝子発現解析を施行した。肥満者で発現が高い分子 MAPK regulated corepressor interacting protein 2 (MCRIP2) を同定し、その機能解析を進めた。この分子は、褐色脂肪で発現が高く、肥満・糖尿病の病態を規定している因子であることが解明できた。

<脂肪細胞の熱産生を促進する化合物の探索>

肥満・糖尿病の新規治療法を開拓する目的で、脂肪細胞の熱産生に関与する脱共役蛋白質 1 (Uncoupling protein 1: UCP1) の活性を亢進させる低分子化合物のハイスループットスクリーニングを進め、UCP1 活性を亢進させる化合物 5 種を同定した。1 化合物 (Drug A) は、中鎖脂肪酸の受容体である G 蛋白共役受容体を介して脂肪細胞の熱産生を促進させることを同定した。また、別化合物 (Drug B) は、脂肪細胞の分化誘導や熱産生プログラムを駆動する転写共役因子 PGC-1 α を活性化させること、Lipolysis を促進させる機序があることが解明できた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

脂肪細胞の熱産生を亢進させる 5 種類の化合物を同定でき、その安全性、作用機序の解明が進められている。これらの化合物は、新規の肥満・糖尿病治療の開発につながることを期待され、臨床応用に向けた最適化を進めている。

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病併発疾患の未病臓器間ネットワークデータセット構築と解析】

課題推進者：

眞鍋一郎（千葉大学 教授）

1. 研究進捗状況と成果

心不全は糖尿病の主要な併発症であり、糖尿病や肥満に伴う臓器間ネットワークの異常がその発症に大きく影響する。一方、一度心不全を発症すると、心不全の再発、慢性腎臓病、サルコペニア、うつ病等、多様な慢性疾患が発症しやすくなり、心不全と互いに悪影響を及ぼしながら進行する。糖尿病の併発はさらにこれらの疾患リスクを高め、病態進行を加速する。従って、本研究では個々の病態が未病段階から骨髓や心臓の造血／免疫系を中心とする細胞でどのような変化をもたらすかを解析し、糖尿病合併症ならびに心不全を中心とする疾患相互作用の基盤を明らかにすることを目指す。そこで、高脂肪食による肥満、横行大動脈縮窄モデル等を用い、未病段階から病的状態にいたるまで、経時的に、臓器の遺伝子発現やエピゲノムデータを取得し、未病データセットを構築する。また、このデータセットを用いて時系列解析を行うことを目的として研究を行った。各モデルマウスにおいて、組織・細胞からのサンプルを採取し、バルク・シングルセル RNA-seq、CUT&RUN-seq による時系列データの取得を行った。時系列データを解析することで、代謝異常によって誘導される造血幹細胞ならびに組織マクロファージの時間的变化を明らかにした。データセットについては、領域内外での研究を加速するために未病データベースならびに公開データベースでの公開を進めた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

世界に先駆けて、各種疾患マウスモデルにおける造血・免疫系のシングルセル RNA-seq ならびにエピゲノム解析時系列データセットを構築した。この成果は糖尿病ならびに併発疾患の超早期段階での発見と介入へ向けた研究に大きく寄与することが期待される。

2) 代表的な論文

【予防】Honda A, Manabe I, et al. CD206+ macrophages facilitate wound healing through interactions with Gpnmbhi fibroblasts. **EMBO Rep.** 26(14):3679-3704 (2025) doi: 10.1038/s44319-025-00496-4. 皮膚創傷治癒において CD206 陽性マクロファージと線維芽細胞のサブポピュレーションとの相互作用が重要であることを明らかにした。ムーンショット型研究で開発したシングルセル解析手法を活用することで、糖尿病合併症である皮膚疾患において治癒に重要な細胞とその相互作用を司る分子を同定したものであり、治療法の標的候補を同定した。

【予測・予防】Matsuda S, Manabe I, et al. Impaired SREBP1-mediated regulation of lipid metabolism promotes inflammation in chronic endometritis. **Front Immunol.** 16:1547949 (2025) doi: 10.3389/fimmu.2025.1547949. 不妊の重要な原因である慢性子宮内膜炎について、代謝異常が重要であること、また EPA の補充が炎症と不妊を改善することを示した。ムーンショット研究によって開発した NGS 解析手法を活用することにより、EPA の補充が慢性子宮内膜炎の新たな治療法になる可能性を初めて示した論文である。

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

【糖尿病併発疾患の未病臓器間ネットワークデータセット構築と解析】

課題推進者：

藤生克仁（東京大学 特任教授）

1. 研究進捗状況と成果

令和7年度は、糖尿病および併発疾患の未病から発症に至る臓器間ネットワークについて、トランスクリプトーム・エピゲノムの時系列データセット構築と解析を継続した。心血管ストレスマウスモデル（横行大動脈縮窄、高脂肪食肥満、精神ストレス、代謝ストレス）を用い、心臓・骨髄・神経系・免疫系の組織および細胞から bulk および single-cell RNA-seq、ATAC-seq データを取得、未病から発症の鍵となる遺伝子の探索を進めた。心不全による造血幹細胞へのエピジェネティックなストレス記憶の蓄積と多病（心不全再発・慢性腎臓病・サルコペニア・うつ病等）の発症機序については、*Science Immunology* (2024. 5) の成果を発展させ、自然免疫記憶の分子機構を *Inflammation and Regeneration* (2025. 6) に総説として報告した。心不全患者の末梢血造血幹細胞のオミクス時系列データ取得も継続し、患者由来データと動物モデルデータを統合する未病データセットを構築。空間トランスクリプトームによる細胞間相互作用解析も並行し、合原プロジェクト等の数理研究者と連携した数理モデル解析に向けデータ共有を実施した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

心不全が造血幹細胞にエピジェネティックなストレス記憶を蓄積させ、骨髄ニッチ細胞（間葉系間質細胞）の脂肪化を介してマクロファージ分化を歪め、心不全再発・慢性腎臓病・サルコペニア・うつ病等の多病を惹起する分子機構を世界に先駆けて解明し、*Science Immunology* に発表。併発疾患の臓器間ネットワークの中心メカニズムとして「自然免疫記憶」を位置付ける転換点となり、日経・福井新聞・日本海新聞等で広く報道された、ムーンショット目標2の達成に最も寄与する成果である。

2) 代表的な論文

【予測・予防】Liu Y, Nakayama Y, Sugita J, Oshima T, Kani K, Kobayashi A, Setoguchi N, Iwai Y, Manabe I, Fujiu K.

MALAT1 regulates human macrophage metabolism by interacting with HADHB.

iScience. 29(3):115107 (2026) DOI: 10.1016/j.isci.2026.115107.

概要：長鎖非コード RNA MALAT1 が脂肪酸 β 酸化酵素 HADHB と相互作用してヒトマクロファージのエネルギー代謝を制御する機構を解明した原著論文。マクロファージの代謝・分化制御は糖尿病併発疾患の未病臓器間ネットワークの中核であり、本成果は自然免疫記憶を介した疾患発症メカニズムの理解と、代謝を標的とした超早期の予測・予防戦略の分子基盤を提供する点で、疾患の予測・予防の双方に貢献する。

3) 代表的な特許

該当なし