

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



MOONSHOT
RESEARCH & DEVELOPMENT PROGRAM

恒常性の理解と制御による 糖尿病と併発疾患の克服

PM: 片桐 秀樹 (東北大学 大学院医学系研究科)

糖尿病

有病者 1000万人

予備軍 1000万人

有病者のうち**23.4%は治療を受けていない**

(2016年厚生労働省 国民健康・栄養調査)

動脈硬化は日本人死因の1/4

毎年糖尿病が原因で、 3,000人以上が失明
15,000人以上が人工透析導入

**放置されている有病者から
糖尿病の重症合併症の発症が多い**

糖尿病・併発症の問題点

- ・知らずに放置：重症化

超早期段階で

非侵襲的・簡便・安価にリスクのある人を見つける

- ・進行性で治らないこと：一生続けないといけない治療

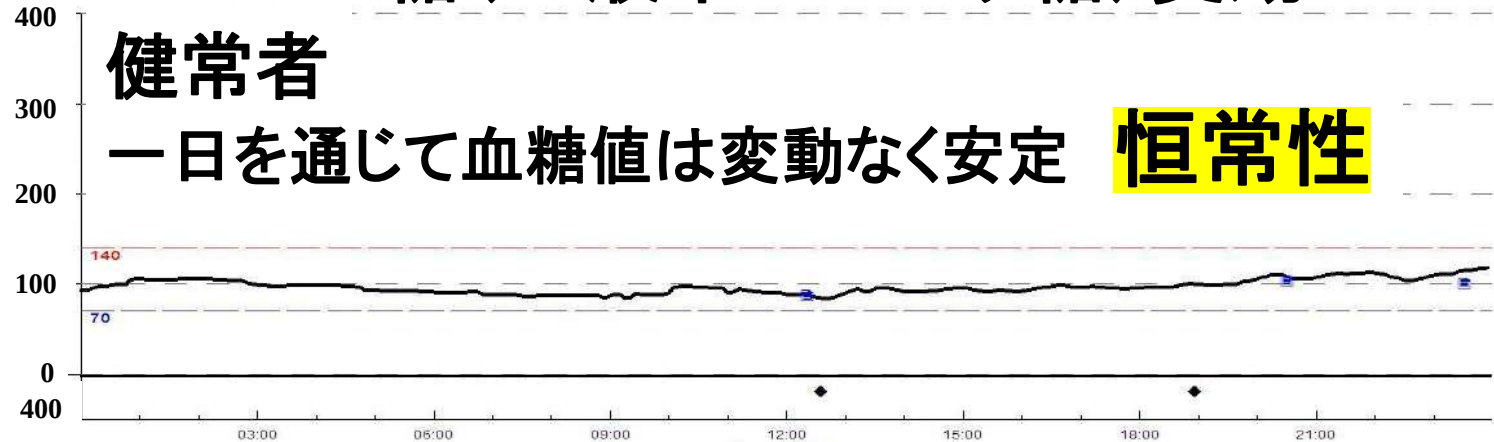
超早期(未病段階)患者を正常に戻す治療法

正常な調節機構(恒常性：体の状態が一定に保たれる)を理解すること

持続皮下血糖測定(CGM)による 血糖(血液中のブドウ糖)変動

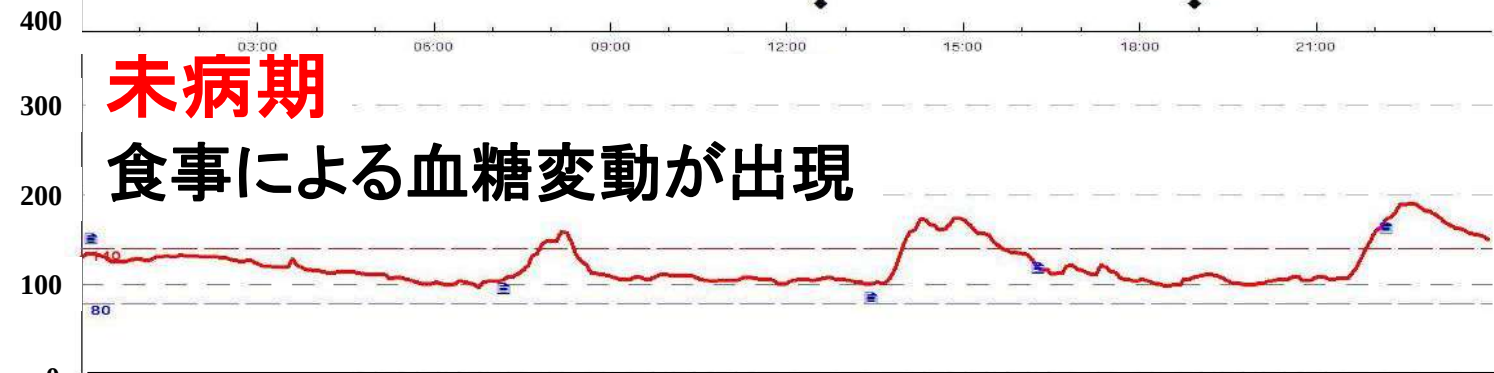
健常者

一日を通じて血糖値は変動なく安定 **恒常性**



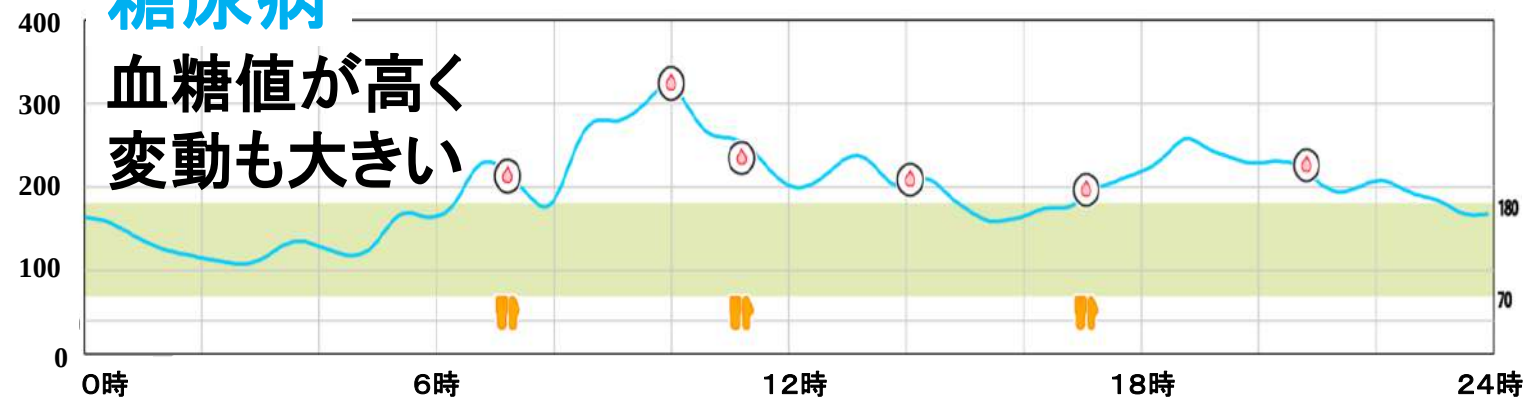
未病期

食事による血糖変動が出現

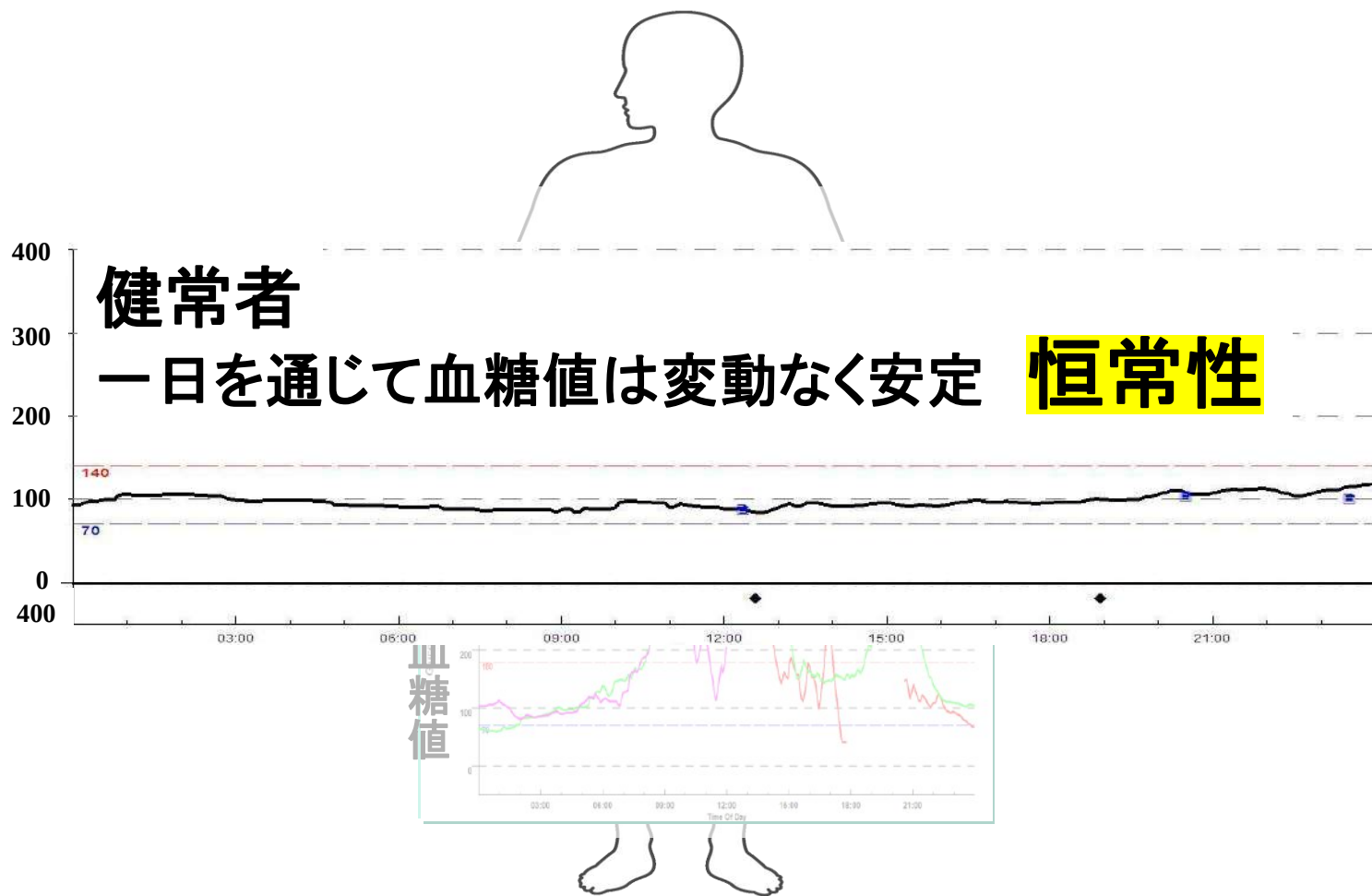


糖尿病

血糖値が高く
変動も大きい

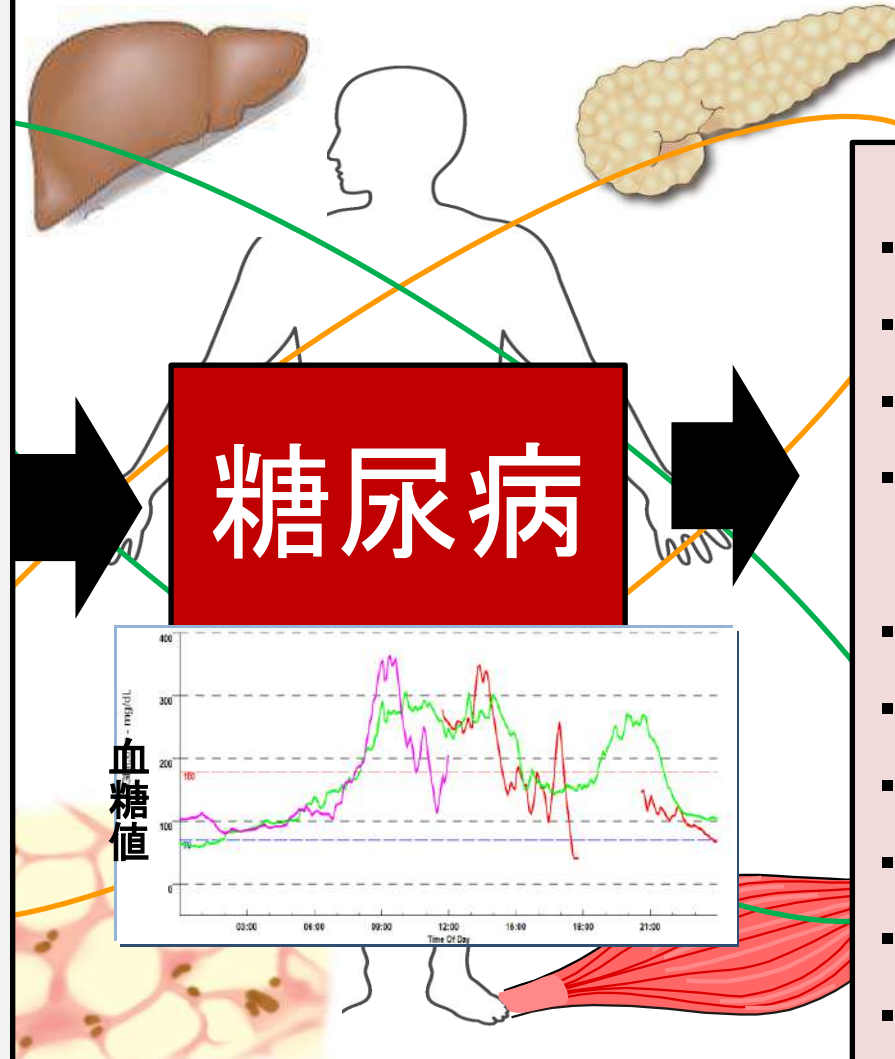


糖尿病 血糖(ブドウ糖)値の上昇 代謝の異常



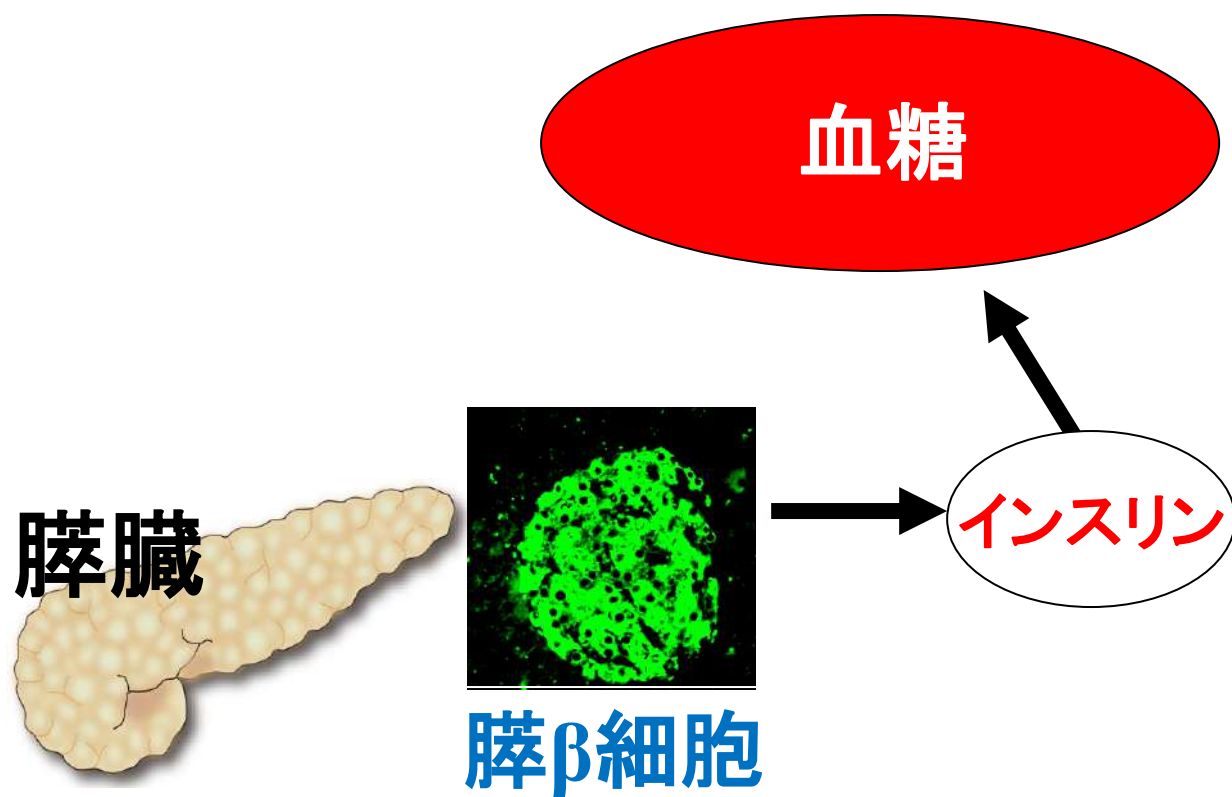
糖尿病は全身病

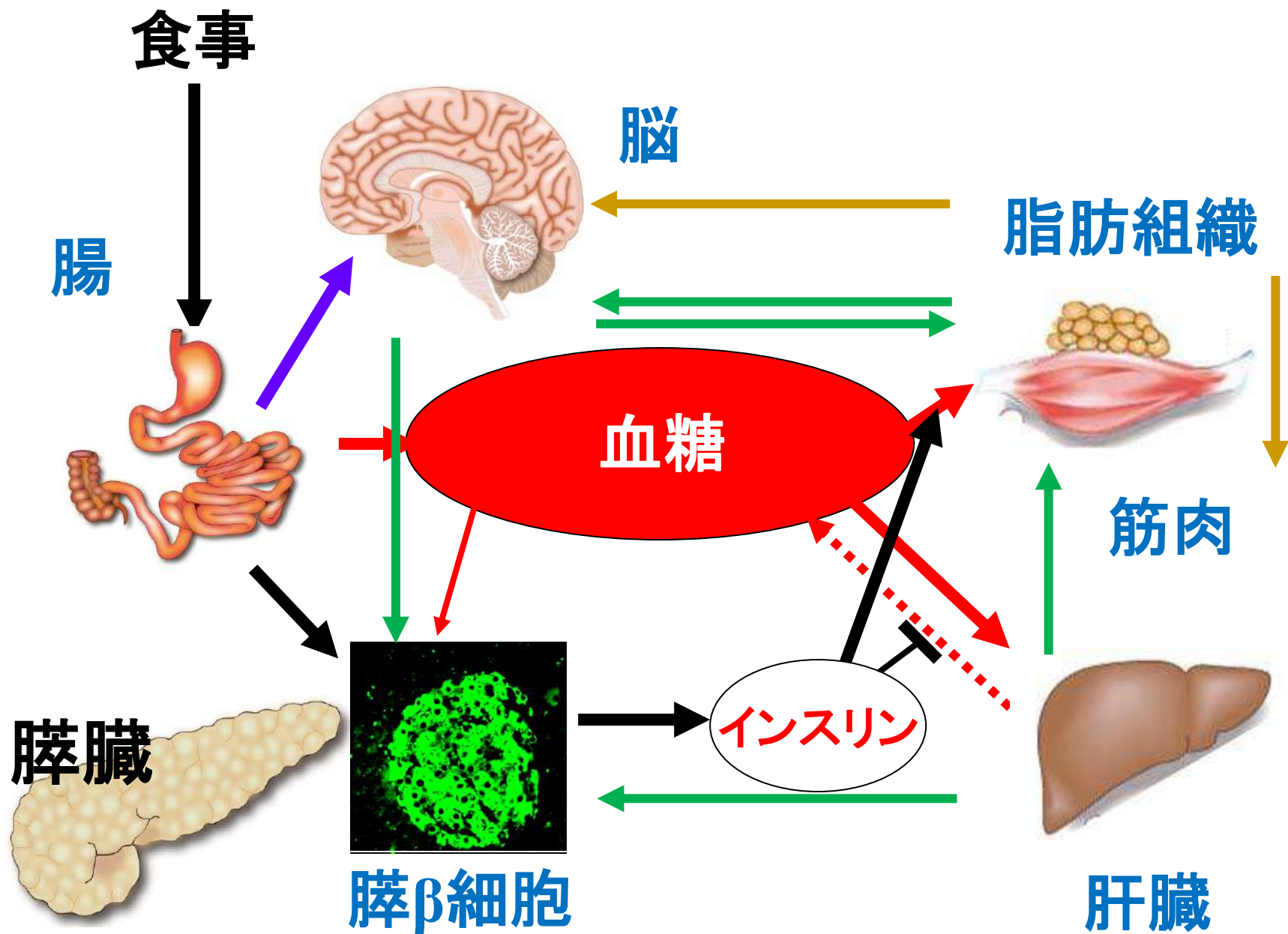
- 遺伝的背景
- インスリン分泌低下
- インスリン抵抗性
(肝・筋・脂肪)
- 脂肪肝
- 肥満
- 精神的ストレス
- 腸管環境
- 感染症
- 悪性腫瘍
- 認知障害
- 妊娠
- 内分泌疾患
- 薬剤の副作用など



併発症

- 網膜症
- 腎症
- 神経障害
- 動脈硬化
(脳血管・心不全)
- 認知障害
- 感染症
- 悪性腫瘍
- 足病変
- 歯周病
- 骨粗鬆症





代謝情報ハイウェイ Metabolic Information Highways

~臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構~

Science 2006, EHJ 2012

↑基礎代謝 ↑血圧
↓適応熱産生

Cell Metab 2006

↓レプチン抵抗性
(↓過食)

Cell Metab 2012

肝再生

Nat Commun
2018

肝臓

膵内
分子機構

Nat Commun
2017

膵臓

膵β細胞増殖
(↓血糖値)

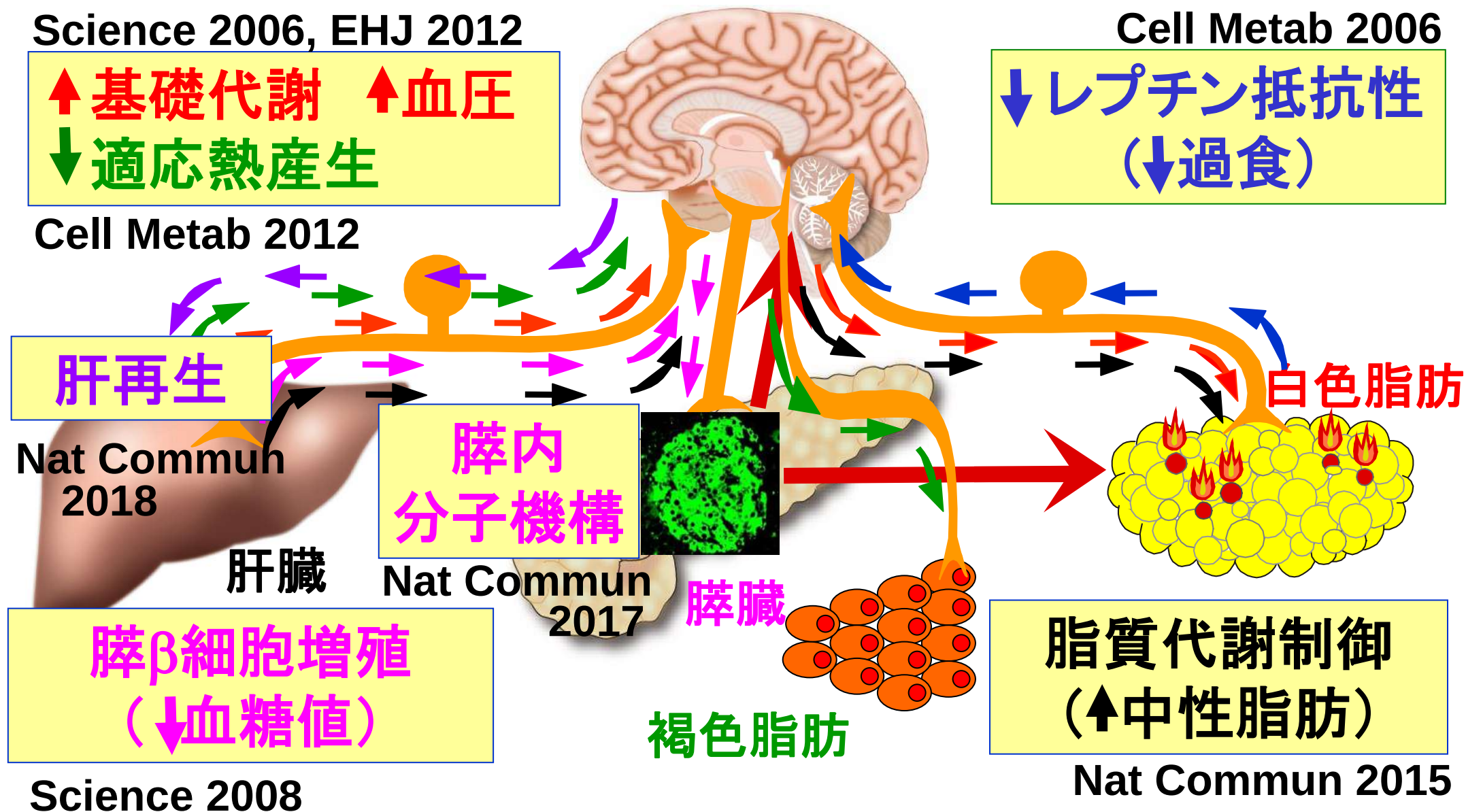
Science 2008

褐色脂肪

白色脂肪

脂質代謝制御
(↑中性脂肪)

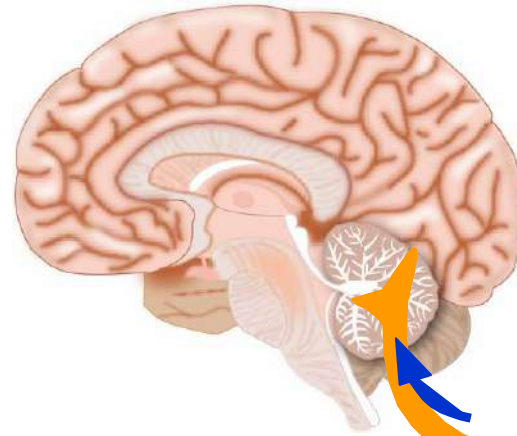
Nat Commun 2015



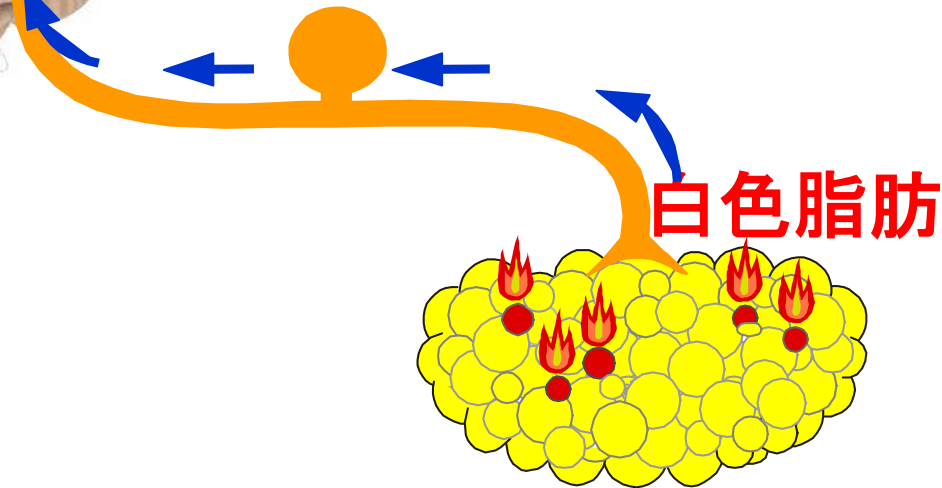
代謝情報ハイウェイ Metabolic Information Highways

～臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構～

Cell Metab 2006



↓レプチン抵抗性
(↓過食)

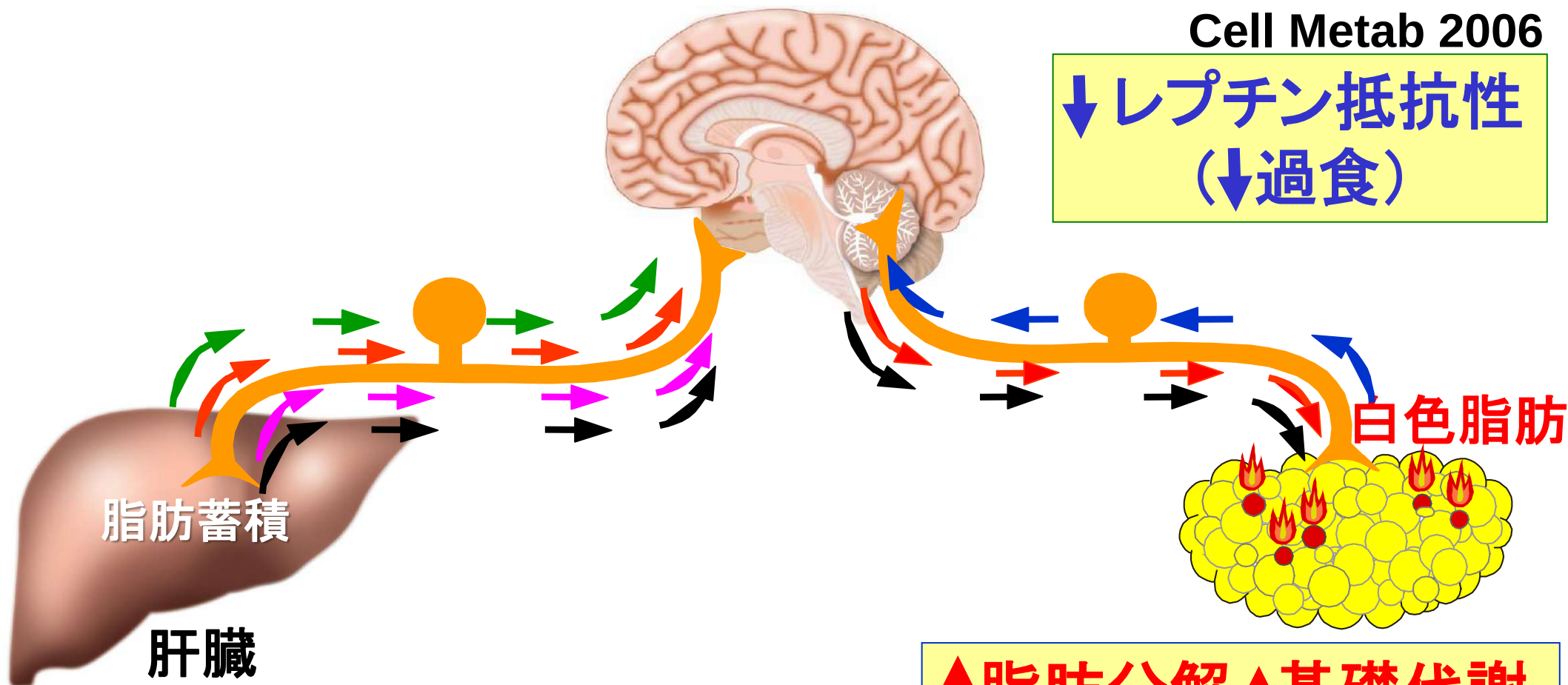


代謝情報ハイウェイ Metabolic Information Highways

~臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構~

Cell Metab 2006

↓レプチン抵抗性
(↓過食)

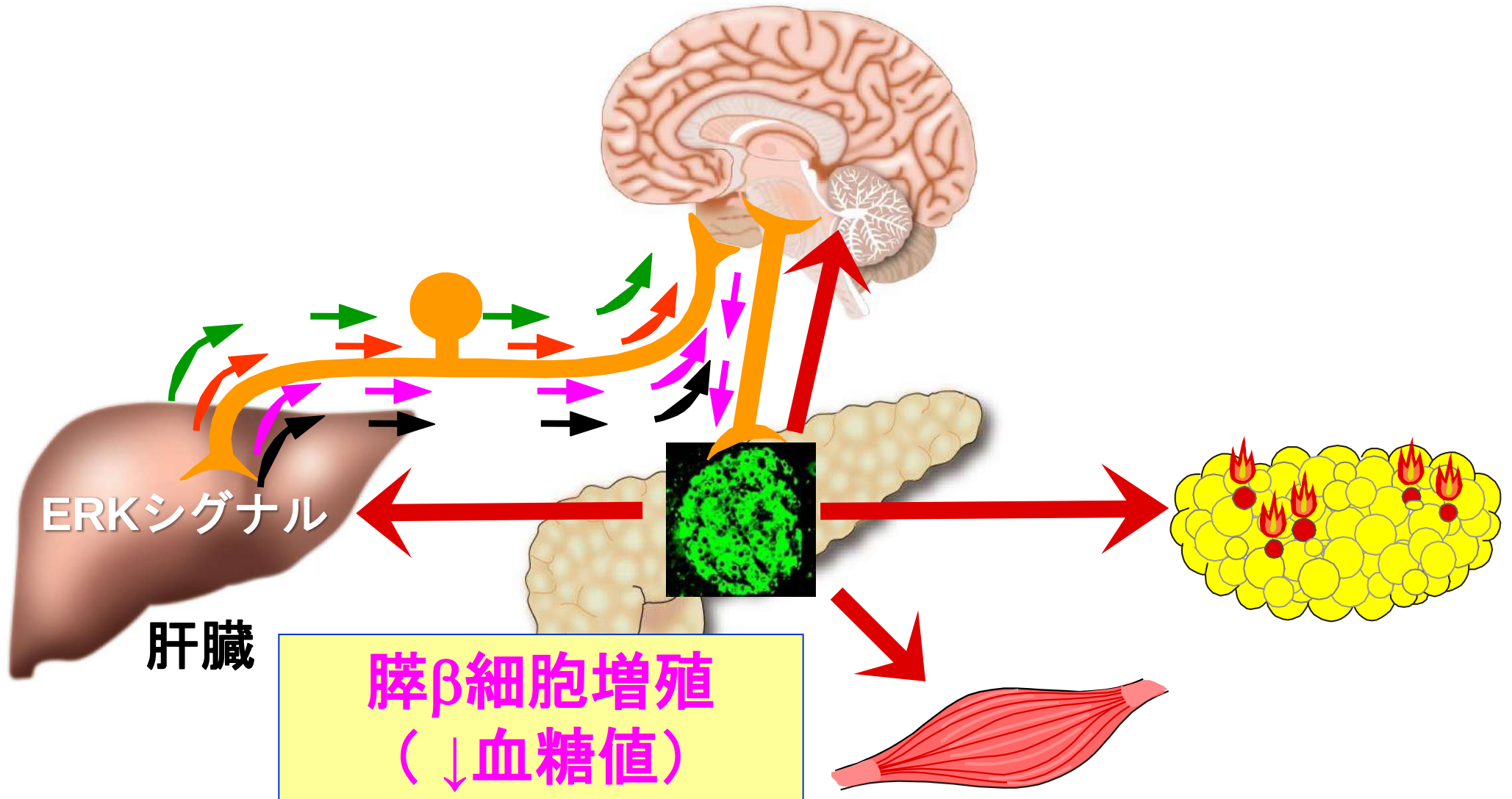


↑脂肪分解 ↑基礎代謝

Science 2006

代謝情報ハイウェイ Metabolic Information Highways

～臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構～



Science 2008

～臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構～

Cell Metab 2006

↓レプチン抵抗性
(↓過食)

肝再生

白色脂肪

肝臟

脾臟

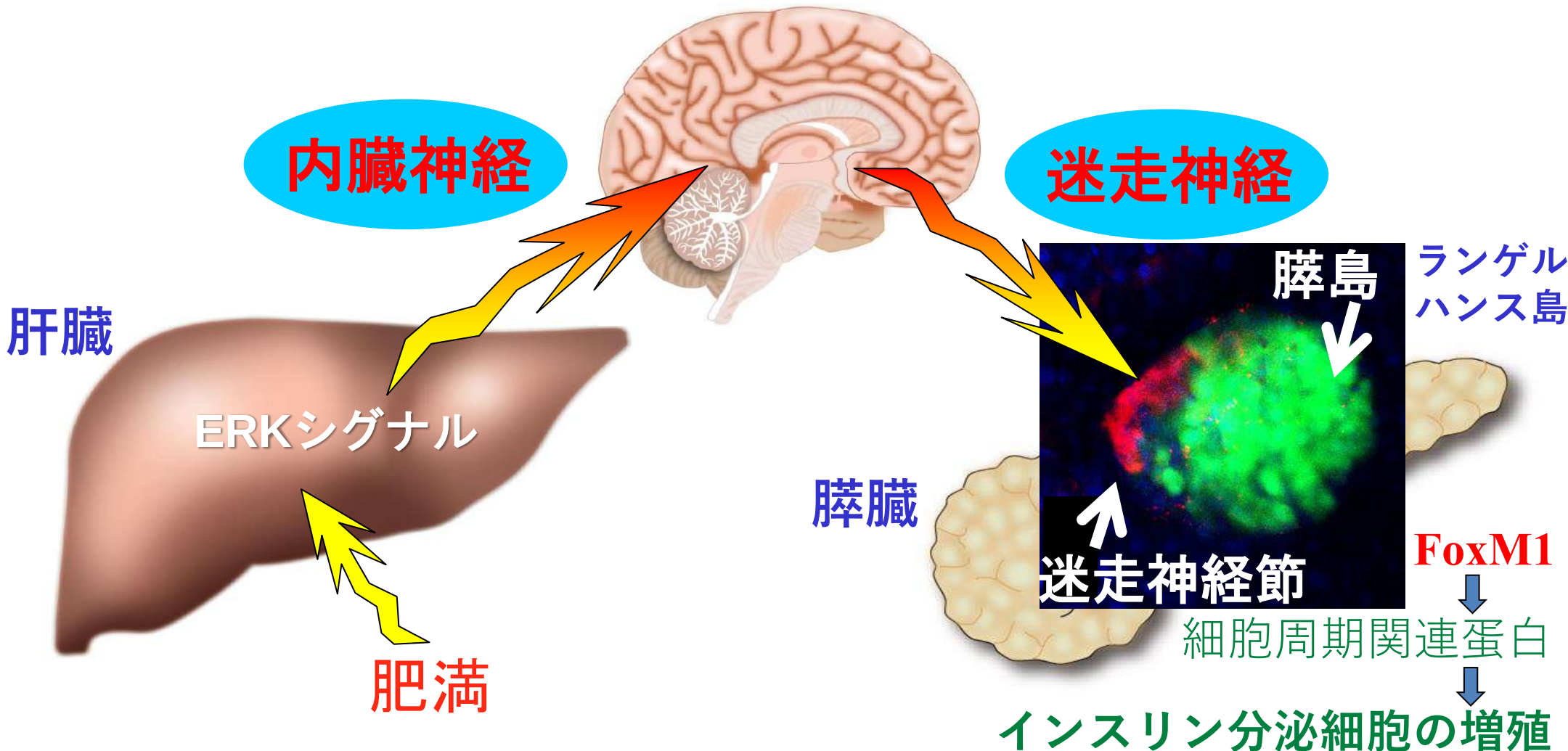
膵β細胞増殖
(↓血糖値)

褐色脂肪

脂質代謝制御 (↑中性脂肪)

Nat Commun 2015

神経が可能とする特定の場所と場所をつなぐ 情報伝達による糖尿病予防システム

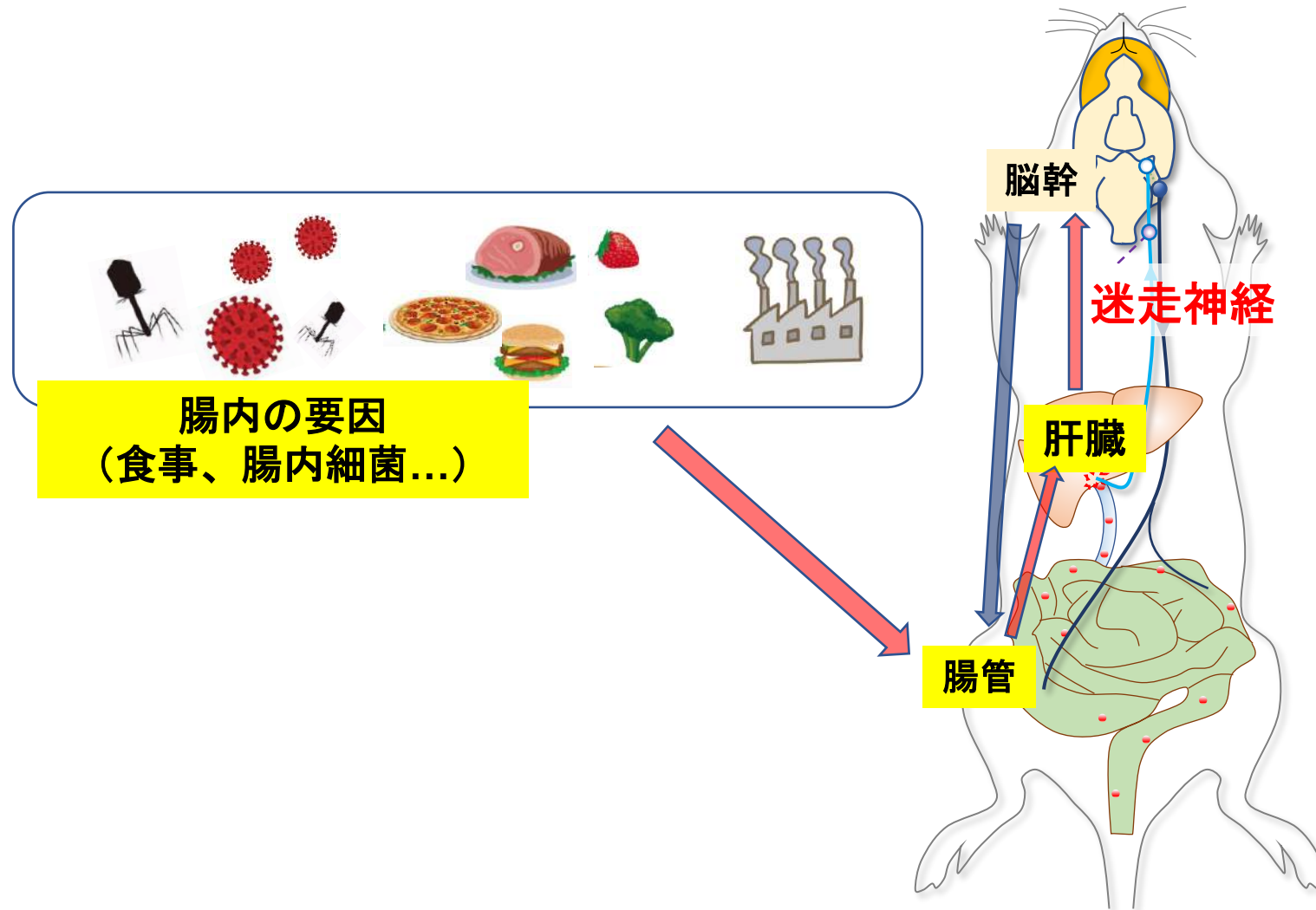


Imai J et al. Science 322:1250, 2008

Yamamoto J et al. Nature Communications 2017

腸-肝-脳軸による生体恒常性維持機構

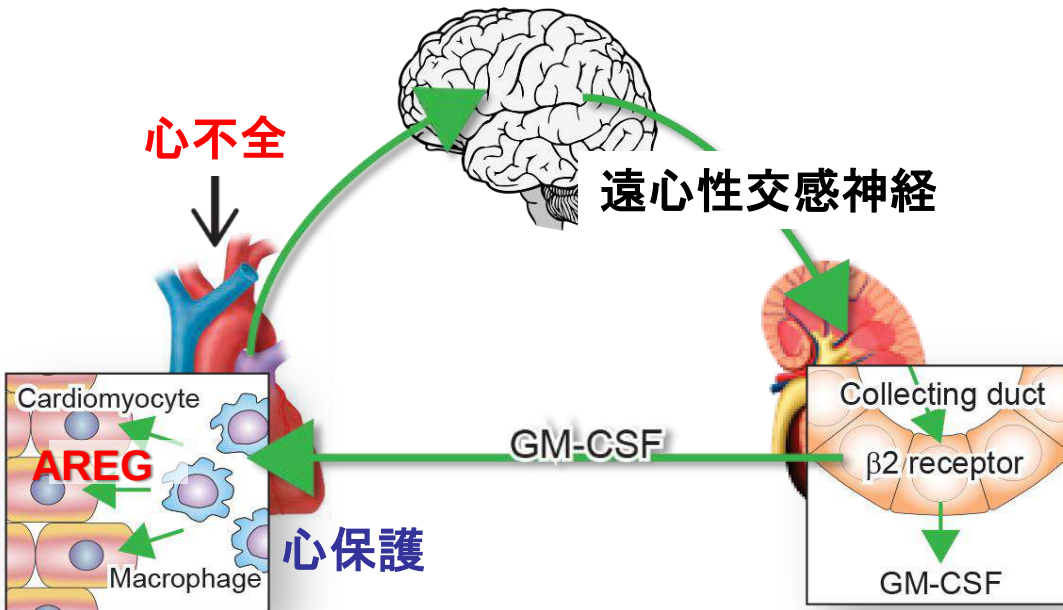
寺谷俊昭(慶応大学)



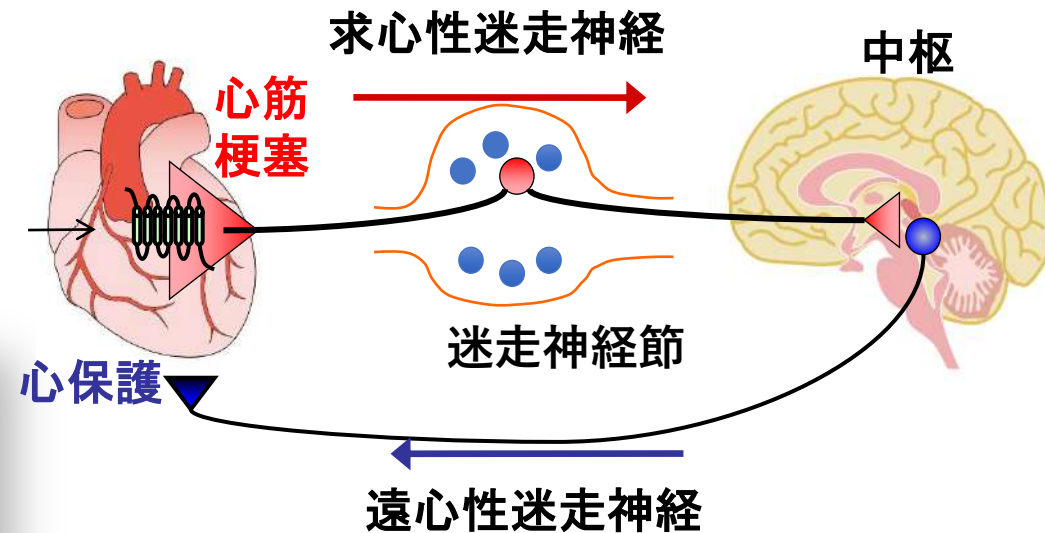
Teratani et al. *Nature* 2020

心臓保護につながる臓器間ネットワーク

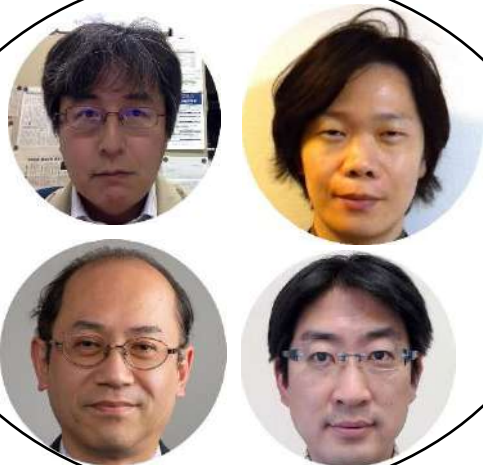
～心腎連関を介して～



～心筋梗塞・高血圧から～



薬学



炎症・免疫



循環器

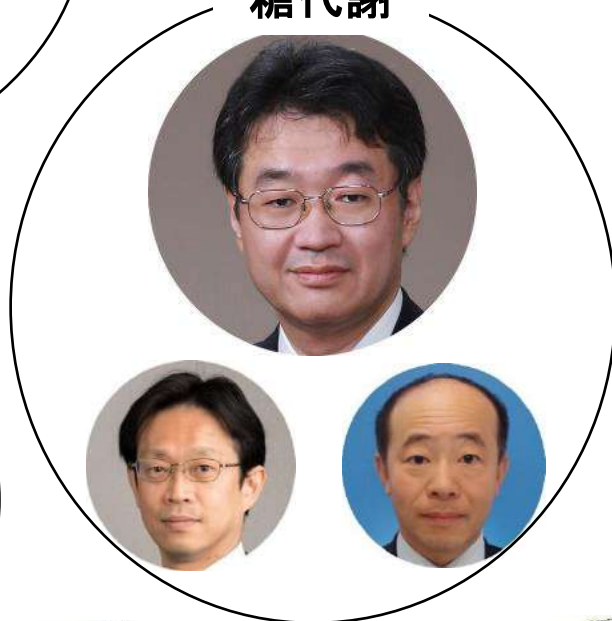
測定
技術



数学



糖代謝



神経生理



脳神経外科

消化器

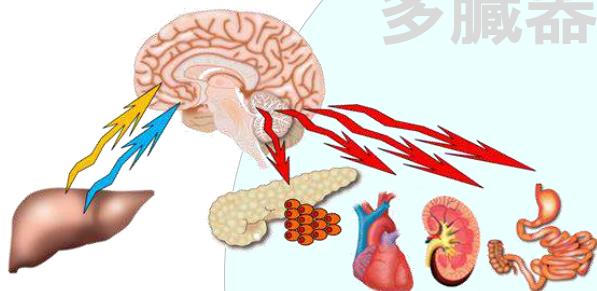
腎

ゲノム・AI



臓器間ネットワークの解明と制御

多臓器変容機序



神経

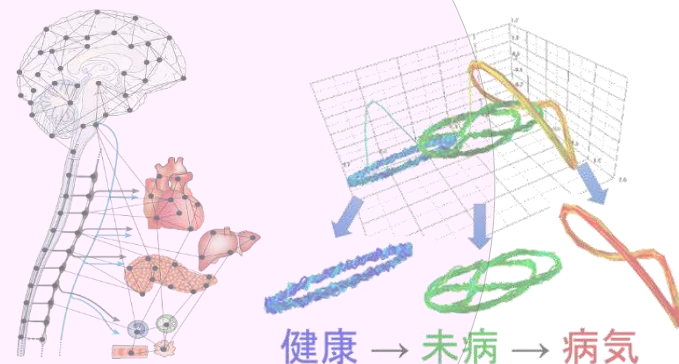
内分泌

循環

免疫

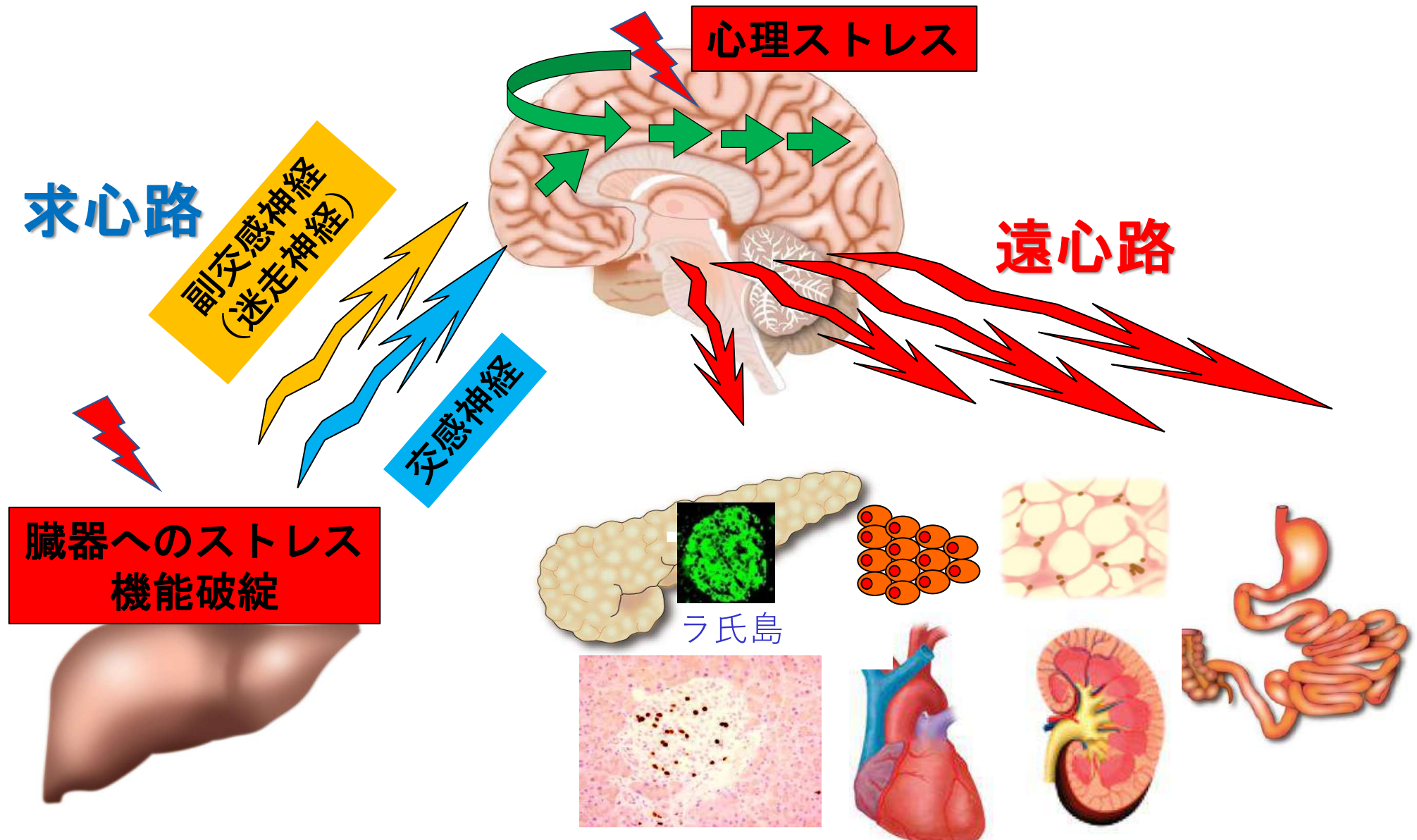


ヒト生体情報取得

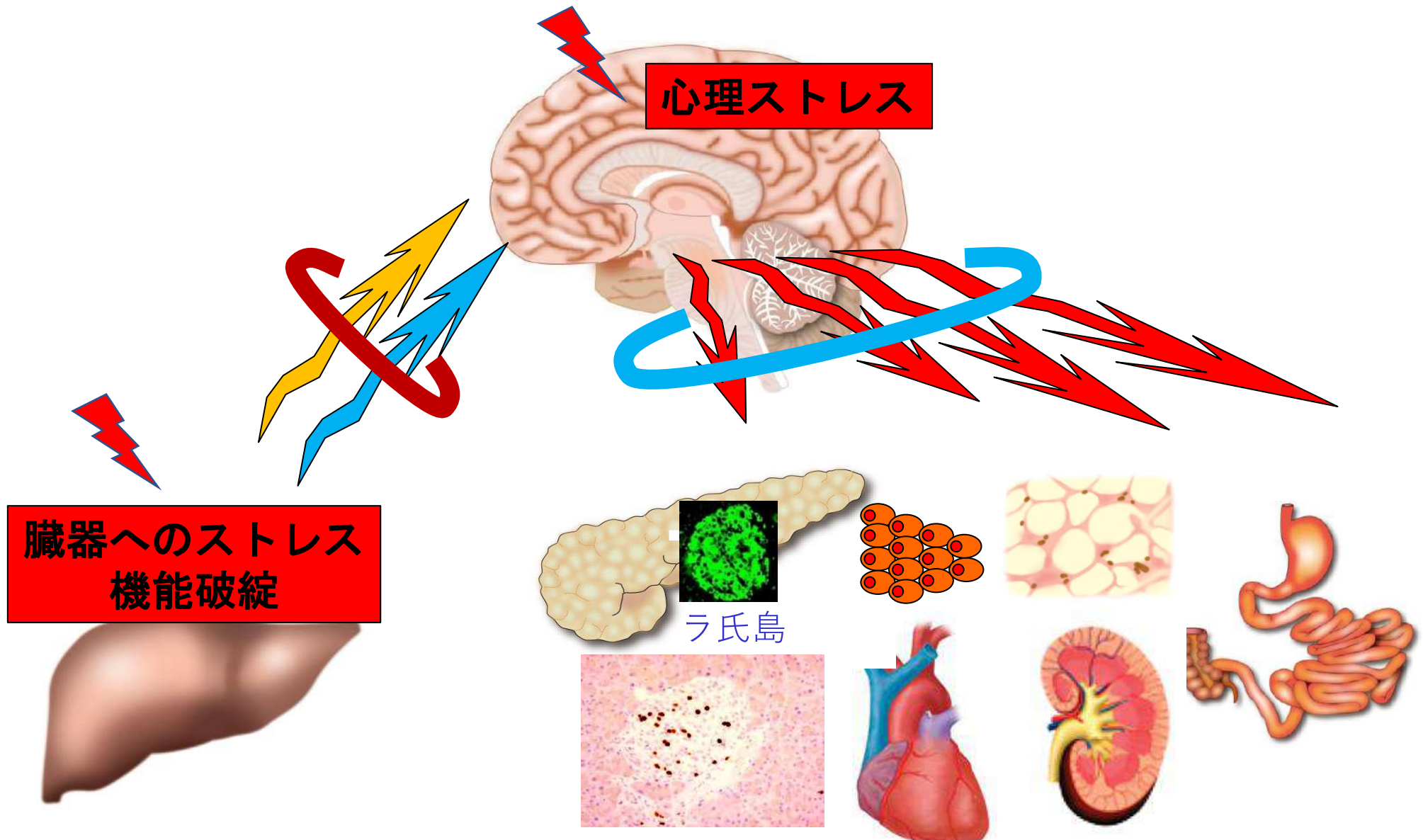


数理モデル解析

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

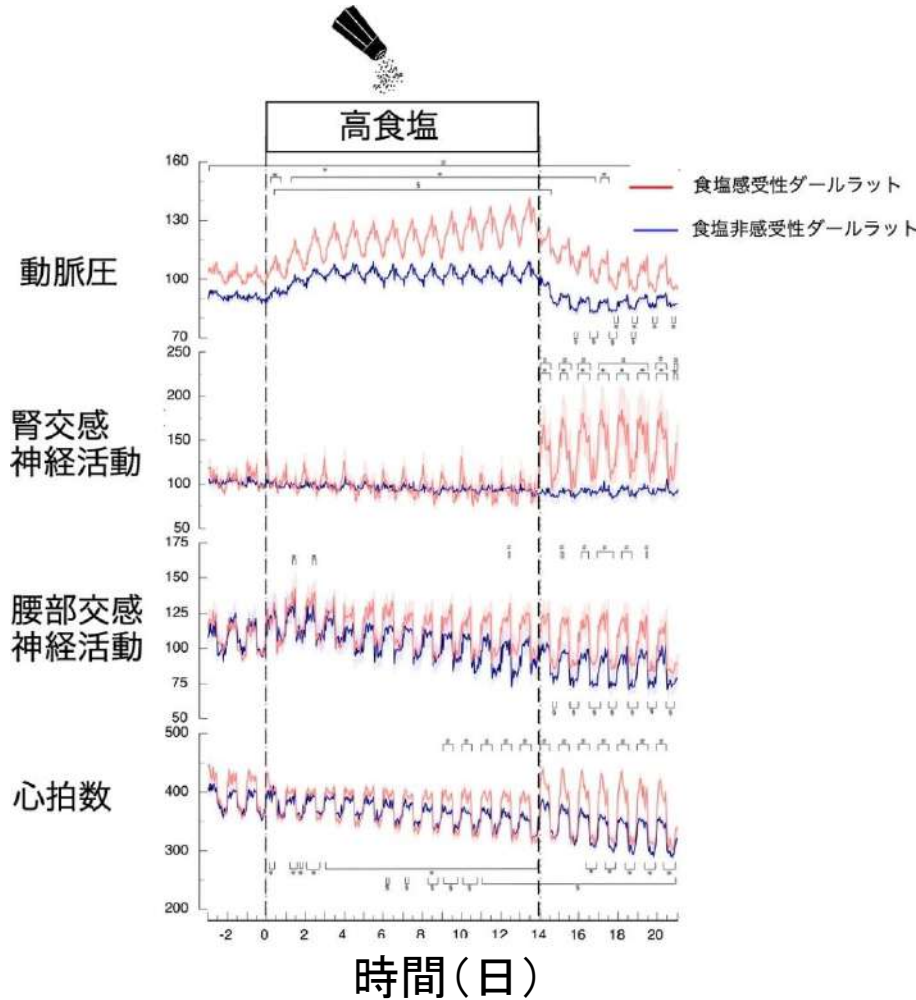


自律神経はどのように活動しているのか？



自律神経の活動を経時的・長時間測定する

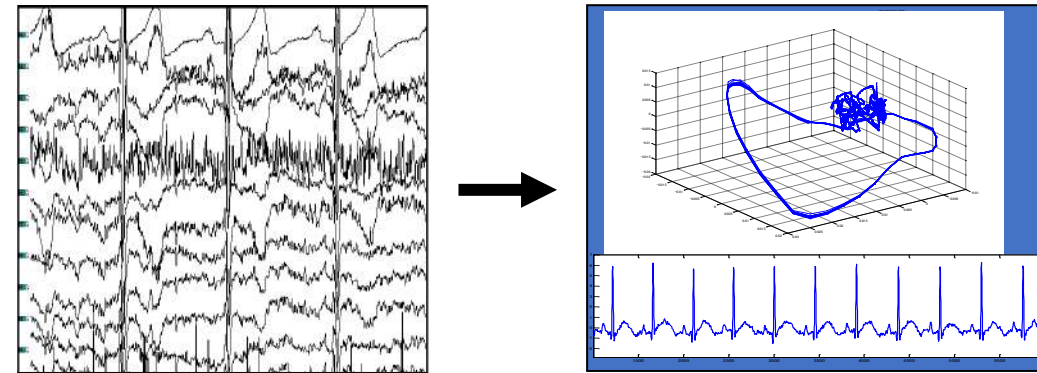
吉本光佐(奈良女子大)



長期間・麻酔していない動物の
交換神経活動測定技術

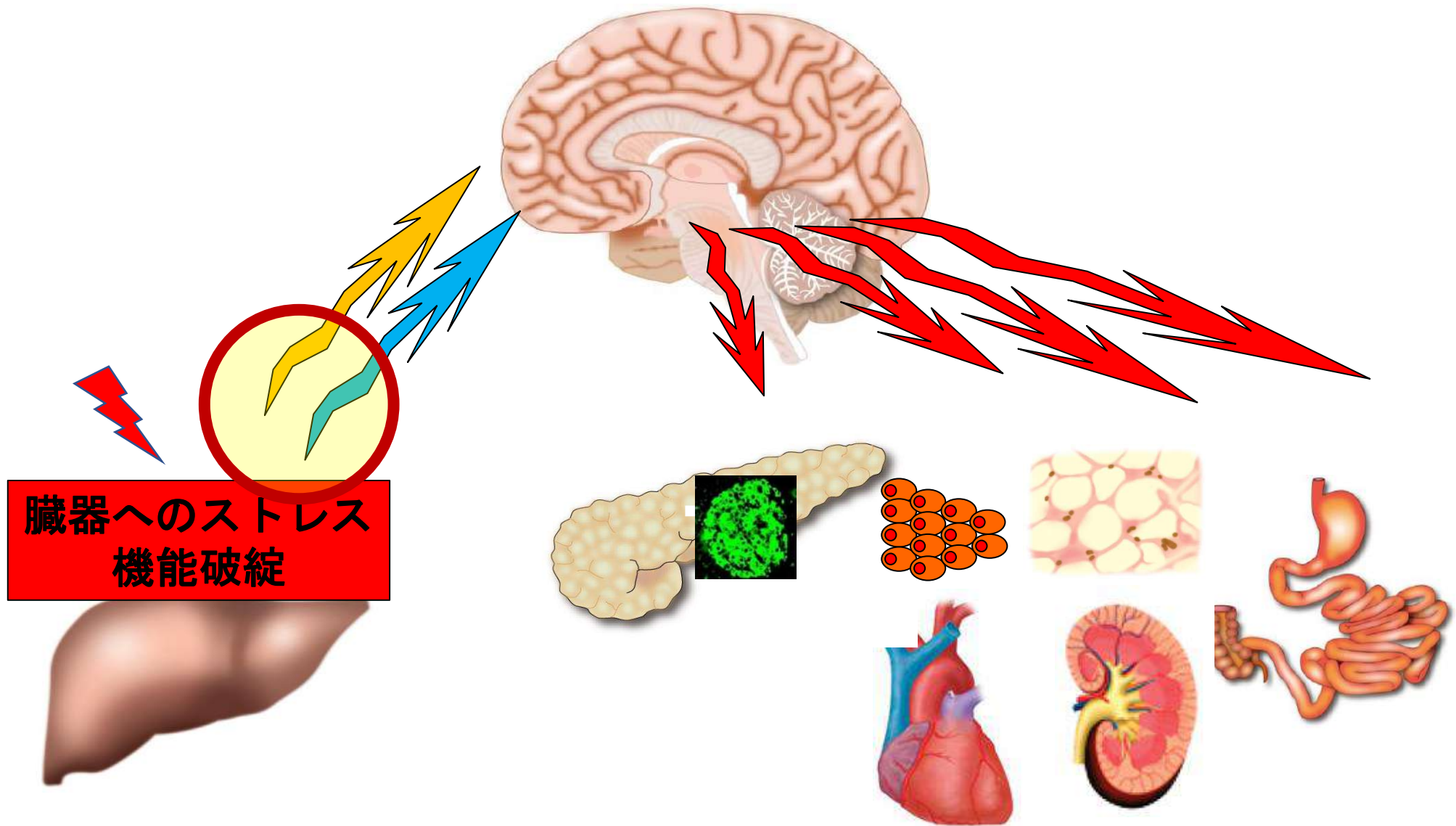
笠原好之(東北大学)

多数のノイズを含む母体の生体電
気信号から胎児の心電図を抽出



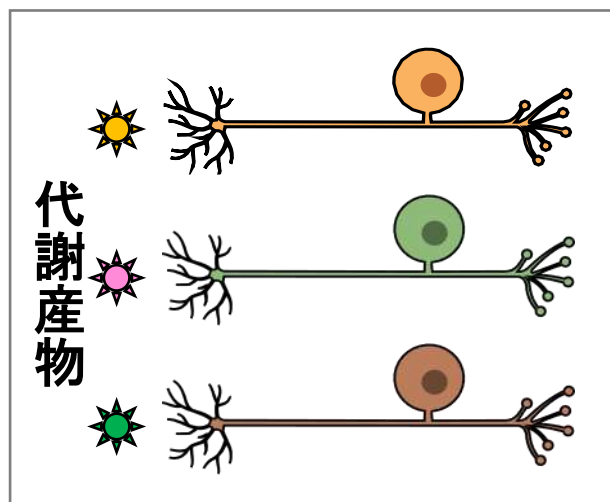
動物各臓器への自律神経活動を
測定する技術の開発と計測

代謝の情報はどのように感知されているのか？



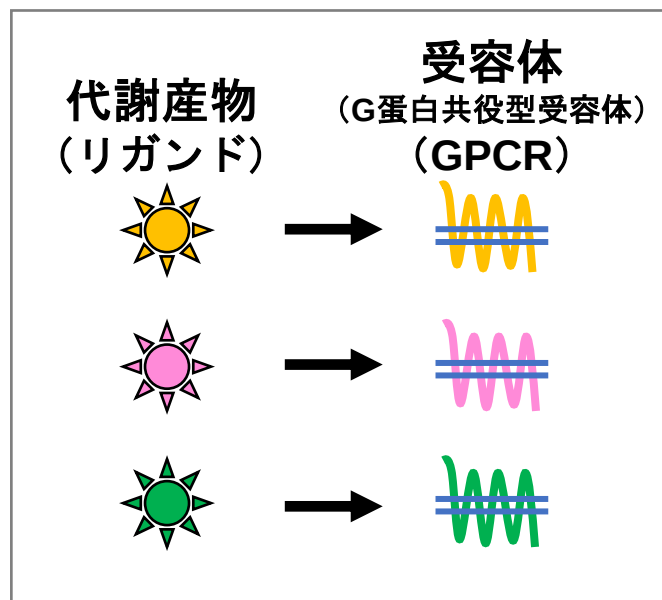
代謝の情報を中枢に伝達する機序を解き明かし制御する

山田哲也（東京医歯大） 青木淳賢（東京大学） 井上飛鳥（東北大学） 土井隆之（東北大学）

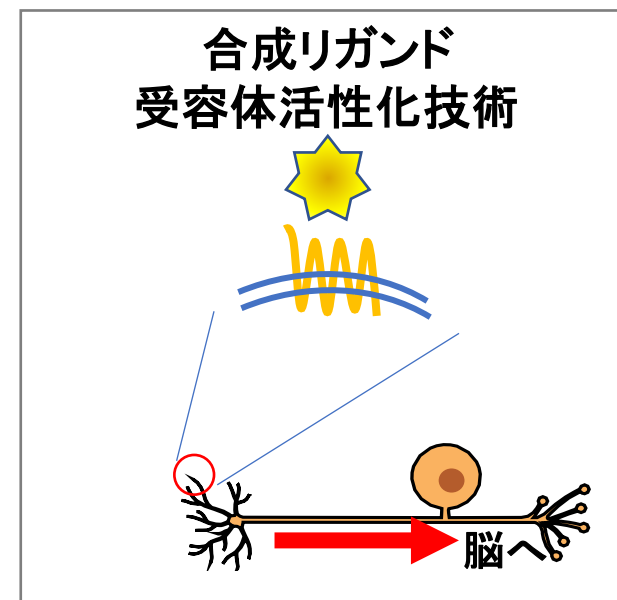


各神経細胞は異なる
代謝情報（代謝産物）
に反応する

各神経に発現する
受容体の同定



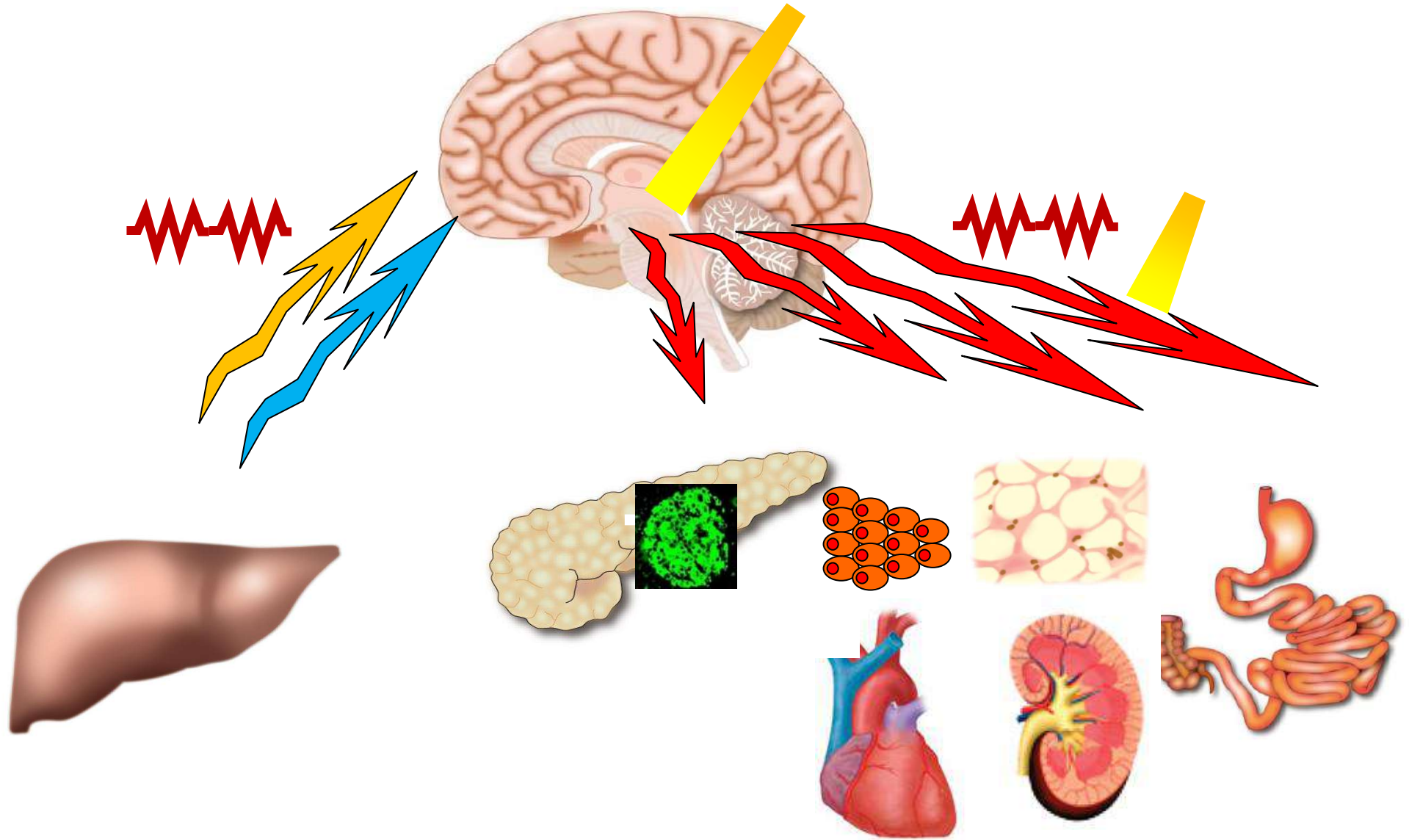
受容体が感知する
代謝産物の同定



受容体を介して
人工的に神経を制御

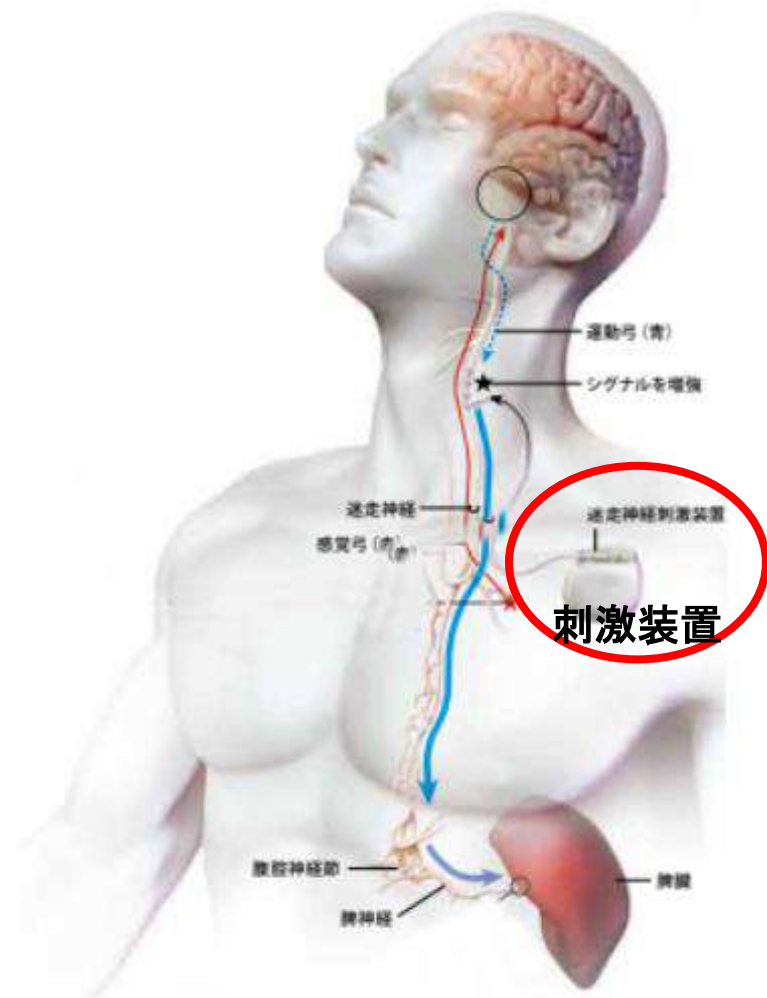
代謝情報を受け取る神経を明らかにする
神経活性化技術の予防・治療への応用

自律神経の人工制御



迷走神経の電気刺激装置による治療法開発

新妻邦泰(東北大学)

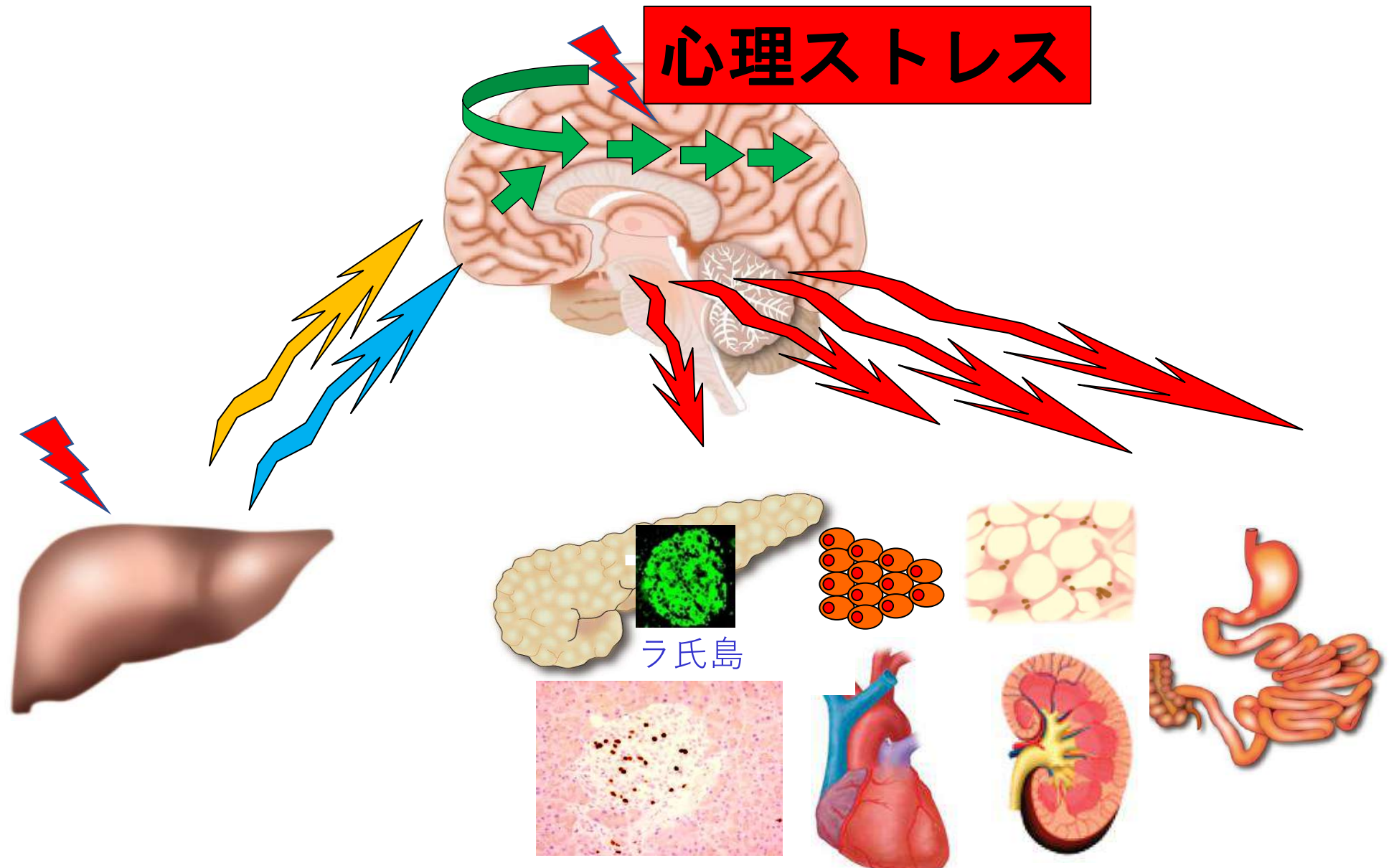


てんかんの発作を減らす治療として実用化されている

リウマチなどでも炎症や痛みを抑える効果が報告されている

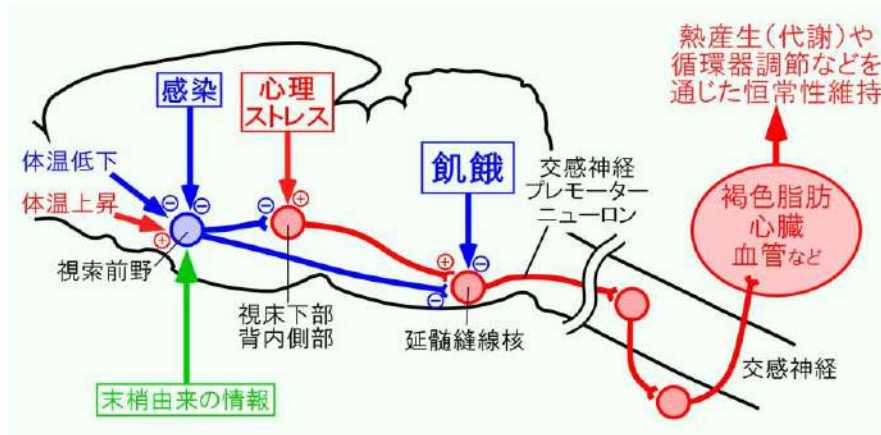
→ 糖代謝・心機能への影響を検討

心理ストレスは脳の回路を介して どのように臓器間ネットワークに作用するのか？



情動－自律神経連関の神経回路解明とその制御法の開発

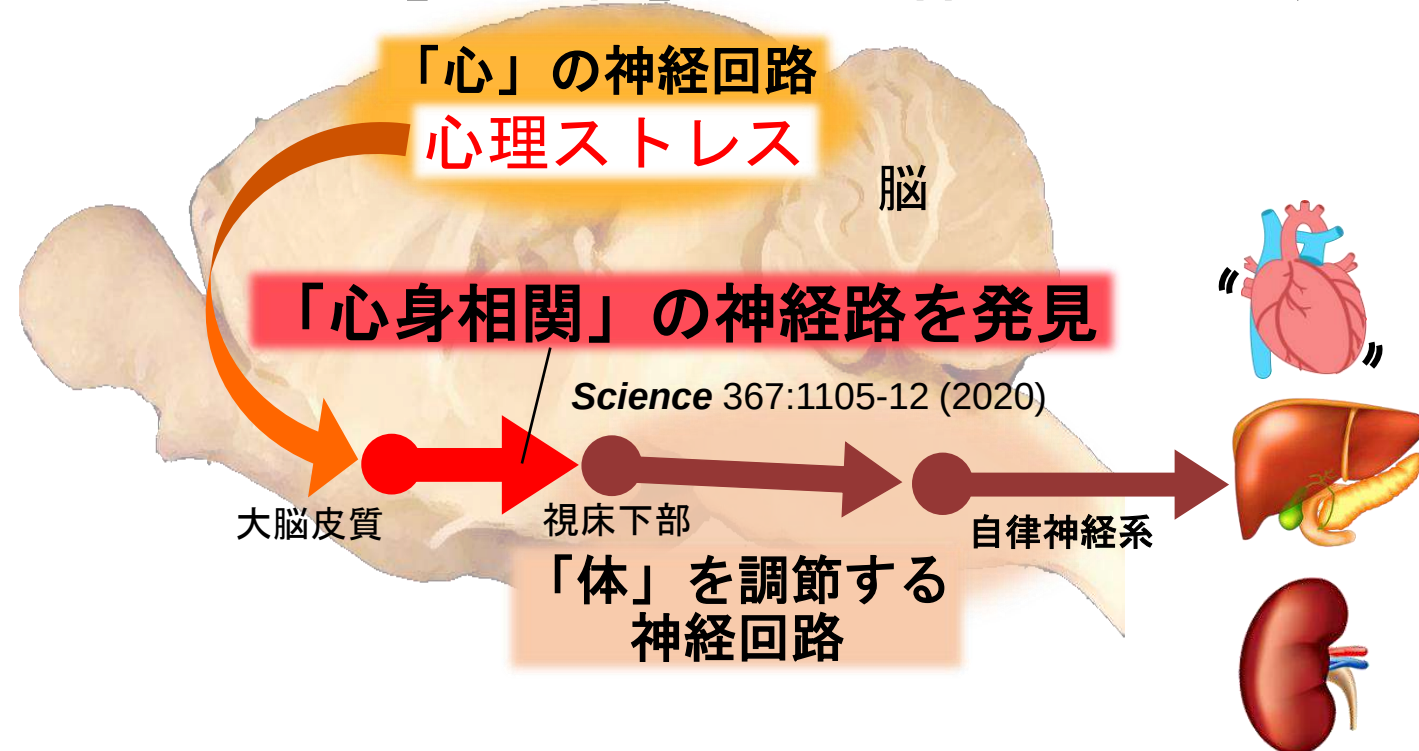
中村和弘(名古屋大)



これまでに体温調節や発熱の神経回路を同定し、
肥満・摂食や心理ストレスとの連関を解明

(Nature Neurosci. 2008, PNAS 2010, Cell Metab. 2014, 2017, Science 2020 etc)

脳の中で「心」と「身体」をつなぐ神経回路の同定

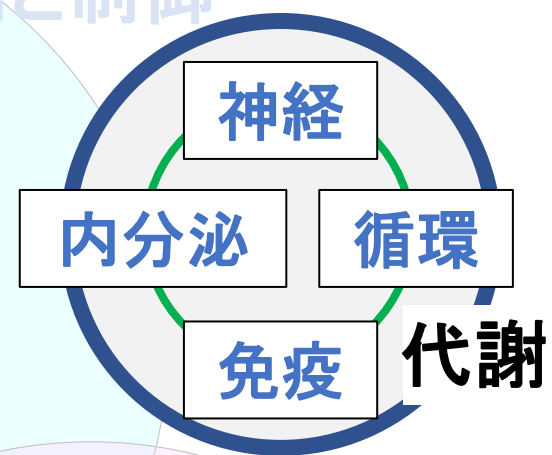
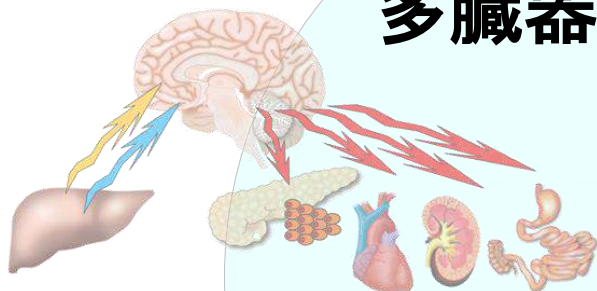


- ・末梢臓器情報を脳が統御する中枢神経回路
- ・ストレス・精神活動の影響

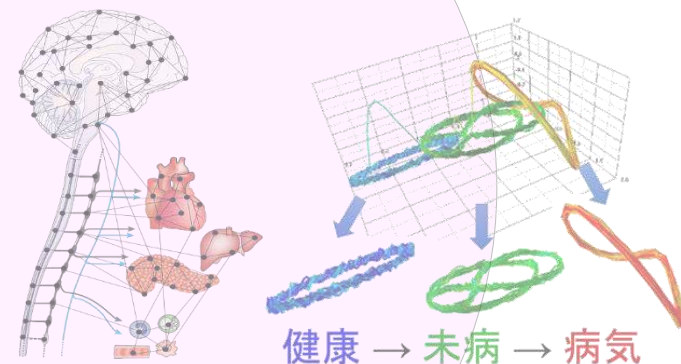
を研究

臓器間ネットワークの解明と制御

多臓器変容機序



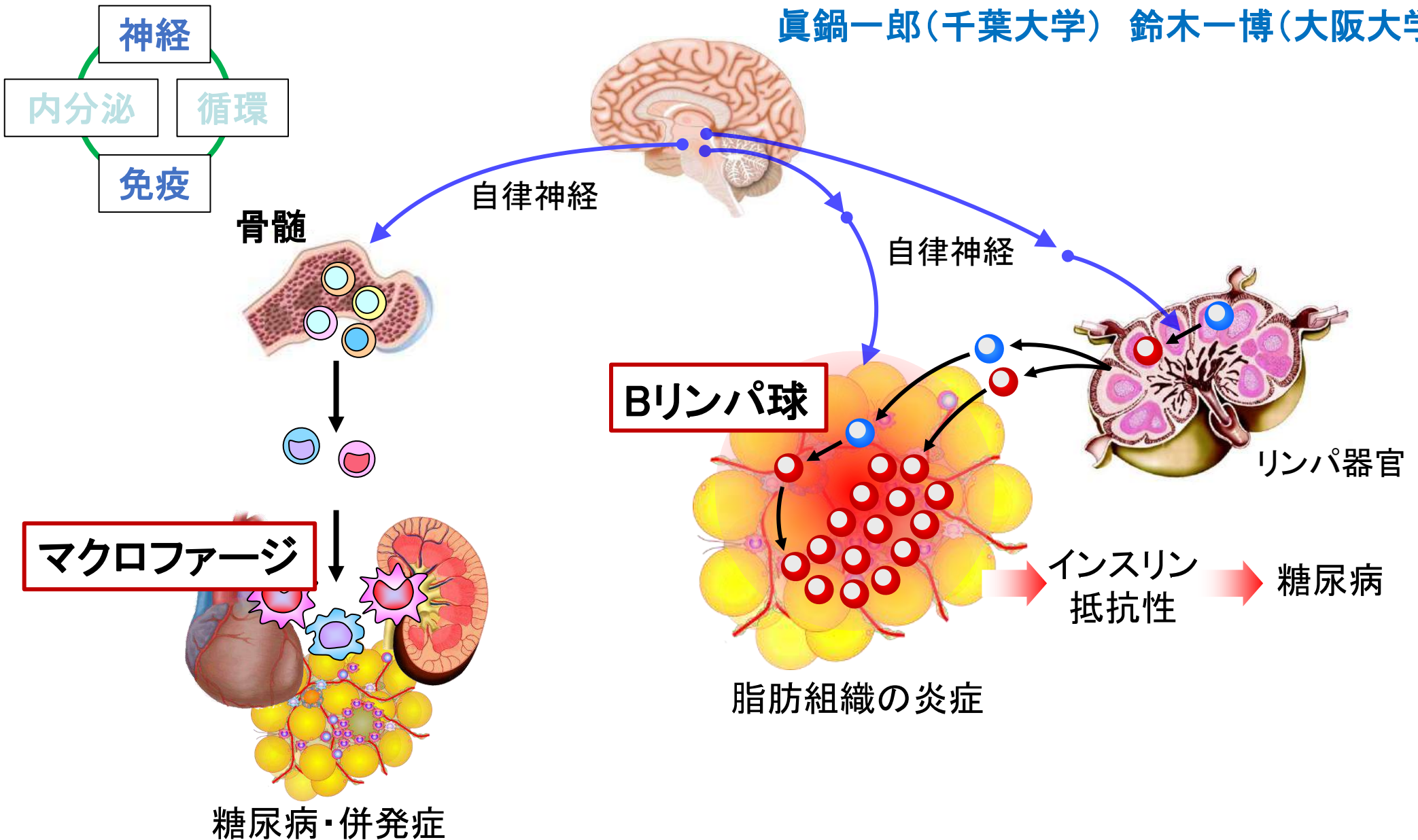
ヒト生体情報取得



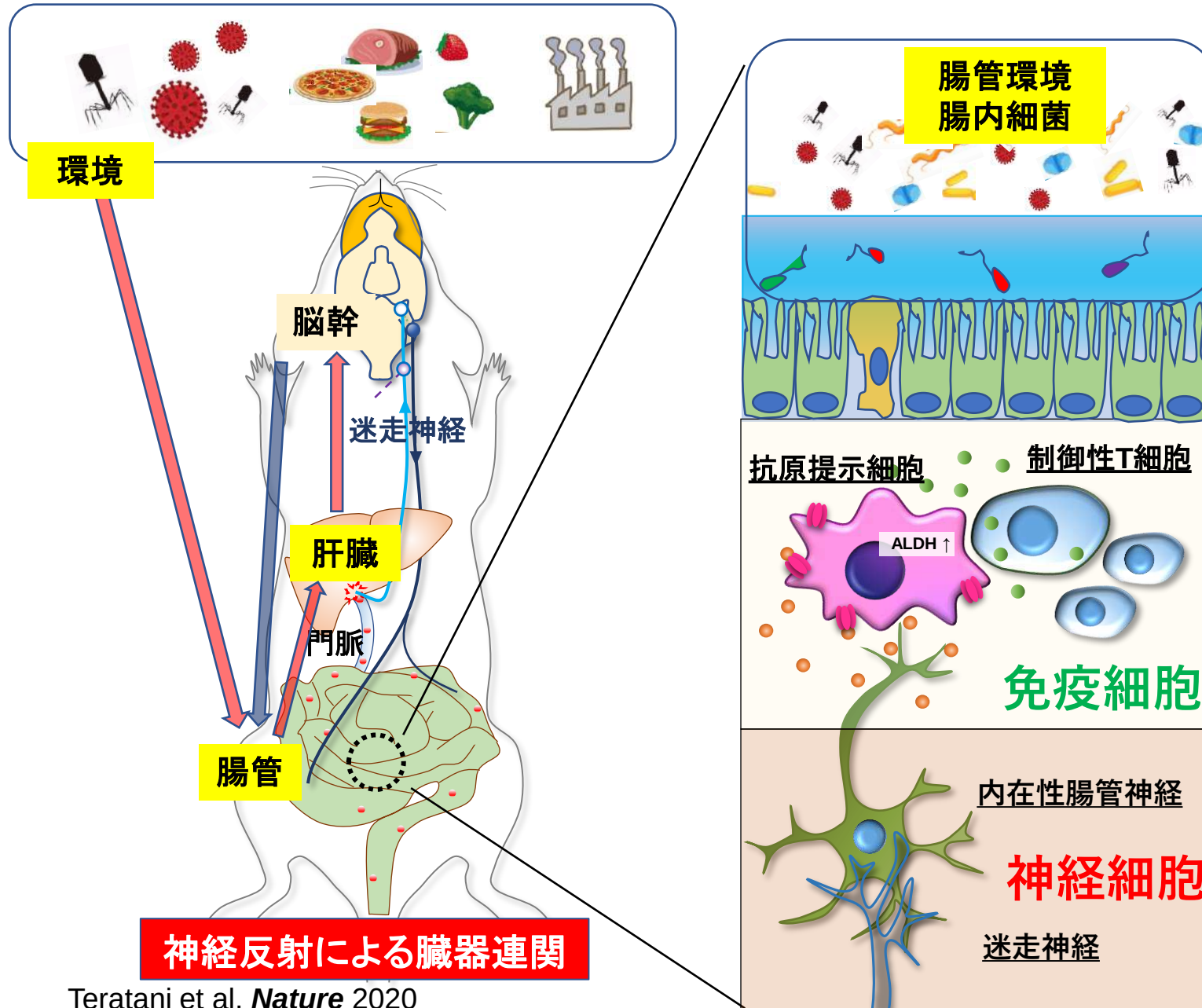
数理モデル解析

神経と免疫の連携による慢性炎症の制御と疾患

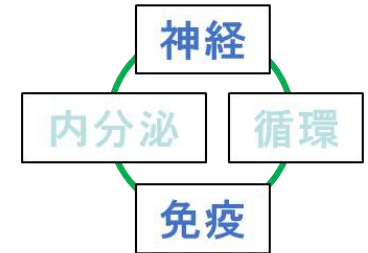
眞鍋一郎(千葉大学) 鈴木一博(大阪大学)



神経—免疫連関はどのように腸-肝-脳軸を制御するのか？



寺谷俊昭(慶応大学)



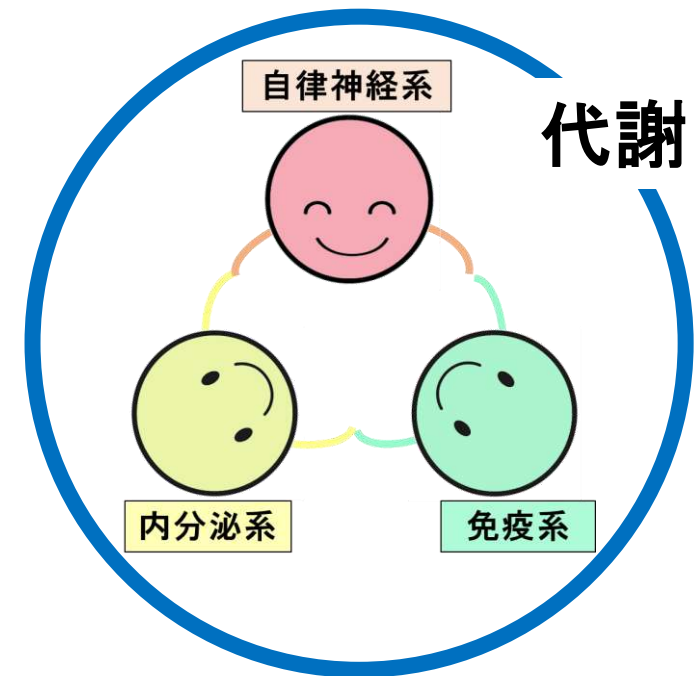
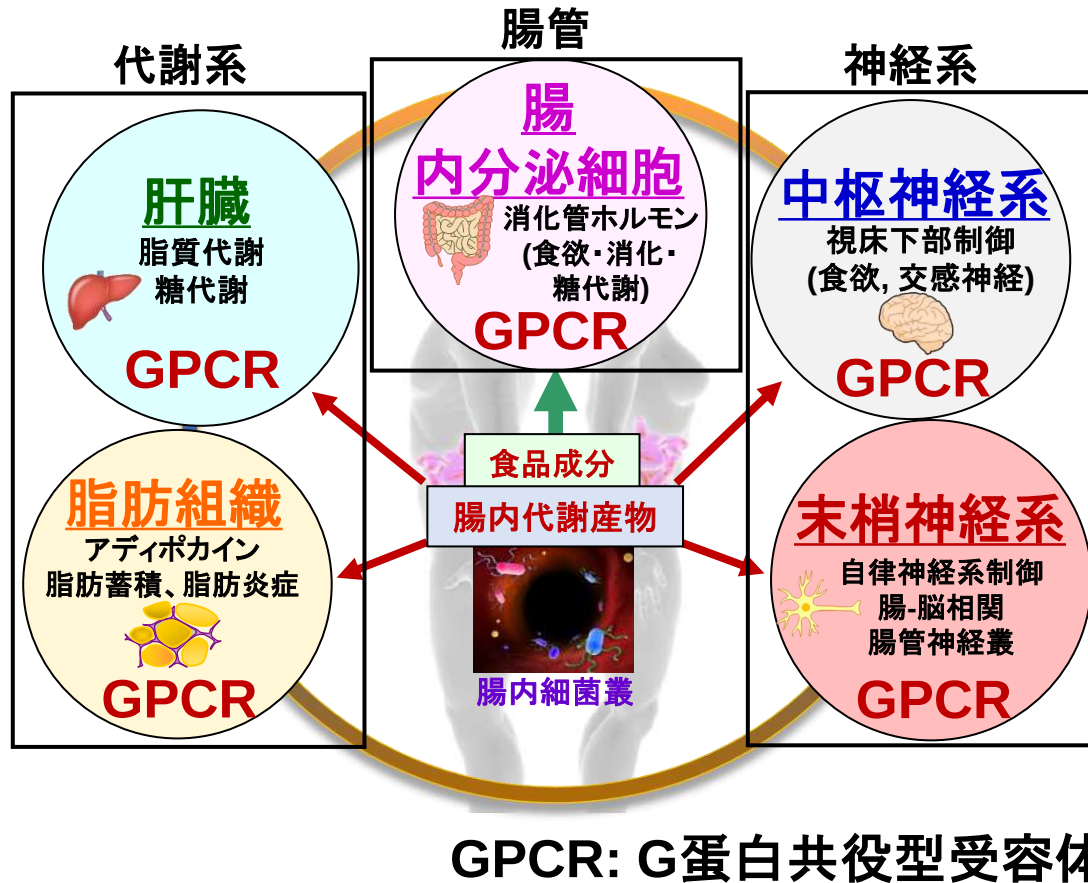
食事の影響
や
腸内環境

臓器間
ネットワーク
神経—免疫
連関

肥満・糖尿病

食・栄養シグナルを介したエネルギー代謝ネットワークの 全容解明と生体恒常性を制御する食由来腸内代謝産物の探索

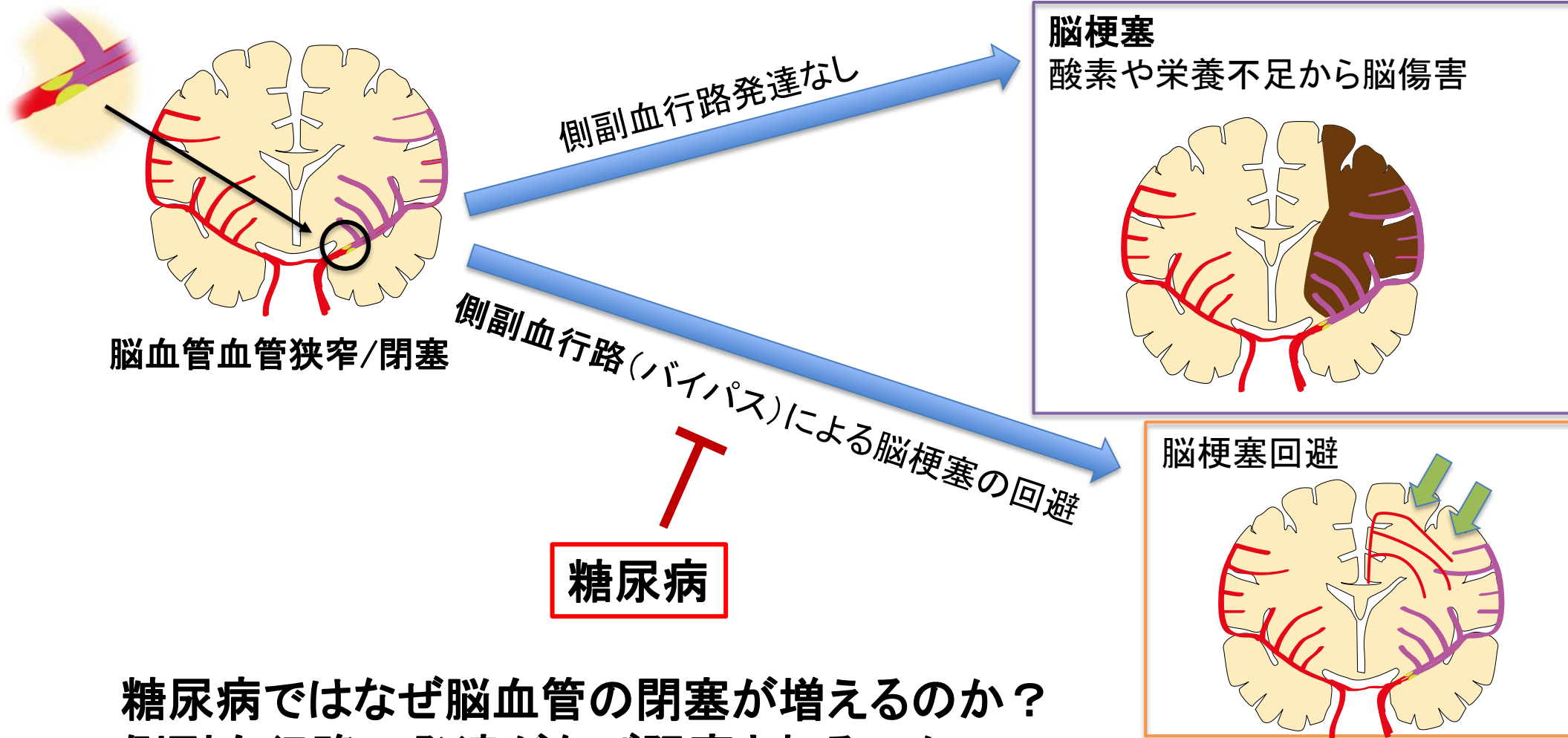
木村郁夫（京都大学）



食由来恒常性制御物質を同定し恒常性頑強剤の開発を目指す

糖尿病における脳血管の変容説明と制御

新妻邦泰(東北大学) 正本和仁(電気通信大)

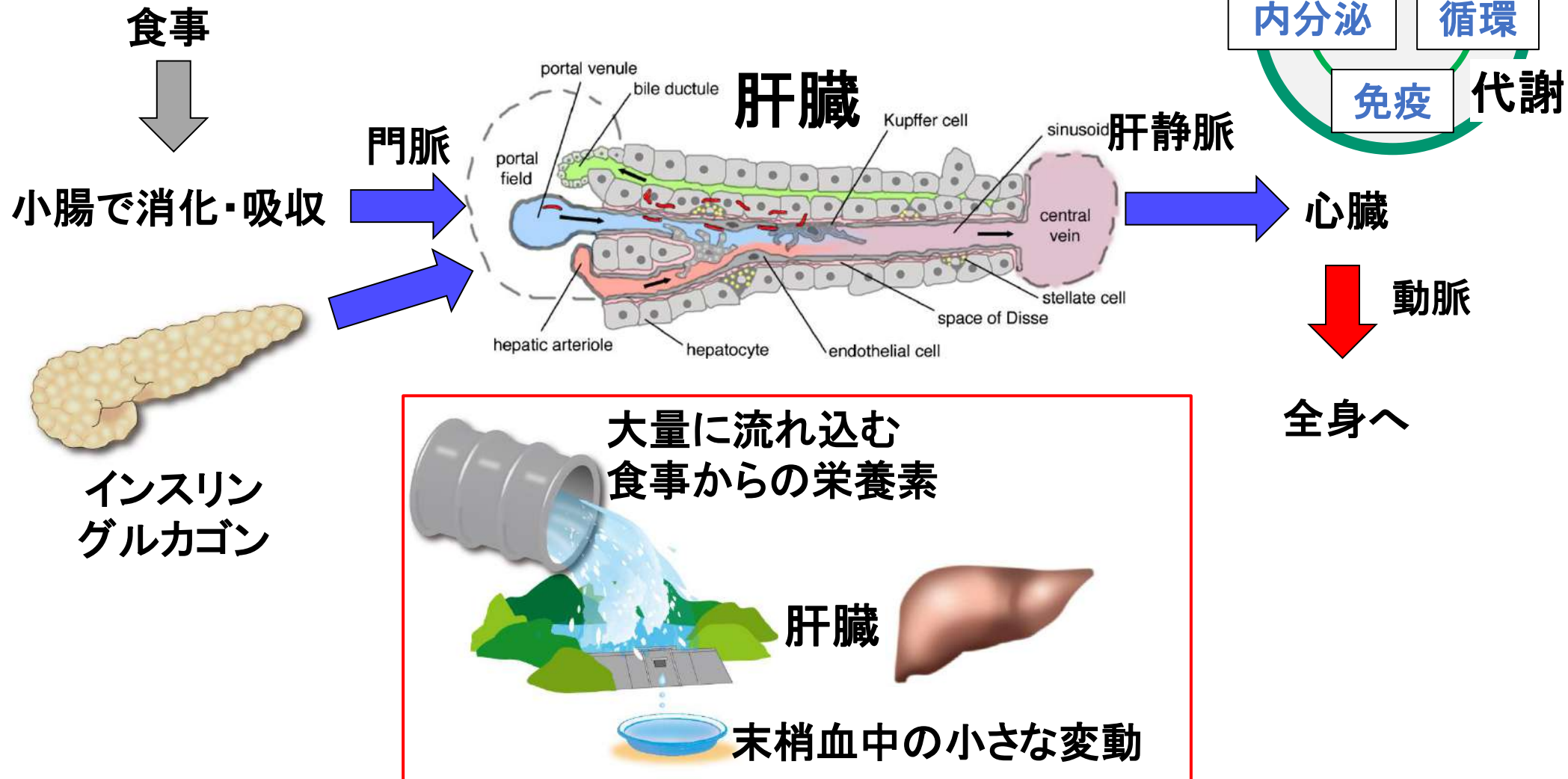


糖尿病ではなぜ脳血管の閉塞が増えるのか？
側副血行路の発達がなぜ阻害されるのか？

糖尿病における肝臓の変容解明とその制御

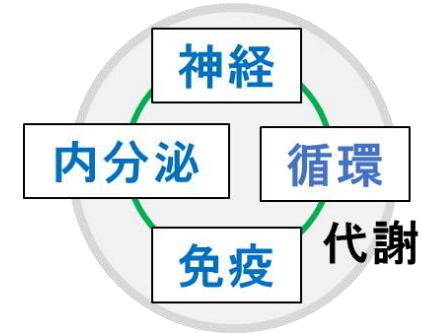
恒常性維持や糖尿病超早期に果たす
肝臓の役割や機序の解明

片桐秀樹(東北大学)



ケトン体を用いた糖尿病併発症への予防・治療法の開発

久米真司(滋賀医大)



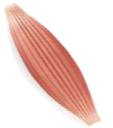
1. カロリー制限をすると健康寿命が延伸します。
2. カロリー制限をすると血中ケトン体濃度が上昇します。
3. ケトン体には多くの臓器を保護する役割があるかもしれません。
4. ケトン体を標的としたカロリー制限模倣薬の開発が期待されます。

ケトン体の臓器保護作用の報告



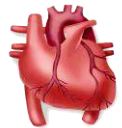
てんかん治療

Neal EG, et al.
Lancet Neurol. 2008.



運動持久力

Pete JC, et al.
Cell Metabolism. (2016)



心収縮力(左心不全)

Pete JC, et al.
Circulation. (2019)



糖尿病性腎臓病

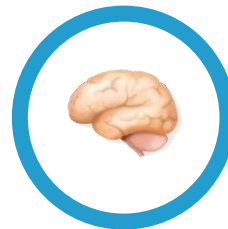
Tomita I, et al.
Cell Metabolism. (2020)



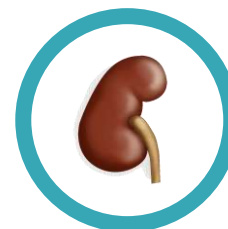
小腸組織修復

Cheng CW, et al.
Cell. (2019)

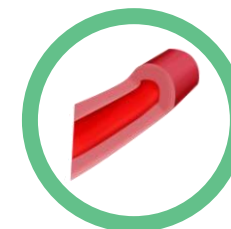
糖尿病合併症・併存症



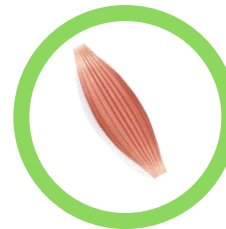
脳血管性痴呆



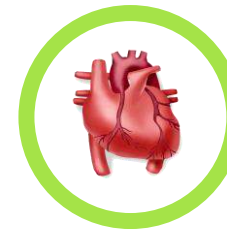
腎臓病



動脈硬化



サルコペニア



心不全

糖尿病で起こる様々な合併症・併存症における
ケトン体代謝の役割を明らかとして治療へ応用する。

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

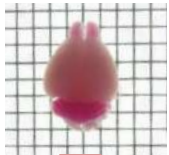
松本桂彦(理化学研究所) 史蕭逸(東京大学)

透明化

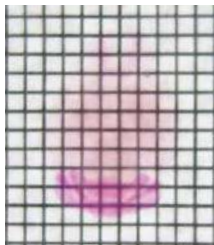
固定臓器



CUBIC-L
(delipidation),
Staining

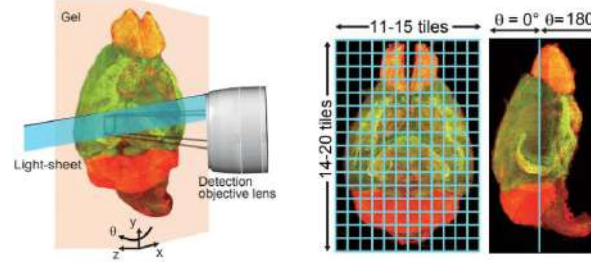
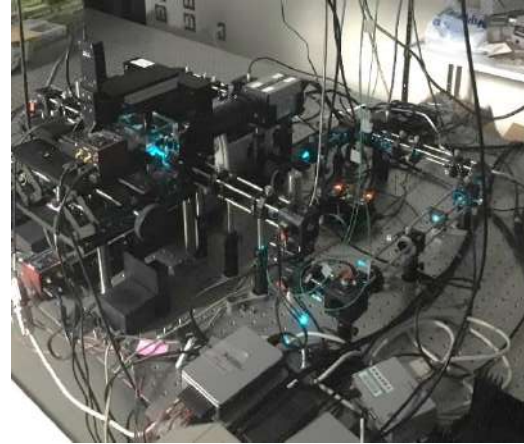


CUBIC-R+ (RI matching)



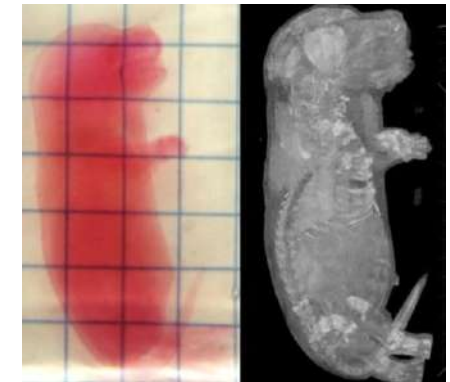
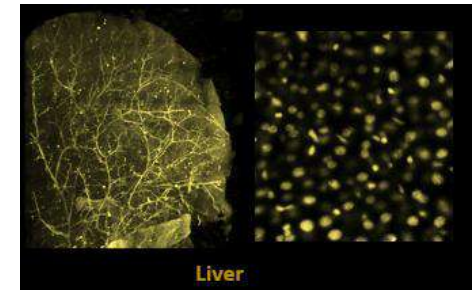
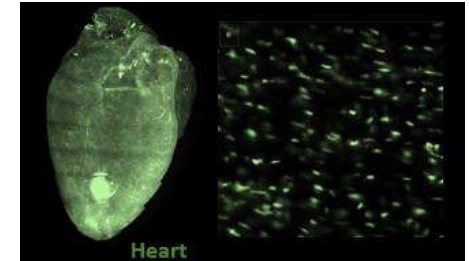
Tainaka K. et.al. 2017

全細胞解析



高速高解像光シート顕微鏡
による3次元撮像と高速解析

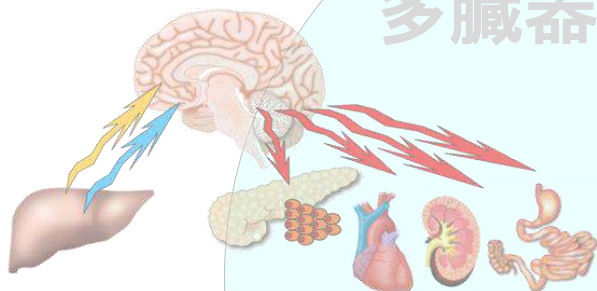
多臓器・全身への拡張



多臓器・全身の
全細胞解析

臓器間ネットワークの解明と制御

多臓器変容機序



神経

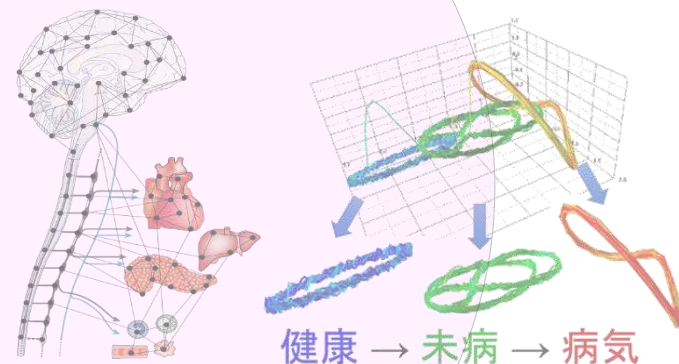
内分泌

循環

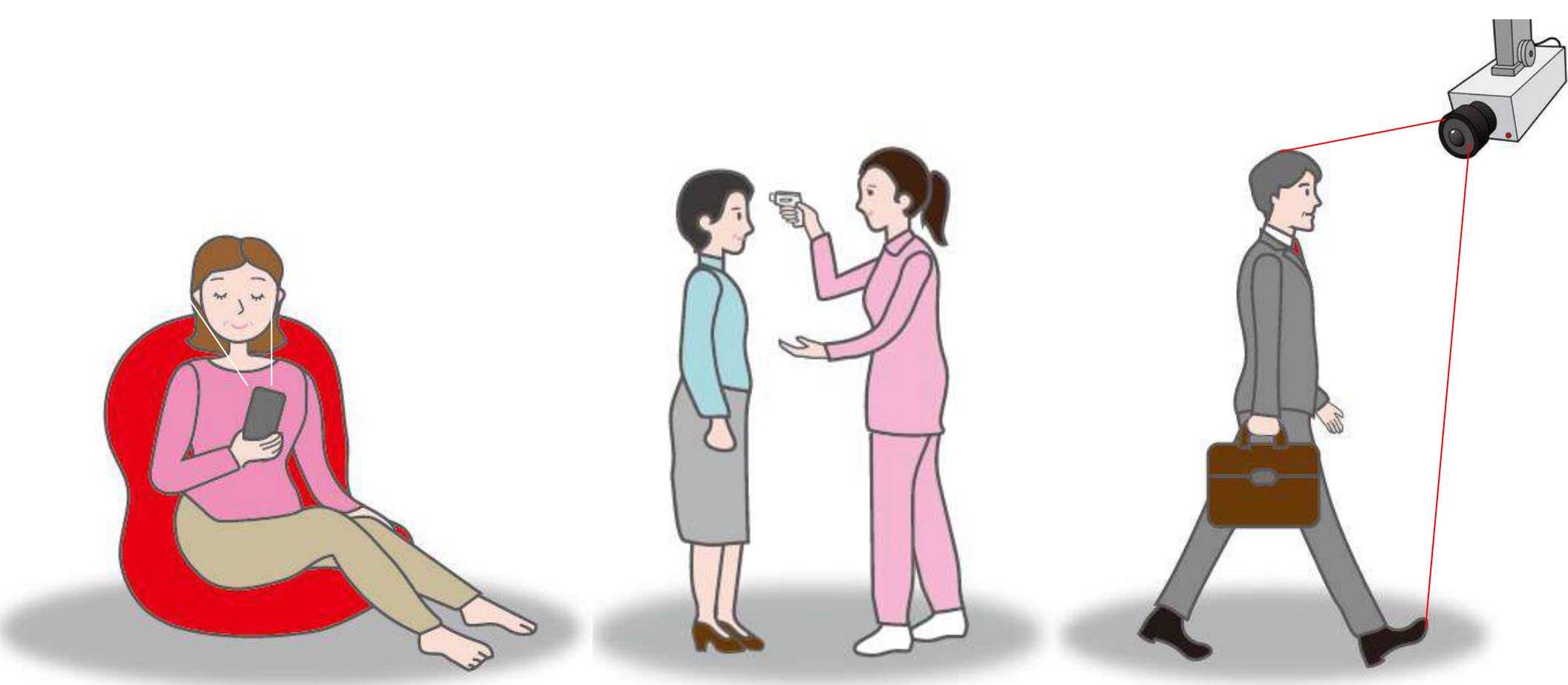
免疫



ヒト生体情報取得



数理モデル解析

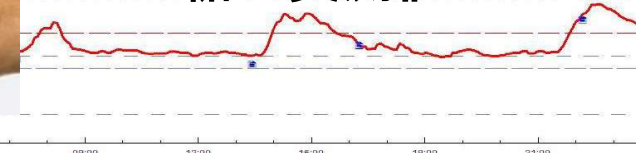


未病の段階の糖尿病・心不全を非接触で検出する装置の開発

藤生克仁(東京大学)



健常者・糖尿病患者の
血糖の実測値



AI

家庭や社会で実装可能な
新規の非接触デバイスを開発する

多数の生体情報を含む画像を取得
多階層・多次元データ

深層学習

一般人口に対して、
非能動的に糖尿病・心不全を検出する
アルゴリズムの知財を取得し、実装する



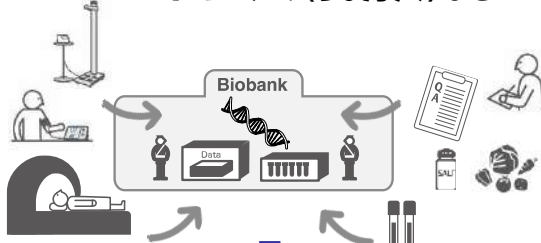
ゲノム解析による糖尿病の臓器間ネットワークの新規モデル生成と超早期リスク予測

田宮元(東北大学)

東北メディカルメガバンク+JMICC/IPHC(40万人)

UKバイオバンク(50万人)

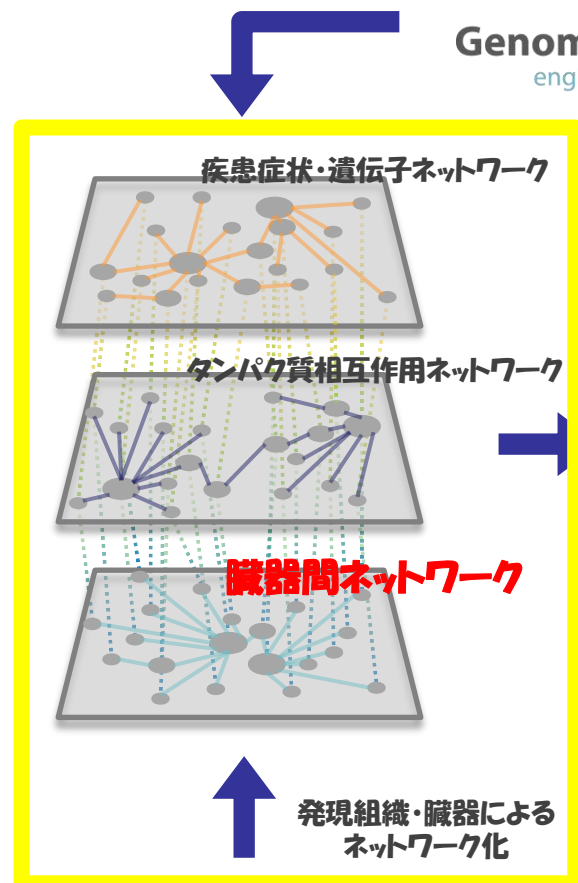
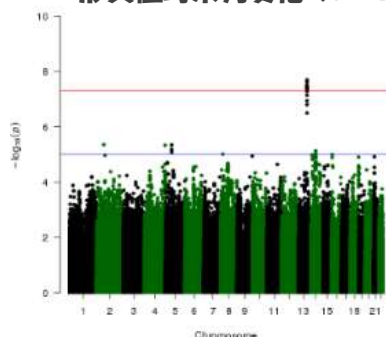
Finlandバイオバンク(50万人)など



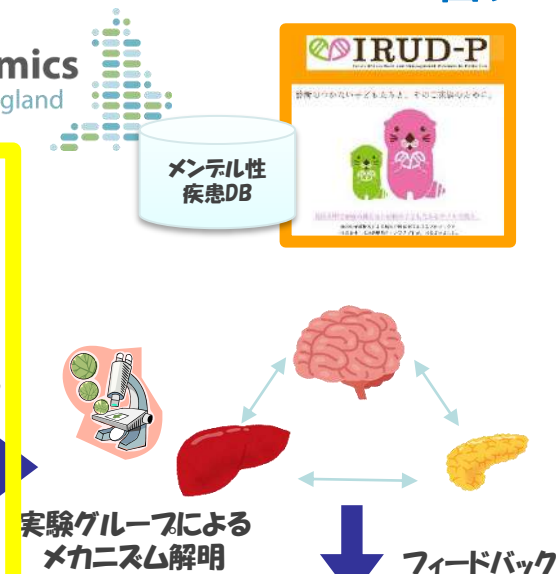
血糖値形質
肝機能・腎機能
血圧、etc



形質値時系列変化のGWAS

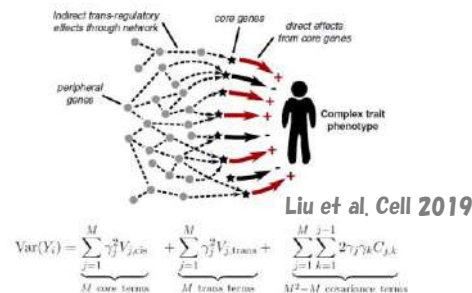


発現組織・臓器による
ネットワーク化



実験グループによる
メカニズム解明

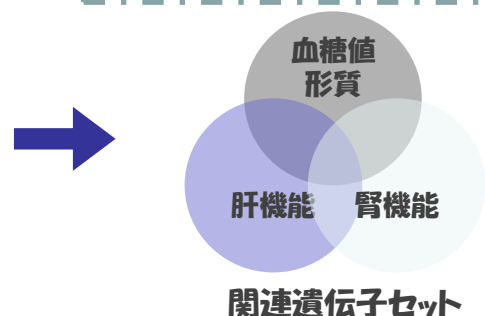
フィードバック



モデル生成



人工知能・機械学習による超早期リスク予測

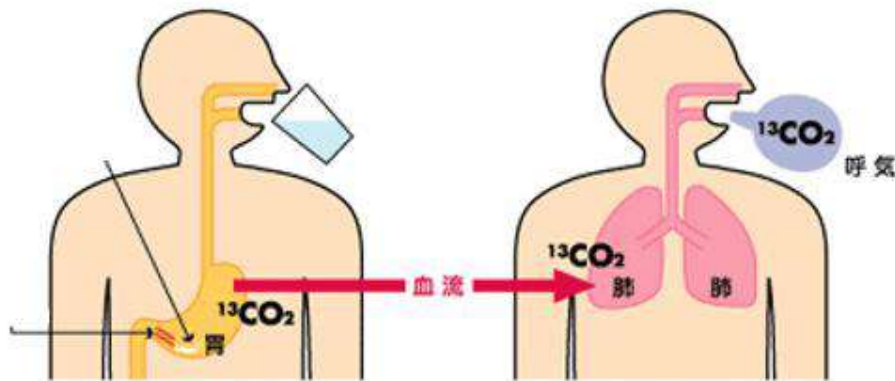


糖尿病超早期段階の予測法の開発と予後予測

澤田正二郎(東北医科薬科大学) 片桐秀樹(東北大学)

^{13}C -グルコース呼気試験

原理と方法



炭酸ガス
炭素同位体比分析装置



正常者の呼気検査から
超早期糖尿病の検出と
メカニズムの解明を
目指す

大迫コホート

1986年に開始された
高血圧・循環器疾患に関する
前向き住民コホート
(東北大学 今井潤 名誉教授)

糖負荷試験(75g)の
経時的データがある

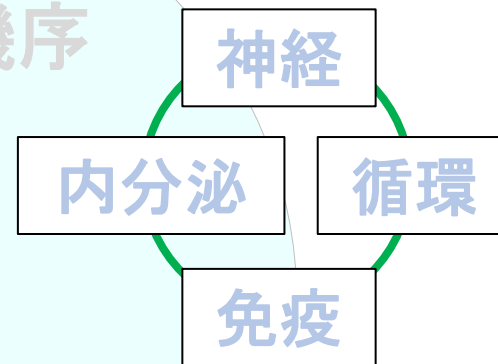
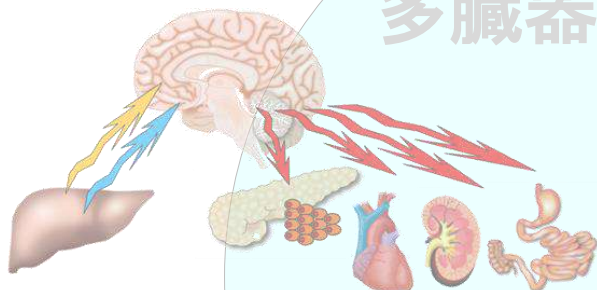
- ・糖尿病に進展する人の特徴を解析
- ・糖負荷試験結果と寿命も解析

糖尿病に進展するリスク
糖代謝と寿命の関連・リスク
の解明を目指す

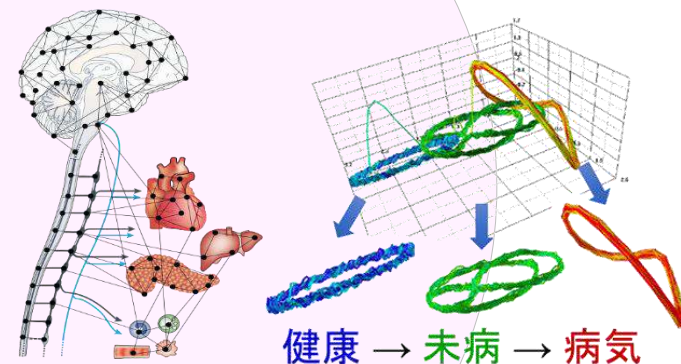


臓器間ネットワークの解明と制御

多臓器変容機序



ヒト生体情報取得



数理モデル解析

臓器間ネットワークの数理モデル構築とシミュレーション

水藤寛(東北大・材料科学高等研究所)

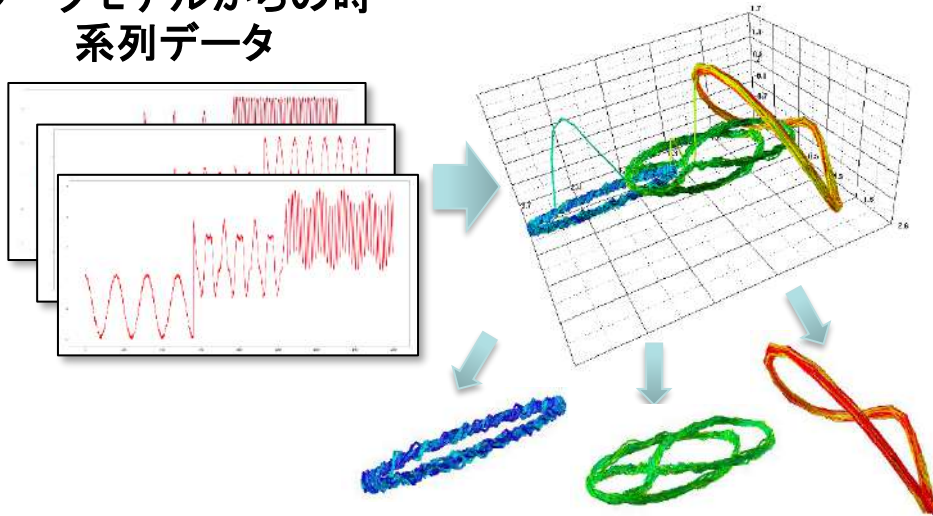
□最先端の数理モデリング技術の適用

□計画の進展に応じて適切な数理的手法を導入していくための環境構築

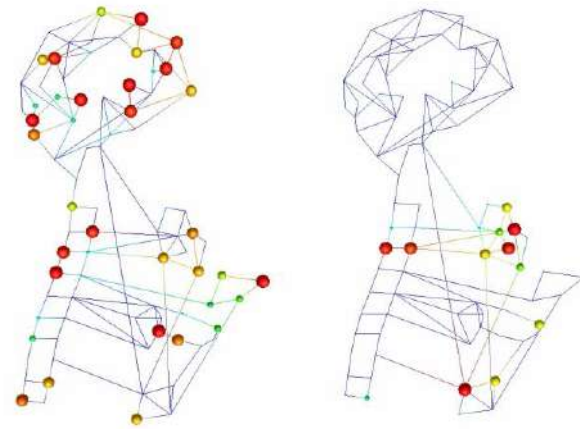
時系列データからの力学系抽出

医学・生物学やネットワークモデルからの時系列データ

遅延座標埋め込みを利用した力学系の抽出



ネットワークモデルでのシミュレーションと可視化



生物・医学グループとの緊密な連携

さらに広い数理科学者との連携の枠組みへ

➤ヒトビッグデータ、動物実験データからのモデル構築

➤健康→未病→病気の遷移を表現する数理モデルの構築

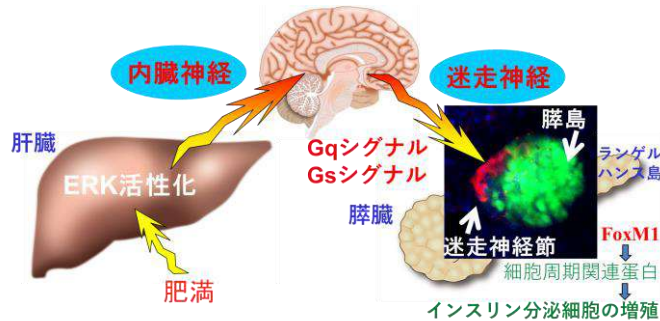
臓器間ネットワーク構成要素、および全体の数理モデリング

長山雅晴(北大・電子科学研究所)

- 臓器間ネットワーク構成要素に対する定性的および定量的数理モデリング
- ネットワーク全体の数理モデリング

臓器間ネットワーク構成要素の数理モデリング

ヒトビッグデータ、動物実験データからのモデル構築



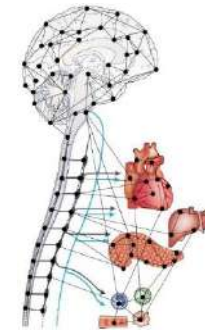
肝臓, 膵臓における代謝・循環系に対するシグナル伝達モデリング

神経系ネットワークの数理モデリング

→ 生物・医学グループとの連携による定量性の確保

→ 生物学的条件, 医学的条件を適切に取り込む

臓器間ネットワークの全体モデルの構築



- 臓器間ネットワークモデルを用いた**未病**の数学的定義
- 臓器間ネットワークモデルを用いた動的恒常性維持の機序解明
- 健康→未病→病気の遷移を表現する数理モデルの構築

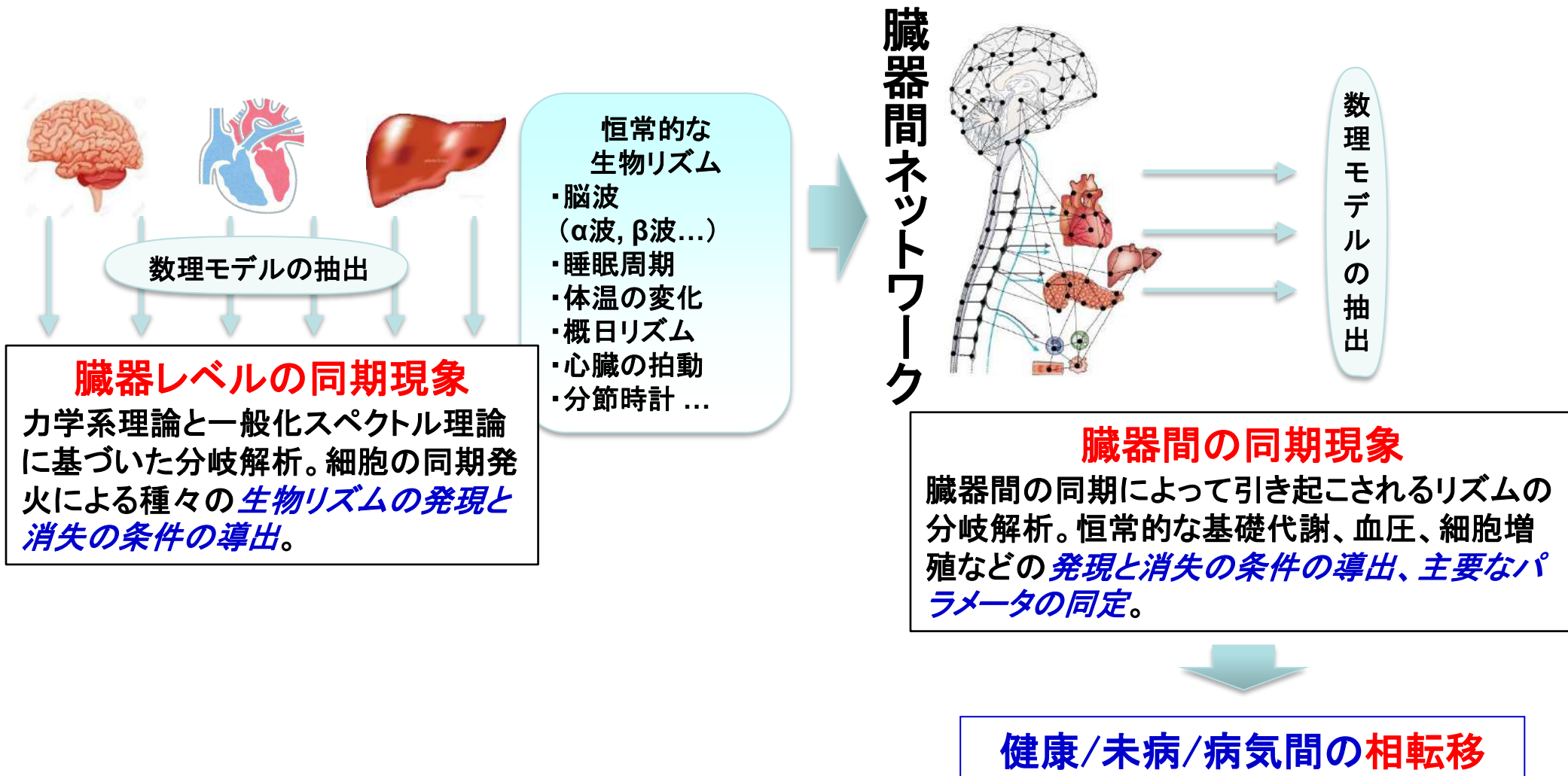
未病患者を検出できる未来医療プラットフォーム構築

生物・医学グループとの連携

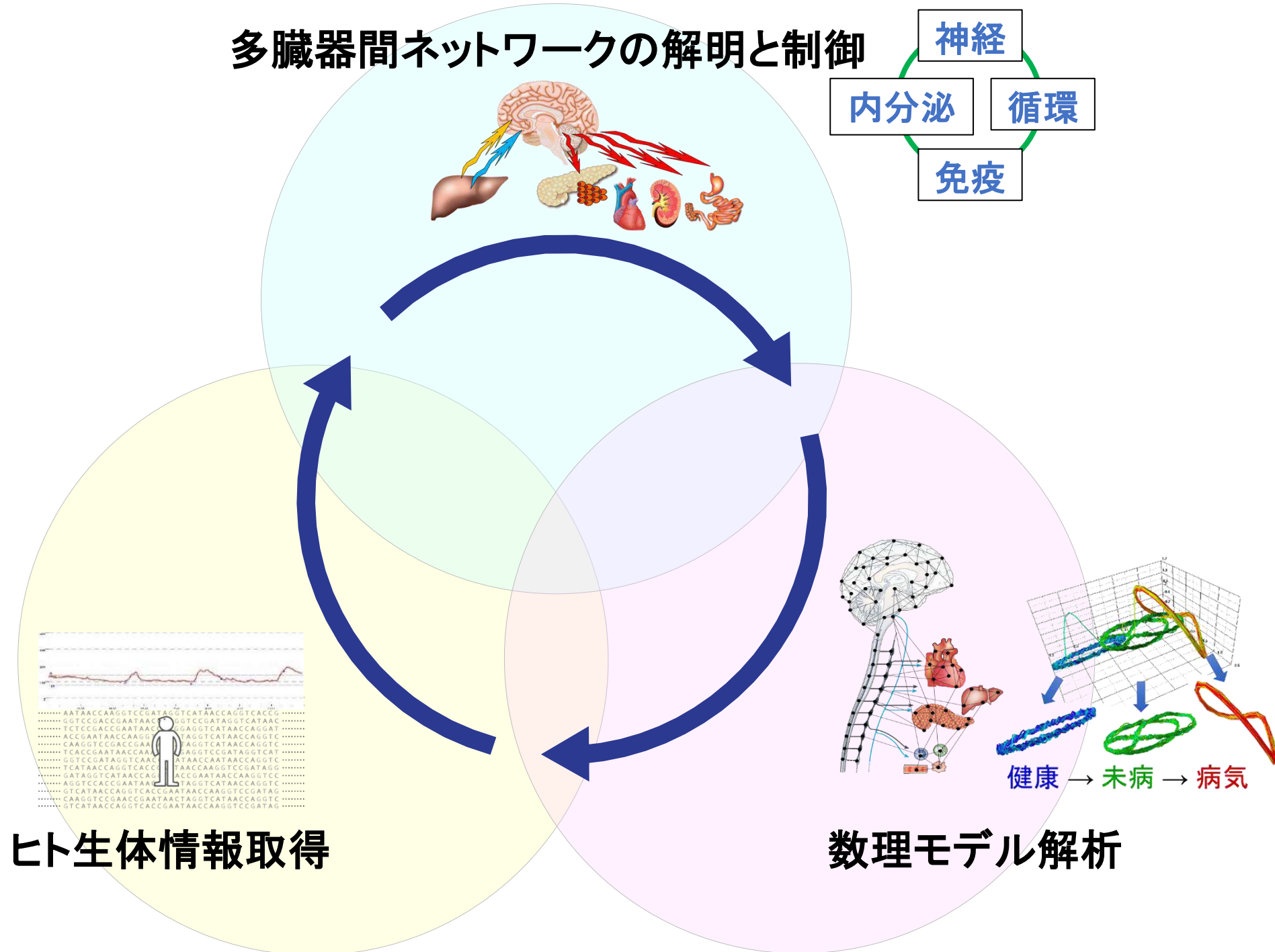
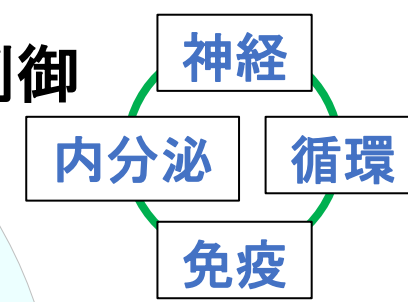
臓器間ネットワーク上の同期現象の数理解析

千葉逸人(東北大・材料科学高等研究所)

ミクロとマクロをつなぐ多階層における
臓器間ネットワークの数理解析による健康/未病/病気間の相転移の研究



多臓器間ネットワークの解明と制御



多臓器間ネットワークの解明と制御

神経

内分泌

循環

免疫

日常生活の中でリスクの
高い人を見つけだす

薬・サプリ・食材・
デバイスなどを社会実装

超早期段階での
非能動的・非侵襲的診断

臓器間ネットワークを活用した
超早期段階での予防・治療

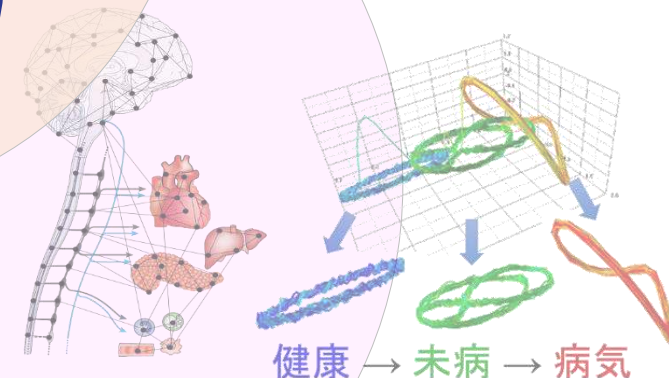
2050年までの
目標像

数理モデルによる
超早期段階の定義

回復可能段階を精緻化

ヒト生体情報取得

数理モデル解析



多臓器間ネットワークの解明と制御

神経

内分泌

循環

免疫

心不全での実用化
糖尿病でのデバイス開発

臨床試験に向けた
シーズ開発

超早期段階での
非能動的・非侵襲的診断

臓器間ネットワークを活用した
超早期段階での予防・治療

2025年までの
達成目標

数理モデルによる
超早期段階の定義

臓器連関を加味した
数理モデルの提唱

数理モデル解析

ヒト生体情報取得

