



令和3年3月20日(土)
ムーンショット目標2
キックオフシンポジウム

認知症関連疾患の克服に向けて

プロジェクトマネージャー (PM) :
京都大学大学院医学研究科臨床神経学 教授
高橋良輔



京都大学

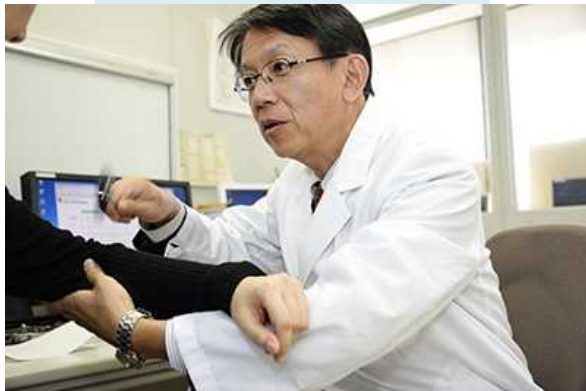
自己紹介

京都大学大学院医学研究科臨床神経学（脳神経内科）教授

- パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する医師主導治験 治験責任医師
- 日本神経学会 前代表理事、世界神経学会議（2017年）事務局長、文部科学省ライフサイエンス委員 等

臨床経験と 教育実績

- 豊富な認知症診療経験
- 若手臨床医師、研究者の育成経験



人脈と専門知識

- 世界的コネクション
- 産業界との共同研究経験
- 他分野との連携経験
- 最先端の研究実績



大型研究事業 の成功実績

- JST戦略的創造研究推進事業(CREST)研究
- 文部科学省新学術領域研究
- 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明（革新脳）



研究開発プロジェクト目標・構想

臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて

高齢化に伴う認知症とその関連疾患の増加
～ 社会基盤を揺るがす重要な課題 ～

臓器間ネットワークの変容と
認知症関連疾患発症機序の因果関係を解明

超早期病態予測法の確立

超早期ネットワーク制御法
の開発



認知症・難治性神経疾患を**超早期に**
予測・予防可能な社会を実現



背景

認知症とその関連疾患の増加は**重要な社会課題**

患者自身にとって

~ **自分らしく生きる**という人生の本質を損なう障害 ~



家族、介護者にとって

~ 介護に伴う疲弊、心身の負担 ~

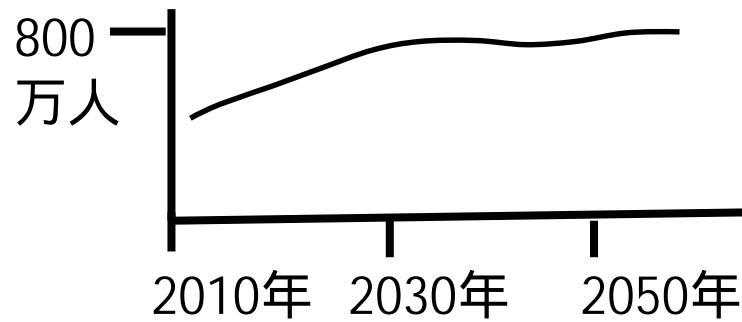


24時間体制でのつきっきりの介護が必要

背景

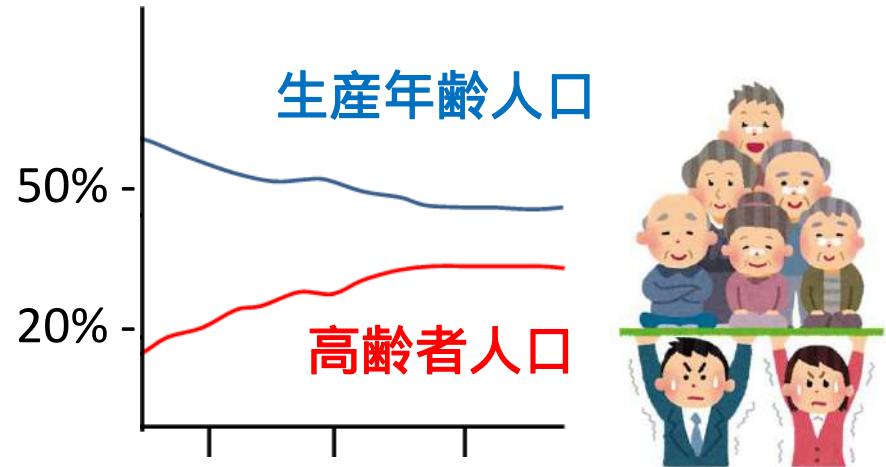
2050年の切実な問題：認知症高齢者の増加 / 介護者の減少

認知症患者数の将来推計



(「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」より)

年齢区分別人口割合の将来推計



2010年 2030年 2050年

(厚生労働省ホームページより)

認知症に必要な社会的費用 (佐渡充洋, 2016)

14兆円 (2020年) → 24兆円 (2060年) に増加

背景

現在の認知症対策（二本柱）

2025年までを見据えたもの

共生

地域の中で自分らしく暮らし続けることができる

予防

認知症になっても進行を緩やかにする

（認知症施策推進大綱(令和元年)）

2025年以降の認知症対策

高齢化に伴う状況を考慮して

進行予防から、**発症予防**へ

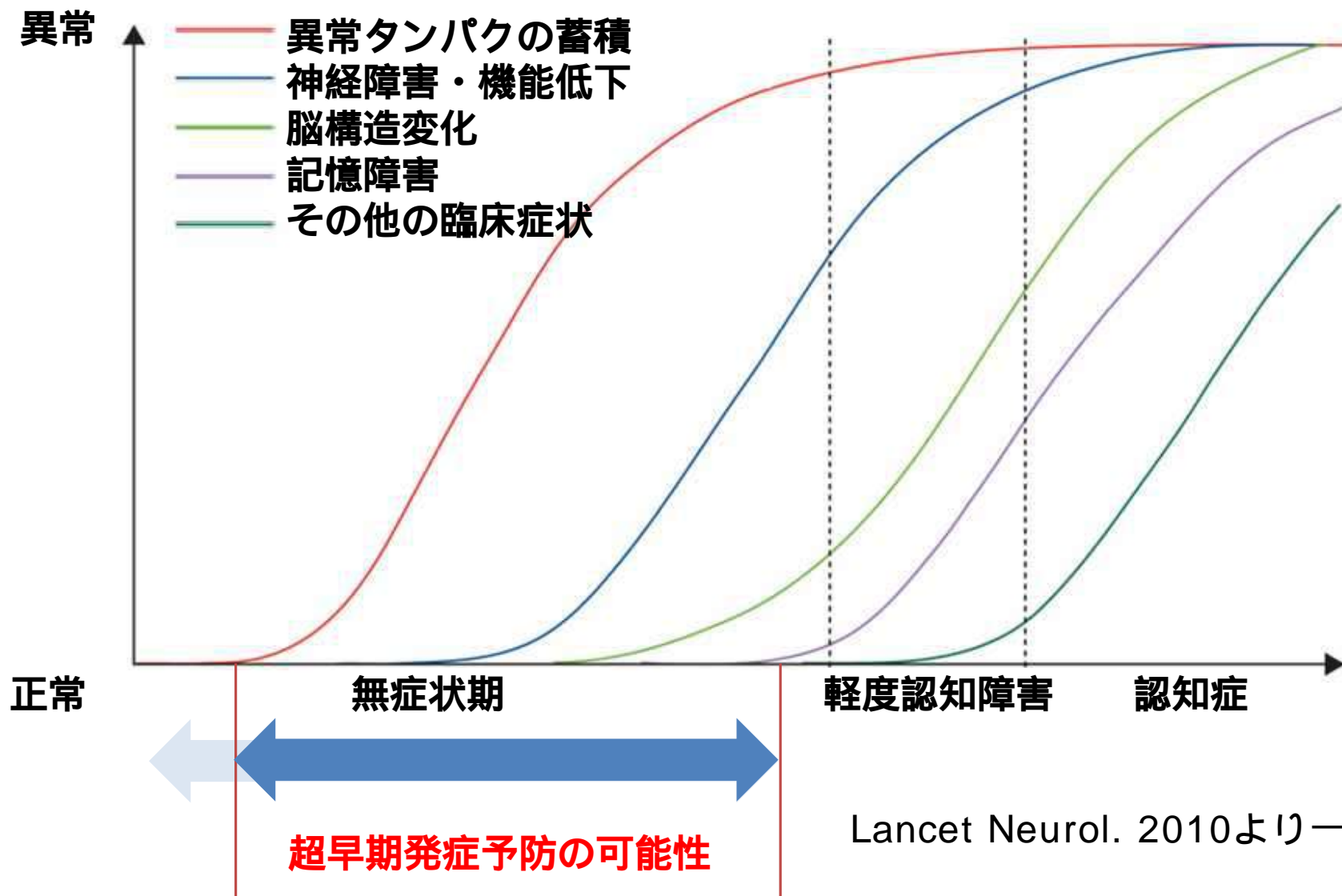
を合言葉に

認知症にならない

社会モデルを構築

国際展開を目指す

認知症は発症の遙か以前から始まっている 超早期状態をターゲットとした疾患予防の可能性



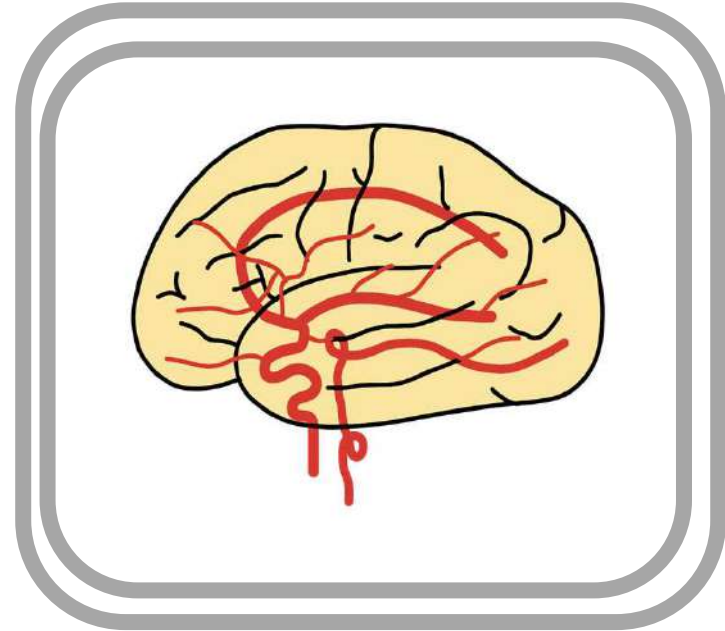
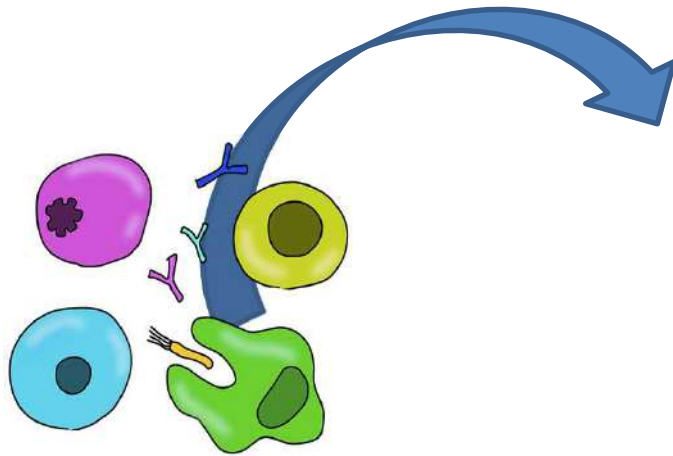
認知症は脳だけの病気か？

従来の考え方

「脳は全身環境から隔離されている」

“血液脳関門”

脳内に流入する物質は厳しく制御されている



“免疫学的特権部位”

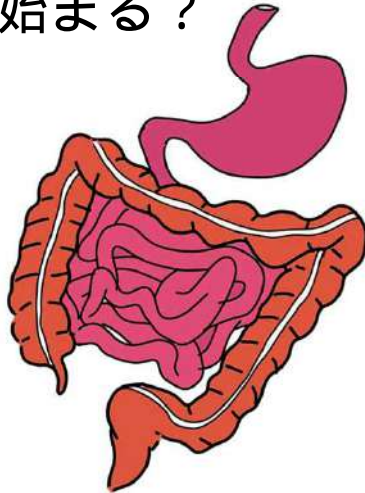
脳は全身性炎症反応と免疫応答の対象にならない

認知症は脳だけの病気ではない

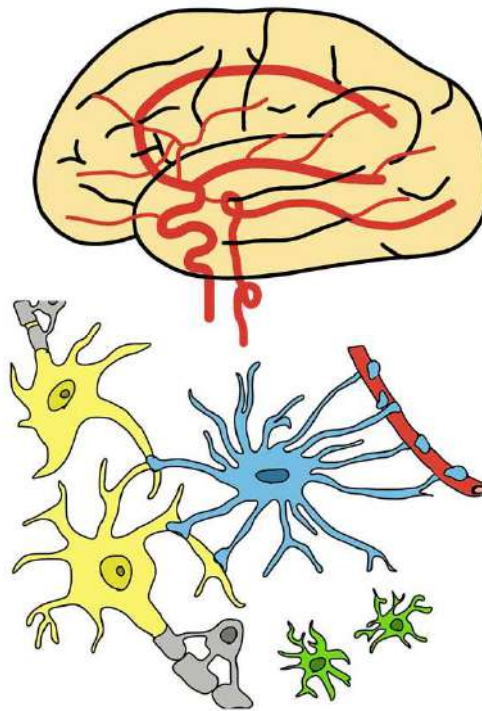
臓器連関・臓器間ネットワークに着目した病態解明

脳と腸管

- 腸内細菌によって認知症リスクが変わる？
- パーキンソン病は腸から始まる？

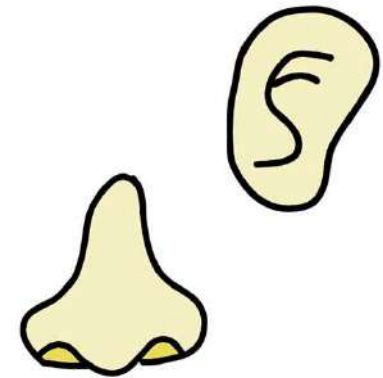


脳と免疫系



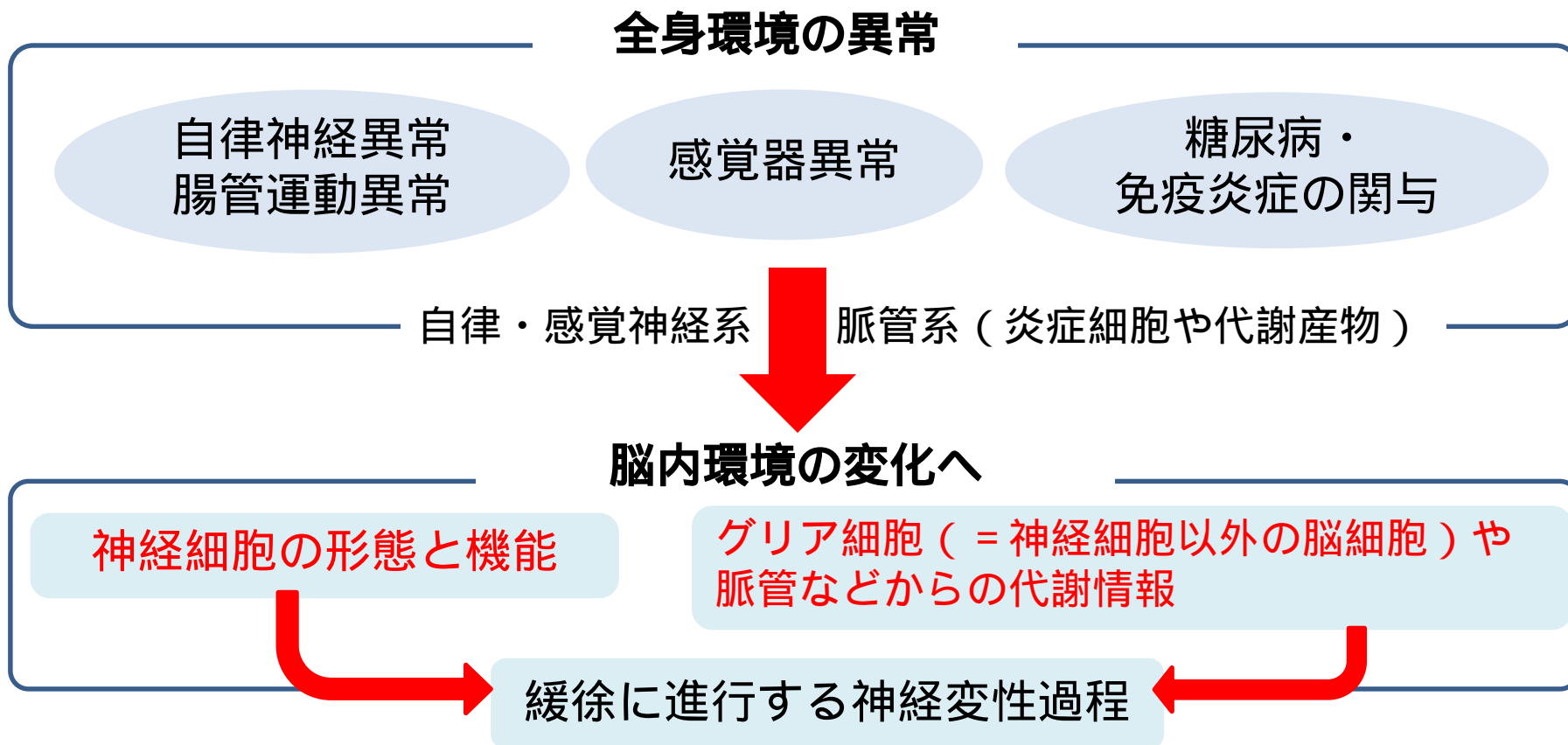
脳と感覚器

- 難聴は認知症のリスク？
- 嗅覚低下はアルツハイマー病やパーキンソン病の初期症状？



脳は神経ネットワークや血管系を介して全身と繋がっている

認知症関連疾患と 臓器連関・臓器間ネットワーク



**全身環境の変化 が 認知症発症 へつながるという
パラダイムシフト**

~ PMの感じる現在と思い描く未来 ~

現在



2050年



階層的展開からムーンショット目標達成へ

人間

人における全身ネットワークシミュレーターの確立

2050年

人における全身ネットワークデータベース
(Whole Body Network Atlas) の構築

2040年

目標2に属する他プロジェクトとの連携

人における臓器間ネットワークの解明

2030年

臓器関連モデルへの
フィードバック

疾患モデル動物における臓器間ネットワークの解明

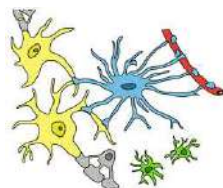
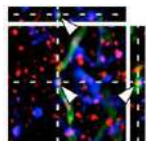
2025年

2023年 疾患モデル動物において臓器関連を証明

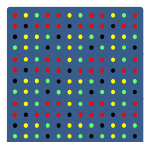
数理モデルの
開発・進化

無症状の人を含む
コホート(集団)の
運営・データ収集

臓器間をつなぐ因子を計測
する革新的なイメージング
技術



臓器間をつなぐ分子等を計
測する革新的解析技術



臓器関連モ
デルのヒト
での検証

- ・患者血清・髄液等における生体分子の網羅的解析
- ・バイオマーカー(病気を早期発見するための指標)の探索

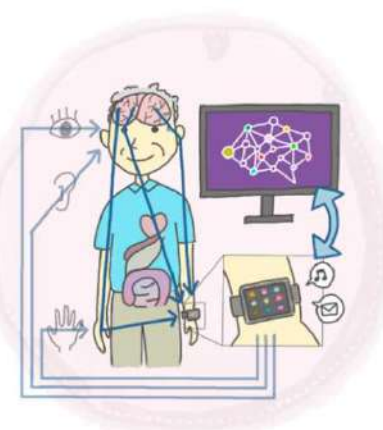
革新的計測・解析技術の開発

2020年

正常細胞
野生型動物

疾患モデル動物

ELSI (倫理的・法的・社会的な課題) の取り組み



目指すべき目標

2050年

全身ネットワークシミュレーター開発による超早期疾患予測・予防技術の確立

2040年

全身ネットワークデータベース（Whole Body Network Atlas）の構築

2030年

臓器間ネットワークの包括的解明およびリスク予見法の創出

目標

血液、尿、便などの負担の少ない検体の解析のみで、一見健康な人が10年以内に認知症になるかを予見できるようになる

2025年

次世代計測・解析技術の確立

目標

血液検査、髄液検査、画像検査等のデータをもとに、認知症を発症の1年以上前に予見できるようになる

2023年

生物学研究者とAI・数理学者の連携体制構築

目標

AI・数理学的手法を活かし、血液検査、髄液検査、画像検査等を組み合わせて認知症を発症直後に的確に診断できるようになる

現在：認知症の早期診断は非常に難しく、対応が後手に回ってしまっている

研究開発プロジェクト 全体構成図

高橋良輔 (PM)

疾患研究グループ

アルツハイマー型認知症
(統括：山中)
開発項目1：アルツハイマー病における脳臓器連関の研究

血管性認知症・混合型認知症
(統括：望月)
開発項目2：血管性認知症および混合型認知症における脳臓器連関の研究

パーキンソン病関連認知症
(統括：服部)
開発項目3：パーキンソン病関連疾患における脳臓器連関の研究

AI・数理研究グループ (統括：本田)

開発項目5：AI・数理研究による臓器間ネットワークの解明

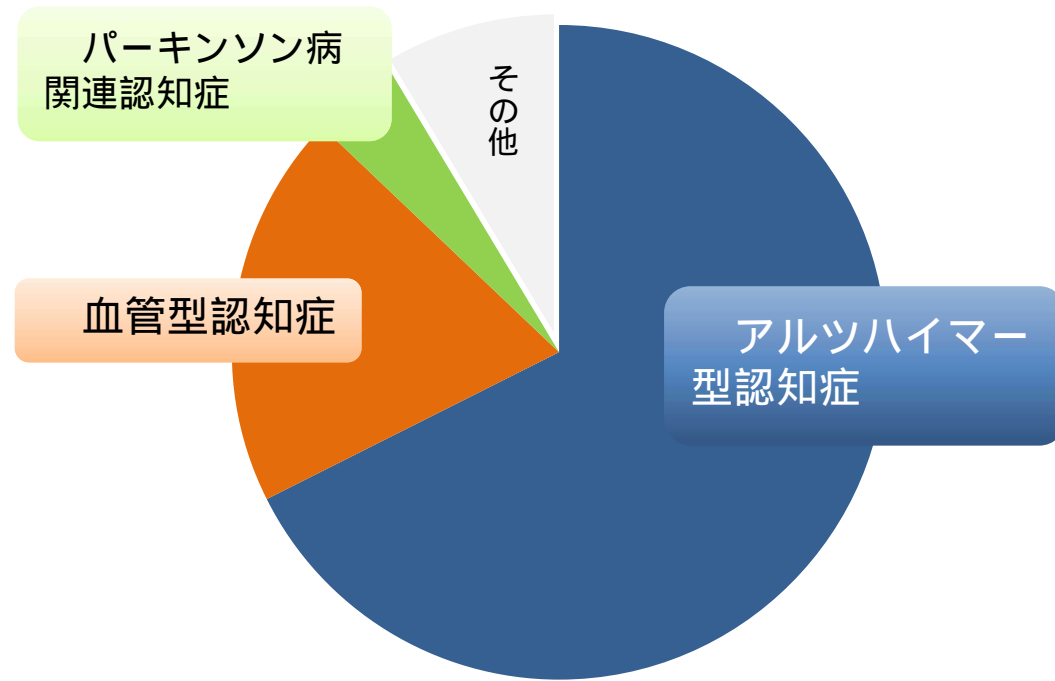
ELSI (倫理的、法的、社会的課題) (統括：武藤)

開発項目6：ELSIに配慮した新規医療の共同開発

基礎解析・基盤技術開発グループ (統括：大塚)

開発項目4：ネットワークの変容を超早期に発見可能とする新規イメージング・計測・操作技術の開発・応用

認知症関連疾患と疾患研究グループの位置づけ



我が国における認知症原因疾患の割合
(厚生労働省HPより簡略化して図示)

この3つの疾患研究グループで日本人の
認知症の**90%以上をカバーできる**

アルツハイマー型認知症 (統括：山中)

開発項目1：アルツハイマー病における脳臓器連関の研究

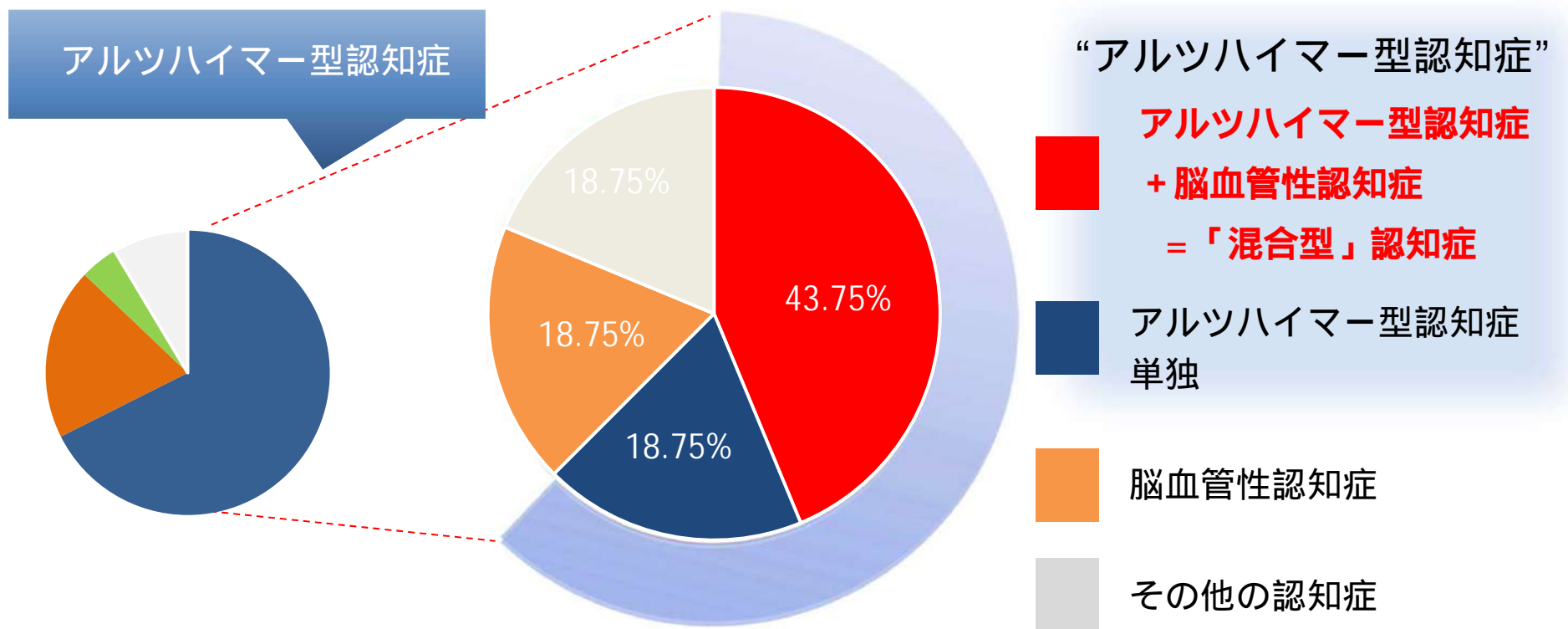
血管性認知症・混合型認知症 (統括：望月)

開発項目2：血管性認知症および混合型認知症における脳臓器連関の研究

パーキンソン病関連認知症 (統括：服部)

開発項目3：パーキンソン病関連疾患における脳臓器連関の研究

アルツハイマー型認知症と血管性認知症



目黒謙一ら.2002

実際には「混合型」認知症が多い

(Viswanathan et al. *Neurology* 2009;72:368-374)

研究開発項目 1 : アルツハイマー病における脳 臓器連関の研究

研究開発課題 1 : 脳 末梢臓器連関に着目したアルツハイマー病における臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

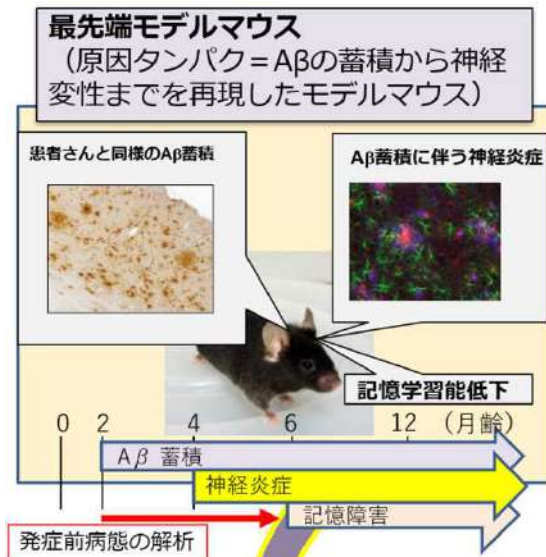
研究開発課題 2 : 脳 感覚器連関に着目したアルツハイマー病における臓器間ネットワークの解明と非侵襲的センシング・介入基盤技術の開発

統
括



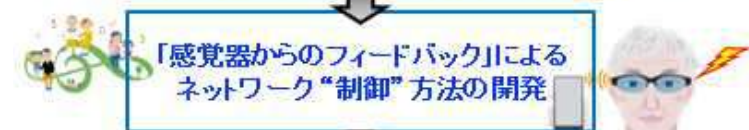
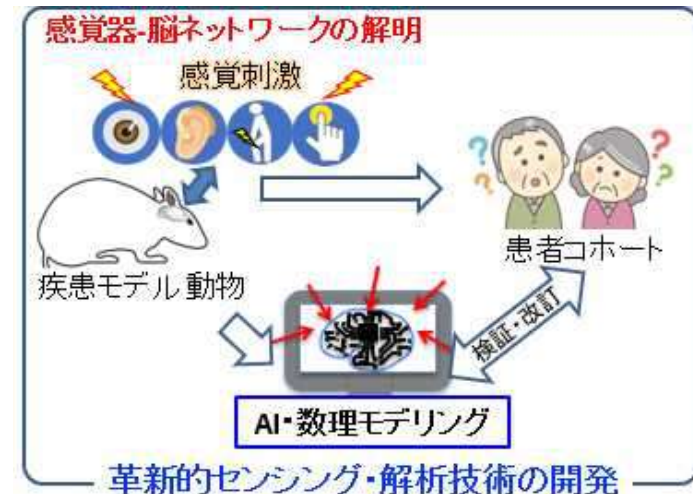
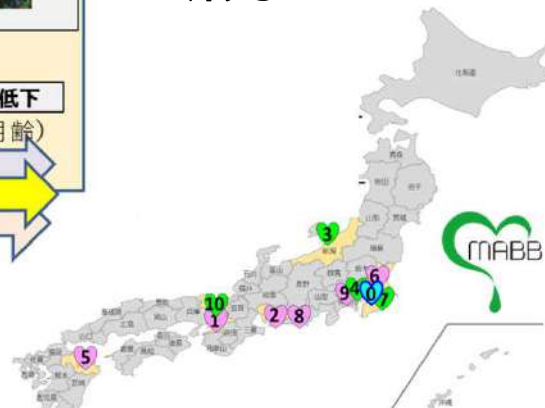
名古屋大学 環境医学研究所
山中宏二

神経細胞を取り巻く環境因子の観点から神経変性疾患研究を推進するエキスパート



モデル動物の研究

コホート(集団)の研究



2050年の最終目標 ~「日常」スマートシステム
“楽しく知らない間に”疾患発症の予測と予防

研究開発項目 2 : 血管性認知症および混合型認知症における脳 臓器連関の研究

研究開発課題 3 : 神経グリア血管単位 -リンパ管系に着目した血管性認知症および混合型認知症における臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

研究開発課題 4 : 免疫系に着目した血管性認知症および混合型認知症における臓器間ネットワークの解明

統括



国立研究開発法人国立循環器病研究センター

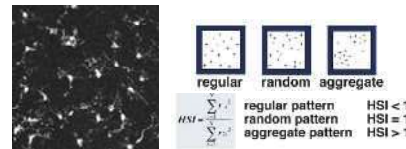
望月直樹

様々な生命現象を可視化する生体イメージングと分子細胞生物学的解析を組み合わせる形態形成とその制御過程の研究を行うプロフェッショナル

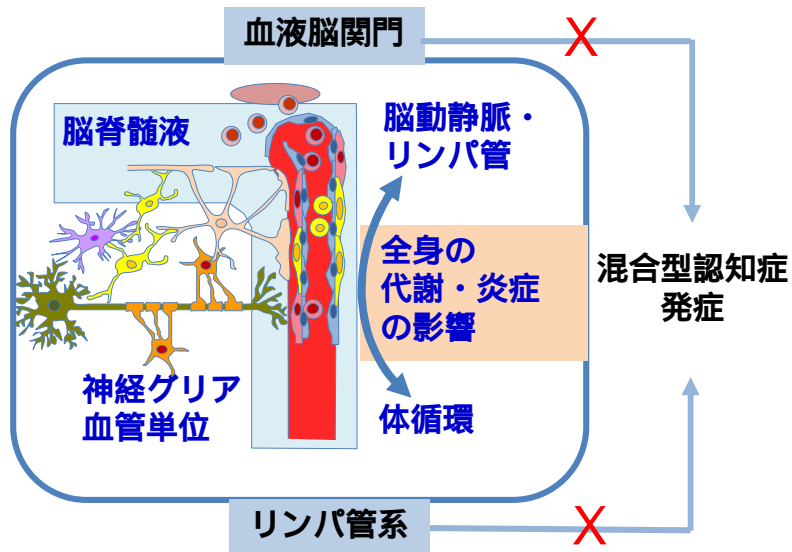
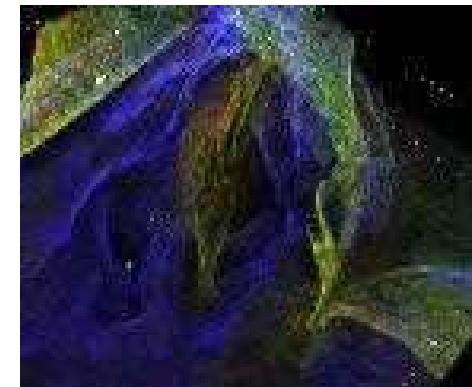
細胞間相互作用の数理モデリング

Hopkins-Skellam

Index



脈管系の単一細胞レベルでの3次元イメージング



混合型認知症発症

コホートでの遺伝子+ 後天性因子解析



0次健診 (未病) からの追跡が可能

“血液脳関門”
“免疫学的特権部位”
への挑戦

研究開発項目3：パーキンソン病関連疾患における脳 臓器連関の研究

研究開発課題5：パーキンソン病前駆期モデル動物を活用した臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

研究開発課題6：腸管免疫に着目したパーキンソン病における臓器間ネットワークの解明

統
括



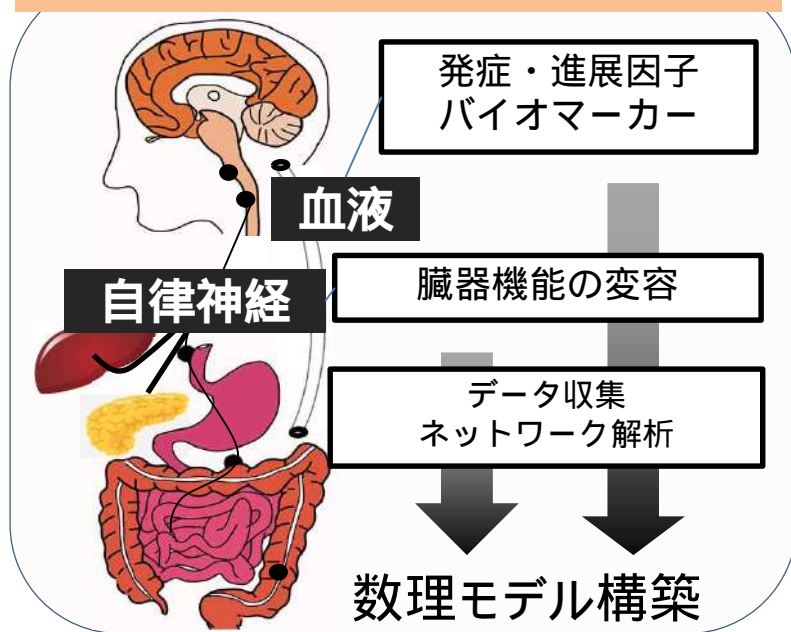
順天堂大学大学院医学研究科神経学 教授

服部信孝

パーキンソン病の基礎と臨床の両面において多数の業績を挙げ、世界をリードしている研究者

二大病態に基づいた独自のパーキンソン病動物モデル

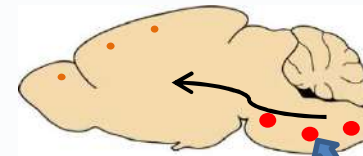
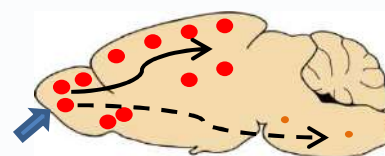
臓器連関に焦点を当てた研究概要



1. 病原タンパク伝播モデル

鼻からのモデル

腸管からのモデル



(Uemura et al. Mol Neurodegener 2018)

2. 前駆期症状を示す病原タンパク増加モデル



睡眠異常 ● 病原タンパク

腸管にも病原タンパク +

嗅覚低下 (Taguchi et al. Brain 2020)

研究開発項目 4 : ネットワークの変容を超早期に発見可能とする新規イメージング・計測・操作技術の開発・応用

研究開発課題7 : 臓器間ネットワークの変容を早期に観測可能な新規イメージング技術の開発とその応用による臓器間ネットワークの解明

研究開発課題8 : 臓器間ネットワークの変容を早期に検出可能な新規分子・バイオマーカーの探索とその応用によるリスク予見法の創出

統
括



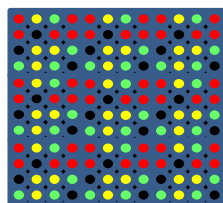
山梨大学大学院医学域生化学講座第一教室 教授

大塚 稔久

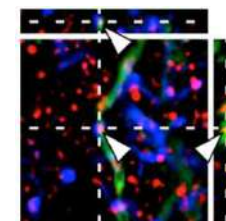
生化学・タンパク質化学的研究の優れた実績を有する、
神経ネットワークの生化学分野における我が国を代表する
研究者

臓器間ネットワークそのものを計測・解析し、それに介入する技術の開発

臓器間をつなぐ分子
等を計測する革新的
解析技術

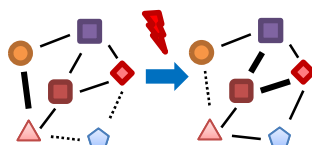


臓器間をつなぐ因子を計
測する革新的なイメージ
ング技術

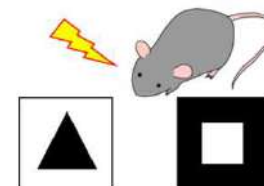


臓器関連ネットワークに介入する新規技術開発

ネットワークを
攪乱・操作する技術



光遺伝学（光で行動を制
御）による介入



研究開発項目 5 : AI・数理研究による臓器間ネットワークの解明

研究開発課題 9 : 数理モデルとAI・機械学習を用いた臓器間ネットワークの解明、およびヒトデータとの統合によるリスク予見法の創出

統
括



京都大学大学院生命科学研究科 准教授・本田直樹
(2021年度～: 広島大学統合生命科学研究科 教授)

数理モデルのシミュレーションとAI・機械学習を融合することでデータ駆動的に生命現象を司る支配方程式を抽出する研究を世界に先駆けて展開している数理研究者

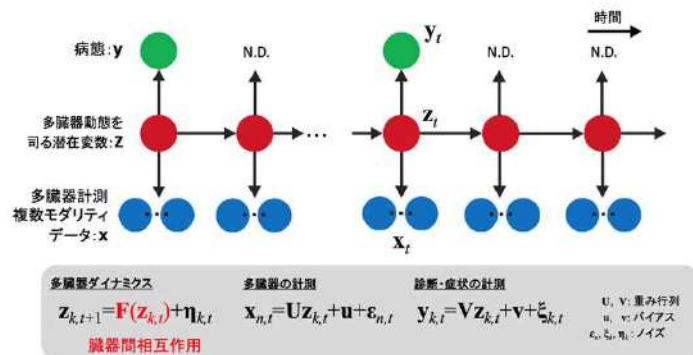
データ連携システム・機械学習法の開発 (数理手法を用いたデータの品質管理)

- 生物のデータにはバラつきが避けられない
- 生きている対象から得られるデータには限りがある



- ノイズ除去
- 欠測値補完
- 予測

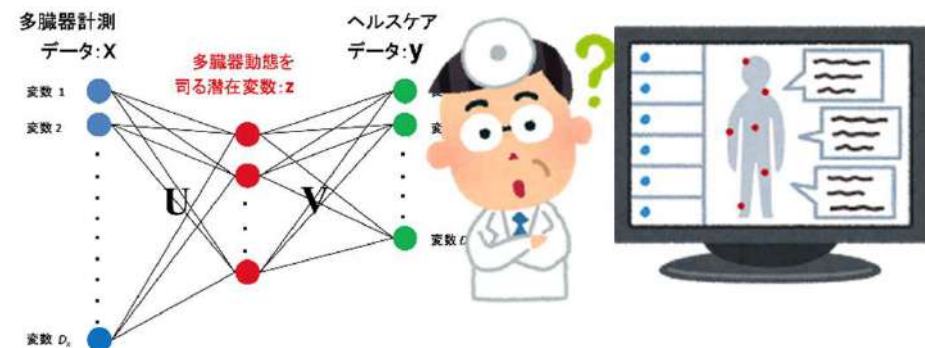
臓器間ネットワークの数理モデル構築



- データから病態の推定
- データから臓器状態の予測

数理モデルとヒトデータとの統合

簡単に計測できるデータから多臓器状態を推定する機械学習を開発



研究開発項目 6 : ELSIに配慮した新規医療の共同開発

研究開発課題10: 超早期に認知症関連疾患の予測・予防を可能にする社会実現に向けたELSI研究の推進

統括



ELSI = 倫理的、法的、社会的課題

東京大学 医科学研究所

教授 武藤香織

医療社会学・研究倫理・医療倫理を専門とし、ELSI研究を推進する我が国の第一人者

ELSIに配慮したレジストリ・コホート構築に向けた倫理面での助言・支援

法令・研究倫理指針の検討と改正への対応、倫理面で配慮すべき事項を整理

患者・市民参画（PPI）パネルの導入
患者や市民の意見の集約

研究デザイン策定をELSI面から支援、研究者への倫理面に関する情報提供や助言

研究者と研究参加者間の長期的なパートナーシップの構築

次世代イメージング・解析技術等、革新的基盤技術の社会実装に向けたELSI研究の推進

認知症関連疾患の超早期予測・介入をめぐる倫理的・法的・社会的課題の抽出

次世代イメージング・解析技術、数理モデルを用いたシミュレーションの臨床応用・社会実装に関するELSI研究

革新的技術の社会実装が社会に与えるインパクトの予測、課題点の整理

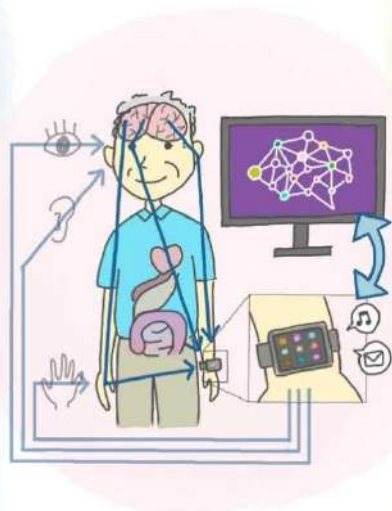
研究参加者・市民と研究者との協働を支援



～ PMの感じる現在と思い描く未来～

現在

2050年



認知症関連疾患の克服に向けて