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）

2016年国民健康・栄養調査

有病者　1000万人
予備軍　1000万人

有病者のうち23．4%は治療を受けず

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

動脈硬化・心不全
は日本人の主要な死因

人工透析導入患者の糖尿病通院期間は平均わずか2年
通院していない人に合併症重症化が多い

糖尿病の問題点

・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（動的恒常性：体の状態が一定に保たれる）を理解すること

2050年の最終目標

糖尿病や併発疾患について、

① 恒常性の仕組みを理解

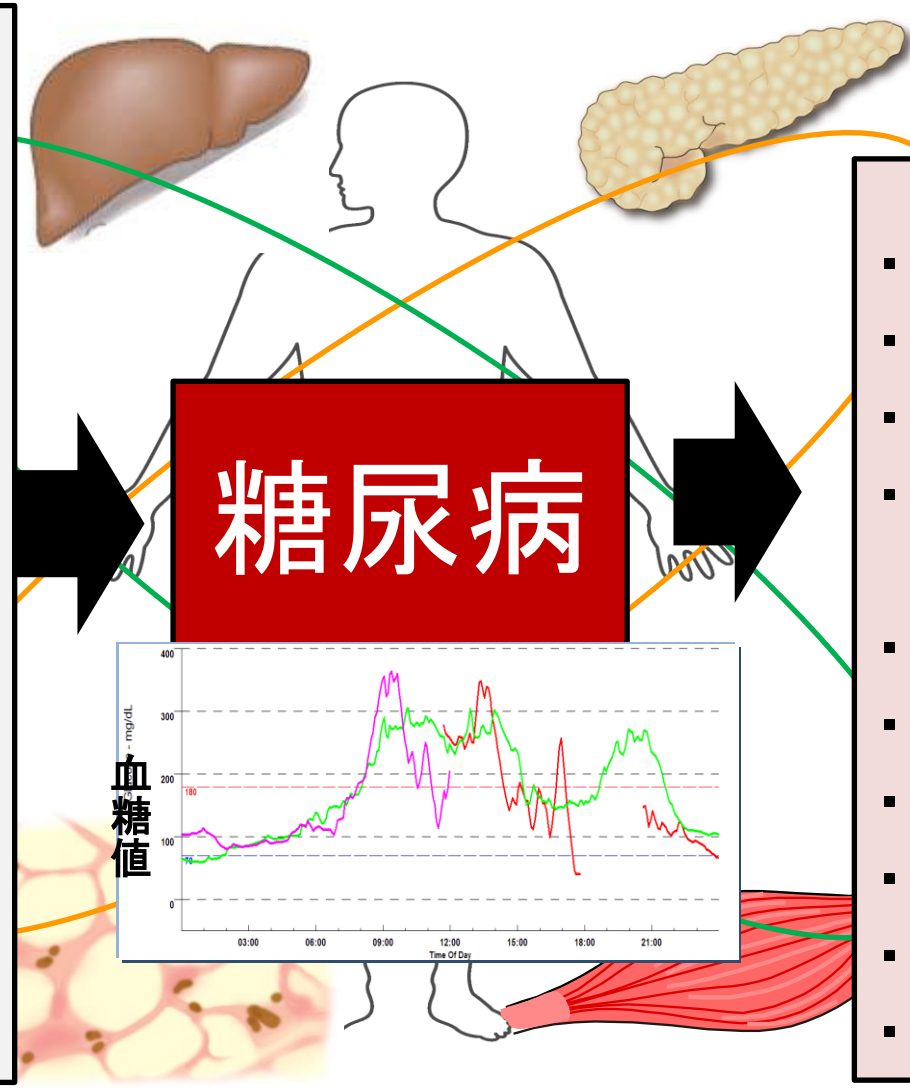
② 非侵襲的に未病段階で検出

③ 理にかなった回復・予防技術を開発

実装化された社会を実現すること

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



併発疾患

- 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

薬学

炎症・免疫

糖代謝

循環器

測定技術

数学

神経生理

脳神経外科

消化器

腎

ゲノム・AI

『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』

① 臓器間ネットワーク解明・制御

1-1) 末梢→中枢シグナル解明と制御
1-2) 中枢での情動ー自律神経連関
1-3) 神経→臓器実態解明と制御
1-4) 腸-肝臓-脳相関の解明と制御
1-5) GPCRリガンドによる診断・治療

② 多臓器変容機序

2-1) 炎症・ストレス応答の解明・制御
2-2) 脳血管の変容解明と制御
2-3) 肝の変容と制御
2-4) ケトン体を用いた併発症治療
2-5) 多臓器全細胞解析

③ ヒト生体情報取得とデータ解析

3-1) 接触・非接触デバイス
3-2) ゲノム解析
（ToMMo・UK biobankなど）
3-3) 糖尿病超早期段階と予後
（大迫コホート）

動物・ヒトデータ ⇅ 要素抽出 最適化

動物・ヒトデータ ⇅ 要素抽出 最適化

ヒトデータ ⇅ パラメータ 推定

④ 数理モデル解析

バイオ実験と数理解析のキャッチボールで本質に迫りたい

2050年の最終目標

糖尿病や併発疾患について、

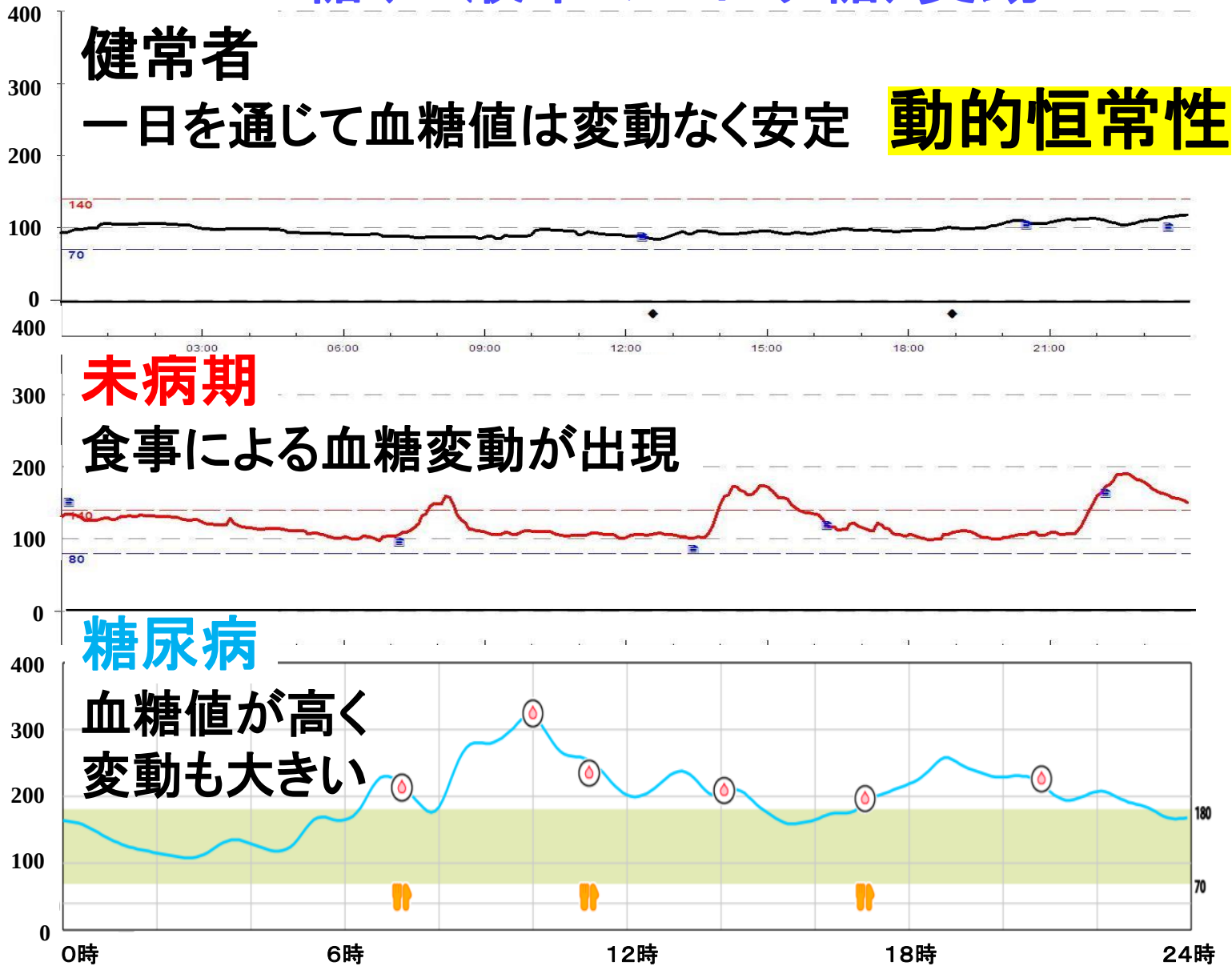
① 恒常性の仕組みを理解

② 非侵襲的に未病段階で検出

③ 理にかなった回復・予防技術を開発

実装化された社会を実現すること

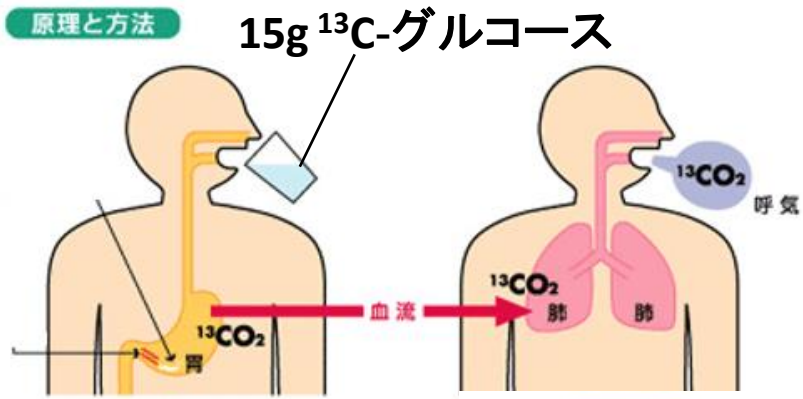
持続皮下血糖測定（CGM)による血糖（血液中のブドウ糖）変動



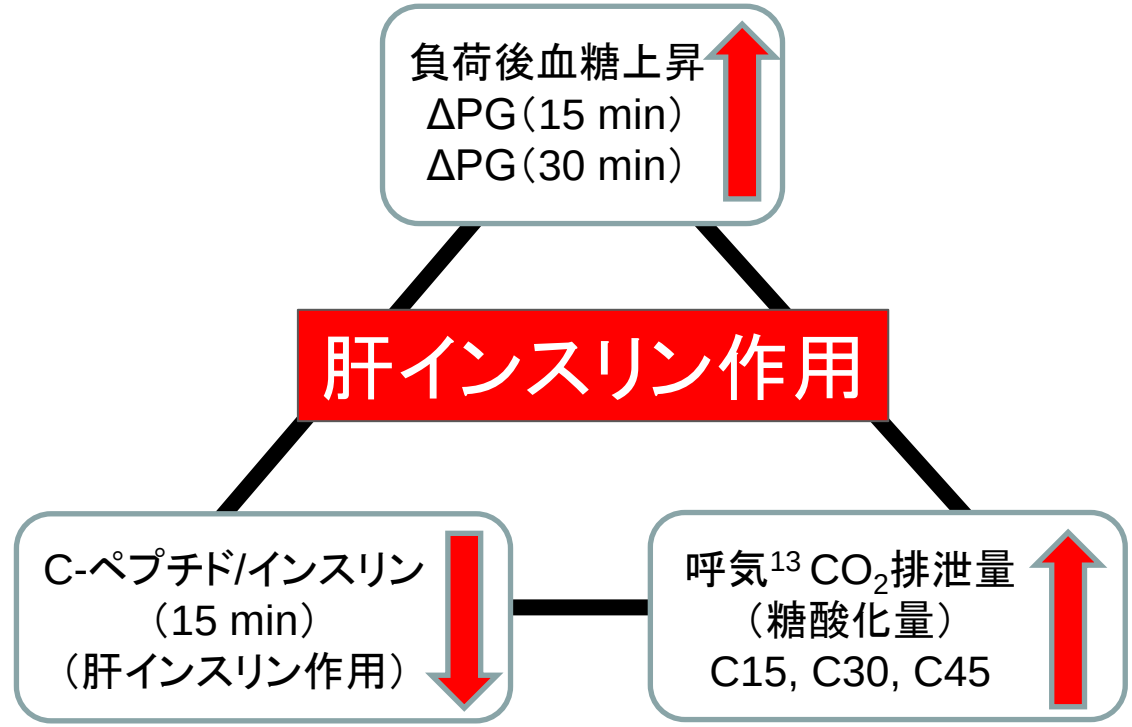
正常者糖負荷試験データの取得

澤田正二郎
（東北医薬大）

^{13}C-グルコース（ブドウ糖安定同位体）呼気試験



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



- 正常者での食後血糖抑制に
  肝インスリン作用の重要性が解明
- 肝インスリン作用を検出する簡便な手法

食後早期の血糖値の決定因子は？

経口摂取

門脈

肝静脈

ブドウ糖

消化
吸収

消化管

肝

ある程度のブドウ糖は
肝でグリコーゲンへ

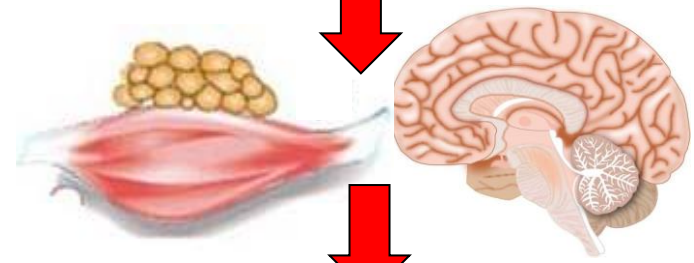
インスリンの肝でクリアランスされる
（≒インスリン作用）

C-ペプチドは肝をすり抜ける

心臓

肺循環

心臓



膵

インスリン
(C-ペプチド)

数理解析

血糖値・インスリン値・
Cペプチド値は
静脈血中の値

数理モデル解析による恒常性の理解とその応用

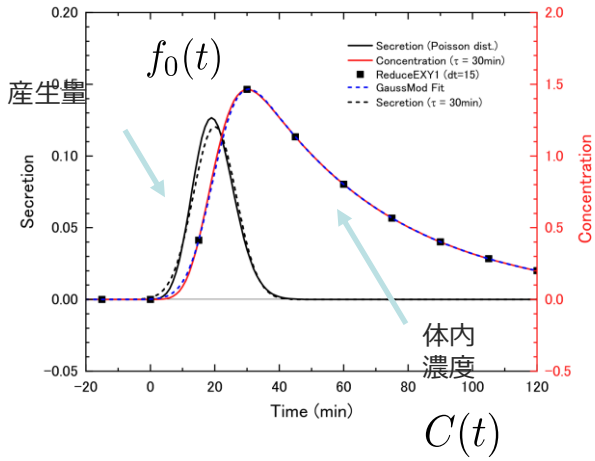
水藤　寛
（東北大学）

長山雅晴
（北海道大学）

千葉逸人
（東北大学）

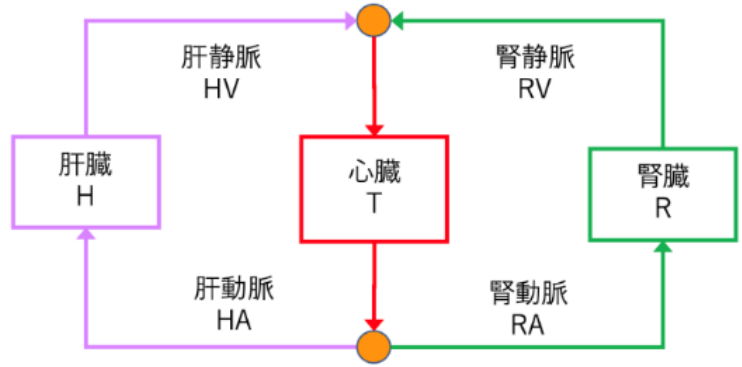
1臓器モデル

循環＋産生排出を表現



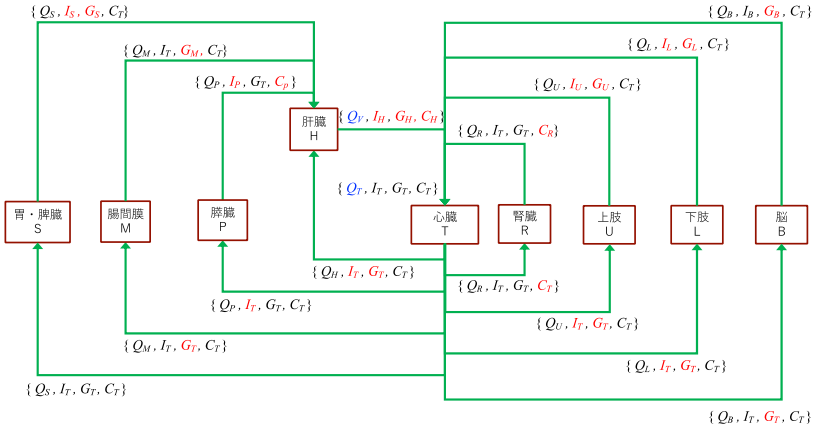
3臓器モデル

ポンプ機能、産生機能、排出機能を表現



9臓器モデル

循環＋産生＋消費＋排出を表現



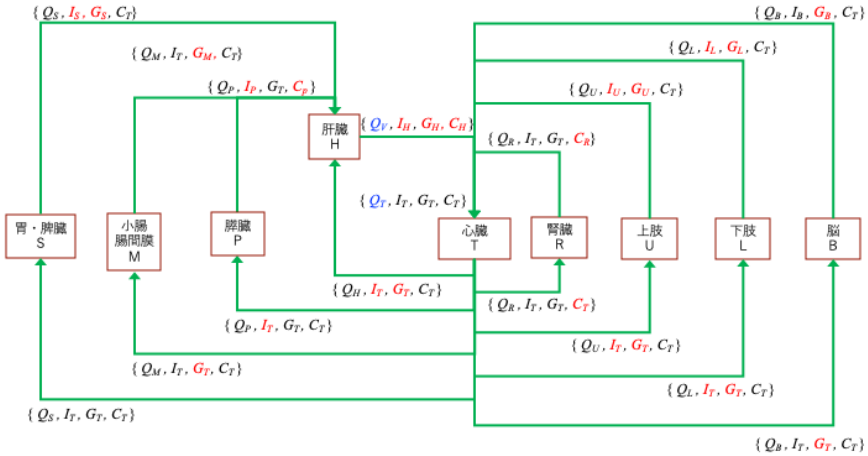
$$
\begin{cases}
\dfrac{\mathrm{d}\boldsymbol{C}}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{f}(\boldsymbol{C},\boldsymbol{I},\boldsymbol{G};\boldsymbol{P}_C), \\
\dfrac{\mathrm{d}\boldsymbol{I}}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{g}(\boldsymbol{C},\boldsymbol{I},\boldsymbol{G};\boldsymbol{P}_I), \\
\dfrac{\mathrm{d}\boldsymbol{G}}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{h}(\boldsymbol{C},\boldsymbol{I},\boldsymbol{G};\boldsymbol{P}_G)
\end{cases}
$$

$(\boldsymbol{C},\boldsymbol{I},\boldsymbol{G})$: C-ペプチド、インスリン、グルコースの濃度

$(\boldsymbol{P}_C,\boldsymbol{P}_I,\boldsymbol{P}_G)$: 経口負荷試験データから推定するパラメータ群

9臓器モデル：循環＋産生＋消費＋排出を表現する詳細な数理モデルの構築

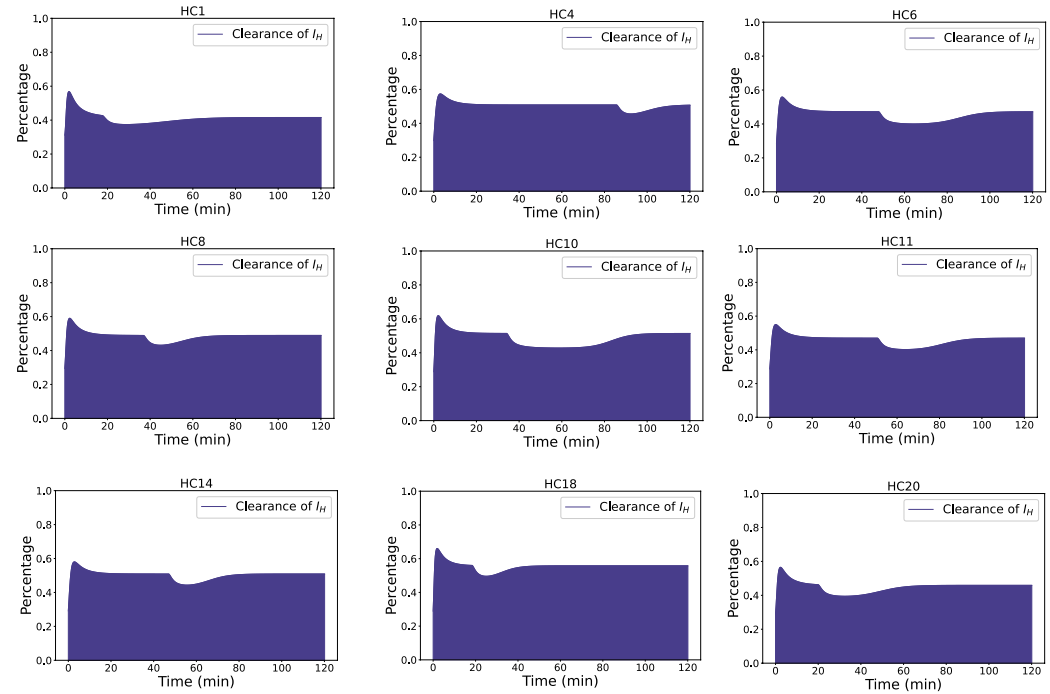
長山雅晴
（北海道大学）



- 9つの臓器（心臓、肝臓、膵臓、腎臓、脳、上肢、下肢、胃・脾臓、腸間膜）
- 膵臓のでインスリン、C−ペプチド分泌、肝臓でのインスリンクリアランス、腎臓からのC−ペプチド排出
- この数理モデルに対して健常者糖負荷試験データを用いて、パラメータ推定を行ったのち、C−ペプチドの半減期、インスリン半減期を計算
- さらに、インスリンクリアランスを計算することによって数理モデルの持つ定量性を評価する。

個人差を示しつつ、平均は計測値通りの数理モデル構築に成功

インスリンクリアランス計算の結果



インスリン半減期の計算結果

I_{all}	HC1	HC3	HC4	HC5	HC6	HC7	HC8	HC10
半減期	6.24	4.24	3.16	3.76	3.62	2.61	3.41	2.96

HC11	HC12	HC14	HC15	HC17	HC18	HC19	HC20	平均
3.71	2.92	3.04	3.31	2.68	2.39	2.80	3.86	3.42

2050年の最終目標

糖尿病や併発疾患について、

① 恒常性の仕組みを理解

② 非侵襲的に**未病段階**で検出

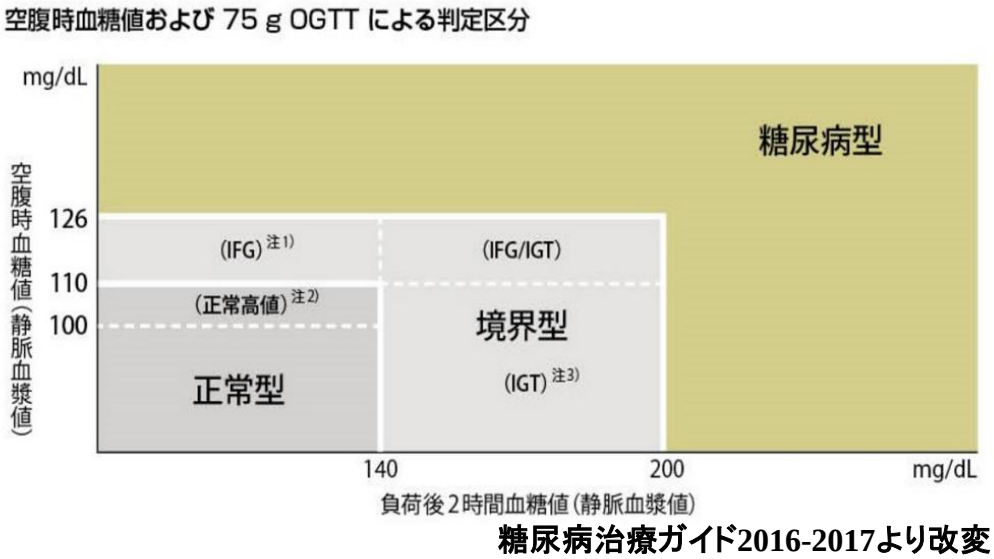
③ 理にかなった回復・予防技術を開発

実装化された社会を実現すること

糖尿病の超早期（未病）段階とは

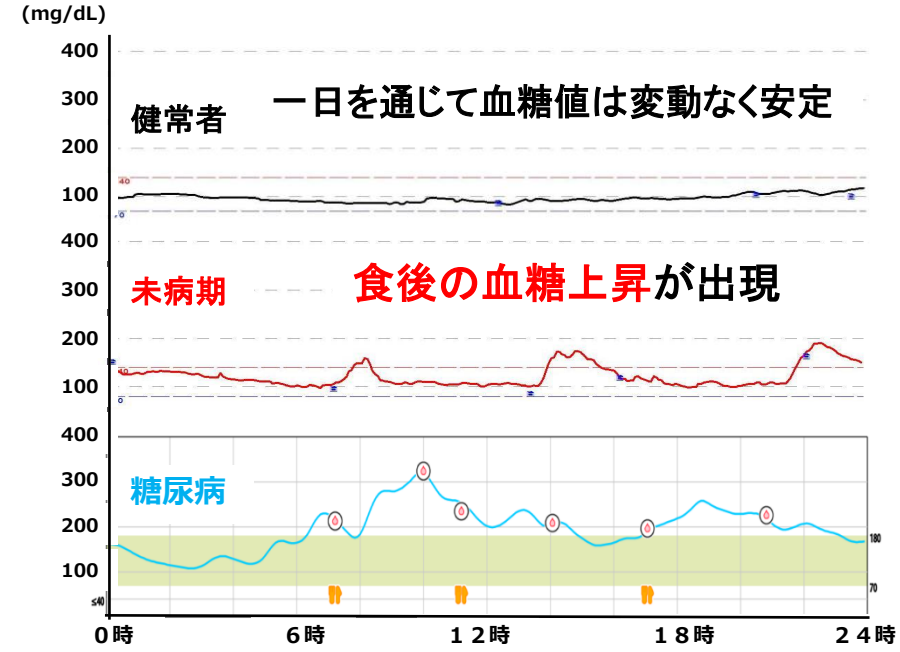
75g糖負荷試験

細小血管合併症の起こりやすさでの判定区分



糖尿病治療ガイド2016-2017より改変

持続皮下血糖測定（CGM）



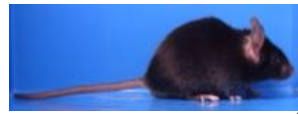
超早期段階の特徴

- 体重増加（インスリン抵抗性：筋・脂肪組織）
- 初期インスリン分泌低下（膵β細胞）
- C-ペプチド/インスリンの低下（肝でのインスリン作用）

など、各臓器の種々の変化が複合的に起こり始める

実験動物を用いた時系列変化と数理解析

片桐秀樹
（東北大学）



高 脂 肪 食

山田哲也
（医歯大学）

血液データ、組織発現データ、エピゲノムデータ、
メタボロミクス解析など

眞鍋一郎
（千葉大学）

青木淳賢
（東京大学）

数理解析

データ駆動的に
メカニズム推定

田宮元
（東北大学）

合原PJ
との連携

point of no-return
の推定

遺伝子改変マウスの作製
予防戦略の構築

実験動物で検証

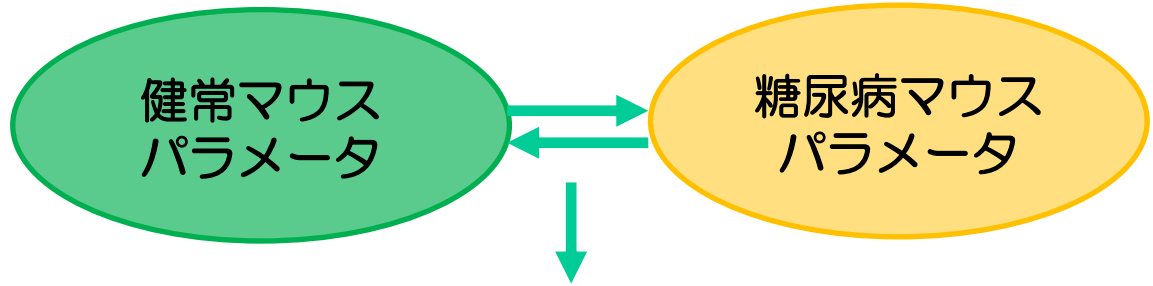
数理モデル解析による恒常性の理解とその応用

ヒト経口糖負荷試験データに基づいた

9臓器モデル：循環＋産生＋消費＋排出を表現するより詳細な数理モデルの構築

医学的な知見（チェック項目）
- C-ペプチド半減期（30分~40分）
- インスリン半減期（4分から10分）
- 肝臓でのインスリンクリアランス（30%~80%）

健常マウスから糖尿病マウスへ遷移する時系列データ



遷移過程において変化するパラメータを同定
そのパラメータに対応する細胞ダイナミクスモデルを構築

健康→未病→疾患の構造を表現し、
そのメカニズムを探る

ヒトでの糖尿病遷移解明に向けたコホートデータの活用

片桐秀樹
（東北大学）

大迫コホート

WHOの高血圧の
基準策定に寄与

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

20年来の**糖負荷試験の経時的データ**の蓄積

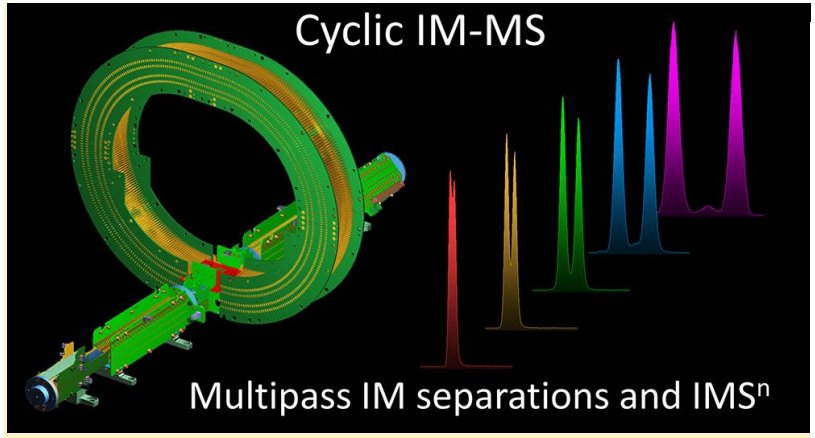
血清・血漿の保管

糖尿病への進展の経時的データとサンプル

あとで糖尿病になった人の正常の時の血液サンプルやデータを遡って解析可能

代謝物を検出・定量する質量分析技術

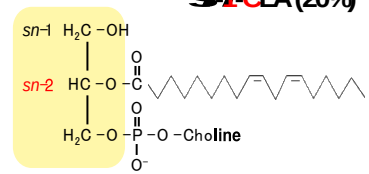
青木淳賢
（東京大学）



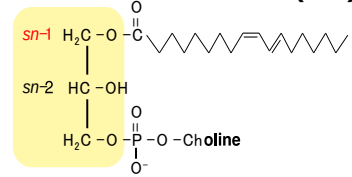
Cyclic IMSは同一分子量の異性体の分離を高確率で実現

LPC 18:2 標品

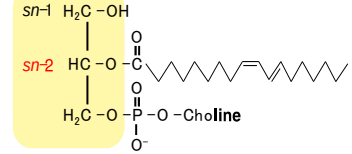
sn-2-CLA
sn-1-CLA (20%)



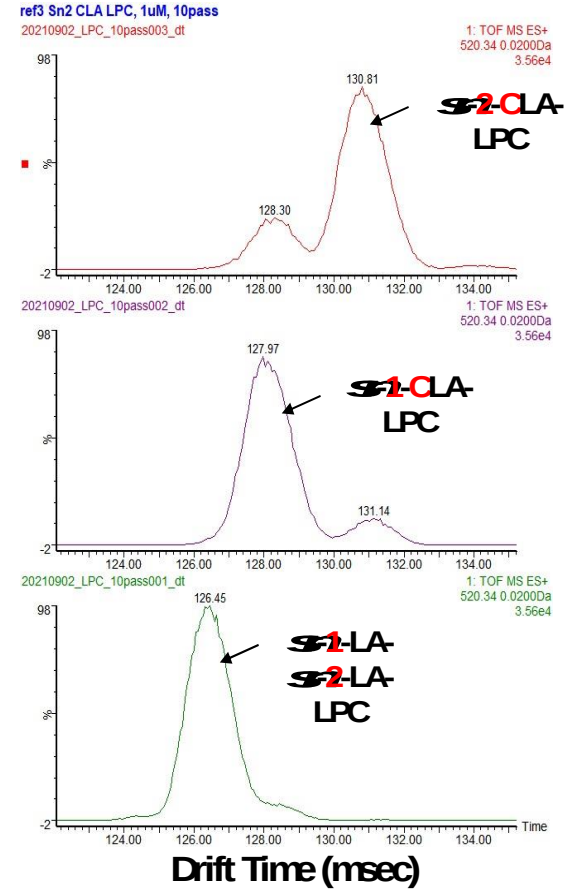
sn-1-CLA
sn-2-CLA (10%)



sn-1-LA
sn-2-LA (10%)



ドリフトグラム（10 pass）



脳機能や神経系を制御する共役リノール酸（CLA）含有リゾリン脂質の分離例

2050年の最終目標

糖尿病や併発疾患について、

① 恒常性の仕組みを理解

② 非侵襲的に未病段階で検出

③ 理にかなった**回復・予防技術を開発**

実装化された社会を実現すること

Metabolic Information Highways
～臓器連関の解明とその応用～

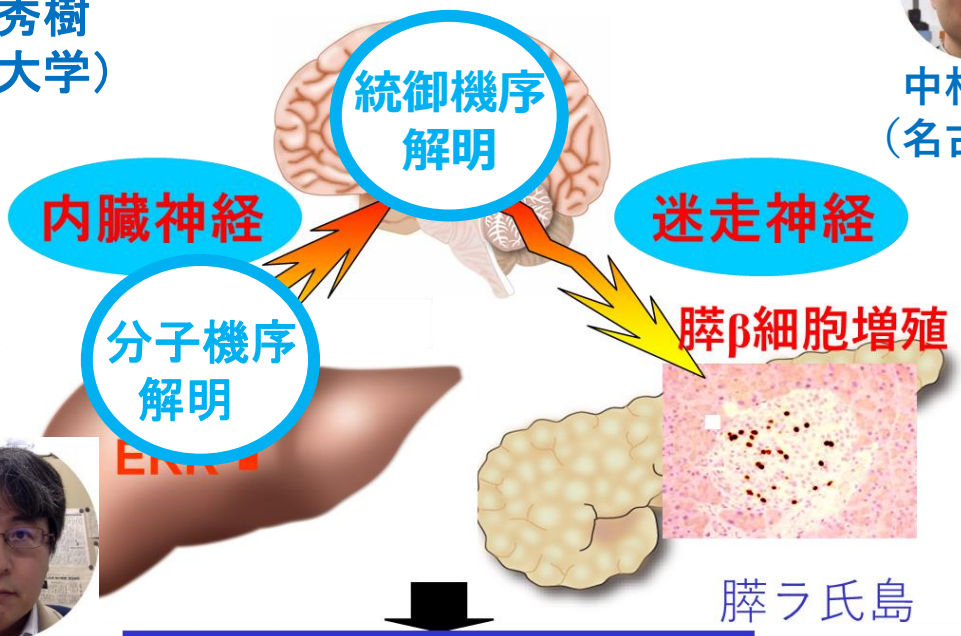
片桐秀樹
（東北大学）

精神ストレスの
影響と制御

中村和弘
（名古屋大）

山田哲也
（医歯大学）

膵β細胞を増やす



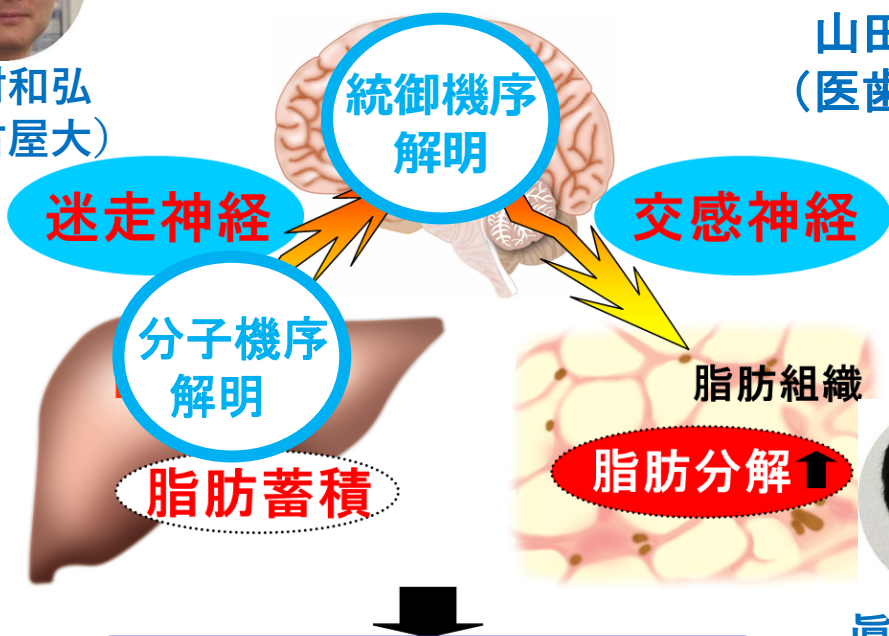
青木淳賢
（東京大学）

インスリン分泌の改善

吉本光佐
（奈良女大）

Science 322: 1250, 2008
Nat Commun 8:1930, 2017

脂肪を燃やす



眞鍋一郎
（千葉大学）

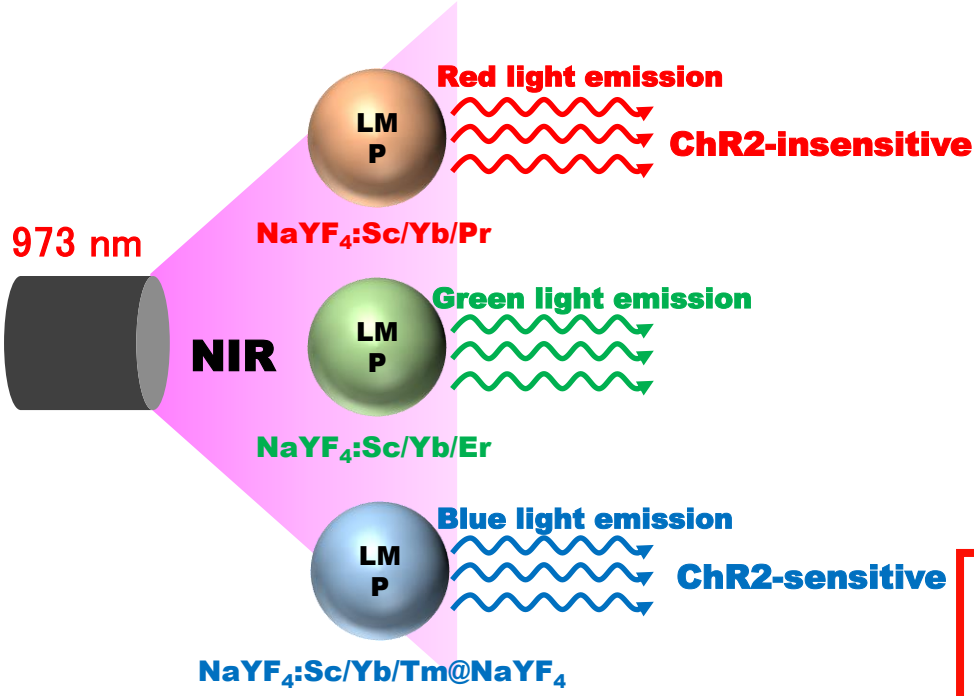
肥満の改善

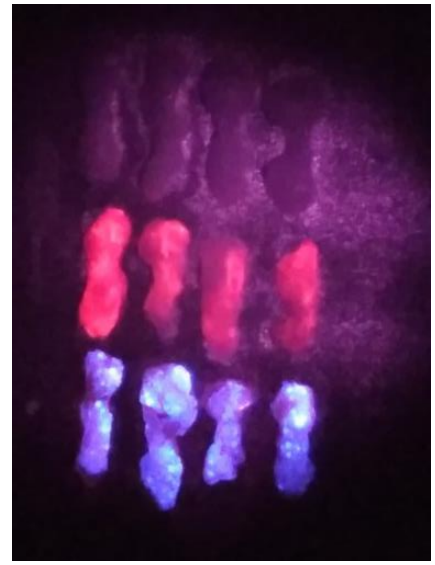
Science 312: 1656, 2006
Cell Metab 16: 825, 2012

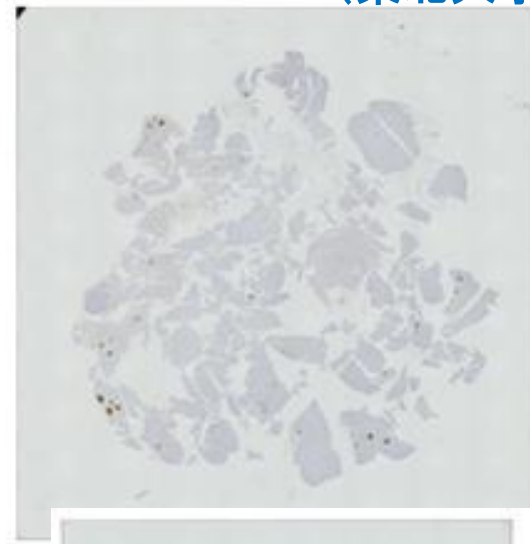
目的の臓器に投射する神経を活性化させる技術を開発
～神経活性化による膵β細胞の増殖に成功：POC～

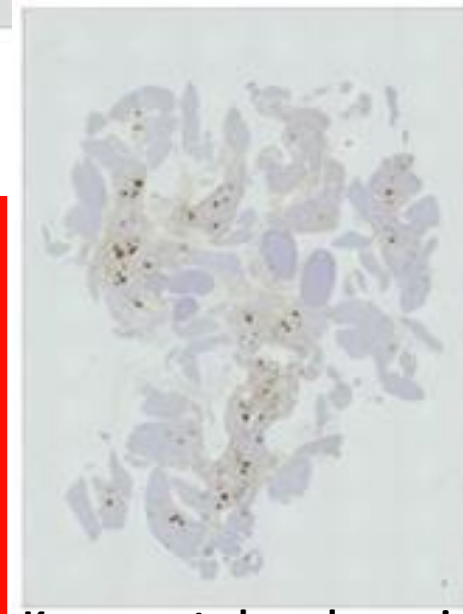
片桐秀樹
（東北大学）

ランタニドマイクロ粒子（LMP）の
アップコンバージョン現象を利用した
近赤外光（NIR）によるoptogenetics









Kawana et al. under revision

目的の臓器に投射する迷走神経を
選択的に任意のタイミングで制御する
新規技術を開発した

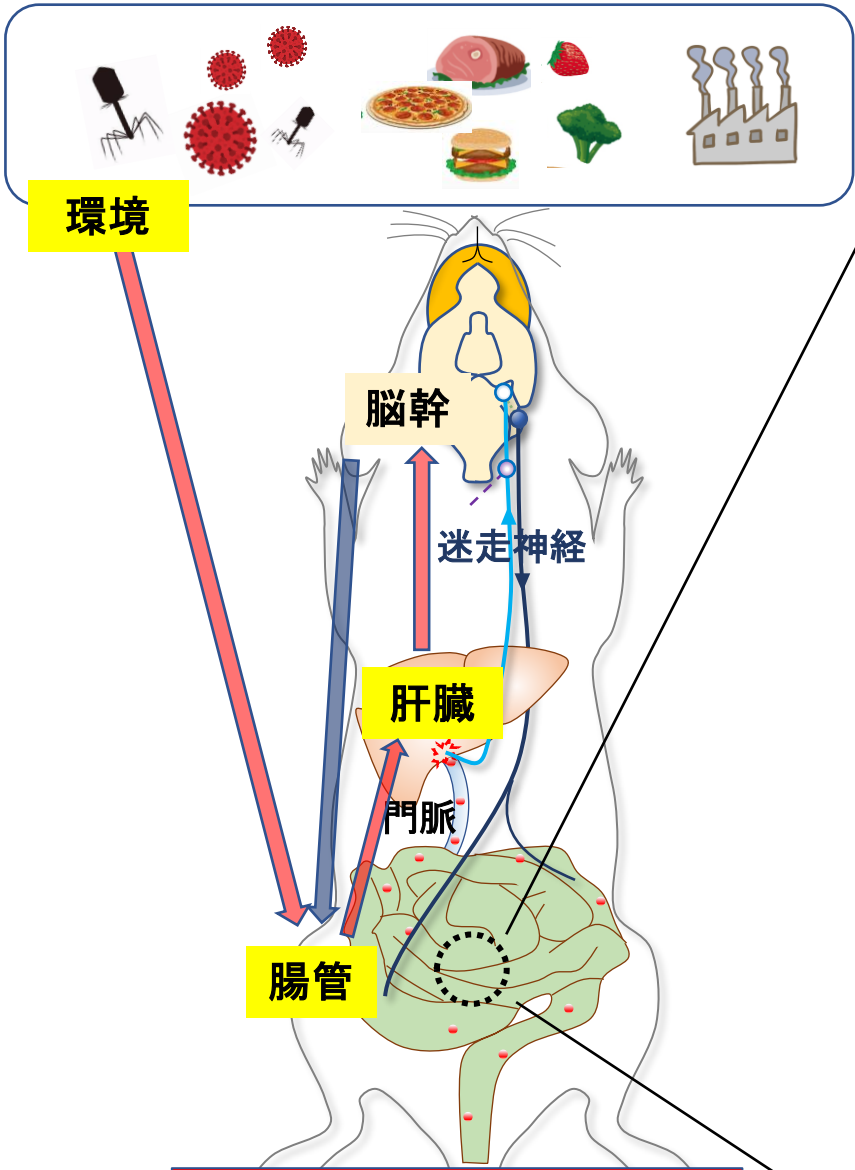
サルやヒトでの制御

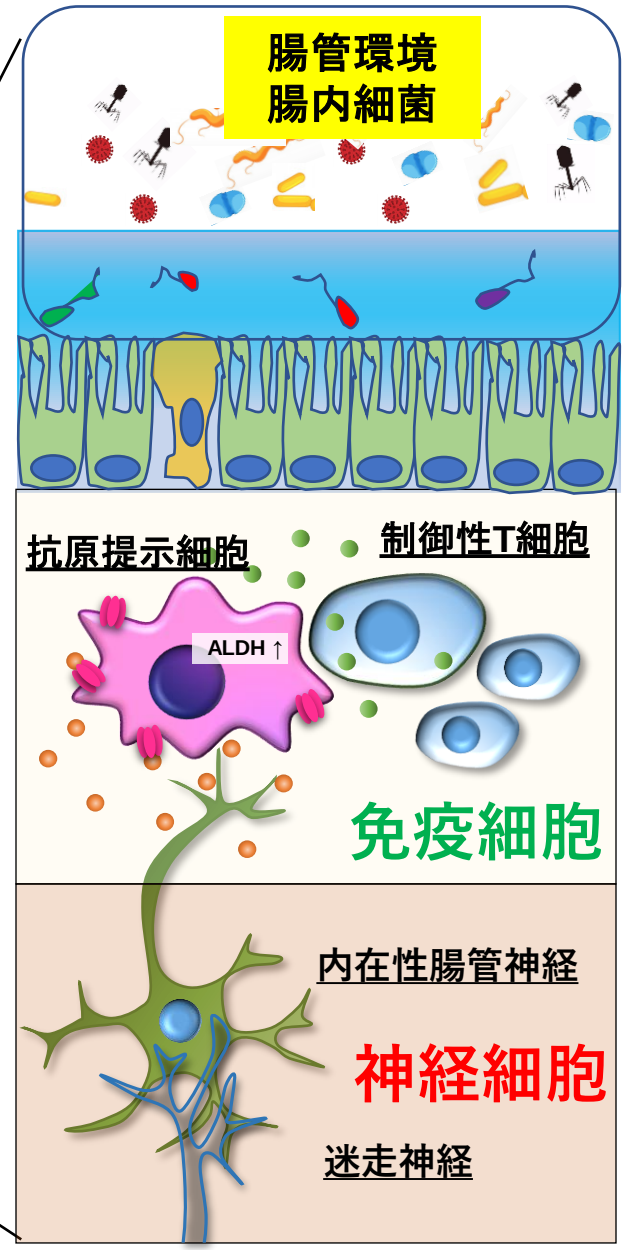
西村幸男
（都医学研）

新妻邦泰
（東北大学）

神経―免疫連関による腸-肝-脳軸の制御

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

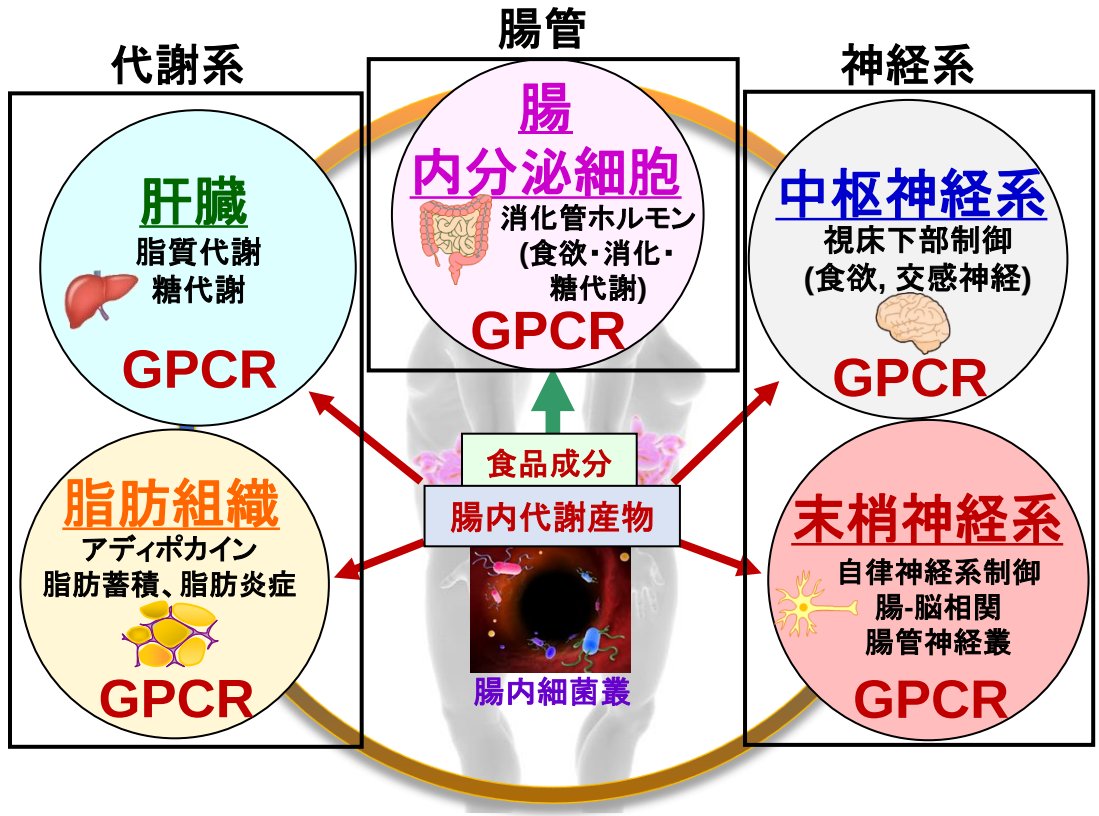
- 発症機序解明
- 制御法開発

Teratani et al. ***Nature*** 2020

糖尿病併発疾患

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）



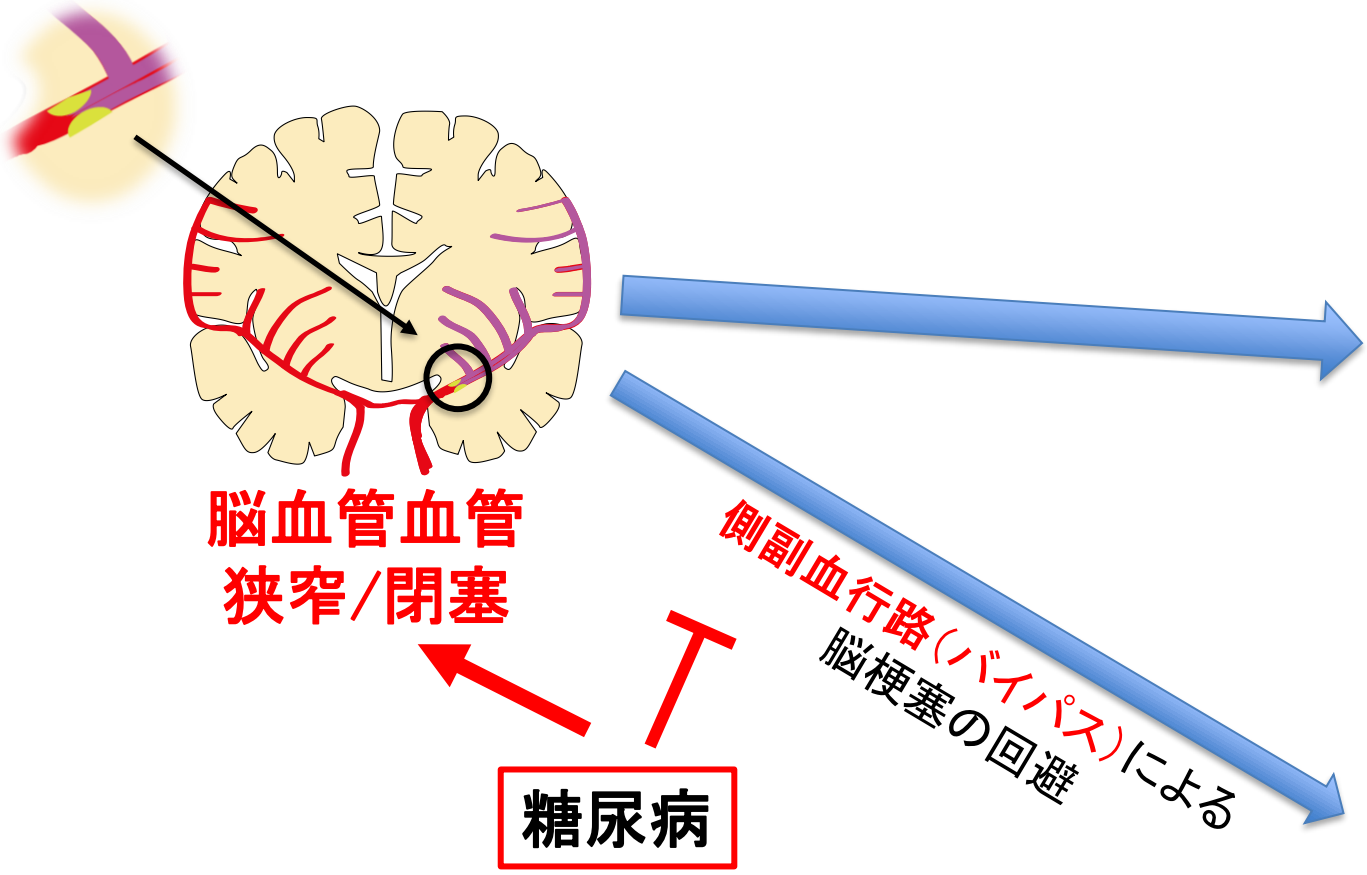
GPCR: G蛋白共役型受容体

食由来恒常性制御物質を同定し恒常性頑強剤の開発へ

まず、脂肪性肝疾患（NASH）から
糖代謝・脂質代謝など代謝系全体の恒常性維持へ

糖尿病における脳血管の変容解明と制御

新妻邦泰（東北大学）
正本和人（電通大学）



糖尿病では脳血管の閉塞が増える
側副血行路の発達が阻害される

数理モデル解析による恒常性の理解とその応用

水藤　寛
（東北大学）

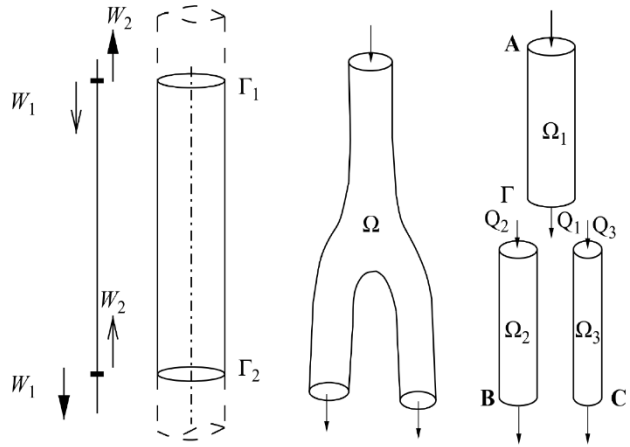
循環系1次元モデル

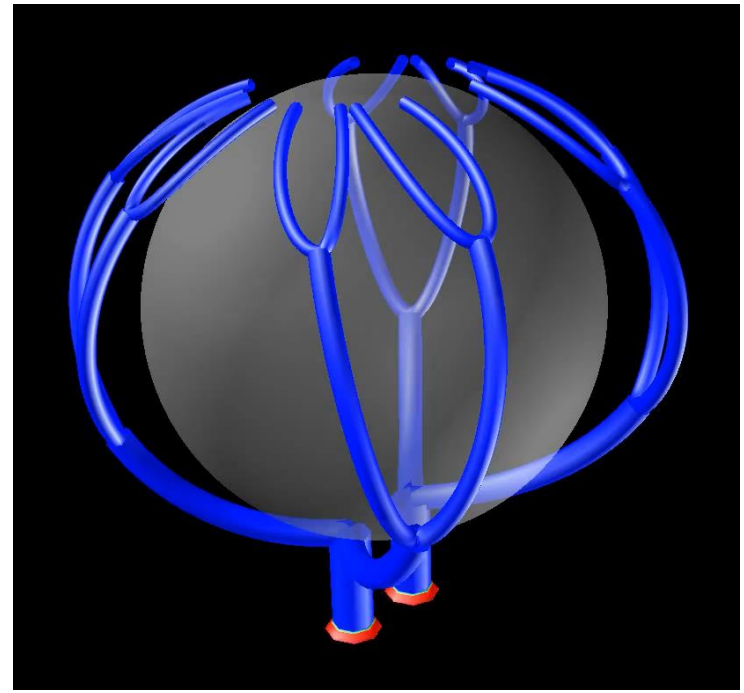
- 各血管の区間を1次元で表現する。変数は、断面積、流量、圧力。
- 分岐部分では、流量を保存、圧力を一致させ、圧力波の反射・透過を考慮した接続条件を設定

$$\frac{\partial A}{\partial t}+\frac{\partial Q}{\partial z}=0,$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t}+\frac{\partial}{\partial z}\left(\alpha\frac{Q^2}{A}\right)+\frac{A}{\rho}\frac{\partial P}{\partial z}+F_r\frac{Q}{A}=0,$$

$$P-P_0=\frac{4Eh}{3r_0}\left(1-\sqrt{\frac{A_0}{A}}\right),$$





- 臓器間ネットワークにおける循環動態の定量評価
- 脳血管等の血管ネットワークの機能評価
- 将来的には9臓器モデルと融合させ発展

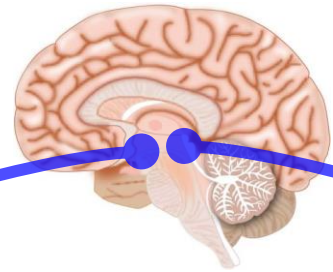
神経と免疫の連携による慢性炎症の制御と疾患

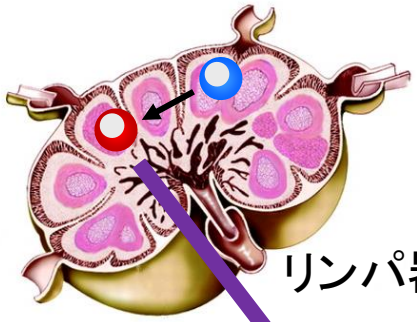
鈴木一博
（大阪大学）

眞鍋一郎
（千葉大学）

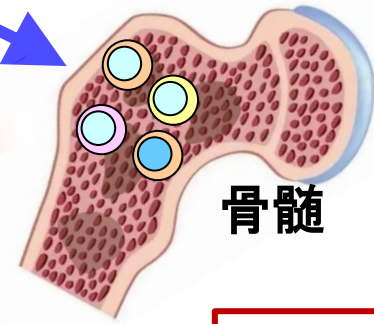
自律神経

自律神経

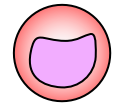




リンパ器官

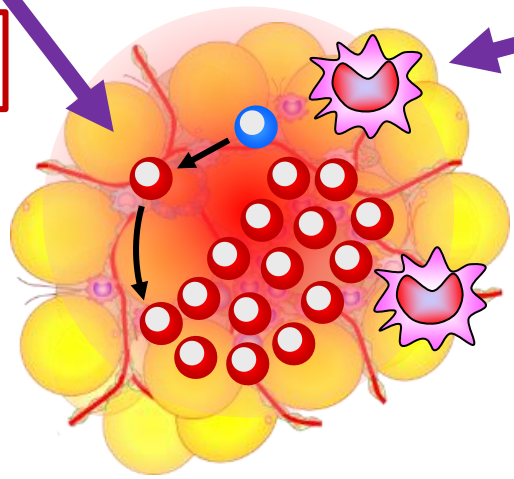


骨髄



Bリンパ球

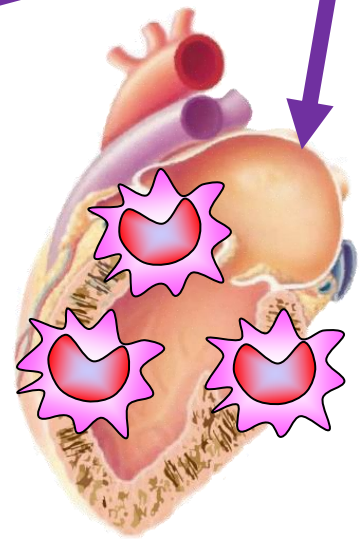
マクロファージ



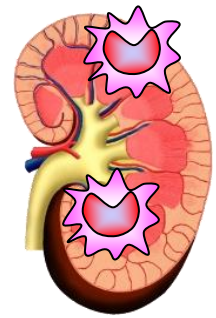
脂肪組織
の炎症

インスリン抵抗性

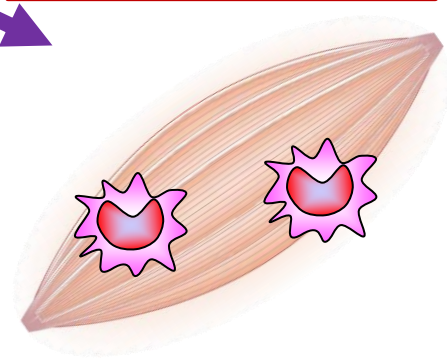
糖尿病



心不全

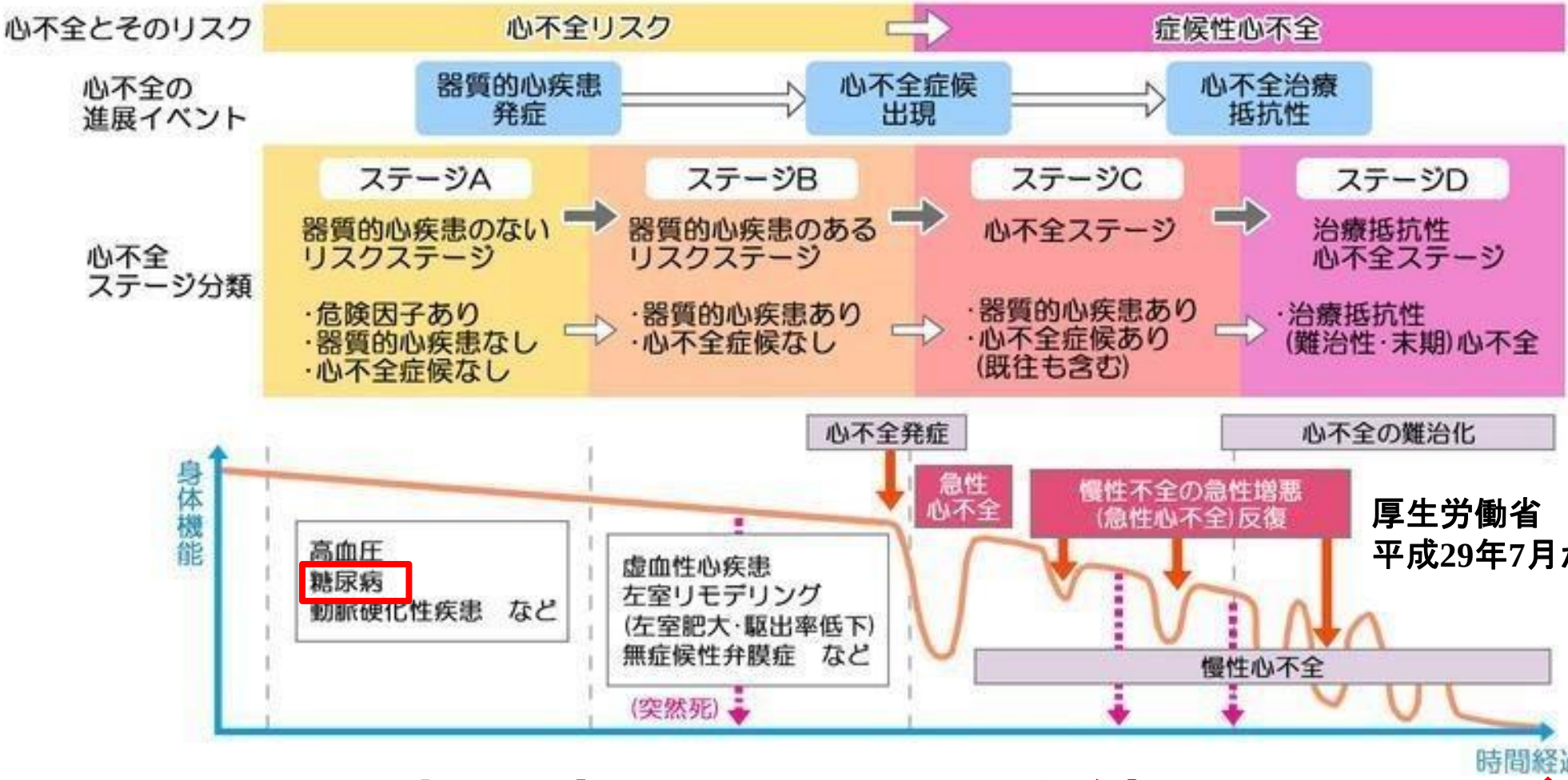


慢性
腎臓病



サルコペニア

心不全の問題点



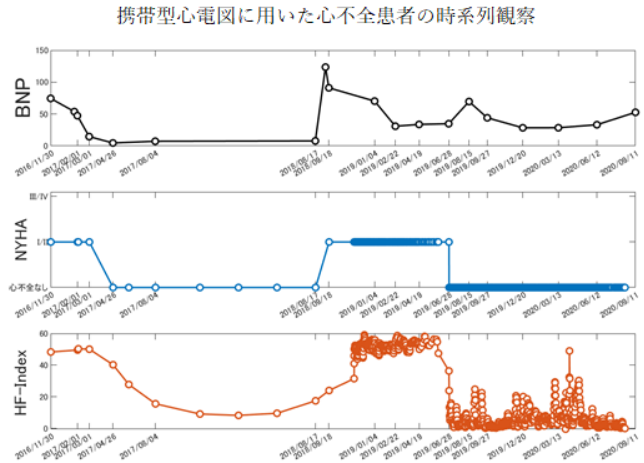
厚生労働省
平成29年7月から改変

＃　一度発症したら、悪化を続けるメカニズム
＃　多臓器病態をきたすメカニズム
＃　悪化させずに回復させる標的の創出

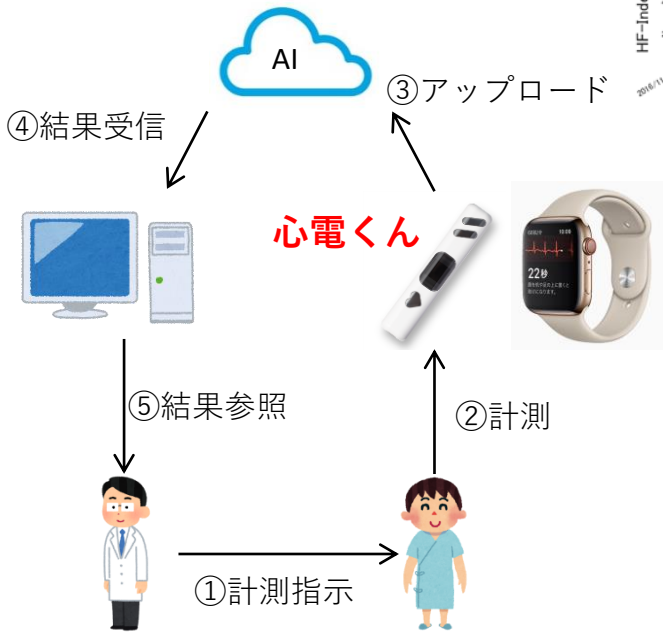
ヒトでの生体情報を簡便に取得する技術の開発とヒトデータ解析

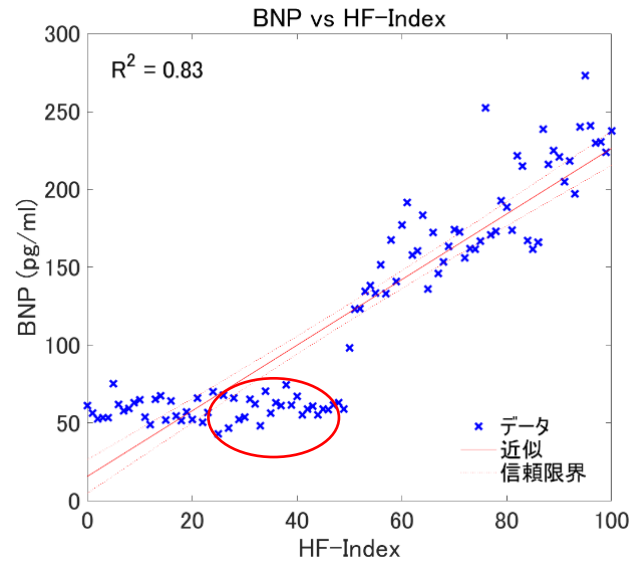
家庭で測定できる心電計で心不全を早期に検出できるAIアルゴリズムを開発

藤生克仁
（東京大学）



握るだけの心電図、
またはAppleWatchによって
ヒトの心不全の早期検出が可能
特許: 6893002号、PCT出願

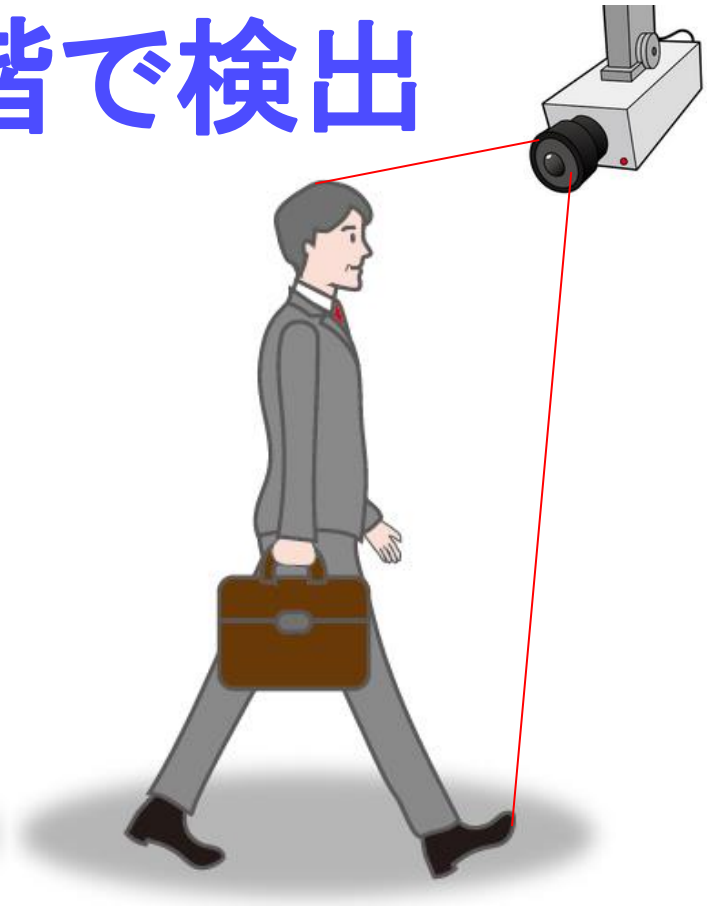




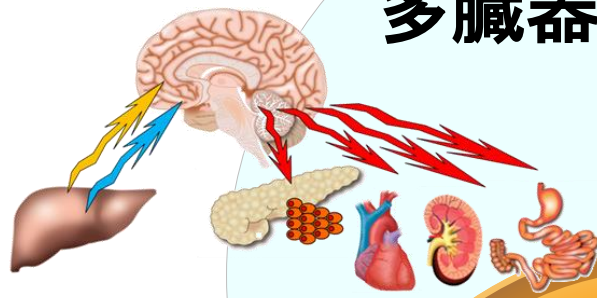
採血せずに
心不全マーカーの
血中BNPを予測
（特願2021-176730）

→前向き臨床試験
→FDAに申請中

非侵襲的に未病段階で検出



臓器間ネットワークの解明と制御
多臓器変容機序

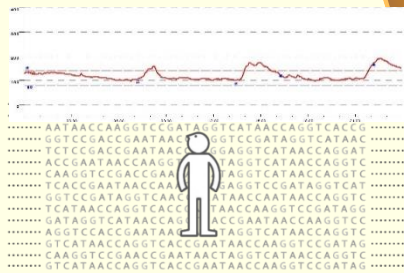


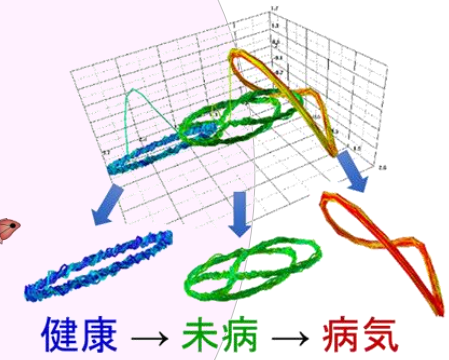
神経

代謝　循環

免疫

臓器間ネットワークに基づく超早期段階での診断・予防・回復





ヒト生体情報取得

数理モデル解析