



# 「ムーンショット目標2公開シンポジウム2022」 ～治すから防ぐ医療へ～

## 未病をいかにとらえるか

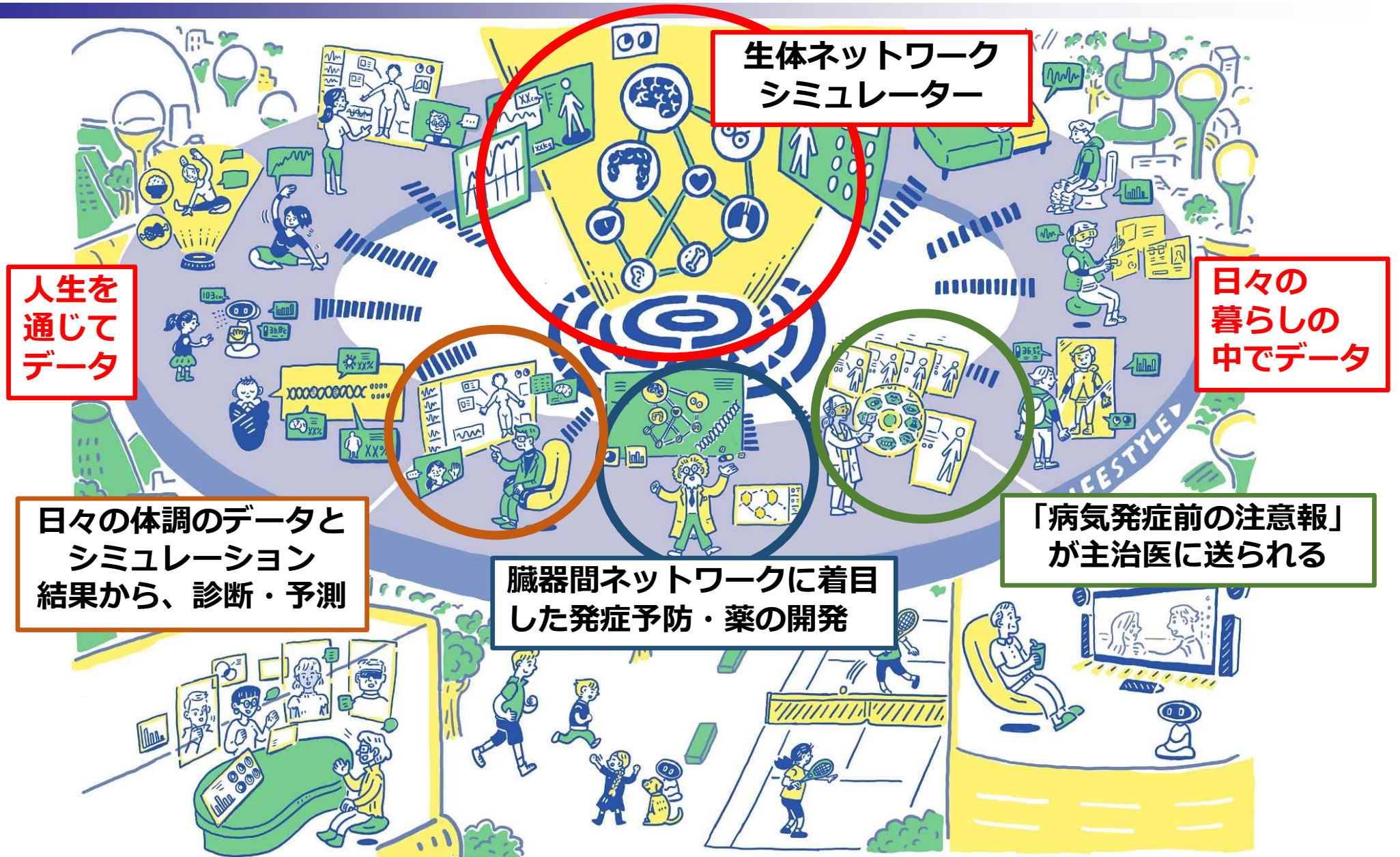
ムーンショットプログラム  
目標2プログラムディレクター

祖父江 元

令和5年3月25日

学術総合センター  
一橋講堂/オンライン

# 目指す社会像「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」



人生を通じて、日々の暮らしの中で得られるデータから、疾患発症前に予測・予防ができる社会

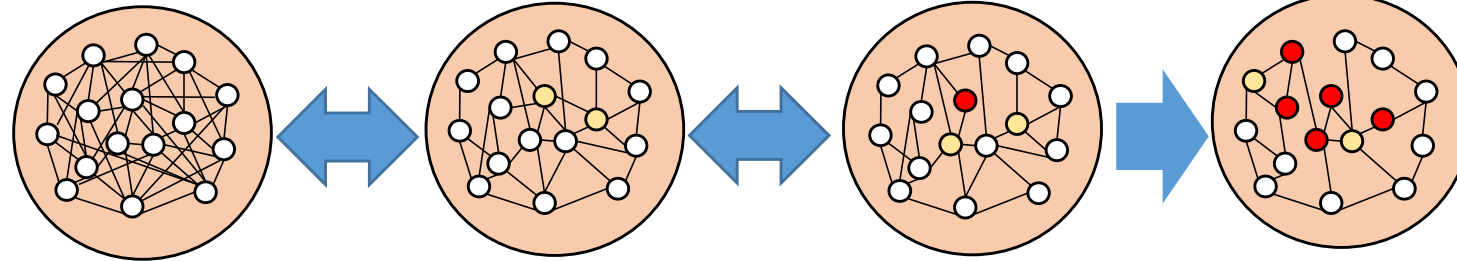
がん、認知症、糖尿病などの生活習慣・加齢に伴う疾患の

未病の解明は、未解決（模式図）

おそらくリバース可能なフェーズがある = 未病？

がん

今までの医学は  
発症後に  
治療対応



健常

前がん状態 (未病)  
ネットワークの変化

がん化超早期  
ネットワークの変化

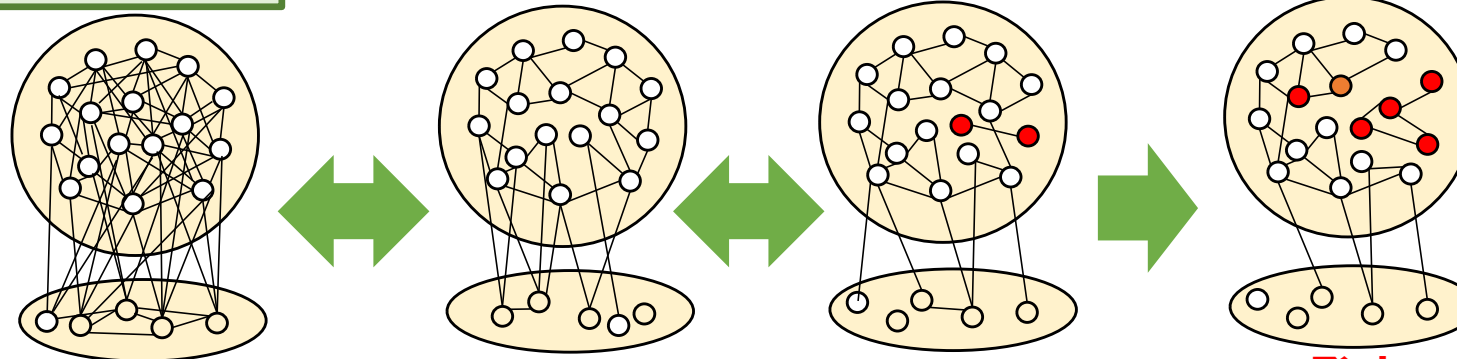
発症  
がん進展・  
ネットワーク  
破綻

認知症・糖尿病・  
ウイルス感染

未病・超早期把握のための  
ネットワーク(臓器間, 細胞間, 分子間)変化把握

未説明

発症前の  
未病期の  
ネットワーク  
変異などの把握



健常

前変性・前駆状態 (未病)  
ネットワーク変化

超早期  
ネットワーク変化

発症  
ネットワーク破綻

未病期での  
介入  
予防の開発

未病・超早期把握のための  
ネットワーク(臓器間, 細胞間, 分子間)変化把握

30歳

40歳

50歳

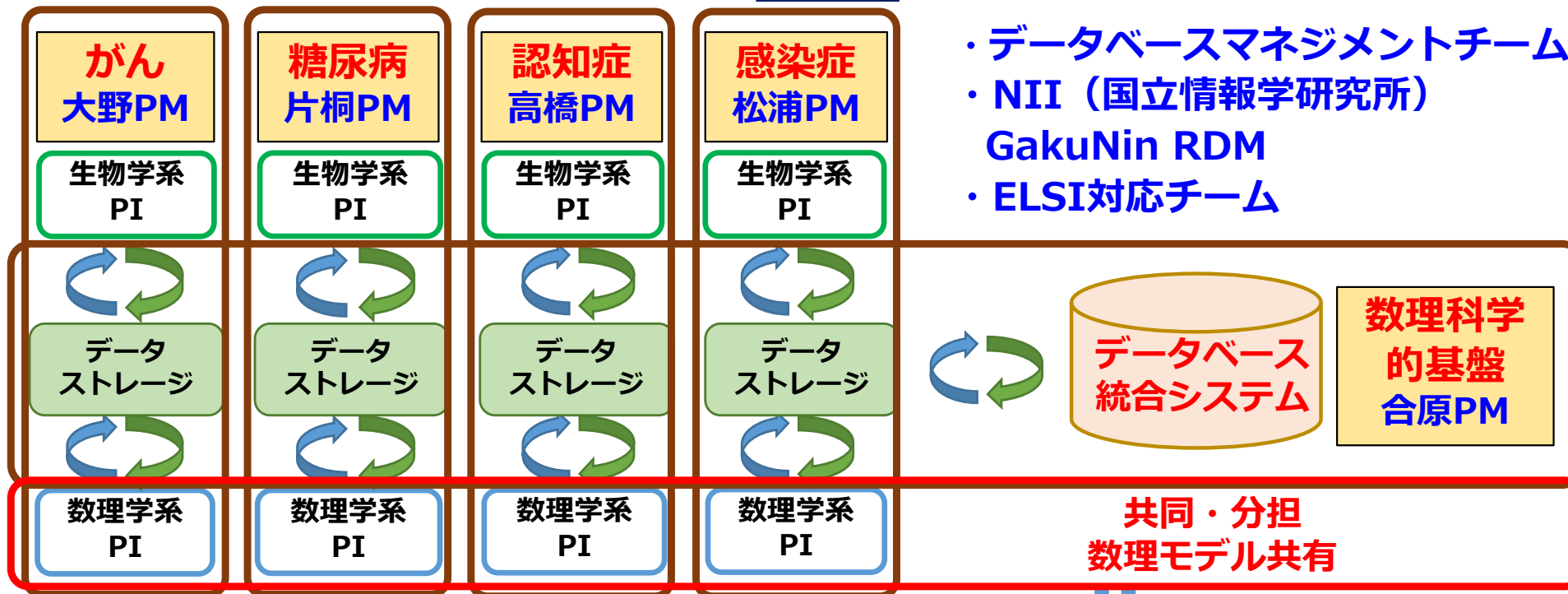
60歳

## アンメットニーズの高い4疾患、バイオと数理科学の融合プロジェクト

超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会の実現

未病ネットワーク（臓器間、細胞間、分子間）を包括的に解明、シミュレーション

プロジェクト毎の個別の研究推進

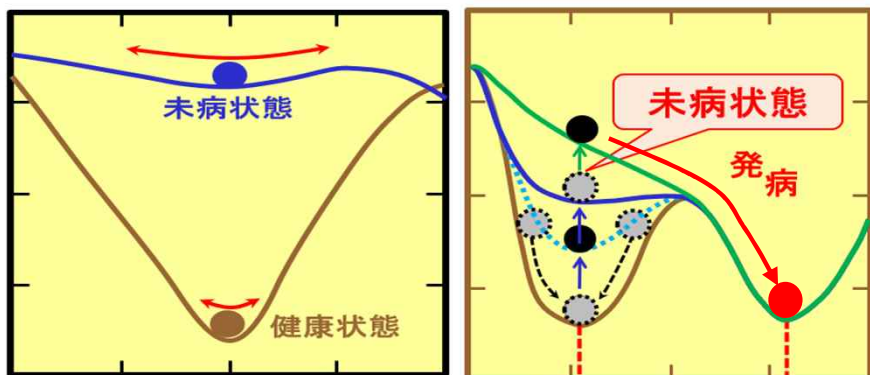


包括的データベース構築 統合データによる解析を行う



## DNB理論、合原G

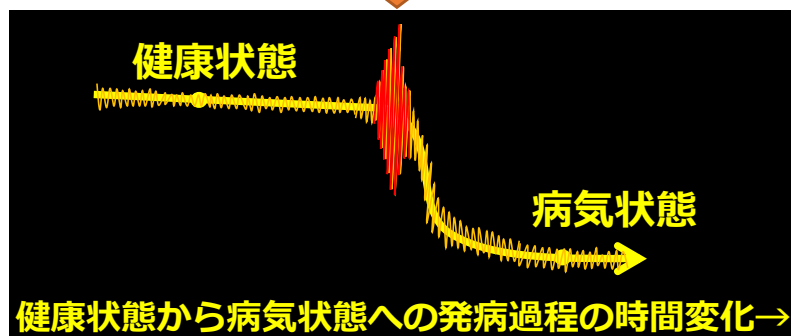
疾病前状態（未病状態）では、  
ゆらぎ（例えば遺伝子発現の）は大きいが、  
病気状態ではゆらぎは小さく安定する



Aihara et al., *Gene*, 808, 145997 (2022)

健康状態 病気状態

ゆらぎ増強（未病状態）



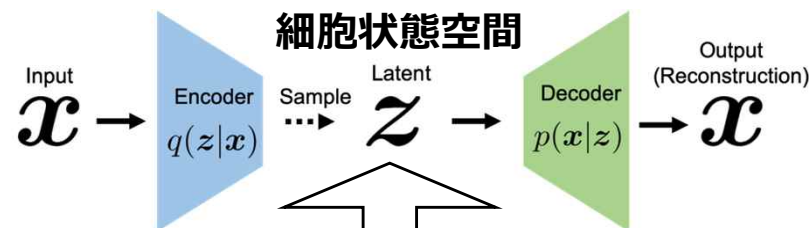
健康状態から病気状態への発病過程の時間変化→

多段階DNB理論、制御理論との組み合わせなど  
DNB理論の適応拡大や拡張が進んでいる  
すでに多くの実績がある

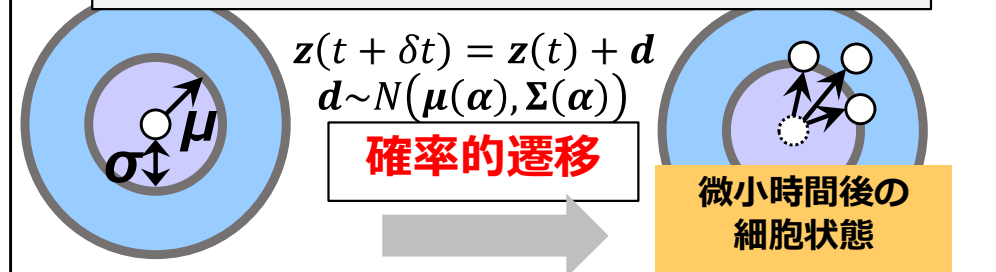
## 深層生成モデル理論、松浦G, 島村PI

scRNAseqをベースに解析  
(Unspliced/spliced mRNA)

ゆらぎを伴う細胞状態遷移  
ダイナミクス of 記述 (モデル化)



物理学・生物学的知識を内在した力学モデル



Covid 19モデルの重症化特異的ダイナミクス



ウイルス感染 (Covid19モデル) で  
未病(重症化)を検出できるPOCが得られつつある

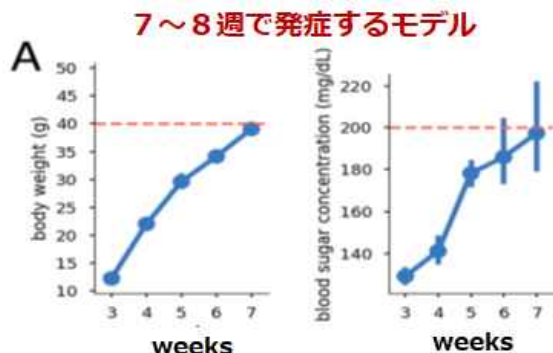
## 発症前の遺伝子のゆらぎ検出→未病の同定→介入予防の成功例

メタボリック症候群マウスモデル

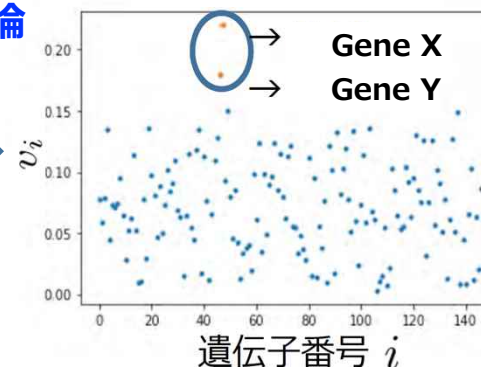
未病に関わる遺伝子の同定  
(脂肪組織)

制御理論で標的を同定  
注目する遺伝子

疾病前状態の  
ゆらぎを数学的  
にとらえる  
DNB理論によ  
る未病への  
アプローチ



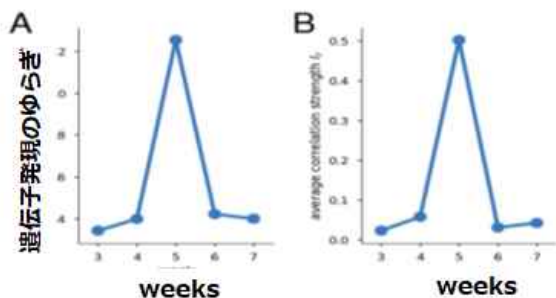
制御理論  
解析



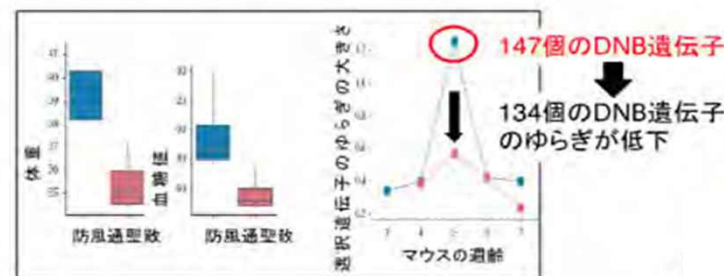
2遺伝子  
への介入

多臓器で  
の解明

ヒトへの  
介入展開



未病状態を改善する  
薬剤の探索  
防風通聖散による  
遺伝子のゆらぎの  
改善と発症予防



Koizumi et al., *Scientific Reports*,  
9, 8767 (2019).

Koizumi et al., *Evidence-Based Complementary and  
Alternative Medicine*, 2020, 9129134 (2020).

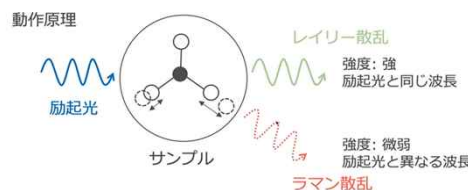
経時的な未病データセットの数理的解析を行い、未病の科学的定義、検出、  
介入法の開発を進めるPOCの例

重要な点は、未病で揺らぐ遺伝子と発病後に動く遺伝子が殆ど異なっていることが判明  
→ 未病と発症後の病態は連続ではない可能性が高い

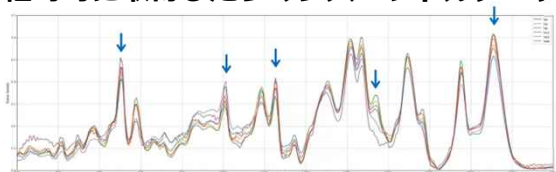
## がんなどの慢性疾患についてもDNB理論が未病状態の検出に応用できる可能性

### 造血器腫瘍の前がん状態（未病状態）の検出

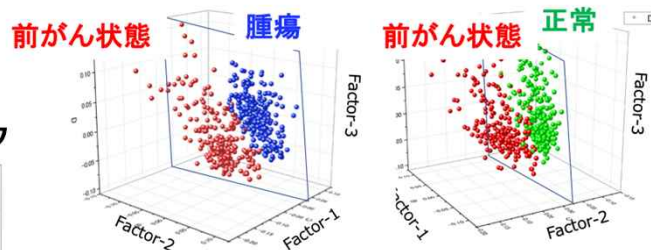
ラマン顕微鏡を用いた解析  
ラマン散乱光から分子組成、分子構造、化学結合情報



経時的に取得したラマンスペクトルデータ



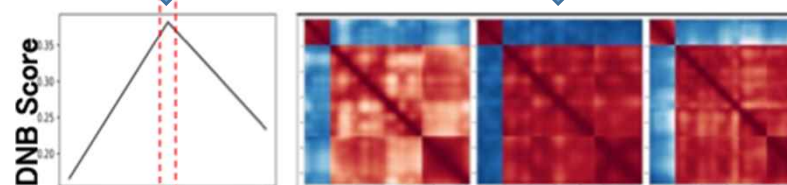
前がん状態と  
正常、腫瘍を明確に鑑別できる



明確に区別できることを確認

DNB理論を用いた解析で、  
造血器腫瘍の前がん状態（=未病状態）  
の明確な検出に成功（特許申請準備中）

DNB遺伝子の未病のゆらぎが検出できる

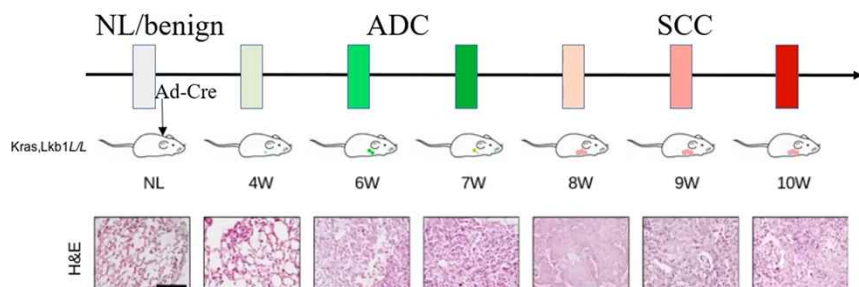


DNBスコア（中央絶対  
偏差、相関値の変化）

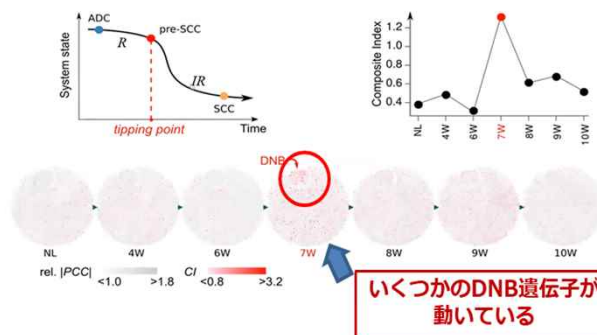
各細胞のDNB相関強度  
（濃い色ほど相関が高い）

### 肺癌の形質転換（腺癌→扁平上皮癌）にもDNB理論が応用できる

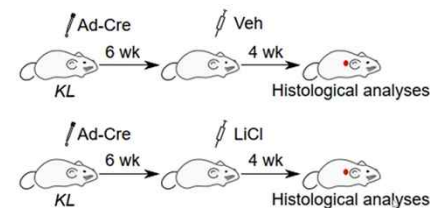
腺癌（ADC）から扁平上皮癌（SCC）を生じる



DNB解析により7Wの時点で揺らぎが上昇



揺らぎの直前に治療介入  
すると強力な効果



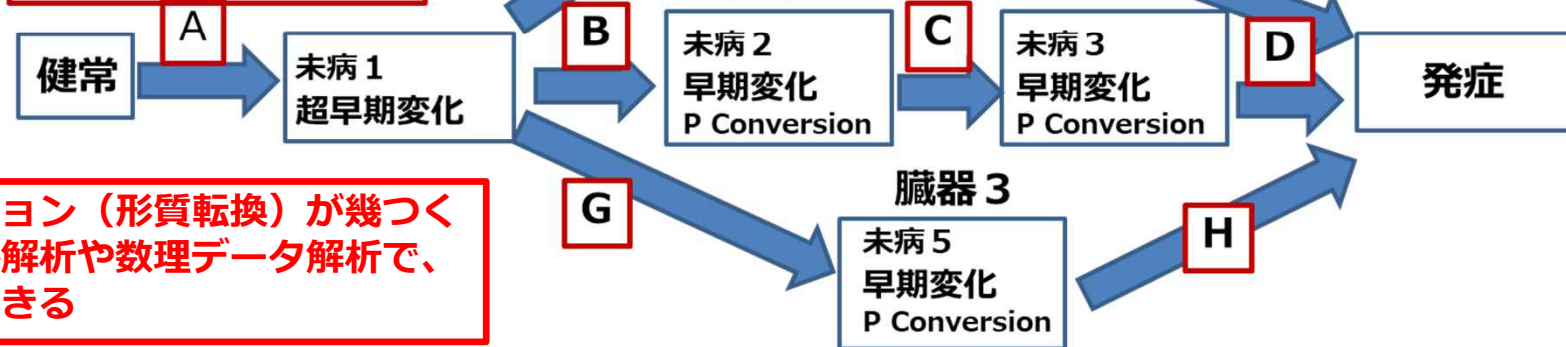
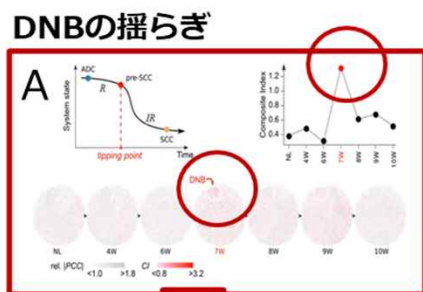
Fang et al. STTT 2023

DNB理論が未病の検出において幅広い疾患群で有用である可能性  
疾患の多段階表現型遷移にDNB理論を応用できる可能性



## DNB理論の応用拡張、未病の抽出・介入に向けて

### 多段階型のDNB理論の構築



フェノタイプコンバージョン（形質転換）が幾つくらいあるかは数理モデル解析や数理データ解析で、ある程度推測・層別化できる

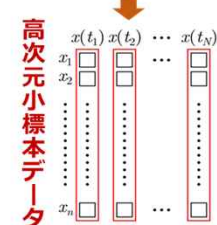
### DNB解析にもとづく介入理論を構築（制御理論）

介入遺伝子の絞り込み  
(Ex 147遺伝子→2遺伝子)

ネットワーク、遺伝子発現量に基づき、未病状態において介入すべき遺伝子、およびその発現促進か抑制かを示すアルゴリズム構築

#### 遺伝子発現量測定

遺伝子ネットワーク  
mRNA発現量

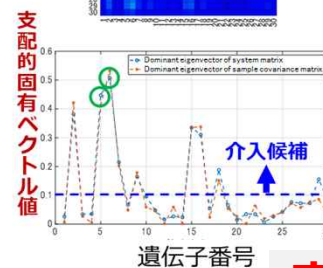
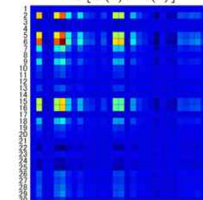


遺伝子数:  $n$  (100 ~ 20000)  
サンプル数:  $N \leq 10$

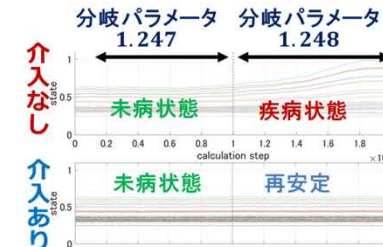
#### 高次元データ解析

標本共分散行列

$$E[x(t)x^T(t)]$$



#### 介入方法の提示

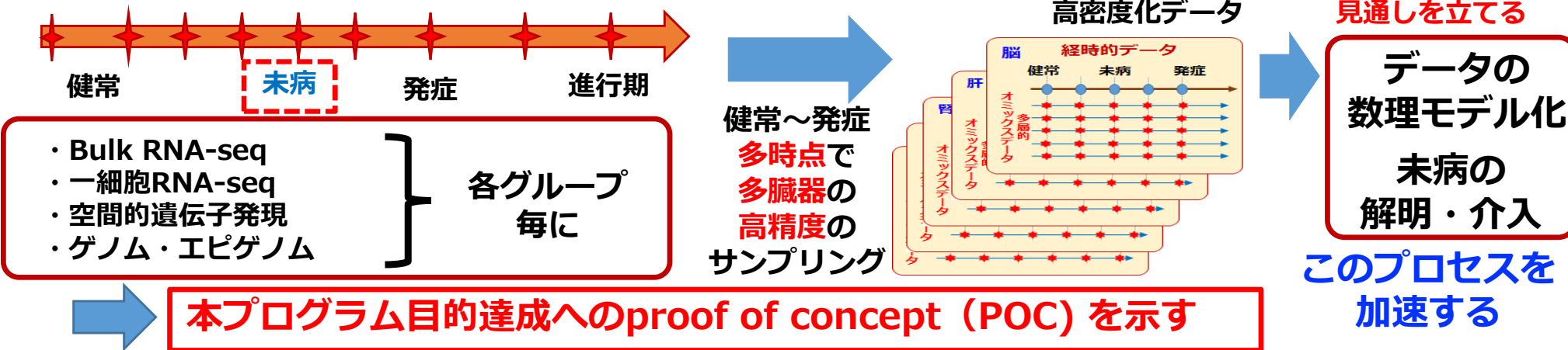


実験による検証が必要



# 多段階での未病を明らかにするデータ取得・解析

## 1、未病データセットの構築の高密度化・高精度化



## 2、大規模データデポジット構築

MS目標2の研究者間の共同統合解析、数理モデル化



さらに  
10年後  
には!

未病の形が明らかになり、介入予防の方策が明らかになる。  
ヒトでの未病の形が明らかになる。未病のメカニズムが明らかになる  
国内外で利用可能な世界的にユニークな未病データセットが構築される

## メタボリック症候群の未病データセットの高密度化・高精度化 (合原G)

## ウイルス感染モデルから未病検出へのプロセス及び未病の定義 (松浦G)

### メタボリック症候群の2つの動物モデル



### ヒトの未病サンプル取得・解析



腹部手術時に患者の内臓脂肪組織をサンプリング

研究参画者 50人

5時点 (健康・内臓脂肪蓄積・メタボ疑い・メタボ症候群・メタボ+糖尿病) X 10人

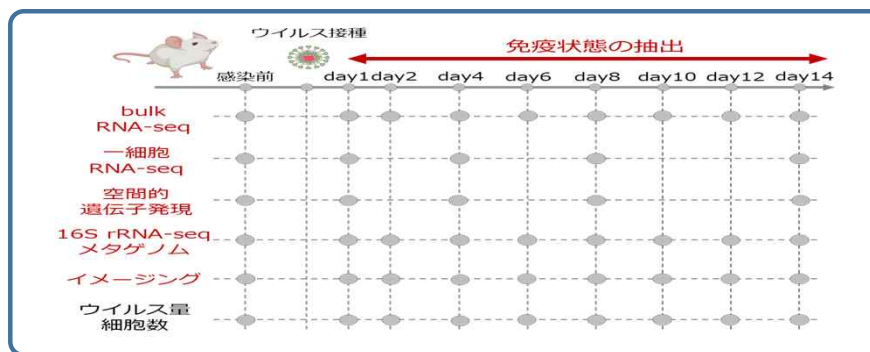
多臓器、多時点でのサンプリング

自然発症モデル: 624点  
高脂肪食モデル: 1248点

scRNA-seq, bulkRNA-seq  
その他のオミックス

多段階DNB理論、統合解析で  
生体内ネットワーク解明

### 多種類のウイルス感染モデル確立 大規模な経時的、多臓器マルチオミクス

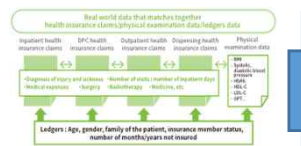


DNB理論、深層生成モデル理論など

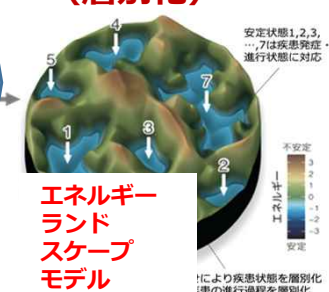
多臓器、多時点未病データセットにおける  
未病状態の検出、介入へ

### (ヒトデータ)

Step1  
臨床時系列データ収集

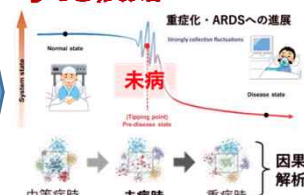


Step2  
状態の記述と分類  
(層別化)



エネルギーランドスケープモデル

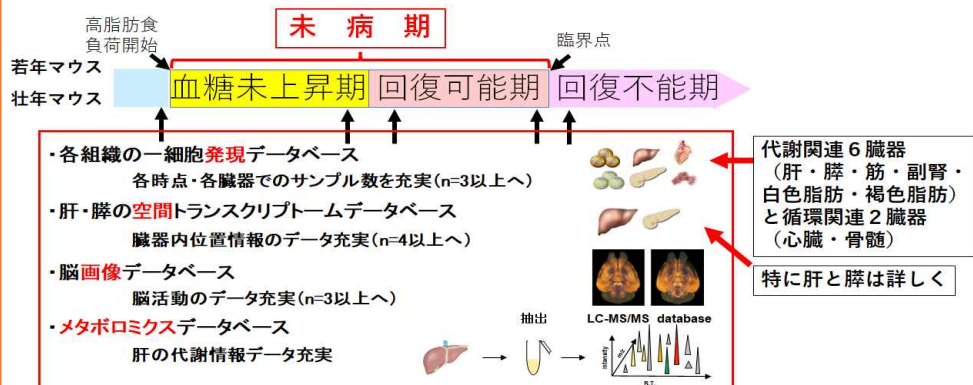
Step3  
未病状態の同定と  
予兆検知



DNB理論による  
未病の補足

## 糖尿病/合併症の未病解明 (片桐G)

### 高脂肪食負荷モデルマウス



10点x4モデルx8臓器x4匹=1280点

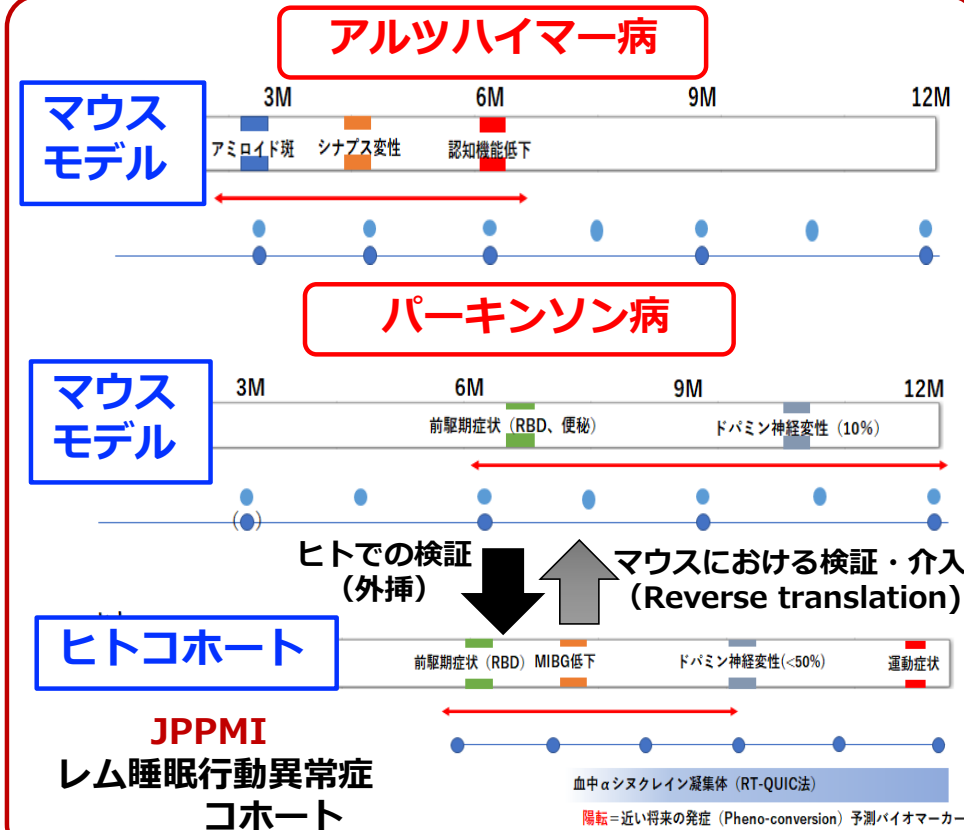
### 多臓器病変モデル, 骨髄細胞モデルマウス

多臓器病変の骨髄細胞の解明  
糖尿病の多臓器病変の未病との  
関係の解明。多時点、多臓器での検討

### ヒト未病サンプル解析

- 1) 大規模コホート 糖尿病発症・死亡した住民の  
(大迫コホートなど) 未病時の血清・血漿サンプル
- 2) 減量代謝改善手術前後の マウスでの変化を  
肝生検サンプル解析 ヒトで検証

## 認知症疾患未病データセット取得・ 数理解析 (高橋G)



DNB理論、深層生成モデル理論などによる  
未病解明に向けた数理モデル解析

未病に対する介入・運命決定因子予測



## 難治性がん（膵がん）の未病データセットの高密度化・高精度化（大野G） （ヒトオルガノイド時系列構築・解析、動物モデル）

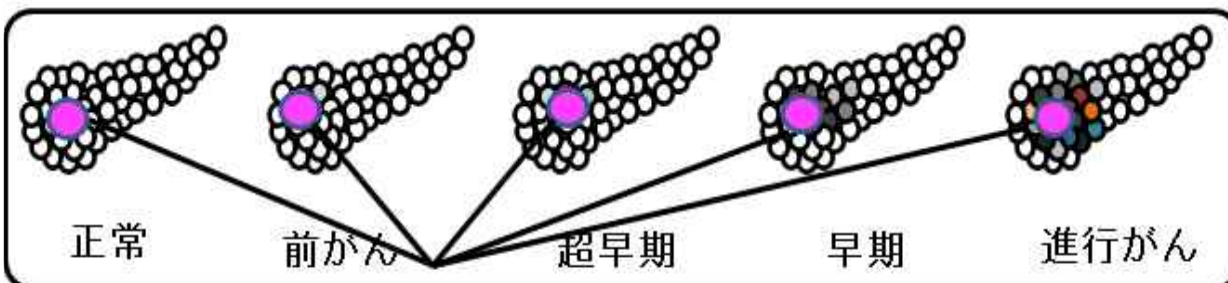
### 未病検出のための解析

#### オミックス解析

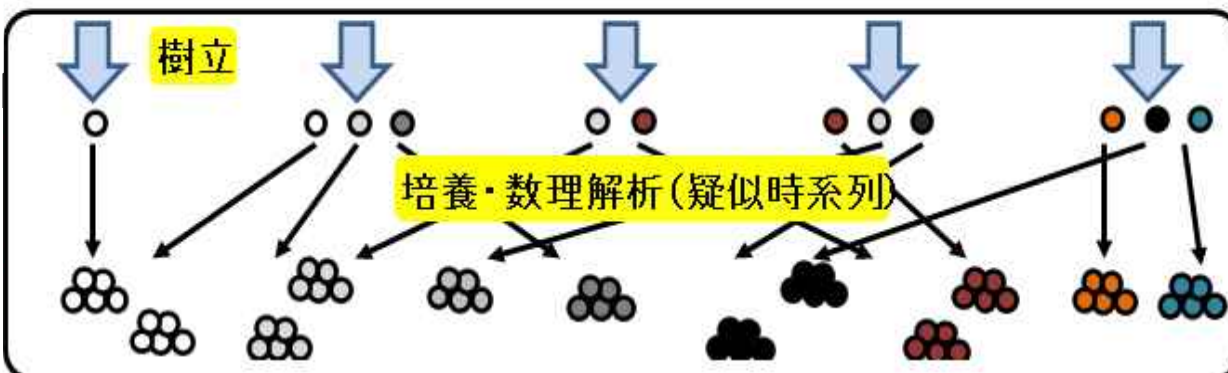
全ゲノム-seq  
scRNA-seq  
bulk RNA-seq  
メタボローム  
解析、他

未病への  
数理モデル化  
DNB理論、  
深層生成モデル  
理論など

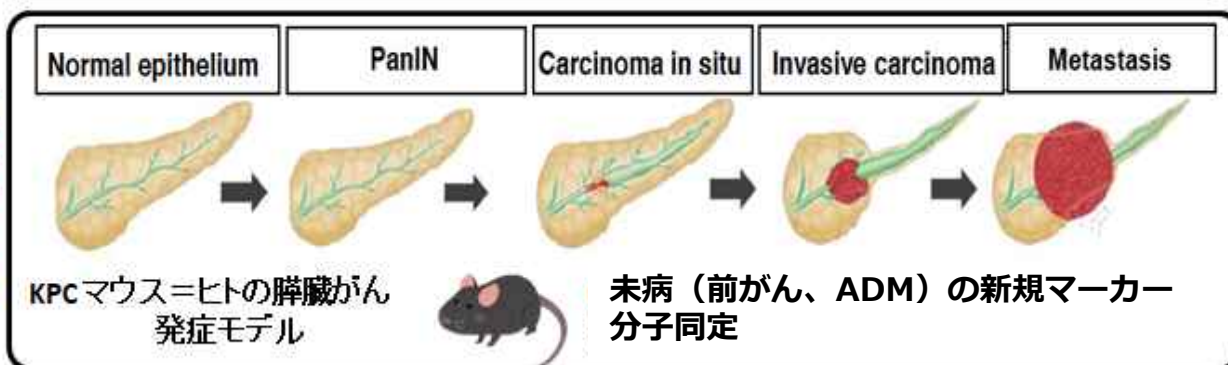
レーザーダイセクション



オルガノイド



KPCマウス



- **目標2 統合データベースの構築とその統合解析の推進がマネジメントの軸**  
**生物系・医学系研究者と数理研究者の双方向性連携による統合的解析を促進**

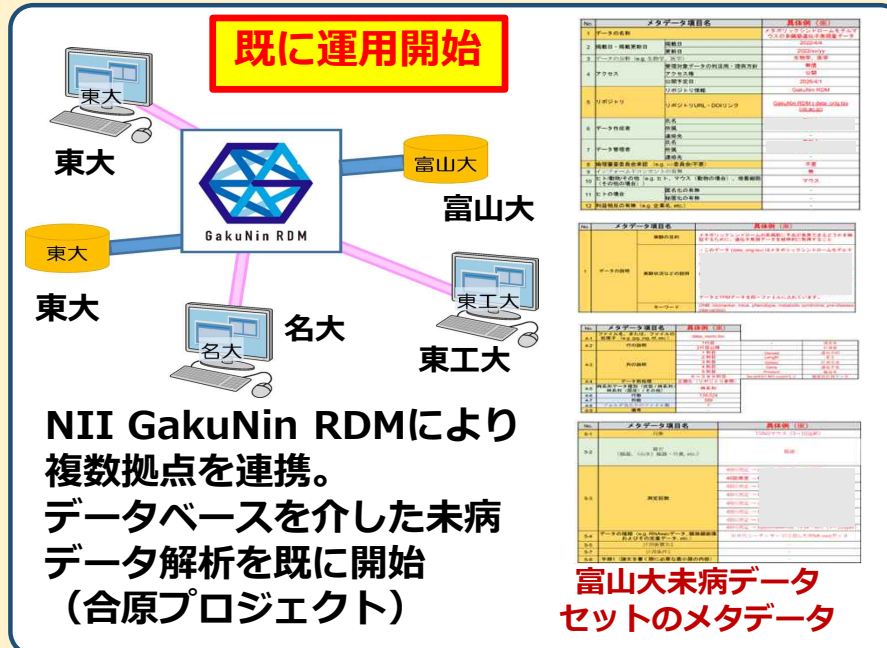
## データ格納・利活用の推進と倫理に関する合意形成

- ・ 目標2（MS2）で創出された研究データは、**原則としてMS2データベースに格納する。**特に**追加予算で創出されたデータは格納必須**
- ・ PMはデータ格納の状況と共同研究の進捗について管理、把握し、適時PDに報告
- ・ 格納するヒトデータについて、**原則MS2内での利活用のインフォームドコンセント**を得る。**将来は企業を含む国内外の研究者による利活用の可能性を説明し、同意を得る**
- ・ 研究データはMS2内で積極的に利活用し、**将来はMS2外にも提供することを原則とする。**具体的なデータ提供、利活用を審査、管理する体制を構築する

ELSI対応チーム  
(飯島ら)  
より対応サポート

- ・ **全PMとPIから基本方針協定書の基本合意を取得**
- ・ **数理データ連絡会議などで目標2内の緊密なコミュニケーションをはかり運営推進（データフォーマット、メタデータ設計）**
- ・ **データベース担当PI、ELSI担当PIと各プロジェクト担当者によるデータベース作業部会を発足。統合データベース構築の実務作業を進めている。**

## 統合データベースシステム構築、運用



データベースマネジメント支援チーム  
(藤原、山地、合原)  
メタデータ・データ設計  
共通データフォーマット、  
規定整備など

# 未病介入による発症予防の実装化に向けて考えられる課題

現時点では、未病の構造を明らかにし、その介入を行なって、  
発症予防に至るPOCを獲得する研究開発を進めている。  
今後、これらを社会実装していく上で、いくつかの課題がある

- 1、未病のマーカー診断と介入の方策がよくわからない
- 2、未病介入による発症予防の精度がよくわからない
- 3、未病介入による発症予防の倫理的側面が未知である
- 4、未病介入による発症予防の費用的側面が未知である
- 5、未病介入による発症予防を支える社会システムや担い手が未知である
- 6、その他・・・

本日の公開シンポジウムでは、前半で目標2の未病開発研究の現状を報告し、  
後半で、今後の社会実装に向けての課題について議論したい  
(首藤先生(神奈川県副知事)、パネルディスカッション)