

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



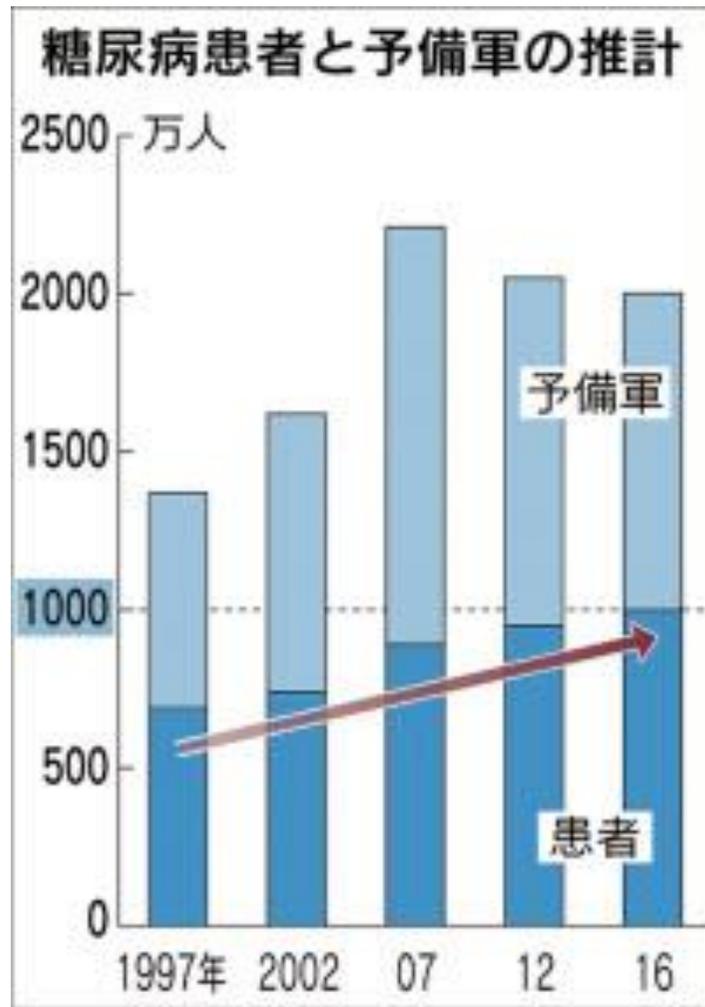
# 恒常性の理解と制御による 糖尿病と併発疾患の克服

PM: 片桐 秀樹

(東北大学 大学院医学系研究科)



# 糖尿病は有病者1000万人 予備軍1000万人の国民病



動脈硬化・心不全は  
日本人の**主要な死因**の一つ  
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**

**23%が受診せず**  
人工透析導入患者の  
糖尿病**通院期間**は  
平均**わずか2年**

# 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**

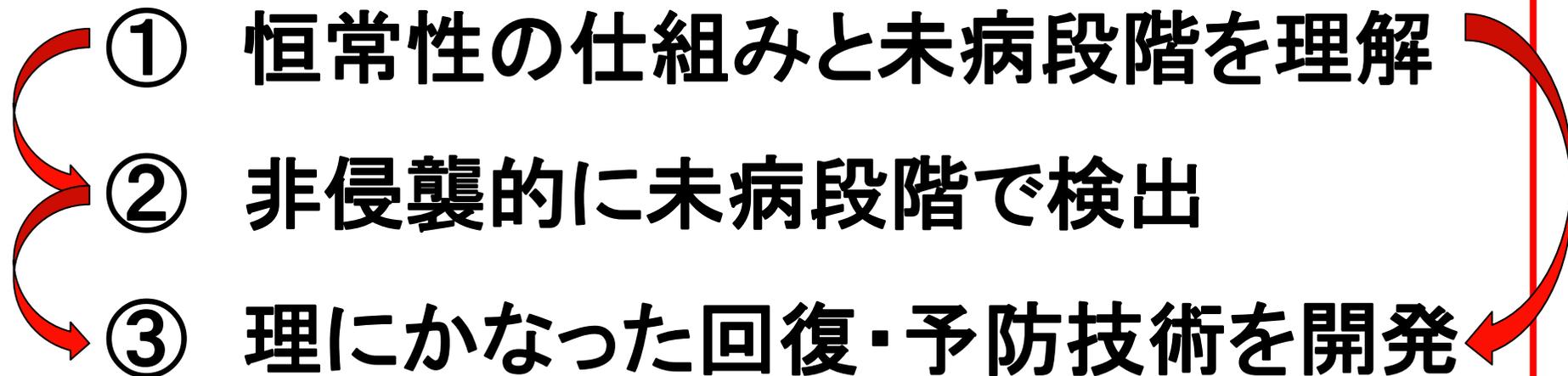
**正常な調節機構(動的恒常性：**

**体の状態が一定に保たれる)を理解すること**



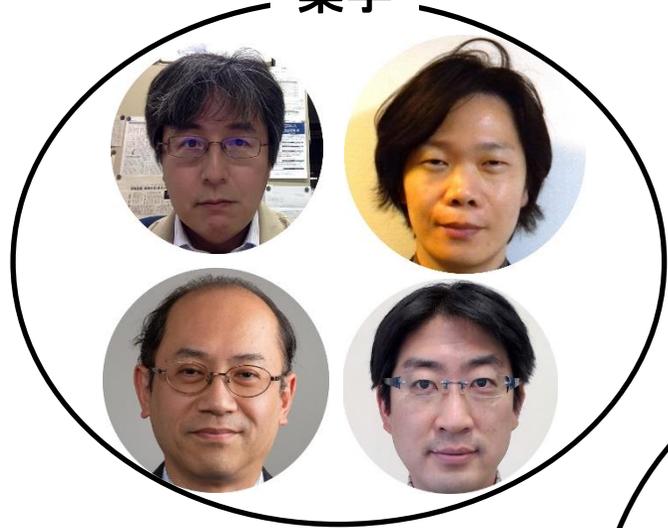
# 2050年の最終目標

糖尿病や併発疾患について、

- ① 恒常性の仕組みと未病段階を理解
  - 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

薬学



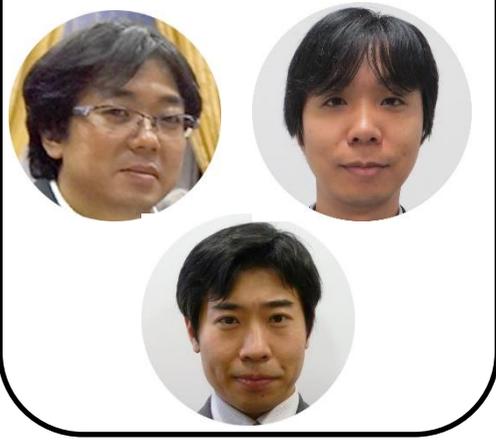
炎症・免疫



循環器



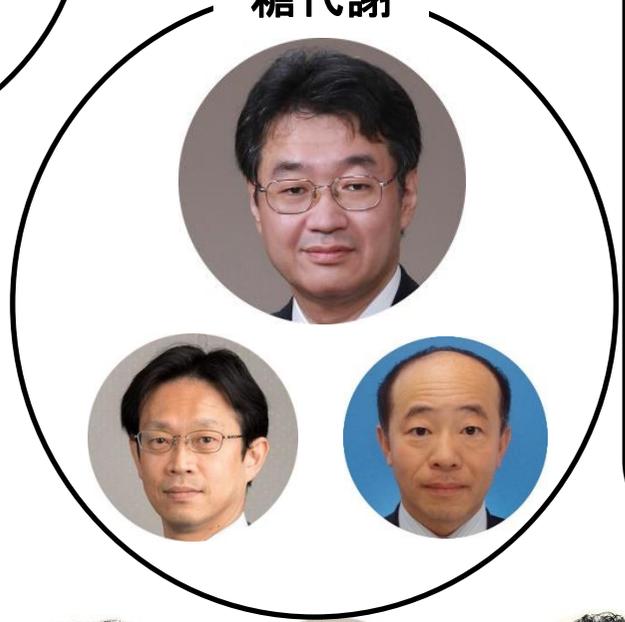
測定  
技術



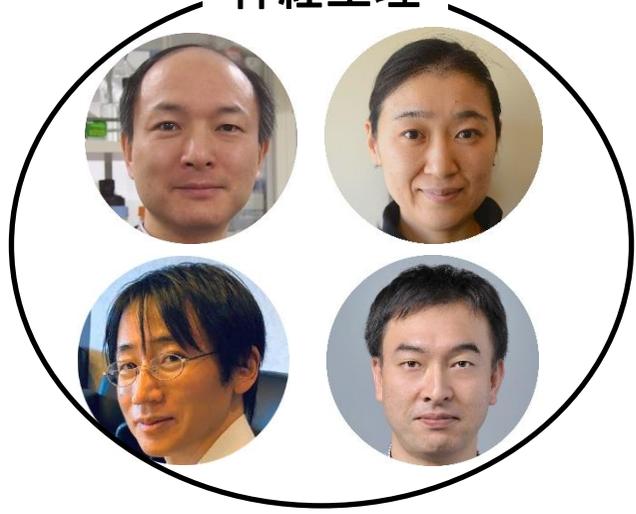
数学



糖代謝



神経生理



脳神経外科



消化器



腎



ゲノム・AI



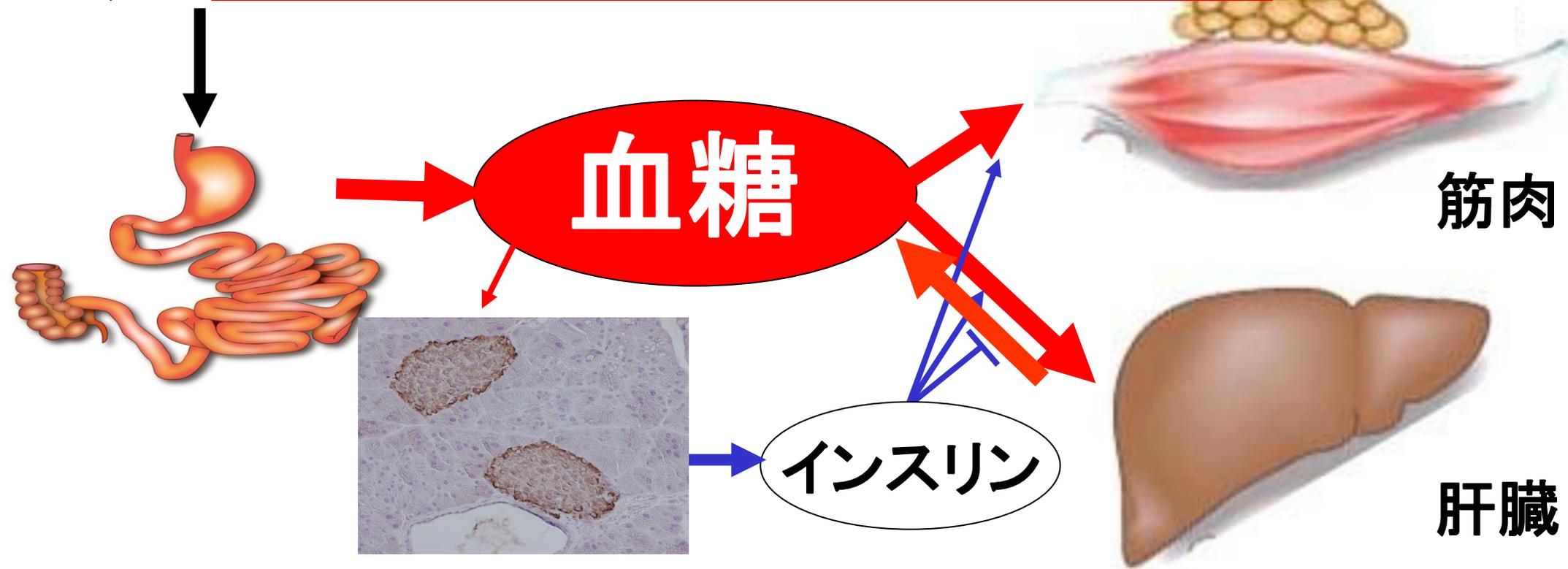
bio-  
informatics

# インスリンによる血糖値調節メカニズム

食事

インスリン応答性糖取り込み

脂肪組織



筋肉

肝臓

膵臓ランゲルハンス島β細胞

糖応答性インスリン分泌

恒常性維持に重要だと考えられていること

1. 膵臓からの糖応答性インスリン分泌

糖応答性初期インスリン分泌の低下

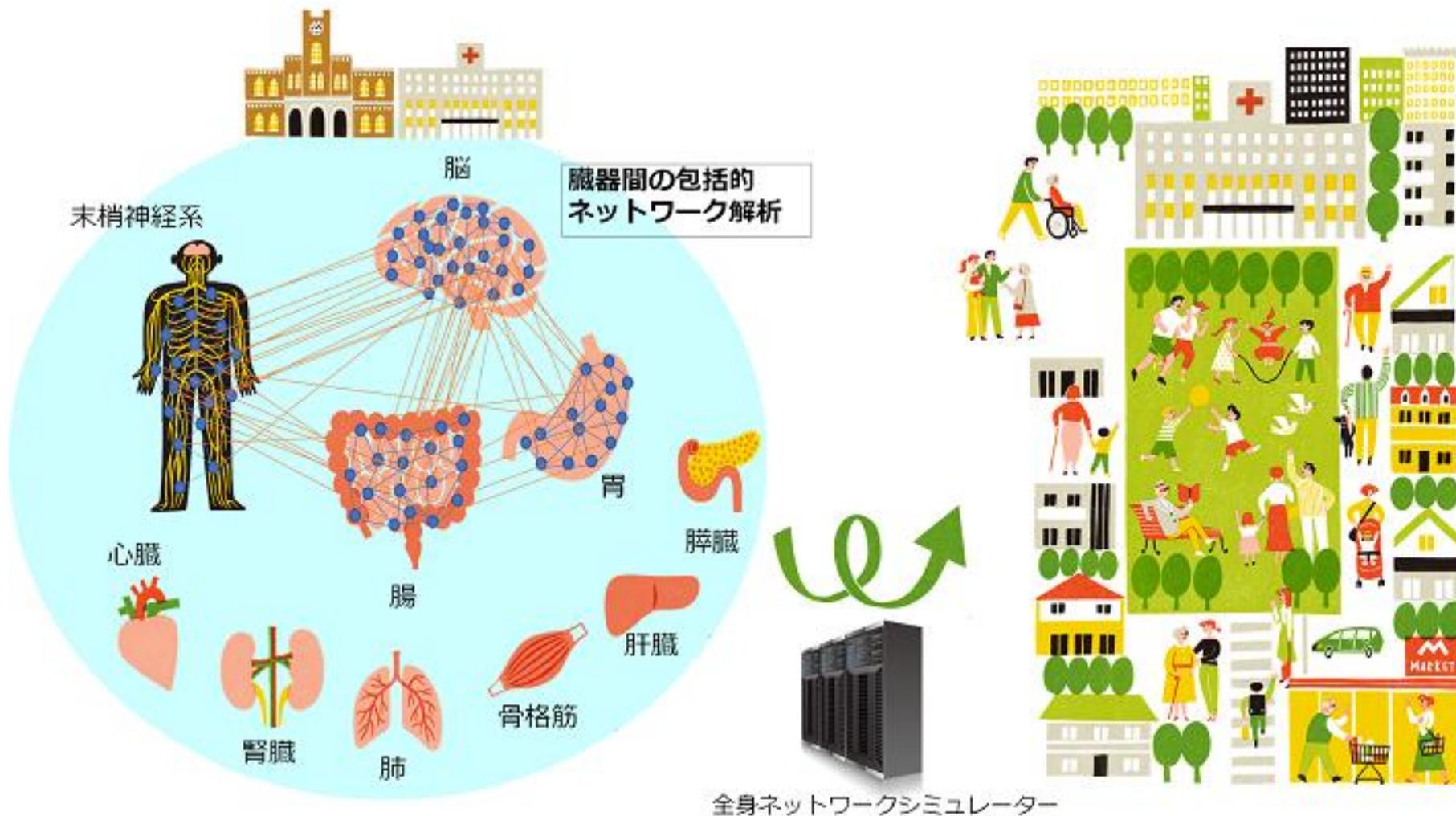
2. 筋肉でのインスリン作用

肥満によるインスリン抵抗性

# 多臓器生物における 代謝恒常性維持の仕組み

臓器間代謝情報  
ネットワーク

# 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



# 臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝調節

Science 2006 EurHeartJ 2012

↑基礎代謝 ↑血圧  
↓適応熱産生

Cell Metab 2012

肝  
傷害後  
肝再生

Nature Com 2018

膵β細胞増殖  
(↓血糖値)

Science 2008

胆石形成  
機序解明

Gastroenterology  
2017

胆嚢

小腸

膵内神経シ  
グナル解明

Nature Com  
2017

異所性  
嗅覚受容体

Sci Rep 2018  
特許出願

B型インス  
リン抵抗症  
治療成功

Lancet 2009

脳

Cell Metab 2006

↓過食  
↓脂肪分解

Nature Com 2015

褐色脂肪

miRNAによる  
膵β細胞再生

EBioMed 2017  
PCT出願

脂肪組織  
マクロファージ  
極性決定機構

Cell Rep 2017

脂肪萎縮性  
糖尿病  
治療成功

Ann Intern Med  
2017

白色脂肪

動脈硬化  
機序解明

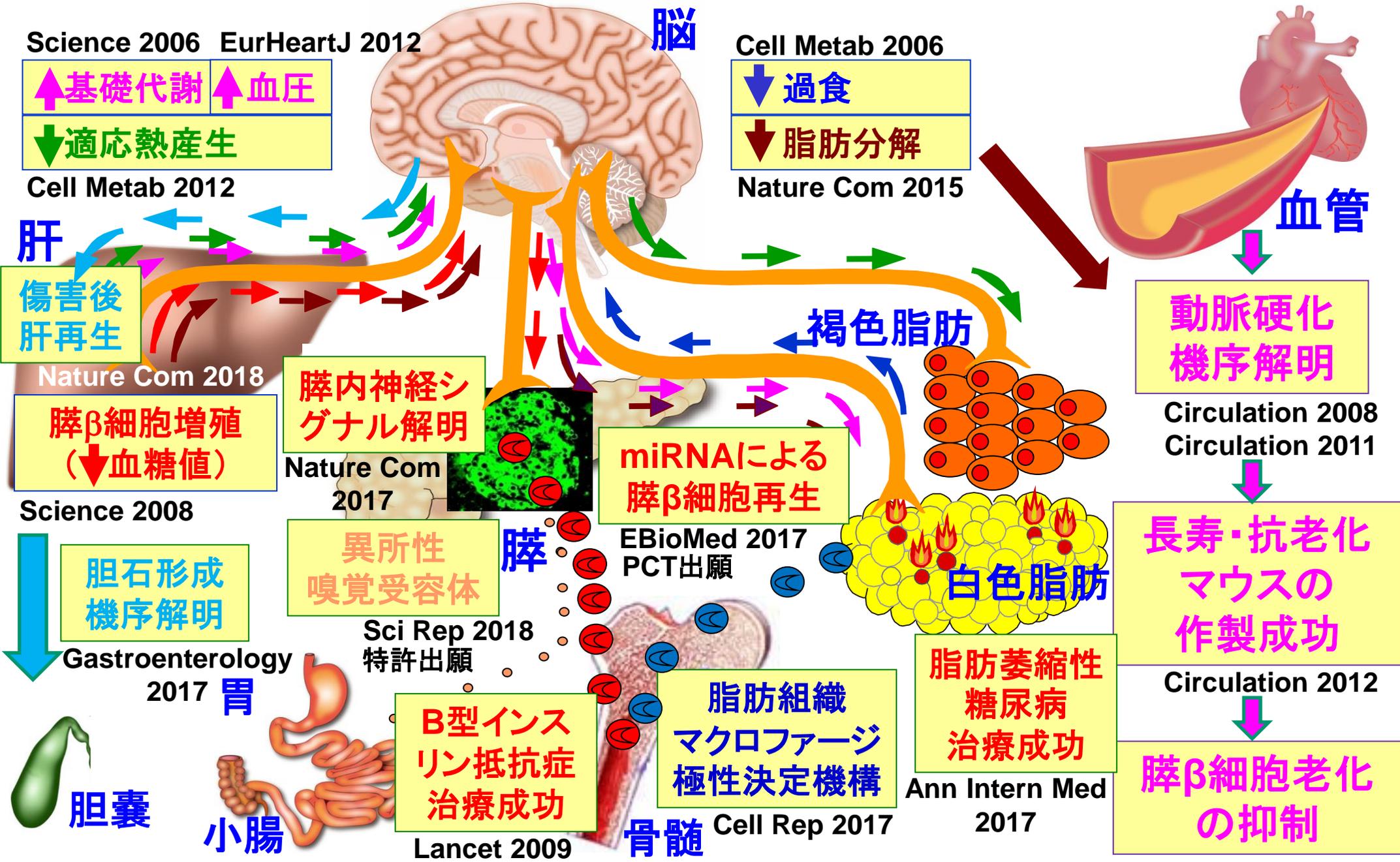
Circulation 2008  
Circulation 2011

長寿・抗老化  
マウスの  
作製成功

Circulation 2012

膵β細胞老化  
の抑制

血管



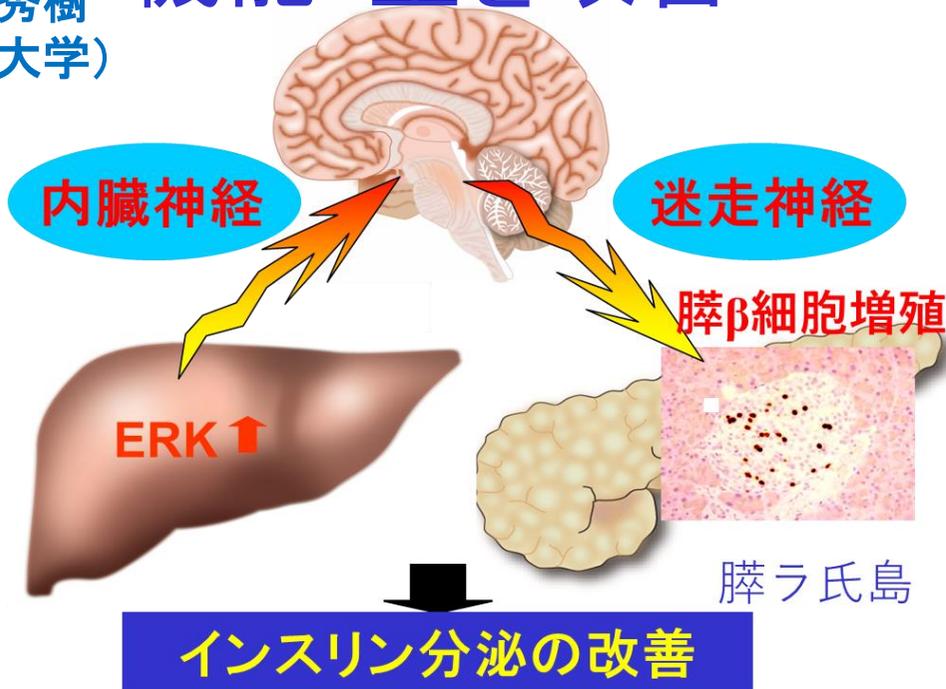
# Metabolic Information Highways

## ～臓器連関の解明とその応用～



片桐秀樹  
(東北大学)

### 膵β細胞の 機能・量を改善

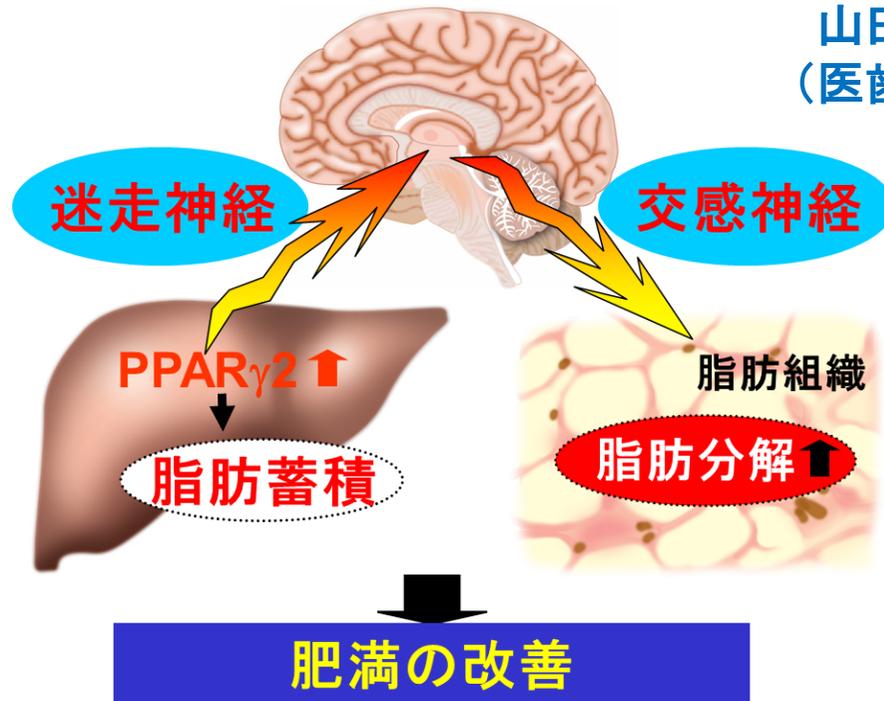


*Science* 322: 1250, 2008  
*Nat Commun* 8:1930, 2017



山田哲也  
(医歯大学)

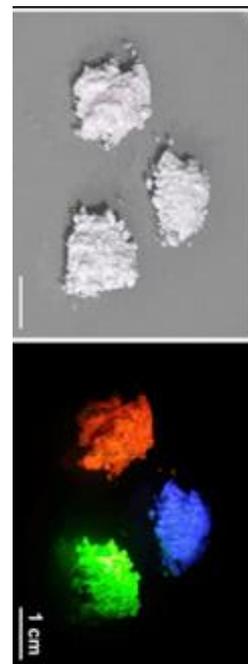
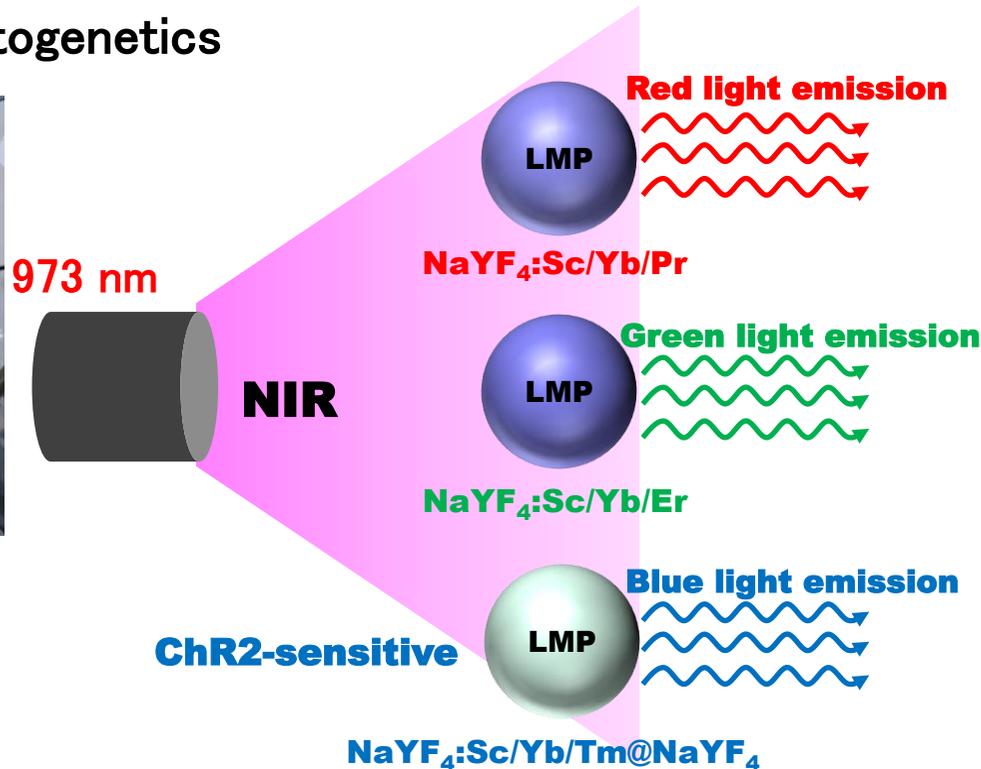
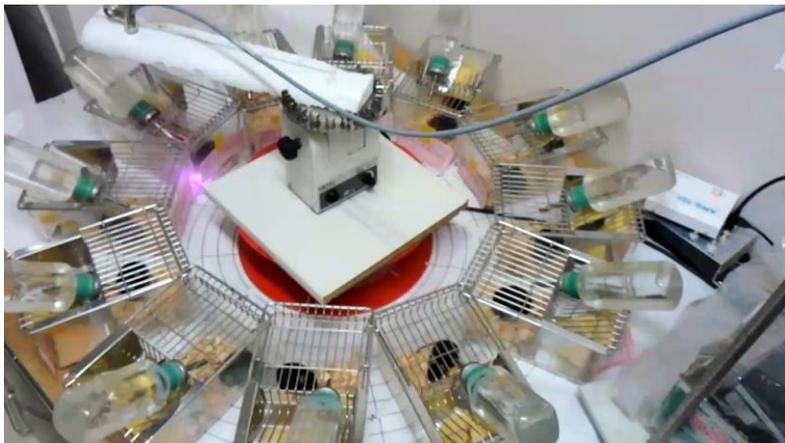
### 脂肪を燃やす



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

# 膵臓に投射する神経のみを選択的に刺激する技術の開発

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 fiber-less optogenetics



## 光遺伝学

オプト  
ジェネティクス

膵へ投射する  
迷走神経を  
近赤外光照射時に  
選択的に刺激

近赤外光による  
up-conversion  
現象

膵への  
ランタニド  
粒子注入

化学

物理学

近赤外光 -

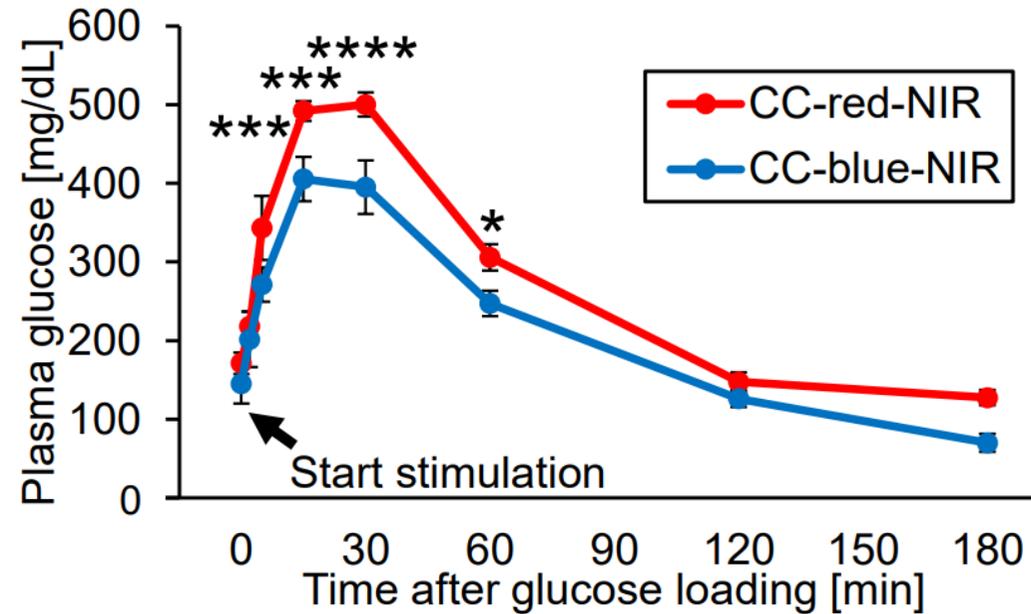
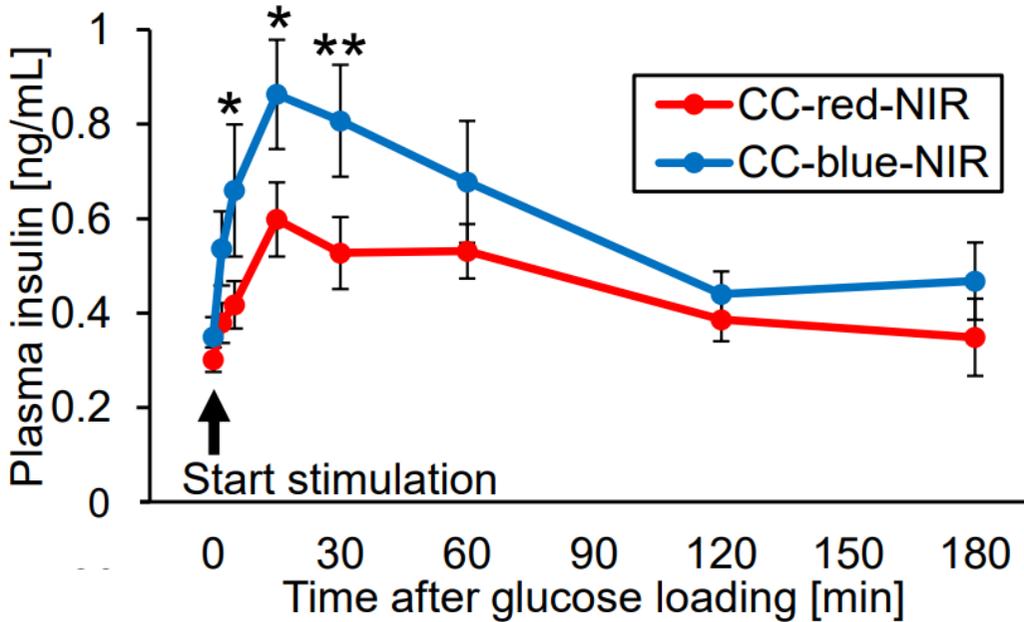


近赤外光 +



# 急性NIR-VNS (blue)は糖応答性インスリン分泌を増強

973 nm, 35 W, 25 ms, 5 HzのNIRを, glucose 2 mg/kg ip 時から, 1周36秒で照射



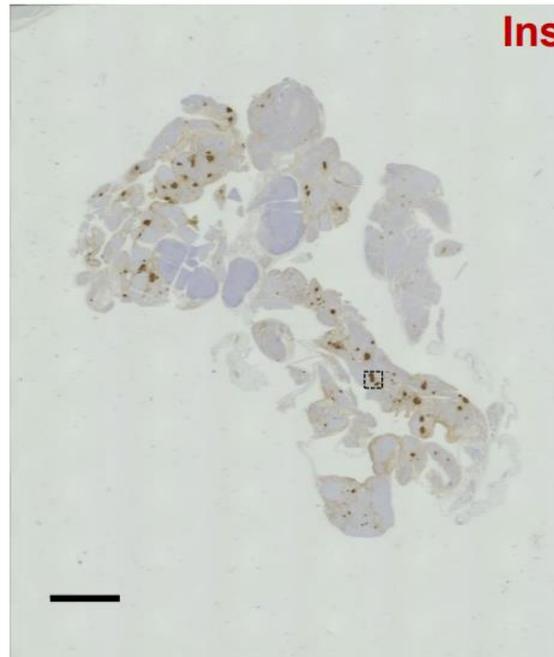
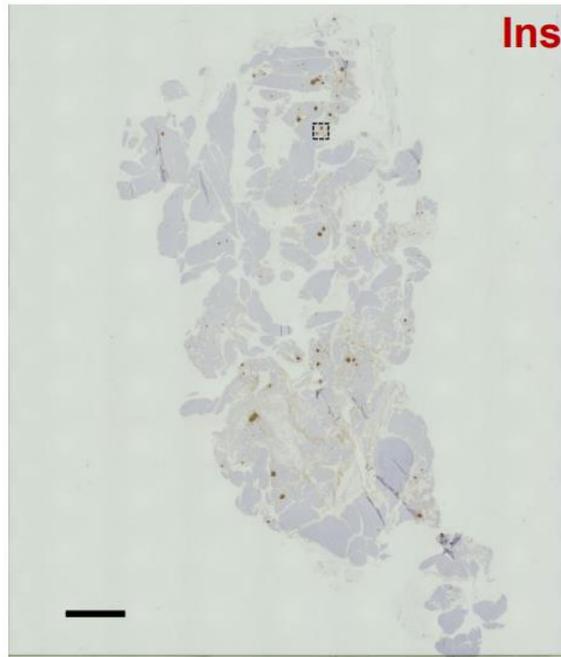
神経刺激で膵β細胞の質を改善

# 持続的NIR-VNS (blue)は膵β細胞を増やす

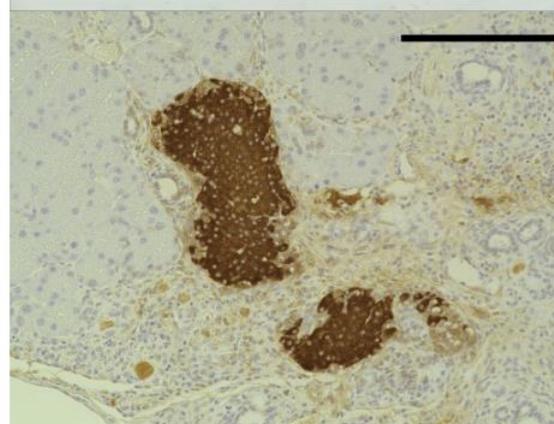
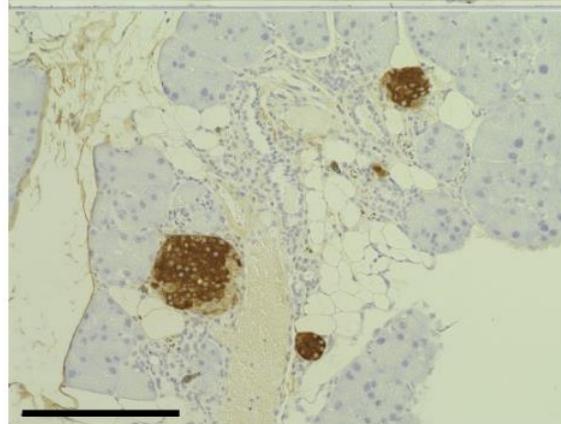
973 nm, 35 W, 25 ms, 5 HzのNIRを1周36秒で2週間照射

CC-red-NIR

CC-blue-NIR



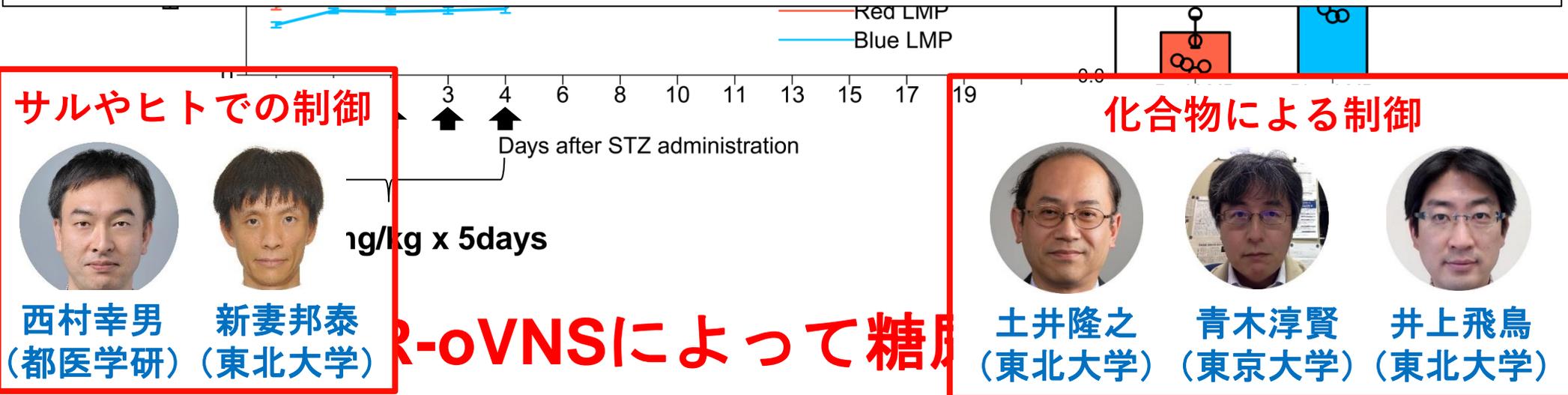
膵臓の  
インスリン染色



神経刺激で  
膵β細胞の  
量を増加

# 持続的なNIR-ovNSによって インスリン欠乏性糖尿病の発症を抑制

膵迷走神経活性化により  
膵β細胞の質と量を改善させることに成功  
～糖尿病予防のPOC～



# Metabolic Information Highways

## ～臓器連関の解明とその応用～



片桐秀樹  
(東北大学)

### 膵β細胞の 機能・量を改善

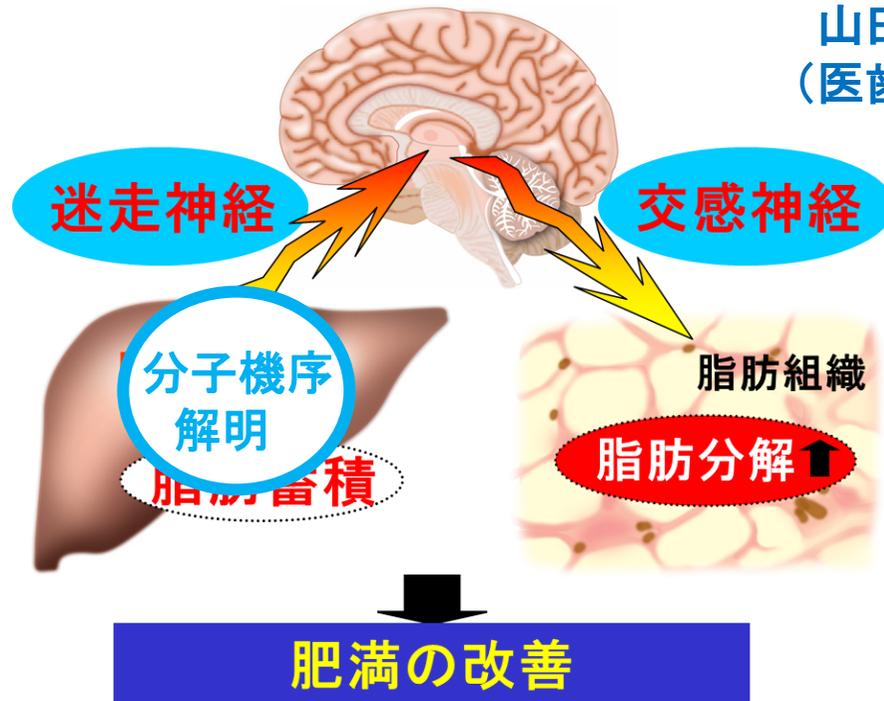


*Science* 322: 1250, 2008  
*Nat Commun* 8:1930, 2017



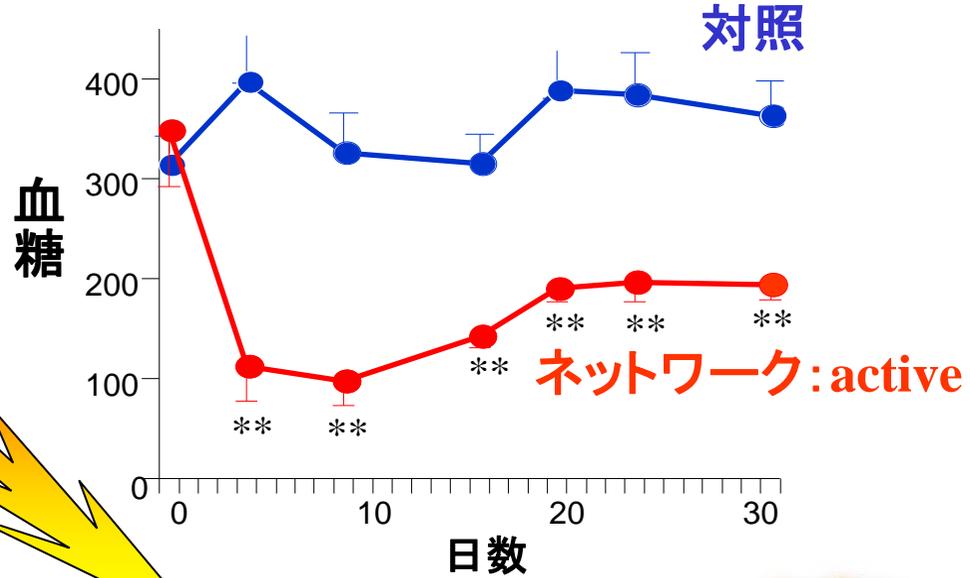
山田哲也  
(医歯大学)

### 脂肪を燃やす

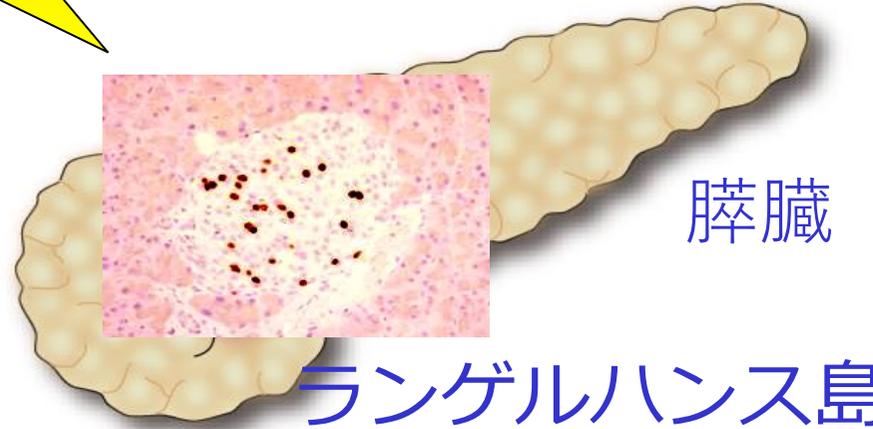


*Science* 312: 1656, 2006  
*Cell Metab* 16: 825, 2012

# 糖尿病治療につながる“Network Medicine”



自らの仕組み  
自らの細胞  
あるべき部位



インスリン分泌細胞の再生

# Metabolic Information Highways

## ～臓器連関の解明とその応用～



片桐秀樹  
(東北大学)

### 膵β細胞の 機能・量を改善



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



中村和弘  
(名古屋大)

### 脂肪を燃やす



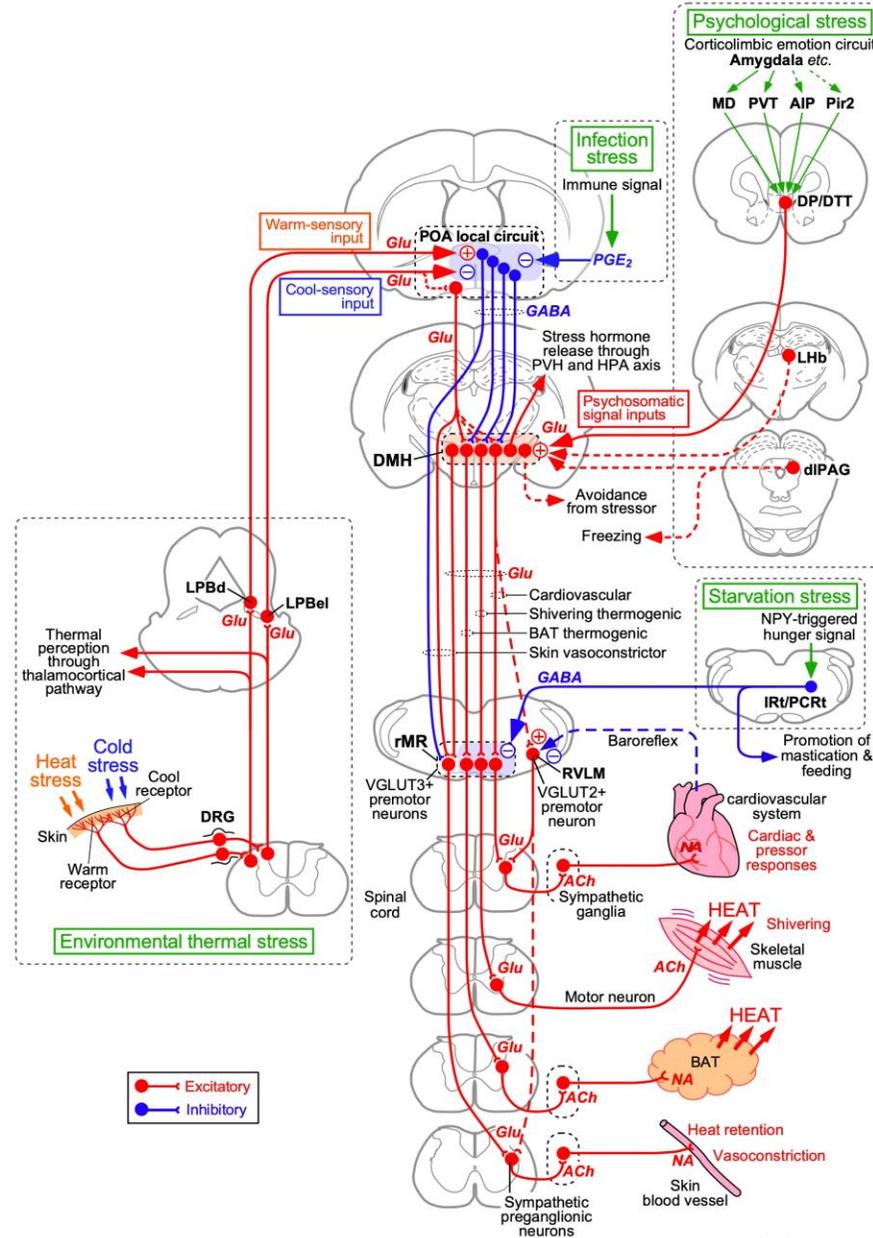
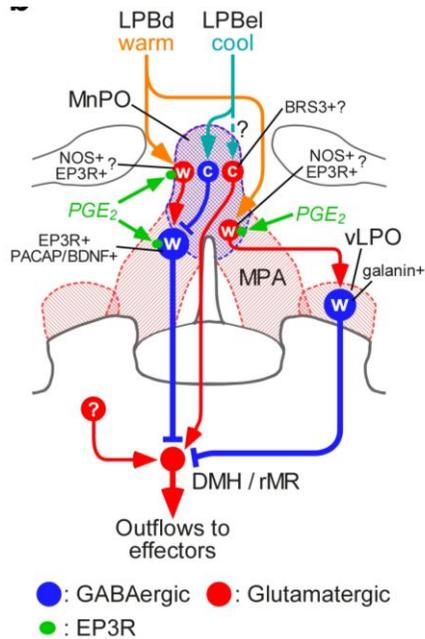
*Science* 312: 1656, 2006  
*Cell Metab* 16: 825, 2012



山田哲也  
(医歯大学)

# 多臓器調節を担う脳-末梢神経ネットワークモデルを提示

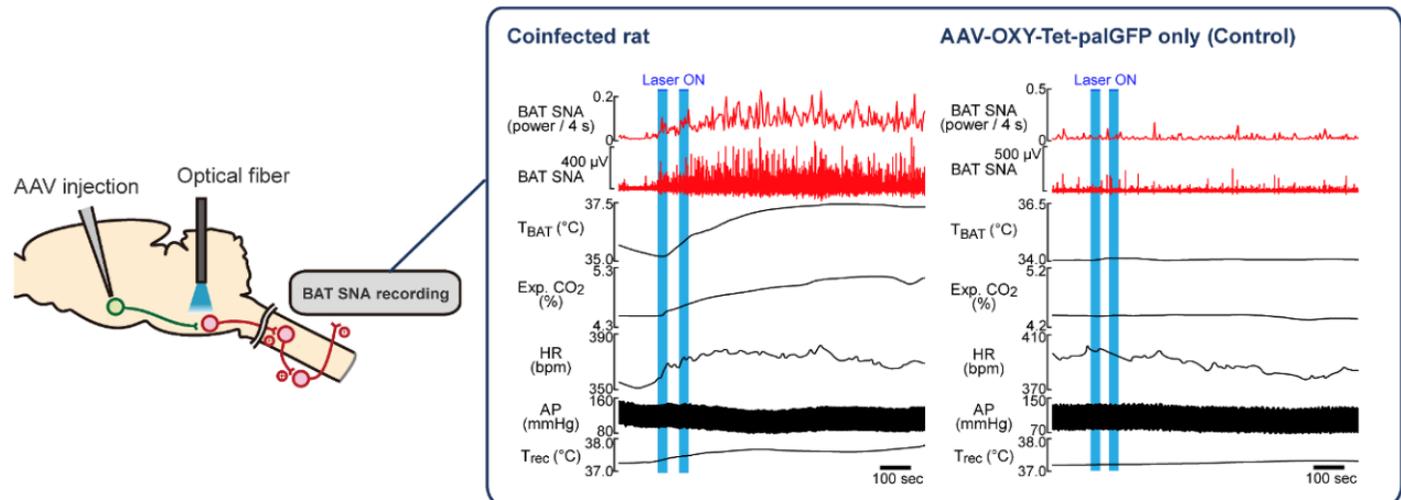
生体内の様々な臓器・器官を統合的に制御する脳のメカニズムの解明に重要なモデルを提示した



# オキシトシンが脂肪を燃やすための脳の神経路を発見

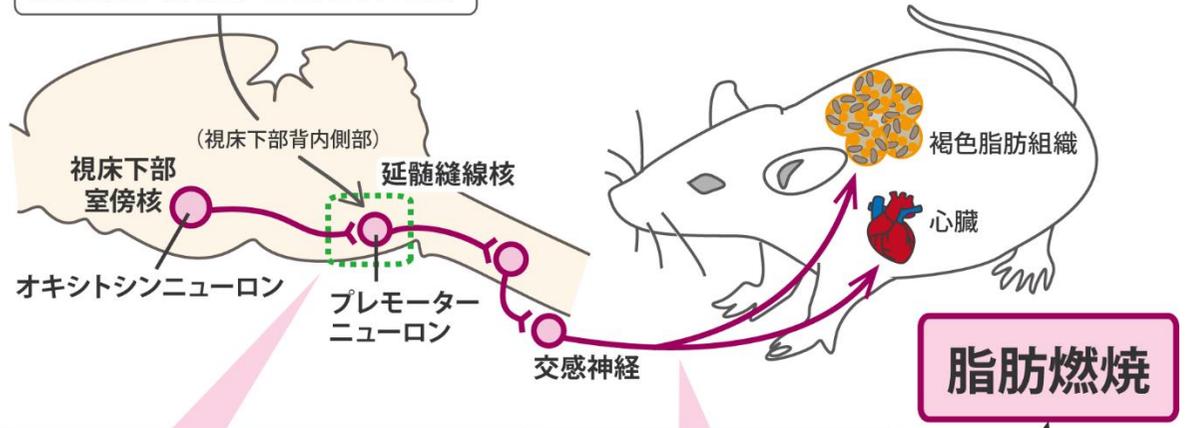


中村和弘  
(名古屋大)



脳内のオキシトシン  
神経系を選択的に  
光刺激すると  
褐色脂肪組織で  
熱産生が誘導

熱産生を惹起する様々な環境因子  
(寒冷環境, 感染症, 心理ストレスなど)



オキシトシンによって延髄縫線核内の  
交感神経プレモーターニューロン活動が亢進  
→ 交感神経系が活性化

褐色脂肪熱産生の亢進  
心拍数の増加

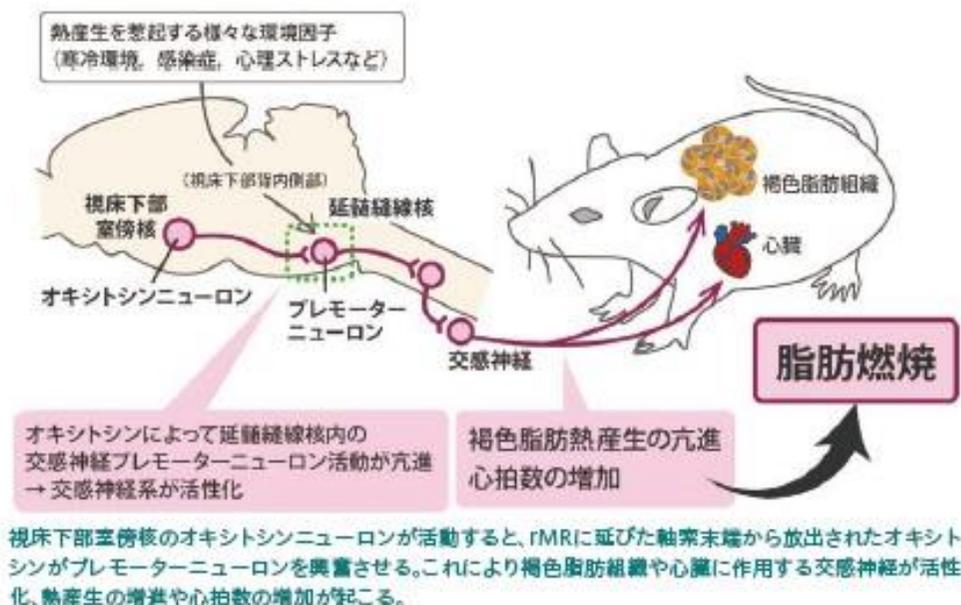
肥満症ならびに  
糖尿病の予防に  
つながる  
技術開発へ

## 「愛情ホルモン」の作用メカニズムを解明 自律神経や肥満メカニズムの研究展開に期待

哺乳類は気温や栄養状態などに応じて、臓器・器官の機能を調節して体温や血圧、心拍数などを適切に保っています。この生体調節の司令塔とも言える視床下部では、多様な神経ペプチドが産生されていますが、その1つに「愛情ホルモン」とも呼ばれるオキシトシンがあります。出産や社会的行動の際に脳内および血中に放出され、鎮痛作用や抗ストレス作用などを示すことが知られていますが、近年オキシトシンがうまく働かないと、体温調節ができず肥満になりやすいこともわかってきました。

名古屋大学大学院医学系研究科の中村和弘教授らの研究グループは、オキシトシンが「脳のどこで」「どのような機構で」作用するのかを明らかにするために、ラット視床下部でオキシトシンを産生する神経細胞「オキシトシンニューロン」の軸索(神経線維)を、緑色に光る蛍光たんぱく質で可視化しました。その結果、この軸索は脂肪燃焼などを司令する信号を出力する<sup>ふんまうくえんずいほうせんせんかくりょう</sup>吻側延髄縫線核領域「rMR」という延髄の一部に伸び、神経伝達することを確認しました。

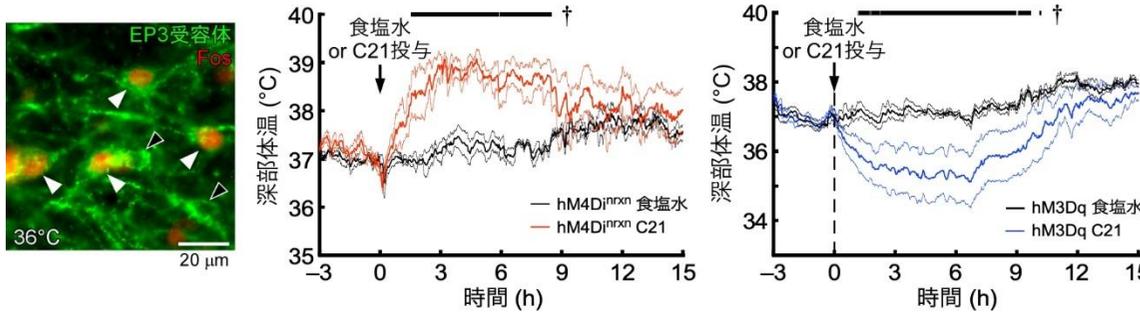
また、光遺伝学的手法を組み合わせた生理学的な実験によって、オキシトシンがrMRに作用して交感神経系を活性化させ、熱産生や心拍数の増加を促すことを明らかにしたほか、オキシトシンが寒冷刺激、ストレスなどによる日常的な熱産生をも増強している可能性も示しました。オキシトシンの新たな作用が明らかになったことから、感情に関連した体温の上昇や心拍数の増加などの自律神経反応の解明や、新たな肥満関連の治療法の開発につながることを期待されます。



# 熱代謝を調節するマスター神経細胞を同定 ～新たな肥満治療技術の開発に可能性～



中村和弘  
(名古屋大)



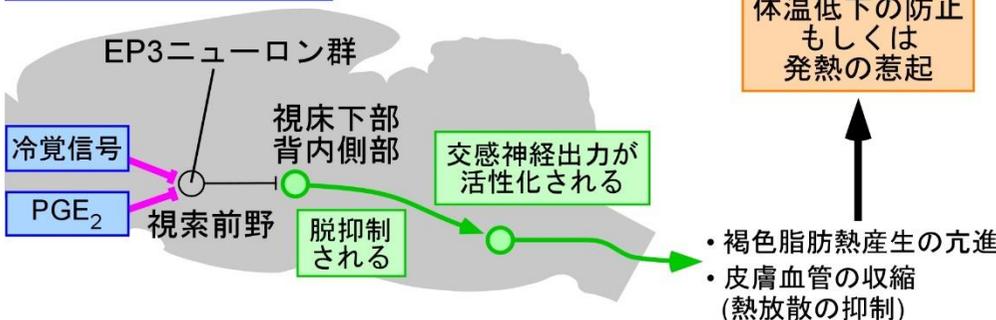
体温・代謝を自在に変動させる  
体温調節中枢の神経細胞群を特定

暑熱環境



脳の体温調節メカニズムの  
基本原理を解明

寒冷環境もしくは感染時



**体温を調節するマスター神経細胞を同定**  
～体温・代謝の制御機構の全貌解明と新たな肥満治療技術の開発に可能性～

東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学分野の中村佳子講師、中村和弘教授らの研究グループは、順天堂大学大学院医学研究科脳回路形態学の日置寛之教授との共同研究により、脳の中で体温調節の司令塔として機能する神経細胞群をラットで同定しました。

人間など多くの哺乳類の体温は約37°Cに厳密に維持され、その調節がうまくいかなくなると、熱中症や低体温症のように体内のあらゆる調節機能が損なわれ、最悪の場合、死に至ります。したがって、体温を調節する基本メカニズムの解明は医学的に大きな意義を持ちます。しかし、体温調節中枢が脳の視床下部にある視索前野（しやくぜんや）\*1に存在することは知られていましたが、体温調節の司令を担う神経細胞群は不明でした。

同研究グループは、発熱メディエーター\*2であるプロスタグランジン E<sub>2</sub>\*3の受容体、EP3 受容体を発現する視索前野の神経細胞群（EP3 ニューロン\*4群）に着目し、体温調節における機能を調べました。まず、ラットを暑熱（36°C）に曝露すると、視索前野の EP3 ニューロン群が活性化することを見出しました。一方、プロスタグランジン E<sub>2</sub> を作用させると活性化は抑制され、同時に体温上昇（発熱）が起こりました。さらに、視索前野の EP3 ニューロン群から伸びる神経線維を可視化すると、交感神経の制御に関わる視床下部背内側部（ししょうかぶはいないそくぶ）\*5などへ神経伝達することがわかりました。視索前野から視床下部背内側部へ伸びた EP3 ニューロン群の 80,000 個以上の神経終末の詳細な解析などから、その多くが抑制性の神経伝達物質である GABA（ガンマアミノ酪酸）\*6を放出することがわかりました。そして、視索前野の EP3 ニューロン群を選択的に活性化すると、皮膚血管\*7が拡張して積極的な熱放散が起こるとともに体温が低下しました。一方、視索前野から視床下部背内側部へ至る EP3 ニューロン群の神経伝達を選択的に抑制すると、褐色脂肪組織\*8において熱産生が起こり、体温が上昇しました。

これらの実験結果は、視索前野の EP3 ニューロン群が交感神経系へ恒常的な抑制信号を送り、その抑制の強さを变化させることで体温を自在に調節する「マスター神経細胞」であることを示しています。本研究は、研究者らも参画しているムーンショット型研究開発事業・目標2の核である「臓器間ネットワークによる生体恒常性維持の分子・細胞メカニズムの解明」に挑戦する一環で行われたものであり、将来的に代謝・循環等を制御する神経回路メカニズムの全貌の解明へつながることが期待されます。また、脂肪代謝を促進する新たな肥満治療技術の開発や、脂肪代謝異常がリスク因子となる糖尿病等の疾患の発症前（未病期段階）での診断と予防技術の開発につながる可能性があります。

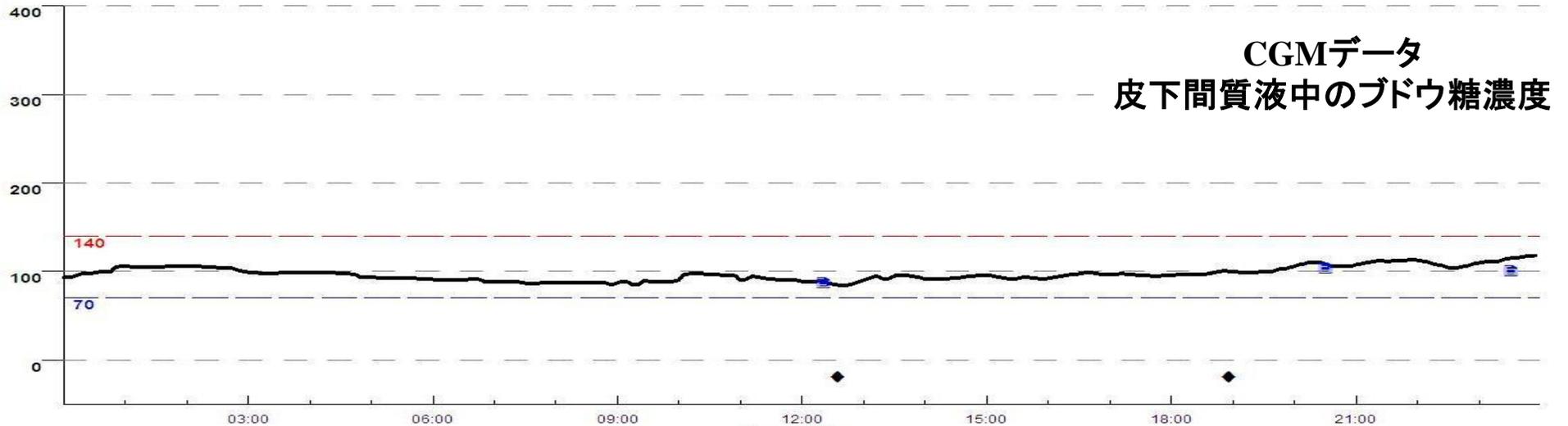
本研究成果は「Science Advances」（2022年12月23日付電子版）に掲載されました。

## 各種マスメディアで報道

日経サイエンス2023年4月号では、  
本成果を「体温調節の司令塔を特定」と  
ムーンショット型研究開発制度の  
の一環として報じ、  
糖尿病や合併する病気の克服を目指す  
本プロジェクトも紹介

**糖尿病の未病とは**

# 本当の正常って何？

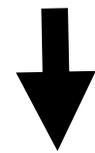


糖応答性インスリン分泌と  
インスリン応答性糖取り込み  
だけでは 説明がつかない

**全血液量＝体重の約8%**

**体重60kgでは約5L**

**空腹時血糖値      80mg/dL**



**血中糖分(全身)      約4g**

**全血液量＝体重の約8%  
体重60kgでは約5L**



**800 kcal食べる＝  
糖換算200 g**

**もしインスリンなどの血糖を  
下げるシステムがなかったら**

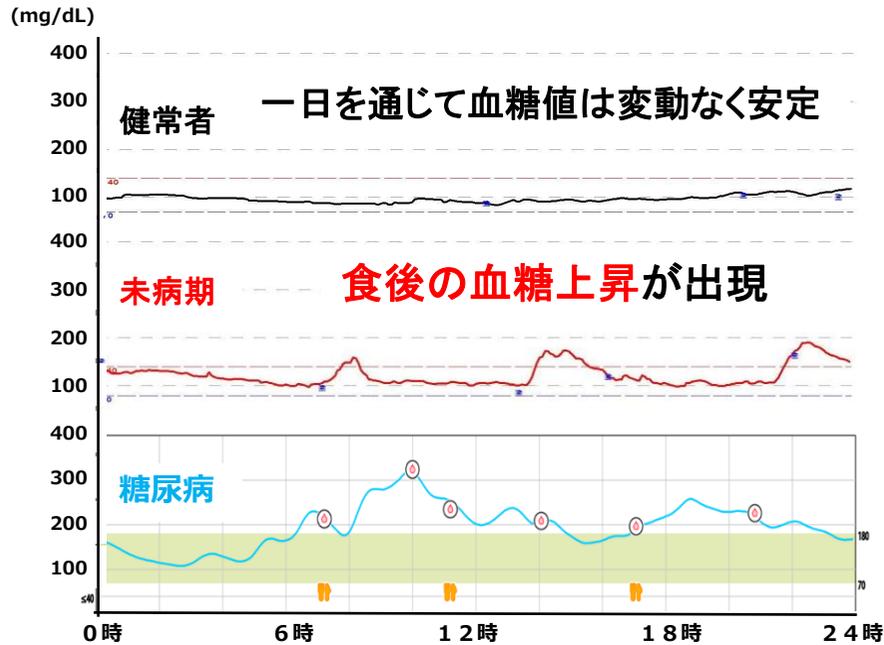
**血糖値 4000 mg/dL 上がる**





# 糖尿病の超早期段階(未病)とは

## 持続皮下血糖測定(CGM)



## 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

空腹時血糖値および75g OGTTによる判定区分



負荷後2時間血糖値

糖尿病治療ガイド2016-2017より改変

# 正常型に注目

# 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



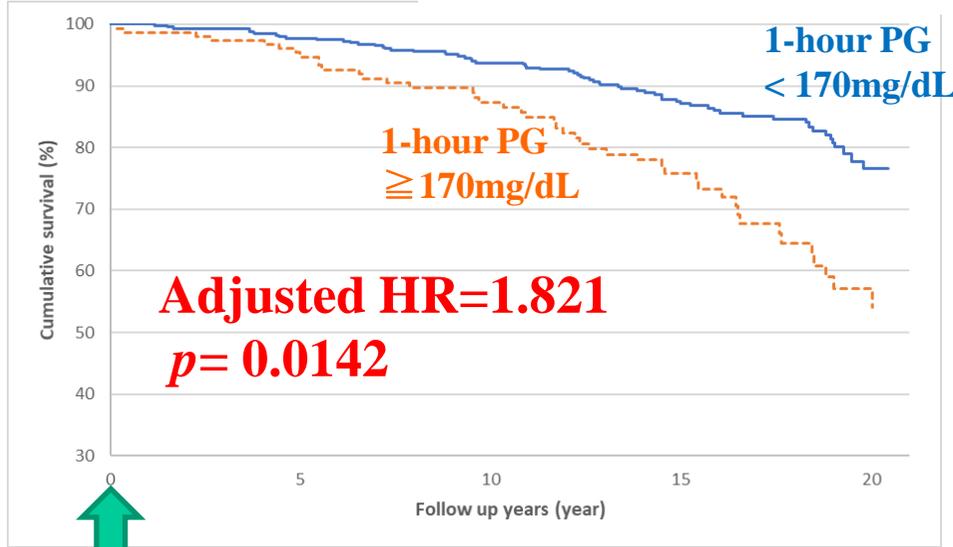
# 糖尿病超早期段階の予測法の開発と予後予測



片桐秀樹  
(東北大学)

## 大迫コホート

75gブドウ糖糖負荷試験  
正常型集団の生存曲線



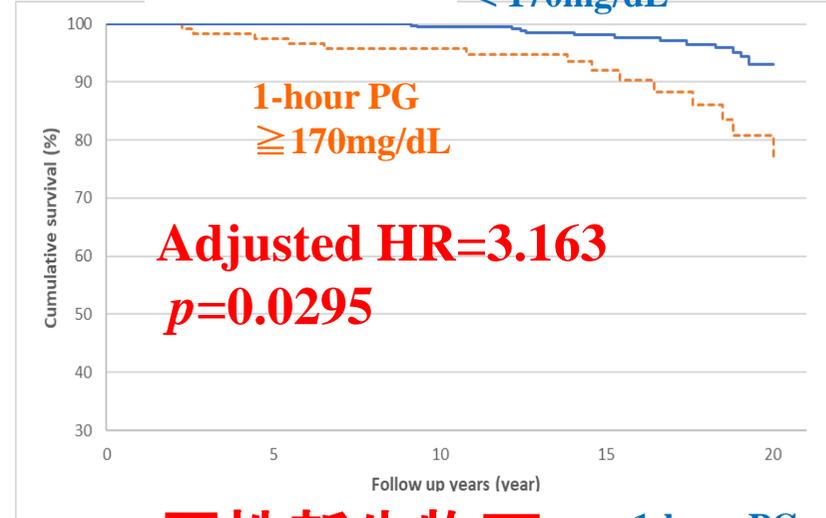
GTT

すべてのコホートパラメータの中で  
糖負荷後1時間血糖値が  
余命と最も強く相関

寿命に関わる糖尿病  
未病段階の定義づけ

## 心血管死

1-hour PG  
< 170mg/dL



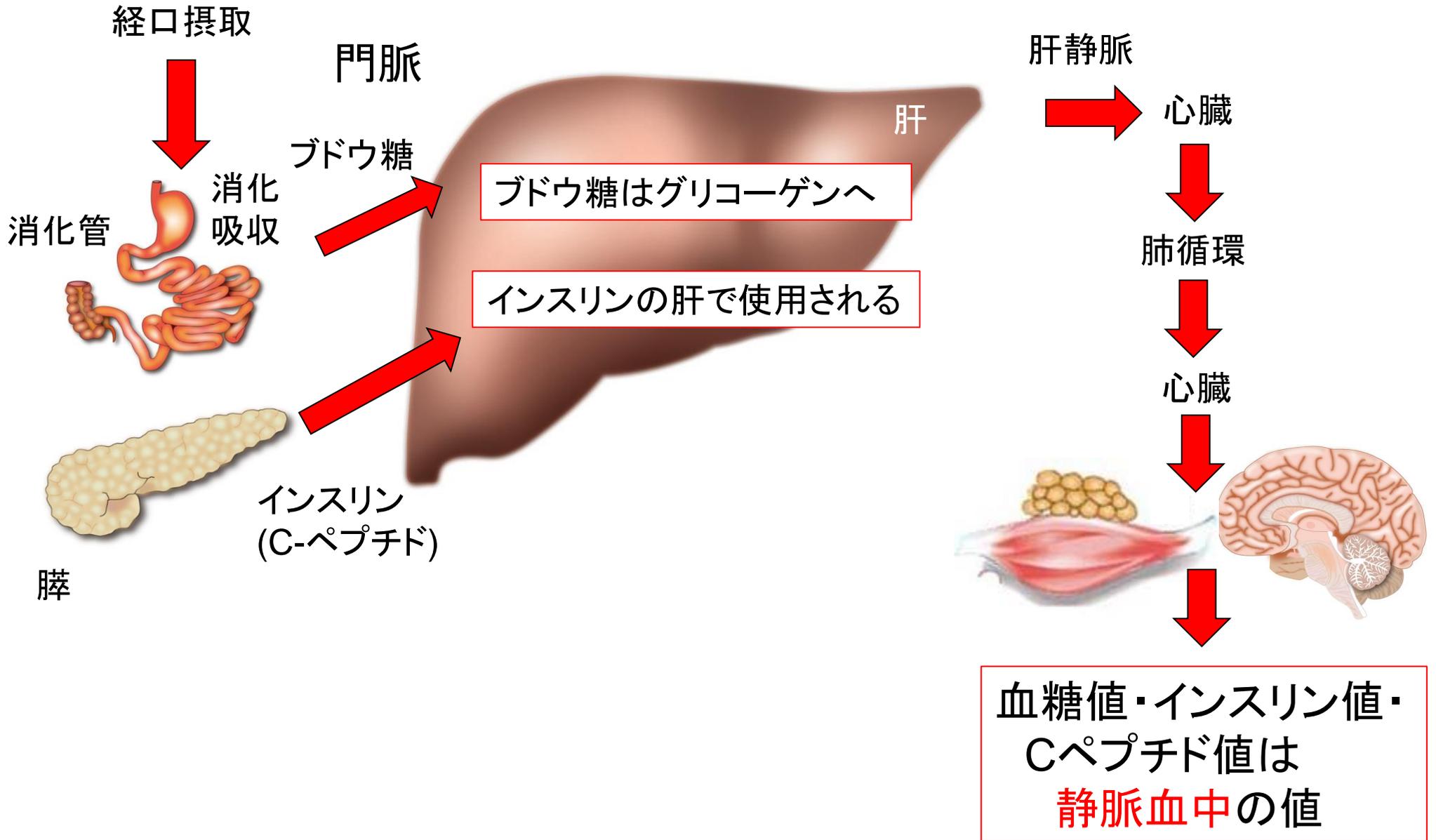
## 悪性新生物死

1-hour PG  
< 170mg/dL



糖尿病と動脈硬化・悪性腫瘍に  
共通の発症基盤

# 食後早期の血糖値の決定因子は？





# 恒常性維持に重要だと考えられていること

## 1. 膵臓からの糖応答性インスリン分泌

初期糖応答性インスリン分泌の低下

## 2. 筋肉でのインスリン作用

肥満によるインスリン抵抗性

## 3. 肝臓での糖処理

肝臓での糖取り込み減少による  
末梢血へのブドウ糖流入増加

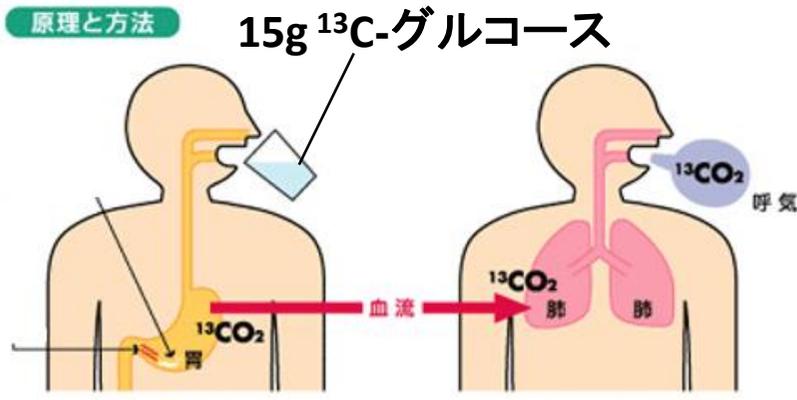
# 肝糖処理能を簡便に検出する手法の開発



澤田正二郎 片桐秀樹  
(東北医薬大)(東北大学)



## <sup>13</sup>C-グルコース(ブドウ糖安定同位体) 呼気試験



呼気<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>排泄量  
(糖酸化量)  
C15, C30, C45

肝ブドウ糖処理能  
肝インスリン作用

負荷後**血糖上昇**  
ΔPG(15 min)  
ΔPG(30 min)

C-ペプチド/インスリン  
(15 min)  
(**肝インスリン作用**)

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



肝の糖取込み能評価方法 Patent #6956977 (日本)  
Method of evaluating hepatic glucose uptake capacity Patent # 11313861 (米国)  
Method for assessing sugar uptake ability of liver Application # 17869074.9 (欧州)

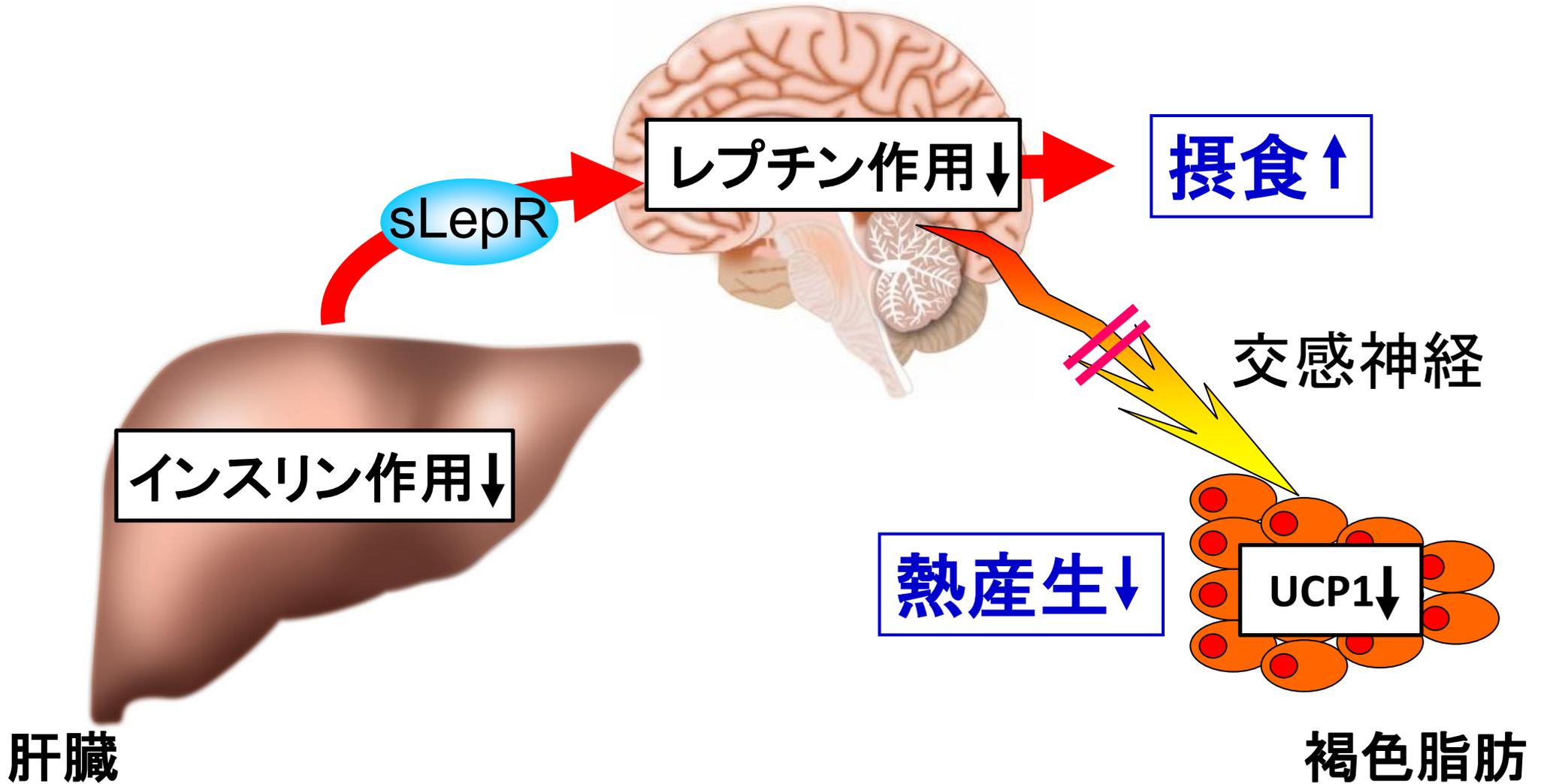
# 食後早期の血糖値の決定因子は？



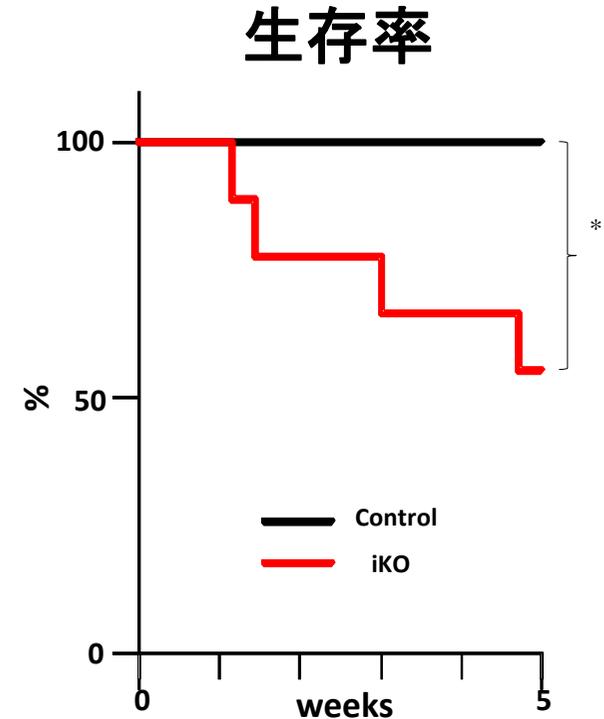
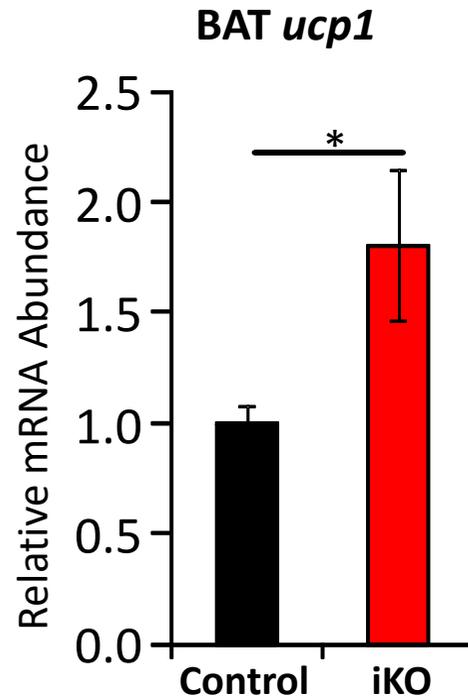
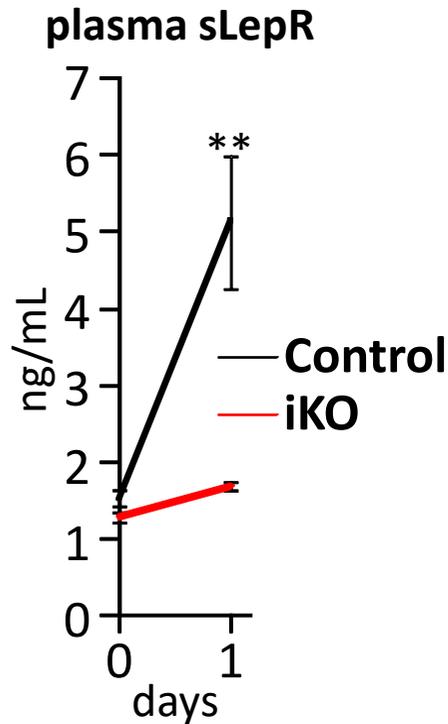
## 簡便な検査法

糖尿病・動脈硬化・悪性腫瘍に共通するメカニズムの解明と  
健康長寿に向けた戦略の開発へ

# 肝インスリン作用が下がると脳レプチン作用が減弱



# 後天的な肝臓LepRKOマウスは制限給餌下でエネルギー消費が多く死亡率が高い



餌が少ないときにエネルギー消費を節約する  
生きていくために必要なメカニズム

肝イン

減弱

# 飢餓を乗り越える レプチン作用調節システム



肝臓

## 肝臓インスリン作用が落ちると 食欲が抑えられない仕組み

# 糖尿病は一つの病気ではない

- ・多くの臓器が血糖維持に関与
- ・臓器間ネットワークによる全身制御メカニズムがある
- ・それぞれの臓器の血糖上昇における寄与度が人によってさまざま

# 糖尿病は一つの病気ではない

- ・多くの臓器が

数理解析による

個々人の

各臓器の寄与度判定

- ・臓器の血糖上昇における寄与度が人によってさまざま

# 数理モデル解析による恒常性の理解とその応用

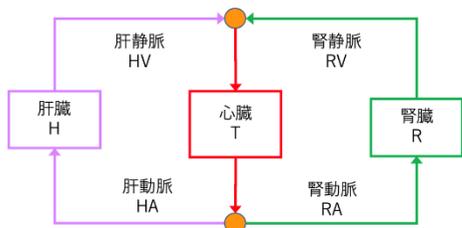


長山雅晴  
(北海道大学)

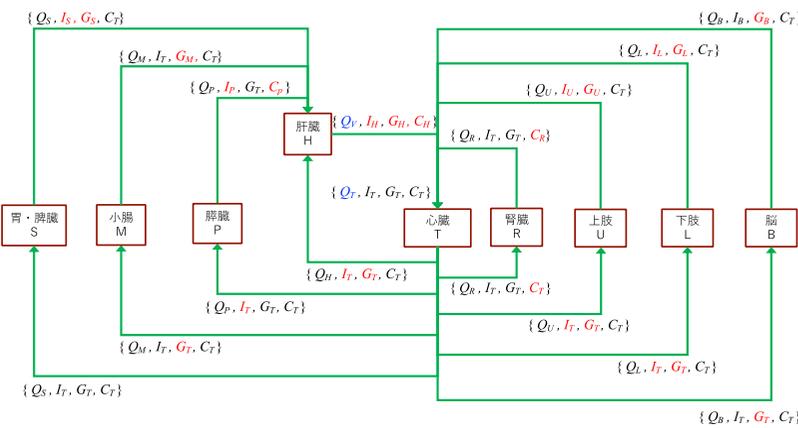


水藤 寛  
(東北大学)

## 3臓器モデル： 循環+産生+排出を表現する数理モデルの構築



## 9臓器モデル： 循環+産生+消費+排出を表現する数理モデルの構築



## 糖負荷試験シミュレーターの実装

In [1]: %run ./Model\_MensentryHills.ipynb

計測データ → Name: HC14

$k_{G4}$	0.26	0.25807040370096346	$G_{AUL}^{max}$	0.23	0.23437782421772196
$k_{IUL}$	98.06	98.05503407781703	$r_{IUL}$	10.77	10.766413797141851
$k_{IH}$	236.00	236.00283376632217	$r_{IH}$	128.09	128.0857978355122
$h_0$	168.89	168.89177266941573	$h_1$	125.35	125.35181550454423
$Q_{SM}$	0.01	0.010757002194257653	$k_{gm}$	4.75	4.750510170612719

実行 →  Go Execute  Check parameters

HC14 half-life time for C-peptide: 22.13 mins; half-life time for Insulin: 3.42 mins

### 上腕静脈中血糖値

### 上腕静脈インスリン

### 上腕静脈C-ペプチド

### 肝臓インスリンクリアランス

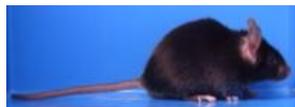
推定結果の  
パラメータを  
変更する

数値計算結果

# 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、腸内細菌叢解析など



眞鍋一郎  
(千葉大学)



青木淳賢  
(東京大学)



木村郁夫  
(京都大学)



長山雅晴  
(北海道大学)



水藤 寛  
(東北大学)

数理解析

データ駆動的に  
メカニズム推定



高山順  
(東北大学)



中岡慎治  
(北海道大学)

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

合原PJ

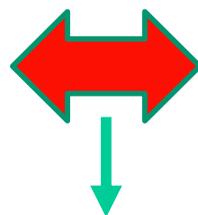
実験動物で検証

# 数理モデル解析による恒常性の理解とその応用

正常耐糖能から  
境界型・糖尿病型へ  
遷移する時系列データ

健常マウスから  
糖尿病マウスへ  
遷移する時系列データ

個々人多様な  
糖尿病未病段階



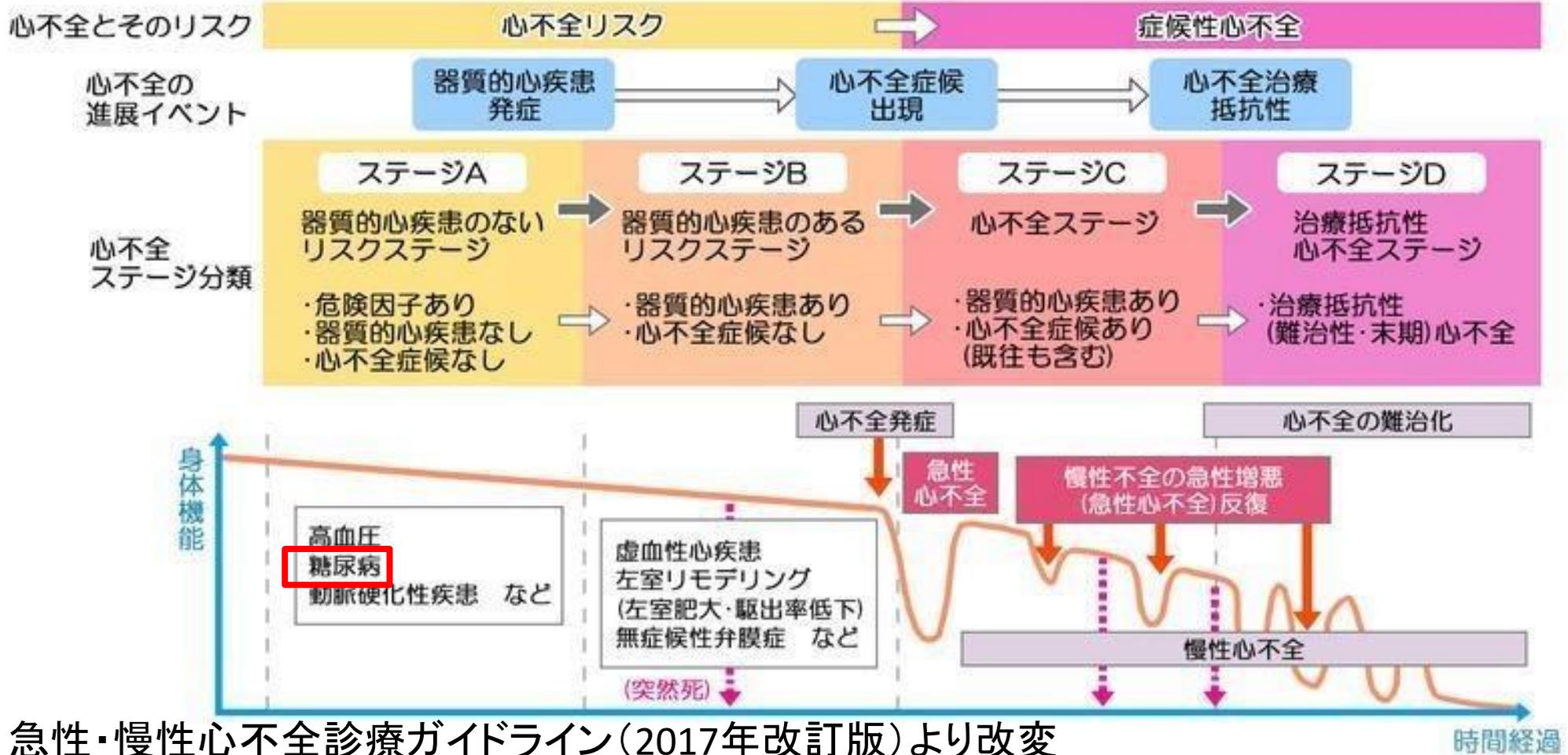
各臓器各分子  
各代謝物の変容  
を詳細に検討

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

# 糖尿病併発疾患

# 心不全の問題点



急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)より改変

- # 一度発症したら、悪化を続ける
- # 多臓器病態をきたす
- # 悪化させずに回復させる標的の創出が必要

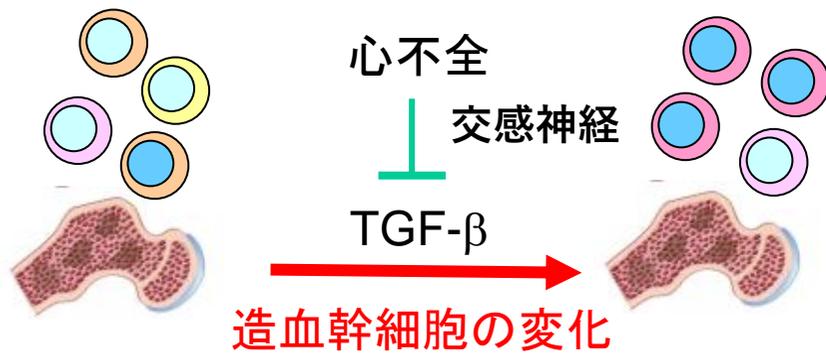
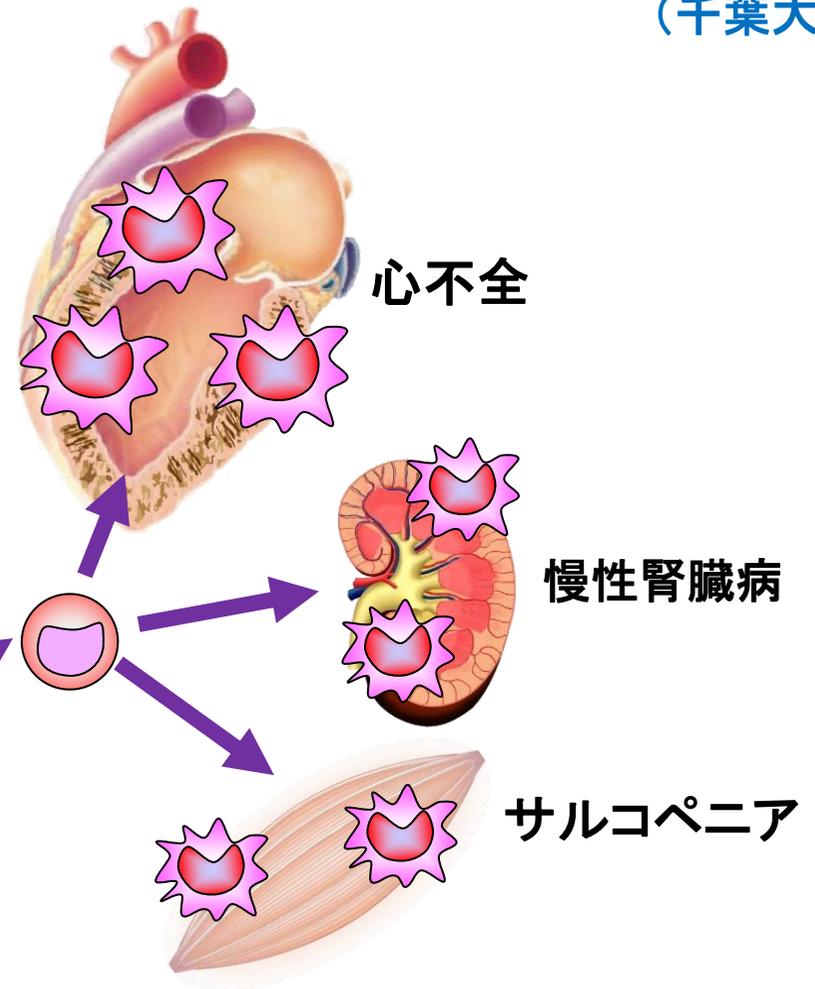
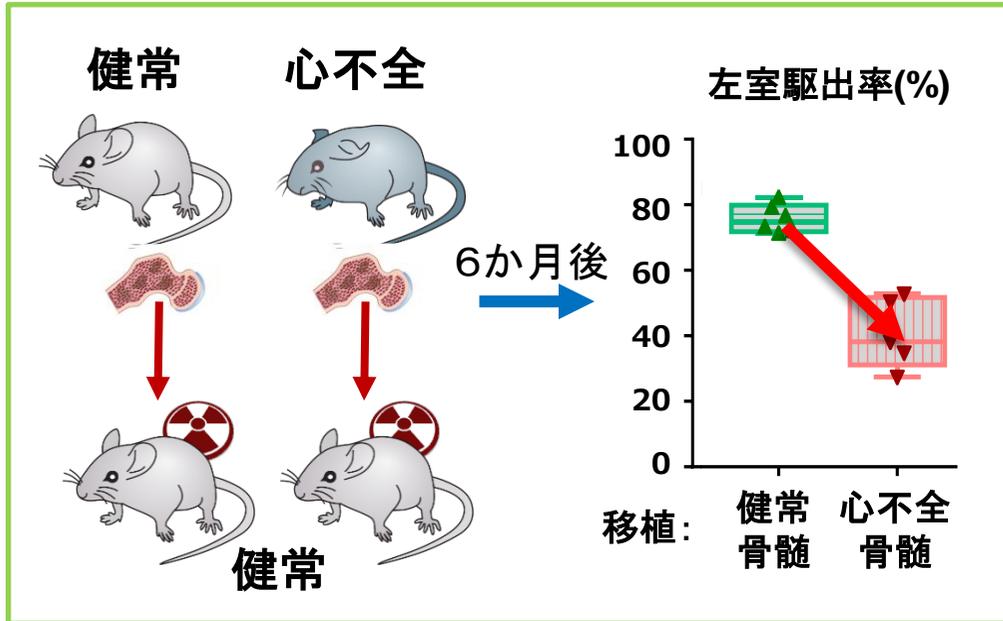
# 多臓器での炎症・ストレス応答機序の解明と制御



眞鍋一郎  
(千葉大学)

心不全マウスの**骨髄移植**は  
レシピエントマウスで**心不全を誘導**する

心不全による造血幹細胞  
の変化は**多病**をもたらす



骨髄が心不全の新たな予防・治療標的

under revision

# 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

心電くん®



AppleWatch®

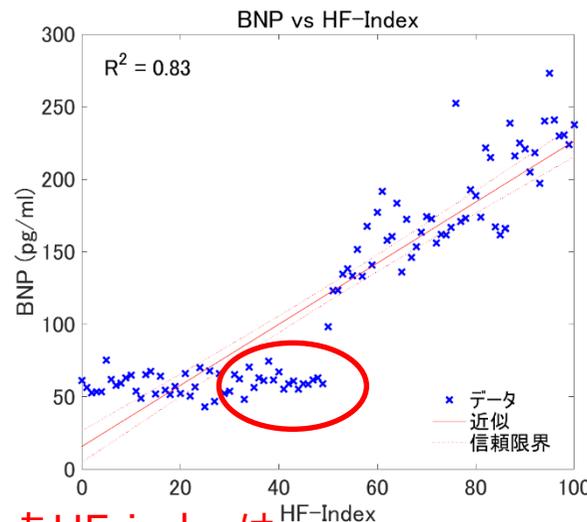
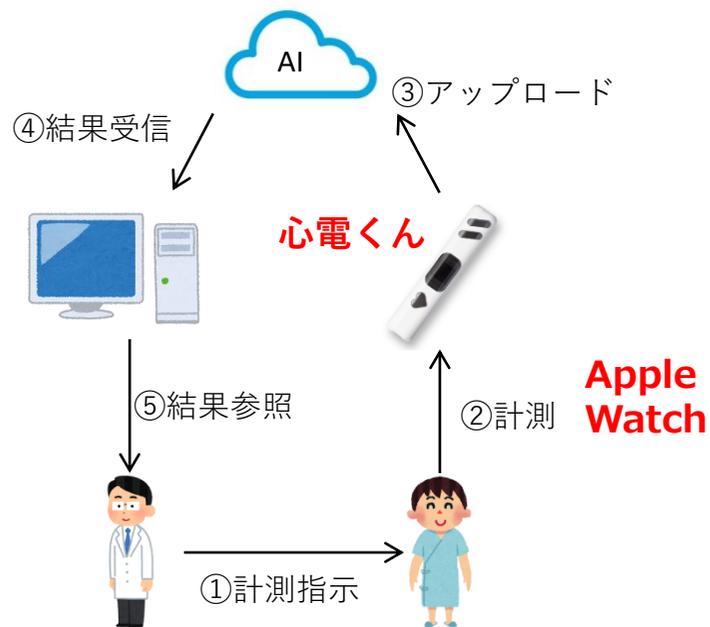


藤生克仁  
(東京大学)

### 取得特許

**特許 1** : 在宅心電図から心不全の増悪を判定するAIアルゴリズム : 日本、米国で特許成立

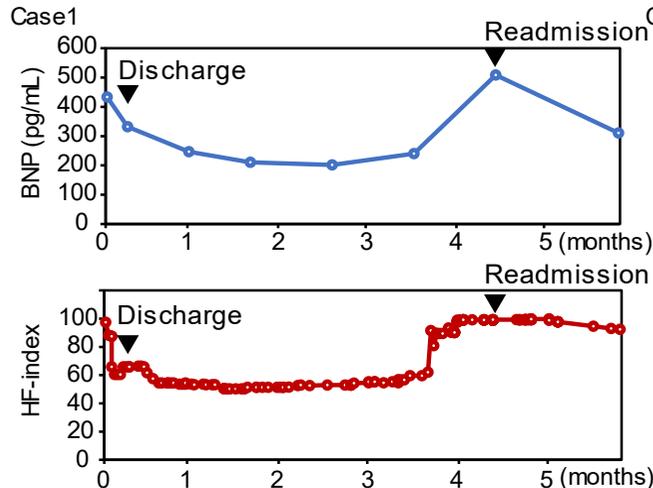
**特許 2** : 在宅心電図から血中のBNP値を推定し、アラートに使用できるアルゴリズム (HF-index) PCT出願済



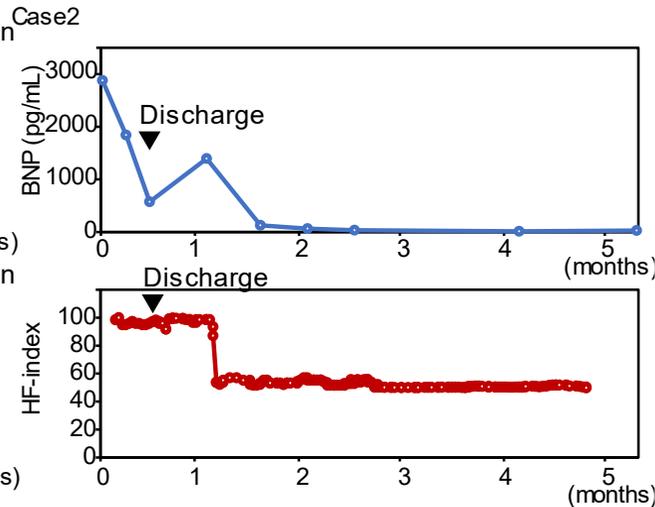
新規に構築したHF-indexは心不全の標準的指標である血中BNP値と強く相関することを明らかにした。さらに、心不全を検出する能力 (AUC) はHF-indexの方が、BNPより優れている。

# ○在宅で心不全を検出する前向き臨床試験

## 心不全 再発例



## 心不全 非再発例



標準的心不全評価法  
血中BNP値  
(要採血)

HF-index  
今回開発した心電図のみから  
算出する心不全評価法

Hasumi E, Fujiu K et al., under review

# ○早期心不全検出機器の社会実装に向けた取り組み

採血しなくても在宅で心不全を早期検出できる機器として

- R4年9月 日本で治験を開始  
(東京大学医学部附属病院、東京女子医科大学病院)
- 米国ではFDAにBreakthrough Device Program申請

# 『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—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)

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

ヒト時系列  
ビッグデータ ↓ ↑ パラメータ  
推定

## ④ 数理モデル解析

臓器間ネットワーク数理モデル → 状態遷移数理モデル

臓器間ネットワークの  
包括的理解・恒常性機序解明

「未病状態」の  
数学的描像

## ⑤ 糖尿病・併発疾患の未病データ基盤

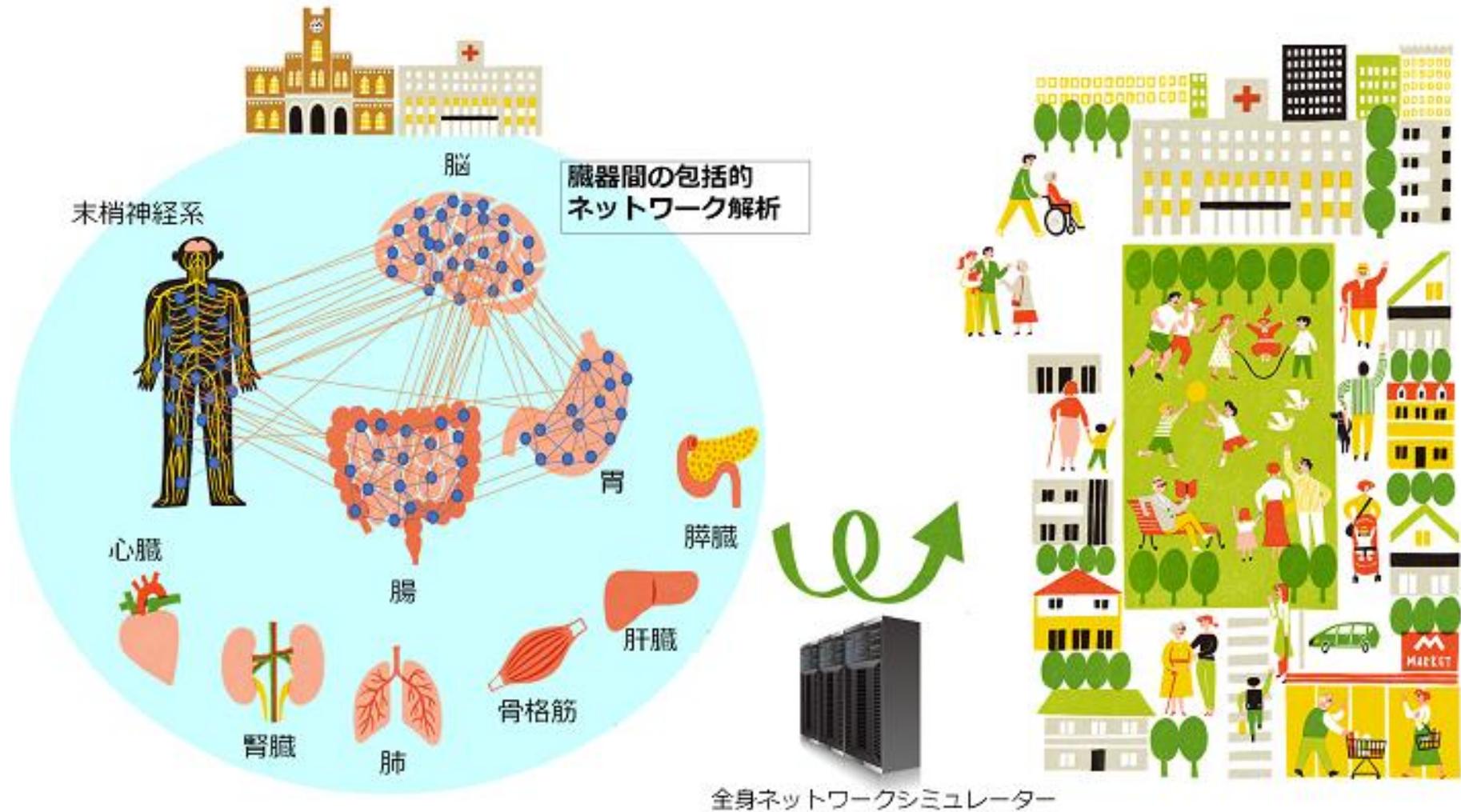
- 5-1) 糖尿病未病データ基盤
- 5-2) 糖尿病併発疾患の未病データ基盤

未病医療プラットフォームの構築

未病期者の検出・予後予測と介入法の開発・選択

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

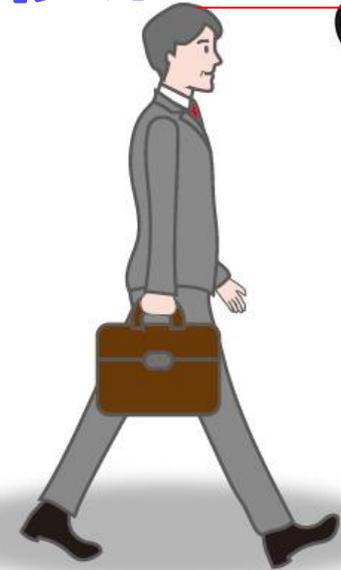
# ムーンショット目標2 2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現



# 非侵襲的に未病段階で検出



能動的



非能動的

糖尿病予備軍です

肝処理能  
ヤバいです

併発疾患予備軍です

## 独自の回復・根治法

- ・臓器間ネットワークを活用した膵β細胞の質と量の向上
- ・エネルギー消費増加による減量
- ・肝臓をターゲットにした健康長寿
- ・骨髄を含めた心不全・多病予防