

ムーンショット目標2

公開シンポジウム

「治すから防ぐ医療へー未病をいかにとらえるか」

認知症関連疾患 の克服に向けて

認知症未病解明への挑戦ー健康長寿実現のために

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

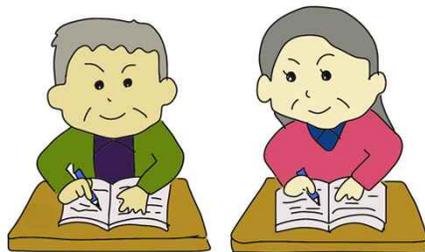
高齢化に伴う認知症とその関連疾患の増加

～ 社会基盤を揺るがす重要な課題 ～

臓器間ネットワーク と 認知症 関連疾患の
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



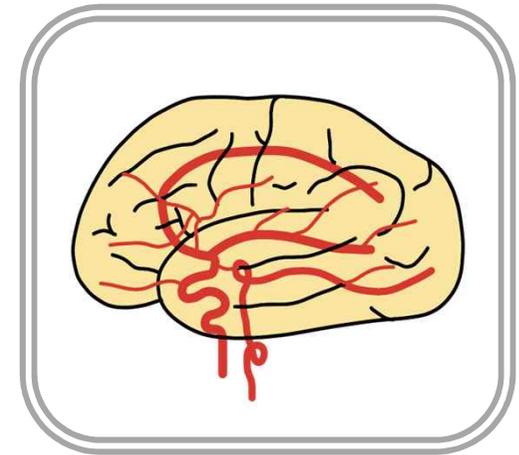
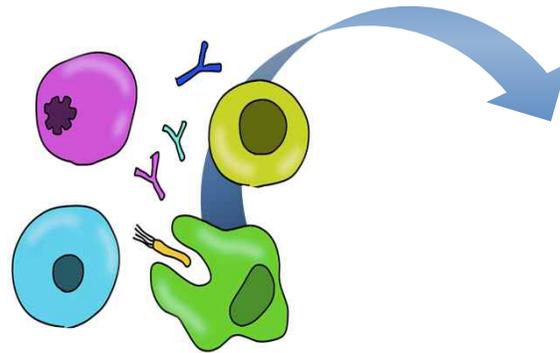
認知症疾患を **超早期に**
予測・予防可能な社会に



- ① 認知症は脳の病気
- ② 脳は全身環境から隔離、脳そのものへの治療も困難

● 血液脳関門

脳内に流入する物質を制御



● 免疫学的特権部位

脳は免疫の影響を受けにくい

- ③ よって認知症の治療は困難

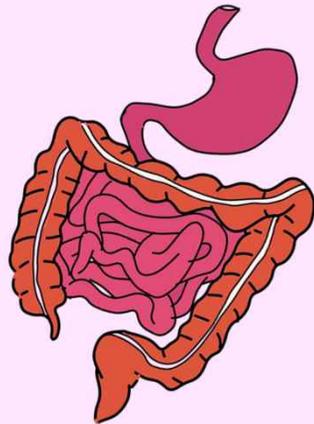
▶ **しかし、認知症は脳だけの病気か？**

▶ 認知症は脳だけの病気ではない

腸管

腸内細菌

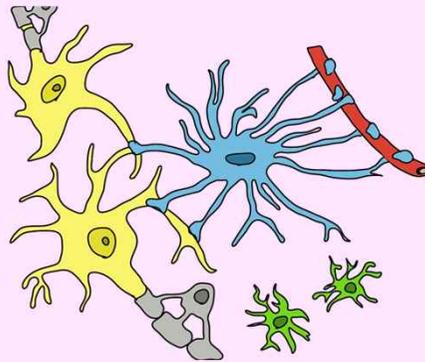
パーキンソン病
は腸から？



免疫系

糖尿病や炎症

認知症の発症・
進行に関与？



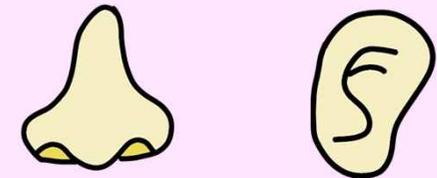
感覚器

難聴

認知症のリスク？

嗅覚低下

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 を介して全身と繋がっている

■ 認知症と臓器連関ネットワーク

全身の異常

自律神経異常

感覚器異常

免疫・炎症

バリアの変化

血液脳関門

脳内

環境の変化

神経細胞

グリア細胞

神経変性過程 緩徐に進行

全身環境の変化 から **認知症発症** へ

動物モデルなしで、研究が進められるか？

① 脳はネットワーク臓器

ヒト由来iPS細胞だけでは、不十分

② 脳はヒトの人格に直結

ヒト細胞から脳を作る → 倫理的に許されない

③ 脳はサンプル採取が難しい

ヒトから繰り返し研究サンプルを採取できない



▶ 予防的介入を目指す本プロジェクトで、

動物モデルは必須

■ 動物モデルと認知症

高血圧／脂質異常症／糖尿病

- 血圧、コレステロール濃度、血糖値等の数値指標の平均値が動物モデルとヒトでほぼ同一 ▶ 指標にできる

| | マウス平均 | ヒト正常値 |
|------------------|-------|---------|
| 血圧 (mmHg) | 113 | 90~140 |
| 総コレステロール (mg/dl) | 217 | 130~220 |
| 随時血糖 (mg/dl) | 172 | 70~200 |



認知症

- 認知機能を、連続的な数値として指標にしづらい
- 認知機能について、動物モデルとヒトで同様の評価方法が使えない
- 認知機能の平均的な程度が、動物モデルとヒトで全く異なる

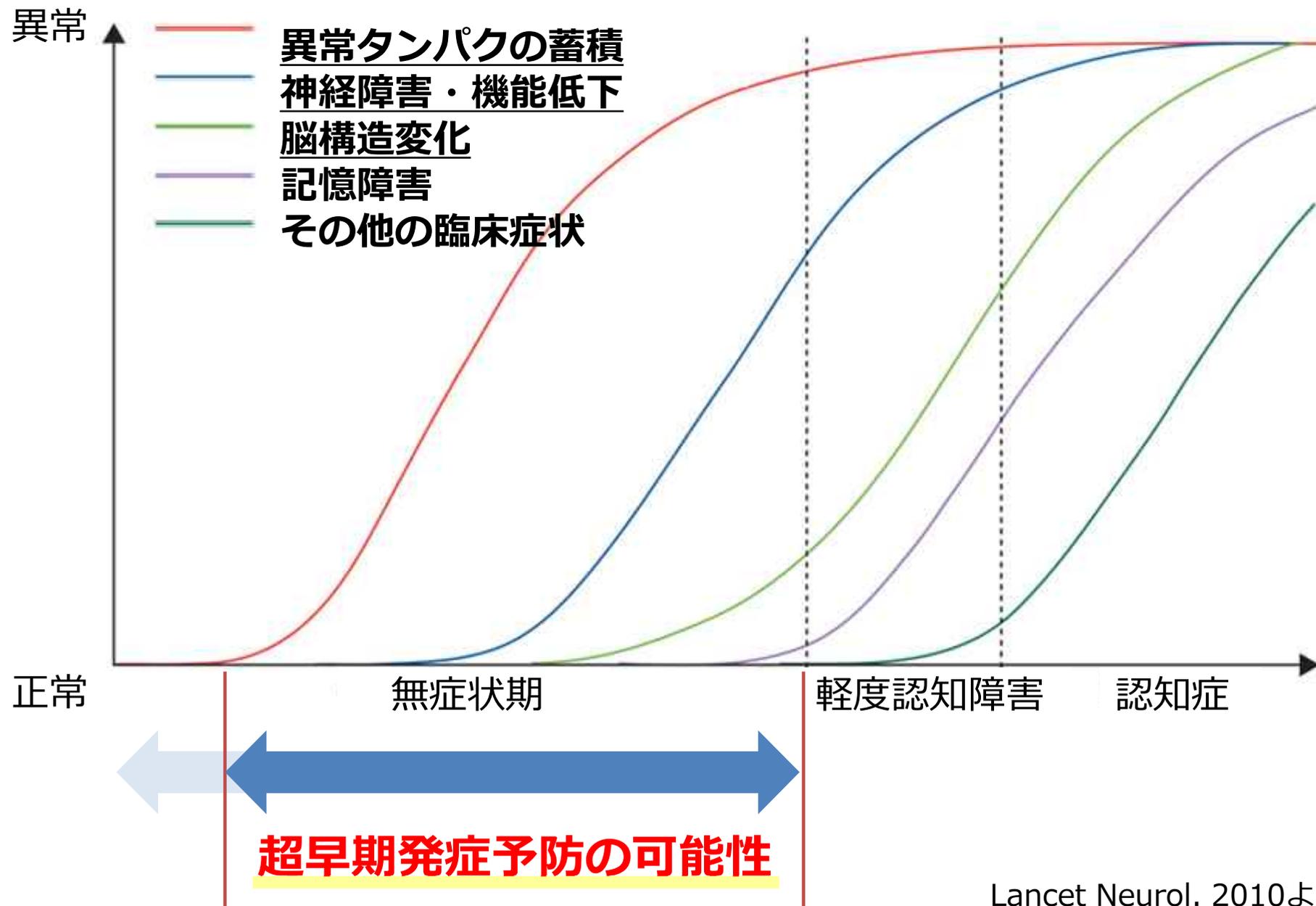


認知症の動物モデル化・
治療法研究の大きな障壁



■ 認知症の未病の定義

認知症状が
出る前の状態に着目



認知症の未病 =

Preclinical Dementia + Prodromal Dementia

Preclinical (前臨床段階)

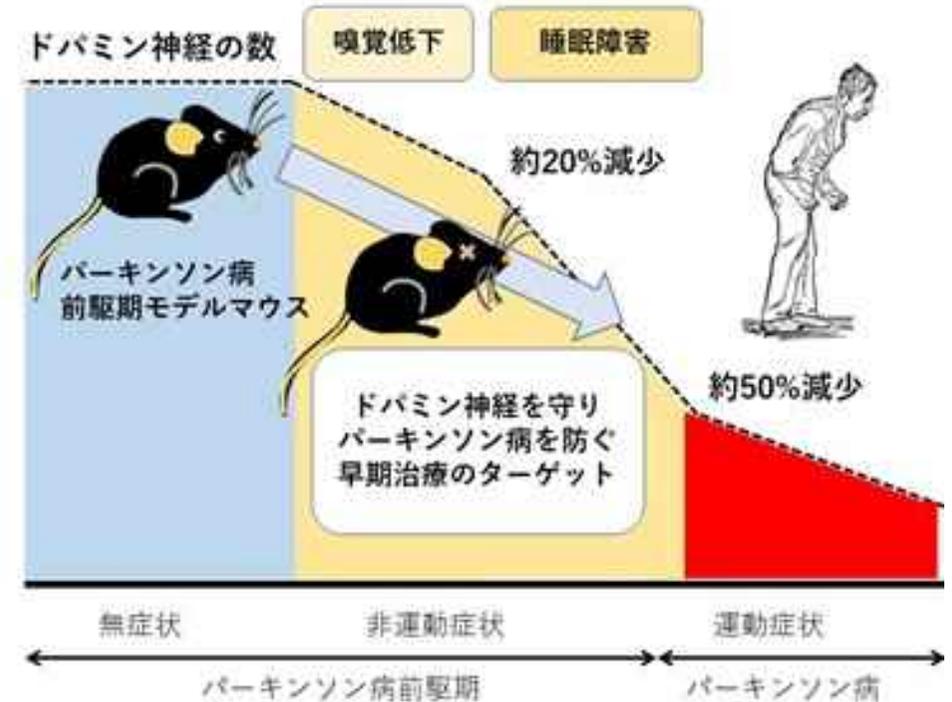
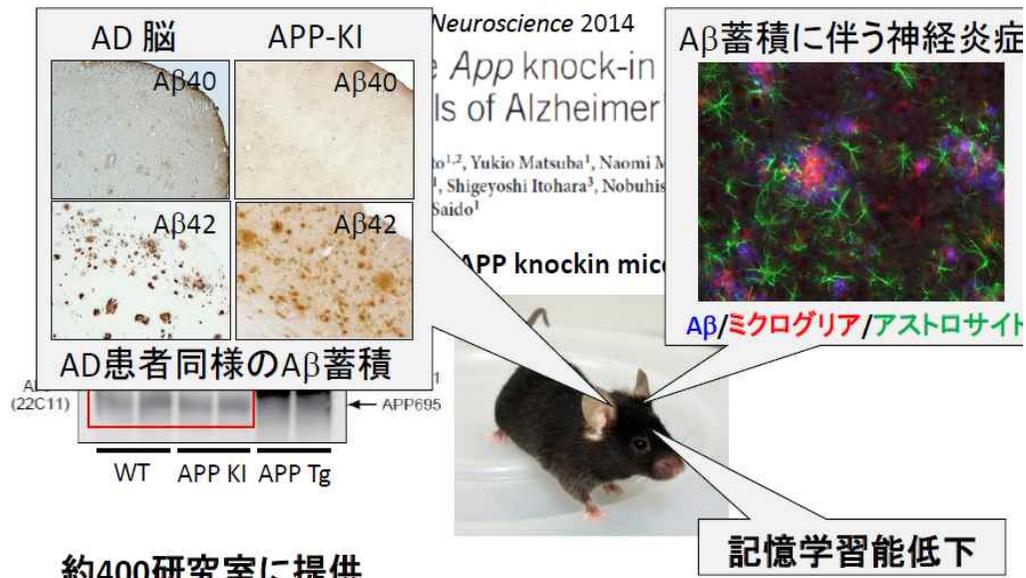
▶ 病因蛋白の蓄積 と 神経変性の開始

Prodromal (前駆段階)

▶ 認知症のリスク症状の出現

■ 動物モデルについて本プロジェクトの優位点

- 認知症発症後ではなく、**発症前**の状態に着目
- 動物モデルとヒトで**共通の連続的指標**を利用可能
(病因タンパクの蓄積を再現)



約400研究室に提供

APPの過剰発現を伴わずにAβ蓄積を誘導するモデル

ムーンショット目標達成へ

全身ネットワークシミュレーターの確立

2050年

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

2040年

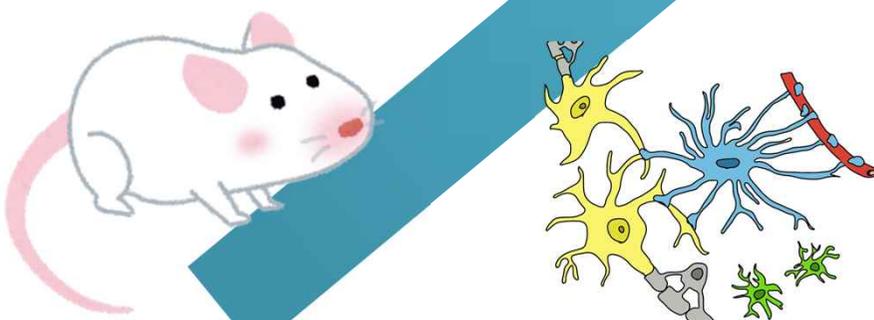
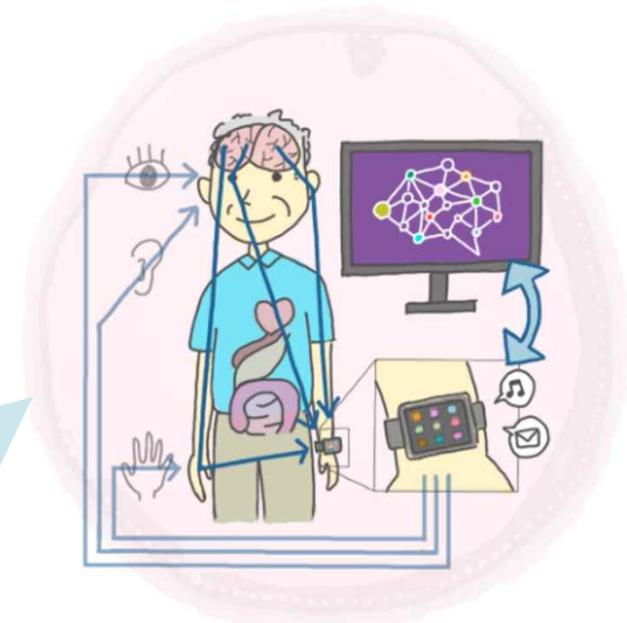
臓器間ネットワークの解明

2030年

動物モデルにおける
臓器間ネットワークの解明

無症状の人を含む
コホート（集団）の
運営・データ収集

ELSI（倫理的・法的・
社会的な課題）の取り組み



研究開発プロジェクト 全体構成図

疾患研究グループ

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

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

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

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

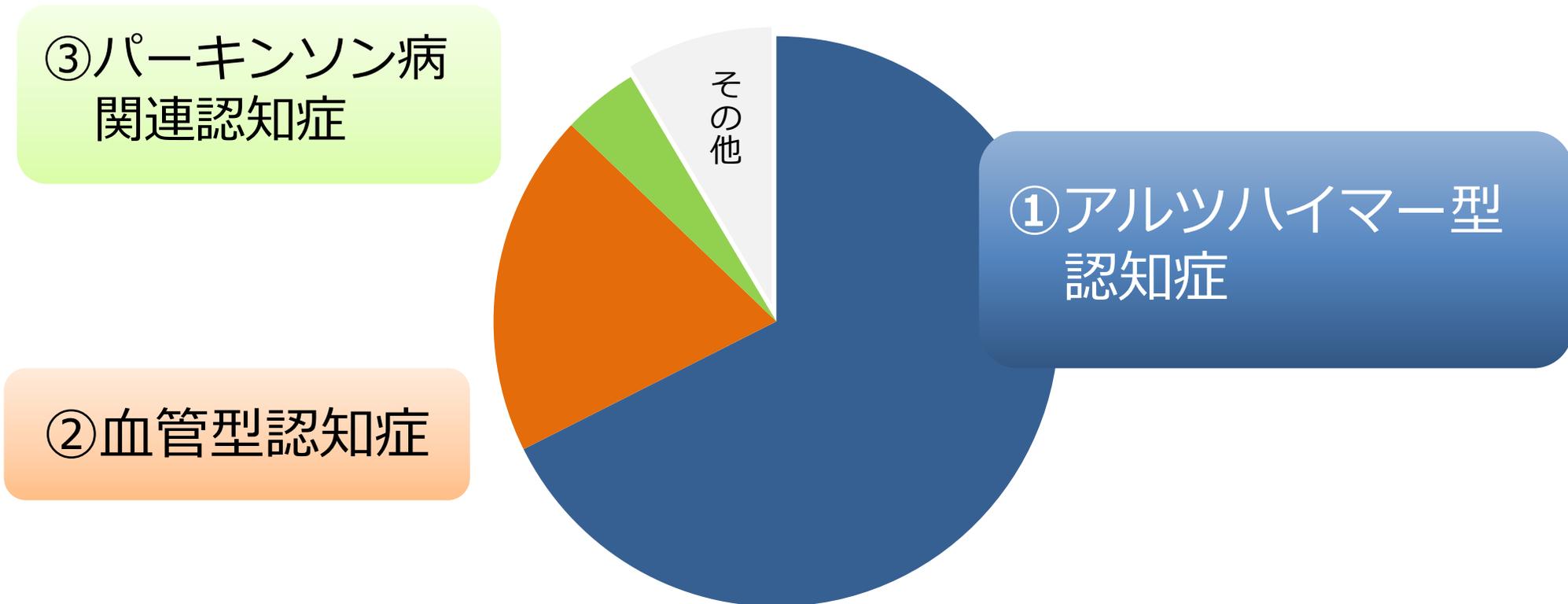
開発項目6 :

ELSI (倫理的、法的、社会的課題)
に配慮した新規医療の共同開発

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

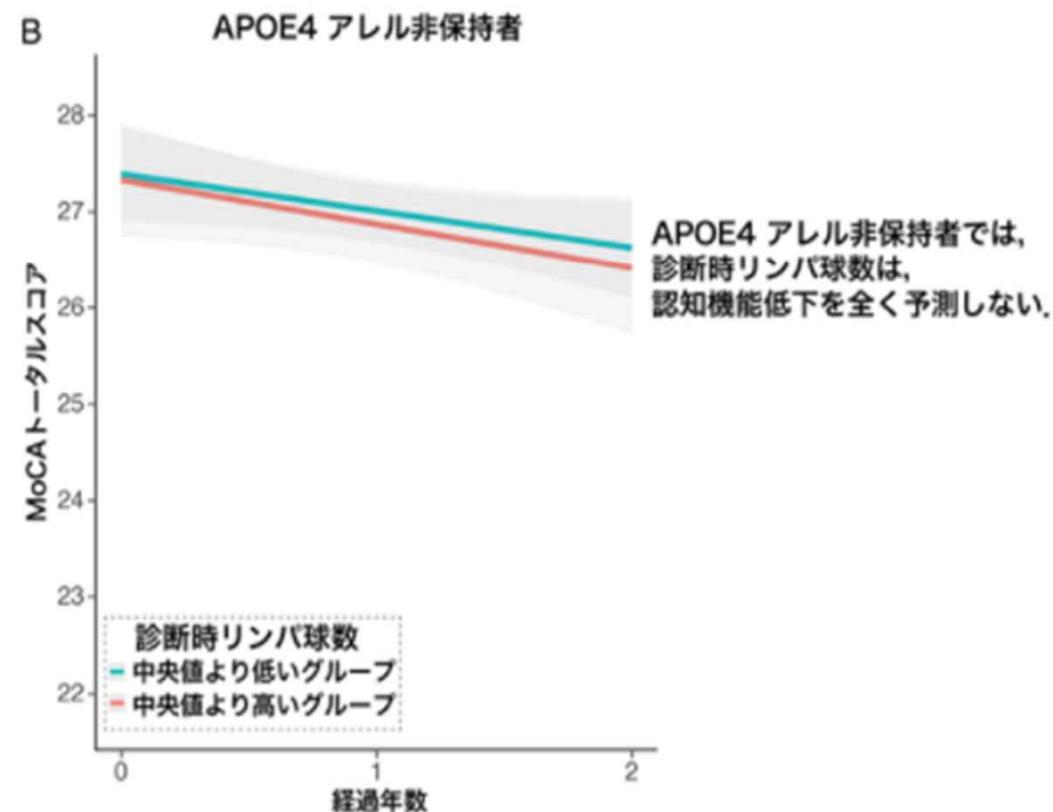
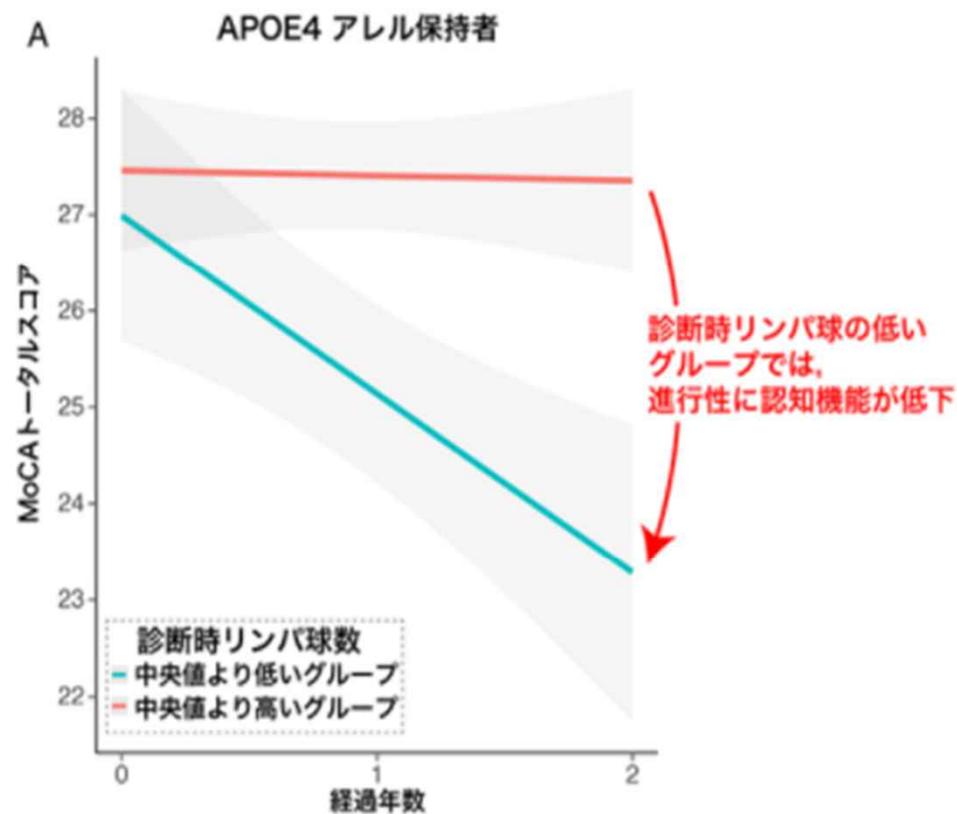


我が国における「認知症原因疾患」の割合
(厚生労働省HPより簡略化して図示)

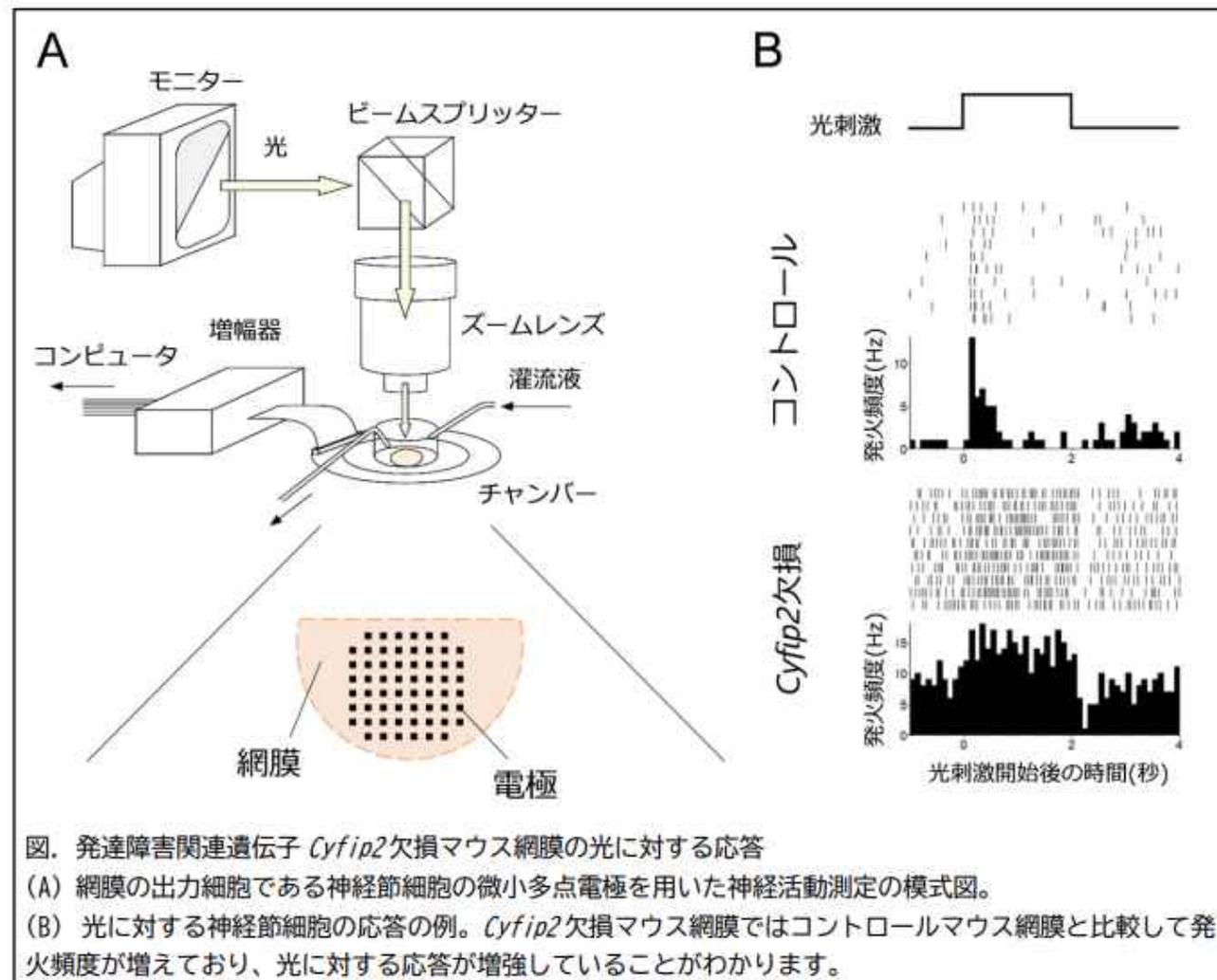
この3つの疾患研究で 日本人の認知症の
90%以上をカバーできる

リンパ球数により将来的な認知症を予見

- 脳組織自体の異常にとらわれた研究ではなく、全身性変化に着目
- ヒトにおけるビッグデータを活用し数理・統計学的アプローチを使用



発達障害関連遺伝子により感覚器に変化

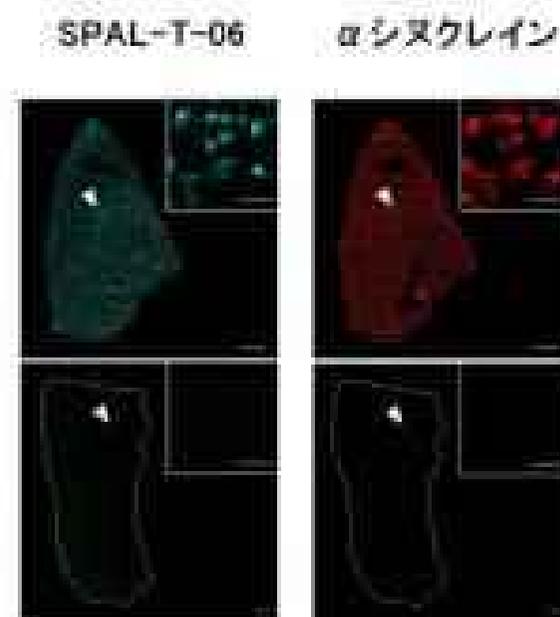
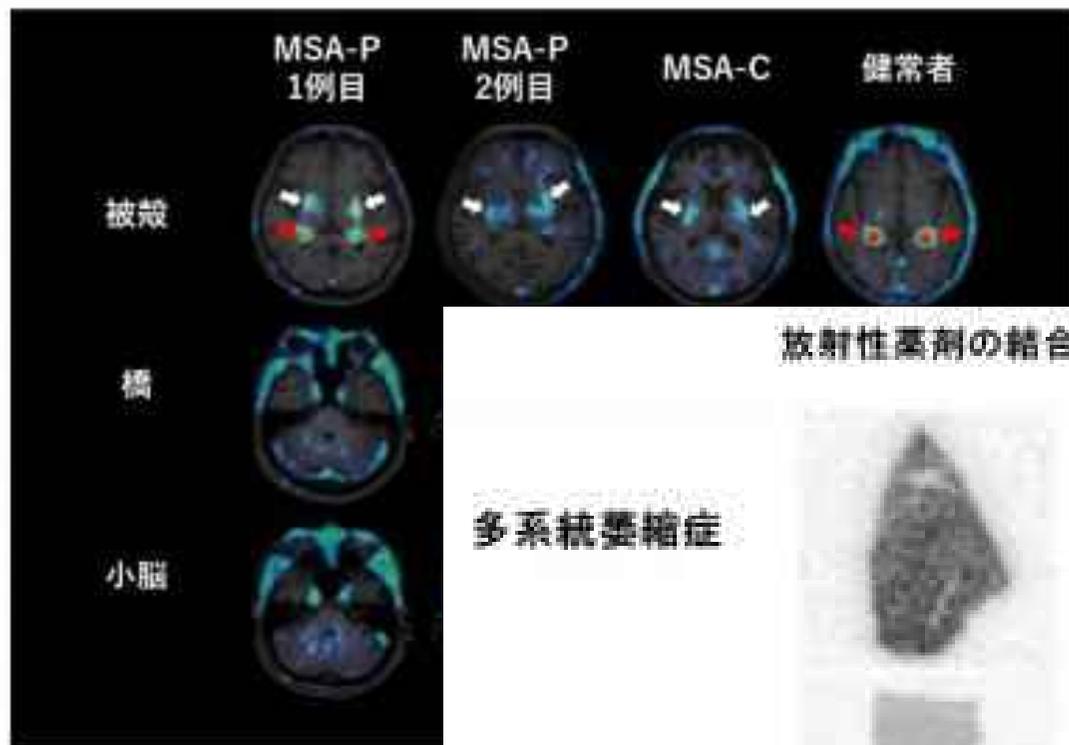


- 感覚器は中枢神経系との連絡が多く末梢と中枢神経の連関を考える上で特に重要
- 認知症研究における感覚器研究のための基盤となる

アルファシヌクレインをヒト脳で 明瞭にイメージング

2022年8月
プレスリリース

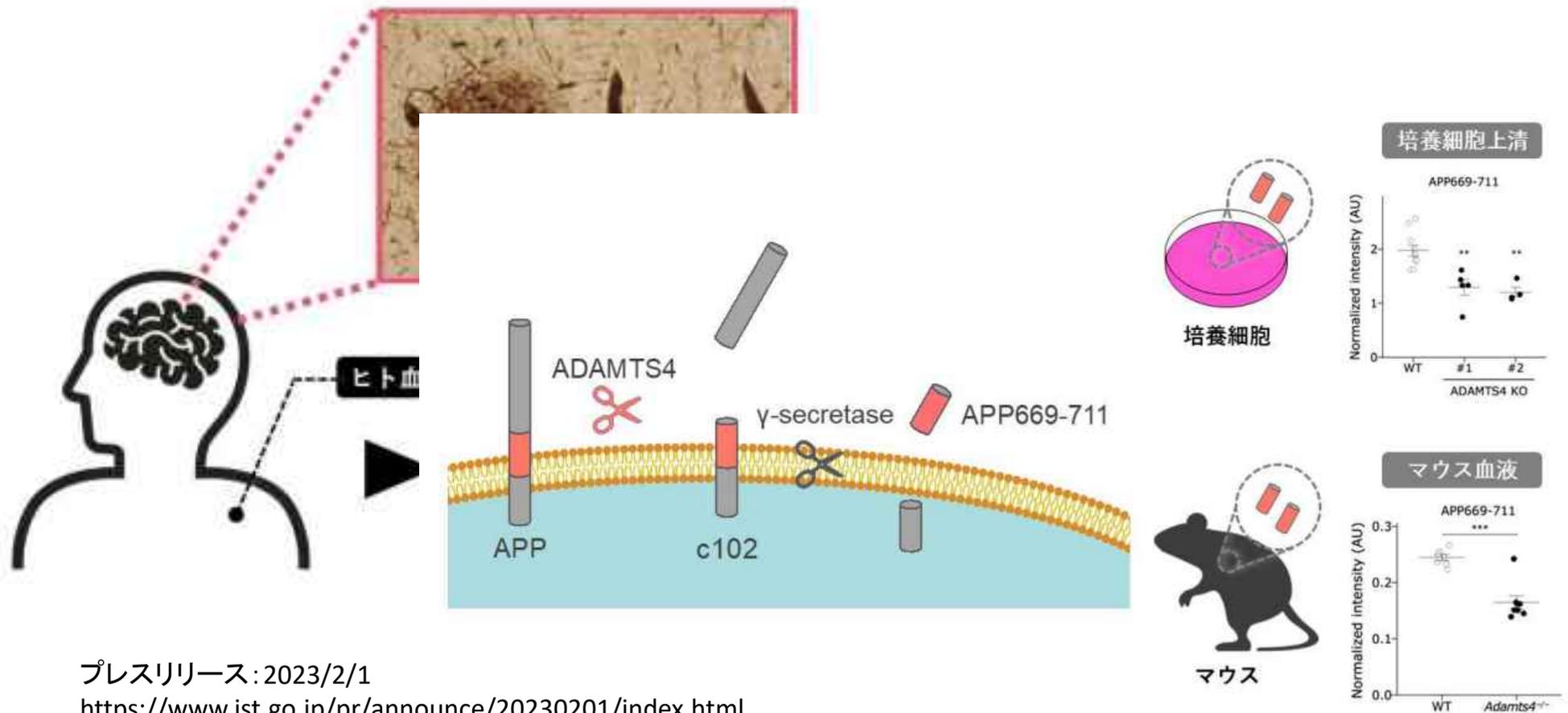
- パーキンソン病、レビー小体型認知症でも中心的な役割を持つ病因タンパクを描出、発症機構解明や早期診断・治療に貢献



2023年2月
プレスリリース

アルツハイマー病の血液バイオマーカー

- 産生機構を明らかにし、脳内病変と血中バイオマーカーの関連を解明
- より正確な診断、予測技術に貢献

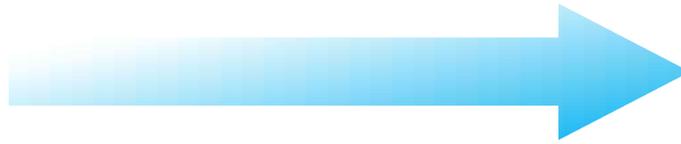


プレスリリース: 2023/2/1

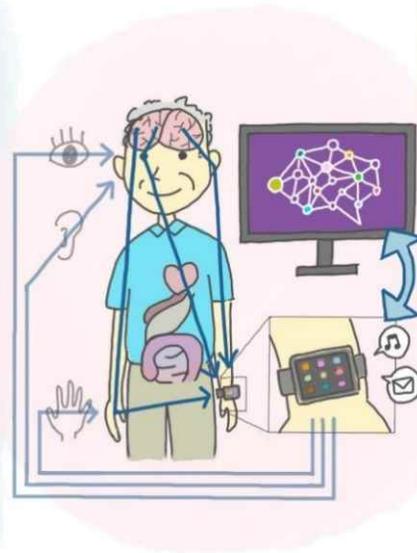
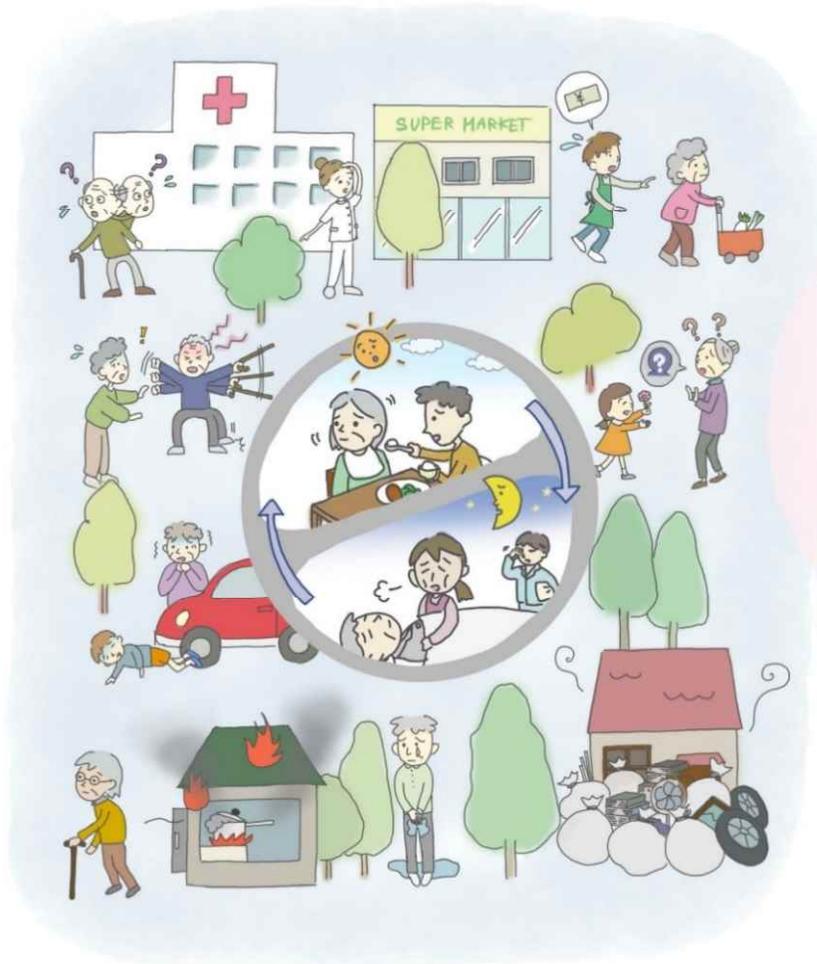
<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20230201/index.html>

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