



公開シンポジウム～治すから防ぐ医療へ～「未病をいかにとらえるか」  
一橋講堂、2023年3月25日(土) 13:00～17:00

## ムーンショット目標2 公開シンポジウム2023

# 数学と医薬学で挑戦する未病の解明と医療への応用

富山大学長 / 未病研究センター長  
ムーンショット目標2 合原PM内課題推進者  
齋藤 滋

富山大学 小泉 桂一、奥 牧人、門脇 真、北島 勲、大嶋 佑介、春木 孝之、赤木 一考、  
竹谷 皓規、佐藤 勉、戸邊 一之、笹岡 利安

東京大学 合原 一幸  
東京工業大学 井村 順一

今回の発表内容に関連し、開示すべき利益相反  
(COI) 関係にある企業などはありません。

# 富山大学におけるムーンショット目標2 遂行のための機能強化

## 未病研究センターの設置



### 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  
 構想ディレクター (PD)  
 祖父江 元愛知医科大学 理事長・学長

### 研究開発プロジェクト

複雑臓器制御系の数理的包括理解と超早期  
 精密医療への挑戦  
 プロジェクトマネージャー (PM)

**合原 一幸 東京大学 特別教授**  
 (数理学)

数理的  
アプローチ

### 研究課題

複雑臓器制御系の未病科学的研究  
 課題推進者

**齋藤 滋 富山大学 学長**  
 (医薬工学)

実験的  
アプローチ



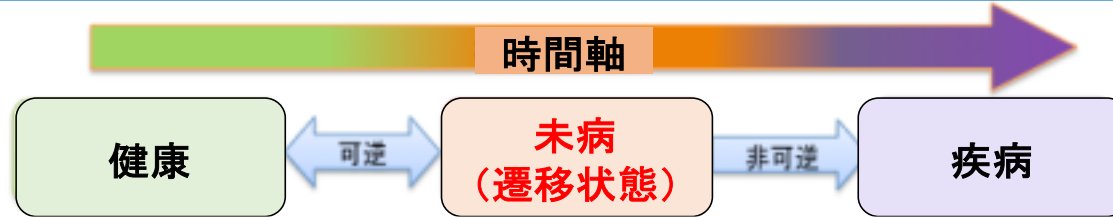
医薬工学

未病

数理・情報学

センター長	齋藤 滋	学長
副センター長	北島 勲	理事・副学長
企画・研究リーダー	門脇 真	学長補佐
企画・研究副リーダー	小泉 桂一	和漢医薬学総合研究所
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 学長直轄のセンター (2020年設置)</li> <li>2. 8部局、39名の教員で構成</li> <li>3. ムーンショット型研究開発事業目標2の実施推進母体 (実験的アプローチ)</li> <li>4. 富山大学における未病研究の中核母体</li> </ol>		医薬系研究者 ⇕ 数理・情報系研究者 ⇕ 工学系研究者

# 未病：過去、現在、そして近未来医療（未病への介入）へ



## 過去

1. 未病という言葉は、中国最古の医学書「黄帝内経」に遡る
2. 未病の時期を捉えて治すことが最高の医療と記載



### 上医治未病

## 現在

「未病」の概念は、近未来医療にも通じる大切な概念

### 内閣府健康医療戦略推進本部

#### 「健康・医療戦略」

平成26年7月閣議決定・平成29年2月一部変更

健康と病気を連続的に捉える「未病」の考え方が重要になり、健康・医療関連の社会制度も変革が求められる。

## 近未来

### 未病研究の課題

未病は経験知に基づく概念であり、科学的な定義化

未病の科学的な検出技術の開発が必須

ムーンショット研究目標2 (未病研究) が位置する



特に、今回の特別セミナーに関して着目すべきは、未病医療は、新たなヘルスケア産業構造を創出する可能性を秘めている。と記載されていること

# 未病に対するQuestion

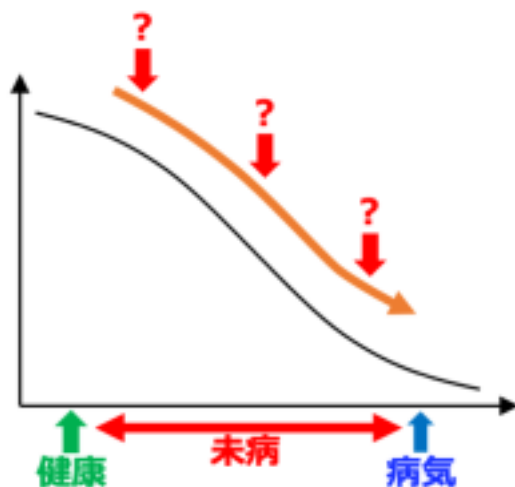
- Q1. 「未病」を病気と捉えていますか？それとも、病気でないと捉えていますか？
- Q2. 「未病」と診断されると、治療を望みますか？

# どのタイミングで未病へ介入すれば良いのか？（一つの考え方）

1つずつの生体分子の変動だけを追跡

↓  
健康から病気まで未病状態が続くので、  
**未病の分岐点**が分からない

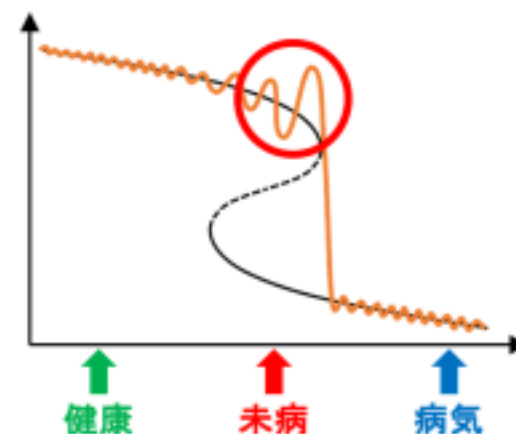
↓  
未病への介入タイミング？



複数の生体分子のネットワーク変動を追跡

↓  
複数の分子が連動して変動（ゆらぎ）する  
**未病の分岐点**が検出

↓  
未病への介入タイミング！



**DNB理論（動的ネットワークバイオマーカー理論**

合原教授（東京大学）らが開発**遷移状態直前のゆらぎを  
検出できる数学理論。**

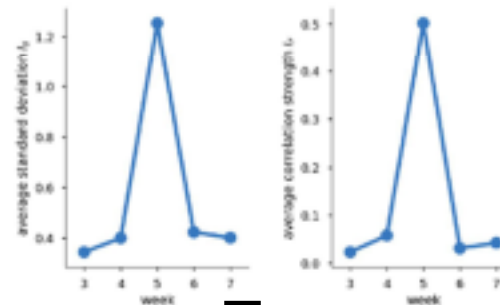
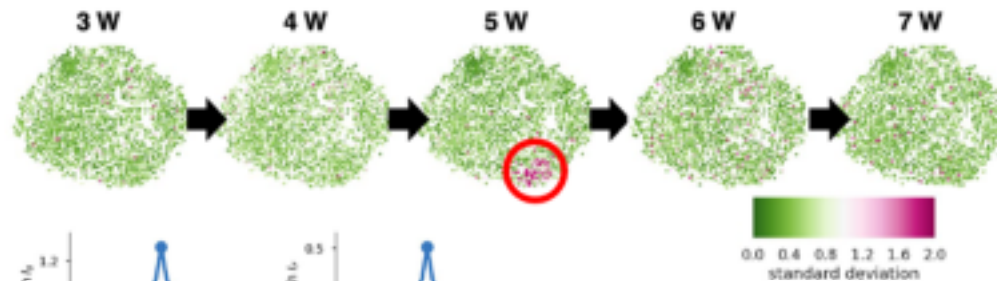
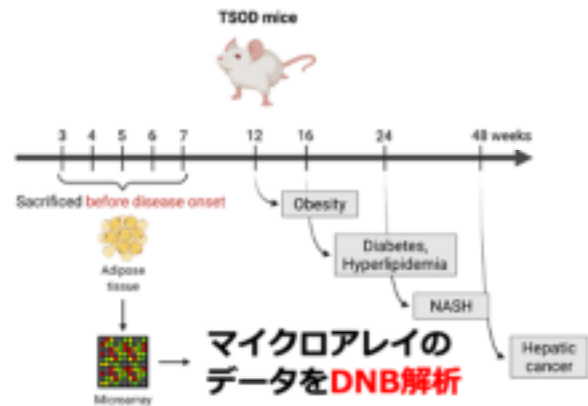
Chen L., Aihara K., *Sci Rep.*, 2012.

## 研究結果

1. 未病の**基礎研究**：自然発症メタボマウスの未病の解明
2. 未病の**臨床研究**：ラマン顕微鏡とDNB理論の融合による造血器腫瘍の未病の検出

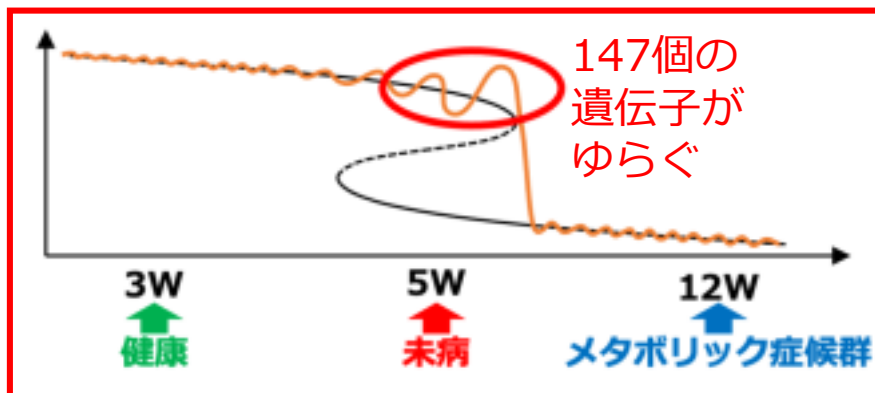
# DNB理論によるメタボの未病の遺伝子の同定

TSODマウス：ヒトのメタボリック症候群によく似ており、3カ月齢から肥満を、4カ月齢で高脂血症や糖尿病を順次発症



5週齢目において、147個の遺伝子群のゆらぎと相関性が急激に増加

この5週齢目の時点が、DNB理論で定義される未病



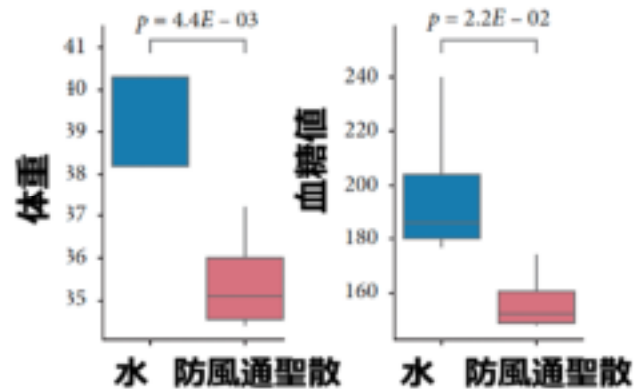
DNB理論で検出可能な生体情報がゆらぐ状態を未病状態と定義

Koizumi, K., Oku, M., Saito, S., and Aihara, K., et. al., *Sci. Rep.*, 2019

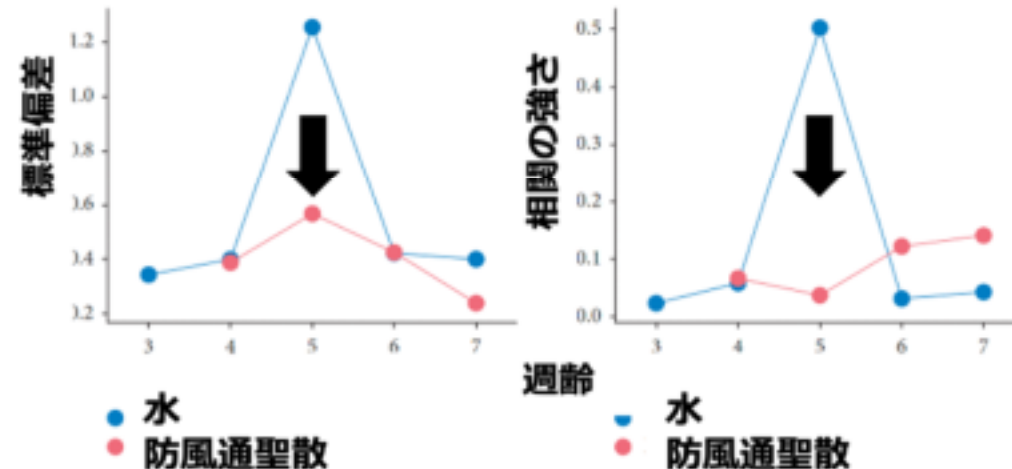


# 漢方薬による未病（＝ゆらぎの状態）の低下

防風通聖散による肥満  
および血糖値改善効果



防風通聖散は未病の遺伝子群のゆらぎ  
を包括的に低下



## 未病への介入の可能性を示唆

Koizumi, K., Oku, M., Saito, S., and Aihara, K., et. al., eCAM., 2020

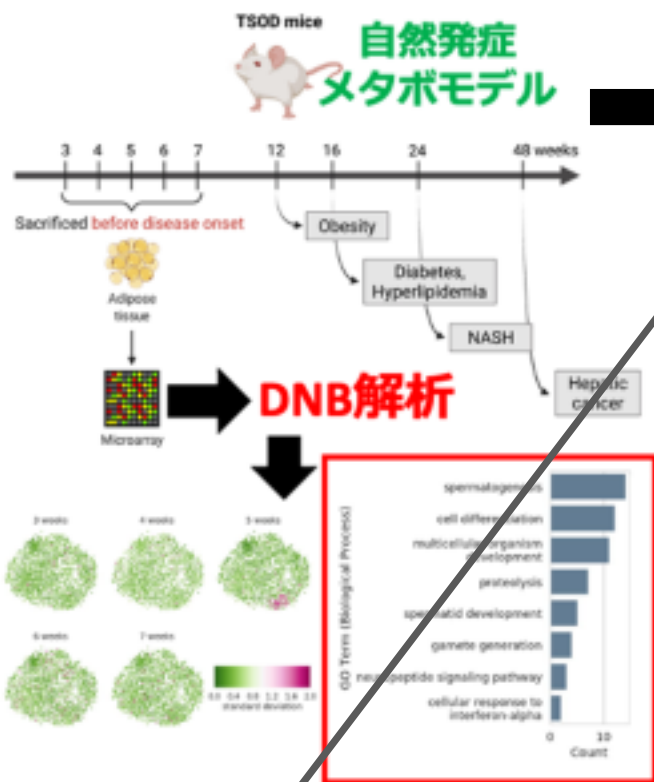
未病遷移状態前から治療すると、ゆらぎが消失し、メタボリック症候群の症状が軽減した。  
→未病は治療できる可能性がある。

# 合原PM内の数理Gと生物G連携で介入DNB遺伝子の機能解析

1. DNB理論による未病遺伝子の同定  
(合原G (東大) + 齋藤G (富山大学))

2. 介入DNB遺伝子の絞り込み  
(井村G (東工大))

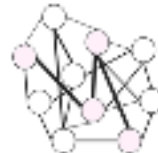
3. ショウジョウバエを用いた介入DNB遺伝子の機能解析  
(齋藤G (富山大学))



精子形成や細胞分化などに関する機能が予想外のDNB遺伝子

本当に未病遺伝子であるか？を生物学的に検証する必要

制御理論解析



ショウジョウバエ

Mouse gene	Human gene	Fly gene
Cst9	CST9L	CG8066, Cys, CG15369 or CG31313
Cox8C	COX8C	cox8
<b>Ddx4</b>	<b>DDX4</b>	<b>vas</b>
Tuba3b	TUBA3D	<b>男性不妊に関係</b>
Rbakdn (RNA gene)	RBAKDN	
Capza3	CAPZA3	
Prr27	PRR27	-
Piwil1	PIWIL1	aub
Meig1	MEIG1	-
Cfap58	CFAP58	CG5882
Dusp13	DUSP13	CG7378
Asb9	ASB9	pyx
Lrrc43	LRRC43	CG13708
Cdr4	CDRT4	CG5021
Lrrc46	LRRC46	CG13708 15

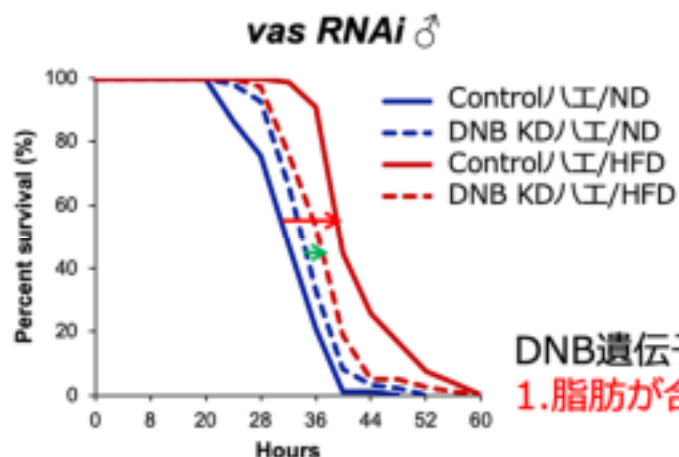
ショウジョウバエの遺伝学的な利点を活かし、臓器特異的DNB遺伝子機能を迅速に解析

今後  
↓  
マウス→ヒトへのフィードバック

- 12 DNB 遺伝子をノックダウンしたショウジョウバエを入手済み
- 作出が完了した、脂肪組織特異的DNB遺伝子 (vas) ノックダウンショウジョウバエで実験開始

# ショウジョウバエによるマウス脂肪組織DNB遺伝子の機能解析

## 絞り込みDNB遺伝子 (vas) を脂肪組織特異的ノックダウンしたショウジョウバエの飢餓耐性テスト



- コントロールハエ (—) に高脂肪食を負荷  
→体内に蓄積した脂肪がエネルギー源  
→絶食後の生存期間が延長する (—)
- 脂肪組織特異的vas KDハエ (---) に高脂肪食を負荷  
→絶食後の生存期間がほとんど延長しない (---)

DNB遺伝子vasに介入 (ノックダウン) すると、高脂肪食を食べても、  
1.脂肪が合成されにくい?、または2.脂肪の分解が促進されている?

Vas遺伝子は、脂肪合成もしくは脂肪分解を抑制するメタボリック  
症候群に関与する可能性を初めて証明

## DNB理論が未病遺伝子を同定できることを実証

これらの遺伝子は、メタボリック症候群の症状に関与していることは、これまで報告されていなかった。

## 研究結果

1. 未病の基礎研究：自然発症メタボマウスの未病の解明
2. 未病の臨床研究：ラマン顕微鏡とDNB理論の融合による造血器腫瘍の未病の検出

# DNB（未病）理論を、臨床で役立てるにはどうしたら良いか

## 2050年までのMS2の目標（未病の評価システム（未病の検出機器））の構築に貢献

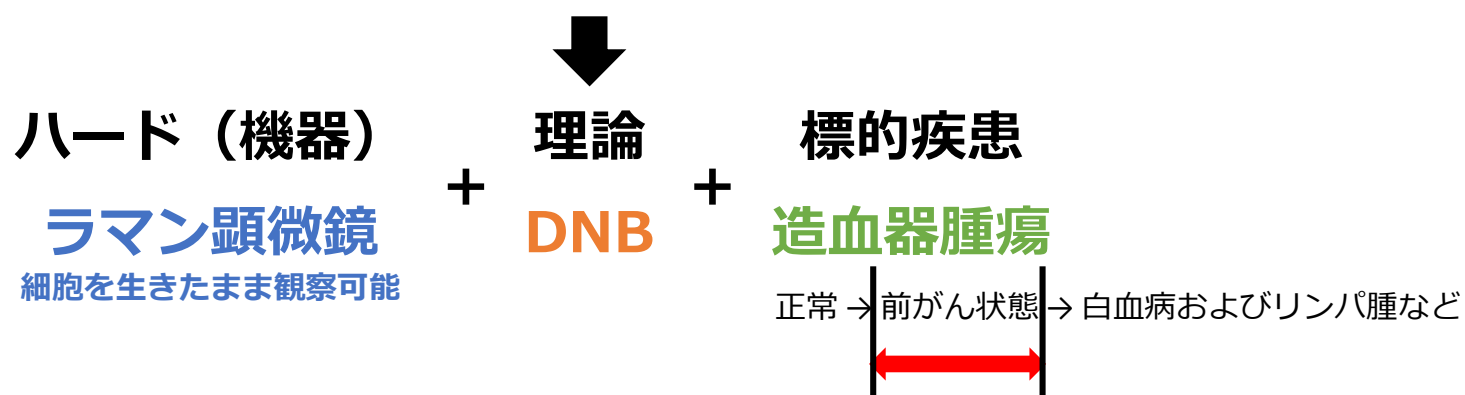
### 1. 未病の検出機器の開発

← ヒト臨床（疾患）検体から、非破壊、非（低）侵襲で大規模生体情報を入手可能なハード（機器）の開発が必須

### 2. DNB理論を適合しやすい疾患の選択

← 大規模生体情報を、非破壊、非（低）侵襲で入手可能なヒト臨床（疾患）検体は何か？

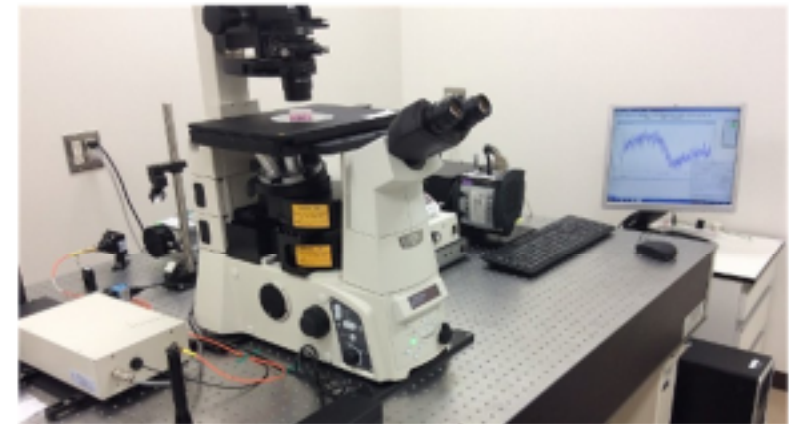
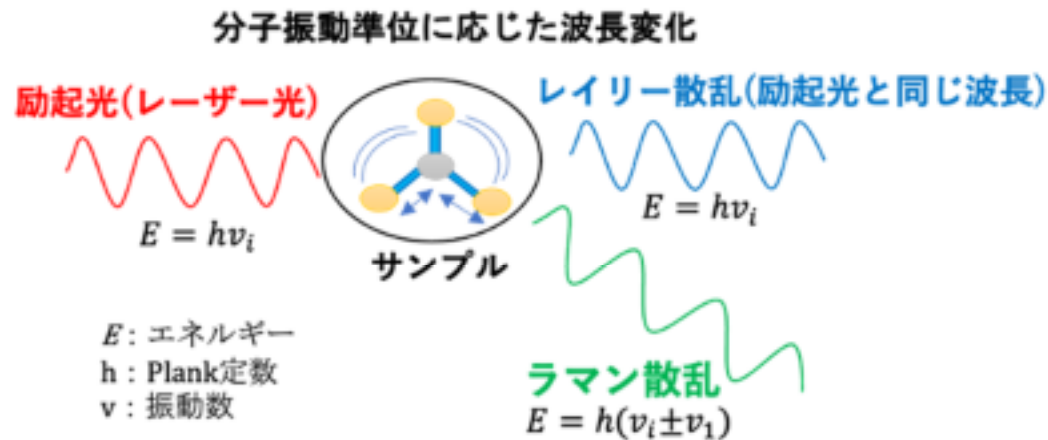
← 比較的長期間を要して健康—未病—病気に至るため、長期間のサンプリング可能な疾患は？



この状態を、これまでなかった方法で検出したい！

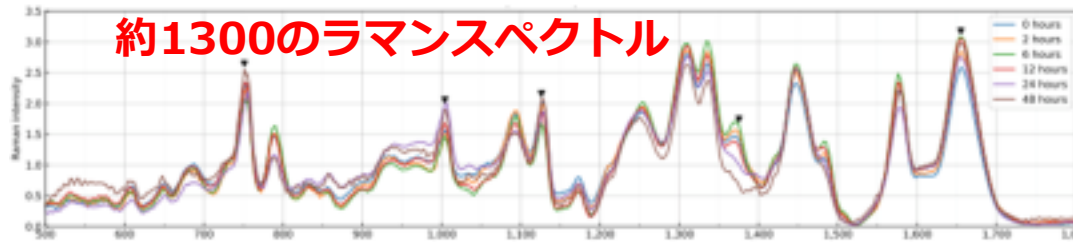
# 非破壊かつ網羅的生体情報計測技術：ラマン分光法

1. ラマン散乱光は、分子構造特異的な振動エネルギーの遷移を反映している。
2. レーザー光照射により試料中の分子を励起したときに生じる散乱光の波長シフト（ラマンシフト）から分子の構造や組成を、非標識・低侵襲的に分析できる。
3. 細胞に適用した場合、生きた細胞のまま、理論的には全ての生体情報が得られる。

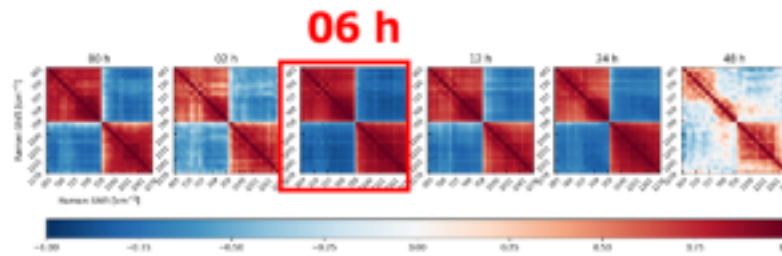
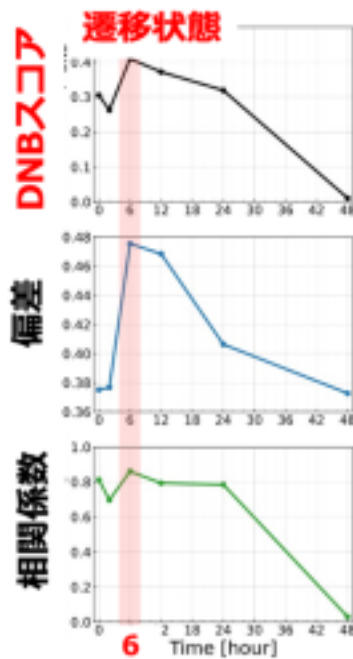


独自開発したラマン顕微鏡システム

# T細胞活性化過程における遷移状態の検出



各時間のラマンスペクトルをDNB解析



6時間が、T細胞活性化の遷移状態

DNB理論とラマン分光法の融合に成功

Haruki T., Yonezawa S., et. al., *Biomolecules*, 2022.

DNB理論とラマン分光法の融合技術を臨床応用へ

# ある種の造血器腫瘍の前がん状態は未病の概念に該当

## DNB理論とラマン分光法の融合技術を臨床応用へ

- **正常状態**：骨髄中で休眠状態
- **未病状態**：腫瘍化する前に前がん状態が存在
- **疾病状態**：悪性化し腫瘍細胞になると骨髄中で増殖し、異常タンパクを産生することで体中に障害を起す難治性の疾患





# ある種の造血器腫瘍の前がん病変の新たな判別方法の開発の必要性

## ある種の造血器腫瘍の前がん病変の臨床特性

- **前がん状態は無治療で経過観察**
- 年に約1%が腫瘍に進展

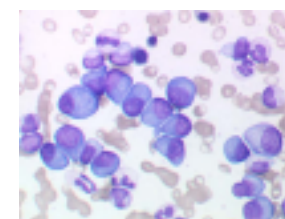
## 前がん状態と腫瘍細胞の判別

- 形態的に非常に似通っている（肉眼的に困難）
- 細胞マーカーも同一で判別ができない



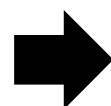
	正常状態	前がん状態 (未病)	腫瘍 (疾病)
細胞マーカー	CD 00	CD 00	CD 00
治療方針		経過観察	抗がん剤
骨髄中の比率		<10%	>10%

骨髄中の染色像に基づき**正常細胞比率（10%）**を  
肉眼で判別し、**抗がん剤治療の有無を判断**



<https://www.medic.mie-u.ac.jp>

より正確な鑑別法の  
方法の開発が必要



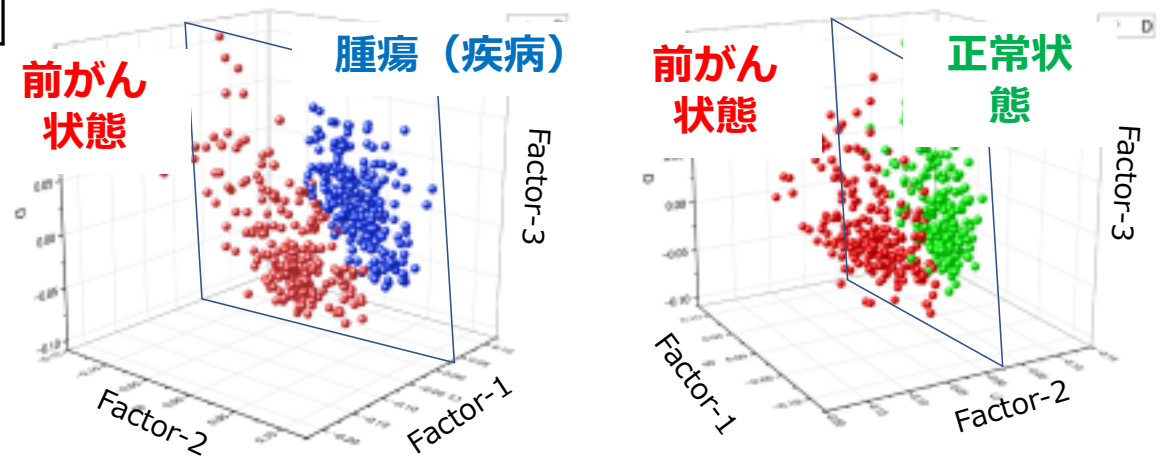
**ラマン顕微鏡を用いて新たな鑑別法の開発に挑戦**

# ラマンスペクトルで前がん状態と腫瘍細胞の判別に成功

腫瘍 (疾病)	前がん状態	正常状態
6サンプル 237スペクトル	8サンプル 220スペクトル	6サンプル 231スペクトル

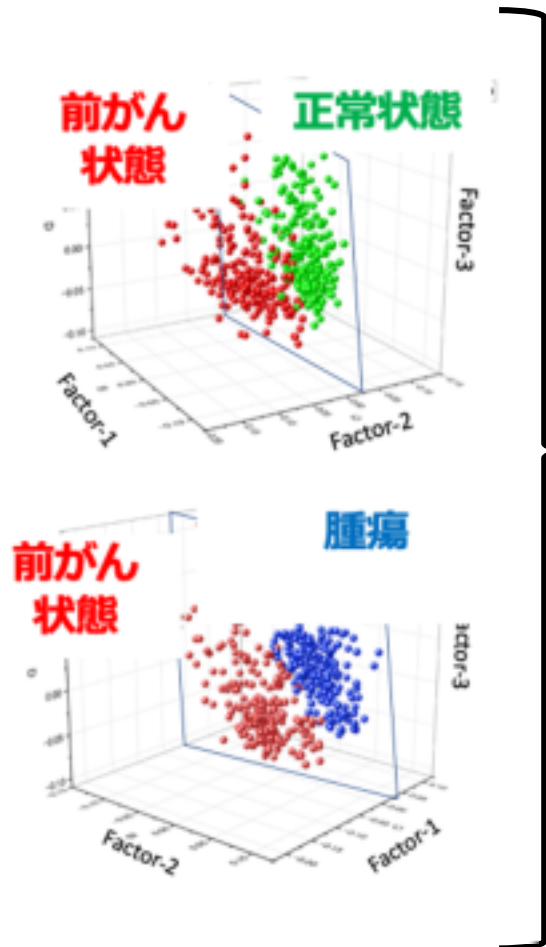
↓  
**最小二乗分析** →

多次元の情報を持つ2つのグループが最も距離を取るような軸を最小二乗法で算出し、データを分離する手法

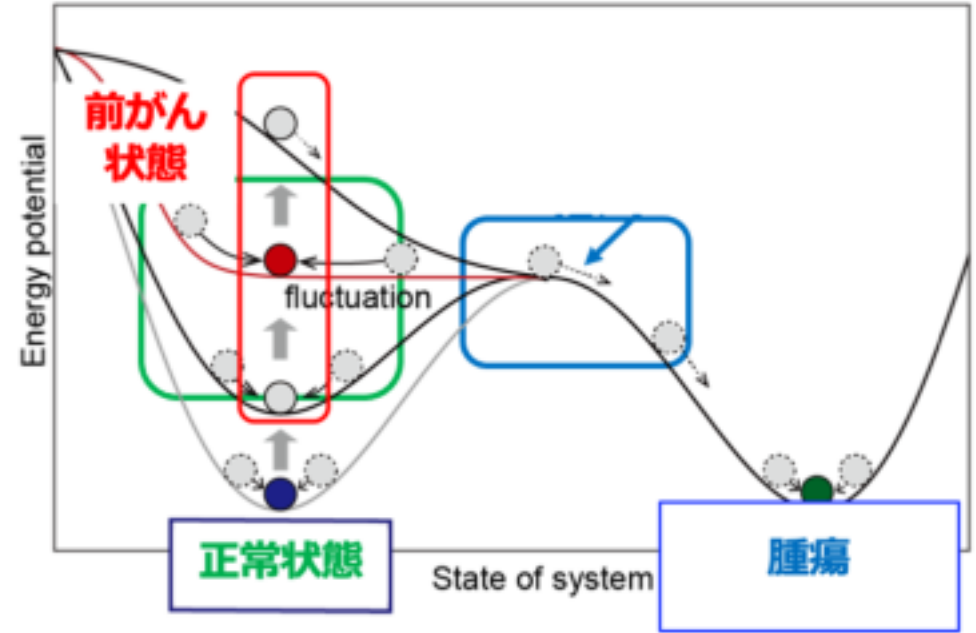


**ラマン顕微鏡によりある種の前がん状態と腫瘍細胞の新たな鑑別法の開発に成功**

# 前がん状態はDNB理論で検出される未病（ゆらぎ）の状態なのか？



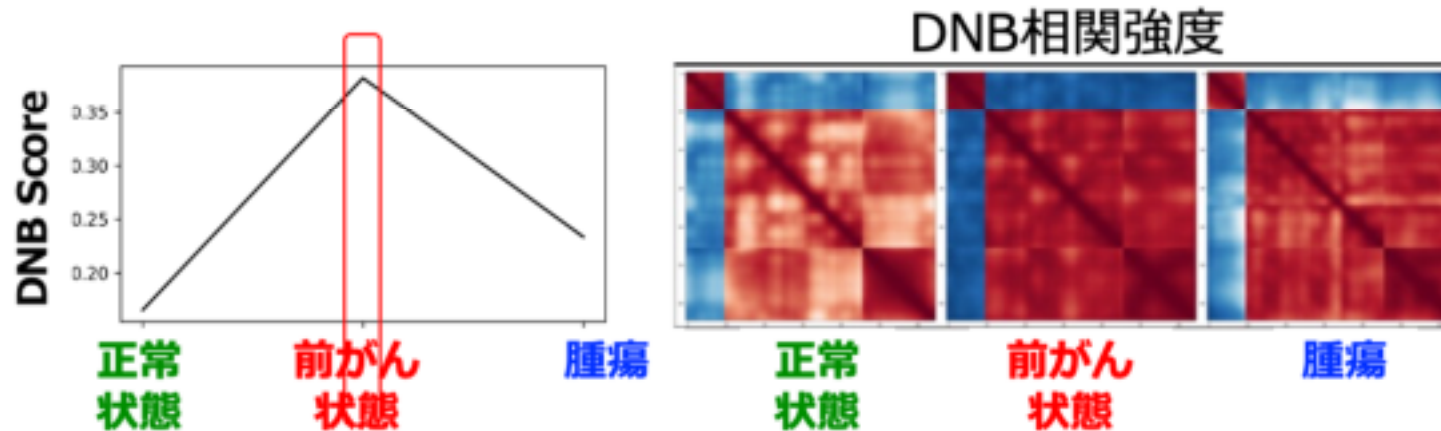
→ **DNB解析** →



- DNB理論において未病は、ゆらぎの状態と定義
- 正常、前がん状態および腫瘍のラマンスペクトルに対してDNB解析
- この遷移状態をラマン顕微鏡と数理学で解明

**これまでにない臨床検査の独創的な手法となる可能性**

# 前がん状態はDNBスコアが高い（ゆらぎ）状態にあることを検出



前がん状態のDNBスコアは正常例や腫瘍と比べ高く、さらに相関強度が高まっていた結果から、  
**前がん状態はゆらぎの状態にある**



**前がん状態がDNB理論で定義される未病状態であった意義**大きく、  
今後は、前がん状態のDNBスコアの高低とその後の腫瘍への移行が  
相関するのかを解析する予定である。

## 総括

1. DNB理論を用いることで、従来判定できなかった「未病の分岐点」が同定できる場合がある。（全ての「未病の分岐点」がDNB理論だけで同定できるとは考えていません。）
2. 遷移状態でゆらぐ物質は、発病に関与している可能性がある。これらの物質は、これまでの研究で発病に関与している事が報告されていないので、未病と発病の関連性を理解するのに重要と考えられる。
3. 細胞を生きたまま観察できるラマン顕微鏡を用いれば、未病を非侵襲的に観察できる可能性がある。
4. 未病の分岐点を同定することで、未病の治療が将来的に可能になると考えられる。

**Q. 講演を聴いて、「未病」を治療しようと思われましたか？**

# 謝辞



本研究は、ムーンショット目標2の支援をいただいております。