

ムーンショット目標7シンポジウム2022  
220716 (土曜日) 13:00から17:25

# 「微小炎症」制御プロジェクト

量子と神経の力で微小な炎症を見つけて摘む



HOKKAIDO  
UNIVERSITY



北海道大学 遺伝子病制御研究所  
量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所  
自然科学研究機構 生理学研究所

村上 正晃

Masaaki Murakami

# 「微小炎症」制御プロジェクト描く未来

2040年

量子の力で「病気の芽 = 微小炎症」を超早期に発見し、

神経の力でそれを除去する

革新的な「病の芽を診て・摘む」技術から

「未病時オートマティック医療」を達成して

高いQoLを維持しながら

主要な病気から解放される健康長寿社会

# 「微小炎症」制御プロジェクト描く未来

## G3 神経モジュレーション

- ・ゲートウェイ反射
- ・炎症反射 (VNS)

・次世代PET、MRI

健康不安なく100歳まで!

○未病時オートマテック医療

G4 情報科学

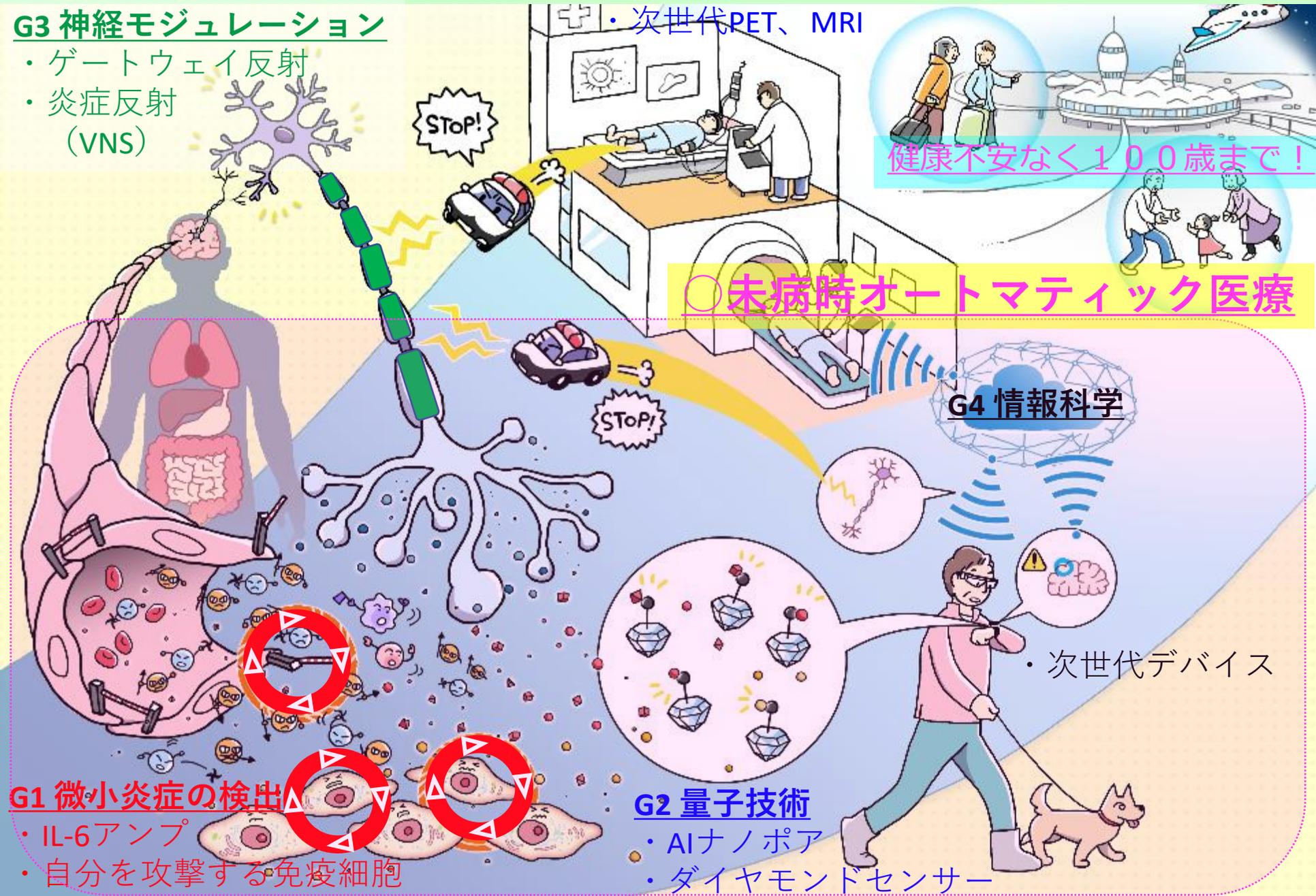
・次世代デバイス

## G2 量子技術

- ・AIナノポア
- ・ダイヤモンドセンサー

## G1 微小炎症の検出

- ・IL-6アンプ
- ・自分を攻撃する免疫細胞



# 「微小炎症」制御プロジェクト描く未来

9 産業と技術革新の  
基盤をつくらう



- 「微小炎症」を標的とした革新的な医療産業の創成  
量子技術・神経モジュレーションによる  
微小炎症の発見・除去技術

2023-25年



基礎・臨床研究

2028年



先制医療

2030年



日常生活で病気の予防

2040年



世界で健康長寿

3 すべての人に  
健康と福祉を



- 「微小炎症」制御による未病時治療  
世界中のどこにいても、日常生活の中で疾患を予防し、  
100歳まで健康不安なく人生を楽しめる健康長寿社会の実現

# 医・工・情報の融合による体制からの今年の進捗

プロジェクトマネージャー：村上正晃（北大）

## G1 微小炎症因子・自己を攻撃する免疫細胞の同定と解析（医学・工学系）

- ①基盤となる免疫細胞・遺伝子情報の解析プラットフォームが完成 藤尾(東大), 佐田(徳島大)
- ②新規の炎症の目印となる因子を発見 大内(東工大), 磯部(九大), 高橋(実中研), 今野(北大)
- ③新規の神経回路が炎症に関連することを発見 豊嶋(北大)

## G2 量子技術による微小炎症の超高感度検出技術の開発（工学・医学系）

- ①ダイヤモンドセンサーの微小炎症検出プラットフォーム完成へ 岡山大), 谷口(阪大)
- ②新規の微小炎症・神経回路のイメージング手法が開発
- ③炎症の目印となる因子の新規の単離・検出法が開発
- ④新規の細胞への遺伝子導入法が開発

## G3 新規の神経モジュレーション技術の開発（医学・工学系）

- ①神経モジュレーションの臨床研究が開始 新潟大), 小坂田(名大), 竹内(北大), 岩崎(北大)
- ②超音波と遺伝子導入を用いた新規の神経刺激法が開発中

## G4 情報科学による微小炎症検出・治療系のウェアラブル化（医学・情報系）

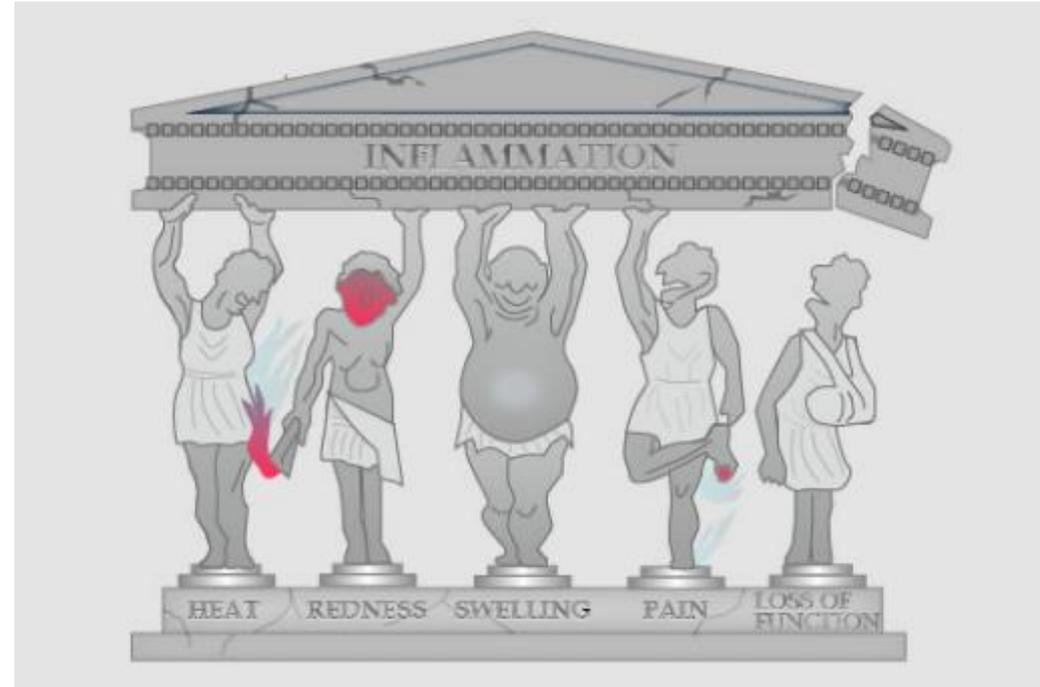
- ①情報科学を利用した新規の炎症解析・検出法が開発中 研究者：関谷(阪大)

プロジェクトアドバイザー：K. J. Tracey, P. Marrack, 馬場嘉信, 本庶佑

知財管理、臨床研究管理：北大臨床研究開発センター 村上ムーンショット担当 内田丈士、須佐太樹

# 炎症とは？

炎症の5兆候：熱、発赤、腫れ、痛み、機能障害

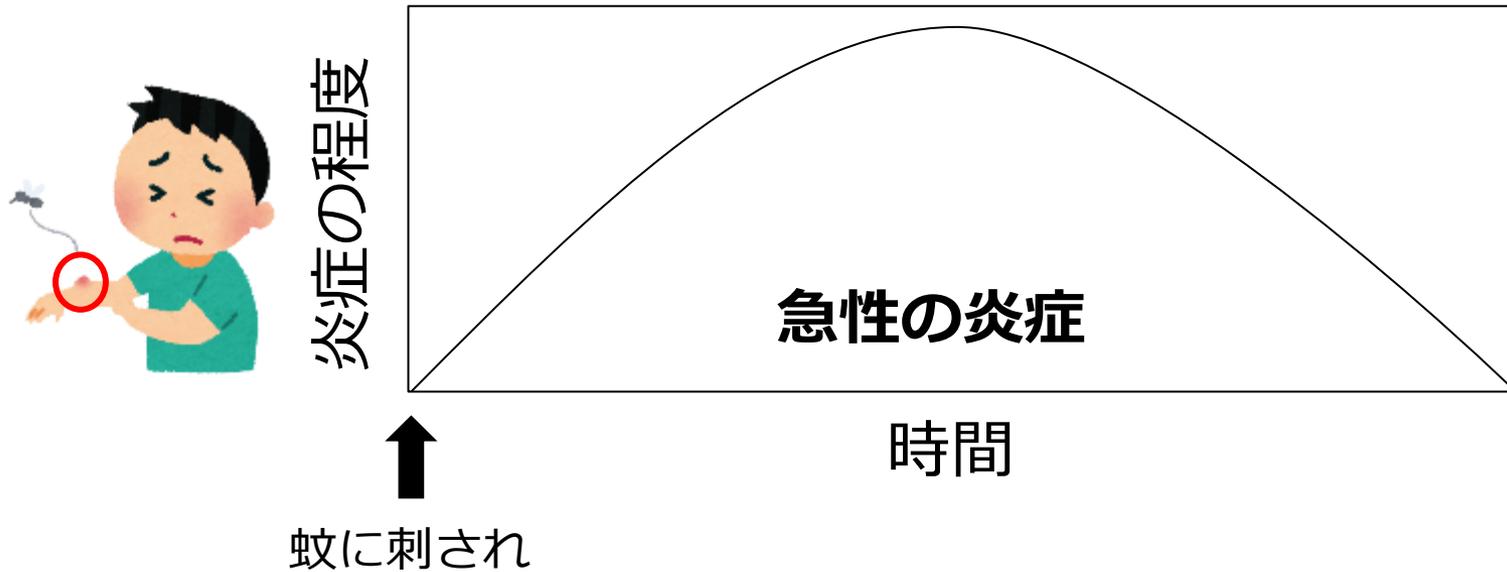


<https://www.jst.go.jp/crest/inflam/en/illust/index.html>

## 長寿社会の主要な疾患を含む多くの病気

風邪、歯痛、肺炎、アレルギー、がん  
心臓病、アルツハイマー病、糖尿病  
高血圧、動脈硬化、うつ病…

# 炎症の場所では何が起きているのか？



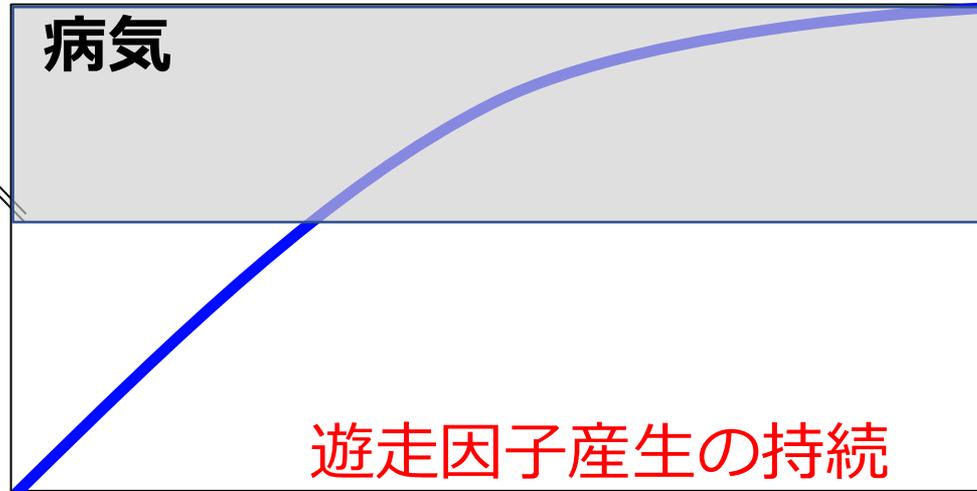
1. 炎症 5 兆候（熱, 発赤, 腫れ, 痛み, 組織の機能障害）
2. 組織バランスがくずれる
3. 血液中の免疫細胞が集まる **通常はないところに無秩序に集まる**
4. ケモカイン（遊走因子）、サイトカイン、増殖因子

# 遊走因子の産生が血液から免疫細胞を集める

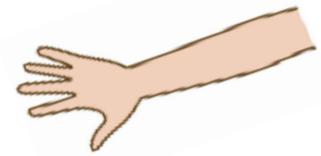
<https://www.healthtap.com/>



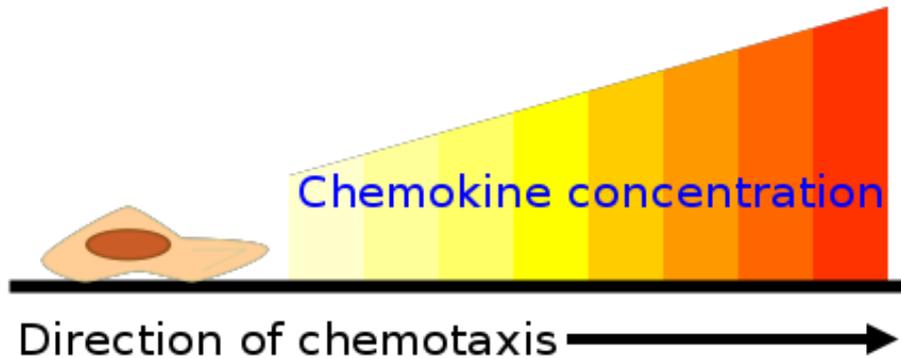
遊走因子の量



急性炎症



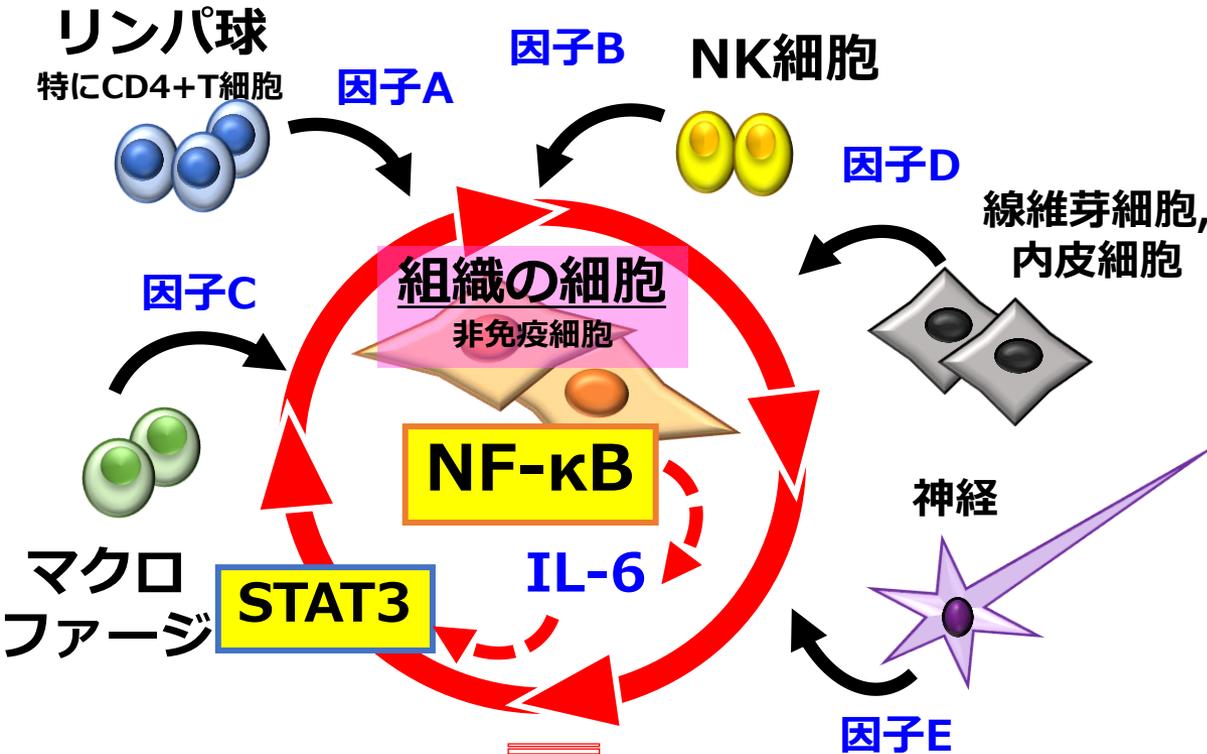
遊走因子の濃度に従って免疫細胞が集まる



慢性炎症

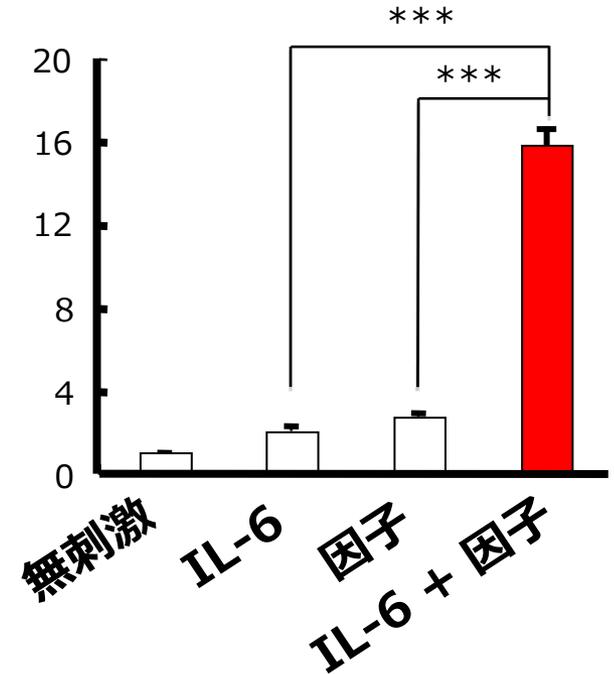


# 免疫細胞を集める仕組み「IL-6アンプ」



Ogura et al., Immunity 2008

## 遊走因子の産生



遊走因子：ケモカインなど

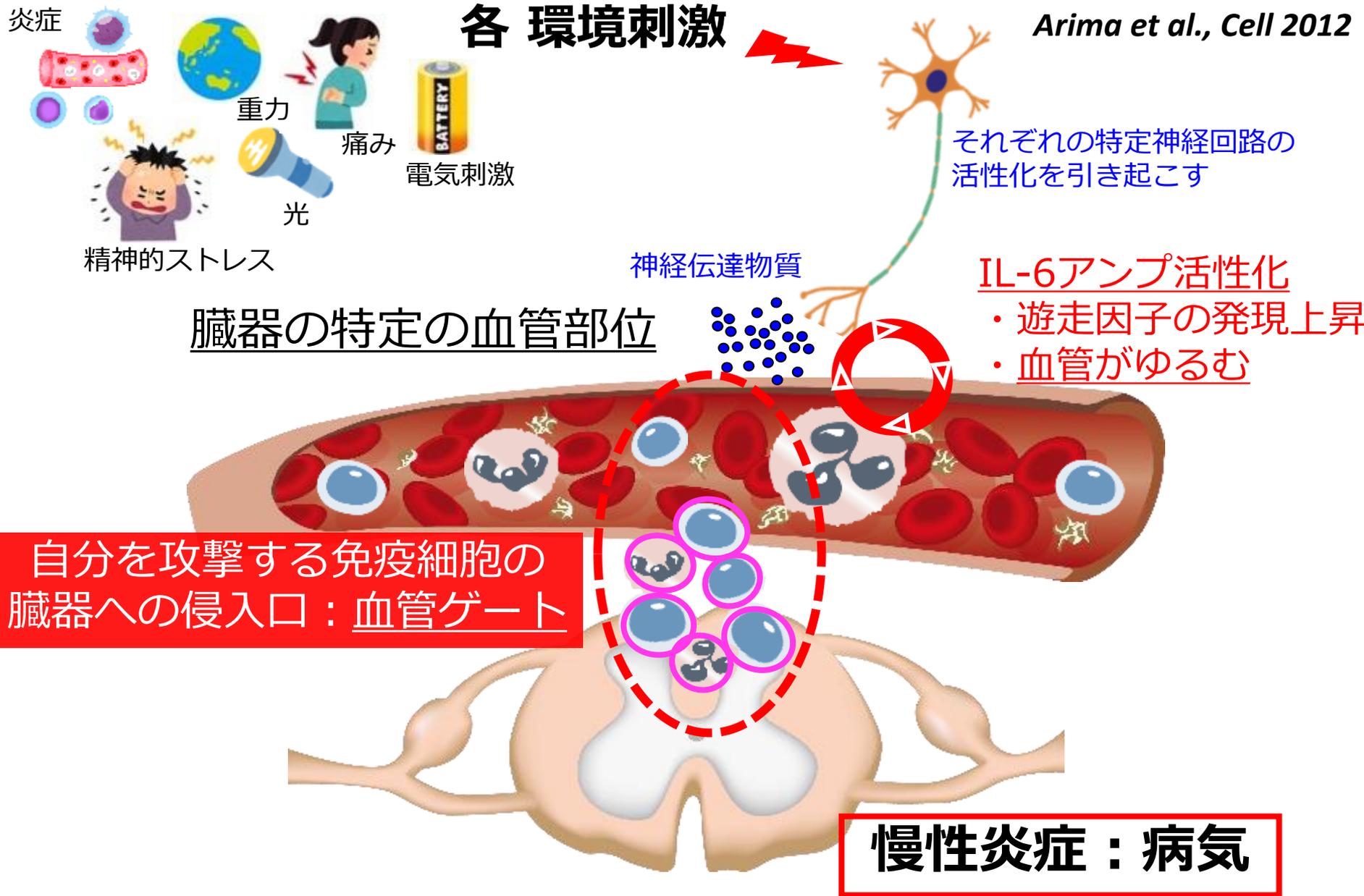
免疫細胞が集まる、周囲の細胞が増える

組織の機能が障害される

**慢性炎症：病気**

○病気の芽である「微小炎症」が拡大して慢性炎症になる

# 血管を制御する神経回路「ゲートウェイ反射」



# 「微小炎症」制御プロジェクト概要

慢性炎症は、アルツハイマー病などの認知症  
関節リウマチ、多発性硬化症などの免疫疾患  
動脈硬化を起点とした脳血管障害・心血管障害など  
**長寿社会の主要な疾患**

どのように  
慢性炎症を  
克服するか？

「IL-6アンブ」 と 「ゲートウェイ反射」 を制御して  
量子技術と神経モジュレーション技術から  
超早期に「病気の芽」を検出・除去する革新的な技術を開発

**健康長寿社会を実現**

# 2つのブレイクスルー

① 量子技術により  
病気の芽を検出する

② 神経モジュレーション技術にて  
病気の芽を取り除く

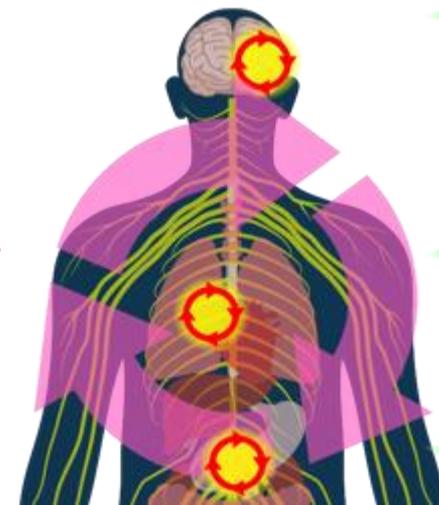
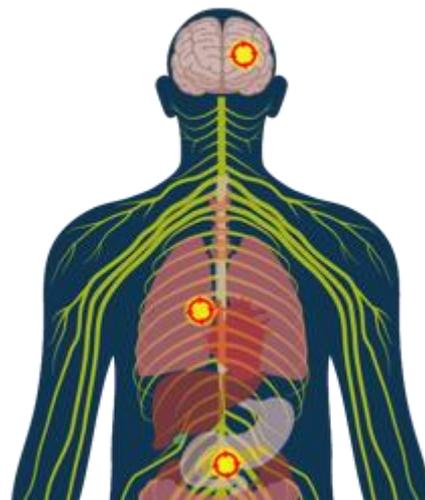
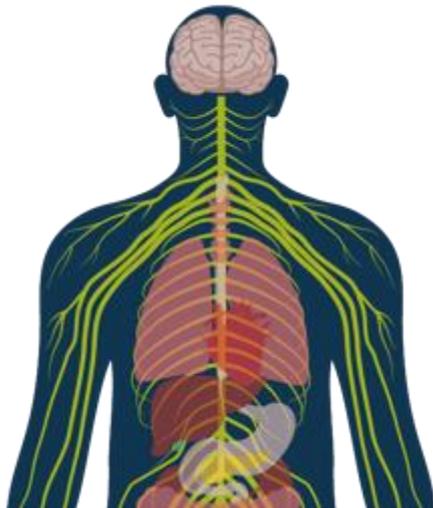
← 未病から健常へ！

健常

未病

慢性炎症

様々な病気



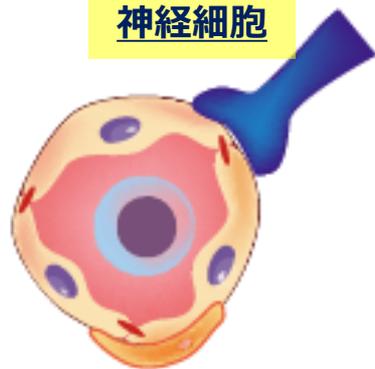
中枢疾患

循環障害

免疫疾患

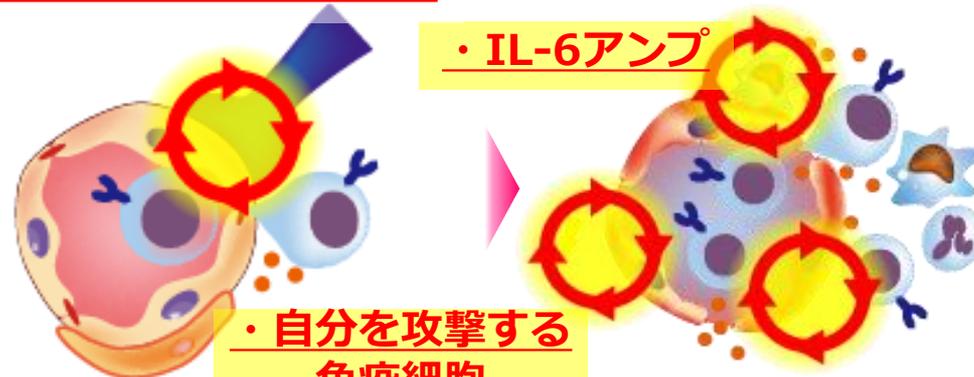
微小炎症 = 病気の芽

神経細胞



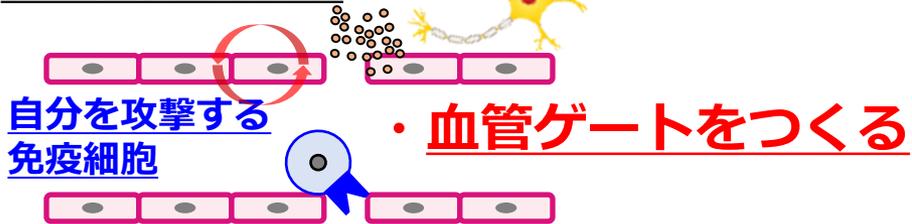
・ IL-6アンプ

・ 自分を攻撃する  
免疫細胞



# 病気の時のIL-6アンプの役割

## ゲートウェイ反射



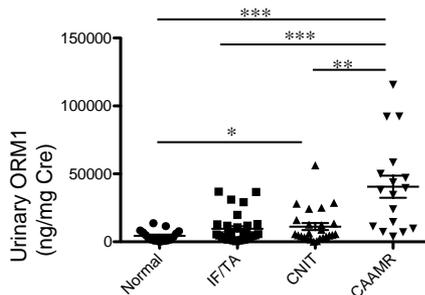
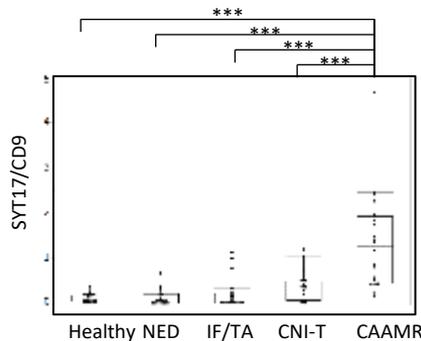
● 病気にはそれぞれ **IL-6アンプ** が活性化しやすい細胞がある

● 病気にはそれぞれの **自分を攻撃する活性化した免疫細胞** がある

## 病気の芽を拡大する

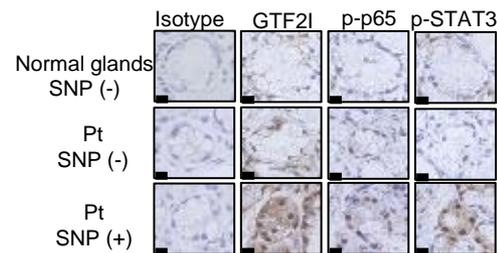
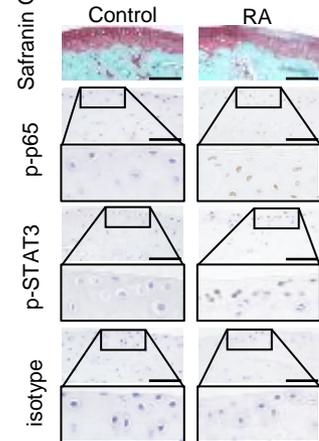


尿管上皮細胞



気管支上皮基底細胞  
ケラチノサイト  
腸管上皮細胞

軟骨細胞、関節滑膜細胞



唾液腺細胞

自己免疫疾患、メタボリック症候群  
神経変性疾患、精神疾患、アトピー  
アレルギー、感染症、移植片拒絶  
関節リウマチ、多発性硬化症  
肺炎、腎炎、皮膚炎、癌、ケロイド  
変形性関節症など

# 量子の力で「病気の芽がある場所」を知る

IL-6

非免疫細胞



IL-6アンプ  
NF-κB x STAT3

IL-6

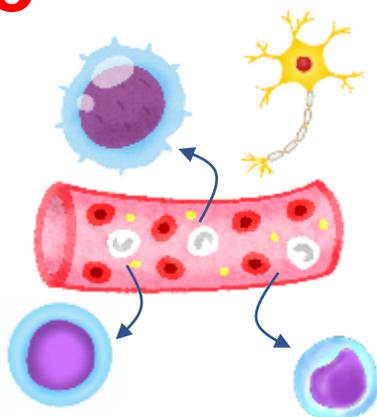
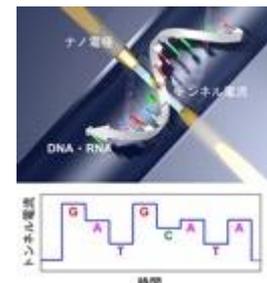
- それぞれの臓器、病気の **IL-6アンプが活性化しやすい細胞**

- それぞれの病気の **自分を攻撃する免疫細胞**

活性化で  
「独自の因子群を細胞外に放出」  
血液・尿など

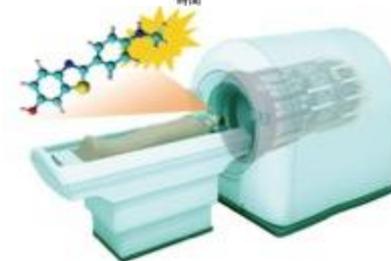


- 量子の力で超高感度に多検体で解析  
**ダイヤモンドナノセンサーとAIナノポア**



自分を攻撃する免疫細胞

- 量子生体イメージング  
次世代のPET・MRI技術



- 病気の芽の場所を超早期に見つける技術

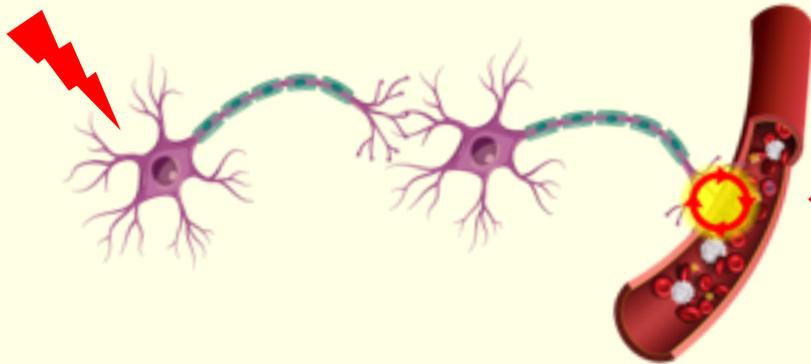
◎病気の芽を摘む技術：  
体の隅々まである**神経を利用**

# 神経の力で「病気の芽を摘む」

## ●ゲートウェイ反射

日本で発見された独自の神経の役割

- ・ 神経により血管ゲートが開く仕組み



相互の関連

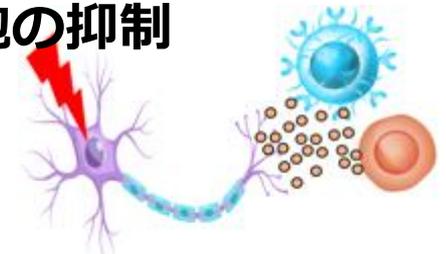
○人為的な神経刺激を実施し、血管ゲートが開くことを防いで病気の芽ができること、拡大することを防ぐ

## ●炎症反射

Dr. K. J. Tracey

アメリカ発の神経による病気の防止法

- ・ 人為的な迷走神経刺激(VNS)による免疫細胞の抑制



○北大てんかんセンターを利用して日本に導入



# ブレークスルーポイント

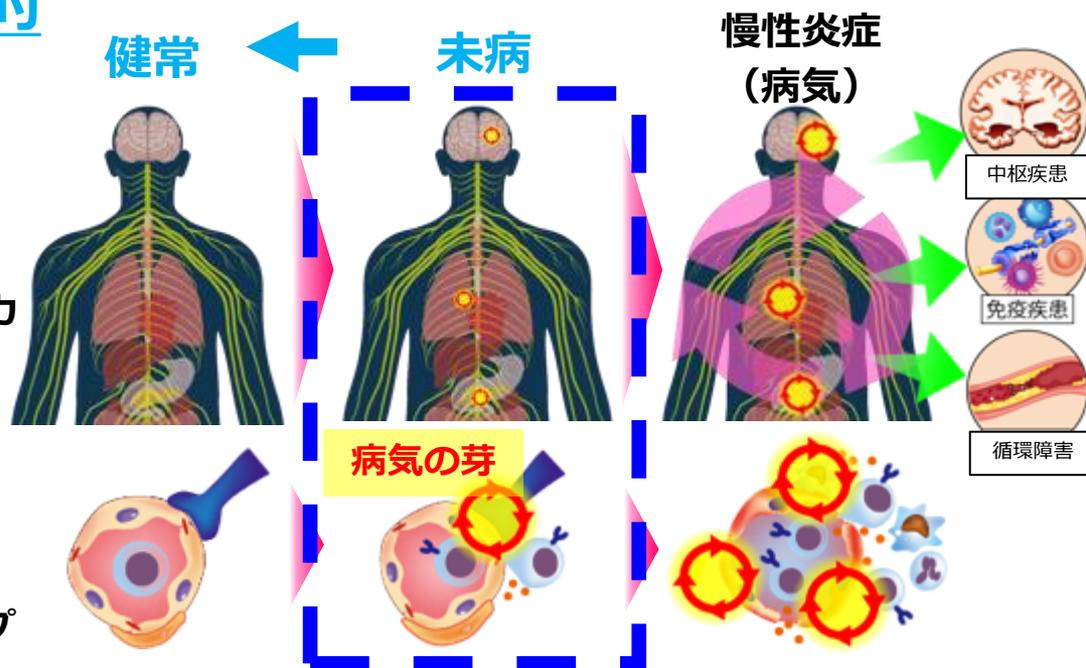
## ●病気の芽を診て・摘む革新的 新技術で微小炎症を無くする

### 1. 量子の力で「病気の芽を診る」

- (i) 自己反応性細胞の網羅的解析
- (ii) ダイヤモンドナノセンサ・AIナノポア・マイクロ流路技術による IL-6アンプマーカ機能因子同定
- (iii) 超高感度量子生体イメージング

### 2. 神経の力で「病気の芽を摘む」

- (i) ゲートウェイ反射と炎症反射を用いた2つの神経モジュレーション戦略
- (ii) 自分を攻撃する病気の芽であるIL-6アンプ機能因子阻害



## 1. 病気の芽を診る技術

### ○量子の力：ダイヤモンド、ナノポア

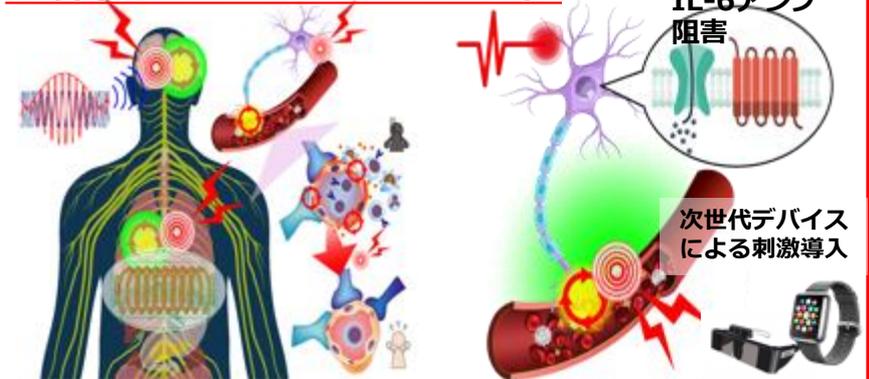
次世代デバイスによる  
検出・解析と情報発信



## 2. 病気の芽を摘む技術

### ○神経モジュレーション技術

+自己反応性細胞  
IL-6アンプ  
阻害



# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

2021      **2022**      2023      2024      2025      2040

**G2 量子技術**による微小炎症の検出法の確立

ダイヤモンドナノセンサー、AIナノポア系

高感度化・最適化

病気の芽を  
診る

**G1 IL-6アンプ因子・自己反応性免疫細胞** (分子・神経回路) の同定

**G3 神経モジュレーション技術**による微小炎症制御法の確立

疾患患者における非侵襲治療

健常者におけるコホート研究

病気の芽を  
摘む

**G4 情報科学**による微小炎症検出系の確立とデバイス開発

# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

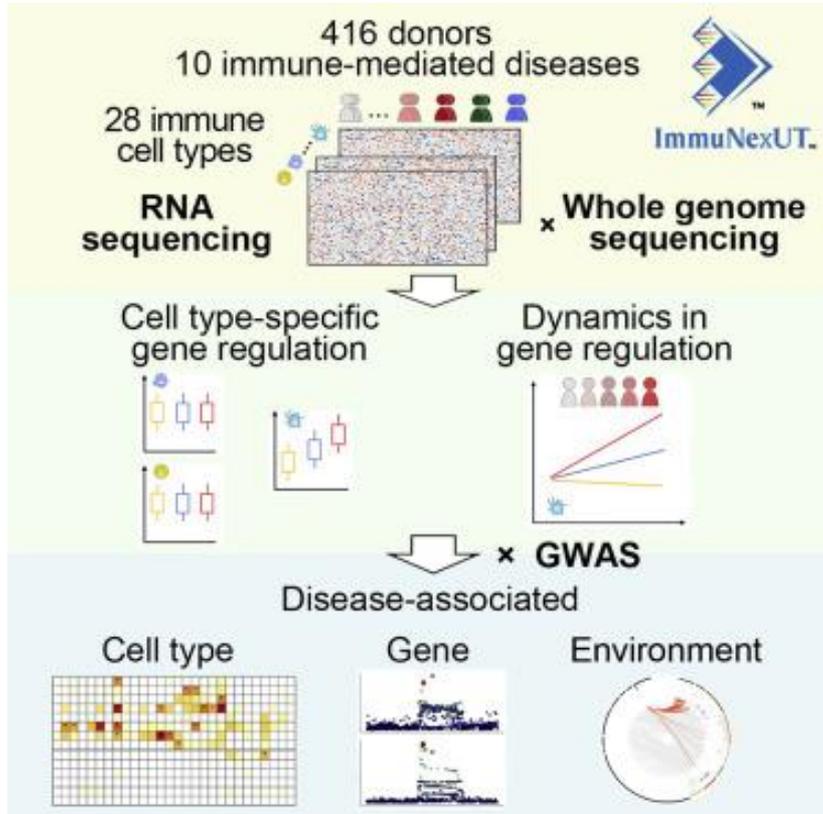
**G1 IL-6アンプ因子・ゲートウェイ反射機構** (分子・神経回路) の同定



藤尾(東大)



村上(北大)



細胞レベルから遺伝子レベルまで解析できる  
免疫細胞解析プラットフォームの完成  
Cell, 2021 (IF = 38.6)

- 北大にもヒトと実験動物の同様のプラットフォームを整備

**免疫細胞・遺伝子情報の解析プラットフォームが完成**

- 東大と北大で分業して臨床検体、疾患モデルの免疫細胞の詳しい解析を実施できる体制の確立。

# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

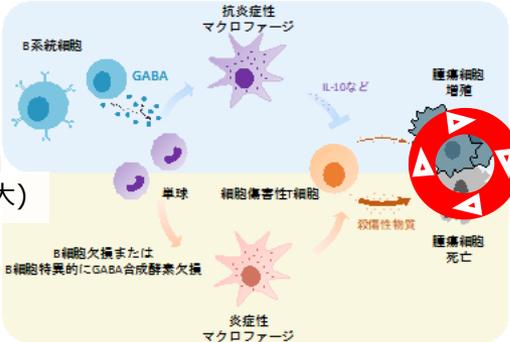
## G1 IL-6アンプ因子・ゲートウェイ反射機構 (分子・神経回路) の同定



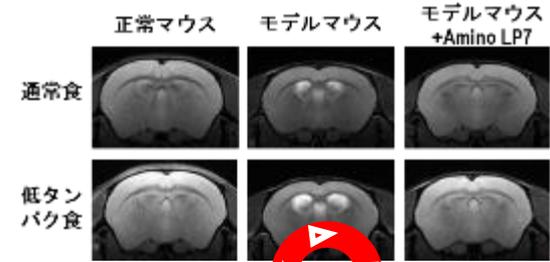
ファガラサン (理研)



茶本(京大)



樋口(QST)



## Bリンパ球由来のGABAが炎症を抑制

Nature, 2021 (IF = 50.0)

## 脳移行性アミノ酸による神経炎症抑制

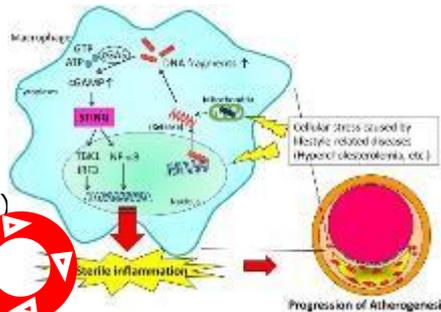
Science Advances, 2021 (IF = 14.1)

## 新規の炎症の目印となる因子が発見

- ・ 炎症状態を検知する細胞と因子として「Bリンパ球とGABA」、血管での「DNA」を利用できる。
- ・ 「脳のアミノ酸」を測ることで炎症の進行度がわかり、アミノ酸を脳に取り込ませて炎症抑制できる。



佐田(徳島大)

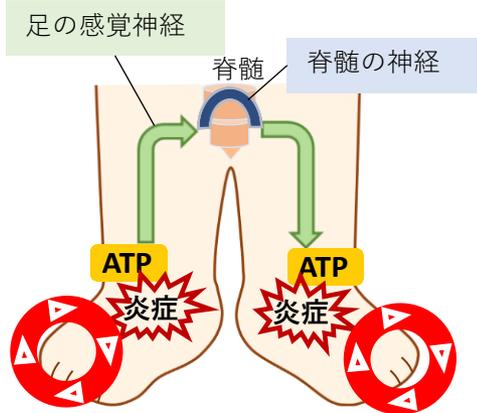


## 血管でのDNA刺激が炎症の起点となり動脈硬化が誘導

Eur Heart J, 2021 (IF = 22.7)

# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

## G1 IL-6アンプ因子・ゲートウェイ反射機構 (分子・神経回路) の同定



南(北大)

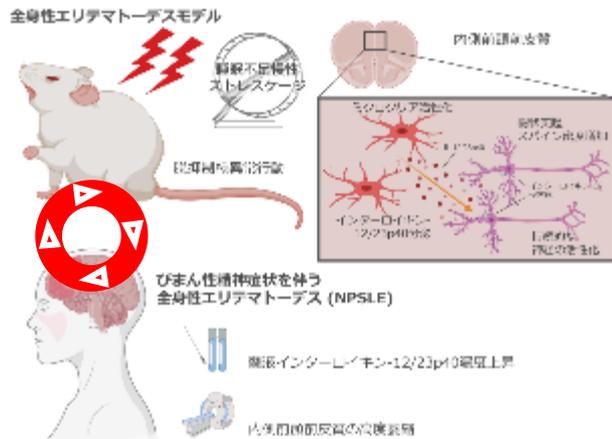


### 特定の神経回路活性化で遠隔組織の炎症が誘導

J Exp Med, 2022 (IF = 14.3)

### 炎症からの慢性痛が不安を引き起こす神経回路を発見

Science Advances, 2022 (IF = 14.1)



村上(北大) 渥美(北大)

### 新規の神経回路が炎症誘導に関連することを発見

- ・ 3つの新規の神経回路が炎症誘導に関連し、これら回路の人為的な操作で病態が抑制。

### 慢性ストレスを介する自己免疫疾患の悪化に特定の神経回路の異常活性化が関連

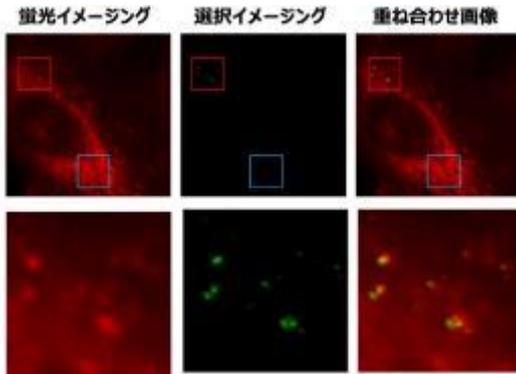
Annal Rheumatic Dis 2022 (IF = 28.0)

# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

## G2 量子技術による微小炎症の検出法の確立



五十嵐(QST)



ダイヤモンドセンサーの感度が100倍向上  
ACS Nano, 2021 (IF = 15.9)

## ダイヤモンドセンサーの微小炎症検出プラットフォーム完成へ

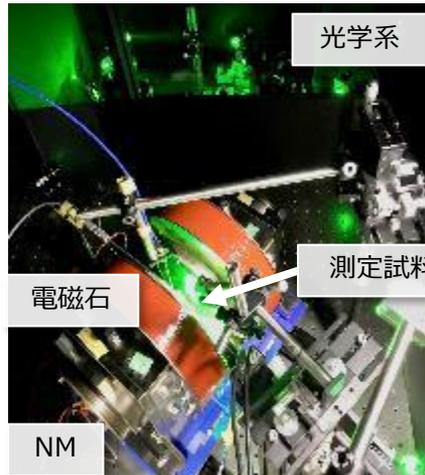
- ・ダイヤモンドセンサー検出の高感度化
- ・複数の高性能顕微鏡の開発



村上(北大)



五十嵐(QST)



量子NMR装置は**世界で4台目**  
(2台はHarvard大, 1台は京大)

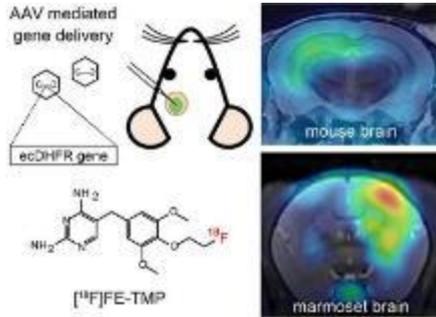
- ・北大にダイヤモンドセンサー検出用の特殊顕微鏡が設置完了。
- ・QSTにダイヤモンドセンサー用の特殊顕微鏡の設置開始。

# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

## G2 量子技術による微小炎症の検出法の確立



樋口(QST)



### 新規の微小炎症・神経回路のイメージング手法が開発

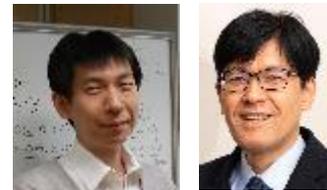
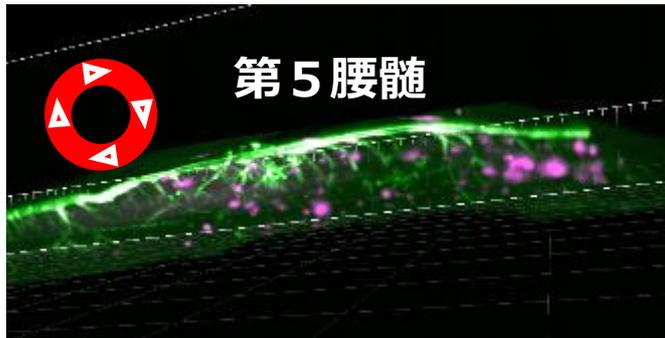
- 微小な炎症やそれに関連する神経回路を簡単に細かく見つけることができる2つの新規方法。

### PETレポーターによる神経回路の 新規イメージング法

EMBO Journal, 2021 (IF = 9.9)



### 組織透明化と光シート顕微鏡を用いた新規の微小炎症検出法の開発 論文準備中



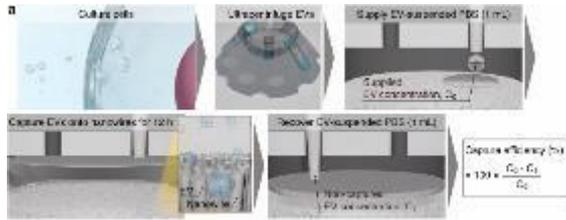
田井中(新潟大) 村上(北大)

# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

## G2 量子技術による微小炎症の検出法の確立

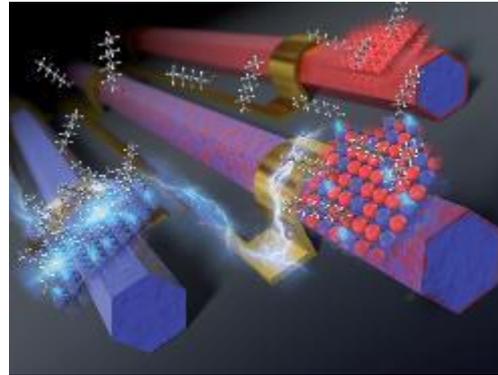


安井(名大) 柳田(東大)



### 新しい炎症性小胞の単離法開発

Biosens Bioelectron, 2021  
(IF = 10.3)



PEG-カーボンによる  
新しい代謝物のモニター法の開発  
ACS Sens, 2021 (IF = 9.5)

### 新規の炎症の目印となる因子の単離・検出法が開発

- ・ 炎症の指標となる細胞外小胞の新規単離法を開発。
- ・ 炎症時の代謝の変化を検出する新規センサーを開発。

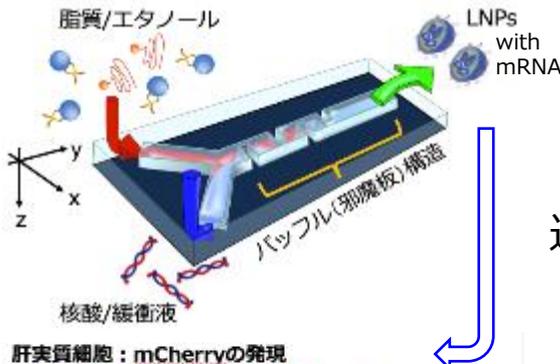
# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

## G2 量子技術による微小炎症の検出法の確立



渡慶次(北大)

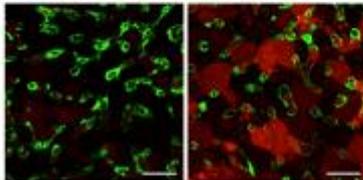
### 人工小胞で新規の遺伝子導入技術 J Control Release, 2022 (IF = 9.8)



人工小胞

遺伝子を取り込んだ人工小胞の細胞への導入

肝実質細胞：mCherryの発現



左：MC3  
右：CL4H6

### 細胞への新規の遺伝子導入法が開発

- ゲートウェイ反射に重要な神経細胞の活性化を抑制し炎症を抑える。

# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

## G3 神経モジュレーション技術による微小炎症制御法の確立

### 非侵襲VNS療法の臨床研究が開始



村上(北大)



連携: 白石(北大)



渥美(北大)



岩崎(北大)



### 超音波遺伝学による新しい神経モジュレーション法



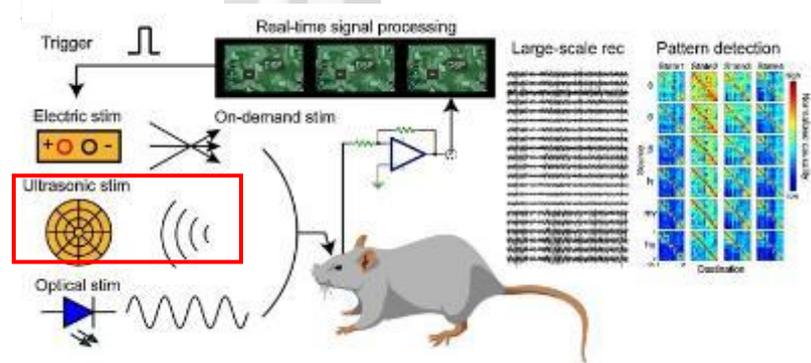
村上(北大)



竹内(北大)



樋口(QST)



### 神経モジュレーションの臨床研究開始と超音波を用いた新規の神経刺激法が開発

- ・ てんかんでの非侵襲神経モジュレーションの臨床研究が開始
- ・ 超音波遺伝学による神経モジュレーション技術が開発中

# この1年のプロジェクトの進捗まとめ

## G4 情報科学による微小炎症検出系の確立とデバイス開発

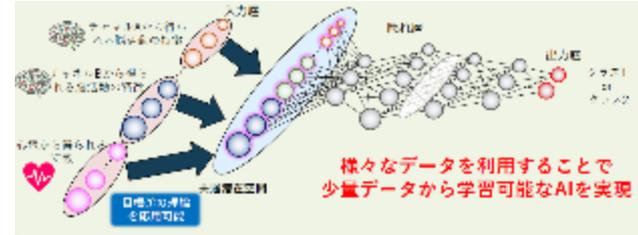
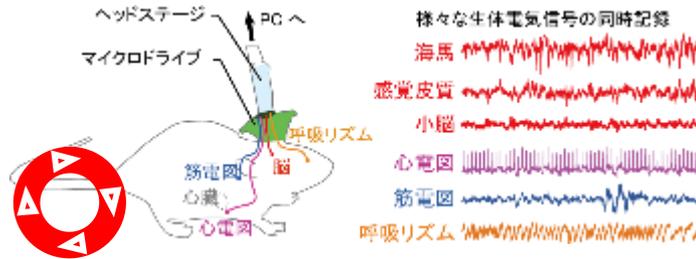
未病から病気発症時の生理情報の計測と解析の新たな方法の開発中



佐々木(東北大)



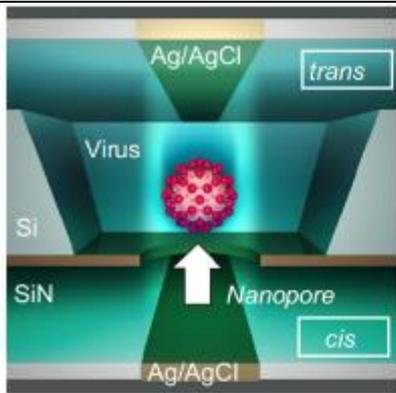
長谷山(北大)



関節リウマチモデルと多発性硬化症モデル

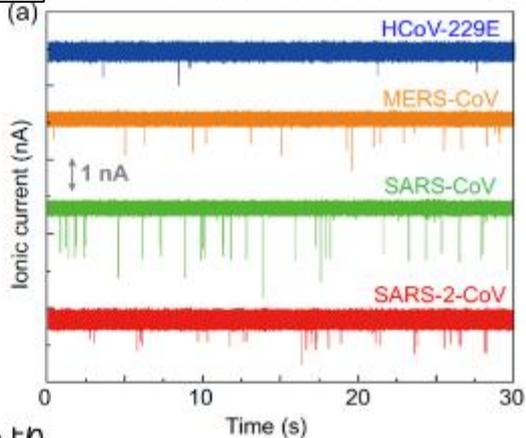
## AIナノポア技術で新型コロナウイルスの検出に成功 Nat Commun, 2021 (IF = 14.9)

AIナノポアを通過するウイルス粒子



Taniguchi et al., Nat Communより

ナノポアによる既存コロナウイルス種の解析



谷口(阪大)



鷲尾(阪大)



村上(北大)

・バリエーションの検出を実施し論文準備中

情報科学を利用した複数の炎症解析・検出法が開発中

# 「微小炎症」制御プロジェクト描く未来

## G3 神経モジュレーション

- ・ゲートウェイ反射
- ・炎症反射 (VNS)

・次世代PET、MRI

健康不安なく100歳まで!

○未病時オートマティック医療

G4 情報科学

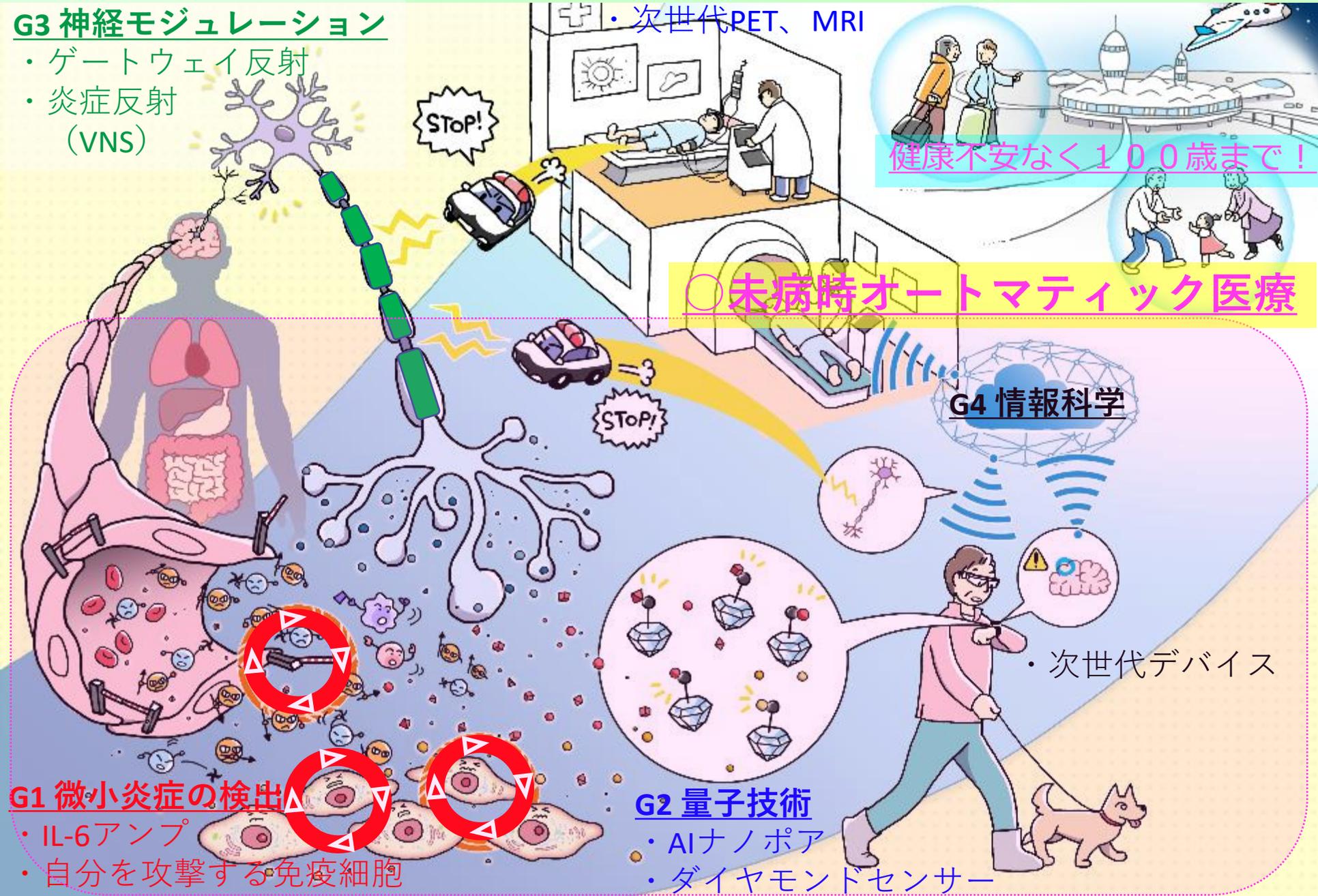
・次世代デバイス

## G2 量子技術

- ・AIナノポア
- ・ダイヤモンドセンサー

## G1 微小炎症の検出

- ・IL-6アンプ
- ・自分を攻撃する免疫細胞



# 2040年に実現する未来

量子と神経の力で「微小炎症」を検出、除去して  
『未病時オートマティック医療』を達成して  
主要な病気から解放された  
ひとりひとりが主役として活躍する健康長寿社会