微小炎症の未病時治療開発へ

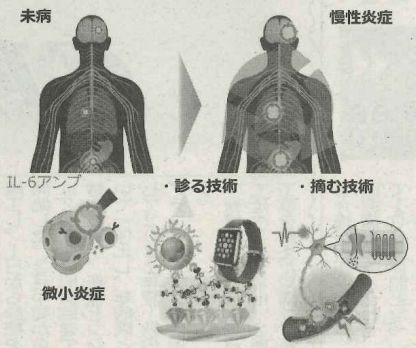
量子技術や神経回路刺激活用

北大遺制研 村上教授　ムーンショットPM就任

日本医療研究開発機構（AMED）は、ムーンショット型研究開発事業の目標7「2040年までに、100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサスティナブルな医療・介護システムを実現」のプロジェクトマネジャー（PM）の1人に、北大遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野の村上正晃教授を決定した。道内研究者がフィージビリティスタディを除くPMに就任したのは初めて。

村上PMが統括するプロジェクトは「病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術・ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発」で、認知症や循環器疾患等につながる血管周囲の慢性炎症を超早期に検出・除去する革新的技術開発を目指す。

1969年の月面着陸になぞらえた同事業は、日本発の破壊的イノベーション創出を目指し、従来技術の延長にはない挑戦的な研究開発を推進する。社会・環境・経済等の諸課題を解決する7つの目標が設定され、目標7のプログラムディレクターは量子科学技術研究開発機構の平野俊夫理事長。開発期間は原則5年、最大10年まで延長される。1プロジェクト当たりの間接経費を含まない研究開発費は、5年間で約20億円。



慢性炎症の起点である微小炎症が生じた時期「未病」を検出・除去するため、量子計測技術と情報統合解析を用い、IL-6アンプを超早期に検出し、微小炎症を除去する新規ニューロモデュレーション技術の開発を目指す

村上PMはこれまでIL-6アンプとゲートウェイ反射の2本柱で、慢性炎症性疾患等の病態解明を目指す基礎研究を展開してきた。IL-6アンプは、IL-6シグナルが非免疫系細胞に作用してNF-κBシグナルの過剰な活性化を誘導する炎症の増幅回路。新型コロナウイルス感染症で生じる急性呼吸器不全症候群の治療標的としても注目されている。

また、IL-6アンプは重力等の環境刺激による局所神経回路活性化で、さらに強められ、中枢神経系の特異的な血管部位に自己反応性T細胞の侵入口（ゲートウェイ）を形成し、組織特異的自己免疫疾患を誘導する。このゲートウェイ反射は、国際宇宙ステーションに送った病態モデルマウスの解析を行う宇宙免疫学や、「病は気から」を説明する心理免疫学の創成につながった。

血管周囲に生じる慢性炎症はさまざまな疾患の病態に関連し、アルツハイマー病などの認知症、関節リウマチや多発性硬化症などの免疫疾患、動脈硬化を基点とした脳・心血管障害などの疾患にも直結する。そのため、慢性炎症に超早期（微小炎症）から介入できる治療法が確立されれば、安定的な健康長寿社会実現への福音となる。

プロジェクトは、健常と慢性炎症の間の微小炎症（病気の芽）が生じる時期を「未病」と定義した上で、微小炎症の形成に必須のIL-6アンプとゲートウェイ反射に注目し、量子技術による計測デバイスやニューロモデュレーション医療によって「病気の芽を診て摘む」先制医療の技術を25年ごろまでに確立する。

プロジェクトには北大、東大、阪大、名大、量研などが参加。北大からは医学、薬学、工学、情報科学などの研究者が名を連ね、村上PM、免疫・代謝内科学教室の渥美達也教授、整形外科学教室の岩崎倫政教授、薬学研究院の南雅文教授、小川美香子教授らのほか、北大病院てんかんセンター（センター長・久住一郎精神医学教室教授）も参画する。

◆

プロジェクトが実現を目指すブレイクスルーは、①量子技術を用いた計測デバイスによる多次元解析から、自己反応性T細胞とIL-6アンプ関連因子を超高感度に検出し、未病状態を評価する技術②血管を制御するゲートウェイ反射をもたらす神経回路へのニューロモデュレーション医療で微小炎症を除去し、未病を健常へと戻す技術―の2つだ。

未病時には、ゲートウェイ反射で活性化する自己反応性T細胞はごく少数に過ぎず、検出や特異的な制御が難しい。そこで、ダイヤモンドに特殊な結晶格子を導入して超高感度に複数の環境要因を検出できる「ナノダイヤモンド量子センサー」を活用することで、1つの細胞であっても高感度に活性化自己反応性T細胞の検出を可能にする。

IL-6アンプについては、組織特異的な易活性化細胞の存在が明らかになってきており、血中や尿中におけるこれらの細胞からの因子もナノダイヤモンド技術で検出するほか、PET・MRIで微小炎症を可視化する量子生体イメージング技術を開発する。こうして微小炎症部位を超早期に検出することで、自己反応性T細胞やIL-6アンプの阻害が未病時から可能になるという。

病気の芽を摘むにあたっては、新たなニューロモデュレーション医療技術の開発も鍵になる。ニューロモデュレーション医療は、米国では関節リウマチや炎症性腸疾患に対する迷走神経電気刺激が実用化され、日本ではてんかん治療に用いられている。

プロジェクトは、ゲートウェイ反射を介する微小炎症のニューロモデュレーション医療の治療戦略として、未病時からの特異的除去と、疾患リスクが高まった際の網羅的除去の2つを想定。まずは北大病院てんかんセンターと協力し、てんかん回復患者の免疫状態を調べる臨床試験を近く開始する予定で、その後、村上PM独自の発見であるゲートウェイ反射に展開する。

情報科学との連携も大きな目標で、日常生活の中でモニタリングできる微小炎症指標を獲得し、ディープラーニングを用いて介入の最適刺激条件や時期も検出できるようにする。プロジェクトの成果を核の1つとして、次世代全身スマートデバイスや次世代スマートフォンなどとの連携によるセルフメディケーション医療や、40年のオートマティック医療実現につながることが期待される。