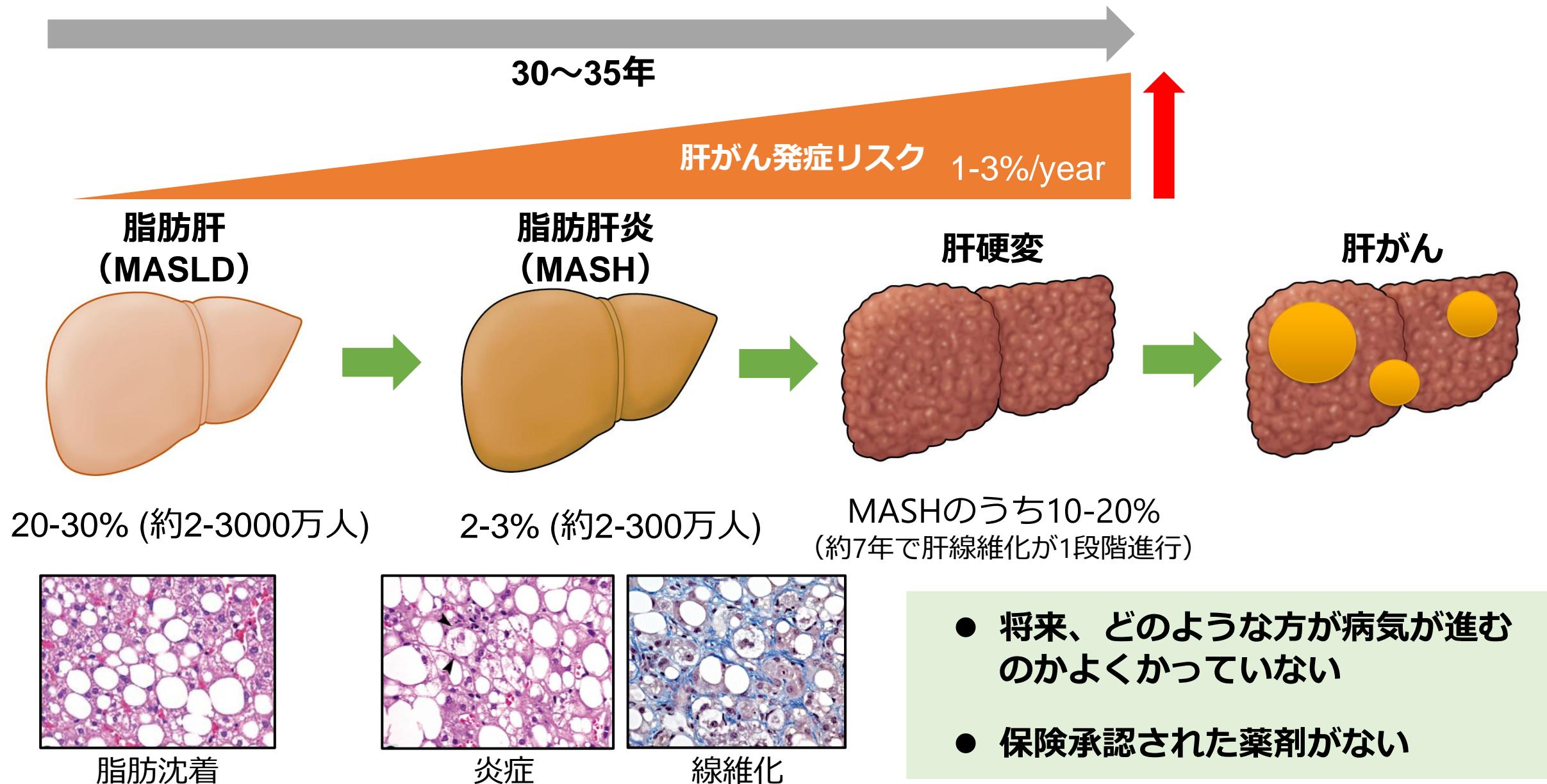


次世代型プレシジョンメディシン 開発センター

～AIとビッグデータで実現する、脂肪肝の「個別化」治療～

三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学
中川 勇人

脂肪肝は肝細胞への脂肪蓄積を特徴とし、
肝硬変・肝がんに至る進行性の疾患である



より効率的な脂肪肝診療のために

脂肪肝にもいろいろなタイプがある



Lean



Overweight



Obese



Health/NAFLD

肥満
生活習慣

遺伝性素因

免疫調節異常

糖尿病
脂質異常症

脂肪毒性
酸化ストレス
小胞体ストレス

腸内細菌叢変化

- 脂肪肝の病態は多様である
- 今後様々な作用機序の薬剤が登場する可能性がある

患者ごとの病態把握

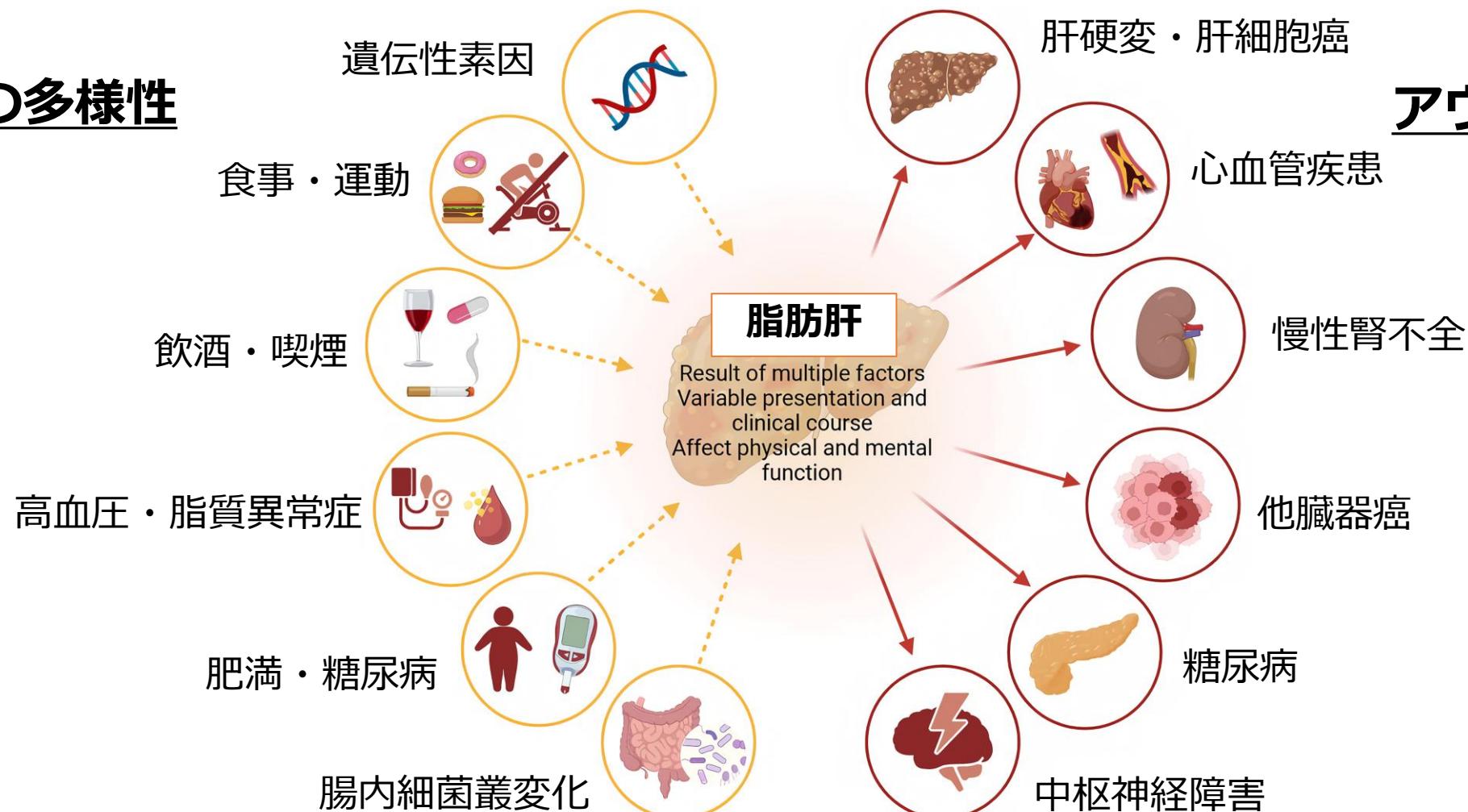


テーラーメイド医療

の確立が重要

脂肪肝は病態が多様であるとともに、アウトカムも多様である

病態の多様性



病態に応じた個別化医療の確立が必要

“次世代型プレシジョンメディシン”=最新手法を用いた個別化医療

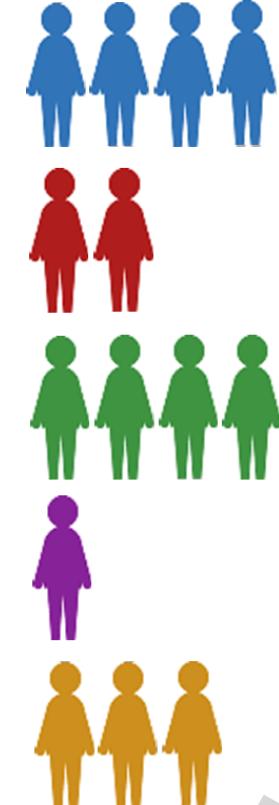
多様な脂肪肝患者



病態分類



層別化



治療の個別化

治療薬A



治療薬B



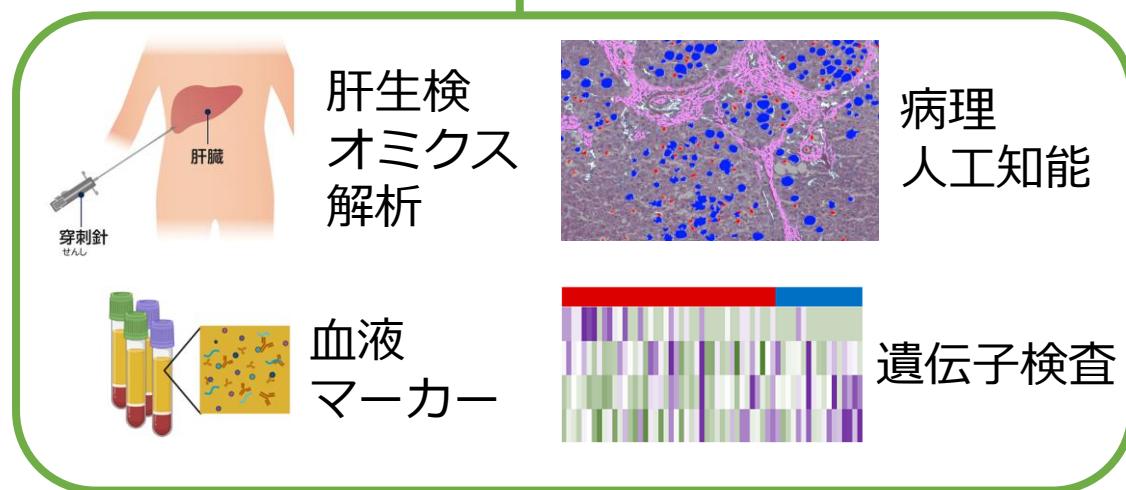
治療薬C



治療薬D

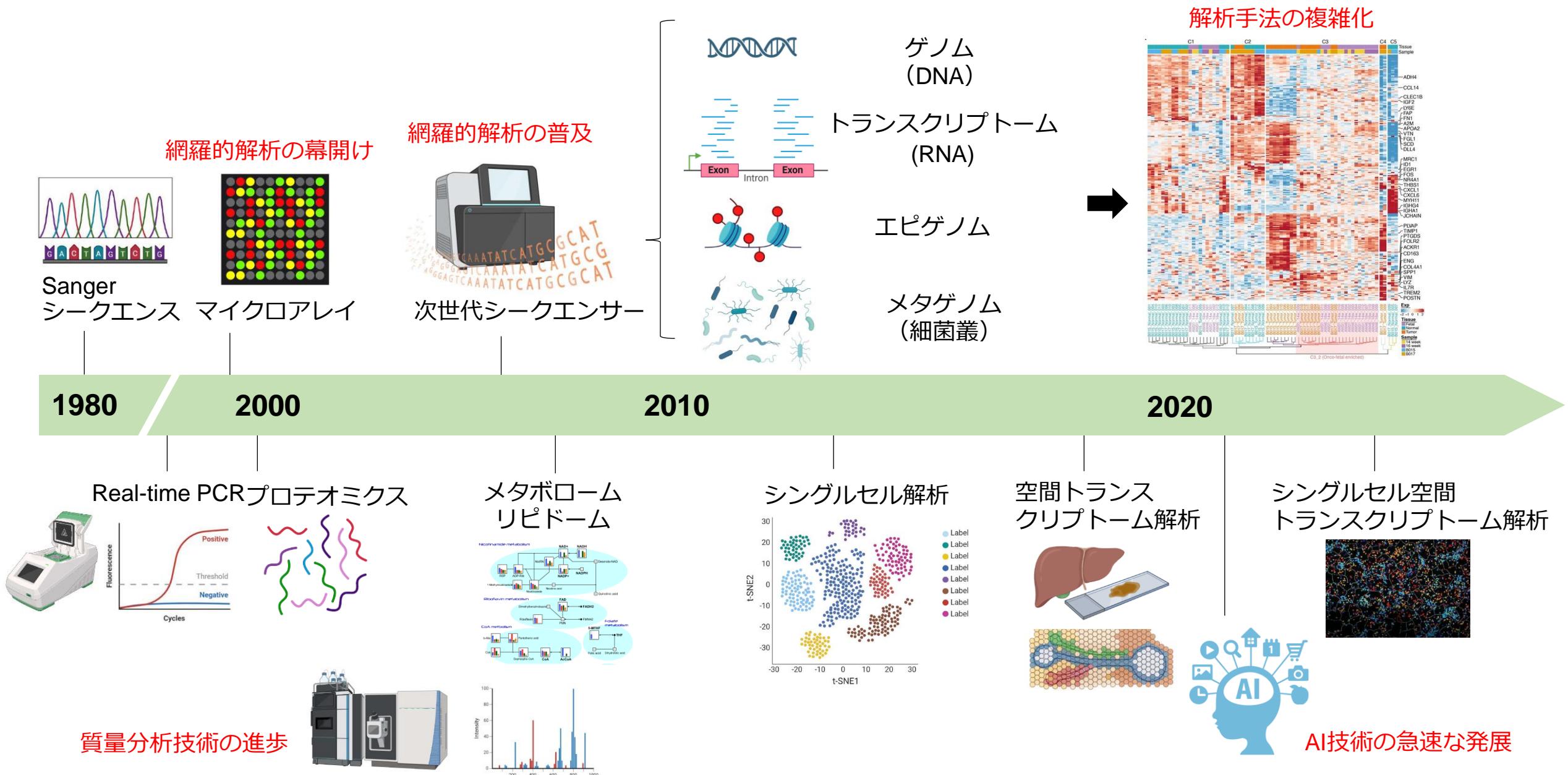


治療薬E



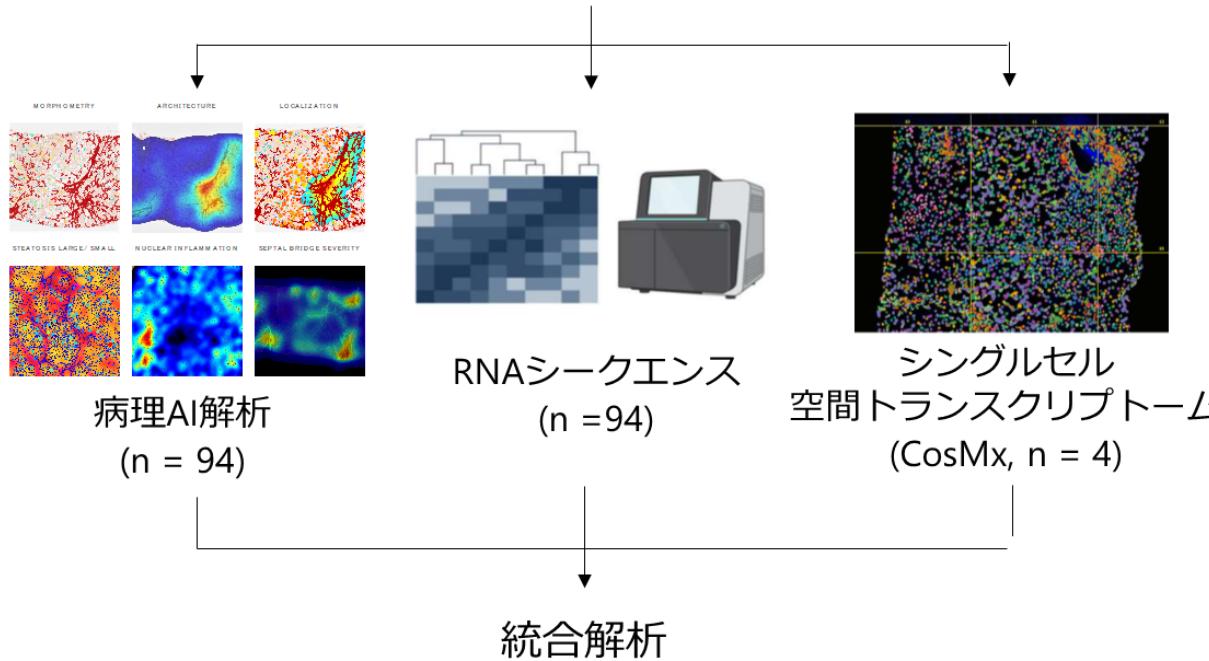
フォローアップの個別化
(肝疾患リスク/心血管リスク)

オミクス：生体情報を網羅的に調べる方法（生体ビッグデータ）



病理画像のAI解析とオミクス解析の統合による発癌予測

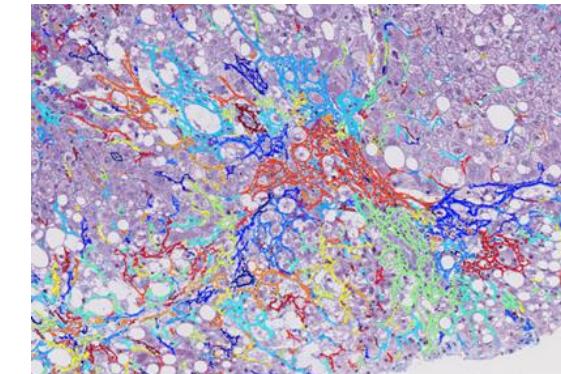
脂肪肝肝生検 94症例



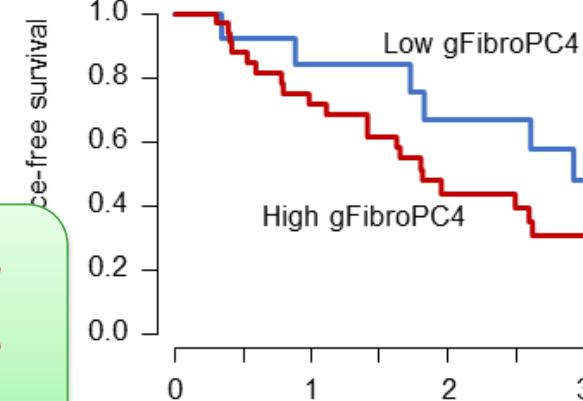
網目状線維はなぜ発がんと関係するのか?
どのような微小環境を反映しているのか?

網目状線維 (FibroPC4) スコア

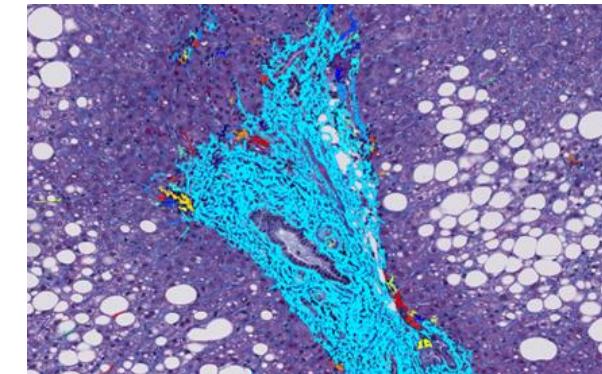
High



Adjusted HR, 3.35
(95% CI, 1.06-10.6)

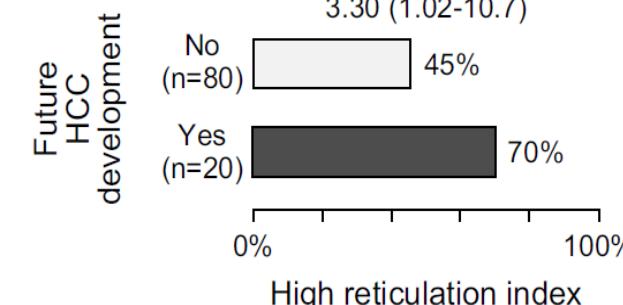


Low



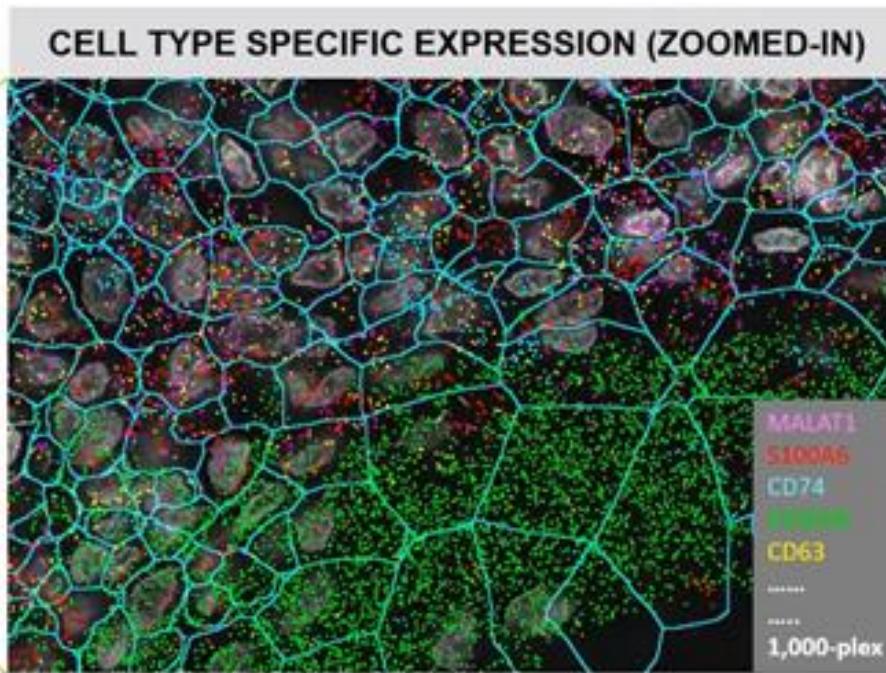
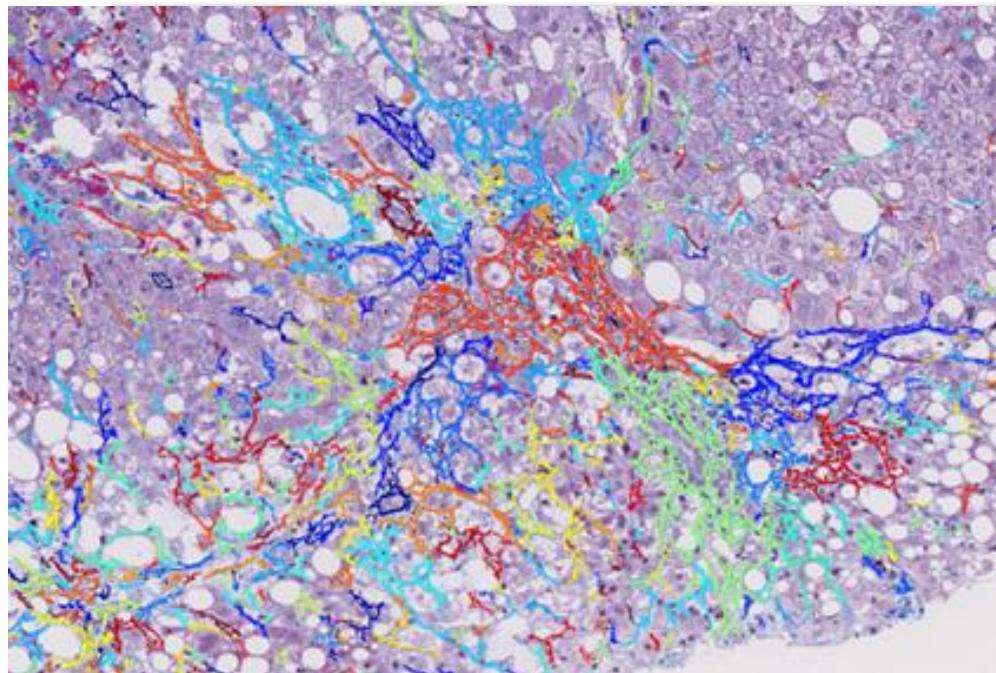
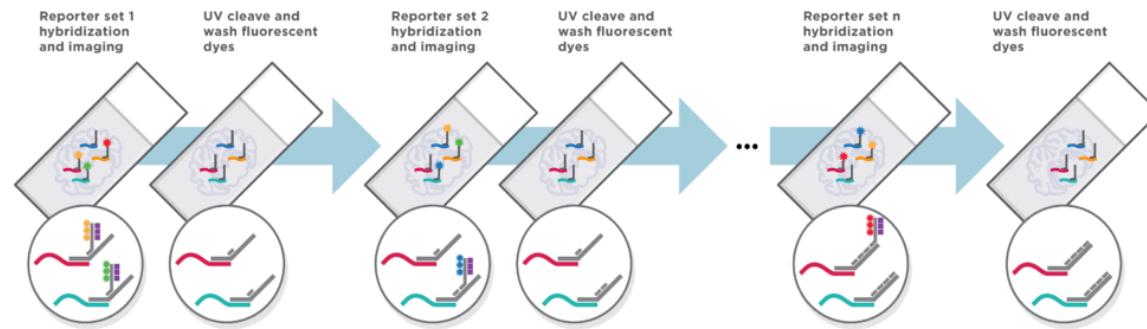
(いずれも線維化ステージ2症例)

Adjusted conditional OR(95% CI),
3.30 (1.02-10.7)



網目状の線維形態を呈する症例では
将来の発癌リスクが高い

シングルセル空間トランскриプトームとの統合解析

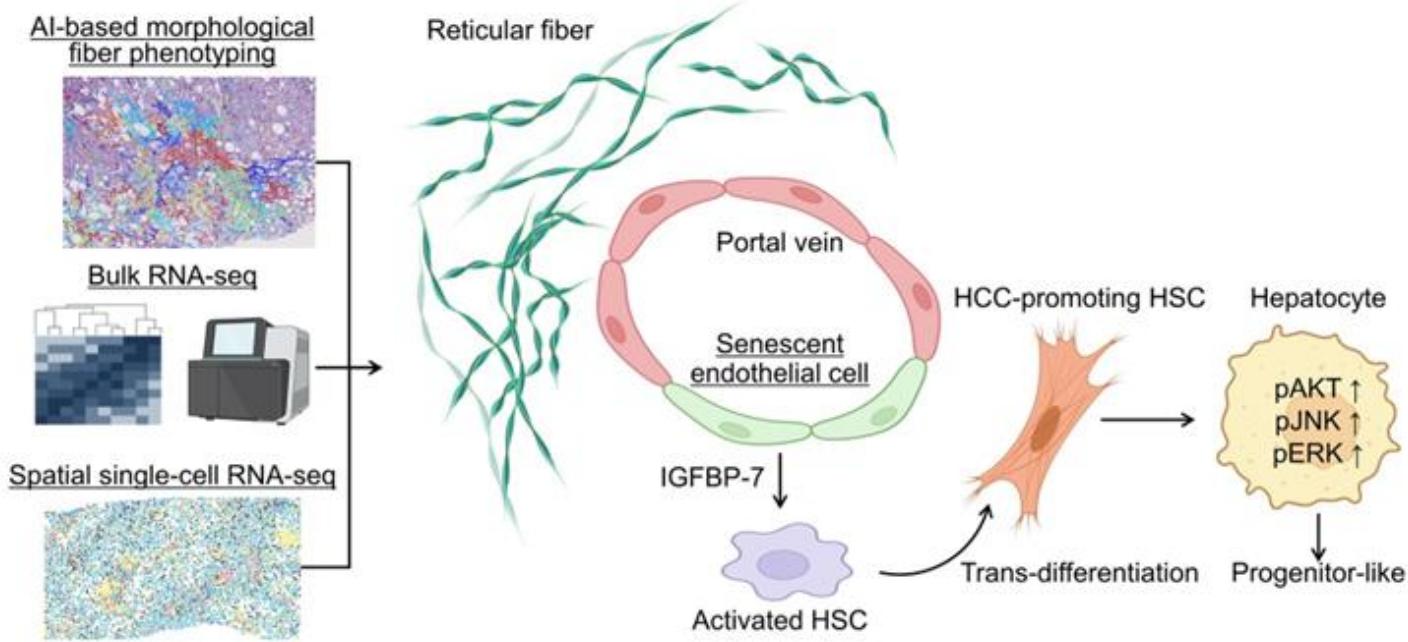


空間情報を維持したまま1細胞単位での遺伝子発現情報を網羅的に解析可能

CosMx
by NanoString

老化内皮細胞-IGFBP-7軸を介した発癌機構の同定

AI-based phenotyping of hepatic fiber morphology to inform molecular alterations in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease



- FibroPC4は発癌促進的な線維芽細胞の存在を反映し、発癌を予測している
- 細胞老化した門脈内皮から分泌されたIGFBP-7によって、発癌促進的な星細胞への形質転換が起きている
- 血清IGFBP-7が発癌予測マーカーとなる可能性

NEWS RELEASE

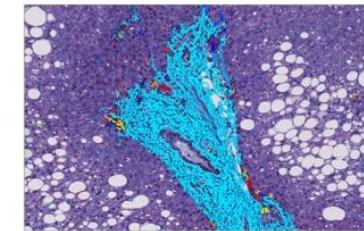
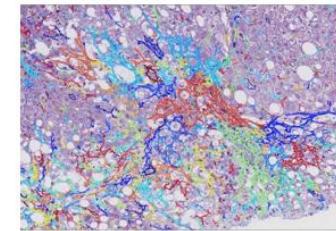


量だけじゃない—線維化の形状が脂肪肝の予後を左右する
AIが見抜いた“隠れたりスク” 肝臓の線維の形ががん発症と関係

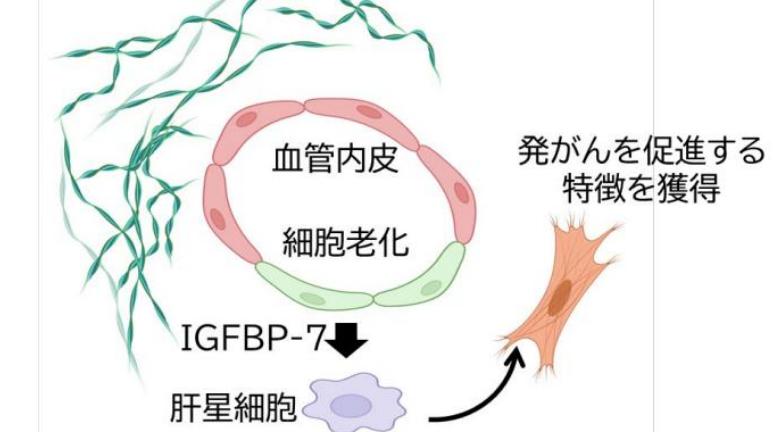
AIがとらえた肝臓がんのリスクの高い線維の”かたち”

リスクの高い線維

リスクの低い線維

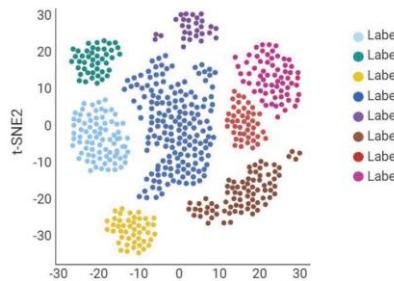
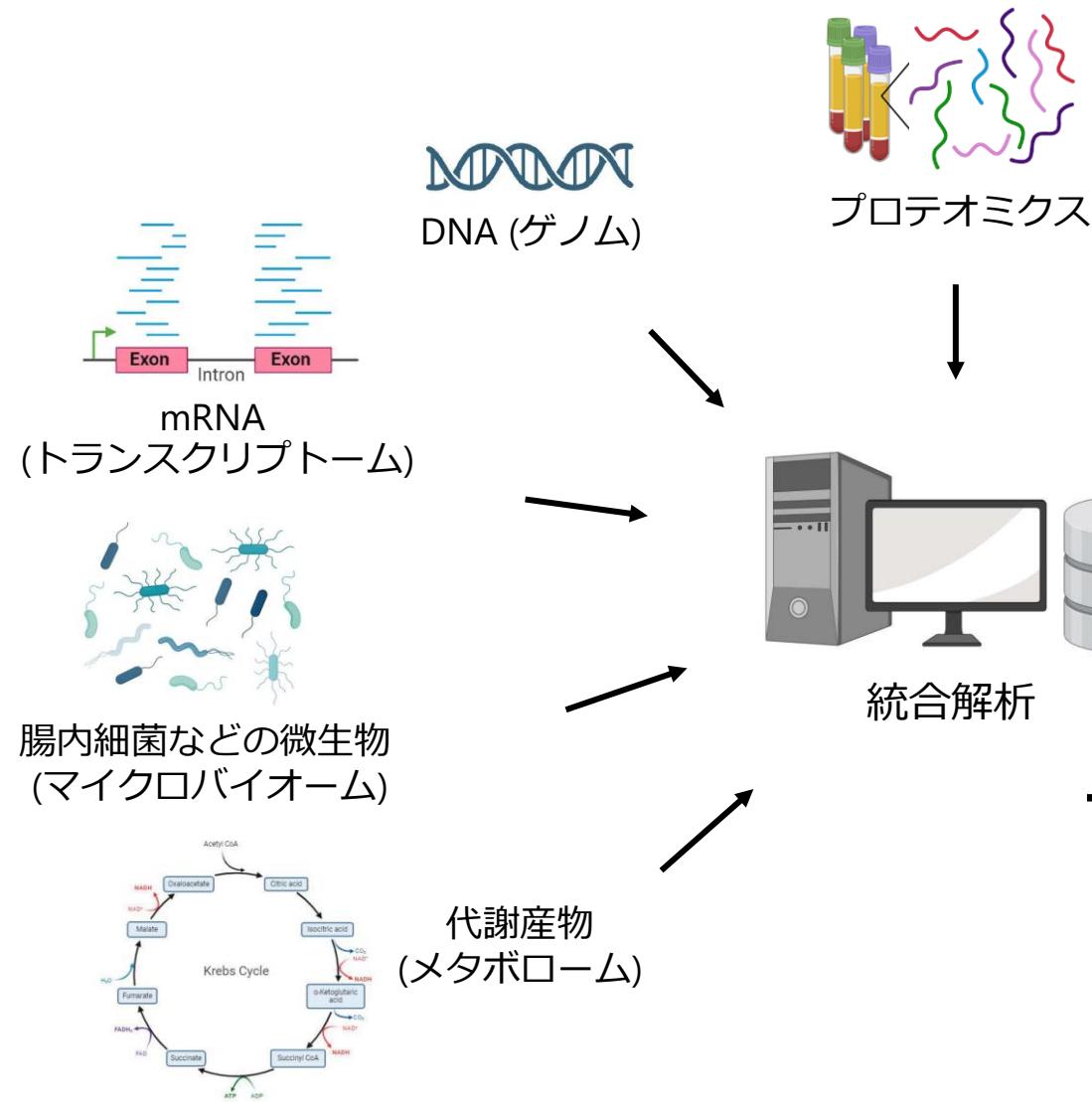


網目状の線維

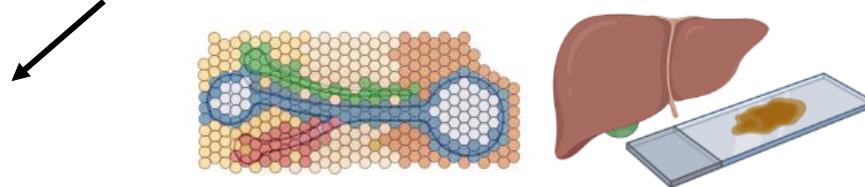


AIとビッグデータの統合による個別化医療への展開

多層オミクスプラットフォーム

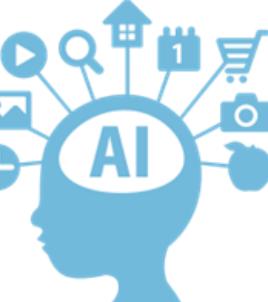


シングルセルRNA解析



空間トランскriプトーム解析

+



AI解析



"From AI to Bench"

- リスク層別化
- 個別化治療
- 創薬研究

Black box

国際共同研究の推進

NEWS RELEASE

三重大学

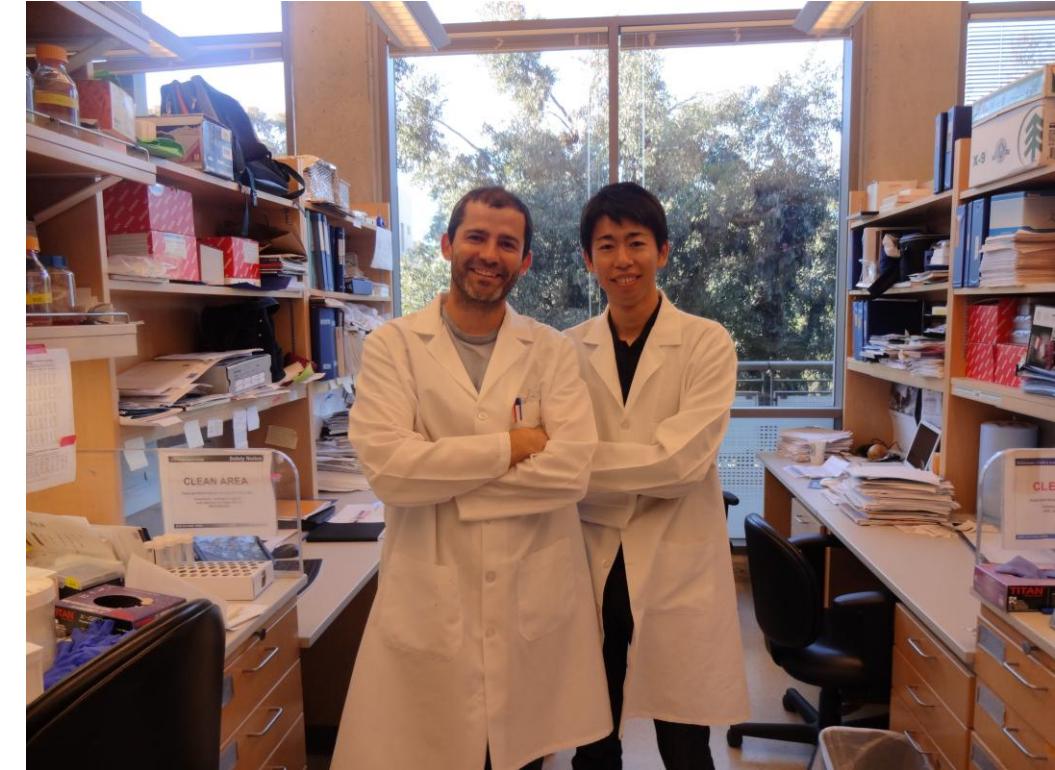
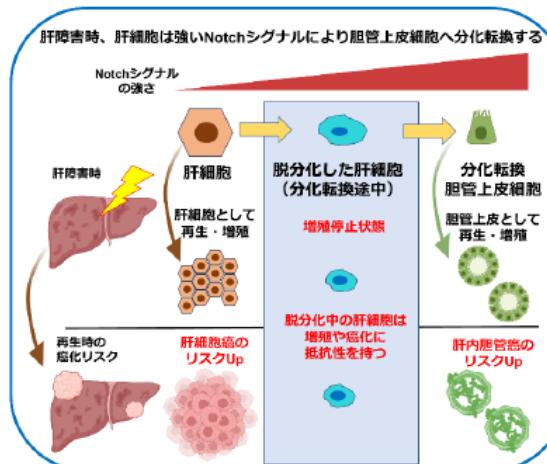
肝臓の再生を守る“安全装置”を発見

—中間状態の肝細胞が腫瘍化を食い止めていた—

- 最新の遺伝子改変誘導技術を用いて、肝細胞が胆管上皮細胞¹⁾へ分化転換²⁾する途中に生じる“中間状態”を、マウス生体内で安定的に誘導・維持することに成功しました。
- この中間状態の細胞は「増殖停止状態」にあり、増殖や癌化に対して高い抵抗性を示すことから、肝臓の過剰な再生や腫瘍形成を抑える“安全装置”として機能しうることがわかりました。
- 慢性肝障害は肝臓癌の重要なリスク因子であり、今回明らかになった「増殖停止状態」の肝細胞は、肝再生の安全性向上や発癌予防を目指す新たな研究・治療開発につながる可能性が期待されます。

【概要】

三重大学研究推進機構 戦略的リサーチコアの早田有希助教と、医学系研究科消化器内科学の中川勇人教授は、アメリカ・Fox Chase Cancer Center の Lauren S. Strathearn 氏、Joan Font-Burgada 博士らと共同で、肝臓の再生過程において肝細胞が胆管上皮細胞へと運命転換する直前に存在する「可塑的な中間状態」の肝細胞をとらえ、この状態をマウスの生体内で安定的に維持することに成功しました。さらに、このマウスモデルを解析することで、中間状態の肝細胞が増殖や癌化に強い抵抗性を示し、「増殖停止状態」へ移行することを明らかにしました。肝臓はもともと高い再生能力を持つ臓器ですが、本研究により、肝障害時には周囲の細胞から伝わる Notch シグナル³⁾の強弱によって、再生に関わる細胞が「増殖して組織を補う細胞」と「静止して安全性を担保する細胞」に振り分けられていることが示されました。これらの知見は、肝臓が癌化することなく再生を完了させるための新たな仕組みを明らかにするものです。本研究成果は、米国の科学誌「Nature Communications」に掲載されました。



米国Fox Chase Cancer Center
Joan Font-Burgada博士との共同研究

謝辞

三重大学消化器・肝臓内科

肝臓グループ

田中秀明先生
小倉英先生
爲田雅彦先生
重福隆太先生
藤原直人先生
玉井康将先生
着本福音先生
大和浩乃先生
河内瑞季先生
玉井康将先生
川村聰先生
早田有希先生
江口暁子先生
小林由直先生

胆膵グループ

山田玲子先生
三輪田哲郎先生
野瀬賢治先生
田中隆光先生
島田康彬先生
浦田美菜子先生

後期研修医

大前啓太先生
池田昂平先生
榎原卓先生
筏井勇斗先生
青田紗季先生
留奥茉由子先生
吉兼佑介先生

消化管グループ

堀木紀行先生
濱田康彦先生
中村美咲先生
藤原野須子先生
岩下ちひろ先生
重福亜紀奈先生
池之山洋平先生
梅田悠平先生
服部愛司先生
鈴木寛人先生
吉田祐輝先生

事務補佐員・実験補佐員

修士学生・学部学生

栗田圭子さん
若林真澄さん
天白美奈さん
出岡淑さん

小林純子さん
中川俊さん
木村玄紀さん
館祐太朗さん

