

シンポジウム

2. 新技術が変える内科診療

司会 大阪大学 熊ノ郷 淳
司会 国際医療福祉大学 小室 一成

司会者のことば

「縦糸の医学」と「横糸の医学」という言葉がある。一般に「基礎研究」と「臨床応用」には乖離があると言われるが、こと内科学においてはその通念は当てはまらず、縦糸の医学である技術革新を含む基礎研究と横糸の医学である臨床研究が互いに密接に連携しながら（互いに糸を紡ぎながら）発展してきた歴史がある。電子顕微鏡、蛍光・二光子顕微鏡に代表される可視化技術、生理学、生化学、分子生物学、免疫学的手法、マス解析やメタボローム解析による網羅的解析、次世代シーケンサーによる大規模ゲノム解析や最近の一細胞解析に至るまで、その成功例は枚挙にいとまがない。筆者は内科学・免疫学が専門であるが、現代の免疫学においても、これらの手法・技術革新を柔軟に取り入れることにより、免疫研究は目覚ましい進展をみせ、生命医科学研究全体のドライビングフォースとして多くの新しい発見・知見をもたらして

きた。医学・医療においては、常に新しい手法・技術革新を積極的に取り入れることにより、疾患の病態解明、新しい診断法や新規治療薬の開発につなげていく必要がある。

このような背景の下、本シンポジウムでは「新技術が変える内科診療」というタイトルで、1) シングルセル解析と免疫難病、2) マルチオミックスと心不全、3) 免疫ゲノム解析とがん免疫、4) iPS細胞と神経変性疾患、5) AIと内科診療、という5つの話題を、それぞれの領域のトップランナーの先生方からご紹介いただく。本シンポジウムがきっかけとなり、今後の内科領域における疾患病態の更なる理解と、その理解に基づいた臨床応用の更なる発展を見据え、多くの内科学会員の先生方がそれぞれの立場でお互い連携しながら、内科学の進展・発展に参加し、今も病に苦しむ多くの患者さんに福音をもたらす診断・治療に繋がることを期待している。

1) 患者検体シングルセル解析に基づいた膠原病疾患多様性の理解

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学 西出 真之 熊ノ郷 淳

リウマチ・膠原病疾患の多くは自己免疫系の不適切な活性化に起因する。本邦ではエビデンスに基づいたレベルの高い診療が日々行われているが、患者は多彩かつ臓器横断的な症状を呈するため、縦割りの疾患分類基準や治療ガイドラインを適応するのみでは太刀打ち出来ないケースをしばしば経験する。それゆえ、多様な症状の根底に存在する免疫異常をフレッシュな患者検体の1細胞多様性から明らかにすることは、個々の症例に対する診断・治療の最適解を求める大きな手助けとなる可能性がある。

顕微鏡的多発血管炎(MPA)は好中球細胞質内の抗原に対する自己抗体(MPO-ANCA)の出現を特徴とする小型血管炎であり、患者は多様な臓器症状を呈する。我々は、MPAを新規に発症した患者と健康人の末梢血単核細胞に対してシングルセルRNAシーケンス(scRNAseq)を実施した。その結果、初発、未治療のMPAの特徴として、活性化した未成熟なCD14陽性単球、インターフェロンシグネチャー遺伝子(ISG)を発

現するCD14陽性単球、細胞障害性CD8陽性T細胞などの割合増加が同定された。症例ごとの解析により、MPAは単球の活性化シグネチャー遺伝子発現を特徴とするタイプ(MPA-MONO)とISG発現(MPA-IFN)を特徴とするタイプに大別された。さらにコホートを拡大して臨床的パラメータとの相関を解析すると、MPA-MONO群は全PBMC(Peripheral Blood Mononuclear Cells)数における単球比率の増加や高CRP血症を呈し、疾患の再発率が有意に高かった。MPA-IFN群は血清インターフェロン α 濃度が高く、腎病変、高MPO-ANCAを特徴とするが免疫抑制療法に良好な反応を示した。

本講演ではこのような私たち自身の取り組みを含め、リウマチ・膠原病疾患患者検体のシングルセル解析研究によって得られた知見を総括し、これらの疾患群にシングルセル解析を用いる意義と課題、個々の病態や疾患ごとのアンメットニーズを満たす将来の治療戦略に焦点を当てる。

2) マルチオミクスによる心機能の統合的理解と治療戦略

東京大学医学部附属病院循環器内科先端循環器医科学講座 野村征太郎

心不全などの循環器疾患はがんと並んで世界中で多くの人の命を脅かしているが、様々な細胞で構成される心臓や血管という臓器において、収縮拡張という動的なプロセスで生じるダイナミックかつ複雑な病態の分子機序を詳細に理解することは簡単ではない。疾患の詳細な分子機

序を理解するためには、ヒトを含めたあらゆる生命が有する「遺伝子-分子-細胞-臓器-個体」といったレイヤーで構成されるシステム構造を理解する必要がある。近年、ゲノム解析や組織オミクス解析が飛躍的に進み、生命の最小機能単位である細胞のレベルで複数のオミクス情報を取得し、統合的に解析することができるようになった。我々は、循環器疾患をモデルとした細

各演者の略歴は131~132頁に記載

胞レベルマルチオミクス解析によって心臓システム構造を解き明かし、そこで働く分子機序を同定し、それを標的とした治療法を開発し、心機能の制御が可能であることを実証してきた。さらに、疾患コホート研究や臨床情報AI分析技

術と統合的に進めることによって、内科学に携わる全ての人に参加可能なコンソーシアム型の研究を展開できると考えられる。本講演では、臨床と基礎を融合する分野横断的な新しい内科学の展望をご紹介したい。

3) 免疫ゲノム解析による腫瘍微小環境の免疫抑制機構の解明と治療への展開

国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野/先端医療開発センター免疫TR分野, 名古屋大学大学院医学系研究科微生物・免疫学講座分子細胞免疫学 西川 博嘉

がんは、発がん過程において免疫系から攻撃を受けにくい免疫原性の低いがん細胞を選択する。加えて、遺伝子変異に由来するがん抗原に対する免疫監視から様々な免疫抑制機構を用いて逃避し、免疫寛容を成立させることにより生体内で増殖して臨床的がんとなる。近年の免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor : ICI) 治療の成功は、がん細胞に対して成立した免疫寛容から免疫監視への転換、すなわち「免疫監視の再起動」をがん患者で人工的に生じさせ得ることを証明した。しかし、免疫監視の再起動が達成されて臨床効果が認められる症例は限定的である。この原因として、発がん過程で関与する免疫抑制機構が複雑で、ICI治療のみでは免疫監視の再起動を達成できない症例が存在することが挙げられる。

腫瘍微小環境の免疫抑制機構として制御性T細胞 (Treg) の重要性が示されている。Tregはがんに対する免疫監視を抑制して発がん、が

んの進展に関わるのみならず、ICI治療に対する抵抗性にも関わっている。我々は、腫瘍微小環境に多数のTregが存在することは多くのがん種で予後不良因子であること、PD-1分子がTreg上に高発現している場合、PD-1/PD-L1阻害剤投与によりTregの活性化(免疫抑制機能の増強)が誘導されて治療に抵抗性になることを報告してきた。さらに、がん細胞が持つドライバー遺伝子変異に由来するシグナルがTregを腫瘍微小環境に遊走させる化学メディエーター合成に関わることで、また腫瘍微小環境の代謝環境を調節することでTregを活性化させてICI治療に抵抗性になっていることを見出した。

以上より今後は、免疫ゲノム解析により腫瘍微小環境を詳細に解析して患者ごとに異なる免疫抑制機構を明らかにし、それに基づいた免疫ゲノムプレジジョン医療に展開することが重要である。

4) iPS細胞による神経変性疾患の治療薬研究・開発

京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門幹細胞医学分野 井上 治久

超高齢社会の到来とともに、加齢が最大の危険因子である神経変性疾患の患者数は増大している。神経変性疾患とは、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS) など、進行性に神経症状を呈し、神経変性・細胞死を伴う疾患の総称である。神経変性疾患では進行を完全に抑制する疾患修飾薬が未だ存在しない。2006年にマウスで、2007年にヒトで誕生した人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell: iPS細胞)とその作製技術は、基礎研究のみならず医療分野を含む幅広い分野に応用される基盤技術となっている。特に、生検検体や剖検組織由来の生細胞培養が困難な神経変性疾患の研究領域においては、患者由来iPS細胞は、疾患モデルの構築とともに治療薬スクリーニングから治療標的分子と治療薬候補の同定を可能にする過去に類のないバイオリソースとなっている。

現在、iPS細胞モデルを用いて同定された治療薬候補の有効性や安全性を探索・検証する臨床試験が進んでいる。患者自身のiPS細胞を研究に用いる事ができるという特性は、候補薬剤が最も効果的な患者群の特徴を明らかにし、その特徴に応じて臨床試験における有効性が期待される患者群のenrichmentを通じて、試験の確度を高める可能性がある。また逆に、薬剤が特に奏効した被験者の有効性のメカニズムの解析、同じ疾患の被験者同士で薬剤に対する反応性が異なる原因の探索など、治療効果やその予測の指標となるバイオマーカー研究にもiPS細胞が利用されている。

今後、ゲノム編集・解析技術など革新的に発展する関連技術とのコンバージェンスが進展し、iPS細胞の医療分野での応用はさらに新たな段階を迎えようとしている。

5) AIと共創する内科診療の未来

千葉大学大学院医学研究院・人工知能(AI)医学、千葉大学医学研究院附属・治療学人工知能(AI)研究センター、千葉大学国際高等研究基幹(IAAR)、理化学研究所情報統合本部・先端データサイエンスプロジェクト(ADSP) 川上 英良

2010年以降の第三次AIブームによって、医療・ヘルスケアの領域においても急速にAIの導入が進んでいる。大規模な画像データや電子医療記録を用いた診断において、専門医を上回るケースも出てきており、AIは医療情報の処理に欠かせないツールになりつつある。さらに、GPTなどの大規模言語モデルの登場によって国家試験、専門医試験に合格する水準の知識をAIが獲得している。今後、画像や自然言語に基づく診

断や治療選択に関してはAIによる自動化、高精度化が必要不可欠になると考えられる。

一方で、現代社会で課題となっている生活習慣病を始めとする慢性疾患は、ある時点で高精度に診断するよりも疾患発症や病態進行の長期経過を理解し、未然に重篤な変化を予防することが求められる。疾患発症や病態進行の予測・予防のためには、経時的なデータ蓄積に加えて、予測・予防に適した数理・AI解析技術の整備が

必須となる。

経時的な疾患状態モニタリングについては、ウェアラブルデバイスから得られるバイタルデータの活用が期待されている。2017年以降、ウェアラブルデバイスを数十万人に配布する大規模コホートが米国、欧州、中国を中心に行われており、慢性疾患や感染症の発症、重症化の予測に活用されている。また、非侵襲・低侵襲的に得られる唾液、糞便、涙などのサンプルに基づ

く疾患モニタリングの研究も進んでおり、疾患の早期検知や治療選択への応用が期待されている。疾患の発症や重症化の予測においては、機械学習と生存時間解析を組み合わせた手法や、物理学や複雑系科学における変化点検出の方法論を応用する予兆検知手法が発展しつつある。

本講演では、AIを用いた医学研究のフロンティアを紹介し、AIと人間が共創する内科診療の将来展望について議論したい。