

特別企画 4 テクニカルセミナー

第 2 日目 6 月 3 日 (金) 8:30~9:30
第 2 会場 (パシフィコ横浜 会議センター 3F 303)

1. 肝疾患研究への数理解科学の応用



数理モデルを駆使した定量的データ解析の役割

Moderator

名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻異分野融合生物科学研究室 (iBLab)

岩見 真吾

近年、最先端計測機器の登場により、生命を構成する最小単位である個々の細胞レベルで生命現象を理解する試みが始まっている。これらのアプローチには多種多様かつ膨大なデータを伴うが、巨大データが持つ情報を 100% 抽出し、利用することは極めて困難である。従来の手法で取得される臨床・実験データでさえ、内包する情報を不完全にしか利用できていない場合もある。しかし生命現象は本質的に高次元で非線形であることを考えれば、数理解科学、情報学、物理学など、異なる分野で開発されてきた理論や蓄積されてきた知見を利活用することで、データを制することが期待できる。つまり、生命現象の理解のために適切な分野を融合することで、定量的な観点から各種疾患の病態メカニズムを追求する次世代の医科学を推進できる可能性がある。本セッションでは、私たちの研究の“心臓”となっている武器である「数理モデルとコンピュータシミュレーション」をもって、異分野のクロスオーバーを前提とした B 型肝炎症例の臨床データの解析を例にした共同研究の成果を報告する。そして、臨床や実験研究の現場に入り込み、データ取得前段階から研究デザインに限界までコミットする等、人⇄人あるいはグループ⇄グループの有機的連携を重視した次世代研究のあり方についても議論したい。



ウイルス学実験と数理モデリングの併用による相乗的な解析力向上の一例

Speaker

国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター

渡士 幸一

肝炎ウイルスの感染機構の解析には主に分子生物学的、遺伝学的手法を用いることが多いが、実験で観察された現象を分子のあり/なしに基づいて決定論的に説明するこれら学問体系では、現象を引き起こす要因を必ずしも効果的に理解できないことがある。例えば B 型肝炎ウイルス (HBV) 侵入受容体 NTCP の発現のあり/なしのみで理解しようとした場合、「NTCP が発現しているにもかかわらず、HBV が感染しない」細胞の存在をどのように説明すればいいだろうか？この現象に関わる別の分子を想定し同定することになるが、これによっても現象を説明できない場合はまた別の分子を同定し、さらに分子を同定し、... 際限なく関与分子リストを構築することとなる。しかしながら依然、NTCP を発現する目の前の細胞が感染するのか、しないのか、運命をうらなうことはできない。

一方で、現象を観察し、ウイルス感染がどのような時間変化をもって推移するのかを理解することで、感染運命の決定要因が見えてくることもある。実験観察で得られた定量データから動的推移を理解するためには数理解科学が強力な手法となる。数理モデル解析から感染の Achilles 踵が導き出され、そこからさらに関与する分子の意義も明らかとなる。また数理解科学によって、感染阻害に最も効果的な治療薬も特定することができる。本セッションでは、疾患研究に数理解科学が果たす役割を実例を交えて紹介し、その効能を考える。

特別企画 4 テクニカルセミナー

第 2 日目 6 月 3 日 (金) 10:30~11:30
第 2 会場 (パシフィコ横浜 会議センター 3F 303)

2. 肝疾患研究とオルガノイド



ヒト肝疾患オルガノイドを用いた My Medicine

Moderator

東京医科歯科大学統合研究機構
横浜市立大学コミュニケーション・デザイン・センター
シンシナティ小児病院オルガノイドセンター
シンシナティ小児病院消化器部門・発生生物学部門

武部 貴則

ヒューマン・オルガノイド技術の勃興により、人間の代替システム（アバター）としてのミニ臓器を得ることが可能となりつつあり、正常から疾患にいたるまでの人間のライフコースを、極めて高い精度で、かつ連続的に、追跡・操作・解析することが可能となりつつある。我々の研究室では、オルガノイドを用いた予測によってもたらされる新たな医療を、「My Medicine（マイ・メディシン）」と仮に定義し、個人毎の素因に最適化された系統的医療を提供することを目指している。

本講演では、消化器、特に、肝胆膵システムを対象としたオルガノイド研究を事例に、多能性幹細胞から血管系、間質系、免疫系、ひいては、周辺臓器との連結が付加された複雑化したヒト器官の人為構成技術を概説するとともに、それらを活用することで、炎症や線維化などいままでも研究対象とすることが困難であった高度なヒト疾患モデル研究の新知見について報告する。さらに、肝インスリン抵抗性を伴う脂肪性肝炎などの個体差の著しい疾患に対し、ゲノム背景の明らかなオルガノイドライブラリーを駆使することで明らかとなりつつある個体差を加味した疾患・創薬研究事例を紹介する。以上を通じ、医薬品開発や再生医療応用など臨床医学への実質的還元を目指す新潮流、マイメディシン（My Medicine）研究の最前線について議論したい。



オルガノイドおよび臓器チップを用いた感染症研究の最前線

Speaker

京都大学 iPS 細胞研究所
高山 和雄

生体外で臓器を構築するための技術として、オルガノイドと臓器チップが最近注目を集めている。オルガノイドは多種多様な細胞から構成される三次元の臓器様構造体であり、生体外で臓器機能の一部を再現することができる技術である。作製したオルガノイドなどの臓器様構造体の機能を維持するためには、適切な臓器ニッチを構築できる培養デバイスが不可欠である。臓器チップは、生体内のせん断応力やずり応力などの多様な力学的刺激を再現しながらオルガノイドなどの臓器機能を維持できる技術である。オルガノイドと臓器チップ技術を駆使することによって、機能的な臓器様構造体を生み出すことが可能になってきた。オルガノイドと臓器チップ技術は多様な薬学・医学領域における応用が進んでいるが、本セミナーでは近年問題となっている COVID-19 への応用研究を中心に紹介する。これらの技術により生み出した新たな肝臓モデルや呼吸器モデルを用いて、COVID-19 病態をどのように理解でき、どのような COVID-19 創薬を展開できるか議論したい。

特別企画 4 テクニカルセミナー

第 2 日目 6 月 3 日 (金) 15:40~16:40
第 2 会場 (パシフィコ横浜 会議センター 3F 303)

3. Wet 免疫研究事始め



肝疾患におけるヒト免疫学

Moderator

国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター肝疾患研究部

由雄 祥代

免疫チェックポイント阻害剤が肝がん治療に導入され、免疫が肝がん制御に大きく関わっていることは明らかである。より抗腫瘍効果の高い新たな免疫療法および効果予測マーカーの開発が求められており、免疫研究が一躍脚光を浴びている。COVID-19 に対する重症化関連因子・予測マーカーの解析、ワクチン開発・効果評価に関しても、ヒト末梢血免疫細胞を用いた免疫研究が世界中で行われている。近年、免疫学は、様々な新技術の台頭により、詳細な病態解明が可能となりつつある。

演者は、これまで肝疾患診療におけるクリニカルクエストから研究目標を設定し、臨床検体を用い、最新の研究技術を積極的に導入し、ヒト免疫学に基づいた基礎研究を行うことで、病態解明・新規診断および治療法の開発を目指してきた。具体的には、ヒト末梢血中に約 0.03% 存在する樹状細胞のフローサイトトリーを用いた単離および感染細胞との共培養、シングルセル解析、NASH・肝硬変・肝がん患者における末梢血中および肝内ナチュラルキラー (NK) 細胞のマスサイトメトリー解析、B 型肝炎患者の液性因子・樹状細胞・NK 細胞・抗原特異的 T 細胞・B 細胞の解析、肝線維化および予後関連免疫関連バイオマーカーの開発に取り組んできた。また、基礎研究者と共同研究を進めることにより、動物モデル・培養細胞での実験結果に臨床的な意義を付与する役割も果たしてきた。これらの経験において、研究目的・対象・方法の設定、結果の解釈、困難打破の過程を紹介し、免疫研究の醍醐味を伝えたい。



肝炎ウイルス持続感染の阻止に迫る

Speaker

愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学

日浅 陽一

多くの肝疾患の始まりは肝臓における炎症であり、免疫反応である。しかし頻度の高いウイルス性肝炎においても、C 型肝炎、B 型肝炎ともに、「なぜ免疫が効果を発揮せず、ウイルス感染が持続するのか」について、まだ明確ではない。そして、近年肝がんの治療において免疫がクローズアップされているが、免疫による癌制御メカニズムは未解決のままである。

演者は大学院でマウスを用いた C 型肝炎ウイルス (HCV) 持続感染に及ぼす樹状細胞の役割について研究し、採取困難な樹状細胞の単離とそれに HCV を感染させるという難題に取り組んだ。また、それらの研究を通して、肝炎ウイルス排除に細胞性免疫賦活の重要性を痛感し、B 型肝炎に対して HBc 抗原特異的 CTL を誘導するべく、HBc 抗原を用いた免疫治療法を開発中である。

免疫研究は、①免疫を担当する細胞が極めて多様で、相互に干渉している複雑性、②プライマリーカルチャーによる実験のため、単離作業に長時間要するとともに、負荷試験は常に細胞の viability を配慮しながら行うという困難性、③血液および脾臓を検体として間接的に肝臓での事象を推定する不確実性、などの制限がある。

しかしその制限を理解した上で、免疫研究には様々な免疫の役者たちが、どのように振る舞い病態を形成しているか、イメージしつつ探っていくという独特の楽しさがある。データ解析のデスクワークのみではない Wet な免疫研究に、本セッションを通じてより興味を持っていただき、少しでもお役立ていただける機会となれば幸いです。

特別企画 4 テクニカルセミナー

第 2 日目 6 月 3 日 (金) 9:30~10:30
第 2 会場 (パシフィコ横浜 会議センター 3F 303)

4. Digital Pathology—AI, IT と病理学の融合



デジタルパソロジーと AI による病理診断支援

Moderator

久留米大学医学部病理学講座

矢野 博久

デジタルパソロジー Digital pathology (DP) とは、肉眼レベル、顕微鏡レベルを問わず、病理画像を一旦デジタル情報として電子化し、モニター上に再現表示させたデジタル画像を用いて、病理診断、教育、研究等、病理の諸活動を行うことを言う (日本病理学会・DP 研究会による定義)。DP の分野は、ガラス標本を高解像度のデジタル画像に変換できる whole slide imaging (WSI) システムの普及により大きく発展した。WSI と IT の融合は、非対面式の学生の病理実習や臨床病理カンファレンス、遠隔病理診断やコンサルテーション、医療機関間連携などの実施を可能とし、WSI と AI の融合は病理医の診断業務や研究の支援に有用と思われる。本テクニカルセミナー 4 の moderator からは、DP の概要と現状、問題点、我々が独自にあるいはメドメイン株式会社と共同で開発した病理画像解析の AI モデルによる病理診断支援について言及する予定である。



Digital Pathology—AI, IT と病理学の融合

Speaker

東京大学医学部・大学院医学系研究科衛生学教室

石川 俊平

病理組織像を用いた乳がんリンパ節転移の検出について AI が病理医を上回るという結果が報告されてから 5 年が過ぎようとしており、米国では前立腺癌の検出に深層学習をもちいたプログラム医療機器が認可をうけている。病理医が判断の根拠とする組織像はそれを客観的に表現するこれまでなく手段がなく、他の症例との直接比較、多数の症例情報の蓄積と統合、他のデータとの定量的な相関解析等が難しい。人工知能によって特定のタスクが精度高く行われるようになりつつある現在でも、ユニバーサルに病理組織像を定量化する方法がないためデータとしての扱いが難しかった。我々は深層ニューラルネットワークから得られたディープテキストチャ情報ががんの病理組織像をうまく表現しユニバーサルに構造化できることを見出した。このように構造化されたがんの病理組織像は、ゲノミクスデータや臨床検査値データと同じように数値解析することができ、専門外の医療者や研究者にもハンドリングが可能と考えられる。例えば特徴的なサブタイプの検出や、ドライバー変異との相関関係、類似画像検索など様々なアプリケーションに応用可能となる。このように病理組織像をユニバーサルに数値化することでよりゲノム科学のようなデータサイエンスとしての特徴を持たせることが可能であり、今高いエビデンスをもたらす体系に変化させる原動力になると考えられる。

特別企画 4 テクニカルセミナー

第 2 日目 6 月 3 日 (金) 14:40~15:40
第 2 会場 (パシフィコ横浜 会議センター 3F 303)

5. 肝臓ゲノミクスを日常診療へ



ゲノム研究の両輪に基づく臨床応用への展開

Moderator

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍医学分野

田中 真二

近年 NGS, bioinformatics 等の技術革新が急速に進み, 疾患ゲノム解析のめざましい発展により, precision medicine への応用が強く期待されている. 本邦でもがん遺伝子パネル検査 (2019 年), リキッドバイオプシー (2021 年) が保険適用となり, ゲノム医療時代の幕開けとともに, 今まさにパラダイムシフトを迎えつつある. 肝臓疾患にはウイルス感染, 代謝異常, 免疫異常など多様な背景があり, 臨床検体を用いたゲノミクス・エピゲノミクス・トランスクリプトミクス・メタボロミクス・プロテオミクス等の様々なデータ分析と, 詳細な臨床病理学的情報の統合解析が進められてきた. 大規模な肝臓疾患症例の蓄積に加えて, 1 つ 1 つの細胞情報を入手するシングルセル解析技術や, 細胞の局在・位置情報を加味した空間 (spatial) ゲノミクス・トランスクリプトミクス等の開発により, 時間的・空間的なデータ解析が拡がり, 各疾患の origin へと迫ろうとしている. このようなゲノム解析技術の発展と同時に, ゲノム編集技術のイノベーションもますます加速化しており, ゲノム研究の両輪を駆使した開発競争が白熱している. 網羅的ゲノム編集とバーコード・シーケンス技術の統合によって in vivo スクリーニング法が開発され, 複数のゲノム異常を同時に導入する多重ゲノム編集法によって各症例の病態を個別に再現することが可能となった. 本企画では最新のゲノミクスを紹介し, 肝臓病診療に何をもたらすのか, 活発な議論を行いたい.



肝疾患の病態解明や診断・治療に役立つ最新のゲノムテクノロジー

Speaker

金沢大学医薬保健学域総合研究科病態検査学講座

本多 政夫

昨今のゲノムテクノロジーの進歩により, 肝疾患の病態解明や診断・治療のバイオマーカーの発見が大きく進んでいる. かつては, DNA チップを用いて行われた遺伝子発現解析も最近では次世代 RNA シークエンスが一般的となり, 更にはシングルセル RNA シークエンスにより, 個々の細胞レベルの遺伝子発現情報が得られるようになった. 加えて, 癌のゲノミクス・エピゲノミクスが進み, 分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の治療選択にもゲノミクスが用いられつつある. 本セミナーでは, 自身がどのようにしてゲノム情報を解析して病態の理解に役立っているのかについて, NAFLD/NASH 症例に SGLT2 阻害剤が投与され, 治療前と治療後の肝生検サンプルを用いた次世代 RNA シークエンスデータを基に, データマイニングや発現解析方法, パスウェイ解析方法などについて具体的に解析手技を説明する. また, われわれが最近取り組んでいるシングルセル RNA シークエンスを用いた肝臓洞内皮細胞や星細胞の解析, 肝細胞の zonation についての知見を紹介したい.