2016年度AMED 4事業合同成果報告会

疾患克服への挑戦

生活習慣病などを抱える人々に届ける新たな研究成果

日程 2017年2月24日(金)
13:00～19:00(受付開始:12:30～)

場所 よみうり大手町ホール
(大手町駅C3出口直結)
http://yomi.otemachi-hall.com/access/index.html
東京都千代田区大手町1-7-1

- 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
- 腎疾患実用化研究事業
- 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(移植医療技術開発研究分野)
- 慢性の痛み解明研究事業

AMED

主催:国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

2016年度AMED 4事業合同成果報告会

疾患克服への挑戦

生活習慣病などを抱える人々に届ける新たな研究成果

講演プログラム　【よみうり大手町ホール（小ホール）】

13：00～13：10	**開会挨拶** 主催者挨拶　AMED 末松理事長 来賓ご挨拶　厚生労働省
13：10～14：32	**【講演Ⅰ】慢性の痛み解明研究事業、腎疾患実用化研究事業** 座長：プログラム・スーパーバイザー　眞下 節（市立豊中病院）、プログラム・スーパーバイザー相川 厚（東邦大学）
	慢性の痛み解明研究事業　事業概要 眞下 節（プログラム・スーパーバイザー）
	痛みの慢性化を作り出す脳機構 加藤 総夫（東京慈恵会医科大学）
	小児四肢疼痛発作症の原因遺伝子の同定および機能解析 小林 果（京都大学）
	腎疾患実用化研究事業　事業概要 相川 厚（プログラム・スーパーバイザー）
	「新規バイオマーカーを用いたスコア法による IgA 腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた試み」中間報告 鈴木 祐介（順天堂大学）
	糖尿病性腎症の臨床病期－病理－バイオマーカーを統合した診断法開発 和田 隆志（金沢大学）
14：32～14：45	休　憩
14：45～16：02	**【講演Ⅱ】循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（1）** 座長：プログラム・スーパーバイザー　春日 雅人（国立国際医療研究センター）
	事業概要 春日 雅人（プログラム・スーパーバイザー）
	診療録直結型全国糖尿病データベース事業（J-DREAMS） 梶尾 裕（国立国際医療研究センター）
	検診有所見者に対するエビデンスに基づく詳細リスク告知を含む受診勧奨システムが、検診後受診率に及ぼす効果に関するクラスター無作為化介入試験（NEXT10 Study） 曽根 博仁（新潟大学）
	保健指導の有効性を高める要因 岡山 明（合同会社生活習慣病予防研究センター）
	宿泊型新保健指導（スマート・ライフ・ステイ）プログラムの開発および実用化に向けた検討 津下 一代（愛知県健康づくり振興事業団）
16：02～16：14	休　憩
16：14～17：31	**【講演Ⅲ】免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野）** 座長：プログラム・スーパーバイザー　北村 惣一郎（国立循環器病研究センター）
	事業概要 北村 惣一郎（プログラム・スーパーバイザー）
	移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植法の開発 豊嶋 崇徳（北海道大学）
	原発性免疫不全症の根治および患者 QOL 向上にむけた取り組み 高田 英俊（九州大学）
	制御性Ｔ細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の多施設共同研究 藤堂 省（聖マリア学院大学）
	腸管不全に対する小腸移植の普及と治療の向上を目指して 奥山 宏臣（大阪大学）
17：31～17：43	休　憩
17：43～18：55	**【講演Ⅳ】循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（2）** 座長：プログラム・オフィサー　吉栖 正生（広島大学）
	循環器疾患の発症予測・重症化予測に基づいた診療体系に関する研究 安田 聡（国立循環器病研究センター）
	心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発とリスク軽減に資する因子の検討 下川 宏明（東北大学）
	心房細動発症リスクと重症化リスクの層別化指標の確立を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究 奥村 謙（弘前大学）
	脳卒中を含む循環器病対策の評価指標の開発に関する研究 飯原 弘二（九州大学）
18：55～19：00	**閉会挨拶** 主催者閉会挨拶　AMED 菱山執行役

ポスターセッション

14：45～16：00	【ポスターセッションⅠ】（三つの事業を並行して行います）
	腎疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野） 慢性の痛み解明研究事業
16：00～16：15	休　憩
16：15～17：30	【ポスターセッションⅡ】
	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

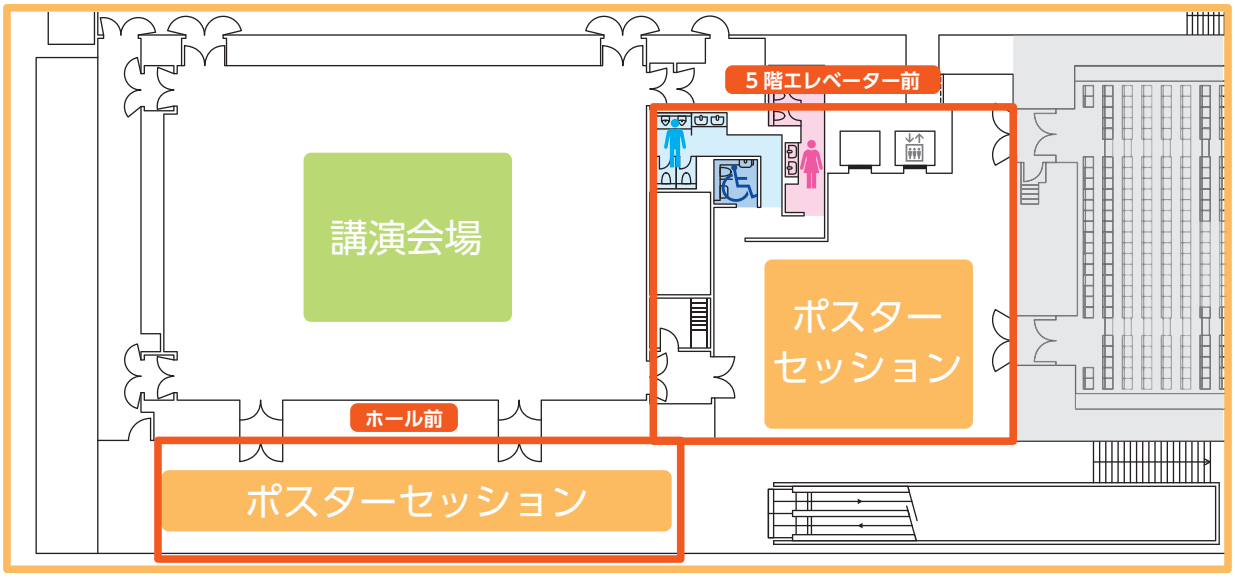
研究開発代表者氏名	タイトル	ポスター番号	時間枠
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業			
和田　啓道	冠動脈造影実施患者の心血管イベント発症率：追跡データの中間解析	A1	⑤
鈴木　亨	慢性炎症を基盤とする心血管病態モニタリングマーカーの開発と臨床導入の実現－慢性炎症の制御に着目した創薬のための新たなバイオマーカー開発－	A2	⑥
古野　純典	日本人の健康な食事に関する研究	A3	⑦
植田　真一郎	抗炎症薬コルヒチンの心血管イベント抑制薬としての適応拡大を目指した臨床試験及び医師主導治験	A4	⑧
飯原　弘二	非侵襲ブレインマシンインターフェースを用いた脳卒中リハビリテーションシステム：　NIRS-SMOVE システム	A5	⑤
豊田　一則	発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応拡大を目指した臨床研究	A6	⑥
吉村　紳一	わが国における急性期脳梗塞に対する血管の現状と展望：RESCUE-Japan 研究の中間解析結果から	A7	⑦
葭山　稔	急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法	A8	⑧
浅原　哲子	日本人糖尿病の合併症重症度評価パネルの確立と重症化予防の為の効果的医療連携体制の構築	A9	⑤
稲葉　洋平	たばこ製品の有害化学物質分析法の国際標準化と国内販売たばこ銘柄の評価	A10	⑥
宮地　元彦	身体活動の標準的な評価法の開発に関する研究 —わが国の疫学研究における身体活動質問票の妥当性—	A11	⑦
岸本　一郎	日常生活において食後高血糖を来す者の特徴と検査値との関連性の検討	A12	⑧
草野　研吾	心房細動診断に対する腕時計型脈波計開発	A13	⑤
杉町　勝	連続日常血圧測定の臨床的意義とその実現に向けた機器開発	A14	⑥
中山　晋介	アモルファスメタル応用のポータブル心磁計開発	A15	⑦
福田　恵一	携帯型心電計による不整脈かかりつけ医ネットワーク構築	A16	⑧
中山　雅晴	全県型医療情報連携ネットワークを用いた農村・離島住民の健康管理サポートの実践－同意取得および介入試験の開始	A17	⑤
大和　浩	喫煙室を利用した禁煙教育の効果	A18	⑥
峰松　一夫	脳卒中を含む循環器病の診療情報の収集のためのシステムの開発に関する研究	A19	⑦
勝川　史憲	高齢者施設入所者のエネルギー消費量	A20	⑧
筒井　裕之	脳卒中・循環器病の遠隔医療の開発と検証のための研究	A21	⑤
林　登志雄	糖尿病の標準的治療の開発と均てん化 -9.2 年間のコホート研究と診療実態調査に基づく高齢者血糖コントロール指標の	A22	⑥
稲垣　暢也	メタボローム解析を用いたマクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発のための基礎的検討	A23	⑦
小柴　生造	大規模コホート調査とオミックス解析の連携による栄養素摂取量の推定	A24	⑧
前原　健寿	脳卒中患者に対する口腔ケアについての医科歯科連携の実際の効果と実態調査およびケアマニュアル作成	A25	⑤
下川　宏明	心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究	A26	⑥
豊田　一則	脳卒中研究者新ネットワークを活用した脳・心血管疾患における抗血栓療法の実態と安全性の解明	A27	⑦
猪原　匡史	脳卒中後てんかんの前向き観察研究	A28	⑧
磯部　光章	慢性心不全患者に対する多職種介入を伴う外来・在宅心臓リハビリテーションの臨床的効果と医療経済的効果を調べる	A29	⑤
安斉　俊久	循環器緩和ケアにおける診療の質評価に関する研究	A30	⑥
野口　暉夫	心血管イベントの一次予防戦略に用いる MRI による非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築	A31	⑦
飯原　弘二	脳卒中を含む急性循環器疾患の救急医療の適確化をめざした評価指標の開発に関する研究	A32	⑧
片上　直人	糖尿病患者において頸動脈エコー検査は脳心血管疾患ハイリスク群の抽出に有用である	A33	⑤
門脇　孝	2 型糖尿病における合併症予防のエビデンス創出	A34	⑥
野田　光彦	糖尿病における診療の質評価と地域医療連携評価に関する研究	A35	⑦
荒木　栄一	非ウイルス性肝細胞癌を発症した糖尿病患者の多施設ケースコントール研究	A36	⑧
樂木　宏実	実態調査の進捗と一般集団におけるインスリン抵抗性と下肢筋力の関連解析	A37	⑤
清野　裕	糖尿病腎症の重症化予防に向けた栄養指導の方法とその効果に関する研究	A38	⑥
建部　俊介	成人先天性心疾患患者の臨床像に関する多施設前向き研究 -CHART-2 研究からの第 1 報 -	A39	⑦
安田　聡	成人先天性心疾患の長期予後の視点に基づいた介入のあり方に関する研究	A40	⑧
植村　明嘉	ペリサイト消失網膜症モデルマウスを用いた糖尿病網膜症の創薬開発	A41	⑤
浅尾　高行	超音波ガイド下穿刺のチーム医療への展開とトレーニングプログラムの開発	A42	⑥
水野　篤	急性期を中心とした循環器疾患における緩和ケアと医療の質指標に関して	A43	⑦
相庭　武司	特発性心室細動の網羅的な遺伝子解析による突然死リスク予測と病態解明に関する研究	A44	⑧

研究開発代表者氏名	タイトル	ポスター番号	時間枠
山岸　正和	家族性高コレステロール血症に対する臨床応用を目指した網羅的遺伝子診断スキームの確立：病原遺伝子変異の同定および臨床的意義の検討	A45	⑤
斯波　真理子	遺伝子解析による家族性高コレステロール血症の診断精度の向上・冠動脈疾患の成り易さの予測方法の確立	A46	⑥
南野　直人	多層オミックス解析による心不全リバースリモデリングの診断基準と予測法の作成	A47	⑦
坂田　泰史	心筋病理細胞核クロマチン評価による心不全リバースリモデリング予測	A48	⑧
村上　晴香	食 - 腸 - 医をつなぐ生活習慣病の新規メカニズムの解明に向けた腸内細菌叢に関連する生活習慣調査のための調査票開	A49	⑤
腎疾患実用化研究事業			
伊藤　裕	消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病新規治療戦略の確立	B1	①
山縣　邦弘	CKD 進行例の実数、診療実態及び予後の調査に関する研究	B2	②
横尾　隆	遺伝子操作による強制的腎臓再生ニッチ開大による効率的ネフロン再生法の開発	B3	①
斎藤　亮彦	メガリンに着目した腎臓病の診断・予防・治療法の開発	B4	②
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野）			
田野崎　隆二	造血幹細胞移植に用いる細胞の安全な処理・保存・品質管理体制の立上げ　（3 年間の総括）	C1	③
森島　泰雄	非血縁造血幹細胞移植における HLA の重要性	C2	④
熱田　由子	造血細胞移植一元化登録研究システムの確立	C3	③
神田　善伸	HLA 不適合血縁者間移植の普及によって変わる日本の移植診療	C4	④
福嶌　教偉	我が国における脳死臓器提供におけるドナー評価・管理の現状とその分析	C5	③
岡本　真一郎	同種造血幹細胞移植の最適化	C6	④
森尾　友宏	造血細胞移植後難治性ウイルス感染症に対する複数ウイルス特異的 T 細胞療法の開発と臨床研究	C7	③
黒木　保	安全かつ有効な膵島細胞／間葉系幹細胞複合シートの皮下パッチ技術の開発	C8	④
上本　伸二	手術の安全性向上における 3 次元肝臓模型の有効性に関する検討	C9	③
福嶌　教偉	我が国における小児心臓移植後の移植後リンパ球増殖性疾患の現状とその分析	C10	④
後藤　満一	医療の質の向上及び効率化に向けた、肝移植手術におけるリスクモデルの作成とエビデンスの創設	C11	③
慢性の痛み解明研究事業			
細井　昌子	慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ：精神心理学的・神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発	D1	①
横田　隆徳	慢性疼痛に対する画期的核酸医薬の開発	D2	②
柴田　政彦	慢性痛に対する認知行動療法の普及と効果解明に関する研究	D3	①
松本　美富士	線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究	D4	②
宗田　大	変形性膝関節症に伴う膝疼痛の緩和を目的とした圧痛点ストレッチの効果の検証	D5	①
中村　博亮	骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の新しいｵｰﾀﾞｰメイド治療体系の確立に向けた取り組み	D6	②
平田　仁	脳機能解析を用いた複合性局所疼痛症候群の汎用的で客観的な重症度評価技術の開発	D7	①

各時間枠の発表時間

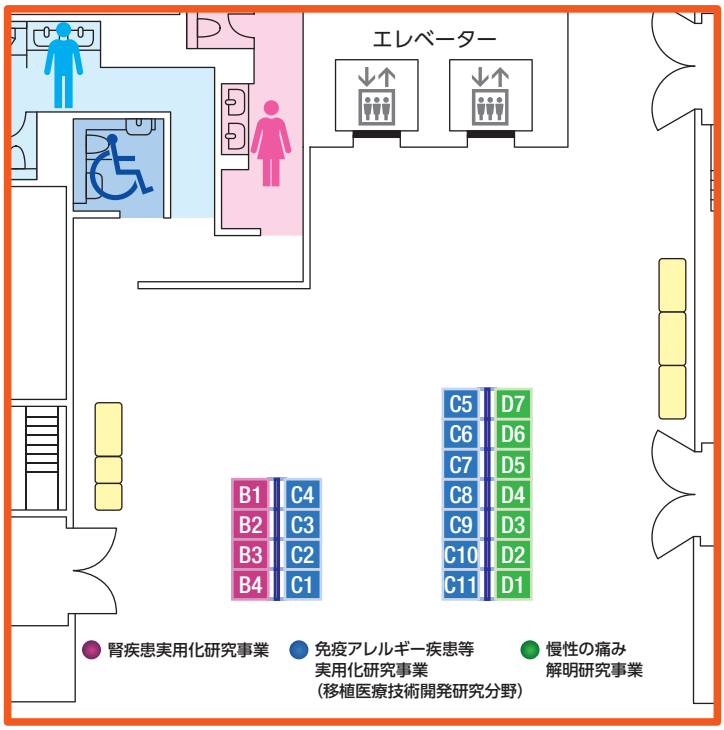
セッション名	時間枠	発表時間
ポスターセッションⅠ	①	14:45～15:00
	②	15:05～15:20
	③	15:25～15:40
	④	15:45～16:00
ポスターセッションⅡ	⑤	16:15～16:30
	⑥	16:35～16:50
	⑦	16:55～17:10
	⑧	17:15～17:30

会場案内図

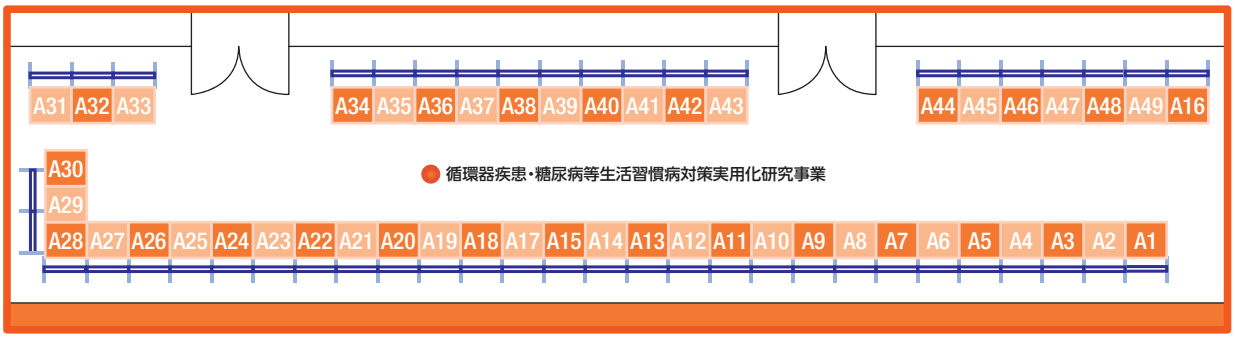


ポスターマップ

5 階エレベーター前



ホール前



目　次

個人情報のため削除しております

■プログラムスーパーバイザー／プログラムオフィサー…… 9

■研究開発代表者プロフィール…… 17

■講演…… 33

【講演Ⅰ】慢性の痛み解明研究事業、腎疾患実用化研究事業

加藤 総夫（34）／小林 果（35）／鈴木 祐介（36）／和田 隆志（37）

【講演Ⅱ】循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（1）

梶尾 裕（38）／曽根 博仁（39）／岡山 明（40）／津下 一代（41）

【講演Ⅲ】免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野）

豊嶋 崇徳（42）／高田 英俊（43）／藤堂 省（44）／奥山 宏臣（45）

【講演Ⅳ】循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（2）

安田 聡（46）／下川 宏明（47）／奥村 謙（48）／飯原 弘二（49）

■ポスターセッション…… 51

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

和田 啓道（52）／鈴木 亨（53）／古野 純典（54）／植田 真一郎（55）／飯原 弘二（56）／豊田 一則（57）／吉村 紳一（58）／葭山 稔（59）／浅原 哲子（60）／稲葉 洋平（61）／宮地 元彦（62）／岸本 一郎（63）／草野 研吾（64）／杉町 勝（65）／中山 晋介（66）／中山 雅晴（67）／大和 浩（68）／峰松 一夫（69）／勝川 史憲（70）／筒井 裕之（71）／林 登志雄（72）／稲垣 暢也（73）／小柴 生造（74）／前原 健寿（75）／豊田 一則（76）／下川 宏明（77）／猪原 匡史（78）／磯部 光章（79）／安斉 俊久（80）／野口 暉夫（81）／片上 直人（82）／飯原 弘二（83）／門脇 孝（84）／野田 光彦（85）／荒木 栄一（86）／樂木 宏実（87）／清野 裕（88）／建部 俊介（89）／安田 聡（90）／植村 明嘉（91）／浅尾 高行（92）／水野 篤（93）／相庭 武司（94）／山岸 正和（95）／斯波 真理子（96）／南野 直人（97）／坂田 泰史（98）／村上 晴香（99）

腎疾患実用化研究事業

伊藤 裕（100）／山縣 邦弘（101）／横尾 隆（102）／斎藤 亮彦（103）

免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野）

田野崎 隆二（104）／森島 泰雄（105）／熱田 由子（106）／神田 善伸（107）／福嶌 教偉（108）／岡本 真一郎（109）／森尾 友宏（110）／黒木 保（111）／福嶌 教偉（112）／上本 伸二（113）／後藤 満一（114）

慢性の痛み解明研究事業

細井 昌子（115）／横田 隆徳（116）／柴田 政彦（117）／松本 美富士（118）／宗田 大（119）／中村 博亮（120）／平田 仁（121）

講演

痛みの慢性化を作り出す脳機構

診断・治療法の開発を目指した痛みの慢性化脳機構に関するトランスレーショナル研究

加藤 総夫

東京慈恵会医科大学　総合医科学研究センター　神経科学研究部

加藤 総夫[1]、柴田 政彦[2]、南 雅文[3]、岡野 ジェイムス 洋尚[1]

[1] 東京慈恵会医科大学、[2] 大阪大学、[3] 北海道大学

■ 発表の要旨

本邦の2千万人以上が何らかの慢性の痛みを訴え、その生活や就労を妨げている。痛みは「主観的訴え」であり、その客観的評価・診断および非臨床評価には困難が伴う。近年の研究成果は、慢性の痛みの基盤に、痛み関連脳機構pain network（痛み回路）の可塑的変化があることをヒトおよび動物で示している。慢性の痛みからの解放を目指すためには、どのような脳構造が、どのような活動あるいは構造間情報連絡の変化を示し、そして、その変化によってどのように痛みが修飾されるのかを理解する必要がある。MRIを利用した脳機能画像化はそのために現在最も強力なツールである。本研究班では、脳全体を相互連関したネットワークととらえ、痛みの慢性化のカギを握る進化的に古い有害情報処理機構のハブ的役割に注目し、種を超えた「比較」機能画像化によってトランスレーショナルな痛み研究を目指した。中枢機能障害性痛患者を対象として、機能的MRI撮像を行い、脳幹や辺縁系などの痛みの制御や原始的情動に関わる脳部位と帯状回、島皮質などの高次の情動に関わる部位群との機能的結合性を解析し、健康者との差異および病態・背景因子・心理指標などとの関連を明らかにした。一方、小動物用超高磁場MRI装置を用い、慢性痛マウスの痛み情動関連領域の機能的結合と自発的活動を評価するとともに長期の自発的脳活動亢進を画像化しうるマンガン造影MRI法を応用し、扁桃体などの特異的活動亢進を見出した。慢性痛モデル動物における非麻酔下覚醒時BOLDシグナル記録の定量化に成功した。さらに、これらの変化の分子～シナプス基盤の解明にも取り組むと同時に、非ヒト霊長類であるマーモセットでのpain networkの神経連絡を解析した。このような画像解析手法は慢性の痛みの客観的評価、類型分類、予後推測、あるいは分子機構解析などに発展的に応用可能となることが期待される。

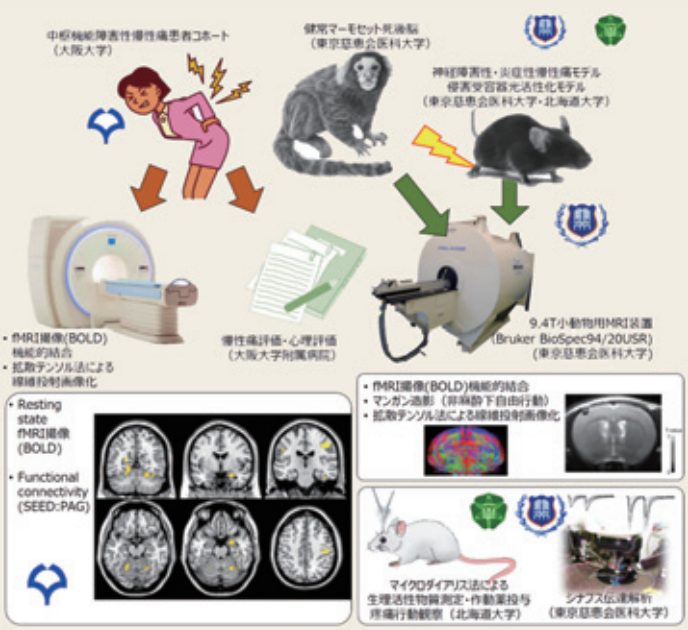
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

診断・治療法の開発を目指した痛みの慢性化脳機構に関するトランスレーショナル研究

東京慈恵会医科大学　医学部　教授　**加藤 総夫**

▶研究概要図



▶目指している成果

- fMRI撮像に基づいて、慢性の痛みを客観的に診断・評価できる多元的バイオマーカーを見出す。
- fMRI撮像に基づいた慢性の痛みの類別化を提唱し、有効なオーダーメイド治療方策選択法につなげる。
- 脳部位間結合のシナプス・分子基盤を明らかにし、新薬の開発標的を見出す。
- 非ヒト霊長類での痛みモデルとその評価を体系化する。

▶研究概要

対象疾患名:一次性慢性痛、がん性慢性痛、術後及び外傷後慢性痛、慢性神経障害性疼痛、慢性頭痛及び口腔顔面痛、慢性内蔵痛、慢性筋骨格系疼痛など

概要:中枢機能障害性痛患者で機能的MRI撮像を行い、脳幹や辺縁系などの痛みの制御や原始的情動に関わる脳部位と、帯状回、島皮質などの高次の情動に関わる部位群との機能的結合性の増加を認めた。一方、小動物用超高磁場MRI装置を用い、慢性痛マウスの痛み情動関連領域の機能的結合と自発的活動を評価した。本手法は慢性の痛みの客観的評価、類型分類、予後推測、あるいは分子機構解析などに応用可能であろう。

小児四肢疼痛発作症の原因遺伝子の同定および機能解析

新規周期性四肢疼痛症の加齢による寛解の分子機構解明と創薬への応用

小林 果

京都大学大学院　医学研究科　環境衛生学分野

小林 果[1]、小泉 昭夫[1]、原田 浩二[1]、奥田 裕子[1]、土生 敏行[2]、富永 真琴[3]、高橋 勉[4]、野口 篤子[4]

[1] 京都大学、[2] 武庫川女子大学、[3] 自然科学研究機構 細胞生理部門、[4] 秋田大学

■ 発表の要旨

【背景・目的】慢性疼痛はQOLを損なう重大な要因の一つである。近年、電位依存性Naチャネルの1つであるNav1.9の変異が疼痛関連疾患の原因として多数報告され注目を集めている。本研究では、1）発作的な四肢大関節の疼痛、2）乳児期発症、3）青年期の寛解、4）寒冷・悪天候での悪化という特徴的な症状を示す日本人家系を対象に遺伝解析を行い、原因遺伝子としてNav1.9をコードするSCN11A遺伝子を同定し、見出された変異の機能解析を行った。

【方法】上記の症状を示す6家系を対象に全ゲノム連鎖解析および次世代シーケンサーによるエクソーム解析を実施した。原因として見出された変異を導入したノックインマウスを作成し、疼痛行動解析を行った。またノックインマウスから疼痛伝達経路である後根神経核（DRG）ニューロンを単離し、パッチクランプ法により活動電位の性質および興奮性を評価した。

【結果・考察】全ゲノム連鎖解析とエクソーム解析の結果から、患者が共有しかつ連鎖領域に存在する変異としてSCN11A遺伝子のp.R222HおよびP.R222S変異が同定された。p.R222S変異を導入したノックインマウスは疼痛関連行動解析により、温刺激、冷刺激に対して有意な痛覚過敏を示し、機械刺激に対しても同様の傾向であった。さらに、電気生理学的解析により、ノックインマウスDRGニューロンは発火頻度が有意に増大することが示された。以上の結果から、SCN11A p.R222S/H変異はDRGニューロンの過剰興奮を引き起こし、患者に疼痛を引き起こすことが示唆された。本研究により、これまで見過ごされてきた疼痛疾患の臨床的特徴と原因遺伝子が明らかとなった点から、我々は本症を「小児四肢疼痛発作症」と命名した。現在も患者リクルートを継続しており、SCN11A p.R222S/Hの遺伝子検査と同時に、当該変異の陰性例については新たな原因SCN11A変異の探索を行っている。

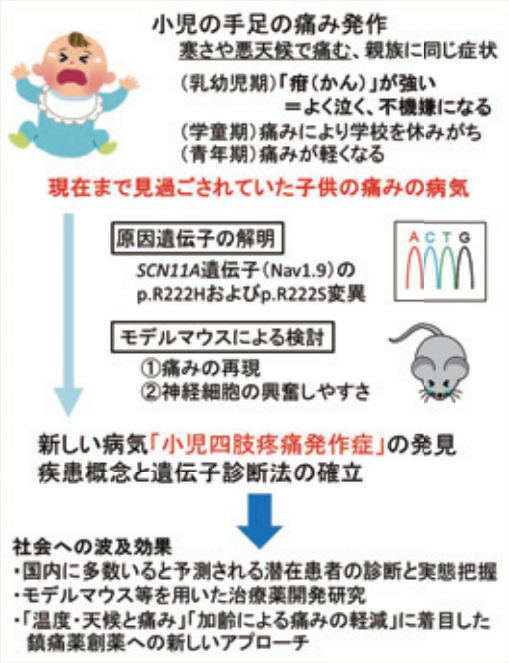
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

新規周期性四肢疼痛症の加齢による寛解の分子機構解明と創薬への応用

京都大学大学院　医学研究科　助教　**小林 果**

▶研究概要図



▶目指している成果

- Nav1.9変異による疼痛症の病態解明
- 本症の加齢による疼痛寛解の分子機構解明
- 本症の日本における実態解明

▶研究概要

対象疾患名:小児四肢疼痛発作症

本研究では、1）乳児期に発症する手足の痛み発作、2）思春期以降の痛みの軽快、3）寒さや悪天候による痛みの誘発という特徴的な症状を示す家族性の疼痛疾患の原因遺伝子の探索を行った。全国6家族の御協力を得て、遺伝解析およびマウスモデルを用いた解析を行い、SCN11A遺伝子（Nav1.9）のp.R222HあるいはP.R222S変異が原因であることを明らかにし、この病気を「小児四肢疼痛発作症」と命名した。この病気は成長に伴い痛みは軽快することから見過ごされてきたと考えられ、潜在患者の数は多いことが予想される。現在はさらなる患者の探索と病気のメカニズムの解明に取り組んでいる。

「新規バイオマーカーを用いたスコア法によるIgA腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた試み」中間報告

新規バイオマーカーを用いたスコア法による IgA 腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた試み

鈴木 祐介

順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学

鈴木 祐介[1]、鈴木 仁[1]、松岡 淨[1]、井関 邦敏[2]、藤元 昭一[3]、川村 哲也[4]、古波蔵 健太郎[5]、松崎 慶一[6]、笹野 公伸[7]、片渕 律子[8]

[1] 順天堂大学、[2] (社) 沖縄心臓腎臓機構、[3] 宮崎大学、[4] 東京慈恵会医科大学、[5] 琉球大学、[6] 京都大学、[7] 東北大学、[8] 国立病院機構福岡東医療センター

■ 発表の要旨

本研究の目的は、IgA腎症を疾患特異的バイオマーカーによるスコア法で早期スクリーニング・早期診断することで、透析移行をゼロ化するために実用可能なスクリーニングと診断の高精度スコア法を確立することである。本研究により、腎生検によることなく、血清・尿を使用し侵襲のない方法でIgA腎症を発見・診断できる可能性があり、先行研究では、このスクリーニングスコア法により潜在的IgA腎症患者の要フォロー群を絞り込める可能性がすでに示されている。スコア法の精度向上に向け、1）血尿陽性者に対する長期フォローアップによる臨床転帰に基づくIgA腎症早期スクリーニング法のブラッシュアップ、2）尿中バイオマーカーを加えた新規IgA腎症診断スコア法の確立と治療介入におけるバイオマーカーの応用、の2点において研究開発を進めている。本研究で用いる血清バイオマーカーである糖鎖異常IgA1測定キットの製品化が完成し、共同研究ベースで国内・国外での販売が開始されている。並行し、我々の基礎検討データと血清用キットの基礎データを基にした免疫複合体および尿中糖鎖異常IgA1安定測定系は、現在プロトモデルの作成が進行中である。

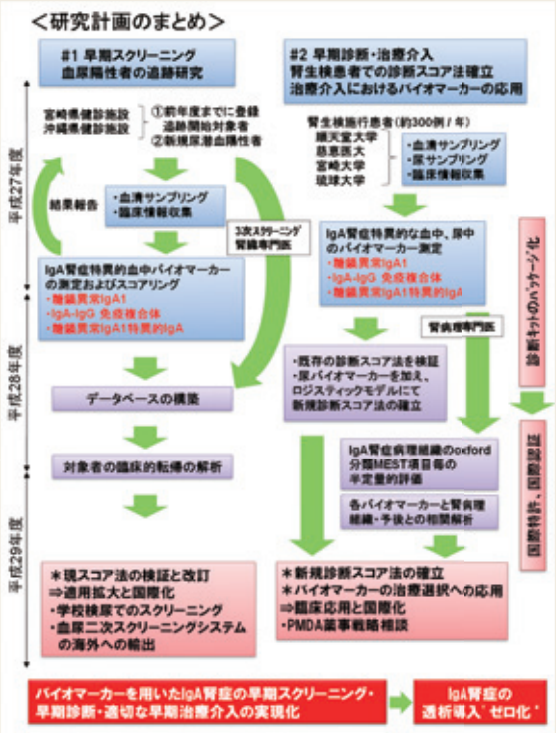
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

新規バイオマーカーを用いたスコア法による IgA 腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた試み

順天堂大学腎臓内科・教授　**鈴木 祐介**

▶研究概要図



▶目指している成果

- ・IgA腎症を非侵襲的に早期発見・診断できるスクリーニング法の確立
- ・IgA腎症の腎生検に依らない高精度診断スコア法の確立
- ・透析移行ゼロ化を実現させる

▶研究概要

対象疾患名:IgA腎症

概要:先行研究で登録された健診での再現性がない血尿陽性者を対象に、そのスコアの経時的推移と臨床転帰を詳細に解析することで、IgA腎症の早期発見・診断に向けスクリーニング法の精度を向上し実用化させ、それらの診断的ポジショニングを確立する。さらに、腎生検により診断されたIgA腎症の病理組織と各バイオマーカー（尿中バイオマーカーを含む）との関連を解析し、診断スコア法を改良し、予後予測因子にバイオマーカーの値も考慮した治療介入基準なども提唱する。

糖尿病性腎症の臨床病期－病理－バイオマーカーを統合した診断法開発

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発

和田 隆志

金沢大学大学院　腎臓内科学・腎病態統御学

和田 隆志[1]、乳原 善文[2]、古市 賢吾[3]、湯澤 由紀夫[4]、柴垣 有吾[5]、安部 秀斉[6]、原 章規[7]、柏原 直樹[8]

[1] 金沢大学、[2] 虎の門病院分院腎センター、[3] 金沢大学附属病院、[4] 藤田保健衛生大学、[5] 聖マリアンナ医科大学、[6] 徳島大学、[7] 金沢大学、[8] 川崎医科大学

■ 発表の要旨

糖尿病性腎症の克服は医学的、社会的、医療経済上の喫緊の課題である。発症・進展予防および予後改善にむけて、病態、予後を包括的に解析可能な糖尿病性腎症例のデータベースの構築と運用、診断と予後推定のためのバイオマーカー開発、臨床病期と連関する腎病理評価、国際比較を行っている。本研究では、糖尿病性腎症の臨床病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法を開発することを目指す。

平成21年から「尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用」を運用している。平成28年10月末時点で639例の登録、557例の追跡データを得ている。これらの登録データについて、糖尿病性腎症の進展経過や予後関連因子に関する中間解析を行なった。さらに、腎機能や尿蛋白改善例が存在し、その臨床背景を検討している。なお、平成28年10月末時点で、腎生検施行は62例、尿検体収集は438例であった。

「臨床・病理・バイオマーカーの統合と国際比較」では、計600例の腎生検標本ならびに腎がん非がん部20例を検討している。糸球体門部小血管増生など早期から出現する病変に加えて、臨床病期に特徴的な腎所見が判明した。平成26年に作成した糖尿病性腎症の病理診断の評価項目である糸球体基底膜二重化、メサンギウム融解が予後判定に重要であることを確認し、米国診断基準と比較して、本邦分類の独自性、優位性が示された。

「早期診断と進展予防のためのバイオマーカー開発」では、早期診断、特異診断、予後診断に臨床応用可能なバイオマーカー探索と検証が進んでいる。ことにレジストリー例の経時的尿検体を用いた探索と検証が進行している。現在、尿中L-FABPに加えて、メタボロームの代謝物、エクソゾーム解析によるWT-1、抗エリスロポエチン受容体抗体、メガリンの臨床的意義、病理所見との関連を検討している。すでに国際特許2件を含む関連する特許出願を行った。

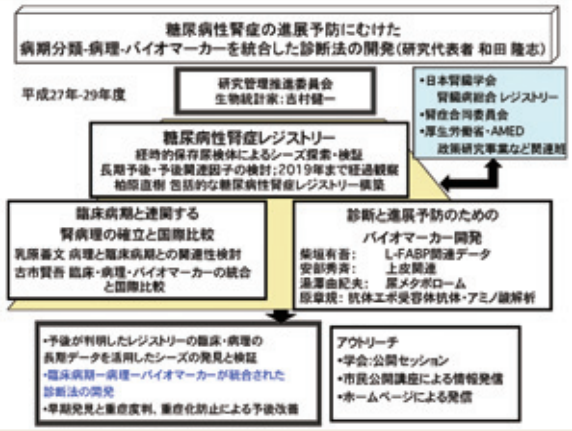
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発

金沢大学大学院 腎臓内科学　腎病態統御学・教授　**和田 隆志**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 糖尿病性腎症の臨床病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法の開発
- 糖尿病性腎症レジストリー（JDN-CS）の拡充と包括的CKD臨床効果情報データベース の統合
- 臨床病期と連関する腎病理の確立と国際比較
- 早期・特異的・予後診断のバイオマーカー開発

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病性腎症

- 約7年経過した尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの経時的データ解析を行ない、糖尿病性腎症病期分類2014ならびにCKD重症度分類でその進展経過を評価すると共に、予後に関連する臨床所見を抽出した。また、これらの臨床データと収集尿検体の情報を紐付けるデータベースの作成を行った。
- 糖尿病性腎症レジストリーの経時的尿検体も利用し、バイオマーカーシーズ探索と検証を行っている。
- 診断と進展予防のための新規バイオマーカー開発とその臨床応用を検討し、特許登録も進めている。
- 臨床病期-病理-バイオマーカーを統合した診断法にむけ、病期に特徴的でかつ予後に関連する腎所見を見出し、国際比較を行っている。

診療録直結型全国糖尿病データベース事業（J-DREAMS）

電子カルテ情報活用型多施設症例データベースを利用した糖尿病に関する大規模な臨床情報収集に関する基盤的研究

梶尾 裕

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科

梶尾 裕[1]、大江 和彦[2]、美代 賢吾[1]、植木 浩二郎[1]、杉山 雄大[1]、大杉 満[1]、大津 洋[1]、辻本 哲郎[1]、脇 嘉代[2]、石橋 俊[3]、加計 正文[3]、原 一雄[3]、山田 悟[4]

[1] 国立国際医療研究センター、[2] 東京大学、[3] 自治医科大学、[4] 北里大学

発表の要旨

【研究目的】この研究の目的は、電子カルテ情報を直接活用して多施設で症例登録ができるデータベースを開発し、それを利用して糖尿病の臨床情報を大規模に収集し、その情報を研究に利用するための基盤的な検討を行うことである。

【研究方法】糖尿病診療のための標準テンプレートを作成し、参加施設の電子カルテに組み込むことにより、全ての参加施設で糖尿病患者の診療情報を同じフォーマットで自動的にデータを収集できるシステムを構築し、SS—MIX2ストレージにデータを蓄積する。このデータは患者基本情報、処方情報、検査情報とともにMCDRSと呼ばれるシステムを使用して抽出、匿名化、暗号化され、国立国際医療研究センター（NCGM）内に構築した糖尿病クラウドセンターに収集される。本研究はNCGMと日本糖尿病学会と連携として実施することで、参加・入力勧奨を行い、かつ研究の科学的妥当性を高める。

【結果と考察】糖尿病認定教育施設を中心に32施設の参加を得て、平成27年12月より順次データ収集を開始した。平成28年8月時点で25,181名のデータが収集された（うち1型糖尿病1,803名）。HbA1cの平均は7.18%であった。国内の主要3電子カルテベンダーの仕様の違いや、コードのマッピング等の課題があったが、順次解決を行なっている。また、各施設でテンプレートに入力したデータを利用しやすくするようにシステム改善を検討している。

【結論】今後も拡大を続け、2020年3月までに100施設の参加を目指す。糖尿病専門医に通院する糖尿病患者の診療内容と合併症の推移を知ることのできる大規模なデータベースの構築を行う。断面研究・後ろ向きコホート研究を行う際の基盤となり、糖尿病の実態把握ならびに糖尿病の合併症の予防や進展阻止に広く活用できることが期待できる。

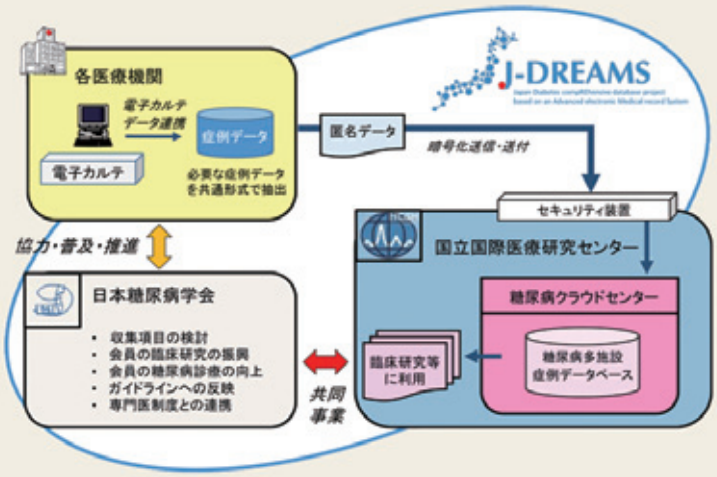
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

電子カルテ情報活用型多施設症例データベースを利用した糖尿病に関する大規模な臨床情報収集に関する基盤的研究

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 糖尿病内分泌代謝科 診療科長　**梶尾 裕**

研究概要図



目指している成果

- 効率的な糖尿病診療データ収集体制の構築
- 30施設から3万名以上の患者登録
- テンプレート利用による糖尿病診療の質の改善
- 合併症進展リスク因子の検索、抑制の期待される介入の同定

研究概要

対象疾患名:糖尿病

本研究は日本糖尿病学会と協力・連携して行う多施設共同、糖尿病全例調査であり、診療の一貫として診療情報（病型、体重・血圧、合併症等）を電子カルテの糖尿病標準診療テンプレートに入力することでその他の情報（患者基本情報・検査結果・処方内容）とともに電子的に抽出可能となる。テンプレートは複製可能で多重入力を省力化し、SS-MIX2の標準規格を活用してデータを収集し、検査・処方コードの標準化を促進する。8ヶ月で32施設から25,000名以上のデータが収集され、糖尿病の実態把握ならびに合併症の予防や進展阻止の研究に広く活用されることが期待できる。

検診有所見者に対するエビデンスに基づく詳細リスク告知を含む受診勧奨システムが、検診後受診率に及ぼす効果に関するクラスター無作為化介入試験(NEXT10 Study)

大規模検診データベースの縦断解析エビデンスに基づく基準範囲設定と重大イベント発症確率精密予測のフィードバックによる検診要精検者の医療機関受診率向上戦略

曽根 博仁

新潟大学大学院医歯学総合研究科　血液・内分泌・代謝内科

曽根 博仁[1]、大橋 靖雄[2]、加藤 公則[1]、松戸 隆之[1]、赤澤 宏平[1]、田中 司朗[3]、児玉 暁[1]、堀川 千嘉[4]、渡部 透[5]

[1] 新潟大学、[2] 中央大学、[3] 京都大学、[4] 新潟県立大学、[5] 新潟県健康づくり財団

発表の要旨

わが国は検診に膨大な人的資源と予算を投じているが、肝心の有所見者の医療機関受診率が低いため無駄が大きい。その主な理由の一つが、健康寿命短縮に直結する重大イベント発症リスクが、実感を持てるような形で報告されていないことに代表されるフィードバック方法とその後のフォローアップ体制の不備である。特に検診結果を受け取る者にとって、現在頻用される「D判定」のような通知では、本当に深刻な事態、たとえば脳卒中や心疾患、腎透析などがどの程度差し迫っているのか、また放置した場合の死亡絶対リスクはどの程度なのか、などが不明で緊急性や重大性を実感できない。そこでエビデンスに基づく具体的な発症確率などを明示した、より切迫感のある報告書を医療機関紹介状付きで返却し、医師会や職域と協力し、現在わが国の体制で十分実施可能な強化受診勧奨システムを作成し、その有効性を検証する。具体的には、新潟県14市町村の3,141事業所の従事者87,930人を対象に、①NIPPON DATA研究の10年後心血管死亡リスクの7～15%以上、②「脳心血管疾患予防のための包括的リスク管理チャート2015」の「専門医を受診すべき基準」に基づき、一定以上の心血管死亡リスクを有する高血圧、糖尿病、脂質異常、慢性腎臓病、高度肥満に該当した健診受診者を、事業所所在地、年齢、性別で調整したクラスター無作為化により2群に割り付け、非介入群には従来通り「D判定」報告書を返却するのに対し、介入群には、上記リスクの詳細と医療機関紹介状を添えた報告書を返却し、さらに通知3ヶ月後に本部に紹介状回答が来ない場合、事業所の衛生管理者等を通して追加の受診勧奨を行う。一年後(予定)の両群間の受診率や臨床データ改善度を比較し、介入内容の有効性を確かめた上で、今回のフィードバックならびにフォローアップ法を含めたシステムをマニュアル化し、どこでも実施できるようにする。

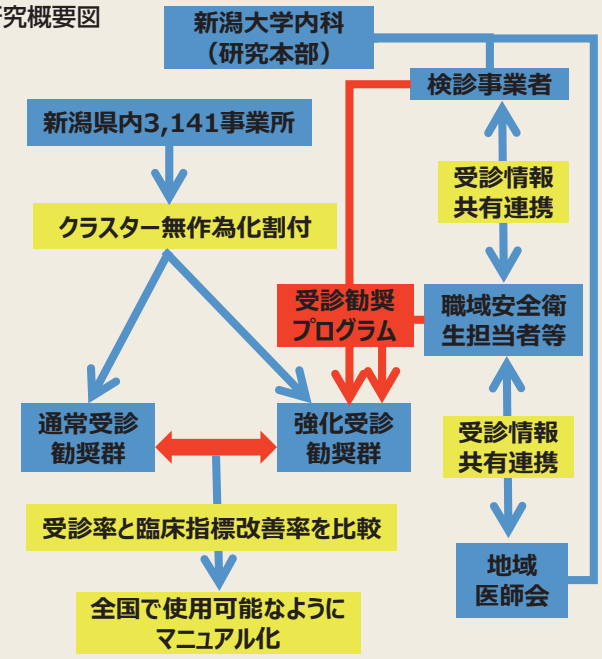
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

大規模検診データベースの縦断解析エビデンスに基づく基準範囲設定と重大イベント発症確率精密予測のフィードバックによる検診要精検者の医療機関受診率向上戦略

新潟大学大学院医歯学総合研究科　血液・内分泌・代謝内科　教授　**曽根 博仁**

研究概要図



目指している成果

検診有所見者の医療機関受診率を有意に上昇させるための、エビデンスに基づく絶対リスク告知を含む、職域と医師会が協力した受診勧奨システムの有効性を県レベルの介入試験で実証し、全国で使えるようにマニュアル化する。

研究概要

対象疾患名:糖尿病、脂質異常症、高血圧、脳卒中、心疾患

わが国は検診に膨大な労力と予算を費やしているが、肝心の有所見者の医療機関受診率が低いため、その効果が低い。有所見者受診率と臨床指標を有意に改善するために、わが国の現在の体制で実施可能な強化受診勧奨プログラムを作成し、その有効性を実証する。介入内容は、放置した場合の死亡を含む重大イベントについて、エビデンスに基づく具体的な発症リスク告知ならびに医療機関への紹介状を含む報告書を送付する。加えて職域と地域医家(医師会)との連携の元に、未受診者を発見し、職場からの受診勧奨を行う。最終的に全国で使用可能なマニュアルを作成する。

保健指導の有効性を高める要因

実践情報の解析による効果的な保健指導の開発と評価に関する研究

岡山 明

合同会社生活習慣病予防研究センター

岡山 明[1]、三浦 克之[2]、神出 計[3]、由田 克士[4]、中村 幸志[5]、渡邉 至[6]、栗林 徹[7]、奥田 奈賀子[8]

[1] 合同会社生活習慣病予防研究センター、[2] 滋賀医科大学、[3] 大阪大学、[4] 大阪市立大学、[5] 北海道大学、[6] 国立循環器病研究センター、[7] 岩手大学、[8] 人間総合科学大学

発表の要旨

・指導効果の分析では積極的支援を受けた人（最終終了、中断）では階層化結果が同じで　指導を受けなかった人（比較対照）と比較して体重低下が大きかった。最終支援を受けた人ではさらに大きく低下していた。差は小さくなるが2年後にも維持されていた。

・動機づけ支援でも同様に低下していたが、比較対照との差は積極的支援と比較して小さかった。HbA1cの変化では1年後の差は体重と同様であったが、二年後の差は体重のそれより小さい傾向がみられた。

・対象者要因では喫煙あり、多量飲酒あり、朝食を食べない人は終了割合が低く、体重が低下しにくかった。男性であること、年齢が若いこと、夕食後間食をとる生活は脱落の要因であったが、体重低下量とは関連がなかった。運動習慣あり、身体活動あり、生活改善実践の良い人は終了割合は高かったが、体重低下は小さかった。

・動機づけ支援（-0.95kg）と積極的支援（-1.42kg）で体重減少の差がみられ、積極的支援のポイント別の分析もポイントが220ポイント以上の群で効果が大きく、ポイントと体重減少　に有意な関係が見られた。

・初任者の技術到達度を評価する仕組みを持っている、保健指導実施者の事例検討などの体制を持っていると指導効果が高くなる傾向が見られた。施設に対して実施した20の質問のうち積極的支援で体重低下量と関連の見られた施設要因について示した。直営で保健指導を実施している施設の体重低下がそうでないところより大きかった。さらに委託機関の選定の際に質を考慮している、委託先と合同で事例検討会を実施している、初任者の技術到達度を評価する仕組みを持っている、保健指導実施者の事例検討などの体制を持っていると指導効果が高くなる傾向が見られた。また健診結果説明会の実施の有無により、保健指導の実施率に大きな差が見られ結果説明会を実施している保険者では高い保健指導実施率が得られ、保健指導の実施率向上のためには健診との連携を図る必要性が考えられた。

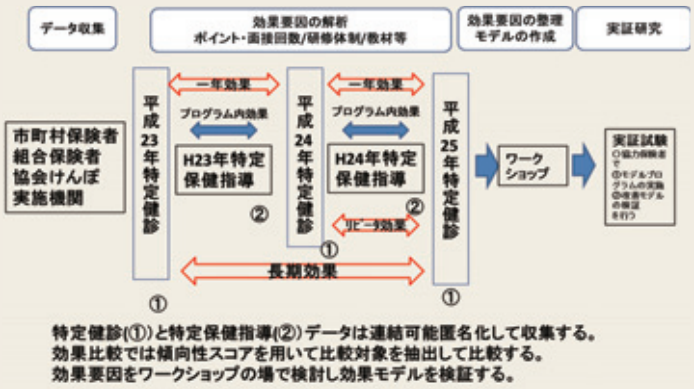
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

実践情報の解析による効果的な保健指導の開発と評価に関する研究

生活習慣病予防研究センター　代表　**岡山 明**

研究概要図



目指している成果

特定保健指導の効果要因を、対象者要因、プログラム要因、施設要因から解析して、第3期特定健診、保健指導計画に資することを目的とした。

保健指導の効果を高めるため当日保健指導による実施率向上と、プログラムのモジュール化の意義を検討する。

研究概要

対象疾患名:生活習慣病

特定健診保健指導制度の第3期計画に向け特定保健指導の現状と効果要因に関する検討を行い、効果の高い保健指導の仕組みを提言することを目指す。

医療保険者・特定保健指導機関の協力を得て特定保健指導データに特定健診結果を突合したデータセットを作成するとともに、各医療保険者の実施体制等の調査結果を追加してデータセットを作成した。

特定保健指導の利用率、終了割合、検査結果を効果として、対象者特性、指導体制、指導者種別を効果要因として解析を行って、効果要因を対象者、プログラム、施設要因の視点から解析した。

宿泊型新保健指導（スマート・ライフ・ステイ）プログラムの開発および実用化に向けた検討

生活習慣病予防のための宿泊を伴う効果的な保健指導プログラムの開発に関する研究

津下 一代

あいち健康の森健康科学総合センター

津下 一代[1]、矢部 大介[2]、小熊 祐子[3]、佐野 喜子[4]、樺山 舞[5]、八谷 寛[6]、荒川 雅志[7]、村本 あき子[1]

[1] あいち健康の森　健康科学総合センター、[2] 関西電力病院、[3] 慶應義塾大学、[4] 神奈川県立保健福祉大学、[5] 大阪大学、[6] 藤田保健衛生大学、[7] 琉球大学

発表の要旨

【背景・目的】日本再興戦略では、健康寿命延伸のため「必要な予防サービスを多様な選択肢の中から選択できること」を求めている。その一つとして地域観光資源等を活用した宿泊型新保健指導プログラム（Smart Life Stay; SLS）を開発、効果検証、実現可能性を検討することを目的とした。

【対象】非肥満を含む糖尿病予備群または特定保健指導該当者を参加要件とし、全国23機関で SLSに参加した815名および対照群3,696名を分析対象とした。

【方法】効果検証として、①SLS参加による食事・運動の行動変容ステージ、体重の変化、②SLS前後の健診データより、体重・HbA1c等の変化量を対照群と比較（傾向性スコア・逆数重み法により補正）、③積極的支援レベル、動機づけ支援レベル、服薬、非肥満の階層別に分析。実現可能性として、④プログラム種別の特徴と翌年継続率、⑤経費、課題、期待感等を調査した。

【結果】①宿泊後「準備期」が有意に増加、3か月後「実行期以上」が有意に増加、6か月後も維持した。体重は6か月後-1.8±0.16kg（SE）、肥満者限定では-2.9±0.24kgと有意に減少（p<0.001）。　②SLS参加群では体重-1.53±0.17kg、HbA1cは-0.15±0.02%であり、対照群に比べて有意に改善した（p<0.001）。③すべての階層においてSLS群で有意に改善した（p<0.001）。④実証事業は自治体・観光型、特定保健指導発展型、医療機関型と類型化された。保険者が実施もしくは関与したプログラムでは翌年度国の補助なしでも継続率が高かった（85.3%）。⑤1泊2日の費用は、H27年度65,132±31,912円、H28年度57,803±32,619円。実施者は手応えを感じ、保健指導リピーターや無関心層への指導手段として期待する声が多い。観光開発としての期待感もあった。

【考察】SLSはHbA1c改善に効果的であることが示唆された。費用平均は約6万円であるが、プログラム間差がみられた。実用化に向けて、適切な対象者選定基準、安定したプログラム運営、地域指導者との連携が重要であり、これらにより費用対効果を高めることができると考えられた。

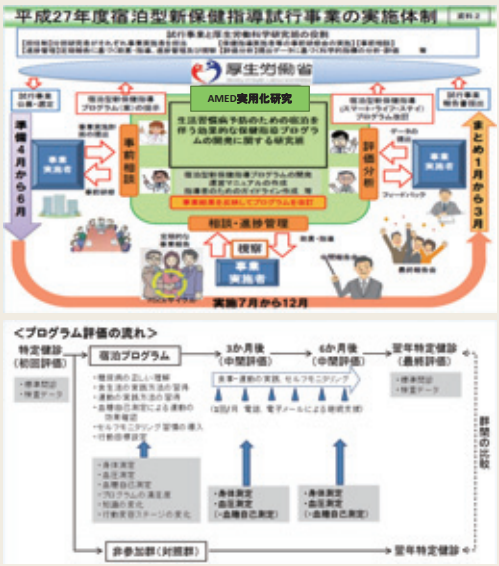
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

生活習慣病予防のための宿泊を伴う効果的な保健指導プログラムの開発に関する研究

あいち健康の森健康科学総合センター　センター長　**津下 一代**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 糖尿病等生活習慣病の予防効果を狙った汎用性の高い宿泊型新保健指導プログラムの開発
- 従来の保健指導では行動変容が難しい対象者に対し、全国で地域の社会資源を活用した生活習慣病対策が強化されること

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病予備群、特定保健指導対象者

【方法】全国23機関で研究班開発プログラムを基に実証事業を実施。プログラムは自治体・観光型、特定保健指導発展型、医療機関型に類型化された。

参加群815名および対照群3,696名の健診データを分析した。

【結果】SLSプログラム参加者は全体および特定保健指導の支援レベル、治療者、非肥者の各階層において、対照群と比較して翌年健診データが有意に改善した。参加者の行動変容ステージや保健指導者へのアンケートにより、保健指導プログラムとしての有用性が示唆された。

【考察】実用化に向けて、適切な対象者選定基準、安定したプログラム運営、地域指導者との連携が重要であり、これらにより費用対効果を高めることができると考えられた。

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植法の開発

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植法の開発研究

豊嶋 崇徳
北海道大学大学院医学系研究科内科学講座

豊嶋 崇徳[1]、熱田 由子[2]、中尾 眞二[3]、宮村 耕一[4]、福田 隆浩[5]、中前 博久[6]、宮本 敏浩[7]

[1] 北海道大学、[2] 日本造血細胞移植データセンター、[3] 金沢大学、[4] 名古屋第一赤十字病院、[5] 国立がん研究センター、[6] 大阪市立大学、[7] 九州大学

■ 発表の要旨

同種造血幹細胞移植には、通常、ヒト白血球抗原（HLA）適合ドナーの確保が必須であるが、少子高齢化に伴い、血縁のドナーが得られる患者は減少しており、骨髄バンクや臍帯血バンクからの非血縁者間移植の比重が高まっている。骨髄バンクドナーからの移植では時間的な制約が障害となっており、「血縁者間HLA半合致移植」が安全に実施可能になれば、家族内にほぼ確実にドナーが得られ、かつ迅速でタイムリーな移植が可能となる。しかしながら、これまでのHLA半合致移植は重症の移植片対宿主病（GVHD）、感染症などの頻度が高く、移植成績は不良であったが、近年開発された移植後シクロホスファミド（PTCY）法を用いたHLA半合致移植では格段に成績が改善し、移植医療のブレークスルーとして欧米で急速に普及している。本邦でも本移植法への期待が高いものの、HLA不適合に伴う免疫応答には人種差がみられることから、本移植法の安全性と有効性を日本人において確認することが喫緊の課題となっている。本研究では、現在全国で臨床研究として実施されているPTCY法を用いたHLA半合致移植の実施状況と成績を収集解析し、その安全性と有効性を確認し、さらに国内での非血縁者間移植の成績と比較することによって、本移植法の位置づけを明らかにし、ガイドラインの作成を行い、最終的にはPTCY法で使用する薬剤の適応拡大を目指している。これまでのところ、北海道大学病院が中心になって行った全国規模の多施設共同の前向き臨床試験であるHaplo13の成績では、重度の急性GVHDや慢性GVHDの発症率は欧米の報告と同様に軽減されており、生存率も遜色なく、本法でも非血縁者間移植の代替となり得る移植法であることを示唆する結果が得られている。

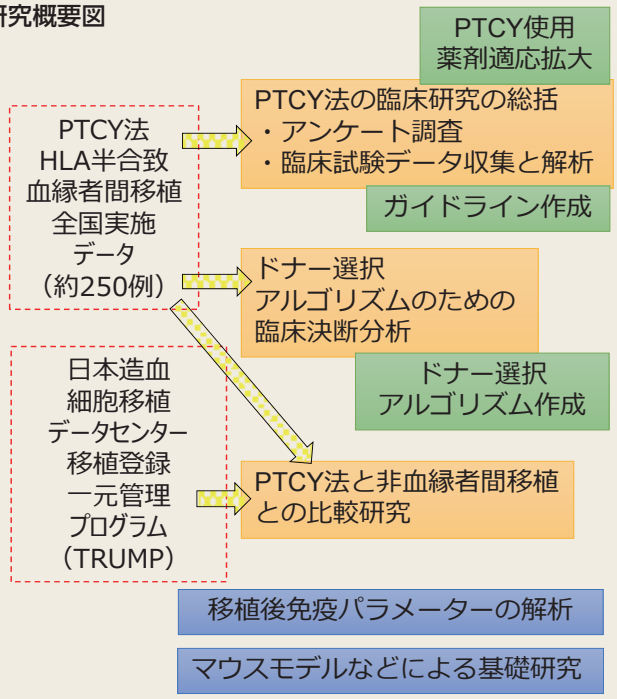
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植法の開発研究

北海道大学大学院医学研究科血液内科・教授　**豊嶋 崇徳**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 移植後シクロホスファミド（PTCY）を用いた血縁者間HLA半合致移植法のガイドライン作成
- ドナー選択アルゴリズムの作成
- PTCY使用薬剤適応の拡大

▶研究概要

対象疾患名:造血器疾患

近年、その良好な成績のために欧米で急速に普及している移植後シクロホスファミド（PTCY）法を用いたHLA半合致移植が、日本人においても安全かつ有効に実施可能かを検証することは喫緊の課題である。本研究では、現在全国で臨床研究および実臨床として実施されたPTCY法によるHLA半合致移植の実施状況と成績を全国調査により収集し、その安全性と有効性を確認する。さらに国内での非血縁者間移植成績と比較することによって、本移植法の位置づけを明らかにし、ガイドラインの作成を行い、最終的にはPTCY法で使用する薬剤の適応拡大を目指す。同時に基礎研究により本移植法のメカニズムを明らかにし、新たな移植法の開発に寄与する。

原発性免疫不全症の根治および患者QOL向上にむけた取り組み

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立

高田 英俊

国立大学法人九州大学　大学院医学研究院

高田 英俊[1]、平家 俊男[2]、村松 秀城[3]、小林 正夫[4]、有賀 正[5]、今井 耕輔[6]、笹原 洋二[7]、野々山 恵章[8]

[1] 九州大学、[2] 京都大学、[3] 名古屋大学、[4] 広島大学、[5] 北海道大学、[6] 東京医科歯科大学、[7] 東北大学、[8] 防衛医科大学校

■ 発表の要旨

国内外の原発性免疫不全症（PID）に対する造血幹細胞移植の情報を収集し、疾患ごとに最適な造血幹細胞移植法を確立していくことを目的として研究を行った。重症複合免疫不全症では、しだいに移植成績の向上がみられており、移植後生涯にわたるガンマグロブリン補充を回避するために骨髄非破壊的移植前処置を加える工夫が浸透してきた。T-B+NK+タイプの重症複合免疫不全症でも移植後長期的な免疫能を維持するために移植前処置が必要であることを明らかにした。Wiskott-Aldrich症候群では、移植後の自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併を回避するために完全キメラを達成する方法が必要であることがわかり、軽症型であるX連鎖血小板減少症でも造血幹細胞移植の適応であることを明らかにした。慢性肉芽腫症では、15歳未満で骨髄非破壊的移植前処置での移植の場合には極めて良好な成績が得られることを明らかにした。他方、移植後の混合キメラの症例が多く今後の課題である。高IgM症候群では、5歳までに移植造血幹細胞移植を行うことの重要性を明らかにした。これまで造血幹細胞移植が行われていなかった疾患でも、近年移植例が増加している。XIAP欠損症では骨髄非破壊的移植前処置でなければ良好な成績が得られないことが分かり、IL-10受容体欠損症やMonoMac症候群、PI3Kδ欠損症でも、造血幹細胞移植によって救命でき、疾患の治癒をもたらすことを確認した。これらの成果を基に10疾患に対する新たな造血幹細胞移植ガイドラインを作成した。この中でBusulfanの有効性の向上・副作用の軽減を目的に、試験投与後の投与量修正に関する内容を加えた。HLA一致移植ドナーがいない場合のHLA半合致移植や、T細胞除去ドナー細胞移植にも取り組んできた。移植後の免疫能の長期的維持のために、移植後の詳細なキメリズム解析データの集積、キメリズム解析法の開発、移植前後の感染症対策、GVHD予防などについても研究を行い成果を得ている。

■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立

九州大学　大学院　医学研究院　教授　**高田 英俊**

▶研究概要図

課題
1. 感染症のコントロール
2. ドナーの選択
3. 前処置の方法
4. 移植後の免疫抑制剤使用法
5. 移植合併症の予防・治療
6. HLA 一致ドナーがいない場合の対応
7. 移植後長期的な合併症対策

原発性免疫不全症データベース
造血細胞移植学会データベース
各施設の移植後評価・情報提供
海外の情報

開発研究
合併症対策法

↓

原発性免疫不全症の各疾患に対する
造血幹細胞移植法の確立

▶目指している成果

- これまでの移植成績の評価と問題点の抽出
- 造血幹細胞移植の適応の設定
- 造血幹細胞移植までの管理法の確立
- 疾患ごとの造血幹細胞移植ガイドラインの作成
- 新たな合併症対策法の開発

▶研究概要

対象疾患:原発性免疫不全症

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植に関するこれまでの移植成績や問題点を、データベースや国内の施設の情報、海外の情報を基に明らかにした。近年新たに同定された疾患を含め、各疾患における造血幹細胞移植の安全性や有効性を評価することによって、造血幹細胞移植の適応疾患が拡大されることを確認した。造血幹細胞移植の成績を向上させるための、移植年齢の設定、移植ドナーの設定、GVHD予防法、移植前処置の方法などについて、疾患ごとに設定した。以上のデータを基に、10の疾患について造血幹細胞移植ガイドラインを作成した。HLA一致ドナーがいない場合のHLA半合致移植、移植後キメリズム解析の方法、Busulfanの投与量設定法などについても解析・研究を行った。

制御性Ｔ細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の多施設共同研究

制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の多施設共同研究

藤堂 省

聖マリア学院大学大学院　移植医療研究講座

藤堂 省[1]、奥村 康[2]、垣生 園子[2]、山下 健一郎[3]、大段 秀樹[4]、江川 裕人[5]、場集田 寿[2]、奥田 康司[6]

[1] 聖マリア学院大学、[2] 順天堂大学、[3] 北海道大学、[4] 広島大学、[5] 東京女子医科大学、[6] 久留米大学

■ 発表の要旨

背景

肝臓移植は、免疫抑制剤の進歩で早期成績は向上したが、終生服用による合併症のために長期成績は不良である。免疫抑制剤を服用しなくても肝機能が正常に維持される免疫寛容が永年望まれ、先行研究で制御性T細胞（Treg）治療により世界で初めて免疫寛容を10例中7例に得た。

方法と結果

1）.基礎部門

（1）.制御性T細胞の効果的誘導法の開発

高価で供給が安定しない先行研究で用いたe-Bio抗体の有効最少濃度や、Belataceptと新規開発したリコンビナント抗体のTreg誘導効率（フローサイトメトリー）、ドナー抗原特異性（リンパ球混合試験・MLR）などを比較検討した結果、最少濃度は3～5μg/ml、後者2抗体ともe-Bio抗体と同様なTreg誘導能とドナー抗原特異性を示した。

（2）.免疫寛容のメカニズム

マウスリンパ球、及び心移植モデルを用いて、培養誘導したTregのドナー抗原特異性が、非刺激（naïve）リンパ球に伝達されるか否かを検討した結果、輸注したTregは腸管リンパ節や脾臓に分布すること及びドナー抗原特異性は次世代のリンパ球に伝達され、本治療法による免疫寛容はinfectious tolerance によることが判明した。

2）.臨床部門

（1）.免疫寛容症例の長期経過観察

先行研究で免疫寛容を獲得した7症例の肝機能、生検肝組織を定期的に観察したが、薬剤中止後3～5年経過しても全例異常を認めず寛容状態が維持されていた。他方、免疫モニタリングでは、薬剤減量・中止の指標を同定できず、今後、分子生物学的（バイオ・マーカー）検討の必要性が示唆された。

（2）.移植患者の登録

40症例を目標に多施設で肝移植患者登録を行い、Treg細胞治療法の効果を確認すると共に、免疫寛容の指標を検討する計画であったが、初年度に「再生医療等安全確保法」が発効し、同法を順守した研究体制整備や特定再生医療倫理委員会設置やプロトコール審査が遅延したためにいまだに患者登録が行われていない。今年度中には登録を開始出来る見込みである。

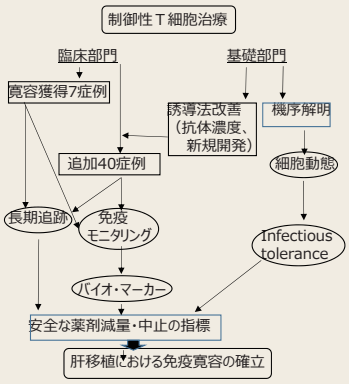
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

制御性Ｔ細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の多施設共同研究

聖マリア学院大学大学院看護学研究科移植医療研究講座　特任教授　**藤堂 省**

▶研究概要図



▶目指している成果

1. 制御性T細胞治療による免疫寛容誘導
2. 制御性T細胞の効果的誘導法の確立
3. 効果的薬剤漸減・中止法の指標の検討
4. 免疫寛容機序の解明

▶研究概要

対象疾患名:移植適応がある末期肝疾患

1. 制御性T細胞治療による免疫寛容誘導
   多施設で40例の肝移植患者に細胞治療を行い、安全・効果的な免疫寛容誘導法を確立する。
2. 制御性T細胞の効果的誘導法を確立をする。
3. 効果的薬剤漸減・中止法の指標を同定する。
4. 免疫寛容機序の解明する。

腸管不全に対する小腸移植の普及と治療の向上を目指して

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

奥山 宏臣

大阪大学医学系研究科　小児成育外科学

奥山 宏臣[1]、古川 博之[2]、仁尾 正記[3]、黒田 達夫[4]、上本 伸二[5]、田口 智章[6]、八木 孝仁[7]、小倉 靖弘[8]、阪本 靖介[9]、本多 昌平[10]、上野 豪久[1]、藤山 佳秀[11]、羽賀 博典[5]、森井 英一[1]、石田 和之[12]、位田 忍[13]

[1] 大阪大学、[2] 旭川医科大学、[3] 東北大学、[4] 慶應義塾大学、[5] 京都大学、[6] 九州大学、[7] 岡山大学、[8] 名古屋大学、[9] 国立成育医療研究センター、[10] 北海道大学、[11] 滋賀医科大学、[12] 岩手医科大学、[13] 大阪府立母子保健総合医療センター

■ 発表の要旨

腸管不全はいまだに難治性疾患で死の恐怖や著しい生活の質の低下に悩まされている。他の臓器と同様に根本的な治療として小腸移植があるが、症例数が限られて、技術的にも標準化されているとは言い難い。そのため腸管不全と小腸移植全体を登録し、腸管不全の原因、小腸移植の適応判断と、小腸移植の技術の向上を図るために研究がすすめられた。また、小腸移植の患者の登録及び小腸生検の試料登録をおこない中央病理診断と遠隔病理診断支援システムを構築することにより小腸移植技術の向上をはかった。

まず、腸管不全の小腸移植の適応基準の研究においては前方視的観察研究によって集められた106例の全例の追跡調査を行い、3年間の追跡を行った。腸管不全の予後不良因子、腸管不全の中でもクローン病の治療方針、成人における腸管不全の現状、腸管不全の成長に対する影響についての研究が行なわれた。

小腸移植の登録としては、本邦での小腸移植27例全例が登録された。患者の生存率や小腸の成績も、海外のデータに比して優れたものとなっている。患者生存率、グラフト生着率については長期成績が年々低下しており、さらなる長期治療の改善の必要性が示唆されている。その中でも抗胸腺グロブリンの治療はほかの免疫抑制剤の使用に比較して良好な成績を保っており、今後の小腸移植のプロトコールに含むことが妥当だと考えられる。

小腸移植の成績向上においては病理による拒絶の評価が極めて重要である。しかしながら、診断できる病理医は極めて少ない。そのため小腸移植の病理中央診断システムの構築を行った。このことは治療方針の決定をはじめとした移植医療の精度向上に寄与すると考える。

今回の研究によってはじめて腸管不全の前向き調査が行われ、小腸移植の適応や治療方針についてのデータが得られた。今後、小腸移植のガイドラインを作成し治療の標準化と成績向上に努めていくこととする。

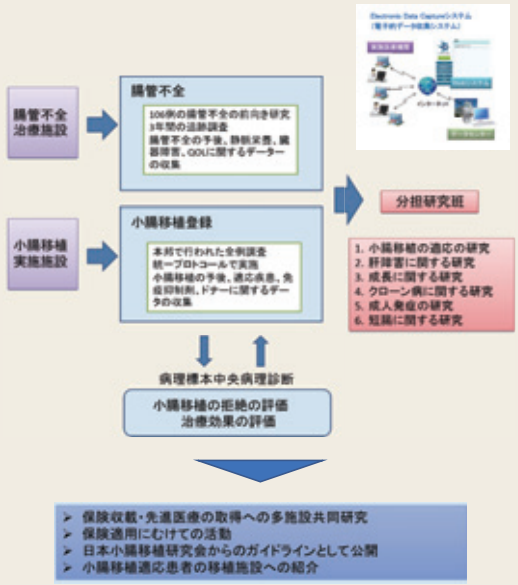
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科　教授　**奥山 宏臣**

▶研究概要図



▶目指している成果

1. 小腸移植のガイドラインの作成
2. 小腸移植技術の確立
3. 小腸中央病理診断システムの確立

▶研究概要

対象疾患名:腸管不全

腸管不全はいまだに難治性疾患で死の恐怖や著しい生活の質の低下に悩まされている。他の臓器と同様に根本的な治療として小腸移植があるが、症例数が限られて、技術的にも標準化されているとは言い難い。そのため腸管不全と小腸移植全体を登録し、腸管不全の原因、小腸移植の適応判断と、小腸移植の技術の向上を図るために研究がすすめられた。また、小腸移植の患者の登録及び小腸生検の試料登録をおこない中央病理診断と遠隔病理診断支援システムを構築することにより小腸移植技術の向上をはかった。

循環器疾患の発症予測・重症化予測に基づいた診療体系に関する研究

循環器疾患の発症予測・重症化予測に基づいた診療体系に関する研究

安田 聡

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

安田 聡[1]、峰松 一夫[1]、飯原 弘二[2]、松田 晋哉[3]、宮本 恵宏[1]、豊田 一則[1]、西村 邦宏[1]、中尾 一泰[1]、宍戸 稔聡[1]、安斉 俊久[1]、小川 久雄[1]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 九州大学、[3] 産業医科大学

発表の要旨

我が国における全国的な循環器病のデータベースとして、循環器疾患診療実態調査JROAD（日本循環器学会主導，全国循環器専門医研修施設・研修関連施設1327施設）と脳卒中データバンク（10万件超の脳卒中臨床情報）がある。これらをナショナルセンターにおいて運営するとともに、JROADの枠組みを用いてDPC（診断群分類包括評価）情報を収集、新たなデータベース:JROAD-DPCを構築した。様式1:診療録情報については、2012.3-2013.4: 704,593件、2013.4-2014.3: 782,198件の2年分計1,486,789件を含むビックデータである。この悉皆性の高いDPCデータから、循環器診療に関するプロセス・アウトカム指標を中心とした医療の質評価を行った（Yasuda S, et al. Circ J. 2016;80:2327-2335）。さらにアンサンブル学習を用いた複数モデルの組み合わせによりMACE（Major Adverse Cardiac Event）予測モデルを構築した。約40モデルの識別距離の組み合わせからMACE発症症例の偽陽性5%程度、偽陰性立5%程度で予測することが可能であった。この成績はGRACE（Global Registry of Acute Coronary Events）研究などの既存のMACE予測モデルの成績より感度、特異度ともに約20%程度向上した。診療情報（電子カルテ、DPCなど）を用いて リスク予測・診療支援を目的とする人工知能技術の応用にも着手した。複合的なリスクを有する患者群に対して機械学習を行うことで、個別化医療の推進と医療費削減に寄与することが今後期待される。

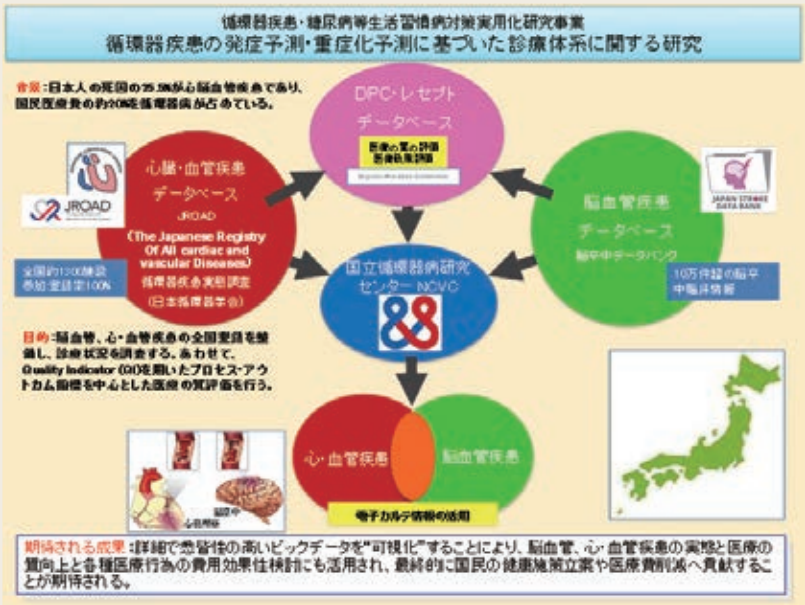
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

循環器疾患の発症予測・重症化予測に基づいた診療体系に関する研究

国立研究開発法人国立循環器病研究センター副院長　**安田 聡**

▶研究概要図



▶目指している成果

1) 全国規模の脳・心血管疾患登録の整備
2) 発症、重症度予測モデルの開発
3) Quality Indicator（QI）を用いたプロセス・アウトカム指標を中心とした医療の質評価
4) 個別化リスクに基づいた最適治療予測システムの実用化と診療体系の構築

▶研究概要

対象疾患名:循環器疾患患者
研究概要:我が国における循環器病の疾患登録またデータベースとして全国的に行われているものとして、循環器疾患診療実態調査JROAD（日本循環器学会主導，全国循環器専門医研修施設・研修関連施設1327施設.）と脳卒中データバンク（全国200施設，10万件超の脳卒中臨床情報）がある。これらの心・脳疾患データをナショナルセンターにおいて運営し、全国規模の疾患登録のための整備を行う。集積された大規模データを用いて、Quality Indicator（QI）を用いたプロセス・アウトカム指標を中心とした医療の質評価、発症・重症度予測モデルの開発を行う。

心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発とリスク軽減に資する因子の検討

心房細動リスクの評価・層別化指標と新たな心房細動の発症予防法の開発に関する研究

下川 宏明

東北大学大学院医学系研究科　循環器内科学分野

下川 宏明[1]、辻 一郎[1]、中山 雅晴[1]、坂田 泰彦[1]、宮田 敏[1]、二宮 利治[2]

[1] 東北大学、[2] 九州大学

発表の要旨

本研究開発では第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究（N=10,219）に登録されたStage C/Dの慢性心不全患者4,812例を対象とし、登録時に洞調律であった2,953例ならびに心房細動を認めた1,859例に関して臨床的特徴と予後を比較検討した。その結果、登録時に心房細動を認めた症例は洞調律症例と比較して高齢で、BMIが低く、腎機能低下と脳梗塞既往、糖尿病、脂質異常症、虚血性心疾患の頻度は少なく、心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患の頻度が高かった。登録時に認めた心房細動は背景因子で補正した後は予後との関連を認めなかったが（補正ハザード比 0.99、95%CI:0.83-1.17、P=0.873）、追跡観察期間中に新規発症した心房細動（N=106）は背景因子で補正した後も有意に死亡の増加と関連し（補正ハザード比 1.72、95%CI:1.12-2.64、P=0.013）、それは特に発症後1年以内に顕著であった。次に心不全ハイリスク症例として生活習慣病症例における心房細動新規発症リスクスコアの作成を行った。CHART-2研究に登録された心不全ハイリスクであるStage Bの生活習慣病症例5,382例中、登録時に洞調律であった4,165例のうち、中央値3.1年の観察で116例が心房細動を発症したが、新規心房細動発症に関連する項目としてステップワイズ法にて喫煙、年齢60歳以上、脈圧65 mmHg以上、eGFR 65 ml/min/1.73m2以下、BNP 70 pg/ml以上、BNP 175 pg/ml以上、左房径45 mm以上、左室拡張末期径55 mm以上、左室壁厚14 mm以上を選択してリスクスコアを作成した結果、AUCは0.761と良好であった。現在はわが国を代表する一般住民コホート研究である久山町研究、および東北大学診療情報データベースにおいて本リスクスコアの外部妥当性の検証を行っている。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発とリスク軽減に資する因子の検討

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野　教授　下川　宏明

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野　教授　**下川 宏明**

▶研究概要図

研究開発①
心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発

平成27年度
CHART-2研究症例における心房細動発症リスク評価・層別化

↓

心房細動発症リスクスコアの作成

↓

平成28年度
下記コホートにおける検証
- CHART-2研究（前向き）
- 東北大学病院受診者
- 一般地域住民(久山町研究)

研究開発②
心房細動の発症予防法確立に関する検討

平成27年度
CHART-2研究症例における部分集団解析

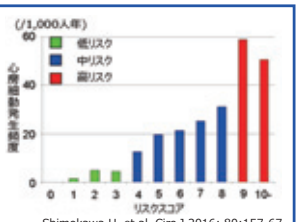
↓

心房細動発症リスク軽減に関与する環境・治療の同定

↓

平成28年度
下記コホートにおける検証
- CHART-2研究（前向き）
- 東北大学病院受診者
- 一般地域住民(久山町研究)

	スコア
喫煙	1
年齢60歳以上	1
脈圧65mmHg以上	1
eGFR65ml/min/1.73m²以下	1
BNP70-175pg/ml	1
BNP175pg/ml以上	3
LAD45mm以上	3
LVD55mm以上	2
左室壁厚平均14mm以上	1
AUC	0.7607



Shimokawa H, et al. Circ J 2016; 80:157-67.

結果：生活習慣病症例における心房細動発症リスクスコアとスコア別発生頻度

▶目指している成果

・心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発とリスク軽減に資する因子の検討

▶研究概要

・第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究に登録された10,219症例において心房細動発症リスクの評価を行い、層別化指標としてのリスクスコアを開発するとともにリスク軽減に資する因子の検討を行う。

▶研究開発の意義

上記研究開発目標を達成し、心房細動発症リスクの層別化を可能とすれば、個々の症例（健常例を含む）における適切かつ具体的な心房細動新規発症予防対策を講じることが可能となり、国民の健康生活の増進と医療費抑制に大きく貢献できる。

日本に遅れて超高齢社会に到達する先進諸国・アジア各国においても心房細動、およびそれに伴う心原性脳梗塞の増加が懸念されている。そのため本研究開発の成果は、日本発の有用なエビデンスとして今後世界中で活用されることが期待される。

心房細動発症リスクと重症化リスクの層別化指標の確立を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究

心房細動発症リスクと重症化リスクの層別化指標の確立を目的とした大規模コホート・レジストリー 共同研究班

奥村 謙

弘前大学 大学院医学研究科

奥村 謙[1]、富田 泰史[1]、二宮 利治[2]、磯 博康[3]、宮本 恵宏[4]、小久保 喜弘[4]、相澤 義房[5]、青沼 和隆[6]、山下 武志[7]、赤尾 昌治[8]、福田 恵一[9]、林 研至[10]、豊田 一則[4]、磯部 光章[11]、古川 哲史[11]、宮田 裕章[9]

[1] 弘前大学、[2] 九州大学、[3] 大阪大学、[4] 国立循環器病研究センター、[5] 医療法人立川メディカルセンター、[6] 筑波大学、[7] 公益財団法人心臓血管研究所、[8] 国立病院機構京都医療センター、[9] 慶應義塾大学、[10] 金沢大学、[11] 東京医科歯科大学

発表の要旨

心房細動を対象とした臨床研究はわが国でも数多く実施されてきたが、心房細動の新たな発症に関する危険因子の評価は十分でなく、また心原性脳塞栓症発症予知を目的としたリスク層別化法も十分に検討されていない。

本研究では、心房細動の新たな発症に関与する危険因子の同定とその発症を予測するリスク層別化法（スコア化）開発を目指し、既存の確立された地域住民コホート研究のデータを用いてメタ解析を行った。さらに、心原性脳塞栓症発症に関与する危険因子の同定とその発症を予測するリスク層別化法（スコア化）開発のため、既存の確立された大規模心房細動レジストリー研究のデータを用いて統合解析を行った。

まず、3つの地域コホート（久山町研究、CIRCS、吹田研究）によるメタ解析では、年齢、男性、肥満、高血圧（収縮期）、虚血性心疾患の既往、飲酒（現在あるいは過去の過度の飲酒）が新規心房細動発症のリスク因子として同定された。各々のリスク因子を重み付けし、心房細動の10年発症確率を予測するスコアを作成した。このリスク層別化法は茨城県健康研究における10年発症確率と強い相関を示し（p<0.001）、スコアの妥当性が検証された。次に、5つの心房細動レジストリー（J-RHYTHM Registry、Shinken Database、Fushimi AF Registry、慶應KiCS AF Registry、北陸心房細動登録研究）の統合データによる解析では、脳梗塞の既往、低BMI（18.5kg/m2未満）、年齢（75歳以上）、心房細動のタイプ（持続性）、高血圧が脳塞栓症発症のリスク因子として同定された。各々のリスク因子を重み付けし新たなスコアシステムを開発した。そのスコアシステムは、従来のCHADS2スコアシステムよりも有用であり、日本人に即した心原性脳塞栓症発症の新しいリスク層別化法であることが示された。

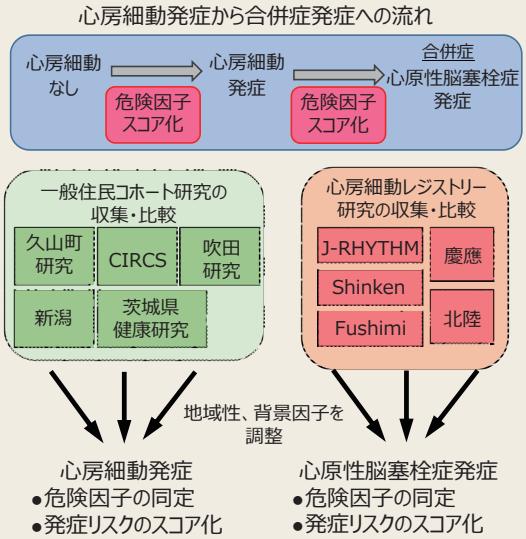
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

心房細動発症リスクと重症化リスクの層別化指標の確立を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究

弘前大学大学院医学研究科　客員研究員　**奥村 謙**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 心房細動発症に関与する危険因子の同定とリスク層別化法（スコア化）の開発
- 心原性脳塞栓症発症に関与する危険因子の同定とリスク層別化法（スコア化）の開発

▶研究概要

対象疾患名:心房細動
既存の確立された一般住民コホートデータベースを用いて心房細動発症に関与する危険因子を探索し、標準化された心房細動発症危険因子の同定とリスク層別化法（スコア化）を開発する。

対象疾患名:心原性脳塞栓症
既存の確立された心房細動レジストリーデータベースを用いて、心原性脳塞栓症発症に関与する危険因子を同定し、日本人独自の心原性脳塞栓症発症危険因子のリスク層別化法（スコア化）を開発する。

脳卒中を含む循環器病対策の評価指標の開発に関する研究

脳卒中を含む循環器病対策の評価指標の開発に関する研究

飯原 弘二

九州大学大学院医学研究院脳神経外科

飯原 弘二[1]、磯部 光章[2]、峰松 一夫[3]、北園 孝成[1]、岡山 悟志[4]、小笠原 邦昭[5]、安田 聡[3]、下堂薗 恵[6]、西村 邦宏[3]、東 尚弘[7]、宮田 裕章[8]、澤野 充明[8]

[1] 九州大学、[2] 東京医科歯科大学、[3] 国立循環器病研究センター、[4] 奈良県立医科大学、[5] 岩手医科大学、[6] 鹿児島大学、[7] 国立がん研究センター、[8] 慶應義塾大学

発表の要旨

背景:本邦において共通のリスク因子を有する脳卒中、循環器疾患を対象とした包括的な取り組みは、未だ整備されていない。これを実現するための、本邦の診療実態に適合し、かつ国際比較が可能な、脳卒中を含む循環器疾患の医療の質を的確に計測しうる評価指標の開発は喫緊の課題である。

目的:1)我が国の診療実態に適合し、かつ国際比較が可能な、脳卒中を含む循環器疾患の医療の質を的確に計測しうる評価指標(Quality Indicator:QI)を開発すること、2)策定したQIに基づく適切なベンチマーキングの手法を開発すること、3)未整備な回復期リハビリテーションや維持期の介護・廃用症候群防止等の標準的治療の確立に資する指標を策定することによって、包括的な脳卒中を含む循環器病対策を効率的に推進する。

研究の進捗:脳卒中におけるQIに関する国内外のシステマティック・レビューを施行、選択された440文献から、独立した3人の研究者によりabstractの内容から177本を選択し、最終的に脳卒中のQIに関連した22文献を選択した。この中から具体的なQIを抽出し、また国内および欧米諸国の脳卒中に関するガイドラインを参考に、本邦の脳卒中医療に適合したQI項目候補を22項目策定した。脳卒中に関する専門家から構成された専門家パネルによる検討会を行い、デルファイ法を用いてQI候補の中から最終的な脳卒中QIを決定した。循環器領域においても、最終的なQIの策定に向け、エキスパートパネルによる検討を行っている。

今後の予定:本研究で策定したQIに関して、関連大規模データベースなど既存データを用いて、その算出を試みる。その結果から施設間格差の現状を明らかとするとともに、ベンチマーキングへの取り組み、これまでの年次推移の把握などについて検討し、今後のQIの継続的な算出、進捗管理のフィージビリティーについて検討する。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

脳卒中を含む循環器病対策の評価指標の開発に関する研究

九州大学大学院医学研究院脳神経外科　教授　**飯原 弘二**

▶研究概要図

開発項目

1) 我が国の診療実態に適合し、国際比較が可能な医療の質を的確に計測しうる評価指標（Quality Indicator：QI）
2) 策定したQIに基づく適切なベンチマーキングの手法
3) 未整備な回復期リハビリテーションや維持期の介護・廃用症候群防止等の標準的治療の確立に資するQI

本研究におけるQI作成の流れ（デルファイ法）

① 指標候補作成
・文献のシステマティック・レビュー
・国内外のガイドライン
② 専門家パネル委員の選定
③ 委員への手順説明
④ 委員による指標候補の個別匿名評価
⑤ 第１回集計を元にパネル検討会・再個別評価
⑥ 最終集計

▶目指している成果

1)我が国の脳卒中を含む循環器病対策の進捗状況とその効果を継続的にモニター可能
2)根拠に基づいた医療の推進
3)将来的な拠点病院の整備基準に資する情報提供

▶研究概要

対象疾患名:脳卒中を含む循環器病

脳卒中および循環器疾患におけるQIに関するシステマティック・レビューを行い、抽出した文献や国内外のガイドラインをもとにQI候補を選出した。
各領域における専門家から構成された専門家パネルによる検討会を行い、デルファイ法を用いて、最終的なQIを策定した。
本研究で策定したQIに関して、関連大規模データベースなど既存データを用いて、その算出 を行い、適切にベンチマーキングを行っていく予定である。

ポスターセッション

冠動脈造影実施患者の心血管イベント発症率：追跡データの中間解析

簡便な新規心血管イベント予知マーカーによる効率的なハイリスク患者抽出方法の確立

和田 啓道

国立病院機構　京都医療センター

和田 啓道[1]、長谷川 浩二[1]、浅原 哲子[1]、赤尾 昌治[1]、阿部 充[1]、金子 壮朗[2]、松田 守弘[3]、舩田 淳一[4]、藤本 和輝[5]、鈴木 雅裕[6]、竹中 孝[2]

[1] 国立病院機構京都医療センター、[2] 国立病院機構北海道医療センター、[3] 国立病院機構呉医療センター、[4] 国立病院機構愛媛医療センター、[5] 国立病院機構熊本医療センター、[6] 国立病院機構埼玉病院

発表の要旨

慢性腎臓病（CKD）は心血管疾患のハイリスク病態であり、本邦の約1300万人、成人の8人に一人が罹患する21世紀の新たな国民病である。しかしながら、限りある医療資源を有効活用するためには、膨大な数のCKD患者全体ではなく真のハイリスク群のみを抽出して集中的に予防すべきである。最近、我々は、CKD患者において可溶性血管内皮受容体1（sFlt-1）血中レベルが強力な心血管イベント予知マーカーである可能性を見出した。

本研究の目的は冠動脈疾患疑い患者の中で、sFlt-1（あるいはその他のバイオマーカー）がCKDにおける心血管イベント予知マーカーであることを、多施設共同前向きコホート研究で確認し、真のハイリスク患者を最も効率よく抽出する方法を開発することである。

平成28年度は、国立病院機構循環器グループ17施設で患者登録をすすめ、12月末までに721名を新規登録し、登録総数は2,919（目標3,280）となった。

現時点の心血管イベント発症率（カプランマイヤー法）は、追跡1年後時点で、複合心血管イベント: 38.7%（全体）、37.6%（非CKD）、40.4%（CKD）; 全死亡+心筋梗塞+脳卒中: 3.3%（全体）、2.7%（非CKD）、4.1%（CKD）; 心血管死亡+心筋梗塞+脳卒中: 1.9%（全体）、1.5%（非CKD）、2.6%（CKD）; 追跡2年後時点で、複合心血管イベント: 43.2%（全体）、41.2%（非CKD）、46.2%（CKD）; 全死亡+心筋梗塞+脳卒中: 5.7%（全体）、4.6%（非CKD）、7.4%（CKD）; 心血管死亡+心筋梗塞+脳卒中: 1.9%（全体）、1.5%（非CKD）、2.6%（CKD）であった。

複合心血管イベントのみならず、ハードエンドポイントである全死亡（または心血管死亡）+心筋梗塞+脳卒中発症についても、新規バイオマーカーとの関連を解析するのに必要なイベント数を確保できるペースであることが明らかとなった。

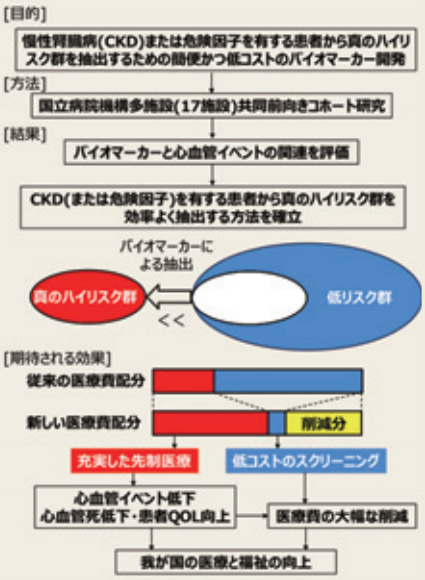
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

簡便な新規心血管イベント予知マーカーによる効率的なハイリスク患者抽出方法の確立

独立行政法人国立病院機構京都医療センター　先端医療技術開発研究室長 **和田 啓道**

研究概要図



目指している成果

・慢性腎臓病（またはその他の危険因子）を有する患者から真のハイリスク群を抽出するための簡便かつ低コストのバイオマーカー開発

研究概要

対象疾患名:冠動脈疾患（疑）

慢性腎臓病（CKD）は、本邦の約1300万人、成人の8人に一人が罹患する21世紀の新たな国民病であり、心血管疾患のハイリスク病態である。しかしながら、限りある医療資源を有効活用するためには、膨大な数のCKD患者全体ではなく、真のハイリスク群のみを抽出して先制医療を行う必要がある。

最近、我々は血管新生の内因性阻害因子sFlt-1がCKDにおける優れた心血管イベント予知マーカーである可能性を見出した。

本研究の目的は、sFlt-1（およびその他の有力なバイオマーカー）がCKD（あるいは危険因子）を有する患者における心血管イベント予知マーカーになりうるかどうかを、国立病院機構のネットワークを生かした多施設共同前向きコホート研究で確認し、これらの患者から真のハイリスク患者を最も効率よく抽出する方法を確立することである。

慢性炎症を基盤とする心血管病態モニタリングマーカーの開発と臨床導入の実現

ー慢性炎症の制御に着目した創薬のための新たなバイオマーカー開発ー

鈴木 亨

自治医科大学医学部　臨床薬理学

鈴木 亨[1]、相澤 健一[1]、今井 靖[1]、藤田 大司[1]

[1] 自治医科大学

発表の要旨

【背景】慢性炎症による病的組織リモデリングは、心血管疾患の病態形成において中心的役割を果たす。バイオマーカーは急性病態の診断支援に主に用いられてきたが、予後予測や慢性の病態モニタリングの観点からの開発は進んでいない。

【目的】慢性炎症の観点から臨床病態（大動脈瘤・解離、心臓線維化・心不全、冠動脈疾患・動脈硬化）を反映し、心血管病態モニタリングに有用なバイオマーカーを開発する。

【方法・結果】大動脈解離のメカニズム解明のため、急性大動脈解離モデルマウスにおいて、抗IL-6受容体抗体の治療ないし予防効果を検証した。大動脈解離モデルマウスへの抗炎症療法が、腹部大動脈解離の発症率および、腹部大動脈解離を原因とする大動脈破裂による死亡率を減少させた。また、NIH主導遺伝性胸部大動脈疾レジストリー症例において、血中バイオマーカーIL-6およびTIMP-1が大動脈径と正相関していた。心臓線維化・心不全については新たなバイオマーカーを開発し、論文発表した（Cardiovascular Research, 2016）。さらに、ホスフォチジルコリンの代謝物であるトリメチアルミンN-オキシド（TMAO）の分析系を確立し（Anal Bioanal Chem, 2016）、TMAOが急性心不全の予後予測マーカーであることを報告した（Heart, 2016）。冠動脈疾患・動脈硬化については、開発したバイオマーカーであるB型利尿ペプチド（BNP）のプロセシング産物が、血液試料を用いて心筋虚血状態を評価する方法として日本・米国・ドイツ・フランス・イギリスで特許登録された。さらに、TMAOは急性心筋梗塞後の再発ないし再入院のリスク細分に有用であることを報告した（Clinical Chemistry, 2016）。

【考察】臨床病態において、慢性炎症や細胞外基質の線維化・変性が心血管系の病態を形成していることを示唆する。今回開発したバイオマーカーが診断のみならず治療標的となることを示すものであり、臨床現場において診断・治療支援に活用され、さらには創薬はじめ新しい治療戦略開発の糸口となることが期待される。

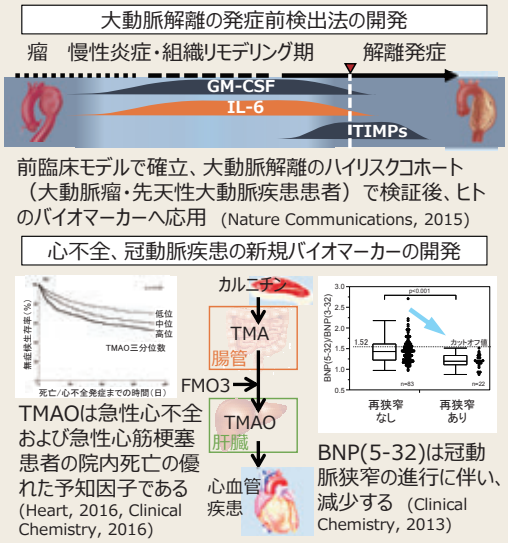
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

慢性炎症を基盤とする心血管病態モニタリングマーカーの開発と臨床導入の実現
ー慢性炎症の制御に着目した創薬のための新たなバイオマーカー開発ー

自治医科大学医学部・客員教授 **鈴木 亨**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 大動脈瘤・解離、心不全、冠動脈疾患・動脈硬化のバイオマーカー開発
- 基礎研究による動物実験での病態解明
- 臨床研究による臨床的有用性の検証

▶研究概要

対象疾患名:大動脈瘤・解離、心不全、冠動脈疾患・動脈硬化
慢性炎症の観点から疾患の病態を反映し、心血管病態モニタリングに有用なバイオマーカーを開発する。大動脈解離モデルマウスを開発し、世界に先駆け慢性炎症素因を基にした発症メカニズムを解明した。抗炎症療法が大動脈解離の発症率・死亡率を低下した。また、IL-6が解離のバイオマーカーとなり、IL-6およびTIMP-1が大動脈径と相関することを明らかにした。ホスフォチジルコリンの代謝物であるトリメチアルミンN-オキシド（TMAO）が急性心不全と急性心筋梗塞後の予後予測マーカーとして有用なことを明らかにした。また、BNPプロセシング（BNP5-32）の分析系を確立し（特許登録済）、冠動脈狭窄のバイオマーカーとして有用なことを明らかにした。

日本人の健康な食事に関する研究

健康寿命延伸のための日本人の健康な食事のあり方に関する研究

古野 純典
医薬基盤・健康・栄養研究所

古野 純典[1]、宮地 元彦[1]、髙田 和子[1]、瀧本 秀美[1]、笹月 静[2]、溝上 哲也[3]

[1] 医薬基盤・健康・栄養研究所、[2] 国立がん研究センター、[3] 国立国際医療研究センター

発表の要旨

日本人の「健康な食事」の健康に及ぼす効果を複数のコホート研究によって多面的に検証するとともに、国民健康・栄養調査結果を活用して「健康な食事」モデルの策定を行った。九州大学福岡コホート研究では、米飯と関連する糖尿病リスクの高まりを観察したが、糖尿病リスクと関連する食事パターンはみられなかった。死亡リスクの解析では、西欧型食パターンと関連した脳卒中死亡リスクの低下を観察した。佐久コホート研究では、食事摂取基準達成スコアを開発し、合わせて、追跡臨床データの収集・整理を進めた。高齢者コホートの静岡研究では運動習慣があることと食事が十分にとれることが要介護と移動能力低下のリスク低下と関連していた。亀岡研究ではデータ整備を進めた。多目的コホート研究においては、緑茶飲用と関連した死亡リスクの低下、食事バランスガイド遵守と死亡リスク低下及び食事酸性度と糖尿病発症リスクの高まりを観察した。食事多様性及び食事パターンと死亡リスク並びに食事抗酸化能と糖尿病リスクについて検討中である。職域健康栄養コホート研究においては、追跡調査を実施しつつ、断面的解析を進めた。食事パターンと抑うつ、食物繊維と抑うつ、食事酸性度とインスリン抵抗性及び血中ビタミンDとメタボリック症候群に関する断面解析の結果が得られた。追跡調査が完了し、縦断的解析が進められた。国民健康・栄養調査を活用した食事パターン研究では、「和食パターン」、「パン食パターン」、「洋食パターン」及び「めん類パターン」が同定された。朝・昼・夕に主食の種類別に同時にとっている食品の抽出を行い、典型的な14種類の食事モデル（朝食7種類、昼食4種類、夕食3種類）を作成した。また、食事の抗酸化能を評価するために食品の抗酸化能を測定し、合計153品目のデータベースを整備した。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

健康寿命延伸のための日本人の健康な食事のあり方に関する研究

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　国立健康・栄養研究所長　**古野 純典**

▶研究概要図

Ⅰコホート研究
- **九州大学福岡コホート研究（食事と死亡・罹患リスク）**
- **佐久コホート研究（食事と生活習慣病の横断研究）**
- **高齢者コホート研究（食事と生活自立度の縦断研究）**
- **多目的コホート研究（食事と死亡・罹患リスク）**
- **職域健康栄養コホート研究（食事と抑うつ・糖代謝異常）**

Ⅱ国民健康・栄養調査の活用研究
- **食事パターン解析と「健康な食事」モデルの策定**
- **食品抗酸化能データベース作成**

日本人の健康な食事のあり方提言

▶目指している成果

- 日本人の「健康な食事」の健康に及ぼす効果を複数のコホート研究によって多面的に検証し、「健康な食事」の構成食品を明確にする。
- 国民健康・栄養調査結果を活用した食事パターン解析に基づき「健康な食事」モデルの策定を行う。

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病、循環器疾患、がん、抑うつ、死亡

コホート研究では、米飯と関連する糖尿病リスクの高まり、脳卒中死亡リスクと関連する食パターン、緑茶飲用と関連した死亡リスクの低下、食事バランスガイド遵守と死亡リスク低下、食事酸性度と糖尿病発症リスクの高まりを観察した。職域健康栄養コホート研究においては食事パターンと抑うつ、食物繊維と抑うつ、食事酸性度とインスリン抵抗性及び血中ビタミンDとメタボリック症候群に関する断面解析の結果が得られた。国民健康・栄養調査を活用した食事パターン研究では、和食パターン、パン食パターン、洋食パターン及びめん類パターンが同定された。典型的な14種類の食事モデル（朝食7種類、昼食4種類、夕食3種類）を作成した。また、合計153品目の抗酸化能データベースを整備した。

抗炎症薬コルヒチンの心血管イベント抑制薬としての適応拡大を目指した臨床試験及び医師主導治験

コルヒチンの抗動脈硬化薬としての適応拡大を目的とした橋渡し研究

植田 真一郎

国立大学法人琉球大学　大学院医学研究科　臨床薬理学

植田 真一郎[1]、松下 明子[1]、又吉 哲太郎[1]、熊谷 雄治[2]、東 幸仁[3]、冨山 博史[4]、中村 秀文[5]、安藤 眞一[6]、門上 俊明[6]、安 隆則[7]、森本 剛[8]、阿古 潤哉[2]

[1] 琉球大学、[2] 北里大学、[3] 広島大学、[4] 東京医科大学、[5] 国立成育医療研究センター、[6] 福岡県済生会二日市病院、[7] 獨協医科大学、[8] 兵庫医科大学

発表の要旨

我々の2型糖尿病合併冠動脈疾患患者レジストリの解析から糖尿病合併患者は標準治療下でも冠動脈疾患の予後は悪く、炎症反応亢進が予後に関連しているため抗炎症薬による予後改善が新規治療として心筋梗塞や心不全、死亡リスクを下げることが示唆されている。そこで抗炎症薬コルヒチンの心血管イベント抑制薬としての適応拡大を目指し、薬物動態試験、薬物動態／薬力学試験を終え、現在第2相用量設定試験 を準備中である。

薬物動態試験ではコルヒチン0.5mg単回及び複数回投与後の血漿中濃度及び白血球濃度（多核球、単核球）をLCMS/MSで測定した。本研究からコルヒチンは白血球に長時間にわたり存在し、白血球中における半減期も40-50時間と長く、0.25mg／日投与でも投与168時間まで白血球中から検出される。0.25/0.5mgのAUC比は0.5であった。これらの結果から血中濃度が測定不能となっても白血球中にはコルヒチンは長時間存在し、長期間投与を考慮すると0.25mg投与が0.5mgよりも安全で有効性は同等である可能性もあり、あらためて用量設定試験が必要と考えらえた。

北里大学において健常人を対象とした探索的薬物動態／薬力学試験を実施した。コルヒチン0.5mg/日投与は遊離脂肪酸負荷による実験的白血球活性化を抑制した。また血中CRPや好中球活性化の指標とされている血中ミエロペロキシダーゼ濃度もコルヒチンにより抑制された。

冠動脈疾患患者30名においてFMDによる血管内皮機能を指標としたコルヒチンとプラセボ1週間投与の二重盲検クロスオーバーデザインによる比較を行った。コルヒチンにより血中CRPは抑制されたがFMD値の改善は認められなかった。しかし白血球数が増加した患者では改善が認められた。これらの成績を元に薬事戦略相談を受け、医師主導治験として第2相用量設定試験の研究計画を作成し、現在準備中である。

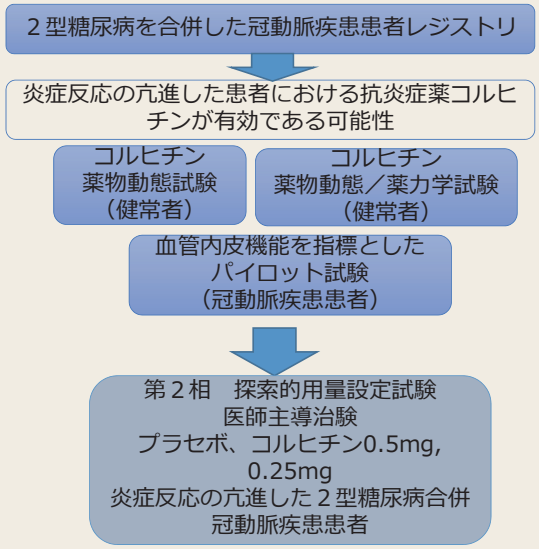
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

コルヒチンの抗動脈硬化薬としての適応拡大を目的とした橋渡し研究

国立大学法人琉球大学　大学院研究科　臨床薬理学　**植田 真一郎**

研究概要図



目指している成果

医師主導治験によるコルヒチンの心血管イベント発生抑制役としての適応拡大

研究概要

対象疾患名:炎症反応の亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患

我々は2型糖尿病合併冠動脈疾患レジストリの解析から、日本人でも糖尿病を合併した冠動脈疾患患者の予後は悪いこと、血圧、血糖、脂質など古典的な危険因子の介入では限界があること、炎症の亢進が死亡リスクの増加や心不全発症にも関与する可能性があることなどを見出した。これらの結果を踏まえ、抗炎症薬コルヒチンの心血管イベント抑制薬としての適応拡大を目的とした臨床試験を行った。PK試験、PK･PD試験、血管内皮機能を指標とした予備的試験を終え、薬事戦略相談を受け、現在医師主導治験として第2相用量設定試験の準備中である。

非侵襲ブレインマシンインターフェースを用いた脳卒中リハビリテーションシステム：NIRS-SMOVEシステム

脳卒中後遺症の低減に向けた汎用性の高い革新的治療法の開発

飯原 弘二

九州大学大学院医学研究院脳神経外科

飯原 弘二[1]、橋爪 誠[1]、北園 孝成[1]、荒田 純平[1]、吾郷 哲朗[1]、高杉 紳一郎[1]、佐山 徹郎[1]、吉本 幸司[1]、橋口 公章[1]、森 恩[1]、岡田 靖[2]、西村 邦宏[3]、嘉田 晃子[4]、伊良皆 啓治[1]、迎 伸孝[1]

[1] 九州大学、[2] 国立病院機構九州医療センター、[3] 国立循環器病研究センター、[4] 国立病院機構名古屋医療センター

発表の要旨

我々は、2014年度より前腕の指屈筋群からの筋電を動作トリガーとする小型・安価な装着型手指運動支援ロボット"SMOVE"を脳卒中により手指の麻痺の後遺した患者に対する運動補助・リハビリ装置として開発している。しかし、筋電がうまく出ないような重度な麻痺が後遺する患者でもリハビリを行うには筋電に代わる動作トリガーが必要である。

近年、脳卒中患者において脳機能情報を読み取って正確に患者にフィードバックすることでリハ効果が得られることがいくつかの研究で分かってきており、われわれは脳機能情報を非侵襲的に読み取ってSMOVEを介して患者にフィードバックすることで重度の麻痺が後遺する脳卒中患者においても良好なリハ効果を生む可能性があるのではないかと考え研究を開始した。

非侵襲的に脳機能情報を読み取るために、近赤外分光装置（NIRS装置）を用いた。NIRS装置では脳ヘモグロビン動態の変化を捉える事で脳活動の変化を推測することができる。脳卒中患者で麻痺手の実際の運動（15秒の握りこみ）または運動想起（15秒の握るイメージ）を行った際に、80%の患者で麻痺手と反対側の運動野付近で有意なヘモグロビン動態変化を捉える事ができた。つづいて、リアルタイムにNIRSデータの解析を行い、運動想起時を検知してSMOVEに動作トリガを伝える仕組みを開発した。脳卒中患者から取得したNIRSデータを用いて、運動想起に合わせてタイミングよくSMOVEを作動させることができるかどうかを検討したところ、81.6%の確率でタイミング良く作動させることができた。視覚的に脳活動をフィードバックするソフトウェアや短時間でのキャリブレーションを行う仕組みも開発し、リハビリテーションシステムとして洗練化を進めている。今後、実際の脳卒中患者でリハビリ効果があるかどうかについてパイロットスタディを行う方針である。

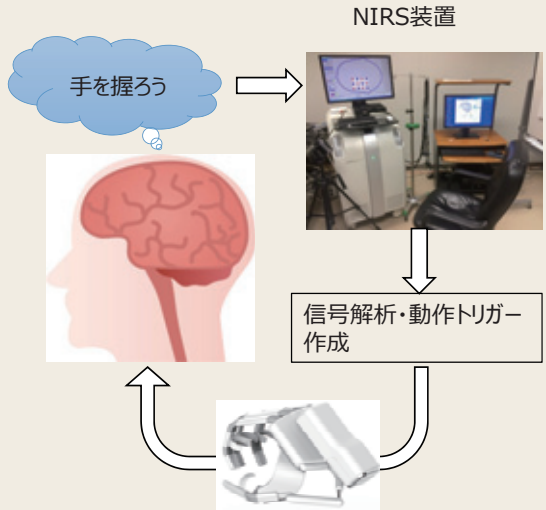
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

脳卒中後遺症の低減に向けた汎用性の高い革新的治療法の開発

九州大学大学院医学研究院脳神経外科　教授　**飯原 弘二**

▶研究概要図



運動想起を読み取り、手指運動支援装置「SMOVE」によるフィードバックをリアルタイムに行うリハビリテーション装置

▶目指している成果

非侵襲ブレインマシンインターフェイスを用いた脳卒中リハビリテーションシステムの開発

▶研究概要

対象疾患名:脳卒中（回復期・慢性期）

脳機能情報を読み取って正確に患者にフィードバックすることでリハビリ効果がえられることが分かってきている。我々は近赤外分光装置（NIRS装置）と自施設で開発した柔軟メカニズムを使った装着型手指運動支援ロボット"SMOVE"を組み合わせ、非侵襲的に脳機能を読み取り、手指にフィードバックするリハビリテーションシステムを開発した。

発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応拡大を目指した臨床研究

発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応拡大を目指した臨床研究

豊田 一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科

豊田 一則[1]、古賀 政利[1]、吉村 壮平[1]、山本 晴子[1]、濱﨑 俊光[1]、桑原 健[1]、老田 章[1]、長束 一行[1]、木村 和美[2]、北園 孝成[3]、佐々木 真理[4]、大瀧 雅文[5]、上山 憲司[6]、渋谷 聡[7]、近藤 礼[8]、古井 英介[9]、板橋 亮[9]、五十嵐 修一[10]、神澤 孝夫[11]、棚橋 紀夫[12]、卜部 貴夫[13]、塩川 芳昭[14]、上坂 義和[15]、田中 亮太[16]、井口 保之[17]、長谷川 泰弘[18]、瀧澤 俊也[19]、市川 博雄[20]、西山 和利[21]、岩間 亨[22]、伊藤 泰広[23]、長谷川 康博[24]、安井 敬三[24]、永金 義成[25]、吉村 紳一[26]、坂井 信幸[27]、大西 英之[28]、八木田 佳樹[29]、井上 剛[29]、永廣 信治[30]、松本 省二[31]、大崎 正登[32]、三本木 良紀[33]、岡田 靖[34]、辻野 彰[35]、寺崎 修司[36]、米原 敏郎[37]、中瀬 泰然[38]、土井尻 遼介[39]、大谷 良[40]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 日本医科大学、3 九州大学、[4] 岩手医科大学、[5] 帯広厚生病院、[6] 社会医療法人　医仁会　中村記念病院、[7] みやぎ県南中核病院、[8] 山形市立病院　済生館、[9] 一般財団法人広南会　広南病院、[10] 新潟市民病院、[11] 公益財団法人脳血管研究所 美原記念病院、[12] 埼玉医科大学、[13] 順天堂大学、[14] 杏林大学、[15] 虎の門病院、[16] 順天堂大学、[17] 東京慈恵会医科大学、[18] 聖マリアンナ医科大学、[19] 東海大学、[20] 昭和大学、[21] 北里大学、[22] 岐阜大学、[23] トヨタ記念病院、[24] 名古屋第二赤十字病院、[25] 京都第二赤十字病院、[26] 兵庫医科大学、[27] 神戸市立医療センター中央市民病院、[28] 医療法人社団英明会　大西脳神経外科病院、[29] 川崎医科大学、[30] 徳島大学、[31] 小倉記念病院、[32] 社会医療法人製鉄記念八幡病院、[33] 福岡赤十字病院、[34] 国立病院機構九州医療センター、[35] 長崎大学、[36] 熊本赤十字病院、[37] 済生会熊本病院、[38] 秋田県立脳血管研究センター、[39] 岩手県立中央病院、[40] 国立病院機構京都医療センター

発表の要旨

【背景】正確な症状の発現時刻が分からない脳梗塞患者は、血栓溶解や機械的再開通療法の対象となり得ず、有効な超急性期治療手段を欠く。このような患者に、MRI所見によって超急性期治療に適う病変を同定出来る。

【目的】睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者を対象とし、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬・標準治療対照、並行2群間比較試験により標準内科治療に対するアルテプラーゼ0.6 mg/kgを用いた静注血栓溶解療法の安全性と有効性を評価する。国内38施設で、300例を登録する。2014年に先進医療Bの承認を受けた。試験結果を海外試験と統合解析し、その結果に基づき公知申請での適応拡大を目指す。

【新規性・独創性・優位性】睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者に対する、静注血栓溶解療法の安全性と有効性について、まだ一定の見解が得られていない。わが国独自の用量であるアルテプラーゼ 0.6mg/kgを用いた世界初の研究である。

【試験概要】対象患者: 急性期脳梗塞患者、発症時刻不明、最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで4.5時間超、発見から4.5時間以内に治療開始可能、拡散強調画像でのASPECTS ≥5、FLAIRで初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見の不在。

介入:静注血栓溶解療法 対 標準内科治療

主要評価項目: 試験開始90日後のmodified Rankin Scale 0-1(完全自立)

【成果】2017年1月11日までに36施設が先進医療Bの承認を受け77例を登録した。今後も試験期間を延長して試験の完遂を目指し、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者に対する、静注血栓溶解療法の安全性と有効性を評価する。研究成果を基に、公知申請で同治療の適応拡大を目指す。

【臨床試験登録】ClinicalTrials.gov NCT02002325;UMIN 000011630

【プロトコール論文】Koga M, et al: Int J Stroke 2014;9:1117-24

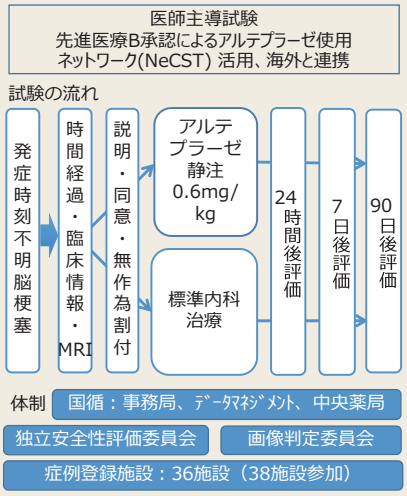
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応拡大を目指した臨床研究

国立研究開発法人　国立循環器病研究センター・脳血管内科・脳血管部門長　**豊田 一則**

▶研究概要図



▶目指している成果

・医師主導試験による睡眠中発症もしくは発症時刻不明脳梗塞に対する静注血栓溶解療法の効果および安全性を検討する。欧米の試験と統合解析し、その結果に基づき公知申請で静注血栓溶解療法の適応拡大を目指す。

▶研究概要

対象疾患名:睡眠中発症もしくは発症時刻不明の脳梗塞

正確な症状の発現時刻が分からない脳梗塞患者は、血栓溶解や機械的再開通療法の対象となり得ず、有効な超急性期治療手段を欠く。このような患者のなかでMRI所見によって超急性期治療に適う300例を選択し、無作為割付により静注血栓溶解療法の有効性と安全性を検討する。わが国独自の用量であるアルテプラーゼ0.6mg/kgを用いた世界初の試験である。2017年1月現在77例を登録した。試験期間を延長して試験の完遂を目指す。欧米で同種試験が進行中で将来的な統合解析を予定し、その結果に基づき公知申請で同療法の適応拡大を目指す。

臨床試験登録:ClinicalTrials.gov NCT02002325;
UMIN 000011630

プロトコール論文:Koga M, et al:
Int J Stroke 2014;9:1117-24

わが国における急性期脳梗塞に対する血管の現状と展望：RESCUE-Japan研究の中間解析結果から

循環器疾患の新たな治療法の開発に関する研究

吉村 紳一
兵庫医科大学 脳神経外科学

吉村 紳一[1]、坂井 信幸[2]、峰松 一夫[3]、豊田 一則[3]、山上 宏[3]、松丸 祐司[4]、佐々木 真理[5]、平野 照之[6]、工藤 與亮[7]、森本 剛[1]、小笠原 邦昭[5]、桑山 直也[8]、白川 学[1]、内田 和孝[1]、立林 洸太朗[1]、山田 清文[1]、髙木 俊範[1]

[1] 兵庫医科大学、[2] 神戸市立医療センター中央市民病院、[3] 国立循環器病研究センター、[4] 虎の門病院、[5] 岩手医科大学、[6] 杏林大学、[7] 北海道大学、[8] 富山大学

発表の要旨

<背景と目的>近位部主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対し、recombinant tissue plasminogen activator（rt-PA）を含む内科的治療に加えて、主にステントリトリーバーを用いた血栓回収療法（Endovascular thrombectomy: EVT）を追加することが患者の予後を改善することが明らかとなった。今回、わが国における急性脳主幹動脈閉塞症の治療実態と成績を明らかにする目的で、本研究（RESCUE-Japan Registry 2）を行った。

<対象と方法>本研究は発症後24時間以内の急性脳主幹動脈閉塞症に関する多施設前向き登録研究である。2014年10月より登録が開始され、目標症例数2,000例のところ、2016年11月までに計2,433例（47施設）が登録された。未だフォローアップ中の症例があるため、各評価項目の登録が完了している標本集団で検討を行った。またステントリトリーバー承認前のわが国での前向き登録研究RESCUE-Japan Registry 1（2010年7月～2011年6月）と比較検討を行った。

<結果と考察>前方循環近位部主幹動脈の閉塞にのみ血栓回収療法が推奨されているが、本研究においては他の血管領域においても、血栓回収療法が有益であることが示された。また広範な早期虚血性変化を認める症例（ASPECTS 5点以下）でも血栓回収療法が有益であることが示唆された。一方、軽症例（NIHSS 5点未満）では血栓回収療法による転帰の改善を認めなかった。本研究（Registry 2）では、前回の研究（Registry 1）に比べ、病院到着から再開通までの時間短縮と再開通率の向上を認めた。本研究の背景因子がより高齢、重症例にも関わらず、転帰は良好であることが示された。今後は発症から病院到着までの時間短縮と、本治療の普及が急務と考えられる。今後は発症から病院到着までの時間短縮と、本治療自体の普及が最大の課題である。

<結語>1）わが国では、米国ガイドラインでの推奨条件よりも広い適応でEVTが行われていた。2）ステントリトリーバー承認前後で比較すると、病院到着から再開通までの時間短縮と再開通率の向上、さらにはEVT介入による転帰改善を認めた。

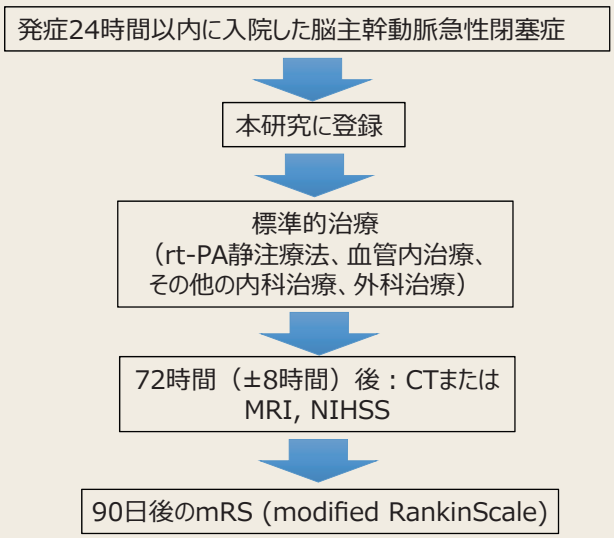
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

循環器疾患の新たな治療法の開発に関する研究

兵庫医科大学　主任教授　**吉村 紳一**

▶研究概要図



▶目指している成果

・わが国における治療実態の把握
・今後の課題の抽出

▶研究概要

対象疾患名:脳主幹動脈急性閉塞症
超急性期脳梗塞に対する血管内治療に関する全国前向き登録研究2（RESCUE-Japan Registry 2）の参加施設における脳主幹動脈急性閉塞症の治療実態とその成績を多施設前向き登録調査により明らかにすることを目的とする。

急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた!心筋保護療法

健急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護治療の安全性・有効性に関する臨床試験

葭山 稔

公立大学法人　大阪市立大学大学院　医学研究科　循環器内科学

葭山 稔[1]、澤 芳樹[2]、朝倉 正紀[3]、中谷 大作[2]、大門 貴志[4]、前田 真貴子[2]、泉 康雄[1]、藤尾 慈[2]、杉岡 憲一[1]

[1] 大阪市立大学、[2] 大阪大学、[3] 国立循環器病研究センター、[4] 兵庫医科大学

発表の要旨

社会の高齢化や食生活の過栄養化に伴い、慢性心不全患者が増加し「心不全パンデミック」と呼ばれている。心不全は予後が不良であるのみならず、発症すると著しく生活の質を低下させることから、医療においても社会においても大きな問題となっている。さらに、心不全の中でも、心筋梗塞を原因とする心不全は薬物治療抵抗性を示すことから、治療に難渋することが多い。本研究では、心筋梗塞急性期における心筋傷害を抑制し、慢性心不全発症を抑制する新規治療法開発を目指す。

急性心筋梗塞（AMI）において閉塞した冠動脈を、経皮的冠動脈形成術（PCI）により再疎通することは、ガイドラインにおいて強く推奨されている。しかしながら、再疎通治療は、再疎通により心筋が虚血による傷害から救済される一方で、再疎通時に活性酸素等により心筋傷害（再灌流傷害）が惹起されるというデメリットを伴う。従って、再灌流傷害を抑制することにより、再疎通療法の効果を高め、心不全発症を抑制できるものと期待される。

このようなコンセプトに基づき、本研究では、新規治療戦略としてInterleukin-11（IL-11）を用いた心筋保護治療の確立を目指してきた。ヒトIL-11製剤オプレルベキン（ファイザー社）は、化学療法後血小板減少症治療薬として約20年前から米国FDA認可の下使用されており、ヒトにおける安全性は確認されている。本研究では、Phase IIa相当の臨床試験として、AMI症例に対し、オプレルベキンを投与し安全性を確認した。さらに、急性心筋梗塞に対するIL-11の心筋保護効果を検討するPhase IIb相当の探索的試験を企画し、先進医療会議にてその実施を承認された。

本研究の成果から、梗塞後心不全の発症が抑制され、健康寿命の延伸と医療費の削減を実現することが期待される。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

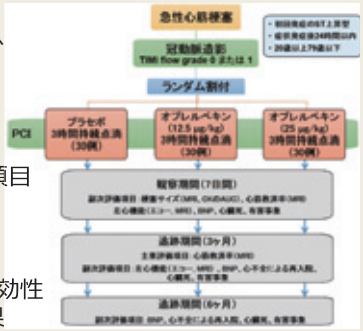
急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護治療の安全性・有効性に関する臨床試験

大阪市立大学　医学研究科　**葭山 稔**

▶研究概要図

【開発ステージ　Phase IIa】
目的：急性心筋梗塞症例におけるヒトIL-11製剤の安全性評価
対象：ST上昇型急性心筋梗塞(STEMI)
デザイン：単施設、非盲検、単群試験
投与用量：25
症例数：n=2
主要評価項目：安全性
結果：予期せぬ有害事象なし

【開発ステージ　Phase IIb】
（右図）
目的：探索的試験、用量設定
対象：STEMI
デザイン：多施設
無作為化試験
被験者・主要評価項目評価者盲検
3群並行
症例数：各群30名
主要評価項目：有効性
梗塞サイズ縮小効果



▶目指している成果

・「急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護治療の安全性・有効性に関する臨床試験」の先進医療制度を用いた実施（Phase IIb相当）

▶研究概要

対象疾患名:急性心筋梗塞（ST上昇型）
「急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護治療の安全性・有効性に関する臨床試験」に関する先進医療制度での承認を得るために、まず、Phase IIa相当の臨床試験として、ST上昇型急性心筋梗塞症例2例に対してヒトIL-11製剤を投与し安全性を確認した。
この結果に基づき、Phase IIb試験を企画した。この試験は、以下のような特徴をもつ;
①ヒトIL-11製剤は既に他の効能により使用されており、ドラッグ・リポジショニングニング研究と位置付けられること。
②梗塞サイズ縮小効果をMRIを用いて評価することにより、必要症例数を絞り込むこと。
特に②に関しては、本研究期間中、MRIによる虚血領域、梗塞領域の評価を施設間差なく行うための撮像プロトコールを作成した。
平成28年11月先進医療技術審査部会を通過し、同年12月の先進医療会議で承認された。

日本人糖尿病の合併症重症度評価パネルの確立と重症化予防の為の効果的医療連携体制の構築

日本人糖尿病の合併症重症度評価パネルの確立と重症化予防の為の効果的医療連携体制の構築

浅原 哲子
国立病院機構 京都医療センター

浅原 哲子[1]、長田 太助[2]、片岡 大治[3]、緒方 奈保子[4]、長谷川 浩二[1]、野田 光彦[5]、石井 均[4]、大石 まり子[6]、赤司 朋之[7]、宮本 恵宏[8]、林野 泰明[9]、小谷 和彦[2]、武呂 誠司[10]、花岡 郁子[11]、坊内 良太郎[12]、村中 和哉[1]

[1] 国立病院機構 京都医療センター、[2] 自治医科大学、[3] 国立循環器病研究センター、[4] 奈良県立医科大学、[5] 埼玉医科大学、[6] 医療法人大石内科クリニック、[7] 佐賀大学、[8] 国立循環器病研究センター、[9] 天理よろづ相談所病院、[10] 大阪赤十字病院、[11] 市立岸和田市民病院、[12] 東京医科歯科大学

発表の要旨

わが国では糖尿病患者の増加に伴い、その合併症である心血管病（CVD）・透析・認知症が急増し、社会経済的にも合併症対策が急務である。久山町研究ではメタボリックシンドローム危険因子重積によるCVD発症の上昇が、JDCS研究では糖尿病におけるCVD予防には血糖・血圧・脂質含めた包括的管理の重要性が示された。しかし、これまで日本人肥満症・糖尿病におけるCVD・認知症の発症率や予測指標を評価した多施設共同大規模前向き研究は少なく、日本人でのリスクスコアの開発が望まれる。さらに、現在の糖尿病診療の問題点は、専門医が行う糖尿病標準診療が他診療科・非専門医の診療所では実施できておらず（尿蛋白・体重測定、眼科・歯科受診促進など）、効果的診療法の標準化は未確立である。

我々は2014年より、AMED委託研究としてJ-DEFENS研究を立ち上げ、2006年より推進してきた国立病院機構多施設共同肥満/糖尿病研究（JOMS/J-DOS）の成果を基盤に「糖尿病合併症重症化予防の為の診療科間・地域連携における効果的な評価・治療法の構築と均てん化」研究を進めている。本研究では、糖尿病合併症評価パネルを構築し、効果的な連携ツール（糖尿病連携パス・バインダー）の開発を行っている。さらに全国的な前向き糖尿病地域連携データベースを構築することで、糖尿病連携の実態や診療の質（Quality Indicator）[糖尿病網膜症評価頻度や尿中アルブミン測定頻度等]を調査し、糖尿病合併症予防との関連性を検討している。

以上、我々は糖尿病合併症早期診断パネルや診療科間・地域連携法の標準化を推進し、糖尿病診療の質的向上・合併症予防・医療費抑制の為の効果的治療戦略・医療連携法の提唱を目指している。今回はこれまでの成果・進捗状況について報告する。

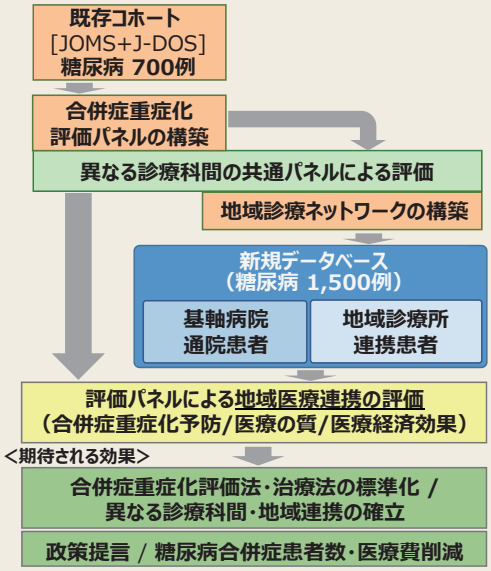
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

日本人糖尿病の合併症重症度評価パネルの確立と重症化予防の為の効果的医療連携体制の構築

国立病院機構　京都医療センター　臨床研究センター　内分泌代謝高血圧研究部長　**浅原 哲子**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 糖尿病合併症評価パネルの開発
- 効果的な地域連携ツールの確立
- 糖尿病地域連携患者データベースの構築
- 日本多地域における糖尿病地域連携の実態調査
- 糖尿病合併症予防の為の効果的診療科間・地域連携法の提案
- 糖尿病合併症の増加抑制、医療費削減

▶研究概要

対象疾患名:2型糖尿病

本研究では、2006年より推進してきた国立病院機構多施設共同肥満/糖尿病研究（JOMS/J-DOS）の成果や「糖尿病ミニマム項目セット」（日本糖尿病学会・日本医療情報学会）を基盤に日本人特有の確証された糖尿病合併症重症度評価パネルを構築している。さらにパネルデータを効果的に利用するための連携ツール（糖尿病連携パス・バインダー）の開発を行っている。

また、全国的な前向き糖尿病地域連携データベースを構築することで、糖尿病連携の実態や診療の質（Quality Indicator）[糖尿病網膜症評価頻度や尿中アルブミン測定頻度等]を調査し、糖尿病合併症予防との関連性を検討している。

たばこ製品の有害化学物質分析法の国際標準化と国内販売たばこ銘柄の評価

たばこ由来の化学物質の曝露状況の標準的な測定法の開発に関する研究

稲葉 洋平

国立保健医療科学院　生活環境研究部

稲葉 洋平[1]、欅田 尚樹[1]、緒方 裕光[1]、戸次 加奈江[1]

[1] 国立保健医療科学院

発表の要旨

たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約（WHO FCTC）第9、10条「たばこ製品の有害化学物質の規制・情報開示」のガイドラインは、たばこ製品の内容物（たばこ葉の化学物質）及びその排出物（主流煙の化学物質）の規制を行うために、各種化学物質分析法の国際標準化を求めている。我が国で販売されるたばこ製品は、規制は未実施であり、有害化学物質の含有量についてもほとんど未調査であった。今後、国内でたばこ製品の規制を実施し、喫煙率の低下を目標とした予防法開発のためには有害化学物質の分析法開発と国内販売たばこ製品の実態調査が求められる。

そこで本研究年度は、たばこ煙中のカルボニル類と揮発性有機化合物の標準化開発研究をWHOたばこ研究室ネットワークと実施し、標準作業手順書（SOP）の作成を目的とした。さらに前年度までに開発した金属類、多環芳香族炭化水素類、たばこ特異的ニトロソアミン類（TSNAs）の分析法を国産たばこ銘柄中の及びへ適用し、国内販売のたばこ製品規制とその情報開示の資料として提示することを目的とした。

最終年度は、たばこ主流煙のカルボニル類と揮発性有機化合物のWHO国際共同研究の分析結果の集計し、統計解析を行った。また、現在SOPの修正を行っており、3月末までに完成を目指している。昨年度の調査項目であるアンモニア分析法は、WHOから公開された。

次に、分析法を確立したたばこ葉中アンモニア、重金属11成分、主流煙中多環芳香族炭化水素類23成分、TSNAsの4成分について国内販売たばこ銘柄の調査を行った。特に、主流煙TSNAsは国内販売150銘柄の分析結果は、WHOが提案する上限値を超えているたばこ銘柄が多く確認された。日本で販売されるたばこ製品の有害化学物質含有量は、会社間さらには銘柄ごとに異なることが今回の研究で確認された。今後はたばこ製品の規制の基準を評価する必要がある。

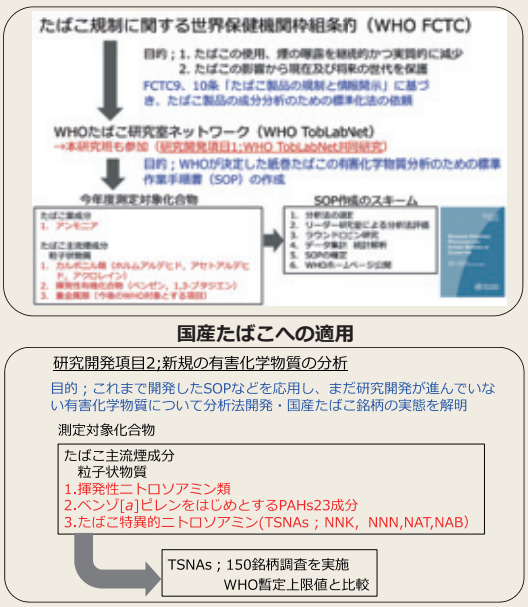
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

たばこ由来の化学物質の曝露状況の標準的な測定法の開発に関する研究

国立保健医療科学院　生活環境研究部　主任研究官　**稲葉 洋平**

▶研究概要図



▶目指している成果

- WHOたばこ製品の有害化学物質分析法の標準作業手順書を開発（WHOと共同研究）
- 開発した分析法を利用した国内販売たばこ製品への適用
- 分析結果をWHOが提案する上限値と比較

▶研究概要

対象疾患名:呼吸器、循環器、腫瘍

対象疾患の原因の1つであるたばこ製品から発生する有害化学物質の分析法の開発・実態調査を行った。本研究は、WHOたばこ規制に関する枠組条約（FCTC）の第9，10条「たば製品の規制及び情報開示」に基づいてWHOと共同研究で分析法の国際標準化を実施した。次に開発した標準作業手順書を使用し、我が国で販売されるたばこ製品実態調査を行った。調査結果をたばこ対策の進んだ各国と比較、WHOなどの国際公衆衛生機関が提案する上限値との比較を実施することで、たばこ製品規制の面からたばこ喫煙率の低減を目指す新たな予防法開発を目指す。

身体活動の標準的な評価法の開発に関する研究
—わが国の疫学研究における身体活動質問票の妥当性—

身体活動の評価法の開発に関する研究

宮地 元彦

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所健康増進研究部

宮地 元彦[1]、田中 茂穂[1]、中田 由夫[2]、高田 和子[1]、大河原 一憲[3]

[1] 医薬基盤・健康・栄養研究所、[2] 筑波大学、[3] 電気通信大学

発表の要旨

【目的】わが国のコホートで調査されている身体活動質問票の妥当性を、二重標識水法を基準として検証すること。

【方法】対象者は、健康な成人男性9人、女性10人の計19人（32.9 ± 9.3歳）とした。総エネルギー消費量（TEE:kcal/日）は二重標識水を用いて15日間で測定された。安静時代謝量（RMR:kcal/日）は、メタボリックチャンバー法を用いて早朝空腹時に測定された。身体活動エネルギー消費量（PAEE:kcal/日）は、TEEからRMRと食事誘発性体熱産生（DIT）に相当するTEEの10%を引くことで求めた。対象者は二重標識水期間後に、JPHC-PAQ short、JPHC-PAQ long、JALS-PAQ、ND-PAQ、JMS-PAQの5つの身体活動質問票に回答した。TEEは、それぞれの質問票から算出した1日の総メッツ・時に体重を乗じ、DITを上乗せするため、更に10/9を乗じることで算出した。RMRは、体重に24を乗じ、空腹時を考慮して0.95を更に乗じることで算出した。PAEEは、二重標識水と同様の手順で算出した。

【結果】TEEは、JPHC-PAQ long、JALS-PAQ、ND-PAQがDLWとの間に有意差が認められなかった。JPHC-PAQ shortはTEEを過大評価、JMS-PAQは過小評価した。PAEEについてもすべて同じ傾向であった。DLWと調査票の関連については、TEEは良好であり、JPHC-PAQ shortとJALS-PAQで順位相関係数がそれぞれ0.76、0.74だった。他の3つの身体活動質問票についても有意な関連が認められた。級内相関係数はJPHC-PAQ longとJALS-PAQでそれぞれ0.68、0.72と特に良好だった。PAEEについては、全体的にTEEよりも関連が減弱した。順位相関係数はJPHC-PAQ shortとJALS-PAQでそれぞれ0.54、0.61と有意だったが、その他の3つの質問票はいずれも有意な関連は認められなかった。級内相関係数はどの質問票も有意ではなく、一致度は認められなかった。総合すると、今回検証した5つの質問票の中ではJALS-PAQが、二重標識水法と比べて絶対値が近く、相関、一致度共に良好であった。

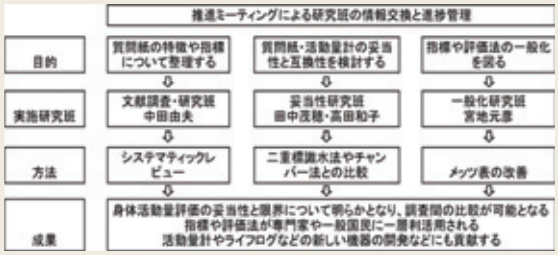
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

身体活動の標準的な評価法の開発に関する研究—わが国の疫学研究における身体活動質問票の妥当性—

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所　健康増進研究部　部長　**宮地 元彦**

▶研究概要図



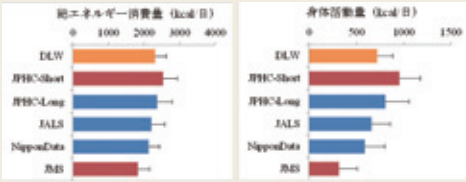
身体活動基準2013では、今後の検討課題として「体力や運動量を客観的で簡便に測定する方法ならびに指標や測定方法の国際的な標準化のための研究開発」が指摘されている。本研究では、身体活動や運動量を客観的で簡便に測定する方法ならびに指標や測定方法の国際的な標準化のための研究開発を行う。さらに、指標や測定方法、測定精度の検証の提案に留まらず、それらの一般化の可能性についても検討する。

▶目指している成果

本年度は、わが国の複数のコホートで調査されている身体活動質問票の妥当性を、二重標識水法を基準として検証すること。

▶研究概要

JPHC-PAQ short、JPHC-PAQ long、JALS-PAQ、ND-PAQ、JMS-PAQの5つの身体活動質問票 により推定される総エネルギー消費量や身体活動エネルギー消費量を二重標識水法で得られる標準値と比較した。



	順位相関		級内相関係数		
	rho	p	ICC	95%信頼区間	
総エネルギー消費量					
JPHC-Short	**0.76**	0.00	**0.61**	0.08	0.85
JPHC-Long	**0.72**	0.00	**0.68**	0.35	0.86
JALS	**0.74**	0.00	**0.72**	0.41	0.88
NipponData	**0.54**	0.02	**0.52**	0.09	0.78
JMS	**0.62**	0.01	0.29	-0.10	0.66
身体活動量					
JPHC-Short	**0.54**	0.02	0.28	-0.11	0.63
JPHC-Long	0.35	0.15	0.26	-0.18	0.62
JALS	**0.61**	0.01	0.36	-0.07	0.69
NipponData	0.09	0.73	0.09	-0.26	0.48
JMS	0.22	0.37	0.01	-0.09	0.19

太字が有意であることを示す。

今回検証した5つの質問票の中ではJALS-PAQが、絶対値が標準法と近く、相関、一致度共に良好であった。

日常生活において食後高血糖を来す者の特徴と検査値との関連性の検討

非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の実用化を加速するための研究

岸本 一郎

公立豊岡病院立　豊岡病院

岸本 一郎[1]、深井 敏晶[2]、大橋 昭王[2]

[1] 公立豊岡病院立　豊岡病院、[2] 日本電気株式会社

発表の要旨

【目的】健診等では健常と判定されるが、糖尿病への進展が予想される群の把握と予防のための介入法の検討と、糖尿病早期発見のための在宅モニタリングデータの解析、ビジネス化を検討する。

【対象と方法】健康診断等の血糖値、HbA1c値から糖尿病を疑われていないBMI 25以上（28.4±2.08）の50～65歳（55.7±4.05歳）の男性50名（本報告は25名）を対象とし、1週間の連続グルコースモニタリング（CGM）を実施し、食後高血糖の有無などを検討した。同時に食事の記録と活動量を測定し、その関係を検討した。また、75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）も実施し、糖尿病判定との関係につても検討した（1,5-AG、インスリンについても測定）。

【結果】25名の被験者に対しCGMのセンサグルコース値が1週間に一度でも200mg/dL以上を示した例は9例（36%）あり、うちOGTTにおける糖負荷2時間後の血糖値が200mg/dL（糖尿病型）であったのは1例、1時間後の血糖値が200mg/dLであった例を糖尿病型と含めると4例となった。この9例において、同時に測定した1,5-AG、インスリンが正常範囲（空腹時）でなかったのは、それぞれ5例と2例であり、7例が低血糖（70mg/dL未満）を示した。

【考察】

・健診の検査値等から糖尿病の疑いが低いとされる者の中に、日常生活で食後高血糖（200mg/dL以上）があり、糖尿病リスク者を見逃している可能性がある。

・これらの例にOGTTを実施しても糖尿病を疑う高血糖を示さない例があり、OGTTでも不十分な場合もある。1,5-AG、インスリンの測定を加えても全員を把握できていない。

・逆にOGTTで糖尿病と判定されても日常生活で高血糖を示さない例もあり、どう捉えるかの検討も必要である。

・食後高血糖を示してもHbA1cが高値とならない理由として、日常的な低血糖が示唆された。

【課題と今後】今後、試験数を50例とし、次の項目を検討する。

・日常生活の高血糖となりやすい時間帯、生活について検討する。

・高血糖と生活習慣（食事、運動、睡眠）との関係を検討する。

・在宅血糖測定の意義を再確認するとともに、測定装置に求めるべき機能、性能等の仕様を検討する。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の実用化を加速するための研究

公立豊岡病院組合立　豊岡病院・内分泌糖尿内科・部長　**岸本 一郎**

▶研究概要図

血糖変動を中心とした生活習慣データの取得
（在宅モニタリング）

↓

↓

高血糖出現の確認
どんな人？いつ？生活習慣との関係は？
改善のポイントは？

↓

糖尿病早期発見の新手段、介入法の開発
必要とされる**モニタリング機器開発**の要求仕様の検討
事業化の検討

▶目指している成果

・在宅モニタリングによる糖尿病早期発見の新しい手段と介入法などの開発

・在宅モニタリングデータにおける糖尿病早期発見のためのパラメータの抽出とビジネス化の検討

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病

糖尿病診療の目標は合併症の予防と健康寿命の延伸にあるが、日常的には高血糖をきたしていても、健康診断などで見逃されている場合もある。また、早期発見には、日常の血糖変動等を知ることが有用であるとは考えられるが、侵襲性を伴う検査法を継続的に行うことは困難である。これらを解決するため、本研究では、健常者における日常的な血糖（生体グルコース）変動と生活習慣（食事、運動）の把握し、糖尿病の早期発見、予防のための介入となる新しい手法を検討することを目的とし、必要とされる非侵襲モニタリング機器の要求仕様と事業化についての検討を行う。

心房細動診断に対する腕時計型脈波計開発

心原性脳梗塞 / 認知症発症を予防するための無症候性発作性心房細動を検知する長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器の開発

草野 研吾

国立循環器病研究センター心臓血管内科

草野 研吾[1]、鎌倉 史郎[1]、豊田 一則[1]、杉町 勝[1]、稲垣 正司[1]、相庭 武司[1]、野田 崇[1]、永瀬 聡[1]、岡村 英夫[1]、宮本 康二[1]、石橋 耕平[1]、和田 暢[1]、鎌倉 令[1]、樋口 堅太[1]、加藤 正樹[2]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] セイコーエプソン株式会社

■ 発表の要旨

心房細動は現在100万人以上いると推定されており、ありふれた不整脈だが2次的に生じる心原性脳塞栓症や認知症の発生は極めて重症であり、我が国の健康寿命を著しく損ない、医療費高騰に繋がる大きな原因となっている。しかし25-30%は従来の心電図検査では見つけ出すことが難しく医療現場ではいかに簡便で確実に心房細動を見つけ出すことができるかが重要な医療ニーズとなっている。

この研究ではセイコーエプソン社で新規に開発された腕時計型脈波計を用い心房細動などの不整脈診断が可能な新しい診断機器の開発を行う。小型･軽量で長時間の連続記録が可能なウエアラブルデバイスによる正確な不整脈診断が可能となれば、将来的に医療機器としての高い能力が大いに期待される。最終年の本年は主に臨床的な有用性を検討した。

「心房細動患者での心電図と脈波計の同時記録による妥当性の評価に関する研究」では、電気生理学的検査時に心電図と脈波計を同時装着し、アルゴリズム調整による心房細動診断の妥当性を評価した。最終的に200名の心房細動時の心電図と脈波を得ることができた。137名（総記録時間 1586999秒、心房細動 278745秒）の解析の結果、感度（Se）、陰性的中率（NPV）を計測すると、臨床的に重要な6分以上の心房細動では、Seは88.6%, NPVは95.4%であったが、頻拍型心房細動を除くとSeは91.0%, NPVは95.8%とさらに上昇しアルゴリズムの調整で診断率のさらなる上昇が得られることがわかった。

「診断補助装置として新しい医療機器としての実用化を目指す研究」では海外におけるウエアラブル機器調査を行った。

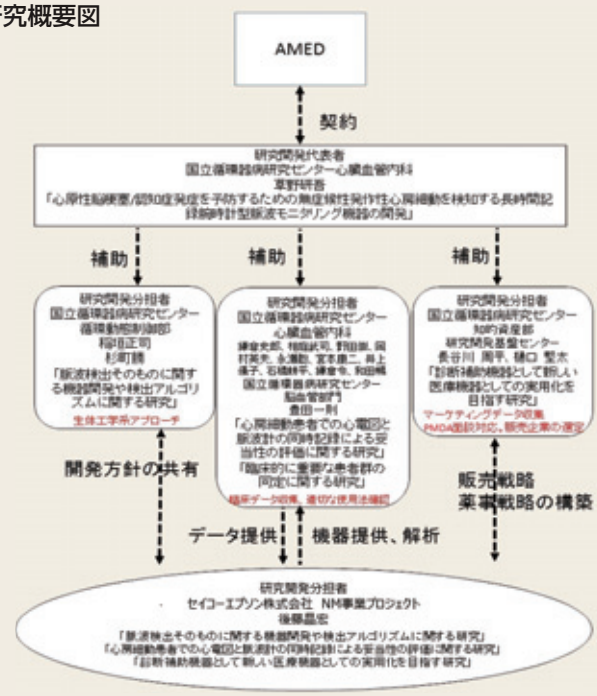
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

心原性脳梗塞 / 認知症発症を予防するための無症候性発作性心房細動を検知する長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器の開発

国立循環器病研究センター　心臓血管内科　部長　**草野 研吾**

▶研究概要図



▶目指している成果

腕時計型脈波計を用いた、新規の長時間記録不整脈診断装置の開発

▶研究概要

対象疾患名:心房細動

心房細動診断における腕時計型脈波計の診断精度を心電図と比較し非劣性を示すために以下の目的で研究を行う。

- 脈波検出そのものに関する機器開発や検出アルゴリズムの精度上昇に関する研究
- 心房細動患者での心電図と脈波計の同時記録による妥当性の評価に関する研究
- 脈波計が適する臨床的に重要な患者群の同定に関する研究
- 診断補助機器として、新しい医療機器としての実用化を目指す研究である。

連続日常血圧測定の臨床的意義と!その実現に向けた機器開発

常時測定・変動解析用カフなしウェアラブル血圧計の実用化を加速する臨床評価と無線遠隔システムへの応用

杉町 勝

国立研究開発法人国立循環器病研究センター　循環動態制御部

杉町 勝[1]、上村 和紀[1]、岩嶋 義雄[1]、青木 三喜男[2]、樋口 堅太[1]、水上 博光[2]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] セイコーエプソン株式会社

発表の要旨

高血圧は多くの循環器疾患のリスク因子であり、その制圧は医療費削減に大きく貢献する。心臓や血管にかかる力学的ストレスの観点から平均的なストレスと最大ストレスの両方が重要であるが、これらは間欠的な測定では十分な評価ができない。生活習慣改善、二次予防のどちらでも連続測定が必要であり、最新の高血圧学会ガイドラインでの家庭血圧重視は、無拘束で正確な連続血圧測定装置によってさらに効果的な降圧治療を可能とする。そこで本研究開発では、ウェアラブル、医学的に必要な精度と頻度が実現でき、カフ加圧なく快く使用できる装置の開発を行う。

開発を進めている血圧計では血圧変化に伴う動脈血管径変化を超音波で連続監視し血圧値に変換する。交感神経性の血管収縮が精度を劣化させるが、血管収縮が少ない動脈での測定により良好な精度が得られることを大動物で明らかにした。独自技術による薄型超音波素子（約30×15×6 mm）は低電圧での駆動が可能であるため、素子・装置ともに小型化が可能でありカフ加圧のないウェアラブル装置を実現できる見通しを得た。

しかしながら高血圧患者を用いた臨床研究によってヒトでの精度を確認したところ、長期測定間には血管収縮は無視できないことが明らかになった。そこで脈波伝搬速度測定によるカフ加圧を用いない間欠的較正による精度維持が実現できることを動物実験で確認しており、知財を出願した。企業による機器試作と大動物・高血圧患者での原理・精度確認を並行して行い、実用化に向けた着実な開発を進めている。

血圧変動の大きさや日内パターンが臓器障害に密接に関連することも知られているが、必ずしも血圧の連続監視から詳細に分析したものではない。そこで本研究では、多くの対象者から連続血圧情報を無線により集約し、十分な量と質を兼ね備えたデータに基づく疫学解析が可能な大規模遠隔診断システムへの発展を計画している。

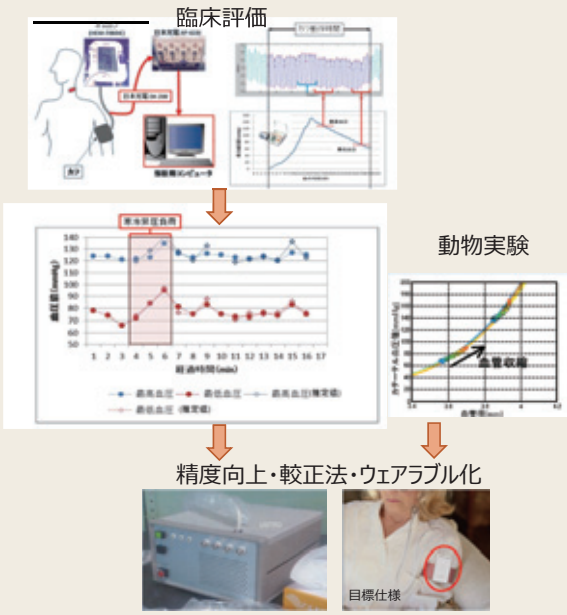
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

常時測定・変動解析用カフなしウェアラブル血圧計の実用化を加速する臨床評価と無線遠隔システムへの応用

国立循環器病研究センター　循環動態制御部　部長　**杉町 勝**

▶研究概要図



▶目指している成果

- カフなしウェアラブル連続測定血圧計の開発
- 高血圧患者での血圧測定精度の検討
- カフ加圧の少ない新しい較正法の開発

▶研究概要

対象疾患名:高血圧

無拘束で正確な連続血圧測定装置は効果的な降圧治療を可能とする。本研究開発ではウェアラブルでカフ加圧のない装置の開発を行った。血圧変化に伴う動脈血管径変化を超音波で連続監視し血圧値に変換する。薄型超音波素子によりウェアラブル装置を実現できる見通しを得た。

高血圧患者での精度確認で長期測定には間欠的較正が必要であるが、これも脈波伝搬速度の測定によりカフ加圧なしに可能であることを明らかにした。血圧変動の大きさや日内パターンについても本装置により情報収集をめざし、疫学解析が可能な大規模遠隔診断システムへの発展を計画している。

アモルファスメタル応用のポータブル心磁計開発

アモルファスメタル応用のポータブル心磁計開発

中山 晋介

国立大学法人名古屋大学 大学院医学系研究科　生理学第一

中山 晋介[1]、西脇 公俊[1]、若井 建志[1]、寺本 英巳[2]、宮崎 秀樹[3]

[1] 名古屋大学、[2] 医療法人香流会紘仁病院、[3] フジデノロ株式会社

発表の要旨

電流に伴い磁界が発生する。これは生体でも同様であり、電気現象を磁界に置き換え計測すれば、非接触・非侵襲的な生体活動評価が可能となる。この目的に超電導量子干渉デバイス（SQUID）が従来用いられたが、磁気シールドおよび液体冷却溶媒コンテナを必要とするため、一般的な施設での利用は困難であった。そこで本研究では、アモルファスメタルを感磁部材とするMI/IPA方式の常温作動磁気検出技術を応用し、生体・ヒト胸部磁界計測のためのポータブル磁気検出器の開発を目的とした。

検出感度の向上のために、1）感磁部アモルファスメタルワイヤを大幅に増量し、さらに2）励起電流通電時の正負2ピークを高速AD変換器で検出して演算した。その結果、開発当初に比べ、約6倍に磁気分解能が向上した。本磁気計測器を使用して、ヒト胸部磁界の計測を行った。また、簡便な任意位置計測のために、2軸センサを搭載したハンディータイプ検出機を試作して分解能を評価した。

生体での磁界計測として、実験動物の心筋および消化管組織において自発性電気活動に伴う磁界変化を計測し、本装置が生体活動へ影響しないことを確認した。本磁気計測器はベクトルセンサであるため、計測方向による差異が予想される。そこで、健常者で予備計測し胸骨付近での磁気検出プローブの適切なアプローチ方法を検証した。健常者においては、胸骨付近・胸郭に対してプローブを接線方向に保てば、非接触の条件でも心電図QRS複合体に同期した磁気信号がリアルタイムで計測できることが分かった。また、医療施設において健常者と軽度不整脈患者での胸部磁界を実測した。心電図に同期した磁界変化を観測できたが、プローブの固定が不十分な場合は、T波に対応する磁気信号に体表面微振動の影響が観察された。今後、短時間でも十分なプローブ位置の安定が保てる補助器具を使用し、精度の高い測定システムを構築する。本研究は、一般社会で利用可能な新しい生体磁界計測技術・機器を提示した。

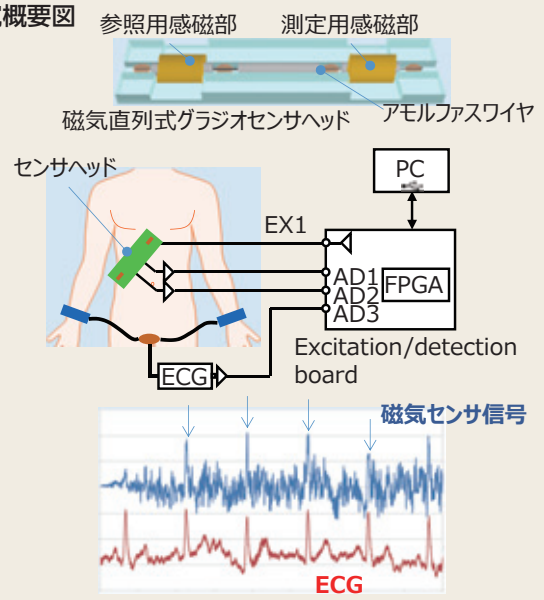
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

アモルファスメタル応用のポータブル心磁計開発

国立大学法人名古屋大学・准教授　**中山 晋介**

研究概要図



目指している成果

目指している成果を簡潔にご説明下さい。（成果物等）

・磁性アモルファスメタルを利用したポータブル胸部ベクトル磁界計測装置の開発、効率的測定法の検討

・開発した磁界計測装置を用いた臨床試験

研究概要

対象疾患名:心室筋伝導障害

本研究では、感磁部アモルファスメタルの体積増加により高感度化した磁気直列式グラジオセンサヘッドと、信号強度増加・オフセット誤差除去を行った低ノイズ処理回路を製作した。磁気シールドなく心臓電気興奮に伴う胸部磁界変化を計測可能なポータブル磁界計測装置の開発研究を行った。

本磁気計測装置を用いて、心電図と同期する胸部磁界信号の効率的な計測方法を検討した。また、健常者と軽度不整脈患者での胸部磁気波形を取得するとともに、本磁気計測機器の改善ポイントや利用方法を検討した。

全県型医療情報連携ネットワークを用いた農村・離島住民の健康管理サポートの実践－同意取得および介入試験の開始

全県型医療情報連携ネットワークを用いた農村・離島住民の健康管理サポートの実践

中山 雅晴

東北大学大学院医学系研究科

中山 雅晴[1]、井上 隆輔[1]、清水 宏明[2]

[1] 東北大学、[2] 秋田大学

発表の要旨

【背景】専門医を始めとする医療資源に乏しい地域では予防医学や重篤化を防ぐ疾患コントロールは容易ではない。宮城県においても都市部である仙台圏以外において医師数は全国平均を下回り、逆に高齢化率は全国平均を上回っている。こういった状況の中、何らかのかたちで地域医療へ専門医の介入を促すシステムは必要である。

【方法】宮城県では、県内全域における医療介護施設間情報共有システムであるみやぎ医療福祉情報ネットワーク（MMWIN）が平成27年度より稼働している。本研究では、MMWINに登録した宮城県住民の中で仙台圏以外に居住し、各医療圏中核病院に通院していない男女65歳以上を対象とする。登録患者に対し、心疾患・腎疾患・脳血管疾患のリスク評価を行い、高リスク群は専門医を紹介、中～低リスク群はその後ランダムに2群に分けて介入研究を行う。介入群には心・腎・脳血管分野の専門医より、再度リスク評価を行った上で、主治医へそれぞれ日常診療における注意点としてのコメントが送付される。半年ごとリスク評価を繰り返し、地域医療連携システムを介した専門医の介入が予後に与える影響を評価する。対象患者は1000名を目標とした。

【現状】医療施設として石巻・気仙沼圏、県北圏、県南圏それぞれから6診療所と1病院の計7施設が参加した。平成27年10月に東北大学病院の倫理委員会の承認を受け、本研究補助員による説明を展開した。主治医が低―中リスクと判断した患者から同意を得た後、1ヶ月の撤回可能期間を設け、最終的に登録した。平成28年12月28日時点で登録患者は1090名（男性422名、平均年齢75.7±7.0才）となった。専門医によるリスク評価を行った上で、改めて低―中リスクと判断した登録患者に対してランダム化を施行、介入群には専門医によるコメントを送付した。現在、最初の170例に対してフォローアップ調査が開始され、順次範囲を拡大している。

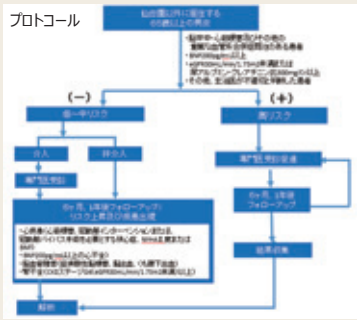
研究の全体概要

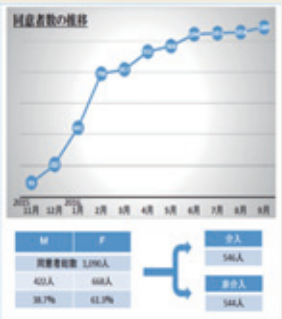
▶研究開発課題名・研究代表者

全県型医療情報連携ネットワークを用いた農村・離島住民の健康管理サポートの実践

東北大学大学院医学系研究科医学情報学分野　教授　**中山 雅晴**

▶研究概要図





▶目指している成果

・医療資源に乏しい農村や離島の住民においても専門医による診断・治療同等の医療サービスが受けられるための地域医療連携システムの構築と実践を行い、予後改善に向けたガイドラインの策定を目的とする。

▶研究概要

対象疾患名:心疾患、腎疾患、脳血管疾患

対照患者数:1000名

【方法】

本研究は、宮城県全域の医療介護施設間情報共有システムであるみやぎ医療福祉情報ネットワーク（MMWIN）を用いて行う。MMWINに登録した宮城県住民の中で仙台圏以外に居住し、各医療圏中核病院に通院していない男女65歳以上を対象とする。登録患者に対し、心疾患・腎疾患・脳血管疾患のリスク評価を行い、高リスク群には専門医を紹介、中～低リスク群はその後ランダムに2群に分けて介入研究を行う。介入群には心・腎・脳血管分野の専門医より、主治医へそれぞれコメントが送付される。半年ごとリスク評価を繰り返し、地域医療連携システムを介した専門医の介入が予後に与える影響を評価する。

喫煙室を利用した禁煙教育の効果

公共的な空間におけるたばこ等から生じる有害物質による健康障害の予防法の開発に関する研究

大和 浩
産業医科大学　健康開発科学

大和 浩[1]、道下 竜馬[1]、姜 英[1]、河井 一明[1]、中田 光紀[1]、中村 正和[2]、田淵 貴大[3]、欅田 尚樹[4]

[1] 産業医科大学、[2] 地域医療振興協会、[3] 大阪府立成人病センター、[4] 国立保健医療科学院

発表の要旨

2010年に厚生労働省から発出された「受動喫煙防止対策について」（健発0225第2号）で「少なくとも官公庁は全面禁煙とすべき」とされたことにより、地方自治体の全面禁煙化が進んできている。

本研究では2015年度に全国の主要な121自治体（47都道府県、46県庁所在市、23特別区、5政令市）の受動喫煙防止対策を調査したところ66団体（54.5%）が全面禁煙で、残りは分煙（喫煙室）であった。2010年のタバコ代の大幅値上げの前に職場を全面禁煙化した団体では、男性職員の喫煙率は30.7%から29.2%へ有意に1.5%減少した。値上げで下がった国民全体の喫煙率がリバウンドしたにもかかわらず（30～50代の喫煙率:40%）、自治体の男性職員の喫煙率は継続的に減少し、2015年時点で23.6%であった。

近年、屋内全面禁煙化が進みつつあるが、一方で様々な理由で喫煙室を残している団体も多い。そこで、2016年度は、喫煙室に科学的根拠に基づく情報をポスターとして掲示することにより、その喫煙室を使用している喫煙者の知識の改善と行動変容（禁煙企図の改善、禁煙の実行、全面禁煙化の受け入れ）にどの程度の効果があるのかを検討した。

某企業の従業員1212名（喫煙率39.3%）を建物単位で3群に無作為に割り付け、①2種類のポスターを2週間おきに4回貼り替える（計8週間、目新しさを維持）、②8種類のポスターを8週間掲示（情報の長期曝露）する2つの掲示パターンを設定し、③ポスターを掲示しない対照群と比較する介入研究を行った。前後で自記式のアンケートを実施し、ポスター掲示の効果とより良い掲示方法を検討した。

喫煙室を禁煙教育の場として利用することの有用性、効果的な情報伝達のパターンについて検討した結果を発表する。

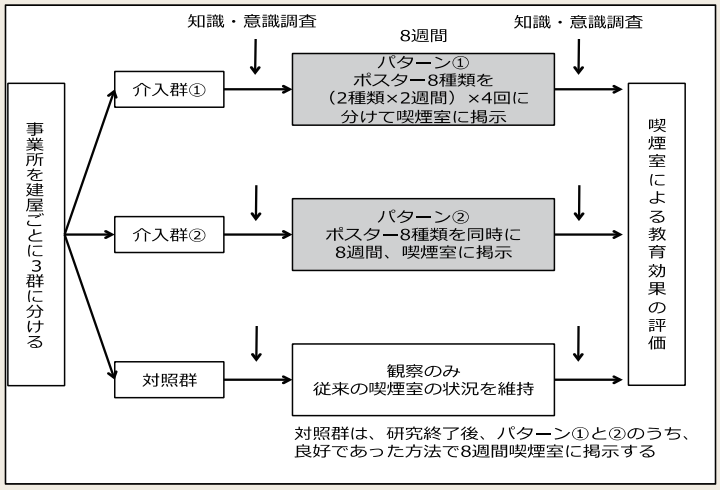
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

公共的な空間におけるたばこ等から生じる有害物質による健康障害の予防法の開発に関する研究

産業医科大学　産業生態科学研究所　健康開発科学研究室　教授　**大和 浩**

▶研究概要図



8種類のポスター（A3サイズで喫煙室に掲示）

▶目指している成果

科学的な根拠に基づくポスターを喫煙室に掲示することで喫煙者に効果的に情報を提供し、その喫煙室を使用している喫煙者の行動変容（禁煙の実行、禁煙企図の改善、喫煙室を撤去して屋内全面禁煙とすることの同意）を促す。

▶研究概要

対象疾患:がん、心筋梗塞、脳卒中、COPD等

喫煙者の行動変容を促すには、喫煙のデメリットと禁煙のメリットに関する情報提供が必要ですが、そのような勉強会・講演会を開催しても喫煙者の自主的な参加は期待出来ません。

某企業の協力を得て、喫煙者が毎日数回は使用する喫煙室にポスターを掲示することで効果的に情報を提供できること、また、効果的なポスターの掲示方法（①定期的に張り替えて目新しさを維持、②多くの情報を長期間掲示）についても検証を行いました。結果は現在集計中で、成果発表会で公表します。

脳卒中を含む循環器病の診療情報の収集のためのシステムの開発に関する研究

脳卒中を含む循環器病の診療情報の収集のためのシステムの開発に関する研究

峰松 一夫

国立循環器病研究センター

峰松 一夫[1]、磯部 光章[2]、岡山 悟志[3]、小川 久雄[4]、安田 聡[4]、興梠 貴英[5]、三浦 克之[6]、北園 孝成[7]、飯原 弘二[7]、今中 雄一[8]、西村 邦宏[4]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 東京医科歯科大学、[3] 奈良県立医科大学、[4] 国立循環器病研究センター、[5] 自治医科大学、[6] 滋賀医科大学、[7] 九州大学、[8] 京都大学

発表の要旨

【背景】脳卒中を含む循環器病は、わが国死因の第2位（心疾患）、第4位（脳卒中）、要介護性疾患の首位（脳卒中）を占める。しかし、これらの疾患の患者数、地域での疾患の分布、医療機関での治療の実態などについては、小規模な登録調査、データベースの研究結果が散見されるのみで、わが国全体、また地域毎の実態は不詳である。合理的、経済的な疾病対策のためには、日本全体を網羅する、悉皆性の高い、かつ精度の高いデータベースが必要である。

【目的】国内の代表的な脳卒中、及び心疾患の登録研究の実施状況や課題を整理し、同時に、国際的動向に関するシステマティックレビューを行う。こうした作業を通して、速やかに構築すべき、日本国内の主要施設が参加可能な、悉皆性のある、かつ科学的根拠に基づいた診療情報収集システムを明らかにする。さらに、幾つかの情報収集モデルについて、試験的運用を行い、得られた情報の信頼性や妥当性を比較検討する。

【成果】脳卒中、及び心疾患の登録研究を計109件抽出し、分析した。日本脳卒中データバンクの情報収集項目を見直し、電子カルテからの直接的な情報取り込みが可能となるような新システムを構築した。また、DPCとの突合で成果を挙げている循環器疾患診療実態調査（JROAD）、DPC・電子レセプト情報を用いた脳卒中大規模データベース（J-ASPECT）、地域ベースの脳卒中・循環器疾患登録システム（福岡脳卒中データベース、高島循環器疾患登録事業、滋賀県脳卒中登録事業）の分析と今後の課題を検討した。

【結論】施設横断的予後情報の追跡体制の確立,発症前,急性期,回復期,慢性期,在宅を貫く縦断的なデータ連結のためには、個票を用いた情報収集、DPC情報等の自動抽出、およびそれらの突合のみならず、死亡登録等の公的データベースとの連結が重要と考えられた。また、ベンチマーキングによる医療の質向上へのインセンティブの付与、情報公開の重要性も示された。

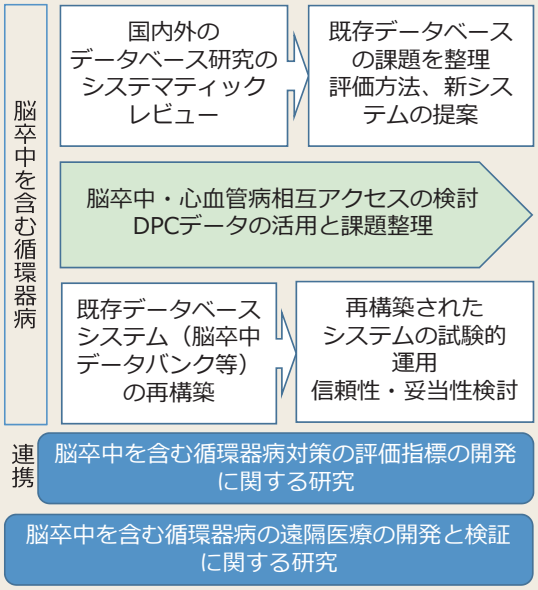
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

脳卒中を含む循環器病の診療情報の収集のためのシステムの開発に関する研究

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 病院長　**峰松 一夫**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 既存の「脳卒中を含む循環器病」のデータベース研究についてレビューし、わが国の実態に即したデータベース構築戦略を明確にする。
- 既存の登録システムの再構築を通して、新しいシステムの実施可能性を検討する。

▶研究概要

対象疾患名:脳卒中を含む循環器病

国内外の脳卒中・心血管病データベース研究を109件抽出し、レビューした。また、国内の代表的なデータベース研究（JROAD、J-ASPECT、福岡脳卒中レジストリー等）の分析を行い、課題を整理した。さらに、脳卒中データバンクのシステム再構築と試験的運用を行った。本研究結果から、今後わが国で構築されるべき循環器病データベースにおいては、個票を用いた情報収集、DPC情報等の自動抽出、およびそれらの突合のみならず、死亡登録等の公的データベースとの連結が重要と考えられた。また、ベンチマーキングによる医療の質向上へのインセンティブの付与、情報公開の重要性が示された。

高齢者施設入所者のエネルギー消費量

生活習慣病予防や高齢者の身体機能維持のためのエネルギーバランスに関する指標の開発並びに栄養素の摂取上限量に関するデータベースの開発

勝川 史憲
慶應義塾大学　スポーツ医学研究センター
勝川 史憲[1]、佐々木 敏[2]、平野 浩彦[3]、前川 聡[4]、佐々木 雅也[4]、仲村 秀俊[5]、田中 茂穂[6]
[1] 慶應義塾大学、[2] 東京大学、[3] 東京都健康長寿医療センター、[4] 滋賀医科大学、[5] 埼玉医科大学、[6] 医薬基盤・健康・栄養研究所

発表の要旨

[はじめに] 本研究は,厚生労働省の日本人の食事摂取基準(2015年版)の策定過程で明らかとなった課題を解決するため,高齢者施設入所者,COPD,糖尿病患者のエネルギー必要量を明らかにするとともに,サプリメント過剰摂取の有害事象のデータベース化を目標としている。高齢者のエネルギー必要量の現状のデータは70歳代前半の自立した者が殆どで,より高齢の虚弱者のデータは不足している。今回は,高齢者施設入所者のエネルギー必要量に関する現状の知見をまとめる。

[方法] 要介護度1～3の高齢者施設入所者に,初回調査として,二重標識水法による総エネルギー消費量(TEE),呼気ガス分析による基礎代謝(BMR)の測定,活動量計による身体活動量,食事調査,体組成,自立度他の評価を行ない,3,6,12か月後の予後調査を施行中である。今回は,39名(年齢85.7±7.2歳,男/女:9/30名,TEEは7/22名)の初回調査データをまとめた。

[結果と考察] BMI,TEE,BMRは男女それぞれ19.4,20.1,1276,1122 kcal/日,916,815 kcal/日,PAL(=TEE/BMR)は男女差なく1.38±0.14だった。本研究のTEEは,食事摂取基準の70歳以上,身体活動レベルI(低い)のエネルギー必要量に比べ,体重やPALの差を考慮してもなお低値だった。その理由として,多周波インピーダンス分光法で評価した細胞内液/外液比が0.23±0.04と低値で,除脂肪組織における活性組織の相対的減少が考えられた。予後調査で体組成,自立度等の変化がなければ,従来のエネルギー必要量を摂取する必要はなく,無理に摂取すれば誤嚥等の危険を増す可能性もある。今後,基礎代謝予測式との適合,PALと移動手段(歩行,車椅子等),自立度(Barthel指数)との関連について症例を加えて検討し,虚弱高齢者のエネルギー必要量の推定に資するエビデンス構築を目指す。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

生活習慣病予防や高齢者の身体機能維持のためのエネルギーバランスに関する指標の開発並びに栄養素の摂取上限量に関するデータベースの開発に資する研究

慶應義塾大学スポーツ医学研究センター・教授　**勝川 史憲**

▶研究概要図

・エネルギー消費量の実測法，推定方法の開発

慶應義塾大学，東京大学，国立健康・栄養研究所

＋ 高齢者施設 ↓ 虚弱高齢者	＋ 埼玉医科大学 ↓ COPD	＋ 滋賀医科大学 ↓ 糖尿病

共通の手法：二重標識水法，基礎代謝，体組成，食事調査ほか

＋自立度ほか，予後調査	＋肺機能，気腫性変化ほか	＋血糖，治療法ほか

↓

エネルギー必要量の推定に資するエビデンス構築

・サプリメント等の利用も含めた栄養素摂取量の上限値に関するデータベースの構築

1) 国民健康・栄養調査のサプリメント等摂取状況の評価，2) 栄養素の摂取上限量に関する論文・報告の抽出，データベース化．3) 検索式の設定

▶目指している成果

・虚弱高齢者,COPD患者,糖尿病患者におけるエネルギー消費量の実測法,推定方法の開発
・サプリメント等の利用も含めた栄養素摂取量の上限値に関するデータベースの構築
・日本人の食事摂取基準2020年版の基礎資料作成

▶研究概要

・虚弱高齢者,COPD,糖尿病
二重標識水法による総エネルギー消費量,呼気ガス分析による基礎代謝,活動量計による身体活動量,食事調査,体組成,および自立度(虚弱高齢者),呼吸機能・気腫性変化(COPD),血糖コントロール・糖尿病治療法(糖尿病)他を評価し,各対象のエネルギー必要量の推定に資するエビデンスを構築する。
・サプリメント等の過剰摂取による有害事象
日本および海外の食事摂取基準等で耐容上限量の算定に参照された論文(ビタミン・ミネラル計1098件),過剰摂取に関する有害事象報告131件(うち85件が過剰摂取)をデータベース化した。過剰摂取の有害事象報告の検索式を各栄養素毎に設定予定である。

脳卒中・循環器病の遠隔医療の開発と検証のための研究

脳卒中・循環器病の遠隔治療の開発と検証のための研究

筒井 裕之

九州大学大学院 医学研究院 循環器内科学

筒井 裕之[1]、藤田 英雄[2]、足利 貴志[3]、草野 研吾[4]、高月 誠司[5]、横田 卓[6]、井手 友美[1]、武藤 真祐[7]、鈴木 倫保[8]、永廣 信治[9]、中田 光俊[10]

[1] 九州大学、[2] 自治医科大学、[3] 東京医科歯科大学、[4] 国立循環器病研究センター、[5] 慶應義塾大学、[6] 北海道大学、[7] 医療法人社団鉄祐会、[8] 山口大学、[9] 徳島大学、[10] 金沢大学

■ 発表の要旨

わが国は、生活習慣の欧米化により高血圧・糖尿病などの生活習慣病を基盤として発症する脳卒中・循環器病の患者数が増加の一途を辿っている。脳卒中・循環器病の診療では超急性期から急性期、さらには回復期に至るまで幅広く高度な知識・経験・技術が要求されるが、少子高齢化に伴い、需要に見合うだけの人員が確保できず、必要とされる医療を提供できないという課題に直面している。一方、近年の情報通信技術（ICT）の進歩は目覚ましく、脳卒中や循環器病の診療においてもICTを活用した遠隔医療に大きな期待が寄せられているが、十分には普及していない。

本研究開発は、脳卒中および循環器病の救急医療、地域病院連携、さらには在宅医療において、遠隔医療の安全性、有効性などについて評価・分析を行うことにより、遠隔医療を標準医療として確立し、わが国における脳卒中・循環器病の遠隔医療の普及に貢献することを目的とする。

具体的には以下の研究開発項目について、遠隔医療システムを開発し、評価・分析を行った。

1）新開発の医療ICT「モバイルクラウド心電図」の循環器救急医療に対するエビデンスの拡大と在宅医療領域におけるイベント発症予測モデルの検証
2）高解像度モニタリングシステムを用いた遠隔血管内治療の開発及び地域医療に対する導入
3）デバイスモニタリングによる無症候性不整脈の遠隔診断
4）遠隔モニタリングによる不整脈診断と治療
5）ICTを活用した心不全の次世代型疾病管理
6）在宅医療における遠隔モニタリングが脳血管障害後および循環器疾患患者に及ぼす効果
7）脳卒中の遠隔医療 –遠隔モニターによる地方在宅高齢者急変予見システムの構築-
8）脳卒中診療における遠隔医療
9）過疎地における脳卒中・急性心筋梗塞の遠隔医療の開発と検証

本報告会では、これまでの研究開発の成果を中心に報告する。

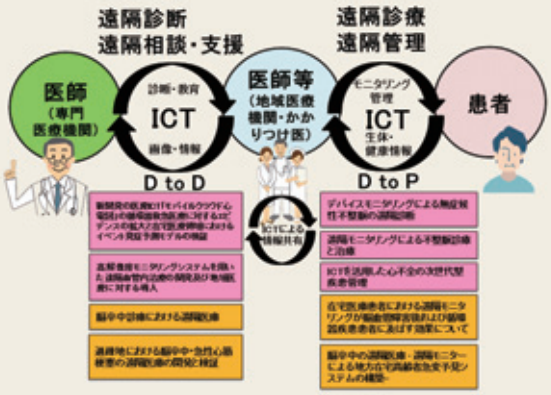
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

脳卒中・循環器病の遠隔医療の開発と検証のための研究

九州大学大学院医学研究院循環器内科学・教授　**筒井 裕之**

▶研究概要図



▶目指している成果

・脳卒中・循環器病の遠隔医療の開発
・遠隔医療の安全性・有効性などの検証（臨床試験）
・脳卒中・循環器病診療における遠隔医療の普及

▶研究概要

対象疾患名:脳卒中・循環器病

わが国は超高齢社会を迎え、脳卒中・循環器病の患者数が飛躍的に増加している。一方、少子化に伴い、特に地方の医師数が不足し、医療水準の地域間較差が生まれている。この地域間格差を是正し、多くの地域で質の高い医療を提供するためには、情報通信技術（ICT）を活用した遠隔医療システムを開発し、その安全性・有効性などを検証し、標準医療としてわが国に遠隔医療を普及させる必要がある。本研究開発では、専門医が関わる医療者同士（D to D）の遠隔診断・遠隔相談/支援、さらには医療者から患者へ（D to P）の遠隔診療・遠隔モニタリングシステムを開発し、検証を行った。超急性期から在宅医療を含む慢性期まで幅広い病期をカバーした遠隔医療の開発は、世界でも類をみない画期的な試みである。

糖尿病の標準的治療の開発と均てん化
-9.2年間のコホート研究と診療実態調査に基づく高齢者血糖コントロール指標の提唱-

糖尿病の標準的治療の開発と均てん化に関する研究

林 登志雄

名古屋大学大学院医学系研究科

林 登志雄[1]、野田 光彦[2]、小川 佳宏[3]、横手 幸太郎[4]、中島 直樹[5]、松久 宗英[6]、浅原 哲子[7]、能登 洋[8]、後藤 温[9]、久保田 潔[10]、木村 真也[11]、佐久間 一郎[12]、荒木 厚[13]

[1] 名古屋大学、[2] 埼玉医科大学、[3] 東京医科歯科大学、[4] 千葉大学、[5] 九州大学、[6] 徳島大学、[7] 国立病院機構京都医療センター、[8] 聖路加国際大学、[9] 国立がん研究センター、[10]NPO 法人日本医薬品安全性研究ユニット、[11] 株式会社日本医療データセンター、[12] 社会医療法人札幌北光記念クリニック、[13] 東京都健康長寿医療センター

発表の要旨

発表の要旨:【背景】本邦の糖尿病患者は約1000万人、合併症を含む医療介護費は4兆円を超す。近年は治療の進歩と新規高齢発症増加で高齢化が進み,大血管合併症や認知症等新規合併症も多い。糖尿病学会は血糖コントロール目標を3分化したが適応の均てん化やかかりつけ医と専門医の役割分担は難しい。

【目的】糖尿病と合併症診療実態と重症化予防のエビデンスを得て標準治療開発普及を計る。

【方法】①かかりつけ医と専門医の診療実態調査と海外状況解析①A:医師会(徳島)協力下国保加入糖尿病患者実態調査①B:日本医療データセンター所有社保加入糖尿病患者健診,受診成績解析。①C:WEBでの糖尿病専門医800名診療実態及び教育入院調査。①D:大学病院診療成績(SSMIX2)解析(九大)。①E:海外文献収集とシステマティックレビュー②F:4014名, 9.2年間のコホート研究JCDM解析③上記を踏まえた糖尿病標準ガイドライン作成。

【結果】糖尿病内科, 老年科,循環器科,臨床薬理,薬剤疫学,医療経済の専門医が参加するJCDM9.2年経過時追跡率は73%,虚血性心疾患218 例,脳梗塞138例,死亡144 例, 末期腎不全61例等を認めた。年代別では虚血性心疾患は前期高齢者はHbA1c,後期高齢者はLDL-C,脳梗塞は前後期高齢者で低HDL-C が危険因子だった。末期腎不全は全年齢で空腹時血糖(FBS),非高齢者で拡張期血圧とHbA1c,高齢者は低HDL-C,進行性網膜症は全年齢でFBS,非高齢者HbA1c,後期高齢者,低HDL-Cがリスクだった。ケースコホート研究でスタチンやインスリンの薬効を評価し、全年齢でスタチンの脳梗塞発症予防効果を認め、70歳以上でHbA1c 7.0%以下でのインスリン治療は脳梗塞発症を増加させた。

昨年発表の高齢者糖尿病血糖ガイドラインをJCDM コホート研究例にて検討, 有用性を確認した。糖尿病専門医800名, 一般医400名の調査で4割が当ガイドラインでの認知症診断、ADL評価困難を訴え低血糖リスクを回避でき導入が簡便なガイドラインを提案する事とし検討し内容を確定した。

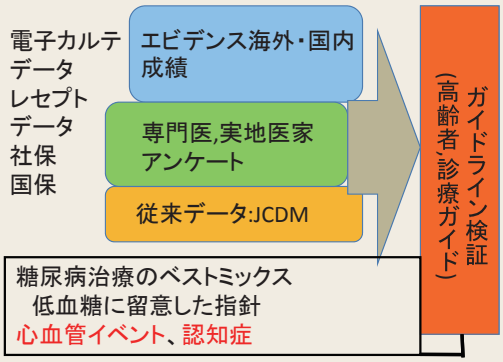
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

糖尿病の標準的治療の開発と均てん化に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科・教授　**林 登志雄**

▶研究概要図



▶目指している成果

・目標:糖尿病の標準的治療の開発と均てん化
・9.2年間のコホート研究と診療実態調査に基づく高齢者血糖コントロール指標の提唱

▶研究概要

対象疾患名:2型糖尿病

【方法】①かかりつけ医&専門医診療実態調査と海外状況解析①A:国保加入患者調査①B:社保加入患者健診,受診成績解析。①C:専門医800名診療実態調査。①D:大学病院診療成績解析。①E:海外文献レビュー②F:4014名コホート研究JCDM解析③ガイドライン作成。

【結果】JCDM9.2 年時追跡率73%,虚血性心疾患218 例,脳梗塞138例,末期腎不全61例等。虚血性心疾患は前期高齢者はHbA1c,後期高齢者はLDL-C,脳梗塞は前後期高齢者で低HDL-C が危険因子。ケースコホート研究でスタチンやインスリンの薬効を評価、70 歳以上HbA1c 7.0%以下でインスリン治療下脳梗塞発症増加した。昨年発表の高齢者糖尿病血糖ガイドラインを検討, 有用性を確認した。糖尿病専門医, 一般医調査で4割が当ガイドラインでの認知症、ADL評価困難を訴え低血糖リスクを回避でき導入が簡便なガイドラインを提案した。

メタボローム解析を用いたマクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発のための基礎的検討

詳細な食事記録を含む大規模経時データと厳格な栄養管理下のメタボロミクスの融合によるマクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発

稲垣 暢也

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

稲垣 暢也[1]、松田 文彦[1]、藤田 義人[1]、池田 香織[1]、岡崎 由希子[2]、綿田 裕孝[3]、前川 聡[4]、桑田 仁司[5]、山田 亮[1]

[1] 京都大学、[2] 東京大学、[3] 順天堂大学、[4] 滋賀医科大学、[5] 関西電力医学研究所

発表の要旨

糖尿病や肥満症など生活習慣病の発症には、過食や食事バランスの偏りといった環境要因が大きく関与しており栄養指導の果たす役割は大きい。簡便な食事記録に依存しない食事の摂取状況を把握するバイオマーカーがあれば、栄養指導などに生かすことによって国民の栄養・食生活習慣の改善が期待できる。メタボロミクスはマクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発に好適な手法と考えられるが、パラメータが多くかつこれらの要因が複雑にかかわっており実用化が困難であった。

本研究班では、ヒトにおけるマクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーの開発のために、健常人を被検者とした試験食を単回摂取し、血液や尿中における食品由来成分の同定や代謝産物の変動を調べる基礎的研究を行った。試験食（テルミール）の摂取前後の経時的なメタボローム解析（LC/MS）により、血漿・尿サンプルにおいて増減するピークが検出された。顕著な変動を示したピークについてアノテーション解析を行ったところ、植物由来成分、フルーツ含有成分、貝・紅藻含有成分など、テルミール由来の成分が血漿・尿中に出現している可能性が示された。テルミール自体のメタボロームデータとの相関解析を行った結果、テルミールに含まれる多くの物質が血漿および尿のメタボローム解析でも検出され、経時的に増減していることが確認された。

基礎的検討の結果を踏まえ、各種食品自体のメタボロームデータと摂取前後のヒト生体内メタボロームデータの解析結果の蓄積により、マクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーを開発するためのプロトコールを作成した。まず個々の食品を摂取し、食品自体のメタボロームデータと生体内のメタボロームデータとの関係を明確化し、データの蓄積により、食品―生体内メタボローム相関データベースを構築する。次に、作成したデータベースをもとにマクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーを探索・検証する。

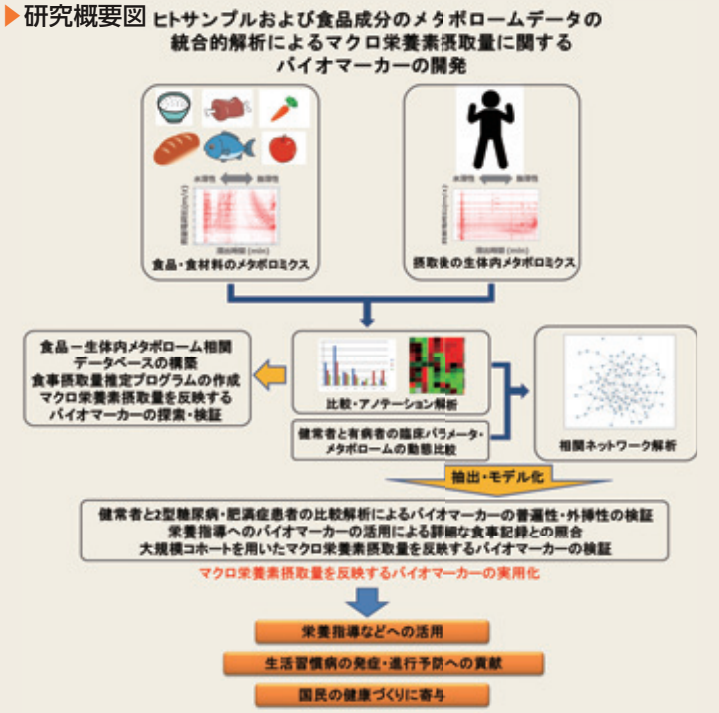
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

詳細な食事記録を含む大規模経時データと厳格な栄養管理下のメタボロミクスの融合によるマクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発

京都大学大学院医学研究科　糖尿病・内分泌・栄養内科学　教授　**稲垣 暢也**

▶研究概要図



▶目指している成果

- マクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーの開発に関する基礎的研究、およびプロトコールの作成
- バイオマーカーの実用化に向けた妥当性の検証
- 栄養指導への活用などによる栄養・食生活習慣の改善を介した国民の健康づくりへの寄与

▶研究概要

対象疾患名:健常人および糖尿病・肥満症などの生活習慣病関連疾患

基礎的研究として試験食（テルミール）の摂取前後のメタボローム解析を行いテルミール自体のメタボロームデータとの相関解析を行った。試験食に含まれる多くの物質が血漿および尿中に出現し経時的に増減していることが確認された。

基礎的検討の結果を踏まえ、各種食品自体のメタボロームデータと摂取前後のヒト生体内メタボロームデータの解析結果の蓄積により、食品―生体内メタボローム相関データベースを構築し、マクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーの開発のためのプロトコールを作成した。

本研究の遂行によりマクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーを探索し、妥当性の検証を行い栄養指導への活用など臨床現場における実用化を目指す。

大規模コホート調査とオミックス解析の連携による栄養素摂取量の推定

大規模コホート調査とオミックス解析の連携による、マクロ栄養素摂取量反映マーカーの探索、検証

小柴 生造

東北大学　東北メディカル・メガバンク機構

小柴 生造[1]、木下 賢吾[1]、栗山 進一[1]、寳澤 篤[1]、元池 育子[1]、三枝 大輔[1]、城田 松之[1]

[1] 東北大学

発表の要旨

人々の健康の維持管理に日々の栄養素摂取量の情報は重要である。しかし現状のように実際の各個人の詳細な食事記録をもとに専門の栄養士が栄養素摂取量を算定するのは時間がかかり、摂取量に基づく指導は限られた範囲の人にしか行えなかった。このため血液検査などで普段の生活における栄養素摂取量がわかれば、個別の栄養指導が容易に行える。近年のオミックス解析技術（生体内の各種物質を網羅的に解析する技術）の進歩により日常の栄養素摂取量を反映するバイオマーカー（分子）を探索することが現実的となり、栄養指導に有用なマーカーの登場が望まれている。

本研究では、東北メディカル・メガバンク機構で現在推進されている地域住民15万人を対象としたコホート調査（健康調査の一種）で収集された血液試料と食事などの生活習慣の情報を元に、オミックス解析の情報と栄養素摂取量との関係を調べることで、指標となるバイオマーカーを探索、検証することを目的とする。また、従来のコホート調査より長期に且つ詳細な栄養調査を行うことを今後計画しており、簡便にかつ長期間詳細な食事記録が行える方法を開発するための予備調査をおこなった。

最初に既にオミックス解析済の約1000検体について、コホート調査から得られる栄養素摂取量の情報との関係を解析した。その結果、様々な栄養素と血液中の代謝物（アミノ酸や糖、脂質などの低分子の化合物）濃度との間に相関があることが明らかになった。また各マクロ栄養素の摂取量を精度良く推定するために、血中代謝物約300種類を用いて重回帰分析等を行い、各マクロ栄養素を推定するモデル式を構築した。このモデル式の検証を行うため、新規に別の500人程度のコホート参加者の血液のオミックス解析を行い、同様に栄養素摂取量情報との関連解析を進め検証を行っている。また、より詳細な栄養情報を用いることで栄養素摂取量推定法の高精度化をおこなうため、簡便にかつ長期間詳細な食事記録が行える方法を検討した。その結果、長期にわたる食事記録の実態について様々な課題があることが判明し、現在最適な高精度栄養評価法を開発すべく検討している。

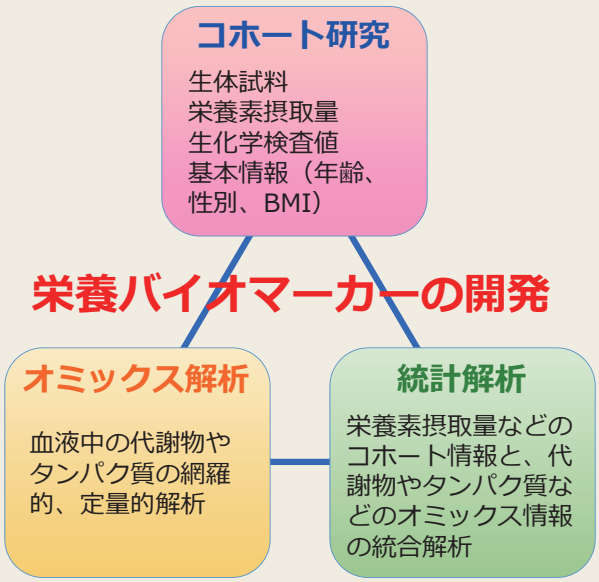
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

大規模コホート調査とオミックス解析の連携による、マクロ栄養素摂取量反映マーカーの探索、検証

東北大学　東北メディカル・メガバンク機構　准教授　**小柴 生造**

研究概要図



目指している成果

・栄養素摂取量を反映するマーカーの同定
・長期間の詳細な食事記録法の開発

研究概要

対象疾患名:生活習慣病一般

人々の健康の維持管理に栄養素摂取量の情報は重要である。しかし栄養士による栄養指導は費用の面で限られた人にしか実施されていない。本研究では血液検査等により普段の生活における栄養素摂取量を推定する方法を開発することを目的として、コホート調査で収集した血液試料とアンケート情報から、オミックス解析により血液中の代謝物を、アンケートから栄養素摂取量の情報を抽出し、その関係を調査することにより、マクロ栄養素摂取量を推定する方法を開発した。今後さらに詳細な推定を目指して高精度食事調査法の開発を検討している。

脳卒中患者に対する口腔ケアについての医科歯科連携の実際の効果と実態調査およびケアマニュアル作成

脳卒中急性期における口腔機能管理法の開発に関する研究

前原 健寿

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・脳神経機能外科学分野

前原 健寿[1]、横田 隆徳[1]、根本 繁[1]、朝蔭 孝宏[1]、堤 剛[1]、泉山 肇[1]、森田 定雄[1]、稲次 基希[1]、川﨑 つま子[1]、嶋田 昌彦[1]、水口 俊介[1]、古屋 純一[1]、遠藤 圭子[1]、戸原 玄[1]、中根 綾子[1]、伏見 清秀[1]、佐々木 好幸[1]、神野 哲也[1]

1 東京医科歯科大学

発表の要旨

脳卒中患者に対する口腔ケアの効果には、主に誤嚥性肺炎発症予防と経口摂取再開が期待される。本研究班では脳卒中患者に対する歯科介入ガイドライン作成、本学内での医科歯科連携による介入効果の検証、全国的な医科歯科連携状況の調査、脳卒中急性期患者に対するコメディカル向けのケアマニュアル作成から研修事業を行うことを企画している。今回は脳卒中患者に対する口腔ケアについての医科歯科連携の実際の効果と実態調査およびケアマニュアル作成の進捗を報告する。

まず、当院内では発症後3日以内の超急性期からの積極的歯科医師による口腔機能管理を開始、口腔ケアやそのコメディカルへの指導、義歯調整や抜歯などの歯科処置、嚥下機能評価を可能とし、現在100名への介入がなされた。また回復期施設等との連携を開始し、転院後も共通の評価ツールを用いた評価方法の統一、情報の共有とシームレスな歯科介入の継続を可能にした。

次いで実態調査では、脳神経外科と神経内科、さらに歯科を対象としてアンケート調査を実施した。歯科については標榜の有無で分類できるようにし、調査結果から病院における脳卒中患者への歯科の介入状況やニーズなどを探った。また、本学で実際に病棟の口腔機能管理を担当する歯科医師、看護師、言語聴覚士、歯科衛生士によって、脳卒中患者の口腔機能管理マニュアル作成WGを組織した。WGでは単に口腔ケアの方法を整理するだけでなく、経口摂取の開始に必要な全身状態や口腔機能の評価、リハビリテーションの視点を含めながら、多職種連携して口腔機能を管理できるマニュアルの作成を目標として活動を行った。その結果、実際の病棟での口腔機能管理、定期的なカンファレンスなどを通じて、ベッドサイドの口腔機能評価表を試作・運用でき、口腔機能管理法のブラッシュアップを行うことで、多職種による口腔機能管理マニュアルの作成を開始することができた。

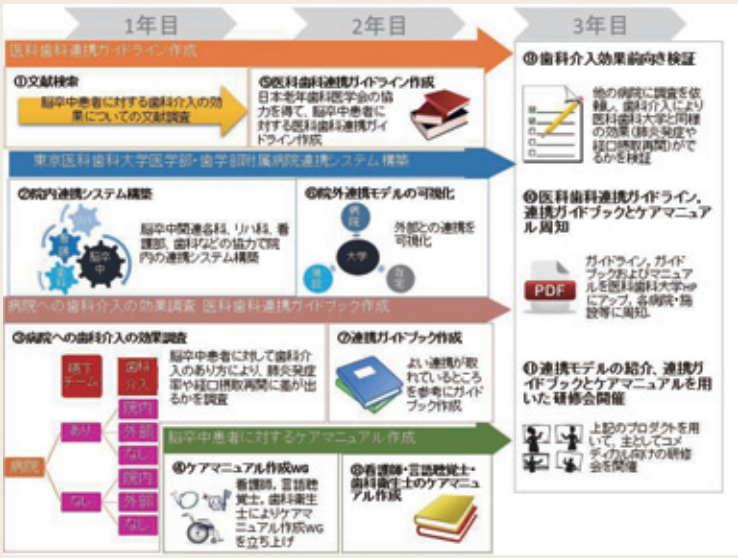
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

脳卒中急性期における口腔機能管理法の開発に関する研究

国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・脳神経機能外科学分野・教授　**前原 健寿**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 脳卒中急性期患者の口腔機能を維持・改善するための医科歯科連携の指針を作成
- 脳卒中患者に対する医科歯科連携ガイドライン
- 脳卒中患者に対するケアマニュアル

▶研究概要

対象疾患名:脳卒中

今回の発表では脳卒中患者に対する口腔機能管理に対する医科歯科連携の実際の効果と実態調査およびケアマニュアル作成の進捗を報告する(図中②−④)。

②では発症後3日以内の超急性期からのDDSによる口腔機能管理を開始し、転院後も共通の評価ツールを用いた評価方法の統一を行った。

③全国の病院の脳外、神内、および歯科にアンケート調査を行い脳卒中患者への歯科の介入状況やニーズなどを探った。

④では病棟の口腔機能管理を担当するDDS、NS、ST、DHによって、脳卒中患者の口腔機能管理マニュアル作成WGを組織し、作成を開始することができた。

脳卒中研究者新ネットワークを活用した脳・心血管疾患における抗血栓療法の実態と安全性の解明

脳卒中研究者新ネットワークを活用した脳・心血管疾患における抗血栓療法の実態と安全性の解明

豊田 一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科

豊田 一則[1]、髙橋 淳[1]、安田 聡[1]、山本 晴子[1]、濱﨑 俊光[1]、長束 一行[1]、佐々木 真理[2]、小笠原 邦昭[2]、長谷川 泰弘[3]、平野 照之[4]、藥師寺 祐介[5]、永廣 信治[6]、奥田 聡[7]、坂井 信幸[8]、岡田 靖[9]、代田 浩之[10]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 岩手医科大学、[3] 聖マリアンナ医科大学、[4] 杏林大学、[5] 佐賀大学、[6] 徳島大学、[7] 国立病院機構名古屋医療センター、[8] 神戸市立医療センター中央市民病院、[9] 国立病院機構　九州医療センター、[10] 順天堂大学

発表の要旨

【背景】抗血栓療法は、心血管病や虚血性脳血管障害の発症予防、再発予防に不可欠な治療法であり、わが国でも広く普及している。抗血栓療法の対象となる患者は、概して高齢であり、高齢者ほど同療法による出血リスクが高まること、日本人を含む東アジア人種に脳出血がとくに好発すること等を考えれば、抗血栓療法に関連する出血合併症は、わが国で取り組むべき重要な課題である。

【目的】脳血管障害を中心とした循環器疾患患者（無症候性頸部・頭蓋内動脈狭窄、無症候性脳梗塞等を含む）において、経口抗血栓薬の使用実態と、出血合併症を主とした安全性を解明する。

【新規性・独創性・優位性】本研究は、2003～2005年に行われ、わが国の治療指針に大きな影響を与えた観察研究（BAT）を発展させ、直接経口抗凝固薬等の新規薬剤が普及した現在において、特定の薬剤に偏らず、広く抗血栓薬服用者を対象とする。全例で脳MRIを収集、中央解析するという点でも、製薬企業主体の市販後調査とは一線を画している。また、研究開発代表者らが構築した新たな脳卒中臨床研究ネットワーク（Network for Stroke Clinical Trials: NeCST）を用いることにより、参加施設の募集や研究の中央調整を円滑に行うことができる。

【研究概要】研究デザイン: 多施設共同前向き観察研究。対象: 脳血管障害や心血管病の発症予防、再発予防を目的に、経口抗血栓薬を開始、または継続する患者。観察期間: 2年間。主要評価項目: 国際血栓止血学会分類による大出血および臨床的に問題となる出血。主な副次評価項目: 頭蓋内出血など出血内容の詳細、虚血イベント。臨床試験登録:ClinicalTrials.gov NCT02889653、UMIN-CTR 000023669。

【成果】2017年1月10日時点で49施設が参加の意思を表明し、32施設が倫理委員会の承認を得ている。そのうち8施設から157例が同日までに登録されている。本研究の成果をもとに、わが国の診療実態に即した新たな出血合併症リスク予測の方法を開発し、国内外の指針へ反映される治療指針を提唱する。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

脳卒中研究者新ネットワークを活用した脳・心血管疾患における抗血栓療法の実態と安全性の解明

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 脳血管部門長　**豊田 一則**

▶研究概要図

研究者主導型多施設共同前向き観察研究
The Bleeding with Antithrombotic Therapy Study 2 (BAT2)
ClinicalTrials.gov 02889653
UMIN-CTR 000023669

↓

脳血管障害や心血管病の発症・再発予防を目的に、抗血栓薬の内服を開始または継続する患者

↓

登録

↓

登録時：抗血栓薬関連出血の危険因子、MRI、抗血栓薬の種類・投与法・用量、臨床検査情報

↓

追跡時（6ヵ月後、1年後、1年6ヵ月後、2年後）：生存の有無（死亡の場合死因）、抗血栓薬の種類・投与法・用量、血圧、出血イベントとその詳細、虚血イベント

体制　国循:中央事務局　岩手医大:画像事務局

症例登録施設:32施設（49施設が参加予定）

▶目指している成果

- 脳血管障害を中心とした循環器疾患患者において、出血合併症を主とした安全性を解明する。
- わが国の診療実態に即した新たな出血合併症リスク予測の方法を開発し、国内外のガイドラインへ反映される治療指針を提唱する。

▶研究概要

対象疾患名:脳血管障害および心血管病

脳血管障害や心血管病の発症予防、再発予防を目的に、経口抗血栓薬を開始、または継続する患者を対象とし、臨床研究ネットワーク（NeCST）参加施設を中心とした多施設による前向き観察研究を行う。主要評価項目は、国際血栓止血学会分類による大出血および臨床的に問題となる出血、主な副次評価項目は、頭蓋内出血など出血内容の詳細および虚血イベントである。観察期間は2年間である。本研究は、特定の抗血栓薬に偏らず、広く抗血栓薬服用患者全体を対象とする点、全例で脳MRIを収集、中央解析するという点で、製薬企業主体の市販後調査とは一線を画している。

心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究

心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究

下川 宏明

東北大学大学院医学系研究科　循環器内科学分野

下川 宏明[1]、坂田 泰彦[1]、宮田 敏[1]、福田 浩二 1、白戸 崇[1]、後岡 広太郎[1]、赤尾 昌治[2]、坂本 知浩[3]、坂田 泰史[4]、矢坂 正弘[5]

[1] 東北大学、[2] 国立病院機構京都医療センター、[3] 済生会熊本病院、[4] 大阪大学、[5] 国立病院機構九州医療センター

発表の要旨

わが国の脳梗塞の約30%は心房細動による心原性脳梗塞であり、その予防対策として抗血栓治療が広く行われている。しかし我々日本人を含むアジア人では、欧米人に比較して頭蓋内出血などの有害事象の発生頻度が高く、抗血栓療法による出血性合併症の程度が深刻であるとされるにもかかわらず、抗血栓療法の功罪に関するエビデンスは乏しい。特に近年、新規抗凝固薬が登場して心房細動症例においてその処方が急速に増加し、また虚血性心疾患合併を合併した心房細動症例の増加に伴い抗凝固薬と抗血小板薬の併用頻度が急増している現状を鑑みれば、わが国の心房細動及びその他心血管病症例における詳細な実態把握調査を行い、抗血栓薬療法に関する問題点とそれらに対する適切な対処法を明らかにする必要がある

本研究開発では、東北大学が事務局を務める第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究のデータベースを活用し、わが国の心血管病症例における適切な抗血栓療法のあり方を明らかにするために研究を行っている。CHART-2研究は2006年から2010年に慢性心不全及びそのハイリスク症例を10,219例登録し、現在も追跡調査を継続しているわが国最大級の循環器疾患コホートである。平成28年度はCHART-2研究に登録された全10219例における抗血栓薬投与頻度と血栓性・出血性合併症の発生頻度を調査し、心房細動を含むわが国の心血管症における抗血栓療法の実態を明らかとした。本研究成果を基に来年度以降、厚生労働省循環器病研究委託費事業「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」研究（循環器病研究委託費15公-1）、伏見心房細動（AF）登録研究、EXPAND研究、大阪急性冠症候群研究会（OACIS）研究の成果と比較検討を行い、わが国の心房細動および他の心血管病症例における適切な抗血栓療法のあり方を提示する予定である。

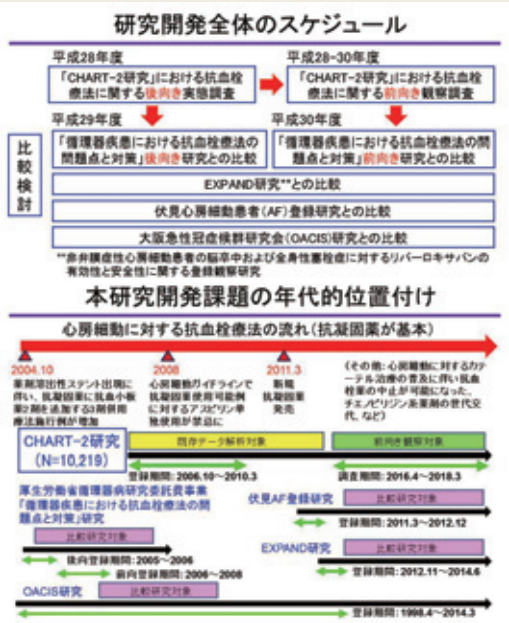
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野　教授　**下川 宏明**

▶研究概要図



▶目指している成果

・わが国の心房細動および他の心血管病症例における適切な抗血栓療法のあり方を提示

▶研究概要

対象疾患名:心房細動および他の心血管病症例

概要:

・第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究の枠組みを活用し、心房細動および他の心血管病症例における抗血栓療法の実態を調査する。

・約10年前に実施された先行調査*及び現在進行中の他の大規模症例登録研究**との比較から心房細動および他の心血管病における抗血栓療法の問題点と対処法を明確にする。

*厚生労働省循環器病研究委託費事業「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」研究

**伏見心房細動（AF）登録研究、EXPAND研究、大阪急性冠症候群研究会（OACIS）研究

脳卒中後てんかんの前向き観察研究

脳卒中後てんかんの急性期診断・予防・治療指針の策定

猪原 匡史

国立循環器病研究センター 脳神経内科

猪原 匡史[1]、池田 昭夫[2]、田中 智貴[1]、溝渕 雅広[3]、吉村 元[4]、村山 繁雄[5]、本山 りえ[5]、長束 一行[1]、豊田 一則[1]、中村 文明[1]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 京都大学、[3] 中村記念病院、[4] 神戸市立医療センター中央市民病院、[5] 東京都健康長寿医療センター

発表の要旨

脳卒中後の重要な合併症の一つである脳卒中後てんかんは脳卒中患者の約8～10%程度に合併すると報告されており,非常に頻度が高い。多くの症例が救急搬送を要する全身性痙攣,意識障害を来し,慢性期には患者のADLを阻害する。全国脳卒中施設にアンケート調査を行った結果では、入院の約12%がてんかん症例であったが、現有の検査内容では異常の検出率が低く、診断能が十分ではないという問題点が示された。さらに,脳卒中後てんかんの適切な治療法について、新規抗てんかん薬を含めた有効性、安全性についての報告は不十分である。

以上の背景から,脳卒中後てんかんの診断基準の策定を行うと同時に,脳卒中後てんかんの予後や使用薬剤に関する情報を含むより詳細な観察研究を多施設共同で行うことで、その予防・治療指針の確立を目指すため本研究を開始した。

当施設と他4施設（京都大学、東京都健康長寿医療センター、神戸市立医療センター中央市民病院、中村記念病院）とともに平成28年5月、10月の班会議において、本研究の主旨や研究計画、方法について議論を行い、観察データ、検査項目の策定を行った。また、データ収集については当院の循環器病総合情報センターとの協力の下、EDCシステムである「多目的臨床データ登録システム（Multi-purpose Clinical Data Repository System: MCDRS）」を用いて、研究データ登録のシステムを構築し、11月末に完成、各施設の倫理委員会承認を得て、12月より症例登録を開始、調査を行っている。

さらには、京都大学との脳波判読合同カンファレンスを平成28年6月より、月1回、遠隔システムを用いて開始している。

本研究の中間解析の結果を欧州脳卒中会議（平成29年5月プラハ）において発表予定である。

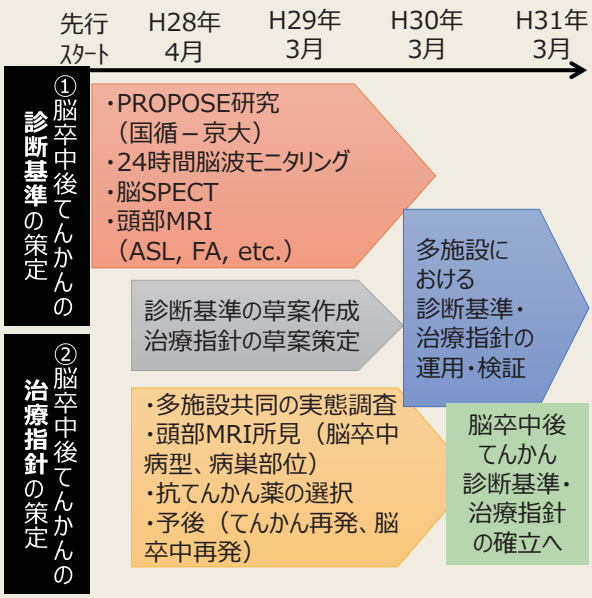
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

脳卒中後てんかんの急性期診断・予防・治療指針の策定

国立研究開発法人国立循環器病研究センター脳神経内科　**猪原 匡史**

▶研究概要図



▶目指している成果

脳卒中後てんかんの実態を明らかにし,早期発見のための診断法を樹立するとともに,その治療指針を策定する.

▶研究概要

対象疾患名は、脳卒中後てんかんである。

脳卒中後てんかんが、65歳以上のてんかんの筆頭原因であることに対する認知度は低い。しかし、超高齢社会に突入しその診断法・予防法・治療法の確立が望まれている。昨今、有効性や副作用の点で既存薬に勝る可能性のある新規抗てんかん薬が上市されたものの,脳卒中後てんかんに有効か否かは依然不明である.よって本研究では、脳卒中集中治療室における脳波検査による脳卒中後てんかん急性期からの早期発見の手法を確立するとともに、脳卒中後てんかんの内科的治療予防効果及び再発予測因子の検証に関する前方視的研究を行う.その結果、脳卒中後てんかんの早期発見法を確立し,予防・治療法の指針を策定する.

慢性心不全患者に対する多職種介入を伴う外来・在宅心臓リハビリテーションの臨床的効果と医療経済的効果を調べる研究

慢性心不全患者に対する多職種介入を伴う外来・在宅心臓リハビリテーションの臨床的効果と医療経済的効果を調べる研究

磯部 光章

東京医科歯科大学大学院・循環制御内科学

磯部 光章[1]、後藤 葉一[2]、和泉 徹[3]、池亀 俊美[4]、木庭 新治[5]、木原 康樹[6]、琴岡 憲彦[7]、岡山 悟志[8]、佐藤 幸人[9]、白石 裕一[10]、田倉 智之[11]、筒井 裕之[12]、長山 雅俊[13]、眞茅 みゆき[14]、牧田 茂[15]、宮田 裕章[16]、百村 伸一[17]、森本 剛[18]、山田 雅子[4]、弓野 大[19]、渡辺 徳[20]

[1] 東京医科歯科大学、[2] 国立循環器病研究センター、[3] 新潟南病院、[4] 聖路加国際大学、[5] 昭和大学、[6] 広島大学、[7] 佐賀大学、[8] 奈良県立医科大学、[9] 兵庫県立尼崎総合医療センター、[10] 京都府立医科大学、[11] 一般社団法人受療者医療保険学術連合会、[12] 九州大学、[13] 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院、[14] 北里大学、[15] 埼玉医科大学、[16] 慶應義塾大学、[17] 自治医科大学、[18] 兵庫医科大学、[19] ゆみのハートクリニック、[20]JA 長野厚生連北信総合病院

発表の要旨

慢性心不全は高齢化に伴って増加している代表的な疾患であり、急性期の入院治療、慢性期の再発予防治療、リハビリテーション、療養、社会支援に要する医療資源、人的労働資源の損失は重大であり、経済的にも重要な疾患である。

心不全疾病管理プログラムに基づいた患者管理は重要ではあるが、十分に整備できているとはいえず、心臓リハビリテーション、多職種介入、在宅心不全患者への適切な医療の提供によるQOLの改善、再入院回避について、診療マニュアルの確立は急務であるといってよい。このような現状に鑑み、以下の項目を目的に本研究を開始した。

1）心不全患者に対する入院中の心臓リハビリテーションならびに多職種介入の実施状況を明らかにする。2）心不全患者に対する外来心臓リハビリテーションならびに退院後の多職種介入の実施状況を明らかにする。3）心不全患者に対する訪問によるリハビリテーションの実施状況を明らかにする。4）後方視的調査により、外来・訪問心臓リハビリテーションや多職種介入が心不全患者の予後や医療経済的指標に及ぼす効果を明らかにする。5）システマティックレビューを作成する。心不全に対する心臓リハビリテーション、多職種介入について既存の疾患データベース研究を抽出し、評価する。その成果を元に、課題整理と今後の介入研究、疾患管理プログラムへの提言を行う。6）上記実態調査、文献レビュー、多施設介在研究の結果を基に、疾患管理プログラムの作成を行う。関係学会の協力を得て診療マニュアル、診療ガイドラインを提案する。7）社会への啓発を行う。HPや学会活動を中心とした情報発信、市民公開講座を企画する。作成された疾病管理プログラムを実践するにあたって必要なリソース（施設基準、診療報酬、専門資格）等について提言を行っていく。

2016年度の報告会では、1）についてアンケート調査を実施し、結果を解析して得られた知見について主に報告をする。

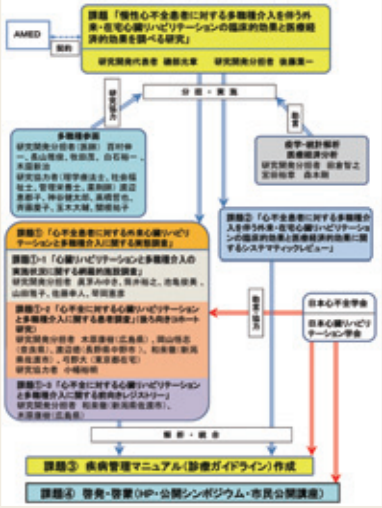
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

慢性心不全患者に対する多職種介入を伴う外来・在宅心臓リハビリテーションの臨床的効果と医療経済的効果を調べる研究

東京医科歯科大学大学院・循環制御内科学　主任教授　**磯部 光章**

▶研究概要図



▶目指している成果

1）入院ならびに外来心臓リハビリテーションならびに多職種介入実施状況を把握し、心不全患者の予後や医療経済的指標に及ぼす効果を後方視的に調査する。
2）システマティックレビューを作成する。
3）疾患管理プログラム、診療マニュアル、診療ガイドライン作成する。
4）社会啓発による心臓リハビリテーションへの認識を促す。

▶研究概要

対象疾患名:慢性心不全

慢性心不全は高齢化に伴って増加している代表的な疾患であり、急性期の入院治療、慢性期の再発予防治療、リハビリテーション、療養、社会支援に要する医療資源、人的労働資源の損失は重大であり、経済的にも重要な疾患である。

心不全疾病管理プログラムに基づいた患者管理は重要ではあるが、十分に整備できているとはいえず、心臓リハビリテーション、多職種介入、在宅心不全患者への適切な医療の提供によるQOLの改善、再入院回避について、診療マニュアルの確立を目標とする。

循環器緩和ケアにおける診療の質評価に関する研究

循環器緩和ケアにおける診療の質評価に関する研究

安斉 俊久

国立研究開発法人国立循環器病研究センター　心臓血管内科

安斉 俊久[1]、菅野 康夫[1]、髙田 弥寿子[1]、福本 義弘[2]、伊藤 弘人[3]、加藤 雅志[4]、志賀 剛[5]、西川 満則[6]、中村 文明[1]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 久留米大学、[3] 国立精神・神経医療研究センター、[4] 国立がん研究センター、[5] 東京女子医科大学、[6] 国立長寿医療研究センター

発表の要旨

Quality of deathの概念は、患者と家族の希望が叶い、臨床的、文化的、倫理的基準に合致した方法で、患者・家族および介護者が苦痛から解放された最期を迎えることであり、近年、その実現に向けて全世界で取り組みが始まっている。2013年の人口統計によると、年間死亡者数の約7割が非がん患者であり、その中でも心疾患患者の死亡数は年々増加している。そのうち4割は心不全であることから、慢性心不全においてもQODが問われる時代に至っている。本研究班では、本邦で初めて、慢性心不全におけるQODの実現のために、循環器緩和ケアの診療の質評価指標の策定とアドバンスケアプランニング（ACP）のプログラム開発を実施しており、その成果を報告する。

質評価指標に関しては、RNAD/UCLA適切性評価法を用いて策定した。質評価指標の項目のレベル設定においては、慢性心不全の緩和ケアはエビデンスに基づいた心不全治療自体が緩和ケアとなるため、循環器専門医研修施設において循環器専門医が実施できる緩和ケアレベルとして設定した。指標項目の抽出においては、緩和ケアに関する網羅的文献レビューに基づいてドメインと構成要素を決定し、各構成要素において妥当と考えられる質評価指標を構造・プロセス・アウトカムの3つの視点から検討し、緩和ケアの質評価指標に関する専門家のスーパービジョンを受けながら43項目の質評価指標候補を抽出した。質評価指標候補の内容の適切性においては、緩和ケアに精通している多職種で構成された15名の専門家パネル委員により、項目毎に1－9段階による2回の個別評価を実施した。1回目はパネル委員各自で評価を行い、第2回目は委員会を開催し合議を行った。現在は2回目の評価結果を集計し、内容の精選段階に入っている。今後は、策定された質評価指標を実際に測定して検証を行う予定である。

さらに、ACPの推進と均霑化に向けて、支援ツールとしての医療者用マニュアルと患者用リーフレットを開発中であり、その効果についても調査する予定である。

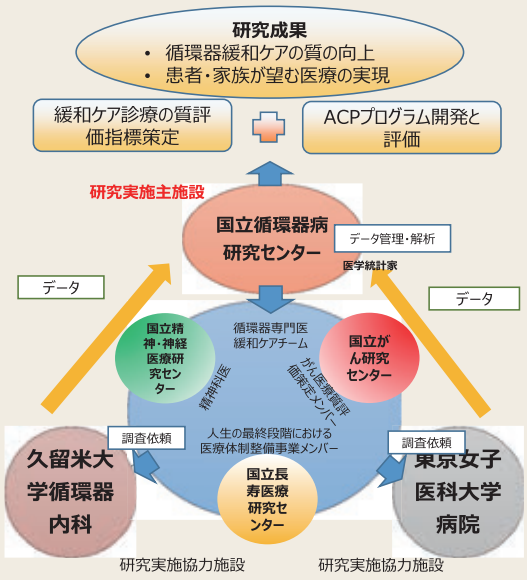
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

循環器緩和ケアにおける診療の質評価に関する研究

国立研究開発法人　国立循環器病研究センター　心臓血管内科・部長　**安斉 俊久**

研究概要図



目指している成果

循環器疾患の緩和ケアの質の向上、患者・家族が望む医療の実現
・診療の質評価指標の策定
・アドバンス・ケア・プランニング（ACP）プログラムの開発と評価

研究概要

対象疾患名:慢性心不全

緩和ケアの質評価に関する評価指標について、文献、がん緩和ケア指標、米国心臓協会ステートメントなどを参考に候補を抽出し、デルファイ法を用いて質評価指標を選定する。その上で、緩和ケア実施施設において質評価指標の検証を行う。

また、慢性心不全におけるACPプログラムについて、開始時期、介入時期、介入内容、方法について、文献検索、米国心臓協会ステートメントなどより候補を抽出し、分担研究者間で検討の上、最終プログラム案を作成する。作成したプログラム案を用いて、Stage Cの慢性心不全で年2回以上の入院を経験し、認知機能が正常で心身の安定している20歳以上の再入院患者を対象にACPを行い、その効果を検証する。

心血管イベントの一次予防戦略に用いるMRIによる非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築

心血管イベントの一次予防戦略に用いる MRI による非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築

野口 暉夫

国立循環器病研究センター　心臓血管内科

野口 暉夫[1]、高瀬 圭[2]、野出 孝一[3]、田原 宣広[4]、川崎 友裕[5]、渡辺 浩毅[6]、松本 直也[7]、安田 聡[1]、横田 千晶[1]、西村 邦宏[1]、森田 佳明[1]、浅海 泰栄[1]、中尾 一泰[1]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 東北大学、[3] 佐賀大学、[4] 久留米大学、[5] 新古賀病院、[6] 済生会松山病院、[7] 日本大学

発表の要旨

本研究は、体に負担の無いMRIを用いた危険な冠動脈動脈硬化の全国規模での画像診断（プラークイメージング）のために、基盤となる撮像技術の標準化とMRI検査の対象となる冠動脈疾患を発症しやすい危険な患者（ハイリスク患者）の選定を行うことを目的とする。

方法:以上3つの研究をおこなった。

①10年間の冠動脈疾患の発症を予測する国立循環器病研究センターが開発した簡便な「吹田スコア」とMRIの画像解析によって、MRI検査の対象となる冠動脈疾患ハイリスク患者の選定基準を明らかにする。

②冠動脈MRIとCT、PETとの比較によって、冠動脈疾患を発症しやすい冠動脈の画像的な特徴を明らかにする。

③MRIを用いた冠動脈プラークイメージングの標準化

成果:

①冠動脈疾患を発症しやすくなる吹田スコアの値は52点であった（感度71%、特異度69%）。さらに、吹田スコアの点数にMRIで認めたプラークの輝度の強さを加えることで、心筋梗塞+不安定狭心症+突然死を予測する診断予測能が31%上昇した。また、診断精度の改善を見る指標であるNet Reclassification index（NRI）で評価したところ、吹田スコアにプラークの輝度の強さを加えることで心筋梗塞の診断予測能は86%、不安定狭心症は75%まで改善した。

②MRIで認められた冠動脈プラークの輝度の強さは、CTで測定した動脈硬化の影響によって拡大した血管サイズと比例した（MRIで白く輝く冠動脈は、動脈硬化の程度が強いことが判明した）

③MRIを用いて冠動脈疾患を発症しやすい冠動脈高輝度プラークを描出する最適な撮像方法を提案した。

結論:将来の冠動脈疾患発症を予想するMRIによるプラークイメージングの標準化が終了し、推奨される撮像方法の提案ができた。また同プラークイメージングを適応すべき冠動脈疾患ハイリスク患者集団の選定も行うことができた。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

心血管イベントの一次予防戦略に用いる MRI による非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・心臓血管内科冠疾患科・部長　**野口 暉夫**

▶研究概要図

▶目指している成果

- 冠動脈MRI検査の対象となる冠動脈ハイリスク患者の選定
- MRIプラークイメージングの精度向上目的としたCT,PET画像との比較
- 非侵襲的MRIプラークイメージグの撮像方法の提案

▶研究概要

対象疾患名:冠動脈疾患

冠動脈疾患予防戦略のための非侵襲的MRI冠動脈プラークイメージング（非造影T1強調法）の標準化と、予測精度の向上、そして対象となる患者の選定を目標として、以下の4つの研究を行った。

①冠動脈疾患の発症を予測する「吹田スコア」とMRIデータの解析によるMRI検査の適応となる患者群の選定

②MRIとCT・FDG-PETとの比較による冠動脈疾患のリスク予測精度向上に関する検討

③MRI冠動脈プラーク撮像技術の最適化と標準化

④MRIプラークイメージングの標準プロトコールの提案

糖尿病患者において頸動脈エコー検査は脳心血管疾患ハイリスク群の抽出に有用である

頸動脈エコーを活用した糖尿病大血管症ハイリスク群スクリーニングシステムの構築

片上 直人

大阪大学大学院　医学系研究科　内分泌・代謝内科（代謝血管学寄附講座）

片上 直人[1]、三田 智也[2]、五所 正彦[3]

[1] 大阪大学、[2] 順天堂大学、[3] 筑波大学

発表の要旨

【背景・目的】頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度（IMT）や超音波組織性状指標（GSM）は、動脈硬化の定量的指標であり、エコーを用いて安全・簡便・低コストで評価できる。本研究では、頸動脈エコー検査の施行が脳心血管疾患（CVD）ハイリスク群の検出能向上に寄与するか否かを検討する。

【方法】糖尿病患者を経時的に追跡した5つの臨床研究から統合データベースを作成し、3263例（男性65.5%、年齢60.9±9.9歳、観察期間中の総心血管イベント数488件）を対象に頸動脈エコー関連指標（総頸動脈IMTの平均値; meanIMT、最大値; maxIMTCCA、頸動脈全体のIMTの最大値; maxIMT、総頸動脈GSM の平均値; meanGSM、プラーク病変のGSM値; plGSM）と観察期間中におけるCVD発症との関連を統計学的に評価した。

【結果】

①多変量Cox回帰分析の結果、古典的危険因子（性別、年齢、喫煙の有無、高血圧の有無、脂質異常症の有無、肥満の有無、HbA1c、etc.）で調整後も、meanIMT、maxIMTCCA、maxIMT（いずれも$p<0.001$）、plGSM（$p=0.003$）はCVD新規発症の独立した予測因子であった。

②本集団での古典的危険因子のCVD発症予測能は中等度（C統計量; 0.698）であったが、meanIMTやmaxIMTCCAの付加によりC統計量は有意に増加した。平均的な患者における至適カットオフ値はmeanIMT; 1.20mm, maxIMTCCA; 1.34mmであった。

③観察期間中におけるmeanIMT進展度、meanGSM変化量は、各々のベースライン値や古典的危険因子で調整しても、CVDの独立した予測因子であった（$p<0.001$&$p=0.016$）。

【総括】CVDの既往がない糖尿病患者において、頸動脈エコー検査の施行はCVDハイリスク群の検出能向上に寄与する。

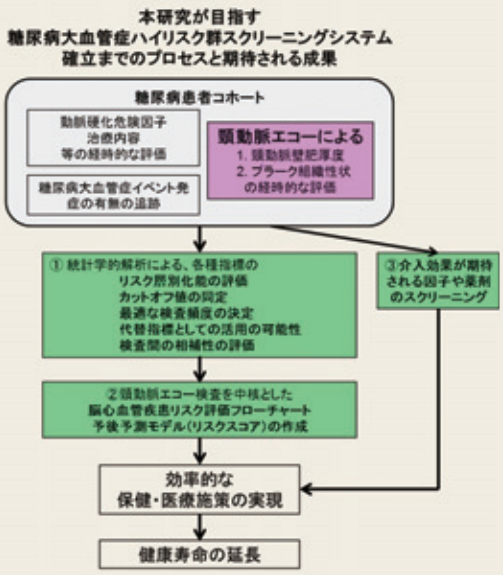
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

頸動脈エコーを活用した糖尿病大血管症ハイリスク群スクリーニングシステムの構築

大阪大学大学院 内分泌・代謝内科 代謝血管学寄附講座　講師　**片上 直人**

▶研究概要図



▶目指している成果

・頸動脈エコー検査の施行により脳心血管疾患ハイリスク群の検出能が向上することの多数例での検証。

・頸動脈エコー検査を中核とした、一般医家が活用可能な脳心血管疾患リスク層別化システムの構築。

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病、脳・心血管疾患

【方法】糖尿病患者を経時的に追跡した5つの臨床研究から統合データベースを作成し、心血管疾患（CVD）の既往のない3263例（男性65.5%、年齢60.9±9.9歳、観察期間中の総心血管イベント数488件）を対象に、頸動脈エコー関連指標（頸動脈内膜中膜複合体肥厚度:IMT、頸動脈超音波組織性状指標:GSM）とCVD新規発症との関連を統計学的に評価した。

【結果】①古典的危険因子に加えてIMTを評価することでCVD発症予測能は向上した。②観察期間中におけるIMT、GSMの経時的な変化量はCVDの独立した予測因子であった。

【総括】CVDの既往がない糖尿病患者において、頸動脈エコー検査はCVDハイリスク群の検出能向上に寄与する。

脳卒中を含む急性循環器疾患の救急医療の適確化をめざした評価指標の開発に関する研究

脳卒中を含む急性循環器疾患の救急医療の適確化をめざした評価指標の確立に関する研究

飯原 弘二

九州大学大学院医学研究院脳神経外科

飯原 弘二[1]、安田 聡[2]、岡山 悟志[3]、塩川 芳昭[4]、奥地 一夫[3]、西村 邦宏[2]、東 尚弘[5]、中島 直樹[6]、安斉 俊久[2]、吉村 紳一[7]、北園 孝成[6]、嘉田 晃子[8]、萩原 明人[6]、坂本 哲也[9]

[1] 九州大学、[2] 国立循環器病研究センター、[3] 奈良県立医科大学、[4] 杏林大学、[5] 国立がん研究センター、[6] 九州大学、7 兵庫医科大学、[8] 名古屋医療センター、[9] 帝京大学

発表の要旨

【背景】超高齢化社会の進む本邦において脳卒中、急性循環器疾患の救急治療整備は喫緊の課題である。全国で地域格差の少ない適確な救急医療が行われるためには、病院前救護活動に関する評価指標を開発する必要があるが、これまでは病院搬送前後の医療情報の連結が困難であったため評価指標の確立が困難であった。本研究の目的は、救急搬送情報と医療機関情報を確率論的データマッチングの手法により効率的に連結し解析することで、地域特性に応じた救急医療体制の均てん化・集約化を促進し、地域拠点病院の選定を含めた救急医療体制の整備に資する情報を提供することにある。

【成果・進捗状況】本研究では総務省消防庁に全国救急搬送データ（活動事案毎データ）の提供を依頼し、DPC情報（入院後診療データ）とのデータリンケージを確率論的マッチングの手法により行うことで、病院前救護と医療の評価指標の確立を目指した。2016年度は脳卒中症例をもとに、総務省消防庁の活動事案毎データとDPCデータとの突合を行った。先行研究であるJ-ASPECT studyより、平成25年1月から平成26年12月までの2年間の脳卒中診療データを抽出したところ、122,303件が該当した。この症例と、総務省消防庁の活動事案毎データを、キー変数:性別、年齢、発症日（入院日）、都道府県、でマッチングした場合、救急搬送データ88,504例と完全マッチング（照合率:72.4%）であった。残りの症例についても確率論的マッチングを進めている段階である。

現在は、搬送時間などの追加情報を総務省に依頼しているが、現時点で本邦で初めて、総務省消防庁の搬送データとDPCデータの突合が可能となり、今後救急活動、医療活動の双方がアウトカムに与える影響が可視化するものと思われる。今後はさらにこの解析を進め、救急医療の質を的確に評価しうる評価指標を作成していく予定である。

またDPC 情報のみでは抽出が不可能なコア情報を得る手段として、SS-MIX などの医療機関の既存のIT インフラの活用を検討している。さらに複数の地域救急データベースを用いて脳卒中病院前救急搬送の質評価と地域差の検証を行うことを予定している。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

脳卒中を含む急性循環器疾患の救急医療の適確化をめざした評価指標の開発に関する研究

九州大学大学院医学研究院脳神経外科　教授　**飯原 弘二**

▶研究概要図

全国救急搬送データ
（活動事案毎データ）

↑

確率論的データマッチング手法による
2つの大規模データベースの解析

↓

病院診療データ
（DPC・レセプトデータ）

本邦の脳卒中を含む急性循環器疾患における病院前救護の課題をアウトカムから評価することができる

▶目指している成果

脳卒中を含む急性循環器疾患における救急医療の質評価のための指標策定。
それにより地域の特性に応じた救急医療体制の均てん化・集約化を促進し、救急医療体制の整備に資する情報を提供することができる。

▶研究概要

1.脳卒中、急性循環器疾患の病院前救護の評価指標に関する文献の国内外のシステマティッククレビューと病院前救護に関する評価指標の策定
2.脳卒中、急性循環器疾患の大規模データベースを活用した救急搬送症例の評価指標、アウトカムの解析
3.DPC情報を補完する電子カルテからの医療情報の抽出
4.地域ベースの脳卒中病院前救急搬送の質評価と地域差の検証

2型糖尿病における合併症予防のエビデンス創出

2 型糖尿病患者における厳格な統合的介入が長期予後に及ぼす影響に関する研究（J-DOIT3 追跡研究）

門脇 孝
東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

門脇 孝[1]、植木 浩二郎[2]、野田 光彦[3]、岩本 安彦[4]

[1] 東京大学、[2] 国立国際医療研究センター、[3] 埼玉医科大学、[4] 日本糖尿病財団

発表の要旨

J-DOIT3は2型糖尿病における血管合併症の予防を目的に、厚生労働省の戦略研究として開始された大規模臨床試験である。対象は高血圧または脂質代謝異常を合併した2型糖尿病患者で、主要評価項目は心筋梗塞、脳卒中、死亡等の複合エンドポイントである。全国81施設で2542例が登録され、ガイドラインに沿った治療を受ける従来治療群と、血糖値・血圧・脂質・体重についてより厳格な治療目標に向けた治療を受ける強化療法群とに、ランダムに割り付けられた。登録期間は2006年からの約2.5年であり、2016年3月まで試験治療が継続された。平均介入期間は8.0年であった。

本試験の強化療法群においては、欧米での先行研究と比較し、血糖コントロールが同等であった一方、重症低血糖の頻度はごく低率であり、厳格かつ安全な治療が実現されたものと考えられる。またイベント発生率に群間差があったかどうかについては解析中であるが、少なくとも両群合計での発生率は、本邦における従来の研究に比べて低下しており、昨今の糖尿病診療自体が改善し、その疾患構造にも変化が生じている可能性が示唆された。

このような糖尿病の合併症抑制の介入研究では、介入終了後の追跡期間に、強化療法の有効性が認められる、或いはより顕著になる事例が複数知られている。本研究においても、強化療法が血管合併症や生命予後に及ぼす長期的な影響を検討するため、介入終了後の追跡研究を開始した。すなわち介入研究の被験者のうち同意の得られた者を登録し、更に5年間追跡することとした。従来の主要評価項目に加え、全死亡を最重要の副次評価項目とし、介入時期に強化療法を受けた群と従来療法を受けた群のそれぞれでイベント発生について、経年的に検討する予定である。

この研究を通して、2型糖尿病における血糖値・血圧・脂質・体重の至適な目標値とその達成法が明らかになり、国内外のガイドライン等にも反映させられることが期待される。

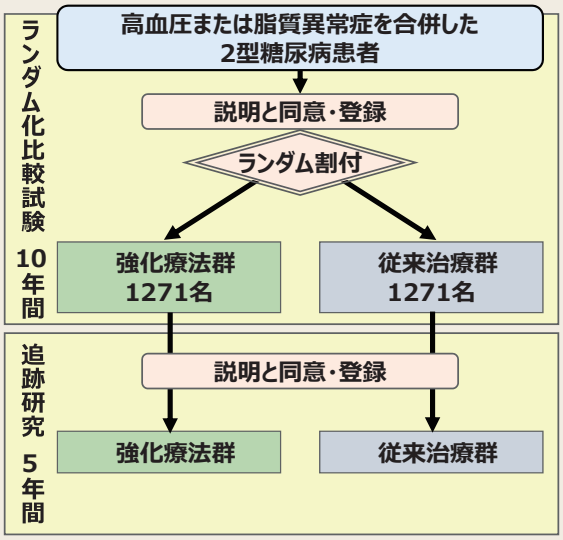
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

2 型糖尿病患者における厳格な統合的介入が長期予後に及ぼす影響に関する研究（J-DOIT3 追跡研究）

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授　**門脇 孝**

▶研究概要図



主要評価項目：心筋梗塞、冠動脈イベント、脳卒中、脳血管イベント、死亡の複合エンドポイント

▶目指している成果

大規模臨床試験J-DOIT3の介入終了後追跡研究を行なうことにより、2型糖尿病における血糖値/血圧/脂質/体重の至適な目標値、及びその達成法を、長期的な合併症予防の観点から明らかにする。これにより国内外のガイドライン等に新たな知見を加えることを目指す。

▶研究概要

対象疾患名:2型糖尿病

J-DOIT3は、血糖値・血圧・脂質・体重に対する厳格な治療による、糖尿病合併症の抑制効果を検証する大規模臨床試験である。2006年から全国81施設で2542例が登録され、2016年3月まで試験治療が継続された。血糖コントロールは良好で、かつ重症低血糖の頻度は低率であり、厳格かつ安全な治療によるイベント抑制効果を評価できるものと期待され、現在主解析を進めている。

更に強化療法が血管合併症や生命予後に及ぼす長期的な影響を検討するため、介入終了後の追跡研究を引き続き開始した。すなわち介入研究の被験者のうち同意の得られた者を登録し、更に5年間追跡することとした。強化療法を受けた群と従来治療を受けた群のそれぞれにおけるイベント発生を、経年的に検討する予定である。

糖尿病における診療の質評価と地域医療連携評価に関する研究

糖尿病における診療の質評価と地域医療連携評価に関する研究

野田 光彦

学校法人埼玉医科大学　内分泌・糖尿病内科

野田 光彦[1]、中山 健夫[2]、康永 秀生[3]、植木 浩二郎[4]、松久 宗英[5]、矢部 大介[2]、池田 俊也[6]、後藤 温[7]

[1] 埼玉医科大学、[2] 京都大学、[3] 東京大学、[4] 国立国際医療研究センター、[5] 徳島大学、[6] 国際医療福祉大学、[7] 国立がん研究センター

発表の要旨

【背景】糖尿病有病者と予備群で約2000万人にのぼると推計される中、各医療圏においてどのような患者がどのような治療を受けているか、またその結果について把握し、その診療の質を評価することは糖尿病診療の均てん化の観点から重要である。

【目的】①「糖尿病予防のための戦略研究」課題2（J-DOIT2; J-DOIT: Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2）の“大規模研究”（large-scale trial: J-DOIT2-LT）における診療の質の評価項目をその後のデータの推移により検証し、最適な診療の質指標を提案する。②地域の診療連携体制の状況などから地域医療連携の評価項目を確立し、これと当該地域における「健康日本21」（第二次）の糖尿病に関連する4項目のうち、糖尿病腎症による年間新規透析導入患者数の減少、治療継続者の割合の増加、血糖コントロール不良者の割合の減少というアウトカム指標との関係を評価する。③J-DREAMS（Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System）のデータを用いて、上記の診療の質指標が基幹病院でも糖尿病診療の予測指標となりうるかを検証する。

【方法と進捗状況】1）J-DOIT2-LTデータの使用について倫理委員会への申請を行い、承認を得た。2）日本医師会を通じてJ-DOIT2大規模研究に参加の11医師会に本研究への参加を依頼し、うち9医師会から参加の意向を得た。3）KDB（国保データベース）データについての使用を検討した。4）“日本医療データセンター”のデータベースにより、HbA1c・血清脂質・尿中アルブミン・眼底検査の頻度と透析導入との関係を解析している。5）地域医療連携の質検証のための評価項目につき質問票を作成し、9医師会に問い合わせを行っている。

【今後の予定】J-DREAMSを含めたデータによる分析を進める。

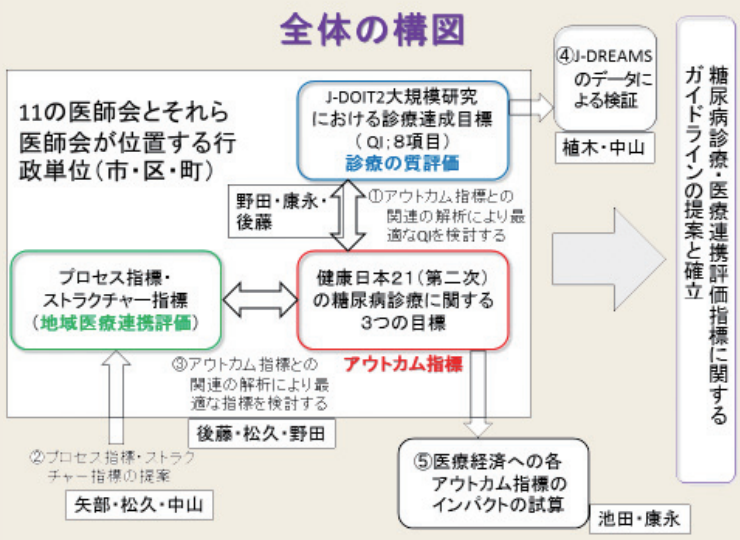
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

糖尿病における診療の質評価と地域医療連携評価に関する研究

学校法人埼玉医科大学　内分泌・糖尿病内科　教授　**野田 光彦**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 糖尿病診療における最適な診療の質指標を提案する。
- 地域の診療連携体制の状況などから地域医療連携の評価項目を確立する。
- これらと「健康日本21」（第二次）の糖尿病に関連するアウトカム指標との関係から、その妥当性を評価する。

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病

①「糖尿病予防のための戦略研究」課題2（J-DOIT2; Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2）の“大規模研究”（large-scale trial: LT）における診療の質の評価項目をその後のデータの推移により検証し、最適な診療の質指標を提案する。②地域の診療連携体制の状況などから地域医療連携の評価項目を確立し、これと当該地域における「健康日本21」（第二次）の糖尿病に関連する4項目のうち、糖尿病臨床に関わる3つのアウトカム指標との関係を評価する。③J-DREAMS（Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System）のデータを用いて、上記の指標が基幹病院でも糖尿病診療の予測指標となりうるかを検証する。

非ウイルス性肝細胞癌を発症した糖尿病患者の多施設ケースコントロール研究

糖尿病患者における肝細胞癌発生の実態把握とその分子機構

荒木 栄一
熊本大学　大学院生命科学研究部
荒木 栄一[1]、窪田 直人[2]、建石 良介[2]、島野 仁[3]、井上 啓[4]、綿田 裕孝[5]、小池 和彦[2]、松山 裕[2]
[1] 熊本大学、[2] 東京大学、[3] 筑波大学、[4] 金沢大学、[5] 順天堂大学

発表の要旨

【背景】非B非C肝癌患者の約半数に糖尿病を認める一方、日本人糖尿病患者の死因調査（1991～2000年）では、死因の第1位は悪性新生物であり、原発臓器として肝臓の頻度が最も高かった。これらの結果から糖尿病診療における肝細胞癌の発症は、腎症、網膜症、神経障害といった糖尿病3大合併症と同様に注意すべき合併症となる可能性がある。しかし糖尿病患者における肝細胞癌発症増加の機序は、未だ明らかにされていない

【目的】糖尿病患者における肝細胞癌発症の実態を調査し、今後の糖尿病診療における肝関連合併症の診療指針作成に資するデータを集積するとともに、肝関連合併症発症の分子メカニズムを明らかにする。

【方法・概略】

（1）多施設ケースコントロール研究

日本糖尿病学会・日本肝臓学会双方の研修指定病院で、5年以上の糖尿病通院歴のある非B非C肝癌患者200人を登録する。この約200例（ケース）に対し、年齢・性・観察期間などを一致させた肝癌を発症していないコントロールを岡上班のコホート（厚生労働省科学研究「非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、治療法の開発に関する研究」研究代表者:岡上武）より約600例（コントロール）抽出し、肝癌発症に関わる因子ついて多変量解析を行う。

（2）モデル動物を用いた分子メカニズムの解析

耐糖能異常を有する肝癌発症モデル動物において糖尿病と肝癌発症に関わる分子の検索およびその役割を検討する。また、ケースコントロール研究で同定されたリスク因子の肝癌発症における役割について、これらのモデル動物を用いて発癌との関連および分子機構を検討する。

【期待される結果】

・糖尿病患者における肝細胞癌発症の実態
・糖尿病診療における肝関連合併症の診療指針作成
・糖尿病における肝癌発症に関連するリスク因子の同定
・肝関連合併症発症の分子メカニズムの解明

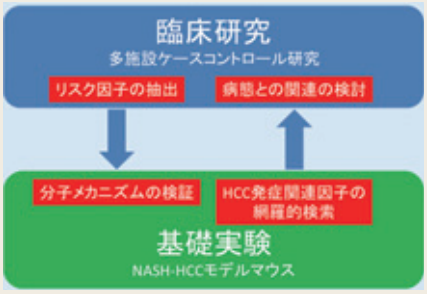
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

糖尿病患者における肝細胞癌発生の実態把握とその分子機構

大学院生命科学研究部　代謝内科学分野　教授　**荒木 栄一**

▶研究概要図



▶目指している成果

糖尿病患者における肝細胞癌発症の実態
糖尿病診療における肝関連合併症の診療指針作成
糖尿病における肝癌発症に関連するリスク因子の同定
肝関連合併症発症の分子メカニズムの解明

▶研究概要

対象疾患:糖尿病、肝細胞癌
糖尿病患者における肝細胞癌発症の実態を調査し、今後の糖尿病診療における肝関連合併症の診療指針作成に資するデータを集積するとともに、その分子メカニズムを解析することを目的とする。
多施設ケースコントロール研究を行う。対象は、研究期間内に参加施設の専門外来で診断された糖尿病で非ウイルス性肝細胞癌患者200人（ケース）、および ケースにマッチさせた糖尿病で非肝癌患者600人（コントロール）とする。登録期間は5ヶ月、観察期間は5年とする。糖尿病外来における肝細胞癌発生の実態把握と、糖尿病における肝癌発症に関するリスク因子の抽出を主要アウトカムとする。
また、モデル動物における糖尿病-肝癌発症関連因子の検討を行う。

実態調査の進捗と一般集団におけるインスリン抵抗性と下肢筋力の関連解析

糖尿病・耐糖能異常におけるサルコペニアの実態調査とリスク因子の抽出

樂木 宏実

大阪大学大学院医学系研究科

楽木 宏実[1]、杉本 研[1]、勝谷 友宏[1]、田原 康玄[2]、小原 克彦[3]、池上 博司[4]、神出 計[1]、大澤 春彦[3]

[1] 大阪大学、[2] 京都大学、[3] 愛媛大学、[4] 近畿大学

発表の要旨

高齢期の過度の筋量筋力の減少（サルコペニア）は、転倒・骨折や寝たきり、死亡のリスク因子となる。サルコペニアは潜在的な動脈硬化性臓器障害とも関連し、その背景には耐糖能異常やインスリン抵抗性が関与していることが示唆されている。そのため、糖尿病・耐糖能異常者では筋力・筋量の減少が顕著であることが考えられる。そこで本事業では、糖尿病・耐糖能異常者におけるサルコペニアの実態を、健常対象者と比較しつつ明らかにすること、ならびに糖尿病の罹病期間や治療歴、インスリンやアディポカインなどのリスク因子と筋量・筋力との関連を明らかにすることを目的とした。

糖尿病患者を対象とした実態調査は、大阪大学医学部附属病院、ならびに分担研究者が所属する医療機関等で行っており、これまでに2型糖尿病患者238例、1型糖尿病患者4例について、筋量（インピーダンス法）、筋力（握力）、関連する臨床情報（病歴・治療歴・身体機能・生活習慣の情報・認知機能等）、ならびに血液検体を収集した。継続してデータの収集を進め、糖尿病患者におけるサルコペニアの実態を解明するためのデータセットを築く。

地域住民を対象とした調査は、兵庫県伊丹市（SONICコホート）、滋賀県長浜市（ながはまコホート）等で行っており、このうちながはまコホートでは、これまでに8,294人のデータを収集した。インピーダンス法で測定した下肢筋量は男性で多く（男性16.0±2.3 kg、女性11.3±1.6kg）、体重（r=0.808）や身長（r=0.906）と正相関した。単相関解析では、インスリン抵抗性（HOMA指数）は筋量と正に相関したが（r=0.178, p<0.001）、体格（身長・体重）や性・年齢の影響を調整すると、両者には負の関連が認められた（β=−0.062、p<0.001）。この関連は若年者ほど顕著であった。一連の結果は、健常な一般集団であっても、軽度な耐糖能異常が筋力低下のリスク因子になることを示唆している。

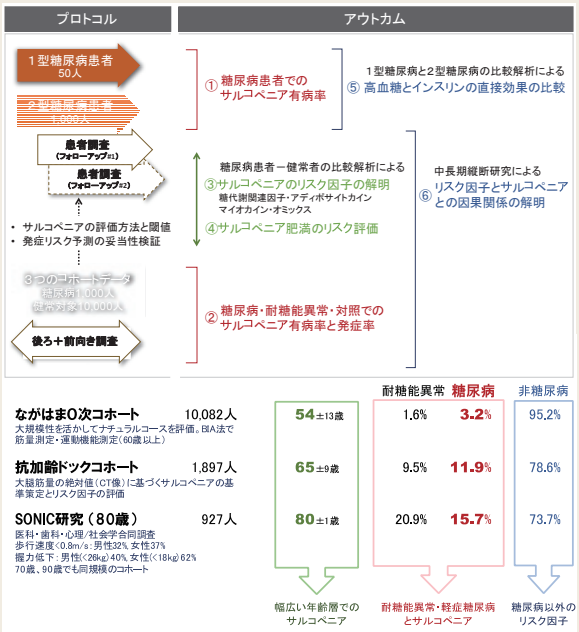
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

糖尿病・耐糖能異常におけるサルコペニアの実態調査とリスク因子の抽出

大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学　教授　**樂木 宏実**

▶研究概要図



▶目指している成果

糖尿病患者・耐糖能異常者におけるサルコペニア、サルコペニア肥満の有病率とそのリスク因子を明らかにする。

▶研究概要

対象疾患名:サルコペニア

- 糖尿病・耐糖能異常者を対象とした調査から、サルコペニアの実態を把握する。
- 身体活動量などの生活習慣関連因子や糖尿病の罹病期間・治療歴などのリスク因子とサルコペニアとの関連を明らかにする
- 脂肪細胞や筋肉由来のホルモンを中心に、サルコペニアのリスク因子を見出す。
- 実態調査の1～2年後かけてフォローアップ調査を行い、上記リスク因子とサルコペニアの進展との因果関係の解明を進める。

糖尿病腎症の重症化予防に向けた栄養指導の方法とその効果に関する研究

糖尿病腎症の重症化予防に向けた栄養指導の方法とその効果に関する研究

清野 裕

関西電力病院　総長　　関西電力医学研究所　所長

清野 裕[1]、北谷 直美[1]、真壁 昇[1]、山田 祐一郎[2]、傍島 裕司[3]、柴田 大河[3]、清野 祐介[4]、幣 健一郎[5]、市川 和子[6]、米本 孝二[7]、矢部 大介[8]

[1] 関西電力病院、[2] 秋田大学、[3] 大垣市民病院、[4] 名古屋大学、[5] 京都大学、[6] 川崎医療福祉大学、[7] 久留米大学、[8] 株式会社関西メディカルネット

発表の要旨

糖尿病の患者数増加と重症化によって、医療費は増大している。とくに進行した糖尿病腎症の治療には多大な医療費がかかるため単に有効というだけではなく、費用対効果に優れていることが求められる。近年多くの生活習慣病に対し、栄養療法は非常に費用対効果に優れた治療の1つとして、診療ガイドライン等で強く推奨されている。しかし、糖尿病腎症の重症化予防に向けた栄養指導は、未だ確立されておらず、エビデンスも十分ではない。腎症期・病態のみならず、患者の理解力や心理状況、経済状況などに応じた栄養療法を、実臨床で実践可能な方法論を確立し、検証することが喫緊の課題である。

本研究では、日本病態栄養学会が構築する「糖尿病腎症を対象とした糖尿病透析予防指導または栄養指導のデータベース」の解析を行い、現状わが国で行われる栄養指導法と効果を明らかにする。また、日本人を対象にした研究成果のシステマティックレビューを行うと共に、諸外国ガイドラインとの相違点を明らかにする。さらに、全国の透析予防指導実施施設に対する指導方法、頻度などのアンケート調査を踏まえ、わが国において有効かつ実践可能な方法論を提案する。ついで全国の透析予防指導実施機関に対して、提案する方法論の実現性について再度アンケート調査を行うと共に、研究班の施設においてその実効性の検証作業を行い、全国に普及可能な栄養指導法の確立を目的としている。

2016年9月(3Q)より本研究を開始した。直ちに日本病態栄養学会に対してデータベースの進行状況の確認と、解析のための準備を行い、2017年2月には概括的な結果を報告する。日本人を対象とした糖尿病腎症の重症化予防に向けた栄養指導に関する文献のシステマティックレビューについても1)栄養指導法、2)摂取量把握法、3)たんぱく質・塩分制限の有効性・安全性に係る文献収集を既に完了したので報告する。さらに、全国の透析予防指導実施機関に対して、実際の指導法と治療成績に関するアンケート調査結果についても報告する。

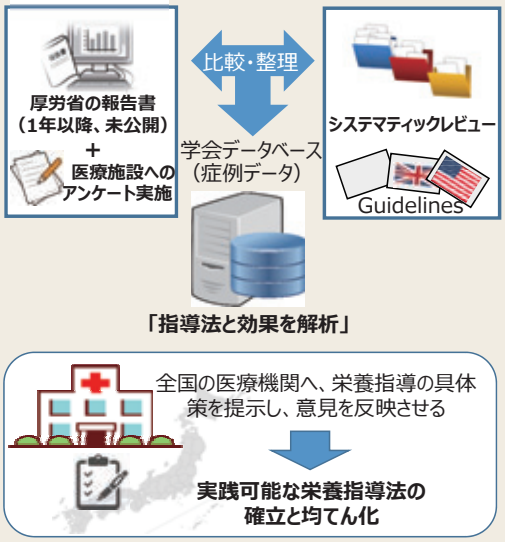
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

糖尿病腎症の重症化予防に向けた栄養指導の方法とその効果に関する研究

関西電力病院　総長　**清野 裕**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 経験豊富な施設の栄養指導法と効果を明らかにする
- 日本人に適した栄養指導の科学的根拠を確立し、諸外国との相違点を明確化する
- 糖尿病腎症の重症化予防に資する実践可能な栄養指導法の確立と均てん化を図る

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病腎症

1)日本病態栄養学会「糖尿病透析予防」データベースの解析から、栄養指導法と効果を明らかにする。

2)日本人を対象とした栄養指導法に関するシステマティックレビューを行い、科学的根拠を確立する。

3)栄養指導法に関する諸外国のガイドラインならびに科学的根拠について、1)及び2)の研究結果と比較を行い、国際的な相違点を明確化する。

4)アンケート調査を行い、厚生支局に提出した「糖尿病透析予防指導管理料に係る報告書」の詳細及び、臨床現場における問題点を明らかにする。

5)以上の結果より、糖尿病腎症の重症化予防に向けた栄養指導について、有効かつ実践可能な方法論を提示し、検証作業を行い、その確立と均てん化を図る。

成人先天性心疾患患者の臨床像に関する多施設前向き研究 -CHART-2 研究からの第１報-

成人先天性心疾患の遠隔期合併症・問題点の解明とリスク低減への対処法開発に関する研究

建部 俊介

国立大学法人東北大学　大学病院

建部 俊介[1]、坂田 泰彦[1]、宮田 敏[1]、杉村 宏一郎[1]、佐藤 公雄[1]、白戸 崇[1]、齋木 佳克[1]、安達 理[1]、木村 正人[1]、立野 滋[2]、小山 耕太郎[3]、中島 弘道[4]

[1] 東北大学、[2] 千葉県循環器病センター、[3] 岩手医科大学、[4] 千葉県こども病院

発表の要旨

背景:小児期の治療成績向上により、成人期に達する先天性心疾患（ACHD）患者が急速に増加している。これらACHD患者は、遠隔期に心不全、不整脈、肺高血圧症などの心臓合併症を発症し、更に妊娠出産、精神心理、医学社会学的問題など、広範な課題を抱える。しかしその実態解明は十分とは言えず、長期予後との関わりも不明である。今回、ACHD患者の予後とそのリスク因子に関係するエビデンスを構築する目的に、多施設共同前向き登録観察研究を開始した。本研究は、第二次東北慢性心不全登録研究（CHART2研究）、東北大学、千葉県循環器病センター、千葉県こども病院、岩手医科大学より、2016～2019年の期間にACHD患者～1,500例の登録を目指している。

方法と結果:予備的解析として、本研究の中心的コホートを成すCHART2研究に登録されたACHD患者のデータを解析した。ACHDは全登録患者10,214例のうちの190例（1.9%）を占めた。平均年齢は54歳、女性比率51%で、症候性心不全であるAHA/ACC慢性心不全ステージC以上は82例（43%）であった。先天性心疾患の主診断は、心房中隔欠損症（41%）が最多で、以下、心室中隔欠損症（36%）、ファロー四徴症（13%）であった。慢性心不全のリスク因子となる高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙率はそれぞれ55%、19%、65%、28%であった。また約1/3のACHD患者に貧血、慢性腎臓病ステージ3以上が合併していた。予後に関し、中央値5.7年のフォローアップ期間中、総死亡および心不全入院率はそれぞれ10.2%、18.6%であった。

結論:予備的検討により、ACHD患者の心血管疾患リスク因子の合併は高率であり、ACHD患者の予後不良と関連している可能性がある。これらリスク因子への介入が、ACHD患者の予後改善につながることが期待される。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

成人先天性心疾患の遠隔期合併症・問題点の解明とリスク低減への対処法開発に関する研究

国立大学法人東北大学　大学病院　助教　**建部 俊介**

▶研究概要図

▶目指している成果

- 成人先天性心疾患患者の生命予後、遠隔期合併症および医学社会学的問題点の実態解明
- 生命予後やQOL改善に資する関連因子の同定と介入の可能性についての検討

▶研究概要

対象疾患名:成人先天性心疾患

小児期治療の向上により、成人先天性心疾患（ACHD）患者が急速に増加している。それに伴いACHDの遠隔期合併症・医学社会学的問題点が克服すべき新たな課題として認識されるようになった。しかしこれら遠隔期問題点の実態は十分に解明はされておらず、ACHD診療に関するエビデンスは不足している。本研究では、現在の我が国のACHDにおける遠隔期合併症と医学社会学的問題点を、小児期因子を含めた後ろ向き実態調査と、前向きに診療状況の変化、合併症・問題点の発症を多施設共同観察研究することで、我が国のACHD症例の生命予後およびQOL改善のためのリスク因子の解明と適切な介入方法のあり方を提示することを目的とする。

成人先天性心疾患の長期予後の視点に基づいた介入のあり方に関する研究

成人先天性心疾患の長期予後の視点に基づいた介入のあり方に関する研究

安田 聡

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

安田 聡[1]、白石 公[1]、大内 秀雄[1]、宍戸 稔聡[1]、大郷 剛[1]、宮本 恵宏[1]、赤阪 隆史[2]、丹羽 公一郎[3]、八尾 厚史[4]、赤木 禎治[5]、賀藤 均[6]、掛江 直子[6]、安河内 聰[7]、西村 邦宏[1]、中村 文明[1]、竹上 未紗[1]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 和歌山県立医科大学、[3] 聖路加国際大学、[4] 東京大学、[5] 岡山大学、[6] 国立成育医療研究センター、[7] 長野県立病院機構長野県立こども病院

発表の要旨

先天性心疾患の診療は、近年の医療技術の進歩により患者の90%以上が成人期に到達するようになり、現在では内科領域においても避けることのできない診療領域である。先天性心疾患患者は、小児期から成人期まで一貫した診療体制が必要であるが、日本には未だに小児から成人への移行医療のシステムが十分に整備されていない。そのため、本研究の目的は ①既存の複数のデータベース(日本循環器学会JROAD及びJROAD-DPC・小児慢性期データベース、日本成人先天性心疾患ネットワーク 等)を活用すること ②probability matchingの手法を用いてそれらのデータベースを突合し ③小児から成人までの一貫した患者データベースを構築する ことにある。全国規模での成人先天性心疾患データベースを作成するにあたりprobability matchingを使用した解析を応用した。DPCデータと小児慢性疾病データベースとを突合したpilot研究では、probabilistic matchingにより749名中125名が突合可能であった。小児慢性特定疾病データベースとDPCを突合することにより、現在の治療状況との関連を探索的に検討した。成人先天性心疾患患者が小児科にて診療が継続されている要因を多変量解析にて分析した。小児慢性申請時に強心薬が使用されていたなど重症度や併存疾患等により、成人期の診療科が選択されている可能性が示唆された。既存のJROAD-DPCデータでは、ICDコードの患者情報を収集している。代表的疾患である ファロー四徴症では1248件が存在し、今後フォンタン術後症候群についても検討を加えるとともに、QOLに関しても調査を進める予定である。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

成人先天性心疾患の長期予後の視点に基づいた介入のあり方に関する研究

国立研究開発法人国立循環器病研究センター副院長　**安田 聡**

▶研究概要図

▶目指している成果

1)先天性心疾患診療の基盤となる全国レベルでの患者データベース(DB)の整備

2)各地域の成人先天性心疾患の拠点病院と連携してQOLのデータを収集し適切な介入のあり方について臨床現場に還元できるエビデンスの構築を行う

▶研究概要

対象疾患名:先天性心疾患患者

研究概要:先天性心疾患患者の小児期から成人期にかけてシームレスな診療の実現を目的として、全国レベルでの成人先天性心疾患のデータベースを構築しその実態を解明する。probability matchingを応用し、既存のデータベース(日本循環器学会JROAD及びJROAD-DPC・小児慢性期データベース、日本成人先天性心疾患ネットワーク)を突合し全国レベルでのデータベースを構築する。患者データが蓄積されることにより、先天性心疾患の長期予後の視点に基づいた介入の在り方、すなわち小児期の手術時期や手術方法の選択とともに成人期の合併症・薬物療法について検討し、先天性心疾患患者予後およびOQLとの関連性について解析する。

ペリサイト消失網膜症モデルマウスを用いた糖尿病網膜症の創薬開発

マクロファージを標的とした糖尿病網膜症の抗体医薬開発

植村 明嘉

名古屋市立大学　大学院医学研究科

植村 明嘉[1]、西山 功一[2]、今井 俊夫[3]、池田 わたる[3]

[1] 名古屋市立大学、[2] 熊本大学、[3] 株式会社カン研究所

発表の要旨

糖尿病患者の約35%にみられる網膜症（全世界で9,300万人、本邦で140万人）では、年余にわたる高血糖を経た後に網膜毛細血管壁のバリア機能が破綻して浮腫・出血をきたし、視力が著しく低下する。網膜症がさらに進行すると、毛細血管の閉塞に伴って形成される新生血管が硝子体出血や網膜剝離をきたして失明に至る（本邦では年間約3,000人）。糖尿病網膜症に対しては、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害薬の眼内投与療法が広く普及しているが、治療効果が限定的である上、薬剤費が高額であることから、新規創薬開発が喫緊の課題となっている。しかし高血糖モデル動物ではヒト網膜症を再現できないことが、糖尿病網膜症の病態解明・創薬開発を進める上で大きな障壁となっている。一方、糖尿病患者の剖検眼では網膜毛細血管壁を被覆するペリサイトの変性・脱落が観察されており、ペリサイト消失に伴う血管壁の脆弱化が血液網膜関門を破綻させると考えられてきた。そこで我々は、血管内皮細胞が分泌する血小板由来増殖因子B（PDGF-B）がペリサイトの集積を促進することに着目し、PDGF受容体β（PDGFRβ）に対する阻害抗体を新生仔マウスに投与して網膜血管壁のペリサイトを消失させ、糖尿病網膜症と同様の血管異常を再現することに成功した（J Clin Invest 2002）。ペリサイトを消失した網膜血管壁の周囲には多数のマクロファージが浸潤するが、クロドロン酸投与によりマクロファージを消失させると浮腫・出血が劇的に改善する（JCI Insight 2017）ことから、マクロファージが分泌するシグナル分子が内皮細胞のバリア機能を破綻させると考えられる。本研究課題では、ペリサイト消失網膜症モデルマウスを用いた網羅遺伝子発現解析によりマクロファージ由来シグナル分子を同定し、これを標的とした抗体医薬を開発する。本研究の成果は、網膜症に加えて腎症などの糖尿病細小血管障害や、血液脳関門の破綻をきたす神経変性疾患の病態解明・創薬開発にも資すると期待される。

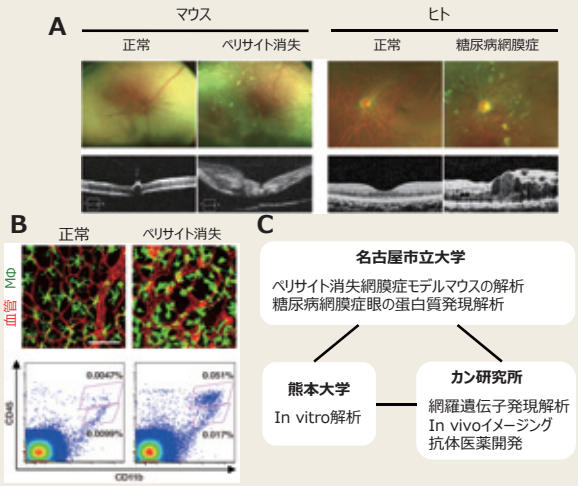
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

マクロファージを標的とした糖尿病網膜症の抗体医薬開発

名古屋市立大学　大学院医学研究科　網膜血管生物学寄附講座　教授　**植村 明嘉**

▶研究概要図



A ペリサイト消失による糖尿病網膜症の再現
B ペリサイト消失網膜におけるマクロファージ
C 研究体制

▶目指している成果

- 糖尿病網膜症の病態解明
- マクロファージを標的とした抗体医薬の開発
- 糖尿病網膜症の前臨床試験

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病網膜症

(1) マクロファージ由来シグナル分子の同定
ペリサイトを消失したマウス網膜に浸潤するマクロファージを精製し、膜型・可溶型蛋白質をコードする遺伝子を同定する。これらのシグナル分子につき、糖尿病網膜症患者の硝子体における蛋白質発現量を解析する。

(2) マクロファージ由来シグナル分子の機能解析
生体網膜イメージング技術やin vitro三次元血管新生モデルを用いて、血管壁バリア機能や細胞動態の制御におけるマクロファージ由来シグナル分子の生理機能を明らかにする。

(3) 抗体医薬の開発
ヒト型化抗体を樹立し、前臨床試験を実施する。

超音波ガイド下穿刺のチーム医療への展開とトレーニングプログラムの開発

超音波ガイド下穿刺のチーム医療への展開とトレーニングプログラムの開発

浅尾 高行

群馬大学未来先端研究機構　ビッグデータ統合解析センター

浅尾 高行[1]、徳嶺 譲芳[2]、安藤 秀明[3]、神田 清子[1]、井手野 由季[1]

[1] 群馬大学、[2] 杏林大学、[3] 秋田大学

■ 発表の要旨

医療安全の面からも超音波装置を用いた中心静脈穿刺が推奨されている。超音波のスキャン面に沿った長軸穿刺（In Plane法）用の新規穿刺ガイド（Optical Needle Guide,以下ONG）の有用性をCVCトレーニングセミナーで検討した。またトレーニング法の開発を行った。

<方法>

1）ONGによる穿刺精度の評価

模擬血管モデルの血管内に内視鏡カメラを挿入した評価機器を開発した。超音波ガイド下CVCセミナー参加医師（n=42）を対象としてONG使用の有無で超音波画像と血管内画像による穿刺精度を評価した。

2）看護師対象の末梢血管トレーニング評価

看護大学院生を対象（n=7）に超音波装置の基本操作のトレーニングとONGを用いた穿刺のインストラクションを行った後、2週間の携帯型エコーを含むトレーニングキットを貸出して自主トレーニングをしてもらった。第2回のトレーニングセミナー後に1）と同様の技術評価を行った。

3）拡張現実を利用したLearning system（ARL）開発

スマートフォン対応で自主トレーニングを実現する教材システムを開発しダウンロードサーバーにセットアップした。

<結果>

1）ONGの効果

超音波画像解析では針先が有意に明瞭に描出されていた（P=0.02）。血管内画像を用いた穿刺成功率はONG使用した場合、トレーニング前81%に対しトレーニング後では100%であった（P=0.04）。血管中心からの穿刺誤差もONGの使用にて有意に低下した（P=0.03）。

2）看護師対象の自主トレーニングの効果

適切な教材、セミナーとトレーニングセットの貸出により自主トレーニング後の穿刺精度評価で医師対象のセミナーと同等の教育効果が認められた。

<考察、結語>

非臨床試験により新規穿刺ガイドの有用性が確認された。また、ARL教材を用いた自主トレーニング併用セミナーの可能性が示唆された。

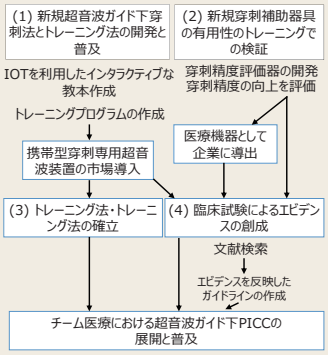
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

超音波ガイド下穿刺のチーム医療への展開とトレーニングプログラムの開発

群馬大学未来先端研究機構　ビッグデータ統合解析センター　教授　**浅尾 高行**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 多職種対象の超音波ガイド下穿刺の普及
- 精度の高い安全な超音波ガイド下穿刺の実現
- 有効で効率的なトレーニング法の開発
- チーム医療での超音波ガイド下PICCのトレーニングシステムの確立と普及

▶研究概要

対象疾患名:中心静脈カテーテルが必要な疾患

高い穿刺精度を実現する新規穿刺補助器具の非臨床、臨床試験による有用性の評価を行う。合わせてトレーニング教材の製造・供給体制を確立しつつ超音波ガイド下穿刺を確実に行うための器具とトレーニングプログラムの開発と有効性の検証を行う。さらに、PICCのトレーニングを含めた医師以外のMedical Stuffも対象にした指針の作成に必要なエビデンスの創生を目指す。

急性期を中心とした循環器疾患における緩和ケアと医療の質指標に関して

循環器疾患患者に関する質の高い客観的指標分析（予後予測モデル）を基にした終末期緩和ケアの質評価および教育プログラムの構築

水野 篤

学校法人聖路加国際大学　聖路加国際病院　循環器内科

水野 篤[1]、高山 守正[2]、丹羽 公一郎[1]、宇都宮 明美[1]、林 章敏[1]、河野 隆志[3]

[1] 聖路加国際大学、[2] 榊原記念病院、[3] 慶應義塾大学

発表の要旨

がん領域では診断早期から緩和ケアを行うことは、比較的よく知られるようになっている。しかし、がん領域で確立しつつある緩和ケアと比較して同じように死亡率の高い循環器疾患における緩和ケアの取組みの遅れは際立っている。その要因としては、以下の内容が挙げられる。

①寛解（良くなったり）・増悪（悪くなったり）を繰り返すため予後予測（死亡時期を予測すること）が難しい

②侵襲性の高い治療（人工呼吸管理など、患者自身にも負担が強くかかると考えられる治療）が症状緩和の要素を含むこと

③突然死を含む急性増悪（急に状態が悪くなること）時に治療方針を決定する必要がある

という上記背景から、がん領域の緩和ケアを参考にしながらも、循環器特有の緩和ケアの取組みが極めて重要になる。

本研究では、循環器疾患における緩和ケアにおける医療の質を評価する指標を策定する予定（3年計画）である。本年度はまず循環器疾患における緩和医療の質に関してのSystematic review（網羅的文献検索:論文を網羅的に調べること）を行った。循環器疾患で緩和医療の質指標はまだ世界的に決まった報告が認められなかったため、がん領域における緩和ケア指標が循環器に適用可能かどうかを検討した。今回新たに作成した7つのカテゴリーに分類し、今年度質評価指標の策定に関して、デルファイ法を用いて行う予定である。

さらに臨床医の先生方に非がん患者における緩和ケアの認知度、予後予測モデル（予後予測をする予測ツール）の使用頻度などについてアンケート調査を行った。非がん患者における緩和ケアの認知度は71.8%と高い一方で、広く実践・普及されているという答えは26.4%と普及しているとは言い難い印象がある。実際に予後予測予後予測モデルを使用している頻度はわずか3%という解答であった。

次年度は実際の患者におけるデータを収集し、質指標の妥当性の評価を行う予定である。

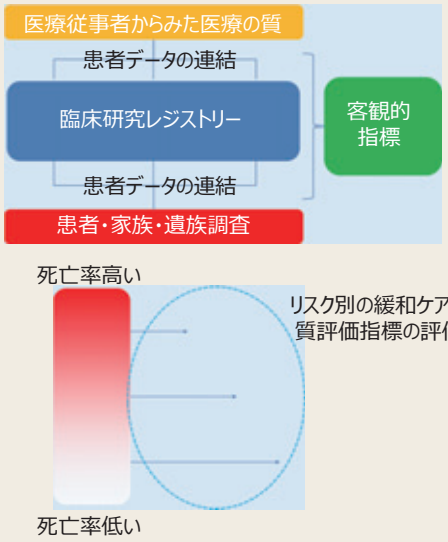
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

循環器疾患患者に関する質の高い客観的指標分析（予後予測モデル）を基にした終末期緩和ケアの質評価および教育プログラムの構築

聖路加国際病院　循環器内科　**水野 篤**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 急性期循環器緩和医療の質評価指標の開発
- リスク別での緩和ケアの質評価のベンチマークデータ
- 急性期循環器緩和医療の教育プログラムの構築

▶研究概要

対象疾患名:循環器疾患（心不全・心筋梗塞など）

循環器緩和ケアの難しさは上記抄録の通りであるが、がんに次ぎ死亡率が高い循環器疾患においても緩和ケアの必要性は言うまでもない。しかし、これまでに循環器疾患における緩和ケアというものの具体的な質評価指標は世界的にもなかったため、本研究で特に急性期疾患に関して明らかにする予定である。

予後予測モデルの外的妥当性を評価してある臨床研究レジストリーに登録されているデータと患者・家族・遺族調査と、診療録から得られる客観的指標、医療従事者からみた質評価指標を組み合わせることで、リスク別に統合的な医療の質評価を行うことができる。

特発性心室細動の網羅的な遺伝子解析による突然死リスク予測と病態解明に関する研究

特発性心室細動の網羅的な遺伝子解析による突然死リスクと病態解明に関する研究

相庭 武司

国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科

相庭 武司[1]、高橋 篤[1]、草野 研吾[1]、鎌倉 令[1]、植田 初江[1]、宮本 恵宏[1]、堀江 稔[2]、清水 渉[3]、林 研至[4]、蒔田 直昌[5]、田中 敏博[6]、八木原 伸江[7]、中野 由紀子[8]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 滋賀医科大学、[3] 日本医科大学、[4] 金沢大学、[5] 長崎大学、[6] 東京医科歯科大学、[7] 新潟大学、[8] 広島大学

発表の要旨

我が国では推定年間約5～7万人が心臓突然死していると言われ、その主な原因は重症不整脈である。多くの臨床研究により不整脈死の主要原因であるﾌﾞﾙｶﾞﾀﾞ症候群（BrS）や、先天性QT延長症候群（LQTS）などは定期的な心電図検査により診断される例が増えている。さらに両症候群の遺伝学的素因についてもいくつかの代表的な原因遺伝子が判明している。しかしながら実際には突然VFを発症し心肺蘇生された患者の原因がBrSやLQTSではない例も非常に多い。このような非BrS非LQTSの特発性VF例における遺伝学的な要因とその臨床的なリスク評価については未解明な部分が多く、また網羅的な遺伝子解析はこれまで行われていない。

本研究では非BrS非LQTSのVF蘇生後患者200例を対象に網羅的な遺伝子解析（全エクソン解析）を行い、VF発生状況などの臨床情報（年齢、性別、心電図所見など）を詳細に解析し、VF発生と遺伝子多型・変異との関係を解明する。さらに本研究から推定されたVF関連遺伝子について、既存のBrSやLQTSの遺伝子の網羅的解析結果と相互的にデータを共有することにより、日本人における重症不整脈・突然死の遺伝的背景因子を解明する。

ゲノム情報は次世代シーケンサーにより得られた全エクソンの遺伝統計学に基づいた品質管理を行い、ヒトゲノムへの標準配列へのマッピング、各サンプルの変異・多型を同定する。読み取り深度やストランドバイアスなどを評価し、シーケンスエラーなどを考慮した高精度な解析を実施。同定された変異に対し、in-house のデータおよび東北メディカル・メガバンク機構、Human Genetic Variation などの公開されているゲノムデータベースの変異・多型情報と比較し、VF患者群特異的な変異を抽出する。最終的にはVFと関連のある変異・多型を遺伝統計解析により検証し、候補遺伝子の同定を行っている。

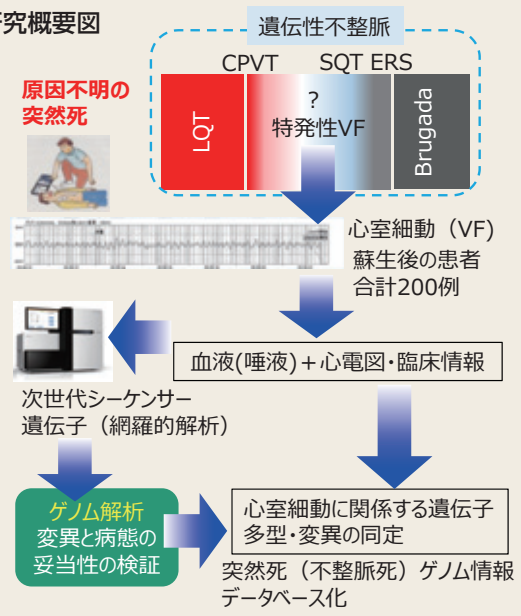
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

特発性心室細動の網羅的な遺伝子解析による突然死リスク予測と病態解明に関する研究

国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医長　**相庭 武司**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 心臓突然死患者の遺伝的背景
- QT延長・Brugada症候群以外の心室細動の原因網羅的遺伝子解析（全エクソン解析結果）
- 上記をもとにした病態解明、突然死のリスク予測

▶研究概要

対象疾患名:特発性心室細動・心肺蘇生後の患者（原因がQT延長（LQTS）、Brugada症候群を除く）

本研究では非LQT・非Brugada症候群で心室細動（VF）蘇生後の患者200例を対象に網羅的な遺伝子解析（全エクソン解析）を行い、VF発生状況などの臨床情報（年齢、性別、心電図所見など）を詳細に解析し、VF発生と遺伝子多型・変異との関係を解明する。さらに本研究から推定されたVF関連遺伝子について、既存のBrugadaやLQTSの遺伝子の網羅的解析結果と相互的にデータを共有することにより、日本人における重症不整脈・突然死の遺伝的背景因子を解明する。

家族性高コレステロール血症に対する臨床応用を目指した網羅的遺伝子診断スキームの確立：病原遺伝子変異の同定および臨床的意義の検討

家族性高コレステロール血症に対する臨床応用を目指した網羅的遺伝子診断スキームの確立：病原遺伝子変異の同定および臨床的意義の検討

山岸 正和

国立大学法人金沢大学・医薬保健研究域医学系循環器病態内科学

山岸 正和[1]、田嶋 敦[1]、細道 一善[1]、川尻 剛照[1]、多田 隼人[1]

[1] 金沢大学

発表の要旨

家族性高コレステロール血症（FH）は若年性心筋梗塞の原因となり得る遺伝性難治疾患であり、その早期診断および動脈硬化症の発症予測は重要な課題である。しかし、臨床応用可能な網羅的遺伝子解析スキーム、同定された変異の評価方法、およびその臨床的意義を総合的に検討した研究は皆無である。今回、原発性にLDLコレステロールが180mg/dl以上を呈する500例に対して応用し、①家族性高コレステロール血症に対する臨床への応用を前提とした網羅的遺伝子解析スキームを確立すること、②冠動脈疾患の発症予測能の観点から本症の遺伝子診断の臨床的意義を検討すること、③網羅的遺伝子解析スキームにより新規原因遺伝子を検索・同定することを目的とし解析を行った。次世代シークエンサー（イルミナ社MiSeqシステム）を使用し、本症の原因遺伝子として知られるLDL受容体やPCSK9遺伝子等を含む21遺伝子領域（約0.8Mb）にターゲットを絞ることにより、冗長度100×で96症例の解析を48時間以内に解析可能なスキームを樹立した。500例中、現時点で解析が終了した384例（男性151例、平均年齢45才）のうち167例（43%）に病原性変異を認めた。病原性遺伝子変異の有無、FH臨床所見の有無により4群に分けて冠動脈疾患有病率を比較検討したところ、病原性変異・FH臨床所見両者を有する症例は、両者とも伴わない集団と比較し5.6倍のオッズ比増加を示した。500例全例での解析を進めるとともに、病原性変異が認められなかった症例に対し全ゲノムシークエンシング解析を行い新規原因分子の探索を行う予定である。

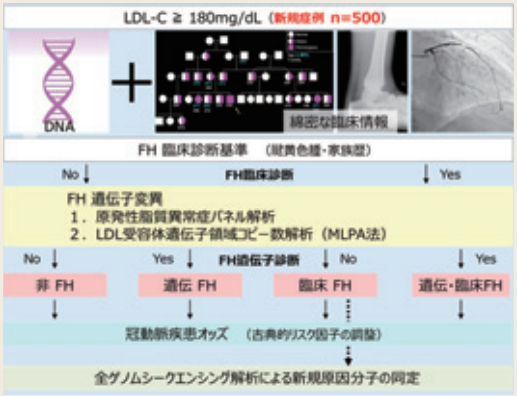
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

家族性高コレステロール血症に対する臨床応用を目指した網羅的遺伝子診断スキームの確立：病原遺伝子変異の同定および臨床的意義の検討

国立大学法人金沢大学・医薬保健研究域医学系（循環器病態内科学）・教授　山岸 正和

研究概要図



FHを含む遺伝性脂質異常症の既知原因21遺伝子

ABCA1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOB, APOC2, APOC3, APOA5, APOE, CETP, GPIHBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPG, LMF1, LPL, MTTP, PCSK9, SAR1B

目指している成果

目指している成果を簡潔にご説明下さい。（成果物等）

- FH網羅的遺伝子解析スキームの樹立
- FHの診断能向上（臨床診断・遺伝子診断）
- FHの遺伝子・臨床診断による冠動脈疾患発症予測制度の向上
- 新規FH関連遺伝子の同定

研究概要

対象疾患名:家族性高コレステロール血症（FH）

以下、概要の本文

ターゲット遺伝子21遺伝子のコーディング領域を中心にカバーし（平均冗長度 80×）、解析系を確立した。現時点で384例の解析が終了し、そのうち病原性変異を167例に認めた。病原性変異の有無、FH臨床徴候の有無により4群に分けて冠動脈疾患有病率を比較検討したところ、病原性変異・FH臨床兆候の存在は両方認めない集団と比較し5.6倍のオッズ比増加と関連していた。

遺伝子解析による家族性高コレステロール血症の診断精度の向上・冠動脈疾患の成り易さの予測方法の確立

家族性高コレステロール血症の新規原因遺伝子解析研究
―診断精度向上・冠動脈疾患リスク層別化を目的として―

斯波 真理子

国立研究開発法人　国立循環器病研究センター 病態代謝部

斯波 真理子[1]、石橋 俊[2]、片岡 有[1]、高橋 篤[1]、野原 淳[3]、安田 聡[1]、野口 暉夫[1]、堀 美香[1]、宮本 恵宏[1]、南野 直人[1]、関根 章博[1]、小倉 正恒[1]、細田 公則[1]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 自治医科大学、[3] 金沢大学

発表の要旨

家族性高コレステロール血症（FH）は、若年より冠動脈疾患を発症する遺伝病であり、心筋梗塞患者の10%はFHという報告もあることから、FHの早期診断・的確な治療の対策が急務である。我が国では、FH原因遺伝子としてLDL受容体（LDLR）・PCSK9が報告されているが、FH患者の40%で、これらの遺伝子に変異を認めない。そこで本研究では、1）40%の原因不明の FH 症例から新しい原因遺伝子を見つけること、2）LDLR もしくは PCSK9遺伝子に変異をもつ60%のFH症例から、冠動脈疾患の成り易さを調べること、3）1),2）の成果を合わせ、遺伝子情報を利用したFHの新しい診断基準を提案し、治療に役立てることを目的とした。

1）原因不明のFH 175例（患者112例とその家族63例）の全遺伝子情報を取得し、現在原因となる遺伝子の探索を行っている。

2）当センターのFH 581例のうち60%に、LDLRもしくはPCSK9変異を認めた。また、サンガー法という通常の検査方法で検出できないLDLRの構造異常変異を調べたところ、解析症例の6%に変異が認められた。LDLRとPCSK9遺伝子の両方に変異を有する症例の割合は3.5%であった。冠動脈疾患の罹患頻度は、LDLR遺伝子変異とは関係しなかったが、LDLRとPCSK9遺伝子の両方に変異のある症例はLDLR遺伝子にのみ変異のある症例に比して未治療時LDL-コレステロール値に差はないが、急性冠症候群の合併頻度は有意に高率であった。

3）2）の結果から、遺伝子解析の実施により、FH の重症例を早期に見つけ、冠動脈疾患の発症予防ならびに予後改善に役立てることを提案する。また、我々は、FHに関わる遺伝子変異の意義について、金沢大学、原発性高脂血症調査研究班、遺伝学専門家とともにFH遺伝子診断協議会を立ち上げ、現行のFH診断基準の検証を行い、より高い感度・特異度を示す診断基準について検討している。

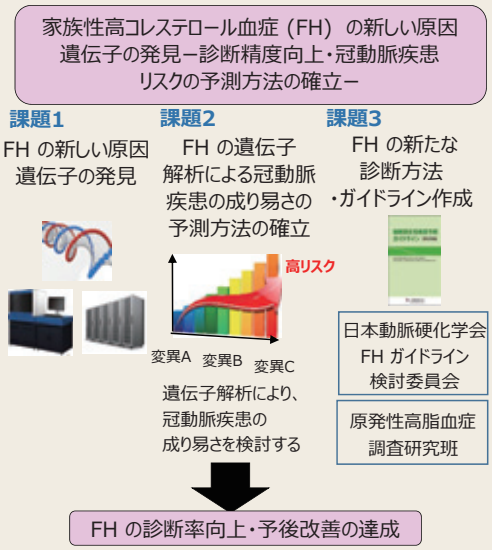
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

家族性高コレステロール血症の新規原因遺伝子解析研究
―診断精度向上・冠動脈疾患リスク層別化を目的として―

国立研究開発法人　国立循環器病研究センター・研究所・病態代謝部・部長　**斯波 真理子**

▶研究概要図



▶目指している成果

- FH の新しい原因遺伝子を発見する
- 遺伝子解析により冠動脈疾患の成り易さを明らかにする
- 遺伝子解析により FH を正確に診断する
- 研究成果をガイドラインへ反映して FH の予後を改善する

▶研究概要

対象疾患名:家族性高コレステロール血症（FH）

FHは生まれたときから高LDLコレステロール（LDL-C）血症であり、若年より冠動脈疾患を発症する遺伝病である。心筋梗塞患者の10% はFHであることも報告されており、FHの早期診断・的確な治療は、冠動脈疾患の発症予防・予知ならびに予後改善に加え、増大する医療費の効率的な利用の面からも早急な対策が必要である。

本研究では、1）FHの新しい遺伝子を探索し、病態との関連を明らかにすること、2）遺伝子解析により冠動脈疾患の成り易さを明らかにし、冠動脈疾患の予測方法を確立する。3）1),2）の成果を合わせ、FHの新たな診断方法を提案してガイドラインに反映しており、FHの予後改善に取り組んでいる。

多層オミックス解析による心不全リバースリモデリングの診断基準と予測法の作成

多層オミックス解析による心不全リバースリモデリングの予測法の開発と予測精度の向上

南野 直人

国立研究開発法人国立循環器病研究センター　創薬オミックス解析センター

南野 直人[1]、髙橋 篤[1]、白井 学[1]、福嶌 教偉[1]

[1] 国立循環器病研究センター

発表の要旨

心不全は循環器疾患における最大の克服課題で、5年生存率は70%程度と低く、入退院を繰り返し重症化する例が大半である。このため超高齢化社会を迎える我が国では、患者が集積して心不全パンデミックに陥ると推定されている。近年、βブロッカー、アンジオテンシン受容体ブロッカーなどの薬物療法、左室補助人工心臓（LVAD）などの非薬物療法により「リバースリモデリング」が起こり、心機能の安定的回復に至る症例が認められる。そのため、治療法開発や創薬にはリバースリモデリングの分子機序解明が必要であるが、未だ診断基準も設定されていない。

心不全のように多様な因子が交絡する疾患の原因究明には、個別的な解析研究ではなく、オミックス解析に基づく分子網羅的な情報基盤の構築と、総合的な解析・評価に基づく治療戦略の作成が不可欠と考えられる。本研究では、重症心不全でLVADを装着した50症例、その後に心臓移植を受けた15症例の摘出心筋組織を対象に多層オミックス解析（mRNA、タンパク質、DNAメチル化など）を行い、解析情報を収集した。対象症例中の3例は明確な回復を示しリバースリモデリングの可能性が高いため、生体分子の変動情報と臨床情報（病理所見、心エコー及びカテーテル検査、血液検査など）を非回復症例と比較し、リバースリモデリングの診断基準の作成を進めている。

設定した診断基準とLVAD装着時のオミックス解析情報から、リバースリモデリングの予測を可能とする分子情報を選定し、予測アルゴリズムの作成も進めている。15例では心臓移植時の分子情報と臨床情報も得られており、リバースリモデリングの有無、回復度などを基準に予測法の評価、改良が可能で、対象分子情報の変更、アルゴリズムの改善により予測精度を向上させる予定である。また、リバースリモデリングの誘導に必要な分子経路と機序についても、分子経路情報を基盤に検討を進めている。

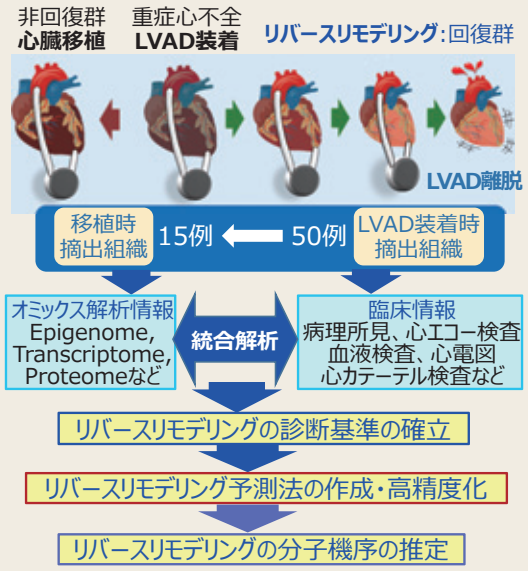
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

多層オミックス解析による心不全リバースリモデリングの予測法の開発と予測精度の向上

国立研究開発法人　国立循環器病研究センター　創薬オミックス解析センター　**南野 直人**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 左室補助人工心臓（LVAD）装着による心不全リバースリモデリングの診断基準を作成
- LVAD装着時のオミックス解析情報を用いたリバースリモデリング予測法の作成
- 心臓の機能回復を図る個別化医療の実現（最終）

▶研究概要

対象疾患名:重症心不全

心不全の克服は、循環器病における最大の課題である。

左室補助人工心臓（LVAD）装着や薬物療法により、心臓の機能や形態が回復するリバースリモデリングが起こることがわかってきたが、明確な診断基準がない。LVAD装着患者50例、同一患者で心臓移植を受けた15例の摘出心筋組織について、3種のオミックス解析を実施する。得られた高精度の生体分子情報と臨床情報の比較解析より、リバースリモデリングの診断基準を作成する。次に、LVAD装着時のオミックス解析情報に基づき、リバースリモデリングによる心機能回復の予測法を作成し、心臓移植例の情報を用いて評価、改善を行う。さらに、リバースリモデリングを誘導する分子機序を推定し、心不全の創薬や治療法の標的探索へ展開する生体分子情報基盤を構築する。

心筋病理細胞核クロマチン評価による心不全リバースリモデリング予測

心筋病理細胞核クロマチンスコアを用いた心不全リバースリモデリング予測と多層的オミックス解析による心不全層別化指標の開発

坂田 泰史

大阪大学　大学院医学系研究科　循環器内科学

坂田　泰史 [1]

[1] 大阪大学

発表の要旨

心不全は、国内数十万人が罹患し、その数は増加の一途をたどる病気である。冠動脈疾患、弁膜疾患、高血圧性心疾患、心筋疾患が主な原因となるが、心臓の機能が高度に低下した重症例の多くは我が国では心筋症である。それら症例のなかには、薬物などのあらゆる最適化療法を行っても不可逆的に進行増悪する症例が存在する一方で、最適な治療により心機能が回復するリバースリモデリング症例が存在する。不可逆的に進行する症例は、補助人工心臓治療や心臓移植医療などを早期に考慮することが望まれるが、病態初期からの判別は難しく、治療反応性を予測できる臨床指標の確立が望まれている。近年、我々は細胞核構造評価の新規概念に基づく病理クロマチン評価法を確立し、心不全における心筋細胞核構造変化と心事故発生率との相関を見出した。そこで、本研究は、心不全の中でリバースリモデリングの恩恵が大きい心機能が高度に低下した（左室駆出率35%以下）心筋症の症例194例を対象とし、心筋病理の電子顕微鏡写真から不全心筋細胞に特徴的な核形態変化である不連続な細胞核膜クロマチン構造をもつ症例と細胞核膜が連続し境界輪郭を明確に検出できる細胞核をもつ症例とに分け、1年後のリバースリモデリングを予測できるかを検討した。結果、不連続な細胞核膜クロマチン構造を16例に認め、抗がん剤による心筋症の1例（6%）以外ではリバースリモデリングは認めなかった。それに比し、細胞核膜が連続した症例ではリバースリモデリングを42%と高率に認め（$p<0.01$）、この差は、年齢や左室駆出率などの心不全指標で調節後も有意であった。これらの結果から、核膜クロマチン構造の評価により不可逆進行例を見出すことができ、さらに層別化された症例でゲノム解析やメタボローム解析などを行うことによって、リバースリモデリングの病態解明や新規のバイオマーカーに繋がる知見が得られるものと考え、研究を進めている。

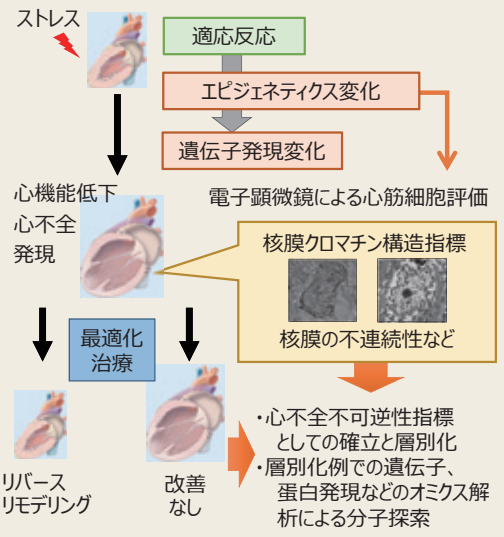
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

心筋病理細胞核クロマチンスコアを用いた心不全リバースリモデリング予測と多層的オミックス解析による心不全層別化指標の開発

大阪大学大学院　医学系研究科　循環器内科学教授　**坂田 泰史**

研究概要図



目指している成果

- クロマチン評価の臨床指標としての有用性確立と不可逆性有無による心不全の疾患層別化
- 新規分子サロゲートマーカーの探索同定
- 心不全層別化にかかわる疾患因子の・同定

研究概要

対象疾患名:拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、その他の心筋症

不全心筋細胞に特徴的な細胞核形態変化、または病理学的エピゲノム解析により、不可逆進行型である非リバースリモデリング例の選別の可否を検討し、臨床指標としての確立を行う。

未だ実用化されていないヒト心不全可逆性の分子指標の探索を、非リバースリモデリング例とリバースリモデリング例の対比や核クロマチン評価による層別化情報と、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームなどの網羅的な多層的なオミックス解析とを組み合わせて行うことで検討する。さらに、核膜クロマチン構造により予測できる理由を明らかにし、新しい治療法確立の手がかりとなる現象の発見を目指す。

食-腸-医をつなぐ生活習慣病の新規メカニズムの解明に向けた腸内細菌叢に関連する生活習慣調査のための調査票開発

食 - 腸 - 医をつなぐ生活習慣病の新規メカニズムの解明と腸内細菌叢やその代謝産物に着目した病態制御法の開発

村上 晴香

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所　　国立健康・栄養研究所

村上 晴香[1]、宮地 元彦[1]、井上 博睦[2]、國澤 純[1]、水口 賢司[1]

[1] 医薬基盤・健康・栄養研究所、[2] 国立国際医療研究センター

発表の要旨

食習慣が生活習慣病の発症に大きく関与していることは広く認知されている。一方、食習慣は腸内細菌叢の構成等に影響を及ぼしており、腸内細菌叢を介した代謝性疾患発症の関連が明らかとなってきている。我々はこれまで、健常者を対象に腸内細菌叢の解析およびデータベース化を進めてきた。本研究は、これまでの基盤を用い、生活習慣病の発症にターゲットをあて、食事と生活習慣病発症との関連における腸内細菌叢の関与について明らかにすることを目的に行っている。本年度は、食事や栄養と腸内細菌叢との関連を研究する上で、食事などを含めた生活習慣調査のための適切な質問票を開発すべく、下記2つの課題について検討を進めている。

①食事･栄養と腸内細菌叢に関する研究のシステマティックレビュー

検索式（"gut microbiota" or "fecal microbiota" or "gut microbiome" or "fecal microbiome"）and（diet or food or nutrition or nutrient）により抽出された文献数は4485本であった。現在、1次レビューを実施中である。

②健常者における食事･栄養と腸内細菌叢との関連

腸内細菌叢の研究参加へ同意が得られた成人男女383名のうち、高血圧、脂質異常症、糖尿病等の既往歴がなく、血圧、血中脂質、血糖値が正常範囲であり、腸内細菌叢の解析が完了した67名を対象とした。食事･栄養については、簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）やその他の食事に関する項目について聞き取りを行い、栄養摂取量を算出した。腸内細菌叢との関連が報告されている食物繊維摂取量は8.0g/1000kcal（4.6～14.9）、野菜摂取量は342g/day（58～927）であり、幅広い個人差が認められた。これら食事･栄養状況が腸内細菌叢と関連しているかについて、今後検討を進める。

上記を通して、腸内細菌叢に影響を及ぼす食事･栄養やその他生活習慣を把握するための調査票を完成させる。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

食 - 腸 - 医をつなぐ生活習慣病の新規メカニズムの解明と腸内細菌叢やその代謝産物に着目した病態制御法の開発

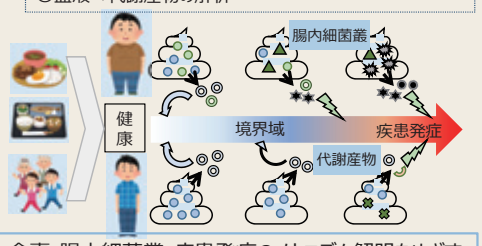
国立研究開発法人 医薬基盤･健康･栄養研究所　　室長　**村上 晴香**

▶研究概要図

対象者	生活習慣病		
	正常*	境界域	疾患
BMI≧25	100名	100名	100名
BMI＜25	100名	100名	100名

*健常者は、厚労科研により収集されたサンプルを使用

○クリニカルデータ（血液データ、体組成、動脈硬化度）
○食事調査（炭水化物、タンパク質、脂質、食物繊維、ビタミン、ミネラル、ダイゼニンなど）
○身体活動･運動量（3次元加速度計による）
○糞便⇒腸内細菌叢や代謝産物の解析
○血液⇒代謝産物の解析



⇨食事-腸内細菌叢-疾患発症のメカニズム解明をめざす

▶目指している成果

- 腸内細菌叢に関連する生活習慣調査のための調査票開発
- 健常者～有疾患者の腸内細菌叢の構成を明らかにする
- 食事と生活習慣病発症との関連における腸内細菌叢の関与を明らかにする

▶研究概要

対象疾患名:生活習慣病

近年、腸内細菌叢と健康･疾患との関わりが注目されている。腸内細菌叢の構成や多様性は、食事や他の生活習慣の影響を受けており、この腸内細菌叢の破綻は消化器疾患のみならず、肥満や糖尿病といった代謝性疾患にも関与していることが明らかとなっている。本研究では、非肥満者および肥満者における健常者、境界域者、有疾患者（計600名）を対象に、食事－腸内細菌叢－疾患発症との関連を検討する。研究参加者の食事や他の生活習慣の調査を行うと共に、糞便を採取し、腸内細菌叢や代謝産物の解析を行う。これら研究参加者から得られた情報は、バイオインフォマティクスの手法を用いて、食事、腸内細菌叢、疾患発症の関連を明らかにし、生活習慣病の新たな予防法や制御法への開発へと繋げていく。

消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病新規治療戦略の確立

消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病新規治療戦略の確立

伊藤 裕

慶應義塾大学　医学部　腎臓内分泌代謝内科

伊藤 裕[1]、寒川 賢治[2]、脇野 修[1]、徳山 博文[1]、中谷 英章[1]

[1] 慶應義塾大学、[2] 国立循環器病研究センター研究所

■ 発表の要旨

国民医療費の増加の一因である慢性腎臓病（CKD）に対し新たな病態の解明と治療戦略の構築が必要である。我々はエネルギー代謝異常という独自の視点から、CKDの新たな病態として腎性インスリン抵抗性症候群（RIRS）の概念を提唱した。

このRIRSはミトコンドリア機能障害とエネルギーの利用障害を引き起こす。さらにCKDでは尿毒素蓄積による食思不振が重積し、エネルギー消耗状態である protein-energy wasting syndrome（PEW）に陥り、PEWはCKD進展に寄与する。このRIRSからPEWそしてCKDの進展に至る病態に対する治療法として消化管ペプチド、グレリンに注目した。

我々はグレリンが腎障害を改善させることを動物実験で明らかにし、グレリンを新規CKD治療法へと臨床応用させ透析進行を予防することを目的とした研究を進めた。

Phase I試験として非透析CKD患者6症例で安全性を確認した。グレリン持続点滴投与を行い血中濃度は腎機能に影響されないこと、有害事象も消化管の運動亢進症状以外認められないことを明らかとした。さらに腎不全モデルラットを用いたグレリンの非臨床試験を施行した。

SDラットに5/6腎摘を施行して腎不全ラットを作成し、グレリン投与群（G群n=6）ではグレリン1mg/kg体重を1ヶ月間投与し、安全性を確認した。その結果G群はグレリン非投与群（C群n=6）と比べ死亡率に差はなく、体重増加、活動度に有意差を認めなかった。G群において積極的な摂餌行動の3分以上の継続が14日後より認められ、グレリンの薬理作用が認められた。尿所見、血液学的検査、腎機能所見、臓器重量について2群間に差は認められなかった。以上より腎不全においてもグレリンの毒性は低く、安全に投与できることが示された。今後投与用量調節のPhaseII試験、有効性確認のPhase III試験を施行する予定である。本治療法の臓器治療から全身治療の方針はCKD治療のパラダイムシフトであり他に競合製品はない。しかもわが国で発見されたペプチドによる研究であり国際展開も有利である。

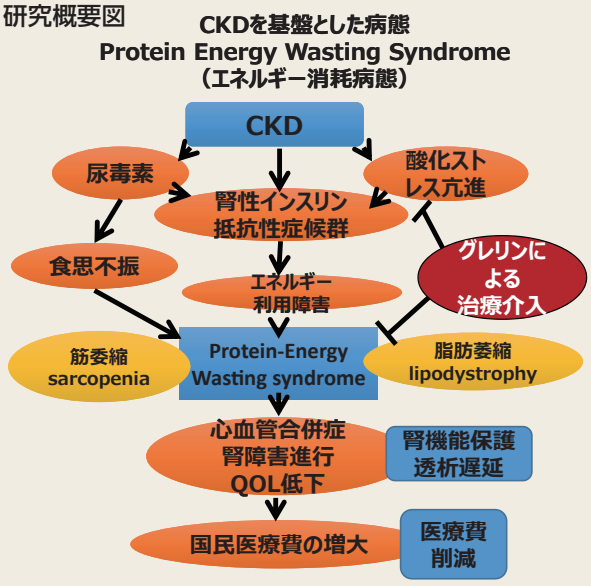
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病新規治療戦略の確立

慶應義塾大学医学部　腎臓内分泌代謝内科　教授　**伊藤 裕**

▶研究概要図



▶目指している成果

・慢性腎臓病に対する新規治療法の開発

▶研究概要

対象疾患名:慢性腎臓病

我々はグレリンが腎障害を改善させることを動物実験で明らかにし、グレリンを新規CKD治療法へと臨床応用させ、透析への進行を予防することを目的とした研究を進めている。

Phase I試験として非透析CKD患者6症例で安全性を確認した。さらに腎不全モデルラットを用いたグレリンの非臨床試験を施行した。

SDラットに5/6腎摘を施行し腎不全ラットを作成し、グレリン投与群ではグレリン1mg/kg体重を1ヶ月間投与し、安全性を確認した。

今後非透析CKD患者を対象に投与用量調節のPhase II試験、有効性確認のPhase III試験を施行する予定である

CKD進行例の実数、診療実態及び予後の調査に関する研究

慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究

山縣 邦弘

筑波大学　医学医療系　腎臓内科学

山縣 邦弘[1]、和田 隆志[2]、柏原 直樹[3]、岡田 浩一[4]、長田 太助[5]、四方 賢一[6]、深川 雅史[7]、旭 浩一[8]、成田 一衛[9]、鶴屋 和彦[10]、藤元 昭一[11]、柴垣 有吾[12]、西 慎一[13]、仲谷 達也[14]、横山 仁[15]、鶴岡 秀一[16]、近藤 正英[1]、中島 直樹[17]、斎藤 知栄[1]、杉山 斉[18]、祖父江 理[19]、丸山 彰一[20]、玉垣 圭一[21]、小林 修三[22]

[1] 筑波大学、[2] 金沢大学、[3] 川崎医科大学、[4] 埼玉医科大学、[5] 自治医科大学、[6] 岡山大学病院、[7] 東海大学、[8] 福島県立医科大学、[9] 新潟大学、[10] 九州大学、[11] 宮崎大学、[12] 聖マリアンナ医科大学、[13] 神戸大学、[14] 大阪市立大学、[15] 金沢医科大学、[16] 日本医科大学、[17] 九州大学病院、[18] 岡山大学、[19] 香川大学、[20] 名古屋大学、[21] 京都府立医科大学、[22] 湘南鎌倉総合病院

■ 発表の要旨

わが国での高齢者人口の増加とともに、ステージの進行したCKD患者数の増加が予想される。CKD進行例の予後改善、新規透析導入数減少が喫緊の課題である。しかしながらこの様な主に腎専門医が診療の中心となるCKD進行例の患者数、原疾患などの正確な情報はない。そこで、これらの調査と治療法の実態を国際比較を含めて把握し、その情報を基に理想の治療法、診療パターンを検討し、腎代替療法へのスムーズな移行についての体制整備も踏まえた、総合的かつ理想的な治療システムの開発を検討する。このため以下の活動を中心に研究を行っている。

1）CKD進行例の腎専門医向けガイドラインの改定:平成26年度に作成したCKDステージG3b-5患者の透析導入回避に向けた診療ガイドラインについて関連学会との連携のもと、その普及率を調査するWEBアンケートを行った。これらをもとに問題点を確認し、新たなエビデンスを加えて更新し、平成29年度の改訂ガイドラインとダイジェスト版の作成・出版を行う。

2）ビックデータを使用しての疫学研究:全国27都道府県の200以上の市長村から2008～2012年度の特定健診データを集積した。さらに死亡個票との突合による予後解析に焦点を置いた解析を実施している。またレセプト情報も備わる国保データベース（KDB）を用いたCKDの実態調査、解析方法の樹立、全診療レセプトを集積したレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を利用して、わが国の腎移植レシピエント患者を加えた全末期慢性腎不全患者数の把握や日本腎臓学会所有のデータベースであるJKDR,JRBRをもとにCKD進行例の実態調査、CKD重症化リスクの解析、予後を調査している。

3）CKD進行例の前向きコホート:国内の腎専門医が診療する2,400例のCKDステージG3b-5患者の前向きコホートを形成し、患者のQOL調査、主治医の診療方針など診療実態や予後の調査を行っている。2017年1月時点で登録患者数は1,600例を超えている。本検討は米国、フランス、ドイツ、ブラジルの同規模の前向きコホートとの国際共同研究（CKDopps）として約5年間の経過観察を行い、国際比較の上で日本のCKD進行例の診療実態とその特徴を浮き彫りにすることが可能となる。

4）理想のCKD診療体制の構築: FROM-J研究とそのフォローアップ検査、国際共同研究の結果、ビックデータの解析をもとに医療経済分析を追加し、今後の高齢化社会での理想的かつ有効なCKD進行例の診療体制を見いだし、その均てん化を目指す。

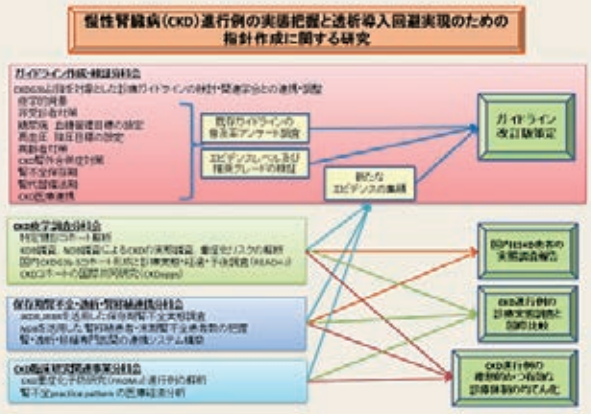
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学　教授　**山縣 邦弘**

▶研究概要図



▶目指している成果

- CKDステージG3b-5患者の透析導入回避に向けた診療ガイドラインの改訂と、必要なエビデンスの確立
- ビックデータ活用による保存期慢性腎不全の実態把握、末期慢性腎不全患者数の確定
- 腎専門医における腎不全診療の我が国の実態と国際比較
- CKD進行例の効率的な診療体制の確立と均てん化

▶研究概要

対象疾患名:慢性腎臓病進行例（ステージ3b以降）

- CKDステージG3b-5患者の透析導入回避に向けた診療ガイドラインの更新による新たな透析導入患者減少の実現をめざす。
- 特定健診コホート、KDBより、CKD重症化リスクの解析、予後調査とCKDG3b-5の患者数と進行状況を調査する。
- 腎専門医が診療する2,400例のCKDステージG3b-5患者の前向きコホートを形成し、診療実態や予後の調査を行い、さらに米国、フランス、ドイツ、ブラジルと国際比較共同研究を行う。
- 関連学会資料ならびにKDB,NDBから腎移植レシピエントで機能移植腎保持者の実態調査を行う。
- 慢性腎不全のQOL調査を合わせた医療経済分析を実施し有効な重症化予防診療システムを確立する。

遺伝子操作による強制的腎臓再生ニッチ開大による効率的ネフロン再生法の開発

霊長類を用いた再生腎臓による実践的前臨床試験

横尾 隆

学校法人慈恵大学　腎臓・高血圧内科

横尾 隆[1]、長嶋 比呂志[2]、横手 伸也[1]、山中 修一郎[1]、田尻 進[1]、松島 雅人[1]、岡野 ジェイムス 洋尚[1]

[1] 慈恵大学、[2] 明治大学

■ 発表の要旨

初年度である本年はまず、 子宮内で発育中のブタ胎仔の腎臓発生直前のニッチにエコー下で細胞注入を試みた。しかし胎生30日以前のブタ胎仔は非常に脆弱でまた羊水中を浮遊しているため、的確に細胞注入するのはかなり難しいことが明らかとなった。一方胎生40日以降のブタ胎仔のnephrogenic zone（新たにネフロンが追加されていく領域）にエコー下でアクセスすることは容易であることが確認された。そこで胎生30日のブタ胎仔に細胞を注入するシステムの構築は継続しながら、これがうまくいかなかった場合を考え、細胞注入のtime windowを広げるシステムの開発を新たに開始した。まずマウスにおいてnephrogenic zoneに腎臓前駆細胞を注入してnativeの後腎に統合されるか検討したところ、腎臓前駆細胞はin vivoでネフロンに分化するものの統合はほとんどされないことが明らかとなった。これはnephrogenic zoneにはnativeの腎臓前駆細胞で占拠されているため外来の細胞がニッチに入り込めないためと想像した。このため遺伝子改変モデルを用いてtimelyにニッチを開けるシステムの開発を行った。新たにネフロンになる部位であるcap mesenchymeに発現するsix-2遺伝子特異的に薬剤誘導型アポトーシスを生じさせる遺伝子改変マウスの作成を行った。このマウスは薬剤投与下にcap mesenchymeの削除が可能であることが確認されたため、腎臓前駆細胞を投与したところ、欠損したcap mesenchymeが投与した前駆細胞で置き替わり、その後の発生プロセスを進行させてネフロンまで分化することが判明した。さらにこの未熟ネフロンをin vivoに移植したところホスト動物より血管が迷入し高度に微細な3次元構築を再生させることが可能であることが確認された。さらに異種の腎臓前駆細胞でも既存の遺伝子改変した後腎をプラットフォームとして新たなネフロンを再生させることが可能であることが示された。これにより腎臓再生のtime windowを開くことにより簡便な腎臓再生のシステム開発が可能と判断し大型動物での検証を開始した。

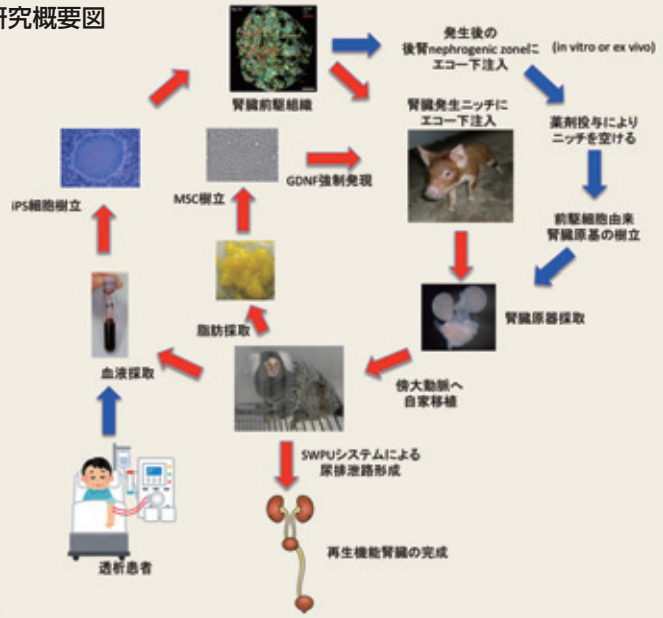
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

霊長類を用いた再生腎臓による実践的前臨床試験

東京慈恵会医科大学　腎臓･高血圧内科　教授　**横尾 隆**

▶研究概要図



▶目指している成果

患者体内に尿生成機能を持つ再生腎臓を樹立する。末期腎不全に対する新規治療法を開発することを最終目標とし、その前臨床試験開始までの基盤研究を完結する。

▶研究概要

我々はこれまで「患者由来細胞から機能を持った再生腎臓を樹立し透析に変わる治療法とする」という究極の目標に向け、自己細胞を異種胎児の腎臓発生環境（ニッチ）で腎臓系譜に分化誘導し、再び生体内に戻して成熟腎臓を再生するという「胎生臓器ニッチ法」を開発し、臨床応用に向けて研究を進めてきた。これまで①腎臓前駆細胞樹立、②臓器への分化、③腎機能獲得、④安全性向上、⑤産業化、とステップを定め、それぞれの工程を別の実験系、動物を用いて行ってきた。そこでこれまで報告した全行程を完遂し、ヒト腎臓に発生過程･構造の近い霊長類（マーモセット）の自己細胞から腎臓を再生し、「腎臓再生のpoof of conceptを取得」する。

メガリンに着目した腎臓病の診断・予防・治療法の開発

メガリンを標的とした腎機能温存・再生療法の開発

斎藤 亮彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科　機能分子医学講座

斎藤 亮彦[1]、桑原 頌治[1]、細島 康宏[1]、忰田 亮平[1]、成田 一衛[1]、田邊 嘉也[1]、各務 博[2]、上田 隆宏[1]、田中 崇裕[1]、平山 吉朗[3]

[1] 新潟大学、[2] 埼玉医科大学、[3] デンカ株式会社

■ 発表の要旨

糖尿病性腎症をはじめとする慢性腎臓病（CKD）と薬剤性腎症などの急性腎障害（AKI）に対する対策は、透析導入予防と生命予後の改善にとって重要な課題である。メガリンは腎臓の近位尿細管に存在し、様々なタンパク質や薬剤の代謝に関わる受容体として働いている。私たちは、メガリンの機能や動態をCKD・AKIの診断・予防・治療に応用するためのトランスレーショナルリサーチに取り組んでいる。

私たちは既にヒト尿中メガリン測定法を開発しているが（特許取得）、その測定が糖尿病性腎症の病態に密着した発症・進展予測マーカーになる可能性を明らかにした。さらに、メタボリックシンドローム型糖尿病モデルである高脂肪食負荷マウスにおいて、メガリンが脂肪酸含有タンパク質などの腎毒性物質を取り込むことを起点として、腎障害が進展する機序を明らかにし、「メガリン抑制薬」が糖尿病性腎症の予防・治療に役立つ可能性を明らかにした。

また、耐性菌対策に重要な抗菌薬であるアミノ配糖体、バンコマイシン、コリスチンや、多用される抗がん薬であるシスプラチンなどの腎毒性薬剤が、メガリンに結合して腎に取り込まれ、AKIを引き起こすこと、さらに、その結合を阻害するシラスタチン（既に別の目的で臨床で使用）に、薬剤性腎症の予防効果があることを明らかにした。シラスタチンについては、新たに「メガリン拮抗薬」として国際特許を出願中であり、薬剤性腎症の予防を目的とした医師主導治験への展開を目指している。また、尿中メガリン測定はシスプラチン腎症などの発症予測にも有用であることが示唆されている。

このように、CKD・AKIの発症・進展において、メガリンが腎障害性物質の「入り口」を司る分子であることが明らかになってきた。メガリンの尿中排泄動態を「コンパニオン診断」に活用しながら、「メガリン抑制薬」や「メガリン拮抗薬」を用いて、腎臓病の予防や治療に役立てるため、現在、基礎的・臨床的研究を進めている。

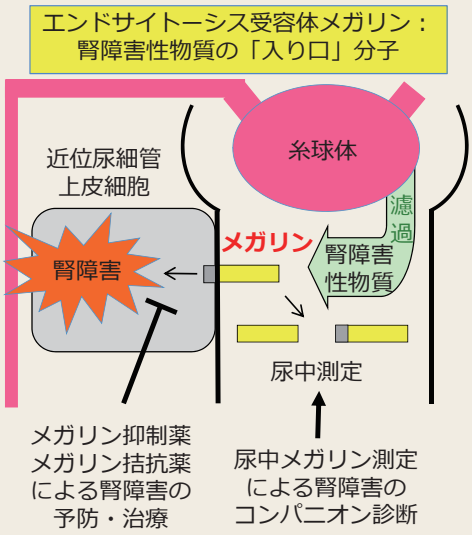
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

メガリンを標的とした腎機能温存・再生療法の開発

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能分子医学講座・特任教授　**斎藤 亮彦**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 尿中メガリン測定意義の解明
- メガリン抑制薬の探索とその機序の解明
- メガリン拮抗薬を用いた医師主導治験

▶研究概要

対象疾患名:糖尿病性腎症、薬剤性腎症

概要:メガリンは、糖尿病性腎症などの慢性腎臓病および薬剤性腎症などの急性腎障害において、ともに腎障害性物質を腎臓に取り込み、それが起点となって腎障害を進展させる、いわば「入り口」分子である。その尿中排泄動態をコンパニオン診断に活用するともに、メガリンの過剰発現を適切に抑制することによって腎臓の代謝負荷を軽減する「メガリン抑制薬」や、腎毒性薬剤とメガリンの結合を拮抗的に阻害する「メガリン拮抗薬」を用いて、腎臓病の発症・進展を抑制するための方法を確立する。

造血幹細胞移植に用いる細胞の安全な処理・保存・品質管理体制の立上げ（3年間の総括）

造血幹細胞移植に用いる細胞の安全な処理・保存・品質管理体制の確立に関する研究

田野崎 隆二

慶應義塾大学医学部　輸血・細胞療法センター

田野崎 隆二[1]、長村 登紀子[2]、高梨 美乃子[3]、大戸 斉[4]、渡邊 直英[1]、奥山 美樹[5]

[1] 慶應義塾大学、[2] 東京大学、[3] 日本赤十字社、[4] 福島県立医科大学、[5] 東京都立駒込病院

■ 発表の要旨

造血幹細胞移植に用いる細胞の処理･保存･品質管理は移植の成否に極めて重要であるが、本邦ではこれまで整備が不十分であった。そこで、日本輸血･細胞治療学会細胞治療委員会を中心として、日本造血細胞移植学会と日本骨髄バンクの協力の下に、造血幹細胞移植に用いる細胞の採取、処理･保存、検査、輸注に至るまで以下の研究を実施し、安全な体制の確立を目指した。

まず、代表者らが企業と共同開発した、新規自動血球分析装置により迅速･安価に測定できる造血幹細胞指標HPCを多施設共同で評価し、CD34陽性細胞数と高い相関にあることを示し、薬事申請準備中である。

CD34陽性細胞測定はバラツキが大きいことが指摘されているが、全国115施設で本邦初の外部精度評価を実施し実態を明らかにし、2回目を施行した。

末梢血幹細胞採取では、本邦で汎用される血液成分採取装置において、従来機種スペクトラ･オートと新機種オプティアの性能を比較評価し、両機種の特性を明らかにした。

一方、骨髄移植で輸注される有核細胞数は移植の成否に重要とされるが、同じ検体の有核細胞数を採取･移植の両施設で測定した非血縁者間移植512例で比較し、測定法が不統一で最大3倍の施設間差があることを初めて明らかにし、測定法の標準化の必要性を示した。

造血幹細胞輸注時の有害事象を前向きに全国16施設1,160例で集積し、血圧上昇や低酸素血症等が高頻度で出現することを明らかにした。

細胞処理･管理法は施設によりまちまちであるが、初めて統一的な細胞取り扱いテキストをまとめ、自由閲覧できるようにした。また、技術講習会を定期開催した。細胞治療認定管理師制度を立上げ、2年間で812人の医療資格保有者の認定を行い、造血幹細胞移植施設の医療従事者のレベルアップの基礎が出来た。

以上により、本邦の造血幹細胞移植に用いる細胞の管理体制の立上げが出来たので、今後は継続と質の向上が課題である。

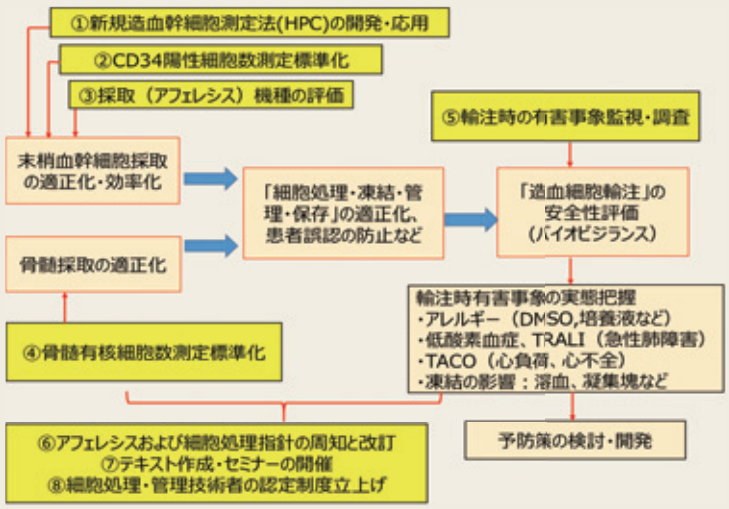
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

造血幹細胞移植に用いる細胞の安全な処理・保存・品質管理体制の立上げ（3 年間の総括）

慶應義塾大学医学部　輸血･細胞療法センター　教授　**田野崎 隆二**

▶研究概要図



▶目指している成果

･造血幹細胞移植の細胞の安全な採取、測定法の確立
･造血幹細胞輸注の安全性の向上
･細胞治療の細胞取り扱い医療技術者の養成
以上を通して、造血幹細胞移植が安全に効率よく実施される体制基盤整備を目指した。

▶研究概要

対象疾患名:造血器腫瘍等（造血幹細胞移植患者）

造血幹細胞移植において、移植する細胞の管理は極めて重要であるが、本邦ではその管理体制は重視されてこなかった。本研究では網羅的に細胞取り扱いの体制を立上げ、継続的に維持されるための基盤整備を行うことを目標に、現状評価と課題の提示、テキストの整備、技術者養成のための講習会や認定制度の立上げを行った。

非血縁造血幹細胞移植におけるHLAの重要性

免疫遺伝情報に基づく非血縁移植統合データベースの構築と最適なドナー・さい帯血の選択

森島 泰雄

愛知県がんセンター研究所　疫学・予防部

森島 泰雄[1]、松尾 恵太郎[1]、椎名 隆[2]、鬼塚 真仁[2]、笹月 健彦[3]、森島 聡子[4]、佐竹 正博[5]、屋部 登志雄[5]、高見 昭良[6]、村田 誠[7]、一戸 辰夫[8]、小川 誠司[9]、細道 一善[10]

[1] 愛知県がんセンター、[2] 東海大学、[3] 九州大学、[4] 琉球大学、[5] 日本赤十字社、[6] 愛知医科大学、[7] 名古屋大学、[8] 広島大学、[9] 京都大学、[10] 金沢大学

■ 発表の要旨

本研究班は、骨髄バンクとさい帯血バンクを介した非血縁移植患者とドナーのペアーを用い、HLA-A～-DPB1 6座のアリルの同定と、次世代シークエンサによるHLA typingの開発と導入, GWAS等による非HLA遺伝子多型、HLAハプロタイプブロック、NK細胞受容体遺伝子等を患者･ドナー（さい帯血）の臨床情報を加えて解析することにより、組織適合性に基づき患者にとり最適なドナー･さい帯血の選択を可能にすることを目的にしている。以下にHLAに関する成果を示す。

非血縁者間移植においてHLA-A,-B,-Cアリルレベルの適合度の移植免疫反応に与える影響を確認するとともに、新たにHLA-DRB1とDQB1の両アリルのミスマッチがあると急性GVHDと移植後死亡のリスクが相乗的に高くなった。非血縁者間移植においてHLA-DPB1不適合が移植片対白血病効果（GVL）を誘導し、このGVL効果はGVHD発症によるGVL効果とは独立したものであった。さらに、重症急性GVHDハイリスクなアリルとしてHLA-B*51:01と-C*14:02が同定され、移植後の死亡が高率であった。

さい帯血移植ペアー約1600ペアーの検体を整備し、HLA6座のアリルタイピングを実施し、HLA-DPB1不適合（GVHD方向）がHLA-DPB1アリルの違いがあると移植後の白血病再発が少ない、すなわち移植片対白血病効果（GVH）を誘導し、GVHDは誘導しないという臨床的に重要な知見を見出した。世界初のHLA-DQB1とDPB1のタイピングにより得られたこの新知見は国内だけでなく、海外のさい帯血移植の臨床にも強いインパクトを与えると考えられる。さらに、上記の骨髄移植とさい帯血移植での知見により非血縁移植におけるHLA-DQB1,-DPB1タイピング導入の重要性が示された。

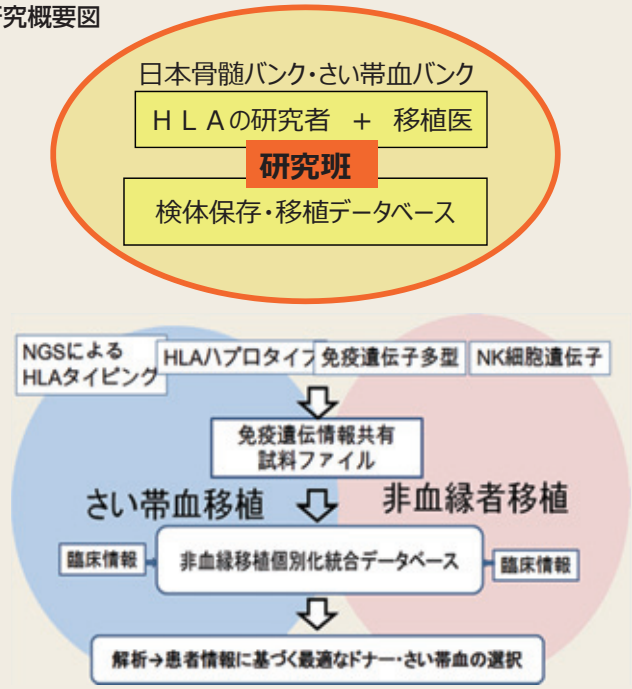
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

免疫遺伝情報に基づく非血縁移植統合データベースの構築と最適なドナー・さい帯血の選択

愛知県がんセンター研究所　疫学･予防部　研究員　**森島 泰雄**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 移植に関与する組織適合性抗原の同定
- ドナー･さい帯血選択の新たなアルゴリズムの構築
- 新規NGS-HLAタイピング法の移植の臨床への導入
- 免疫遺伝情報に基づく統合データベースの構築

▶研究概要

対象疾患名:非血縁造血幹細胞移植

移植に関与する組織適合性を研究し、最適なドナー･移植細胞源の選択など移植成績を向上させることを目的とした。

非血縁者間移植に加えてさい帯血移植の多数症例検体を用い、最新の免疫遺伝学的手法を駆使した。

●非血縁者間移植とさい帯血移植においてHLA-A～DPB1アリル不適合の詳細なリスクを明らかにし、新たなドナー･さい帯血選択アルゴリズムの構築が可能になった。

●さらに、NGS-HLAタイピング法の開発と検証を行い、バンクへの導入が可能なった。

●HLAに加えて移植免疫に関与する遺伝子多型を多数同定し、免疫遺伝情報にもとづく非血縁移植統合データベースが可能になった。

造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システム及び研究データ質管理システムの確立

熱田 由子
日本造血細胞移植データセンター

熱田 由子[1]、一戸 辰夫[2]、田渕 健[3]、森島 泰雄[4]、高梨 美乃子[5]、神田 善伸[6]、諫田 淳也[6]、矢部 普正[7]、山下 卓也[8]、鍬塚 八千代[9]

[1] 日本造血細胞移植データセンター、[2] 広島大学、[3] 都立駒込病院、[4] 愛知県がんセンター、[5] 日本赤十字社、[6] 自治医科大学、[7] 東海大学、[8] 国立がん研究センター、[9] 名古屋大学

■ 発表の要旨

造血細胞移植登録（臨床情報収集）は20年以上前に開始されたが、2006年に造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）を用いて一元化・電子化され、移植活動性をより正確に把握できるようになった。造血細胞移植医療のリアルワールドデータであるTRUMPデータを用いた登録研究方法論を技術的に分析し、効率と質を上げ、TRUMP登録を研究登録データベースとして発展させることが本研究の目的である。

Webデータベースとして第二世代TRUMPを開発・導入し、骨髄バンクや臍帯血バンクとの連携を行うことにより、入力者の負担を減らすと同時に、データの質の向上に努めた。2016年度調査を経て、8万5千件を超えるデータベースとなった。日本造血細胞移植学会と共同で国内のテーマごと研究グループを組織し、TRUMPデータベースを移植医・研究者に対してアクセシブルにし、登録研究を活性化した。登録研究および統計解析の質管理のために、共通の定義で基本変数が作成できるスクリプトを2種類の統計ソフトで作成の上、TRUMP統計セミナーでの教育プログラムも構築した。2013年以降、年間の発表論文数は20編を越している。

TRUMPデータのより発展的な活用として、これをベースにした横断的な長期生存患者におけるQOL調査研究を実施し、1500名を超える患者参加を得、移植後の晩期合併症である慢性移植片対宿主病の臓器別障害とQOLとの関連を明らかとし米国血液学会で口演発表した。国際共同研究を推進し、北米登録機関との国際共同研究を3研究実施した。非血縁者間造血幹細胞移植の患者およびドナーの採血検体から得られた保存試料の整備研究では、研究活用に適した検体保存体制を整備し、臨床情報にリレーショナルなDNA検体レポジトリーの確立により、より効率的に質の高い造血細胞移植領域ゲノム研究の推進につなげる。

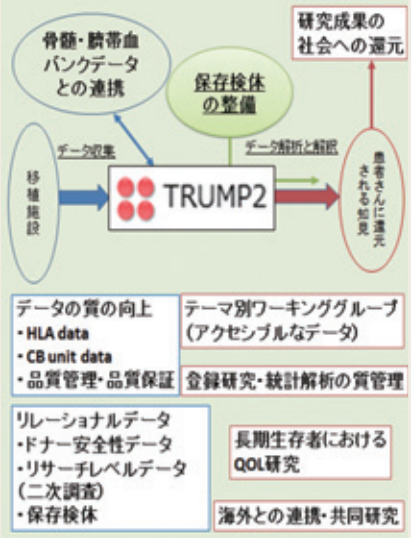
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システム及び研究データ質管理システムの確立研究

一般社団法人日本造血細胞移植データセンター・センター長　**熱田 由子**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 造血細胞移植レジストリデータの研究活用
- 造血細胞移植後長期生存患者におけるQOLの検討
- 造血細胞移植国際共同レジストリ研究の推進
- 非血縁者間骨髄・末梢血移植検体の整備と研究活用

▶研究概要

対象疾患名:造血幹細胞移植の対象となる疾患をすべて含む

Webデータベースとして第二世代造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）を開発・導入し、収集データの質の向上に努めた。日本造血細胞移植学会と共同で国内のテーマごと研究グループを組織し、登録研究および統計解析の質管理方法の開発を実施するとともに、研究活動を活性化した。

QOL調査研究を実施し、1500名を超える患者参加を得、移植後の晩期合併症である慢性移植片対宿主病の臓器別障害とQOLとの関連を明らかとした。国際共同研究を推進し、北米登録機関との国際共同研究を3研究実施した。研究活用に適した非血縁者間造血幹細胞移植検体保存体制を整備した。

HLA不適合血縁者間移植の普及によって変わる日本の移植診療

HLA 不適合血縁者間移植の治療成績を向上し、造血器疾患治療における位置づけを明らかにするための研究

神田 善伸

自治医科大学医学部

神田 善伸[1]、小川 啓恭[2]、田中 淳司[3]、高橋 義行[4]、前田 嘉信[5]、森田 智視[6]、熱田 由子[7]、栗田 尚樹[8]、賀古 真一[1]、藤原 慎一郎[1]

[1] 自治医科大学、[2] 兵庫医科大学、[3] 東京女子医科大学、[4] 名古屋大学、[5] 岡山大学、[6] 京都大学、[7] 日本造血細胞移植データセンター、[8] 筑波大学

■ 発表の要旨

ヒト白血球型抗原（HLA）不適合造血幹細胞移植は重症移植片対宿主病のリスクが高まる。それを克服するために我が国では独自の様々な移植方法の開発研究が行われてきたが、それぞれの利点、欠点は不明瞭であった。本研究班の目的は、各施設のHLA不適合血縁者間移植の臨床研究を一元的に把握し、各移植法の利点、欠点を明確にすることである。少量ATGを用いる方法、移植後シクロホスファミドを用いる方法、アレムツズマブを用いる方法の臨床試験を前方視的臨床試験として実施し、症例登録を重ねた。また、日本造血細胞移植学会の大規模データベースを効率的に利用する統計プログラムを更新し、HLA不適合が移植成績に及ぼす影響についての後方視的解析を行った。基礎研究ではマウスのGVHDモデルの系を用いてHLA不適合移植におけるGVHD予防・治療法の開発を目指した。

いくつかの臨床試験については症例登録を完了し、データ収集・固定・解析を行い、一部は既に論文発表済みである。それぞれ対象患者層が異なるために移植方法の直接的な比較は困難であったが、移植可能な血縁ドナーの枠組みを広げることを目的とした安全性重視の移植方法と、HLA不適合による強力な移植片対白血病効果を誘導することを目的とした抗腫瘍効果重視の移植方法に大別することができた。現在、日本造血細胞移植学会の「HLA不適合移植ガイドライン」の改訂作業を行っており、本研究の成果が反映される。観察研究ではHLA血清型適合血縁者間移植におけるアリル型不適合の意義などについて論文発表した。血縁者間移植においてHLA検査をどの範囲まで実施すべきかについての目安を示した。

今後は患者病態に応じて細やかにATGやアレムツズマブの投与量を至適化していく方法を検討している。将来的に日本の骨髄バンク、臍帯血バンクの必要サイズにも変化をおよぼし、日本の移植診療を大きく変革する研究となる。

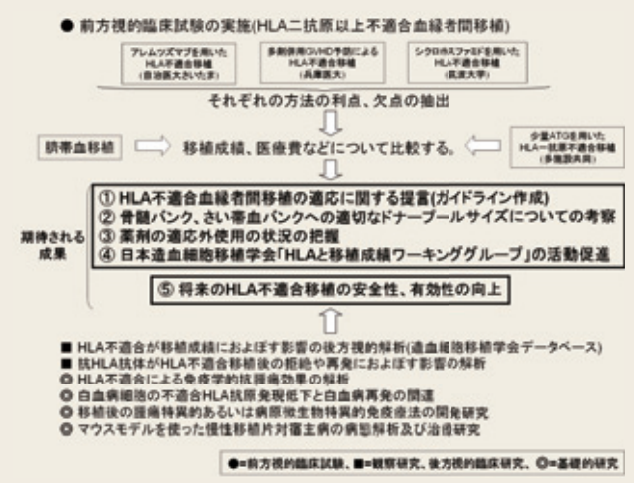
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

HLA 不適合血縁者間移植の治療成績を向上し、造血器疾患治療における位置づけを明らかにするための研究

自治医科大学医学部教授　神田 善伸

▶研究概要図



▶目指している成果

- 様々なHLA不適合血縁者間移植法の利点、欠点を明確にし、造血器疾患治療における位置づけを明らかにする。
- HLA不適合血縁者間移植のガイドライン作成の基礎となる臨床データを得る。

▶研究概要

対象疾患名:造血器疾患（造血器腫瘍、再生不良性貧血）

臨床研究は、少量ATGを用いたハプロ移植、移植後シクロホスファミドを用いるハプロ移植、アレムツズマブを用いるハプロ移植などの臨床試験を前方視的臨床試験として実施する。日本造血細胞移植学会「HLAと移植成績ワーキンググループ（WG）」と連携し、データベースをを活用して造血幹細胞移植領域のエビデンス構築の促進を図る。

基礎的研究は不適合移植における免疫寛容の誘導についてマウスのGVHDモデルの系を用いて評価する。社会的には、治療成績や医療費を他の移植方法と比較する。適応外薬剤の使用実態を把握し、今後の臨床試験の円滑な推進のための取り組みを行う。

我が国における脳死臓器提供における ドナー評価・管理の現状とその分析

臓器移植後成績向上のための、脳死臓器提供におけるドナー評価・管理システム・ガイドラインの作成

福嶌 教偉

国立循環器病研究センター　移植医療部

福嶌 教偉[1]、山田 芳嗣[2]、横田 裕行[3]、池田 寿昭[4]、高原 史郎[5]、古川 博之[6]、江川 裕人[7]、剣持 敬[8]、小野 稔[2]、齋木 佳克[9]、星川 康[8]、井上 匡美[10]、芦刈 淳太郎[11]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 東京大学、[3] 日本医科大学、[4] 東京医科大学、[5] 大阪大学、[6] 旭川医科大学、[7] 東京女子医科大学、[8] 藤田保健衛生大学、[9] 東北大学、[10] 京都府立医科大学、[11] 日本臓器移植ネットワーク

■ 発表の要旨

改正臓器移植法施行後、脳死臓器提供は飛躍的に増加したが、依然として移植希望者数に比して極めて少ない。即ち、一人のドナーからの提供臓器数（OTPD: Organs transplanated per donor）を増加させることは非常に重要であり、そのためにはマージナルドナーからの移植は回避できない。ドナー・家族の提供の意思を尊重すると言う点からも、OTPDを増加させることは重要である。我が国では独自のドナー評価・管理・摘出体制を構築し、マージナルドナーが大半を占めるにも関わらず、OPTDは平均5.5臓器（米国3.0臓器）を維持し、移植成績も欧米と遜色はない。一方、改正臓器移植法施行後、ドナーは高齢となり、脳死の原因として蘇生後脳症、脳出血・梗塞が増加したため、様々な合併症をもつドナーが増加している。その結果、心臓提供率は減少し、心移植後累積生存率も低下している。つまり、さらにOPTDを増加させ、かつ移植成績を向上させるには、ドナー評価・管理法及び摘出手術時呼吸循環管理法をさらに改善し、ガイドラインを作成し、脳死臓器提供に関わる医療者に周知する必要がある。

一方、ドナー評価・管理は、心・肺移植施設から派遣されるMCに依存しており、脳死判定支援、摘出時の呼吸循環管理医支援も関係者の個人的努力で成り立っており、臓器提供が増加した場合、現在の移植成績を維持することは困難である。

そこで、本研究では、脳死臓器提供の現場で中心的な役割を担ってきた移植医を研究分担者とし、臓器毎にドナー評価法をretrospectiveに検討すると共に、ドナー管理（主には呼吸循環管理）をretrospectiveに検討し、現在ドナー評価と管理のガイドライン案を作成中である。また、臓器提供に関わる救急医、集中治療医、麻酔科医の代表的な医師を研究分担者として、臓器提供の現場でおける支援体制を検討中である。同時に、我が国における選択肢提示の現状、脳死判定医として支援可能な医師の全国調査について報告する予定である。

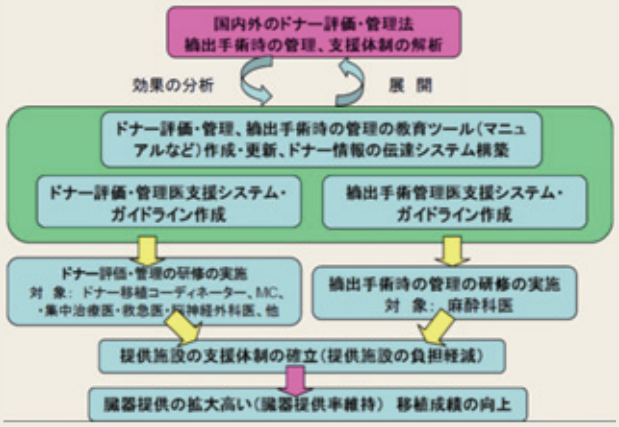
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

臓器移植後成績向上のための、脳死臓器提供におけるドナー評価・管理システム・ガイドラインの作成

国立循環器病研究センター移植医療部・部長　**福嶌 教偉**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 脳死臓器移植におけるドナー評価・管理並びに摘出時の呼吸循環管理に関するガイドラインを作成
- 臓器提供が飛躍的に増加しても対応可能な国レベルの臓器提供システムを関係学会と連携して構築
- 世界の移植医療の水準も向上させる

▶研究概要

対象疾患:脳死臓器移植・提供事例

①脳死臓器移植におけるドナー評価・管理並びに摘出時の呼吸循環管理から見た臓器移植成績を調査・解析し、脳死臓器移植におけるドナー評価・管理並びに摘出時呼吸循環管理に関するガイドラインを作成する

②ガイドラインに沿ったマニュアル・教育ツールで脳死臓器提供に関わる医療者を対象に研修を行って、管理できる医療者を増加させる

③脳死判定の提供施設における支援体制を構築する

④臓器提供が飛躍的に増加しても対応可能な国レベルの臓器提供システムを構築する

⑤同時に、十分なドナーデータ（特に画像データ）を移植施設が閲覧できる情報伝達システムを構築する

同種造血幹細胞移植の最適化

本邦における同種造血幹細胞移植の最適化を目指した移植医療体制の確立と国際的視点からのHarmonization に関する研究

岡本 真一郎

慶應義塾大学　医学部血液内科

岡本 真一郎[1]、熱田 由子[2]、森 毅彦[1]、瀬尾 幸子[3]、飯田 美奈子[4]、高橋 聡[5]、諫田 淳也[6]、福田 隆浩[3]

[1] 慶應義塾大学、[2] 日本造血細胞移植データセンター、[3] 国立がん研究センター、[4] 愛知医科大学、[5] 東京大学、[6] 京都大学

■ 発表の要旨

本研究は、同種造血幹細胞移植の最適化を図ることを目的として、移植患者、ドナー、そして移植医療体制の側面から検討を加えた。

近年の高齢化/少子化を反映し、移植患者・ドナーの高齢化が進んでいる。高齢者の移植では、原疾患の根治が得られた後も、新たな医療サポートそれに伴う高額な医療費が必要となることが少なくない。そこで、co-morbidity、年齢、PS、ドナーソース、疾患、その重症度に基づく予後予測スコアを作成し、その有用性を検証した。今後は、QOLを保った社会復帰をendpointとした予後予測スコアリングに改良する作業を進める。

ドナープールの高齢化（若年ドナープールの減少）に関しては、長期に渡る造血幹細胞の安定供給の大きな不安材料である。今年度の解析では、HLA不適合、標準リスクの移植では、ドナー年齢が移植後の生存率と負に相関する事を明らかにした。この若年ドナーの優位性を示すデータは、ドナープールの最適化の促進、若年ドナーのリクルートを促進するtoolとしての活用が期待できる。一方で、HLA不適合血縁ドナーを用いた比較的安全な移植方法が開発され、その件数は着実に増加している。そこで、造血幹細胞ソースの多様化が進む中で骨髄・臍帯血バンクの最適なドナープールサイズを推定することを移植方法、患者背景、疾患背景から総合的に評価する計画を立て、現在データ収集を進めている。

多数の移植施設が移植を施行する我が国では、移植医療の質と安全性を担保する必要があり、その作業が「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の下で開始された。欧米においては、移植施設などの基準がすでに策定され、global standardsとして全世界的に活用されようとしている。これらの基準と現在作成中の我が国及びアジアでの基準のharmonizationを図る作業を進めている。

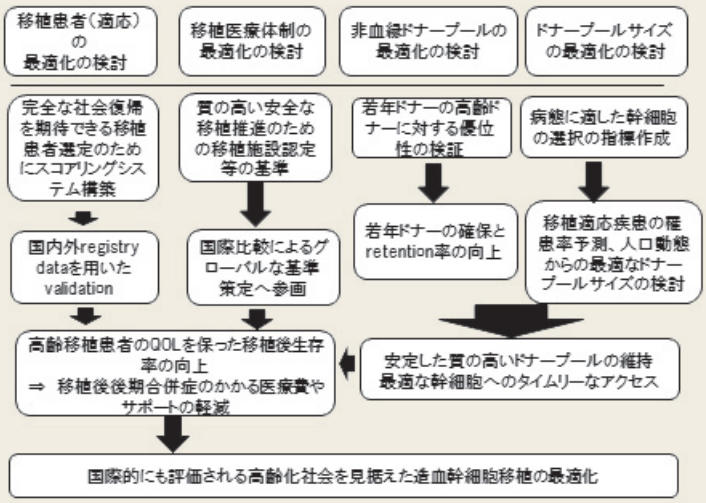
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

本邦における同種造血幹細胞移植の最適化を目指した移植医療体制の確立と国際的視点からの harmonization に関する研究

慶應義塾大学医学部内科学（血液）教室・教授　**岡本 真一郎**

▶研究概要図



▶目指している成果

- ·QOLを保った治癒率を予測するスコアリングの作成
- ·ドナー年齢が移植成績に及ぼす効果の資料化
- ·骨髄。臍帯血バンクの至適ドナープールサイの算定
- ·日本・アジアの移植施設・移植医療体制に関する基準の作成と海外の貴人との比較

▶研究概要

造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植

本文本研究は、高齢化・少子化が進む日本の社会の中で、同種造血幹細胞移植の最適化を図ることを目的として、移植患者の適切な選択のための指標、安全面そして移植成績からみた非血縁ドナーの選択法、造血幹細胞ソースの多様化が進む中での骨髄・臍帯血バンクの最適なドナー数の算定、そして国際間でのharmonizationを視野に入れた移植医療体制の評価方法の確立について検討を加えた。

造血細胞移植後難治性ウイルス感染症に対する複数ウイルス特異的Ｔ細胞療法の開発と臨床研究

移植後日和見感染症に対する特異的T細胞療法の開発と臨床応用に関する研究

森尾 友宏

国立大学法人東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　発生発達病態学分野

森尾 友宏[1]、高橋 聡[2]、高橋 義行[3]、長村 文孝[2]、山口 拓洋[4]、立川 愛[5]

[1] 東京医科歯科大学、[2] 東京大学、[3] 名古屋大学、[4] 東北大学、[5] 国立感染症研究所

■ 発表の要旨

造血細胞移植後の日和見感染症は生命予後に大きく関わるが、中でもウイルス感染では、有効な治療薬の欠如、長期投与による薬剤耐性、費用対効果など様々な問題を有している。私たちは2013年度から15年度まで厚生労働科学研究⇒AMED研究の支援を受け、新規多ウイルス特異的T細胞療法の開発と導入に関する研究に従事し、培養加工の基盤的な技術を完成しつつある。今後はその早期臨床応用と改良が課題である。

本研究は、移植後の感染症に対する特異的T細胞治療法の臨床試験（有効性･安全性検証）を第一の目標とし、また技術を改良し拡大することも目的とする。具体的には多ウイルス特異的T細胞の臨床試験を実施し、有効性と安全性を検証し、多ウイルス特異的T細胞の特性検証と調製法の革新的改良から本邦発の培養法へと発展させ、ウイルス以外の菌種への応用につき検討を行う。

本臨床試験はまず、HLA半合致以上の血縁者から細胞を調製する形で行われる。移植後免疫不全状態では1ウイルスに感染する中、あるいはその後に別のウイルス感染をきたすことが多々ある。特異的T細胞は、どのHLAからでも調製が可能であり、また複数ウイルスを同時に用意して投与する。本年度は第一種再生医療等技術として特定認定再生医療等委員会の承認を受け、また厚生労働審議会技術部会の承認も得た。テストランを経て、東京医科歯科大学及び東京大学医科学研究所附属病院にて実施が開始される。

本培養の基盤技術は米国ベイラー大学が有するが、独自にウイルスを選定し、無血清化･GMP対応培養を確立（安全性）、有効性･アロ反応性に関する検出系を開発し、使用するペプチドを大幅に縮小し（経済性･独創性･優位性）、新規増幅系を検証すること（新規性･独創性）などから日本発の技術として確立することを目指す。今後さらに、真菌や細胞内寄生菌を視野に入れた検討を行う予定である。

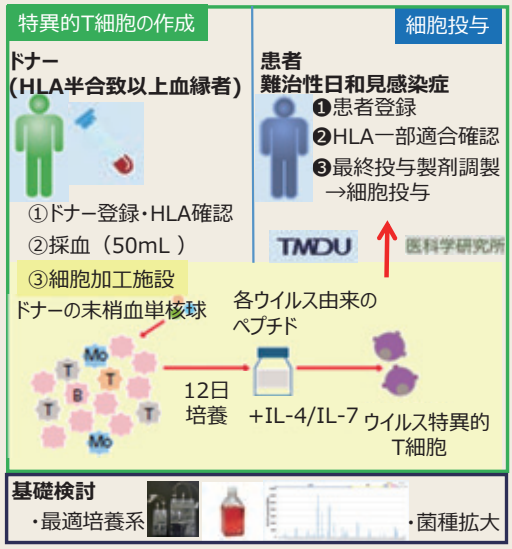
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

移植後日和見感染症に対する特異的Ｔ細胞療法の開発と臨床応用に関する研究

東京医科歯科大学大学院･発生発達病態学分野･教授　**森尾 友宏**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 移植後日和見感染症に対する免疫細胞療法の臨床試験（HLA半合致ドナー→第三者ドナーへ）
- 基礎検討（ペプチドの絞り込み･新規解析系開発）からの細胞培養方法の改良と最適化
- 5ウイルス以外への菌種の拡大

▶研究概要

対象疾患名:造血細胞移植後の難治性ウイルス感染症（EBウイルス、CMV、HHV6、アデノウイルス、BKウイルス）

造血細胞移植後の日和見感染症は生命予後に大きく関わるが、中でもウイルス感染では、有効な治療薬の欠如、長期投与による薬剤耐性、費用対効果など様々な問題を有している。培養加工の基盤的な技術は完成しつつある中、本研究では移植後の感染症に対する特異的T細胞治療法の臨床試験（安全性および有効性検証）を第一の目標とする。1つのウイルス感染においても5ウイルス特異的T細胞で治療し、混合感染症の予防と治療を行う。またHLA-対応ペプチドを決定し、拡大培養系や検査系等にも改良を加える。ドナーは血縁者から開始し、最終的には第三者からの特異的T細胞による臨床試験を実施する。さらには菌種の拡大を目指した検討を実施する。

安全かつ有効な膵島細胞／間葉系幹細胞複合シートの皮下パッチ技術の開発

安全かつ有効な膵島細胞／間葉系幹細胞複合シートの皮下パッチ技術の開発

黒木 保

国立病院機構　長崎医療センター　外科

黒木 保[1]、江口 晋[2]、堺 裕輔[2]、佐藤 俊太朗[2]、足立 智彦[2]

[1] 国立病院機構長崎医療センター、[2] 長崎大学

発表の要旨

【背景】コントロール不良のI型糖尿病等に対する根治療法の一つとして膵臓移植が実施されているが、グラフト不足や高侵襲性を伴うことから依然課題は多い。一方、移植に適合しない膵臓から分離した膵島細胞を利用し、門脈を穿刺・注入する膵島細胞移植が行われているが、塞栓によるグラフト量の制限と早期グラフト消失が問題となっており、移植成績向上につなげる手法の開発が喫緊の課題となっている。これらの課題を打開する方法として、異所膵島細胞移植が議論されている。中でも皮下は、①局所麻酔で移植治療が可能、②再移植・グラフト除去が容易、③IBMIRを回避し得る、という特徴を有するため、低侵襲性と安全性の両立かつ有効な移植部位として注目されている。これらの背景から、I型糖尿病等を治療し得る安全かつ有効な膵島細胞の皮下パッチ技術の開発を行っている。

【目的】

- ブタ等の大動物に対する膵島細胞／間葉系幹細胞複合シート(EIMS)の皮下移植技術を確立する。
- I型糖尿病の大動物に対するEIMS皮下移植の有効性を示す。
- 臨床実施へのプロトコールを作成する。

【方法】

(1)膵島細胞と各種間葉系幹細胞シート(EIMS)の作製

A)脂肪由来の幹細胞マーカーを確認し、適切な幹細胞分離を行う。

B)温度応答性培養皿(UpCell; セルシード社)に間葉系幹細胞を播種し、細胞シートを作製する。

C)分離した膵島細胞を間葉系幹細胞シート上に播種する。シート作成時には顕微鏡下インキュベーションも行い、シート上における膵島細胞の遊走・接着の評価を行う。

D)EIMSのviability、insulin stimulation index、ATP/ADP ratio1、細胞間接着等の微小構造解析を行う。

(2)ミニブタ(大動物)へのEIMS皮下移植によるI型糖尿病治療

A)当科ヒト臨床膵島細胞移植プロトコールと同様の免疫抑制を施行する。

B)EIMSをミニブタに移植する。至適膵島細胞数を同定する(膵島細胞数/ブタ体重[Kg])。

(3)ミニブタ(大動物)に対するEIMS移植後の血清及び移植組織評価

A)移植前後の血糖、血算生化学検査、サイトカイン測定、Cペプチド測定を行う。

B)犠牲死後、移植組織の免疫染色等により機能発現や組織学的解析を行う。

C)EIMS移植の妥当性を検討する。

D)更に移植効果を向上させる手法を検討する。

(4)臨床プロトコール作成

EIMS移植の安全性と妥当性を確認し、臨床プロトコールを作成する。

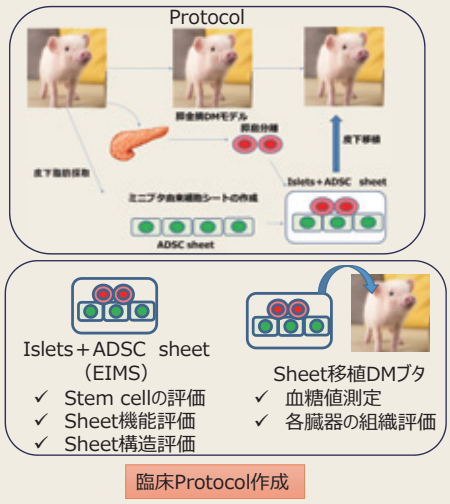
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

安全かつ有効な膵島細胞 / 間葉系幹細胞複合シートの皮下パッチ技術の開発

国立病院機構　長崎医療センター　臨床研究センター長　**黒木 保**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 大型動物に対するEIMSの皮下移植技術の確立
- I型糖尿病の大動物に対するEIMS皮下移植の有効性を示す
- 臨床実施へのプロトコールを作成

▶研究概要

対象疾患名:I型糖尿病

研究概要:ブタの皮下脂肪から脂肪幹細胞を分離し、脂肪幹細胞シート(ADSC sheet)を作成。同ブタに膵全摘手術施行し、膵臓から膵島(islet)を分離し複合シート(EIMS)を作成する。膵全摘されDMモデルとなったブタにEIMSを皮下移植し血糖値の改善をねらう。コントロール不良I型糖尿病に対する膵島移植を細胞シートを利用し治療効果の向上を図り、また異所移植サイトとしての皮下の有効性を示す。大動物(ブタ)でのEIMSの有効性を明らかにしたのち、臨床応用につなげる基盤の構築を目的とする。

我が国における小児心臓移植後の移植後リンパ球増殖性疾患の現状とその分析

小児心臓移植後の移植後リンパ球増殖性疾患の診断及び治療法の開発に関する臨床的研究

福嶌 教偉

国立循環器病研究センター　移植医療部

福嶌 教偉[1]、簗瀬 正伸[1]、小野 稔[2]、布田 伸一[3]、小垣 滋豊[4]、橋井 佳子[4]、今留 謙一[5]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 東京大学、[3] 東京女子医科大学、[4] 大阪大学、[5] 国立成育医療研究センター

■ 発表の要旨

移植後リンパ球増殖症（Posttransplant lymphoprolifirative disorder）は、小児の臓器移植後に発生する悪性腫瘍の90%以上を占め、遠隔成績に左右する重要な合併症である。本症は生涯免疫抑制薬を回避できない心臓移植後に発症率が高く（6-10%）、肝移植後に比べて予後不良であり、治療戦略も複雑である。PTLDは非移植患者の悪性リンパ腫に類似しているが、臨床症状、腫瘍化するリンパ球の型、組織型も多彩であり、疾患概念についても論議が多く、診断方法、治療方法もいまだ確立されていない。小児期PTLDの大多数がEbstein-Barrウイルス（EBV）に起因するB細胞型であるが、日本人成人のEBV保有率は欧米に比して有意に高く、ドナー・レシピエントミスマッチ、移植後の初感染のリスクが高いので、欧米以上に発症率・重症化率が高く、本症を克服することが世界的に小児胸部臓器移植の成績を向上させることに貢献すると考える。

我々が調べた範囲では、2016年末までに計495人の日本人（渡航移植178人、国内移植317人）が心臓移植を受けているが、PTLDが発症例は渡航移植21人（成人5人、小児16 人）、国内移植6人（成人5人、小児1人）の計27人（5.4%）である。2人（成人）はPTLDのため、2人（成人、小児各1人）は免疫抑制剤の漸減を契機に拒絶反応を発症し、最終的に移植後冠動脈硬化症のため、1人（小児）はPTLDの再発のため、1人（小児）は化学療法後の血球貪食症候群で死亡している（うち3人は後述するRituximabの登場前）。495人の死亡例は46人（渡航移植27人、国内移植19人）で、その内PTLDに関連したものが6人であることを考えると、PTLDが日本人においても心臓移植後の予後を左右する合併症であると考えられる。

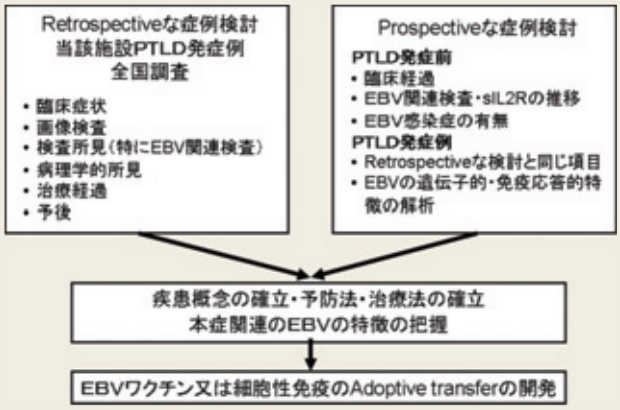
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

小児心臓移植後の移植後リンパ球増殖性疾患の診断及び治療法の開発に関する臨床的研究

国立循環器病研究センター移植医療部・部長　**福嶌 教偉**

▶研究概要図



▶目指している成果

小児心臓移植後の移植後リンパ球増殖症（Posttransplant lymphoprolifirative disorder:以下PTLD）の疾患概念、診断法・治療法・治療後の免疫抑制維持療法を確立するとともに、Ebstein virus（以下EBV）の関与を明確にし、将来的に予防法を確立することである

▶研究概要

対象:小児心臓移植後リンパ球増殖症（PTLD）

概要:当該施設が経験した症例の臨床症状・所見をretrospectiveに解析するとともに、国内で発症した本症の全国調査を行い、そのデータを解析する。小児心臓移植症例でEBV 関連の各種検査を定期的に検査し、EBV 感染症の予防・治療を行うとともに、本症に進行した例では画像検査・病理組織的検査を行い、組織型、進行度を明らかにし、小児血液腫瘍診断基準に照らした化学療法とB 細胞型では抗CD20 抗体を用いた治療を行う。

同時に発症に関与したEBVの遺伝的・免疫応答的特徴を解析し、治療法を開発するとともに、EBVワクチン又は細胞性免疫のadoptive transfer を開発する。

手術の安全性向上における3次元肝臓模型の有効性に関する検討

手術の安全性向上における 3 次元肝臓模型の有効性に関する検討

上本 伸二
京都大学

上本 伸二[1]、石井 隆道[1]、福光 剣[1]

[1] 京都大学

発表の要旨

【1. 臨床研究】

外科領域において、肝臓は手術が難しい臓器の1つであり、術者には高度な技量が必要とされる。その理由として、

・通常の臓器は脈管が2種類（動脈、静脈）であるが、肝臓は4種類の脈管（動脈、静脈、門脈、胆管）が複雑に交錯しており、外表から観察することが出来ない

・解剖学的な個人差が多い

などが挙げられる。

近年、CT画像からコンピューター処理を行いモニター上で画像を立体に見えるように再構築する技術が普及してきた。しかし、僅かな認識のズレが患者の生命に直接大きく影響する、緊迫した状況の高難度な手術において、より一層の安全性を確保するための方策が課題となっている。そこで今回、肝臓手術や生体肝移植手術において手術前に作製した立体模型の、手術の安全性確保における有用性を検討する。患者のCT画像を元に3次元肝臓模型を作製し,滅菌した上で実際に手術の現場で使用する。本研究では、術前シミュレーション通りに手術を完遂できた確率や術者のストレスの軽減をもって有効性を評価する。

【2. 若手外科医教育用モデルの作製】

腹部の手術手技において、大動物を用いた練習が最も効果的であるが、動物を用いた練習に代わり、模型を用いた手術シミュレーションが若手外科医の教育の主流になっていく可能性がある。近年の外科医の不足が懸念されている中、若く経験の少ない肝臓外科医であっても、安全に手術ができるような教育のツールとして活用されることが期待される。

【3. 患者の病状理解の促進】

患者が手術を受ける前に、絵やCT等の画像を交えた説明を受けても、実際の肝臓がどのような構造をしており、自分がどのような手術を受けるかを、頭で理解することはなかなか難しい。そこで実際に自分の肝臓の模型を手術の説明時に示し、実際に手にとって頂く事で、自分の病気や手術の内容を正確に理解することが可能となり、患者の知る権利を進める一助になる。

研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

手術の安全性向上における 3 次元肝臓模型の有効性に関する検討

京都大学大学院医学研究科　肝胆膵・移植外科　教授　**上本 伸二**

▶研究概要図

▶目指している成果

・肝臓模型の臨床応用、医療機器としての薬事承認
・肝臓模型の若手外科医教育用モデル開発
・肝臓模型の患者教育用モデルの開発

▶研究概要

対象疾患:肝胆膵・移植外科、小児外科領域の疾病

・肝胆膵・移植外科領域に肝臓等の手術において、熟練した外科医でさえ術中の解剖を正確に把握することは困難なことがある。そこで、患者のオーダーメイドの肝臓模型を作製し、実際の肝臓の横に並べて比較しながら手術を行うことが手術の安全性に寄与するかを検証する。

・若手外科医が手術の練習を行うためのシミュレーションモデルを作製する。

・オーダーメイド肝臓模型によって、患者が病状の理解や手術についての理解度が向上するかを検証する。

医療の質の向上及び効率化に向けた、肝移植手術における リスクモデルの作成とエビデンスの創設

医療の質の向上及び効率化に向けた、肝移植手術におけるリスクモデルの作成とエビデンスの創設

後藤 満一

大阪府立急性期・総合医療センター　総長

後藤 満一[1]、武冨 紹信[2]、掛地 吉弘[3]、瀬戸 泰之[4]、丸橋 繁[5]、江川 裕人[6]、高田 泰次[7]、宮田 裕章[8]

[1] 大阪府立急性期・総合医療センター、[2] 北海道大学、[3] 神戸大学、[4] 東京大学、[5] 福島県立医科大学、[6] 東京女子医科大学、[7] 愛媛大学、[8] 慶應義塾大学

■ 発表の要旨

目的:肝移植は、肝機能廃絶の根治療法として期待が寄せられているが、全国症例の1年生存率は84.1%と、さらなる成績の向上が期待される。これまで、重症度を適確に評価するnation-wideなデータをもとに作成された信頼できるリスクモデルは存在しない。本研究では、我が国最大の臨床情報データベースであるNational Clinical Database（NCD）のデータを利用し、肝移植例を対象とし、診断および術前術後の周術期管理のプロセスにおいて、リアルタイムに重症度判定、合併症予測を可能にする支援プログラムを開発し、医療の質の向上を目指す。

方法:肝移植に関連した学会（日本消化器外科学会、日本肝移植研究会、日本移植学会、日本肝胆膵外科学会）の連携のもと、NCDデータに日本肝移植研究会のデータを統合させ、3年間のスケジュールで、1）肝移植におけるリアルタイムリスクモデルの作成、2）リアルタイムリスクモデルの情報端末への搭載、3）関連学会における運用と効果の検証のステップで研究を進める。

結果:平成28年11月20日、日本移植学会の倫理委員会の承認を受け、ドナー関連情報が明確な1472例を用いて解析を開始した。ドナー及びレシピエントの両データベースより連続変数50項目とカテゴリー変数99項目の中から、手術関連死亡と相関する（$p<0.1$）項目を選択し、手術関連死亡をアウトカムとし、ロジスティック回帰分析をおこなった。

レシピエントの因子:術直前の日常生活動作（部分介助または全介助）、米国麻酔科学会全身状態分類（ASA ≧4）、入室時肺炎、食道静脈瘤、総ビリルビン値、ヘマトクリット値（<29%）、に加え、ドナーの因子:年齢とグラフト重量（重量と標準肝容積の比<40%）が、リスク因子として抽出された。今回構築したモデルは、全症例を対象とした場合も、生体肝移植を受けた成人に限定した場合においても、MELD スコアを用いた予後予測よりも識別力が高かった。

まとめ:本研究により、良好なリスクモデルの構築が可能で、今後、このデータセットに基づき、合併症に対するリスクモデルの構築を進める。

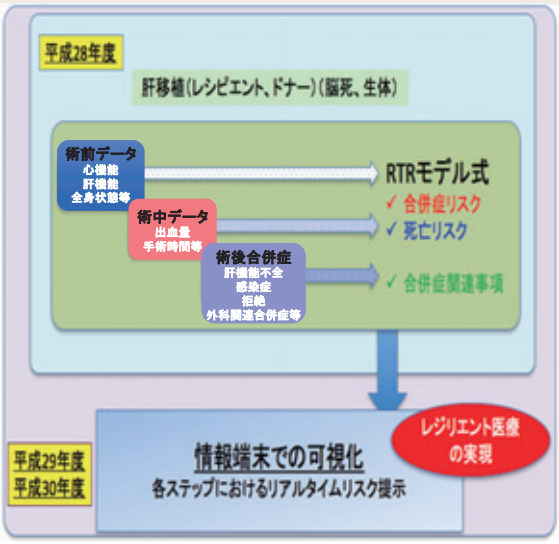
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

医療の質の向上及び効率化に向けた、肝移植手術におけるリスクモデルの作成とエビデンスの創設

地方独立行政法人　大阪府立病院機構　大阪府立急性期・総合医療センター　総長　**後藤 満一**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 肝移植術を対象として重症度判定、合併症予測を可能にする支援プログラム（リアルタイムリスクモデル）の作成
- リアルタイムリスクモデルの情報端末への搭載
- 関連学会における運用と効果の検証

▶研究概要

対象:肝移植手術

一般社団法人National Clinical Database（NCD）では消化器外科主要8術式におけるリスクモデルが構築されWeb上での公開がなされ、質の向上が期待される。一方、臓器機能廃絶の根治療法として移植医療に期待が寄せられている。移植患者は重症例が多く、その病態が術後の成績に大きく関与すると考えられるが、重症度を適確に評価する全国的なデータをもとに作成された信頼できるリスクモデルは存在しない。本研究では、我が国最大の臨床情報データベースであるNCDのデータを利用し、複雑系臨床研究モデルとしての肝移植術を対象とし、診断および術前の周術期管理のプロセスにおいて、リアルタイムに重症度判定、合併症予測を可能にする支援プログラムを提供し、医療の質の向上を目指す。

慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ：精神心理学的・神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発

慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ
―精神心理学的・神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発―

細井 昌子
九州大学病院　心療内科

細井 昌子[1]、加藤 隆弘[1]、橋本 亮太[2]、津田 誠[1]

[1] 九州大学、[2] 大阪大学

■ 発表の要旨

慢性の痛みは日本国民の愁訴として上位を占め、生活障害や精神心理的障害を合併しQOLを低下させ、医療費も増大し国家的な問題となっている。本研究では、慢性の痛みと精神心理症状の合併における共通病態基盤としてミクログリア異常活性化に注目し、基礎脳科学と臨床医学のトランスレーショナル研究を展開した。

実際、難治化した慢性疼痛患者は、痛み発症以前の幼少期、学童期・思春期、成年後に持続的な心理社会的ストレスを受けており、精神科医の評価では、慢性疼痛症例（347例）の約95%に何らかの精神疾患が診断されていた。また、慢性疼痛と精神心理症状合併の病態に、家族機能が影響しているかどうかを、広範囲痛（75人）と限局痛（126人）で比較すると、広範囲痛を有するオッズ比は、家族機能のなかで「役割」因子が 2.38、「情緒的関与」因子が2.86と有意に高く、広範囲痛において、役割・情緒的関与の家族機能低下を有意に認めることが明らかとなった。

これらの心理社会的因子と生物医学的異常の橋渡しとなる神経免疫学的異常を解明するために、慢性疼痛患者における誘導ミクログリア様細胞（iMG）を使った診断システムの開発を行った。末梢血の単核球からの誘導ミクログリア様細胞（iMG）の作製技術を応用し、線維筋痛症患者14名と年齢・性を調整した対象健常人10名の症例対照研究を行い、臨床尺度と相関する特徴的な反応を発見した。

慢性疼痛動物モデルにおける基礎研究では、痛み発症前の生育歴として臨床的に合併する母子分離や発症前後の社会的ストレスとミクログリアのプライミング効果との関連を脳科学的に検討するために、痛覚受容に関わる一次体性感覚野におけるミクログリアとニューロンのin vivoダブルイメージング技術を開発した。ミクログリアの突起運動とニューロンスパインへのコンタクトを動画で観察可能な成果を得た。

以上のように、慢性疼痛の客観的評価法としてグリア異常の検出は有望でありさらなる研究が必要である。

■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ：
精神心理学的・神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発

九州大学病院心療内科・講師　**細井 昌子**

▶研究概要図

▶目指している成果

慢性疼痛における客観的評価法の開発

▶研究概要

対象疾患名:慢性疼痛

本研究では、慢性の痛みと精神心理症状の合併における共通病態基盤としてミクログリア異常活性化に注目し基礎脳科学と臨床医学のトランスレーショナル研究を展開した。

1. 慢性疼痛症例347例では約95%に何らかの精神疾患が診断されていた。
2. 広範囲痛患者75例は局所痛患者126例よりも、役割・情緒的関与の家族機能低下を有意に認めた。
3. 末梢血の単核球からの誘導ミクログリア様細胞（iMG）の作製技術を応用し、線維筋痛症患者14例と年齢・性を調整した対象健常人10例の症例対照研究を行い、臨床尺度と相関する特徴的な反応を発見した。
4. 痛覚受容に関わる一次体性感覚野におけるミクログリアとニューロンのin vivoダブルイメージング技術を開発した。

以上のように、慢性疼痛の客観的評価法としてグリア異常の検出は有望であり、さらなる研究が必要である。

慢性疼痛に対する画期的核酸医薬の開発

慢性疼痛に対する画期的核酸医薬の開発

横田 隆徳
東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経病態学分野

横田 隆徳[1]、大川 淳[1]

[1] 東京医科歯科大学

発表の要旨

後根神経節(DRG)へのデリバリーは、高分子の抗体や従来の核酸医薬では全く成功していない。DRGを標的にした難治例にも特効するバイオ医薬が望まれており、研究代表者が開発したDNA鎖と相補的なRNAからなる新規人工機能核酸であるヘテロ核酸(HDO)を利用した。HDOによる慢性疼痛の原因となるDRGの内因性遺伝子制御のために核酸構造、核酸修飾、最適化との基盤技術の開発を実施し、補強知財を確保することを目的とする。

はじめにDRGへのHDOデリバリーリガンド分子の最適化、新規ヘテロ核酸構造の構築に関わる技術開発を実施した。リガンドの最適化として、ビタミンEと相補鎖の間にテトラエチレングリコールを結合させた構造を設計した。新規HDOを経静脈的に正常マウスへ投与したところ、ビタミンE単独よりも有意に肝機能障害の改善が得られた。一方、新規ヘテロ核酸構造の最適化のためにDRG内因性因子の標的としてnon-coding RNAを選択した。同配列のHDOを高容量静脈投与した場合、肝毒性が全くなく、DRGで70%程度の遺伝子抑制効果も得られた。さらにHDO反復投与によって90%程度の長期間遺伝子抑制効果が得られ、HDO静脈注射による遺伝子抑制制御の手法が確立した。

次に疼痛標的分子の決定に関わる研究開発と複数の神経障害性モデル動物を作製して、DRGでの複数の疼痛関連分子の発現パターンの解析を行った。痛み受容体のひとつであるTRPA1は損傷3週以降RNA発現が比較的高く継続していることから標的分子とした。in vitroでのHDO配列スクリーニングが終了し、有効性を検証している。また、新規疼痛関連分子としてマイクロアレイを用いて、神経障害性疼痛マウス腰部DRGで高発現している2個の分子を同定した。今後、新規疼痛関連分子として報告し、疼痛慢性化との関連を明らかにする予定である。

安全性試験としてマウスを用いてHDOを経静脈的に週1回4週繰り返し投与を行った。同期間に行動異常や肝毒性といった副作用所見なくRNA発現抑制が可能であった。年度内にサルへのHDO投与を行い、有効性・安全性を確立する予定としている。

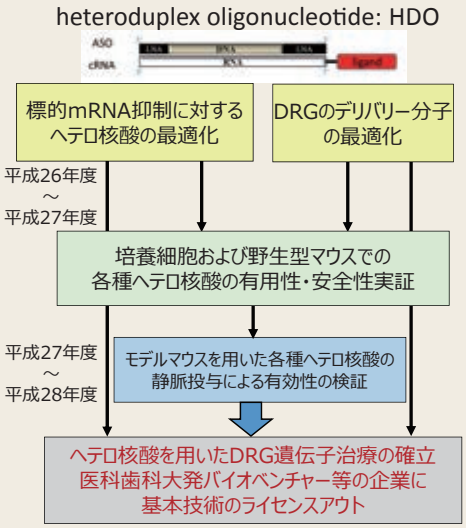
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

慢性疼痛に対する画期的核酸医薬の開発

東京医科歯科大学大学院・脳神経病態学分野・教授　**横田 隆徳**

▶研究概要図



▶目指している成果

- HDOを用いて後根神経節(DRG)を標的にする。
- HDO構造、配列調整による最適化と副作用の克服
- HDOを用いた新規慢性疼痛治療の確立
- バイオベンチャー等の企業に基本技術のライセンスアウト

▶研究概要

対象疾患名:末梢神経障害や脊髄神経障害に伴う神経障害性疼痛
HDOは、1本鎖であるアンチセンス核酸に相補鎖RNAをハイブリダイズさせ、RNase Hを利用して相補鎖を解離させる新規核酸医薬である。HDOにビタミンE をデリバリー分子に用いることで非常に高い標的遺伝子抑制効果を有している。本研究では、HDOの有効性の向上、副作用の克服のためにデリバリーリガンド分子と核酸配列の最適化を行う。in vitroで痛み受容体の抑制効果の高いHDO配列を決定した後、疼痛モデルマウスに副作用の少ない配列でデザインしたHDOを静脈内に投与して難治性慢性疼痛の新規遺伝子治療方法を確立する。さらに副作用を軽減したHDOを用いて霊長類で安全性評価を行い、基盤技術を確立する。

慢性痛に対する認知行動療法の普及と効果解明に関する研究

慢性痛に対する認知行動療法の普及と効果解明に関する研究

柴田 政彦

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座

柴田 政彦[1]、堀越 勝[2]、北原 雅樹[3]、住谷 昌彦[4]、山本 則子[4]、高井 ゆかり[5]、木村 慎二[6]、松原 貴子[7]、西上 智彦[8]、祖父江 友孝[9]、池本 竜則[10]、大江 悠樹[2]、高岸 百合子[11]、岩佐 和典[12]、福森 崇貴[13]、蟹江 絢子[2]、岡本 禎晃[14]、松平 浩[4]、西江 宏行[15]、高橋 紀代[16]、新明 一星[2]、細越 寛樹[17]、深井 恭佑[18]、溝渕 知司[19]、高雄 由美子[19]

[1] 大阪大学、[2] 国立精神・神経医療研究センター、[3] 東京慈恵会医科大学、[4] 東京大学、[5] 群馬県立県民健康科学大学、[6] 新潟大学、[7] 日本福祉大学、[8] 甲南女子大学、[9] 大阪大学、[10] 愛知医科大学、[11] 駿河台大学、[12] 就実大学、[13] 徳島大学、[14] 市立芦屋病院薬剤科、[15] 川崎医科大学、[16] 篤友会リハビリテーションクリニック、[17] 畿央大学、[18] 関西産業保健コンサルティングファーム、[19] 神戸大学

発表の要旨

成人の20%以上が腰痛や関節痛などの慢性痛をかかえている。医療費、就業への影響など、慢性痛による社会的コストは、年間数兆円にのぼり大きな社会問題である。慢性痛対策には、適切な治療を提供できる医療システムの整備や普及啓蒙予防活動が有効とされている。最も効果が高く医療経済的にも優れた方法の一つとして認知行動療法（以下CBT）がある。しかしながら認知行動療法はわが国では導入が遅れておりほとんど実施されてこなかった。

本研究班ではまず、海外の60あまりの研究を見直し最も効果のある方法を集約して治療プログラムを組み立て、実施マニュアルを作成した（治療マニュアル初版）。さらにそのマニュアルを用いてプレテストを実施し、修正を重ねて図書を発刊した（治療マニュアルパイロット研究版）。現在このマニュアルに基づいたパイロット研究を全国5施設で実施中である。

次に、CBTの需要を明らかにするために約2000名の企業労働者を対象に慢性痛患者の実態を調査した。その結果、3ヶ月以上痛みのある慢性痛は42.6%で、仕事に影響するものは11.3%であった。抑うつや恐怖回避行動、仕事の満足度の低さなどCBTにより効果が期待できる要因と関連があることが明らかになった。

さらに、生活上の障害を伴う例に対しては、短期集中型治療の開発が望まれる。本研究班では3週間の入院リハビリテーションプログラムを作成し、その効果を厚労省研究牛田班が開発した多面的評価法を用いて検証してきた。その結果、外来通院でのリハビリテーションに比し、高い治療効果が確認できた。

最後にCBTの普及のためには、さまざまな医療者に対する痛み治療の正しい情報と知識の普及が必要となる。この班では、さまざまな医療職ごとの教育コンテンツを開発し、WEB公開を進めるとともに一般の医師を対象とする図書「痛みの集学的治療:痛みのコアカリキュラム」を発刊し、CBT普及のための医療システム基盤形成に貢献した。

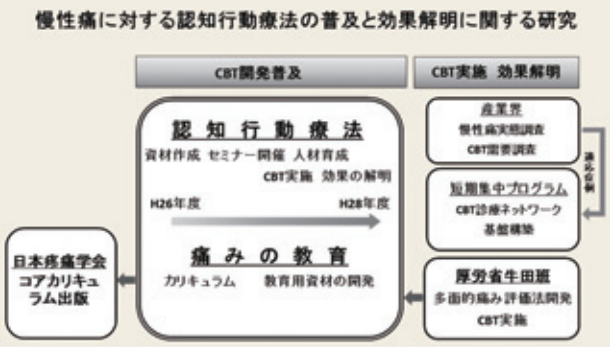
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

慢性痛に対する認知行動療法の普及と効果解明に関する研究

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座　寄附講座教授　**柴田 政彦**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 慢性痛に対するCBTのマニュアル作成と効果解明
- 産業界での慢性痛に対するCBTの需要調査
- 短期集中治療法の開発と効果の検証
- 痛みの教育資材の開発と発刊

▶研究概要

対象疾患名:慢性痛

慢性の痛みは、国民や日本社会にとって大きな問題であるがその実態についてよく知られておらず対応策も遅れている。認知行動療法（CBT）は、慢性痛に対して高い効果が期待できるため、本研究班ではCBTの開発、効果解明、普及に取り組んできた。その結果、高い効果を確認するとともに適応患者の選定や施行者の養成、普及への取り組みなどの課題も見つかった。産業界では11.2%のかたが就業に影響のある慢性痛をかかえ、抑うつや恐怖回避思考、仕事への満足感などと関連しており、CBTの効果が期待できることが明らかになった。重症例では短期集中型治療が効果的であることがわかった。図書やスライドなど普及のための教育資材の開発にも貢献した。

線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究

線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究

松本 美富士

学校法人東京医科大学　医学総合研究所

松本 美富士[1]、横田 俊平[1]、倉恒 弘彦[2]、西岡 健弥[3]、磯村 達也[1]、臼井 千恵[3]、長田 賢一[4]

[1] 東京医科大学、[2] 関西福祉科学大学、[3] 順天堂大学、[4] 聖マリアンナ医科大学

■ 発表の要旨

3年間のプロジェクト研究で以下の項目について成果が得られた。

1)病因・病態研究では線維筋痛症(FM)類似病態のFM併存慢性疲労症候群(CFS)でPK11195をトレーサーとしたPET脳画像解析で、CFS単独症例とは異なった領域のミクログリアの活性化が確認され、FMの病態として脳内神経炎症の存在が強く示唆された。

2)性、年齢をマッチした健常人と比較した新規未治療FM例のFDG-PRT解析画像では脳局所のいくつかの部位に、明らかな差異の存在が確認され、その部位はdefault mode networkと密接に関連する領域であることが確認され,臨床的バイオマーカーとなり得ることが示唆された。

3)FMの背景にある神経内科疾患の病態解析研究は筋強直性疾患、ミオパチー、及び甲状腺障害の病態の存在が確認された。

4)FMの医療経済指標の推計に関する研究は利用可能な日本人データが少なく、文献的既存データの活用での解析を行い、年度内に解析終了予定である。また、今後の日本人データ作成のための疾患の臨床的インパクト(影響度)の改定日本語版質問票(RJFIQ)を作成した。

5)small fiber neuropathyによる慢性疼痛では神経生理学的にオフセット現象が消失する。この現象を検出する"医療機器X"を用いてFMの痛みの客観的評価法の開発を行った。多施設共同臨床研究はFMを対象とした解析でオフセット現象の消失が特徴的で、その消失度が症例により異なることから、客観的評価法となりうることが確認された。

6)若年性FM(JFM)の診断、治療、ケアの確立に関する研究は、米国リウマチ学会診断予備基準(2010)の有用性の検証が確認され、神経徴候学的解析を進め神経システムの障害を明らかにした。

7)FM診療ガイドラインを日本線維筋痛症学会との合同でGRADEシステムにより作成し、外部評価委員会、パブリックコメントを経て推出版社から上梓予定である。

■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究

学校法人東京医科大学医学総合研究所・客員教授　**松本 美富士**

▶研究概要図

▶目指している成果

線維筋痛症(FM)の病因・病態解明(脳内神経炎症、default mode network領域の関与、臨床的バイオマーカーを用いた客観的診断・評価法の開発及び若年例を含むトータルマネジメントを確立と医療経済指標を推計、診療ガイドラインの作成を目的とする。

▶研究概要

対象疾患名:線維筋痛症

1)病因・病態研究:PK11195をトレーサーとしたPET画像解析でミクログリアの活性化が確認され、脳内神経炎症の存在が強く示唆された。FDG-PRT解析画像ではdefault mode networkと密接に関連する領域であることが確認され,臨床的バイオマーカーとなり得ることが示唆された。

2)FMの背景にある神経内科疾患の病態解析研究は筋強直性疾患、ミオパチー、及び甲状腺障害の病態の存在が確認された。

3)医療経済指標の推計は文献的既存データの活用で解析終了予定である。

4)small fiber neuropathyは神経生理学的にオフセット現象が消失する。この現象を検出する"医療機器X"を用いてFMの痛みの客観的評価法が可能であることが確認された。

5)若年性FMを含めた本邦線維筋痛症診療ガイドラインをGRADEシステムにより作成した。

変形性膝関節症に伴う膝疼痛の緩和を目的とした圧痛点ストレッチの効果の検証

変形性膝関節の疼痛における関節周囲由来の疼痛に着目した新規保存療法の有効性に対する基礎的・臨床的エビデンスの構築

宗田 大

東京医科歯科大学　医歯学総合研究科

宗田 大[1]、古賀 英之[1]、辻 邦和[1]、渡邊 敏文[1]、関矢 一郎[1]、小田邊 浩二[1]、宮武 和正[1]、宇土 美於[1]、星野 傑[1]、銅冶 英雄[1]、川上 順子[2]

[1] 東京医科歯科大学、[2] 日本体育大学・高島平２丁目整形外科

■ 発表の要旨

放射線学的に膝変形性膝関節症（膝OA）と診断される患者は日本全国で約2500万人、そのうち有症状者は約800万人と推計されている。これに対して、同年の人工膝関節置換術（TKA）の施行数は約6.7万人であり、膝OAの症状に苦しめられている患者の99%以上は、保存治療の対象者となっている。膝OAの保存治療では、運動療法による膝関節の不安定性の低減、消炎鎮痛剤の内服に加えて、関節内炎症の消炎鎮痛が主として行われている。しかしながら、著明な関節内炎症反応が消退した後でも膝疼痛が残存する例が散見されており、現在の保存治療法が十分確立されたものとは言い難い。私たちは、この疼痛の一部が膝関節軟骨、滑膜移行部由来であることを見出した。すなわち、慢性疼痛患者の約半数に膝蓋骨周囲に強い圧痛点が存在し、圧痛部の疼痛を惹起する方向へのストレッチによって、即効性のある疼痛軽減効果を認めた。本結果は、膝OAの疼痛抑制のためには、従来の関節内を標的とした消炎鎮痛だけでなく、膝蓋骨周囲の結合織を含めた、膝関節の構成要素を対象とした疼痛緩和治療指針の再構築が重要であることを示唆する。

この知見に基づき、従来の保存治療で十分な疼痛制御が得られなかった膝OA患者に対する新規保存療法の開発を最終目標として、本研究では膝OA患者における関節周囲の圧痛点分布の調査と圧痛点ストレッチによる疼痛軽減効果の検証を目的としている。現在までに、140名の膝OA患者に対して圧痛点ストレッチの効果の検証を行ったところ、本方法は従来の保存療法同様に膝疼痛改善効果を認めた。特筆すべきことは、治療前に比べ疼痛が50%以上改善した患者が半数を超え、従来の保存療法よりも高い効果を示した。本法は、特別な医療器具や投薬を必要とせず患者本人が施行できることから、従来の保存療法に本法を加えることにより、より患者の負担を低減できることが期待出来る。

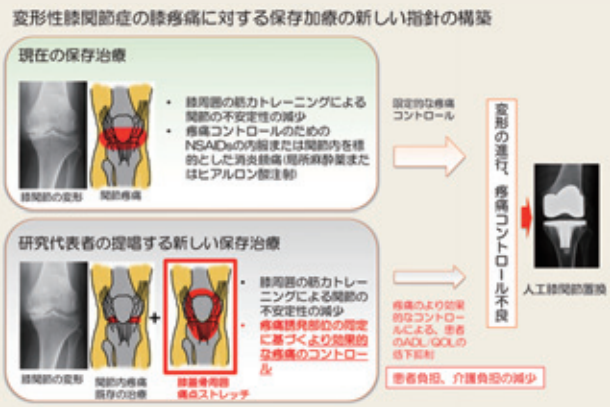
■ 研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

変形性膝関節症の疼痛における関節周囲由来の疼痛に着目した新規保存療法の有効性に対する基礎的・臨床的エビデンスの構築

東京医科歯科大学･医歯学総合研究科　教授　**宗田 大**

▶研究概要図



▶目指している成果

- 変形性膝関節症に伴う慢性膝疼痛の緩和のための圧痛点ストレッチ法の効果の検証
- 変形性膝関節症に伴う膝疼痛の発症並びに慢性化の分子機序の解明

▶研究概要

対象疾患名:変形性膝関節症

研究概要:本研究では、従来、臨床の場で重要視されてこなかった膝関節周囲の圧痛点に主眼をおき、膝疼痛の緩和における圧痛点ストレッチの重要性を、多施設無作為前向き研究によって検証することを目的としている。具体的には、膝痛を主訴とする患者のうち、他の医療機関または各施設で通常の治療を3か月以上受けても膝痛の改善が思わしくない患者に対し、膝関節周囲の圧痛点分布調査と、圧痛点のストレッチによる除痛効果、それに伴う患者のADL（日常生活動作）向上の効果を検証を行っている。

さらに、動物実験を通じて、変形性膝関節症に伴う疼痛発症の機序の学問体系化を試みている。

骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の新しいオーダーメイド治療体系の確立に向けた取り組み

予後不良因子を有する骨粗鬆症性新鮮椎体骨折への効果的で効率的な低侵襲外科的治療法の確立 - 多施設前向き介入研究 -

中村 博亮

大阪市立大学大学院医学研究科　整形外科学教室

中村 博亮[1]、星野 雅俊[1]、寺井 秀富[1]、豊田 宏光[1]、鈴木 亨暢[1]、高橋 真治[1]、山田 賢太郎[1]

[1] 大阪市立大学

発表の要旨

【背景】超高齢社会の到来に伴い、骨粗鬆症患者はますます増加しています。骨粗鬆症による脆弱性骨折が最も高頻度に発生する部位が脊椎であり、国内の年間発症件数は約100万と推定されています。そのうち約20%の割合の患者に発生する骨癒合不全・偽関節は、難治性の痛みを呈するために、日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）が低下します。しかしながら、現時点で骨粗鬆症性新鮮椎体骨折の標準的治療法は確立されていません。我々は先行研究において、特徴的MRI所見（T2強調像における低信号広範か高信号限局）が骨癒合不全・偽関節の発生に強く関与していることをつきとめました。

【目的】予後不良因子（特徴的MRI所見）を持つ骨粗鬆症性新鮮椎体骨折患者に経皮的椎体形成術（Balloon Kyphoplasty：BKP）を行い、従来の保存治療群（先行研究における同一の予後不良因子を持つ患者データ）と比較してその効果を検証することです。

【方法】予後不良因子を持つ骨粗鬆症性新鮮椎体骨折の患者で研究参加に同意が得られた方に、BKPを行い、6か月追跡調査で治療成績を評価します。保存治療群と比較し、新鮮椎体骨折への経皮的椎体形成術の有効性と安全性を証明し、包括的治療指針を確立したいと考えます。

【進捗状況】H29年1月時点

H27年10月より全研究協力施設で患者登録を開始し、92例の患者を登録しました。中間解析で、BKP術後6か月まで追跡評価のできた39例と、性・年齢・骨折高位をマッチさせた保存治療群39例の比較において、有意に椎体変形を抑制し、ADLの低下を防ぎ、QOLを改善させました。

【新規性・独創性・優位性】予後不良因子（特徴的MRI所見）を持つ骨粗鬆症性新鮮椎体骨折患者を対象にしたBKPの有効性を前向き介入臨床試験で検証した研究について世界初となります。予後不良因子を持たない患者は従来の保存治療を適応し、予後不良因子を持つ患者には強力な治療介入（BKP）を適応するという日本独自の新しいオーダーメイド治療体系を確立できると考えています。

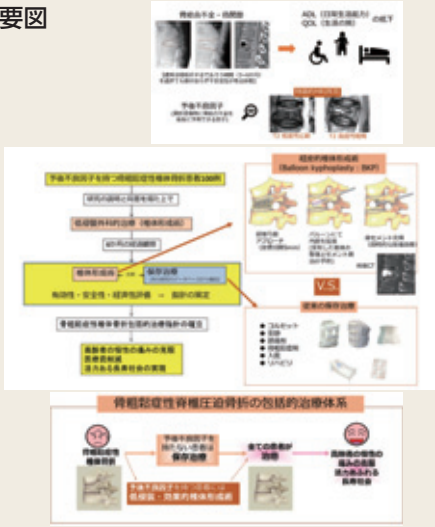
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

予後不良因子を有する骨粗鬆症性新鮮椎体骨折への効果的で効率的な低侵襲外科的治療法の確立 - 多施設前向き介入研究 -

大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学教室　教授　**中村 博亮**

▶研究概要図



▶目指している成果

骨粗鬆症性新鮮椎体骨折の新しいオーダーメイド治療体系の確立

▶研究概要

対象疾患名:骨粗鬆症性新鮮椎体骨折

我々は先行研究において、特徴的MRI所見（T2強調像における低信号広範型か高信号型）が、骨癒合不全・偽関節の発生に強く関与していることをつきとめた。本研究の目的は予後不良因子（特徴的MRI所見）を持つ骨粗鬆症性新鮮椎体骨折患者に経皮的椎体形成術（Balloon Kyphoplasty：BKP）を行い、従来の保存治療群（先行研究における同一の予後不良因子を持つ患者データ）と比較してその効果を検証することである。中間解析で、BKP群（39例）は、保存治療群（39例）に比して、有意に椎体変形を抑制し、ADLの低下を防ぎ、QOLを改善させた。予後不良因子の有無で、従来の保存治療か手術治療（BKP）を選択するという日本独自の包括的治療体系を確立できると考えている。

脳機能解析を用いた複合性局所疼痛症候群の汎用的で客観的な重症度評価技術の開発

複合性局所疼痛症候群の汎用的で客観的な重症度評価技術の開発

平田 仁

名古屋大学　手の外科

平田 仁[1]、大野 欽司[1]、寶珠山 稔[1]、寒 重之[2]、三木 健司[2]、住谷 昌彦[3]、森岡 周[4]、岩崎 倫政[5]、三上 容司[6]

[1] 名古屋大学、[2] 大阪大学、[3] 東京大学、[4] 畿央大学、[5] 北海道大学、[6] 労働者健康福祉機構横浜労災病院

発表の要旨

【目的】複合性局所疼痛症候群（CRPS）患者における症状の客観的評価と病態解明のために大脳活動をバイオマーカーとして患者の臨床症状を客観的かつ汎用的に評価可能な手法の開発を目的とした。

【方法】CRPS患者を対象とし安静閉眼時の脳波（22例、平均年齢45.8歳）と脳磁図（15例、同47.4歳）を測定した。脳磁図は研究実施機関（160チャンネル軸型脳磁計・名古屋大学）、脳波は患者の通院先医療機関（国際10-20法・単極19誘導）にて測定した。30秒間の脳活動記録について144の皮質小領域（Destrieux atlasによる）に分割した大脳皮質各部位の皮質時系列活動を推定した後、活動関連指数としてα帯域（9-12Hz）の皮質間脳活動のコヒーレンス（coherence）値を算出した。CRPSの臨床症状評価指数には疼痛のVisual Analogue Scale（VAS）用いた。患者と同年代の健常者（脳波21例、脳磁図16例、VASは0）からも同様に脳活動を記録し、患者と健常者を含めた測定群においてVASと皮質間coherence値の相関を解析した。

【結果】脳波および脳磁図のいずれにおいても、帯状回および島皮質、前頭葉における皮質小領域間でVASとcoherenceが高い負の相関（Pearson積率相関係数, $p<0.0001$）を示した。

【結論】痛覚関連領域における大脳皮質活動とVASとに相関が認められたことにより、脳活動がCRPSの自覚的重症度を客観的に把握する指標になりえるものと考えられた。脳波と脳磁図の対象症例は一部に重複があるものの異なる日に別機関で測定されており結果の再現性を示す所見であった。脳波は一般医療機関で行われている臨床脳波記録を解析したものであり、脳磁計と比較し選択性は劣るものの汎用性のある客観的評価方法として有用であると考えられた。

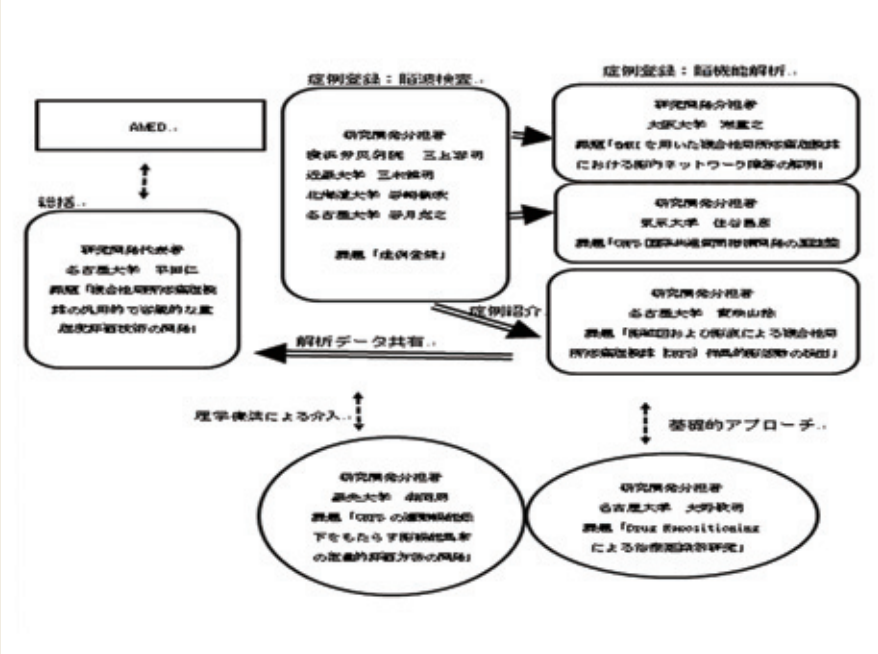
研究の全体概要

▶研究開発課題名・研究代表者

複合性局所疼痛症候群（CRPS）の汎用的で客観な重度評価技術開発

名古屋大学　手の外科学　教授　**平田 仁**

▶研究概要図



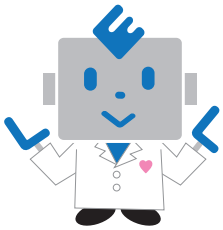
▶目指している成果

- CRPSの定量的重症度評価法の確立
- CRPS に対する評価票の確立
- CRPSに対する治療薬やバイオマーカーの同定

▶研究概要

対象疾患名:CRPS

- CRPSに対する評価技術を開発するため、各施設で登録された患者に対し、脳波、脳磁図、機能的MRIを行い、客観的診断・重症度評価技術を開発する。
- CRPS Core Outcome Measures for crPs Clinical Trials（CRPS COMPACT）と呼ばれる国際共通質問指標の開発研究を国際共同研究で行う。
- Drug repositioning技術、Metabolomics解析などを用い、新たな治療薬やバイオマーカーの同定を行う。



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
2016年度合同成果報告会事務局
http://www.amed.go.jp