平成29年度4事業合同成果報告会

健やかな未来への戦略

研究者からのメッセージ

抄録集

日時 平成30年2/13(火)
13:00～18:00(12:30受付開始)

会場 イイノホール&カンファレンスセンター
東京都千代田区内幸町2−1−1 飯野ビルディング
https://www.iino.co.jp/hall/access/

- 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

主催: AMED 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

平成29年度4事業合同成果報告会

健やかな未来への戦略

研究者からのメッセージ

抄録集

講演プログラム【イイノホール&カンファレンスセンター(イイノホール)】

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

13:10～14:47 **【市民向けセッション】**

司会:平山 龍一(日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課)

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 事業概要
春日 雅人(プログラム・スーパーバイザー)

糖尿病の人は筋肉が減少しやすいのか:実態の把握と危険因子の解明
樂木 宏実(大阪大学)

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)

慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避実現のための指針作成に関する研究
山縣 邦弘(筑波大学)

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)事業概要
北村 惣一郎(プログラム・スーパーバイザー)/小寺 良尚(プログラム・スーパーバイザー)

同種造血幹細胞移植患者における、ステロイド抵抗性/依存性腸 管急性移植片対宿主病(GVHD)に対する便微生物移植(fecal microbiota transplantation)の有効性を検討する第II相多施設共同研究
垣花 和彦(東京都立駒込病院)

ドナーと家族の尊いご意思に応えるためのドナー評価・管理法の開発
福嶌 教偉(国立循環器病研究センター)

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)

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
宗田 大(東京医科歯科大学)

14:47～14:55 **休憩**

14:55～16:10 **【講演I】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、腎疾患実用化研究事業**

座長:北村惣一郎(プログラム・スーパーバイザー)、小寺良尚(プログラム・スーパーバイザー)
眞下節(プログラム・スーパーバイザー)、相川厚(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)

同種造血幹細胞移植の最適化
岡本 真一郎(慶應義塾大学)

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(大阪急性期・総合医療センター)

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
中村 博亮(大阪市立大学)

糖尿病性腎症の病態理解、克服に向けた臨床・病理・バイオマーカーの統合研究
和田 隆志(金沢大学)

16:10～16:20 **休憩**

16:20～17:50 **【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**

座長:春日雅人(プログラム・スーパーバイザー)

慢性腎臓病における心血管イベント予測のための血液バイオマーカー開発を目的とした国立病院機構多施設共同前向きコホート研究
和田 啓道(京都医療センター)

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)

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(北海道大学)

「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」成果報告
飯原 弘二(九州大学)

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)

マクロファージ由来シグナル分子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)

17:50～18:00 **閉会挨拶**

主催者閉会挨拶　AMED 菱山理事

14:55～16:10 **【ポスターセッションⅠ】**

循環器疾患･糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

16:10～16:20 **休憩**

16:20～17:50 **【ポスターセッションⅡ】（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

ポスタープログラム

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			
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－臨床試験結果の解析	A1	①
大和 浩	121自治体の受動喫煙防止対策の進捗、および、加熱式タバコの使用実態	A2	②
勝川 史憲	虚弱高齢者，糖尿病患者のエネルギー必要量の評価と推定方法の開発	A3	③
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効果とケアマニュアルおよびガイドライン作成、他施設研究の進捗について	A4	④
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	A5	①
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	A6	②
猪原 匡史	脳卒中後てんかんの前向き観察研究	A7	③
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研究	A8	④
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	A9	①
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	A10	②
荒木 栄一	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	A11	③
建部 俊介	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－多施設後向き観察研究からの報告－	A12	④
安田 聡	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	A13	①
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	A14	②
水野 篤	循環器緩和ケアにおける医療の質評価指標の作成および遺族調査の概要について	A15	③
村上 晴香	腸内細菌叢を介した生活習慣病発症を予測するための糞便評価票の開発	A16	④
稲垣 暢也	マクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発に向けた食品および食事摂取前後のヒトサンプルを用いたメタボロームデータベースの構築	A17	①
筒井 裕之	心不全の発症・重症化の高精度予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発	A18	②
坂田 泰彦	オミックス解析に基づく心不全発症・重症化予測マーカーの開発と心不全発症・重症化機序の解明	A19	③
奥村 謙	心房細動の発症予測・予後予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究	A20	④
下川 宏明	住民健診・職域健診で使用可能な心房細動発症リスクスコアの開発と心房細動の再発・重症化予防戦略の確立	A21	①
杉村 宏一郎	乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する前向き多施設共同研究	A22	②
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法の予測精度の検証	A23	③
荻野 均	急性大動脈解離のEvidence Practice Gapの可視化を行うための指標の作成と測定に関する研究	A24	④
安斉 俊久	経カテーテル大動脈弁置換術の有効性・最適化・費用対効果を明らかにする研究	A25	①
飯原 弘二	脳卒中を含む循環器病対策の評価指標に基づく急性期医療体制の構築に関する研究	A26	②
小川 久雄	全国的レジストリーによる脳卒中および循環器疾患の実態把握の確立と両疾患合併例に関する包括的診療実態解明に関する研究	A27	③
豊田 一則	発症時刻不明の急性期脳梗塞に対する適正な血栓溶解療法の推進を目指す研究	A28	④
野崎 和彦	脳卒中・虚血性心疾患診療の質評価指標のレビューと虚血性心疾患・大血管疾患登録	A29	①
横手 幸太郎	肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に有効な減量数値目標を見出すための研究	A30	②
丸茂 丈史	DNA メチル化を用いた糖尿病性腎症の尿細管障害の診断	A31	③
森下 義幸	糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAの解析 －バイオマーカー・新規遺伝子治療法開発－	A32	④
柏原 直樹	ICTを活用したDiabetic Kidney Diseaseの成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築	A33	①

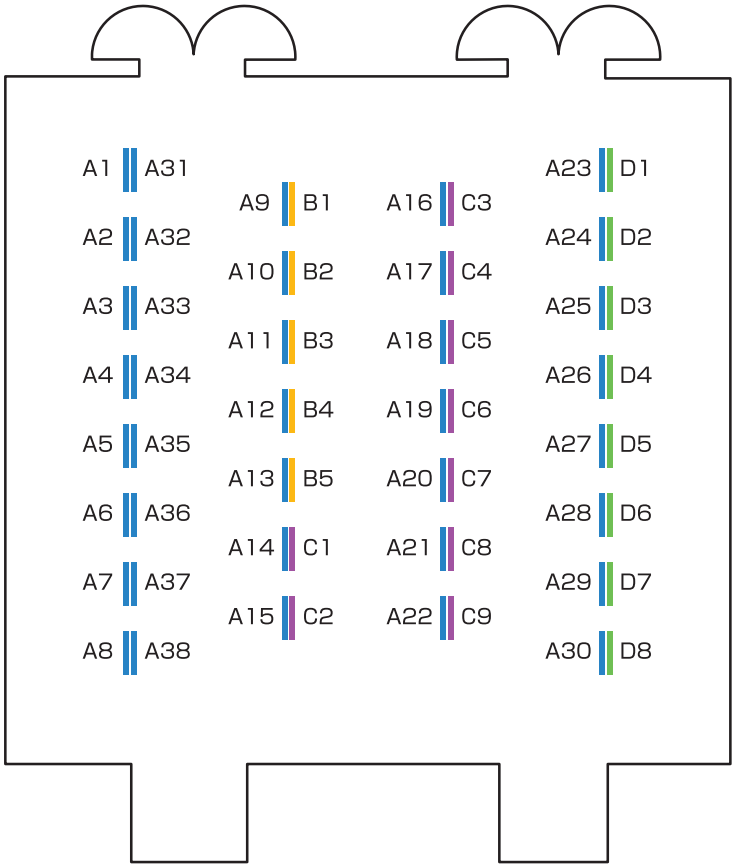
研究開発代表者氏名	タイトル	ポスター番号	時間枠
陳 和夫	客観的睡眠時間に基づいた、性差、閉経前後を含めた睡眠呼吸障害の頻度と生活習慣病との関連―ながはまコホートの成績	A34	②
小室 一成	循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出	A35	③
齊藤 聡	アドレノメデュリンの脳梗塞への臨床応用を見据えた基盤データの収集：研究計画と展望	A36	④
丸島 愛樹	脳梗塞急性期再開通療法における環境応答性ナノ粒子化活性酸素消去剤（RNP）による脳保護療法の開発	A37	①
七田 崇	脳梗塞後の慢性的な炎症を予防する薬剤の開発	A38	②
腎疾患実用化研究事業			
鈴木 祐介	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	B1	⑤
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	B2	⑥
横尾 隆	異種発生ニッチを用いたinterspecies nephron作成と透析患者由来ネフロン前駆細胞の適性検証	B3	⑦
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	⑧
北風 政史	尿毒症毒素の一つであるインドキシル硫酸が心機能に与える影響に関する検討	B5	⑤
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）			
森尾 友宏	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試験	C1	⑤
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	C2	⑥
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	C3	⑦
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	C4	⑧
高橋 聡	臍帯血移植をより安全な治療法に進化させるための臨床試験 ― 前処置法の改良と複数混合臍帯血を用いた移植法の開発 ―	C5	⑤
村田 誠	間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発と次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発	C6	⑥
熱田 由子	造血細胞移植登録一元管理レジストリデータの移植成績向上に資する臨床研究への活用	C7	⑦
江川 裕人	臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究	C8	⑧
藤堂 省	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	C9	⑤
慢性の痛み解明研究事業			
小林 果	小児四肢疼痛発作症の遺伝疫学的検討および変異機能解析	D1	⑤
平田 仁	複合性局所疼痛症候群に対する脳機能評価	D2	⑥
池田 和隆	口腔顔面領域神経障害性疼痛に寄与する遺伝子多型及びメチル化部位の網羅的な解析のためのゲノムDNA及び臨床データ整備・実験準備	D3	⑦
岩田 幸一	口腔顔面の神経障害性疼痛緩和を目指した承認薬の新たな使用法の開発	D4	⑧
大川 淳	慢性疼痛および術後遺残性疼痛に対する血液脳関門通過型核酸医薬の開発	D5	⑤
成田 年	エピジェネティクス解析による 遷延性術後疼痛の分子病態解明	D6	⑥
細井 昌子	線維筋痛症と中枢性感作に関するトランスレーショナルリサーチ:精神神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発	D7	⑦
細見 晃一	中枢性脳卒中後疼痛のボクセル単位病変マッピング	D8	⑧

各時間枠の発表時間

ポスターセッションⅠ	① 14:55-15:10 ② 15:10-15:25 ③ 15:25-15:40 ④ 15:40-15:55
ポスターセッションⅡ	⑤ 16:20-16:35 ⑥ 16:35-16:50 ⑦ 16:50-17:05 ⑧ 17:05-17:20

会場案内図

ポスターマップ



- 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

目次

個人情報のため削除しています

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

【市民向けセッション】

樂木 宏実 (34) ／山縣 邦弘 (35) ／垣花 和彦 (36) ／福嶌 教偉 (37) ／宗田 大 (38)

【講演Ⅰ】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、腎疾患実用化研究事業

豊嶋 崇徳 (39) ／岡本 真一郎 (40) ／後藤 満一 (41) ／中村 博亮 (42) ／和田 隆志 (43)

【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

和田 啓道 (44) ／鈴木 亨 (45) ／安斉 俊久 (46)／飯原 弘二 (47)／清野 裕 (48)／植村 明嘉 (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

中山 雅晴 (52) ／大和 浩 (53) ／勝川 史憲 (54) ／前原 健寿 (55) ／豊田 一則 (56) ／下川 宏明 (57)
猪原 匡史 (58)／磯部 光章 (59) ／門脇 孝 (60) ／野田 光彦 (61) ／荒木 栄一 (62) ／建部 俊介 (63)
安田 聡 (64) ／浅尾 高行 (65) ／水野 篤 (66) ／村上 晴香 (67) ／稲垣 暢也 (68) ／筒井 裕之 (69)
坂田 泰彦 (70) ／奥村 謙 (71) ／下川 宏明 (72) ／杉村 宏一郎 (73) ／野口 暉夫 (74) ／荻野 均 (75)
安斉 俊久 (76) ／飯原 弘二 (77) ／小川 久雄 (78) ／豊田 一則 (79) ／野崎 和彦 (80) ／横手 幸太郎 (81)
丸茂 丈史 (82) ／森下 義幸 (83) ／柏原 直樹 (84) ／陳 和夫 (85) ／小室 一成 (86) ／齊藤 聡 (87)
丸島 愛樹 (88) ／七田 崇 (89)

腎疾患実用化研究事業

鈴木 祐介 (90) ／伊藤 裕 (91) ／横尾 隆 (92) ／斎藤 亮彦 (93) ／北風 政史 (94)

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)

森尾 友宏 (95) ／黒木 保 (96) ／福嶌 教偉 (97) ／上本 伸二 (98) ／高橋 聡 (99) ／村田 誠 (100)
熱田 由子 (101) ／江川 裕人 (102) ／藤堂 省 (103)

慢性の痛み解明研究事業

小林 果 (104) ／平田 仁 (105) ／池田 和隆 (106) ／岩田 幸一 (107) ／大川 淳 (108) ／成田 年 (109)
細井 昌子 (110) ／細見 晃一 (111)

※ 氏名の後の ()内は掲載ページです。

講　演

糖尿病の人は筋肉が減少しやすいのか：実態の把握と危険因子の解明

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

国立大学法人大阪大学　大学院医学系研究科老年・総合内科学

樂木 宏実[1]、杉本 研[1]、勝谷 友宏[1]、田原 康玄[2]、大澤 春彦[3]、小原 克彦[3]、茂木 正樹[3]、池上 博司[4]、神出 計[1]、福田 正博[5]

[1]大阪大学、[2]京都大学、[3]愛媛大学、[4]近畿大学、[5]ふくだ内科クリニック

発表の要旨

転倒・骨折や寝たきり、死亡の危険因子として注目されているサルコペニア（加齢性筋肉減少症）は、その背景に耐糖能異常やインスリン抵抗性の関与が示唆されている。そのため、糖尿病・耐糖能異常者では筋力・筋量の減少が生じやすいと考えられるが、実態は明らかでない。本事業は、糖尿病・耐糖能異常者におけるサルコペニアの実態を、健常者と比較しつつ明らかにすること、糖尿病の重症度や治療歴、インスリンや様々な液性因子などの危険因子候補とサルコペニア指標との関連を明らかにすることを目的としている。実態と危険因子の把握は、糖尿病患者の健康寿命延伸に向けた対策の基盤となるものである。

患者調査の開始にあたり、多施設で質の高いデータを集めるために独自の患者調査の統一プロトコルを作成した。2017年10月末までに集積した患者調査データを用いた中間解析では、2型糖尿病患者におけるサルコペニア有病率は7.6%であった。年齢に比例してサルコペニアの頻度は高まり、男性で女性より高率であった。1型糖尿病では2型糖尿病よりサルコペニアが高頻度であった。また、年齢、肥満度、重症度（HbA1c 8%以上）がサルコペニアの危険因子として抽出され、治療内容もサルコペニアに影響する可能性が認められた。

地域住民を対象とした観察研究において、サルコペニアの有病率はながはまコホートで11.5%（60歳以上）、SONIC研究で15.9%（76歳）であった。観察研究では糖尿病群と対照群とでサルコペニアの頻度に差はなかったが、糖尿病群において握力が低い傾向が観察された。また加齢、男性、低体重がサルコペニアのリスク因子として抽出された。研究期間中に収集したデータから、地域住民における糖尿病・耐糖能異常とサルコペニアとの関連解析とともに、コホート集団と患者調査集団との比較解析を進める。

ながはまコホートの血液検体を用いた遺伝子レベルから蛋白レベルまでの網羅的解析においてフォスファジチルコリンのある分子種がサルコペニアと強い関連を示した。このことから、オミックス解析を用いて末梢血成分を詳細に分析することにより新しい危険因子や分子マーカーが見出される可能性があり、今後患者調査の血液検体を用いた検討も行う。

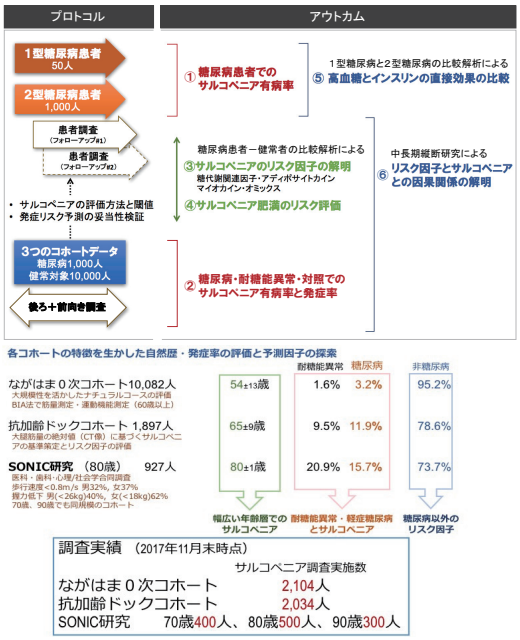
研究の全体概要

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（加齢性筋肉減少症）、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。

患者さんに届けたいもの

一般に糖尿病ではサルコペニアが多いとされていますが、糖尿病の治療状況や治療薬によってその割合が変化する可能性があります。今後、その予防法や治療法の開発を目指します。

研究概要

対象疾患名：糖尿病、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、サルコペニア肥満の実態を把握する。
- 身体活動量などの生活習慣関連因子や糖尿病の重症度や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
- 実態調査後１～２年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。
- 末梢血成分の分析によりサルコペニアの新しいリスク因子や分子マーカー候補を抽出する。

慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避実現のための指針作成に関する研究

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

国立大学法人筑波大学　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[10]、斎藤 知栄[1]、杉山 斉[6]、祖父江 理[17]、丸山 彰一[18]、玉垣 圭一[19]、小林 修三[20]

[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、[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]香川大学、[18]名古屋大学、[19]京都府立医科大学、[20]医療法人沖縄徳洲会湘南鎌倉総合病院

発表の要旨

わが国での高齢化とともにCKD進行例も増加しているが、CKD進行例の患者数、原疾患などの正確な情報はなく、治療法のエビデンスは限られ、その予後改善、新規透析導入数減少は喫緊の課題である。CKD進行例の実態を国際比較も含めて調査し、理想の治療法、診療パターンを検討し、腎機能悪化阻止、さらに悪化しても腎代替療法へのスムーズな移行について検討し、総合的かつ理想的な治療システムの開発を構築の基礎データを得ることにより、進行した慢性腎臓病に対する最良の治療方法を示すことが本研究の目的である。ガイドライン作成検証分科会では平成26年度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新たなエビデンスを加えた追補版を作成した。疫学調査分科会では①全国27都道府県の200以上の市町村から2008～2014年度の特定健診データを集積し、死亡個票との突合によりCKD発症の要因解析や死亡アウトカムを解析し、国際誌を中心に発表した。②国保データベース（KDB）を用いたCKDの実態調査と解析方法を樹立した。保存期腎不全・移植透析連携分科会では①日本腎臓学会所有のデータベースであるJKDR,JRBRにて、CKD進行例の原疾患は慢性腎炎症候群および糖尿病・高血圧（加齢）に加えて、高齢者層の急速進行性腎炎症候群が重要な基礎疾病であることを確認した。②腎移植実施症例の集計と追跡調査を関連学会で行った。③腎移植施設への調査で透析再導入時の免疫抑制薬と貧血の管理が難しいことが判明した。④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）を利用しわが国の月単位の透析患者数調査と腎移植レシピエント患者を加えた全末期慢性腎不全の把握への取り組みが行われた。臨床研究関連分科会では国内の腎専門医が診療する2249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、診療実態や予後の調査を行っている。本検討は米国、フランス、ドイツ、ブラジルとの統一プロトコルによる国際共同研究（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見出す予定である。

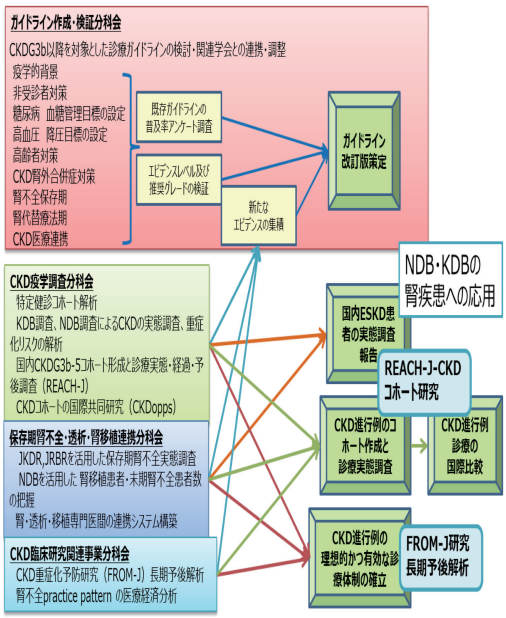
研究の全体概要

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

新規透析導入患者の減少、慢性腎不全患者の進行阻止→慢性腎臓病の重症化予防
CKD進行例の有効な重症化予防法のための実態調査と指針作成、新たな治療法の開発と、ベストプラクティスの探索。

患者さんに届けたいもの

進行した慢性腎臓病に対する最良の治療方法を示すこと。

研究概要

対象疾患名：慢性腎臓病（CKD）進行例

- CKD進行例の新規透析導入回避に向けた診療ガイドラインの改訂版を作成。
- 特定健診コホートによるCKDステージと心臓血管病死亡、全死亡との関連を解明。
- NDB、KDBという国家規模の大規模データベースを利活用したわが国の透析患者（公費レセプト分を除く）、CKD患者数の検討。
- 関連学会と協同したわが国の末期慢性腎不全（ESKD）の全容解明。
- 国内CKD進行例前向きコホートにおける診療実態の解析と、海外との診療実態比較を国際共同研究として行う。

同種造血幹細胞移植患者における、ステロイド抵抗性／依存性腸管急性移植片対宿主病（GVHD）に対する便微生物移植（fecal microbiota transplantation）の有効性を検討する第Ⅱ相多施設共同研究

同種造血幹細胞移植患者における、ステロイド抵抗性／依存性腸管急性移植片対宿主病（GVHD）に対する便微生物移植（fecal microbiota transplantation）の有効性を検討する第Ⅱ相多施設共同研究

垣花 和彦

東京都立駒込病院　血液内科

垣花 和彦[1]、杉山 栄里[2]、高橋 直人[3]、山口 博樹[4]、池亀 和博[5]、池田 宇次[6]、竹下 梢[7]、小澤 幸泰[8]

[1]東京都立駒込病院、[2]国立がん研究センター、[3]秋田大学、[4]日本医科大学、[5]兵庫医科大学、[6]静岡がんセンター、[7]慶應義塾大学、[8]名古屋第一赤十字病院

発表の要旨

骨髄移植に代表される造血幹細胞移植は、白血病など、血液疾患の治癒を目指し実施されるが、移植片対宿主病(GVHD)という合併症にしばしば悩まされる。GVHDは、移植したドナーの白血球が患者の体を攻撃する、造血幹細胞移植ならではの合併症で、時折重篤化し致命的になることもある。急性のGVHDは皮膚・腸管・肝臓が標的となり、この治療にはステロイドが用いられるが、効果を認めるのは約半数程度で、ステロイド抵抗性のGVHD症例の予後は悪いことが知られている。したがって、GVHD管理は、移植医療を成功へ導くための重要な鍵となる。近年、GVHDの発症に腸内細菌が深く関わっていることが良く知られるようになってきた。我々は腸内細菌をターゲットとしたGVHD治療として、便微生物移植法(FMT)に着目した。FMTは健常者の腸内細菌叢を大量に投与することで、患者の細菌叢を改善させる治療法であり、プロバイオティクスに比べ、腸内細菌に強力に介入することが可能な治療である。我々は2016年にステロイド治療に抵抗性の腸管急性GVHD症例４例に対してFMTを実施した結果を世界に先駆けて報告した。この検討では、FMTに関連した重篤な有害事象は認めず、４例中３例で完全に症状が改善し、１例では一時的であるが改善を認めた。この結果を受け、より多くの症例でFMTの有効性を検討することとして、日本医療研究開発機構のサポートを受け、多施設共同での研究を実施している。本研究は平成31年度までの期間で実施予定である。本研究で有効性が示されれば、治療選択肢が増えるばかりでなく、腸内細菌をターゲットとした、新たな治療法開発へとつながる可能性がある。またコストとしても安価であり、医療経済上もインパクトのあるものと考えている。

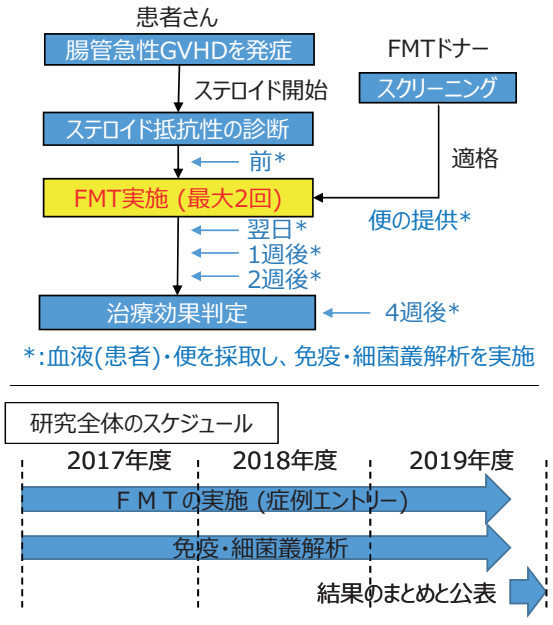
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

同種造血幹細胞移植患者における、ステロイド抵抗性／依存性腸管急性移植片対宿主病(GVHD)に対する便微生物移植 (fecal microbiota transplantation) の有効性を検討する第Ⅱ相多施設共同研究

東京都立駒込病院　血液内科　医長 垣花 和彦

研究概要図



目指している成果

・GVHDの新たな治療法としての、便微生物移植(FMT)治療の可能性について
・GVHDの発症・治癒に関与する菌叢の同定

患者さんに届けたいもの

FMTのGVHDに対する有効性が証明されれば、新たな治療選択肢が増える。免疫を強く抑える従来の治療に比べ、感染リスクの低減などメリットも多い治療法になると考えている。また、この研究から得られる知見は、生菌製剤開発の基礎データとなり、将来的にはプロバイオティクスを用いた移植管理法が実現するかもしれない。

研究概要

対象疾患名：造血細胞移植後に発症した、ステロイド抵抗性腸管急性GVHD
上記症例に対して、健常ドナーから提供いただいた糞便を用い、経鼻十二指腸チューブを用いてFMTを実施する。治療回数は、最大２回まで。評価項目は、治療奏効率とし、他、副作用やステロイドの減量効果も評価する。経過前後で、ドナーの便の細菌叢解析、患者の便、血液を採取し、細菌叢や免疫動向の変化を評価する。

ドナーと家族の尊いご意思に応えるためのドナー評価・管理法の開発

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

国立研究開発法人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]、荒木 尚[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]埼玉医科大学、[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ましたが、移植を希望する人と比べるとまだまだ少ない状態です。そのため、一人のドナーからの提供できる臓器数を増加させることは非常に重要で、そのためには幾分傷んだ臓器を移植することも避けられません。ドナー・家族の臓器を提供したいという尊いご意思を尊重すると言う点からも、すこしでも多くの臓器を移植できるようにすることは大切です。そのため、我が国では独自のドナー評価・管理・摘出体制を構築してきました。その結果、一人のドナーから移植できる臓器は平均5.5臓器で、欧米諸国の3.0-3.5臓器と比べて多く、しかも移植成績も欧米と遜色はありません（むしろ日本の方が良いと言っても過言ではありません）。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ます。その結果、心臓の提供できる率は減少していますので、さらに提供できる臓器数を増加させ、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ります。

一方、ドナー評価・管理は、心・肺移植施設から派遣されるメディカルコンサルタントと呼ばれる医師に依存しており、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いるので、今後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す。

そのため、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、臓器毎にこれまで行ってきたドナー評価法や管理法（主には呼吸循環管理）をあらためて検討し、ドナー評価と管理のガイドライン案を作成しました。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してきました。その結果と今後の展望をご報告したいと思います。

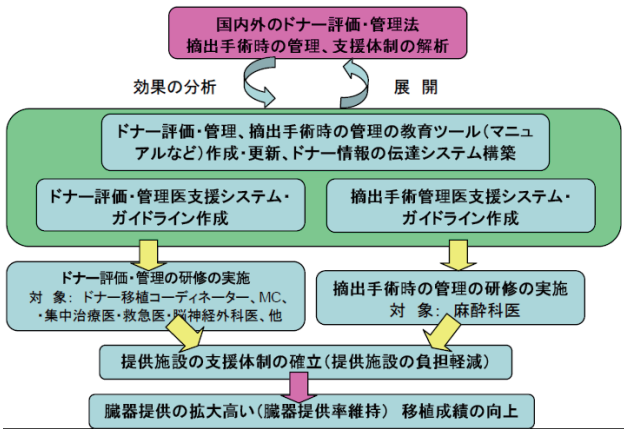
研究の全体概要

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

患者さんに届けたいもの

移植希望患者と、ドナーの尊いご意思に報いるため、一人のドナーから移植できる臓器を増やす方法を開発している

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・管理並びに摘出時呼吸循環管理に関するガイドラインを作成する
② 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う
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

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

宗田 大

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　運動器外科学

宗田 大[1]、古賀 英之[1]、辻 邦和[1]、渡邊 敏文[1]、関矢 一郎[1]、小田邉 浩二[1]、宮武 和正[1]、片桐 洋樹[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

発表の要旨

従来の保存療法で十分な疼痛制御が得られなかった変形性膝関節症患者に対する新規保存療法の開発を最終目標として、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行った。平成25-27年の３年間で２種類の多施設無作為前向き試験（自宅療養型および施設通所型）を施行した。

自宅療養型研究では、125症例のエントリーを行った。コントロール（通常の保存治療）群、圧痛点ストレッチ群共に、治療３ヶ月後は初診時に比べて有意なVAS(Visual Analogue Scale)およびADL (Activity of Daily Living)の低下を観察したが、痛みの改善率は、両群間に差を認めなかった。しかしながら、初診時においてVASが60以下の患者では、3ヶ月の圧痛点ストレッチの施行によりVAS15以下まで大幅な改善を示す患者がコントロール群に比して多く観察された(p=0.074)。

施設通所型研究は、81症例のエントリーを行った。コントロール群、圧痛点ストレッチ群ともに、保存治療３ヶ月後は初診時に比べて有意なVAS、ADLの低下を観察したが、痛みの改善率には、両群間に差を認めなかった。

以上のことから、通常の保存治療では十分な疼痛改善効果が得られなかった患者の中で、膝疼痛の比較的軽い患者においては、通常の保存治療に加えて圧痛点ストレッチ法を施行することにより、より効果的な慢性疼痛の改善が期待できると考えられた。しかしながら、その優位性を、統計学的に有意な差として明らかに証明するには、より多くの症例数を得ることが望ましいと考えられた。

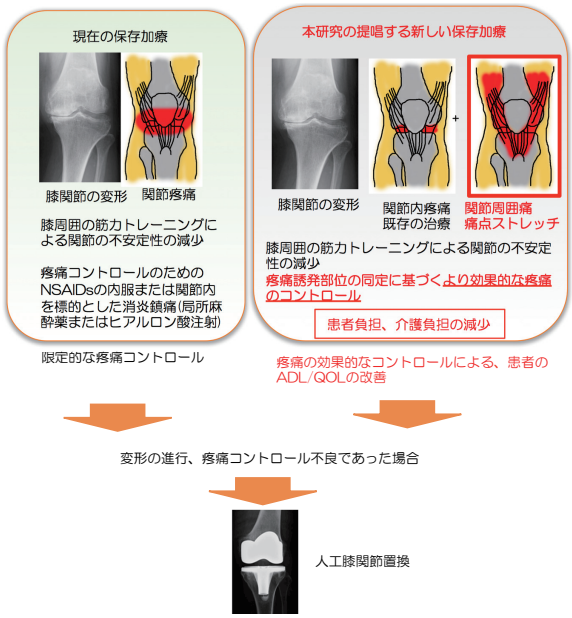
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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

国立病院機構・災害医療センター　院長、東京医科歯科大学・医歯学総合研究科　名誉教授 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有効性の検証
・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

患者さんに届けたいもの

膝痛を主訴とする変形性膝関節症患者により効果的な膝痛改善治療を提供する。

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。

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

国立大学法人北海道大学　大学院医学研究院　血液内科学教室

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

白血病などの治癒を目指す治療法である同種造血幹細胞移植にはHLA適合ドナーの確保が必須である。しかし少子高齢化に伴い、HLA適合血縁ドナーが得られる確率は低下し、ドナー確保は急務の課題である。「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、移植を必要とする患者に最適な時期に迅速に移植を実施できる。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）のリスクが高く実施は困難であった。近年開発された移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植は安全で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。しかし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、本研究において、本法の安全性と有効性を日本人において検証した。全国多施設共同研究および全国調査により、本法における生着は良好で、急性および慢性GVHDの発症も低頻度で、非再発死亡率も低値であることが確認された。その成績は骨髄破壊的移植前処置および強度減弱移植前処置を用いた場合ともに良好で、両タイプの移植前処置法を使用可能であることが明らかになった。一方、海外では本法と他の移植法との比較研究が進み、HLA適合血縁者および非血縁者間移植の成績とほぼ同等であると考えられる。以上の結果から、日本および国際的に移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植はHLA適合ドナーが得られない場合の標準的移植法として確立されたと考えられる。

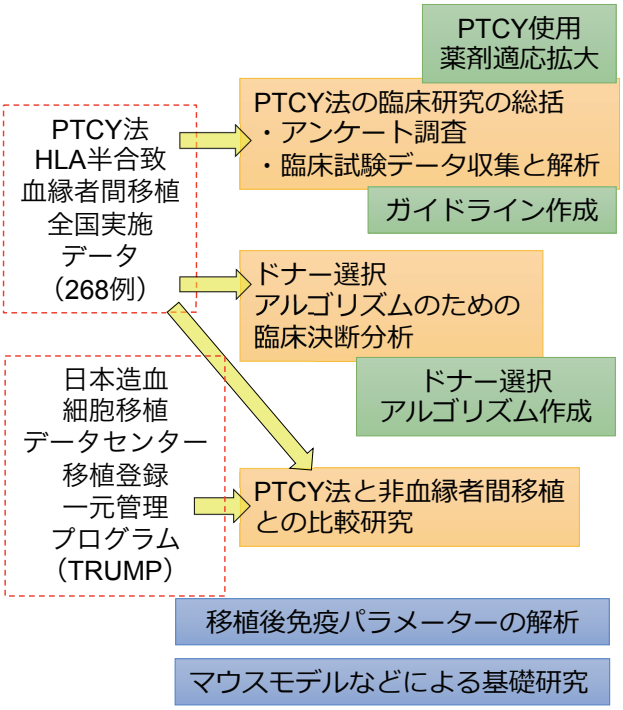
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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院血液内科・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使用薬剤適応拡大

患者さんに届けたいもの

少子高齢化社会にあっても造血幹細胞移植が必要な患者に遅滞なく移植を提供する体制を整備する。

研究概要

対象疾患名：白血病など血液疾患

HLAバリアを超えて造血幹細胞移植を実施可能としうる移植後シクロホスファミド（PTCY）法を用いたHLA半合致移植の日本人における安全性と有効性を検証した。その結果PTCY法によるHLA半合致移植では移植片対宿主病（GVHD）の発症が低頻度で安全に実施できることが明らかとなった。本移植法はHLA適合血縁ドナーが得られない場合の標準的治療選択肢の一つとして位置づけられる。

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

学校法人慶應義塾　医学部内科学（血液）教室

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]、西脇 聡史[7]

[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、[7]名古屋大学

発表の要旨

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。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。

移植患者に関しては、移植前処置、細胞ソースなどの移植因子、病期などの移植対象疾患因子、そしてco-morbidity、年齢、PSなどの患者因子を包括的に評価しQOLを保った社会復帰の可能性（GRFS）を予測するスコアリングを作成し、そのvalidationを行った。現在、geriatric assessmentなどの評価を加え、スコアリングのrefinementを進めている。

ドナープールの高齢化（若年ドナープールの減少）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。これまでの解析で、非血縁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、この若年ドナーの優位性を示すデータを若年ドナーのリクルートを促進するtoolとしての活用することができた。さらに、高齢血縁ドナーと若年非血縁ドナーの移植成績の比較を行い、最適な非血縁ドナープールサイズの推定に役立てた。

一方で、同種免疫制御法の進歩によってHLA不適合ドナーを用いた移植が比較的安全に施行できるようになり、その件数は着実に増加している。この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プールサイズを、各造血細胞を用いた場合の移植成績、日本人HLAのhaplotype frequency、将来の人口動態の予測に基づいて検討した。

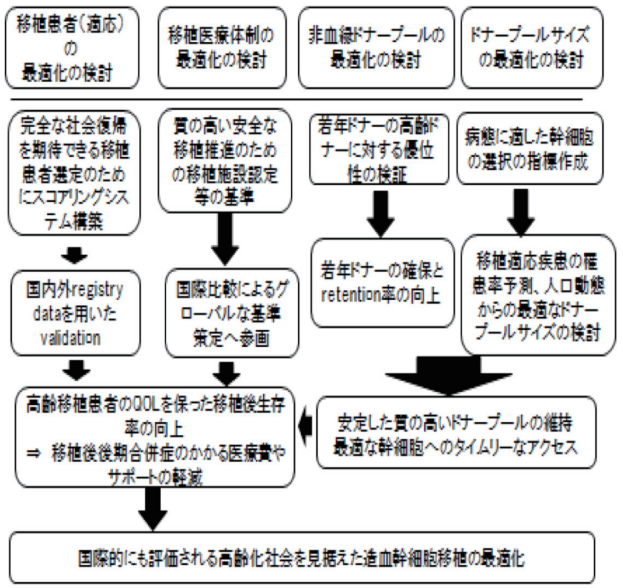
研究の全体概要

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ズの算定
- 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基準との比較

患者さんに届けたいもの

QOLを保った生存率に影響を及ぼす様々な因子を総合的に評価する指標を作成し、移植適応の検討を可能とすることで、個々の患者さんの人生観・価値観あった治療として移植を選択できるようになるとともに、移植適応の適正化が進むことが期待される。ここに、移植対象疾患罹患率や人口動態の今後の推移を加えて検討を行い、移植・臍帯血バンクのドナー数とその構成の最適化を図ることで、移植医療に関する社会のリソース（医療費、マンパワーなど）の至適利用を図ることが期待される。この最適化は、コーディネート期間の短縮や移植医の負担軽減に繋がり、移植医療の効率化と成績の向上に寄与する。移植施設基準を海外基準と比較することで、多数の施設で移植が施行される我が国の医療体制の質を明確に示し、さらなる移植成績向上のための国際間でのdata sharingに役立てることができる。

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。

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

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター

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: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2012年から2015年までの1472例を用いて解析した。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とカテゴリー変数を設定し、手術関連死亡予測においては、以下の3つの時期についてロジスティック回帰分析を用いてリスクモデルを構築した。術前因子のみ(C1)、術前・術中因子を含めたもの(C2)、術前・術中・術後合併症を含めたもの(C3)。また、10項目の術後合併症においてもC1、C2モデルを構築した。C3の手術関連死亡予測では、レシピエントの術前因子(Hb< 10 g/dL)、術中因子として手術時間、さらに術後因子としては5項目の術後合併症の発症が拾い上げられた。解析症例を用いたboot-strap法によるoptimism-corrected AUCは0.87、また、2016年の395例を用いた場合にもAUCは0.88と良好なモデルが得られた。今回構築したモデルは、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となり、現在、Web上で移植施設での利用に向けて、その準備を進めている。

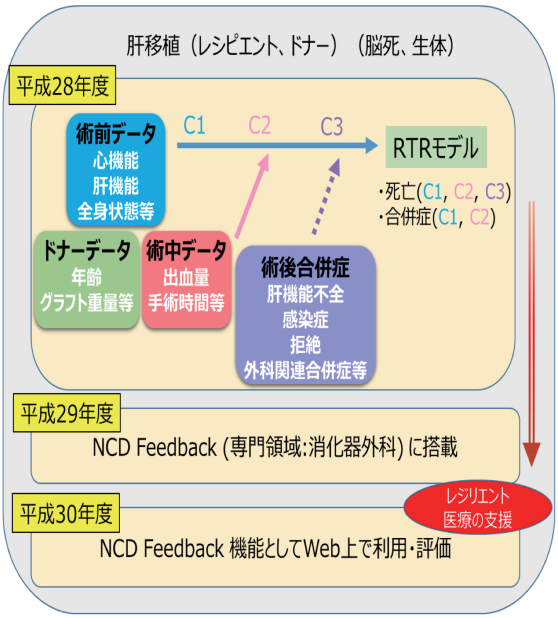
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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

患者さんに届けたいもの

合併症予測が可能になることにより、より安全な肝移植医療を提供できるようになる。

研究概要

対象:肝移植術

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一般社団法人National Clinical Database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。

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

公立大学法人大阪市立大学　大学院医学研究科　整形外科

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、新鮮椎体骨折への椎体形成術の有効性と安全性を証明し、包括的治療指針の一助にしたいと考えます。
【進捗状況】H29年12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、119例の患者を登録しました。最終解析で、性・年齢・骨折高位で算出した傾向スコアをマッチさせたBKP群93例と保存治療群93例の比較において、有意にADLの低下を防ぎ、QOLを改善させ、椎体変形を抑制しました。
【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椎体形成術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)を早期に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の確立に寄与できると考えています。

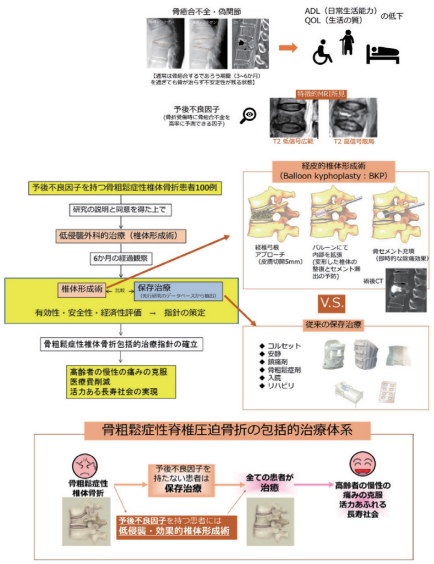
研究の全体概要

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

患者さんに届けたいもの

せぼね圧迫骨折に患っても日常生活の動作に支障を残さないように治すことで、健康寿命を延伸し、活力あふれる長寿社会を実現させる

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。最終解析で、BKP群(93例)は、保存治療群(93例)に比して、有意にADLの低下を防ぎ、QOLを改善させ、椎体変形を抑制した。

糖尿病性腎症の病態理解、克服に向けた臨床・病理・バイオマーカーの統合研究

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

国立大学法人金沢大学　医薬保健研究域医学系

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

[1]金沢大学、[2]虎の門病院、[3]藤田保健衛生大学、[4]聖マリアンナ医科大学、[5]徳島大学、[6]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。本研究では、糖尿病性腎症レジストリーの充実、診断と予後推定のためのバイオマーカーシーズ開発と臨床応用、臨床病期と連関する腎病理、国際比較の推進を通じて、診療水準向上から進展予防、予後改善を目指す。

平成21年からJapan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDN-CS)を継続・拡充している。平成29年10月末時点で20施設より665例が登録されており、570例の追跡データも登録されている。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い、論文化した。平成29年10月末時点で、腎生検施行は64例、尿検体収集は463例であった。この収集尿検体を用いて、バイオマーカー探索と検証を行っている。

「臨床・病理・バイオマーカーの統合と国際比較」では、計711例の糖尿病性腎症の腎生検標本、糖尿病を伴う腎がん非がん部33例と腎移植後の生検8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存在することが判明した。米国診断基準と比較し、日本の独自の評価項目である糸球体基底膜二重化、メサンギウム融解は予後判定に重要な所見であることが判明した。

「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、TNF関連因子の臨床的意義、病理所見との関連の検討、臨床性能試験の準備をしている。なお、本研究を通じて関連する国際特許2件、国内特許7件の特許出願等を行った。

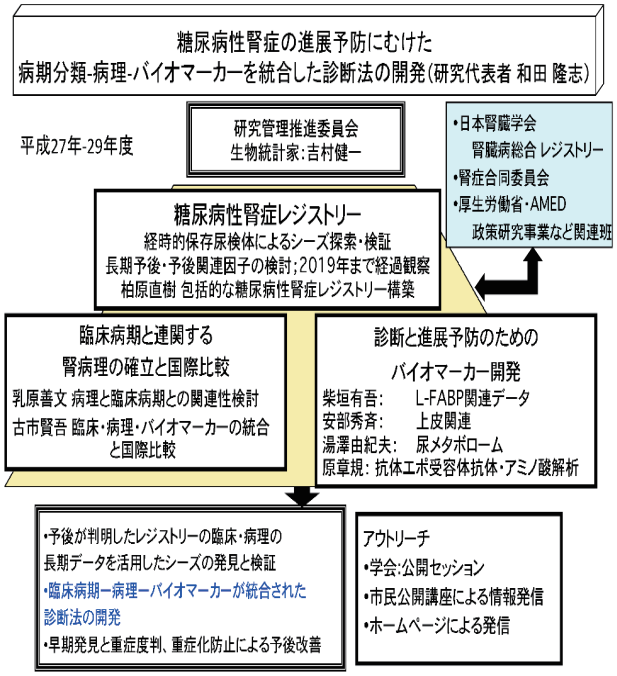
研究の全体概要

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・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

患者さんに届けたいもの

多様である糖尿病性腎症を臨床・腎病理・バイオマーカーから統合的・包括的に理解し、予防、克服につなげる。

研究概要

対象疾患名：糖尿病性腎症

- 約8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った。糖尿病性腎症病期分類2014、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、国際比較を行った。

慢性腎臓病における心血管イベント予測のための血液バイオマーカー開発を目的とした国立病院機構多施設共同前向きコホート研究

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

独立行政法人国立病院機構京都医療センター
臨床研究センター展開医療研究部（先端医療技術開発）

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]、竹中 孝[2]、松田 守弘[3]、舩田 淳一[4]、藤本 和輝[5]、鈴木 雅裕[6]、小谷 和彦[7]、網代 洋一[8]

[1]京都医療センター、[2]北海道医療センター、[3]呉医療センター、[4]愛媛医療センター、[5]熊本医療センター、[6]埼玉病院、[7]自治医科大学、[8]横浜医療センター

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，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．本研究は，冠動脈疾患疑い患者を対象として，通常の保険診療データに，血液検査で簡便に測定できるバイオマーカーを追加することで，将来の心血管イベント予測能を大幅に改善することを目的とした，多施設共同前向きコホート研究である．

平成29年５月までに国立病院機構循環器グループ17施設で3,311名（目標症例数3,280）の登録を完了した．解析対象3,256名の平成29年12月15日時点の中間解析結果は以下の通りである．

登録３年後の心血管イベント発症率（カプランマイヤー法）は，非CKD（1,954名）：複合心血管イベント 40%，ハードエンドポイント（心血管死亡＋心筋梗塞＋脳卒中）3.4%；CKD（1,302名）：複合心血管イベント 47%，ハードエンドポイント 5.8%であった．

交絡因子（年齢，性別，高血圧，脂質異常，糖尿病，現在喫煙，BMI 25以上，心血管イベントの既往，スタチン，アスピリン，降圧剤）で調整後の，バイオマーカーと複合心血管イベントの関連を検討した結果，心筋トロポニンI（>75パーセンタイル値），高感度CRP（>1.0 mg/L），sFlt-1（>90 pg/mL）との関連が強く，交絡因子＋心筋トロポニンI＋高感度CRPで調整した後でも，sFlt-1と複合心血管イベントの関連は有意であった．これに対し，非CKDにおいては，交絡因子で調整後，心筋トロポニンIとシスタチンC（>50パーセンタイル値）との関連が強かった．

交絡因子と冠動脈疾患，多枝疾患・左主幹部病変で調整後の，バイオマーカーとハードエンドポイントの関連を検討した結果，非CKD，CKDのいずれにおいても，ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント（NT-proBNP），心筋トロポニンIとの関連が強かった．CKDにおいてNT-proBNPと心筋トロポニンIを追加することにより，ハードエンドポイントの診断能は，陽性的中率が1.3%，陰性的中率が1.0%向上した．

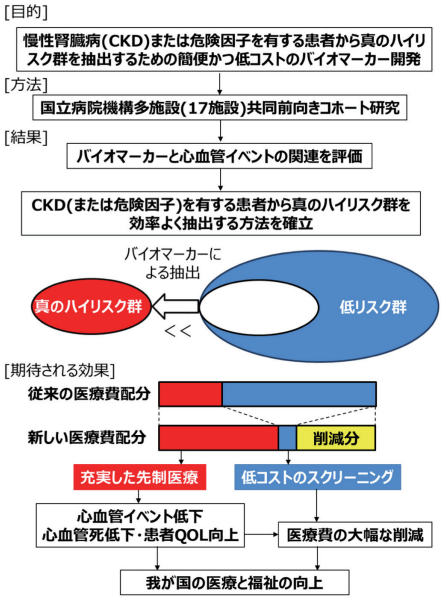
研究の全体概要

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

患者さんに届けたいもの

身体的にも経済的にも負担の少ない、血液検査によって将来心臓や血管の病気になる危険性を明らかにすることで詳しい検査や治療の必要性が分かるようにすること。

研究概要

対象疾患名：冠動脈疾患（疑）

慢性腎臓病（CKD）は、成人の８人に一人が罹患する心血管病のハイリスク病態である。限りある医療資源を有効活用するために膨大な数の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。

本研究の目的は、sFlt-1（およびその他のバイオマーカー）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、多施設共同前向きコホート研究で検証し、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－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－

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－

鈴木 亨

学校法人自治医科大学　医学部

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

【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】大動脈解離については病態モデルマウスの開発により世界に先駆け（慢性）炎症素因を基にした発症メカニズムを解明し、論文発表した(Nature Communications, 2015)。心不全については新たな２つのバイオマーカーを開発し、論文発表した(Cardiovascular Research, 2016、Cardiovascular Research, 2015)。虚血性心疾患についても、虚血性心疾患についての新たなバイオマーカーを開発し、B型利尿ペプチド（BNP)のプロセシング産物（BNP断片）を質量分析計で測定し、冠動脈再狭窄の診断に有用なバイオマーカーになることを示した。本診断法（血液試料を用いて心筋虚血状態を評価する方法）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、BNP 5-32の分子型はNT-proBNPと組み合わせて急性心不全後の予後マーカーとして有用であることを示した（Clinical Chemistry, 2017)。また、心血管疾患症例の代謝物（メタボローム）バイオマーカーを開発した。一例として、心不全症例において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)。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, 2017)。
【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。本研究で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。

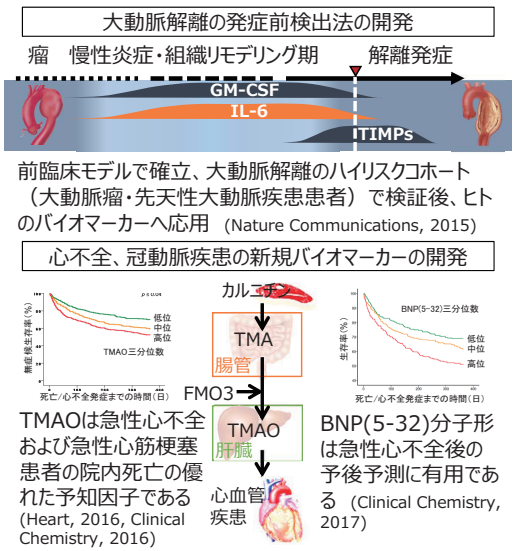
研究の全体概要

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
－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－

自治医科大学医学部・客員教授 鈴木 亨

研究概要図



前臨床モデルで確立、大動脈解離のハイリスクコホート（大動脈瘤・先天性大動脈疾患患者）で検証後、ヒトのバイオマーカーへ応用（Nature Communications, 2015)

TMAOは急性心不全および急性心筋梗塞患者の院内死亡の優れた予知因子である(Heart, 2016, Clinical Chemistry, 2016)

BNP(5-32)分子形は急性心不全後の予後予測に有用である（Clinical Chemistry, 2017)

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

患者さんに届けたいもの

今回の研究成果は、大動脈瘤・解離、心不全、冠動脈疾患の新しい診断法および治療法の開発につながる。

研究概要

対象疾患名：大動脈瘤・解離、心不全、冠動脈疾患
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、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。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。

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

北海道大学　大学院医学研究院　循環病態内科学教室

安斉 俊久[1]、菅野 康夫[2]、髙田 弥寿子[2]、福本 義弘[3]、加藤 雅志[4]、
志賀 剛[5]、西川 満則[6]、宮本 恵宏[2]、中井 陸運[2]

[1]北海道大学、[2]国立循環器病研究センター、[3]久留米大学、[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

2014年WHOの報告によれば、終末期に緩和ケアを要する疾患の第１位は心血管疾患とされ、中でも心不全は、心血管疾患死亡原因の約４割を占める。慢性心不全は、がんとは異なる病みの軌跡をたどり、適切な心不全治療が症状緩和に最期まで必要なため、がん医療とは違った診療の質評価指標ならびに緩和ケア導入のタイミングが必要である。本研究班では、慢性心不全を対象にした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行い、その意義に関して検討を行った。

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を前提に行われるため、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、デルファイ法を用いて35項目を選定した。これらの質評価指標を緩和ケア実施施設において実際の症例で測定を行い、WEB上にEDCシステムを作成の上、登録した。国立循環器病研究センターでは24例が登録されたが、現時点では電子カルテの記載から各項目のデータを収集するのが困難な現状が浮き彫りになった。

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した。今後の循環器緩和ケア普及に寄与するものと期待される。

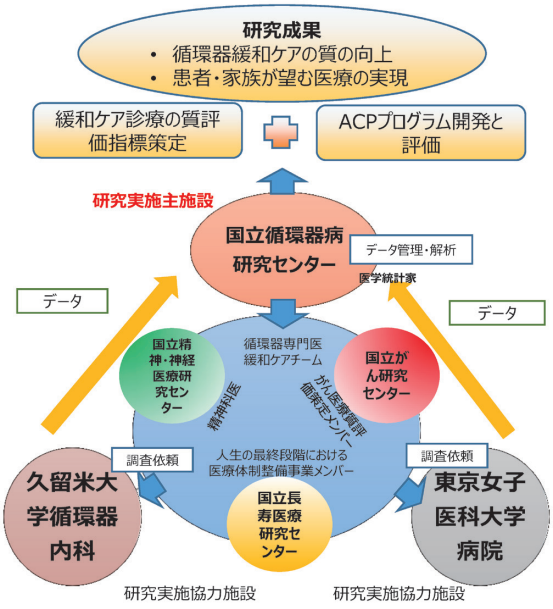
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

「循環器緩和ケアにおける診療の質評価に関する研究」

北海道大学大学院医学研究院　循環病態内科学教室 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

患者さんに届けたいもの

終末期心不全などの循環器疾患に対しても適切な緩和ケアを提供し、患者さんとその家族のQOL改善を図る。

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、がん緩和ケア指標などを参考に候補を抽出し、デルファイ法を用いて35項目の質評価指標を選定した。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っている。
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、最終プログラムを作成した。同プログラムを用いて、初回入院を除くStage C・Dの慢性心不全で、アンケートの内容を理解し回答できる20歳以上の再入院患者を対象にACPを行い、その効果を検証中である。

「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確立に関する研究」成果報告

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

国立大学法人九州大学　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[1]、安斉 俊久[6]、吉村 紳一[7]、北園 孝成[1]、嘉田 晃子[8]、萩原 明人[1]、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]北海道大学、[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

まず病院前救護に関する評価指標の策定を行うべく、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レビューを行った。論文検索のシソーラスを(["Cerebrovascular Disorders"[MeSH Terms]] AND ("Quality Indicators, Health Care"[MeSH Terms] OR "Management Audit" [MeSH Terms]OR "Process Assessment (Health Care)" [MeSH Terms]) AND "Emergency Medical Services"[MeSH Terms])に設定しPubmedより検索すると43論文が該当し、そのうち本研究内容に関連する9論文を抽出した。また本分野における標準ベンチマークとして扱われる1)搬送時間、2)病院前診断方法、3)搬送手段などについて整理し、適切な評価指標の候補を選定した。

続いて現在の脳卒中病院前救護の現状と課題を把握すべく、日本臨床救急医学会及び総務省消防庁救急企画室の協力を得て、脳卒中病院前救護に関する全国733の消防本部を対象としたアンケート調査を実施した。アンケート内容はPrehospital Stroke Life Support(PSLS)や病院前脳卒中スケールの活用状況、脳卒中最新治療の周知状況、医療機関情報(PSC、CSCの設置・受け入れ状況など)、搬送手段(Drip & ShipやDrヘリの活用状況)、ICTの活用状況、事後検証・再教育体制など多岐にわたり、脳卒中救急搬送の現状を把握できる項目を選定した。

総務省消防庁救急企画室より全国消防本部にアンケートを発出したところ、664施設(91%)より回答を得た。アンケート結果より脳卒中病院前救護におけるPSLSや脳卒中スケールの普及状況、救急隊への最新治療の周知状況、脳卒中診療施設の地域格差などが浮き彫りとなった。

さらに確率論的マッチングの手法を用いて病院前救護データと病院診療データ(DPCデータ)のデータリンケージを行った。病院前救護データは日本臨床救急医学会及び総務省消防庁の協力を得て、平成25-26年の2年間の全国救急搬送データ(活動事案毎データ:10,501,110件)を入手した。病院診療データとしてはこれと同時期のJ-ASPECT studyより入手した脳卒中症例のDPCデータ(122,303件)を利用した。これら2つの大規模データをキー変数:性別、年齢、発症日(入院日)、都道府県、でマッチングすると、114,253例が完全マッチング(照合率:93.4%)となり、さらに変数に施設コードを加えると94,667例(77.4%)が完全マッチングとなった。これらについて、アウトカムに影響する病院前救護のfactorについて解析を行った。

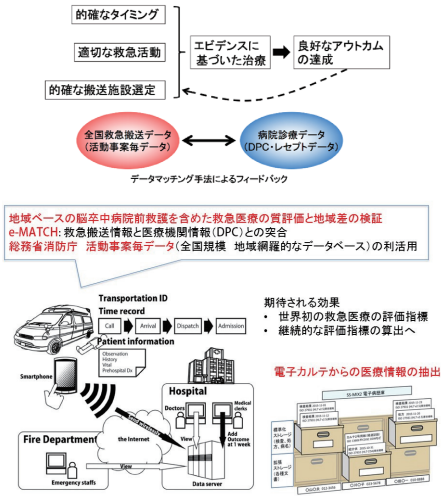
研究の全体概要

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

国立大学法人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



目指している成果

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

患者さんに届けたいもの

脳卒中を含む急性循環器疾患の救急医療体制を見直すことで、全国民にエビデンスに基づいた標準治療を遅滞なく施行することが可能となる。

研究概要

対象疾患名:脳卒中を含む急性循環器疾患

脳卒中を含む急性循環器疾患のシステマティックレビューを行い救急医療に関する評価指標を策定する。また全国救急搬送データと病院診療データ(DPC、レセプト)という2つのビッグデータを確率論的データマッチング手法によりリンクさせて解析を行い、評価指標の妥当性を検証する。これらを元に地域特性に応じた救急医療体制の整備に資する情報を提供する。

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

関西電力株式会社　関西電力病院

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 憲一郎[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]琉球大学、[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。腎症病期・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。

2016年９月（3Q）より本研究を開始した。「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、介入後１年間において全体の72.2%で腎機能が維持または改善し、ロジスティック回帰分析の結果より、食物摂取頻度調査法（FFQ）による栄養評価と献立表による栄養指導が腎機能改善の有無に対する独立した規定因子であることが示された。このとき、FFQと共に用いられている栄養評価法および指導媒体の割合は、聞き取り（97.8%）、リーフレット（88.9%）、食事記録（62.4%）、献立表（44.8%）であった。また、日本人を対象にした研究成果のレビューを行い①心理的なサポートを含む栄養指導の方法、②摂取量把握法、③たんぱく質制限、塩分制限の有効性・安全性の３つの視点で文献を解析した。以上の結果より、FFQと聞き取りによる食事摂取内容の評価をもとに、尿蛋白をマーカーとしてリーフレットや具体的な献立表を用いて栄養食事指導を行うこと、また多職種協働による指導頻度は少なくとも半年に１回以上、かつ継続的指導の有用性が示され、指導方法の原案を策定した。これら成果の実施可能性に係わるアンケート調査をもとに全国への均てん化に向けた最終案を調整している。

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

患者さんに届けたいもの

糖尿病腎症の重症化予防に効果的な栄養指導法の確立によって、健康寿命の延伸および医療費を抑制する。

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文献レビューおよび諸外国のガイドラインを踏まえ、科学的根拠を確立する。
3）アンケート調査を行い、実臨床の実態および問題点を明らかにする。
4）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、効果的かつ実践可能な方法論を策定し、均てん化を図る。

マクロファージ由来シグナル分子を標的とした糖尿病網膜症の抗体医薬開発

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研究

植村 明嘉

公立大学法人名古屋市立大学　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%にみられる網膜症では、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、視力が低下する。糖尿病網膜症の発症・進展過程では炎症の関与が示唆されているが、高血糖モデル動物ではヒト網膜症を再現できないため、その病態メカニズムについては依然として不明な点が多い。一方、糖尿病網膜症では毛細血管壁を被覆するペリサイトが変性・脱落することが半世紀以上前から知られている。そこで我々は、新生仔マウスに抗PDGF受容体β抗体を投与して網膜血管壁のペリサイトを消失させることにより、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）。さらにペリサイト消失網膜においてマクロファージを除去すると浮腫・出血が劇的に改善することを見出した（JCI Insight 2017）。本課題では、糖尿病網膜症治療における新規抗体医薬の開発を目的に、ペリサイトを消失したマウス網膜からフローサイトメトリー法によりマクロファージを精製し、その遺伝子発現をRNAseq法により網羅的に解析した。さらに正常網膜ミクログリアの遺伝子発現と比較することにより、マクロファージが高発現する膜型および可溶型シグナル分子を同定するに至った。これらの分子については、ヒト糖尿病網膜症の眼内においても蛋白質発現量の上昇が認められた。さらに本課題では、マクロファージ由来シグナル分子に対する阻害抗体をペリサイト消失網膜症モデルマウスに投与して病態の改善効果を検証するとともに、創薬スクリーニングに用いるためのマウス網膜イメージング技術やin vitro血管新生モデルを確立した。これらの成果を踏まえ、来年度以降にヒト型化抗体の開発に進むことを検討している。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や創薬開発にも資すると期待される。

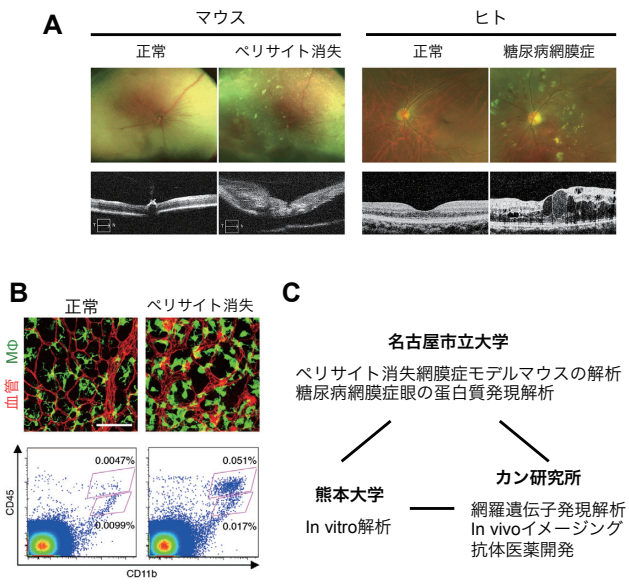
研究の全体概要

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

・糖尿病網膜症の新規創薬コンセプトの創出
・マクロファージを標的とした抗体医薬の開発
・創薬基盤技術の開発

患者さんに届けたいもの

成人の主要な失明原因である糖尿病網膜症の新薬を開発し、Quality of Visionの向上をめざす。

研究概要

対象疾患名：糖尿病網膜症
・ペリサイトを消失したマウス網膜におけるマクロファージ由来シグナル分子を同定し、ヒト糖尿病網膜症の眼内における蛋白質発現量を解析した。
・ペリサイト消失網膜症モデルマウスを用いて、マクロファージ由来シグナル分子に対する阻害抗体の病態改善効果を検証した。また、マウス網膜イメージングやin vitro血管新生モデルなどの創薬基盤技術を開発した。

ポスターセッション

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－臨床試験結果の解析

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

国立大学法人東北大学　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】宮城県内全域で稼動する医療介護施設間情報共有システムみやぎ医療福祉情報ネットワーク(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歳以上を対象とした。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、中から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を送付した。半年ごとリスク評価を行い、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。

【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、最終的に1092名（男性422名、平均年齢75.7±7.0才）の患者が登録された。専門医によるリスク評価を行った上で、改めて中から低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。半年及び1年後のフォローアップ調査により、介入群・非介入群におけるイベント発生率の比較、リスク増悪や軽快などの割合を求める。また研究参加施設の主治医に対してのアンケート調査を行い、本研究の介入効果（診療への影響等）および情報システム利用の効果を明らかにする。今後本研究の成果についてシンポジウムを開催し、予後改善に向けたガイドライン策定・論文化を行う予定である。

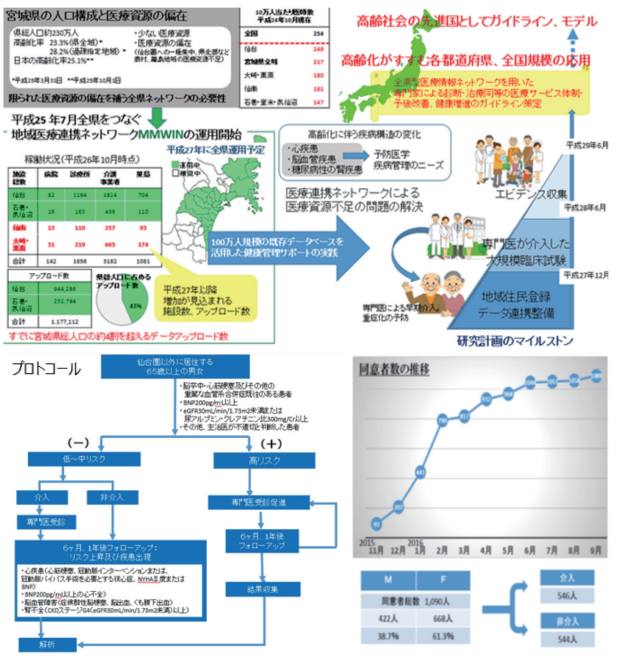
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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。

患者さんに届けたいもの

専門医不在の地域でも、医療連携システムを活用することにより、居住地域に拠らない均一な医療が受けられる。

研究概要

対象疾患名：心疾患、腎疾患、脳血管疾患

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・腎・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。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。

121 自治体の受動喫煙防止対策の進捗、および、加熱式タバコの使用実態

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

学校法人産業医科大学　産業生態科学研究所　健康開発科学研究室

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]大阪国際がんセンター、[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2017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68団体（56.2%）が全面禁煙で、残りは喫煙室があった。平成28年国民健康・栄養調査における30～50代の男性喫煙率は約41%、同女性は13%に対し、地方自治体の男性職員の喫煙率は23.6%、女性4.2%と低率であった。公務職場は一般企業よりも喫煙しにくい環境が定着したためと思われた。

3種類の加熱式タバコ、IQOS（アイコス）、Ploom TECH（プルームテック）、glo（グロー）が大手タバコ会社から販売されている。2016年4月に全国販売が始まったIQOSはその後の1年間で300万セット以上が販売された。日本の喫煙者は約2,000万人と推定されていることから、1割以上の喫煙者が加熱式タバコを使用していることになる。しかし、健康診断や公的な調査には加熱式タバコの使用状況が含まれていないため、その使用実態は不明である。今回、九州の某自動車工場の男性2,968名（95.3%）、女性147名（4.7%）、平均年齢33.6±7.9歳において紙巻タバコとIQOSの使用状況を調べた（回収率100%）。紙巻タバコの使用者は50.5%（1,594名）、IQOSの使用経験があった者は10.4%（331名）、IQOSを常習していたのは8.7%（276名）であった。紙巻タバコの使用者のうち8.8%、IQOS使用者の51.1%に相当する141名（全体の4.5%）は両者を併用していた。IQOSを使用する理由は「ニオイが少ない」「興味があった」「周囲への害が少ない」「紙巻タバコより害が少ない」であった。男性の17.4%、女性の8.9%は「加熱式タバコの使用は”喫煙である”とは思わない」と回答したことから通常の調査では喫煙率を過小評価する可能性があると考えられた。

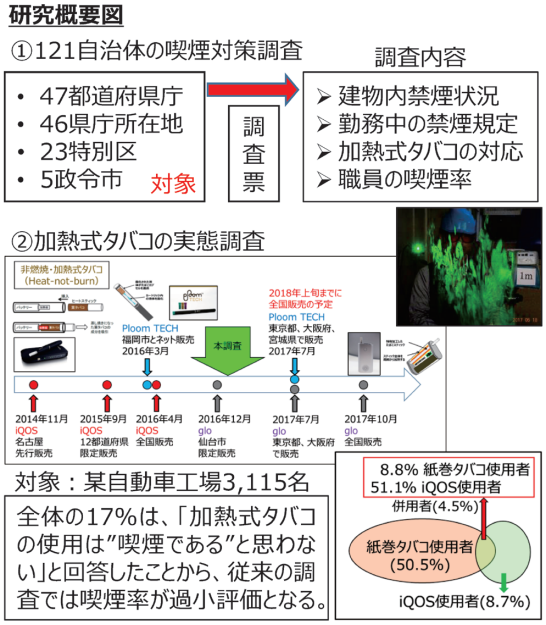
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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



目指している成果

① 公務職場の喫煙対策の実態を明らかにし、良好事例をフィードバックすることで対策が遅れている団体の喫煙対策を促進する

② 加熱式タバコの使用者が2016年の全国販売以降以降、急増している。その使用実態を明らかにし、加熱式タバコを含む喫煙対策プログラムを作成する

患者さんに届けたいもの

・公務職場の喫煙対策を一般企業に普及させることで、日本全体の喫煙対策を推進させ、国民の喫煙関連疾患を減少させる

・加熱式タバコを含むタバコ製品の使用者及び医療者に対して、科学根拠に基づく禁煙プログラムを提供する

研究概要

対象疾患：タバコ関連疾患（がん、心筋梗塞など）

① 公的職場の喫煙対策の調査による良好事例の収集

② 加熱式タバコに関する使用者の割合、使用の動機、使用者の背景（年齢、教育歴、職種、紙巻タバコとの併用状況）などの実態調査、および、加熱式タバコを含む喫煙対策プログラムの作成

虚弱高齢者，糖尿病患者のエネルギー必要量の評価と推定方法の開発

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

勝川 史憲

学校法人慶應義塾　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

【背景】高齢者のエネルギー必要量に関する既存のデータは，70歳台前半の自立した高齢者の成績が主で，高齢者施設の給食のエネルギー量算定の基礎となるエビデンスが不足している．また，わが国では，糖尿病患者の適正なエネルギー摂取量として「標準体重×25～30 kcal」が指示され，生活習慣病一般の食事療法にも用いられるが，この25～30 kcal/kgの数値の根拠も明らかでない．本研究は，虚弱高齢者，糖尿病患者のエネルギー必要量を評価し，「日本人の食事摂取基準2020年版」策定に資する基礎データを得ることを目的とする．

【方法】対象は，介護老人保健施設入所者64名（男/女：18/46，要介護度1～3），および糖尿病外来通院患者67名（男/女：34/33，同じ外来に通院する非糖尿病の対照15名を含む）である．総エネルギー消費量（二重標識水法による），基礎代謝量（呼気ガス分析），身体活動量（活動量計）を測定し，あわせてエネルギー摂取量（食事調査），質問紙・血液データ等の臨床データを評価した．

【結果および考按】二重標識水法の分析が終了した高齢者63名では，総エネルギー消費量は1164±198 kcal/日（平均±標準偏差）であった．PAL（総エネルギー消費量/基礎代謝量）は，1.38±0.15で男女差を認めず，Barthel指数の歩行に関する質問項目，および血清アルブミン値と有意な関連を認めた．また，基礎代謝量は体重と性別のみによる推定式が得られた．

一方，二重標識水法の分析が終了した糖尿病患者・対照50名では，多くの糖尿病患者の総エネルギー消費量（エネルギー必要量）は30～40 kcal/kg/日の範囲に分布し（最低値は29.2 kcal/kg/日），糖尿病患者と対照で差を認めなかった．糖尿病および生活習慣病一般の食事療法のエネルギー量設定について，修正が必要なことが示唆された．

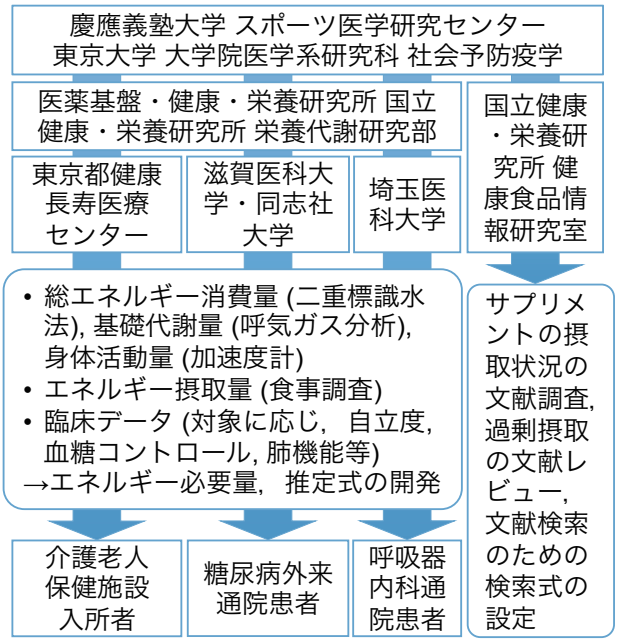
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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



目指している成果

1）虚弱高齢者，糖尿病患者，COPD患者のエネルギー必要量と推定方法の開発
2）サプリメント過剰摂取の文献レビュー

患者さんに届けたいもの

1）高齢者施設の給食のエネルギー量の設定，糖尿病や生活習慣病一般，およびCOPDの食事療法が，エビデンスにもとづく質の高いものとなります
2）サプリメント過剰摂取のデータも含め「日本人の食事摂取基準2020年版」の基礎資料となります

研究概要

対象疾患名：高齢者の虚弱，糖尿病，COPD

概要：1）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量，加速度計による身体活動量，食事調査によるエネルギー摂取量を評価し，高齢者施設入所者，糖尿病患者，COPD患者のエネルギー必要量とその推定方法を明らかにする．

2）サプリメント過剰摂取の文献をレビューし，今後の文献検索のための検索式もあわせて設定する．

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効果とケアマニュアルおよびガイドライン作成、他施設研究の進捗について

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

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

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]、神野 哲也[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]

[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、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など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他施設共同研究、ケアマニュアル作成、およびガイドライン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120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。本学の結果を踏まえvalidation目的で多施設共同研究を行う予定としている。

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、実際にケアマニュアルを作成することができた。その他、急性期脳卒中患者に対する口腔ケア介入についてのガイドライン作成を同時に行っている。日本老年歯科医学会診療ガイドライン委員会の協力の元、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームを組織し、急性期脳卒中患者に対する、早期からの口腔衛生管理は有益か？　脳卒中患者の口腔ケアに従事する人に対する教育は、口腔衛生管理の効果を高めるか？　等８つのクリニカルクエスチョンを設定し、作業を行っている。

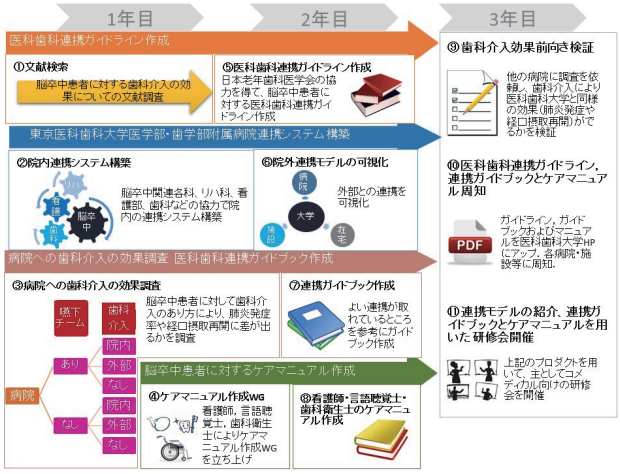
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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

患者さんに届けたいもの

脳卒中患者の急性期での医科歯科連携が，主たる合併症である誤嚥性肺炎の予防に寄与したい．

研究概要

対象疾患名：脳卒中
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，ガイドラインおよびケアマニュアル作成の進捗を報告する（図中②⑤⑧）。
②では発症後３日以内の超急性期からの口腔機能管理が誤嚥性肺炎予防に効果的であるとの結果を得た．
⑤ガイドラインを作成した
⑧多職種によるケアマニュアルの作成を行うことができた．

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

国立研究開発法人国立循環器病研究センター　脳血管部門

豊田 一則[1]、古賀 政利[1]、髙橋 淳[1]、山本 晴子[1]、濱﨑 俊光[1]、安田 聡[1]、猪原 匡史[1]、佐々木 真理[2]、代田 浩之[3]、上山 憲司[4]、岡田 靖[5]、小笠原 邦昭[2]、長谷川 泰弘[6]、藥師寺 祐介[7]、奥田 聡[8]、平野 照之[9]、坂井 信幸[10]、里見 淳一郎[11]

[1]国立循環器病研究センター、[2]岩手医科大学、[3]順天堂大学、[4]社会医療法人　医仁会　中村記念病院、[5]九州医療センター、[6]聖マリアンナ医科大学、[7]佐賀大学、[8]名古屋医療センター、[9]杏林大学、[10]神戸市立医療センター中央市民病院、[11]徳島大学

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12月20日時点で49施設が参加の意思を表明し、48施設が倫理委員会の承認を得ている。そのうち42施設から2686例が同日までに登録されている。初期登録患者1500名のうち1451名(97%)が虚血性脳血管障害のため抗血栓薬を内服し、抗血小板療法は70%、抗凝固療法は25%、両者併用は5%を占めた。抗凝固薬として、ワルファリン(11%)よりも直接作用型経口抗凝固薬(19%)が多く使用されていた。
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。

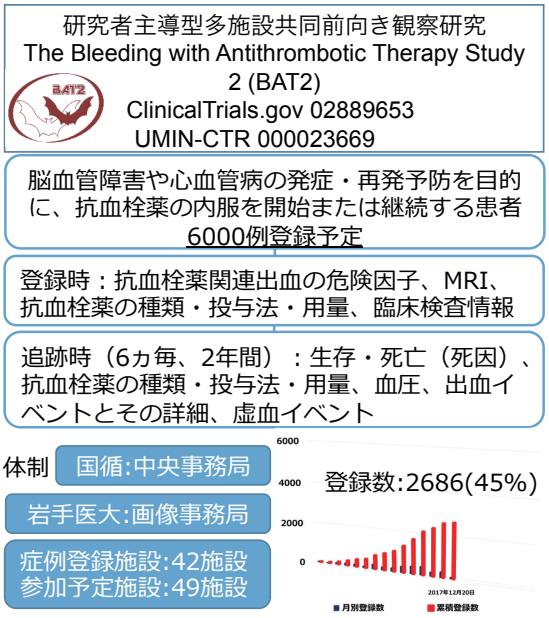
研究の全体概要

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 副院長 豊田 一則

研究概要図



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。
・診療実態に即した出血合併症リスク予測の方法を開発する。

患者さんに届けたいもの

・国内外のガイドラインへ反映される治療指針を提唱し、社会全体で安全な抗血栓治療を実現する。

研究概要

対象疾患名：脳血管障害および心血管病
発症・再発予防を目的に、抗血栓薬を内服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。
初期登録患者1500名のうち1451名(97%)が虚血性脳血管障害のため抗血栓薬を内服し、抗血小板療法は70%、抗凝固療法は25%、両者併用は5%を占めた。抗凝固薬として、ワルファリン(11%)よりも直接作用型経口抗凝固薬(19%)が多く使用されていた。

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

国立大学法人東北大学　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]、白戸 崇[1]、後岡 広太郎[1]、赤尾 昌治[2]、坂本 知浩[3]、矢坂 正弘[4]、坂田 泰史[5]

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

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薬による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に鑑みれば、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年度よりCHART-2研究に登録された全10,219例における抗血栓薬投与頻度と血栓性及び出血性合併症の発生頻度を調査し、登録時心房細動症例では抗血栓療法実施群において全死亡、心血管死亡のリスクが有意に低いこと、特に慢性心不全症例、持続性心房細動症例において抗血栓療法の効果が顕著であることを見出した。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）研究の成果との比較検討の結果を含め報告する予定である。

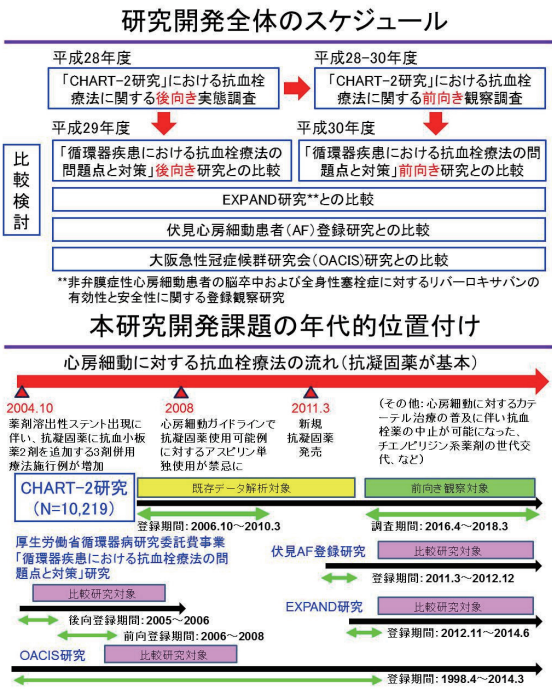
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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

・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調査及び比較検討

患者さんに届けたいもの

・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

・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[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]、西村 邦宏[1]、福田 哲也[1]

[1]国立循環器病研究センター、[2]京都大学、[3]社会医療法人医仁会　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5～10%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。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存在し、脳卒中後てんかんの適切な治療法や、新規抗てんかん薬の有効性・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、当院の循環器病総合情報センターの協力の下、EDCシステムであるMulti-purpose Clinical Data Repository System (MCDRS)を用いて、研究データの登録システムを構築し、平成28年12月より症例登録を開始した。平成29年5月には本研究の中間解析の結果を欧州脳卒中会議（プラハ）において発表した。同年10月7日には班会議を開催し、登録症例133例の中間報告を行い、現時点での観察期間内に22例（16.5%）がてんかん発作再発を認めていることを報告した。また、上記４施設に加え新たに、トヨタ記念病院（名古屋）、独立行政法人国立病院機構岡山医療センター（岡山）、社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院（福岡）、済生会熊本病院（熊本）の施設に本研究への参加を依頼し、平成29年11月30日時点で216例の登録が完了している。また、本研究症例における脳波所見とてんかん再発に関する研究が、11月の神経治療学会総会（埼玉）で優秀演題（発表者・阿部）に選出された。最終報告に向けて、症例登録と解析を進めていく。

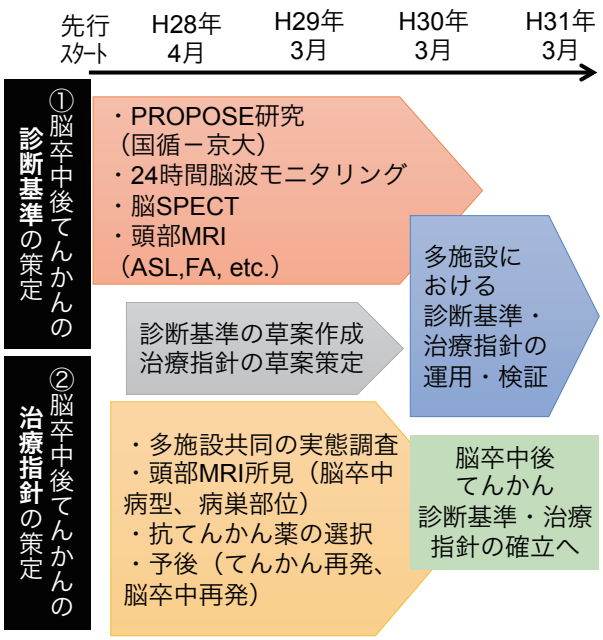
研究の全体概要

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。

患者さんに届けたいもの

脳卒中後てんかんを正しく診断し、最適な治療を届けることで、脳卒中の患者様の生活の質（ＱＯＬ）の向上に貢献したい。

研究概要

対象疾患名：脳卒中後てんかん

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。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

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

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 德[20]

[1]東京医科歯科大学、[2]公立八鹿病院、[3]新潟南病院/北里大学、[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]東京大学、[12]九州大学、[13]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診療マニュアルの確立を目標とし、以下の目的で本研究を開始した。

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、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、3）心不全患者に対する訪問によるハビリテーションの実施状況、4）後方視的調査による外来・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し、5）既存の疾患データベース研究から、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のシステマティックレビューを行い、6）疾患管理プログラムの作成し、7）社会への啓発と同時に、疾病管理プログラムを実践する際の施設基準、診療報酬、専門資格等についての提言を行う。

2016年度の報告会では、1,2,3）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報告したが、2017年度の報告会では、4）について、本アンケート調査結果を踏まえ、「心不全に対する心臓リハビリテーションと多職種介入に関する患者調査」（後ろ向きコホート研究）を企画し、東京医科歯科大学倫理委員会の審査を終え、一部研究機関では調査開始していること、また、「心不全に対する心臓リハビリテーションと多職種介入に関する前向きレジストリー」を企画し、研究開発分担機関である医療法人恒仁会新潟南病院（目標症例数600例）と国立大学法人広島大学（目標症例数1000例）にて調査、解析が進められいることついて報告する。

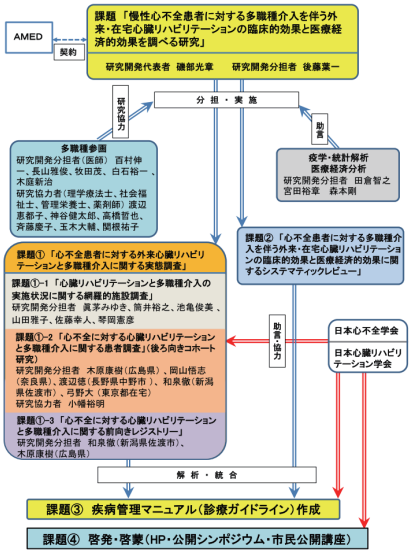
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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/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 磯部 光章

研究概要図



目指している成果

1）入院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と心不全患者の予後や医療経済へ影響を調査する。
2）システマティックレビューの作成。
3）疾患管理プログラム、診療マニュアル、ガイドラインの作成。
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こと。

患者さんに届けたいもの

外来・在宅心臓リハビリテーションを含めた心不全疾病管理プログラムと心不全管理への認識と理解

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。

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

国立大学法人東京大学　東京大学大学院医学系研究科 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。高血圧または脂質代謝異常を合併した２型糖尿病患者が登録され、ガイドラインに沿った治療を受ける従来治療群（1271例）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（1269例）とに、ランダムに割り付けられた。2006年から登録が開始され、試験治療は2016年３月まで継続された。介入期間の中央値は8.5年であった。

主要評価項目は心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・総死亡の複合エンドポイントであったが、強化療法群で19%抑制され(p=0.094)、登録時の背景因子で調整すると24%有意に抑制された（p=0.042)。事後解析により、強化療法群での冠動脈イベントの抑制は14%にとどまったものの（p=0.44)、脳血管イベントは58%著明に抑制された（p=0.002)。

副次評価項目に関しては、筆頭副次評価項目の心筋梗塞・脳卒中・総死亡は26%(p=0.055)抑制され、腎症イベント・網膜症イベントは各々32%(p<0.0001)、及び15%(p=0.046)、有意に抑制された。

また従来治療群においても、本邦における先行研究であるJDCS研究と比較し、心筋梗塞や脳卒中の発生率が、半分かそれ未満に低下しており、我が国における２型糖尿病に対する標準治療自体も進歩していることが示唆された。

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、介入期間中に認められなかった強化療法の有効性が認められるようになる、或いは介入期間中の有効性がより顕著に認められ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ている。同意の得られた者を対象に、更に５年間追跡し、介入期間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のイベント発生を、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、長期的な合併症予防の観点から明らかになり、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。

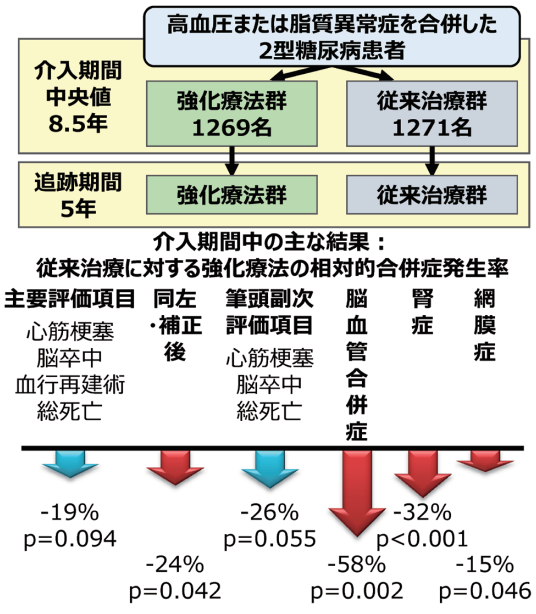
研究の全体概要

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



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。

患者さんに届けたいもの

糖尿病の標準治療は進歩していて合併症が減っていること、そしてより厳格かつ安全な治療によって合併症を更に予防できることを、長期的に明らかにしたい。

研究概要

対象疾患名：２型糖尿病

本試験では介入期間中に、血糖値/血圧/脂質/体重に対する厳格な治療によって、心血管合併症、特に脳卒中や腎症を抑制できることが示された。また従来治療群での合併症発生率も本邦の先行研究より大きく低下しており、糖尿病に対する標準治療が進歩していることが示唆された。

このような治療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ている。少なくとも更に５年間追跡し、両群の合併症の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　内分泌内科・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を、その結果とともに把握し、それら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から、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、上記の質指標について検証する。**【成果概要】**1)HbA1cや尿中アルブミンなどの検査の頻度からなる複数のQuality Indicatorと透析導入との関係を解析した。2)日本医師会を通じてJ-DOIT2大規模研究に参加の11地域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。これら９医師会においてアウトカムに関する質問票調査を二度にわたって施行した。3)NDBデータを用いて、糖尿病患者のうち血糖降下薬の処方があって適切な検査を受けている患者数を推計した。4)J-DREAMSでは、HbA1c≧8.4%は全施設で患者の17.9%であった。持続性タンパク尿があると推定される患者を除外すると全施設で患者の38.7%に尿中アルブミン測定がなされていると算出された。**【総括】**以上のように、糖尿病診療についての診療の質・地域医療連携に関する基礎的調査と、各種データベースおよびレジストリを用いた解析を施行し、それらの結果を集約してわが国の糖尿病診療に関わる質指標の提案を行う基礎的資材を集積する成果を得た。

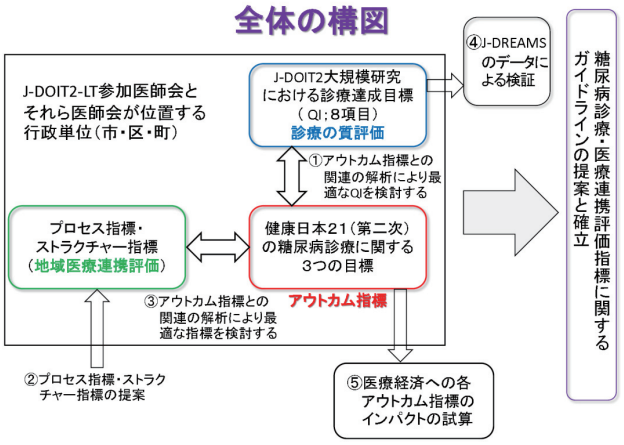
研究の全体概要

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。

患者さんに届けたいもの

糖尿病診療についての地域ごとの状況を示す指標を提案して、各地域での検討課題の具体化を目指す。

研究概要

1）HbA1cや尿中アルブミンなどの検査の頻度からなるQuality Indicatorと透析導入との関係を解析した。2)J-DOIT2大規模研究に参加した９の地域医師会で質問票調査を施行した。3)NDBデータを用いて糖尿病患者のうち血糖降下薬の処方があって適切な検査を受けている患者数を推計した。4)J-DREAMSのデータからHbA1c≧8.4%である患者の割合、尿中アルブミンの測定率を算出した。以上、わが国の糖尿病診療に関わる質指標の提案を行う基礎的資材を集積する成果を得た。

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

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

国立大学法人熊本大学　大学院生命科学研究部　代謝内科学

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

【背景と目的】日本人糖尿病（DM）患者では、肝癌の頻度が高いことが知られているが、その機序やリスク因子は未だ不明である。本研究は、DMにおける肝癌発症のリスク因子を同定するとともに、肝癌発症の分子機序を明らかにすることを目的とする。

【方法・概略】

（1）多施設ケースコントロール研究

2010年1月1日から2015年12月31日までの期間に診断された5年以上のDM外来通院歴のある非B非C肝細胞癌発症DM症例を新たに収集した。また「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）」で収集された肝癌非発症DM症例から年齢・性をマッチさせた群を対照群として用いた。これら症例群に対し、多重ロジスティック回帰分析を用いて肝癌発症の危険因子を同定した。

（2）モデル動物を用いた分子機序解析

耐糖能異常を有する肝癌発症モデル動物においてDMと肝癌発症に関わる分子を同定した。

【結果】

（1）83施設から計264人の肝細胞癌発症DM症例の登録を得た。肝癌発症時の平均年齢72.8歳、男性79.7%、DM罹患期間14.5年であった。発癌5年前時点でのBMI 25.9、空腹時血糖159.2 mg/dL、HbA1c 7.42%であった。欠損値のない発癌例191人に肝癌非発症DM症例764人をマッチさせ、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、BMI高値、アルブミン低値、GGT高値、FIB-4 index高値、高血圧の合併が独立した発癌危険因子であった。

（2）高脂肪・高蔗糖食誘導肝癌発生モデルマウスの検討では、発癌の特徴として、p53シグナルの攪乱による酸化ストレス産生増加が関与する可能性が示唆された。

【結論】今回同定されたFIB-4 indexやBMI等の因子を用いる事で効率的な肝発癌高危険DM患者群の囲い込みが可能であると考えられた。動物実験で得られた酸化ストレスの関与について、モニター可能な臨床指標を見出す必要性がある。

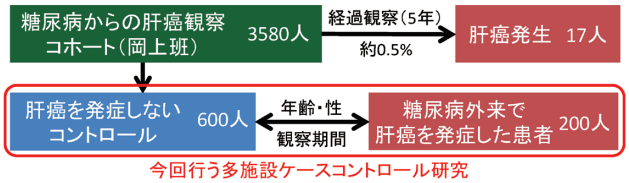
研究の全体概要

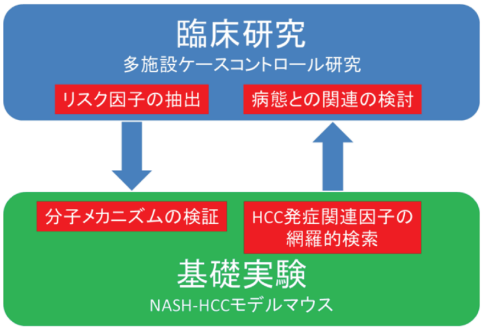
研究開発課題名・研究代表者

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

患者さんに届けたいもの

糖尿病外来通院中に発生した肝細胞癌の実態を調査し、糖尿病外来で行うべき肝疾患フォローの方法を確立させる。

研究概要

対象疾患：糖尿病、肝細胞癌

本研究は、糖尿病患者における肝癌発症の関連因子検索を目的とした多施設ケースコントロール研究であり、対象は、糖尿病で非ウイルス性肝細胞癌発症患者 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）。観察期間は5年。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、モデル動物を用いた肝癌発症関連因子の検討を行う。

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－多施設後向き観察研究からの報告－

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　循環器内科学

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]、木村 正人[1]、齋木 佳克[1]、安達 理[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: 成人に達した先天性心疾患（ACHD）患者の増加に伴い、遠隔期の心血管合併症や医学的・社会学的問題が課題となっている。しかしその実態調査は十分とは言えず、長期予後との関連も不明である。今回、ACHD患者の予後に影響を与えるリスク因子のエビデンス構築を目的に、多施設共同後向き・前向き登録観察研究を開始した。本発表では、2017年度までに後向き観察研究より得られた知見について報告する。

方法と結果: 登録されたACHD患者総数は1,835例であった。①慢性心不全（CHF）に関する研究：ACHDのCHFはCHF患者全体の約2%であり、4割は顕性心不全であった。また5.7年の経過観察中、10.2%に総死亡を認め、予後も不良であった。②肺高血圧症（PH）の検討：わが国のACHDのPH合併頻度（4.4%）を解明し、オランダとほぼ同率であることを示した。合併のリスク因子には心内未修復や染色体異常が挙げられた。③ファロー四徴症術後の不整脈予後の研究：中央値25年の術後経過観察中、心電図PR間隔は1.23ms/年で延長し、致死性心室性不整脈の発症予測因子であることを解明した。④HCV感染とACHD術後の長期予後の検討：HCV感染はACHDの総死亡、心不全入院、致死性不整脈等を含む心血管複合イベントと関連していることを解明した。⑤ACHD合併妊娠の臨床像の研究：全心疾患合併妊娠418例の、ACHDは34%を占めた。心不全は未修復例、チアノーゼ残存例に多く認められた。

結語: ACHD患者の合併症および予後関連リスク因子を後向き研究から同定した。これらリスク因子への介入により、ACHD患者の生命予後、QOLの改善が期待される。なお現在目向き研究として東北大学、第二次東北慢性心不全登録研究参加施設、千葉県循環器病センター、千葉県こども病院、岩手医科大学において、1,500例のACHD症例の登録・追跡調査を目指している。

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　循環器内科学　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
・生命予後や生活の質（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

患者さんに届けたいもの

成人先天性心疾患患者さんの生命予後およびQOLに影響するリスク因子を見つけ、その改善を図ること。

研究概要

対象疾患名：成人先天性心疾患

成人先天性心疾患（ACHD）患者の増加により、遠隔期合併症や社会的問題点が克服すべき課題として認識されているが、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診療における遠隔期合併症と医学社会学的問題点を、後ろ向きおよび前向きの多施設共同観察研究により明らかとし、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同定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。

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　心臓血管内科

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]、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]長野県立こども病院

発表の要旨

【背景】成人先天性心疾患（ACHD）患者では手術の遺残症や続発症とともに、年齢による生活習慣病や加齢の要素が加わり全身性の複雑な病態を呈するため高度な医療を必要とする。その一方で患者が成人期に到達した際に診療の継続が途絶えたりするなど、日本では移行医療のシステムが十分に整備されていない。

【目的】既存情報の活用により移行医療の基礎となるACHDのデータベース構築を行うこと。

【方法】全国規模でのACHDデータベース（DB）を作成するにあたりprobability matching（Fellegi-Sunter model）を応用した解析を行う。小児期としては小児慢性特定疾病（小慢）DB（小児特定慢性疾病申請時に提出される情報のDB。平成10年から延べ~80,000例が収集されており、申請時の重症度や治療情報が記録）、成人期としては循環器疾患診療実態調査（JROAD）-DPC DB（循環器専門医研修施設から収集した心疾患患者~70万件/年の入院DPC（診断群分類包括評価）データ：診断、短期予後、年齢、性別、合併症、重症度、使用薬剤等）。

【結果】小慢DBのうちデータ重複や不備が認められた症例を除外後、12,195例を成人JROAD-DPC DBとの確率学的突合の対象症例とした。性別・誕生年/月ではprobabilistic を含めた合致率は99.9%、都道府県も追加するとその確率は更にあがりmatching精度としては良好であると考えられた。約半数が成人期においても小児科にて診療されていた。DPC情報との比較からは、疾患の複雑性（併存）や より管理が必要な患者（強心薬使用）が小児科受診を継続している特徴が明らかになった。

【総括】probabilistic linkage による確率学的連結が一定数可能であった。小児~成人の移行データがACHDの診療連携体制整備に今後活用されることが期待される。

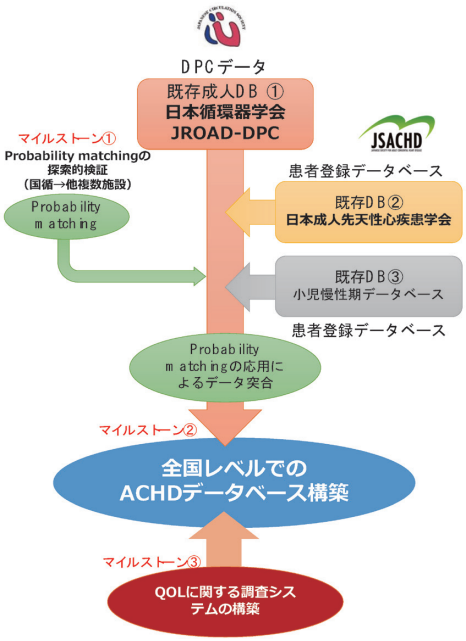
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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・心臓血管内科部門長 安田 聡

研究概要図



目指している成果

・成人先天性心疾患（ACHD）患者のProbability matchingによる調査システム整備及びその検証
・JROAD-DPC、小児慢性特定疾患（小慢）DB, 日本成人性心疾患学会DBの突合
・ACHD患者のQOLに関する調査システムの構築とQOLに影響する因子解析

患者さんに届けたいもの

全国レベルでの移行医療（transition）の基礎となるACHDのデータベースを構築しその実態を解明する

研究概要

対象疾患名：先天性心疾患
概要：全国規模でのACHDデータベース（DB）を作成するにあたりprobability matching（Fellegi-Sunter model）を応用した解析を行う。小児期としては小児慢性特定疾病（小慢）DB（小児特定慢性疾病申請時に提出される情報のDB。延べ~80,000例が収集されており、申請時の重症度や治療情報が記録）・日本成人先天性心疾患学会（JAACHD）DB、成人期としては循環器疾患診療実態調査（JROAD）-DPC DB（心疾患患者~70万件/年の入院DPC診断群分類包括評価データ）を活用する。

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

国立大学法人群馬大学　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血管穿刺が推奨されている。超音波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（True Puncture）の評価のためのPhase１臨床試験を開始した。またトレーニング法を合わせて改良した。

＜方法＞

1.　True Puncture評価の臨床試験
　開発品がTrue Punctureとして市販された。CVCインストラクター２名による臨床試験を開始した。それぞれ５例に使用し超音波画像での穿刺針の描出能と穿刺成功率・安全性を評価した。

2.　日本医学シミュレーション学会指導者養成・実践セミナー
　自己修練を可能とするLearning system（ARL）を用いた講習を行い教材の効果を検証した。

3.　学会会場併設CVCブースセミナーの有用性評価
　消化器病学会関東地方会会場に特設トレーニングブースを設けてARL Tabletを用いた自己学習と評価試験を組み合わせた新たなブース講習を行い習熟度の検証を行った（医師参加者２６名）。

4.　拡張現実を利用したLearning system（ARL）のVersion Up
　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の作成プログラムの改良を行い制作時間の短縮を図った。

＜結果＞

1) True Punctureの臨床評価
　臨床試験途中の評価ではこれまでのところ安全な施行ができている。

2) 新規開発自主トレーニングの効果
　あらたなトレーニング法の試行の結果、ブーストレーニング形式でも一定の効果が得られることが判明した。またブーストレーニングでは少人数のインストラクターで多くの取得者を出せる反面、対応できない受講者がいることが明らかとなり受講者のレベルに合わせた講習・補習が必要と思われた。

＜考察、結語＞

　２６年度の非臨床試験と今年度の臨床試験で新規穿刺ガイドの有用性が確認されRCTを進める基盤が形成された。また、ARL教材を用いた自主トレーニング併用ブースセミナーの可能性が示唆されたので、今後は外科学会や麻酔科学会でのブーストレーニングセミナーの展開を図る。

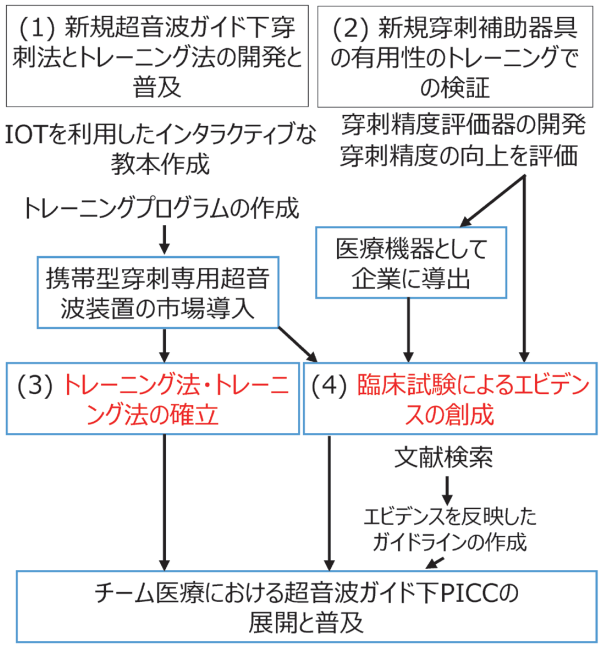
研究の全体概要

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

患者さんに届けたいもの

・安全な中心静脈穿刺の推進
　開発した穿刺補助具とトレーニング法の改良とエビデンスの確立を通して「安全なCVC挿入」の実現に貢献。
・低侵襲末梢血管確保法の提供
　安価な穿刺専用超音波装置の普及支援と医療スタッフ対象のトレーニング法の開発により「点滴に伴う患者さんの苦痛」を最小限にする。

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 Staff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。

循環器緩和ケアにおける医療の質評価指標の作成および遺族調査の概要について

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

循環器領域における緩和ケアについては、昨年我々が報告した通り、まだまだ認知度が低く、実践されている施設も少ない。また、特に急性期における緩和ケアについては臨床的なジレンマを抱えていることが実情である。

我々は循環器緩和ケアに必要な要素をSystematic reviewを通じて今回まず試験的に現状における循環器緩和ケアの医療の質評価指標を３つのDonabedianモデルおよび、７つのドメインに分類し、評価足り得るものを有識者におけるデルファイ評価を行った。ほとんどの指標において一致した見解を得たが、かなり多くの意義あるコメントを頂いたので今回ここに報告する。

また本研究班では、実際の循環器疾患患者遺族からみた医療の質評価も同時に行うことを目的としており、実際のがん領域で行われたJ-HOPE研究（遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に検する研究）に準ずる形で行った。これによりがん領域との比較が可能となったため、ここに報告する。

循環器疾患で緊急入院となった患者のうち、院内死亡となった患者に対してJ-HOPE研究に準じた調査をアンケート形式にて送付した（返信が無かったものに対しては１か月後に再送している）。予測された通り、実際の遺族調査の回収率は30.0%であり、これはJ-HOPE研究での90%近い回収率と比較して極めて低い。実際のアンケート調査内容としてはCare evaluation scale, Good death inventory, PHQ-9と言ったプロセスとアウトカム指標を共に含んでいるが、全般的な満足度は低いが、医師の信頼度などは高いことなどが示された。これらの評価項目の、がん領域の患者と違いを表現する予定である。また、実際のこれらの指標同士の相関についても紙面の限り報告する予定である。症例に関しては現在も地域格差がなくなるように全国的に追加収集している状況で、さらに入院時死亡予測因子との関係に加えて年度末までに報告する予定である。

次年度はこれらを踏まえた緩和ケア教育について実践する予定である。

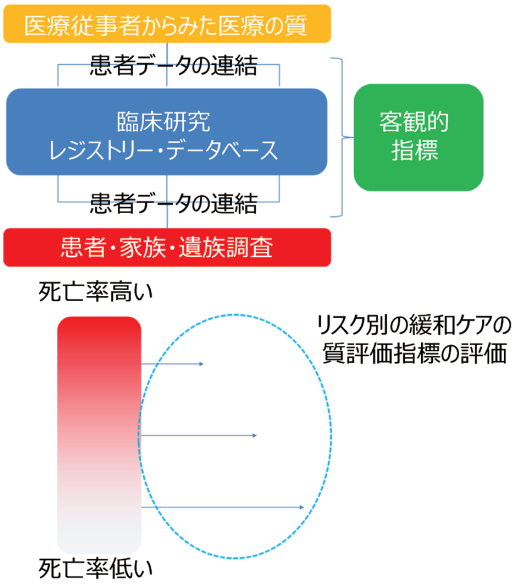
研究の全体概要

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

目指している成果を簡潔にご説明下さい。（成果物等）
・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
・循環器緩和医療の教育プログラムの構築

患者さんに届けたいもの

循環器領域における緩和ケアの現状とこれからの展望
リスクと向き合うこと
客観的で質の高い、患者・遺族のことを考えた緩和ケア

研究概要

対象疾患名：循環器疾患
本研究で特に急性期循環器疾患における緩和ケアに関して医療の質の観点から明らかにする予定である。

遺族からの調査および客観的なプロセス指標を用いた医療の質評価指標を入院時における死亡予測リスクモデルに合わせて比較することで、緩和ケアの導入および不足している部分を効率的に検出し、そこへ重点的にリソースをさくことが可能となる

腸内細菌叢を介した生活習慣病発症を予測するための糞便評価票の開発

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　身体活動研究部

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

腸内細菌叢の構成や多様性は、食事などの生活習慣の影響を受けており、一方で、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示唆されている。我々は、食を含む生活習慣－腸内細菌叢－生活習慣病発症のメカニズムを解明し、これら疾患の予防・制御法の確立を目指している。本年度においては、各地のフィールドにおいて糞便のサンプリングを行い、現在357検体の腸内細菌叢の解析が完了した。これら腸内細菌叢とそれに付随するメタデータとの解析を行うために、腸内細菌叢データの解析手順を標準化し、それらを格納するためのデータベースを整備・拡張した。これにより、複数コホートデータに対応するため、ユーザーごとに見ることのできるデータを限定する仕組みが導入され、またヒートマップ表示、UniFrac 距離によるクラスタリング等、新たなビューが追加された。

さらに、本年度において、腸内細菌叢や疾患状態を反映する糞便評価票開発のための解析を行った。626名の成人男女を対象に、糞便状態や排便状況に関する調査を行い、糖尿病、脂質異常症、高血圧症との関連についてロジスティック回帰分析を行った。その結果、糖尿病患者および境界域の人では、健常者と比較して、週当たりの排便回数が少なく、便の色が薄く、便のにおいはあまり臭わないと答える人が多かった。脂質異常症については、週当たりの排便回数が多かった。一方、高血圧患者においては、糞便状態や排便状況との関連は認められなかった。腸内細菌叢との関連においては、便の形状が柔らかい人ほど、Prevotellaの腸内細菌を有する人が多かった。このように、糞便状態や排便状況は、疾患の状態や腸内細菌叢を反映しており、今後、より精度の高く疾患の状態や腸内細菌叢を反映しうる評価票の開発を目指す。

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

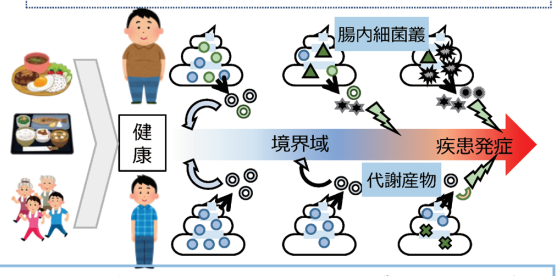
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所　室長 村上 晴香

研究概要図

対象者	生活習慣病（特に糖尿病）		
	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

患者さんに届けたいもの

生活習慣病の発症予防のため、腸内細菌叢の観点から個人に適した食を含む生活習慣の提案を行う。

研究概要

対象疾患名：生活習慣病（特に糖尿病）
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、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。

マクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発に向けた食品および食事摂取前後のヒトサンプルを用いたメタボロームデータベースの構築

ヒトサンプルおよび食品成分のメタボロームデータの統合的解析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

国立大学法人京都大学　大学院医学研究科　糖尿病・内分泌・栄養内科学

稲垣 暢也[1]、藤田 義人[1]、池田 香織[1]、柴田 大輔[2]、櫻井 望[2]、河田 照雄[1]、松村 康生[1]、岡崎 由希子[3]、桑田 仁司[4]、松田 文彦[1]、山田 亮[1]、後藤 剛[1]

[1]京都大学、[2]かずさDNA研究所、[3]東京大学、[4]関西電力医学研究所

発表の要旨

糖尿病や肥満症、脂質異常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指標があれば、栄養指導などに生かすことによって国民の健康づくりに寄与できる。これまでに本研究班では、健常人を対象とし試験食を摂取し、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い、メタボローム解析を用いたバイオマーカー開発のためのプロトコールを策定した。個々の食品を摂取し、各種食品成分のメタボロームデータと食品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。

はじめに、マクロ栄養素の一つである炭水化物を多く含む米飯、パンの摂取前後のヒトの血液および尿中の代謝産物の変動を解析した。健常人８名を対象とし、米飯食もしくはパン食摂取後24時間にわたって計７回サンプルの採取を行った。試験食摂取前の３日間およびサンプル採取期間中は、米飯の試験食であれば米飯を含まない食事、パンの試験食であればパンを含まない食事といったように、試験食を含まない統一食を提供した。ヒトサンプルのメタボローム解析に合わせて、米飯・パンならびに試験期間中に摂取した統一食すべての食品サンプルのメタボローム解析を行い、食品と体内のメタボロームデータの相関を調べている。また、本研究の基盤の整備として食品のLC-MS解析により得られたデータを基にデータベースの構築を開始した。これまでに136品目の食品についてweb上で公開している（食品メタボロームレポジトリ http://metabolites.in/foods）。今後さらに食品成分および摂取後の生体内の代謝産物の変動に関するデータベースを充実させ、バイオマーカーの開発に活用する。

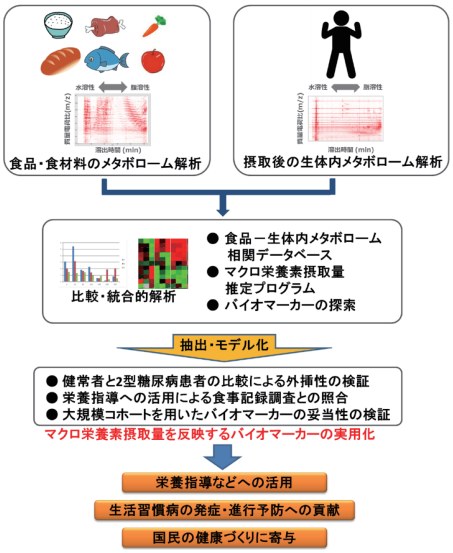
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

ヒトサンプルおよび食品成分のメタボロームデータの統合的解析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

・食品自体のメタボロームデータと食品摂食後の生体内メタボロームデータの変動との相関に関するデータベース構築
・食事の摂取状況を把握する簡便な指標となる、マクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発

患者さんに届けたいもの

バイオマーカーが栄養指導などに活用され、栄養・食生活習慣の改善を介した国民の健康づくりに寄与する。

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
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を組み合わせて解析し、メタボローム相関データベースを構築する。これら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する。栄養指導における食事記録調査との照合や大規模コホートを用いてバイオマーカーの妥当性について検証し、マクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーの実用化を目指す。

心不全の発症・重症化の高精度予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発

心不全の発症・重症化の高精度予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発

筒井 裕之

国立大学法人九州大学　大学院医学研究院循環器内科学

筒井 裕之[1]、井手 友美[1]、二宮 利治[1]、戸高 浩司[1]、松島 将士[1]、小室 一成[2]、北風 政史[3]、安斉 俊久[4]、川上 利香[5]、眞茅 みゆき[6]、神谷 健太郎[6]

[1]九州大学、[2]東京大学、[3]国立循環器病研究センター、[4]北海道大学、[5]奈良県立医科大学、[6]北里大学

発表の要旨

人口の高齢化や高血圧、糖尿病、脂質異常症など生活習慣病や虚血性心疾患の増加に伴い心不全患者が増加しており、2030年には心不全患者が130万人を超えると予測されている。慢性心不全患者の多くは増悪による再入院を繰り返すため、医療上のみならず医療経済上の課題としてとらえられている。その対策としては、高精度な心不全発症・重症化予測の実現と、効果的かつ効率的な予防・治療法の開発・確立・普及が不可欠である。欧米では心不全患者を対象とした予後予測モデルに基づくリスクスコアが開発され臨床現場で広く活用されているが、わが国のデータに基づくリスクスコアを明らかにした研究は報告されていない。本研究開発は、わが国における高精度な心不全発症・重症化予測法を開発するとともに、その有用性を検証し、それを活用した最適な効果的かつ効率的な治療戦略を見出し、心不全医療の質を向上させようとするものである。

平成29年度は、心不全の予後予測モデルに関する文献のレビューを行い、予後予測モデルの構成因子の抽出を行った。また、わが国の心不全レジストリーであるJCARE-CARDデータを用いて既存の予後予測モデルの検証を行った。欧米から報告されている予後予測モデルであるSeattle Heart Failure Model、AHEAD、MAGGIC、EMPHASIS-HFを用いたわが国の心不全患者の全死亡予測能はROC曲線下面積（area under the curve: AUC）で、各々0.710、0.676、0.675、0.712であった。死亡の予測因子は年齢、NYHA重症度、収縮期血圧、血清ナトリウム値、血中ヘモグロビン値、血清尿酸値、β遮断薬の内服、BMI、推定糸球体濾過量（eGFR）、心不全の入院歴であった。さらに、多施設前向きコホート研究による新規データベース構築のための基盤整備を行った。

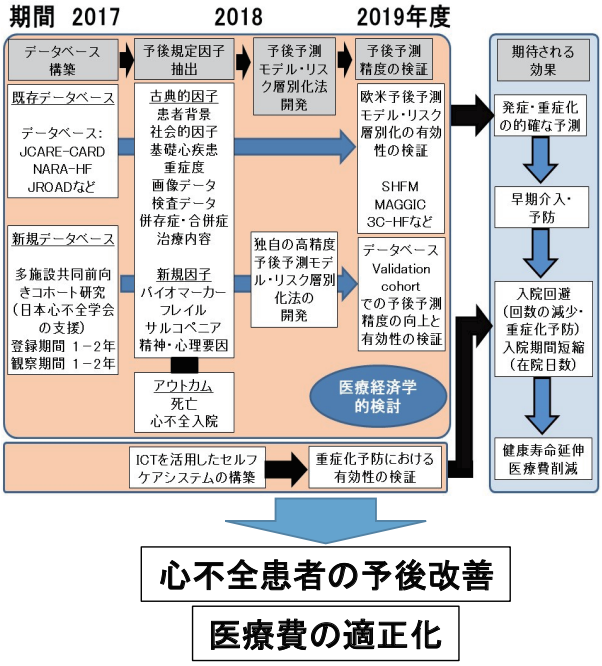
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

心不全の発症・重症化の高精度予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発

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

・心不全の発症・重症化の高精度な予測法の確立
・最適な心不全治療戦略の開発
・心不全医療の質の向上

患者さんに届けたいもの

心不全患者さんの入院回数の減少、重症化の予防、入院期間の短縮、健康寿命の延伸、医療費の削減が期待されます

研究概要

対象疾患名：心不全

人口の高齢化や高血圧、糖尿病、脂質異常症など生活習慣病や虚血性心疾患の増加に伴い心不全患者が増加しており、医療上のみならず医療経済上の重要な課題となっている。その対策として、高精度な心不全発症・重症化予測の実現と、効果的かつ効率的な予防・治療法の開発・確立・普及が不可欠である。

本研究開発は、わが国における高精度な心不全発症・重症化予測法を開発するとともに、その有用性を検証し、それを活用した最適な効果的かつ効率的な治療戦略を見出し、心不全医療の質を向上させようとするものである。

オミックス解析に基づく心不全発症・重症化予測マーカーの開発と心不全発症・重症化機序の解明

オミックス解析に基づく心不全発症・重症化予測マーカーの開発と心不全発症・重症化機序の解明

坂田 泰彦

国立大学法人東北大学　大学院医学系研究科　循環器内科学分野

坂田 泰彦[1]、下川 宏明[1]、中山 雅晴[1]、安田 純[1]、白戸 崇[1]、後岡 広太郎[1]、宮田 敏[1]

[1]東北大学

発表の要旨

現在世界中で心不全患者数が増加し、心不全パンデミックと呼ばれる事態が進行している。特に我が国では、急速な少子・高齢化の進行に伴う介護・医療費用の増大が医療経済を圧迫し、高齢者の「健康寿命の延伸」が大きな課題となっているが、その主要な対策の一つとして心不全の発症および重症化予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発が急務となっている。

従来、心不全は心臓の不全であり、その主体は心機能低下とされてきた。しかしながら近年、心腎貧血連関として腎機能と貧血、そして特に高齢者では非心臓由来因子として動脈硬化の進展などに由来する全身血管抵抗の増大や呼吸機能の低下、更には認知能の低下や身体の虚弱、いわゆるフレイル・サルコペニアなどの身体状態・要因が心不全の病態形成に深く関与し、心筋自体の加齢・変性など直接的な心臓由来因子と複雑に絡み合って心不全の発症・進展に関与することが明らかになりつつある。そのため超高齢社会における心不全の予防法・治療法を確立するためには、心不全を多臓器連関に基づく全身疾患として正しく認識し、それに関わる心臓由来因子と非心臓由来因子を複合的・網羅的に評価し、対策を講じる必要がある。

本研究開発では日本最大の慢性心不全コホート研究である第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究（N=10,219）に登録された東北大学病院通院症例を対象にコホート内コホートとしてゲノム・オミックスコホートを確立し、東北メディカルメガバンク機構のゲノム・オミックスコホートを健常対照として関連解析を行い、心不全発症および重症化予測バイオマーカーの探索、および心不全の発症・重症化予測に有用なリスクスコアの開発、心不全発症・重症化の機序解明を行う。今回は2017年度の成果として確立した東北大学病院におけるゲノム・オミックスコホートの詳細について報告を行う。

研究の全体概要

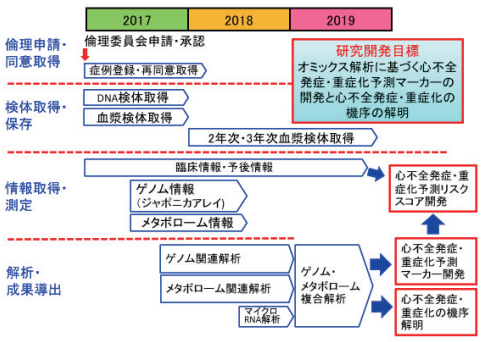
研究開発課題名・研究代表者

オミックス解析に基づく心不全発症・重症化予測マーカーの開発と心不全発症・重症化機序の解明

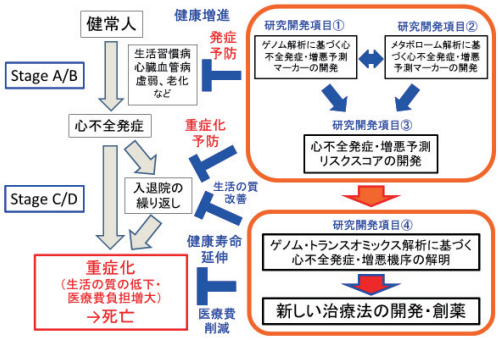
東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野　准教授 坂田 泰彦

研究概要図

全体図



概念図



目指している成果

・ゲノム解析に基づく心不全発症・増悪予測マーカーの開発
・メタボローム解析に基づく心不全発症・増悪予測マーカーの開発
・心不全発症・増悪予測リスクスコアの開発
・ゲノム・トランスオミックス解析に基づく心不全発症・増悪機序の解明

患者さんに届けたいもの

・「健康寿命の延伸」に向けた治療指針

研究概要

・第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究（N=10,219）に登録された東北大学病院通院症例を対象にゲノム・オミックスコホートを確立する。
・東北メディカルメガバンク機構のゲノム・オミックスコホートを健常対照として関連解析を行う。
・心不全発症および重症化予測バイオマーカーの探索、および心不全の発症・重症化予測に有用なリスクスコアの開発、心不全発症・重症化の機序解明を目指す。

心房細動の発症予測・予後予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究

心房細動の発症予測・予後予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発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

国立大学法人弘前大学　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]、青沼 和隆[5]、小橋 元[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]、岡村 智教[9]、中井 陸運[4]

[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]筑波大学、[6]獨協医科大学、[7]公益財団法人心臓血管研究所、[8]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

心房細動は高齢者に多く、その最も大きな問題は心原性脳塞栓症の主たる原因となることである。これは心原性脳塞栓症が他の病型の脳梗塞と比較して重症になりやすく、急性期血栓溶解療法が普及した現在でも、寝たきり～致死的となる患者の割合が高いためである。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、心房細動の発症予測を目的としたリスク層別化法は未だ確立されていない。さらに心房細動の予後予測（心原性脳塞栓症発症）に関して、CHADS2スコアに基づくリスク管理法が用いられているものの、日本人に即したリスク層別化法として十分に確立しているとは言い難い。

これまでに我々は、地域コホートによるメタ解析（280,832 人年）により、男性、肥満、高血圧、多量飲酒などの心房細動発症リスク因子を同定した。さらに日本を代表する５つの心房細動レジストリーの統合解析（20,847 人年）により、脳梗塞の既往、低体重（50kg 以下）、年齢（75 歳以上）などの脳塞栓症発症リスク因子を同定した。本研究ではこれらの古典的リスク因子に加え、血液バイオマーカーあるいは心臓超音波検査指標を追加することにより、心房細動発症予測・予後予測のさらなる向上を目指す。

抄録作成時点において、地域コホート研究データならびに心房細動レジストリー研究データの収集と調整を行っている。データ管理施設である国立循環器病研究センター統合情報センターでは、データ収集を行うと同時に各コホート・レジストリーの相違点や背景因子を調整している。本研究班に関わる全ての研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、現在は倫理面などの研究体制を構築中である。

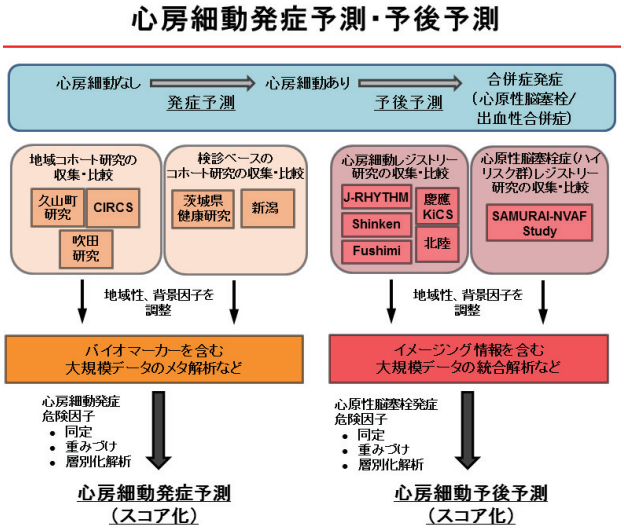
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

心房細動の発症予測・予後予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発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

日本人独自の心房細動発症予測・予後予測のためのリスク層別化法を確立し、最適な治療戦略の開発を目指す。

患者さんに届けたいもの

心房細動とその重篤な合併症である心原性脳塞栓症の発症を予測し、最適な治療により寝たきり・死亡を防ぐ。

研究概要

対象疾患名：心房細動

日本人の心房細動発症予測能の更なる向上を目指して、既存の地域住民コホートデータをメタ解析し、心房細動発症予防に向けた最適な治療戦略を開発する。

対象疾患名：心原性脳塞栓症

日本人の心房細動予後予測能の更なる向上を目指して、既存の心房細動レジストリーならびに心原性脳塞栓症レジストリーデータベースを統合・解析し、心房細動予後改善に向けた最適な治療戦略を開発する。

住民健診・職域健診で使用可能な心房細動発症リスクスコアの開発と心房細動の再発・重症化予防戦略の確立

住民健診・職域健診で使用可能な心房細動発症リスクスコアの開発と心房細動の再発・重症化予防戦略の確立

下川 宏明

国立大学法人東北大学　大学院医学系研究科　循環器内科学分野

下川 宏明[1]、黒澤 一[1]、坂田 泰彦[1]、宮田 敏[1]、中野 誠[1]、白戸 崇[1]、後岡 広太郎[1]、二宮 利治[2]、大久保 孝義[3]

[1]東北大学、[2]九州大学、[3]帝京大学

発表の要旨

超高齢社会に突入したわが国では、高齢者の介護が大きな問題となっている。脳卒中は日本における介護必要理由の第１位であり、患者及びその家族の生活の質(QOL)を著しく損なっている。わが国では脳梗塞は脳卒中の75%を占め、更にそのうち約３割を占める心原性脳梗塞は特に予後が不良である。すなわち心原性脳梗塞の死亡率は高く後遺症は重大となり、発症者の59%は要介助または寝たきりの状態で退院、あるいは死亡退院する。心房細動は心原性脳梗塞のリスクとして非常に重要であり、心房細動を発症すると心原性脳梗塞のリスクが男性で17.5倍、女性で12倍に増加する。また、心房細動は全身の塞栓症のみならず、心不全発症リスク因子でもあり、心不全を合併すると高齢者のQOLはさらに低下する。そのため心房細動の発症をいかに予測し、予防するかが大切であり、その手法の確立が現在我が国において急務となっている。

本研究開発では東北大学が2006年に開始して現在も追跡調査を継続中の、日本最大級の循環器疾患コホートである第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究で開発された生活習慣病症例（N=5,483）における心房細動リスクスコア（Yamauchi T, Shimokawa H, et al. Circ J.2017;81:185-194）を発展させ、健診受診者のミネソタコードを含む心電図データに着目した一般住民における心房細動発症予測リスクスコアの開発を行っている。

2017年度はCHART-2研究登録症例における心電図データを再収集に加えて、東北大学産業医学分野・仙台産業医学協議会と協力して宮城県内の企業健診受診者の一般的な健診調査項目、特定健診の標準質問票、更に電子保存された平成23-28年度分の心電図データを収集して解析を行った。今回の発表では平成23年度分の健診データを基に、心房細動を有する受診者の特徴を中心に報告する。

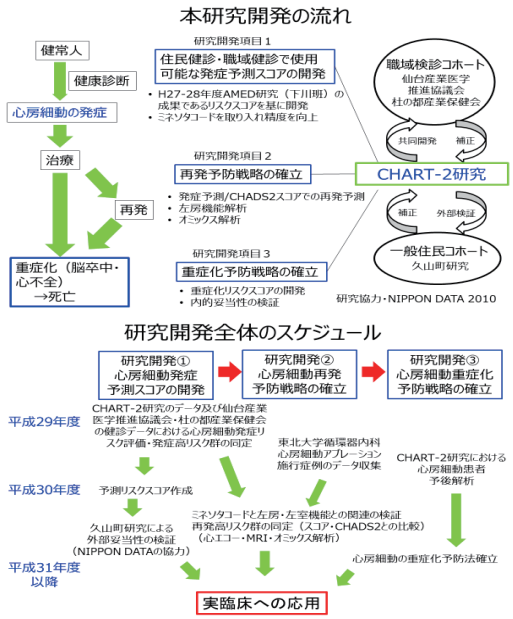
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

住民健診・職域健診で使用可能な心房細動発症リスクスコアの開発と心房細動の再発・重症化予防戦略の確立

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

・住民・職域健診のデータを用いた心房細動の発症を予測するリスクスコアを特に心電図データに着目して開発する

患者さんに届けたいもの

・わが国の健診データを用いた心房細動高リスク群に対する効率的な介入方法を提示

研究概要

対象疾患名：心房細動

・第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究で開発された心房細動スコアを活用して、一般住民における心房細動発症のリスクスコアを開発する。

・先行研究で開発された心房細動リスクスコア＊を活用しながら、健診データを用いて一般住民を対象とした心房細動の危険因子を評価する。

＊H27-28年度AMED研究（下川班）生活習慣病における心房細動リスクスコア（Yamauchi, Shimokawa et.al. Circ J 2017; 81:185-94.）

乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する前向き多施設共同研究

乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する研究-Cardio-oncologyの実践

杉村 宏一郎

国立大学法人東北大学　大学病院

杉村 宏一郎[1]、建部 俊介[1]、坂田 泰彦[1]、宮田 敏[1]、後岡 広太郎[1]、高瀬 圭[1]、大田 英揮[1]、松浦 智徳[1]、石田 孝宣[1]、多田 寛[1]、宮下 穣[1]

1 東北大学

発表の要旨

本邦において乳がんは女性のがん罹患率第１位、がん死亡数５位であり、壮年～中年期に好発しQOLを著しく損うため社会的問題となっている。がん治療の発展により乳がん患者の予後は改善しているが、その一方で治療後の心毒性/心血管死亡の増加が報告されている。また、心臓MRI検査による心筋パラメトリックマップを用いた心筋性状の定量的評価や心臓超音波検査（UCG）におけるspeckle tracking法を用いた心筋のストレイン測定による心筋障害評価といった新たな画像modalityが注目され診断的有用性が示されている。今回我々は乳がん患者を対象に心筋性状の画像的評価を行い，化学療法による心筋性状への影響や心毒性の早期診断とリスク因子の発見を目的とする多施設共同研究をデザインした。

東北大学病院を含む前向き多施設共同研究で、乳がんの診断で化学療法を受ける患者を対象に、UCGとMRIを含む画像検査による心機能評価を行い、化学療法による心臓合併症発症の新たなリスク因子、リスク層別化の検討を行う。

2017年４月より研究プロトコールを検討し、東北大学倫理委員会にて、「乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する研究-Cardio-oncologyの実践　当院におけるPilot-Study」「MRIによる心筋性状定量評価のための適切な撮像パラメーター設定と撮像機種ごとの正常値の確立と比較」の２課題の承認を受けた。同意を得た乳がん患者24名（女性24名）において、平均年齢52.4±10.9歳、LVEF 62.7±5.2%、T1値 1267±29.2ms、LGS -21.9±1.4%であった。今後、研究プロトコールに準じ、化学療法終了後に心機能評価を行う予定で追跡中である。また今後、複数の施設に参加を依頼し、より多くの症例をentryさせる計画を検討している。

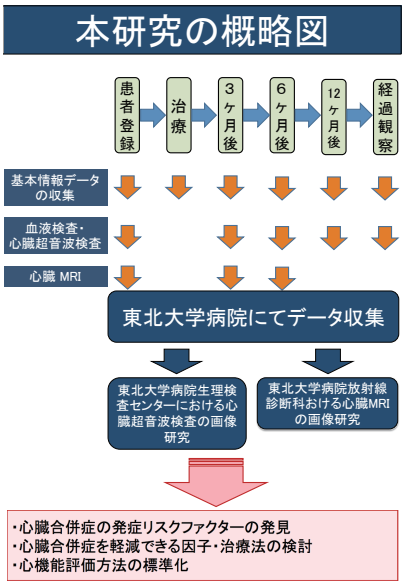
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する前向き多施設共同研究

東北大学循環器内科 杉村 宏一郎

研究概要図



目指している成果

心臓MRI検査・心エコーを用いた化学療法による心毒性の早期診断法の確立とリスク因子の探索。

患者さんに届けたいもの

生涯のがん罹患率が50%とがん患者が増加する中で、腫瘍循環器病学を発展させ、がんだけではなく心臓合併症に対しても早期診断・早期治療介入し、がん患者の予後を改善させる。

研究概要

対象疾患：乳がん

本邦において、乳がんは女性のがん罹患率第１位、がん死亡数５位であり社会的問題となっている。がん治療の発展により乳がん患者の予後は改善しているが、その一方で化学療法による心毒性/心血管死亡が増加している。近年、心臓MRI検査による心筋パラメトリックマップやストレインエコーを用いた心筋性状の評価が注目されている。乳がん患者を対象に画像検査による化学療法の心筋性状への影響を評価し、心毒性の早期診断とリスク因子の発見を目的とする。

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法の予測精度の検証

心血管イベント一次予防を目的としたMRIを用いた非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断法の予測精度の検証

野口 暉夫

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

野口 暉夫[1]、浅海 泰栄[1]、中尾 一泰[1]、安田 聡[1]、川崎 友裕[2]、川﨑 英二[2]、松本 直也[3]、高瀬 圭[4]、大田 英揮[4]、佐藤 明[5]、星 智也[5]、大下 晃[6]、渡辺 浩毅[7]、福田 哲也[1]、森田 佳明[1]、河野 淳[1]、細田 公則[1]、森脇 健介[8]、渡邉 至[1]、西村 邦宏[1]、福井 和樹[9]、加藤 真吾[9]

[1]国立循環器病研究センター、[2]新古賀病院、[3]日本大学、[4]東北大学、[5]筑波大学、[6]愛媛県立今治病院、[7]済生会松山病院、[8]神戸薬科大学、[9]神奈川県立循環器呼吸センター

発表の要旨

本研究は、心血管イベント一次予防ハリスク患者に対するMR プラーク・イメージング（非造影T1 強調画像）の予測精度を検証することで、ハイリスク患者のイベント発生率減少を目的とした「MR プラ ークイメジングを用いた多施設共同前向き無作為化介入試験」実現への科学的根拠資料を得ることを目的として以下の研究を行った。

① 冠動脈ハイリスクプラーク診断法の費用効果分析の探索的解析
② 冠動脈ハイリスクプラーク診断法の予測精度を検証する多施設共同前向き観察研究の症例登録の開始
③ 後ろ向きデータを用いた心血管イベント一次予防における冠動脈HIPの心血管イベント予測能の検証
④ PMRの自動測定のためのquantitative HIP analysis software (q-HIP)の開発と検証
⑤ 冠動脈HIPと心筋虚血発症の相互作用を検証する多施設前向き研究の症例登録

成果:

① 費用効果分析の探索的解析では、MRプラークイメージングによるスクリーニングの費用対効果は良好で、50歳台、60歳台男性において費用節減にはならないが費用対効果は非常に良好であった。一方、50歳台、60歳台女性においては費用節減となることが期待された。今後の課題としては、1）薬物治療の有効性、各種費用、冠動脈疾患のイベント発生率の設定が結果に影響するため精査が必要であること、2）有病率の変化、スクリーニングの性能（感度・特異度）、インターバルなどを考慮する必要がわかった。
② 本研究の中心である心血管イベント一次予防患者を対象とした前向き研究において、吹田スコア52点以上を患者エントリー基準として統一した。目標症例660例に対して研究開始半年で予定通り登録症例が伸びてきている
③ 冠動脈疾患発症リスク評価に用いる吹田スコアの点数にMRIで認めたプラークの輝度の強さ（PMR）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、心筋梗塞の診断予測能は吹田スコアにプラークの輝度の強さを加えることで86%、不安定狭心症は75%まで改善した。
④ PCI前の安定冠動脈疾患患者141例を対象に、MRIによる冠動脈プラーク3次元的計測法（3D-PMRI）を施行した。3D-PMRは高輝度プラーク（PMR ≥ 1と定義した）の全VoxelのPMR値の合計から得られ、PCI後の周術期心筋障害に対する診断精度を従来の指標である2D-PMRと比較した。周術期心筋傷害は、PCI後24時間以内の高感度トロポニンT値 ＞ 0.07ng/mlと定義した。その結果、3D-PMRIの周術期心筋傷害予測におけるAUCは2D-PMRのAUCより有意に高値であり（3D; 0.753, 2D; 0.705, P=0.029）、3D-PMRIで47mm3以上のプラークは周術期心筋障害をより精度高く予測できることが解った。
⑤ 冠動脈HIPと心筋虚血発症の相互作用を検証する多施設前向き研究の症例登録を開始した。

結論:

探索的研究ではあるが、冠動脈疾患発症を予想するMRIを用いた冠動脈疾患スクリーニングの費用対効果は良好で、条件により費用節減効果が期待されることがわかった。3D-PMRIはPCI関連周術期心筋障害を予想できる有用な方法であることがわかった。

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法の臨床的有効性の検証

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 野口 暉夫

研究概要図

本研究は、心血管イベント一次予防ハリスク患者に対するMR プラーク・イメージング（非造影T1 強調画像）の予測精度を検証することで、「MR プラークイメジングを用いた多施設共同前向き無作為化介入試験」実現への科学的根拠資料を得ることを目的とする。

目指している成果

MR冠動脈プラークイメージングの
・疾患発症予測精度の検証
・費用効果分析

患者さんに届けたいもの

心筋梗塞の原因となる不安定な冠動脈プラークをMRIで調べるために、最も危険度の高い患者群を選別することが本研究の目的です。

研究概要

対象疾患名：糖尿病・高血圧・高脂血症・慢性腎臓病をもつ患者で吹田リスクスコア52点以上の方

① MRIプラークイメージングの費用効果分析の探索的解析
② プラークイメージングの予測精度を検証する多施設共同前向き観察研究の開始
③ 後ろ向きデータを用いた冠動脈HIPの心血管イベント予測能の検証
④ PMRの自動測定のためのquantitative HIP analysis software (q-HIP)の開発と検証
⑤ 冠動脈HIPと心筋虚血発症の相互作用を検証する多施設前向き研究の症例登録

急性大動脈解離のEvidence Practice Gapの可視化を行うための指標の作成と測定に関する研究

急性大動脈解離のEvidence Practice Gapの可視化を行うための指標の作成と測定に関する研究

荻野 均

学校法人東京医科大学　心臓血管外科学分野

荻野 均[1]、上田 裕一[2]、大北 裕[3]、松田 均[4]、湊谷 謙司[5]、安田 聡[4]、宮本 恵宏[4]、中村 文明[4]

[1]東京医科大学、[2]奈良県総合医療センター、[3]神戸大学、[4]国立循環器病研究センター、[5]京都大学

発表の要旨

急性大動脈解離（Acute aortic dissection、AAD）は、突然に発症し早期に心タンポナーデや破裂により高率に死に至る極めて重篤な疾患である。その診療実態を把握し診療の質を向上かつ均てん化するためには、Evidence Practice Gapを可視化することは極めて重要である。その目的のため１）AADの診療の質指標（Quality indicator、QI）の作成
２）ＡＡＤの診療実態の記述
３）AADの診療の質と長期予後の関係
４）住民コホートに基づく救急搬送時間とAADの予後の関係
などについて調査研究を予定している。その基礎データとして、２）においては日本循環器学会指定循環器専門医研修施設・研修関連施設を中心に施行されている循環器疾患診療実態調査（The Japanese Registry Of All cardiac and vascular diseases、JROAD）を、３）においては日本AADレジストリ（JRAD）を、４）においては宮崎県延岡市住民の診療レセプトを含む自治体情報データベース、など用いる。

初年度は、１）のAAD診療の質を測定するためのQI選定から開始した。諸外国の既存指標をシステマティックレビューから洗い出す事から開始したが、AAD診療に関する既存指標は存在しなかった。次に、本邦での医療状況を勘案した本邦独自の指標候補の作成を行う。AAD診療のエキスパート（内科、外科）会議により指標の候補（構造指標、過程指標、結果指標）をQIの標準的な作成方法であるRAND/UCLA適切性評価法に従い選定。最終的な質指標評価は、指標の適切性を点数（1-9）で評価するとともに、追加指標についての意見もメール審議・会議により絞り込んでいく予定で、2017/2/3の班会議で最終決定予定である。
次年度は、JROADデータをQIにより横断的に評価すると同時に、JRADデータを用いて縦断的に評価する予定である。また、延岡市の救急搬送データや東京都のCCUネットワークデータを用いたコホート研究も開始予定である。

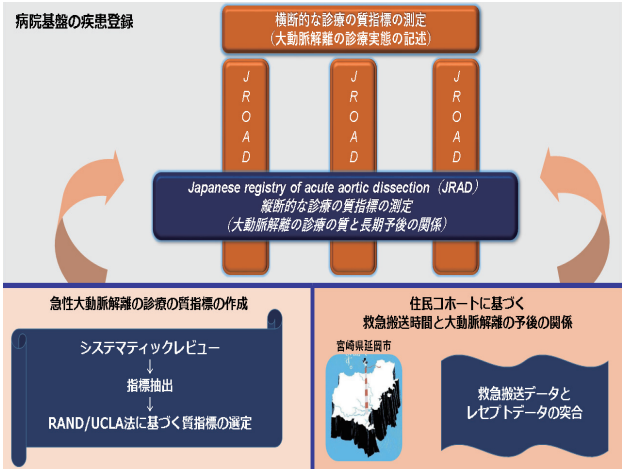
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

急性大動脈解離のEvidence Practice Gapの可視化を行うための指標の作成と測定に関する研究

東京医科大学 心臓血管外科学分野 荻野 均

研究概要図



JROAD: 日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査

目指している成果

急性大動脈解離は、突然に発症し早期に心タンポナーデや破裂により高率に死に至る極めて重篤な疾患である。その診療実態を把握し診療の質を向上かつ均てん化する目的で、Evidence Practice Gapを可視化する

患者さんに届けたいもの

急性大動脈解離の診療実態を把握し、その診療の質を向上かつ均てん化させる。

研究概要

対象疾患：急性大動脈解離
急性大動脈解離（AAD）は、突然に発症し早期に心タンポナーデや破裂により高率に死に至る極めて重篤な疾患である。その診療実態を把握し診療の質を向上かつ均てん化するためには、Evidence Practice Gapを可視化することは極めて重要である。その目的のため、
AADの診療の質指標（Quality indicator）の作成
AADの診療実態の記述
AADの診療の質と長期予後の関係
住民コホートによる救急搬送時間とAADの予後の関係
などについて調査研究する。

経カテーテル大動脈弁置換術の有効性・最適化・費用対効果を明らかにする研究

経カテーテル大動脈弁置換術の有効性・最適化・費用対効果を明らかにする研究

安斉 俊久

北海道大学　大学院医学研究院　循環病態内科学教室

安斉 俊久[1]、神崎 秀明[2]、天木 誠[2]、岡田 厚[2]、小林 順二郎[2]、的場 聖明[3]、川合 宏哉[4]、明石 嘉浩[5]、辻田 賢一[6]、宮本 恵宏[2]、中井 陸運[2]

[1]北海道大学、[2]国立循環器病研究センター、[3]京都府立医科大学、[4]兵庫県立姫路循環器病センター、[5]聖マリアンナ医科大学、[6]熊本大学

発表の要旨

高齢化社会の進行とともに大動脈弁狭窄症（AS）患者は急増している。近年、高齢者などハイリスク症例に対しても施行可能な経カテーテル大動脈弁置換術（TAVR）が急速に普及しているが、TAVR施行後も20-30%の患者では症状改善を認めず、また10-20%の患者で心不全を発症することが報告されている

本研究では、国立循環器病研究センター、京都府立医科大学附属病院、兵庫県立姫路循環器病センター、聖マリアンナ医科大学および熊本大学附属病院でTAVRが予定されたAS患者計100名に対して前向きに患者背景、手術リスク、基本心エコー指標ならびに生活の質（QOL）指標であるEQ-5D等の情報を収集する。エコー画像は、国立循環器病研究センターのコアラボに集積して解析を行う。TAVR前、TAVR後1ヶ月以内、6ヶ月、1年にNYHA心機能分類、採血データ、エコーデータを収集する。また、TAVR前、6ヶ月および1年にEQ-5Dを再度評価する。さらにDPCを含めた診療報酬請求情報を収集し、保存的治療のみの場合との比較により費用対効果分析を行う。EQ-5DのQOLスコアから換算したQALYを1年得るために必要な費用を増分費用効果比（ICER）として計算する。次にQOL非改善ならびに心不全発症の予測モデルを導入し、QOL改善の見込める患者のみに対してTAVRを行った場合に上述のICERがどのように変化するかを検討する。マイクロシミュレーションを行い、予後予測モデルの感度、特異度に従って対象者を選別した場合のICERの95%信頼区間を推定する。これによりTAVR後心不全発症の予測因子ならびに費用対効果を明らかにすることが可能と考えられる。現在、各施設において症例を登録中の段階で、2019年中に長期予後を含めたデータを集積し、2020年に解析結果を報告予定である。

研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

「経カテーテル大動脈弁置換術（TAVR）の有効性・最適化・費用対効果を明らかにする研究」

北海道大学大学院医学研究院　循環病態内科学教室 安斉 俊久

研究概要図

目指している成果

・TAVR後、QOL非改善および心不全発症のリスク因子同定ならびに予測モデルの開発
・TAVRの費用対効果の解析

患者さんに届けたいもの

TAVRによって恩恵を受ける患者さんをあらかじめ見出し、医療の最適化を図ることで費用対効果の改善を目指す。

研究概要

対象疾患名：大動脈弁狭窄症（AS）
TAVR施行後も20-30%の患者では症状改善を認めず、また10-20%の患者で心不全を発症することが報告されている。
本研究では、TAVRが予定されたAS患者計100名に対して前向きに患者背景、手術リスク、基本心エコー指標ならびに生活の質（QOL）指標であるEQ-5D等の情報を収集する。さらにDPCを含めた診療報酬請求情報を収集し、保存的治療との比較により費用対効果分析を行う。
現在、各施設において症例をEDCを用いて登録中の段階であり、2019年中に長期予後を含めたデータを集積し、2020年に解析結果を報告予定である。

脳卒中を含む循環器病対策の評価指標に基づく急性期医療体制の構築に関する研究

脳卒中を含む循環器病対策の評価指標に基づく急性期医療体制の構築に関する研究

飯原 弘二

国立大学法人九州大学　大学院医学研究院脳神経外科

飯原 弘二[1]、小笠原 邦昭[2]、北園 孝成[1]、塩川 芳昭[3]、冨永 悌二[4]、豊田 一則[5]、宮地 茂[6]、小川 久雄[5]、安田 聡[5]、西村 邦宏[5]、萩原 明人[1]、東 尚弘[7]、坂本 哲也[8]

[1]九州大学、[2]岩手医科大学、[3]杏林大学、[4]東北大学、[5]国立循環器病研究センター、[6]愛知医科大学、[7]国立がん研究センター、[8]帝京大学

発表の要旨

背景:緊急性の高い脳卒中、循環器病の急性期医療は時間との戦いであり、医療機関の集約化、広域化と連携強化は避けて通れない。地域特性に応じた整備には、全国的な俯瞰した視点で、地域の脳卒中を含む循環器病の救急搬送と治療の現状と課題を調査し、地域の実情に応じた急性期医療体制の構築を行う必要がある。

目的:脳卒中を含む循環器病に関する評価指標を継続的に収集し、遵守率を計測する手法を開発することで、全国的な俯瞰した視点で、地域の脳卒中を含む循環器病の救急搬送と急性期治療の現状と課題を調査し、より効率的な緊急搬送体制の構築を目指す。

方法:搬送、診断、治療の各ステップについて、病院前救護から急性期医療までシームレスに、かつ継続的に医療の質を測定する手法を開発する。これを継続的に測定することで、脳卒中を含む循環器病に関する病型、地域ごとの課題を抽出する。さらにこの結果によりボトルネックであるコアの評価指標が明らかとなれば、その臨床指標をターゲットにした、クラスターランダム化比較試験の実現可能性について検討する。

研究の進捗:脳梗塞急性期治療に関する臨床指標を策定した。策定した臨床指標を継続的にモニターするため、「Close The Gap – Stroke(CTGS)」と名付けた急性期脳卒中の医療の質評価プログラムを立ち上げた。まずはJ-ASPECT study参加施設に協力依頼し、2013年1月～2015年12月の間に急性期脳梗塞に対してｔ－PA静注療法、血栓回収療法を施行した症例のみを対象とした登録を開始した。H29年12月末までにはデータ登録が完了する予定である。現在、同期間に J-ASPECT Studyに参加した施設の内、約２５０施設から参加表明があり、現在データ収集中である。循環器病に関しても心筋梗塞、心不全に関する評価指標を継続的に測定するプログラムが進行している。

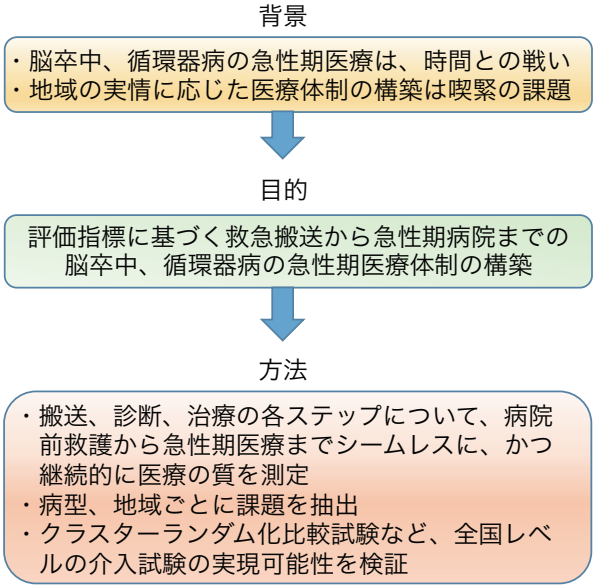
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

脳卒中を含む循環器病対策の評価指標に基づく急性期医療体制の構築に関する研究

国立大学法人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



目指している成果

日本脳卒中学会と日本循環器学会が共同で、脳卒中と循環器病克服のための５ヶ年計画の中で最重点課題の一つとして取り上げられた、医療体制の整備に重要な指針を与える

患者さんに届けたいもの

本邦の死因の約26%、国民医療費の約20%を占める脳卒中を含む循環器疾患の制圧

研究概要

対象疾患名:脳卒中を含む循環器疾患

脳梗塞急性期治療に関する臨床指標を策定、これを継続的にモニターするため、「Close The Gap – Stroke(CTGS)」と名付けた急性期脳卒中の医療の質評価プログラムを立ち上げ、現在データ登録を開始している。循環器病についても心筋梗塞、心不全に関する同様のプログラムが進行している。

全国的レジストリーによる脳卒中および循環器疾患の実態把握の確立と両疾患合併例に関する包括的診療実態解明に関する研究

全国的レジストリーによる脳卒中および循環器疾患の実態把握の確立と両疾患合併に関する包括的診療実態解明に関する研究

小川 久雄

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

小川 久雄[1]、飯原 弘二[2]、小室 一成[3]、安田 聡[1]、豊田 一則[1]、冨永 悌二[4]、小笠原 邦昭[5]、的場 哲哉[2]、興梠 貴英[6]、中山 雅晴[4]、竹村 匡正[7]、辻田 賢一[8]、黒田 知宏[9]、平松 治彦[1]、宮本 恵宏[1]、西村 邦宏[1]、中井 陸運[1]

[1]国立循環器病研究センター、[2]九州大学、[3]東京大学、[4]東北大学、[5]岩手医科大学、[6]自治医科大学、[7]兵庫県立大学、[8]熊本大学、[9]京都大学

発表の要旨

【背景】世界に例をみない速度で進む超高齢社会の本邦において、脳卒中、心筋梗塞の医療の整備は喫緊の課題である。心脳血管疾患は日本人の死因の25.5%を占め、国民医療費の約20%を循環器病が占める（がん13%）という現状を生み出している。
【目的】①本邦における脳卒中を含む循環器医療の全体像、②循環器疾患、脳卒中発症者に続発する互いの合併実態　これらを可視化するため　既存の代表的循環器疾患レジストリーを連携統合すること。
【研究の骨子】日本循環器学会「JROAD-DPC」、「J-ASPECT研究」（脳卒中学会、脳神経外科学会協賛事業）による全国的横断レジストリーと、より詳細かつ長期の臨床情報を有する日本循環器学会「臨床効果データベース」および国立循環器病センターの事業である「日本脳卒中データバンク」による縦断的レジストリーにより包括的循環器疾患診療データベースを構築する。
【初年度進捗状況】循環器、脳卒中両疾患合併症例を把握するため、JROAD-DPCデータベースに登録された循環器疾患患者（国立循環器病研究センター入院症例）16,520人のうち、緊急入院、待機的入院例の心・脳疾患合併率は各々9.9%、14.2%であった。またJROAD-DPC(循環器疾患)ならびにJ-ASPECT研究(脳血管疾患)共に登録している施設は212施設であった。「臨床効果データベース」および「脳卒中データバンク」は、電子カルテ情報を標準化ストレージ(SS-MIX2)に出力、共通形式のデータ収集が可能なシステムを整備した。
【期待される成果】横断的、縦断的データベースの構築と相互連携により脳卒中、循環器疾患の全体および境界領域における問題点が明らかにされ、相互連携・包括的診療体制整備に貢献することが期待される。

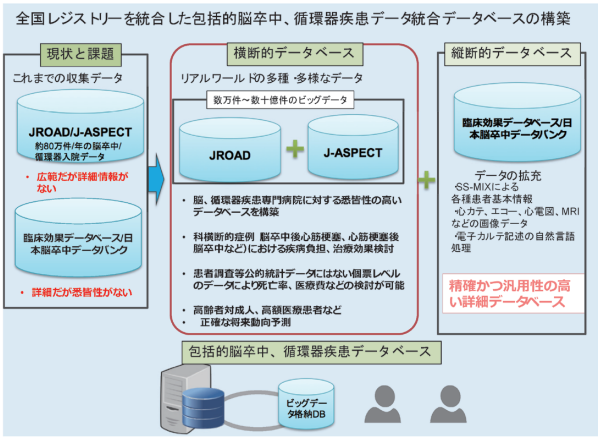
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

全国的レジストリーによる脳卒中および循環器疾患の実態把握の確立と両疾患合併に関する包括的診療実態解明に関する研究

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・理事長 小川 久雄

研究概要図



初年度の成果：JROAD-DPCデータベースに登録された循環器疾患患者（国立循環器病研究センター入院症例）16,520人のうち、緊急入院、待機的入院例の心・脳疾患合併率は各々9.9%、14.2%であった。

目指している成果

・脳卒中、循環器疾患相互の続発症例に関する横断的データベースの構築
・科横断的症例における疾病負担、治療効果検討
・脳卒中、循環器疾患相互の続発症例に関する縦断的データベースの構築
・包括的循環器病登録による本邦における脳卒中、循環器疾患の将来動向予測.

患者さんに届けたいもの

心脳血管疾患は日本人の死因の25.5%を占め、国民医療費の約20%を循環器病が占める（がん13%）という現状に対して、その対策をデータに基づいて整備する。

研究概要

対象疾患名：循環器疾患および脳卒中患者
研究概要：日本循環器学会「JROAD-DPC」、「J-ASPECT研究」（脳卒中学会、脳神経外科学会協賛事業）による全国的横断レジストリーと、より詳細かつ長期の臨床情報を有する日本循環器学会「臨床効果データベース」および国立循環器病センターの事業である「日本脳卒中データバンク」による縦断的レジストリーにより包括的循環器疾患診療データベースを構築する。

発症時刻不明の急性期脳梗塞に対する適正な血栓溶解療法の推進を目指す研究

発症時刻不明の急性期脳梗塞に対する適正な血栓溶解療法の推進を目指す研究

豊田 一則

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

豊田 一則[1]、古賀 政利[1]、井上 学[1]、山本 晴子[1]、濱﨑 俊光[1]、老田 章[1]、上坂 義和[2]、土井尻 遼介[3]、里見 淳一郎[4]、岡田 靖[5]、長谷川 泰弘[6]、大瀧 雅文[7]、瀧澤 俊也[8]、神澤 孝夫[9]、小松 鉄平[10]、坂井 信幸[11]、辻野 彰[12]、井上 剛[13]、八木田 佳樹[13]、吉村 紳一[14]、木村 和美[15]、大谷 良[16]、中瀬 泰然[17]、上山 憲司[18]、安井 敬三[19]、近藤 礼[20]、大崎 正登[21]、永金 義成[22]、藥師寺 祐介[23]、五十嵐 修一[24]、大西 英之[25]、塩川 芳昭[26]、植田 敏浩[6]

[1]国立循環器病研究センター、[2]虎の門病院、[3]岩手県立中央病院、[4]徳島大学、[5]九州医療センター、[6]聖マリアンナ医科大学、[7]帯広厚生病院、[8]東海大学、[9]美原記念病院、[10]東京慈恵会医科大学、[11]神戸市立医療センター中央市民病院、[12]長崎大学、[13]川崎医科大学、[14]兵庫医科大学、[15]日本医科大学、[16]京都医療センター、[17]秋田県立脳血管研究センター、[18]社会医療法人　医仁会　中村記念病院、[19]名古屋第二赤十字病院、[20]山形市立病院　済生館、[21]製鉄記念八幡病院、[22]京都第二赤十字病院、[23]佐賀大学、[24]新潟市民病院、[25]医療法人社団英明会　大西脳神経外科病院、[26]杏林大学

発表の要旨

【背景】症状の発現時刻が分からない脳梗塞患者は、急性期再開通療法の対象となり難い。このような患者に、MRI所見によって血栓溶解療法に適う病変を同定できる可能性がある。
【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。2016年度まで行ってきたAMED課題を引き継ぎ国内42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12月22日までに38施設が先進医療Bの承認を受け111例（4月以降27例）を登録した。本年度は既に16施設をサイトビジットし更なる症例登録を促している。登録施設を増やすため1施設は先進医療B追加申請中、1施設は申請書類完成間近、2施設は申請準備中である。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

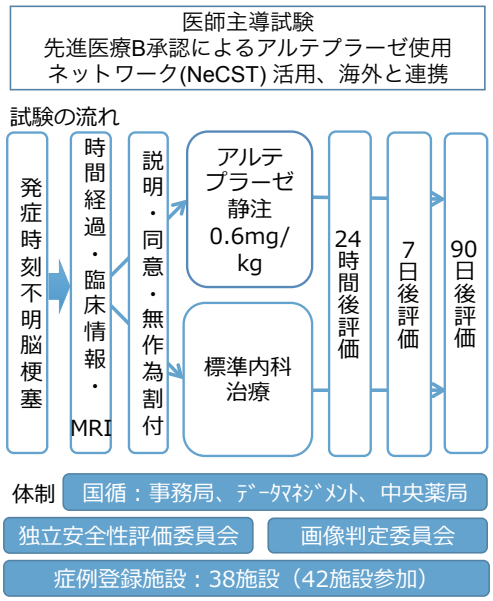
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

発症時刻不明の急性期脳梗塞に対する適正な血栓溶解療法の推進を目指す研究

国立研究開発法人　国立循環器病研究センター・副院長・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。

患者さんに届けたいもの

多くの方に有効な脳梗塞治療と良好な経過を届けたい。

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12月22日現在111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

THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg

THAWS

脳卒中・虚血性心疾患診療の質評価指標のレビューと虚血性心疾患・大血管疾患登録

脳卒中を含む循環器疾患の地域悉皆登録に基づいた診療の質均てん化及び向上を目指す研究

野崎 和彦

国立大学法人滋賀医科大学　医学部脳神経外科学講座

野崎 和彦[1]、三浦 克之[1]、堀江 稔[1]、永田 啓[1]、小森 優[1]、田中 佐智子[1]、喜多 義邦[2]、高嶋 直敬[1]

[1]滋賀医科大学、[2]敦賀市立看護大学

発表の要旨

循環器疾患の発症の実態、その時代変化は地域における循環器疾患発症をすべて登録する地域悉皆登録を行うことで検討が可能となる。しかし、我が国においては一部の感染症及びがんを除いては公的に疾患の発症を把握するシステムは存在しない。また、循環器疾患発症登録は我が国ではごく限られた地域のみで行われている。

滋賀医科大学では1989年から滋賀県高島郡(現高島市)において脳卒中及び心筋梗塞の発症登録を継続して実施してきた。さらに、2012年から滋賀県の補助を受け、脳卒中に関して滋賀県内全地域で実施している。本研究では滋賀県の地域脳卒中登録を継続するとともに新たに心筋梗塞を含む虚血性心疾患・大血管疾患について登録を行い、発症の実態及び経年変化を明らかにするとともに診療の質評価指標(QI)についてこれらの登録を用いて検討する。

本年度は個人情報保護法及びそれに伴う研究に関する倫理規定の変更を受けて研究計画について当初見込みより、大幅な修正等を行う必要があり遅延している。新たに登録を開始する心大血管疾患については、診療の質評価指標(QI)の策定のための、国内外のガイドライン及び文献レビューを研究グループ内で実施した。これらの疾患についてQI候補指標の抽出を行い、さらに高島循環器疾患発症登録のデータと経年変化について検討可能とする為、QI候補指標を用いた検討ができる登録項目の策定を行った。

発症登録は過去の診療録より登録を行うことから、新たに作成した心・大血管疾患の登録項目について採録者個人間変動、採録者間変動等の精度評価を実施中である。制度評価等が完了し次第、登録開始を予定している。また、DPCレセプトデータについて滋賀医科大学附属病院よりデータ提供を受けて、QI評価のためのコーディング作業を実施している。

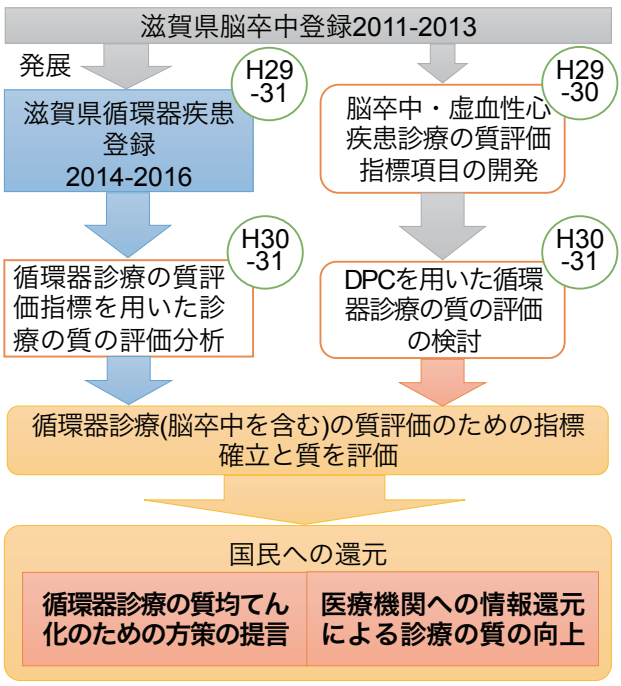
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

脳卒中を含む循環器疾患の地域悉皆登録に基づいた診療の質均てん化及び向上を目指す研究

国立大学法人滋賀医科大学医学部脳神経外科学講座・教授 野崎 和彦

研究概要図



目指している成果

・地域ベースの詳細な循環器疾患登録を基にしたQIの開発
・レジストリデータによるQIをGold StandardとしDPC用のQIの開発

患者さんに届けたいもの

どこで発症しても、同じ質の循環器疾患の急性期医療を受けることができる持続可能な医療システム

研究概要

対象疾患名：脳卒中、虚血性心疾患、大血管疾患
上記疾患の発症について地域ベースで詳細な登録を行う。
また上記疾患の診療の質評価指標について文献等を含めたレビューを行い、さらにこれまでの地域疾患登録のデータを用いてQIの妥当性を評価し、さらにDPC用のQIについて開発を行う。
開発したQI指標を用いて上記疾患について診療の質を評価する。

肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に有効な減量数値目標を見出すための研究

肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に資する減量数値目標を見出すための介入研究

横手 幸太郎

国立大学法人千葉大学　医学研究院

横手 幸太郎[1]、横尾 英孝[1]、越坂 理也[1]、石川 耕[1]、花岡 英紀[1]、佐藤 泰憲[1]、門脇 孝[2]、山内 敏正[2]、津下 一代[3]、下村 伊一郎[4]、中村 正[4]、高原 充佳[4]、浅原 哲子[5]、龍野 一郎[6]

[1]千葉大学、[2]東京大学、[3]愛知県健康づくり振興事業団、[4]大阪大学、[5]京都医療センター、[6]東邦大学

発表の要旨

【研究の背景】
肥満（体脂肪が過剰に蓄積した状態）は糖尿病や脂質異常症をはじめとする生活習慣病を引き起こし、次いで、狭心症や心筋梗塞、脳卒中、さらには睡眠時無呼吸症候群や腎機能障害、骨や関節の病気、月経異常など多様な健康障害をもたらします。
肥満というと太った欧米の人々を連想する方もいらっしゃると思いますが、近年我が国においても肥満の方が増えています。
肥満の中で何らかの健康障害があり、医学的に減量が必要な場合を肥満症と呼びますが、日々の食事の工夫や運動、記録などで減量を実現し、うまく継続させることは決して簡単ではありません。また、どのくらいの減量がそれぞれの健康障害をどの程度改善させるのかも現時点ではまだよくわかっていません。
【研究の目的と方法】
そこで我々は、日本肥満学会が認定する全国の肥満症専門病院と連携し、肥満症患者に減量治療を行った際の健康障害に対する改善効果を前向きに検証する臨床試験を計画しました。複数の健康障害を持った肥満症患者360名に現在の肥満症治療指針の沿った減量治療を２年間行いますが、半分の180名にはこまめな食事運動指導、スマートホンに日々の健康情報を転送するシステム、減量効果のある薬剤や手術による治療を上乗せした強化治療を行い、標準的な治療を実施する残り180名と減量の度合いや健康障害の改善度などを比較します。
【これまでの取り組み】
各施設の分担研究者と打ち合わせを重ね、無理なく治療ができる体制づくり、治療法の詳細、実施医療機関、評価するデータなどを決定しました。間もなく倫理審査委員会を通過し、実際の患者さんの登録が始まります。
【目指しているもの】
肥満症の減量治療は数々の生活習慣病の治療や予防につながり、効率的に患者さんの健康寿命の確保や医療費を抑えることが期待されます。
今回の研究成果をもとに肥満症の治療指針をより良いものにし、全国へと広めることで国民の健康に貢献していきたいと考えます。

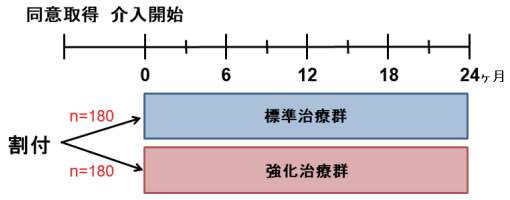
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に資する減量数値目標を見出すための介入研究

千葉大学大学院医学研究院　細胞治療内科学　教授 横手 幸太郎

研究概要図



両群の治療／減量目標
（介入前の体重に対する%）

	肥満症（25 ≦BMI＜35）	高度肥満症（35 ≦BMI）
標準治療群	3%以上	5%以上
強化治療群	7%以上	10%以上

※ BMI：Body Mass Index (体格指数)
計算式は体重(kg)÷身長(m)÷身長(m)

目指している成果

・肥満症の健康障害を改善させるための具体的な数値
・目標の創出と発信肥満症診療ガイドラインの改定
・適切な肥満症診療のパッケージ化

患者さんに届けたいもの

肥満症治療の重要性を呼びかけ、様々な生活習慣病や動脈硬化性疾患の発症や重症化予防を通して健康寿命の確保や医療費の適正化をもたらす

研究概要

対象疾患名：肥満症
全国の肥満症専門病院において、２つ以上の健康障害を持つ肥満症患者360名をリクルートする。現行の肥満症治療指針に沿って２年間治療を行うが、強化治療群に割り付けられた180名には頻回の食事運動指導、スマートホンに日々の健康情報を転送するシステム、減量効果のある薬剤や手術による治療を上乗せし、減量の度合いや健康障害の改善度などを残り180名の標準治療と比較する多施設共同ランダム化介入研究である。

DNAメチル化を用いた糖尿病性腎症の尿細管障害の診断

エピゲノム情報を用いた糖尿病性腎症に対する新規診断・治療法の開発

丸茂 丈史

国立大学法人東京大学　先端科学技術研究センター　臨床エピジェネティクス講座

丸茂 丈史[1]、藤田 敏郎[1]、乳原 善文[2]、星野 純一[2]、下澤 達雄[3]、大津 洋[4]

[1]東京大学、[2]虎の門病院、[3]国際医療福祉大学、[4]国立国際医療研究センター

発表の要旨

本研究は糖尿病性腎症に対して、エピジェネティクス情報を用いて新たな観点から診断・治療法を開発することを目指している。エピジェネティクス情報の中心であるDNAメチル化は、細胞種ごとに固有のパターンをとる。細胞ごとにメチル化しているか、いないかの1－0の情報であるため、刺激により含量が大きく増減するRNAや蛋白よりも、DNAメチル化は正確に細胞数を反映する。がん特異的DNAメチル化やリンパ球固有のDNAメチル化パターンは、がんの早期診断や予後予測に臨床応用されている。

糖尿病性腎症で尿蛋白が陰性のまま腎機能が悪化する例が多く問題になっており、予後予測をできる尿細管マーカーの開発が必要である。尿中DNAメチル化を尿細管マーカーにできるか、障害されて尿中に剥離してくる近位尿細管細胞を対象に検討した。まず正常腎臓を用いて、これまで不明であった近位尿細管細胞DNAメチル化パターンを解析し、近位尿細管で特異的に脱メチル化している遺伝子を見出した。この遺伝子は近位尿細管では脱メチル化し、他の細胞ではメチル化しているので、尿中でメチル化を解析すれば尿に含まれる近位尿細管細胞の定量が可能と予想された。たしかに糖尿病患者の尿沈渣中の近位尿細管特異的メチル化値は、有意に尿細管マーカーのNAG値およびL-FABP値と相関し、尿中メチル化値の測定により尿細管障害が診断可能であることが明らかになった。次年度以降、腎機能悪化との関連を検討する。

また、糖尿病に特異的な腎臓DNAメチル化異常の同定を進め、糖尿病モデルdb/dbマウスで核内受容体PXRにDNA脱メチル化が生じることを明らかにした。さらに腎臓でのPXR活性化は線維化因子や糖新生酵素の遺伝子発現上昇を来すことを見出し、腎症進展に関わる可能性を示した（Am J Physiol Renal Physiol in press）。次年度以降、糖尿病性腎症患者の解析を進め、診断と治療への応用の可能性を検討する。

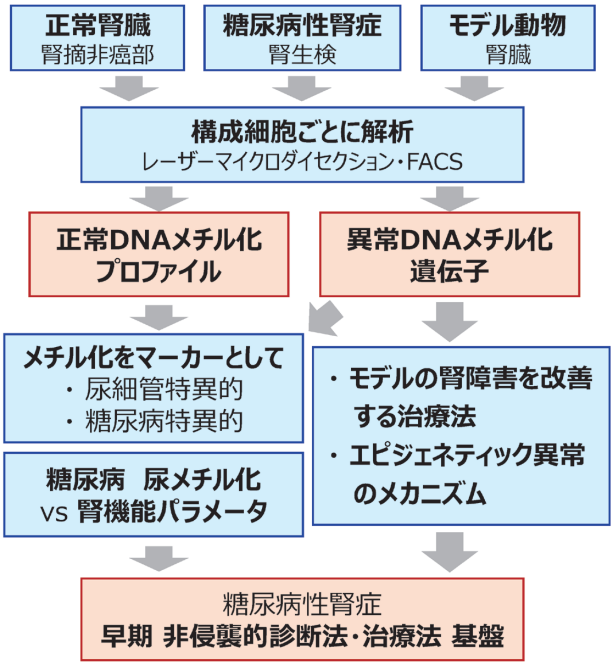
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

エピゲノム情報を用いた糖尿病性腎症に対する新規診断・治療法の開発

東京大学　先端科学技術研究センター　臨床エピジェネティクス講座　特任准教授 丸茂 丈史

研究概要図



目指している成果

・DNAメチル化解析による早期腎症診断法の開発
・腎症でのエピゲノム（DNAメチル化）異常の同定
・エピゲノム異常を標的とした腎症治療法開発

患者さんに届けたいもの

糖尿病に合併する腎症を早期に診断する方法と、進行を抑制する新たな治療法を開発し、透析導入を防ぐ。

研究概要

対象疾患名：糖尿病性腎症
DNAメチル化が安定であることに着目し次の3つを目指す。
① 早期診断　尿中に落下する障害された腎臓細胞を、DNAメチル化をマーカーとして定量し、腎障害を診断する。
② 進行する機序を解明　腎症組織で、DNAメチル化異常に基づいて発現が変化し続けている遺伝子を同定する。
③ 新たな治療法の開発　DNAメチル化異常の成立機構および、異常遺伝子を標的とした治療をモデルを用いて開発し、臨床応用への基盤とする。

糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAの解析
－バイオマーカー・新規遺伝子治療法開発－

糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAの解析　―バイオマーカー・新規遺伝子治療法開発―

森下 義幸

学校法人自治医科大学　自治医科大学附属さいたま医療センター　総合医学第１講座（腎臓内科）

森下 義幸[1]、平井 啓之[1]

[1]自治医科大学

発表の要旨

糖尿病性腎症は進行性に末期腎不全に進展し、患者予後悪化、生活の質低下および医療費増大に大きく関与している。この原因として糖尿病性腎症の正確な診断法、特異的な治療法がないことがある。早期診断法や治療法がなかった分野で、近年マイクロRNA(miRNA)の有用性が注目されている。しかし糖尿病性腎症を調節し特異的なバイオマーカーおよび治療ターゲットとして有用なmiRNAは未だ同定されていない。

本研究では糖尿病性腎症を調節するmiRNAを解析し、血清、尿中で測定可能な糖尿病性腎症のバイオマーカーとなるmiRNAを同定し、さらにmiRNAを標的とした糖尿病性腎症の新規遺伝子治療法を開発することを目的としている。

まず糖尿病性腎症モデルマウス（AKITA/Slc，36週齢）の腎臓でコントロールマウスと比較して有意変化するmiRNAをマイクロアレイ法で網羅的に解析し、1882種類のmiRNAのなかからAKITAマウスで≧1.2倍上昇（13種）または≧1.2倍低下(28種)するmiRNAをスクリーニング選出した。この結果をqRT-PCRで確認し、糖尿病性腎症で有意上昇（11種）、有意低下（14種）するmiRNAを同定した。次に同定したmiRNAのヒトでの変化を健常人（12例）、腎障害のない糖尿病患者（10例）、腎生検で組織学的に診断された糖尿病性腎症患者（9例）、糖尿病性腎症以外の腎疾患患者（13例：IgA腎症4例、膜性腎症2例、腎硬化症3例、間質性腎炎2例，微小変化ネフローゼ2例）の血清、尿での発現変化をqRT-PCR法を用いて比較検討し、糖尿病性腎症患者の血清でのみ特異的に発現減少するmiRNAを2種類同定した。この2種類のmiRNAは糖尿病性腎症の特異的バイオマーカーとして大変有望だと考えている。今後症例数を増やして解析を進めるとともに、同定したmiRNAの腎での局在と役割の解明および新規遺伝子治療法への応用を進める。

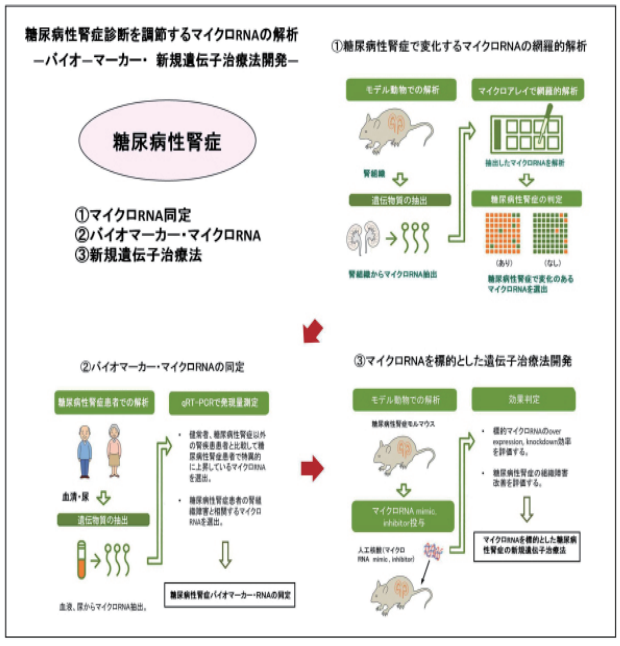
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAの解析 －バイオマーカー・新規遺伝子治療法開発－

自治医科大学　総合医学第１講座（腎臓内科）　教授 森下 義幸

研究概要図



目指している成果

・糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAを解析し、血清、尿中で測定可能な糖尿病性腎症のバイオマーカーとなるマイクロRNAを同定する。
・マイクロRNAを標的とした糖尿病性腎症の新規遺伝子治療法を開発する。

患者さんに届けたいもの

・血液、尿で糖尿病性腎症の診断が簡便にできる検査。
・糖尿病性腎症の遺伝子治療法。

研究概要

対象疾患名：糖尿病性腎症
糖尿病性腎症モデルマウスの腎臓、血液、尿で変化するマイクロRNAを網羅的に同定し、糖尿病性腎症患者の血液、尿でその発現を、コントロール群、腎障害のない糖尿病群、その他の腎障害群と比較検討し、糖尿病性腎症特異的なバイオマーカーとなるマイクロRNAを同定する。
また同定したマイクロRNAを標的とした糖尿病性腎症の新規遺伝子治療法の開発をおこなう。

ICTを活用したDiabetic Kidney Diseaseの成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築

ICTを活用したDiabetic Kidney Diseaseの成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築

柏原 直樹

学校法人川崎学園川崎医科大学　医学部

柏原 直樹[1]、南学 正臣[2]、植木 浩二郎[3]、大江 和彦[2]、脇 嘉代[2]、中島 直樹[4]、池上 博司[5]、古家 大祐[6]、綿田 裕孝[7]、岡田 浩一[8]、成田 一衛[9]、和田 隆志[10]、山縣 邦弘[11]、和田 淳[12]、矢部 大介[13]、西村 理明[14]、神田 英一郎[15]、松山 裕[2]、柏原 康佑[2]

[1]川崎医科大学、[2]東京大学、[3]国立国際医療研究センター、[4]九州大学、[5]近畿大学、[6]金沢医科大学、[7]順天堂大学、[8]埼玉医科大学、[9]新潟大学、[10]金沢大学、[11]筑波大学、[12]岡山大学、[13]京都大学、[14]東京慈恵会医科大学、[15]東京医科歯科大学

発表の要旨

本邦の腎疾患患者は年々増加傾向にあり、約32万人が透析療法を余儀なくされている。原因疾患は糖尿病が43.5%と第一位であり、糖尿病腎症の発症予防、重症化抑制法の構築が喫緊の課題である。一方、糖尿病患者に合併する腎障害の病態が多様化しており、糖尿病性腎臓病（Diabetic Kidney Disease：DKD）と総称される。本研究は日本本腎臓学会、日本糖尿病学会、日本医療情報学会が連携し、DKDの重症化抑制策の構築に取り組むものである。以下の３事業から構成される。

1.DKD重症化抑制のためのICTシステム（DialBeticsPlus）の開発とICT活用した糖尿病腎症患者の疾病管理・重症化抑制モデルの構築。

ICT技術を活用し、①DKD患者の疾病情報管理（診療データ、在宅データ、調剤情報等）、②生活習慣（食事、運動、睡眠等）管理、③医療連携（患者-医療者、かかりつけ医-専門医-他科医師、薬剤師等の他職種との連携）、④個々人の各種医療情報を生涯にわたって一元的に管理し、医療機関と双方向性に情報共有できるシステムを構築する。患者へのフィードバックによってDKD重症化抑制モデル構築へ発展させる。

2. 糖尿病患者コホートを用いたDKDの実態、成因分類および発症・進展因子の解明

各施設の糖尿病患者コホートを対象として横断研究を行い、糖尿病性腎症、DKDとその他の成因の腎障害の比率を調べ、本邦におけるDKDの実態を明らかにし、その臨床的特徴を解析することにより、疾患概念を明確化する。DKD発症および進展のリスク因子、急速腎機能低下例の検討を行う。

3. 大規模レジストリを用いた糖尿病患者のDKDの発症および進展因子の同定

J-DREAMS、J-CKD-DBなどの大規模レジストリを用いて、縦断研究を行い、DKDの発症および進展因子を同定する。AI関連技術、機械学習技術を活用して、糖尿病腎症重症化関連・予測因子の抽出を行う。

研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

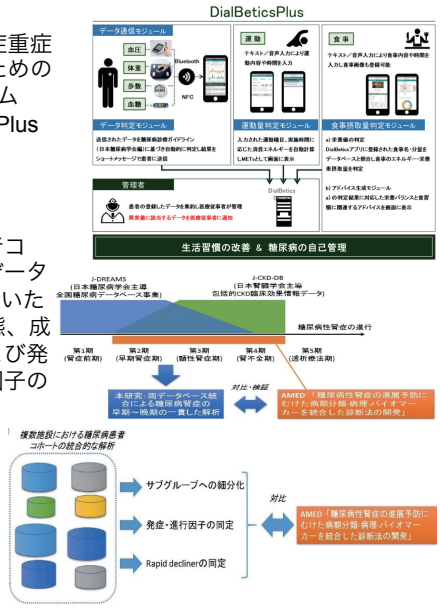
ICT を活用した Diabetic Kidney Diseaseの成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築

研究代表者　川崎医科大学　腎臓・高血圧内科　主任教授 柏原 直樹

研究概要図

糖尿病腎症重症化抑制のためのICTシステムDialBeticsPlusの開発

糖尿病患者コホート、データベースを用いたDKDの実態、成因分類および発症・進展因子の解明



目指している成果

・糖尿病腎症重症化抑制のためのICTシステム（DialBeticsPlus）の開発及びこれを活用した糖尿病　腎症の疾病管理・重症化抑制法の構築
・糖尿病腎症、糖尿病性腎臓病（DKD）の実態解析、成因分類、診療実態解析、発症・進展因子の同定

患者さんに届けたいもの

糖尿病患者において腎障害の合併や進行・重症化抑制を可能にする有効な方法を開発し、社会実装を目指します。

研究概要

対象疾患名：糖尿病性腎症、糖尿病性腎臓病（DKD）

概要：

糖尿病患者の疾病情報・生活習慣管理、診療連携を促進しうるICTシステム（DialBeticsPlus）を開発し、臨床試験を実施し、重症化抑制における有効性を検証する。

各地の糖尿病患者コホートを集積し、また糖尿病データベース（J-DREAMS）、腎臓病データベース（J-CKD-DB）を活用、分析し、糖尿病腎症、DKDの実態解析、成因分類、診療実態解析、急速腎障害進行例の特徴解析、発症・重症化因子を同定する。

客観的睡眠時間に基づいた、性差、閉経前後を含めた睡眠呼吸障害の頻度と生活習慣病との関連―ながはまコホートの成績

睡眠障害（睡眠時無呼吸、睡眠時間及び睡眠分断）と生活習慣病の関連と影響を検討する基盤的研究

陳 和夫

国立大学法人京都大学　大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座

陳 和夫[1]、松田 文彦[1]、森田 智視[1]、平井 豊博[1]、若村 智子[1]、田原 康玄[1]、村瀬 公彦[1]

[1]京都大学

発表の要旨

睡眠呼吸障害（睡眠時無呼吸）は頻度が高く、生活習慣病との関連も認められるために、本邦でも注目を集めている。睡眠呼吸障害（SDB）中最も頻度の高い閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の最も重要な発症要因は肥満であるが、肥満は生活習慣病の発症要因でもある。また、近年、短時間睡眠と生活習慣病の関連も注目されているが、多くの報告では客観的でなく主観的な睡眠時間に基づいた報告である。「ながはまコホート」において、9,850人の中高年者を対象として、アクチグラフィーによる客観的な睡眠時間、睡眠１時間当たりの携帯型酸素飽和度計による3%酸素飽和度低下指数（3%ODI）、血圧、HbA1Cなどを測定した。7,501名（76%）（男性2,274名、閉経前女性1,585名、閉経後女性3160名）より判定可能な資料を回収可能であった。3%ODI 15以上を中等症SDBありとすると地域住民のコホートにおいて男性23.7%、閉経前女後女性9.5%、閉経前女性1.5%が中等症SDBであった。中等症/重症のSDBは高血圧には男性（OR 3.2; 95%CI 2.3-4.4; P<0.001）、閉経前女性（OR 4.1; 95%CI 1.5-11.1;P=0.006）、閉経後女性（OR 2.0; 95%CI 1.5-2.7; P<0.001）でリスク増加に関連していたが、糖尿病には閉経前女性（OR 30.3; 95%CI 7.1-130.2; P<0.001）と閉経後女性（OR 3.4; 95%CI 2.0-5.7; P<0.001）のみ関連していた。短睡眠時間は高血圧や糖尿病には関連を認めなかった。短睡眠時間ではなくSDBと肥満が高血圧や糖尿病に関連しており、性差や閉経前後で関連の程度は異なっていた。

研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

睡眠障害（睡眠時無呼吸、睡眠時間及び睡眠分断）と生活習慣病の関連と影響を検討する基盤的研究

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座・特定教授 陳 和夫

研究概要図

睡眠障害の重症度と同時に測定された生活習慣病のパラメーターとの関連、影響及びバイオマーカー探索

目指している成果

約１万人の長浜コホートにおいて、睡眠障害（睡眠時無呼吸、睡眠時間、睡眠分断と生活習慣病の関連と影響を明らかにする情報基盤を構築する。メタボローム網羅的解析を行うことにより、睡眠障害重症化、睡眠障害＋生活習慣病、睡眠障害単独などのバイオマーカを探索する。

患者さんに届けたいもの

健康生活の基盤となる適切な睡眠時間の確定と睡眠呼吸障害（睡眠時無呼吸）発見、治療の重要性。

研究概要

対象疾患名：睡眠呼吸障害（睡眠時無呼吸）

研究概要：約１万人のながはまコホートにおいて、認証されている携帯型の機器を用いて、客観的な睡眠時間測定、睡眠分析、睡眠呼吸障害の重症度の判定を行い、同時に測定された生活習慣病のパラメーターとの関連および影響を探索する。同コホートはゲノムコホートでもあるので、オミックス、特にメタボローム網羅的解析を行うことにより、睡眠障害重症化、睡眠障害＋生活習慣病、睡眠障害単独などのバイオマーカ探索の端緒を切る。

循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出

循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出

小室 一成

国立大学法人東京大学　東京大学大学院医学系研究科循環器内科学

小室 一成[1]、筒井 裕之[2]、中村 正人[3]、井手 友美[2]、松島 将士[2]、眞茅 みゆき[4]、宮本 恵宏[5]、西村 邦宏[5]、天野 哲也[6]、石井 秀樹[7]、隈丸 拓[1]、波多野 将[1]

[1]東京大学、[2]九州大学、[3]東邦大学、[4]北里大学、[5]国立循環器病研究センター、[6]愛知医科大学、[7]名古屋大学

発表の要旨

我が国において循環器疾患は死因の３割、国民医療費の傷病別内訳では最大となる２割を占め、医療現場や社会に対する負担は極めて大きなものになっている。これに対する施策を講じるためには、患者一人一人に提供されている医療の内容のみならず医療施設・地域ごとの治療内容について明らかにする必要がある。しかし、現状基礎資料とすべき十分な悉皆性あるいは代表性と詳細性を兼ね備えた全国規模のデータベースは存在しない。そこで本研究では、循環器疾患の中でも患者数が多く、医療の適正化が強く求められている心不全及び冠動脈疾患において、その診療実態を反映する全国規模のデータベースの構築を行う。データベース構築に当たっては、心不全においては日本循環器学会が実施している、「循環器疾患診療実態調査（JROAD）」で収集されたDPCデータベースに登録された患者のデータを用い、冠動脈疾患においては日本心血管インターベンション治療学会主導の冠動脈インターベンションレジストリー(J-PCI)を用いる。登録患者は両疾患ともに10000例ずつを予定している。さらに、構築されたデータベースを用い、心不全においてはガイドラインで推奨された標準治療がどの程度実施されているかどうかを評価するとともに、予後データと組み組み合わせることにより心不全重症化の予後予測スコアやリスク層別化法を開発し、その有用性を検証する。冠動脈疾患においてはまず短期的に得られた情報を用いてPDCA(Plan-do-check-act)サイクルを実現する施設別のフィードバック機構を開発する。また同時に、従来からの短期的な予後に留まらない、長期的有効性に準拠したPCIのため、縦断的に実施１年後の長期成績について新たに追加調査を実施し、その結果を最終年度に上記フィードバック機構に有機的に連携させる。さらに将来的には、両データベースの情報の共有化を目指す。心不全はあらゆる循環器疾患の終末像であるが、その原因疾患として最も重要な冠動脈疾患との情報の共有化を行うことで、循環器疾患における真の医療の適正化が可能になるものと期待される。

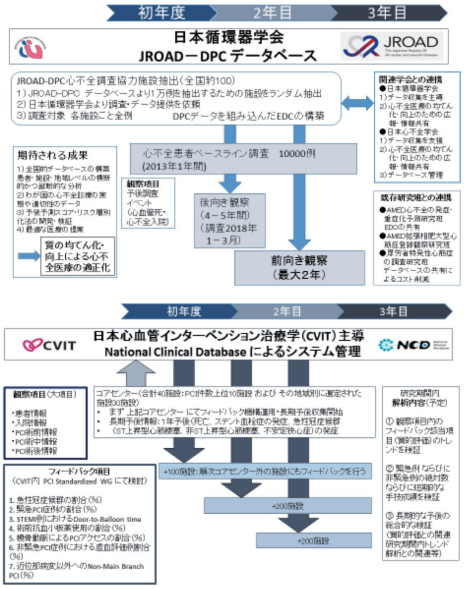
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学　教授 小室 一成

研究概要図



目指している成果

・心不全・冠動脈疾患における我が国最大規模のデータベース構築。
・心不全重症化を予測するためのリスク層別化法の開発。
・冠動脈疾患における診療成績向上のためのフィードバック機構の確立。

患者さんに届けたいもの

今後ますます患者数が増えると言われている心不全及び冠動脈疾患の患者さんに対し、真に適正な医療の提供を実現したい。

研究概要

対象疾患名：心不全, 冠動脈疾患
心不全, 冠動脈疾患において既存のレジストリーから各10000例を抽出し、心不全においては重症化の予後予測スコアやリスク層別化法を開発し、その有用性を検証する。冠動脈疾患においては得られた情報をフィードバックする機構を開発するとともに、長期的に有効なPCIが可能となるよう、実施１年後の長期成績について新たに追加調査を実施し、その結果を上記フィードバック機構と連携させて診療成績の向上を目指す。

アドレノメデュリンの脳梗塞への臨床応用を見据えた基盤データの収集：研究計画と展望

急性期脳梗塞へのアドレノメデュリンの有効性と安全性を探索する医師主導治験に向けた基盤データの収集

齊藤 聡

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

齊藤 聡[1]、猪原 匡史[1]、田中 智貴[1]、豊田 一則[1]、山本 由美[1]、北村 彰浩[2]、眞木 崇州[3]、栗山 長門[4]

[1]国立循環器病研究センター、[2]滋賀医科大学、[3]京都大学、[4]京都府立医科大学

発表の要旨

アドレノメデュリン(AM)は多彩な生理活性を有するペプチドホルモンである。内因性物質であるため安全性が担保されており、潰瘍性大腸炎などへの臨床応用が現在進められている。

本研究計画では、急性期脳梗塞へのAMの臨床応用を目指す。tPA静注療法や血管内治療法の普及によって閉塞血管の再開通方法は確立した。しかし、①急性虚血の組織障害に対する治療と②亜急性期以降の再生医療を実現できなければ、家庭復帰率の向上は今後期待できない。

AMは、抗炎症作用を有する。そのため、AMは現在行われているtPA静注療法などの効果を最大化させることが可能と期待される。現在、急性期脳梗塞の第１選択薬はtPA静注療法である。そのため、急性期脳梗塞へのAMの臨床応用についても、治験ではtPAとAMの併用が想定される。しかし、これまでtPAとAMの併用療法の安全性は検証されていない。それ故、本研究では、抗炎症効果のみが生じる程度の低用量AMとtPAの併用療法の安全性を動物実験で検証する。

脳梗塞亜急性期、即ち閉塞血管の再開通後は、脳出血の合併は少ない。そのため、脳血管新生作用を有するAMの追加投与は血管再生療法として期待される。しかし脳梗塞発症後、どのタイミングからAMを投与するのが妥当なのか、その検討を行う基礎的解析が未だなされていない。本研究ではAM追加投与の開始時期の決定のため、tPA静注療法を施行した脳梗塞患者のAM血中濃度を継時的に測定する。

これらの検討を通じて、脳梗塞に対するAMの有効性と安全性を明らかにし、急性期脳梗塞患者へAMを投与する医師主導治験のプロトコールを作成する。2018年度中の前臨床試験の完了が目標である。

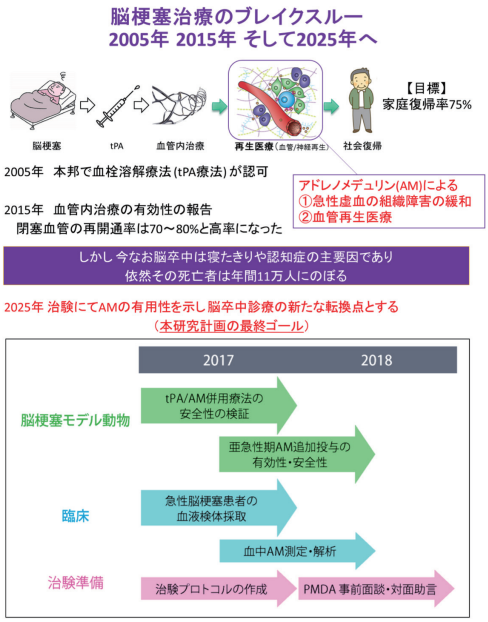
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

急性期脳梗塞へのアドレノメデュリンの有効性と安全性を探索する医師主導治験に向けた基盤データの収集

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・医師 齊藤 聡

研究概要図



目指している成果

急性期脳梗塞へのアドレノメデュリンの臨床応用、
そのための医師主導治験の実現が目標である

患者さんに届けたいもの

脳梗塞治療は10年ごとにブレイクスルーを実現しています。本研究は、2025年のブレイクスルーを目指しています。

研究概要

対象疾患名：脳梗塞

本研究は、tPA静注療法や血管内治療法によって閉塞血管を再開通させる、という現代の最先端脳梗塞診療のその先を見据えている。アドレノメデュリンは、①急性虚血の組織障害の緩和と、②血管再生医療の実現という二つの目標を、単一薬剤で実現させることが可能な、安全性の高い内因性物質（ペプチドホルモン）である。

脳梗塞急性期再開通療法における環境応答性ナノ粒子化活性酸素消去剤（RNP）による脳保護療法の開発

脳梗塞急性期再開通療法における環境応答性ナノ粒子化活性酸素消去剤（RNP）による脳保護療法の開発

丸島 愛樹

国立大学法人　筑波大学　医学医療系

丸島 愛樹[1]、長崎 幸夫[1]、平山 暁[2]、松村 明[1]、松丸 祐司[1]、鶴嶋 英夫[1]、Sandra Puentes[1]、鈴木 謙介[3]、滝川 知司[3]、井上 貴昭[1]、早川 幹人[1]、伊藤 嘉朗[1]、松井 裕史[1]

[1]筑波大学、[2]筑波技術大学、[3]獨協医科大学

発表の要旨

脳主幹動脈閉塞症に対する血栓回収療法は脳梗塞の転帰を劇的に改善させる新たな治療として急速に普及している。しかし、閉塞脳動脈を再開通させても介護を要する転帰不良例は54%を占め、頭蓋内出血合併症や脳梗塞拡大による死亡例は15.3%ある。その原因には再開通後の活性酸素種（ROS）の増加による脳虚血再灌流障害がある。我々が開発した環境応答性ナノ粒子化活性酸素消去剤（RNP）は再開通後に増加するROSを消去し、脳虚血再灌流障害を減らすことで、血栓回収療法の効果を高め、適応を広げる可能性のある新たな薬剤である。本研究では、RNPを閉塞脳動脈に対する血栓回収療法時にカテーテルより直接脳虚血領域へ動脈投与することで、効果的にROSを消去し、脳虚血再灌流障害による脳梗塞の増悪や出血性合併症を抑制する新たな血管内治療技術を用いた新たな脳保護療法の研究開発を行う。RNPは平均粒径40nmの内部に活性酸素消去剤TEMPOラジカルを封入したミセルである。TEMPOラジカルの血中滞留性を向上させ、副作用を軽減するとともに、脳梗塞病巣のような低pH環境下で崩壊し、効率的な活性酸素消去能を発揮できるように設計された。これまでマウス一過性脳虚血モデルを用いた実験で、RNPは脳虚血病巣においてのみ血液脳関門を通過し、血管内皮細胞や神経細胞の酸化ストレスを軽減することで脳神経血管ユニットを保護することを明らかとした。本発表では、RNPの特徴、これまで解明された動物実験による脳内分布の評価、有効性試験、及び作用機序について報告する。そして、RNPの実用化に向けた４つの研究課題項目である品質試験（製造と品質管理）、動物実験（RNPの作用機序の解明と有効性試験）、非臨床試験（安全性、毒性、代謝試験）、脳虚血再灌流障害レジストリーの構築について説明する。

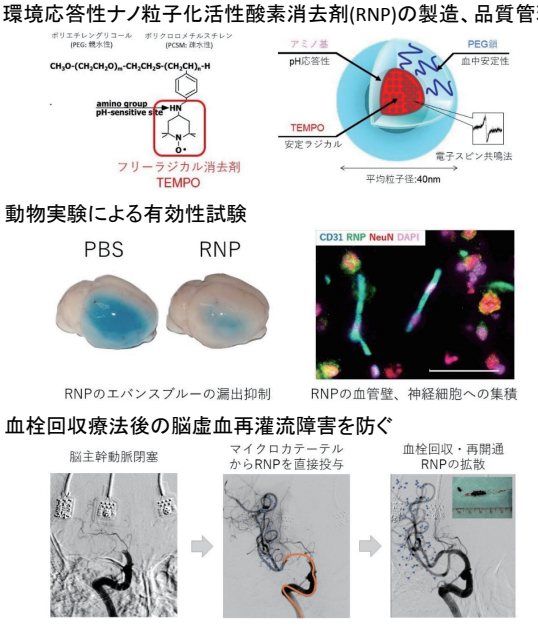
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

脳梗塞急性期再開通療法における環境応答性ナノ粒子化活性酸素消去剤（RNP）による脳保護療法の開発

筑波大学医学医療系　講師 丸島 愛樹

研究概要図



目指している成果

・RNPの開発、製造、品質管理、品質試験
・RNPの作用機序の解明と有効性試験
・非臨床試験（安全性、毒性、代謝試験）
・脳虚血再灌流障害レジストリーの構築

患者さんに届けたいもの

血栓回収療法の治療成績を向上させて、脳梗塞の生命・機能予後を改善させる新しい脳保護療法を確立します。

研究概要

対象疾患名：脳梗塞

脳主幹動脈閉塞症に対する血栓回収療法は脳梗塞の転帰を劇的に改善させる新たな治療として急速に普及している。しかし、閉塞脳動脈を再開通させても約半数は転帰不良である。RNPは再開通後に起きる脳虚血再灌流障害を減らすことで、血栓回収療法の効果を高め、適応を広げる可能性のある新たな薬剤である。本研究ではRNPの実用化に向けた基礎研究、品質試験、非臨床試験、脳虚血再灌流障害レジストリーの構築を行う。

脳梗塞後の慢性的な炎症を予防する薬剤の開発

脳梗塞後の慢性的な炎症を予防する薬剤の開発

七田 崇

東京都医学総合研究所脳卒中ルネサンスプロジェクト

七田 崇[1]、津山 淳[1]、酒井 誠一郎[1]

[1]東京都医学総合研究所

発表の要旨

脳卒中は認知症を進行させ、患者の社会復帰に大きな支障となり、健康寿命を損なう主要因の１つである。脳卒中の約７割が脳梗塞であるが、脳梗塞における炎症、修復の詳細な分子メカニズムを解明して治療標的を定めることが提唱されている。我々は、虚血壊死に陥った脳細胞から産生され、免疫細胞を直接的に活性化する内因性炎症惹起因子を生化学的に同定し（Nat Med 2009、2012）、この炎症惹起因子の排除が、脳梗塞後の慢性的な炎症の予防に重要であることを世界に先駆けて報告した（Nat Med 2017）。

脳梗塞後に生じる炎症惹起因子は、梗塞巣に浸潤したマクロファージやミクログリアが発現するスカベンジャー受容体MSR1によって認識されて細胞内に取り込まれ、リソソームに運ばれて排除される。脳梗塞の炎症収束期（発症３～６日後）には、MSR1を高発現するマクロファージやミクログリアが脳内に観察され、これらは神経修復の機能を持つ栄養因子であるIGF1を産生する修復細胞であることを発見した。したがって脳内でMSR1を高発現する細胞を誘導できる薬剤を開発できれば、脳梗塞後の炎症の慢性化を阻止して神経修復を促進する画期的な治療薬となると考えられる。また、MSR1にはアルツハイマー病の原因物質であるamyloid βを排除する機能があることが報告されており、脳内のミクログリアにMSR1の高発現を誘導できれば、脳梗塞後に続発する認知症の発症やアルツハイマー型認知症の発症を予防する世界初の治療薬を開発できる。

これまでにMSR1の発現を効率よく誘導する薬剤は開発されていない。本研究では、ミクログリア・マクロファージにおけるスカベンジャー受容体MSR1を強く発現誘導する分子（スカベンジャー誘導因子）の同定を目指し、さらにその受容体とシグナル経路を同定する。研究成果を薬剤開発に応用し、脳梗塞後の炎症の慢性化を阻止して神経修復を誘導・認知症の発症を予防する画期的薬剤の開発につなげる。また、神経修復効果を持つIGF1の産生を誘導するメカニズムをエピジェネティック解析により解明して、脳梗塞後の脳内における神経修復開始因子を同定することにより、本邦発の神経機能改善剤の開発を目指す。

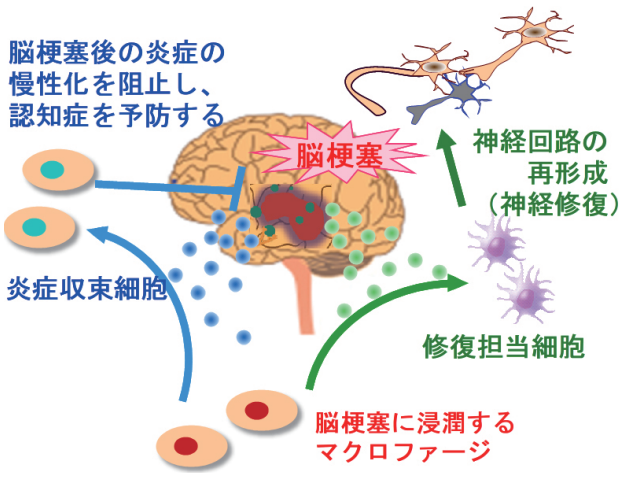
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

脳梗塞後の慢性的な炎症を予防する薬剤の開発

東京都医学総合研究所脳卒中ルネサンスプロジェクト　プロジェクトリーダー 七田 崇

研究概要図



目指している成果

・脳梗塞・認知症の新しい治療剤の開発
・脳梗塞後の炎症が修復に転換するメカニズムの解明
・神経症状を改善する画期的治療剤の開発

患者さんに届けたいもの

脳卒中発症後も健康的な日常生活を自力で行えるよう、積極的かつ持続的に神経機能を改善できる治療剤

研究概要

対象疾患名：脳卒中、認知症

① 炎症因子を排除して、脳梗塞後の炎症の慢性化を阻止し、炎症を収束させるメカニズムの解明
　→ 炎症の収束を早める治療剤の開発
　　脳卒中後の認知症を予防する治療法の開発

② 神経修復因子の産生誘導メカニズムの解明
　→ 脳損傷後の自然自発的な修復メカニズムの解明
　　修復を早め、促進する治療剤の開発

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

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

学校法人順天堂大学　大学院医学研究科

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

[1]順天堂大学、[2]宮崎大学、[3]東京慈恵会医科大学、[4]琉球大学、[5]京都大学、[6]東北大学、[7]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、国内・国外での販売が開始されている。さらに尿中糖鎖異常IgA1および免疫複合体の測定法の開発も開始され、尿中糖鎖異常IgA1の測定系に関しては完成間近である。バイオマーカーと腎生検病理組織の解析については、先行研究の161例の解析が終了し、約150例の新規登録症例で検証し、同様の傾向が見られている。最終段階の病理および相関解析が進行している。

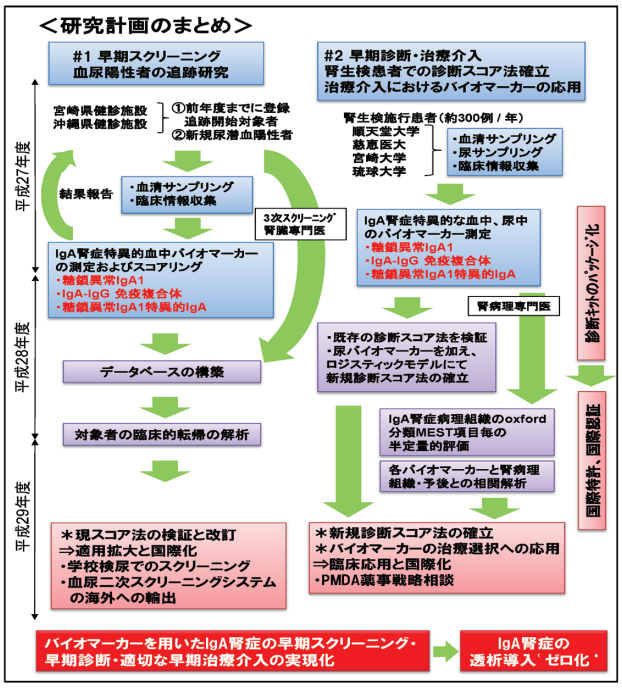
研究の全体概要

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
・IgA腎症の透析移行ゼロ化を実現させる

患者さんに届けたいもの

難病であるIgA腎症の早期発見・診断の実現化により、末期腎不全への進行抑制、透析移行をゼロ化する。

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。

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

学校法人慶應義塾　慶應義塾大学　医学部　内科学（腎臓内分泌代謝）

伊藤 裕[1]、脇野 修[1]、徳山 博文[1]、中谷 英章[1]

[1]慶應義塾大学

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。

現在投与用量調節のPhaseII試験を施行中である。PhaseII試験が終了した後、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。

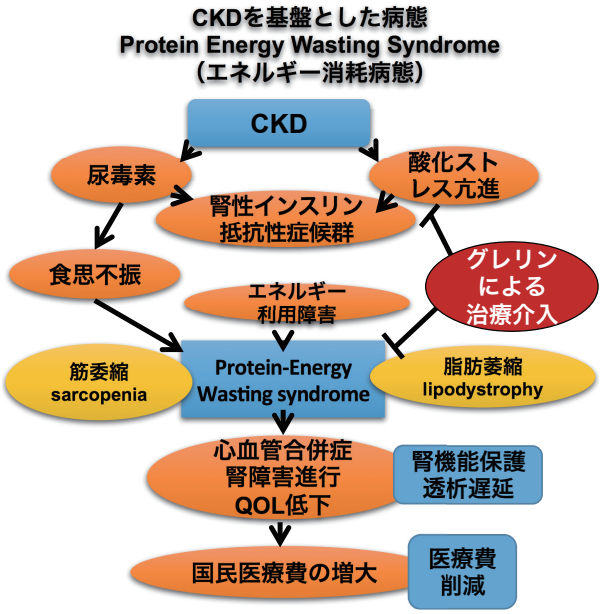
研究の全体概要

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

患者さんに届けたいもの

CKD患者へのグレリン治療介入による腎機能保護、透析導入の遅延、医療費の削減を考えている

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。

現在非透析CKD患者を対象に投与用量調節のPhase II試験を施行中であり、その後、有効性確認のPhase III試験を施行する予定である

異種発生ニッチを用いたinterspecies nephron作成と透析患者由来ネフロン前駆細胞の適性検証

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　内科学講座（腎臓・高血圧内科）

横尾 隆[1]、長嶋 比呂志[2]

[1]慈恵大学、[2]明治大学

発表の要旨

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いる。当初これまでのラットによる成功をブタでも可能か検証したがブタ胎仔の尿管芽発芽前の腎臓発生ニッチへのネフロン前駆細胞注入が極めて難しいことが判明した。しかし時期を7日間ずらして発芽直後であれば高解像度エコー下で注入が可能であった。ただこの時期はすでにホストのネフロン前駆細胞が出現しているのでその後発育してきた腎臓はキメラ腎臓になってしまった。このためこの既存前駆細胞を遺伝子操作により除去して純粋外来細胞由来腎臓の作成を行った。このネフロン前駆細胞置換システムはマウスを用いた同種間では、100%のネフロンが外来性ネフロン前駆細胞由来となり、尿を生成する能力も獲得していた。ヒト臨床を想定するとヒト胎仔を用いることは倫理的に許容されない。そこで異種間でも同システムが機能するか確認する目的に、同システムを搭載したマウスのニッチを用いてラットネフロン前駆細胞由来再生腎臓をラット体内で樹立できるか検討した。ラットネフロン前駆細胞はマウス腎臓再生ニッチの中で発育をつづけ成熟ネフロンとなり、さらにマウス集合管と接続することが確認された。このため現在ヒト細胞に応用可能なブタシステムの開発に着手した。

一方、我々のこれまでの研究では透析患者から樹立した間葉系幹細胞は血管誘導能が健常者由来のものより劣っていることが示され、長期間尿毒症環境下に置かれた体細胞は劣化している可能性が示唆された。そこで透析患者iPS細胞由来ネフロン前駆細胞が腎臓再生に使用できるか検証したところ、ネフロンへの分化能と血管誘導能は健常者iPS細胞由来と比較し劣化を認めなかった。この結果は我々のシステムで長期透析患者由来腎臓再生の可能性を示唆している。

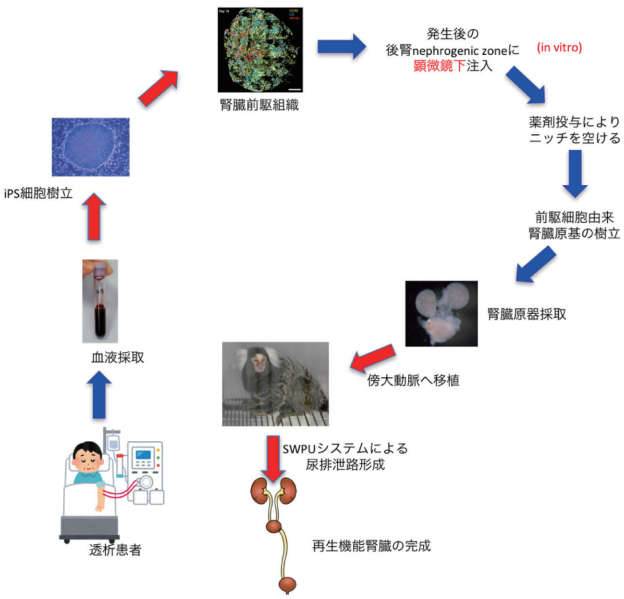
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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。

患者さんに届けたいもの

生涯に渡りQOLが制限される透析診療の負担から離脱または軽減する。

研究概要

対象疾患名：透析を必要とする末期腎不全

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いる。本年度、薬剤誘導型ネフロン前駆細胞置換システムの開発に成功し、100%外来のネフロン前駆細胞由来再生腎臓の樹立が可能となった。さらに透析患者のiPS細胞由来ネフロン前駆細胞も再生能力が劣化していないことが確認された。

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

国立大学法人新潟大学　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]、高橋 浩一[3]、青木 信将[1]、時田 大輔[1]

[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。メガリンは腎近位尿細管に発現し、様々なタンパク質や薬剤の代謝に関わる受容体である。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、その測定が糖尿病性腎症の病態に密着したマーカーになる可能性を明らかにした(Diabetes 2017)。さらに小児有熱性尿路感染症後の腎瘢痕の診断にも有用であることを明らかにした(Pediatr Res 2017)。

さらに私たちはメガリンが腎毒性タンパク質などを取り込むことを起点としてCKDが進展する機序を突き止め(JASN 2016)、「メガリン抑制薬」がCKDの予防・治療に役立つ可能性を明らかにしたが、腎保護作用が注目されている経口血糖降下薬のSGLT2阻害薬がそのひとつであることを見いだした。

また、アミノ配糖体、バンコマイシン、コリスチン、シスプラチンなどの腎毒性薬剤が、メガリンを介して腎に取り込まれてAKIを引き起こすこと、さらにシラスタチンが「メガリン拮抗薬」としてそれを予防する効果があることを明らかにした(JASN 2017)。シラスタチンについては薬剤性腎症の予防を目的とした臨床試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、メガリンが腎障害性物質の「入り口」を司る分子としてCKD・AKIの発症・進展に関わるという知見に基づいて、メガリンの尿中排泄動態をそれらの診断やモニタリングに利用しながら、「メガリン抑制薬」や「メガリン拮抗薬」を予防や治療に役立てるため、基礎的・臨床的研究を進めている。

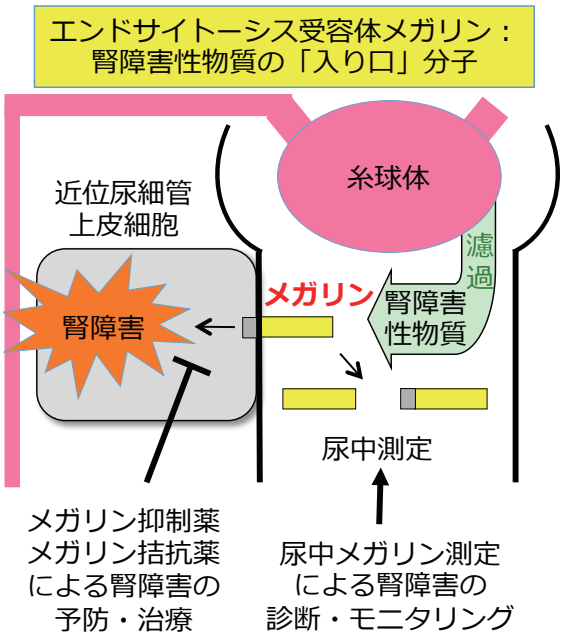
研究の全体概要

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臨床試験

患者さんに届けたいもの

腎障害を早期に診断し、それを予防・治療する手段

研究概要

対象疾患名：糖尿病性腎症、薬剤性腎症
概要：メガリンは腎障害性物質を腎臓に取り込むことにより糖尿病性腎症などの慢性腎臓病や薬剤性腎症などの急性腎障害の発症・進展に関わる、いわば「入り口」分子である。その尿中排泄動態をそれらの腎障害の診断・モニタリングに活用するとともに、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阻害する「メガリン拮抗薬」を用いて、腎障害の発症・進展を抑制するための方法を確立する。

尿毒症毒素の一つであるインドキシル硫酸が心機能に与える影響に関する検討

医師主導型臨床研究による心腎連関からみた心不全の新しい治療薬の開発

北風 政史

国立研究開発法人国立循環器病研究センター　臨床研究部

北風 政史[1]、伊藤 慎[1]、瀬口 理[1]、高島 成二[2]、山崎 悟[1]、進藤 一紘[1]、
今津 美樹[1]、福田 弘毅[1]、吉原 史樹[1]、濱崎 俊光[1]、神﨑 秀明[1]

[1]国立循環器病研究センター、[2]大阪大学

発表の要旨

心血管疾患は、日本人の死亡原因の第２位を占め、５年生存率が50-60%と予後不良の疾患である。その終末像である慢性心不全は、他臓器との連関により相互悪化をもたらすことが近年注目されているが、これらのメカニズムは未だ不明な点が多い。尿毒症毒素の一つであるインドキシル硫酸は近年腎疾患だけでなく、心血管イベントとの関連も注目されており、心臓-腎臓連関をもたらす原因物質の一つである可能性が考えられている。また、我々はこれまでの大規模臨床研究から、インドキシル硫酸が心不全時に上昇すること、心機能に影響を及ぼす事、インドキシル硫酸前駆体の吸着薬投与群で、こられが改善することを見出している。

本研究では、インドキシル硫酸が心不全治療のターゲットとなるかについて基礎研究と臨床研究を同時並行して行うことにより、心腎連関改善による新しい心不全治療戦略のパラダイムシフトをはかることを目的とする。

基礎研究では、今回C57BL/6Jマウスに、インドキシル硫酸を直接投与し、心機能に与える影響を評価した。その結果、投与開始４週後および１２週後の検討では、インドキシル硫酸投与群で非投与群と比較し、心臓の収縮能が低下した。一方で、腎機能の指標の一つであるクレアチンクリアランスは悪化しなかった。今後はそのメカニズムの解明、および心不全モデル動物にインドキシル硫酸の前駆物質を除去する吸着炭を投与し、心保護効果を評価する予定である。

臨床研究では、インドキシル硫酸などの尿毒症毒素を減少させる薬であるクレメジンを用いた医師主導型臨床研究を行う。今回、慢性腎不全を伴う心不全患者を対象とし、クレメジン投与群で非投与群に比べ、心機能が改善するか否かを、多施設共同研究により検討する。今年度は、試験内容の立案、計画を行い、当院倫理委員会での承認を得るに至った。現在Electronic Data Capture (EDC) システムの構築、および共同研究施設とのキックオフミーティングを予定しており、春頃からの試験開始を目指している。

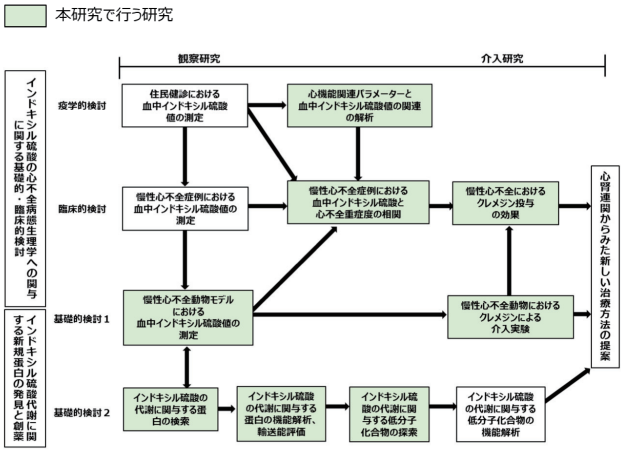
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

医師主導型臨床研究による心腎連関からみた心不全の新しい治療薬の開発

国立循環器病研究センター　臨床研究部　部長 北風 政史

研究概要図



目指している成果

尿毒症毒素であるインドキシル硫酸を心腎連関の観点から心不全研究のターゲットとし、心不全の新規病態生理の解明および革新的治療法の提案を目指す。

患者さんに届けたいもの

本研究は、インドキシル硫酸の心毒性をターゲットとして新たな革新的心不全治療の提案を目指す。心不全の新たな治療法の開拓は、医療コストの軽減につながるとともに、民間企業への間接的な波及効果も期待できる。

研究概要

対象疾患名：腎不全を伴う心不全

本研究では、インドキシル硫酸が心不全治療のターゲットとなるかについて基礎研究と臨床研究を同時並行して行う。

基礎研究では、動物モデルを用いてインドキシル硫酸の心毒性の評価、球形吸着炭の心保護効果の評価を行う。

臨床研究では、多施設コホート研究として、進行性慢性腎不全を伴う心不全患者を対象に球形吸着炭を投与し、心機能・心血管イベント・予後への影響を評価する。

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試験

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]、立川 愛[4]、長村 文孝[2]、山口 拓洋[5]

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

発表の要旨

造血細胞移植後には免疫学的再構築までの間、免疫不全状態となり、アデノウイルス、BKウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス６型など様々なウイルス感染症に罹患する。有効な薬剤がないものや、薬剤抵抗性を獲得することもあり、治療に難渋する症例も多いことから、私たちはこれらの５ウイルスに対する複数特異的Ｔ細胞を２週間以内に調製できる方法を用い、培養をより安全なものとして、臨床試験を開始した。

細胞調製はHLA半合致以上の血縁として、オーバーラッピングペプチドで刺激をすることにより、どのHLAからでも特異的Ｔ細胞を調製できるようにした。まず安全性の確認を第一目標とした試験であるが、ウイルス量の減少や症状・所見の改善も検討項目としている。細胞調製は東京医科歯科大学細胞治療センターにて行われ、患者は東京大学医科学研究所附属病院（成人）、東京医科歯科大学医学部附属病院（小児）で治療される。既に細胞治療センターにて試験培養を重ね、細胞増殖や特定が安定することを確認しており、また培養に伴う様々な問題点についても検討を併行して行っている。無血清培地を用いた検討では、種類により増殖やその他の指標に差異があり、また培養の過程での内在性微生物検出等、付随するデータも取得しているところである。

これらの調製をさらに安定させ、またより効果の高い細胞を調製するために、エピトープマッピングや調製細胞の特性解析を行っており、またウイルス以外への菌種への展開についても基礎的検討を行っている。

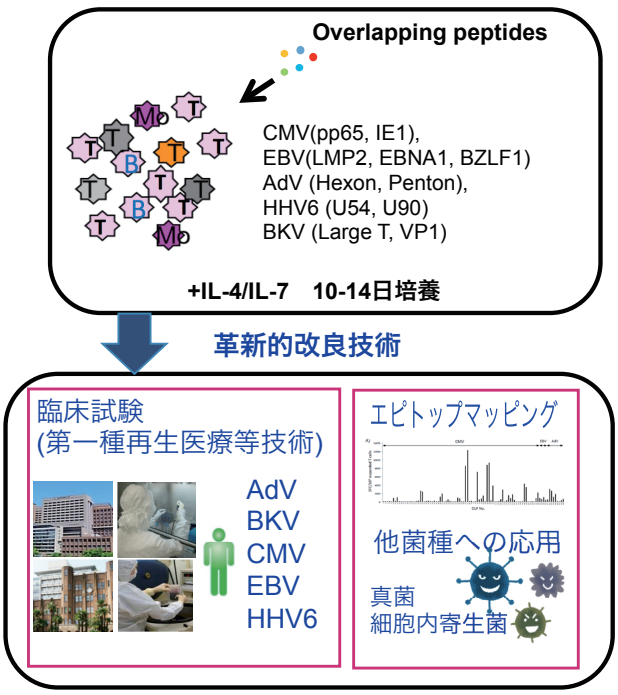
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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

国立大学法人東京医科歯科大学　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応用
・移植後ウイルス感染症に対する同療法の臨床試験
・特異的Ｔ細胞増幅技術の開発と他菌種への展開

患者さんに届けたいもの

造血細胞移植後の薬の効かないウイルス感染症を治癒できる新しい免疫細胞治療を開発する。

研究概要

対象疾患名：造血細胞移植後難治性ウイルス感染症

薬が効かない上記疾患に対して、複数ウイルス特異的Ｔ細胞を２週間以内に用意し投与する臨床試験を実施する。特異的Ｔ細胞はどのHLA(白血球の型)をもつ患者に対しても調製できるように工夫し、また感染しているウイルスだけでなく、感染の危険のあるウイルスに対するＴ細胞も用意して、予防にも繋げる。

より良い調製法に向けて、基礎的な検討を行い、将来的に様々なウイルスや、それ以外の菌種にも、安全に応用できるような技術を開発する。

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

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター　臨床研究センター・外科治療研究部

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

[1]長崎医療センター、[2]長崎大学

発表の要旨

【背景／目的】
１型糖尿病に対する根治療法である経門脈的膵島移植は、早期グラフト消失、移植時合併症、移植グラフト量制限等が課題であり、移植成績向上への新規方法開発が急務である。我々は低侵襲性と安全性を両立させ、かつ大量移植可能な皮下に注目、長期にわたるラットの皮下移植膵島生着を、膵島／ADSCシート皮下移植で実験的検討にて示した。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い、臨床実施可能なプロトコール作成を行う。

【方法】
① 膵全摘を行い、糖尿病モデルブタ作成を行う。
② 間葉系幹細胞としてブタ自家脂肪組織からADSCを分離培養しADSCシートを作成、他家膵臓から膵島分離を行い膵島／ADSCシートを構築。膵島／ADSCシートの血管新生因子や虚血因子を測定し機能評価。
③ １型糖尿病モデルブタの皮下に当該シートを移植し、血糖値、血中インスリン値を指標とし有効性を確認。
④ 膵島／間葉系幹細胞複合シートの安全性と妥当性を検討し、臨床プロトコールを作成する。

【結果】
① ブタ膵全摘後、インスリン分泌の喪失、持続高血糖状態を確認し、作成モデルの妥当性を確認した。
② ADSCシートの播種濃度の違いによるシートサイズ、厚さ、嫌気代謝評価を行い、プロトコ-ル作成に必要な濃度決定を行った。
③ 膵島／ADSCシートは膵島単体と比較しIL8は高値となり血管新生に有効であり、IL16は低値となり移植膵島の生着率向上に有効である。またHIF1 αは低値となり、膵島長期保存でのADSCの膵島保護効果も確認した。
④ 8676±6783.7 IEQ/kgを複合シートとして移植。短期生着例は移植後４日目まで血糖値250mg/dl以下を維持し、血中インスリン分泌を確認。中期生着例は14日まで正常血糖維持とインスリン分泌を確認した。さらに移植シート摘出を施行し、血糖上昇とインスリン分泌能の消失を確認した。

【次年度計画】
膵島／ADSCシート移植により大動物でも中期の血糖コントロール可能であった。今後in vitro、in vivoでの症例蓄積を行い臨床応用可能なデータ蓄積を行い、臨床プロトコール作成を行う。

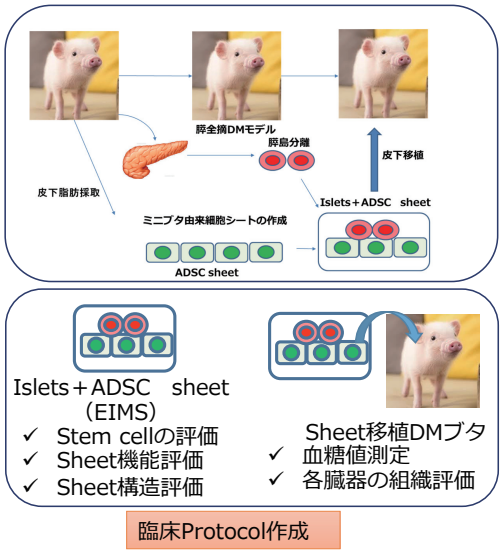
研究の全体概要

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　外科治療研究部部長 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

患者さんに届けたいもの

皮下膵島細胞移植技術を確立することでＩ型糖尿病患者さんのQOLの改善や血糖コントロールの安定化による晩期合併症の発症低下を見込める革新的治療となりえる。

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ADSC sheetを作成。同ブタに膵全摘手術施行し、膵臓からisletを分離し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、また移植サイトとしての皮下の有効性を示し、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

国立研究開発法人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、2017年末までに計550人の日本人（渡航移植183人、国内移植367人）が心臓移植を受けているが、PTLDが発症例は渡航移植23人（成人6人、小児17 人）、国内移植7人（成人6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Rituximabの登場前）。550人の死亡例は52人（渡航移植29人、国内移植23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。

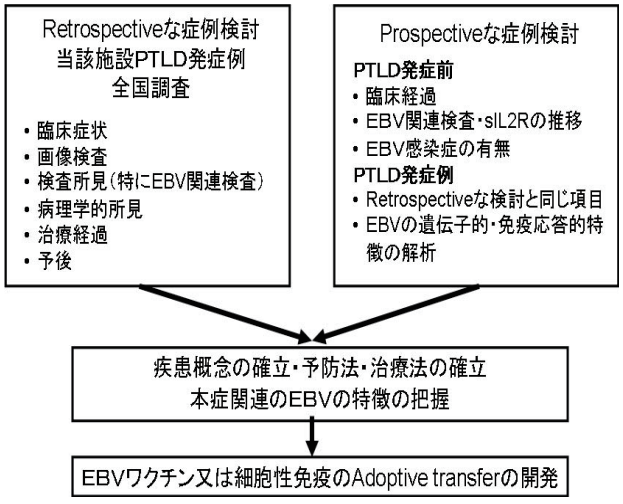
研究の全体概要

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。

患者さんに届けたいもの

小児心臓移植の10%近くに起こるPTLDという合併症の予防と治療を確立して、もっと元気に長生きでいるようにしたいと思います。

研究概要

対象疾患：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・所見を解析するとともに、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、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。

本年度から小児心臓移植のレジストリを構築するとともに、心臓移植後のPTLDと一般的な小児悪性リンパ腫との相違の検討を開始した。

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

国立大学法人京都大学　大学院医学研究科　肝胆膵・移植外科

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.肝臓モデルを用いた臨床研究】

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。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。現在、肝臓の手術において手術前に作製した立体肝臓模型を用い、この模型が安全性確保において有用であるかを検討するための臨床試験を行っている。本年度は、高度な医療技術を要する手術に限定して模型の有効性を評価しており、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】

外科の手術手技習得において、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。より実体に近い肝臓モデルを作製するために、企業と協力して模型の硬さ、透明度、色、切離した際の感触などを実物に近づけるよう試行錯誤しながら開発を行っている。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

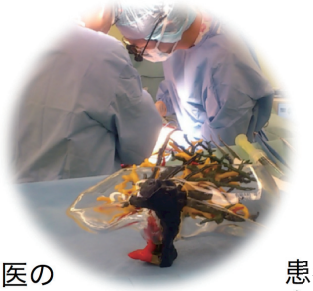
画像データ採取

⇩

オーダーメイド肝臓立体模型の作製

⇩

手術の安全性向上の検証



若手外科医の
教育モデルの開発

患者の理解度
向上への寄与

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
・肝臓模型の患者説明用モデルの開発

患者さんに届けたいもの

肝臓手術の安全性を向上させ、合併症の発症を予防することで、肝臓病の予後を改善する。

研究概要

対象疾患：肝胆膵・移植外科、小児外科領域の疾病
・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。

臍帯血移植をより安全な治療法に進化させるための臨床試験 — 前処置法の改良と複数混合臍帯血を用いた移植法の開発 —

臍帯血移植後の造血・免疫再構築を促進する新規治療法の開発研究

高橋 聡

国立大学法人東京大学　医科学研究所分子療法分野

高橋 聡[1]、長村 文孝[1]、大津 真[1]、寺倉 精太郎[2]

[1]東京大学、[2]名古屋大学

発表の要旨

臍帯血移植の成績向上のための最重要課題である移植後造血回復の促進のために、本研究課題ではこれまで我々が基礎的研究からおこなってきた２つの方法、すなわち毒性を強めることなく移植細胞がより効果的に生着が得られるようにG-CSFを前処置に併用する方法（G-CSF併用前処置）の臨床応用、と通常の臍帯血移植に複数のCD34陽性分画化された複数の臍帯血混合ユニットを造血補助製剤として加える移植法（混合複数臍帯血ユニットによる移植後造血支持能の応用）の臨床開発を進めることを目的としている。

臍帯血移植におけるG-CSF併用前処置法の有効性の検証に関しては、名古屋大学・寺倉先生をPIとしてランダム化臨床第III相試験の準備が整い、全国多施設での臨床研究（G-CONCORD）が本年よりスタートする。

また、我々はHLAの異なる複数の臍帯血であっても造血幹・前駆細胞の形で混合して移植することにより、好中球、血小板の回復に寄与することを明らかにしてきた。臍帯血バンク内の細胞数の少ない多数の死蔵ユニットを造血補助製剤として有効活用するという側面もあり、本移植法の臨床開発の推進は臍帯血移植早期における安全性を高め治療成績の向上を目指すとともに臍帯血資源活用の効率化の促進にも寄与すると考えている。医師主導治験での細胞製剤開発スキームをもって研究を進めていくために、治験製品製造に関して民間企業との間での共同研究として開発を進めていく予定である。

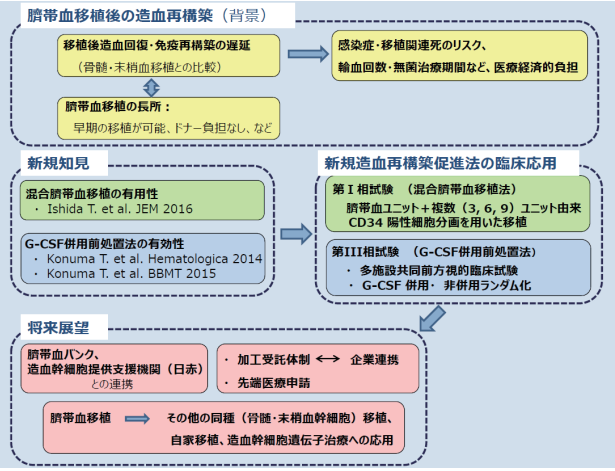
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

臍帯血移植後の造血・免疫再構築を促進する新規治療法の開発研究

東京大学医科学研究所　先端医療研究センター　分子療法分野・准教授 高橋 聡

研究概要図



目指している成果

臍帯血移植をより安全な治療法に進化させるための臨床試験
— 前処置法の改良と複数混合臍帯血を用いた移植法の開発 —

患者さんに届けたいもの

臍帯血移植の安全性と効果を高めて、難治性血液疾患患者さんに対してより良い治療法の提供を目指す。

研究概要

対象疾患名：造血器難治性疾患

臍帯血移植の成績向上のための最重要課題である移植後造血回復の促進のために、これまで我々が基礎的研究からおこなってきた２つの方法、すなわち毒性を強めることなく移植細胞がより効果的に生着が得られるようにG-CSFを前処置に併用する方法（G-CSF併用前処置）の臨床応用、と通常の臍帯血移植に複数のCD34陽性分画化された複数の臍帯血混合ユニットを造血補助製剤として加える移植法（混合複数臍帯血ユニットによる移植後造血支持能の応用）の臨床開発を進めることを目的としている。

間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発と次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発

間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発と次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発に関する研究

村田 誠

国立大学法人名古屋大学　大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

村田 誠[1]、中山 享之[2]、豊嶋 崇徳[3]、寺倉 精太郎[1]、椎名 隆[4]、森島 聡子[5]、屋部 登志雄[6]、一戸 辰夫[7]

[1]名古屋大学、[2]愛知医科大学、[3]北海道大学、[4]東海大学、[5]琉球大学、[6]日本赤十字社、[7]広島大学

発表の要旨

同種造血幹細胞移植は難治性血液疾患に対する根治療法であるが、移植片対宿主病（GVHD）により死に至ることもある。すなわち重症GVHDの発症を如何に抑制するか、あるいは如何に回避するかが、移植成績向上にとって重要である。本研究では、前者（GVHDの抑制）の視点から間葉系幹細胞（MSC）を利用する新しいGVHD予防法の開発を、後者（GVHDの回避）の視点から次世代シークエンサー（NGS）による遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発を進めている。まず前者について。MSCは骨髄中で造血細胞の増殖や分化を支持するとともに、免疫応答を負に制御する作用を有する。そこでMSCを移植直前に投与することで生着促進効果とGVHD抑制効果の両者を得ようとする試みが海外で始められている。しかしMSCは静注するとその多くが肺に捕捉されてしまう。そこで我々は、臍帯血移植患者に対して、移植直前に患者血縁者の骨髄由来MSCを骨髄内輸注してその安全性を評価する臨床第I相試験を実施している。後者について。GVHD発症危険因子として患者とドナーのHLA適合度は極めて重要である。また最近、遺伝子発現量はHLAアリルによって違いがあり、その違いがGVHD発症に関与することも報告されている。近年のNGS普及により、HLA遺伝子全領域の多型解析を比較的容易かつ迅速に行うことが可能となった。加えて、HLA遺伝子特異的プライマーを用いることで、NGSによりHLA遺伝子座毎ならびにHLAアリル毎の遺伝子発現量を解析することも可能になった。そこで本研究では、多数例のDNAおよびRNA試料を用いて、NGSによるHLAアリル判定、HLAハプロタイプ決定、HLA non-coding領域の遺伝子多型・変異解析、HLA遺伝子座毎ならびにHLAアリル毎の遺伝子発現量解析などを行い、それら遺伝子情報に基づく新規GVHD発症危険因子の同定を試みる。これらの研究成果は同種造血幹細胞移植の成績向上に寄与すると期待している。

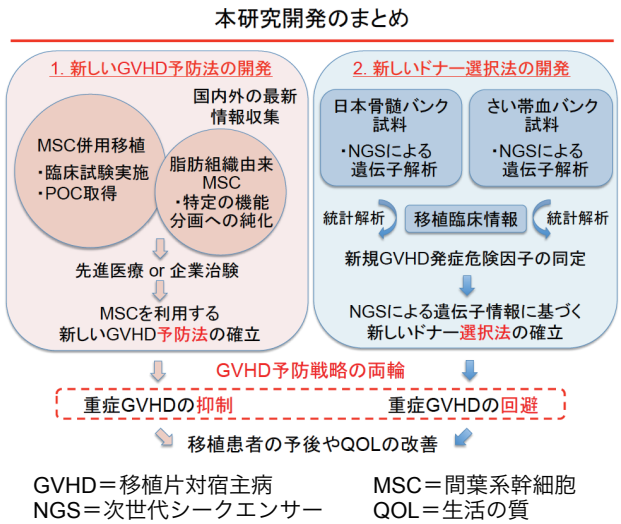
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発と次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学　准教授 村田 誠

研究概要図



GVHD＝移植片対宿主病　　MSC＝間葉系幹細胞
NGS＝次世代シークエンサー　　QOL＝生活の質

目指している成果

・MSCを利用する新しいGVHD予防法の開発
・NGSによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発

患者さんに届けたいもの

同種造血幹細胞移植の成績を向上させて難治性血液疾患患者の予後を改善する

研究概要

対象疾患名：白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの難治性血液疾患
研究概要：

1. 臍帯血移植患者に対して、移植直前にMSCを骨髄内輸注し、その安全性を評価する臨床第I相試験を実施する
2. 多数例のDNA/RNA試料を用いてHLA遺伝子全領域をNGSにより解析し、新規GVHD発症危険因子を同定する

造血細胞移植登録一元管理レジストリデータの移植成績向上に資する臨床研究への活用

造血細胞移植登録一元管理レジストリデータの移植成績向上に資する臨床研究への活用に関する研究

熱田 由子

一般社団法人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]、高梨 美乃子[4]、神田 善伸[5]、諫田 淳也[6]、矢部 普正[7]、鍬塚 八千代[8]、黒澤 彩子[9]、石田 也寸志[10]

[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]日本赤十字社、[5]自治医科大学、[6]京都大学、[7]東海大学、[8]名古屋大学、[9]国立がん研究センター、[10]愛媛県立中央病院

発表の要旨

造血細胞移植医療のリアルワールドデータである造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）を用いた造血細胞移植レジストリ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2015年に導入した第二世代TRUMPでは、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。将来的な監査の可能性を踏まえ、患者・ドナーの同意説明文書に第三者閲覧に関する記載を追加し参加施設に公開した。2017年度調査を経て、9万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し2016年度固定データセット対応版を研究者に公開した。2016年1年間の公表論文数は30編を超過した。公表論文の課題名および抄録を英語と日本語で日本造血細胞移植データセンターホームページに公開し、検索機能をつけた。

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との関連を論文公表した。国際共同研究を推進し、今年度は欧州造血細胞移植学会との臍帯血移植に関する共同研究を開始、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、3研究の利用申請を受け付けた。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。

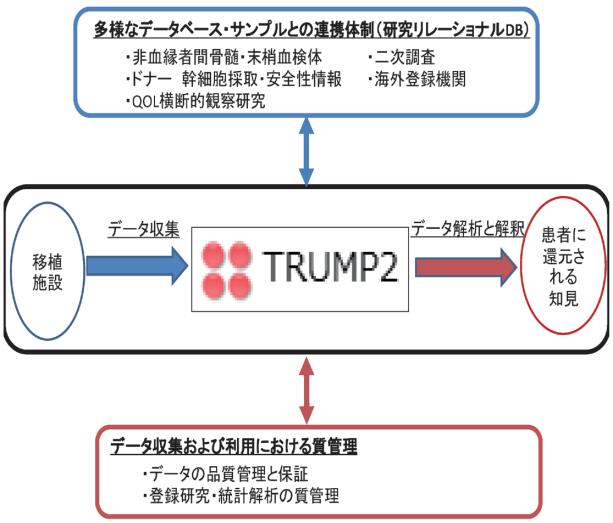
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

造血細胞移植登録一元管理レジストリデータの移植成績向上に資する臨床研究への活用に関する研究

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

・造血細胞移植登録一元管理レジストリデータ（TRUMPデータ）の研究への利活用
・TRUMPデータと他データベース・サンプルとの連携
・上記成果を担保するためのTRUMPデータの質管理

患者さんに届けたいもの

造血細胞移植を受ける予定の、あるいは受けた患者さんの治療選択や治療成績向上に役立つ知見

研究概要

対象疾患名：造血細胞移植の対象となる疾患をすべて含む。
造血細胞移植医療の登録研究およびレジストリデータベースを基盤とした臨床研究への活用の方法論を技術的に分析し、登録研究および臨床研究の質と効率を向上することにより、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録リレーショナルデータベースとして発展させることを本研究の目的とした。さらに移植後長期生存者を対象としたQOL研究、および国際共同研究を推進する。

臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究

臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究

江川 裕人

学校法人東京女子医科大学　医学部　消化器外科学

江川 裕人[1]、奥見 雅由[1]、赤松 延久[2]、縄田 寛[2]、阪本 靖介[3]、佐藤 滋[4]、福嶌 教偉[5]、羽賀 博典[6]、陳 豊史[6]、伊藤 泰平[7]、上野 豪久[8]、高原 史郎[8]、大段 秀樹[9]、手良向 聡[10]、中川 健[11]

[1]東京女子医科大学、[2]東京大学、[3]国立成育医療研究センター、[4]秋田大学、[5]国立循環器病研究センター、[6]京都大学、[7]藤田保健衛生大学、[8]大阪大学、[9]広島大学、[10]京都府立医科大学、[11]東京歯科大学

発表の要旨

背景: 生体防御はTリンパ球が主体となる細胞性免疫とBリンパ球が主体となる液性免疫からなる。細胞性拒絶反応はほぼ制御可能となっているが、抗体関連拒絶は未知の領域である。抗体関連拒絶をおこす抗体には、赤血球の血液型抗原に対する抗体（血液型不適合移植）と白血球の血液型（HLA）にたいする抗体があり、血液型不適合移植はほぼ克服されたが、抗HLA抗体関連拒絶反応は対策が遅れている。

目的: 本研究では、臓器移植における抗HLA抗体関連拒絶反応の新規治療法を確立し臓器移植の成績向上を目指す。

方法: 臨床研究による新規治療法開発(I)とガイドライン作成(II)、遺伝子多型と感染症関連解明（III）からなる。

I) 臨床研究による新規治療法開発では、リツキシマブ(B細胞に対するモノクローナル抗体)の有効性と安全性を検証する。1)抗体関連拒絶反応に対するリツキサンの実態調査、2)腎臓移植を企業治験、腎以外の臨床研究をAMED研究で実施する。

II) ガイドライン作成は、臨床研究と平行して進め、第一版作成の後、臨床研究結果をフィードバックさせ第二版を完成させる。

III) 自然免疫に関連する遺伝子多型が、臓器移植術後の重症感染症の発症および起因菌推定に有用なbiomarkerとなる可能性がある。臓器移植レシピエントのうち、C1qA[276A/G]、FcR IIa[131H/R]およびFcγR IIIa[15]のSNPを解析する。

体勢: オールジャパン体制で、各関連研究会・学会から若手の精鋭を選出し、臨床研究とガイドライン作成、遺伝子多型によるリツキサン感受性多様性研究を実施する。

進捗状況: 実態調査を終了し、その結果を元に臨床研究計画を完成した。2017年12月22日主幹施設として東京女子医科大学倫理委員会承認（承認番号171202）を得た。2018年3月開始をめざし、分担施設での倫理委員会申請中である。

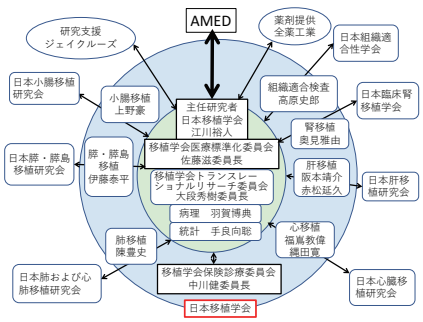
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

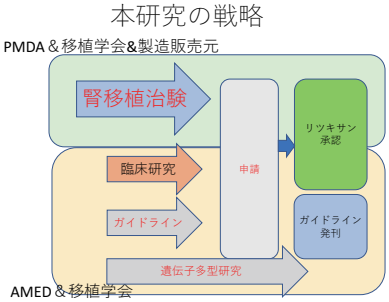
臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究

東京女子女子医科大学　消化器外科学講座　教授 江川 裕人

研究概要図



本研究の戦略



目指している成果

・リツキシマブの抗体関連拒絶への有効性と安全性の検証（臨床研究）
・抗体関連拒絶ガイドライン作成
・遺伝子多型が感染症におよぼす影響の研究

患者さんに届けたいもの

短期的・長期的成績を向上させ、臓器提供者への思いに報いる事

研究概要

対象疾患名：臓器移植待機患者或いは移植後患者
抗体関連拒絶の一種である血液型不適合移植で有効性と安全性が確認されているリツキシマブを抗HLA抗体関連拒絶に応用する臨床研究を行いつつガイドラインを作成する。遺伝子多形の研究をもとにテーラーメイドの抗体関連拒絶治療を目指す。

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

学校法人聖マリア学院　大学院看護研究科

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]、江口 晋[6]、場集田 寿[2]、奥田 康司[7]

[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]長崎大学、[7]久留米大学

発表の要旨

背景

肝臓移植の早期成績は、免疫抑制剤の進歩で向上したが、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てきた。

目的

本多施設研究では、制御性Ｔ細胞(Treg)治療により世界で初めて成功した免疫寛容誘導法を、より多くの症例で確認すると共に、効果的な誘導法と免役寛容の機序を解明することを目的とする。

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

先行研究で用いた抗体の最少有効濃度や、既存及び新規抗体のTreg誘導効率、ドナー抗原特異性などを比較検討した。最少濃度は3～5μg/ml、後者２抗体とも先行抗体と同様な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

In vitroモデルで、培養誘導Tregのドナー抗原特異性は、非刺激（naïve）リンパ球に伝達された。小動物移植モデルで、輸注Tregは腸管リンパ節などに分布し、ドナー抗原特異性は次世代のリンパ球に伝達された。本治療法による免疫寛容はinfectious toleranceによる。

先行研究で免疫寛容を獲得した症例の肝機能、生検肝組織の定期的検討では、薬剤中止後3～5年経過しても全例異常を認めなかった。

他方、末梢血細胞を用いた免疫学的検討では、Treg細胞数、ドナー抗原特異性、抗ドナー抗体陽性率などは症例間で一定せずドナー抗原に反応する症例もあった。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

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、研究体制整備、特定再生医療倫理委員会設置、プロトコール審査が遅延し、漸く今年度に承認された。しかし、「混合診療」の指摘を受け、最終年度中には治療費全額研究費負担で登録を開始出来る見込みである。

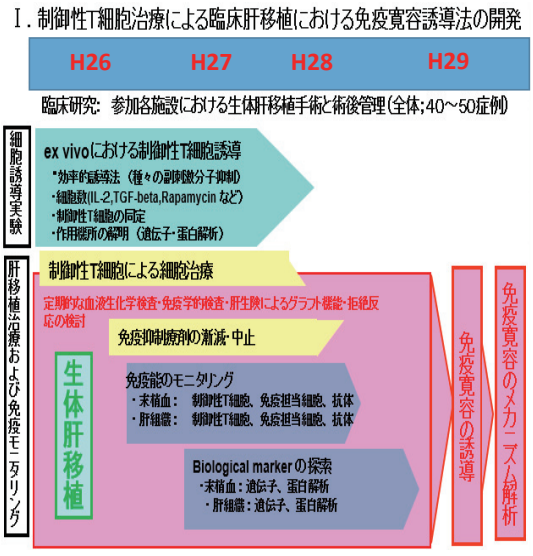
研究の全体概要

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

学校法人聖マリア学院 聖マリア学院大学大学院看護学研究科 教授 藤堂 省

研究概要図



目指している成果

１.制御性Ｔ細胞治療による成人生体肝移植における免役寛容法の確立
２.安全で効果的な制御性Ｔ細胞のEx vivo 誘導法の確立
３.免役寛容の機序の解明

患者さんに届けたいもの

肝移植患者は、本治療法の開発で、免疫抑制剤の終生服用による様々な合併症を克服できる。また、社会的には、免疫抑制剤の不使用により、医療経済上の負担を軽減できる。

研究概要

対象疾患名：肝移植適応があるすべての肝疾患

研究概要：ドナーとレシピエントのリンパ球を抗体存在下に共培養し、誘導された制御性Ｔ細胞を、生体肝移植後早期に静脈内投与する。術後６カ月目から免疫用製剤の投与量を減量し、術後１８か月目に投与を中止する。その後５年間慎重に経過をフォローすると共に、免疫担当細胞のフェノタイプの変化やドナー抗原に対する反応性を検討して免役寛容の機序の解明を行う。

小児四肢疼痛発作症の遺伝疫学的検討および変異機能解析

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

学校法人中部大学　生命健康科学部

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

[1]中部大学、[2]京都大学、[3]自然科学研究機構、[4]秋田大学

発表の要旨

【背景・目的】我々は、乳幼児期から起こる四肢大関節の発作性疼痛を呈する家族性疼痛疾患の原因として、SCN11A遺伝子（Nav1.9をコード）のp.R222H/S変異を同定し、本症を「小児四肢疼痛発作症」と命名した。本研究では、本症の国内実態の解明とR222H/S以外のSCN11A原因変異の探索を目的に、疑い例に対して遺伝子スクリーニングおよび新たに見いだされた変異のマウスモデルによる機能解析を行った。

【方法】現在までに研究協力をいただいた国内本症疑い例計37家系に対してSCN11A R222H/S変異の遺伝子型決定を行い、変異陰性例についてはさらに全エクソンの塩基配列決定を行った。見いだされた新たな変異についてノックインマウスを作成し、後根神経核（DRG）ニューロンを用いた電気生理学的解析により活動電位の性質及びその興奮性を評価した。

【結果・考察】37家系中12家系（32.4%）がR222HあるいはR222S陽性であった。R222H/S陰性であった25家系にSCN11A全エクソン検索行った結果、4個の変異（X1-X4変異）が見いだされ、うちX1-X3の3個は現在まで報告のない変異であった。X1およびX2変異についてノックインマウスDRGニューロンを用いた解析を行い、両変異とも静止膜電位を野生型と比較して脱分極側に有意にシフトすることが示された。またX1変異型マウスでは入力の強さに対して発火頻度が増加すること、X2変異型マウスでは小さい入力でも発火する性質があることが示され、変異による神経細胞の過剰興奮が痛みの原因であることが示唆された。以上より小児四肢疼痛発作症疑い例へのSCN11A遺伝子スクリーニングおよび変異機能解析は臨床診断および疾患メカニズムに有効であると考えられ、以降も患者リクルートと遺伝解析を継続する。さらに各変異による臨床症状の違いと培養細胞モデルを用いたNav1.9チャネルへの影響の違いを検討していく。

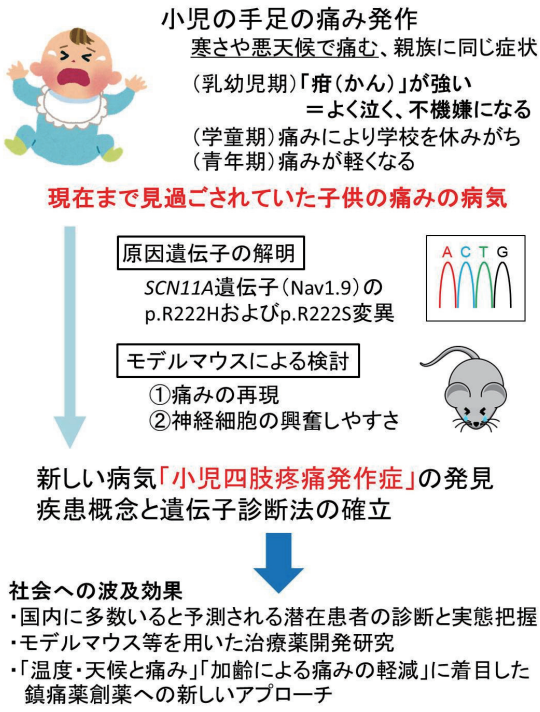
研究の全体概要

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

中部大学　生命健康科学部　生命医科学科　准教授 小林 果

研究概要図



目指している成果

・小児四肢疼痛発作症の病態解明
・小児四肢疼痛発作症の日本における実態把握
・小児四肢疼痛発作症の診断基準の確立
・鎮痛剤創薬の新たな切り口となる知見の提示

患者さんに届けたいもの

見過ごされてきた小児の痛み疾患を診断し、治療法を届けたい。

研究概要

対象疾患名：小児四肢疼痛発作症

本研究では、乳児期から手足の発作的な痛みを示す原因不明の痛み疾患について、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）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。

複合性局所疼痛症候群に対する脳機能評価

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

国立大学法人名古屋大学　大学院医学系研究科総合医学専攻　運動・形態外科学講座　手の外科学

平田 仁[1]、大野 欽司[1]、岩月 克之[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]、村上 正晃[5]

[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]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】
安静閉眼時の脳波（CRPS 55例：健常者20例）と脳磁図（40例：健常者25例）、MRI(CRPS:27例，健常者27例）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。安静時機能的MRI(rs-fMRI)は2施設で3Tの安静閉眼撮影を行った。
脳波および脳磁図の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、CRPSの臨床症状評価指数には疼痛のVisual Analogue Scale（VAS）やCRPS評価基準の各項目の有無をスコア化した値（index）と検討を行った。rs-MRIはCRPS患者を因子分析し特徴付けした患者群と各機能的結合との相関を検討した。
【結果】
脳波および脳磁計を用いてVAS値やindexとcoherence値が有意に相関する部分を抽出でき、VAS値やindexを予測することが可能となった。またrs-fMRIでは脳領域の結合の特徴を検出することが可能であった。
【結論】
脳波、脳磁計による解析では疼痛関連領域間の結合性の変化を評価することでCRPS患者を識別する手法を確立できた。因子分析によりCRPS患者の多様な表現系を規定する複数の因子を明らかにし、rs-fMRIでは因子分析により確認された要因と関わりの深い脳領域を明らかにすることができた。

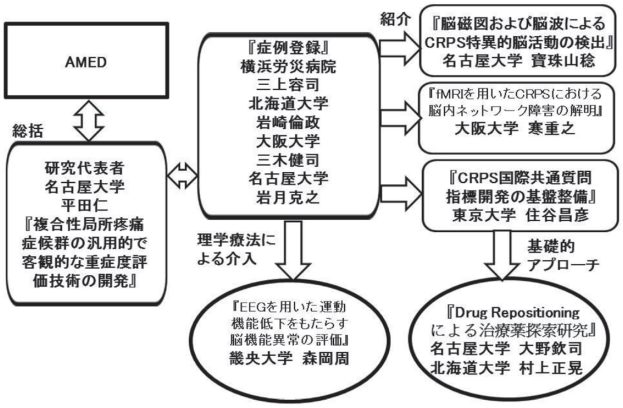
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

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

患者さんに届けたいもの

CRPSの診断・治療技術の開発につながる研究である

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、国際共同研究
- 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

口腔顔面領域神経障害性疼痛に寄与する遺伝子多型及びメチル化部位の網羅的な解析のためのゲノムDNA及び臨床データ整備・実験準備

口腔顔面領域神経障害性疼痛の遺伝子要因研究

池田 和隆

公益財団法人東京都医学総合研究所　精神行動医学研究分野

池田 和隆[1]、福田 謙一[2]、西澤 大輔[1]

[1]東京都医学総合研究所、[2]東京歯科大学

発表の要旨

本研究は、口腔顔面領域神経障害性疼痛患者とその各種遺伝子多型及びメチル化部位の分布の関連を網羅的に調査し、口腔顔面領域神経障害性疼痛のリスクマーカーとしての有用性を検討することを目的とする。このような前向き研究に関しては、データ解析を行う前に臨床評価項目、評価方法を決定しておくことによって、より信頼性の高い結果が得られると考えられる。研究開発分担者（福田）は、収集する臨床データから、評価項目およびその評価方法を検討する。また、研究開発分担者（西澤）は、全ゲノムジェノタイピング及び全ゲノムメチル化解析実験準備として、高密度SNPアレイ及びメチル化アレイの選定・購入を行い、その他の実験用試薬・器具等に関しても準備を進める。

本年度は、「1. ゲノムDNA試料及び診療情報収集・送付」及び「2. SNPアレイ及びメチル化アレイ購入・その他実験準備」を行った。1. に関しては、研究開始準備として、本研究内容に関して既に所属機関において承認されている網羅的解析についての内容を伴わない形の倫理申請に関して、SNPアレイ及びメチル化アレイを用いた網羅的解析についての内容となるように記載を微修正し、追加申請を行い、承認を得た。また、試料は既に30症例以上を収集しており、年度内にも目標の50症例を達成できる見込みである。2. に関しては、アレイ購入の検討を行った。全ゲノムジェノタイピング用の主要な高密度アレイとしては、Infinium OmniExpressExome-8 KitまたはInfinium CoreExome-24 Kit等（イルミナ社）が販売されているが、その他、本年度末頃に新発売予定の新製品であるAsian Screening Array（ASA）等も選択肢に含め、実際に実験に用いる製品を検討している。全ゲノムメチル化解析用のアレイとしては、Infinium MethylationEPIC BeadChip Kit（イルミナ社）の製品の購入を検討中である。また、高密度アレイ以外で実験に必要な試薬・器具等に関しても、適宜追加で準備を進めている。

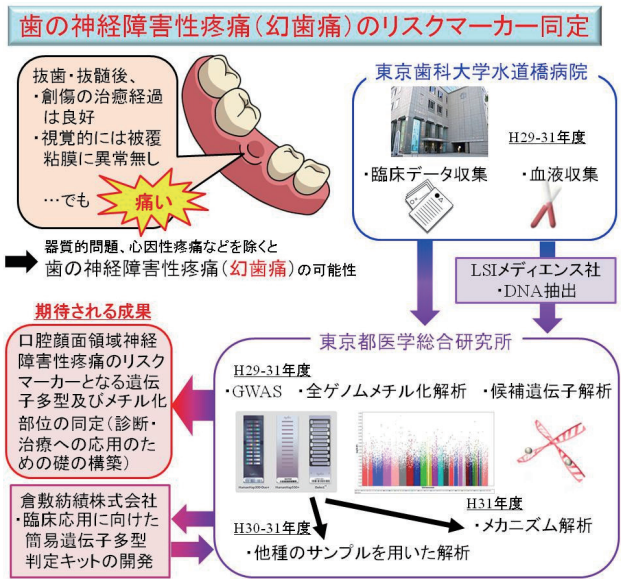
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

口腔顔面領域神経障害性疼痛の遺伝子要因研究

公益財団法人 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野・分野長 池田 和隆

研究概要図



目指している成果

・口腔顔面領域神経障害性疼痛に関する原因遺伝子及び関連遺伝子多型・メチル化部位の同定
・バイオマーカー及び遺伝子多型判定キットの開発
・口腔顔面領域神経障害性疼痛の病態解明

患者さんに届けたいもの

口腔顔面領域の神経障害性疼痛（幻歯痛）に寄与する遺伝子多型が複数同定され、病態解明に繋がる。

研究概要

対象疾患名：口腔顔面領域神経障害性疼痛

当研究グループにおいては、これまで様々な疼痛関連のゲノム関連解析を行ってきており、一定の成果が上がっているものの、抜髄、抜歯後のまれに発生する歯の神経障害性疼痛（幻歯痛）の要因に関しては明確になっていない。そこで本研究では、これまでの研究の流れを踏まえて、口腔顔面領域神経障害性疼痛に寄与する遺伝子多型及びメチル化部位を網羅的に調査し、それらのリスクマーカーとしての有用性を検討することを目的とする。

口腔顔面の神経障害性疼痛緩和を目指した承認薬の新たな使用法の開発

三叉神経障害性疼痛に対する新たな予防および治療システムの構築

岩田 幸一

学校法人日本大学　歯学部

岩田 幸一[1]、篠田 雅路[1]、小林 真之[1]

[1]日本大学

発表の要旨

口腔顔面領域の外傷を初めとする様々な疾患によって三叉神経が損傷を受けると，三叉神経節細胞の異常な興奮性の増強が誘導される。この興奮性の増強が長期間にわたって持続すると，三叉神経は感作され，神経節細胞における様々な分子の産生が変化する。この興奮性の増強は，さらに２次ニューロンの興奮性の増強を誘導する。そして，２次ニューロンの興奮はさらに上位中枢である大脳皮質や帯状回あるいは島皮質へと伝えられ，我々は強い痛みを感じる。また，三叉神経損傷は各ニューロンの興奮性の増強をもたらすだけでなく，三叉神経節および延髄ニューロンの周囲に存在するグリア細胞にも影響を及ぼし，グリア細胞の活性化をも引き起こす。ニューロンとグリア細胞は機能的な連絡を密にしてそれぞれの部位における神経回路の可塑的な変化を誘導し，ニューロンの興奮性の増強を亢進させ，口腔顔面領域に神経障害性疼痛が発症すると考えられている。口腔顔面領域に発症した神経障害性疼痛を緩和するためには，末梢から中枢に至る一連のニューロンの興奮性の増強を抑制しなければならない。本プロジェクトでは，すでに臨床で使用されている承認薬を用いて，異常なニューロンの興奮性の増強を抑え，口腔顔面領域に発症する神経障害性疼痛の新たな治療法を確立することを目指している。ターゲットとする承認薬は，ミノサイクリン，トラニラストおよびオキシトシンである。本年度は行動薬理学的解析法を用いて，最適なミノサイクリン投与方法，投与するタイミングなどを明らかにした。また，ミノサイクリンの三叉神経損傷前投与は，島皮質における異常なニューロンの興奮伝播を抑制する一方，三叉神経損傷後投与では興奮抑制効果がほとんどないことが明らかになった。トラニラスト投与は三叉神経節ニューロン活動を直接抑える可能性があることが判明した。さらに，オキシトシン投与は三叉神経節ニューロンのＫ電流を増強して興奮性を減弱させることにより神経障害性疼痛を緩和できる可能性を突き止めた。

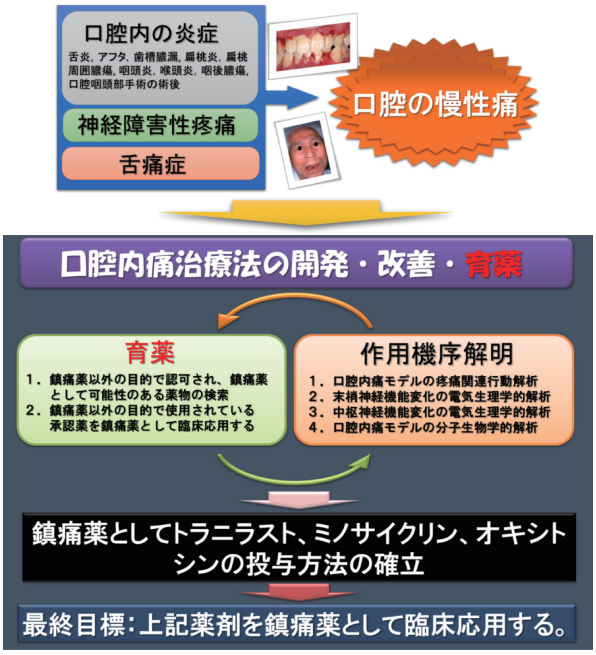
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

口腔顔面の神経障害性疼痛緩和を目指した承認薬の新たな使用法の開発

日本大学・教授（生理学講座）岩田 幸一

研究概要図



目指している成果

・鎮痛薬以外の目的で使用されている薬物で、口腔顔面の慢性痛治療に応用できる可能性のある薬剤の検索
・承認薬の慢性疼痛治療への応用方法の確立

患者さんに届けたいもの

口腔顔面の慢性疼痛に奏功する可能性のある承認薬を応用することで、短期間で新たな鎮痛薬の開発が可能になる。本プロジェクトは口腔顔面の慢性疼痛で苦しむ多くの患者さんに福音をもたらす可能性が高いと確信している。

研究概要

対象疾患名：口腔顔面領域に発症する慢性疼痛
研究概要：口の中にできたガンや口内炎、あるいは抜歯などによって口の中に強い慢性的な痛みが生じることがある。このような痛みは通常使用されている鎮痛剤が効き難く治療に苦慮する場合が多い。最近の研究では、このような治療が難しい痛みの発症メカニズムが解明され、鎮痛以外の目的で使用されている薬が奏功する可能性が出てきた。本研究ではこのように他の目的で使用されている薬を口腔顔面の慢性痛の治療薬として応用することを目指している。

慢性疼痛および術後遺残性疼痛に対する血液脳関門通過型核酸医薬の開発

慢性疼痛および術後遺残性疼痛に対する血液脳関門通過型核酸医薬の開発

大川 淳

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　整形外科学

大川 淳[1]、横田 隆徳[1]、平井 高志[1]、永田 哲也[1]

[1]東京医科歯科大学

発表の要旨

疼痛を制御している脊髄後角、後根神経節（DRG）へのドラッグデリバリーは、高分子の抗体や従来の核酸医薬では達成しておらず、challengingな課題である。難治性神経障害性疼痛例ではこれらの臓器を標的とした、有効かつ安全なバイオ医薬が望まれており、我々が開発したDNA鎖と相補的なRNAからなる全く新たな次世代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脊髄・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。

我々の先行研究で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ところビタミン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。また有効性を検証した実験ではnon-coding RNAを標的としたHDOを経静脈的に正常マウスへ投与したところ、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。この手法を用いて、現在痛み受容体のひとつであるTRPA1を標的とする最適なHDO配列スクリーニングをin vitroで検証し31年度下半期までに最適化されたHDOをin vivoでの投与を行い抑制効果と安全性検証を予定している。

今回新たに術後遺残性疼痛モデルを作成し、ヒトの術後にも残存する神経障害性疼痛を模した絞扼後除圧モデルを作成し、von Freyテストと熱刺激テストによって知覚過敏を検証した。除圧後はほとんどのモデルにおいて知覚過敏が改善することが分かった。このことから治療標的として除圧モデルは適切ではなく、神経損傷モデルを用いることが本研究としてふさわしいと判断された。

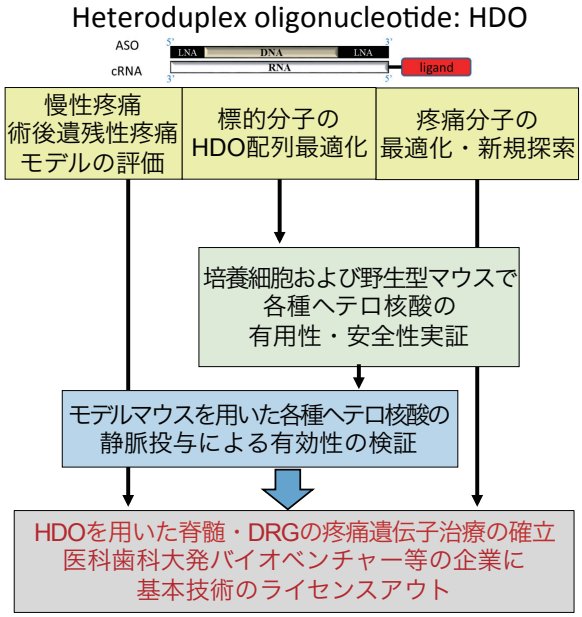
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

慢性疼痛および術後遺残性疼痛に対する血液脳関門通過型核酸医薬の開発

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科学 教授 大川 淳

研究概要図



目指している成果

・HDOにより脊髄後角・後根神経節を治療標的にする。
・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

患者さんに届けたいもの

既存の治療薬では効果のなかった難治性神経障害性疼痛患者さんに有効で安全な治療方法を提供できる。

研究概要

対象疾患名：難治性神経障害性疼痛

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、内因性RNase Hを利用する新世代核酸医薬である。本研究ではHDOの有効性の向上、副作用の克服のため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で脊髄・後根神経節の痛み受容体の最も抑制効果を有するHDO配列を決定し、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、難治性慢性疼痛の新規遺伝子治療の基盤技術を確立する。

エピジェネティクス解析による遷延性術後疼痛の分子病態解明

標的細胞特異的なエピジェネティクス網羅解析による遷延性術後疼痛の分子病態解明およびその予防アルゴリズム開発を目指した最先端基礎研究

成田 年

星薬科大学・薬理学教室、先端生命科学研究センター (L-StaR)

成田 年[1]、葛巻 直子[1]、河田 美穂[1]、田村 英紀[1]、大塚 まき[1]、五十嵐 勝秀[1]

[1]星薬科大学

発表の要旨

遷延性術後疼痛は、外科的操作が原因となり、術後2ヵ月以上継続する痛みである。これまでにもその病態解明に様々なアプローチがなされてきたものの、発生機序は未だに十分に明らかにされていないのが現状である。臨床上、術後早期から1-2ヵ月までを遷延性術後疼痛の治療標的期間と考え、急性、亜急性、慢性期と継続した加療を行うことが最も重要なポイントであるとされているが、我々はオピオイド鎮痛薬を用いた先行除痛により、遷延性術後痛が緩解することを明らかにしており、術後遷延性疼痛を防ぐための術中管理の重要性を提唱している。一方、痛みの慢性化のメカニズムには、脊髄後角における知覚入力の長期増強（脊髄内感作）や脳内における可塑的変化（脳内感作）が関与していることが想定されることから、後生的遺伝子修飾（エピジェネティクス）による細胞の形質変化（細胞記憶）が慢性疼痛の発現に寄与する可能性は極めて高いと考えられる。本研究では、遷延性術後疼痛の発現機序を科学的根拠に基づき明らかにするために、我々がこれまでに世界に先駆けて明らかにしてきた慢性疼痛の発現における痛みの細胞記憶、遷延性術後疼痛発症に関わる標的細胞における網羅的なエピジェネティクス解析を行った。痛覚伝達は齧歯類において、最も再現しやすい生体表現系であるため、遷延性術後疼痛モデル動物として、熱侵襲も考慮した臨床用電気メスを用いたモデル作製を進めている。また、疼痛伝達に重要な領域として、末梢からの知覚神経入力を受ける脊髄後根神経節ならびに脊髄後角を中心に、遷延性術後疼痛発症に関わる標的細胞（痛みで反応する細胞）における遺伝子ならびにエピゲノム変化について網羅的な解析を行っている。さらには、鎮痛薬/抗炎症薬を用いた早期鎮痛による遷延性術後疼痛制御の可能性についても探索を行っている。本発表では、これまで取り組んでいる遷延性術後疼痛の難治化のメカニズム解明のプロセスと、遷延性術後疼痛制御の可能性について提示する。

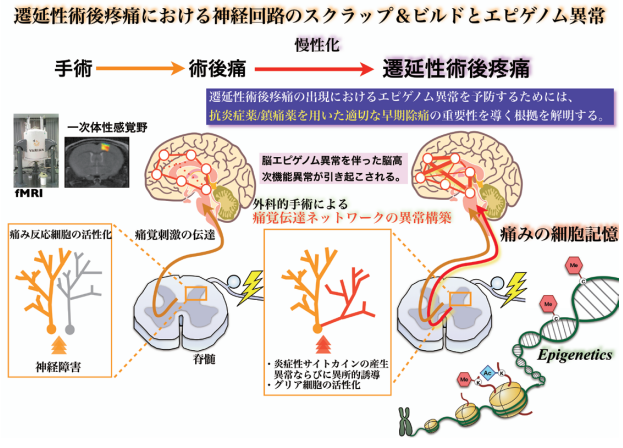
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

標的細胞特異的なエピジェネティクス網羅解析による遷延性術後疼痛の分子病態解明およびその予防アルゴリズム開発を目指した最先端基礎研究

星薬科大学・薬理学教室、先端生命科学研究センター (L-StaR) 成田 年

研究概要図



目指している成果

・遷延性術後疼痛の難治化メカニズムの解明（特に、遷延性術後疼痛難治化に対するエピゲノム異常の関与を明らかにする。）
・遷延性術後疼痛を防ぐための、適切な抗炎症薬/鎮痛薬を用いた早期除痛アルゴリズムの構築

患者さんに届けたいもの

・外科的侵襲に伴い引き起こされる可能性のある遷延性術後疼痛の発現メカニズムを明らかにし、疼痛制御アルゴリズムを提案する。
・本研究より、術後の疼痛により惹起される QOL の低下を改善する。

研究概要

・遷延性術後疼痛モデル動物を作製し、脳内あるいは脊髄内で引き起こされているエピゲノム変化を遺伝子工学的あるいは神経科学的手法を用いて明らかにする。こうしたアプローチから見出したエビデンスをもとに、治療アルゴリズムを構築する。

線維筋痛症と中枢性感作に関するトランスレーショナルリサーチ：精神神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発

線維筋痛症と中枢性感作に関するトランスレーショナルリサーチ：精神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

国立大学法人九州大学　九州大学病院心療内科

細井 昌子[1]、加藤 隆弘[1]、齊藤 秀俊[1]

[1]九州大学

発表の要旨

本研究では、線維筋痛症に関する心理社会的因子として対人交流における信頼関係が発症にどう影響しているかを臨床的に評価し、精神神経免疫学的側面からの病態評価として中枢性感作に関与するミクログリア関連異常を検索し有望な成果を得た。

対人交流における臨床研究では、九州大学病院心療内科へ慢性疼痛を主訴に初診した成人女性患者195人を線維筋痛症とその他の慢性疼痛へ分類し、愛着スタイルについて自記式質問紙であるRelationship Questionnaire(RQ)を用いて、安定型、拒絶型、とらわれ型、恐れ型に分類した。線維筋痛症の割合は安定型17.3%, 拒絶型29.2%, とらわれ型37.3%, 恐れ型46.8%であり、各種変数で調整後の線維筋痛症のオッズ比は、安定型に比し恐れ型において有意な上昇を認め（OR=3.71, 95%CI: 1.33-10.36)、成人女性の慢性疼痛患者群において、幼少期からの社会的敗北ストレスに関連した愛着スタイルの異常と線維筋痛症発症との関連が示唆された。

また、線維筋痛症患者と健常者から誘導ミクログリア様（iMG）細胞を作製し、女性患者由来iMGにおけるATP刺激1時間後にTNF-α mRNAの発現が有意に上昇する傾向や「痛み」以外に不安・抑うつ・生活の質とiMGデータとの相関を見出し、成果をSci Rep誌に報告した。さらに、autoMACS Pro Separatorを使用し本診断システムの効率化を図り、男性例を含めた線維筋痛症患者の症例数を増やし、その妥当性を検証している。

げっ歯類を用いた動物実験では、ミクログリアの機能解析とニューロンとの相互作用解析については、SeeDB法、DISCO法を用いた組織透明化技術と免疫染色技術を組み合わせた解析手法の検討を行った。その結果、神経障害性疼痛モデル動物の脊髄組織500 μm四方を観察することで神経線維の脱落とミクログリアの形態変化を広範囲に観察し、化学物質誘発性の疼痛モデルにおいては神経細胞の活性化マーカータンパク質の局在を腰髄部位の脊髄後角組織全体で検出した。細胞種特異的遺伝子発現ベクターに関しては、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて神経細胞、アストロサイトの標識が可能であり、ミクログリアへの遺伝子発現ベクターとしてプロモーターと翻訳制御配列を組み合わせたレンチウイルスベクターを開発した。

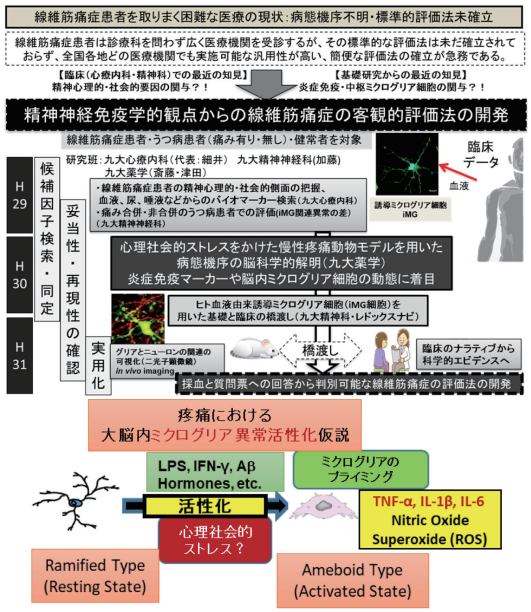
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

線維筋痛症と中枢性感作に関するトランスレーショナルリサーチ：精神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・診療准教授（講師）細井 昌子

研究概要図



目指している成果

線維筋痛症における客観的評価法の開発と中枢性感作のメカニズムの解明

患者さんに届けたいもの

線維筋痛症に対する医学的な理解の促進と客観的診断法や治療法開発への糸口

研究概要

対象疾患名：

線維筋痛症と中枢性感作が関与する慢性疼痛

線維筋痛症に関する心理社会的因子として対人交流に　おける信頼関係が発症にどう影響しているかを臨床的に　評価し、中枢性感作に関与するミクログリア関連異常を検索し有望な成果を得た。社会的敗北ストレスとミクログリア異常との関連を動物実験でも検索していく方針である。

1. 社会的敗北ストレスに関連した異常な愛着スタイル（恐れ型）と線維筋痛症との関連が有意
2. 線維筋痛症患者から作製した誘導ミクログリア様細胞（iMG）におけるATP刺激1時間後にTNF-α mRNAの発現が有意に上昇（Sci Rep. 2017 Sep 19;7(1):11882）
3. ミクログリアの機能解析とニューロンとの相互作用解析（SeeDB法、DISCO法を用いた組織透明化技術の開発など）

中枢性脳卒中後疼痛のボクセル単位病変マッピング

神経画像検査法を用いた中枢性脳卒中後疼痛の客観的指標の探索と革新的非侵襲脳刺激療法の開発

細見 晃一

国立大学法人大阪大学　大学院医学系研究科　脳神経機能再生学

細見 晃一[1]、齋藤 洋一[1]、貴島 晴彦[1]、柴田 政彦[1]、渡邉 嘉之[1]

[1]大阪大学

発表の要旨

中枢性脳卒中後疼痛（CPSP）は、脳血管障害に伴う体性感覚神経系の病変によって生じる神経障害性疼痛であり、決め手となる有効な治療法がない代表的な難治性疼痛疾患である。脳卒中後遅れて痛みが生じることが多く、医療従事者や医学研究者の中でも十分に認識されているとは言えず、病態についての理解も不十分である。特定の領域の脳卒中でCPSPが生じることが知られているが、多数例で病変部位について詳細に検討した研究はない。本研究では、CPSP患者の情報を過去にさかのぼって収集し、臨床症候を整理するとともに、3次元高解像度脳MRIを用いて病変部位を画像のボクセルごとにマッピングすることで、CPSP発症に関係する鍵となる脳領域を探索した。

171例のCPSP患者の情報を診療情報より収集した。平均年齢62歳、男性105例、女性66例、脳卒中後の痛み出現までの期間は中央値5か月であった。脳卒中病変は左側90例、右側81例、視床病変80例、被殻59例、脳幹24例、皮質／皮質下8例であり、出血126例、梗塞45例であった。疼痛部位は顔面25例、上肢110例、下肢96例で、平均の疼痛強度（VAS）は77mmであった。3次元脳MRIが撮影されていた121例で、ボクセルごとの病変マッピング（Voxel-based lesion mapping）を行ったところ、被殻後部と視床外側後腹側部に病変マップが得られた。被殻病変では島皮質の直接損傷や島皮質への神経連絡の損傷の関与も示唆され、視床病変では温痛覚の島皮質への中継核の損傷が関与している可能性も示唆された。また、上肢の痛みは視床病変に、下肢の痛みは被殻病変に関連していた。

本研究では脳出血に伴うCPSPの割合が多く、国内外の疫学データから、脳出血の方がCPSPを生じやすく、欧米に比べて本国ではCPSPの発症率が高いことが類推される。CPSPの発生には、視床および被殻の特定の領域が関与していることが示唆され、視床島皮質投射の損傷も関係しているものと思われる。

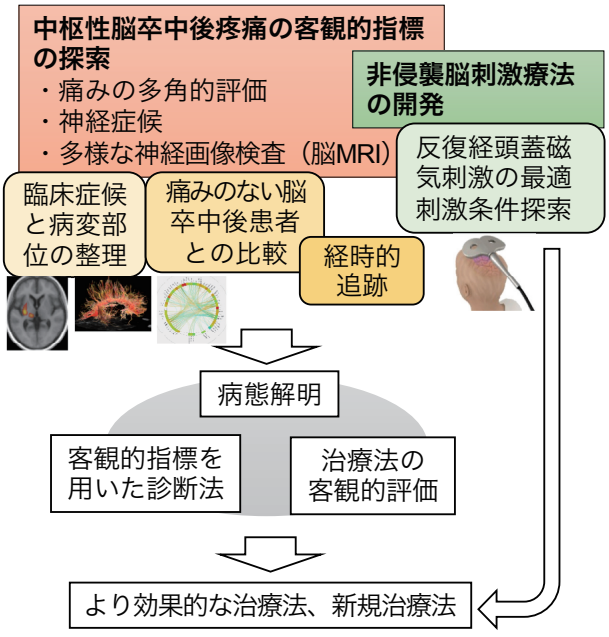
研究の全体概要

研究開発課題名・研究代表者

神経画像検査法を用いた中枢性脳卒中後疼痛の客観的指標の探索と革新的非侵襲脳刺激療法の開発

国立大学法人 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学・脳神経外科学　特任講師 細見 晃一

研究概要図



目指している成果

・中枢性脳卒中後疼痛の臨床症候を整理する
・中枢性脳卒中後疼痛の発症メカニズムの解明
・中枢性脳卒中後疼痛の客観的指標の探索
・新たな非侵襲的脳刺激療法の開発

患者さんに届けたいもの

中枢性脳卒中後疼痛で苦しむ患者さんが、少しでも良い生活が送れるような新たな治療の開発を目指します。

研究概要

対象疾患名：中枢性脳卒中後疼痛（CPSP）
CPSP患者と痛みのない脳卒中後患者の臨床症候を多面的に評価し、多様な神経画像（脳MRI）を取得する。また、CPSP患者は経時的に追跡し、臨床症候と神経画像検査の変化を精査する。これらによって、CPSPの病態解明と客観的指標の探索を進める。更には、CPSPを対象とした反復経頭蓋磁気刺激による大脳皮質刺激療法の最適刺激条件の探索と長期刺激の効果を検討することで、新たな非侵襲的非薬物治療の開発を目指す。

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

平成29年度4事業合同成果報告会運営事務局

http://www.amed.go.jp