

AMED 2020年度4事業合同成果報告

新時代における疾患克服

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

免疫アレルギー疾患実用化研究事業

腎疾患実用化研究事業

慢性の痛み解明研究事業



理事長挨拶 三島良直(1)

プログラムスーパーバイザー(PS)／プログラムオフィサー(PO)紹介

【循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業】

春日雅人(4)／井上 優子(4)／葛西隆敏(4)／香坂俊(4)／斎藤能彦(4)／田中亮太(5)／
田宮菜奈子(5)／津村和大(5)／吉栖正生(5)

【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】

飯塚一(6)／足立雄一(6)／小池隆夫(6)／竹中洋(6)／多田弥生(6)／玉利真由美(7)

【腎疾患実用化研究事業】

相川厚(8)／内田啓子(8)／西崎祐史(8)／濱野高行(8)

【慢性の痛み解明研究事業】

眞下節(9)／天谷文昌(9)／牛田享宏(9)／中江文(9)

動画発表

【循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業】

安田聡(12)／綿田裕孝(12)

【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】

阿部理一郎(13)／秀道広(13)

【腎疾患実用化研究事業】

和田隆志(14)

【慢性の痛み解明研究事業】

貴島晴彦(14)

研究発表

【循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業】

清野裕(16)／細田公則(17)／綿田裕孝(18)／安田聡(19)／秋下雅弘(20)／桑原宏一郎(21)／伊藤裕(22)／
山田祐一郎(23)／勝川史憲(24)／ピアソンジェームズ(25)／南野徹(26)／陳和夫(27)／石川義弘(28)／
小室一成(29)／大野聖子(30)／猪原匡史(31)／上村史朗(32)／岡田浩一(33)／鈴木敦詞(34)／津下一代(35)／
村上正晃(36)／猪原匡史(37)／植木浩二郎(38)／泉知里(39)／飯原弘二(40)／勝俣良紀(41)／榎原晶子(42)／
浅原哲子(43)／阿部高明(44)／植木浩二郎(45)／柏原直樹(46)／後岡広太郎(47)／禎野久士(48)／宮本恵宏(49)／
古賀政利(50)／稲垣暢也(51)／小室一成(52)／新谷泰範(53)／中岡良和(54)／斎藤芳郎(55)／落谷孝広(56)／
坂田泰彦(57)／飯原弘二(58)／片岡大治(59)／安田聡(60)／陳和夫(61)／藤生克仁(62)／野村征太郎(63)／
池田宏二(64)／浦野哲盟(65)

【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】

海老澤元宏(66)／藤枝重治(67)／阿部理一郎(68)／村上誠(69)／荒瀬尚(70)／斎藤博久(71)／浅野浩一郎(72)／
角田洋一(73)／仲瀬裕志(74)／天谷雅行(75)／秀道広(76)／中山俊憲(77)／保田晋助(78)／國澤純(79)／
猪俣武範(80)／福井宣規(81)／田原聡子(82)／松本健治(83)／大矢幸弘(84)／末木博彦(85)／橋本求(86)／
渡部良広(87)／藤澤隆夫(88)／鈴木一博(89)／高柳広(90)／藤尾圭志(91)／岡田随象(92)／野口恵美子(93)／
木戸口正典(94)／河野通仁(95)／古関明彦(96)／吉富啓之(97)／田村智彦(98)／平原潔(99)／保田晋助(100)

【腎疾患実用化研究事業】

鈴木祐介(101)／山縣邦弘(102)／西慎一(103)／和田隆志(104)／藤生克仁(105)／斎藤亮彦(106)／伊藤裕(107)

【慢性の痛み解明研究事業】

貴島晴彦(108)／山内正憲(109)／坂井敦(110)／中村雪子(111)／中村雅也(112)／荒木敏之(113)／成田年(114)

理事長挨拶

日本医療研究開発機構 理事長

三島 良直



国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED：Japan Agency for Medical Research and Development）は、平成 27 年に国立研究開発法人として発足して以来、「成果を一刻も早く実用化し、患者さんやご家族の元にお届けすること」を目指し、医療分野における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進と成果の実用化に向けた取組を行っています。政府が定める健康・医療戦略等に基づき、これまで文部科学省、厚生労働省、経済産業省に分散していた医療分野の研究費を集約し、各研究機関等との連携の下、一体的な研究開発の実現を進めております。

また、令和 2 年 4 月 1 日からは、AMED の第 2 期中長期計画が始まりました。この第 2 期中長期計画では、医薬品、医療機器・ヘルスケア、再生・細胞・遺伝子治療、ゲノム・データ基盤、疾患基礎研究、シーズ開発・研究基盤の 6 つのモダリティ（治療手段）に、現在及び将来の我が国において社会課題となる疾患分野（がん、生活習慣病、精神・神経疾患、老年医学・認知症、難病、成育、感染症）を有機的に連携させ、幅広いニーズに対応した研究開発を効果的・効率的に進めています。また、医療分野の研究開発はもはや医学・薬学に留まらず、理学・工学、統計学・情報学、さらに社会科学・心理学、人間行動学など幅広い学問分野を背景に進められるべきであり、そのような観点から AMED の今後のあり方とマネジメントについて新しい視野を持って取り組みたいと思います。

さらに AMED では、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する研究開発支援を迅速に行うことが重要な課題の 1 つであるという認識のもと、現在までに 1. 分子疫学・病態解明、2. 診断法・検査機器開発、3. 治療薬開発、医療機器開発、4. ワクチン開発、5. 基盤的な研究などの分野で緊急性の高いものからスピード感を持って研究開発支援を実施してきました。すでにいくつかの成果を挙げているところであり、これら背景には、これまで蓄積されてきたノウハウや成果も活用されていると認識しています。AMED では引き続き COVID-19 に関する必要な研究開発を推進してまいります。

AMED は、これからも産学官はもとより、さまざまな情報や人を繋ぎ、連携を進めながら、健康・医療の研究開発を推進し、その成果を広く国内外に向けて発信して行く所存です。

プログラムスーパーバイザー (PS)
プログラムオフィサー (PO)
紹介

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

春日 雅人

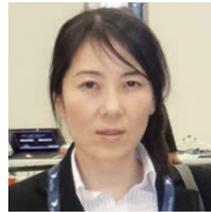
朝日生命成人病研究所 所長

プロフィール

1973年 3月 東京大学医学部医学科卒業
 1975年 6月 東京大学医学部第三内科入局
 1979年 7月 米国国立衛生研究所 (NIH) 留学
 1981年 7月 米国ジョスリン糖尿病センター留学
 1990年 4月 神戸大学医学部第二内科教授
 2004年 10月 神戸大学医学部附属病院長
 2008年 4月 国立国際医療センター研究所長
 2012年 4月 国立国際医療研究センター理事長・総長
 2017年 4月 国立国際医療研究センター名誉理事長
 2018年 4月 朝日生命成人病研究所所長

プログラムオフィサー

井上 優子

国立循環器病研究センター
心臓血管内科 医師

プロフィール

2000年 3月 名古屋市立大学医学部 卒業
 2000年 5月 天理よろづ相談所病院 レジデント
 2003年 5月 国立循環器病研究センター 心臓血管内科
 レジデント
 2006年 4月 国立循環器病研究センター 心臓血管内科
 専門修練医
 2009年 1月 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師
 2013年 3月 京都大学大学院医学研究科 博士課程 修了
 2013年 7月 米国ジョンズホプキンス大学 循環器内科
 2015年 9月 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師

プログラムオフィサー

葛西 隆敏

順天堂大学大学院
医学研究科 循環器内科 准教授

プロフィール

1998年 3月 順天堂大学医学部卒業
 1998年 4月 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
 内科研修医
 2002年 4月 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学講座
 大学院
 2006年 3月 順天堂大学大学院医学研究科 修了
 2006年 4月 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
 睡眠センター 医員
 2009年 3月 カナダ トロント大学 研究員
 2012年 4月 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科
 循環呼吸睡眠医学講座 准教授
 2015年 4月 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科
 心血管睡眠呼吸医学講座 准教授

プログラムオフィサー

香坂 俊

慶應義塾大学
医学部 循環器内科 専任講師

プロフィール

1997年 3月 慶應義塾大学医学部医学科 卒業
 1999年 7月 Columbia 大学 St Luke's Roosevelt Hosp.
 内科 Resident
 2003年 7月 Baylor 大学 Texas Heart Inst. 循環器内科 Fellow
 2006年 7月 Columbia 大学 循環器内科 Faculty
 2008年 1月 慶應義塾大学医学部 循環器内科 助教
 2012年 4月 同 医療科学系大学院(臨床研究) Program Director
 2013年 4月 慶應義塾大学医学部 循環器内科 講師
 日本循環器学会 IT/Database 委員会
 日本心臓病学会 教育委員会
 日本心血管インターベンション学会 レジストリ委員会
 2017年 4月 東京大学医療品質評価学講座 特任研究員
 2018年 10月 Stanford 大学 特任研究員

プログラムオフィサー

斎藤 能彦

奈良県立医科大学
循環器内科学 教授

プロフィール

1981年 3月 京都大学医学部附属病院 医員(研修医)
 1981年 6月 浜松労災病院内科 医員(研修医)
 1982年 6月 浜松労災病院内科 医員
 1983年 9月 京都大学医学部附属病院第二内科 医員
 1985年 4月 国立循環器病センター研究所 外来研究員
 1990年 7月 国立循環器病センター研究所病因部高血圧研究室
 室長
 1992年 1月 京都大学医学部附属病院第二内科 助手
 1995年 5月 京都大学大学院医学研究科臨床病態医学講座
 助教授
 2002年 2月 奈良県立医科大学 教授

プログラムオフィサー

田中 亮太

自治医科大学
医学部 附属病院脳卒中センター/
内科学講座神経内科学部門 教授

プロフィール

1996年 3月 順天堂大学医学部医学科卒業
 1996年 4月 順天堂大学脳神経内科
 2003年 5月 カナダ カルガリー大学 細胞生物学・解剖学 留学
 2005年 5月 順天堂大学脳神経内科助手
 2006年 1月 順天堂医院救急診療科助手
 2006年 9月 順天堂大学脳神経内科助手
 2008年 10月 順天堂大学脳神経内科准教授
 2018年 4月 自治医科大学附属病院脳卒中センター/
 内科学講座神経内科学部門 教授

プログラムオフィサー

田宮 菜奈子

筑波大学
医学医療系 教授

プロフィール

1986年 3月 筑波大学医学専門学群卒業
 1990年 3月 東京大学大学院医学研究科博士課程社会医学専攻 修了 医学博士
 1991年 7月 筑波大学社会医学系 助手
 1992年 9月 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学教室 助手
 1994年 6月 米国ハーバード大学公衆衛生学修士課程 修了
 1997年 9月 南大和老人保健施設 副施設長
 1999年 4月 同 施設長
 2000年 6月 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学教室 講師
 2003年 4月 筑波大学社会医学系 教授
 2004年 4月 筑波大学人間総合科学研究科 教授(組織改変・大学院化のため)
 2012年 4月 筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野 教授
 (組織改変のため)
 2017年 7月 筑波大学ヘルスサービス開発研究センター長 兼任

プログラムオフィサー

津村 和太

川崎市立川崎病院
部長
(臨床研究支援室・糖尿病内科・教育指導部)

プロフィール

1997年 3月 慶應義塾大学医学部医学科 卒業
 2000年 6月 慶應義塾大学医学部内科学 助手
 2007年 3月 京都大学大学院医学研究科 修了
 2009年 4月 川崎市立川崎病院 医長
 2012年 6月 厚生労働省 戦略研究企画・調査専門検討会委員
 2015年 1月 慶應義塾大学医学部 客員講師
 2015年 4月 川崎市立川崎病院 部長
 (臨床研究支援室・糖尿病内科・教育指導部)
 神奈川県糖尿病協会 会長・理事長
 2020年 4月 日本糖尿病協会 理事(本部)

プログラムオフィサー

吉栖 正生

広島大学大学院
医系科学研究科 心臓血管生理医学 教授

プロフィール

1981年 3月 東京大学医学部医学科卒業
 1983年 1月 東京大学医学部附属病院第三内科医員
 1987年 4月 気象庁総務部人事課運輸技官医療職
 1991年 2月 米国マサチューセッツ総合病院心臓病科および
 ハーバード大学HSPH研究室留学
 1996年 5月 東京大学医学部附属病院助手
 1998年 8月 東京大学医学部附属病院講師
 2002年 4月 広島大学大学院教授
 2006年 4月 広島大学医学部長補佐
 2009年 4月 広島大学副医学部長
 2010年 4月 広島大学医学部長(2014年3月まで)

免疫アレルギー疾患実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

飯塚 一

医療法人社団廣仁会札幌乾癬研究所 所長

プロフィール

1973年 9月 北海道大学医学部卒業
 1974年 1月 北海道大学付属病院 非常勤医員
 1974年 10月 米国マイアミ大学研究員
 1978年 4月 北海道大学医学部皮膚科学講座助手
 1982年 4月 旭川医科大学付属病院皮膚科講師
 1986年 8月 旭川医科大学医学部皮膚科学講座教授
 2007年 7月 旭川医科大学副学長(併任)
 2011年 7月 旭川医科大学理事・副学長(併任)
 2014年 7月 旭川医科大学名誉教授:廣仁会・札幌乾癬研究所 所長

プログラムオフィサー

足立 雄一

富山大学
医学系長 医学部長 教授

プロフィール

1982年 3月 富山医科薬科大学医学部卒業
 1982年 6月 富山医科薬科大学附属病院 医員(小児科)
 1992年 4月 富山医科薬科大学附属病院小児科講座 助手
 1992年 10月 米国ネブラスカ大学呼吸器内科 客員研究員
 (1995年9月まで)
 1998年 4月 富山医科薬科大学附属病院小児科講座 講師
 2005年 10月 富山大学附属病院小児科講座 講師
 2013年 9月 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学講座
 教授
 2019年 4月 富山大学 医学部長(併任)
 2019年10月 富山大学 学術研究部医学系長(併任)

プログラムオフィサー

小池 隆夫

北海道内科リウマチ科病院
最高顧問

プロフィール

1972年 3月 北海道大学医学部 卒業
 1972年 7月 北海道大学医学部附属病院医員(第二内科)
 1975年 10月 北海道大学医学部病理学第一講座研究生
 1978年 7月 アメリカ合衆国カリフォルニア州立大学サンフランシスコ校内科
 (postdoctoral research fellow)
 1981年 2月 京都大学医学部病理学第二講座助手
 1982年 1月 千葉大学医学部内科学第二講座助手
 1991年 4月 千葉大学医学部附属病院第二内科講師
 1992年 8月 北海道大学医学部内科学第二講座教授
 2007年 4月 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科に改組
 2011年 4月 NTT東日本札幌病院院長
 北海道大学名誉教授
 2018年 4月 医療法人 清仁会 北海道内科リウマチ科病院最高顧問

プログラムオフィサー

竹中 洋

京都府立医科大学
学長

プロフィール

1974年 3月 大阪医科大学卒業
 1980年 4月 京都府立医科大学耳鼻咽喉科助手
 1981年 7月 愛生会山科病院耳鼻咽喉科部長
 1983年 4月 国立福井医科大学耳鼻咽喉科講師
 1985年 12月 京都府立医科大学耳鼻咽喉科講師
 1989年 4月 京都府立医科大学耳鼻咽喉科助教授
 1992年 7月 米国UCLA内科免疫学教室へ留学
 1996年 4月 大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室教授
 2004年 4月 大阪医科大学病院長
 2009年 6月 大阪医科大学学長
 2015年 6月 大阪医科大学名誉教授
 2017年 4月 京都府立医科大学学長

プログラムオフィサー

多田 弥生

帝京大学
主任教授

プロフィール

1995年 3月 東京大学医学部医学科卒業
 1995年 5月 東京大学医学部皮膚科入局
 1997年 4月 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻博士課程進学
 2001年 3月 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻博士課程修了
 2001年 4月 東京大学医学部附属病院皮膚科 助手
 2002年 4月 米国国立衛生研究所(NIH)皮膚科留学(研究員)
 2005年 4月 帝京大学医学部皮膚科 助手
 2006年 4月 東京大学医学部皮膚科 助手
 2008年 4月 東京大学医学部皮膚科 講師
 2011年 3月 立正佼成会附属佼成病院皮膚科 部長
 2013年 7月 帝京大学医学部皮膚科学講座 准教授
 2017年 4月 帝京大学医学部皮膚科学講座 主任教授

プログラムオフィサー

玉利 真由美

東京慈恵会医科大学
教授

プロフィール

1987年 3月 東京慈恵会医科大学医学部卒業
 1987年 6月 東京慈恵会医科大学付属病院内科研修医
 1989年 4月 慈恵医大第3病院内科学第2講座助手
 1990年 5月 国立がんセンターがん転移研究室 研究生
 1991年 4月 国立がんセンター分子腫瘍学部 リサーチレジデント
 1992年 6月 癌研究会癌研究所 生化学部 嘱託研究員
 1993年 12月 慈恵医大第3病院内科学第二講座助手
 1997年 4月 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター
 シークエンス解析分野 日本学術振興会研究員
 2000年 4月 東京大学医科学研究所 ゲノム情報応用診断部門 助手
 2001年 4月 理化学研究所 遺伝子多型研究センター
 遺伝子多型、機能相関研究チーム研究員
 2005年 4月 理化学研究所 遺伝子多型研究センター アレルギー体質
 関連遺伝子研究チーム・チームリーダー
 2008年 4月 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター(組織改編のため
 名称変更)呼吸器疾患研究チーム・チームリーダー
 横浜市立大学大学院客員准教授
 2013年 4月 理化学研究所 統合生命医科学研究センター(組織改編のため
 名称変更)呼吸器・アレルギー疾患研究チーム・チームリーダー
 横浜市立大学大学院客員教授
 2017年 4月 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター
 基盤研究施設(分子遺伝学)教授
 2019年 4月 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター(組織改編のため
 名称変更)分子遺伝学研究部 教授

腎疾患実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

相川 厚

東邦大学 名誉教授

プロフィール

1979年 3月 慶應義塾大学医学部医学科卒業
 1981年 6月 慶應義塾大学医学部泌尿器科学 助手
 1983年 7月 防衛医科大学校泌尿器科学 助手
 1986年 5月 東邦大学医学部腎臓学研究室 助手
 1989年 1月 英国王立リバプール病院腎移植ユニット 留学
 1991年 3月 東邦大学医学部腎臓学講座 助手
 1992年 2月 同 講師
 2005年 8月 同 教授
 2017年 3月 同 名誉教授
 2017年 9月 医療法人 新友会 常務理事

プログラムオフィサー

内田 啓子

東京女子医科大学
保健管理センター 教授

プロフィール

1985年 3月 東京女子医科大学医学部卒業
 4月 同 腎臓内科学教室入局
 1989年 12月 米国ジョンスホプキンス大学留学
 1992年 12月 東京女子医科大学腎臓内科 助教
 2005年 6月 同 講師
 2008年 8月 同 准教授
 2013年 4月 同 学生健康管理室 教授
 同 腎臓内科学教授兼務
 2016年 4月 同 保健管理センター長
 2020年 4月 同 腎臓内科学教授

プログラムオフィサー

西崎 祐史

順天堂大学
医学部 医学教育研究室 先任准教授

プロフィール

2004年 3月 日本医科大学医学部卒業
 2004年 4月 聖路加国際病院 内科初期臨床研修
 2006年 4月 聖路加国際病院 内科後期臨床研修
 2010年 4月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 循環器内科
 2014年 4月 順天堂東京江東高齢者医療センター 循環器内科 助教
 2015年 1月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 循環器内科 講師(非常勤)
 2015年 2月 厚生労働省 健康局がん対策・健康増進課/疾病対策課課長補佐
 2015年 4月 AMED 戦略推進部難病研究課 課長代理
 2017年 4月 順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 准教授(大学院)
 2019年 5月 順天堂大学大学院医学研究科 公衆衛生学コース臨床・トランスレーショナルサイエンス(併任)准教授
 2020年 2月 順天堂大学臨床研修センター本部 初期研修医担当
 2020年10月 医学部医学教育研究室(本務)先任准教授
 医学部総合診療科学講座(併任)准教授

プログラムオフィサー

濱野 高行

名古屋市立大学
腎臓内科学分野 教授

プロフィール

1998年 3月 大阪大学医学部医学科卒業
 1998年 6月 大阪大学医学部附属病院内科研修医
 1999年 6月 大阪府立病院(現大阪府立急性期・総合医療センター)研修医
 2000年 6月 関西労災病院内科レジデント
 2005年 4月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了
 2005年 4月 大阪大学医学部附属病院血液浄化部医員
 2007年 4月 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科 助教
 2008年 10月 ペンシルバニア大学臨床疫学・生物統計学フェロー
 2012年 4月 大阪大学大学院医学系研究科
 腎疾患統合医療学寄附講座 助教
 2015年 4月 大阪大学大学院医学系研究科
 腎疾患統合医療学寄附講座 准教授
 2018年 4月 大阪大学大学院医学系研究科
 腎疾患臓器連関制御学寄附講座 准教授
 2019年 8月 名古屋市立大学大学院医学研究科腎臓内科学分野 教授

慢性の痛み解明研究事業



プログラムスーパーバイザー

眞下 節

大阪大学 名誉教授

プロフィール

1973年 3月 大阪大学医学部医学科卒業
 1974年 8月 大阪府立病院麻酔科医員
 1976年 9月 大阪大学医学部助手(麻酔学)
 1977年 7月 米国カンサス大学、ユタ大学留学
 1981年 10月 大阪大学医学部助手(麻酔学)
 1983年 4月 大阪大学医学部講師(麻酔学)
 1992年 4月 大阪大学医学部助教授(麻酔学)
 1999年 1月 大阪大学医学部教授(麻酔学)
 1999年 4月 大阪大学大学院医学系研究科教授
 2006年 9月 附属病院疼痛医療センター長(兼任)
 2012年 4月 市立豊中病院総長
 2013年 8月 市立豊中病院総長兼病院長
 2016年 4月 市立豊中病院総長
 2019年 9月 市立豊中病院顧問

プログラムオフィサー

天谷 文昌

京都府立医科大学
疼痛・緩和医療学教室 教授

プロフィール

1993年 3月 京都府立医科大学医学部 卒業
 1993年 4月 京都府立医科大学附属病院 麻酔科 研修医
 1998年 9月 ハーバード大学 マサチューセッツ総合病院 留学
 1999年 9月 津市民病院 救急集中治療室 医員
 2002年 4月 京都府立医科大学 麻酔学教室 助手
 2004年 9月 ハーバード大学 マサチューセッツ総合病院 留学
 2005年 8月 京都府立医科大学 麻酔学教室 助手
 2010年 8月 京都第一赤十字病院 麻酔科 診療部長
 2013年 9月 京都府立医科大学 麻酔科学教室 准教授
 2018年 9月 京都府立医科大学 疼痛・緩和医療学教室 准教授
 2019年 6月 京都府立医科大学 疼痛・緩和医療学教室 教授

プログラムオフィサー

牛田 享宏

愛知医科大学
医学部 学際的痛みセンター 教授

プロフィール

1991年 3月 高知医科大学医学部医学科卒業
 1995年 3月 高知医科大学大学院医学研究科
 博士課程修了博士(医学)取得
 Univ. of Texas Medical Branch, Dept of
 Neuroscience and Anatomy 客員研究員
 2004年 4月 高知大学医学部附属病院整形外科 講師
 2007年 2月 愛知医科大学病院痛みセンター部長
 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター 教授
 2010年 4月 愛知医科大学学際的痛みセンター センター長
 2012年 4月 愛知医科大学運動療育センター センター長(兼任)

プログラムオフィサー

中江 文

大阪大学大学院
生命機能研究科 特任教授

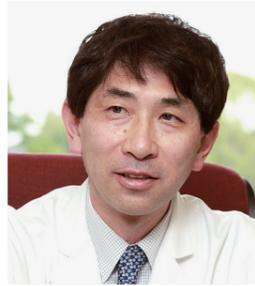
プロフィール

1995年 3月 大阪大学医学部医学科卒業
 1995年 6月 大阪大学医学部附属病院 非常勤医員
 1997年 6月 市立豊中病院麻酔科 医員
 2004年 7月 大阪大学附属病院 医員
 2004年 11月 大阪大学大学院医学系研究科 特任助手
 2007年 4月 大阪大学大学院医学系研究科 助教
 2009年 10月 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授
 2014年 8月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授
 2016年 4月 大阪大学大学院生命機能研究科 特任准教授
 2018年 1月 情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター
 主任研究員
 2018年 7月 大阪大学大学院生命機能研究科 特任准教授
 2019年 1月 大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授

動画発表

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

循環器疾患領域における多剤併用 (polypharmacy) の実態とその問題把握に関する研究



安田 聡

国立循環器病研究センター（現所属：東北大学大学院医学系研究科循環器内科分野）

安田聡¹、高田充隆²、中山健夫³、宮本恵宏⁴、西村邦宏⁴、穴戸稔聡⁴、中尾一泰⁴、老田章⁴、細見光一²、横山聡²、田村功一⁵、上野高史⁶、小川正浩⁷、早川佳代子⁸、赤尾昌治⁹、佐藤幸人¹⁰、吉本明弘¹¹、森田正則¹²、熊田憲彦¹³、吉原史樹⁴、下村英紀¹⁴

1 国立循環器病研究センター（現所属：東北大学）、2 近畿大学、3 京都大学、4 国立循環器病研究センター、5 横浜市立大学、6 福岡記念病院、7 福岡大学、8 国立国際医療研究センター、9 京都医療センター、10 兵庫県立尼崎総合医療センター、11 神戸市立医療センター中央市民病院、12 堺市立総合医療センター、13 市立吹田市民病院、14 福岡徳洲会病院

発表の要旨

循環器疾患患者では高齢と併存疾患から治療薬の数が多く多剤併用が問題となる。本研究では 1) 循環器疾患患者を対象に多剤併用の実態と影響する要因、アウトカムとの関連について検討、2) ビックデータ解析による全国レベルでの薬物療法に関する安全性情報解析のためのデータベースを整備、そして 3) AI 応用し重篤な副作用の発現が少ない処方提案・適切な処方回避の為に個々の患者に応じたシステム構築を行った。

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

血糖変動と心血管イベント発症の関連性を検討する前向き観察研究



綿田 裕孝

学校法人順天堂大学院医学研究科代謝内分泌内科学

綿田裕孝¹、下村伊一郎²、岡田洋右³、三田智也¹、片上直人²、五所正彦⁴

1 学校法人順天堂 順天堂大学、2 大阪大学、3 産業医科大学、4 筑波大学

発表の要旨

本研究では、心血管イベントの既往のない 999 名の 2 型糖尿病患者を対象に、持続血糖モニターで評価した血糖変動の指標とその後の心血管イベント発症、あるいは、超音波などで評価した動脈硬化の進展との関連性を検討している。

登録した心血管イベントの既往歴のない 2 型糖尿病患者のうち、ベースラインで血管硬化の指標である baPWV(brachial-ankle pulse wave velocity) を測定した 445 名を対象に血糖変動と血管効果との関連を調べたところ、日内血糖変動や高血糖の指標が血管の硬化に関連していることが明らかとなった。

免疫アレルギー疾患実用化研究事業

血清エクソソーム内細菌成分のアレルギー・自己免疫疾患発症への関与の解明



阿部 理一郎

新潟大学

阿部理一郎¹、朝長毅²、寺井崇二³、佐藤裕樹³、小野寺理⁴、片貝智哉⁵

1 新潟大学歯学部総合研究科皮膚科、2 医薬基盤・健康・栄養研究所、3 新潟大学歯学部総合研究科消化器内科、4 新潟大学歯学部総合研究科神経内科、5 新潟大学歯学部総合研究科免疫学・医動物学

発表の要旨

近年、腸内細菌叢および皮膚細菌叢が免疫調整に関わることが報告されているが、いかに特定の細菌が特異的免疫状態を誘導するか不明である。我々は本研究にて、死滅した菌体成分が消化管や皮膚から吸収され、貪食細胞に取り込まれた後に、細胞から放出される小胞であるエクソソームに含有されるピロリペプチドとして血中に移行し、アレルギー反応が生じることを示した。これらの結果から、特定の細菌をターゲットにした治療戦略が可能となると考えられる。

免疫アレルギー疾患実用化研究事業

アレルギー性皮膚疾患の病態における発汗異常の解明と治療法の開発



秀 道広

広島大学

秀道広¹、高萩俊輔¹、柳瀬雄輝¹、浅野知一郎¹、青山裕美²、福永 淳³、室田浩之⁴、玉井克人⁵

1 広島大学、2 川崎医科大学、3 神戸大学、4 長崎大学、5 大阪大学

発表の要旨

汗は重要な生理機能である一方、アトピー性皮膚炎 (AD) の悪化因子であり、コリン性蕁麻疹では汗をかくことで蕁麻疹が現れる。これらの患者は汗に含まれる蛋白質に対するアレルギーを持ち、汗は痒みを起こす高濃度のヒスタミンを含むが、AD では汗の出汗に異常があり、汗の一部は皮膚の中に漏れ出ていることが明らかになった。また、AD 患者に生着する黄色ブドウ球菌は角化細胞へ取り込まれ、タイプ 1 炎症を助長する。

腎疾患実用化研究事業

腎疾患における アミノ酸キラリティを標的とした 分子病態の解明研究



和田 隆志

金沢大学

和田隆志¹、永森収志²、古市賢吾³、坂井宣彦¹、岩田恭宜¹、中出祐介¹、遠山直志¹、小林拓¹、三田真史⁴、岩戸薫⁵

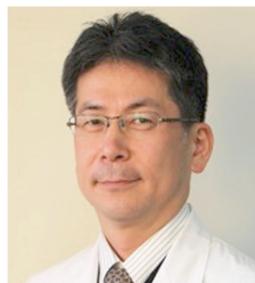
1 金沢大学、2 東京慈恵会医科大学、3 金沢医科大学、4 KAGAMI 株式会社、5 富士フイルム株式会社

発表の要旨

腎臓は全身の臓器と連携をとり、体内の恒常性を調節している。近年、腸内細菌叢が様々な臓器に影響を及ぼすことが明らかになってきた。我々は、腎臓と腸内環境・腸内細菌が連携し、体内の恒常性の制御の一端を担っていると考え、検討を進めている。これまで、腎障害で腸内細菌が変化し、関連する D-アミノ酸種を同定した。さらに、その投与により腎障害を軽減することを明らかにした。今後、新しい腎臓病の検査・治療法開発を推進し、患者の福音につながることを目指している。

慢性の痛み解明研究事業

脊髄損傷後疼痛の発症にかかわる 中枢神経系の機能的・構造的変化の探索



貴島 晴彦

国立大学法人大阪大学

貴島晴彦¹、細見晃一¹、大西諭一郎¹、齋藤洋一¹、田島文博²、山本正道³、中村健⁴、渡邊嘉之⁵、杉浦悠毅⁶

1 国立大学法人大阪大学、2 公立大学法人和歌山県立医科大学、3 国立循環器病研究センター、4 公立大学法人横浜市立大学、5 国立大学法人滋賀医科大学、6 学校法人慶應義塾

発表の要旨

本研究では、脊髄損傷後神経障害性疼痛 (NP-SCI) に関連した脳や脊髄の機能的または構造的な変化を調べることで、その発症や慢性化の機序を明らかにすることを目的としている。NP-SCI モデルマウスを用いた動物実験では、細胞内外の ATP が痛み発症の機序に関わっていることが示唆された。臨床研究では、NP-SCI 患者の臨床的特徴や活動量との関係、高次の連合野との関連が示されている。



すべての動画はこちらから視聴いただけます →
<https://www.youtube.com/watch?v=fEmCNCilVul>



後期高齢者の ADL 維持・改善に着目した 栄養療法の開発

清野 裕

関西電力病院

清野裕¹、山田祐一郎¹、真壁昇¹、藤田浩樹²、矢部大介³、荒木厚⁴、鈴木敦詞⁵、清野祐介⁵、幣憲一郎⁶、木村京子⁷、室谷健太⁸、本田寛人⁹、小林まり子¹⁰、藤田聡¹¹、安田浩一朗¹²、黒江彰¹³、月山克史¹⁴

1 関西電力病院、2 秋田大学大学院医学系研究科、3 関西電力医学研究所、4 東京都健康長寿医療センター、5 藤田医科大学、6 京都大学医学部附属病院、7 盛岡大学、8 久留米大学、9 藍野大学、10 摂津市役所、11 立命館大学、12 大阪府済生会野江病院、13 彦根市立病院、14 小林記念病院

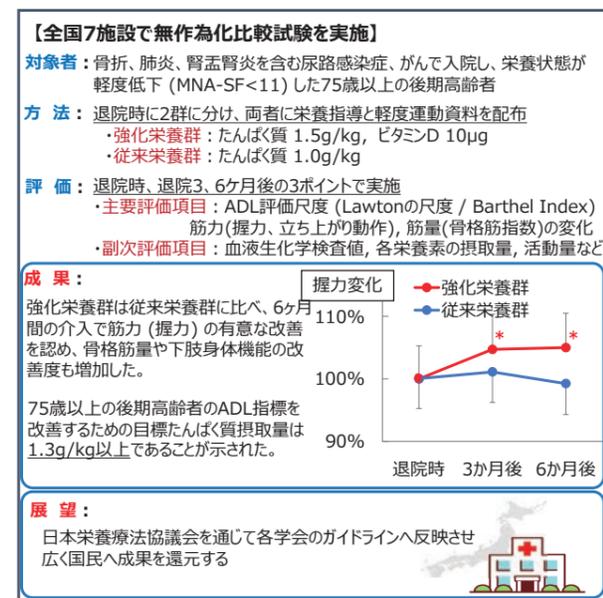
研究概要

我が国は世界で最も高齢化が進み健康寿命の延伸は極めて重要である。そのため高齢者で問題となるフレイルの改善は最優先課題であり、これには筋量、筋力の維持・改善が欠かせない。とくに生活習慣病を有する後期高齢者が他の要因で入院した際、疾患の治療が優先される結果、ADL の低下を来すことがしばしばある。本研究はこれらの症例の ADL 維持・改善を目的とした栄養療法の確立を目指す独自のプロジェクトである。本研究は多領域にまたがるため、日本医学会加盟 21 の学術団体から構成される日本栄養療法協議会の意見をプロトコル作成から反映し、生活習慣病を有する後期高齢者の入院から在宅に向けて、ADL (筋量、筋力) の維持・改善のための栄養療法を確立すべく多施設共同試験を実施した。

[成果と展望]

本研究は 75 歳以上の後期高齢者を対象として、たんぱく質強化指導を行う強化栄養群と従来栄養群へ無作為に割付けて、それぞれ 6 ヶ月間の介入が ADL 関連指標に及ぼす影響を検討する世界初の多施設無作為比較試験である。その結果、従来栄養群に比べ強化栄養群は 6 ヶ月間の介入で筋力の有意な改善を認め、骨格筋量や下身体機能の改善度も増加した。本研究の特徴は他の先行研究と異なり、たんぱく質強化介入においてサプリメント付加を行わないことにある。多くの先行研究においては、ホエイたんぱく質やロイシンなどの分岐鎖アミノ酸製剤を主としたサプリメントを付加している。本研究は国民への実現可能性を考慮し、サプリメント付加を一律に行うのではなく通常の栄養食事指導によるたんぱく質強化介入を行った。同時に行った食事摂取の調査により、強化栄養群におけるたんぱく質摂取量増加は、豆類や肉類、卵類摂取の増加に起因していた。従って、大豆製品 (納豆や豆腐など)、卵料理 (卵焼き、ゆで卵など) など調理に手間のかからない食材を推奨することで、たんぱく質摂取量の増加、それに基づく ADL 改善が可能であることが示された。また、その際の目標たんぱく質摂取量は 1.3g/kg 体重以上であること

が明らかになった。本研究成果は、日本栄養療法協議会を通じて各学会のガイドラインへ反映させ広く国民へ成果を還元する。



目指している成果

- 1) 文献収集とシステマティック・レビューを行い、ADL と栄養療法に係わるエビデンスを集約
- 2) 我が国における多施設共同試験による検証
- 3) 日本栄養療法協議会に所属する学会のガイドラインに反映

患者さんに届けたいこと

本研究は多領域にまたがるため日本医学会加盟 21 の学術団体から構成される日本栄養療法協議会と連携しており、複数疾患をもつ高齢者の ADL 維持・改善のための成果を各学会のガイドラインに反映させ、国民に成果を還元する。

持続血糖モニタリング (FGM/CGM) の血糖管理における精度・有用性の検証及び健康寿命促進のための血糖変動指標の探索

細田 公則

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 糖尿病・脂質代謝内科

細田公則¹、猪原匡史¹、榎野久士¹、玉那覇民子¹、片岡有¹、孫徹¹、富田努¹、野口倫生¹、松原正樹¹、西村邦弘¹、宮本恵宏¹、鷲田和夫¹、村田敬²、浅原哲子²、坂根直樹²、廣田勇士³、黒田暁生⁴、松久宗英⁴、加藤研⁵、三浦順之助⁶、豊田雅夫⁷、笠原正登⁸、伊藤雪絵⁸、笠間周⁸、鈴木渉太⁸

1 国立循環器病研究センター、2 京都医療センター、3 神戸大学大学院、4 徳島大学、5 大阪医療センター、6 東京女子医科大学、7 東海大学、8 奈良県立医科大学

研究概要

以下の五つの研究から成る。

- 1 FreeStyle リブレの低血糖予防効果をクロスオーバー法で従来の血糖自己測定器と比較する。本研究の仮説は、適切な教育とともに FreeStyle リブレを使えば低血糖 (70 mg/dl 未満) になっている時間が減るといものである。
- 2 FGM-Japan では FGM の適正使用と各種指標、さらには精度との関連について検討する。
- 3 透析中の 2 型糖尿病患者における FreeStyle リブレの精度を調べる研究である。
- 4 軽度認知障害を認める高齢 2 型糖尿病患者において 2 年間の縦断研究を行い、認知機能と血糖変動の関連について解明する。
- 5 CGM を用いた血糖管理による冠動脈硬化進展抑制効果を検証する前向き無作為割付試験である。

[成果と展望]

- 1 本年 1 月に予定の 104 例の介入を完了し、現在、解析中である。第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会および 13th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) において、本研究の研究デザインを発表、プロトコル論文を投稿中である。
- 2 12 の医療機関 (8 病院、4 クリニック) でデータを取集中である。当初の計画の 200 名より 300 名と目標症例数は増加し、成果が期待できる。
- 3 血液透析中の 2 型糖尿病患者に FreeStyle リブレの精度評価研究で平均絶対的相対的差異 23.4% と精度が低く、血液透析患者では血糖自己測定の併用が必要と考えられた (Toyoda, Therapeutic Apheresis and Dialysis, in press, 2021)。
- 4 2020 年 6 月に 109 名の患者登録を終えた。登録時・1 年後・2 年後に、認知機能試験と持続血糖測定を行い、認知機能低下と関連する血糖指標を明らかにする。なおプロトコル論文を刊行している (Diabetes Ther. 11(11):2729-2737, 2020)。
- 5 1 年後の解析では、CGM 群で血糖の標準偏差が低値の傾向 (-3.8 vs. -0.4)。頸動脈プラーク進展度の

軽減 (+0.02 vs.+0.14 mm)・FMD の改善 (+1.77 vs. +0.03) もあった。本研究プロトコルは公表済 (Kataoka, Cardiovasc Diagn Ther 2019;9:431)。

持続血糖モニタリング (FGM/CGM) の血糖管理における精度・有用性の検証及び健康寿命促進のための血糖変動指標の探索

本研究では、以下の 5 つの研究により、行う。

- 1 1 型糖尿病におけるフラッシュグルコースモニタリングが低血糖も含む血糖コントロールと QOL 改善に及ぼす効果の研究
- 2 リアルワールドにおける持続血糖モニタリングの適正使用と血糖改善に関する実態調査
- 3 透析中の 2 型糖尿病患者における間歇スキャン持続血糖測定器の精度評価に関する研究 (主論文 Toyoda, et al. Therapeutic Apheresis and Dialysis, in press, 2021)
- 4 血糖変動の評価指標と認知機能の関連の解明 (プロトコル論文 Matsubara et al. Diabetes Ther. 11(11):2729, 2020)
- 5 血糖変動が冠動脈硬化進展に及ぼす影響解明研究 (プロトコル論文 Kataoka et al. Cardiovasc Diagn Ther 9:431 2019)

目指している成果

- 1 FreeStyle リブレを用いた低血糖予防の教育方法の確立。/ 2 FGM の適正使用の割合と精度の解明。/ 3 透析患者に FreeStyle リブレを使うときの注意点の解明。/ 4 糖尿病患者の認知症予防のための新規血糖管理指標の確立。/ 5 予後改善につながる CGM による適切な血糖管理指標の同定。

患者さんに届けたいこと

- 1 1 型糖尿病被験者の低血糖減少に役立つと期待される。/ 2 FGM を正しく使うことで上手に血糖管理ができる。/ 3 透析患者の血糖コントロール改善に役立つことが期待されている。/ 4 糖尿病患者さんでの認知症の予防を目指します。/ 5 CGM による血糖管理で糖尿病性動脈硬化進展予防を目指します。

血糖変動と心血管イベント発症の関連性を検討する 前向き観察研究

綿田 裕孝

学校法人 順天堂大学院 医学研究科代謝内分泌内科学

綿田裕孝¹、下村伊一郎²、岡田洋右³、三田智也¹、片上直人²、五所正彦⁴

1 学校法人順天堂 順天堂大学、2 大阪大学、3 産業医科大学、4 筑波大学

研究概要

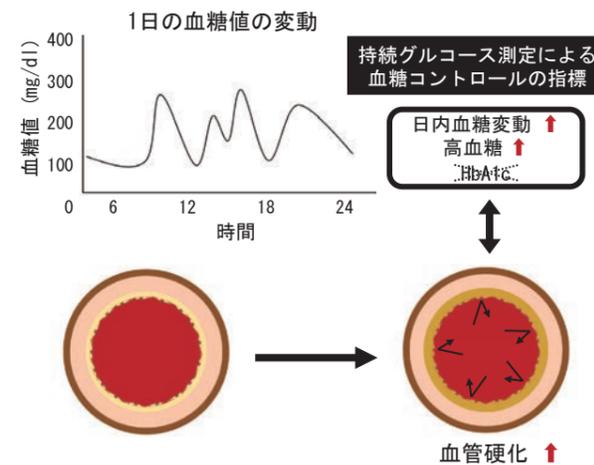
2型糖尿病では、血糖コントロールを介して細小血管障害、動脈硬化性疾患の抑制を図ることが、患者の健康寿命の延伸のために必須であり、日常臨床ではHbA1cが平均血糖値の指標として用いられている。最新の報告では、HbA1cに比較して血糖の変動度が、より動脈硬化の進展に関連する可能性が示されている。しかし、心血管イベントの既往のない2型糖尿病患者において、血糖変動が心血管イベントの発症に関連するかは明らかではない。そこで、本研究では、心血管イベントの既往のない約1,000名の2型糖尿病患者を対象に、持続血糖モニターで評価した血糖変動の指標とその後の心血管イベント発症、あるいは、超音波などで評価した動脈硬化の進展との関連性を検討する。

[成果と展望]

血糖変動と血管の硬化との関連性を明らかにするため、登録した心血管イベントの既往歴のない2型糖尿病患者さん999名のうち、ベースラインで血管硬化の指標であるbaPWV(brachial-ankle pulse wave velocity)を測定した445名を対象に心血管イベントの高リスク因子と定義されるbaPWV \geq 1800cm/secを血管硬化群、1800cm/sec未満を非血管硬化群と定義し、持続グルコース測定により評価した血糖コントロールの指標と血管硬化群との関連性を検討した。

その結果、他の動脈硬化因子を調整しても、日内血糖変動や高血糖の割合が大きいことが、血管硬化群であることに関連する有意な因子であることが分かった。一方で、日常の臨床で使用されている過去1~2か月間の血糖コントロールの状態を反映するHbA1cと血管硬化群であることとの関連性は認めなかった。このことから、血糖変動が心血管イベントの発症リスクを増加させる可能性が考えられた。以上より、HbA1cではなく、持続グルコース測定により評価した日内血糖変動や高血糖の指標が血管の硬化に関連していることが明らかとなった。従って、心血管イベントの危険性を評価するには、HbA1cの測定のみでは不十分で、持続グルコース測定を行い血糖の変化を把握す

ることが重要であると考えられる。今後は、日内血糖変動や血糖コントロールの指標が動脈硬化の進行により起きる心血管イベント発症に関連するのかを明らかにしたい。



持続グルコース測定による血糖コントロール指標と血管硬化の関係
日常の臨床で血糖コントロール指標として使用しているHbA1cではなく、持続グルコース測定により評価した日内血糖変動の指標や高血糖の指標が血管の硬化に関連している。

目指している成果

心血管イベントの既往のない2型糖尿病において持続血糖モニタリングにより評価した血糖変動が、心血管イベントや頸動脈内膜中膜複合体やbaPWVにより評価される動脈硬化の進展に関連する危険因子である可能性を追求する。

患者さんに届けたいこと

糖尿病患者における心血管イベントハイリスク群を抽出し、リスクを是正できれば、心血管イベントの予防と医療資源投入の効率化につながる。本研究では血糖変動がそのための有用なマーカーである可能性を追求し、社会保障費の抑制や健康寿命の延伸に寄与することが期待される。

循環器疾患領域における多剤併用 (polypharmacy) の 実態とその問題把握に関する研究

安田 聡

国立循環器病研究センター (現所属: 東北大学大学院医学系研究科循環器内科分野)

安田聡¹、高田充隆²、中山健夫³、宮本恵宏⁴、西村邦宏⁴、穴戸稔隆⁴、中尾一泰⁴、老田章⁴、細見光一²、横山聡²、田村功一⁵、上野高史⁶、小川正浩⁷、早川佳代子⁸、赤尾昌治⁹、佐藤幸人¹⁰、吉本明弘¹¹、森田正則¹²、熊田憲彦¹³、吉原史樹⁴、下村英紀¹⁴

1 国立循環器病研究センター (現所属: 東北大学)、2 近畿大学、3 京都大学、4 国立循環器病研究センター、5 横浜市立大学、6 福岡記念病院、7 福岡大学、8 国立国際医療研究センター、9 京都医療センター、10 兵庫県立尼崎総合医療センター、11 神戸市立医療センター中央市民病院、12 堺市立総合医療センター、13 市立吹田市市民病院、14 福岡徳洲会病院

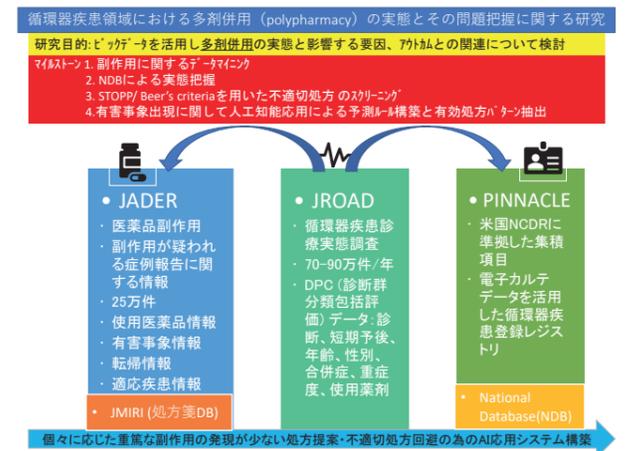
研究概要

循環器疾患患者では高齢と併存疾患から治療薬の数が多く多剤併用が問題となる。しかしながら多剤併用の実態やそれに起因する有害事象の発生頻度に関する検討、問題解決のための人工知能 (AI) 応用はこれまで報告されてない。本研究では①循環器疾患患者を対象に多剤併用の実態と影響する要因、アウトカムとの関連について検討、②ビッグデータ解析による全国レベルでの薬物療法に関する安全性情報解析のためのデータベースを整備することにより、個々の患者に応じた重篤な副作用の発現が少ない処方提案・不適切な処方回避の為に AI 応用システム構築を目指す。

[成果と展望]

1. 副作用に関するデータマイニング: 院外処方データベース JMIRI を活用し Symmetry analysis により polypharmacy の副作用リスクへの影響を解析した。2. NDB による全国的実態把握: NDB 直接抽出とサンプリングデータ解析により Beers Criteria による非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の不適切処方が全国レベルで 20% を超える実態を明らかにした。3. 不適切処方のスクリーニング: 循環器疾患 JROAD-DPC データベースから Beers criteria に基づいた心不全に対する不適切処方の実態調査を行った (N=131,641; 774 施設)。心不全患者において NSAID が独立した再入院の規定因子となっていることが明らかになった。STOPP criteria での抗凝固薬・抗血小板剤に関連した不適切処方についても解析を行った (急性心筋梗塞・心不全・心房細動で入院した 725,888 症例)。NSAID 内服者では、入院後の新規出血および血栓塞栓症が多いことが明らかになった。4. 人工知能応用による予測ルール構築と有効処方パターン抽出: 患者背景データや薬剤処方内容 (ワトソンによる自然言語処理によるデータ抽出応用)、有害事象報告書 (副作用報告、プレアボイド

報告) を結合し、肝障害予測を最初のモデルケースとして検討した。サポートベクターマシンなどアンサンブル学習による精度向上を目指す。(追加) ACEI/ARB 服用を含む多剤併用と COVID-19 予後の関係調査研究: COVID-19 感染症患者の服薬歴と予後の関係について多施設共同研究をすすめている。



目指している成果

・ STOPP criteria または Beer's criteria による不適切な処方の実態解明
・ ポリファーマシーに影響する要因、アウトカムを分析し人工知能応用した副作用最小化モデル開発

患者さんに届けたいこと

・ 個々の患者さんに応じた重篤な副作用の発現が少ない処方の提案
・ 不適切な処方回避の為に人工知能 (AI) 応用システム構築

循環器疾患患者におけるポリファーマシーの実態と要因の把握に関する研究

秋下 雅弘

国立大学法人 東京大学医学部附属病院老年病科・教授

秋下雅弘¹、小島太郎¹、大野能之¹、赤澤宏¹、大石充²、清水敦哉³、浜田将太⁴、溝神文博³、桑木宏実⁵

1 国立大学法人東京大学医学部附属病院、2 国立大学法人鹿児島大学大学院医歯学総合研究科、3 国立長寿医療研究センター、4 一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会医療経済研究機構、5 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科

研究概要

循環器疾患患者におけるポリファーマシーのリスクとその予後への影響について解析を行った。地域のレセプト調査では、循環器疾患患者のポリファーマシーは肺炎による入院と関連しており、循環器疾患治療薬を含むポリファーマシーの見直しの必要性が示唆された。一方、老健施設のような循環器専門医がいない施設では循環器疾患治療薬の見直しが難しい実態も判明したが、循環器内科病棟・老年内科病棟で病棟薬剤師が処方見直しに関与した症例では退院時の薬剤数が少なかったことから、医薬協働による薬剤見直しを推進していくことが重要と考えられた。

【成果と展望】

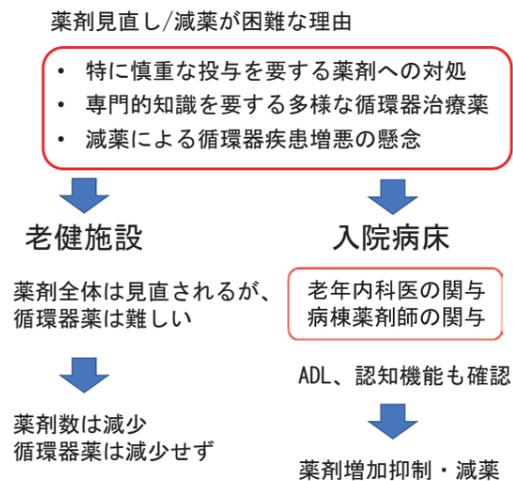
65歳以上の高齢者の地域レセプト解析（広島県呉市、67236名、平均77.2歳、男性40.6%）では、高血圧、虚血性心疾患、心不全および心房細動の症例の肺炎入院（4.3%に発症）の要因について検討したところ、薬剤数（特に6種類以上）及び要介護認定が有意な危険因子であった。「特に慎重な投与を要する薬剤」の該当薬も肺炎入院と関連しており、これらの見直しが重要と考えられた。

次に医療現場での循環器治療薬の見直しの実態について検討した。老健施設入所者1,318名の検討では、入所から2か月以内に薬剤全体の種類数は減少したが（5.9剤→5.4剤）、循環器疾患治療薬は減少を認めず、非専門医による見直しや減薬が難しいことが示唆された。一方、循環器内科病棟における調査（1,992名、平均75.1歳、男性61.0%）では、入院時6.7剤→退院時6.9剤と薬剤数に変化は無かったが、特に薬剤数が多い症例および病棟薬剤師が関与した症例において、薬剤数の減少を認めた。老年内科病棟（244名、平均84.9歳、男性39.8%）では、入院時6.3剤→退院時4.4剤と減少しており、薬剤師の確認や認知機能・要介護状態に関わらず全般的に減薬が行われていた。

以上より、ポリファーマシーは肺炎などの有害事象と関

連した。また、循環器治療薬の見直しは非専門医には困難である一方、専門医や薬剤師が介入する入院病床では薬剤の見直しが行われており、医薬協働の一層の推進の必要性が示唆された。

循環器疾患患者のポリファーマシー



目指している成果

- ・ 専門施設から介護施設まで多様な医療現場における循環器疾患の治療の実態解明。
- ・ 高齢循環器疾患患者におけるポリファーマシーとADL、認知機能との関連の解明。
- ・ ポリファーマシーに配慮した循環器疾患の薬物治療の開発。

患者さんに届けたいこと

高齢循環器疾患患者には多剤服用（ポリファーマシー）が多くみられ、肺炎などの有害事象につながる場合もある。循環器薬物療法のポリファーマシー改善と適正化には、医師と薬剤師の連携を図ることが大切である。

高齢心不全患者の多剤併用および薬剤性有害事象に関する診療実態調査

桑原 宏一郎

信州大学医学部循環器内科学教室

桑原宏一郎¹、元木博彦¹、小笹寧子²、加藤貴雄²

1 信州大学、2 京都大学

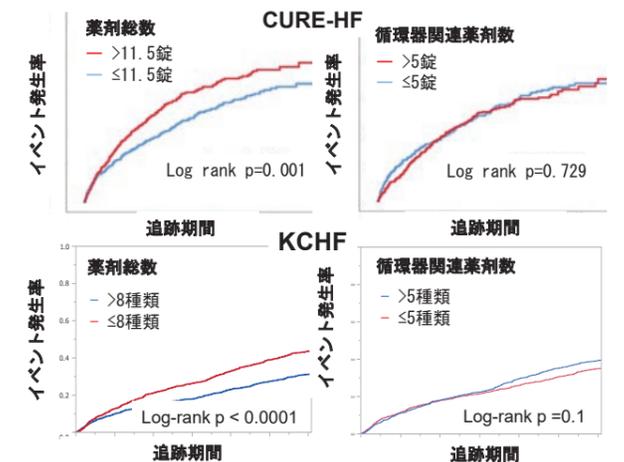
研究概要

研究目的は2つの多施設前向き登録研究（CURE-HF レジストリー：信州大学、KCHF レジストリー：京都大学）を用いて、急性心不全にて入院加療され退院時に処方された薬剤と退院後2年間の薬剤性有害事象・再入院・死亡との関連を明らかにすること、特に高齢心不全患者の多剤併用の現状を評価し、有害事象の発症頻度・内容・転帰について詳細に調査することにより、薬剤性有害事象の頻度の多い薬剤・患者の特徴を明らかにし、高齢心不全患者における治療薬の適応を再検討するためのエビデンス創出を行うことである。さらに本申請研究で得られた知見について、高齢心不全患者における薬剤性有害事象の発症予防のためのガイドライン作成の根拠となるエビデンスを関連学会・研究機関へ報告・提案する。

【成果と展望】

- ① CURE-HF レジストリー：退院時薬剤数が判明した患者863人の平均処方錠数は11.5錠であった。追跡期間中央値503日間で有害事象を発症した患者は447人で、退院時処方薬剤数は非発症群より有意に多かった。処方が11.5錠より多い患者は11.5錠以下の患者よりもエンドポイントの発症率が高く、退院時処方薬剤数は独立した予後規定因子であった。薬剤種別解析において循環器関連薬剤数は有害事象との関連が認められず、非関連薬剤数についてのみ関連が認められた。MMAS-8スコアを用いたアドヒアランス調査では、114例においてアドヒアランスと有害事象との関連は明らかでなかった。
- ② KCHF レジストリー：登録患者4056人のうち、退院時に自立歩行可能かつ退院後予後調査が実施可能であった2578人を評価対象とした。主要評価項目は退院1年後の死亡、あらゆる疾患の悪化による入院（症状の悪化を伴わない検査のみの予定入院や教育入院、予定手術のための入院は除く）の複合エンドポイントとされた。患者の年齢の中央値は77歳で退院時処方薬剤数の中央値は8種類であり、高齢心不全患者における多剤併用の実態が明らかとなった。追跡期間中央値は492日間で、薬剤数が0-8種類、9種類以上の患

者のエンドポイント発症率はそれぞれ31.4%、44.0%であり、退院時処方薬剤数は独立した予後規定因子であった（ $p=0.0008$ ）。循環器関連薬剤と非関連薬剤の種別に評価すると、循環器関連薬剤数はエンドポイント発生に関連が認められず、非関連薬剤数においてエンドポイントとの関連が認められた（ $P<0.0001$ ）。



展望：高齢心不全患者において、多剤併用は死亡を含めた有害事象の予測因子であったが、薬剤種別解析により循環器関連薬剤は予後悪化と関連しないことが示唆された。本患者群において、有害事象をもたらすポリファーマシーの認識は、非循環器関連薬剤にむけられるべきであると考えられ、適切な薬剤投与は継続してなされるべきであると思われた。

目指している成果

- ・ 高齢心不全患者の多剤併用の実態調査
- ・ 多剤併用と予後との関連調査
- ・ 循環器関連薬剤と予後との関連調査
- ・ 高齢心不全患者における心不全治療薬適応に関連するエビデンス創出

患者さんに届けたいこと

多剤併用患者は有害事象発生のハイリスク状態であると考えられたが、循環器関連薬剤より非関連薬剤の多剤併用が有害事象発生に関連していた。ポリファーマシーについては、有害事象に関連する薬剤と背景疾患を明らかにすることで、予防策を提案したい。

骨格筋ミトコンドリアとアミノ酸代謝に着目したサルコペニア先制医療の開発

伊藤 裕

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

伊藤裕¹、宮下和季¹、日下部徹²、石塚昌弘³

1 慶應義塾大学、2 京都医療センター、3 SBI ファーマ株式会社

研究概要

2017年に日本においてサルコペニアガイドラインが発表され、サルコペニアすなわち筋肉量が減少し、筋力、持久力などの身体能力が低下した状態が、一つの疾患単位として定義づけられた。サルコペニアの原因は、運動不足、加齢、基礎疾患など多様だが、筋肉を構成する蛋白の合成障害が共通する。天然アミノ酸であるアミノレブリン酸はミトコンドリア電子伝達を活性化する作用が知られており、サルコペニア治療への応用が期待できる。本研究では、アミノレブリン酸によるミトコンドリア活性化と、アミノ酸・蛋白代謝の再構成に基づく、新しいサルコペニア治療の提案を目指す。

[成果と展望]

最近になり、サルコペニアが心筋梗塞や脳卒中などの心血管病の発症リスク因子となることが報告され、国民福祉向上のためにサルコペニア対策が重要であると認識されるようになった。しかしながら、サルコペニアの原因は多岐にわたるため、その発症・重症化の要因・過程は十分理解されておらず、病態・病期に応じた治療法の選択ならびに、早期診断・早期介入の実現には至っていない。

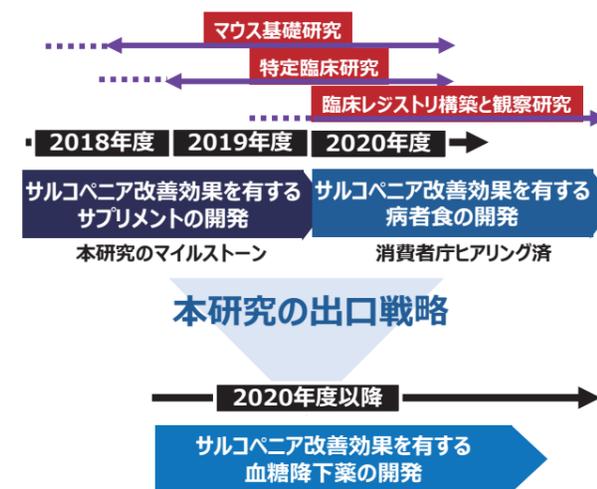
我々はこれまでの基礎研究で、骨格筋ミトコンドリア機能不全が筋肉量減少に先行するサルコペニアの早期病変となることを見出した(Kidney. Int. 2014)。骨格筋のミトコンドリア機能不全に伴うアミノ酸代謝障害と、サルコペニア関連遺伝子のエピゲノム変容がサルコペニア進展に関与することを示した(Endocrinology 2015)。

これらの研究成果を踏まえ、本研究ではミトコンドリア活性化に基づく、新しいサルコペニア対策の提案を目指して、外来通院患者を対象とした特定臨床研究を実施する。アミノレブリン酸カプセルを3か月間内服して、握力や筋肉量の改善を検討する研究計画で、目標症例50症例の同意取得を既に完了している。2020年度中に患者フォローが終了するよう、研究を遂行している。

本研究の成果を踏まえ将来的には、アミノレブリン酸を

含有する薬剤・サプリメントを開発し、運動が十分できない患者に対して、運動を模倣する手段を確立することを目指す。

骨格筋ミトコンドリアとアミノ酸代謝に着目したサルコペニア先制医療の開発：成果と展望



目指している成果

天然アミノ酸であるアミノレブリン酸は、筋肉のミトコンドリアを活性化することで、アミノ酸代謝を促進すると期待される。本研究では、外来通院患者を対象としたアミノレブリン酸投与の臨床研究を実施することで、効率よく筋肉量の減少(サルコペニア)を改善する方法の確立を目指す。

患者さんに届けたいこと

最近の研究で、運動不足で筋肉が減ってしまうと、心不全、心筋梗塞、脳卒中などの心血管病になりやすいことが分かりました。本研究では、運動と同様に筋肉を増やす可能性のある食成分について研究することで、運動の代わりとなるような食事のあり方を提案し、国民福祉に貢献します。

インクレチンシグナルを調節するサルコペニア治療薬の開発

山田 祐一郎

株式会社関西メディカルネット

山田祐一郎¹、矢部大介²、清野祐介³、藤田浩樹⁴

1 株式会社関西メディカルネット、2 岐阜大学、3 藤田医科大学、4 秋田大学

研究概要

消化管は外界から受けた食事などの刺激をもとにして生体各所に様々なシグナルを発信しているが、その一つであるインクレチンのシグナルが筋肉量を調節することを示唆する研究開発代表者らのヒトでの成果をもとに、その分子基盤を明らかにし、インクレチンシグナル調節と筋肉量の関連をマウス個体で示すとともに、受容体に作用する薬剤の開発を目指している。

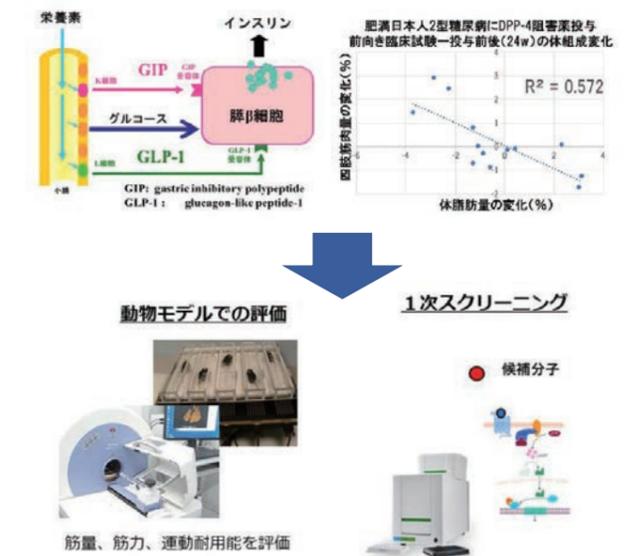
[成果と展望]

超高齢社会であるわが国では、エネルギー制限に伴う必要な栄養素(ビタミン・ミネラル・タンパク質など)の不足は筋肉量や筋力の低下を特徴とするサルコペニアを助長し、健康寿命を損なう。

外界と生体の境界にある消化管は外界から受けた食事などの刺激をもとにして生体各所に様々なシグナルを発信している。インクレチンはその代表的なシグナルであり、このシグナルを活性化する薬剤であるDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬が糖尿病の治療薬として上市されている。

本研究課題は、インクレチンシグナルが筋肉量を調節することを示唆する研究開発代表者らのヒトでの成果をもとに、その分子基盤を明らかにし、インクレチンシグナル調節と筋肉量の関連をマウス個体で示すとともに、受容体に作用する薬剤の開発を目指している。筋組織内に存在するFAP細胞にインクレチン受容体が発現し、この発現が筋傷害モデルで劇的に変動すること、これを欠損するマウスでは筋組織内の脂肪細胞沈着が少ないことなど、分子基盤の解明を進めるとともに、シグナルを抑制する機能分子のスクリーニング系を確立、欠損マウスにおける行動解析な

どを通じて、シグナル抑制の安全性の確認などを行っている。



目指している成果

- ・インクレチンシグナルが筋肉量を調節する分子基盤の解明
- ・インクレチンシグナル調節によるサルコペニア改善をマウス個体で実証
- ・インクレチンシグナルを調節する候補分子の同定

患者さんに届けたいこと

超高齢社会で筋肉量や筋力低下を特徴とするサルコペニアが増加する中、インクレチンシグナルの調節はサルコペニア改善に繋がることが期待されます。

高齢者の虚弱化の予防・先送りに資する 総エネルギー消費量の評価法に関する研究

勝川 史憲

慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

勝川史憲¹、前川聡²、佐々木雅也²、仲村秀俊³、田中茂穂⁴、高田和子⁵、檜垣靖樹⁶、阿部貴行⁷、畑本陽一⁸

1 慶應義塾大学、2 滋賀医科大学、3 埼玉医科大学、4 女子栄養大学、5 東京農業大学、6 福岡大学、7 横浜市立大学、8 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所

研究概要

虚弱な高齢者の症状としてみられる意図しない体重減少や筋肉量の減少を防ぐためには、一日の活動量、ひいては総エネルギー消費量(TEE)に見合う十分なエネルギーを摂取する必要がある。しかし、現時点では、一日に必要なエネルギーを個別に提示するためのエビデンスが整理されていない。本研究では、高齢者の中でも特にエビデンスが不足している要支援レベルの集団を対象として二重標識水(DLW)法による新規測定を実施し、対象特性別のTEEや身体活動レベルの推定法を立案した。加えて、過去にTEEとエネルギー摂取量の測定を実施した疾患患者の体重を追跡することにより、疾患の特徴に応じたエネルギー必要量も検討した。

[成果と展望]

＜歩行補助具使用者における加速度計を用いたTEEの推定＞
要支援高齢者において使用頻度の多い杖やシルバーカー等の歩行補助具が、加速度計によるTEEの推定誤差に与える影響は明らかではない。本研究では、歩行補助具使用者と独歩の高齢者を対象に加速度計による推定誤差を比較したところ、歩行補助具使用者においてTEEが有意に過小評価された(図1)。ただし、その原因は不明であり、TEE推定法について更なる検討が必要である。

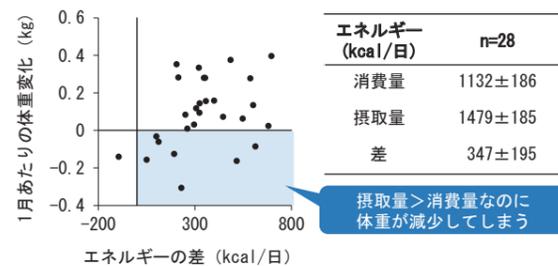
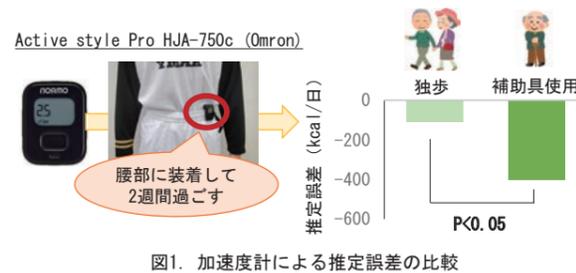
＜COPD患者のエネルギー必要量＞

COPD患者に対する栄養療法的重要性は認識されているものの、エネルギー必要量に関するエビデンスは不足しているため、国内ガイドラインでは具体的な推奨値が示されていない。そこで、GOLD分類I-IVのCOPD患者29名を対象にDLW法を実施したところ、体重あたりのTEEは38±5 kcal/kg/日であった。今後、呼吸器症状や筋力、抑うつ状態などとの関連性も解析し、TEEの個人差に影響を及ぼす要因についても検討が必要である。

＜高齢者施設におけるエネルギー計算の注意点＞

施設入所高齢者28名(85±6歳)を対象にDLW法と食事調査を実施し、その後の体重を1年間追跡した。その結果、7名において、TEEよりも多くのエネルギーを摂取しているにもかかわらず、その後の体重が減少した(図

2)。つまり、見かけ上はエネルギー必要量に見合う食事を摂取していたとしても、実際に吸収されるエネルギーは不足しているために体重が減少する可能性が示された。そのため、入所者の日々の体調や体重変化に合わせて、定期的に食事提供量の見直しをすることが大切である。



目指している成果

- 対象特性別のTEEや身体活動レベルと、それらの結果に基づく推定法の開発
- 基礎代謝量の推定式、および活動量計や質問票による身体活動レベルの推定法に関する妥当性の検討
- 総エネルギー消費量に基づいたエネルギー必要量の提案

患者さんに届けたいこと

高齢者の虚弱化をもたらす体重減少や筋肉量の減少を防ぐことは、健康寿命の延伸に重要です。本研究事業は、「健康を維持するにはどのくらい食べるとよいのか?」という患者様やそのご家族の疑問を解決する一助となり、エビデンスに基づいた食事療法を医療・介護界に提示致します。

糖尿病に起因する心筋拡張障害発症機序 および運動による予防効果の解明

ピアソン ジェームズ

国立循環器病研究センター

ピアソン ジェームズ¹、樋口隆弘^{2,3}、土持裕胤¹、曾野部崇¹

1 国立循環器病研究センター、2 ヴェルツブルグ大学、3 岡山大学

研究概要

近年、高齢化に加え、生活習慣病(高血圧、糖尿病、高脂血症など)の合併症増加に伴い、心不全における拡張不全患者の割合が増加している。現在、拡張不全の有効な治療法が確立されていないことから、我々は、拡張不全罹患率を減らすためには早期の予防が重要と考えた。そこで本研究開発は、拡張不全の前段階である拡張障害の発症機序を明らかに、生活習慣病の予防に有効とされる日常的な運動習慣が拡張障害の発症を抑制し得るかどうかを調べ、さらに、拡張障害発症と関連する早期診断バイオマーカーを同定することを目的とした。拡張障害の早期検出及び治療効果の判定に有用な診断方法を開発することで、拡張不全罹患率の低下、さらには治療法確立を目指す。

[成果と展望]

本年度の研究開発は、同一の遺伝背景を持つ雄性B6D2F1マウスを用い、環境要因(食餌内容、運動習慣)の違いが心筋の遺伝子・タンパク質発現にどのような影響を及ぼすのかについて網羅的に解析することで、①心室拡張障害発症の分子機構の解明、②習慣的運動による拡張障害発症予防効果の解明、および③拡張障害発症と関連する早期診断バイオマーカーの同定、の3つを目的とした。

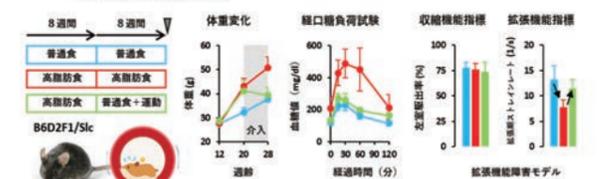
同マウスへの4か月間の高脂肪食投与は過体重やインスリン抵抗性発症に加え、左心室拡張機能の低下を示し、計画通りに拡張障害発症初期モデルの作成に成功した。このマウスに対し、高脂肪食投与2か月後より通常食投与と習慣的な低強度有酸素運動を行わせた結果、過体重やインスリン抵抗性発症が抑えられたのに加え、左心室拡張機能低下が抑制された。同マウスを用い、高輝度放射光を用いたX線小角散乱法によるin vivo心筋収縮タンパク質機能解析を2月に実施予定である。

現在、この左心室機能の変化を説明する遺伝子・タンパク質発現変化の解析を進めている。また、この心室拡張機能低下に関連して心筋から何かしらの物質が放出されている可能性を考え、細胞間シグナル伝達機構として近年注目されている血中エクソソームを分離・精製し、エクソソ-

ム内包マイクロRNAの解析にも着手した。エクソソーム内包マイクロRNAに左心室拡張障害と関連した変化が認められれば、心室拡張障害の早期診断マーカー開発、およびマイクロRNA創薬の足がかりとなることが期待される。

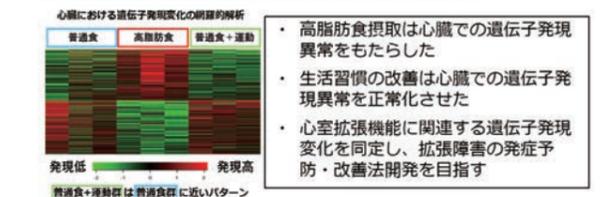
心筋拡張障害発症初期に対する生活習慣改善の影響

(1) 食事により肥満・糖尿病予備軍症状および心筋拡張障害を呈するモデルマウスを作成



生活習慣の改善(運動と食事介入)は肥満と耐糖能異常を改善させ、さらに心室拡張機能の低下を抑制した

(2) 長期間の高脂肪食摂取による心臓での遺伝子発現変化



- 高脂肪食摂取は心臓での遺伝子発現異常をもたらした
- 生活習慣の改善は心臓での遺伝子発現異常を正常化させた
- 心室拡張機能に関連する遺伝子発現変化を同定し、拡張障害の発症予防・改善法開発を目指す

目指している成果

- 心室拡張障害の発症機序解明
- 心室拡張障害の発症予防および改善を目指した運動処方(療法)の開発
- 心室拡張障害発症の早期診断バイオマーカーの同定

患者さんに届けたいこと

超高齢化社会において、心室拡張不全は誰にでも発症し得る疾患である。本研究開発を皮切りに、心室拡張障害の発症機序解明および予防・治療法の開発を進める一方で、心室拡張不全の知識や発症予防の意識を社会全体に広め、将来的には本疾患による死亡率やQOLを大幅に改善させたい。

新規老化関連分子を標的とした糖尿病大血管合併症治療法の開発

南野 徹

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科

南野徹¹

¹ 順天堂大学

研究概要

これまで我々は、テロメラーズ欠失マウスなどの老化モデルマウスや動脈硬化・心不全・糖尿病などの加齢関連疾患病態モデルマウスにおいて、臓器における老化細胞の蓄積が、臓器の老化をもたらすことによって、加齢関連疾患の発症・進展に関与することを示唆してきた。これらの病的臓器老化の進展は、臓器特異的な老化分子 p53 の欠失によって抑制されることがわかっているが、臨床的には直接 p53 を抑制することはがん化の危険性があり困難である。一方、最近の検討では、老化細胞の除去 (Senolysis) によりがん化を促進することなく、加齢関連疾患の病的老化の改善や寿命の延長がもたらされることが明らかになった。そこで本研究では、老化細胞を標的とした糖尿病大血管合併症治療法の開発を目指す。

[成果と展望]

(1) 新規老化細胞除去薬の開発に向けた基盤研究

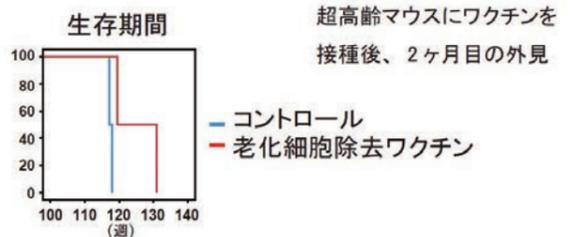
我々はすでに化合物のスクリーニングによって Senolytic に働くコンパウンドの同定に成功しており、動脈硬化モデルマウスにおいてその効果を確認している。今後はその作用機序について検証を加える。さらに培養系の Senolysis 評価系を用いて、アステラス製薬から提供されているドラッグリパーピングを目指したライブラリー、ブルボン社が保有している食品成分ライブラリーのスクリーニングを行った。その結果、ドラッグリパーピングの系では有効な薬剤を同定することができなかったが、食品の Herb 成分に Senolytic な作用がある (Senolytic Herb) ことが明らかとなったので、その作用機序の解明と糖尿病マウスモデルへの投与効果を検証している。

(2) 新規 Seno-antigen/SASP 因子の同定とそれらを標的とした治療法の開発に向けた基盤研究

オミックスデータにより同定した 6 種類の Seno-antigen のうち、ヒトの老化と関連性が指摘されている分子 Senescence-associated Glycoprotein (SAGP) について検証を進めたところ、SAGP を標的とした老化細胞除去ワクチンが動脈硬化の退縮効果だけでなく、高齢マウスに対するフレイルの改善効果などを示すことを観察し

ている (図)。さらに新規の Seno-antigen として、現在 2 つの分子、Senescence-associated transmembrane protein1 (SATM1) と Senescence-associated lysosomal protein1/2 (SALP1/2) に絞って、その生理活性や病的役割、発現制御などに関する解析を進めている。

老化細胞除去により病的な老化形質が改善



目指している成果

糖尿病に伴う血管病変に対する治療法の開発を通じて、広く加齢関連疾患の治療に応用可能な治療ストラテジーを開発し、医師主導治験などを通じて社会実装していくことを目指します。

患者さんに届けたいこと

老化細胞の除去治療は、糖尿病やその血管病変だけでなく、高齢者のフレイルや認知症、その他の加齢関連疾患にも有効である可能性があり、その成果は健康寿命の延伸につながるものと期待されています。

客観的な資料に基づく活動性及び各種睡眠障害が心血管・代謝障害に与える影響とその病態生理解明の開発研究

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

陳和夫¹、松田文彦¹、森田智視¹、中山健夫¹、平井豊博¹、若村智子¹、田原康玄¹、村瀬公彦¹、濱田哲¹、中塚賀也¹

¹ 京都大学

研究概要

進行中の 1 万人の大型ゲノム「ながはまコホート」第 3 期において、2 期と同様に各種睡眠障害と身体活動量を客観的に測定することにより、睡眠時無呼吸、短時間睡眠、睡眠分断、不眠、身体活動量などの生活習慣と生活習慣病との関連を検討し、さらに睡眠関連パラメーターが生活習慣病の発症にどの程度影響するかを明らかにする。ゲノムコホートの特徴を生かして、各種睡眠障害・身体活動量が生活習慣病発症に至る遺伝学背景を明らかにするとともに、オミックス、特にメタボローム解析に重点を置き、睡眠時無呼吸を中心とした睡眠障害発症時のバイオマーカー探索を試みる。3 期終了後も長期的に患者の生活習慣病発症の動向を検討する可能性もある。

[成果と展望]

参加者は 9850 人でしたが、9109 人 (全体の 92.5%) が研究に賛同され、測定が取得可能であった 7713 人 (全体の 78.3%) を解析対象としました。

睡眠時無呼吸の全体の程度と頻度は、正常範囲内が 41%、軽症が 47%、中等症が 10%、重症が 2% でしたが、高齢、肥満になるほど頻度は高くなりました (図 1)。特に 40 歳未満では、肥満になると、治療が必要な中等症以上の睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の頻度は 40 倍にもなりました。男性 > 閉経後女性 > 閉経前女性の順に、同じ肥満度であっても SAS の頻度が高い結果でした。肥満がなくても、生活習慣病があると中等症以上の SAS の頻度上昇との関連が高い結果でしたが (高血圧有: 2.3 倍、糖尿病有 1.5 倍、脂質異常症有 1.5 倍、メタボリック症候群有 2.2 倍)、これらの生活習慣病に肥満が重なると、さらにその関連度が上昇しました。肥満も生活習慣病もない人 < 生活習慣病だけある人 < 肥満だけある人 < 肥満も生活習慣病もある人、の順に、治療が必要となる SAS との関連度が高くなりました (図 2)。本研究では眠気や主観的な睡眠の質の低下は SAS と関連は認められませんでした。

今回の結果からは、肥満がなくても生活習慣病があれば SAS 頻度上昇に注意する必要があることがわかりました。

また、アジア人は欧米人と比較して肥満が少ないために SAS が少ないと思われていましたが、他の民族での研究と比較しても、その頻度に大きな差はなく、やはり SAS の存在に注意する必要があると言えます。

年齢が若いほど、肥満により SAS の頻度は急激に増える。生活習慣病により SAS の頻度は増える

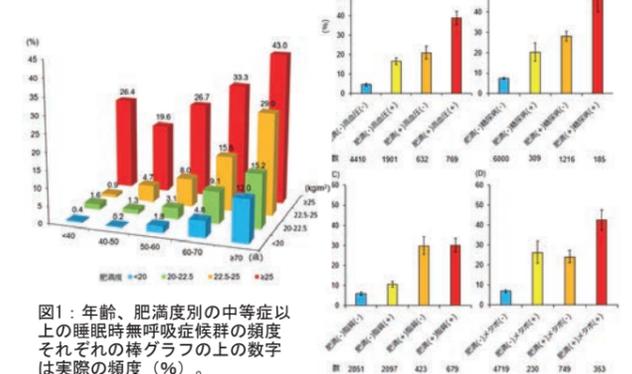


図1: 年齢、肥満度別の中等症以上の睡眠時無呼吸症候群の頻度。それぞれの棒グラフの上の数字は実際の頻度 (%)。

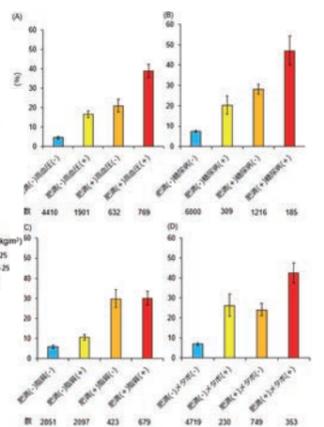


図2: 肥満・生活習慣病の有無別の中等症以上の睡眠時無呼吸症候群の頻度 (Eur Respir J. 2020)

目指している成果

本邦における睡眠障害 (睡眠時無呼吸、睡眠時間の長短、睡眠分断) と生活習慣病との関連・影響と健康寿命への対策を論文として明らかにすること。
・継続的な資料による睡眠時無呼吸・睡眠障害と生活習慣病の関連と影響の解明
・睡眠呼吸障害による代謝物 (メタボローム) の同定

患者さんに届けたいこと

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して、健康寿命の延伸のためには通常の日中の病気の管理だけでなく、人生の 25 ~ 30% を過ごす睡眠時間帯の健全さが重要であることを示し、健全な睡眠をとるための対策を示す。

血管病変の指標となる バイオマーカーの開発

石川 義弘

公立大学法人 横浜市立大学 大学院医学研究科 循環制御医学

石川義弘¹、梅村将就¹、横山詩子²、益田宗孝¹、田栗正隆¹、大竹則久³、小堀宏樹³

1 公立大学法人横浜市立大学、2 学校法人東京医科大学、3 東ソー株式会社

研究概要

腹部大動脈瘤 (AAA) は無症状に進行し、破裂すると致死的な経過をとる疾患である。AAA 患者血漿・組織を利用し、動脈中膜の成分の一つであるミオシン重鎖 11 (MYH11) が大動脈瘤患者血漿で上昇し、健康者との識別に有用であることを明らかにした。腹部大動脈瘤患者の検出効率の優れたミオシン重鎖 11 に対するモノクローナル抗体を開発した。ミオシン重鎖 11 測定アッセイ系確立し、大動脈瘤を対象に保険収載された体外診断用医薬品の開発を行う。

[成果と展望]

免疫測定試薬の開発に関しては、開発に必要な情報であるミオシン重鎖 11 の血中分子様態の解明及びそれに基づくモノクローナル抗体の開発は進んでおり、検出確認を随時行っている。さらに検出しやすい条件を検討し、試薬完成のめどを立てる。この結果をもとに PMDA の対面助言のスケジュールを策定する。ヒト検体を用いた臨床研究については、現在、臨床研究の倫理申請が認可され、大動脈瘤患者の血液サンプル及びそのコントロールサンプルの収集を開始した。目標である 30 検体ずつの収集を行う。

現在、ミオシン重鎖 11 を用いた臨床研究が進んでおり、マウスに対して特異的に認識するミオシン重鎖 11 の抗体検定もすすんでいる。腹部大動脈瘤疾患モデル動物から得られた血液サンプルを用いてミオシン重鎖 11 の診断精度を評価する。同時に、血液サンプルから新規の診断バイオマーカーのスクリーニングを行う。同定することができれば、先に見つけたミオシン重鎖 11 と組み合わせることで、より精度の高い腹部大動脈瘤の早期診断が期待できる。



目指している成果

血管病変の末期像の一つが大動脈瘤だが、その進行を示す簡便なバイオマーカーは開発されていない。そのため、大動脈瘤患者の血中ミオシン重鎖 11 濃度の上昇を、新規モノクローナル抗体試薬を用いて証明する。本研究により動脈硬化が大動脈瘤に至る過程で、ミオシン重鎖 11 のバイオマーカーとしての有用性を検討する。最終的には大動脈瘤などの動脈硬化性疾患のバイオマーカーの開発と、診断試薬の発明・臨床応用を目標とする。また、より診断の精度を高めるために新しいバイオマーカー探索を行い、同定し、ミオシン重鎖 11 と組み合わせることで診断精度を高めることも目指す。

患者さんに届けたいこと

大動脈瘤があるかどうか、又は大動脈瘤が拡大しているかを血液検査から正確・簡便に診断・予測できるようなシステムを作ることを目的とします。血管の細胞成分のうちの一つが大動脈瘤の患者さんの血液中で多くなっていることが先行研究で示されています。この成分を血液検査で高精度に検出できるようになると、少量の血液成分で大動脈瘤の診断ができ、大動脈瘤の進行が予測できるようになることが期待されます。

DNA 損傷応答・核形態の機械学習による心不全の 予後・治療応答予測モデルの構築

小室 一成

東京大学医学部附属病院 循環器内科

小室一成¹、尾上健児²、山西芳裕³

1 東京大学医学部附属病院、2 奈良県立医科大学、3 九州工業大学大学院

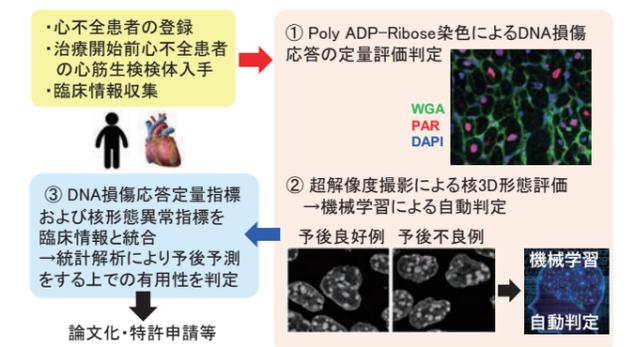
研究概要

心不全は心臓疾患の終末像であり、がんと並んで世界中で多くの人の命を脅かしています。これまで我々は、心筋細胞の DNA 損傷や核形態の異常が心不全患者さんの臨床経過や治療応答性を規定していることを明らかにしてきました。本研究では、心不全の精密検査として日常臨床で採取する心臓組織検体を用いて DNA 損傷応答や核形態を人工知能・機械学習で解析することで、心不全患者の予後や治療応答性を予測するモデルを開発することを目指しています。また、DNA 損傷応答や核形態の情報を、心臓組織に存在するあらゆる細胞の遺伝子発現情報 (ゲノム・シングルセルトランスクリプトーム・エピゲノム) と連結して解析することで、個々の患者さんの心不全分子病態を詳細に明らかにすることを目指しています。

[成果と展望]

- 令和 2 年度の成果および展望について以下に記載します。
- 患者登録、検体取得：現時点で 238 例の心不全患者さんの登録および検体収集、さらには切片作成を終えており、現在順次 DNA 損傷応答・核形態解析を実施しています。
 - DNA 損傷応答イメージングと定量評価：昨年度に東大症例の心不全患者 (58 例) の DNA 損傷応答シグナルを解析し、予後不良・治療応答不良例において DNA 損傷応答シグナル陽性心筋細胞が有意に多いことを報告しました (Ko, Komuro et al. JACC Basic Transl Sci. 2019)。令和 2 年度は、奈良県立医科大学の 29 例の心不全患者の心臓 DNA 損傷応答シグナル解析を実施することで同様の結果が得られ、仮説の妥当性が検証されました。本年度末までに 100 例の心不全患者の心臓組織を用いた DNA 損傷応答解析を実施する予定です。
 - 核形態イメージング：心筋組織から核画像を切り出して機械学習解析を行う技術を確認しました。具体的には、核形態を楕円フィッティングにより核の歪さを定量評価する技術を確認して個々の核をパラメトリックに解析で

きるようにだけでなく、ひとつひとつの核情報を画像として取り込みディープラーニング (畳み込みニューラルネットワーク) により分類するノンパラメトリックな解析技術も確立しました。この手法により、現在のところ健康者と心不全患者の核を 80% 程度の精度で分類できていますが、さらなる精度向上を目指すとともに、これにより患者の予後・治療応答性を予測するモデルの構築に取り組んでいます。



目指している成果

- 本研究では以下 3 つの成果の達成を目指しています。
- DNA 損傷応答・核形態を人工知能・機械学習により解析するアルゴリズムの開発
 - DNA 損傷応答・核形態により心不全患者の予後・治療応答性を予測するモデルの開発
 - DNA 損傷応答・核形態とゲノム・オミックス情報を連結した心不全患者の分子病態の解明

患者さんに届けたいこと

世界中で心不全によって多くの人の命が脅かされているにも関わらず、現時点では、個々の患者さんの心不全の発症メカニズムに基づいた治療を提供できていません。本研究により、心不全の本質的な原因である DNA 損傷の程度によって患者さんを層別化して、個々の患者さんに適切な治療法を提供できる医療を創っていきたくと考えています。

洞不全症候群の臨床情報・遺伝学的解析に基づく リスク層別化アルゴリズムの開発

大野 聖子

国立循環器病研究センター

大野聖子¹、蒔田直昌¹、草野研吾¹、相庭武司¹、高橋篤¹、西村邦宏¹、石川泰輔¹、田中敏博²、安部治彦³、堀江 稔⁴、三浦克之⁴、奥村恭男⁵、喜多義邦⁶、前村浩二⁷、朝野仁裕⁸、庄田守男⁹、中島忠¹⁰、牧山武¹¹、林研至¹²、桑原宏一郎¹³

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人東京医科歯科大学、3 学校法人 産業医科大学、4 国立大学法人滋賀医科大学、5 学校法人日本大学、6 公立大学法人 敦賀市立看護大学、7 国立大学法人長崎大学、8 国立大学法人大阪大学大学院、9 学校法人東京女子医科大学、10 国立大学法人群馬大学、11 国立大学法人京都大学、12 国立大学法人金沢大学、13 国立大学法人信州大学

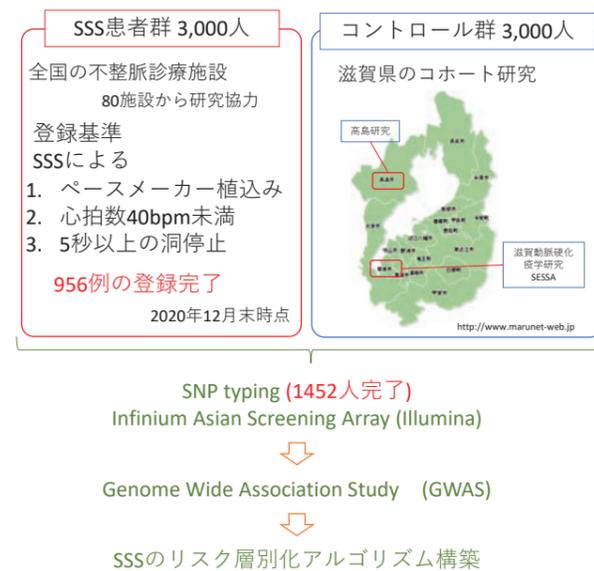
研究概要

洞不全症候群 (Sick Sinus Syndrome, SSS) は高齢化とともに増加する不整脈であり、心不全や脳卒中の併発を招く。SSS 発症には加齢を含めた環境要因や遺伝的要因が関与している。SSS に合併することの多い心房細動 (AF) については、その遺伝的背景が多くのゲノムワイド関連解析 (GWAS) で明らかにされてきているが、SSS についてはほとんど解明されていない。さらに SSS には有効な治療法がなく、ペースメーカー植え込みが唯一の治療法であり、患者や家族の負担は大きい。そこで本研究では SSS に関する GWAS を実施し、その遺伝的背景を解明するとともに、遺伝的リスクスコアを作成し、リスクに応じた個別化予防・治療に関するエビデンス創出を目指す。

【成果と展望】

令和2年度は主に SSS 症例の登録とコントロールサンプルを含めた遺伝子多型のタイピングを実施した。SSS 症例は国循バイオバンクから SSS 患者を抽出するとともに、研究協力施設からの登録により収集した。国循バイオバンク症例については、SSS 患者リストを元に、登録基準 (SSS による、1. ペースメーカー植込み、2. 心拍数 40bpm 未満、3. 5 秒以上の洞停止) に適合する患者を登録した。また研究協力施設からは、上記基準に適合する SSS 患者についてデバイス外来時および新規ペースメーカー植え込み時等に同意をいただき、登録を進めた。新型コロナの影響により、登録者数は伸び悩んだものの、2020 年末までに 956 人の登録が完了している。一方コントロールサンプルについては、滋賀県の一般住民を対象としたコホート研究 (滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA)、高島研究) で心拍数 50bpm 以上の人を抽出した。遺伝子多型 (SNP) の同定は東アジア人に多い SNP を搭載しているイルミナ社の Infinium Asian Screening Array を使用し、現在までに患者群・コントロール群併せて 1452 人のタイピングが完了している。今後、国循バイオバンク・研究協力施設

からの SSS 患者登録を進めるとともに、早期に SNP タイピングを完了し、GWAS 解析・リスク層別化アルゴリズム構築へと進めていく。



目指している成果

本研究では、SSS のリスク層別化アルゴリズム構築し、このアルゴリズムを使用することによって、早期に SSS 進行のリスクを評価し、心不全・脳卒中発症を未然に防ぐことを目指している。さらに遺伝的背景に基づいた、SSS の新規治療法の開発へとつなげていく。

患者さんに届けたいこと

洞不全症候群は高齢になるにしたがい発症が増えていく疾患で、現時点で有効な治療法はペースメーカー植込みしかありません。また洞不全症候群は心不全や脳卒中のリスクとなることがわかっています。そこで私たちは、洞不全症候群になりやすい人を遺伝的な情報に基づいて分類し、必要な方には早くから治療をできるような社会にしていきたいと考えています。

東アジア特有の高血圧・脳梗塞リスク *RNF213*p.R4810K 多型の迅速判定法の確立と判定拠点の構築

猪原 匡史

国立循環器病研究センター

猪原匡史¹、西村邦宏¹、古賀政利¹、野口倫生¹、山本由美¹、吉本武史¹、早川直樹¹、相庭武司¹、冨本秀和²、水野敏樹³、川本未知⁴

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 三重大学医学部附属病院、3 京都府立大学法人京都府立医科大学、4 神戸市立医療センター中央市民病院

研究概要

東アジア特有の高血圧・脳梗塞リスク *RNF213* p.R4810K 多型に基づく *RNF213* 関連血管症の概念を確立し、頭蓋内血管狭窄症を含め、関連する循環器疾患の早期予防法の確立に繋げることを目標とする。そのため、*RNF213*p.R4810K 多型の迅速判定法の確立と他施設 (京都府立医科大学および三重大学) から検体を受け入れる判定拠点の構築を行い、脳卒中 1600 症例の臨床情報と遺伝情報を electronic data capture システムで登録・管理した後、*RNF213* 多型と臨床所見との関連性を明らかにする。

【成果と展望】

本研究課題では、①国立循環器病研究センターの脳卒中患者の *RNF213* p.R4810K 多型の有無と臨床症状のデータベース化、② *RNF213* p.R4810K 多型迅速判定法の確立、③ *RNF213* p.R4810K 多型判定の国内拠点の形成を行っている。令和2年度中に、脳卒中 (脳梗塞、脳出血含む) 1600 症例分の多型判定を終え、electronic data capture システムを構築し、これまでに 1217 症例の臨床情報と *RNF213* 多型情報の登録を行った。また、血液 1 μl もしくは唾液からの *RNF213* p.R4810K 多型判定の迅速化を行い、検体採取後に最速 50 分で *RNF213*p.R4810K 多型の判定を行う体制を構築した。さらに、分担研究施設である京都府立医科大学から、脳梗塞患者の臨床情報と検体を受け入れ、多型判定後に結果を返却する仕組みを構築し、実際に運用を行った。他施設からの検体受け入れも開始し、脳梗塞の病型分類 (つまり、東アジア特有の *RNF213* 血管症の診断) に寄与する仕組みが構築できた。令和3年度中には 1500 症例のデータから、本多型保有者の脳梗塞発症や再発を促進する環境要因を明らかにし、この東アジア特有の脳梗塞病型の治療・予防に直結

するエビデンスの創出、さらには *RNF213* 血管症の疾患概念の確立を目指す。



目指している成果

東アジア特有の高血圧・脳梗塞のリスクと判明した *RNF213* p.R4810K 多型の脳卒中症状・予後との相関解析、さらに多型迅速判定法の確立と判定拠点の構築を行う。 *RNF213* 血管症という新たな疾患概念を確立するとともに、発症促進因子を明らかにすることで治療法・予防法の開発を目指す。

患者さんに届けたいこと

日本人全体の約 2%の方にみられる *RNF213* p.R4810K 多型、つまりは遺伝的な素因を保有していても、脳梗塞を発症する方としない方がいます。両者の差異、つまり何が発症を促進しているかが明らかとなれば、脳梗塞の予防法の確立につながる事が期待されます。

光干渉断層イメージングの AI 解析に基づく急性心筋梗塞発症予測法の開発

上村 史朗

川崎医科大学 循環器内科

上村史朗¹、三宅淳²、新岡宏彦²、赤阪隆史³、久保隆史³、渡邊真言⁴、添田恒有⁴、久米輝善¹、山田亮太郎¹、坂田泰史²、宮本恵宏⁵

1 川崎医科大学、2 大阪大学、3 和歌山県立医科大学、4 奈良県立医科大学、5 国立循環器病研究センター

研究概要

急性心筋梗塞 (AMI) は脂質沈着に富む不安定な冠動脈プラーク (VP) が破綻して発症する。最近 VP の診断には血管内イメージングである光干渉断層法 (OCT) が応用されているが、複雑な OCT 画像を判断するには医師の熟練が必要、患者数や読影に用いる画像数が非常に多いなどの要因から、診断における革新的なアプローチが望まれている。本研究では、AMI 発症予防の観点から、OCT の画像情報を人工知能 (AI) に深層学習させ、AMI の発症に関連する VP の診断を高精度に自動化する技術を開発すること、さらにハイリスクな VP を有する患者の臨床的背景と転帰を同時に解析することにより、AMI 発症予測・予防策を確立することを目的としている。

【成果と展望】

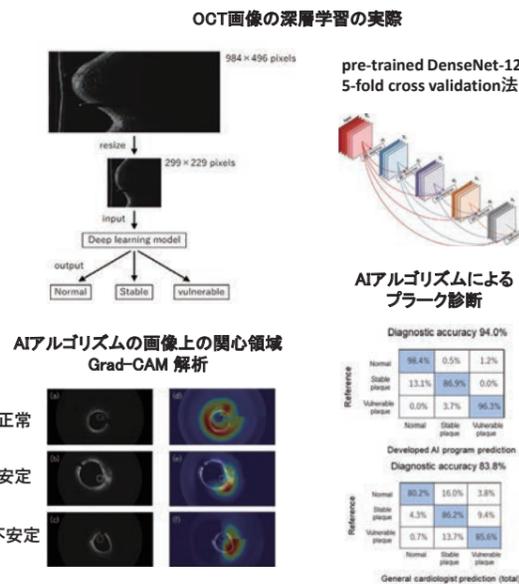
本研究では、過去に冠動脈に対して OCT によるプラーク評価が行われた患者 1800 例 (正常冠動脈 600 例、安定プラーク 600 例、不安定プラーク 600 例) を対象とした。延べ約 90,000 枚の OCT 画像について、OCT 診断の専門医師がプラークの不安定性を 3 段階 (不安定、安定、正常) にラベルし、deep learning 法を用いて OCT の AI 診断アルゴリズムを構築した。実際には、全体の 80% を訓練データ (教師データあり解析: 5 回の cross validation)、残り 20% をテストデータとして検証を行った。また、AI で解析した OCT 画像データを患者の臨床背景や転機と統合的に解析を行った。

【得られた結果】

- 冠動脈プラークの不安定性に関する OCT 診断の専門家の診断を Gold Standard とした場合、今回開発した AI アルゴリズムは正答率 94.0% を発揮した。一方、一般循環器内科医の正答率は 83.8% であった。
- 患者 1800 例を AI によって診断された冠動脈プラークの不安定性に基づいて 3 群に分類したところ、AI が不安定プラークを有すると判断した患者は、安定プラークまたは正常冠動脈を持つ患者に比べて、2 回目の冠動脈イベントを発症する確率が有意に高かった。

【今後の展望】

本研究では血管内イメージング (光干渉断層法: OCT) を用いて冠動脈プラークの微細形態を記録し、その不安定性を人工知能 (AI) で解析することによって、急性心筋梗塞発症の予測法を開発することが可能になったと考え、臨床応用を目指したい。



目指している成果

・撮像した画像の自動診断が行える光干渉断層 (OCT) 診断装置の臨床応用
冠動脈プラークの不安定性を自動に診断できる AI アルゴリズムを搭載した OCT 診断装置を完成させることによって、実地診療における経皮的冠動脈形成術 (PCI) 治療の質と安全性の向上、冠動脈イベントの効率的な再発抑制に寄与したい。

患者さんに届けたいこと

急性心筋梗塞は突然に発症し死亡することもある頻度の高い病気です。本研究によって心筋梗塞を発症する危険性の高い患者さんを事前に見つけることができると、効率的な予防対策を講じることができます。

腎 functional MRI と AI による慢性腎臓病の進行リスク評価システムの構築

岡田 浩一

埼玉医科大学医学部腎臓内科

岡田浩一¹、井上勉¹、小澤栄人¹、石川雅浩¹、新津守¹、柏原直樹²、玉田勉²、神田英一郎²、南学正臣³、阿部修³、伊藤裕⁴、陣崎雅弘⁴、山縣邦弘⁵、長井幸二郎⁶、原田雅史⁶、向山政志⁷、山下康行⁷

1 埼玉医科大学、2 川崎医科大学、3 東京大学、4 慶應義塾大学、5 筑波大学、6 徳島大学、7 熊本大学

研究概要

【目標】 今後の悪化が予想される慢性腎臓病患者を正確に診断し、現在既に提供可能な治療法を効率的に組み合わせ、現実的で実効性のある慢性腎臓病対策を早期に実現する。結果として、新たに透析を始める患者数を減少し、同時に、脳・心血管疾患の発症も抑制することを目標とする。
【内容】 上記の目的を達成するために、①既に多くの病院で利用可能な 3 テスラの MR 装置 (Magnetic Resonance; 磁石の力で体の内部を画像化する医療機器) と、特別な撮像プログラムを使って、腎臓の機能的 MR 画像 (functional MRI) を取得する。②機械学習を応用した新たな方法で MR 画像を分析し、従来の腎生検 (背中から針を刺す) を受けずに、非侵襲的・定量的・多角的な腎臓病の診断を実現する。

【成果と展望】

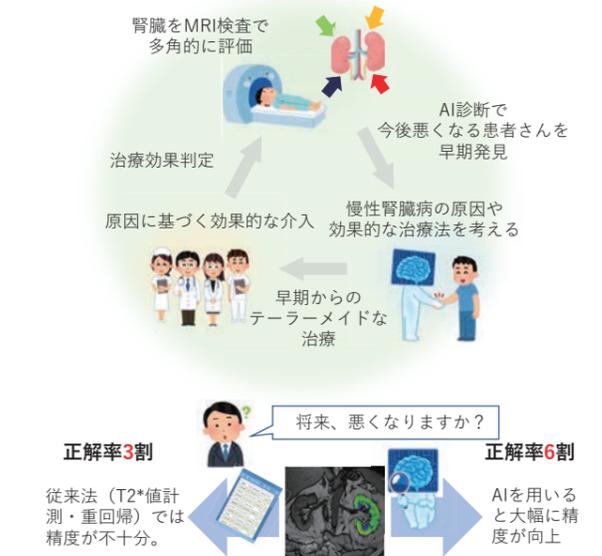
【基幹施設で撮像された MR 画像を用いた AI 診断法の開発と従来法との比較】

- 単施設で撮像された MRI を利用して、「腎臓の画像から、将来、透析になる患者さんを予想できるか？」という課題について、①従来法を改良した測定法 (twelve-layer concentric objects method 法) と分析法 (重回帰分析)、② AI (特に機械学習) を利用した分析法、との比較を行った。
- 昨年度の研究結果から、多施設間で比較可能と予想された BOLD MRI (blood oxygenation level dependent MRI) の T2* map (腎臓内の酸素の量を反映した画像) を解析対象とした。①には昨年度開発したソフトウェアを用いた。②は日本アイ・ビー・エムの技術協力を得た。結果、従来法での正解率は約 3 割、AI 診断法では約 6 割であった。改良の余地はあるが、方法論として成立する可能性が高いという結果を得た。AI 診断法は、従来法の精度を大きく向上できる可能性が示唆された。

【多施設の MR 画像を用いた AI 診断法の可能性の検討】

・MR 画像は多施設間の比較が困難であるとされている。また、AI 診断の堅牢性は学習に用いる教師データの多様性に依存するため、開発施設以外では精度が悪化することが知られている。本研究成果を一般化するには「MR 画像の比較可否」および「機械学習法における過学習」の両方

の問題点について検討・克服する必要がある。
・昨年度、全参加施設で各 MR 機器に合わせた撮像プログラムを準備した。今年度は、患者さんのご協力を頂いて実際に MRI を撮像し、匿名化後に基幹施設に回収、従来法と AI 診断法の両方を実施し、精度の比較と問題点の抽出および改良を行っている。



目指している成果

- 核磁気共鳴 (MR) 装置で腎臓を詳しく調べるための「機能的 MRI」撮像法の開発。
- 機械学習を応用して、医用画像を包括的かつ目的別に定量評価する方法の開発
- 新薬の臨床試験の効率化・小規模化による倫理性・経済性の向上
- 本邦発の特許申請および論文発表。

患者さんに届けたいこと

本研究が実現すると、以下のことが可能になります。
・糖尿病や高血圧の患者さんの中で、腎臓が悪くなり易い方を早期に発見し、適切な治療を受けて頂いて、腎臓病の悪化を防ぐこと。
・腎臓が悪い患者さんに発症しやすい脳卒中や心不全の危険性を減らすこと。

生活習慣病を伴う複数疾患を有する高齢者に対する栄養療法支援アプリ作成に関する研究

鈴木 敦詞

藤田医科大学医学部 内分泌・代謝内科学

鈴木敦詞¹、清野祐介¹、牧野真樹¹、伊藤明美²、清野裕³、山田祐一郎³、北谷直美³、矢部大介⁴、西村佳代子⁵、藤田浩樹⁶、中山真紀⁷、柏原直樹⁸、幣憲一郎⁹、市川和子¹⁰、室谷健太¹¹、加藤大也¹²、傍島裕司¹³、黒江彰¹⁴、長嶋一昭¹⁵

1 藤田医科大学、2 藤田医科大学病院、3 関西電力病院、4 岐阜大学大学院、5 岐阜大学医学部附属病院、6 秋田大学大学院医学系研究科、7 秋田大学医学部附属病院、8 川崎医科大学、9 京都大学医学部附属病院、10 川崎医療福祉大学、11 久留米大学、12 JA 愛知厚生連豊田厚生病院、13 大垣市民病院、14 彦根市立病院、15 京都桂病院

研究概要

高齢者糖尿病患者対象の栄養指導に関するシステムティックレビューと人工知能を用いた研究結果とをもとに策定した臨床研究を通して、栄養指導の効果予測因子を明らかにし、生活習慣病を伴う複数疾患を有する高齢者に対する栄養療法支援アプリを作成する。

1. アプリ作成のための臨床研究

- ・2型糖尿病もしくは慢性腎臓病を有する65才以上の高齢者を対象とした、観察期間1年間の介入研究
- ・介入の内容：通常診療下における栄養指導
- ・評価項目：HbA1c、腎症病期（含む透析導入）、体組成、筋力の変化量に対する栄養指導に関連する項目との相関

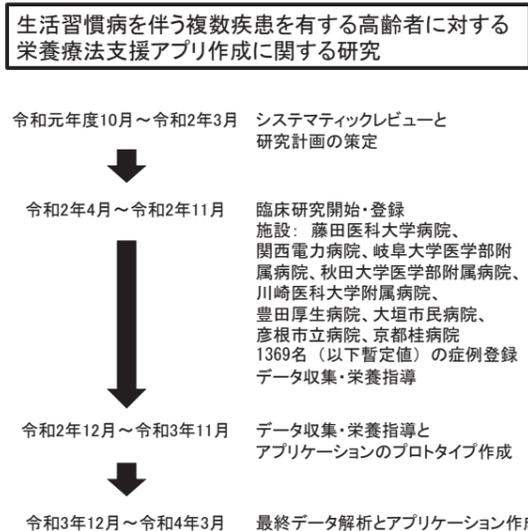
2. 栄養療法支援アプリの作成

上記の臨床研究の結果をもとに、栄養指導の際に参照するアプリを開発する。

【成果と展望】

令和元年度に策定した臨床研究計画に基づき、糖尿病もしくは慢性腎臓病に対する専門性の高い診療が行う国内施設において、多施設共同研究を開始した。目標症例数を確保するために、臨床研究を行う施設数を拡充し、藤田医科大学病院をはじめとした国内9施設において試験参加登録をおこなった。令和2年4月の研究開始段階で新型コロナウイルス流行による受診回避、電話診察の増加による研究参加困難などが生じたため、試験登録・組み入れの期限を当初計画の令和2年9月末日から令和2年11月末日まで2ヶ月間延長した。最終的に合計患者数1369名（以下暫定値）の症例登録がなされ、管理栄養士による栄養指導が行われた。その内訳は、糖尿病単独群、慢性腎臓病単独群、糖尿病＋慢性腎臓病群、糖尿病＋サルコペニア群、慢性腎臓病＋サルコペニア群、糖尿病＋慢性腎臓病＋サルコペニア群である。今後、6ヶ月後にフォローアップの栄養指導とデータ収集、12ヶ月後に最終データを収集し、栄養指導の各疾患に与える臨床的な影響を解析する。12ヶ月後のデータ収集は令和3年11月末日までに行われるため、このデータをもとに、令和3年12月から令和4年3

月の間にアプリケーション開発を行う。アプリケーション開発期間が比較的短いため、6ヶ月後のデータをもとにプロトタイプアプリケーションをあらかじめ作成することで、研究期間内に成果物がえられるように計画している。



目指している成果

本研究を通じて、複数の疾患を有する高齢者の栄養指導において、医師とともに管理栄養士が参照することで、個人個人で重点化する指導項目・内容を明確化し、バランスのよい指導を行うためのアプリケーションの開発を目指している。

患者さんに届けたいこと

年を重ねるとともに複数の疾患が重なり合うことが増加する。このアプリを臨床の現場で医師とともに管理栄養士が用いることで、個人個人の状態にあわせた栄養指導が行いやすくなる。すなわち、より一層効率的で安全な栄養指導が可能となることが期待される。

壮年期就労者を対象とした生活習慣病予防のための動機付け支援の技術開発に関する研究

津下 一代

学校法人香川栄養学園 女子栄養大学

津下一代¹、林芙美¹、川村孝²、岡村智教³、榎田出⁴、加藤公則⁵、武藤繁貴⁶、森口次郎⁷、坂根直樹⁸、尾上剛史⁹、西田一貴⁹、中田由夫¹⁰、丸谷美紀¹¹

1 女子栄養大学、2 京都大学環境安全保健機構、3 慶應義塾大学、4 武田病院健診センター、5 新潟大学、6 聖隷健康診断センター、7 京都工場保健会、8 国立病院機構京都医療センター、9 名古屋大学、10 筑波大学、11 国立保健医療科学院

研究概要

動機付け支援とは、メタボ予備群に対し原則1回の面接を行う特定保健指導である。本研究では壮年期勤労者の健診・保健指導データ分析により、効果の出にくい対象者の特性を分析した。この対象者群に対して、初回面接時に本人の特性にあわせたアプリを紹介し導入支援することの効果性を明らかにする。また対象者特性と市販アプリとのマッチング法について研究する。実証研究として1,000人規模でRCT（DOUKI-APP Study：通常群と導入群）を実施、アプリ利用者割合、生活習慣、体重、検査値の変化を比較する。6種の市販アプリ（食生活、運動2種、節酒、ピアサポート、体型計測）を用い、教材や指導フローを作成している。3か月後評価をもとに、保健指導とICT支援とのよりよい適合性について検討する。

【成果と展望】

1) 既存データの分析

①保健指導機関統合データベース分析：動機付け支援参加9,200件にて6か月後の変化を分析した。体重減少量（率）に影響する因子として、参加回数、年齢、BMI、収縮期血圧、ALT、身体活動量、睡眠、朝食欠食、行動変容ステージが選択された。

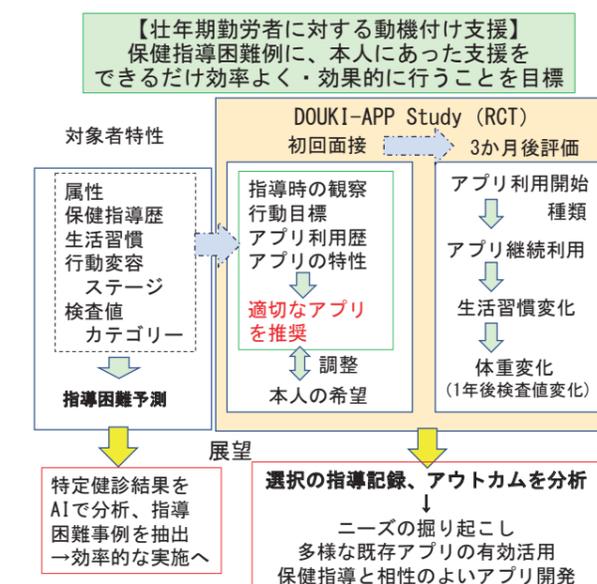
②保険者統合データベース：20健保組合の協力を得て動機付け支援参加11,863件、未実施18,280件を登録、翌年度の保健指導階層判定、体重の変化に及ぼす要因を多変量解析にて検討した。[2年続けて保健指導参加]は全てのアウトカムにおいて効果が出にくい要因であり、BMI区分、検査値レベル、性別なども影響を与えた。また生活習慣の変化に関しては、運動習慣改善には歩行速度、睡眠、行動変容ステージが、食習慣改善には睡眠、飲酒習慣が有意な要因であった。

2) 改善プログラムの開発

動機付け支援は初回面接のみであるという原則や現場への負担を考慮しつつ、より効果の出る方法として、既報や研究者の知見よりICT利用を検討した。多様な対象者特性、行動目標であることから一つのアプリでの対応は困難であるため、ヘルスケアを目的とする多種の市販アプリの特性を検討した。初回面接において対象者特性にあわせてアプリを選択するアルゴリズムを作成、導入支援を行うことの効果を検証することとした。

3) 実用化の検討、モデル実証

介入実績のある6種のアプリの特性を精査。初回面接時に導入支援を行うことが3か月後のアプリ利用率、生活習慣、体重等に及ぼす効果を検証するRCT（通常群・導入群）を実施する準備を進めている。



目指している成果

- ・特定保健指導複数回参加者等、効果の出にくい者に対する保健指導効果の向上
- ・動機付け支援対象者のセグメント化の手法開発（AI等による判定）
- ・保健指導に活用できるアプリの機能を可視化する
- ・保健指導とICTツールのマッチング手法の開発

患者さんに届けたいこと

メタボ改善のために「生活を変えたい」と思っているが、なかなか習慣化できないという悩みを持つ方や、保健指導技術を改善させたいという保健指導者に向けて、この研究を行っています。指導者（人）とアプリ（ICT）の相乗効果により、保健指導効果の向上を目指します。

慢性ストレスによる心不全の分子病態解明に関する研究

村上 正晃

北海道大学

村上正晃¹、田井中一貴²、長谷部理絵³、佐藤友哉¹

1 北海道大学、2 新潟大学、3 北海道大学

研究概要

我々はこれまでにミエリンなどの中枢神経抗原を認識する病原性 T 細胞を血中に投与し環境刺激特異的な神経回路を活性化するモデルを用い、重力や痛みの刺激により特定の神経回路の活性化を通じて病原性 T 細胞が中枢神経系に侵入し、組織特異的な炎症性疾患を引き起こす「ゲートウェイ反射」を発見した。環境刺激としてそれ自体は健康に影響を睡眠不足、居心地の悪い環境などのストレスをかけると、脳内 2 箇所の特定血管から病原性 T 細胞が抗原提示能を持つ活性化モノサイトとともに当該血管周囲に侵入し、微小炎症を引き起こされ、放出される ATP 依存性に新たな神経回路が活性化され、最終的に上部消化管に分布する迷走神経が過剰に活性化、アセチルコリン依存性に上部消化管炎症が生じ、さらに、心臓の機能不全を引き起こしマウスが突然死した。この心臓の機能不全モデルを用いて、心機能の推移や不整脈の出現の有無を観察し、ストレスにより心不全が増悪する分子機構を明らかにし、ストレスにより心不全が増悪するリスクを客観的に評価する実臨床にて有用なバイオマーカー、治療法を開発する。

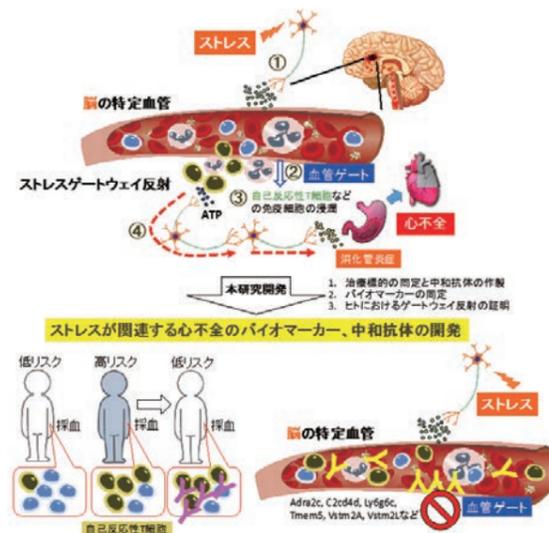
【成果と展望】

病原性 T 細胞を血中に移入し、同マウスに睡眠不足のストレスをかけて突然死を誘導し、ストレスが心臓に対して与える影響やそのメカニズムに関する検討を行っている。また、ストレスにより透過性が亢進する脳内の特定血管の周囲に炎症性サイトカインの投与を直接行うことで突然死を誘導し、不整脈の出現や心機能の変化を持続的心電図モニタリングシステムや心エコーを用いて評価を行っている。この心電図解析では死亡の際に徐脈性不整脈の発生を認めた。これが高カリウム血症によるものか、副交感神経の活性化によるものか、さらなる検討を実施している。心エコー解析では、現時点では左室内径の拡大や左室の壁肥大、左室収縮能の低下は認めていない。

今後は圧負荷心不全モデル (TAC モデル) や炎症誘導モデルマウス (F759 マウス) を用いて、ストレスを付加する事で、ストレスと心不全の関連について、より詳細な検討を行っていく。

また、圧負荷心不全モデルを用いて、星状神経節や心臓ないの細胞のシングルセル解析や神経トレーサーを用いた検討を行うことで心肥大や心不全の発症の際に活性化する神経回路、反応性の細胞群を正確に同定し、その神経回路を抑制することに

よって、心不全の発症を抑える新たなニューロモジュレーション医療を実現することを目指して研究を行っている。



目指している成果

精神的ストレスに関連する心不全の新規バイオマーカーを見出し、治療標的に対する中和抗体を作製すること、血中の病原性 T 細胞の存在を特異的に検出し、心不全リスクを客観的に評価するバイオマーカーを開発すること、心不全の発症の際に活性化する神経回路とその標的細胞を正確に同定すること、その神経回路の人為的な抑制、活性化を用いた新規のニューロモジュレーション医療により心不全の発症を抑えることを目指している。

患者さんに届けたいこと

高齢化が進む本邦において心不全の患者数は毎年約 1 万人ずつ増加しており、2020 年には 120 万人、2030 年には 130 万人になると推計されており、今後「心不全パンデミック」が起こるのではないかと危惧されています。本研究は古来より言われている「病は気から」を科学的に説明できるものであり、本事業にて開発される新規のニューロモジュレーション医療により、従来の方法とは全く異なる切り口から新たな心疾患治療標的を作り得る研究です。心不全の症状に悩む患者さんの力になれるよう、研究を進めて参ります。

脳卒中における循環器病感受性遺伝子の役割解明とゲノム医療の探索

猪原 匡史

国立循環器病研究センター

猪原匡史¹、斯波真理子¹、西村邦宏¹、服部頼都¹、小泉昭夫²、原田浩二²、堀美香³

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人京都大学、3 国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学

研究概要

脳梗塞の疾患特異的 (RNF213 p.R4810K 多型) iPS 細胞を用い、申請者が独自に確立した血管壁細胞分化技術 (特許出願中) を用いて、得られた細胞の表現型を探索する。続いて、ゲノム編集技術、あるいはエクソスキッピングにより表現型の救済を試みる。さらに、家族性高コレステロール血症 1,000 名分のゲノム DNA を用い、循環器病への効果量が極めて大きい ApoE 多型、RNF213 多型を調査することで、遺伝子間相互作用が循環器病、特に東アジア特有の新規の疾患単位と考えられる RNF213 血管症の表現型に果たす役割について検討する。

【成果と展望】

我々は、特異的に血管壁細胞に分化させる独自の手法を用い、疾患特異的 (RNF213 p.R4810K 多型) iPS 細胞を血管壁細胞に分化させ、その表現型解析に着手した。表現型を明らかにした後は、表現型を救済するため、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたエクソスキッピングの確立を目指す。さらに、GTS-7000 (島津製作所) を用いて迅速に ApoE 多型、RNF213 R.4810K 多型の判定を行える仕組みを構築した。家族性高コレステロール血症 (FH) 患者における感受性遺伝子 (ApoE, RNF213) 多型判定と表現型との相関解析を行うべく、当センター通院中の FH 患者 (約 1,000 名) の DNA 試料の集積を行っている。そのほとんどが孤発性と考えられていた脳梗塞を含む循環器病を遺伝学的な観点から定義しなおすことで、臓器を超えた分子標的予防法 (先制医療) を提案したい。

これまで、当センター通院中の FH 患者 417 人の RNF213 遺伝子多型を検索した。417 人中 8 人 (1.9%) が RNF213 R.4810K 多型陽性であり、陽性 8 例のうち、脳梗塞例はいなかったものの、3 例で頭蓋内動脈狭窄を認め、現在さらなる症例を集積中である。

また、モヤモヤ病患者由来 iPS 細胞の、血管壁細胞への

分化誘導を行った。RNF213 多型の、壁細胞分化への影響は認められず、形態的にはコントロールと差はなかった。また、壁細胞を RNF213 と LipiRed で染色すると、既報告のように一部の脂肪滴で共局在が見られることが確認された。

<p>RNF213 p.R4810K 多型 iPS 細胞由来血管平滑筋細胞の表現型の解析と救済</p> <p>① 表現型解析・比較 RNF213 p.R4810K iPSMC vs Control iPSMC Migration assay</p> <p>② 共培養系を用いた病態解析: iPSEC + iPSMC</p> <p>③ 表現型救済のための薬物スクリーニング RNF213 p.R4810K 多型は血管平滑筋への分化自体には影響なし。 RNF213 p.R4810K 多型が血管平滑筋細胞に及ぼす影響が分かり、候補薬剤が絞り込める。</p>	<p>RNF213 p.R4810K 多型への循環器病リスク因子の関与の検討と遺伝子治療の試み</p> <p>① RNF213 p.R4810K 多型 iPS 細胞由来 iPSMC と循環器病リスク因子の相互作用の解明</p> <p>② RNF213 p.R4810K 多型 iPS 細胞由来 iPSMC の表現型を救済する遺伝子治療法の開発</p> <p>③ アンチセンスの設計を開始。 遺伝子治療 (アンチセンス等) の有効性。</p>
<p>家族性高コレステロール血症 (FH) 患者における感受性遺伝子多型判定と表現型との相関解析</p> <p>RNF213 が脂肪代謝を制御 (名詞) RNF213 p.R4810K 多型は FH の初発発症が脳梗塞である家系 (約 10%) が存在。</p> <p>*RNF213 は 6 重体で脂肪滴表面に局在し、脂肪代謝を制御 (Sugihara M, et al. J Cell Biol 2019)</p> <p>GTS-7000: RNF213 遺伝子第 14576 塩基の野生型、赤毛型、ヘチロ型を血液により迅速判定 遺伝子多型判定迅速判定 (Miyazaki S, et al. PLoS One 2019)</p> <p>FH 1,000 例ゲノム解析 417 人中 8 人 (1.9%) が RNF213 R.4810K 多型陽性。陽性 8 例のうち、3 例で頭蓋内動脈狭窄あり。</p>	<p>循環器病治療のパラダイムシフト</p> <p>これまでの循環器病治療</p> <p>薬物別</p> <p>高血圧 → 高血圧 心筋梗塞 → 心筋梗塞 アテローム → アテローム もやもや病 → もやもや病</p> <p>遺伝子多型別</p> <p>高血圧 → 高血圧 心筋梗塞 → 心筋梗塞 アテローム → アテローム 血拴性脳梗塞 → 血拴性脳梗塞 もやもや病 → もやもや病</p> <p>● 循環器病に広く応用できる一気通貫の治療法開発</p>

目指している成果

日本人を含む東アジアに多い循環器病、特に脳梗塞の病態メカニズムを遺伝学的観点から明らかにし、日本人の約 2% が保有し、新規脳梗塞病型 RNF213 血管症の原因となる RNF213 p.R4810K 多型を標的とした、特異性の高いゲノム医療 - 分子標的予防法 - を提案することを目指す。

患者さんに届けたいこと

日本人の約 2% が生まれつき RNF213 p.R4810K 多型を持ち、脳梗塞を含む循環器病の危険性が上昇することが分かっていますが、その発症メカニズムが明らかになれば発症前に対処できる可能性があります。そのような方に対して導入できる遺伝子治療を確立したいと考えています。

Activin B 作用増強による 画期的抗糖尿病療法の開発

植木 浩二郎

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター

植木浩二郎¹、栗澤元晴¹、小林直樹¹、生島芳子¹、添田光太郎¹

1 国立国際医療研究センター研究所

研究概要

我々は、日本人糖尿病の特徴である軽度肥満の状態から糖代謝に影響を与える可能性のある因子を探索し、肥満者の脂肪細胞から分泌される FSTL3 を同定した。FSTL3 は TGFβ スーパーファミリーの阻害分子であることが知られていたが、これが絶食時の肝臓で誘導される Activin B を阻害することで、糖代謝が増悪することを見いだした。さらに、Activin B は、インスリン感受性増強作用、肝糖新生抑制、グルコース依存性インスリン分泌の亢進、等の機序で、さまざまな糖尿病モデル動物において血糖低下作用を持つことを見いだした。本研究においては、これまでの知見に基づいた Activin B 作用増強をコンセプトとする新たな糖尿病治療法の探索・開発する。

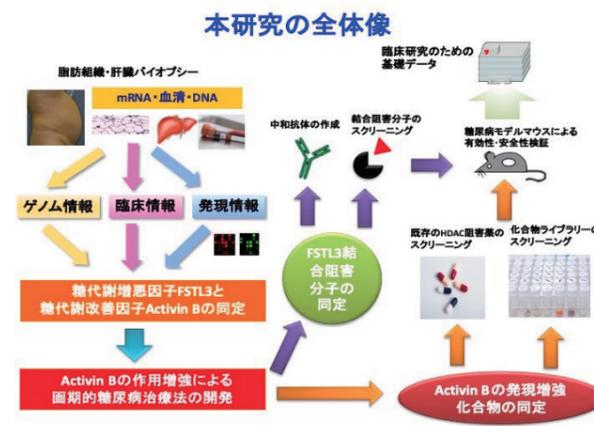
【成果と展望】

新規アクチビンシグナル調節薬としての糖尿病・代謝性疾患治療薬の候補分子を取得する目標に対して、スクリーニングシステムの構築を進めると同時に、アクチビンシグナル増強による薬理効果について新たな知見を得るべく検討を加えた。

アクチビンシグナルを増強させる物質・化合物を取得するため、ヒト肝臓由来細胞株を用いて、*Inhbb* 遺伝子発現調節領域下流で分泌型ルシフェラーゼを発現するレポーター細胞を構築した。予備的な検討において、実際にいくつかの化合物に反応することを確認した。低分子化合物ライブラリを用いたケミカルスクリーニングを実施する。

これまでの検討結果から、FSTL3 阻害剤は代謝性疾患の有望な治療薬候補となると考えられた。すでに報告されている Activin-Fstl3 共結晶の分析から、Activin-FSTL3 相互作用領域は比較的広い面積を有しており、低分子化合物による阻害は難しいものと予想された。そこで、多数のペプチドや抗体の発現ライブラリから Activin-FSTL3 相互作用阻害活性を有する分子を取得するため進化学的手法を利用したスクリーニングをそれぞれ外部機関と連携

して進めている。多様性をもつ発現ファージライブラリをスクリーニングした結果、FSTL3 タンパク質に結合すると考えられるファージが濃縮されていることを確認した。得られたファージから FSTL3 結合ペプチドを同定し、Activin-FSTL3 相互作用阻害活性の検証およびモデル動物等における薬効評価を実施する。



目指している成果

Activin B の作用増強を誘導することで、インスリン抵抗性やインスリン分泌低下など複数の代謝性疾患・糖尿病の症状・病態を一挙に改善し、1型糖尿病・2型糖尿病を含む代謝性疾患に有効かつ安全な画期的抗糖尿病治療法を開発する。

患者さんに届けたいこと

糖尿病治療では、患者さんは食事や運動など様々な制約を受けています。我々は1つの薬剤で糖尿病の多彩な病態を改善できる治療法を提供し、糖尿病治療を現在の高血圧治療と同程度の負担に軽減したいと考えています。

心不全患者に対して客観的心不全予後予測情報が アドバンスケアプランニングに関する導入時期・患者 QOL に 及ぼす影響についての探索的試験

泉 知里

国立循環器病研究センター

泉知里¹、高濱博幸¹、庵地雄太¹、疇地道代¹、高田弥寿子¹、西村邦宏¹、安田聡¹、赤尾昌治²、濱谷康弘²、坂田泰史³、大手信之⁴、弓野大⁵、森脇健介⁶

1 国立循環器病研究センター、2 京都医療センター、3 大阪大学、4 名古屋市立大学、5 医療法人社団ゆみの、6 立命館大学

研究概要

人生の最終段階における医療・診療内容を患者・家族とともに事前に決定するアドバンスケアプランニング (ACP) の重要性が示されているが、重症心不全患者での ACP はがん患者と比べて進んでおらず、患者・家族が有意義な時間を過ごすための選択肢が非常に限定される末期の状況で ACP を行っているのが現状である。今回の研究は、心不全患者さんの予後推定を正確に行うことが、適切な時期の ACP 導入につながるか、またその結果、患者・家族の QOL が改善するかについての探索的な検討である。客観的予後情報が提供される予後情報提供群と従来どおりの通常診療群とに無作為に割付し、両群で主治医による ACP 実施率と患者 QOL について比較検討を行う。

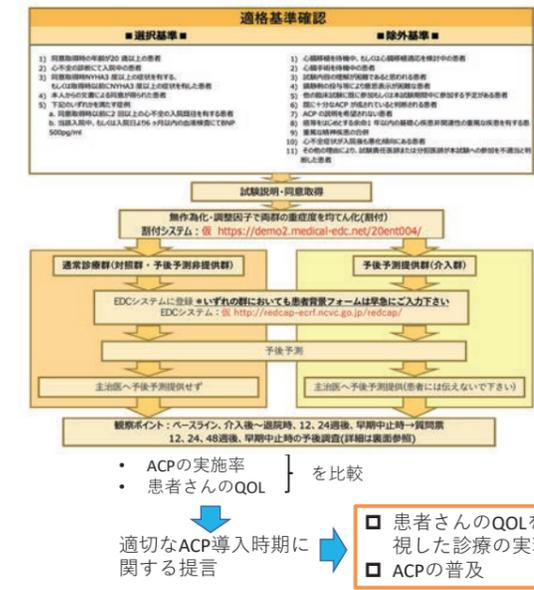
【成果と展望】

今回の研究にとって最適な予後予測プログラムの選定のため、既存プログラムおよび開発中のプログラムについて自施設の後向き、及び前向きデータを用いて検討した。その結果、自施設で開発中のリスク予測方法が統計学的な予後予測精度が最も優れていることが明らかとなったが、COVID-19 の感染拡大などにより他施設での validation study が進まなかった。プロトコール検討会では、既に日本人での validation がなされ広く公開されているものが望ましいとの意見もあり、本試験ではシアトルリスクスコアを用いることに決定した。

2013年～2015年の重症心不全患者 230 例の後向き調査を行い、ACP 実施は死亡患者の 3 割程度で、ACP 導入から死亡までの期間は 60 日以内であり、ACP が十分になされていない現状が明らかとなった。

以上の検討から、多施設前向き試験のプロトコールを作成した。前後比較試験を予定していたが、心不全の季節による症例数の差異などを考慮し作為化比較試験を採用することとした。割付システム、EDC、ホームページの立ち上げなどの準備を完了し、また研究者向けのポケットプロトコールの作成、すでにある患者・家族および医療者向けのパンフレットの改訂を行った。2020年12月に1例目のエントリーを行い、現在、患者エントリーが進行中である。

これらにより、心不全患者の客観的な予後推定情報が、適切な時期の ACP 導入につながり、患者・家族の QOL が改善するかについて明らかにし、ACP 導入時期に関する提言を行う。



目指している成果

心不全患者さんの客観的な予後推定情報が、適切な時期の ACP 導入につながり、患者・家族の QOL が改善するかについて明らかにし、ACP 導入時期に関する提言を行う。

心不全領域における ACP の普及と患者さんの QOL を重視した診療の実現

患者さんに届けたいこと

心不全は進行性の病気です。この研究では心不全予後予測プログラムを用いることで、進行した病状の患者さんの診療内容や、ご家族との時間の過ごし方などを話し合うというアドバンス・ケア・プランニングによって、患者さんの生活の質を改善させることができるか、について検討を行う研究です。

脳卒中の QOL と医療経済評価法の開発に関する研究

飯原 弘二

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

飯原弘二¹、西村邦宏¹、竹上未紗¹、小野塚大介¹、船越公太²、鴨打正浩²、福田治久²

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人九州大学

研究概要

医療技術の評価として生存期間だけでなく、患者視点での Quality of Life (QOL) を加味した「Value-Based Medicine」の考え方が確立している。しかし、本邦では脳卒中を含めた循環器病を対象とした QOL 情報の系統的な収集方法は未だ確立されていない。本研究で、脳卒中患者の QOL に関して直接回答するための調査システムを構築する。得られた QOL 情報を大規模脳卒中データベースに付与することで、脳卒中患者の QOL に影響を与える要因の検討や、QOL データを用いた脳卒中患者の効用値データベースの構築が可能となり、脳卒中の医療技術評価や医療体制評価を明瞭化することができると考える。

【成果と展望】

患者立脚型アウトカムを測定するための WEB アンケートシステム (Electronic patient-reported outcomes: ePRO) を開発した。脳梗塞およびくも膜下出血 (SAH) 患者・介助者を対象とし、退院時・発症 3 か月後・6 か月後に、タブレット・スマートフォン・PC のいずれかで患者 QOL を回答して頂く形式とした。PRO 測定項目は、EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)、SF-36 Health Survey (SF-6D)、自己報告式 modified Rankin Scale とした。SAH 患者へは、SAH 特異的アウトカムツール (SAHOT) も測定した。ePRO により回答された情報は、クラウド上にて分析可能な形で保存する形式とした。開発されたシステムを用いて、現在 21 施設で症例登録を開始しており、将来的には J-ASPECT Study 参加施設 (年間約 400 施設) に協力を依頼し、本研究への参加を依頼する。今後の展望として、ePRO 調査に参加した施設の DPC データと患者の QOL データをリンケージしたデータベースを

用いて、脳卒中患者における効用値の推定を行う。また、mRS スコアを効用値に変換するためのアルゴリズムを作成する。さらに、mRS スコアから変換した効用値と DPC に含まれる診療行為、医療費等の情報を用いた医療経済評価法を確立する。



目指している成果

- (1) 脳卒中患者およびその介助者が QOL に関して直接回答するための調査システムの構築。
- (2) 脳卒中患者の QOL に影響を与える要因の検討。
- (3) QOL データを用いた脳卒中患者の効用値の推定手法の確立。

患者さんに届けたいこと

医療の評価指標として、医療者が評価するだけでなく、患者の視点に立った評価が重要である。本研究により、患者の視点から評価した医療指標を用いることが可能となり、診療の効果をより明瞭化することができる。

心血管疾患に対する、乳酸測定ウェアラブルデバイスを用いた運動強度の自己管理システムの開発

勝俣 良紀

慶應義塾大学

勝俣良紀¹、名倉武雄¹

1 慶應義塾大学

研究概要

心血管疾患に対する運動療法の有効性は広く認められているところです。我々は運動中の乳酸値を非観血的かつリアルタイムに測定するウェアラブルデバイスの開発に着手しています。乳酸は通常体内エネルギー代謝が好気性代謝から嫌気性代謝に切り替わり解糖系にて糖からエネルギーを取り出す際に産生される物質で、直接的に嫌気性代謝閾値を示します。我々は、今回開発するデバイス (乳酸測定ウェアラブルデバイス) を用いることで汗中の乳酸値を非侵襲的かつリアルタイムに測定し、可視化する (ウェアラブル端末画面等) ことを目指しています。また、心血管疾患患者を対象に臨床研究を進め、本デバイスで嫌気性代謝閾値を正確にとらえることができるかを検証します。

【成果と展望】

令和 2 年度は、心血管疾患患者 23 名および健常ボランティア 22 名を対象に臨床研究を行い、乳酸測定ウェアラブルデバイスの改良を行いました (A. 乳酸測定ウェアラブルデバイス)。図 B に徐々に負荷量が増加していく運動中の汗中乳酸値および血中乳酸値を示します。運動開始時は、発汗がないため、乳酸センサは反応していません。しかし、発汗の開始後、乳酸が表皮から放出され、本センサによって選択的に検出されます。その後、運動の中盤以降で、汗の乳酸値の急激な上昇が観察され、症候限界の運動終了まで連続的に増加しました。健常者全員と汗中乳酸が測定できた 14 例患者において、本デバイスを用いた汗乳酸値から算出した乳酸性作業閾値が簡単に算出できました (図 B の黄色△)。汗乳酸性作業閾値と血中乳酸値から求めた乳酸性作業閾値を比較すると、両者は強い相関を認め (r=0.92)、Blant-altman 解析でも両閾値に誤差は認めませんでした。

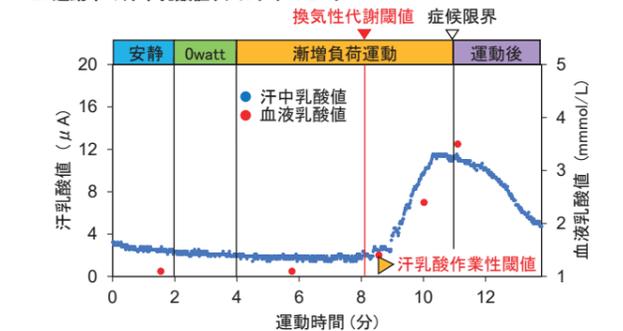
我々の開発した乳酸測定ウェアラブルデバイスは、皮膚に乳酸センサを貼付するだけで、運動中の汗中の乳酸値をリアルタイムかつ連続的に測定することが可能でした。また、そこから算出された乳酸性作業閾値は、血中乳酸から

求めたものと一致しており、今後本デバイスから算出した乳酸性作業閾値を用いた心臓リハビリテーションに応用できる可能性があります。

A. 乳酸測定ウェアラブルデバイス



B. 運動中の汗中乳酸値リアルタイムモニター



目指している成果

汗中乳酸測定ウェアラブルデバイスを用いて、運動中の汗中の乳酸値を連続的にモニタリングすることで、心血管疾患患者における運動療法中に有酸素運動の運動強度を提供できるプログラムを開発することを目的としています。

患者さんに届けたいこと

心血管疾患患者は、日々の体調に合わせて、適切な運動の強さで運動を行うことが重要です。特に過負荷な活動で心不全入院を繰り返すこともあり、運動による身体の負荷 (疲労度) をモニターする機器を開発し、安全で効果的な運動が行えるよう支援したいと考えています。

日本人若年女性における血中ビタミンD濃度の実態調査及びビタミンD欠乏判定のための予測モデル開発研究

栗原 晶子

大阪府立大学総合リハビリテーション学研究所

栗原晶子¹、津川尚子²、中谷英仁³、中島英彰⁴、田中清⁵、上西一弘⁶、竹中優⁷、高橋享子⁸、世羅至子⁹、改元香¹⁰、岩本昌子¹¹、吉田真弓¹²、佐々木敏¹³

1 大阪府立大学、2 大阪樟蔭女子大学、3 静岡県立総合病院、4 国立環境研究所、5 神戸学院大学、6 女子栄養大学、7 神戸女子大学、8 武庫川女子大学、9 長崎県立大学、10 鹿児島女子短期大学、11 中村学園大学、12 天使大学、13 東京大学

研究概要

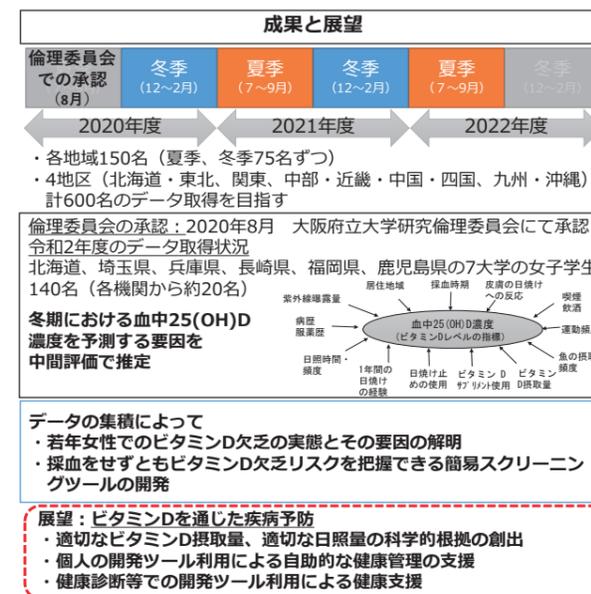
ビタミンDの欠乏は、女性における妊娠合併症や低体重児出産への関連のみならず、さまざまな生活習慣病の発症への関係が報告されています。このビタミンDを体内で増やすには食品などから摂取、もしくは紫外線を浴び皮膚で産生する必要があります。一般に健康とみなされている女性でもビタミンD欠乏状態である場合が少なくありませんが、自身でビタミンD栄養状態を把握するには採血を伴う特殊検査が必要です。そこで、本研究では、次世代を担う若年女性を対象にし、以前に我々が開発した（採血なしの）ビタミンD欠乏判定ツールを、より正確で汎用性があるものにするため大規模なクロスセクショナル研究で評価を行い、疾病予防に資する成果を上げたいと考えています。

【成果と展望】

ビタミンDの栄養状態を評価するには、血中の25-水酸化ビタミンD[25(OH)D]濃度を用います。この血中25(OH)D濃度は食品などからのビタミンD摂取と紫外線を浴びて皮膚で産生されるビタミンDの双方を反映しますが、特に皮膚での産生分がより大きく血中濃度に影響します。なお、紫外線は緯度や季節の影響を受けることもよく知られています。

本研究では、緯度の異なる北海道から九州の全国で、夏期（7～9月）と冬期（12～2月）にクロスセクショナルな研究をする計画を立てました。調査項目は、血清25(OH)D濃度、採血までの1カ月間の紫外線曝露推算値、同期間の習慣的な食事摂取、居住地域、採血時期、病歴、服薬歴、ビタミンDサプリメントの使用状況、喫煙状況、飲酒状況、運動頻度、皮膚の日焼けに対する反応、日照状況（習慣的日照時間・頻度、日焼け止め使用状況、日焼けの経験）、ビタミンDを多く含む魚類の摂取頻度、自記式食事歴法質問票によるビタミンD摂取量としました。研究計画は2020年8月に倫理委員会の承認を受け、北海道、埼玉県、兵庫県、長崎県、福岡県、鹿児島県の7大学で、2020年12月～2021年2月に実施し、116例を集積しました。冬期における若年女性でのビタミンD欠乏の実態を把握し、血中25(OH)D濃度の予測因子を探索しました。

次年度は、引き続きデータを収集し、採血なしの血清25(OH)D濃度の予測モデルの改良に努め、疾病予防に資する成果を上げたいと考えています。



目指している成果

・若年女性でのビタミンD欠乏の実態とその要因の解明 / ・ビタミンD欠乏リスクを把握できる簡易スクリーニングツールの開発 / ・適切なビタミンD摂取量、適切な日照量の科学的根拠の創出 / ・個人の開発ツール利用による自動的な健康管理の支援 / ・健康診断等での開発ツール利用による健康支援

患者さんに届けたいこと

採血をせずとも、誰にでも理解できる形で、ビタミンD欠乏リスクの可視化、ビタミンD欠乏回避のために改善すべき点が明らかになるようなツール開発を目指します。このツールの活用により、自動的な健康管理の支援や適切なビタミンD摂取量、日照量の科学的根拠の資料となるのが期待できます。

肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立

浅原 哲子

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 内分泌代謝高血圧研究部

浅原哲子¹、尾崎浩一²、前田士郎³

1 独立行政法人国立病院機構京都医療センター、2 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター、3 国立大学法人琉球大学大学院

研究概要

わが国で増加する生活習慣病や脳心腎血管病の最大のリスク要因である肥満症において、合併症予防の為に減量治療が不可欠であるが、遺伝素因による治療抵抗性の存在が示唆される。本研究では、これまでに構築された多施設共同肥満症ゲノムコホートをを用いゲノムワイド関連解析 (GWAS) にて、肥満症の治療反応性・抵抗性を規定する疾患感受性ゲノム領域を同定し、日本人肥満症の遺伝素因に応じた精密医療・ストラテジーの開発・確立を目指す。以上より、わが国の脳心腎血管病発症予防のための肥満症とその合併症である生活習慣病の診療の質向上に資するエビデンスの創出と遺伝素因に基づく高リスク群への早期介入など効果的な精密医療の構築が期待できる。

【成果と展望】

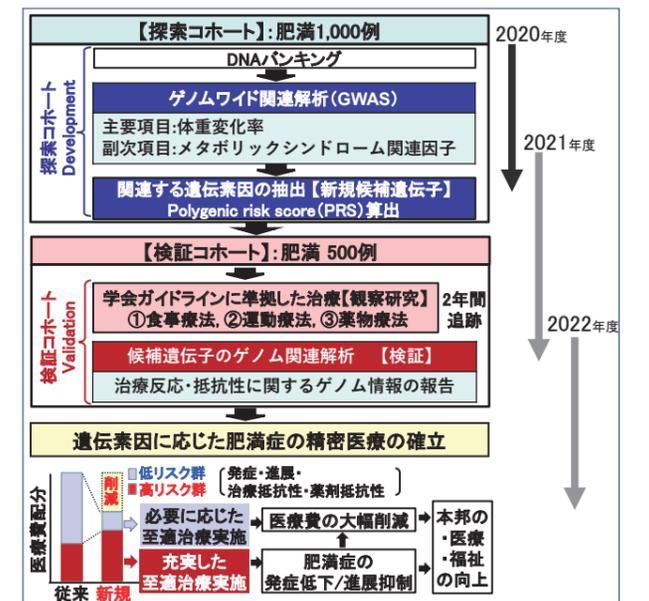
我々は、国立病院機構肥満コホートとして、体重、腹囲に加え、糖脂質代謝や炎症、アディポサイトカイン等のCVDリスク指標を経時的に保有するレジストリを構築してきた。本事業は、上記コホートにおけるゲノムデータを用いたGWASである。

【成果】

- 研究体制の構築
2020年7月：第1回班会議をWEBで開催 (AMED PO 同席)。本研究の背景・目的・方法・各々の役割分担・方向性を確認、討議。
2020年9月：国立病院機構中央倫理委員会にて、構築している多施設共同肥満コホートデータベースより、本研究に対するデータの2次利用の倫理承認を得る。
- ゲノムデータベースの構築
2020年10月：探索コホート (Discovery cohort) のデータクリーニング及びデータ固定の完了。
2020年4月～2021年3月：検証コホート (Validation cohort) の追跡調査 (追跡2年目)。
- GWASの実施
2020年11月：探索コホートのゲノムサンプルの監査が完了し、12月に解析施設である国立長寿医療研究センターに移送。2021年1月、アジアスクリーニングアレイによるゲノムワイドジェノタイピングを開始。
- 成果報告
2020年12月：本研究の前身研究として、日本人肥満症においてPTP1B遺伝子多型がBMIと減量治療抵抗性に関連することに関する論文が受理される (H Yamakage, N Satoh-Asahara, et al. *J Diabetes Investig* 2021, in press.)。

【今後の展望】

- ・探索コホート、検証コホートのGWAS結果を用いて、日本人肥満症の治療反応性や抵抗性に対する最適な Polygenic risk score (PRS) の算出。
- ・最適な PRS を用いて、肥満症におけるガイドラインに則った食事/運動指導による減量治療に対する反応性 (抵抗性) に関するゲノム情報を報告。
- ・上記の遺伝素因に基づいた日本人肥満症の精密医療プログラム及びストラテジーを開発する。



目指している成果

・日本人肥満症の治療反応性や抵抗性を規定する疾患感受性ゲノム領域の同定
・遺伝素因に基づく高リスク群への早期介入等による、効果的な生活習慣病と心血管病の発症予防法の確立
・肥満症の遺伝素因に応じた精密医療 (プレジジョン・メディシン) の開発・構築の推進

患者さんに届けたいこと

肥満とその合併症である生活習慣病や心血管病の予防には減量治療が基本ですが、同程度の食事・運動療法を行っても、痩せにくい体質の方がおられます。本研究ではその体質に関連する遺伝素因を明らかにし、個々の体質にあった治療プログラムを確立して、心血管病の低減や健康寿命の延伸を目指します。

糖尿病性腎症の新規早期診断 ・予測判定マーカーの国際開発

阿部 高明

東北大学

阿部高明¹、和田淳²

1 東北大学、2 岡山大学

研究概要

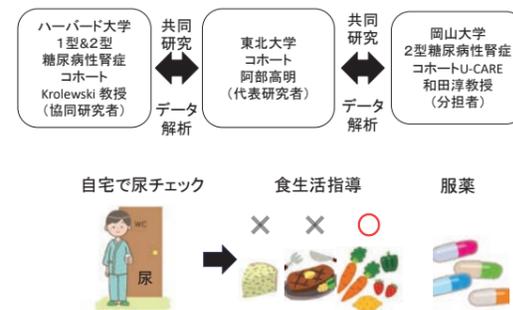
糖尿病性腎症は透析導入原因の第一番目である早期発見と治療法の開発が急務である。申請者は岡山大学と共同、腸内細菌が100%作る“フェニル硫酸”が糖尿病性腎症のマーカーでありかつ原因物質である事明らかにした (Nat Commun 2019)。ハーバード大学ジョスリン糖尿病センターのKrolewski教授もI型糖尿病患者の腎不全危険因子として同定した。

そこで本研究では岡山大、ハーバード大学、東北大学各コホート試料のマルチオミックス解析を行い、糖尿病性腎症の進展予防マーカーの同定と検査法の確立を行う。本研究により糖尿病性腎症が進行しやすい患者群が明らかとなり、食事を含めた介入と簡便な検査により腎症進行を抑制することで透析導入者数減少を目指す。

[成果と展望]

これまでに解析した岡山大学コホートデータは2年間の追跡調査であった。より長期の腎臓の予後と各種マーカーの関連性を解析するためコホート研究開始後5年目の疫学調査を開始した。またこれまでフェニル硫酸は血中濃度を測ってきたが、採血は侵襲的である。そこで岡山大学コホートの尿中フェニル硫酸も測定して血中尿中濃度の相関性をならびに予後予測能を検証するため新たに尿を分注して測定した。ハーバード大学ジョスリン糖尿病センターが追跡している“2型”糖尿腎症コホート600名分のサンプルを用いてフェニル硫酸ならびにI型糖尿病患者で腎不全危険因子として見つけたマーカーを含めた全14因子の代謝物の精密定量測定を行った。さらにフェニル硫酸に対する簡易測定キットの作製を試みた。

糖尿病性腎症の早期診断・予測判定マーカーの開発



目指している成果

- ① フェニル硫酸を含めた糖尿病性腎症の予後マーカーの確立
- ② フェニル硫酸ならびに糖尿病性腎症マーカーの測定キットの製作
- ③ 糖尿病性腎症進行予防治療法の開発

患者さんに届けたいこと

糖尿病性腎症の予防と治療法の開発が待ち望まれています。糖尿病性腎症になっているかどうかを尿を用いて簡便に検査することができることで自宅で食事や生活改善を行う事より腎症の進行を抑制することが可能となり、透析導入へのリスクを減らすことが出来る社会を目指します。

診療録直結型大規模糖尿病レジストリを用いた 糖尿病合併症抑制のための治療法に関する エビデンス創出のための研究

植木 浩二郎

国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター

植木浩二郎¹、大杉満¹、杉山雄大¹、坊内良太郎¹、美代賢吾¹、石井雅通¹、尾上剛史²、目黒周³、島袋充夫⁴

1 国立国際医療研究センター、2 名古屋大学医学部付属病院、3 慶應義塾大学病院、4 福島県立医科大学医学部付属病院

研究概要

診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (J-DREAMS) は電子カルテの違いを超えて全国の糖尿病診療中核施設の糖尿病臨床データを収集している。このデータベースを継続して発展させ、経時的・段階的に細小血管症や大血管症の発症率を調査し、それらのリスク因子を探索する。ガイドラインに沿った治療を行った場合の糖尿病合併症の発症率を明らかにし、さらに J-DOIT3 などの臨床試験で示された厳格なコントロールを行った場合の合併症発症率と比較して、実臨床で実施可能で合併症予防に有効なリスク因子コントロール目標を設定する。あわせて合併症の検査実施割合の実態調査と、その向上に関連する因子を検討する。

[成果と展望]

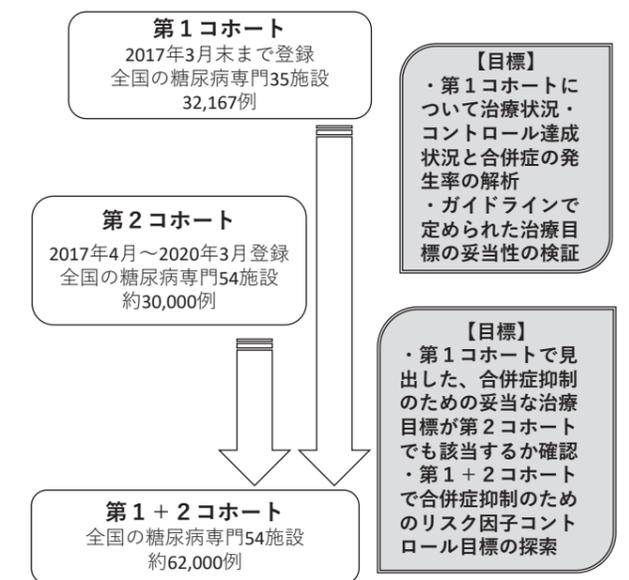
研究開発項目 (1) 第1コホート (2017年3月までに登録された患者集団) の解析による合併症発症率と背景因子の解析に関しては、第1コホートを確定するためのデータ抽出のみで、患者背景等の情報を整理し、血圧や脂質のコントロール状況と細小血管症 (網膜症、神経障害、腎症)、大血管症 (冠動脈疾患や脳卒中) との関係性を従来のロジスティック解析等で解析している。

研究開発項目 (2) 追加コホート (2017年4月～2020年3月に登録された患者集団) の解析を通じた合併症発症率と背景状況の解明に関しては、データ抽出は終了し得られたデータの整理中で、先に述べた第1コホートに準じて症例を確定し、患者背景情報を要約整理する作業を進めている。

研究開発項目 (3) 糖尿病診療の質指標の選定とフィードバックシステムの設計に関しては、カルテ調査を行う5施設を選定し、それら施設との調査を開始しており、2020年度中に完了する予定である。

研究開発項目 (4) J-DREAMS 参加施設・登録患者の拡充に関しては、既存参加施設に加えて新規参加施設3施設 (名古屋大学、慶應義塾大学、福島県立医科大学) と契約を結び、それぞれの施設が J-DREAMS に参加しデータを活用

しての独自の解析を行う準備を進めている。さらには既参加施設に対して入力数などのフィードバックを行って継続的な入力及び入力内容の充実を促している。



目指している成果

- ・糖尿病合併症の抑制に有効な危険因子のコントロール目標の検証
- ・臨床情報が豊富な大規模糖尿病レジストリを用いたリアルワールドエビデンスの創出
- ・糖尿病合併症の抑制に有効な血糖・血圧・脂質の目標値を設定する

患者さんに届けたいこと

糖尿病の治療では血糖値に加えて、血圧や脂質を良好な値に保つことが、眼や腎臓、そして心臓などに起きうる合併症を未然に防ぐのに有効です。この研究では全国糖尿病データベース (J-DREAMS) を用い、血糖・血圧・脂質の治療目標値を定めることを目標としています。

糖尿病性腎症、慢性腎臓病の重症化抑制に資する持続的・自立的エビデンス創出システムの構築と健康寿命延伸・医療最適化への貢献

柏原 直樹

川崎医科大学

柏原直樹¹、南学正臣²、植木浩二郎³、中島直樹⁴、成田一衛⁵、和田隆志⁶、和田 淳⁷、鶴屋和彦⁸、田村功一⁹、丸山彰一¹⁰、岡田浩一¹¹、横尾 隆¹²、中野敏昭⁴、神田英一郎¹、片岡浩巳¹³

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 新潟大学、6 金沢大学、7 岡山大学、8 奈良県立医科大学、9 横浜市立大学、10 名古屋大学、11 埼玉医科大学、12 東京慈恵会医科大学、13 川崎医療福祉大学

研究概要

生活習慣病、糖尿病の重症化により慢性腎臓病 (CKD)、糖尿病性腎臓病 (DKD) 依然増加の一端をたどっており、腎不全のみならず、脳心血管病リスクとなり、国民の健康寿命を大きく損なっている。DKD,CKD の発症と予後を緻密に予測する指標、予測モデルが未開発である。大規模データベース (J-CKD-DB) を活用し AI を活用した高効率解析手段を確立し、医療の質向上・生活習慣病重症化抑制に資する診療支援情報 / エビデンス創出システムを構築する。医療実装へ展開し、健康寿命延伸、医療最適化に資することを旨とする。従来の仮説駆動型研究では不十分であり、リアルワールドデータに基づく、データ駆動型研究を推進したい。健康寿命延伸、医療最適化に資することを旨とする。

【成果と展望】

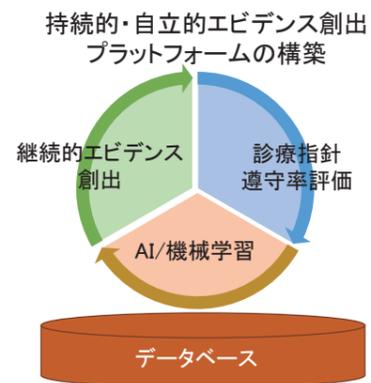
腎臓病 / 糖尿病性腎症ビックデータ (J-CKD-DB / J-DKD-DB) を AI・ICT 技術を駆使し、発症・重症化をより精緻に層別化し重症化予測する新規指標を同定する。

1) 予後予測アルゴリズムの構築

- ・ AI 解析のための学習セットの構築：機械学習および深層学習に用いる学習セットを、探索的に複数作成した。特徴量 (説明因子) の調整が予測精度に大きく影響する。
- ・ 学習プログラムの作成：同時に複数の学習プログラムを作成している。機械学習では過学習の回避が可能な決定木モデル (勾配ブースティング法など) を複数作成した。データを抽出し探索的な解析を実施中である。
- ・ 低亜鉛血症が腎不全移行 (透析導入など) のリスクであることを解明し、低アルブミン血症との関連 (交互作用) を解析した (論文投稿中)。
- ・ 高カリウム血症治療薬である経口カリウム吸着薬による生命予後改善効果を見出した (論文投稿準備中)。

2) 標準的治療の均霑化率、普及率調査、ガイドライン改定後の診療実態変化解析

腎臓病診療の質向上、標準化を目的として腎臓学会はガイドラインを刊行しているが、ガイドラインの準拠率、均霑化率は不明である。遵守率を Quality indicator 計測で評価した。J-CKD-DB を用いて貧血、血清カリウム値、尿酸値の管理状況を解析し、ガイドライン遵守率を評価した (PLoS One. 2020;15:e0240402)。



目指している成果

- ・ 診療録から直接生成するリアルワールドデータに基づく持続的エビデンス創出プラットフォームを構築する。
- ・ 精緻な生活習慣病重症化予測指標を確立し、より正確な重症化予測を可能とする。
- ・ CKD、糖尿病性腎臓病の実態、診療実態を俯瞰的に可視化 (見える化) する。

患者さんに届けたいこと

腎臓病は治りにくい病気という印象を持たれがちです。実際は適切な管理、治療によって重症化を防ぐことができます。どの様な患者さんが重症化しやすいのか、最適な治療方法がどの程度、実施されているのかを評価し、腎臓病を克服することが本研究の目標です。

パーソナルヘルスレコードによる生活習慣病合併心血管病患者の診療の質向上を目指した研究

後岡 広太郎

東北大学

後岡広太郎¹、中山雅晴¹、下川宏明¹、坂田泰彦¹、白戸崇¹、角田洋一¹、宮田敏¹

1 東北大学

研究概要

生活習慣病においては手帳 (血圧・糖尿病・薬) が活用されている。病院の検査結果は外来で印刷、手渡しされるが、患者さんが見直した時に意味が分からない、病歴や治療歴を覚えていない等の問題が起こり得る。本研究の目的は、生活習慣病を合併した心血管病患者に対するパーソナルヘルスレコード (Personal Health Record; PHR) を開発し、病歴、手術歴、血圧値や脈拍数、体重、息切れなどの臨床情報、採血検査データ、処方薬情報を一括管理することで、診療の質が向上し、患者さんの入院率が減少する、また、生活習慣病のコントロールが良くなるという仮説を検証する。更に、投薬内容、受診回数、検査数といった診療の過程での質への影響を検討する。

【成果と展望】

PHR システム構成として、以下の2つのパターンを検討した。(1) SS-MIX2 データを FHIR に変換し IRIS を利用して FHIR データベースリポジトリを構築するパターン、(2) SS-MIX2 データを FHIR に変換し SmileCDR を利用して FHIR データベースリポジトリを構築するパターンであり、両方を実装予定である。サーバ構成も検討した。PHR における画面構成を確認するため、モックアップを作成し検討を重ねている。PHR として血圧・脈拍・体重・体脂肪の毎日の記録が可能である。目標値を患者さん毎に設定可能で、息切れや浮腫み等の臨床症状を選択し、コメントを入力する機能を有する。また、毎日の服薬記録の管理では患者さんごとの服薬サマリーを作成して表示し、一部飲み忘れたときは、飲み忘れた薬を選択可能である。検査データは BNP (心機能)、Hb (貧血)、Cre (腎機能) HbA1C (糖尿病)、HDLc・LDLc・TG (脂質) の結果と時系列のグラフを表示し、且つ複数の検査項目を横断的に表示できるような機能を有する。食事指導・リハ指導に対して、SS-MIX2 の拡張ストレージに格納されている報告書を表示する機能を有する。プロフィールは、患者さんの

病歴・入院歴に加え、循環器に特化した情報 (冠動脈ステント、心臓手術歴、生体弁・人工弁、心臓ペースメーカ) を登録する機能を有する。

成果と展望

成果：心血管病患者における生活習慣病の二次予防・診療の質向上を目的とした、患者情報・電子カルテデータを融合させるパーソナルヘルスレコードの開発

患者さんの検査・バイタルデータ



臨床症状・食事・リハビリ指導・プロフィール (病歴等)

今後の展望

- ・ 医療の質の改善
- ・ 患者さんや家族とのより密接な診療連携
- ・ 観察・介入研究への活用

目指している成果

- ・ 生活習慣病を合併した心血管病患者に対するパーソナルヘルスレコードの開発
- ・ パーソナルヘルスレコードにより患者さんの予後や生活習慣病のコントロールが改善するのかを検討する介入研究

患者さんに届けたいこと

患者さん自身が、体の現状を把握できるパーソナルヘルスレコードを開発・提供することで、患者さんが納得しながら医療を受けられ、患者さんの同意が得られた場合には家族にも患者さんの情報を共有し、家族も安心できる環境を提供する。

新世代の認知行動療法「ACT」を用いた糖尿病セルフマネジメント法の開発

榎野 久士

国立循環器病研究センター糖尿病・脂質代謝内科

榎野久士¹、細田公則¹、野口倫生¹、松原正樹¹、肥塚諒¹、宗本由香¹、大前勝弘¹、朝倉こう子¹、大屋藍子²、嶋大樹²
 1 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター、2 学校法人同志社 同志社大学

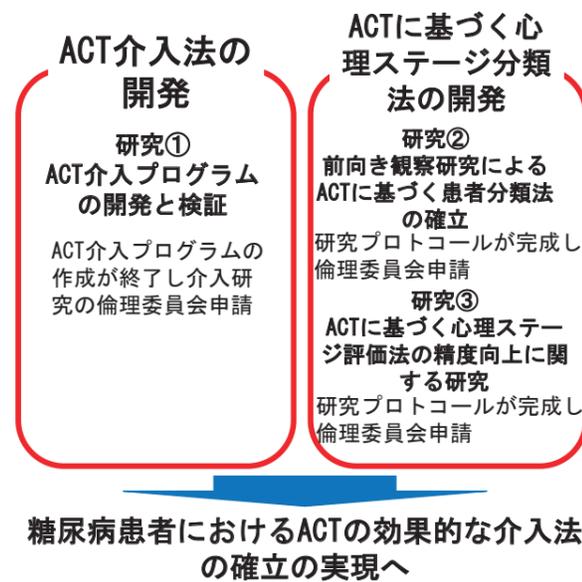
研究概要

糖尿病治療に関して食事療法などの非薬物療法に関してその効果的な方法や継続的な遵守に関する方法に関しては未だ確立していない。近年、海外で心理学的な手法であるアクセプタンス&コミットメント・セラピー（Acceptance and Commitment Therapy: ACT）の有効性が指摘されている。しかし我が国においてはACTの有用性の検証は十分になされていない。本研究において2型糖尿病患者を対象に通常の療養指導に加えACTを用いたときの血糖管理の改善をランダム化比較試験により検証する。さらに質問票を用いた調査を行い、ACTに基づいた患者分類法の確立と精度向上を実現し、ACT介入がより効果的な患者群の同定を目指す。本研究により糖尿病療養指導の新たなアプローチ法を確立させ糖尿病非薬物の質の向上が可能となる。

【成果と展望】

本研究は糖尿病患者へのACT介入法の開発とその効果検証および糖尿病患者のACTの概念に基づく心理ステージ評価法の開発を目的とした3つの研究から成り立っている。「2型糖尿病患者におけるACT介入が血糖改善と行動変容に及ぼす効果を検証するランダム化比較試験」に関して、プロトコルの確定を行い研究計画書を完成させ、現在倫理委員会への申請を行っている。また本介入で使用するACT教育プログラムの作成を行い、割り付けシステムや症例登録法などのその他の研究実施体制も構築している。来年度以降、この研究を推進し、我々の作成したACT介入プログラム実際の糖尿病患者の行動変容・血糖コントロール改善への効果を明らかにする。さらに二つの観察研究、「ACTの心理的柔軟性モデルによる機能分類の確立と糖尿病管理への影響の解明」において研究プロトコルを完成させ倫理委員会への申請を行っている。本研究を遂行することにより、糖尿病患者のセルフケア行動への心理的障害を明らかにすることができ、糖尿病患者の心理ステージ評価法を確立することができる。また「ACTの概念による心理ステージの評価の質の向上に関する研

究」も同時に進めており、現在プロトコルが確定し倫理委員会申請中であるが、本研究を遂行することにより患者の心理ステージ評価法の精度を高めることができる。



目指している成果

- ・糖尿病のセルフマネジメント向上におけるACT介入プログラムの開発
- ・新たな糖尿病患者の心理ステージ分類法の開発

患者さんに届けたいこと

本研究により、糖尿病療養指導において心理学的な面からの患者分類を行い、必要な患者群に効果的にACT介入を行うという糖尿病治療戦略の確立が可能となる。これにより、糖尿病患者の生活習慣改善維持力・幸福感を高め糖尿病非薬物療法の質の向上が可能となり治療コストの軽減にも寄与することができる。

健康・医療データの収集・利活用による生活習慣病予防に関する研究

宮本 恵宏

国立循環器病研究センター オープンイノベーションセンター

宮本恵宏¹、岡村智教²、富田努¹、渡邊至¹、姉崎久敬¹
 1 国立循環器病研究センター、2 慶応義塾大学

研究概要

我が国では、メタボリック・シンドロームの対策として壮年期から中年期にわたる幅広い年代の健康行動の促進による代謝異常の予防が進められている。健康寿命延伸のためには、様々な健康・医療データの収集・利活用が課題であるが、個人情報リスクの観点で、医療機関や企業等は、これらのデータを組織外に出すことが難しい、本研究では、データを組織外に持ち出すことなく、生データを企業内に保持したまま、施設毎・解析目的別に分散解析し、その解析結果（統計データ）を統合し、仮想的にビッグデータ化する手法を用いて、個人情報リスクが低く、企業等の受容度を高め、PHR（Personal Health Record）と連携することで、生活習慣病予防対策を行う手法を開発する。

【成果と展望】

我が国では、様々なメタボリック・シンドローム対策が進められている。我々は、特定健康診査・特定保健指導により、代謝異常の改善効果があることをNDBデータを用いて示した。（Nakao YM, Miyamoto Y, et al. PLoS One. 2018 Jan 9;13(1):e0190862.）

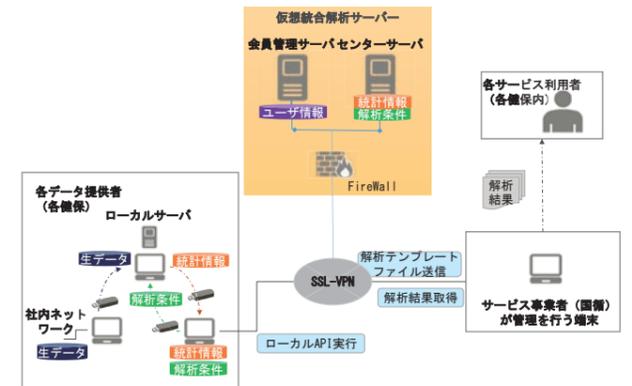
また、健康寿命延伸に向けて、様々な健康・医療データの収集・利活用は喫緊の課題であるが、個人情報リスクの観点で、企業等が保有している従業員の健康・医療データについて、少なくとも至近においては、「組織外に提供しない」と判断する企業が大半と想定され、これらデータの収集・利活用については課題が残る。

本研究では、データを組織外に持ち出すことなく、生データを企業内に保持したまま、施設毎・解析目的別に分散解析し、その解析結果（統計データ）を統合し、仮想的にビッグデータ化する手法を用いて、個人情報リスクが低く、企業等の受容度を高める。また、PHR（Personal Health Record）と連携することで、生活習慣病予防対策を行う手法を開発する。

本年度は、企業（健保組合）から、特定健診及びレセブ

トデータの提供を受けるための、仮想統合解析基盤システム（図）を構築する。さらに、来年度、個人の同意に基づきデータを収集するPHRシステムを構築する。さらに、健診、レセプトデータからPHRに健康情報を同意に基づいて収集する仕組みを開発し、仮想統合解析基盤システムとPHRを連携した共通基盤を構築する。

仮想統合解析基盤システム



目指している成果

- ・生データを組織外に持ち出すことなく、企業内に保持したまま、健診・医療レセプトデータを解析し、PHRと連携させるシステムの開発
- ・集団の中での個人の位置付けを活用した行動変容介入方法の開発

患者さんに届けたいこと

生データを組織外に持ち出すことなく、企業内に保持したまま、健診・医療レセプトデータを解析し、PHRと連携させることで、個人情報リスクが低く、企業等の受容度が高い方法で、循環器病発症リスクを抑えるための行動変容を促すツールが利用可能になります。

研究利活用のための脳卒中病態解明に資するゲノムデータベースの構築

古賀 政利

国立循環器病研究センター脳血管内科

古賀政利¹、三輪佳織¹、高橋篤¹、鎌谷洋一郎²、松尾龍³、富田努¹、鴨打正浩³、猪原匡史¹、片岡大治¹、北園孝成³、豊田一則¹

1 国立循環器病研究センター、2 東京大学、3 九州大学

研究概要

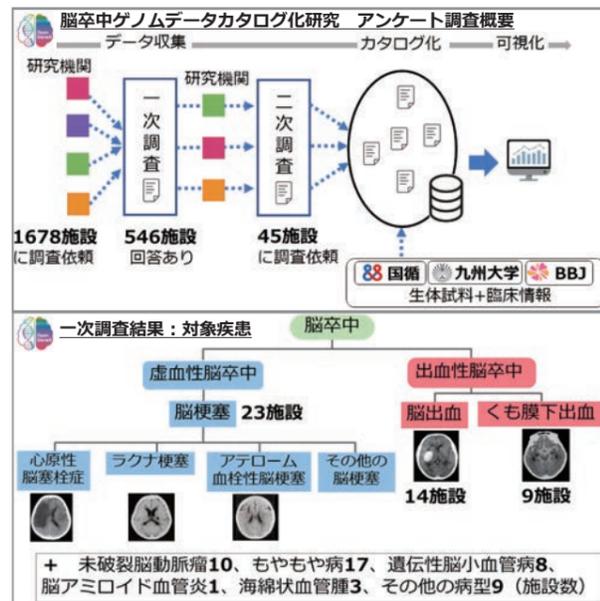
本研究は脳卒中ゲノムデータに関する情報基盤の開発が目的である。国内の研究機関を対象に、脳卒中7疾患（心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他の脳梗塞、高血圧性脳出血、脳アミロイド血管症関連出血、くも膜下出血）に関する生体試料と臨床情報を調査し、脳卒中ゲノム研究の実態を明らかにする。さらに、国立循環器病研究センター（国循）、九州大学、バイオバンクジャパン（BBJ）の3施設が共同して、脳出血ゲノムデータに関する統合データベースを作成する。以上の情報から、脳卒中7疾患のゲノムデータに関するカタログを作成する。カタログ化を足掛かりに、研究者間の利活用を促進し、将来の脳卒中各疾患の個別化医療の実現に寄与することが期待できる。

[成果と展望]

研究班は2020年9月、日本神経学会教育施設、日本脳神経外科学会基幹病院、コホート研究機関を対象に、脳卒中ゲノム研究に関するアンケート一次調査を行った。調査項目は1.脳卒中ゲノム研究の実施2.学会または論文発表実績3.研究課題名や論文名4.生体試料収集の有無5.対象疾患6.二次調査協力可否7.カタログ化協力可否とした。対象1678(施設数)のうち、546(32%)(脳神経外科277、脳神経内科252、脳卒中科6、メディカルゲノムセンター6、コホート研究機関5)から回答を得た。脳卒中ゲノム研究は45(8%)で実施され、31で学会・論文報告があった。生体試料は現在31、過去11で収集された。対象疾患は脳梗塞23、脳出血14、くも膜下出血9、脳動脈瘤10、もやもや病17、遺伝性脳小血管病8、脳アミロイド血管炎1、海綿状血管腫3、その他の病型9であった。その他の病型は、脳動静脈奇形3、硬膜動静脈瘻2、動脈解離2、眼虚血症候群1、紡錘状脳動脈拡張症1、慢性硬膜下血腫1であった。二次調査協力の可否は、可能26、検討19、不可0であった。カタログ化協力の可否は、可能10、検討33、不可2であった。個別研究の概要、臨床情報の各項目や共同研究の可否に関するアンケート二次調査を実施し、2020年12月から2021年1月末までの

回答期間とした。

国循、九州大学、BBJの3施設における脳出血ゲノムデータは合計2000例(2020年8月)であり、統合データベースの臨床情報項目を決定し、倫理審査を受けている。



目指している成果

- 我が国における研究者間の利活用を促進するための多彩な病態を考慮した脳卒中7疾患のゲノムデータを纏めたカタログ作成
- 脳出血の病因・病態を明らかにするための大規模ゲノム研究データベースの基盤構築

患者さんに届けたいこと

脳卒中は重篤な疾患で重要な国民病ですが、遺伝的要因が不明です。脳卒中の原因・関連遺伝子が明らかになれば、個別の予防対策が可能になります。我々は、全国の研究機関が個別に行っている研究を調査し、研究者間で共有することで、脳卒中に関する遺伝子の発見に繋がることが目標です。

日本人の糖尿病・肥満症発症予防に対する褐色脂肪組織の役割および制御因子の解明

稲垣 暢也

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

稲垣暢也¹、藤田義人¹、池田香織¹、井上真由美²、磯田裕義²、櫻井望³、後藤剛⁴

1 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学、2 京都大学 医学部附属病院 先制医療・生活習慣病研究センター、3 国立遺伝学研究所 情報研究系、4 京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻

研究概要

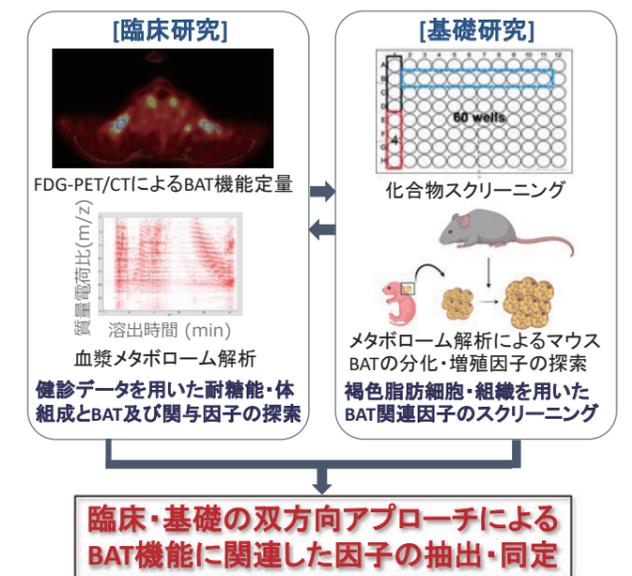
褐色脂肪組織(Brown adipose tissue; BAT)は熱産生によりエネルギー代謝を促進させる臓器である。BATはヒト成人においても存在意義が明らかとなり、新たな糖尿病・肥満症の治療標的として注目されている。本研究では、健診データを用いて日本人における糖尿病・肥満症の病態におけるBATの役割を明らかにする。FDG-PET/CTにより定量評価したBAT機能、OGTT(経口ブドウ糖負荷試験)データを用いた耐糖能・インスリン感受性、体組成その他の代謝指標、食習慣調査結果と血漿メタボロームデータについて多変量解析を行い、制御因子を探索する。また、基礎研究を追加し、臨床研究において探索した制御因子との関連を調べる。これらによりBAT機能に関連した糖尿病・肥満症の予防・治療法の開発、臨床応用を目指す。

[成果と展望]

京都大学医学部附属病院先制医療・生活習慣病研究センターの健診受診者のうち、OGTTおよびFDG-PET/CTを複数回受診した84名を対象に臨床研究を行った。対象者の内訳は初回OGTT施行時正常型59例、境界型20例、糖尿病型5例であったが、経過とともに耐糖能が変化した群も含まれている。FDG-PET/CTを用いて、本事業で開発した常温下でのBAT機能を客観的に評価する手法により計測を行った。鎖骨上のBATが存在し得る脂肪組織エリアを囲み、領域内のFDG取り込みの強さをstandardized uptake value (SUV)で示した。今回検討した84名では、SUVが3を上回るような明らかに顕著な取り込みを示した例はみられなかったが、全例に対し定量化を行っている。また、血漿サンプルを用いたメタボローム解析を開始し、現在メタボロームデータの取得を行っている。代謝産物の探索において個体差を除いた横断的解析が可能であることから、新規の制御因子の発見が期待できる。

次に、基礎研究としてマウス褐色脂肪前駆細胞株を用いたBATの活性化および分化・増殖因子のスクリーニング系を確立した。これまでに700種の生理活性を有する化合物ライブラリから18種の化合物がヒットしており、動物への投与など二次スクリーニングを予定している。また、マ

ウスBATの分化・増殖因子の探索としてBAT機能が最も顕著である新生仔期のサンプルの収集を行い、脂質メタボローム解析を開始し、現在データの取得を行っている。今後、臨床・基礎の双方向アプローチによりBAT機能に関連した因子の抽出・同定を行う。



目指している成果

- BAT機能の非侵襲的な定量的評価法の開発
- 日本人の糖代謝異常・肥満症の病態におけるBATの役割の解明
- BATによる糖・脂質・エネルギー代謝制御因子の同定、およびその機序の解明
- BAT機能に関連した糖尿病・肥満症の予防・治療法の開発

患者さんに届けたいこと

肥満症や特に肥満を伴う糖尿病については、薬物治療を含む治療法の選択肢が少ない。本研究によりBATの糖尿病・肥満症の病態における関与が明確となり、これらの予防・治療法の開発が期待できる。また、日本人における生活習慣病の発症予防につながる食生活の提案などを通じ、健康づくりに寄与できる。

空間的シングルセル解析による HFpEF の病態解明

小室 一成

東京大学医学部附属病院

小室一成¹、瀧本英樹¹、野村征太郎¹、候聡志¹、加藤愛巳²

1 東京大学医学部附属病院 循環器内科、2 東京大学先端科学技術研究センター

研究概要

心不全の中でも、収縮機能が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection function: HFpEF) が 50% 程度存在し、収縮機能が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) と同様に予後が悪いことが明らかとなっており、それぞれの分子病態を解明して病態に応じた診断・治療法を開発することが喫緊の課題である。本研究は、我々が最近構築してきたシングルセル RNA-seq 相互作用解析 (細胞レベルで分子間相互作用を解析する手法)・マルチプレックスシングルセル分子病理解析 (組織において細胞レベルの分子間相互作用やシグナル伝達を解析する手法) を用いて、マウス HFpEF モデル・ヒト HFpEF 患者の分子病態を明らかにすることを目指している。

[成果と展望]

本年度の課題実施状況および成果は以下の通りである。

① HFrEF モデルマウスの臓器 bulk RNA-seq により解析対象とする臓器を選抜する。

マウス HFrEF モデルとして心筋梗塞後 1 日、3 日に心臓・脳・脂肪・骨格筋・肝臓・肺・腎臓を取り出してバルクで RNA-seq を実施したところ、心臓で 452 遺伝子、脳で 143 遺伝子、脂肪で 216 遺伝子、骨格筋で 173 遺伝子、肝臓で 102 遺伝子、肺で 185 遺伝子、腎臓で 216 遺伝子が心筋梗塞後に活性化していることがわかった。臓器のシングルセル RNA-seq データと統合することで、これらの発現細胞を特定することや細胞間相互作用を推測することができる。

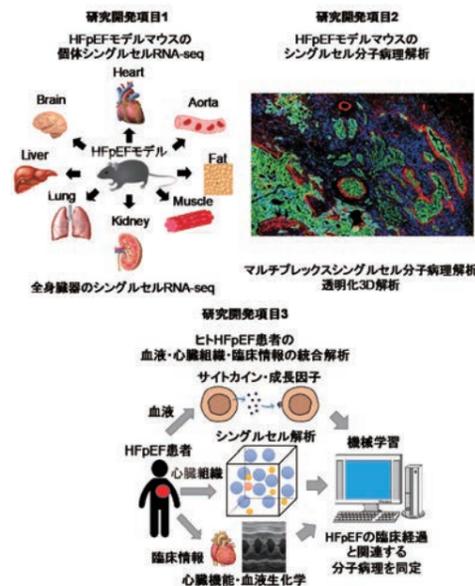
② 解析対象とする臓器のシングルセル RNA-seq データを取得・解析し、細胞間相互作用を抽出する。

上記の臓器から核を単離して single-nucleus RNA-seq を実施している。このデータを用いて細胞間相互作用を抽出していく。

③ CODEX システムによる心臓組織シングルセル分子病理解析の基盤的技術を確立する。

まずは簡単な臓器 (扁桃腺) で CODEX システム (多重蛍光免疫染色解析) の技術確立を行い、その後に種々の

工夫をすることで心臓組織にも適用できるようになった。現在は、解析対象となる分子群に対する個別抗体の検証を行い、心不全病態解析パネルを作り込んでいる。



目指している成果

- 本研究では以下 3 つの成果の達成を目指しています。
- HFpEF の病態の層別化に資する血中バイオマーカーを同定する
- HFpEF 病態の分子病理像による疾患層別化法を確立する
- HFpEF の分子機序を標的とした治療法を開発する

患者さんに届けたいこと

世界中で急増する心不全で苦しむ患者を救うためには、その発症メカニズムを明らかにして、患者さんを適切に診断して最適な治療を提供する仕組みを作らなければなりません。本研究により、高齢者にとって特徴的な HFpEF による心不全の最適な治療戦略を構築していきたいと思っております。

力学的刺激で活性化される 心臓免疫シグナルの解明と治療応用

新谷 泰範

国立循環器病研究センター

新谷泰範¹、山崎悟¹、高橋佑典¹、福嶋教偉¹、福嶋五月¹

1 国立循環器病研究センター

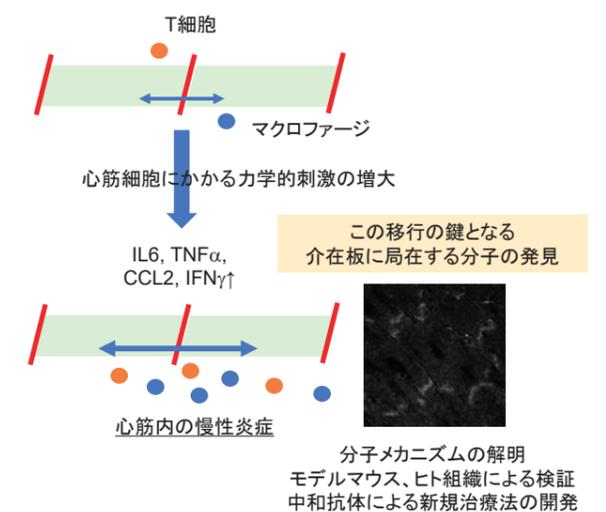
研究概要

高齢化に伴い心不全症例数は増加する一方で、心移植に頼らない治療法の開発が求められている。心不全の発症・増悪にはメカノストレスの重要性が指摘されている。過剰な心臓メカノストレスが引き起こす免疫シグナルは、それに続く慢性炎症の確立につながり、心不全の病態生理に深く関与する。申請者らが同定した新規分子は心臓・骨格筋に発現が限局する心臓免疫シグナルの鍵を担う分子であることが示唆された。本研究では、メカノストレスと心臓免疫シグナルをつなぐさらなる分子メカニズムの解明と、ヒト重症心不全における意義を検討し、新規心不全治療の開発をめざす。

[成果と展望]

高齢化に伴い心不全症例数は増加している。心不全の発症・増悪にはメカノストレスの重要性が指摘されており、過剰な心臓メカノストレスが引き起こす免疫シグナルは、それに続く骨髄系細胞・リンパ球系細胞を介した慢性炎症の確立につながり、心不全の病態生理に深く関与する。申請者らが同定した新規分子は心臓・骨格筋に発現が限局し、そのノックアウトマウスを作成したところ、定常状態で異常はみられなかった。しかしながら圧負荷心不全モデルを作成すると、マクロファージの集積低下と心機能が保たれる心保護作用がみられ、心臓免疫シグナルの鍵を担う重要な分子であることを令和 2 年度に明らかにした。圧負荷後の心臓組織の発現解析ではサイトカイン・ケモカインやそのレセプターを含む炎症シグナルの顕著な抑制を認めており、その上流解析を現在進めている。さらに標的分子の心筋細胞特異的過剰発現マウスの作製に成功し、現在そのフェノタイプを解析中である。マウスモデルの確立と標的分子の重要性を示すことができ、これらのマウスモデルを利用して 3 年度以降、心臓の慢性炎症形成・持続過程における心筋細胞と非心筋細胞を含めた相互連関を解

析していく予定にしている。またヒト心不全症例の組織サンプルを用いた検討、そして本分子を標的とする新規治療法の開発も並行して進めていく。



目指している成果

- 1 力学的刺激で活性化される病態特異的な心臓免疫シグナルの分子メカニズム解明
- 2 マウスモデルとヒト重症心不全症例の心臓組織を用いて生体内における意義の解明
- 3 本分子を標的とする新規治療薬の開発

患者さんに届けたいこと

高齢化に伴い増加している心不全に対して、心移植に頼らない新規治療法の開発が求められています。心筋内の慢性炎症は多くの心不全症例で見られますが、その分子メカニズムは不明です。本研究ではその理解と有効な治療薬の開発を目指します。

マイクロバイオームを介した脳卒中発症メカニズムの解明

中岡 良和

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

中岡良和¹、猪原匡史¹、竹田潔²、仲野和彦²、西村邦宏¹、服部頼都¹、殿村修一¹、石橋知彦¹、浅野遼太郎¹

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人大阪大学

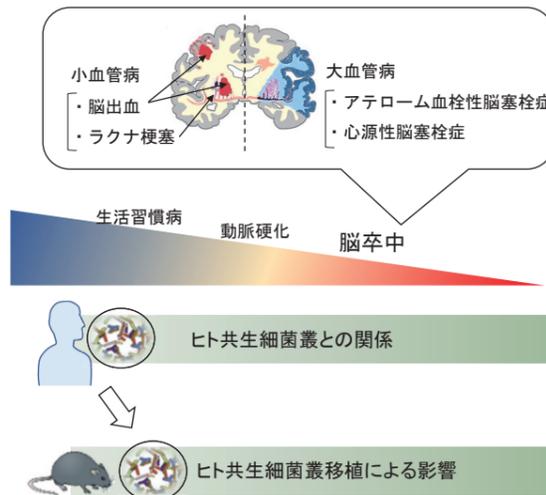
研究概要

我々は、循環器病のうち最も重篤な疾患の一つである脳卒中の病態解明および革新的治療法の開発に向け、ヒトの体内に常在している細菌叢（ヒトマイクロバイオーム）の影響を調査する研究を実施しています。本研究では、まず、脳卒中の患者さんを対象に、唾液・糞便由来の細菌叢を解析し、病気に関連する細菌（叢）を同定するとともに、血液・画像・生理検査等の結果との関連を調査します。次に、無菌動物を作成し、疾患特異的なヒト細菌叢を移植・定着させ観察を行うことで、病態生理学的検討を行います。最後に、脳卒中の発症・増悪における細菌叢の関連するメカニズムを予測し、ヒト検体を利用したメタボロームやサイトカインの解析等を介して仮説検証、治療標的分子の特定を目指します。

【成果と展望】

「脳卒中発症および合併症と口内・腸内細菌叢との関連」を調査する研究計画書を作成し、国立循環器病研究センターおよび関連する医療機関での倫理委員会から承認を得て臨床研究を開始しました。令和2年度、我々は、脳卒中患者100症例の臨床情報および唾液・糞を回収し16S rRNA細菌叢解析を探索的に実施、急性期疾患における細菌叢研究の調査方法を検討しました。結果、唾液・便の両者において、実際の検体集積・処理方法を工夫し、脳卒中病型間の細菌叢の差を解析するために適した研究方法を確立しました。さらに、背景となる生活習慣病や脳卒中病型間の細菌叢比較に関して予備的な統計解析結果をもとに研究対象の絞り込み、収集する情報の見直しを行いました。次年度は、初年度の成果をもとに、症例の集積を継続するとともに、脳卒中回復期および慢性期における情報収集・検体集積を行い共生細菌叢と脳卒中予後との関連を縦断的に調査します。また、特徴的な細菌叢変化を認めた脳卒中病型に関して、ショットガンシーケンスを利用したフルメタゲノム解析を行い予測機能解析や株レベルでの細菌同定を行うとともに、動物モデルでの検証に着手します。適切なモデルをもとに無菌動物を作成し、疾患および健康人

のヒト細菌叢を移植・定着の確認、表現型の病理学的検討を行うとともに、抗生剤等を用いてエフェクター細菌叢の選択を試み、本研究の目標とする脳卒中における細菌叢の影響解明を目指します。



目指している成果

- 共生細菌叢の関連する脳卒中発症の病態解明
- 脳卒中予後と共生細菌叢との関連を調査する縦断的観察研究
- 脳卒中の新規治療・予防につながる標的分子の特定

患者さんに届けたいこと

ヒトの共生細菌叢と脳卒中の発症及び症状悪化との関連が分かれば、唾液や便を低侵襲で調べることができ、発症リスクを予測し、適切な食事・運動指導など、細菌叢の特徴に応じた生活指導へ活用できるだけでなく、新規の脳卒中治療薬の開発にもつながる可能性があります。

メガバイオデータに基づく疾患リスク予測システムに関する研究開発

斎藤 芳郎

東北大学大学院薬学研究科

斎藤芳郎¹、篁俊成²、小柴生造³

1 東北大学大学院薬学研究科、2 金沢大学大学院医学系研究科、3 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

研究概要

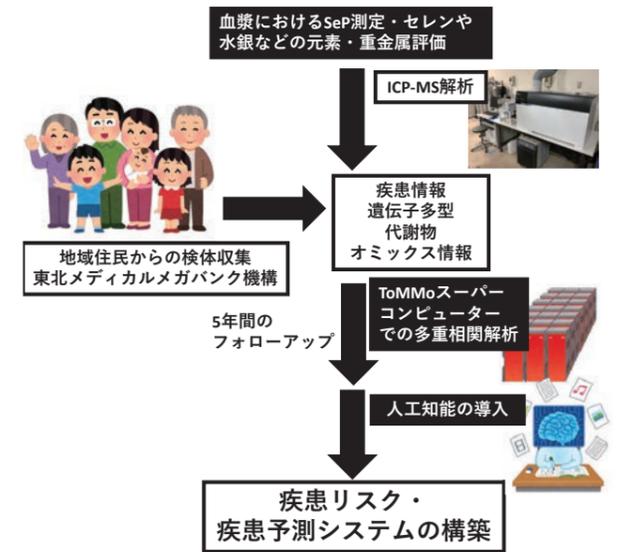
生活習慣病の予防を実現する“疾患リスク予測”の実現は重要な課題である。申請者は必須微量元素“セレン”を含む血漿タンパク質セレノプロテインP (SeP)に関する研究から、2型糖尿病患者でSePが増加し、増加したSePが糖尿病の発症・進展に関わる“悪玉”であることを明らかにした。本研究では東北メディカルメガバンク機構 (ToMMo) の地域住民コホート研究 (5年フォローアップ済み) で収集された血液検体を用い、血漿中のSePおよび微量元素・重金属濃度を測定する。得られた測定データと、既取得されている疾患情報、遺伝子多型等を踏まえて、5年後の生活習慣病の発症リスクを予測する“疾患リスク予測システム”を構築する。

【成果と展望】

令和2年度は、東北メディカル・メガバンク機構 ToMMo の地域コホート研究 (5年フォローアップ済み) で収集された血液検体 (500検体) の血漿セレノプロテインP (SeP) 濃度の測定を行った。また、微量元素・重金属濃度の測定に向け、測定機器 (ICP-MS) を導入し、26元素を一度に解析する測定系を立ち上げた。ICP-MS解析に最適なヒト血漿の前処理条件を検討し、至適条件を決定した。添加回収による測定値の確認を行い、次年度からToMMoの血液検体の測定に入る。確立したICP-MS解析系を用い、SeP KOマウスの微量元素・重金属濃度の測定を行い、脳や精巣などのセレン含量の変化を明らかにした。さらに、本解析によりSeP KOマウスで複数の微量元素・重金属濃度が変化していることを見だし、SePがセレンだけでなく、他の微量元素・重金属の制御にも関わる事が明らかとなってきた。今後、ヒト検体で得られた結果との比較検討を行う。

測定結果を東北メディカル・メガバンク機構 ToMMo スーパーコンピューターに格納し、相関解析の実施に向けた準備を進めている。ToMMo スーパーコンピューターを用いた研究については、多重相関解析から疾患リスクマーカーを探索し、5年後の高血糖を予測可能なバイオ

マーカーの組み合わせを確定する。確定後、動物・細胞実験での検証を進めると共に、人工知能を用いた解析を行う研究チームを組織化し、人工知能を用いた疾患予測システムの構築に挑戦する。



目指している成果

- 5年後の高血糖など生活習慣病の発症リスクを予測するバイオマーカーの同定
- バイオマーカーの組み合わせから疾患リスクを予測する“疾患リスク予測システム”の開発
- 疾患リスクを下げるサプリメントや予防法を提示する“疾患予防システム”の開発

患者さんに届けたいこと

本研究から、自身の生体情報を入力することで、どのような疾患リスクを持っているかを確認し、自身の疾患リスクを下げる方法を知ることができます。本システムにより、生活習慣病の発症リスクを下げ、健康寿命の延長に貢献したいと考えています。

高齢化・生活習慣病時代における末梢動脈疾患の動脈硬化重症度とその全身重複性を反映するバイオマーカーの開発

落谷 孝広

東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門

落谷孝広¹、吉岡祐亮¹、黒田雅彦¹、東信良²、菊地信介²、松崎潤太郎¹

1 東京医科大学、2 旭川医科大学

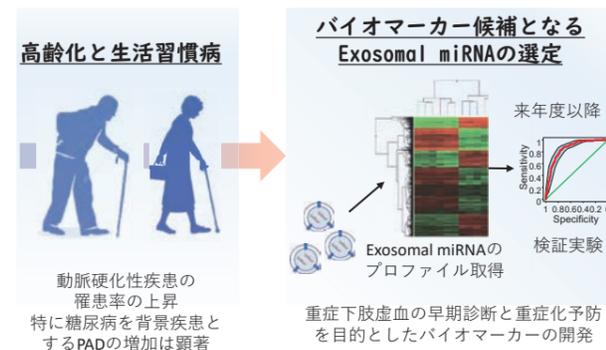
研究概要

本研究課題では、血中エクソソームに由来する miRNA(exosomal miRNA) を標的とした低侵襲性のリキッドバイオプシーによる、末梢動脈疾患 (PAD) における、動脈硬化性変化の『重症度の客観化』と予後を規定する『硬化病変の重複性』を反映するバイオマーカーの開発を目的とする。重症虚血肢 (PAD の最重症例) の病態に関連して有意に変動する exosomal miRNA の同定を行った。これら exosomal miRNA は重症虚血肢の背景因子、特に腎機能によって異なるプロファイルを示していた。従来の画像診断や症状による重症度分類とは異なる、病状を直接反映しうる生物学的意義を持つバイオマーカーの確立を目指し、症例数を増やして解析を続けている。

[成果と展望]

生活習慣病の結果生じる動脈硬化性疾患の中でも最近特に注目されている疾患が PAD である。特に PAD の中でも最も重症度の高い重症下肢虚血に対する早期診断と重症化予防を目的とした新たなスクリーニングモダリティとして、血中 exosomal miRNA に着目し開発を行っている。令和 2 年度は PAD 重症化への関与が深い背景疾患として糖尿病に着目し、糖尿病患者を対象を限定して研究を進めた。重症下肢虚血と診断された 10 例とこれらと背景因子を揃えた下肢血流正常群をコントロールとした 10 例から、それぞれ血清を採取した (全て糖尿病患者であり、そのうち半数は透析治療を受けている)。採取した血清を超速心法でエクソソームを分離し、分離したエクソソームから small RNA を含む total RNA を抽出した。次世代シーケンズ解析を行い重症下肢虚血の病態と関連した exosomal miRNA の発現プロファイルを同定した。この際、重症下肢虚血の予後を規定する透析の有無が、ターゲットをプロファイリングする上で非常に重要であることが示

唆され、非透析群で 20、透析群で 23 の特異的な miRNA がそれぞれ同定された。同定された miRNA の有用性を現在検証中である。予後不良な重症下肢虚血に関与する exosomal miRNA プロファイルの一端を同定し、これらが複雑化する背景疾患をもつ動脈硬化疾患への層別化能を有するバイオマーカーとなる可能性を見出したい。



目指している成果

- ・動脈硬化性疾患、特に重症下肢虚血におけるバイオマーカーの開発。
- ・開発したバイオマーカーの実用化に向けた診断アルゴリズムの開発および診断装置の開発。
- ・得られたバイオマーカーの生物学的意義の解明と新規治療薬開発

患者さんに届けたいこと

生活習慣病が蔓延し、年齢を重ねると同時に、蓄積された生活習慣病がつくる動脈硬化性疾患は我々の命に関わる重要な病気になっています。本研究は下肢の動脈硬化性疾患から、脳や心臓などの全身に広がる動脈硬化を拾い上げることができる新たな検査法の確立を目指しています。

将来の創薬を念頭に置いた心不全発症・増悪リスク層別化マーカーの開発

坂田 泰彦

国立循環器病研究センター

坂田泰彦¹、長崎正朗²、後岡広太郎³、宮田敏⁴、白戸崇⁵、竹田浩之⁶

1 国立循環器病研究センター、2 京都大学、3 東北大学、4 東北大学、5 東北大学、6 愛媛大学

研究概要

東北大学ゲノム・オミックスコホートに登録された 758 例の臨床データのクリーニング、心不全発症・増悪・死亡に関する予後情報の更新、並びに既存の約 5000 種類の蛋白の網羅的解析 (プロテオーム) 情報を基に、心不全入院+心不全死亡を応答変数とした解析を行い、心不全発症・増悪リスク層別化蛋白を同定し、その結果に基づき心不全リスク層別化蛋白アレイを作成する。またこれら心不全発症・増悪リスク層別化蛋白と関連する単一塩基遺伝子多型 (SNP) およびマイクロ RNA を、2017-2019 年度 AMED 研究においてゲノムオミックスコホートで取得したジャポニカアレイ解析データおよびマイクロ RNA 網羅的解析データに基づき同定する。

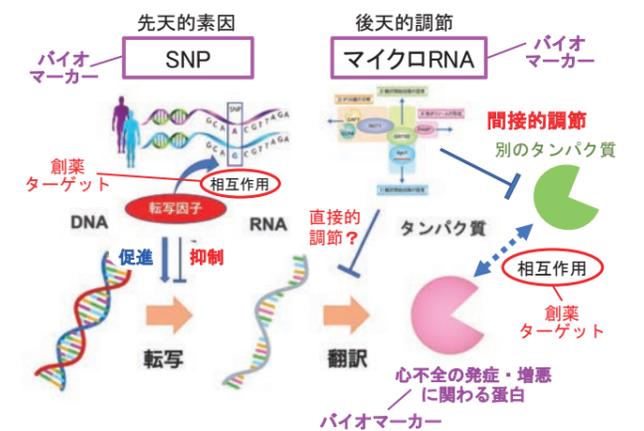
[成果と展望]

- ① ゲノム・オミックスデータのクリーニング
東北大学ゲノム・オミックスコホートに登録された 758 例の臨床データのクリーニングならびに心不全発症・増悪・死亡に関する予後情報の更新を完了した。
- ② 心不全発症・増悪リスク層別化蛋白を同定
東北大学ゲノム・オミックスコホートですでに解析済みの約 5000 種類の蛋白の網羅的解析 (プロテオーム) 情報を基に、心不全入院+心不全死亡を応答変数とした解析を行い、心不全発症・増悪リスク層別化蛋白の同定を完了した。
- ③ 心不全リスク層別化蛋白アレイの作成
上記②の結果に基づき心不全リスク層別化蛋白アレイ作成を開始した。
- ④ 心不全発症・増悪リスク層別化蛋白と関連する単一塩基遺伝子多型 (SNP) の同定
2017-2019 年度 AMED 研究においてゲノムオミックスコホートで取得したジャポニカアレイ解析データに基づき心不全発症・増悪リスク層別化蛋白と関連する単一塩基遺伝子多型 (SNP) の同定を行っている。
- ⑤ 心不全発症・増悪リスク層別化蛋白と関連するマイクロ RNA の同定

2017-2019 年度 AMED 研究においてゲノムオミックスコホートで取得したマイクロ RNA 網羅的解析・本研究で行うメタボローム解析データに基づき心不全発症・増悪リスク層別化蛋白と関連するマイクロ RNA の同定を行っている。

セントラルドグマの最終産物である蛋白から読み解く心不全の発症・増悪に関わるバイオマーカーの探索

- 心不全の発症・増悪に関わる蛋白量の調節機構としての
- ① 単一塩基遺伝子多型 (SNP)-転写因子相互作用
 - ② マイクロRNAの翻訳阻害 (蛋白量調節は直接? 間接?)



目指している成果

- ・ゲノム・オミックスデータを活用した多層のアプローチにより蛋白を中心とした心不全イベントリスク層別化バイオマーカーを同定
- ・特に蛋白-蛋白相互作用、蛋白-DNA 相互作用等の検証により心不全イベントリスク層別化蛋白とパートナー因子との相互作用を確認して創薬基盤を創出

患者さんに届けたいこと

この研究の成果により心不全発症・増悪の危険が高い方、患者さんを予測することが可能となり、またその予測に基づき予防と治療が可能となります。日本では今後高齢者を中心として心不全患者さんの増加が見込まれており、この研究成果が、健康寿命の延伸に役立つと考えています。

超高齢社会における健康寿命の延伸を目指した脳卒中予後予測モデルの開発

飯原 弘二

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

飯原弘二¹、西村邦宏¹、萩原明人¹、平松治彦¹、猪原匡史¹、野口輝夫¹、尾形宗士郎¹、中奥由里子¹、太田剛史¹

¹ 国立研究開発法人国立循環器病研究センター

研究概要

本研究の目的は、2010年以降にJ-ASPECT Studyに登録された症例から、5年以上フォローアップされた虚血性脳卒中患者を抽出し、長期の観察期間における虚血性脳卒中の再発、急性心筋梗塞、血管死亡の発生を、AIを用いて予測するモデルを開発することである。初年度は、国立循環器病研究センターにおいて、上記の対象患者を対応表から同定し、再入院を縦断的に統合するデータベースを、1) J-ASPECT Studyに登録されたDPC情報と、2) 電子カルテから構築する試みを開始した。

次年度以降、初回入院時のMRI画像と症状、検査値、処方とDPCデータから収集した診療情報を説明変数として、虚血性脳卒中の再発、急性心筋梗塞、血管死の発生を予測するモデルをAIを用いて開発し、Precision medicineへの応用、新規エビデンスの創出を目指す。

【成果と展望】

成果：本研究の課題が採択された後、令和2年11月に研究の契約が終了した。

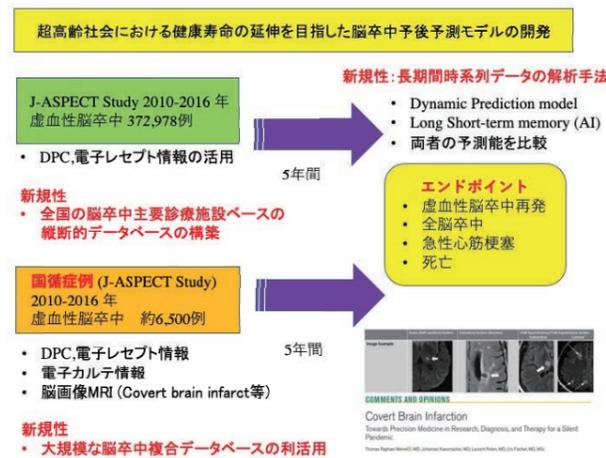
- ① 現在、縦断的データベースの構築に向けて、まず国立循環器病研究センターで2010年から入院しJ-ASPECT Studyに登録された虚血性脳卒中患者を抽出した。
- ② 電子カルテから症例を抽出する、既存の統合データベース構築ソフトウェアを用いて、再入院の時期、回数、病名等を抽出するパイロット研究を開始した。電子カルテ情報には、DPC情報にはない検査結果、画像所見、退院サマリー等が含まれており、より包括的かつ縦断的なデータベースの構築が可能である。
- ③ 同時にJ-ASPECT Studyに登録されたDPC情報からは、上記によって抽出した症例から、初回治療から5年間の間に、同一施設に再入院した症例を、データ識別番号を用いて抽出し、入院主病名、医療資源最投入病名、入院契機病名の中に、虚血性脳卒中の再発（様式1から再発時期を判定）、急性心筋梗塞、血管死の有無を検討し、血管イベントの発生の検討を開始した。

展望：

- ① 両者のデータベースをもとに、AIを用いた脳卒中・循環器病の予測モデルを作成し、能を比較することである。脳卒中患者の予後予測モデルを開発し、Precision

medicineへの応用、新規エビデンスの創出を目指す。

- ② さらには、NIHと国循の共同研究として、J-ASPECT StudyでAIを用いて開発した我々の予測モデルを、NIHが構築しているGlobal Stroke Data Repositoryのデータセットを用いて検証する。逆に、NIHがTaiwan Stroke Registryなどと共同開発中の大規模レジストリー用の脳卒中後の予後予測アルゴリズムの提供を受け、我々のデータセットを用いて検証することで、人種差を含めた比較検討が可能となる。



目指している成果

脳卒中、循環器病患者を対象に、DPC、電子カルテ情報を活用し、AIを用いた予後予測モデルを開発し、Precision medicineへの応用、新規エビデンスの創出を目指す。患者自身が、自身の医療情報をPersonal Health Recordとして利活用することで、循環器病の再発、重症化を予防し、健康長寿社会を達成する。

患者さんに届けたいこと

超高齢社会の中で、脳卒中・循環器病を発症された患者さんに、ご自身の医療データをもとにした予測モデルをAIを用いて開発します。ご自身の再発、重症化のリスクを知ることができれば、生活習慣の改善や処方薬の変更などを通して、生き生きとした人生を送ることができます。

脳動脈瘤ビッグデータとAIを用いた増大破裂関連因子抽出と予測システムの構築

片岡 大治

国立循環器病研究センター 脳神経外科

片岡大治¹、西村邦宏¹

¹ 国立循環器病研究センター

研究概要

脳動脈瘤は脳の血管に生じる膨らみで、破裂するとくも膜下出血を発症する。本研究は、脳動脈瘤ビッグデータと人工知能(AI)を用いて、増大や破裂をおこす“危ない”脳動脈瘤を予測するシステムを構築することを目的とする。

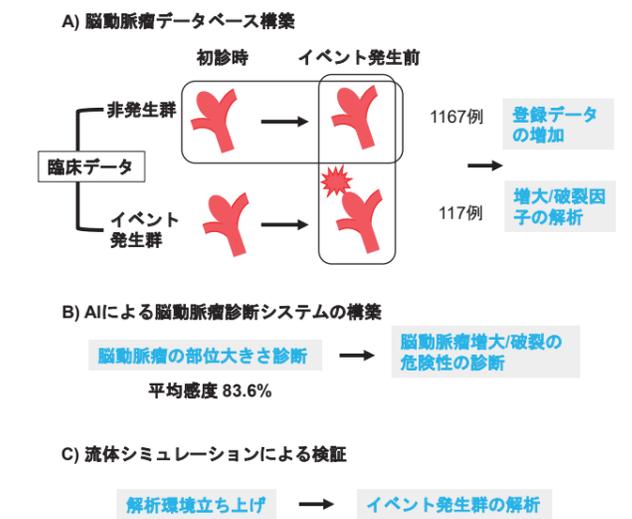
- ① まず、AIを用いて、脳動脈瘤の部位、サイズを診断するシステムを構築する。
- ② 次に、脳動脈瘤ビッグデータに登録された脳動脈瘤を、増大や破裂をきたしたイベント発生群とそうでない非発生群に分け、増大や破裂につながる血管の形状変化の特徴をAIにより分析する。
- ③ また、流体シミュレーションにより、上記で得られた予測因子が、脳動脈瘤の増大や破裂をおこしうかを検討する。
- ④ 最後に、上記で得られた予測因子が正しいかどうかを、前向き研究により検証する。

【成果と展望】

- 国立循環器病研究センターを受診した脳動脈瘤患者のデータベースを構築した。令和2年度は、973症例(1284脳動脈瘤)に登録した。イベント群は117脳動脈瘤(9.1%)であり、その内訳は新生(0.7%)、増大(6.9%)、経過中破裂(1.7%)であった。今後、更なるデータ登録を続け、イベント発生に関与する因子について解析を行っていく。
- 画像データサーバに保管した脳動脈瘤患者の医用画像を用いて、AIが脳動脈瘤の有無、サイズ、部位を診断するアルゴリズムを構築し、その診断能力の評価を行った。まず、未破裂脳動脈瘤300例のMRI画像を集積し、脳動脈瘤径、形態、部位に関してAIによる深層学習を行わせるための教師データを整備した。それらに対してAIで汎用されるconvolutional neural networkの変法であるU-net architectureという画像認識技術を用いて、深層学習を繰り返すことにより、動脈瘤型の信号を発見させ、位置を同定させるモデルを構築した。初期画像については平均感度83.6%程度で検出されたが、動脈瘤以外を認識する偽陽性がみられた。今後、教師データをさらに増やして精度を高めていく。動脈瘤と認識された領域から、動脈瘤の容積や位置や形を計算するシステムはすでに構築しており、

今後、容積、位置情報と形からリスク判定を行うアルゴリズムを完成させる。

- 流体シミュレーションによる検証のために、STL画像構築ソフトExpert Intage、流体解析ソフトAnsysを導入し、解析を行う環境を整備した。まず、イベント発生群に絞りイベント前後の画像を用いて解析を行う。



目指している成果

脳動脈瘤や周囲血管の経時的形態変化を、人工知能により解析し、将来的に増大や破裂をおこす“危険な”脳動脈瘤を予測する診断技術の開発を目指す。これにより、危険性の高い未破裂脳動脈瘤を抽出して、適切に治療することが可能となる。

患者さんに届けたいこと

脳動脈瘤は人口の2-5%に発見される頻度の高い病気ですが、破裂してくも膜下出血に至るケースは5mm以上のものでも平均年間1%と高くはありません。危険な脳動脈瘤を識別する診断技術の開発は、この病気をお持ちの患者さんの不安を取り除き、適切な治療を提供することに繋がります。

個別化医療を実現する AI・ビッグデータ活用と循環器疾患発症・重症化予測

安田 聡

東北大学

安田聡¹、西村邦宏²、野口暉夫²、平松治彦²、小見和也³、加藤聡史³

1 東北大学、2 国立循環器病研究センター、3 H.U. グループ中央研究所

研究概要

加齢に伴ってリスクが増大する循環器病に対して発症前又はできるだけ早期の段階で治療的介入を行う事、疾患の発症・重症化を遅延ないし防止する事が求められている。複合的リスクを有する患者群に対して人工知能 (AI; artificial intelligence) による機械学習を応用する事で、ビッグデータの蓄積・活用を行う事で個人個人のリスクに応じた治療戦略を開発する事が可能となる。本研究では、循環器疾患の発症・重症化予測診断精度向上を実現する AI・ビッグデータを活用した診断支援システムを開発し、個別化医療 (Personalized Medicine)・先制医療 (Preemptive Medicine) への応用、新規エビデンス創出を目指す。

[成果と展望]

- AI を用いた非構造化データの自然言語処理による活用とビッグデータ解析：国立循環器病研究センターにおいて自由記載された電子カルテ SOAP 記事 (非構造化データ) 60 万行から、循環器疾患レジストリー構築に必要な情報について IBM 社のワトソンエクスプローラーを用いた自然言語処理により自動抽出すると共に複数の循環器専門医、統計学が辞書チューニングを行い AI による教師あり学習をサポートした。
- AI 機械学習による循環器疾患の心血管イベント (MACE) 予測：既存の臨床情報、予後データを組み合わせたリスク評価モデルを応用し心不全症例に関する解析では AUC で 81% 以上を達成している。これは Seattle heart study などの従来の予後予測モデルより約 10% 程度の精度向上を認めている。今後更に個人のリスク要因を精緻に特定する手法の開発を行いながら循環器疾患全領域 (心筋梗塞、脳卒中など) へのプログラムの応用を目指す。
- AI による新規バイオマーカーの自動定量と予測モデルへの応用：MRI 非造影 T1 強調画像法にて検出される高輝度プラークは将来の心血管イベントを予測する、先制医療に資するバイオマーカーであることを報告し

てきた。この先端的な診断技術について、AI による深層学習を用いた画像認識技術を応用 (局所の連続性抽出プログラム)、経験の定量化・自動化を進めている。臨床情報 (検査・画像データ等)、予後データに新規バイオマーカーを追加することにより診断精度向上を実現するシステム開発を目指していく。

個別化医療を実現する AI・ビッグデータ活用と循環器疾患発症・重症化予測



目指している成果

- ハイリスク症例を効率的に抽出する AI を活用した診断支援システムを開発し先制医療を実践する
- 循環器疾患に関する検査画像などの臨床データ・予後データと AI/Analytics を融合する
- 一人ひとりに着目して将来予想される病気を防ぐ、「個の視点」で発症・重症化を予測する診断方法を開発する

患者さんに届けたいこと

循環器疾患は、比較的長い間身体機能が保たれるガンとは異なり、適切なタイミングで適切な介入を行わないとドミノ倒しのように連続的に進行してしまいます。発症前又はできるだけ早期の段階で治療的介入を行う事、疾患の発症ないし重症化を遅延・防止する事を目指します。

睡眠時無呼吸患者の持続陽圧 (CPAP) 導出ビッグデータを利用した、アドヒアランス向上と生活習慣病改善を目指した基盤的研究

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

陳和夫¹、黒田宏宏¹、平井豊博¹、中山健夫¹、森田智視¹、權寧博²、井上雄一³、千葉伸太郎⁴、小川浩正⁵、内藤亮⁶、佐藤晋¹、村瀬公彦¹、武山博文¹、砂留広伸¹

1 京都大学、2 日本大学、3 東京医科大学、4 東京慈恵会医科大学、5 東北大学、6 順天堂大学

研究概要

日本呼吸器学会、睡眠学会連携の元、全国の約 90% のシェアを占める 4 社の企業協力を得て、50 万人を超え、毎年約 5 万人の使用患者が増加している CPAP 患者の使用時間、使用日数などのアドヒアランス資料を、個人情報配慮した上で、ビッグデータ化して統合的な解析を行う手法を開発する。目的達成のため、統合的解析遠隔管理可能な機器の現状を把握する。さらに CPAP 使用開始時より、CPAP アドヒアランスのみと血圧・体重を同時モニタリングするランダム化比較試験を行い、遠隔モニタリングシステムを利用した生活習慣病管理の有用性を検証する。

[成果と展望]

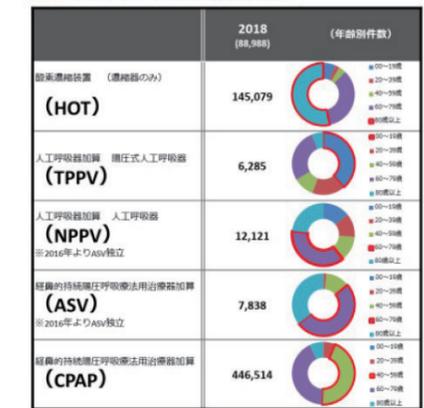
過去 2 回 4 年に渡る厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業の成果が米国呼吸器学会誌に掲載され、それが基盤資料となって、本邦でも心臓ペースメーカーに加えて持続陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 機器に遠隔モニタリング加算が健康保険下で認められたが、50 万台を超える CPAP 使用患者に比して (図 1)、その使用数は少なく、さらに、3 カ月間隔受診は 300 台弱と極めて少ないことが明らかになった (表 1)。本年度内に分担・協力研究施設に調査を行い、遠隔モニタリング可能な CPAP 台数、実際に遠隔モニタリングを行っている台数、健康保険下の加算を行っている台数を調査し、令和 3 年度には日本呼吸器学会、睡眠学会認定施設においても調査を行いビッグデータ形成の基盤となる台数を把握する予定である。12 月行った班会議には協力 4 社の参加もあり、「医療機器に保存されたデータを個人情報に十分配慮した上で統合的に解析する手法を開発し、診療の質向上に資する新たなエビデンスを創出することを目的」について、理解が得られ、その構築法について、議論がなされた。また、ビッグデータ形成後は学会にて継続して、データを維持する方向性も検討された。また、CPAP 遠隔モニタリングシステムを利用した「CPAP 療法

を開始する睡眠時無呼吸患者の肥満に対する遠隔モニタリングシステムを利用した減量指導の検証」のランダム比較実証研究のプロトコールを作成後、京大病院倫理委員会に提出した。

	件数	日数
2018年	2309	2343
2019年	8538	8832

日数一件数が3カ月間隔受診と考えられる
(厚生労働省 社会医療診療行為の別統計の概要)

図1 本邦の在宅呼吸管理機器数概要



平成30年度社会医療診療別統計による各種在宅呼吸管理機器の数。CPAP は2カ月、3カ月間隔受診があり、使用患者は50万人を超え、使用患者の50%以上は60歳以下である

目指している成果

- CPAP 機器のクラウド率の把握と CPAP 使用状況のビッグデータ化の作業・医療機器に保存されたデータを個人情報に十分配慮した上で統合的に解析する手法を開発
- CPAP 遠隔モニタリングを利用した有効な減量を試みるランダム化比較試験を行う。

患者さんに届けたいこと

本邦でも広く使用され、使用数も増えており、クラウド化が進んでいる CPAP 機器を利用して、アドヒアランス資料のビッグデータ化を行い、加えてシステムを減量などの生活習慣病の管理に利用する有効性を明らかにして、将来的には AI も利用した遠隔医療の基礎を形成したい。

未活用の循環器・呼吸器系デバイスを利活用するプラットフォームの構築

藤生 克仁

国立大学法人 東京大学

藤生克仁¹、荷見映理子¹、清水悠¹、小島敏弥¹

¹ 国立大学法人 東京大学

研究概要

心疾患に対するペースメーカーなどの心臓植込み型デバイスなどの在宅で治療を行うデバイスは、その装置の中に、患者さんの生体情報及び治療経過、治療結果を含んでおり、これらの情報を活用すると、生命予後が改善することが分かっている。さらにこの情報は循環器疾患患者の貴重なビッグデータそのものであるが、現在各病院に分散して存在しており、ビッグデータとして活用が出来ていない。今回、国内の循環器植込みデバイスのデータを統合するシステムを構築し、心臓植込みデバイスの国内における管理状態を把握するのみならず、深層学習や数理モデルを用いて、心疾患悪化の自動診断、疾患の将来予測を自動的に行うアルゴリズムを構築する。

[成果と展望]

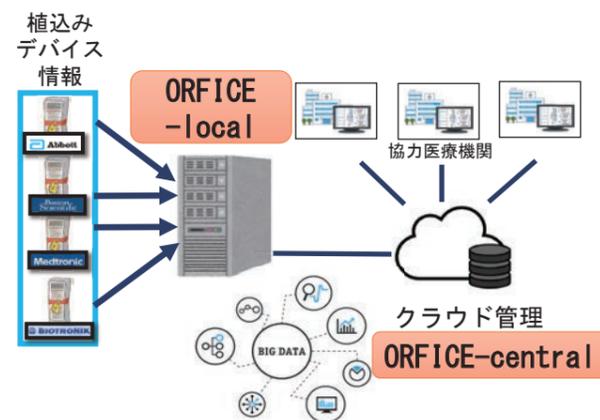
本年度は、心疾患患者さんの植込みでデバイス情報をインターネット経由で自動的に取得して、東京大学内のサーバーで統合するシステムを開発しています。このシステムは本邦で使用できる心臓植込みデバイス企業のすべてのデータベースから情報を取得することが可能であり、解析可能な状態でリアルタイムに情報を管理することが出来ます。参加施設は、まずパイロット施設として、国内6施設において研究倫理申請を行っており、本年度内に、各施設にサーバーを設置する予定としています。合わせて呼吸器疾患デバイスからのデータ取得も可能とします。

今後、この得られた情報をリアルタイムに解析できるソフトウェアを構築するとともに、自動診断・予後予測を行うアルゴリズムを開発します。そのソフトウェアを使用することで、現在の心臓植込みデバイスの現状をリアルタイムに把握するとともに、実際の患者さんの経過と自動診断・予後予測の結果とを比較することで、その精度を検証することを予定しています。

本研究では、国内6施設で行いますが、このシステムは容易に全国の病院に拡張することが可能です。今後大量な時系列データが自動的に蓄積できるようになります。これは患者さんのディープフェノタイプと呼ばれ、個人レベル

での病気の経過が詳細に蓄積されます。このディープフェノタイプを解析することによって、今後、患者さん毎にカスタマイズされた最適な治療を算出することが可能であり、生活習慣病の個別化治療につながります。

循環器デバイスからリアルタイムに情報を収集し患者のディープフェノタイプを取得



深層学習・数理モデルで疾患の診断・予測 早期介入につなげる

目指している成果

- ・循環器・呼吸器デバイス情報の自動収集システムの構築と実装
- ・病態の悪化診断、予後予測をするシステムの構築とその精度の検証

患者さんに届けたいこと

心臓植込みデバイスや呼吸器デバイスに蓄積されている患者さんのからだの情報を人工知能や数式を用いた予測アルゴリズムを用いて最大に利活用することによって、国内の地域に依らず、患者さんにあった最適な医療を提供できるシステムの構築を目指しています。

心筋梗塞における時空間的シングルセル解析による病態解明と治療法開発

野村 征太郎

東京大学医学部附属病院

野村征太郎¹、廣井透雄²、水野篤³、児玉隆秀⁴

¹ 東京大学医学部附属病院、² 国立国際医療研究センター、³ 聖路加国際病院、⁴ 虎の門病院

研究概要

高血圧症・糖尿病・脂質異常症は、動脈硬化の進展を経て心筋梗塞を惹起する。さらに心筋梗塞後に2割の患者が心不全に移行し、心臓疾患の終末像である心不全の半数以上を心筋梗塞後の患者が占めている。しかしながら、心筋梗塞後に惹起される心不全の分子メカニズムが不明であるために、それを標的とした疾患層別化や治療法開発がなされていない。本研究の目的は、我々が構築してきた spatial transcriptomics・シングルセル RNA-seq・マルチプレックスシングルセル分子病理解析・in vivo Perturb-Seq システム（網羅的遺伝子機能解析）を用いて心筋梗塞後の心臓リモデリング機序の全貌を解明し、臨床的に心筋梗塞後の心臓リモデリングと関係するバイオマーカーを同定するとともに、それを標的とした治療法を開発することである。

[成果と展望]

本年度の成果および今後の展望について記載する。

①心筋梗塞モデルマウスの spatial transcriptomics

マウスを用いて心筋梗塞1・7・14日後の心臓組織の切片を作成し、10X Visiumを用いて spatial transcriptomics 解析を実施した。その結果、梗塞巣・境界領域・対側部位などで時間的・空間的に特徴的な遺伝子発現パターンを呈することがわかった。例えば、胎児型ミオシン遺伝子は、梗塞1日後には非梗塞領域全体で発現上昇し、梗塞7日後には梗塞巣の周囲の境界領域に発現が局限し、梗塞14日後には梗塞巣の心筋細胞で発現上昇してくる。

② spatial transcriptomics とシングルセル RNA-seq との統合解析

特に心筋梗塞部位から細胞を単離してシングルセル RNA-seq を実施し、上記 spatial transcriptomics 情報と統合解析を実施した。その結果、梗塞巣に存在する複数の細胞の情報を deconvolution して解析することができた。

③シングルセル分子病理解析

上記の遺伝子発現および細胞間相互作用を理解するための RNAscope (マルチプレックス RNA in situ hybridization) および CODEX システムによる解析のために、

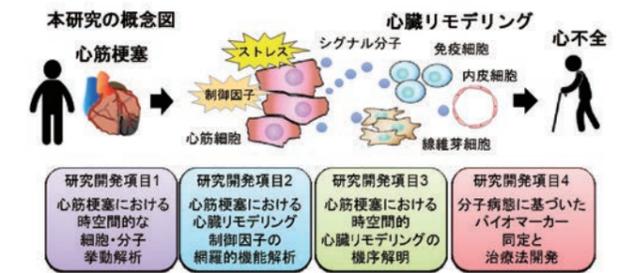
対象となる遺伝子パネルのプロローブを発注し、抗体パネルを構築している。

④ gRNA ライブラリの作製

①②の統合解析から、心筋梗塞後の心臓リモデリングに関係すると考えられる遺伝子群を絞り込み、これらの遺伝子を標的とする gRNA ライブラリを作製して、dCas9-KRAB-MeCP2 マウスに投与して遺伝子機能を網羅的に理解する。

⑤心筋梗塞患者の血中バイオマーカー測定と臨床像の統合解析による層別化スコアの開発

上記マウス心筋梗塞モデルで得られた分子挙動がヒトでも共通しているかを理解するために、心筋梗塞後の患者の血液検体を用いたバイオマーカー解析を実施する。



目指している成果

- ・心筋梗塞が起きた後に生じる時間的・空間的な細胞・分子の挙動の理解
- ・心筋梗塞後に生じる心臓リモデリングを制御する分子の網羅的な機能の理解
- ・心臓リモデリングが生じる空間的な細胞間相互作用の理解
- ・心筋梗塞後の心臓リモデリングを予測・診断するバイオマーカーの同定とそれを標的とした治療法の開発

患者さんに届けたいこと

心臓カテーテル治療や集中治療によって心筋梗塞の予後は良くなっていますが、心筋梗塞後に生じる心臓リモデリングによって心不全を発症すると予後は大変悪くなります。本研究において心筋梗塞後の心臓リモデリングを生じる細胞・分子の挙動を明らかにすることで、日常診療で心筋梗塞患者さんの病態を深く理解した上で治療できるようにしたいと考えています。

血管内皮細胞ウイルス感染の観点から明らかとする COVID-19 関連血栓症発症メカニズムと細胞老化の影響の解析

池田 宏二

京都府立医科大学

池田宏二¹、原哲也²

1 京都府立医科大学、2 神戸薬科大学

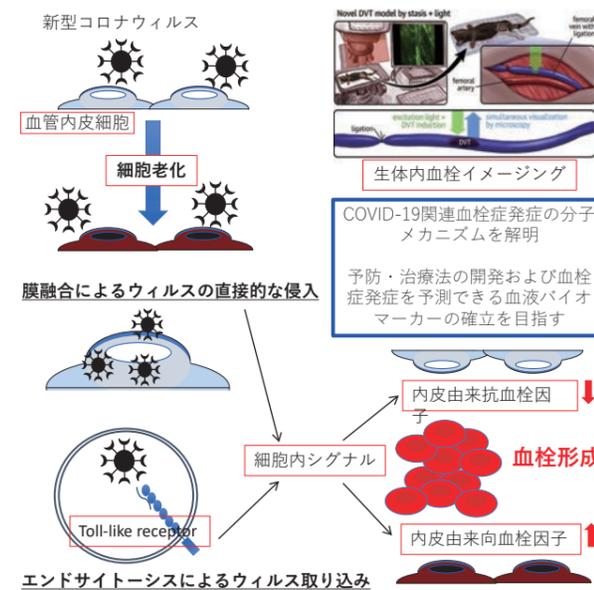
研究概要

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は現在も世界中で猛威を振っている。これまでの病理・病態解析の報告から、COVID-19 の病態において易血栓性が極めて重要な因子であると考えられているが、COVID-19 が血栓症を引き起こすメカニズムは未だ明らかとされていない。本研究課題では、全ての血管の内層を覆う血管内皮細胞への新型コロナウイルス感染が内皮細胞機能に与える影響とそのメカニズムを解析し、血管内皮機能障害の観点から、COVID-19 関連血栓症の発症メカニズムを解明する。加えて、新型コロナウイルス感染の影響を若い内皮細胞と老化した内皮細胞で比較検討することで、COVID-19 の致死率が高齢者で高い要因を明らかとする。

【成果と展望】

私達はまず初めに新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が血管内皮細胞に直接感染するかどうかを検討した。血管内皮細胞は SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 を発現しており、ACE2 発現は内皮細胞の老化にともなって約2倍に増加することがわかった。培養血管内皮細胞に SARS-CoV-2 を加えて培養した結果、細胞内から SARS-CoV-2 の RNA を検出できたこと、更に電子顕微鏡観察で細胞質内にエンドソームで覆われたウイルス粒子を確認できたことから SARS-CoV-2 は血管内皮細胞に感染することを実験的に明らかとした。細胞内に侵入した SARS-CoV-2 の RNA を定量した結果、老化血管内皮細胞は若い内皮細胞に比べて SARS-CoV-2 より感染しやすいことがわかった。しかし、感染から時間が経っても細胞内で SARS-CoV-2 が増加することはなく、少なくとも通常の状態では SARS-CoV-2 は血管内皮細胞内で複製することができないと考えられた。一方で、血管内皮細胞において炎症や血栓形成に関わる遺伝子群の発現が SARS-CoV-2 感染後に増加していることが明らかとなった。今後は RNA シーケンスを用いて、SARS-CoV-2 感染による遺伝子発現変化を網羅的に解析し、ウイルス感染が引き起こす内皮機能障害を明らかとする。特に血栓・止血に関わる遺伝子群の

発現変化に注目し、SARS-CoV-2 感染が内皮機能障害を介して血栓症を発症させるメカニズムを明らかにしたいと考えている。



目指している成果

- ・新型コロナウイルス感染が血管内皮細胞機能を障害し、血栓症を発症するメカニズムの解明
- ・血管内皮細胞が新型コロナウイルスに感染したことを検知し、血栓症の発症を事前に予測できる血液マーカーの開発
- ・新型コロナウイルス感染症が高齢者で重症化するメカニズムの解明

患者さんに届けたいこと

新型コロナウイルス感染症は現在も、高齢者を中心に多くの方々の命を奪っています。重症化に関わると考えられている血栓症の発症メカニズムを解明することで新たな治療法が開発され、一人でも多くの患者さんが元気に社会復帰できるよう、日本初の研究成果をお届けしたいと考えています。

COVID-19 感染による血栓症発症・増悪機転の解明と治療介入の可能性の解明

浦野 哲盟

浜松医科大学

浦野哲盟¹、鈴木優子¹、森下英理子²、本多政夫²、木村英晴²、堀内久徳³、井上克枝⁴、小亀浩市⁵、川島祐介⁶

1 浜松医科大学、2 金沢大学、3 東北大学、4 山梨大学、5 国立循環器病研究センター、6 公益財団法人かずさ DNA 研究所

研究概要

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症では重篤な血栓症が予後増悪に寄与する。血栓症発症を病態発現・増悪の鍵因子と捉え、特有の血管内皮傷害を中心とした血栓症発症機構を基礎的研究で解明すると共に、臨床検体を用いて血栓症増悪因子の同定を試み、最終的に血栓症発症及び増悪両過程に関わる因子あるいは機構の迅速検査法を確立し、治療介入方法を提言する。具体的には、（1）感染に伴う内皮機能傷害を解析し、（2）感染モデルマウス（野生型および凝固線溶系の遺伝子欠損マウス）を作成して血管内皮細胞障害及び血栓形成機構を解析し、（3）患者検体の凝固・線溶関連因子の遺伝子多型とプロテオミクスにより血栓症発症・増悪に関わる因子の同定を試みる。

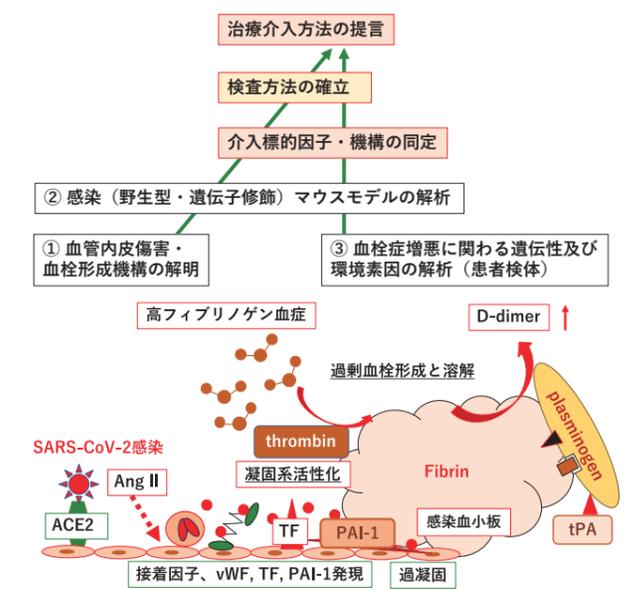
【成果と展望】

（1）SARS-CoV-2 と内皮細胞上のアンジオテンシン転換酵素 2（ACE2）の結合を介した感染とこれに伴う ACE2 機能低下に伴う内皮機能傷害を、抗血栓性因子である thrombomodulin および向血栓性因子である von Willebrand 因子に着目し解析する。本年度は angiotensin II 及び angiotensin 1-7 の影響の解析を開始した。また spike protein、SARS-CoV-2 レプリコン作成を進めている。

（2）ヒトの ACE2 発現マウスに SARS-CoV-2 を感染させることにより高率なウイルス複製を伴う肺炎モデルの作成が可能であり、STAT1 KO マウスや IFNL3 KO マウスを用いて感染モデルマウスを作成する。

（3）患者検体の凝固・線溶関連因子の遺伝子多型とプロテオミクスにより血栓症発症・増悪との関連を検討する。COVID-19 感染症中等症患者を対象として、血液凝固・線溶関連因子の遺伝子多型とその活性値、また一般凝固・線溶関連因子を測定し、血栓症発症ならびに重症度との関連を検討する。さらに炎症関連因子を中心にプロテオミクス解析し、血栓症発症ならびに重症度に関連する因子を同定する。おおよそ 350 例の症例収集を目標とする。本年度は主に石川、富山を中心に全国の新型コロナウイルス

感染患者受け入れ病院に肺炎にて入院した COVID-19 感染症中等・重症患者を対象として、入院時に採血を行い DNA、血清、血漿を抽出し冷凍保存する。



目指している成果

- ・本研究では血栓症発症を COVID-19 病態発現・増悪の鍵因子と捉え、COVID-19 特有の血管内皮傷害を中心とした血栓症発症機構を基礎的研究で解明すると共に、臨床検体を用いてこれらと直接あるいは間接的に関わる血栓症増悪因子の同定を試み、最終的に血栓症発症及び増悪両過程に関わる因子あるいは機構の迅速検査法を確立し、治療介入方法を提言する。

患者さんに届けたいこと

新型コロナ感染症の呼吸器症状の発現や病態の悪化には血管内で血液が固まる血栓症が関わることが知られています。その原因となる因子や機構を解明するとともに、その迅速な検査方法を確立して、適切な治療法や重症化の予防方法を提言することを目指します。

重症食物アレルギー患者への管理 および治療の安全性向上に関する研究

海老澤 元宏

国立病院機構相模原病院

海老澤元宏¹、柳田紀之¹、益崎裕章²、藤澤隆夫³

1 国立病院機構相模原病院、2 琉球大学、3 国立病院機構三重病院

研究概要

【目的】 重症な食物アレルギー患者への早期介入法および安全性の高い新規免疫療法の開発を産学連携の多施設共同研究により目指すことを目的とする。

【方法】 本研究班は以下の2つの研究分野で構成される。

<基礎研究分野> 重症牛乳アレルギー症例のマイクロバイオームの特徴および牛乳の経口免疫療法 (OIT) によるマイクロバイオームの変化について解析を行い、食物アレルギーの重症化に関わる個体因子を明らかにすると共に、免疫療法の治療反応性との関連について検討する。

<臨床研究分野> 重症鶏卵アレルギーへの加熱鶏卵の微量摂取による耐性化促進効果の検討、 γ オリザノール含有食品併用 OIT のパイロット試験、重症牛乳アレルギー児への経皮免疫療法、TGF β 高含有食品併用 OIT を実施し、それぞれの有効性および安全性について検討する。

[成果と展望]

<基礎研究分野の成果>

重症牛乳アレルギー児のマイクロバイオーム解析：

- 重症牛乳アレルギー児と牛乳以外の食物アレルギー児に差はなかった。
- 原因食物による違いを認めない可能性が示唆された。

OIT によるマイクロバイオーム変化の解析：

- OIT 開始 12 ヶ月時に便中の Pseudomonadaceae 科が有意に増加し、血清中の酢酸、プロピオン酸、n-酪酸、n-吉草酸が有意に低下した (p<0.0001)。
- OIT の開始 1 年以内にマイクロバイオームの変化と血清短鎖脂肪酸の減少を起こす可能性が示唆された。

<臨床研究分野の成果>

重症鶏卵アレルギーへの加熱鶏卵の微量摂取の検討：

- 目標の 54 例中 50 例の追跡を完了し、今年度中にエントリー完了予定である。

γ オリザノール含有食品併用 OIT のパイロット試験：

- 脱落例なく追跡できており、今年中に試験完了予定である。
- γ オリザノール併用 OIT 群で牛乳 25ml の耐性獲得例が多くなる可能性が高い。

重症牛乳アレルギー児への経皮免疫療法：

- COVID-19 流行により試験開始が遅れたが、症例登録を開始した。

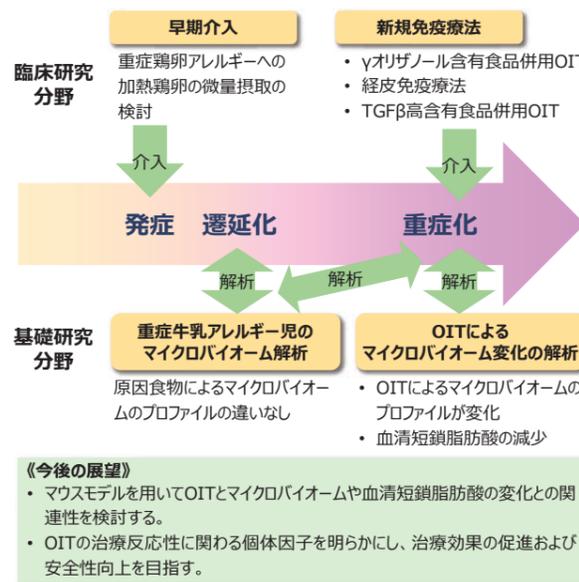
TGF β 高含有食品併用 OIT：

- 安全に実施できたが、デザインした OIT のエントリーが現状困難で目標症例数を達成できず中止とした。

<展望>

- 重症鶏卵アレルギーへの加熱鶏卵の微量摂取の効果の検討、 γ オリザノール含有食品併用 OIT のパイロ

- ト試験の最終結果を明らかにする。
- OIT によるマイクロバイオーム変化と開始 1 年での血清短鎖脂肪酸の減少は世界初の知見であり、関連する OIT のメカニズムに関してマウスモデルを用いた検討を計画している。
- OIT のメカニズム解明は、治療効果の促進および安全性向上の一助になる。



- 重症食物アレルギー児のマイクロバイオームの特徴を明らかにする
- 重症食物アレルギー児に対する早期摂取による耐性化を促進する治療法の確立
- 重症食物アレルギー児に対する安全な新規免疫療法の開発

本研究により、小児期早期からの微量な食物アレルギーの導入による耐性化の促進および安全な新規免疫療法が開発されることで、誤食などによる重篤な症状を起こすリスクを減らし、重症な食物アレルギー患者さんの生活の質の改善が期待できる。

目指している成果

患者さんに届けたいこと

難治性ダニアレルギー性鼻炎、難治性スギ花粉症の 定義付けとガイドラインへの反映

藤枝 重治

福井大学

藤枝重治¹、米倉修二²、近藤健二³、山田武千代⁴、檜垣貴哉⁵、端山昌樹⁶、中丸裕爾⁷

1 福井大学学術研究院医学系部門・耳鼻咽喉科頭頸部外科、2 千葉大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科頭頸部外科、3 東京大学大学院医学系研究科・耳鼻咽喉科頭頸部外科学、4 秋田大学大学院医学系研究科・耳鼻咽喉科頭頸部外科学、5 岡山大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科頭頸部外科、6 大阪大学大学院医学系研究科・耳鼻咽喉科頭頸部外科学、7 北海道大学大学院医学研究科・耳鼻咽喉科頭頸部外科学

研究概要

本研究は、難治性アレルギー性鼻炎、難治性花粉症を定義し、鼻アレルギー診療ガイドラインに反映させるとともに、難治化因子を探索することを目的とし、以下のことを調査項目とした：①日本鼻科学会員とアレルギー専門医に対して、難治性アレルギー性鼻炎・花粉症の見解を問うアンケート調査、②経口ステロイド薬を必要としない軽症例と難治例についての臨床的因子についての前向き検討、③アレルギー性鼻炎に対する手術を必要とする患者の背景因子についての検討（前向き及び後ろ向き検討）、④舌下免疫療法不応答患者の遺伝環境要因の同定、⑤、口腔アレルギーの疫学調査、⑥難治化に関わる分子の基礎的研究。

[成果と展望]

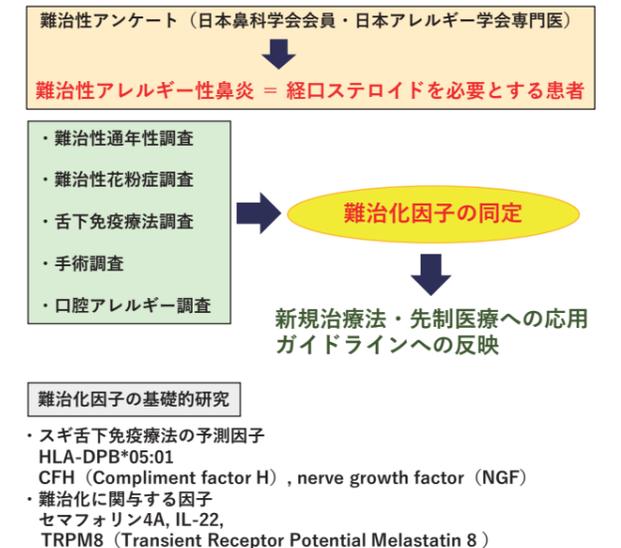
経口ステロイドの投与が必要である患者を難治性アレルギー性鼻炎患者と決定し、経口ステロイド薬を必要としない軽症例と比較したところ、難治例では、くしゃみ、鼻漏、鼻閉がすべて伴う充全型が多い傾向を認めた。

これまでにアレルギー性鼻炎に対し手術治療を行った患者について検討した結果、原因となったアレルギー性鼻炎は、通年性アレルギー性鼻炎が多くを占めていた。手術までに経口ステロイドは全体の 12.2% に処方されており、そのうち 71.1% の患者には無効であった。身体所見による分類では、鼻閉型が最も多く、手術を施行した理由は、①鼻中隔彎曲が著明、②他覚的に鼻閉が著明、③抗ヒスタミン薬の内服と鼻噴霧用ステロイドを投与しても鼻閉がある、であり、鼻閉は手術決定を行う上で重要な要素であることがわかった。

口腔アレルギー症候群の疫学調査を 6824 名に対して行った結果、全体の 10.8% が口腔アレルギー症候群を有していた。口腔アレルギー症状を有する患者の 67.4% が花粉症を合併し、原因となる食物はウリ科が最も多かった。

スギ舌下免疫療法を行った患者の遺伝子解析を行った結果、HLA-DPB*05:01 の保因者の治療効果が乏しいこ

とを見出した。さらに CFH (Compliment factor H) と nerve growth factor (NGF) が舌下免疫療法の有望な効果予測因子となり得ることが判明した。セマフォリン 4A、鼻粘膜での IL-22 の発現、TRPM8 が難治化に影響を及ぼしている可能性が高いことが判明した。



目指している成果

- ・難治性アレルギー性鼻炎・花粉症の定義付けとガイドラインへの反映
- ・手術症例の検討により、手術回避への先制医療への応用
- ・スギ花粉症に対する舌下免疫療法に関する遺伝子解析

患者さんに届けたいこと

難治性については国際的に確立されていないので、本研究で得られた成果を日本から発信するとともに、難治化因子の探索を行い、次なる新しい治療法・先制医療のシーズとします。本研究成果をガイドラインに反映させることで、適切なアレルギー性鼻炎の治療に貢献したいと考えています。

血清エクソソーム内細菌成分の アレルギー・自己免疫疾患発症への関与の解明

阿部 理一郎

新潟大学

阿部理一郎¹、朝長毅²、寺井崇二³、佐藤裕樹³、小野寺理⁴、片貝智哉⁵

1 新潟大学医歯学総合研究科皮膚科、2 医薬基盤・健康・栄養研究所、3 新潟大学医歯学総合研究科消化器内科、
4 新潟大学医歯学総合研究科神経内科、5 新潟大学医歯学総合研究科免疫学・医動物学

研究概要

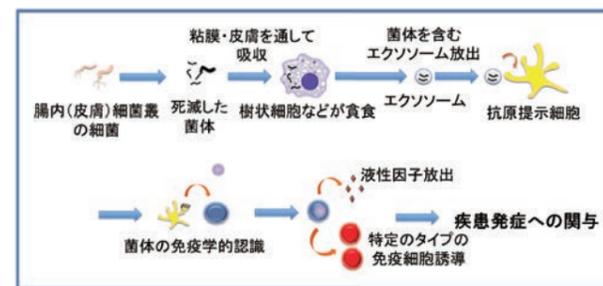
近年、腸内細菌叢および皮膚細菌叢が免疫調整に関わることが報告されているが、いかに特定の細菌が特異的免疫状態を誘導するか不明である。我々は本研究にて、死滅した菌体成分が消化管や皮膚から吸収され、貪食細胞に取り込まれた後に、細胞から放出される小胞であるエクソソームに含有されるピロリペプチドとして血中に移行し、アレルギー反応が生じることを示した。具体的には胃内細菌であるヘリコバクター・ピロリに対する免疫反応が生体内で起り薬疹様皮疹を呈しうることを明らかにした。さらに、皮膚細菌叢の細菌は皮膚を通して吸収され、菌体成分がエクソソームに含まれることを明らかにした。特にアトピー性皮膚炎にて特定の細菌が含有されていた。

【成果と展望】

腸内細菌叢および皮膚細菌叢の特定の細菌が以下に疾患発症に関わるかを、エクソソーム含有細菌の免疫反応への影響を検討することで明らかにした。細菌に対する直接的な免疫反応がアレルギー反応を惹起する機序の解明を行った。

まず、効率よく、血液中のエクソソームを回収し、エクソソーム内の最近成分（ペプチド）を検出するため、多種の検査法を検討し、最適なものを確立した。胃内最近のピロリ菌は、除菌療法に際してピロリアレルギーが誘導され、皮疹を生じ得る。我々は除菌により死滅したピロリ菌が腸管から吸収されエクソソームに含有されることで、ピロリアレルギーを発症する機序を同定した。さらに、除菌前にピロリアレルギー発症を予測するために、便中ピロリ抗原量を測定することで事前に予測できるか検討を行っている。また、皮膚細菌叢の細菌が血液中のエクソソームに含まれることを明らかにした。特にアトピー性皮膚炎患者

において、アトピー性皮膚炎の発症への関与が予想される皮膚細菌が血液中のエクソソームに含有され、一方健康人においては認められないことを見いだした。これらの結果から、特定の細菌をターゲットにした治療戦略が可能となると考えられる。具体的には、エクソソームの含まれる疾患特有の細菌を除去することにより疾患の治療につながれることである。



目指している成果

腸内細菌や皮膚細菌が発症に関与されることが予想される疾患において、血液中のエクソソームを調べることで、疾患特異的な細菌を同定し病態解明を行う。さらに各疾患において各疾患特異的な細菌を抗生剤などで除去するなど新たな戦略に基づく治療法を開発を行う。

患者さんに届けたいこと

病気の原因の中に人体に共存している細菌が深く関わっていて、それぞれの病気では特定の細菌が原因となっていることがこの研究で明らかになりつつあります。特定の細菌をなくせば病気の改善に結びつけば、新たな治療となり、多くの患者さんに有益なことになります。

脂質によるアレルギー疾患の新規調節機構の解明と 治療戦略の基盤構築

村上 誠

東京大学

村上誠¹、井上博雅²

1 東京大学、2 鹿児島大学

研究概要

脂質は生理活性物質の宝庫であるが、アレルギーとの関連が証明されている脂質分子はごく一部に限られていた。本研究では、生理活性脂質動員の鍵酵素ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) 分子群の欠損マウスを総合解析し、これにリポドミクスを展開することで、アレルギーの創薬に資する脂質の新機能を解明する。具体的には、皮膚バリアの破綻から2型免疫亢進、アトピー性皮膚炎、気管支喘息へと至るアレルギーマーチに着目し、PLA₂ 欠損マウスの表現型をベースに、特に皮膚、気道、マスト細胞の統制に関わる新規脂質経路を探索同定する。本研究を通じて、新視点から難治性アレルギー疾患の病態が明らかとなるとともに、新規バイオマーカーや治療薬の開発が期待できる。

【成果と展望】

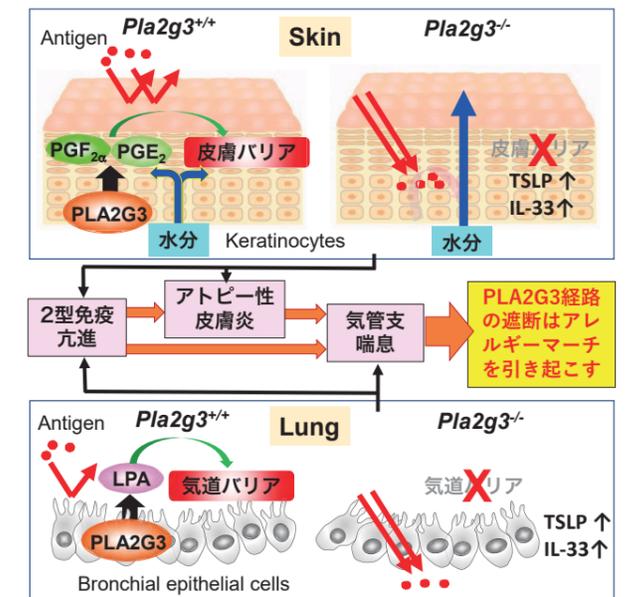
1. アトピー性皮膚炎における脂質の新機能とその治療戦略への応用

PLA₂ 群ならびに脂質受容体群の欠損マウスを網羅的に用い、表皮バリアの恒常性維持に関わる複数の PLA₂ と脂質受容体を同定した。全身性及び表皮特異的 sPLA₂-III 欠損マウスでは角質の再生が遅延し、抗原経皮暴露により2型免疫が亢進し、アトピー性皮膚炎が増悪した。皮膚のリポドミクスの結果、sPLA₂-III はプロスタグランジン (PGE₂ と PGF_{2α}) を動員することが明らかとなった。sPLA₂-III 欠損マウスの皮膚異常は、EP4 (PGE₂ 受容体) 及び FP (PGF_{2α} 受容体) の作動薬の補充により正常レベルまで回復した。マウスの解析結果と一致して、ヒト表皮における sPLA₂-III の発現が FP ならびにフィラグリンの発現と正の相関を示すこと、アトピー性皮膚炎により減少することが確認された。

2. 気管支喘息における脂質の新機能とその応用展開

PLA₂ 群の欠損マウスを駆使し、喘息の収束に関わる PLA₂ と脂質受容体を同定した。sPLA₂-III 欠損マウスでは抗原気道曝露により2型免疫が亢進し、喘息が増悪した。肺のリポドミクスの結果、sPLA₂-III はリゾリン脂質 LPA を動員し、その受容体 (LPA₂) 作動薬により表現型が回

復した。さらに、経皮的な抗原曝露を施した sPLA₂-III 欠損マウスに抗原を経気道曝露すると喘息の増悪が見られ、アレルギーマーチとの関連が明らかとなった。



目指している成果

- ・難治性アレルギー疾患における脂質の新機能の解明
- ・脂質を基盤としたアレルギー疾患の新規治療戦略に向けての理論基盤構築
- ・脂質に基づくアレルギー疾患の新規バイオマーカー・創薬への展開

患者さんに届けたいこと

PLA2G3 経路を標的とした創薬、例えば PLA2G3 の賦活化薬、または PLA2G3 により動員される脂質メデイエーター PGE₂, PGF_{2α}, LPA の各受容体 (EP4, FP, LPA₂) 作動薬を用いることで、アトピー性皮膚炎や喘息の治療・予防につながる可能性がある。

ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 分子複合体を標的にした自己免疫疾患の新たな診断法・治療法の開発

荒瀬 尚

大阪大学微生物病研究所

荒瀬尚¹、望月秀樹¹、熊ノ郷淳¹、荒瀬規子¹、大村浩一郎²、山田秀人³

1 大阪大学、2 京都大学、3 神戸大学

研究概要

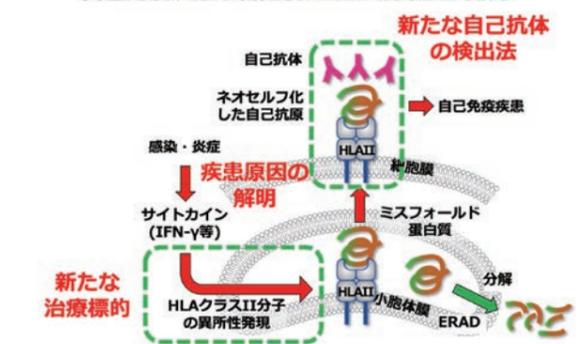
我々は、HLA クラス II 分子に結合したミスフォールド蛋白質が蛋白質が関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、顕微鏡的多発血管炎等の自己抗体の標的であることを解明してきた。そこで、本研究では、ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 分子複合体を用いた自己抗体の検出、ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 分子複合体の形成機構、ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 分子複合体の阻害法の開発を行った。その結果、核内抗原も HLA クラス II 分子に提示される自己抗体の標的になっていることが判明した。また、HLA クラス II 分子関連分子であるインバリアント鎖の低下により、ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 分子複合体が形成されるほか、異所性の HLA クラス II 分子の発現に関与する新たな分子機構が明らかになった。

[成果と展望]

本研究では、自己抗原・HLA クラス II 分子複合体を解析することにより、従来法で検出できない自己抗体を検出できることを明らかにした。抗リン脂質抗体症候群における自己抗体に関しては、 β 2GPI 単独より β 2GPI・HLA クラス II 分子複合体を用いることで、自己抗体が検出できるようになることが判明した。特に、原因不明の不育症において自己抗原・HLA クラス II 分子複合体が陽性患者が認められることを明らかにした (Arthritis Rheumatol. 2020)。また、ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 分子複合体の形成が促進される Invariant 鎖欠損マウスを解析することによって、Invariant 鎖の発現低下が自己抗体の産生に関与することを明らかにした。成熟マウスにおいて Invariant 鎖を除くと抗核抗体、抗 DNA 抗体の産生が認められ、腎臓の糸球体に補体の沈着が認められ、SLE 様の病態を示すことが判明した。また、自己抗原と HLA クラス II 分子との複合体を発現する細胞をマウスに投与することにより、自己抗原と HLA クラス II 分子複合体が自己抗体の産生に関与していることが判明し、ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 分子複合体の形成が自己免疫疾患の発症に関与していると考えられた。一方、異所性 HLA クラス II 発現の特異的な阻害剤の開発においては、異所性

の HLA クラス II 分子の発現を阻害する分子のスクリーニングを行ったところ、HLA クラス II の発現に必須な転写因子である CIITA のプロモーターのスーパーエンハンサーを制御する新たな分子機構が判明した。今後は、本研究で判明したこの相互作用を標的にすることで新たな自己免疫疾患の治療薬開発が期待される。

ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 分子複合体を標的にした自己免疫疾患の新たな診断法・治療法の開発



- ・ β 2GPI/HLA クラス II 複合体を用いた新たな抗リン脂質抗体の検出法
- ・ インバリアント鎖の発現低下による新たな自己免疫疾患発症機構の解明
- ・ 異所性 HLA クラス II 分子の発現に関与する新たな分子機構の解明

目指している成果

- ・ 自己抗体の新たな検査薬
- ・ 自己免疫疾患の病因解明
- ・ 自己免疫疾患の原因を標的として治療薬開発

患者さんに届けたいこと

現在、自己免疫疾患の治療薬は対症療法がほとんどであり、長期間にわたる治療薬投与が必要です。そこで、本研究では、自己免疫疾患の原因を標的にすることにより、自己免疫疾患の原因を修復するような新たな治療薬開発を目指しております。

経皮感作対策による食物アレルギー発症予防研究

斎藤 博久

国立成育医療研究センター

斎藤博久¹、大矢幸弘¹、戸倉新樹²、夏目統²、長谷川俊史³、加藤則人⁴、土屋邦彦⁴、杉浦一充⁵、近藤康人⁵、亀田誠⁶、藤澤隆夫⁷、海老澤元宏⁸、山出史也⁹

1 国立成育医療研究センター、2 浜松医科大学、3 山口大学、4 京都府立医科大学、5 藤田医科大学、6 大阪はびきの医療センター、7 国立病院機構三重病院、8 国立病院機構相模原病院、9 千葉大学

研究概要

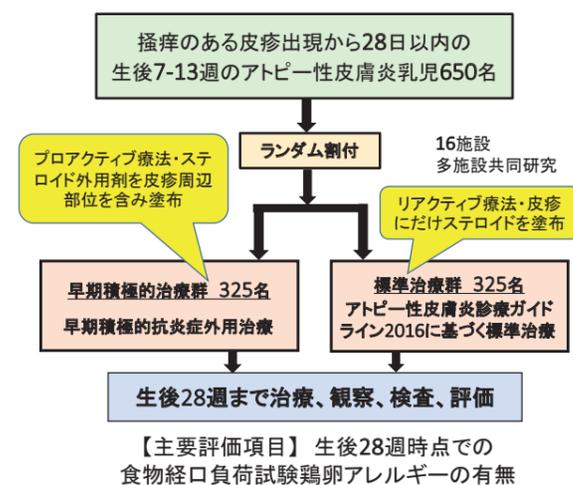
乳児期発症のアトピー性皮膚炎 (AD) に対して早期積極的治療により経皮感作を阻止することで、食物アレルギーの発症を予防することを実証するために、多施設共同評価者盲検ランダム化介入並行群間比較試験を実施する。日常診療とは異なる実験的な状況下での治験と異なり、日常診療下で一般化できる (外的妥当性のある) 研究デザインとして、“Pragmatic trial” (実際の臨床試験) である。積極治療群 (早期積極的抗炎症外用治療・プロアクティブ療法) と標準治療群 (AD ガイドラインに基づく標準治療・リアクティブ療法) の 2 群のいずれかにランダム割付を行い、生後 28 週まで治療を継続する。主要評価項目は、生後 28 週時点の食物経口負荷試験による IgE 依存性鶏卵アレルギーの有無を評価する。

[成果と展望]

本研究のようなランダム化比較試験を国際医学雑誌編集者会議加盟雑誌に投稿するために強く推奨されている研究計画を詳細に記載したプロトコルペーパーを 2018 年に発表しており、2020 年現在、Journal of Allergy & Clinical Immunology In Practice 総説論文を含め 18 回引用されるなど国際的にも成果発表が期待されている。また、質の高い臨床研究を実施するため、Lancet 等への掲載の実績がある多数の臨床研究センターのスタッフ (臨床研究支援医師、生物統計家、データマネージャー) や独立データモニタリング委員会など研究組織を整えて順調に実施している。2020 年 7 月までの定期中央モニタリング報告 (631 名) では、割付は 1 : 1 で実施できており、男児は 351 名、女児は 280 名と男児が多かった。試験治療中止が両群とも 4 名ずつ (合計 8 名) であったが、有害事象による中止例は認めなかった。試験治療と因果関係のある重篤な有害事象はこれまでに認めていない。コロナ禍でありながら、リクルートを継続することができ、最終目的登録数 650 名を 2020 年 9 月に登録完了した。参加登録のアセスメントは 816 名に実施されており、67 名が適格性を満たさず、99 名が参加同意せず、最終的に 650

名が登録ランダム化されていた。来年度は、データクリーニングを完了し、データ固定および生物統計家による最終統計解析を統計解析計画書に沿って実施する予定である。

【目的】アトピー性皮膚炎乳児に対する早期積極的治療により食物アレルギーの予防ができるかを検証する



目指している成果

- ・ 乳児期早期発症 AD に対する食物アレルギー発症予防法の開発
- ・ ガイドラインへの反映等に資するエビデンス創出

患者さんに届けたいこと

本研究成果により積極介入治療の有効性を示すことができれば、日本のみならず世界中の AD 乳児に対して、経皮感作を阻止し、食物アレルギー発症を予防するエビデンスとしてガイドラインへ反映することが期待できる。

真菌関連アレルギー性気道疾患の発症・増悪予防を目指した体内・体外環境の評価と制御

浅野 浩一郎

東海大学

浅野浩一郎¹、福富友馬²、亀井克彦³、柳宇⁴、遊部雅生¹、関根嘉香¹、小熊剛¹、福永興彦⁵、鈴木純子⁶、植木重治⁷、白石良樹¹、石黒卓⁸、桑原和伸⁹

1 東海大学、2 国立病院機構相模原病院、3 千葉大学、4 工学院大学、5 慶應義塾大学、6 国立病院機構東京病院、7 秋田大学、8 埼玉県立循環器・呼吸器病センター、9 藤田医科大学

研究概要

わが国の成人重症喘息患者の約30%が真菌に感作され、気候温暖化とそれともなう室内環境の変化によって真菌感作率はさらに増加している。環境真菌の暴露で生じるアレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）や真菌感作重症喘息などの真菌関連アレルギー性気道疾患は、薬物療法だけでは頻回に増悪・再発するため、環境真菌を制御することが不可欠である。本研究班は医学系研究者、真菌学者、建築学者、化学者、工学者などで構成され、環境真菌を正確に評価し、制御できる手法を開発することを目的としている。

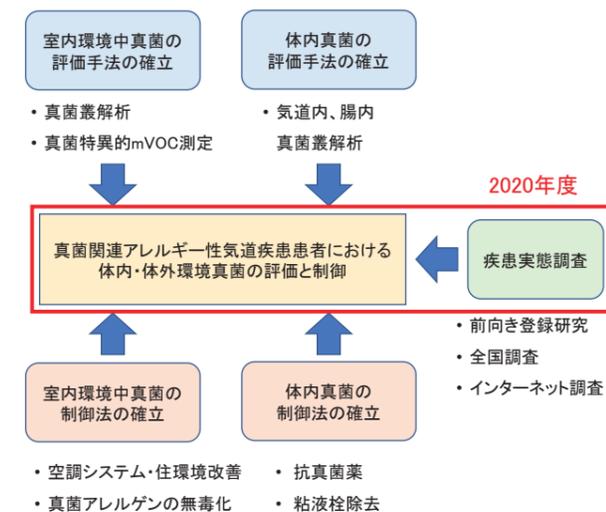
【成果と展望】

令和2年度は真菌関連アレルギー疾患患者の住環境真菌を調査した。従来の培養法では検出できない真菌も含めて評価するために、令和元年に確立した真菌特異的定量PCR法と真菌叢解析、揮発性有機化合物解析による検討を行った。室内浮遊真菌、ハウスダストに加えて、内部が真菌の繁殖しやすい高温多湿環境となるエアコンを評価するため、ハウスクリーニング会社との共同研究により居室内のエアコンを分解し、内部の真菌汚染を評価した。

居室に設置されたエアコン内はしばしば高度の真菌汚染を認め、室内気の取入れ口に近いフィルターや熱交換器よりも、冷気出口に近い送風ファンや吹き出し口で高度に汚染されていた。居室内の空中浮遊真菌量はハウスダスト中の真菌量とは全く相関が認められないが、エアコン内真菌量とは正の相関関係があり、エアコンが室内の真菌発生源となっている可能性が示唆された。エアコンの真菌汚染は高圧洗浄により顕著に軽減した。

喘息患者約650名を含む1000名を対象に室内環境整備状況に関するインターネット調査を実施した。喘息患者では空気清浄機や加湿器の使用頻度が高く、またエアコンもスプレー等を用いた自己清掃をしている頻度は高かったが、上述のようにエアコン内部の真菌汚染を軽減すること

が実証された専門業者によるクリーニングを年1回以上行っているのは15%に過ぎず、対照群と差がなかった。令和3年度に再調査を行い、エアコンクリーニングが環境真菌量および真菌関連アレルギー性気道疾患の臨床像にどのような影響を与えたかを評価する。



目指している成果

エビデンスに基づいた住環境内の真菌汚染の制御法を明らかにし、その内容を含めて「アレルギー性気管支肺真菌症の診療の手引き」を改訂する。また、住環境整備による真菌関連アレルギー性気道疾患の再燃予防効果を検証する臨床試験を立案する。

患者さんに届けたいこと

環境中に多く存在する真菌（カビ）によって生じるアレルギー疾患の発症・再燃・重症化を予防するには、薬に加えて住まいの環境内真菌を制御することが必須です。この研究により効果的な住まいの環境整備方法を明確にすることで、真菌によるアレルギー疾患悪化の予防効果が期待されます。

NUDT15 遺伝子型に基づき個人に最適化された安全かつ有効的なチオプリンによる免疫調節療法の開発

角田 洋一

東北大学

角田洋一¹、木内喜孝¹、河原真大²、安藤朗²、渡辺憲治³、河合洋介⁴、遠藤克哉⁵、志賀永嗣¹、正宗淳¹
1 東北大学、2 滋賀医科大学、3 兵庫医科大学、4 国立国際医療研究センター、5 東北医科薬科大学

研究概要

炎症性腸疾患などの治療薬であるチオプリン製剤について、重篤な副作用を発症する症例を事前に判定できるNUDT15遺伝子多型検査が2019年2月に実用化された。NUDT15遺伝子多型はチオプリン製剤の効きやすさを決めているため、副作用の予測だけでなく、患者一人一人の状況に応じた安全で適切な使用に役立つ可能性がある。また、チオプリン製剤を服用中に妊娠・出産する場合、胎児のNUDT15遺伝子型が胎児の安全性に影響がある可能性も予想され、そのリスク予測に両親の遺伝子多型検査が参考になる。そこで、これらの問題を解決し、NUDT15遺伝子多型検査を副作用予測以外にも活用し、安全かつ効果的な個別化されたチオプリン療法のガイドラインの確立に有用なデータの創出を目指す。

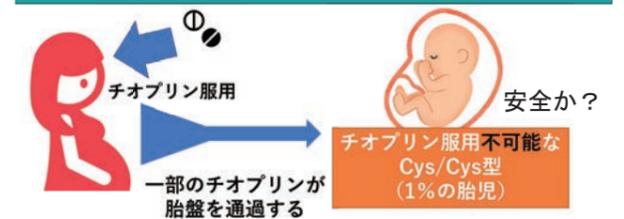
【成果と展望】

妊娠時のチオプリンの安全性に関しては、過去にチオプリン製剤を服用中に妊娠・出産した患者およびその家族、あるいは現在妊娠中でチオプリン服用中の患者を対象とした臨床研究（preMENDEL study）を開始、2020年12月末で74妊娠が登録されている。昨年度は主に消化器内科・炎症性腸疾患患者が中心であったが、令和2年度からは、より広く症例を集めるため、他の免疫疾患などの診療科との連携を進め、SLEなど他のチオプリンを使用する症例でのリクルートも行っている。これらの解析から、これまでの妊娠中のチオプリンの安全性に関する知見にNUDT15遺伝子多型というよすが加わることでより細分化されたリスク評価が可能となる。また、臨床研究では解決できない部分を、ヒトの遺伝子多型を再現したモデルマウスの実験によって、妊娠マウスがチオプリン製剤を服用した場合に仔マウスのNUDT15遺伝子型によって、仔マウスに起こる変化についての解析が進んでおり、臨床研究の結果と組み合わせることで、妊娠中の安全なチオプリン治療に有用な知見を得ることを目指している。

また、NUDT15遺伝子多型検査が実用化されているのは日本だけであり、すでに多数の症例で検査が施行されその結果をもとにチオプリン治療が開始されている。そこで、これらの検査の実態、検査結果をもとにした治療の実態、副

作用の発生状況を把握する日本人5000人規模の臨床研究（postMENDEL study）を開始した。これにより遺伝子型別のチオプリンの適切な治療方法を推定・提案することを目指す。

胎児がチオプリンを飲めない遺伝子型の場合



動物実験 ヒトと同じ変異を持つマウスを使い生まれてくる仔マウスを評価

臨床研究 過去にチオプリンを飲んで妊娠・出産した症例で、両親・子供の遺伝子型を調査

遺伝子型別の適切な服用量・安全性の再評価

NUDT15遺伝子検査をした人を全国で追跡調査
→ 検査結果はどう活用されたか？
副作用はどうだったか？
検査がなかった時代より安全性は高いか？

目指している成果

・NUDT15遺伝子多型とチオプリン製剤の副作用との関連性に関するより詳細な解析結果
・胎児のNUDT15遺伝子型によって妊娠中のチオプリン製剤による治療が与える胎児への影響に関する知見
・以上をもとにしたチオプリン製剤による治療ガイドラインの改定に資するエビデンスの創出

患者さんに届けたいこと

世界で初めて日本で実用化された新しい遺伝子検査「NUDT15遺伝子多型検査」をさらに活用して、古くから利用され有効性に関するデータが確立された「チオプリン製剤」による治療を、より安全で安心して受けることができるようにしたい。

家族性地中海熱関連腸炎の診断法確立と病態解明を目指す研究

仲瀬 裕志

札幌医科大学

仲瀬裕志¹、松本主之²、久松理一³、小林拓⁴、江崎幹宏⁵

1 札幌医科大学医学部消化器内科学講座、2 岩手医科大学附属病院消化器内科、3 杏林大学医学部附属病院消化器内科、4 北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター、5 佐賀大学医学部消化器内科

研究概要

インフラマソームは、IL-1β産生を制御する細胞内のタンパク質複合体です。インフラマソームの活性化異常は様々な疾患発症に関与します。その1つに家族性地中海熱 (FMF) が存在し、責任遺伝子はMEFV 遺伝子です。炎症性腸疾患 (IBD) 患者群には MEFV 遺伝子変異を有し、コルヒチンのみで寛解する MEFV 遺伝子関連腸炎群が存在することが明らかとなってきました。本研究では、本邦で増加しつつある IBD 患者群から本疾患を見出すため、MEFV 遺伝子変異に伴う消化管粘膜障害 (IL-1β 腸炎) についての病態解明に取り組んでいます。この研究成果は、新しい消化管診断学の発展に貢献し、最終的に患者 QOL 向上に寄与するものと考えられます。

[成果と展望]

現在、All Japan 体制で、発症にインフラマソームの異常な活性化が関与している MEFV 遺伝子関連腸炎の診断法の確立並びにその機序解明に取り組んでいます (UMIN 登録 ID 000022289)。現在までの結果を以下に述べます。

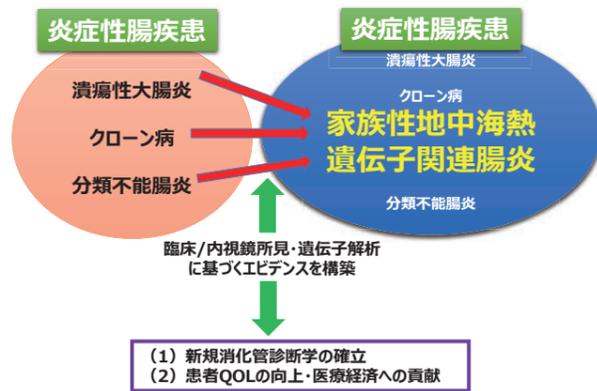
(A) コルヒチン投与が行われた MEFV 遺伝子関連腸炎 97 症例の患者群を検討した結果、平均年齢は 40 歳、男女比は 1:1.7 で、やや女性に多い傾向が認められました。また、典型的な FMF 症状 (2~3 日間続く高い発熱など) を伴わない患者さんは、全体の 45% を占めることがわかりました。関節炎症状は 42% の患者に認められています。

(B) 消化管病変内視鏡所見の特徴では、全消化管に消化管病変が存在し、中でも、大腸 (80%) 次いで空腸 (60%) に病変が多いことがわかってきました。また、内視鏡的所見では、(a) 潰瘍性大腸炎 (UC) 様の全周性粘膜所見 (b) 偽ポリポーシス所見 (c) クロウン病 (CD) 類似の縦走潰瘍病変並びに狭窄など、多彩な内視鏡所見を呈することが明らかとなっています。

(C) 細胞を用いた基礎研究結果からは、MEFV 遺伝子変異を有する細胞を腸内細菌の構成成分によって刺激す

ると、正常細胞に比べて炎症性サイトカインがたくさん産生され、病気の発症に関連することが示唆されています。また、腸内細菌成分の種類によってもサイトカイン産生のパターンが異なっていました。今後、これまでの研究結果に基づいて、MEFV 遺伝子関連腸炎の診断基準作成にとりこんでいきます。

実用化に向けた現状と今後の取り組み



目指している成果

1. MEFV 遺伝子関連腸炎の病態解明
2. MEFV 遺伝子関連腸炎の診断法確立および診断基準作成
本研究結果により、不十分な診断による病態遷延を是正し、患者 QOL 向上をめざします。

患者さんに届けたいこと

MEFV 遺伝子関連腸炎は、今まで UC や CD と診断されてきた患者さんの中に存在するものと考えられます。MEFV 遺伝子関連腸炎の病態解明ならびに診断基準作成に取り組むことで、コルヒチン投与のみで改善する腸炎患者さんを見出し、患者さんの QOL 向上を目指します。

アトピー性皮膚炎の個別化予測医療を目指した皮膚微生物叢解析研究

天谷 雅行

慶應義塾大学

天谷雅行^{1,2}、本田賢也^{1,2}、大矢幸弘³、川上英良²、川崎洋^{1,2}

1 慶應義塾大学、2 理化学研究所、3 国立成育医療研究センター

研究概要

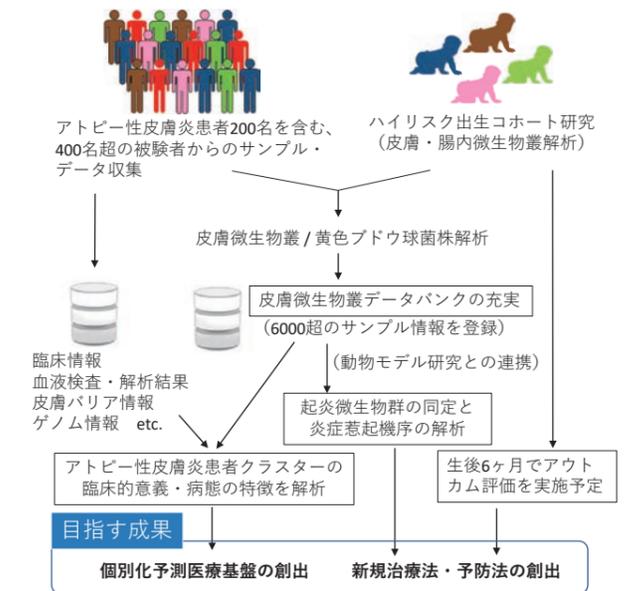
アトピー性皮膚炎患者の皮膚微生物叢は患者ごとに特徴的な構成を示すことが明らかになっている。本研究は、アトピー性皮膚炎患者、アトピー性皮膚炎ハイリスク乳児の皮膚由来微生物叢を網羅的に解析し、他の臨床マルチモーダルデータとの関連解析を通じて、アトピー性皮膚炎患者に特徴的な微生物叢グループの臨床的意義と病態の特徴を解明する。さらに、皮膚微生物叢情報を元に層別化されたアトピー性皮膚炎患者クラスターごとに起炎微生物群の同定と炎症惹起機序の解明を進めることで、アトピー性皮膚炎の個別化・予測医療実現に向けた治療提案、実施基盤の確立を目指している。

[成果と展望]

これまでに樹立した皮膚微生物叢解析パイプラインを活用して、アトピー性皮膚炎患者 201 名を含む 400 名以上の被験者より、8000 検体を超えるサンプルを収集し、6000 を超えるサンプルの細菌叢、黄色ブドウ球菌株解析が終了した。ハイリスク出生コホート研究に関しては、研究登録者は 99 名に達し、間もなく予定エントリー (目標 100 例) に達する予定である。生後 6 ヶ月時点でのアウトカム評価の実施を目指して解析を進めていく。これらの解析データは、アトピー性皮膚炎研究用微生物叢ゲノムデータバンクとして管理され、関連する臨床情報や細菌株情報、他のオミクス情報等との統合解析に使用される。

本年度の時点で、縦断研究 (bleach bath 療法、毎週 1 年間にわたる微生物叢推移解析研究、等) の解析結果が出揃ったため、最終年度の成果報告に向けデータ解析を進めている。また、皮膚細菌叢と他の臨床マルチモーダルデータとの関連解析から、層別化されたアトピー性皮膚炎患者病態の違いにより、皮膚細菌群の疾患病態への関わりが異なる可能性が示唆されつつある。本知見をもとに、意義のあるアトピー性皮膚炎患者層別化手法の提案と微生物叢に着目した治療法の考案につなげていく。また、黄色ブドウ球菌株に着目した解析では、患者が保有する菌株の違いが

どのような機能的意義を有するかに着目して、菌株ゲノムの情報解析、動物モデルを活用した基礎研究を進めている。



目指している成果

- ・皮膚微生物叢ゲノムデータバンクの充実
- ・アトピー性皮膚炎患者を層別化するアルゴリズムの開発
- ・アトピー性皮膚炎病態に関連する微生物種の同定と、その病態機序の解明
- ・微生物 / 病原性遺伝子を簡易診断する手法の開発

患者さんに届けたいこと

アトピー性皮膚炎患者さんの皮膚では、定着する皮膚微生物種の構成異常が観察され、皮膚炎の発症・増悪に関与している可能性が報告されています。本研究では、皮膚微生物種に着目した新しい治療法の開発や、患者さんごとに最適な治療・予防法を提案する個別化医療の実現を目指しています。

アレルギー性皮膚疾患の病態における発汗異常の解明と治療法の開発

秀 道広

広島大学

秀道広¹、高萩俊輔¹、柳瀬雄輝¹、浅野知一郎¹、青山裕美²、福永淳³、室田浩之⁴、玉井克人⁵

1 広島大学、2 川崎医科大学、3 神戸大学、4 長崎大学、5 大阪大学

研究概要

アトピー性皮膚炎 (AD)、コリン性蕁麻疹 (ColU) などの発汗が関与する皮膚疾患における汗関連アレルギーと発汗機能の評価法の開発、病態理解を通して新たな治療法の開発と標準化を目指す。発汗機能には表皮のシリコン画像解析法の開発を、病態理解には汗の成分、皮膚組織内漏出、表皮および汗腺上皮のタイトジャンクション欠失マウスの作出とその影響、汗腺細胞における全遺伝子発現の解析に加え、AD におけるブドウ球菌と汗の関係および角化細胞内取り込み機序を解明する。また、これらの病態理解に基づく創薬候補物質の探索とともに、AD および ColU の発汗関連レジストリを構築し、汗関連治療の標準化、および抗菌加工シャツと抗ブラジキニン薬の治療効果を検証する。

[成果と展望]

皮膚のシリコン鋳型画像を用いるインプレッションモールドを標準的発汗機能検査法 (IM 法) として確立するため、健常人、AD 患者および ColU 患者を対象とした安静時基礎発汗と温度誘発発汗のデータを集積し、AI の深層学習を行った。今年度、皮溝、皮丘の識別機能はほぼ完成し、発汗滴数の学習と、患者の汗腺の病理組織集積および発汗状態の関係解析が進行中である。皮膚のバリア機能障害マウスとしては、今年度表皮バリアを担う Claudin-1 の遺伝子欠損マウスは十分な個体数を確保し、さらに皮膚の炎症を細胞内で伝達する Pin1 遺伝子の欠失マウスとの交配が進行中である。興味あることに、Pin1 阻害活性を SARS-CoV2 により評価できることを見出し (特許出願済み)、創薬候補物質のスクリーニング法を確立した。汗腺の機能を解析するため、皮膚組織から汗腺細胞を採取する方法を確立すると共に、不死化汗腺上皮細胞を入手し、汗腺細胞のヒスタミン産生、バリア機能および単細胞遺伝子発現の解析を進めている。臨床的観察研究では、AD および ColU のそれぞれについて RedCap を利用した患者レジストリのプラットフォームを構築した。また、小児期 AD における汗アレルギー獲得と皮膚炎出現の時間的関係を解明するための症例登録は、予定の約半の登録を達成し

た。治療介入では臭覚受容体を刺激する香料に発汗を促進する作用を見だし、抗菌加工シャツの着用研究における症例集積が完了した。また、抗ブラジキニン薬の特定臨床研究計画が承認された。

発汗状態の評価法と新規治療法の開発



目指している成果

汗の生理的な働きと病気を起こす仕組みを分子レベル、組織レベルで解明し、発汗機能を客観的、定量的に評価できる臨床検査法を確立する。また、それをアトピー性皮膚炎などの発汗関連疾患の個別化治療に役立て、それらの病気を発症しない、あるいは悪化させない方法を提供する。

患者さんに届けたいこと

汗は本来ヒトに備わる重要な機能です。一方で、アトピー性皮膚炎やコリン性蕁麻疹などの病気を起こしたり、悪化させるのはどがどのように悪いかを明らかにし、また、各人の発汗機能を評価することで、その人により適した治療と生活指導ができるようになることを目指しています。

IL-33 活性化の新規制御機構解明による難治性アレルギー性気道炎症の治療法開発

中山 俊憲

千葉大学

中山俊憲¹、飯沼智久¹、平原潔¹

1 千葉大学

研究概要

アレルギー性鼻炎をはじめとする気道粘膜アレルギー疾患の患者数は増加の一途をたどり、根治的治療の開発が急務である。研究代表者は、これまでにリンパ球の炎症組織への浸潤に重要 CD69 や、IL-33 の受容体を高発現しアレルギー性炎症を引き起こす病原性 Th2 細胞を同定してきた。

本申請研究では、

- ① 上皮サイトカイン IL-33 の新規活性化機構の解析と同機構阻害薬開発のための基盤構築
 - ② ヒト好酸球性アレルギー疾患における新規生理活性物質産生 - 病原性ヘルパー T 細胞の同定・機能解析および新規サロゲートマーカーの探索
- の研究を通じて、病原性 Th2 細胞の活性化をもたらす IL-33 の作用機序を解明することを目指す。

[成果と展望]

本研究を通じて、これまでに下記のような成果が得られている。

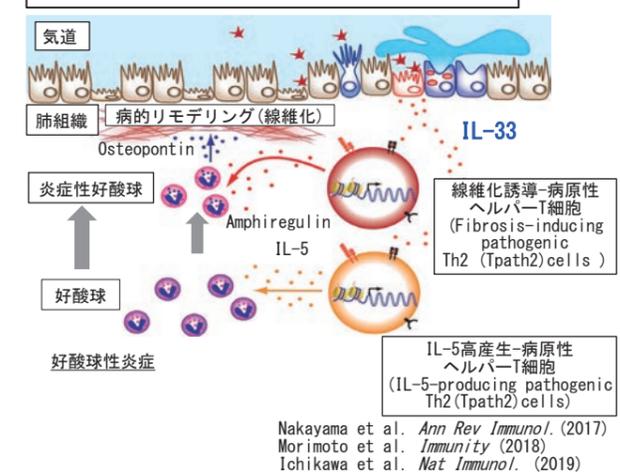
IL-33 の新規活性化機序の解明およびヒトにおける解析

上皮性サイトカインの IL-33 は、様々なタンパク質分解酵素で切断され生理活性を発揮するが、その詳細は不明である。我々は、独自に同定した Th2 細胞が産生する酵素 X が、IL-33 を切断し活性化することを見出した。今年度、我々は、Th2 細胞からの酵素 X の産生に関する分子機序に着目し、同機序について重点的に解析を行なった。具体的には、我々は、Th2 細胞を用いて ChIP-Seq を行い網羅的な STAT3 の結合解析を解析し、STAT3 が酵素 X の遺伝子座に直接結合し、その遺伝子発現を正に制御していることを見出した。また、Th2 細胞で発現するタンパク質 A が STAT3 の活性化を制御することによって、酵素 X の産生を調節している可能性が明らかになった。

さらに難治性の慢性アレルギー性副鼻腔炎の一種であるヒト好酸球性副鼻腔炎患者の検体を用いて 1 細胞レベルでの網羅的な遺伝子発現解析を single cell RNA-Seq によって行なっている。現在までに、ヒト患者検体を 4 例収集し、ライブラリー作製を行った。このライブラリーを詳細に解析した結果、我々は、ヒトにおいても酵素 X を産生する

記憶型 CD4 T 細胞が炎症局所に多数浸潤していることを見出した。この結果は、ヒトの難治性アレルギー性疾患の病態形成において、酵素 X を産生する記憶型 CD4 T 細胞が深く関与していることを示唆する。

IL-33を介したアレルギー性気道炎症の病態形成



→IL-33の活性化機序の解明を通じた新たな治療標的の創出へ

目指している成果

- ・IL-33 の作用機序を解明する
- ・病原性 Th2 細胞の酵素 X 産生機序を解明する
- ・酵素 X による IL-33 の活性化機序を解明する
- ・ヒト患者検体 (ECRS) を用いた解析を行う

患者さんに届けたいこと

難治性アレルギー性疾患の根治的な治療法は未だない。病原性 Th2 細胞の働きを抑える方法を発見し、難治性アレルギー性疾患の次世代治療法を開発すること、また、他のアレルギー性炎症疾患の治療方法に応用することを目指す。

関節リウマチ関連線維芽細胞サブセットを標的とした新規治療戦略の開発

保田 晋助

東京医科歯科大学

保田晋助¹、川上英良²、森尾友宏¹、関矢一郎¹

1 東京医科歯科大学、2 千葉大学

研究概要

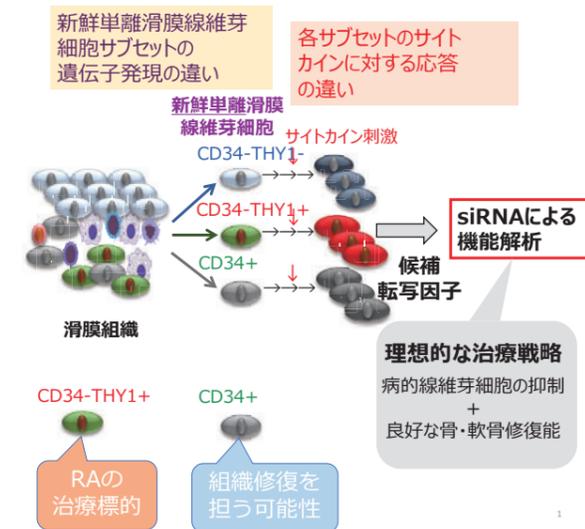
関節リウマチ (RA) の病変の主座は滑膜にあり、増生した滑膜線維芽細胞が様々なサイトカインやタンパク分解酵素を産生することで病態に寄与する。滑膜線維芽細胞を標的とした治療は過度の免疫抑制をかけないと予想され、その開発を目指している。我々は RA 滑膜線維芽細胞が大まかに 3 つのサブセットからなること、その中で、CD34-THY1+ にて同定されるサブセットが RA では病的サブセットとして増加していることを報告した。本研究では線維芽細胞ごとのサブセットにおいて重要な転写因子を明らかにし、あらたな治療ターゲットを探索すると共に骨・軟骨再生に結びつくサブセットを同定し、機能解析を行った。

[成果と展望]

RA 滑膜線維芽細胞のうち、破骨細胞分化に必須のサイトカインである RANKL や様々なプロテアーゼを高発現し CD34-THY1+ にて同定されるサブセットが RA では増加しており、病的サブセットであると考えている。また、CD34+ サブセットは高いサイトカイン産生能を有していた。線維芽細胞サブセットの網羅的遺伝子発現データを用い、線維芽細胞の病的機能や病的サブセットの形成を担う候補遺伝子を同定した。同定した遺伝子の発現を siRNA を用いて低下させ、細胞増殖や生存、サイトカイン・プロテアーゼなどの機能分子の発現について検討、候補となる転写因子を絞り込んだ。また、CD34 陽性サブセットについては間葉系幹細胞としての軟骨・骨への分化能などへの影響を検討し、治療標的となる可能性を検討した。

CD34-THY1+ サブセットと CD34+ サブセットにおいて発現亢進し、siRNA でノックダウンすることで IL-6、MMP3 産生および増殖能が低下する転写因子を複数同定した。これらは RA において滑膜線維芽細胞をターゲットとした治療に結びつく可能性があり、今後は動物モデルを用いた検討を行ってゆく。また、CD34+ サブセットが実

際に骨・軟骨への分化能を有することを in vitro において示した。これらのサブセットは治療標的とはせず、逆に分化を促す方向での検討が必要と考えている。



目指している成果

- 滑膜線維芽細胞サブセット特異的な治療法の開発
- 滑膜線維芽細胞サブセットに特異的な転写因子の同定
- 滑膜線維芽細胞サブセットのもつ組織再生能の解明

患者さんに届けたいこと

現在の関節リウマチの治療は免疫を抑制するため感染症のリスクが上昇します。私たちは、関節リウマチの本態である関節組織で悪さをしている細胞集団を狙った治療を検討することで、将来的には副作用の少ない、また組織を修復する細胞を元気づけるような治療を目指しています。

高機能性脂質代謝物を用いたアレルギー性皮膚炎制御法の開発

國澤 純

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

國澤純¹、保富康宏¹、小川順²、本田哲也³

1 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、2 京都大学、3 浜松医科大学

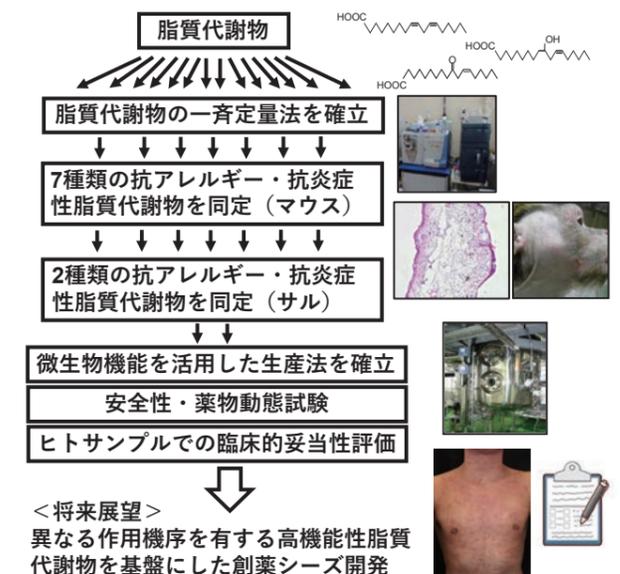
研究概要

アトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー性皮膚炎は現在、国内だけでも患者数が 100 万人を超える。治療においては主にステロイドや免疫抑制剤が用いられているが、副作用の懸念もあり、新規治療法の開発が待望されている。本研究では、脂質代謝物を対象に、マウスやサルを用いてアレルギー性皮膚炎に対する薬効・安全性評価や作用機序解明を行う。さらに作用点の異なる様々な機能性脂質代謝物の効率的な生産法を確立するとともに、定量分析法を確立し薬物動態解析を行う。さらには、ヒトサンプルを用いて各種機能性脂質代謝物の臨床的妥当性について検証する。これらの研究から、機能性脂質代謝物のアレルギー性皮膚炎に対する創薬シーズとしての基礎情報の収集と技術基盤の確立を行う。

[成果と展望]

本年度はマウス接触皮膚炎モデルにおいて有効性を示す 4 種類の新たな脂質代謝物を同定した。そのうち、EPA の代謝物である 12-HEPE は、 α リノレン酸を多く含む亜麻仁油を摂取すると皮膚組織で著増する代謝物であり、角化細胞の RXR α 受容体に作用して CXCL1 や CXCL2 の産生を抑制することで、好中球の遊走を阻害することが作用点であることが判明した。また、オメガ 3 DPA の代謝物である 14-HDPA は、亜麻仁油を摂取したマウスの母乳中に高産生される代謝物として見出され、仔マウスの皮膚炎症状を軽減する実効代謝物として機能することが判明した。14-HDPA は仔マウスの形質細胞様樹状細胞に働きかけ、T 細胞からの炎症性サイトカイン産生を抑制する作用があることが明らかになり、昨年度までに同定した 17,18-EpETE、15-HEPE、ミード酸を含めた計 7 種類の機能性脂質代謝物は、それぞれ異なった作用機構により皮膚炎を抑制することがわかった。さらに 17,18-EpETE と代謝物 X については、カニクイザルを用いた検証を実施し、サルにおいても皮膚炎抑制活性を示すことを確認した。これら 2 種類の脂質代謝物については、微生物機能を活用した産生法も確立することができた。加えて、これら機能性脂質代謝物を含む 30 種以上の脂質代謝物の一斉定量法を

確立し、ヒトサンプルを用いた検証も開始している。今後は、安全性や薬物動態に関する知見を集積するとともに、アトピー性皮膚炎患者や乾癬患者などの臨床サンプルを用いて定量解析に供することで臨床的妥当性の検証を行っていく。



目指している成果

本事業ではアレルギー性皮膚炎に対する治療薬開発に向けて、作用機序の異なる高機能性脂質代謝物を複数同定し、創薬シーズとすることを旨とし、マウスやサルを用いた動物実験、ヒト臨床サンプルを用いた妥当性評価、効率的な生産方法を確立することを目標としている。

患者さんに届けたいこと

本事業では、私たちの体内に存在する脂質代謝物の新たな機能を明らかにすることで、副作用が少なくかつ有効な治療薬シーズを開発します。特に、作用機序の異なるものを複数同定することで、個々の病態に合わせた個別化 / 層別化医療もしくは様々な病態を呈する方への効果的な治療を実現していきたいと思ひます。

患者・市民参画によるスマートフォンアプリケーションを用いた花粉症の自覚症状の見える化と重症化因子解明のための基盤研究

猪俣 武範

順天堂大学

猪俣武範¹、中村正裕²、岩上将夫³、海老原伸行¹、中村真浩¹、武藤香織²、藤澤空見子²

1 順天堂大学、2 東京大学、3 筑波大学

研究概要

花粉症は日本で約 3,000 万人が罹患する疾患であり、患者の生活の質 (QOL) を低下させる。花粉症は、多様な自覚症状を呈し、発症年齢、経過、重症度、治療への効果、予後等は様々である。この特性を理解し、個人に応じた最適な医療を行うためには、環境因子、生活習慣、宿主因子等の個別の医療ビッグデータの収集と、皮膚、目、鼻といった複数の臓器に対する横断的な情報の解析をもとに層別化を行う必要がある。本研究開発では、一貫した患者・市民参画 (PPI) により多角的な意見を取り入れた花粉症用スマートフォンアプリケーションを開発・運用し、花粉症の自覚症状の見える化と重症化因子の解明を行い、診療ガイドラインへの反映を目指すとともに、PPI の取り組み経験を研究コミュニティに共有し、花粉症診療の質の向上に資する。

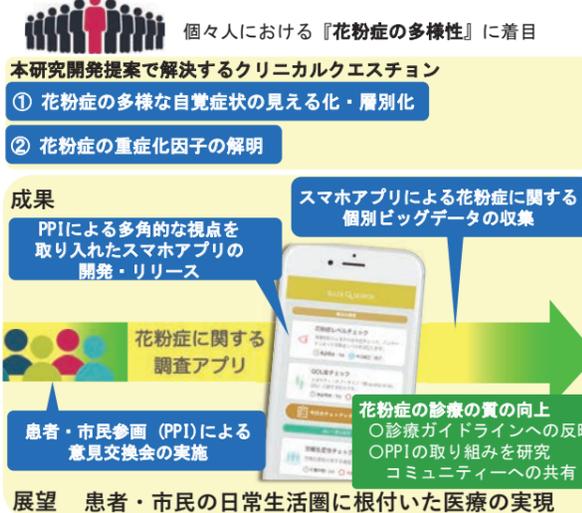
[成果と展望]

令和 2 年度には、患者・市民委員の募集・採用を実施し、患者・市民委員との研究協働 (意見交換会) を開始し、PPI による意見を取り入れた花粉症スマホアプリを 2020 年 8 月 26 日にリリースした。また、開発した花粉症用スマホアプリを用いたクラウド型大規模臨床研究の倫理申請は順天堂大学倫理委員会にて承認を取得した (2020 年 8 月 11 日)。これを受け、2020 年 8 月 26 日よりクラウド型大規模臨床研究を開始した。また、既存の花粉症用スマホアプリのデータと新規リリースした花粉症用スマホアプリのデータの連携システムを構築し、令和 3 年度の花柳症シーズンでのデータ収集ならびに解析への基盤形成を行った。さらに収集した花粉症ビッグデータを迅速に研究参加者である患者・市民へ研究結果を還元できるウェブサイト構築した (<https://allergy-search.com/analytics/index.php>)。また、花粉症用スマホアプリで収集した花粉症ビッグデータの多様な自覚症状を見える化・層別化するための最新のインフォマティクス手法を用いた解析方法を確立した。

これにより花粉症用スマホアプリを用いた多階層横断的な花粉症に関するビッグデータを収集・活用する事が可能となった。令和 3 年度は、収集したビッグデータを解析

し、花粉症の多様な症状の見える化・層別化ならびに重症化因子の解明を行い、診療ガイドラインに反映を目指す。また、引き続き一貫した PPI を実施し、PPI の取り組み経験を研究コミュニティに共有する。

概要：患者・市民参画を取り入れたスマホアプリによる花粉症の多様な自覚症状の見える化と重症化因子の解明による花粉症の診療の質の向上



目指している成果

- ・ PPI を取り入れた花粉症用スマホアプリの開発
- ・ 花粉症用スマホアプリを用いた双方向性のクラウド型大規模臨床研究の実施
- ・ 個別の花柳症症状の見える化・層別化による花粉症の病態解明と、花粉症症状の重症化因子の解明

患者さんに届けたいこと

Society5.0 で実現する医療では、患者・市民を中心とした日常生活圏で予見的・生涯的な医療が行われます。スマホアプリは、花粉症に関する情報を包括的に収集・管理することが可能であり、花粉症に対する個別化医療を提案できる可能性があります。花粉症用スマホアプリにより、花粉症の包括的なデータの収集ならびに受診喚起を実施することで、患者・市民の日常生活圏に根付いた医療を実現したいと考えます。

食物・薬品アナフィラキシーにおける DOCK ファミリー分子の機能と制御機構の解明

福井 宣規

九州大学

福井宣規¹、坂田大治¹

1 九州大学

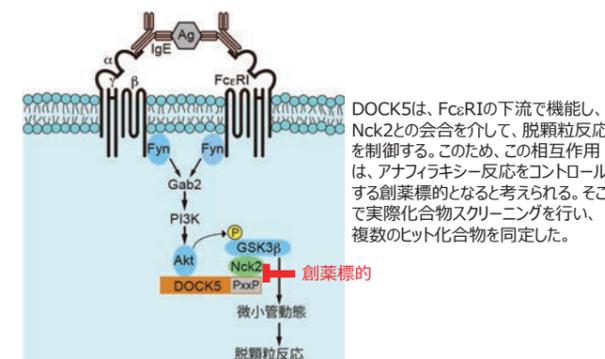
研究概要

アナフィラキシーショックは I 型アレルギー疾患であり、マスト細胞上の $Fc\epsilon RI$ が IgE 抗体および抗原で架橋されることで惹起される。しかしながら近年、マスト細胞に発現する GPCR の一種である Mrgprb2 が薬品で直接クロスリンクされることで、アナフィラキシー様反応が惹起されること等が報告されているが、これら受容体下流のシグナル伝達経路の詳細は不明である。研究代表者は、 $Fc\epsilon RI$ と Mrgprb2 を介した脱顆粒反応が、それぞれ別の DOCK ファミリー分子によって制御されていることを見出した。本研究では、①その作用機序を解明し、②創薬標的の同定とスクリーニングを実施すると共に、③食物アレルギーと DOCK8 との関連性を明らかにすべく、腸管での抗原取り込みから免疫寛容誘導まで解析した。

[成果と展望]

- $Fc\epsilon RI$ を介した脱顆粒反応には、DOCK5 と Nck2 との会合が重要である。そこで、DOCK5 C 末端のプロリンリッチ領域と Nck2 SH3 ドメインとの相互作用を、 α -スクリーンを用いて検出するアッセイ系を構築し 9600 化合物をスクリーニングした結果、阻害活性が 50% 以上の化合物を 261 種類同定した。うち一部に関して、 $Fc\epsilon RI$ を介した脱顆粒反応を阻害することを細胞レベルで確認した。
- Mrgprb2 リガンドの投与による全身性アナフィラキシー反応に重要な DOCK 関連分子を見出した。このノックアウトマウスから腹腔マスト細胞を単離し、in vitro で刺激したところ、Mrgprb2 を介した脱顆粒反応が顕著に障害されていた。
- DOCK8 欠損マウスでは、抗原の取り込みに重要な M 細胞が著減し、経口免疫に伴う抗原特異的 IgA 抗体産生が消失することを見いだした。このメカニズムを詳細に解析することで、がんの転移を促進するタンパク質として知られている S100A4 が、M 細胞への成熟・分化に必要な不可欠であることを発見した。このマウスを用いて、DOCK8 欠損に伴い経口免疫寛容の誘導が不十分となり、経口-経皮-経口抗原投与による食物

アナフィラキシーモデルにおいて、体温低下が抑制されないという予備的検討結果を得た。



- 成果
- ・ アナフィラキシー反応を制御する創薬シーズの開発
 - ・ Mrgprb2を介したアナフィラキシー様反応の病態解明
 - ・ 腸管免疫や食物アレルギーにおけるDOCK8の役割解明

- 展望
- ・ $Fc\epsilon RI$ を介したI型アナフィラキシー反応の阻害薬の開発
 - ・ 薬剤アナフィラキシーの治療薬の開発

目指している成果

- ・ $Fc\epsilon RI$ を介した I 型アナフィラキシー反応の阻害薬の開発
- ・ 薬剤アナフィラキシーの治療薬の開発

患者さんに届けたいこと

毎年 50-80 人の方がアナフィラキシーショックで亡くなっていると言われています。私たちの研究は、このように死と直結するアナフィラキシー反応の予防薬・治療薬の開発につながる事が期待されます。

食物抗原誘導性アナフィラキシーにおける好塩基球活性化制御機構の解明

田原 聡子

筑波大学

田原聡子¹、野口恵美子²

1 筑波大学 生存ダイナミクス研究センター、2 筑波大学 医学医療系

研究概要

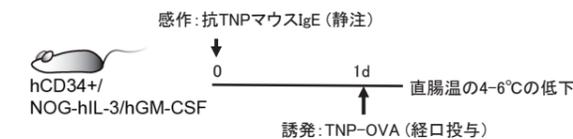
小中高生の約2-6万人に既往歴のある食物アナフィラキシーの発症機序の全容は未解明である。我々は、アレルギー反応を抑制する免疫受容体であるアラジン-1を欠損したマウスでは、野生型マウスと比較して、食物アナフィラキシーによる直腸温の低下、さらに生存率が著しく低下することを見出した。アラジン-1は好塩基球からの血小板活性化因子（PAF）が過剰に産生されることを抑制する機能を持つ。本研究では、ヒトの食物アレルギーのアナフィラキシー発症抑制に好塩基球に発現するアラジン-1の機能が関わるのかを明らかにするために、ヒト化食物アナフィラキシーマウスモデルを樹立して解析する。

[成果と展望]

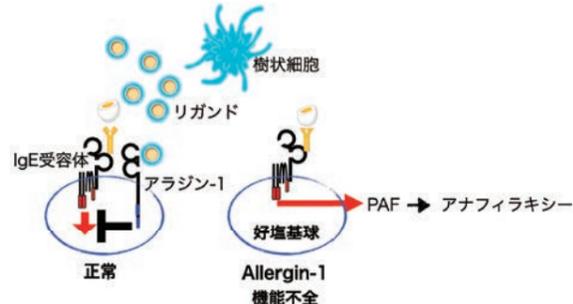
アラジン-1は肥満細胞、好塩基球に発現し、樹状細胞が産生するリガンドに結合することでIgE受容体シグナル経路を抑制する機能を持つ。このことから、マウス体内でヒトの肥満細胞、好塩基球、樹状細胞が分化して維持されるヒト化マウスを用いた。超免疫不全マウスであるNOGマウスにヒトIL-3およびヒトGM-CSFが遺伝子導入されたトランスジェニックマウスをX線照射後にヒト臍帯血由来CD34陽性造血幹細胞を移植されてマウス体内でヒトの肥満細胞、好塩基球、樹状細胞が再構築されたマウス(hCD34+/NOG-hIL-3/hGM-CSF)を用いた。このマウスにマウスIgE抗TNP抗体を静脈投与することで感作し、感作後24時間目にTNP標識化卵白アルブミン抗原を経口投与して直腸温の低下を指標に食物アナフィラキシーの発症を誘導できるか試みた。その結果、オスのヒト化マウスに食物アナフィラキシーを誘導すると全例で4-6℃の直腸温の低下が観察され、食物アナフィラキシーを誘導することに成功した。一方、メスのヒト化マウスを用いると直腸温の低下により死に至る結果を得た。今後はオスのヒト化マウスを用いて、このモデルにおける好塩基球上のアラジン-1の関与を検証し、アラジン-1に抑

制性シグナルを人為的に入れることができるか、リガンドを投与して検証する予定である。

成果：食物アナフィラキシーヒト化マウスモデルの樹立



展望：アラジン-1リガンドを用いた予防法の開発



目指している成果

- ・食物アナフィラキシーヒト化マウスモデルの樹立
- ・食物アナフィラキシーの病態における好塩基球上のアラジン-1の生理的役割の解明
- ・アラジン-1リガンドを用いた食物アナフィラキシーの発症予防法の基盤開発

患者さんに届けたいこと

食物アナフィラキシーの対症療法にアドレナリン筋注射があるが誤食事故は絶えず、根治療法に経口免疫減感作療法があるがアナフィラキシーのリスクがある。アラジン-1に人為的に抑制シグナルを入れる方法の開発は、食物アナフィラキシーの予防法となる可能性がある。

重症気管支喘息患者の生物学的製剤の有効性を予測するバイオマーカーの探索

松本 健治

国立成育医療研究センター

松本健治¹、関谷潔史²、高崎麻美³、飯倉元保⁴、井上博雅⁵、岩永賢司⁶、大石拓⁷、大西広志⁷、大嶋勇成⁸、小熊剛⁹、勝沼俊雄¹⁰、亀田誠¹¹、是松聖悟¹²、権寧博¹³、近藤康人¹⁴、相良博典¹⁵、多賀谷悦子¹⁶、滝沢琢己¹⁷、徳山研一¹⁸、長瀬洋之¹⁹、成田雅美²⁰、新実彰男²¹、望月博之²²、長谷川俊史²³、久田剛志¹⁷、檜澤伸之²⁴、藤澤隆夫²⁵、松井照明²⁶、松本久子²⁷、吉原重美²⁸

1 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、2 独立行政法人国立病院機構相模原病院、3 国立大学法人富山大学、4 国立研究開発法人国立国際医療研究センター、5 国立大学法人鹿児島大学、6 学校法人近畿大学、7 国立大学法人高知大学、8 国立大学法人福井大学、9 学校法人東海大学、10 学校法人慈恵大学、11 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪はびきの医療センター、12 国立大学法人大分大学、13 学校法人日本大学、14 学校法人藤田学園藤田医科大学、15 学校法人昭和大学、16 学校法人東京女子医科大学、17 国立大学法人群馬大学小児科、18 学校法人埼玉医科大学、19 学校法人帝京大学、20 東京都立小児総合医療センター、21 公立大学法人名古屋市立大学、22 学校法人東海大学医学部、23 国立大学法人山口大学、24 国立大学法人筑波大学、25 独立行政法人国立病院機構三重病院、26 あいち小児保健医療総合センター、27 国立大学法人京都大学、28 学校法人獨協学園獨協医科大学

研究概要

通常の治療では管理できない重症気管支喘息患者に対する生物学的製剤の有効性は約7割程度と報告されており、より高感度に有効性を予測できる指標の開発が望まれている。本研究では、生物学的製剤の有効性を予測するバイオマーカーの開発を目的として、アレルギー疾患対策法案の各都道府県のアレルギー疾患診療拠点等を含む多施設共同で、生物学的製剤の投与前に患者を登録して血清を成育バイオバンクに送付し、患者の臨床症状を評価して有効性を判定する前向き観察研究を行う。各種サイトカイン・ケモカインの他、各種気道構成細胞を試験管内で培養し、炎症刺激で誘導される分子群等からバイオマーカーの候補分子を探索し、患者血清で検証を行う。

[成果と展望]

研究初年度（令和2年度）には、以下の研究開発項目を実施した（一部現在進行中）

- (1) 倫理申請及び成育バイオバンクにおける管理体制の整備として、本研究計画について、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得た（令和2年8月17日）。また、国立成育医療研究センター研究所バイオバンクに検体の収集計画があることについて、バイオバンク運営委員会での承認を得た。
- (2) 各都道府県のアレルギー疾患医療拠点病院との連携と検体収集体制の整備として、アレルギー疾患対策法案の定める各都道府県のアレルギー疾患診療拠点等を含む全国の30カ所の共同研究期間との契約を終了し、成育で承認された研究計画案の倫理承認を依頼した。現在、各施設で倫理審査中であり、一部の施設では既に倫理審査が終了している。
- (4) バイオマーカー候補分子のin vitro探索として、気管支上皮細胞、気道平滑筋細胞、気道線維芽細胞、気道血管内皮細胞、ヒトマスト細胞の培養を行い、炎症刺激で発現誘導され、かつステロイド不応性の分子群の網羅的な遺伝子発現解析を実施中である。本年度中にwetの実験を終了し、バイオマーカー候補分子群の絞り込みを実施する予定である。

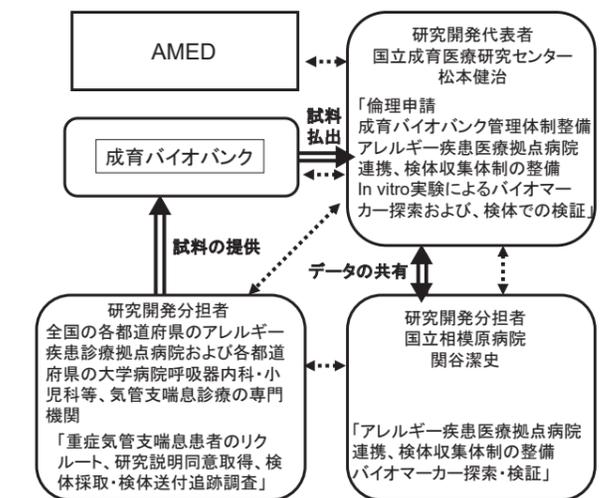
目指している成果

各種生物学的製剤の有効性を予測するバイオマーカーを開発することで、高価な薬剤の無駄な投与が回避できるだけでなく、重症気管支喘息患者の病態を更に詳細に解明することが可能となることが期待される。

患者さんに届けたいこと

本研究によって通常の治療では管理できない重症気管支喘息患者にとって最も有効な生物学的製剤を事前に選択することが出来るとともに、重症気管支喘息の病態解析に重要な臨床検体が収集され、将来の気管支喘息の治療や病態解析に向けた研究に役立つことが期待できます。

新型コロナウイルス感染症対策（マスクの着用やソーシャルディスタンスの確保等）の徹底に伴い、気管支喘息の増悪の最も重要な因子であるウイルス性上気道炎の罹患が極端に減少し、気管支喘息の増悪が起こりにくい状況となっていることが報告されている（JACI Pract. 2020;9:494）。



乳児期発症のアトピー性皮膚炎の予後を追跡し アレルギーマーチへの診療の影響と 危険因子を探索する前向きコホート研究

大矢 幸弘

国立成育医療研究センター・アレルギーセンター

大矢幸弘¹、小林徹¹、加藤則人²、土屋邦彦²、長谷川俊史³、杉浦一充⁴、近藤康人⁴、亀田誠⁵、藤澤隆夫⁶、海老澤元宏⁷、山出史也⁸、秋山真志⁹、河野通浩¹⁰

1 国立成育医療研究センター、2 京都府立医科大学、3 山口大学、4 藤田医科大学、5 大阪はびきの医療センター、6 国立病院機構三重病院、7 国立病院機構相模原病院、8 千葉大学医学部付属病院、9 名古屋大学大学院、10 秋田大学

研究概要

アトピー性皮膚炎・湿疹に対して発症早期の徹底した治療が経皮感作の防止につながるとの仮説に基づき、食物アレルギー予防を検証するランダム化比較試験が行われている (PACI 研究)。PACI Study に参加者を6歳になるまで湿疹の早期治療による経皮感作予防と鶏卵の早期開始による経口免疫寛容の誘導による影響について、その後の食物アレルギーやアトピー性皮膚炎の予後、及び喘息とアレルギー性鼻炎を含むアレルギーマーチの進展を前向きコホート研究により長期的に追跡する。同様に成育と成育外の2群の乳児アトピー性皮膚の一般集団のコホート研究も実施する。PACI と一般集団の4群比較を前向きコホート研究により行うことで、アトピー性皮膚炎治療の質と介入開始時期の影響を明らかにする。

【成果と展望】

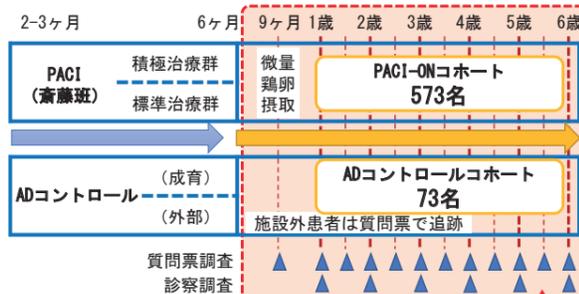
2020年12月末時点で、PACION登録数573名、9か月質問票488名、1歳質問票455名、1.5歳質問票366名、2歳質問票279名、2.5歳質問票168名、3歳質問票70名、3.5歳質問票3名回収が終了している。成育一般外来登録者数は、17名、成育外の登録数は56名である。

2020年7月までの中間解析結果から、アトピー性皮膚炎の重症度 (EASIスコア) は、1歳時clear32.1%、almost clear42.0%、mild24.1%、moderate2%、severe0%と約75%がclearまたはalmost clearであり、重症も認めなかった。乳児期早期発症のアトピー性皮膚炎患者は重症化のリスクになることが報告されているが、早期介入により重症化が予防できている可能性があった。また、1歳児の喘鳴既往は15.4%であり既報の一般集団での喘鳴既往の報告と比較しても有病割合が少なく、一般集団と類似している経緯をたどっていた。花粉症は2歳時に2.1%とほかのアレルギー疾患と比較して発症が遅い傾向であった。IgE感作から、ピーナッツ感作は1歳児0%であり、湿疹のコントロールが良好であればほぼ全例で0歳時からのピーナッツ早期導入も可能な状況であったと示唆された。ヤケヒョウヒダニ感作は1歳時4.5%、2歳時27.6%であり、2歳になると感作が増加していく傾向に

あった。スギ感作は、1歳時1.1%、2歳時9.6%であり、ダニと同様に2歳になると感作割合が増加していた。吸入抗原は食物抗原と比較して、感作する年齢にタイムラグがあることが示唆された。

【研究デザイン】4群比較前向きコホート研究

【対象】生後3か月までにかゆみのある湿疹が出現した生後6か月から9か月未満のアトピー性皮膚炎乳児



【評価項目】アレルギーマーチ
アトピー性皮膚炎 (ISAAC, UK working party, EASI, POEM, TARC, フィラグリン遺伝子変異)
食物アレルギー (負荷試験、即時型反応のエピソード)
気管支喘息 (ISAAC, 医師の問診と診察)
アレルギー性鼻炎 (ISAAC, 医師の問診と診察)
IgE感作 (各種抗原特異的IgE抗体価)

目指している成果

- アレルギーマーチのリスク軽減方法の解明：二重抗原暴露仮説のなかでアトピー性皮膚炎の早期介入により食物アレルギーの発症予防が可能になることをRCT及び前向きコホート研究にて実証する。
- ガイドラインへの反映等に資するエビデンス創出：アトピー性皮膚炎への早期介入法に関するエビデンスの創出。

患者さんに届けたいこと

- アトピー性皮膚炎・湿疹に対して乳児期からの早期介入により食物アレルギー、気管支喘息、鼻炎などアレルギーマーチのリスク低減効果が実証されれば、乳児期の湿疹やアトピー性皮膚炎に対する治療方針はより積極的なものへと変更できる。

非 HIV 免疫再構築症候群の疾患概念確立と バイオマーカーの研究開発

末木 博彦

昭和大学医学部・皮膚科学・教授

末木博彦¹、久保田馨²、五野貴久²、森屋恭爾³、藤尾圭志³、金子祐子⁴、青山裕美⁵、大槻剛巳⁵、松井聖⁶、水川良子⁷、加藤雪彦⁸

1 昭和大学、2 日本医科大学、3 東京大学、4 慶應大学、5 川崎医科大学、6 兵庫医科大学、7 杏林大学、8 東京医科大学

研究概要

HIV感染がなくても膠原病、自己免疫疾患、重症薬疹などの治療中に免疫機能の回復に伴って感染症や免疫関連疾患が次々に生ずる、免疫再構築症候群 (IRIS) の病態を経験するが、エビデンスが十分ではなく、診断や発症を予知するバイオマーカーの開発が急務である。

本研究は薬剤性過敏症候群、膠原病・自己免疫疾患、免疫チェックポイント阻害薬治療中の悪性腫瘍を対象とし、CD4、CD8、Treg、好中球/リンパ球比を含む血球検体、血清中のサイトカイン・ケモカイン、ヘルペス属ウイルスの挙動をターゲットとしてバイオマーカーの開発をアウトカムとする。

感度・特異度の高いバイオマーカーを開発し、将来の保険適用、さらには分子標的治療の開発へとつなげていきたい。

【成果と展望】

自己免疫疾患の1つである水疱性類天疱瘡 (BP) は糖尿病治療薬であるDipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i) により誘発され得る。DPP-4iはCD26を阻害することから免疫抑制作用を有する。DPP-4iの中止によりBPの悪化や、感染症などの深刻な全身性の有害事象を生ずる症例がある。同様の有害事象は免疫チェックポイント阻害剤でも観察され、これらは免疫再構築炎症症候群 (IRIS) に包含されると考えられる。

DPP-4i-BPの治療を受けた25人の患者を対象に後ろ向き研究を実施し、100日まで追跡した。ベースライン時およびDPP-4iの中止後(1~4週間、1~4か月)および有害事象後の好中球対リンパ球比 (NLR) を検討した。

その結果、DPP-4i中止前のNLRは免疫抑制薬の必要性と関連していた(カットオフ、3.46)。中止後のNLRの著しい増加は、IRISの症状としてウイルスや細菌感染症を発症するリスクを正確に予測した(カットオフ、6.85)。ステロイド薬を全身投与された患者は、さまざまなIRIS症状を発症した。対照的に、有害事象なしに自然軽快を示した患者では、NLRの有意な変化はなかった。この結果からNLRは、薬剤の中止および合併症としての感染症発生後の

疾患の進行を予測する有用なバイオマーカーと考えた。

今後はNLRをIRIS全般に共通するバイオマーカーとして確立し、前向き研究により、他の血球バイオマーカーやサイトカインバイオマーカーの開発に広げていきたい。

これまでの成果

DPP-4阻害薬による水疱性類天疱瘡におけるIRIS予測バイオマーカーとしての好中球/リンパ球比(NLR)の確立

展望

- ①薬剤性過敏症候群、②膠原病/自己免疫疾患へのステロイドパルス後、③免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象に拡大し、NLRをこれらに共通するバイオマーカーとして開発する
- Treg, CD4/CD8などの血球バイオマーカーを各疾患毎に開発し、各疾患群間における共通性を検討する
- サイトカインバイオマーカーを各疾患毎に開発し、各疾患群間における共通性を検討する

将来目標

- ・バイオマーカーの開発によりIRISの診断基準の確立に貢献する
- ・ステロイド薬に代わる分子標的治療に道を開く

目指している成果

- ・IRISに共通する診断、発症予測バイオマーカー開発
- ・薬剤性過敏症候群、DPP-4i-BP、膠原病/自己免疫疾患治療、免疫チェックポイント阻害薬の有害事象、各々に感度・特異度の高いIRIS診断、予測バイオマーカー開発
- ・バイオマーカーによるIRIS診断基準の確立

患者さんに届けたいこと

非 HIV 免疫再構築症候群を多くの医師に普及することによって、ステロイド薬を含む免疫抑制薬や免疫チェックポイント阻害薬による感染症や免疫関連疾患など様々な副作用を生じた場合に適切な治療が受けられるよう、その診断に必要な検査方法の確立を目指して研究を進めます。

関節リウマチ患者のサルコペニア改善と分子標的薬の寛解休薬をめざした運動療法の治療戦略開発

橋本 求

京都大学医学部附属病院リウマチセンター

橋本求¹、鳥井美江²、伊藤宣¹、魚住龍司³、山本景一⁴、荒井秀典⁵

1 京都大学医学部附属病院 リウマチセンター、2 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 在宅医療看護学分野、3 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター、4 和歌山県立医科大学附属病院 医療情報部、5 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

研究概要

関節リウマチ (RA) 患者は炎症性サイトカインなどの影響でサルコペニアの合併率が高く、要介護に陥るリスク要因となっている。運動療法是サルコペニアを改善させる可能性があるが、RA 患者では関節破壊を進行させるリスクも考えられ、個々の患者にとってどのような運動療法が適当であるかはわかっていない。本研究では、コホート研究により個々の RA 患者に適した運動療法のプログラムを作成し、適切な運動療法を行うことによりサルコペニアが改善するとのエビデンスを示すことを目的とする。さらには、“運動のもつ抗炎症作用”に着目し、分子標的薬で寛解を達成している RA 患者では、積極的な運動療法を行うことで分子標的薬の減量・休薬が可能となるかも検討する。

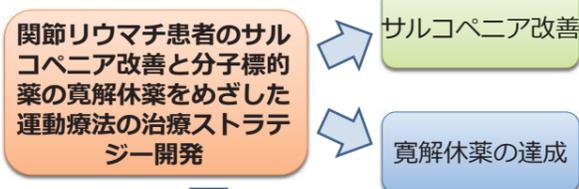
[成果と展望]

2020 年度は、RA 患者の活動量実態と RA 疾患背景の関係を明らかにするために、京大リウマチセンター KURAMA コホートに登録されている RA 患者を対象として横断研究を行った。活動量計で 1 週間の平均活動量 (METs) を測定し、体組成計で筋量や脂肪量などを測定した。2021 年 1 月時点で 500 名以上の RA 患者のデータが得られており、今後解析を予定している。RA 疾患背景や生活習慣などと活動量の関係を解析し、RA 疾患背景から個々の RA 患者が実行可能な目標活動量を算出する計算式を構築する予定である。

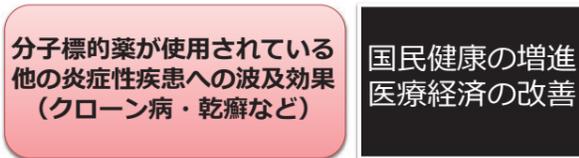
また、KURAMA コホートで 2011-2019 年に行った縦断調査のデータを用いて、筋力や筋量に影響を与える候補因子について予備解析を行った。女性患者 218 名の縦断データをもとに解析したところ、5 年後の筋肉量には、ベースラインの筋肉量に加え罹病期間と栄養状態が、5 年後の身体機能 (HAQ ≒ 筋力) には、ベースラインの HAQ に加え、年齢、疾患活動性、ステロイドの使用が関係するこ

とが見いだされた。今後、これらの因子を計算式に加えて 2021 年度に行う介入運動療法の目標活動量の設定を行う予定である。

本研究プロジェクト



将来の展望



目指している成果

- ・関節リウマチ患者のサルコペニア改善のために、個々の RA 患者が実践可能な個別化された運動療法プログラムの開発。
- ・運動療法による RA 患者のサルコペニア改善に関するエビデンス創出。
- ・寛解を達成している RA 患者では、積極的な運動療法により分子標的薬の減量・休薬が可能になるとのエビデンス創出およびそのメカニズム解明。

患者さんに届けたいこと

本研究では、個々のリウマチ患者さんにあった運動療法のプログラムを作成し、積極的な運動療法を行うことでリウマチ患者さんのサルコペニアが改善し、リウマチのコントロールをよくすることにもつながることを示したいと思っています。

食物アレルギー患者の耐性獲得過程における、アレルゲン特異的 IgG4 プロファイル解析によるアレルゲン寛容誘導機序の解明

渡部 良広

金沢大学附属病院先端医療開発センター

渡部良広¹、伊藤清亮¹、川野充弘¹、鈴木亮¹、大嶋勇成²

1 金沢大学、2 福井大学

研究概要

食物アレルギー、特に牛乳アレルギーの根治 (耐性獲得) に至る過程を、牛乳に含まれる各アレルゲンに反応する抗体を網羅的に調べて、アナフィラキシーのリスク評価や効果的に耐性獲得できる治療法を開発する。具体的には、牛乳アレルギー患者が経口免疫療法 (OIT) として原因アレルゲンの牛乳を摂取し、耐性を獲得する過程で上昇する抗体群を、網羅的に解析する。IgE 反応を抑制する “IgG4” 抗体など、“非 IgE” クラスの抗体群を取得し、IgE 反応に対する阻害作用を見出す。耐性獲得した OIT 施行患者のこれら IgG4 抗体は、牛乳アレルギー根治を誘導でき、かつアナフィラキシーのリスクを解消する、新規の治療薬・予防薬となる可能性を有する。

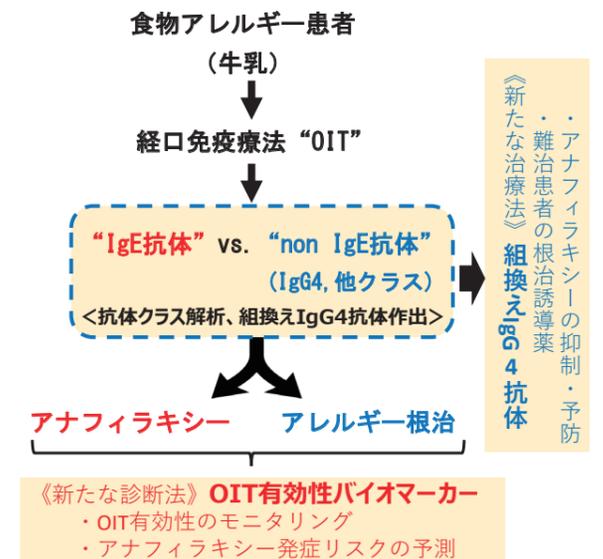
[成果と展望]

OIT を行った食物アレルギー (牛乳) 患者から提供いただく血清と血球細胞を用いて、アレルゲン特異的 IgG4 抗体の解析を行うため、医学系研究・臨床研究倫理審査を経て、10 症例を超える患者に OIT を施行した。OIT による牛乳アレルゲンへの耐性獲得の各段階において血液を採取し、血清及び抗体産生 B 細胞を含む血球細胞を取得した。

OIT 施行によるアレルゲン特異的 IgG4 抗体の上昇に伴って、アレルギー反応を誘発する IgE 抗体価の低下が確認された。その同一症例の血球細胞を用いて、アレルゲン反応性を有すると考えられる抗体 (IgG4 等) 遺伝子を、1 個 1 個の B 細胞から取得した。現在のところ 10 遺伝子程度の抗体遺伝子を取得し、これら個々の遺伝子について組換え抗体発現ベクターを作製している。作出される組換え抗体について、アレルゲン認識能と IgE 介在性アレルギー反応の阻害作用を明らかにし、効果的なアレルゲン寛容誘導治療薬およびアナフィラキシー抑制薬としての開発可能性を見出す。

並行して、IgE 抗体によって誘発されるアナフィラキシーのリスクを評価できるバイオマーカー探索を行っており、IgG4 抗体価に加えて、IgA 抗体など他の抗体クラ

スの有用性を示唆する予備的結果を取得した。アナフィラキシー回避の指標として、これら IgE 以外の抗体クラス (IgG4, IgA 他) の有用性が明確にできるものと考えている。



目指している成果

- ・アナフィラキシーリスクを回避し牛乳アレルギー根治を可能とする、アレルゲン特異的 “免疫寛容誘導療法” の開発
- ・OIT 有効性およびアナフィラキシー発症リスクを予測する、新規バイオマーカーの同定

患者さんに届けたいこと

小児食物アレルギーは、健全な成長のためにも、その根治が切望されている。この根治プロセスを、アナフィラキシーリスクを低減・回避して行える、新規治療法 (薬) を開発する。によって、食物アレルギー素因のある小児が、適切な食育によって心身とも健康に発達することに寄与する。

IgE 抗体の avidity 測定によるアレルギー、アナフィラキシー診断精度の飛躍的改善と病態解明

藤澤 隆夫

国立病院機構三重病院

藤澤隆夫¹、木戸博²

1 国立病院機構三重病院、2 国立大学法人徳島大学

研究概要

従来アレルギー疾患領域では特異的 IgE 抗体検査が行われてきたが、この検査は IgE 抗体の定常部認識 2 次抗体で抗体「量」のみを測定し、可変部が担う抗原親和性 (avidity) 「質」を測定していなかった (図 1)。我々が開発した DCP チップは IgE の「量」と「質」を定量測定する (図 2)。さらに抗原親和性発現に関わる免疫グロブリンクラススイッチ (図 3) をモニターして診断精度を向上させる。本研究は、臨床検体を用いて新規検査法の有用性を実証する。

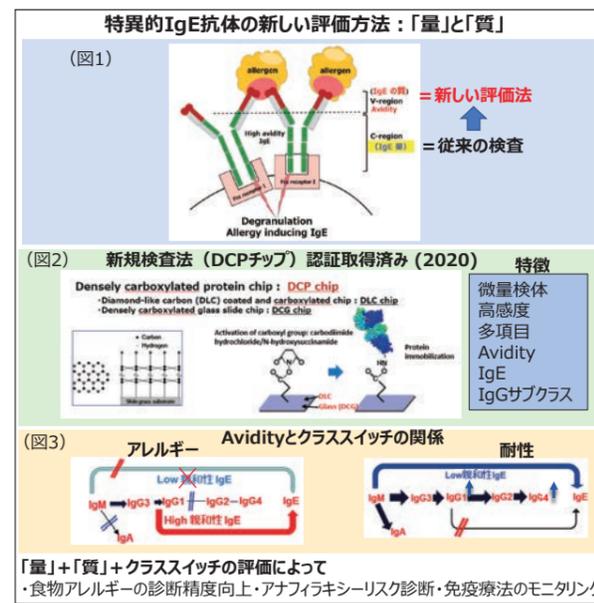
- 1) 乳児期の食物アレルギー発症と免疫寛容成立の予測 (早期介入対象の同定)
- 2) アレルゲン感作小児の経口負荷試験アウトカムの予測 (医療資源節約)
- 3) 免疫療法の脱感作と耐性獲得の正確な診断
- 4) 動物モデルで avidity とクラススイッチ発現機構の解明

【成果と展望】

2020 年度に認証取得した DCP チップ (図 2) の特異的 IgE 抗体「量」検査に、抗原親和性 (avidity) 「質」の測定を加え、以下の 1)–3) を達成した。

- 1) 乳児期の食物アレルギー発症と耐性獲得の予測診断
母体血、臍帯血、3, 6, 9, 12ヶ月齢乳児血液の鶏卵抗原、牛乳抗原特異抗体を、免疫グロブリンクラススイッチ (図 3) の観点から解析し、1歳での耐性獲得児では low avidity IgE とこれに伴うサブクラス群の出現が、アレルギー発症児では、乳児湿疹に伴う6ヶ月齢の high avidity IgE とサブクラス群が確認された。IgE とサブクラス群の avidity を解析中。
- 2) 経口食物負荷試験 (OFC) でのアナフィラキシー誘発リスクの予測診断
加熱鶏卵食物負荷試験 433 例のオボムコイド特異的 IgE と avidity を測定し、鶏卵アレルギー (-)、(+) 群、アナフィラキシー (-)、(+) 群を分類し、ROC 解析した。IgE 抗体「量」単独測定群と、「量」×「質」測定群は、共に鶏卵アレルギー (+) と (-) を有意に識別したが、アナフィラキシー (+) と (-) 群は、「量」×「質」測定群のみが識別できた。よって、OFC 前に鶏卵アレルギー (-) 群と、アナフィラキシー (+) 群を、avidity 測定を加えた「量」×「質」で予測できる可能性が示唆された。
- 3) 経口免疫療法 (OIT) の適応予測と正確な効果の判定結果
OIT 期間中の治療効果判定に繰り返し OFC を実施するが、

OIT 不応答例に比べ OIT 応答例では、上記「量」×「質」測定値の劇的な減少が出現し、安全で負担の少ない経過観察が可能となった。今後、脱感作と耐性獲得鑑別診断における avidity 測定の検討を進める。



目指している成果

食物アレルギー・アナフィラキシーの新しい高感度診断技術の開発
・乳児期の食物アレルギーの発症と耐性獲得の予測診断 / ・経口食物負荷試験でのアナフィラキシー誘発リスクの予測診断 / ・経口免疫療法の適応予測・効果のモニターと診断

患者さんに届けたいこと

従来の特異的 IgE 抗体検査に、世界で初めて開発した抗原親和性測定を加えることで、食物アレルギーの発症を予測して、必要な人への早期の対応を可能とします。また、食物経口負荷試験でのアナフィラキシー誘発を予測、リスクの高い人を見分けて安全な負荷試験を可能とします。

COMMD3/8 複合体を基軸とする自己免疫疾患の病態解明

鈴木 一博

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

鈴木一博¹、Daron Standley¹

1 大阪大学

研究概要

我々は、免疫細胞の動きを制御する分子として COMMD3/8 複合体を新たに同定し、COMMD3/8 複合体が免疫応答の成立に重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究では、COMMD3/8 複合体が代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) の病態に関与していることを立証するとともに、COMMD3/8 複合体の阻害剤を利用して SLE の病態を解明する。本研究は、SLE の病態における COMMD3/8 複合体の役割を明らかにし、COMMD3/8 複合体が SLE の有効な治療標的となる可能性を実証するものであり、SLE を含めた自己免疫疾患の新たな治療法の開発につながると期待される。

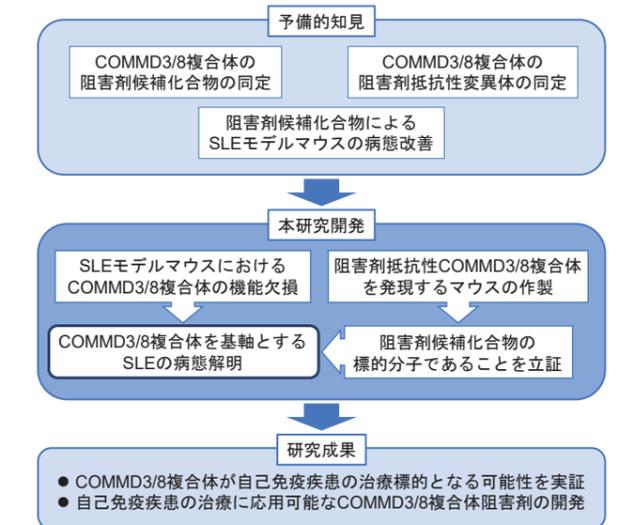
【成果と展望】

我々は本研究を開始するのに先立って、COMMD3/8 複合体に対する阻害剤の候補化合物 (化合物 X) を同定し、化合物 X が SLE 様の症状を呈するマウス (SLE モデルマウス) の病態を改善することを見出している。

そこで本研究では、まず SLE モデルマウスを用いて COMMD3/8 複合体が SLE の病態に関与することを立証する。そのために、本年度は SLE の病態が進展する過程で COMMD3/8 複合体の機能を誘導性に欠損させることが可能な SLE モデルマウスを作製した。来年度は、このマウスにおいて COMMD3/8 複合体の機能を欠損させた場合に、SLE の病態にどのような影響が及ぼされるか解析する。

さらに本研究では、COMMD3/8 複合体が化合物 X の標的分子であることを立証し、化合物 X をプローブとして SLE の病態を解明することも試みる。我々は既に化合物 X によって機能が阻害されない COMMD3/8 複合体の変異体を同定している。本年度は、この化合物 X に抵抗性を示す変異 COMMD3/8 複合体を発現するマウスを作製するとともに、このマウスから採取した免疫細胞におい

て化合物 X の作用が消失することを確認した。来年度は、化合物 X 抵抗性の変異 COMMD3/8 複合体を発現する SLE モデルマウスを作製し、このマウスにおいて化合物 X による病態改善作用が消失するか検討する。



目指している成果

新たな免疫制御因子 COMMD3/8 複合体を基軸として自己免疫疾患の病態形成のメカニズムを解明するとともに、COMMD3/8 複合体が自己免疫疾患の治療標的となる可能性を実証する。

患者さんに届けたいこと

既に COMMD3/8 複合体に対する阻害剤の候補化合物が得られていることから、本研究の成果はこれまでにない作用メカニズムを有する自己免疫疾患の治療薬の開発に直結すると期待される。

関節リウマチの病原性間葉系細胞サブセットを標的とした骨破壊治療法の開発

高柳 広

東京大学

高柳 広

東京大学大学院 医学系研究科

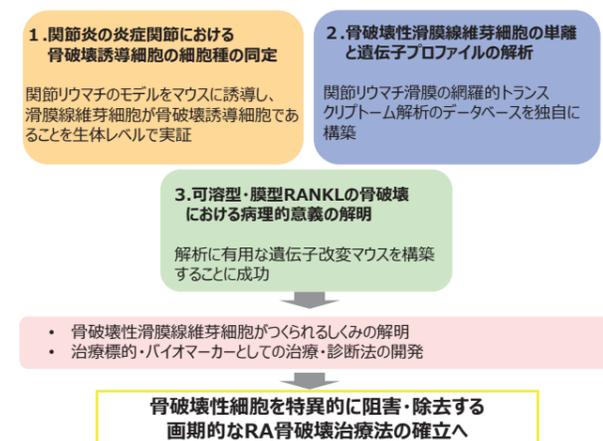
研究概要

関節リウマチは関節の炎症と骨破壊をおもな症状とする、もっとも罹患率の高い自己免疫疾患のひとつである。関節リウマチの既存の治療法である生物学的製剤は炎症の抑制により骨破壊効果をもつことが想定されるが、骨破壊がコントロールできない症例も多く存在する。骨破壊を標的とした治療法はほとんどなく、副作用により使用できない症例や効果不十分な症例もある。本研究では、炎症関節に局在し骨破壊を誘導する滑膜線維芽細胞とその治療標的分子の同定を行う。本研究の遂行により、骨破壊細胞特異的な阻害・除去による、画期的な関節リウマチ骨破壊治療法の確立を目指す。

[成果と展望]

関節リウマチの炎症関節にはさまざまな免疫細胞や間葉系細胞が集積する。破骨細胞誘導因子 (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand ; RANKL) を細胞種特異的に欠損させたマウスを複数樹立し、関節リウマチのモデルである自己免疫性関節炎を誘導することで、骨破壊を誘導する主な細胞種が滑膜線維芽細胞であることを生体レベルで実証することに成功した。また、関節リウマチ患者の炎症関節の細胞を対象とした網羅的トランスクリプトーム解析のデータベースを統合することで、新しいデータベースを独自に構築することに成功した。さらに RANKL には細胞膜に結合する膜型と細胞膜から切り離された可溶性の 2 つのフォームが存在するが、2 つのフォームのうちどちらが破骨細胞誘導能を有するか生体レベルで検討することが可能な、新規遺伝子改変マウスを樹立することに成功した。これらの成果をふまえて、今後は骨破壊性滑膜線維芽細胞の単離と遺伝子プロファイルの解析、骨破壊性滑膜線維芽細胞がつくられるしくみの解明、可溶性・膜型 RANKL の関節破壊における病理学的意義の

解明、ヒトサンプルを用いた治療標的・バイオマーカーとしての治療・診断法の開発を行っていく。これらの研究により、骨破壊細胞特異的な阻害・除去による、画期的な関節リウマチ骨破壊治療法の確立につなげていきたい。



目指している成果

- 関節リウマチの骨破壊の病態解明
- 関節リウマチの骨破壊を抑制する医薬品の開発～関節の骨を破壊する細胞を標的とすることで、効果が高く副作用の少ない画期的な関節リウマチ骨破壊治療法を確立することを目指して～

患者さんに届けたいこと

関節リウマチの骨破壊を抑制する、効能が高く副作用の少ない画期的な医薬品を開発することで、将来的に、関節リウマチの骨破壊で苦しむ患者さんやそのご家族に福音をもたらすとともに、生活の質や日々の活動力を向上させ、社会全体に活気をもたらしたいと考えている。

自己免疫性疾患の臓器病変局所におけるシングルセル RNA シークエンスを用いたマルチオミックス解析による病態解明基盤の構築

藤尾 圭志

東京大学

藤尾圭志¹、山本一彦²、渥美達也³、佐藤浩二郎⁴、住田孝之⁵、三村俊英⁶、中島裕史⁷、田中崇¹、竹内勤⁸、梅澤夏佳⁹、田村直人¹⁰、吉田健¹¹、大村浩一郎¹²、森信暁雄¹²、田中良哉¹³、鈴木亜香里²、鈴木稜¹、西野一三¹⁴

1 東京大学、2 理化学研究所、3 北海道大学、4 自治医科大学、5 筑波大学、6 埼玉医科大学、7 千葉大学、8 慶応義塾大学、9 東京医科歯科大学、10 順天堂大学、11 東京慈恵会医科大学、12 京都大学大、13 産業医科大学、14 国立精神・神経医療研究センター

研究概要

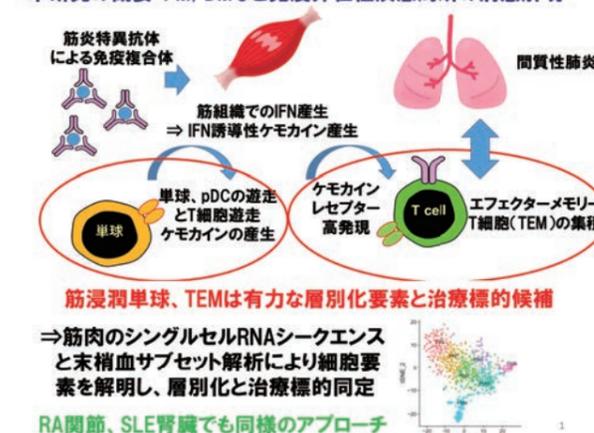
皮膚筋炎 / 多発性筋炎 (PM/DM)、関節リウマチ (RA)、全身性エリテマトーデス (SLE) などの免疫疾患では臓器障害が予後を決定するが、罹患臓器局所では様々な免疫担当細胞が相互作用し炎症を形成している。本研究では、PM/DM の筋組織を中心としつつ、RA の滑膜や SLE の腎組織においてもシングルセル RNA シークエンス (scRNA seq) 解析を行い、免疫疾患の炎症臓器の免疫担当細胞の割合と遺伝子発現情報による、病態の解明と層別化の基盤を構築する。本研究により、免疫疾患炎症臓器の単一の免疫担当細胞レベルでの遺伝子発現データベース化を実現し、日本人免疫疾患の病態形成機構の解明、新たな治療法開発と層別化の非常に有力な基盤を構築する。

[成果と展望]

既に本研究と別研究において免疫介在性疾患 416 例由来の 28 免疫担当細胞サブセットのトランスクリプトームと全ゲノム情報からなる ImmuNexUT データベースを構築し、各免疫担当細胞サブセットの遺伝子発現の特徴を同定した。この各免疫担当細胞サブセットの遺伝子発現の特徴を同定したことにより、scRNA seq データの解析精度が大幅に向上した。各施設の倫理審査は順調に進んでおり、既に半数以上の施設で承認され検体の回収を開始した。検体の回収は順調で、既に PM/DM の筋検体 9 検体、SLE の腎検体 1 検体を回収した。さらに筋組織からのサンプル調整法を確立し、当初の 2 例については外部委託にて scRNAseq を行い、シークエンス完了後のデータを ImmuNexUT データと統合して解析中である。また本研究を加速するため、scRNAseq の機器である 10x Chromium を購入し、ライブラリー作成条件の検討を開始した。本研究期間において、PM/DM の筋検体は 20 検体の回収を予定しているが、現在のペースであればこの目標の達成は十分可能である。本研究の遂行により、免疫介

在性疾患の炎症局所の遺伝子発現の特徴の解明、病態に関わる免疫担当細胞の同定と、それによる疾患層別化が実現できると期待される。

本研究の概要: PM/DM など免疫介在性疾患局所の病態解明



目指している成果

本研究により、免疫疾患炎症臓器の単一の免疫担当細胞レベルでの遺伝子発現データベース化が実現し、日本人免疫疾患の PM/DM、RA、SLE において、病態形成機構の解明、新たな治療法開発と層別化の有力な基盤が構築される。

患者さんに届けたいこと

免疫の病気は従来ステロイド薬や免疫抑制薬などの強力で広範囲に作用する薬剤で治療するしかなく、感染症、高血圧、糖尿病などの副作用がありました。この研究を行うことで、それぞれの患者さんにより最適な、標的を絞った副作用の少ない治療法選択の実現を目指します。

免疫オミクス情報の横断的統合による 関節リウマチのゲノム個別化医療の実現

岡田 随象

大阪大学

岡田随象¹、田中良哉²、松田浩一³、大村浩一郎⁴

1 大阪大学、2 産業医科大学、3 東京大学、4 京都大学

研究概要

本研究では、免疫フェノタイプ情報やメタボローム情報といった免疫オミクス解析を、バイオバンク・コホート由来の大規模ゲノム情報と統合することで、関節リウマチのゲノム個別化医療の実現を目指します。関節リウマチは原因不明の自己免疫疾患であり、新規治療薬開発と発症・重症度層別化・病態予測バイオマーカー同定が必要です。大規模ゲノムワイド関連解析に多数の関節リウマチの感受性遺伝子が同定されていますが、個別の患者に最適化されたゲノム個別化医療の実装は道半ばです。疾患活動性の変化を反映する免疫オミクス情報を対象に、最先端の遺伝統計解析手法と組み合わせることで、その実現を目指します。

[成果と展望]

令和2年度の研究活動を通じては下記3点の研究テーマにおける成果が得られました。

①：関節リウマチの大規模疾患ゲノム情報の構築

国内の複数のバイオバンク・コホートと連携することで、関節リウマチの大規模疾患ゲノム情報を新たに構築しました。並行して収集した臨床情報と統合した解析を実施していくことで、本邦の関節リウマチのゲノム解析基盤体制の構築やゲノム個別化医療の社会実装につながると期待されます。

②：日本人集団マイクロRNA データベースの構築

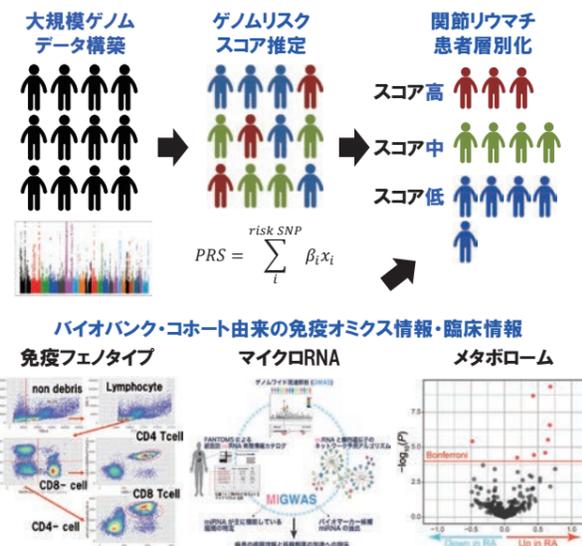
マイクロRNAは20塩基程度の短いRNAで、疾患のバイオマーカーや新規治療標的としての応用が期待されています。次世代シーケンシング技術を用いることで日本人集団を対象としたマイクロRNAのデータベースを構築しました。構築したマイクロRNAデータベースを参照することで、どのような遺伝子変異がどのマイクロRNAの発現量（細胞内における生産量）の個人差に関わっているかが明らかになります。

③：国際共同研究を通じた関節リウマチのゲノム解析の推進

世界各地の共同研究者との国際ゲノム共同研究コンソーシアムを結成し、多彩な人種集団を網羅した関節リウマチ

の国際ゲノム解析を進めています。これまでの研究成果を大きく更新する規模での解析を通じて、より多くの関節リウマチの感受性遺伝子の同定や、新たな疾患病態の解明、新規創薬標的の同定が期待されます。

免疫オミクス情報に基づく関節リウマチの個別化医療



- ・本邦における関節リウマチのゲノム解析基盤の一層の強化
- ・関節リウマチの感受性遺伝子および新規創薬標的の同定
- ・関節リウマチの発症や病態進展を高精度に予測するバイオマーカーの開発
- ・免疫オミクス情報を活用した関節リウマチのゲノム個別化医療の社会実装

目指している成果

患者さんに届けたいこと

免疫オミクス情報の個人差を活用して個人の体質に応じて最適な治療を受けるゲノム個別化医療を、関節リウマチの患者さんに届けたいと考えています。バイオマーカーの開発や新規創薬により、負担が少なく効果的な治療方法を開発したいと感があります。

疾患コホートと一般コホート研究の組み合わせによる アレルギー疾患発症ならびにアレルゲン免疫応答を 予測するためのゲノム基盤構築

野口 恵美子

筑波大学医学医療系遺伝医学

野口恵美子¹、檜澤伸之¹、大矢幸弘²、岡田随象³、廣田朝光⁴

1 国立大学法人筑波大学、2 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、3 大阪大学、4 学校法人慈恵大学 東京慈恵会医科大学

研究概要

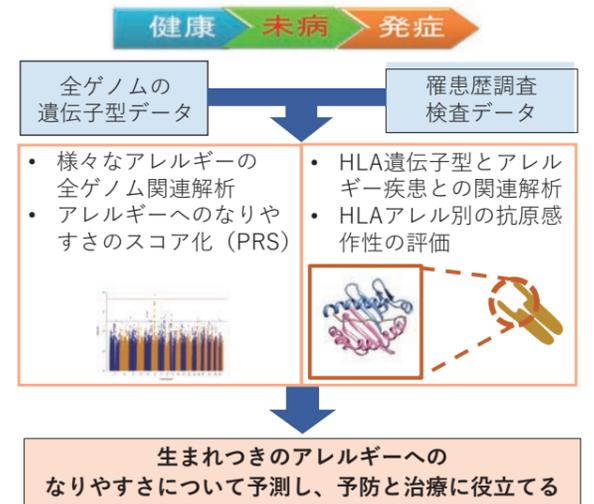
アレルギー疾患は遺伝と環境の双方が関連して発症する多因子疾患である。多因子疾患の発症予測は困難であったが、近年、全ゲノム関連解析から得られた統計値を利用し、複数の遺伝子型を組み合わせることで算出する polygenic risk score (PRS) を使用することにより臨床応用可能な予測精度を達成することができると報告されている。本研究開発では効果的な予防法、治療法の開発を目的として出生時からのデータ収集がなされている出生コホートサンプル、小児アレルギー疾患コホートサンプル、さらには現在までに蓄積されている利用可能な一般集団・疾患コホートサンプルの全てを使用して、食物アレルギー等のアレルギー疾患の発症予測、予防法、治療法開発のための基盤構築を行う。

[成果と展望]

- ・遺伝子型決定等の実験系については Covid-19 の影響もあり倫理委員会の申請と承認手続き等、研究の実施において当初想定するよりも時間を要している。食物アレルギー疾患サンプルの収集については倫理申請が承認され、検体収集が開始されている。一部のサンプルについての遺伝子型決定を行っている。
- ・ゲノム関連解析については既に複数のアレルゲン免疫応答性について強い関連が検出されており、一部については独立したデータセットについても追認されている。さらにサンプルサイズが拡充されたデータセットを用いた解析を行う。
- ・HLA インピュテーションを使用した HLA 遺伝子型との関連については NBDC に登録されている日本人集団の HLA リファレンスパネルの使用が必要な手続きを経て承認され、HLA インピュテーションを開始している。プレリミナリーな検討によると、HLA アレル頻度も一般集団との大きな逸脱はなく、実効性について問題はないと考えている。HLA インピュテーションについてはさらに精度を高めた方法について検討しており、この手

法をさらに大きなデータセットに適応していく予定である。

ライフステージに合わせたデータ収集と解析(出生コホート) 疾患のステージに合わせたデータ収集と解析



- ・網羅的ゲノム解析によりアレルギーリスクを明らかにし食物アレルギー等のアレルギー疾患の予測法・予防法を開発する
- ・アレルギー疾患・アレルゲン免疫応答性のゲノム基盤の構築と個別化医療の推進をおこなう。

目指している成果

患者さんに届けたいこと

アレルギーは多くの人にとって身近な病気だと思います。この研究を通じて『アレルギーになりやすい・なりにくい体質』をみつけていくことを目指しています。将来的には、個人ごとの体質に応じた予防や治療法を開発し、社会全体でアレルギーを予防していけるようにしたいと考えております。

難治性アレルギー性鼻炎の免疫担当細胞の同定と新規治療法の開発

木戸口 正典

福井大学

木戸口正典¹、藤枝重治¹、野口恵美子²、岡田随象³

1 福井大学、2 筑波大学、3 大阪大学

研究概要

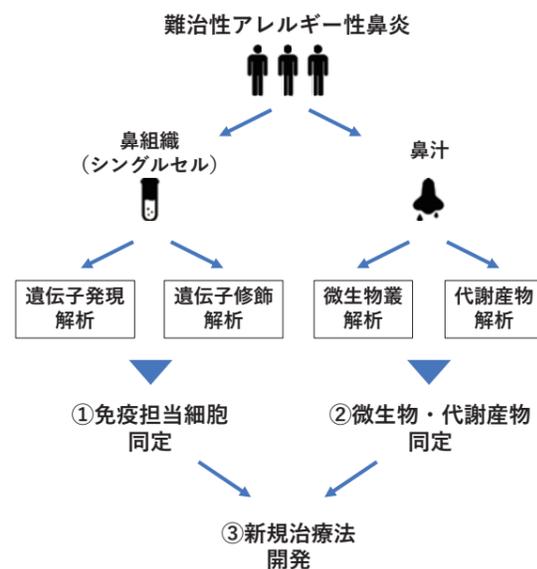
スギ花粉症やダニ抗原アレルギー性鼻炎には一般的な薬による治療効果が低い難治性アレルギー性鼻炎が存在します。難治性アレルギー性鼻炎の原因は不明で、難治化の原因となる免疫担当細胞やその詳細なはたらきについても不明です。近年では組織を一細胞単位で分析するシングルセル解析が可能となり、病態解明のための革新的な技術として注目を集めています。難治性アレルギー性鼻炎については未だ報告はありません。また、アレルギー性鼻炎の環境的要因として微生物叢やその代謝産物が病態に関与していると考えられています。本研究では、新たなシングルセル解析技術を確立し、難治性アレルギー性鼻炎の原因となる免疫担当細胞を同定し、微生物叢やその代謝産物との関連を分析し、新規治療法の開発を目指します。

[成果と展望]

アレルギー性鼻炎や花粉症をはじめとするアレルギー疾患では T リンパ球、B リンパ球、2 型自然リンパ球、肥満細胞、樹状細胞、好中球、好酸球、好塩基球など多数の免疫担当細胞が関連する疾患ですが、詳細なはたらきについては不明な点が多いです。海外等で報告されている従来のシングルセル解析法では、ある特定の免疫担当細胞は脆弱性によってシングルセルに分離することは困難とされています。今回、私たちは脆弱な免疫担当細胞を含めたシングルセル解析法の確立を目指し、アレルギー性鼻炎患者の鼻組織を用いたシングルセル解析の方法を新たに開発しました。今回私たちが開発したシングルセル解析法では、従来は同定困難とされていた脆弱な免疫担当細胞の分離が可能であり、それら脆弱な免疫担当細胞に関する遺伝子発現も含めた網羅的な遺伝子発現データが取得できました。今後は対象とする症例数を増やし、難治性アレルギー性鼻炎に特徴的な免疫担当細胞の同定を目指します。

また、難治性アレルギー性鼻炎に関わる微生物・代謝産物の同定を目的として、アレルギー性鼻炎および健康者より鼻汁検体を採取しました。その検体から細菌の微生物叢解析を行い、それぞれの検体に存在する細菌種などのデー

タを取得しました。今後は症例数をさらに増やし、代謝産物と併せて解析を進め、難治性アレルギー性鼻炎に関わる微生物叢や代謝産物の同定を目指します。



目指している成果

- 脆弱な免疫担当細胞を含めたシングルセル解析法の確立
- 難治性アレルギー性鼻炎の原因となる免疫担当細胞の同定
- 難治性アレルギー性鼻炎に関わる微生物・代謝産物の同定
- 難治性アレルギー性鼻炎への新規治療法を考案

患者さんに届けたいこと

難治性アレルギー性鼻炎は現在有効である治療法が限られています。本研究を通して難治性アレルギー性鼻炎の原因となる免疫担当細胞を同定し、その免疫担当細胞をターゲットとして、微生物叢やその代謝産物を用いたプロバイオティクス等の新規治療法の開発を目指します。

T細胞細胞内代謝に注目した全身性エリテマトーデスの病態解明

河野 通仁

北海道大学

河野通仁¹、原島秀吉¹、中村孝司¹

1 北海道大学

研究概要

全身性エリテマトーデス (SLE) は神経、腎臓など全身を侵す自己免疫性疾患である。免疫抑制療法が用いられるが SLE の主な死因は感染症であり新規治療薬が望まれる。申請者らは、IL-17 産生 CD4 陽性細胞 (Th17) は制御性 T 細胞 (Treg) と比較し、グルコース (糖) やグルタミンを多く利用しており、このような細胞内の代謝が SLE の治療ターゲットになりうることを報告した。またある抗菌作用をもつ物質 X が Th17 の分化を抑制し、Treg の分化を促進することを明らかにした。本研究では、この物質 X の Th17 分化抑制ならびに Treg 分化の促進のメカニズムを明らかにすることで SLE における T 細胞の細胞内代謝の病態関与を明らかにし、細胞内代謝をターゲットとした SLE の新規治療薬を見いだしていく。

[成果と展望]

まずマウスから Naïve CD4 陽性 T 細胞を分離し、X の添加の有無で Th17 分化ならびに Treg 分化を行った。そこで X によりどのような遺伝子が変動したか RNA Sequencing (RNA-Seq) を用いて検討した。これらによりグルコース代謝を含め、複数の細胞内代謝に関連する遺伝子、酵素の変化が認められた。さらに X による細胞内の代謝産物の変化も検討したところ、グルコース代謝を含め、複数の代謝産物に有意な変動が認められた。今後さらに X によるクロマチンアクセシビリティへの影響を明らかにするため、Assay for Transposase-Accessible Chromatin with Sequencing (ATAC-Seq) を行う予定である。これらにより Th17 の分化を抑制し、Treg 分化を促進する新たなターゲットを探索していく。また、これらをどのように T 細胞特異的に作用させるかドラッグデリバリーシステムを用いて検討している。さらにマウスモデルを用いてこれらが SLE の新規治療ターゲットとなりうるかについて検討を進めていく予定である。

さらに SLE 患者ならびに健康者から Th17、Treg を分離、sorting し、上記の変化が SLE 患者でも認められているか

明らかにする。またこれらの異常が SLE 患者の臓器病変や予後と関連があるかについても検討を行う予定である。

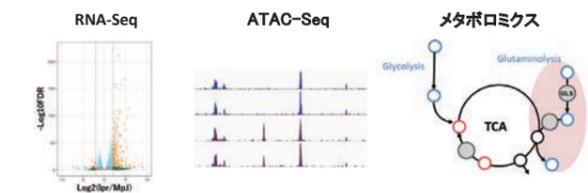
T細胞細胞内代謝に注目した全身性エリテマトーデスの病態解明

課題

- 既存の免疫抑制療法では死因の第一位は感染症
- T細胞以外の全身の細胞にも影響を与える
- 細胞内代謝標的療法の効果が期待できる患者の特徴が不明

対応

- 抗菌作用をもつ物質Xに注目
- T細胞を標的としたドラッグデリバリーシステム (DDS) を開発
- SLE患者のサブグループ化



成果

細胞内代謝標的療法の実現へに向けた治療候補分子の同定
将来はDDSを用いて具体的な創薬へとつながる研究へと発展

目指している成果

本研究により SLE の病気の原因に T 細胞の細胞内代謝がどのくらい関与しているのかについて明らかにできる。さらにこれまでの免疫抑制剤とは機序の異なる、易感染性という副作用の少ない、SLE の新規治療薬の開発をめざしていく。

患者さんに届けたいこと

本研究は SLE の新たな病気の原因を明らかにし、SLE の新規治療薬の開発につながるだけでなく、Th17、Treg が病態に関わる多発性硬化症、強皮症、関節リウマチ、移植後の拒絶反応など様々な疾患に応用しうる。

臨床・オミクス情報の統合解析による、アトピー性皮膚炎とそれに併発する他臓器アレルギー疾患の病態解明

古関 明彦

理化学研究所

古関明彦¹、桃沢幸秀¹、寺尾知可史¹、清田純¹、川上英良¹、川崎洋^{1,2}、天谷雅行²、大矢幸弘³

1 理化学研究所、2 慶應義塾大学、3 国立成育医療研究センター

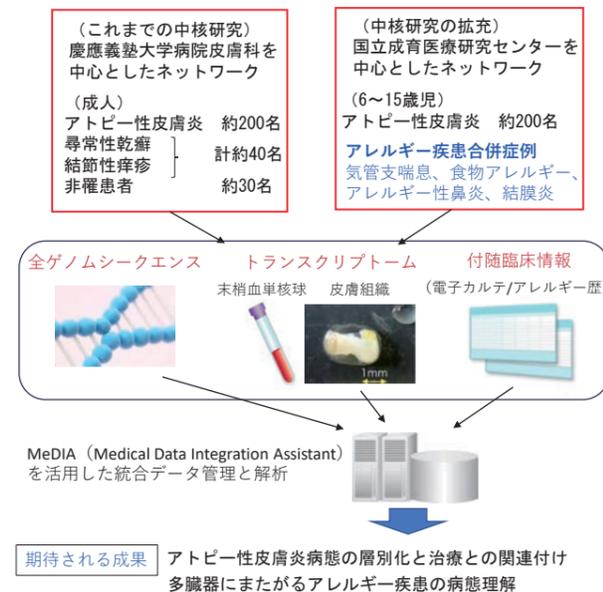
研究概要

アレルギー疾患は多因子疾患であり、患者個々で異なる遺伝的、後天的要素が複雑に絡み合うことで、複数の臓器をまたぐ多彩な臨床症状を発現する。本研究ではアトピー性皮膚炎の単発症例と食物アレルギーや気管支喘息等の他のアレルギー疾患併発例について、ゲノム、血液/皮膚トランスクリプトーム、臨床マルチモーダル情報を統合しデータ解析することで、他臓器を包含するアレルギー疾患に共通の要素とアトピー性皮膚炎に固有の病態形成メカニズムを理解する。皮膚と血中の免疫系の連関やアトピー性皮膚炎の疾患多様性を導く遺伝学的・分子学的病態の違いを解明することで、エンドタイプに着目した疾患層別化手法の考案と層別化集団ごとに最適な治療提案に向けた病態理解を目指す。

[成果と展望]

本研究チームは、慶應義塾大学病院を中心とした医療施設で実施される各種疾患コホート研究から豊富で質の高い臨床サンプル・情報を取得し、ゲノム、トランスクリプトーム(PBMC・皮膚)、血中サイトカイン等の解析を実施するパイプラインを構築した。そして、開発した“MeDIA”(Medical Data Integration Assistant) というプラットフォームを活用して、異分野の研究者がこれら多階層の臨床マルチモーダルデータの統合解析を実施している。これまでに 250 名を超えるアトピー性皮膚炎患者検体を中心にそれぞれ 900、1000 を超える末梢血単核球、皮膚組織サンプルのトランスクリプトーム解析が実施済みであり、今年度はこれに加えて約 220 名分の全ゲノム解析を実施中である。各種トランスクリプトーム解析からアトピー性皮膚炎患者間の病態の多様性が明らかになりつつあり、臨床的に意義のある層別化手法の提案を目指している。また、これらデータと併発する疾患アレルギー情報を関連解析するとともに、他のアレルギー疾患患者情報と統合解析を実施することで、臓器をまたぐアレルギー疾患病態の複雑性・多様性の解明を進める。加えて、上記研究プラットフォームを小児領域に拡充し、国立成育医療研究センターの小児アトピー性皮膚炎患者を

対象として、アレルギー発症過程・アレルギー疾患併発に着目したフェノタイプ-エンドタイプ連関を解析するための研究準備を進めている。



目指している成果

- データ統合によるアトピー性皮膚炎病態の層別化と治療との関連付け
- 他臓器を包含するアレルギー症例データの収納とデータ統合解析による、multiple アレルギーにつながる病態・因子の解明
- ゲノタイプ-エンドタイプ-フェノタイプ連関解析による、多階層間関連因子ネットワークの解明と層別化ゲノムマーカーの同定

患者さんに届けたいこと

本研究は、臨床情報と血液や皮膚から得られる網羅的情報を統合して解析することで、各アトピー性皮膚炎患者さん間で異なる病気の発症・増悪機序の違いを明らかにし、患者さんごとに適切な治療を予測し提供するための手法開発を目指しています。

組織リンパ球分画解析に基づくヒト疾患ゲノム・薬剤情報を利活用した自己免疫疾患病態解明

吉富 啓之

京都大学

吉富啓之¹、橋本求¹、岡田随象²

1 京都大学、2 大阪大学

研究概要

自己免疫疾患や炎症性疾患患者さんの病態解析に対し、これまで多くの研究では血液が使われてきましたが、最近の研究技術の進歩により患者さんの限られた炎症組織での一つ一つの細胞の性質を詳細に解析できるようになってきました。その中で、炎症組織で病気に関わっている遺伝子の動きは血液からは十分に検出できず、血液を用いた研究だけでは限界があることが明らかになってきました。本研究では関節リウマチや膠原病などの炎症組織に存在するリンパ球を詳細に解析し炎症局所でなにが生じているのかを解明することで、将来的に新しい検査法や治療法の開発につなげます。

[成果と展望]

私達のグループでは、リンパ球を呼び寄せる CXCL13 というケモカインを作るヘルパー T 細胞が自己免疫疾患の炎症局所に存在することを示し、この細胞がどのような刺激により生じてくるのかを明らかにしてきました。この細胞は、関節リウマチの病態に関与する細胞、Tph 細胞として注目されるようになり、様々な自己免疫疾患で重要な働きをすることが明らかになってきました。一方で、これらの疾患の炎症局所で Tph 細胞をはじめとする免疫細胞がどのように相互作用し炎症に関与しているのか未だに不明な点が多く、本研究の令和 2 年度は自己免疫疾患の炎症組織リンパ球の一つ一つの細胞がどのような遺伝子を発現しているのかの詳細な解析を開始しました。さらに、遺伝子の発現パターンからリンパ球をタイプ分けし、自己免疫疾患で重要な働きをする遺伝子や細胞の同定を試みました。その結果、炎症組織には Tph 細胞をはじめとする様々なタイプのリンパ球が存在することが明らかになりました。また、これらの結果を疾患感受性遺伝子のデータや薬剤標的情報と統合し解析し、これらのリンパ球は炎症組織で様々な特徴的な遺伝子を発現しており、これまでの遺伝子解析から病気に関係していることが分かっているもののその機能が不明な遺伝子が含まれていました。本研究をすすめる

ことで自己免疫疾患の新しい病態を明らかにし、将来的には新しい検査法や新しい治療法の開発につなげたいと考えています。

本研究開発の成果と展望



目指している成果

自己免疫疾患に罹患している患者さんの炎症局所でどのような免疫反応や炎症反応が生じているのかを明らかにすることで、自己免疫疾患の新しい病態解明を行い、それらに基づいて将来的な新しい検査法や治療法の開発につなげる開発シーズの同定を目指します。

患者さんに届けたいこと

関節リウマチや膠原病などの自己免疫疾患に罹患されている患者さんの炎症組織そのもので、どのような免疫・炎症反応が生じているのかを詳細に解明することで、従来の治療が有効でない患者さんに対する新しい検査や治療法につなげる成果を得られると考えています。

転写因子 IRF5 阻害剤による全身性エリテマトーデスの革新的治療法とそのコンパニオン診断法の開発

田村 智彦

横浜市立大学

田村智彦¹、藩龍馬¹、中島秀明¹、桐野洋平¹、吉見竜介¹、伊藤秀一¹、西村謙一¹、山岡邦宏²、有沼良幸²、塚原克平³、伊藤昌史³

1 横浜市立大学、2 北里大学、3 エーザイ株式会社

研究概要

全身性エリテマトーデス (SLE) は寛解と再燃を繰り返す難治性自己免疫疾患である。現行治療法には様々な副作用があり、種々の治療薬が開発中だが再燃率は依然高く、生活の質や長期予後を改善する新規治療法が望まれている。また、病因・病態が不均一であるため SLE 患者層別化による適切な治療法選別も重要な課題である。代表者らはこれまでに、転写因子 IRF5 が SLE の治療標的として有力であることを示し、IRF5 阻害剤の研究開発を進め、IRF5 阻害が現行の治療法の限界を克服する可能性を示した。本課題では、IRF5 活性化機構解明、IRF5 阻害剤の構造最適化、前臨床試験開始、そしてコンパニオン診断法開発により、IRF5 阻害剤の臨床応用に向けた研究開発を行う。

[成果と展望]

代表者らが開発を進めている IRF5 阻害剤のリード化合物を用いた解析により、SLE 病態形成に関与することが知られている免疫細胞における IRF5 活性化機構について検討した。その結果、IRF5 の活性化に必要なシグナル伝達経路を絞り込むことができた。今後は IRF5 活性化機構を明らかにすることで、構造活性相関解析の精度向上を図り、構造最適化の加速と現在開発中の IRF5 阻害剤とは大きく構造の異なるリード化合物を取得できる可能性がある。IRF5 阻害剤の構造最適化では人工知能による化合物デザインを活用している。本年度は合成体制の強化による多検体合成を実現し、また IRF5 阻害活性測定効率を向上させることで、上記リード化合物を起点とした合成展開を効率的に進めた。今後は化合物合成と評価のサイクルを進め、前臨床試験に進める IRF5 阻害剤の取得を目指す。代表者らの研究から、現行の治療薬では IRF5 や I 型インターフェロンが抑制できていないことが再燃の原因である可能性を示す結果が得られていた。本年度はこれまでに検体を取得し IRF5 活性化を解析した SLE 患者の予後について予備解析を行った結果、治療後の IRF5 活性化が低いと 1～3 年半後に 9 割以上が寛解維持、高いと 5 割が再発することを示唆するデータが得られた。今後、IRF5 が既

存の疾患活動性評価指標や血液検査では評価できない SLE の病勢や予後予測マーカーになり得るかどうかについて、IRF5 活性化を経時的に解析することにより検討する。

① IRF5活性化機構解明と阻害剤スクリーニング

IRF5の活性化に必要なシグナル伝達経路を絞り込むことができた

→ 今後のメカニズム解析により、現在開発中のIRF5阻害剤とは大きく構造の異なるリード化合物を取得できる可能性がある

② 化合物の構造最適化

多検体合成を実現し、またIRF5阻害活性測定効率を向上させた

→ 化合物合成と評価のサイクルを進め、前臨床試験に進めるIRF5阻害剤の取得を目指す

③ 前臨床試験

→ 第3年度(令和4年度)に開始予定

④ 診断法開発とSLE患者層別化

予備的検討で治療後のIRF5活性化が低いと1～3年半後に9割以上が寛解維持、高いと5割が再発(右図)

→ IRF5が既存の疾患活動性評価指標や血液検査では評価できないSLEの病勢や予後予測マーカーになり得るかどうかについて検討する



目指している成果

- ・前臨床試験に進める IRF5 阻害剤の開発
- ・IRF5 阻害剤のコンパニオン診断法確立
- ・IRF5 活性化を指標とした SLE 患者層別化

患者さんに届けたいこと

私達の研究開発により、現在用いられている薬剤による副作用や、再燃に苦しんでいる SLE 患者さんのための新たな治療薬を開発することを目指しています。将来的には、治療標的が同じである他疾患に対しても適用を拡大したいと考えています。

新型コロナウイルス感染症で血管炎を誘導する新たな病的免疫細胞集団の同定と病態形成機構の解明

平原 潔

千葉大学

平原潔¹、中山俊憲¹、池原謙¹、木村元子¹、岩村千秋¹

1 千葉大学

研究概要

SARS-CoV2 感染症患者の重症化および突然死の原因として、血管炎の発症が指摘されているが、血管炎の病態形成における免疫細胞の役割は不明である。血管炎の病態形成機構の解明は、COVID-19 患者の重症化予防の観点から喫緊の課題である。研究代表者の平原、研究分担者の中山らは、炎症組織浸潤に重要な CD69 や IL-33 の受容体を高発現し組織に炎症、線維化を引き起こす病原性 T 細胞を同定しており、免疫学的観点から血管炎の病態解析を進める。研究分担者の池原は、長年に渡る経験を持つ病理専門医であり、ヒト患者検体を用いて、免疫組織染色、超解像度顕微鏡、走査型電子顕微鏡による詳細な解析など、病理学的観点から血管炎の病態解析を行う。

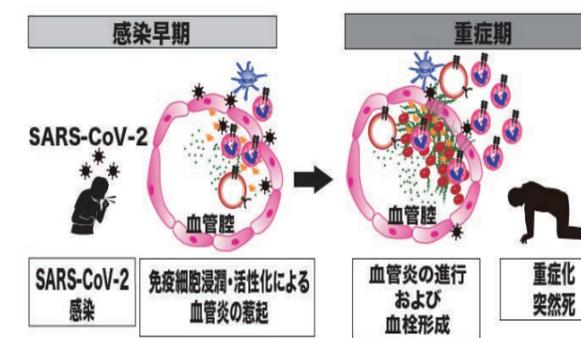
[成果と展望]

SARS-CoV-2 感染のため入院した様々な重症度の COVID-19 患者から経時的に採取した末梢血単核球細胞を用いて、single cell レベルで網羅的遺伝子発現解析を行う。末梢血単核球細胞を 1 細胞レベルで単離し、1 検体から 10,000 個分の細胞の網羅的遺伝子発現情報を取得する。人工知能 (AI) 医学が専門の川上と共同で、AI の機械学習による層別化をはじめとする *in silico* の解析を行う。これらの解析により、(1) 感染早期に重症患者特異的に出現する免疫細胞の亜集団の同定、(2) 同細胞集団の細胞特性を網羅的に解明、(3) 同細胞集団の重症化の過程での動態を解明、することで SARS-CoV-2 感染による重症化を引き起こす免疫細胞集団の病的機能を明らかにする。

特異的な免疫細胞の亜集団が、血管炎の発症に深く関与することが示唆される。そこで、病理学が専門の池原とともに超解像度顕微鏡や走査型電子顕微鏡を用いて、血管炎を誘導する免疫細胞の Mode of Action を詳細に検討する。具体的には、川崎病、血管炎症候群、大動脈炎症候群および造血幹細胞移植後関連血栓性微小血管症など血

管炎の患者検体を用いて、免疫組織染色、超解像度顕微鏡、走査型電子顕微鏡による詳細な解析を行う。併せて、COVID-19 感染患者の検体を用いて、血管および周辺組織へ浸潤する免疫細胞の亜集団の免疫病理学的な解析を行い、同免疫細胞集団の病的機能の解明を目指す。

COVID-19重症化の作業仮説



目指している成果

- ・ COVID-19 患者で血管炎を誘導する新規免疫細胞集団の同定
- ・ COVID-19 患者をはじめとする血管炎の免疫病理学的解析
- ・ COVID-19 患者の血管炎の重症度を判定する新規バイオマーカーの同定
- ・ COVID-19 に対する新規治療法開発の分子基盤構築

患者さんに届けたいこと

本臨床研究の目的は、患者さんから採取した血液を調べることにより、新型コロナウイルス感染症の重症度を判定するシステムを開発することです。重症度の新たなマーカー (指標) が明らかになれば、患者さんは今までより早期に適切な医療を受けられることが可能になり、重症化の予防が期待されます。

COVID-19 感染症に伴う血管内皮障害の発生メカニズムの 解明とその制御

保田 晋助

東京医科歯科大学

保田晋助¹、宮崎泰成¹、細矢匡¹、高地雄太¹、佐藤荘¹、平川晃弘¹、長谷川秀樹²、松浦栄次³

1 東京医科歯科大学、2 国立感染症研究所、3 岡山大学

研究概要

現在パンデミックを引き起こしている SARS-Cov-2 ウイルス感染症である COVID-19 は、多くの患者において軽症にとどまる一方、リスクファクターを有する一部の患者では致死的な重症肺炎を引き起こす。重症例では全身の過剰な炎症反応に伴い血栓症・血管炎様症状を伴い、脳梗塞をはじめとする血栓症を引き起こすことがある。

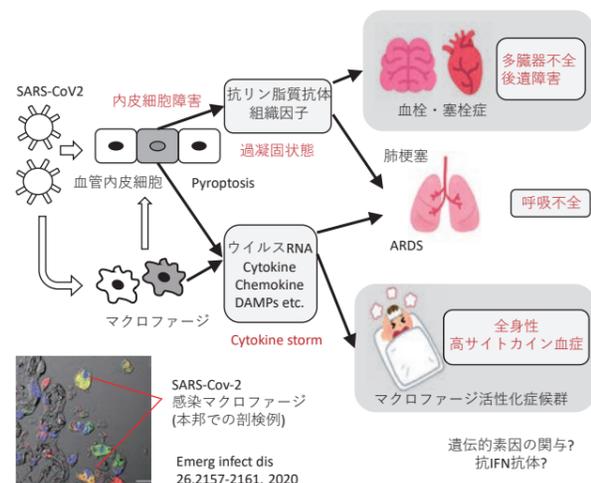
SARS-COV-2 に特化した抗ウイルス薬が開発途上の現状では、免疫機構の暴走および血管障害のメカニズムを解明し、より効果的な抗炎症・血管保護療法を開発することが喫緊の課題である。さらには、重症化しやすい患者の免疫学的・遺伝学的背景を明らかにすることで、COVID-19 重症化のメカニズムや新たな治療法の開発に繋げたい。

【成果と展望】

COVID-19 重症例での血管炎様症状および血栓症の病態として SARS-Cov-2 が直接血管内皮細胞に感染するとする報告と、マクロファージ活性化症候群 (MAS) による二次性の病態であるとする説、また、一部の患者にみられる抗リン脂質抗体が血栓症を引き起こすといった説もあり結論には至っていない。本研究では血管内皮細胞およびマクロファージに対する SARS-Cov-2 の感染実験を行うことでサイトカイン発現や接着因子の表出に与える影響について検討する。血管内皮細胞への感染が認められない場合には、両者の共培養系で血管内皮障害を評価する。さらに、SARS-Cov-2 をマウスに適応させた COVID-19 モデルマウスを用いて血栓症リスクを持つマウスにおいて感染実験を施行、その病態を解析すべく準備を進めている。

患者 DNA を東京医科歯科大学・コロナスクフォースと共同で収集し、血栓症を合併した症例を中心に全ゲノムシーケンシングを行う。また、回復期における免疫学的フェノタイピングを検討する。R2 年度は解析のためのサンプル収集および環境整備を行っている。

研究の目的：SARS-Cov-2が血管障害を引き起こす機序を明らかにし、治療の糸口を見出す



目指している成果

- COVID-19 重症例における血栓症形成の病態解明
- COVID-19 患者における血管内皮障害を軽減する治療法の開発
- COVID-19 重症化・血栓症合併を来す患者の遺伝学的・免疫学的背景の同定

患者さんに届けたいこと

新型コロナ感染症では血栓症が多いことが知られています。本研究では、血栓症を来しやすい患者さんの遺伝的・免疫的背景を明らかにすることを目指します。また、炎症が暴走して血栓症を来す原因を明らかにすることで、新しい治療法に結びつける糸口を見つけることを目指します。

国際展開をふまえた新規バイオマーカーを用いた スコア法による IgA 腎症早期発見・早期診断を介した 透析移行ゼロ化に向けた試み

鈴木 祐介

順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学

鈴木祐介¹、鈴木仁¹、藤元昭一²、古波蔵健太郎³、松崎慶一⁴、寒水孝司⁵

1 順天堂大学、2 宮崎大学、3 琉球大学、4 京都大学、5 東京理科大学

研究概要

本研究は、先行研究で登録された健診時尿陽性者のうち、IgA 腎症の早期発見・診断のための「バイオマーカーを用いたスクリーニングスコア法」でリスク群と判定された陽性者を中心に、その尿所見異常の経時的推移と臨床的転帰を詳細に解析することで、スクリーニングスコア法の精度向上を目的とした。また、実装化に向けて、各バイオマーカーの簡易測定系の開発を進めると同時に、アジアを中心としたバイオマーカーの国際比較解析、ならびにスクリーニングスコア法の費用対効果分析を行い、アジア諸国や腎生検が容易ではない途上国など海外での実用化を視野に入れた基礎研究も行っている。

【成果と展望】

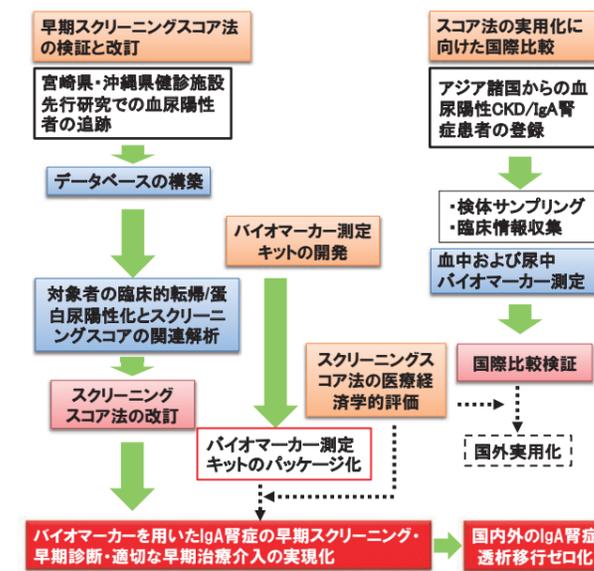
先行研究で登録された宮崎県 1,621 名、及び沖縄県 904 名のデータ集積と、臨床転帰の追跡および解析を継続している。経過追跡中の尿蛋白陽性化例や、血尿持続例では、血中糖鎖異常 IgA1 の測定を行い、血中糖鎖異常 IgA1 の変化率と尿所見異常の推移との関連を解析している。令和 2 年度では、最終的に 1,855 名のクリーニングされたデータセットをもとに、東京理科大学の医療統計専門家により、スクリーニングスコアと臨床的転帰の関連、また尿所見異常の推移とスクリーニングスコア、臨床的転帰との関連解析を開始している。

バイオマーカーについては、尿中糖鎖異常 IgA1 測定キットの開発に向け、最終検証をすすめている。免疫複合体測定キットについては、いくつかの IgG 抗体を独自に精製し、特異度をあげる努力をしているが、現状では、キット化に難渋している。

国際比較研究については、台湾と韓国からの血中・尿中糖鎖異常 IgA1 の測定が終了し、基本臨床データとあわせ、日本データとの比較検証を開始している。

医療経済学に関する専門家との連携体制のもと、ベースラインのモデルを構築し、このモデルをもとに、健診尿陽性者のフォローアップにおける臨床的シナリオに沿った

決断樹を作成し、スクリーニング法の費用対効果分析モデルの作成を進めている。今後はアジア健診未発達国における、より精緻なモデルの構築と結果の解釈について国際比較を行う。



目指している成果

- 血尿陽性者に対する IgA 腎症早期発見のためのスクリーニングスコア法の確立
- IgA 腎症疾患特異的バイオマーカー（糖鎖異常 IgA、免疫複合体）測定キットの開発
- 既存の検尿システムに、本スクリーニングスコア法を組み合わせる費用対効果分析
- バイオマーカー、臨床データの国際比較

患者さんに届けたいこと

指定難病である IgA 腎症を早期治療介入できれば、高率に末期腎不全への進展阻止を期待できる治療法は既に存在しています。さらに、有望な新規治療薬も近く上市されます。したがって、本研究成果により、検尿異常者から早期発見・診断の道筋が立てば、本症の透析移行ゼロ化は現実のものとなります。

診療連携・国際連携をも視野にいた、生活習慣病、CKDの診療の質向上に直結する多施設長期コホート研究

山縣 邦弘

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

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、旭浩一⁶、成田一衛⁷、中島直樹⁸、鶴屋和彦⁹、藤元昭一¹⁰、柴垣有吾¹¹、西慎一¹²、横山仁¹³、近藤正英¹、齋藤知栄¹、杉山齊¹⁴、丸山彰一¹⁵、宮崎真理子¹⁶、今澤俊之¹⁷、安田日出夫¹⁸、西野友哉¹⁹、本田浩一²⁰、長谷川元⁴、向山政志²¹、風間順一郎²²

1 筑波大学、2 金沢大学、3 川崎医科大学、4 埼玉医科大学、5 自治医科大学、6 岩手医科大学、7 新潟大学、8 九州大学病院、9 奈良県立医科大学、10 宮崎大学、11 聖マリアンナ医科大学、12 神戸大学、13 金沢医科大学、14 岡山大学、15 東海国立大学機構・名古屋大学、16 東北大学、17 国立病院機構千葉東病院、18 浜松医科大学、19 長崎大学病院、20 昭和大学、21 熊本大学、22 福島県立医科大学

研究概要

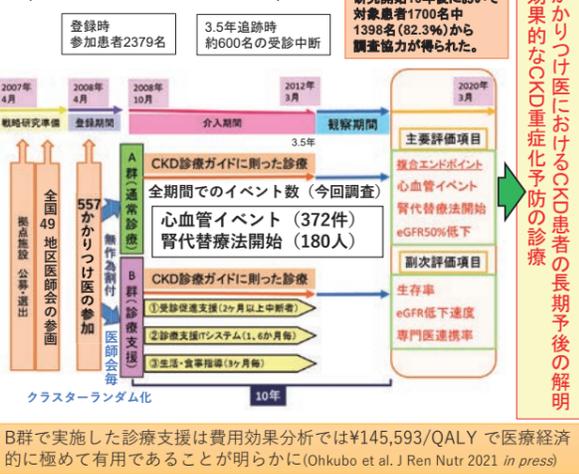
- ・全国49地区医師会所属のかかりつけ医が診療するCKD2379人（FROM-J研究）に対する3.5年間の介入研究後、10年目の患者予後調査を行い、調査対象の82.2%から回答を得、長期予後が明らかとなった。
- ・全国31医療機関の腎臓専門医が診療するCKDステージ3b～5患者2249名（REACH-J研究）の原疾患、臨床的特徴を解析した。
- ・28都道府県の市町村のKDBデータより2年連続の特定健診データを得て、わが国の2015年のCKD患者数を1480万人と推計した。さらに27都道府県の市町村から2008～2014年度の死亡個票との突合した特定健診データをもとに56論文の発表を行った。
- ・レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）による透析患者数、腎移植患者数の推定を行い、わが国の腎代替療法を要する患者数調査が可能であることを示した。

[成果と展望]

- ・FROM-J研究では全国49参加医師会ならびに拠点施設の協力により、2020年11月30日時点で82.3%の予後調査票の回答を得た。主要評価項目である心血管イベント（372件）、腎代替療法開始（180人）、eGFR50%低下（35+α人）であった。FROM-J研究介入3.5年間の費用効果分析は¥145,593/QALYであることを論文発表した。FROM-Jの医療システムは医療経済的に極めて有用であり、現在この介入の長期的効果を解析中である。
- ・REACH-J研究では2249名の患者背景調査、初年度患者アンケート調査と初年度腎専門医アンケート調査の収集とデータベース化が完了し、CKD進行期の特徴や診療実態とともに論文投稿中である。本研究の国際比較のための体制、知財保護について、AMED、大学担当部局と綿密な打ち合わせを行った。今後のデータ収集のために体制整備を行った。
- ・わが国の2015年時点のCKD患者数の推定を実施した。高齢者人口の増加に伴い2015年のCKD患者数1480万人に増加したが、2年連続のデータを用いて一過性の腎障害を排除した真の2015年の我が国のCKD患者数は、1010万人と推定された。特定健診データを集積し死亡個票との突合により、CKD発症要因の要因解析や死亡アウトカム解析の成果18件を国際誌に論文発表し、さらに3件が論文投稿中である。
- ・NDB解析により、2015年3月時点での血液透析患者296,027人、腹膜透析患者8,590人、腎移植術後患者29,350人（うち透析施行あり2,000人）

と日本透析医学会、移植学会等の実数調査に比し高い捕捉率を示した。一過性に透析療法を要する患者数の季節変動や月次維持透析患者数推移の季節変動に関する論文を投稿予定である。

FROM-J長期観察研究（FROM-J10）



目指している成果

かかりつけ医（FROM-J）～腎専門医（REACH-J）が診療にあたるすべてのCKD患者の理想的診療形態と治療方法の解析、海外との比較検討を通し、CKD患者の最適な治療法確立。
特定健診やKDB、NDBデータを用い、わが国のCKDならびに末期腎不全の新規発症（incidence）、患者数（prevalence）の継続的調査、報告体制確立。

患者さんに届けたいこと

この研究では、特定健康診査や医療レセプトデータ、かかりつけ医の医療機関や病院での診療データ、腎臓病に関連する学会のデータなど様々な医療情報を検証することで、多角的な視点からCKDの重症化予防方法を確立し、生涯にわたる慢性腎臓病の重症化予防を目指します。

マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究

西 慎一

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科学部門

西慎一¹、後藤俊介¹、八木澤隆²、三重野牧子³、湯沢賢治⁴、谷澤雅彦⁵、市川大介⁵、横山仁⁶、古市賢吾⁶、酒井謙⁷、小口英世⁷、祖父江理⁸、佐々木ひと美⁹、芦刈淳太郎¹⁰、能勢和宏¹¹、森康範¹¹、田倉智之¹²、市丸直嗣¹³

1 神戸大学大学院腎臓内科学部門、2 自治医科大学腎泌尿器外科学講座腎臓外科学部門、3 自治医科大学情報センター、4 国立病院機構水戸医療センター臨床研究部、5 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科、6 金沢医科大学腎臓内科学、7 東邦大学腎臓学講座、8 香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科学、9 藤田医科大学腎泌尿器外科学講座、10 日本臓器移植ネットワーク医療情報部、11 近畿大学泌尿器科学教室、12 東京大学大学院医療経済政策学、13 住友病院泌尿器科

研究概要

超高齢化社会の中で年齢も高く内科合併症をもつマージナル（M）ドナーが増加している。本研究ではMドナーからの腎移植後レシピエントとドナーの安全性検証を目的に4研究を実施した。①生体腎移植Mドナー基準の妥当性評価研究では、レシピエントの生命・グラフト予後にドナー腎機能、内科合併症が影響するか検討した。②生体腎移植Mドナーの病理解析研究では、ドナー移植後腎機能にドナー臨床・病理学的因子が影響するか検証した。③献腎移植ドナーのリスク基準探索研究では、レシピエントの生命・グラフト予後へのリスク因子を特定し、予後予測式の確立を目指した。④Mドナー移植の医療経済に関する検証研究では、QALY指数を用いて医療経済効果を調査した。

[成果と展望]

- ① Mドナー基準研究では、ドナー腎機能eGFR 80 ml/min/1.73m²以上（標準ドナー群）、eGFR 70～80未満（Mドナー群）、eGFR 70未満群からの移植後レシピエント生命予後、腎予後は、10年の長期観察でも3群に差はなく、ドナーの糖尿病、高血圧有無も影響しない事が確認された。実測GFR>70ml/min/1.73m²をドナー腎機能とする現在の方針は堅持されるべきと考えられた。
- ② Mドナー病理解析研究では、多変量解析でドナー移植後腎機能にはドナー病理学的因子よりドナー年齢と移植前腎機能が影響することが証明された。ドナーの移植前腎機能評価は重要と再確認された。
- ③ 献腎移植ドナーリスク基準探索では、レシピエントの生命・グラフト予後へのリスク因子として、虚血時間、移植前腎機能などが独立リスク因子と特定され、これらを用い予後予測式を作成した。レシピエント予後予測が移植前から可能となった。予測式汎用のためアプリ作成を計画している。
- ④ Mドナー移植の医療経済に関する検証研究では、既存データから腎移植医療の費用効果の有意性が証明されるが、更にQALY指数を用いMドナーからの腎移植も含め医療経済効果を検証すべく研究を継続中である。更に以下の成果を得た。

- ④ 日本人194式eGFRはドナー腎機能評価を過少評価する。実測GFRにより近似するCKD-EPI式eGFRの有用性を明らかにした。
- ⑤ 日本透析医学会統計調査により移植後透析導入ドナー症例実態調査を行った。日本移植学会のデータと比較検討していく予定。

研究開発課題名 マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究

4研究の課題と成果

- ◆ **生体腎移植マージナルドナー安全性検証**
日本移植学会生体腎移植に関するドナーガイドライン妥当性(Validity)検証
[課題] マージナルドナー腎機能基準の見直し
[成果] 現状の実測GFR>70 ml/min/1.73m²以上の選択は妥当である
194式eGFRは実測GFRを過少評価。CKD-EPI式eGFRの有用性を証明
- ◆ **生体腎移植マージナルドナーの病理解析**
[課題] マージナルドナーの病理学的特徴と臨床データとの関連性探索
[課題] 病理学的所見よりドナー年齢と移植前腎機能がドナー・レシピエントの移植後腎機能に影響。
移植前腎機能評価の重要性を再確認
- ◆ **献腎移植ドナーのリスク因子解析**
[課題] 献腎移植レシピエントの生存率・腎生着率に寄与するリスク因子解析
[成果] レシピエント腎予後予測式の確立
- ◆ **マージナルドナーによる治療介入の医療経済財性(費用対効果)の検証**
[課題] 移植医療の費用効果、医療経済効果の検証
[成果] 費用効果は認められる。QOLも含めたQALY指標の評価を実施中

目指している成果

- 日本移植学会「生体腎移植ドナーに関するガイドライン」の改訂
- 献腎移植レシピエント予後予測式公表
- 生体腎移植ドナーフォローアップ体制の確立
- Mドナーからの腎移植を含めた腎移植の医療経済評価

患者さんに届けたいこと

本邦における腎移植を更に増加させるため、腎移植を臨むドナーとレシピエントの方、腎提供の意思のある方やその家族、そして腎移植に携わる医療者が、安心して腎移植を行えるエビデンスデータとして本研究の内容をお知らせしたいと考えている

腎疾患におけるアミノ酸キラリティを標的とした分子病態の解明研究

和田 隆志

金沢大学

和田隆志¹、永森収志²、古市賢吾³、坂井宣彦¹、岩田恭宜¹、中出祐介¹、遠山直志¹、小林拓¹、三田真史⁴、岩戸薫⁵

1 金沢大学、2 東京慈恵会医科大学、3 金沢医科大学、4 KAGAMI 株式会社、5 富士フイルム株式会社

研究概要

腎臓は体内の恒常性を保つ重要な役割を担っている。この際、腎臓は全身の多くの臓器とお互いに連携をとり、生体のバランスをとっている。一方、近年、生体内に共生している微生物、ことに腸内細菌叢が様々な臓器に影響を及ぼすことが明らかになってきた。我々は、腎臓と腸内細菌が連携し、体内の恒常性の制御の一端を担っていると仮説を立て研究を行っている。これまで、腎臓障害で腸内細菌叢が変化し、腸内細菌が腎臓を守る物質（代謝産物）を産生することを明らかにした。今後、細菌や代謝産物を利用した新しい腎臓病の検査、治療法開発に繋げていきたいと考えている。

【成果と展望】

・成果

1) 腎臓と腸内細菌叢の関連

腎臓と腸内細菌叢の関連を確認するために、腎臓病マウスを作成した。正常なマウスと腎臓病のマウスでの腸内細菌叢を解析したところ、特定の細菌が変化することを確認した。次に、腸内細菌など菌を持っていないマウス（無菌マウス）に腎臓病を起こすと、腎臓がより悪くなった。さらに、腎臓病を起こした無菌マウスに便移植をすると、腎臓病が良くなることを確認した。以上から、特定の条件において、腸内細菌叢は腎臓を守る働きがあることを確認できた（腎腸関連）。

2) 腎臓に関連する細菌由来代謝産物の同定

腸内細菌叢は今回の腎臓病モデルに保護的に働くことから、腎臓を守る因子を産生していると仮説を立てた。その候補として、アミノ酸、ことに D-アミノ酸（体内に多く存在する L-アミノ酸と鏡像関係にある）に注目し解析を行った（キララアミノ酸解析）。無菌マウスに比較して正常なマウスの便中から多くの D-アミノ酸が確認された。特に特定の D-アミノ酸が腎臓に伴い、腸内環境で増加し、血中へ移行、腎臓へ到達することを明らかにした。

・展望

腎臓病により変化する腸内細菌、D-アミノ酸を発見し

た。さらに、腎臓の保護作用を有することも細胞実験と動物実験から確認した。現在、これらの検討をもとに、腎臓病の新たな検査法や治療法の開発に向けて精力的に検討を進めている。

本研究での成果と展望

【成果】

- 腎臓と腸内細菌叢の関連
 - 腎臓で腸内細菌叢が変化した。
 - 無菌マウスで腎臓病が増悪した。
 - ⇒ 腎腸関連の存在

2) 腎臓に関連する細菌由来代謝産物の同定

- 腎臓に伴い、腸内の特定の D-アミノ酸が増加した。
- 急性腎臓病モデルでこの D-アミノ酸の腎保護作用を確認した。
- ⇒ 新たな診断法・治療法開発の可能性

【展望】

- 腎臓病の早期診断、予後診断などの検査法の開発
- 腎臓病の治療標的の探索とそこに立脚した新たな治療法開発

【患者さんに届けたいこと】

本研究成果から新たな検査法・治療法開発の基盤を構築し、腎臓病の予防、克服に繋げていきたい。

目指している成果

- 腎臓と微生物、ことに腸内細菌叢との関係、細菌の代謝産物と腎臓病の関係の解明
- 腎臓病の早期診断、予後診断などの新しい検査法の開発
- 腎臓病の治療標的の探索とそこに立脚した新たな治療法開発

患者さんに届けたいこと

腎臓病とそれに伴う全身の臓器障害、健康寿命への影響などから腎臓病の克服は健康増進の重要な課題です。そのためにも、腎臓病の早期診断可能な検査法並びに治療薬の開発が望まれています。健康長寿に向けて、本研究課題の成果を腎臓病の予防、克服につなげていきたいと思っております。

炎症の収束に着目した腎疾患の病態解明

藤生 克仁

東京大学 大学院医学系研究科/医学部附属病院 先進循環器病学講座 特任准教授

藤生克仁¹、中山幸輝¹、小島敏弥¹、荷見映理子¹

1 国立大学法人東京大学

研究概要

さまざまな種類の腎臓病が存在し、それは何れも進行性の経過を辿ります。腎臓病が進行するメカニズムとして、炎症の持続が考えられています。これまで様々な研究が、なぜ炎症が生じるか、どのように炎症が悪化するのか注目して研究が行われ、その炎症を生じさせない、あるいは押さえつける治療法が開発されてきました。しかし、現状腎臓病は解決されておりません。

本来、炎症は体にとって有益なものであり、炎症が起こり、適切な時期に収束して体は維持されます。この収束がうまく起こらないと慢性炎症状態になり問題が生じます。しかし、炎症の収束に関する研究はあまり行われていませんでした。

そこで本研究では炎症の収束機構に着目して、ヒトにおける腎臓病の新しい治療標的を発見し、実用化に向けた研究を行っています。

【成果と展望】

今年度、マウスの炎症モデルを用いて、炎症の収束に重要な RNA を同定し報告しました (Nakayama, Fujii, PNAS 2020)。この RNA は炎症に関与する白血球に発現し、炎症の初期には発現していないが、後期になるとその発現が増加しました。この RNA は長鎖ノンコーディング RNA と呼ばれる RNA です。通常 RNA はタンパク質となりタンパク質として機能しますが、この RNA はタンパク質にはならず、RNA のまま働きます。

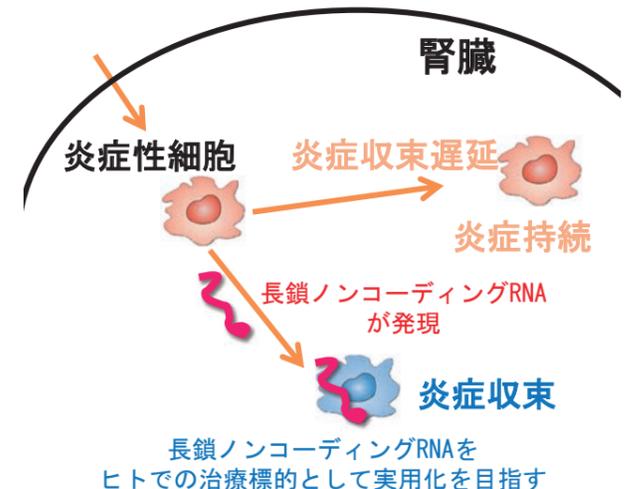
この RNA は細胞代謝に重要なミトコンドリア内の酵素と結合し、細胞代謝を調節することで、白血球の炎症を収束させる作用がありました。この RNA を欠損するマウスを用いると炎症が悪化することが確かめられました。さらに、この RNA を強制的に増加させると炎症の収束が強くなることが明らかとなり、この RNA に炎症収束作用があることが明らかとなりました。この白血球は腎疾患の炎症に強くかかわることが知られています。

さらに今年度、ヒトの同様の白血球において、同様の機能を有する RNA を同定しました。ヒトの細胞において同様の機能を有するかを検討しており、今後、ヒトの腎疾患の病態において応用可能であるかを検討します。

また、腎臓病は年を重ねることや心不全などの合併疾患の存在によってさらに悪化することが臨床的に分かっていますが、

その機序が不明です。本年度この新しい機序を見出して、現在知財申請及び論文投稿を行っています。この新しい機序も治療法へ応用可能であり、今後ヒトでの応用を検討します。

炎症の収束を標的とした新しい腎疾患治療法の開発



目指している成果

- 腎臓病が悪化する機序の同定と知財の取得
- ヒトの腎疾患の治療に応用可能な RNA およびコンパウンドの同定

患者さんに届けたいこと

腎疾患が生じたあと、炎症の収束促進や、加齢等による悪化を抑制する方法を提供します。

メガリンをターゲットにした急性腎障害および慢性腎臓病の創薬研究

齋藤 亮彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 機能分子医学講座

齋藤亮彦¹、細島康宏¹、悴田亮平¹、蒲澤秀門¹、後藤佐和子¹、渡部聡¹、田中崇裕¹、西野良¹

¹ 新潟大学

研究概要

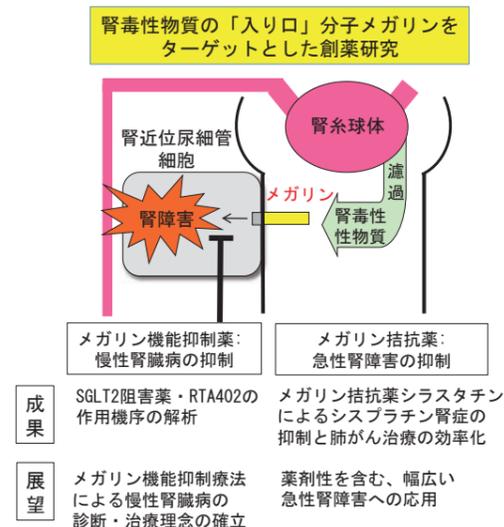
メガリンは腎近位尿細管に発現し、糸球体を濾過する様々な物質の取り込みや代謝を促す受容体である。一方我々は、メガリンが腎毒性薬剤（一部の抗菌薬や抗がん薬など）の腎取り込みを介して急性腎障害（AKI）の発症に関わることや、脂肪酸高含有アルブミンなどの腎取り込みを介して糖尿病性腎臓病などの慢性腎臓病（CKD）の発症・進展に関わることを明らかにした。すなわちメガリンは腎臓が毒性物質を取り込む際の「入り口」を司る分子であるといえる。そこで我々は、腎毒性薬剤とメガリンの結合を阻害する「メガリン拮抗薬」を開発して AKI の発症を防ぐことや、適切な「メガリン機能抑制薬」によって CKD の発症・進展を抑えるための治療理念の確立を目指している。

[成果と展望]

ナトリウム-グルコース共輸送体 2(SGLT2) 阻害薬は糖尿病治療薬（血糖降下薬）として開発された薬剤であるが、腎臓・心臓の保護作用が注目されている。この SGLT2 阻害薬は「メガリン機能抑制薬」のひとつである可能性がある。我々は SGLT2 阻害薬がどのようにしてメガリン機能を抑制することによって腎臓の機能を保護するのか、そのメカニズムを明らかにしつつある。さらに、CKD の治療薬として治験が進められているバルドキシロンメチル(RTA402)もメガリン機能抑制作用を有することが報告され、そのことが本薬の腎臓保護作用に関係していることが示唆されている。我々はそのメカニズムも精査中である。

我々は腎毒性薬剤による AKI を防ぐための「メガリン拮抗薬」としてシラスタチンという薬剤を同定した。現在、そのメカニズムの詳細について検討中である。また、我々は特に抗がん薬のひとつであるシスプラチンによる腎障害をシラスタチンによって抑制することにより、さらにシスプラチンを増量して抗腫瘍効果を増大しうることを動物実験で明らかにした (Sci Rep, in press)。さらに、シスプラチンを使用する肺がん患者において、その腎毒性を軽減

するメカニズムについての予備的検討を行っている。その他にもシラスタチンが有効な病態を検討しており、様々な用途の広がりも期待される。



目指している成果

- 腎毒性物質の「入り口」分子であるメガリンをターゲットとした腎臓病の治療薬の開発
- 「メガリン拮抗薬」シラスタチンによる薬剤性急性腎障害に対する医師主導治験
- 新たな「メガリン拮抗薬」の探索
- 慢性腎臓病（特に糖尿病性腎臓病）の病態解明と「メガリン機能抑制薬」の解析

患者さんに届けたいこと

医療にとって重要な、しかし腎毒性の副作用のため腎機能が低下した患者さんには使用が難しい薬剤（抗菌薬、抗がん薬など）による急性腎障害を抑制するための薬剤を開発する。さらに、慢性腎臓病（特に糖尿病性腎臓病）の治療に貢献し、人工透析に導入される患者数を減少させる。

腎 NAD 代謝をターゲットにした糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease) に対する新規医療の確立

伊藤 裕

学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部

伊藤裕¹、脇野修¹、長谷川一宏¹、入江潤一郎¹、徳山博文¹

¹ 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部

研究概要

申請者は糖尿病の初期で腎臓の近位尿細管の NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) 代謝が変調し、NAD の前駆体 NMN (nicotinamide mononucleotide) の産生低下が糖尿病性腎症を引き起こす尿細管・糸球体連関を発見した。またヒトへの NMN 投与の第 2 相臨床試験試行している。さらに NMN を 2 週間大量 (500mg/kg/日) 投与すると、治療終了後も長期間、糖尿病性腎症の発症が抑制されることを発見した。本事業では 1) 糖尿病における腎 NAD 代謝の異常を明らかにし、2) この新規治療法の臨床応用の準備をするため、横断的臨床研究、マウス、サルを用いた非臨床試験および第 1 相臨床試験を行う。

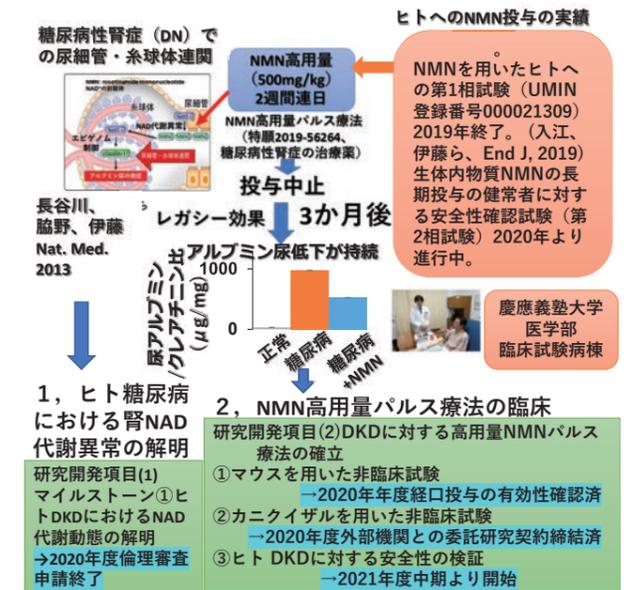
[成果と展望]

ヒト糖尿病性腎症 (DN) における NAD 代謝動態の解明では DN 患者に対し、血液中、尿中の NAD 代謝物を LC/MS で測定し、NAD 代謝系と腎機能との関連性について検証する。DN 病期と各種 NAD 代謝産物との相関、eGFR と蛋白尿の程度との相関が明らかになることにより、NMN 投与の最適な病期が明らかになる。現在、倫理委員会からの審査結果を待っているところである。

また高用量 NMN パルス療法 (NMN500mg/kg、腹腔内投与、2 週間投与) による DN 発症予防効果はすでに確認済みであるが、このプロトコルは NMN の腹腔注射投与であり臨床応用に適していない。同様の効果を有する経口投与のプロトコルをマウスを用いて確立する。肥満型糖尿病マウスのモデルである db/db マウスに NMN1000mg/kg/日、500mg/kg/日ゾンデを用い 1 日 1 回経口投与し、これを 2 週間連日投与した。その後投与を中止したのちの DN 発症を検討した。その結果、NMN500mg/kg/日投与において、投与終了 8 週後も db/db マウスに認められるアルブミン尿が抑制されることを確認した。今後腎組織の検討と腎臓内 NAD 代謝産物の測定を行う。

その一方でヒトへの NMN 高用量パルス投与はこれまで行われていない。そこで NMN パルス療法の安全性を

大型動物を用い検証する。6 歳齢 4 頭オスに NMN を 500mg/kg を 2 週間投与し、有害事象を検討する。現在、外部施設に委託研究の契約を締結して、この 2 月に委託業務を開始していただく。



目指している成果

- 糖尿病における NAD 代謝の異常を診断する診断技術の確立
- NMN パルス療法の安全性と有効性の確立
- NMN パルス療法の糖尿病腎症に対する新規治療としての保険収載

患者さんに届けたいこと

糖尿病の患者さんにとって腎不全による透析導入は生活の質を落とす最大の合併症の一つです。私たちは NAD という物質の代謝の異常を是正し、糖尿病による腎臓障害の発症を予防できる画期的な治療法を発見しました。この治療により糖尿病による透析導入を撲滅したいと思っています。

脊髄損傷後疼痛の発症にかかわる 中枢神経系の機能的・構造的変化の探索

貴島 晴彦

国立大学法人大阪大学

貴島晴彦¹、細見晃一¹、大西諭一郎¹、齋藤洋一¹、田島文博²、山本正道³、中村健⁴、渡邊嘉之⁵、杉浦悠毅⁶

1 国立大学法人大阪大学、2 公立大学法人和歌山県立医科大学、3 国立循環器病研究センター、4 公立大学法人横浜市立大学、5 国立大学法人滋賀医科大学、6 学校法人慶應義塾

研究概要

本研究では、脊髄損傷後神経障害性疼痛 (NP-SCI) に関連した脳や脊髄の機能的または構造的な変化を調べることで、その発症や慢性化の機序を明らかにすることを目的としています。NP-SCI モデルマウスを用いた動物実験では、損傷部での神経活動低下に伴う細胞内 ATP の上昇があり、そこに感覚刺激が伝わることで、ATP が細胞外へ放出されて、痛みが出現する機序が示されました。臨床研究では、NP-SCI 患者では不全脊損が多く、年齢が高いことがわかりました。また、活動量と痛みの有無との関連は見られませんが、抑うつや不安と関連が強いことが明らかになりました。左背側前頭前野の脳萎縮と脳梁膨大部の交連線維が痛みと関連しており、高次の連合野が NP-SCI に関連していることが示唆されました。

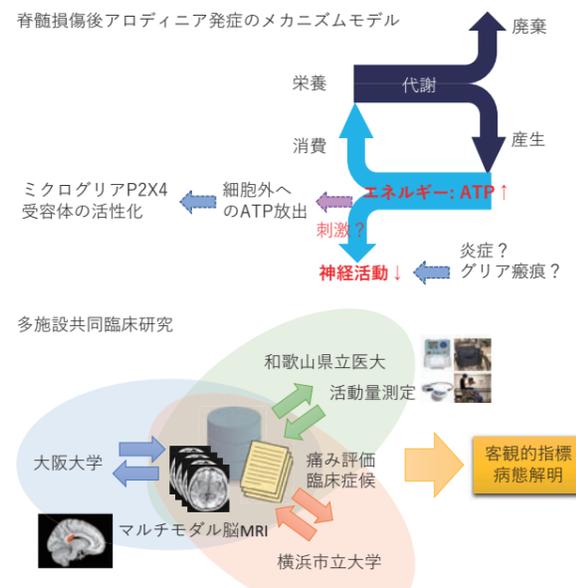
[成果と展望]

NP-SCI モデルマウスを用いた動物実験では、次の①～⑤のことが明らかとなりました。①モデルマウスでは、脊髄損傷部で細胞内 ATP が上昇していた。②脊髄損傷部における ATP 代謝活動は、質量分析では変化していなかった。③損傷部脊髄後角での神経活動の低下が fMRI で示唆された。④損傷部で ATP 受容体 (P2X4) が発現しており、アロディニア刺激によって c-FOS が誘導された。⑤アロディニア刺激によって、脊髄損傷部の神経活動が活性化することが針電極によって計測された。これらの結果から、損傷部での神経活動低下に伴う細胞内 ATP の上昇があり、そこに感覚刺激が伝わることで、ATP が細胞外へ放出されて、痛みが出現する機序が示唆されました。

臨床研究では、多施設共同で NP-SCI 患者の臨床症候、活動量測定、マルチモダル脳 MRI データを取得しました。その結果、NP-SCI 患者では不全脊損が多く、年齢が高いことが明らかになりました。また、活動量と痛みの関連は見られず、抑うつや不安と関連が強いことを明らかにしました。脳 MRI の解析では、左背側前頭前野の脳萎縮と脳梁膨大部の交連線維が痛みと関連しており、高次の連合野が NP-SCI に関連していることが示唆されました。

NP-SCI に関連した脳・脊髄の機能的・構造的変化が分

かれば、臨床症候と共に痛みの客観的指標を用いた診断法の確立や慢性疼痛のハイリスク群の同定が可能となり、そしてそれをターゲットとした治療の開発に繋がります。



目指している成果

- 脳・脊髄の機能的・構造的変化を探索し、NP-SCI の客観的指標を見出すことにより、NP-SCI の発症と慢性化の機序を解明する。
- 身体活動量が NP-SCI に与える影響を評価する。
- 臨床症候の整理と病態解明により診断法を確立し、将来の治療法の開発につなげる。

患者さんに届けたいこと

神経障害性疼痛が発症する仕組みを明らかにし、それをもとに治療方法を開発し、そして疼痛を和らげることで、患者さんのより良い生活に貢献したいと考えています。

選択的神経ブロックによる個別化リハビリテーションと 治療効果の定量化を重視した 凍結肩の集学的診療ガイドラインの開発

山内 正憲

東北大学麻酔科学・周術期医学分野

山内正憲¹、杉野繁一¹、井樋栄二¹、山本宣幸¹、紺野慎一²、白井要介^{1,3}

1 東北大学、2 福島医科大学、3 水谷痛みのクリニック

研究概要

【はじめに】凍結肩は明らかな原因なく肩関節の可動域低下と痛みをきたし、好発年齢から五十肩ともいわれる。しかし病態は不明で、医師や施設によって診療内容に差があり混乱も生じていた。

【目的】凍結肩の疾患概念と診療の統一を目標に、本邦の診療内容の調査、拘縮解除に主眼をおいた検査と神経ブロック治療の開発、さらに凍結肩の診療指針を提唱する。

【結果】1) 本邦の専門医に対する凍結肩治療の現状調査、および主要文献を対象としたネットワークメタアナリシスによるエビデンスの統合、2) 筋肉の拘縮に焦点をあてた超音波エラストグラフィによる検査、および選択的神経ブロックによる拘縮を解除する治療の開発、そしてこれらの成果を診療指針として提示した。

[成果と展望]

■成果

【概念】凍結肩が「明らかな異常所見のない肩関節の拘縮」と理解している専門医はまだ 2/3 程度であるが、本研究を継起の一つとして正しい概念の普及が進んでいる。

【拘縮した筋肉に対する診療】

- 客観性のある検査：可動域の理学所見に加えて、超音波エラストグラフィは有用である。
- 拘縮を解除する治療：われわれが開発した選択的神経ブロック*1) と関節包・滑液包注射を分類し、肩関節の拘縮した筋肉だけを弛緩させた治療が、可動域の改善と自動運動による運動療法を可能とすることを示した。

*1) 肩甲上神経ブロック、肩甲下神経ブロック、腋窩神経ブロック、筋皮神経ブロック、結節間溝内ブロック、烏口突起へのトリガーブロック、胸筋神経ブロック、胸背神経ブロック、長胸神経、肩甲骨神経ブロック、前鋸筋ブロック

【診療指針の提言】

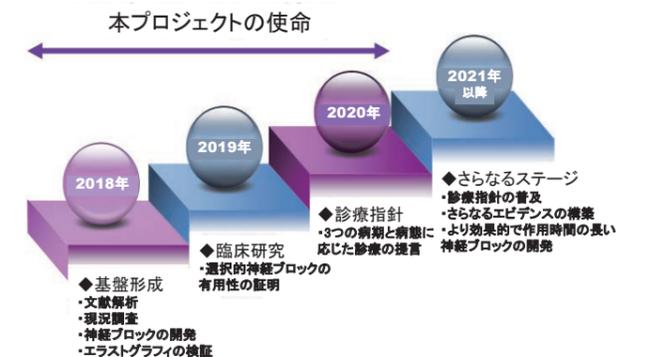
- 炎症期（数ヶ月間、痛みと炎症所見）、拘縮期（4 - 8 ヶ月間、可動域の制限とそれに伴う痛み）、回復期（6 ヶ月程度、拘縮の減弱）の 3 つの病期、および、病変部位（関節内と関節外）に応じた治療（運動療法、神経ブロック、

関節内注射、薬物治療、理学療法）が勧められる。

- 保存治療で効果が不十分かつ必要な場合にのみ、マニピュレーションもしくは手術を考慮する。医学的にも経済的にも適切な治療とケアを行うことが重要である。

■展望

われわれの指針を土台とした凍結肩の病期・病態に応じた診療は、適切かつ安全で、医療経済的にも有益であるという、新たなエビデンスの構築につながる。



目指している成果

- 凍結肩の診療指針の普及、とくに肩関節の筋肉の拘縮を解除するための選択的な神経ブロックの普及。
- 臨床研究法に則った凍結肩に対する神経ブロックの優位性の証明。
- 今後は高周波パルス法による神経ブロックが長期的に効果のあることの証明と技術革新を考えている。

患者さんに届けたいこと

- 凍結肩に適切な診断と病期・病態を理解した診療を行うことで、患者は医学的にも経済的にも適切な治療を受けることができる。
- 筋肉の支配神経または鎮痛を得たい領域のみへの選択的な神経ブロックは、リハビリテーションや手を動かしながら行う繊細な手術への利用につながる。

血中長鎖非コード RNA から予測する一次感覚神経の病態分子基盤に基づく神経障害性疼痛バイオマーカーの同定

坂井 敦

日本医科大学

坂井敦¹、山田岳史¹、大島康史¹¹ 日本医科大学

研究概要

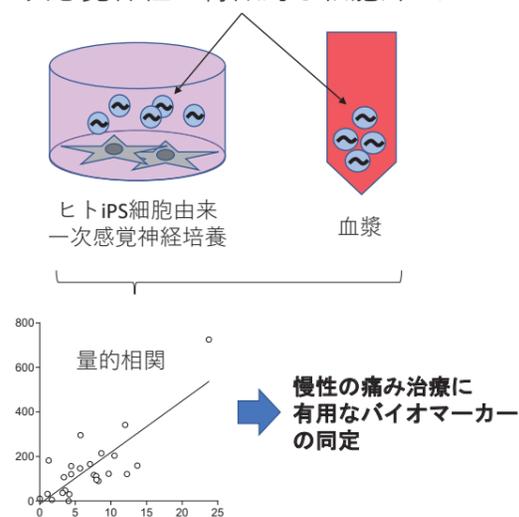
長鎖非コード RNA は種類が豊富であり、細胞の種類や状態に応じた発現を示すことがしばしば見られる。また、一部の長鎖非コード RNA は細胞から放出されて、血中で検出することができる。そのため、末梢神経障害の程度・性質を反映する細胞外長鎖非コード RNA が低侵襲な血中バイオマーカーとして活用できる可能性が考えられる。ヒト iPS 細胞から分化誘導した一次感覚神経培養に対して神経障害誘発刺激を行い、長鎖非コード RNA の細胞外放出の変化を検討する。さらに、ヒト患者の血中で本長鎖非コード RNA を測定することで、末梢神経障害の発症もしくは予後に対するバイオマーカーとしての可能性を検討する。

[成果と展望]

長鎖非コード RNA の一部は細胞外へと放出され検出することができることから、本年度は慢性の痛みにおける主要な原因の1つである一次感覚神経細胞から放出される長鎖非コード RNA を解析した。長鎖非コード RNA にはヒト特異的なものも多いため、ヒト iPS 細胞から分化誘導したヒト一次感覚神経細胞から放出される RNA 量を昨年度に確立した分化誘導法および細胞外 RNA 回収法を用いて RNA sequence により網羅的に解析した。あわせて、一次感覚神経細胞内に存在する RNA 発現量も網羅的に捉えることで、細胞内外に存在する各 RNA 量の相関性を明らかにした。加えて、本培養細胞に対して、ヒトにおいて慢性の痛みを生じうる神経障害誘発刺激を行うことで細胞外への放出が変化する RNA を網羅的に同定し、遺伝子データベースを用いることで長鎖非コード RNA と考えられる遺伝子を抽出した。同様にデータベースを利用して、一次感覚神経以外の各種生体組織における発現が低い、すなわち血中存在量が一次感覚神経由来である割合が高い可能性が考えられる長鎖非コード RNA を絞り込んだ。これらの神経障害刺激で放出が変化する長鎖非コード RNA 群を実際のヒト血中で試験的に測定したところ、血中含有量と培養一次感覚神経からの放出量が有意に相関することが見出され、本長鎖非コード RNA 群の血中含有量が一次感覚

神経からの放出をある程度反映しており、血中バイオマーカーとして活用できる可能性が示唆された。今後の展望としては、末梢神経障害に対する血中バイオマーカー候補として、これら長鎖非コード RNA を患者血中で経時的に測定していく。

一次感覚神経に特徴的な細胞外 lncRNA



目指している成果

慢性の痛みに関連する末梢神経障害に対する血中バイオマーカー候補の同定

患者さんに届けたいこと

末梢神経障害に伴う慢性の痛みに対して、発症や経過の予測に役立つ血中の指標を探索することで、より適切に慢性の痛みを診断することや治療法を選択することに繋がることが期待される。

条件づけに由来する痛みの視覚化および画期的慢性疼痛治療薬に向けた研究開発

中村 雪子

大阪大学

中村雪子¹、島田昌一¹、近藤誠¹、小山佳久¹¹ 大阪大学

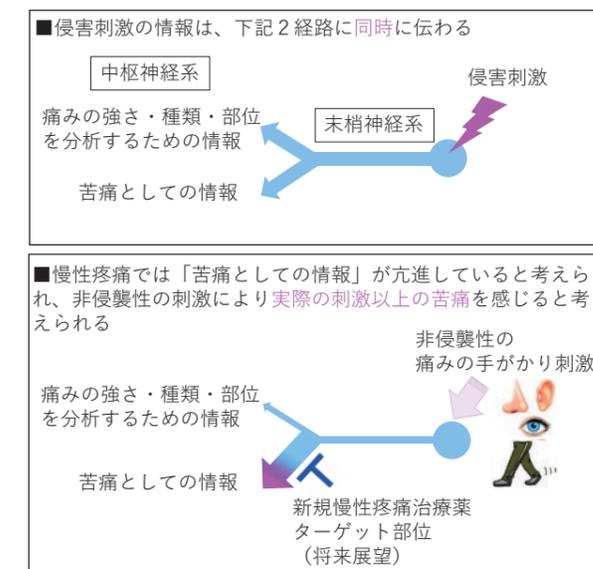
研究概要

侵害刺激を受けると、「痛みの強さ、種類、部位を分析するための情報」と同時に「苦痛としての情報」が脳に伝わります。同様の傷害を回避し身を守るためには「苦痛としての情報」の回路が大切です。一方この回路の異常な亢進が慢性疼痛の一因になるとも考えられています。痛みの成分を分離して検出することは困難とされていましたが、我々はそれを分離し、「苦痛としての情報」に由来する痛みだけを検出するモデル動物の作成に成功しました。本研究ではそのモデル動物を使用し、「苦痛としての情報」のみで活性化される脳部位を同定し、さらにその部位を人為的に活性化または抑制することで、「苦痛としての情報」が慢性疼痛の一因である確かな証拠を得ることを目指しています。

[成果と展望]

我々の検討から「苦痛としての情報に由来する痛み」は、「痛みが与えられた時の記憶」によって引き起こされる可能性が高いことが明らかになりました。事前にマウスに数回侵害刺激を与え、痛みの与えられた環境を記憶させます。痛みの検査当日、直接的な侵害刺激を与えず、代わりに「以前に痛みが与えられた環境」に再び晒すだけで、マウスは以前に痛みを与えられた側の足底を舐めるなど痛みを感じているような行動を示します。つまりマウスは「以前痛みが与えられた環境」を記憶し、その時の部屋の色、広さや明るさ、床面の感触などの手がかりだけで、痛みが与えられた時と同じような痛み様行動を示します。「以前に痛みを与えられた環境」に晒さない限りはこのような痛み様行動を示しません。さらに、2週間後に再びその環境下に晒すと再び痛み様行動を示すことがわかりました。一過性ではなくある程度維持されるこの痛みは、慢性疼痛の一因になる可能性があります。我々はこの痛みに対する鎮痛効果が高い薬剤を見出しているため、この薬剤の効果や標的部位をヒトに「苦痛としての情報に由来する痛み」が引き起こされるメカニズムを詳細に解明していきます。日本では約 20%もの多くの方が慢性疼痛に悩んでいるのにも関わらず、安全で効果的な治療薬が現時点で存在しません。

「苦痛としての情報に由来する痛み」に焦点を当て、メカニズムを解明する本研究の成果は、将来的に慢性疼痛に対する画期的な治療薬開発につながると考えられます。



目指している成果

- 「苦痛としての情報に由来する痛み」の関連脳領域、細胞種および受容体の同定
- 関連細胞を人為的に活性化または抑制することによる痛みのコントロール

患者さんに届けたいこと

我々は、従来の鎮痛薬とは異なる「苦痛としての情報に由来する痛み」をターゲットにしています。この痛みが、損傷や炎症など器質的疾患がない原因不明の慢性疼痛の根本原因になると考えています。本研究でメカニズムを解明することは、新しいターゲットの鎮痛薬の開発に繋がります。慢性疼痛でお困りの多くの方に将来的に還元できると信じています。

miRNA 網羅的解析による 神経障害性疼痛バイオマーカー探索に関する研究開発

中村 雅也

慶應義塾大学

中村雅也¹、小杉志都子²、辻収彦¹、成田年³、葛巻直子³

1 学校法人慶應義塾・慶應義塾大学医学部・整形外科教室、2 学校法人慶應義塾・慶應義塾大学医学部・麻酔学教室、
3 星薬科大学・薬理学研究室

研究概要

脊髄内腫瘍の手術成績は近年向上していますが、術後神経脱落症状による運動機能低下のみならず、異常知覚やしびれを伴った疼痛により日常生活動作は著しく障害されることがしばしばです。これらの術後神経障害性疼痛の病態には未だ不明な点が多いのが実状です。

近年細胞間伝達物質である miRNA が様々な疾患の病態に関わっており注目を集めています。本研究ではこの miRNA に着目し、髄内腫瘍術後疼痛のバイオマーカーとしての可能性について網羅的解析により探索します。具体的には、慶應義塾大学病院で手術を行う脊髄内腫瘍患者さんの術前と術後の血液を採取させて頂き、術後疼痛を様々な自記式アンケート等により定量的に評価し、血中 miRNA の発現との相関について解析します。

[成果と展望]

既に手術を行った 49 名の患者さんにご協力頂き、血液中の各種 miRNA を測定致しました。これまで痛みに関連するとの報告がある各種 miRNA を測定致しました。また、感覚を伝える各神経線維 (Aβ 線維：触覚、Aδ 線維：鋭い痛み、C 線維：鈍い痛み) 毎に電圧を変更することで刺激を加えることができる機器 (PNS7000) を用いて、神経障害性疼痛を生じている患者さんの疼痛部位を刺激し、各線維毎の刺激電圧の閾値も測定致しました。現在解析を進めている途上ですが、それぞれの方の手術からの経過期間、痛みの程度、そして切除した腫瘍の種類 (組織型) が多様であるために、現時点では明確な傾向を見出すことが難しいと考えております。そこで、術後の一時点のみの評価ではなく、今後手術を受ける予定の患者さんの術前と術後それぞれの時点において採血させて頂き、痛みの推移・程度の評価と並行して、個人毎の比較検討を行う方針と致しました。新型コロナウイルスへの対応もあり令和 2 年中は手術件数の減少も大きく影響しておりますが、これから手術を受けられる患者さんに、手術前後の採血、並びに上述の PNS7000 を用いた痛み閾値測定にご協力頂き、脊

髄内腫瘍術後に遺残する痛みと相関する miRNA の探索を、令和 3 年以降も継続していく予定です。

〇痛みのバイオマーカー探索を目指した miRNA・エクソソーム研究

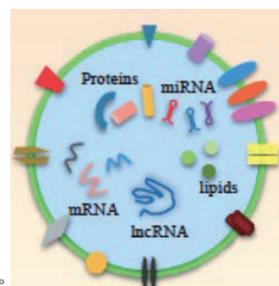


miRNA・エクソソームとは

・ microRNA (miRNA)
20~25塩基程度のRNAであり、複数の標的遺伝子を持ち、標的遺伝子の3'UTRに結合して翻訳または転写を抑制することが知られている。

・ エクソソーム(右図)
様々な細胞から放出される直径30~100nm程のmicrovesicleの一種で、内部にタンパク質、脂質、核酸等を含む。

エクソソームは細胞外に分泌された後、血液や尿、唾液などの体液を介して隣接もしくは離れた組織に取り込まれることから、細胞間情報伝達の担い手として機能すると考えられている。



目指している成果

- ・ 脊髄内腫瘍術後遺残症状 (痛み・しびれ) の病態解明
- ・ 術後遺残する脊髄障害性疼痛の程度と関連する血中 miRNA の探索

患者さんに届けたいこと

脊髄内腫瘍手術の術後に、痛みしびれを強く生じる方とそうでない方が存在し、その違いの病態は解明されていません。本研究を通じて術後遺残疼痛の解明の糸口をつかみ、術後神経障害性疼痛への新たな治療のシーズとなるよう引き続き務めて参ります。

神経軸索保護剤による 神経傷害性疼痛治療法開発研究

荒木 敏之

国立精神・神経医療研究センター

荒木敏之¹、伊藤久央²

1 国立精神・神経医療研究センター、2 東京薬科大学

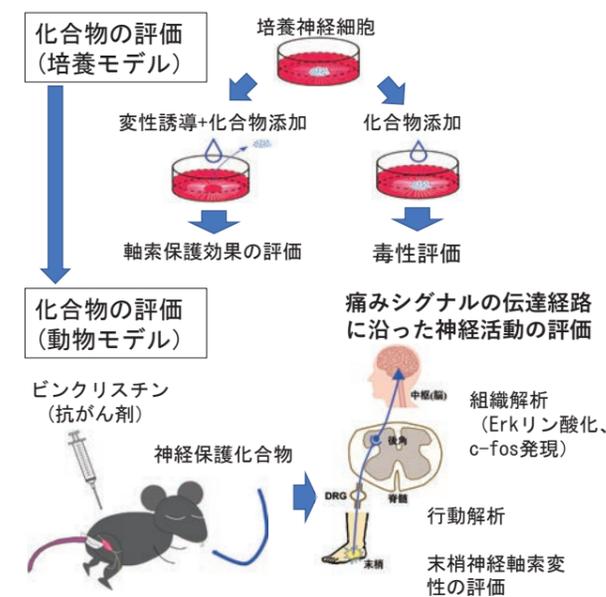
研究概要

化学療法誘発性神経傷害性疼痛 (CINP) は、化学療法継続の妨げとなる重要な有害事象であるが、有効な予防法あるいは治療法は確立されていない。CINP の細胞傷害機序としては、軸索障害の寄与が大きいと考えられている。本研究では、軸索保護効果を介した CINP の抑止を目指し、既に開発済みのニコチンアミド類縁化合物を基として、① シード化合物からリード化合物への展開、② 作用機序の解明、③ 抗がん剤投与動物を使用した治療モデルの作出、④ 小規模な薬物動態試験や安全性試験の実施を行い、CINP に対する神経保護薬の開発を行う。

[成果と展望]

- 1) 培養神経細胞を用いた軸索変性モデルを用い、これまでに開発してきたニコチンアミド類縁化合物をもとに、更に低毒性+高い有効性を目指して最適化を進めた結果、構造的に異なる5種の化合物をリード化合物とした。
- 2) ニコチンアミド類縁化合物の作用機序に関し、神経細胞内に取り込まれた化合物が生理的代謝経路によって代謝を受けて生じる反応産物が、神経保護に関与する可能性を示した。今後、さらに上記5種のリード化合物の細胞内代謝について検討し、代謝物の評価を実施する。また、化合物の体内動態・組織分布の解析、化合物投与後に神経細胞において生じる遺伝子発現変化、代謝状態の変化に関する網羅的解析も実施することを計画している。
- 3) 本研究では、CINP のマウスモデルとして Vincristine、もしくは Paclitaxel 投与による神経原性疼痛モデルの利用を行う。今年度は、マウスへのこれらの薬剤の投与によって生じる神経傷害性疼痛の評価法、また、神経傷害によって生じる疼痛感覚伝導経路の神経活動活性化を組織学的に評価する方法の検討及び最適化を進めた。さらに、ニコチンアミド類縁化合物の一つに関しては、投与実験を開始し、投与条件の検討を進めた。今年度検討

した条件に基づき、今後すべてのリード化合物のマウスモデルでの有効性の検証を行う。



目指している成果

CINP の治療・予防薬として、神経軸索変性抑制を作用機序とする医薬候補化合物を創出することによって、がん治療の成績向上、さらには患者の QOL 向上に寄与する。また、神経変性を伴う多くの疾患に対する神経保護的治療法開発に繋げる。

患者さんに届けたいこと

私たちは、神経細胞に特徴的な長い突起構造に着目し、その構造的健全性を維持することにより、神経疾患の進行抑制、また、高齢期の健全な神経・精神活動の維持を可能にし、豊かな高齢化社会に寄与することを目指しています。

睡眠および情動障害を伴った複合型疼痛の遷延化機序解明と新規治療法の探索

成田 年

星薬科大学

成田年^{1,2}、葛巻直子¹、濱田祐輔^{1,2}、須田雪明^{1,2}

1 星薬科大学、2 国立がん研究センター

研究概要

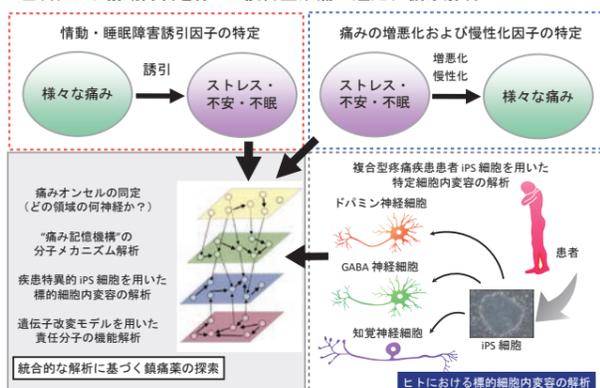
痛みの慢性化は、先天的な遺伝子背景の違いや、後天的な痛覚伝達機構の変容に起因する。このような慢性疼痛状態に、ストレスが負荷されると、痛みによる全身性のストレスを基盤に、さらなる情動障害、睡眠障害および免疫異常を併発し、慢性疼痛を難治化させる。こうした疼痛・情動関連脳領域における持続的な痛みストレスシグナルの「ON」状態が、慢性疼痛を“複合型の病態”へと移行させると想定される。そこで本研究では、複合型疼痛によって反応する神経ネットワークおよび“痛み感受性細胞”を同定し、その特性を解析する。このような基礎研究より、睡眠障害および情動障害を伴った複合型疼痛の遷延化機序が解明され、それらを制御する治療法の確立・提案が可能となると予想される。

【成果と展望】

初年度である今年度は、情動障害や睡眠障害が疼痛の遷延化を誘導するか否かを検討する目的で、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛モデル及び術後疼痛モデルをはじめとした疼痛発現モデルマウスを作製し、ストレス負荷による疼痛の遷延化について解析を進めた。その結果、ストレス負荷により、疼痛の遷延化が認められた。一方、慢性疼痛下において、情動障害や睡眠障害が惹起されるか否かを検討したところ、神経障害性疼痛下において、Non-REM 睡眠の減少で示される睡眠障害が認められた。さらに、複合型病態を呈する線維筋痛症に着目し、iPS 細胞からの分化誘導技術を基盤に、細胞科学的解析を行う目的で、今年度は、精神症状や睡眠障害と関連の深い GABA 神経細胞への分化誘導を行い、神経の脆弱性について評価を行った。その結果、健常者ならびに線維筋痛症患者 iPS 細胞由来 GABA 神経細胞において、乳酸脱水素酵素 (LDH) 遊離量に大きな変化は認められなかったが、引き続き、線維筋痛症病態下 GABA 神経細胞における遺伝子発現変動解析を

進めていく。今後は、遺伝子改変技術を駆使して、複合型疼痛の遷延化に関わる脳領域ならびに「痛み ON cell」を同定し、それらの細胞群における遺伝子発現の網羅的解析を行うことにより、遷延化の標的分子を探索していく。

睡眠および情動障害を伴った複合型疼痛の遷延化機序解明へのアプローチ



目指している成果

ストレスの負荷あるいは良質な睡眠の障害により痛みが遷延化する過程における脳内ネットワークの変容や、“痛み記憶”の分子メカニズムを基礎科学的なアプローチによって解明することで、複合型疼痛の難治化の予防や新たな薬物治療法の提案を可能とする。

患者さんに届けたいこと

睡眠障害および情動障害を伴った痛みの難治化に伴う脳内環境の変容について明らかにし、治療法開発の一助となる基礎研究を遂行する。こうした取り組みによって、複合型疼痛により変動するネットワークや特定細胞を同定し、包括的疼痛緩和治療法の開発に寄与する知見を提供する。