AMED2021年度 4事業合同成果報告

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

AMED 2021年度
4事業合同成果報告

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

移植医療技術開発研究事業

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

AMED 2021年度
4事業合同成果報告

目　次

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)／泉和生(4)／井上優子(4)／葛西隆敏(4)／香坂俊(4)／
斎藤能彦(5)／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)／西﨑祐史(8)／濱野高行(8)

[移植医療技術開発研究事業]

山口照英(9)／祝迫恵子(9)／大橋一輝(9)／前田優香(9)／横田裕行(9)／和田はるか(10)

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]

陳和夫(12)／石川義弘(13)／小室一成(14)／大野聖子(15)／猪原匡史(16)／鈴木敦詞(17)／津下一代(18)／
村上正晃(19)／猪原匡史(20)／植木浩二郎(21)／勝俣良紀(22)／菜原晶子(23)／浅原哲子(24)／阿部高明(25)／
植木浩二郎(26)／柏原直樹(27)／後岡広太郎(28)／槇野久士(29)／宮本恵宏(30)／古賀政利(31)／稲垣暢也(32)／
小室一成(33)／新谷泰範(34)／中岡良和(35)／斎藤芳郎(36)／落谷孝広(37)／坂田泰彦(38)／飯原弘二(39)／
片岡大治(40)／安田聡(41)／陳和夫(42)／藤生克仁(43)／野村征太郎(44)／池田宏二(45)／浦野哲盟(46)／
石井暁(47)／稲葉有香(48)／中山幸輝(49)／山城義人(50)／小川渉(51)／長崎幸夫(52)／野口暉夫(53)／
泉田欣彦(54)／坂本和生(55)

[免疫アレルギー疾患実用化研究事業]

斎藤博久(56)／浅野浩一郎(57)／角田洋一(58)／仲瀬裕志(59)／天谷雅行(60)／高萩俊輔(61)／中山俊憲(62)／
保田晋助(63)／國澤純(64)／猪俣武範(65)／松本健治(66)／大矢幸弘(67)／末木博彦(68)／橋本求(69)／
渡部良広(70)／藤澤隆夫(71)／鈴木一博(72)／高柳広(73)／藤尾圭志(74)／岡田随象(75)／野口恵美子(76)／
木戸口正典(77)／河野通仁(78)／古関明彦(79)／吉富啓之(80)／田村智彦(81)／平原潔(82)／保田晋助(83)／
杉浦久敏(84)／藤枝重治(85)／小嶋雅代(86)／阿部理一郎(87)／荒瀬尚(88)／岡野光博(89)

[腎疾患実用化研究事業]

和田隆志(90)／藤生克仁(91)／斎藤亮彦(92)／伊藤裕(93)／内海仁志(94)／甲斐広文(95)／須佐紘一郎(96)

[移植医療技術開発研究事業]

赤塚美樹(97)／福嶌教偉(98)／大段秀樹(99)／村上正晃(100)／前田嘉信(101)／村田誠(102)／江川裕人(103)／
熱田由子(104)／進藤岳郎(105)

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。基礎研究の推進に加え、産業化に向けた支援、データマネジメントの推進、国際連携の強化、若手研究者の育成などに力を注ぎ、医療分野の研究開発の推進や、裾野の拡大、環境の整備等を行ってきました。その結果、アカデミアのシーズが実用化に至るなどの優れた研究開発成果が多数創出されてきているところです。本成果要旨集では、令和３年度の４つの事業「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」「移植医療技術開発研究事業」の研究開発成果についてまとめております。

令和２年度からの AMED の第２期中長期計画期間では、６つのモダリティ、「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」を軸にした統合プロジェクトにおいて開発された新たな医療技術等を、様々な疾患へ効果的に展開しています。また、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」、「感染症等」に関連した研究開発は、６つの統合プロジェクトを横断する形で、統合プロジェクトのプログラムディレクターと疾患領域コーディネーターによる執行管理の下で推進しています。

加えて、いまだ感染の拡大が続く新型コロナウイルス感染症（COVID-19）について、研究開発支援を迅速に行うことは、最も重要な課題の一つです。COVID-19 のパンデミック宣言から現在までに、分子疫学・病態解明、診断法・検査機器開発、治療薬開発と医療機器開発、ワクチン開発、基盤的な研究などの支援に加え、感染症対策の国際展開や産業支援など、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、すでにいくつかの成果を挙げているところです。いち早く国民の皆様にその成果をお届けできるよう、引き続き、COVID-19 対策に関連する研究開発支援を強力に進めてまいります。

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

泉　和生

国立国際医療研究センター病院　医長／
臨床研究センター研究資源部長

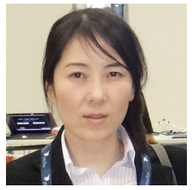
プロフィール

1988年　3月　東京大学理学部数学科卒業
1997年　3月　東京大学医学部医学科卒業
1997年　6月　東京大学医学部附属病院　内科研修医
1999年　6月　東京大学医学部附属病院　糖尿病・代謝内科　医員
2006年　4月　財団法人国際協力医学研究振興財団　室長
2011年　4月　国立国際医療研究センター 病院 糖尿病・代謝症候群診療部 医師／
国際臨床研究センター 臨床研究支援室長
2013年　5月　医薬品医療機器総合機構　新薬審査第一部　主任専門員
2015年　4月　日本医療研究開発機構　戦略推進部
難病研究課　課長
2017年　4月　国立国際医療研究センター　病院　医長／
臨床研究センター　臨床研究企画戦略部長
2018年　7月　国立国際医療研究センター　病院　医長／
臨床研究センター　レギュラトリーサイエンス部長
2021年　4月　国立国際医療研究センター　病院　医長／
臨床研究センター　研究資源部長

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 医長



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　4月　京都大学大学院医学研究科 博士課程
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　7月　米国ジョンズホプキンス大学 循環器内科
フェロー
2015年　9月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師
2021年　4月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長

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

PS ／ PO 紹介

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　奈良県立医科大学卒業
1981年　6月　京都大学医学部附属病院　研修医
1982年　6月　浜松労災病院内科　医員
1985年　9月　京都大学医学部附属病院　医員
1990年　4月　国立循環器病センター研究所　外来研究員
1992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
1995年　1月　京都大学医学部附属病院　助手
1999年　5月　京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学講座
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
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部修士課程 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　和大

川崎市立川崎病院
部長
(臨床研究支援部門等 5部門併任)

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
2009年　6月　厚生労働科学研究 循環器疾患・糖尿病等
生活習慣病対策総合研究事業 企画・事前評価委員
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(3部門併任)
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
2021年　4月　川崎市立川崎病院 部長(5部門併任)

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
学術研究部 医学系 小児科学講座 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10月　改組に伴い、富山大学学術研究部
　　医学系小児科学講座教授

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
　　(postdoctral 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　慈恵医大第三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
医学部 内科学講座腎臓内科学分野 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

西﨑　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 公衆衛生学コースクリニカル・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

PS ／ PO 紹介

移植医療技術開発研究事業

プログラムスーパーバイザー

山口　照英

金沢工業大学　特任教授（加齢医工学先端技術研究所 所長）／
日本薬科大学　客員教授

プロフィール

1976年　3月　神戸大学大学院理学研究科修了
1976年　4月　東京都臨床医学研究所・研究員
1987年10月　国立衛生研究所・主任研究官
2002年　4月　国立薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部長
2006年　4月　同研究所・生物薬品部長
2010年　4月　医薬品医療機器総合機構・テクニカルエキスパート
2013年　4月　国立薬品食品衛生研究所・生物薬品部主任研究官
2015年　4月　日本薬科大学・客員教授
2016年　6月　金沢工業大学・加齢医工学先端技術研究所所長

プログラムオフィサー

祝迫　恵子

同志社大学
生命医科学部 医生命システム学科 教授

プロフィール

1990年　3月　神戸薬科大学薬学部衛生薬学科卒業
1990年　4月　㈱武田薬品工業 フードビタミン研究所
1999年　3月　浜松医科大学医学部医学科卒業
1999年　4月　京都大学医学部附属病院外科 研修医
2000年　4月　大阪赤十字病院外科 医員
2008年　3月　京都大学大学院医学研究科単位取得退学
2008年　7月　米国カリフォルニア大学サンディエゴ校 博士研究員
2011年10月　京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科 医員
2012年　4月　大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学 助教
2013年11月　京都大学大学院医学研究科標的治療腫瘍学 特定講師
2017年　7月　京都大学ウイルス再生医学研究所再生免疫学 特定講師
2018年　4月　同志社大学生命医科学部医生命システム学科 教授

プログラムオフィサー

大橋　一輝

東京都立駒込病院
副院長

プロフィール

1987年　3月　香川医科大学医学部医学科卒業
1987年　5月　東京医科歯科大学医学部付属病院非常勤医員
1990年　7月　米国テキサス大学ヘルスサイエンスセンター
　　ヒューストン校留学
1994年　1月　東京医科歯科大学医学第一内科文部教官助手
2002年　7月　東京都立駒込病院血液内科医長
2009年　4月　東京医科歯科大学臨床教授
2012年　4月　東京都立駒込病院血液内科部長
2013年　4月　東京大学医学部非常勤講師
2015年　4月　理化学研究所統合生命医科学研究センター
　　客員研究員
2019年　4月　東京都立駒込病院副院長

プログラムオフィサー

前田　優香

国立がん研究センター研究所
腫瘍免疫研究分野 ユニット長

プロフィール

2010年　3月　三重大学大学院医学系研究科 修士課程 修了
　　（珠玖　洋教授）
2013年　3月　大阪大学大学院医学系研究科 博士課程 修了
　　（坂口志文教授）
2013年　5月　米国ニューヨーク市 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Wolchok Lab) リサーチフェロー
2015年　4月　国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野 研究員
2020年　3月　国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野 主任研究員
2021年12月　国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野 ユニット長

プログラムオフィサー

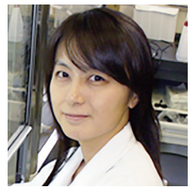
横田　裕行

日本体育大学大学院
保健医療学研究科長・教授

プロフィール

1980年　3月　日本医科大学医学部卒業
1985年　3月　日本医科大学大学院博士課程修了(脳神経外科学)
1994年　1月　日本医科大学助教授(救急医学)
　　同千葉北総病院救命救急部部長
2000年　4月　日本医科大学多摩永山病院救命救急センター
　　副センター長
2000年11月　米国ベイラー医科大学脳神経外科 留学
2007年　4月　日本医科大学医学部教授(救急医学)
2008年　4月　日本医科大学大学院教授(救急医学)
　　同附属病院高度救命救急センター長
2017年　2月　一般社団法人日本救急医学会代表理事
2019年　4月　日本体育大学大学院教授、日本医科大学名誉教授
2019年　7月　一般財団法人日本救急医療財団理事長

プログラムオフィサー



和田　はるか

北海道大学
遺伝子病制御研究所 准教授

プロフィール

2004年　3月　東京大学大学院 新領域創成科学研究科
　　先端生命科学専攻 博士課程 修了
2004年　4月　独立行政法人 理化学研究所 研究員
2007年　4月　聖マリアンナ医科大学 助教
2012年　4月　北海道大学 遺伝子病制御研究所 講師
2021年　8月　北海道大学 遺伝子病制御研究所 准教授

研究発表

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、日本大学

陳和夫[1,2]、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[1,3]、濱田哲[1]、砂留広伸[1]

1 京都大学、2 日本大学、3 静岡社会健康医学大学院大学

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。

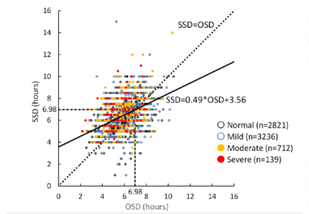
[成果と展望]

睡眠時間と生活習慣病は関連については、主観的睡眠時間（SSD）を用いた報告が多い。SSD は客観的睡眠時間（OSD）より長いと考えられているが、OSD の長さによって OSD>SSD の報告も見られている。

SSD と OSD の差と、睡眠呼吸障害（SDB）および「睡眠で休養が十分にとれていない：NRS」との関連を調査した。長浜コホート 6908 人を評価した。SSD は自記式質問票によって決定し、OSD はアクチグラフィーと睡眠日誌によって測定した。SDB は OSD で調整された 3% 酸素飽和度低下指数で評価した。

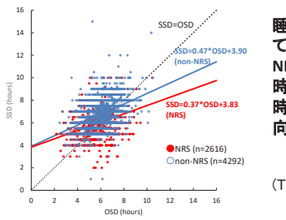
OSD が 6.98 時間より長い場合、SSD が OSD よりも短いことが明らかになったが、全体として SSD は OSD よりも長かった（平均 ± SD; SSD: 6.49 ± 1.07 OSD: 6.01 ± 0.96、P<0.001）。性別、年齢、BMI、高血圧や糖尿病の有無等の背景因子の調整後も SDB 重症度が増すにつれて SSD が OSD より長くなった（P<0.001）。SSD よりも長い OSD は NRS の重要な要因だった（オッズ比：2.691、95% 信頼区間：2.4-3.0、P <0.001）。

本結果により、SDB が重症化すると患者は SSD を長く報告する傾向があり、注意が必要である。SSD を OSD より短く感じることは NRS に関連しており、睡眠不足、不眠を訴える患者の NRS に OSD と SSD の逆転現象が関連している可能性が考えられた。また、SDB 患者のメタボローム解析で SDB 患者では血中フルクトース値が高かった。



SSD＝OSDになるのはOSDが6.98時間の時。男性：7.36時間、女性：6.80時間。睡眠呼吸障害(SDB)が重症(sever：●)化するとSSDはOSDより長くなる傾向がみられる。()内はSDBが正常範囲、軽症、中等度、重症の人数

自覚的(SSD)と客観的睡眠時間(OSD)の散布図



睡眠で休養が十分にとれていない人(NRS:●)はnon-NRSに比較して他覚的睡眠時間(OSD)が自覚的睡眠時間(SSD)に比して長い傾向がある。

(Takahashi N, Chin K, et al. *J Clin Sleep Med.* 2022)

睡眠で休養が十分にとれていない人(NRS)とnon-NRSの散布図

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

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

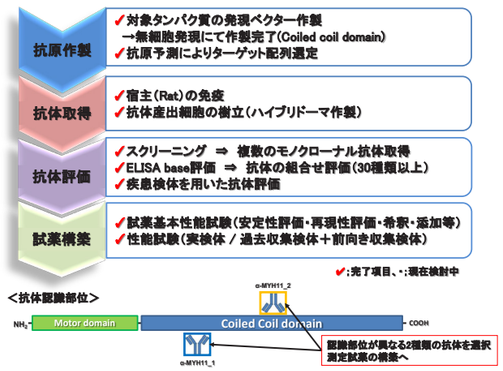
研究概要

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。腹部大動脈瘤患者血清・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）が大動脈瘤患者血清で上昇し、健常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 MYH11 に対するモノクローナル抗体を開発した。大動脈瘤を対象とした MYH11 測定方法の開発を行った。

[成果と展望]

最初に、東ソー株式会社が作製した抗ミオシン重鎖 11(MYH11) モノクローナル抗体の性能を確認するために、ラット、マウス正常大動脈の可溶化サンプルを使用しウエスタンブロッティングを行ったところ、抗体は MYH11 を認識することが示された。同抗体はサンドイッチ ELISA にも使用できることが確認できているため、全自動化学発光酵素免疫測定装置に使用する測定試薬を構築した。

次に、臨床研究については、令和 2 年 9 月から令和 3 年 12 月までに、腹部大動脈瘤患者 30 名の術前血液検体を採取した。当初の研究目標である 30 例のサンプル採取は達成できた。血漿中および血清中の MYH11 濃度を東ソー株式会社製の全自動化学発光酵素免疫測定装置（AIA-CL1200) を用いて測定し、健常者検体と比較したが、全体的に MYH11 濃度は低値であり、患者検体において有意な濃度上昇はみられなかった。一部、MYH11 高値を示した患者検体があったが、リウマチ疾患等の既往歴の影響を受けている可能性が考えられた。今後は、患者群の血中濃度が低値であった原因の考察のため、大動脈瘤モデルマウスを作製し、血中MYH11 濃度の瘤の大きさによる違い、緩徐な瘤拡大時と急速拡大・破裂時の違い、静脈血と動脈血での違いなど、MYH11 濃度が上昇する条件を続ける。また、現在メンブレンアレイを用いて、MYH11 の他にも大動脈瘤の新規バイオマーカーとして有用な因子がないかも検索している。



目指している成果

ミオシン重鎖 11(MYH11) は動脈平滑筋特異的タンパクで、腹部大動脈瘤患者の血中で増加していると考えられる。血中 MYH11 を検出するモノクローナル抗体を用いた測定試薬を開発して、腹部大動脈瘤を簡単に、早期に発見するための検査キットを作製する。

患者さんに届けたいこと

腹部大動脈瘤は無症状に進行する。CT 検査等で偶然指摘されなければ、破裂に至ることもあり、破裂時の予後は非常に不良である。血中ミオシン重鎖 11 の測定により腹部大動脈瘤の診断が可能になれば、健診でのスクリーニングや、胸痛・腹痛時の鑑別診断に使用でき、腹部大動脈瘤の早期発見、治療に繋がる。

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

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

研究概要

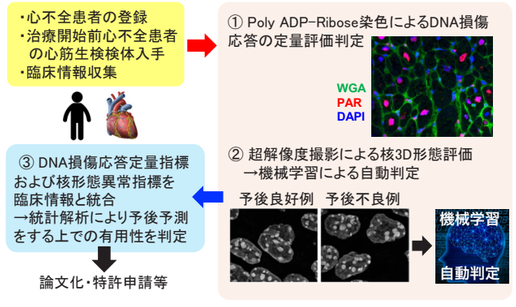
心不全は心臓疾患の終末像であり、がんと並んで世界中で多くの人の命を脅かしています。これまで我々は、心筋細胞の DNA 損傷や核形態の異常が心不全患者さんの臨床経過や治療応答性を規定していることを明らかにしてきました。本研究では、心不全の精密検査として日常臨床で採取する心臓組織検体を用いて DNA 損傷応答や核形態を人工知能・機械学習で解析することで、心不全患者の予後や治療応答性を予測するモデルを開発することを目指しています。また、DNA 損傷応答や核形態の情報を、心臓組織に存在するあらゆる細胞の遺伝子発現情報（ゲノム・シングルセルトランスクリプトーム・エピゲノム）と連結して解析することで、個々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 3 年度の成果および展望について以下に記載します。

① DNA 損傷応答イメージングと定量評価：東京大学医学部附属病院で拡張型心筋症を発症して心不全を呈した患者（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）。さらに、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。さらに、拡張型心筋症以外にも様々な原因で心不全を発症する疾患があり、それらにおける心筋 DNA 損傷応答と予後の間の関係性を解析しています。

② 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・深層学習を行う技術を確立しました。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立して個々の核をパラメトリックに解析できるようにしただけでなく、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、健常者と心不全患者の核を高精度で分類するモデルを構築し、さらに患者の予後・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いと考えています。

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]、髙橋篤[1]、西村邦宏[1]、石川泰輔[1]、田中敏博[2]、笹野哲郎[2]、安部治彦[3]、加藤浩一[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]

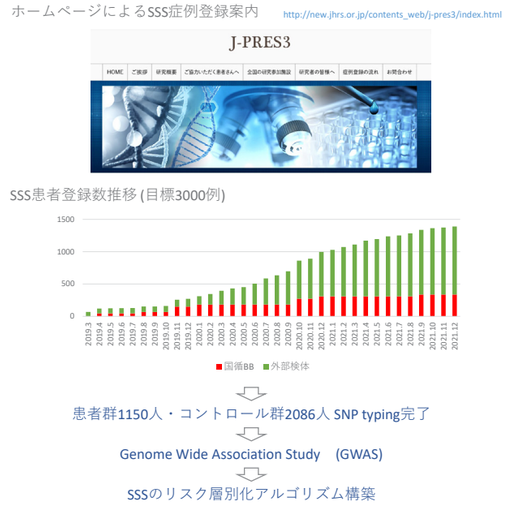
1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人東京医科歯科大学、3 学校法人産業医科大学、4 国立大学法人滋賀医科大学、5 学校法人日本大学、6 公立大学法人敦賀市立看護大学、7 国立大学法人長崎大学、8 国立大学法人大阪大学大学院、9 学校法人東京女子医科大学、10 国立大学法人群馬大学、11 国立大学法人京都大学、12 国立大学法人金沢大学、13 国立大学法人信州大学

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 を合併することの多い心房細動（AF）については、ゲノムワイド関連解析（GWAS）で遺伝的背景が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 3 年度は前年度に引き続き、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症例に加え、日本不整脈心電学会の後援でホームページを作成し、全国の研究協力施設からの登録を進めている。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、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。2021 年末までに 1391 人の SSS 患者登録が完了している。一方コントロールサンプルついては、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 1150 人、コントロール群 2086 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

洞不全症候群は年齢とともに発症が増えていく疾患で、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ります。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層別化し、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

国立研究開発法人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]、冨本秀和[2]、水野敏樹[3]

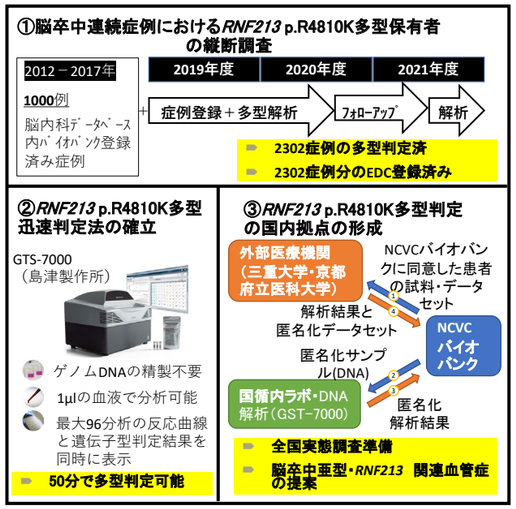
1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 三重大学医学部附属病院、3 京都府公立大学法人京都府立医科大学

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，頭蓋内動脈狭窄症を含め，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から検体を受け入れる判定拠点の構築を行い，脳卒中 2302 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 3 年度までに，脳卒中（脳梗塞，脳出血含む）2302 症例分の多型判定を終え，electronic data capture システムを構築し，2302 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 48 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三重大学，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．その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．島津テクノリサーチによる外注判定システムも構築した．　臨床データ収集システム登録症例の解析から，本多型保有者の脳梗塞発症や再発を促進する環境要因（自己抗体など）が明らかとなり，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が創出できた．



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

RNF213 p.R4810K 多型を保有していても，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ことが期待されます．

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

鈴木敦詞[1]、清野祐介[1]、牧野真樹[1]、飯塚勝美[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]、武政睦子[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マ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。

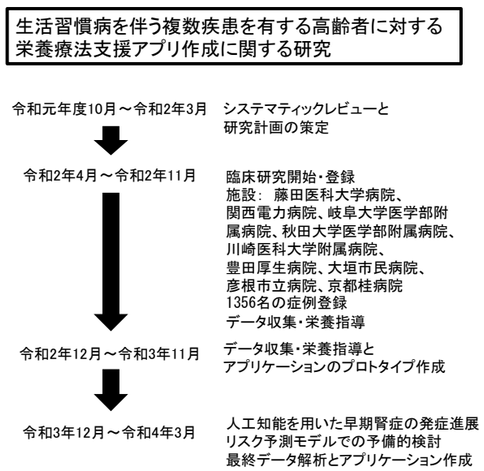
1. アプリ作成のための臨床研究
   - 2 型糖尿病もしくは慢性腎臓病を有する 65 才以上の高齢者を対象とした、観察期間 1 年間の介入研究
   - 介入の内容：通常診療下における栄養指導
   - 評価項目：HbA1c、腎症病期（含む透析導入）、体組成、筋力の変化量に対する栄養指導に関連する項目との相関
2. 栄養療法支援アプリの作成
   上記の臨床研究の結果をもとに、栄養指導の際に参照するアプリを開発する。

[成果と展望]

令和 2 年度に開始したアプリ作成のための臨床研究を多施設共同研究で継続した。糖尿病もしくは慢性腎臓病をもつ外来通院中の患者さんをサルコペニアの有無により分類した。①糖尿病のみ②慢性腎臓病のみ③糖尿病＋慢性腎臓病④糖尿病＋サルコペニア⑤慢性腎臓病＋サルコペニア⑥糖尿病＋慢性腎臓病＋サルコペニアである。新型コロナウイルス蔓延の影響を受けたが、国内 9 施設から 1300 例を超える症例が登録された。各疾患群に対して、学会ガイドラインに基づいた栄養指導が行われ、6 ヶ月後・12 ヶ月後に食事摂取状況の確認と疾患の治療状況・病態の進行状況について確認された。

また、糖尿病腎症 1 期の糖尿病患者をピックアップして、その後の腎症発症に関するリスク値を解析した。このリスク値は、先行研究で人工知能を用いて作成した予測モデルで計算したもので、今回栄養指導介入をおこなったことにより、全体として腎症悪化リスクの改善傾向を認めた。この結果は、本研究における腎症進展予防における栄養指導の有益性を示唆すると考えられた。

令和 3 年 11 月末日までに、全ての登録症例のデータ収集が行われた。12 ヶ月間の介入により、糖尿病のコントロール、慢性腎臓病の腎症ステージ、サルコペニアの有無などについて、栄養指導の結果がどのように影響したかを解析し、本研究の目的である栄養指導のためのアプリの開発作業を行っている。



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]、松崎慶一[2]、岡村智教[3]、桝田出[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、メタボリックシンドローム予備群に対し原則 1 回の面接を行う特定保健指導である。本研究では壮年期就労者の健診・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する。また、この対象者群に対してアプリを活用する保健指導の有用性をシステマティックレビューならびにランダム化比較試験（DOUKI-APP Study）にて明らかにする。本 Study では初回面接時に生活習慣支援アプリ（食生活、運動 2 種、節酒、ピアサポート、体型計測）の導入支援をすることが、アプリ利用率、生活習慣、体重等に及ぼす影響を検証するため、通常群と導入群に割り付け、3 か月後に評価する。保健指導に利用可能なアプリ特性、保健指導における導入時の留意点を整理し、特定保健指導における活用可能性を検討する。

[成果と展望]

【成果】

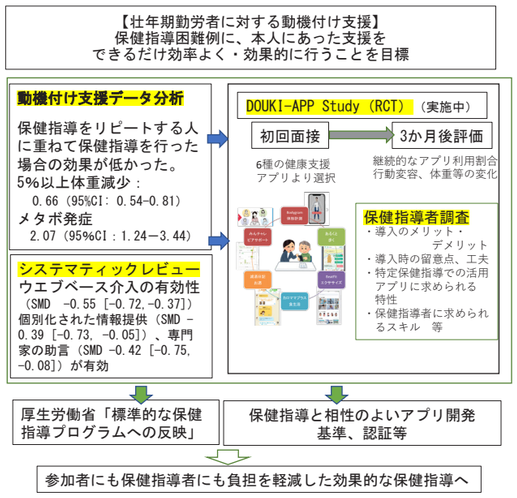
1）動機付け支援該当者約 1 万人について分析、前年度保健指導歴がある場合、1 年後の 5%以上体重減少のオッズ比は 0.66（95%CI: 0.54-0.81）、メタボリックシンドローム発症（NCEP、男性）は 2.07（95% CI：1.24 − 3.44）であり（調整済み）、保健指導をリピートする人では効果が低かった。1 年後の運動習慣獲得をアウトカムとした分析では、睡眠、検査値（腹囲、BMI、HDL-C、HbA1c）、性・年齢の要素が関与していた。

2）肥満者の体重変化に対するウェブベース介入（WBI）の有効性や効果的な構成要素について検討することを目的にシステマティックレビューを実施した。構成要素としてソーシャルサポート、行動変容に対するセルフモニタリング、アウトカム（体重）に対するセルフモニタリング、行動目標設定、情報提供、アウトカムの目標設定が抽出された。量的分析の結果、WBI の有効性が認められ（標準化平均差（SMD）-0.55 [-0.72, -0.37]）、個別化された情報提供（SMD -0.39 [-0.73, -0.05]）、専門家の助言（SMD -0.42 [-0.75, -0.08]）が有効であった。

3）DOUKI-APP Study：特定保健指導の履歴がある動機付け支援該当者を対象にした RCT 研究を実施中である。保健指導者調査にて、アプリ選択時に行動目標、行動変容ステージ、アプリ習熟度、本人の関心、生活状況等を重視していた。

【展望】

DOUKI-APP Study においては 3 か月のフォローアップデータを収集し分析する予定である。アプリ導入により以前より関心が高まった者や行動目標をより具体的にできた者などが出ており、成果をまとめていく。また、特定保健指導に活用できるアプリの条件や導入時の留意点をまとめ、今後の保健指導の新たな展開に寄与したい。



目指している成果

今後特定保健指導の対象となる世代はアプリの親和性が高く、アプリを活用して主体的な自己管理を後押しできると思われる。今回の研究より、本人の特性（ICT リテラシーや生活習慣、行動目標、行動変容ステージ等）とマッチしたアプリ選択や留意点を明らかにし、政策等の提案、アプリ開発支援につなげたい。

患者さんに届けたいこと

メタボリックシンドローム改善のために「生活を変えたい」と思っていても、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

国立大学法人　北海道大学

村上正晃[1]、田井中一貴[2]、白土博樹[1]、工藤與亮[1]、兵頭秀樹[1]、的場光太郎[1]、外丸詩野[1]、安西俊久[1]、佐藤友哉[1]、内藤正一郎[1]、田中勇希[1]、長谷部理絵[3]、井上雅文[1]

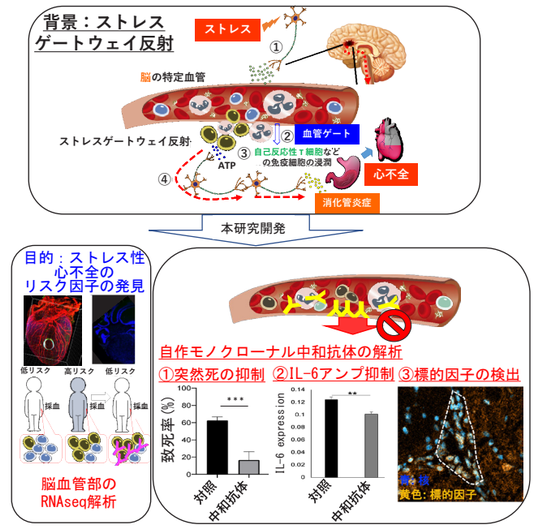
1 北海道大学、2 新潟大学、3 生理学研究所

研究概要

本研究開発では、我々が 2012 年に独自に発見したストレスゲートウェイ（SG）反射について、以下の研究開発項目を行う。（1）SG 反射マウスモデルの脳特異血管部より同定した創薬候補分子の中和抗体の取得（2）新たな標的候補の獲得（3）ヒトにおける SG 反射の検証（4）創薬候補分子の作用機序の解明（5）自己反応性 T 細胞マーカーの探索（6）心不全を引き起こす求心性神経回路の同定（7）組織透明化法の最適化とそれを用いたマウスモデルおよびヒト組織の解析。これらの成果により、慢性ストレスにより誘導される心不全の新規バイオマーカー・治療標的を見出し、治療標的に対する中和抗体を作製し、その薬効を評価する。

[成果と展望]

令和 3 年の主な進展を以下に記載する。(1) SG 反射マウスモデルの脳の特定血管内皮細胞でストレス依存性に増加する因子で、当該抗体の局所投与により突然死を抑制する 5 因子のうち、1 因子に対するモノクローナル抗体 3 クローンを得て、それらを混合し、SG 反射マウスモデルに腹腔内投与することにより、突然死を有意に抑制した。少なくともこれらのモノクローナル抗体の 1 つは、免疫染色によりマウス脳の特定血管部位に反応し、in vitro 試験において、血管内皮細胞株に作用させると、IL-6 および IL-17 刺激時の IL-6 産生が有意に減少した。(2)(3) ヒトの剖検例 3 例の脳において血管周囲炎症部位および非炎症部位をレーザーマイクロダイセクションにより採取し、RNA シーケンス解析を行った。これまでに抗体の局所投与によりマウスモデル突然死を抑制した 5 因子については、3 症例の炎症部位と非炎症部位で共通した発現変動を示すものはなかったが、ケモカインなど炎症部で高発現している遺伝子を得ることができた。今後、SG マウスモデルの特定血管部位の RNAseq データと比較することにより、ヒトとマウスで共通する新規治療標的候補因子の発見を目指す。(6) SG マウスモデルの心臓において、交感神経マーカーを組織透明化免疫染色により解析したところ、ナイーブマウスと比較して交感神経マーカーの発現が顕著に増加していた。今後はさらに SG マウスモデルの心臓、脳、脊髄の組織透明化により、交感神経マーカーや活性化神経マーカーの解析により心不全に関わる神経回路を同定し、心臓、脳神経核、星状神経節の RNAseq、シングルセル RNAseq によりストレスにより誘導される心不全の新規バイオマーカーを見出す。



目指している成果

・ストレス依存性心不全の分子機構を解明し、バイオマーカー・治療標的因子を発見する。
・治療標的因子に対する中和抗体を作製し、新規治療薬を開発する。
・ストレス依存性心不全に関与する分子機構を解明し、危険因子を予測する診断法開発へとつなげる。

患者さんに届けたいこと

社会問題となっているストレスに関連する病気、病態のうち、心臓の機能不全の分子機構を解明することにより、ストレス性心機能不全に伴う病態の発症リスクの予測や早期発見、治療を可能としたい。

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

国立研究開発法人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]、山本由美[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

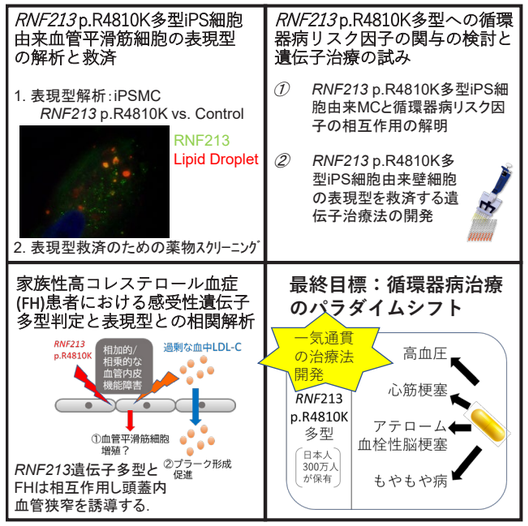
研究概要

脳梗塞の疾患特異的（*RNF213* p.R4810K 多型）iPS 細胞を用い，申請者らが独自に確立した血管壁細胞分化技術を用いて，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，あるいはエクソン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の表現型に果たす役割について検討する．

[成果と展望]

もやもや病患者の iPS 細胞から血管壁細胞を分化誘導し（特開 2018-102266）、*RNF213* 関連タンパク質の発現を解析したところ、特定のタンパク質の発現が亢進していることが見いだされた。正常では主に細胞質に均一に分布しているのに対し、もやもや病では、細胞質や小胞膜上で凝集していた。また、もやもや病由来の細胞において *RNF213* タンパク質の凝集体が認められ、インターフェロンγ処理を加えることにより凝集体は増加した。脂肪滴と共局在する *RNF213* 凝集体が認められ、もやもや病と脂質代謝異常との関連が示唆された。

国立循環器病研究センターに通院中の高コレステロール血症（FH）患者 481 人のうち，既知の FH 遺伝子変異が判明しているのは 321 人である（LDLR 変異：277 人，PCSK9 変異：44 人）．FH 患者 481 人の中で，*RNF213* p.R4810K 多型保有者は 10 人（約 2.1%）であり，これは一般健常人口の多型保有率と違わない結果であった．頭部 MRI 検査を施行されたのは 168 人（多型陽性 6 人，陰性 162 人）であった．頭蓋内動脈狭窄／閉塞症 (ICASO) は，多型陽性者の 83%，陰性者の 27% に見られ，FH に *RNF213* p.R4810K 多型が重畳することが日本人に多い ICASO の発現を促進している可能性が見出された。一方、168 人の中で *ApoE4* 保有者は 38 人（22.6%）であった（いずれも E3/E4）が、FH に *APOE4* が重畳することと ICASO 発現とは関連がなかった (p=0.34)。



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

国立研究開発法人国立国際医療研究センター

植木浩二郎[1]、粟澤元晴[1]、小林直樹[1]、添田光太郎[1]

1 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 分子糖尿病医学研究部

研究概要

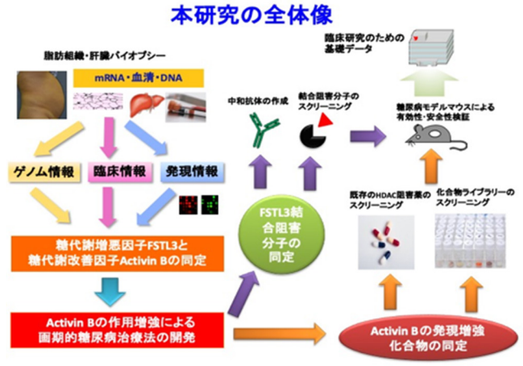
我々は、日本人糖尿病の特徴である軽度肥満の状態から全身の糖代謝に影響を与える可能性のある因子を探索し、肥満者の脂肪細胞において発現・分泌され TGF β スーパーファミリーの阻害分子である FSTL3 を同定した。さらに FSTL3 の標的のひとつである Activin B が 絶食時の肝臓において発現誘導されることを発見し、Activin B が、インスリン感受性増強作用・肝糖新生抑制・グルコース依存性インスリン分泌の亢進等の機序で、1 型糖尿病を含むさまざまなモデル動物において強力な抗糖尿病作用を持つことを見出した。本研究においては、これまでの知見に基づいた Activin B 作用増強を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、新規アクチビン様分子やアクチビン阻害分子である FSTL3 の阻害抗体の創出に取り組むと同時に、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。

天然のアクチビン B 分子の病態マウスに投与したところ、実際にインスリン感受性の亢進を認めるも、多量のアクチビン B 分子を必要とし、このまま実際に治療に応用するには難しいと考えられた。我々はアクチビン B 分子に修飾を加えることで新規アクチビン様作用分子を作出し、実際にアクチビン活性を有するとともにマウスもにおいてインスリン感受性の亢進作用を発揮することを確認した。

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-FSTL 3 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工学的な手法を利用したスクリーニングを実施した。その結果、FSTL3 タンパク質に強く結合し、Activin-FSTL3 相互作用阻害活性を有する可能性のある新規分子の取得に成功した。この分子の効率的な生産法およびモデル動物等における薬効評価について検討を進めている。



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

慶応義塾大学

勝俣良紀[1]、名倉武雄[1]

1 慶應義塾大学

研究概要

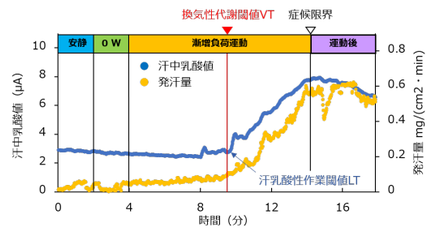
心血管疾患に対する運動療法の有効性は広く認められているところです。我々は運動中の乳酸値を非観血的かつリアルタイムに測定するウェアラブルデバイスの開発に着手しています。乳酸は通常体内エネルギー代謝が好気性代謝から嫌気性代謝に切り替わり解糖系にて糖からエネルギーを取り出す際に産生される物質で、直接的に嫌気性代謝閾値を示します。我々は、今回開発するデバイス（乳酸測定ウェアラブルデバイス）を用いることで汗中の乳酸値を非侵襲的かつリアルタイムに測定し、可視化する（ウェアラブル端末画面等）ことを目指しています。また、心血管疾患患者を対象に臨床研究を進め、本デバイスで嫌気性代謝閾値を正確にとらえることができ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

[成果と展望]

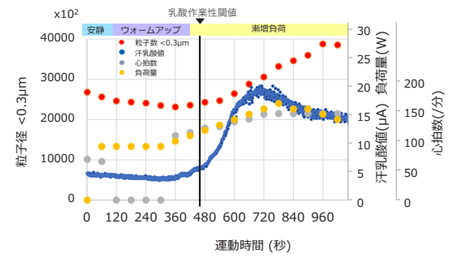
令和 3 年度は、健常ボランティア 20 名で、呼気ガス分析や発汗量計も併用した形で臨床研究を行いました。運動開始後、発汗が見られても、汗乳酸は検出されず、発汗開始から遅れて、本センサによって汗乳酸が選択的に検出されていることが示されました (図 A)。また、本デバイスを用いた汗乳酸値から算出した乳酸性作業閾値と呼気ガス分析から用いた嫌気性代謝閾値を比較すると両者は強い相関を認め（r=0.71)、Blant-altman 解析でも両閾値に誤差は認めませんでした。低酸素環境での運動は持久力向上のためのトレーニング方法として広く活用されており、今後糖尿病などの運動療法にも取り入れられる可能性のある、低酸素環境（O_2 15% 標高 3000m 相当）下での運動でも、汗乳酸測定ウェアラブルデバイスで、乳酸性作業閾値が決定できるかを検証し、通常酸素（O_2 20%）と同様の結果でした（r=0.69)。さらに、本デバイスを併用して、運動中の呼気のエアロゾルの発生量を評価すると、有酸素運動レベルの運動強度では、エアロゾルは安静時と同程度であり、有酸素運動は流行性感染を広げることのない安全な運動であることが分かりました (図 B)。

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し、嫌気性代謝閾値を決定することが可能でした。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やアスリートの新しいトレーニング法が生まれる可能性があります。

A.　運動中の汗乳酸値と発汗量のリアルタイムモニター



B. トレッドミル運動負荷時のエアロゾルの発生



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おり、来年度医師主導治験を行うことで、薬事承認を目指します。

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

桒原　晶子

大阪府立大学

桒原晶子[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]、河手久弥[11]、吉田真弓[12]、佐々木敏[13]

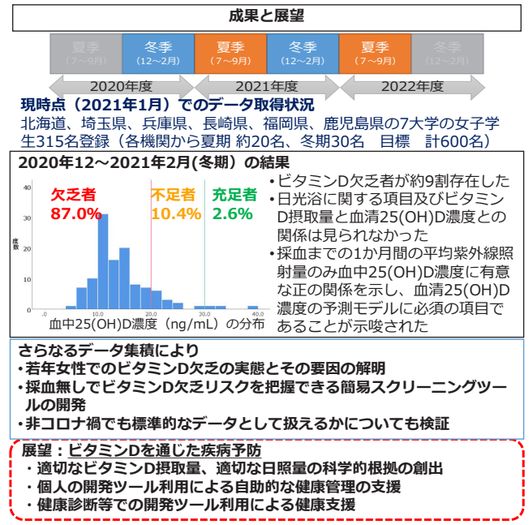
1 大阪府立大学、2 大阪樟蔭女子大学、3 静岡社会健康医学大学院大学、4 国立環境研究所、5 神戸学院大学、6 女子栄養大学、7 神戸女子大学、8 武庫川女子大学、9 長崎県立大学、10 鹿児島女子短期大学、11 中村学園大学、12 天使大学、13 東京大学

研究概要

ビタミン D の欠乏は、生活習慣病の発症や感染症のみならず妊娠合併症や低体重児出産にも関係することが報告されています。体内のビタミン D を増やすには食品などからの摂取並びに皮膚で紫外線を浴びて産生する必要がありますが、一般に健康とみなされている女性でもビタミン D 欠乏状態にある場合が少なくありません。ビタミン D 欠乏回避のために、自身のビタミン D 栄養状態を把握することが重要ですが、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、以前に開発した採血を伴わないビタミン 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]

血中 25- 水酸化ビタミン D[25(OH)D] 濃度で評価するビタミン D 栄養状態には、食品等から摂取する分と紫外線を浴びて皮膚で産生される分の双方が反映されます。そこで、紫外線照射量に関係する緯度や季節を考慮し、北海道、埼玉県、兵庫県、長崎県、福岡県、鹿児島県の 7 大学を対象に夏期（7 ～ 9 月）と冬期（12 ～ 2 月）での調査を行い、今年度の夏期までに 315 名が登録されています。2020 年度の冬期には、埼玉県を除く 6 大学の女子学生 115 名のデータを採取しました。その結果、対象者の 87.0%がビタミン D 欠乏状態にありました。ビタミン D 欠乏群と非欠乏群での違いを検討しましたが、サプリメントを含むビタミン D 摂取量及びビタミン D を多く含む魚類の摂取頻度は、両群共に低く有意差はありませんでした。また、習慣的な日光浴時間や頻度、日焼け止め使用状況、日焼けの経験についても両群に有意差はありませんでした。ただし、採血までの 1 か月間の平均紫外線照射量が多いと、血清 25(OH)D 濃度は高くなり、血清 25(OH)D 濃度予測モデル構築に必須の項目であることが考えられました。なお、調査期間はコロナ禍のため、コロナ禍前の生活様式も調査し、外出機会の減少等の影響も評価し、非コロナ禍でも標準的なデータとして扱えるか検証する予定です。次年度も，引き続きデータを収集し、血清 25(OH)D 濃度の予測モデル構築，このデータに基づく精度の高いビタミン D 欠乏判定ツールを開発し、疾病の一次予防に資する成果を上げることを目指します。



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助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、自助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ことが期待できます。

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

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、合併症予防の為には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脳心血管病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】

1. 研究の推進

2020年9月：国立病院機構中央倫理委員会にて倫理承認。

2021年7月:第2回班会議開催（AMED PO同席）。進捗確認、方向性討議。

2. ゲノムデータベースの構築：完成（マイルストーン達成）

2020年10月：探索コホートのデータ固定の完了。

2021年8月：検証コホートの追跡調査（2年目）の完了。

同年12月：検証コホートのデータ固定の完了。

3. GWASの実施

2021年4月、探索コホートのゲノムワイドジェノタイピング結果取得

同年7月、上記結果について班会議にて協議。除外対象例、閾値等を設定。

同年10月、探索コホートのデータ移管に伴い、GWAS開始。実施中。

同年12月、検証コホートのゲノムサンプル、データベースの移管手続き中。BBJデータ取得。

探索コホートにおけるBMIの変化量に対する試験的なGWASを実施し、いくつかの関連候補座位を確認。

4. 報告

2021年：本研究の前身として、日本人肥満症においてPTP1B遺伝子多型が減量治療抵抗性に関連することを報告（J Diabetes Investig, 2021）。

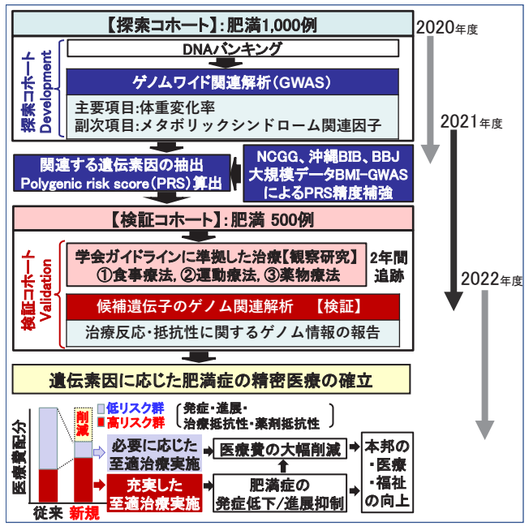
【今後の展望】

・探索、検証コホートのGWASにて、日本人肥満症の治療反応性・抵抗性に対する最適なPolygenic risk score（PRS）の算出。

・さらに、日本人で最大のBBJ：BMI GWASデータを用いて、精度の高いPRS構築を試みる。

・ガイドラインに則った減量治療（食事/運動指導）に対する反応性への最適PRSを報告。

・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。



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（プレシジョン・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

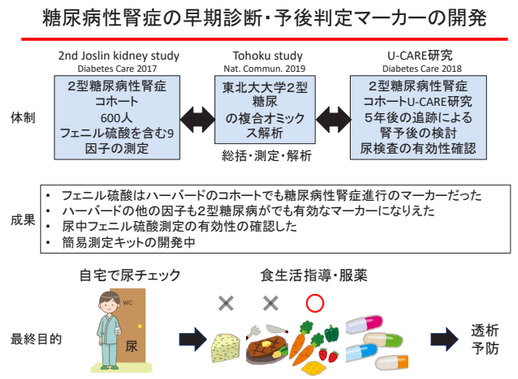
糖尿病性腎症は透析導入原因の第一番目である早期発見と治療法の開発が急務である。申請者は岡山大学と共同、腸内細菌が100%作る”フェニル硫酸”が糖尿病性腎症のマーカーでありかつ原因物質である事明らかにした（Nat Commun 2019)。ハーバード大学ジョスリン糖尿病センターのKrolewski教授も1型糖尿病患者の腎不全危険因子として同定した。

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]

今日まで我々は血中濃度フェニル硫酸濃度を測定してきたが、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を追加測定して血中と尿中のフェニル硫酸濃度の相関性ならびに予後予測能を検証した。その結果、尿フェニル硫酸は血中同様に微量アルブミン尿群の2年後の予後を予測する因子である事が晃かになった。このことにより尿で容易に診断することが出来るようになった。またフェニル硫酸と長期の腎臓の予後を解析するため5年目の疫学調査を継続した。一方、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1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計14因子の代謝物の精密定量測定を行った。その結果、フェニル硫酸は米国2型糖尿病患者においても腎不全危険予測因子であった。フェニル硫酸以外にも多くの代謝物がⅡ型糖尿病においても尿中アルブミンと相関する事が明らかとなった。今後日本でも同様に腎予後との関連を明らかにして行く。また患者を対象にフェニル硫酸測定、尿毒素解析、糞便の16S菌叢解析、ショットガンメタゲノム解析を行い、ヒト腸内細菌の菌叢解析並びにフェノール合成酵素を持つ腸内細菌を単離してフェノール酸性能と酵素活性を検討した。これらの結果はハーバード大学や岡山大学の解析結果と比較することで腸内環境の解析に有用なデータとなりうる。更にフェニル硫酸に対する簡易測定キットの作製を継続した。



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

国立研究開発法人国立国際医療研究センター

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]、今井孝俊[5]、岩橋博美[6]

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、5 横浜市立市民病院、6 市立豊中病院

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 などの日本で行われた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。

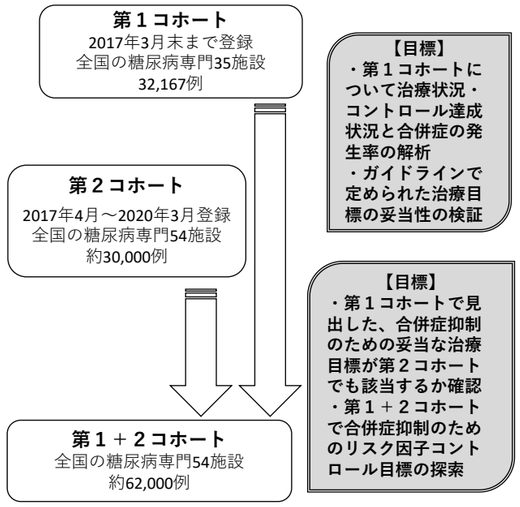
[成果と展望]

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 コホートを確定させ、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）との関係を従来のロジスティック解析等で解析している。現在のところ、高血圧と、腎機能障害 (推定糸球体濾過量：eGFR 低下) がそれら合併症の重要な危険因子である事がわかっている。

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 6 施設で行い、それらの結果を集計している。

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、横浜市立市民病院。市立豊中病院）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にしています。

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]、矢野裕一朗[14]

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、14 滋賀医科大学

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) は依然増加の一途をたどっており、国民の健康寿命を大きく損なっている。しかしながら 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目指す。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目指す。

[成果と展望]

全国レベルの腎臓病患者のデータベース（J-CKD-DB）を ICT 技術を駆使して構築した。本 DB から生成されるビッグデータを AI 等の技術を活用して、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の同定に着手した。J-CKD-DB-Ex: 2014-2020 年末までの 7 年間の CKD データ抽出（4 施設 187,398 件）及び整備が終了した。今年度中に 9 施設で 2021 年末までのデータ収集を進める予定である。

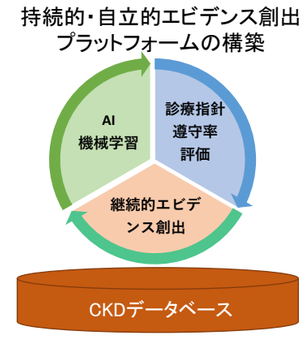
1）新規慢性腎臓病治療薬の有効性と安全性の検証

高い推奨度となるエビデンスを構築するためにはランダム化比較試験（RCT）が必要となる。しかしながら RCT の実施にためには、長年月と多額の費用を要し、簡単ではない。近年、さまざまな解析手法により観察研究のデータを RCT と同様に解析可能となり、エビデンスレベルも RCT に準じるものとして位置づけられている。

新規慢性腎臓病治療薬として適応取得した SGLT2 阻害薬の有効性と安全性を J-CKD-DB-Ex を用いて検討した。特に既存の RCT では不明であった 1）RAS 阻害薬使用の有無及び 2）タンパク尿の有無が SGLT2 阻害薬の有効性にどのような影響を与えるかを検討し、報告した (*Diabetes Care. 2021 Nov;44(11):2542*)。

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

上記データベースを用いて薬剤使用に関するガンドライン遵守の現状を評価している。



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]、安田聡[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、手渡しされる事が多いが、患者さんが見直した時に自分の体の状態の把握に活用されない場合がある。また、患者さん自身が、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]

本年度は、PHR システムを構築した。PHR は、血圧・脈拍・体重・体脂肪・血糖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、息切れやむく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。本年度は来年度に向けた単群介入研究を行い 103 人の心臓病の患者さん（平均年齢 57 歳　最年少 26 歳、最年長 84 歳、女性 52%）に参加頂き、PHR を使用頂き、PHR 導入前後での血圧・体重・脂質・糖質データを集めて、PHR の効果を検討している。引き続き症例登録を進めながら、PHR の効果を検証しつつ、PHR が活用されない要因等も検討していく予定である。

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（PHR）の開発
→患者さんがPHRを使用することで、生活習慣病・心血管病のコントロールが改善するかを検討

検査データ・体重・脈拍・歩数

臨床症状・病歴（プロフィール）

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 PHR の開発
- PHR 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かどうかの検証結果
- PHR が活用されない理由の検討
- 患者さんの生体情報を集積し、将来の観察研究や介入研究実施時に活用できる基盤システムの構築

患者さんに届けたいこと

患者さん自身が、毎日の体の状態を把握できるような PHR を開発・提供することで、患者さんが安心、納得しながら医療を受けられる、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体の状態を共有することで、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

槇野　久士

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

槇野久士[1]、細田公則[1]、野口倫生[1]、松原正樹[1]、肥塚諒[1]、橡谷真由[1]、大谷弥里[1]、南学[1]、大前勝弘[1]、朝倉こう子[1]、西村美樹[1]、水田浩美[1]、小西利佳[1]、大屋藍子[2]、嶋大樹[2]、津田菜摘[2]

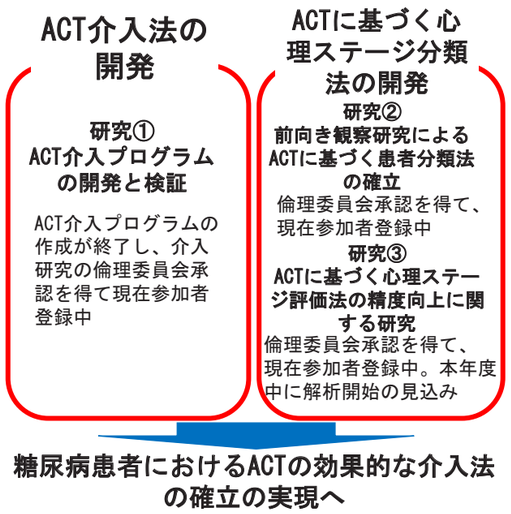
1 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター、2 学校法人同志社 同志社大学

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、ACT による指導プロトコールを完成させ、現在倫理委員会の承認を得て参加者の募集を行っている。登録は本年度中に修了する見込みであり、来年度以降、この研究を推進し、我々の作成した ACT 介入プログラムの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ールを完成させ倫理委員会承認を得て現在登録中である。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な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し、糖尿病管理の質の向上につなげることができる。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、現在プロトコールが確定し倫理委員会申承認を得て登録を開始しており、本年度中に登録を終え解析を開始できる見込みであるが、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ストラテジー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・利用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

宮本恵宏[1]、岡村智教[2]、冨田努[1]、渡邉至[1]、姉﨑久敬[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

この事業では、個人の PHR（Personal Health Record：生活習慣や血圧、体重などの健康データ）により得られた情報に基づく健康支援と、集団の健康情報をベースとした個人の相対健康評価を行う。集団の健康情報は、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る。個人の情報に基づく健康支援アドバイスと、個人が所属する集団の健康情報を組み合わせた介入を実施し、個人の健康行動変容の効果を検する。

[成果と展望]

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、我々がこれまで関西経済連合会 (関経連) と共同で開発してきた集団の健康情報を解析する仮想統合解析基盤システムを活用し、本課題の遂行に資する形で発展させる（図 1）。令和 3 年度では、これまで関経連が主体となって行ってきた事業を、国循が主体となる形で引継ぎ、PHR と連携するためのシステム改修作業を行った。具体的には、企業（健保組合）で設置されるローカルサーバー上で行う解析の設計、多変量分析のための解析の設計、API 構築、などの仮想統合解析基盤システムの構築を実施した。

生活習慣病予防介入研究については、新たに PHR システムの設計を行い、集団情報を活用した PHR に基づく健康支援ツールの開発を実施した（図 2）。PHR 取得に要する同意取得について検討し、関経連と調整の上で企業、組合、参加者の同意取得を行う予定である。

令和 4 年度以降は、集団情報の解析実施、PHR による健康支援の実施を行う予定で、2021 年 12 月時点で、その準備を開始している。これらを踏まえ、収集された健診・レセプトデータおよび PHR データの分析を行う。

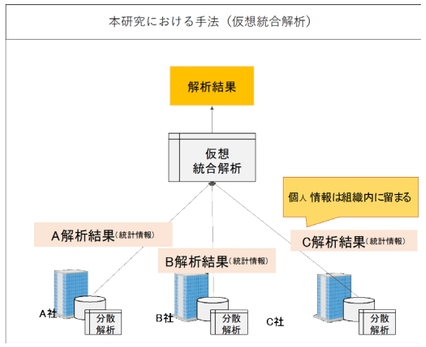


図 1：仮想統合解析システム

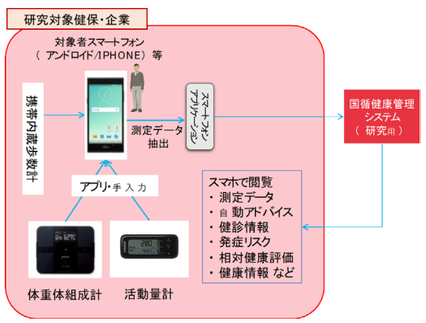


図 2：健康支援 PHR システム

目指している成果

・個人の情報に基づく健康支援と、個人が所属する集団の健康情報を組み合わせ、個別に最適化された健康行動支援システムの構築
・構築された健康行動支援システムの、個人の健康行動変容の効果検証

患者さんに届けたいこと

新型コロナウイルス感染対策が長期化する中で、職域における健康保健事業の環境は大きく変化しており、健康増進事業を行うには個々の生活環境に応じた支援が求められる。本研究では、個別に最適化された健康行動支援と、健康状態のフィードバックを通して、循環器病発症リスクを抑えることを目指している。

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

古賀政利[1]、三輪佳織[1]、高橋篤[1]、吉村壮平[1]、鎌谷洋一郎[2]、松尾龍[3]、冨田努[1]、鴨打正浩[3]、大前勝弘[1]、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

脳卒中は重要な国民病であり、個人ゲノム情報に基づく精密医療の実現が期待される。一方、脳卒中の大半は多因子疾患のため、ゲノム研究の実現には大規模な症例数が必要である。わが国の脳卒中ゲノム研究は個別研究が多く、包括的な情報源がない。本研究は、わが国の脳卒中ゲノム研究の実態調査と既存情報の整理を目的とする。さらに多施設脳出血ゲノム研究基盤を構築し、臨床データに関する統合データベースを作成する。以上の情報化から、脳卒中ゲノム研究データに関するカタログを作成し、情報公開を実施する。情報共有により研究者間の利活用が促進され、将来の脳卒中の個別化医療の実現に寄与することを目指している。

[成果と展望]

本年度の成果は以下の通りである。

① 日本人脳卒中ゲノム研究の情報化

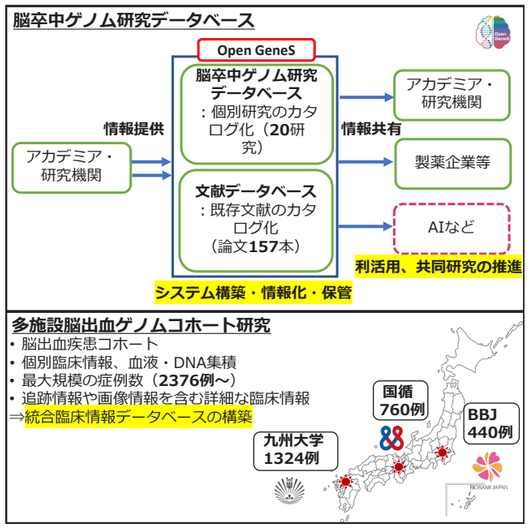
日本神経学会教育施設、日本脳神経外科学会基幹病院の合計 1679 施設を対象にアンケート 1 次調査で脳卒中ゲノム研究の実施を調査し、回答 544 施設中 45 施設が研究を実施していた。令和 3 年度はアンケート 2 次調査を 45 施設に実施した。研究内容（疾患、症例数、臨床情報、生体試料、解析手法、候補遺伝子型、共同研究や遺伝子検査の受入情報）を調査した。39 研究 /33 施設の回答があった。対象疾患は脳梗塞が 20 研究と最多で、もやもや病が 14 研究と次に多かった。解析手法は候補遺伝子解析が 21 研究と最多で、次に SNP アレイを用いた全ゲノム解析が 10 研究であった。候補遺伝子解析の対象遺伝子は RNF213 遺伝子が 14 研究と最多であった。情報公開可能と回答した 20 研究に関して、研究内容のカタログ化を行った。ホームページに公開し、関連学会と連携を図りながら運用する。解決すべき利活用の課題としてゲノム情報の 2 次利用の複雑さが明確になった。

② 日本人脳卒中ゲノム研究に関する既存文献のカタログ化

脳梗塞（76 本）、脳出血（11 本）、脳動脈瘤（8 本）、もやもや病（23 本）、RNF213（12 本）、CADASIL（22 本）の合計 157 本の論文を確認し、既存文献のカタログ化を行った。

③ 多施設脳出血ゲノム研究の臨床情報データベース構築

脳出血表現型の層別化に有用な臨床情報を網羅した統合データベースを作成した。症例集積を継続するとともに、転帰の追跡情報を収集していく。



目指している成果

・研究者間の利活用を促進するための脳卒中ゲノム研究を情報基盤構築
・既存知識の整理や活用のための脳卒中ゲノム研究に関する文献データベース構築
・日本人脳出血の個別化医療実現のための多施設ゲノム研究データベース構築

患者さんに届けたいこと

脳卒中はわが国における死因の第 4 位、寝たきり原因の首位を占める重要な国民病ですが、脳卒中に関するゲノム研究は進んでおらず、遺伝的要因はほとんど解明されていません。本研究により、研究者間でゲノム研究情報を共有し、研究が促進されることが、脳卒中の病態解明と治療開発に繋がります。

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

国立大学法人京都大学

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]、中本裕士[5]、石守崇好[5]、三宅可奈江[5]

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、
5 京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座 (画像診断学・核医学)

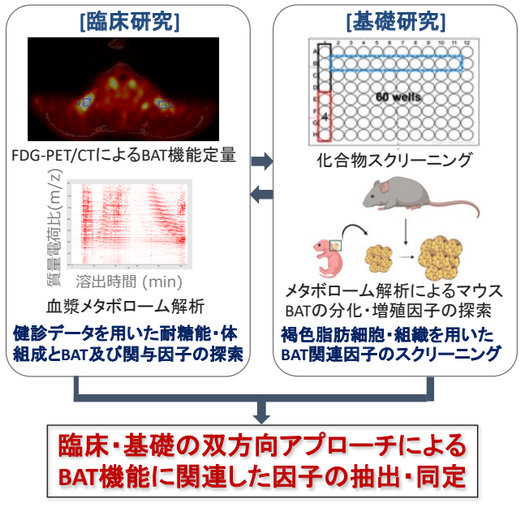
研究概要

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]

臨床研究については、健診受診者のうち、OGTT および FDG-PET/CT を複数回受診した 84 名を対象とした。FDG-PET/CT を用いて、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が、明らかに顕著な取り込みを示した例はみられなかった。そこで、本年度は評価方法の見直しを行い、Metabolic Tumor Volume（MTV）や Total Lesion Glycolysis（TLG）が PET による腫瘍病変の治療効果判定や定量的評価において有用であるとの近年の報告を踏まえ、この手法を BAT 評価に応用するための開発を行っている。また、血漿サンプルを用いたメタボローム解析を行った。耐糖能と相関する代謝産物候補がいくつか見つかっており、今後 BAT 機能との関連を調べる予定である。さらに BAT 機能および重量を非侵襲的に評価するための FDG-PET に代わる新たなプローブの開発に着手した。PET プローブ候補の探索を行い、標識化合物候補としてのコールド体の合成に成功した。現在、この化合物の褐色脂肪細胞・組織への分布などの評価を行っている。

基礎研究については、BAT の活性化および分化・増殖因子のスクリーニングによりヒットした 18 種の化合物について二次スクリーニングを行い、候補化合物を同定した。現在、同定化合物の派生体検索、および細胞による生理・分子学的機序の解明を行っている。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、メタボローム解析および RNA シーケンス解析を行った。現在解析を行っており、いくつかの分化・増殖に関与する候補因子が見つかっている。



目指している成果

- PET プローブを用いた 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

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。PET プローブを用いた BAT 機能の非侵襲的な定量的評価法が開発できれば、健診への活用が期待できる。日本人における生活習慣病の発症予防に向けた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

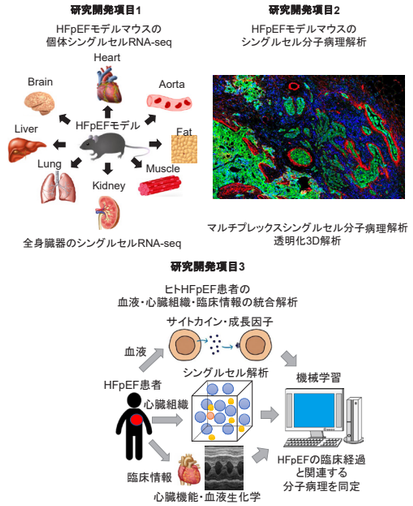
研究概要

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となっています。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 患者を含めた心不全の分子病態を明らかにすることを目指しています。

[成果と展望]

我々は、心筋シングルセル RNA-seq 解析技術の精度を向上させて（Katoh, Komuro et al. Methods Mol Biol. 2021）、Nppa（Natriuretic peptide precursor type A）発現心筋等の特徴付けを行うなど（Hamano, Komuro et al. Sci Rep. 2021）、心不全病態における細胞特異的な遺伝子発現やそれらの機能を解明しました。さらにシングルセル RNA-seq 情報から心臓内に含まれるあらゆる細胞間の分子相互作用を解析し、心臓線維芽細胞が心筋細胞の DNA 損傷を制御する経路を発見しました（Ko, Komuro et al. in revision）。さらに心臓シングルセル RNA-seq データを心不全患者の血液プロテオームデータと統合することによって、心不全の重症度を予測するマーカーを同定しました。これらの技術を HFpEF モデルマウスの個体レベルの病態解明に応用して解析しています。さらに、CRISPR/Cas9 とシングルセル RNA-seq を統合することによって、マウス個体や iPS 心筋を用いて複数の遺伝子機能を一括で解析できるシステムを開発し、各種心不全の病態解明に役立てています。

さらにヒト心不全患者の心臓組織 single-nucleus RNA-seq・血液シングルセル RNA-seq・空間的トランスクリプトーム解析によって、HFpEF を含めた心不全を発症する疾患ごとに異なった分子機序が存在することを明らかにしました。例えば、心臓サルコイドーシスといった炎症性疾患では、肉芽腫において炎症性マクロファージと活性化した CD8 T リンパ球の間の相互作用が病態形成に大きな役割を果たしていると考えられました。また同様に心不全を惹起する疾患であっても、拡張型心筋症と抗がん剤誘発性心筋症では病態が大きく異なります。本研究では、こういった各種心不全の層別化に寄与する分子機序の同定も目指しています。



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。
- HFpEF を含めた心不全病態の層別化に資する血中バイオマーカーの同定
- HFpEF を含めた心不全病態の分子病理像による疾患層別化法の確立
- HFpEF を含めた心不全病態の分子機序を標的とした治療法の開発

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、高齢者に特徴的な心不全の最適な治療戦略を構築していきたいと思います。

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]、福嶌教偉[1]、福嶌五月[1]

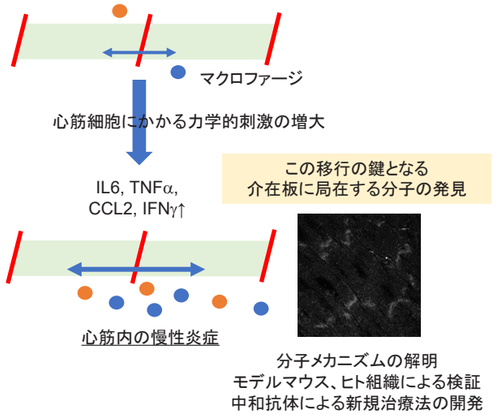
1 国立循環器病研究センター

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]

申請者らが同定したメカノストレスに関わる新規分子の活性増強変異体を心筋細胞で過剰発現するマウスを作成したところ、特徴的な局在をする炎症細胞浸潤と心収縮能の低下を認め、炎症性心疾患のモデルマウスである可能性が示唆されました。さらに、本遺伝子の variant を心筋症患者コホートにて検索したところ、興味深いことに炎症性心筋症の患者 1 名に rare variant を見出しました。当該 variant を導入した遺伝子改変マウスの樹立に成功したため、今後当該 variant の病的意義について検証を進める予定です。これまでの結果は、本課題で解析している分子が、心筋内炎症を制御することを示唆し、その下流の分子メカニズムの解明が望まれます。そこで、過剰発現マウスの心臓を用いて、生化学的に結合タンパク質の探索をすすめており、候補分子の絞り込みがすすんでおり、次年度には分子機構の解明を目指します。また、本分子の発現の変化が実際のヒト重症心不全患者さんの心臓でみられるか検証するために、国立循環器病研究センター心臓外科、移植医療部と検体の採取と解析を行う共同研究も進めております。



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筋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みられますが、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

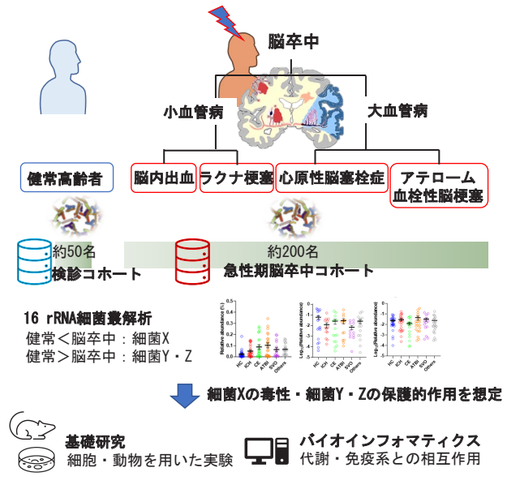
我々は、循環器病のうち最も重篤な疾患の一つである脳卒中の病態解明および治療法の開発に向け、ヒトの体内に常在している細菌叢（ヒトマイクロバイオーム）の影響を調査する研究を実施しています。脳卒中の患者さんから採取した唾液・糞便由来の細菌叢を、健常な方の細菌叢と比較分析し、健康の維持および病気の発症に関連する細菌（叢）を同定する研究をおこなっています。また、脳卒中の再発リスクや合併症に関連する細菌叢を解析する調査も行っています。さらには、動物や細胞を利用した基礎的な実験及びコンピュータによる解析技術を応用して同定された細菌（叢）が、ヒトの代謝経路および免疫系におよぼす影響を研究することで脳卒中の病態解明を目指しています。

[成果と展望]

「脳卒中発症および合併症と口内・腸内細菌叢の関連」を調査する研究を、国立循環器病研究センターおよび関連する医療機関で実施し、令和 3 年度において脳卒中患者 200 症例を登録、唾液・便の細菌叢解を実施しました。また、脳卒中患者の対照となる健常な高齢者として、当センターが実施展開している吹田研究の参加者の中からボランティア募集を行い 50 人に参加頂き、同様に唾液・便の細菌叢解析を実施しました。健常者と脳卒中患者の細菌叢解析データの比較および文献による情報収集を行った結果、脳卒中発症および健康維持に関連すると考えられる複数の細菌（属・種）が明らかになりました。

そのため、次年度以降は本研究で同定された細菌（属・種）が、脳卒中発症や健康維持に寄与するメカニズムを、細菌を用いた動物・細胞実験等の基礎的な研究で検討するとともに、近年目覚ましく発展している予測機能解析やメタボローム解析といったバイオインフォマティクス（生物が持っているさまざまな情報をコンピュータで解析する分野）、機械解析・人工知能等を多用することでヒトの生体の恒常性をつかさどる免疫系や代謝系へ細菌叢が及ぼす影響を検証し、脳卒中の病態解明や治療薬開発に繋がる標的分子の創出を目指します。

また、脳卒中発症だけでなく、その後の QOL（生活の質）に関わる脳卒中再発や合併症と口内・腸内細菌叢との関連を前向き観察研究で調査することで、栄養・リハビリテーションなど適切な治療・予防方法を選択する新規バイオマーカーとしての利用価値を調査します。



目指している成果

共生細菌を介した脳卒中病態の解明
脳卒中発症後の予後と共生細菌叢との関連を調査する縦断的観察研究
将来の脳卒中予後につながる細菌の標的分子の特定

患者さんに届けたいこと

ヒトの共生細菌叢と脳卒中発症および症状悪化との関連性が明らかになることで、将来的には唾液や便による低侵襲の検査で、発症リスクを予測し適切な食事・運動療法など、個別的なプログラムの導入に活用できる可能性を考えています。さらには、脳卒中予防につながるプロバイオティクスの発見につながるよう研究を行っています。

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

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

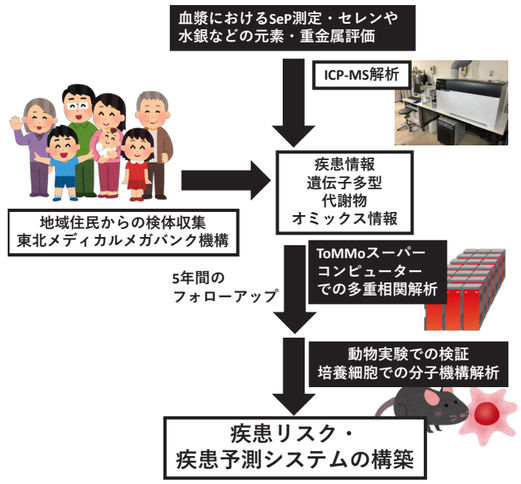
研究概要

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。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”であることが明らかとなった。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、既に取得されている疾患情報、生活習慣、遺伝情報等を踏まえて、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 3 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）の血漿微量元素・重金属濃度の測定を行った。微量元素・重金属濃度の測定には、導入した測定機器（ICP-MS）を用い、前年度に確立した 26 元素の同時測定系により実施した。得られた測定値をスーパーコンピュータに格納し、コホート研究で収集した生活習慣等 770 項目との相関性を解析した。その結果、統計学的な有意差を持つ生活習慣と血漿重金属レベルとの関連性を複数見いだした。同じく確立した ICP-MS 解析系を実験動物にも適応した。生体防御に関わる遺伝子を KO したマウスの血漿における微量元素・重金属濃度の測定を行った結果、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いだした。生体防御に関する遺伝子が複数の微量元素・重金属レベル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。上記コホート研究で見いだされた重金属レベルと生活習慣との関連性について、動物実験での検証を進める。

コホート研究で収集した検体の測定結果と生活習慣との関連性を多重相関解析し、疾患リスクマーカーを探索し、5 年後の生活習慣病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、その分子機構を明らかにする。



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

本研究では、血液中の元素組成から人の健康状態を示す新たな指標を見いだしたいと考えています。これまでの項目に、本研究の新たな概念を加えることで、生活習慣病の発症リスクを示す新たな指標を創成し、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

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[3]

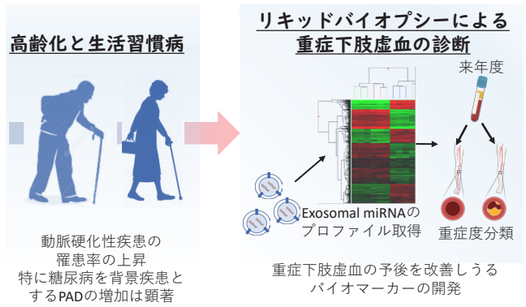
1 東京医科大学、2 旭川医科大学、3 慶應義塾大学

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。さらに、重症度分類に必要な中等症および無症候性患者の exosomal miRNA の解析を行い、従来の画像診断や症状による重症度分類とは異なる分類を確立するため、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 3 年度は、前年度探索を行った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について、検証コホートを用いて確認した。全例糖尿病患者であり、重症下肢虚血と診断された 14 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 8 例の血中 exosomal miRNA の発現プロファイルを次世代シークエンサーにて取得した。その結果、いくつかの miRNA プロファイルは前年度の結果と類似しており、同定した exosomal miRNA の発現プロファイルのバイオマーカーとしての有用性を証明した。さらに、Leave-one-out cross-validation 法という方法を用いて、得られた血中 exosomal miRNA の有用性を評価し、精度 90% 以上の exosomal miRNA がいくつか存在することを明らかにした。また、重症度分類に必要な中等症および無症候性患者の exosomal miRNA プロファイルを同様の手法で得ており、現在、それらプロファイルの詳細な解析を行っている。これらの解析結果から、自覚症状によって規定される PAD の重症度を適切に分類し、適切な治療を施すためのバイオマーカーを開発する。



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]、長﨑正朗[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

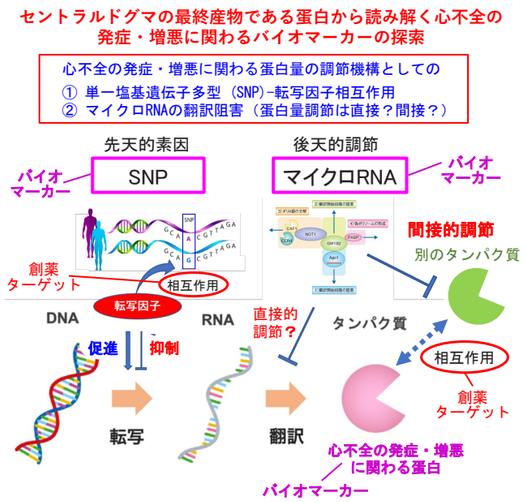
上記②の結果に基づき心不全リスク層別化蛋白アレイ作成を開始した。

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。



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的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]、片岡大治[1]、太田剛史[1]、村松圭司[2]、下川能史[3]

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 学校法人産業医科大学、3 国立大学法人九州大学

研究概要

脳卒中は本邦の死亡率の第四位、要介護の原因は第一位であり、健康寿命の延伸を測る上で、脳卒中や心疾患を含めた循環器病の予後予測を行い、リスクに応じた個別化医療の提案が重要となる。

本邦には、退院以後の循環器病の発症・再発を長期的に追跡する縦断的データベースは存在せず、予後予測を困難にしている。近年の報告では、偶発的に発見される無症候性脳梗塞は、虚血性脳卒中を含む心血管疾患、血管死のリスクとなることが報告されている。

本研究では、包括医療費支払い制度（DPC）から得られたデータに長期的な繋がりを持たせ、循環器病の発生を予測するモデルを開発する。国立循環器病研究センター（以下、国循）の症例を対象とし、検査値や画像も含めたモデルの開発を目指す。

[成果と展望]

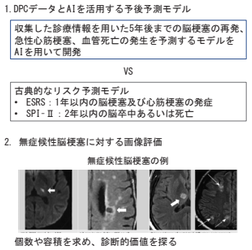
脳卒中に関する DPC データの収集に継続的に参加している病院を対象に、直近 3 年間（2017 ～ 2019 年度）に脳梗塞で緊急入院となった 383,061 名を対象に縦断的データベースを構築した。そのうち 51,411 名は同じ病院へ緊急再入院となっており、最多で 33 回入退院を繰り返す症例もあった。

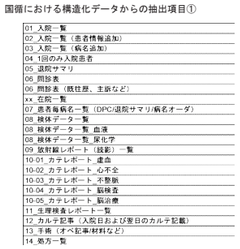
年齢や併存疾患のみを用いた脳梗塞の予後を予測するスコア（SPI-Ⅱ、ESRS）を用いると、1 ～ 10 年以内の死亡や脳梗塞の再発、心筋梗塞の発症を予測できると報告されている。

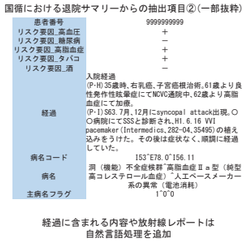
このスコアを DPC データで作成した縦断的データベースで評価したところ、再入院とならなかった 300,445 名での SPI- Ⅱの中央値 7(IQR:5-11)、ESRS の中央値 5(IQR:4-7) であったのに対し、複数回入院となった 51,411 症例での SPI- Ⅱの中央値 8(IQR:5-12)、ESRS の中央値 6(IQR:4-8) であった。今後は対象となる年度を追加するとともに、新たな予測モデルの作成が必要となることが示唆された。

国循内では、2010 ～ 2018 年度に脳梗塞で入院となった症例は 6,351 名であり、カルテ内の構造化されているデータの利用と自然言語処理を併用して詳細な縦断的データベースの構築を行うこととした。構造化データから、DPC では不足している採血や来院時の血圧などのほか、退院サマリーや画像診断に記載された医療情報を症例ごとに抽出することが可能となった。

予後予測の際に重要となる脳梗塞発症時の重症度や脳梗塞の病型、閉塞している血管の部位や発症時の症状などは、退院サマリーや画像診断レポートの文字情報から自然言語処理を用いた抽出を行うほか、無症候性脳梗塞の画像評価も含め、より精度の高いモデルの作成を目指す。







目指している成果

1. DPC データと AI を活用する予後予測モデル
AI による時系列データの解析を通じて予後予測モデルを構築し、古典的予測モデルによって得られる脳梗塞の再発や循環器病の発症や死亡の発症の予測精度を比較
2. 国循における予後予測モデル
脳画像を用いて無症候性脳梗塞の病変の個数や容積を求め、詳細な医療情報を含む予後予測モデルを構築する

患者さんに届けたいこと

本研究は、従来の医療データを時系列で連結するほか、既に蓄積されている脳画像情報を統合することで、より精度の高いリスク評価が可能となることを目指している。この基盤を用いて超高齢社会における健康寿命の延伸に向け、脳卒中における個別化医療の推進を目指します。

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

片岡大治 [1]、西村邦宏 [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

脳動脈瘤は脳の血管に生じる膨らみで、破裂によりくも膜下出血を引き起こす。本研究の目的は、脳動脈瘤ビッグデータと人工知能（AI）を用いて、増大や破裂を起こす”危ない”脳動脈瘤を予測するシステムを開発することである。

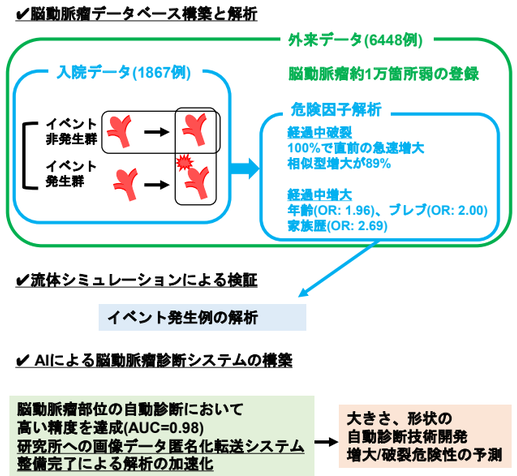
① データベースを整備し、増大や破裂を起こしたイベント群と、変化の無い非イベント群に分類する。増大や破裂につながる因子を調べる。
② AI を用いて脳動脈瘤の部位、大きさ、形状の自動診断システムを構築する。イベント群の血管及び脳動脈瘤形状変化の特徴を AI により分析する。
③ 流体シミュレーションにより、形状変化の特徴が脳動脈瘤増大や破裂に関係するか検討する。
④ 得られた因子をもとにイベント発生を予測するシステムを開発し、前向き研究で検証する。

[成果と展望]

A) 脳動脈瘤患者入院データベースとして 1867 症例、2271 脳動脈瘤の登録を完了した。また外来データベースとして 6448 症例を登録した。入院データベースのうち経過中増大した脳動脈瘤は 12.6% であり、増大の危険因子として年齢、ブレブ (不整形状) 有無、くも膜下出血家族歴が同定された。さらに経過中破裂群、非破裂群で形状変化パターンや速度に違いがあることが分かった。流体シミュレーションによる解析を追加し、これらの特徴が脳動脈瘤壁に与える変化を調べていく。

B) 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自動匿名化し研究所へ転送する技術を開発した。MRI 画像を使用し、AI により脳動脈瘤の部位を自動診断するアルゴリズムを作成し、その診断能力の評価を行った。手法として Residual Network 法と Bounding Box 法 (脳動脈瘤を自動で囲い込む手法) を使用した 2 段階のアルゴリズムを用いた。脳動脈瘤患者 334 症例 (432 脳動脈瘤) を使用し、3 分割交差検証を行い、AUC=0.98 という高い精度を達成することができた。今後は解析症例数を 1000 症例まで増やし論文報告する予定である。

C) 実際の脳動脈瘤と AI 自動診断による脳動脈瘤の重複率を測定すると、平均 62% の結果であった。最大径 8mm で 80% と高い重複率を得たが、3mm 以下、10mm 以上で 60% 以下であり改善の余地があると考えられた。AI 自動診断による脳動脈瘤形状を、実際の脳動脈瘤形状に近づけることで、大きさと形状の自動診断につなげていく。



目指している成果

脳動脈瘤や周囲血管の経時的形状変化を、人工知能 (AI) 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、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

国立大学法人東北大学

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]、阿山晴取 [4]、土谷智子 [4]

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、4 フィリップス・ジャパン

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、ビックデータの蓄積・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・ビック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]

① 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クデータ解析：従来の自然言語処理エンジンが抱えていた、1）辞書定義の煩雑性 2）SE による専門的な抽出の必要性を解消すべき独自の自然言語処理エンジンを開発した。LSTM ベースの学習手法を使用することで、従来学習開始当初 85%程度の精度であった語彙に関しても、チューニングを従来の 1/3 の程度に短縮し F 値を 95-100%程度で達成可能となるエンジンにより 100 項目程度で充分な精度を達成した。東北大学の約 2 万例の症例に関しての妥当性検証を行う

② AI 機械学習による循環器疾患の心血管イベント (MACE) 予測：心不全症例を対象とし開発したリスク評価モデルでは、従来の予後予測モデル (Seattle heart failure model など) より約 10%程度の精度向上 (5-fold cross validation の AUC 平均値で 0.81) を認めている。予測モデルの予測根拠を把握するために、Diverse Counterfactual Explanations (DiCE) を活用する。心筋梗塞について、繰り返しによる長時間時系列解析モデル（Transfer）を使用することで予測精度向上をはかったモデルを開発する。

③ 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 (T1WI) にて検出される高信号プラーク (high intensity plaque; HIP) 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。深層学習により、誤認知を予防し HIP 陽性領域と非陽性領域を自動検出する連続性抽出プログラムの開発を行っている。本年度は、開発した HIP 抽出プログラムを冠動脈疾患 112 例に用いて 80%を超える検知能力を確認した。次年度は、異なる MRI 装置間での HIP 検出プログラムの抽出精度の向上を目指す。

目指している成果

① 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
② 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
③ 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ています。

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、日本大学

陳和夫[1,2]、黒田知宏[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]、長崎忠雄[1]、砂留広伸[1]

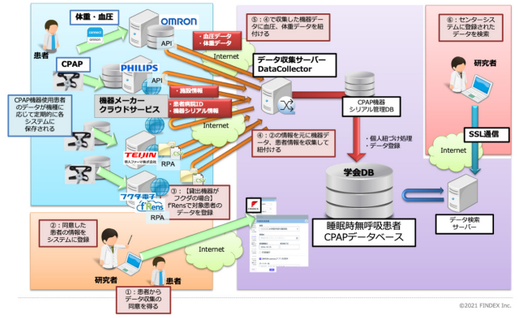
1 京都大学、2 日本大学、3 東京医科大学、4 東京慈恵会医科大学、5 東北大学、6 順天堂大学

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、個人情報を配慮した上で、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]

レジストリを支える情報システムの設計と構築を行った。設計に当たっては、CPAP 機器ベンダ（Phillips, Resmed)、デリバリベンダ（Phillips, 帝人、フクダ)、及び、体重計機器ベンダ（オムロン）と協議を重ね、各社システムに改修の負担をかけないように設計した。データの安全性を高め、活用機会を増やすため、次世代医療基盤法認定匿名加工医療情報作成事業者と接続したバーチャルプライベートクラウド上に実現した。開発システムを図に示す。情報ネットワークに繋がって自らデータ送信が出来る計測装置（IoT：Internet of Things）である CPAP から自動的に機器ベンダ各社の database に集まっているデータを、機器ベンダシステムが API（Application Program Interface）を備えている場合には API を利用してサーバから直接、備えていない場合には診療用閲覧アプリケーションを RPA（Robotic Process Automation）を用いて操作することでデータを収集する仕組みとした。これにより、ユーザがレジストリ組み入れ患者の保有機器 ID 等を CPAP ベンダのシステムからコピー・ペーストして登録するだけで、対象患者のデータが、安全なバーチャルプライベートクラウド上に自動的に保存され、研究者が検索・取得できる仕組みが実現した。CPAP 療法開始睡眠時無呼吸患者の肥満に対する遠隔モニタリングを利用した減量指導のランダム比較実証研究を開始し、60 症例以上を集積した。



API・RPAを活用した開発システム構成
API：Application Program Interface
RPA：Robotic Process Automation

目指している成果

1) 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
2) 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クデータ化を行い、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盤を形成したい。

未活用の循環器・呼吸器系デバイスを利用するプラットフォームの構築

藤生　克仁

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ク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、ビック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。

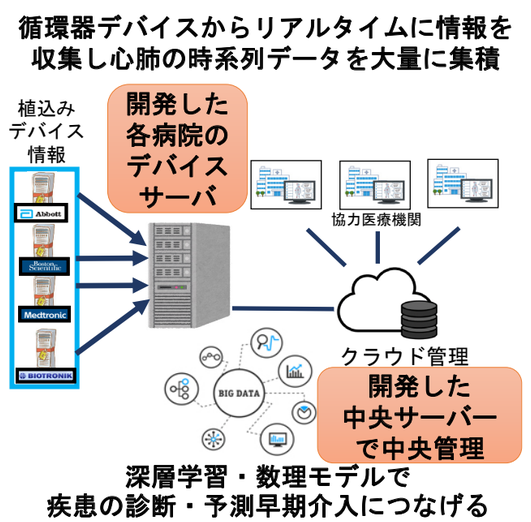
[成果と展望]

本年度は、昨年度に引き続き、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が完了し、各施設にサーバーを設置し、データの収集を行っています。

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し、今年度末までに参加施設からデータを閲覧できる状態になる予定です。

今後は、このシステムを活用し、ペースメーカなどから得られた情報に対して、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。

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。



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の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]、七里守[5]

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、5 榊原記念病院

研究概要

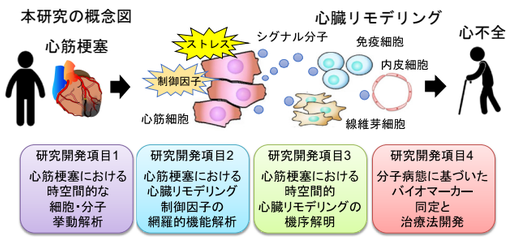
高血圧症・糖尿病・脂質異常症は、動脈硬化の進展を経て心筋梗塞を惹起します。さらに心筋梗塞後に 2 割の患者が心不全に移行し、心臓疾患の終末像である心不全の半数以上を心筋梗塞後の患者が占めています。しかしながら、心筋梗塞後に惹起される心不全の分子メカニズムが不明であるために、それを標的とした疾患層別化や治療法開発がなされていません。本研究の目的は、我々が構築してきた spatial transcriptomics・シングルセル RNA-seq・マルチプレックスシングルセル分子病理解析・in vivo Perturb-Seq システム（網羅的遺伝子機能解析）を用いて心筋梗塞後の心臓リモデリング機序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

[成果と展望]

我々は、マウス心筋梗塞モデルの心臓組織を用いて梗塞巣・遠隔部とわけて細胞を単離してシングルセル RNA-seq 解析を実施するとともに、組織における空間的な位置関係を保ったまま全遺伝子発現を解析する空間的トランスクリプトーム解析を実施し、心筋梗塞後の時間的・空間的に生じる細胞レベルの遺伝子発現変化を明らかにしました。そのデータを解析することで梗塞境界部の心筋細胞で生じるメカノセンシング遺伝子の発現上昇を明らかにし、その遺伝子をノックダウンすると心筋梗塞後の病的リモデリングが増悪することを見出しました。以上より、心筋梗塞後の梗塞境界部で生じる代償機構を解明することに成功しました（Nomura et al. in revision）。

さらに心臓シングルセル RNA-seq 解析の結果、心臓線維芽細胞が心筋細胞の DNA 損傷を制御する機序を解明し、心筋梗塞後の空間的トランスクリプトーム解析の結果、この機序が梗塞巣で生じていることが判明しました。さらに同部位の心筋細胞が分泌するサイトカインのうち、心不全の重症化を促進する因子を同定しました（Nomura et al. in revision）。

さらに CRISPR/Cas9 とシングルセル RNA-seq を統合することで心臓における遺伝子機能を網羅的に解析するシステムを構築し、心筋梗塞後に生じる様々な病態に関連する遺伝子の機能を探索しています。また我々のシステムで同定した分子が、臨床現場における心筋梗塞後の心臓リモデリングを予測できるかどうか検証する臨床研究を実施しています。



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。

血管内皮細胞ウィ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]

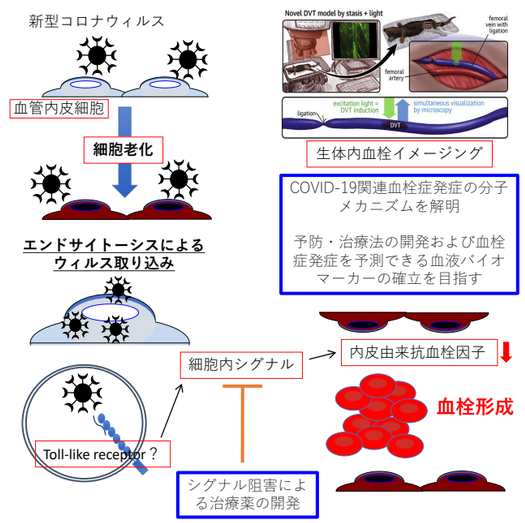
1 京都府立医科大学、2 神戸薬科大学

研究概要

新型コロナウィルス感染症（COVID-19）は現在も世界中で猛威を振るっている。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、そのメカニズムは未だ明らかとされていない。本研究では、血管内皮細胞への新型コロナウィ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、新型コロナウィ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。またワクチン接種に関連する血栓症発症メカニズムについても解析を行う。

[成果と展望]

昨年に引き続き、新型コロナウィルス（SARS-CoV-2）の血管内皮細胞への感染について検討を進めた。SARS-CoV-2 は血管内皮細胞に感染するが、その感染効率は比較的低く、また感染から 72 時間後にはほぼ細胞内から消失することがわかった。電子顕微鏡による観察では感染から 48 時間が経過してもウィルス粒子はエンドソーム内に留まったままであることが示唆された。老化血管内皮細胞では SARS-CoV-2 の感染効率が増大しており、特に感染早期には若い内皮細胞に比べて細胞内に侵入したウィルス RNA 量が約 800 倍に増加していた。RNA シーケンスを用いて、SARS-CoV-2 感染による血管内皮細胞中の遺伝子発現変化を網羅的に解析した結果、ウィルスがほぼ消失した感染 72 時間後においても多くの遺伝子発現に影響が及んでいることがわかった。その影響は老化血管内皮細胞でより大きく、血栓形成に関わる遺伝子群の発現も有意に変動していた。これら結果から高齢者では血管内皮細胞への SARS-CoV-2 感染とその結果引き起こされる内皮細胞機能異常が増悪しており、このことが高齢者において COVID-19 の重症化率が高くなる要因の 1 つであると考えられた。今後はエンドソーム内に留まった SARS-CoV-2 が内皮細胞の遺伝子発現に影響を及ぼすシグナル経路を明らかとし、ウィルス感染による内皮機能障害を予防するための治療薬開発に繋げたいと考えている。



目指している成果

- 新型コロナウィ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ィ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
- 新型コロナウィルス感染症が高齢者で重症化するメカニズムの解明とその予防法の開発

患者さんに届けたいこと

新型コロナウィルス感染症は、高齢者を中心に多くの方々の命を奪いました。現在我が国では感染が制御されつつありますが、新たな変異株も出現し、まだ余談を許さない状況です。重症化に関わ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]、安本篤史[7]

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、7 北海道大学

研究概要

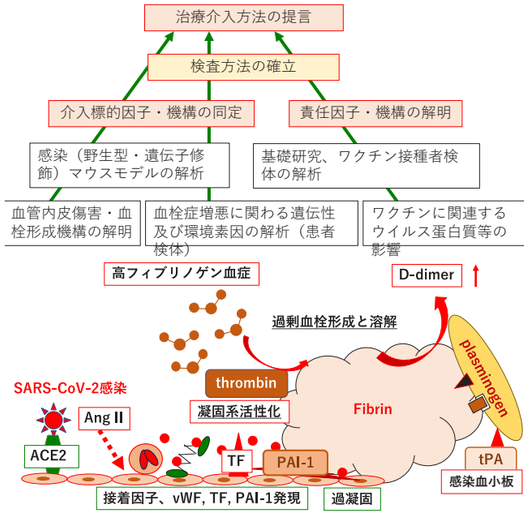
新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症における血栓症発症を病態発現・増悪の鍵因子と捉え、特有の血管内皮傷害を中心とした血栓症発症機構を基礎的研究で解明すると共に、臨床検体を用いて血栓症増悪因子の同定を試みる。最終的に血栓症発症及び増悪両過程に関わる因子あるいは機構の迅速検査法を確立し、治療介入方法を提言する。具体的には、(1) 感染に伴う内皮機能傷害を解析し、(2) 感染モデルマウス（野生型および凝固線溶系の遺伝子欠損マウス）を作成して血管内皮細胞障害及び血栓形成機序を解析し、(3) 患者検体の凝固・線溶関連因子の遺伝子多型とプロテオミクスにより血栓症発症・増悪に関わる因子の同定を試みる。(4) ワクチンで発現するウイルスタンパク等の影響を解析する。

[成果と展望]

(1) SARS-CoV-2 感染に伴う内皮細胞障害をアンギオテンシン転換酵素 2 (ACE2) の機能低下、抗血栓性因子であるトロンボモジュリンおよび向血栓性因子であるフォンビレブランド因子に着目し解析している。また血小板あるいは巨核球への感染と血小板の機能変化を解析している。スパイク蛋白質単独刺激では内皮障害は明らかでなく、同蛋白質被覆流路では流速下で血小板凝集を認めた。

(2) 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。本年度は主に石川、富山を中心に検体取集症例数 482 例 (そのうち中等症 II 以上は 86 例) 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し、解析を開始した。

(3) ワクチンで発現するウイルスタンパク等の影響を解析するため、おおよそ 900 検体のワクチン（ファイザー及びモデルナ社製）一回目接種後 2 − 3 週間（2 回目接種前）の正常人ボランティアの検体を収集した。ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症 (VITT) 発症の原因になる抗血小板第 4 因子抗体 (aPF4) は陽性率 1.2% と既報 (5-7%) より低く、抗リン脂質抗体 (aPL) 陽性率は 6.7% であった。心筋障害の指標として測定したトロポニン T 値は 3.4% が基準値以上であった。同時に VITT 疑いの 32 紹介症例の解析では、aPF4 12.5%, aPL 31.3% と高率であり、内 1 例（アストラゼネカ社製ワクチン接種者）を VITT と診断した。



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、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、最終的にこれら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。またワクチン接種後の血栓症発症機構も解析する。

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。

急性期脳梗塞における自動トリアージに向けた革新的診断技術の開発

石井　暁

京都大学大学院医学研究科

石井暁[1]、大川将和[1]、桝本潤[2]、伊藤広貴[2]、成行書史[2]、村田千織[2]、北村嘉郎[2]、橘篤志[2]、淵上卓也[2]

1 京都大学大学院医学研究科、2 富士フィルム株式会社

研究概要

本邦では毎年 25-30 万人が新たに脳卒中を発症しており、要介護の原因の第一位である。脳卒中の 65% 程度を占めるのが脳梗塞であり、その中で特に重篤な病態を呈するのが脳主幹動脈閉塞である。診断確定後、直ちに機械的血栓回収療法などの再灌流治療に行うことが必要である。しかし、頭部 CT にて虚血領域のサイズ、閉塞血管の部位を短時間に、かつ正確に診断することは必ずしも容易ではない。このような状況から脳梗塞急性期における画像診断を補助するソフトウェアの必要性は高い。本研究では、様々な画像解析・機械学習技術を用いて、以下の 2 つのソフトウェア開発及び性能検証を目的とする。

① 頭部単純 CT から虚血領域を自動検出するソフトウェア
② 頭部単純 CT から主幹動脈閉塞を自動検出するソフトウェア

[成果と展望]

京都大学医学部附属病院を研究機関、神戸市立医療センター中央市民病院、小倉記念病院、康生会武田病院を研究協力機関として後ろ向き症例集積研究（研究名称「脳梗塞及び脳主幹動脈閉塞を対象とした画像診断支援技術の開発と有用性の評価」）を既に開始しており (2020 年 6 月に医の倫理委員会承認)、2009 年〜 2020 年までに研究機関・研究協力機関で治療を受けた、脳梗塞患者の臨床情報及び画像情報を集積したデータベース構築を開始している。本研究の登録症例は 860 例である。基本的データ (年齢、性別、閉塞部位、神経学的重症度) に加えて、発症時間、来院時間、画像検査施行時間、治療開始時間などの詳細な時間データに加えて、臨床予後 (90 日後機能的予後) の情報も収集した。

上記で収集したデータベースに基づき、①脳梗塞自動検出ソフトウェア (図 1) / ②主幹動脈閉塞自動検出ソフトウェア開発 (図 2) を開始した。学習データの中で既に頭部 CT における急性期脳梗塞の証左となる早期虚血性変化を検出するアルゴリズムは一定以上の精度を達成している。中間結果ではあるが、91 例での中間解析結果：ASPECTS 合計点の一致性は級内相関係数 0.81、脳梗塞巣体積一致度は 0.71 を達成している (図 1)。主幹動脈閉塞自動検出アルゴリズムについても開発を開始した。血栓部位に特異的ないわゆる hyperdense sign を用いた閉塞部位診断アルゴリズムを開発し、学習用データ 147 例、評価用データ 74 例、非脳梗塞症例 20 例を用いた解析を行った。現時点では感度 0.57 特異度 0.95 程度であった (図 2)。

今後、ますます症例数を増加して解析を行い、精度の向上を図り、2024 年の医療機器としての承認を目指している (図 3)。

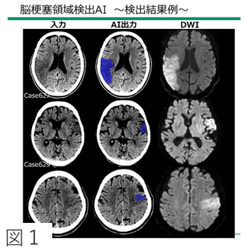


図 1

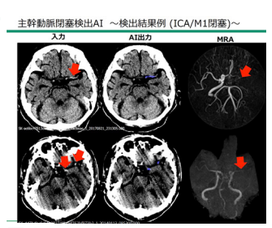


図 2

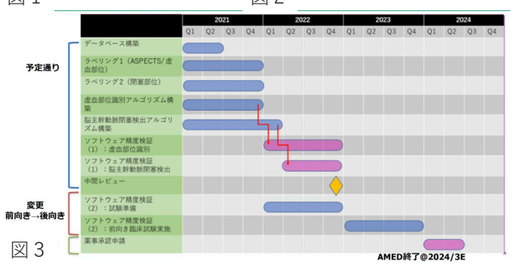


図 3

目指している成果

本課題で開発中のソフトウェアのうち、低信号検出ソフトは既に 富士フィルム社製 VINCENT に実装済みであり、本課題で十分な精度を確認した後に「脳梗塞検出ソフト」としての医療機器承認を目指している。閉塞部位診断についても、本課題における後ろ向き性能評価での医療機器承認を目指している。

患者さんに届けたいこと

急性期脳梗塞の血管内治療、すなわち機械的血栓回収術の有効性については既に確立済みであり、本ソフトウェアによりより多くの患者が短時間に正確な診断を受けて、治療を享受できるようにしたい。

過栄養による肝細胞死の様式変容とその生活習慣病発症・増悪のメカニズムの解明

稲葉　有香

国立大学法人金沢大学

稲葉有香[1]、土屋晃介[1]

1 国立大学法人金沢大学

研究概要

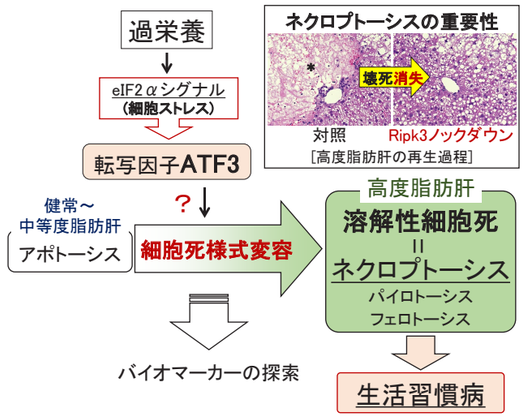
過栄養は、代謝関連臓器において細胞死を誘導し、生活習慣病病態に関与する。肝臓での細胞死は、脂肪肝の重症度に応じて、アポトーシスから溶解性細胞死へとその様式が変化する。溶解性細胞死は、非アルコール性脂肪肝炎の病因となるだけでなく、個体レベルでのインスリン抵抗性を引き起こす。我々は、脂肪肝における溶解性細胞死が、eIF2 α を介した細胞ストレスシグナルにより制御されることを見出している。しかし、この溶解性細胞死の様式や病態における役割、また、細胞死の様式変容の制御メカニズムは明らかではない。本研究では、過栄養による肝細胞死の様式変容制御メカニズムの解明を目的とした。さらに、その生活習慣病病態における役割と治療標的としての有用性の解明を目指す。

[成果と展望]

本研究の目的は、過栄養による肝細胞死の様式変容とその生活習慣病発症・増悪のメカニズムの解明である。本年度は、高度脂肪肝で発症する溶解性細胞死の細胞死様式の特定を行った。溶解性細胞死として、ネクロプトーシス・パイロトーシス・フェロトーシスといった「制御された細胞死」が知られている。我々は、高度脂肪肝において、ネクロプトーシスの制御因子 Ripk3 の発現が増加することを見出している。今回、高度脂肪肝での Ripk3 ノックダウンによる検討から、高度脂肪肝で発症する溶解性細胞死がネクロプトーシスであることを明らかにした。また、eIF2 α リン酸化を介した細胞ストレスが、脂肪肝での肝細胞死誘導に重要であり、高度脂肪肝では、その下流の転写因子 Atf3 発現が著増することを見出している。そこで、肝 Atf3 欠損マウスに対して、食餌性に高度脂肪肝を誘導し、肝細胞死誘導における Atf3 の役割を検討した。肝 Atf3 欠損群では、対照群で認められた溶解性肝細胞死及び広汎な壊死巣が共に消失した。また、アポトーシス関連因子には差を認めないもののネクロプトーシス関連因子が抑制された。以上の結果は、高度脂肪肝で発症する溶解性細胞死が Ripk3 依存的なネクロプトーシスであり、その発症に Atf3 が重要な役割を担うことを示唆している。今後は、Atf3 による高度脂肪肝でのネクロプトーシス制御メカニズムの検討を進める。

さらに、肝細胞死の様式変容をモニターする為、ネクロプトーシス制御因子 Ripk3 のレポーターマウスを作成した。今後、バイオマーカーの探索の為の条件検討を行っていく。

過栄養による細胞死様式変容メカニズムの解明



目指している成果

・生活習慣病の発症・増悪における、肝細胞死の様式変容の役割の解明
・過栄養による肝細胞死の様式変容とその制御メカニズムの解明
・過栄養による肝細胞死の様式変容の指標となるバイオマーカーの同定
・肝インスリン抵抗性や非アルコール性脂肪肝炎の新規な病態理解と治療標的の解明

患者さんに届けたいこと

過栄養により誘導される細胞死は、ストレス強度により、細胞死の様式が変化します。代謝関連臓器における細胞死の様式変容は、生活習慣病病態に関連します。すなわち、細胞死の様式変容の制御メカニズムを解明することは、生活習慣病の治療標的の解明に繋がるものと期待できます。

心不全が不治であることの病態解明と治療標的の同定

中山　幸輝

国立大学法人　東京大学

中山幸輝[1]、藤生克仁[1]

1 東京大学

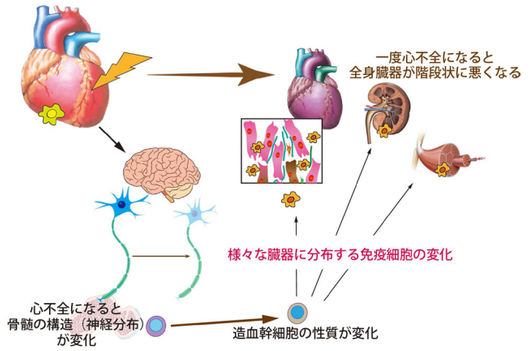
研究概要

高齢化に伴って心不全の罹患率は増加し、医療経済を逼迫させている。心不全は、発症すると入退院を繰り返し、腎不全やフレイルなどの全身合併症が進展し、最終的に悪液質に至る不治の病である。心不全を発症すると、完全には元に戻らない病態生理が形成され、それが共通基盤となって、様々な臓器横断的に合併症を発症させるという仮説を立てた。心不全時の骨髄の造血幹細胞の変化に注目し、そこから分化した各臓器の間質に存在する組織マクロファージの表現型が変わることで炎症を引き起こすことを見出した。心臓のみではなく、慢性炎症という全身疾患に対する治療介入を目指すことによって、新たな心不全治療の同定を図る。

[成果と展望]

心不全を起こしたマウスの骨髄造血幹細胞移植を行うと、野生型マウスの移植群と比較して、心臓において線維化を引き起こすことを見出した。①心臓の間質に存在する免疫細胞の一細胞発現解析をすることにより、心不全骨髄由来の単球は心臓保護的な心臓マクロファージに分化しにくいことが分かった。②さらに、造血幹細胞のクローンごとにどのように分化するかを解析すると、すべての単球が等しく心臓マクロファージに分化できるわけではなく、成熟した心臓マクロファージに分化できる造血幹細胞は限定的であることが分かった。③また、心不全骨髄移植は、心臓のみならず、心不全に合併する腎不全をも悪化させることが分かった。

以上のことから、心不全を起こした際に、造血幹細胞がどのように、なぜ変化するのかを解析することは心不全に伴う全身疾患の治療の上でも重要であるが、④心不全を起こしたマウスでは骨髄内の交感神経の活性が低下していることが分かった。これにより、骨髄内で造血幹細胞の機能維持のために必要な活性型 TGF β の発現が同時に低下することを見出した。心不全時の造血幹細胞の発現変化は、TGF β を抑制した時の造血幹細胞と非常に似ていることも、このパスウェイが関与していることを支持した。一度心不全を発症すると引き起こされる、骨髄での構造変化が元に戻れないことで、心不全を含めた全身合併症の進展に共通基盤を与えると考え、さらにその詳細な分子機構や、神経の中枢での変化の解析を行っていく。



目指している成果

これまでの心不全治療が対象とした、心筋やさまざまな神経内分泌物質を対象とするのではなく、心不全を全身疾患と捉えて、その共通基盤となっている造血幹細胞の変化を、新たな心不全の治療標的として介入することを目指す。

患者さんに届けたいこと

一度心不全を発症すると、厳格な生活習慣の管理を行なっても、様々なストレスが原因で入院を繰り返してしまいます。我々は、全身の臓器のメンテナンスに重要な免疫細胞の大元である骨髄の造血幹細胞が、心不全になると変化してしまうことに注目しました。変わってしまった骨髄の状態を元に戻すことによって新しい治療開発が目指せると考えます。

細胞外マトリクスを介した血管リモデリング機構の解明と加齢変化の解析

山城　義人

国立大学法人筑波大学

山城義人[1]、森英一朗[2]、嶋田亜也[2]、服部奈緒子[3]

1 国立大学法人筑波大学・生存ダイナミクス研究センター、2 公立大学法人奈良県立医科大学・医学部、
3 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所

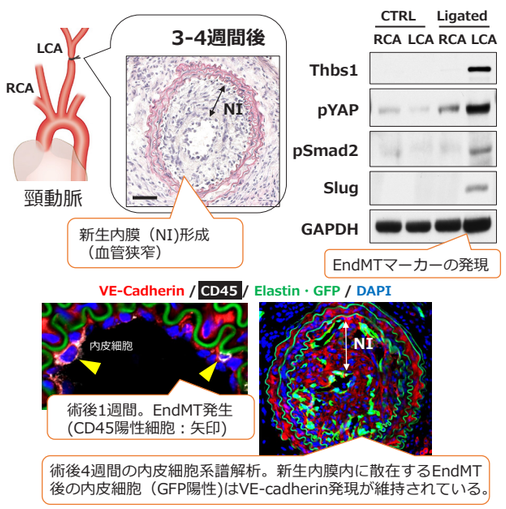
研究概要

生活習慣の悪化や加齢に伴う高血圧、動脈硬化症、血管狭窄症、大動脈瘤といった血管病態の罹患者数が年々増加傾向にあるが、各疾患の分子病態に基づいた効果的な治療法の開発には至っていない。血管壁は様々なメカニカルストレスに晒されながら、血管機能を保っており、その制御機構（血管リモデリング）の破綻が血管病態発生の根本原因ではないかと注目されている。一方、最新の知見として、細胞外マトリクスが細胞のメカニカルストレス応答に重要な役割を担うことを見出している。そこで、本研究では、加齢に伴う血管病態発生の分子メカニズムとメカニカルストレス応答に関与する細胞外マトリクスの関連性を明らかにし、新しい治療法開発への基盤を構築することを目指す。

[成果と展望]

本研究は、血管病態発生に起因する根本原理（血管リモデリング機構の破綻）を、細胞外マトリクスが担う血管リモデリング（メカニカルストレス応答）制御の視点から明らかにし、新しい治療法開発の基盤を築く。そのため、細胞外マトリクス Thrombospondin-1 を介した転写調節因子 YAP の制御機構に着眼し、３つ（圧負荷、狭窄、動脈瘤）の血管障害マウスモデルを用いて病態形成の分子メカニズムを解析する。

本年度（令和３年度）は、新生内膜形成マウス（血管狭窄）モデルにおける、内皮間葉転換（EndMT）発生と血管狭窄のメカニズム解明を行った（図）。内皮細胞の系譜解析により、頸動脈結紮後の血管狭窄が、内皮細胞に起因することを明らかにした。また、血流停止に伴う低酸素環境が、内皮細胞の EndMT を引き起こし血管狭窄を誘導することを明らかにした。低酸素誘導性の EndMT は、内皮細胞間接着が保たれたままであった（部分的な EndMT と呼ばれる）。また、白血球マーカーとして知られる CD45 発現が、この部分的な EndMT 中に観察され、CD45 発現とそれに伴うインテグリン a11・SHARPIN の複合体形成が内皮細胞の細胞間接着を維持することに必要であることを見出した。上記の知見は、血管狭窄の原因となる新生内膜細胞の由来を明らかにするとともに、EndMT 機構の新しい分子メカニズムを明らかにしたものであり、今後の治療法確立に応用することが期待できる。



目指している成果

・血管狭窄の病態解明
・血管狭窄の治療標的分子の同定

患者さんに届けたいこと

「人は血管と共に老いる」と良く言われますが、加齢と血管病態発症の因果関係は不明です。私共の研究成果により、加齢に伴う生体内での細胞外マトリクスの役割を明らかにし、病態発症との関連性を明らかにすることによって、新しい治療法開発に繋げることが期待できます。

運動効果模倣薬の開発を目指した運動による生活習慣病改善機構の解析

小川　渉

神戸大学

小川渉[1]、平田悠[1]

1 神戸大学大学院医学研究科

研究概要

運動の不足は生活習慣病の重要な発症原因であり、また適度な運動は生活習慣病の重要な治療法です。骨格筋に対して、運動に似た効果を及ぼす薬剤が開発できれば、生活習慣病の優れた治療薬になると考えらます。

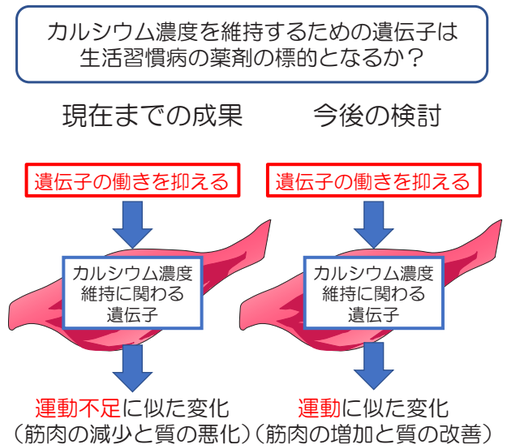
代表者は、筋肉を強制的に動かなくすると、筋肉細胞内のカルシウム濃度が低下すること、また、筋肉細胞内カルシウム濃度を一定に保つという作用を持つ遺伝子を働かなくしたマウスでは、筋肉量が減少することを発見しました。

本研究はこのような発見に基いて、筋肉細胞内カルシウム濃度を維持する遺伝子の機能を強めるような薬剤が、筋肉量の増加や良好な筋肉の質の維持といった、運動に似た作用をもたらすかについて検討します。

[成果と展望]

特殊な薬剤を投与すると、筋肉でだけ細胞内カルシウム濃度を維持するための遺伝子が働かなくなるマウスを、遺伝子工学技術を用いて作成しました。このマウスでは遺伝子を働かなくしてから、時間と共に筋肉に様々な変化が起こりましたが、そのような変化は筋肉を強制的に動かなくした時の変化と非常に良く似ていました。すなわち、筋肉細胞内カルシウム濃度の低下は、筋肉が動かない時に起こる様々な変化の重要な原因であることが解りました。マウスを運動させると、筋量が増えて筋の質が良くなります。現在、細胞内カルシウム濃度を維持する遺伝子が働かないと、このような運動の良い効果が発揮されなくなるかについて検討しています。

また、上に記したマウスとは逆に、特殊な薬剤を投与すると、筋肉でだけ細胞内カルシウム濃度を維持する遺伝子の働きが強くなるマウスの作成にも取り掛かっています。このマウスでは動かなくても筋肉が減らなくなったり、筋の質が悪化しなくなったりすれば、この遺伝子を活性化させれば運動に似た作用をもたらすということが証明できます。また、動かないときと同様に、太った時にも、筋肉量が減ったり、筋肉の質が悪化したりします。そこで、この現在作成中のマウスを活用し、細胞内カルシウム濃度を維持する遺伝子を活性化すれば、太った時に筋肉が受ける悪い影響を改善することができるかについても検討を進めます。



目指している成果

細胞内カルシウム濃度を維持する遺伝子の働きを強めれば、筋肉に対して運動に似た効果が得られ、それによって、生活習慣病の予防や治療ができるという仮説を明らかにすること。

患者さんに届けたいこと

社会の高齢化が進み、運動不足に基づく生活習慣病患者さんが増加しています。運動が健康に良いことは解っていても、高齢になったり、生活習慣病が発症したりすると運動がしにくくなるというジレンマがあります。この研究をそのような患者さんに役立つ薬の開発に繋げます。

分子組織化に立脚した新しい糖尿病治療薬の開発

長崎　幸夫
筑波大学

長崎幸夫[1]、シャスニ バビータ[1]
1 筑波大学

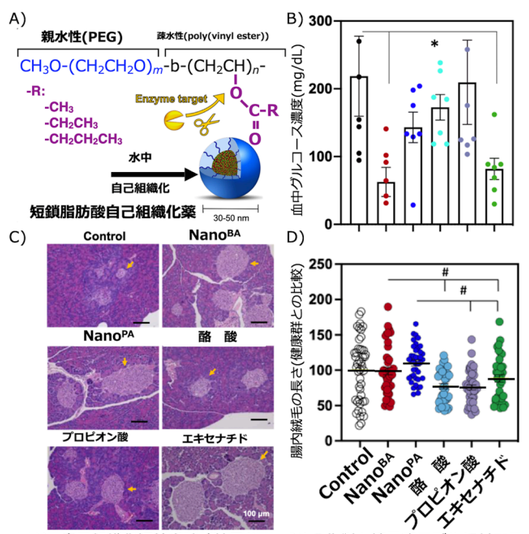
研究概要

薬物は、患者の命を守り、苦痛を軽減するために大きく貢献しています。しかし高い薬効を示す薬ほどその多くは副作用を伴い、患者を苦しめていることも見逃すことが出来ない現実です。私たちの研究では、身体の中で機能している物質の量や分布をうまく制御して治療効果を向上させようとするもので、副作用が少ない治療法を提供しようというものです。この研究では腸内細菌が産生する酪酸などの短鎖脂肪酸をナノ粒子に創り込み、その匂いや速すぎる代謝・排出を抑制し、糖尿病に対する効果を向上させようというものになります（図）。具体的には、ナノ粒子化した酪酸を経口投与することで糖尿病抑制効果が顕著に表れており、本研究ではこの効果の検証と安全性、最適化を進めていきます。

[成果と展望]

令和３年度はまず短鎖脂肪酸を一成分とするナノ粒子を合成し、その安全性を評価しました。ポリエチレングリコール (PEG) 末端にジチオエステル基を導入し、ラジカル連鎖移動重合 (RAFT) 法によりポリ短鎖脂肪酸ビニルを一成分とするポリマーを合成しました。合成したポリマーは親水性 PEG と疎水性ポリ（短鎖脂肪酸ビニル）(PVSCFA) を有する両親媒性のため、水中で自己組織化し、数十ナノメートルサイズの粒子を形成しました。このナノ粒子は酸性からアルカリ性までの溶液中で崩壊することなく、安定でありました（図省略）。この結果は短鎖脂肪酸ナノ粒子 (Nanoと略記) が、胃の中では崩壊することなく、腸にまで安定に到達することを示しています。次にこのようにして作製したナノ粒子の安全性を検討しました。ナノ粒子は図に示した予備的試験で効果を示した酪酸をベースとしたナノ粒子を用いました。

C57BL/6J マウス (オス) を用い、1.1 mmol-BA/kg ～ 9.1 mmol-BA/kg 濃度の 4 群 (n=6) に酪酸 (BA) 及び NanoBA を静脈投与した後 2 週間経過観察を行いました。体重増加および摂餌量に優位差はでませんでした。顕著な事象として BA 投与マウスは脾臓重量及び ALT が増加傾向にあり、LDH、CPK も増加傾向が見られました。Nano では血小板が投与量依存的にわずかに上昇が見られたものの、他の指数で投与量依存的な上昇は見られず、BA 投与に比べて毒性が低いといえます（図表は省略）。



図A) 自己組織化短鎖脂肪酸粒子(NanoBA)の作製と糖尿病モデルに対する評価; B) ブドウ糖負荷試験（NanoBAは経口投与でエキセナチドの皮下投与と同等の効果を示した。）; C) ランゲルハンス島のH&E染色図; D) 結腸絨毛長 (NanoBAは正常だが、エキセナチドは副作用が見られる)

目指している成果

・Nano の投与安全性の確認
・投与量・投与スケジュールの最適化
・作用機序の確認
・臓器毒性の確認
・フィードバックして材料設計の最適化

患者さんに届けたいこと

100 年以上前にアスピリンが合成されて以来、有機合成による薬物の開発が行われてきていますが、近年では候補の枯渇が問題になってきています。最近タンパク質などのバイオ医薬品が新たに薬として開発されていますが、数千万円から数億円にも及ぶ薬価の高騰が問題となっています。我々は新たな試みで患者さんに優しく効果の高い薬物創出を目指しています。

慢性腎臓病を合併した冠動脈疾患ベリーハイリスク患者の心血管イベント抑制を目的とした冠動脈 MR プラークイメージングの有効性を検証する多施設前向き無作為化対照試験

野口　暉夫
国立循環器病研究センター

野口暉夫[1]、浅海泰栄[1]、三浦弘之[1]、片岡有[1]、岩井雄大[1]、福田哲也[1]、森田佳明[1]、太田靖利[1]、川﨑英二[2]、松本直也[3]、高瀬圭[4]、大田英揮[4]、星智也[5]、渡部浩明[5]、大下晃[6]、森脇健介[7]、金谷智明[8]、渡邉至[1]、西村邦宏[1]、福井和樹[9]、加藤真吾[9]
1 国立循環器病研究センター、2 新古賀病院、3 日本大学、4 東北大学、5 筑波大学、6 愛媛県立今治病院、7 立命館大学、8 獨協医科大学病院、9 神奈川県立循環器呼吸器病センター

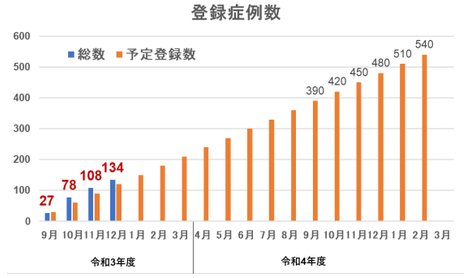
研究概要

慢性腎臓病（以下 CKD）の方は、わが国の死亡原因の上位を占める狭心症・心筋梗塞および脳卒中の危険性が非常に高くなります。このため、CKD の方は心血管病の発生を抑制することが重要です。検査としては CT を行いますが、その際に使用するヨード造影剤は腎臓が悪化してしまった CKD の方の腎機能をさらに悪化する可能性があるために CT 検査を十分にできない状況にあります。この研究は CKD を合併した冠動脈疾患を高い確率で発症しやすい方（冠動脈疾患発症ベリーハイリスクな方）において、造影剤も使用せず被曝も無い MRI を用いる検査によって冠動脈疾患の早期診断、ならびに狭心症 / 心筋梗塞発生の抑制効果を検証することを目的としています。

[成果と展望]

① 倫理委員会承認後より対象患者の登録の開始：令和３年９月10日研究承認後から、推算糸球体濾過量 (eGFR) が 60 mL/ 分 /1.73㎡未満となる慢性腎臓病（chronic kidney disease:CKD）ステージ３以上、かつ 10 年間冠動脈発症率が 22% 以上と予測される吹田スコア 66 点以上の高血圧、糖尿病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、大動脈疾患、脂質異常症患者の登録を開始した（令和３年 12 月末で 130 例）。研究２年度までに目標 524 例を登録して主要評価項目である１年間の複合心血管イベント (心血管死亡、非致死性急性心筋梗塞、虚血の証明された予定外の冠動脈形成術および冠動脈バイパス術、または不安定狭心症の入院) の算出を行い、慢性腎臓病患者における冠動脈 MRI による冠動脈疾患スクリーニングの診断精度の検証を行う。

② 冠動脈 CT が困難な慢性腎臓病患者に対する MR プラークイメージングの有用性を検証する世界初の研究：本研究のプロトコル論文を作成し投稿した。



慢性腎臓病を合併した冠動脈疾患ベリーハイリスク患者を対象とした前向き研究において、吹田スコア66点以上をエントリー基準とし、現在までに134例（予定登録者数にプラス14例）を登録した（令和3年1月上旬時点）。

目指している成果

① 慢性腎臓病患者における冠動脈 MRI による冠動脈疾患スクリーニング精度の検証
② 冠動脈 CT に代わる慢性腎臓病患者の心血管イベント抑制を目指した MRI のエビデンス創出

患者さんに届けたいこと

慢性腎臓病を合併した冠動脈疾患を高い確率で発症しやすい方において、心臓 MRI を用いることによって冠動脈疾患の早期診断、ならびに心血管イベント（心臓発作）発生の抑制効果を検討することを目的としています。

ダイナミック・コンセントを実装する先進的糖尿病デジタルデバイスの開発研究

泉田　欣彦

学校法人　埼玉医科大学

泉田欣彦[1]、高井泰[2]、大竹啓之[1]、大村卓士[1]、米山暁夫[3]、本庄勝[3]、藤原正弘[3]、永田雅俊[3]、水口恵美子[3]、目黒巧巳[3]、高井公一[3]

1 埼玉医科大学総合医療センター　内分泌・糖尿病内科、2 埼玉医科大学総合医療センター　産婦人科、3 KDDI 総合研究所

研究概要

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が施行され、電磁的方法によるインフォームドコンセントが可能となり、さらに改正個人情報保護法における個人情報の本人利用開示請求権や GDPR（一般データ保護規則）等の制度設計にも耐えうる事業公共性の高い、安心・安全な医療情報流通プラットフォームの開発が急務です。 そこで、ICT や IoT を活用することにより、生活習慣病のさらなる質の向上に資する技術として国際標準規格をもつ電磁的ダイナミックコンセント Advanced Privacy Preference Manager（APPM）を実装し、携帯端末情報網を用いた先進的糖尿病デジタルデバイスの新たなエビデンスを創出して、日本のデジタル医療の社会実装に貢献します。

[成果と展望]

多岐にわたる各種データとして Electric Health Record(EHR：電子化された個人の医療に関する記録情報のこと。)、Personal Health Record(PHR：個人で管理された医療や健康に関する記録情報のこと。)、各種保険、行政データをネットワーキングし、データ分散統合を行うことで、①疾患発症予測モデル　②医療資源の効率的な分配　③地域医療間格差の是正さらに、④デジタル精密化医療（プレシジョン・メディシン）への応用等、様々な医療への展開が期待されています。　しかし、我が国では開発業者が乱立し、それぞれが互換性を持たず、情報流通の交通整理はなされていません。　そしてサイロ化が進み情報活用が医療に還元されない状況にあります。　世界ではこのデータ流通のハードルを取り除き、より良い医療に変革させることが進められています。　そこで我々は、国際標準化 IoT プラットフォームに準拠し、電磁的個人同意に基づく医療データ流通制御を行うことができる信頼ある医療情報網システムの開発を進め、臨床研究の準備を開始しています。　これにより理論的には世界に存在するすべての IoT データが層別化され分散統合することが可能となってきます。

その手始めとして、デジタルリテラシーの高い若年者を対象とする妊娠糖尿病患者診療アプリ「linkGDM」（仮称）の開発を進めており、各種法令に準拠した電磁的ダイナミック・コンセントを行うための UI 開発を行っています。

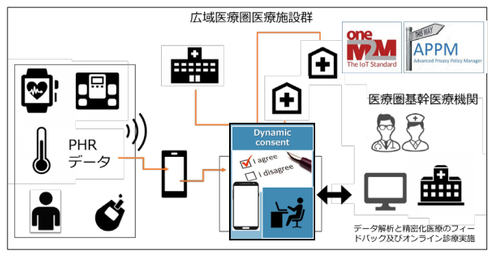
また、各種センサー情報を分散統合したオンライン診療スタイルでの効率的な医療モデルを展開してデジタル医療の社会実装研究を進めています。

これらの研究を通して英国 NHS digital や米国 NIH が進める①実地医療と②医学研究開発が一体となった医療モデルー日本版デジタル・メディカル・サービスの構築に貢献します。

国際標準IoT プラットフォーム準拠の電磁的個人同意に基づく医療データ流通制御基盤

患者さんの情報は患者さんの手で管理

- 透明性のある安心安全なデータ流通
- 国際標準IoTプラットフォーム
- いつでも同意変更 ダイナミック・コンセント
- 精密化医療（プレシジョン・メディシン）



目指している成果

① ダイナミック・コンセント機能を実装したオンライン診療のエビデンス創出
② APPM 技術を用いて電子同意に基づきデータ流通を制御するシステムの確立
③ 観察期間が短くデジタルリテラシーの高い若年者を対象とした周産期糖代謝異常症の臨床研究
④ さらに糖尿病等生活習慣病全般に汎用性を持たせたシステム開発を目指す

患者さんに届けたいこと

多岐にわたるデータに基づく精密化医療（プレシジョン・メディシン）を実践することは、個々で異なる患者さんの病状や体質を考慮した最も効果的な医療を届けることにつながります。
その為に、患者さんの情報は、患者さんの手で、しっかりと情報管理する安心・安全な医療システムが必須であり、私たち研究グループは研究成果を還元していきます。

難治性心房細動に対する経皮的カテーテル心筋焼灼術における「神の目」と「神の技」を具現化するための電気生理所見および治療データの収集基盤構築と利活用のための研究

坂本　和生

九州大学病院

坂本和生[1]、遠山岳詩[2]、細川和也[3]、船越公太[2]、向井靖[4]、萬納寺洋士[5]、矢加部大輔[6]、市川太祐[7]、戸高浩司[2]、筒井裕之[8]

1 九州大学病院冠動脈疾患治療部、2 九州大学病院 ARO 次世代医療センター、3 九州大学病院循環器内科、4 福岡赤十字病院循環器内科、5 浜の町病院循環器内科、6 九州医療センター循環器内科、7 サスメド株式会社、8 九州大学大学院医学研究院循環器内科学

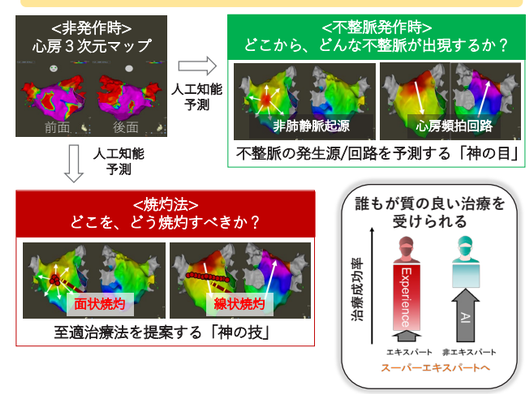
研究概要

脳梗塞の主要な原因の一つである心房細動は、経皮的カテーテル心筋焼灼術が普及したことで、その多くが治療可能となった。しかしながら、一度の治療では完治しない難治性心房細動が一定の割合で存在し、エキスパートと言われる限られた術者のみしか治療できない。エキスパートは、カテーテル心筋焼灼術の際に、心電図や三次元マッピングの情報から、自身の経験に基づくテーラーメイドな不整脈診断と治療が行える。本研究では、術中の心電図や三次元マップと心筋焼灼術法に関するデータを蓄積し、ディープラーニングの画像処理技術を組み合わせることで、エキスパートと同等あるいはそれ以上の不整脈診断と治療成功率の達成を目標にする研究である。

[成果と展望]

本研究は、難治性心房細動に対する至適なカテーテル心筋焼灼治療を提供するために、エキスパートによる治療技術の収集基盤構築と見える化を目的としている。心筋焼灼術時の三次元マップ、心筋焼灼部位ならびに焼灼法、さらにはその後の治療経過に関するデータベースを構築し、データの集約や傾向の解析を行う。可視化した電気生理学所見データベースをディープラーニングによる解析を行うことで、心房細動の原因の見える化（神の目の具現化）と至適な心筋焼灼法の提示（神の技の具現化）を目標としている。将来的には、更なるデータ蓄積や画像処理の最適化を経た改良を行い、症例毎のテーラーメイド治療について5 年以内の臨床応用を目指す。

心房細動治療の「神の目」と「神の技」の具現化



目指している成果

エキスパート術者を超えるテーラーメイドの心房細動の診断・治療技術の開発

患者さんに届けたいこと

心房細動の患者さんが、いつでもどこでも、安全性と成功率の高いカテーテル心筋焼灼術を受けられる機会

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

国立研究開発法人国立成育医療研究センター

斎藤博久[1]、大矢幸弘[1]、藤山俊晴[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]、木戸博[10]

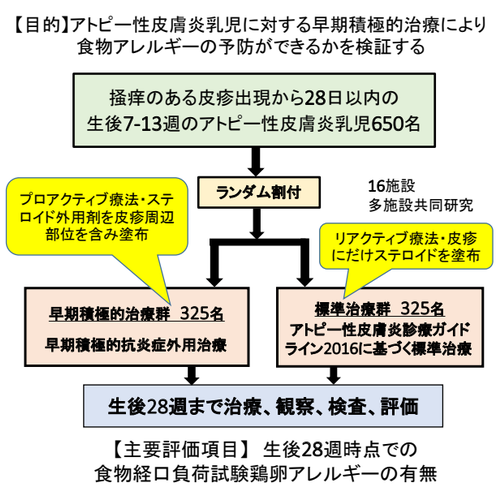
1 国立成育医療研究センター、2 浜松医科大学、3 山口大学、4 京都府立医科大学、5 藤田医科大学、6 大阪はびきの医療センター、7 三重病院、8 相模原病院、9 千葉大学、10 徳島大学

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”（実際的臨床試験）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ールペーパーを 2018 年に発表しており、2021 年現在、Journal of Allergy & Clinical Immunology In Practice 総説論文を含め 24 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。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。646 名が割付られた治療を行い、Full set analysis の対象は、640 名であった。今年度は、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しているところである。



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]、福冨友馬[2]、亀井克彦[3]、柳宇[4]、遊部雅生[1]、関根嘉香[1]、小熊剛[1]、福永興壱[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

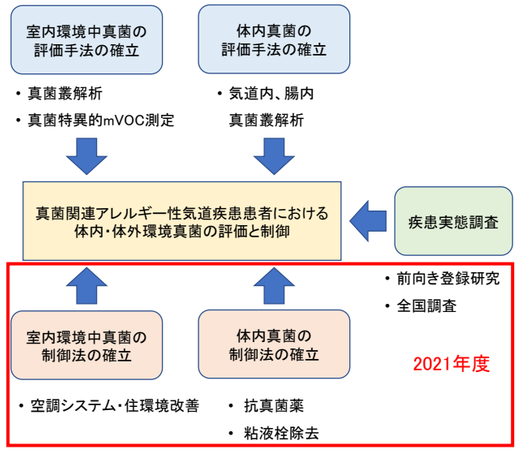
研究概要

わが国の成人重症喘息患者の約 30％が真菌に感作され、気候温暖化とそれに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 3 年度はわれわれが高い精度診断を証明した ABPM の新しい診断基準を用いて、第 2 回 ABPM 調査を実施した。全国 112 施設において平成 26 年以降に新規診断された 409 例の ABPM 症例が収集された。ABPM の発症年齢中央値は 64 歳、82％が 50 歳以上で発症しており、第 1 回調査よりさらに高齢発症傾向が顕著であった。今回の調査では特に再燃について重点的に調査を行った結果、36 カ月間の観察期間中の再燃が 61％と高率であることが明らかとなった。9-10 月には他の時期の 2 倍の頻度で再燃が認められ、夏季に環境真菌曝露が増加していることが示唆された。

そこで環境真菌調査のため、真菌関連アレルギー疾患患者の住環境真菌調査を前年に引き続き実施した。まず 6 月に環境の温湿度およびエアコン使用状況をモニターするための温湿度センサーを室内・エアコン内に設置し、次に 9-11 月に室内浮遊真菌、ハウスダスト、エアコン内のサンプリングと室内気揮発性有機化合物解析を行った。昨年同時期にエアコンの高圧洗浄を実施した居宅 17 軒についても再調査が終了し、採取した試料を用いて特異的定量 PCR 法と次世代シーケンサー解析を行い、真菌量および真菌叢およびそれらと患者臨床経過との関連を評価中である。この解析により、どのような生活習慣、環境因子が住環境の真菌汚染に影響するか、環境介入が真菌関連アレルギー性気道疾患の病態にどのような影響を与えるかが明らかになると期待される。



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

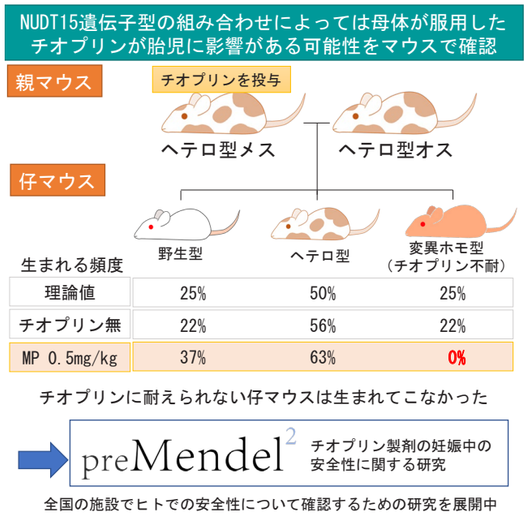
研究概要

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ヒトの NUDT15 遺伝子多型を再現した独自のモデルマウスを作成し検討を行った。変異のヘテロ型のオスとメスを掛け合わせ、母マウスにチオプリンを投与し、産まれてくる仔マウスの Nudt15 遺伝子型を確認した。通常はメンデルの法則に従い、産まれてくる仔マウスの 25%はホモ型であるはずが、母マウスにとって耐容可能な量のメルカプトプリンを投与すると、ホモ型の仔マウスが全く産まれてこないことが確認された。また、Nudt15 R138C ヘテロ型のオスと野生型（正常型）のメスを掛け合わせた場合、野生型の母マウスにとって耐容可能な量のメルカプトプリンを投与すると、ヘテロ型の仔マウスが産まれてこないことも確認された。つまり、胎児がチオプリンに対する感受性の高い NUDT15 の遺伝子型を持つ場合、母親が大きな副作用なく服用できているチオプリンが胎児に強い毒性をもたらす可能性があることが示唆された。

今回の研究結果は、胎児の NUDT15 遺伝子多型を推定することで、妊娠中のチオプリン服用による胎児の安全性をさらに高める重要な知見である。しかし、マウスの結果がそのままヒトにあてはまるわけではないことから、ヒトでの検証を行っている。2021 年末の時点で、189 回のチオプリン服用中の妊娠あるいは出産例が研究に登録され現在解析を進めている。今後これらの解析を通して、ヒトでも同様のことがあるか、チオプリンを必要とする患者における妊娠の安全性について明らかにしていく。



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

チオプリン製剤は歴史のある薬剤でその有効性や副作用についてもよく知られている。世界で初めて実用化された NUDT15 遺伝子多型検査を活用すれば、個人ごとにきめ細やかなリスク管理ができる。本研究では、この検査を活用し、特に妊娠中の管理も含め、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

札幌医科大学医学部

仲瀬裕志[1]、松本主之[2]、久松理一[3]、小林拓[4]、江﨑幹宏[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管内科、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-1 β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ています。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-β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]

(A) MEFV 遺伝子変異を有する腸炎患者 174 例中の 36.7% が現行の FMF 診断基準に合致しており、腸管炎症を伴う FMF 患者の存在が明らかとなりました。平均年齢は 42 歳、男女比は 1:1.2。MEFV 遺伝子変異陽性腸炎患者に対するコルヒチン投与後の腹部症状改善率は 76.9%と良好な反応を示しました。関節炎症状は 36% の患者に認められました。

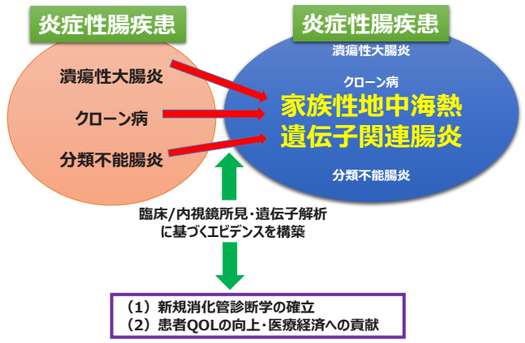
(B) 消化管病変内視鏡所見の特徴では、全消化管に消化管病変が存在すること、中でも、大腸（87.4%）次いで空腸 (61.2%) に病変が多いことがわかりました。また、内視鏡的所見では、(1) 直腸に病変を有さない潰瘍性大腸炎 (UC) 様の全周性粘膜所見 (2) 偽ポリポーシス所見 (3) クローン病 (CD) 類似の縦走潰瘍病変並びに狭窄など、多彩な内視鏡所見を呈することがわかってきました。

(C) 細胞を用いた研究結果からは、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明らかとなりました。

(D) MEFV 遺伝子関連腸炎群患者の腸内細菌叢は、健常人に比べて種類や数が低下していました。さらに、UC や CD と診断されている患者さんの腸内細菌叢とは異なっていました。この結果から腸内細菌叢の乱れが MEFV 遺伝子関連腸炎発症に関わっていることが考えられています。

今後は、得られた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くんでいきます。

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
3 本研究成果により、不十分な診断による病態遷延を是正し、患者 QOL 向上をめざしています。

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

慶應義塾大学医学部　教授

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

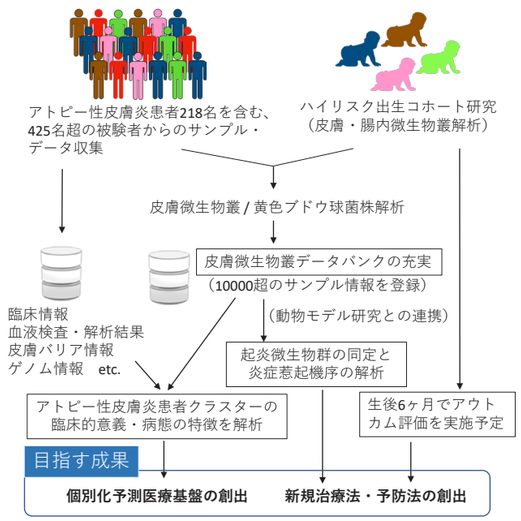
研究概要

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。本研究班は、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 218 名を含む 425 名以上の被験者より、10500 検体を超えるサンプルを収集し、8000 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 102 名に達し、予定エントリー数に達した。生後 6 ヶ月時点でのアウトカム評価の実施を目指し解析を進めている。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。

本年度は、bleach bath 療法による縦断研究の解析からアトピー性皮膚炎の増悪に関わる細菌種、これらの増悪菌種に対して抑制的にはたらく細菌種が同定された。これらの菌は、アトピー性皮膚炎の横断研究解析からも同様の傾向が観察されており、これらの菌種を標的とした新規治療法の提唱に繋がる可能性がある。ハイリスク出生コホート研究の解析からは、母親の生活行動の一部が細菌叢に影響し、アトピー性皮膚炎発症に関連している可能性が示唆されており、アトピー性皮膚炎発症予防への新たな患者教育の提唱につながる可能性がある。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り、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。



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・増悪に関わっ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

高萩　俊輔

広島大学

高萩俊輔[1]、秀道広[2]、柳瀬雄輝[1]、浅野知一郎[1]、青山裕美[3]、福永淳[4]、室田浩之[5]、玉井克人[6]

1 広島大学、2 広島市民病院、3 川崎医科大学、4 神戸大学、5 長崎大学、6 大阪大学

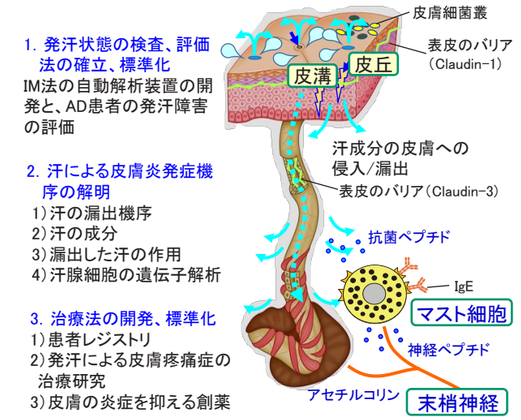
研究概要

アトピー性皮膚炎（AD）、コリン性蕁麻疹 (CholU) 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、および病態理解を通した新たな治療法の開発と標準化を目指す。発汗機能には皮表のシリコン画像解析法の開発を、病態解明には汗の成分、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、これらの病態解明に基づく創薬候補物質の探索とともに、AD および CholU 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（IM）法の自動画像解析が、発汗障害、皮膚のキメの評価において実用化レベルを達成した。AD 患者と健常人の温度誘発発汗による IM サンプルと臨床データを予定症例数の約 3 分の 2 まで集積した。2022 年 1 月中旬までの参加症例で解析を行い、発汗障害のカットオフ値を検討する。汗腺機能の解析では、ヒト汗腺の新しい Ex vivo モデルを作成して、ヒスタミンが汗腺の CLDN3 発現を低下することで物質透過性が亢進することを確認した。汗に含まれる抗菌ペプチドや発汗神経放出ペプチドが皮膚肥満細胞を活性化しうることを見いだし、その受容体として働く可能性のある MrgX2 を発現する細胞を作製してその機序を解析予定である。また、汗の真皮内漏出モデルとして新たに Cldn3 遺伝子欠損マウスを作出した。今後このマウスを用いて経汗腺的抗原透過と感作機序の解析を進める予定である。また、アトピー性皮膚炎の病態に関与する Pin1 は、IFN と TNF α による IL-33 発現誘導を抑制し、Pin1 阻害による AD 治療の可能性が示唆された。その他、汗腺細胞のヒスタミン産生、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、コリン性蕁麻疹の患者レジストリへのさらなる症例集積を進めた。発汗刺激で生じる疼痛については、これまでに集積した症例を解析し、論文投稿するとともに治療介入研究として抗ブラジキニン薬の特定臨床研究への患者組み入れ、薬剤投与を開始した。また、抗菌加工シャツの着用研究ではプラセボ対照二重盲検試験のデータ解析を終了して学会発表した。

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開発する。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、悪化させるのはどこがどのように悪いかを明らかにします。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。研究代表者らは、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

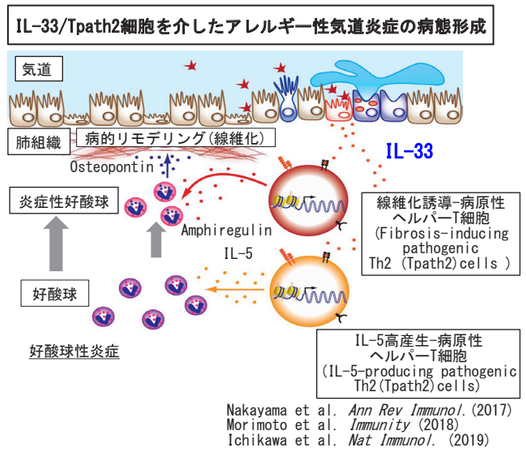
の研究を通じて、病原性 Th2 細胞の活性化をもたらす IL-33 の作用機序を解明することを目指す。

[成果と展望]

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、ヒト IL-33 を切断し活性化することを見出した。しかし、残念ながらマウスでは同様の効果は認められなかった。一方で、我々は、Th2 細胞からの酵素 X の産生に関する分子機序について、シグナル伝達物質 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た。大変興味深いことに、酵素 X は、分化途中の Th2 細胞に作用して、Th2 細胞からの IL-5, IL-13 といった effector cytokine の産生を亢進させることを明らかにした。

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。

以上の結果から、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が示唆された。



→IL-33及び病原性Th2細胞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
・酵素 X による病原性 Th2 細胞の活性化機序を解明する
・病原性 Th2 細胞の酵素 X 産生機序を解明する
・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標とする。

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

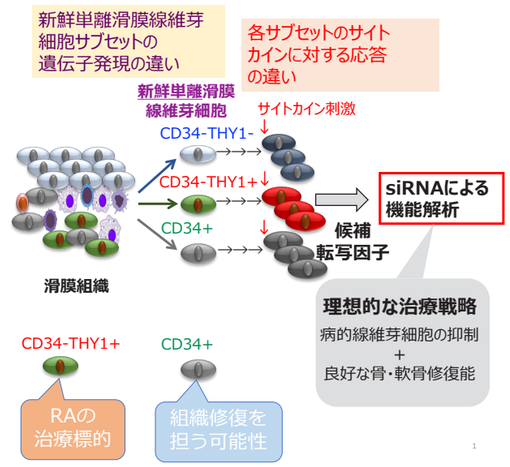
保田晋助[1]、川上英良[2]、森尾友宏[1]、関矢一郎[1]
1 東京医科歯科大学、2 千葉大学

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 CD34-THY1-、CD34-THY1+ および CD34+THY1+ の 3 つの主要なサブセットのうち、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する CD34-THY1+ 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られた。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および公共のメガデータベースを活用した転写制御因子予測アルゴリズムを用い、線維芽細胞サブセットの形成や病的機能を担う可能性がある転写因子を約 50 個同定した。同定した転写因子の発現を 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し、候補となる転写因子を数個まで絞り込んだ。これら転写因子について、RA 滑膜線維芽細胞の病的機能への関与を、siRNA、小化合物阻害剤および過剰発現系などを用いて検討した。今後はこれら転写因子の下流のシグナルを網羅的に同定し、RA 動物モデルを用いて治療への応用を進めていく。また、3 つの主要サブセットについて間葉系幹細胞としての軟骨・骨への分化能を検討し、CD34+THY1+ サブセットが高い軟骨・骨分化能を有することを見出した。さらに、CD34+THY1+ サブセットで高発現しているある分子が軟骨・骨分化能に関与することもわかった。今後は、CD34+THY1+ サブセットが分泌する液性因子や細胞外小胞を炎症を抑制し、骨・軟骨修復を促進する薬剤として活用できないか検討し、また、CD34+THY1+ サブセットの骨・軟骨修復能を促進するような薬剤の開発を目指している。



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]

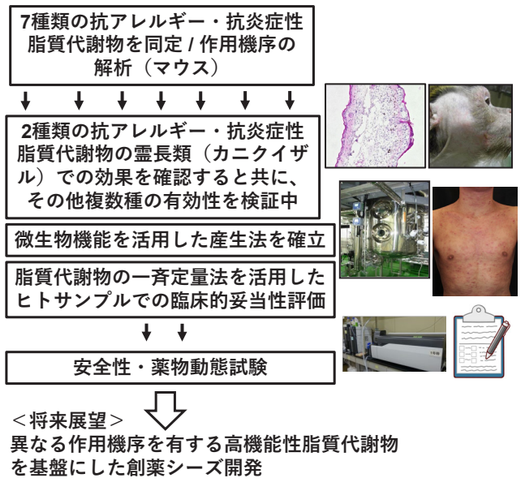
1 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、2 京都大学、3 浜松医科大学

研究概要

アレルギー性皮膚炎の治療においては、主にステロイドや免疫抑制剤が用いられますが、副作用の懸念もあり、新規治療法の開発が待望されています。本事業では、抗アレルギー、抗炎症活性を有する脂質代謝物を対象に、動物モデ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います。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、定量法を確立し薬物動態を解析します。加えて、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します。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います。

[成果と展望]

本事業ではこれまでに 7 種類の脂質代謝物がマウス接触皮膚炎モデルにおいて有効性を示すことを見出しています。本年度は 2 種類の脂質代謝物について作用機序の解明を進めました。1 つ目は、エイコサペンタエン酸（EPA）由来の代謝物である 12-HEPE について解析を進めました。本代謝物はオメガ 3 脂肪酸が豊富な亜麻仁油を摂取したマウスの皮膚で著増する代謝物として同定され、角化細胞の RXRα受容体に作用して CXCL1 や CXCL2 といった炎症性ケモカインの産生を抑制することで好中球の皮膚への遊走を阻害することにより、皮膚炎が抑制されることが明らかになりました。2 つ目は、αKetoA と呼ばれるαリノレン酸由来の代謝物で、本代謝物は腸内細菌によって代謝産生されることが分かり、体内に吸収され、マクロファージの PPARγ受容体に作用し、炎症性ケモカインの産生を抑制することでアレルギー性接触皮膚炎を抑制することがマウスやサルを用いた皮膚炎モデルで確認されました。αKetoA を含む複数の高機能性脂質代謝物の生産法についても、微生物発酵を利用した方法を確立し、生産効率の向上を達成しました。加えて、昨年度に開発した一斉定量法を活用し、アトピー性皮膚炎患者や乾癬患者の血清サンプルを用いた定量解析を実施し、臨床的妥当性の検証を進めています。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、製造法のさらなる最適化を行います。



目指している成果

機能性脂質代謝物を創薬シーズとしたアレルギー性皮膚炎に対する新規治療薬の開発を目指しています。特に、異なる疾患状態にあわせた安全で且つ有効な治療法を提供できるよう、動物モデルから作用機序の異なる機能性脂質代謝物を同定し、それぞれの臨床妥当性の評価や効率的な生産方法の確立を目指しています。

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、様々な病態を呈する疾患に対し、個々の病態に合わせた効果的な治療を提供していきたいと思います。

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

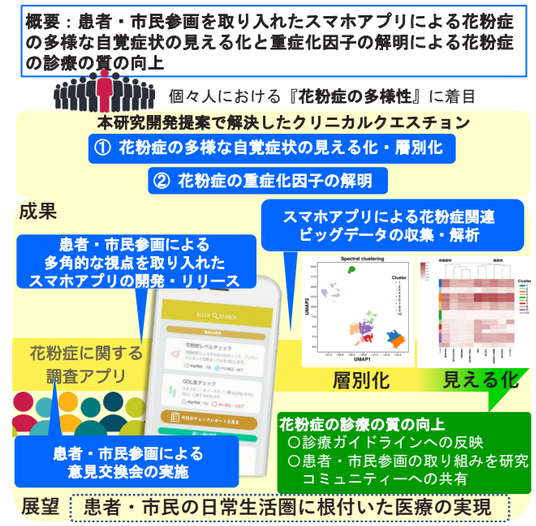
研究概要

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、個々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研究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、PPI の取り組み経験を研究コミュニティーに共有し、花粉症診療の質の向上に資する。

[成果と展望]

令和 3 年度は患者・市民参画による多角的な意見を取り入れた花粉症研究用スマホアプリ「アレルサーチ®」を用いたクラウド型大規模横断観察研究で収集した花粉症関連健康ビッグデータを用いて、花粉症の多様な症状の層別化と重症化因子の探索を実施した。

花粉症研究用スマホアプリ「アレルサーチ®」をダウンロードし、同意を得た研究参加者 11,284 名を対象に、花粉症の多様な症状 (5 項目の鼻症状スコア、4 項目の非鼻症状スコア) ならびに年齢・性別・既往歴などの宿主因子、生活習慣などを収集した。研究参加者のうち、80.1%(9,041 人) に花粉症の既往を認めた。次元削減アルゴリズム (Uniform Manifold Approximation and Projection) を用いて、花粉症の多様な症状を 10 つのクラスターに層別化した。さらに、階層型クラスタリングを用いて層別化された各クラスターの鼻症状スコアならびに非鼻症状スコアを視覚化した。花粉症の重症化因子として、若年齢、女性、高血圧、心疾患、肝疾患、悪性腫瘍、呼吸器疾患、ドライアイ、トマトアレルギー、コンタクトレンズの装用、喫煙、ペットの飼育歴が明らかになった。以上の結果から、スマホアプリを用いて、個々人の多様な花粉症症状や生活習慣などを包括的に収集し層別化することで、花粉症の予防や効率的な介入につながる可能性がある。



目指している成果

本研究では、スマホアプリから収集したクラウド型の花粉症関連ビッグデータを用いて花粉症の多様な症状の層別化手法の開発と重症化因子の解明に成功した。これにより、多様な花粉症の症状に対して個々人に最適化した対策がとれるようになることが期待できる。また身近なスマホアプリを用いることから、花粉症の早期の予防および効果的な介入につながることも期待できる。さらに研究を進めることで、花粉症の症状管理、重症化抑制や予防介入が可能なスマホアプリの開発ならびに医師主導治験の実施を目指す。これにより様々な疾患や症状に対して、将来のスマホアプリを使った予測・予防・個別化医療や参加型医療を推し進める原動力となると考える。

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。

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]、松本久子[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]、板澤 寿子[12]、權寧博[13]、近藤康人[14]、相良博典[15]、多賀谷悦子[16]、滝沢琢己[17]、久田剛志[17]、長瀬洋之[18]、成田雅美[19]、吉田幸一[20]、新実彰男[21]、望月博之[22]、山田佳之[22]、長谷川俊史[23]、檜澤伸之[24]、藤澤隆夫[25]、松井照明[26]、吉原重美[27]

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 学校法人埼玉医科大学、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、18 学校法人帝京大学、19 学校法人杏林学園、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、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 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しう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]

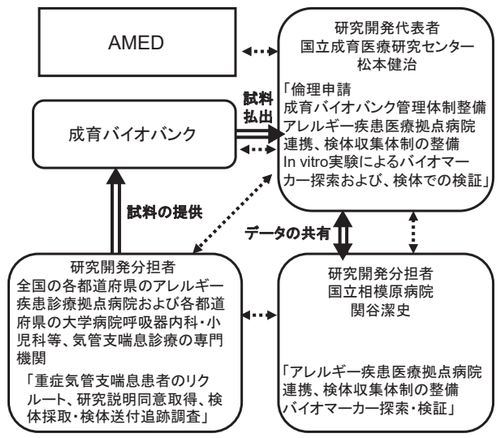
研究第２年度（令和３年度）には、以下の研究開発項目を実施した（一部現在進行中）

(1) 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、すべての施設で成育にて承認された研究計画案の実施承認を得た。

(2) 各都道府県のアレルギー疾患医療拠点病院において症例の集積を開始し、既に 20 検体以上が成育に送られている。また、これらの症例の生物学的製剤の有効性の判定を進めている。

(3) 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、Type 2 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を探索するための網羅的な遺伝子発現解析を実施した。本年度中に具体的なバイオマーカー候補分子群の絞り込みを実施する。

(4) 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かつ高頻度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。今後、研究参加者数を増やすために、厚生労働科研政策研究 滝沢班と協調して研究を推進することが合意され、研究計画の一部変更や中央一括倫理申請を進めている。



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。

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

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]、夏目統[11]、藤山俊晴[11]

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、11 浜松医科大学

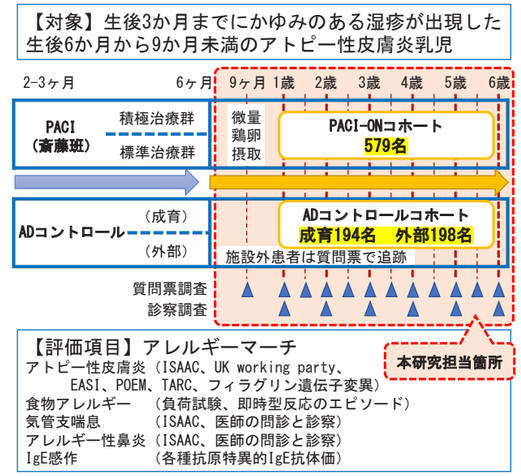
研究概要

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]

2021 年 12 月末時点で、PACION 登録数 579 名、6 か月質問票 586 名、9 か月質問票 526 名、1 歳質問票 519 名、1.5 歳質問票 495 名、2 歳質問票 428 名、2.5 歳質問票 340 名、3 歳質問票 265 名、3.5 歳質問票 144 名、4 歳質問票 62 名、4.5 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、194 名、成育外の登録数は 198 名であった。2021 年６月までの固定データの中間解析において、PACION コホートでは、1 歳児は 70％が AD のコントロールレベルが正常・ほぼ正常と重症度が低くコントロール良好が維持できていた。PACION 参加者は、1 歳時にプロアクティブ療法は 37.6％であった。PACION コホート参加者では、2 歳以降でヤケヒョウヒダニ IgE 感作割合が増加し、年齢上がるごとに感作割合が増加していた。スギに対しては、1 歳では感作は認めなかったが、2 歳以降で年齢上がるごとに感作割合が増加し、3 歳になると高感作群が増加していた。対象は、生後３か月までに掻痒を伴う湿疹が出現したことがある、生後６か月から生後９か月の基礎疾患のない乳児とした。リクルートはインターネットによるアンケートフォームにより行い、湿疹について医師から受けた診断名を登録時に調査した。外部コホートにおいては、182 名のうち居住地は北海道から沖縄まで全国にわたっていた。湿疹について医師から受けた診断は、乳児湿疹 105 名、アトピー性皮膚炎 26 名、脂漏性皮膚炎 23 名、その他９名であり、「特に何も言われていない」が 18 名であった。一般乳児集団において、掻痒を伴う湿疹のうちアトピー性皮膚炎の診断がされていないケースが 85.6％であった。そのうち全例がアトピー性皮膚炎とは言えないが、多くが見逃されている可能性があると考えられた。

【研究デザイン】4群比較前向きコホート研究



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

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]、伊藤達男[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、悪性腫瘍に対する免疫調整薬による治療中に免疫機能の回復に伴い、感染症や免疫関連疾患が顕在化もしくは悪化する病態、すなわち非 HIV 免疫再構築症候群を発症する。発症を予知するバイオマーカー、診断の定量的基準とな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症候群、膠原病・自己免疫疾患、DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡、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 (NLR)、サイトカイン、ヘルペス属ウイルスを候補として診断ならびに発症予知に有用なバイオマーカー開発をめざす。将来的には保険適用や分子標的薬による治療法の開発に繋げたい。

[成果と展望]

免疫再構築症候群（IRIS）/ 免疫関連有害事象 (irAE) の発症予測バイオマーカー、診断バイオマーカーに関する後方視的検討の中間解析を行った。1) 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) では　IRIS 群 18 例、非 IRIS 群 31 例，2) 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）治療患者では irAE 群 101 例、非 irAE 群 185 例、3) ステロイドパルス療法施行の膠原病・自己免疫疾患患者では IRIS 群 73 例、非 IRIS 群 101 例について背景因子、血算結果を比較検討した。【治療開始前（ベースライン）】DIHS: IRIS 群は年齢が高く、ICI 治療：irAE 群は BMI が高く、ステロイドパルス療法：IRIS 群は年齢が高く、血小板数が少なかった。【IRIS/irAE 発症直前または発症時】ICI 治療：irAE 群は好酸球数が高く、ステロイドパルス療法：IRIS 群はリンパ球数と血小板数が低く、CRP が高く、NLR と血小板 / リンパ球比 (PLR) が高かった。

DPP-4 阻害薬治療中に水疱性類天疱瘡を発症した 25 例を対象に後方視研究を実施し、100 日まで追跡した。ベースライン時 および DPP-4i 中止後の NLR を検討した。 その結果、DPP-4i 中止前の NLR はステロイド薬治療の必要性と関連していた (カットオフ、4.30)。中止後の NLR の著しい増加は、IRIS 事象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症例は、IRIS 事象の発症が多く、9 例中 4 例が 1 年以内に死亡した。

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発症予測バイオマーカーとして好中球/ リンパ球比(NLR)を発表した
・薬剤性過敏症症候群の後方視研究によりIRIS発症を予測する感度・特異度の高いサイトカインバイオマーカーの組み合わせを発表した

展望

➡ ①薬剤性過敏症症候群、②膠原病/自己免疫疾患へのパルス療法を含む高用量ステロイド薬投与後、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④DPP一4阻害薬による水疱性類天疱瘡を対象とし、血算結果から後方視的に血球バイオマーカーを開発する

➡ 前向き研究により制御性T細胞, CD4、CD8陽性細胞数などの血球バイオマーカーを各疾患群毎に開発し、各疾患群の特徴と各群に共通する項目を明らかにする

➡ サイトカインバイオマーカーを各疾患群毎に開発し、各疾患群の特徴と各群に共通する項目を明らかにする

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

・非 HIV IRIS の病態解明と疾患概念の確立
・非 HIV 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・特異度が高い IRIS の診断・予測バイオマーカーの開発

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ストラテジー開発

橋本　求

大阪市立大学

橋本求[1]、鳥井美江[2]、大西輝[3]、田中真生[3]、魚住龍史[4]、荒井秀典[5]

1 大阪市立大学　大学院医学研究科　膠原病内科学、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・認知症学分野、3 京都大学医学部附属病院　リウマチセンター、4 京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター、5 国立長寿医療センター

研究概要

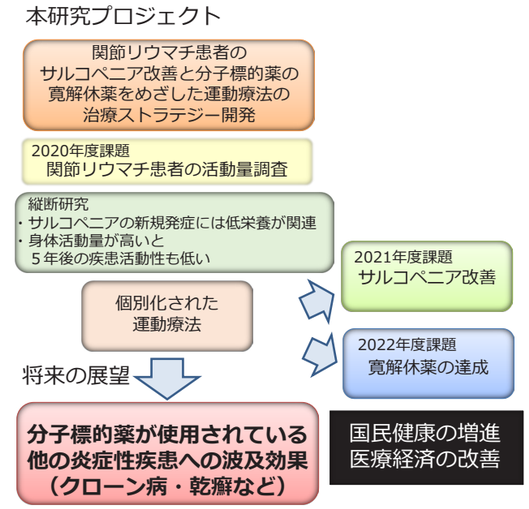
関節リウマチ（RA）患者は炎症性サイトカインなどの影響でサルコペニアの合併率が高く、要介護に陥るリスク要因となっている。運動療法はサルコペニアを改善させる可能性があるが、RA 患者では関節破壊を進行させるリスクも考えられ、個々の患者にとってどのような運動療法が適当であるかはわかっていない。本研究では、コホート研究により個々の RA 患者に適した運動療法のプログラムを作成し、適切な運動療法を行うことによりサルコペニアが改善するとのエビデンスを示すことを目的とする。さらに、“運動のもつ抗炎症作用”に着目し、分子標的薬で寛解を達成している RA 患者において、積極的な運動療法を行うことで分子標的薬の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

[成果と展望]

2021 年度は、昨年 2020 年度に収集した 400 名分の身体活動量計のデータを解析し、年齢や性別、RA の罹病期間、疾患活動性、生活習慣などの基本的な患者情報から身体活動量（METs）の予測ができるかを検討した。本研究から、RA 患者の身体活動量の予測は、線形回帰モデルといったシンプルなモデルでは予測性能が高くないことが明らかになった。現在、非線形のモデルや機械学習を用いたモデルをもとに、線形モデルと比較して予測性能を向上させることができるかを検証中である。

課題２の『運動療法の介入によるサルコペニア改善評価』研究においては、対象を 60 ～ 85 歳のサルコペニアの高リスクがある RA 患者を対象とし、個別化された運動療法プログラムの有効性に関するランダム化比較試験を実施している。2021 年に厚生労働省が定める医学系の倫理指針が改定されたことに伴い、学内の倫理審査が予定よりも遅れ、2021 年 12 月に倫理審査の承認を受けた。現在すでに患者のリクルートを開始しており、介入群、非介入群、合わせて 160 名を研究対象者として見込んでいる。

また、2014 ～ 2019 年度の KURAMA コホートの縦断研究の結果から、大きく 2 つの知見が得られた。1 つ目は、RA 患者におけるサルコペニアの新規発症に関する内容で、5 年間で新規のサルコペニア発症が 24% に観察され、栄養状態がサルコペニアの新規発症リスクとなりうる可能性が示唆された。2 つ目は、ベースライン時に高い身体活動量を有する RA 患者において、ベースライン時の疾患活動性など影響を考慮したうえでも、5 年後の疾患活動性が低い可能性が示唆された。



目指している成果

・RA 患者におけるサルコペニア改善のための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の創出
・寛解を達成している RA 患者を対象に積極的な運動療法を行い、分子標的薬の減量・休薬の可能性およびメカニズムの検討

患者さんに届けたいこと

関節リウマチはサルコペニアになりやすいとされています。本研究では、関節リウマチ患者さんの機能改善と健康寿命の延伸につながることを目指して、患者さんに個別化された運動プログラムを提供し、サルコペニアの改善やリウマチのコントロールにつながることを示したいと考えています。

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

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

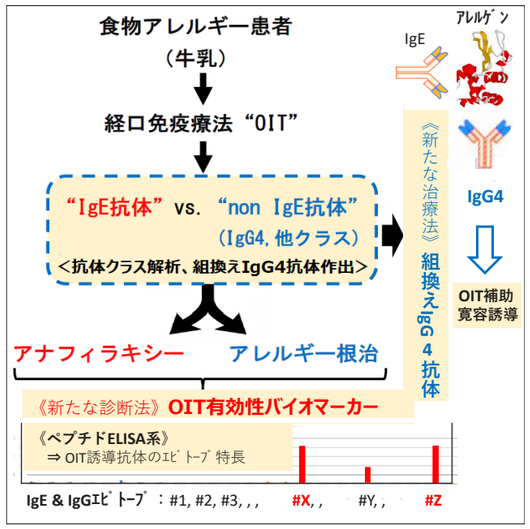
食物アレルギー、特に牛乳アレルギーの治癒（耐性獲得）に至る過程において、牛乳のアレルゲン成分に反応する抗体を網羅的に調べ、アナフィラキシー発症リスクの評価や効果的な耐性獲得を誘導する治療法の開発を目的とした。

経口免疫療法（OIT）や食事指導により、原因食物である牛乳の摂取を少量から開始して、摂取量を漸増することで耐性を獲得する過程で、増加する抗体群およびその認識エピトープを、網羅的に解析する。“IgG4”抗体など“非 IgE”クラスの抗体による、IgE 反応を抑制する作用を明らかにする。耐性を獲得しつつある患者由来の B 細胞から、IgG4 抗体を作出し、アナフィラキシーを抑制し、牛乳アレルギーの耐性獲得誘導できる新規治療薬・予防薬となる可能性を解析した。

[成果と展望]

OIT あるいは食事指導中の牛乳アレルギー患者（小児）の末梢血 B 細胞のシングルセル解析等から、40 個以上の異なる B 細胞受容体遺伝子配列を同定し、IgG4 抗体又は IgG1 抗体を作製した。各抗体の牛乳アレルゲンコンポーネントへの反応性を解析して 10 個以上を選別し、主要コンポーネントであるαカゼインに対する抗体特性（k-on/k-off 等の結合プロファイル）を明らかにした。現在、非 OIT 牛乳アレルギー患者由来のアレルゲン認識 IgE 等反応性に対する阻害能を指標に機能分類を試みている。この解析結果により、OIT 時に問題となる過剰なアレルギー反応の抑制や寛容誘導効果が期待される抗体薬として医療用途開発を進めたい。

バイオマーカー探索においては、牛乳アレルゲンコンポーネント（α / β / κ カゼイン、ラクトグロブリン）のペプチドアレイを作製し、牛乳アレルギー患者の各抗体クラスの反応性を網羅的に解析し、IgE エピトープ、IgG エピトープ等を抽出した。より簡易な評価系にするため、同定エピトープを検出する“ペプチド ELISA”系を構築した。これを用いて、患者血清の IgE エピトープの特徴、および OIT 施行アレルギー患者血清の IgG4 エピトープの特徴などを、内外施設の牛乳アレルギー患者血清について解析中である。OIT 有効性の事前予測や、OIT 治療効果の判定マーカーに活用できるかを明らかにする。



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、その治癒が切望されている。この治癒過程を解析できるバイオマーカーを見出すとともに、牛乳の OIT 療法におけるアナフィラキシーを低減・回避する治療技術および牛乳アレルゲン寛容誘導薬を開発する。これにより、適切な食育により食物アレルギー児が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]

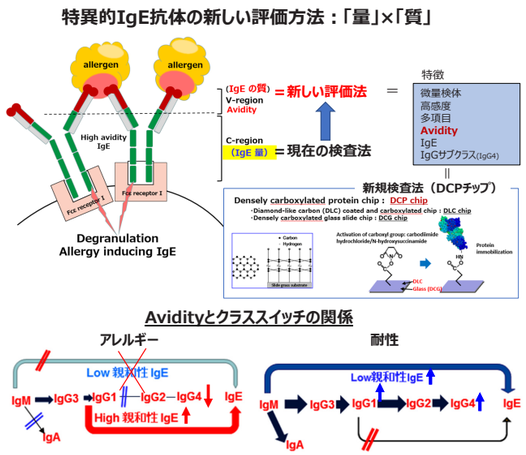
1 国立病院機構三重病院、2 国立大学法人徳島大学

研究概要

従来の特異的 IgE 抗体価測定法は、IgE 抗体の定常部認識 2 次抗体で抗体の「量」を測定するのみで、可変部が担う抗原親和性（avidity）、「質」を測定していなかった。我々の研究は新規測定法として、抗体「量」×「抗原親和性」を DCP チップで定量するととともに、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をモニターして診断精度の向上を図るものである。以下の 4 項目から成る。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）動物モデルで抗原親和性とクラススイッチ発現機構の解明

[成果と展望]

DCP チップを用いて抗体「量」×「抗原親和性（avidity）」を評価できる新規測定法の有用性を検証している。1）乳児期の食物アレルギー発症前診断：生後 6 ヶ月未満の乳児湿疹者に高 avidity IgE が出現すると 1 歳での食物アレルギー発症を導くとのこれまでの我々の研究成果を背景に、被験者数を増加させて解析を進めている。なお、出生コホートとして当初収集したグループは、乳児湿疹発症率が極めて低かったため、乳児湿疹発を発症したハイリスクコホート集団を加えた検体を再収集して解析を進めている。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：安全な食物負荷試験の実施を目指して、食物負荷試験前の「Gateway 精密検査」として、avidity を用いた新規抗体価測定法の有用性が示唆されたことから、アナフィラキシー発症リスク者を診断するためのカットオフ値同定を目標にデータ収集を進めている。3）免疫療法実施者の効果判定としての脱感作と耐性獲得の鑑別診断：加熱鶏卵免疫療法実施者の経過観察に avidity を加えた新規抗体価を用いると、治療経過に伴う体内免疫環境の変化と免疫療法予後を、高感度に予測でき、鑑別の可能性が示唆された。4）動物モデルで抗原親和性とクラススイッチ発現機構の解明：食物アレルギー発症マウスモデルを使用して、これまで明らかになっていなかったマウスのアレルギー症状重症度の詳細な評価法の検索と、avidity の変化に関与するサイトカイン、クラススイッチ関連遺伝子発現の解析を進めている。



目指している成果

アレルギー・アナフィラキシーの新規高感度診断技術開発
・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
・IgE 抗体の avidity 変化の機序の解析

患者さんに届けたいこと

DCP チップを用いた新規抗体価測定法の IgE 抗体「量」×「抗原親和性（avidity）」の有用性を検証している。小児の食物アレルギー分野で新規測定法の有用性が明らかになったことから、成人のアレルギー、喘息の原因となる花粉を含む環境抗原でも評価したい。

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

鈴木一博[1]、Daron Standley[1]
1 大阪大学

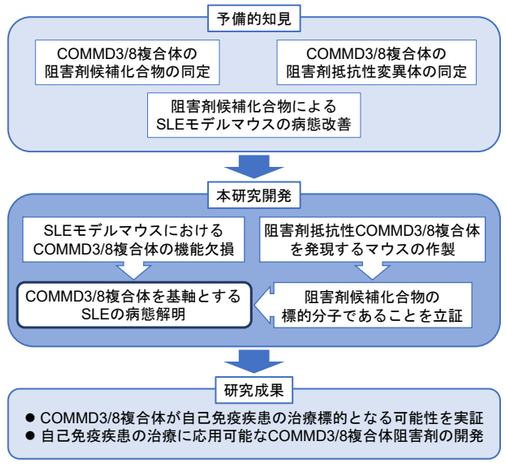
研究概要

我々は、免疫細胞の移動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]

SLE 様の症状を呈するマウス（SLE モデルマウス）において、COMMD3/8 複合体を誘導性に欠損させた結果、自己抗体の産生低下および腎病変の改善を認めるとともに、リンパ器官において特定の免疫細胞集団が減少することを見出した。我々は本研究に先立って、COMMD3/8 複合体に対する阻害剤の候補化合物（化合物 X）を同定しているが、SLE モデルマウスに化合物 X を投与した結果、COMMD3/8 複合体を誘導性に欠損させた場合と同様の効果が認められた。これらのことから、SLE の病態において COMMD3/8 複合体が特定の免疫細胞集団の産生に関与していることが示されるとともに、COMMD3/8 複合体の機能を阻害し、この免疫細胞集団の産生を抑制することによって、SLE の病態を改善し得ることが示唆された。

我々は、COMMD3/8 複合体が化合物 X の標的分子であることを立証することを目的として、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た。この化合物 X 抵抗性の COMMD3/8 複合体を発現する細胞およびマウスでは、化合物 X の作用が消失したことから、COMMD3/8 複合体が化合物 X の主要な標的分子であることが示唆された。今後は、化合物 X をプローブとして、COMMD3/8 複合体を基軸とした SLE の病態解明をさらに推し進めたい。



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・大学院医学系研究科

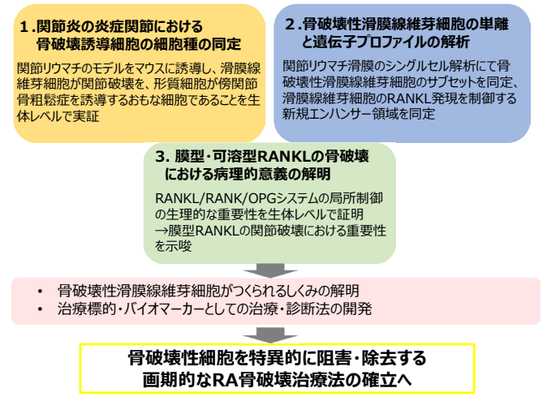
高柳広[1]
1 東京大学・大学院医学系研究科・教授

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どんどなく、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]

破骨細胞分化誘導因子 RANKL を細胞種特異的に欠損させたマウスを複数樹立し、関節破壊を誘導する主な細胞が滑膜線維芽細胞である一方で関節リウマチの傍関節性骨粗鬆症を誘導する主な細胞が形質細胞であることを生体レベルで実証した（Komatsu JCI 2021）。また破骨細胞の運命決定を司る多段階的な分化プロセスを 1 細胞レベルで解明し、各ステージ間の進行が遺伝子レベルで厳密に制御されていることが明らかにした（Tsukasaki Nat Metab 2020）。滑膜線維芽細胞の RANKL 発現に関わるエンハンサー領域欠損マウスを複数樹立し、RANKL 発現に重要な滑膜線維芽細胞特異的なエンハンサー領域の同定に成功した。さらに RANKL の機能が、RANKL のデコイ受容体である OPG の産生細胞により局所的に制御されていることを見出し、RANKL/RANK/OPG システムの局所的な制御機構の重要性を明らかにした (Tsukasaki Cell Rep 2020)。RANKL には膜型と可溶型の 2 つのフォームが存在するが、この知見は滑膜線維芽細胞が発現する膜型 RANKL の関節破壊における重要性を示唆するものである。今後は独自に作製した遺伝子改変マウスを駆使し、膜型 RANKL の関節破壊における重要性の証明、RANKL を発現する滑膜線維芽細胞が作られる仕組みの解明を通して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繋げる。



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]、吉田健[8]、田村直人[9]、鈴木勝也[10]、梅澤夏佳[11]、森信暁雄[12]、田中良哉[13]

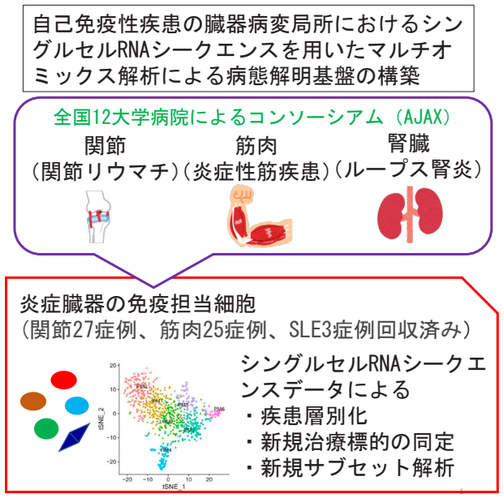
1 東京大学、2 理化学研究所、3 北海道大学、4 自治医科大学、5 筑波大学、6 埼玉医科大学、7 千葉大学、8 慈恵医科大学、9 順天堂大学、10 慶應義塾大学、11 東京医科歯科大学、12 京都大学、13 産業医科大学

研究概要

自己免疫性疾患は不均一性が高く、治療反応性や予後が同じ集団を分ける「層別化」に基づく個別化医療の実現が必要である。本課題では炎症性筋疾患 (IIM)、関節リウマチ (RA)、全身性エリテマトーデス (SLE) を対象とし、炎症臓器の単一細胞の遺伝子発現（scRNAseq）解析による、疾患層別化と新規治療標的同定を目的とする。本課題では 3 年間で、IIM 20 症例、RA 10 症例、SLE 10 症例が目標だが、2 年目においてほぼ回収を完了し、シークエンスなどの解析を進めている。既に自己免疫疾患に関わる新たな CD4 陽性ヘルパー T 細胞サブセットを同定、マスター制御遺伝子も同定し、当初の予定を上回る進捗となっている。

[成果と展望]

本課題では 3 年間で、IIM 20 症例、RA 10 症例、SLE 10 症例の検体回収と解析を目指しているが、参加施設の積極的な協力により、2 年目の令和 3 年度において既に IIM 25 症例、RA 27 症例、SLE 3 症例の回収を行うことができた。IIM 筋生検 15 検体、RA 滑膜生検 27 検体は scRNAseq ライブラリー作製を完了しシークエンスに提出した。既に一部の筋生検 / 滑膜生検検体では scRNAseq データの解析を行い、自己免疫疾患に関わる新たな CD4 陽性ヘルパー T 細胞サブセットを同定、その機能を司るマスター制御遺伝子の同定まで成功し、当初の予定を上回る進捗となっている。2021 年度は調整費の支給を受け、同新規サブセットに関わる詳細な機能解析（マルチオーム snATAC/snRNAseq 解析 , Visium 解析など）に着手した。令和 3 年度には scRNAseq ライブラリー調整機器 10x Chromium を本課題予算で購入し、シークエンス以外の工程を全て東京大学で行うことが可能となり、コスト削減による解析検体数の増加が実現できた。最終年度の令和 4 年度は、追加の検体回収および、保存検体の SNP アレイを行い統合解析を進めると同時に、得られた知見の検証実験を行う予定である。一部の scRNAseq データの解析から、炎症臓器に浸潤する免疫担当細胞の内容が症例ごとに大きく異なるという結果が得られており、自己免疫疾患の新たな層別化の基盤の構築が可能になると期待される。



目指している成果

主要な自己免疫疾患である炎症性筋疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデスにおける、炎症臓器に浸潤する免疫担当細胞の単一細胞レベルの遺伝子発現データベースの構築と、それによる疾患層別化と新規治療標的の同定

患者さんに届けたいこと

自己免疫疾患というのは難しい病気で、患者さんとご家族は治療と将来の見通しに大きな不安を感じられます。本研究により各疾患の臓器の炎症の性質と予後のより正確な評価が可能となれば、患者さんとご家族に正確な情報をお届けしてご不安を減らしつつ最適な治療を提供することが可能になります。

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]、村田浩一[5]

1 大阪大学、2 産業医科大学、3 東京大学、4 神戸市立医療センター中央市民病院、5 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 3 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

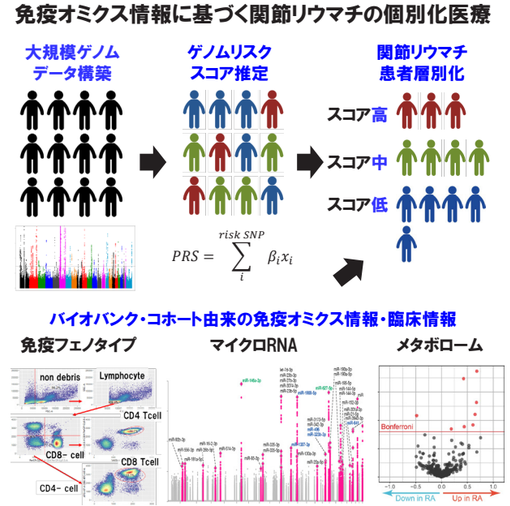
国内の複数のバイオバンク・コホートと連携することで、関節リウマチの大規模疾患ゲノム情報の構築を進めました。並行して収集した臨床情報と統合した解析を実施していくことで、本邦の関節リウマチのゲノム解析基盤体制の構築やゲノム個別化医療の社会実装につながると期待されます。

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。次世代シークエンス技術を用いることで日本人集団 140 名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。並行してヒトゲノム配列を全ゲノムシークエンス技術により解読することで、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を明らかにしました。

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実施しました。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、ゲノム個別化医療の社会実装が期待されます。



目指している成果

・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

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考えています。

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]

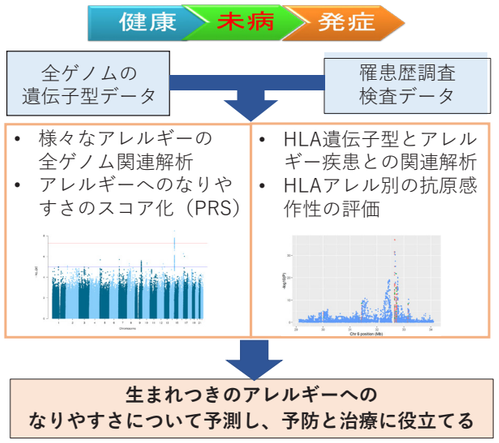
1 国立大学法人筑波大学、2 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、3 大阪大学、4 学校法人慈恵大学　東京慈恵会医科大学

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て算出する 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ことが報告されている。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]

・食物アレルギー疾患サンプルの収集については、Covid-19 による影響を受けていたが、検体収集施設の拡充ならびに収集する症例の表現型についての検討を行うことにより、サンプル収集数の改善が見込まれている。
・新規サンプルの遺伝子型決定については食物アレルギー検体について infinium Asian Screening array (illumina) による遺伝子型決定を進めている。
・全ゲノム関連解析については地域の異なる複数の集団から得られたデータセットの quality control、得られた統計値についての比較検討とメタ解析を行っている。eQTL データ等との統合解析により関連するバリアントが与える遺伝学的な影響についての検討を行っている。
・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、アレルゲン感作、アレルゲンコンポーネント感作について複数の関連を検出しておりその成果について論文投稿の準備をすすめている。



目指している成果

・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。

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

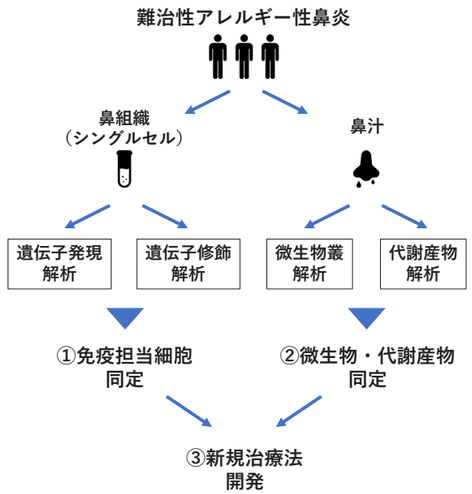
研究概要

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が、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を用いて、難治性アレルギー性鼻炎患者群と対照群からそれぞれシングルセルデータを取得しました。現在は免疫担当細胞の同定とそのプロファイルを明らかにするためデータ解析を進めています。

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常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解析をしました。そこで、難治性アレルギー性鼻炎患者では、ある特定の菌種やその代謝産物が減少していることが判明しました。現在は、同定した菌種や代謝産物を用いてマウス実験での検証を進めています。



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

国立大学法人北海道大学

河野通仁 [1]、原島秀吉 [1]、中村孝司 [1]、神田真聡 [2]

1 北海道大学、2 札幌医科大学

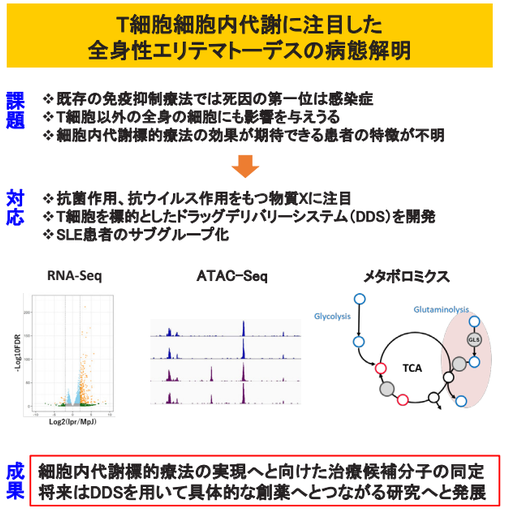
研究概要

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 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。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) を行い、X によるクロマチンアクセシビリティへの影響を検討したところ治療ターゲットとなりうる転写因子が複数見いだされた。また現在 T 細胞特異的に作用させるドラッグデリバリーシステムの最適化を行っており、今後は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 患者ならびに健常者から Th17、Treg を分離、sorting しており、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。



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

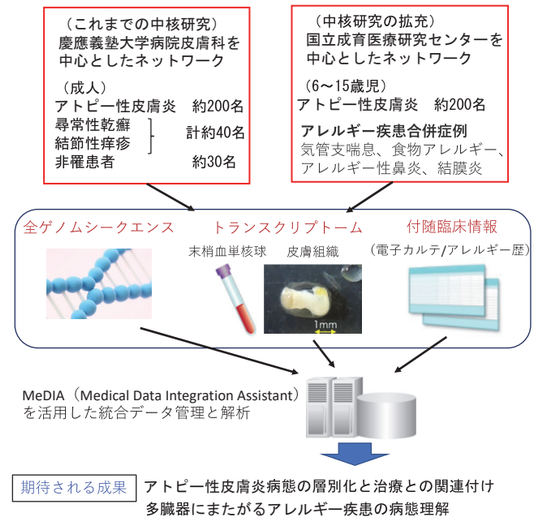
研究概要

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合併例について、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・アレルギー疾患合併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[2]、岡田随象[3]
1 京都大学、2 大阪市立大学、3 大阪大学

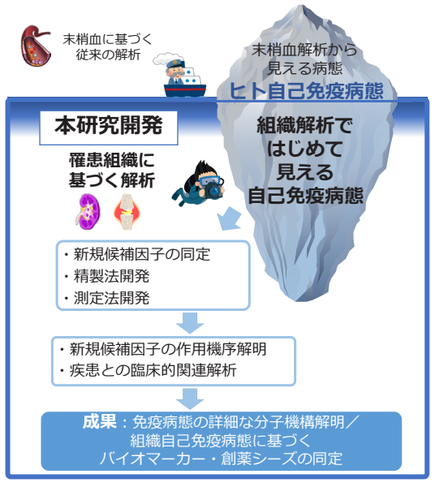
研究概要

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のリンパ球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]

本研究では、関節リウマチの関節滑膜だけでなくループス腎炎や巨細胞性動脈炎の生検検体に存在するリンパ球の解析を行いました。これらの炎症組織に存在するリンパ球一つ一つがどのような遺伝子を発現するのかを調べるシングルセル RNA 解析を行い、血液リンパ球と比較することで、炎症組織でどの様な遺伝子の発現が上昇し、病態にどの様に関わっているのかを明らかにしました。この解析より、これまで自己免疫疾患との関与が知られていない複数の因子を、自己免疫病態に関わる因子として同定しました。その 1 つの液性因子（細胞から分泌される因子）は精製タンパク質や濃度測定キットが市販されていないことから、本研究開発にてタンパク質の精製や濃度測定用抗体の作成を行いました。その結果、候補液性因子の刺激により多様な免疫学的経路が自己免疫疾患の組織リンパ球において活性化されることが明らかになりました。また組織で産生された液性因子は流れ出し血液でも検出可能と考えられることから、候補液性因子の血中濃度を作成したキットにて測定しました。その結果、自己免疫疾患の血漿や関節液で候補液性因子が十分に検出できることが明らかとなりました。また自己免疫疾患の血液や組織リンパ球のシングルセル RNA 解析での候補因子の発現と疾患活動性は有意な相関をしめし、候補液性因子の血中濃度測定による自己免疫疾患の診断や治療判定への応用が期待されます。今後は本研究開発の臨床応用に向けて、同定した候補因子の診断マーカーや治療標的としての可能性を検討します。

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が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が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

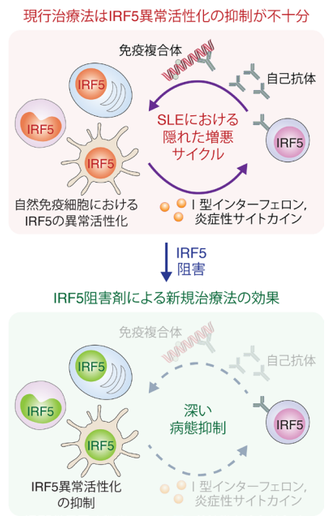
田村智彦[1]、藩龍馬[1]、中島秀明[1]、桐野洋平[1]、吉見竜介[1]、伊藤秀一[1]、西村謙一[1]、山岡邦宏[2]、有沼良幸[2]、塚原克平[3]、伊藤昌史[3]
1 横浜市立大学、2 北里大学、3 エーザイ株式会社

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]

代表者らはこれまでに IRF5 が SLE の有力な治療標的候補であることを示したが、臨床経過に伴う IRF5 の活性化状態の変化や、発症「後」の IRF5 阻害が治療効果を示すかどうかについては不明であった。そこで、SLE 患者検体を用いた実験により検証を行った結果、現行の治療法は SLE における異常な IRF5 活性化とインターフェロン誘導遺伝子の発現を十分に抑制していないことが示唆された。また、マウス SLE モデルを用いた実験から、IRF5 は I 型インターフェロン受容体よりも優れた分子標的であり、SLE が発症した後でも IRF5 欠損により病態を抑制できることを示した。さらに、IRF5 阻害剤のプロトタイプ化合物 YE6144 を開発し、マウス SLE モデルへの投与実験で治療効果を証明した。現行の治療薬は臨床症状を抑えて寛解状態に導けるが、IRF5 活性化やインターフェロン産生が持続し隠れた増悪サイクルが回り続ける、言わば「くすぶり」状態にあり、これによって再燃が生じる可能性があると考えられる。そして、IRF5 の阻害は現行の SLE の治療法の限界を克服した新しい治療法となることが期待される。今回の化合物 YE6144 は治療薬としてはまだ試作段階であるため、臨床応用を目指し、IRF5 阻害剤の最適化研究をさらに推し進めていきたい。本研究成果は国際科学雑誌「Nature Communications」に掲載された。



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の副作用や、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]、池原譲[1]、木村元子[1]、岩村千秋[1]

1 千葉大学

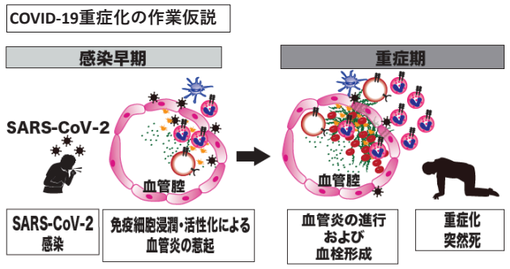
研究概要

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序の解明は、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っている。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し、*in silico* の解析を進めている。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、を目指している。

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。現在 COVID-19 剖検症例を用いて、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なっている。血管の特性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。



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]、大友康裕[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

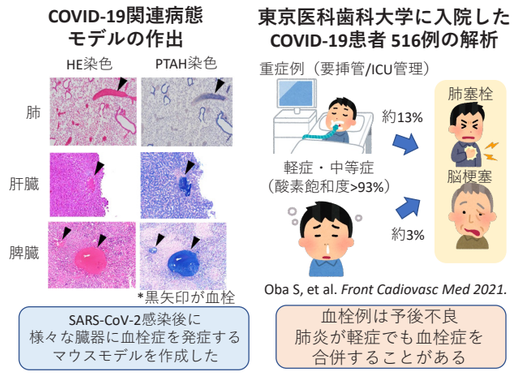
現在パンデミックを引き起こしている SARS-CoV-2 ウイルス感染症である COVID-19 は、多くの患者において軽症にとどまる一方、リスクファクターを有する一部の患者では致死的な重症肺炎を引き起こす。重症例では全身の過剰な炎症反応に伴い血栓症・血管炎様症状を伴い、脳梗塞をはじめとする血栓症を引きおこすことがある。

現状では SARS-CoV-2 による免疫機構の暴走、血管障害および血栓形成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、重症化や血管障害をきた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、患者の層別化による治療方針の決定、また新たな治療法の開発をめざす。

[成果と展望]

R3 年度は COVID-19 の重症例や血栓合併例の背景因子を探索すべく、様々な疾患モデルマウスを用いて、マウス馴化 SARS-CoV-2 の感染実験を行った。その結果、感染によって重症化を来しやすいモデル、血栓症を発症するモデルをそれぞれ作成した。今後はこれらの病態のメカニズムを解明し、治療実験を検討する。SARS-CoV-2 を直接血管内皮細胞やマクロファージの培養細胞に感染させた後のサイトカイン発現や接着因子の表出については、目立った変化は観察されなかった。このことから、直接の感染ではなく細胞間相互作用が重要と推測されるため、肺胞上皮細胞との共培養での検討を開始した。

臨床的検討では、2020 年 4 月から 2021 年 7 月までに東京医科歯科大学に入院した COVID-19 症例の患者情報を解析した。その結果、入院時の血液凝固マーカー (D ダイマー) と血清フェリチン値の高値が血栓発症のリスクとなること、本邦においては動脈血栓と静脈血栓が同等の頻度で発生することなどを見出した (Oba et al. Front Cardiovasc Med. 2021)。今後は血清の解析を行い、より直接的に血栓発症に関連するバイオマーカーを探索する。さらに、COVID-19 ですでに解析・報告されているゲノムワイド関連解析結果を利用する準備を進めた。今後はこれらのデータを再解析し、COVID-19 の血栓症に関わる本邦の遺伝学的なリスクを同定する。



目指している成果

COVID-19 患者における血栓症の予測・予防・治療
・SARS-Cov-2 が引きおこす血管障害および血栓症の機序を明らかにし、新規治療法の開発に繋げる
・COVID-19 患者における血栓症発症のリスクを臨床像・遺伝学的背景から明らかにする .

患者さんに届けたいこと

新型コロナ感染症では血管障害や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・免疫的な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。

重症気管支喘息に対する先制医療を実現するための マルチオミックスを用いた探索的研究

杉浦　久敏

国立大学法人東北大学

杉浦久敏[1]、山田充啓[1]、藤野直也[1]

1 国立大学法人東北大学

研究概要

重症喘息患者は過重な疾病負担を強いられており、その予防、効率的な管理法確立は喫緊の課題である。我々は喘息のバイオマーカーである呼気 NO 濃度 (FeNO) に関する世界最大規模のゲノム解析を実施し、関連遺伝子群を同定した。この関連遺伝子群は喘息発症、重症化リスクに関連する可能性があり、疾患コホートを用いた検証が必要であった。本課題では、重症喘息症例の全ゲノムシーケンスを行い、希少変異も含めた関連遺伝子群の変異状況を解析する。変異状況と発症・重症化リスク、治療反応性との関連を検証し、先制的ゲノム医療による重症化阻止・精密医療の可能性を探索する。さらに、全血 RNA の網羅的遺伝子発現解析と変異解析を組み合わせ、重症喘息の分子機序解明、治療標的候補同定を目指す。

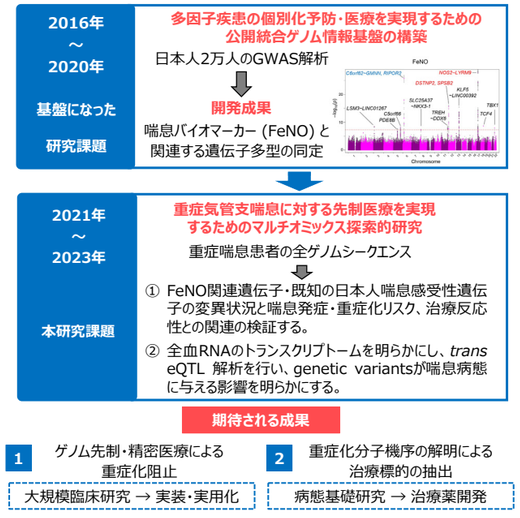
[成果と展望]

本研究開発では、先ず重症喘息症例レジストリを構築し、症例ごとの肺機能、FeNO、末梢血好酸球数などの検査データ、および生物製剤の応答性や副作用などの臨床データの収集とともに、全ゲノムシーケンスによる FeNO 関連遺伝子群、既知の喘息発症リスク関連遺伝子群を含めた遺伝子多型の解析、および重症喘息症例の全血 RNA 網羅的遺伝子発現解析を実施し、以下の目標を達成する。

① 検出結果を東北メディカル・メガバンク機構による大規模ゲノムコホート (健常者) と比較検討し、FeNO 関連遺伝子、および既知の喘息発症リスク関連遺伝子の変異状況を解析し、喘息発症・重症化リスク、および生物学的製剤に対する治療反応性との関連を検証する。

② 重症喘息症例の全血 RNA 網羅的遺伝子発現解析を行い、遺伝子発現と遺伝子多型との関連を解析し、喘息病態に与える影響を明らかにする。さらに、喘息病態に関連する遺伝子の発現に大きく影響を与える変異を持つ遺伝子産物を新規治療標的として同定する。

本年度は先ず、重症喘息患者のレジストリ構築と検体採取の体制を確立した。確立後、対象患者の登録を順調に進め、同時に、全ゲノムシーケンス、および網羅的発現解析 (RNA シーケンス) のための検体採取も予定通りに進捗した。さらに、全ゲノムシーケンス解析、全血 RNA シーケンスも本年度の予定検体数の解析は完了している。本年度に取得したデータは、2022 年度より開始される各種関連解析に用いる予定であり、本研究課題の目標を達成すべく解析を遂行する予定である。



目指している成果

・ゲノム解析による、喘息発症・重症化リスク予測、治療反応性予測法の検証
・ゲノム解析と網羅的遺伝子発現解析を組み合わせた重症喘息の分子機序解明
・重症喘息治療のための新規治療標的分子の同定

患者さんに届けたいこと

重症喘息は喘息全体の 5 ～ 10%を占めており、学業・就業への影響、喘息死の危険など、その患者様は過重な負担を強いられています。ゲノム解析と網羅的遺伝子発現解析を組み合わせた本研究により、重症化の予防、効率的な治療法の確立を通じて、社会に貢献したいと思っています。

通年性ダニアレルギー性鼻炎の疫学、診断、治療に関する エビデンス構築

藤枝　重治

国立大学法人福井大学

藤枝重治[1]、中丸裕爾[2]、山田武千代[3]、宮寺浩子[4]、米倉修二[5]、近藤健二[6]、岡野光博[7]、端山昌樹[8]

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学、2 北海道大学大学院医学研究科・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室、
3 秋田大学大学院医学系研究科・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学、4 筑波大学医学医療系・遺伝医学、
5 千葉大学大学院医学研究院・耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学、
6 東京大学大学院医学系研究科・耳鼻咽喉科頭頸部外科学（東京大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科)、
7 国際医療福祉大学・耳鼻咽喉科頭頸部外科、8 大阪大学大学院医学系研究科・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

研究概要

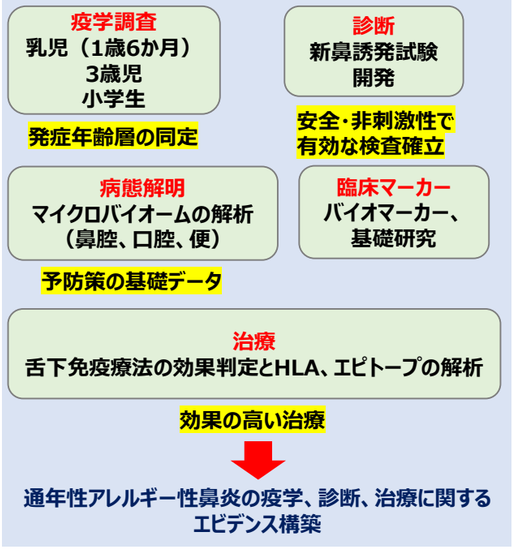
ダニアレルギー性鼻炎は、未成年者では罹患率の増加が認められているため、早期診断、早期介入、そして治療効果を適切に判断する方法が必要である。本研究では、福井市の 1 歳 6 ヵ月児、3 歳児、および福井県全県下の小学生対象にアレルギー性鼻炎の疫学調査を行う。また、患者における鼻腔、口腔、便中細菌叢を検討し、アレルギー性鼻炎との関連を明確にする。ダニアレルギー性鼻炎の新規診断方法として、非刺激性かつ安全な鼻誘発試験を開発する。そしてダニ舌下免疫療法を施行した患者の HLA を調べ、治療効果判定・予測に有用な因子を検索するとともに、臨床マーカーの検討を行う。

[成果と展望]

令和 3 年に福井県全県下の小学生約 41000 名に対し、アレルギー性鼻炎に対するアンケート調査を行い、約半数の 22082 人からの回答を得た。これらの結果、小学生のダニアレルギー性鼻炎罹患率は 23.1% であり、就学までに約 70% がすでに発症していることを見出した。その中で、ダニアレルギー性鼻炎に対して定期的に医療機関を受診している児童は 23.6%、症状のある時のみ受診する児童が 67.0%、受診しないが 9.4% であり、未治療である児童の割合が浮き彫りとなった。治療内容としては、医療機関の処方薬（内服や点鼻薬）が最も多く（85.8%)、舌下免疫療法を含む免疫療法は 4.4% に施行されていた。2021 年 12 月の時点で、3 歳児健診を行った 101 名の児童の採血とアンケート調査を行い、現在も継続中である。

アレルギー性鼻炎患者の細菌叢の解析については、アレルギー性鼻炎患者（ダニ単独発症 35 例、ダニ＋スギ花粉症発症者 70 例、スギ花粉症単独発症例 70 例、健常者（非アレルギー性鼻炎患者）75 例）の鼻腔ぬぐい液、口腔、便を採取し、現在解析中である。

ダニ舌下免疫療法が著効する患者と著効しない患者の HLA の調査のために、これまでにダニ舌下免疫療法を行った約 300 名の患者から DNA を抽出した。現在 HLA 領域の遺伝子多型と治療効果について解析中である。



目指している成果

・通年性アレルギー性鼻炎の主たる発症年齢層の同定
・アレルギー性鼻炎発症に関連する細菌叢の同定
・ダニアレルギー性鼻炎の新規鼻誘発試験の開発
・ダニ舌下免疫療法に関連する遺伝子と治療効果予測因子の解明

患者さんに届けたいこと

本研究により、就学前後のダニアレルギー性鼻炎の発症様式が分かり、早期診断、早期介入が可能となります。新規診断方法により、簡単かつ安全にダニアレルギー性鼻炎の診断ができます。また舌下免疫療法開始前に、治療効果が予測できるようになり、適切な治療を選択することが可能となります。

高齢発症関節リウマチ患者の健康寿命延伸を目指した治療戦略の確立

小嶋　雅代

国立長寿医療研究センター

小嶋雅代[1]、針谷正祥[2]、川人豊[3]、杉原毅彦[4]、小嶋俊久[5]、石川肇[6]、伊藤宣[7]、金子祐子[8]、岸本暢将[9]、田中榮一[2]、西田圭一郎[10]、平田信太郎[11]、松井利浩[12]、松下功[13]、森信暁雄[14]

1 国立長寿医療研究センター、2 東京女子医科大学、3 京都府立医科大学、4 聖マリアンナ医科大学、5 名古屋大学、6 新潟県立リウマチセンター、7 倉敷中央病院、8 慶應義塾大学、9 杏林大学、10 岡山大学、11 広島大学、12 国立病院機構相模原病院、13 金沢医科大学、14 京都大学

研究概要

関節リウマチ（RA）の薬物治療は飛躍的に向上し、早期に徹底した抗炎症治療を行うことにより、関節破壊を防ぐことが可能となった。しかしながら、そのエビデンスは主として 65 歳未満を対象とした RCT に基づいており、近年増加が著しい高齢患者の初期治療は、主治医が手探りで進めざるを得ない。高齢者は生理的な予備能力が低下しており、些細なきっかけで要介護状態に陥る危険性が高く、治療戦略の確立は喫緊の課題である。

本研究ではわが国の RA 診療のエキスパートが結集して情報を前向きに収集し、患者代表、老年医学の専門家と共に、高齢発症 RA 治療に関するコンセンサスを形成する。本研究の成果は、次の関節リウマチ診療ガイドラインのアップデートに反映されることが期待される。

[成果と展望]

初年度は、日本を代表する既存の RA コホートデータ (NinJa, IORRA, CRANE, KURAMA, TBCR, NICER-J) を用いて、高齢発症 RA の治療実態の把握を試みた。また、研究班内で先進的な取り組みを行っている施設のデータを基に、フレイルの評価を RA 診療にどのように組み入れるかについて検討した。さらに、高齢 RA 治療に関する治療者側の課題、問題意識を明らかにするために、専門医を対象とするアンケート調査を実施した。

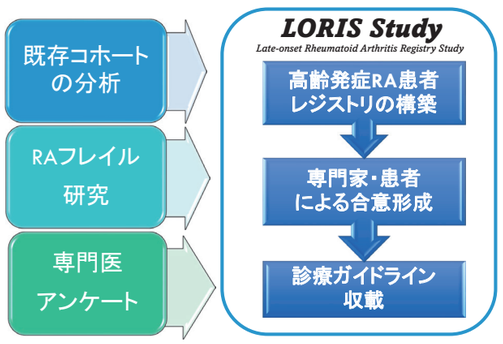
いずれのコホートデータからも、標準治療薬であるメトトレキサートや分子標的薬による治療が行われた場合、高齢発症例においても非高齢発症例と同程度の臨床的寛解割合が期待できることが明らかとなった。一方、高齢発症例では非高齢発症例と比較して有害事象の発生頻度が高く、メトトレキサートや分子標的薬を用いた治療が行われる割合が低いことが確認された。

身体的フレイルの指標である握力・歩行速度は、RA 患者の身体機能評価指標である HAQ-DI と有意に関連し、フレイルの基準は機能的寛解の基準とほぼ一致することが分かった。

また、全国の多様な属性を有するリウマチ専門医 65 名の協力を得た記述式アンケート調査の分析結果から、高齢 RA の治療については、専門医間でも計画策定時の目標設定や薬剤の選択・投与量にばらつきが認められた。

過度に安全性を重視し治療機会を失すれば、身体機能の低下は免れない。一方、重篤な有害事象が起きてしまえば致命的となりうる。今後、高齢発症 RA の患者レジストリを構築し、個々の患者のリスクとベネフィットのバランスを踏まえ、Quality of Life を最大化する治療戦略の確立を目指す。

＜研究概要図＞



目指している成果

・既存疫学データによる治療実態の把握
・関節リウマチ患者におけるフレイル評価指標の開発
・高齢発症関節リウマチ患者レジストリの構築
・高齢発症関節リウマチ患者の QOL を最大化する治療目標の設定
・関節リウマチ診療ガイドライン改定に向けた治療方針の提案

患者さんに届けたいこと

高齢だからと治療をあきらめていませんか？関節リウマチの治療は進歩しており、選択肢が広がっています。単に年齢で決めるのではなく、お一人お一人の必要に応じた最適な治療提案が可能となるようエビデンスを集め、関節リウマチ患者さんの健康寿命の延伸を目指します。

血清エクソソーム内細菌・真菌成分のアレルギー疾患発症への関与の解明

阿部　理一郎

新潟大学医歯学総合病院

阿部理一郎[1]、河合亨[1]、林良太[1]、寺井崇二[1]、佐藤裕樹[1]、朝長毅[2]、足立淳[2]、村岡賢[2]

1 新潟大学、2 国立研究開発法人　医薬基盤・健康・栄養研究所

研究概要

この研究で特定の細菌が疾患発症に関わるかを検討しました。胃内細菌のピロリ菌は、除菌療法に際してアレルギーが誘導され、皮疹を生じます。除菌により死滅したピロリ菌が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ことを明らかにしました。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ます。また、皮膚細菌叢の細菌がエクソソームに含まれることを明らかにし、特にアトピー性皮膚炎患者において、皮膚細菌および真菌が血液中のエクソソームに含有されていました。これらの結果から、特定の細菌または真菌をターゲットにした治療戦略が可能となります。

[成果と展望]

1. ピロリ菌除菌関連皮疹について

これまでにピロリ菌を含む血清エクソソームが、ピロリ菌除菌関連皮疹の発症に関与することを報告しました。現在はピロリ菌除菌関連皮疹の発症を予測するキットの開発を進めています。開発中のキットはピロリ菌の量を半定量し、胃内のピロリ菌量を反映します。

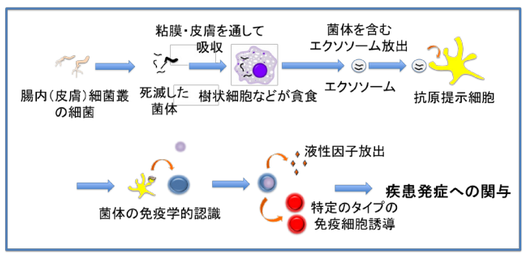
成果：除菌時に皮疹をきたした方が、除菌前に本キットで測定した菌量は多い結果となりました。また、昨年より検体数を増やすことができました。

展望：更に検体数を増やし、除菌時に皮疹をきたす患者さんの本キットでの検査も行います。最終的には除菌時に発症を予測できる抗原量の境目を設定していきます。

2. 血清エクソソーム含有細菌・真菌成分のアトピー性皮膚炎の病態への関与の解明について

成果：アトピー性皮膚炎の患者さんの血清エクソソーム中に複数の細菌・真菌成分を見つけることができました。血清エクソソーム中に含まれていた菌体成分の細菌・真菌は、病気のある皮膚の細菌叢・真菌叢にも含まれるものと同一の種類でした。

展望：さらに多くのアトピー性皮膚炎の方の血清エクソソーム中の細菌・真菌成分を解析し、アトピー性皮膚炎に特徴的な細菌種や真菌種を探します。また、これらの菌体を含んだ血清エクソソームが、アトピー性皮膚炎の病態にどのように関与するかを研究していきます。



目指している成果

・便中ピロリ菌測定によるピロリ菌除菌関連皮疹の発症予測キットの開発
・皮膚細菌のアトピー性皮膚炎病態への関与の解明

患者さんに届けたいこと

ピロリ菌除菌時の治療トラブルを事前に予測できるようなキットをお届けしたく研究を進めております。また、アトピー性皮膚炎へのエクソソームの関与を解き明かすことで、新たな治療選択肢の土台となる研究を目指します。

ミスフォールド蛋白質・HLA クラスⅡ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

国立大学法人大阪大学

荒瀬尚[1]、熊ノ郷淳[1]、藤本学[1]

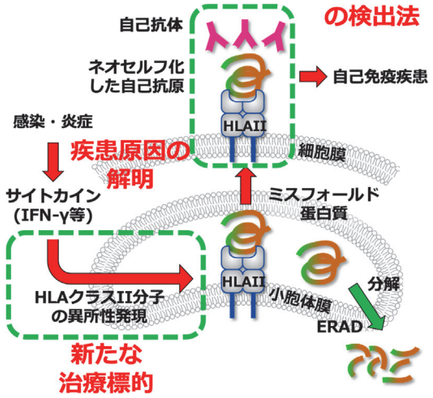
1 大阪大学

研究概要

HLA クラスⅡ分子によって細胞外へ輸送されたミスフォールド蛋白質は、正常蛋白質と抗原性が異なり、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主要な標的になることが明らかになってきた。特に、ミスフォールド蛋白質・HLA クラスⅡ複合体を抗原として用いることで、今まで全く検出できなかった自己抗体の検出が可能になる。そこで、本研究では、ミスフォールド蛋白質・HLA クラスⅡ分子複合体を利用した新たな自己抗体の検査方法を開発、ミスフォールド蛋白質・HLA クラスⅡ分子複合体を介した自己免疫疾患発症機構を解明、HLA クラスⅡ分子の異所性発現を標的にした新たな治療法の開発を行う。

[成果と展望]

TRIM21 は SSA/Ro52 としてシェーグレン症候群等で産生される自己抗体の標的分子である。本研究によって、IgG-TRIM21 複合体が HLA クラスⅡ分子に結合して細胞表面に輸送され、自己抗体の標的分子になっていることが明らかになった (J. Autoimmunity 2021)。また全身性エリテマトーデス (SLE) では、DNA に対する自己抗体が産生されるが、DNA も HLA クラスⅡ分子のペプチド結合部位に提示され、自己応答性の B 細胞の活性化に関与していることを解明した (Arthritis Rheumatol. 2021)。特に SLE に感受性のアリルには DNA が結合しやすいことから、DNA が HLA クラスⅡ分子と複合体を形成することが SLE の発症に関与している可能性が明らかになった。また、バセドウ病は甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSHR) に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患であるが、TSHR も HLA クラスⅡ分子と結合することで自己抗体の認識部位が露出することが判明し、TSHR と HLA クラスⅡ分子の複合体がバセドウ病における自己抗体の産生に関与していることが判明した (Science Advances 2022)。今後は、自己抗原と HLA クラスⅡ分子が複合体を形成する要因の解明と複合体の形成阻害法を開発することによって、新たな自己免疫疾患の治療薬開発が期待できる。



主な研究成果
シェーグレン症候群: J Autoimmunity 2021
全身性エリテマトーデス: Arthritis Rheumatol 2021
バセドウ病: Science Advances 2022

目指している成果

・自己抗体の新たな検出法
・自己免疫疾患の病態解明
・自己免疫疾患の治療薬の開発

患者さんに届けたいこと

自己免疫疾患の原因は依然として明らかになっていないため、現在用いられている薬剤のほとんどは対症療法薬になっている。本研究では、自己免疫疾患の原因を突き止めることによって、自己免疫疾患の原因を修復する新たな治療法の開発を目指す。

重症化ゼロを目指したスギ・ヒノキ花粉症に対するアレルゲン免疫療法の開発

岡野　光博

国際医療福祉大学

岡野光博[1]、池田俊也[1]、大久保公裕[2]、後藤穣[2]、湯田厚司[3]、野口恵美子[4]、神前英明[5]、檜垣貴哉[6]、平野康次郎[7]

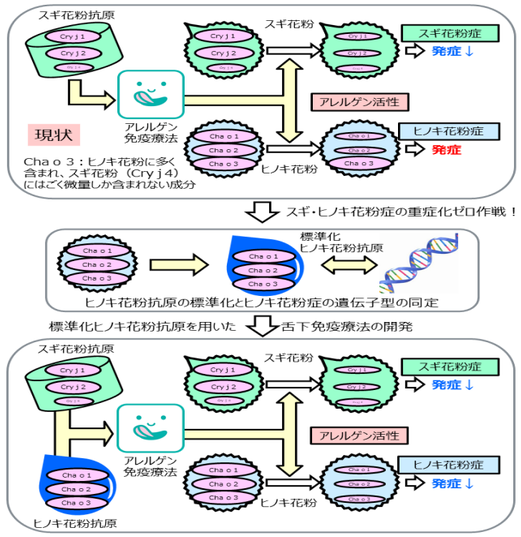
1 国際医療福祉大学、2 日本医科大学、3 ゆたクリニック、4 筑波大学、5 滋賀医科大学、6 岡山大学、7 昭和大学

研究概要

花粉症に対する根治的な治療法として、花粉抗原を少しずつ体に入れることによりアレルギー反応を抑える体質に改善するアレルゲン免疫療法がある。スギ・ヒノキ花粉症に対してはスギ花粉抗原を用いた免疫療法（特に舌下免疫療法）が行われている。本治療法はスギ花粉症には優れた効果を示す一方で、ヒノキ花粉の飛散時期すなわちヒノキ花粉症には効果が減弱する患者さんが半数程度存在する。またスギ花粉とヒノキ花粉では抗原の組成が異なることも明らかになった。今回の研究では、①ヒノキ花粉抗原の標準化、②ヒノキ花粉症の遺伝子型の同定、③標準化ヒノキ花粉抗原を用いたアレルゲン免疫療法の開発、を主眼とした研究を行い、スギ・ヒノキ花粉症の重症化をゼロにすることを目指す。

[成果と展望]

令和 3 年度は、まず①のヒノキ花粉抗原の標準化に関する研究に着手した。すなわち国内で採取されたヒノキ花粉を入手し、これまでに標準化がなされたスギ花粉抗原、ダニ抗原の精製法と同様の手技であるグリセリン抽出法を用いて 1:20 溶液となる水溶性タンパク質を抽出し、標準品候補となるヒノキ花粉原液を製造した。ヒノキ花粉原液のタンパク量の測定および SDS-PAGE を行い、Cha o 1、Cha o 2、Cha o 3 といった主要アレルゲンに相同するタンパク分画が含まれていることを確認した。さらに品質および安全試験を行った。安全試験については ICR マウス（雄性、4 週齢）にヒノキ花粉原液あるいは対照である 50% グリセリン液 0.2ml を腹腔注射し、1 週間後に異常を生じないことを確認した。現在、特定臨床研究として本ヒノキ花粉原液を用いたヒノキ花粉抗原の標準化、すなわち皮膚テストによる皮内反応閾値を決定すべく認定臨床研究審査委員会での審査を進めている。今後の展望としては、特定臨床研究として承認されれば速やかに研究を開始する。この研究によって閾値の希釈倍率指数の平均値から標準品候補のアレルゲン力価（閾値濃度を 1AAU (AMED Allergy Unit) /ml と規定する予定）を決定できる。さらに本研究により、③の標準化ヒノキ花粉抗原を用いたアレルゲン免疫療法の開発が可能になる。②のヒノキ花粉症の遺伝子型の同定については、研究への参加に同意し、DNA および血清の両者を提供していただいた患者（約 160 例）をリクルートできた。



目指している成果

・標準化可能なヒノキ花粉抗原の製造
・標準化ヒノキ花粉抗原を用いたアレルゲン免疫療法の医師主導臨床試験
・ヒノキ花粉症の病態解明（遺伝子型の同定も含め）

患者さんに届けたいこと

スギ花粉症とは異なり、現時点ではヒノキ花粉症の根治的な治療はありません。ヒノキ花粉抗原を用いたアレルゲン免疫療法を開発し、スギ・ヒノキ花粉症患者さんが春の辛い時期を楽に過ごせるように、すなわちスギ・ヒノキ花粉症の重症化ゼロを目指した研究を進めます。

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]、永森收志[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]、尾山木綿子[1]、木村麗子[2]

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、腸内細菌叢は腎障害から腎臓を保護する働きがあることを確認できた（腎腸連関）。

2）腎臓に関連する細菌由来代謝産物の同定

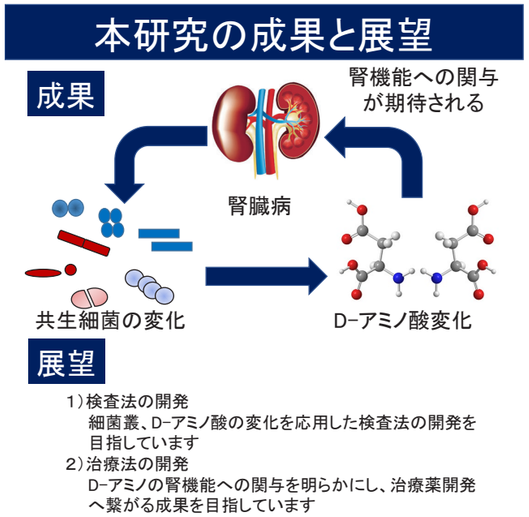
腸内細菌叢は今回の腎臓病モデルに保護的に働くことから、腎臓を守る因子を産生していると仮説を立てた。その候補として、アミノ酸、ことに D- アミノ酸（体内に多く存在する L- アミノ酸と鏡像関係にある）に注目し解析を行った（キラルアミノ酸解析）。無菌マウスに比較して正常なマウスの便中から多くの D- アミノ酸が確認された。特に特定の D- アミノ酸が腎障害に伴い、腸内環境で増加し、血中へ移行、腎臓へ到達することを明らかにした。

3）腎臓病関連 D- アミノ酸の働き

腎臓の細胞と腎臓病マウスを用い、同定した腎臓病関連 D- アミノ酸の働きを評価している。

・展望

腎障害により変化し、腎保護と関連する可能性がある腸内細菌、D- アミノ酸を発見した。現在、細胞実験と動物実験から詳細な機能を確認している。将来、本検討の成果を腎臓病の新たな検査法や治療法の開発に繋げられるよう取り組んでいく。



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
・腎臓病の治療標的的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。健康長寿の延伸に向けて、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います。

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

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。

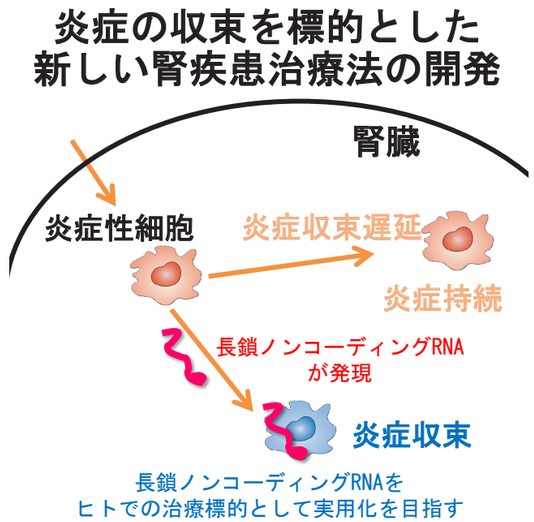
そこで本研究では炎症の収束機構に着目して、ヒトにおける腎臓病の新しい治療標的を発見し、実用化に向けた研究を行っています。

[成果と展望]

これまでに、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, Fujiu、PNAS　2020）。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 が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。

今年度、ヒトの白血球において、lncFAO がマウス同様に働くことを見出しました。ヒトの細胞を用いたスクリーニングシステムを構築し、網羅的な解析を行ったところ、lncFAO と同様に、炎症の収束を促進する新規 lncRNA：lncRNA X を同定しました。

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。具体的には腎臓と他の臓器 X が連携しており、腎臓病の治療に臓器 X に対して治療を行うことで、腎疾患における炎症を収束させるものです。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。



目指している成果

・腎臓病が悪化する新規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 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

斎藤　亮彦

国立大学法人新潟大学

斎藤亮彦[1]、細島康宏[1]、忰田亮平[1]、蒲澤秀門[1]、後藤佐和子[1]、渡部聡[1]、田中崇裕[1]、田中基嗣[1]

1 国立大学法人新潟大学

研究概要

メガリンは腎近位尿細管上皮細胞に発現し、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。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法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ソロンメチル (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。我々は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、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 (Arita M, et al. Sci Rep, 2021)。さらに、シスプラチンを使用する肺がん患者において、シラスタチンが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た。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が期待される。

	メガリン機能抑制薬：慢性腎臓病の抑制	メガリン拮抗薬：急性腎障害の抑制
成果	SGLT2阻害薬・RTA402の作用機序の解析	メガリン拮抗薬シラスタチンによるシスプラチン腎症の抑制と、シスプラチンの増量による抗腫瘍効果の増大
展望	メガリン機能抑制療法による慢性腎臓病の診断・治療法の確立	薬剤性を含む、幅広い急性腎障害への応用

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 AKI に対する治験
- 新たな「メガリン拮抗薬」の探索基盤構築
- CKD（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 AKI を抑制するための薬剤を開発する。さらに、CKD（特に糖尿病性腎臓病）の治療に貢献し、腎代替療法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

伊藤裕[1]、入江潤一郎[1]、神田武志[1]、日鼻瑛[1]

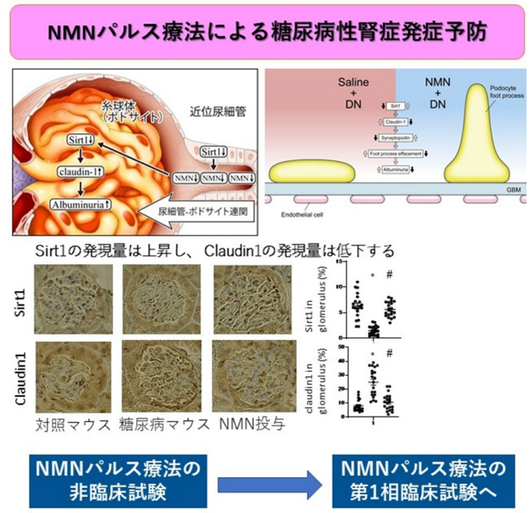
1 学校法人慶應義塾

研究概要

糖尿病性腎臓病において NAD（nicotinamide adenine dinucleotide）代謝の中間代謝産物である NMN（nicotinamide mononucleotid）の近位尿細管における産生が低下し、糸球体の足細胞において Claudin-1 がエピゲノム制御により発現上昇し、糸球体のバリア機能障害を引き起こしアルブミン尿出現の原因となることを我々は見出した。さらに、NMN を短期投与すると長寿遺伝子 SIRT の発現を亢進させ糖尿病モデル動物において腎保護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き短期的に NAD 作用増強をコンセプトとする新たな糖尿病性腎臓病の治療法を開発する。

[成果と展望]

近年、NAD 代謝異常が寿命や糖尿病、肥満などの生活習慣病に深くかかわっていることが報告されてきた。加齢に伴い NAD 量は低下し、長寿遺伝子 Sirtuin の活性が低下する結果、老化関連疾患が発症する。糖尿病性腎臓病において NAD 代謝の中間代謝産物である NMN の低下がアルブミン尿の原因であることを我々は報告した (Nature Medicine 2013)。更に糖尿病モデルマウスにおいて超早期に大量に NMN を腹腔内投与する NMN パルス療法を検証し、アルブミン尿の発症を抑制することを報告した（Journal of the American Society of Nephrology 2021）。NMN 投与の臨床応用を目指すため、血糖上昇超早期の糖尿病モデルマウスに対して 2 週間の NMN 短期間経口投与を行った。投与後 18 週後で腎障害を解析したところ、長寿遺伝子 Sirt1 の発現上昇、接着分子 Claudin1 の発現低下を介しスリット機能を保持させ、アルブミン尿は NMN 投与中止後も継続して低下を認めた。糖尿病モデルマウスに NMN を短期間経口投与することで、投与終了後もその有効性が確認されるレガシー効果を認め、糖尿病性腎臓病の発症、進行を抑制することを明らかにした。現在カニクイザルを用いて NMN 経口投与の安全性の確認などを行っている。



目指している成果

本研究において糖尿病性腎臓病発症早期より生じる腎近位尿細管における NAD 代謝異常を強力に改善する NAD 中間代謝産物 NMN の短期間大量パルス療法とそのレガシー効果により、糖尿病性腎臓病の発症、進展を抑制する新たな治療体系を構築する。

患者さんに届けたいこと

本研究では透析導入の第 1 位の疾患である糖尿病性腎臓病と NAD 代謝の役割を研究し、NAD 代謝の是正を目的とした新たな治療方法を提案します。本研究が実現すると糖尿病に伴う腎障害の悪化が予防され国民福祉に貢献することが可能となります。

慢性腎臓病に対する リアノジン受容体安定化薬併用療法の開発

内海　仁志

国立大学法人山口大学

内海仁志[1]、澁谷正樹[1]、矢野雅文[1]、小林茂樹[1]、下川元継[1]

1 国立大学法人山口大学

研究概要

小胞体 (ER) は細胞内のタンパク質組み立て工場であり、細胞内カルシウム (Ca^{2+}) 制御は重要な役割を果たす。細胞に過度のストレスがかかると、ER 内で不良タンパク質が蓄積する ER ストレス状態となり細胞死を引き起こし、ER ストレス病を発症する。慢性腎臓病（CKD) も ER ストレス病であり、ER の Ca^{2+} 放出チャネルであるリアノジン受容体（RyR2）の機能異常が、ER ストレスを誘導し、RyR2 の安定化が CKD の進展を抑制すると仮説を立てた。RyR 安定化薬の CKD に対する有効性をマウスモデルで検証し、腎糸球体足細胞 ER 上の RyR2 の機能異常を標的とした新規治療を開発する。さらに、RyR 安定化薬の CKD に対する臨床試験を実施する。

[成果と展望]

(1) リアノジン受容体 (RyR2) 構造安定化 {①薬理的介入：RyR 安定化薬の慢性投与②遺伝的介入：RyR2 遺伝子改変 (RyR2-V3599K ノックイン→カルモジュリン (CaM) が RyR2 に高親和性に結合)} による慢性腎臓病 (CKD) の進展抑制を 5/6 腎臓摘出術 (Nx) したマウス CKD モデルで検証した。

野生型マウス (WT) と RyR2 遺伝子改変マウス (V3599K) に、Nx をおこない、12 週間観察した。Nx12 週間後の WT では、糸球体濾過量 (GFR) は低下し糸球体が硬化した。しかし、薬理的介入 (RyR 安定化薬を慢性投与) した WT と RyR2 遺伝子改変マウス (V3599K) の Nx12 週間後では、GFR の低下と糸球体の硬化が抑制されていた（図 1）。RyR 安定化薬の慢性投与 / 遺伝子改変による RyR2 構造安定化が CKD の進展を抑制することが示唆された。

(2) 腎糸球体と足細胞の Ca^{2+} 動態・ER ストレス応答を検証した。

単離糸球体の Ca^{2+} 動態を評価すると、ER ストレス誘導薬である Tunicamycin（ツニカマイシン）は、足細胞において異常な Ca^{2+} を漏出させ、細胞質内の $[Ca^{2+}]$ を一過性に上昇させた。また、単離糸球体から足細胞の初代培養に成功し、免疫細胞染色で ER ストレス応答を評価した。初代培養足細胞において RyR と CaM の共局在を確認し、RyR2 構造安定化 (薬理的 / 遺伝的介入) により、Tunicamycin 誘導性の過剰な ER ストレス応答を抑制できることがわかった（図 2）。

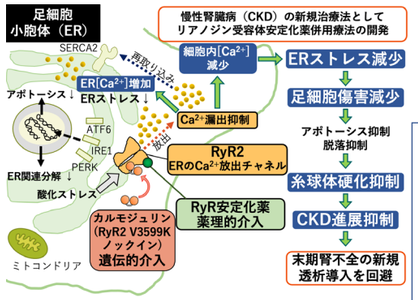


図1

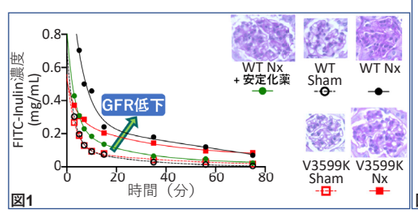


図1

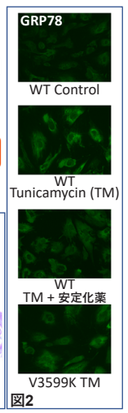


図2

目指している成果

・慢性腎臓病 (CKD) の病態解明（小胞体（ER）ストレス疾患として）
・腎糸球体足細胞 ER 上のリアノジン受容体 (RyR2) の機能異常を標的とした新規治療法の開発
・リアノジン受容体安定化薬の CKD に対する安全性・有効性を検証する臨床試験へ発展させる

患者さんに届けたいこと

安全・安価な RyR 安定化薬を慢性腎臓病（CKD）に対して、適応外使用（ドラッグリポジショニング）できるようになり、末期腎不全患者さんの新規透析導入を回避することを最終目標としたい。末期腎不全患者さんの新規透析導入を減少させることができれば、医療経済に貢献できる。

日本発の特異的かつ可逆的 Keap1 阻害薬開発に繋がる 腎病態改善アプローチの探索

甲斐　広文

国立大学法人熊本大学

甲斐広文[1]、首藤剛[1]、Mary Ann Suico[1]、加世田将大[1]、桑水流淳[1]、三宮裕也[1]、堀園潤[1]、小山結実[1]、野津寛大[2]、渡邊博志[1]、奈良太[3]、大沼和弘[3]

1 国立大学法人熊本大学、2 国立大学法人神戸大学、3 宇部興産株式会社

研究概要

我々は生体防御機構に重要な Nrf2 の活性化を誘導する「特異的かつ可逆的 Keap1 阻害薬」を同定し、慢性腎臓病モデルマウスに対して明確な腎保護作用と生存期間延長効果を示すことを見出してきた。興味深いことに、現在の慢性腎臓病に対する治療では、抑えるべきであるタンパク尿を、Keap1 阻害薬はむしろ一過性に増加させることを明らかにした。すなわち、Keap1 阻害薬は従来の慢性腎臓病に対する治療概念とは全く異なる機序を介して、腎保護効果を発揮するといえる。そこで、本研究では、我々の同定した Keap1 阻害薬が薬効を示すメカニズムの解明を進め、慢性腎臓病に対する迅速な医薬品承認に向けた基礎データを蓄積することを目指している。

[成果と展望]

我々が見出した Keap1 阻害薬を慢性腎臓病モデルマウスに投与した際の糸球体における遺伝子発現の変化を解析した結果、細胞骨格や細胞周期のシグナルへ作用していることを見出した（Kaseda S et al., Kidney360, in press)。これにより糸球体の構造変化を介した作用が、腎保護作用に影響している可能性を推察し、微細な糸球体構造を観察可能な電子顕微鏡を用いた試験を実施しているところである。

また、慢性腎臓病モデルマウスの病態がかなり進行した時点から Keap1 阻害薬の投与を開始しても、腎機能や病理像を有意に改善することを見出した。これは、我々の見出した Keap1 阻害薬が、病態が進行して腎機能がかなり低下している患者さんに対しても有効性を示す可能性があることを示している。現在は異なる慢性腎臓病モデルマウスを用いた試験を実施しており、Keap1 阻害薬が発症原因によらず普遍的に慢性腎臓病に対して保護効果を発揮するか否かを評価している。加えて、Keap1 阻害薬の薬効をモニタリング可能な血中バイオマーカーを見出すことに成功しており、今後メカニズムとの関連や臨床応用への可能性を検討していく予定である。

以上の様な試験を通して、我々の同定した Keap1 阻害薬が腎病態改善効果を示す機序を明らかにすることに加えて、化合物の標的遺伝子である Keap1 と Nrf2 を発現しない遺伝子改変マウスを用いて、より詳細に機序の解明試験を進めていく。

研究概要図

【成果】
・「特異的かつ可逆的 Keap1 阻害薬」を同定し、慢性腎臓病モデルマウスに対して 明確な腎保護作用 と 生存期間延長効果 を示すことを見出した
・一過性にタンパク尿を増加させる 現象を発見した
(Kaseda S *et al.*, *Kidney360.* in press)

【展望】　特異的かつ可逆的 Keap1 阻害薬による腎病態改善機序の解明

シグナリング解析
化合物の投与による遺伝子の発現変化を測定する
Control　CKD model

糸球体構造解析
化合物の投与による糸球体の構造変化を測定する

遺伝子改変マウス
化合物の標的である Keap1とNrf2の機能を欠損したマウスを作成する
Nrf2 or Keap1 欠損マウス

目指している成果

・特異的かつ可逆的 Keap1 阻害薬による腎病態改善機序の解明
・薬効を反映するバイオマーカーの同定

患者さんに届けたいこと

慢性腎臓病の患者さんに対して、新たな治療薬の選択肢を提供できることを目指しています。

腎臓オルガノイドを用いた腎線維化修飾遺伝子の探索

須佐　紘一郎
東京医科歯科大学

須佐紘一郎[1]、森崇寧[2]、内田信一[1]、賴建光[3]、蘇原映誠[1]、柳智貴[1]、中野雄太[1]、鈴木健文[1]
1 東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　腎臓内科学、2 東京医科歯科大学病院　血液浄化療法部、
3 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科　茨城県腎臓疾患地域医療学講座

研究概要

慢性腎臓病 (CKD) には、原疾患によらない共通現象として間質線維化等の尿細管間質病変があり、線維化は良い治療標的と考えられるが、その機序は十分に解明されているとは言い難い。尿細管間質病変を呈する遺伝性腎疾患に注目すると、同一遺伝子異常を有しているにもかかわらず重症度の個人差が大きいことから、線維化の進展を増悪させる修飾遺伝子 (modifier gene) が存在している可能性がある。そして、その修飾遺伝子が、遺伝性でない一般的な CKD においても増悪因子として働いている可能性もある。

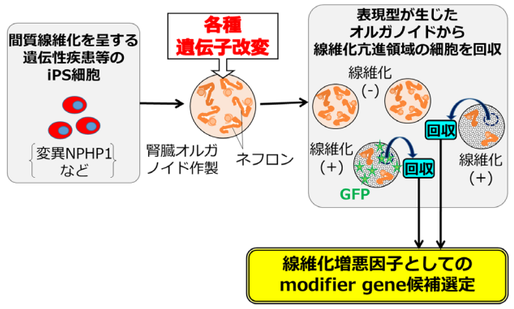
そこで本研究では、腎臓オルガノイドを使用して、CKD を増悪させる修飾遺伝子を同定し、新規治療法の開発に役立てることを目標とする。

[成果と展望]

上記のような CKD を増悪させる修飾遺伝子が実際に存在するとしても、既存の動物モデルや飼育数の問題でスクリーニングに不向きであり、また培養細胞系はそもそも複雑な病態である線維化の再現に難があるため、その探索は困難であった。そこで本研究では、ヒト iPS 細胞から分化誘導して作製した、ネフロン類似組織を有する「ミニチュア腎臓」ともいえる腎臓オルガノイドを、修飾遺伝子のスクリーニングに使用することとした。

1 年目である令和 3 年度は、目的の修飾遺伝子を探索するためのスクリーニング系の構築を進めている。まず、腎臓オルガノイド内部における線維化亢進領域を可視化するため、fibronectin/ α -SMA プロモーターで蛍光発色するレポーターを作製した。また、修飾遺伝子はそれ単独で線維化を起こすわけではないため、線維化を容易に起こす腎臓オルガノイドのモデルが必要であり、本研究では線維化を特徴とする遺伝性腎疾患の原因遺伝子である NPHP1 を利用することとした。健常 iPS 細胞を CRISPR-Cas9 システムにより遺伝子改変し、上記のような NPHP1 に変異を持つ iPS 細胞を作製した。

今後、この NPHP1 変異 iPS 細胞にこの線維化レポーターを導入し、そこから分化誘導した腎臓オルガノイドを用いて、線維化を亢進させるような修飾遺伝子を探索するスクリーニングを進めていく。



目指している成果

・CKD を増悪させる修飾遺伝子 (modifier gene) の候補絞り込み
・絞り込んだ候補遺伝子が真の修飾遺伝子であるかの検証
・最終的な目標としては、同定した修飾遺伝子を標的とした CKD 新規治療法の開発

患者さんに届けたいこと

遺伝子の関与が考えられるものの既存の培養細胞や動物実験での検討が困難であることが病態解明の障害になっている疾患は多く、慢性腎臓病もその一つです。本研究で慢性腎臓病の治療法開発の糸口を見つけ、日本国内の約 1300 万人にも上る患者さんたちに役立てたいと考えています。

同種造血細胞移植後の再発白血病に対する新規アロ養子免疫療法の開発研究

赤塚　美樹
名古屋大学

一戸辰夫[1]、西尾信博[2]
1 広島大学、2 名古屋大学

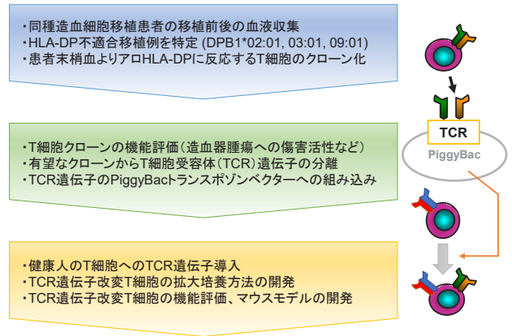
研究概要

同種造血細胞移植は難治性の造血器腫瘍の治療法として開発されてきたが、移植後に再発した場合には確立された治療法がなく、予後不良である。本研究では、ドナーと患者間で遺伝的に異なっている組織適合性抗原（アロ抗原と呼ばれ、不適合 HLA やマイナー抗原を含む）に対する免疫反応を利用して、患者の造血器腫瘍の根治を目指す。移植後患者の免疫細胞はドナー由来細胞に置き換わっており、その中に患者のアロ抗原に反応するＴリンパ球が増えている。この中で抗腫瘍効果のあるものを見いだし、抗原と認識するＴ細胞受容体遺伝子を取り出す。この遺伝子を導入されたＴ細胞は抗腫瘍活性を発揮するようになることを利用し、養子免疫による新規治療法を開発する。

[成果と展望]

非血縁者間同種造血細胞移植を受けた 14 例の患者の移植前・後の末梢血、15 例の白血病細胞を収集し、HLA-DP 型を特定した。日本人に多い HLA-DP 型が適合していないドナー・患者ペアを特定し、移植後の患者末梢血中で不適合 HLA-DP 抗原に感作されたドナー由来Ｔ細胞を培養器内で増幅後、さらに個々のＴ細胞に分けて増殖させクローン化した。スクリーニングを行い、不適合 HLA-DP 分子をもつ細胞のみに免疫反応し、自己の細胞には反応しない（寛容）Ｔ細胞を選別した。2 例の患者から合計で 200 種以上のＴ細胞クローンを樹立し、その中で上記の条件に該当するものを選別した結果、HLA-DPB1*02:01、DPB1*03:01、DPB1*09:01 を認識するＴ細胞クローンを複数得た。これらのクローンは別途採取した白血病細胞と共培養すると細胞傷害性のサイトカインを産生したため、造血器腫瘍の治療へ応用できる可能性があると考えられた。

Ｔ細胞受容体遺伝子導入Ｔ細胞作成については、過去に樹立した ACC1 マイナー抗原を認識するＴ細胞より受容体遺伝子を分離し、PiggyBac トランスポゾンベクターに挿入後、健康人から採取したＴ細胞に遺伝子導入した。受容体遺伝子の発現はこのＴ細胞受容体を特異的に認識する試薬で確認できたため、大量培養することで治療用のＴ細胞の準備が可能となる。現在アロ HLA-DP を認識するＴ細胞受容体についても同様に遺伝子を分離し、ベクターに搭載する準備を進めている。



目指している成果

・日本人に多い HLA-DP 型を認識するＴ細胞クローンの樹立とＴ細胞受容体遺伝子の取得
・Ｔ細胞受容体遺伝子を導入した治療用Ｔ細胞の作成技術の確立
・Ｔ細胞受容体遺伝子導入Ｔ細胞を用いた同種造血細胞移植後の造血器腫瘍再発の予防や治療法を確立

患者さんに届けたいこと

本研究の成果により、同種造血細胞移植療法後の難治性造血器腫瘍再発を減らし、また再発した場合の新たな治療法を提供することで、患者さんの生命予後を大きく改善したいと考えています。

遺伝子関連情報の解析を用いた臓器移植に関わる個別化医療に関する研究

福嶌　教偉

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

福嶌教偉[1]、畤田直昌[1]、藤田知之[1]、畠山金太[1]、大野聖子[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

末期的心不全の最終的治療として心臓移植は確立された治療になり、その成績は向上しました。しかし、免疫抑制薬の血中濃度と免疫抑制の効果については、個人間・個人内のばらつきが大きく、投与量の調節が簡単ではなく、拒絶反応の診断には、カテーテルを用いて心筋を採取する心筋生検をかならず行わないといけません。 本研究では、侵襲的検査である心筋生検の頻度を減少させられるような、患者の免疫応答を評価する新たな検査法を開発するために、心筋の小さな組織を用いて、様々な遺伝子関連情報を解析（多層的オミックス解析といいます）しました。それにより、組織学的に非常に軽度な拒絶反応であっても、拒絶反応に特異的な RNA 群が同定できることを世界で初めて明らかにしました。

[成果と展望]

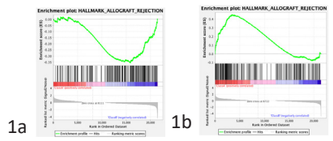
心臓移植後に組織学的に細胞性拒絶反応（ISHLT grade 1a 以上）を認めた 7 症例のうち、細胞性拒絶反応示した心筋生検組織とその前後で拒絶反応の無い時の心筋生検組織の凍結切片 1 枚を用いて、多層的オミックス解析をして、拒絶反応に特異的な RNA やタンパクが同定できるかどうかを検討しました。

その結果、①凍結生検組織切片から抽出した total RNA を利用して mRNA-seq 解析可能であること、②切片の大きさが 1 mm 角以上であれば、切片 1 枚で十分量の total RNA を抽出可能、③遺伝子発現変動を GSEA（Gene Set Enrichment Analysis）したところ、移植片拒絶反応特異的な遺伝子発現変動が観察されることが明らかになりました（図 1）。

さらに、ホルマリン固定パラフィン包埋切片（FFPE）は様々な理由で、小さな切片から十分な RNA が抽出できないとされてきましたが、種々の工夫を行うことにより、FFPE 切片において、grade 1A 及び 3A に関連する遺伝子を各々 1035 及び 835 同定できました。しかも、本研究で同定された拒絶反応に関連する遺伝子群は、これまで世界的に有用であると言われている検査法 AlloMap とは違う遺伝子群でした（図 3）。

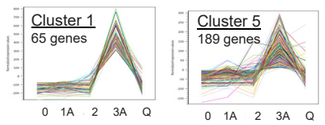
以上の結果から、診断のために採取した心筋組織の FFPE 切片で RNA 解析することが可能となりました。これまでに同定した遺伝子群は、AlloMap とは違う遺伝子群でひたので、今後さらに心筋組織と血液の RNA を解析することにより、拒絶反応を示す新たな血液バイオマーカーを発見できる可能性が示唆されました。

図1凍結切片のGSEA（Gene Set Enrichment Analysis）



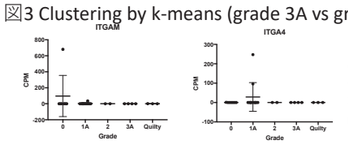
Grade 1A以上の拒絶発症前と発症後(1a)、発症後と治癒後(1b)の両方で、従来拒絶反応に関連するという遺伝子の発現を証明できました

図2 Clustering by k-means (grade 3A vs grade 0)



grade 1A及び３Aに関連する遺伝子を各々1035及び835同定できました

図3 Clustering by k-means (grade 3A vs grade 0)



AlloMapで検査されている11遺伝子でには、各群で差が見られませんでした

目指している成果

本研究で開発したオミックス解析法を用いて、さらに心筋組織と血液の RNA を解析することにより、心臓移植後の拒絶反応を示す新たな血液バイオマーカーを開発し、これまでになかった低侵襲の心臓移植後の拒絶反応の診断法を開発することです。

患者さんに届けたいこと

心臓移植の成績は極めて良くなりました（10 年生存率 90% 以上）が、拒絶反応の診断には、カテーテルを用いて心筋の採取が必須でした。血液バイオマーカーを開発できれば、採血だけで拒絶反応の有無を診断できるので、患者の肉体的、精神的負担が非常に軽くなります。

臓器移植を革新する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発

大段　秀樹

広島大学

大段秀樹[1]、田中友加[1]、谷峰直樹[1]、大平真裕[1]、田原裕之[1]、井手健太郎[1]、秋田智之[1]、内田浩一郎[2]、田中里奈[3]、芳川豊史[4]、岩崎研太[5]、後藤昌史[6]、小寺由人[7]、江川裕人[7]

1 広島大学、2 順天堂大学、3 京都大学、4 名古屋大学、5 愛知医科大学、6 東北大学、7 東京女子医科大学

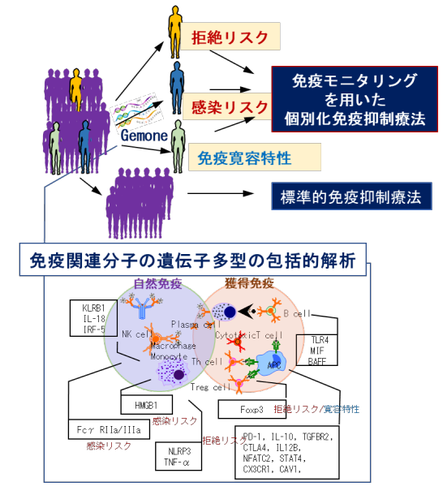
研究概要

臓器移植後には、拒絶反応を回避するため免疫抑制療法が不可欠である。一方で、過度な免疫抑制は感染症や悪性腫瘍の原因となる。我々は、患者個人にとって必要最小限の免疫抑制療法を実践する指標として、細胞質染色法を応用したリンパ球混合試験（CFSE-MLR と略す）を開発した。しかし、この方法は細胞培養を要するため、臓器移植の全症例に定型的に実施することは期待し難い。そこで本研究では、画一的な免疫抑制療法では拒絶や感染症の発症リスクが懸念される免疫学的高リスク症例を、免疫機能分子のゲノム情報を基盤として抽出し、CFSE-MLR によって重点的に個別化免疫抑制療法を適用するシステムを構築した。

[成果と展望]

本研究は、画一的な免疫抑制療法では拒絶や感染症の発症リスクが懸念される免疫学的高リスク症例を、免疫機能分子のゲノム情報を基盤として抽出し、免疫モニタリングによって重点的に個別化免疫抑制療法を適用するシステムを構築することを目的とする。肝移植と腎移植患者を対象に、免疫関連分子（PD-1, IL-10, TGFBR2, CTLA4, IL12B, NFATC2, STAT4, CX3CR1, CAV，HMGB1, TLR4, MIF, BAFF, NLRP3, TNF-α, KLRB1, IL-18, IRF-5）をコードする遺伝子の多型解析を行い、拒絶反応、感染症発症、免疫寛容化誘導と関連する一塩基多型 (SNP) を同定した。これらの免疫機能分子のゲノム情報を多次元分析して、免疫学的高リスク症例を抽出し、CFSE-MLR によって重点的に個別化免疫抑制療法を適用するシステムを構築した。CFSE-MLR の適用の普及を図るため、全国的な検査体制を整える検査センターと連携して精度管理システムを確立し、受託検査体制を構築した。拒絶診断や感染合併時などの免疫調整に資する免疫モニタリング検査としての有効性の検証を、多施設共同臨床研究によって実施した。このような免疫応答に関連する遺伝子の SNP 情報を解析し、移植医療のさらなる効率化と安全性の向上に役立てるには、現在検討が進められている生活習慣病に対する医療やがん診療などと同様に、「人工知能」の活用が不可欠になるものと見込まれる。

免疫プロファイリングによる個別化医療の開発



目指している成果

移植医療のさらなる発展には、正常な生体防御能を保ちつつ移植抗原に対する免疫応答のみを抑制しうるプロトコールの確立が重要である。そのためには、免疫学的ハイリスク症例を効果的に抽出して、信頼性のある免疫監視法のもとに管理する方策を先進医療として実施する。

患者さんに届けたいこと

臓器移植後に使用される免疫抑制薬の効果は、個々の免疫機能の多様性と関連します。免疫関連遺伝子と免疫細胞機能を階層的に解析することで、移植後の免疫状態を正確に予測し、個別化免疫制御療法を実用化することで、移植成績のさらなる向上を目指します。

IL-6 アンプに基づいた移植腎慢性拒絶と薬剤性腎障害の早期バイオマーカーおよび治療標的の同定のための研究

村上　正晃

北海道大学

村上正晃[1]、田中勇希[1]、篠原信雄[1]、堀田記世彦[1]、岩原直也[1]、長谷部理絵[2]

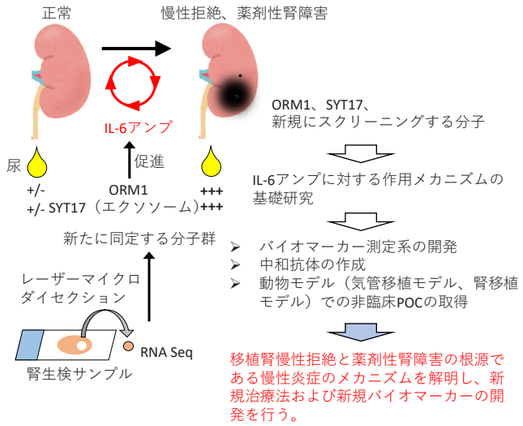
1 国立大学法人北海道大学、2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所

研究概要

慢性腎疾患は増加傾向にあり、透析患者数の増加は医療費を圧迫する。腎臓移植は、重症の慢性腎疾患を含めた末期腎不全患者の唯一の根治療法であり、免疫抑制剤の出現により、急性拒絶反応は概ね制御できる一方で、移植後期間を経て生じる慢性拒絶反応に対する治療法は未だ確立されていない。従って慢性拒絶反応を早期に発見、治療する手段が待たれる。腎移植後の拒絶反応を調べるには腎生検を行い病理学的に検査が行われるが、侵襲が大きく、頻繁に検査することができず、腎臓全体の検査ではないので、慢性拒絶反応の早期発見は困難である。慢性拒絶反応も炎症応答のため、炎症誘導機構を理解することで、上記アンメットメディカルニーズに答え慢性拒絶反応の診断マーカー、治療標的を得る。

[成果と展望]

これまでに病理学的な慢性拒絶指標の有無の RNAseq 解析から慢性拒絶時には尿細管の IL-6 アンプ活性化が関与する慢性炎症が重要であることを示し、尿中 ORM1 と尿中エクソソーム (sEV) 内の SYT17 が慢性拒絶反応の診断マーカー、治療標的候補であることを発表し、SYT17 を国内、米国で知財化した。ORM1 受容体候補の一つ CCR5 の働きを抑制したところ IL-6 アンプの活性化が抑制された。さらに、尿 sEV 内の SYT17 発現を各種移植後の病態で検討したところ、間質線維化･尿細管萎縮患者、カルシニューリン阻害剤 (CNI) 長期投与での毒性患者でも健常人と比較して sEV 内 SYT17 発現が増加していた。また、糖尿病性腎症、膜性腎症などの慢性腎臓病患者における尿 sEV 内 SYT17 発現が顕著に増加した。これらより、尿 sEV 内の SYT17 は、腎の慢性的な炎症も検出するための診断マーカーになりうることが明らかとなった。また、患者検体を用いた実験から腎移植後の CNI 長期投与での腎毒性に 尿細管上皮細胞での IL-6 アンプ活性化が相関し、抗炎症作用を持つステロイドにより 当該細胞での IL-6 アンプ活性化が抑制された。また、尿細管上皮細胞を用いた試験管内の実験にて CNI 添加による IL-6 アンプの過剰な活性化がステロイドにより抑制されることも明らかとなった。また最近、尿・血液 sEV 解析系を整備し、LCMS 解析から診断、治療候補が多数同定された。今後当該 sEV の RNAseq 解析、メタボローム解析を実施することでより良い慢性拒絶反応の診断マーカー、治療標的を得る。



目指している成果

慢性拒絶反応の病態を解明、より良い慢性拒絶反応の診断マーカー、治療標的を得て知財化することが本研究計画の目標である。これまでにも ORM1、SYT17 などの診断マーカー、治療標的を知財化してきた。今後もより良い診断マーカー、治療標的を得て知財化、産学連携から医師主導治験を実施するとともに慢性腎臓病を含む他の腎臓の炎症への関連も検討、幅広い適用を目指す。

患者さんに届けたいこと

長期に渡り安全で安定な腎移植が実施できる様になり、多くの重症慢性腎臓病の患者の移植後のクオリティオブライフに貢献する。

マルチオミクス解析による移植後免疫再構築の解明とGVHD を予測する分子遺伝学的バイオマーカーの開発研究

前田　嘉信

岡山大学

遠西大輔[1]、片岡圭亮[2]、冨田秀太[1]、松岡賢市[1]、藤井伸治[1]、淺田騰[1]、熱田由子[3]

1 岡山大学、2 国立がん研究センター研究所、3 日本造血細胞移植データセンター

研究概要

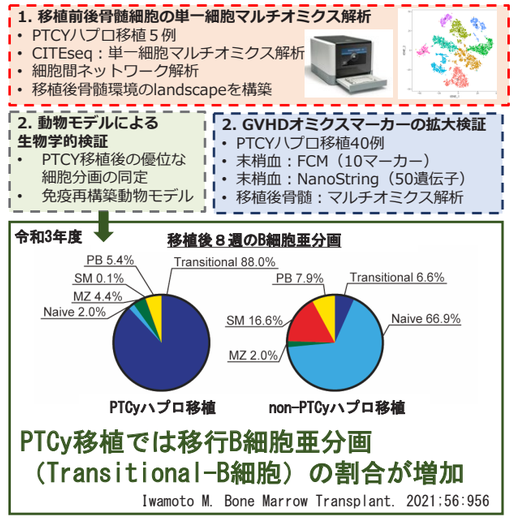
同種造血幹細胞移植では、抗白血病（GVL）効果を保ちつつ、移植片対宿主病 (GVHD) の制御に必要な免疫環境を速やかに再構築することが重要である。しかし、移植後の骨髄内微小環境におけるホストとドナー細胞の相互関係性と、それに引き続く免疫再構築のメカニズムは未だ解明されていない。本研究では、移植後の骨髄検体や末梢血検体を用いて、単一細胞マルチオミクス解析をはじめとした最先端ゲノミクス解析を実施することにより、移植後免疫再構築を高精度かつ網羅的に解析する。また、動物モデルを用いてそのメカニズムを検証することで新規 GVHD 抑制治療の開発に繋げ、「移植医療におけるプレシジョンメディスン」の確立に繋がる研究開発を促進する。

[成果と展望]

令和 3 年度の成果及び展望について以下に記載する。

① 単一細胞マルチオミクス解析：令和 3 年度は 2 例の同種移植患者で、移植前、移植後 day 28、移植後 day 96 の骨髄検体と、ドナー由来幹細胞の取得が出来た。今後半年で、さらに 10 例程度で、継時的な検体を収集予定である。また、検体処理に関して、これまで 20 検体を評価し、凍結解凍後の死細胞率を 40%減らす事ができ、今後はこれらの方法で処理した検体で、シングルセルマルチオミクス解析（scRNAseq, CITEseq, TCR/BCR レパトア解析）を実施していく。

② 動物モデルによる骨髄免疫再構築の検討：昨年度までに、移植患者の臨床検体スクリーニングから、移植急性期におけるナイーブ B 細胞回復遅延がのちの慢性 GVHD 発症と関連すること、PTCy 法はこの初期 B 細胞新生を促進することを報告した（Iwamoto et al, BMT, 2021）。今年度は、動物モデルにてこの細胞免疫学的機序を検証した。B6 マウスから B6D2F1 マウスに移植を実施し、PTCy を移植後 3 日目に施行した。PTCy は移植直後のドナーエフェクター T 細胞の骨髄浸潤を効率的に抑制し、その後の造血幹細胞由来の Treg と B 細胞の回復を促進した。興味深いことに幹細胞由来 Treg を特異的に除去すると B 細胞の骨髄内分化は停止した。これらより、PTCy は急性期の骨髄 GVHD を抑制し B 細胞造血環境を保持すること、この環境維持には幹細胞由来 Treg の新生が必要であることが示唆された。



目指している成果

・移植後骨髄免疫再構築の分子免疫学的メカニズムの解明
・GVHD 発症を予測する分子学的バイオマーカーの開発
・新規 GVHD 治療法の開発
・造血幹細胞移植マルチオミクスレジストリーの構築

患者さんに届けたいこと

本研究で期待される、同種造血幹細胞移植後の免疫学的再構築のメカニズムの解明を基に、GVHD を超早期に予測する革新的なマルチオミクスマーカーを開発し、さらに新規 GVHD 治療開発の基盤を創出することで、「移植医療におけるプレシジョンメディスン」の確立を目指す。

ゲノム情報により造血幹細胞移植の最適化を目指す研究

村田　誠
名古屋大学

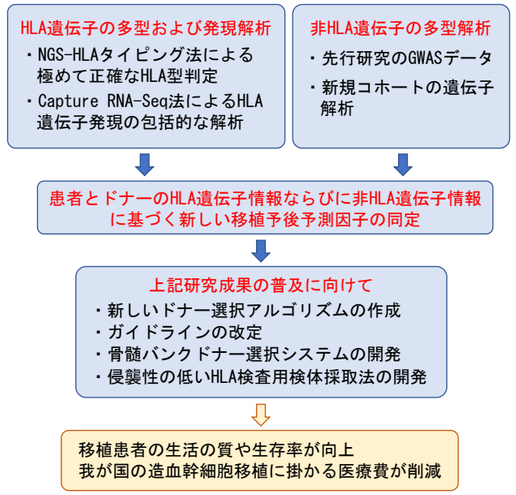
村田誠[1]、椎名隆[2]、一戸辰夫[3]、森島聡子[4]、南谷泰仁[5]、鬼塚真仁[2]、東史啓[6]
1 名古屋大学、2 東海大学、3 広島大学、4 琉球大学、5 京都大学、6 日本赤十字社

研究概要

造血幹細胞移植は難治性血液疾患に対する根治療法です。しかし、種々の合併症により生活の質が低下したり死に至ったりすることがあります。本研究では、患者とドナーの HLA 遺伝子および非 HLA 遺伝子について、次世代シークエンサー（NGS）を用いた多型解析、Capture RNA-Seq 法を用いた発現解析などを行い、移植臨床データと結合させて、新しい移植予後予測因子の同定を行います。また、それらの結果を反映させた新しいドナー選択アルゴリズムの作成やガイドラインの改訂などを行い、研究成果の普及を目指します。移植後合併症の発症危険度がより低いドナーを選択することが可能になり、移植患者の生活の質や生存率の向上が期待されます。

[成果と展望]

骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は、白血病や再生不良性貧血などの難治性血液疾患に対する根治療法です。しかし、移植後の有害な免疫反応（移植片対宿主病：GVHD）、感染症、臓器障害などが生じることにより、生活の質が低下したり死に至ったりすることがあります。これら合併症の発症危険度は、患者とドナーの HLA 適合度の影響を大きく受けます。そのため、まずは患者とドナーの HLA 型を正確に判定することが重要となりますが、従来の方法では技術的な問題で十分正確とは言えませんでした。最近、NGS を用いた HLA タイピング法が開発され、極めて正確な HLA 型の判定が可能になりました。また Capture RNA-Seq 法が開発され、HLA 遺伝子の包括的な発現解析を行うことも可能になりました。そこで本研究では、これらの技術を用いて、患者とドナーの HLA 遺伝子ならびに非 HLA 遺伝子の多型や発現を解析し、さらに日本造血・免疫細胞療法学会 / 日本造血細胞移植データセンターが収集した全国の造血幹細胞移植臨床データを結合させて、HLA 遺伝子および非 HLA 遺伝子情報に基づく新しい移植予後予測因子の同定を行います。本年度までの解析により、同じ HLA 座であっても型（アレル）によって発現レベルに差があること、従来注目されてこなかった HLA 遺伝子の多型が GVHD 発症頻度と相関することなど、すでにいくつかの新知見が得られています。



目指している成果

・患者とドナーの HLA 遺伝子情報ならびに非 HLA 遺伝子情報に基づく新しい移植予後予測因子の同定
・上記成果を反映させた新しいドナー選択アルゴリズムの作成、およびその普及を目指したガイドラインの改訂、骨髄バンクドナー選択システムの開発、侵襲性の低い HLA 検査用検体採取法の開発

患者さんに届けたいこと

本研究により、造血幹細胞移植後合併症の発症危険度がより低いドナーを選択することが可能になります。その結果、移植患者の生活の質や生存率の向上が期待されます。さらには、我が国における造血幹細胞移植に掛かる医療費の削減に貢献します。

遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発

江川　裕人
東京女子医科大学

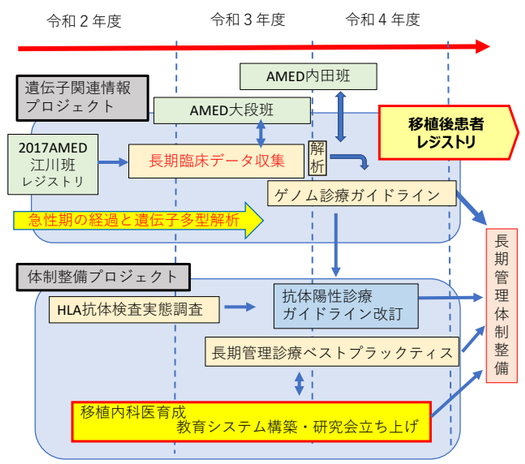
江川裕人[1]、大段秀樹[2]、中川健[3]、手良向聡[4]、佐藤滋[5]、笠原群生[6]、小野稔[7]、布田伸[8]、蔵満薫[9]、湯沢賢治[10]
1 東京女子医科大学、2 広島大学、3 東京歯科大学市川総合病院、4 京都府立医科大学、5 秋田大学、6 国立成育医療研究センター、7 東京大学、8 東京女子医科大学、9 神戸大学、10 水戸医療センター

研究概要

毎年約 2000 人増加する移植患者さんの長期成績向上のために、2017 年 AMED 江川班で作成した遺伝子多型レジストリー 1000 例の臨床情報を収集し、遺伝子多型情報と拒絶反応、免疫抑制副作用、悪性疾患などの有害事象との関連を検証する。これらの結果をもとに「移植後フォローアップのための遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン」と「長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス」を作成する。あらたに抗体関連検査実態調査を実施しその結果を織り込んだ「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018」改訂版を作成する。移植内科医育成のために内科関連学会への啓発活動と教育システムの確立と一般内科医のための臓器移植患者診療ハンドブックを作成する。

[成果と展望]

① レジストリー症例が 1400 例に増加したこともあり、長期経過データー収集は 10 月時点で 40％程度である。今年度での終了を目指す。AMED 内田班と連携することとなった。
② 遺伝子多型に関しては急性期の有害事象に関する遺伝子多型の分析は終了した。長期有害事象に関連する遺伝子の有力候補が見つかっている。
③ 抗 HLA 抗体検査実態帳の結果、肝臓で 21％、腎臓で 53％しか HLA 検査を実施していなかった。HLA 検査が保険収載されたという事実を広く学会から周知することとともに抗体測定をもれなく実行できる仕組みづくりが今後の課題である。来年開催する臨床腎移植学会で、関連するセッションを開催し広く周知することとした。
④ 移植内科医育成に関しては、内科学会と協力して教育プログラムを立ち上げる計画である。東北大学で肺移植の研修システムが立ち上がっている。地域の施設でも role model を作っていくことが今後重要である。一般内科医のための臓器移植患者診療ハンドブックの項目建てが終了し執筆者の選定が開始された。
⑤ データーベースの共有について、今回の研究で作成したデーターを、今後何かの研究に使えるように共有するにはどうしたら良いか検討することとなった。



目指している成果

＊ 移植後フォローアップのための遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン作成
＊ 長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス作成
＊ 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 改訂
＊ 移植内科医育成
＊ 臓器移植患者の臨床情報包括遺伝子レジストリー構築

患者さんに届けたいこと

臓器移植を受けた患者さんが健常人と同じように健やかに天寿を全うできるような医療体制を構築することで、臓器移植をうけたひとが社会に貢献でき、社会全体が豊かになる。

造血細胞移植レジストリデータを用いた、造血細胞移植後亜急性期合併症の予防・治療の最適化に資する機械学習研究

熱田　由子
日本造血細胞移植データセンター

熱田由子[1]、遠矢嵩[2]、諫田淳也[3]、新井康之[3]、高橋聡[4]、山口類[5]、伊藤ゆり[6]
1 日本造血細胞移植データセンター、2 東京都立駒込病院、3 京都大学医学部附属病院、4 東京大学医科学研究所、5 愛知県がんセンター、6 大阪医科薬科大学

研究概要

同種造血幹細胞移植は、難治性の血液疾患への根治的治療法として、その有効性が確立された治療法です。しかし、移植後に生じる原疾患の再発や、移植後の免疫不全状態に起因する易感染性のため生じる感染症、臓器障害などの合併症が依然として重要な問題となっています。

造血細胞移植領域では、25 年以上前より実施されている「造血細胞移植および細胞治療の全国調査」により、国内の造血細胞移植に関する情報が集められています。直近では、2,000 項目を超える大規模データベースとなりました。

本研究では、大規模データベースである造血細胞移植レジストリを用い、機械学習の手法を用いて、多彩かつ複合的である造血細胞移植後合併症という課題に取り組みます。

[成果と展望]

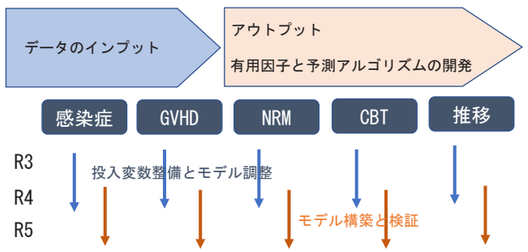
造血細胞移植後の合併症は、多彩であり、その発症には、原疾患だけではなく、造血幹細胞移植ドナーや輸注入幹細胞の種類、移植の直前から移植後にも用いられる治療内容など、様々な要素が複合的に影響することがわかっています。

造血細胞移植後の亜急性期の合併症に関して、以下に示します 5 つのサブ課題を定め、機械学習の技術を用いての検討を開始しました。検討では、今日の技術である機械学習の手法を用い、多彩かつ複合的である造血細胞移植後合併症に対する予防法、治療法の最適化に取り組むために、それぞれの課題の専門家に加え、機械学習の統計専門家、がん疫学の専門家、レジストリデータベース専門家を加えたチームを構成しました。

- 感染症：同種造血細胞移植後のサイトメガロウイルス（CMV）感染症は、重要な合併症です。CMV 再活性化を予測するモデル構築を試みています。
- 移植片対宿主病（GVHD）：同種造血幹細胞移植後に、ドナー由来の免疫細胞が患者の臓器を攻撃する病態である GVHD 発症の予測因子を抽出します。
- 移植関連死亡 / 非再発死亡：アンサンブルモデルを利用した同種造血細胞移植後の予後予測モデルを検討しています。
- 臍帯血特異的合併症：臍帯血移植後特異的合併症の軽減を目指し、造血 / 免疫再構築に関する予測のための臍帯血ユニットの選択基準の設定を目指し、機械学習法による解析モデルの調整をおこなっています。
- 推移：統計的因果推論に基づくデータ融合を用いた同種造血細胞移植後亜急性期の生存成績の推移を解析しています。

サンプル数 ＞ 100,000
調査項目数 ＞ 2,000

５つのサブ課題の明確化
- 感染症
- 移植片対宿主病（GVHD）
- 移植関連死亡/非再発死亡（NRM）
- 臍帯血特異的合併症（CBT）
- 推移



【目標】
同種造血細胞移植後亜急性期合併症の予防/治療の最適化と、造血細胞移植後生存率の向上

目指している成果

機械学習の手法を用い、以下のモデルや基準を構築します。
- サイトメガロウイルス再活性化予測モデル・移植片対宿主病の予測因子モデル
- 移植関連死亡の予後予測モデル
- 造血 / 免疫再構築に関する予測のための臍帯血ユニットの選択基準

20 年の造血細胞移植成績を分析し、生存成績の推移を明らかとします。

患者さんに届けたいこと

今日の技術である機械学習の手法にて、多彩かつ複合的である造血細胞移植後合併症という課題に取り組みます。同種造血細胞移植後亜急性期合併症の予防・治療の最適化と、これによる造血細胞移植後生存率の向上を目指します。

HLA エピトープ多型に基づく臓器移植のテーラーメイド医療開発に資する研究

進藤　岳郎
京都大学

進藤岳郎[1]、八木真太郎[2]、伊藤孝司[1]、田中里奈[1]、小林恭[1]、羽賀博典[1]、川口淳[3]
1 京都大学、2 金沢大学、3 佐賀大学

研究概要

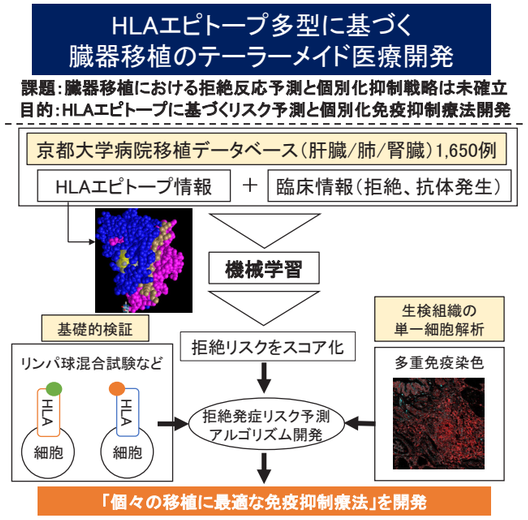
臓器移植後の拒絶、特にドナー特異的抗体（donor-specific antibody: DSA）を伴う抗体関連拒絶は今も難治である。DSA はドナーとレシピエントのヒト白血球抗原（histocompatibility leukocyte antigen: HLA）の違いで発生し、HLA 分子上のエピトープと呼ばれる機能的単位を標的とする。本研究では京都大学の臓器横断的な移植臨床データベースを用いて以下の研究開発を行う。① HLA エピトープに着目した機械学習で拒絶リスクの予測を可能にする。②生検標本を用いた単一細胞レベルでの解析で拒絶例の免疫動態を明らかにする。③ HLA エピトープの機能を検証し、個々の移植に最適な免疫抑制療法を創出する。

[成果と展望]

京都大学医学部附属病院が保有する臓器移植（肝、肺、腎臓）の臨床データベースに基づき、HLA エピトープの適合度と DSA 発生や予後との相関性を後方視的に検証した。移植臓器によって DSA の発生様式や予後との相関性が異なった。脳死肺移植では移植直後から DSA の発生をみたが、生体肺移植・肝移植では緩徐に発生率が増加した。肺・腎移植では抗体関連拒絶から臓器不全まで速やかに進展したが、肝移植では緩徐にグラフト肝の線維化が進行した。本検討を通して、臓器を問わず DSA の発生予防と抗体関連拒絶の治療戦略開発が強く求められる現状を改めて確認した。

続いて DSA 発生と不適合 HLA エピトープの個数に注目すると、全移植で HLA class Ⅱの不適合エピトープ数と DSA 発生とが相関した。しかし不適合数が多くとも DSA を発生しない例や不適合数が少なくとも DSA を発生した例も存在した。現在はさらに小児生体肝移植および肺移植、腎移植のレジストリデータに基づき、各エピトープに着目した解析を行っている。

今後は本研究成果を成人生体肝移植やその他のレジストリデータに応用できるか、広く検証する。さらにイメージングマスサイトメトリーを用いた生検組織の in situ 解析に加え、リンパ球混合試験を用いた基礎的検証を通して、各エピトープの機能を明らかにする。それらの結果に基づき、HLA エピトープを新規バイオマーカーとしたテーラーメイド型の移植後免疫抑制療法を開発する。



目指している成果

HLA エピトープに着目した移植予後推定アルゴリズムに基づき、拒絶反応や合併症のリスクを正確に予測する。また HLA エピトープに対する免疫反応を選択的に抑制するテーラーメイド型免疫抑制戦略を創出し、検証目的の臨床試験プロトコールを作成する。

患者さんに届けたいこと

HLA エピトープ多型という新規バイオマーカーに基づき臓器移植後の拒絶リスクを予測し、各移植における免疫抑制療法の強化・減量に有用な情報を現場に提供する。それによって拒絶反応や合併症の危険性が軽減され、移植患者の生命予後のみならず QOL が向上すると期待できる。