

AMED2022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

腎疾患
実用化研究事業

免疫アレルギー疾患
実用化研究事業

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(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)／津村和大(5)／吉栖正生(5)

【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】

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

【腎疾患実用化研究事業】

相川厚(8)／内田啓子(8)／西崎祐史(8)／濱野高行(8)

【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】

栞原晶子(12)／浅原哲子(13)／阿部高明(14)／植木浩二郎(15)／柏原直樹(16)／後岡広太郎(17)／槇野久士(18)／宮本恵宏(19)／稲垣暢也(20)／小室一成(21)／新谷泰範(22)／中岡良和(23)／斎藤芳郎(24)／落谷孝広(25)／坂田泰彦(26)／飯原弘二(27)／片岡大治(28)／安田聡(29)／陳和夫(30)／藤生克仁(31)／野村征太郎(32)／池田宏二(33)／浦野哲盟(34)／石井暁(35)／稲葉有香(36)／中山幸輝(37)／山城義人(38)／小川渉(39)／長崎幸夫(40)／野口暉夫(41)／泉田欣彦(42)／坂本和生(43)／伊藤薫(44)／加藤規弘(45)／畑本陽一(46)／小室一成(47)／豊原敬文(48)／楠本大(49)／杉田純一(50)／島野仁(51)／小室一成(52)／坊内良太郎(53)／福田治久(54)／関谷元博(55)／勝俣良紀(56)

【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】

松本健治(57)／大矢幸弘(58)／末木博彦(59)／橋本求(60)／藤澤隆夫(61)／鈴木一博(62)／高柳広(63)／藤尾圭志(64)／岡田随象(65)／野口恵美子(66)／木戸口正典(67)／河野通仁(68)／古関明彦(69)／吉富啓之(70)／田村智彦(71)／平原潔(72)／保田晋助(73)／杉浦久敏(74)／藤枝重治(75)／小嶋雅代(76)／阿部理一郎(77)／荒瀬尚(78)／岡野光博(79)／足立剛也(80)／角田洋一(81)／平原潔(82)／茂呂和世(83)／保田晋助(84)／勝沼俊雄(85)／佐藤さくら(86)／浅野浩一郎(87)／天谷雅行(88)／石垣和慶(89)／小松紀子(90)／宮崎泰成(91)／高地雄太(92)／宮井智浩(93)

【腎疾患実用化研究事業】

伊藤裕(94)／内海仁志(95)／甲斐広文(96)／須佐紘一郎(97)／斎藤亮彦(98)／柳田素子(99)／林香(100)

【移植医療技術開発研究事業】

村上正晃(101)／前田嘉信(102)／村田誠(103)／江川裕人(104)／熱田由子(105)／進藤岳郎(106)／剣持敬(107)／小谷恭弘(108)／寺倉精太郎(109)／土岐典子(110)

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 4 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」、「不育」、「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。

また、政府の「ワクチン開発・生産体制強化戦略」の下、感染症有事に国策としてのワクチン開発を迅速に推進するため、2022 年 3 月に AMED 内に先進的研究開発戦略センター（SCARDA）を設置し、感染症有事の発生前・発生後を通じたマネジメントや全体調整を行う体制を構築しました。SCARDA は、広範な情報収集・分析機能、それに基づく戦略的な意思決定と機能的なファンディング機能により、平時より長期的・安定的かつ戦略的に産学官連携による研究開発を支援します。そして、集積された最新の知見・技術やエビデンスを活用して、感染症有事にあっては迅速・機動的なファンディングを行い、ワクチンの早期実用化につなげ、国民のご期待に応えていきたいと考えています。

これからも、患者さんや医療現場、研究者、産業界等のニーズを十分踏まえながら、世界最高水準の技術を用いた医療の提供に一層貢献できるよう取り組んでまいります。

プログラクスーパーバイザー (PS)
プログラクオフィサー (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

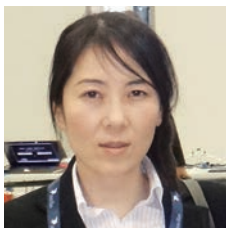
国立国際医療研究センター病院 医長/
臨床研究センター研究資源部長

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

プログラムオフィサー

斎藤 能彦

奈良県西和医療センター
総長

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 外来研員
 1992年 7月 国立循環器病センター研究所
 病因部高血压研究室室長
 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
 2022年 4月 奈良県西和医療センター 総長

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
 厚生労働省 戦略研究企画・調査専門検討会委員
 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)
 2022年 4月 川崎市立看護大学 客員教授

プログラムオフィサー

田中 亮太

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

プロフィール

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

プログラムオフィサー

吉栖 正生

安田女子大学
看護学部看護学科 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)
 2022年 4月 安田女子大学 看護学部看護学科 教授

免疫アレルギー疾患実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

飯塚 一

医療法人社団廣仁会札幌乾癬研究所 所長

プロフィール

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

プログラムオフィサー

足立 雄一

富山大学
医学系長 医学部長 教授



プロフィール

1982年 3月 富山医科薬科大学医学部卒業
1982年 6月 富山医科薬科大学附属病院 医員(小児科)
1992年 4月 富山医科薬科大学附属病院小児科講座 助手
1992年 10月 米国ネブラスカ大学呼吸器内科 客員研究員
(1995年9月まで)
1998年 4月 富山医科薬科大学附属病院小児科講座 講師
2005年 10月 富山大学附属病院小児科講座 講師
2013年 9月 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学講座 教授
2019年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
(postdoctoral research fellow)
1981年 2月 京都大学医学部病理学第二講座助手
1982年 1月 千葉大学医学部内科学第二講座助手
1991年 4月 千葉大学医学部附属病院第二内科講師
1992年 8月 北海道大学医学部内科学第二講座教授
2007年 4月 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 に改組
2011年 4月 NTT東日本札幌病院院長
北海道大学名誉教授
2018年 4月 医療法人 清仁会 北海道内科リウマチ科病院最高顧問

プログラムオフィサー

竹中 洋

京都府立医科大学
学長



プロフィール

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

プログラムオフィサー

多田 弥生

帝京大学
主任教授



プロフィール

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

プログラムオフィサー

玉利 真由美

東京慈恵会医科大学
教授



プロフィール

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

腎疾患実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

相川 厚

東邦大学 名誉教授

プロフィール

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

プログラムオフィサー

内田 啓子

東京女子医科大学
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 米国ジョンズ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
 2022年 4月 眞仁会横須賀クリニック診療部長

プログラムオフィサー

西崎 祐史

順天堂大学
医学部 医学教育研究室 先任准教授

プロフィール

2004年 3月 日本医科大学医学部卒業
 2004年 4月 聖路加国際病院 内科初期臨床研修
 2006年 4月 聖路加国際病院 内科後期臨床研修
 2010年 4月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 循環器内科
 2014年 4月 順天堂東京江東高齢者医療センター 循環器内科 助教
 2015年 1月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 循環器内科 講師(非常勤)
 2015年 2月 厚生労働省 健康局がん対策・健康増進課/疾病対策課課長補佐
 2015年 4月 AMED 戦略推進部難病研究課 課長代理
 2017年 4月 順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 准教授(大学院)
 2019年 5月 順天堂大学大学院医学研究科 公衆衛生学コースクリニカル・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

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

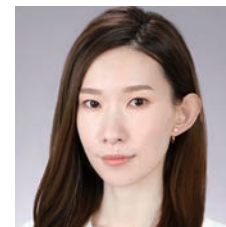
同志社大学
生命医科学部 医生命システム学科 教授

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 (株)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脾・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

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／
Sustainable Cell Therapeutics株式会社
取締役

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
 2022年 8月 Sustainable Cell Therapeutics株式会社 取締役

プログラムオフィサー

大橋 一輝

東京都立多摩総合医療センター
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デントナー
 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
 2022年 4月 東京都立多摩総合医療センター 副院長

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

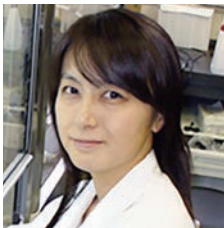
プロフィール

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卒業(脳神経外科)
 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
 2020年 4月 日本体育大学大学院 研究科長・教授
 日本医科大学 名誉教授
 2020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

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

栞原 晶子

大阪公立大学

栞原晶子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 大阪公立大学、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

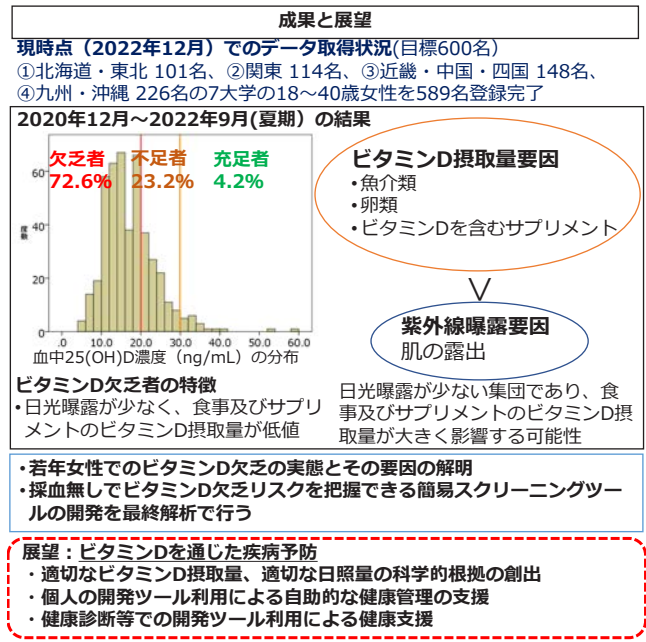
研究概要

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しますが、次世代を担う若年女性にも、ビタミン D の欠乏や不足が極めて多いことが報告されています。ビタミン D は、食品などからの摂取だけでなく、皮膚で紫外線を浴びても産生されますが、季節や生活習慣によってこれらの影響の強さは異なります。そこで、若年女性に効果的なビタミン D 欠乏回避の方法を探索するため、若年女性のビタミン D 欠乏の実態とその要因を明らかにする横断研究を行っています。このデータに基づき、以前に開発した採血なしでビタミン D 欠乏判定をするツールを、より正確で汎用性があるものにし、疾病の一次予防及び次世代の健康に資する成果を上げることを目指しています。

【成果と展望】

令和 4 年度は昨年度に引き続き、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のビタミン D を反映する血中 25- 水酸化ビタミン D[25(OH)D] 濃度に関係する要因を検討すべく、全国 4 地域（北海道、関東、近畿、長崎県、九州の 7 大学を対象に、夏期（7 ～ 9 月）と冬期（12 ～ 2 月）で調査し、589 名（目標 600 名）の登録が完了しました。2021 年度冬期までのデータのうち、血清 25(OH)D 濃度の測定ができた 453 名分のデータを用いて中間解析をしました。その結果、対象者の 72.6% がビタミン D 欠乏状態にありました。ビタミン D 欠乏群では、運動頻度が週 2 回以上の者の割合、紫外線照射量が非欠乏群に比べて有意に低値でした。また、魚の摂取頻度が週 2 日以上 of 者の割合、ビタミン D サプリメント服用者の割合が有意に低く、詳細な食事調査でのビタミン D 摂取量、魚介類、卵類、乳類摂取量も低値でした。ビタミン D 欠乏を高める要因として、長袖で肌を覆うこと、ビタミン D を含むサプリメントを服用していないことがあり、反対に弱める要因には、魚介類及び卵類の摂取量が高いこととなりました。本研究の若年女性では、日光曝露の機会が乏しく、口から摂取するビタミン D 量がビタミン D 栄養状態に強く関わるということが考えられました。

今年度は全対象者のデータをまとめ、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

わが国で増加する脳心腎血管病を含む生活習慣病の予防の為には、その最大のリスク要因である肥満症に対する減量治療が不可欠であるが、遺伝素因による治療抵抗性の存在が示唆される。

本研究では、これまでに構築された多施設共同肥満症ゲノムコホートをを用いたゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、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・治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を含む生活習慣病発症予防にむけ、肥満症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、国立病院機構多施設共同肥満コHORT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腎血管病における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。本事業では、上記コHORTにおけるゲノムデータを用いた GWAS を行う。

■進捗

1. ゲノムデータベースの構築 【マイルストーン達成】

2020 年 10 月：探索コHORT（1000 例）のデータ固定の完了。
2021 年 12 月：検証コHORT（500 例）の追跡調査及びデータ固定の完了。

2. GWAS の実施 【解析継続中】

2021 年 4 月：探索コHORT の GWAS 開始。
2022 年 3 月：検証コHORT の GWAS 開始。

■GWAS 中間結果

1. 横断検討（vs. BMI）：

探索コHORT、検証コHORT ともに共通してゲノムワイド水準（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）を満たす領域は認めなかった。

2. 縦断検討（vs. 体重、BMI の変化量 / 率）

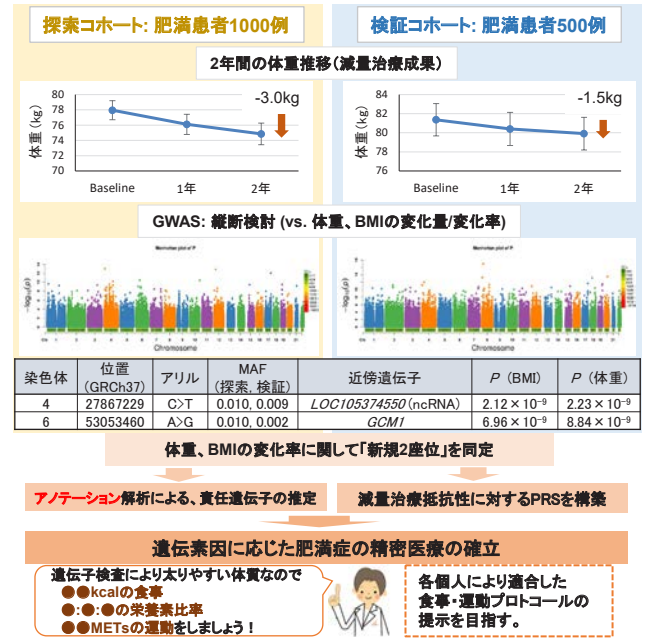
体重、BMI の変化率と関連する新規 2 座位を同定。現在、直接関係する遺伝子の特定解析を進めている。

3. Polygenic risk score（PRS）構築

バイオバンクジャパン（BBJ）の約 17 万人の BMI GWAS データ及び、沖縄バイオインフォメーションバンクデータとの共同解析により、横断的 BMI 予測 PRS の減量治療抵抗性予測 PRS への応用を検証している。

■今後の展望

- ・ガイドラインに則った減量治療（食事 / 運動指導）反応性を予測する PRS を報告。
- ・日本最大の BBJ：BMI GWAS データを用いて、精度の高い PRS 構築を試みる。
- ・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治療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、効果的な脳心腎血管病を含む生活習慣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脳心腎血管病を含む生活習慣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、脳心腎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、小林洋輝³、山田拓司⁴

1 東北大学、2 岡山大学、3 日本大学、4 東京工業大学

研究概要

糖尿病性腎臓病は透析導入原因の第一番目であり早期発見と治療法の開発が急務である。研究開発代表者らは腸内細菌が作る“フェニル硫酸”が糖尿病性腎臓病のマーカーでありかつ原因物質である事明らかにした。同因子は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ている。

そこで本研究では岡山大、ハーバード大学、東北大学の各コホート試料のマルチオミックス解析を行い、フェニル硫酸も含めた糖尿病性腎臓病の進展予防マーカーの同定と検査法の確立を行っている。本研究により糖尿病性腎臓病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。

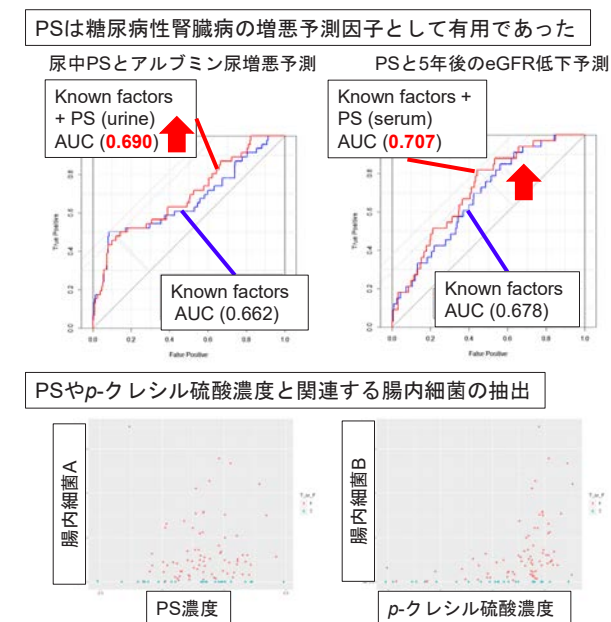
【成果と展望】

岡山大学の 362 名の糖尿病患者群を解析した研究では、尿中フェニル硫酸（PS）は 2 年後の微量アルブミン尿増悪と有意に相関し、5 年後の予後解析では、血清 PS は腎機能（推定糸球体濾過量：eGFR）の低下と相関した。

さらにハーバード大学ジョスリン糖尿病センターの 718 名の 2 型糖尿病患者コホートの 10 年間の観察期間での解析から、糖尿病患者において PS が末期腎不全発症と有意に相関することを明らかにし、糖尿病性腎臓病（DKD）の新たな予後予測マーカーや治療標的となる可能性を示した。PS の臨床現場での汎用性を高めるため血中・尿中の PS 濃度をより簡便に測定内できる ELISA キットの開発を行っている。

また、PS は生体内で食事由来のチロシンから腸内細菌由来の酵素によって生成されるフェノールの代謝産物であることから、フェノール生成を阻害する物質のスクリーニングを行いコントロールと比較してフェノール生成を半分程度まで低下させる物質を同定している。さらに東北大学病院外来患者 102 例の腸内細菌叢のメタゲノム解析データと PS、*p*-クレシル硫酸などの尿毒素の相関解析、因果推定を

行い、尿毒素生成に関連する可能性の高い腸内細菌を同定している。現在は同定した菌について尿毒素の産生に対する関与やその機序などより詳細な解析を行っている。



目指している成果

- ① フェニル硫酸を含めた糖尿病性腎臓病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臓病マーカーの測定キットの製作
- ③ 糖尿病性腎臓病進行予防治療法の開発

患者さんに届けたいこと

糖尿病による腎障害の予防と治療法の開発は待ち望まれています。本研究が進み糖尿病による腎障害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ことが可能となり、透析に到るリスクを減らすことが出来ると考えています。

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、山下滋雄⁷、浜本芳之⁸、宮塚健⁹、松岡孝昭¹⁰、鈴木亮¹¹

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、5 横浜市立市民病院、6 市立豊中病院、7 JCHO 東京山手メディカルセンター、8 関西電力病院、9 北里大学、10 和歌山県立医科大学、11 東京医科大学

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】

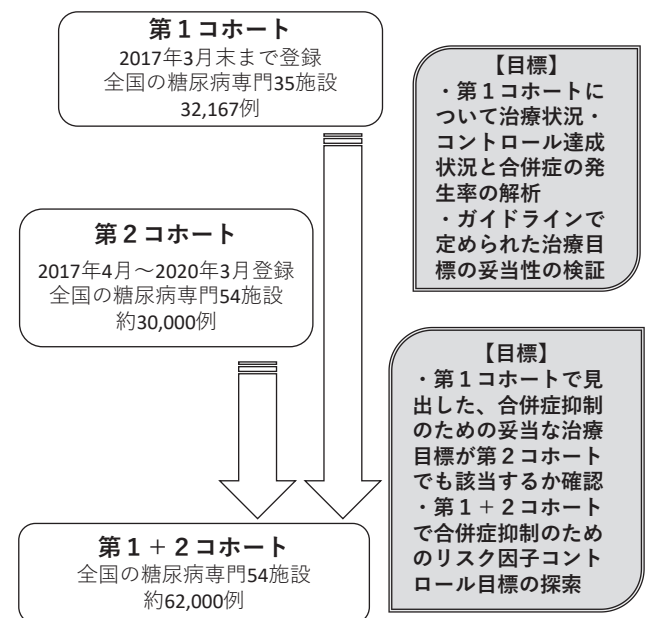
研究開発項目 (1) 第 1 コホート（2017 年 3 月までに登録された集団）の解析による合併症発症率と背景因子の解析に関しては、第 1 コホートを確定させ、患者背景等の情報を整理し、血圧や脂質のコントロール状況と細小血管症（網膜症、神経障害、腎症）、大血管症（冠動脈疾患や脳卒中）との関係を従来のロジスティック解析等で解析した。現在のところ、高血圧と、腎機能障害（推定糸球体濾過量：eGFR 低下）に加え、貧血や血清アルブミン低下など、低栄養や全身の炎症を示唆する指標がそれら合併症の重要な危険因子である事がわかっている。

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コホートが確定した。

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、質指標の選定を進めている。

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 5 施設（JCHO 東京山手メディカルセンター、関西電力病院、北

里大学、和歌山県立医科大学、東京医科大学）と契約を結び、それぞれの施設が J-DREAMS に参加しデータを活用しての独自の解析を行う準備を進めている。さらには既参加施設に対して入力数などのフィードバックを行って継続的な入力及び入力内容の充実を促している。



目指している成果

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

患者さんに届けたいこと

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

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、矢野裕一郎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

高齢化の進展、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。良質な医療を普及させるために診療ガイドラインが作成されている。ガイドラインはエビデンスに基づくことが求められている。しかしながら科学的エビデンスの構築は容易ではない。電子カルテから生成されるリアルワールドデータ（RWD）から、大規模データベース（J-CKD-DB）を構築した。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。

【成果と展望】

最も高い臨床エビデンスはランダム化比較試験（RCT）により得られる。しかしながら RCT の実施は容易ではない。解析技術の進歩により RWD から得られるエビデンス（RWE）によって RCT を補完できるようになった。電子カルテデータから生成される全国レベルの腎臓病患者のデータベース（J-CKD-DB 及び、これを経年的に拡充可能な DB（J-CKD-DB-Ex）を構築した。25 万件の CKD 患者データを収集した（2014-2021 年末）。

1) 新規 CKD 治療薬の有効性と安全性の検証

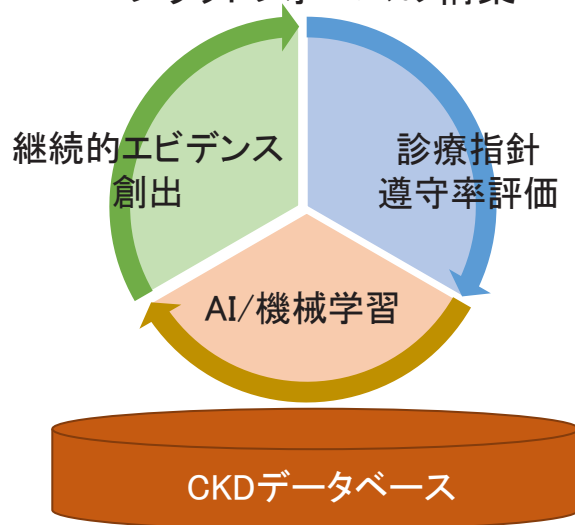
現在、複数の薬剤において RCT が実施され、腎保護効果（腎不全の抑制）が示されている。SGLT2 阻害薬についても CKD、DKD 患者での腎保護効果が示された。J-CKD-DB-Ex を用いて実臨床における SGLT2 阻害薬の有効性と安全性を検証した（Diabetes Care. 2021 Nov;44(11):2542）。

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

ガイドライン遵守により健康アウトカムが向上するかどうかで、ガイドラインの最終評価が可能となる。ガイドラ

イン遵守率および、遵守による効果（腎予後）を検証する方法論を開発した（論文投稿準備中）。その他、現在 6 つの個別研究テーマの解析を進めている。

持続的・自立的エビデンス創出プラットフォームの構築



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。
- ・大規模RWDを構築・解析し、RWEを得て、これをガイドラインに反映させる。ガイドラインの遵守・普及を評価し、最終的に国民の健康度が向上しうかどうか評価する方法論の構築に取り組む。

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】

令和 4 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、息切れや浮腫み等の臨床症状を選択し、コメントを入力する機能を有する。また、毎日の服薬記録の管理では患者さんごとの服薬サマリーを作成して表示し、一部飲み忘れたときは、飲み忘れた薬を選択可能である。検査データは BNP（心機能）、Hb（貧血）、Cre（腎機能）、HbA1C（糖尿病）、HDL-C・LDL-C・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・リハビリテーション指導に対して、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、心臓ペースメーカー）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

榎野 久士

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

榎野久士¹、細田公則¹、野口倫生¹、肥塚諒¹、椋谷真由¹、大谷弥里¹、南学¹、大前勝弘¹、朝倉こう子¹、竹原美佳¹、水田浩美¹、嶋大樹¹、大屋藍子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ルを完成させ、本年度中に観察が終了し、主要評価項目に関する解析を行う見込みであり、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予定である。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」において登録を終了し現在前向き観察を行っている。本研究を遂行することにより、糖尿病患者のセルフケア行動への心理的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」に関してデータ収集を終え解析をおこなった。本研究の結果から、糖尿病に対する回避の心理に関しては患者自身の自己評価と他者（主治医）評価は異なっており、主治医の認識より患者自身は強く糖尿病を回避する傾向を認めた。さらに本人評価による回避度は血糖

コントロールと関連し、糖尿病治療に対する感情的負担感や情動的な摂食と関連することが明らかになった。これらの結果は糖尿病への回避に関する医療者の適切なアセスメントとそれに対する解決策を提示することが良質な血糖コントロールにつながることを示唆している。

ACT介入法の開発

研究① ACT介入プログラムの開発と検証

ACT介入プログラムの作成が終了し、その効果を検証する介入研究に関して本年度中に解析を行う。

ACTに基づく心理ステージ分類法の開発

研究② 前向き観察研究によるACTに基づく患者分類法の確立

登録を終了し被験者の観察を施行中

研究③ ACTに基づく心理ステージ評価法の精度向上に関する研究

本研究から、糖尿病回避の医療者の適切なアセスメントの必要性が明らかに。

糖尿病患者におけるACTの効果的な介入法の確立の実現へ

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、糖尿病に罹患している負担感を軽減させ、さらに糖尿病非薬物療法の質の向上が可能となり治療コストを下げることに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、富田努¹、渡邊至¹、宮崎潤二^{1,2}

1 国立循環器病研究センター、2 慶應義塾大学

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個人の健康行動変容ができる環境を構築する。

【成果と展望】

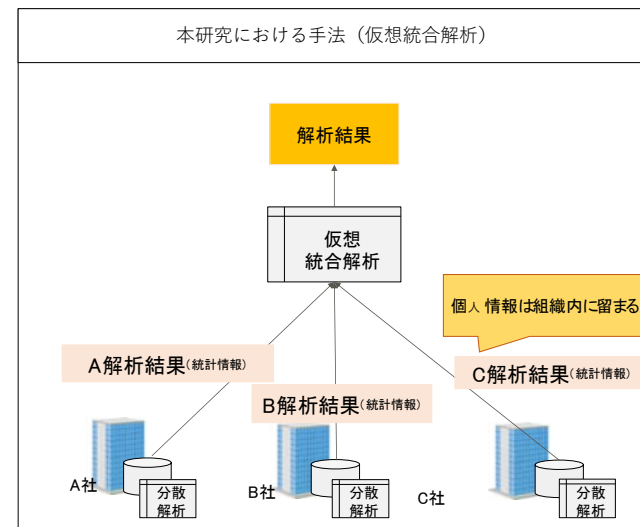
健康寿命延伸に向けて、様々な健康・医療データの収集・利活用は喫緊の課題であるが、個人情報リスクの観点で、企業等が保有している従業員の健康・医療データについて、少なくとも至近においては、「組織外に提供しない」と判断する企業が大半と想定され、これらデータの収集・利活用については課題が残る。

本研究では、我々がこれまで関西経済連合会（関経連：協力機関）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）。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。

令和4年度は、集団情報の解析実施、ロジスティック回帰、重回帰分析（推定値、決定係数、標準偏差）の値を

使用したメタ分析結果の取得を行う。2022年12月時点で、集団情報の解析実施し追加解析機能の検討を行った。これらを踏まえ、年度内に実証実験を行う。

図1：仮想統合解析システム



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
- ・個人情報情報を組織内にとどめた状態での健康分析の実現

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、個人情報情報を組織内にとどめた状態での健康分析の実現し、個別に最適化された健康行動支援により循環器病発症リスクを抑えることを目指している。

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²、井上真由美³、磯田裕義³、櫻井望⁴、後藤剛⁵、中本裕士⁶、三宅可奈江⁶

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 先端医療研究開発機構 臨床研究支援部、

3 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、4 国立遺伝学研究所 情報研究系、

5 京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻、6 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。

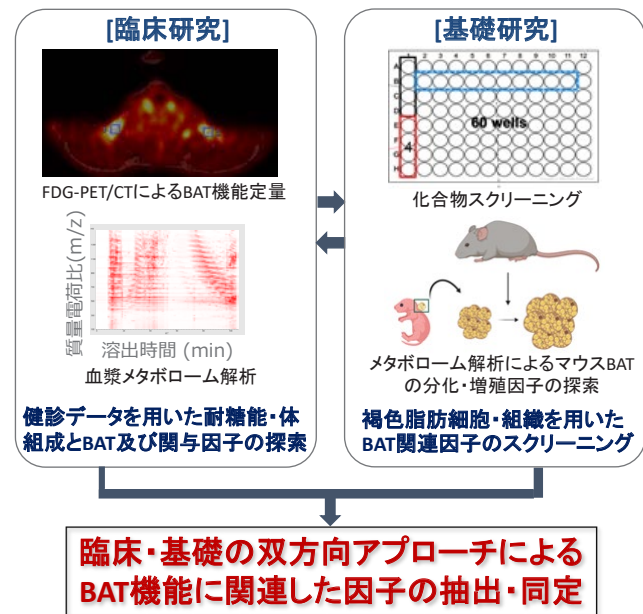
【成果と展望】

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、FDG-PET/CT による BAT 評価を行ったが対象者については SUV が 3 を上回るような明らかに顕著な取り込みを示した例はみられなかった。本対象者について、空腹時血漿サンプルを用いてメタボローム解析を行ったところ、OGTT での群分けによる正常型 (NGT)、境界型 (IGT)、糖尿病型 (DM) を判別することが PLS 解析において可能であり、判別に寄与する因子が複数ヒットしている。

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、糖尿病治療薬として知られるスルホニル尿素 (SU) 薬を候補化合物として同定した。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。

BAT 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ついては、これまでにミラベグロンの構造を母核としたコールド体 (非標識体) を 4 種設計している。1 つのコールド体 (X) について、マウス不死化褐色脂肪細胞への作用を検討したところ、用量依存性に受容体結合能を示す cAMP の増加が確認された。 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬は、BAT の活性化作用を有して

おり、cAMP は生理活性との相関が知られている。これはコールド体 (X) に標識した化合物が、BAT の生理作用を評価するプローブとして有望であることを示しており、モデル動物への生体投与による組織分布の評価を行うことにより BAT プローブ開発の進展が期待できる。



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、藤原隆行¹

1 東京大学医学部附属病院、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。

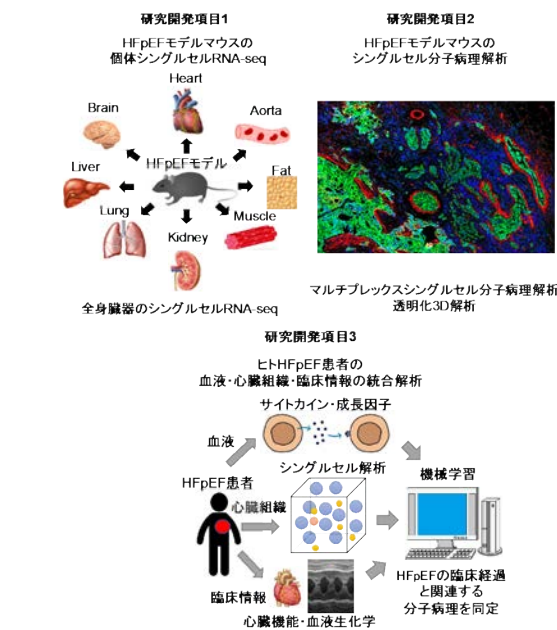
【成果と展望】

この 1 年間で我々は、心臓組織における空間的な遺伝子発現解析技術を高め (Yamada, Komuro et al. Nat Cardiovasc Res. 2022)、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てきた。また、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て、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、心臓シングルセル RNA-seq と血液プロテオームの統合解析から、DNA 損傷が蓄積した心筋細胞や内皮細胞が分泌する IGFBP7 が心不全の重症度を最も良く予測するマーカーであることを解明した (Ko, Komuro et al. Nat Commun. 2022)。

続いて、我々がこれまで構築してきた高脂肪食と L-NAME の 2 ヒットで発症する HFpEF モデルを用いて、心臓から 2681 細胞の非心筋細胞を抽出し、シングルセルトランスクリプトーム情報を取得することに成功した。中でも、内皮細胞・線維芽細胞・マクロファージにおいて HFpEF で特異的な細胞集団が出現することが判明している。特に、内皮細胞では血管新生が活発化しているとともに、線維芽細胞では TGF-beta シグナルが活性化し、マクロファージでは C1Q 補体・炎症経路が活性化していることを見出している。そして、1437 細胞の心筋細胞のシングルセル RNA-seq データ、および HFpEF モデルにおける全身臓器のシングルセル RNA-seq データ (脳: 37199 細胞、腎臓: 77915 細胞、肝臓: 81009 細胞、骨格筋: 75209 細胞) を取得し、細胞間相互作用などを詳細に解析している。

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た。例えば、心臓サルコイドーシスといった炎症性病態では、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た。さらに、

組織の空間的解析をシングルセルレベルで解析するマルチプレックス免疫染色において、同時に解析可能なタンパク質の数を 40 種類から 100 種類まで増やし、かつ顕微鏡での解析速度を飛躍的に高めることに成功した。本研究ではさらに、サルコイドーシス・アミロイドーシス・肥大型心筋症といった 41 症例の HFpEF 患者の心臓組織検体を用いて、シングルセル RNA-seq およびシングルセル分子病理解析を実施し、ヒト HFpEF 病態の層別化に資するバイオマーカーの同定を目指している。



目指している成果

- 本研究では以下 3 つの成果の達成を目指しています。
- HFpEF 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ひます。

力学的刺激で活性化される心臓免疫シグナルの解明と治療応用

新谷 泰範

国立循環器病研究センター

新谷泰範¹、山崎悟¹、高橋佑典¹、福嶋教偉¹、福嶋五月¹

1 国立循環器病研究センター

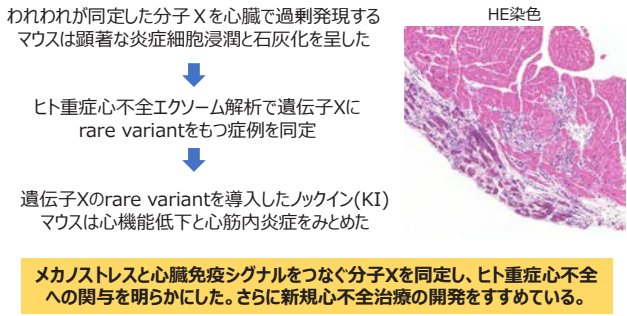
研究概要

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

【成果と展望】

われわれはこれまでにメカノストレス依存的な心筋内炎症に関わる新規分子Xを同定した。Xを心筋細胞で過剰発現するマウスを作成し、不整脈原性心筋症や慢性心筋炎など、ヒト炎症性心筋疾患に特徴的な局在をする炎症細胞浸潤を認め、炎症性心疾患のモデルマウスとなることを明らかにしてきた。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を見出した。このvariantの病態形成における意義をあきらかにするために、variantをノックインした遺伝子改変マウスを作成したところ、心機能の低下と炎症性サイトカインの上昇傾向を認め、Xのヒト心不全における関与を強く示唆された。さらに当該遺伝子Xが関与する病態を絞り込むため、複数の遺伝性心筋症モデルマウスとの交配をすすめたところ、あ

る遺伝性心筋症モデルマウスの表現系をXノックアウトマウスが有意に改善することを明らかにした。これらの結果は、Xは遺伝性心筋症、炎症性拡張型心筋症の有望な治療標的であることを示し、複数のモダリティによる治療法開発をすすめる。



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

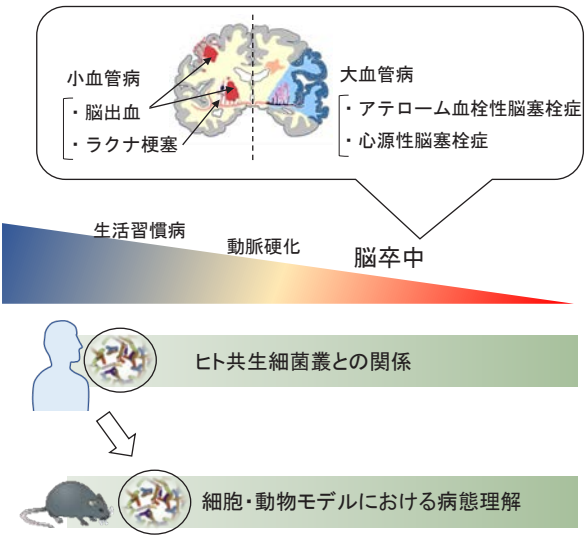
研究概要

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に焦点をあてた研究を実施しています。本研究では、脳卒中の患者さんおよび脳卒中既往のない健常者から収集した唾液・糞便由来の細菌叢を比較し、脳卒中発症に関連する口内・腸内細菌（叢）を同定しました。さらに、脳卒中モデル動物を使用して、抗生剤による腸内細菌叢を減らす実験を行い、血圧の変化や脳卒中発症率に対する影響を調査しました。最後に、血液中の栄養代謝産物やサイトカインを解析しました。各データを統合解析し、口内および腸内細菌叢の変化が宿主の代謝・炎症に及ぼす影響を明らかにし、脳卒中のメカニズム解明を進めます。

【成果と展望】

「脳卒中発症および合併症と口内・腸内細菌叢との関連」を調査する臨床研究を継続し、令和4年度では脳卒中患者340症例および脳卒中罹患歴のない高齢者60症例、計400症例を登録、臨床情報および唾液・糞・血液サンプルを回収し細菌叢解析およびサイトカイン測定・細菌代謝産物の測定を実施しました。中間解析を進め、脳卒中および非脳卒中に関連する主要な細菌種を同定し、バイオインフォマティクスを駆使し解析した結果、脳卒中における特徴的な腸内細菌叢の変容では、口内常在細菌の異所性定着が影響していることが明らかにしました。さらに、血液サンプルを用いた解析では、脳卒中急性期における炎症性サイトカイン及び細菌叢の介在する代謝産物濃度の測定を進めました。脳卒中における口内・腸内細菌叢を主体とするメタゲノミクス解析を実施することで、脳一口腸連関を主軸とする脳卒中の発症病態の解明を進めるとともに、唾液・糞検体から細菌種の単離・培養を進め、生体機能チップ・LCMSを組み合わせた実験系を構築し検証を行います。また、脳卒中を自然発症するモデルラットを使用した実験では、抗生剤投与により腸内細菌叢の負荷を減少させることで、血圧の上昇や脳卒中の発症率を減少させると共に、

生存期間の延長を認めることが明らかになり、モデル動物においても細菌叢変容が血管病発症に関与する可能性が示唆されました。動物モデルにおける細菌叢解析および各臓器のサンプルを利用し、ヒトにおける脳卒中発症と共通する病態・治療標的分子の同定を目指します。



目指している成果

- ・口内および腸内細菌叢変容と脳卒中発症病態との関連解明
- ・脳卒中のリスクを反映する新規バイオマーカーの創出
- ・脳卒中の新規治療・予防につながる標的分子の特定

患者さんに届けたいこと

ヒトの体、特に口内や腸内に共生する細菌は、生活習慣と密接に関連し、循環器疾患の発症に影響を及ぼすことが明らかになりつつあります。共生細菌叢の変化から脳卒中発症につながる病態解明をすすめることで新規の脳卒中予防法の開発につながる可能性があります。

メガバイオデータに基づく 疾患リスク予測システムに関する研究開発

齋藤 芳郎

東北大学

齋藤芳郎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

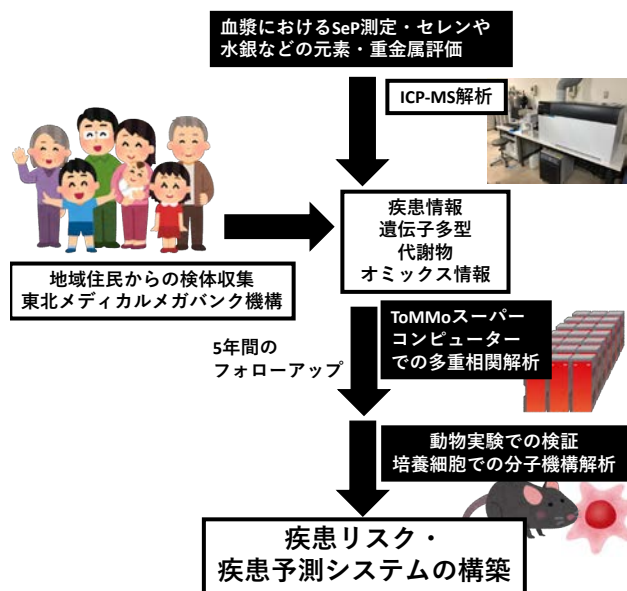
生活習慣病の予防を実現する“疾患リスク予測”の実現は重要な課題である。必須微量元素“セレン”を含む血漿タンパク質セレノプロテインP（SeP）に関する研究から、2型糖尿病患者でSePが増加し、増加したSePが糖尿病の発症・進展に関わる“悪玉”であることが明らかとなった。本研究では東北メディカルメガバンク機構（ToMMo）の地域住民コホート研究（5年フォローアップ済み）で収集された血液検体を用い、血漿中のSePおよび微量元素・重金属濃度を測定する。得られた測定データと、既に取得されている疾患情報、生活習慣、遺伝情報等を踏まえて、5年後の生活習慣病の発症リスクを予測する“疾患リスク予測システム”の構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

【成果と展望】

令和4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SeP・微量元素・重金属濃度の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SeP・重金属レベルとの関連性を複数見いだした。血漿SePレベルはHbA1cとの相関性を示し、生活習慣病との関連性が示唆された。また、SePレベルは血色素やヘマトクリット値と相関性を示すことや、血清Feとの相関性も見いだされ、SePがFe代謝に関連する可能性が新たに見いだされた。その他、SePレベルとHgなどの重金属レベルとの相関性も観察された。SePタンパク質を用いた解析では、SePとメチル水銀が選択的に共有結合を形成することがわかり、SePが環境汚染物質に対する防御の第一線として機能していることが明らかとなった。また、本解析から魚食の頻度と血液中のHg、Asレベルの相関性も見いだされた。

本研究は、多重相関解析から疾患リスクマーカーを探索し、5年後の生活習慣病を予測するバイオマーカーの組み合わせを確定することを目的として行った。SePはHbA1cと相関性を示したが、今回リクルートした対照群

では5年間のフォローアップで有意なHbA1cの変化が認められず、上記目的を達することは困難であった。現在、さらなる多検体での検証を進めており、多検体での検証や5年間でHbA1cが変動する対象を集めるなどすることで疾患リスク予測システムの確立を目指す。



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、血液中のセレノプロテインPというタンパク質や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。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

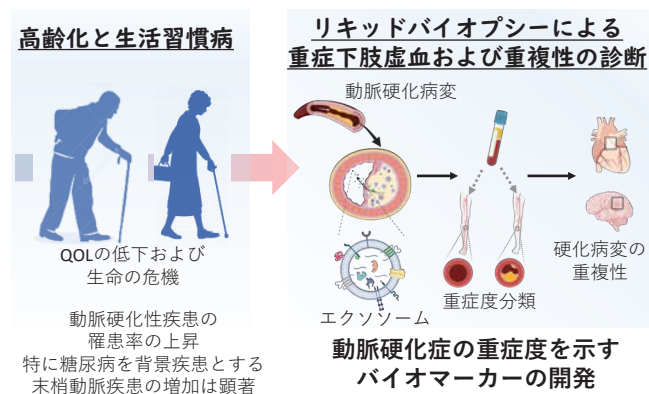
研究概要

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ブシーによる、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、PADにおいて高率に合併する動脈疾患の有無を判別するexosomal miRNAの解析も行い、動脈硬化症の重症度の把握の一助になりうるマーカーを創出した。

【成果と展望】

糖尿病をはじめとした生活習慣病の増加に伴い、特に注目を集めている疾患がPADである。PADの末期においては高率に他臓器の動脈疾患を合併しており、約5割に冠動脈疾患、約2割に脳血管疾患が認められる。またPADが進行すると重症化し虚血となり、それ自体非常に予後が不良である。そこで、PADにおける他の動脈疾患の重複性と重症化予測を行うための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4年度は、昨年に引き続き、重症下肢虚血に関連したexosomal miRNAの発現プロファイルを探索した。解析した72例のうち全例糖尿病であり、維持透析は0例であった。PAD64例のうち、重症下肢虚血は36例であり、また、合併している冠動脈疾患は32例、脳血管疾患は29例であった。血中exosomal miRNAのプロファイルから重症下肢虚血と健常者や中等症以下の症例を判別するAUCの成績が良いmiRNAを10種類選定し、それらをL1正則化によるLogistic回帰分析を用いてモデル構築を行い、判別式を作成、5-fold cross validationを行った。

その結果、モデル構築によりAUCは0.86(0.69～0.96)となった。また、冠動脈疾患、脳血管疾患も同様に判別式を作成、5-fold cross validationを行った。疾患の有無を判別するAUCは冠動脈疾患で0.84(0.75～0.92)、脳血管疾患で0.86(0.72～0.93)であった。以上より、重症化予測マーカーのみでなく、他臓器に及ぶ動脈硬化性疾患を予測できる可能性が示唆された。



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、伊藤慎¹、富田努¹、宮田敏²、三枝大輔²、河原行郎³、長崎正朗⁴、竹田浩之⁵、大川恭行⁶

1 国立循環器病研究センター、2 帝京大学、3 大阪大学、4 京都大学、5 愛媛大学、6 九州大学

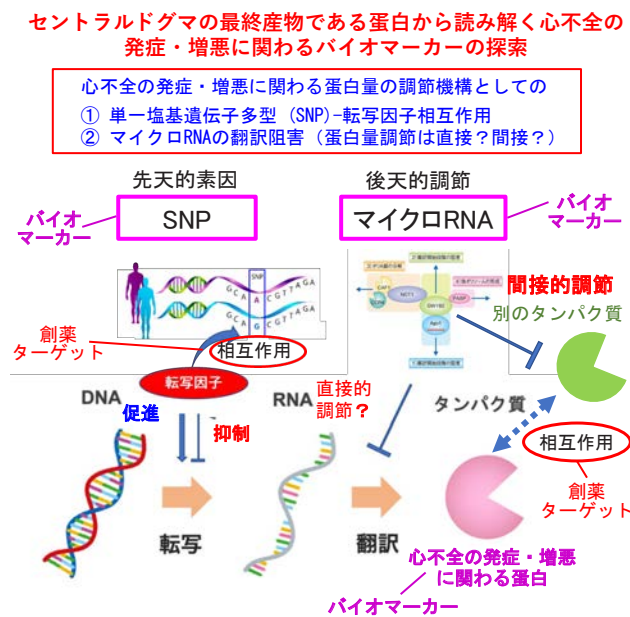
研究概要

757 例の心不全症例における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 心不全発症・増悪リスク層別化代謝物を同定
血液中の脂質やセラミドなどの約 400 種類の代謝物を対象としたメタボローム解析を行い、将来の心不全による入院や死亡と関連する代謝産物を同定した。
- ② 心不全発症・増悪リスク層別化長鎖脂肪酸を同定
血液中の約 20 種類の長鎖脂肪酸を対象とした質量分析を行い、将来の心不全による入院や死亡と関連する長鎖脂肪酸を同定した。
- ③ 心不全発症・増悪リスク層別化蛋白を同定
血液中の約 5000 種類のたんぱく質を対象としたプロテオーム解析を行い、将来の心不全による入院や死亡と関連するたんぱく質を同定した。
- ④ 心不全発症・増悪リスク層別化因子と関連する単一塩基遺伝子多型（SNP）の同定
2017-2019 年度 AMED 研究において取得したジャポニカアレイ解析データに基づき、上記①②③で同定した心不全発症・増悪リスク層別化因子と関連する単一塩基遺伝子多型（SNP）の同定した。
- ⑤ WEB データベースに公開されている心臓組織における遺伝子発現情報を用いた心不全の病態解析
上記①②③で同定された心不全発症・増悪リスク層別化

蛋白が心臓においてどのように発現し、又その調節を受けているか、WEB データベースに公開されている心臓組織における遺伝子・核酸発現情報と組み合わせて、心不全の病態形成機序の解明を行った。



目指している成果

本研究ならびに公開データベースで得られたゲノム・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の同定し、蛋白-蛋白相互作用、蛋白-DNA相互作用を考慮した創薬基盤を創出する。

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、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

超高齢社会を迎えた本邦にあって、死亡率の第4位、要介護原因の第1位を占める脳卒中の征圧は喫緊の課題である。医療費の高騰の下、リスクに応じた医療の提供及び疾患管理を実臨床で行うには革新的な方策を開発する必要がある。循環器病を含めた脳卒中は多数のリスクが複雑に絡みあっており、単純な遺伝リスクのみでは十分説明できないとされ、多数の医療情報を評価し予後予測を進めていく努力が必要である。

我々はこれまで既存の脳卒中大規模統合データベースを用いて、AIで解析し、既存のリスク指標を上回る予後予測モデルの開発を目指した。

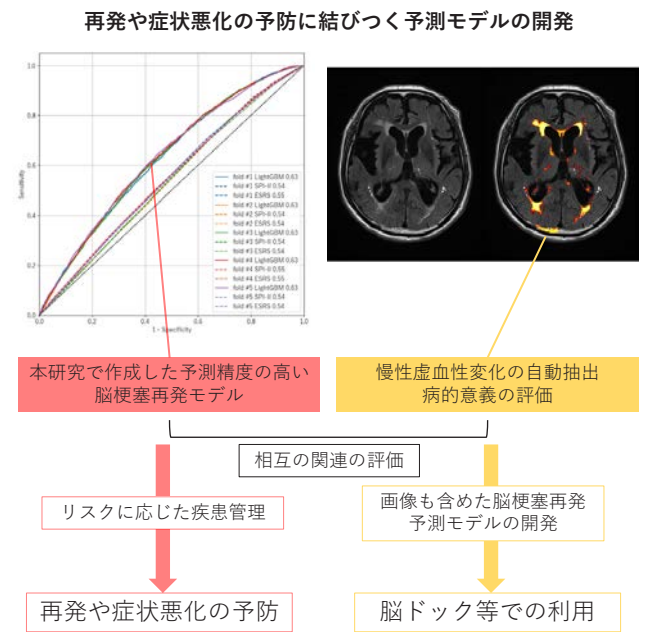
【成果と展望】

本邦の大規模脳卒中データを構築しているJ-ASPECT studyより、5年連続で研究協力している431施設から、597,134脳梗塞患者（753,588入院）を抽出して、脳梗塞再発予測モデルを作成した。登録年度内における脳梗塞の再発総数は41,455患者であり、再発までの期間は平均で534日、中央値は306日、最頻値24日であった。中長期での再発率を検討したところ、1年以内4.3%（19,627/459,329人）、3年以内7.2%（21,163/342,084人）、5年以内8.9%（16,990/190,38人）であった。J-ASPECT studyに含まれる入院中の治療内容を含む105の変数を用いて、脳梗塞発症から1年、3年、5年以内の脳梗塞再発を予測モデルと構築（1/3/5年後の再発予測精度：0.62/0.63/0.63）し、従来の既往歴や年齢のみで予測するリスクスコアによる予測精度（The Stroke Prognosis Instrument II:0.54/0.54/0.54, Essen Stroke risk score：0.55/0.54/0.53）を上回る結果となった。

J-ASPECT studyに登録されたデータにおける限界点として、他疾患による死亡や再発時に他病院に入院した場合などにより、本来よりも再発症例を少なく捉えていることが挙げられる。そのため、退院後の転機を追跡可能である国立循環器病研究センター内の症例を対象として、開発した予測モデルの検証を行った。大規模データベースによる予測モデルでは105項目の予測変数を用いていたが、重要かつ解釈性を持った16項目（既往歴やリハビリテー

ション、嚥下機能など）へと集約し、再発予測精度に遜色（0.60/0.65/0.67）は見られなかった。

国立循環器病研究センター内で撮影した脳MRI画像の解析を進めた。抽出した138症例において、年齢や既往歴が慢性虚血性変化の体積（23.43ml ± 21.27）や個数（30.5箇所 ± 18.8）に与える影響や、病変と脳梗塞の再発との関連を評価している。



目指している成果

脳MRI画像において、慢性虚血性変化を自動抽出するプログラムを開発し、病的意義が不明確であった慢性虚血性変化について解析を進める。画像所見に対しても機械学習を介した解析を行い、新たな脳梗塞再発予測モデルの構築を目指す。

患者さんに届けたいこと

精度の高い予測モデルを構築することにより、病院退院時に脳梗塞の再発リスク評価が可能となり、リスクに応じた専門医療機関の受診の推奨や、かかりつけ医や介助者との情報共有を経て、適切な疾患管理や再発予防へとつながる。

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します。脳動脈瘤ビッグデータと人工知能 (AI) を用いて、イベント (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します。

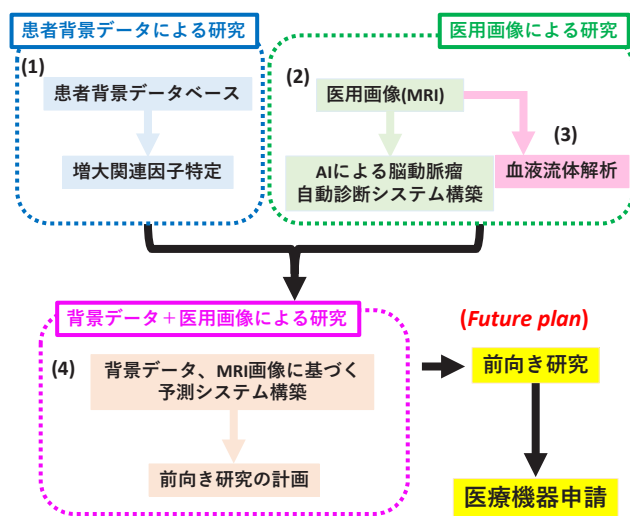
- ① 関連因子特定：脳動脈瘤データベースを整備し、増大や破裂を起こしたイベント群と、非イベント群に分類し関連因子を調べていきます。
- ② 脳動脈瘤自動診断技術開発：AI を用いて脳動脈瘤部位、大きさ、形状の自動診断システムを構築します。
- ③ 血液流体解析：形状変化による血行力学的負荷の変化がイベントに関係するか検証します。
- ④ 予測システム構築：抽出した関連因子や自動診断技術をもとにイベント発生を予測するシステムを開発し、前向き研究の準備を行います。

【成果と展望】

- (1) データベースとして入院 (1865 症例、2399 脳動脈瘤)、外来 6448 例を登録しました。入院データベースのうち 1 年以上追跡できた未破裂瘤 725 ケ所について解析し、経過中増大は 150 動脈瘤 (20.7%)、うち経過中の破裂は 18 例 (12%) でした。脳動脈瘤サイズ、ブレブ有無、家族歴が脳動脈瘤増大の危険因子として抽出されました。
- (2) MRI 画像データベースを使用し、脳動脈瘤自動診断システムを作成しています。64mm の立方体パッチを作成し 3D residual network という手法で深層学習させ、部位診断を行いました。1376 例 (瘤あり :736 例、なし :640 例) を使用し AUC: 0.96 の高い精度を得ることができました。また最大径診断技術として 334 例を用い、80% の症例で誤差 1mm 以内の結果が出ました。
- (3) 1) の解析で危険因子と判明した不整形状と増大破裂の関連性につき解析しています。流体解析ソフトを使用し、経過中増大破裂をきたした中大脳動脈瘤の 4 例を解析しました。増大形式をブレブ形成型と相似型増大型で分けると、増大部の血流は高 wall shear stress (WSS) / 低 WSS と異なることが分かりました。さらに症例を増やし他のパラメータについても調べていきます。
- (4) 背景因子データベース計 725 脳動脈瘤 (非増大 575 例、増大 150 例) を使用し、機械学習を用いて増大予測アルゴリズムを作成しました。内部検証で精度 91%、

感度 71%、特異度 96%、AUC: 0.89 と高い予測精度を得ることができました。次に頭部 MRI を使用して予測システムを作成しました。深層学習を行い 50 例時点で AUC: 0.62 の精度を得ており、さらに症例数を増やしているところです。背景因子、画像データによる予測システムを最終的に統合し、前向き研究の準備を進めていきます。

本研究プロジェクトの進捗状況



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します。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ります。

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

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

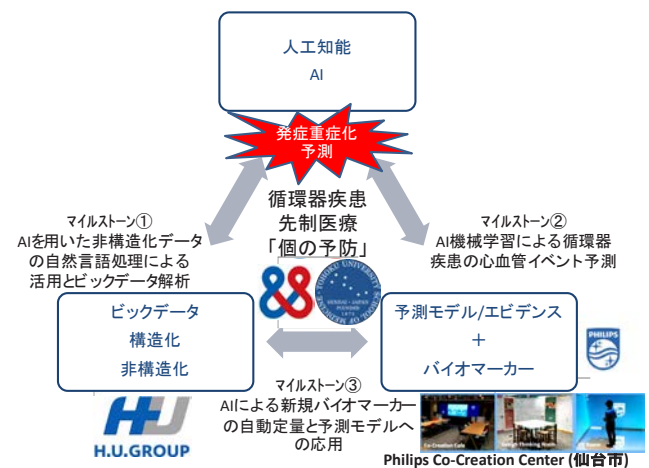
循環器疾患は、軽快と増悪を繰り返しながら連続的に進行することを特徴とする。近年一人ひとりに着目して将来予想される病気を防ぐ、「個の視点」で発症・重症化を予測する個別化医療 (Personalized Medicine)・先制医療 (Preemptive Medicine) が求められている。本研究では、1) 循環器疾患の発症・重症化予測の診断精度向上を実現する人工知能 (AI; artificial intelligence) を活用した診断支援システムを開発すること、2) ビックデータの分析やバイオマーカーの応用によりハイリスク症例を効率的に抽出し個別化・先制医療を実践することを目的とする。

【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：国立循環器病研究センターの過去 1 万症例に関して、従来行ってきた IBM ワトソンによる自然言語処理エンジンが抱えていた辞書定義の煩雑性、SE による専門的な抽出の必要性などの問題点を解消すべく独自の自然言語処理エンジンを開発した。2004 年 1 月から 2021 年 7 月までの延べ 22,500 件の東北大学サマリデータを抽出、自然言語処理エンジンの外的妥当性検証を行う。
- 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：心不全入院中の急性腎障害発生を予測する AI・機械学習モデルを作成した。この予測根拠を把握するため、explainable AI (XAI) の一種である、Diverse Counterfactual Explanations (DiCE) を活用した。DiCE を予測モデルに適用することで、アウトカム発生を変更するには、どのように予測変数を変更するのが効率的かを複数パターンで検証した。
- 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い、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。

個別化医療を実現するAI・ビッグデータ活用と循環器疾患発症・重症化予測



目指している成果

- 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・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、「個別化医療」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、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連続的に進行して入院・死亡につながってしまいます。一人ひとりに着目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

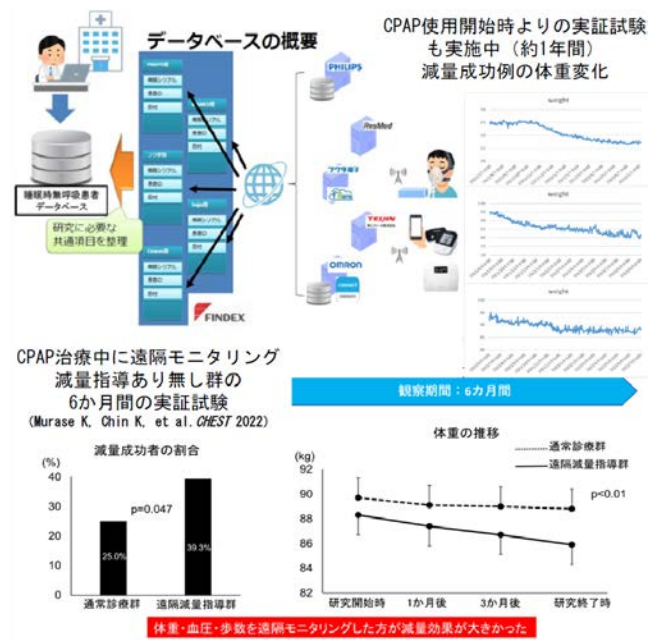
研究概要

日本呼吸器学会、睡眠学会連携の元、約 90% のシェアを占める 4 社の企業協力を得て、60 万人を超え、毎年約 5 万人の使用患者が増加している睡眠時無呼吸症候群 (SAS) で CPAP 使用患者の使用時間、使用日数などのアドヒアランス資料を、個人情報配慮した上で、ビッグデータ化して統合的な解析を行う手法の開発を目指し、基本形は完成した。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した。完成した DATA BASE を利用して 3 つの研究を行う予定である。さらに、CPAP 使用中または使用開始時より、アドヒアランスのみと血圧・体重を同時モニタリング指導する群のランダム化比較試験を行い、遠隔モニタリング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】

CPAP 機器ベンダー (Phillips, Resmed)、デリバリベンダー (Phillips, 帝人、フクダライフテック)、及び、体重計機器ベンダー (オムロン) と協議を重ね、レジストリーの基本形を作成した。レジストリーでは睡眠時無呼吸症候群で持続気道陽圧 (CPAP) 療法使用患者 ID、身長、体重などの特性以外に、高血圧、糖尿病、高脂血症の有無などを記録し、直近 30 日の CPAP 使用日数、全体の平均使用時間、使用日の平均使用時間、4 時間以上使用日数の割合、使用 1 時間の平均無呼吸低呼吸数、機器の使用圧の資料、リーク量などを取得できるシステムとなっている。このシステムを利用して、1) CPAP 機器を介する CPAP アドヒアランスの検討、2) CPAP 使用患者の睡眠導入剤使用頻度と CPAP アドヒアランスの関連、3) CPAP 使用患者の残存眠気に関する検討を行う予定になっている。また、CPAP 使用中患者において、同時に遠隔モニタリング可能な体重計、血圧計、万歩計を保持させ、CPAP のアドヒアランスのみを指導する群と CPAP アドヒアランスと共に体重、歩数を介する群に無作為に分け指導したところ、後者において有意な体重減量が可能な人数が多いことを確認した。CPAP 使用後の患者は基礎代謝が約 5% 低下し、有

意な体重増加が明らかになっているので、CPAP 使用直後から指導した場合の結果を検討中である。



目指している成果

肥満化する現在社会において、成人男子の約 20%、閉経後女性の約 10% は CPAP 治療対象の SAS であり、約 70% は肥満を合併し、多くの生活習慣病を持っているので、遠隔モニタリングを利用して、1) CPAP 使用アドヒアランスの向上、2) 減量、生活習慣病のコントロールを目指す。

患者さんに届けたいこと

軽症を含めると SAS を含む睡眠呼吸障害 (SDB) は全人口の 3 ～ 4 割を及ぶ可能性があり、他の合併症がある患者でその頻度が増えるので、SDB を適正に診断、治療、管理することによって、夜間の適正な睡眠を通して、多くの方の QOL を上げ、SDB を介する生活習慣病の改善を図る。

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

ペースメーカなどの心臓植込み型デバイスは、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。これらの情報は循環器疾患患者の貴重なビッグデータそのものである。しかし現在各病院に分散して存在しており、ビッグデータとして活用が出来ていない。今回、国内の循環器植込みデバイスのデータを統合するシステムを構築し、ビッグデータの収集によって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、デバイスの不具合や心疾患悪化の検出を自動的に行い、患者さんにフィードバックするアルゴリズムを構築する。

【成果と展望】

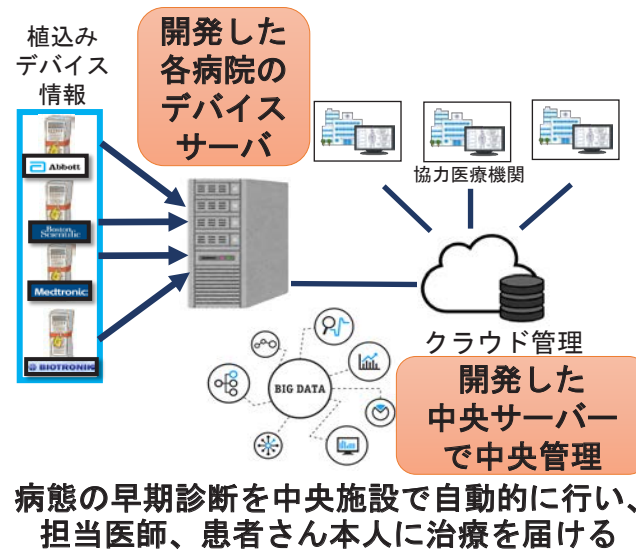
心疾患患者さんの植込みデバイス情報をインターネット経由で自動的に取得して、東京大学内のサーバーで統合するシステムを開発した。このシステムは本邦で使える心臓植込みデバイス企業のすべてのデータベースから情報を取得することが可能であり、解析可能な状態でリアルタイムに情報を管理することが可能である。参加施設は、まずパイロット施設として、国内 6 施設においてデータ収集を行なっている。

これまでに収集したデータを用いて解析を行ったところ、例えばデバイスの電池が予定よりも早く消耗してしまうことや、デバイス自体が故障してしまうなどのデバイスの不具合をより早く察知できることが明らかとなった。早期に察知できることによって、患者さんにより早期に治療を届けることが可能となる。

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ある。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、個人レベルでの病気の経過が詳細に蓄積されるようになる。このデータを解析することによって、今後、患者さん毎にカスタマイズされた最適な治療を算出する

ことが可能であり、生活習慣病の個別化治療につながります。

循環器デバイスからリアルタイムに情報を収集し、病態の悪化を早期に検出する



目指している成果

- ・循環器デバイス情報の自動収集システムの構築と実装
- ・デバイスの不具合・病態悪化を早期検出し、早期治療を可能にするシステム構築

患者さんに届けたいこと

ペースメーカなどの医療機器に蓄積されている患者さんのからだの情報を、インターネット経由で自動的に収集する新しいシステムです。情報を最大に活用することで、さまざまな悪化を早期に検出します。担当医師を通じて、患者さん本人に届けることで、地域によらず、最適の医療を提供できます。

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】

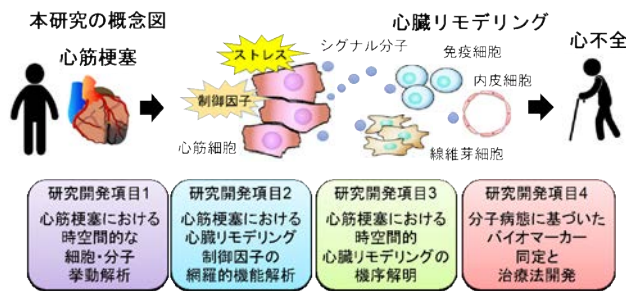
我々は、マウス心筋梗塞モデルの心臓組織を用いて梗塞巣・遠隔部とわけて細胞を単離してシングルセル RNA-seq 解析を実施するとともに、組織における空間的な位置関係を保ったまま全遺伝子発現を解析する空間的トランスクリプトーム解析を実施し、心筋梗塞後の時間的・空間的に生じる細胞レベルの遺伝子発現変化を明らかにした。そのデータを解析することで、梗塞境界部の心筋細胞で生じるメカノセンシング遺伝子の発現上昇を明らかにし、中でも中心的な遺伝子として Csrp3 を同定し、その遺伝子をノックダウンすると心筋梗塞後の病的リモデリングが増悪することを見出した。以上より、心筋梗塞後の梗塞境界部で生じるメカノセンシングを介したリモデリング代償機構を解明することに成功した（Nomura et al. Nat Cardiovasc Res. 2022）。

さらに、心臓シングルセル RNA-seq 解析によって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によってこの機序が梗塞巣で生じていることが判明した。さらに同部位の線維芽細胞が発現する Htra3 を外部から強制的に発現すると心筋梗塞や心不全の病態をレスキューできることが判明し、梗塞部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として IGFBP7 を同定した。さらに、心不全患者の血液プロテオームデータを解析することによって、この IGFBP7 が重症心不全を最も良く検出するマーカーであることも判明した（Nomura et al. Nat Commun. 2022; 「心筋梗塞・心不全の治療標的としての心保護因子 Htra3 の同定」2021 年 12 月 21 日特許申請済み）。

また、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る。中でも、胎児期の心筋細胞で発現する転写因子 E2F8 が心筋細胞の細胞周期を促進する働きを持つことを解明した。この遺伝子を心筋細胞に導入する遺伝子治療を施すと、心筋梗塞後の心臓リモデリングが改善することを実証した。現在、その分子機序の詳細を解析中である。また、心筋梗塞など心臓の空間的シングルセル解析の意義についてまとめた総説を執筆した（Dai, Nomura et al. Front Cardiovasc Med. 2021）。

心筋梗塞後の心臓リモデリングに関与する血液バイオマーカーを解析するため、国立国際医療センター・聖路加国際病院・虎の門病院・榊原記念病院・東京大学医学部附属病院で心筋梗塞後の患者から血液プロテオーム解析検体を収集する臨床研究を実施している。まず、臨床データを入力する EDC システム、およびデータをクラウドで収集するシステムを構築し、各施設で血液プロテオーム解析のためのサンプリング・検体収集ができる環境を構築した。続いて、SOMAscan による血液プロテオーム解析を実施し、心筋梗塞・心不全患者の血液から病態に応じて血中に分泌される分子の同定に成功した。



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

京都府公立大学法人 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

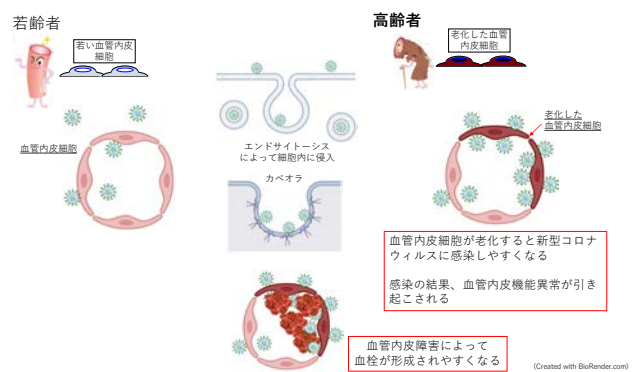
研究概要

これまでの報告から、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症化において血栓の形成が極めて重要な因子であると考えられており、その分子機構の解明が急がれている。本研究では、血栓の形成を強力に抑制する血管内皮細胞への新型コロナウイルス感染が内皮細胞の抗血栓性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。さらに、新型コロナウイルス感染の影響を若い内皮細胞と老化した内皮細胞で比較検討することで、COVID-19 の致死率が高齢者で高い要因を明らかとする。加えて、ウィルス感染症の治療後も長期間に渡って症状が遷延・持続する long COVID の発症メカニズムについても血管内皮障害に注目して解析を行う。

【成果と展望】

これまで得られた結果から、新型コロナウイルス（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いと考えられた。一方、内皮細胞が老化すると SARS-CoV-2 の感染効率が著明に増大し、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 倍に増加していることがわかった。電子顕微鏡観察および細胞免疫染色による解析から、SARS-CoV-2 はエンドサイトーシスによって血管内皮細胞内に侵入するが、エンドソーム内から脱出することができず、感染から 72 時間後には細胞内からほぼ消滅することがわかった。しかし、SARS-CoV-2 に感染した血管内皮細胞では多くの遺伝子発現が変化しており、その影響は老化血管内皮細胞でより大きいことがわかった。特に老化血管内皮細胞では血栓形成に関わる遺伝子群の発現が有意に変動していた。これら遺伝子の発現変動の一部は微生物を感知して自然免疫を誘導する TLR-4 の阻害によって抑制できたことから、SARS-CoV-2 は TLR-4 を介して血管内皮細胞の炎症性シグナルを活性化すると考えられた。また電子顕微鏡観察の結果から、老化血管内皮細胞ではカベオラを

介したエンドサイトーシスが亢進している可能性も示唆された。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。今後は血管内皮細胞が老化すると SARS-CoV-2 に感染しやすくなる詳細なメカニズムを明らかとし、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

- 新型コロナウイルス感染が血管内皮細胞機能を障害し、血栓症を発症するメカニズムの解明
- 新型コロナウイルス感染症が高齢者で重症化するメカニズムの解明とその予防法の開発
- 新型コロナウイルス感染から回復後も症状が遷延・持続するメカニズムの解明

患者さんに届けたいこと

新型コロナウイルス感染症は高齢者や基礎疾患をお持ちの方々にとって、現在もただの風邪では済まない病気です。血管内皮細胞の老化に注目して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、渥美達也⁷、福原崇介⁷、保田晋助⁸、仲瀬裕志⁹

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、8 東京医科歯科大学、9 札幌医科大学

研究概要

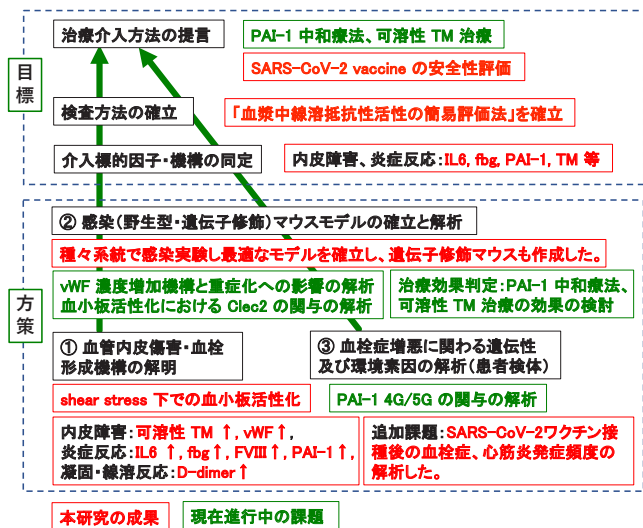
新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症では重篤な血栓症を多く合併する。血栓症発症を病態発現・増悪の鍵因子と捉え、特異な血管内皮傷害に伴う血栓症発症機構を基礎的研究と臨床検体を用いて解明する。最終的に血栓症発症及び増悪両過程に関わる因子や機構の迅速検査法を確立し、治療介入方法を提言する。具体的には、(1) 感染に伴う内皮機能障害を解析し、(2) 感染モデルマウス (野生型と凝固線溶系の遺伝子欠損マウス) を作成して血管内皮細胞障害及び血栓形成機序を解析し、(3) 患者検体の凝固・線溶関連因子の遺伝子多型とプロテオミクスにより血栓症発症・増悪の責任因子の同定を試みる。またワクチン接種後の副反応 (血栓症、心筋炎) 発症頻度と発症機構を解析する。

【成果と展望】

1. SARS-CoV-2 spike 蛋白は、単独では血小板凝集、血管内皮障害を惹起しなかった。shear stress や他の血球成分の関与を解析中である。
2. 前向きバイオマーカー試験に 400 例あまりの COVID-19 症例を登録し検体の解析を開始した。中等症以上では D-dimer、フィブリノゲン (fbg)、可溶性トロンボモジュリン (TM)、組織型プラスミノゲンアクチベータ (tPA)、プラスミノゲンアクチベータインヒビタ-1 (PAI-1) 複合体、フォンヴィレブランド因子 (vWF)、血液凝固第 VIII 因子 (F VIII)、インターロイキン-6 (IL-6) が有意に増加しており、炎症に伴う内皮障害、凝固因子等の増加に伴う易血栓性が病態悪化に関わることが示唆された。これらの因子の発現調節部位の遺伝子多型の関与を解析している。また本年マウス感染モデルを確立し、当該因子関連遺伝子欠損の影響、薬剤介入の影響の解析を開始した。また PAI-1 中和療法に関して、使用する tPA の適正投与量を算定するための「血漿中線溶抵抗性活性の簡易評価法」を確立し特許申請した。
3. ワクチン接種後に血小板減少および血栓症を起こした 117 症例を登録し解析した。8 例で抗血小板第 4 因子抗体 (ELISA) 陽性で、1 例のみが血小板活性化能を示した。

本邦第一例のワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症として報告した。

4. ワクチン接種と心筋炎発症の関連を明らかにするため、接種後の血中トロポニン値を測定した。軽度の異常高値を 3.0% (27/905 例) で認め、若年者で異常高値の頻度が高かった。今後心筋炎発症との関連を解析する。



本研究では血栓症発症を COVID-19 病態発現・増悪の鍵因子と捉え、COVID-19 特有の血管内皮障害を中心とした血栓症発症機構を解明すると共に、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る。最終的に血栓症発症及び病態増悪に関わる因子や機構の迅速検査法を確立し、治療介入方法を提言する。

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ります。本研究でその原因となる鍵因子がいくつか明らかになりました。今後これらを標的として、迅速な検査方法、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。またワクチン接種の安全性も検討します。

目指している成果

患者さんに届けたいこと

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、榎本潤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、その治療においては一分一秒でも早く診断することが予後改善につながる。特に主幹動脈閉塞においてはその有無および重症度を素早く診断することは、その後の機械的血栓回収療法などの再灌流療法施行の判断に直結する。今回我々は頭部単純 CT において、以下の 2 つの自動診断支援ソフトウェアを開発及び性能検証をし、延いては臨床ワークフローの高速化につながるアプリケーションを実装することを目的とする。

- 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】

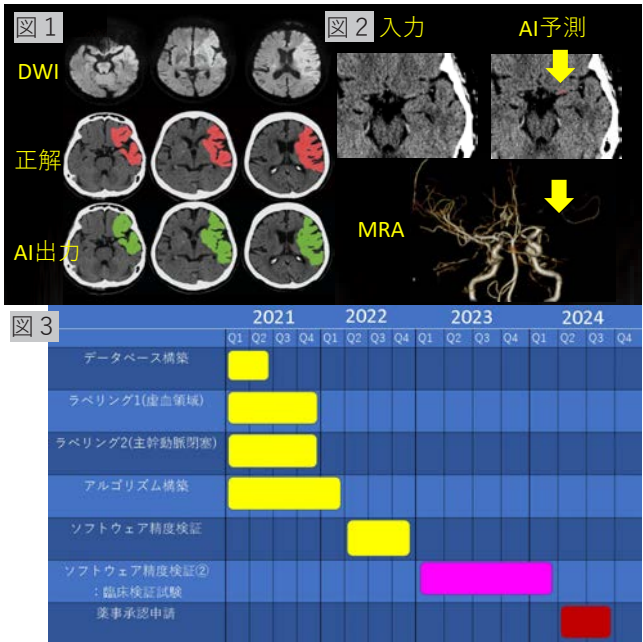
昨年度から開始した京都大学医学部附属病院およびその関係協力機関である神戸市立医療センター中央市民病院、小倉記念病院、康生会武田病院より 2009 年～ 2020 年の間における後ろ向き症例集積を継続し、特に今年度はソフトウェアの汎化性向上 (過検出の抑制) を目的として、主幹動脈閉塞がない症例の追加収集を行った。

最終的に脳梗塞自動検出ソフトウェアにおいては学習用データ 686 例、評価用データ 106 例、主幹動脈閉塞自動検出ソフトウェアにおいては学習用データ 698 例、評価用データ 130 例を用いて学習を行い、それぞれにおいて昨年度を上回る予測精度を達成している。① 脳梗塞自動検出ソフトウェアでは、学習データの増加およびアルゴリズム改良により虚血領域体積予測において正解との級内相関係数 0.90 を達成し、特に大きな虚血コア (>70mL) の識別に関しては感度 84.2%，特異度 97.7%，AUC=0.91 と高い精度を示した (図 1)。こちらの成果に関しては論文投稿中である。

② 主幹動脈閉塞自動検出ソフトウェアでは入力データとして頭部単純 CT に加えて、① 脳梗塞自動検出ソフトウェアで検出した脳梗塞領域を利用する新たなアルゴリズム (関連特許出願済) を導入することで、主観動脈閉塞を反映する Hyperdense artery sign の検出において感度 84%、特異度 80% を達成した (図 2)。こちらに関して

は国内主要学会で成果報告を行った。

来年度に向けて臨床現場を想定した検証実験を行うべく、アルゴリズム最終調整と外部検証用データ収集に向けて準備を行っており、最終的に 2024 年の医療機器としての承認を目指している (図 3)。



目指している成果

本課題で開発中の二つのソフトウェアは富士フィルム社製 VINCENT に部分的に実装済みであり、精度のさらなる改善および臨床現場を想定した検証試験を行った上で「脳梗塞検出ソフト」として医療機器承認を目指している。

患者さんに届けたいこと

一分一秒を争う急性期脳梗塞の治療現場において、多くの患者さんがより短時間で正確な診断を受けて、血管内治療の恩恵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

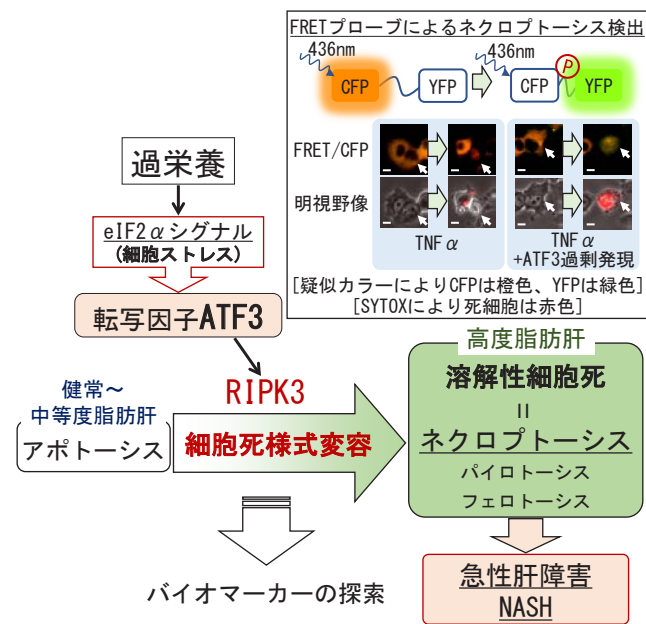
過栄養は、代謝関連臓器において細胞死を誘導し、生活習慣病病態に関与する。肝臓での細胞死は、脂肪肝の重症度に応じて、アポトーシスから溶解性細胞死へとその様式が変化する。溶解性細胞死は、非アルコール性脂肪肝の病因となるだけでなく、個体レベルでのインスリン抵抗性を引き起こす。我々は、脂肪肝における溶解性細胞死が、eIF2 α を介した細胞ストレスシグナルにより制御されることを見出している。しかし、この溶解性細胞死の様式や病態における役割、また、細胞死の様式変容の制御メカニズムは明らかではない。本研究では、過栄養による肝細胞死の様式変容制御メカニズムの解明を目的とした。さらに、その生活習慣病病態におけ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・増悪における役割の解明である。昨年度までに、高度脂肪肝障害後の肝再生過程で発症する溶解性細胞死が、Ripk3により制御されるネクロプトーシスであり、その誘導に、eIF2 α シグナル下流のストレス誘導性転写因子ATF3が重要であることを、明らかにしている。令和4年度は、高度脂肪肝へのATF3過剰発現が、Ripk3の発現を上昇させ、ネクロプトーシス誘導を増加させることを見出した。培養肝細胞では、ATF3の過剰発現が、Ripk3プロモーターに結合し、Ripk3発現を誘導した。さらに、FRETプローブによる検討により、ATF3過剰発現が、TNFによる細胞死をアポトーシスからネクロプトーシスに変化させることを明らかにした(図右上)。食餌誘導性非アルコール性脂肪肝炎(NASH)においても、ATF3依存的なRipk3誘導性ネクロプトーシスに関与するかどうか、検討した。メチオニンコリン欠損餌(MCD)誘導性NASHマウスでは、eIF2 α シグナルの増強、ATF3発現、Ripk3発現の増加を認め、肝細胞死が増加した。MCD誘導性NASHに対するRipk3ノックダウンは、eIF2 α シグナル増強下でも、肝細胞死を減少させた。このことは、MCD誘導性肝細胞死の様式として、少なくともネクロプトーシスに関与することを示唆した。今後は、MCD誘導

性NASHにおけるATF3の役割の検討を進める。

また、肝臓におけるネクロプトーシス発症時期のモニターが可能な、肝細胞特異的Ripk3レポーターマウスの確立を終えた。今後、バイオマーカーの探索の為に条件検討を行っていく。



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

過剰な栄養の摂取は、代謝に重要な臓器にストレスを加え、細胞死を引き起こします。特に、細胞ストレスの増強は、非炎症性の細胞死から、炎症性の溶解性細胞死へとその様式を変化させ、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

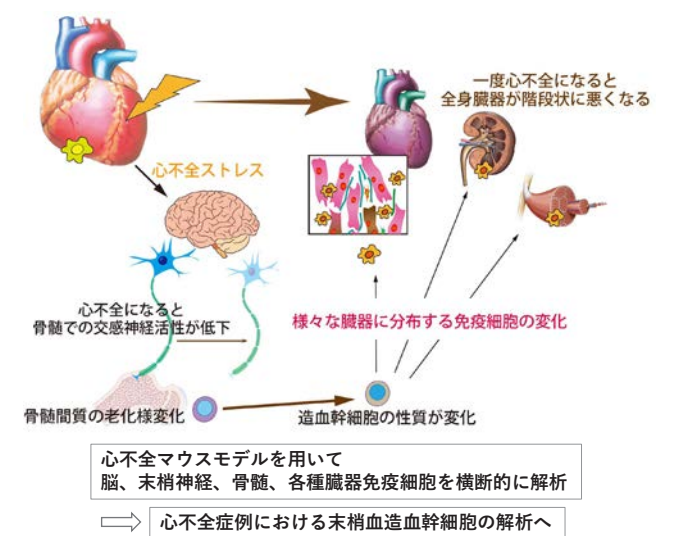
高齢化に伴って心不全の罹患率は増加し、医療経済を逼迫させている。心不全は、発症すると入院を繰り返し、腎不全やフレイルなどの全身合併症が進展し、最終的に悪液質に至る不治の病である。心不全を発症すると、完全には元に戻らない病態生理が形成され、それが共通基盤となって、様々な臓器横断的に合併症を発症させるという仮説を立てた。心不全時の骨髄の造血幹細胞の変化に注目し、そこから分化した各臓器の間質に存在する組織マクロファージの表現型が変わることで炎症を引き起こすことを見出した。心臓のみではなく、慢性炎症という全身疾患に対する治療介入を目指すことによって、新たな心不全治療の同定を図る。

【成果と展望】

心臓の間質に存在する心臓マクロファージは、心臓の恒常性維持に重要な役割を担っており、心不全や不整脈が起きないように保護的作用を発揮する。骨髄造血幹細胞由来の末梢血単球の一部は、心臓間質に入って心臓マクロファージに分化するが、①心不全マウスの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。また、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、②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。さらに、③心不全骨髄移植は、心臓のみならず、その他の臓器に常在するマクロファージの表現型にも影響を与えることが一細胞解析から分かり、腎不全や骨格筋再生の低下を引き起こす原因になりえた。

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おり、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。また、⑤この骨髄の構造変化は、造血幹細胞ニッチの間質幹細胞の分化にも作用し、不可逆的な構造的リモデリングを引き起こすことが分かった。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旨せると考えます。

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

国立循環器病研究センター

山城義人¹、森英一朗²、嶋田亜也²、服部奈緒子³

1 国立循環器病研究センター、2 奈良県立医科大学、3 国立がん研究センター

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 4 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）。従来、血管狭窄の原因は平滑筋細胞や線維芽細胞などの間葉系細胞が血管の内側に浸潤（移動）することが主因と考えられてきたが、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、内皮間葉転換（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（Partial 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 Partial EndMT 中に観察され、CD45 発現とそれに伴うインテグリン α11・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。さらに、低酸素応答因子 Hif1α を内皮細胞特異的に欠損させたマウスでは、

血管の狭窄頻度が低下したことから、血管が詰まる原因として、低酸素環境が影響することを明らかにした。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。

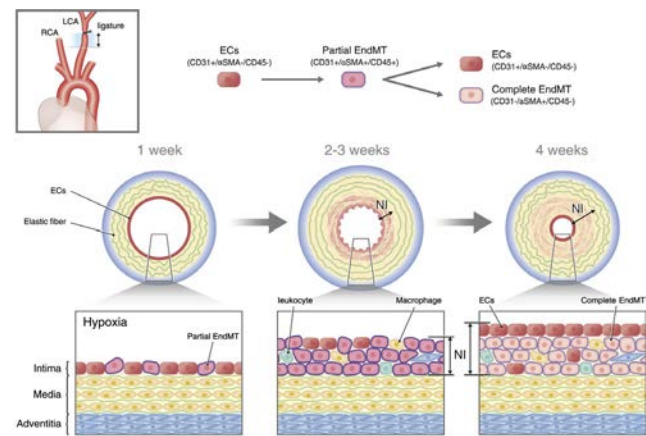


図 頸動脈結紮時における血管狭窄の原因となる新生内膜形成の概略
左総頸動脈（LCA）を糸で完全結紮（ligation）することにより血流を停止させる頸動脈結紮モデル。頸動脈結紮後の狭窄の進行度合いと血管内皮細胞の関与。術後1週間でIntima（内膜）内の血管内皮細胞において、部分的な内皮間葉転換（partial EndMT）が観察され、2-3週間で新生内膜（NI）の細胞が増殖し、新生内膜が形成される。Elastic fiber（弾性線維）、Hypoxia（低酸素）、Media（中膜）、Adventitia（外膜）、Macrophage（マクロファージ）。

目指している成果

- 血管狭窄の原因解明と治療標的分子の同定
- 低酸素応答時の血管リモデリング機構の解明
- 細胞や組織が外部環境をどの様に認識しているのか？という問いに対する答え

患者さんに届けたいこと

私の所属する国立循環器病研究センターでは、「循環器病の克服」という大きな課題を掲げております。一步一步ですが、病気で苦しんでいる方々の元へ研究成果を臨床応用に還元できるように努めて参ります。

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

神戸大学大学院医学研究科

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れます。

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、細胞に加わる圧力を感知して細胞内カルシウム濃度を一定に保つ作用を持つ「Piezo1」という遺伝子を動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づいて、Piezo1 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（図左上）。

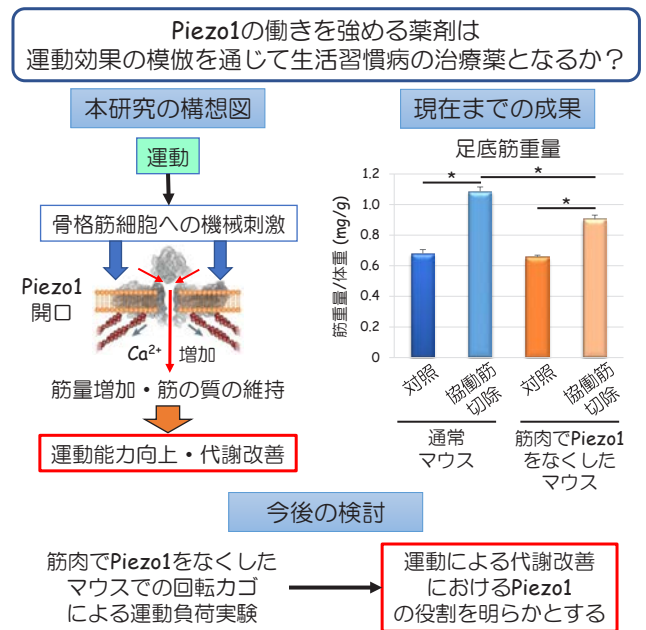
【成果と展望】

特殊な薬剤を投与すると、筋肉だけで Piezo1 遺伝子が動かなくなるマウスを、経時的に観察したところ、インスリンシグナルや代謝経路に関わる遺伝子の発現が低下することが明らかとなりました。すなわち、Piezo1 が働かないと、インスリンの効きが悪くなる可能性が示唆されました。このマウスの血糖値やインスリン値に変化は認められませんが、今後は糖負荷試験や高脂肪食飼育を行い、Piezo1 の代謝障害発症への関与を解析する予定です。

また、アキレス腱を切除することにより、足底筋に代償性の機械刺激を负荷した協働筋切除マウスでは、足底筋重量の増加と Piezo1 の発現増加が生じますが、筋肉だけで Piezo1 をなくしたマウスでは、協働筋切除による筋量増加が抑制されることが分かりました（図右上）。今後は、筋肉だけで Piezo1 をなくしたマウスでの回転カゴを用いた運動負荷実験により、運動による代謝改善における Piezo1 の役割について検討する予定です（図下）。

さらに、上に記したマウスとは逆に、特殊な薬剤を投与すると、筋肉だけで Piezo1 遺伝子の動きが強くなるマウスの作成にも取り掛かっています。このマウスにおいて、動かなくても筋肉が減らなくなったり、筋肉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。一方で、Piezo1 遺伝子の活性化は貧血をはじめとした有害事象を惹起する可能性があるため、全身で Piezo1 遺伝子の動きが強くなるマウスを同時に作成し、安全性の検証も行います。



目指している成果

運動効果を模倣して骨格筋のリモデリングを促す薬剤は、生活習慣病の予防や治療薬として開発可能です。本研究では、Piezo1 の活性化薬を運動効果模倣薬として開発することの妥当性を明らかにします。

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がります。

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^{1,2}、シャスニ バビータ¹

1 筑波大学、2 東京大学

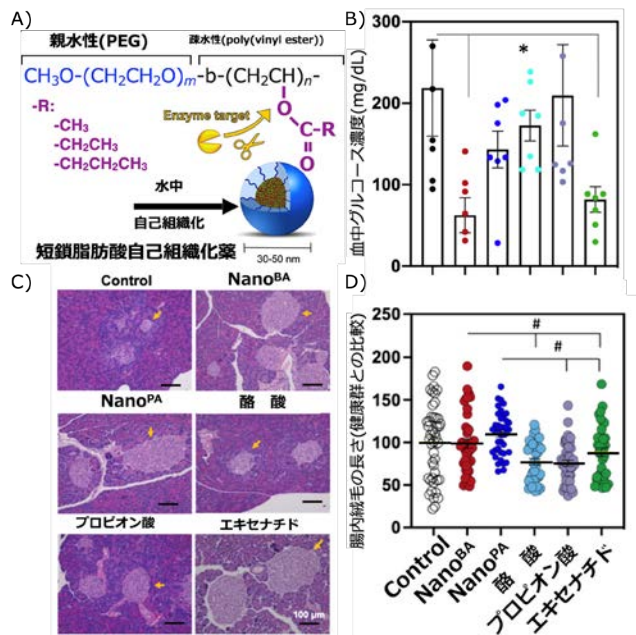
研究概要

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。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、新しいポストバイオティックス治療の創出を進めます。

【成果と展望】

令和4年度は初年度に確立した合成法を基に、有効性評価および安全性評価に用いるため、およそ600グラムのPEG-b-poly(酪酸ビニル)を合成した。これらをジメチルフォルムアミド溶液からの透析法により所定濃度のNano^{BA}を作成し、評価を行った。また、最適化を図るため、組成の異なる材料の設計、および酵素感受性の高いエステル基を有するNano^{BA}の設計を行った。このようにして作成したNano^{BA}は酸性から塩基性条件下で安定性を評価し、特に疎水性セグメント鎖長依存的に安定性が変化することを確認した。さらに、腸粘膜内環境下においてエステラーゼ存在下、酪酸放出速度が有意に上昇することを確認し、経口投与による効果を実証することができた。このようにして作製したNano^{BA}の有効性を投与量を変化させて評価した。このように腸内での酪酸のリリースが確認されたので、臓器における酪酸濃度の評価を行い、血中では投与前後での差が必ずしも大きくなかったものの、肝臓中での酪酸濃度が向上しており、加水分解速度の向上が与える影響が確認された。これまで投与量(60mM)に対して3.3倍当量(200mM)、自由摂水による6週間投与実験でも体重変化、摂餌、摂水量に変化が見られておらず、安全である事が期待できる。さらにNano^{BA}の経口投与に対する消化管毒性を検討し、特に消化管に惹起している炎症に

対する効果を確認するため、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)投与で惹起した消化管に対するNano^{BA}の効果を検討し、Nano^{BA}は消化管に対する炎症を惹起することなく、むしろ抑制傾向にあることが確認できた。



目指している成果

- Nano^{BA}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

国立研究開発法人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、川崎英二²、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、渡邊至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

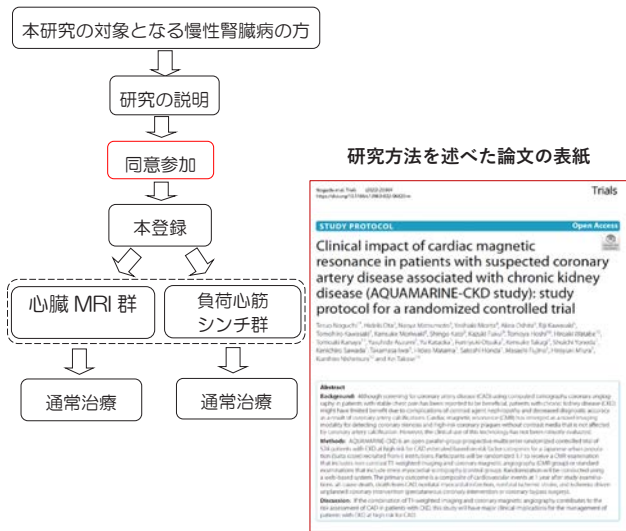
慢性腎臓病（以下CKD）の方は、わが国の死亡原因の上位を占める狭心症・心筋梗塞および脳卒中中の危険性が非常に高くなります。このため、CKDの方は心血管病の発生を抑制することが重要です。冠動脈の検査としてはCTを用いることが現在は主流ですが、検査時に使用するヨード造影剤がCKDの方の腎機能をさらに悪化させる可能性があります。

本研究は冠動脈疾患を高い確率で発症しやすいCKD患者（冠動脈疾患発症ベリーハイリスクな方）において、造影剤を使用せず被曝も無い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】

- 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/1.73m²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4年11月末で360例)。研究2年目までに目標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)のイベント発生数を調査し、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。
- 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がTrialsに掲載された。

本研究の方法



目指している成果

- 慢性腎臓病（CKD）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
- 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のエビデンスの創出

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、大村卓士¹、米山暁夫²、藤原正弘²、水口恵美子²、矢部慎一郎³、高井泰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 KDDI 総合研究所、3 埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科

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、HL7-FHIR 準拠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クし、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（プレジジョン・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ず、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。

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、臨床研究を開始しました。

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「MLink」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/UX を実装しています。

また、厚生労働省が推進する HL7-FHIR 医療情報標準規格に準拠し、ワクチン接種証明でも採用された SmartHealthCards 規格をベースとしたデータ交換規格を

規定し、大手産科電子カルテベンダーと二次元コードを用いた EHR-PHR データ情報交換システムの共同開発を行っています。これにより、個人を起点とした情報流通が個人の意思に基づき行われ、英国 NHS 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。

HL7-FHIR準拠国際標準EHR-PHR情報交換APIを実装する
電磁的個人情報利用同意に基づく医療データ流通制御基盤



- 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 HL7-FHIR 医療情報標準規格に準拠した国際標準 EHR-PHR データ交換規格に対応する携帯端末網の構築
- ③ APPM 技術を用いて電磁的同意に基づきデータ流通を制御するシステムの確立
- ④ 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
- ⑤ 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

目指している成果

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（プレジジョン・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¹、細川和也¹、船越公太¹、向井靖²、萬納寺洋士³、矢加部大輔⁴、市川太祐⁵、戸高浩司¹、筒井裕之¹

1 国立大学法人九州大学、2 日本赤十字社福岡赤十字病院、3 国家公務員共済組合連合会浜の町病院、4 独立行政法人国立病院機構九州医療センター、5 サスメド株式会社

研究概要

脳梗塞の主要な原因の一つである心房細動という不整脈は、不整脈治療手術（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、心電図や三次元の心臓の画像情報から、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を行っている。本研究は、術中の心電図や心臓の三次元画像と心筋焼灼術法に関するデータを蓄積し、人工知能（AI）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とした研究である。

【成果と展望】

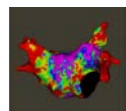
令和4年度は、前年度に構築したデータベースへのカテーテル心筋焼灼術を受けた症例の臨床データおよび三次元画像データの集積作業を開始した。集積したデータを用いて、エキスパート治療の見える化の手法の初期モデルの検討として、「三次元画像から肺静脈の解剖学的位置を可視化する AI モデル」、「心筋焼灼術について、追加焼灼が必要かどうかその要否を判断する AI モデルとその判断根拠の可視化」、および「アブレーション治療後の三次元画像から、今後の心房細動の再発を予測する AI モデル」の3つの AI パイロットモデルを構築した。これらは、心筋焼灼術で取得される三次元画像を用いた人工知能研究としては、世界的にも先進的な内容である。特に、追加治療の要否を判断する AI モデルは、高精度で判別することが可能であり、さらに AI モデルが三次元画像のどこに注目して判断しているかについてその可視化に取り組んだ。

現在、九州大学病院を含む多施設でデータの収集を開始しており、最終年度である令和5年度には AI モデル開発および検証のためのアブレーション治療の画像データベースが構築される予定である。構築したデータベースをもと

に、上記のパイロットモデルをさらに発展させ、エキスパート術者を超えるテーラーメイドを実現するための AI モデルを構築していく。

成果 心筋焼灼治療における画像AIモデルの検討

心筋焼灼術の
3次元画像

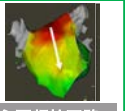


心筋焼灼治療画像を用いたパイロットAIの検討

- ・三次元画像から肺静脈の解剖学的位置を可視化するAI
- ・心筋焼灼術の追加焼灼が必要なかどうかその要否を判断するAI
- ・治療後の三次元画像から、今後の心房細動の再発を予測するAI

展望 エキスパート術者を超えるテーラーメイド治療を実現させるためのAIモデルの構築

<原因不整脈同定AI>
不整脈の発生源/回路を予測する



<治療ガイドAI>
至適治療法を提案する



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・治療技術開発基盤として、以下の AI 構築を目指す。

- ・神の目モデル：術中の三次元画像から原因となっている不整脈や発生源を同定する AI
- ・神の技モデル：三次元画像からどの部分を焼灼すれば良いかを提示する AI

患者さんに届けたいこと

AI 技術をカテーテル心筋焼灼術に導入することで、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治療を受けられるような医療を目指します。最終的には、心房細動による脳梗塞の発症を減らし、健康寿命の延伸に貢献したいと考えています。

心房細動・重篤合併症予防を実現する 多層的・統合的エビデンス創出研究

伊藤 薫

国立研究開発法人理化学研究所

伊藤薫¹、野出孝一²、山口尊則²、鎌谷洋一郎³、小室一成³、野村征太郎³、尾崎浩一⁴

1 理化学研究所、2 佐賀大学、3 東京大学、4 国立長寿医療研究センター

研究概要

心臓の脈が不規則に乱れる病気である心房細動は一般臨床で多く認められるだけでなく、脳梗塞や心不全などの重篤な合併症を引き起こす。また病気の遺伝的素因は人種によって異なる点もあり、先行している欧米人の結果を全て日本人にあてはめることはできない。本研究では、日本人における心房細動の遺伝的素因の全貌を明らかにしつつ、疾患発症成因への理解を深める。加えて、遺伝情報を用いて心房細動の発症や重症化予測、脳梗塞などの合併症予防指標を、最新のオミックスや人工知能などの技術を統合して作成する。この研究の結果、患者様1人1人に合った最適な心房細動治療を提供することを目指している。

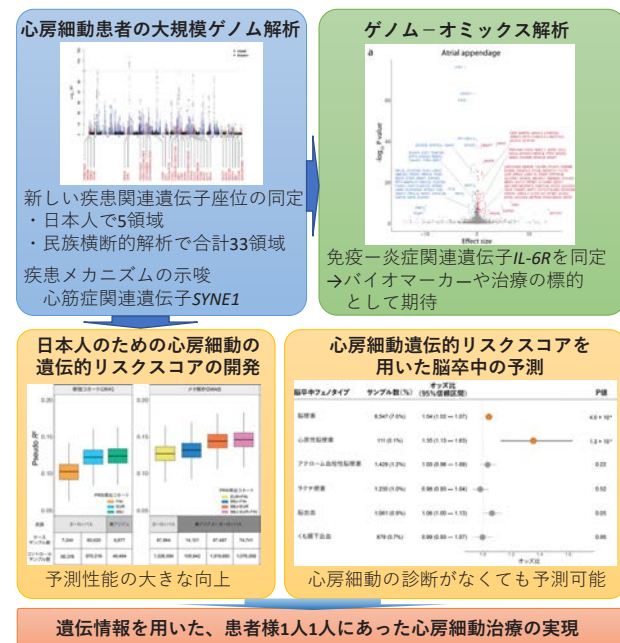
【成果と展望】

日本人での心房細動の遺伝的素因の全貌を明らかにするため、大規模ゲノム解析を行い疾患発症に関連する遺伝子座を検索した。その結果、5つの新しい遺伝子座を同定した。その中には心筋の機能が低下する病気である心筋症に関わる遺伝子 *SYNE1* も含まれ、両疾患の遺伝的な重なりを明らかにした。また、5つのうち3つは欧米人や他の民族にはほとんど存在しないため、日本人での遺伝解析の重要性を強調する結果となった。

次に日本人と欧米人の共通の要因を明らかにするため、欧米人の遺伝解析結果との統合解析を行ったところ、新しく33の疾患関連遺伝子座を同定した。この結果と、心臓の遺伝子転写産物データベースを用いて遺伝子をより詳しく調べたところ、過去に報告のなかった免疫・炎症関連遺伝子 *IL-6R* が同定された。心房細動では、心房の繊維化や炎症が疾患の発症・進展に重要と言われていたが、どの遺伝子が重要な役割を果たすかは不明であった。本研究は、*IL-6R* がその鍵となる可能性を示した。

最後に、これまでの結果を用いて個人の心房細動の発症しやすさを予測する遺伝的リスクスコアを作成した。このスコアは従来のものよりも日本人の心房細動リスクを精度良く予測できるだけでなく、脳卒中などの合併症も予測できる可能性が示され、その応用に期待された。

今後、この結果が他の集団にも適応できるかを確かめるために、前向きコホートを構築中である。このコホートでも有用性を示すことができれば、心房細動の精密医療実現の礎をつくることが可能となる。



目指している成果

- 本研究では以下の3つの成果の達成を目標としている。
- 日本人の心房細動の遺伝的素因の全貌解明と、ゲノムを起点としたマルチオミックス連関の解明
- 日本人に最適化された、遺伝情報に基づく心房細動発症・合併症予測スコアの開発
- 日本人での心房細動ゲノム医療のためのエビデンス構築と個別化医療の実現

患者さんに届けたいこと

心房細動という身近で恐ろしい病気に対して、各々に特異的な遺伝情報を活用することによって安全で最適な治療を提供できるようになる、そのような未来を実現するために研究を続けています。特に合併症の1つである脳梗塞は生活の質を著しく低下させるため、未然に防ぐ仕組みを作ること目標にしています。

冠動脈疾患とその危険因子に関する オミックス・リスク指標の研究開発

加藤 規弘

国立研究開発法人国立国際医療研究センター

加藤規弘¹、廣井透雄¹、竹内史比古¹、市原佐保子²

1 国立研究開発法人国立国際医療研究センター、2 学校法人自治医科大学

研究概要

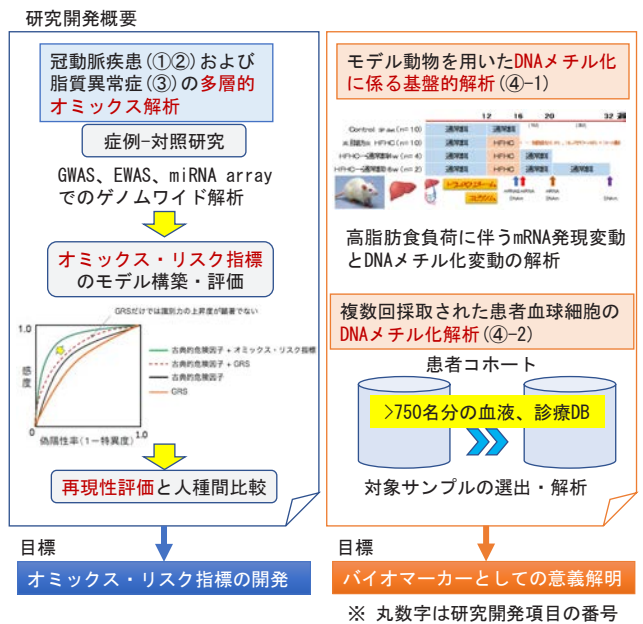
冠動脈疾患の発症には危険因子の合併状態が影響することから、そのバイオマーカーの開発が試みられてきた。しかし病態解析を通じて見いだされたバイオマーカーを個別にあるいは組み合わせても、発症リスクの予測能を十分には向上させられていない。冠動脈疾患とその危険因子をはじめとする生活習慣病のリスク予測能を向上させるためには、遺伝要因と環境要因を共に反映し得る、個別化され統合された新規リスク指標が必要である。それゆえ本研究では、冠動脈疾患とその危険因子に関するオミックス・リスク指標の研究開発を行う。動脈硬化は多様な機序を介してダイナミックに制御されているが、本研究の成果は、生活習慣病を総体として反映しうるバイオマーカーの開発に繋がると期待される。

【成果と展望】

本研究では4つの課題に取り組む。(1)冠動脈疾患と脂質異常症を対象とした多層的オミックス解析により、発症・重症化とエピジェネティック変化等の関係を明らかにする。(2)日本人の患者コホートでオミックス・リスク指標のモデルを構築し、冠動脈疾患のリスク予測・識別能を評価する。(3)別集団で再現性を評価し、別人種／民族どうしの比較・照合も行う。(4)モデル動物での高脂肪食負荷およびヒトでの経年的評価の解析を通じて、エピジェネティック変化に係る基盤的検証を行う。これら課題の解決に向けて4つの研究開発項目を設定した。

初年度に着手した研究開発項目は①冠動脈疾患のゲノム・メチル化解析と④エピジェネティック変化の基盤的検証である。さらに脂質異常症（特に高LDL-C血症）に関するゲノム・メチル化解析（研究開発項目③）につき予備的検討を行った。各々（研究開発項目は図中の概要説明を参照）進捗の概要は以下のとおりである。①冠動脈疾患の患者コホートから対象サンプルを選出して、試料・医療情報の収集・整備とGWAS array typingを進めた。④モデル動物（ラット）を用いて高脂肪食負荷実験を行い、同負荷の終了後並びに通常餌への復帰後（最長16週後まで）経時的に肝臓と血球細胞のサンプルを採取し、mRNA発

現変動とDNAメチル化変動を解析した。③比較的高頻度（SNPなど）と比較的低頻度のバリエーション、DNAメチル化の情報を統合したオミックス・リスク指標の臨床的意義を患者コホートおよび一般集団で予備的に検討した。



目指している成果

- 冠動脈疾患に関するオミックス・リスク指標の開発
- 環境曝露の影響を反映するエピゲノム情報のバイオマーカーとしての意義解明

患者さんに届けたいこと

動脈硬化は心筋梗塞などの死に直結しうる病気を引き起こすが、一部の侵襲的検査を除いて、発症予測に有用なバイオマーカー（疾患の有無、病状の変化や治療効果の指標となるもの）は未だ乏しい。本研究は、血液検査で高精度の発症予測が可能となるバイオマーカーの開発を目指す。

たんぱく質必要量の評価のための基礎データ構築研究

畑本 陽一

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

畑本陽一¹、吉村英一¹、松本麻衣¹、田中茂穂²、高田和子³、檜垣靖樹⁴、藤田聡⁵、村上晴香⁵、佐々木雅也⁶、佐々木敏⁷、佐藤俊太郎⁸、宮地元彦⁹

1 医薬基盤・健康・栄養研究所、2 女子栄養大学、3 東京農業大学、4 福岡大学、5 立命館大学、6 滋賀医科大学、7 東京大学、8 長崎大学病院、9 早稲田大学

研究概要

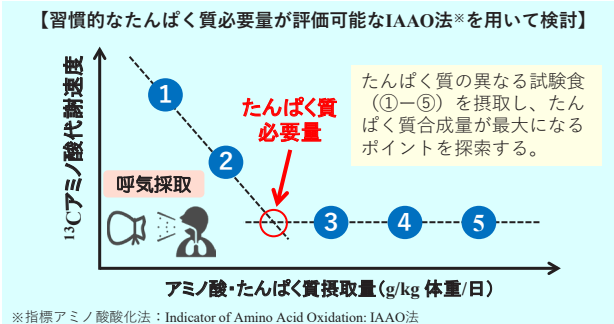
たんぱく質必要量は、たんぱく質欠乏に主眼を置き、主に窒素出納法を用いて設定されてきた。しかし、フレイル・サルコペニアや糖尿病などの疾患を有する者が増加する中、これらの疾患の予防を見据え、骨格筋量の維持や身体活動量等を考慮した新たなたんぱく質必要量の提案が求められている。そこで、本提案では、生活習慣病、フレイル・サルコペニア予防を見据えて、若年成人及び自立した高齢者を対象に、二重標識水法（最も正確に総エネルギー消費量を評価する方法）及び指標アミノ酸酸化法（近年開発された通常的生活条件下における習慣的なたんぱく質の必要量を評価する方法）を用いて評価し、身体活動レベルを考慮したたんぱく質の必要量を明らかにする。

【成果と展望】

本課題で用いる測定方法の指標アミノ酸化法（たんぱく質必要量の測定方法）と二重標識水法（総エネルギー消費量を測定することで身体活動レベルを最も正確に評価可能な測定方法）は、これまで諸外国も含めて同時に実施されてきたことがない。そこで、まずは、健康成人8名を対象に、それら2つの測定方法を用いたプロトコルの実行可能性を確認するためのプレ試験を実施し、プロトコルの確立に努めた。このプロトコルの確立により、身体活動量とたんぱく質必要量を評価する2つのゴールドスタンダード法を同時に評価し、ライフスタイルを考慮したたんぱく質必要量の解明に一步近づくと考えている。また、プロトコル確立のための基礎資料ならびに最終的な結果解釈の際の基礎資料構築のために、諸外国において、これまでに指標アミノ酸酸化法を用いてたんぱく質必要量を評価し、報告している文献を、3つのデータベース（PubMed、Web of Science、ProQuest）を用いて、系統的に検索し、最終的に16本の文献を抽出し、サンプルサイズ、対象者の特徴、実験方法（実験デザイン・試験食など）、指標アミノ酸酸化法を用いて算出したたんぱく質必要量、各研究の質等を整理した。さらに、身体活動レベルを簡便に推定する

方法を開発するための第一段階として、過去20年以上をかけて収集した約1000名に及び二重標識水法による総エネルギー消費量のデータを統合する作業に着手した。

日本人のたんぱく質の必要量はどれくらいか？



今後の展望

- ①ライフスタイルに合ったたんぱく質摂取量の解明
- ②食事に関するガイドライン・給食基準等に資する科学的根拠の構築

①年齢、身体活動量など様々なライフステージを対象



②適切なたんぱく質摂取量の提示



目指している成果

- ・日本人の食事摂取基準におけるたんぱく質必要量設定のための科学的根拠
- ・各種疾患のガイドライン・給食基準等におけるたんぱく質摂取量設定のための科学的根拠

患者さんに届けたいこと

本提案は、日本人を対象に身体活動レベルを考慮したたんぱく質必要量を検討する初めての研究であり、食事摂取基準をはじめとした疾病の予防・管理に資するたんぱく質の摂取量を提示する上での重要な直接的なエビデンスとなることが期待できます。

心臓分泌性因子による心不全発症機序の解明と治療法開発

小室 一成

東京大学医学部附属病院

小室一成¹、野村征太郎¹、候聡志¹、加藤愛巳²、中神啓徳³、林宏樹³

1 東京大学医学部附属病院、2 東京大学先端科学技術研究センター、3 大阪大学大学院医学系研究科

研究概要

我々はこれまで、心不全患者の心臓組織シングルセル RNA-seq と血液プロテオームを統合解析し、心不全病態における心臓分泌性因子を同定してきた。そこで本研究では、
 (1) 多様な病態の心臓アトラスと血液プロテオームから心臓分泌性因子を網羅的に同定
 (2) 遺伝学的・免疫学的 perturbation により心臓分泌性因子の機能的意義を解明
 (3) 心臓分泌性因子を用いた心不全病態の層別化アルゴリズムの開発
 を行い、心臓分泌性因子によって誘導される心不全発症機序を解明するとともに、それを標的とした疾患層別化および治療法開発を進めている。

【成果と展望】

研究開発項目 1. ヒト心不全アトラスと血液プロテオームの統合解析による心臓分泌性因子の網羅的同定

心不全患者（拡張型心筋症・心筋炎・抗がん剤心筋症・サルコイドーシス）40 名および健康者 6 名の心臓組織を用いて single-nucleus RNA-seq 解析を実施した。細胞種の分布を解析したところ、心不全患者では心筋細胞の数が減少して線維芽細胞などの非心筋細胞の割合が増加し、特に心臓サルコイドーシス患者ではマクロファージ・リンパ球の割合が増加していた。さらに血液プロテオーム解析を統合して、各種病態で特徴的な細胞種が発現する分泌性因子を特定することができている。

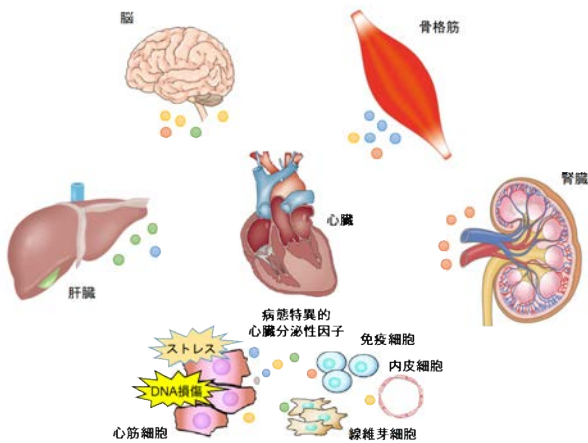
研究開発項目 2. 遺伝学的・免疫学的 perturbation による心臓分泌性因子の機能的意義の解明

心不全全般で血液中に増える分子を標的としたペプチドワクチンを開発し、免疫学的 perturbation によって圧負荷誘導性の心不全をレスキューできることを見出した。さらに、心筋梗塞後の心臓をシングルセル RNA-seq と空間的トランスクリプトームで統合的に解析して梗塞境界部で発現増強するメカノセンシング遺伝子 CSRP3 を同定し、血液プロテオーム解析によって CSRP3 が重症な拡張型心筋症に特異的に血液中に分泌されていることを見出した。

さらに遺伝学的 perturbation によって、この遺伝子が心筋梗塞後の心臓リモデリングを代償的に制御していることを解明した（Yamada, Komuro et al. Nat Cardiovasc Res. 2022）。

研究開発項目 3. 心臓分泌性因子による心不全病態の層別化
 本年度は研究開発項目 1,2 によるデータ収集に注力し、得られた結果に基づいて次年度以降で心臓分泌性因子と分子病理像・各臓器機能との間の関係性を解析する。

心臓分泌性因子による心不全発症機序の解明と治療法開発



目指している成果

- ・心臓分泌性因子が誘導する心不全形成機構の解明
- ・心臓分泌性因子を用いた心不全病態の層別化法の開発
- ・心臓分泌性因子を標的とした心不全治療法の開発

患者さんに届けたいこと

心臓のポンプ機能が低下し、心不全を発症している患者さんが国内に100万人います。ですが、患者さんごとの心不全の原因が異なるため、それぞれの患者さんに最適な治療を提供することができていません。我々は、心臓から分泌される因子に着目し、それによって心不全患者さんの病態を層別化し、個々の患者さんの病態に合った治療法を開発することを目指しています。これにより、一人一人の患者さんに最適な治療を提供できる未来を創っていききたいと思います。

リン脂質を調節する新規動脈硬化抑制系路を介した動脈防御戦略の国際共同研究

豊原 敬文

東北大学

豊原敬文¹、阿部高明¹、三枝大輔²、高取敦志³、尾上弘晃⁴

1 東北大学、2 帝京大学、3 千葉県がんセンター、4 慶應義塾大学

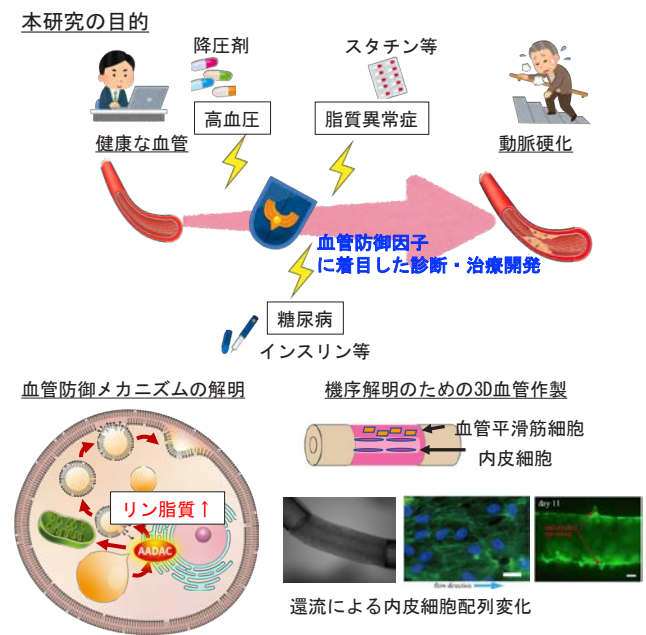
研究概要

心筋梗塞や腎硬化症のように動脈硬化から死亡や透析に至る例は増加の一途をたどっているが、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの動脈硬化リスク因子を軽減するような従来の治療法では十分とは言えない。我々はハーバード大学と患者 iPS 細胞を用いた共同研究を行い、動脈硬化に罹患しにくい患者の血管平滑筋では細胞膜リン脂質が増加し、動脈硬化抵抗性に働いていることを明らかにした。そこで本研究では血管細胞が動脈硬化抵抗性になる機序を解明するとともに、血管細胞が従来持つ防御機構を血液でモニターできる診断マーカー同定を目標とする。またリン脂質やミトコンドリアを調節することで従来の治療とは異なった血管防御因子を増強する新規治療を開発する。

【成果と展望】

動脈には常に血流が流れているため、動脈硬化をより生理的に解析するには平面培養よりも血管を模倣した構造が望ましい。このため、我々は iPS 細胞より分化誘導した内皮細胞や血管平滑筋を用いて血管を模倣した 3D 構造を構築している。動脈硬化になりやすい患者やなりにくい患者由来の iPS 細胞を用いて 3D 血管を構築し、動脈硬化抵抗性機序の解明を行っていく。また、動脈硬化になりにくい患者の血液から血管が持つ動脈硬化防御能をモニターするためのマーカー探索を行っており、既に一つのマーカー候補について機能的な解析を始めている。今後も網羅的な代謝物の解析などを行って、動脈硬化防御能を血中で評価できる方法を見つけていく予定である。一方で我々の患者 iPS 細胞を用いた研究から動脈硬化になりにくい機序の一つとして、細胞内小胞体リパーゼの一種 Arylacetamide Deacetylase (AADAC) の発現が上昇し、細胞膜リン脂質を増加させることが明らかになっている。このことから、この AADAC の発現や機能を増強する方法や細胞内リン脂質を増加させる方法で動脈硬化に対する血管の防御能を増強する薬剤や治療法の開発を行っている。細胞の中にある小胞体やリン脂質はミトコンドリアの機能とも深く関

連することから、小胞体やミトコンドリアなど複数のターゲットを標的として動脈硬化防御能を増強する方法を開発していく。



目指している成果

- ・血管が持っている動脈硬化に対する防御メカニズムを解明する。
- ・動脈硬化に対する防御能を血液でモニターできる臨床マーカーを同定する。
- ・動脈硬化防御能を増強して動脈硬化になりにくくなるような治療法を開発する。

患者さんに届けたいこと

動脈硬化に関連する疾患は依然として死因の上位に挙がっており、現在ある治療法のみでは十分ではありません。我々は患者さん自身が持つ血管の防御能力をモニターし、強くすることで動脈硬化になりにくい血管にできるような治療法の開発を目指しています。

血管内皮細胞の多様性や相互作用の解析による心血管疾患の治療法開発

楠本 大

慶應義塾大学

楠本大¹

1 慶應義塾大学

研究概要

血管内皮細胞は血管内腔を覆う細胞群であり、臓器の恒常性維持に大切な役割を果たしている。従来、心臓病に対する研究開発では、主要な役割を果たす心筋細胞に着目した開発がなされてきたが、実際に心臓内で最も細胞数が多い集団は血管内皮細胞であることから、血管内皮細胞に着目した治療法開発も必須であると考えられる。血管内皮細胞が心臓病の進展に果たす役割の解明はなされつつあるが、現状充分とは言えない。本研究開発では、心臓内の細胞を一細胞ごとに解析するシングルセル解析の技術を用いることで、血管内皮細胞が心臓病の進行に伴いどのように変化し、どのような役割を果たすか詳細に解明することにより、血管内皮細胞をターゲットとした新しい治療法開発を行いたい。

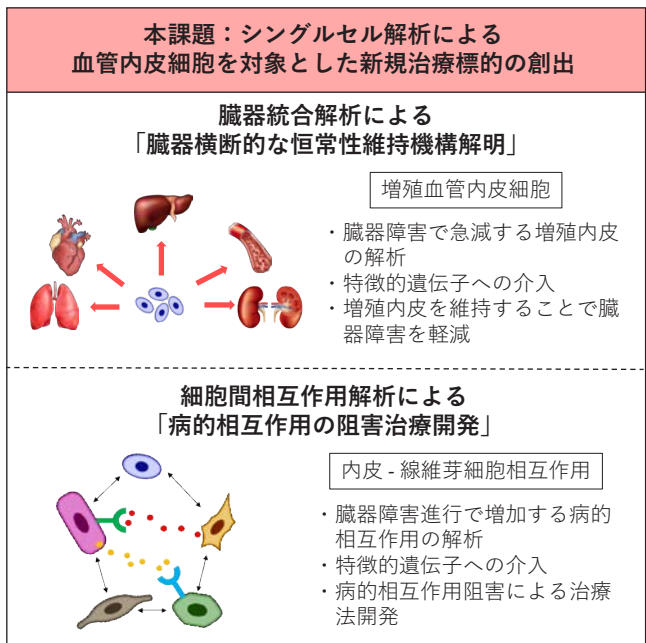
【成果と展望】

令和 4 年度には以下のような研究成果を得ることができた。

- 1) 血管内皮細胞が心不全進行とともにどのように変化していくか解析するため、マウス心不全モデルマウスの作成を行い、心不全進行の時間軸に沿って心臓から非心筋細胞を抽出し、シングルセル RNA 解析を行った。データセットを統合し、代表的なマーカーを用いて、血管内皮細胞など主要な細胞集団を同定した。さらに血管内皮細胞を抽出した上で時系列解析を行い、血管内皮細胞の時間経過に伴う変化を解析した。
- 2) 非心筋細胞同士での細胞間相互作用の解析を行い、治療標的の探索を行った。細胞間相互作用量の総量は、線維芽細胞から血管内皮細胞へのシグナルが最大であった。そこで心不全進行に伴い、線維芽細胞から血管内皮細胞に対して大きく変化するシグナルが治療標的として大切であると考え、詳細な解析を行った。
- 3) 心臓、大動脈、腎臓、肺、肝臓の各臓器由来のシングルセル RNA 解析データを統合して検証を行ったところ全ての臓器で増殖を特徴とする内皮細胞がかなりの割合で存在することが判明し、臓器横断的な恒常性維持機構として大切な役割を果たしていると考えられた。特徴的遺伝子の抽出を行い、詳細な解析を実行した。

展望について：

今までの解析で血管内皮細胞は予想以上に様々な細胞集団が存在し、機能を果たしていることが考えられた。今後は解析対象を絞り込み、詳細な解析を行い、新規治療法の開発につなげていきたい。



目指している成果

血管内皮細胞の病的変化は心不全をはじめとした、加齢や生活習慣に伴う多くの疾患進行に共通した鍵であると考えている。本研究開発では多臓器で共通する恒常性維持機構の解明、あるいは細胞間相互作用に着目した病態解明を行い、詳細な解析を通じて新規治療法開発につなげていく。

患者さんに届けたいこと

加齢や生活習慣に伴う心臓病は、患者さんの日常生活での満足度を大きく下げてしまいます。一方で治療法の開発はいまだに不十分であり、新規治療薬の開発が期待されます。私たち血管内皮細胞が病態の鍵として重要であると考え、血管に注目した新しい治療法開発を目指しています。

多細胞・多臓器間連携による 心臓突然死抑制機序の解明

杉田 純一

国立大学法人 東京大学

杉田純一¹

¹ 東京大学

研究概要

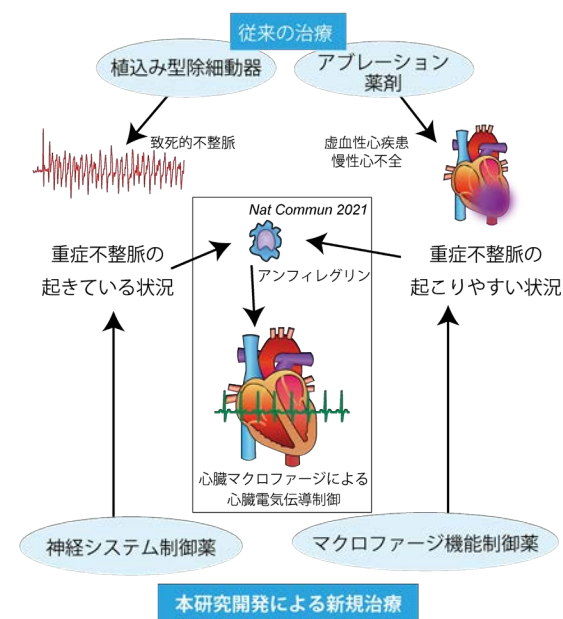
多くの心臓突然死の病態の共通の現象として、突然に重症な不整脈が生じ、心停止に至ることが挙げられます。本研究では、心臓突然死の主要原因である重症不整脈について、神経・免疫ネットワークがどのようにその発症を予防しているのか、また、どのような機序でネットワークが破綻して突然死に至るのかを、神経活動カルシウムイメージングや光遺伝学的手法を用いることで解明します。重症不整脈を起こりやすくしている状態は何であるのか、重症不整脈が起きるきっかけが何であるのかを明らかにすることで、新たな病態解明の軸を構築することを目指します。

【成果と展望】

心臓中には白血球の一種であるマクロファージが常在しており、タンパク質が分泌されて心筋に作用することで、正常な心臓の電気伝導が維持されていると考えられる。心臓マクロファージが正常に働かず蛋白分泌に障害が起これば、不整脈が起これやすい状態になる。筋ジストロフィー疾患モデルマウスは交感神経刺激薬により心室性不整脈を起こす。このマウスの心筋では、電気の通り道であるギャップ結合の構造に異常が起これていることが知られているが、今回心臓マクロファージが分泌する蛋白を補充することでこのマウスのギャップ結合の構造が改善することが分かった。このことは筋ジストロフィー疾患モデルマウスの心臓マクロファージ機能が低下していることを示唆する所見であり、今後このマウスの解析を通して心臓マクロファージ機能の維持に必要な因子を検討する予定である。

重症不整脈を起こすきっかけとなる状態を明らかにするため、心臓ストレスを受容する神経節について遺伝子解析を行った。また、心不全モデルマウスの脳を透明化し活性化神経、血管構造の変化を網羅的に解析した。今後、神経活動のカルシウムイメージング、電気生理学的な神経活動測定及び神経電気刺激による神経機能の解析を行うこと

で、重症不整脈が起これる時の神経免疫ネットワークのダイナミクスを明らかにすることを予定している。



目指している成果

- ・重症不整脈の起これやすさを規定する神経・免疫ネットワークの機序の解明
- ・重症不整脈を引き起これすきっかけとなる神経細胞集団の同定
- ・重症不整脈出現時の神経・免疫ネットワークの活動の解析
- ・重症不整脈に対する脳脊髄を含む神経・免疫ネットワークによる制御機構の解明

患者さんに届けたいこと

心不全の主な死因となる重症不整脈に対して、現在カテーテル治療や植込み型除細動器といった治療が行われています。重症不整脈が起これる機序を神経・免疫ネットワークの観点から解明することで、新たな診断・治療法を開発することを目指しています。

脂肪酸組成制御による 生活習慣病の新規治療理念確立と核酸医薬開発

島野 仁

国立大学法人筑波大学

島野仁¹、松坂賢¹、斯波真理子²、和田郁人³

¹ 筑波大学、² 大阪医科薬科大学、³ リードファーマ株式会社

研究概要

肥満や糖尿病などを基盤とする非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の罹患率が急増しており、その治療法の確立が喫緊の課題です。NASHの特徴は肝細胞への脂質の過剰蓄積とそれによる肝細胞障害、炎症、線維化であることから、その根本的な予防や治療のためには脂質代謝を新しい視点から解明し、その制御法を開発することが重要です。本研究では、非必須脂肪酸の炭素数 16 から 18 への伸長を司る酵素 Elovl6 の阻害による脂肪酸組成変化が NASH の発症・進展を抑制することを実証するとともに、Elovl6 に対する優れた核酸医薬品を創製し、新しいコンセプトに基づいた NASH 治療薬を開発することを目的とします。

【成果と展望】

これまでに我々は、飽和および一価不飽和脂肪酸の炭素数 (C)16 から C18 への伸長を司る脂肪酸伸長酵素である Elovl6 を同定し、Elovl6 欠損マウスや肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスを用いて、C18 脂肪酸の減少や C16 脂肪酸の増加などの脂肪酸組成の変化が、肥満にともなうインスリン抵抗性の改善、2 型糖尿病の発症抑制、動脈硬化の抑制、NASH における炎症・線維化の抑制など、様々な脂質蓄積に関連した生活習慣病の発症を抑制し、病態を改善することを報告してきました。

また、脂肪肝ではミトコンドリアの形態や機能に異常が生じることが知られていますが、脂肪肝を発症する遺伝性肥満モデルマウスの肝臓において Elovl6 を欠損させるとミトコンドリアのリン脂質の脂肪酸組成が変化し、脂肪肝にともなうミトコンドリアの形態異常および機能障害を改善することを見出しました。

さらに、我々が独自に開発した 4 週間でヒト病態を模倣する NASH モデルマウスを用いて、Elovl6 の欠損が NASH における炎症および線維化を抑制することを確認しました。

今後、Elovl6 の欠損が単純性脂肪肝から NASH への進展を抑制する分子機序の解明を目指します。また、Elovl6 に対する優れた核酸医薬品を開発し、上記 NASH モデルマウスを用いて Elovl6 阻害の NASH 治療に対する有効性を検証します。



- ・Elovl6阻害によるNAFLD/NASH病態の改善の実証と分子メカニズムの解明
- ・抗Elovl6核酸医薬による新規NASH治療法開発

目指している成果

- ・肝臓に蓄積する脂質の質の制御による NASH 病態の改善の実証
- ・Elovl6 に対する優れた核酸医薬品の創製
- ・新しいコンセプトに基づいた NASH 治療薬の開発

患者さんに届けたいこと

個別の病態改善薬が検討されるも未だ有効性が不十分な NASH 薬物療法に対して、「脂肪酸組成の制御により病態形成の環境そのものを調節する」という新しいアプローチにより、NASH の有効な治療法を開発したいと考えています。

エピゲノム編集とシングルセル解析を統合した シース探索による心不全の新規治療法開発

小室 一成

東京大学医学部附属病院

小室一成¹、野村征太郎¹、伊藤正道¹、候聡志¹

¹ 東京大学医学部附属病院

研究概要

我々はこれまで、心筋の DNA 損傷が心不全の原因であり、それを減弱させることで心機能を改善できることを示してきた。我々はまた、ヒト iPS 細胞およびマウス個体を用いて CRISPRi/a によって網羅的に遺伝子機能を解析するシステムを開発してきた。そこで本研究では、ヒト iPS 心筋・マウス個体の CRISPRi/a システムによって心筋細胞における DNA 損傷修復を制御するネットワークを解明し、それを制御する DNA 損傷修復遺伝子治療法の開発を目指している。そして、その治療の心不全改善効果を検証するとともに、その背景に存在する分子機序の解明も同時に進めている。

【成果と展望】

研究開発項目 1. CRISPRi iPS 心筋を用いた DNA 損傷制御遺伝子の網羅的同定とその機能解析

gRNA 依存的に標的遺伝子をノックダウンできる dCas9-KRAB を恒常的に発現する CRISPRi iPS 細胞およびその分化心筋細胞を用いて、標的遺伝子を gRNA に組み込んで細胞内に導入すると、対象とする遺伝子の発現を強く抑制できることを検証した。続いて、DNA 損傷経路を制御する遺伝子を網羅的に標的とした gRNA ライブラリを準備して上記のシステムに導入し、gH2A.X 蛍光強度および p53/p21 発現を指標としたハイスループット・イメージングコンテンツによって、各遺伝子が DNA 損傷応答に与える影響を網羅的に解析した。

我々はまた、DNA 損傷が疾患発症に関わる心房細動を対象に (Zhang et al. Nat Commun. 2019)、約 20 万人 (心房細動患者を含む) のゲノム解析を実施して心房細動の発症に関連する遺伝子領域を同定し、その領域を制御する転写因子 ERRg を同定した。iPS 心筋に ERRg 阻害薬を添加すると、心房細動関連遺伝子の発現が減弱し、心筋収縮および拍動が不整になり、カルシウムハンドリングにも異常が生じた (Miyazawa, Komuro et al. Nat Genet. in press)。さらに心房細動関連遺伝子と DNA 損傷の関連について追加の検討を進めている。

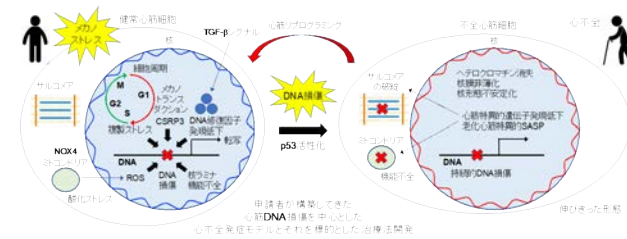
研究開発項目 2. in vivo Perturb-seq による DNA 損傷制

御遺伝子の網羅的機能解明

本年度は、研究開発項目 1 の成果に基づいて、DNA 損傷修復の制御遺伝子に対して gRNA ライブラリを作製している。次年度以降に、心筋特異的 CRISPRi (機能喪失型) と CRISPRa (機能獲得型) マウスの心筋に導入し、シングルセル RNA-seq によって個々の遺伝子の機能喪失および機能獲得が DNA 損傷およびそれと関係する遺伝子発現にいかに関与を与えるかを明らかにする。

研究開発項目 3. DNA 損傷修復治療で誘導される分子機序の解明

次年度以降にエピゲノム解析技術をシングルセル RNA-seq 解析と統合して、DNA 損傷修復を制御する遺伝子による治療がいかに関与するゲノムワイドな DNA 損傷修復に影響を与えるか、そしてその下流として個々の遺伝子の転写にいかに関与を与えるかを iPS 心筋およびマウス心筋において明らかにする。



目指している成果

- ・心筋（ヒト iPS 心筋およびマウス心筋）における DNA 損傷制御機序の網羅的な解明
- ・DNA 損傷修復を標的とした治療法開発
- ・DNA 損傷修復治療で誘導される分子機序の解明

患者さんに届けたいこと

心不全になると心臓のポンプ機能が低下して命が脅かされるのですが、これまで心不全がなぜ発症するか、わかりませんでした。我々は、心臓を構成する心筋細胞の核の中にある DNA に傷が溜まっていくと心不全を発症することを明らかにしてきました。この研究では、心筋細胞の DNA の蓄積した傷を綺麗に取り去る治療法を開発し、多くの心不全患者さんを救命できるようにしたいと考えています。

腸内細菌叢制御による 糖尿病老化関連疾患の新規治療法の研究開発

坊内 良太郎

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

坊内良太郎¹、添田光太郎¹、小林直樹¹、大柳一¹、大杉満¹、梶尾裕¹、植木浩二郎¹

¹ 国立国際医療研究センター

研究概要

世界随一の超高齢社会であるわが国において、認知症やサルコペニア等の老年症候群は医療が解決すべき大きな課題である。特に糖尿病では、骨格筋等におけるインスリンシグナルの減弱を介し老化を促進するため、糖尿病における老化の抑制は重要な意義を有する。

本研究開発では、糖尿病患者から収集した血液や糞便検体を使用して、腸内細菌叢や代謝産物、遺伝情報等を統合的に解析することにより、糖尿病による自律神経障害に起因する腸内細菌叢異常が老年症候群の発症・進行に関与するとの仮説を検証する。また、この結果を踏まえマウスでの糞便移植実験を行い、糖尿病患者における老年症候群の発症・進行を予防・改善する新規治療方法を開発することを目指している。

【成果と展望】

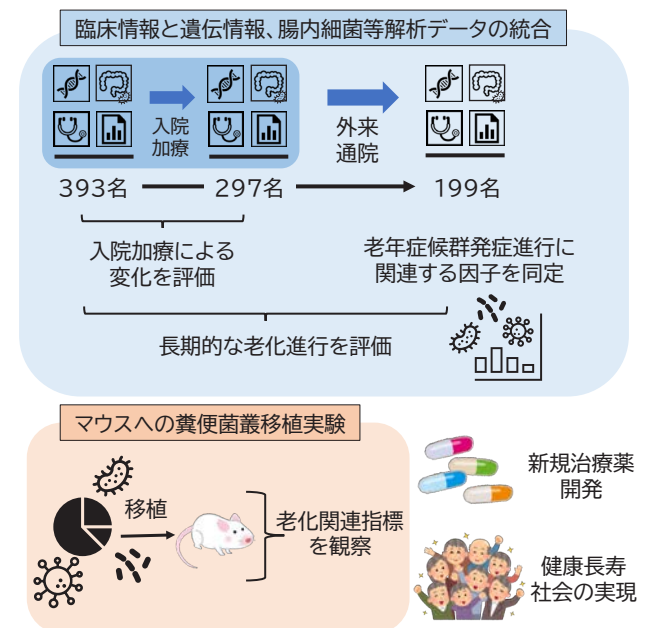
今年度は、2018 年 1 月から 2021 年 5 月に当施設 (国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科) に入院した患者 計 393 名 (平均 64 歳、男性 226 名。1 型糖尿病 44 例、2 型糖尿病 307 例、非糖尿病患者 (内分泌疾患) 11 例) から収集した糞便、血液の処理を行い、糞便メタゲノム解析・メタボローム解析、全ゲノム解析、血中トランスクリプトーム解析を実施し、本年度末までにデータベース登録を完了予定である。また、糖尿病合併症や治療内容等の病歴や認知機能低下や筋力低下、フレイル等に関する検査結果、治療内容といった臨床情報を電子カルテから収集し、データベースを作成した。

糞便や血液の各種解析結果が得られた後、これらを臨床情報と統合して解析することによって、老年症候群の発症進行に特徴的な菌叢や糞便中の代謝物を同定することを目指す。全 393 例のうち 297 例では入院時にペアで糞便サンプルがあり、入院中の糖尿病に対する集約的な治療 (糖尿病薬、食事・運動療法) により、ごく短期間でも腸内細菌叢が変化することを探索的な解析で見出し、集団全体での評価を今後行う予定である。

次年度以降、長期追跡が可能な症例を対象とし、サルコペニア、フレイル、認知症に関する臨床的評価、糞便および血液の採取を行い、腸内細菌叢や糞便メタボローム、血中トランスクリプトームの経時的な変化と、老化進行の関

連を検討し、老年症候群の発症・進行に促進的または抑制的な糞便代謝物等の同定を試みる。

さらに、糖尿病モデルマウスの糞便菌叢移植実験等を通じて、上記検討で同定された因子の制御が糖尿病患者における老年症候群の発症・進行を改善する新規治療法となりうるかを検証する。



目指している成果

- ・老化関連疾患の高品質な臨床情報に紐づいた糖尿病患者のゲノム・オミックスデータベースの構築
- ・糖尿病の老化制御に関わる腸内細菌叢、糞便代謝物、血中トランスクリプトミクスの同定
- ・腸内細菌叢制御を介する糖尿病老化の新規治療法の開発

患者さんに届けたいこと

現在まで、糖尿病の老化のメカニズムは明らかでなく、糖尿病の老化を抑制できる治療法も確立していません。本研究では、糖尿病をもつ人を対象に、老化に関係する腸内環境を同定し、腸内細菌やその代謝物の制御を介する新たな糖尿病の老化の治療法の開発を目指します。

高血圧発症予防に向けた 先制保健介入モデルの開発

福田 治久

国立大学法人九州大学

福田治久¹、後藤健一¹、清原康介²、小野玲³、大野幸子⁴、上田瑛美¹

1 九州大学、2 大妻女子大学、3 国立健康・栄養研究所、4 東京大学

研究概要

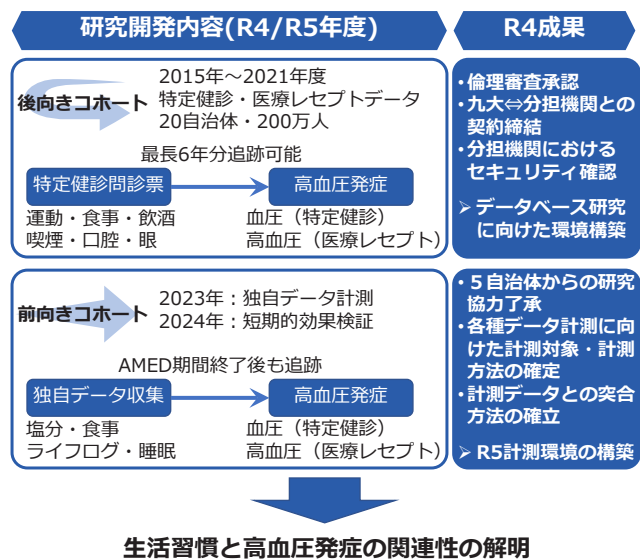
本研究開発課題の目的は、高血圧発症と関連する生活習慣を明らかにし、生活習慣から将来の高血圧発症を予測可能なリスクモデルを開発することである。そのために、20自治体以上・200万人以上を対象にしたLIFE Studyのデータベースを用いて、運動、栄養、飲酒、喫煙、睡眠、ストレス、口腔状態および眼底状態などの生活習慣や健康状態と高血圧発症との関連性を解明可能なリスクモデルを構築する。生活習慣データ収集には、アプリやデバイスも活用する。このリスクモデルを、市民向けのPHRアプリなどに実装することで、高血圧発症予防に向けた社会実現を目指す。

【成果と展望】

本研究は20自治体以上・200万人以上を対象にしたLIFE Studyのプラットフォームを活用して実施するものである。そのため、分担研究機関と九州大学との間でのデータ利用に関する覚書の締結、倫理審査承認の取得、分担研究機関における情報セキュリティ体制の確認など、研究実施のための環境整備を行った。今後、分担研究者にLIFE Studyの解析用データを提供し、2015年度～2020年度における6年間の特定健診データ・医療レセプトデータから、生活習慣と高血圧発症との関連性について解析を行う予定である。

また、令和5年度からアンケート調査による塩分摂取データ、fitbitを使用したライフログ、睡眠計測デバイスを使用した睡眠データ、アプリを使用した栄養データを収集予定である。そのため、LIFE Study参加自治体から研究協力依頼を行い、5自治体からデータ計測に関する了承を得た。これら自治体を対象に、計測対象・計測方法について協議した。また、本計測によって収集する詳細な生活習慣データと特定健診データ・医療レセプトデータを統合する仕様を固めることができた。それにより、令和5年度に詳細な生活習慣データを取得し、生活習慣と高血圧発症との関連性のエビデンスを補強する解析を予定している。

このように、本研究開発課題の第1の目的である生活習慣と高血圧発症との関連性の解明に向けた研究実施環境の整備を完了し、データ解析可能な状況に到達している。今後、分担研究者が専門とする各生活習慣を対象に解析を進め、高血圧発症の予測モデル開発に向けて着実に進めていく。



目指している成果

日々の生活習慣から将来の高血圧発症を予測可能なリスクモデルを構築し、当該モデルを実装した市民PHRアプリ基盤を開発する。また、当該アプリを用いた生活習慣の改善がなされることで、将来的な高血圧発症患者数の減少をめざす。

患者さんに届けたいこと

高血圧は自覚症状がほとんどないために、発症予防のために生活習慣を見直す機会を得ることが難しいです。本研究により、高血圧の発症リスクを持続的に可視化できるPHRアプリが開発されることで、一人ひとりが適切な生活習慣を行うモチベーションを持続できるようになることを目指しています。それにより高血圧発症予防に貢献したいと考えています。

代謝産物センサー分子を標的にした 糖尿病・肥満関連疾患の包括的な治療体系の構築

関谷 元博

筑波大学

関谷元博¹

1 筑波大学 医学医療系

研究概要

肥満、糖尿病といったメタボリックシンドロームの病態の分子生物学的な理解はインスリンなどのホルモンの作用の理解に基づくものが中心でした。しかしながら例えばインスリンの作用の増強は血糖値を下げますが、肥満や脂肪肝を助長してしまうような負の側面もあり、臨床の現場を中心に新しい考え方に基づく治療法の必要性が示唆されていました。

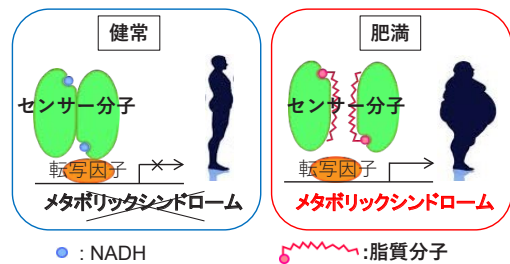
本研究では新しく同定された代謝産物センサー分子を中心に代謝の視点からこうしたメタボリックシンドロームの病態を見直し、従来になかった考え方を創出します。またこうした科学的な理解に基づき、画期的な治療薬や診断法の開発を試みます。

【成果と展望】

肝臓を研究対象に出発した本研究ですが、多彩な臓器、細胞でそれぞれの臓器、細胞に特有のメカニズムでメタボリックシンドロームの病態に強く関与していることを分子生物学的なアプローチで明らかにしてきています。同時にほぼすべての臓器・細胞で共通して観察されるような代謝への関りも見えてきています。そして本研究はメタボリックシンドローム以外の疾患、病態にも深く関わっていること、幅広い領域の疾患の理解と治療応用に結び付けられる可能性も明らかになってきました。こうした基盤に基づき、来年度以降さらなる分子メカニズムの理解とそれに基づいた治療法の開発を複数の角度から重点的に行う予定です。

また本研究では新しい診断法の開発も行っており、本年度の研究でこの新しい診断法が糖尿病の治療経過において応用できる可能性が見えてきています。こうした可能性を確実なエビデンスとして構築し、新しい科学的な理解を得るだけでなく、治療薬や診断といった患者さんに直接届けられるような医療応用の点を重視して来年度以降も開発

を続けます。とりわけ治療においては上述の通り既存の治療にはいくつかの限界がありました。本研究成果は従来の治療薬では対応が難しかった根本的なメタボリックシンドロームの治療に結び付けられる可能性があり、研究をさらに進めます。



代謝産物センサー分子はそのポケット構造に健康人ではNADHと呼ばれる代謝産物を収容しています(左図)。その際は2つの代謝産物センサー分子が結合して(二量体化)、特定の転写因子に結合してメタボリックシンドロームの発症を防いでいます。一方肥満になると特定の脂質の増加があり、これがそのポケット構造に入り込み、同分子が機能しなくなります(右図)。本研究ではこの分子を中心に画期的な治療薬および診断法の開発を行います。

目指している成果

- ・代謝の視点を軸にした新しいメタボリックシンドロームの病態の理解
- ・メタボリックシンドロームの根本的な治療効果を期待した新しい治療薬の開発
- ・この新しい理解に基づく新しい診断法の確立

患者さんに届けたいこと

これまでたくさんの患者さんの診療を任せていただいて、今ある治療薬の限界に患者さんと一緒に悩んできました。また治療薬だけでなく診断法も限界があり、それぞれの患者さんに本当は個別の対応をするのが望ましいのに画一的な対応になってしまっていることがありました。本研究はそうした現場での悩みを解決しようとする科学的な試みです。

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するバイオマーカーの開発を目的として、アレルギー疾患対策法案の各都道府県のアレルギー疾患診療拠点等を含む多施設共同で、生物学的製剤の投与前に患者を登録して血清を成育バイオバンクに送付し、患者の臨床症状を評価して有効性を判定する前向き観察研究を行う。各種サイトカイン・ケモカインの他、各種気道構成細胞を試験管内で培養し、炎症刺激で誘導される分子群等からバイオマーカーの候補分子を探索し、患者血清で検証を行う。

[成果と展望]

患が極端に減少し、気管支喘息の増悪が起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、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。

び 2024 年度に慢性心不全患者に対して、本運動支援プログラムのプロトタイプを用いて、無作為比較試験を行うことで、臨床的に意味のある身体活動量の増加や生活の質の改善が得られるかを検討することを予定している。

運動支援プログラム

有酸素運動・レジスタンス運動の支援



The diagram illustrates the relationship between AMED, the National Institute for Advanced Industrial Science and Technology (AIST), and the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) in the context of the National Allergy Clinical Research Center (NACRC).

AMED (Ministry of Health, Labour and Welfare) is shown at the top, connected to the **研究開発代表者** (Research Development Representative) box. The representative is identified as **国立成育医療研究センター 松本健治** (National Institute of Child Health and Development, Kenji Matsumoto).

The **研究開発代表者** box is connected to the **成育バイオバンク** (Child BioBank) box. The connection is labeled **「倫理申請 成育バイオバンク管理体制整備 アレルギー疾患医療拠点病院 連携、検体収集体制の整備 In vitro実験によるバイオマーカー探索および、検体での検証」** (Ethical application, Child BioBank management system improvement, Allergy disease medical base hospital cooperation, specimen collection system improvement, In vitro experiment for biomarker exploration and verification using specimens).

The **成育バイオバンク** box is connected to the **研究開発分担者** (Research Development Contributor) box. The connection is labeled **試料の提供** (Specimen provision). The contributor is identified as **全国の各都道府県のアレルギー疾患診療拠点病院および各都道府県の大学病院呼吸器内科・小児科等、気管支喘息診療の専門機関** (Allergy disease medical base hospitals and university hospitals in each prefecture, respiratory medicine, pediatrics, etc., specialized institutions for asthma treatment).

The **研究開発分担者** box is connected to the **研究開発分担者** (Research Development Contributor) box. The connection is labeled **データの共有** (Data sharing). The contributor is identified as **国立相模原病院 関谷潔史** (National Saitama Hospital, Kiyoshi Sekiya).

The **研究開発分担者** box is connected to the **「アレルギー疾患医療拠点病院 連携、検体収集体制の整備 バイオマーカー探索・検証」** (Allergy disease medical base hospital cooperation, specimen collection system improvement, biomarker exploration and verification) box. The connection is labeled **試料の提供** (Specimen provision).

The **研究開発分担者** box is connected to the **「アレルギー疾患医療拠点病院 連携、検体収集体制の整備 バイオマーカー探索・検証」** box. The connection is labeled **データの共有** (Data sharing).

The **研究開発分担者** box is connected to the **「アレルギー疾患医療拠点病院 連携、検体収集体制の整備 バイオマーカー探索・検証」** box. The connection is labeled **データの共有** (Data sharing).

目指している成果

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を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。

心不全の治療の1つに運動療法があります。既存の方法では、在宅でどのくらい活動しているか不明でしたし、全国で均一な運動療法を支援することができていませんでした。本プロジェクトを通して、多くの国民に有効かつ患者さんが主体的に参加できる運動プログラムを届けたいと考えております。

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、河野浩浩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】

PACI 終了時の生後28週に実施した鶏卵負荷試験では積極治療群が有意に鶏卵アレルギーの割合が少なく、早期積極介入により鶏卵アレルギー発症を抑制することができた。成果論文：JACI. 2023(PMID: 36963619)

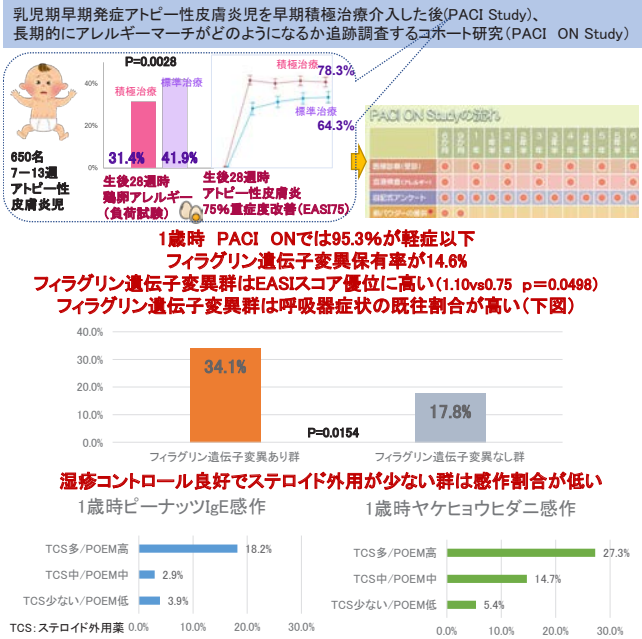
2022年12月末時点で、PACI ON登録数589名、最初の登録児は5歳のフォローアップが終了している。成育一般外来登録者数は、270名、成育外の全国の乳児期早期湿疹発症コホートの登録数は200名であった。2021年6月までの固定データの間中解析において、PACIONコホートでは、1歳時は99.3%がADのコントロールレベルが正常・ほぼ正常・軽症でコントロール良好に維持できていた。全国の湿疹コホートでは、軽症以下は95.3%であったことから、PAICONコホート参加者の方が良好なコントロールが得られていた。

フィラグリン遺伝子変異については、PACI ON参加者の322人の解析が終了した。変異保有率が14.6%であった。1歳時のEASIは、全体としてほとんどが良好なコントロールが得られていたが、フィラグリン遺伝子変異群は有意に重症度スコアが高く（平均値、1.10 vs. 0.75, p=0.0498, by Mann-Whitney U test）、湿疹のコントロールレベルに影響する可能性が示唆された。また、呼吸器症状の既往の有無もフィラグリン遺伝子変異群で有意に割合が高く、アレルギーマーチの症状出現にも影響している可能性が示唆された。

PACI ON参加者を1歳時の湿疹のコントロールとステロイドの塗布頻度で3群に分けて感作の比較をしてみると、ス

テロイド外用薬が少なく、POEMも低い児は、ステロイド外用薬が多く、POEMも高い児と比較して、卵白、牛乳、小麦、ピーナッツ、ダニ感作の割合が少なかった。良好な湿疹のコントロールにより経皮感作を抑制できる可能性が示唆された。

成果論文：J Dermatol Sci. 2023(PMID: 3673728)



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、猪又直子¹、久保田馨²、五野貴久²、奥川周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、山口由衣⁹、新原寛之¹⁰

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、9 横浜市立大学、10 島根大学

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治療中に免疫機能の回復に伴い、感染症や自己免疫疾患などの炎症性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(non-HIV IRIS)を発症する。発症を予知し、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、糖尿病治療薬の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、制御性T細胞、好中球/リンパ球比(NLR)、各種サイトカインパネル、ヘルペス属ウイルスを候補としてnon-HIV IRISの診断・発症予知に有用なバイオマーカー開発をめざす。

【成果と展望】

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研究を行った。免疫チェックポイント阻害薬(ICI)治療中の患者284例についてirAE発症群102例と非発症群182例を比較した。irAE群は非発症群に比しICI投与開始前にbody mass indexが高く、irAE発症時に好酸球数が多く、好酸球数148/ μ l以上でirAEに対するodds比3.93(2.28-6.78), p<0.001であった。irAEを生ずる障害臓器別に検討すると内分泌障害ではICI投与開始前で年齢が高く、女性に多く、BMIが高く、リンパ球数と好酸球数が高く、NLRとPLRが低かった。消化器障害では女性に多く、ICI投与開始前で血小板数が低かった。皮膚障害では発症時に好酸球数が高く、CRPは低かった、呼吸器障害ではBMIが高く、発症時に好酸球数、単球数、CRPが高かった。

DPP4阻害薬による水疱性類天疱瘡についてサイトカインバイオマーカーを検討した。DPP4阻害薬中止後に臨床症状の増悪や感染症などIRIS事象を生じた群ではDPP4阻害薬中止前値に比較しIFN- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-10、IP10が有意に上昇した。一方DPP4阻害薬中止後に自然軽快した群ではこれらのサイトカインの上昇はなかった。上記のサイトカインがIRIS事象のバイオマーカーとなる可

能性が示唆された。

薬剤性過敏症症候群、ステロイド薬減量中の膠原病・自己免疫疾患についてもIRISのバイオマーカーを検討中である。

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)のカットオフ値を発表、サイトカインバイオマーカーとしてIFN- α 、IL-10を発表
- ・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論文発表した

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-4阻害薬による水疱性類天疱瘡を対象とし、前向き研究によりIRIS発症を予測するバイオマーカーを開発する

- ➡前向き研究により制御性T細胞数、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、各疾患群の特徴を比較し、共通項、相違項を明らかにする

- ➡IRIS発症を予測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、各疾患群を比較し、共通項、相違項を明らかにする

将来目標

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

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 と免疫関連有害事象との病態比較
- ・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予測・診断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周知することによって、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の投与中に感染症や免疫関連疾患など様々な副作用を生じた場合に適切な治療が受けられるよう、その診断に必要な検査方法の確立を目指して研究を進めます。

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

橋本 求

公立大学法人大阪 大阪公立大学

橋本求¹、鳥井美江²、大西輝²、田中真生²、森信暁雄²、魚住龍史³、荒井秀典⁴、蛭名耕介⁵、沖田康孝⁵、秦健一郎⁶、孫瑛洙⁷、原良太⁸、片山昌紀⁹、山田啓貴¹⁰、岡野匡志¹、山田真介¹、今井匠¹

1 公立大学法人大阪 大阪公立大学、2 国立大学法人 京都大学、3 国立大学法人 東京工業大学、4 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター、5 国立大学法人 大阪大学、6 学校法人 大阪医科薬科大学、7 学校法人 関西医科大学、8 公立大学法人 奈良県立医科大学、9 日本赤十字社 大阪赤十字病院、10 国立大学法人 神戸大学

研究概要

関節リウマチ（RA）患者は炎症性サイトカインなどの影響でサルコペニアの合併率が高く、要介護に陥るリスク要因となっている。運動療法是サルコペニアを改善させる可能性があるが、RA 患者では関節破壊を進行させるリスクも考えられるため、個別化した運動療法の確立が望まれている。本研究では、サルコペニアの高リスクを有する RA 患者に対し個別化した運動療法を実施するランダム化比較試験を行い、運動療法によるサルコペニア改善に関するエビデンスの確立をめざす。さらに、“運動のもつ抗炎症作用”に着目し、分子標的薬で寛解または低疾患活動性を達成した患者に対し個別化した運動療法を実施することで、分子標的薬の減薬寛解が達成しやすくなるかも検討する。

【成果と展望】

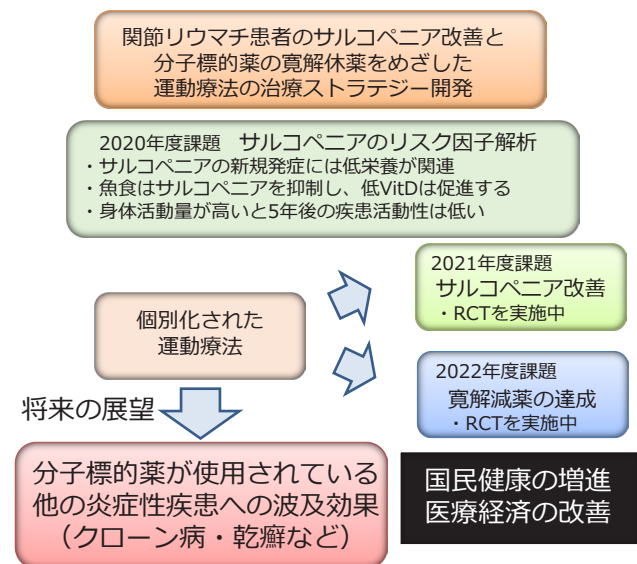
2022 年度は、課題 1 で構築した個別化運動療法プログラムを用いて、課題 2「個別化運動療法によるサルコペニア改善評価」と、課題 3「個別化運動療法による分子標的薬の減薬達成評価」に関する 2 つのランダム化比較試験（RCT）を行った。

課題 2 では、60 ～ 85 歳のサルコペニアの高リスクを有する RA 患者を対象とし、4 か月間個別化運動療法を実施し、介入群と非介入群の間での 4 か月後の身体機能（SPPB という指標で評価する）を主要評価項目とする RCT を行った。2021 年 12 月に倫理審査の承認を受け、目標症例数 128 例（脱落率 20% 見込みで 160 名）として研究を開始した。新型コロナウイルス感染症の蔓延により身体接触を伴う運動療法研究への参加拒否が相次ぎ患者リクルートに時間がかかったが、参加者の脱落率は極めて低かったため、目標症例数は達成できる見込みである。RCT のプロトコル論文を投稿し、全患者の観察期間終了後に本解析を行う予定である。

課題 3 では、分子標的薬（生物学的製剤または J A K 阻害薬）を使用し寛解または低疾患活動性を達成し、分子標的薬の減薬（投与量の 2/3 以下の減量または投与期間の 3/2 以上の延長）を開始した RA 患者に対し、個別化

運動療法を実施し、介入群と非介入群で 4 か月後の疾患活動性と減量下での寛解または低疾患活動性の維持割合を比較する。2022 年 10 月に倫理審査の承認が得られ、7 施設で研究を実施中である。

本研究プロジェクト



目指している成果

- RA 患者に対す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
- 個別化運動療法による RA 患者のサルコペニア改善に関するエビデンスの創出
- 寛解または低疾患活動性を達成した RA 患者を対する個別化運動療法による分子標的薬の減薬達成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。

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

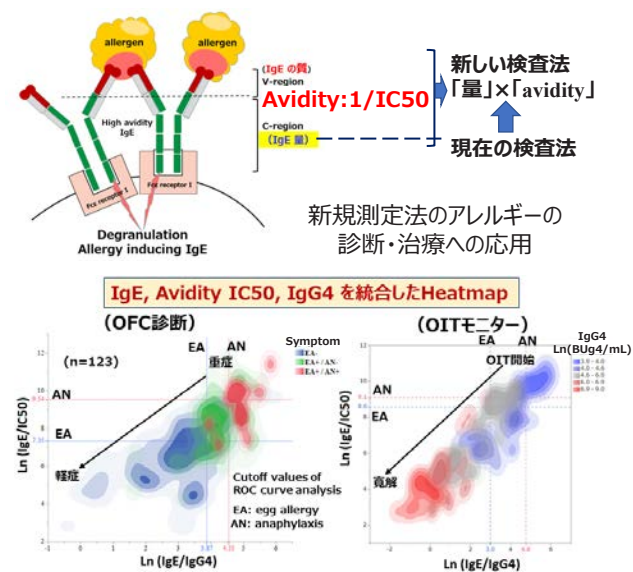
従来の特異的 IgE 抗体価は、抗体の定常部認識 2 次抗体で抗体「量」のみを測定し、可変部が担う抗原結合親和性（avidity）の「質」を測定していなかった。本研究では、新規抗体価測定法として、抗体「量」×「抗原結合親和性」を DCP チップで定量測定して、OFC 診断と OIT モニターの精度向上を試みた。これまでの解析から、アレルギー・症状発現の有無は sIgE、sIgE avidity（1/IC50）、sIgG4 値が複合的に影響しあって決定されることから、患者データを sIgE/IC50 と sIgE/IgG4 で 2 次元表記することで、複合状態が 1 本の帰帰直線上で理解可能となった。即ちアレルギーの現在位置の把握が可能となり、診断・治療と予後予測に有用と判断した。

【成果と展望】

DCP チップを用いた新規抗原結合親和性抗体価測定法の抗体「量」×「抗原結合親和性（avidity）」の有用性を、1) 乳児期の食物アレルギー発症前診断、2) 食物負荷試験前の「Gateway 精密検査」によるアレルゲン感作小児の OFC アウトカムの予測、3) OIT 実施者のモニターとその効果判定、4) 動物モデルで抗原結合親和性とクラススイッチ発現機構の解析を進めた。その結果、アレルギー状態は sIgE、sIgE avidity（1/IC50）、sIgG4 値の 3 種のパラメーターが複合的に影響しあって病態を形成していることが明らかになった。これら 3 種のパラメーターの組み合わせの中で、sIgE/IC50（抗原結合親和性抗体価）と、sIgE/IgG4（高抗原結合親和性エピトープを共有する 2 種の Ig サブクラス）の 2 変数で 2 次元表記することで高い診断性能を有することが示された。ままとりの良い帰帰直線（95% 信頼区間が狭い）から、アレルギー状態の現在位置が把握可能となり、診断・治療と予後予測に有用と判断された。またこれらの組み合わせはクラススイッチの進行機序からも矛盾しないと判断され、今後 OFC アウトカムの予測、OIT 実施者のモニターの効果判定に使用して、有用性が確認されると推定している。上記のパラメータに

よる 2 次元表記の判定法を診断・治療に利用した試みはこれまでに報告がなく、今後の実装性の評価が期待される。

新規抗原結合親和性sIgE抗体価：「量」×「avidity」の有用性



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原結合性抗体価測定法の IgE 抗体「量」×「抗原結合親和性（avidity）」の有用性を検証した。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 Standley¹

¹ 大阪大学

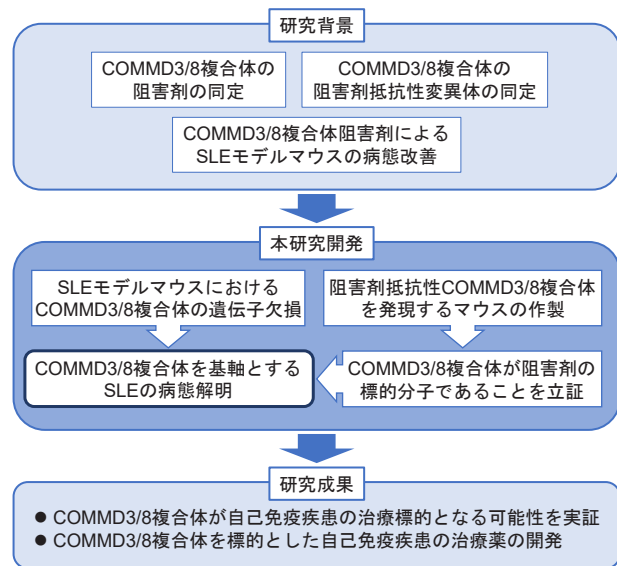
研究概要

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薬の開発につながる。

【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 複合体の遺伝子を欠損させることにより、SLE モデルマウスの病態が改善されたことから、COMMD3/8 複合体が SLE の病態に関与していることが示唆された。我々は本研究に先立って COMMD3/8 複合体の阻害剤（化合物 X）を同定し、化合物 X が SLE モデルマウスの病態を改善することを見出していた。化合物 X に抵抗性を示す変異 COMMD3/8 複合体を発現する SLE モデルマウスでは、化合物 X による病態改善効果が消失したことから、化合物 X が COMMD3/8 複合体を主要な標的分子として作用していることが確認された。これらの結果から、COMMD3/8 複合体が SLE の治療標的となる可能性が示された。さらに我々は、COMMD3/8 複合体の機能抑制により SLE モデルマウスの病態が改善されるメカニズムの解明を進める過程で、COMMD3/8 複合体の遺伝子の欠損または阻害剤の投与により、SLE の病態の形成に関与することが示唆されている特定の免疫細胞の産生が抑制されることを見出した。今後は、この免疫細胞の産生における COMMD3/8 複合体の役割を解明することによって、COMMD3/8 複合体を標的とした SLE 治療薬

の想定される作用点を明らかにする。本研究の成果は、これまででない作用機序を有する SLE 治療薬の開発につながると期待される。



目指している成果

自己免疫疾患の病態が形成される上で COMMD3/8 複合体がどのような役割を果たすのかを明らかにする。さらに、既に我々が取得している COMMD3/8 複合体の阻害剤を基点として、COMMD3/8 複合体を標的とした自己免疫疾患の新たな治療薬を開発する。

患者さんに届けたいこと

近年、自己免疫疾患に対する治療薬が続々と開発されているが、疾患によってはその効果は必ずしも十分ではない。本研究は新たな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つながり、従来の薬剤では成し得なかった自己免疫疾患の治療に資するものである。

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・教授

高柳広¹

¹ 東京大学・大学院医学系研究科

研究概要

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

【成果と展望】

線維芽細胞は、体の構造を支持する細胞と考えられてきたが、近年組織破壊型や炎症型などの悪玉タイプの細胞が存在し、疾患形成における重要性が注目されている。今年度は滑膜線維芽細胞において新規エンハンサー領域に結合し RANKL や軟骨を破壊するたんぱく質の発現を誘導する主要な遺伝子として ETS1 を同定した。滑膜線維芽細胞のみ ETS1 を欠損させたマウスを新たに作製し、関節炎を誘導すると炎症には影響がないものの骨と軟骨の破壊が共に抑制されたことから、ETS1 が骨・軟骨を破壊する組織破壊型の滑膜線維芽細胞の機能や運命決定を司る遺伝子であることが明らかとなった。さらに ETS1 は腸炎やがんの病態形成に関わる組織破壊型の線維芽細胞サブセットにも高く発現しており、さまざまな疾患に関わる可能性が示唆され、悪玉の線維芽細胞を標的とした治療法の開発に大きく貢献するものと期待される（Yan et al, *Nat Immunol* 2022）。また関節リウマチにおける免疫細胞・滑膜線維芽細胞・骨の三者作用の重要性を提唱した総説が当該領域で最も権威のある雑誌に掲載され、専門家からも高い評価を得た（Komatsu and Takayanagi, *Nat Rev Rheumatol*, 2022）。RANKL には膜型と可溶型の 2 つのフォームが存在するが、今後は膜型と可溶型それぞれの RANKL の関節

破壊における重要性の証明や ETS1 阻害剤による骨破壊抑制の検討を通して画期的な関節リウマチ骨破壊治療法の確立に繋げる。

1. 骨破壊性滑膜線維芽細胞がつくられるしくみの解明

- ◆関節リウマチの骨破壊を誘導する、組織破壊型の滑膜線維芽細胞をつくる遺伝子ETS1を同定し、滑膜線維芽細胞のETS1を欠損させると関節炎の骨と軟骨の破壊が共に抑制されることを発見
- ◆関節リウマチだけでなく、腸炎やがんなどをはじめとするさまざまな疾患において、組織破壊型の線維芽細胞に基づく病態の理解に大きく貢献することに期待

2. 膜型・可溶型RANKLの骨破壊における病理的意義の解明

RANKL/RANKシステムの局所制御の重要性を生体レベルで証明→膜型RANKLの関節破壊における重要性を示唆
独自の遺伝子改変マウスの作製・解析による病理的意義の解明へ

治療標的・バイオマーカーとしての治療・診断法の開発

**骨破壊性細胞を特異的に阻害・除去する
画期的なRA骨破壊治療法の確立へ**

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、松本功⁵、三村俊英⁶、中島裕史⁷、田中栄¹、鈴木勝也⁸、梅澤夏佳⁹、田村直人¹⁰、吉田健¹¹、森信暁雄¹²、田中良哉¹³、鈴木亜香里²、鈴木穰¹、西野一三¹⁴、櫻井恵一¹⁵

1 東京大学、2 理化学研究所、3 北海道大学、4 自治医科大学、5 筑波大学、6 埼玉医科大学、7 千葉大学、8 慶応義塾大学、9 東京医科歯科大学、10 順天堂大学、11 東京慈恵会医科大学、12 京都大学、13 産業医科大学、14 国立精神・神経医療研究センター、15 聖マリアンナ医科大学

研究概要

皮膚筋炎 / 多発性筋炎 (PM/DM)、関節リウマチ (RA) などの免疫疾患では臓器障害が予後を決定するが、罹患臓器局所では様々な免疫担当細胞が相互作用し炎症を形成している。本研究は、PM/DM 筋組織を中心としつつ、RA 滑膜も含めたシングルセル RNA シークエンス (scRNA seq) 解析を行い、疾患層別化と新規治療標的の同定を目的としている。本年は最終年度となるが、目標を上回る検体回収を完了し、臨床情報との統合解析を進めている。更に、自己免疫疾患に関わる新たな CD4 陽性ヘルパー T 細胞サブセットおよびそのマスター制御遺伝子を同定し、詳細な機能解析も並行して進めており、当初の予定を上回る進捗となっている。

【成果と展望】

令和 4 年度は聖マリアンナ医科大学が参画、計 14 施設から検体回収を行い、当初予定数を超える検体の回収をした。令和 3 年度までに確立した筋組織、滑膜のサンプル調整法を用いた scRNAseq を実施し、先行回収した検体のクオリティおよび解析パイプラインの確認を完了した。ライブラリー作製は、調整費にて導入した 10x Chromium を使い、Hashtag 抗体による複数検体を混合したライブラリー作製を実施し、コスト削減と検体処理の高速化を実現した。現在までに筋組織 21 症例、滑膜 40 症例のシークエンスデータの回収 (外部委託) を完了し、臨床情報との統合解析中であるが、炎症臓器に浸潤する免疫担当細胞のプロファイルは症例ごとに変化に富むことより、疾患層別化の基盤となることが期待される。更に、筋、滑膜検体の scRNAseq において、自己免疫疾患に関わる新たな CD4 陽性ヘルパー T 細胞サブセットおよびそのマスター制御遺伝子を同定し、滑膜の解析では、治療抵抗性に関わる炎症性サイトカイン低依存性滑膜細胞集団の同定も行った。マルチオーム snATAC/snRNAseq 解析、ChIP seq、筋組織 Visium 空間的遺伝子発現解析では、解析データの回収まで完了し、上述統合解析の補完データとして活用を進めている。21 症例分の SNP アレイデー

タは年度内に得られる見込みである。本研究の遂行により、免疫介在性疾患の炎症局所の遺伝子発現の特徴の解明、病態に関わる免疫担当細胞の同定と、それによる新たな疾患層別化の実現を目指す。

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

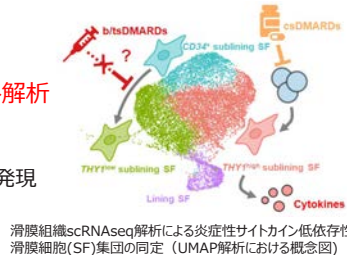
全国 15 の大学 / 研究所によるコンソーシアム (AJAX)
筋肉 (炎症性筋疾患) 関節滑膜 (関節リウマチ)

炎症臓器に浸潤する免疫担当細胞の解析

シングルセル RNA シークエンスと臨床情報の統合解析による

- ・新たな疾患層別化
- ・新規治療標的の同定
- ・新規免疫担当サブセット解析

→ 検証実験
(機能解析、空間的遺伝子発現解析など)



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

自己免疫疾患は難しい病気であるため、患者さん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、正確な情報をお届けすることでご不安を減らしつつ、最適な治療を提供することが可能となります。

免疫オミッ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ックス解析を、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ックス情報を対象に、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 4 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更に進めました。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

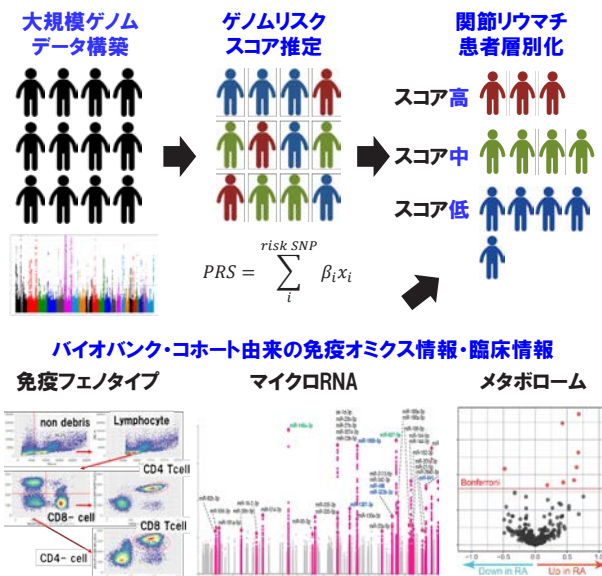
マイクロ RNA は 20 塩基程度の短い RNA で、疾患のバイオマーカーや新規治療標的としての応用が期待されています。次世代シークエンス技術を用いて日本人集団 140 名に、血球細胞に含まれるマイクロ RNA のデータベースを構築しました。ヒトゲノム配列を全ゲノムシークエンス技術により解読することで、どのような遺伝子変異 (一塩基多型やコピー数変異) がどのマイクロ RNA の発現量の個人差に関わっているかを明らかにしました (Sonehara K. *Hum Mol Genet* 2022)。

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。過去最大規模となる解析を通じて、150 箇所以上関節リウマチの感受性遺伝子の同定を果たしました (Ishigaki K. *Nat Genet* 2022)。これらの知見を活用し、更なる疾患病態の解明、ゲノム個別化医療の社会実装が期待されます。

免疫オミックス情報に基づく関節リウマチの個別化医療



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
- ・免疫オミッ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

免疫オミッ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

国立大学法人筑波大学

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、伊藤浩明⁵、矢上晶子⁶

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 国立大学法人大阪大学、
4 学校法人慈恵大学 東京慈恵会医科大学、5 あいち小児保健医療総合センター、6 学校法人藤田学園 藤田医科大学

研究概要

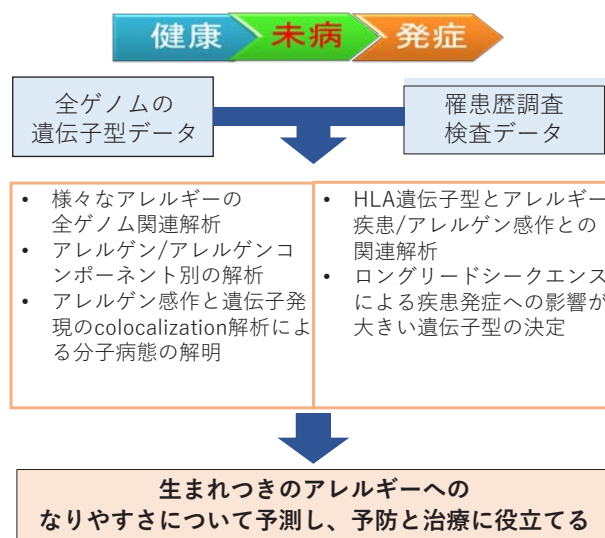
アレルギー疾患は遺伝と環境の双方が関連して発症する多因子疾患である。多因子疾患の発症予測は困難であったが、近年、全ゲノム関連解析から得られた統計値を利用し、複数の遺伝子型を組み合わせる予測する手法が開発されつつある。本研究開発では主に食物アレルギーを中心として、効果的な予防法、治療法を開発を目的として、出生時からのデータ収集がなされている出生コホートサンプル、アレルギー疾患サンプル、さらには現在までに蓄積されている利用可能な一般集団・疾患コホートサンプルの全てを使用して、食物アレルギー等のアレルギー疾患の発症予測、予防法、治療法開発のための基盤構築を行う。

【成果と展望】

- アレルギー疾患には喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーなどが含まれるが、本研究では特に遺伝学的な解析が十分に進んでいない食物アレルギーを中心に検体収集を行い、遺伝子型決定を行っている。令和4年度には食物アレルギーのサブタイプの一つである口腔アレルギー症候群の検体収集をあわせて実施している。さらに、アレルギー疾患は年齢による罹患率の差があるため、主に若年層の一般集団の遺伝子型決定をすすめている。
- 出生コホートサンプルを用いたアレルゲンコンポーネント感作の全ゲノム関連解析を実施し、プロフィリン感作とHLA領域、ブタクサアレルゲンコンポーネントAmb a 1とIGHV領域との関連を検出するとともに、31のアレルゲンコンポーネントおよび16のアレルゲンたんぱく質の全ゲノム関連解析を実施した。
- 成人（50-60歳代の年齢層が中心）のアレルゲン感作の全ゲノム関連解析により、複数の新規関連領域を検出した。さらに遺伝子発現やアレルギー疾患との共局在化（colocalization）解析により、アレルゲン感作リスクアレルが影響する細胞種と遺伝子を明らかにしている。

- 遺伝子構造が複雑で、疾患発症に与える影響の強いバリエーションについて、PacBioによるロングリードシーケンスの予備的検討を行い、遺伝子型決定およびリピート数決定を同時に実施できることを確認した。

ライフステージに合わせたデータ収集と解析(出生コホート)
様々なアレルギー疾患のサンプル・データ収集と解析



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

日本人の約半数がアレルギー疾患に罹患していることから、アレルギーはみなさんにとって身近な病気だと思えます。この研究では『アレルギーになりやすい・なりにくい体質』をみつけて、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くことを目指しています。

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、加藤幸宣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

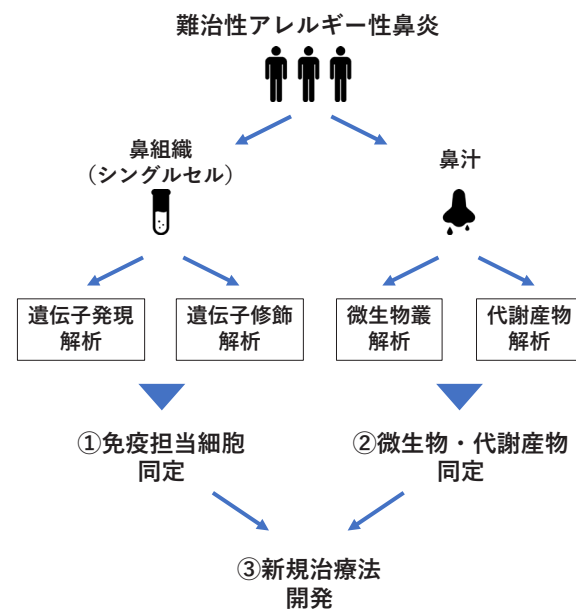
アレルギー性鼻炎には一般的な薬による治療効果が低い難治性アレルギー性鼻炎が存在します。難治性アレルギー性鼻炎の原因は不明で、難治化の原因となる免疫担当細胞や、その詳細なはたらきについても不明です。近年では組織を一細胞単位で分析するシングルセル解析が可能となり、病態解明のための革新的な技術として注目を集めていますが、難治性アレルギー性鼻炎については未だ報告はありません。また、アレルギー性鼻炎の要因として微生物叢やその代謝産物が病態に関与していると考えられています。本研究では、新たなシングルセル解析技術を確認し、難治性アレルギー性鼻炎の原因となる免疫担当細胞を同定し、微生物叢やその代謝産物との関連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

【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。また、今回同定した代謝産物を除去したマウス実験を行い、ある代謝産物の欠乏が鼻炎症状に影響を与えていることを確認しました。現在、新規治療薬として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を開発を目指します。

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。これらの結果から新たな治療ターゲット Y を見いだした。Y の阻害薬により Th17 分化は抑制、Treg 分化は促進された。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、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る。

さらに SLE 患者の血清中に新たな疾患活動性のバイオマーカーになりうる炎症性蛋白を複数見いだした。今後は

これらの蛋白が上昇するメカニズムと治療応用の可能性についても検討を進めていく。

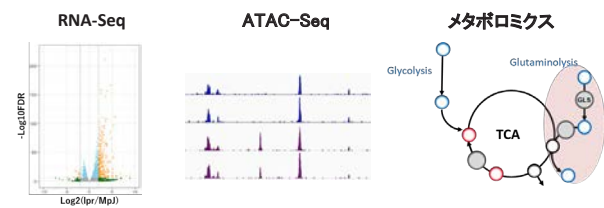
T細胞細胞内代謝に注目した全身性エリテマトーデスの病態解明

課題

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

対応

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



成果

細胞内代謝標的療法の候補分子としてXの下流Yを同定
DDSを用いた創薬を目指す

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、アトピー性皮膚炎患者と他の炎症性皮膚疾患患者、健常者、合わせて約 450 名の研究協力者から、これまでに 282 名分の全ゲノム解析、1214 検体分の末梢血単核球（PBMC）、および 1428 検体分の皮膚組織に関するトランスクリプトーム解析を実施した。これらの臨床情報、オミクスデータは、開発した MeDIA（Medical Data Integration Assistant）というプラットフォームを活用し統合管理され、臨床マルチモーダルデータ解析の実施が進んでいる。本年度は、アトピー性皮膚炎患者の PBMC および皮膚組織トランスクリプトームデータを統合解析することにより、症状フェノタイプの形成に関わる metagene の同定、血中 - 皮膚組織間の分子連関の解明を行った。また Dupilumab の治療効果の予測や症状推移のモニタリングに有効な皮膚組織 metagene を同定した。さらに、ゲノタイプ - エンドタイプ連関に関する解析、併発するアレルギー疾患発症に関連する分子動態の解明に関しても解析を進めつつあり、アレルギー疾患病態の多様性、多臓器アレルギーにつながる病態の解明を目指した研究を進めている。

また、国立成育医療研究センターの 6 ～ 15 歳の小児アトピー性皮膚炎患者 156 名より血液サンプルを収集し、

血中サイトカインおよび PBMC に関するトランスクリプトーム解析を実施中である。アレルギー発症過程・アレルギー疾患の合併に着目したフェノタイプに関連するエンドタイプの解明を目指した解析を進めていく。



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、多層層間関連因子ネットワークの解明と層別化ゲノムマーカーの同定

患者さんに届けたいこと

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

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

吉富 啓之

京都大学

吉富啓之¹、橋本求²、岡田随象³

1 京都大学、2 大阪公立大学、3 大阪大学

研究概要

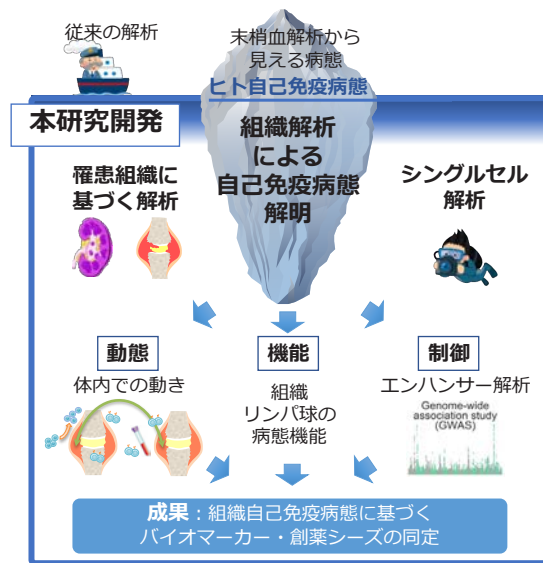
自己免疫疾患や炎症性疾患患者さんの病態解析に対し、これまで多くの研究では血液が使われてきましたが、研究技術の進歩により炎症組織での一つ一つの細胞の詳細な解析（シングルセル解析）が可能になってきました。本研究では関節リウマチや膠原病などの炎症組織に存在するリンパ球をシングルセル解析を用いて解析し、炎症組織の免疫細胞の動きや特徴的な遺伝子、さらには遺伝子の制御について詳細に解明します。このようにして炎症局所で生じている免疫現象を詳細に解明することで、将来的に自己免疫疾患や炎症性疾患の新しい検査法や治療法の開発につなげます。

【成果と展望】

私達のグループでは、リンパ球を呼び寄せる CXCL13 というケモカインを作るヘルパー T 細胞が自己免疫疾患の炎症局所に存在することを示してきました。この細胞は、関節リウマチの病態に関与する細胞、Tph 細胞として注目されるようになり、様々な自己免疫疾患で重要な働きをすることが明らかになってきました。令和 4 年度は関節リウマチで T 細胞の動態を解析しました。Tph 細胞が炎症関節の中で分化・増殖しているだけでなく、その他の関節に血流を介して広がり病気に関わる可能性が示されました。この結果は 2022 年アメリカリウマチ学会にて発表されました。また遺伝子発現の解析からは炎症 T 細胞に特徴的で機能が未知の遺伝子を同定しました。この遺伝子の機能を細胞を用いて解析したところ、炎症に関連する機能を発揮することが明らかになりました。現在、この遺伝子による作られるタンパク質の測定キットを作成し臨床応用の可能性について検討しています。さらに遺伝子の発現を制御するエンハンサーの活性化についても解析を行い、関節のなかのリンパ球では血液とは異なったエンハンサーが活性化していることを示しました。自己免疫疾患に関係する疾患感受性領域の多くはエンハンサー領域に存在する

ことから、この解析を発展させることで疾患に関連する遺伝子がどのように働いて病気を引き起こすのかについて理解が進み、将来的には新しい検査法や新しい治療法につなげることが期待されます。

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に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）は寛解と再燃を繰り返す難治性自己免疫疾患である。現行治療法には様々な副作用があり、種々の治療薬が開発中だが再燃率は依然高く、生活の質や長期予後を改善する新規治療法が望まれている。また、病因・病態が不均一であるため SLE 患者層別化による適切な治療法選択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】

IRF5 阻害剤の作用機序解析の進展に伴い着目する分子を拡大した結果、新たな化合物系統を得た。本系統の化合物はこれまで開発を進めてきた化合物の課題を克服した IRF5 阻害薬となることが期待できる。本化合物系統の構造最適化は未着手であるが、合成展開によって IRF5 阻害活性などをさらに改善できる可能性がある。そこで、当初計画では本年度 10 月から前臨床試験を開始する予定だったが、その前に今回得られた新規系統を含む化合物の合成展開を実施する方針とした。そして本課題終了後の IRF5 阻害剤のさらなる合成展開と前臨床試験は、エーザイ株式会社と産学連携で進める予定である。SLE 患者検体解析では、IRF5 活性化を経時的に解析するための患者検体取得を実施し、ほとんどの患者において、臨床症状の有無によらず IRF5 過剰活性化が少なくとも観察期間のどこかで生じていることを示唆する結果が得られた。IRF5 標的遺伝子同定の研究では、ヒト免疫細胞を用いて自然免疫刺激によって変化する遺伝子を抽出し、その遺伝子の近傍における IRF5 の DNA 結合やヒストン修飾の変化を解析することで、複数の候補を同定した。今後は SLE における更なる IRF5 標的遺伝子解析を行い、IRF5 活性を反映するバ

イオマーカーや IRF5 と並ぶ治療標的の同定を目指す。さらに、IRF5 活性化・遺伝子発現・臨床情報を統合することで SLE 患者の層別化と IRF5 阻害剤のコンパニオン診断法作製につなげたい。

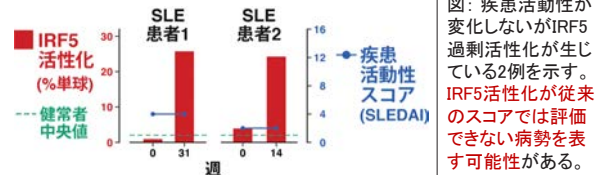
IRF5阻害剤の構造最適化

【成果1】IRF5阻害剤の新たな化合物系統を得た。

【展望1】本課題終了後のIRF5阻害剤の化合物合成展開と前臨床試験についてはエーザイ株式会社と共同で進める。

診断法開発とSLE患者層別化

【成果2-1】SLE患者検体を用いたIRF5活性化の経時的解析により、臨床症状の有無にかかわらず**ほとんどの患者において、臨床症状の有無によらずIRF5過剰活性化が少なくとも観察期間のどこかで生じている**ことが示唆された(下図)。



図：疾患活動性が変化しないがIRF5過剰活性化が生じている2例を示す。IRF5活性化が従来のスコアでは評価できない病勢を表す可能性がある。

【成果2-2】自然免疫刺激によって誘導される**IRF5標的遺伝子の候補を複数同定**した。

【展望2】IRF5活性化・遺伝子発現・臨床情報を統合しSLE患者の層別化とIRF5阻害剤のコンパニオン診断法作製につなげる。

目指している成果

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

患者さんに届けたいこと

私達の研究開発により、治療薬の副作用や、病気の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、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、吉野一郎¹、鈴木拓児¹、仲瀬裕志²

1 千葉大学、2 札幌医科大学

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。本研究では、免疫学的観点から血管炎の病態解析を進める。また、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。さらに、SARS-CoV-2 既感染患者の手術検体を用いて網羅的遺伝子発現解析、および免疫組織学的な解析を行い、SARS-CoV-2 感染が長期的に肺組織にどのように影響するかを解析する。また、COVID-19 患者の便検体解析を行い、dysbiosis が COVID-19 の病態形成にどのように寄与するか検討する。

【成果と展望】

これまでの研究から以下のことが明らかになった。

COVID-19 の剖検症例の解析の結果から、肺の血管の周りに浮腫を伴った滲出性血管炎が起きていた。

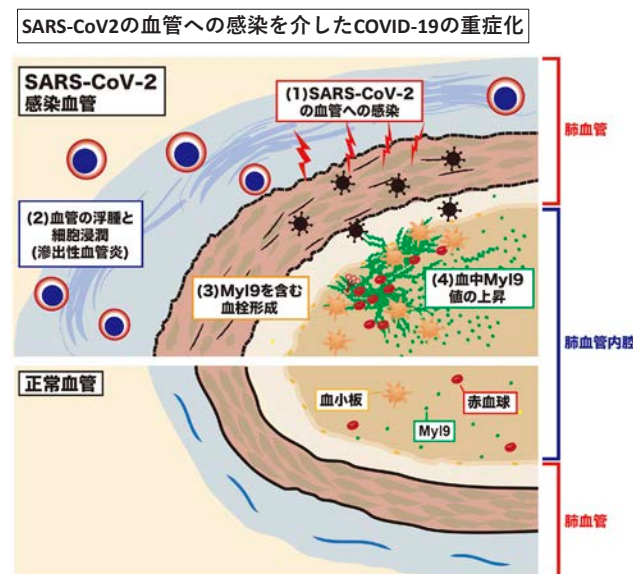
滲出性血管炎を起こした血管には感染した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が多数観察された。

肺血管は傷つき、その内腔には血栓が形成され、血栓には血小板成分の1つであるMyl9（ミルナイン）というタンパク質が多量に沈着していた。

COVID-19 の入院症例（123 例）の血液を解析したところ、血中のMyl9 濃度が上昇しており、COVID-19 患者の重症度とその後の入院日数と相関していた。

以上の結果から、血中のMyl9 濃度がCOVID-19 の重症化判定および予測マーカーとなることがわかった。今後、血中のMyl9 濃度の測定が重症度判定およびその後の病勢の予測に有用であることが示唆された（Iwamura C et. al. Elevated Myl9 reflects the Myl9-containing microthrombi in SARS-CoV-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity. *Proc*

Natl Acad Sci U S A. 2022;119:e2203437119, doi: 10.1073/pnas.2203437119.)。



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。

関節リウマチ滑膜線維芽細胞・マクロファージ炎症性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、関矢一郎¹、佐藤荘¹、大槻高史³、松浦栄次³、齋藤鉄也¹

1 東京医科歯科大学、2 千葉大学、3 岡山大学

研究概要

近年、関節リウマチ（RA）に対する分子標的治療の発展が著しいが、これらを用いても寛解率は半分に過ぎず、日和見感染症などの問題が避けられない。滑膜線維芽細胞は過度に免疫抑制しない治療標的として期待される。これまでの研究で、RA 滑膜の線維芽細胞やマクロファージには関節炎の増悪・寛解に関与する複数のサブセットが存在することがわかってきた。本研究では、scRNA-seq データのAI 解析、surfaceome 解析、相対定量プロテオミクス、滑膜オルガノイドなどを用いて、RA において真の治療標的とすべき線維芽細胞およびマクロファージサブセットの表面マーカーおよびマスターレギュレーターを同定し、炎症性サブセット特異的な核酸医薬の開発を目指す。

【成果と展望】

関節リウマチ（RA）の滑膜線維芽細胞およびマクロファージのscRNA-seq データを再解析することにより炎症性サブセットを細分類し、これら炎症性サブセットに高発現する膜表面マーカー遺伝子を複数同定した。また、RA 滑膜から新鮮単離した細胞を用いて、膜表面マーカーの発現をフローサイトメトリーでスクリーニングするための系を樹立した。今後は抗体パネルを用いて膜表面マーカーのスクリーニングを行う。scRNA-seq データとChIP-seq データから上流の転写因子を予測するwPGSA法を用いて、炎症性サブセットのマスターレギュレーターとなりうる転写因子を複数抽出し、現在その機能を解析している。今後は、相対定量プロテオミクスを用いたマスターレギュレーターの同定も進めていく。滑膜オルガノイドについては、滑膜線維芽細胞およびヒト臍帯血由来血管内皮細胞を用いて、滑膜オルガノイドに適した細胞外基質や培地などの条件を検討した。また、血管内皮細胞の分化に関与する因子を強制発現させたHUVECを用い、血管様の構造を有する滑膜オルガノイドを作製することができた。再生医療については、サブセットの培養上清について、分泌因子をタンパク質アレイ、細胞外小胞（EV）をナノ粒

子解析システム、EV 中のmiRNA をマイクロアレイで解析し、骨・軟骨への分化能に優れたTHY1+CD34+ サブセットのセクレトームに含まれるケモカインやmiRNA を複数同定した。



目指している成果

- ・滑膜線維芽細胞およびマクロファージの炎症性サブセットに特異的な表面マーカーの同定
- ・滑膜線維芽細胞の炎症性サブセットのマスターレギュレーターの同定
- ・滑膜線維芽細胞の炎症性サブセット特異的な核酸医薬の開発
- ・滑膜線維芽細胞サブセットのセクレトームを用いた再生医療

患者さんに届けたいこと

現在の関節リウマチの治療では寛解率は約50%であり、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、関節リウマチの滑膜で病気を悪化させる滑膜線維芽細胞およびマクロファージのサブセットを研究し、将来的には副作用の少ない、関節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。

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。

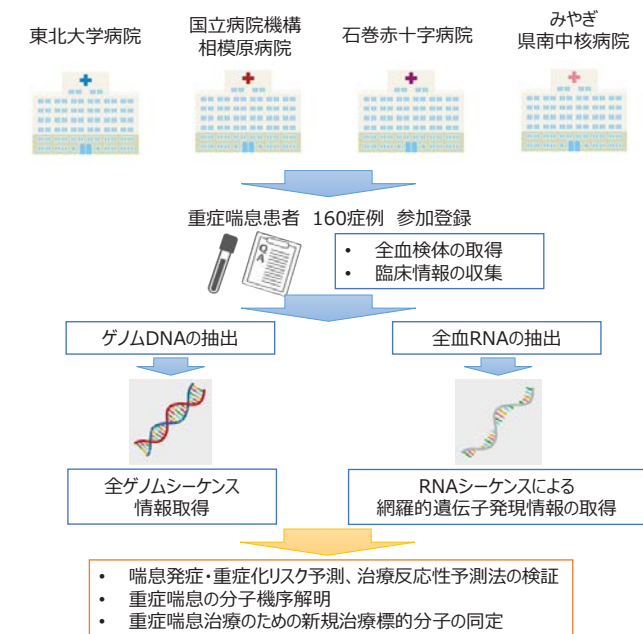
【成果と展望】

令和 4 年度は当初予定よりも、東北大学病院、および研究協力医療機関である、国立病院機構相模原病院、石巻赤十字病院、みやぎ県南中核病院での重症喘息患者の登録が進捗し、令和 4 年 9 月末にて 160 症例の登録が完了している。登録時に全血検体を採取し、全血より全ゲノムシーケンス解析用の DNA、および網羅的遺伝子発現解析に使用する全血 RNA を抽出した。登録症例に付随する臨床情報として、症状の重症度、増悪の頻度、増悪治療の内容、コントロール薬剤、薬剤に対する反応、臨床検査情報の収集も完了した。臨床情報は、重症喘息症例のクラスター解析の他、後述する全ゲノムシーケンス解析、全血 RNA の網羅的遺伝子発現解析において、臨床情報による共変数補正解析に使用している。

抽出した患者ゲノム DNA を用い、全ゲノムシーケンス解析を実施しており、全 160 症例のシーケンス作業が完了している。取得したシーケンス情報に基づき、東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) にて解析を実施し、各患者検体の genetic variants を検出している。現在、ToMMo による大規模 GWAS にて指摘された FeNO 関連遺伝子座、および既存の GWAS にて報告されている喘息関連遺伝子座を含め、common variants 検出頻度、および rare variants 検出による各遺伝子の統合的変異状況を調査し、喘息重症化リスクとの関連解析中である。

る。

全血 RNA についても、RNA シーケンス法による網羅的遺伝子発現解析を実施し、全 160 症例のシーケンス作業が完了している。現在、ToMMo による健常者の全血 RNA シーケンスによる網羅的発現解析と比較検討し、重症喘息により特異的な発現変動を探索中である。



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、武田和也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院・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、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 ヶ月児、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】

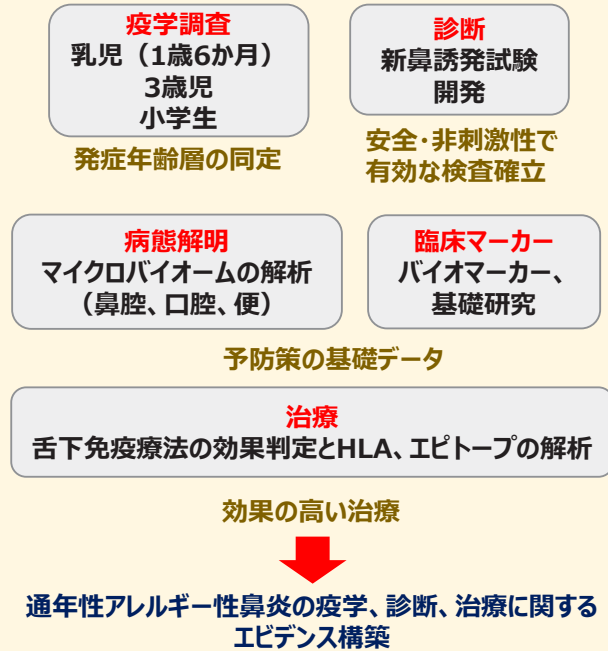
1 歳 6 ヶ月検診と 3 歳児検診において、イムノファーストチェック J1 による吸入抗原 (ダニ、スギ、ネコ) に対する特異的 IgE 測定、鼻汁中好酸球数、及びアレルギーに対するアンケート調査を行った (1 歳 6 ヶ月健診者 388 名、3 歳児健診者 566 名)。1 歳 6 ヶ月健診時における感作率は、ダニが 12 名 (3.1%)、ネコが 4 名 (1%)、スギが 2 名 (0.5%) であり、ダニアレルギー性鼻炎発症者は 4 名 (1%) であることを見出した。3 歳児健診における感作率は、ダニ 142 人 (25.1%)、ネコ 46 人 (8.1%)、スギ 42 人 (7.4%) であり、ダニアレルギー性鼻炎発症者は 96 人 (17.0%) であった。

ダニに対するアレルギー感受性に関連する HLA II 領域について解析を行った。その結果、2 種類のアリルに強く提示されうるダニ抗原 Der p/f 1 と Der p/f 2 中の領域を、HLA 結合予測プログラムを用いて推定できた。その領域について、HLA II との結合測定を行うための発現プラスミドを設計・作製した。

舌下免疫療法前後の末梢血単核球に対する single-cell RNA sequence およびレパトア解析を行い、変動のあった複数の遺伝子を同定した。ダニアレルギー性鼻炎の一部の患者では、Der p23 がメインコンポーネントである可能性があることを見出した。ILC2 における Tigit の機能、

鼻粘膜における冷温受容体である TRPM8 やセマフォリン 7A の発現について検討を行っている。

研究概要図



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、簡単かつ安全にダニアレルギー性鼻炎の診断が可能となる新規診断方法が確立できれば、早期診断や早期介入（治療や予防法）が可能となります。ダニアレルギー性鼻炎に対する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。

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

1 新潟大学医歯学総合病院、2 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

研究概要

細胞外小胞の1つであるエクソソームは、細胞から分泌される直径40nm～150nm程度の膜小胞です。生体では唾液、血液、尿などの体液中に存在します。エクソソームは、DNA、RNA、ペプチドなどを内包し、離れた細胞や組織に情報を伝達するための役割を担っています。

また、血清中のエクソソームが、多種の細菌・真菌の菌体成分を含有することが分かっています。これらの菌体を含有しているエクソソームが、ピロリ菌除菌関連皮膚疹の発症や、皮膚細菌・真菌叢による病態への関与が報告されているアトピー性皮膚炎にどのように関与しているかについて研究しています。

[成果と展望]

び追跡調査を行っていくと共に、今年度末までに登録された症例について、薬剤選択とベースラインの特性について検証する。

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。

プチドはアトピー性皮膚炎群で多数見つけることができました。

展望：さらに多くのアトピー性皮膚炎の方の皮膚擦過サンプルを解析、また黄色ブドウ球菌由来ペプチドの絶対定量方法を確立し、血清エクソソーム中の細菌含有量との関係を解明し、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。

今年度中に、リウマチ専門医を対象とした Web 調査を行い、医療費分析、および高齢発症の定義、治療方針、診療上の課題等に対する意識や治療実態を把握する予定としている。昨年度行った既存コホートデータの分析結果と合わせ、高齢発症リウマチの治療目標に関するコンセンサスステートメントを作成する。

The flowchart illustrates the process of the RA Registry Study, starting with the title 'LORIS Study Late-onset Rheumatoid Arthritis Registry Study'. The process begins with '既存RA疫学データの解析' (Analysis of existing RA epidemiological data). This leads to two parallel tasks: '① 高齢発症RAの治療実態の把握、疾患活動性の治療目標の検討' (Understanding the treatment status of late-onset RA and considering treatment goals for disease activity) and '② フレイル評価指標の設定' (Setting frailty assessment indicators). Task ① involves '専門医アンケート 郵送' (Specialist survey by mail), while task ② involves '専門医アンケート Web' (Specialist survey via web). Both tasks lead to '疾患活動性の治療目標とフレイル評価指標の妥当性の検証' (Verification of the appropriateness of treatment goals and frailty assessment indicators). This step leads to '③ 高齢発症RA患者レジストリの構築' (Construction of late-onset RA patient registry), which involves '専門医アンケート Web'. Finally, the process concludes with '検証結果に基づく治療方針の提案' (Proposal of treatment strategy based on verification results), leading to '④ 専門家と患者による合意形成' (Consensus formation by experts and patients).

```

graph TD
    Title[LORIS Study  
Late-onset Rheumatoid Arthritis Registry Study] --> Step1[既存RA疫学データの解析]
    Step1 --> Task1[① 高齢発症RAの治療実態の把握、  
疾患活動性の治療目標の検討]
    Step1 --> Task2[② フレイル評価指標の設定]
    Task1 -- "専門医アンケート 郵送" --> Step2[疾患活動性の治療目標とフレイル評価指標の妥当性の検証]
    Task2 -- "専門医アンケート Web" --> Step2
    Step2 --> Step3[③ 高齢発症RA患者レジストリの構築]
    Step3 -- "専門医アンケート Web" --> Step4[検証結果に基づく治療方針の提案]
    Step4 --> Step5[④ 専門家と患者による合意形成]
  
```

LORIS Study Late-onset Rheumatoid Arthritis Registry Study

既存RA疫学データの解析

① 高齢発症RAの治療実態の把握、
疾患活動性の治療目標の検討

② フレイル評価指標の設定

専門医アンケート 郵送

専門医アンケート Web

疾患活動性の治療目標とフレイル評価指標の妥当性の検証

③ 高齢発症RA患者レジストリの構築

専門医アンケート Web

検証結果に基づく治療方針の提案

④ 専門家と患者による合意形成

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が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。

サンプル (1:肘高、2:前腕)	AD								HC			
	# 1-1	# 1-2	# 2-1	# 2-2	# 3-1	# 3-2	# 4-1	# 4-2	# 1-1	# 1-2	# 2-1	# 2-2
S aureus由来ペプチド数	25	12	15	20	22	24	20	23	7	6	11	8
細菌由来ペプチドの合計	49	28	45	38	29	42	51	44	14	18	26	26

同定した*S. aureus*由来ペプチド数

Group	Sample	Number of Peptides
AD	#1-1	25
	#2-1	12
	#2-2	15
	#3-1	20
	#3-2	22
	#4-1	25
	#4-2	20
	#5-2	24
HC	#1-1	7
	#1-2	4
	#2-1	4
	#2-2	10

・健常群では同定ペプチド数が少ないことから、*S. aureus*量が少ない可能性がある。

成果：アトピー性皮膚炎の患者さんの皮膚スワブ擦過サンプル中に複数の細菌成分を見つけることができました。中でも病態との関連が報告されている黄色ブドウ球菌由来ペ

目指している成果

- ・ピロリ菌除菌関連皮疹の発症予測キットの開発
- ・アトピー性皮膚炎の病態の解明

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

大阪大学

荒瀬尚¹、熊ノ郷淳¹、藤本学¹

¹ 大阪大学

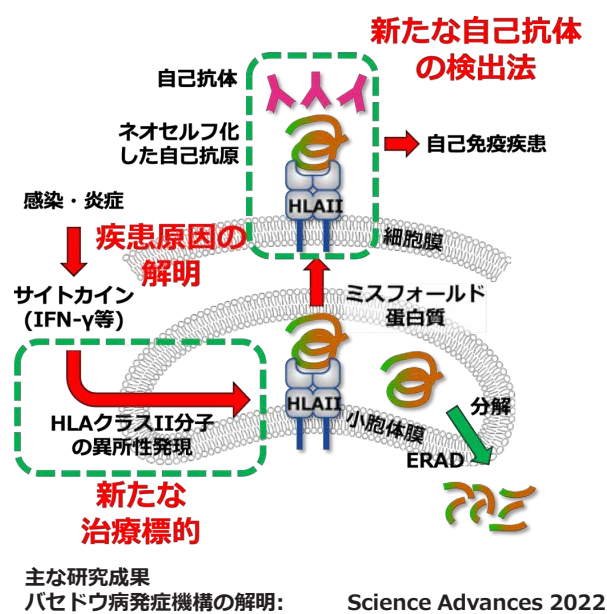
研究概要

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】

HLA クラスⅡ分子に提示されたミスフォールドタンパク質の解析を進めた。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た。特に、バセドウ病の疾患感受性の HLA クラスⅡアリルと自己抗体の TSHR の認識には有意な相関がみられ、複合体形成がバセドウ病の発症に関与していると考えられた。さらに、TSHR と HLA クラスⅡ分子の複合体が、自己免疫寛容を破綻させ TSHR に対する自己抗体の産生を誘導し、バセドウ病の発症に関与していることが判明した（Science Advances 2022）。また、ミスフォールドタンパク質・HLA クラスⅡ複合体に対する自己抗体の産生機構を解析することにより、新たに T 細胞の関与が明らかになった。一方、何らかのウイルス感染が自己免疫疾患の発症に関与していると考えられているが、ミスフォールドタンパク質・HLA クラスⅡ複合体の形成にはある種のウイルス感染が関与している可能性が明らかになってきた。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。



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ギー免疫療法の開発

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、後藤穰²、野口恵美子³、神前英明⁴、檜垣貴哉⁵、平野康次郎⁶

¹ 国際医療福祉大学、² 日本医科大学、³ 筑波大学、⁴ 滋賀医科大学、⁵ 岡山大学、⁶ 昭和大学

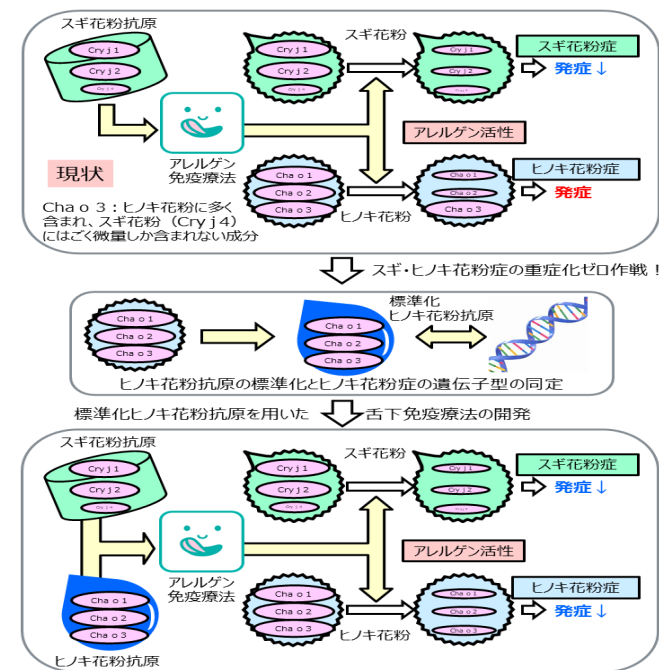
研究概要

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ギー免疫療法がある。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ギー免疫療法の開発、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4年度は令和3年度の研究を継続するとともに、ヒノキ花粉症と舌下免疫療法に関する実態調査を行った。①のヒノキ花粉標準化に関する研究では、認定倫理審査委員会にて特定臨床研究として研究を実施することが承認され、2022年6月にFirst in manの皮内反応試験が行われた。多施設で順次研究が開始され、2022年12月までに予定通りの症例数（56例）での検討が終了した。現在は平均皮膚反応閾値の同定など解析を進めている。年度内に標準化が終了する予定である。②のヒノキ花粉症の遺伝子型の同定については、ヒノキ花粉の特異的なアレルギーであるCha o 3への感作状況（血清特異的IgE抗体価）を検討した。健常人の平均+2SDをカットオフ値とすると、127例中103例（81.1%）がCha o 3に感作していることが判明した。現在、Cha o 3感作の有無とHLAアレルギー型との連鎖について解析を進めている。③の標準化ヒノキ花粉抗原を用いたアレルギー免疫療法の開発については、ヒノキ花粉抗原の標準化が終了した後に特定臨床研究を開始できるように、倫理審査の準備を進めている。ヒノキ花粉症と舌下免疫療法に関する実態調査では、全国31の医療施設から2,500症例を超えるアンケート結果を回収できた。その結果、スギ花粉抗原による舌下免疫療法を受けている患者の80%強がヒノキ花粉飛散期にも症状を有しており、そのうちの約40%がスギ花粉飛散期に比

べヒノキ花粉飛散期で効果がやや悪くなる～悪くなることを自覚した。さらに約80%の患者がヒノキ花粉抗原を用いたアレルギー免疫療法が開発された場合、治療を受けたいと回答した。



標準化ヒノキ花粉抗原を用いた舌下免疫療法でスギヒノキ花粉症の根治（重症化ゼロ）を目指します。

目指している成果

- ヒノキ花粉抗原の標準化
- 標準化ヒノキ花粉抗原を用いたアレルギー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）
- ヒノキ花粉症とアレルギー免疫療法の実態調査

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ギー免疫療法を開発し、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。

アトピー性皮膚炎をモデルとした次世代リバーストランスレーショナル研究基盤構築に向けた研究

足立 剛也

京都府立医科大学 / 慶應義塾大学

足立剛也¹、加藤則人¹、中島沙恵子²、小川靖³、二村昌樹⁴、佐藤さくら⁵、猪俣武範⁶、神尾敬子⁷、足立剛也⁸、正木克宜⁸、坂下雅文⁹、倉島洋介¹⁰

1 京都府立医科大学、2 京都大学、3 名古屋大学医学部附属病院、4 名古屋医療センター、5 相模原病院・臨床研究センター、6 順天堂大学、7 九州大学・九州大学病院、8 慶應義塾大学、9 福井大学、10 千葉大学

研究概要

アトピー性皮膚炎（AD）は多因子疾患かつ多彩な合併症を有するため年齢、性別、地域や背景にある分子病態、診療現場で十分に把握できない社会的問題が複雑に絡み合い、様々なサブグループが存在する。本研究では、全国の国立病院機構患者 500 万人の実臨床データ疫学解析と、クラウドアプリから抽出した患者 2 万人の実社会での課題の自然言語解析、4.2 万画像の教師付き AI 解析を統合し、これまで見逃されてきた AD の患者数の少ないマイナーサブグループの臨床的課題を解決する重要なエビデンスを構築する。特に、COVID-19 を含めた合併症や、後期・超高齢者のアトピー性皮膚炎の特徴、生物学的製剤等の処方動態、医療機関では把握しづらいアンメットニーズ等を明らかにする。

【成果と展望】

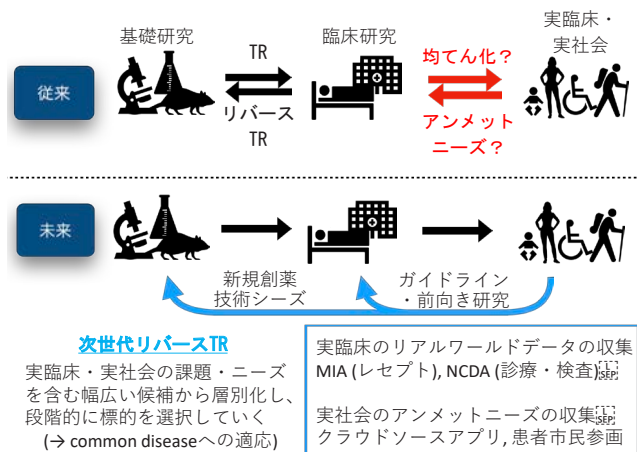
令和 4 年度は、全国各地域の患者 500 万人の診療・レセプト情報を格納する国立病院機構診療情報集積基盤（NCDA）・診療情報データベース（MIA）を用いた研究体制構築と、AD 患者情報を収集する上で重要となる「疾患定義」の検討が進んだ。特に、NCDA・MIA 収載データと人口動態統計を比較し、同データベースの年齢分布・地域分布等特徴が明らかとなった。

また、臨床現場で拾いきれない、もしくは診療現場に來ない患者の問題 - アンメット（メディカル）ニーズを把握するため、日本最大の AD 患者登録型アプリ「アトピヨ」に登録された約 2 万ユーザーの匿名化情報、掻痒スコアの付随する約 4 万画像の解析を行う。本年度は、教師付き機械学習を用いた重症度判定に向け、人の身体を頭部、体幹、四肢に切り分ける物体検出 AI（身体部位検出 AI）、身体の各部位で皮疹を検出する AI（皮疹検出 AI）、皮疹の重症度を判定する AI（重症度判定 AI）の 3 つの AI プログラムの開発、自然言語処理を用いた投稿内容の層別化を進めた。フィージビリティスタディの段階ではあるが、各 AI プログラムはテスト用画像における身体部位・皮疹の検出、重症度判定に成功しており、今後の統合とさらなる精度の向上が望まれる。

今後、MIA 及びアプリ研究の結果を併せて検討し、AD のマイナーサブグループのクリニカルクエスト候補の絞り込みを行うとともに、絞り込み過程で得られた層別化解析の結果を基礎研究者と早期から共有、検討を開始し、新規創薬技術シーズ候補を探索することを目指す。

文本研究が目指す次世代リバース TR*

*TR: トランスレーショナルリサーチ



目指している成果

これまで見逃されてきた AD のサブグループの臨床的課題を解決する重要なエビデンスを構築し、ガイドライン・研究戦略へ貢献するとともに、リアルワールドデータの解析結果を新規創薬技術シーズ等につなげる次世代リバース TR の研究基盤を構築することを目指す。

患者さんに届けたいこと

アトピー性皮膚炎と一括りにされる中でも、他の人とは違った課題や悩みを抱えている方が多くいらっしゃるため、その解決に焦点を当てた新たな取り組みを進めています。その成果は、我が国のアトピー性皮膚炎診療の質と多様性の向上、および異なる視点からの治療開発に繋がることが期待されます。

免疫調節治療を要する患者の安全な妊娠・出産を実現するためのエビデンス構築

角田 洋一

東北大学

角田洋一¹、河原真大²、安藤朗²、金子佳代子³、石毛崇⁴、正宗淳¹

1 東北大学、2 滋賀医科大学、3 国立成育医療研究センター、4 群馬大学

研究概要

免疫関連疾患は若年女性にも多く、妊娠・出産と治療の両立は重要な問題である。免疫関連疾患で用いられるチオプリン製剤は患者の NUDT15 遺伝子多型によってチオプリン製剤への感受性が大きく異なり、代謝能が低い患者では少量のチオプリン製剤でも副作用が出現する。チオプリンは妊娠中も使用可能だが、母体に問題がない場合でも胎児がチオプリンへの感受性が高い遺伝子型である場合に安全か不明である。また、女性患者だけでなく、男性患者のチオプリン服用が精子形成などにどのような影響があるかも不明の部分が多い。そこで、本研究ではチオプリンによる免疫調節治療を要する患者におけるこの男性女性の両方の妊娠・出産にまつわる問題を解決するためのエビデンスを構築する。

【成果と展望】

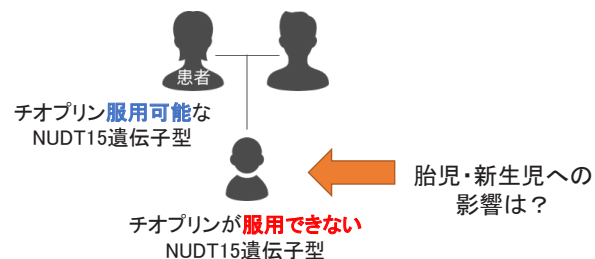
先行して行われたモデルマウスを用いた検討では、胎児がチオプリンに対する感受性の高い NUDT15 の遺伝子型を持つ場合、母親が大きな副作用なく服用できているチオプリンが胎児に強い毒性をもたらす可能性があることが示唆されている。これまで、これを検証する臨床研究が進められていたが検討できる症例が限定的であった。本研究では、これを再開してさらなる症例の蓄積を継続している。女性患者と男性パートナーの間での妊娠について、これまでにチオプリンを服用した妊娠 200 件以上と、同じペアで服用していなかった際の妊娠 40 件以上の 240 件を超える妊娠についてデータおよび遺伝子解析が進められている。今後もこのような症例の登録を継続するほか、新生児マスキングで母親がチオプリンを服用中の出産で、児に白血球減少や貧血などの症状があった例を探し、遺伝子型の確認を進める予定である。

また、チオプリンが NUDT15 遺伝子多型を有する男性の妊孕性に与える影響についてマウスモデルを用いた検討も行っている。チオプリン的一种であるメルカプトプリンをヒトの遺伝子多型を再現した独自の NUDT15R138C/ R138C マウスに 12 週間投与し、変異のない NUDT15+/+ マウスと比較して精巣重量及び精子数の変化、精子の奇形などを検討している。今後これら変

化の機序及び妊娠成立に及ぼす影響について検討を行い、チオプリンが NUDT15 遺伝子多型を有する精巢に与える影響を明らかにする。

これらのチオプリン製剤が女性・男性患者の妊娠出産に与える影響に関する検討を継続し、妊娠中の薬剤使用の安全性に関する根拠となるデータを確立する。

女性患者がチオプリンを服用中に妊娠・出産する場合



過去の妊娠例を対象に流産や児の予後・遺伝子異常を検討中

男性患者がチオプリンを服用中に妊娠を希望した場合



目指している成果

- 妊娠時、妊娠中のチオプリン製剤の使用が、妊娠の成立や、胎児の発育、出生時の合併症、児の遺伝子異常などに関連するかどうかという情報
- 男性患者が挙示希望のある際にチオプリンの服用を中断すべきかどうか、その参考となる情報
- 上記をもとにした挙示希望のある患者、妊娠中の患者でのチオプリン使用に関する総合的な情報

患者さんに届けたいこと

女性・男性を問わず、子供を授かりたいと思う患者さんにとって、自身が服用する薬剤の影響に関する不安は計り知れません。多くの薬剤は安全と考えられていますが、この研究によって、危険性があるかどうか、どうしてもときに危険なのかなどを明確にすることで、その不安の一部でも解消されることを目指しています。

生体内における病原性 Th2 細胞誘導機構解明による 難治性アレルギー性疾患の治療法開発

平原 潔

千葉大学

平原潔¹、飯沼智久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。近年の研究から上皮サイトカインの一種である IL-33 の刺激によって、IL-33 受容体である ST2 を発現した ST2highTpath2 細胞が活性化し、炎症性サイトカイン産生を介して組織線維化や病的な痒みなどのアレルギー性炎症の難治性病態を形成することが明らかになった。しかし、ST2 を発現していない Th2 細胞から ST2 を高発現する Tpath2 細胞が生体内で誘導される分子機構はいまだ不明である。そこで、我々は Tpath2 細胞の生体内での誘導機構を解明する目的で、各種遺伝子改変マウス及びヒト検体を用いて解析を行う。

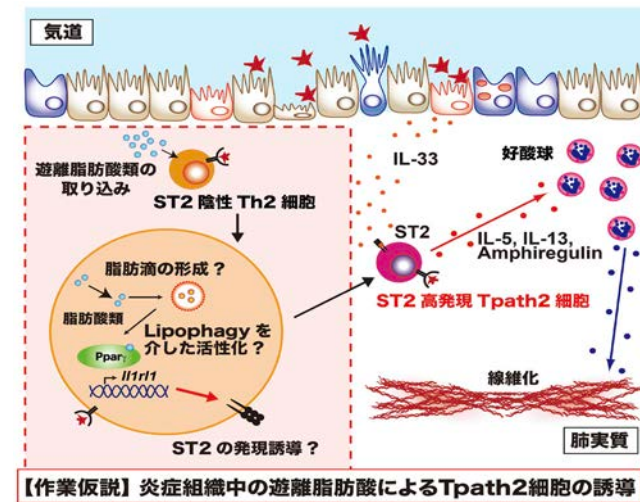
【成果と展望】

我々は、これまでの予備検討で（1）マウス炎症肺組織中の遊離脂肪酸の濃度が上昇すること、（2）マウス炎症肺中の Tpath2 前駆細胞で、脂質代謝に関与する遺伝子群が高発現すること、を見出した。そこで、Tpath2 細胞誘導における遊離脂肪酸の関与を明らかにする目的で、まず、炎症肺で誘導される遊離脂肪酸種についてリピドミクス解析（GC-MS）を行った。その結果、炎症肺で誘導される遊離脂肪酸を複数同定した。今後は、同定した各種遊離脂肪酸を用いて、Th2 細胞における ST2 発現誘導、活性化能力、生存能などを解析する予定である。

また、脂質代謝を司る転写因子 Pparγについて、CD4+ T 細胞特異的な Pparγ遺伝子欠損マウスを用いて、in vivo における ST2highTpath2 細胞の誘導機構の解析を行っている。同時に、Pparγの標的遺伝子群およびその制御機構について ChIP-Seq を用いた網羅的な解析を進めている。

さらに我々は、ST2highTpath2 細胞が関与する難治性病態として、アレルギー性結膜炎における病的痒みにつ

いて報告した。この研究では、炎症を引き起こす IL-33 が ST2highTpath2 細胞を刺激し、かゆみ誘導物質（CGRP）の分泌を促すことによって、目のかゆみが引き起こされることを明らかにした（Okano et al. Immunity 2022）。



目指している成果

- （1）病原性 Th2 細胞の誘導機構の解明と同機構に対する阻害薬開発
- （2）ヒトアレルギー疾患における病原性 Th2 細胞の誘導機構解析および新規サロゲートマーカーの探索

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にありません。病原性 Th2 細胞の誘導機構の同定を通じて、同細胞集団の働きを抑える方法を発見し、難治性アレルギー性疾患の次世代治療法を開発すること、また、他のアレルギー性炎症疾患の治療方法に応用することを目指しています。

抗体製剤感受性を決定する アレルギーエンドタイプの解明

茂呂 和世

大阪大学

茂呂和世¹

¹ 大阪大学

研究概要

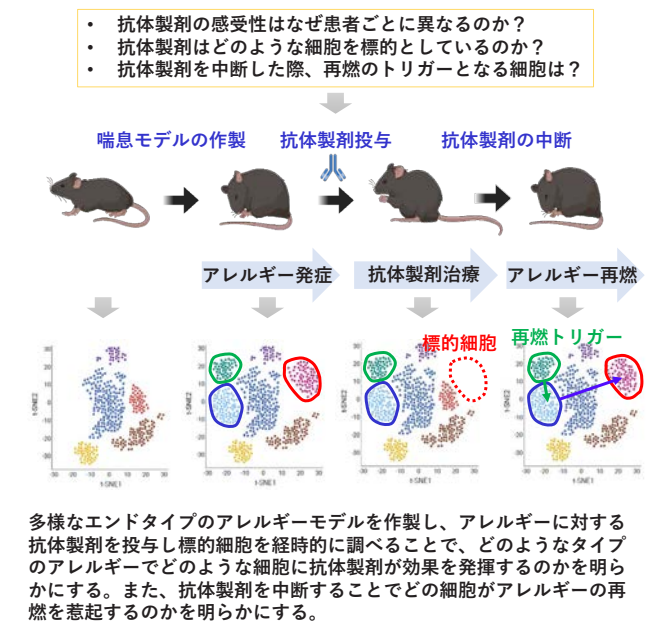
近年、アレルギー性疾患の治療は、生物学的製剤の出現により大きな変革の時期を迎えています。本研究では3つのタイプ（Th2型、ILC2型、混合型）の気管支喘息モデルマウスを用いて、現在用いられている IgE、IL-5、IL-4/13 受容体、TSLP 抗体などの投与し経時的な解析を行います。どのようなタイプの喘息において、どの抗体がどの細胞に効果を示すかを明らかにすることで、抗体製剤の作用機序およびその感受性を決めるエンドタイプを明らかにします。また、抗体治療の中断によるアレルギー再燃機序を明らかにし、再燃を引き起こす責任細胞を同定することで再燃を抑える新規の治療標的を探索します。

【成果と展望】

これまでの主流であった気道炎症を抑える吸入ステロイド薬に加え、炎症の引き金となる IgE やサイトカインを抑制する抗体治療が普及しつつあります。抗体治療の開発により、患者さんのアレルギー症状を指標にして治療するフェノタイプ治療から、患者さんがなぜアレルギーになったかの原因を指標とするエンドタイプ治療に移行することで、より個別化医療へ一歩近づくのではないかと考えが生まれました。同じ症状にもかかわらず、患者さんによって抗体製剤に対する感受性が異なることや、抗体治療の中断によってアレルギーが再燃するなどの問題点が見えてきたためです。そのため、抗体製剤の感受性を決定するエンドタイプを見分ける診断指標やアレルギー再燃を起こさない治療法の開発が急務となっています。

本研究では、異なるフェノタイプのモデルマウスを使用し、肺を構成する細胞を一度に検出することが可能な CyTOF 解析を行うことで、喘息のタイプごとに分けた原因細胞の同定を試みています。また、作製したモデルマウスに抗体製剤を投与することで、抗体製剤の標的を経時的に捉え、エンドタイプごとの抗体製剤標的を同定する研究を行っています。本研究により、患者さんごとに異なる原因細胞と効果のある抗体製剤を結びつけることが可能にな

れば、アレルギーの個別化医療の実現が可能になると期待しています。本研究はエンドタイプによる抗体治療選択を可能にするエビデンスの創出と、アレルギーの根治治療につながる研究基盤の構築を目指します。



目指している成果

- ・エンドタイプごとの抗体製剤の標的的同定
- ・気管支喘息治療における抗体製剤の選択に結びつくエビデンスの創出

患者さんに届けたいこと

抗体製剤を用いたアレルギー性疾患の治療は患者さんの QOL を大きく変えました。気管支喘息のエンドタイプごとの原因細胞を同定し、抗体製剤の作用機序を明確にすることにより、高額な抗体製剤治療をより効果的に選択できるようになると期待しています。

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

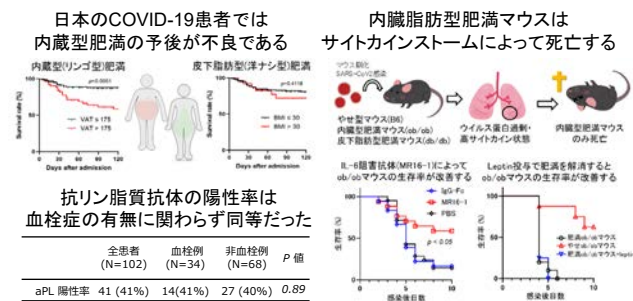
現在パンデミックを引き起こしている SARS-CoV-2 ウイルス感染症である COVID-19 は、多くの患者において軽症にとどまる一方、リスクファクターを有する一部の患者では致死的な重症肺炎を引き起こす。重症例では全身の過剰な炎症反応に伴い血栓症・血管炎様症状を伴い、脳梗塞をはじめとする血栓症を引き起こすことがある。

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】

R4 年度はこれまでの研究で集積した COVID-19 入院患者データの解析と入院時の血清を用いた解析を行うとともに、前年度までに作成した COVID-19 動物モデルを用いて、重症化メカニズムの解析やサイトカインストームの背景因子を探索した。具体的には 2020 年 4 月から 2021 年 9 月までに東京医科歯科大学に入院した患者の診療情報を解析し、肥満の指標として一般的な BMI よりも内臓脂肪量が予後を予測する因子であることを見出した。また、内臓脂肪型の肥満を呈するマウスの解析から、これらのマウスはサイトカインストームを起こして早期に死亡すること、IL-6 阻害や肥満の解消によって生存率が改善することを見出した（投稿中）。また、2020 年 4 月から 2021 年 9 月までに東京医科歯科大学に入院した患者に合併した血栓症について解析して報告したのち、血栓症合併の有無による抗リン脂質抗体の陽性率を検討した。7 種類の抗リン脂質抗体の陽性率と力価を血栓例と非血栓例で比

較したが、いずれも両群で統計学的に優位な差は見出されなかった（投稿中）。さらに、COVID-19 のゲノムワイド解析によって同定されたリスク SNP が疾患特異的な融合トランスクリプトの転写に関連すること、マクロファージの ACE2 発現上昇を介して SARS-CoV-2 感染感受性を亢進させ、病態の増悪をもたらすことを見出した（投稿中）。



目指している成果

COVID-19 患者における血栓症・サイトカインストームの予測・予防・治療
・ SARS-CoV-2 が引き起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 患者の重症化に関連するメカニズムを臨床像・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

新型コロナウイルス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。

重症の鶏卵アレルギーを有する小児を対象とした舌下免疫療法のプラセボ対照ランダム化比較試験

勝沼 俊雄

東京慈恵会医科大学

勝沼俊雄¹、藤澤隆夫²、上村鋼平³、田中宏幸⁴

1 東京慈恵会医科大学、2 独立行政法人国立病院機構三重病院、3 国立大学法人東京大学、4 岐阜薬科大学

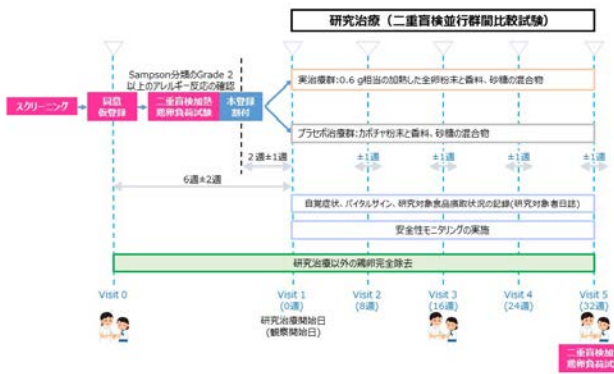
研究概要

食物アレルギー（卵が最多）は抗原除去食が必要であり、本人と家族の大きな負担です。誤食に伴うアナフィラキシーリスクを常に抱えるため根治療法の確立が必要です。最も研究が進んでいるのは経口免疫療法ですが副作用としてアナフィラキシーが問題です。舌下免疫療法是口腔底に抗原を保持する方法で高い安全性が示唆されます。私たちが行った症例集積研究では高い安全性と有効性が示されました。このため多施設共同プラセボ対照ランダム化パイロット二重盲検並行群間比較試験を計画しました。36 人の卵アレルギー児（4～15 歳）に 32 週間舌下免疫療法を行い、効果と安全性を検証します。さらに動物実験で臨床効果を裏付けます。将来は製剤化による食物アレルギー治療の標準化を目指します。

【成果と展望】

令和 4 年度は、研究計画書を完成させ、認定臨床研究審査委員会（CRB）の承認を得ました。また jRCT への登録も完了しました。研究実施のため全国で 18 の医療機関を定めました。並行して負荷試験用および介入用の試験粉末を作製し、付随する用品を用意し、種々手順書を作成、各施設に配布しました。10 月にスタートアップミーティングを実施し、多施設共同プラセボ対照ランダム化パイロット二重盲検並行群間比較試験を実行するための準備を整えました。試験粉末、プラセボ粉末による舌下免疫療法の介入を 11 月から開始しました。計画遂行上（登録期限は令和 5 年 10 月）求められる登録ペースは 3 人/月ですが、12 月現在 6 人が登録されており、順調なペースと考えています。非臨床試験に関しては塩野義製薬株式会社からマウスを用いた舌下免疫実験のノウハウをご提供頂き、来年度の実施へ向けた基礎的検討を行っています。今後は令和 5 年 10 月までに目標の 36 人を登録し、令和 6 年 6 月までに介入を終了予定です。その後データを固定し、令和 6 年秋までにデータを固定し、解析に進みます。令和 7 年 3 月を目途に論文を作成し、投稿したいと考えます。

研究の流れ



目指している成果

・小児で最多の卵アレルギー児を対象とし、舌下免疫療法の有効性と安全性を評価するための世界初のランダム化比較試験です。
・私たちの仮説を証明できれば、食物アレルギー治療の製剤化への道が拓かれます。

患者さんに届けたいこと

重症な食物アレルギーは自然に治ることが難しく、根治を目指した経口免疫療法が広く研究されています。しかしアナフィラキシーという深刻な副作用や、（薬でなく）試食として実施されることが問題です。私たちが研究する舌下免疫療法は抗原を飲み込まないため安全であり、効果も期待できます。成果が得られたら製剤化への道が拓かれます。薬になれば食物アレルギー治療の標準化が進むと期待されます。

ナッツ類アレルギーの診断精度向上のための新規アレルゲンコンポーネントの開発

佐藤 さくら

国立病院機構相模原病院

佐藤さくら¹、丸山伸之²、伊藤浩明³、今井孝成⁴、高瀬貴文⁵、柳田紀之¹、海老澤元宏¹

1 国立病院機構相模原病院、2 京都大学、3 あいち小児保健医療総合センター、4 昭和大学、5 国立病院機構三重病院

研究概要

ナッツ類は食物アレルギーの主な原因食物であるが、ここ十数年で急増し、ナッツ類に対する IgE 抗体陽性（感作）例も非常に多い。アレルゲン特異的 IgE 抗体検査は簡便に行える検査法だが、食物アレルギーの確定診断には食物経口負荷試験（以下、負荷試験）が必要である。しかし、ナッツ類の負荷試験ではしばしば重篤なアレルギー症状を引き起こすため、確定診断せずに特異的 IgE 抗体検査のみでナッツ類を除去している現状がある。

本研究では、診断精度の向上が期待できる新規アレルゲンコンポーネントを探索・作製し、負荷試験で確定診断したナッツ類アレルギー患者の血清サンプルとの反応性の評価を基に、診断精度の高いアレルゲンコンポーネントを開発することを目的としている。

【成果と展望】

【新規アレルゲンコンポーネントの作製】

1) 2S アルブミン：Jug r 1, Car i 1, Ana o 3, Pis v 1 について酵母発現系を構築し、Car i 1、Ana o 3 について精製条件を確立した。Jug r 1 については発現レベルが非常に低く、条件検討中である。

2) vicilin N 末端部フラグメント：Jug r 2、Jug r 6、Car i 1、Ana o 1、Pis v 3、Pru du 8、Mac i 1 について酵母発現系を構築し、最終標品の調製条件を確立する目途が付いた。一部のコンポーネントについては複数のバンドが SDS-PAGE で検出されたため、それらの性状について検証する予定である。

3) legumin: 種子より Jug r 4 及び Ana o 2 を部分精製し、最終標品の精製への準備を行った。

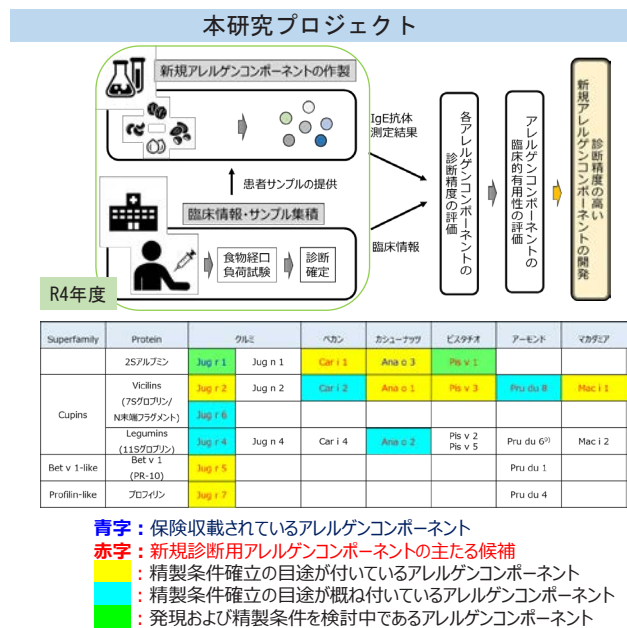
4) PR-10 および Profilin: Jug r 5、Jug r 7 の大腸菌発現系を構築し、精製条件の確立を完了した。

5) クルミ、カシューナッツ、マカダミアの比較的低分子量を示す画分に含有されるタンパク質について解析し、クルミでは 2S アルブミン、vicilin、LTP 等が、マカダミアについては vicilin に加えて 2S アルブミン等が同定され、これらの中から解析対象に加えるものを検討中である。

【診断精度・臨床的有用性の評価】

2022 年 12 月時点で、クルミ 118 例、カシューナツ

ツ 69 例、アーモンド 52 例、マカダミア 19 例の血清サンプルを得た。今後、サンプル集積を継続するとともに、作製したコンポーネントに対する特異的 IgE 抗体価を測定し、診断精度を評価する。さらに複数のアレルゲンコンポーネント特異的 IgE 抗体価の組み合わせによる、診断及び重篤な症状誘発の予測などの臨床的有用性について統計学的手法を用いて評価する。



目指している成果

- ・ナッツ類アレルギーの診断精度の高い新規アレルゲンコンポーネントを開発する
- ・簡便な血液検査のみで高い確率でナッツ類アレルギーが診断可能となる検査法を確立する

患者さんに届けたいこと

本研究により、診断精度の高いアレルゲンコンポーネントが開発されれば、血液検査だけで高い確率でナッツ類アレルギーの診断が可能となり、負荷試験による患者の負担軽減が期待できます。さらにナッツ類アレルギーを疑う患者に対して「正しい診断に基づいた必要最小限の除去」を指示できるようになり、患者の生活の質の向上が期待できます。

真菌関連アレルギー性気道疾患における真菌生態・宿主応答機序の解明と発症・増悪・重症化予防法の開発

浅野 浩一郎

東海大学

浅野浩一郎¹、柳宇²、遊部雅生¹、関根嘉香¹、植木重治³、矢口貴志⁴、小熊剛¹、豊留孝仁⁵、鈴木純子⁶、福富友馬⁷、石黒卓⁸、白石良樹¹、宮田純⁹、桑原和伸¹⁰、古橋一樹¹¹

1 東海大学、2 工学院大学、3 秋田大学、4 千葉大学、5 帯広畜産大学、6 国立病院機構東京病院、7 国立病院機構相模原病院、8 埼玉県立循環器・呼吸器病センター、9 慶應義塾大学、10 藤田医科大学、11 浜松医科大学

研究概要

真菌（カビ）は、高齢者に多い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重症アレルギー性気道疾患の発症・増悪・重症化に重要である。特に居住環境内真菌の影響は、気候温暖化やパンデミックによるライフスタイルの変化によりさらに高まっていると考えられる。しかし、真菌種、生育環境、免疫応答誘導機構の多様性のため、病的意義には未知な点が多い。本研究ではアレルギー学、細胞生物学、真菌学、環境学、建築学などの研究者が、真菌、免疫系、環境（真菌生育環境、気道内微小環境、居住環境）の3方向からのアプローチにより、真菌関連アレルギー性気道疾患の病態解明と環境モニタリング・制御手法のエビデンスを確立することを目指している。

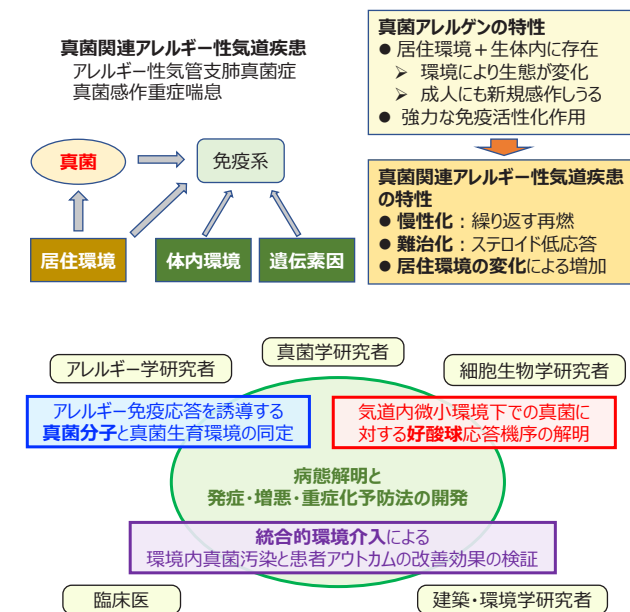
【成果と展望】

ABPMの主要原因真菌であるアスペルギルス、スエヒロタケにおいて、生育環境（栄養状態等）が特定の真菌アレルゲンコンポーネント発現を誘導することを見いだした。さらに、それに対応するアレルゲンコンポーネント感作パターンを示す ABPM 患者集団の存在がクラスター解析より明らかとなり、真菌の生育環境が感作に影響することが示唆された。今後、感作パターンの違いが臨床像、予後に与える影響について検討を進める。また、従来は遺伝子解析を必要としたスエヒロタケの安価かつ簡易な検出系を開発した。現在準備中の保存真菌株、臨床検体を用いた試験で有用性が検証されれば、スエヒロタケによるアレルギー性気道疾患の診断精度向上が期待される。

ABPMの病態において重要な好酸球が真菌と気道微小環境との相互作用によってどのように活性化されるかを、健常者・ABPM患者の末梢血・気道内好酸球を用いて解析している。FACS解析、定量PCR解析等の予備的検討から、2型炎症だけでなく多様な免疫応答経路の関与が示唆されており、今後は予定通りマルチオミクス解析による ABPM 病態解明と新たな治療標的分子の同定を目指す。

居住環境の整備（エアコン洗浄、空気清浄機の設置、室内清掃）の有無によって ABPM 患者の病勢および環境内

真菌量のコントロールを比較する ENVIPAS 試験が多施設共同無作為割付け試験として開始され、統合的環境介入群と対照群に 11 例ずつが割り付けられた。2023 年度は参加施設をさらに増やして各群 25 – 35 例の登録を予定する。



目指している成果

- ・生育環境依存性真菌バイオマーカーの同定と臨床応用
- ・真正担子菌の迅速同定法開発と新規アレルゲンコンポーネント同定
- ・真菌・気道内微小環境相互作用による好酸球活性化機序の解明
- ・統合的環境介入による患者アウトカム改善効果の検証

患者さんに届けたいこと

新しい診断法や治療法の開発に加えて、アレルギー疾患では特に重要な環境要因が個々の患者さんの病態にどの程度関与しているかを評価する手法と、それをもとに疾患の重症化・増悪を抑制できる居住環境への介入方法を確立することを目指しています。

皮膚微生物叢と宿主の双方向理解に基づく アトピー性皮膚炎の新規治療の創出

天谷 雅行

慶應義塾大学

天谷雅行¹、大矢幸弘²、川崎洋³、福田桂太郎³、伊東可寛¹

1 慶應義塾大学、2 国立成育医療センター、3 理化学研究所

研究概要

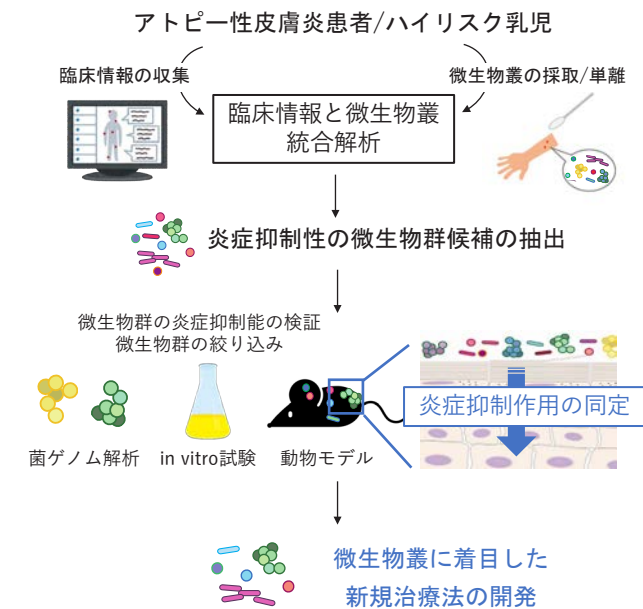
アトピー性皮膚炎の皮膚微生物叢は患者ごとに特徴的な構成を示し、微生物叢の構成異常が発症や病勢増悪に関与している。一方で皮膚には炎症を抑制しうる有用な微生物が示唆されている。本研究班は、アトピー性皮膚炎患者とアトピー性皮膚炎ハイリスク乳児における臨床情報と皮膚由来微生物叢を網羅的に解析し、宿主と微生物叢の相互作用に着目することでアトピー性皮膚炎の多様な病態を解明する。さらに、アトピー性皮膚炎に対して抗炎症作用を発揮する微生物群の候補を抽出して、動物モデルなどを用いて検証することで、抗炎症作用を有する微生物群を同定し、その抗炎症作用機序を解明する。これらの解析を通じて、微生物叢を標的とした新規治療法や予防法のシーズ創出を目指している。

【成果と展望】

本研究班は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、菌叢解析や単離菌株の全ゲノム解析からなる皮膚微生物叢ゲノムデータバンクを構築し、さらに臨床情報と統合して解析するためのプラットフォームを確立している。また皮膚微生物叢から菌を単離培養して保存する細菌叢バンクも樹立している。本研究課題では成人アトピー性皮膚炎患者と、アトピー性皮膚炎ハイリスク出生コホート研究協力者から臨床情報と微生物叢検体を縦断的に収集し、上述したデータバンク、細菌叢バンクを充実させ、さまざまな臨床情報との統合解析を進める。そしてアトピー性皮膚炎患者を臨床情報と微生物叢の特徴からグループに分けることで、炎症抑制性に働く微生物群の候補を抽出し、動物モデルなどで作用機序を同定する。

本年度は対象者から臨床情報および微生物叢サンプルを採取し、両者を統合して解析を進めている。これまでにアトピー性皮膚炎の病原菌に対して負の相関を示す（炎症を抑制しうる）細菌群を抽出して、本年度はこの抽出した細菌群の炎症抑制効果を動物モデルで実証した。さらに in vitro 試験や動物モデルを用いて、抽出した細菌群から抗炎症作用を担う重要な細菌種とその代謝物の同定を進めて

いる。またマウスの皮膚および細菌を蛍光標識して、皮膚表面での細菌を観察する実験系を確立した。今後は候補細菌群のゲノム解析や動物モデルでの作用機序および原因代謝物の同定を目指す。



目指している成果

- ・アトピー性皮膚炎患者と皮膚微生物叢の相互作用および臨床的意義の解明
- ・アトピー性皮膚炎において炎症抑制性の微生物種の同定と機序や原因代謝物の解明
- ・アトピー性皮膚炎に対する微生物叢を標的とした新規治療法や予防法の基盤構築
- ・皮膚微生物叢の研究基盤の構築と推進

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、定着する微生物種の構成異常が皮膚炎の発症や増悪に影響する一方、炎症を抑制する微生物種もいる可能性が指摘されています。本研究では炎症を抑制する微生物種に着目した新しい治療法や予防法の開発を目指しています。

ゲノム編集技術を併用したリスク多型機能解析による 関節リウマチの病態解明

石垣 和慶

国立研究開発法人理化学研究所

石垣和慶¹、河野通大¹、河野通仁²

1 国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター ヒト免疫遺伝研究チーム、

2 国立大学法人北海道大学 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科

研究概要

関節リウマチは自己免疫反応によって関節が破壊される有病率の高い疾患です。大規模ゲノム研究によって関節リウマチのリスク多型が多数報告されており、リスク多型の機能解析によって関節リウマチの病態解明が進んでいます。しかし、従来の実験システムは各個人が生まれながらに有する多型（自然多型）に依存していたため、実験効率に制約が生じ、リスク多型の機能解析が十分に進んでいませんでした。そこで、我々はゲノム編集技術で人工的に導入された多型（人工多型）を用いて、リスク多型機能を高い効率で評価することができる新しい実験システムを開発しています。本研究によって関節リウマチの病態解明が進み、個別化医療の実現に貢献する新しい知見が得られると期待されます。

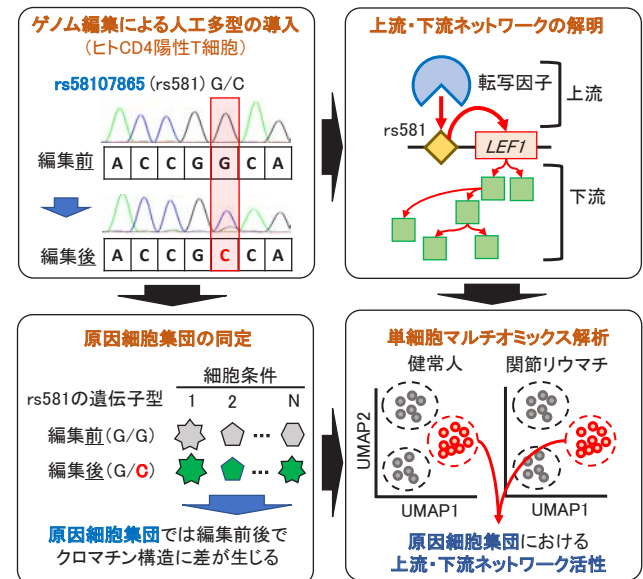
【成果と展望】

本研究は、最新の大規模ゲノム研究においてピンポイントに同定された関節リウマチのリスク多型である rs58107865（以下、rs581）に注目しています。rs581 は免疫システムの司令塔である T 細胞の分化や機能制御に重要な LEF1 遺伝子の領域内に存在します。まず、我々はゲノム編集前のヒト CD4 陽性 T 細胞を用いて ATAC-seq を実施し、rs581 の遺伝子型が LEF1 遺伝子領域のクロマチンの開閉状態に強く関連することを確認しました。この自然多型を用いた実験だけでは、rs581 自体の効果と、同じハプロタイプに存在する他の多型の効果とを区別することはできません。そこで、我々は最新のゲノム編集技術である prime editor を用いて、ヒト CD4 陽性 T 細胞に rs581 を高い効率で導入する実験システムを構築しました。そして、人工多型の rs581 を用いた場合でも自然多型の rs581 と同様のクロマチン変化が再現されることを確認し、rs581 が真の原因多型であることの実証に成功しました。

現在、人工多型の rs581 の機能がヒト CD4 陽性 T 細胞の細胞状態に応じてどのように変化するかを確認し、疾患発症の原因となる細胞集団を同定する実験を行なっています。そして、LEF1 遺伝子の上流・下流の分子ネットワー

クを解明し、患者検体を用いた確認実験を計画しています。これらの実験が進むことで、関節リウマチの遺伝的リスクに関与する免疫異常の詳細が解明されることが期待されます。

ゲノム編集を用いた新しい病態解明のアプローチ



目指している成果

- ・関節リウマチのリスク多型の機能を詳細に解析し、関節リウマチの病態を解明する。
- ・ゲノム編集技術を応用してリスク多型の機能を評価する新しい実験システムを開発する。
- ・関節リウマチの病因に即した創薬のシーズを同定する。

患者さんに届けたいこと

現行の関節リウマチの治療法では、2-3 割の症例で関節機能障害が進行してしまいます。患者さんの健康的な生活を維持するうえで関節リウマチの病態解明は急務です。本研究によって関節リウマチの病態解明が進み、新しい創薬標的が同定されることが期待されます。

病原性 T 細胞に着眼した自己免疫疾患の病態解明と治療法の開発

小松 紀子

東京大学

小松紀子¹

¹ 東京大学

研究概要

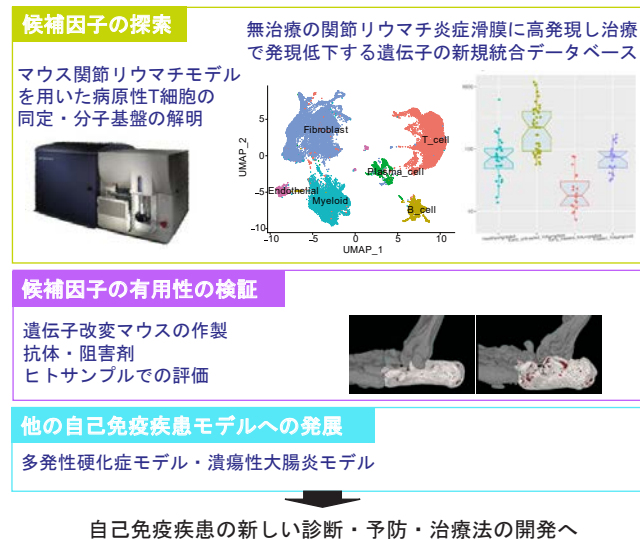
免疫系は本来病原体を認識・排除する役割を担いますが、何らかの原因により免疫系が異常に活性化すると自己抗原に対しても攻撃がおこり、関節リウマチや多発性硬化症をはじめとする自己免疫疾患が発症します。自己抗体の検出や遺伝学的解析などから T 細胞の重要性が明らかですが、病態メカニズムは不明な点が多く、根本的な治療法は確立されておりません。既存の薬剤では効果不十分の症例の存在や全身性の免疫抑制に伴う副作用という問題があります。本事業では、炎症部位に局在して病態を増悪化する T 細胞や未病から発症への転換を規定する T 細胞の同定と分子基盤の解明を通して、自己免疫疾患の病態解明と新しい画期的な予防・診断・治療法の開発に繋げることを目指します。

【成果と展望】

抗原を認識し免疫応答を司る T 細胞には免疫応答を促進する細胞と抑制する細胞が存在し、そのバランスが破綻すると自己免疫疾患の病態形成につながると考えられています。これまで代表的な自己免疫疾患の一つである関節リウマチの動物モデルを用いて、炎症部位に局在して病態を増悪化する T 細胞サブセットを報告してきました。また関節炎の症状が現れていない末病の状態において関節近傍の骨髄中の形質細胞が増加し、関節リウマチ患者の骨折リスクとなる傍関節性骨粗鬆症を誘導することを明らかにし、骨髄環境が関節炎の発症と密接に関連する可能性を見出してきました。これらの知見に基づき、本事業では、病態モデル動物とヒトサンプルデータを用いて、疾患の発症や重症化を規定しうる病原性の高い T 細胞サブセットの同定と分子基盤の解明を通して、新しい治療・診断・予防法の開発を目指します。今年度では、関節リウマチ患者炎症滑膜に集積する細胞の網羅的トランスクリプトームのデータを統合し、発症早期の炎症局所に集積する T 細胞に高発現し、治療にて発現低下する遺伝子の新規データベースの樹立を行いました。新たな治療標的候補因子を見出し、今後動物モデルを用いて検証する予定です。さらに、関節リウマチモデルで得られた知見を他の自己免

疫疾患のモデルでも検証することで、自己免疫疾患において高い有効性と低い副作用を併せもつ治療法と診断・予防法の開発につなげていきます。

病原性 T 細胞に着眼した自己免疫疾患の病態解明と治療法の開発



目指している成果

自己免疫疾患の病態解明
自己免疫疾患の診断・予防・治療法の開発

患者さんに届けたいこと

治療効果が高く、副作用の少ない治療法やより正確性の高い診断・予防法の開発により、多くの自己免疫疾患の患者さんの生活の質の向上と本国における医療費削減に貢献することを目指します。

過敏性肺炎の全国疫学調査と疾患進行抑制のためのエクスポソーム研究

宮崎 泰成

国立大学法人東京医科歯科大学

宮崎泰成¹、岡本師¹、藤原武男¹、川本祐子¹、吉原重美²、須田隆文³、富岡洋海⁴、坂東政司⁵、小田嶋博⁶、高瀬真人⁷、小熊剛⁸

¹ 国立大学法人東京医科歯科大学、² 学校法人獨協学園獨協医科大学、³ 国立大学法人浜松医科大学、⁴ 神戸市立医療センター西市民病院、⁵ 学校法人自治医科大学、⁶ 国立病院機構福岡病院、⁷ 東京通信病院、⁸ 学校法人東海大学

研究概要

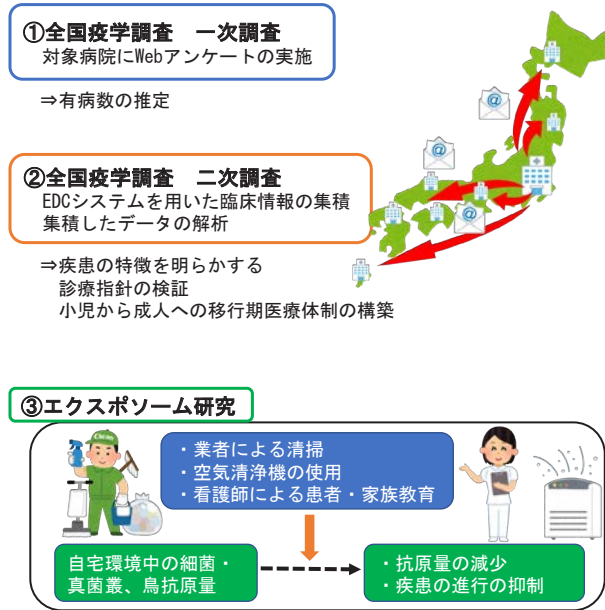
過敏性肺炎は種々の抗原をくり返し吸入することにより胞隔や細気管支に III 型および IV 型アレルギーによる炎症や線維化を来す予後不良の「難治性アレルギー・免疫性疾患」である。有病数は推定 1 ～ 2 万人と言われているが、正確な全国規模の疫学調査はなく、過敏性肺炎の疾患特性は不明な点が多い。また、過敏性肺炎の原因抗原の多くは自宅や職場環境に存在するので、原因抗原を排除する環境改善が治療上必須であり、疾患進行の抑制が期待される。そこで下記の 3 点について明らかにするため本研究を計画した。

- ① 過敏性肺炎の有病数
- ② 過敏性肺炎の特徴
- ③ エクスポソーム介入研究：環境曝露の改善および患者・家族教育の有効性

【成果と展望】

- ① 2022 年 12 月より過敏性肺炎の全国疫学調査の一次調査を開始した。日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会よりメールによる調査依頼状の送付、小児呼吸器学会、小児アレルギー学会の学会員に対しメールによる依頼状の送付を行った。厚生労働省政策班びまん性肺疾患に関する調査研究班の参加施設代表者にメールによる依頼状の送付を依頼している。2023 年 1 月に全国の医療施設から無作為抽出した約 1600 施設に対して依頼状の郵送を計画している。依頼状には調査項目とともに google form にリンクする QR code および URL を記載しており、容易に回答できるよう工夫している。回答期限は 3 月中旬とし、年度内に集計を行う。本疫学研究では、2022 年に日本呼吸器学会より発刊された「過敏性肺炎診療指針 2022」を使用することにより、標準化された診断基準に基づいて症例が集積される。本邦の有病数が明らかになること、地域や季節ごとのプロファイルが明らかになり診療に有用なデータツールとなることが期待される。
- ② 二次調査については、東京医科歯科大学の EDC システム（臨床研究データ管理システム eACReSS：Alliance Clinical Research Support System）を利用し症例情報を収集するため、準備を行っている。
- ③ エクスポソーム研究については、2023 年度より開始できるよう準備を行っている。研究計画においては介入群と対照群を置き、これら 2 群を比較する。アレルギー性

気管支肺アスペルギルス症に対する室内環境改善の有効性を検討中である東海大学呼吸器内科浅野浩一郎（協力者）・小熊剛（分担者）、および室内環境研究に精通している東京工業大学鍵直樹（協力者）と共同で研究計画を検討している。



目指している成果

- ・一次調査により過敏性肺炎の有病数を明らかにする。さらに、日本独自の地域性、気候ごとの疫学が明らかになり診療に有用となることを期待する。
- ・2023 年度計画の二次調査により疾患の特徴を明らかにし、診療指針の検証、小児から成人への移行期医療体制の構築し、2023・2024 年度のエクスポソーム研究へとつなげる。

患者さんに届けたいこと

過敏性肺炎は様々な抗原をくり返し吸入することにより肺に炎症や線維化を来す予後不良の難治性アレルギー性疾患です。全国規模の疫学調査を実施し症例を集積することで有病数、疾患の特徴を明らかにすることができるので、日本における過敏性肺炎の診断法を確立します。さらに治療で最も必要な「抗原を除去する方法」を明らかにして病気の進行を抑制します。

診断未確定関節リウマチにおける先制医療のための統合ゲノムスコアの開発

高地 雄太

国立大学法人 東京医科歯科大学

高地雄太¹、細矢匡¹、岡本祐子²、猪狩勝則²、石垣和慶³、寺尾知可史³

1 東京医科歯科大学、2 東京女子医科大学、3 理化学研究所

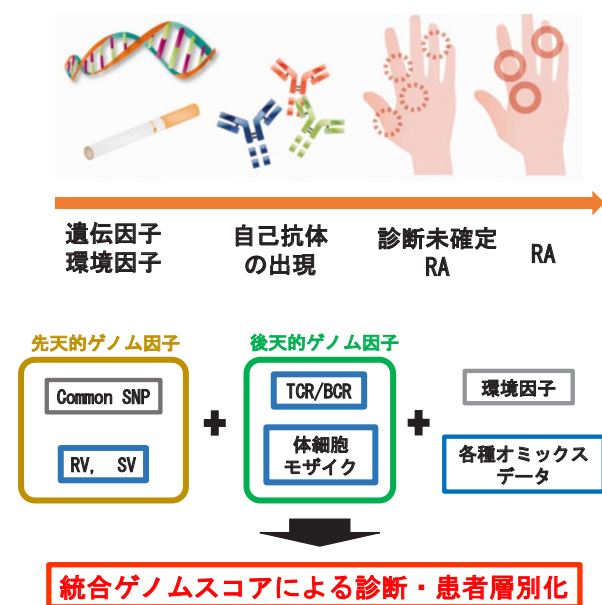
研究概要

関節リウマチ（RA）は成人の約1%が罹患する関節炎である。分子標的薬の登場により、関節破壊の完全防止が治療目標になったが、3-4割の患者は最初の分子標的薬に反応せず、1割の患者は多剤に反応しない。これらの患者を診断未確定の段階で検出し、早期に強力な治療を行う必要がある。本研究では、RAにおける先天的ゲノム因子の解析を深化させ、加齢や炎症などで変化する後天的ゲノム因子の評価を行い、さらにゲノム因子と相互作用する環境因子を組み込むことで、統合ゲノムスコアを開発し、診断未確定段階での患者の予後予測・層別化を行う。

【成果と展望】

本年度は、東京女子医科大学付属病院および東京医科歯科大学附属病院に通院中の関節炎患者の中から、1) RAが疑われるが診断未確定の患者、2) 診断確定済みのRA患者、3) 多剤の治療薬に反応せずに関節炎が進行しているRA患者（Difficult to treat RA：D2TRA）、をリクルートし、ゲノムDNAなどの検体収集を行った（合計～100症例）。今後、これらの検体を用いて、先天的ゲノム因子、後天的ゲノム因子、および環境因子などを加えた統合ゲノムスコアを構築し、RAの発症・病態予測を行う。スコアに組み込む先天的ゲノム因子としては、ゲノムワイド関連解析で明らかにされたcommon SNPに加えて、全ゲノムシークエンスを行うことで、病態に関与すると予測される稀な変異（rare variant：RV）と構造多型（structural variant：SV）を用いる。経時的に変化する後天的ゲノム因子として、T細胞とB細胞の受容体配列（TCR/BCR）および体細胞モザイクを評価する。これらの先天的・後天的ゲノム因子に、環境因子（喫煙、飲酒、BMI、食習慣など）や、メタゲノム情報などを加えた多変量モデルによって、統合ゲノムスコアを構築し、患者の臨

床経過との相関を明らかにする。これによって、発症予防介入・先制医療を必要とする患者群の層別化を行う。



目指している成果

- ・RAの病態に関わる先天的・後天的ゲノム因子の網羅的な同定
- ・RAの診断と予後予測に利用可能な統合ゲノムスコアの開発
- ・RAにおける予防的・先制医療の実現

患者さんに届けたいこと

関節リウマチの治療法はここ10年で飛躍的に進歩しましたが、一部の患者さんでは治療に反応せずに骨破壊が進行して、仕事や生活に支障をきたしています。本研究では、そういった患者さんにより良い治療を提供できることを目指しています。

特殊環状ペプチドを用いたアトピー性皮膚炎に対する分子標的薬の開発

宮井 智浩

理化学研究所

宮井智浩¹、菅裕明²、伊原健太郎¹、出井晶子¹、足立剛也³、川崎洋¹

1 理化学研究所、2 東京大学、3 慶應義塾大学

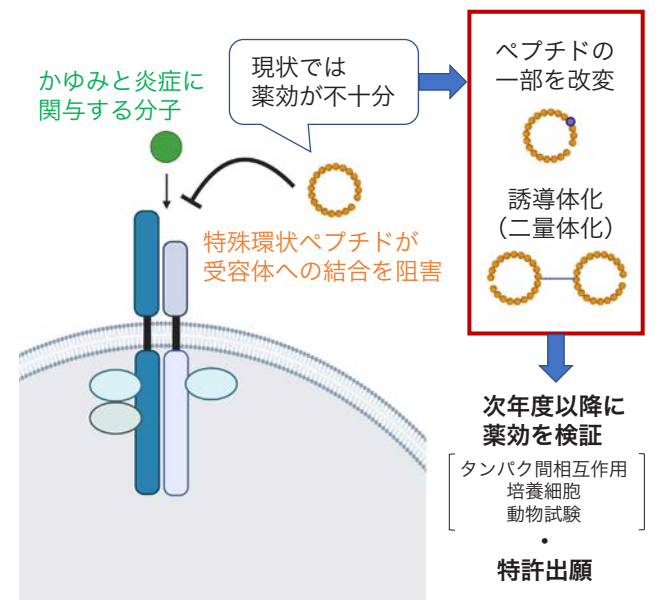
研究概要

アトピー性皮膚炎（AD）は強いかゆみと再発性の湿疹を特徴とする慢性難治性のアレルギー性皮膚炎である。ADを取り巻く分子標的薬開発競争は世界的に熱を帯びてきている一方で、依然として寛解に導く治療法は確立していない現状である。我々はADの炎症とかゆみの双方に寄与しうる標的分子を同定した。この分子は病変局所のみで高い発現が見られたため、もし局所塗布可能な外用剤の形で新規分子標的薬を開発できれば全身性の副作用を抑制できることから高い安全性も見込めることから、競争力の高い製剤が得られると思われた。そこで、分子量が比較的小さく経皮投与により効果が望める環状特殊ペプチドを用いてADの炎症・かゆみの双方に効果がある新規分子標的薬の開発を目指す。

【成果と展望】

我々はAMED 創薬等先端技術支援プラットフォームの支援の下、これまでに標的分子に結合する環状特殊ペプチドを取得する手法によってADに対する薬効が期待されるシグナル阻害能を有するヒットペプチド2種を既に得ている。しかしながら、シグナル阻害活性は十分ではないため、親和性の向上が課題となっている。そこで、既存のヒットペプチドを改変および誘導体化（挿入図参照）することで、リード化合物となるペプチドを同定することを計画している。また、環状特殊ペプチドの経皮透過性は未だ詳細に検討されていないことから、本課題で評価を予定している。現在、当該評価に用いるためのペプチド試料の大量合成が進行中である。加えて、より鋭敏・確実にペプチドのタンパク質間結合阻害効果が検出できるように、高感度なイムノアッセイを利用したHTRF系による評価系構築も進めている。来年度以降は令和3年度に取得したペプチド試料および新規評価系を用いて、活性の高いペプチドを選抜して動物試験でその効果を確認していきたい。また、動物実験で効果を示したペプチドは臨床開発候補化合物として、特許の出願を進めたい。さらに、将来的な臨床還元を視野に、慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室と連携

して現在治療抵抗性のAD患者様の網羅的遺伝子発現解析を進め、今回新たに開発するペプチド薬がどのような患者層に奏功しうるかどうかが、検証を進めていく。



目指している成果

- ・既存で得られているものより標的親和性が向上したペプチド
- ・上記ペプチドのin vitroシグナル阻害能の確認
- ・上記ペプチドの動物試験での薬効評価
- ・上記ペプチドの知財化（特許）

患者さんに届けたいこと

ADは患者さんごとに病態の特徴が異なり、なかなか有効な治療が見出せないケースもあります。本研究では新薬創出を通して、有効な治療の選択肢を増やせることを目指します。また、環状特殊ペプチドは新しい創薬手段であり、ADの個別化医療実現に対しても大きく貢献できると期待しています。

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

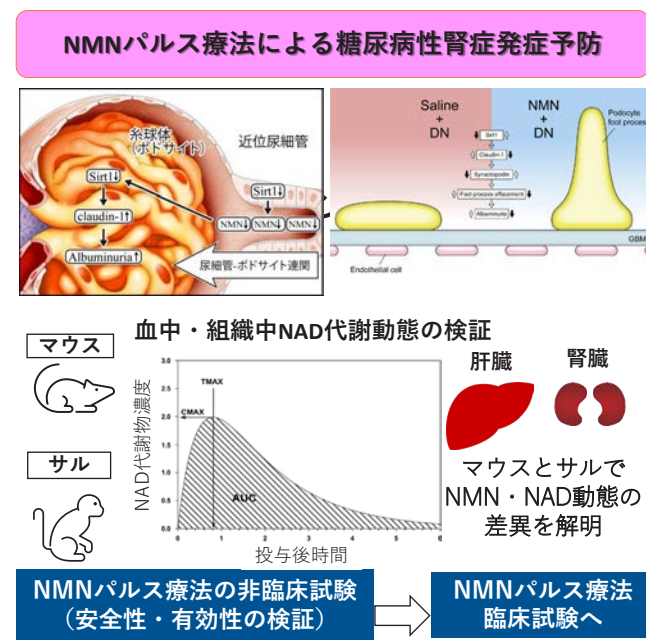
研究概要

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 mononucleotide）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】

糖尿病や肥満症に代表される生活習慣病は、世界で増加の一途を辿っており、有効な治療法が求められている。近年、様々な臓器における NAD 代謝異常がこれらの疾病の基盤に存在することがモデル動物やヒトで明らかになってきた。さらに加齢に伴い臓器 NAD 量が低下することが様々な生活習慣病の誘因であり、NMN により臓器の NAD 量を回復させることで、これらの疾患を予防・治療可能であることも報告されており、我々の報告も含めヒトへの応用も開始されている。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明らかにした（Nat Med, 2013）。さらに本病態モデルにおいて超早期に NMN を短期間大量投与する NMN パルス療法を検証し、アルブミン尿の発症が抑制されることを報告した（Journal of the American Society of Nephrology, 2021）。さらに短期間の投与であっても長寿遺伝子 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し、NMN 投与中止後も腎保護作用が持続した（レガシー効果）。そこで本知見を臨床に展開するため、カニクイザルにおける経口 NMN 投与至適量の検証を開始した。マウスでの治療量から換算してサルに投与したところ、肝機

能障害が観察されたため、安全で組織 NAD 代謝に有益な投与用量の調整を行った。サルにおいても NAD 代謝の詳細を明らかにし、ヒトへの投与に展開していく。



目指している成果

本研究により、糖尿病性腎臓病の早期から生じる、腎近位尿細管における NAD 代謝異常に対して、NAD 中間代謝産物である NMN の短期間大量パルス療法の有効性と安全性を明らかにする。さらにそのレガシー効果による、糖尿病性腎臓病の長期的な抑制作用を目指した新たな治療体系を構築する。

患者さんに届けたいこと

本研究から、現在、透析導入原因の第 1 位の疾患である糖尿病性腎臓病における代謝異常を解明し、その正を介した新たな糖尿病性腎臓病の治療戦略を提案します。本研究成果を応用することで、糖尿病に伴う腎障害が予防・抑制され、国民の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、北原隆志¹、酒井謙²

¹ 国立大学法人山口大学、² 東邦大学 医学部 医学科 腎臓学講座（大森）

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（Ca²⁺）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 Ca²⁺ 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。

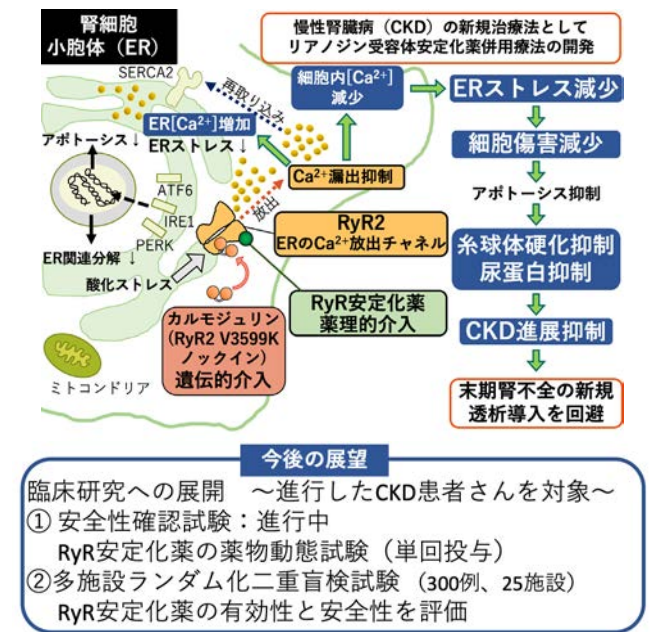
【成果と展望】

- 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）の進展抑制を検証
 - ① 5/6Nx（腎臓摘出）モデル：野生型（WT）と RyR2-V3599K マウスに 5/6Nx を行った。WT では、糸球体濾過量（GFR）は低下し糸球体が硬化したが、RyR 安定化薬を慢性投与した WT と V3599K の Nx では、GFR の低下と糸球体の硬化が抑制されていた。
 - ② 1/2Nx（片腎）+ BSA 負荷モデル：WT と V3599K に 1/2Nx と BSA 負荷をおこなった。WT では、蛋白尿が出現したが、薬理的 / 遺伝的な RyR2 構造安定化が蛋白尿を抑制した。
- 腎細胞の ER ストレス応答を検証

培養足細胞・尿細管細胞において、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）が、Tunicamycin 誘導性の過剰な ER ストレス応答を抑制した。
- 臨床研究への展開

特定臨床研究：進行した CKD 患者を対象とした RyR

安定化薬の薬物動態試験（単回投与）を開始した。CKD 患者さんへの RyR 安定化薬投与の安全性を確認後に、特定臨床研究：進行した CKD 患者における RyR 安定化薬の有効性と安全性を評価する多施設ランダム化二重盲検試験を 25 施設で開始する。



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 Suico¹、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 UBE 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、将来的に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]

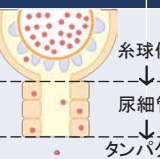
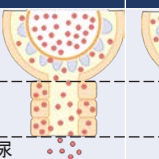
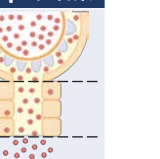
健常時では血中のタンパク質、主にアルブミンは糸球体による濾過をほとんど受けず、通過した少量のアルブミンも近位尿細管での再吸収を受けるため、尿中に排泄されるアルブミンはごくわずかである。これに対し、慢性腎臓病では糸球体濾過を受けるアルブミン量が増えることで、近位尿細管での再吸収量の増加に伴う組織障害とタンパク尿を引き起こす。

Keap1 阻害薬は付加的に糸球体濾過量（GFR）を増加させることから、タンパク尿増加機序の 1 つは糸球体由来であると考えられるが、近位尿細管での再吸収に与える影響は不明であった。そこで、腎組織切片を用いた検討を実施した結果、Keap1 阻害薬はアルブミン再吸収トランスポーター Megalin の発現を低下させ、近位尿細管におけるアルブミンの蓄積を減少させることを明らかにした。つまり、Keap1 阻害薬によるタンパク尿の一過性の増加機序は腎病態の増悪によるものではなく、むしろ近位尿細管での再吸収量の減少に伴う組織障害の軽減の結果であることを示唆した。

現在は Keap1 阻害薬とは作用機序の異なる現行の慢性腎臓病治療薬レニン - アンジオテンシン系阻害薬との併用

試験を実施し、相乗効果の有無を確認している。並行して、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実施している。

Keap1 阻害薬の作用機序と治療効果

	正常	CKD	CKD + Keap1阻害薬
模式図 (●アルブミン)			
GFR		悪化	改善
アルブミンの糸球体濾過	少ない	多い	多い
アルブミンの尿細管再吸収	多い	多い	少ない
タンパク尿	無し	多い	多い (一過性の増加)
糸球体病理	正常	重症	軽症
尿細管病理	正常	重症	軽症

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、蘇原映誠¹、柳智貴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

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、その機序の解明は不十分である。尿細管間質病変を呈する遺伝性腎疾患に着目すると、同一遺伝子異常を有していても重症度の個人差が大きことから、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。

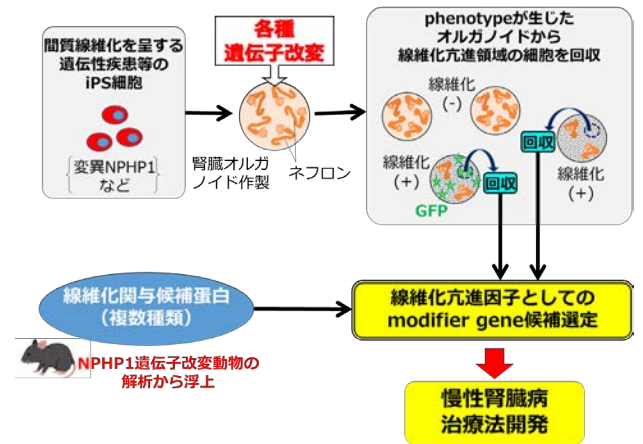
そこで本研究では、ヒト iPS 細胞由来の「ミニチュア腎臓」ともいえる腎臓オルガノイドを使用して、CKD を増悪させる修飾遺伝子を同定し、新規治療法の開発に役立てることを目標とする。

[成果と展望]

本研究では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。まずは、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た。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、線維化領域が蛍光発色するようなレポーターの作製を施行。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る。そこで、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 完全欠損 iPS 細胞を作製した。さらに、この NPHP1 完全欠損 iPS 細胞に線維化レポーターを導入した。そこから分化誘導した腎臓オルガノイドを、易線維化オルガノイドモデルとして利用することとした。

現在は、この易線維化オルガノイドモデルに線維化刺激を加え、反応を解析するスクリーニングを開始している。線維化亢進領域の蛍光標識によるスクリーニングは

CRISPR-Cas9 システムを利用した gRNA ライブラリを用いて行い、各種条件検討を進めている。さらに、NPHP1 に関連する線維化シグナル経路の解析も並行して進行中である。これら一連のアプローチによって、線維化を亢進させるような修飾遺伝子の探索・同定を目指す。



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に CKD の増悪因子として働く修飾遺伝子であるかどうかの検証
- ・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。

急性腎障害に対する メガリン拮抗剤の開発

齋藤 亮彦

国立大学法人新潟大学

齋藤亮彦¹、細島康宏¹、蒲澤秀門¹、後藤佐和子¹、西澤知宏²

1 新潟大学、2 横浜市立大学

研究概要

腎近位尿細管細胞の管腔側膜に高発現するメガリンは、糸球体を濾過する（あるいは近位尿細管細胞から分泌される）様々なタンパク質・ペプチド・薬剤などのリガンド分子の取り込み・代謝に関わる巨大な受容体である。それらのリガンド分子の中で、腎毒性をきたす物質の取り込みにより、急性腎障害が発症する。そこで、そのような急性腎障害の発症を防ぐため、メガリンを介する腎毒性物質の取り込みに対して選択的に拮抗する薬剤（メガリン拮抗剤）を開発する。そのために、メガリン拮抗作用が示唆される薬剤の構造展開や、腎毒性物質とメガリンの結合を阻害する化合物のスクリーニングを行う。さらに、そのようにして得られた化合物の効果を動物実験で確認する。

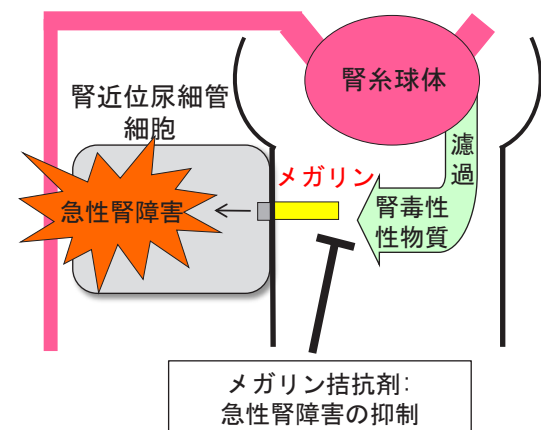
【成果と展望】

私たちは上述のメガリンが、ゲンタマイシン、バンコマイシン、コリスチンなどの抗菌薬や、シスプラチンなどの抗がん剤による薬剤性急性腎障害の発症に関わるとともに、シラスタチンという薬剤が、一種の拮抗剤として、それらの腎障害を抑制することを明らかにした（Hori Y, et al. J Am Soc Nephrol. 28:1783-1791, 2017）。その他、メガリンは横紋筋融解に伴う急性腎障害の発症にも関わるが、シラスタチンはその病態を抑制することも報告された（Matsushita K, et al. J Am Soc Nephrol. 32: 2579-2594, 2021）。シラスタチンは元々、腎 dehydropeptidase-I (DHP-I) 阻害薬として開発され、抗菌薬イミペネムが腎 DHP-I を介して代謝・不活化されることを阻害する目的で、イミペネムとの合剤（チエナム）として臨床で長年使用されてきた。しかしシラスタチンは本来メガリン拮抗剤として開発されたわけではなく、そのメカニズムも不明である。

そこで私たちは、シラスタチンの臨床開発を進める一方、より効果的な新規メガリン拮抗剤の開発に着手した。令和4年度は、新規メガリン拮抗剤をスクリーニングするためのハイスループット評価系の構築をおこなった。また、そのような薬剤を開発するため、メガリンの立体構造に基づ

いて、インシリコ創薬解析をおこなった。令和5年度以降、実際のスクリーニングを開始する予定である。

腎毒性物質の「入り口」分子メガリンを ターゲットとした創薬研究



成果

新規メガリン拮抗剤のスクリーニング系の開発

展望

化合物ライブラリーのスクリーニングと動物実験による効果の確認

目指している成果

腎毒性物質のメガリン結合を阻害する新規拮抗剤のスクリーニングおよび動物実験におけるその効果の確認

患者さんに届けたいこと

メガリンという受容体を「入り口」として発症する急性腎障害を予防・治療するためのメガリン拮抗剤を開発する。

ヒト腎臓病における3次リンパ組織の役割の解明と 治療介入対象としての蓋然性の検討

柳田 素子

京都大学大学院医学研究科

柳田素子^{1,2}、村川泰裕²

1 京都大学大学院医学研究科、2 京都大学ヒト生物学高等研究拠点

研究概要

高齢者では急性腎障害後に三次リンパ組織というリンパ節に類似した病変が形成され、慢性腎臓病への移行の一因になります。また、三次リンパ組織の形成は、加齢に伴い増加する老化関連T細胞・老化関連B細胞の間のシグナルを遮断することにより抑制され、腎障害が軽減します。この結果は老化関連T細胞・老化関連B細胞の間のシグナルが三次リンパ組織形成の認められる腎臓病の治療標的となりうることを示します。しかし、ヒトにおける老化関連T細胞・老化関連B細胞の間のシグナルの三次リンパ組織形成への関与は不明です。私たちは網羅的遺伝子発現解析を中心とした研究によりこれを明らかにし、腎臓病の新たな治療法開発につなげることを目標としています。

【成果と展望】

私たちは、ヒト腎臓病において三次リンパ組織が組織障害と炎症を反映するマーカーとして有用であることや、進行した三次リンパ組織が移植腎の予後不良と関連することを報告し、その臨床的重要性が注目されています。

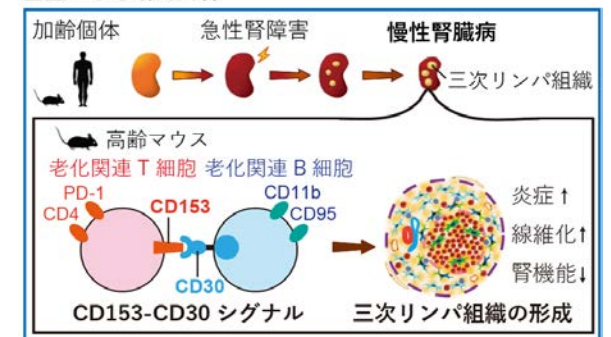
動物実験で、加齢に伴い増加する老化関連T細胞・老化関連B細胞が障害腎の三次リンパ組織内に存在し、二者間のCD153-CD30シグナルが三次リンパ組織の形成に必要であること、このシグナルを遮断した遺伝子改変マウスで三次リンパ組織形成の抑制と腎障害進行の抑制が認められたことを私たちはR3年度に報告し、CD153-CD30シグナルが慢性腎臓病の治療標的として有望であると考えています。

しかし、ヒト腎臓病における老化関連T細胞・老化関連B細胞の役割、さらにはその2者間のCD153-CD30シグナルの三次リンパ組織形成への関与については不明です。これを明らかにすることはヒト腎臓病において三次リンパ組織を標的とした治療の開発につながると考えています。そのため、次のような展望のもと、本研究開発を進めています。

① 動物モデルにおいて老化関連T細胞・老化関連B細胞間のシグナルを遮断する介入実験により、腎三次リンパ組織形成抑制効果と腎障害進展抑制効果の検証を実施しています。

- ② ヒト腎臓病における老化関連T細胞・老化関連B細胞が三次リンパ組織形成に寄与するか、シングルセル解析を中心とした網羅的解析の手法を利用して解析します。
- ③ 様々なヒト腎疾患における三次リンパ組織の臨床的意義について解析しています。

基盤となる研究内容



本研究開発における展望

- マウス・CD153-CD30シグナルを標的とした治療介入の効果とヒトへの応用の可能性の検証。
- ヒト
- ・網羅的遺伝子発現解析を用いたヒトにおける老化関連T細胞の同定。
 - ・ヒト三次リンパ組織形成におけるCD153-CD30シグナルの役割の解明。
 - ・様々なヒト腎臓病での三次リンパ組織の役割の解析。

目指している成果

- ・CD153-CD30シグナルへの介入実験による三次リンパ組織縮小効果と腎臓病進展抑止効果の検証
- ・ヒト腎臓病での三次リンパ組織形成における老化関連T細胞・老化関連B細胞、CD153-CD30シグナルの役割の解明
- ・様々なヒト腎臓病における三次リンパ組織の臨床的意義の解明

患者さんに届けたいこと

慢性腎臓病患者は世界人口の約10%を占め、今後さらに増加する見込みですが、その進展を抑制する有効な治療法はありません。私たちの研究が慢性腎臓病の治療法の開発につながり、透析や腎移植を必要とする患者さんの減少や生活の質の改善につながることを期待しています。

ポドサイト DNA 損傷に起因する 病原性メモリー T 細胞を標的にした治療法開発

林 香

学校法人慶應義塾

林香¹、中道蘭¹、菱川彰人¹、伊藤亘¹、西山伸宏²、竹馬俊介¹、橋口明典¹

1 学校法人慶應義塾、2 国立大学法人東京工業大学

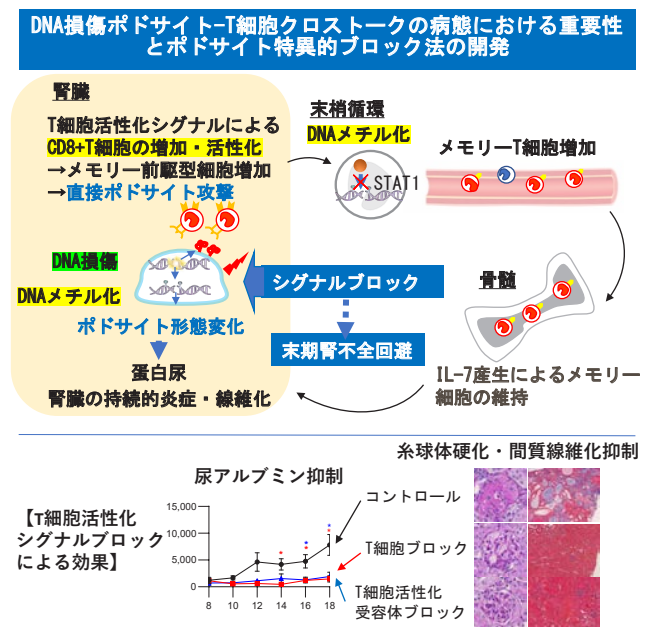
研究概要

腎臓糸球体上皮細胞（ポドサイト）の障害は尿蛋白、糸球体硬化を来すことから、ポドサイト保護は腎臓病の重要な治療戦略である。我々は、ポドサイトの DNA 損傷が種々の腎疾患において腎機能と関連していることに注目し、ポドサイト DNA 損傷により惹起されるポドサイトと CD8 陽性 T 細胞のクロストークが、腎障害の進展に重要であることを見出した。本研究では、この T 細胞活性化シグナル阻害による腎保護効果について、各種マウス腎症モデルで検討するとともに、ナノ粒子技術を用いたポドサイト特異的シグナルブロック法の開発を目指す。更にヒトサンプルを用いて臨床・病理データと T 細胞活性化リガンド発現の相関を検討し、腎臓病の新規治療法開発につなげたい。

【成果と展望】

ポドサイト特異的に DNA 損傷を惹起するマウスモデルを作成し、その腎皮質を用いたシングルセル RNA-seq 解析を行った結果、野生型には存在しなかった T 細胞活性化受容体を有する CD8T 細胞クラスターを認めた。この活性化 CD8 陽性 T 細胞は、長期生存するメモリー T 細胞として持続的に腎障害に関与している可能性が示唆された。この T 細胞活性化シグナルを、抗体投与によりブロックすることで、尿蛋白減少、間質尿細管線維化の抑制、腎不全の回避など顕著な効果が認められた。現在糖尿病性腎症モデル、アドリマイシン腎症モデルでの効果の検証を開始している。更に免疫抑制や悪性腫瘍関連の副作用を軽減するため、ポドサイト特異的にシグナルをブロックするため、ナノ粒子工学技術を用いて、Fab 化してサイズダウンし腎臓集積性を高めるようポリマー修飾をした IgG、あるいは微小 siRNA キャリアによるデリバリー方法について検討を開始した。更にヒト腎生検検体を用いて活性化 T 細胞受容体 / リガンドの分布、血中の遊離リガンド量を検討し、臨床情報との関連性を検討することにより、予後予測マーカー、治療適応を判断するコンパニオン試薬としての可能性を検討する臨床試験の準備を開始してい

る。本研究の結果、ポドサイト DNA 損傷に続発する病原性メモリー T 細胞を標的とした新規慢性腎臓病治療の開発につなげることを目指す。



目指している成果

- ・ポドサイト保護を目指した腎臓病新規治療法開発
- ・ポドサイト特異的な薬剤デリバリーシステムの開発
- ・ポドサイト DNA 損傷による活性化 T 細胞受容体リガンド発現と腎予後の関連の解明

患者さんに届けたいこと

蛋白尿を呈する腎臓病の治療は、未だ選択肢が限られているのが現状です。本研究の結果、既存治療で改善が認められなかった進行性の腎炎、頻繁に再発する腎炎、副作用で免疫抑制治療が行えない方に対する、新しい治療選択肢の提示により末期腎不全回避を目指します。

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

国立大学法人北海道大学

村上正晃¹、篠原信雄¹

1 国立大学法人北海道大学

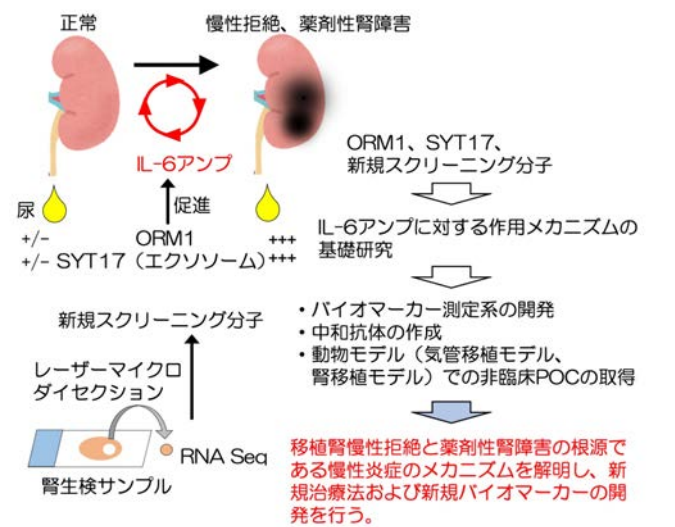
研究概要

近年、慢性腎疾患は増加傾向にあり、透析患者数の増加が医療費を圧迫している。重症の慢性腎疾患に対する腎臓移植は末期腎不全患者の唯一の根治療法であるが、移植後の期間を経て慢性拒絶反応が生じることから、非侵襲性の早期検出法・治療法の確立は喫緊の課題である。腎移植後の拒絶反応は腎生検による病理学的検出が一般的であるが、侵襲が高く、腎臓全体に特化した検査ではないため早期発見法には乏しい。本研究では、慢性拒絶反応を炎症応答と捉え、腎炎誘導機構を理解することで上記のアンメットメディカルニーズに応え、慢性拒絶反応の診断マーカー・治療標的を得ることを目的とする。

【成果と展望】

これまで、尿細管における炎症増幅機構「IL-6 アンプ」の活性化が、病理学的な移植後の慢性拒絶反応に重要であることや、尿中 ORM1 と尿中エクソソーム（sEV）内の SYT17 が慢性拒絶反応の有用な診断マーカーあるいは治療標的候補になりうることを発表し、国内および米国で知財化した。様々な腎炎患者の尿中 sEV 内の SYT17 発現を調べたところ、健常人と比較してタンパク尿陰性の膜性腎症以外の慢性腎炎の中でも特に糖尿病性腎症、膜性腎症、ループス腎炎に罹患した患者の尿 sEV 内で SYT17 が大きく増加していることがわかった。また、検体数は少ないものの移植後の急性腎炎でも SYT17 が増加する可能性が示唆された。さらに、腎移植後の患者検体を用いた実験から、免疫抑制剤の長期投与で起こる腎毒性についても尿細管上皮細胞における IL-6 アンプの活性化が関連しており、抗炎症作用を有するステロイド投与で抑制されることが判明した。また、腎生検の RNAseq 解析により、この時 IL-6 アンプによって通常の炎症とは異なる炎症関連分子が産生され当該毒性に関連することが示唆された。その他、LCMS 解析系を駆使して尿・血液 sEV 中で複数の診断・

治療候補を同定しており、今後は IL-6 アンプ活性化におけるこれら分子の役割を分子生物学的・生化学的に詳細に解析し、慢性拒絶反応の診断マーカーあるいは治療標的としての潜在性を評価する予定である。



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や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。これまでも、ORM1 と SYT17 を知財化してきた経緯があり、今後もより良い診断マーカー・治療標的を得て知財化し、産学連携を通して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炎への関連も検討し、幅広い適用を目指す。

患者さんに届けたいこと

長期に渡って、安全で安定な腎移植が実施できるようになり、多くの重症慢性腎臓病患者の移植後 QOL（クオリティオブライフ）の向上に貢献する。

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、富田秀太¹、松岡賢市¹、藤井伸治¹、浅田騰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

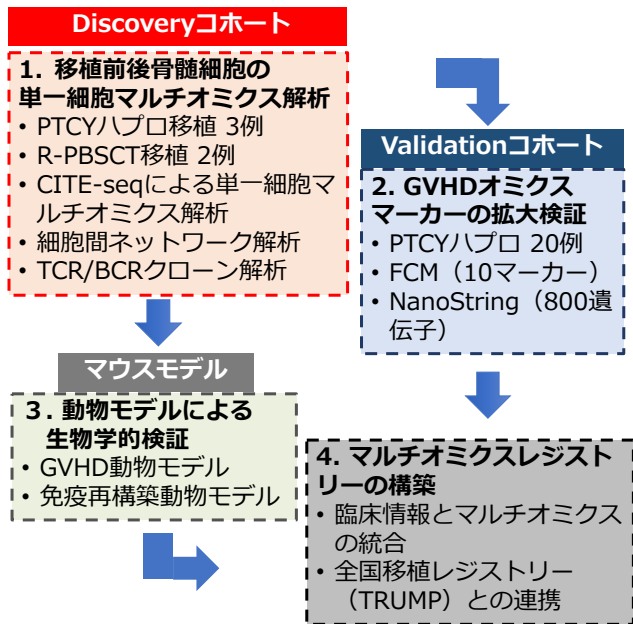
同種造血幹細胞移植では、抗白血病（GVL）効果を保ちつつ、移植片対宿主病（GVHD）の制御に必要な免疫環境を速やかに再構築することが重要である。しかし、移植後の骨髓内微小環境におけるホストとドナー細胞の相互関係性と、それに引き続く免疫再構築のメカニズムは未だ解明されていない。本研究では、移植後の骨髓検体や末梢血検体を用いて、単一細胞マルチオミクス解析をはじめとした最先端ゲノミクス解析を実施することにより、移植後免疫再構築を高精度かつ網羅的に解析する。また、動物モデルを用いてそのメカニズムを検証することで新規GVHD抑制治療の開発に繋げ、「移植医療におけるプレシジョンメディスン」の確立に繋がる研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

【成果と展望】

令和4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4年度は5例の同種移植患者（PTCyハプロ移植3例、血縁末梢血幹細胞移植2例）から、移植前、移植後day28、移植後day96の骨髓検体と、ドナー由来幹細胞を取得し、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）を実施した。その結果、移植法によって異なる骨髓内免疫細胞の回復像が同定された。例えば、PTCyハプロ移植ではB細胞の幼弱細胞が早期に出現し、同移植法では血縁末梢血幹細胞移植に比較しB細胞の分化が早いことが示唆された。同様に、T細胞や骨髓系細胞などでも移植法によって特徴的な細胞分画・増殖が見られている。今後は、これらの細胞間ネットワークの解析やTCR/BCRクローンの解析をさらに追加していき、移植後骨髓内免疫細胞再構築の全体像を解明していく予定である。
- ② 動物モデルによる骨髓免疫再構築の検討：上記にて観察されたB細胞の回復を、動物モデルにて検証している。昨年度に引き続き、B6マウスからB6D2F1マウスに移植を実施し、PTCy移植直後のマウス骨髓を評価した。その結果、ドナーエフェクターT細胞・B細胞比率の解析から、PTCyにより急性期の骨髓GVHDが抑制さ

れ、B細胞造血環境が保持されることが観察され、また幹細胞由来TregがこのようなB細胞の成熟に必要であることが示唆された。今後はT細胞や骨髓細胞など他の細胞分化にも着目し、細胞間インタラクションを中心にマウスモデルでの検証実験を続ける。



目指している成果

- ・移植後骨髓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

滋賀医科大学

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 滋賀医科大学、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

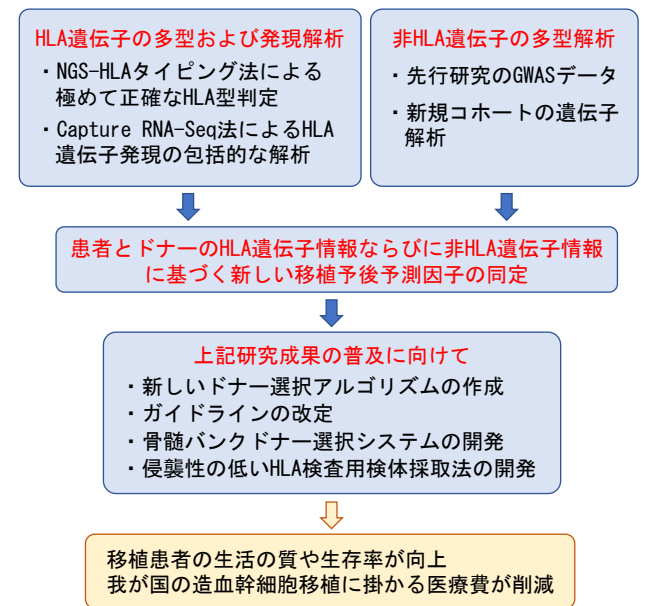
研究概要

骨髓移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は、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）を用いた多型解析や、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、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】

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、移植片対宿主病（GVHD）などの合併症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。合併症の発症危険度は患者とドナーのHLA適合度の影響を受けるため、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。しかし、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っています。これまでの解析により、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り、そのためHLA一致移植であっても患者とドナーが共通して持っているHLA型によってGVHDの発

症頻度に差があること、またこれまで重要視されてきたHLA-A, B, C, DRB1などのいわゆる古典的HLAではない非古典的HLA（HLA-F）の多型がGVHD発症頻度と関連することなど、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、骨髓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¹、蔵満薫⁸、湯沢賢治⁹、伊達洋至¹⁰、波多野悦朗¹⁰、剣持敬¹¹

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 日本移植学会、6 国立成育医療研究センター、7 東京大学、8 神戸大学、9 水戸医療センター、10 京都大学、11 藤田医科大学

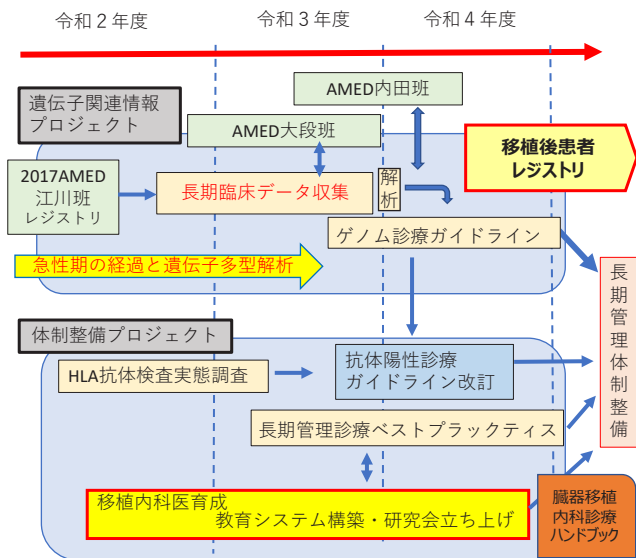
研究概要

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 例以上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 肝腎脾心肺移植患者 1254 例（東京女子医大、広島大学、国立成育医療研究センター、国立循環器病研究センター、京都大学、藤田医科大学）が遺伝子検体と共に登録された。長期経過データ収集は終了し、令和 5 年 1 月に解析計画が固定され、年度内に解析が終了する。
- ② 大段班において有害事象に関する遺伝子多型解析候補が決定され、全症例の遺伝子解析が終了した。年度内に遺伝子多型と長期臨床経過との関連を解析する。
- ③ 今後、「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」を執筆する予定である。
- ④ 抗体検査実態調査一次調査で報告のあった 51 施設に二次調査を依頼し、31 施設から 128 症例について回答を得た。すべての臓器で、抗体検査により診断された抗体関連拒絶に対する治療効果はあることが明らかになった。移植後の抗ドナー抗体検査は移植臓器の予後改善に貢献しており、積極的な抗ドナー抗体検査が推奨された。
- ⑤ 移植内科医育成に関しては、内科学会と連携して進めることになった。移植内科医育成の教材として「一般内科医のための臓器移植患者診療ハンドブック」を作成した。令和 5 年 3 月に出版される。

- ⑥ 臓器移植抗体陽性診療関連ガイドライン 2018 を改訂し、「臓器移植抗体陽性診療関連ガイドライン 2023」を今春に出版される。
- ⑦ 本研究事業で構築された遺伝子レジストリー統合型データベースの発展と有効利用について研究する新たな AMED 事業に応募する予定である。



目指している成果

遺伝子情報と臨床情報を統合的に解析した結果に基づいて臓器移植患者の長期成績向上のための診療指針となる出版物を作成・公開し、それを的確に日常診療に生かすことができる内科医を育成することと、本研究事業で構築された遺伝子レジストリー統合型データベースを継続的に展開すること。

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こと。

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】

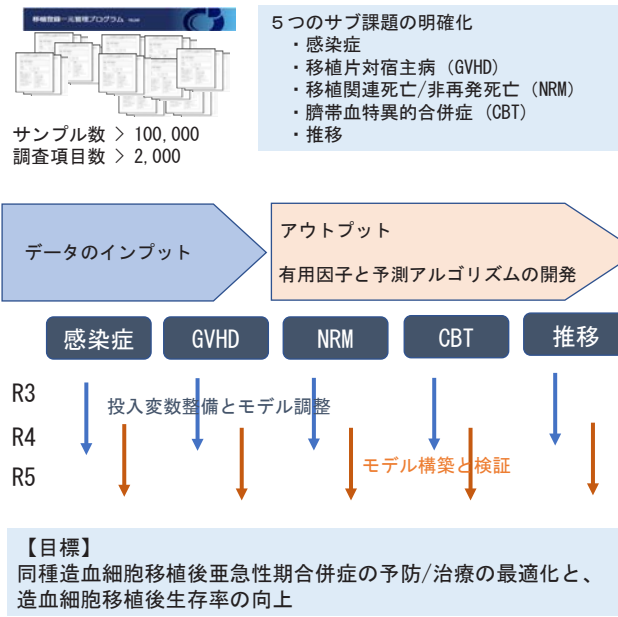
造血細胞移植後の合併症は、多彩であり、その発症には、原疾患だけではなく、造血幹細胞移植ドナーや輸注入幹細胞の種類、移植の直前から移植後にも用いられる治療内容など、様々な要素が複合的に影響することがわかっています。

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検討をしています。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：アンサンプ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。



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の分析による生存成績の推移と予測

目指している成果

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

臓器移植後の拒絶反応はレシピエントの QOL に直結する。特にドナー特異的抗体（donor-specific antibody: DSA）の出現を伴う抗体関連拒絶の病態生理は未解明で、治療アルゴリズムは未確立である。DSA はドナーとレシピエントのヒト白血球抗原（histocompatibility leukocyte antigen: HLA）の相違で発生し、HLA 分子上のエピトープと呼ばれる構造単位を標的とする。本研究では京都大学の臓器横断的移植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て DSA 発生予測式を開発する。② 生検標本の病理学的解析で治療標的を同定する。③ 個々の移植に最適な免疫抑制戦略を創出する。

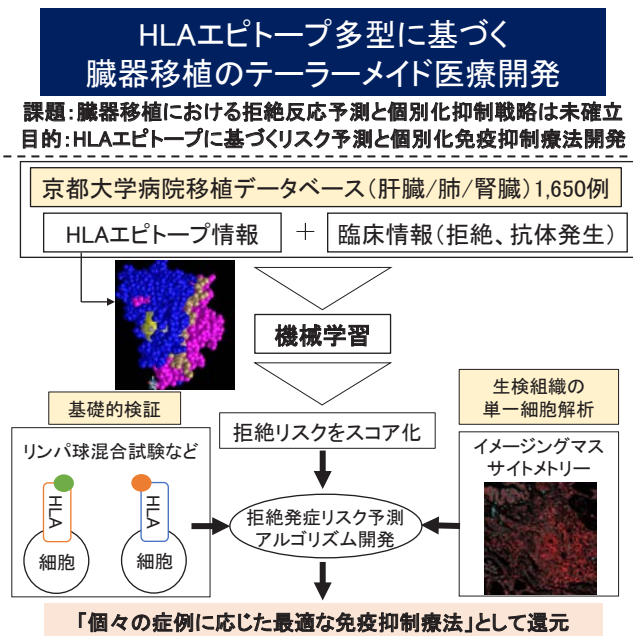
【成果と展望】

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、ドナーとレシピエント間の HLA エピトープ適合度と移植後の DSA 発生との相関性を後方視的に検証した。HLA エピトープ不適合数が多くとも DSA を発生しない例や、逆に不適合数が少なくとも DSA を発生した例も存在したことから、不適合数による DSA 産生リスク予測には課題が残っている。現在は機械学習を用いて個々のエピトープに着目した臓器横断的解析を行い、高精度の DSA 産生予測アルゴリズムの開発を進めている。

移植後の DSA 産生が必ずしも重篤な抗体関連拒絶や移植臓器不全につながるとは限らない。移植臓器における DSA の作用を明らかにするため、イメージングマスサイトメトリーを用いて移植後生検標本の in situ 解析を行っている。DSA 発生時の HLA 発現の分布や発現レベル、拒絶様式（T 細胞性拒絶や抗体関連拒絶）と浸潤リンパ球サブセットの相関性について検討中である。また HLA エピトープの多くは in silico で導出されたもので、その機能には不明な点が残っている。in vitro におけるリンパ球混合試験でアロ反応における各エピトープの機能解析を進めている。

今後は抗体関連拒絶の発症予測に向け本研究成果が他の

レジストリで再現されるか、前方視的・後方視的に広く検証する。また抗体関連拒絶の治療に向け HLA エピトープという構造多型を新規バイオマーカーとしたテ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ラーメイド型免疫抑制戦略を考案し、実地臨床での検証を目的とした臨床試験のプロトコルを作成する。

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。

心停止後臓器提供時の ECMO による臓器（肝臓・脾臓・腎臓）機能温存

剣持 敬

学校法人藤田学園 藤田医科大学

剣持敬¹、西田修¹、伊藤泰平¹、幸村英文¹、栗原啓¹、會田直弘¹、中村智之¹、栗山直英¹、岩田充永¹、新谷歩²、岡田基³、久志本成樹⁴、井上貴昭⁵、中田孝明⁶、藤谷茂樹⁷、横堀将司⁸、弦切純也⁹、矢口有乃¹⁰、太田凡¹¹、織田順¹²、中尾篤典¹³、志馬伸朗¹⁴、石倉宏恭¹⁵、橋本悟¹⁶、市場晋吾¹⁰、神崎秀明¹⁷、江川裕人¹⁰、大段秀樹¹⁴

1 藤田医科大学、2 大阪公立大学、3 旭川医科大学、4 東北大学、5 筑波大学、6 千葉大学、7 聖マリアンナ医科大学、8 日本医科大学、9 東京医科大学八王子医療センター、10 東京女子医科大学、11 京都府立医科大学、12 大阪大学、13 岡山大学、14 広島大学、15 福岡大学、16 特定非営利活動法人集中治療コラボレーションネットワーク、17 国立循環器病研究センター

研究概要

現在日本では、心停止ドナーからの腹部臓器提供は腎臓と脾臓に限られる。しかし、脳死ドナーに比較して臓器の機能が低いため、脾臓移植はほとんど行われていない。腎臓移植は実施されているが、条件が厳しく、提供できない例や移植後の腎機能の低い場合も多い。

本研究の目的は、心停止後臓器提供において、心停止前に VA-ECMO（体外式膜型人工肺）を装着し、心停止後に ECMO により常温酸素化血液にて血流を維持し、腹部臓器の血流と機能の温存を図り、脳死下臓器摘出に近い提供環境を実現することにより、心停止ドナーからの脾臓、腎臓提供数の増加、脾臓移植、腎臓移植の成績向上、および心停止ドナーからの肝臓移植の実現を目指す。

【成果と展望】

令和 4 年度は、全国の ECMO を用いた心停止ドナーからの臓器提供体制を構築した。すなわち、提供施設として、救急医学会、集中治療医学会の推薦で、日本の ECMO に習熟しかつ心停止ドナーの経験がある 15 施設を研究分担施設とした。また、脾臓移植実施として、（社）日本脾・脾臓移植学会推薦の 14 施設を研究参加施設とした。また腎移植施設は心停止後腎移植が県内に優先的に斡旋されることより、研究分担提供施設の県内で、心停止腎臓移植の実績が豊富な施設を（社）日本臨床腎移植学会のデータから選定し、25 施設を研究参加施設とした。

当初は、脾臓、腎臓の提供と同時に肝臓も提供し、心停止肝臓移植の実施を準備するため、（公社）日本臓器移植ネットワークと相談し、肝臓移植待機者リストを脳死肝臓移植待機リストとは別に本研究のためのリスト（待機患者への説明と同意が得られた症例）を作成すること、厚生労働省と相談し、本研究を先進医療（B）で並行して進めてゆくこととしたが、まず、現在保険医療として実施している心停止脾臓移植、腎臓移植を実施し、肝臓については、心停止ドナーの心停止前の評価（血液検査データ、CT 像、超音波ドプラーによる肝臓の血流評価）、ECMO 灌流中（脾臓、腎臓摘出手術時）の肝臓の肉眼所見、超音波ドプラーによる肝臓の血流評価を行い、心停止肝臓移植可能かどうか

の評価を行う方針とした。

今後、ECMO を用いた心停止脾臓移植、腎臓移植を行い、その成績を解析、検証し、また肝臓の評価後に、先進医療（B）として、心停止肝臓移植の実施を検討する。

保険収載までのロードマップ

課題名：心停止後臓器提供時の ECMO による臓器（肝臓・脾臓・腎臓）機能温存

AMED+ 先進医療（B）

- 試験デザイン：多施設単群ヒストリカル対照試験
- 期間：2022 年～
- 被験者数：肝臓 5 例、脾臓 5 例、腎臓 5 例

保険収載

当該臨床研究における
選択基準：心停止後臓器提供の意思を有し、心停止前の処置の同意が得られる臓器提供者、機能温存を行った臓器の移植を希望する臓器移植希望者
除外基準：心停止前の処置の同意が得られない患者
予想される有害事象：特になし

欧米での現状
ガイドライン記載：無
進行中の臨床試験：無

目指している成果

- 心停止ドナーからの腹部臓器提供において ECMO による肝臓、脾臓、腎臓の機能の温存
- ECMO を用いた心停止ドナーからの脾臓移植、腎臓移植の成績向上と移植数の増加
- ECMO を用いた心停止ドナーからの肝臓移植の実施
- ECMO を用いた心停止ドナーからの胸部臓器提供への応用
- 保険収載

患者さんに届けたいこと

日本は臓器提供が非常に少ない国です。脳死下臓器提供のみでなく、心停止後でも、（眼球）、腎臓、脾臓が提供できます。しかし脳死より臓器の機能が低いため、本研究では、心停止後に提供された腎臓、脾臓の機能を維持し、移植の成績を向上させること、また心停止肝臓移植の実現を目指しています。

臨床応用を目指したマージナルドナー及び心停止ドナーからの心臓移植に関する研究

小谷 恭弘

岡山大学

小谷恭弘¹、笠原真悟¹、廣田真規¹、黒子洋介¹、小野稔²、
1 岡山大学、2 東京大学

研究概要

心臓移植は重症心不全に対する最終的な治療として確立しているが、国内におけるドナー不足は深刻な問題であり、待機者が増加する一方である。新たなドナーとして注目されるマージナルドナーや心停止ドナーから摘出された心臓は、常温虚血などによる心機能低下が懸念されるため、心機能を温存する処置や移植前の心機能評価が必要である。本研究では、これら2つの潜在的なドナーからの心臓移植の臨床実施を目指すため、摘出心灌流保存・評価装置の試作品を開発すること、および、国内での心停止ドナーからの心臓移植を目的とした指針作成のため、倫理的・社会的・法的問題に関する基礎データを収集することを目的としている。

【成果と展望】

今年度は摘出心灌流保存・評価装置の開発を中心に行ない、特に心機能評価装置の試作の開発を進めている。摘出心灌流保存・評価装置については、動物実験を行い、今後、装置の動作確認や機能評価を行なっていく。本装置は、心臓を灌流しながら保存・輸送できること、装置内で心機能を評価できることから、マージナルドナーや心停止ドナーなど、心機能が低下しているドナーから安全に心臓移植を行うツールとなりうる。ひいては、ドナープールの増加が期待でき、心臓移植を受ける患者様が增加する。

また、現在心停止ドナーからの心臓移植をおこなっている海外での実施状況について来年度に調査を行うための準備を行なっている。調査内容については、技術的な問題のもとより、心停止ドナーからの心臓移植において問題となる、倫理面、社会面、法律面の問題点（ELSI）を調査することが重要である。今年度は、実際に心停止ドナーからの心臓移植を行なっているアメリカ、イギリス、オーストラリアで心臓移植に関わる参加者からの聞き取りと共に、学会・論文発表された資料の情報収集・解析を行っており、具体的な調査内容を検討している。海外でのELSIの問題点やその解決法が明らかになれば、今後は国内の学会

や患者団体、医療機関にも調査を行い、本研究終了時に、心停止ドナーからの心臓移植の実施のための指針づくりの資料を提出したい。

マージナルドナー、心停止ドナーからの心臓移植の臨床応用の問題点とその克服

・心機能低下の懸念

- 心拍動下に保存・輸送できる方法を開発
- 移植前に心機能を評価する方法を確立

→ 摘出心灌流保存・評価装置の開発

・倫理面・法律面・社会面での問題（ELSI）

- 海外での現状を把握し、倫理面（Ethical）、法律面（Legal）、社会面（Social）の問題点（Issues）を挙げる

→ 国内のガイドライン・指針整備のための基礎データ

目指している成果

- ・摘出心灌流保存・評価装置の開発
- ・心停止ドナーからの心臓移植に関する海外調査

患者さんに届けたいこと

ドナー数が増加することで、これまで移植を受けることができなかった患者様にも、心臓移植を提供したい。また将来的には、海外渡航をせずとも国内で心臓移植が受けられるような移植医療の体制確立に繋がることを望む。

網羅的免疫解析に基づく CAR-T 細胞療法の効果予測・判定および造血細胞移植適応決定のためのバイオマーカー開発

寺倉 精太郎

名古屋大学医学部附属病院

寺倉精太郎¹、清井仁²、渡邊慶介³、坂口大俊⁴
1 名古屋大学医学部附属病院、2 名古屋大学大学院医学系研究科、3 国立がん研究センター研究所、4 国立成育医療研究センター

研究概要

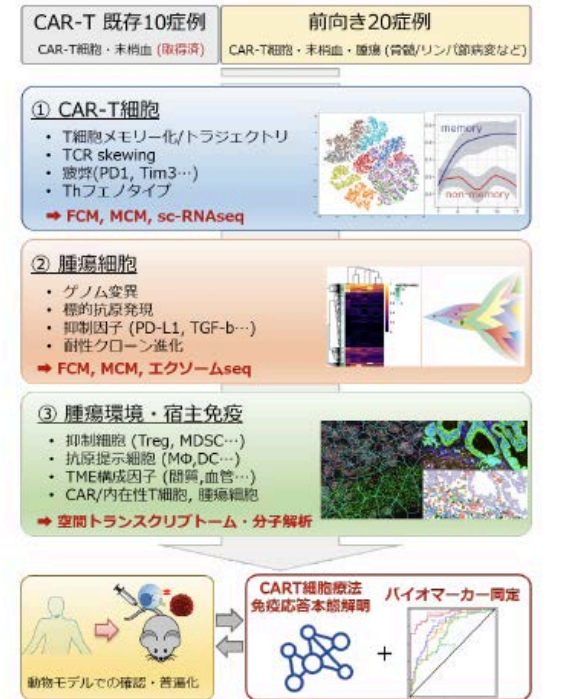
悪性リンパ腫およびB細胞性急性リンパ性白血病に対するCD19キメラ抗原受容体遺伝子導入T（CD19CAR-T）細胞を用いた治療が近年病院で使えるようになり、これまでにない画期的な効果を示しています。しかしCAR-T療法を行っても半分ぐらいの患者さんには、病気の再発が起こります。どのような患者さんでは再発し、あるいは再発せず病気が治っていくのか、そのことを予測できるバイオマーカー（検査でわかる数値）が求められています。腫瘍の遺伝子変異・量、患者さんのリンパ球から作成するCAR-T細胞の質など様々なことが研究されています。私たちはCAR-T細胞療法を受けた患者さんからサンプルをいただいて、バイオマーカーを見つける研究を行っています。

【成果と展望】

令和4年度から開始となったこの研究では、患者さん由来のサンプルを使用し、様々な網羅的解析手法を用いて、バイオマーカー候補となるデータを集めていきます。患者さんからサンプルをいただくための研究計画が倫理委員会に承認され、現在までに約30名の患者さんに同意をいただいて、現在様々なサンプルを収集しつつ解析を開始しています。CAR-T細胞の原料となる加工前のリンパ球、CAR-T輸注後の末梢血などを中心にサンプルを収集し、すでに一部のサンプルではフローサイトメトリーなどの手法を用いて解析を開始しました。その他、CAR-T細胞を患者さんに投与する前の腫瘍量をPET-CTで測定して測る数値も収集していますし、腫瘍の遺伝子解析・それを用いた腫瘍量の推定なども行う予定です。来年度終わり頃には、おおよそ収集を予定していたサンプルが揃ってくるのが見込まれますので、その他の網羅的な手法を用いた解析も加速させる予定です。それらのデータが出揃った段階で、人工知能を用いた統合解析を行って、バイオマーカー候補を絞り込みます。最終的には、バイオマーカー候補あるいはその組み合わせ（バイオマーカー・パネル）が、十分な予測能力があるかどうかを、別の患者さんを募って確認することを予定しています。有用性を確認し、臨床応用

することを目指しています。

臨床検体を用いたCAR-T細胞療法 免疫・ゲノム網羅的解析



目指している成果

- ・CD19CAR-T細胞療法が個々の患者さんに有効かどうか、治療を行う前に知ることのできるバイオマーカー（検査でわかる数値）の開発

患者さんに届けたいこと

CD19CAR-T療法が有効である患者さんが事前にわかることによって、より有効な患者さんに優先的に治療を届けることができる。またCAR-T細胞療法が有効でない可能性が高い患者さんでは他の治療を選択することも考えられる。

輸注後 CAR-T 細胞の量・機能的評価と 微小残存病変の評価を利用した移植タイミングの最適化

土岐 典子

東京都立駒込病院

土岐典子¹、安井寛²、下山達¹、原田結花¹、奥山美樹¹、貞任大地¹、柳田匡俊³

1 東京都立駒込病院、2 東京大学医科学研究所、聖マリアンナ医科大学、3 シスメックス株式会社

研究概要

キメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法（CAR-T）は、CAR を遺伝子導入して抗腫瘍作用を増強した T 細胞を患者に輸注する細胞療法である。再発難治急性リンパ性白血病に対する CAR-T 細胞療法後に、無治療経過観察で良いのか、寛解のうちに同種移植を行った方が良いのかという判断を、臨床上明らかにする。再発難治リンパ腫に対しても、CAR-T 細胞の動態（量・機能）をモニタリングすることで、CAR-T 細胞療法後の再発リスクを明らかにする。

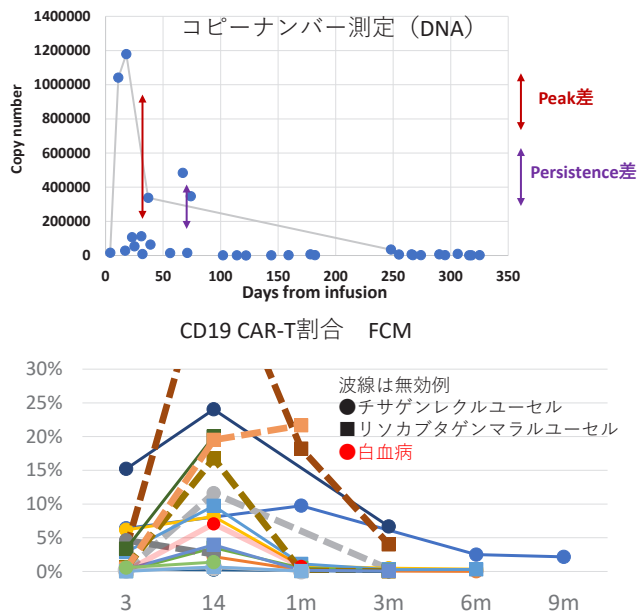
1. 輸注後 CAR-T 細胞の残存と微小残存病変を同時に評価し、移植タイミングの最適化を図る。
2. 輸注後 CAR-T 細胞の量・機能（質）の標準的評価系を確立する。

【成果と展望】

（現時点の成果）1. 輸注後 CAR-T 細胞の残存をフローサイトメトリー、DNA と RNA を用いたコピーナンバーの解析の両者により技術を確立し、測定を行った。多種の CAR-T 細胞療法が保険収載となり、各々の CAR-T 細胞に合わせて解析できる系を確立した。実際に症例からのサンプル解析を行い、輸注後の peak（輸注後 7 – 14 日で最大数に増加）、persistence（輸注後長期に検出）については、症例によりばらつきが認められた。しかし症例ごとに時系列に解析を進めると、リンパ腫に関して、寛解を維持している症例と、そうでない症例では、CAR-T 細胞療法後 3 カ月以降の CAR のコピーナンバーに明らかな差を認めた。2. CAR-T 細胞の機能を解析する系はほぼ確立した。3. 急性リンパ性白血病の微小残存病変（MRD）の解析については、解析系を確立し、現在症例ごとの経時的な解析を行う事ができている。悪性リンパ腫に関しては解析系を確立したところである。

（展望）現在の解析に加え、CAR-T 細胞の機能的解析を今後行っていく予定である。また CAR-T 輸注前の症例ごとの T 細胞の機能解析も行う事により、輸注前に CAR-T 細胞の機能を予測できる事が期待される。これら 3 つの解

析結果を合わせる事により、CAR-T 細胞療法後の治療奏効をより精度高く予測する事が出来る。



目指している成果

1. CAR-T 細胞の量的残存の評価 2. CAR-T 細胞の機能的残存の評価 3. 腫瘍細胞の微小残存病変（MRD）解析系の確立 を行うことで、再発難治 B 細胞リンパ腫・急性リンパ性白血病の CAR-T 細胞療法後の同種移植の必要有無・タイミングを予測する事を目指している。

患者さんに届けたいこと

CAR-T 細胞療法後に経過観察で良いのか、その後更に同種移植を行った方が良いのか、患者さん個々の病態に応じて検出出来るようになることを目指しています。