AMED2023年度

4事業合同成果報告

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

AMED2023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

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

AMED2023年度

4事業合同成果報告

目　次

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)／堀愛(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)／桑名正隆(6)／竹中洋(6)／多田弥生(6)／玉利真由美(7)

[腎疾患実用化研究事業]

相川厚(8)／内田啓子(8)／西﨑祐史(8)／濱野高行(8)

[移植医療技術開発研究事業]

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

トピックス

[循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業]

坂本和生(12)／小川渉(13)

[免疫アレルギー疾患実用化研究事業]

藤枝重治(14)／平原潔(15)

[腎疾患実用化研究事業]

柳田素子(16)

[移植医療技術開発研究事業]

北川雄光(17)

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]

石井暁(20)／稲葉有香(21)／中山幸輝(22)／山城義人(23)／長崎幸夫(24)／野口暉夫(25)／泉田欣彦(26)／伊藤薫(27)／加藤規弘(28)／畑本陽一(29)／小室一成(30)／豊原敬文(31)／楠本大(32)／杉田純一(33)／島野仁(34)／小室一成(35)／坊内良太郎(36)／福田治久(37)／関谷元博(38)／勝俣良紀(39)／木村和美(40)／野口暉夫(41)／大塚文之(42)／片岡大治(43)／藤本進一郎(44)／小野悠介(45)／柳沢裕美(46)／木岡秀隆(47)／戸田郷太郎(48)／安達裕助(49)／松本省二(50)／清野裕(51)／福間真悟(52)／寶澤篤(53)／福田治久(54)／小川渉(55)／藤生克仁(56)／坂田泰彦(57)

[免疫アレルギー疾患実用化研究事業]

杉浦久敏(58)／小嶋雅代(59)／阿部理一郎(60)／荒瀬尚(61)／岡野光博(62)／足立剛也(63)／角田洋一(64)／茂呂和世(65)／保田晋助(66)／勝沼俊雄(67)／佐藤さくら(68)／浅野浩一郎(69)／天谷雅行(70)／石垣和慶(71)／小松紀子(72)／宮崎泰成(73)／高地雄太(74)／宮井智浩(75)／大矢幸弘(76)／松岡悠美(77)／森田英明(78)／桐野洋平(79)／高柳広(80)／藤尾圭志(81)／加畑宏樹(82)／河野通仁(83)／森雅亮(84)／岡田随象(85)／寺尾知可史(86)／布村聡(87)／海老澤元宏(88)／川崎洋(89)／園田康平(90)／田中芳彦(91)

[腎疾患実用化研究事業]

内海仁志(92)／甲斐広文(93)／須佐紘一郎(94)／斎藤亮彦(95)／林香(96)／山本毅士(97)

[移植医療技術開発研究事業]

熱田由子(98)／進藤岳郎(99)／小谷恭弘(100)／寺倉精太郎(101)／土岐典子(102)／迫田大輔(103)／赤塚美樹(104)／坂口志文(105)

理事長挨拶



日本医療研究開発機構 理事長
三島　良直

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED：Japan Agency for Medical Research and Development）は、平成 27 年に国立研究開発法人として発足して以来、「成果を一刻も早く実用化し、患者さんやご家族の元にお届けすること」を目指し、医療分野における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進と成果の実用化に向けた取組を行っています。政府が定める健康・医療戦略等に基づき、これまで文部科学省、厚生労働省、経済産業省に分散していた医療分野の研究費を集約し、各研究機関等との連携の下、一体的な研究開発の実現を進めております。基礎研究の推進に加え、産業化に向けた支援、データマネジメントの推進、国際連携の強化、若手研究者の育成などに力を注ぎ、医療分野の研究開発の推進や、裾野の拡大、環境の整備等を行ってきました。その結果、アカデミアのシーズが実用化に至るなどの優れた研究開発成果が多数創出されてきているところです。本成果報告では、令和５年度の４つの事業「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業」、「免疫アレルギー疾患実用化研究事業」、「腎疾患実用化研究事業」、「移植医療技術開発研究事業」の研究開発成果についてまとめております。

令和２年度からの AMED の第２期中長期計画期間では、６つのモダリティ、「医薬品」、「医療機器・ヘルスケア」、「再生・細胞・遺伝子治療」、「ゲノム・データ基盤」、「疾患基礎研究」、「シーズ開発・研究基盤」を軸にした統合プロジェクトにおいて開発された新たな医療技術等を、様々な疾患へ効果的に展開しています。また、現在及び将来の我が国において社会課題となる疾患分野、「がん」、「生活習慣病」、「精神・神経疾患」、「老年医学・認知症」、「難病」、「成育」、「感染症等」に関連した研究開発は、６つの統合プロジェクトを横断する形で、統合プロジェクトのプログラムディレクターと疾患領域コーディネーターによる執行管理の下で推進しています。また、令和４年３月に AMED 内に先進的研究開発戦略センター（SCARDA）の設置等のパンデミックへの対応とこれに関連する創薬分野のスタートアップ育成事業の運営等、新しい手法での事業運営も行っています。

これからの医療研究開発を推進するためには、所管省庁の枠を超えた事業や研究課題間の連携、医学・薬学にとどまらない幅広い分野との融合研究等も重要です。最先端の研究動向や各研究課題の進捗等に目を配り、柔軟・機動的な資金配分を行うことで、AMED が研究開発を推進する触媒となり、これらの連携等を促進する取組や新たな仕組みづくりにも引き続き注力します。あわせて、研究への患者・市民参画など、医療研究開発における「社会共創」の取組も一層推進していきたいと考えています。

そして、国際的には海外の様々な機関との連携を図り、国際共同研究や人的交流などの推進や情報収集・発信等を行い、AMED 全体の事業推進に役立てています。また、AMED 事業の研究成果の早期実用化に向けて、研究機関の有望なシーズと企業ニーズのマッチング機会の提供やマッチングシステムの運用、知的財産マネジメントの支援等、適切かつ丁寧な伴走支援、出口戦略支援やベンチャー支援等の取組を促進しています。

今後も、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。

プログラムスーパーバイザー（PS）
プログラムオフィサー（PO）
紹介

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

春日　雅人

朝日生命成人病研究所 所長

プロフィール

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

プログラムオフィサー

泉　和生

国立国際医療研究センター病院 医長/
臨床研究センター研究資源部長



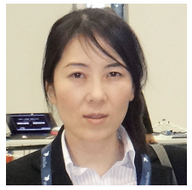
プロフィール

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

プログラムオフィサー

井上　優子

国立循環器病研究センター
心臓血管内科 医長



プロフィール

2000年　3月　名古屋市立大学医学部 卒業
2000年　5月　天理よろづ相談所病院 レジデント
2003年　5月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科
レジデント
2006年　4月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科
専門修練医
2009年　4月　京都大学大学院医学研究科 博士課程
2009年　1月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師
2013年　7月　米国ジョンズホプキンス大学 循環器内科
フェロー
2015年　9月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師
2021年　4月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長

プログラムオフィサー

葛西　隆敏

順天堂大学大学院
医学研究科 循環器内科 准教授



プロフィール

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

プログラムオフィサー

香坂　俊

慶應義塾大学
医学部 循環器内科 専任講師



プロフィール

1997年　3月　慶應義塾大学医学部医学科 卒業
1999年　7月　Columbia 大学 St Luke's Roosevelt Hosp.
内科 Resident
2003年　7月　Baylor 大学 Texas Heart Inst.
循環器内科 Fellow
2006年　7月　Columbia 大学 循環器内科 Faculty
2008年　1月　慶應義塾大学医学部 循環器内科 助教
2012年　4月　同 医療科学系大学院(臨床研究)
Program Director
2016年　4月　慶應義塾大学医学部 循環器内科 専任講師
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
2021年10月　日本循環器学会 学術委員会

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
病因部高血圧研究室室長
1995年　1月　京都大学医学部附属病院 助手
1999年　5月　京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学講座
助教授
2002年　2月　奈良県立医科大学 教授
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

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
2023年　1月　順天堂大学医学部神経学講座客員教授兼任

プログラムオフィサー

津村　和大

川崎市立川崎病院
部長
(臨床研究支援部門等 5部門併任)



プロフィール

1997年　3月　慶應義塾大学医学部医学科 卒業
2000年　6月　慶應義塾大学医学部内科学 助手
2007年　3月　京都大学大学院医学研究科 修了
2009年　4月　川崎市立川崎病院 医長
2009年　6月　厚生労働科学研究 循環器疾患･糖尿病等
生活習慣病対策総合研究事業 企画･事前評価委員
2012年　6月　厚生労働省 戦略研究企画･調査専門検討会委員
2015年　1月　慶應義塾大学医学部 客員講師
2015年　4月　川崎市立川崎病院 部長(3部門併任)
神奈川県糖尿病協会 会長･理事長
2020年　4月　日本糖尿病協会 理事
2021年　4月　川崎市立川崎病院 部長(5部門併任)
2022年　4月　川崎市立看護大学 客員教授
2023年　5月　日本病態栄養学会 業務執行理事

プログラムオフィサー

堀　愛

筑波大学
医学医療系国際社会医学研究室 准教授



プロフィール

2002年　3月　産業医科大学医学部卒業
2002年　4月　筑波メディカルセンター病院 臨床研修医
2008年　4月　国立国際医療研究センター研究所
国際保健医療研究部 特任研究員(臨床研究医)
2010年　3月　産業医科大学大学院医学研究科　修了
2010年　4月　東京ガス株式会社 人事部安全健康･福利室 産業医
2016年　8月　筑波大学医学医療系　助教
2022年　6月　筑波大学医学医療系　准教授

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

富山赤十字病院
小児アレルギーセンター長



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
2023年　4月　富山赤十字病院　小児アレルギーセンター長
　　富山大学名誉教授

プログラムオフィサー

桑名　正隆

日本医科大学
教授



プロフィール

1988年　3月　慶應義塾大学医学部卒業
1992年　3月　慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了
1993年　5月　ピッツバーグ大学リウマチ内科
　　ポストドクトラルフェロー
1996年　4月　慶應義塾大学医学部内科学助手
2000年10月　慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
2006年　1月　慶應義塾大学医学部内科(血液感染リウマチ)
　　助教授
2007年　4月　慶應義塾大学医学部内科(リウマチ)准教授
2014年　7月　日本医科大学大学院医学研究科
　　アレルギー膠原病内科学分野 大学院教授

プログラムオフィサー

竹中　洋

京都府立医科大学
学長



プロフィール

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

プログラムオフィサー

多田　弥生

帝京大学
主任教授



プロフィール

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

プログラムオフィサー

玉利　真由美

東京慈恵会医科大学
教授



プロフィール

1987年　3月　東京慈恵会医科大学医学部卒業
1987年　6月　東京慈恵会医科大学付属病院内科研修医
1989年　4月　慈恵医大第3病院内科学第2講座助手
1990年　5月　国立がんセンターがん転移研究室 研究生
1991年　4月　国立がんセンター分子腫瘍学部 リサーチレジデント
1992年　6月　癌研究会癌研究所 生化学部 嘱託研究員
1993年12月　慈恵医大第三病院内科学第二講座助手
1997年　4月　東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター
　　シークエンス解析分野 日本学術振興会研究員
2000年　4月　東京大学医科学研究所 ゲノム情報応用診断部門 助手
2001年　4月　理化学研究所 遺伝子多型研究センター
　　遺伝子多型、機能相関研究チーム研究員
2005年　4月　理化学研究所 遺伝子多型研究センター アレルギー体質
　　関連遺伝子研究チーム・チームリーダー
2008年　4月　理化学研究所 ゲノム医科学研究センター(組織改編のため
　　名称変更)呼吸器疾患研究チーム・チームリーダー
　　横浜市立大学大学院客員准教授
2013年　4月　理化学研究所 統合生命医科学研究センター(組織改編のため
　　名称変更)呼吸器・アレルギー疾患研究チーム・チームリーダー
　　横浜市立大学大学院客員教授
2017年　4月　東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター
　　基盤研究施設(分子遺伝学)教授
2019年　4月　東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター (組織改編のため
　　名称変更)分子遺伝学研究部 教授

腎疾患実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

相川　厚

東邦大学 名誉教授

プロフィール

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

プログラムオフィサー

内田　啓子

眞仁会 横須賀クリニック 診療部長



プロフィール

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

西﨑　祐史

順天堂大学
医学部 医学教育研究室 先任准教授



プロフィール

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

プログラムオフィサー

濱野　高行

名古屋市立大学
腎臓内科学分野 主任教授



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
2023年　6月　同 主任教授

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

プログラムオフィサー

大橋　一輝

東京都立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ター
　　ヒューストン校 留学
1994年　1月　東京医科歯科大学医学第一内科 文部教官助手
2002年　7月　東京都立駒込病院 血液内科 医長
2009年　4月　東京医科歯科大学 臨床教授
2012年　4月　東京都立駒込病院 血液内科 部長
2013年　4月　東京大学医学部 非常勤講師
2015年　4月　理化学研究所統合生命医科学研究センター
　　客員研究員
2019年　4月　東京都立駒込病院 副院長
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

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
ARC Therapies 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　ARC Therapies 株式会社
　　(2024.1より社名変更)取締役

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



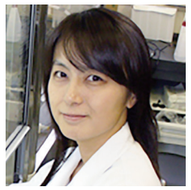
プロフィール

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修了(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　日本医科大学主任教授(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
2020年　7月　東京都救急医療対策協議会会長
2021年　3月　東京都循環器病対策推進協議会会長
2021年11月　東京都メディカルコントロール協議会会長

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

トピックス

2023 年度のトピックスとして 4 事業より 6 つの研究開発課題をピックアップしました。これらの課題では、ユニークな着眼点に基づいた新しい検査・診断法や治療法、予防法の実現の可能性がある研究や、疾病対策上広く重大な課題を対象とした研究が行われています。是非ご一読ください。

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

国立大学法人九州大学

坂本和生[1]、遠山岳詩[1]、細川和也[1]、船越公太[1]、向井靖[2]、矢加部大輔[3]、井上佳[4]、戸高浩司[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 独立行政法人国立病院機構九州医療センター、4 サスメド株式会社

研究概要

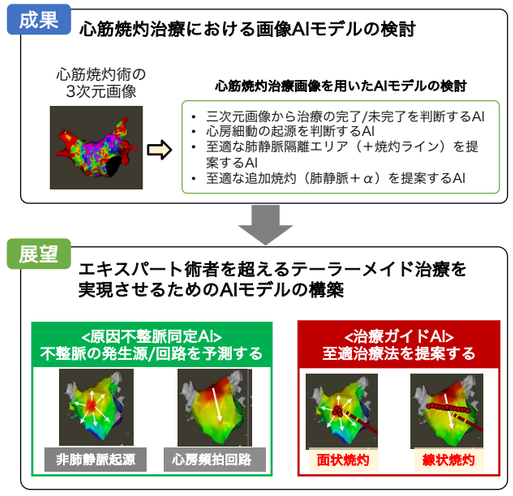
脳梗塞の主要な原因の一つである心房細動という不整脈は、不整脈治療手術（経皮的カテーテル心筋焼灼術）が普及したことで、その多くが治療可能となった。しかしながら、一度の治療では完治しない難治性心房細動が一定の割合で存在し、エキスパートと言われる限られた術者のみしか治療できない。エキスパートは、カテーテル心筋焼灼術の際に、心電図や三次元の心臓の画像情報から、自身の経験に基づくテーラーメイドな不整脈診断と治療を行っている。本研究は、術中の心電図や心臓の三次元画像と心筋焼灼術法に関するデータを蓄積し、人工知能（AI）の画像処理技術を組み合わせることで、エキスパートと同等あるいはそれ以上（神の目・神の技）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５年度は、前年度に続き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収集及び解析を行っている。

集積したデータを用い、前年度に作成したエキスパート治療の見える化手法の AI パイロットモデルをベースに、神の目モデルとして「三次元画像から将来の再発を加味した治療の完了 / 未完了を判断する AI モデル」や「心房細動の起源を判断する AI モデル」、神の技モデルとして「至適な肺静脈隔離エリア（＋焼灼ライン）を提案する AI モデル」、「至適な追加焼灼を提案する AI モデル」の検討を行っている。これらは、過去の膨大な臨床データと現在の患者の臨床情報を照らし合わせ、治療後の経過を予測し、最適な治療法決定をサポートするものである。これらの試みは、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。

本年度末までには、さらにデータ収集を継続し、臨床データとカテーテルアブレーション中の三次元画像データのデータベースの充実を図り、また上記モデルの検証を行っていく。本プロジェクトは令和５年度末で一旦の区切りとなるが、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 モデルのさらなる発展・臨床応用を目指し、本プロジェクトで構築したデータベースや AI 開発の知見を活かし、来年度以降も研究の発展を推進していく。



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部位を同定する 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。

運動効果模倣薬の開発を目指した運動による生活習慣病改善機構の解析

小川　渉

神戸大学

小川 渉[1]、平田 悠[1]

1 神戸大学

研究概要

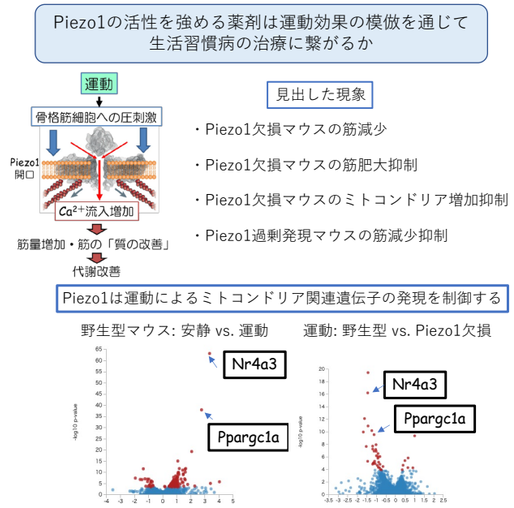
運動の不足は生活習慣病の重要な発症原因であり、また適度な運動は生活習慣病の重要な治療法です。骨格筋に対して、運動に似た効果を及ぼす薬剤が開発できれば、生活習慣病の優れた治療薬になると考えらます。代表者は、筋肉を強制的に動かなくすると、筋肉細胞内のカルシウム濃度が低下すること、また、細胞に加わる圧力を感知して細胞内カルシウム濃度を一定に保つ作用を持つ「Piezo1」という遺伝子を働かなくしたマウスでは、筋肉量が減少することを発見しました。　本研究はこのような発見に基づいて、Piezo1 の機能を強めるような薬剤が、筋肉量の増加や良好な筋肉の質の維持といった、運動に似た作用をもたらし」得るかについて検討します。

[成果と展望]

トレッドミル装置を用いてマウスに強制的に運動負荷を与えると *Ppargc1* や *Nr4a3* といったミトコンドリア生合成に重要な役割を担う遺伝子の発現が増強しました。骨格筋特異的 Piezo1 欠損マウスでは運動によるこれらの遺伝子発現増加が抑制されていました。運動では骨格筋の β 2 アドレナリンシグナルが活性化することが知られています。培養筋細胞では、β 2 アドレナリン受容体のアゴニストと Piezo1 の活性化薬は相乗的に *Ppargc1* の発現が増強しました。すなわち、Piezo1 のシグナルは運動時には β 2 アドレナリンシグナルと協調的に作用してミトコンドリア生合成を刺激すると考えられました。

また運動負荷による筋肥大の過程では Piezo1 の発現増加が生じ、骨格筋特異的 Piezo1 欠損マウスでは、運動負荷による筋肥大が抑制されました。運動負荷による筋肥大の過程ではタンパク合成シグナルを担う S6 タンパクのリン酸化が骨格筋で亢進し、骨格筋特異的 Piezo1 欠損マウスではその抑制を認めました。また、骨格筋特異的 Piezo1 を過剰発現させたマウスでは定常状態でも S6 タンパクのリン酸化が亢進しており、このマウスは不動化による筋萎縮の発症が抑制されました。

すなわち、Piezo1 は運動による骨格筋の肥大や骨格筋の代謝活性化に重要な機能を担う遺伝子であり、Piezo1 シグナルの強制的な活性化はある種の運動効果を模倣すると考えられました。



目指している成果

・Piezo1 の活性化が筋量の増加や代謝の改善に繋がるメカニズムの解明
・Piezo1 を活性化することによって筋量の増加や代謝の改善に繋がる薬剤

患者さんに届けたいこと

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

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

ダニは居住空間に存在するアレルゲンであり、通年性アレルギー性鼻炎の原因となるアレルゲンである。ダニアレルギー性鼻炎は、気道（上気道と下気道）にアレルギー反応を引き起こすため、特に小児に対しては早期診断、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、福井の 1 歳 6 ヵ月児、3 歳児、および福井県全県下の小学生対象にアレルギー性鼻炎の疫学調査を行う。また、患者における鼻腔、口腔、便中細菌叢を検討し、アレルギー性鼻炎との関連を明確にする。ダニアレルギー性鼻炎の新規診断方法として、非刺激性かつ安全な鼻誘発試験を開発する。そしてダニ舌下免疫療法を施行した患者の HLA を調べ、治療効果判定・予測に有用な因子を検索するとともに、臨床マーカーの検討を行う。

[成果と展望]

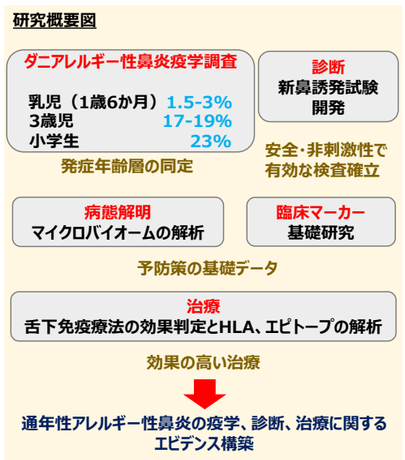
1 歳 6 ヵ月検診と 3 歳児検診において、イムファストチェック J1 による吸入抗原（ダニ、スギ、ネコ）に対する特異的 IgE 測定、鼻汁好酸球数、及びアレルギーに対するアンケート調査を行った（1 歳 6 か月健診者 388 名、3 歳児健診者 566 名）。1 歳 6 か月健診時における感作率は、ダニが 12 名（3.1%）、ネコが 4 名（1%）、スギが 2 名（0.5%）であり、ダニアレルギー性鼻炎の有病率は 1.5-3.0%であり、10 年前と比較すると、ダニアレルギー性鼻炎の有病率には差がないという結果であった。一方、3 歳児健診における感作率は、ダニ 142 人（25.1%）、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の有病率は 17.0-19.0%であった。以上から 3 歳の段階でダニとスギの発症者が急増していた。

福井県の小学生に対するダニアレルギー性鼻炎の疫学調査では、罹患率は 23.1%（2021 年）、23.8%（2022 年）、23.7%（2023 年）であり、変化はなかった。

マイクロバイオームの検討では、多重感作をきたしている重症患者で特徴的な細菌叢が存在する可能性を見出した。

ダニアレルギー性鼻炎の新規鼻誘発試験は、今後特定診療研究を行う予定である。

ダニに対するアレルギー感受性と関連する HLA II 領域とダニ抗原の領域について、発現プラスミドを設計・作製し、現在解析している。 舌下免疫療法やアレルギー性鼻炎に関連する遺伝子（Tigit、TRPM8、セマフォリン）とその機能解析を継続して行っている。



目指している成果

- 通年性ダニ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
- 通年性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、小児のダニアレルギー性鼻炎の発症様式（どの年齢から発症しやすくなるか）が判明いたします。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。

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

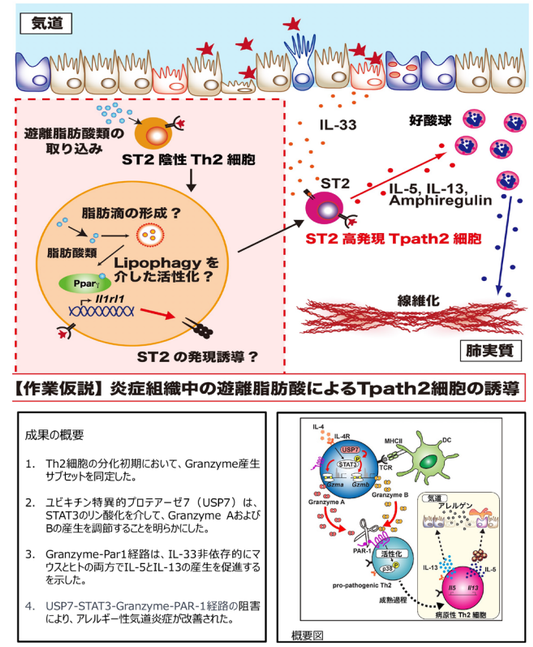
アレルギー性鼻炎をはじめとする気道粘膜アレルギー疾患の患者数は増加の一途をたどり根治的治療の開発が急務である。近年の研究から上皮サイトカインの一種である IL-33 の刺激によって、IL-33 受容体である ST2 を発現した ST2highTpath2 細胞が活性化し、炎症性サイトカイン産生を介して組織線維化や病的な痒みなどのアレルギー性炎症の難治性病態を形成することが明らかになった。しかし、ST2 を発現していない Th2 細胞から ST2 を高発現する Tpath2 細胞が生体内で誘導される分子機構はいまだ不明である。そこで、我々は Tpath2 細胞の生体内での誘導機構を解明する目的で、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、（1）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に関する詳細な解析を進める目的で、まず、炎症肺で誘導される遊離脂肪酸種をリピドミクス解析（GC-MS）により解析した。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。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、生存能などを解析し、path2 細胞誘導に重要な脂肪酸を複数同定した。

また、脂質代謝を司る転写因子 Ppar γ について、CD4$^+$ T 細胞特異的な *Ppar γ* 遺伝子欠損マウスを用いて、in vivo における ST2^{high}Tpath2 細胞の誘導機構の解析を行なった。その結果、Tpath2 細胞誘導における *Ppar γ* の重要性を明らかにした。

さらに我々は、IL-33-ST2 経路非依存的に、IL-5 を高産生する Tpath2 細胞を誘導する経路の解析を行った。その結果、USP7-STAT3-Granzyme-Par1 という一連の分子経路が、IL-33 非依存的に IL-5 や IL-13 を高産生する Tpath2 細胞を誘導することを明らかにした（Kumagai et al. PNAS 2023）。



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標としています。

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

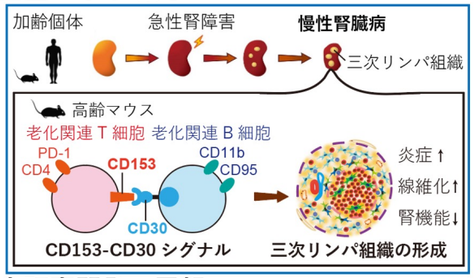
研究概要

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には、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介した相互作用が必要であり、そのシグナル経路の遮断により、三次リンパ組織形成が抑制され、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]

近年、様々なヒト腎臓病において三次リンパ組織が形成されており、注目が増しています。私たちは、三次リンパ組織が組織障害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因子であることを報告しています。また、動物実験で、加齢に伴い増加する老化関連Ｔ細胞・Ｂ細胞が障害腎の三次リンパ組織内に集積し、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見出し、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、本研究では具体的に CD153 発現細胞、CD153-C30 シグナルを標的とした治療介入実験を進めています。一方、ヒト腎臓病における老化関連Ｔ細胞・Ｂ細胞、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あり、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の障壁となっています。私たちは腎臓病患者さんの血液細胞や腎組織において、三次リンパ組織形成に関わる老化関連Ｔ細胞やＢ細胞の解析を進めており、網羅的遺伝子発現解析によりその詳細な性質を解明しようと計画しています。さらに、IgA 腎症や糖尿病性腎臓病などの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、治療対象となる腎疾患を同定しようと考えています。

基盤となる研究



本研究開発の展望



- CD153発現細胞、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可能性の検証。
- ヒト腎疾患、腎三次リンパ組織における老化関連リンパ球の性質の解析（網羅的遺伝子発現解析を含む）。
- 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。
- ヒト腎臓病での三次リンパ組織の臨床的意義の解明。

目指している成果

- CD153 発現細胞を標的とした治療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。
- 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・Ｂ細胞、CD153-CD30 シグナルの役割の解明。
- 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れば、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だけでなく、医療経済的負担の軽減が期待できます。

日本人 SNP を利用したドナー由来 Cell free DNA 測定（リキッドバイオプシー）による臓器移植後グラフト障害診断法の確立

北川　雄光

慶應義塾大学医学部

北川雄光[1]、尾原秀明[1]、長谷川康[1]、山田洋平[1]、井ノ上逸朗[2]、小野稔[3]、佐藤雅昭[3]、伊達洋至[4]、江川裕人[5]、笠原群生[6]、剣持敬[7]、篠田昌宏[8]

1 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部、2 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構　国立遺伝学研究所、3 国立大学法人東京大学、4 国立大学法人京都大学、5 独立行政法人労働者健康安全機構 浜松労災病院、6 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、7 学校法人藤田学園 藤田医科大学病院、8 学校法人国際医療福祉大学

研究概要

本研究の主目的は、心臓・肺・肝臓・腎臓・膵臓・小腸の 6 臓器移植における新規バイオマーカーとして、ドナー由来 cell free DNA（cfDNA = DNA の断片）を用いた移植臓器障害診断法の有用性を検証することである。日本人特有の SNP 多型パネルを利用し、次世代シーケンサーによってドナー由来 cfDNA を算出する。移植後早期のドナー由来 cfDNA の変化、組織学的に診断された拒絶反応の程度とドナー由来 cfDNA との相関を解析し、リキッドバイオプシー検査としての有用性を評価する。収集した臨床情報・構築したデータベースの解析により新たなリスク予測や術後経過における客観的判断基準を創出し、それらに基づいた臓器移植後管理体制の構築を行う。

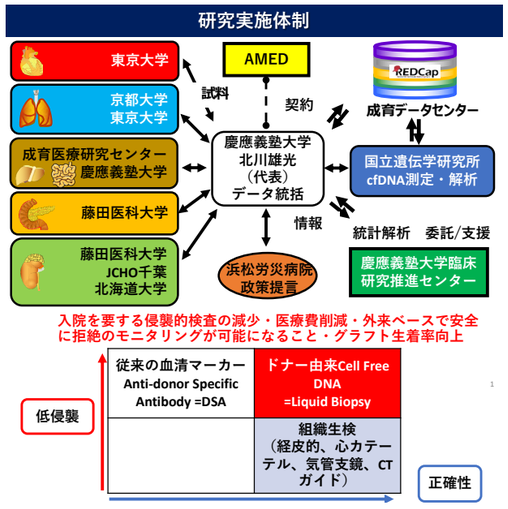
[成果と展望]

心臓移植は東京大学、肺移植は京都大学と東京大学、肝臓移植・小腸移植は国立成育医療研究センター・慶應義塾大学、膵臓移植は藤田医科大学、腎臓移植は藤田医科大学・JCHO 千葉・北海道大学が参画する体制が確立した。各臓器のデータ収集項目を設定し、国立成育医療センター内に REDCap データベースを構築した。検体搬送は各研究機関から SRL を経由して国立遺伝学研究所に搬送される体制を整備した。慶應義塾大学と国際医療福祉大学がデータ統括事務局を務める。

予備研究で得られた腎臓移植・肝臓移植・小腸移植の情報より、データ解析は自動計算を可能にするアルゴリズムを開発し、特許申請を計画している。また、次世代シーケンサーとともに迅速性を追求した digital PCR 法の開発も進行中である。

研究施設が多施設にわたるため、研究準備ミーティングを R5 年 4 月から 7 月にかけて事務局研究者が各施設を訪問する形で行った。事務局から具体的研究計画を説明し、移植施設からは臓器ごとの研究特性の情報を収集した。研究準備がおおむね整ったため R5 年 12 月 4 日にはウェブ形式で全施設が集い第 1 回班会議を開催し意見交換を行った。

データベースの完成は R6 年 1 月後半となり、その後順次サンプリングが開始される予定である。次年度Ｒ 6 年度からは心臓移植施設として埼玉医科大学、肺移植施設として大阪大学があらたに参加する予定である。また、肺移植に関しては、二人のドナーからの生体肺移植も適格基準にふくめるプロトコールへと改訂した。



目指している成果

臓器移植におけるドナー由来 cfDNA が拒絶反応をはじめとする臓器障害を鋭敏に検出することを明らかにし、体外診断薬としての有用性を証明する。ひいては従来の針生検などによる侵襲的検査に代わる迅速かつ非侵襲的な新規臓器障害診断法を確立したい。

患者さんに届けたいこと

臓器移植におけるドナー由来 cfDNA が新たなバイオマーカーとして実用可能となれば、入院を要する侵襲的検査が減少し、外来で安全に拒絶反応のモニタリングが可能となります。また、移植された臓器の障害を早期に検出することができれば、移植された臓器の生着率向上にも寄与することが期待されます。

研究発表

急性期脳梗塞における自動トリアージに向けた革新的診断技術の開発

石井　暁

京都大学大学院医学研究科

石井暁[1]、大川将和[1]、桝本潤[2]、淵上卓也[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]

1 京都大学大学院医学研究科、2 富士フイルム株式会社

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行い、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。

[成果と展望]

主幹動脈閉塞を自動検出するソフトウェア（上記②）を医師が利用した際の有効性を検証するため、読影実験を行った。専門医・非専門医それぞれ 5 名が、129 例の頭部単純 CT を本ソフト併用 / 併用なしの計 2 回読影を行い（インターバルは 4 週間）、併用前後で指摘された血栓位置と確信度の変化を解析した。具体的には ROC 解析（症例単位：医師による血栓指摘の有無を解析）による AUC 値および FROC 解析（所見単位：医師による血栓指摘位置まで含めて解析）による FOM 値を併用前後で比較評価した。その結果、非専門医に対しては AUC 値が有意に向上(0.73 → 0.80; p<0.05)し、FOM 値は向上(0.71 → 0.75)したものの有意差はなかった。専門医に対しては AUC 値が有意に向上（0.71 → 0.83; p<0.005）し、FOM 値も有意に向上(0.71 → 0.79; p<0.005）した。全体の傾向として「医師が本ソフトを併用読影することに有効性あり」と言えると考えている。本結果を基に年度内に論文投稿を行う予定である。

また、前向き臨床試験によるソフトウェア精度検証（上記①②）に関して、前向き非介入観察研究を進めている段階である。この研究は京都大学附属病院へ脳卒中疑いで救急搬送となった症例のうち急性期脳卒中を疑い単純 CT および CT angiography/perfusion 評価を行ったものを対象として脳梗塞虚血領域・脳主幹動脈閉塞部位検出に関するソフトウェア使用時の読影精度と正解マスクの一致性、時間短縮効果を検証するものであり、収集したデータに対して臨床診断および主幹動脈閉塞があると確信度高く診断した場合、「CTA/CTP skip」を判断するに要した時間を測定するとともに実臨床での単純 CT・CTA/CTP 撮影までの時間との差分でソフトウェア導入により想定される時間短縮効果を測定するものである。現在、令和四年度より 300 例を目標に登録を行っており現在 250 例ほどの登録となっている。収集データに対しては適宜第三者の脳神経外科医を対象とした読影実験を進めていく方針であり、年度内に結果のまとめおよび論文投稿等を行うことを目標としている。

図 1

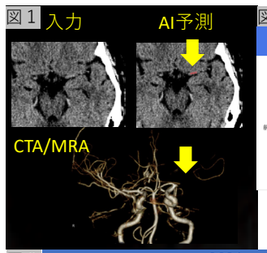


図 2



・前向き試験として臨床医を対象とした AIを利用した際の読影実験を進行中

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、本課題における精度検証に加え、臨床現場を想定した検証試験を行った上で承認医療機器として富士フイルム社製 SYNAPSE VINCENT に搭載することを目指している。

患者さんに届けたいこと

刻一刻を争う急性期脳梗塞の血管内治療において、当アプリケーションの支援により多くの患者が短時間で正確な診断を受けて、よりよい治療を享受し予後を改善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]

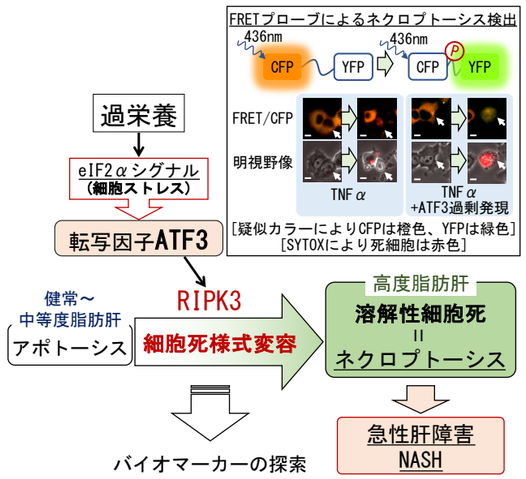
1 国立大学法人金沢大学

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、急性肝障害のみならず、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の病因となる。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、及び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、高度脂肪肝において、溶解性細胞死の一つであるネクロプトーシスの発症が、急性肝障害のみならず、肝癌に進行するリスクが高い非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の発症・増悪に重要な役割を担うことを明らかにしている。令和 5 年度は、NASH で誘導されるネクロプトーシスの制御メカニズムとして、急性肝障害と同様に、細胞内ストレス誘導性転写因子 ATF3 により RIPK3 発現が誘導されることが重要であることを明らかにした。食餌誘導性 NASH マウスモデルのみならず、ヒト NASH 肝生検検体において、同一細胞で ATF3, RIPK3 が発現した。このことは、ヒト NASH においても同様のメカニズムにより NASH 病態を引き起こしている可能性を示唆した。一方で、溶解性細胞死の様式の一つであるフェロトーシスも、急性肝障害や NASH で誘導された。そこで、フェロトーシスが及ぼす影響を検討したところ、病態が進行した NASH では、フェロトーシスよりもネクロプトーシスが有意に誘導されることを見出した。実際、ヒト NASH 肝生検検体の線維化レベルと、ATF3, RIPK3 の発現レベルが相関した。NASH は、その進行とともに病態が変化する。本研究において、RIPK3 が発現しているような進行した NASH 病態においては、ネクロプトーシスを治療標的とした治療戦略が有効となる可能性が示唆された。



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、代謝に重要な臓器での細胞死を誘導し、生活習慣病病態に関連します。特に、肝臓での細胞死は、脂肪肝の重症度に応じて、量的・質的に制御されます。すなわち、細胞死の様式（質）が変容する仕組みを解明することは、生活習慣病の治療標的の解明に繋がると期待できます。

心不全が不治であることの病態解明と治療標的の同定

中山　幸輝

国立大学法人　東京大学

中山幸輝[1]、藤生克仁[1]

1 東京大学

研究概要

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

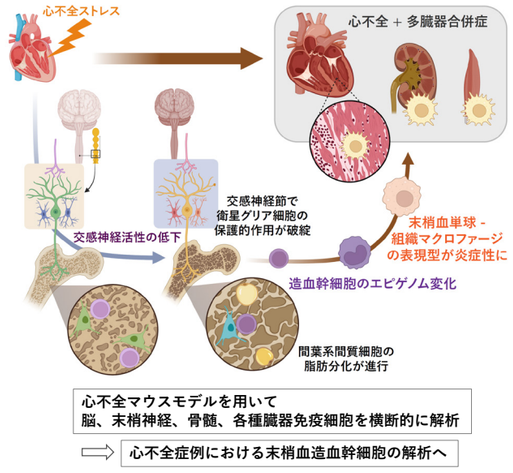
[成果と展望]

心臓の間質には多くの免疫細胞が存在し、心不全や不整脈を予防する保護的作用を発揮する。ところが一度心不全になると、骨髄の造血幹細胞レベルで免疫細胞の性質が変化することが分かった。これによって心臓に存在する免疫細胞が炎症を起こしやすくなり、さらには心臓のみならず、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で、心不全に合併する腎不全やサルコペニアを引き起こす原因になりえた。

心不全を起こした際に、造血幹細胞がどのように、なぜ変化するのかを解析することは心不全に伴う全身疾患の治療の上でも重要である。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。さらに、造血幹細胞の未分化維持に重要な役割を担う間葉系間質細胞も、心不全になると分化が進んで造血幹細胞の性質を変えることに寄与した。

マウスで観察された、心不全時の造血幹細胞の性質の変化は、心不全患者の末梢血に遊走する造血幹細胞の解析においても同様の傾向であった。

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目指せると考えます。

細胞外マトリクスを介した血管リモデリング機構の解明と加齢変化の解析

山城　義人

国立研究開発法人　国立循環器病研究センター

山城義人[1]、小林三紀[1]、森英一朗[2]、嶋田亜也[2]、服部奈緒子[3]

1 国立研究開発法人　国立循環器病研究センター、2 公立大学法人　奈良県立医科大学、3 学校法人　星薬科大学

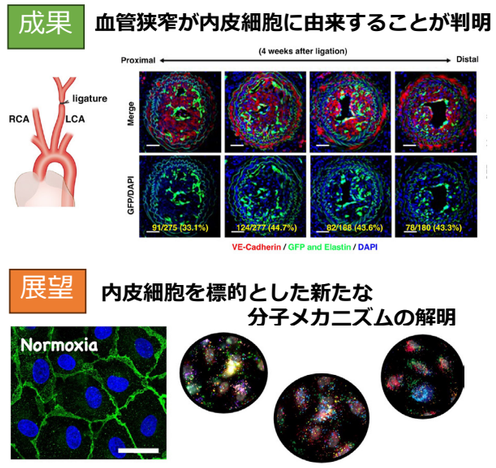
研究概要

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、3つ（圧負荷、血管狭窄、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。

令和 5 年度は、主に研究開発項目（2）：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。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（図：成果）。また、血流停止に伴う低酸素環境が、内皮細胞の EndMT を引き起こし血管狭窄を誘導することを明らかにした。低酸素誘導性の EndMT は、内皮細胞間接着が保たれたままであった（部分的な EndMT と呼ばれる）。また、白血球マーカーとして知られる CD45 発現が、この部分的な EndMT 中に観察され、CD45 発現とそれに伴うインテグリン a11・SHARPIN の複合体形成が内皮細胞の細胞間接着を維持することに必要であることを見出した（Yamashiro et al. *Cardiovasc. Res.*, 2023）。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。また、内皮間葉転換の変遷を時空間解析する目的で追加支援を頂いた。低酸素で分泌される細胞外マトリクスの同定を終え、空間トランスクリプトームの技術開発に取り組んでいる（図：展望）。



目指している成果

・血管狭窄の病態解明
・血管狭窄の治療標的分子の同定
・内皮間葉転換（EndMT）を制御する細胞外マトリクスの同定

患者さんに届けたいこと

「循環器病の克服」に向けて、血管病態発症に起因する分子メカニズムを解明し、その制御法を用いた新しい治療戦略を提供したいと考えています。

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、シャスニ バビータ
筑波大学

研究概要

薬物は、患者の命を守り、苦痛を軽減するために大きく貢献しています。しかし高い薬効を示す薬ほどその多くは副作用を伴い、患者を苦しめていることも見逃すことが出来ない現実です。私たちの研究では、身体の中で機能している物質の量や分布をうまく制御して治療効果を向上させようとするもので、副作用が少ない治療法を提供しようというものです。この研究では腸内細菌が産生する酪酸などの短鎖脂肪酸をナノ粒子に創り込み、その匂いや速すぎる代謝・排出を抑制し、糖尿病に対する効果を向上させようというものになります。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５年度は第２年度までに効果が見られている酪酸を担持させたナノ粒子の消化管に対する毒性をさらに検証するとともに、将来に向けた新たな材料設計を行った。これまで設計してきた PEG-b-poly（酪酸ビニル）からなる自己組織化ナノ粒子（Nano^{BA}）の糖尿病モデルマウス（db/db）に対する効果を検討している過程で、糖尿病モデル（db/db）マウスの消化管に強い障害が惹起していることを確認した。実際、db/db マウスでは大腸長の短縮が認められた。市販エキセナチドの皮下投与では改善が見られず、これに対して Nano^{BA} では優位に大腸長を回復し、炎症が抑制されていることが確認された。大腸組織のアルシアンブルー、過ヨウ素酸シッフ（PAS）及びマッソン・トリクローム染色により腸上皮細胞の機能が向上し、ムチン層領域が増加しているとともに、線維化を抑制していることが確認された。このように Nano^{BA} は糖尿病モデルマウスの消化管異常を改善することが明らかとなった。

Nano^{BA} は PEG-b-poly（酪酸ビニル）ブロック共重合体からなる自己組織化ナノ粒子であり、コア内に疎水性 poly（酪酸ビニル）を封入しているため、酵素分解が必ずしも容易ではないことから、グラフト共重合体（poly（酪酸ビニル）-g-PEG）を合成し、ナノ粒子化することを確認した（Nano^{gBA}）。新しいナノ粒子 Nano^{gBA} はこれまでの Nano^{BA} より効果が高いことを期待しており、年度末にかけて評価を行うこととしている。

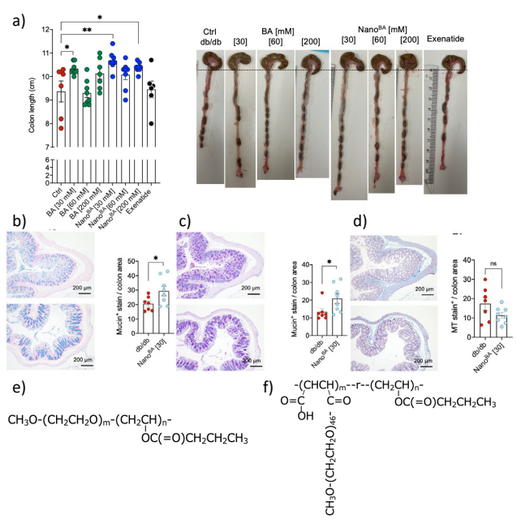


図 a）糖尿病モデル（db/ d b）マウスの大腸長（db/db 及びエキセナチドで炎症による短縮、Nano^{BA} では抑制）. b）大腸組織のアルシアンブルー染色 . c）過ヨウ素酸シッフ（PAS）染色 . d）マッソン・トリクローム染色 . e）これまでの親疎水ブロック共重合体（PEG-b-poly（酪酸））. f）新規合成したグラフト共重合体（poly（酪酸）-g-PEG）

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]、川﨑英二[2]、松本直也[3]、高瀬圭[4]、大田英揮[4]、星智也[5]、渡部浩明[5]、大下晃[6]、森脇健介[7]、金谷智明[8]、渡邉至[1]、西村邦宏[1]、福井和樹[9]、加藤真吾[9]
1 国立循環器病研究センター、2 新古賀病院、3 日本大学、4 東北大学、5 筑波大学、6 愛媛県立今治病院、7 立命館大学、8 獨協医科大学病院、9 神奈川県立循環器呼吸器病センター

研究概要

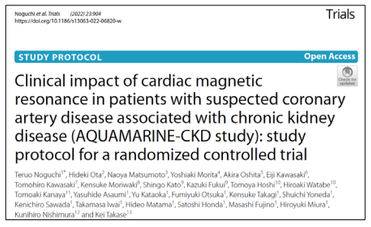
慢性腎臓病（以下 CKD）の方は、わが国の死亡原因の上位を占める狭心症・心筋梗塞および脳卒中の危険性が非常に高くなります。このため、CKD の方は心血管病の発生を抑制することが重要です。冠動脈の検査としては CT を用いることが現在は主流ですが、検査時に使用するヨード造影剤が CKD の方の腎機能をさらに悪化させる可能性があります。

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 を用いることよって冠動脈疾患の早期診断、ならびに狭心症 / 心筋梗塞発生の抑制効果を検証することを目的としています。

[成果と展望]

①慢性腎臓病患者に対する MR プラークイメージングの有用性を検証する世界初の研究：本研究のプロトコル論文を Trials に発表した。
②推算糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/ 分 /1.73㎡未満となる慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）ステージ３以上、かつ 10 年間冠動脈発症率が 22% 以上と予測される吹田スコア 66 点以上の高血圧、糖尿病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、大動脈疾患、脂質異常症患者を、令和５年１２月末までに 500 例（95%）まで登録した。登録患者の背景は、平均年齢は 74 歳で、うち男性 84%、糖尿病 71% であった。慢性腎臓病のグレード別比率は、grade 5 が 3.2%、grade 4 が 20.8%、grade 3b は 25.8 %、grade 3a　50.1 % であった。
③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現在調査中である。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。

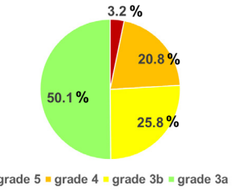
研究の概要を述べた論文の表紙


Noguchi et al. Trials (2022) 23:904
https://doi.org/10.1186/s13063-022-06820-w
Trials
STUDY PROTOCOL Open Access
Clinical impact of cardiac magnetic resonance in patients with suspected coronary artery disease associated with chronic kidney disease (AQUAMARINE-CKD study): study protocol for a randomized controlled trial
Teruo Noguchi[1*], Hideki Ota[2], Naoya Matsumoto[3], Yoshiaki Morita[4], Akira Oshita[5], Eiji Kawasaki[6], Tomohiro Kawasaki[7], Kensuke Moriwaki[8], Shingo Kato[9], Kazuki Fukui[1], Tomoya Hoshi[10], Hiroaki Watabe[10], Tomoaki Kanaya[11], Yasuhide Asaumi[1], Yu Kataoka[1], Fumiyuki Otsuka[1], Kensuke Takagi[1], Shuichi Yoneda[1], Kenichiro Sawada[1], Takamasa Iwai[1], Hideo Matama[1], Satoshi Honda[1], Masashi Fujino[1], Hiroyuki Miura[1], Kunihiro Nishimura[12] and Kei Takase[13]

登録者背景

平均年齢：74±6歳
女性：16%
男性：84%
糖尿病：71%

慢性腎臓病のグレード別 比率



目指している成果

①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
②冠動脈 CT に代わる慢性腎臓病患者の心血管イベント抑制を目指した MRI のエビデンスの創出

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]、藤原正弘[2]、米山暁夫[2]、田辺健一郎[3]、山野嘉久[3]、矢部慎一郎[4]、高井泰[4]、本庄勝[2]

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 聖マリアンナ医科大学、
4 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、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]

多岐にわたるデータ（Electric Health Record（EHR：電子化された個人の医療に関する記録情報）、Personal Health Record（PHR：個人で管理された健康に関する記録情報）、各種保険、行政データ）を統合し、疾患発症予測モデルの構築、医療資源の効率的な分配、地域医療間格差の是正、デジタル精密化医療（プレシジョン・メディシン）への応用等、様々な医療への展開が期待されています。しかし、我が国では開発業者が乱立し、それぞれが互換性を持たず、情報流通の交通整理はなされていません。そのため、情報がサイロ化し、医療に還元されない状況にあります。

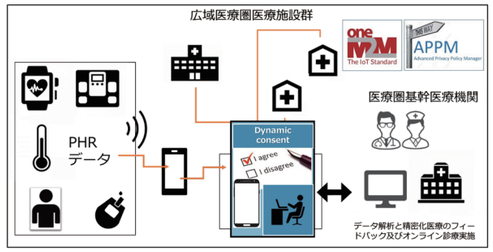
そこで我々は、国際標準 IoT 規格に準拠し、電磁的個人同意に基づく医療データ流通制御を行うことができる信頼ある医療情報網システムの開発を進めています。 医療の中で複数の診療科との連携が重要な妊娠糖尿病の妊婦さん向けの診療アプリの開発を進めており、各種法令に準拠した電磁的ダイナミック・コンセントを行うための機能を実装しています。　また、厚生労働省が推進する HL7-FHIR 医療情報標準規格に準拠したデータ交換規格を実装し、大手産科電子カルテベンダーと二次元コードを用いた EHR-PHR 電子医療データ互換システム（Sync for Science-J）の共同開発を行いました。 これにより、個人を中心とした情報流通が可能となり、精密医療を実践する遠隔診療やデータ二次利用による科学的エビデンスの創出に貢献することが出来るようになります。

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



患者さんの情報は患者さんの手で管理

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



目指している成果

① HL7-FHIR 医療情報標準規格に準拠したデータ交換規格に対応する携帯端末網の構築
② APPM 技術による電磁的同意に基づいたデータ流通を制御するシステムの確立
③ダイナミック・コンセント機能を実装した精密医療を実践できるオンライン診療の確立
④周産期糖代謝異常症のデータベースへの貢献と母子保健における新たなエビデンス創出

患者さんに届けたいこと

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

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心房細動は誰でもかかりうるにもありふれた病気にも関わらず、脳梗塞や心不全などの重篤な合併症を引き起こす。このような病気の遺伝的要因は人種や集団によって異なる点も多く、日本人独自の研究を蓄積していく必要がある。本研究では、日本人の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、遺伝情報を基盤として心房細動の発症のしやすさや重症化予測、脳梗塞などの合併症予防に有用な指標を、最新のオミックスや人工知能などの技術を利活用して作成する。この研究の結果から、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標にしている。

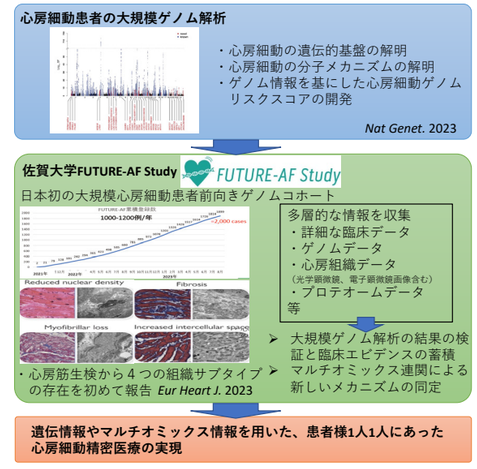
[成果と展望]

日本人集団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 150 の遺伝子座を同定した。また私たち独自の方法を用いて、日本人に最適な心房細動ゲノムリスクスコアを開発し、今まで報告されていた早期発症予測や予防だけでなく合併症予測や予後予測にも有用であることを示した。

この結果を前向きに検証するだけでなくゲノム情報の有用性を証明し、また他のオミックス情報や臨床情報との統合を行うため、心房細動ゲノム疫学コホート佐賀大学 FUTURE-AF study が進行中である。本研究で心房筋生検を受けた患者の電気生理学的な特性とともに組織学な特徴を調べたところ、想定外に、線維化、細胞間スペースの増大、筋原線維の消失、核密度の減少の４つ心房の構造的リモデリングサブタイプが存在することが初めて明らかとなった。これらサブタイプは心房細動の臨床的転帰との関連も示唆され、非常に重要な発見である。

また佐賀 FUTURE-AF study では、既に 2000 人を超えるサンプルを取得しただけでなく、協力施設を増やし日本最大の心房細動前向きゲノムコホートに成長する予定である。同研究においてはゲノム情報と詳細な臨床情報だけでなく、通常の光学顕微鏡による病理解析に加えて超微細構造を評価できる電子顕微鏡写真、またＣＴなどの画像情報、そして動的なバイオマーカーとして有用性が期待されるプロテオーム情報を取得している。

今後、これら多層的なデータとゲノム情報を統合し、心房細動の病態の解明、また大規模ゲノム解析で得られた結果の有用性の証明、そして疾患の層別化に有用なバイオマーカーの創出を行う。そしてこれらの結果は心房細動の精密医療実現の礎となることが期待される。



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画像情報・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・合併症予測バイオマーカーの開発
・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精密医療の実現

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、個人個人に特異的な遺伝情報を利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も目標にしています。

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

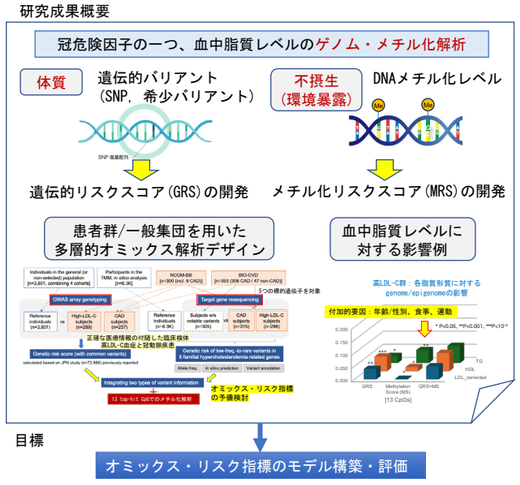
冠動脈疾患の発症には危険因子の合併状態が影響することから、そのバイオマーカーの開発が試みられてきた。しかし病態解析を通じて見いだされたバイオマーカーを個別にあるいは組み合わせても、発症リスクの予測能を十分には向上させられていない。冠動脈疾患とその危険因子をはじめとする生活習慣病のリスク予測能を向上させるためには、遺伝要因と環境要因を共に反映し得る、個別化され統合された新規リスク指標が必要である。それゆえ本研究では、冠動脈疾患とその危険因子に関するオミックス・リスク指標の研究開発を行う。動脈硬化は多様な機序を介してダイナミックに制御されているが、本研究の成果は、生活習慣病を総体として反映しうるバ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、以下の 4 つの課題に取り組んでいる。(1) 冠動脈疾患とその危険因子（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。

二ヵ年度目には、主に血中脂質レベルのゲノム・メチル化解析とオミックス・リスク指標のモデル構築を中心として研究に取り組んだ。血中脂質レベルのゲノム・メチル化解析データをもとに、体質を反映する遺伝的リスクスコア（GRS）と不摂生を反映するメチル化リスクスコア（MRS）とを算出し、これら二種類の指標を高 LDL-C 群、冠動脈疾患群、一般集団群の 3 群間で比較した。3 群とも特に血中トリグリセリドに対する MRS の影響が目立ったが、血中脂質レベル全般に対する MRS の影響は、高 LDL-C 群よりも冠動脈疾患群の方で顕著だった。同解析データを活用し、脂質異常症の予防または治療方針を決定するための、GRS と MRS を組み合わせた判定支援ツール開発を進めている。本年度に、冠危険因子の一つである脂質異常症の解析で得られた知見が、同様に、冠動脈疾患の観点でも当てはまり、その治療方針の標準化、精密化に役立つかを次年度に検証していく。

研究成果概要



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、一部の侵襲的検査等を除いて、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]、髙田和子[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]、佐藤俊太朗[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

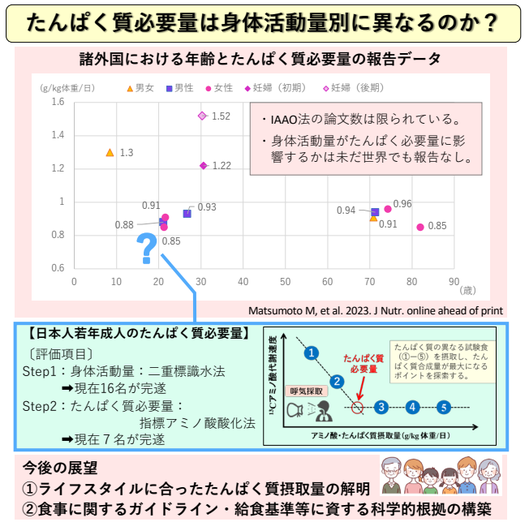
たんぱく質必要量は、たんぱく質欠乏に主眼を置き、主に窒素出納法を用いて設定されてきました。しかし、フレイル・サルコペニアや糖尿病などの疾患を有する方が増加する中、これらの疾患の予防を見据え、骨格筋量の維持や身体活動量等を考慮した新たなたんぱく質必要量の提案が求められています。そこで、本課題では、生活習慣病、フレイル・サルコペニア予防を見据えて、若年成人及び自立した高齢者を対象に、二重標識水法（最も正確な総エネルギー消費量測定方法）及び指標アミノ酸酸化法（近年開発された通常の生活条件下における習慣的なたんぱく質の必要量を評価する方法）を用いて評価し、身体活動レベルを考慮したたんぱく質の必要量を明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

［成果と展望］

令和５年度は、昨年度に確立した指標アミノ酸酸化法を用いて、健常成人を対象に、身体活動量とたんぱく質必要量を評価しました。現在までに、16 名の対象者がたんぱく質必要量を評価する研究に進んでいます。その中の７名までの対象者が研究を完遂しました。

また、昨年度に引き続き、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系統的に検索し、抽出した 16 本の文献について、対象者の特徴をもとに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を整理しました。その結果、同じ姓・年齢階級で比較すると、窒素出納法を用いて算定された現在のたんぱく質の基準値よりも、指標アミノ酸酸化法を用いて算出されたたんぱく質必要量の方が高い傾向にあることがわかりました。ただし、日本人についての報告が存在しないだけでなく、諸外国を含めても、性・年齢階級別にみると、単報のみの報告が多く、たんぱく質の必要量を設定するための根拠が十分でないことがわかりました。

今後は、若年成人での測定を続けると共に、次の段階として、日本人の高齢者を対象に、指標アミノ酸酸化法を用いたたんぱく質必要量の測定を開始し、日本人のたんぱく質必要量を決定するためのデータ構築を続けることで、疾病予防に資する成果創出を目指します。



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、新しく確立された方法である指標アミノ酸酸化法を用いて、身体活動量とたんぱく質必要量を検討する初めての研究です。この結果は、食事摂取基準をはじめとしたガイドライン等において、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ための根拠となり、ライフスタイルに応じた適切なたんぱく質摂取量の提案につながることが期待されます。

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

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

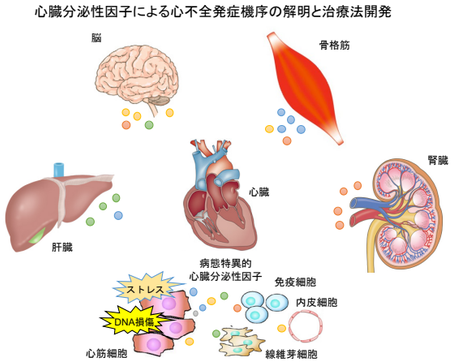
心不全患者（拡張型心筋症・心筋炎・抗がん剤心筋症・サルコイドーシス）45 名および健常者 6 名の心臓組織を用いて single-nucleus RNA-seq 解析を実施した。このデータセットから、重症心不全に特徴的な LMNA 遺伝子変異が転写因子 TEAD1 の機能阻害を介して心筋成熟化不良を引き起こす機序を解明し、2023 年 4 月に論文発表した（Yamada, Komuro et al. Science Adv. 2023）。また血管内皮細胞から分泌される老化誘導因子を発見し、その機能的な解析および抑制治療法の開発を進めている。

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。またサルコイドーシス患者の心臓マクロファージで発現が認められる FBP1 が皮膚サルコイドーシスにおいても同様に検出されることを解明し、この分子が糖代謝を制御して肉芽腫形成に寄与していることを解明した（Nakamizo, Komuro et al. JCI. 2023）

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

研究開発項目 1,2 によるデータ収集がほぼ完成し、心臓分泌性因子と心臓分子病理の間の関係性を深く理解できるようになった。現在、病態特異的な心臓分泌因子と臨床像の間の関係性を解析している。



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

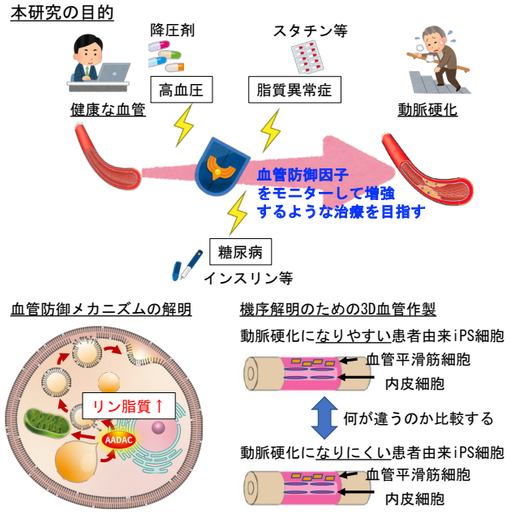
豊原敬文[1]、阿部高明[1]、三枝大輔[2]、高取敦志[3]、尾上弘晃[4]
1 東北大学、2 帝京大学、3 千葉県がんセンター、4 慶應義塾大学

研究概要

心筋梗塞や脳梗塞、腎硬化症のような動脈硬化に起因する病気は依然として死因の上位に挙がっているが、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蓄積脂肪の減少と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]

動脈硬化の発症をより生理的に解析するために我々は 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 3D 血管モデルを確立した。また、動脈硬化患者の血管の流体力学的解析を行うことで動脈硬化になりやすい血管形状を解析し、より生体に近い 3D 動脈硬化モデルの構築を行っている。今後、同モデルと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、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血管が持つ動脈硬化抵抗性をモニターするための血中マーカー探索を継続して行っており、既に脂質や新規タンパク質など複数のマーカー候補を発見して解析している。今後も患者サンプルの解析などを行って、動脈硬化抵抗性をモニターできる方法を確立していく予定である。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）の発現が血管平滑筋細胞で上昇し、蓄積脂肪を減らして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 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も行っている。いくつかの物質は AADAC の働きを上げる可能性があり、さらに解析を進めている。



目指している成果

・血管が従来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。
・血管の動脈硬化に対する防御能を血中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測定し、強化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。

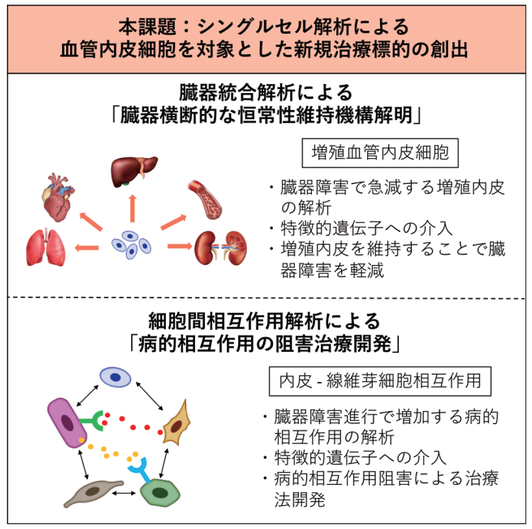
[成果と展望]

本研究では、心不全モデルマウスより得られた心臓のシングルセル解析結果をもとに、心不全進行における血管内皮細胞の性質変化を中心に解析を実行していく。令和五年度には、昨年度得られたシングルセル解析結果をもとに、さらなる研究開発を進め、以下のような研究成果を得ることができた。

1）血管内皮細胞と線維芽細胞が、心不全進行に伴いどのような相互作用をきたしながら病的変化をきたすか検証を行い、病的シグナルを検出した。マウス心不全モデルを用いて病的シグナルを血管内皮細胞において欠損させると、心不全進行が抑制されることが判明した。また、病的シグナルの特異的阻害剤全身投与により同様に心不全進行が抑制されることが判明し、心不全に対する新規の治療法として期待される。

2）健康な心臓には増殖を特徴とする血管内皮細胞が存在しており、臓器恒常性維持に重要な役割を果たしていることがシングルセル解析データより判明した。増殖内皮細胞における特徴的遺伝子を血管内皮細胞において欠損させると自然発症の心不全をきたし、一方強制的に発現させることで心不全進行を抑制できることが判明した。特徴的遺伝子は、心臓の炎症に関わる遺伝子発現を大きく変化させ、炎症細胞浸潤を変化させることが判明した。

今後の展望：令和五年度に得られたデータにより、心不全進行における治療対象候補を得ることができた。今後、同治療対象候補に対して介入することで新規治療法開発を目指していく。



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の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。

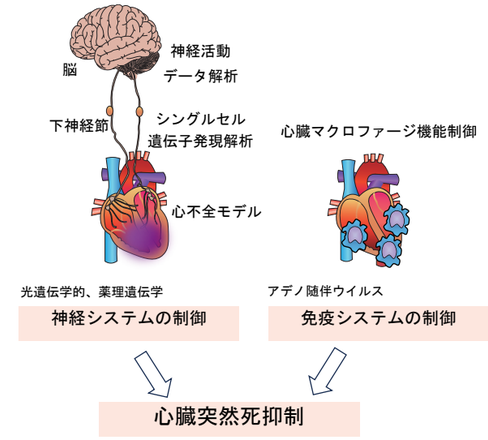
[成果と展望]

本研究開発では、心不全の病態において、全身にかかるストレス情報を脳がどのように受容し、どのように適応応答をしているのかを明らかにすることを目的としている。心臓へかかるストレスは心臓に分布する感覚神経から迷走神経下神経節、脊髄後根神経節を介して脳へ伝わると考えられている。今年度は、脳及び迷走神経下神経節について詳細に検討した。

心不全モデルマウスの脳を透明化することで、神経活動マーカーである cFos の発現をライトシート顕微鏡により網羅的に検出し、心不全ステージに応じた神経活動の推移、神経活動と心機能との相関について解析した。心不全に関わると推定された脳標的部位については電極を用いて多点で電気活動を解析し、致死性不整脈中の脳活動の変化を検出した。さらに、その脳標的部位において電気刺激により短期的に呼吸心拍に対してどのような機能を及ぼすのかを検討した。

また、下神経節についてシングルセル遺伝子解析を行い、心不全時に変化する神経細胞集団を解析し、特に、その神経細胞に発現する G タンパク質共役受容体を同定した。

今後は、今年度同定した心不全に関与する脳の部位データを元に、短期的には光遺伝学的により、長期的には薬理遺伝学的手法を用いて、その機能を解析し、不整脈との関連を明らかにする。また、下神経節に発現する G タンパク質受容体を介して神経機能の修飾が可能かを検討する。



目指している成果

・重症不整脈の起こり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

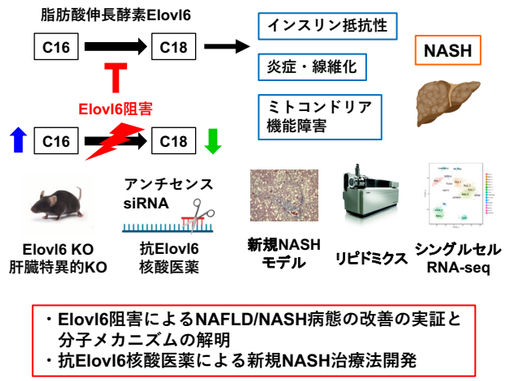
肥満や糖尿病などを基盤とする非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の罹患率が急増しており、その治療法の確立が喫緊の課題です。NASH の特徴は肝細胞への脂質の過剰蓄積とそれによる肝細胞障害、炎症、線維化であることから、その根本的な予防や治療のためには脂質代謝を新しい視点から解明し、その制御法を開発することが重要です。本研究では、非必須脂肪酸の炭素数 16 から 18 への伸長を司る酵素 Elovl6 の阻害による脂肪酸組成変化が NASH の発症・進展を抑制することを実証するとともに、Elovl6 に対する優れた核酸医薬品を創製し、新しいコンセプトに基づいた NASH 治療薬を開発することを目的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

[成果と展望]

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 への伸長を行う脂肪酸伸長酵素 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、Elovl6 の阻害による特異的な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。

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。また、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 における肝障害および肝臓の炎症・線維化を改善することを確認しました。さらに、肝臓の網羅的脂質分析により、NASH 病態の改善と相関する脂質クラスおよび脂質分子種を複数見出しました。

今後、Elovl6 の阻害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、動物での Elovl6 遺伝子発現抑制活性と安全性を確認した核酸医薬品の候補配列の取得に成功しており、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。



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ズ探索による心不全の新規治療法開発

小室　一成

東京大学

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

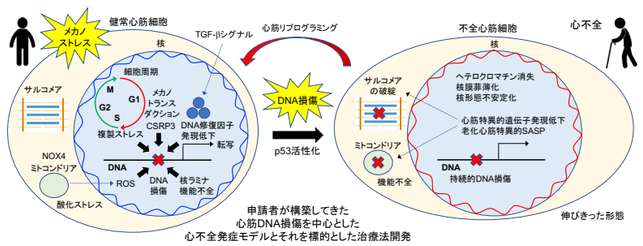
gRNA 依存的に標的遺伝子をノックダウンできる dCas9-KRAB を恒常的に発現する CRISPRi iPS 細胞およびその分化心筋細胞を用いて、標的遺伝子を gRNA に組み込んで細胞内に導入すると、対象とする遺伝子の発現を強く抑制できることを検証した。続いて、DNA 損傷経路を制御する遺伝子を網羅的に標的とした gRNA ライブラリを準備して上記のシステムに導入し、gH2A.X 蛍光強度および p53/p21 発現を指標としたハイスループット・イメージングコンテンツによって、各遺伝子が DNA 損傷応答に与える影響を網羅的に解析した。本研究において構築した CRISPRi システムによって DNA 損傷蓄積の原因として検出した LMNA 遺伝子変異について、疾患 iPS 細胞・変異マウス・臨床検体を用いた統合解析によって病態を解明した研究成果を 2023 年 4 月に発表した（Yamada, Komuro et al. Science Adv. 2023）。我々はまたゲノム解析から心房細動の原因として転写因子 ERR-γ（ESRRG）の破綻が存在することを解明し（Miyazawa, Komuro et al. Nat Genet. 2023）、さらにこの遺伝子の機能低下で DNA 損傷が蓄積して、心筋細胞の成熟化が阻害されることも明らかにした。

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

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、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影響を与えるかを解析している。DNA 損傷スクリーニングだけでなく、ヒト心不全患者の心臓シングルセルマルチオーム解析でも同定した不全心筋特異的な転写因子を見出し、その機能を抑制すると、心不全の病態を改善できることを見出している。

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

DNA 損傷スクリーニングをシングルセル RNA-seq・エピゲノムデータと統合解析し、これまでに DNA 損傷の減弱を誘導する転写因子を同定している。この遺伝子治療によって認められる DNA 損傷修復がミトコンドリア遺伝子発現だけでなく、ミトコンドリア形態・機能を改善して心機能回復に寄与することを見出している。現在、その背景に存在するエピゲノム変化を追求している。



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。

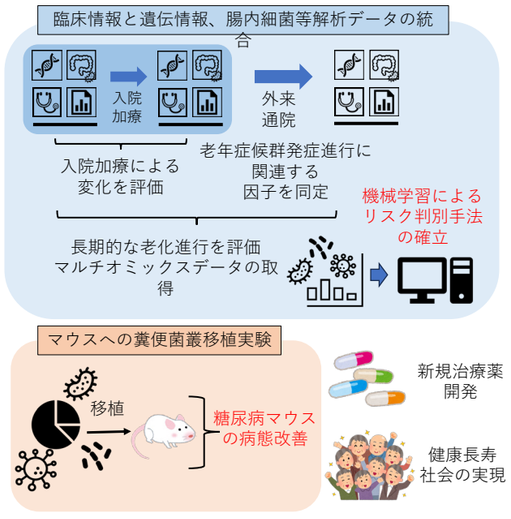
本研究開発では、糖尿病患者から収集した血液や糞便検体を使用して、腸内細菌叢や代謝産物、遺伝情報等を統合的に解析することにより、糖尿病による自律神経障害に起因する腸内細菌叢異常が老年症候群の発症・進行に関与するとの仮説を検証する。また、この結果を踏まえマウスでの糞便移植実験を行い、糖尿病患者における老年症候群の発症・進行を予防・改善する新規治療方法を開発することを目標にしている。

[成果と展望]

今年度は、昨年 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、血液から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た症例にさらに血液のメタボローム解析を追加して解析した。

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が、先だって以下の解析を試みた。糞便メタゲノム、糞便メタボローム、血液メタボロームより被検者当たり約 1800 の特徴量が得られ、機械学習（グリッドサーチによりハイパーパラメータをチューニングしたランダムフォレスト）により糖尿病性網膜症の有無を予測したところ、それぞれ１階層で予測を試みるよりすべての階層を含めたとき最大の予測能を得ることができた。特徴量重要度を計算すると、上位１０項目でも同等の予測能を得ることができたが、上位１０項目は血液メタボローム５種、糞便メタボローム３種、糞便メタゲノム２種で、各階層からバランスよく特徴量を選択することが好ましく、単層以上にマルチオミックス的手法による合併症予測のメリットが確認された。

糖尿病モデルマウスをレシピエントとした糞便菌叢移植実験では、正常マウスからの菌叢移植による運動耐用能とインスリン感受性の改善と関連する酸化的リン酸化関連遺伝子の発現変化を確認することができた。引き続き網羅的解析によってメカニズムの追及を行う。



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

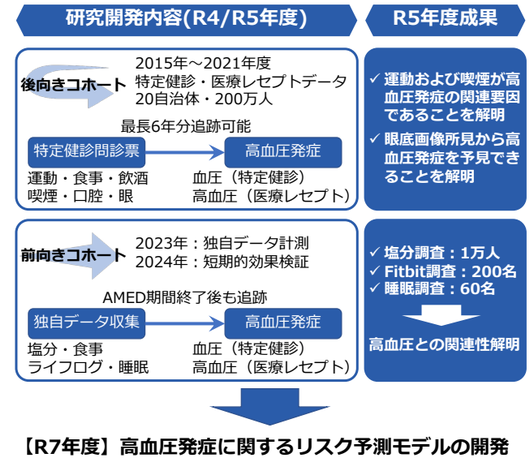
本研究の目的は，高血圧発症と関連する生活習慣を明らかにし，生活習慣から将来の高血圧発症を予測可能なリスクモデルを開発することである．そのために，20 自治体以上・200 万人以上を対象にした LIFE Study のデータベースを用いて，運動，栄養，飲酒，喫煙，睡眠，ストレス，口腔状態および眼底状態などの生活習慣や健康状態と高血圧発症との関連性を解明可能なリスクモデルを構築する．生活習慣データ収集には，アプリやデバイスも活用する．このリスクモデルを，市民向けの PHR アプリなどに実装することで，高血圧発症予防に向けた社会実現を目指す．

[成果と展望]

本研究では，高血圧発症と関連する生活習慣を明らかにするために，①後ろ向き研究として，過去 7 年間の LIFE Study のデータベースから，運動，栄養，飲酒，喫煙，口腔状態，眼底画像などの要因と高血圧発症の関連性検証，②前向きな研究として，塩分チェックシート調査，fitbit 調査，睡眠調査，食事調査などによって取得した要因と高血圧発症の関連性検証，の２つの研究を実施している．

①研究においては，多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析の結果，運動や喫煙が高血圧発症のリスク因子であることを確認し，リスクモデルで考慮すべき要因として検出している．今後，推定されたハザード比からリスク予測モデルに反映するスコアを算出予定である．また，2 万症例分の過去５年間の眼底画像データを収集し，画像データから高血圧の早期診断にむけて高血圧発症と関係する画像所見の特徴量を見出すことに成功した．

②研究においては，令和６年度にデータ計測を実施しているが，塩分チェックシート調査では約１万人分，fitbit 調査では約 200 人分，睡眠調査では約 60 名分のデータが蓄積される見込みである．今後は，令和６年度時点の高血圧の有無と各種計測結果の関連性を検証していく．さらに，計測対象者の予後評価も引き続き検証することで，新規の高血圧発症との関連性を検証していく予定である．



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ち続け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]、加藤龍一[2]

1 筑波大学、 2 高エネルギー加速器研究機構

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とい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。

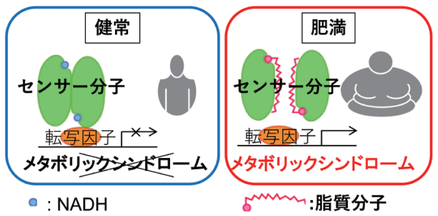
本研究では新しく同定された代謝産物センサー分子を中心に代謝の視点からこうしたメタボリックシンドロームの病態を見直し、従来になかった考え方を創出します。またこうした科学的な理解に基づき、画期的な治療薬や診断法の開発を試みます。

[成果と展望]

我々は肝臓の代謝から出発し、代謝産物センサー分子が肥満で生じる代謝変化によって機能を失ってしまい、通常は同分子の働きによって抑えられていた糖尿病や脂肪肝が発症してしまうこと、同分子を再度活性化すると治療効果が得られる可能性を示しました（*Nat Commun* 2021）。さらに研究を進めて肥満の肝臓で脂質燃焼の機能が低下することにも同分子が関わっていることを明らかにしました（*J Biol Chem* 2023）。また肝臓だけでなく、膵臓のインスリン分泌細胞（β細胞）でもその機能維持に重要な働きをしており、肥満で同分子の量が減ってしまうことが、膵β細胞の機能低下につながることを示しました（Cell Rep 2023）。こうした研究などは同分子が代謝の視点から肥満の病態を幅広い臓器において説明する可能性（*J Atheroscler Thromb* 2023）を示しています。

我々はさらに幅広い臓器での同分子の役割を明らかにしつつ、肥満とその関連疾患に苦しむ患者さんの治療に役立つような研究を展開していきます。また同分子は治療応用という側面だけでなく診断にも応用可能になる可能性が出てきています。様々な角度から基礎的研究に立脚しながら目の前の患者さんに届けられるような臨床応用性のある研究を展開していきます。

また代謝は肥満やメタボリックシンドロームだけでなく、がん・免疫・炎症など幅広い生命現象に重要な役割を果たしています。我々はこうした視点を失うことなく、様々な領域への応用性も検討していきます。



代謝産物センサー分子はそのポケット構造に健常人では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法の開発
・この新しい代謝の理解に基づく新しい診断法の開発

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まかせていただいて、今の医学にはまだまだ多くの問題があることを一緒に考えてきました。

本研究は代謝関連疾患の病態の本質を明らかにすることで患者さんの病気が無理なく改善するような治療法やそれを助ける診断法を開発しようとする研究です。

心血管疾患に対する、運動支援プログラムに関する研究開発

勝俣　良紀

慶應義塾大学

勝俣良紀[1]、白石泰之[1]、河野隆志[2]、片岡雅晴[3]

1 慶應義塾大学、2 杏林大学、3 産業医科大学

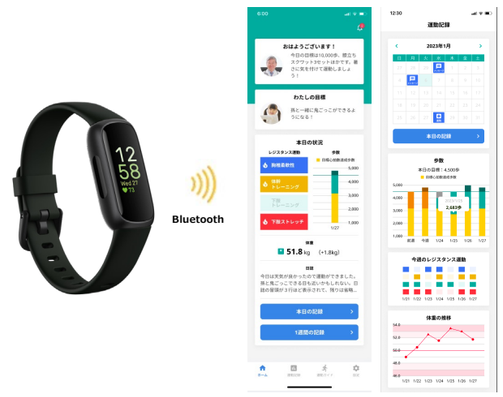
研究概要

心不全患者は新規薬物治療が出現しているにもかかわらず、その全死亡率（20%/ 年）や再入院率（30%/ 年）に大きな改善が認められていない。また、心不全における運動療法の有用性が提唱されているが、実臨床では、十分に患者に提供できていない。そのため、個人的な目標設定、行動の自己モニタリングを可能にし、ユーザーに動機付けのあるフィードバックを提供する医療機器プログラムの開発が必須と考えられる。本研究では、慢性心不全患者に対して、動機付けのためのフィードバックを伴う身体活動量および運動強度のモニタリング（運動支援プログラム）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目的とする。

[成果と展望]

身体活動に対する動機付けのあるフィードバックを提供する医療機器プログラムである運動支援プログラムのプロトタイプの改良・開発を株式会社グレースイメージングと協力して進めた。本医療機器は腕時計型のウェアラブル端末とスマートフォンのみを使用した SaMD（Software as a medical devise）で、遠隔生体情報モニタリングを行うにあたり、生体情報を一元的に管理・運用するクラウドシステムを活用する。心不全患者の運動では、有酸素運動とレジスタンストレーニングが重要である。有酸素運動は、医師による行うべき運動の強さの処方を遵守する必要があるが、そのためには日常で脈拍数と歩数を連動してモニタリングする必要がある。今回開発した SaMD は、これらの情報を統合的に収集することで、有酸素運動レベルの運動をどの程度行えているかを可視化することに成功した。レジスタンス運動は定期的に動画を配信することで、心臓リハビリテーションのガイドラインに準拠した運動を実践するような UI/UX（User Interface/user experience）の開発を進めた。

本年度は、本医療機器の有効性、安全性を評価するために、100 名の心不全患者を対象に、無作為比較試験を計画し、10 月より医師主導治験の形で患者登録を開始した。本試験は、多施設共同研究で、2024 年 12 月まで行われる。現在、患者登録は順調に推移し、現時点で 21 名の登録が進んでいる。



目指している成果

心不全における運動療法の新たなツール（動機付けのためのフィードバックを伴う身体活動量および運動強度の運動支援プログラム）の開発をすすめ、多施設無作為比較試験を行い、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ことを目指す。

患者さんに届けたいこと

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ていきたいと考えております。

急性期脳梗塞に対する血管内治療の適応時間拡大を目的とした多施設共同ランダム化比較研究

木村　和美

学校法人日本医科大学

木村和美[1]、松丸祐司[2]、飯原弘二[3]、大塚俊昭[1]、鈴木健太郎[1]、藤本茂[4]

1 学校法人日本医科大学、2 筑波大学、3 国立研究開発法人国立循環器病センター、4 学校法人自治医科大学

研究概要

2015 年に発症から 6 時間以内の前方循環領域の主幹動脈閉塞を有する脳梗塞例に対する血管内治療の有効性が示された。そして脳卒中ガイドライン 2021（改訂 2023）では、血管内治療の適応時間は 24 時間以内まで延長された。最近の後ろ向きの研究では、発症 24 時間以降に血管内治療を行うことの有効性を示唆する報告が散見される。しかし、現在はエキスパート医師が、血管内治療が有益と考えた症例のみ対象となっており、発症 24 時間以上経過した患者の全員が血管内治療を受けるべきなのか、限られた方のみ受けるべきなのかは明らかとなっていない。

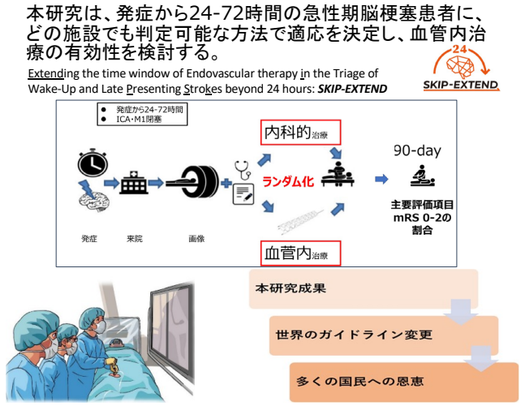
本研究は、血管内治療の治療適応時間を、72 時間に延長する妥当性を検証する前向き多施設共同ランダム化比較研究である。本邦のどの施設でも判断可能な方法で適応を決定し、血管内治療の有効性を検討する。

[成果と展望]

本年度は、主要参加施設を中心としてプロトコールの見直しを行い、倫理審査を行った上で、各施設での登録体制を整備することを目的とし、達成できたと考える。

2023 年 10 月には全国 45 拠点を研究実施体制として、キックオフミーティングを開催し、同 11 月には、対面で、各施設での実施体制や登録方法を議論する場を持った。その結果、人を対象とする生命科学・医学系指針に則り、研究開始することができたと考えている。上記の通り、今までは参加施設を募ること、そしてどの施設でも汎用性の高い研究方法を検討することを主眼においていたが、研究を開始する土台が整った次年度からは、症例登録の推進を最重要視して、研究の進捗を図る予定である。

また、研究開始初期から画像データを収集する必要性を指摘されていたが、費用面からシステム構築ができなかった。令和 5 年度の AMED 資金の追加申請で資金を獲得できたため、その資金を元に、画像データを株式会社芝少のサーバーに集積し、医師がデータを整理する環境を整備することができ、画像データを収集し扱うことへのハードルが解消され、画像データ収集の体制を構築できた。その結果、本研究で多くの方に協力頂き集積するデータを、多方面から解析することが可能となり、より有益なデータを公開することが可能となったと確信している。



目指している成果

『発症から 24-72 時間経過した脳梗塞患者に対する血管内治療の有効性』を証明し、本研究成果を日本脳卒中学会、International Stroke Conference で報告し、New England Journal of Medicine 誌をはじめとする主要論文誌に投稿することでエビデンス確立をはかり、世界のガイドライン変更を目指す。

患者さんに届けたいこと

本研究で血管内治療の有効性を示すことができれば、今まで血管内治療を受けない治療を選択されていた患者さんが、血管内治療を受ける時代がくると考えています。また血管内治療を行わない方が良いという結果がでるかもしれません。どちらの結果であっても、患者さんの予後改善に寄与する結果が得られるものと考えています。

非閉塞性冠動脈疾患（INOCA）患者における Precision Medicine を目指した RNF213 遺伝子多型保有率の検証と INOCA 発症 polygenic risk score モデルの作成

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]、安田聡[2]、高橋潤[2]、辻田賢一[3]、九山直人[3]、金谷智明[4]、細田勇人[5]、髙橋篤[1]、朝野仁裕[1]、猪原匡史[1]、田中智貴[1]、石山浩之[1]、浅海泰栄[1]、片岡有[1]、大塚文之[1]、髙木健督[1]、中尾一泰[1]、米田秀一[1]、三浦弘之[1]、岩井雄大[1]、西村邦宏[1]

1 国立循環器病研究センター、2 東北大学、3 熊本大学、4 獨協医科大学、5 近森病院

研究概要

狭心症のうち、冠動脈カテーテル検査で血管の狭窄が認められない非閉塞性冠動脈疾患（INOCA）が約半数以上を占めているといわれています。INOCA は冠攣縮性狭心症と冠微小血管障害（CMD）の 2 つで構成され、CMD は閉経後の女性に多く合併し薬に対して治療抵抗性を示します。また、INOCA は加齢とともに増加傾向を示し男性に比べ女性における比率が高いことが知られています。また、冠攣縮性狭心症は日本人に多いことが分かっていますが人種差が存在する原因も不明のままです。本研究は、われわれが発見した *RNF213* 遺伝子多型保有率が冠攣縮性狭心症患者で高い事実をもとに、*RNF213* 遺伝子多型を持つ冠攣縮狭心症患者の臨床所見の特徴ならびに予後への影響を明らかにすることを目指しています。

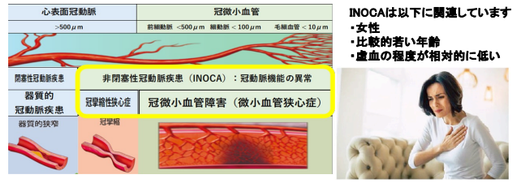
[成果と展望]

①*RNF213* 遺伝子多型は冠攣縮性狭心症と関連しており、日本人の 1.5% から 2.5% がこの遺伝子変異を保有していますが、ヨーロッパ人ではまれです。

②国立循環器病研究センターのバイオバンクの血液試料を用いた研究で、66 人の冠攣縮性狭心症患者（年齢中央値 62 歳、女性 18.2%）と健常対照者と本多型の比率を比較すると、冠攣縮性狭心症患者では *RNF213* 遺伝子多型の頻度は 10.6％で、冠攣縮性狭心症のない対象者は 2.1%と、5 倍以上の保有率となることを発見しました。この関連性は特に女性と脂質異常症患者で強いこともわかりました。本研究は JACC Asia. 2023 Jun 27;3（5）:821-823. に発表されています（別図参照）。

③国立循環器病研究センターにて冠攣縮誘発試験を施行され冠攣縮性狭心症と確定診断された 60 例の解析では、*RNF213* 遺伝子多型の頻度は 15%と既報（10.6%）よりもさらに高い合併頻度が示されました。

非閉塞性冠動脈疾患（ischemia with no obstructive coronary artery; INOCA）の特徴



RNF213遺伝子多型の比率が冠攣縮性狭心症患者で高率であったことを述べた論文


RESEARCH LETTER

RNF213 p.R4810K Variant Increases the Risk of Vasospastic Angina

Ishivama H, Tanaka T, Yoshimoto T, Takahashi A, Ogata S, Nishimura K, Asano Y, Koizumi A, Noguchi T, Ihara M.

JACC Asia. 2023 Jun 27;3(5):821-823.

目指している成果

①INOCA（冠攣縮性狭心症および冠微小血管障害）における *RNF213* 遺伝子多型保有率の解明と、この遺伝子変異体の保有者における臨床所見の特徴を明らかにします。
②本遺伝子情報を取り入れた INOCA の診療の質の向上を目指します。

患者さんに届けたいこと

INOCA（冠攣縮性狭心症および冠微小血管障害）における RNF213 遺伝子多型保有率の解明と、この変異体を保有する患者さんの臨床所見の特徴を明らかにすることにより、本遺伝子情報を取り入れた INOCA 患者さんに対する精密医療（Precision Medicine）の展開が期待されます。

冠動脈疾患に対する新規カテーテル治療後の至適抗血栓療法確立を目指したランダム化比較試験のデザイン・プロトコール作成研究

大塚　文之

国立循環器病研究センター

大塚文之[1]、野口暉夫[1]、山本晴子[1]、朝倉こう子[1]

1 国立循環器病研究センター

研究概要

虚血性心疾患に対するカテーテル治療では金属ステントがしばしば使用されるが、治療後の抗血小板薬2剤併用療法（DAPT）が出血性合併症を増加させることが問題視され、DAPT期間の短縮化が進んでいる。近年、血管内に異物（金属ステント）を残さない「薬剤コーティッドバルーン（DCB）治療」が急速に普及してきているが、この新規カテーテル治療後の至適抗血栓療法は確立されておらず、ガイドラインでも金属ステント留置後と同様の抗血栓療法の推奨に留まっている。本研究では、DCB治療後の至適抗血栓療法に関する世界初のエビデンス創出を目指し、ランダム化比較試験のデザイン・プロトコールを作成する。

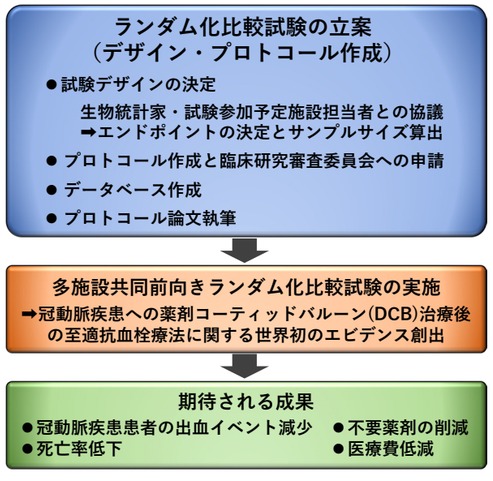
[成果と展望]

虚血性心疾患に対する「薬剤コーティッドバルーン（DCB）治療」後の至適抗血栓療法確立を目指し、生物統計家を含む研究開発分担者らとともに議論を重ね、ランダム化比較試験実施に向けた試験デザイン・主要アウトカムの決定とサンプルサイズ算出を行った。臨床試験の対象は、金属ステントを用いずにDCBのみでカテーテル治療を実施された冠動脈疾患患者とした。DCB治療後の抗血栓療法は、治療直後から$P2Y_{12}$受容体拮抗薬単剤とする群（試験治療群）と、治療後3ヶ月間抗血小板薬2剤併用療法（アスピリンおよびP2Y12受容体拮抗薬によるDAPT）を行った後にアスピリン単剤を継続する群（標準治療群）に無作為に割り付けることとした。主要評価項目は、カテーテル治療12ヶ月後の総死亡・心筋梗塞・脳卒中・出血イベント（BARC2-5）の複合エンドポイントとした。臨床試験は、多施設共同、前向き、無作為化比較、非劣性試験として実施し、試験治療群の標準治療群に対する非劣性を検証することとした。

2024年度初旬の臨床研究審査委員会承認とその後の臨床試験（特定臨床研究）開始を目指しており、steering committeeの選定、支援企業との交渉、データベースの作成、プロトコール論文執筆といった準備を進めている。

今後、臨床試験の実施を通じて、急速に普及するDCB治療後の至適抗血栓療法に関する世界初のエビデンス創出を目指したい。

本研究の概要と今後の展望



目指している成果

・虚血性心疾患に対するDCB治療後の至適抗血栓療法確立を目指した多施設共同前向きランダム化比較試験（特定臨床研究）の実施
・DCB治療後の至適抗血栓療法に関する世界初のエビデンス創出（主要国際学会での発表と学術誌への論文掲載）
・臨床試験結果に基づくデバイス添付文書改訂・ガイドライン改訂

患者さんに届けたいこと

本研究を通じて計画された臨床試験によって、虚血性心疾患治療の際に、金属ステントという「異物」を体内に残さず、かつ内服薬の数を減らして出血リスクを減少させることができるような治療選択肢が、近い将来提示されるようになるものと信じています。

AI技術を使用した未破裂脳動脈瘤増大破裂予測システムの構築と実用化を目指した多施設共同研究

片岡　大治

国立循環器病研究センター

片岡大治[1]、池堂太一[1]、西村邦宏[1]、吉田和道[2]、太田剛史[3]、石井暁[4]

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人滋賀医科大学、
3 地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院、4 国立大学法人京都大学

研究概要

脳動脈瘤ビッグデータと人工知能を用いて、増大破裂を引き起こす”危ない”脳動脈瘤を予測するシステムを開発し、臨床応用を目指します。
①脳動脈瘤増大予測システム開発：画像データに基づく脳動脈瘤増大予測システムを開発し、開発ずみの背景データに基づくシステムと統合します。
②既存コホートによるシステムの検証：完成した増大予測システムと、以前開発した部位診断システムを、多施設コホートにより外部検証します。
③血液流体解析：脳動脈瘤増大をパターンに分け、破裂につながるパターンと血行力学的変化を調べます。
④医療機器開発に向けた調整：医薬品医療機器総合機構と相談を行い、両システムに関する試験プロトコールを作成します。
⑤試験施行：④の結果をもとに検証試験を行います。

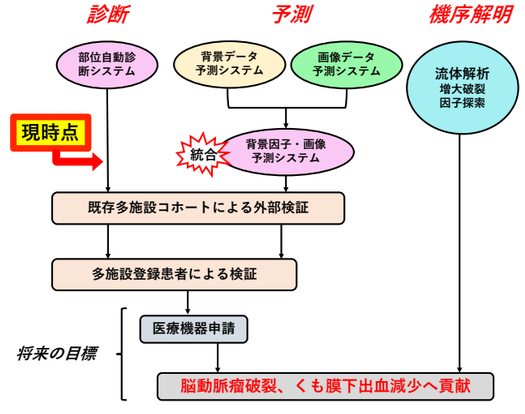
[成果と展望]

①脳動脈瘤増大予測システム開発：画像データを使用した予測システムとして、頭部MRI 579症例（増大125例、非増大454例）を使用し人工知能による深層学習によりシステムを開発しました。精度の指標となるAUCは0.74となり、既存のシステムであるELAPSSスコアによる精度AUC=0.67を上回る結果を得ることができました。本結果については論文投稿中です。一方、背景データを使用したシステムでは、以前よりAUC=0.91と、より精度の高い結果を得ており、両システムの統合を行っています。

②既存コホートによるシステムの検証：過去の当センターを含まない多施設研究から脳動脈瘤データ292症例の画像データと背景データを抽出し、データベース化しました。増大83症例、非増大209症例の結果でした。今後、本コホートを使用して、脳動脈瘤増大システム、部位自動診断システム両者について外部検証する予定です。

③血液流体解析：脳動脈瘤増大を3パターンに分け流体解析を行いました。相似型増大脳動脈瘤では振動せん断指数が高い方が破裂しやすいことが判明しました。本結果に関しては論文投稿中です。

④医療機器開発に向けた調整：医薬品医療機器総合機構と複数回相談を行い、脳動脈瘤診断システムに関しては、読影医の診断精度が本システム使用時に非使用時を上回ることを示す読影試験を計画しています。増大予測システムについては、コホートを用いた多施設観察研究を計画しています。



目指している成果

人工知能技術を駆使して、くも膜下出血を引き起こす”危険”な脳動脈瘤を予測するシステムの開発と臨床応用を目指しています。本システムは、画像検査の間隔や治療介入のタイミングを決める際に、脳動脈瘤の危険度を算出することで、診断補助装置になると期待しています。

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、このうち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。

心電図非同期下胸部単純 CT から人工知能を用いて正確に冠動脈石灰化スコアを予測する新しいモデルの研究開発とその有用性に関するエビデンスの構築

藤本　進一郎

学校法人順天堂大学

藤本進一郎[1]、代田浩之[1]、富澤信夫[1]

1 学校法人　順天堂大学

研究概要

胸部単純 CT 撮影にて定量評価される冠動脈石灰化スコア（CACS）は心血管イベントリスク層別のスクリーニング検査としての有用性が報告されているが、その撮像に心電図同期を必要とするため我が国でもあまり普及していないのが実情である。そこで健診や一般診療で通常行われている心電図同期を必要としない胸部単純 CT から、人工知能を用いて正確に CACS を算出できるアルゴリズムを開発し、この画像技術を用いて健診で撮像された大量のデータから日本人における CACS の頻度や分布、無症候性患者の心血管イベントに対するリスク再層別化への有用性を検証しすることで、この適正使用に対するエビデンスを確立することを目的とする。

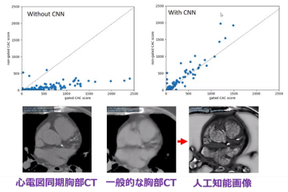
[成果と展望]

令和 4 年度は、畳み込みニューラルネットワークを用いた心電図非同期下胸部単純 CT から心電図同期下胸部単純 CT と類似の画像に変換し、正確に冠動脈石灰化スコアを算出できるアルゴリズムの開発をほぼ終了した。従来計画していたアルゴリズムから、心電図同期下胸部単純 CT と類似の画像に変換するプロセスの部分を強化し、さらにその画像から我々が今年度報告した（Takahashi D, Fujimoto D, et al. Eur Heart J Open. 2023）人工知能を用いた冠動脈石灰化スコア自動化測定アルゴリズムの技術を応用して冠動脈石灰化スコアを算出するプログラムとした。このアルゴリズムの開発により約 200 例の画像セットを用いた外的バリデーションおいて当初開発を進めていたアルゴリズムよりも有意に精度を上昇させることができた。今後は我々が多施設研究で既に収集した約 100 例の画像セットでも外的バリデーションを行い、一定の精度への到達が確認できた段階で商品化したワークステーション上へ搭載を行う予定である。

また臨床研究おいては、健診で撮像された心電図非同期下の一般単純胸部 CT のデータに対し、新しく開発したアルゴリズムを用いて冠動脈石灰化スコアを測定することで日本人における冠動脈石灰化スコアの頻度・分布を検証する後ろ向き横断研究準備をすでに開始している。現在研究協力可能な 5 つの健診施設から約 10000 例を収集できる目途がたったため、研究計画書を倫理委員会に提出し、承認後からデータ収集を開始する予定である。

これまでの成果 (医療機器開発)

人工知能を用いた心電図非同期下胸部単純CTから石灰化スコアを算出するアルゴリズム開発



今後の展望 (臨床研究)

日本人における冠動脈石灰化スコアの頻度・分布に関する横断的研究

冠動脈石灰化スコアの心血管イベントリスク再層別化に対する前向き研究

将来目標

日本人における冠動脈石灰化スコアエビデンスの確立およびガイドラインへの反映

目指している成果

- 人工知能による心電図非同期下胸部単純 CT から冠動脈石灰化スコアを算出するアルゴリズム開発
- 無症候性日本人における冠動脈石灰化の頻度、分布および関連因子の検討
- 無症候性日本人における冠動脈石灰化スコアの心血管イベントリスク再層別化における有用性の確立

患者さんに届けたいこと

健診や一般診療で広く用いられている胸部 CT から冠動脈石灰化評価を正確に行う技術を開発しそのエビデンスを確立することで、多くの症状のない患者さんの心血管イベント発症に対する一次予防をより効果的に実現することを目指しています。

糖尿病合併症の病態形成機序の解明と予防治療基盤の創出

小野　悠介

国立大学法人熊本大学

小野悠介[1]

1 熊本大学

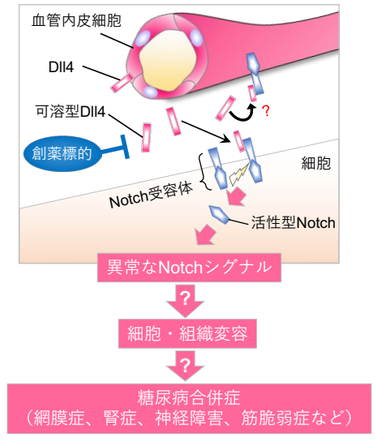
研究概要

少子高齢化が急速に進む我が国において、生活習慣病の予防・治療法を確立し、健康寿命を延伸させることは喫緊の課題です。糖尿病における慢性的な高血糖は、血管に障害を与え、さまざまな組織・臓器の機能を低下させます。その結果、網膜症、腎症、神経障害、心筋梗塞、脳卒中、筋脆弱症などの糖尿病合併症を引き起こします。しかし、糖尿病合併症の病態形成機序については明らかになっていません。本研究では、我々が近年見出した可溶型 Dll4 に着眼し、糖尿病合併症を誘発する分子機序の解明から、その予防治療開発に繋がる基盤的知見を得ることを目指します。

[成果と展望]

近年、我々は高血糖の状態下において血管内皮細胞から Notch リガンドの 1 つである Dll4 が可溶型で放出され、筋線維に発現する Notch 受容体を活性化して筋萎縮を引き起こす機序を見出しました。Notch 受容体は筋線維以外にも生体内のさまざまな組織・細胞で発現していることから、糖尿病により血管内皮細胞から放出される可溶型 Dll4 は筋線維のみならず、Notch 受容体を発現するあらゆる細胞が標的になると考えられます。特に、毛細血管の多い抹消組織では、可溶型 Dll4 の増加により血管周囲の細胞の Notch 受容体は活性化され、その結果、組織・臓器の機能に影響を与える可能性があります。我々は、重篤な糖尿病の状態において可溶型 Dll4 を中和抗体により阻害すると、マウスの生存率を著しく延伸できることを確認しました。このことから、糖尿病の状態において血管から放出される可溶型 Dll4 は、さまざまな糖尿病合併症の病態形成メカニズムの中心的な役割を担っていると予想されます。実際、可溶型 Dll4 は 筋線維以外の細胞種においても Notch シグナルを活性化させることを、培養モデルを用いて確認しました。今後、高血糖の状態下において血管内皮細胞はどのようにして可溶型 Dll4 を放出するのか、そのメカニズムを明らかにするとともに、可溶型 Dll4 を創薬標的とし、糖尿病モデルマウスを用いてさまざまな組織・臓器における糖尿病合併症への予防治療効果を評価していきます。

高血糖により増加する可溶型Dll4は糖尿病合併症の病態形成メカニズムの中心を担うか？



目指している成果

- 可溶型 Dll4 に着眼し、糖尿病合併症の病態形成メカニズムの解明とその予防治療薬開発に資する基盤的な知見を得ることを目指します。
- 血中可溶型 Dll4 レベルが糖尿病合併症の発症リスクを事前に検知できるバイオマーカーとなり得るかを検証します。

患者さんに届けたいこと

糖尿病を発症し、高血糖状態が長く続くとさまざまな合併症が起こります。本研究は、進行した糖尿病でみられる網膜症、腎症、神経障害、筋脆弱症などの糖尿病合併症に対する新たな予防・治療法開発を目指すものであり、その成果は、将来的に糖尿病患者さんの健康寿命の延伸に寄与すると考えられます。

メカノセンシング機構の破綻による大動脈疾患の病態解明とバイオマーカー診断法の開発

柳沢　裕美

筑波大学

柳沢裕美[1]、横山詩子[2]、臼杵豊展[3]

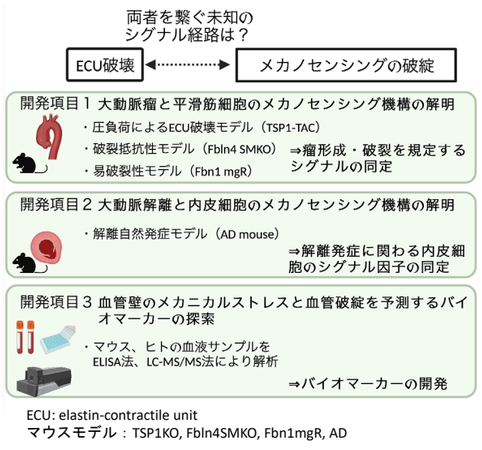
1 筑波大学、 2 東京医科大学、 3 上智大学

研究概要

大動脈緊急症は、循環器病の中でも緊急治療を要する疾患で、大動脈瘤や大動脈解離などが含まれる。要因として、加齢や喫煙・動脈硬化などの生活習慣病や、遺伝性疾患による大動脈壁の脆弱性が知られているが、病態の理解に基づく予防法・内科的治療法は確立していない。大動脈壁には、メカニカルストレスを感知し平滑筋細胞に伝える Elastin Contractile Unit（ECU）と呼ばれる構造学的ユニットが存在し、大動脈の恒常性を維持している。また最近では、大動脈緊急症において内皮細胞のメカノセンシング異常も報告されている。本研究では、様々なマウスモデルを用いてメカノセンシング異常がどのように大動脈疾患を起こすかを明らかにし、新たなバイオマーカーによる診断法の基盤を確立する。

[成果と展望]

令和 5 年度は、各種大動脈瘤と大動脈解離のモデルマウスを用いて、平滑筋細胞と内皮細胞におけるメカノセンシング破綻が引き起こすシグナル経路の同定のために、マウスの交配実験を行い、コロニーの準備を完了した。レーザーマイクロダイセクションによる組織回収のための予備実験を行い、採取および施行条件を決定した。また各種マウスのエコー検査を行い、大動脈径や心機能測定を行い、年齢、性別との関係を解析している。これらは RNA シークエンシングによる発現解析と合わせて、次年度の実験の準備として行なった。次に、大動脈解離における内皮細胞のメカノセンシング異常を、上行大動脈の en face 染色により解析した。大動脈解離では、内皮細胞同士の接着が障害されており、さらに CD45 陽性細胞が内皮細胞より中膜に侵入している所見を得た。内皮細胞を細胞系譜によりマーキングし、特異的に採取するための予備実験を行い、野生型と大動脈解離マウス各 12 匹を用いると十分数の内皮細胞が得られることがわかった。次年度は、内皮細胞特異的な RNA シークエンシングを行い、メカノセンシングに関わる遺伝子の発現を解析する予定である。また、令和 5 年度は、マウスの Myh11 測定とデスモシン測定の予備実験を開始した。全血液と血漿、血清の違いによる測定のばらつきを検証し、さらに測定条件の微調節を行なった。



ECU: elastin-contractile unit
マウスモデル： TSP1KO, Fbln4SMKO, Fbn1mgR, AD

目指している成果

・大動脈緊急症（大動脈瘤破裂や大動脈解離）の病態解明
・大動脈緊急症のバイオマーカーの開発
・血管細胞におけるメカノセンシング異常と大動脈緊急症の因果関係の解明

患者さんに届けたいこと

大動脈が突然に破裂したり解離を起こしたりする大動脈緊急症は、生命を脅かす危険な病気です。私たちのグループでは、どのようにして大動脈の異常が生じるかをマウスモデルを用いて解明し、緊急事態を予測するバイオマーカーを見つけることを目標に研究をしています。

心不全アップストリーム治療開発に向けた微細構造特異的タンパク質恒常性維持機構の解明

木岡　秀隆

大阪大学

木岡秀隆[1]

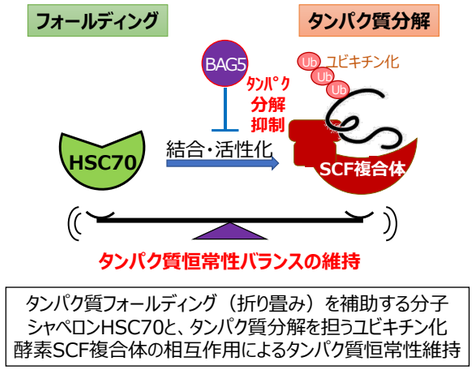
1 大阪大学

研究概要

心臓を構成する心筋細胞は、細胞分裂もせずに個体の生涯を通じて収縮と拡張を繰り返す、生体内で最も細胞寿命の長い細胞と言えます。しかし、高齢になるに従い、心不全は増えてきており、心不全パンデミックとして警戒されています。タンパク質は DNA、RNA を経て生合成されますが、シャペロンと呼ばれる分子の手助けを借りて適切な三次元構造を取るように折り畳まれます。また、不要となったタンパク質は、細胞内で分解されています。我々はコシャペロン BAG5 の欠損により、タンパク質恒常性が破綻し、重症心不全を発症することを発見しました。本研究では、心筋細胞内におけるタンパク質の恒常性維持に着目して、心不全の病態解明に取り組み、新たな心不全治療開発を目指します。

[成果と展望]

BAG5 は分子シャペロン HSC70 と共に働くコシャペロンであり、HSC70 の働きを助けることによってタンパク質の恒常性を維持していることが知られています。HSC70 は、HSP70 ファミリーに属するシャペロンですが、熱ストレスにより誘導される HSP70 とは異なり、恒常的に発現していますが、その特異的な働きは不明でした。私たちは、HSC70 の結合蛋白質を BAG5 欠損マウスと野生型マウスの心臓組織を用いて比較することで、HSC70/BAG5 がタンパク質分解に関与するユビキチンリガーゼ SCF 複合体と結合する事を明らかにしました。精製蛋白質を用いた実験によって、HSC70 は、SCF 複合体のユビキチン化活性を増強させることで、本来のシャペロンとしての機能である新生タンパク質の折り畳み（フォールディング）に加えて、タンパク質分解を促進する作用があることを明らかにしました。以前より、心不全において分解されなかった不良蛋白質の心筋細胞内蓄積が認められることが知られていましたが、心不全の原因なのか、結果なのかは不明でした。BAG5 の欠損によって重症心不全を発症することから、HSC70/BAG5 の機能低下が、心不全の原因となり得ると考えられます。iPS 細胞由来心筋においても、細胞内不良タンパク質の凝集を検出することに成功しました。今後は、iPS 細胞由来心筋を用いて、HSC70/BAG5 による心筋細胞内タンパク質恒常性維持機構について研究を継続し、心不全の原因を標的とした心不全アップストリーム治療の開発を目指して研究を継続していきます。



タンパク質フォールディング（折り畳み）を補助する分子シャペロンHSC70と、タンパク質分解を担うユビキチン化酵素SCF複合体の相互作用によるタンパク質恒常性維持

目指している成果

・BAG5 の細胞内局在化機構の解明
・心臓特異的な、ユビキチン化基質の同定
・タンパク質恒常性維持機能の強化による次世代心不全治療開発

患者さんに届けたいこと

心不全症状である動悸や息切れは、「年のせい」であるとして受け入れるべき部分もありますが、部分的であっても改善出来る可能性があると考えています。最近の研究で、老化の進み具合は、臓器ごとに異なる事も報告されています。心臓を守る治療法を届けたいと考えています。

正常な腸内細菌叢により維持される免疫細胞の機能を用いた肥満の病態制御に関する研究開発

戸田　郷太郎
東京大学

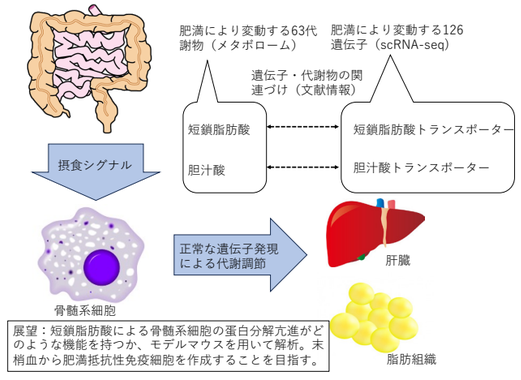
戸田郷太郎[1]、升田紫[1]、神野晃介[1]、亀田紗緒里[1]、劉念東[1]、陳誉天[1]、山内敏正[1]
1 東京大学医学部附属病院

研究概要

肥満は正常な体重を維持できなくなる異化 / 同化の異常を伴い、脂質異常症、糖尿病など代謝疾患の他、心血管疾患、癌を始めとした患者の QOL を直接低下させる健康障害のリスクが上昇するため、肥満への対策により多くの人の健康に貢献できる可能性がある。本研究では食事摂取時の免疫細胞の正常な応答を維持することが、肥満状態で障害される代謝機能を改善させる可能性を、免疫細胞に影響する代謝物の測定、遺伝子発現解析を統合することにより検討する。さらに肥満状態の患者集団で免疫細胞を採取しその食事に対する応答、既存の酪酸菌製剤の影響を検討することにより、免疫細胞の正常機能を維持する鍵となる因子の候補を挙げ、その機能をモデル動物を用いて解析する。

[成果と展望]

食物に近接する腸管免疫細胞の機能を維持する代謝物を明らかにすることを目指し肥満状態、非肥満状態のマウスで小腸内容、門脈血のメタボローム解析を施行したところ、小腸内容では短鎖脂肪酸である酪酸、プロピオン酸濃度の肥満による変化を認めなかったが、門脈血中では両者の濃度低下が見られた。腸管免疫細胞の 1 細胞解析では食後に複数の転写因子が活性化され食後の遺伝子発現変化に関与しうることが明らかになり、肥満状態で変動する因子としてはマクロファージを含む細胞集団で酪酸、プロピオン酸トランスポーターの発現が低下していた。さらにマウスのマクロファージを用いて酪酸を生体内と同等の濃度で作用させると刺激への応答性が向上することが明らかになり、腸管免疫細胞での短鎖脂肪酸の作用低下が肥満状態で代謝機能の変化で鍵となる可能性が考えられた。肥満マウスに酪酸を飲料水を介して 1 ヶ月給水すると経口ブドウ糖負荷試験で血糖、インスリン濃度の低下が見られたことはこの可能性を支持した。酪酸は HDAC 阻害により作用すると報告されているが、初代培養マクロファージでは酪酸の存在下で Hdac2 が蛋白レベルで低下する事が明らかになり、免疫細胞における酪酸の細胞内への取り込みによる蛋白分解経路の機能維持が Hdac2 の蛋白を正常に抑制する可能性がある。骨髄系細胞での Hdac2 機能抑制が正常な代謝機能の維持に重要である可能性をモデルマウスで検証する予定である。



目指している成果

・肥満状態の免疫細胞でプロテアソームの機能が正常に維持されるモデル。
・免疫細胞の正常機能を障害する因子の機能解析。
・患者集団の末梢血免疫細胞の食事への応答についての遺伝子発現データ。
・マウス末梢血から正常な蛋白分解機能を持つ細胞を選別する手法。

患者さんに届けたいこと

肥満状態における環境への応答の変化、またその変化が病態にどのような影響を及ぼすかについて理解することを通じて、環境への応答の障害を改善する手法を開発することを目指す。

「血管炎症の可視化」による急性大動脈解離の新規診断法開発および予後予測プログラムの構築

安達　裕助
東京大学医学部附属病院

安達裕助[1]、大滝裕香[2]、坂倉建一[3]、上田和孝[1]
1 東京大学医学部附属病院、2 榊原記念病院、3 自治医科大学附属さいたま医療センター

研究概要

急性大動脈解離は、大動脈に突然亀裂が生じ、心臓や脳を含む主要臓器への血流が途絶え、死に至る可能性のある重篤な緊急疾患です。現在、急性大動脈解離の診断には造影 CT 検査が広く用いられていますが、造影剤の使用にはアナフィラキシーショックや腎障害など、重篤な合併症を引き起こすリスクが無視できない程度に存在します。そのため、これらのリスクを軽減する新たな診断法の開発は、本疾患の死亡率と健康寿命の改善に大きく寄与します。加えて、急性大動脈解離の確実な予後予測法はまだ確立されておらず、疾患管理において重要な課題です。本研究では、大動脈解離による血管の炎症を可視化することに焦点を当て、新しい診断ツールおよび予後推測プログラムの開発を目指しています。

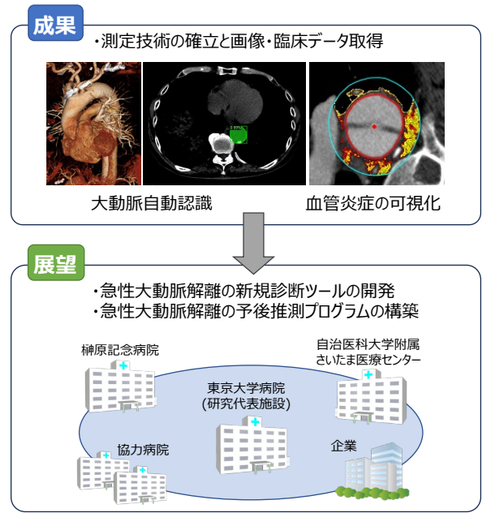
[成果と展望]

私たちは、まず基本となる基礎的知見を得るために、動物実験と大動脈解離患者さんの剖検検体による検討を行い、大動脈解離発症時に大動脈周囲組織において強い炎症が生じていることを見出した。次に、非造影 CT 画像を用いてこの炎症を非侵襲的に捉える方法を独自に確立した。

本年度は、研究代表施設および研究分担施設での CT 画像データ収集を順調に進めることができた。また、患者の背景情報（年齢、性別、基礎疾患・並存疾患、嗜好、家族歴、バイタルサイン、各種血液データ等）の収集も順調に進行した。

CT 画像データの収集と並行して、大動脈自動認識技術の構築を行った。まずは、大動脈解離 100 例、非解離 100 例の合計 200 例の非造影 CT 検査画像を用いてプロトタイプの自動認識プログラムの作成を行った。DICOM 形式の画像データから大動脈を含む横断面画像を抽出し、画像認識 AI が扱えるように大動脈に関する情報を付加した。今後は、このプログラムの更なる精度向上に努めていく予定である。また、自動認識した大動脈から周囲組織の CT 値を自動測定し、血管の炎症を可視化する技術の構築も進展した。

今後は、研究代表施設、研究分担施設、および研究協力施設と協力し、開発したプログラムを使用した大動脈解離診断の性能評価解析および予後予測ツールとしての有用性を検討する。最終的には、この研究成果を基にした診断支援ソフトウェアの開発と社会実装を目指していく。



目指している成果

・血管炎症の可視化による、造影剤を用いない急性大動脈解離の新規診断ツールの開発
・急性大動脈解離の予後推測プログラムの構築
・本研究結果をもとにした診断支援ソフトウェア開発とその社会実装

患者さんに届けたいこと

急性大動脈解離の診断と治療は依然として大きな課題です。私たちは血管炎症の可視化による新規診断ツールと予後推測プログラムの開発に取り組んでおり、これにより、より確実で安全な治療への道を拓きます。

ICT を利用した脳卒中センターでの遠隔診療体制整備と活用に向けた研究

松本　省二
藤田医科大学

松本省二 1、安田あゆ子 1、小山裕司 2、早川基治 1、石原拓磨 3、中原一郎 1`、橋本哲也 1、高下純平 1
1 藤田医科大学、 2 東京都立産業技術大学院大学、 3 岐阜大学

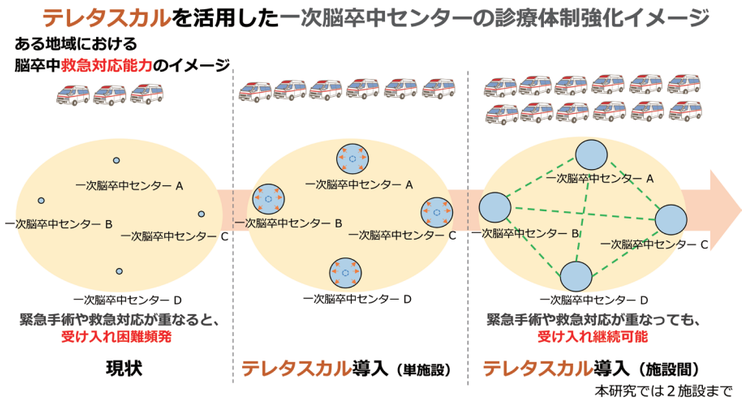
研究概要

日本では毎年約 20 万人が脳卒中になり、その 7 － 8 割が脳梗塞です。脳梗塞は、血管が詰まって脳の一部が酸素不足になる病気で、早急な治療が必要です。脳梗塞の治療は主に全国に 970 箇所ほどある一次脳卒中センターとよばれる専門施設で行われています。しかし、このような専門施設においても救急対応が重なった時などには専門医のマンパワー不足により、すぐに治療を提供できなかったり、新たな受け入れが困難になったりする状況も生じています。これらの問題を解決するために、私たちは情報通信技術を使って、遠隔で専門医不足の際の脳卒中診療現場を支援するシステムを開発しています。

[成果と展望]

脳卒中診療は時間との戦いと呼ばれています。特に脳梗塞の治療効果は発症から時間が経つほど弱まるため、脳梗塞発症後できるだけ早く治療を受けることが必要です。私達は、脳卒中センターで診療を ICT でサポートするタスカルというシステムを開発してきました。タスカルは、院内の多くの部署に関連する複数の診療タスクの進捗を一画面上で見える化し、チーム医療を実現とするのもので、国内４施設に導入した結果、病院到着から脳梗塞治療開始までの時間が短縮し、退院時の症状も改善することが示されました。しかし、同時に緊急手術や救急対応が重なったりした際の、専門医のマンパワー不足は依然として問題です。

本研究では、このタスカルをベースに、院外の脳卒中の専門医が脳卒中センターの診療現場をサポートすることを可能とする「テレタスカル」というシステムとテレタスカルを脳卒中センターに効果的に導入するためのプログラムを開発します。2024 年 10 月より８ヶ月間、藤田医科大学病院および岡崎医療センターそれぞれテレタスカルを導入し運用し（単施設運用期間）その後、2025 年 6 月より 8 ヶ月間、藤田医科大学病院および岡崎医療センターの２施設間でお互いの施設の脳卒中診療をサポートしあう運用を行います（２施設運用期間）。テレタスカルを使用しなかった期間とこれらの期間の診療実績を比較することでより有効なテレタスカルへの改善を行うことで、地域の脳卒中救急対応能力を向上させる取り組みにつなげることを目指しています。



目指している成果

・遠隔脳卒中診療を可能にするテレタスカルシステムの開発
・脳卒中受け入れ医療機関がテレタスカルを使用して脳卒中診療体制整備するためのプログラム開発
・テレタスカル導入の臨床への影響を確認する観察研究の実地

患者さんに届けたいこと

脳卒中は予防が大切ですが、もし発症してしまった場合は、すぐに適切な治療を受けることが重要です。私たちの研究は、どんな時でも皆様が必要な脳卒中医療を受けられるようにするためのものです。安心して、いつでも適切な脳卒中治療を受けられるような体制作りを目指しています。

糖尿病の予防と治療における食べる順番効果のデータベース構築とエビデンス創出

清野　裕
関西電力医学研究所

清野裕 [1]、山崎裕自 [1]、桑田仁司 [1]、矢部大介 [2]
1 関西電力医学研究所、2 岐阜大学

研究概要

日本で広く食べられている様々な食事（定食、ファーストフード、丼物、麺類、惣菜）を使い、食べる順番による食後血糖抑制効果について検討する。様々な食事において検証し食べる順番効果の普遍性を評価するとともに、その中で効果の大きいもの、乏しいものを浮き彫りにし個別性についても検討する。最終的に蓄積された多数の食事による検証を統合解析し、普遍性を担保した食べる順番のエビデンスを提供する。また、動物実験モデルを開発し食べる順番効果のメカニズムを明らかにすることで、食べる順番効果を科学的に裏付けられた食事療法として確立する。

[成果と展望]

日本人糖尿病の多くは、内臓脂肪蓄積とインスリン初期分泌の低下が進行して食後血糖上昇が顕著になるインスリン分泌低下優位の病態（アジア型糖尿病）を示す。食後のインスリン初期分泌の遅れ、分泌不足を解消することが、アジア型糖尿病の病態にあった治療法である。食べる順番は、炭水化物（糖質）摂取から糖吸収による食後血糖上昇に対して、タンパク質、脂質摂取を先行させることで、胃排出遅延、栄養吸収速度の抑制による食後血糖上昇に対する食後のインスリン初期分泌とインクレチン分泌増強の不足や遅れの解消を期待できる。我々は、すでに食べる順番の基礎的検討において、魚、肉、野菜をご飯よりも先に食べることで食後血糖上昇を抑制できることを明らかにしている。本研究では、日本で広く食べられている様々な食事（定食、ファーストフード、丼物、麺類、惣菜）を使って食べる順番の効果を検証し、食べる順番の普遍性と個別性についてエビデンスを蓄積する。現在、宅配食を用いて、“ご飯を先に食べる”、“ご飯とおかずを一緒に食べる”、“おかずを先に食べる“の３つの順番を比較するトライアルを進行している。食べる順番トライアルの結果は、順次独自のホームページにて掲載する。また、食べる順番による食後血糖上昇抑制効果のメカニズム解明に向けて、動物モデルを用いた実験系を確立した。動物モデルにおいて食行動に関連するホルモンの活性化・阻害、神経系の活性化・阻害を用いて血糖抑制経路のメカニズム解明を行う。

食べる順番を変えることで食後血糖の低下が得られるか？

1.食べる順番トライアル

＜試験デザイン＞
非盲検クロスオーバー試験
＜対象＞糖尿病治療薬を使用していない人（20歳以上）
＜目標症例数＞ 1トライアル各30例
（Total 30トライアル予定）
＜介入内容＞
・**「ご飯を先」、「ご飯とおかずを同時」、「ご飯を後」**の3つの食べる順番を行い、食後4時間までの血糖変動をCGM解析
＜評価項目＞
・主要評価項目：食後血糖の変化量

2.マウスモデルの確立



	オリーブ油なし(糖のみ)	オリーブ油あり
インクレチン	↑	↑↑
胃排出速度	普通	遅れる
食後血糖	上がる	上りが少ない

- 食べる順番による食後血糖上昇抑制の作用機序を明らかにする
- ”食べる順番”を用いた食事療法を提案する
- ”食べる順番”の小冊子を作成して広く配布する

目指している成果

食べる順番による食後血糖抑制効果のエビデンスを創出することで、糖尿病の予防と治療において従来行われている食事の内容、カロリーの目安を主体とした栄養相談に加えてより簡便で継続しやすい“食べる順番を用いた食事療法”を提案する。

患者さんに届けたいこと

糖尿病の食事療法は、すべての人にとって健康を維持するために有用な食事である。食べる順番を工夫することで糖尿病の予防と治療に役立つ可能性があり、本研究課題の成果を健康維持に活用頂きたい。

日本人の食生活に特徴的な食事パターンと栄養素が健康アウトカムに及ぼす因果効果の推定：国内外ゲノムコホートを利用したメンデルランダム化研究

福間　真悟

京都大学

福間真悟[1]、比良野圭太[1]、山田ゆかり[1]、中山健夫[1]、田栗正隆[2]、折原隼一郎[2]

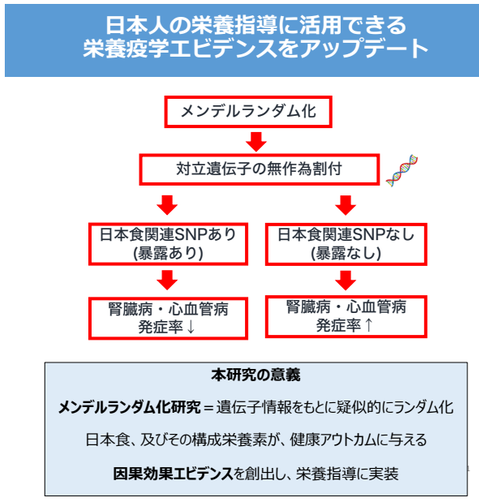
1 京都大学、2 東京医科大学

研究概要

本研究は、心筋梗塞や脳卒中などの心血管病や慢性腎臓病といった病気がどのように発生し、重篤化するかを調べるものです。これらの病気は重症化すると生活の質を大きく下げ、医療費も高くなり、社会全体に負担をかける結果となります。病気の原因として、糖尿病や高血圧のような生活習慣が関係しているため、普段の食事に注意することが病気の予防に役立つと考えられますが、その具体的な証拠はまだ十分ではありません。研究の目的は、日本人特有の食事スタイルや日本食がこれらの病気の発症リスクにどのように影響するかを、国内外の遺伝的データを元にした厳密な手法を利用して調査することです。この研究により、効果的な栄養指導を提供し、社会に実装することを目指しています。

[成果と展望]

令和５年度の研究では、日本最大級のゲノムコホート「ながはまコホート」を使用して、日本食の摂取が心血管病や慢性腎臓病のリスクに与える影響を調査します。このコホートには、さまざまな食品群（例えば穀物、野菜、果物、乳製品、肉･卵･豆類、魚介類、油脂類、お菓子･飲料）および塩分摂取のデータが食物摂取頻度調査によって記録されています。これらのデータを基に、参加者の食事パターンを日本食の程度に応じて評価し、スコアリングします。次に、メンデルランダム化を用いて、日本食の摂取と関連する遺伝的変異（SNP：一塩基多型）を特定します。これらの SNP を用いて仮想的なランダム化を行い、日本食パターンと心血管病や慢性腎臓病のリスクとの間の因果関係を推定します。心血管病のリスクは、急性心筋梗塞や脳卒中の新規発症、心血管リスクスコアの変化で評価し、慢性腎臓病のリスクは、推定糸球体濾過量（eGFR）の変化で評価します。　さらに、この研究では世界最大級のゲノムコホート「UK バイオバンク」も活用します。UK バイオバンクには、栄養素の摂取量が 24 時間回想法により記録されており、日本食パターンに含まれる栄養素の摂取量と心血管病、慢性腎臓病のリスクとの間の因果関係も調査します。これにより、日本国内だけでなく国際的なデータを用いたエビデンスの創出を目指します。



目指している成果

目指している成果としては、日本人の食事が心臓病や腎疾患のリスクにどう影響するかの因果関係を明らかにし、これを基に、日本の栄養指導の方法を科学的にアップデートすることです。また、このエビデンスを保健事業の現場に実際に適用し、効果的な健康指導を実施することを目指しています。

患者さんに届けたいこと

私たちの研究は、日本人の食生活が心臓病や腎疾患に与える影響を解明します。科学に基づく栄養指導で、一人ひとりの健康状態をより良く管理し、生活の質を向上させるための具体的なアドバイス提供し、生活の質を高めます。健康的な生活への手がかりを一般の方々に提供します。

各種循環器疾患発症に特有の食物・栄養摂取パターンの同定と個別化栄養指導法の提案

寶澤　篤

国立大学法人東北大学

寶澤篤[1]、中谷直樹[1]、小原拓[1]

1 国立大学法人東北大学

研究概要

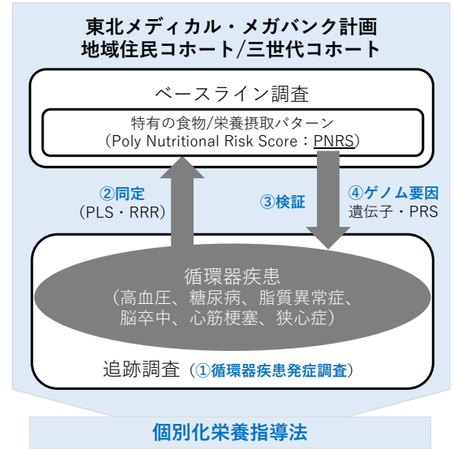
本研究では循環器疾患新規発症症例を用いた分析を計画している。本研究の一部として、東北大学東北メディカル・メガバンク機構の 20 歳以上のコホート調査参加者への調査票、医療機関への疾患発症調査、専門家によるイベント判定会議を実施し、循環器疾患（狭心症･心筋梗塞･脳卒中）新規発症症例を集積する。

地域住民コホート調査参加者の中高年期の各種循環器疾患発症（高血圧、糖尿病、脂質異常症、狭心症、心筋梗塞、脳卒中）および三世代コホート調査参加者の周産期の各種循環器疾患（妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、脂質異常症）に特有の食物･栄養摂取パターンを同定し、ゲノム要因との相互作用の検討を行う。

[成果と展望]

2024 年 1 月 17 日現在、循環器疾患新規発症症例数は 117 件であり、心筋梗塞 75 件、狭心症 42 件である。2024 年 1 月 17 日に脳卒中を中心としたイベント判定会議を実施した。現在、脳卒中の新規発症症例数は 281 例である。今後も定期的に循環器疾患新規発症症例を集積していく。それにより、安定した統計解析ができ、各種循環器疾患発症に特有の食物・栄養摂取パターンの同定に貢献できる。

2024 年 1 月 17 日現在、東北大学東北メディカル・メガバンク機構リサーチヘッドクオーターでの研究プロトコールの照会を経て、地域住民コホート調査および三世代コホート調査のデータ抽出および整理を進めている。今年度中に、地域住民コホート調査においては、高血圧発症に特有の食物･栄養摂取パターンの同定および、三世代コホート調査においては、妊娠高血圧症候群の発症に特有の食物･栄養摂取パターンの同定を行う。それらの食物・栄養摂取パターンの遵守度である各食物・栄養の因子負荷量の合計値（Poly Nutritional Risk Score：PNRS）と高血圧の発症または妊娠高血圧症候群の発症との関連を検証する。さらに、高血圧の発症または妊娠高血圧症候群の発症に関連することが報告されている候補遺伝子および、日本人集団における高血圧の発症または妊娠高血圧症候群の発症に関する GWAS 結果に基づく Polygenic risk score（PRS）の算出等に基づいて、PNRS と関連候補遺伝子または PRS との相互作用の有無および効果量の計算を可能とする。



目指している成果

循環器疾患発症情報の精緻な取得に基づく複数のライフステージにおける循環器疾患発症に特有の食物・栄養摂取パターンの同定およびゲノムとの相互作用の解明により、日本人独自の循環器疾患発症に対するより効果的な個別化栄養指導法の開発が期待できる。

患者さんに届けたいこと

疾患特有の食物・栄養摂取パターンの同定とゲノムの影響の検討が、高リスク者への個別化予防の実現に役立つ。

保健医療データベース利用による行動変容に向けたフィードバック手法の開発

福田　治久
国立大学法人九州大学

福田治久[1]、小野玲[2]、竹内研時[3]
1 九州大学、2 国立健康・栄養研究所、3 東北大学

研究概要

本研究の目的は，自治体が保有する保健医療データを個人単位で統合した LIFE Study のデータベースを活用し，市民一人ひとりの運動習慣改善および口腔ケア改善に向けた行動変容を引き起こすフィードバック手法を開発することである．そのために，各自治体において市民を対象に送付する通知文書について，フィードバック内容を無作為に変更した介入を行う．それにより，フィードバック内容によって行動変容がどのように変わるのかを評価する．さらに，対象者の属性によって行動変容がどのように異なるのかを評価する．本研究によって，対象者属性に応じて最適なフィードバック内容が明らかになると期待される．

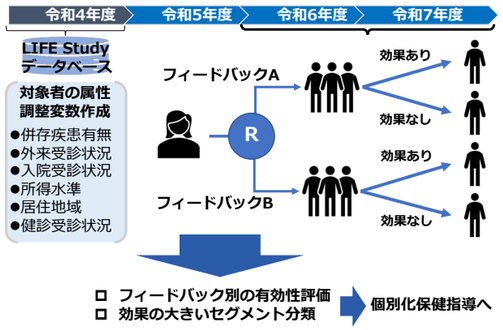
[成果と展望]

本研究は，保健領域における RCT を実施し，その属性評価・有効性評価を既存の LIFE Study データベースを活用することで，保健領域におけるエビデンス創出に向けた新たな研究フレームワークを確立する．具体的には以下の３つの研究から構成されている．

第１に「重症化予防のための受診勧奨フィードバックの有効性評価」である．令和５年度では，研究協力自治体と協議を行い，重症化予防のために実施されている過去の受診勧奨フィードバックデータの所在確認を行い，データ提供依頼を行っている．令和６年度以降において，対象者の属性別に受診勧奨の有効性を評価し，受診勧奨のハイ・ベネフィットが期待されるセグメントを明らかにする．

第２に「運動習慣勧奨フィードバック手法の開発」である．令和５年度では，３自治体と研究協力に関する協議を行い，具体的な研究実施環境に関する構築作業を行った．また，フィードバック内容に関するコンテンツを開発している．令和６年度に，運動習慣に関するフィードバック通知を無作為化比較試験デザインによって実施し，令和７年度に有効性評価を行う．

第３に「歯科勧奨フィードバック手法の開発」である．令和５年度では，４自治体と研究協力に関する協議を行い，具体的な研究実施環境に関する構築作業を行った．また，フィードバック内容に関するコンテンツを開発している．令和６年度に，歯科健診受診に関するフィードバック通知を無作為化比較試験デザインによって実施し，令和７年度に有効性評価を行う．



目指している成果

・生活習慣改善に向けた効果的な行動変容を実施可能なフィードバック手法の開発
・ハイベネフィットが期待できる対象者のセグメント（属性・健康状態・社会経済的属性など）の解明
・データベース立脚型 RCT 研究の実施基盤の構築

患者さんに届けたいこと

循環器疾患や糖尿病などは日々の生活習慣が大きく関わってきますが，これまでの生活リズムを変更することは容易ではありません．本研究では，自治体保健師等から，どのような働きかけがなされることで，行動変容が引き起こされやすくなるかを明らかにすることをめざします．無理なく生活習慣が改善されることで，将来の疾病発症の予防につながると期待されます．

神経―腸管軸を介した不動化性筋量減少メカニズムの解析

小川　渉
神戸大学

小川 渉[1]、平田 悠[1]、野村 和弘[1,2]、廣田 勇士[1]
1 神戸大学、2 徳島大学

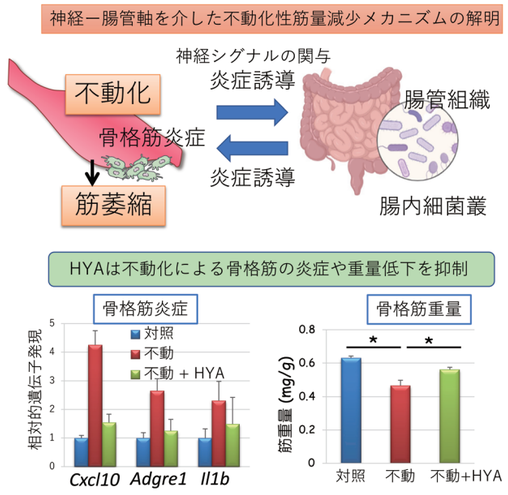
研究概要

様々な病態や疾患が筋量を減少させますが、どんな原因によって筋量が減少しても、それに伴う活動の低下や不動化は更に筋量を減少させます。このような悪循環を断ち切るためには不動化による筋量減少機構の理解が必要です。私達はギプス固定や運動神経切除による肢の不動化によって筋肉に炎症が起き、これにより筋の萎縮が促されることを見出しました。また、不動化による筋肉の炎症には、神経シグナルや腸管の炎症、腸内細菌叢の変化などが関わる可能性を見出しました。この研究では、マウスを用いた動物実験や人を対象とした臨床試験を通じて、神経シグナルや腸管の炎症、腸内細菌叢などが、どのようなメカニズムで筋肉の炎症を惹起し、筋量減少を促進するかににについて検討します。

[成果と展望]

私達はギプス固定や運動神経切除による肢の不動化が長期化するに従い、骨格筋と腸管に炎症が起きることを見出しました。10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid (HYA) は、食事由来のリノール酸から腸内細菌が産生する代謝物です。マウスを用いた研究で、HYA の経口投与により、不動化による腸管炎症が抑制されるともに、骨格筋の炎症や筋量の減少も抑制されることが明らかになりした。そこで、本研究では膝軟骨疾患に対して整形外科手術を受ける患者さんを対象として、HYA の経口投与が術後安静による筋量減少を抑制するかについて医師主導治験により検討します。また、マウスを用いた実験系で HYA の経口投与がどのようなメカニズムで不動化による骨格筋の炎症を引き起こすについても検討します。

また、私達は不動化によって腸管炎症が起こるメカニズムについても検討を行い、腸管への神経シグナルが関与する可能性も明らかにしています。臓器特異的な遺伝子改変マウスの作成等を通じて、そのメカニズムに関わる分子・経路の解明を目指します。このような研究を通じて HYA が人においても腸管炎症の抑制によって不動化による筋量減少を抑制するかについて明らかにするだけでなく、マウス実験を通じて、この現象に関わる分子を同定し、新たな筋萎縮抑制薬の候補となる分子を同定することを目指します。



目指している成果

・HYA の不動化性筋萎縮に対する臨床効果
・不動化性筋萎縮のメカニズムの解明
・不動化性筋萎縮の新たな創薬標的候補の同定

患者さんに届けたいこと

サルコペニアは加齢に伴う筋量減少と運動機能の低下に特徴付けられる病態であり、社会の高齢化に伴い、サルコペニアの罹患者が増加しています。筋萎縮抑制薬・筋量増加薬の開発を通じて、国民の健康寿命の延伸に繋げたいと思っています。

心不全が惹起するサルコペニアの新しい発生機序の解明

藤生　克仁

東京大学

藤生克仁[1]、中山幸輝[1]、大島司[1]、杉田純一[1]、小島敏弥[1]、荷見映理子[1]、可児邦弘[1]、後藤耕策[1]、小林敦[1]、瀬戸尚登[1]、Liu Yuxiang[1]、Yan Yiyi[1]、Ku Jiaxin[1]、Yan Ruichen[1]、Chen Ziyu[1]、Sun Pengyu[1]

1 東京大学

研究概要

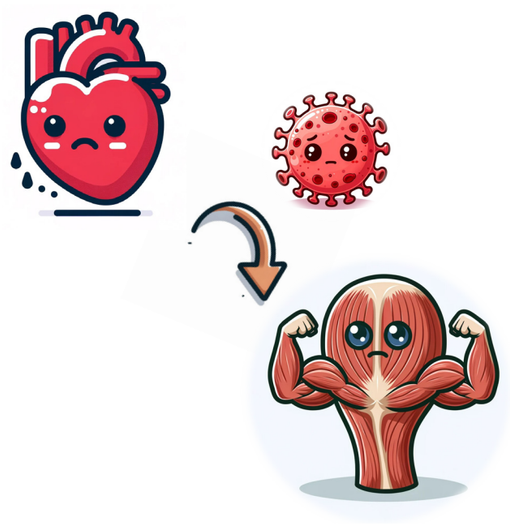
この研究は、高齢者に多い心不全と筋肉減少症（サルコペニア）の関係を探るものです。特に、心不全がサルコペニアの進行にどのように影響するかに焦点を当てています。心不全は筋肉の機能低下を引き起こし、サルコペニアの悪化につながることがわかっています。この研究では、心不全の患者さんに起こる体内の変化と、これが筋肉にどのように影響するかを詳細に調べました。また、心不全による筋肉の弱化を防ぐための新しい治療法の可能性についても検討しています。この研究は、心不全およびサルコペニアの治療法開発に大きな一歩となる可能性があります。

[成果と展望]

本研究の成果として、心不全患者におけるサルコペニアの発症機序として、免疫細胞へのストレスがサルコペニアの発生に重要な役割を果たすという新しいコンセプトを確立し、それを論文化することが本年度の主要目標です。これは、免疫システムが体験したストレスが、高心不全患者さんの筋肉機能の低下、すなわちサルコペニアを引き起こす可能性があるという考え方に基づいています。この発見は、サルコペニアの原因となる生物学的メカニズムを理解する上で大きな進歩を意味しています。

今後の研究では、心不全に伴うサルコペニアの発症メカニズムをさらに深く掘り下げることを目指します。特に、心不全が免疫システムに与える影響と、その結果としてのサルコペニアがどのように発生していくかに注目していきます。この分野の研究を進めることで、サルコペニアに特化した新しい治療法の開発につながる新しい治療標的を同定することが目標です。これにより、心不全患者の筋肉機能の維持と改善を可能にし、その生活の質を高めることや、生命予後が改善することが期待されます。

総じて、この研究は心不全とサルコペニアの関係を免疫学的な観点から明らかにし、それを基にした新たな治療戦略の開発へとつながる可能性を秘めています。高齢者における心不全と筋肉機能低下の問題を解決するための重要なステップとなることが期待されます。



目指している成果

・心不全患者さんにおける筋力低下（サルコペニア）が発症機序を明らかにすること。
・サルコペニアの発症関与する機序の中で、どの部分を治療の対象とするかを明らかにすること。
・サルコペニアの抑制をする薬剤開発の基盤となる知見を明らかにすること。

患者さんに届けたいこと

この研究を通じて、心不全を患う患者さんやそのご家族に伝えたいのは、心不全と筋肉の弱化には深い関係があることです。新しい発見により、心不全の治療だけでなく、筋肉の健康も同時に改善することが可能になるかもしれません。これは、患者さんの日々の生活の質を向上させる大きな一歩です。

情報工学と応用生物工学を活用した心不全発症・重症化予防に向けた創薬シーズの探索

坂田　泰彦

国立循環器病研究センター

坂田泰彦[1]、畠山金太[1]、北井豪[1]、菊地和[1]、竹田浩之[2]、長﨑正朗[3]、富松航佑[3]

1 国立循環器病研究センター、2 愛媛大学、3 九州大学

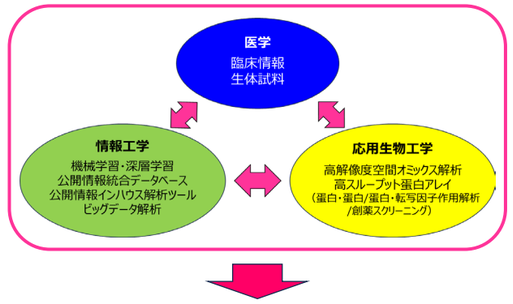
研究概要

医歯薬領域と異分野領域を連携させた革新的なアプローチにより、生活習慣病における重要な最終表現型の一つである心不全の予防・診断・治療につながる未知のシーズを探索・同定することを目的とする。過去の AMED 研究で取得したゲノム・オミクス解析データと公開データベース情報を活用して心不全関連蛋白の発現調節因子を同定し、更には転写因子アレイを用いて創薬シーズの探索を行う。又、心臓組織切片において取得する高解像度空間オミクスを用いて心臓構成細胞クラスタリングを行うとともに、組織切片上の位置情報と関連させて関連解析を行い、不全心に特徴的な細胞間コミュニケーションを明らかにして創薬標的シーズ探索を行う。

[成果と展望]

研究者らがこれまでに同定した心不全関蛋白を対象として、ChIP-Seq 等の公共データベースを活用したインハウス転写制御予測ツール、ならびに国内外の eQTL データベースのメタ解析ツール（メタ eQTL データベース）を用いてその発現調節にかかわる遺伝子変異（SNP 含む）を同定し、創薬シーズとしての可能性を検証する。

インハウス転写制御予測ツールは、2023 年現在、公共データベース上にある 20 の臓器由来の約 1000 種類の転写因子の結合情報を学習済みである。そのため臓器情報を含む独自のインハウスデータベースとして用いることで、希少疾患で抽出される Denovo mutation や rare variant、リピート等に対する結合状況も含めた網羅的な遺伝子変異検索を行う。メタ eQTL データベースは、GTEx（臓器毎）/ DICE（ヨーロッパ、血球系全般）/ E_GEAD（日本、血球系全般）などのメタ統合データベースとして作成済みであり、さまざまな臓器における制御状態、また、臓器や血球間で、ロバスト、または、特異的、集団で差異のある制御を受けている領域の探索に使用する。今後インハウス転写制御予測ツールを用いて心不全関連蛋白において公共データベース上で QTL（変異と発現情報）が安定している変異を抽出し、その中から各変異の転写因子の結合の影響度合いが多いものを探索し、最終的には ChIP-Seq データベースを基に転写因子の結合に大きな影響を及ぼす SNP を抽出する予定である。



医学・情報工学・応用生物工学という３つの異なる分野の知識と技術を融合させ、より良い心不全治療薬の開発を目指します。

目指している成果

生活習慣病における重要な最終表現型の一つである心不全の予防・診断・治療につながる未知のシーズを探索・同定することを目的としています。

患者さんに届けたいこと

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、この研究成果により心不全の予防・診断・治療につながることが、患者さんの健康寿命の延伸に役立つと考えています。

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

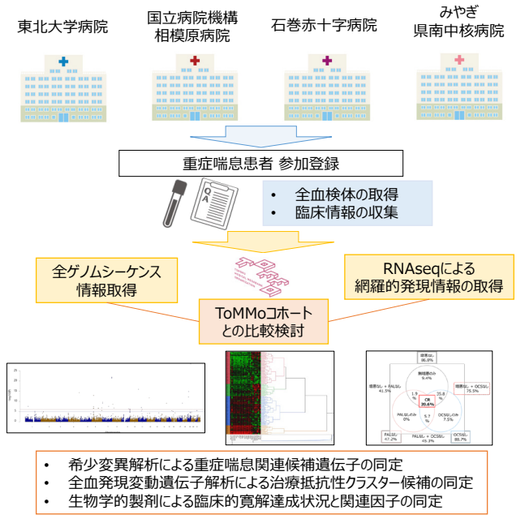
重症喘息患者は過重な疾病負担を強いられており、その予防、効率的な管理法確立は喫緊の課題である。一方、重症喘息患者に特化したオミックス解析の報告はまだ少ない。本課題では、重症喘息病態の解明を進めるため、重症喘息症例の全ゲノムシーケンスを行い、希少変異も含めた関連遺伝子群の変異状況を解析した。さらに、全血 RNA の網羅的遺伝子発現解析も実施し、重症喘息の分子機序の解明を目指した。希少変異解析により、重症喘息リスクに関連する遺伝子群が同定された。また、網羅的発現解析では、健常群に比し 16 遺伝子の発現が有意に上昇し、7 遺伝子の発現が低下していることが判明した。本課題により重症喘息リスク・病態に関連する可能性のある遺伝子群が同定された。

[成果と展望]

令和 5 年度は全ゲノムシーケンス解析によるゲノム情報を元に、希少変異（レアバリアント）解析を実施した。その結果、重症群と軽中等症群の比較で 3 つの遺伝子 , 重症群と健常群の比較で 23 の遺伝子が検出された。今回同定された関連候補遺伝子の中には、既知の喘息リスク関連遺伝子も含まれていた。今後、関連が指摘された遺伝子群の中から、機能的に重症喘息病態と関連が予想される遺伝子について、病態との関連の有無について解析を行う。

全血 RNA を対象にした網羅的発現解析では、性別にかかわらず健常群に比し 16 遺伝子の発現が有意に上昇しており、7 遺伝子の発現が低下していた。発現が上昇していた遺伝子には、自然免疫機能、好中球機能に関連する遺伝子が有意に多く含まれていた。一方、上昇遺伝子の発現レベルと全血検体の白血球数、好中球比率間に有意な相関は認められず、重症喘息における好中球などの自然免疫担当細胞の機能変化が示唆された。今後、重症喘息患者由来の自然免疫担当細胞を分離し、表面抗原の変化や機能変化について解析を実施し、病態との関連を解明する。

治療反応性についての解析として、重症喘息患者に対する生物学的製剤による臨床的寛解の達成状況とその関連因子について解析を実施した。臨床的寛解を達成した患者は 39.6％おり、罹病期間と導入前の呼吸機能が有意に寛解の達成と関連していた。本解析結果により、重症喘息患者に対する早期生物学的製剤導入の重要性が示唆された。今後、網羅的遺伝子発現の結果も含め、治療反応性に関する解析を進めていく。



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の成果により、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。

高齢発症関節リウマチ患者の健康寿命延伸を目指した 治療戦略の確立

小嶋　雅代

国立研究開発法人　国立長寿医療研究センター、名古屋市立大学

小嶋雅代[1、2]、針谷正祥[3]、川人豊[4]、杉原毅彦[5]、小嶋俊久[6]、金子祐子[7]、石川肇[8]、平田信太郎[9]、田中榮一[3]、森信暁雄[10]、岸本暢將[11]、松下功[12]、松井利浩[13]、浅井秀司[14]、西田圭一郎[15]、伊藤宣[16]、佐竹昭介[1]

1 国立長寿医療研究センター、2 名古屋市立大学、3 東京女子医科大学、4 京都府立医科大学附属病院、5 東邦大学、6 名古屋医療センター、7 慶應義塾大学、8 新潟県立リウマチセンター、9 広島大学病院、10 京都大学、11 杏林大学、12 金沢医科大学、13 国立病院機構相模原病院、14 名古屋大学、15 岡山大学病院、16 倉敷中央病院

研究概要

関節リウマチ（RA）の薬物治療は飛躍的に向上し、早期に徹底した抗リウマチ薬治療を行うことにより、関節破壊を防ぐことが可能となった。しかしながら、そのエビデンスは主として 65 歳未満を対象とした RCT に基づいており、近年増加が著しい高齢患者の初期治療は、主治医がこれらのエビデンスを参考に自らの経験をもとに手探りで進めざるを得ない。高齢者については、実際の暦年齢とは異なり、個々の患者の心身の総合的な機能評価、合併症、およびフレイルの程度を考慮した治療が求められる。

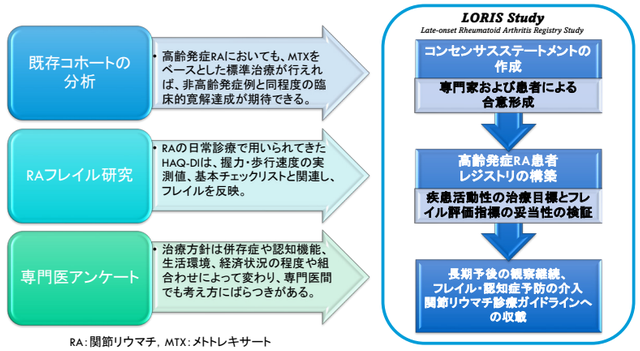
本研究ではわが国の RA 診療のエキスパートが結集し、患者代表、老年医学の専門家と共に、患者背景に合わせた最適な治療戦略に関するコンセンサスを形成する。

[成果と展望]

日本リウマチ学会高齢発症 RA 調査委員会と連携し、リウマチ専門医の意識および治療実態の把握を目的とした Web 調査を行い、計 1041 人から回答を得た。併存症や認知機能、生活環境、経済状況の程度や組み合わせによって治療方針は大きく変わり、医師間でも考え方にばらつきがあることが示された。

初年度に行った既存コホートデータの分析結果を基に、高齢発症 RA の初期治療に関するコンセンサスステートメントを作成した。専門家によるパネル会議において、患者・家族を含む治療関係者間で共有が必要と考えられる基本概念３項目、治療の前提となるわが国の治療実態４項目、今後、エビデンスの検証が必要であるが、エキスパートが望ましいと考える薬物治療の考え方６項目を決定した。

2022 年 1 月に開始した高齢発症 RA レジストリには、2024 年 12 月末までに、メトトレキサート（MTX）以外の従来型抗リウマチ薬（csDMARDs）を開始した 66 例、MTX 開始 114 例、これまでに MTX 以外の csDMARDs を使用したことがあるが今回初めて MTX を開始した９例、初めて分子標的薬を開始した 33 例の計 222 例が登録された。平均年齢は 75.7 ± 5.9（65 ～ 93）歳で、男性が 32.4% を占めた。ベースラインでは使用薬剤、自覚・他覚所見、臨床検査情報、MMSE を用いた認知機能評価、身体機能のほか、心理社会的要因を含む広範な背景情報を収集している。今後、AMED 研究事業期間終了後も追跡を続け、治療内容、治療の有効性と安全性、各種アウトカムについて解析する。



目指している成果

・既存疫学データによる高齢発症関節リウマチ患者の治療実態の把握
・リウマチ専門医の高齢発症関節リウマチに関する意識と治療実態の把握
・高齢発症関節リウマチ患者レジストリの構築
・関節リウマチ診療ガイドライン改定に向けた治療方針の提案

患者さんに届けたいこと

最適な治療はお一人お一人必要に応じて異なります。関節リウマチの治療は進歩しており、選択肢が広がっています。単に年齢で決めるのではなく、あなたに合った治療提案が可能となるようエビデンスを集め、高齢発症関節リウマチ患者さんの健康寿命の延伸を目指します。

血清エクソソーム内細菌・真菌成分のアレルギー疾患発症への関与の解明

阿部　理一郎
新潟大学医師学総合病院

阿部理一郎[1]、林良太[1]、濱菜摘[1]、長谷川瑛人[1]、河合亨[1]、寺井崇二[1]、高橋一也[1]、朝長毅[2]、足立淳[2]、村岡賢[2]
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]

１．ピロリ菌除菌関連皮疹について

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

展望：更に検査し、皮疹をきたす患者さんの発症前の菌量について本キットで検査を行います。最終的に発症を予測できる抗原量を設定します。

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

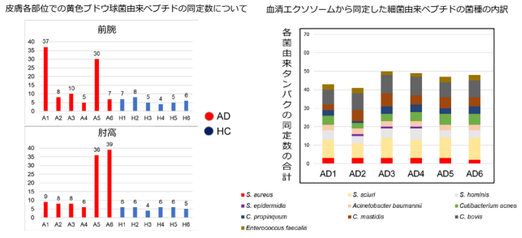
成果：追加のアトピー性皮膚炎の患者さんの皮膚擦過サンプル検体を確保し、複数の細菌成分を同定しました。中でも病態との関連が報告されている黄色ブドウ球菌由来ペプチドをアトピー性皮膚炎群に特異的に同定しました。

疾患群由来の血清細胞外小胞からはプロテオーム解析を用いて黄色ブドウ球菌を含む過去に皮膚細菌叢の構成菌種として報告のある菌種由来のペプチドを同定しました。加えて、疾患群由来の細胞外小胞により、naïve CD4 陽性リンパ球から CD4、IL-4 陽性リンパ球の誘導をフローサイトメトリーで確認す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。

1.ピロリ菌除菌関連皮疹の予測キットの開発
<成果>
・キット開発に必要な検体数に近づきました。
昨年度まで約70検体を検査➡本年で合計180検体となりました。
<展望>
・キットによる半定量を行い、診断に必要な病態識別値を決定します。

2.血清エクソソーム含有細菌・真菌成分とアトピー性皮膚炎
<成果>
アトピー性皮膚炎群で多数の黄色ブドウ球菌由来ペプチドを同定し、血清エクソソームから同じ菌種の成分を同定した。



<展望>
血清エクソソームによる免疫誘導を確認し、含まれる細菌由来ペプチドと臨床症状の変化と相関する成分を検索していく。

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

ピロリ菌除菌時の皮膚トラブルを事前に予測できるキットの実現のために研究を進めております。また、アトピー性皮膚炎へのエクソソームの関与を解き明かすことで、新たな治療選択肢の土台となる研究を目指します。

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

荒瀬　尚
国立大学法人大阪大学

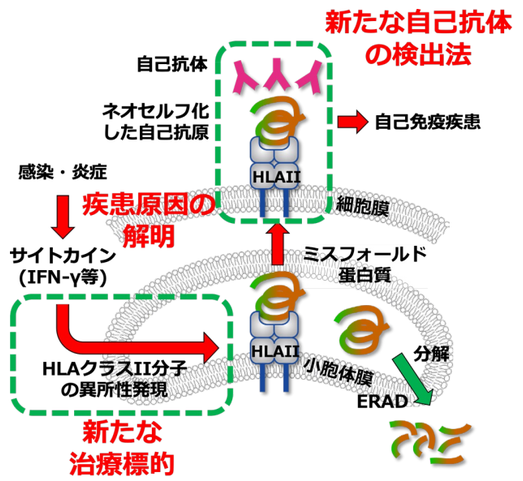
荒瀬尚[1]、熊ノ郷淳[1]、藤本学[1]
1 大阪大学

研究概要

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

[成果と展望]

HLA クラスⅡ分子に提示されるミスフォールドタンパク質を中心に自己免疫疾患の原因解明を行った。これまで、本研究開発によって関節リウマチ、高リン脂質抗体症候群、ANCA 関連血管炎、前申請エリテマトーデス、皮膚筋炎、バセドウ病で産生される自己抗体が HLA クラスⅡに結合した自己抗原を認識することが明らかになり、自己抗原の構造変化が自己免疫疾患の原因となる自己免疫寛容の破綻に重要な機能を担っていることが明らかになってきた。一方、RNA 結合タンパク質に対する自己抗体が産生されることが知られているが、その産生機構は明らかでない。本研究により RNA 分解酵素が RNA 結合タンパク質上の自己抗体のエピトープを露出させ、免疫複合体を形成し免疫細胞を活性化することが明らかになり、新たは自己免疫寛容の破綻機構が明らかになった（Naito et al. *JCI Insight* 2023）。今後は、さらに自己免疫疾患の原因として重要な自己免疫寛容の破綻に HLA クラスⅡ分子の異常な自己抗原の提示や RNA 分解酵素の産生がどのように関与しているかを解明することで自己免疫疾患の原因が解明されることが期待される。さらに、自己免疫疾患で認められる HLA クラスⅡ分子の異常な抗原提示能を修復する方法を開発することによって、自己免疫疾患の原因を修復する新たな治療薬開発が期待される。



主な研究成果：　JCI Insight 2023

目指している成果

ミスフォールド蛋白質・HLA クラスⅡ複合体は様々な自己免疫疾患の病態に関与していることが判明してきた。本研究では自己免疫疾患の新たな診断法に加えて、自己免疫疾患の病態を解明し、原因を取り除く新たな治療薬の開発を目指す。

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はいずれも対症療法薬である。本研究では、自己免疫疾患の原因を突き止めることによって、自己免疫疾患の原因を修復する新たな治療法の開発を目指す。

重症化ゼロを目指したスギ・ヒノキ花粉症に対するアレルゲン免疫療法の開発

岡野　光博

国際医療福祉大学

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

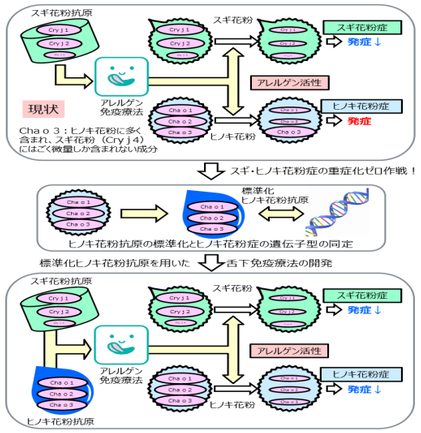
1 国際医療福祉大学、2 日本医科大学、3 筑波大学、4 滋賀医科大学、5 岡山大学、6 昭和大学

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

[成果と展望]

①については、特定臨床研究で得られたデータを基にヒノキ花粉抗原エキス（ロット AA）の標準化を試みた。エキス原液中のタンパク濃度は 4.7 mg/mL、アレルゲン濃度は Cha o 1 が 18.8 μg/mL、Cha o 3 が 1.1 μg/mL であった。血清ヒノキ特異的 IgE 抗体価が 2 以上のヒノキ花粉症患者に対して、本エキスを用いた皮内テストで反応閾値を測定した。解析対象者となった 55 名の皮内反応閾値の平均希釈倍率は $3^{6.4}$ 倍＝ 1,131 倍となった。FDA 方式に準拠すると、Cha o 1 が 18.8 μg/mL または Cha o 3 が 1.1 μg/mL 含有されている抗原エキスを 10 AU/mL と標準化できることになった。②については、ヒノキ花粉の特異的なアレルゲンである 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 に感作していた。③については、開発のためのヒノキ花粉症と舌下免疫療法に関する実態調査を昨年度に引き続き行った。全国 33 の医療施設から 2,000 症例を超えるアンケート結果を回収した。その結果、スギ舌下錠を用いた舌下免疫療法の 2023 年の効果は、スギ花粉飛散期については約 50% の患者が 2022 年よりも強いと回答した一方で、ヒノキ花粉飛散期については 15% が 2022 年よりも強いと回答するに留まり、舌下免疫療法の経年的効果はヒノキ花粉飛散期で減弱することが明らかとなった。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 80% の患者がヒノキ花粉抗原を用いたアレルゲン免疫療法が開発された場合、治療を受けたいと回答した点は 2022 年と同様であった。



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ゲン免疫療法の医師主導臨床試験
・ヒノキ花粉症の病態解明（遺伝子型の同定も含め）
・ヒノキ花粉症とアレルゲン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ゲン免疫療法を開発し、スギ･ヒノキ花粉症患者さんが春の辛い時期を楽に過ごせるように、すなわちスギ・ヒノキ花粉症の重症化ゼロを目指した研究を進めます。

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

慶應義塾大学 / 京都府立医科大学

足立剛也 [1･2]、正木克宣 [1]、加藤則人 [2]、広田雅和 [3]、中島沙恵子 [4]、小川靖 [5]、二村昌樹 [6]、佐藤さくら [7]、猪俣武範 [8]、神尾敬 [9]、坂下雅文 [10]、倉島洋介 [11]

1 慶應義塾大学、2 京都府立医科大学、3 帝京大学、4 京都大学、5 名古屋大学医学部附属病院、6 名古屋医療センター、7 相模原病院・臨床研究センター、8 順天堂大学、9 九州大学・九州大学病院、10 福井大学、11 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。

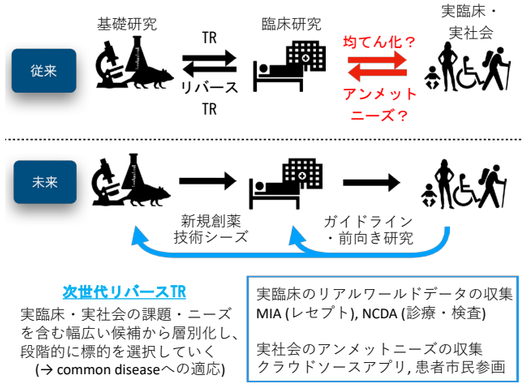
本研究では、全国の国立病院機構患者約 500 万人の実臨床データ疫学解析と、クラウドアプリから抽出した患者 2 万人強の実社会での課題の自然言語解析、約 5 万画像の教師付き AI 解析を統合し、これまで見逃されてきた AD の患者数の少ないマイナーサブグループの臨床的課題を解決する重要なエビデンスを構築する。特に、後期・超高齢者のアトピー性皮膚炎の特徴、昨今導入され始めている生物学的製剤等の処方動態、医療機関では把握しづらいアンメットニーズ等を明らかにする。

[成果と展望]

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）・診療情報データバンク（MIA）を用いて、定期的に医療機関を受診し治療を受けている AD 患者に対して解析を行った。高齢 AD 患者はより効果の強い外用ステロイド薬、より多くの経口シクロスポリンまたはステロイド薬を使用している一方で、保湿剤の使用は少なかった。超高齢 AD 患者では、AD に対する薬剤処方が多い傾向が顕著となった。2018 年にデュピルマブが承認された後、経口シクロスポリンやステロイドを含む医療費は横ばいに推移していることが明らかとなった。

臨床現場で拾いきれない、もしくは診療現場に来ない患者の問題－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 2 万強のユーザーの匿名化情報、掻痒スコアの付随する約 5 万画像の解析を進め、人の身体を頭部、体幹、四肢に切り分ける物体検出 AI、身体の各部位で皮疹を検出する AI、皮疹の重症度を判定する AI の 3 つを統合したプログラムを開発した。加えて、感情極性を含めた自然言語処理を用いて投稿内容の層別化を進め、治療薬に対する患者ニーズを明らかにしている。

今後、生物学的製剤導入前後での治療・検査・コストに関する比較検討を進めるとともに、アプリ画像を用いた解析と実臨床での診療情報との相関解析を行う。



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。

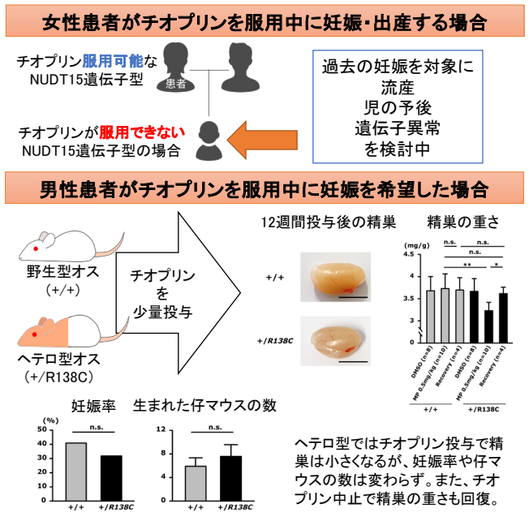
[成果と展望]

・チオプリン製剤を服用する女性患者が妊娠した場合の胎児への影響について

独自に作成したモデルマウスの研究から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。ヒトで同じことが起きているか、リスクの検証のためチオプリンを服用中の女性患者と男性パートナーの間での妊娠について、今年も継続的に該当する患者さんとそのご家族の参加を募り妊娠に関するデータおよび遺伝子解析が進められている。また、新生児マススクリーニングで母親がチオプリンを服用中の出産で、児の免疫不全が疑われた症例の登録も始まり、解析がすすめられている。

・チオプリン製剤を服用する男性患者の精子への影響について

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を行っている。ヒトの NUDT15 遺伝子多型を再現したリスクホモ型、ヘテロ型マウスにチオプリンを投与し、変異のないマウスと比較して精巣重量及び精子数の変化などを検討している。ヘテロ型である NUDT15+/R138C マウスでは睾丸の重さが減少し、精細管の萎縮が認められたが、これらの変化はチオプリンの投与を中止すると回復した。また、妊娠率や出産数には影響がなかった。このことから、遺伝子型によってはチオプリンが精子形成に影響がある可能性が示されたが、妊娠率への影響は確認されず、影響も薬剤の中止で回復すると考えられた。



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、どういう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。

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]、川畑日南[1]、八代拓也[1]、古賀諭[1]、李慧陽[1]、本村泰隆[1]、津田武[1]
1 大阪大学

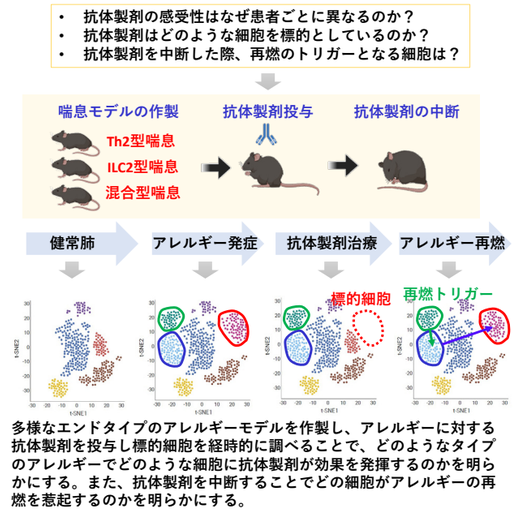
研究概要

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抗 IgE、IL-5、IL-5 受容体、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。エンドタイプの異なる喘息に対して各生物学的製剤の効果を明らかにすることは、発症原因の異なる患者さんに対してどの製剤を使用することで最大の効果が得られるかを医師が決めるために重要です。

[成果と展望]

気管支喘息治療では、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 や様々な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いう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がわかってきたためです。

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ます。気管支喘息には 2 型サイトカイン産生細胞である Th2 細胞と ILC2 が深くかかわることがわかっています。これまでに、Th2 細胞依存的な気管支喘息モデル、ILC2 依存的な気管支喘息モデル、両者に依存した混合型の気管支喘息モデルの作製が終了しました。また、CyTOF 解析を行うための抗体作製、および、マウスおける抗体製剤投与プロトコールが決定しています。令和 6 年はこれらのモデルと材料を用いて CyTOF による気管支喘息の包括的な解析を行うことで、原因の異なる喘息においてどのような細胞が病態ネットワークを形成するのかを明らかにします。



多様なエンドタイプのアレルギーモデルを作製し、アレルギーに対する抗体製剤を投与し標的細胞を経時的に調べることで、どのようなタイプのアレルギーでどのような細胞に抗体製剤が効果を発揮するのかを明らかにする。また、抗体製剤を中断することでどの細胞がアレルギーの再燃を惹起するのかを明らかにする。

目指している成果

・エンドタイプごとの抗体製剤の標的の同定
・気管支喘息治療における抗体製剤の選択に結び付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。

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]

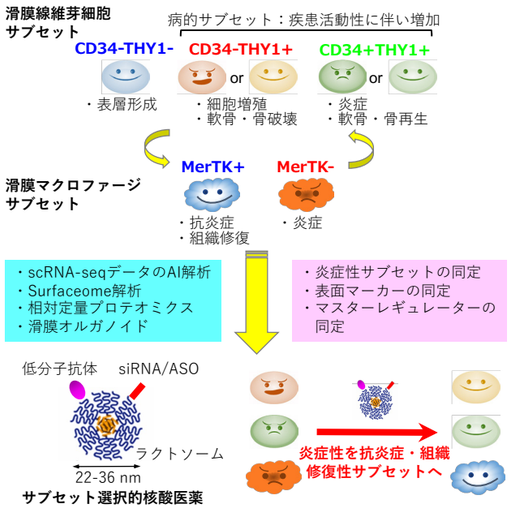
1 東京医科歯科大学、2 千葉大学、3 岡山大学

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候補を同定した。また、RA 滑膜から新鮮単離した細胞を用いて、354 個の膜表面タンパク質に対する抗体を用いてフローサイトメトリーでスクリーニングし、サブセットを細分化しうる計 7 つの膜表面マーカー候補を同定した。さらに、RA 滑膜を用いた免疫組織染色により、これらマーカー候補の滑膜における局在を明らかにした。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た。また、相対定量プロテオミクスを用いて、炎症性サブセットのドライバーとなる 4 つのサイトカイン刺激により核内発現量が増加する転写因子も複数同定した。以上の 2 つのアプローチから、16 個のマスターレギュレーター候補を選定し、現在 siRNA スクリーニングと RNA-seq によりその機能を解析中である。今後は、同定した膜表面マーカー候補に対する低分子抗体およびマスターレギュレーター候補に対する siRNA/ASO を搭載したラクトソーム（病的サブセット選択的な核酸医薬）を作製し、昨年度樹立したヒト滑膜オルガノイドおよび関節炎モデルマウスを用いて、その抗リウマチ効果を検証していく。



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

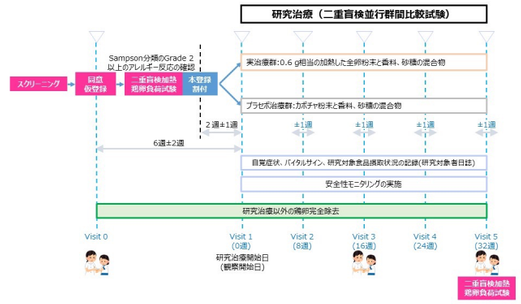
研究概要

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。舌下免疫療法は口腔底に抗原を保持す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］

研究実施のため全国で 18 の医療機関にご協力頂き、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進めています。2022 年 10 月までに研究計画書を完成させ、IRB 承認、jRCT への登録を完了しました。また試験方法の動画や負荷試験用および介入用の試験粉末を作製し、各施設に配布するなど介入研究を円滑に行うための準備を整えました。その上で、2022 年 11 月から試験粉末、プラセボ粉末による舌下免疫療法の介入を開始しました。2023 年 12 月までに目標 36 人に対し 33 人の登録を行うことができました。また臨床試験に並行して非臨床試験も進めています。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、いくつかの基礎実験を進めています。現在までに舌下免疫療法の有効性、安全性を示唆する有望な結果が得られています。今後は令和 6 年 1 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。その後データのクリーニングを行い、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。本研究で仮説通りの結果が得られたら、企業の協力を得て第Ⅲ相試験、製剤化に向けた検討へ進みたいと考えます。将来的には食物（まずは卵）アレルギー治療の製剤化、標準化、ガイドライン推奨治療を目指しています。

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治癒が難しく、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や、（薬でなく）試食として広く実施されているためデータになっていないことが問題です。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、治療の標準化が進むと期待しています。

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。

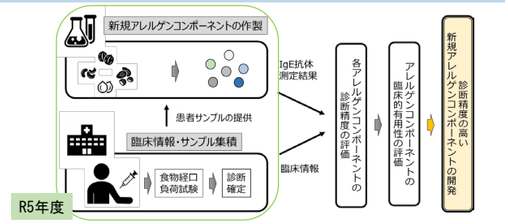
本研究では、診断精度の向上が期待できる新規アレルゲンコンポーネントを探索・作製し、負荷試験で確定診断したナッツ類アレルギー患者の血清サンプルとの反応性の評価を基に、診断精度の高いアレルゲンコンポーネントを開発することを目的としている。

[成果と展望]

R 5年度は、クルミアレルギーにおけるアレルゲンコンポーネントによる新規診断法の開発のため、クルミおよびペカンの Vicilin の N 末端フラグメントに対する特異的 IgE 抗体価の臨床性能を検討した。各アレルゲンコンポーネントに対する組換えタンパク質（Jug r 2-F, Jug r 6-F, Car i 2-F）を調製し、負荷試験により診断したクルミアレルギー群（25 例）と非クルミアレルギー群（25 例）における特異的 IgE 抗体価を測定し、ROC 解析にて診断性能を評価した。その結果、すべてのアレルゲンコンポーネントは概ね高い AUC 値であり、高い診断性能を示した。さらに、Jug r 2-F について streptavidin ImmunoCAP による測定法を開発し、Jug r 2-F が Jug r 1（2S アルブミン）よりも優れた診断性能をもつ可能性を示された（AUC 値 , Jug r 2-F, 0.870; Jug r 1, 0.838）。以上のことから、Vicilin の N 末端フラグメントのクルミアレルギーの診断における有用性が示唆された。他のナッツ類アレルギーについても Vicilin の N 末端フラグメントを含め、新たなアレルゲンコンポーネントの探索および開発を進めている。

2023 年 12 月時点で、クルミ 175 例、カシューナッツ 114 例、アーモンド 82 例、マカダミア 41 例の血清サンプルを収集し、クルミ、カシューナッツは目標症例数に到達した。R6 年度はサンプル収集はマカダミアを中心に行い、並行してクルミ以外のアレルゲンコンポーネントの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。

本研究プロジェクト



Superfamily	Protein	クルミ		ペカン	カシューナッツ	ピスタチオ	アーモンド	マカダミア
	2Sアルブミン	Jug r 1	Jug n 1	Car i 1	Ana o 3	Pis v 1		Mac i 2S
Cupins	Vicilins (7Sグロブリン/ N末端フラグメント)	Jug r 2	Jug n 2	Car i 2	Ana o 1	Pis v 3	Pru du 8	Mac i 1
		Jug r 6						
	Legumins (11Sグロブリン)	Jug r 4	Jug n 4	Car i 4	Ana o 2	Pis v 2 Pis v 5	Pru du 6[1)]	Mac i 2
Bet v 1-like	Bet v 1 (PR-10)	Jug r 5			Ana o PR-10		Pru du 1	Mac i PR-10
Profilin-like	プロフィリン	Jug r 7					Pru du 4	Mac i Profilin

青字：保険収載されているアレルゲンコンポーネント
赤字：新規診断用アレルゲンコンポーネントの主たる候補
：精製条件確立の目途が付いているアレルゲンコンポーネント
：精製条件確立の目途が概ね付いているアレルゲンコンポーネント
：発現および精製条件を検討中であるアレルゲンコンポーネント

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]、福冨友馬[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

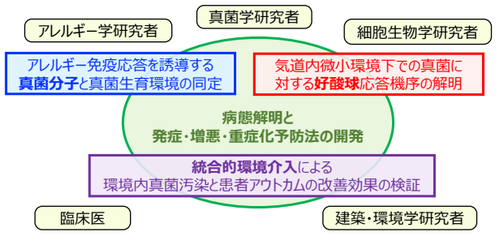
真菌（カビ）は、高齢者に多いアレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）や真菌感作重症喘息など重症アレルギー性気道疾患の発症・増悪・重症化に重要である。特に居住環境内真菌の影響は、気候温暖化やパンデミックによるライフスタイルの変化によりさらに高まっていると考えられる。しかし、真菌種、生育環境、免疫応答誘導機構の多様性のため、病的意義には未知な点が多い。本研究ではアレルギー学、細胞生物学、真菌学、環境学、建築学などの研究者が、真菌、免疫系、環境（真菌生育環境、気道内微小環境、居住環境）の３方向からのアプローチにより、真菌関連アレルギー性気道疾患の病態解明と環境モニタリング・制御手法のエビデンスを確立す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

[成果と展望]

ABPM 患者データを統計学的に解析することで、その臨床像はアレルギーコンポーネント、好酸球コンポーネント、真菌コンポーネントの３つの要素から決定されること、特に好酸球コンポーネントが基本要素であることが明らかとなった。一方でアレルギーコンポーネントは治療抵抗性と関連する修飾因子であることも証明された。現在さらにアレルゲンへの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ている。また、遺伝子解析を必要としないスエヒロタケの安価かつ簡易な検出系を開発し、保存真菌株、臨床検体を用いた試験でも有用性が検証されたため、実用化に向けて準備中である。

ABPM の基本病態を形成する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マルチオミクス解析を実施し、新たな診断ツールと治療標的候補分子がいくつか見いだされている。

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実施され、予定を上回る 106 例が登録された。現在、統合環境介入と対照介入を実施し、試験を継続中である。



アレルギー性気管支肺真菌症の3要素へのアプローチ

アレルギーコンポーネント	アレルゲンへの感作パターンの違いからの予後予測
好酸球コンポーネント	好酸球マルチオミクス解析からの診断ツール開発と治療標的分子同定
真菌コンポーネント	スエヒロタケ簡易検出系の実用化 環境真菌制御による増悪・重症化予防

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
・統合的居住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

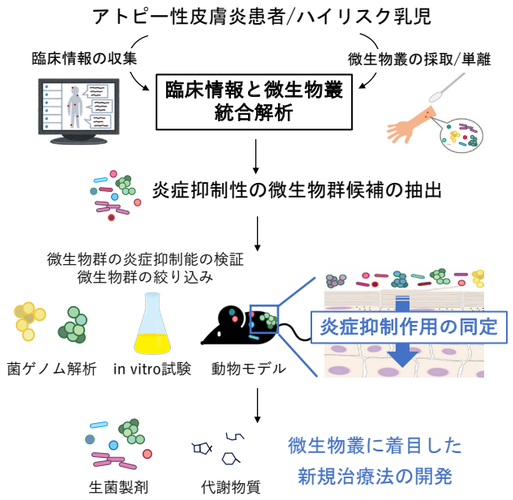
研究概要

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。令和５年度は成人アトピー性皮膚炎患者の臨床情報と微生物叢検体を縦断的に収集し、統合解析を進めた。その結果、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た。抽出した微生物群をアトピー性皮膚炎の動物モデルに接種することによって、抗炎症作用を発揮することを明らかにした。またこれらの微生物群の代謝物質を含む培養上清は、アトピー性皮膚炎の病原菌とされる黄色ブドウ球菌の増殖を阻止することを確認した。これらの結果から、抗炎症作用の核を担う重要な細菌種とその代謝物質の同定を進めている。さらに抽出した微生物群を生きた状態で皮膚に投与する生菌製剤という、アトピー性皮膚炎に対する新たな治療法の開発を進めている。

その他にもアトピー性皮膚炎に対する治療応答を予測するために、臨床情報と本研究課題で得られた黄色ブドウ球菌の臨床株の全ゲノム解析との統合解析を進めている。また成人アトピー性皮膚炎患者や、アトピー性皮膚炎ハイリスク出生コホート研究協力者の乳幼児から臨床情報と微生物叢検体の収集を継続しており、アトピー性皮膚炎の発症に寄与する微生物群を抽出するべく解析を行なっている。



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

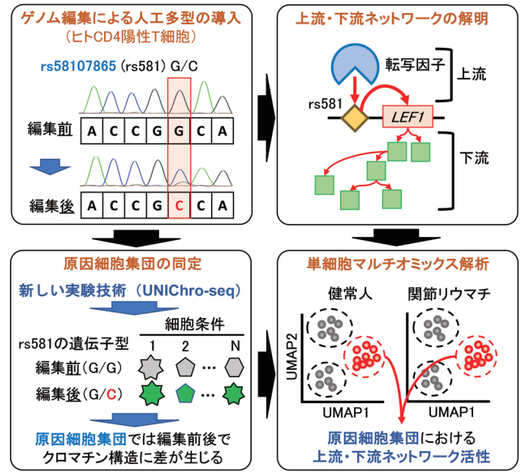
関節リウマチは免疫反応によって関節が破壊される有病率の高い疾患です。大規模ゲノム研究によって関節リウマチのリスク多型が多数報告されており、リスク多型の機能解析によって関節リウマチの病態解明が進んでいます。しかし、従来の実験システムは各個人が生まれながらに有する多型（自然多型）に依存していたため、実験効率に制約が生じ、リスク多型の機能解析が十分に進んでいませんでした。そこで、我々はゲノム編集技術で人工的に導入された多型（人工多型）を用いて、リスク多型の機能を高い効率で評価することができる新しい実験システムを開発しています。本研究によって関節リウマチの病態解明が進み、個別化医療の実現に貢献する新し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、我々は最新のゲノム編集技術を用いて、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 がクロマチン構造に影響を与えることを確認し、rs581 が真の原因多型であることを実証しました。

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のかを確認し、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。この実験を遂行するために新しい実験技　術（UNIChro-seq：UNIque molecular identifier counting of regional CHROmatin openness with SEQuencing）を開発しました。UNIChro-seq を用いることで目的のゲノム領域のクロマチン開閉状態を高い効率・精度で評価することができます。また、細胞状態を高解像度で評価できる単細胞解析を用いて、*LEF1* 遺伝子の上流・下流の分子ネットワークを解明しています。今後、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

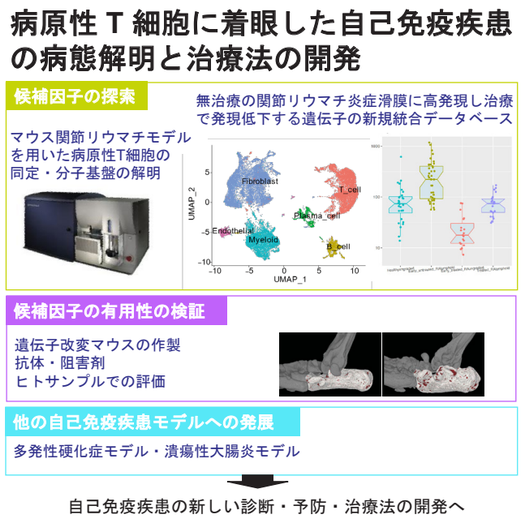
小松紀子
東京大学

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となっていますが、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。現在の薬剤では無効例の存在や全身性の免疫抑制による副作用が発生するという問題があります。本研究では炎症局所に存在する病原性Ｔ細胞や未病から発症への転換を規定するＴ細胞の同定とこれらを標的とした画期的な予防・診断・治療法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。わたしたちは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、高い病原性を有するＴ細胞サブセットを同定しており、本研究でその分化と機能を司る免疫基盤の解明を目指します。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群の新規データベースを樹立しました。この新規データベースを活用し、新たな治療標的やマーカーの候補となる遺伝子を見出しています。今年度は生体レベルでの病理的意義を明らかにするため遺伝子欠損マウスの作製を行い、関節リウマチのマウスモデルを適用したところ、遺伝子欠損マウスでは関節炎の炎症や骨破壊のレベルが抑制されることを見出しました。自己抗体の産生量も減少しており、特定のＴ細胞サブセットの減少が認められました。本研究で得られた知見を関節リウマチ以外にもさまざまな自己免疫疾患のモデルにも適用することで、自己免疫疾患において高い有効性と低い副作用を併せ持った新しい治療法と、あらたな診断・予防法の開発を目指します。



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

病原性Ｔ細胞を標的とした、治療効果が高く、副作用の少ない新たな治療法の開発とともに、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、医療費削減に繋げ、本邦における医学・創薬研究を向上させることを目指す。

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
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]、須田隆文[2]、坂東政司[3]、冨岡洋海[4]、吉原重美[5]、小田嶋博[6]、小熊剛[7]、奥田良[8]、鍵直樹[9]

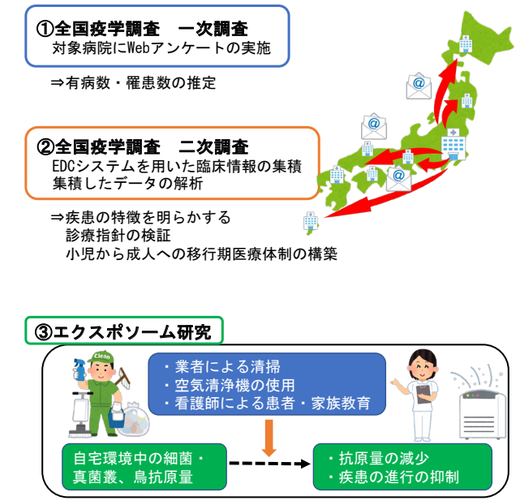
1 東京医科歯科大学、2 浜松医科大学、3 自治医科大学、4 神戸市立医療センター西市民病院、5 獨協医科大学、6 国立病院機構福岡病院、7 東海大学、8 神奈川県立循環器呼吸器病センター、9 東京工業大学

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ため、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。全国の医療施設から抽出率 20%（1580 施設）を無作為抽出し、メールおよび郵送による依頼状の送付を行った。小児症例については、小児呼吸器学会、小児アレルギー学会の全学会員に対しメールおよび郵送による依頼状の送付を行った。575 施設（36%）より回答を収集し、線維性過敏性肺炎の有病数は 7005 人、罹患数は 2812 人と推計された（10 万人あたりそれぞれ 6.3 人および 2.5 人）。非線維性過敏性肺炎の有病数は 4032 人､罹患数は 2228 人と推計された (10 万人あたり 3.6 人および 2.0 人)。小児例は線維性過敏性肺炎が 5 人、非線維性過敏性肺炎が 9 人と回答された。過敏性肺炎は九州地方に多く、北海道に少なく、非線維性過敏性肺炎は 12 月は少ないことが明らかとなった。現在論文作成中である。
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：AllianceClinical Research Support System）を利用し症例情報を収集している。
③ エクスポソーム研究については、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決定した。2023 年 9 月より真菌による過敏性肺炎、2024 年 1 月より鳥抗原による過敏性肺炎の患者さんに参加していただき、合計 40 症例に対して介入群と対照群を置き研究が開始している。今後、環境中抗原の変化や呼吸機能の進行抑制について評価を行う。



目指している成果

・過敏性肺炎の有病数・罹患数を明らかにする（一次調査）
・疾患特徴の解明および診療指針の検証（二次調査）
・抗原回避の標準化（エクスポソーム研究）

患者さんに届けたいこと

過敏性肺炎の全国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、よりよい診断法を確立することができます。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することを目指します。

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]

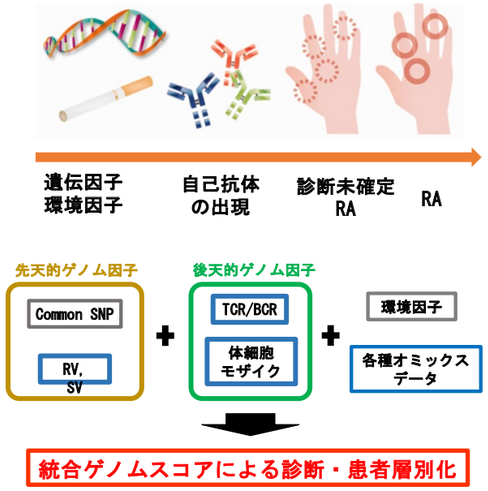
1 東京医科歯科大学、2 東京女子医科大学、3 理化学研究所

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]

昨年度に引き続き、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～ 300 症例）。これらの検体の一部を用いて全ゲノムシークエンスを行い、稀な変異（rare variant：RV）と構造多型（structural variant：SV）を含む、先天的ゲノム因子の探索を行った。また、RA の最大の遺伝因子として知られる HLA 遺伝子領域について、グラフ畳み込みネットワークを用いた深層学習を行い、複数の遺伝因子を予測モデルに組み込む方法を樹立した。今後、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し、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]、宮島優里奈[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す。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いる一方で、依然として寛解に導く治療法は確立していません。その中で我々は 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ました。現在の分子標的薬の主流の一つは抗体ですが、全身性の副作用が問題となり得ます。一方で、この分子は病変局所のみで高い発現が見られたため、局所塗布可能な外用剤を開発できれば副作用の少ない治療薬になると期待できます。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します。

[成果と展望]

(1) 評価系構築（標的分子阻害評価系、モデル動物）

標的分子とその受容体間の相互作用阻害能を評価する評価系を用いて、次項に示す高活性のリードペプチドの同定に至りました。さらに、動物を用いた評価系として、標的分子と受容体をヒト化したモデルマウスの作出に成功しました。これにより、ヒトにおける標的分子とその受容体の相互作用を候補ペプチドがどの程度生体内で阻害するのかを評価できるようになりました。

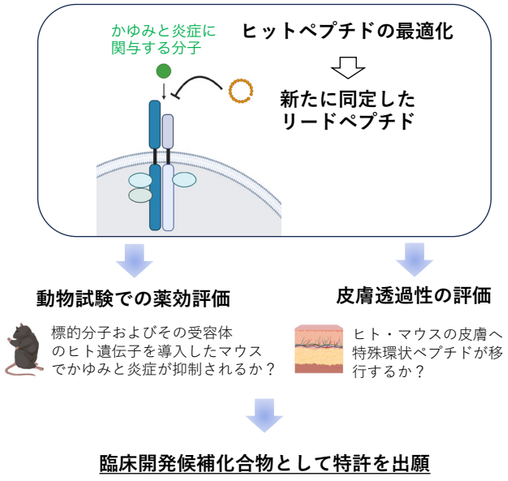
(2) 標的分子への親和性を向上したリードペプチドの同定

令和 4 年度に取得した、標的分子とその受容体間の相互作用阻害能を有するヒットペプチド 2 種の活性の向上を試みました。ヒットペプチドに改変を加えることにより、標的分子に結合し、より強い相互作用阻害活性を示すリード化合物となるペプチドを同定しました。さらなる高活性化の可能性を検討しつつ、現在、本ペプチド試料の大量合成および動物試験での薬効評価を計画しています。

(3) 環状特殊ペプチドの皮膚透過性の評価

環状特殊ペプチドの皮膚透過性は詳細に検討されていませんでしたが、損傷したマウスの皮膚において皮膚組織中へのペプチドの移行を確認しました。

来年度は、令和 5 年度に取得したリードペプチドの動物試験およびその効果を確認します。動物試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を出願する予定です。



目指している成果

- 標的親和性が向上したペプチドの最適化
- 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。

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]、山本貴和子[1]、加藤 則人[2]、土屋 邦彦[2]、長谷川 俊史[3]、杉浦 一充[4]、近藤 康人[4]、亀田 誠[5]、藤澤 隆夫[6]、海老澤 元宏[7]、山出 史也[8]、秋山 真志[9]、河野 通浩[10]、夏目 統[11]、藤山 俊晴[11]、二村昌樹[12]

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、12 国立病院機構名古屋医療センター

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た（PACI 研究）。PACI 研究の参加者を思春期になるまで追跡し、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誘導の影響について、その後の食物アレルギーやアトピー性皮膚炎の予後、喘息とアレルギー性鼻炎等アレルギーマーチの進展を調べる。対照として成育と成育外の 2 群の乳児アトピー性皮膚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。

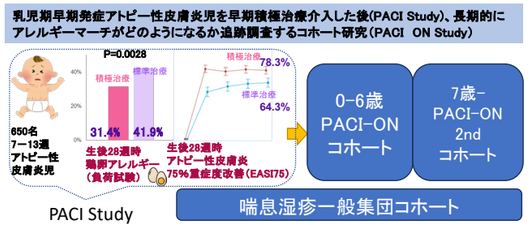
[成果と展望]

PACI 研究終了時の生後 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（UMINUMIN000028043）。

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。

2 歳時点での、PACI-ON コホート参加者は、加熱鶏卵アレルギーの既往の有無は、積極治療群は 12.1％、標準治療群が 10.4%（p=0.534）と明らかな差がなくなっていた。牛乳アレルギー、小麦アレルギー、ピーナッツアレルギーについても、両群で統計学的差が認められなかった。アトピー性皮膚炎の治療は、27.8% がプロアクティブ療法を実施し、リアクティブ療法が５１．８％、保湿剤も塗布してない児が 18.4% であった。アトピー性皮膚炎の重症度（保護者が回答する POEM スコア）は、積極治療群が標準群と比較して湿疹なし（69.0%vs 59.9%）の割合が高く、積極治療群では重症例は認めなかった。身長および体重の平均値も差がなかった。

2 歳以降になると生後 28 週までの皮膚の治療の影響以外にもアレルギーマーに影響を与える因子が複数あると考えられるため、データを集積し、乳児期早期以外にもアレルギー疾患の経過や発症に影響する因子を検討する必要がある。



加熱卵 2歳までの即時型症状歴 n=544		
	なし	あり
A群（積極治療群）	87.90%	12.10%
B群（標準治療群）	89.60%	10.40%
合計	88.80%	11.20%

2歳児のアトピー性皮膚炎重症度（POEM） n=544				
	clear	mild	moderate	severe
A群（積極治療群）	69.00%	25.00%	6.00%	0.00%
B群（標準治療群）	59.90%	31.00%	8.30%	0.80%
合計	64.40%	28.00%	7.20%	0.40%

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は離乳食開始時期の食物アレルギーのリスクを低減する。長期的に影響する他の関連する因子の同定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期待できる。

経時的な皮膚微生物叢 – 宿主細胞連関解析によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明

松岡　悠美

大阪大学

松岡悠美[1]、村上正志[2]、高橋弘喜[2]、中野泰至[2]

1 大阪大学、2 千葉大学

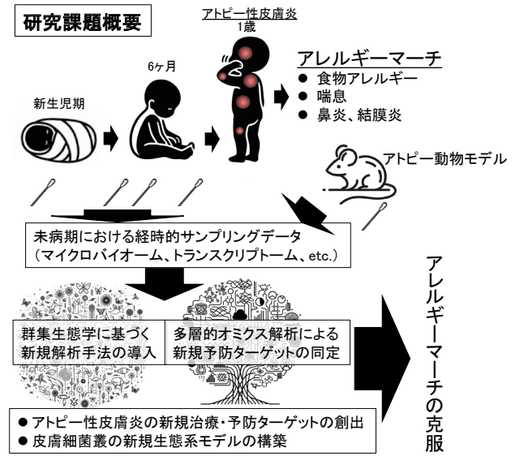
研究概要

アトピー性皮膚炎の治療は近年劇的に進歩した。生物学的製剤や分子標的薬の登場により疾患コントロールが容易になった。しかし、これらの薬剤は、症状を抑え込んでいるという「寛解」は得られても、疾患の「完治」及び「予防」を達成できない。本研究グループでは、ヒト、アトピー性皮膚炎モデルマウスから得られたオミクス解析データを多層的に解析するのみでなく、群集生態学の概念に基づいた皮膚微生物叢解析やモデル化も試みる。得られた結果をもとにモデルマウスなどに再度「予防・治療」として適切化を再度還元し、その科学的な整合性を確認する。本研究成果により乳児期のアトピー性皮膚炎発症の「予防」が可能になれば、その後の食物アレルギーや喘息などのアレルギーマーチ全体の「予防」にもつながることが期待される。

[成果と展望]

本年開始された課題であるので、公開された論文成果はない。これまでに代表者の先行研究得られていた乳児皮膚の経時的マイクロバイオームデータ、宿主皮膚遺伝子発現データと、ウェブサイト上の公共データベースで公開されているアトピー性皮膚炎モデルマウスのオミクスデータを用いて多層的解析を行ったところ、アトピー性皮膚炎発症に関連すると考えられるヒトおよびマウスに共通したいくつかの新規因子を同定した。この内、これまでのアレルギー疾患研究領域の創薬動向などに基づき、最も疾患予防ターゲットとして可能性があると考えた宿主因子 X（非公開）について、免疫細胞特異的遺伝子欠損マウスの作成を開始するとともに、今後、入手可能な阻害剤をアトピー性皮膚炎モデルマウスの発症前すなわち未病期に投与することで、発症率を低下させることができるのかなどを検討する。一方、アトピー性皮膚炎のマイクロバイオームデータを用いて、これまでの既存のマイクロバイオーム解析とは異なる群集生態学の観点からデータ解析を行ったところ、今までの既存の解析法では見えなかった乳児期の皮膚マイクロバイオーム獲得過程の変化を観測することが出来たと考えている。

今後の展望としては、創薬の観点からは新規の予防法の生体での効果が確認できれば、実際のヒトアレルギー疾患発症の予防薬としての可能性を企業導出も含めて検討する。また、皮膚のマイクロバイオームが生態系としてどのように獲得過程で制御されているのかを新たな視点から解析することで、学術的な分野での革新的な提案が可能になる。



This schema is created by Yumi Matsuoka with ChatGPT-4.

目指している成果

・アレルギーマーチ全体を予防することができる創薬基盤の導出
・群集生態学に基づいた皮膚マイクロバイオーム叢獲得過程の制御因子同定

患者さんに届けたいこと

食物アレルギー、喘息、鼻炎などのアレルギー疾患は乳児期にアトピー性皮膚炎を発症することが起点になり発症のリスクが上がることがわかっています。本研究課題により、アトピー性皮膚炎が予防可能な病気になりアレルギーで苦しむ子供をなくすということにつながればと考えています。

アレルギー関連パスウェイの遺伝子解析を通じた重症アレルギー疾患の病態解明

森田　英明

国立研究開発法人国立成育医療研究センター

森田英明[1]、要匡[1]、森尾友宏[2]、海老澤元宏[3]、福家辰樹[1]、岡田随象[4]、深見真紀[1]、中林一彦[1]、高田修治[1]、山本貴和子[1]、足立剛也[5]、中島沙恵子[6]

1 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、2 国立大学法人東京医科歯科大学、3 国立病院機構相模原病院、4 国立大学法人東京大学、5 慶應義塾大学、6 国立大学法人京都大学

研究概要

従来、アレルギー疾患は多因子疾患と考えられてきたが、近年のゲノム解析技術の進歩により、重症・難治性アレルギー疾患患者の一部は単一遺伝子変異に起因する可能性が示唆されている。そこで、本研究では重症・難治性アレルギー疾患患者を対象とし、エクソーム解析を主とした遺伝子解析を行い、重症・難治性アレルギー疾患の原因となり得る遺伝子変異を明らかにする。更に、変異遺伝子の機能解析を通じて、診断、治療の最適化や新たな治療標的の創出につなげることを目指す。

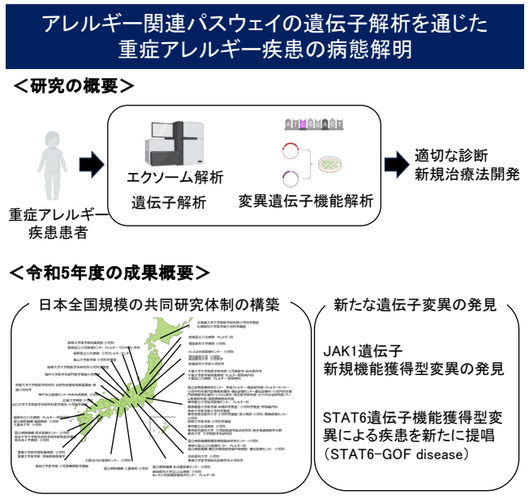
[成果と展望]

本研究では、全国の重症・難治性アレルギー患者を対象として、遺伝子解析を行うため、初年度である令和５年度では、最初に研究体制の構築を行なった。全国の 40 以上の施設を含む共同研究体制を構築し、国立成育医療研究センター倫理審査委員会にて中央一括倫理承認を得て、研究を開始した。

これまでに重症アトピー性皮膚炎と自己免疫性疾患を合併する患者において、JAK1 遺伝子の新規遺伝子変異を見出し、遺伝子変異の機能解析の結果、同変異が機能獲得型変異であることを見出した。また、JAK 阻害剤により症状が劇的に改善することも明らかになった。

更に、これまでに見出した STAT6 遺伝子の機能獲得型変異（STAT6 Gain-of-Function: STAT6-GOF）を起因として重症アレルギー疾患を発症する患者について更なる検討を行った。本邦から 2022 年 12 月に STAT6-GOF 患者の報告を行なって以降、世界各国から同様の患者の報告が相次ぎ、現在までに 21 名の患者が存在することが報告されている。そこで、STAT6-GOF 患者を見出した世界中の医師 / 研究者らと共に、STAT6 Gain-of-Function 国際コンソーシアムを形成し、同疾患の病態や臨床的特徴を解析し、一つの疾患群として新たに提唱した。

今後、日本全国の重症・難治性アレルギー疾患患者を対象として研究を推進することにより、重症・アレルギー疾患の発症に関与する新たな遺伝子変異が明らかになる可能性がある。



目指している成果

・重症・難治性アレルギー疾患の原因となり得る新規遺伝子変異を明らかにし、疾患の原因を適切に診断できるようにする。
・原因遺伝子変異の機能解析を通じて、病態のより良い理解、治療の最適化を行うと共に、新規治療標的の創出に繋げる。

患者さんに届けたいこと

重症・難治性アレルギー疾患患者さんの一部には、一つの遺伝子変異が原因となり症状が惹起されていることがあります。本研究ではこのような患者さんの適切な診断を目指しています。また本研究成果はアレルギーの病態の理解にも繋がり、アレルギーの新たな治療薬の開発にもつながる可能性があります。

新規自己炎症性疾患 VEXAS 症候群の deep phenotyping を通じた病態解明

桐野　洋平

横浜市立大学

桐野洋平[1]、藩龍馬[1]、田村智彦[1]、山口由衣[1]、中島秀明[1]

1 横浜市立大学

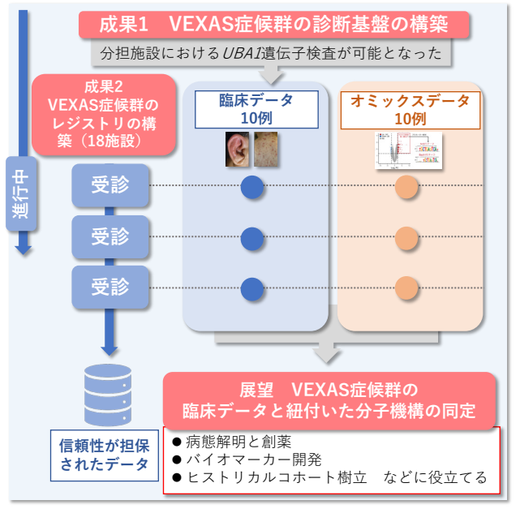
研究概要

VEXAS 症候群は軟骨・皮膚・肺などの全身性炎症と、大球性貧血・骨髄異形成症候群を特徴とする疾患である。原因は造血幹細胞における UBA1 遺伝子の後天性体細胞変異であることは判明しているものの、炎症が惹起される機序は不明である。また、有効な治療薬も存在しない。本研究では、遺伝子改変細胞・動物モデルの構築、詳細な臨床経過と紐付いたマルチオミックス情報を複合的に解析するによって、VEXAS 症候群の治療標的やバイオマーカーとなる分子機構を同定する。また治療薬開発に資する疾患レジストリを構築し、ヒストリカルコホートとなるデーターベースを構築する。さらに厚生労働省自己炎症性疾患研究班と連携して、全国的な VEXAS 症候群疑い例に対する UBA1 遺伝子診断基盤を構築する。

[成果と展望]

【臨床的な成果】今年度、厚生労働省自己炎症性疾患研究班とかずさ DNA 研究所と連携し、全国的な VEXAS 症候群の疾患レジストリを構築した。これにより、分担施設（2023 年 12 月現在全国 18 施設）に受診した VEXAS 症候群疑い例に対して、精度管理された形での UBA1 遺伝子解析を提供することが可能となった。現時点で VEXAS 症候群疑い例 22 例を登録し、うち 12 例の UBA1 遺伝子全長の遺伝子解析が完了している。

【基礎的な成果】VEXAS 症候群患者由来の単球・好中球用いた培養実験を通じて、細胞死が亢進していることを確認した。この細胞死が治療やバイオマーカーの標的となる可能性が示された。さらに、ヒト THP1 細胞株に UBA1 遺伝子の病的バリアント Met41Leu, Val, Thr 変異型をそれぞれ挿入すると、患者血球同様に細胞株が死滅することを確認した。現在細胞株や動物モデル構築を進めており、病態解明に役立てるとともに、化合物スクリーニングに着手したい。Deep phenotyping に関しては、横浜市立大学を受診した VEXAS 症候群患者 10 例、対照として骨髄異形成症候群を有する VEXAS 症候群類似の炎症性疾患 10 例より、通院毎の詳細な臨床症状と紐付いた血液検査所見、血清、RNA 検体を蓄積している。この縦断的な解析により、治療によって刻々と変化する VEXAS 症候群患者の炎症機構を解明したい。また経過中の合併症、病気の再燃の有無など将来的な薬事申請にも活用可能な、信頼性が担保された VEXAS 症候群の、ヒストリカルコホートを PMDA 主導の勉強会に参加しながらデーターベースを構築中である。



目指している成果

・VEXAS 症候群における炎症の原因解明
・VEXAS 症候群の治療標的やバイオマーカーの同定
・VEXAS 症候群の創薬に必要な細胞株や動物モデルの開発
・VEXAS 症候群の診断や治療薬開発に役立つデータ基盤の構築

患者さんに届けたいこと

本研究によって VEXAS 症候群が疑われる患者さんを早く診断できるように診療体制を整備しつつ、新しい治療薬を届けられるように病気の原因や治療標的となる分子機構の解明を目指して参ります。さらに患者さんの詳細な臨床情報と基礎データを蓄積して治療薬の開発に役立てていきます。

関節リウマチにおける線維芽細胞ネットワークの解明と治療法の開発

高柳　広

東京大学・大学院医学系研究科

高柳広

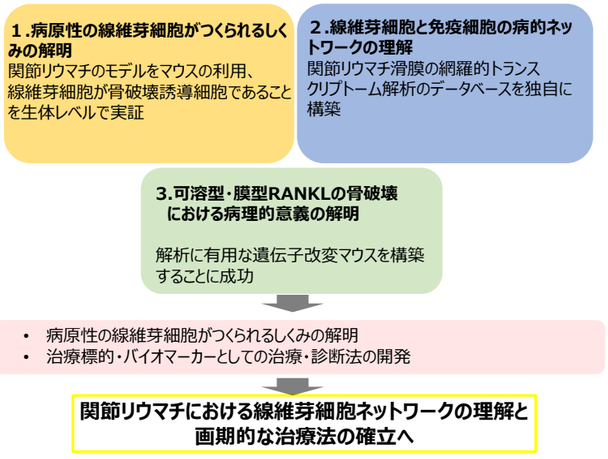
東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究概要

関節リウマチは関節の炎症と骨破壊をおもな症状とする、もっとも罹患率の高い自己免疫疾患のひとつである。関節リウマチの既存の治療法では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。滑膜線維芽細胞は組織破壊型と炎症型のサブセットが存在することが明らかとなり、その形成機構に注目が集まっている。本研究では、免疫細胞との相互作用を介した滑膜線維芽細胞の病原性獲得機構の解明と治療標的因子の同定を介して、関節リウマチにおける線維芽細胞ネットワークの解明と有効性が高く、副作用が少ない関節リウマチの新規治療法の開発に繋げることを目的とする。

[成果と展望]

関節リウマチにおいて、滑膜に特異的に存在する間葉系細胞である滑膜線維芽細胞は、免疫細胞との相互作用により炎症と骨破壊の首座を担うことが知られている。関節リウマチの骨破壊は破骨細胞によって引き起こされる。代表者はこれまで関節炎の関節破壊において滑膜線維芽細胞が主要な破骨細胞誘導細胞であることを世界に先駆けて証明した。近年の解析技術の進展により滑膜線維芽細胞はヘテロな集団であり、組織破壊型と炎症型のサブセットが存在することが明らかとなり、それぞれの形成機構に注目が集まっている。代表者は最近、骨破壊を誘導する組織破壊型滑膜線維芽細胞の形成には転写因子ETS1が重要であることを世界に先駆けて明らかにした（Yan et al. Nat Immunol. 2022）。しかしながらどのような細胞間ネットワークにより炎症型や組織破壊型の滑膜線維芽細胞が形成されるかは未だ不明な点が多い。本研究では関節リウマチの病態の首座を担う滑膜線維芽細胞が炎症型と組織破壊型という病原性を獲得する機構を明らかにし、免疫細胞と相互作用によってどのように病原性を獲得するか、すなわち滑膜線維芽細胞ネットワークを分子、細胞レベルで解明することを目的とする。本研究の成果により新しい治療標的分子や診断マーカー分子の同定に繋げることを目指す。



目指している成果

・関節リウマチの炎症と骨破壊を抑制する医薬品の開発

患者さんに届けたいこと

関節リウマチの炎症や骨破壊を抑制する、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。

早期関節リウマチの滑膜と末梢血情報による予後予測モデルの構築

藤尾　圭志

東京大学

藤尾圭志[1]、渥美達也[2]、佐藤浩二郎[3]、松本功[4]、三村俊英[5]、中島裕史[6]、田中栄[1]、竹下勝[7]、保田晋助[8]、田村直人[9]、森信暁雄[10]、田中良哉[11]、櫻井恵一[12]、山本一彦[13]、鈴木穣[1]、安永瑛一[1]

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

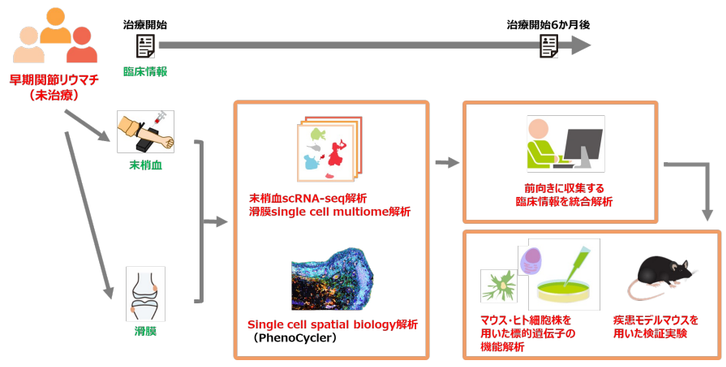
研究概要

関節リウマチは、持続的な滑膜の炎症が関節破壊をもたらす代表的な自己免疫疾患です。近年登場した生物学的製剤や分子標的薬は、関節リウマチの治療を大きく発展させました。一方、関節リウマチの病態は自己抗体の保有や重症度に至るまで多様であり、中でも、薬剤に対する治療反応性の個人差は、臨床上の重要な課題です。本研究は、発症早期・未治療の日本人関節リウマチ患者を対象に、治療開始前の滑膜・末梢血一細胞オミクスデータと、治療開始後に前向きに収集する臨床情報との統合解析を実施します。それにより、患者層別化による予後予測モデルの構築と、治療抵抗性に関わる免疫経路の解明および新たな創薬標的の同定を目指します。

[成果と展望]

本研究の体制は、東京大学を代表に国内の臨床施設・研究施設から構成される自己免疫疾患研究コンソーシアム「Alliance of Japanese Autoimmunity Gene eXpression research（AJAX）」を基盤としています。国内12の臨床施設から患者検体および臨床情報を収集し、東京大学・理化学研究所共同で高次元の統合解析を実施します。令和5年度は、AMEDとの委託研究開発契約を締結後、各機関で必要な倫理申請を進め、患者検体および臨床情報の収集を開始しました。現在、末梢血を用いたsingle cell RNA sequencing解析に加え、滑膜は同一細胞から遺伝子発現とオープンクロマチン情報を同時に取得するsingle cell multiome解析と、空間座標情報を取得するsingle cell spatial biology解析を進めています。

また、single cell spatial biology解析に活用するPhenoCyclerは、多種類のオリゴヌクレオチドからなるバーコードが結合した抗体を用いることで、同一切片に対する多重蛍光免疫染色を可能にします。既に、主要な細胞集団のマーカー分子を組み合わせた計50抗原のカスタムパネルを作製しておりますが、令和5年度は、このパネルを拡張させ、重要な炎症メディエーターや転写因子の発現も解析可能になりました。これにより、滑膜構成細胞の不均一性をもたらす転写経路や微小環境の違いに迫ることができます。



目指している成果

・新たな関節リウマチの層別化に基づく、予後予測モデルの構築
・関節リウマチの治療抵抗性に関わる免疫経路の解明
・新規創薬ターゲット分子の同定

患者さんに届けたいこと

本研究により、関節リウマチの発症早期から「誰にどの薬が効くのか」予測可能になれば、個々の患者さんに最適な医療をご提供し、病気の進行抑制につながる可能性があります。また、今ある薬剤の効果が不十分な患者さんにも、新しい治療選択肢の提案を目指しています。

重症喘息及び難治性好酸球性副鼻腔炎における 2 型自然リンパ球の分子細胞学的解析と新規治療ターゲットの創出

加畑　宏樹

慶應義塾大学

加畑宏樹 [1]、白崎善隆 [2]、鎌谷高志 [3]

1 慶應義塾大学、2 東京大学、3 東京医科歯科大学

研究概要

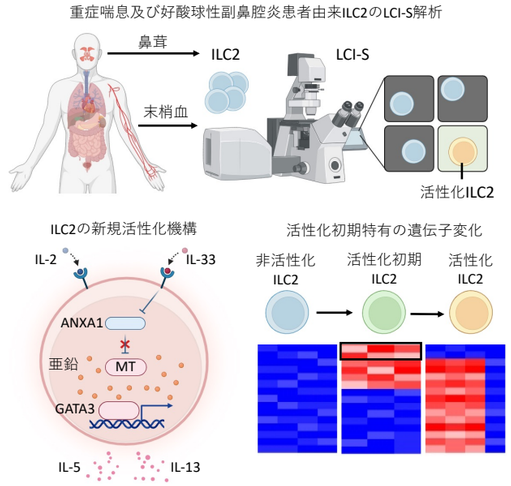
2 型自然リンパ球（Group 2 innate lymphoid cell, ILC2）は、IL-5 や IL-13 などの 2 型サイトカインを産生し、喘息や好酸球性副鼻腔炎の重症化やステロイド抵抗性に関与しています。我々は、独自のライブイメージングを用いたシングルセル解析装置（Live cell imaging of secretion activity, LCI-S）と最先端の遺伝子改変技術を用いることで、各種病態における ILC2 の分子細胞学的特徴を明らかにし、ILC2 を標的とした効果的な治療法の開発に取り組んでいます。

[成果と展望]

Live cell imaging of secretion activity（LCI-S）は蛍光顕微鏡を使用して、一つ一つリンパ球のサイトカイン産生を測定する装置です。我々は、重症喘息や好酸球性副鼻腔炎の患者さんから採取した ILC2 を LCI-S を用いて解析しました。その結果、これらの患者さんの ILC2 は、健常者と比較してサイトカイン産生が多く、活性度が高いことが分かりました。

今年度はこれらの高い活性度を持つ ILC2 の分子細胞学的特徴を詳しく調査しました。RNA-seq 解析により、活性化した ILC2 ではアネキシン A1 をコードする ANXA1 という遺伝子が発現低下し、それに伴ってメタロチオネインの発現が増加していることが判明しました。メタロチオネインは ILC2 内の亜鉛濃度上昇に関与しており、亜鉛濃度の上昇が ILC2 の活性化に必要不可欠であるという新しい知見が得られました。また、これまでの解析では ILC2 の活性化初期に起きる変化がよく理解されていませんでしたが、Time-dependent Cell-State Selection 解析という新しい解析方法を用いて、ILC2 の活性化初期における特有の遺伝子発現変化を捉えることに成功しました。

今後、これらの ILC2 の分子細胞学的特徴を基に、新しいバイオマーカーや治療標的の可能性を検討していきます。



→ 新規バイオマーカー、治療標的となるターゲットの同定

目指している成果

・ILC2 の活性化を反映する新しいバイオマーカーの同定
・ILC2 をバイオマーカーとした患者層別化
・ILC2 をターゲットとした新規治療シーズの同定

患者さんに届けたいこと

治療法が進歩した現在でも重症喘息や難治性好酸球性副鼻腔炎で苦しむ患者さんがいます。そのような方に対してより良い治療を提供するために、病態を反映するバイオマーカーや治療法を開発したいと思っています。

細胞内代謝に注目した関節リウマチにおける滑膜線維芽細胞の病態関与

河野　通仁

国立大学法人北海道大学

河野通仁 1、中村孝司 1、石垣和慶 2

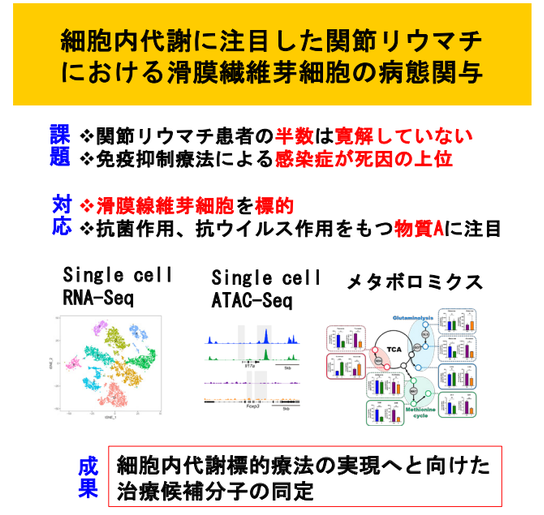
1 国立大学法人北海道大学、2 理化学研究所

研究概要

関節リウマチは滑膜線維芽細胞が増殖し、炎症により骨、軟骨を破壊し、患者さんの生活の質を低下させる。現在腫瘍壊死因子（TNF α）やインターロイキン 6（IL-6）などのサイトカインを阻害する薬、その下流のシグナル伝達を抑える薬、リンパ球の活性化や増殖を抑える薬などが使用されているが、それでも難治性の患者さんも多く、また感染症にかかりやすくなる副作用が問題となっている。我々はこれまで細胞の中でどのように栄養が使われ、代謝されるかという細胞内代謝に注目し、これらが治療ターゲットになることを示してきた。本研究では細胞内代謝に注目し、滑膜線維芽細胞の機能や増殖を抑える新たな治療の開発を目的とする。

[成果と展望]

関節リウマチ患者ならびに変形性関節症の滑膜線維芽細胞を分離し、その特徴について検討した。滑膜線維芽細胞は人工膝関節置換術を施行した患者さんの滑膜から分離を行った。我々は抗菌作用、抗ウイルス作用をもつ物質 A に注目した。関節リウマチ患者から分離した滑膜線維芽細胞にある物質 A を添加すると、滑膜線維芽細胞の増殖や浸食能が低下することが明らかとなった。さらに A により滑膜線維芽細胞の細胞内代謝がどのように変化するか詳細に検討したところ、糖の利用と酸素を用いた代謝経路であるミトコンドリア代謝がともに抑制されることが明らかになった。さらに物質 A を作ることができないマウスに関節炎モデルを起こしたところ、コントロールマウスと比較し、関節炎が増悪した。また、関節炎モデルに物質 A を関節内注射したところ、関節炎、骨破壊は著明に改善した。他のグループから関節リウマチの患者の血清では A の濃度が低下していることも明らかになっている。物質 A はこれまで関節リウマチの治療ターゲットとなっている薬とは作用機序が異なり、新規治療薬になりうると考える。今後は物質 A のこれらの治療効果のメカニズムについて、より詳細に検討していく。またさらに物質 A、あるいはその下流のターゲットを用いた治療応用についても更なる検討を続けていく。また、物質 A のその他の細胞への影響についても検討する。



目指している成果

本研究では関節リウマチにおいて、これまで治療ターゲットとなってこなかった滑膜線維芽細胞の細胞内代謝に注目して検討を行う。これにより既に使用できる薬とはメカニズムが異なる新規治療薬に繋げたい。また、より安全に使用できる副作用の少ない治療についても検討したい。

患者さんに届けたいこと

関節リウマチは人口の約 1％にみられる比較的多い疾患である。関節リウマチは関節が痛み、骨、軟骨が破壊されることで、治療が効かない場合は関節が変形し、生活の質がおちてしまうこともあります。本研究は関節リウマチの新たな原因を明らかにすることで副作用の少ない新たな治療薬につなげたいと考えています。

関節リウマチ（RA）大規模データベースを用いた、移行期・AYA 世代および妊娠期 RA 患者における疾患特性の異同を内包するライフステージの課題抽出とその解決に資する研究

森　雅亮

聖マリアンナ医科大学

森雅亮[1]、矢嶋宣幸[2]、磯島咲子[2]、大倉有加[3]、大島至郎[4]、岡本奈美[5]、酒井良子[6]、清水正樹[7]、楢崎秀彦[8]、松井利浩[9]

1 聖マリアンナ医科大学、2 昭和大学、3 北海道大学、4 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター、5 大阪医科薬科大学、6 明治薬科大学、7 東京医科歯科大学、8 日本医科大学、9 独立行政法人国立病院機構相模原病院

研究概要

移行期リウマチ（RA）では、生物学的製剤の導入など治療の進歩によって比較的コントロール良好な症例が増えている。また、AYA 世代 RA は医療費の患者負担が大きい一方で、移行期 RA では未承認薬剤が保険適用されている。妊娠期 RA ではメトトレキサートは使用禁忌であり、他にも使用可能な薬剤が限られており、生物学的製剤も経済的負担が大きく、さらに出生した児への影響も考慮する必要もある。

本研究では、移行期・AYA 世代 RA および妊娠期 RA 患者における、疾患特性と取り巻く環境による治療と疾患活動性の異同、さらに医療費や生産活動性を含めた医療経済評価などを調査することで、各ライフステージにおける課題を明らかにし、その解決策を探ることを目的とする。

[成果と展望]

1）リウマチ大規模コホート National Database of Rheumatic Diseases in Japan（NinJa）/ Children's version of NinJa（CoNinJa）データの収集及びクリーニング作業
- NinJa2022 は今年度中に約 17,000 例のデータの作業を完了予定。
- CoNinJa2022 のデータ収集および入力を各施設に依頼中。
- 次年度に、データ固定された NinJa2022 / CoNinJa2022 を用いた解析作業が可能。

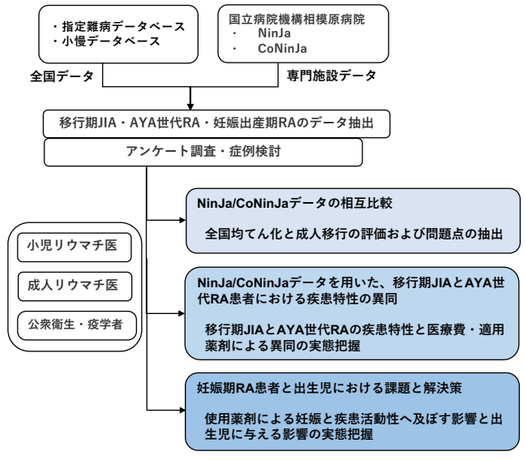
2）NinJa/CoNinJa 既存データの解析

①「移行期・AYA 世代 RA 患者と RA 患者一般における疾患活動性評価指標の違い」

②「移行期・AYA 世代 RA 患者と若年 RA 患者の診療実態の相違点 -CoNinJa と NinJa を用いた解析 -」
- 両解析とも終了し、公表（論文化）の作業を行っている。

3）妊娠期 RA 患者と出生児における課題と解決策
- プレコンセプションケア、RA 患者の妊娠・出産情報の実態を知りニーズを把握するため、患者向け / 医師向けアンケートの作成を行い、今年度中の実施を予定。

4）アンケート調査の準備
- RA 患者一般を対象とした「リウマチ白書」に対して、移行期・AYA 世代 RA のための「小児リウマチ白書（仮称）」を作成する準備を行っている。
- そのため、複数の患者会代表（あすなろ会、全国膠原病友の会、北海道小児膠原病の会）の協力を得て、医療経済評価や患者 QoL を盛り込んだアンケート調査の実施を準備中。



目指している成果
- 移行期・AYA 世代 RA 患者と RA 患者一般の疾患特性の異同
- 妊娠期 RA 患者における疾患活動性・治療費負担に与える影響の把握
- 患者レジストリや調査によるライフステージごとの診療の質の向上
- 免疫抑制薬や生物学的製剤使用中の母体から出生した児のワクチン接種の実態調査
- 本研究成果を基にした、ライフステージに適した薬剤開発に即した臨床研究

患者さんに届けたいこと

今回得られた結果から、患者さんやそのご家族がより適切な支援と医療提供を受けることによって移行期から AYA 世代を迎え、より疾患活動性が安定することで妊娠・挙児などの希望が叶い、社会全体として疾患活動性の安定化による医療費削減や少子化対策の一助になると考えています。

全ゲノム・一細胞シークエンス統合解析による関節リウマチの病態層別化と個別化医療実装

岡田　随象

東京大学

岡田随象[1]、田中良哉[2]、大村浩一郎[3]、松田浩一[1]、田宮元[4]、鈴木亜香里[5]、白井雄也[6]

1 東京大学、2 産業医科大学、3 神戸市立医療センター中央市民病院、4 東北大学、5 理化学研究所生命医科学研究センター、6 大阪大学

研究概要

関節リウマチは全身の関節破壊を伴う病態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望まれています。本研究では、既存の大規模ヒトゲノム情報に加えて、ヒトゲノム全配列を解読する全ゲノムシークエンス解析や一細胞解像度で遺伝子発現動態を検討するシングルセルシークエンス解析を活用します。大規模バイオバンクやコホートとの連携を通じて本邦における関節リウマチ患者由来のオミクス情報基盤を充実し、関節リウマチの病態解明や患者層別化、ゲノム・オミクス情報を活用した個別化医療の社会実装を目指します。

[成果と展望]

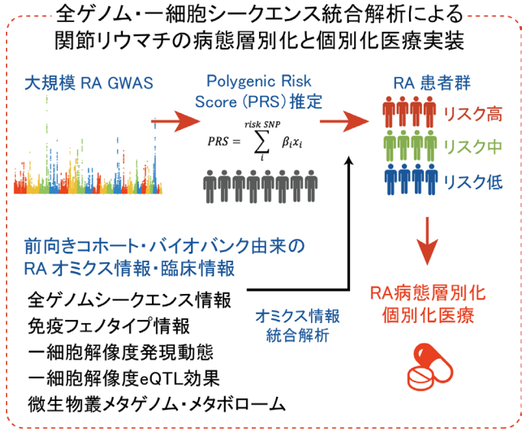
令和５年度の研究活動を通じては下記の研究テーマにおける成果が得られました。
- 免疫フェノタイプ情報を活用した関節リウマチの患者の病態層別化

約 1,000 名の自己免疫疾患の患者を対象に、46 種類の免疫細胞の状態を調べる免疫フェノタイプ解析を実施し、詳細な臨床情報や個人のゲノム情報と統合するオミクス解析を実施し、11 種類の自己免疫疾患が対象となる過去最大規模の解析となりました。

患者群を免疫フェノタイプ情報により分類したところ、主に関節リウマチの免疫フェノタイプに近い患者群と、全身性エリテマトーデスの免疫フェノタイプに近い患者群の二つの患者群に分かれることが明らかになりました。一方、関節リウマチ患者の中にも、全身性エリテマトーデスに近い免疫フェノタイプを有する患者が少数ながら存在することがわかりました。このような患者群について詳細に調べた結果、では特定の免疫細胞の減少や治療反応性の悪さが認められることが明らかとなりました。

さらに、大規模疾患ゲノム解析の結果に基づき個人のゲノム情報から疾患発症リスクを定量化し、免疫フェノタイプとの関わりを検討しました。その結果、関節リウマチに合併する間質性肺疾患の遺伝的背景と樹状細胞の関連が明らかとなりました。

自己免疫疾患の病態や発症には多彩な免疫細胞の働きが複雑に組み合わさり、同じ疾患の患者群の中でも、複数の異なる病態が混在しています。今回の成果は、「どの免疫細胞がどの自己免疫疾患の発症に関わっているのか」、という長年の謎に答える可能性をもつものと期待されます。



目指している成果
- 本邦における関節リウマチの全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
- 一細胞解像度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

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

先天的・後天的ゲノム情報と臨床情報を用いた関節リウマチの層別化基盤の構築

寺尾　知可史
理化学研究所

寺尾知可史[1]、橋本 求[2]、森信 暁雄[3]、五野 貴久[4]、猪狩 勝則[5]
1 理化学研究所、2 大阪公立大学、3 京都大学、4 日本医科大学、5 東京女子医科大学

研究概要

関節リウマチは世界最多の成人免疫性関節炎であり、社会経済的な影響は大きい。
これまでの遺伝的解析は関節リウマチの発症に関わる解析がほとんどであった。また、日本人に特異性の高い遺伝因子も報告されており、日本人に最適化された解析を行うには、日本人データを数多く解析する必要がある。本研究は関節リウマチの発症だけでなく、発症後の進展（重症化や治療反応性など）に関わる因子をも解析すべく、全日本のリウマチコホートのデータを集めて解析し、関連因子を同定し、予測モデルを構築することを目指す。初年度は各コホートのデータ整理とデータ集約化に向けた環境構築、遺伝データの拡張を行った。

[成果と展望]

本研究は 2023 年夏に開始した。本研究では、関西の大学を中心とした ANSWER コホート、京都大学の KURAMA コホート、東京女子医科大学の IORRA コホート、日本医科大学、バイオバンクジャパンのデータを解析する。初年度は各コホートのデータ整理とデータ集約化に向けた環境構築（倫理委員会申請や修正含む）、遺伝データの拡張を行っている。各コホートにおける取得している臨床情報の整理、共通して取れる情報、共通して臨床情報を取れる現実的な体制の構築を行っている。また、新規のゲノムデータの作成のためにアレイタイピングとシーケンスを行っている。

また、先天的多型、後天的多型と関節リウマチとの関係において解析を進めている。日本人において特異性の高い関連多型を同定しており、論文化を進めている。また、後天的多型では、関節リウマチのサブセットとの関連を認めており、論文化を進めている。

関節リウマチの遺伝疫学的研究は、疾患数を大きくするため疾患の有無のラベルだけで解析されることが多かった。この手法は有効ではあるが、発症と進展の関連の強さは多型によるため、進展のデータを最大化したデータセットの構築が望ましく、そのデータセットに多層的なデータを統合することによって、将来的な関節リウマチ発症後の進展様式（副作用の発症、治療反応性など）のモデル化に大きく役立つと考える。



目指している成果

- 日本における大規模コホートを用いた関節リウマチ日本人データの集約と解析
- 関節リウマチにおいて薬剤応答性に関わる因子の同定
- 関節リウマチにおいて合併症の発症に関わる因子の同定
- 先天的・後天的因子を含めた、関節リウマチの薬剤応答性、合併症発症を予測するモデルの開発

患者さんに届けたいこと

関節リウマチの日本人データを最大規模で集め、発症に関わる因子だけでなく、発症後の進展に関わる本態に迫りたいと考えている。本研究で同定を目指す予後や合併症関連因子を遺伝因子と統合することによって、重症化予測や合併症早期発見のモデルが実臨床で使われるようになることが期待される。

ペリオスチン / αVβ3インテグリン経路を標的としたアトピー性皮膚炎の新規治療薬の開発

布村　聡
佐賀大学

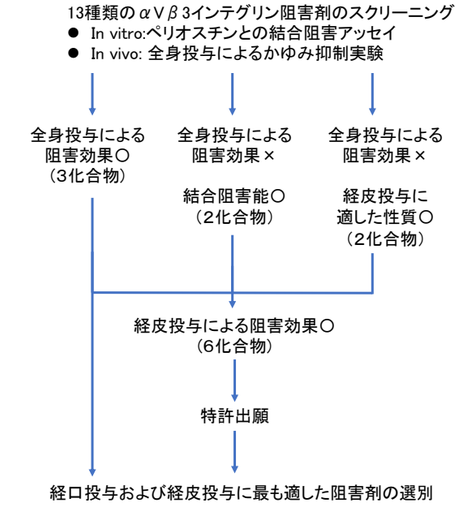
布村聡[1]、南里康弘[1]、本田裕子[1]、杉田和成[1]、川口淳[1]、歌大介[2]
1 佐賀大学、2 富山大学

研究概要

アトピー性皮膚炎（AD）のかゆみや湿疹の病因は複雑であり、既存療法に抵抗性の患者が存在する。このため、新たな治療薬が望まれていた。ペリオスチンはαVβ3インテグリンを介して細胞を活性化するマトリセルラータンパク質である。我々は、αVβ3インテグリン阻害剤により、AD モデルマウスにおけるペリオスチン介在性のかゆみと湿疹が著明に改善されることを見出した。本研究では、ペリオスチンシグナルの阻害を基盤とした新規 AD 治療薬の開発を目的とする。具体的には、① 13 種類の既知αVβ3インテグリン阻害剤から最適な候補物の選別、②第 I 相試験に必要な非臨床試験の推進、③外用剤化の検討と製造法の最適化の検討を実施する。

[成果と展望]

令和 5 年度は、研究計画に沿って in vitro および in vivo の結果から、αVβ3インテグリン阻害剤の全身投与により、AD モデルマウスのかゆみ行動に対する抑制効果を有する候補物を 13 種類の阻害剤の中から 3 つ同定した。また in vitro ではペリオスチンとαVβ3インテグリンとの結合を強く阻害能するにも関わらず、全身投与による抑制効果が認められなかった 2 つのαVβ3インテグリン阻害剤、あるいは経皮投与に適した性質を持つ 2 つのαVβ3インテグリンを選別し、合計で 7 種類の阻害剤の経皮投与による薬効について検討を実施した。その結果、6 つの阻害剤が、経皮投与によるかゆみ行動抑制効果を有することを見出した。既にこれらの阻害剤についての知的財産権を保護するために特許出願を終えている。今後は全身投与による阻害効果を認めた化合物の経口投与による薬物動態を解析し、経口薬となりうる阻害剤の絞り込みを協力企業と連携しながら実施する。経皮投与による阻害効果を認めた阻害剤については、経皮吸収性に優れた化合物の同定を協力企業と連携しながら実施する。さらに経口投与に適した阻害剤と経皮投与に適した阻害剤を選別した後に、①他の AD マウスモデルを用いたかゆみ行動に対する阻害効果の検証、②非臨床 POC の取得に向けた実験の実施を行う予定である。



目指している成果

- 非臨床 POC の取得
- 製薬企業への導出
- 最適な剤形の構築（経口剤あるいは外用剤）
- 安全性の高い阻害剤の選別
- 既存阻害剤の再利用による高額ではない AD 治療薬の開発

患者さんに届けたいこと

本研究により開発される新たな治療薬の提供は、アトピー性皮膚炎患者やそのご家族にとっての大きな福音となる。今もコントロール不良のかゆみや湿疹に苦しんでいる患者の QOL や経済的負担を改善することにより、多くの患者の社会的な活動性や経済面での生産性の促進につなげていきたい。

重症鶏卵アレルギー患者におけるアレルギー低減卵の臨床的安全性の検証

海老澤　元宏

独立行政法人国立病院機構相模原病院

海老澤元宏[1]、堀内浩幸[2]、児玉大介[3]、柳田紀之[1]、佐藤さくら[1]

1 国立病院機構相模原病院、2 国立大学法人広島大学、3 キユーピー株式会社

研究概要

鶏卵アレルギーは最も一般的な食物アレルギーの一つであり、乳幼児期から段階的な食物経口負荷試験を行うことが推奨されています。しかし、一部のお子さんは少量の鶏卵にも反応してしまうため、完全に鶏卵を避ける必要があり、生活の質に影響しています。本研究ではキユーピーと広島大学の共同研究により開発されたオボムコイドを含まないアレルギー低減卵を使用し、重度の鶏卵アレルギーのお子さんに対して安全にアレルギー低減卵を摂取できるかを調査します。相模原病院小児科に通院中の 50 名程度の重症鶏卵アレルギーのお子さんに段階的に食物経口負荷試験を行い、安全性を確認する予定です。

[成果と展望]

キユーピーと広島大学の共同研究によりゲノム編集技術によるアレルギー低減卵（オボムコイドを含まない卵）を産卵する鶏を安定繁殖でき、卵を継続的に取得できる体制をつくりました。タンパク質分析によりオボムコイドが含まれていないことを定期的に確認しています。

相模原病院小児科に通院中の患者さんの血清を用いた事前の検討では加熱処理した本研究の卵白 (オボムコイドを含まない卵白) には反応しないことが分かりました。このため、患者さんが実際に食べても症状が出ない可能性が高いと考えられますが、それを検証するためには食物経口負荷試験で実際に食べてみて、症状が出るかどうかを明らかにする必要があります。

キユーピーはアレルギー低減卵を用いて、加熱処理を行った後、粉末化し、負荷食品を作成しました。相模原病院では倫理委員会で研究開始の許可を得ました。2024 年 3 月から重症の鶏卵アレルギーのお子さんを対象に食物経口負荷試験を行い、アレルギー反応なく安全に摂取できることを確認します。アレルギー低減卵が重症の鶏卵アレルギー児にもアレルギー反応を起こしにくいことが分かれば、鶏卵アレルギーの子供たちが、味はほぼ変わらない卵や加工品を食べられ、食の選択肢が広がり、豊かな食生活を送ることができます。さらに、将来的な卵嫌いを防げる可能性があります。



目指している成果

- アレルギー低減卵（オボムコイドを含まない卵）が重症鶏卵アレルギー児でも症状なく食べられることを確認します。
- オボムコイドを含まない鶏卵製品の実用化を目指します。
- アレルギー低減卵の安定供給体制を構築します。
- 味に慣れることで将来的な卵嫌いを予防します。

患者さんに届けたいこと

オボムコイドを含まない鶏卵製品の実用化により、鶏卵アレルギー児でも味がほぼ変わらない加熱鶏卵や加工品を食べられる未来が実現します。味に慣れることで、将来的な卵嫌いを防げる可能性があります。さらに、鶏卵アレルギーの重症化予防や発症予防など将来的な研究に役立つ可能性があります。

アレルギー病態の多様性の解明と持続可能なデータ駆動型精密医療の実現を目指した、アトピー性皮膚炎を対象とする異分野融合研究

川崎　洋

理化学研究所

川崎洋[1,2]、古関明彦[1]、岡田峰陽[1]、川上英良[1]、岡田随象[1]、天谷雅行[2]、福永興壱[2]

1 理化学研究所、2 慶應義塾大学

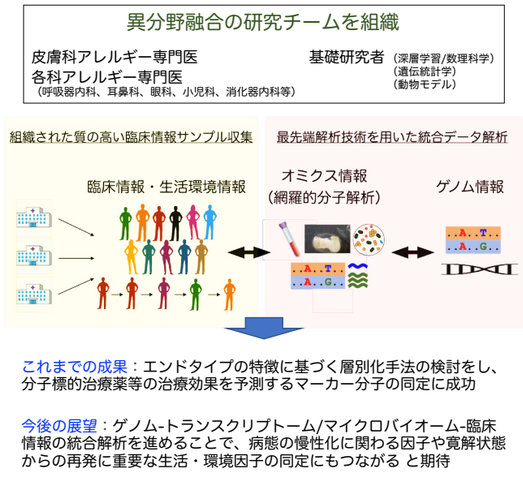
研究概要

アトピー性皮膚炎は多因子疾患であり、遺伝的要因と環境因子等の後天的要因の相互作用の結果として、疾患を発症し疾患の現状態が決まる。患者間、あるいは同一患者内でも症状や病態が変化することが明らかになりつつあり、患者の特徴・状態に応じて治療を最適化する個別化医療の実施が切望されている。本研究では、アトピー性皮膚炎患者のゲノム情報と他の網羅的分子情報、臨床情報等を統合的に解析し、動物モデル研究と融合することで、アトピー性皮膚炎患者の疾患多様性を解明する。そして精密医療を実現するための様々な手法・技術を開発する。また本研究プロトタイプを応用し、アレルギー領域のデータ駆動型研究とそれを活用した医療を持続的に実施するための基盤構築を進める。

[成果と展望]

本研究を実施するためのサンプル･データ収集体制、データ管理・解析基盤の多くは研究チーム内で確立され、共有実装されている。複数の医療機関、診療科間ネットワークを構築し、目的に応じてデザインされた複数の臨床研究・疾患コホート研究を実施して、チーム内で標準化された豊富で質の高い臨床検体・データを収集する。これまでに詳細な臨床情報、生活・環境情報と紐づくヒト全ゲノムシークエンス情報に加え、マイクロバイオーム（皮膚・腸）・トランスクリプトーム（PBMC･皮膚）、血中サイトカイン、皮膚バリア状態、皮膚画像等の、多階層臨床マルチモーダル情報の収集が進行中である。収集されたデータは、研究チームが樹立した MeDIA というデータ統合管理基盤を活用することで、効率的なデータ統合･解析を行うとともに、データシェアリングの推進が期待される。

これまでに、アトピー性皮膚炎患者フェノタイプの違いを分子的に可視化し、エンドタイプの特徴に基づく層別化手法の検討を進めるとともに、臨床マルチモーダルデータの時系列解析から分子標的治療薬等の治療効果を予測するマーカー分子の同定に成功しつつある。今後、ゲノム - トランスクリプトーム / マイクロバイオーム - 臨床情報の統合解析を進めることで、アトピー性皮膚炎病態の多様性理解が進むだけでなく、病態の慢性化に関わる因子や寛解状態からの再発に重要な生活・環境因子の同定にもつながると期待される。



目指している成果

- アトピー性皮膚炎の多様性に至るメカニズムの理解
- アトピー性皮膚炎の層別化と層別化した集団ごとの最適な治療選択手法の開発・治療法の創出
- ゲノム・オミクスデータの統合解析研究とその解析結果をアレルギー診療に応用するための実施基盤構築

患者さんに届けたいこと

本研究はアトピー性皮膚炎を対象に、臨床情報と血液、皮膚等から得られる様々な情報を統合して解析することにより、患者さんごとに治療効果や治療経過を予測し最適な医療を提供するという、データに基づいた新しいアレルギー診療を実施するための手法・基盤開発を目指しています。

Vogt- 小柳 - 原田病予後予測リスクスコア確立と重症化病態解明

園田　康平

九州大学

園田康平[1]、石垣和慶[2]、磯部紀子[1]、八幡信代[1]、秋山雅人[1]、武田篤信[1]、水木信久[3]、蕪城俊克[4]

1 九州大学、2 理化学研究所、3 横浜市立大学、4 自治医科大学

研究概要

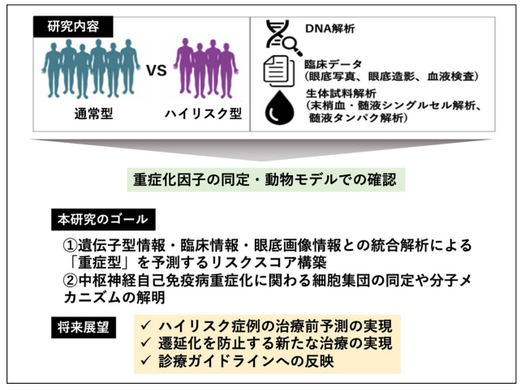
Vogt- 小柳 - 原田病（以下，原田病）はメラノサイトに対する全身自己免疫疾患で、ぶどう膜炎と無菌性髄膜炎の他、難聴、白髪・皮膚白斑など様々な症状を合併し、QOL が著しく低下する。原田病の約 30%を占める「重症型」患者は遷延化に苦しむが、その原因はわからず、病因に即した創薬標的の同定が遅れている。原田病は自己免疫疾患発症関連因子である HLA-DRB1*0405 を持ち、その病態解析は他の自己免疫疾患の重症化予防にもつながる。本研究は、学会主導で原田病患者の遺伝情報・臨床情報を収集、病態に関与する因子を抽出し、その項目により重症化リスクスコアを策定する。さらに中枢神経自己免疫疾患につながる共通重症化因子の同定も目指す。

[成果と展望]

原田病はアジア系人類集団に多く、本邦では年間 2000 人が発症する。原田病の約 30% を占める「重症型」は、眼炎症再燃を繰り返し失明に至るケースも多い。同時に難聴・髄膜炎・皮膚症状など様々な症状を合併し、晩期には QOL の著しい低下が見られる。本提案によって原田病の重症化リスクスコア推定方法が構築されれば、早期から個人に最適な治療を提供することで様々な晩期合併症を軽減させる効果が見込める。さらに原田病重症炎症に関わる因子の同定により、標的因子に対する治療の開発が可能となり、少ない副作用で高い治療効果を得ることが期待できる。

原田病患者は 40 歳前の若年者が多く、視力・聴覚障害により失業や転職を強いられることがある。また「重症型」では治療期間が長期にわたり、慢性的ステロイド・免疫抑制剤投与により骨粗鬆症、糖尿病、腎障害など様々な副作用に長期間苦しんでいる。頻繁通院や高額治療費など、患者の社会的・経済的負担が大きい。余命の長い患者が失明・難聴や社会的ハンデキャップを負うために、社会経済的な損失は大きい。例えば我が国の視覚障害に伴う経済損失額は全体で 8.8 兆円と見積もられており（日本眼科医会研究班報告、2009 年）、視機能を温存することは医療経済の観点から重要である。本提案が形になり、早期治療介入による QOL 改善が実現すれば、社会的・経済的に少なからざるメリットがある。

本研究終了後には、重症型を早期分別する確かな方法を確立し、学会が発行する「ぶどう膜炎診療ガイドライン」に成果を還元する。



目指している成果

- 原田病重症化を予測するリスクスコアを構築
- 原田病重症化の病態に関わる細胞集団や分子メカニズムを同定
- 原田病重症化バイオマーカーや創薬標的の同定
- 学会が発行する「ぶどう膜炎診療ガイドライン」に成果を還元

患者さんに届けたいこと

原田病重症化の病態はよくわかっておらず、その予測は困難です。本研究では血液や脳脊髄液から得られる情報や臨床情報を統合して重症化の予測や最適治療により重症化を未然に防ぎ、重症化による QOL 低下に苦しむ多くの患者さんを救うことを目指します。

ヒトにおける腸－口腔連関として腸内細菌叢が果たす歯周病重症化の免疫学的解明

田中　芳彦

学校法人 福岡学園 福岡歯科大学

田中芳彦[1]、中山二郎[2]、樗木晶子[3]、吉永泰周[1]、永尾潤一[1]、山﨑創[4]

1 福岡歯科大学、2 九州大学、3 福岡看護大学、4 東邦大学

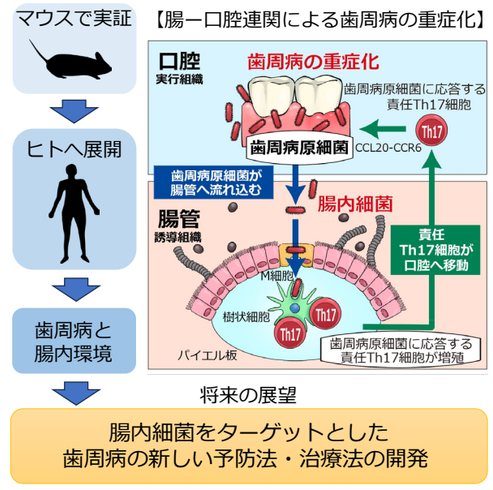
研究概要

歯周病は歯周病原細菌が原因で発症し、歯周病原細菌に応答するヘルパー T 細胞の一種 Th17 細胞を介した免疫応答による病態悪化が注目されているが、その免疫応答から病態悪化に至る機構は十分に解明されていない。我々は、腸での免疫応答が歯周病の発症と重症化を引き起こす仕組みをマウスで解明した。本研究では、ヒトの歯周病の発症と重症化における腸内細菌叢の役割と責任 Th17 細胞の免疫応答の機序の解明を行う。本研究の遂行により、ヒト歯周病患者に向けて腸内細菌叢をターゲットとした歯周病の新しい予防法・治療法の開発を目指す。

[成果と展望]

歯周病は国民の多くが罹患しており、その患者数は約 400 万人と増加傾向の著しい疾患で、まさに国民病ともいえる疾患である。我々は、口から流れ込んだ歯周病原細菌が腸で取り込まれ、腸内細菌の影響を受けて歯周病を増悪化するヘルパー T 細胞 Th17 が腸で活性化していることを見つけた。この責任 Th17 細胞は血液を介して腸から口へ移動して歯周病の発症と重症化を引き起こすことをマウスの実験で解明した。このことから腸内細菌叢を変えることで歯周病の予防法や治療法の開発ができる可能性が期待されている。

本研究をヒトの歯周病の発症と重症化における腸内細菌叢の役割を解析する研究に発展させるため、未治療の重度歯周炎患者と対照の健常者を対象に臨床試験プロトコールに従って歯周治療学的解析、影響要因の解析と腸内細菌叢の解析に着手した。歯周病患者の腸内細菌叢に偏重があるデータを得つつある。また、ヒト腸内細菌の代謝が担う歯周病の病態を明らかにするために、ヒト腸内細菌のメタボロミクス解析を実施している。歯周病の病態に影響する可能性をもつ腸内細菌の代謝産物の検出を行なっており、次世代型高速 DNA シーケンサーと併せて代謝する腸内細菌の解析も進めている。さらに、歯周病患者の腸内細菌を評価するために動物実験に着手しており、研究計画に従って順調に本研究を遂行している。歯周病は根本的な治療法はなく、歯の損失につながるため、新しい視点で腸内細菌叢をターゲットとした歯周病の新しい予防法・治療法の開発を目指す。



目指している成果

- ヒト歯周病における腸内細菌叢の役割の解明
- ヒト腸内細菌叢の再構築や最適化による歯周病の新たな治療法の開発
- ヒト腸内細菌の代謝が担う歯周病の免疫学的機序の解明

患者さんに届けたいこと

歯周病の発症と増悪化に腸内細菌が関わることが動物実験で分かってきました。本研究では歯周病患者さんと健康な歯茎をもつ方の腸内細菌の構成の違いを調べて、歯周病を抑制する腸内細菌や薬を見つけることで新しい予防法や治療法の開発を目指しています。

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]、小林茂樹[1]、下川元継[1]、北原隆志[1]

1 国立大学法人山口大学

研究概要

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

[成果と展望]

(1) リアノジン受容体 (RyR2) 構造安定化 {①薬理的介入：RyR 安定化薬の慢性投与②遺伝的介入：RyR2 遺伝子改変 (RyR2-V3599K ノックイン→カルモジュリン（CaM）が RyR2 に高親和性に結合）} による慢性腎臓病（CKD）の進展抑制を検証

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（片腎摘出）＋ 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、足細胞傷害を抑制した。

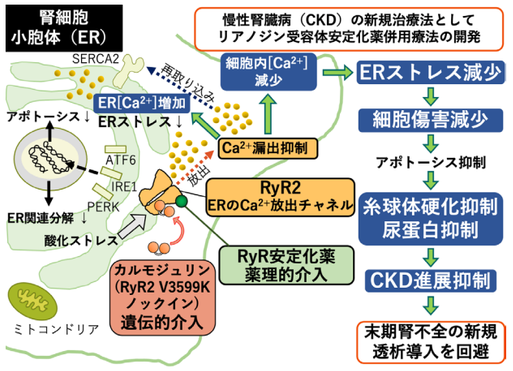
2 つのモデルで、RyR2 構造安定化が CKD の進展を抑制することが示唆された（特許出願中）。

(2) 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。

(3) 臨床研究への展開

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）を終了した。RyR 安定化薬反復投与が CKD 患者の腎機能に与える影響を評価する少数例の臨床試験を 2024 年 2 月から開始する。



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 安定化薬が、慢性腎臓病（CKD）の末期腎不全への進展を抑制し、新規透析導入を回避する→ 1）患者さんに大きな恩恵（ADL・QOL の向上）をもたらす、2）トータルコスト低減にも寄与することで医療経済にも貢献する。

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

甲斐　広文

国立大学法人熊本大学

甲斐広文[1]、首藤剛[1]、Mary Ann Suico[1]、加世田将大[1]、桑水流淳[1]、三宮裕也[1]、堀園潤[1]、小山結実[1]、野津寛大[2]、渡邊博志[1]、徳永裕仁[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、我々が同定した 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。

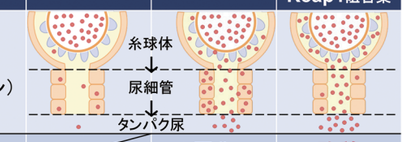
[成果と展望]

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 阻害薬は一過性に糸球体濾過量（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う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。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検討した結果、Nrf2 が発現しない慢性腎臓病モデルマウスでは化合物の効果が認められなくなり、化合物の作用は Nrf2 を介した作用であることが明らかになった。

現在は我々が同定した 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、相乗効果の有無に関する詳細なデータを集積中である。

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
・臨床試験へ向けた準備

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]、菊池寛昭[3]、鈴木健文[1]
1 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学、2 東京医科歯科大学病院 血液浄化療法部、
3 東京医科歯科大学 大学院医学系研究科　茨城県腎臓疾患地域医療学講座

研究概要

慢性腎臓病（CKD）には、原疾患によらない共通現象として間質線維化等の尿細管間質病変があり、線維化は良い治療標的と考えられるが、その機序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いことから、線維化の進展に大きく影響する修飾因子の存在が強く疑われる。そして、その修飾因子が、遺伝性でない一般的な CKD の重症度に対しても強く影響している可能性がある。

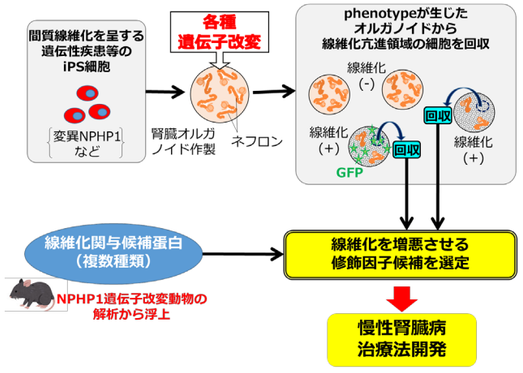
そこで本研究では、ヒト iPS 細胞由来のミニチュア腎臓ともいえる「腎臓オルガノイド」を活用して、CKD の増悪に強く関わる修飾因子を同定し、新規治療法の開発に役立てることを目標とする。

[成果と展望]

本研究では腎臓オルガノイドを修飾因子のスクリーニングに使用すべく、目的の因子を探索するためのスクリーニング系の構築を進めた。そのため、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のレポーター iPS 細胞の作製を行った。また、線維化を容易に起こす腎臓オルガノイドのモデルとして、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、NPHP1 を完全欠損した腎臓オルガノイドを作製した。この「易線維化腎臓オルガノイドモデル」へ線維化刺激を加え、反応を解析するスクリーニングシステムの開発を進めている。また、並行して動物モデルでもいくつかのスクリーニング解析を行った。

これら一連の解析の途上で、NPHP1 との相互作用を受けて線維化を制御する因子の候補がいくつか浮上した。また、その一つとしてエネルギー代謝に関与する分子の中に NPHP1 と結合するものがあることにも着目し、エネルギー代謝の観点から腎臓線維化の増悪が生じるメカニズムの解析を進めている。その結果、エネルギー代謝の異常が腎線維化を増悪させることを示すデータが明らかになりつつある。さらに、このシグナルの構成分子が治療標的にもなり得ると考え、この視点による腎線維化治療のアプローチについても検討を行っている。

これら一連の研究により、CKD の新たな治療法の開発に結び付けることを最終的な目標とする。



目指している成果

・CKD を増悪させる修飾因子の候補絞り込み
・絞り込んだ候補因子が真に CKD の増悪因子として働くかどうかの検証
・最終的な目標としては、同定した修飾因子を標的とした 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

斎藤　亮彦
国立大学法人新潟大学

斎藤亮彦[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・代謝およびシグナリング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な点が多い。

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を目指した。令和 5 年度は、新規メガリン拮抗剤を探索するためのハイスループットスクリーニングを行った。さらに、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、インシリコ解析をおこなった。



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
・メガリン拮抗剤シラスタチンの臨床開発

患者さんに届けたいこと

腎毒性薬剤を含む様々な原因によって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。

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]

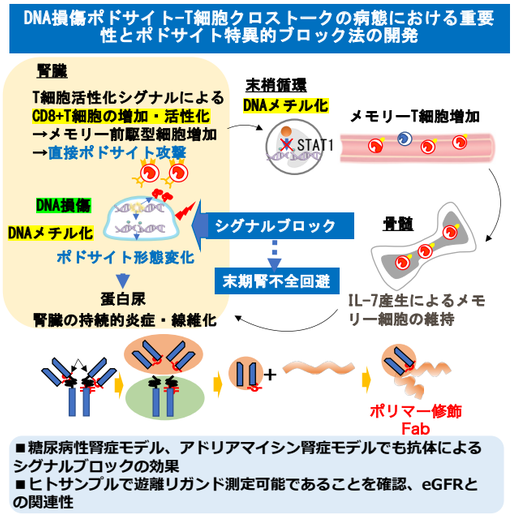
1 学校法人慶應義塾、2 国立大学法人東京工業大学

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・予後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 CD8 T 細胞クラスターを認め、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。抗体投与は、糖尿病性腎症モデル、アドリアマイシン腎症モデルでも効果を認めた。更に免疫抑制や悪性腫瘍関連の副作用を軽減するため、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抗体フラグメントを作成している。また、ヒトサンプルを用いて、血中遊離活性化 T 細胞リガンドが、腎機能と関連しているという予備検討結果を得ており、更に腎臓における活性化 T 細胞 / リガンドの分布、臨床情報との関連性を合わせて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予定である。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。

TRPC3/6 を標的とした難治性かつ進行性腎疾患に対する新規治療薬開発

山本　毅士

大阪大学

猪阪善隆 [1]、森誠之 [2]、永田龍 [1]、坂口怜子 [2]、中村隼 [1]

1 大阪大学、2 産業医科大学

研究概要

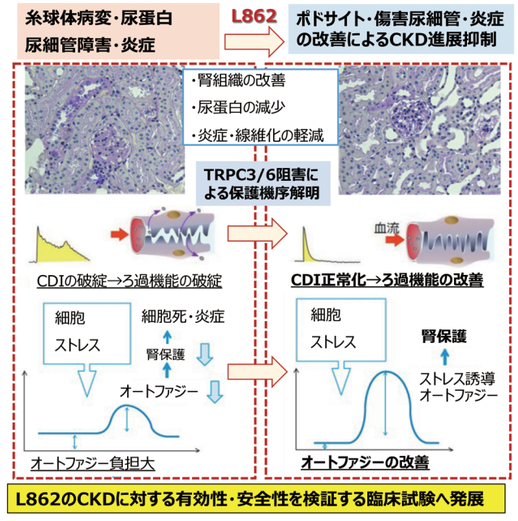
TRP チャネルは脂質膜上に存在する細胞外シグナルを検出するセンサーの役割を果たすカチオンチャネル群である。中でもTRPC3/6チャネルはCa^{2+}やNa^{+}流入を生じる一方、種々の臓器で病態形成に寄与する。近年、糸球体疾患や糖尿病関連腎臓病（DKD）における TRPC6 の病的意義が判明しているが、TRPC を標的とした腎疾患治療薬は十分に検証されていない。L862 は、我々が新たに見出した TRPC3/6 の dual 阻害剤である。本研究では、ネフローゼ症候群、急性腎障害（AKI）、DKD モデル動物を用い、L862 の有効性を検証する。慢性腎臓病（CKD）において、傷害ポドサイトや近位尿細管細胞あるいは炎症細胞での TRPC3/6 過剰活性が持つ病的意義を検討し、L862 の腎保護効果とその機序を確立することを目指す。

[成果と展望]

超高齢化や生活習慣病の長期化を背景とし、CKD・透析導入患者は依然増加し問題となっている。この増加を抑制するには、特に難治性かつ進行性の腎疾患に対する新規治療法の確立が急務である。我々は、近位尿細管のオートファジーに着目し、腎老化・肥満・糖尿病などが腎臓病の病態形成に与える影響を研究してきた。腎老化や肥満では、近位尿細管でミトコンドリア障害、脂肪毒性に対抗すべくオートファジーは活性化しリソソームへ運ばれるリン脂質が増加する。しかし次第にリソソーム機能が障害されリン脂質が蓄積し拡張した不全リソソームが集積し、オートファジーは停滞する。この病態は、AKI に対する脆弱性や DKD 予後不良に共通する要因と考えられる。

一方、我々は、細胞膜上の TRPC6 活性にブレーキをかける、Ca^{2+} 依存的不活性化（Ca^{2+}-dependent inactivation：CDI）と呼ばれる機構を研究し、このブレーキ機構の破綻が巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）の原因であることを明らかにしている。これまでの検討で、TRPC3/6 はポドサイトならびに尿細管に発現し病態に関与することが判明している。

令和 5 年度は、主にネフローゼ症候群モデルを用いて、L862 の尿蛋白抑制効果と分子・細胞レベルの基盤研究を行った。L862 は安定した尿蛋白抑制効果を示した。ポドサイトの Ca^{2+} 流入を阻害し細胞死を抑制した。また DKD モデルへの L862 検証実験も開始した。今後、各腎疾患・腎構成細胞における TRPC3/6 発現および Ca 動態やオートファジーへの影響、線維化といった病態解明を深めながら、L862 の有効性を確立し、企業との連携へ道筋をつける。



目指している成果

- 難治性かつ進行性の腎疾患モデルに対する L862 の有効性の確立
- 尿蛋白抑制（ポドサイトへの直接的な保護作用）と尿細管オートファジー改善に着目した、腎保護効果の機序解明
- 企業との連携

患者さんに届けたいこと

難治性・進行性とされる腎疾患に対して L862 が腎保護効果を発揮することを実証し、多くの慢性腎臓病患者さんやその家族に新たな治療選択肢を提供すること、そして新規透析導入や腎移植を必要とする患者さんを減らすことを目指しています。

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した。

[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。

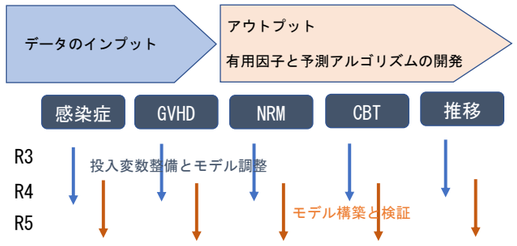
造血細胞移植後の亜急性期の合併症に関して、以下に示します５つのサブ課題を定め、今日の技術である機械学習の手法を用いて、多彩かつ複合的である造血細胞移植後合併症に対する予防法、治療法の最適化に取り組むために、それぞれの課題の専門家に加え、機械学習の統計専門家、がん疫学の専門家、レジストリデータベース専門家を加えたチームにて研究を遂行しました。

- 感染症：同種造血細胞移植後のサイトメガロウイルス再活性化およびその後の非再発死亡への影響を予測するモデルを構築しました。
- 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 発症の予測モデルを畳み込みニューラルネットワークの手法を用いて構築し論文公表しました。
- 移植関連死亡 / 非再発死亡：アンサンブルモデルを利用した同種造血細胞移植後の予後予測モデルを移植後情報を加味して検討しています。
- 臍帯血特異的合併症：臍帯血移植後早期の最大の課題である輸注幹細胞の生着を高精度で予測するモデルを構築しました。
- 推移：造血細胞移植による過剰死亡の過去 20 年の変遷を明らかとし、移植後長期生存が向上していること、疾患によって向上の度合いが異なることを明らかとし論文公表しました。



サンプル数 ＞ 100,000
調査項目数 ＞ 2,000

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



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

目指している成果

機械学習の手法を用い、以下のモデルや基準を構築します。
- サイトメガロウイルス再活性化予測モデル
- 移植片対宿主病の予測因子モデル
- 移植関連死亡の予後予測モデル
- 造血 / 免疫再構築に関する予測のための臍帯血ユニットの選択基準
- 20 年の造血細胞移植成績の分析による生存成績の推移と予測

患者さんに届けたいこと

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

HLA エピトープ多型に基づく臓器移植のテーラーメイド医療開発に資する研究

進藤　岳郎

広島大学

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

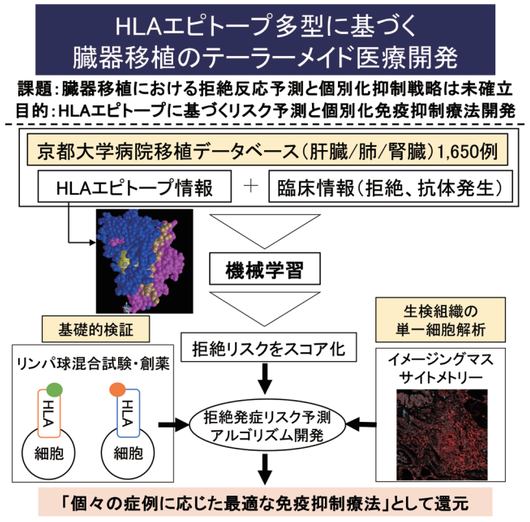
臓器移植後の拒絶反応、特にドナー特異的抗体（donor-specific antibody: DSA）の出現を伴う抗体関連拒絶の病態生理および治療法には未確立の部分が多い。DSA はレシピエントのヒト白血球抗原（histocompatibility leukocyte antigen: HLA）上のエピトープと呼ばれる構造単位に対してドナー免疫細胞が反応した結果として発生する。本研究では臓器横断的移植データベースに基づき以下の研究開発を行っている。①ドナーとレシピエントの間の不適合 HLA エピトープから DSA 発生を予測する式を開発する。②生検標本を用いて DSA の免疫学的機能を明らかにする。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]

京都大学が保有する臓器横断的な移植（肝、肺、腎臓）の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 DSA 発生の相関性を検証した。HLA エピトープ不適合数が多くとも DSA を発生しない例や不適合数が少なくとも DSA を発生した例が存在したことから、DSA 産生リスクは不適合エピトープの絶対数だけでは予測できないと考えた。現在は機械学習を用いて個々の不適合エピトープに着目して 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。よって移植臓器における各 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における単一細胞レベルでの解析を行っている。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データを取得し解析中である。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。

現在は HLA エピトープを新規治療標的とした抗体関連拒絶の新規治療法開発に取り組んでいる。



目指している成果

HLA エピトープに着目した DSA 発生予測アルゴリズムに基づき、拒絶反応や合併症のリスクを正確に予測する。また HLA エピトープに対する免疫反応を選択的に抑制するテーラーメイド型免疫抑制戦略を考案し、創薬開発を行う。両結果に基づき移植症例における臨床試験を計画する。

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、移植における免疫抑制療法の新規開発を行う。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 の向上に貢献する。

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

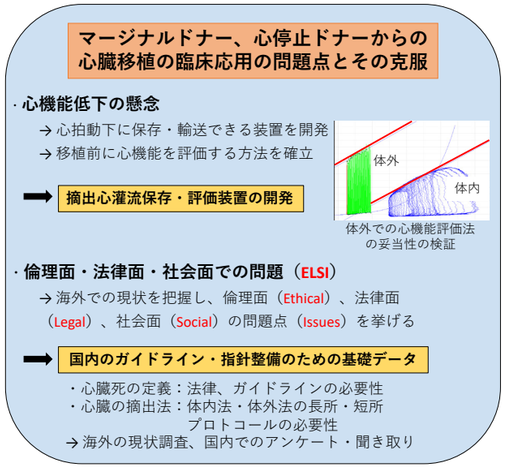
研究概要

国内における心臓移植は臓器移植法の改訂後に増加しているが、待機患者の増加がそれを超えており、心臓移植の待機期間は約 5 年と、現在もドナー不足は深刻な問題である。現在、心臓移植に用いられるのは、脳死ドナーの心臓のみであり、ドナー数の増加のためには、マージナルドナー（心機能が低下している）や心停止ドナー（心停止後に臓器を提供する）から摘出された心臓の移植を実現することが必要である。これらのドナーからの心臓は、常温心筋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、また、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]

今年度は前年度に引き続き、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、装置の改良を行なった。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、心機能が低下する可能性のあ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、心臓移植を受けることのできる患者様が増加する。

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、アメリカを中心に聞き取り調査を行なった。調査内容については、技術的な問題はもとより、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）など多岐にわたった。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で心臓移植に関わっている研究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・解析を行なった。アメリカにおいては、心停止ドナーの取り扱いや、心臓の摘出方法について、未だ議論が多い事が判明したが、初期成績は脳死ドナーと遜色ない結果が示されており、心停止ドナーは今後さらに増加する見込みであった。すでに心停止ドナーから心臓移植を積極的に行なっている海外での ELSI の問題点やその解決法を整理し、今後は国内の学会や患者団体、医療機関と連携しながら、国内の内情に応じた、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基礎資料を提出したい。



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技術や知識の習得と法的・倫理的問題点の整理

患者さんに届けたいこと

ドナー数が増加することで、これまで長期の待機を要し、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げていく。

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]、安田貴彦[5]

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、5 名古屋医療センター

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我が国でも保険適応され、一般診療として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ます。患者さんからサンプルをいただくための研究計画に則り、現在までに約 100 名の患者さんに同意をいただいて、様々なサンプルを収集しつつ解析を行っています。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、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ています。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にも着手しました。引き続きサンプルを収集するとともに、既存のサンプルでデータセットを作成し、血清中の微量なタンパクも定量可能な手法を用いた網羅的解析を行なっています。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、別の患者さんの集団から作成したデータセットを用いて確認する予定です。有用性を確認し、臨床応用することを目指しています。



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 血液内科、2 東京大学医科学研究所、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。一部の症例の経時推移を見ていたが、症例が蓄積されたため、CAR の残存と臨床経過の情報のすり合わせを行っている。
2. CAR-T 細胞の機能解析について：CAR-T 細胞の細胞膜にびまん性に分布する CAR が腫瘍抗原認識後、速やかに 1 点へと濃縮する現象を分子イメージングフローサイトメトリーを用いて検出する測定系を構築した（図 1, 2）。次に 9 人の健常者由来の CD19 標的 CAR-T 細胞を用いて、抗原刺激誘導性の CAR 濃縮と腫瘍細胞障害度との相関を解析したところ、CD8 陽性 CAR-T 細胞のうち 1 点への CAR 濃縮を認めた割合は、腫瘍細胞障害度と極めて高度な相関を認めた。
3. 急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫の微小残存病変（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。

（展望）CAR-T 細胞の機能解析については、今後は、製剤や症例における末梢血での解析を行っていく予定である。また CAR の残存と、MRD 測定については、症例を蓄積し、解析中であり、すべての解析結果のすり合わせが出来る症例を増やしているところである。

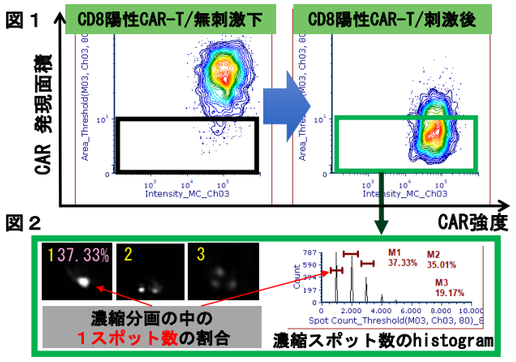


図 1 は、CAR-T 細胞に発現する CAR と CD8 を分子イメージングサイトメトリーで測定し、CD8 陽性 CAR-T 細胞の CAR の発現面積と蛍光強度を等高線プロットで展開した図である。腫瘍抗原（CD19 抗原）刺激により CAR の蛍光強度は変化せず面積が縮小することが明らかになった。図 2 は、刺激により CAR の発現面積が低下した CD8 陽性 CAR-T 細胞における CAR の局在を示している。図のように刺激により CAR は幾つかのスポットに濃縮し、そのスポット数はヒストグラムで定量化できた。このように、腫瘍抗原を認識した CAR-T 細胞に速やかに生ずる CAR 濃縮の現象を定量的に測定することが本研究によって初めて可能となった。

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が、患者さん個々の病態に応じて検討出来るようになることを目指しています。CART 細胞を作成する際に、より病気と闘う力のある CART 細胞を作るために、前もって T 細胞の機能から予測できる事を目指しています。

ドナー肺の ex vivo 長時間機能温存灌流法

迫田　大輔
産業技術総合研究所

迫田大輔[1]、新井川弘道[2]、長岡英気[3]
1 産業技術総合研究所、2 東北大学、3 東京医科歯科大学

研究概要

近年欧米の肺移植医療において、体外肺灌流 (Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP) が活用されている。EVLP は摘出したドナー肺の保存時間延長や、移植可能な肺機能を有しているかを評価するために用いられ、時間的制約や機能的に疑問が残るために、移植に至らず破棄されてしまっていたドナー肺を移植へつなぐことに貢献している。しかし現状の臨床 EVLP は約 4 時間の灌流にとどまっている。現状の EVLP では、長時間灌流に伴い肺水腫が進行し、肺機能が悪化する傾向にある。本研究では灌流中の肺水腫進行をリアルタイムにモニタリングし、肺水腫を抑制しながら灌流可能な独自の EVLP システムを開発し、世界的に未踏である 24 時間以上の安定した EVLP 技術の開発達成を目標としている。

[成果と展望]

欧米で臨床実用化されている EVLP をベースとした灌流システムを開発した。開発システムは、肺動脈圧、肺静脈圧、肺灌流量を自動制御でコントロールし灌流することができる。肺は他の臓器と比較して血管抵抗が非常に少ないため、肺循環は重力（静水圧）の影響を強く受け、肺背面で灌流過剰による肺水腫が進行する。開発システムは肺背面の近赤外光イメージングシステムを備え、肺水腫進行度をリアルタイムに観察することができる。また、EVLP 中の肺重量測定が可能であり、肺水腫進行の伴う肺水腫増量を定量的かつリアルタイムにモニタリング可能である。開発システムを用いて、ブタを用いた 24 時間の EVLP 実験系を確立した。現状の欧米の臨床 EVLP プロトコルをコントロール群として 24 時間灌流を行い、肺水腫の進行を確認した。コントロール群における 24 時間 EVLP 後の肺機能は、気道内圧の増加、気道浮腫液、ガス交換能の低下から移植不可であると評価された。

システム開発に加え、肺水腫制御灌流法アルゴリズムを開発した。本手法は生理学における浮腫理論、開発システムによる灌流データに基づき、肺水腫を最小にしながら灌流する最適条件を自動的に計算しながら灌流することが可能である。今後、本手法のよる灌流群がコントロール群と比較して肺水腫の抑制によって、移植可能レベルで肺機能保存が達成されていることを示す。

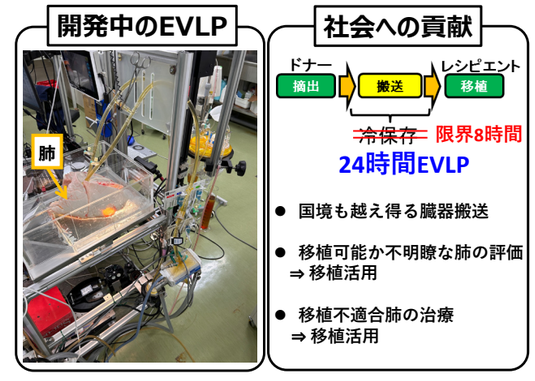


図 開発した体外肺灌流システム（Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP）

目指している成果

・体外肺灌流システムの開発
・24 時間体外肺灌流前臨床試験
・肺水腫非侵襲連続モニタリング法の開発
・肺水腫抑制技術の開発

患者さんに届けたいこと

本研究は移植可能か疑問が残るマージナルドナー肺を ex vivo で評価し安全に移植につなげる技術の開発です。将来展望として、移植適用外肺の治療の可能性、国内のドナー肺は勿論のこと、国境も越え得るドナー肺の長距離搬送等、我が国の深刻なドナー不足解決に貢献したいという想いで研究しております。

ケモテクノロジーによる移植後 GVHD の制御とアロ抗原特異的 T 細胞輸注による選択的 GVL 効果の誘導研究

赤塚　美樹

名古屋大学

赤塚美樹 [1]、平松寛明 [1]、高橋義行 [1]

1 名古屋大学

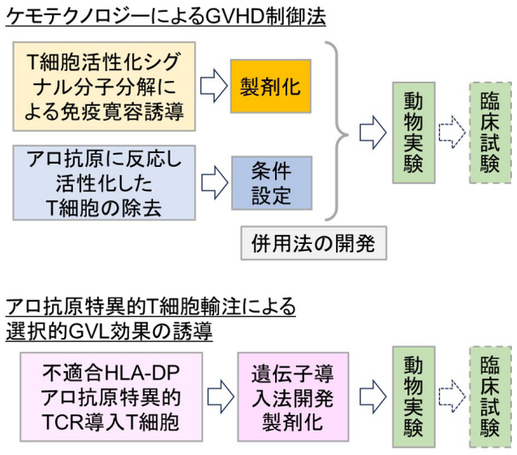
研究概要

同種造血細胞移植は難治性造血器腫瘍に対し根治しうる治療として開発された。しかし免疫細胞にとって他人の組織は非自己であり、同種造血細胞移植後には拒絶反応が発生する。ドナー T 細胞は患者に移植片対宿主病（GVHD）を惹起し、重篤化することも少なくない。これまで開発された免疫抑制剤により GVHD の軽減とともに生存率は大きく改善したが、HLA 型不適合の場合は依然として GVHD の重篤化が問題となる。本研究では免疫寛容を得やすい環境を作るために、T 細胞の活性化に必須なシグナルを伝える分子をタンパクレベルで分解できる新規薬剤の開発を目標とする。小型抗体分子やリガンド分子を組み合わせることで、標的とする分子を分解経路に誘導できるよう改良を進めている。

[成果と展望]

T 細胞表面の活性化シグナル受容体を細胞質内に誘導して分解に導くことができる細胞表面分子をスクリーニングした。E3 ユビキチンリガーゼ関連分子が候補となったが、その多くは細胞質内ないしは細胞膜内側に発現していたため期待した機能が得られなかった。次いでリガンドの結合により細胞内に取り込まれ、リガンドのみが分解されるような細胞表面受容体について検討した結果、T 細胞で高発現するサイトカイン受容体の 1 つがそのような動態を示すことが分かり、リガンドと活性化シグナル受容体特異的抗体を 1 本鎖化し、目的とした活性化シグナル受容体を効率良くダウンレギュレーションできるように分子改変を行っている。さらに活性化シグナルの阻害だけでは完全な GVHD のコントロールは不可能であるため、GVHD を惹起するドナー T 細胞のみにアポトーシスを誘導できるような既存医薬品のスクリーニングを実施した。現在候補薬剤について、活性化シグナル阻害との相乗効果を得られるような投与順序の同定を行っている。

次いで移植患者の造血器腫瘍が再燃した際に、患者のみが有する HLA-DP 型に特異的な T 細胞受容体を遺伝子導入した T 細胞を開発した。これまでに DPB1*02:01, DPB1*04:02, および DPB1*09:01 型 HLA 分子を認識する T 細胞クローンを樹立し、それぞれについて遺伝子改変 T 細胞を作成し、HLA 型依存性に患者白血病細胞を傷害することを確認し報告した。



目指している成果

・新規のより効果的な GVHD 予防法（併用薬剤）の開発
・遺伝子改変 T 細胞による移植後の造血器腫瘍の再発の予防や治療
・上記治療法の臨床試験への道筋の確立

患者さんに届けたいこと

重症 GVHD の発症を効果的に予防したり、適切に制御することで、同種造血細胞移植の生存率や生活の質を向上させることができるような、新たな免疫抑制法を開発し臨床現場に還元することを目指しています。

改良型制御性 T 細胞による GVL 効果を温存したGVHD 制御法の開発

坂口　志文

国立大学法人大阪大学

坂口志文 [1]、川上竜司 [2]

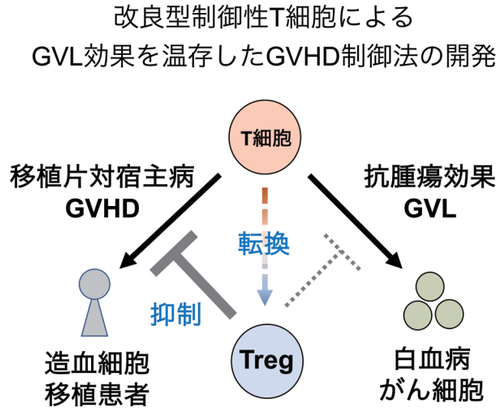
1 大阪大学免疫学フロンティア研究センター、2 京都大学医生物学研究所

研究概要

本研究では、血液腫瘍等の重要な治療法の 1 つである造血幹細胞移植において、副反応や再発リスクを軽減する新しい治療法開発を目指す。我々の研究グループは、ドナー T 細胞から免疫抑制に特化した高品質の制御性 T 細胞を効率的に作成する方法を発見し、この研究成果を応用した細胞製剤を開発した。これを造血細胞移植時に投与することで、高い抗腫瘍効果 (GVL 効果)、効果的な移植片対宿主病（GVHD) 予防と免疫抑制剤の減量を可能とする革新的な治療法の創生が期待できる。本研究プロジェクトにより非臨床エビデンスを構築し、3 年以内の臨床試験開始を目指す。

[成果と展望]

今年度は、マウスモデルにおける Treg・T 細胞共移植による血液がん治療と GVHD 予防の証明を目指した。マウスアロ骨髄移植に、B 細胞リンパ腫細胞株 A20 を同時投与することでリンパ腫が再発するモデルを作成した。さらに、レンチウイルスベクター遺伝子改変によりルシフェラーゼと ZsGreen 蛍光色素を安定発現する A20 細胞を作成し、体内の腫瘍細胞動態をマウス生体内で 2 ヶ月にわたり追跡できるシステムを開発した。ここに、リンパ腫再発防止を目的にマウス脾臓由来 T 細胞を投与すると、マウスは GVHD により投与後早期に死亡したが、Treg を共移入することで GVHD 症状が抑制され、ほぼすべてのマウスが生存した。このときリンパ腫細胞の再発は認めず、フローサイトメトリー解析による 2 次リンパ組織の解析により、T 細胞性免疫によってリンパ腫細胞が体内から根絶されていることを全てのマウスで確認できた。またマウスの血清サイトカインの解析により、投与後 1 週間程度で発生する急性 GVHD 症状のうち、Treg が IL-6 や TNF-alpha 等の炎症性サイトカイン上昇（サイトカインストーム）を顕著に軽減させることがわかった。これらの結果から、血液がん根治治療と急性 GVHD 予防における Treg-T 細胞共移植療法の有効性が証明され、腫瘍排除 vs 免疫抑制という従来トレードオフ関係にあると考えられてきた病態を同時にコントロール可能とする画期的な細胞療法となる可能性が示された。



制御性T細胞(Treg)による特異的な免疫抑制機能による
血液がん再発抑制と、免疫抑制剤フリーの造血細胞移植治療

目指している成果

血液腫瘍患者への Allo-SCT 治療において、アフェレーシス血球と S/F-iTreg の共移植により高い抗腫瘍効果と自己免疫寛容誘導が両立可能であることを証明し、臨床試験に向けた、投与細胞・治療レジメン等のプロトコル策定根拠となる必要な非臨床エビデンスの構築完了を目指す。

患者さんに届けたいこと

S/F-iTreg による細胞治療は、移植片対宿主病のリスクを抑えながら長期的な免疫寛容と免疫系再構築を実現できる画期的な造血細胞移植治療法になりうる。血液がんの再発リスクを大幅に抑えながらも、免疫抑制剤の投与を減らして生活の質を向上できるような医療の提供を目指したい。