

AMED 2024年度

成育疾患領域2事業合同成果報告



BIRTHDAY

成育疾患克服等総合研究事業



女性の健康の包括的支援
実用化研究事業



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

ゲノム・データ基盤事業部 医療技術研究開発課

創薬事業部 医薬品研究開発課

疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課

AMED 2024年度 成育疾患領域 2 事業合同成果報告



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

2

[成育疾患克服等総合研究事業]

和田 和子／飯島 一誠／金山 尚裕／滝田 順子／松原 洋一／吉村 泰典

[女性の健康の包括的支援実用化研究事業]

武谷 雄二／緒方 勤／小松 浩子／澤田 典絵／高橋 孝雄／高松 潔

[成育疾患克服等総合研究事業]

6

2022年度終了課題

- 但馬 剛 新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立
西谷 正太 被虐待児の脳・エピゲノムに刻まれた傷跡解析による子ども虐待予防・介入法開発
福原 慎一郎 精巣内クレアチンの病態意義解明に基づく非侵襲的な精巣内造精能画像評価法と精巣内精子採取術ナビゲーションシステムの開発

2023年度終了課題

- 岡 明 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究
井口 晶裕 リツキシマブを用いたT-cell Receptor $\alpha\beta$ +T細胞及びB細胞除去による造血細胞移植法に関する医師主導治験のプロトコル作成を行う研究
野津 寛大 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群早期再発例の長期寛解導入を目指したリツキシマブ療法開発研究
横川 直人 ヒドロキシクロロキンを用いた自己免疫性先天性心ブロックの再発予防(J-PATCH II)
武内 俊樹 新生児集中治療室における精緻・迅速な遺伝子診断に関する研究開発
有森 直子 周産期にある家族の価値観を尊重した多職種連携一共有意思決定支援に基づく支援アルゴリズムと実装をめざしたフローチャートの開発
永光 信一郎 ICTと医療・健康・生活情報を活用した「次世代型子ども医療支援システム」の構築に関する研究
大須賀 穰 卵子活性化・タイムラプス・ERAの有効性・安全性検証による生殖補助医療のエビデンス創出
栗山 進一 「出生コホート連携に基づく胎児期から乳幼児期の環境と母児の予後との関連に関する研究」
小林 徹 周産期・小児領域における高品質臨床研究推進のための臨床研究コンソーシアム

[女性の健康の包括的支援実用化研究事業]

19

2022年度終了課題

- 宮里 実 骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
野口 暉夫 性差を加味した冠動脈疾患AI診断システムに関する研究開発

2023年度終了課題

- 林 邦彦 女性ホルモンの影響による疾病の予防・治療に資するライフコース研究
大須賀 穰 ライフステージに応じた子宮内膜症の予防・治療のためのエビデンスの創出
木口 倫一 女性特有の慢性疼痛緩和を目指した痛みの性差形成機構の解明
高橋 潤 非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能の性差に関する研究開発

支援課題一覧

25

成育疾患克服等総合研究事業 PS/PO 紹介



プログラムスーパーバイザー・
成育疾患領域コーディネーター

和田 和子

大阪母子医療センター 副院長

プロフィール

1987年 3月 大阪大学医学部卒業
1987年 4月 大阪大学医学部附属病院小児科 研修医
1988年 1月 淀川キリスト教病院小児科
1990年 4月 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科
1995年 7月 Habor UCLA リサーチフェロー
1997年 7月 大阪大学医学部小児科 助手
2009年 4月 大阪大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 講師
2017年 3月 大阪母子医療センター新生児科 主任部長
2024年 4月 大阪母子医療センター 副院長

プログラムオフィサー
飯島 一誠

兵庫県立こども病院
院長



プロフィール

1982年 3月 神戸大学医学部医学科卒業
1982年 4月 神戸大学医学部小児科入局
1989年 4月 米国ニューヨーク州立大学腎臓内科留学
1991年11月 神戸大学医学部附属病院小児科 助手
2002年 3月 神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座
小児科学 講師
2002年 4月 国立成育医療センター腎臓科 医長
2008年 4月 神戸大学大学院医学研究科内科系講座
小児科学分野こども発育学部門 特命教授
2011年11月 神戸大学大学院医学研究科内科系講座
小児科学分野 教授
2013年 4月 神戸大学大学院医学研究科 副研究科長・
医科学専攻長
2016年 4月 神戸大学教育研究評議会 評議員
2021年 4月 兵庫県立こども病院 院長

プログラムオフィサー
金山 尚裕

浜松医科大学 名誉教授
静岡医療科学専門学校
学校長



プロフィール

1980年 3月 浜松医科大学医学部医学科卒業
1988年 3月 浜松医科大学大学院医学研究科卒業
1988年 4月 浜松医科大学医学部附属病院 助手
1988年 5月 ミュンヘン工科大学産婦人科留学
1994年 6月 浜松医科大学産婦人科 講師
1999年11月 浜松医科大学産婦人科 教授
2016年 4月 浜松医科大学 理事・副学長
2018年 4月 浜松医科大学医学部附属病院 病院長
2020年 4月 浜松医科大学 名誉教授
2020年 4月 静岡医療科学専門学校 学校長



BIRTHDAY

成育疾患克服等総合研究事業

プログラムオフィサー

滝田 順子

京都大学大学院
医学研究科発達小児科学
教授



プロフィール

1991年 3月 日本医科大学医学部医学科卒業
1991年 6月 東京大学医学部附属病院小児科 医員（研修医）
1992年 4月 焼津市立総合病院小児科 医員
1993年 4月 国立がんセンター研究所生物学部
リサーチレジデント
1996年 4月 東京都立駒込病院小児科 医員
2000年 4月 東京大学医学部附属病院小児科 医員
2002年10月 東京大学医学部附属病院小児科 助手
2005年10月 東京大学医学部附属病院無菌治療部 講師
2013年 6月 東京大学大学院医学系研究科小児科 准教授
2018年 7月 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授

プログラムオフィサー

松原 洋一

東北大学名誉教授
国立成育医療研究センター
シニアフェロー
クリフム出生前診断クリニック
副院長



プロフィール

1979年 3月 東北大学医学部卒業
1979年 5月 神奈川県立こども医療センター ジュニアレジデント
1981年 4月 東北大学医学部附属病院 医員
1982年 5月 ニューヨーク州立発達障害基礎研究所 研究員
1984年 5月 イェール大学医学部 研究員（人類遺伝学部門）
1988年 1月 東北大学医学部 助手（病態代謝学講座）
1989年 1月 同上 助教授
2000年 9月 東北大学大学院医学系研究科
教授（遺伝病学分野）
2013年 4月 国立成育医療研究センター
研究所長／東北大学 名誉教授
2018年 4月 同上 理事／研究所長
2024年 4月 同上 シニアフェロー
クリフム出生前診断クリニック 副院長
かずさ DNA 研究所 特別客員研究員

プログラムオフィサー

吉村 泰典

福島県立医科大学 副学長
慶應義塾大学 名誉教授
一般社団法人吉村やすのり生命
の環境研究所 代表理事



プロフィール

1975年 3月 慶應義塾大学医学部卒業
1975年 4月 慶應義塾大学医学部産婦人科
1983年 8月 米国ペンシルバニア病院 リサーチフェロー
1984年 9月 米国ジョンズホプキンス大学 インストラクター
1986年 9月 藤田保健衛生大学産婦人科 講師
1990年 6月 杏林大学医学部産婦人科 助教授
1995年11月 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授
2012年 9月 一般社団法人吉村やすのり生命の環境研究所
代表理事
2013年 3月 内閣官房参与（少子化対策・子育て支援担当）
（2020年9月まで）
2014年 4月 慶應義塾大学 名誉教授
2014年 4月 新百合ヶ丘総合病院 名誉院長
2015年 7月 福島県立医科大学 副学長



BIRTHDAY

成育疾患克服等総合研究事業

女性の健康の包括的支援実用化研究事業 PS/PO 紹介



プログラムスーパーバイザー

武谷 雄二

医療法人社団レニア会 理事長

プロフィール

1973年 3月	東京大学医学部医学科卒業
1976年 8月	東京厚生年金病院
1978年 2月	東京大学医学部附属病院 助手
1980年12月	米国NIH 留学
1982年12月	東京大学医学部附属病院 助手
1985年 7月	東京大学医学部 講師
1986年11月	東京大学医学部産科婦人科学教室 助教授
1992年 4月	東京大学医学部産科婦人科学教室 主任教授
1999年～2001年	東京大学医学部附属病院 病院長
2007年 4月	東京大学医学部附属病院 病院長（併任） 日本産科婦人科学会 初代理事長 東京大学医学部 名誉教授 独立行政法人労働者健康福祉機構 理事長（2016年3月まで）
2012年 4月	医療法人社団レニア会 理事
2012年 6月	医療法人社団レニア会 理事長に就任
2016年 4月	

プログラムオフィサー

緒方 勤

浜松市医療公社浜松医療
センター 常務理事・院長補佐
浜松医科大学
特命研究教授・特定教授



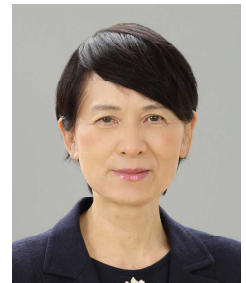
プロフィール

1981年 8月	慶應義塾大学医学部卒業
1981年11月	慶應義塾大学医学部小児科 研修医
1983年 8月	総合太田病院小児科NICU 医師・医長
1989年10月	英国王立癌研究所、ヒト分子遺伝学部門 研究員
1992年 9月	東京電力病院小児科 科長
2002年 9月	国立成育医療センター小児思春期発育研究部 部長
2010年 4月	国立成育医療研究センター分子内分泌研究部 部長
2011年 5月	浜松医科大学小児科学講座 教授
2021年 4月	浜松市医療公社浜松医療センター 常務理事・ 院長補佐 浜松医科大学特命研究 教授・特定教授

プログラムオフィサー

小松 浩子

近畿大学医学部・
病院運営本部
看護学部設置準備室 教授



プロフィール

1978年 3月	徳島大学教育学部卒業
1978年 4月	淀川キリスト教病院 看護師
1982年 4月	聖路加看護大学 助手
1984年 4月	聖路加看護大学 講師
1988年 4月	聖路加看護大学 助教授
1993年 3月	聖路加看護大学大学院看護学研究科博士課程修了 博士（看護学）
1994年 4月	聖路加看護大学 教授
2010年 4月	慶應義塾大学看護医療学部 教授 および 大学院健康マネジメント研究科 教授
2015年10月	慶應義塾大学看護医療学部 学部長（2019年9月まで）
2017年 4月	聖路加国際大学 名誉教授
2020年 4月	日本赤十字九州国際看護大学 学長
2020年 4月	慶應義塾大学 名誉教授
2024年 4月	近畿大学医学部・病院運営本部看護学部設置準備室 教授



女性の健康の包括的支援
実用化研究事業

プログラムオフィサー
澤田 典絵

国立がん研究センター
がん対策研究所
コホート研究部 部長



プロフィール

1999年 3月 札幌医科大学医学部卒業
2005年 3月 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻博士課程修了
2005年 4月 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部 リサーチレジデント
2006年 4月 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究部 研究員
2012年11月 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究部 室長
2016年 1月 国立がん研究センター社会と健康研究センター疫学研究部 室長
2021年 9月 国立がん研究センターがん対策研究所コホート研究部 室長
2023年 6月 現職 国立がん研究センターがん対策研究所コホート研究部 部長

プログラムオフィサー
高橋 孝雄

新百合ヶ丘総合病院
発達神経学 センター長



プロフィール

1982年 3月 慶應義塾大学医学部卒業
1988年 9月 慶應義塾大学医学部小児科 助手
1988年 9月 米国ハーバード大学
マサチューセッツ総合病院小児神経科
1992年 6月 ハーバード大学医学部
Instructor in Neurology
1994年 8月 慶應義塾大学小児科 助手
1996年10月 慶應義塾大学小児科 専任講師
1999年 4月 慶應義塾大学小児科 助教授
2002年 4月 慶應義塾大学小児科 教授
2007年10月 慶應義塾大学病院 副病院長
(医療安全対策室長)
2015年10月 慶應義塾大学 医学部長補佐
(研究倫理、危機管理担当)
2023年 4月 新百合ヶ丘総合病院 発達神経学 センター長、
名誉病院長
慶應義塾大学 名誉教授

プログラムオフィサー
高松 潔

つくばみらい遠藤レディース
クリニック 顧問



プロフィール

1986年 3月 慶應義塾大学医学部卒業
1986年 5月 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室入局
1992年 7月 ドイツ国バーリングベルケ社リサーチラボラトリー留学
1993年10月 済生会神奈川県病院産婦人科 医員
1995年 4月 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 診療医長
2000年 5月 東京女子医科大学産婦人科学教室 講師
2002年 4月 国立成育医療センター第二専門診療部 婦人科医長
2004年 4月 東京歯科大学市川総合病院産婦人科 講師
2007年 4月 東京歯科大学市川総合病院産婦人科 教授
2008年 4月 慶應義塾大学医学部 客員教授 (産婦人科学)
兼任 (2024年3月まで)
2019年 4月 和洋女子大学客員教授 兼任 (2024年3月まで)
2024年 4月 つくばみらい遠藤レディースクリニック 顧問
2024年 4月 東京歯科大学 客員教授 兼任
2024年 4月 杏林大学 客員教授 兼任



女性の健康の包括的支援
実用化研究事業

新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立

但馬 剛

国立成育医療研究センター

但馬 剛¹、松原 洋一¹、奥山 虎之¹、小須賀 基通¹、内山 徹¹、中村 浩幸¹、山口 清次²、小林 弘典²、重松 陽介³、笹井 英雄⁴、下澤 伸行⁴、中村 公俊⁵、今井 耕輔⁶、遠藤 明史⁶、篠原 正和⁷、齋藤 加代子⁸、小林 正久⁹、川目 裕⁹、佐村 修⁹、成田 綾¹⁰、田島 敏広¹¹、齋藤 昭彦¹²、伊藤 哲哉¹³、乾 あやの¹⁴、大浦 敏博¹⁵、福田 敬¹⁶、此村 恵子¹⁶、星野 絵里¹⁷、福士 勝¹⁸、花井 潤師¹⁹、石毛 信之²⁰

1 国立成育医療研究センター、2 島根大学、3 福井大学、4 東海国立大学機構 岐阜大学、5 熊本大学、6 東京医科歯科大学、7 神戸大学、8 東京女子医科大学、9 東京慈恵会医科大学、10 鳥取大学、11 自治医科大学、12 新潟大学、13 藤田医科大学、14 恩賜財団済生会支部 神奈川済生会 横浜市東部病院、15 仙台市立病院、16 国立保健医療科学院、17 立命館大学、18 株式会社札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー、19 北海道薬剤師会 公衆衛生検査センター、20 東京都予防医学協会

研究概要

フェニルケトン尿症等を対象に始まった新生児マススクリーニングは、治療技術の進歩を受けて新たな領域の疾患へ急速に拡大しているが、我が国では新規疾患マススクリーニングの公的事業化に関する制度は明示されていない。近年は自費検査として実施する自治体が増加してきており、出生地域による不平等が生じていることから、公的対象疾患を選定するための評価基準案を取りまとめた。

公的母子保健事業としての新生児マススクリーニングの対象疾患を選定する基準の策定に当たって、population-based screening 決定のための基準に関する英語文献の体系的レビューを行い、その結果を基に、大項目5、中項目15の下に個々の小項目50を置く原案を作成した。

大項目1. 疾患の疫学・自然歴が明らかである>中項目4>小項目14
大項目2. 検査方法が確立している>中項目6 >小項目18
大項目3. 治療方法が確立している>中項目3 >小項目9
大項目4. 継続的な診療体制が整っている>中項目2 >小項目6
大項目5. 診断や治療にかかる費用に対して見合った治療効果が得られる>中項目なし>小項目3

この原案について、医療系学会・団体、患者家族会、医療系学生、自治体母子保健所管部門等を対象に、階層分析法の手法である、同一階層内各項目同士の「一対比較」のウェブアンケートを実施した。大・中項目の一対比較まで完遂した143名分の回答の集計結果に基づいて各評価項目を重み付けし、班員による議論を経て各小項目の配点を決定し（最高得点620、最低得点114）、本研究開発課題の最終成果物（付表）とした。

2023年度からは本研究開発の後続課題として、こども家庭科学研究費補助金を得て「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」が採択されており、上記の評価基準を充足するよう、候補疾患ごとに現状調査と体制整備に取り組んでいる。

新生児マススクリーニング対象疾患選定用の配点付き評価項目リスト

大項目	中項目	小項目	得点
疾患の疫学・自然歴が明らかである	疾患の発生頻度が大きいこと	1/20,000以上	10
		1/100,000以上/1/200,000未満	5
		1/100,000以上/1/500,000未満	5
		1/200,000以上/1/1,000,000未満	5
	生後48時間以内の異常な症状の発症がないこと	発症しない	10
		100%未満	5
		50%未満	5
		75%以上/100%未満	5
		発症時期が不明である	5
		自然発症が稀である	5
検査方法が確立していること	迅速で特異的な検査法があること	迅速で特異的な検査法がある	10
		迅速で特異的な検査法がある	10
		迅速で特異的な検査法がある	10
		迅速で特異的な検査法がある	10
	血液から尿での検出が可能であること	血液から尿での検出が可能である	10
		血液から尿での検出が可能である	10
		血液から尿での検出が可能である	10
		血液から尿での検出が可能である	10
	一度に大量の検体を検査することができること	一度に大量の検体を検査することができる	10
		一度に大量の検体を検査することができる	10
治療方法が確立していること	治療法が確立していること	治療法が確立している	10
		治療法が確立している	10
		治療法が確立している	10
		治療法が確立している	10
	検査の結果を待たれるまでの時間が短いこと	検査の結果を待たれるまでの時間が短い	10
		検査の結果を待たれるまでの時間が短い	10
		検査の結果を待たれるまでの時間が短い	10
		検査の結果を待たれるまでの時間が短い	10
	一定の検査で取り返せる疾患の数が多いこと	一定の検査で取り返せる疾患の数が多い	10
		一定の検査で取り返せる疾患の数が多い	10
診断方法が確立していること	診断がオンラインで実施されていること	診断がオンラインで実施されている	10
		診断がオンラインで実施されている	10
		診断がオンラインで実施されている	10
		診断がオンラインで実施されている	10
	対象疾患に対して医療従事者が受けられること	対象疾患に対して医療従事者が受けられる	10
		対象疾患に対して医療従事者が受けられる	10
		対象疾患に対して医療従事者が受けられる	10
		対象疾患に対して医療従事者が受けられる	10
	早期治療の利益があること	早期治療の利益がある	10
		早期治療の利益がある	10
継続的な診療体制が整っていること	診断後の継続的な診療体制が整っていること	診断後の継続的な診療体制が整っている	10
		診断後の継続的な診療体制が整っている	10
		診断後の継続的な診療体制が整っている	10
		診断後の継続的な診療体制が整っている	10
	検査費用と治療費用の負担が公平であること	検査費用と治療費用の負担が公平である	10
		検査費用と治療費用の負担が公平である	10
		検査費用と治療費用の負担が公平である	10
		検査費用と治療費用の負担が公平である	10
	診断や治療にかかる費用に対して見合った治療効果が得られること	診断や治療にかかる費用に対して見合った治療効果が得られる	10
		診断や治療にかかる費用に対して見合った治療効果が得られる	10

目指している
成果

新生児マススクリーニング対象疾患の選定基準の明確化を基に、生後最早期の診断・治療が求められる疾患の増加に対する社会的要望の高まりに、遅滞なく対応できる体制の構築へと繋げたい。

患者さんに
届けたいこと

この国のどこで生まれても、「新生児マススクリーニングがあれば助かったのに...」という思いをされることがないように、医療の進歩を公平な母子保健サービスへ速やかに反映させる仕組みづくりを目指しています。

被虐待児の脳・エピゲノムに刻まれた傷跡解析による 子ども虐待予防・介入法開発

西谷 正太

福井大学子どものこころの発達研究センター発達支援研究部門 特命講師

西谷 正太^{1,2}、長尾 正崇³

1 福井大学子どものこころの発達研究センター発達支援研究部門、

2 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究科、3 広島大学大学院医系科学研究科法医学

研究概要

児童虐待の社会的予防策が講じられてきたが、生命医学的な予防・介入法は、その背景となる生物学的証拠が十分に解明できておらず、確立されていない。本研究は、司法解剖事例、児童相談所の介入ケースの子どもを対象に、脳MRIをはじめとする中間表現型の解析からその神経生物学的特徴の解明を行うと同時に、DNAメチル化の網羅的解析から被虐待の影響を反映し、予防・介入法開発に資するエピゲノムマーカーの探索を行った。

①被虐待児と対照児からの貴重な生体試料、中間表現型データのリソースを蓄積

虐待の予防マーカー開発や治療に貢献する仕組みの解明に、被虐待児を対象に行う研究は、他の医学研究と同様必要であるが、その実行は容易ではない。類似研究の多くが、成人や本人等への質問紙に基づき被虐待群を主観を排除できずに定義する中、本研究は司法解剖事例、児童相談所の介入という事実をベースとした質の高い臨床群の確保に努めた。

②希少な司法解剖事例のゲノムワイドメチル化データを解析
法医学的に虐待による死因が診断された子どもの脳という極めて希少な検体から、ゲノムワイドレベルのメチル化解析を世界で初めて行った。保存状態が悪影響したが、約57万箇所の脳エピゲノムの解析結果を得ることができた。

③中間表現型データとの関連解析による絞り込み

被虐待児と対照児の群間比較から関連メチル化群を絞り込んだが、この群間比較からだけでなく、絞られたメチル化群と被虐待児の特徴を反映する中間表現型（胸腺重量比、顔画像の目元への注視時間、局所脳灰白質容積）との関連性を調べ、さらに厳選した絞り込みが加わり、科学的な解明の質の高さを際立たせている。

④三つの独自コホート解析結果のメタ解析による共通した特徴の絞り込み

本研究は、司法解剖事例、乳幼児、思春期という、性質

が異なる三つの独自コホートそれぞれを対象に、被虐待児に関連するエピゲノムを明らかにする共通目的で解析を行った。各コホート固有の結果に加え、三つに共通するエピゲノムの特徴をメタ解析から調べ、4メチル化部位（*ATE1*、*CHST11*、*FOXP1*遺伝子他）を同定し、各中間表現型や虐待歴との関連も確認した。独立公共データセットでの検証も行い、74%の判別精度であった。この4メチル化部位だけでは精度が十分でないが、これらを中心に判別に特化した実用化技術の創出に貢献できる可能性が示唆された。



目指している 成果

- 児童虐待の予防・介入に資する新たなバイオマーカーの開発
- 被虐待児の神経生物学的特徴の解明から薬物・心理療法への貢献
- 生命医学的な予防・介入法の社会実装と臨床応用

社会に 届けたいこと

児童虐待の相談や早期介入に繋がられたケースは氷山の一角かもしれない。社会的に検出が困難なケースを含め、生命医学の視点に加え、情報科学等の知恵・技術も結集させた予防・介入法の実装を社会と共に実現したい。

精巣内クレアチンの病態意義解明に基づく非侵襲的な精巣内造精能画像評価法と精巣内精子採取術ナビゲーションシステムの開発

福原 慎一郎

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座（泌尿器科学）准教授

福原 慎一郎¹、栗林 宗平¹、上田 倫央¹、竹澤 健太郎¹、木岡 秀隆¹、梁川 雅弘¹、中本 篤¹、富山 憲幸¹、伊川 正人¹、斎藤 茂芳¹、宮川 康^{1,2}、野々村 祝夫¹

1 大阪大学、2 住友病院

研究概要

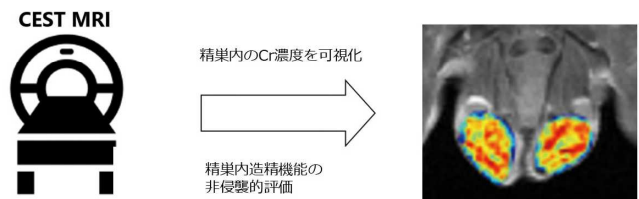
わが国では約100万人の男性不妊患者が存在し、最重症型の無精子症に対して顕微鏡下精巣内精子採取術 (microTESE) が行われるが、その採取率は約40%にとどまる。我々は新たなクレアチン (Cr) 分子イメージングMRIであるCrCEST-MRIを用いてマウス精巣内のCr濃度を画像化し、さらに精巣内Crが造精機能を表すことを見出した。ヒトを対象とした非侵襲的な精巣内造精機能の画像評価法の確立とmicroTESE治療成績の向上を目的として研究開発を行った。

動物実験において、精巣虚血モデルを用いた男性不妊モデルでの検討を行い、CrCEST-MRIによって測定した精巣内Cr濃度が精巣の造精機能の評価に有用であることについて論文報告を行った。また放射線照射モデルにおいても精巣内機能の評価系を確立し、臨床現場で応用を検討しているmicroTESEのナビゲーション技術の前検討として、部分的に精巣機能が傷害されている放射線部分照射モデルを使用し、精巣内のまだらな造精機能の分布をCrCEST-MRIによって評価できることを見出し、論文報告を行った。抗がん剤（シスプラチン）を用いたモデルを用いて、抗がん剤による経時的な造精機能低下および回復の程度をCrCEST-MRIによって評価ができることを見出し、論文報告を行った。本報告の結果は抗がん剤治療後の無精子症の診療においてもCrCEST-MRIが有用であることを示唆している。さらに造精機能の各段階の精巣内の評価を行うために、セルトリ細胞限定症候群、精子成熟停止、精子運動異常などのモデル動物を作成、使用し、それぞれの精巣内の造精機能の段階ごとの評価を行い、精巣内の精子発育各段階での評価をCrCEST-MRIによって行えることについて論文報告を行った。

臨床現場でのCrCEST-MRIの男性不妊症臨床において

の有用性についての検討をおこなった。臨床での検討を行うにあたっては、健常人において条件検討を重ね、CrCESTMRIがヒトの精巣を評価する非侵襲的画像評価法としてのプログラムを開発した。CrCESTMRIを用いた精巣内造精機能の非侵襲的画像診断法の確立およびmicroTESEナビゲーションシステム開発のため、CrCEST-MRIを用いてヒト精巣の造精機能評価を行うための多施設共同観察研究の倫理承認を得て、臨床研究を進めている。男性不妊症、特に精索静脈瘤の患者の精巣内の造精機能の評価において評価系として用いることができることを見出した。無精子症患者の精巣内精子採取術のナビゲーションシステムとしての有用性についても臨床研究を開始し、研究を進めている。

精巣内造精機能の非侵襲的評価法の確立



目指している成果

CrCEST-MRIを用いた非侵襲的な精巣内造精機能の画像評価および精巣内精子採取術時のナビゲーションシステムの開発が期待できる。非侵襲的な精巣内の造精機能の評価法が存在しないため、男性不妊診療における診断が一変する可能性がある。

患者さんに届けたいこと

男性不妊診療はその原因の多くを占める造精機能障害のうち、半数以上が未だ原因不明のままである。そのため検査法、治療法も定まっていない。本研究開発により不妊に悩む男性を一人でも多く救うことを展望している。

リツキシマブを用いた T-cell Receptor $\alpha\beta$ +T 細胞及び B 細胞除去による造血細胞移植法に関する医師主導治験のプロトコル作成を行う研究

井口 晶裕

国立成育医療研究センター小児がんセンター 診療部長

井口 晶裕¹、瀧本 哲也¹、石川 百合子¹、内山 徹¹、出口 隆生¹、富澤 大輔¹、坂口 大俊¹、加藤 元博²、吉田 奈央³、豊嶋 崇徳⁴

1 国立成育医療研究センター、2 東京大学、3 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院、4 北海道大学

研究概要

本研究ではリツキシマブを用いた $\alpha\beta$ T 細胞/B 細胞除去による HLA 半合致移植（ハプロ移植）の治験のためのプロトコルを作成した。対象は移植後大量シクロホスファミド（PT-CY）使用が困難な患者で主要評価項目は移植後100日における無イベント生存率とし、目標症例数は10例と設定した。本移植法はPT-CYを用いずにハプロ移植を成立させる方法であり、少子高齢化の進行によるドナー不足対策のみならず移植合併症軽減、医療費削減、海外との医療格差是正などが期待される。

[造血細胞移植（SCT）の現状と課題]

少子高齢化による家族同胞の減少や骨髄バンク登録者の不足により、ドナーの確保が困難となっている。このため HLA 半合致移植（ハプロ移植）が増加している。HLA 一致移植に比べハイリスクとなる移植片対宿主病（GVHD）に対処するため、多くの症例で移植後大量シクロホスファミド（PT-CY）が使用されている。しかし小児領域には放射線や抗がん剤の感受性が高くその有害事象が重大となるファンconi貧血のように、PT-CY 投与が極めて困難な先天性疾患や出産後すぐに緊急移植が必要な重症複合型免疫不全症（SCID）等が存在する。乳児期早期において抗がん剤や放射線による前処置に加えてのPT-CY投与は、感染症や臓器障害等の急性合併症だけでなく二次がん等の晩期合併症のリスクも高くなる。

このような課題を解決するため、我々は、PT-CYを用いない「リツキシマブを用いた $\alpha\beta$ T 細胞及び B 細胞除去によるハプロ移植」の保険収載を目指して開発している。 $\alpha\beta$ T 細胞除去により GVHD 発症を抑制し、B 細胞除去とリツキシマブ投与により移植後リンパ増殖疾患（PTLD）を抑制する。

国立成育医療研究センターでは

本移植法の特定臨床研究を行い、一定の安全性と実行可能性を確認している。本研究では本移植法の保険収載を目指した治験のためのプロトコルを作成した。

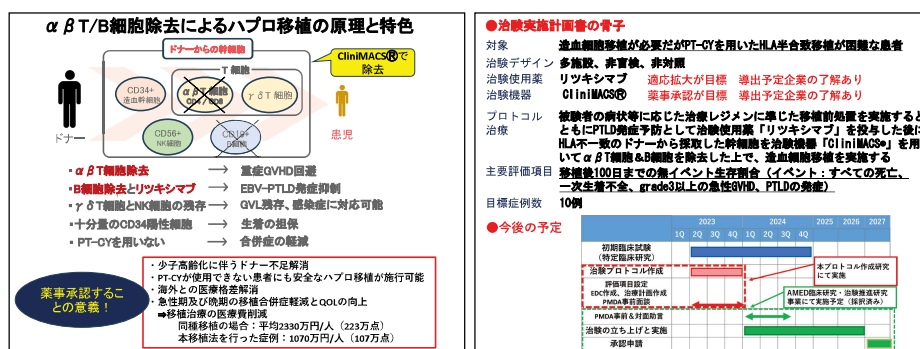
[治験プロトコルの骨子]

対象：SCTが必要な患者のうちハプロ一致ドナーしか得られず、かつPT-CYを行うことが困難な患者

主要評価項目：移植後100日における無イベント生存割合。イベントは一次生着不全、grade3以上の急性GVHD、PTLDの発症、および死亡の4者。

症例数：10症例

プロトコルにおいては、症例登録、CRF、除去工程の手順書、感染症の評価、幹細胞の評価、細胞除去機器（CliniMACS）による除去工程の確立、移植後の免疫再構築の評価、および臨床的評価項目などを設定した。



目指している成果

[治験機器 CliniMACS の保険収載] $\alpha\beta$ T 細胞及び B 細胞除去を行う機器 CliniMACS の保険収載

[治験使用薬リツキシマブの保険適応拡大] $\alpha\beta$ T 細胞除去によりハイリスクとなる PTLD 発症抑制のために移植前日に投与されるリツキシマブの保険適応拡大

患者さんに届けたいこと

SCT が治癒を目指す治療であり、長期生存が期待される小児においては特に晩期合併症の軽減が求められている。 $\alpha\beta$ T 細胞及び B 細胞除去による本移植法は、合併症が少ない状態での治療率の向上が期待できる移植法と考えられ、日本において日常診療で利用できる治療法とするため、本移植法の治験を進めていく予定である。

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群早期再発例の長期寛解導入を目指したリツキシマブ療法開発研究

野津 寛大

神戸大学

野津 寛大¹、小西 明英¹、堀之内 智子¹、中西 浩一²、石倉 健司³

1 神戸大学、2 琉球大学、3 北里大学

研究概要

今回のプロトコル作成研究は、小児特発性ネフローゼ症候群患者において、再々発や頻回再発・ステロイド依存性（FRNS/SDNS）への進行のリスクが非常に高い、初回寛解後から6か月以内に初回再発を認める早期再発例を対象とし、リツキシマブの投与による長期寛解維持が可能かを検証する臨床試験であり、小児特発性ネフローゼ症候群患者の著明な生活の質（QOL）改善を目指す画期的研究であるJSKDC12試験の提案を行った。

これらの患者群において、リツキシマブ併用が標準治療であるステロイド単独より高率に、かつ安全に長期寛解を導入できるかを検証する世界で初めての試みであり、小児のネフローゼ治療を根本的に変えうる極めて重要な治験である。今回の試験では40症例の登録が必要である。本研究においては医師主導治験に向けたプロトコル作成およびPMDA対面助言まで終了することを目標に研究を行った。その結果、プロトコル作成およびPMDA対面助言での医師主導治験実施の承認を得た。それに伴い、2024年10月よりJSKDC12試験患者登録開始となった。全19施設において治験を行っている。試験の概要は以下の通りである。

本医師主導治験は非盲検ランダム化比較試験として行う。対象患者は小児特発性ネフローゼ症候群患者で、初回寛解後6ヶ月以内に1回目の再発を認めた患者とする。対象患者をランダム（1:1）に、試験治療群と標準治療群に割り付ける。1回目の再発に対しプレドニゾロン投与による寛解導入後に試験治療群においてはリツキシマブ375 mg/m²/回（最大500mg/回）を1週間間隔で2回投与し、標準治療群ではその投与を行わない。それにより、リツキシマブの早い段階での投与による有効性及び安全性の評価を行う。

目指している成果

小児特発性ネフローゼ症候群患者においてはあるいは約30%でFRNS/SDNSとなり、その多くが成人期に移行し学業や就職等に支障をきたす。このように一度発症すると高頻度に免疫抑制薬を含めた長期治療を行う必要があり、学校生活における制限が必要でかつステロイド/免疫抑制薬による副作用が必発となるため、SSNSの小児患者においては生活の質（QOL）が長期にわたり著しく損なわれる。そのような患者において早期治療導入で長期寛解を得る治療法の確立を行い、患者のQOLの著明な改善を目指す。

患者さんに届けたいこと

これまで小児特発性ネフローゼ症候群患者で頻回再発・ステロイド依存性へと進行した患者さんにおいては、長期のステロイド・免疫抑制薬治療が必要となり、長期入院や運動の制限、ステロイドによる肥満、低身長、シクロスポリンによる多毛など審美的な問題などにより、その生活の質（QOL）の著明な低下を認めておりました。今回の医師主導治験により、このような患者さんにおいても早期治療介入により長期寛解を目指し、患者さんのQOLの著明な改善をもたらす治療法の開発を行います。

ヒドロキシクロロキンを用いた自己免疫性先天性心ブロックの再発予防 (J-PATCH II)

横川 直人

東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科

横川 直人¹、村島 温子²、本多 泉³、前田 潤⁴、友常 雅子⁵、赤星 祥伍⁶

1 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科、2 埼玉医科大学リウマチ膠原病科、

3 東京都立多摩総合医療センター産婦人科、4 東京都立小児総合医療センター循環器科、

5 東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センター、6 東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センター

研究概要

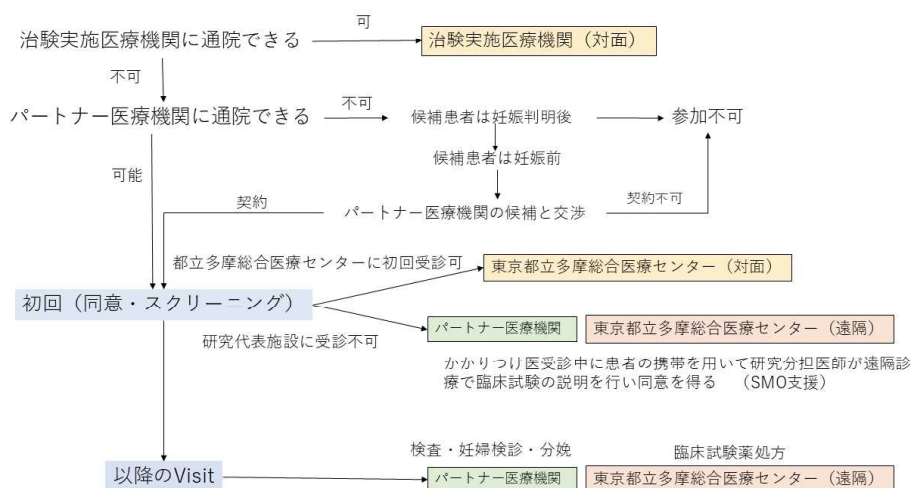
抗SS-A抗体は健康な人でも約1%に認められる自己抗体で、抗SS-A抗体陽性の母親の児では約2%に先天性房室ブロック (CHB) が合併する。前児CHBの母親は次の妊娠での再発率は16~18%と高い。海外の臨床試験PATCHでヒドロキシクロロキン (HCQ) 400mg/日が再発率は7.4% (4/54) と半減することが示された。本邦ではCHB予防にグルココルチコイドが使用されることが多いが、CHB再発率は10.6% (3/28) であった。本邦のCHB再発予防の臨床試験J-PATCHには28例が登録し結果待ちの状況である。本研究班ではHCQの適応拡大を目標に本領域では初めてとなる遠隔 (分散型) 臨床試験J-PATCH IIのプロトコルを作成した。

J-PATCH IIでは、DCTの場合、臨床試験パートナー医療機関と契約を行い、研究分担医師が遠隔診療で臨床試験の説明を行い患者の同意を得た後に、パートナー医療機関で妊婦検診、分娩、さらに臨床試験に必要な検査を実施するプロトコルを作成した。

厚生労働省との協議の結果、J-PATCHの後続試験としてJ-PATCH IIを先進医療Bで行うことは不可という判断がされた。2025年初夏に抗SS-A抗体陽性妊娠に関するガイドラインでHCQの有用性についての言及が見込まれることから、未承認薬・適応外薬検討会議に申請した場合の薬事承認までのスキームについて独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と厚生労働省の合同で討議を行った。製造販売企業より海外での保険償還がされている状況が報告され、PMDAおよび厚

生労働省の双方より、使用実態調査の実施を指示された。

そこで、我々は、累積母集団1700万人の健康保険組合のレセプトデータベースであるJMDCデータベースを用いた解析と日本リウマチ学会の医師会員を対象にした調査を実施した。



目指している成果

2025年初夏に発行予定の抗SS-A抗体陽性妊娠のガイドラインではHCQによるCHB予防について言及される見込みである。使用実態の結果を踏まえ、HCQの先天性房室ブロックの再発予防への適応拡大を公知申請で行うことが予防薬を望む患者にとって最善と考えられる。

患者さんに届けたいこと

とくにお子様が発天性房室ブロックとなった母親は次の妊娠に大きな不安を抱えていらっしゃると思います。私達の願いはそのような母親になるべく早く予防薬を届けることです。最短で届けることができるように尽力いたします。

新生児集中治療室における精緻・迅速な遺伝子診断に関する研究開発

武内 俊樹

岡山大学学術研究院医歯薬学域小児発達病因病態学分野 教授

武内 俊樹^{1,7}、乾 あやの²、今川 和生³、岩田 欧介⁴、岡本 伸彦⁵、黒澤 健司⁶、小崎 健次郎⁷、小崎 里華⁸、近藤 昌敏⁹、齋藤 伸治⁴、豊島 勝昭⁶、野崎 昌俊⁵、菱木 貴子⁷、飛弾 麻里子⁷、吉橋 博史⁹、伊藤 裕司⁸

1 岡山大学、2 済生会横浜市東部病院、3 筑波大学、4 名古屋市立大学、5 大阪母子医療センター、

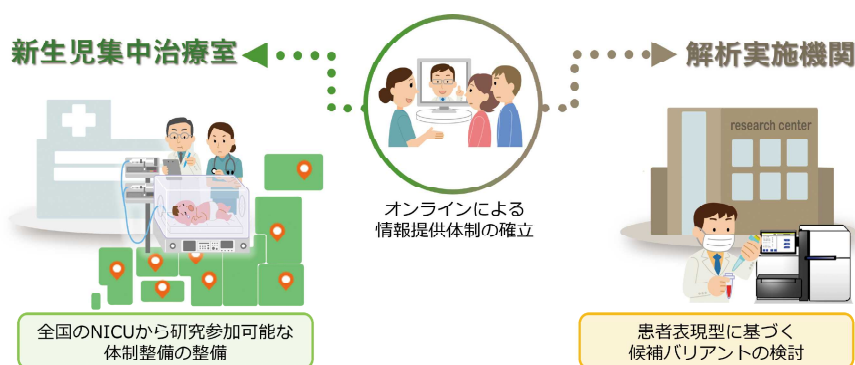
6 神奈川県立こども医療センター、7 慶應義塾大学医学部、8 国立成育医療研究センター、9 東京都立小児総合医療センター

研究概要

出生直後に新生児集中治療室に入院する早産、低出生体重児を含めた重症新生児の中には、単一遺伝病が一定数含まれている。これらの重症新生児は非特異的な症状を呈することが多く、表現型のみからの診断が難しいことが課題であった。そこで、網羅的遺伝子解析により、新生児期発症の単一遺伝子病を迅速に診断し、ベッドサイドにフィードバックすることを目的として研究を行った。

- 1) 2019年度および2020年度に登録された重症新生児85名に対して、網羅的遺伝子解析（疾患パネル解析、全エキソン解析、全ゲノム解析）を行った結果、48%（41/85名）で分子遺伝学的診断が得られた。初発症状のうち、特に診断率が高かったのは、肝脾腫などの代謝性疾患を示唆する症状やけいれん等の神経症状であった。遺伝学的診断が得られた41名のうち、49%（20/41名）において、解析結果が診療においても有用であった。
- 2) 点変異の検出に加えて、効率的にゲノム構造異常を検出できるアルゴリズムを実装した。これにより、4名の患者よりエクソーム解析では検出困難な病的なゲノム構造異常を同定した。さらに、集積回路化された超高速解析系および人工知能を活用することにより、疾患の原因の候補となるバリエントを短期間で絞り込むことが可能となった。
- 3) 重症の新生児で出生後すぐに新生児集中治療室に入院する場合、遠方から特定の医療機

関を受診することが難しい。そこで、全国の医療機関からの研究参加を可能とするため、オンラインによる情報提供体制を整備した。具体的には、両親からの同意取得・結果説明、および解析結果についての主治医とのディスカッションをD to P with D（Doctor to Patient with Doctor）形式のオンラインで行った。この方式では、担当医が両親と医療機関で面談するところに、解析機関の臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーがオンラインで参加する形式とした。これにより、全国の新生児集中治療室から研究参加できる体制を構築した。



目指している成果

ゲノム解析を人工知能の活用などにより効率化し、患者表現型に基づく候補バリエントを短期間に絞り込む手法を確立する。また、オンラインによる情報提供を活用し、全国のNICUから研究参加可能な体制を整備する。

患者さんに届けたいこと

これまで原因がわからなかった重症の赤ちゃんに対して多くの遺伝子を同時に調べることで、原因を明らかにすることを目指しています。このような分析技術が全国どこで生まれた赤ちゃんにも届けられるようにしていきます。

周産期にある家族の価値観を尊重した多職種連携 一共有意思決定支援に基づく支援アルゴリズムと実装を めざしたフローチャートの開発

有森 直子

新潟大学

有森 直子¹、穴戸 恵理²、朝澤 恭子³、林 直子²、千葉 真希⁴

1 新潟大学、2 聖路加国際大学大学院、3 東京医療保健大学、4 武庫川女子大学

研究概要

本研究では、意思決定が難しい周産期の4領域（若年妊娠、不妊、がんと妊娠、胎児・新生児異常）にある当事者（個人・家族）を支援する①アルゴリズムにもとづいたフローチャート、②意思決定エイド（ガイド）、③意思決定エイドの手引書の試作版を開発した。試作版について実行可能性（feasibility）を評価し明らかにし、その結果を反映した最終版を完成させた。

開発された4つの意思決定エイド（ガイド）と手引書の実行可能性（feasibility）の結果より、表面妥当性、論理的妥当性を得ることができた。

周産期の意思決定は、パートナーとの合意形成、子どもと親の双方の権利に関わる生命倫理の課題、さらに、医療者自身の生命倫理に対する葛藤など、その支援を困難にする背景がある。今回は、周産期における4つの困難状況に関して、各々の特徴を踏まえた独自のフローチャート、意思決定エイドおよびその手引書を開発した。すなわち、若年妊娠領域では、特に意思決定エイドが、当事者に届いていない問題に対して、複数のアクセスツールを開発した。

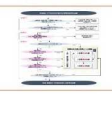
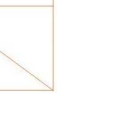
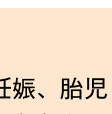
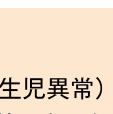
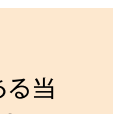
不妊領域ではフローチャートにパートナーとの合意形成を組み入れた。がんと妊娠領域では、診療科間（乳腺外科と生殖医療診療科）の連携をフローチャートの始めの段階に位置付けた。胎児・新生児異常領域は、治療やケアの選択ではなく、重篤な状況にある子どもとの時間を「どのように過ごしたいか」というカップルの価値観を明確にしていくフローチャートを開発し、意思決定エイドは、他の3つの領域とは異なり医療者向けとして作成された。

確定版の意思決定エイドは、トライアル実装が可能となった不妊患者への意思決定支援の介

入研究では、介入の前後で、プライマリーアウトカムとなる葛藤尺度が、有意に低下した。がんと妊娠の意思決定支援エイドは、フィージビリティスタディ実施フィールドにて、継続してトライアル実装が計画されている。若年妊娠への、意思決定エイド（確定版）はユースクリニックに配布設置され、胎児・新生児異常への意思決定エイド（医療者向け・確定版）は、冊子を希望する医療機関に配布した。

4領域の開発成果物を比較検証することにより、今後の臨床での実装にむけ、①診療科間の連携、②カップル（及び家族）の合意形成、③意思決定エイドの対象（当事者・医療者）を考慮点とすることが明らかとなった。

4領域別の開発成果物一覧

対象	決めるべきこと	問題 研究者と外部委員による意見交換	フローチャート 研究者と外部委員による意見交換	ディシジョンエイド	手引書
若年妊娠	・妊娠の相談・産む、産まない・育てる、育てられない	★相談できない孤立状況、決定に必要な情報が届いていない。いかにして当事者に届けるか ★相談できない孤立状況、決定に必要な情報が届いていない。いかにして当事者に届けるか			
がんと妊娠	妊産性温存の希望（妊娠の希望）	★異なる診療科（乳腺外科と生殖医療診療科）との調整			
不妊	妊娠を希望する治療（ART）へのステップアップに治療終了（休止）を選択肢としていたこと	★治療終了の選択肢を、医療者（医療機関）が受け入れられるか。			
胎児・新生児異常	子どもが重篤な状況にある家族の「子どもとの過ごし方」	★医療者と家族の信頼関係や、医学的情報の共有はできている前提で、子どもとの過ごし方の「意思」を形成・表明・実現すること、医療者が支援する			

目指している成果

意思決定が難しい周産期の4領域（若年妊娠、不妊、がんと妊娠、胎児・新生児異常）にある当事者（個人・家族）を対象に、実際に意思決定エイドを使用していただき、その効果を明らかにする。

患者さんに届けたいこと

周産期医療の選択は、カップルでの合意や、子どもの意思決定をしなければならないなど、難しい状況があります。そこには、医療者の支援があります。今回作成した意思決定エイドは、随時公開していく予定です。

ICTと医療・健康・生活情報を活用した「次世代型子ども医療支援システム」の構築に関する研究

永光 信一郎

福岡大学医学部小児科学講座

永光 信一郎¹、吉村 賢治¹、土生川 千珠²、石井 隆大³、角間 辰之³、岡田 あゆみ⁴、作田 亮一⁵、堀越 勝⁶、伊藤 正哉⁶
1 福岡大学、2 南和歌山医療センター、3 久留米大学、4 岡山大学、5 獨協医科大学、6 国立精神・神経医療研究センター

研究概要

学童期・思春期のこどもがこころの仕組みを学び、自分の感情をセルフモニタリングする認知行動療法（CBT）の技法を搭載したアプリを開発し（図）、1人1台端末等を活用したGIGA（global and innovation gateway for all）スクールへの導入を実施した。アプリプログラムを実施することで、こども達のヘルスプロモーションが向上することが実証された。研究はSchool-basedからcommunity-basedへのポピュレーションアプローチによる実証研究へと発展している。

令和4年度に多施設共同で不登校児童生徒126名に対してCBTアプリによるsingle armedの介入を実施した。主要アウトカムであるQTA30（心身健康尺度）とQOL尺度（PedsQL）の有意な改善を介入2か月後、6か月後に認めた。アプリに入力されたテキストデータを活用した言語処理モデル（BERT；Bidirectional Encoder Representations from Transformers）によるうつ病補助診断システムの開発を実施した。被検者がアプリに入力したテキストワードのうち、うつ病を予測するリスクワードとして、“眠れない”や、“〇〇〇ね（例：よかったね、楽しいね、心配だね、うざいね）”という共感を求めるワードが正解率76%の値で抽出された。令和5年度には公立小学校、私立中高一貫の2校の健康な生徒に対して、GIGAスクールを活用してタブレット端末によるCBTアプリによるsingle armedの介入を実施した。主要アウトカムはアプリ実施前後（平均1か月）におけるPHQ9A（抑うつ尺度）を設定した。308名が参加し、アプリの完遂率は81%であった。全体の60%においてうつ尺度が有意に改善し、10%が不変、30%がうつスコアの悪化を認めた。高うつ群（PHQ9A>15）、中うつ群（PHQ9A=10~14）、低うつ群（PHQ9A=5~9）いずれにおいてもPHQ9Aの有意な改善を認めた。また、入力内容から被検者の希死念慮リスク危険アラートを管理者に自動通達するシステムを開発し、特許（第7401061号）を取得した（2023.12.11登録）。

希死念慮「ほとんど毎日、死んだほうがましだ。自分を傷つけている。」と入力していた10名の児童生徒に対して介入を行った。アプリ実施前後においても希死念慮が継続している生徒を早期に発見し、医療機関で適切な支援に結びつけることが本システムで可能となった。

今後の展望として、地域（人口12万人）における6つの公立中学校への介入を開始した。また、うつ症状が改善しない群もあるため、異なるCBTモジュールを追加搭載してCBTの強度を高める予定である。



目指している成果

医療機関でプログラム医療機器（Software as Medical Device, SaMD）として使用していくためにRCTの実施を検討。一方、Non SaMDとして教育機関でのニーズも高く、エビデンスレベルを高め、全国の教育現場へのアプリ導入を目指していく。

こどもに届けたいこと

自分のこころを俯瞰（ふかん）することができるアプリです。異なる考えや行動で、気持ちが楽になることを、主人公（妖怪猫むぎまる、中学生みらい、高校生ショウ）達の会話から学びます。きっかけ（Kikkake）、きもち（Kimochi）、考え（Kangae）、体の変化（Karada）行動（Koudo）、でKATモニターとも言います（KimochiをAkaruku Tamotsu）。

卵子活性化・タイムラプス・ERAの有効性・安全性検証による生殖補助医療のエビデンス創出

大須賀 穰

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座

大須賀 穰¹、廣田 泰¹、山田 満稔²、見尾 保幸³、京野 廣一⁴、左 勝則⁵、寺田 幸弘⁶、久慈 直昭⁷、塩谷 雅英⁸

1 東京大学、2 慶應義塾大学、3 ミオ・ファティリティ・クリニック、4 レディースクリニック京野、5 自治医科大学、6 秋田大学、7 東京医科大学、8 英ウィメンズクリニック

研究概要

生殖補助医療の検査・治療の質向上のため、日本生殖医学会と生殖補助医療標準化機関を基盤とした研究班で、卵子活性化、タイムラプス搭載型培養器（タイムラプス）、子宮内膜受容能検査（ERA）を評価する多施設共同研究を行った。先進医療であるタイムラプスとERAは保険適用を目指した研究として実施した。卵子活性化では治療の有効性と安全性、出生児の予後、薬剤の基礎的検討、タイムラプスでは胚の形態学的解析や分子解析、ERAでは子宮内膜の組織学的・分子解析を通じた有用性評価を行い、各々の研究で成果が得られた。

卵子活性化（AOA）、タイムラプス搭載型培養器（タイムラプス）、子宮内膜受容能検査（ERA）の有効性や安全性、さらには基礎的な作用メカニズムを明らかにするため、多施設共同で臨床および基礎研究を実施した。それぞれの成果は、生殖補助医療の質の向上に大きく寄与するものである。

AOAでは、原因不明の低受精率を示すカップルを対象とした後方視的コホート研究を行い、AOAを併用した群では従来のICSI群に比べて着床率および出生率が向上することが確認された。特に、若年患者では効果が顕著であり、受精障害を持つカップルにとって有望な治療法であることが示された。また、AOAによる出生児の周産期成績や神経学的発達を追跡調査した結果、負の影響は認められなかった。基礎研究では、カルシウムオシレーション遅延が多精子受精と関係する可能性が示され、今後のAOA最適化への応用の糸口となる成果が得られた。

タイムラプスについては、通常培養器と比較し、受精判定不能胚の減少や良好胚盤胞到達率の向上、凍結融解胚移植あたりの妊娠率の改善が後方視的コホート研究での成果として得られた。前方視的コホート研究でも、胚発生情報を詳細に把握することで、正常分割胚と異常分割胚の識別

が可能となるなど、タイムラプスによる臨床成績の向上が示された。基礎研究では、タイムラプスを活用して初期胚のライブイメージング技術を開発し、胚の細胞分裂動態と画像データを結び付ける新たな方法論を構築した。この技術により、胚選別の精度向上に寄与することが期待される。

ERAに関する研究では、後方視的および前方視的コホート研究を実施したが、ERAが妊娠率の顕著な向上に寄与する証拠は得られなかった。非受容期判定の割合が年齢や喫煙と関連する一方で、ERAの有効性には限界があることが明らかとなった。基礎研究では、子宮内膜における着床能の分子マーカーとしてLIFとCOX2を見出した。LIFは胚接着に、COX2は胚浸潤に関与することが示され、これらを活用した新たな着床評価法の開発が期待される。

今後は、AOAやタイムラプスの更なる有効性の検証、ERAの限界を克服する新たな評価法の開発が課題となる。これらの成果を基に、生殖補助医療技術の発展と患者の負担軽減、治療成績向上に向けた取り組みを継続していくことが重要である。

目指している成果

本研究は、卵子活性化、タイムラプス培養器、子宮内膜受容能検査の有効性と安全性を検証し、生殖補助医療の臨床成績の改善に活用することで、生殖補助医療の質の向上に貢献することを目指しています。

患者さんに届けたいこと

生殖補助医療の新しい技術である卵子活性化、タイムラプス培養器、子宮内膜受容能検査の有効性と安全性を評価し、治療成績の向上を目指しています。患者さんに信頼され、より効果的で安心できる治療の提供を実現します。

「出生コホート連携に基づく胎児期から乳幼児期の環境と母児の予後との関連に関する研究」

栗山 進一

東北大学

栗山 進一¹、岸 玲子²、森 千里³、佐田 文宏⁴、堀川 玲子⁵、土屋 賢治⁶、森崎 菜穂⁵、目時 弘仁⁷、清水 厚志⁸、三宅 吉博⁹、小原 拓¹

1 東北大学、2 北海道大学、3 千葉大学、4 中央大学、5 国立成育医療研究センター、6 浜松医科大学、7 東北医科薬科大学、8 岩手医科大学、9 愛媛大学

研究概要

本研究は、出生ゲノムコホート連携基盤を構築し、妊娠高血圧症候群／低出生体重それぞれのリスク因子および予後に関する個別解析およびメタ解析を行い、周産期疾患および慢性疾患の予測・早期発見方法を開発することである。

まず、国内の代表的な出生コホートを調査し、各コホートのプロファイル、既収集情報・試料に関して情報を収集し、得られた情報を基に、登録・管理・閲覧可能なWebページを作成し、維持管理してきた。国内の出生コホートの研究者ネットワークを構築し、各コホートの情報提供、研究交流を促進するとともに若手研究者の人材育成に力を入れることに努めてきた。

各コホート（北海道スタディ、三世代コホート、BOSHI研究、成育母子コホート、千葉こども調査、浜松母と子の出生コホート、エコチル調査宮城ユニットセンター、九州・沖縄母子保健研究）では、それぞれで解析したデータを共有し、メタ解析を行い、「喫煙による妊娠高血圧症候群発症リスクの人種差」「不妊治療と妊娠高血圧症候群との関連を年齢別に評価」「各種リスクの日本人のSGA発症への寄与率の算出」などの成果を発表した。

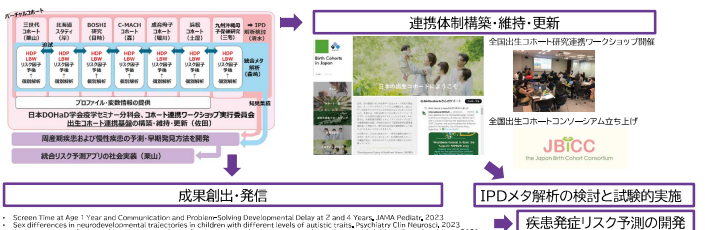
IPDメタ解析については、複数の研究機関でIPDメタ解析を実施するための判断フローを整理し、IPDメタ解析が可能であると判断できたため、まずは2つのコホートのゲノムデータを集約してPCAを実施した。

妊娠高血圧腎症及びSGAの疾患リスク予測アプリを開発し、社会実装に向けては、利用者にわかりやすい表現や結果の見かたについての補足説明を検討

した。また、医療機器・非医療機器の区別を明確化するための情報収集を行い、区別をつけるために必要な補足説明を検討した。さらに著作物としての表記やID/PWの設定の必要性を認識し、疾患リスク予測アプリの改修を進めた。

国内で実施されている出生コホートの研究に携わっている関係者間で、評価指標に関する知見を共有することや重要な社会課題について参加コホートの統合メタ解析を実施することを目的に日本の出生コホートコンソーシアム(J-BiCC)を立ち上げた。J-BiCCでは、参加コホートのデータの相互的・統合的な利活用を推進しており、単独コホートでは産出できないオールジャパンの知見を発信することを目指している。

2019-2023年度 日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業「出生コホート連携に基づく胎児期から乳幼児期の環境と母児の予後との関連に関する研究」



目指している成果

本研究班で得られた成果を社会実装すると共に、既存の出生ゲノムコホート連携基盤を更に発展させ、周産期・小児期の各種曝露と近年本邦での増加が懸念されている小児期の各種疾患との関連に関する個別解析およびメタ解析を行い、ライフステージを俯瞰した疾患の発症・重症化予防、診断、治療に資する研究開発および社会実装を推進する。

社会に届けたいこと

本研究班で得られた成果を着実に社会実装してまいります。

**周産期・小児領域における高品質臨床研究推進のための
臨床研究コンソーシアム**

小林 徹

国立成育医療研究センター

小林 徹¹、森崎 菜穂¹、桐野 浩輔¹、諫山 哲哉¹、竹原 健二¹、佐古 まゆみ¹、菊地 佳代子¹、三上 剛史¹、永田 知映¹、
新城 大輔^{1,2}、佐藤 昌司³、左合 治彦¹、桑原 章⁴、中川 慧⁵、岩佐 武⁴、池田 智明⁶、杉山 隆⁷、板倉 敦夫⁸、平野 慎也⁹、
田口 智章¹⁰、田尻 達郎¹⁰、阿江 竜介¹¹、友利 久哉¹、三上 礼子¹、斉藤 和幸¹、齋藤 滋¹²

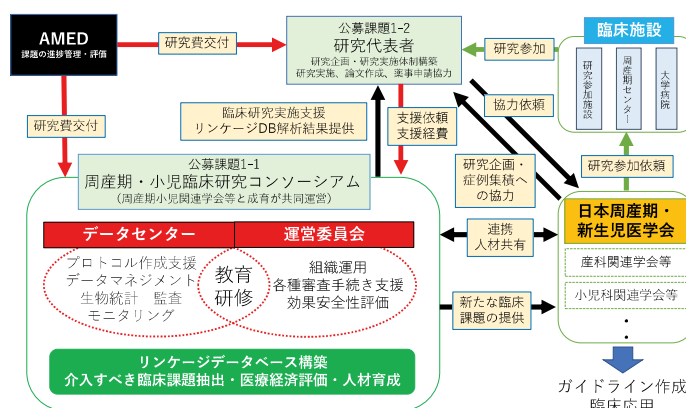
1 国立成育医療研究センター、2 東京科学大学、3 大分県立病院、4 徳島大学、5 大阪大学、6 三重大学、7 愛媛大学、8 順天堂大学、9 大阪母子医療センター、10 九州大学、11 自治医科大学、12 富山大学

研究概要

小児周産期関連学会、国立成育医療研究センター等が共同で「周産期・小児臨床研究コンソーシアム」を結成して、①生殖・周産期・小児期に関わるリンケージデータベースの構築②介入すべき臨床課題の抽出と費用対効果分析③研究実施支援体制整備ならびに研究支援④臨床研究教育体制の整備・運用⑤臨床研究推進体制の構築・運用に取り組みました。

学会等が保有する疾患レジストリに医療機関が保有するDPC情報を連結・暗号化出力する統合アプリケーションを用いて個人識別可能情報を仮名加工情報に変換して研究機関からデータセンターに提出し、データセンター内で仮名加工情報に基づき個人を統合して解析を可能とする技術的基盤を確立しました。この基盤技術を用いて周産期登録を核とする周産期リンクエージデータベースを構築し、実運用を開始しました。他の学会等が保有する疾患レジストリについても同様の取り組みを開始しております。レセプト情報を用いて、周産期・小児領域における疾病負荷を可視化し、取り組むべき課題を明らかにしました。国立成育医療研究センターにおいて整備した臨床研究推進機能を活用し、AMED研究10課題、日本周産期・新生児医学会が支援する4課題に対して伴走支援をおこない、うち1課題は薬事承認を取得しました。周産期・小児領域の研究者が利用可能な臨床研究のプロトコルや同意説明文書等のテンプレートを作成し、ホームページ上で公知し周産期・小児領域の研究者が利用できる体制を構築しました。周産期小児系学会と連携し、20回を超える臨床研究教育関連セッション・セミナー・ワークショップを実施しました。セミナー等

で作成した資料の一部はe-Learningコンテンツとして再整備し、日本周産期・新生児医学会Web siteおよび国立成育医療研究センターWeb Siteにて無制限公開しております。これらの臨床研究推進活動の基盤となる事務局を国立成育医療研究センター内に設置し、AMEDより本研究班に提供された研究開発費に加え、受託研究契約規程に則り個別研究支援に対して受託研究契約を締結することで研究者より支援対価を徴収する制度を確立し、臨床研究推進基盤を確立しました。



目指している
成果

本コンソーシアムからより多くのエビデンスを日本から世界に発信すると共に、質の高い臨床研究の実践を通じてAcademic Physicianを育成・協働し、継続的かつ強固な臨床研究推進ネットワークを運用することを目指しています。

患者さんに
届けたいこと

大規模な基盤のデータベースを通じて現在の周産期・小児医療の課題を見だし、臨床試験を通じて新しい医療技術を開発し、社会実装することで患者さんによりよい医療を届けたいと考えております。

骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略

宮里 実

琉球大学大学院医学研究科システム生理学講座 教授

宮里 実¹、芦刈 明日香¹、前田 士郎¹、植田 真一郎¹、今村 美菜子¹、松波 雅俊¹、徳重 明央¹

¹ 琉球大学

研究概要

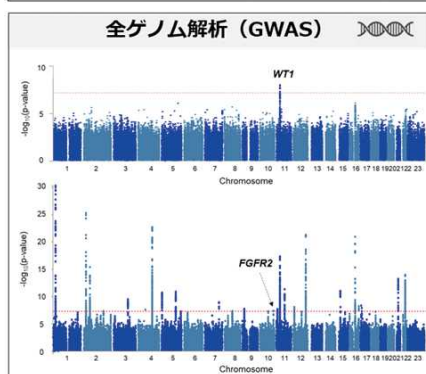
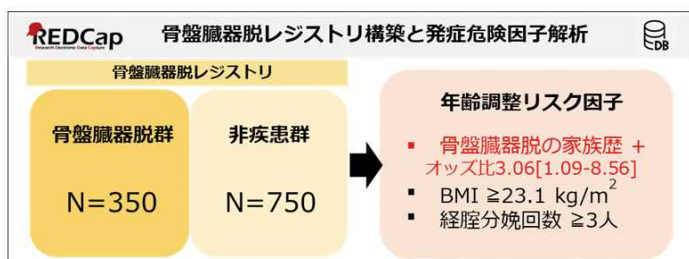
本研究は、1) 骨盤臓器脱に関するゲノムワイド関連解析 (GWAS)、2) 疾患レジストリに基づいた骨盤臓器脱危険因子の同定、3) 尿失禁、過活動膀胱の特定臨床試験による既存の薬剤の適応拡大と基礎研究による新規治療開発、の3つの柱から成り立っている。

1) 骨盤臓器脱を発症した324人、沖縄バイオインフォメーションバンク (OBI) 一般集団2,733人のゲノムDNAを用いて、ヒトゲノム全体をカバーする約1000万カ所の多型を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った。さらに、バイオバンクジャパン (BBJ) に登録されている40歳以上の女性のうち、骨盤臓器脱を発症した447人、骨盤臓器脱を発症していない73,892人のゲノムDNAを用いたGWASを行った。OBIとBBJの解析結果を統合したところ、11番染色体の *WT1* が日本人女性の骨盤臓器脱の疾患感受性に関連することを初めて明らかとした ($p = 5 \times 10^{-8}$ 有意水準)。欧米人574,377名のデータとのメタアナリシスの結果、10番染色体の *FGFR2* と骨盤臓器脱との関連も初めて明らかになった。

2) 骨盤臓器脱患者305例と健常女性338例の1:1年齢マッチング症例対照研究において (それぞれ129例)、3親等内の家族歴、BMI $\geq 23.1 \text{ kg/m}^2$ 、経産数 ≥ 3 が骨盤臓器脱の発症危険因子として同定

された (AUC 0.693)。

3) 抗コリン薬や β 3刺激薬に治療抵抗性の難治性過活動膀胱患者42例への半夏瀉心湯アドオン特定臨床研究において、過活動膀胱症状総スコアの改善が見られた ($p < 0.05$)。低出力体外衝撃波の加齢、膀胱痛動物モデルにおいて有効性が証明された。



中高年女性の健康寿命を妨げる骨盤臓器脱のリスク因子をレジストリ解析とGWAS解析により解明し、発生予防・早期介入を目指す



目指している
成果

骨盤臓器脱発症の遺伝的リスク、後天的要因による発症スコアリングが可能となれば、個人のリスクに応じた予防対策が可能になる。本研究では、骨盤臓器脱治療後も残存する過活動膀胱症状の新たな治療法の提案も行っており、将来的に過不足のない個別化治療の実現につなげる。

患者さんに
届けたいこと

骨盤臓器脱は、出産など女性特有のライフイベントで起こり、しかも二、三十年の期間を経て60歳以降の女性の1割に起こる疾患である。そのため、これまで具体的な予防策が講じられてこなかった。本研究は、骨盤臓器脱発症の遺伝的リスク、後天的要因による発症スコアリングを可能とするもので、将来的に個人のリスクに応じた予防対策を可能とする。

性差を加味した冠動脈疾患 AI 診断システムに関する研究開発

野口 暉夫

国立循環器病研究センター

野口 暉夫¹、岩永 善高¹、和田 晋一¹、中井 陸運¹、宮本 恵宏¹、安田 聡²、東 将浩³、福田 哲也¹、河野 淳⁴、
榎野 久士¹、浅海 泰栄¹、三浦 弘之¹、本田 怜史¹、岩井 雄大¹

1 国立循環器病研究センター、2 東北大学、3 国立病院機構 大阪医療センター、4 神戸大学

研究概要

冠動脈疾患の発症、病態においては明らかな性差を認める。女性の冠動脈疾患は、高齢発症でリスク重積例が多く、進行性血管病変合併率も高い。診断や治療の機会が少なく重症化しやすい社会的な背景も合わせ、男性に比し予後が悪い。従って、「性差を加味した冠動脈疾患の精緻な診断・予後予測・予防法」の開発を、人工知能技術（AI）を用いたシステムにより行った。

冠動脈疾患が疑われる50～74歳の男女を対象とし、性差を加味した多施設後ろ向き全国コホート研究（NADESICO研究）からの既存情報を基本に大規模データベースを構築し、最適な疾患予後予測モデルを開発した。①教師データのデータベース構築、②モデル構築（機械学習によるアルゴリズム構築、従来法との比較）、③アプリケーションの開発、④検証データベース構築と外的妥当性の検証、のステップにて開発を進めた。男女1,187人からなるNADESICO研究コホートにおいて、冠動脈CT検査の詳細な解析、さらには冠血流予備量比（FFR_{ct}）データを追

加し、中央値4年間の長期フォローデータを取得した。まず男女差を検討し、従来法による予測モデルの検討・開発と並行して、機械学習によるアルゴリズム開発を行った。ランダムフォレストによるアルゴリズムにより、フラミンガムリスクや吹田リスクスコア等のリスクモデルあるいはロジスティック回帰分析に比べ、高い精度の疾患予後予測を行うことができた（AUC: 0.781 [0.670–0.870]）（図1）。さらにそれを基盤としたプロタイプアプリケーションの作成、検証を行った。

図1. 「機械学習による臨床アウトカム予測モデル」

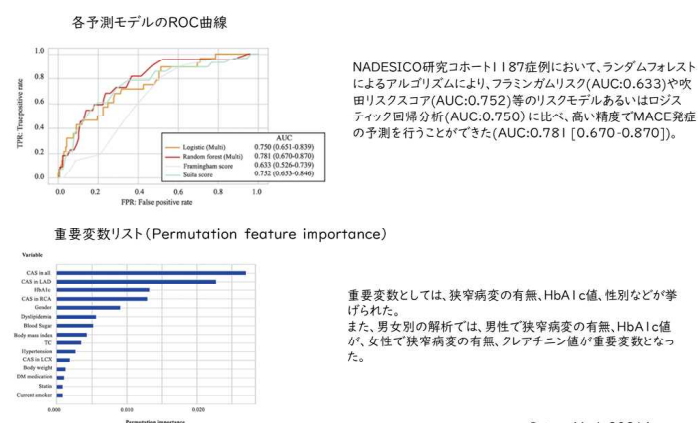
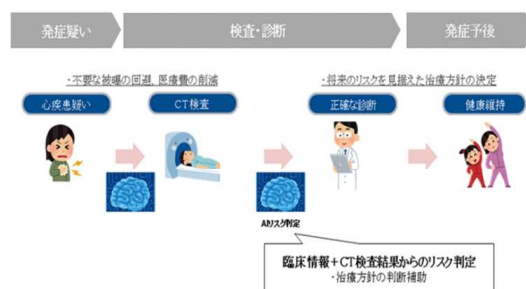


図2. 「冠動脈疾患アウトカム予測モデルおよびアプリケーション開発」



目指している
成果

明らかな性差を認める冠動脈疾患の診断および予後における予測モデルの構築において、従来法と比較を行いながら機械学習によるアルゴリズム開発を行い、さらにはアプリケーションの開発に至ることができた。更なる改善および一般化を試み、医療の現場での幅広い実装を目指す（図2）。

患者さんに
届けたいこと

性差を超えて冠動脈疾患のより正確な診断・予後予測を行い、さらには女性患者さんのより良い予防・治療法につながるシステムを機械学習を応用して開発しています。そのシステムが広く患者さんの手元に届くことができるように研究を続けています。

女性ホルモンの影響による疾病の予防・治療に資するライフコース研究

林 邦彦

群馬大学 理事・副学長・特別教授

林 邦彦¹、井手野 由季¹、長井 万恵¹、安井 敏之²、倉林 工³、樋口 毅⁴、寺内 公一⁵、佐藤 泰憲⁶

1 群馬大学、2 徳島大学、3 新潟市民病院、4 弘前大学、5 東京医科歯科大学、6 慶應義塾大学

研究概要

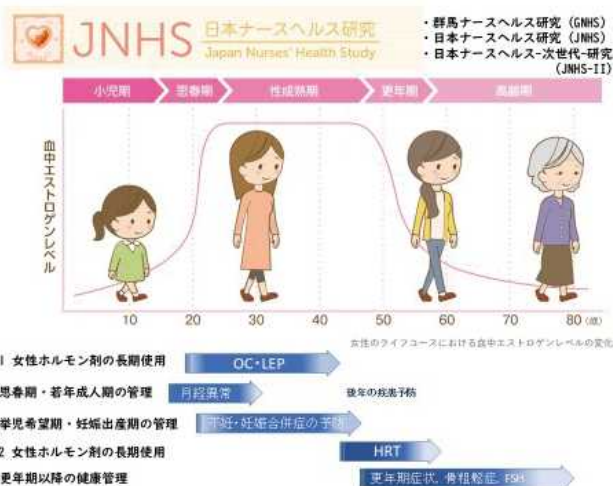
若年時から老年期にいたる各ライフステージを通じて、女性ホルモンの影響による疾病での適切な予防・治療・管理の方法を見出すことは、ライフコース疫学研究の役割である。本研究では、日本ナースヘルス研究（JNHS）から「女性ホルモン剤長期使用の評価」、「思春期・若年成人期における疾患」、「挙児希望期・妊娠出産期における疾患」、「周閉経期以降における疾患」でのライフコース疫学的分析を行った。

(1) 「女性ホルモン剤長期使用の評価」では、生涯における女性ホルモン剤（OC・LEP, HRT）使用経験者割合はOC・LEPで6.0%, HRTで13.8%であった。HRT利用者割合は従来の国内報告値よりやや高いものの、欧米での報告値の半分程度であった。HRT使用者は、世代が若いほど増え、血管運動神経症状経験者、片側卵巣摘出既往者、OC使用経験者、月経困難症経験者、保健師、助産師が多かった。また、HRT長期使用での安全性の観点から、乳癌および心血管系疾患との関連を検討した。従来の海外報告と同様の結果であり、日本人女性に特異的なリスクプロファイルは特定されなかった。

(2) 「思春期・若年成人期における疾患」では、月経困難症において、喫煙歴および大豆製品摂取状況が発症規定因子として特定された。また、子宮内膜症既往と後年の疾病（乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌）との関連を検討した結果、卵巣癌で顕著な関連がみられた。

(3) 「挙児希望期・妊娠出産期における疾患」では、挙児希望期で不妊症を、妊娠出産期で妊娠高血圧症候群（HDP）についてライフコース疫学的分析を行った。18歳時にやせ型もしくは肥満体型であった女性では不妊症発症リスクが増加していた。また、出生時体重とHDP発症との関連、HDP既往と血管運動神経症状（VMS）発症との関連を報告した。

(4) 「周閉経期以降における疾患」では更年期症状と骨粗鬆症について検討した。周閉経期に特異的な症状はVMSであったが、周閉経期に最頻の症状は「物忘れ」であり、「物忘れ」の危険因子として、閉経移行期、VMS有症、短時間睡眠が特定された。また、腹圧性尿失禁は50歳代前半が有症者割合のピークとなっており、更年期症状としての側面を有することが判明した。一方、骨粗鬆症では、若年時からのやせ型体型が危険因子であり、また納豆の摂取習慣が予防的に働く可能性がある結果を得た。



目指している成果

女性ホルモンの影響による各種疾病において、若年時から老年期にいたる各ライフステージでの適切な予防・治療・管理の方法を、女性のライフコース疫学研究から系統的に見出して、提言することを目指している。

社会に届けたいこと

女性では、出生時からの体型、生殖機能関連事象、若年成人期の疾患などが、後年の健康に大きく関連しています。各ライフステージでの予防・治療・管理に利用できるライフコース疫学的エビデンスの創生を行っています。

ライフステージに応じた子宮内膜症の予防・治療のためのエビデンスの創出

大須賀 穰

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座

大須賀 穰¹、廣田 泰¹、甲賀 かをり¹、谷口 文紀²、間野 博行³、井上 聡⁴

1 東京大学、2 鳥取大学、3 国立がん研究センター、4 慶應義塾大学

研究概要

子宮内膜症に併発する健康問題はライフステージごとに異なる特徴がある。その例として、稀少部位内膜症、思春期・若年発症、不妊症、周産期合併症、卵巣嚢胞の癌化、早期の閉経、ホルモン療法抵抗性骨盤痛などが挙げられるが、予測は困難である。本研究では、病変や子宮内膜の分子発現変化やゲノム異常とこれらの健康問題との関連性を解析し、それらの予防法や治療法の開発に向けた科学的基盤を構築することを目的とする。

本研究では、子宮内膜症およびその類縁疾患である子宮腺筋症に伴う健康問題について、臨床情報、ゲノム異常、分子発現変化との関連性を解析した。以下に主な研究成果を示す。

稀少部位子宮内膜症病変では、卵巣病変などの典型的病変で頻出するPIK3CA変異やKRAS変異が乏しく、稀少部位の病態が典型例とは異なることが示された。

思春期・若年発症の垂型である嚢胞性子宮腺筋症では、典型的な子宮腺筋症と異なりKRAS変異が少ないことを見出し、この垂型の病因解明に寄与する知見を得た。

子宮内膜症および子宮腺筋症合併不妊症における子宮内膜のゲノム変異（PIK3CA、KRAS）の関与を示し、特に全層性子宮腺筋症が着床不全に関連することを確認した。これに基づき、着床不全のリスク評価が可能となる知見を

見出した。

早期閉経に伴う動脈硬化や骨密度低下のリスク評価指標を特定し、周閉経期女性における健康維持への応用についての可能性を示した。また、経口黄体ホルモン製剤投与中の閉経予測指標も見出した。

黄体ホルモン治療抵抗性のメカニズムとして、子宮腺筋症の広がりや炎症経路（IL-6／STAT3）の関与を発見し、この経路を抑制する薬剤が非ホルモン性の子宮腺筋症治療薬の候補となることを見出した。

本研究の成果は、子宮内膜症および子宮腺筋症に伴う健康問題への予防や治療戦略の新たな方向性を示しており、個別化医療やゲノム創薬の基盤となる。将来的には、患者の生活の質の向上や医療の発展に寄与することが期待される。

目指している成果

子宮内膜症が引き起こす健康問題には、思春期、性成熟期、更年期、閉経後など各ライフステージに応じた特徴がある。本研究では、健康問題を予測する科学的指標を見出し、その健康問題の予防・治療に役立つエビデンスを構築することを目指す。

患者さんに届けたいこと

不妊症、妊娠合併症、がん化など子宮内膜症が引き起こす健康問題の仕組みを解明し、ライフステージに応じた予防・治療法の開発を通じて、子宮内膜症の患者さんの生活の質を向上させることを目指しています。

女性特有の慢性疼痛緩和を目指した痛みの性差形成機構の解明

木口 倫一

和歌山県立医科大学薬学部

木口 倫一¹、鈴木 堅太郎²、日野 信次朗³

1 和歌山県立医科大学薬学部、2 山梨大学生命環境学部、3 熊本大学発生医学研究所

研究概要

痛みには性差がある。しかしながら、これまでの痛み研究は男性を主体として進められてきたため、女性における痛みの調節機構・慢性疼痛の分子基盤は殆ど明らかにされていない。そこで本研究では、アンドロゲンシグナルを介したグリア細胞抑制機構の解明ならびに痛みの性差の基盤を成す疼痛調節因子の同定を目標とし、女性の生活の質を飛躍的に改善できる新たな治療戦略を提唱するための研究を行った。

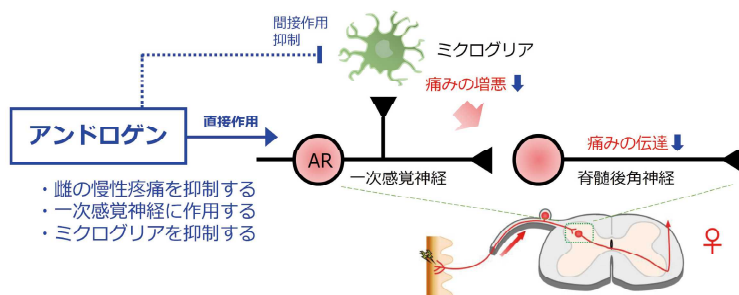
末梢神経傷害による慢性疼痛モデルマウスにアンドロゲンを全身投与すると、異痛症や痛覚過敏、さらに脊髄ミクログリアの活性化が雌マウスでのみ抑制された。同モデルマウスにミクログリア抑制薬であるPLX3397を処置した際の慢性疼痛抑制効果には性差があり、その差はアンドロゲンによって形成されることを示した。雌マウスにアンドロゲンを投与すると、一次感覚神経においてアンドロゲンシグナルの活性化を反映したアンドロゲン受容体（AR）の核局在が観察された。アンドロゲンの投与による慢性疼痛抑制効果は、一次感覚神経特異的にARを欠損させた雌マウスにおいて消失したことから、その標的細胞は一次感覚神経であることが明らかになった。トランスクリプトーム解析によって、一次感覚神経においてアンドロゲン依存的に発現が変動する遺伝子のクラスターを特定し、それらの発現はARと相互作用する転写因子群によって制御される可能性を見出した。さらにマウスの脊髄組織切片を用いた共焦点ライブイメージングシステムにおいて、神経障害性疼痛の病態を反映したミクログリアの活性化状態を可視化し、行動解析の結果がイメージングによって裏付けられた。

本研究において、アンドロゲンが一次感覚神経に直接作用して様々な疼痛関連分子の発現を調節しており、アンドロゲンシグナルを応用す

ることで女性の慢性疼痛を改善できる可能性が示唆された。加えて、慢性疼痛の病態を反映する脊髄ミクログリアの細胞挙動を可視化するライブイメージングを確立し、慢性疼痛治療薬の薬効評価やスクリーニングにも応用できる可能性を示すことができた。今後は一次感覚神経に由来するアンドロゲン依存性の新規疼痛調節因子の同定とその機能解析を進めることで、アンドロゲンシグナルを介した慢性疼痛制御機構を解明する。加えて、ミクログリアのライブイメージングシステムを用いた慢性疼痛治療薬のスクリーニングを実施し、女性の慢性疼痛に対する新たな治療戦略を提唱する。

本研究で得られた成果

- アンドロゲンシグナルによる女性の慢性疼痛緩和効果の証明
- アンドロゲンの標的となる細胞の特定と疼痛制御因子の同定
- ミクログリアの動態に基づく新しい慢性疼痛の評価系の樹立



目指している成果

女性の慢性疼痛に有効な治療標的分子の候補を絞り込み、それらの詳細な作用メカニズムを解析する。最終的に臨床へのトランスレーショナル研究ならびに創薬研究へと展開することで、女性の健康を包括的に支援する新しい疼痛治療戦略の実用化を目指す。

社会に届けたいこと

我々の結果から、痛みの性差はアンドロゲンによって形成されることが明らかになった。今後は様々な疾患において性差を念頭に置いた研究・診断・治療が求められる可能性があり、性差が形成される仕組みの全容を解明することで社会に貢献する。

非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能の性差に関する研究開発

高橋 潤

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

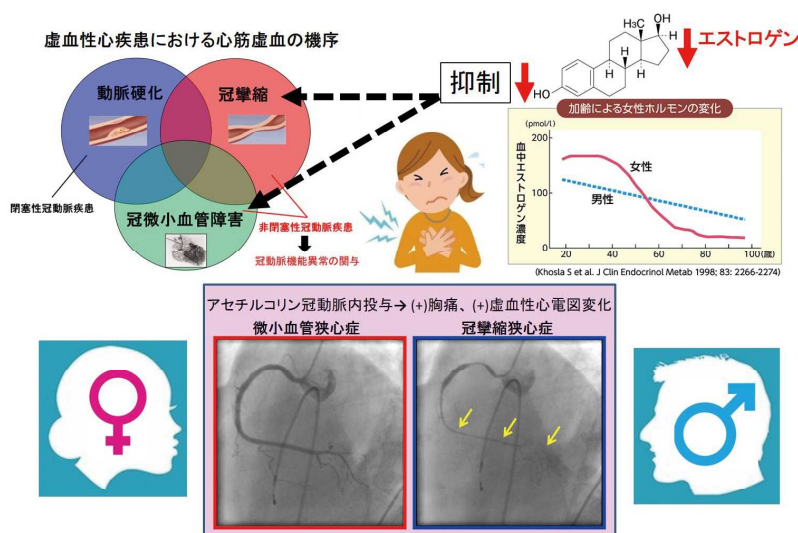
高橋 潤¹、安田 聡¹、白戸 崇²、西宮 健介¹、神戸 茂雄¹、勝田 祐子¹、渡邊 善³、大田 英揮⁴、野口 暉夫⁵、浅海 泰栄⁵
 1 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野、2 東北大学病院臨床研究監理センター、3 東北大学病院周産母子センター、
 4 東北大学大学院医学系研究科先進MRI共同研究講座、5 国立循環器病研究センター心臓血管内科

研究概要

閉経後の女性ホルモン低下は冠動脈に構造的・機能的変化を引き起こすと言われているが、そのメカニズムや性差に関しては不明な部分が多い。本研究は、胸痛を訴え狭心症が疑われるものの冠動脈造影上器質的有意冠動脈狭窄を有さない非閉塞性冠動脈疾患 (ischemia with non-obstructive coronary artery disease: INOCA) 患者における冠動脈機能異常の性差を明らかにし、その病態に迫ることを目的とする。

- 本研究では、INOCAが疑われる100症例に対して心臓カテーテルによるアセチルコリン負荷試験とアデノシン負荷圧・温度センサー付きガイドワイヤー試験で包括的に冠動脈機能評価を行った。アセチルコリン負荷による冠動脈過収縮反応において、男性に比べ女性では微小血管攣縮に伴う微小血管狭心症を呈する症例の比率が高く、INOCA患者の冠動脈機能異常の表現型（エンドタイプ）に性差が存在することが明らかとなった。
- 冠動脈機能異常エンドタイプ別に性ホルモン濃度を比較したところ、冠動脈機能が正常な患者とINOCA患者の間に性ホルモン（エストラジオールとテストステロン）濃度に差は認められなかったが、性腺刺激ホルモン（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン）の濃度はINOCA患者において低い傾向を示した。特に女性において、冠攣縮狭心症患者は冠動脈機能が正常な患者に比べ、性腺刺激ホルモン（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン）濃度が有意に低値であった。
- 鼠径部皮下脂肪組織から切離した平均直径286 μm の摘出微小血管の血管内皮

および平滑筋機能評価において、INOCA患者ではアセチルコリンに対する内皮依存性弛緩反応が低下傾向を示し、特に内皮依存性過分極因子による弛緩反応が、INOCA群ではコントロール群に比べ有意に減弱していた。この内皮依存性弛緩反応低下は男女ともに同程度であった。



目指している成果

女性において閉経後に増加する冠攣縮や微小血管障害といった冠動脈機能異常の発生に性ホルモンの減少がどのようなメカニズムで寄与するのかを明らかにする。

患者さんに届けたいこと

INOCAの発症メカニズムにおける性差や性ホルモンの関与を明らかにすることによって、女性の心筋梗塞や心不全発症予防といった先制医療開発へつなげたいと考えています。

支援課題一覧

成育疾患克服等総合研究事業

研究開発課題名	研究機関名	代表者名	採択年度
生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究	徳島大学	苛原 稔	2015
乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング等の効果的実施に関する研究	東京大学	岡 明	2015
国際共同治験に基づく小児稀少難病に対する遺伝子・細胞治療の実施と その支援体制の整備	国立成育医療研究センター	小野寺 雅史	2015
新生児外科の健診モデル構築とトランジション可能な長期フォローアップ電子手帳の開発	九州大学	木下 義晶	2015
先天異常モニタリング解析による本邦の先天異常発生状況の推移とその影響要因(放射線被ばくの影響,出生前診断の影響等を含む)に関する研究	横浜市立大学	平原 史樹	2015
母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究	東京大学	藤井 知行	2015
原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・パンキングと網羅的解析	国立成育医療研究センター	松原 洋一	2015
抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究	国立成育医療研究センター	村島 温子	2015
低出生体重児の発症機序及び長期予後の解明に関する研究	国立成育医療研究センター	森 臨太郎	2015
母子保健領域における国際的動向を踏まえた予防方法や治療方法の開発及び情報発信等に関する研究	国立成育医療研究センター	森 臨太郎	2015
AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究	自治医科大学	山形 崇倫	2015
乳幼児期の健康診査を通じた新たな保健指導手法等の開発のための研究	あいち小児保健医療総合センター	山崎 嘉久	2015
妊娠高血圧症候群と胎児発育不全の克服を目的とした、ホスホジエステラーゼ5阻害剤タダラフィルによる新規予防法と治療法の開発	三重大学	池田 智明	2016
生殖補助医療の技術の標準化と出生児の安全性に関する研究	徳島大学	苛原 稔	2016
卵子の老化および生殖細胞、卵巣の凍結保存に関する研究	東京大学	大須賀 穂	2016
先進的治療法が確立した新たな成育疾患のスクリーニング法の開発とその適応基準の作成に関する研究	国立成育医療研究センター	奥山 虎之	2016
高齢不妊克服のための卵子・卵巣機能改善法	東京医科歯科大学	久保田 俊郎	2016
本邦の先天異常発生状況の推移とその影響要因に関する研究	横浜市立大学	倉澤 健太郎	2016
タンデムマス・スクリーニングへのオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の追加、およびムコ多糖症の新規スクリーニング法の開発および適応に関する研究	島根大学	小林 弘典	2016
不育症の原因解明、予防治療に関する研究	富山大学	齋藤 滋	2016
脳性麻痺に対する臍帯由来間葉系細胞治療に関する研究	大阪市立大学	新宅 治夫	2016
環境・遺伝相互作用に基づく妊娠高血圧症候群の病態解明、早期診断法の開発	東北大学	菅原 準一	2016
母子感染に対する母子保健体制構築と医療開発技術のための研究	東京大学	藤井 知行	2016
最適なART(生殖補助技術)選択に寄与する精子の質検査法確立と、精子の質を保全する技術の開発に関する研究	獨協医科大学	岡田 弘	2017
細胞内シグナルと人工知能支援マイクロ回路デバイスを応用した造精機能障害の克服	聖マリアンナ医科大学	河村 和弘	2017
新生児・早産児の免疫応答確立基盤の解明及び胎児・新生児免疫疾患の病態と治療の検討	東京大学	高橋 尚人	2017
胚シグナルによる免疫寛容誘導機構に基づく胎児・胎盤循環幹細胞の解析・着床不全および免疫制御機構の異常に伴う小児疾患に対する新規治療法の創出を目指して	金沢大学	藤原 浩	2017
乳幼児期に発症する疾患・障害の早期発見と予防的支援手法に関する研究開発・視覚障害について	国立成育医療研究センター	東 範行	2018
ADHDまたは慢性疾患を持つ児への成育環境の影響を測定するマルチモーダルMRI神経ネットワーク指標の開発—Child Attachment Interview による愛着分類を用いて	国立精神・神経医療研究センター	石井 礼花	2018
新生児低酸素性虚血性脳症の生物学的マーカーの実用化に向けた臨床研究	国立精神・神経医療研究センター	伊藤 雅之	2018
胎児期から高齢期まで生涯の健康を考慮した母子保健領域疾患の疾病負荷と効果的介入方法についての俯瞰研究	北海道大学	岸 玲子	2018

研究開発課題名	研究機関名	代表者名	採択年度
シート型ワイヤレス子宮筋電センサを用いた、早産および常位胎盤早期剥離の早期・鑑別診断法の開発 ～新生児脳障害の減少を目指して～	大阪大学	木村 正	2018
周産期メンタルヘルスの改善に向けた予防的治療介入法の開発 -産婦自殺・母子心中をゼロにする地域母子保健システムの確立-	国立成育医療研究センター	立花 良之	2018
思春期健診およびモバイルテクノロジーによる思春期のヘルスプロモーション	久留米大学	永光 信一郎	2018
学童・思春期のこころの客観的指標と連携システムの開発	弘前大学	中村 和彦	2018
モザイク型21トリソミーの発症機序の解明	広島大学	松浦 伸也	2018
ヒト受精卵の包括的視点を通した基礎的研究基盤を構築する研究	国立成育医療研究センター	阿久津 英憲	2019
核酸検出等の方法を用いた原発性免疫不全症等治療可能な新生児・小児期疾患に対する新生児マス・スクリーニング法の開発	東京医科歯科大学	今井 耕輔	2019
生殖補助医療の出生児の長期予後と技術の安全性に関する研究	徳島大学	苛原 稔	2019
症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究	東京大学	岡 明	2019
胎児心電図を用いた次世代胎児モニタリング診断技術の研究	東北大学	木村 芳孝	2019
日本の先天異常発生動向とその影響要因およびその解析方法に関する研究	横浜市立大学	倉澤 健太郎	2019
出生コホート連携に基づく胎児期から乳幼児期の環境と母児の予後との関連に関する研究	東北大学	栗山 進一	2019
周産期・小児領域における高品質臨床研究推進のための臨床研究コンソーシアム	国立成育医療研究センター	小林 徹	2019
新生児集中治療室における精緻・迅速な遺伝子診断に関する研究開発	慶應義塾大学	武内 俊樹	2019
新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究	国立成育医療研究センター	但馬 剛	2019
母子感染によるリスク評価や予防法を含む母子保健体制構築と技術開発研究	東京大学	藤井 知行	2019
小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築と動脈硬化進展予測バイオマーカーの開発	香川大学	南野 哲男	2019
不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発	神戸大学	山田 秀人	2019
妊娠28週未満発症の早産前期破水妊婦に対するアジスロマイシン投与による気管支肺異形成の予防法の開発	自治医科大学	大口 昭英	2020
新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立	国立成育医療研究センター	但馬 剛	2020
被虐待児の脳・エピゲノムに刻まれた傷跡解析による子ども虐待予防・介入法開発	福井大学	西谷 正太	2020
精巣内クレアチンの病態意義解明に基づく非侵襲的な精巣内造精能画像評価法と精巣内精子採取術ナビゲーションシステムの開発	大阪大学	福原 慎一郎	2020
周産期にある家族の価値観を尊重した多職種連携—共有意思決定支援に基づく支援アルゴリズムと実装をめざしたフローチャートの開発	新潟大学	有森 直子	2021
卵子活性化・タイムラプス・ERAの有効性・安全性検証による生殖補助医療のエビデンス創出	東京大学	大須賀 穰	2021
ICTと医療・健康・生活情報を活用した「次世代型子ども医療支援システム」の構築に関する研究	福岡大学	永光 信一郎	2021
未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法に係る臨床研究のプロトコル作成に関する研究開発	埼玉医科大学	難波 文彦	2021
新生児低酸素性虚血性脳症の早期重症度診断法の開発	国立精神・神経医療研究センター	伊藤 雅之	2022
生殖補助医療における出生児の長期予後と新規医療技術の影響に関する研究	徳島大学	岩佐 武	2022
プラスタチンによる妊娠高血圧症候群発症の予防のための安全性試験	東京大学	熊澤 恵一	2022
体外受精卵(胚)の着床率向上を目的とした胚のタイムラプス画像機械学習に基づく良好胚および正常核型胚スクリーニング法の開発	山口大学	杉野 法広	2022
ナノスーツ法による精子形態評価の機械学習アルゴリズムの開発	浜松医科大学	宗 修平	2022
未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法に関する研究開発	埼玉医科大学	難波 文彦	2022
思春期のメンタルヘルス診断・予防的支援としてのICTを活用した「こころの学校健診」開発研究	南和歌山医療センター	土生川 千珠	2022
学童・思春期のプレコンセプションケアを促進するデジタルツールの研究開発	愛媛大学	檜垣 高史	2022

研究開発課題名	研究機関名	代表者名	採択年度
子宮内膜分子解析と人工知能による着床障害の診断ストラテジーの確立	東京大学	廣田 泰	2022
新生児・乳幼児の視覚聴覚二重障害に対する遺伝学的スクリーニングの研究開発	東京医療センター	松永 達雄	2022
小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症のこどもとおとなのフォローアップ体制の確立と診断・動脈硬化進展予測のためのmiRNA発現パネルの開発	香川大学	南野 哲男	2022
母子感染のリスク評価と先天性感染の新たな診断・予防法の開発研究	日本大学	森岡 一朗	2022
ヒト胚着床オルガノイドモデルを用いた着床不全の診断と世界初の「TS-CM」療法の開発	東北大学	有馬 隆博	2023
リツキシマブを用いた T-cell Receptor $\alpha\beta$ +T 細胞及び B 細胞除去による造血細胞移植法に関する医師主導治験のプロトコル作成を行う研究	国立成育医療研究センター	井口 晶裕	2023
無痛分娩普及に対応する次世代分娩管理法開発に関する研究開発	国立成育医療研究センター	梶原 一紘	2023
胚培養液を用いた非侵襲的着床前胚染色体異数体検査法の開発	藤田医科大学	倉橋 浩樹	2023
新生児ヘモクロマトーシスに対する胎内ガンマグロブリン大量静注療法の医師主導治験	国立成育医療研究センター	佐々木 愛子	2023
発達障がい疑われる小児に対する新しい診断的評価～開発から社会実装へ	浜松医科大学	土屋 賢治	2023
大規模前向きコホートデータを活用した心の健康問題の早期発見に資する評価方法の開発と包括的な支援モデルの構築	弘前大学	中村 和彦	2023
小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群早期再発例の長期寛解導入を目指したリツキシマブ療法開発研究	神戸大学	野津 寛大	2023
アトピー性皮膚炎早期発見と新薬による食物アレルギー予防開発	国立成育医療研究センター	山本 貴和子	2023
ヒドロキシクロロキンを用いた自己免疫性先天性心ブロックの再発予防 (J-PATCH II)	東京都立多摩総合医療センター	横川 直人	2023
血小板機能異常と慢性炎症で起こる着床不全に対する新規治療法開発	東京大学	大須賀 稔	2024
ヒトを含む霊長類の体外精子形成に関する研究開発	横浜市立大学	小川 毅彦	2024
出生ゲノムコホート連携に基づく周産期・小児期の各種曝露と小児期の各種疾患との関連に関する研究	東北大学	栗山 進一	2024
母児における妊娠中・胎児期を起点としたリンケージデータベース構築とそれを活用した精密医療実現のためのエビデンス創出	新潟大学	曾根 博仁	2024
児童・思春期におけるオンラインメンタルヘルスケアシステム (KOKOROBO-Junior) の開発と社会実装	国立精神・神経医療研究センター	竹田 和良	2024
重症新生児に対する迅速なゲノム診断の医療実装に関する研究開発	慶應義塾大学	武内 俊樹	2024
小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群早期再発例の長期寛解導入を目指したリツキシマブ療法開発研究	神戸大学	野津 寛大	2024
慢性腎臓病ハイリスク児スクリーニング手法の開発	東京大学	張田 豊	2024
周産期・小児臨床研究コンソーシアムを中心とする周産期・小児期の臨床研究推進のための多機関共同連携体制基盤の強化	国立成育医療研究センター	三上 礼子	2024
同種髄幹細胞を用いた慢性期の脳性麻痺患者に対する新規治療法開発に向けた治験実施計画書の作成	名古屋大学	佐藤 義朗	2024

女性の健康の包括的支援実用化研究事業

研究開発課題名	研究機関名	代表者名	採択年度
女性ホルモンに着目した疫学研究を用いた予防法の開発	国立がん研究センター	澤田 典絵	2015
女性ホルモンに着目した疫学研究および介入研究を用いた予防法の開発	群馬大学	林 邦彦	2015
若年女性の心身の健康をサポートする包括的な異分野融合研究	東北大学	八重樫 伸生	2015
女性の健康向上に資するウェアラブル医療機器等の開発、および機器利用による診療の質向上に関する研究	長崎大学	篠原 一之	2015
子宮内膜症の病態解明、および予防・治療法の開発	東京大学	大須賀 穰	2015
幹細胞を標的にした子宮内膜症の病態解明と新しい薬剤評価システム・治療薬の開発	慶應義塾大学	丸山 哲夫	2015
エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症の病態解明と予防、治療に関する研究	東京大学	田中 栄	2015
臓器連関の視点から俯瞰した閉経後骨粗鬆症の病態解明と新規骨代謝マーカーの同定—臓器連関のメディエーターとしての分泌型 miRNA の意義—	東京医科歯科大学	佐藤 信吾	2015
若年女性のスポーツ障害の解析とその予防と治療	東京大学	藤井 知行	2015
出産後の糖尿病・メタボリックシンドローム発症のリスク因子同定と予防介入方法に関する研究	岡山大学	平松 祐司	2015
若年女性スポーツの障害予防のための介入研究	東京大学	藤井 知行	2016
妊娠糖尿病女性における出産後の糖尿病・メタボリックシンドローム発症のリスク因子同定と予防介入に関する研究	岡山大学	平松 祐司	2016
性差に基づく至適薬物療法の検討	国立がん研究センター	岩佐 悟	2016
性差を考慮した薬物性肝障害の発症予測手法の構築	東京大学	鈴木 洋史	2016
女性の冠動脈疾患診断およびリスク層別化における、冠動脈CTの多面的解剖学的指標および新規機能的指標の意義と費用効果分析	国立循環器病研究センター	中尾 葉子	2017
概日時計の乱れが誘発する若年女性の生殖機能障害の実態とその機序の解析—朝食欠食とダイエットに着目して—	金沢大学	藤原 浩	2018
多面的アプローチによる子宮内膜症、子宮腺筋症の病態解明、および予防・治療法の開発	東京大学	大須賀 穰	2018
性差をみとめる運動器疾患の病態の解明とそれに基づく診断・治療・予防戦略の開発	東京大学	田中 栄	2018
個体レベルのエネルギー代謝とその異常に基づく疾患における性差の解明	東京大学	田中 廣壽	2018
就労女性のライフコースにおける女性特有の健康問題についての疫学研究	群馬大学	林 邦彦	2018
子宮腺筋症のゲノムおよびトランスクリプトーム解析に基づく発症・進展機序の解明と分子を標的とした診断・治療への応用	東京大学	廣田 泰	2019
更年期障害の早期かつ客観的な診断が可能な新規パッチ式計測シートの研究開発	大阪大学	澤田 健二郎	2019
妊孕能低下予防・妊娠合併症リスクの低減を目指したプレコンセプション女性に対する包括的支援プログラムの開発	東京大学	甲賀 かをり	2019
女性診療を支援する「AI診断ナビゲーションシステム: WaiSE」の開発	政策研究大学院大学	片井 みゆき	2019
骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略	琉球大学	宮里 実	2020
性差を加味した冠動脈疾患AI診断システムに関する研究開発	国立循環器病研究センター	野口 暉夫	2020
女性ホルモンの影響による疾病の予防・治療に資するライフコース研究	群馬大学	林 邦彦	2021
ライフステージに応じた子宮内膜症の予防・治療のためのエビデンスの創出	東京大学	大須賀 穰	2021
女性特有の慢性疼痛緩和を目指した痛みの性差形成機構の解明	和歌山県立医科大学	木口 倫一	2021
非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能の性差に関する研究開発	東北大学	高橋 潤	2021
MRIによる子宮筋腫のサブタイプおよび組織構成の非侵襲的な予測法に関する研究開発	山口大学	杉野 法広	2022
子宮内膜ゲノム情報に基づいた子宮内膜症の病態解明と発症予測モデルの開発	新潟大学	吉原 弘祐	2022
プレコンセプション期の健康管理最適化実現のためのリアルワールドデータ等大規模データを活用したエビデンス創出	東京大学	甲賀 かをり	2022

研究開発課題名	研究機関名	代表者名	採択年度
性差をみとめる運動器疾患の病態の解明とそれに基づく診断・治療・予防戦略の開発	東京大学	田中 栄	2022
女性のライフサイクルにおけるイベント特有の病態が脳卒中発症における性差に与える影響とそれをういた脳卒中発症を予測するスコアを既存のビッグデータをういて開発する研究	国立循環器病研究センター	吉松 淳	2022
うつ・不安症状を伴う更年期障害患者に対するピリドキサミンの臨床開発	東京医科歯科大学	寺内 公一	2023
性差を考慮した心不全の発症機序の解明および予防戦略の開発	東京大学	瀧本 英樹	2023
女性ホルモンの影響による更年期以降の疾病の予防・治療に資するライフコース研究	群馬大学	井手野 由季	2024
子宮腺筋症における薬剤抵抗性の分子機構解明に基づく治療戦略構築	東京大学	廣田 泰	2024
髄鞘機能に着目した認知症・鬱病における性差の分子生物学的研究	東京医科歯科大学	鈴木 喜晴	2024
心血管ハイリスクの女性における性特異的心不全発症予防戦略の開発：周産期および出産情報を含む後ろ向きコホート解析とRCTサブ解析によるエビデンス創出	琉球大学	植田 真一郎	2024



国立研究開発法人 **日本医療研究開発機構** ゲノム・データ基盤事業部 医療技術研究開発課
創薬事業部 医薬品研究開発課
疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル TEL:03-6870-2221

(成育疾患克服等総合研究事業)

E-mail: birthday-ask@amed.go.jp URL: <https://www.amed.go.jp/program/list/14/03/004.html>

(女性の健康の包括的支援実用化研究事業)

E-mail: wise-ask@amed.go.jp URL: <https://www.amed.go.jp/program/list/14/03/006.html>