

AMED2024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

AMED2024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

AMED2024 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】
足立雄一(6)／出原賢治(6)／桑名正隆(6)／多田弥生(6)／玉利真由美(6)／藤枝重治(7)
【腎疾患実用化研究事業】
相川厚(8)／内田啓子(8)／成田一衛(8)／西崎祐史(8)／濱野高行(8)／宮崎真理子(9)
【移植医療技術開発研究事業】
山口照英(10)／祝迫恵子(10)／大橋一輝(10)／前田優香(10)／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】
伊藤薫(12)／勝俣良紀(13)
【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】
浅野浩一郎(14)／小松紀子(15)
【腎疾患実用化研究事業】
林香(16)
【移植医療技術開発研究事業】
坂口志文(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】
小川渉(20)／加藤規弘(21)／畑本陽一(22)／小室一成(23)／豊原敬文(24)／楠本大(25)／杉田純一(26)／島野仁(27)／小室一成(28)／坊内良太郎(29)／福田治久(30)／関谷元博(31)／木村和美(32)／野口暉夫(33)／片岡大治(34)／藤本進一郎(35)／小野悠介(36)／柳沢裕美(37)／木岡秀隆(38)／戸田郷太郎(39)／安達裕助(40)／松本省二(41)／清野裕(42)／福岡真悟(43)／寶澤篤(44)／福田治久(45)／藤生克仁(46)／坂田泰彦(47)／朝野仁裕(48)／猪原匡史(49)／嶋田明(50)／塩見紘樹(51)／曾根博仁(52)／上田和孝(53)／新谷泰範(54)／堀江貴裕(55)／白川公亮(56)／平池勇雄(57)／野村征太郎(58)／池田香織(59)／山下侑吾(60)
【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】
足立剛也(61)／角田洋一(62)／平原潔(63)／茂呂和世(64)／保田晋助(65)／勝沼俊雄(66)／佐藤さくら(67)／天谷雅行(68)／石垣和慶(69)／宮崎泰成(70)／高地雄太(71)／宮井智浩(72)／大矢幸弘(73)／松岡悠美(74)／森田英明(75)／桐野洋平(76)／高柳広(77)／藤尾圭志(78)／加畑宏樹(79)／河野通仁(80)／森雅亮(81)／岡田随象(82)／寺尾知可史(83)／布村聡(84)／高澤知規(85)／海老澤元宏(86)／川崎洋(87)／園田康平(88)／田中芳彦(89)／柳田紀之(90)／澁谷彰(91)／中江進(92)／荒瀬尚(93)／石井優(94)／三木春香(95)／千見寺貴子(96)／吉田加奈子(97)／岡野光博(98)
【腎疾患実用化研究事業】
斎藤亮彦(99)／柳田素子(100)／山本毅士(101)／菊池寛昭(102)／菅原明(103)／萬代新太郎(104)
【移植医療技術開発研究事業】
小谷恭弘(105)／寺倉精太郎(106)／土岐典子(107)／北川雄光(108)／迫田大輔(109)／赤塚美樹(110)／曾山明彦(111)／中川由紀(112)／諫田淳也(113)

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 6 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、柔軟かつ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や出口戦略、またベンチャー向けに、伴奏しながら適切かつ丁寧に支援をしていく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 准教授

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



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

津村 和大

川崎市立川崎病院
部長
(臨床研究支援部門等 5部門併任)

プロフィール

1997年 3月 慶應義塾大学医学部医学科 卒業
2000年 6月 慶應義塾大学医学部内科学 助手
2007年 3月 京都大学大学院医学研究科 修了
2009年 4月 川崎市立川崎病院 医長
2009年 6月 厚生労働科学研究 循環器疾患・糖尿病等
生活習慣病対策総合研究事業 企画・事前評価委員
厚生労働省 戦略研究企画・調査専門検討会委員
2012年 6月 慶應義塾大学医学部 客員講師
2015年 1月 川崎市立川崎病院 部長(3部門併任)
2015年 4月 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
2024年 4月 日本糖尿病協会 業務執行理事
日本糖尿病療養指導士認定機構 理事



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

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

足立 雄一

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

出原 賢治

佐賀大学
特任教授



プロフィール

1984年 3月 九州大学医学部卒業
1984年 6月 広島赤十字病院内科研修医
1985年 6月 九州大学医学部附属病院第一内科研修医
1986年 6月 福岡大学医学部第二生化学講座研究生
1989年 6月 九州大学医学部附属病院第一内科医員
1989年 8月 福岡逋信病院内科医師
1991年 2月 DNAX分子生物学研究所
免疫学部門ポストドクトラルフェロー
1994年 7月 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門助手
1997年 1月 九州大学医学部附属病院検査部助手
2000年 3月 九州大学大学院医学系研究科
臨床分子医学講座併任講師
2000年 9月 佐賀医科大学医学部生化学講座
(現佐賀大学医学部分子生命科学講座分子医化学分野)教授
2024年 4月 佐賀大学医学部分子生命科学講座
アレルギー学分野特任教授

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

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
2023年 4月 日本医科大学大学院医学研究科長

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 東京大学科学研究所 ヒゲ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

プログラムオフィサー

藤枝 重治

福井大学
医学部長



プロフィール

1986年 3月 福井医科大学卒業
1990年 3月 福井医科大学大学院修了
1990年 4月 国立鯖江病院厚生技官耳鼻咽喉科医師
1991年 4月 福井医科大学医学部文部教官助手
1993年 12月 アメリカ合衆国カリフォルニア大学
ロサンゼルス校臨床免疫アレルギー科
文部省長期在外研究員
1996年 3月 福井医科大学医学部附属病院講師
2002年 5月 福井医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座教授
2003年 10月 福井大学・医学部・感覚運動医学講座・
耳鼻咽喉科頭頸部外科学教授
2010年 10月 福井大学医学部附属病院副院長
2019年 4月 福井大学医学系部門副部門長
2021年 4月 福井大学医学系部門医学部長

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
2024年 4月 医療法人田口会 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

西崎 祐史

順天堂大学
医学部 医学教育研究室 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 順天堂大学東京江東高齢者医療センター 循環器内科 助教
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ック・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先任准教授
医学部総合診療科学講座(併任)准教授
2024年 12月 医学部医学教育研究室 教授
医学部総合診療科学講座(併任)教授

プログラムオフィサー

成田 一衛

新潟県健康づくりスポーツ医科学センター
センター長



プロフィール

1983年 3月 新潟大学医学部医学科 卒業
1985年 5月 新潟大学医学部 第二内科 医員
1991年 7月 アメリカ合衆国ユタ大学 腎臓病部門 研究員
1995年 5月 新潟大学医学部 第二内科 助手
2002年 11月 新潟大学大学院医歯学総合研究科第二内科助教授
2009年 5月 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科 教授
2024年 4月 新潟県健康づくり・スポーツ医科学センター
センター長
新潟大学名誉教授

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
2004年 6月 大阪大学医学部附属病院血液浄化部医員
2005年 4月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了
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

プログラムオフィサー

宮崎 真理子

東北大学 大学院医学系研究科内科
病態学講座 腎臓内科学分野 准教授



プロフィール

1987年 3月 東北大学医学部医学科卒業
1987年 6月 山形市立病院済生館臨床研修医(内科)
1989年 5月 東北大学第二内科入局
1996年 4月 竹田綜合病院内科医員
1997年 4月 仙台社会保険病院腎疾患臨床研究センター医員
2010年 7月 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・
内分泌学分野 講師
兼)東北大学病院 血液浄化療法部副部長(併任)
2012年 4月 東北大学病院腎・高血圧・内分泌科 准教授
2016年 4月 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・
内分泌学分野 准教授
2019年 4月 東北大学病院 血液浄化療法部長(併任)
2022年 3月 東北大学大学院医学系研究科 腎・膠原病・
内分泌内科学分野 准教授
2023年 4月 同上 腎臓内科学分野 准教授

移植医療技術開発研究事業



プログラムスーパーバイザー

山口 照英

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

プロフィール

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

プログラムオフィサー

祝迫 恵子

同志社大学
生命医科学部 医生命システム学科 教授



プロフィール

1990年 3月 神戸薬科大学薬学部衛生薬学科卒業
1990年 4月 (株)武田薬品工業 フードビタミン研究所
1999年 3月 浜松医科大学医学部医学科卒業
1999年 4月 京都大学医学部附属病院外科 研修医
2000年 4月 大阪赤十字病院外科 医員
2008年 3月 京都大学大学院医学研究科単位取得退学
2008年 7月 米国カリフォルニア大学サンディエゴ校 博士研究員
2011年10月 京都大学医学部附属病院肝胆膵・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

岩手県立中央病院附属大
迫地域診療センター センター長



プロフィール

1987年 3月 香川医科大学医学部医学科 卒業
1987年 5月 東京医科歯科大学医学部付属病院 非常勤医員
1990年 7月 米国テキサス大学ヘルスサイエンスデントン校 留学
1994年 1月 東京医科歯科大学医学部第一内科 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
2023年 4月 岩手県立中央病院附属大迫地域診療センター センター長

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
京都大学大学院医学研究科
客員准教授
ARC Therapies株式会社 取締役



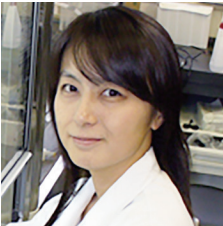
プロフィール

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 取締役
2024年11月 京都大学大学院医学研究科 客員准教授

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 客員准教授



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
2024年 6月 北海道大学 遺伝子病制御研究所 客員准教授

トピックス

2024 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、新たなバイオマーカー・診断法・予防法・治療法開発につながる、独創的な視点に基づいた病態解明研究、新規手法を用いた細胞製剤の開発による、画期的な造血細胞移植治療法につながる研究や、プログラム医療機器（SaMD）を見据えた運動支援プログラムの開発研究が行われています。是非ご一読ください。

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

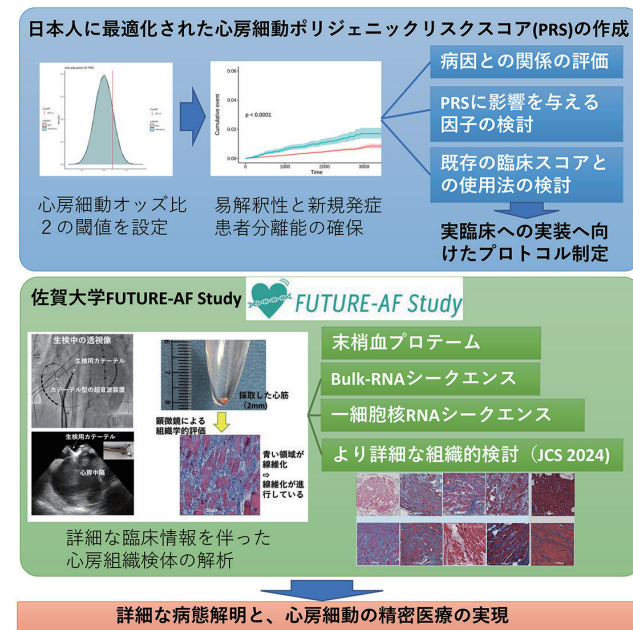
心房細動は心臓の脈が不規則に乱れる病気で、誰にでも発症しうるありふれた疾患である。しかし、この病気は脳梗塞や心不全といった重篤な合併症を引き起こす可能性がある。心房細動の遺伝的要因は人種や集団によって異なる部分が多いため、日本人特有の研究を蓄積することが重要であり、本研究では日本人における心房細動の遺伝的素因を網羅的に解明し、疾患発症の仕組みをより深く理解することを目指している。また、最新のオミックス技術や人工知能を活用し、遺伝情報に基づいた心房細動の発症リスクや重症化の予測、さらに脳梗塞などの合併症予防に役立つ指標を開発する。これらの成果を通じて、患者一人ひとりに最適な治療法を提供することを目指している。

[成果と展望]

心房細動リスクの遺伝的ななりやすさを定量化する手段の1つとして、ポリジェニックリスクスコア（PRS）は民族特異性の問題、結果の頑健性の問題、解釈の問題など実用化に際しては様々な問題が存在する。私たちは心房細動PRSを、実際の臨床に実装するための様々検討を行った。まず、PRSに関して、疾患発症オッズ比2を閾値に高リスク群を定義した。結果、臨床での易解釈性を実現、またコホートを跨いだ場合でも絶対的な評価が可能となった。この評価系は、日本人集団で心房細動新規発症を精度良く分離できた。電気生理学的パラメータとの関連を検討した結果、心房細動PRSと病因の関連が示唆された。また末梢血プロテオームでも心房細動のサブタイプを分離するタンパク質を同定、ゲノム×プロテオームによる詳細な疾患層別化とそれに基づく精密な医療が期待される。

また心房検体のRNAシークエンス解析で、組織型と関連する有意な遺伝子群モジュールを2つ同定した。それぞれ、炎症と細胞外マトリックス形成、脂質代謝関連など、病型に合わせて異なるメカニズムが関連した。また一細胞解析も追加し、それぞれのモジュールで重要な細胞種を同定し、詳細な心房細動メカニズムに迫ることに成功した。加えて心房生検組織の検討を更に追加して行ったところ、5つの組織型に分類されることがわかり、またそれぞれの

組織型により治療反応性や予後が異なることが示唆された。このような複数の階層のオミックスからのアプローチにより、心房細動のより詳細なメカニズムが明らかになりつつある。



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、臨床・組織画像・マルチオミックス連関による疾患病態の解明
- 日本人に最適化された、ゲノム・オミックス情報を利活用した心房細動発症・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・オミックス医療のためのエビデンス構築と、精密医療を実装するためのプロトコル作成

患者さんに届けたいこと

心房細動という身近な病気に対して、その人の体質にあった予防法や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。特に脳梗塞や心不全などの合併症は生活の質を著しく低下させ命に直結するため、未然に防ぐ仕組みを作ることにも目標にしています。

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 device）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遵守が必要があるが、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っ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、2023年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、2025年1月まで行われる。現在、患者登録は終了（参加者数100名）し、順調に研究が進んでいる。

運動支援プログラム 有酸素運動・レジスタンス運動の支援



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、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。

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

浅野 浩一郎

東海大学

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

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

研究概要

真菌（カビ）は、高齢者に多いアレルギー性気管支肺アスペルギルス / 真菌症（ABPA/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。

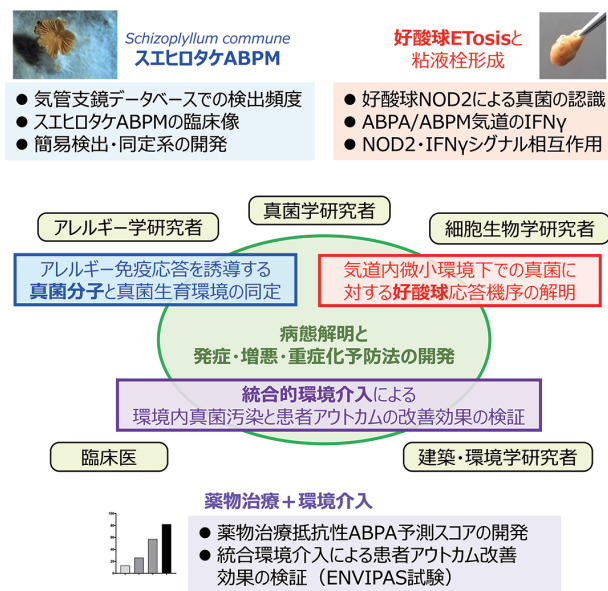
【成果と展望】

世界でも類をみない300例を超えるABPA/ABPM症例気管支鏡データベースを構築し、日本人患者ではアスペルギルス属に次いで真正担子菌スエヒロタケが多く検出されることを明らかにした。スエヒロタケABPMの臨床像に関して報告を行うとともに、遺伝子解析を必要としないスエヒロタケの簡易検出・同定系を開発し（特許出願中）、保存真菌株、臨床検体を用いた試験で有用性を確認した。現在行っているフィジビリティ研究が終了次第、国内外でのスエヒロタケABPMに関する多施設共同研究を展開予定である。

患者・健常人由来末梢血・気道内好酸球のマルチオミクス解析により、好酸球が真菌を認識する上でのパターン認識受容体NOD2と気道微小環境内インターフェロンγの重要性を明らかにし、それらの相互作用がETosisを介してABPA/ABPMの基本病態である好酸球性粘液栓の形成に寄与することを見いだした。

半年間の標準薬物治療（経口ステロイド薬・抗真菌薬）で臨床的寛解を達成できるのは51%でしかないとを全国調査研究の解析から明らかにし、難治性ABPA予測スコアを開発した。その現状を踏まえて、居住環境への統合的介入（エアコン洗浄、空気清浄機設置、室内清掃）の有

効性を評価する多施設共同無作為割付けENVIPAS試験をABPA/ABPM患者106名を対象に実施した。すでに第1段階が終了しており、2025年に結果を発表予定である。



目指している成果

- ・生育環境依存性真菌バイオマーカーの同定と臨床応用
- ・真正担子菌の迅速同定法開発と新規アレルギー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

カビによるアレルギー性気道疾患の原因となるキノコ（スエヒロタケ）の簡便で正確な同定法と、従来の標準療法ではコントロールが難しい患者さんの予測法を開発しました。さらに居住環境を改善することでカビアレルギー疾患の重症化を予防できる可能性を明らかにしました。

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

東京科学大学

小松紀子¹

1 東京科学大学

研究概要

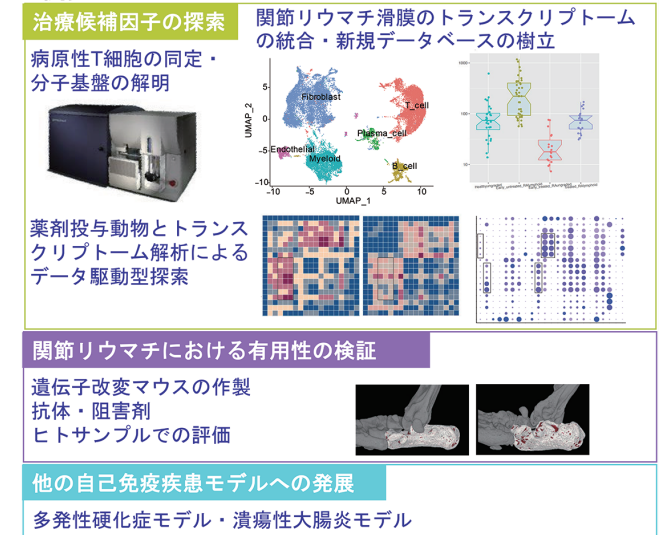
免疫系は本来病原体を認識・排除する役割を担いますが、何らかの原因により免疫系が異常に活性化すると自己抗原に対しても攻撃がおこり、関節リウマチや多発性硬化症をはじめとする自己免疫疾患が発症します。自己抗体の検出や遺伝学的解析などから T 細胞の重要性が明らかとなっていますが、病態メカニズムは不明な点が多く、根本的な治療法は確立されていません。現在の薬剤では無効例の存在や全身性の免疫抑制による副作用が発生するという問題があります。本研究では炎症局所に存在する病原性 T 細胞や末病から発症への転換を規定する T 細胞の同定とこれらを標的とした画期的な予防・診断・治療法に繋げることを目指します。

【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。これまでに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新たな治療標的やマーカーの候補となる遺伝子群を見出しています。今年度は T 細胞に発現する新たな治療標的遺伝子群の新規遺伝子欠損マウスが関節炎の炎症や骨破壊することから生体レベルでの重要性を見出すとともに関節リウマチの良い診断マーカーとなりうることを見出しました。また樹立した新規データベースをもとに、免疫細胞との相互作用により末病と発症を規定しうる早期の間葉系細胞に発現する、治療標的遺伝子を見出し、遺伝子欠損マウスを新規に作製して関節炎の抑制を見出しました。さらに、薬剤投与動物モデルと網羅的トランスクリプトーム解析を組み合わせたデータ駆動型的手法により、病原性 T 細胞の活性化を抑制することが知られていた関節リウマチの治療薬の、これまで想定されていなかった新たな生体内治療標的を同定し、病態の理解へとつながる知見を得ました。本研究で得られた知見は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可能であり、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・予防法の開発に有用であると考えられます。

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



自己免疫疾患の診断・予防・治療法の開発へ

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。

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、伊藤巨¹、西山伸宏²、竹馬俊介¹、橋口明典¹

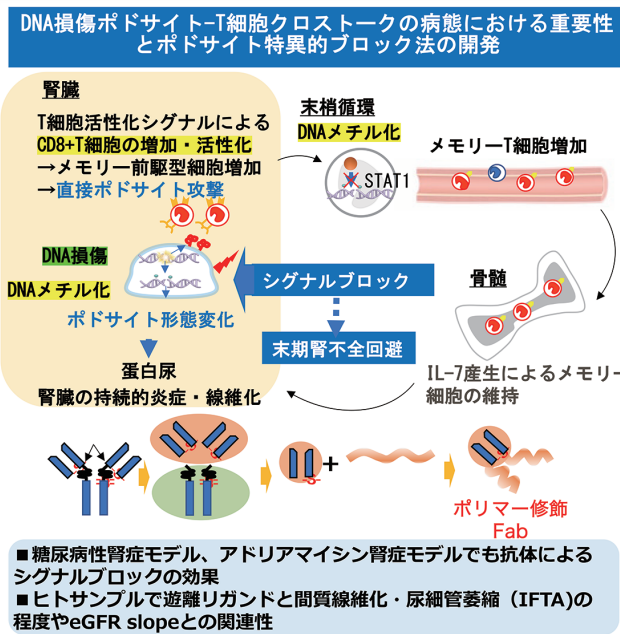
1 学校法人慶應義塾、2 国立大学法人東京科学大学

研究概要

腎臓系球体上皮細胞（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、間質線維化尿細管萎縮（IFTA）の抑制、腎不全の回避など顕著な効果を認めた。抗体投与は、2 種類の糖尿病性腎症モデル、アドリ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。ヒトサンプルを用いた検討では、血中遊離活性化 T 細胞リガンドが、腎糸球体での発現と関連しており、更に、腎組織への T 細胞浸潤、IFTA や腎機能低下速度と関連することが明らかになった。血中遊離活性化 T 細胞リガンドは非侵襲的な腎予後予測マーカーとなるだけでなく、免疫抑制治療の適応や治療効果判定にも有用である可能性がある。本研究の結果に基づき、ポドサイト DNA 損傷に続発する病原性メモリー T 細胞活性化に焦点を当てた新規慢性腎臓病治療戦略の開発を目指す。



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
- ・血中遊離活性化 T 細胞受容体リガンド濃度の非侵襲的な腎予後マーカーとしての可能性の検証

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。

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

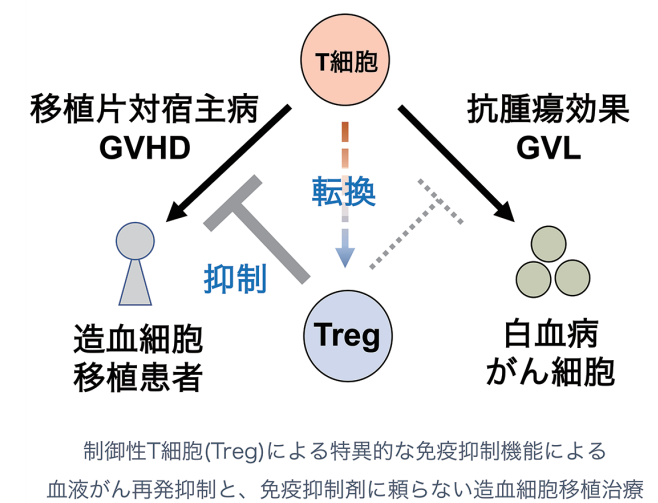
研究概要

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 (Treg) 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】

昨年度までに、制御性 T 細胞 (Treg) を造血幹細胞 (骨髄・末梢血) と合わせて移植することで、移植片対宿主病が抑制され、B 細胞リンパ腫の根治が高率で誘導可能であることをマウスモデルで示した。現状の造血幹細胞移植では、移植片対宿主病予防・治療にカルシニューリン阻害剤やステロイドが用いられることが多い。そこで、制御性 T 細胞 (Treg) 移植療法と既存治療を併用したときに、効果が減弱または相乗的に作用する可能性を検証した。マウス同種異系骨髄・血球移植モデル (C57BL/6 系統から BALB/c 系統への移植) において、カルシニューリン阻害剤 (シクロスポリン) や、ステロイド (プレドニゾロン) をそれぞれ単独あるいは制御性 T 細胞と同時に投与したところ、いずれも制御性 T 細胞による移植片対宿主病予防が既存治療より優れていたが、併用による相乗作用は認められなかった。カルシニューリン阻害剤は投与後に体重減少等の副作用があったが、制御性 T 細胞投与では認めなかった。よって、制御性 T 細胞による移植片対宿主病予防法は患者への負担がより少なく、既存治療とも併用しながら実施可能であることが示され、治療の選択肢としてより現実的なものに近づいたと考えられる。併用によってより優れた移植片対宿主病予防と抗腫瘍効果を発揮できる可能性のある、他の薬剤も検証予定である。

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



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制御性 T 細胞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

制御性 T 細胞移植療法は、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。

研究発表

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。

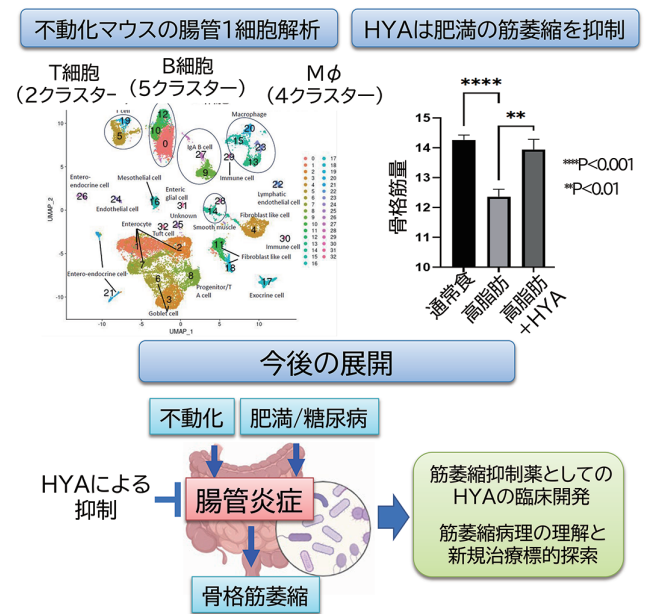
[成果と展望]

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って骨格筋と腸管に起きる炎症が骨格筋の萎縮に繋がることを見出し、そのメカニズムを解析するとともに治療標的候補分子を探索しています。

今までの検討で、食事由来のリノール酸から腸内細菌が産生する 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid (HYA) が、不動化による腸管の炎症とともに、骨格筋の炎症や萎縮も抑制することを見出していましたが、今年度、腸管組織の 1 脂肪 RNA シークエンス解析などにより、腸管浸潤マクロファージにおける β 2 アドレナリン受容体シグナルの活性化が不動化による腸管炎症の鍵となるステップであることを見出しました。実際、マクロファージ特異的 β 2 アドレナリン受容体欠損マウスでは、不動化による腸管及び骨格筋の炎症や骨格筋の萎縮が抑制されていました。また、腸管炎症は肥満・糖尿病モデルマウスの骨格筋萎縮にも関与しており、HYA の投与は肥満・糖尿病モデルマウスの筋萎縮も抑制することが明らかとなりました。

今後、整形外科手術によって不動化性筋萎縮が生じる患者さんを対象とした HYA の萎縮抑制効果を検討する医師主導治験を継続して実施するとともに、マウスを用いた実験系で β 2 アドレナリン受容体シグナルがどのようなメ

カニズムで腸管炎症を引き起こすのか、また、HYA がどのようなメカニズムでそれを抑制する、についての検討を行い、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

- ・医師主導治験による HYA の不動化性筋萎縮に対する臨床効果の評価
- ・不動化性筋萎縮、肥満・糖尿病性筋萎縮のメカニズム解明
- ・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がりたいと思っています。

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

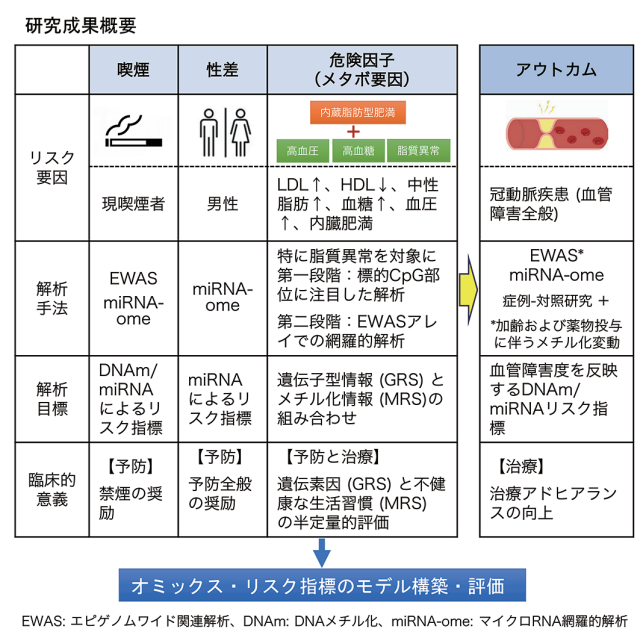
冠動脈疾患の発症には危険因子の合併状態が影響することから、それを適切に反映するバイオマーカーの開発が試みられてきた。しかし病態解析を通じて見いだされたバイオマーカーを個別にあるいは組み合わせても、発症リスクの予測能を十分には向上させられていない。冠動脈疾患とその危険因子をはじめとする生活習慣病のリスク予測能を向上させるためには、遺伝要因と環境要因を共に反映し得る、個別化され統合された新規リスク指標が必要である。それゆえ本研究では、冠動脈疾患とその危険因子に関するオミックス・リスク指標の研究開発を行う。動脈硬化は多様な機序を介してダイナミックに制御されているが、本研究の成果は、生活習慣病を総体と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を対象とした多層的オミックス解析。(2) 日本人患者コホートでのオミックス・リスク指標のモデル構築と、冠動脈疾患のリスク予測・識別能の評価。(3) 別集団での再現性評価。(4) モデル動物とヒトでのエピジェネティック変化に係る基盤的検証。

三年度目には、危険因子としての血中脂質に加えて冠動脈疾患のゲノム・メチル化解析とオミックス・リスク指標(特にメチル化リスクスコア (MRS) と多遺伝子リスクスコア (PRS)) のモデル構築に取り組み、モデル動物とヒトでのエピジェネティック変化の基盤的検証を進めた。ヒトでは、個々人で DNA 配列中の CpG 部位のメチル化が加齢のほか薬物投与に伴い変動することを確認し、CpG 部位間の相関性が近接領域に留まらず染色体を越えて存在することを見出した。また冠動脈疾患の症例群と対照群の間で、PRS のみ、MRS のみ、PRS+MRS の 3 種のバイオマーカーの予測能を検証し、さらに各群の一部に関してマイクロ RNA (遺伝子の発現制御ネットワークの調節分子) の解析も行なっている。これらを組み合わせて判定支援ツール開発へと繋げていく。一方、モデル動物に関しては、ラットで 4 週間の高脂肪食負荷実験を行い、負荷の終了後、経

時的に肝臓／血球細胞のサンプルを採取して mRNA 発現変動と DNA メチル化変動を解析した。その結果、末梢血の DNA メチル化変化が食事 (環境) 暴露の影響を鋭敏に反映することが実証できた。



EWAS: エピゲノムワイド関連解析、DNAm: DNAメチル化、miRNA-ome: マイクロRNA網羅的解析

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、高田和子³、檜垣靖樹⁴、藤田聡⁵、村上晴香⁵、佐々木雅也⁶、佐々木敏⁷、佐藤俊太郎⁸、宮地元彦⁹

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

研究概要

たんぱく質必要量は、たんぱく質欠乏に主眼を置き、主に窒素出納法を用いて設定されてきました。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る。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】

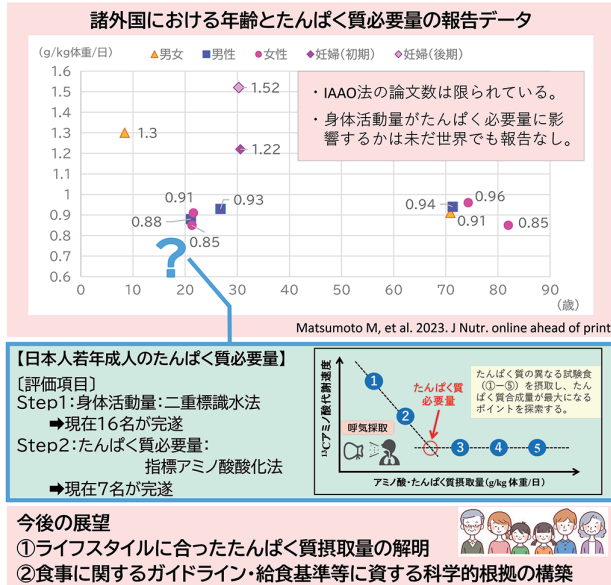
令和5年度は、昨年度に確立した指標アミノ酸酸化法を用いて、健常成人を対象に、身体活動量とたんぱく質必要量を評価しました。現在までに、16名の対象者がたんぱく質必要量を評価する研究に進んでいます。その中の7名までの対象者が研究を完遂しました。

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た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ただけでなく、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。

たんぱく質必要量は身体活動量別に異なるのか？



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を期待されます。

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老化内皮細胞を同定し、その細胞から分泌される IGFBP7 に対するワクチン治療法を開発して 2024 年 7 月に論文発表した (Katoh, Komuro et al. Circulation 2024)。

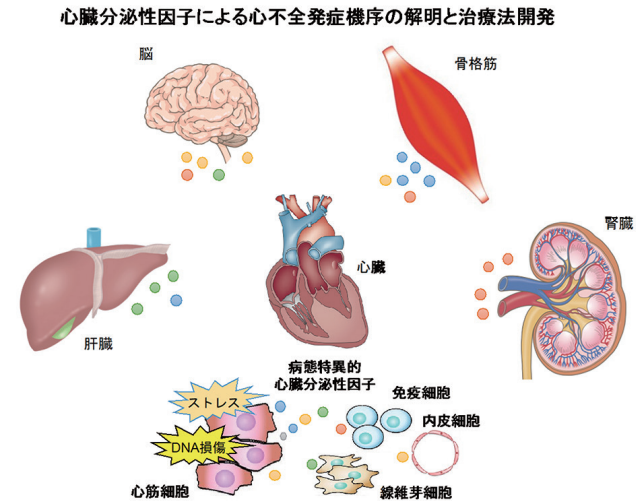
研究開発項目 2. 遺伝学的・免疫学的 perturbation による心臓分泌性因子の機能的意義の解明

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。また老化した線維芽細胞にも着目し、その細胞が分泌するサイトカインに対する中和抗体によって心不全を抑制できることを解明した。

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完成し、心臓分

泌性因子と心臓分子病理の関係性を深く理解できるようになり、心不全の中でも病態特異的な心臓分泌因子と臨床像の間の関係性を明らかにしている。



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

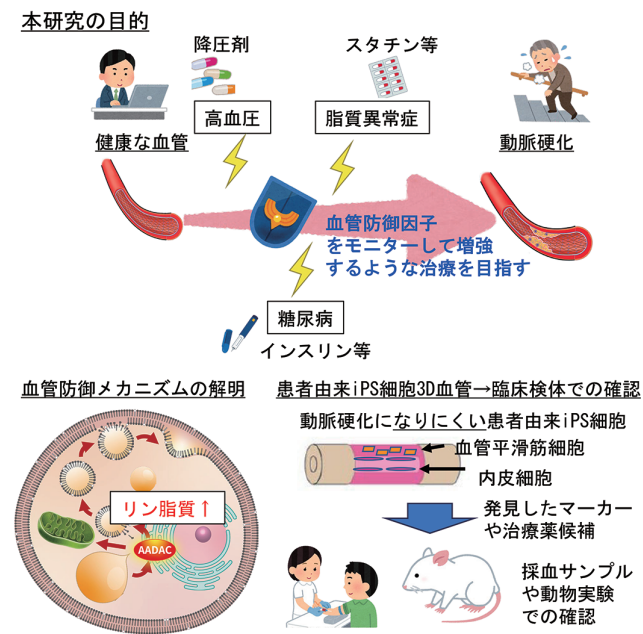
研究概要

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。本モデルは血管病態解析のみならず再生医療など広い用途が期待される。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た。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おり、一部候補遺伝子などが同定されている。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行い、細胞やマウスレベルで複数のマーカー候補を発見している。最終的に患者サンプルの解析を行って、動脈硬化抵抗性をモニターできる候補マーカーを同定する。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として遺伝子発現調節や酵素活性調節などの方法を探索しており、いくつかの物質は

AADAC の発現や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、さらなる治療法の開発が期待されています。我々は従来の血管を攻撃する因子（高血圧や糖尿病など）を和らげる治療と異なり、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]

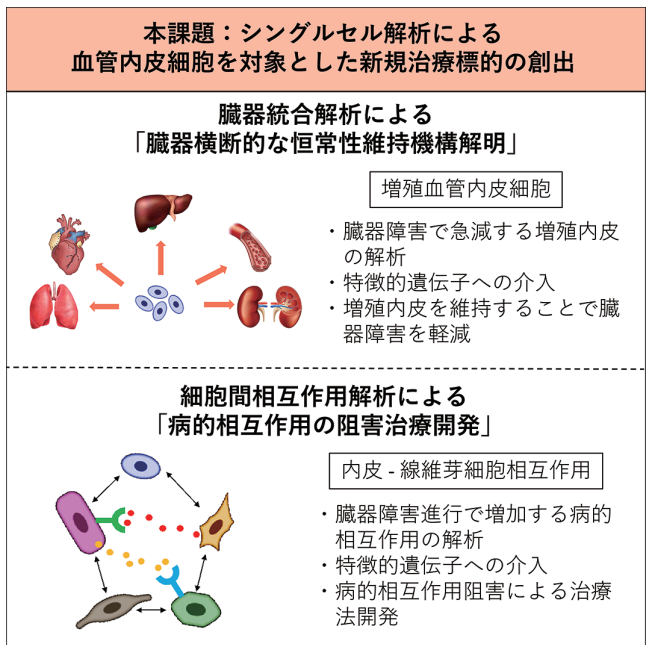
本研究では、心不全モデルマウスより得られた心臓のシングルセル解析結果をもとに、心不全進行における血管内皮細胞の性質変化を中心に解析を実行していく。令和六年度には、今までシングルセル解析結果から得られた候補因子の詳細な解析を進め、心不全に対する治療開発を目標として、以下のような研究成果を得ることができた。

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。さらに下流遺伝子に着目寿命、阻害剤投与により心不全進行が抑制さ

れ、新規の治療法として期待される。

今後の展望：本年度は最終年度であることから、今まで得られた結果をもとに実際の臨床応用に向けてさらに研究開発を進めていく。



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。私たちは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

心臓突然死の多くは、突発的に重い不整脈が起こり、心臓が停止することで生じます。本研究では、この重症不整脈を制御していると考えられる「神経・免疫ネットワーク」に注目し、どのように不整脈を防ぐか、また、どのようなことがきっかけでネットワーク制御が破綻して突然死が引き起こされるかを調べます。そのために、特定の神経を光で操作する光遺伝学や人工リガンドで操作する薬理遺伝学という技術を活用します。重症不整脈が生じやすい状態や、そのきっかけを明らかにすることで、新しい病気の解明や予防の手がかりになることが期待されます。将来的には、突然死を予防する新たな治療法の開発を目指します。

[成果と展望]

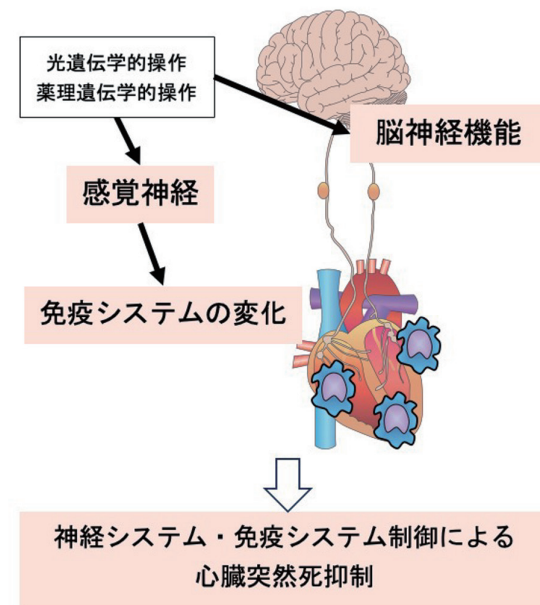
本研究では、心不全によるストレス情報が、脳でどのように受け止められ、また、免疫を含む調整機構を通じて不整脈の引き金になるかを検討した。

まず、心不全に関連する脳部位を特定し、光遺伝学により特定の神経細胞の動きを制御することで、その脳部位の自律神経への影響を解析し、脳と心臓を結び仕組みを明らかにした。また、下神経節には体の様々な臓器からの情報を感知する神経細胞が含まれており、心不全モデルマウスのシングルセル解析を行い、どの神経細胞、どの遺伝子が変わっているのかを解析することでストレス応答に関わる経路を同定した。

さらに、末梢の感覚神経を除去したマウスを用いて、特定の臓器からの感覚情報が全身にどう影響するかを検討した。薬理遺伝学によって感覚神経の動きをデザイナー・ドラッグで操作できるマウスを作成し、呼吸や心拍、体温などの測定から恒常性維持への寄与を分析した。加えて、心臓内の免疫細胞構成がどう変化するかを調べることで、末梢臓器から脳への情報伝達と免疫システムのつながりを明らかにした。

これにより、心不全時のストレス信号が感覚神経を介して脳に伝わり、免疫を含む多方面での生体反応を引き起こす仕組みを明らかにした。今後は、脳神経システムと免疫の連携メカニズムをさらに深く解明し、不整脈など重篤な症状の予防や新たな治療につながる画期的なアプローチを開発し、心不全に対する多角的な治療法の確立を目指す。

す仕組みを明らかにした。今後は、脳神経システムと免疫の連携メカニズムをさらに深く解明し、不整脈など重篤な症状の予防や新たな治療につながる画期的なアプローチを開発し、心不全に対する多角的な治療法の確立を目指す。



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が起こるきっかけを解明することで、今後重症不整脈が起こりうるリスク評価を可能とし、予防法を開発します。また、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代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）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。MASH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 MASH 治療薬を開発することを目的とします。

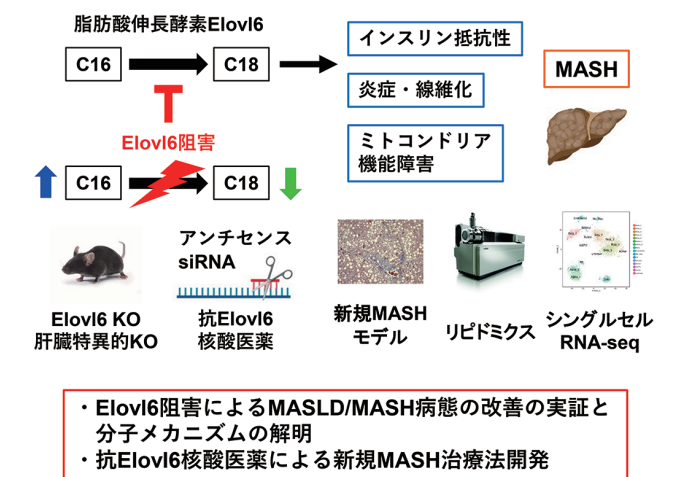
[成果と展望]

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明らかにしました。また、我々が独自に開発した 4 週間ヒト病態を模倣する MASH モデルマウスを用いて、Elovl6 の欠損が MASH 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、肝臓の網羅的脂質分析により、MASH 病態の改善と関連する脂質クラスおよび脂質分子種を複数同定しました。さらに、臨床応用を見据え、Elovl6 のヒト - マウス共通配列を標的とする核酸医薬品のスクリーニングを行い、マウスにおいて副作用が少なく

肝臓の Elovl6 発現を顕著に抑制する開発候補核酸を取得しました。

今後、Elovl6 の阻害が単純性脂肪肝から MASH への進展を抑制する分子機序の解明を目指します。また、上記 MASH モデルマウスを用いて抗 Elovl6 核酸医薬品の MASH 治療に対する有効性を検証します。



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

目指している成果

- ・ 肝臓に蓄積する脂質の質の制御による MASH 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 MASH 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 MASH 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、MASH の有効な治療法を開発したいと考えています。

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

小室 一成

東京大学

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し、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、転写因子 VDR の機能破綻の分子機序を解明した研究成果を 2024 年 9 月に発表した (Ito, Komuro et al. Circulation 2024)。

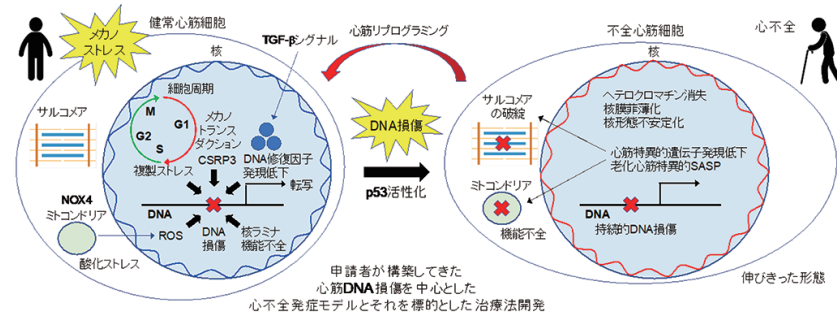
研究開発項目 2. in vivo Perturb-seq
による DNA 損傷制御遺伝子の網羅的
機能解明

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²、小林直樹²、大柳一³、大杉満¹、梶尾裕⁴、植木浩二郎⁵

1 国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター、2 国立国際医療研究センター研究所分子糖尿病医学研究部、3 国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部、4 国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科、5 国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター

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等が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】

本研究班では、昨年度までに、入院時の血液・糞便検体と十分な臨床情報を備える 170 名の糖尿病症例について、腸内細菌叢、糞便・血液代謝物等のオミックス解析を実施した。

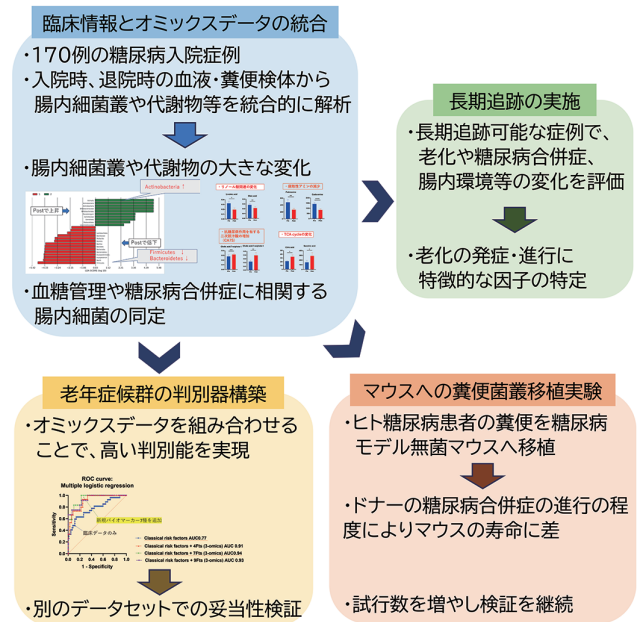
これらの統合的な解析結果から、短期間の集学的治療により腸内環境が大きく変化することが明らかとなった。また、血糖管理の良悪や糖尿病合併症の進行度合と相関する腸内細菌が同定された。

そして、機械学習の手法を用いて、上記オミックスデータと臨床情報とを組み合わせることで老年症候群の有無を判定するモデルの構築を行ったところ、臨床情報のみから構成するモデルよりも高い判別能が実現できた。前者のモデルにおいて、サルコペニア合併糖尿病モデルマウスで高値を示す物質と共通した因子が抽出され、糖尿病での老化の一部を説明しうることが示唆された。現在、我々は上記と異なる糖尿病患者集団の臨床情報の収集およびマルチオミックス解析を進めており、このデータセットを用いて上記モデルの妥当性を検証予定である。

さらに、解析対象の 170 例の中で、長期追跡し得た 50 症例について老化関連イベントや糖尿病合併症発生の有無、及び腸内細菌叢や代謝物の変化の評価を行っており、老化の発症進展の高リスク症例に特徴的な因子の同定を試

みている。

また、ヒト糞便の無菌糖尿病モデルマウスへの移植実験では、慢性的な高血糖にも関わらず糖尿病合併症が軽微な症例から移植したマウスが長期生存することが明らかとなった。こうした症例が腸内環境に保護的な細菌を有しているという仮説の元、症例数を増やし評価を進めている。



目指している成果

- 老化関連疾患の高品質な臨床情報に紐づいた糖尿病患者のゲノム・オミックスデータベースの構築
- 糖尿病の老化制御に関わる腸内細菌叢・糞便代謝物、遺伝子・血中転写産物・代謝物・タンパク質の同定
- 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

糖尿病のある人は老化が進みやすいとされていますが、そのメカニズムは明らかでなく、またそれを抑制できる治療法も確立していません。本研究では、糖尿病のある人を対象に、老化に関係する体質を同定し、腸内環境の制御に着目した新たな老化の治療法・予防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を計測し、生活習慣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。

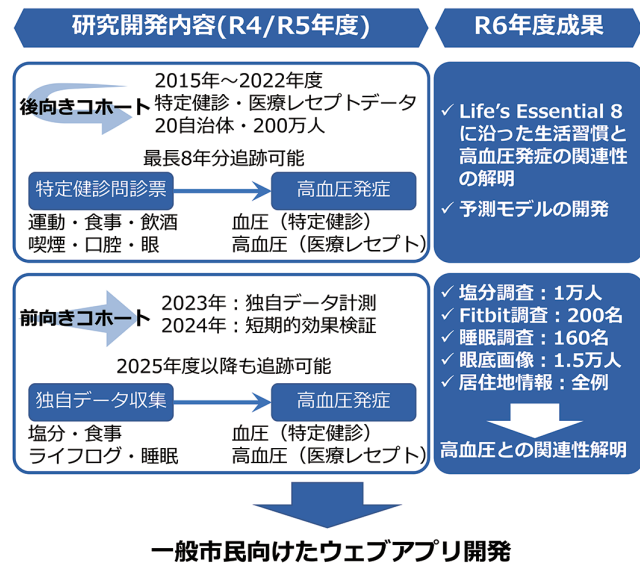
[成果と展望]

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8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、米国心臓協会（AHA）が提唱する「Life's Essential 8」との整合性をとり、Life's Essential 8の各項目と高血圧発症との関連性を検証した。特定健診データや医療レセプトデータから作成し、多変量Cox比例ハザードモデルを用いた解析を行った。その結果、運動や喫煙が高血圧発症のリスク因子であることが確認された。この解析結果から、ベースラインハザードおよび係数を作成し、高血圧の予測モデルを開発した。自治体での利活用促進のためエクセルでの自動算出シートの開発と、一般市民での利用を想定したウェブアプリを開発した。

②研究においては、令和6年度にデータ計測を完了し、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160名分のデータを取得した。さらに、居住地情報や眼底画像データを新たに取得し、

居住地域における生活環境や網膜血管形態と高血圧発症との関連性分析を実施した。これら研究成果は、①研究において開発したウェブアプリにおいて行動変容を促すための追加情報として一般市民に還元する。



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続できるようになることを目指しています。それにより高血圧発症予防に貢献したいと考えています。

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

関谷 元博

筑波大学

関谷元博¹、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開発が期待されていました。

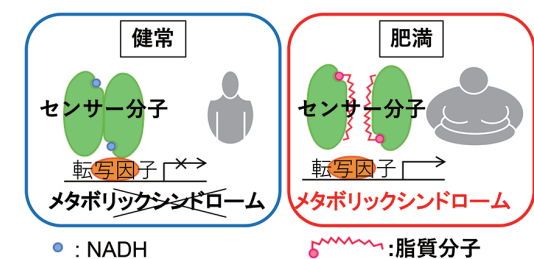
本研究では新しく同定された代謝産物センサー分子を中心に代謝の視点からこうしたメタボリックシンドロームの病態を見直し、従来になかった考え方を創出します。またこうした科学的な理解に基づき、画期的な治療薬や診断法の開発を試みます。

[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* 2024）を示しており、本年度もさらに新しい知見を重ねています。近いところで、また新たな働きを報告予定です。

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。



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

なかなか血糖が下がらない、懸命に取り組んできたのに合併症が出てしまう、必死に食べたい気持ちを抑える、など大変さを患者さんと一緒に取り組んできました。こうした苦労は我々の糖尿病の理解が不十分なところが影響しています。本研究では新しい理解を進め、患者さんにより楽しく元気に過ごしていただける治療薬や診断指標を作り出すことをがんばっています。

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、発症 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を対象としており、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、医師が有益と考えた症例のみに限定すべきなのか、行うべきではないのか、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、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。

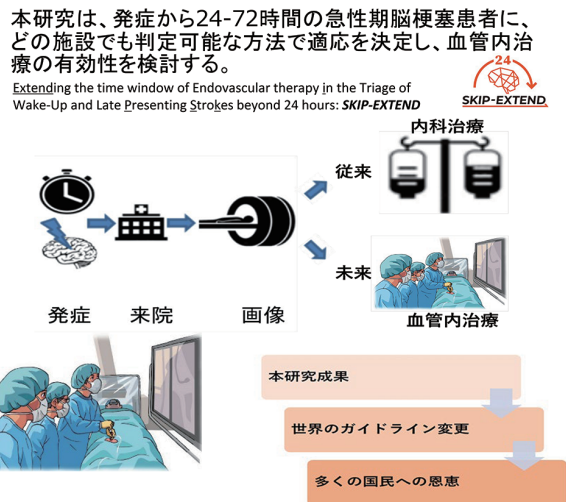
[成果と展望]

本年度は、当初計画した脳梗塞発症後 72 時間までの患者を対象としたプロトコールにしたがって、症例の組み入れを行った。また個別に研究者と相談の上、新たに研究拠点を追加した。その結果 2024 年 12 月 31 日現在 31 例が本研究に組み入れられている。

2024 年 7 月から 12 月にかけて、多くの施設で研究実施体制が整い、また新たな施設を追加した。これにより今後の症例登録が推進されることを期待している。さらに、2024 年 10 月の国際学会にて、中国から同様の研究計画が報告された。将来的に海外の研究データとも統合して解析することを考え、適応拡大を検討している。適応が拡大されれば、今後登録が推進されるものと期待される。

具体的には、これまでは血管内治療の治療適応時間を脳梗塞発症後 72 時間までとしていたが、中国の研究データに合わせる形で、発症後 144 時間までに延長することを考えている。また閉塞血管に関しても、従来の内頸動脈及び中大脳動脈 M1 部位の閉塞だけでなく、より末梢血管である中大脳動脈 M2 閉塞を含むこと、そして神経学的

重症度に関しても、より軽症例を含むこと（NIHSS スコア 6 点以上から 4 点以上への適応拡大）を検討している。



目指している成果

『最終健常確認から 24 時間以上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、最終的には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

本研究で最終健常から 24 時間以降の血管内治療の有効性を示すことができれば、今まで血管内治療以外の治療方法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ものと考えています。一方で、血管内治療を行わない方が良いという結果がでる可能性も考えられますが、いずれの結果が得られたとしても、脳梗塞患者さんの治療方法の選択基準や、その結果として予後の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、川上将司⁶、高橋篤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、高木健督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、6 飯塚病院

研究概要

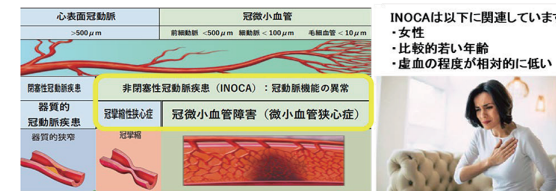
冠動脈カテーテル検査で冠動脈に狭窄が認められない非閉塞性冠動脈疾患（INOCA）が狭心症の約半数以上を占めているといわれています。INOCA は冠攣縮性狭心症と冠微小血管障害（CMD）の2つで構成され、CMD は閉経後の女性に多く合併し薬に対して治療抵抗性を示します。また、INOCA は加齢とともに増加傾向を示し男性に比べ女性における比率が高いことが知られています。また、冠攣縮性狭心症は日本人に多いことが分かっていますが人種差が存在する原因も不明のままです。本研究は、国循が世界に先駆けて発表した *RNF213* 遺伝子多型保有率が冠攣縮性狭心症患者で高い事実をもとに、*RNF213* 遺伝子多型を持つ冠攣縮性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]

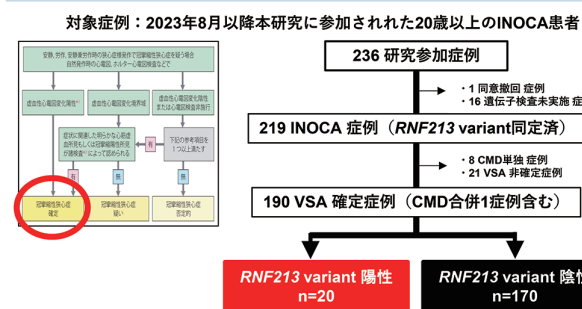
- ① 熊本大学循環器内科に保管されていた冠攣縮性狭心症患者 61 例の血液試料を用いた研究では、*RNF213* 遺伝子多型の頻度は 3.3%（2/61 例）で、既報（10.6%）と比べて低値であった。一方、2 例の陽性例のうち、1 例は Homozygous であった。既報と比べて陽性率が低い事は *RNF213* 遺伝子多型に地域差が存在する可能性を示唆している。
- ② 国立循環器病研究センターにて 2023 年 8 月以降、本研究に参加した INOCA 患者 236 人のうち、*RNF213* 遺伝子多型を検査した 219 人から CMD 患者（8 例）、冠攣縮性狭心症非確定症例（21 例）を除いた冠攣縮性狭心症確定例（190 例）の解析では、*RNF213* 遺伝子多型の頻度は 10.5%（20/190 例）と *RNF213* pR4810K 変異陽性例は検査症例全体の 10.5% と、既報（10.6%）と同等であった。また陽性例は現時点ですべて Heterozygous であった。
- ③ 冠攣縮性狭心症確定例（190 例）の患者背景において、硝酸薬の使用は *RNF213* pR4810K 変異陽性例（20 例）では、野生型（170 例）に比べて有意に硝酸薬の併用が多いで多いことがわかった（55.0% vs. 21.2%, $p=0.0021$ ）。
- ④ さらに冠攣縮誘発冠動脈カテーテル検査を実施した

140 例（*RNF213* pR4810K 変異陽性例 12 例 vs 野生型例 128 例）で冠攣縮誘発試験の結果の比較を行うと、*RNF213* variant を有する症例において多枝攣縮病変（主要冠動脈 2 ヶ所以上に 90%以上の冠攣縮を認める）が有意に多いことがわかった（ $p=0.0122$ ）。

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



Study Flow Chart



目指している成果

- ① 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。

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

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

片岡大治¹、西村邦宏¹、吉田和道²、太田剛史³、池堂太一⁴

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 滋賀医科大学医学部付属病院、
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医学部附属病院

研究概要

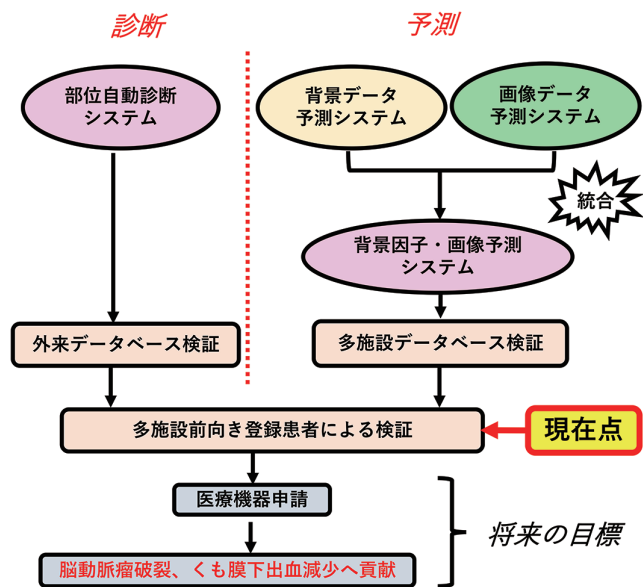
未破裂脳動脈瘤の破裂率は 0.95% と決して高いものではないが、ひとたび破裂すればくも膜下出血が生じ、約半数が死亡に至る。しかしながら、現状では破裂リスクの高い“危ない”脳動脈瘤を正確に選別することは困難である。脳動脈瘤は破裂する前に増大や形状変化をきたすことが多く、動脈瘤増大は破裂と密接に関係していることが知られている。そこで、本研究では人工知能（AI）を用いて脳動脈瘤増大を予測できるシステムの開発を企画した。さらに、開発した予測システムの精度を多施設共同前向き研究で検証を行う。破裂リスクの高い脳動脈瘤を適切に自動診断、選別し、ひいては外科的治療介入の必要性をよりの確に判断できるようになること主な目的としている。

[成果と展望]

我々は前年度までに、動脈瘤背景データを用いた動脈瘤増大予測システム、並びに画像データを使用した動脈瘤増大予測システムを開発しました。今年度はさらに両システムを統合した動脈瘤増大予測システムの構築を行ないました。脳動脈瘤のデータ 579 症例（増大 125 例、非増大 454 例）の背景データ並びに画像データを使用し、LightGBM という機械学習モデルを用いて開発を行いました。システムの精度は AUC の値で評価しています。背景データのみを用いたシステムによる予測では AUC = 0.799、画像データのみを用いたシステムによる予測では AUC=0.743 でしたが、両システムを統合すると AUC=0.83 という結果となり、システムの統合によりさらなる予測精度の向上を得ることができました。既存の脳動脈瘤増大に対する予測スコアリングシステムである ELAPSS スコアによる予測では AUC=0.67 であり、非常に精度の高い予測システムを構築できたと考えています。

現在、既存の当施設を含まない多施設研究のコホートデータを用いて、構築した増大予測システムの外部検証を行なっています。同時に、多施設共同前向き研究による増大予測システムの精度検証への準備を進めています。脳動脈瘤症例数の多い、当施設を含む 4 施設での共同研究を予

定しています。2025 年 4 月には開始ができる見込みで、5 年間の観察期間を設けています。



目指している成果

- 高精度に脳動脈瘤の増大および破裂を予測できる診断補助システムの開発
- 多施設共同前向き研究による増大破裂予測システムの精度の検証
- 開発した増大破裂予測システムの臨床現場への実用化と、脳動脈瘤破裂ならびにくも膜下出血減少への貢献

患者さんに届けたいこと

正確に脳動脈瘤増大を予測できるようになれば、破裂リスクの高い“危ない”脳動脈瘤を正確に見極めることが可能になります。治療介入のタイミングや画像検査の間隔を決める際に、非常に有用なツールになると期待しています。

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 6 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の精度検証を行った。スタンフォード大学より提供されている約 200 例と国内の多施設研究で使用された約 160 例の画像セットを用いた外的バリデーションを施行した。外的バリデーションにおいては欧米のガイドライン上スタチン投与の基準となる石灰化スコア >100 の診断精度においてそれぞれ kappa 0.568、感度 87.7%、特異度 93.3%、kappa 0.651、感度 87.2%、特異度 96.5% であった。この結果から我々が目標としていた先行研究の精度に到達したと考え、現在の成果に対する論文作成を行っている。論文を発表した段階で商品化したワークステーション上へ搭載する予定である。

臨床研究においては、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は、研究協力可能な 5 つの健診施設から目標である約 10000 例の患者データと CT データの収集が完了したため論文文化に向けたデータ解析を開始している。

目指している成果

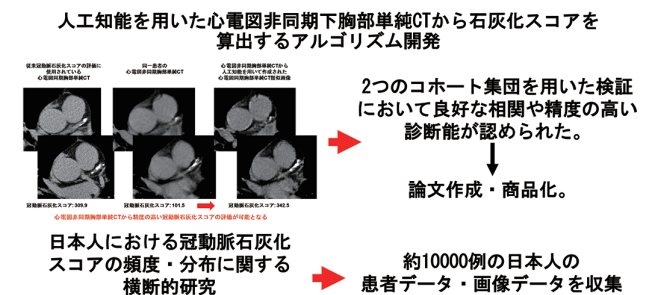
- 人工知能による心電図非同期下胸部単純 CT から冠動脈石灰化スコアを算出するアルゴリズム開発
- 無症候性日本人における冠動脈石灰化の頻度、分布および関連因子の検討
- 無症候性日本人における冠動脈石灰化スコアの心血管イベントリスク再層別化における有用性の確立

患者さんに届けたいこと

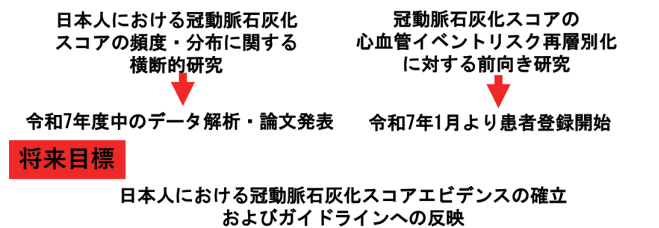
健診や一般診療で広く用いられている胸部 CT から冠動脈石灰化評価を正確に行う技術を開発しそのエビデンスを確立することで、多くの症状のない患者さんの心血管イベント発症に対する一次予防をより効果的に実現することを目指しています。

新しいアルゴリズムを用いて心電図非同期下胸部単純 CT から算出した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有用性の検討を行う前向き研究においては、令和 6 年 11 月の倫理委員会を通過し、令和 7 年 1 月から登録を開始する予定である。

これまでの成果 (医療機器開発、臨床研究)



今後の展望 (臨床研究)



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

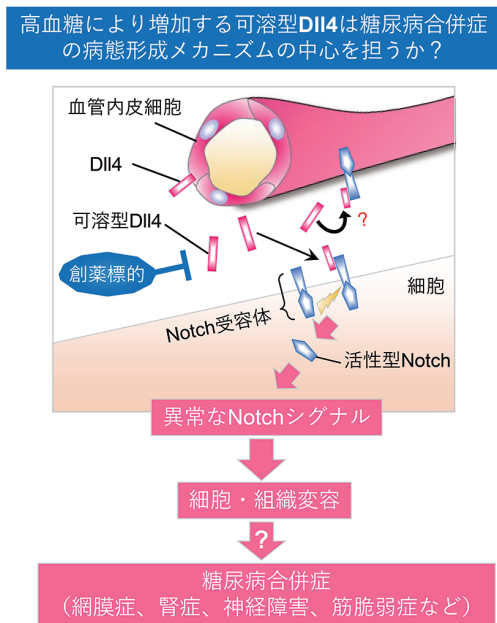
研究概要

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]

Notch 経路は細胞接触型のシグナル伝達であり、細胞の増殖、分化、細胞死等、細胞機能制御に広く関与しています。近年、我々は高血糖の状態下において Notch リガンドの 1 つである膜貫通型タンパク質 Dll4 が血管内皮細胞から可溶型で放出され、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、毛細血管の多い末梢組織では、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、マウスの筋力を改善し、個体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内皮細胞から放出される可溶型 Dll4 は、糖尿病合併症の病態形成メカニズムに中心的な役割を担っていると考えられます。糖尿病の状態下では Dll4 および Notch 受容体の発現は増加することから、現在そのメカニズムの解明に取り組んでいます。また、血管

内皮細胞がどのようにして Dll4 を可溶型として放出するのかについても解析を進めています。可溶型 Dll4 を創薬標的とし、糖尿病モデルマウスを用いて各組織・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。



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、遺伝性結合組織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や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 6 年度は、大動脈瘤のモデルマウス 2 系統と野生型マウスを用いて、ECU の破綻が平滑筋細胞に及ぼす遺伝子変化を調べるために、レーザーマイクロダイセクションを用いた微小領域 RNA シークエンシング (AMED BINDS のご支援) を行った。エコー検査を平行して行い、大動脈径や心機能測定、性別との関係を解析している。Thrombospondin-1 欠損マウスを用いたメカノセンシング異常の解析では、大動脈弓縮窄術を施行し大動脈解離発症を確認し、弾性板の異常と ECM の集積を見出した。一方、大動脈解離モデルを用いた解析では、大動脈解離発症前の上行大動脈標本を用いて、内皮細胞間の接着形態、内皮細胞の形態、接着因子の発現を解析した。解離に先行して内皮細胞の異常を見出した。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ラベリングし内膜亀裂の病変部を観察したところ、病変部に内膜から中膜に陥入している細胞は、内皮細胞由来の細胞であることがわかった。また、マクロファージが内皮細胞に付着し、解離の進行に伴い中膜に侵入していることもわかった。次年度は、単球やマクロファージと内皮細胞の相互作用を内皮細胞特異的な RNA シークエンシングによりさらに明らかにし、メカノセンシングに

関わる遺伝子の同定を試みる。また、令和 5 年度から継続して、Myh11 測定とデスモシン測定をヒトやマウスのサンプルを用いて行っている。

大動脈疾患の病態機序を探る

開発項目 1 大動脈瘤と平滑筋細胞のメカノセンシング機構の解明 ・圧負荷による ECU 破壊モデル (TSP1-TAC) ・破裂抵抗性モデル (Fbln4 SMKO) ⇒ 瘤形成・破裂を規定するシグナルの同定 ・易破裂性モデル (Fbn1 mgR)
開発項目 2 大動脈解離と内皮細胞のメカノセンシング機構の解明 ・解離自然発症モデル (AD mouse) ⇒ 解離発症に関わる内皮細胞のシグナル因子の同定
開発項目 3 血管壁のメカニカルストレスと血管破綻を予測するバイオマーカーの探索 ・マウス、ヒトの血液サンプルを ELISA 法、LC-MS/MS 法により解析 ⇒ バイオマーカーの開発 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

大動脈が突然に解離や破裂を起こす大動脈緊急症は、生命を脅かす危険な病気です。私たちのグループでは、大動脈の異常が生じる原因やメカニズムを、独自に開発したマウスモデルを用いて解明しています。また、緊急事態を予測するバイオマーカーの探索も行っています。

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、西村俊亮¹、田邊和也¹

¹ 大阪大学

研究概要

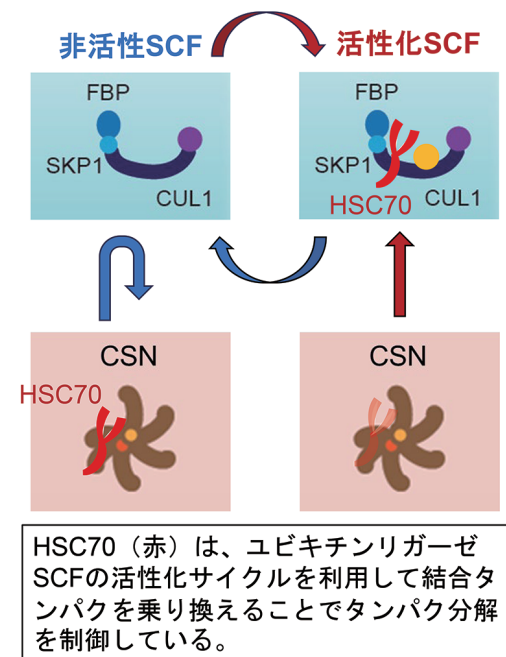
心筋細胞は、細胞分裂を行わずに生涯にわたって収縮と拡張を繰り返す、非常に寿命の長い細胞です。しかし、加齢とともに心不全の発症率が増加し、「心不全パンデミック」として警戒されています。タンパク質は DNA と RNA を経て生合成され、シャペロンと呼ばれる分子の助けを借りて適切な三次元構造に折り畳まれます。また、不要になったタンパク質は細胞内で分解され、適切な新陳代謝が行われることが大事です。我々はコシャペロン BAG5 の欠損が、タンパク質の恒常性を破綻させ、重症心不全を引き起こすことを発見しました。本研究では、タンパク質の一生に着目することで心不全の病態を解明し、新しい治療法の開発を目指します。

[成果と展望]

BAG5 遺伝子を欠失させた心不全モデルマウスを解析することで、BAG5 の欠損がタンパク質の折り畳み機能（フォールディング機能）を低下させるだけでなく、タンパク質の分解系の機能不全を引き起こし、不良タンパク質が細胞内に蓄積することを発見しました。細胞には、不良タンパク質を分解するシステムとして、ユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー系の二つの分解系が備わっています。私たちは、BAG5/HSC70 複合体がユビキチンリガーゼ SCF 複合体と結合することで、ユビキチン活性を増強させることを明らかにしました。SCF 複合体の活性は、COP9 複合体（CSN）により制御されており SCF-CSN 経路として知られています。HSC70 は、SCF-CSN 経路を利用し、活性化型 SCF とのみ特異的に結合します。これまで、タンパク質の折り畳みと分解は別々に研究されることが多かったのですが、私たちの研究によって、シャペロンが分解システムと協調してタンパク質の恒常性を維持する新しい機序が解明されました（Nishimura S, Kioka H, et.al. EMBO Rep. 2025 in press）。

分解されない不良タンパク質の蓄積は、認知症などの神経変性疾患の原因となることが知られており、凝集タンパク質を除去する治療法が実用化されつつあります。心不全においても、このような治療法が有効である可能性があります。

ます。今後、心筋細胞内に蓄積したタンパク質を同定し、タンパク分解を誘導する治療法の開発（PROTAC 創薬）に取り組んでいきます。また、心不全の病態が多様であることから、心筋内不良タンパク質の蓄積を血液検査で診断する方法についても研究を進めていきます。



目指している成果

- ・BAG5/HSC70 による心臓特異的なタンパク質恒常性維持機構の解明
- ・心筋内蓄積タンパク質の同定
- ・蓄積タンパク質分解誘導による心不全治療法の開発

患者さんに届けたいこと

心臓は新陳代謝が活発な臓器で、毎日多くのタンパク質が作られ、古くなったものは分解されます。心不全は年齢と共に増えていきますが、私たちは、古いタンパク質が分解されずに細胞内に残り蓄積することが原因になると考え、新しい治療法の開発を目指しています。

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、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

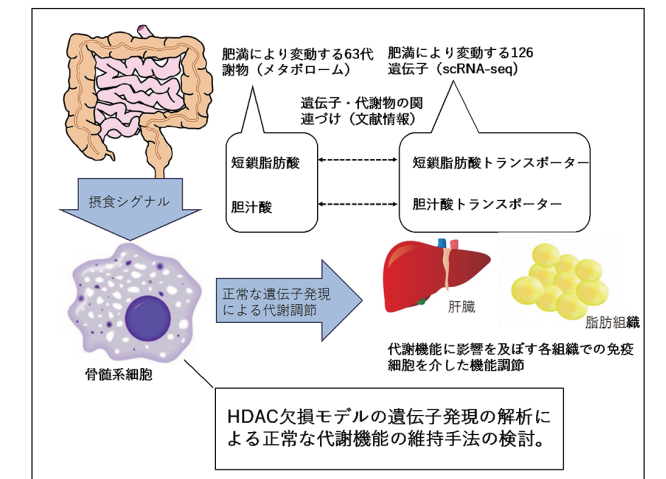
研究概要

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て行った肥満状態、非肥満状態の小腸内容、門脈血のメタボローム解析では、小腸内容では短鎖脂肪酸の肥満による変化を認めなかったが、門脈血中では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てい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短鎖脂肪酸トランスポーターの発現が低下していた。マウス初代培養マクロファージを用いて酪酸を作用させると刺激への応答性が向上し、短鎖脂肪酸トランスポーターの発現を siRNA を用いて抑制すると応答性が低下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 ヶ月給水すると体重が増加する一方で食後の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、骨髄系細胞特異的 Hdac2 欠損マウスのマクロファージでは肥満における食後の高インスリン状態が改善

することが酪酸を投与したモデルと共通していた。免疫細胞での Hdac2 機能抑制による遺伝子発現変化を解析することにより正常な代謝機能を維持するメカニズムを解析する予定である。



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

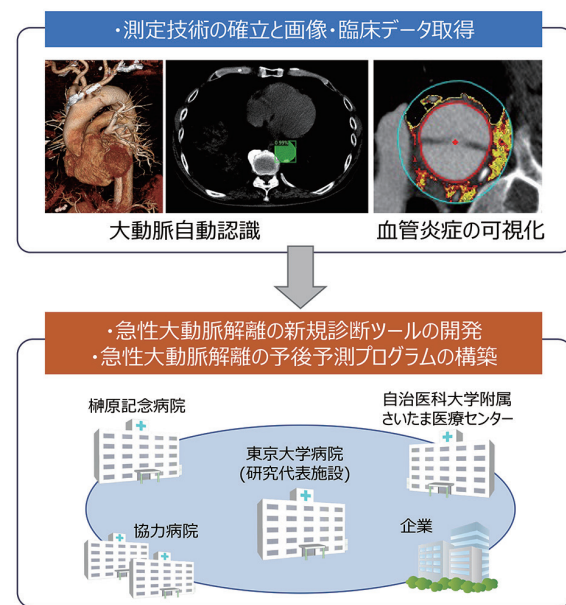
急性大動脈解離は、大動脈に突然亀裂が生じ、心臓や脳を含む主要臓器への血流が途絶え、死に至る可能性のある重篤な緊急疾患です。現在、急性大動脈解離の診断には造影 CT 検査が広く用いられていますが、造影剤の使用にはアナフィラキシーショックや腎障害など、重篤な合併症を引き起こすリスクが無視できない程度に存在します。そのため、これらのリスクを軽減する新たな診断法の開発は、本疾患の死亡率と健康寿命の改善に大きく寄与します。加えて、急性大動脈解離の確実な予後予測法はまだ確立されておらず、疾患管理において重要な課題です。本研究では、大動脈解離による血管の炎症を可視化することに焦点を当て、新しい診断ツールおよ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

【成果と展望】

本年度、研究代表施設および研究分担施設において、計 600 名分の CT 画像データと患者の背景情報（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）の収集を完了した。収集した CT 画像データを基に、胸部大動脈の合計 1000 枚の CT 画像にアノテーションを行い、AI による大動脈の認識精度を大幅に向上させた。さらに、自動認識された大動脈周囲組織の CT 値を用いて、脂肪減衰指数（FAI; Fat Attenuation Index）として血管の炎症を可視化する技術の開発に成功した。この技術により、非造影 CT から急性血管炎症を捉え、大動脈解離を安全かつ迅速に診断できる可能性を示すことが出来た。また、FAI を予後予測ツールとして応用することで、患者ごとのリスク評価や治療方針の決定に役立つ可能性が示唆された。

本年度の研究開発で得られた患者背景データと自動測定技術を用いて、1) 非造影 CT による急性大動脈解離の診断能評価、および 2) FAI による予後予測能の検証を実施した。これらの解析結果は英文論文としてまとめ、現在投稿中である。これらの技術が臨床応用されれば、非造影 CT による新たな急性大動脈解離の診断および予後予測法の確立に寄与すると考えられる。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を開発し、医療現場への導入を目指している。これにより、急性大動脈解離の診断と治療がさらに安全で効率的になり、患者の予後改善に貢献することを期待している。



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予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予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

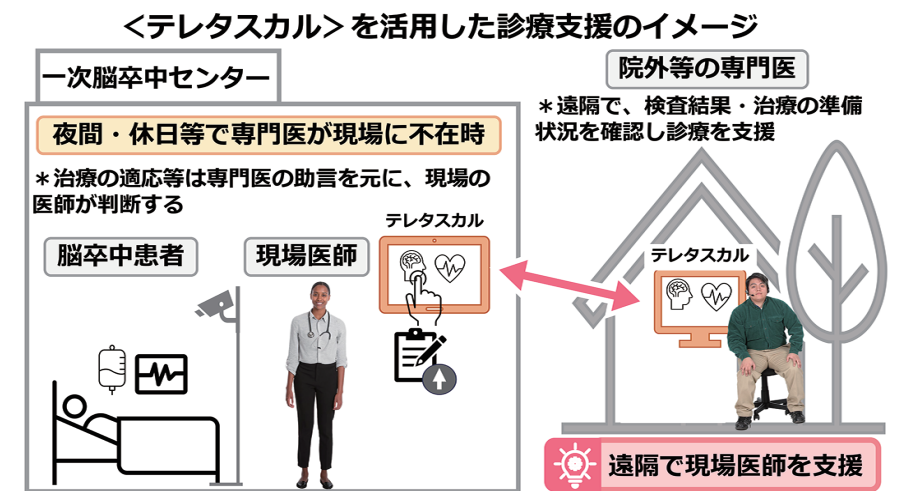
研究概要

日本では毎年約 20 万人の方が脳卒中を発症し、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、麻痺や意識障害などの原因となります。これらの後遺症を最小限にするためには、発症後短時間で治療を受けることが必要です。これら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病院で行われています。しかし、これらの病院においても、夜間・休日や急患対応が重なった時などは専門医が救急現場に不在となることがあり、治療開始が遅れる原因になっています。本研究では、情報通信技術（ICT）を活用して、専門医が現場に不在になった際に、院内外の別の専門医が遠隔で診療現場を支援するためにシステムを開発することが目的です。

【成果と展望】

一次脳卒中センターでは、脳卒中の患者さんを受け入れる際に、多くの部署の担当者（救急部医師、専門医師、救急部看護師、放射線技師、臨床検査技師等）が、診療の傍らで、お互いに電話連絡等を繰り返し、待ち時間なしに検査や治療を開始できるよう調整を行っています。私たちは、これらの連絡・調整業務を全て、担うためのシステムである「タスカル」を開発し、電話連絡を限りなくゼロにし、医療スタッフが本来の医療処置に専念できる環境を整えるための研究を行ってきました。しかし、タスカルがあっても、夜間や休日、救急対応が重なった時など、専門医が救急医療現場に不在になってしまうと、脳卒中治療の判断が遅れ、その結果、治療の開始も遅れる可能性が生じています。本研究では、専門医が救急現場に不在時でも、院内外の別の専門医が遠隔で現場を支援できるよう、タスカルの改良し、遠隔から、画像や検査データを別の専門医が確認できるようにした「テレタスカル」を開発しています。テレタスカルのプロト

タイプと導入プログラムほぼ完成し、本年 3 月頃より藤田医科大学と、藤田医科大学岡咲医療センターに導入し、その効果を確認する予定です。



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の完成
- ・テレタスカルを活用して、脳卒中診療体制を整備するための導入プログラム開発
- ・テレタスカル導入による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、後遺症を減らすために、できるだけ早く治療を受けることが重要です。私たちの研究は、皆様が脳卒中を発症された場合、病院到着後すぐに、必要な検査や治療を受けられる未来を作ることを目指しています。

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、黒江彰³、室谷健太⁴

1 関西電力医学研究所、2 岐阜大学、3 彦根市立病院

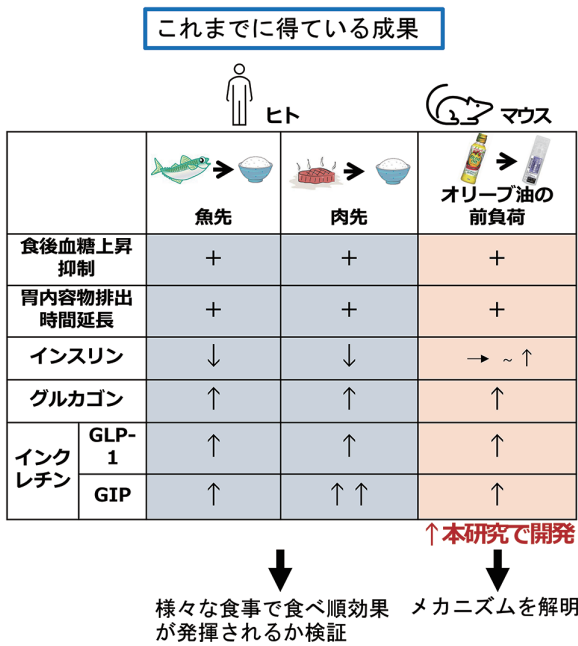
研究概要

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同じ介入とみなせるもので統合解析し、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エビデンスに裏付けられた食事療法として確立する。

[成果と展望]

日本で日常的に食べられている様々な食事メニューを使い食べる順番による食後血糖上昇抑制効果を検証している。また、食べる順番による食後血糖抑制メカニズムを解明するために、マウスモデルを開発し、食後血糖上昇制御に関わる内分泌ホルモン制御を明らかにした。食べる順番トライアルについては、健常者を対象に、複数の定食メニューを使って検証を行い、さらにこれらをまとめて統合解析を行った。この結果、いずれのメニューにおいても、おかずを先に食べ、米飯を最後に摂取することで食後血糖上昇が抑制されることが明らかになった。また、朝食メニューとしてサンドイッチとサイドメニューや、昼に多い麺類としてうどんやラーメンとサイドメニューを使って食べる順番効果を検証した。一般的にサイドメニューを先に摂取することで食後血糖上昇は抑制されたが、特に麺類においては、食後血糖上昇抑制効果が出にくい可能性が示唆された。引き続き、サイドメニューの内容、または食べるスピードを検討している。また、当初定食メニューの検証では、おかずを全部摂取した後、最後にご飯を食べる設定で検証を行なったが、より実践的な食べ方で検討を行うため、おかずを一部摂取した後にご飯とおかずを同時食べしてもらう設定で今後検証を進めていくことにした。さらに、

糖尿病のある人を対象にも定食メニューを使った検証を行ない、エビデンスを蓄積していき、科学的に実証された食事療法の開発を行う。



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もとに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

福岡 真悟

京都大学

福岡真悟¹、比良野圭太¹、中山健夫¹、田栗正隆²、折原隼一郎²

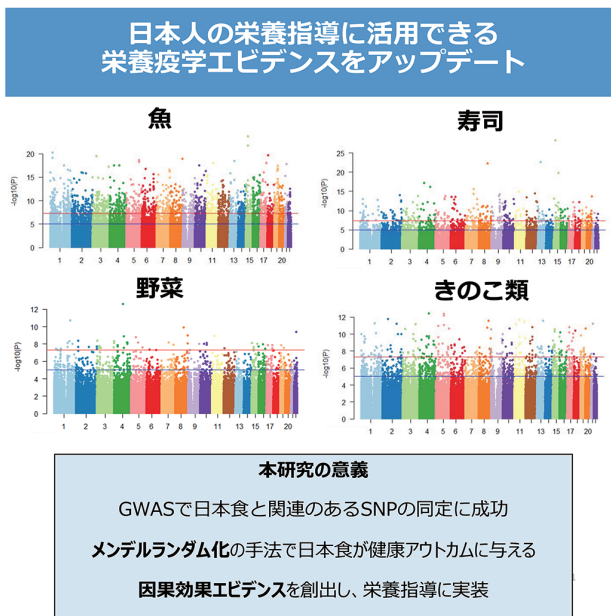
1 京都大学、2 東京医科大学

研究概要

本研究は、日本の食事パターンが心血管疾患（CVD）や慢性腎臓病（CKD）の発症と進行にどのように影響を与えるかを明らかにすることを目的としています。これらの疾患は生活の質を大きく低下させ、医療システムに多大な負担を与えます。食生活や高血圧といった生活習慣がこれらの病気の主な要因であることは知られていますが、日本特有の食事と疾患リスクとの関連を示す具体的な証拠は不足しています。本研究では、国内外のゲノムデータを活用し、メンデルランダム化（MR）などの厳密な手法を用いて、日本食と疾患リスクの因果関係を解明することを目指しています。これにより、科学的根拠に基づく栄養指導を提供し、効果的な健康介入を実現する基盤を構築します。

[成果と展望]

2024 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」を用いて、詳細な解析を行いました。この研究では、食品摂取頻度調査に基づいて参加者の食事パターンをスコア化し、穀物、野菜、魚介類などの主要な食品群の摂取状況を評価しました。さらに、メンデルランダム化を使用して、日本食パターンに関連する遺伝的変異（SNP）を GWAS により特定し、疾患リスクとの因果関係を推定しました。主な評価項目としては、心血管疾患リスク：急性心筋梗塞や脳卒中の新規発症、慢性腎臓病リスク：推定糸球体濾過量（eGFR）の変化となります。さらに、世界最大級のゲノムコホート「UK バイオバンク」を活用し、補完的なデータを取得しました。このデータには 24 時間食事回想法に基づく栄養素摂取量が含まれており、日本食に含まれる栄養素と CVD および CKD リスクとの因果関係を検証しました。このような多層的かつ国際的なアプローチにより、エビデンスのギャップを埋め、日本食の健康影響に関する実用的な知見を提供します。



目指している成果

本研究の目標は、日本食パターンが CVD や CKD リスクに与える因果関係を明らかにすることです。この結果に基づき、科学的に裏付けられた栄養指導の方法を構築し、日本の公衆衛生政策を進化させることを目指します。また、現場での健康介入を可能にする実用的なエビデンスを提供します。

患者さんに届けたいこと

患者さんの生活の質を向上させるため、本研究では日本食の健康効果を科学的に解明し、個々の健康状態に応じた栄養指導を可能にします。このエビデンスを基に、効果的な予防と治療法を提供し、健康で豊かな生活を支えることを目指しています。

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、ゲノム要因との交互作用の検討を行う。

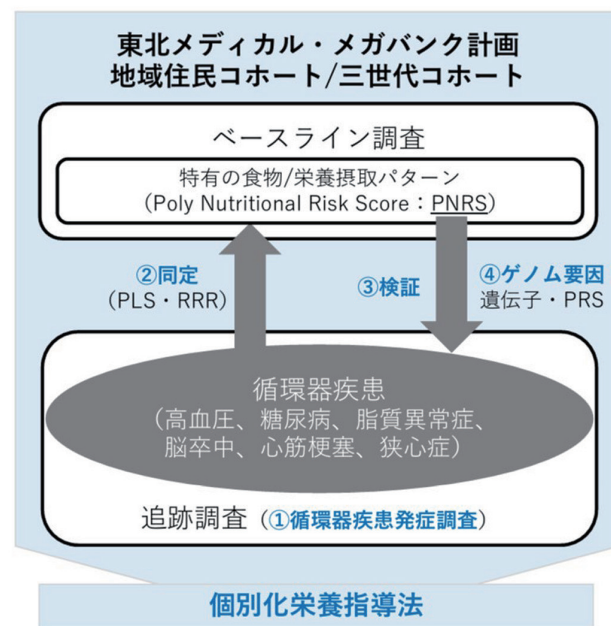
【成果と展望】

循環器疾患発症調査においては、2024年度、研究員1名、研究補助員1名を増員し、主に狭心症のイベント判定を中心に2度のイベント判定会議を開催した。その結果ベースライン調査以降の心筋梗塞22例、狭心症372例、脳卒中57例の全451例のイベント発症例を確認した。また、2025年度に実施を予定している医療機関への調査票発送の準備を行っている。さらに、今年度得られたイベント発症例の情報を当機構のスーパーコンピュータに格納予定である。

地域住民コホート調査のデータに基づく解析においては、中高年期の循環器疾患発症に関する検討として、高血圧発症と関連する食事パターンを同定し、別集団での再現性を検討した。さらに、日本人集団におけるGenome-wide association study (GWAS)の結果に基づくpolygenic risk score (PRS)の予測能の検討、栄養とPRSとの交互作用を検討した。食事パターンに関する再現性は得られなかったが、PRSは予測能が高く、栄養とPRSとの間に交互作用は認められなかった。今後、他の循環器疾患発症に関しても同様の解析を行う予定である。

三世代コホート調査のデータに基づく解析においては、周産期の循環器疾患発症に関する検討として、妊娠高血圧症候群と関連する食事パターンを同定し、再現性を検討

し、十分な再現性が認められた。周産期疾患に関しては、適切なGWAS結果が公表されておらず、本研究の中でGWASを行った。今後、他の周産期疾患における同様の解析を進めると同時に、非妊婦におけるGWAS結果を用いたPRSの算出などを検討する予定である。



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交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

循環器疾患発症調査により得られた新規イベント情報を用いることで、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を行い、高リスク者への個別化予防の実現に役立つエビデンスを構築する。

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、自治体から取得した保健医療データベースを活用し、市民の生活習慣改善・保健行動改善を目的とした行動変容を実現するためのフィードバック手法を開発することである。そのために、①研究として、自治体が実施している重症化予防事業の対象者情報を取得し、対象者属性のセグメント別に重症化予防事業の有効性を検証し、ハイベネフィットが期待できる住民特性を明らかにする。②研究として、保健事業の勧奨ダイレクトメール (DM) にどのようなメッセージ (経済強調か健康強調か) を掲載することが、住民の行動変容を引き起こすのかを無作為化比較試験によって検証する。それによって、対象者のセグメント別の今後の効果的なメッセージの設計方法を明らかにする。

【成果と展望】

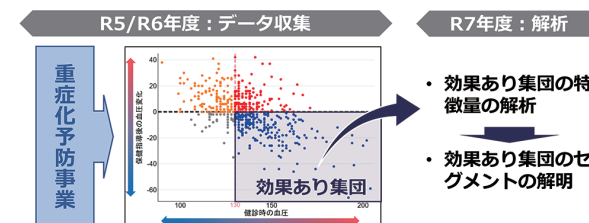
①研究では、研究開発代表者が実施している保健・医療・介護・行政データの統合データベース化事業 (LIFE Study) 参加自治体の2自治体に研究協力依頼を行い、過去に自治体が実施してきた重症化予防事業の詳細データを収集し、LIFE Studyの特定健診データ・医療レセプトデータへのリンケージに成功した。事業詳細データや医療レセプトデータには対象者の属性情報が含まれるため、そこからセグメント分類を実施することができる (過去の受診歴・性別・年齢・居住地域など)。さらに、自治体側の事業実施担当者情報が含まれるため、担当者別の有効性評価を行うことができる。このデータベースを活用し、2025年度にデータ解析を行い、ハイベネフィットが期待できる住民特性を明らかにする。

②研究では、LIFE Study 参加自治体のうち、4自治体を対象に歯科健診の勧奨DMに関するRCT研究を、3自治体を対象に運動習慣の勧奨DMに関するRCT研究を実施した。RCTは、将来の医療費を強調するDM送付群、将来の健康を強調するDM送付群、メッセージを載せないDM送付群、DM未送付群を設定した、4群比較を行っている。2024年度にDMを送付し、その行動変容の結果は、2024年度の歯科健診受診状況や2024年度の運動

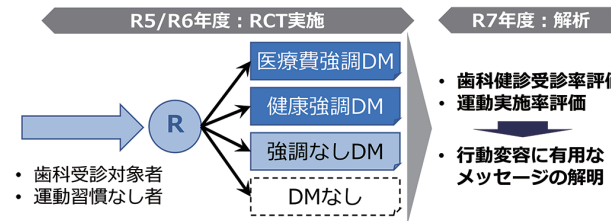
習慣行動の有無によって評価される予定である。

これら研究成果によって、これまでは住民に対して標準的・画一的に実施していた保健事業や勧奨通知を、住民の特性に応じた個別化した対応を行うことの重要性が明らかになる可能性がある。また、どのセグメントに対して、こういった個別化対応をすることが効果的なのかを明らかにすることで、全国の自治体への水平展開にも期待される。

研究①：重症化予防事業の有効性



研究②：勧奨DMのRCT



目指している成果

画一化されていて効果が乏しかった自治体の保健事業や勧奨通知から、市民一人ひとりが自然と行動変容が促されるようなアプローチを開発する。地域住民の属性に応じて、個別化された事業や通知の方法を解明し、全国の自治体に水平展開なされることで、健診受診率の向上や運動習慣の改善を目指す。

患者さんに届けたいこと

自治体からの1～2回の保健指導や勧奨通知から、長年習慣化してきた個人の行動を変更することは大変難しく、行動変容は個人の努力に依る側面が大きい。この研究では、行動変容を起こしやすい効果的な働きかけ方を明らかにすることで、自然と健康行動をとれるような社会の実現を目指しています。

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

国立大学法人東京大学

藤生克仁¹、中山幸輝¹、大島司¹、杉田純一¹

¹ 東京大学

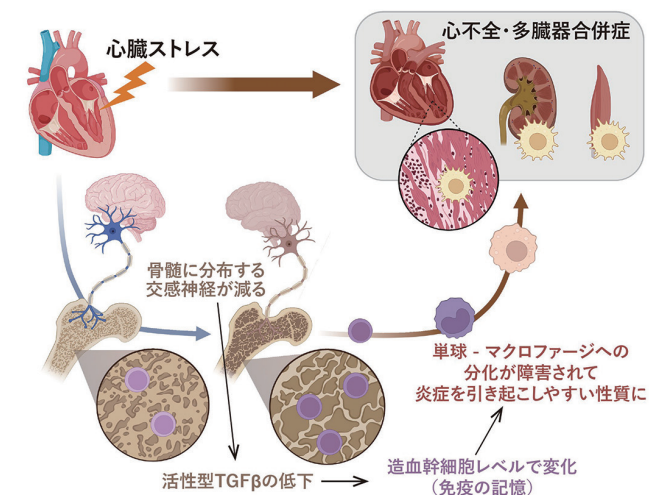
研究概要

心不全は高齢者の医療経済に大きな影響を与え、サルコペニアの発症が予後を悪化させます。心臓リハビリテーションが有効である一方、心不全を契機としたサルコペニアの機序は不明で、治療標的が確立されていません。我々の研究では、心不全が骨髄の造血幹細胞にエピジェネティックなストレスメモリーを刻み、それが骨格筋再生能力の低下と炎症性マクロファージの浸潤を引き起こすことを示しました。本研究では、骨髄ストレスメモリーを介した新たなサルコペニアの発症機序を解明し、心不全とサルコペニアの進行を防ぐ革新的治療戦略の構築を目指します。

【成果と展望】

本研究は、心不全が骨髄にエピジェネティックなストレスメモリーを刻み、それが骨格筋の再生能低下やサルコペニアの発症につながる新しい機序を解明することを目的としています。心不全時には迷走神経求心路を介した脳へのストレスシグナルが長期間にわたって伝達され、その結果として脳から骨髄への遠心路である骨髄交感神経のニューロパチーが生じます。このニューロパチーにより、交感神経の周囲に存在しているシュワン細胞から分泌される活性型 TGF β の供給が停止し、造血幹細胞のエピジェネティック変化が引き起こされます。その結果、骨格筋再生能を阻害する炎症性マクロファージが形成され、筋萎縮や、脂肪組織においては脂肪萎縮が生じ、体重減少が進行することが明らかになりました (Nakayama Y, Fujiu K et al., Science Immunology, 2024)。さらに、予備的研究では、心不全時にリコンビナント TGF β を投与することで骨髄のエピジェネティック変化が抑制され、骨格筋の再生能低下や心機能低下が改善する可能性が示されています。今後 10 年間で、この骨髄ストレスメモリーを標的とした治療法を開発し、心不全に伴うサルコペニアの臨床応用を目指します。研究は、(1) 骨髄ストレスメモリーの機序解明、(2) サルコペニア発症の原因特定、(3) 新規治療標的の同定を

柱に進め、新たな治療法の基盤を構築します。



目指している成果

- 心不全による骨髄ストレスメモリーの機序を解明
- サルコペニア発症の新たな原因を特定
- 骨髄ストレスメモリーを標的とした治療法の開発
- 心不全とサルコペニアの進行抑制を目指した臨床応用の基盤構築

患者さんに届けたいこと

- 心不全に伴うサルコペニアの進行を抑え、生活の質を向上させる治療法を届けます。
- 骨髄の変化に着目した新しいアプローチで、患者さんがより健やかな日々を送れる未来を目指します。

情報工学と応用生物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

国立研究開発法人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、長崎正朗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

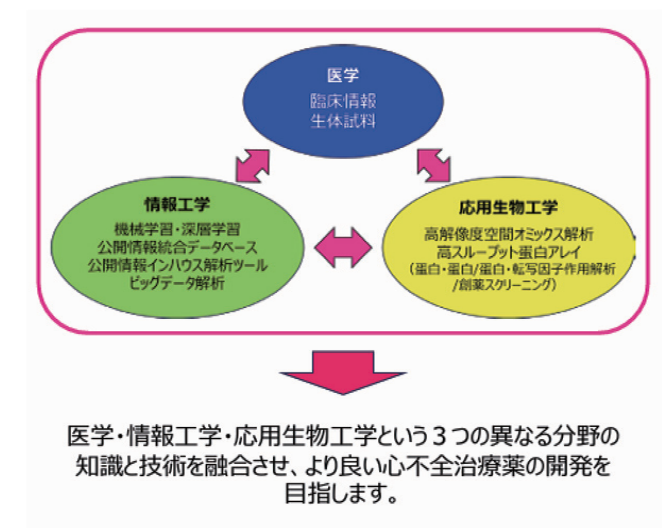
医歯薬領域と異分野領域を連携させた革新的なアプローチにより、生活習慣病における重要な最終表現型の一つである心不全の予防・診断・治療につながる未知のシーズを探索・同定することを目的とする。過去の AMED 研究で取得したゲノム・オミクス解析データと公開データベース情報を利用して心不全関連蛋白の発現調節因子を同定し、更には転写因子アレイを用いて創薬シーズの探索を行う。又、心臓組織切片において取得する高解像度空間オミクスを用いて心臓構成細胞クラスタリングを行うとともに、組織切片上の位置情報と関連させて関連解析を行い、不全心に特徴的な細胞間コミュニケーションを明らかにして創薬標的シーズ探索を行う。

【成果と展望】

令和 6 年度はまずインハウス転写制御予測ツールを用いて 205 全ての心不全関連蛋白において公共データベース上で QTL 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 を抽出した。今後 SNP 領域の野生型・変異に結合する転写因子を、1536 種類全ての転写因子を搭載した蛋白アレイを用いて同定し最終的には同部位における転写因子との結合を阻害する物質をスクリーニングする。

高解像度空間オミックス解析を用いて、シングルセル解析情報に組織切片上の位置情報・形態情報を加味した解析を行い創薬シーズを探索中である。まず心臓組織切片上で SeqIF による蛋白発現・SeqFISH による RNA 発現評価を行い、心筋細胞に加えてマクロファージや心臓線維芽細胞、周皮細胞など非心筋細胞を含めた各細胞種類のなかでクラスタリング・サブクラスタリングを行っている。今後 PIC によるトランスクリプトーム解析を行い、同一細胞内あるいは近隣の細胞間でリガンドと受容体・そしてその下流シグナルの発現相関を検証し、また仮想的時間軸に基づく経時的解析を追加して、心不全の進展に関連する細胞間

コミュニケーションならびにシグナル伝達経路を同定する。そして既報・WEB 公開情報と照らし合わせて、同定された経路における創薬標的蛋白・核酸を選定し、経路活性化において創薬標的蛋白・核酸と結合して作用するパートナー因子を蛋白アレイで同定し、創薬シーズとしてこれらの結合を阻害する化合物を創薬ライブラリを用いて探索する。



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で、患者さんの健康寿命の延伸に役立つと考えています。

超高齢社会の有症候性徐脈に対する新規心拍上昇薬の開発指標の探索同定と医師主導治験実施に資する至適評価指標の構築

朝野 仁裕

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

朝野仁裕¹、坂田泰史²、南野哲男³、大野聖子¹

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人大阪大学、3 国立大学法人香川大学

研究概要

日本是世界一の超高齢社会であり、心臓病は日本人の死因の第2位を占める。洞不全症候群や房室ブロックなどの徐脈性不整脈は加齢とともに有病率が増加し、高齢者のQOLや予後を低下させる。標準治療であるペースメーカー植え込み術は侵襲を伴うため、より低侵襲な経口薬物治療の開発が臨床現場から求められている。

本研究においては、将来の有症候性徐脈性不整脈に対する新規治療薬の開発を進めるべく、観察研究を行う。ペースメーカーの代替治療または侵襲的治療が困難な症例への新たな治療選択肢を確立するため、治療の実態を明らかにする。具体的には国内発のFirst-in-class徐脈性不整脈治療薬の投与対象・適応範囲の基準および病態評価指標となり得る情報を抽出し、将来の治験開発につなげる。

[成果と展望]

令和6年度は、開発項目(1)「有症候性徐脈性不整脈の治療層別化による臨床情報の抽出」を中心に研究を進めた。具体的には、ペースメーカー適応が境界領域の症例と、経口薬剤・非ペースメーカーによる治療症例について臨床情報を抽出した。その中から調査対象となる基準を満たした症例を選定して詳細な解析を行い、いくつかの臨床指標・検査値などから、治療層別化の候補となる有望な指標を得ることに成功した。

これらの指標を基盤として、開発項目(2)「有症候性徐脈性不整脈の治療実態の比較検討と治療対象の明確化」に向けた準備を進めている。令和7年度からの本格的な研究開始に向けて、研究プロトコルの策定や解析手法の確立を行っており、より精緻な治療戦略の構築を目指している。

同時に、開発項目(3)「有症候性徐脈性不整脈症例における最適なQOL指標の抽出」についても進行中である。研究代表機関、分担機関の3施設による多機関共同研究として展開し、年齢層や重症度の異なる幅広い患者層からの情報収集を計画している。

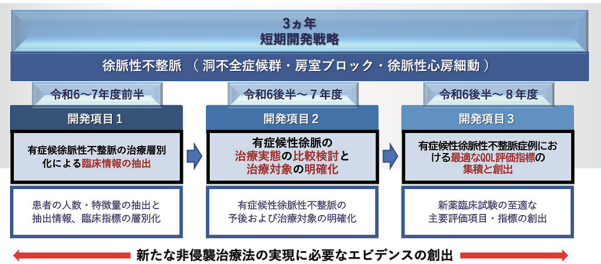
今後は、これら3つの研究開発項目の成果を統合し、有症候性徐脈性不整脈に対する新規治療薬の開発に向けた、より具体的な治療戦略の確立を目指す。特に、治療層別化

指標とQOL指標を組み合わせることで、個々の患者に最適な治療法を選択するための客観的な基準を構築していく。これにより、将来的には低侵襲な薬物治療の選択肢を提供し、患者のQOL向上に貢献することが期待される。

超高齢化社会が抱える“徐脈性不整脈治療”のアンメットニーズを創薬で解決する

ペースメーカー植え込み症例は4万例/年と多い一方で、超高齢社会に徐脈患者の背景は多様にも関わらず“永久ペースメーカーを植え込み”または“保存的な治療”の極端な2択の治療方針しか存在しない
→低侵襲な内服治療薬が臨床現場では強く求められている

カリウムチャンネルに作用する新規機序の心拍上昇薬開発臨床試験においてヒトでの安全性が確認済み
→TPPと至適主要評価項目を明確化し、その実用化を目指す



目指している成果

有症候性徐脈性不整脈に対する新規治療薬の開発に向けて、治療層別化指標とQOL評価に基づく適切な投与対象の選定基準および治験評価項目を確立する。これらの成果を基盤として医師主導治験を実施し、国内発のFirst-in-class経口治療薬の開発を目指す。

患者さんに届けたいこと

高齢者に多い徐脈性不整脈に対し、ペースメーカーに頼らない新たな治療選択肢を提供する。低侵襲な経口治療薬の開発により、より多くの患者の症状改善とQOL向上を実現し、高齢社会における心疾患治療の新たな可能性を切り開く。

東アジア特異的 *RNF213* p.R4810K バリエントの迅速判定に基づく多血管疾患のリスク評価法の確立とその血管領域特異性を規定する要因の探索

猪原 匡史

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

猪原匡史¹、石山浩之¹、黒田敏²、野口暉夫¹、鎌谷洋一郎³、高橋篤¹、山上宏⁴、岡崎周平⁵、叶井正樹⁶、浅野滋啓¹

1 国立循環器病研究センター、2 富山大学、3 東京大学、4 筑波大学、5 大阪医療センター、6 島津製作所

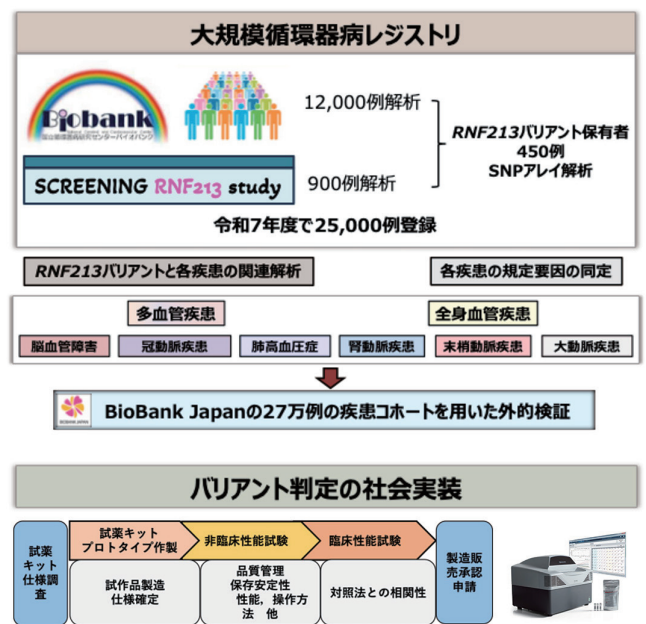
研究概要

RNF213 遺伝子のp.R4810Kバリエントは、日本を含む東アジアにおいて、もやもや病や脳梗塞などの脳血管疾患のリスクを高めることが知られています。このバリエントは日本人の約2%が保有しており、脳血管だけでなく心臓や肺、全身の血管疾患にも関連する、循環器疾患で最も重要な遺伝子の一つです。本研究では、このバリエントが循環器疾患を引き起こす環境・遺伝要因を探り、新たな治療法のターゲットを見つけることを目指しています。また、バリエントの迅速判定法を保険で行うことができる体制づくりを行います。本研究の成果に基づき、このバリエントに着目した新しい予防・治療法を開発し、東アジアの循環器疾患の多くを制圧することが期待されます。

[成果と展望]

令和6年度は、*RNF213* 遺伝子のp.R4810Kバリエント保有者が循環器疾患を発症する環境・遺伝要因を解析するため、大規模な循環器病レジストリの構築を開始しました。国立循環器病研究センターのバイオバンクに登録された、循環器疾患を主とした12,000例の患者において、バリエントの解析を完了しました。また、国立循環器病研究センター、富山大学、筑波大学、大阪医療センターで新しく循環器病患者を900例登録し、バリエントの解析を行いました。さらに、バリエント保有者450例では、循環器疾患を発症する遺伝要因を探るために用いる複数の遺伝子多型の解析を行いました。バリエント判定法を臨床で使えるようにするため、島津製作所で判定試薬キットの仕様調査を実施しました。また、年度内に試薬キットプロトタイプの製造及び試験計画の立案を実施するよう計画しております。令和7年度には、約25,000例規模の循環器病レジストリを完成させ、バリエントと様々な循環器疾患（脳血管疾患、心血管疾患、肺血管疾患、腎動脈疾患、末梢動脈疾患、大動脈疾患など）や多血管疾患（複数の血管疾患を同時に起こすもの）との関連を詳細に解析する予定です。また、この解析結果を確実にするため、バイオバンクジャパンのデータを用いて、同様の結果が得られるか

を検証します。加えて、バリエント保有者で循環器疾患を発症する環境・遺伝要因の解析を開始します。さらに、バリエント判定のための試薬キットの性能を調べる試験を行う予定です。



目指している成果

- ・*RNF213* p.R4810K バリエントと様々な循環器疾患や多血管疾患との関連の解明
- ・*RNF213* p.R4810K バリエントの保有者におけるそれぞれの循環器疾患の発症に関わる環境・遺伝要因の解明
- ・*RNF213* p.R4810K バリエント判定法の保険適応

患者さんに届けたいこと

本研究によって、多くの日本人が保有する*RNF213* p.R4810Kバリエントが循環器疾患を発症する要因を解明し、バリエントの判定法が保険適応となれば、正しい診断、新しい予防・治療法の開発に繋がり、数多くの循環器疾患の患者さんを救うことができると考えています。

小児がん経験者の生活習慣病の実態調査と病態解析、予防対策

嶋田 明

自治医科大学

嶋田明¹

1 自治医科大学

研究概要

小児がん経験者のメタボリック症候群などの生活習慣病や加齢加速などの発症頻度や、発症年齢とその要因について実態調査を行いたい。この中には小児がん経験者の原疾患に対する認知度、晩期障害の認知度、生活習慣、不定愁訴の有無なども含まれる。本調査を通じて原疾患を正しく理解したり、生活習慣病予防の適切な情報を提供することで、健康意識の醸成や生活習慣の改善などの行動変容が起こり、よりよい生活習慣を身に着けることが可能かなどについても検証する。将来的には CCS 患者の生活習慣病予防のためのアプリの開発なども目指している。メタボリック症候群の早期発症の有無や、加齢加速の有無についても日本人コホートで明らかとし、その病因について科学的に明らかとする。

[成果と展望]

(1) CCS の晩期障害の実態調査

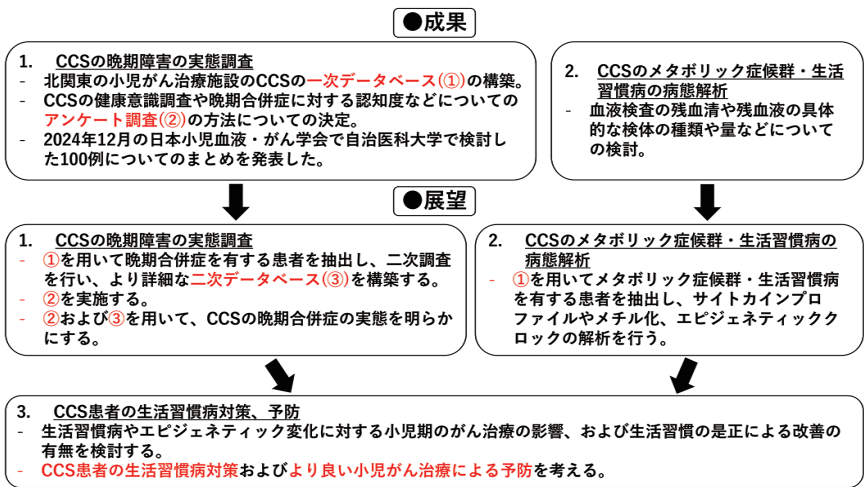
CCS の晩期障害の実態、特にメタボリック症候群や生活習慣病の日本人の発症年齢や頻度を明らかとする。CCS の現在の BMI や健康意識調査や、晩期障害に対する認知度、原疾患との関連などについてアンケート調査を行い、総合的に検討を行い、データベースを構築する。

まず自治医科大学で検討した 100 例についてのまとめを、R 6 年 12 月の日本小児血液がん学会で発表し、論文発表も行う。またこの間北関東小児がん治療施設 6 病院のデータもまとめる。

(2) CCS のメタボリック症候群・生活習慣病の病態解析

CCS 患者でメタボリック症候群・生活習慣病を早期に発症している患者さんの要因について、食行動などの他に耐糖能異常などの genetic/epigenetic な変化に関する生物学的な検討などを行う。(1) の調査結果より、CCS 患者でメタボリック症候群・生活習慣病が早期に発症して

いる患者さんをピックアップする。日常診療で採血された残血清や残血液を用いて、サイトカイン、ケモカインプロファイルなどについての解析を行う。また genetic/epigenetic な変化については、Rhelixa 社で InfiniumTM MethylationEPIC v2.0 BeadChip を用いて、ゲノムワイドなメチル化解析を行い、インシュリン分泌や抵抗性に関わる遺伝子群のメチル化の詳細な解析を行う。



目指している成果

CCS の晩期障害の実態、特にメタボリック症候群や生活習慣病の日本人の発症年齢や頻度を明らかとする。また CCS のメタボリック症候群・生活習慣病の病態解析を行う。加齢加速の有無についても日本人コホートで明らかとし、その病因について科学的に明らかとする。

患者さんに届けたいこと

CCS 患者さんがその後生活習慣病が早期に発症するなどで苦しまないように研究を行う。

冠動脈ステント留置後の外科手術周術期におけるアスピリン継続の有用性を検証する多施設ランダム化比較試験

塩見 紘樹

国立大学法人京都大学

塩見紘樹¹、尾野亘¹、小濱和貴¹、森本剛²、平岡栄治³

1 国立大学法人京都大学、2 学校法人兵庫医科大学、3 公益社団法人地域医療振興協会東京ベイ・浦安市川医療センター

研究概要

冠動脈疾患に対するカテーテル治療による冠動脈ステント留置後には、アスピリンなどの抗血小板剤の内服が必須となる。こうした症例が外科手術を受ける際に、周術期の心筋梗塞などの心血管イベントを予防するために抗血小板剤を継続すべきか、外科手術の際の出血リスクを低減するために一時的に抗血小板剤を休薬すべきかについては、十分なエビデンスが実在していない。

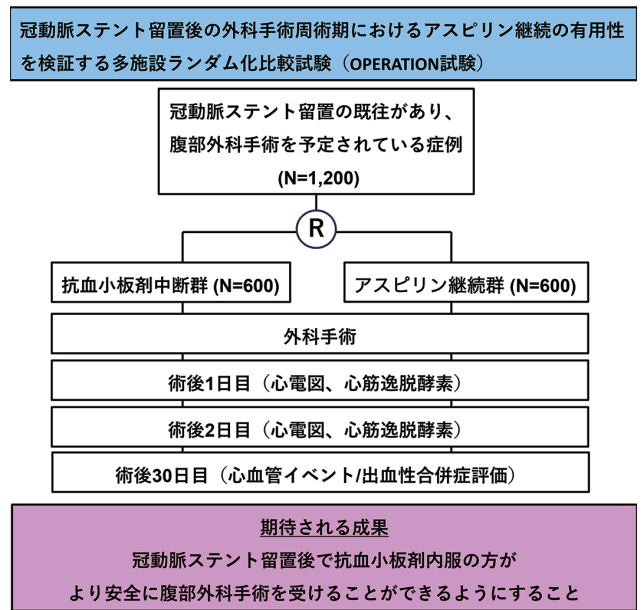
そこで、本研究は、冠動脈ステント留置後でアスピリン内服中に腹部外科手術を受ける症例を対象として、アスピリン内服継続と中断の 2 群にランダム化し、周術期の心筋梗塞予防へのアスピリン継続の効果と外科手術に際する出血の影響を検討し、適切な周術期の抗血小板療法のマネージメントを明らかにすることを目的とする。

[成果と展望]

狭心症や心筋梗塞といった冠動脈疾患に対してカテーテル治療は国内で年間約 20 万件実施されていますが、その多くで治療に際して金属製の冠動脈ステントが留置されます。冠動脈ステント留置後においては、ステント血栓症やその他の動脈硬化性疾患の予防を目的に、血栓ができにくくするアスピリンなどの抗血小板剤の内服を継続します。そうした中で、外科手術を受けることになると、手術による出血が抗血小板剤により止まりにくくなるため、周術期に抗血小板剤を継続するか中断するかは常に議論となります。また、心血管疾患を合併した症例では、外科手術の周術期に無症候の心筋梗塞や心筋障害を生じることが多いことが知られており、アスピリンの継続によってこれを予防できる可能性が示唆されています。

令和 6 年は、本研究を開始するにあたり、循環器内科と腹部外科の共同研究に際しての研究体制の構築を行いました。循環器内科、外科の研究世話人による研究プロトコル検討会での詳細なプロトコルの決定、特定臨床研究(努力義務研究)としての特定臨床研究審査会への申請をしました。現在、全国 42 施設が本試験に参加予定で、各々の施設での循環器内科と外科の研究体制を築きました。令和 7 年からは、ランダム化比較試験の症例登録を開始し、周

術期の心筋梗塞 / 障害と出血の詳細な評価を行うことで、抗血小板剤内服中の冠動脈疾患を合併した外科手術に際する周術期の至適な抗血小板療法のあり方を明らかにする予定です。



目指している成果

冠動脈ステント留置後の外科手術周術期における
・アスピリン継続による有効性と安全性を明らかにする。
・周術期心筋梗塞の発生頻度とその予防におけるアスピリンの寄与を解明する。
・低侵襲手術がアスピリン投与下の手術で出血性合併症に与える影響を明らかにする。

患者さんに届けたいこと

冠動脈ステント留置後で抗血小板剤内服中の方が外科手術を受ける際に適切な抗血小板剤の内服方法(継続 / 中断)を明らかにし、より安全に外科手術を受けることができるよう貢献したいと考えています。

糖尿病腎症の重症化予防を目指したスマートフォンアプリの早期腎症寛解効果に関するパイロット研究

曽根 博仁

新潟大学

曽根博仁¹、北澤勝¹、藤原和哉¹、加藤公則¹、児玉暁¹、堀川千嘉²、石澤正博¹、鈴木浩史¹、田中恒彦¹、山崎達也¹

1 新潟大学、2 新潟県立大学

研究概要

わが国は世界的にみても透析患者さんが極めて多く、国民 380 人に 1 人に達します。その原因第 1 位は糖尿病による腎症で、毎年新たに透析開始される患者さんの 4 割以上、約 1 万 4 千人を占めます。

私達は、患者さんならびに医療現場の負担を節減しつつ、糖尿病腎症（糖尿病関連腎臓病）による透析を予防することを目的とした、治療用スマートフォンアプリを含む医療機器プログラムを開発しました。これにより、長年医療現場の課題であった、腎症重症化予防に必要な人的・時間的負担を大きく減らし、生活習慣指導などを効率的かつ効果的に行うことが可能になります。

本研究課題では本医療機器プログラムの実装を目的とした医師主導治験としてのランダム化比較試験を行います。

[成果と展望]

今回開発したスマートフォンアプリを含む医療機器プログラムは、主治医が処方し、6 ヶ月間、リスク因子としてのエビデンスが確立している血圧、体重、食事、身体活動などの状態記録と、それに基づくフィードバック教育を提供することを通じ、糖尿病とその腎症重症化のリスク因子改善を促します。従来のエビデンスのない非医療機器アプリとは異なり、『主治医と共に設定する個別管理目標』、『その目標に則した医療機関との PHR データ連携』により、『効果と効率の高い教育コンテンツ』を提供するのが特長です。

本研究課題において、本医療機器プログラムの有効性エビデンス創出のための大規模ランダム化比較試験実施に先立ち、そのパイロット研究としての単群介入試験を実施しています。糖尿病腎症 2 期を合併した 2 型糖尿病患者 14 名を対象に 24 週間の介入を行い、HbA1c、尿中アルブミンなどを評価項目として治療効果の推定を行い、また、本試験を通して医療機器プログラムの改良も併せて行います。

今後行うランダム化比較試験のプロトコールはほぼ完成し、本医療機器プログラムを用いる介入群と、標準治療群を対象として、24 週間の臨床試験を計画しています。パイロット研究の結果から最適な介入内容の見直しなどを行い、2024 年度内に PMDA との面談を通じてプロトコー

ルを確立し、本医療機器プログラムの実装を目的とした医師主導治験としての大規模ランダム化比較試験を行う予定です。

早期腎症を対象とした医療機器プログラム



目指している成果

- ・パイロット研究の完遂
- ・医療機器プログラムの改良
- ・ランダム化比較試験の創発

患者さんに届けたいこと

糖尿病腎症による透析は、そのリスク因子管理を含む適切な治療により予防可能です。今回開発したスマートフォンアプリを含む医療機器プログラムを実用化し、患者さんと医療従事者に有効で効率のよい糖尿病治療を届け、人工透析を含む糖尿病合併症を減らしたいと考えています。

生活習慣病から大動脈疾患発症に至る血管炎症慢性化機構と制御

上田 和孝

東京大学

上田和孝¹、和田洋一郎¹、瀧本英樹¹、野村征太郎¹

1 東京大学

研究概要

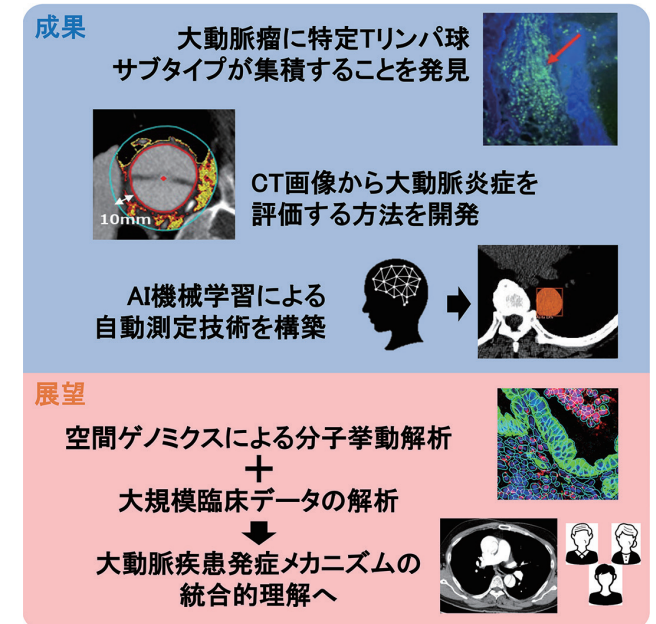
大動脈疾患（AD）の形成には動脈硬化の関与が強く疑われるが、糖尿病が AD 発症率を低下させることが明らかになるなど、生活習慣病・動脈硬化・AD の関連性は一元的に説明できないことが分かってきた。動脈硬化以外にも生活習慣病に起因する AD 特異的な発症メカニズムが存在する可能性があるが、現在までそれは明らかになっていない。私たちはこれまでの研究から、血管周囲脂肪組織（PVAT）の炎症が AD 進展に関与することを明らかにした。特に、高脂肪食による PVAT 炎症が AD を悪化させることを見出しており、生活習慣病に伴う慢性炎症と AD 形成の関連が示唆される。本研究では、空間分子発現解析や AI を用いた臨床研究を通じて、生活習慣病が AD 発症を誘導する病態メカニズムの解明を目指している。

[成果と展望]

脂質異常症をきたす ApoE ノックアウトマウスに、アンジオテンシン II(AngII) を投与して高血圧を誘導すると、ほぼ全例に大動脈瘤が形成される。私たちは、免疫組織染色やフローサイトメトリー、in situ ハイブリダイゼーションなどの手法を用いて、マウス大動脈瘤の PVAT には、特定サブタイプの T リンパ球が顕著に集積していることを見出した。さらに、その T 細胞をノックアウトしたマウスでは大動脈瘤の発生が抑制されたことから、高血圧や脂質異常によって PVAT への T 細胞の集積が亢進することで、大動脈瘤形成が生じている可能性が示唆された。現在は、先進の空間ゲノミクス解析を取り入れ、大動脈で生じる T リンパ球をはじめとする各細胞種のダイナミックな変化を、より網羅的かつ空間的に捉える試みを進めている。

また私たちは、ヒトの AD においても大動脈 PVAT に顕著な炎症が生じていることを見出した。さらに患者 CT 画像の解析により、PVAT 炎症を非侵襲的に捉えることに成功した。本研究では、AI を使って PVAT 炎症を自動的に計測するプログラムを開発し、その技術を用いて大規模の症例で PVAT 炎症と生活習慣病との関連性の解析を進めている。大動脈瘤患者とそうでない患者の各 100 例の CT 画像を登録患者の背景データとともに収集し、生活習

慣病（高血圧、脂質異常症等）の有無と PVAT 炎症の関係や、降圧剤やスタチン製剤使用の PVAT 炎症への影響について解析を行っている。現在までのところスタチン使用が PVAT 炎症の低下と関連することが示されており、今後さらに詳細な解析を進める。



目指している成果

- ・生活習慣病から大動脈疾患の発症にいたる病態メカニズムの解明。
- ・大動脈疾患の診療の質向上につながるシーズ探索にむけた新たな知見の獲得。

患者さんに届けたいこと

大動脈瘤や大動脈解離といった病気がおこる正確なメカニズムは、まだ十分に分かっていません。新しい着想をもとに行う今回の研究を通じてそのメカニズムの一端を明らかにすることで、将来的には大動脈疾患の予防や治療に役立つ成果につながるものと期待されます。

組織酸素分圧に着目した心不全の病態解明とその制御法の開発

新谷 泰範

国立循環器病研究センター

新谷泰範¹、大谷健太郎¹、西田優也¹、加藤久和²

1 国立循環器病研究センター、2 大阪大学大学院医学系研究科

研究概要

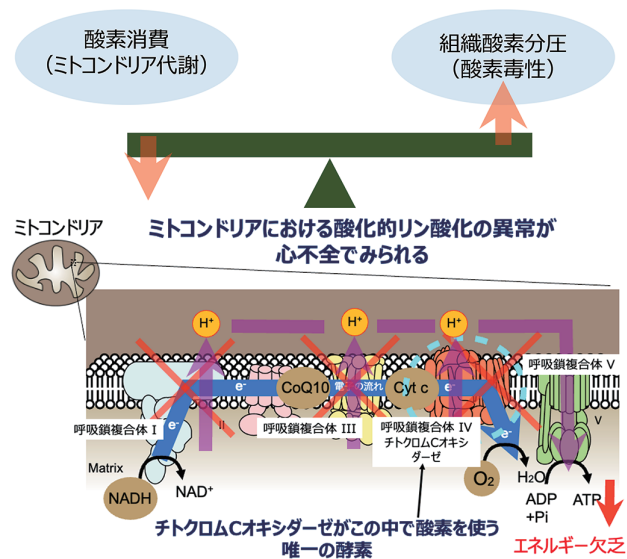
心不全モデルマウスやヒト心不全患者でたびたびミトコンドリア機能の低下がみられることが報告されている (Nat commun. 2017;8:15104, Nat commun. 2018;9:4435)。ほぼすべての細胞がもつミトコンドリアと呼ばれる細胞内小器官では、酸素を用いたエネルギー産生を行い、酸素を消費することで、莫大なエネルギーの獲得と酸素の持つ毒性を軽減することを両立させている。本研究では、心筋の酸素消費（ミトコンドリア機能）および組織内酸素分圧（酸素の毒性）と心不全の進展メカニズムへの関連および病態への関与を検討し、酸素消費をコントロールすることによる新規治療薬開発をめざす。

[成果と展望]

本研究では、組織酸素分圧に着目し心不全を解析することと、酸素消費制御による治療法の開発を目指します。

まず酸素の毒性について検討するため、心筋細胞を高濃度酸素に曝露して培養し、ミトコンドリア呼吸鎖酵素や複数のタンパク質量が変動することを明らかにした。これらのタンパク質は転写レベルと独立しており、タンパク質のクオリティコントロール機能を含め、心筋細胞における酸素毒性について、今後さらに網羅的な解析をすすめる予定です。次に心筋症モデルマウスを用いて、ヒトでも実施可能な PET 検査を用いた心筋酸素消費の評価を行い、有意な心筋酸素消費の低下を検出した。本心筋症モデルマウスに、申請者が同定したミトコンドリアチトクロム C オキシダーゼの活性化タンパク質を発現させると、有意な心機能の改善効果、すなわち心保護効果を認めた。このミトコンドリアチトクロム C オキシダーゼの活性化タンパク質の治療効果、心保護効果をさらに増強するため、タンパク質の改変を行っています。現在までに深層学習を用いたプロテインデザインアルゴリズムにより改良型タンパク質をデザインし、それぞれのタンパク質の発現精製、およびミトコンドリアチトクロム C オキシダーゼの活性測定を行い、その評価を進めています。

組織酸素分圧に着目した心不全の病態解明とその制御法の開発



目指している成果

本研究では以下の2つの成果の達成を目指しています。
1 心不全モデルマウスを用いて、ミトコンドリア機能（酸素消費）と酸素毒性の関係について検証する。
2 酸素消費をコントロールする新規治療法を開発する

患者さんに届けたいこと

高齢化に伴い増加している心不全に対して、心移植に頼らない新規治療法の開発が求められています。本研究により、心不全が発症・進展する分子メカニズムを理解し、有効な治療薬の開発を目指したいと思えます。

コレステロール応答性長鎖非コード RNA の機能解析と臨床応用

堀江 貴裕

京都大学

堀江貴裕¹、尾野巨¹、馬場理²

1 京都大学、2 京都大学医学部附属病院

研究概要

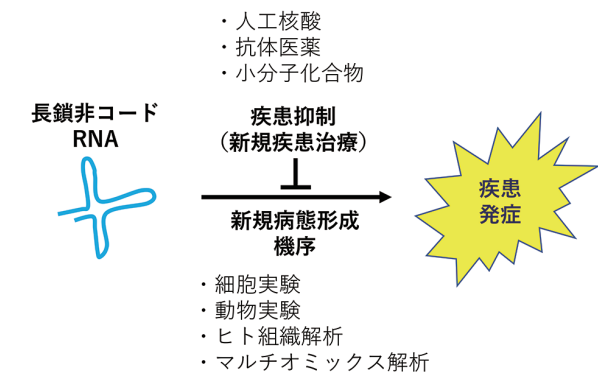
コレステロール代謝は心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患を始めとする生活習慣病関連の様々な疾患形成に関与しております。スタチンや PCSK9 阻害剤などがこれまでに開発されその有効性が示されており、現在の循環器疾患治療には不可欠な薬剤となっております。一方で、ヒトゲノムの遺伝子情報のうち蛋白に翻訳される遺伝子領域はわずか 2 % 程度と少なく、残りの領域から蛋白に翻訳されない非コード RNA が非常に多く転写されて発現しております。しかしながら、その働きはほとんど明らかとなっておりません。本研究ではコレステロール代謝に関わる長鎖非コード RNA の働きを明らかとし、その制御を行うことによる新たな疾患治療の開発などへの臨床応用に橋渡しをすることを目標としております。

[成果と展望]

ヒトでは長鎖非コード RNA は蛋白に翻訳される遺伝子よりもさらに多数存在し、それらの約 70 % が機能を有すると見積もられていますが、個々の働きが明らかとされているものはほとんどありません。研究者らは長鎖非コード RNA の働きを明らかにしたいと考え、ヒト培養細胞を用いて網羅的な長鎖非コード RNA のスクリーニング実験を行いました。その結果、コレステロール代謝に関わる新たな長鎖非コード RNA を同定することに成功しました。この長鎖非コード RNA は培養細胞のみならず、ヒト組織でも豊富に発現していることが確認されております。その働きを明らかにしたいと考え、この長鎖非コード RNA を欠失させたマウスの作成に成功いたしました。この長鎖非コード RNA 欠失マウスは通常状態では野生型マウスと明らかな違いは見られませんでした。しかしながら、疾患病態モデルにおいて、この長鎖非コード RNA 欠失マウスは野生型マウスと比較して大きな違いがあることがわかってきました。従って、この長鎖非コード RNA はさまざまな病態形成に重要な働きを有する可能性があると考えられました。細胞実験、動物実験、ヒト組織解析およびそれらの統合解析を行うことにより、その働きのメカニズムを詳細に明らかにすることから、疾患形成の新たな機序、ひいて

は新たな治療薬の開発につながると考えております。引き続き研究をつみ重ねていきたいと考えております。

コレステロール応答性長鎖非コード RNA の機能解析と臨床応用



本研究課題では、長鎖非コード RNA による新たな病態形成機序を様々な手法を用いて明らかにし、それらを制御することによる新たな疾患治療薬の開発を目指します。

目指している成果

・長鎖非コード RNA を介した新たな病態解明および治療法の開発
・長鎖非コード RNA 研究の基盤構築への貢献

患者さんに届けたいこと

超高齢化社会を迎える日本において心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患はますます重要な疾患です。動脈硬化に加え、アルツハイマー型認知症、非アルコール性脂肪肝炎 / 代謝異常関連脂肪肝炎、膵β細胞の機能不全、免疫応答異常や炎症など多彩な病態・疾患にコレステロールの関与が示されており、本研究をこれらの新たな疾患治療につなげたいと考えます。

オステオポンチン産生マクロファージによる多臓器横断的恒常性破綻と生活習慣病重症化機序の解明

白川 公亮

学校法人慶應義塾

白川公亮¹、鶴田ひかる²、山崎真敬³

1 慶應義塾大学医学部循環器内科、2 慶應義塾大学医学部臨床検査科、3 慶應義塾大学医学部心臓血管外科

研究概要

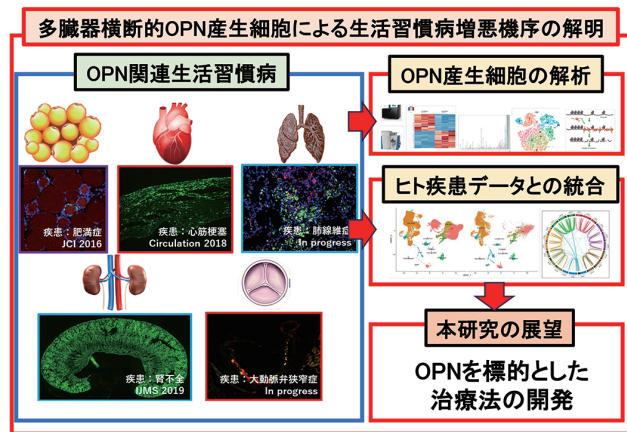
研究代表者は、炎症性タンパク質 Osteopontin (OPN) が循環器病をはじめとした生活習慣病の疾患臓器特異的な細胞に発現し、線維化や炎症を惹起する病態増悪因子になることを解明してきました。OPN は生活習慣病と密接に関連する大動脈弁狭窄症 (AS) や肺線維症においても鍵分子であることが報告されています。本研究では、これらの生活習慣病関連疾患の多臓器横断的且つ疾患のステージに応じた OPN 産生細胞の時空間的遺伝子発現解析を行います。また、生活習慣病患者の組織単細胞遺伝子発現解析の細胞間相互作用解析を行い、OPN 産生細胞による生活習慣病の増悪機序と新しい治療標的の探索を解明することを目的にしています。

[成果と展望]

研究代表者は、ヒト大動脈弁を、変性の重症度の進行に応じた時系列的変性と、弁輪から弁尖の部位別の空間的変性に分けた時空間的解析を実施しました。ヒトの心臓超音波検査では、AS を発症する弁硬化の段階から大動脈弁の弁輪部の可動性が著明に低下していました。AS 患者の大動脈弁弁輪部を中心に、OPN を発現するマクロファージが高度に集積しており弁変性初期の弁輪部位に集積する OPN 産生マクロファージが弁変性の鍵細胞であることが示唆されました。OPN 産生細胞を追跡可能な AS モデルマウスを解析すると、ヒトと同様に OPN 産生マクロファージが弁輪を中心に集積していました。また、OPN ノックアウトマウスを用いた実験から、マクロファージの産生する OPN が AS の増悪因子であることが示唆されました。そこで、大動脈弁弁輪周囲特異的に出現する OPN 産生及び非産生マクロファージをフローサイトメトリーでソートして bulk RNA-seq 解析を実施し、ヒト AS 患者の単細胞遺伝子発現解析と統合したところ、大動脈弁の変性を惹起する候補分子が同定されました。

研究代表者は、Bleomycin 誘導性肺線維症モデルマウスとヒト肺線維症患者の単細胞遺伝子発現データの解析を行い、OPN を産生する特殊なマクロファージのサブセッ

トの同定に成功しました。また、この特殊なマクロファージの分化機序を同定し、肺線維症を抑制する新たな治療候補を同定しました。今後の展望として、AS 及び肺線維症で同定された治療候補因子を標的とした治療法の開発を行っていきます。



目指している成果

- ・大動脈弁狭窄症、糖尿病や肺線維症などの生活習慣病関連疾患の多臓器横断的且つ病気の進行度に応じた原因分子と細胞の同定
- ・生活習慣病原因細胞の制御法を標的とした新しいアプローチによる治療法の開発

患者さんに届けたいこと

本邦における 60 歳以上の AS 患者は約 284 万人と推計され、高齢者人口がピークを迎える 2040 年頃にはさらなる増加が見込まれています。また、肺線維症も有効な治療法に乏しいのが現状です。本研究の達成により、様々な生活習慣病に関連する疾患の病態解明や新しい治療法につながる可能性があります。

褐色脂肪細胞の鍵因子 NFIA の文脈特異的な転写制御機構から精密医療への展開

平池 勇雄

東京大学

平池勇雄¹、山田朋英²、斎藤楓³

1 東京大学医学部附属病院、2 自治医科大学附属さいたま医療センター、3 東京大学保健・健康推進本部

研究概要

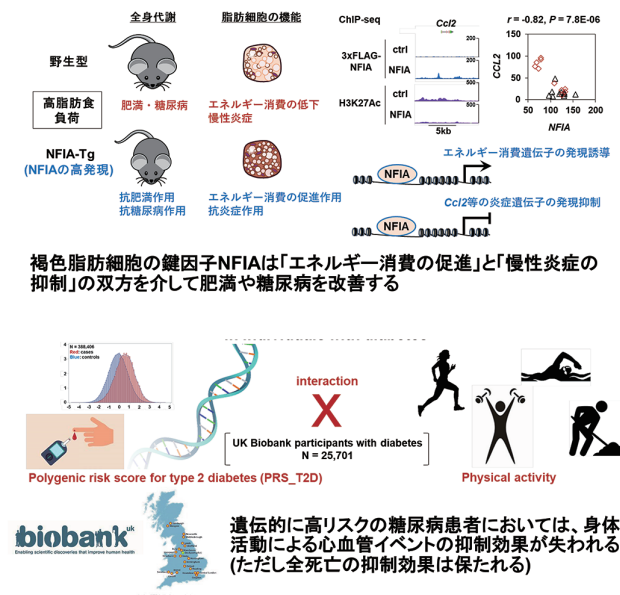
褐色脂肪細胞はミトコンドリアにおける Ucp1 の機能を介して熱を産生しエネルギーを消費する機能を有し、「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく肥満や 2 型糖尿病の治療標的として期待される。我々は褐色脂肪細胞の分化と機能を制御する転写因子 NFIA を同定し、NFIA がエネルギー消費の促進作用に加えて慢性炎症の抑制作用も有しており双方を介して抗糖尿病作用、抗肥満作用を発揮することを明らかにしてきた。「エネルギー消費の促進」と「慢性炎症の抑制」という 2 つの考え方に基づく生活習慣病の治療法の開発へ向けた分子生物学的解析を進めるとともに、大規模バイオバンクのデータを活用してヒト褐色脂肪細胞の活性を規定する遺伝因子や環境因子の解析を展開する。

[成果と展望]

転写因子 NFIA がエネルギー消費に関連する遺伝子群は正に制御する一方で慢性炎症に関連する遺伝子群は負に制御するメカニズムを解析すべく、NFIA 蛋白複合体の解析を進めている。共免疫沈降法において NFIA との結合を確認できる転写因子を複数同定し、生化学的な解析を進めている。当該転写因子の褐色脂肪細胞における gain/loss of function 実験や luciferase reporter assay、ChIP-seq も進めている。有力な因子については AAV ベクターを用いた *in vivo* における候補因子の gain/loss of function 実験を NFIA トランスジェニックマウスや NFIA ノックアウトマウスにおいて実施し、候補因子と NFIA の機能的な階層関係に注目して解析することを計画している。

加えて、UK Biobank のデータを用いて 2 型糖尿病の遺伝リスクと身体活動が糖尿病患者における心筋梗塞や脳卒中など心血管病の発症に対して及ぼす遺伝子環境相互作用について検討した。一般に適度な運動習慣は心血管病を抑制すると考えられ、各国のガイドラインにおいても心血管病の予防のために推奨されている。しかしながら、心血管病の高リスク群である糖尿病患者において身体活動の心血管病抑制効果が遺伝リスクによって増強したり減弱したりする可能性についてはこれまで十分に検討されていなかった。我々の解析では、polygenic risk score が高値

の糖尿病患者においては血糖管理の水準を調整した後においても身体活動による心血管イベントの保護的効果が失われていた。ただし、身体活動は polygenic risk score の高低に関わらず 2 型糖尿病患者の全死亡を有意に抑制しており、この遺伝子環境相互作用は心血管イベントに特異的と考えられた。



目指している成果

- ・褐色脂肪細胞の「エネルギー消費の促進」と「慢性炎症の抑制」それぞれの作用を制御するための最適な創薬標的の同定
- ・褐色脂肪細胞の活性を規定する遺伝因子や環境因子の網羅的同定

患者さんに届けたいこと

現存する肥満の薬物治療や外科治療は原則として「エネルギー摂取の抑制」という考え方に基いているが、我々は「エネルギー消費の促進」や「慢性炎症の抑制」に基づく新しい治療法の開発に向けた理論的基盤の提供を目指している。

心臓リハビリ模倣治療法の多面的な開発

野村 征太郎

東京大学

野村征太郎¹、濱野桃子²、小室仁^{1,3}、候聡志¹

1 東京大学医学部附属病院、2 九州工業大学、3 慶應義塾大学病院

研究概要

心臓リハビリテーションは、心筋梗塞や心不全の心血管死や再入院を有意に抑制して QOL を改善することが知られている。しかしながら、心臓リハビリテーションにアクセスできる環境が限られている患者、そもそも身体的な理由により心臓リハビリテーションを受けることができない患者も少なくない。心臓リハビリテーションが予後改善に寄与する分子機序を解明できれば、心臓リハビリテーションを模倣する治療法を開発でき、個々の患者の病態を把握した上で最適な治療を提供できると期待される。そこで本研究では、心臓リハビリにおいて（1）心筋細胞レベル（2）心臓微小環境レベル（3）個体臓器連関レベル、の多面的なレベルで誘導される分子機序を標的とした治療法を開発する。本研究によって、心臓リハビリの多面的効果の分子機序に基づいた化合物を導出するとともに、企業と連携して最適化・製剤化を図り、循環器疾患の精密医療に寄与することが期待される。

【成果と展望】

本年度は、マウス心臓リハビリモデルを用いて心筋細胞における転写制御のダイナミクスおよび微小環境ニッチを解析し、血液分泌因子を網羅的に探索している。

研究開発項目 1. 心臓リハビリによる心筋転写制御改善治療法の開発

心臓リハビリモデルを作製し、経時的にサンプリングしてシングルセル RNA/ATAC-seq を実施し、心筋梗塞後の心臓に特異的に出現するリハビリ心筋を発見した。

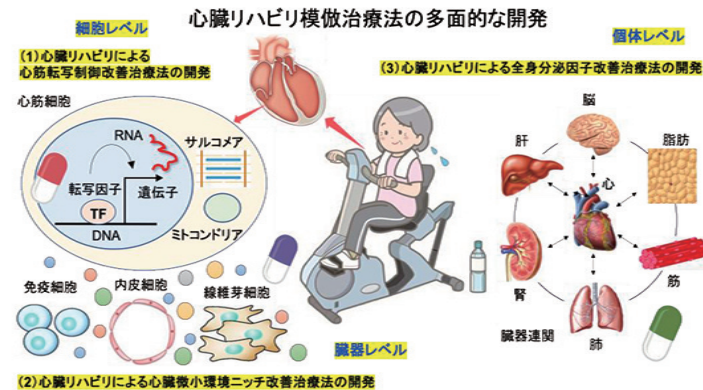
研究開発項目 2. 心臓リハビリによる心臓微小環境ニッチ改善治療法の開発

RNA シークエンススペースの高解像度空間トランスクリプトーム解析や multiplexed RNA in situ hybridization・多重免疫染色ベースの空間オミックス解析を用いて、心臓微小環境ニッチを解析する手法を構築した。

研究開発項目 3. 心臓リハビリによる全身分泌

因子改善治療法の開発

血液プロテオーム解析によって心筋梗塞後の心筋細胞が分泌する因子を同定し、それを抑制する治療法を構築した。



目指している成果

- 心臓リハビリによる心筋転写制御改善治療法の開発
- 心臓リハビリによる心臓微小環境ニッチ改善治療法の開発
- 心臓リハビリによる全身分泌因子改善治療法の開発

患者さんに届けたいこと

心筋梗塞や心不全を発症した後にでも、運動による心臓リハビリによって心臓の機能を回復させることができます。もちろん適切にその治療を受けることが大事なのですが、さまざまな理由により心臓リハビリを受けられない患者さんも少なくありません。そのような方にもきちんとした心臓機能の改善効果を提供できるよう、心臓リハビリを模倣する治療法を開発して皆さんのお届けしたいと思います。

大規模言語モデルで構築する 栄養指導記録構造化データベースを用いた 糖尿病栄養指導エビデンス創出研究

池田 香織

京都大学

池田香織¹、龍岡久登²、矢部大介¹、和田啓子¹、岸本和昌¹、福山啓太¹、中村賢治³、森田智視¹、幣憲一郎¹、藤田美晴¹、小林亜海¹、中村正裕²

1 京都大学、2 一般社団法人関西ヘルスケアサイエンスインフォマティクス、3 群馬大学

研究概要

糖尿病の治療において、肥満を合併することは治療の成否に影響を与え、治療の費用増加につながりやすい。肥満の対策のためには、効果が高く実行しやすい食事療法が望まれるが、そのための科学的根拠が不足している。本研究では、診療現場でカルテとして記録されている食事療法に関する膨大な文字データに対して、近年発達した人工知能を用いた解析を世界で初めて適用する。カルテの中の文字を網羅的に解析し、情報を分類し、食事療法の効果との関係を見出す。既存の研究方法では困難であった新たな科学的根拠を得て、診療の質の向上に貢献することを目指す。

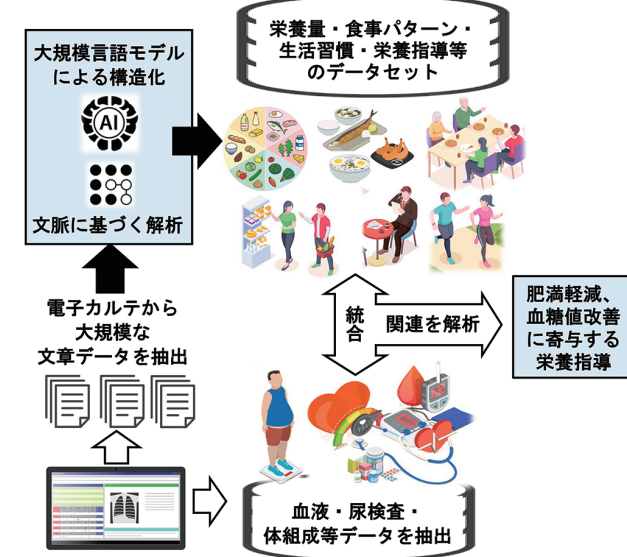
【成果と展望】

令和6年度の計画としては、まず電子カルテの診療記録の記事から、過去20年分の栄養指導記録を抽出する。これらの栄養指導記録には、指導にあたった管理栄養士が様々な言葉を用いて、患者の語った内容、管理栄養士の専門的な判断とその根拠、管理栄養士による介入内容、結果として検査値や取り組み状況等がどのように変化したかなどが記載されている。これらはテキスト、自由記載などと呼ばれるものであるが、そのままでは「記述」でしかなく、多数をまとめることで傾向を把握したり、結果との関連性を検討することができない。これまで栄養食事指導の研究が難しかった理由の一つでもある。そこで、本研究ではこれらの各記述を細かい要素にわけて、それぞれの意義に応じて分類・整理することによって、多様な言葉で記述された内容をデータとして扱えるようにする。これを構造化と言うが、この過程で人工知能の1つである大規模言語モデルを用いる。まずは特徴的な少数例を用いるなどして、大規模言語モデルによる構造化の手法を検討する。

米国栄養士会の主導により、栄養管理に関する言語・概念・方法を定義した、国際標準化用語も提案されているため、それらを踏まえた構造化や、それらとの比較、異なる手法での構造化などを通して、本研究において適切な精度

で構造化を行える手法を確立する。

【研究の進め方】



目指している成果

- 栄養食事指導記録の構造化データベースの作成
- 栄養食事指導記録の構造化手法
- 食事療法に対する効果的な介入方法の開発
- 介入方法の効果を左右する患者背景因子の同定

患者さんに届けたいこと

食事療法はほぼすべての患者さんに関係する重要な治療法ですが、どうすればうまくいくかという作戦が不足しています。個々の患者さんにあわせて選択できるように、この作戦の選択肢を増やし、食事療法の効果を一層高めることを目指しています。

静脈血栓塞栓症における遺伝・画像情報を含めたマルチオミクスデータベース構築を通じた精緻な予後予測スコアの創出による精密医療の実現を目指す研究開発

山下 侑吾

京都大学

山下侑吾¹、池田真也²、梶谷泰彦¹、枝廣龍哉³

1 京都大学、2 滋賀医科大学、3 大阪大学

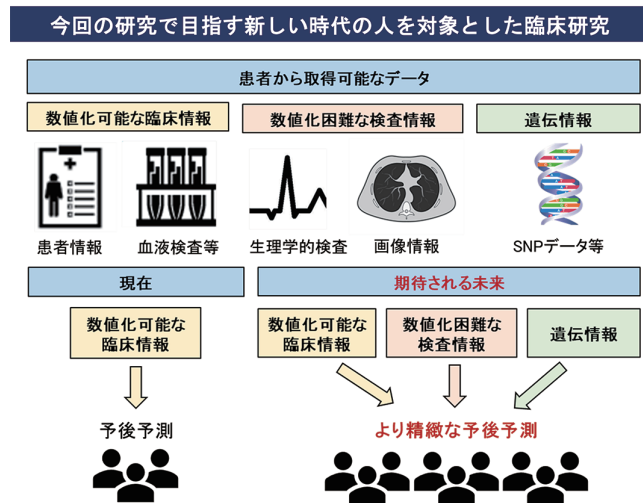
研究概要

循環器病領域では、個別の患者さんレベルで診療の最適化を目指す精密医療の導入は遅れていました。しかしながら、近年の遺伝統計学の発達や人工知能（AI）を用いた解析手法の発達により、これまでになかった広範かつ多層的なデータを統合的に解析・検討する事が可能となり、精密医療への期待が高まっています。そこで、本研究では、循環器病の中で精密医療の実現が特に期待される静脈血栓塞栓症を対象として、大規模な疾患レジストリ研究を母体とし、遺伝的要因を含めた多種多様なデータを収集し、最新のAI・機械学習を用いた解析を併用し、精緻な予後予測スコアを創出し、個別化医療・精密医療を実現する事を目標にしています。

【成果と展望】

今年度から開始となった研究ですが、現在、研究開始のための準備が進んでいます。今回の研究は大規模な多施設共同の研究として日本全国の30施設程度の医療機関が参画しますが、患者さんから新たな血液検体を取得したり、心電図およびCT検査などの画像検査を多数収集するため、その収集方法のスキームが各施設に於いて構築されました。また、実際の患者さんから血液検体を収集し遺伝的情報も収集するため、その実施には倫理的な審査を経た上で各施設での承認を得た上で実施する必要性があるため、現在その対応が開始されています。また、非常に多数の検体やデータが収集されるため、主任研究施設である京都大学では、各施設から得られた検体および情報を円滑に収集する体制が構築され、来年度からの本格的なデータ収集に向けて準備が整いました。そして、今回の研究は、臨床研究者・遺伝統計学者・データサイエンティスト・AI専門家・基礎研究者など、これまでにない多領域の専門家が集結しチームで取り組む必要があるため、専門家が一堂に集った会議を行い、研究の方針を逐次相談しています。今後、各施設から患者さんの同意が得られた方より、順次データ収集が継続され、世界的にも珍しい疾患レジストリを母体とした多種多様なデータを有する大規模なデータベースの構築を予定しています。

構築を予定しています。



目指している成果

- ・多種多様なデータを有した大規模データベースの構築
- ・精緻な予後予測スコアの開発
- ・個別化医療の実現を通じた精密医療の実践

患者さんに届けたいこと

現在は、循環器病では、診断された一つの病名に対して、皆さん一律の同様の治療が行われる事が多いですが、本研究を通して、従来一律の対応しかできなかった診療を変革させ、患者さん個別でのより最適かつ安心な治療を受けられる様な新しい医療を目指しています。

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}、正木克宜¹、石川哲郎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、神尾敬子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 東京女子医科大学、10 福井大学、11 千葉大学

研究概要

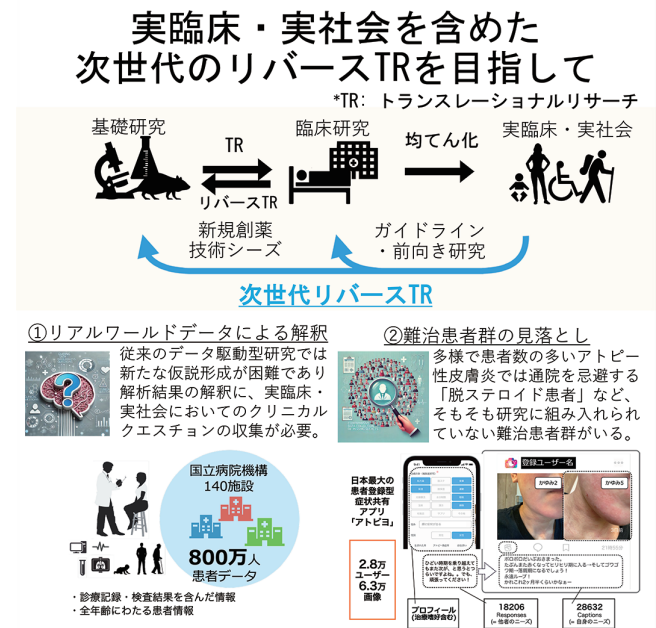
アトピー性皮膚炎（AD）は多因子疾患かつ多彩な合併症を有するため年齢、性別、地域や背景にある因子病態、診療現場で十分に把握できない社会的問題が複雑に絡み合い、様々なサブグループが存在する。本研究では、全国の国立病院機構患者約800万人の実臨床データ疫学解析と、クラウドアプリから抽出した患者2.8万人強の実社会での課題の自然言語解析、約6.3万画像の教師付きAI解析を統合し、これまで見逃されてきたADの患者数の少ないマイナーサブグループの臨床的課題を解決する重要なエビデンスを構築する。特に、後期・超高齢者のアトピー性皮膚炎の特徴、生物学的製剤等が必要な難治患者の処方動態、医療機関では把握しづらいアンメットニーズ等を明らかにする。

【成果と展望】

従来のデータ駆動型研究では新たな仮説形成が困難であり、大規模データを用いた解析結果の解釈には実社会においてのクリニカルクエスチョンと、その解決に資するエビデンスの構築が必要となる。本研究では、全国各地域の患者800万人の診療・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）のリアルワールドデータを収集し検討を行った。結果、高齢のAD患者では、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おり、いわゆる「ポリファーマシー」の傾向がみられた。また、定期的に受診していなかった患者群では、生物学的製剤使用に伴って起こる副作用に特徴があることが明らかとなった。

さらに、臨床現場で拾いきれない、もしくは診療現場に來ない患者の問題－アンメット（メディカル）ニーズを把握するため、日本最大のAD患者登録型アプリ「アトピヨ」に登録された2.8万強のユーザーの匿名化情報、掻痒スコアの付随する約6.3万画像の解析を進め、患者の客観的病勢スコアを自動検出するAIプログラムを開発した。加えて、この画像に基づき自動検出される病勢スコア、治療嗜好を含むプロフィール情報を用いたクラスター解析と

投稿内容の自然言語処理により、クラスター間を移行する患者のニーズを明らかにし、受診行動へつなげることを目指した今後の研究に発展させる。



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の多様性に応じた診療の質の向上、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】

〈胎盤移行について〉

チオプリン製剤を服用中の患者で、出産時の母体と新生児（臍帯血）のチオプリン代謝産物濃度を比較した結果、臍帯血の濃度は母体の約 2～3 割程度と低かった。これにより、チオプリンは胎盤を通過するものの、濃度は母体よりかなり低いことが示された。

〈妊娠中のチオプリン服用が流産や児の予後に与える影響〉

チオプリン服用中に妊娠した患者やその男性パートナーについて、すべての妊娠（非服用時の妊娠を含む）の経過と児の予後を調査し、遺伝子解析も実施した。その結果、服用中と非服用時の妊娠で、早産や低出生体重児の頻度に差はなく、生まれた児の新規の遺伝子変異の数にも差は認めなかった。一方、流産はチオプリン服用中の方が有意に少なかった。

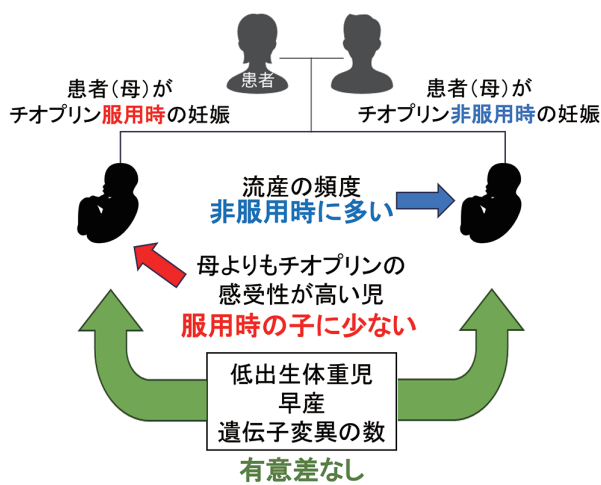
〈NUDT15 活性と妊娠の頻度〉

Arg/Arg 型の服用中の女性患者と Arg/Cys 型の男性パートナーの間に生まれる Arg/Cys 児は、理論値（50%）より少なくマウスでの検討結果と同様であった。一方で前述の通り流産の増加は見られず、母体より NUDT15 活性の低い児を妊娠しづらい可能性はあるが、妊娠の維持には影響がないことが予想された。

〈研究の示唆〉

特定の遺伝子型のカップルでは、女性患者がチオプリンを服用すると妊娠しづらい可能性があるものの、妊娠成立後の児の予後は服用の有無で変わらず、むしろ流産が減少することが示された。以上から、薬剤の影響よりも、母体の体調管理が重要であると考えられる。

女性患者がチオプリンを服用中に妊娠・出産する場合



目指している成果

- ・妊娠時、妊娠中のチオプリン製剤の使用による、妊娠の成立や、胎児の発育、出生時の合併症、児の遺伝子異常への影響
- ・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エビデンス

患者さんに届けたいこと

子供を授かりたいと願う患者さんにとって、服用する薬剤、特に免疫抑制剤のような特殊な薬剤に対する不安を抱える方も多いかと思います。本研究では、その一つであるチオプリン製剤の影響を多角的に検討しました。その結果、薬の影響は非常に限定的であり、むしろ、薬を服用している方が流産が少ないなど胎児を守る可能性も明らかになりました。この研究が、皆さまの不安を少しでも和らげる一助となれば幸いです。

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 ST2high Tpath2 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。

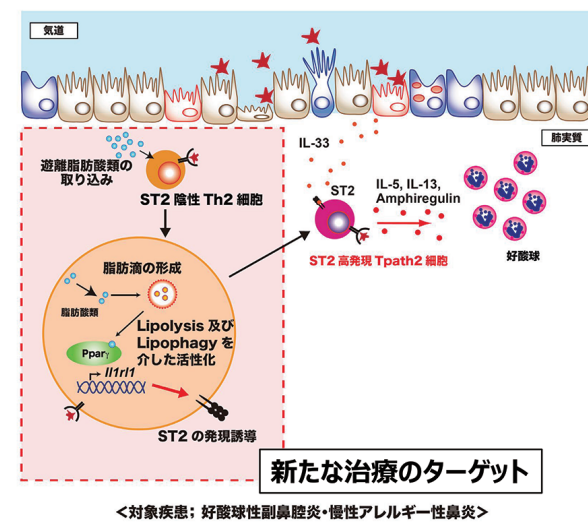
【成果と展望】

我々は、これまでの検討で（1）マウス炎症肺組織中では、特定の遊離脂肪酸の濃度が異所性リンパ組織の周囲で特異的に上昇すること、（2）マウス炎症肺中の Tpath2 前駆細胞では、脂質代謝に関与する遺伝子群が高発現すること、（3）Th2 細胞においては、特定の遊離脂肪酸が取り込まれると脂肪滴として貯蔵されたのち、脂肪分解機構の一種であるリポファジーおよびリポライシスを介して分解され、転写因子 Ppar γ を活性化し ST2 発現を誘導すること、を見出した。

今年度は、ヒト好酸球性副鼻腔炎（ECRS）患者の検体を用いた解析を中心に進めた。ECRS 患者の血液中の記憶 CD4 T 細胞とポリープ中に浸潤する記憶 CD4 T 細胞を比較したところ、ポリープ中の記憶 CD4 T 細胞では、多くの細胞が多量の脂肪滴を有していることが明らかになった。興味深いことにこれらポリープ中の記憶 CD4 T 細胞の多くは、リポファジーを起こしていた。さらに、Assay for Transposase-Accessible Chromatin (ATAC-seq) 解析を用いてそれぞれの細胞集団のクロマチン状態を網羅的に解析したところ、ポリープ中の記憶 CD4 T 細胞では、PPAR γ の遺伝子領域が、オープンな状態になっていた。

以上のことから、ヒトの難治性アレルギー性疾患にお

いて、炎症局所に一連の脂質代謝を介して誘導された Tpath2 細胞が存在することが示唆された。



本研究事業の成果

目指している成果

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

患者さんに届けたいこと

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

抗体製剤感受性を決定するアレルギーエンドタイプの解明

茂呂 和世

大阪大学

茂呂和世¹、川畑日南¹、八代拓也¹、古賀諭¹、李慧陽¹、本村泰隆¹、古賀諭、津田武¹

¹ 大阪大学

研究概要

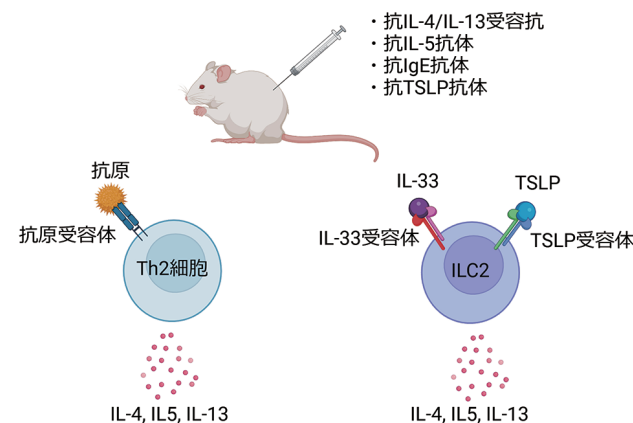
近年、アトピー性皮膚炎、慢性副鼻腔炎、気管支喘息といったアレルギー疾患に対して、さまざまな抗体製剤が使用されるようになっていきます。本研究では、原因細胞が異なる 3 種類の気管支喘息モデルマウスを用いて、抗 IgE、IL-5、IL-5 受容体、IL-4/13 受容体、TSLP 抗体などを投与し、これらの抗体製剤がどのように免疫細胞を抑制するかを検証します。抗体製剤は多くの患者に高い治療効果を示しますが、一部の患者では十分な効果が得られないことが課題となっています。本研究を通じて、原因細胞による治療効果の違いを明らかにできれば、適切な患者に適切な治療法を選択するための指標となることが期待されます。

[成果と展望]

現在、気管支喘息の発症には主に 2 つの細胞が関与していると考えられています。Th2 細胞は抗原依存的に喘息を誘発し、一方で ILC2 は抗原非依存的に喘息を誘発するとされています。本研究では、Th2 細胞が原因で喘息を引き起こすモデルマウス、ILC2 が原因で喘息を引き起こすモデルマウス、さらに両方の細胞が関与するモデルマウスを用いて、抗体製剤の治療効果を比較しました。解析には、肺を構成する細胞を一度に網羅的に検出できる CyTOF 解析を採用し、多様な免疫細胞および非免疫細胞の変化を包括的に調べました。

これまでに、IgE、IL-5、IL-4/13 受容体に対する抗体製剤の解析を行った結果、いずれの抗体製剤も ILC2 によって誘発される喘息を効率的に抑制する一方で、Th2 細胞による喘息にはあまり効果を示さないことが明らかになりました。各抗体製剤は、ILC2 が関与する喘息モデルにおいて、喘息の主症状である粘液産生や好酸球性炎症を効果的に抑制し、ILC2 自体の数も減少させることが確認されました。これらの結果は、将来的に患者が ILC2 による喘息を発症しているのか、Th2 細胞による喘息を発症しているのかを検査段階で識別できるようになれば、抗体治療の効果が期待できる患者を事前に特定できる可能性を示唆しています。今後は、このような個別化医療の実現を目指

し、さらに詳細なメカニズムの解明を進める予定です。



目指している成果

- ・エンドタイプごとの抗体製剤の標的の同定
- ・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、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

東京科学大学

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 東京科学大学、² 千葉大学、³ 岡山大学

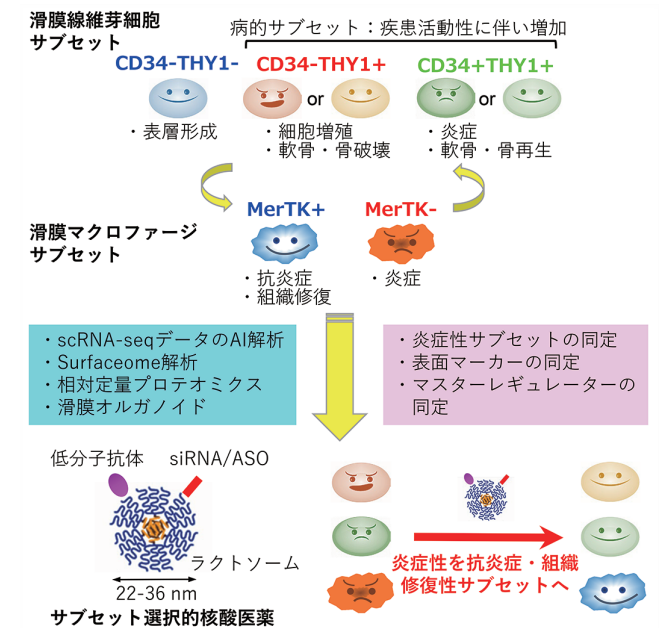
研究概要

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、siRNA スクリーニングと RNA-seq により 5 つのマスターレギュレーター候補を同定した。同定したマスターレギュレーター候補について、線維芽細胞特異的な遺伝子ノックアウトマウスを作製し in vivo で、また、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）を作製しヒト

滑膜オルガノイドを用いて、その抗リウマチ効果の検証を進めている。



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

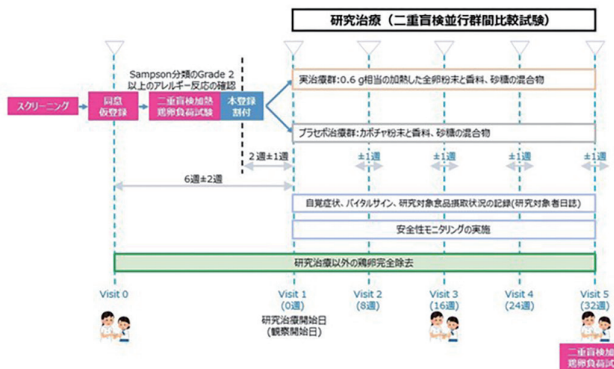
食物アレルギー（卵が最多）は抗原除去食が必要であり、本人と家族の大きな負担です。誤食に伴うアナフィラキシーリスクを常に抱えるため根治療法の確立が必要です。最も研究が進んでいるのは経口免疫療法ですが副作用としてアナフィラキシーが問題です。舌下免疫療法は口腔底に抗原を保持する方法で高い安全性が示唆されます。私たちが行った症例集積研究では高い安全性と有効性が示されました。このため多施設共同プラセボ対照ランダム化パイロット二重盲検並行群間比較試験を計画しました。36 人の卵アレルギー児（4～15 歳）に 32 週間舌下免疫療法を行い、効果と安全性を検証します。さらに動物実験で臨床効果を裏付けます。将来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

【成果と展望】

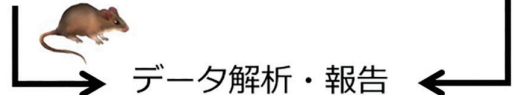
令和 4 年度に研究を開始しました。研究計画書の作成、認定臨床研究審査委員会（CRB）承認、jRCT 登録を経て、負荷試験用・介入用の試験粉末（実薬、プラセボ）の作製を完了、同年 11 月から二重盲検による舌下免疫療法介入試験を 18 施設で開始しました。その後、登録は順調に進み、令和 6 年 9 月に全介入を終了しました。最終的に 37 人を登録できました。令和 7 年 1 月現在、臨床データの固定は終了しています。ただし主要評価項目である卵関連抗原特異的 IgE・IgG 抗体測定試薬遅配のため、全データがそろうのは令和 7 年 1 月中の予定です。非臨床試験に関しては塩野義製薬株式会社からマウスを用いた舌下免疫実験のノウハウをご提供頂き、マウス鶏卵アレルギーモデルの卵白抗原先行投与による食物アレルギー発症予防効果と、卵アレルギー症状確認後の治療的效果を検討しました。その結果、先行投与による予防効果を再現性良く確認できました。治療的效果（感作後、症状誘発後に抗原を舌下投与）に関しては、初期には高用量舌下投与群において完全なアレルギー症状誘発抑制を認めましたが、抗原投与を繰り返すとその効果は消失しました。臨床に合致する基礎実験結果と解釈しています。令和 7 年 1～2 月に全データを解析し、3 月中旬に報告書を作成します。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

研究の流れ

①患者さんを対象とした介入研究



②マウスを対象とした基礎研究



目指している成果

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

患者さんに届けたいこと

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

ナッツ類アレルギーの診断精度向上のための新規アレルゲンコンポーネントの開発

佐藤 さくら

国立病院機構相模原病院

佐藤さくら¹、丸山伸之²、伊藤浩明³、今井孝成⁴、岩井郁子⁵、小池由美⁶、谷内昇一郎⁷、福家辰樹⁸、三浦克志⁹、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、6 長野県立こども病院、7 高槻病院、8 国立成育医療研究センター、9 宮城県立こども病院

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、ここ数十年で急増し、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。

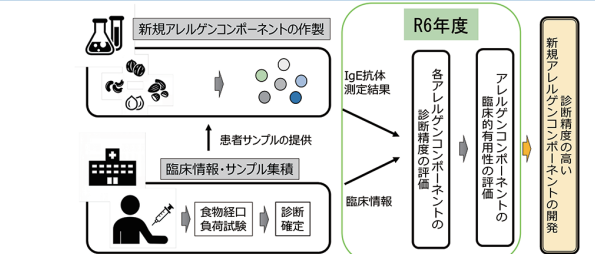
本研究では、診断精度の向上が期待できる新規アレルゲンコンポーネントを探索・作製し、負荷試験で確定診断したナッツ類アレルギー患者の血清サンプルとの反応性の評価を基に、診断精度の高いアレルゲンコンポーネントを開発することを目的としている。

【成果と展望】

2024 年 12 月までに、クルミ 208 例、カシューナッツ 133 例、アーモンド 123 例、マカダミア 94 例の血清サンプルを収集し、概ねすべての抗原は目標症例数に到達した。R 6 年度は、収集した血清サンプルを用いて、開発したアレルゲンコンポーネントの診断精度の評価を主に実施した。クルミアレルギーについては、クルミアレルゲンコンポーネントの ImmunoCAP について 50 検体を用いて特異的 IgE 抗体価を測定し、ROC 解析にて診断性能を評価した。Jug r 1、Jug r 2、Jug r 4、Jug r 6 の ROC 解析からの AUC 値はそれぞれ 0.807、0.88、0.684、0.661 であり、Jug r 2 が優れた診断性能をもつことが明らかになった。さらに Jug r 1 と Jug r 2 の特異的 IgE 抗体価の合計値を用いると最も高い AUC 値 (0.925) を示し、診断精度の高い新たな検査法となる可能性が示唆された。アーモンドについては、Pru du 1、Pru du 4、Pru du 6、Pru du 8、Pru du 10 の診断性能を検討し、これらの中で Pru du 8 の診断有用性が比較的良好であることを明らかにした。また並行して実施した新規アレルゲンコンポーネントの探索については、アーモンドでは Pru du 8 の isoallergen が種子に存在すること、マカダミアでは、2S albumin-like が新たなアレルゲンであることを示すとともに、オレオシンについても開発を進めた。

以上より、保険収載されているアレルゲンコンポーネント（Jug r 1、Ana o 3）以外の新規診断用アレルゲンコンポーネントの候補となるアレルゲンを開発した。R 6 年度内に、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	ヘカン	カシューナッツ	ピスタチオ	アーモンド	マカダミア
Prolamin	25S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プロリン/非還元アラグメント)	Jug r 2	Jug n 2	Car i 2	Ana o 1	Pis v 3	Pru du 8
	Legumins (11Sプロリン)	Jug r 4	Jug n 4	Car i 4	Ana o 2	Pis v 2	Pru du 6 ^①
	Bet v 1 (PR-10)	Jug r 5			Ana o PR-10		Pru du 1
Bet v 1-like		Jug r 5					Mac i PR-10
Profilin-like	プロフィリン	Jug r 7					Pru du 4
Snakin/GASA	Gibberellin-regulated protein	Jug r GRP					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
黄色：精製条件確立の目的が付いてい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。

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、福家辰樹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

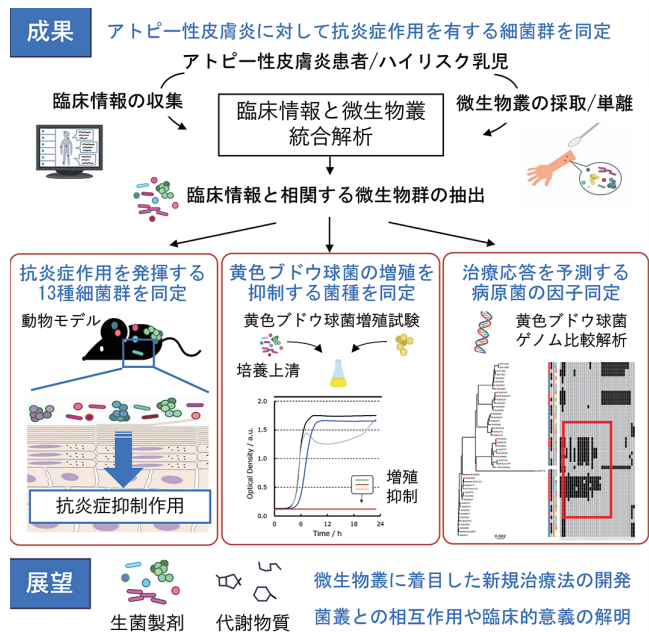
アトピー性皮膚炎の皮膚微生物叢は患者ごとに特徴的な構成を示し、微生物叢の構成異常が発症や病勢増悪に関与している。一方で皮膚には炎症を抑制しうる有用な微生物が示唆されている。本研究班は、アトピー性皮膚炎患者とアトピー性皮膚炎ハイリスク乳児における臨床情報と皮膚由来微生物叢を網羅的に解析し、宿主と微生物叢の相互作用に着目することでアトピー性皮膚炎の多様な病態を解明する。さらに、アトピー性皮膚炎に対して抗炎症作用を発揮する微生物群の候補を抽出して、動物モデルなどを用いて検証することで、抗炎症作用を有する微生物群を同定し、その抗炎症作用機序を解明する。これらの解析を通じて、微生物叢を標的とした新規治療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、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、統合解析を進めてきた。その結果、アトピー性皮膚炎患者を特定の治療法（ブリーチバス療法）による治療効果を含めた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した。さらに単独で増殖抑制効果を有する菌株を同定し、HPLCによる分取によって特定の分画に原因代謝物が含まれていることを見出した。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ことで、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて抗炎症作用を見出した。

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た。その結果、ブリーチバス治療の効果と相関するファージ関連遺伝子を同定した。また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と母から臨床情報、皮膚と便の微生物叢検体の収集することで、授乳時の行動様式によ

てアトピー性皮膚炎の発症リスクに差異を認めた。生後早期の授乳を介した皮膚と腸管のクロストークによる皮膚常在菌への免疫寛容がアトピー性皮膚炎の発症に関与する可能性が示唆された。



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
- ・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

アトピー性皮膚炎の患者さんの皮膚では、定着する微生物種によって病状が影響されます。本研究で得られた知見から、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に繋がることが期待されます。

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

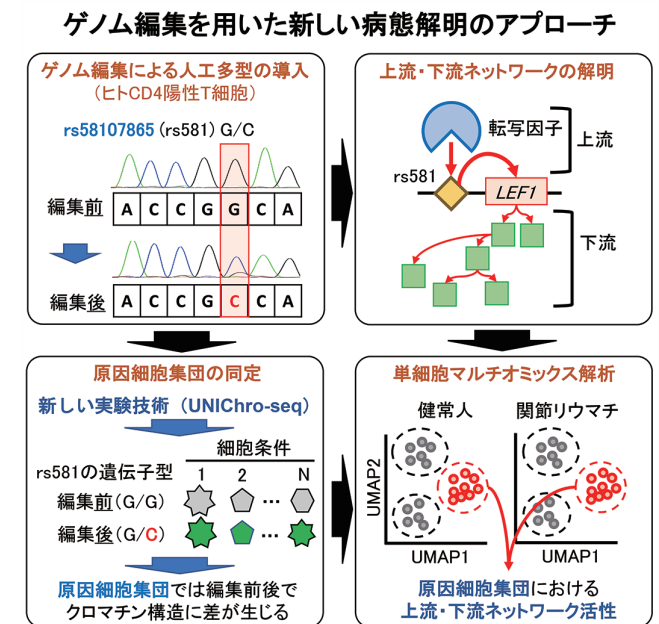
関節リウマチは免疫反応によって関節が破壊される有病率の高い疾患です。大規模ゲノム研究によって関節リウマチのリスク多型が多数報告されており、リスク多型の機能解析によって関節リウマチの病態解明が進んでいます。しかし、従来の実験システムは各個人が生まれながらに有する多型（自然多型）に依存していたため、実験効率に制約が生じ、リスク多型の機能解析が十分に進んでいませんでした。そこで、我々はゲノム編集技術で人工的に導入された多型（人工多型）を用いて、リスク多型の機能を高い効率で評価することができる新しい実験システムを開発しています。本研究によって関節リウマチの病態解明が進み、個別化医療の実現に貢献する新し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で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、ヒトの T 細胞に対して 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、人工多型である rs581 がクロマチン構造に与える影響を詳細に評価するため、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、rs581 が *LEF1* 領域のクロマチン構造を細胞状態依存的に変化させることが明らかとなり、*LEF1* の発現量が低下することで関節リウマチの発症リスクが高まることが分かりました。

次に、ヒトの T 細胞で *LEF1* の発現量を低下させる介入実験を行うことで、関節リウマチの発症リスクが高い状態を試験管内で再現しました。単細胞解析による詳細な評価により、この介入によって特定の分子ネットワークを有する活性化した T 細胞集団が増加することが明らかになりました。これらの細胞や分子レベルの表現型の変化は、関



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。

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

東京科学大学

宮崎泰成¹、岡本師¹、藤原武男¹、川本祐子¹、鍵直樹¹、須田隆文²、坂東政司³、富岡洋海⁴、吉原重美⁵、小田嶋博⁶、小熊剛⁷、奥田良⁸、上甲剛⁹、福岡順也¹⁰

1 東京科学大学、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 関西労災病院、10 長崎大学

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実施した。アンケート調査の対象医療機関としては、全国の医療施設から抽出率20%（1580施設）を無作為抽出した。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率および罹患率は10万人あたりそれぞれ6.3人および2.5人であった。非線維性過敏性肺炎の有病率および罹患率は10万人あたり3.6人および2.0人であった。小児例は線維性過敏性肺炎が3人、非線維性過敏性肺炎が5人と回答された。本研究結果はAllergology Internationalで報告し（Allergol Int 2025;74:66-71.）、東京科学大学のプレスリリース発表を行った。

② 二次調査については、東京科学大学の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集約し、HRCT画像および病理スライドを収集した。今後は正確な中央診断を実施のうえ、過敏性肺炎の臨床的特徴を明らかにしていく。

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実施している。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解析を行う。

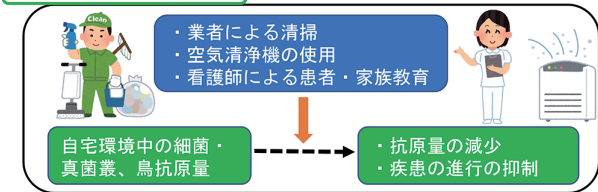
①全国疫学調査 一次調査 対象病院にWebアンケートの実施

⇒有病数・罹患数を論文で報告した。

②全国疫学調査 二次調査 EDCシステムを用いた臨床情報の集積 集積したデータの解析

⇒疾患の特徴を明らかにする
診療指針の検証
小児から成人への移行期医療体制の構築

③エクスポソーム研究



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

国立大学法人東京科学大学

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

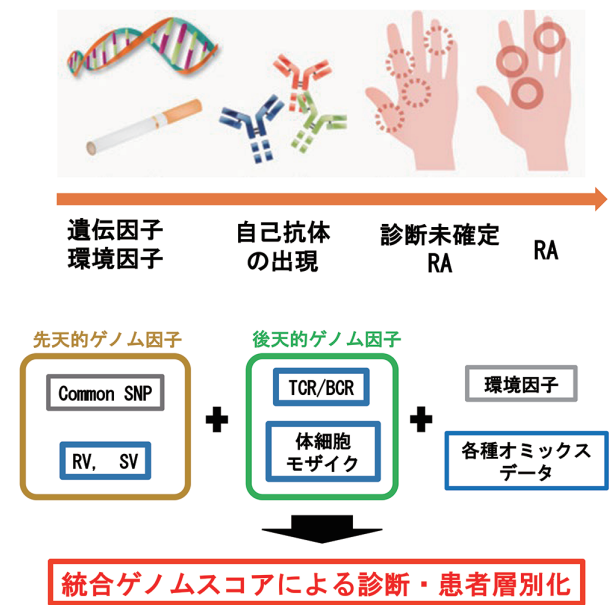
1 東京科学大学、2 東京女子医科大学、3 理化学研究所

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科学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～350症例）。これらの検体の一部を用いて全ゲノムシーケンスを行い、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リスト化を行った。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。経時的に変化する後天的ゲノム因子として、T細胞受容体配列（TCR）および体細胞モザイクの評価も行った。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解析したところ、特に喫煙習慣が重要な因子であることが明らかになった。このモデルによって、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^{1,3}、菅裕明²、伊原健太郎¹、宮島優里奈¹、出井晶子¹、足立剛也³、川崎洋^{1,3}

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 を取り巻く新薬開発競争は世界的に熱を帯びている一方で、未だ最新の治療薬をもってしても寛解導入できない患者さんもいます。その中で我々は、AD の炎症とかゆみの双方に寄与する分子として OSM を同定しました。現在の分子標的薬の主流の一つである抗体は全身性の副作用が問題となり得る一方、OSM は病変局所のみで高発現しており、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・かゆみの双方に奏功する新規分子標的薬の開発を目指します。

[成果と展望]

我々は令和5年度に OSM 受容体（OSMR）に高い親和性を有し、強い OSM シグナル阻害活性を示す OSMR7_7 ペプチドを取得しました。このペプチドについて、令和6年度は以下の検討を加えました。

(1) 環状特殊ペプチドの皮膚透過性の評価

令和5年度に実施した検討条件に加え、種々の溶媒を用いた皮膚透過性の検討を実施しました。そのうち、特定のアルコール溶媒にペプチド試料を溶解した条件でマウス・ヒトの健常・損傷皮膚すべての条件において皮膚内吸収を認めました。

(2) OSM/OSMR ヒト化マウスを用いた in vivo 薬効評価

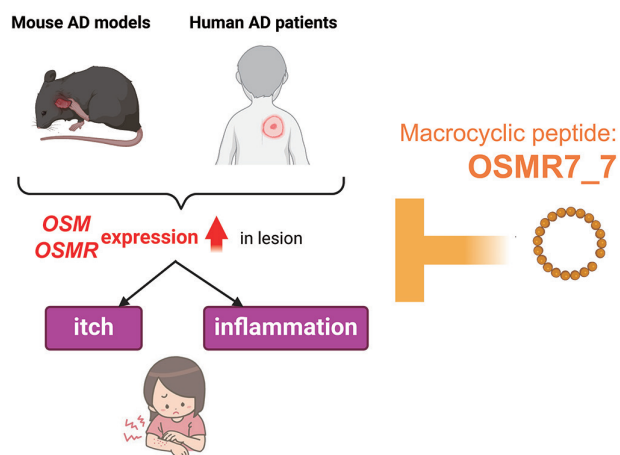
令和5年度に作出した OSM/OSMR ヒト化マウスを用いて、OSMR7_7 ペプチドの生体における薬効を評価しました。その結果、OSMR7_7 ペプチドは OSM 誘導性のかゆみおよび Th2 サイトカインの発現を抑制し、MC903 AD モデルにおける炎症を抑制することを確認しました。

(3) OSMR 7_7 ペプチドの代謝・毒性試験

CRO にて OSMR7_7 ペプチドの代謝・毒性試験を実施しました。その結果、OSMR7_7 ペプチドは血漿中で安定であり生体内で一定時間の薬効が期待できること、肝ミクロゾームで速やかに分解されることや心毒性が低かった

ことから仮にペプチドが全身を巡ったとしても有害事象の心配は少ないことが確認できました。

これらの取り組みによって OSMR7_7 ペプチドが十分な薬効と安全性を有することが確認できたため、2025 年1月に物質特許を出願し、PMDA 相談を進めています。



目指している成果

- ・結晶構造解析による OSMR7_7 の作用機序の解明
- ・製薬企業との共同研究体制構築ないし導出
- ・PMDA 戦略相談を通した非臨床試験パッケージの策定と臨床試験への橋渡し

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、環状特殊ペプチドの外用薬への応用は世界初であり、新規の創薬手段として期待されます。

乳児期早期発症のアトピー性皮膚炎を追跡しアレルギーマーチへの影響を探索する前向きコホート研究 (PACI-ON コホート)

大矢 幸弘

公立大学法人名古屋市立大学

大矢幸弘¹、山本貴和子²、加藤則人³、夏目統⁴、藤山俊晴⁴、長谷川俊史⁵、土屋邦彦³、杉浦一充⁶、近藤康人⁶、亀田誠⁷、藤澤隆夫⁸、海老澤元宏⁹、山出史也¹⁰、秋山真志¹¹、河野通浩¹²、二村昌樹¹³

1 名古屋市立大学、2 国立成育医療研究センター、3 京都府立医科大学、4 浜松医科大学、5 山口大学、6 藤田医科大学、7 大阪はびきの医療センター、8 国立病院機構三重病院、9 国立病院機構相模原病院、10 千葉大学医学部付属病院、11 名古屋大学、12 秋田大学、13 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。対照として育成と育成外の2群の乳児アトピー性皮膚の cohorts 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。

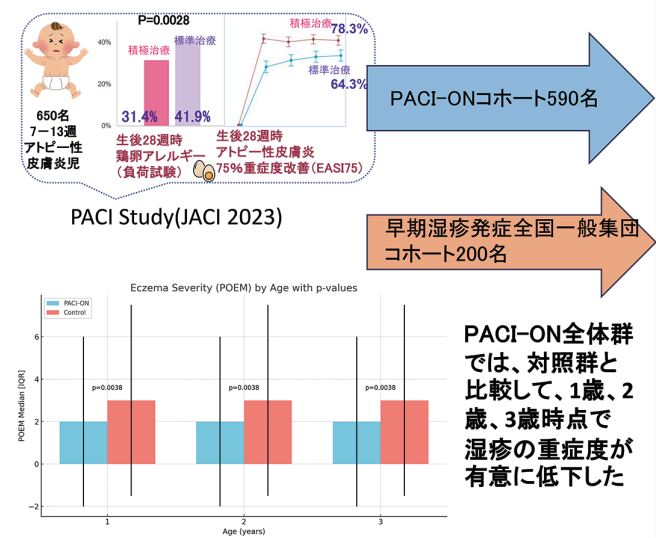
[成果と展望]

多施設前向きコホート研究（PACI-ON コホート）では、PACI 研究に参加した早期発症湿疹を有する 590 例を PACI-ON 全体群（早期積極群：n=289、従来群：n=301）として登録した。さらに、早期発症湿疹を有する全国の乳児の対照群（n=200）を登録し、PACI-ON コホートと同様に追跡した。3 歳までのアレルギーアウトカムを評価し、PACI-ON 参加者は特異的 IgE 値、血清 TARC、フィラグリン遺伝子変異の検査も実施した。

PACI-ON 全体群では、対照群と比較して、1 歳、2 歳、3 歳時点で湿疹の重症度が有意に低かった（3 歳時の POEM 中央値 [IQR]：2.0 [0.0-4.0] vs. 3.0 [0.75-5.25], p=0.0038）。生活の質（QoL）スコアも PACI-ON 全体群で有意に良好だった（3 歳時の IDQOL 中央値 [IQR]：2.0 [1.0-3.0] vs. 2.0 [2.0-3.0], p=0.0006）。PACI-ON 内では、早期積極群と従来群の間で湿疹コントロールは類似していた（3 歳時の EASI 中央値 [IQR]：0.5 [0.0-1.2] vs. 0.4 [0.0-1.2], p=0.8824）。1 歳時の加熱卵アレルギーの有病率は、PACI-ON 全体群で対照群よりも有意に低下していた（3.7% vs. 10.6%, p=0.002）。PACI-ON 内では、フィラグリン遺伝子変異は湿疹コントロールおよび食物ア

レルギーの結果に有意な影響を与えなかった。3 歳時点での身長および体重は、早期積極群と従来群の間で有意差がなかった。

乳児期早期発症アトピー性皮膚炎児を早期積極治療介入した後（PACI Study）、長期的にアレルギーマーチがどのようになるか追跡調査するコホート研究（PACI ON Study）



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皮膚介入と経口介入によりアトピー性皮膚炎の重症化や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、中川誠太郎¹、高橋弘喜²、村上正志²、中野泰至²

¹ 大阪大学、² 千葉大学

研究概要

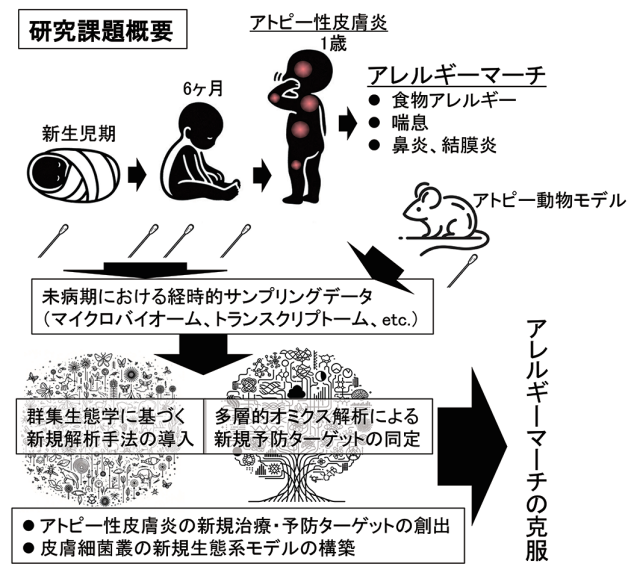
アトピー性皮膚炎の治療は近年劇的に進歩し生物学的製剤や分子標的薬の登場により疾患コントロールが容易になった。しかし、これらの薬剤は継続的な投与が必要で、「寛解」は得られても依然、疾患の「完治」及び「予防」を達成できていない。この理由は、未だアトピー性皮膚炎の病態が完全に解明されていないことに由来している。皮膚のバリア機能異常、アレルギー体質などの宿主因子に加えて、衛生仮説に代表される環境因子が挙げられるが、環境因子と宿主因子のどのような相互作用が疾患の引き金になっているのかは依然不明である。そして乳児期のアトピー性皮膚炎の発症を「予防」が可能になれば、その後の食物アレルギーや喘息などのアレルギーマーチ全体の「予防」にもつながる。

[成果と展望]

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、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している。一方、アトピー性皮膚炎のマイクロバイームデータを用いて、これまでの既存のマイクロバイ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という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。

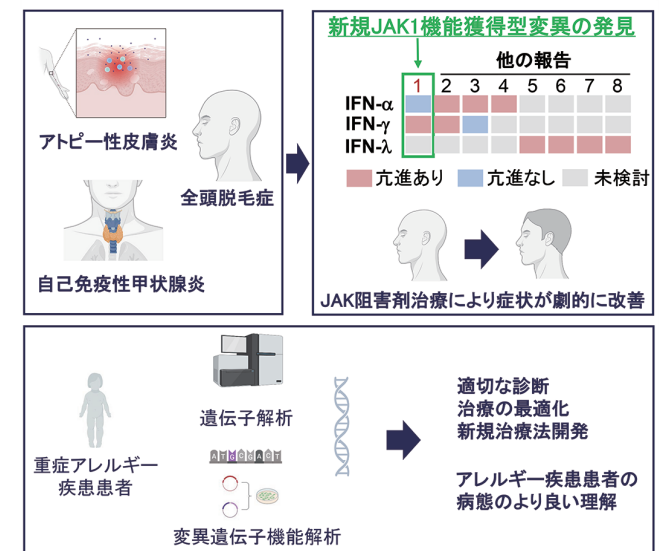
[成果と展望]

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た患者レジストリー作成と、特に遺伝子変異に起因する可能性が高い患者を対象として遺伝子解析を行うため、全国の60以上の施設を含む共同研究体制を構築して研究を行っている。

令和6年度は重症アトピー性皮膚炎と自己免疫性甲状腺疾患と脱毛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、同変異が機能獲得型変異であることを見出した。同遺伝子変異の機能解析では、これまでに報告されている JAK1 機能獲得型変異疾患患者とは異なり、IFN- γ 、IL-4 刺激により誘導されるシグナルパスウェイは増強されるのに対し、IFN- α 刺激により誘導されるシグナルパスウェイは増強されないことを明らかにし、他 JAK1 機能獲得型変異疾患患者との症状の違いの要因である可能性を見出した。また、JAK 阻害剤の使用により、臨床症状の劇的な改善につながることも明らかにした。更に、他 JAK1 機能獲得型変異疾患患者の臨床的特徴と合わせて検討し、アトピー性皮膚炎と自己免疫性疾患や好酸球増多等が、JAK1 機能獲得型変異疾患の特徴であることを明らかにした。これらの知見は、ヒトにおける JAK1 の機能を理解する上で重要な知見であり、遺伝子異常を伴わないアレルギー疾患患者の病態のより良い理解にもつな

がる可能性がある。今後も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。

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



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

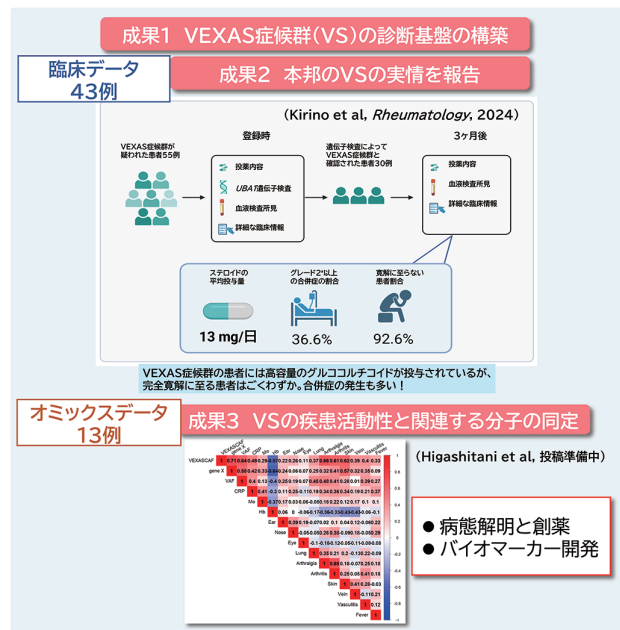
VEXAS 症候群は軟骨・皮膚・肺などの全身性炎症と、大球性貧血・骨髓異形成症候群を特徴とする疾患である。原因は造血幹細胞における *UBA1* 遺伝子の後天性体細胞変異であるが、炎症が惹起される機序は不明である。また、有効な治療薬も存在しない。本研究では、遺伝子改変細胞・動物モデルの構築、詳細な臨床経過と紐付いたマルチオミックス情報を複合的に解析するによって、VEXAS 症候群の治療標的やバイオマーカーとなる分子機構を同定する。また治療薬開発に資する疾患レジストリを構築し、ヒストリカルコホートとなるデータベースを構築する。さらに厚生労働省自己炎症性疾患研究班と連携して、全国的な VEXAS 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】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、分担施設（2024 年 12 月現在全国 38 施設）の疑い例に対して、*UBA1* 遺伝子解析を提供した。現時点で VEXAS 症候群疑い例 88 例を登録し、うち 43 例の *UBA1* 病的バリエーション陽性例を報告した。新たに VEXASCAF という疾患活動性指標を開発し、前向きに追跡したところ、登録 3 ヶ月後に有意に低下したが、ほとんどの症例で症状が残存していた。完全寛解（VEXAS 症候群の症状なし、CRP1mg/dl 以下、PSL10mg 以下）を達成した割合はわずか 5%であった。さらに感染症・悪性腫瘍・血栓症などの有害事象は登録された 36.6%に認められた。よって、現時点での VEXAS 症候群の治療戦略は十分でなく、さらなる治療薬の開発が必要である。本レジストリ研究の短期の観察研究の成果は *Rheumatology* 誌に掲載された。

【基礎的な成果】VEXAS 症候群患者の外來受診毎の VEXASCAF を含む臨床症状、血液検査所見、治療内容などの詳細な臨床情報に紐付いたマルチオミックス解析を推進した。13 例の外來受診時毎の合計 79 回のバルク RNAseq 解析を通じて、VEXASCAF と最も強く関連する分子を同定した。この分子はプロテオーム、シングルセル解析、あるいは細胞分画毎発現解析でも、対照と比較して

有意に高値であった。新たに作成した VEXAS 症候群のモデル細胞株を通じて、この分子が細胞死を起こすタイミングで上昇することが判明した。さらなる詳細な解析を通じてこの分子の病態への意義を調査し、VEXAS 症候群の炎症病態を説明できる分子機構の解明や予後判定に使用出来るバイオマーカーの開発が期待できる。



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

高柳 広

東京大学・大学院医学系研究科

高柳広¹

¹ 東京大学・大学院医学系研究科・教授

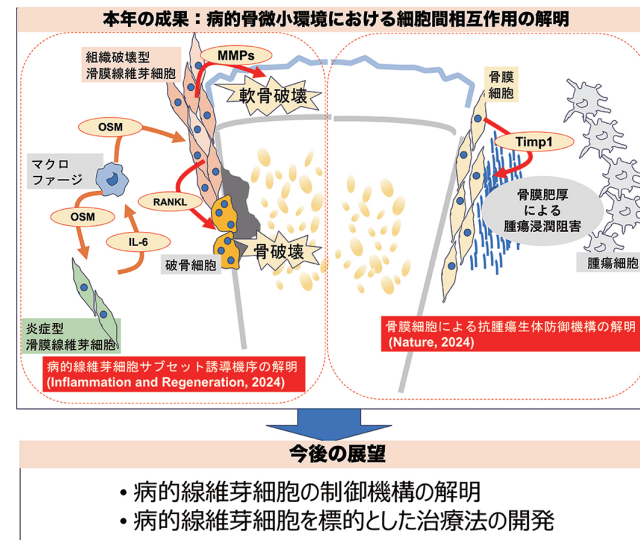
研究概要

関節リウマチは、関節の炎症と骨の破壊を主な特徴とする、最も罹患率の高い自己免疫疾患の一つである。現在の治療法では、副作用のため治療継続が困難な症例や、十分な効果が得られない症例も存在する。滑膜線維芽細胞には、組織破壊型と炎症型という異なるサブセットが存在することが分かっており、その形成メカニズムが注目されている。本研究では、免疫細胞との相互作用を通じて滑膜線維芽細胞が病原性を獲得する仕組みを解明することを目的とする。さらに治療標的因子を特定することで、関節リウマチにおける線維芽細胞ネットワークの詳細を明らかにするとともに、副作用が少なく高い有効性を持つ新しい治療法の開発を目指す。

【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、マクロファージに由来するサイトカイン オンコスタチン M が組織破壊型、炎症型のサブセットの機能を誘導することを示した (Huynh et al, *Inflammation and Regeneration*, 2024)。また骨膜細胞がコラーゲン分子を間質に蓄積させることで腫瘍の浸潤を防ぐという、これまでに報告のない間葉系細胞の防御機構を発見した (Nakamura et al, *Nature*, 2024)。このように線維芽細胞をはじめとする間葉系細胞の新たな機能や、制御機構が発見されるなかで、いかに疾患治療へと結びつけていくかが次の課題である。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詳細に明らかにし、免疫細胞との相互作用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

- ・ 関節リウマチの病態解明
- ・ 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、社会全体に活力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

国立大学法人東京大学

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、鈴木穰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

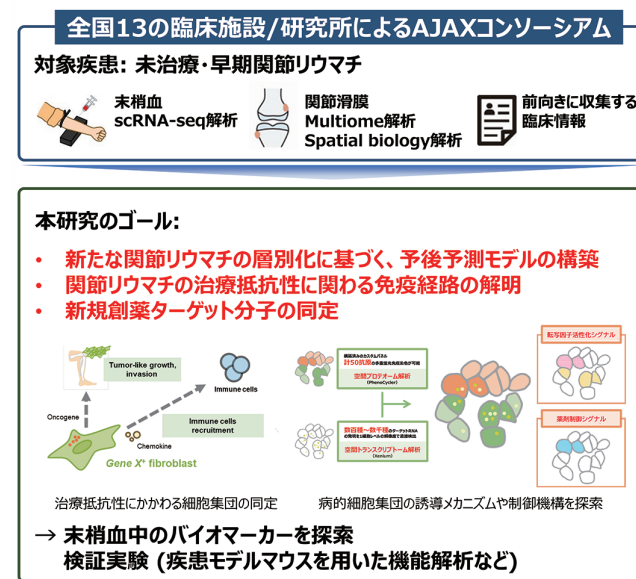
関節リウマチは、持続的な滑膜の炎症が関節破壊をもたらす代表的な自己免疫疾患です。近年登場した生物学的製剤や分子標的薬は、関節リウマチの治療を大きく発展させました。一方、関節リウマチの病態は自己抗体の保有や重症度に至るまで多様であり、中でも、薬剤に対する治療反応性の個人差は、臨床上の重要な課題です。本研究は、発症早期・未治療の日本人関節リウマチ患者を対象に、治療開始前の滑膜・末梢血一細胞オミクスデータと、治療開始後に前向きに収集する臨床情報との統合解析を実施します。それにより、患者層別化による予後予測モデルの構築と、治療抵抗性に関わる免疫経路の解明および新たな創薬標的の同定を目指します。

【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6年度は、13例の関節リウマチ患者から末梢血をご供与いただき、うち12例分のsingle cell RNA sequencing 解析結果を得ました。中間解析の結果、特定の末梢血中の免疫細胞分画と抗リウマチ薬に対する治療反応性の関連が示唆されています。最終的に20例のsingle cell RNA sequencing 解析データを統合する予定です。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。single cell multiome 解析には、16例の関節リウマチ患者から滑膜をご供与いただき、うち7例のシーケンスライブラリ調整を完了しました。single cell spatial biology 解析には、15例の関節リウマチ患者から滑膜をご供与いただき、うち2例の解析を行いました。今後、これらのデータを統合することで、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 東京科学大学

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、喘息や好酸球性副鼻腔炎における 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】

昨年度、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 で解析した結果、これらの患者さんでは ILC2 が健常人に比べて多くのサイトカインを産生し、活性が高まっていることが分かりました。

今年度は、重症喘息の治療に用いられている生物学的製剤が ILC2 の活性を抑制するかどうかを調べました。その結果、抗 IL-5 受容体抗体が ILC2 の活性を抑制することを確認しました。この成果は、ステロイドが効きにくい ILC2 に対する新たな治療戦略の可能性を示唆しています。また、現在は他の種類の生物学的製剤の効果についても検証を進めています。

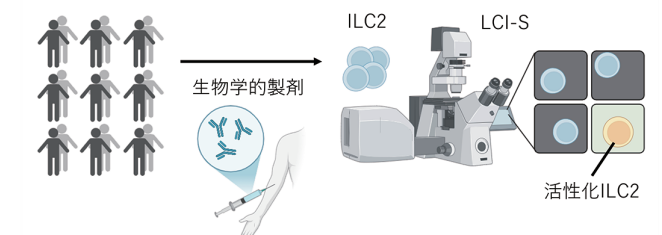
さらに、活性の高い ILC2 を「病原性 ILC2」と定義し、その分子レベルでの特徴を詳しく調査しました。RNA-seq 解析により、病原性 ILC2 に特徴的な遺伝子発現の変化を特定し、その活性化を抑制する新しい調節機構を発見しました。この調節機構は、将来的に治療標的として応用できる可能性があります。

また、近年注目されている「IL-10」という免疫調節作用を持つサイトカインを産生する ILC の誘導メカニズムも解析し、ILC2 を用いて免疫のバランスを回復させる新しい治療法としての可能性を見出しました。

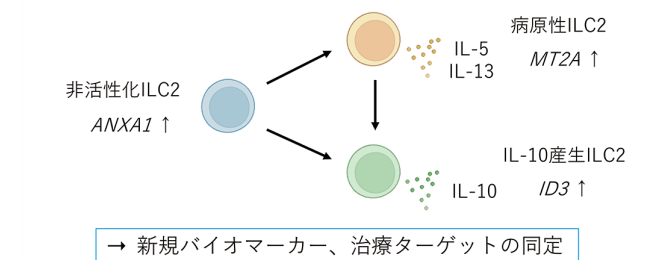
来年度は、これまでに得られた知見を基に、ILC2 の特

徴をさらに深く研究し、新しいバイオマーカーや治療ターゲットの可能性を具体的に検討していく予定です。これにより、より効果的で精密な治療戦略を提案できるようになることを目指します。

- 重症喘息患者の ILC2 に対する生物学的製剤の効果の検討



- 病原性 ILC2 の分子細胞学的解析と新規治療標的の探索



目指している成果

- ILC2 の活性化を示す新規バイオマーカーの同定
- ILC2 を基盤とした患者層別化の実現
- ILC2 をターゲットとする新しい治療シーズの創出

患者さんに届けたいこと

現在の治療法では十分に効果が得られない重症喘息や難治性好酸球性副鼻腔炎の患者さんがいます。こうした病態に苦しむ方々に、より効果的で負担の少ない治療を届けるため、新しいバイオマーカーや治療法の開発に取り組んでいます。

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]

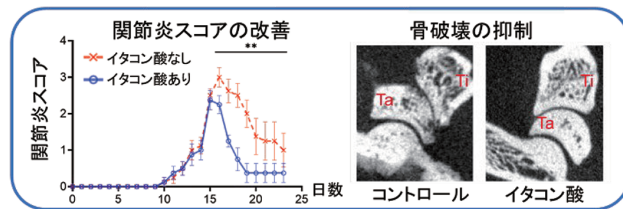
関節リウマチ患者ならびに変形性関節症の滑膜線維芽細胞を分離し、その特徴について検討した。滑膜線維芽細胞は人工膝関節置換術を施行した患者さんの滑膜から分離を行った。我々は抗菌作用、抗ウイルス作用をもつイタコン酸に注目した。イタコン酸は生体内で産生される代謝産物であり、安全性も高い。関節リウマチ患者から分離した滑膜線維芽細胞にイタコン酸を添加すると、滑膜線維芽細胞の増殖や浸食能が低下することが明らかとなった。さらにイタコン酸により滑膜線維芽細胞の細胞内代謝がどのように変化するか詳細に検討したところ、糖の利用と酸素を用いた代謝経路であるミトコンドリア代謝がともに抑制されることが明らかになった。さらにイタコン酸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、関節炎モデルにイタコン酸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イタコン酸の濃度が低下していることも明らかになっている。イタコン酸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。現在イタコン酸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る。またイタコン酸あるいはその下流のターゲットを用いた治

療応用についても検討している。また、イタコン酸のその他の細胞への影響についても検討中である。

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

課題 ◆関節リウマチ患者の半数は寛解していない
◆免疫抑制療法による感染症が死因の上位

対応 ◆滑膜線維芽細胞を標的
◆抗菌作用、抗ウイルス作用をもつイタコン酸に注目



◆イタコン酸の治療効果の機序について詳細に検討

成果 細胞内代謝標的療法の実現へと向けた治療候補分子の同定

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つ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、羽多野美香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、檜崎秀彦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 東京科学大学、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控制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) データ収集及びクリーニング作業
・NinJa2021:17,000 例、CoNinJa2021:390 件が登録。
- 2) NinJa/CoNinJa 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」→論文投稿中
・「AYA 世代 NinJa 症例と CoNinJa 症例の適応外薬使用等の比較」、「移行期 RA におけるバイオマーカー (MMP-3) 研究」→解析後、公表 (論文化) へ。
- 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・出産情報の実態からニーズを把握するため、「妊娠期 RA 患者から出生した児のアウトカム」、「子育て中のこまりごと」についてアンケートを実施中。アンケート結果をもとに、「出生した児の特徴」、「妊娠のバリア」について解析し公表 (論文化) へ。
- 4) 「小児リウマチ白書」作成のためのアンケート調査の実施

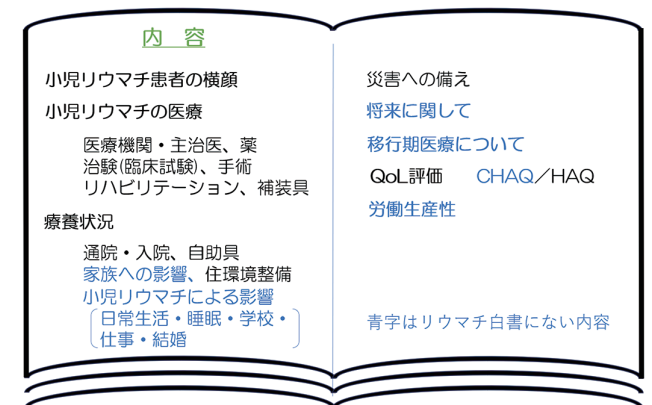
- ・移行期・AYA 世代 RA 患者と RA 患者一般の疾患特性の異同
- ・患者レジストリや調査によるライフステージごとの診療の質の向上
- ・妊娠期 RA 患者における疾患活動性・治療費負担に与える影響の把握
- ・妊娠期 RA 患者から出生した児の実態調査
- ・本研究成果を基にした、ライフステージに適した薬剤開発に即した臨床研究
- ・「小児リウマチ白書」の作成

目指している成果

患者さんに届けたいこと

昨年度から研究している成果から、移行期から AYA 世代を迎える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、より疾患活動性が安定することで妊娠・育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。

「小児リウマチ白書」の作成



- ・言葉を成人から小児へ移行期向けに
- ・患者会(あすなろ会、北海道膠原病の会)にアンケートを協力依頼
- ・その回答を参考にして、白書を作成

全ゲノム・一細胞シーケ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ケ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ケ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]

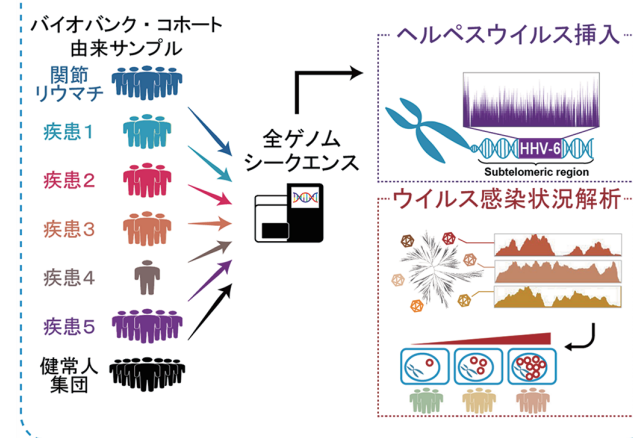
令和6年度の研究活動を通じては下記の研究テーマにおける成果が得られました。

・日本人集団全ゲノムシーケンス解析によるウイルス感染状態の解明

5つの自己免疫疾患（関節リウマチ・全身性エリテマトーデス・肺胞蛋白症・乾癬・多発性硬化症）と新型コロナウイルス感染症（COVID-19）および対照群の日本人集団の大規模全ゲノムシーケンス情報を再解析しました。全ゲノムシーケンス情報中に微量に含まれる非ヒト由来の配列に着目することで、多彩なウイルスの感染状態と疾患発症の関りを検討しました。ヒトゲノム配列内に組み込まれた内因性ウイルスにおいては、ヒトヘルペスウイルス6B（HHV-6B）の保有率が全身性エリテマトーデスや肺胞蛋白症の患者群で上昇していることを見出しました。内在性HHV-6B陽性例の自己免疫疾患患者は高い疾患活動性や特徴的な抗体認識プロファイルを有することから、疾患発症や重症化に寄与する特徴的な免疫応答が存在することが明らかになりました。更に、感染により体内で増殖する外因性ウイルスであるアネロウイルスの感染を定量化した結果、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、COVID-19、乾癬の患者群でアネロウイルスの陽性率が対照群に比べ高いことを発見しました。これらの成果は、

臨床免疫学の長年の謎であった「ウイルス感染と自己免疫疾患の関わり」の解明に貢献するものであり、自己免疫疾患患者の層別化や新たな治療方法の開発に資すると期待されます（Sasa N et al. *Nat Genet* 2025）。

大規模WGS関連解析による リスクレバリエアノト同定・ ウイルス感染状態解明



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、関節リウマチの層別化と関節リウマチにおけるサブセットの関連因子を同定し、発症・進展（重症化や治療反応性など）の予測モデルを構築することを目指す。

[成果と展望]

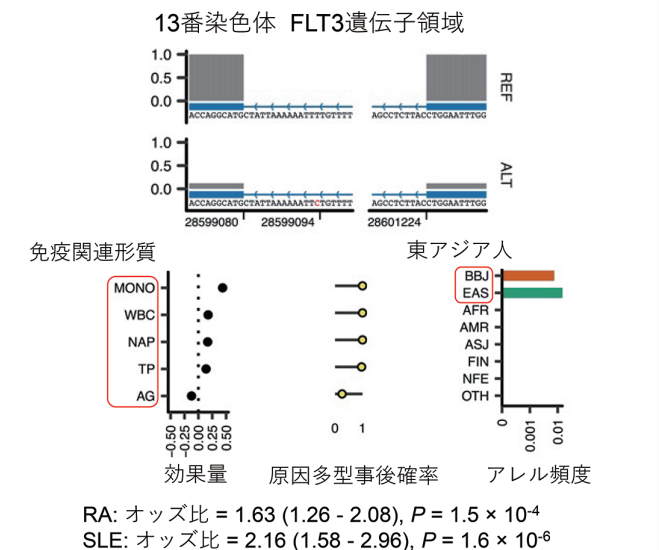
本研究では、関西の大学を中心としたANSWERコホート、京都大学のKURAMAコホート、東京女子医科大学のIORRAコホート、日本医科大学、バイオバンクジャパンのデータを解析する。各コホートのデータ整理とデータ集約化に向けた環境構築（倫理委員会申請や修正含む）、遺伝データの拡張を継続して行っている。各コホートにおける取得している臨床情報の整理、共通して取れる情報、共通して臨床情報を取れる現実的な体制の構築を行い、データの集約を進めている。また、新規のゲノムデータの作成のためにアレイタイピングとシーケンスを行っている。そして、実際に臨床情報を用いて解析に着手している。

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さらに進めている。日本人において特異性の高い関連多型を同定しており、論文化を行った。この多型は全身性エリテマトーデスにも関連していた。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、高齢発症関節リウマチに関わる因子について論文化を進めた。

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（関節リウマチサブセット、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。

FLT3のスプライシング多型は関節リウマチ(RA)に関連する



Koyama et al, *Nat Genet* 2024より改変

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や合併症に関わる因子の同定
- ・関節リウマチにおいて層別化されたサブセットに関わる因子の同定
- ・先天的・後天的因子を含めた、関節リウマチの層別化サブセット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 / $\alpha V \beta 3$ 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

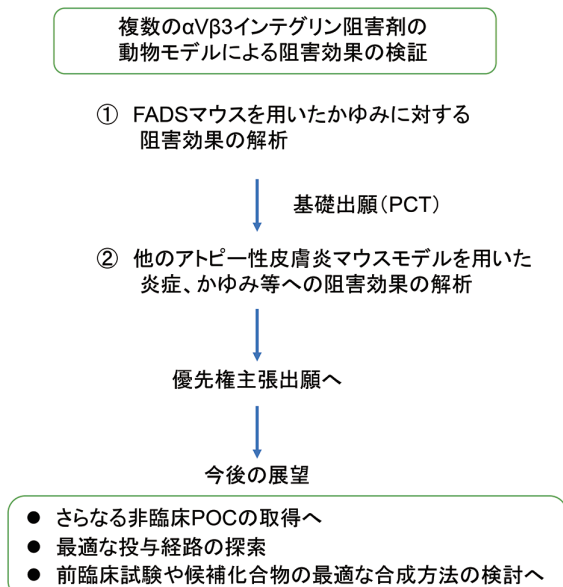
¹ 佐賀大学、² 富山大学

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 $\alpha V \beta 3$ 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、 $\alpha V \beta 3$ 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複数の既知 $\alpha V \beta 3$ 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剤形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 6 年度は、研究計画に沿って、令和 5 年度に AD マウスモデルである FADS マウスへの腹腔内単回投与によるスクリーニング試験の結果、in vitro ではペリオスチンと $\alpha V \beta 3$ インテグリンとの結合を強く阻害するにも関わらず、FADS マウスにおけるかゆみ行動の抑制効果が必ずしも相関しない化合物があることを見出した。さらに、投与経路の変更によって、FADS マウスのかゆみ行動の抑制効果を発揮する化合物があることも分かった。そこで、より良い創薬を目指して、FADS マウス以外の様々な AD マウスモデルを用い、複数の投与経路でマウスのかゆみ行動、炎症、皮膚バリア機能に対する阻害効果の検証を進めており、現在までに得られた結果を基に、特許出願を行っている。今後は、阻害剤の作用機序としての fMRI や電気生理学的な解析などの非臨床 POC の取得に向けた追加実験の実施を行うとともに、前臨床試験や候補化合物の最適な合成方法について協力企業と連携しながら CRO への委託も進めていく予定である。



目指している成果

- ・非臨床 POC の取得
- ・製薬企業への導出
- ・最適な投与経路の探索
- ・安全性の高い阻害剤の選別
- ・既知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。

周術期アナフィラキシーの in vitro 検査による診断法の確立と全国疫学調査

高澤 知規

富山大学

高澤知規¹、山口正雄²、堀内辰男³、折原雅紀³、南雲一洋³、原口崇³、武部真理子¹、藤森俊雄¹、杉本理¹、水馬集子¹、沖田舞奈美¹、浜崎景³、住吉尚子³

¹ 富山大学、² 帝京大学ちば医療センター、³ 群馬大学

研究概要

日本ではアナフィラキシーによる死亡原因の 1 位が薬剤であるものの、専門家不足により研究が遅れ、原因薬剤が同定されないケースが多かった。その結果、安全な薬剤の使用回避や重篤なアナフィラキシーの再発が生じることが課題となっている。我々は 2012 年より周術期アナフィラキシーの研究を進め、2017 年から全国規模の症例集積体制を構築した。これまでにトリプターゼやヒスタミン濃度の測定で診断精度を向上させ、好塩基球活性化試験を導入し低侵襲な検査を確立した。今後は症例数の増加や診断法の標準化を目指し、行政への提案を通じ患者負担の軽減を図る。

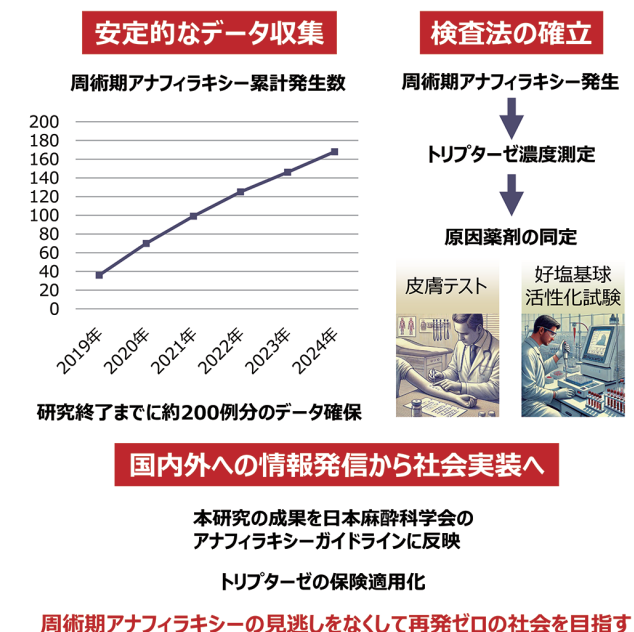
【成果と展望】

研究参加施設において発生した周術期アナフィラキシーの情報を収集するとともに、各参加施設が円滑に検査を行えるよう支援している。2024 年は周術期アナフィラキシー 22 症例のデータを収集することができた（令和 6 年度としては 19 症例）。皮膚テストや好塩基球活性化試験が未実施の症例においては順次検査を実施して原因物質を同定する。

2024 年 11 月には都内で周術期アナフィラキシー研究会を開催し 40 名以上が参加した。これにより、麻酔科医やアレルギー内科医らへの周術期アナフィラキシーの啓蒙に役立った。同月にオーストラリアで開催された ISPAR (International Suspected Perioperative Allergic Reaction Group) の年次学術集会には研究グループから 3 名が参加し、それぞれが発表を行ったほか、海外の研究者と交流し有益な情報を得た。

来年度は研究の最終年度にあたる。これまでと同様のペースであれば約 200 例のデータを収集できると見込んでいる。この症例数は近年英国で行われた大規模研究の NAP6 (National Audit Project 6) に匹敵する規模である。2025 年 10 月にデータ収集を終了した後は解析を行い、複数の学術論文として発表する予定にしている。特

にアナフィラキシーのバイオマーカーである血液中トリプターゼ濃度のデータは、同検査の保険収載に向けた貴重なエビデンスになると期待している。



目指している成果

- ・周術期アナフィラキシーについての全国規模の疫学データの収集
- ・トリプターゼの保険適用化に向けた基礎データの収集
- ・日本麻酔科学会の「アナフィラキシーに対する対応プラクティカルガイド」の次回改訂版への情報提供

患者さんに届けたいこと

これまで周術期にアナフィラキシーが発生しても検査されずに原因不明のままやり過ごされることもあった。本研究の成果により、アナフィラキシーの診断法を確立し、患者さんが安心して手術を受けられるようにする。

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臨床研究センター

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 キューピー株式会社

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。本研究ではキュ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。

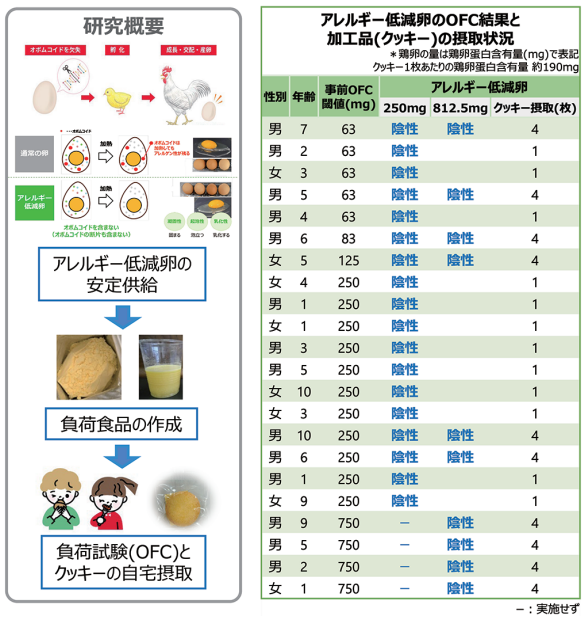
【成果と展望】

キュ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確立しました。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。患者さんが実際に食べても症状が出ないこと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。

キューピーはアレルギー低減卵に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。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した。2024 年 3 月から 2024 年 12 月までに 22 名の重症鶏卵アレルギーのお子さんに対し負荷試験を実施し、その全例で明らかな症状を認めませんでした。また 22 名全員が、キューピーが作成したアレルギー低減卵のクッキーを自宅で症状なく摂取できました。

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証明できれば、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。



- ・アレルギー低減卵（オボムコイドを含まない卵）の安全性の検証
- ・重症鶏卵アレルギー児の生活の質の改善
- ・オボムコイドを含まない鶏卵製品の実用化
- ・鶏卵アレルギーの重症化予防の可能性の検証
- ・アレルギー低減卵の安定供給体制の構築
- ・将来的な鶏卵忌避の予防

目指している成果

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の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}、古閑明彦¹、岡田峰陽¹、川上英良¹、岡田颯象¹、天谷雅行²、福永興吉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。

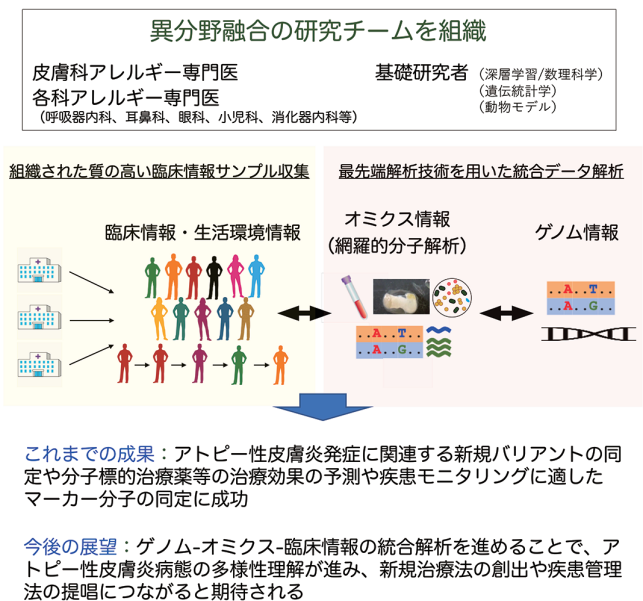
【成果と展望】

本研究では複数の医療機関、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・データを収集している。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、トランスクリプトーム（PBMC・皮膚）、血中サイトカイン、皮膚画像等の、多階層臨床マルチモーダル情報が集められ、今年度はゲノム・オミクス解析、全身治療薬投与前後の縦断研究に焦点を当てた個別化予測医療実現に向けたバイオマーカー探索を中心に研究を実施した。

ゲノム解析では、アトピー性皮膚炎発症に関連する新規バリエーションが同定され、臨床情報、オミクス情報を活用した関連解析を実施することで、このバリエーションを保有する患者の臨床的特徴と病態の解明を進めている。全身治療前後の各種パラメータの解析から、全身治療の効果を予測する皮膚組織マーカー、血中マーカーが同定された。また、全身治療中の病勢をモニタリングするのに適したバイオマーカー候補が同定された。これらのバイオマーカーを活用することにより精密医療の実現につながると考えられるため、これらマーカー候補の実用化を目指した研究フェーズに進む準備を進めている。

次年度も、ゲノム - オミクス - 臨床情報の統合解析を継

続することで、アトピー性皮膚炎病態の多様性理解が進み、新規治療法の創出や疾患管理法の提唱につながると期待されるとともに、本研究プロトタイプの他のアレルギー疾患への拡張も進めていく。



- ・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

目指している成果

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^{2,3}、磯部紀子¹、蕪城俊克⁴、水木信久⁵、八幡信代¹、秋山雅人¹、武田篤信⁶

1 九州大学、2 理化学研究所、3 慶應義塾大学、4 自治医科大学、5 横浜市立大学、6 大分大学

研究概要

原田病診療における大きな問題は、標準治療でコントロールできない「重症型」の存在である。重症化の原因はわからず、病因に即した創薬標的の同定が遅れている。このような背景から、本研究は、①ゲノム情報・臨床情報・眼底画像情報との統合解析によって「重症化」を予測するリスクスコアを構築し、②末梢血・脳脊髄液中単核球のシングルセル解析を実施することで、重症化の病態に関わる細胞集団や分子メカニズムを網羅的に同定し、③同定された因子の作用を動物モデルで確認し、④最終的には学会が発行する「ぶどう膜炎診療ガイドライン」に成果を還元することを目指す。

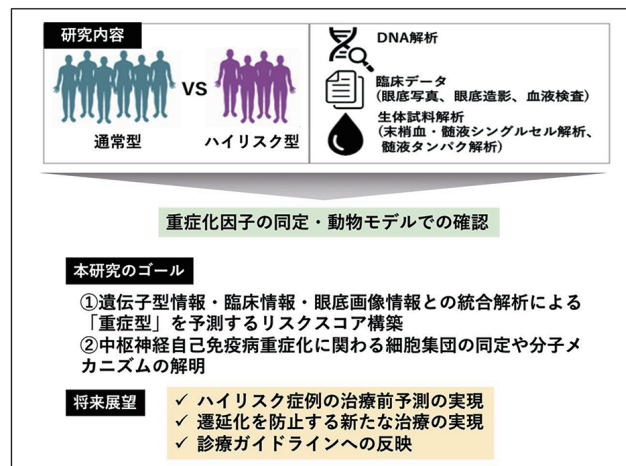
[成果と展望]

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。

令和 6 年度は Vogt- 小柳 - 原田病 約 600 検体の GWAS 用 DNA 測定と CSF17 検体の CiteSeq を行った。今後解析を進めていく予定である。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

- ① Vogt- 小柳 - 原田病重症化を予測するリスクスコアを構築し
- ②重症化の病態に関わる細胞集団や分子メカニズムを網羅的に同定
- ③「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

Vogt- 小柳 - 原田病は日本人に多い病気で、30%は重症化し社会生活に困難が生じます。血液検査や臨床情報を統合することで、重症化しやすい方を早期に特定し、適切な個別化治療を行うことで、この病気の予後を改善したいと考えています。

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、山崎創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

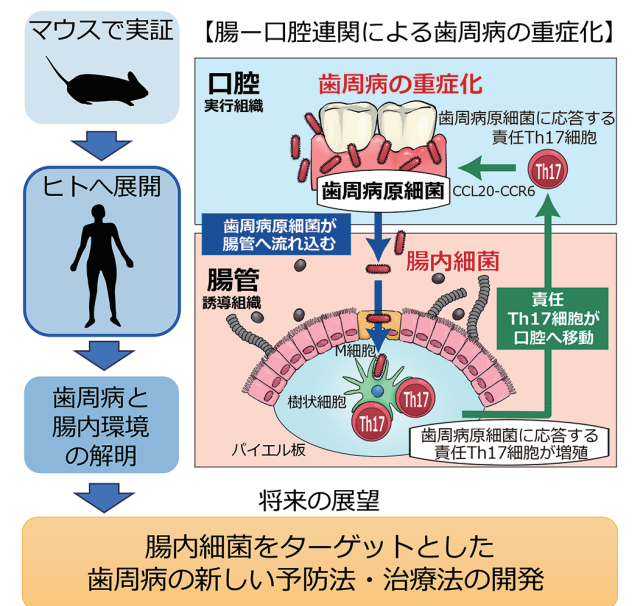
歯周病は歯周病原細菌が原因で発症し、歯周病原細菌に応答するヘルパー T 細胞の一種 Th17 細胞を介した免疫応答による病態悪化が注目されていますが、その免疫応答から病態悪化に至る機構は十分に解明されていません。我々は、腸での免疫応答が歯周病の発症と重症化を引き起こす仕組みをマウスで解明しました。本研究では、ヒトの歯周病の発症と重症化における腸内細菌叢の役割と責任 Th17 細胞の免疫応答の機序の解明を行います。本研究の遂行により、ヒト歯周病患者に向けて腸内細菌叢を標的とした歯周病の新しい予防法・治療法の開発を目指します。

[成果と展望]

歯周病は歯周病原細菌に応答する免疫細胞によって歯を支える骨が弱っていく口の感染症で、地球規模で蔓延している人類史上最大の感染症といわれています。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、歯周病を増悪化するヘルパー T 細胞が腸で腸内細菌の影響を受けて活性化していることをマウスの実験で見つけました。

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を解析するため、未治療の中等度以上歯周炎患者と対照の健常者を対象に歯周治療学的解析、食事・便秘・運動・睡眠・嗜好品といった影響要因の解析、ならびに腸内細菌叢の解析を行なっています。腸内細菌叢のゲノム解析では歯周病患者の腸内細菌叢はバランスが乱れたディスバイオーシスの状態にあるようです。腸内細菌叢のメタボロミクス解析では歯周病患者の腸内細菌による代謝産物組成に健常者と異なる傾向が見えはじめています。歯周病の病態に改善する可能性をもつ代謝産物をつくりだす腸内細菌をいくつか同定しました。また、歯周病患者または健常者の腸内細菌叢をもつマウスを構築して、ヒトの腸内細菌叢の特性が安定していることを確認しました。歯周病患者の腸内細菌を評価するためにこれらマウスを用いて病態評価の実験を進めており、研究計画に従って順調に本研究を遂行しています。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、本研究の成果に基づいて腸内細菌叢を標的とした歯周病の新しい予防法・治療法の開発を目指していきます。



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という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。

新規開発誤嚥リスク低減離乳食によるピーナッツ・ナッツ類アレルギー予防研究

柳田 紀之

国立病院機構相模原病院

柳田紀之¹、海老澤元宏¹、佐藤さくら¹

¹ 国立病院機構相模原病院

研究概要

ピーナッツ・ナッツ類アレルギーは食物アレルギーの中でも重症化しやすく、アナフィラキシーの原因として急増し、重要な社会課題となっています。誤嚥リスクから5歳以降の導入が推奨されてきたこともあり、これまでは低年齢からの発症予防ができませんでした。本研究では誤嚥リスクが低い離乳食製品を用い、1歳前後からピーナッツ・クルミ・カシューナッツ少量を導入し、2歳時点の感作（アレルギーの血液学的な反応）および発症を予防できるか検証します。感作のリスクが高い乳幼児を対象に、週に22回以上ピーナッツ・ナッツ類を含む離乳食を食べるグループと、含まないプラセボ食品を食べるグループに分け、半年間観察し、2歳時点の感作の有無を調べるランダム化比較試験を行います。

[成果と展望]

(1) 誤嚥リスクが少ない安全な離乳食の開発

fufumu との共同研究により、1歳頃から使用できるフリーズドライ製品が開発されました。水2mlで液状になり、極めて簡単に準備できます。この製品を元に介入研究用の離乳食が作成されました。本製品は3種類のナッツの粉末0.2gを含有し、定期的な成分分析により品質管理を行っており、製造工程の最適化や品質管理体制の構築も並行して進められています。

(2) 安全性の確認

介入研究に先立ち、開発した離乳食の安全性を検証しました。当院で食物経口負荷試験を実施し、自宅での摂取の安全性を確認しました。即時型アレルギー症状の既往がある重症例50名に対して食物負荷試験を実施しましたが、陽性率は64%と高いものの、重篤な症状の出現は認められず、陰性確認後の自宅摂取においても症状の出現は報告されていません。

(3) 介入研究

相模原病院の倫理委員会において研究開始の承認を得て、複数の患者さんから同意を取得しています。2025年1月より、ピーナッツ・ナッツ類アレルギーの発症リスクが高い乳幼児を対象としたランダム化比較試験を開始する予定です。

(4) 将来的な展望

本研究の進展により、ピーナッツ・ナッツ類アレルギー予防のための早期介入法が確立され、鶏卵やミルクと同様に、ピーナッツ・ナッツ類アレルギーの発症予防が可能となることが期待されます。また、誤嚥リスクを低減した製品による安全な導入方法の確立により、これまで5歳以降とされていた導入時期を大幅に前倒しすることが可能となり、アレルギー発症予防の新たな選択肢として期待されます。



目指している成果

- ・誤嚥リスクの低い離乳食によるピーナッツ・ナッツ類アレルギーの発症予防法を確立します。
- ・1歳前後からの安全な導入方法を開発します。
- ・早期摂取による感作予防効果・発症予防効果を検証します。

患者さんに届けたいこと

誤嚥リスクが低い離乳食製品の開発により、1歳前後から安全にピーナッツ・ナッツ類を摂取できる可能性が広がってきています。これにより食事の選択肢が広がり、将来的なアレルギー発症の予防につながることを期待されます。

皮膚アレルギー疾患におけるC型レクチン様受容体 Clec12b の機能解明

澁谷 彰

筑波大学

澁谷彰¹、松田研史郎¹、小田ちぐさ¹

¹ 国立大学法人筑波大学

研究概要

本邦におけるアトピー性皮膚炎の患者数はおよそ50万人であり、25年前から倍増している。世界では1,600万人が罹患しているとされている。治療薬として、ステロイドや免疫抑制剤が使われているが治療抵抗性の患者も多い。

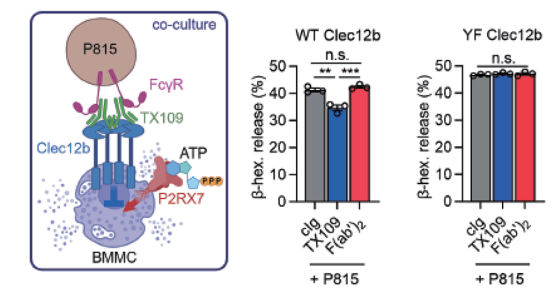
皮膚マスト細胞はアトピー性皮膚炎の発症に中心的な役割を担う。研究代表者は、皮膚マスト細胞にのみ特異的に発現するC型レクチン受容体であるClec12bを世界に先駆けて同定した。本研究では、すでに樹立した抗マウスClec12b抗体のマスト細胞の活性化に与える影響とアトピー性皮膚炎に対する有効性を解析するとともに、ヒトClec12bに対する抗体も樹立し、皮膚マスト細胞を標的とした新しい治療薬の開発をめざす。

[成果と展望]

これまでダニ（ハウスダストマイト；HDM）により誘導されたマウスアトピーモデルにおいて、抗マウスClec12b抗体を皮下投与すると病態が軽減することを示してきた。一方で、同抗体のF(ab)'₂では効果を認めなかったことから、Fc部分依存性の作用機構と考えられた。しかし、マスト細胞の数の減少は認めなかったことから、抗体依存性細胞障害（ADCC）ではなく、Fcγ受容体依存性にClec12bが架橋されてマスト細胞に抑制性シグナルが伝わったことが考えられた。本研究では、in vitroにおいてマスト細胞単独およびマスト細胞にFcγ受容体発現細胞（単球、マクロファージなど）をATP刺激化で培養し、これに抗マウスClec12b抗体を添加した際のマスト細胞の活性化を解析した。その結果、マスト細胞単独に比べて、マスト細胞とFcγ受容体発現細胞を共培養すると、マスト細胞の活性化が低下した。しかし、抗マウスClec12b抗体の代わりにF(ab)'₂抗体では、抑制効果は見られなかった。また、シグナル伝達モチーフであるITIMに変異を導入したClec12bを発現するマスト細胞でも抑制効果は見られなかった。この結果から、抗Clec12b抗体は、Fcγ受容体依存性にマスト細胞に抑制

性シグナルを伝えて活性化を制御することでHDMで誘導されるアトピー性皮膚炎を制御すると考えられた。

抗Clec12b抗体のマスト細胞活性化制御機構の解明 ー抗Clec12b抗体を用いた治療薬開発に向けてー



皮膚マスト細胞に発現するClec12bに対する抗体(TX109)は、マスト細胞に抑制性シグナルを伝えて皮膚マスト細胞の活性化を制御する。

目指している成果

抗マウスClec12b抗体のマスト細胞の活性化に与える影響とアトピー性皮膚炎に対する有効性を解析する。さらに、ヒトClec12bに対する抗体も樹立し、これをヒト化し、皮膚マスト細胞が病態に中心的な役割をこなうアトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹などに対する新しい治療薬の開発をめざす。

患者さんに届けたいこと

我が国では、人口のおよそ40%の方が何らかのアレルギー疾患を持つとされています。世界的にも多くの患者さんがアレルギーで苦しんでいます。本研究では、その中でアトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹などの皮膚アレルギーを中心とした新しい画期的な治療薬を開発したいと考えています。

モデルマウスを用いた成人発症型喘息の発症機序の解明

中江 進

広島大学

中江進¹、新江賢²

¹ 広島大学、² 杏林大学

研究概要

ステロイド抵抗性の重症喘息の治療に、サイトカインやその受容体、IgE に対する生物学的製剤が利用され、大きな治療効果が得られているが、全ての患者が臨床的寛解に至るわけではない。アレルギーは、免疫細胞がアレルゲンを認識し、活性化することから始まる。そこで、免疫細胞がアレルゲンを認識する受容体の阻害剤が新たな治療薬として有望と考えられる。ダニやカビなどのアレルゲンに共通する糖鎖抗原が成人発症型喘息の要因と仮定し、その糖鎖抗原の吸入によって発症するマウス喘息の発症機序の解明を目指す。また、糖鎖抗原を認識する分子の同定と機能解析を目指し、その阻害剤の開発を行うことを目的とする。

[成果と展望]

(1) 糖鎖抗原認識分子に対する阻害抗体の樹立

これまでに、マウスの糖鎖抗原結合分子及び受容体候補分子を同定した。これら分子を強制発現させた細胞株を樹立し、ラットに免疫を行った。糖鎖抗原は、マクロファージを刺激し、サイトカイン産生を誘導する。この系を用いて、モノクローナル阻害抗体のスクリーニングを行う。糖鎖抗原を吸入させて、喘息症状を誘導したマウスに、これらモノクローナル抗体を投与し、喘息症状の治療効果が見られるかどうか評価を行う予定である。

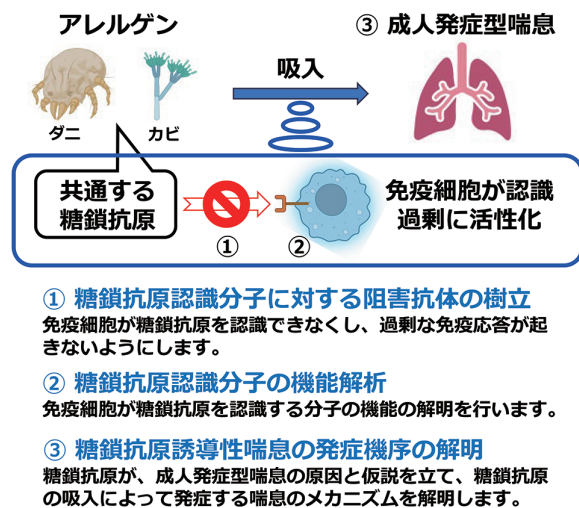
(2) 糖鎖抗原認識分子の機能解析

糖鎖抗原受容体候補分子の遺伝子欠損マウスを新たに作成した。今後、この遺伝子欠損マウスが、糖鎖抗原に反応しないことを確認し、受容体であることを証明する。

(3) 糖鎖抗原誘導性喘息の発症機序の解明

糖鎖抗原吸入喘息モデルマウスを用いた結果、糖鎖抗原結合分子の産生細胞はⅡ型上皮細胞であり、糖鎖抗原受容体候補分子はマクロファージや樹状細胞で発現していた。また、糖鎖抗原吸入による喘息の誘導に、自然リンパ球の関与が明らかになった。そこで、糖鎖抗原吸入喘息モデルマウスの肺から回収した自然リンパ球のシングルセル RNA シーケンス解析を行った。現在、肺の自然リンパ球亜集団の性状解析を進めている。今後、糖鎖抗原の刺激に

より、どのような機序で、Ⅱ型上皮細胞から糖鎖抗原結合分子が誘導され、また、糖鎖抗原と糖鎖抗原結合分子の複合体が、マクロファージや樹状細胞を活性化して、最終的に自然リンパ球を活性化するのかを明確にしていく。



目指している成果

- ・糖鎖抗原認識分子阻害剤の確立
- ・糖鎖抗原認識分子阻害剤による喘息予防・治療薬の基盤開発
- ・糖鎖抗原による喘息重症化の機序の解明

患者さんに届けたいこと

ステロイド薬の登場で喘息死が激減し、生物学的製剤の登場により、重症喘息の寛解が視野に入ってきました。しかし、生物学的製剤でも臨床的寛解に至る重症喘息患者は 4 割弱な状況です。本研究は、重症喘息の臨床的寛解率を上げられるような治療薬の開発に貢献します。

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病態解明と治療法の開発

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 国立大学法人大阪大学

研究概要

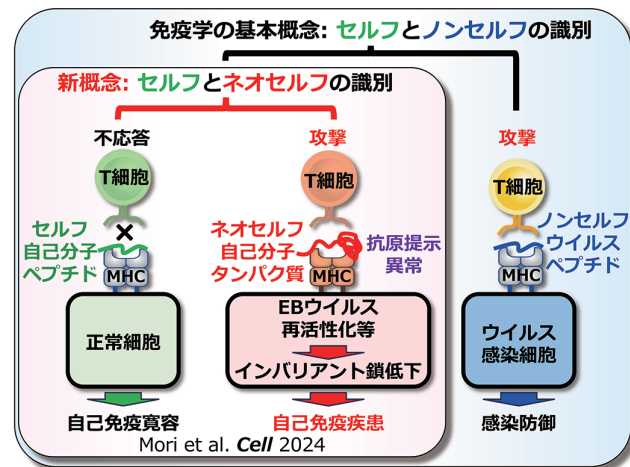
自己免疫疾患の治療薬として生物学的製剤等様々な薬剤が開発されたが、いずれも対症療法であり、生涯にわたる投薬が必要である。そのため自己免疫疾患の発症原因を解明し、原因を取り除く治療法の実現が必要である。これまでの研究により、HLA クラスⅡ分子のペプチド抗原の提示に必須なインバリエント鎖の発現が低下すると、細胞内の異常タンパク質がネオセルフとして提示され、それが自己免疫疾患で産生される自己抗体や自己応答性 T 細胞の標的になっていることが明らかになった。そこで、本研究では、インバリエント鎖の発現低下の原因を解明し、ミスフォールド蛋白質・HLA クラスⅡ分子複合体の形成の阻害することで、自己免疫疾患の原因を取り除く新たな治療法開発を目指す。

[成果と展望]

インバリエント鎖の発現が低下することで MHC クラスⅡ分子に提示される細胞内の異常タンパク質であるネオセルルの機能を明らかにするために、インバリエント鎖の薬剤誘導性欠損マウスを樹立した。その結果、成熟マウスからインバリエント鎖を取り除くと、T 細胞のクローナルな増殖を伴った抗核抗体等の自己抗体産生が認められ SLE 様の症状を示すことが判明した。そこで、クローナルに増加している T 細胞の特異性を解析したところ、クローナルに増えている T 細胞は、インバリエント鎖の低下により提示された異常な自己抗原を認識していることが判明した。さらに、SLE 患者のクローナルに増殖している T 細胞を調べたところ、マウスと同様にインバリエント鎖の低下によって提示される自己抗原を認識する T 細胞が約 10% も存在することが判明した。また、EB ウイルスの再活性化頻度の SLE の発症リスクと関連するが、EB ウイルスの再活性化細胞ではインバリエント鎖の発現が低下し、全身性エリテマトーデス患者由来の自己応答性 T 細胞を活性化することが判明した。以上より、インバリエント鎖の発現低下が自己免疫疾患の病因として重要であることが判明した (Mori et al. *Cell* 2024)。今後は、関節リウマチ等他の自己免疫疾患でもインバリエント鎖の発現低下が関与

しているかを明らかにしていくとともに、インバリエント鎖の発現低下の詳細なメカニズムを解明し、インバリエント鎖の発現低下を標的とした治療薬開発を目指す。

インバリエント鎖の発現低下に伴ってMHCクラスII分子に提示されるネオセルフが自己免疫応答を惹起



インバリエント鎖の低下が自己免疫疾患の原因であることが判明

インバリエント鎖の発現低下を標的とした治療薬開発が重要

目指している成果

- ・自己免疫疾患の病因解明
- ・自己免疫疾患の病因を標的とした治療薬開発

患者さんに届けたいこと

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

病原性マクロファージを標的とした難治性関節炎に対する新規治療法開発

石井 優

国立大学法人大阪大学

石井優¹、大島至郎²

1 国立大学法人大阪大学、2 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター

研究概要

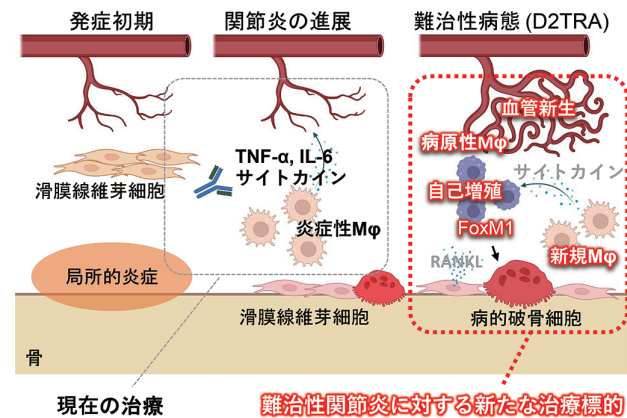
生物学的製剤や JAK 阻害薬などの分子標的治療薬の普及により、関節リウマチの治療成績は大幅に向上した。しかし、5-10% の患者では、既存の治療薬に抵抗性を示す難治性関節リウマチ（Difficult-to-Treat RA：D2TRA）に至ることから、その病態解明と新規治療法の開発が急務となっている。当研究グループはこれまでに、関節リウマチにおける骨破壊に関与する特異的な破骨細胞と、その前駆細胞である病原性マクロファージ（Mφ）の同定に成功した。本研究では、関節リウマチ動物モデルおよびヒト臨床検体を用いた統合的解析により、関節リウマチの本態である炎症性滑膜炎および骨破壊の分子メカニズムを解明する。さらに、病原性マクロファージを標的とした新規治療法を開発し、D2TRA に対する革新的治療戦略の確立を目指す。

【成果と展望】

関節リウマチでは、骨破壊に特化した病原性マクロファージが活性化し、破骨細胞へと分化する。しかし、その誘導メカニズムや分化制御機構は未解明であった。そこで、2 型コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスの滑膜組織を用いたシングルセル遺伝子発現解析により、この問題の解明に取り組んだ。その結果、病原性マクロファージは炎症性滑膜組織において、高い増殖能を示すことを見出した。さらに、この増殖活性は細胞周期制御因子として知られる転写因子 FoxM1 によって直接的に制御されており、FoxM1 が破骨細胞分化プログラムを促進することを明らかにした。これらの知見は、FoxM1 が病原性マクロファージの機能制御において中心的な役割を果たすことを示しており、新規治療標的分子としての有用性を示唆している。また、病原性マクロファージの分化誘導を制御する新規のマクロファージサブセットを同定することにも成功した。このサブセットは病原性マクロファージの増殖促進に加え、炎症性サイトカインの産生を介して滑膜組織での炎症および血管新生を誘導することが示された。

次年度は、これらの知見に基づき、病原性マクロファージを標的とした選択的阻害薬の探索を進める。また、新規に同定したマクロファージの分子特性および機能解析を実

施し、治療標的としての可能性を検証する。並行して、活動期関節リウマチ患者由来の末梢血、滑液、滑膜組織を用いたシングルセル遺伝子発現解析により、ヒトにおける病原性マクロファージの同定および病態形成メカニズムの解明を進める。



目指している成果

1. 関節リウマチにおける骨破壊の分子基盤の解明と治療標的の探索
2. 関節リウマチ特異的な病原性マクロファージを標的とした新規治療法の開発研究
3. ヒト検体を用いた統合オミクス解析による難治性骨破壊誘導因子の同定

患者さんに届けたいこと

関節リウマチの治療は大きく進歩しましたが、まだ治療が難しい患者さんもいらっしゃいます。私たちは骨を壊す特殊な細胞を発見し、その制御方法の研究を進めています。この研究を通じて、治療に苦慮されている患者さんに新たな治療選択肢をお届けできるよう努めてまいります。

重症喘息における気道過敏性とリモデリングを標的とした治療薬の基盤開発の検討

三木 春香

国立大学法人筑波大学

三木春香¹、檜澤伸之¹

1 国立大学法人筑波大学

研究概要

気管支喘息は、慢性的な気道炎症に加え、気道過敏性および気道構造の変化（リモデリング）が特徴的です。従来の吸入療法や近年使用されるようになった生物学的製剤により炎症が改善されても、これらの難治病態は残存することが多く、特に重症喘息では重要な治療標的とされています。しかし現状ではまだこれらを標的とし根本的に改善する特異的な治療はありません。本研究は、気道平滑筋や線維芽細胞などの肺の非免疫細胞の機能を制御する炎症性サイトカインに着目し、気道過敏性およびリモデリングを標的とした喘息の新規治療法の創出を目指します。

【成果と展望】

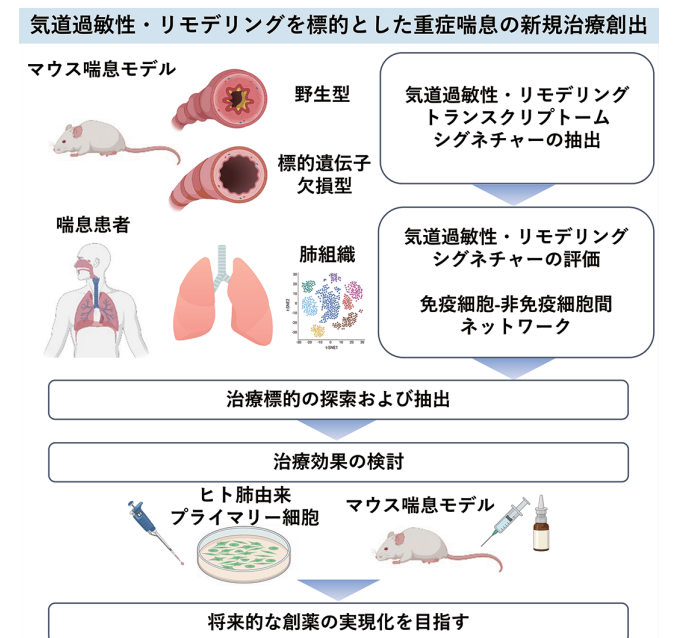
本研究はマウスモデルおよびヒト喘息患者の肺組織・プライマリー細胞を用いて解析を進めています。特に、喘息患者の喀痰中で高発現し、喘息の重症度と相関する炎症性サイトカインに着目しています。初年度の令和6年度は、マウス重症喘息モデルを用いて肺内免疫細胞および非免疫細胞のシングルセルトランスクリプトーム解析を実施しました。

これまでの解析により、炎症性サイトカインが気道平滑筋や線維芽細胞などの非免疫細胞に発現する受容体へのシグナル伝達を介して平滑筋増生や細胞増殖を誘導し、喘息における気道抵抗形成に関与することを明らかにしました。また、平滑筋からのケモカイン産生を介して免疫細胞誘導や線維芽細胞の活性化に関与し、気道リモデリングを促進するメカニズムも特定しました。

現在、ヒト肺組織由来のプライマリー細胞を用いた機能解析を進めるとともに、喘息患者の気道濃縮液中の炎症性サイトカイン測定と肺組織検体採取を進行中です。今後はマウスモデルとヒト肺組織由来細胞を用いて標的分子阻害抗体の治療効果を検証していきます。

本研究を通じて、喘息の難治病態である気道過敏性および気道リモデリングを直接標的とした新規治療開発につな

げることを目指します。また、炎症性サイトカインを介したアレルゲン非特異的な喘息病態増悪メカニズムの解明につなげると考えています。



目指している成果

- ・喘息の難治病態である気道過敏性および気道リモデリングを標的とした新規治療法の確立を目指す。
- ・アレルゲン非特異的な喘息増悪メカニズムを明らかにし、喘息発作を根本的に予防する治療の開発につなげることを目指します。

患者さんに届けたいこと

喘息患者さんの発作を誘発する可能性のある刺激は日常生活に多く存在します。本研究により、気道過敏性や気道リモデリングを根本的に改善する治療が実現され、日常生活で発作の不安なく過ごせるようになることを目標にしています。

老化細胞が形成する細胞間ネットワークに着眼した関節リウマチ病態の解明

千見寺 貴子

北海道大学保健科学研究院

千見寺貴子¹、齋藤悠城²

1 北海道大学保健科学研究院、2 札幌医科大学医学部解剖学第二講座

研究概要

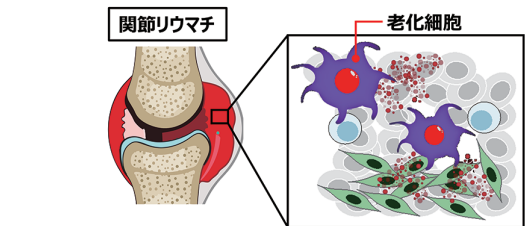
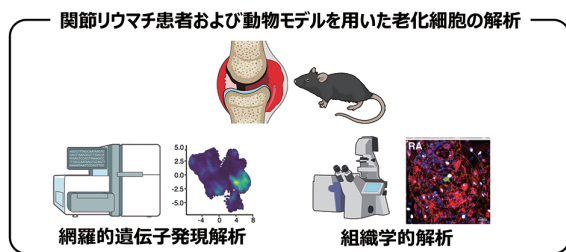
関節リウマチは、関節の滑膜に生じる慢性炎症を病変の主体とする原因不明の自己免疫疾患です。関節リウマチの滑膜では、炎症を引き起こすさまざまなサイトカインが産生されることから、これらを標的とした薬剤の開発によって、疾患の進行が抑えられるケースが増えてきました。しかし、これら治療に反応を示さない患者が一定数存在すること、休薬によって再燃する場合も認められることから、滑膜炎の原因を標的とした治療法の開発が求められています。本研究では、関節リウマチで生じる滑膜炎の原因は何か、細胞老化という細胞の仕組みに着目し、病態解明を行うことを目的としています。

[成果と展望]

細胞老化は、DNA 損傷やがん遺伝子の活性化などさまざまな刺激によって生じる細胞の仕組みの一つです。老化細胞は、サイトカインやケモカインなどさまざまな生理活性物質を分泌する細胞老化随伴分泌形質（Senescence associated secretory phenotypes、通称 SASP）となる特徴を持ちます。老化細胞はこの SASP を介して慢性炎症を引き起こす可能性が報告されています。そこで、私たちはまず関節リウマチ患者の滑膜から採取された細胞のシングルセル RNA シーケンシング データの再解析を行いました。これは、1 細胞ごとの細胞内の遺伝子発現プロファイルを解析する方法で、細胞内の mRNA を質的・量的に網羅的に調べることで、細胞集団内の個々の細胞の遺伝子発現を分析します。これらから、関節リウマチ患者の滑膜細胞で、特に一部の線維芽細胞集団が細胞老化を起こし、免疫細胞や他のタイプの線維芽細胞集団と細胞間コミュニケーションを活性化させて、炎症環境を形成していることがわかってきました。また、関節リウマチのモデルマウスを用いた検討から、慢性炎症を起こした関節滑膜に老化細胞が出現すること、さらに炎症の繰り返しによって出現する老化細胞の特徴が変化することがわかってきました。今後は、細胞老化関連遺伝子の遺伝子組換えマウスを用いて、

老化細胞の特徴をより詳細に解析することで、関節リウマチの滑膜炎の発生に老化細胞が関与するのか検証します。

老化細胞が形成する細胞間ネットワークに着眼した関節リウマチ病態の解明



老化細胞に着眼した関節リウマチ病態の解明と新規治療法の開発へ

目指している成果

- ・関節リウマチの病態の解明
- ・関節リウマチの滑膜炎を引き起こす原因細胞に対する新規ターゲットの同定

患者さんに届けたいこと

関節リウマチの滑膜炎を引き起こす原因細胞とその治療標的を明らかにすることで、将来的には、より効果的で短期間の治療でも再燃しにくい医薬品の開発に繋がりたいと考えています。それにより、長期的に治療が必要な方々の生活の質の向上に貢献したいと考えています。

乳幼児アレルギー性鼻炎の実態調査と抗原感作・疾患発症の病態解明

吉田 加奈子

国立大学法人福井大学

吉田加奈子¹、高林哲司¹、野口恵美子²、小山佳祐¹、足立直人¹

1 国立大学法人福井大学、2 国立大学法人筑波大学

研究概要

アレルギー性鼻炎は日本で最も多いアレルギー疾患の一つで、小児での有病率の増加と低年齢化が進んでいる。くしゃみや鼻水、鼻づまりによる集中力や生活の質の低下は、子どもの身体的・精神的成長に悪影響を及ぼすため、早期介入が重要である。アレルギー性鼻炎の有病率は1歳6か月児では1.5-3.0%なのに対し、3歳児では17-19%と高いことがわかり、乳幼児期に抗原感作・アレルギー性鼻炎発症に関する変化が現れることが考えられる。現在、腸内・鼻腔内細菌の多様性が様々なアレルギー疾患に関与することが報告されているため、乳幼児での抗原感作・アレルギー性鼻炎発症と腸内・鼻腔内細菌の多様性を調査し、アレルギー性鼻炎発症メカニズムの解明と予防策開発を目指す。

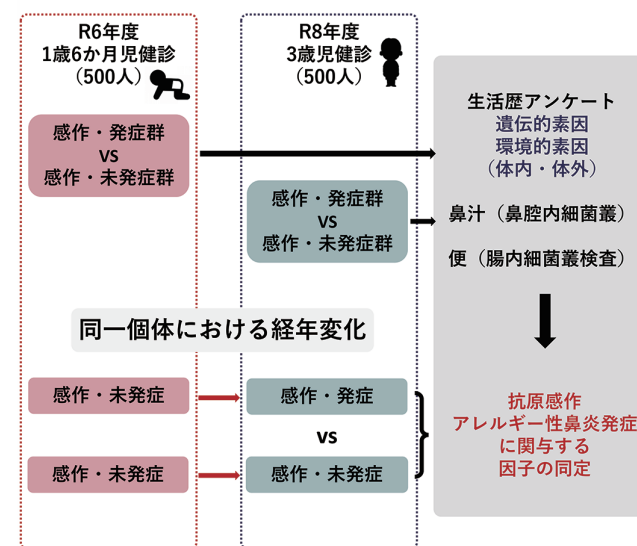
[成果と展望]

本研究では、令和6年度の花粉非飛散期に、福井市主催の1歳6か月児健診受診児（500人）を対象に、耳鼻咽喉科専門医による鼻内診察、鼻汁中好酸球検査、血液検査で抗原特異的IgE抗体測定を行い、鼻アレルギー診療ガイドラインに基づいた診断による乳幼児アレルギー性鼻炎の正確な有病率を把握する。次に、鼻汁と便を採集し鼻腔内・腸内細菌叢検査を行うことで、アレルギー性鼻炎との関連を調査する。

現在、令和6年度の花粉非飛散期である9月から1月に福井市主催の1歳6か月児健診受診児を対象に上記調査を進めている。1月10日時点で467人の小児の診察と検査を行った。血液検査での抗原特異的IgE抗体測定では、ダニ感作陽性が8人（1.7%）、ネコ感作陽性が6人（1.2%）、スギ感作陽性が0人という結果であった。さらに採集した鼻汁・便からDNAの抽出を行い、鼻腔内・腸内細菌叢検査を進めており、抗原感作・アレルギー性鼻炎発症と鼻腔内・腸内細菌叢との関連を明らかにしていく。

今後さらに、令和6年度に1歳6か月児健診を受診した児が3歳児健診を受ける、令和8年度3歳児健診でも同様の手法で調査を行う（500人）。同一個体での抗原感作・アレルギー性鼻炎発症と鼻腔内・腸内細菌叢の経年変化を追跡調査することで、抗原感作・アレルギー性鼻炎発症に

【抗原感作・アレルギー性鼻炎発症に関わる因子の同定】



目指している成果

- ・乳幼児（1歳6か月児・3歳児）における正確な抗原感作率・アレルギー性鼻炎の有病率の把握
- ・乳幼児（1歳6か月児・3歳児）における鼻腔内・腸内細菌叢の把握
- ・乳幼児（1歳6か月児・3歳児）における抗原感作・アレルギー性鼻炎発症に関与する因子の同定
- ・乳幼児（1歳6か月児・3歳児）における抗原感作・アレルギー性鼻炎発症のメカニズムの解明

患者さんに届けたいこと

本研究により、乳幼児（1歳6か月児・3歳児）におけるアレルギー性鼻炎の実態を明らかにすることができる。抗原感作・アレルギー性鼻炎発症のメカニズムを解明できれば、適切に介入することができ、アレルギー性鼻炎の有病率の増加と低年齢化を防ぐことが可能である。また、他のアレルギー疾患予防にもつながる可能性がある。

ヒノキ科花粉症に対する次世代アレルギー免疫療法の開発

岡野 光博

国際医療福祉大学

岡野光博¹、後藤穰²、坂下雅文³、寺田哲也⁴、野口恵美子⁵、檜垣貴哉⁶、平野康次郎⁷、前田恵⁸、牧原靖一郎⁸、松本晃治⁹

1 国際医療福祉大学、2 日本医科大学、3 福井大学、4 大阪医科大学、5 筑波大学、6 川崎医科大学、7 昭和大学、8 岡山大学、9 滋賀医科大学

研究概要

ヒノキ科（スギ・ヒノキ）花粉症に対する根治的な治療法として、花粉抗原を体に入れて体質を改善するアレルギー免疫療法がある。現在ではスギ花粉舌下錠を用いた舌下免疫療法が主流である。スギ花粉症には効果を示す一方で、喫緊の課題がある。すなわち、天然の花粉を用いることによる品質管理の難しさ、舌下錠の供給不足、ヒノキ花粉症への限定的な効果である。今回の研究では、より多くの患者へ舌下錠を供給できる季節前・季節中投与法（Pre-coseasonal sublingual immunotherapy：PC-SLIT）の開発、②有効性を向上させるヒノキ花粉抗原を用いたアレルギー免疫療法の開発、③安定的な治療エクス提供を目指したリコンビナント抗原によるアレルギー免疫療法の開発を3本柱に、現在直面する課題点を克服する。

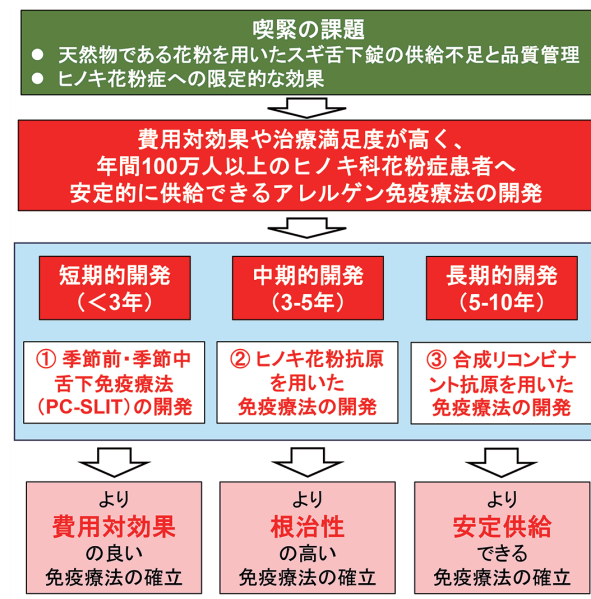
【成果と展望】

PC-SLIT の開発については、臨床試験開始に向けて準備を進めている。すなわち、多機関共同ランダム化並行群間比較試験として通年 SLIT を対照に PC-SLIT の有効性と安全性を検討する。具体的には 2024 年にスギ花粉舌下錠による SLIT を開始した患者を対象とする。2025 年 5 月に SLIT を継続する群（通年 SLIT 群）と 5 月～10 月まで休薬し 11 月から再開する群（PC-SLIT 群）へ患者を割り付ける。2026 年の花粉飛散ピーク時 1 週間の総鼻症状スコアを主要評価項目として比較検討する。現在、国際医療福祉大学での倫理審査（承認番号 24-CC-109）と UMIN-CTR 臨床試験登録（UMIN 試験 ID: UMIN000056422）を完了した。

ヒノキ花粉抗原を用いたアレルギー免疫療法の開発については、スギ花粉舌下免疫療法患者を対象としたヒノキ花粉症とヒノキ花粉飛散期効果に関する多機関実態調査の解析を進めた。スギ花粉患者でヒノキ花粉飛散期に発症したものは 84.5% で、スギおよびヒノキ特異的 IgE が有意に高かった。ヒノキ花粉飛散期にスギ花粉舌下免疫療法の効果減弱を自覚した患者は 40.2% で、効果の違いでスギ、ヒノキ特異的 IgE に差を認めなかった。対象患者の 78.4% がヒノキ花粉抗原による免疫療法の開発を希望した。その他、ヒノキの品種によるコンポーネント含有量の

比較を行った。

リコンビナント抗原を用いたアレルギー免疫療法の開発については、アレルギーコンポーネントの合成・精製を順次進めている。植物を用いた”つくばシステム”や酵母を用いた”おかやまシステム”を用い、ヒノキ花粉については Cha o 1 および Cha o 3 の合成に成功した。Cha o 3 についてはヒト IgE 抗体との結合性を確認した。



目指している成果

- 医療経済的に有益で負担を軽くする季節前・季節中舌下免疫療法の開発
- 治療効果を向上させるヒノキ花粉抗原を用いた免疫療法の開発
- 安定的な治療エクス提供を可能にするリコンビナント抗原を用いた免疫療法の開発

患者さんに届けたいこと

ヒノキ科（スギ・ヒノキ）花粉症に対する根治的な治療法であるアレルギー免疫療法は確かに有効ですが、供給不足などの解決すべき課題点があります。我々はこの研究で、より多くの患者さんに行われ、より効果の高い、長期的には天然の花粉に頼らないアレルギー免疫療法を開発します。

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、遠藤多恵子¹、西澤知宏²

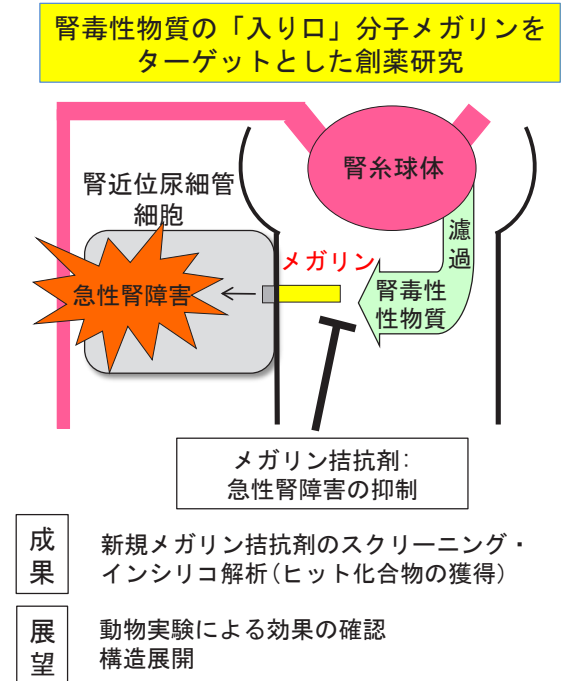
1 新潟大学、2 横浜市立大学

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、一種のメガリン拮抗剤として、それらの腎障害を抑制することを明らかにした（J Am Soc Nephrol. 28:1783-1791, 2017）。また私たちはシラスタチンがメガリンを介する溶血性腎症の抑制にも有用であることを突き止めた（J Pathol, 263:315?327, 2024）。さらにクライオ電子顕微鏡を用いてメガリンの立体構造と複合的なリガンド結合様式を明らかにした（Proc Natl Acad Sci USA, 121(22):e2318859121, 2024）。シラスタチンは元々、腎 dehydropeptidase-I 阻害薬として開発され、イミペナムとの合剤（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のメガリン拮抗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とともに、より効果的な新規メガリン拮抗剤の開発を目指している。令和6年度は、新規メガリン拮抗剤を探索するための in vitro ハイスループットスクリーニングを行うとともに、メガリンの立体構造に基づいて、in silico 解析を行い、ヒット化合物を同定した。現在、動物実験での薬効確認を行っている。



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。

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

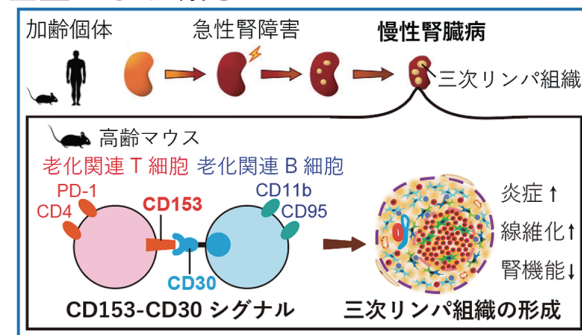
研究概要

高齢者では腎障害後に三次リンパ組織というリンパ節様の病変が形成され、慢性腎臓病への移行の一因になります。また、三次リンパ組織形成には、加齢に伴い増加する老化関連T細胞・B細胞の間のCD153-CD30シグナルを介した相互作用が必要であり、その遮断により、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・B細胞、CD153-CD30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、ヒトの腎三次リンパ組織形成においてCD153-CD30シグナルの役割は不明です。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]

令和6年度に私たちは、CD153発現老化細胞を可視化し、任意の時点で枯渇させることのできる遺伝子改変マウスを作成し、その加齢個体に腎障害を惹起し、腎三次リンパ組織形成を誘導し、CD153発現老化関連T細胞が障害腎の三次リンパ組織内に集積することを見出しました。さらに、それらを枯渇させると、三次リンパ組織が急速に縮小することを示し、老化関連T細胞が三次リンパ組織の維持に必要であることを見出しました。またその過程において老化関連T細胞が線維芽細胞やB細胞などの様々な細胞群との相互作用を介して三次リンパ組織の維持に寄与することが分かりました。また、以前から開発を進めている抗CD153抗体の投与により、加齢マウスの腎障害モデルで三次リンパ組織の縮小と腎組織障害の軽減が認められたことから、この抗体が慢性腎臓病の新たな治療法となる可能性を見出しています。一方、ヒト腎臓病での三次リンパ組織形成に必要な細胞や細胞間相互作用を同定するため、腎生検で三リンパ組織を認めた患者さんの血液細胞や腎臓に浸潤した血球の解析に着手し、CD153発現細胞を検出しました。さらに、IgA腎症や糖尿病関連腎臓病などの腎臓病における腎三次リンパ組織の発生頻度や予後との関係について検討を進めているほか、複数のバイオマーカーの候補も同定しています。

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。
- ・ヒトの三次リンパ組織形成において重要である血球の同定とその性質の解析（網羅的遺伝子発現解析）。
- ・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とバイオマーカーの同定。

目指している成果

- ・CD153発現細胞、CD153-CD30シグナル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必要な血球の同定、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とバイオマーカーの同定。

患者さんに届けたいこと

慢性腎臓病患者さんは世界人口の約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限られています。私たちの研究が慢性腎臓病の治療法の開発につながり、患者さんの腎臓病の進展を抑制するとともに、生活の質を改善することができればと願っています。

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

山本毅士¹、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Ca²⁺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。

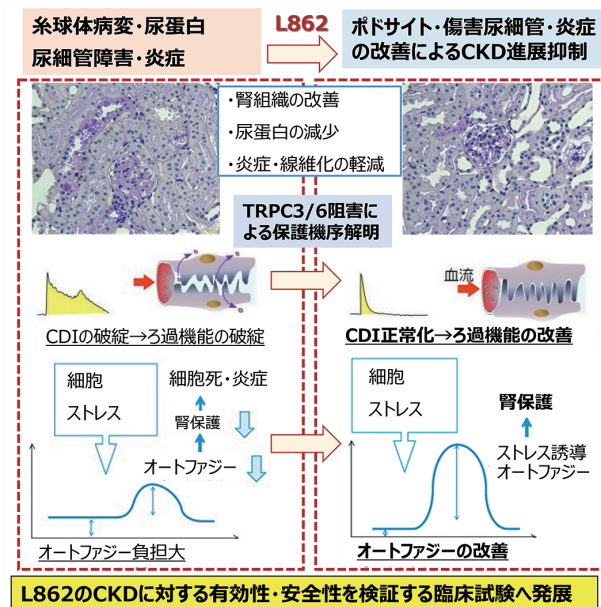
[成果と展望]

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、Ca²⁺依存的不活性化（Ca²⁺-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6年度は、ネフローゼ症候群モデルにおいて、L862の尿蛋白抑制効果と分子・細胞レベルの基盤研究を完了した。L862は安定した尿蛋白抑制効果を示し、ポド

サイトのCa²⁺流入を阻害し細胞死を抑制した（論文作成中）。またAKIやDKDモデルへのL862検証実験も実施し解析中である。引き続き各腎疾患・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。



L862のCKDに対する有効性・安全性を検証する臨床試験へ発展

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。

AMPK シグナルを基軸とした尿細管上皮細胞修復障害の 解明と治療戦略

菊池 寛昭

東京科学大学

菊池寛昭¹、須佐紘一郎¹、蘇原映誠¹、平川晃弘¹

¹ 東京科学大学

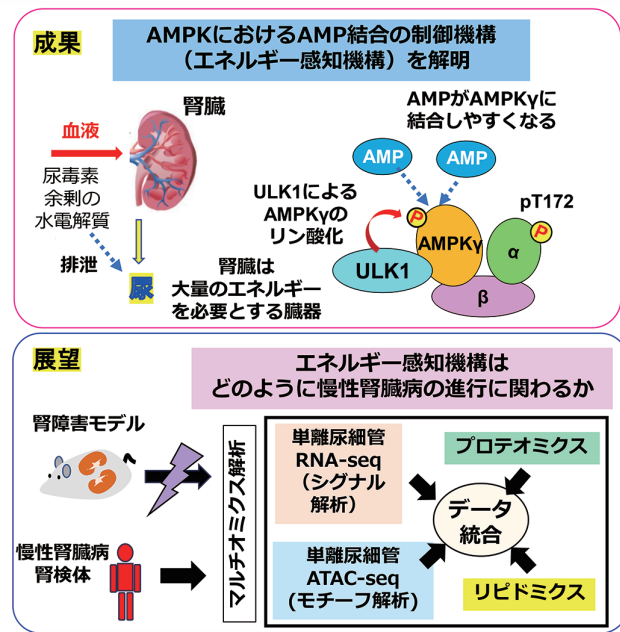
研究概要

慢性腎臓病（CKD）は未だに有効な治療法がなく、成人の8人に1人が罹患する病気であり、新しい治療の開発が急務です。腎臓は人体で二番目にエネルギーを必要とする臓器で、腎臓を構成する細胞のエネルギー状態を適切に維持する事で健全な腎臓の働きを保ちます。細胞内のエネルギー状態を調節する最も大事な因子が、AMP 活性化プロテインキナーゼ（AMPK）です。AMPK は細胞内のエネルギー状態（AMP/ATP 比）を感知する仕組みを持っています。細胞内エネルギー状態が悪くなると、AMP が上昇して、ATP が低下します。私たちはなぜ CKD の腎臓において AMPK が正しく働かなくなるのか、そして AMPK の機能異常がどの様に腎機能の変化に結びついているのか、という疑問を、マウス、患者様の腎臓検体、そして iPS 細胞を用いて解明する事を目指しています。

【成果と展望】

AMPK は α サブユニット（触媒サブユニット）、 β サブユニット、 γ サブユニットからなるヘテロ三量体として存在します。エネルギー状態は、AMPK γ サブユニットで感知されますが、私たちは、ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) というキナーゼタンパクが、AMPK γ サブユニットをリン酸化し、AMP との結合（AMP の感知）を制御している事を発見しました。その内容は、国際科学誌《Kidney International》に、2024 年 10 月 18 日に発表されました。今後は、CKD モデルマウスや、ヒト iPS 細胞から分化誘導して作製する腎臓オルガノイドを使用して、AMPK の機能不全（感知障害）が腎機能障害を形成する過程において、どのように関わっているのかを、網羅的な解析で明らかにしていく事を試みていく予定です。これを明らかにすることで、将来の腎不全治療創薬につながる事が期待されます。また、CKD に留まらず、糖尿病や非アルコール性脂肪肝炎、腫瘍性疾患などにおいて、AMPK 活性低下と疾患の増悪との関連が報告されており、これらの疾患においても我々が発見した分子機序の関与やそれを踏まえた AMPK 活性化が新規治療となりうる可能性を検討しております。今回明らかに

なった ULK1 による AMPK の「AMP 感知障害」の分子機序が他の AMPK 関連疾患への関与の解明は幅広い疾患のさらなる治療応用につながる事が今後期待されます。



目指している成果

本研究開発によって、AMPK における AMP 感受性障害が、腎機能障害に与える影響や機序が明らかとなり、ULK1/AMPK 標的薬を用いた治療が慢性腎臓病に対する新規治療として臨床応用されることを目指しています。

患者さんに届けたいこと

慢性腎臓病（CKD）患者は日本に1300万人以上存在し、しかも高齢化に伴って患者数は年々増加しています。また透析の新規導入患者数は年間約4万人に上り、透析医療費だけで年間約1.5兆円に達しており、新規治療法の開発は不可欠です。本研究開発によって、ULK1/AMPK 標的薬を用いた治療が新規治療として臨床応用され、治療法が開発できたら、新規年間透析導入数の約1万人程度減少が見込めるだけでなく、CKDに伴う心血管系障害の合併症なども減らすことができると考えています。

グルコース応答性転写因子 ChREBP をターゲットとした 糖尿病性腎臓病の新規治療戦略の開発

菅原 明

東北大学

菅原明¹、横山敦¹、岡本好司¹、鈴木歩²

¹ 東北大学、² 東北医科薬科大学

研究概要

糖尿病性腎臓病（DKD）は新規透析導入患者の約40%を占め、治療薬の限界や副作用が課題です。本研究では、グルコース応答性転写因子 ChREBP に着目し、その腎尿細管における役割を解明することで、新しい治療法を開発を目指します。ChREBP 遺伝子を欠損させたマウス（ノックアウトマウス）を用いた解析により、腎機能改善や病態抑制の効果を確認しました。また、ChREBP に対する特異的阻害剤 D-532 を開発し、これが DKD モデルで同様の改善を示すことを明らかにしました。さらに、細胞・遺伝子レベルでの機構解析やヒトサンプルを用いた検証も進めています。本研究成果は、現行治療薬とは異なる作用機序を持つ DKD の新規創薬基盤として期待されます。

【成果と展望】

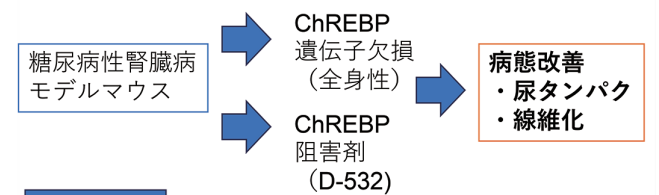
本研究では、糖尿病性腎臓病（DKD）におけるグルコース応答性転写因子 ChREBP の役割を明らかにすることで、新しい治療法を開発を目指しました。その成果として、ChREBP が特に腎の近位尿細管で高発現し、DKD モデルマウスでは標的遺伝子の発現が増加することを示しました。さらに、ChREBP ノックアウトマウスを用いた実験では、尿中アルブミン排泄量の減少、血中クレアチニン値の低下、腎病理の改善といった顕著な腎機能改善が確認されました。この結果は、ChREBP が DKD の病態進行に重要な役割を果たしていることを示唆しています。

また、ChREBP を特異的に抑制する新規化合物 D-532 を同定し、その作用機序として DNA 結合の阻害を明らかにしました。D-532 は、複数の DKD モデルマウスにおいて病態改善効果を示し、治療標的分子としての ChREBP の有用性をさらに裏付ける結果となりました。これらの成果に基づき、腎近位尿細管特異的 ChREBP ノックアウトマウスやヒト DKD サンプルを用いた遺伝子・細胞レベルでの解析を進め、腎尿細管における ChREBP の転写制御メカニズムを明らかにすることを目指しています。

本研究の展望として、ChREBP を標的とした新規治療薬の開発が期待されます。さらに、D-532 の臨床応用に向けた研究を進めることで、医療経済的負担の軽減や患者

の QOL 向上にも寄与することが期待されます。これらの成果は、糖尿病性腎臓病の発症機序解明と根本的治療法の確立に向けた新たな道を切り開くものです。

これまでの成果



今後の展望



目指している成果

- ・ ChREBP を標的とした新規治療薬 D-532 の開発
- ・ DKD 患者における ChREBP 阻害療法の有効性検証
- ・ DKD 病態における ChREBP の役割解明および分子基盤の構築

患者さんに届けたいこと

糖尿病性腎臓病（DKD）の新しい治療法を開発し、腎機能低下を回避できる未来を目指します。患者さんの QOL を向上させるとともに、家族や社会全体の医療負担を軽減する治療薬を提供したいと考えています。

不良細胞外小胞を標的とした慢性腎臓病と腎性老化現象の病態解明

萬代 新太郎

国立大学法人東京科学大学

萬代新太郎¹、吉岡耕太郎¹、長谷川嵩矩²

1 東京科学大学大学院医歯学総合研究科、2 東京科学大学M&Dデータ科学センター

研究概要

慢性腎臓病（chronic kidney disease、CKD）は、国内で1,300万人以上、世界で8億人以上が罹患しており、心血管病や認知機能低下、骨格筋の機能低下（腎性老化）を引き起こす深刻な疾患です。しかし、CKDの病態そのものを治療可能な「最終共通経路」は未解明のままであり、CKD診療は半世紀以上にわたり透析に依存してきました。研究代表者はこれまで、腎不全環境下における臓器間相互作用に着目し、‘不良化’した小型細胞外小胞（small extracellular vesicles、EV）が重要な病的役割を果たすことを明らかにしてきました。EVは全細胞が恒常的に分泌する40-150 nmの微粒子であり、細胞間の情報伝達に関与します。本研究では、疾患モデル動物および患者を対象に、不良EVが腎微小環境内で果たす細胞間相互作用を解明し、治療可能な共通病態経路を特定することを目指します。また、これに基づき、新しいクラスのCKD治療薬の創薬を目指しています。

【成果と展望】

令和6年度において、本研究は以下の3つの研究開発項目を中心に進展しました。項目(1)では、CKDモデル動物を用いて腎内EVの内包物、局在、分泌制御機構、および制御分子群の解析を進めました。その結果、特定の分子群がEVの分泌や機能に関与している可能性が示唆されました。これにより、腎内EVの病態形成における役割がさらに明確化されつつあります。項目(2)では、実際のCKD患者を対象に、循環EVおよび腎内EVの内包物や制御分子群の解析を開始しました。これにより、患者特異的なEVの特徴や、腎内での局在パターンが明らかになりつつあります。これらの知見は、CKDの病態進行におけるEVの役割を理解する上で重要な基盤となります。項目(3)では、EV制御のための新規の治療薬シーズの同定を目指し、《in vitro》でのスクリーニングを実施しました。その結果、有望なシーズを特定し始めており、これらを基にした治療薬開発の可能性が見出されています。今後は、これらの成果を基に、EVを標的とした新規治療法の開発をさらに進め、CKDの病態解明と治療の革新に貢献することを目指します。

目指している成果

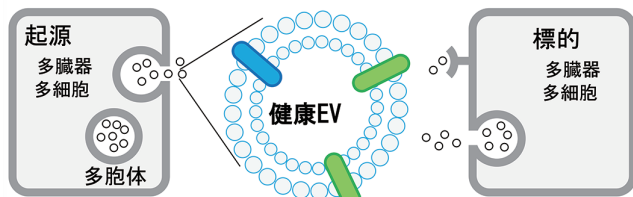
- ・CKDを根本的に治療可能な共通病態経路の解明
- ・新しいクラスのCKD治療薬シーズの創薬

患者さんに届けたいこと

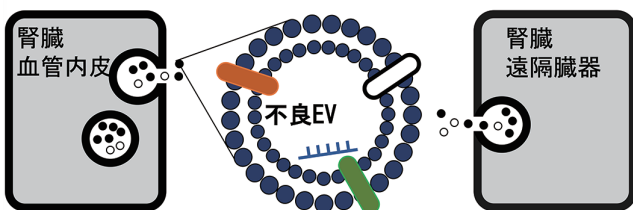
進行した慢性腎臓病の治療法は、現在のところ透析と腎移植に限られています。本研究では、透析に至る患者さんの数を減らし、透析に伴う生活面での負担を軽減すること、さらには医療経済的な課題を解決することを目指しています。患者さんやそのご家族がより良い生活を送れる未来を実現するために、新しい視点で、治療法の研究開発に取り組んでいます。

健康EV・疾患EVによる細胞間／臓器間相互作用 不良EVが慢性腎臓病の進展、病的老化を促進する可能性

健康（免疫応答など）



疾患（CKD） 疾患シグナルを他細胞、遠隔臓器へ伝播



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過しており、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た。心機能測定用の心室バルーンの改良を行い、左室に関しては、体内で計測した心機能と相関を認め、体外でも体内の環境と同様の評価ができることを証明した。従来評価が困難と言われていた右室に関しても、バルーンの開発と改良を行っており、両心室機能を測定可能な体外灌流装置のプロトタイプが完成する見込みである。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。

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、諸外国の聞き取り調査を行った。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。また、国内の現状調査アンケートを日本移植学会の協力下に行い、心臓のみならず、臓器横断的な問題点や課題を抽出した。今年度は、海外の実情と国内の問題点をまとめ、ガ

イドラインやプロトコル作成の基礎資料として学会に提出予定である。

マージナルドナー、心停止ドナーからの心臓移植の臨床応用の問題点とその克服

- ・心機能低下の懸念
 - 心拍動下に保存・輸送できる装置を開発
 - 移植前に心機能を評価する方法を確立
- ・倫理面・法律面・社会面での問題（ELSI）
 - 海外での現状を把握し、倫理面（Ethical）、法律面（Legal）、社会面（Social）の問題点（Issues）を挙げる
 - ・心臓死の定義：法律、ガイドラインの必要性
 - ・心臓の摘出法：体内法・体外法の長所・短所
 - 海外の現状調査、国内でのアンケート・聞き取りを元に学会レベルでのガイドラインの作成

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
- ・学会レベルでの臓器横断的なガイドライン・プロトコルの作成

患者さんに届けたいこと

- ・心停止ドナーからの心臓移植が可能になり、これまで移植を受けることができなかった患者様にも、心臓移植を提供したい。また、現在の制度では提供が実現できない患者様や、そのご家族の臓器提供の意思を実現したい。

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

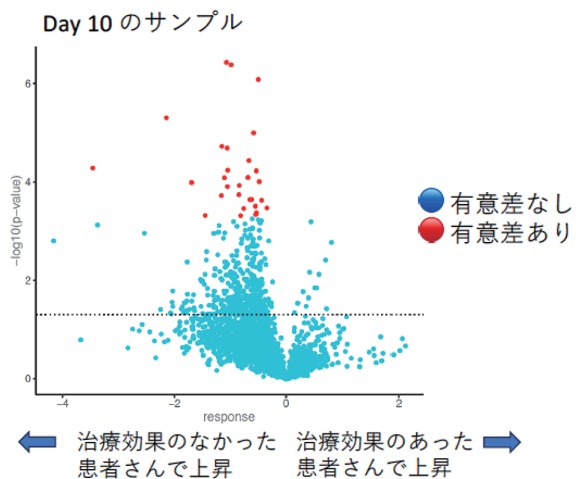
研究概要

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 140 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も行っています。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。それらのデータからいくつか有望な候補タンパク質が見つかってきています。現在それらがもう一つの患者集団でも同様な結果になるかについて調べるために、別の患者さんの集団から作成したデータセットを準備しています。予測能力があることが確認できれば、それらの組み合わせによるバイオマーカー・パネルを作成するし、臨床応用することを目指しています。

治療効果のあった患者さんと なかった患者さんでの比較



目指している成果

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

患者さんに届けたいこと

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

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

土岐 典子

東京都立駒込病院

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

1 東京都立駒込病院、2 聖マリアンナ医科大学、3 シスメックス株式会社

研究概要

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法 (CAR-T) は、CAR を遺伝子導入して抗腫瘍作用を増強した T 細胞を患者に輸注する細胞療法である。再発難治急性リンパ性白血病に対する CAR-T 細胞療法後に、無治療経過観察で良いのか、寛解のうちに同種移植を行った方が良いのかという判断を、臨床上明らかにする。再発難治リンパ腫に対しても、CAR-T 細胞の動態（量・機能）をモニタリングすることで、CAR-T 細胞療法後の再発リスクを明らかにする。下記の 3 つを大きな研究課題として挙げる。

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]

1. 急性リンパ性白血病に関しての輸注後 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事を目標にしているが、CAR-T 細胞輸注後から、経時的に解析できた症例数が少ないため、現時点で最終的な結論を導出すには、症例数を蓄積する必要があると考えている。CAR-T 細胞輸注後から B cell aplasia の消失時期、次世代シークエンス解析での微小残存病変の検出の時期を丹念に解析している。

2. CAR-T 細胞のフローサイトメトリー解析について：国内で販売されている全製剤の CAR-T 細胞療法後の CAR-T 細胞の量と質が迅速に確認でき、製剤の種類ごとに量的・質的な違いがあると考えられた。CAR-T 細胞が長期維持された症例の CAR-T は CD4-CD8- T 細胞が多い傾向が認められた。体内に CAR-T 細胞が存在している中での再発例や、消失後の長期寛解例も見られた。

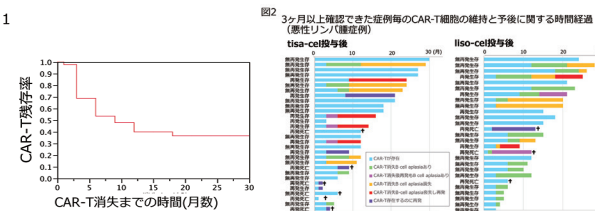
CAR-T 細胞の機能解析について：CAR-T 細胞機能を定量性高く評価することは従来困難であったが、腫瘍抗原認識直後の CAR 分子の局在変動をイメージングフローサイトメトリーを用いて定量的に測定する方法を構築した。仮説どおりに CAR-T 細胞の細胞傷害活性と強く相関し、マウス白血病モデルでも抗腫瘍効果との関連を検証が出来た。また、CAR-T 製剤での測定も可能な体制を確立した。

今後は患者末梢血での CAR-T 細胞の機能解析・測定を可能とすることで、移植タイミングの判断材料になるよう、症例の解析を開始予定である。

図 1 は、患者末梢血の CAR-T 細胞（製剤を問わない）の残存率と、経過月を示す。CAR-T 細胞は、約半分の症例が 6 か月で末梢血から検出できない傾向が認められた。一方で、長期にわたって、残存している症例も見られ、観察期間 30 か月の症例もある。

図 2 は、悪性リンパ腫症例で、3 ヶ月以上確認できた症例毎の CAR-T 細胞の維持と予後に関する時間経過を示す。CAR-T 細胞が末梢血から消失した後に再発している症例がある一方で、CAR-T が残存している中での再発症例も認められた。現在個々の症例の臨床的特徴と T 細胞のマーカーなどを詳細に検討している。

図 1



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、患者さんの病状に応じて検討出来るようになることを目指しています。CAR-T 細胞治療後に、病気と闘う CAR-T 細胞の量・質・機能を検査していく体制を確立することを目標にしています。

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、光永滋樹¹、井ノ上逸朗¹、山田洋平¹、小野稔²、佐藤雅昭²、伊達洋至³、江川裕人⁴、笠原群生⁵、剣持敬⁶、堀田記世彦⁷、新谷康⁸、篠田昌宏⁹

1 学校法人慶應義塾大学医学部、2 国立大学法人東京大学、3 国立大学法人京都大学、4 独立行政法人労働者健康安全機構浜松労災病院、5 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、6 学校法人藤田学園藤田医科大学病院、7 国立大学法人北海道大学、8 国立大学法人大阪大学、9 学校法人国際医療福祉大学

研究概要

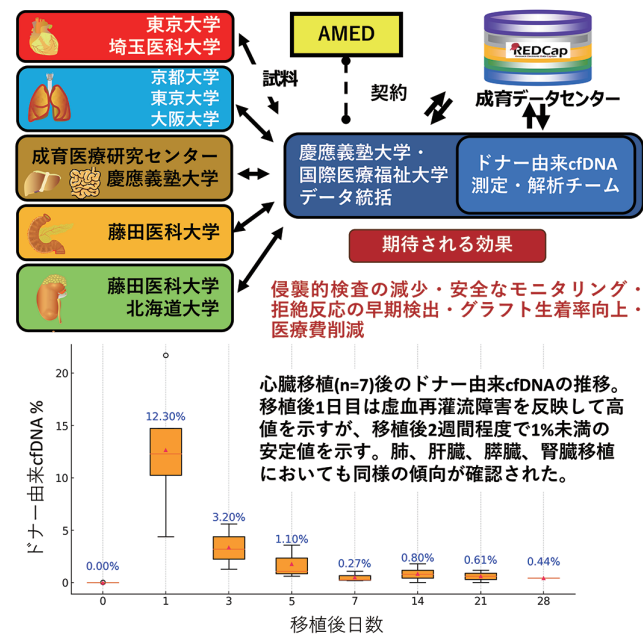
本研究の主目的は、心臓・肺・肝臓・腎臓・脾臓・小腸の6臓器移植における新規バイオマーカーとして、ドナー由来 cell free DNA (cfDNA = DNA の断片) を用いた移植臓器障害診断法の有用性を検証することである。日本人特有の SNP 多型パネルを利用し、次世代シーケンサーによってドナー由来 cfDNA の割合を算出する。移植後早期のドナー由来 cfDNA の変化、組織学的に診断された拒絶反応の程度とドナー由来 cfDNA との相関を解析し、リキッドバイオプシー検査としての有用性を評価する。収集した臨床情報・構築したデータベースの解析により新たなリスク予測や術後経過における客観的判断基準を創出し、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・埼玉医科大学、肺移植は京都大学・東京大学・大阪大学、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、脾臓移植は藤田医科大学、腎臓移植は藤田医科大学・北海道大学が参画する体制が構築された。各臓器のデータは国立成育医療センター内の REDCap データベースに入力される。検体搬送は各研究機関から SRL を経由して慶應義塾大学に搬送され、ドナー由来 cfDNA が測定される。慶應義塾大学と国際医療福祉大学がデータ解析および統括事務局を務めている。

令和6年6月と12月の班会議にて、ウェブ形式で全施設が集いデータの共有を行った。令和6年11月までに、177名の移植患者（心臓：80、肺：25、肝臓：29、脾臓：10、腎臓：28、小腸：5）から682サンプルが収集された。新規移植周術期の変化として、虚血再灌流障害によるドナー由来 cfDNA のピークとその後続く経時的減少カーブが再現性を持って示された。拒絶反応をはじめとするイベントでドナー由来 cfDNA の上昇が検出され、治療介入によって減少することが確認された。次年度では、イベントサンプルを中心に収集し、ROC 解析を行なって体外診断薬としての拒絶反応診断有用性を検証する。また、データ解析はドナー由来 cfDNA の自動計算を可能にするアル

ゴリズムの開発をすすめており、今後特許を申請し、企業導出を計画中である。



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移植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。

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

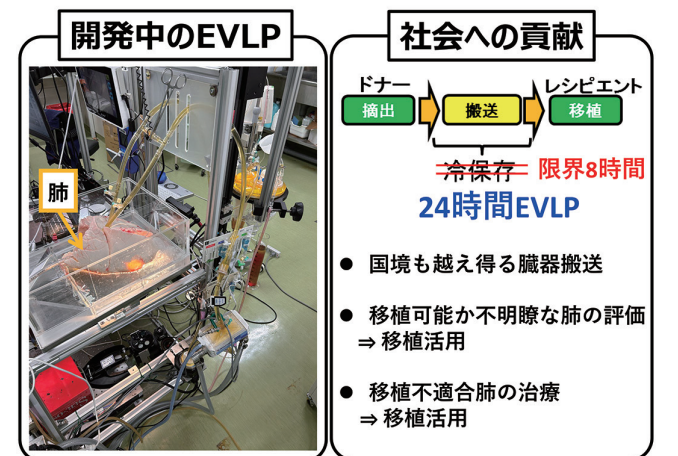
研究概要

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】

前年度開発した新しい EVLP システムの有用性を示すため、大動物肺を利用した EVLP 試験を行った。平均体重約45kgのブタの肺を摘出術して、臨床肺移植における臓器搬送時間を考慮して5時間冷保存した後に EVLP を開始した。EVLP にはコントロール群として、現在主に米国で使用されているトロント式 EVLP を行い、一方で開発した新灌流法と比較した。トロント式 EVLP の臨床における使用時間は4時間を基本としており、EVLP4時間における両群の肺機能は良好であった。しかしながら、コントロール群はその後肺水腫の進行を示す肺重量増加、最大気道内圧の増加が顕著に認められた。EVLP 後に、肺移植シミュレーションとなるルンド式 EVLP を1時間行った。ルンド式 EVLP では赤血球を含んだ灌流液を使用し、45kg ブタの心拍出量100%の肺動脈流量にて灌流を行うため、肺移植後の環境を可能な限り模擬した灌流法となっている。コントロール群では24時間のトロント式 EVLP の間に顕著に進行した肺水腫のため、ルンド式 EVLP の結果は不良であった。一方で、開発した新灌流法では、コントロール群と比較して、肺重量増加量の抑制および気道内圧上昇の遅延が認められ、ルンド式 EVLP の成績は良好であった。今後、本手法に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ために、肺移植プロトコルの確立、EVLP を介さない肺移植を行い、移植後の良好な肺機能を確認できた。次年度は、EVLP を経た肺移植試験を行い、肺保存機能を医学的に実証することを目標としている。



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、田中浩輝²、高橋義行¹

1 名古屋大学、2 東北大学

研究概要

同種造血細胞移植は難治性造血器腫瘍を根治しうる治療として開発された。しかし移植ドナーの免疫細胞にとって患者は非自己であるため、移植後には拒絶反応である移植片対宿主病（GVHD）が発生し、重篤化すれば死に至ることもある。本研究では免疫寛容を得られ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・ノックダウンできる新規手法の開発を目標とし、カインタックや二重特異性抗体を開発し、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。さらに mRNA を包埋した脂質ナノ粒子を用いて T 細胞に遺伝子を発現させ、GVHD を制御したり、抗白血球効果を発揮できるよう研究を進めている。

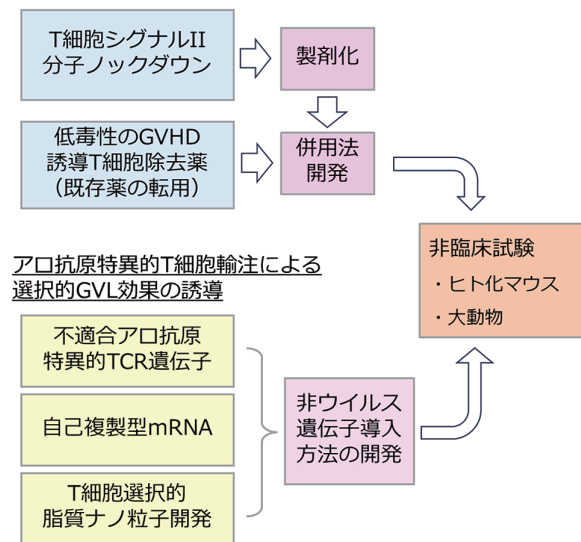
【成果と展望】

昨年度は T 細胞の副刺激分子を伝達するシグナル II 経路の一つである CD28 分子をノックダウンするカインタックのキメラ蛋白構造を決定した。本年度はこれをもとに、各ドメイン間のリンカー長の調整、蛋白の安定化シグナル開発、大量合成に向けた精製法の検討を行った。リンカー長は 15 個と 40 個アミノ酸で機能に差はなかった。安定化に関しては、重合させずにモノマーのままで安定化させる方法で有意な効果が得られず、収量もまだ十分ではなかったため、二量体にならない改変を加えた抗体 Fc 部分を結合させて安定化させる手法を検討中である。

次いで CD28 経路の阻害剤にて T 細胞寛容を得るために有用な移植前後の介入方法について、マウスの MHC 半合致移植モデルで解析を行った。併用薬として最近保険収載されたシクロフォスファミド（CY）および、抗腫瘍剤のような骨髄抑制や臓器毒性がほとんどない分子標的薬（Sx）を検討した。急性 GVHD の指標として体重減少を用いた場合の CD28 経路阻害剤との併用効果は CY と Sx は同等、ないしは Sx が優れていた。開発したカインタックはマウスには応用出来ないためヒトと交差反応する CTLA4-Fc 薬を CD28 経路阻害に用いたが、CD28 分子をノックダウンする開発中薬剤でも同様な効果が期待できると考えられた。

最後にターゲティング可能な脂質ナノ粒子による効果的な T 細胞制御、抗白血球効果賦与を達成するために新たな二重特異性抗体を開発し、粒子を T 細胞選択的に結合させることが可能となった。

ケモテクノロジーによるGVHD 制御法



目指している成果

- ・より効果的な新規 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
- ・ターゲティング可能な脂質ナノ粒子によるより安全な T 細胞機能改良
- ・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可能で副作用が少ない方法を開発し、同種造血細胞移植の生存率や生活の質を向上させます。また遺伝子改変 T 細胞の作成手法をより簡易化した養子免疫療法を臨床現場に還元することを目指しています。

肝移植における提供臓器使用率と治療成績向上を目的とした 最適な低温酸素化灌流臓器保存技術に関する研究

曾山 明彦

国立大学法人長崎大学

曾山明彦¹、江口晋¹

1 国立大学法人長崎大学

研究概要

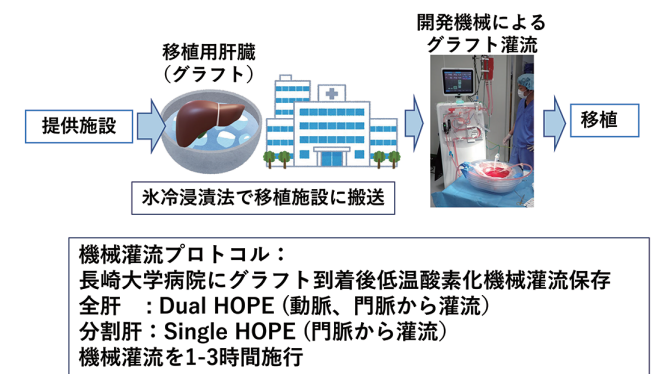
本研究は、本邦の肝移植における提供臓器使用率と治療成績向上を目的とした最適な臓器保存技術の確立に向けて、本邦で未だ適用されていない移植用臓器（グラフト）の機械灌流保存の方法として、水頭差送液法灌流システムでの低温酸素化灌流臓器保存の安全性を臨床的に証明することを目的とする。ブタ肝臓体外灌流モデルを？いた安全性同定を経て、介入研究デザイン（脳死肝移植におよび生体肝移植における低温酸素化機械灌流保存のプロトコル）を策定し、分離型チャンバーによるポンプレス灌流システムを用いた低温酸素化機械灌流保存法の安全性を明らかにする介入研究を実施する。また、将来的な長時間保存への適応拡大も目指して、長時間灌流プロトコルの策定と安全性の確認を実施し、医療スタッフへの負担軽減からみた機械灌流の利点を検討する。

【成果と展望】

- (1) 水頭差式灌流システムによる低温酸素化灌流保存（Hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE）の安全性同定
 - ー 現在開発している機械を用いて、ブタから摘出した全肝を用いて体外での肝臓の灌流実験を行った。門脈、動脈にカニューレションし、安定した流量にて灌流が行われることを確認した。血液サンプル、組織学的評価も行い、安全性に加えて、有効性の評価を行っている。
- (2) 非臨床試験での使用模擬
 - ー 臨床研究で使用するチューブ類を用いた灌流実験を行っている。現在までに大動物を用いた脳死肝移植モデルを確立し、HOPE 後の全肝グラフトを用いた移植を行い、複数例でのブタの生存実験に成功している。また生体肝移植を想定した分割肝グラフトモデルを確立した。分割肝へのカニューレション、灌流を問題なく実施できている。
- (3) 臨床研究プロトコル作成
 - ー 脳死肝移植における臨床研究に向けて、プロトコルを策定した。適応に関しては本邦における脳死肝移植後の治療成績に及ぼすことが報告されている、ドナーの年齢、阻血時間、血液検査所見等のデータを用いた対象症例の基準を策定した。研究開発代表者が所属する施設におけるグラ

フト到着から、バックテーブルでの移植用臓器のトリミング、その後のグラフト再灌流までの時間の中央値が、約 2 時間であり、この時間を用いての HOPE の実施が可能である。臨床研究の実施に向けた準備を進めている。

脳死肝移植における移植用臓器の 低温酸素化機械灌流保存プロトコルの策定



目指している成果

脳死肝移植、生体肝移植における移植用臓器（グラフト）に対する低温酸素化灌流保存技術の確立と臨床導入を目指している。同技術を実施するための機械（水頭差エネルギーを用いた流量制御による灌流、分離型チャンバー等の特徴を有している）を開発し、大動物実験による安全性の証明、臨床導入時のプロトコルの策定を行っている。

患者さんに届けたいこと

現在研究している低温酸素化灌流臓器保存技術が確立されると、従来の臓器保存法では移植後に良好な成績が得られない可能性があるとしていた移植用臓器（グラフト）を移植前に最適な状態で保存することで移植後の経過を改善させる可能性があります。ひいてはより多くの患者さんに臓器移植が実施されることにつながることが期待されます。

臓器移植データベースの悉皆性の担保と臨床応用のためのシステム開発研究

中川 由紀

学校法人順天堂

中川由紀¹、江川裕人²、剣持敬³、三重野牧子⁴、塚本泰正⁵、富丸慶人⁶、大石久⁷、曾山明彦⁸、上野豪久⁹、塚田敬義¹⁰、芦刈淳太郎¹¹、竹村裕介¹²

1 学校法人順天堂大学、2 独立行政法人労働者健康安全機構浜松労災病院、3 学校法人藤田学園藤田医科大学病院、4 学校法人自治医科大学、5 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、6 国立大学法人大阪大学、7 国立大学法人東北大学、8 国立大学法人長崎大学、9 国立大学法人大阪大学、10 国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学、11 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク、12 国立大学法人熊本大学

研究概要

日本の臓器移植レジストリーにはさまざまな問題がありました。そのため現在、臓器移植医学情報活用合同委員会が発足し、日本の臓器移植レジストリーの一元化登録システムとして TRACER (TRAnspplant CEntral Registry) システムが現在開発中です。

しかしながら一番の課題であるデータの悉皆性を担保するには一元化登録システムだけでは不十分のため、本研究では日本の全臓器移植のデータベースに連携し、登録の悉皆性をあげて、より臨床研究への活用を上げることに着目した新しい自動統計解析システムの開発する研究です。

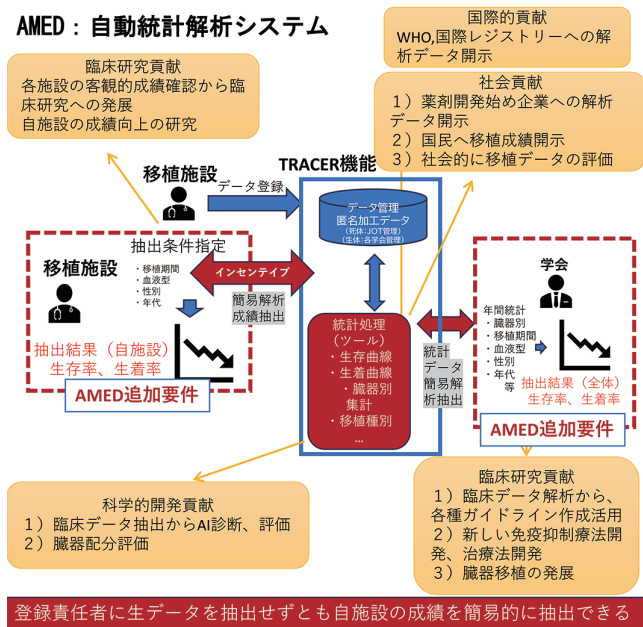
[成果と展望]

今まで全国的レベルの臓器移植データベースにおいて移植実施施設がデータベースから生データ申請して学会承認をえないと統計解析できませんでした。しかし、本研究の自動統計解析システムでは、申請しなくとも簡便に自施設の成績を確認することができます。さらにこのシステム使うためにはデータベースの悉皆性は必須となり、レシピエントのみでなくドナーデータもきちんと入力する必要性があるため生体ドナーの予後管理にも寄与し生体臓器移植の安全性が担保できます。また、自施設の成績からさまざまな疑問点が抽出され臨床研究にも繋がり、最終的には登録システムの目的となる「登録システムによりデータを集積し、症例数、生存率・生着率等の基礎データを解析し日本における移植医療の評価・発展にすること」につながります。

自動統計解析システムを作ること各臓器別学会レベルでも全国的な成績が簡易に抽出でき、WHO や国際データ管理に必須となる日本の成績を提供することが簡易に可能となり、臨床的、社会的にも国際的にもかなりの貢献が期待できます。

最終的には本システムから、臨床データを管理し、研究に応じて統計解析したデータの抽出できる臓器移植調査研

究センター化を目指しています。そこから抽出された統計解析臨床データとリレーショナルデータベースとの連携から様々な科学的開発が期待できます。



目指している成果

- 臨床研究貢献：1) 各施設の臨床研究への発展 2) 各種ガイドライン作成活用 3) 新しい免疫抑制療法開発
- 科学的開発貢献：1) 臨床データ抽出から AI 診断、評価 2) 臓器配分評価
- 国際的貢献：WHO, 国際レジストリーへの解析データ開示
- 社会的貢献：1) 薬剤開発始め企業への解析データ開示 2) 国民へ移植成績開示 3) 社会的に移植データの評価

患者さんに届けたいこと

自動統計解析システムを作ること全国的な臓器移植の成績が簡易に抽出でき、日本の成績を提供することが簡易に可能となります。何よりも国民に広く臓器移植の成績を開示することができ、臓器提供の啓蒙啓発にも役立ちます。本自動解析システムを開発することは、学術活動と啓発活動に貢献し移植医療の発展と国民の幸福に資するものです。

同種造血幹細胞移植における微小残存病変評価とGVHD 予測のためのバイオマーカーの開発 / 検証、および多階層データの統合解析による予後予測法の確立

諫田 淳也

京都大学

高折晃史¹、村川泰裕¹、阪本貴士¹、石山賢一¹、新井康之¹、竹田淳恵²、神田善伸³、仲宗根秀樹³、熱田由子⁴

1 京都大学、2 国立がん研究センター研究所、3 自治医科大学、4 日本造血細胞移植データセンター

研究概要

同種造血幹細胞移植は、再発性・難治性造血器腫瘍に対して治療をもたらし得る有効な免疫療法である。しかし、再発や移植関連死亡が一定の割合で発生していることが課題である。特に再発や移植片対宿主病 (GVHD) の克服は、移植成績のさらなる向上に不可欠である。本研究では、個々の患者に適した移植医療を提供することを目的とし、以下の3点を実現することを目指している。

1. 新規バイオマーカーを活用した移植後再発リスクの予測手法の開発
 2. 新規バイオマーカーを活用した GVHD の早期診断および治療効果の予測手法の構築
 3. これらのバイオマーカーを統合的に解析することによる、正確な予後予測モデルの構築
- これらの取り組みにより、患者ごとに適した精密医療を実現することを目指すものである。

[成果と展望]

本研究では、複数の革新的なトランスクリプトーム解析手法を用いることで、急性骨髄性白血病 (AML) に特徴的に高発現する RNA 分子を複数発見している。これらの RNA 分子は、微小残存病変 (MRD) の評価や再発リスク層別化におけるバイオマーカー候補として期待される。現在、これらの RNA マーカーを対象に、定量的 PCR を用いた測定系を構築し、移植症例および非移植症例の AML 治療経過中に採取した経時的検体における発現推移を定量化している。このデータに基づき、MRD 評価法や再発リスク層別化マーカーとしての臨床的妥当性を検証している。

さらに、新しい CyTOF パネルを用いた移植後のリンパ球に関するシングルセルレベルの解析を進めている。この解析により、免疫細胞の動態と移植後の免疫状態をより詳細に把握し、移植片対宿主病 (GVHD) を含む移植関連合併症の予測および治療方針の最適化が可能となることを目指している。

加えて、AML における遺伝子変異が移植後再発リスクに与える影響を解明し、それを反映した新しい予後予測アルゴリズムの開発にも取り組んでいる。このアルゴリズムは、移植後の再発リスクおよび GVHD 発症リスクを正確に予測するための重要なツールとなる。本研究の成果は、

目指している成果

1. 新規 RNA バイオマーカーを活用した移植前後の MRD 検出による再発リスク層別化法の開発
2. 網羅的な免疫細胞プロファイリングを基盤とした GVHD バイオマーカーの開発
3. MRD や GVHD バイオマーカー、網羅的遺伝子変異情報を統合的に活用した予後解析手法の確立

患者さんに届けたいこと

移植を受けた患者さんにおいて、再発リスクや GVHD の発症リスク、さらに GVHD に対する治療反応性を事前に把握できるようにすることで、再発予防のための適切な治療や、より効果的な GVHD 予防および治療の選択肢を提供できるようにしたいと考えています。

AML 患者に対する移植医療の精密化と治療成績の向上に寄与することが期待される。

