

# AMED2025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



# AMED2025 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】

野出孝一(4)／泉和生(4)／井上優子(4)／榎裕美(4)／葛西隆敏(4)／香坂俊(5)／斎藤能彦(5)／高橋倫子(5)／田中亮太(5)／津村和大(5)／吉栖正生(5)

#### 【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】

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】

成田一衛(8)／佐々木ひと美(8)／戸村裕一(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)／土井研人(10)／前田優香(10)／和田はるか(11)

### 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】

柳沢裕美(14)／藤生克仁(15)

#### 【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】

三木春香(16)／平原潔(17)

#### 【腎疾患実用化研究事業】

山本毅士(18)

#### 【移植医療技術開発研究事業】

北川雄光(19)

### 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】

木村和美(22)／野口暉夫(23)／片岡大治(24)／藤本進一郎(25)／小野悠介(26)／木岡秀隆(27)／戸田郷太郎(28)／松本省二(29)／清野裕(30)／福岡真悟(31)／寶澤篤(32)／福田治久(33)／小川渉(34)／坂田泰彦(35)／朝野仁裕(36)／猪原匡史(37)／川原勇太(38)／塩見紘樹(39)／上田和孝(40)／新谷泰範(41)／堀江貴裕(42)／白川公亮(43)／平池勇雄(44)／野村征太郎(45)／池田香織(46)／山下侑吾(47)／外海洋平(48)／中尾一泰(49)／浅原哲子(50)／永井利幸(51)／植木浩二郎(52)／加藤久和(53)／南聡(54)／伊藤正道(55)／楠山譲二(56)／三瀬広記(57)／井上浩輔(58)／西真宏(59)／辻俊一郎(60)／肥後修一朗(61)／坊内良太郎(62)

#### 【免疫アレルギー疾患実用化研究事業】

大矢幸弘(63)／松岡悠美(64)／森田英明(65)／桐野洋平(66)／高柳広(67)／藤尾圭志(68)／加畑宏樹(69)／河野通仁(70)／森雅亮(71)／岡田随象(72)／寺尾知可史(73)／布村聡(74)／高澤知規(75)／海老澤元宏(76)／川崎洋(77)／園田康平(78)／田中芳彦(79)／柳田紀之(80)／澁谷彰(81)／中江進(82)／荒瀬尚(83)／石井優(84)／千見寺貴子(85)／吉田加奈子(86)／岡野光博(87)／足立剛也(88)／加藤将(89)／高橋勇人(90)／保田晋助(91)／伊東可寛(92)／永渕泰雄(93)／佐藤さくら(94)／浅野浩一郎(95)／石垣和慶(96)／野口恵美子(97)／宮井智浩(98)

#### 【腎疾患実用化研究事業】

菊池寛昭(99)／菅原明(100)／萬代新太郎(101)／澁谷彰(102)／南聡(103)／森雄太郎(104)

#### 【移植医療技術開発研究事業】

迫田大輔(105)／赤塚美樹(106)／坂口志文(107)／曾山明彦(108)／諫田淳也(109)／小谷恭弘(110)／岩見大基(111)／森島聡子(112)

## 理事長挨拶

日本医療研究開発機構 理事長

中 釜 齊



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、医療分野の研究開発関連予算を集約し、基礎から実用化まで切れ目ない研究開発支援を実施しています。

AMED は医療研究開発を基礎から実用化まで一貫して推進し、絶え間なく創薬等シーズが創出されるよう、基礎研究を継続的・安定的に支援するとともに、出口志向を強化して成果の実用化を加速します。全ての統合プロジェクトに共通して、伴走支援の強化、医療 DX や AI 創薬の推進、国際展開に取り組みます。また、基礎研究・応用研究から臨床研究の各段階において、シーズを企業に導出することを含め、社会還元の視点をもって、各府省庁事業間をつなぐ支援の取組を整備し、体制強化にも取り組みます。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ます。

令和 7 年度からの AMED の第 3 期中長期計画期間の下では、第 2 期中長期計画期間に確立したモダリティ（創薬手法や治療手段等）を軸とする仕組みをさらに発展させ、8 つの統合プロジェクト（PJ1 ～ 8）により推進します。また、疾患領域に関連した研究開発についても、引き続き、領域別に統合プロジェクトを横断する形で柔軟なマネジメントを行っています。本成果報告では、令和 7 年度のデータ利活用・ライフコースプロジェクト（PJ5）に含まれる 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。

データ利活用・ライフコースプロジェクトでは、疾患レジストリ、ゲノム・コホート研究で得られた成果や検体に関する情報をデジタル化した加工データ基盤と利活用環境を整備し、データの利活用を促進するとともに、データ駆動型の開発研究を強化・推進します。ライフコースを俯瞰した疾患の発症・重症化予防、病態解明、診断、治療等に資する研究開発を推進することで、ゲノム医療、個別化医療の実現を目指しています。また、医療分野の研究開発等におけるデータ利活用を加速するようデータ基盤整備に取り組み、特に、AMED が支援した研究開発で得られたデータを共有する仕組みの整備・運用に取り組みます。

モダリティの多様化が急速に進むなか、分野横断的なアプローチによる創薬力の強化や国際競争力のある新規モダリティ開発の加速が求められています。国内外の様々な機関との連携を深めるとともに、情報収集・発信にも一層注力し、国際共同研究や人事交流を活性化することで、グローバルな視点で AMED 全体の事業推進と成果の最大化を図りたいと思います。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、ひいては、健康長寿社会の形成に一層貢献できるよう取り組んでまいります。

プログラクスーパーバイザー (PS)  
プログラクオフィサー (PO)  
紹介



循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

野出 孝一

国立大学法人 佐賀大学 学長

プロフィール

1988年 3月 佐賀医科大学医学科 卒業  
1997年 3月 大阪大学大学院医学研究科博士課程循環代謝病学 修了  
1997年 4月 ハーバード大学医学部ボストン小児病院細胞生物学分野 研究員  
1998年 3月 ハーバード大学医学部ブリガムウィメンズ病院循環器科 研究員  
2002年11月 佐賀大学医学部内科学講座循環器内科 主任教授  
2016年 4月 佐賀大学医学部内科学講座 主任教授  
2023年10月 佐賀大学医学部長 / 大学院医学系研究科長  
2023年10月 日本学術会議会員  
2025年10月 国立大学法人 佐賀大学 学長

プログラムオフィサー

泉 和生

国立健康危機管理研究機構  
国立国際医療センター 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  
2005年 3月 東京大学大学院医学系研究科修了(医学博士)  
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  
2025年 4月 国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 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

榎 裕美

愛知淑徳大学食健康医療科学部教授/  
同大大学院健康栄養科学研究科教授

プロフィール

2008年 3月 名古屋大学大学院医学系研究科加齢医学講座  
(老年科学)修了  
2008年 4月 名古屋大学医学部保健学科 兼任講師  
(2018年3月まで)  
2008年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科加齢医学講座  
(老年科学) 客員研究者(2022年3月まで)  
2008年 4月 東海学園大学人間健康学部 准教授  
2010年 4月 愛知淑徳大学健康医療科学部 准教授  
2014年 4月 愛知淑徳大学健康医療科学部 教授  
2024年 4月 愛知淑徳大学食健康科学部 教授  
2024年 4月 愛知淑徳大学大学院健康栄養科学研究科 教授

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 特任部長

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 米国ジョーンズホプキンス大学 循環器内科 研究員  
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  
2025年10月 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 特任部長

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 Faculty  
2012年 4月 同 医療科学系大学院(臨床研究) Program Director  
2024年 4月 横浜市立大学データサイエンス研究科 特任教員(併)  
2025年 4月 慶応義塾大学病院 国際診療部 部長(併)



プログラムオフィサー

高橋 倫子

北里大学 医学部 生理学 主任教授

プロフィール

1992年 4月 東京大学医学部医学科卒業  
1994年 6月 東京大学医学部附属病院第三内科 大学院生  
1997年 4月 日本学術振興会 特別研究員  
1998年 3月 東京大学大学院医学系研究科 修了  
2000年 4月 岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 助手  
2002年11月 科学技術振興機構 さきがけ研究者  
2006年 1月 東京大学大学院医学系研究科  
疾患生命工学センター 特任講師  
2010年12月 東京大学大学院医学系研究科  
疾患生命工学センター 講師  
2017年 9月 北里大学医学部生理学 主任教授



プログラムオフィサー

津村 和大

川崎市立川崎病院  
部長  
(臨床研究支援部門等 5部門併任)

プロフィール

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

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学講座  
助教授  
2002年 2月 奈良県立医科大学 教授  
2022年 4月 奈良県西和医療センター 総長



プログラムオフィサー

田中 亮太

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

プロフィール

1996年 3月 順天堂大学医学部卒業  
1996年 4月 順天堂大学脳神経内科  
2003年 5月 カナダ カルガリー大学 細胞生物学・解剖学 留学  
2005年 5月 順天堂大学脳神経内科助手  
2006年 1月 順天堂医院救急診療科助手  
2006年 9月 順天堂大学脳神経内科助手  
2008年10月 順天堂大学脳神経内科准教授  
2018年 4月 自治医科大学附属病院脳卒中センター/  
内科学講座神経内科学部門 教授  
2023年 1月 順天堂大学医学部神経学講座客員教授兼任



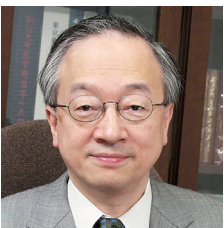
プログラムオフィサー

吉栖 正生

安田女子大学  
看護学部看護学科 教授 学部長

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  
2025年 4月 安田女子大学 看護学部看護学科 教授 学部長





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  
2025年 4月 日本医科大学 副学長

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、機能相關研究チーム研究員  
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  
教授 / 病院長



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 副病院長  
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  
2025年 4月 福井大学医学部附属病院 病院長

腎疾患実用化研究事業



プログラムスーパーバイザー

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

佐々木 ひと美

藤田学園 藤田医科大学 医学部  
腎泌尿器外科学 臨床教授



プロフィール

1993年 3月 藤田保健衛生大学医学部医学科 卒業  
1993年 5月 藤田保健衛生大学病院 研修医  
1995年 4月 東京都立清瀬小児病院泌尿器科 医師  
1996年 9月 Washington University, Dept. of Surgery,  
Research Fellow  
1999年 7月 藤田保健衛生大学 医学部 泌尿器科助手(定員外)  
2002年 4月 藤田保健衛生大学 医学部 泌尿器科講師(定員外)  
2008年 4月 藤田保健衛生大学 医学部 泌尿器科講師  
2013年 4月 藤田保健衛生大学 医学部 泌尿器科准教授  
2017年 6月 藤田保健衛生大学 医学部 腎泌尿器外科臨床教授  
2018年10月 藤田医科大学(校名変更) 腎泌尿器外科 臨床教授  
2019年10月 藤田医科大学国際医療センター センター長兼任  
2025年 4月 藤田医科大学病院医療連携福祉相談部 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カル・  
トランスレーショナルサイエンス(併任)准教授  
2020年 2月 順天堂大学臨床研修センター本部 初期研修医担当  
2020年10月 医学部医学教育研究室先任准教授  
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

戸村 裕一

アルファフュージョン株式会社  
研究開発部門 部門長



プロフィール

1989年 3月 東北大学薬学部薬学研究科 卒業  
1991年 3月 東北大学大学院薬学研究科修士課程 修了  
1991年 4月 山之内製薬株式会社薬理研究所 研究員  
1999年 7月 東北大学大学院 薬学博士取得  
2010年10月 アステラス製薬 薬理研究所 腎研究領域長  
2017年 4月 アステラス製薬 リサーチポートフォリオ部長  
2018年 4月 アステラス製薬 キャンディデートディスカバリー  
研究所長  
2022年 4月 アルファフュージョン株式会社 研究開発部長  
2024年 4月 同 部門長

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  
2010年10月 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

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

土井 研人

東京大学大学院医学系研究科  
救急・集中治療医学 教授



プロフィール

1997年 3月 東京大学医学部医学科 卒業  
2005年 7月 米国国立衛生研究所 (NIH) (日本学術振興会海外特別研究員)  
2008年 1月 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科(助教)  
2012年 4月 東京大学医学部附属病院 集中治療部(助教)  
2015年 4月 東京大学医学部附属病院 救命救急センター(講師)  
2021年 8月 東京大学大学院医学系研究科 生体管理医学講座 救急・集中治療医学(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



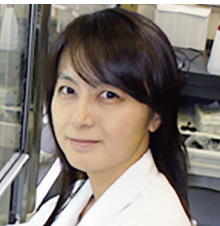
プロフィール

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 客員研究員



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  
2025年 4月 同 客員研究員

## トピックス

2025 年度の研究開発課題で、是非注目していただきたい6 課題をご紹介します。これらは、疾患が他臓器へ及ぼす影響に基づいた再発予防や新しい治療薬の開発、発症メカニズムの解明に基づいたバイオマーカー診断法の開発、治療が難しい病態を標的とした新たな治療法創出、病状が悪化する新たなメカニズム解明に基づいた、治療法開発や治療効果の予測指標の開発、創薬へとつなげるための新規治療標的に対する阻害剤の有効性検証、体外診断薬としての実用化を目指し、企業との連携を通じた開発を推進しています。是非ご一読ください。



# 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]

大動脈瘤における 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、野生型、ECU 障害を持つ大動脈瘤マウス、ECU 障害がレスキューされた大動脈瘤マウスの中膜微小領域 RNA シークエンシング (AMED BINDS のご支援) を行った。トロンボスポンジン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。また、新たな大動脈解離モデルを確立し、大動脈解離発症前の上行大動脈ではメカノセンシング異常を示唆する内皮細胞の形態異常、細胞接着因子の発現上昇、CD45 陽性細胞の中膜侵入を報告した (K.Kimura et al, *Circ Res* 2025)。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、また内皮間葉転換を起こしていることがわかった。単球やマクロファージと内皮細胞の相互作用を調べるために、内皮細胞特異的 RNA シークエンシングを行い、現在論文を準備中である。ミオシンやデスモシンが大動脈瘤や大動脈解離のバイオマーカーとなるかどうかをヒトやマウスの血漿および血清を用いて調べたとこ

ろ、ミオシン濃度は高血圧の存在と強い関連が認められメカニカルストレスによって増加する可能性が示唆されたものの、デスモシン、インデスモシンの有意な増加は認められなかった。

### 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、大動脈に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研究しています。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。私たちの研究を通して、より有効な薬剤療法の基盤を確立することが目標です。

# 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、杉田純一 1、中山幸輝 1、大島司 1

1 国立大学法人東京大学

## 研究概要

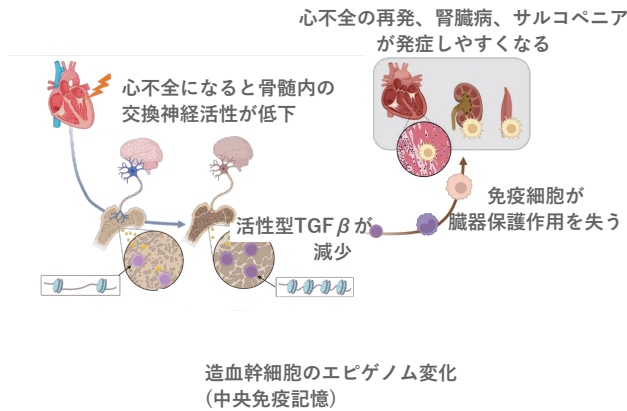
心不全患者では筋力や筋量が低下するサルコペニアを高頻度に合併し、予後や生活の質を大きく悪化させるが、その発生機序は十分に解明されていない。本研究では、心不全による慢性的な生体ストレスが末梢神経や脳を介して骨髄に伝達され、造血幹細胞や免疫細胞の性質を変化させることで、全身の炎症状態や骨格筋機能に長期的な影響を及ぼすという新たな仮説を検証した。動物モデルおよびヒト検体解析を組み合わせ、心不全とサルコペニアを結びつける神経・免疫連関の解明を目指している。

## [成果と展望]

本研究により、心不全が単に心臓の病気にとどまらず、全身の筋機能低下やサルコペニアの発症に深く関与することが示唆された。特に、心不全に伴う強い生体ストレスが末梢神経から脳を介して骨髄に伝達され、造血幹細胞や免疫細胞の状態を長期的に変化させることを明らかにした。これにより、慢性的な炎症反応や代謝異常が持続し、骨格筋の機能低下や筋量減少を引き起こす可能性が示された。

さらに、骨髄内の支持細胞と神経系の相互作用が、こうした変化の形成と維持に重要な役割を果たすことが分かってきた。ヒト検体を用いた解析でも、同様の変化を示唆する所見が得られており、基礎研究の成果が臨床に応用できる可能性が高まっている。今後は、心不全患者におけるサルコペニア発症リスクを早期に評価する指標の確立や、神経・免疫連関を標的とした新たな予防・介入法の開発を進める。これにより、心不全患者の身体機能低下を防ぎ、長期的な自立した生活の維持に貢献することを目指す。

心不全時に骨髄内では神経障害が生じ  
造血幹細胞に免疫記憶を惹起して、  
サルコペニア、慢性腎臓病の発症、心不全の再発を決める



Nakayama , Fujiu et al., *Sci Immunol*, 2024  
Research highlights, *Nat Rev Immunol*, 24 456, 2024

## 目指している成果

心不全が引き起こすサルコペニアの新しい発生機序を明らかにし、発症リスクを早期に評価できる指標や、予防につながる新たな介入戦略の確立を目指す。

## 患者さんに届けたいこと

心不全では心臓だけでなく筋力低下が起こることがあります。本研究はその原因を明らかにし、将来、体力低下を防ぎながら安心して生活できる医療につなげることを目指しています。

## 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]

本研究では、喘息患者の気道や喀痰中に高発現し、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。これまでの解析により、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、喘息における気道抵抗および気道リモデリングの形成を直接的に制御する機序を明らかにしました。

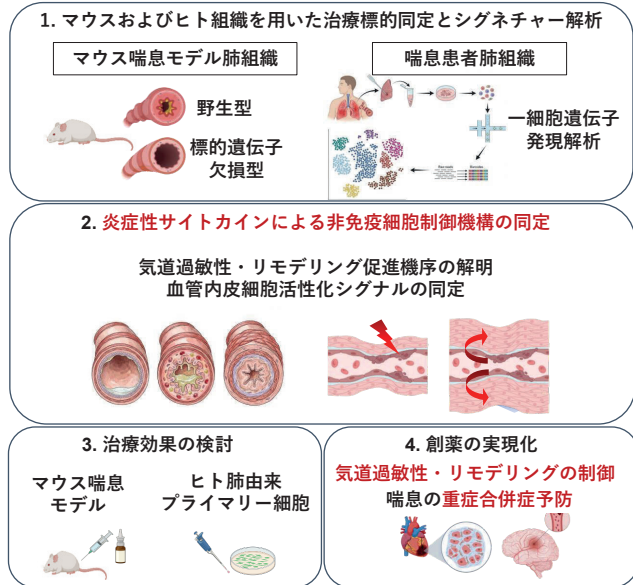
令和7年度は、マウス重症喘息モデルの肺組織の一細胞遺伝子(シングルセルトランスクリプトーム)解析により、これまでに同定した平滑筋や線維芽細胞のシグナルに加え、血管を構成する内皮細胞においても活性化シグナルが増強していることを見出しました。そこで、ヒト肺血管内皮細胞の培養系を用いて内皮の活性化に関与する分子の同定と、その制御機構を解明しました。これにより、気管支喘息の病態において従来あまり着目されていなかった血管内皮細胞の活性化が、重症化に関与している可能性が示唆されました。

現在、喘息患者の肺組織検体の遺伝子発現解析を進めており、さらにマウスモデル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。

今後も本研究を通じて、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、血管内皮障害を標的

とした治療の創出は、喘息の重篤な合併症予防にもつながると考えています。

### 気道過敏性・リモデリングを標的とした重症喘息の新規治療創出



### 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します。
- ・喘息の重篤な合併症予防につながる治療の創出を目指します。

### 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ようになることを目標にしています。

## 生体内における病原性 Th2 細胞の組織常在性獲得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

国立大学法人千葉大学

平原潔 1、飯沼智久 1

1 千葉大学

### 研究概要

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、慢性化・難治化病態を制御する根治的治療の開発が急務である。近年、病原性 Th2 細胞 (Tpath2 細胞) が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難治性病態に関与し、さらに炎症局所で増加する遊離脂肪酸の代謝によって誘導されることが明らかになった。しかし、Tpath2 細胞が、炎症組織においてどのように長期間維持され、病態の慢性化・難治化に寄与するのか、その分子機構は未解明である。そこで本研究では、Tpath2 細胞の組織常在性獲得機構に着目し、その誘導・維持機構を解明するとともに、アレルギー病態形成の上流を制御する新規治療法の創出を目指す。

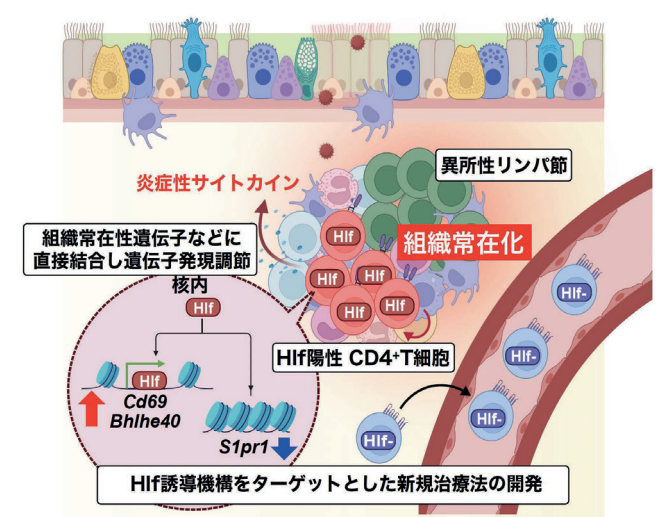
### [成果と展望]

我々は、真菌の一種であるアスペルギルスによって誘導される慢性気道炎症モデルマウスを用いて、(1) scRNA-seq 解析を行い、マウス炎症肺組織中の Tpath2 細胞をはじめとする炎症性組織常在性記憶 CD4<sup>+</sup> T (CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub>) 細胞集団において転写因子 Hepatic Leukemia Factor (HLF) が特異的に高発現すること、(2) HLF 陽性の細胞集団は、慢性炎症に伴い形成される異所性リンパ組織に集積すること、(3) HLF 欠損マウスに慢性気道炎症を誘導すると、野生型マウスと比較して、炎症性 CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞が著明に減少し、炎症が減弱すること、(4) HLF が CD69 や S1PR1 などの組織常在性を規定する遺伝子の発現を直接制御すること、を明らかにした。さらに、ヒト好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープ及び末梢血由来記憶 T 細胞を用いた scRNA-seq 解析を実施し、鼻ポリープ内の記憶型 CD4<sup>+</sup> T 細胞の中でも Tpath2 細胞集団で HLF を高発現することを見出した。

以上、今年度、我々は、Tpath2 細胞は HLF の発現によって組織常在性を獲得することを明らかにし、国際的な学術誌 (Science, 2025) に報告した。

今後は、慢性炎症環境下 Tpath2 細胞において HLF を誘導する因子を同定し、その誘導機構の詳細を解明するこ

とで、慢性炎症性疾患に対する新規治療ターゲットの同定を目指す。



### 目指している成果

- (1) 病原性 Th2 細胞の組織常在性の制御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は患者数が増加傾向にあるものの、根治的な治療法は未だありません。病原性 Th2 細胞の炎症組織常在性の獲得・維持機構を明らかにすることで、難治性アレルギー性疾患の次世代治療法の開発、他のアレルギー性炎症疾患治療への応用を目標としています。



## 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、河合秀亮 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  $\text{Ca}^{2+}$  や  $\text{Na}^{+}$  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】

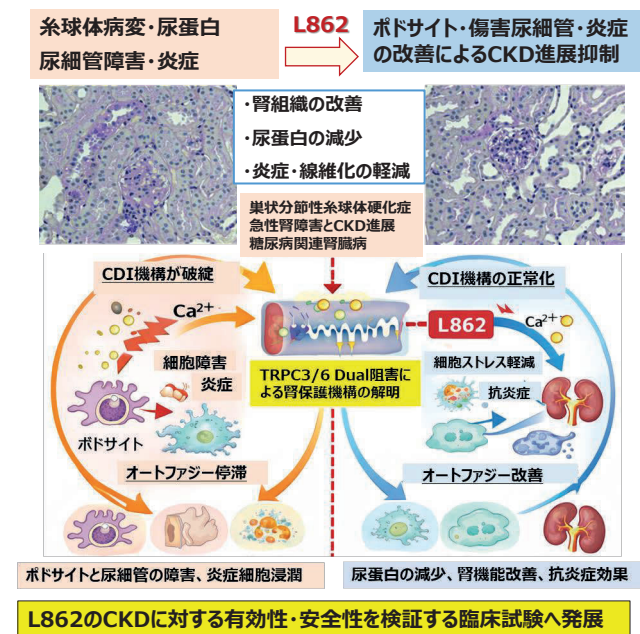
超高齢化や生活習慣病の長期化を背景として CKD 患者は増加しており、日本では約 2,000 万人の患者がいと推定されている。このような状況の中、難治性かつ進行性腎疾患に対する新規治療法の確立が求められている。我々は、腎老化や肥満、糖尿病に共通する病態基盤として、近位尿細管のオートファジーに着目して研究を進めてきた。これらの病態では、リソソーム機能障害によりオートファジーが停滞することが腎障害進行に関与すると考えられる。

一方、我々は、細胞膜上の TRPC6 活性にブレーキをかける  $\text{Ca}^{2+}$  依存的不活性化（ $\text{Ca}^{2+}$ -dependent inactivation：CDI）と呼ばれる機構に着目し、このブレーキ機構の破綻が巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）の原因となることを明らかにしてきた。これまでの検討から、TRPC3/6 はポドサイトのみならず尿細管にも発現し、腎病態形成に関与することが判明している。

令和 7 年度の進捗として、TRPC3/6 dual 阻害剤 L862 は、FSGS モデルにおいて低用量でも安定した尿蛋白抑制効果とポドサイト保護作用を示し、尿細管領域を含む腎組織全体での改善を認めた。また、シスプラチン誘発 AKI および AKI から CKD への移行モデルにおいても腎保護効果を示した。一方、オートファジー不全マウスでは効果が減弱し、L862 の作用がオートファジー改善に部分的に依存す

ることが示唆された。さらに、DKD モデルでは、SGLT2 阻害薬併用下でも相加的な腎保護効果が確認された。

以上より、L862 は糸球体と近位尿細管の双方を標的とし、腎障害進行を抑制する新規治療戦略となり得る。今後は、病態依存的な作用機序の解明と論文文化を進め、実用化に向けた研究を推進する。



### 目指している成果

- ・難治性かつ進行性の腎疾患モデルに対する L862 の有効性の確立
- ・尿蛋白抑制（ポドサイトへの直接的な保護作用）と尿管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、糸球体だけでなく尿管管も守る新しい治療の可能性を示すことで、慢性腎臓病患者さんやご家族に将来の治療選択肢を届けたいと考えています。腎機能低下の進行を抑え、透析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。

## 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、中島大輔 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、村松真樹 10、加来啓三 11、平光高久 12

1 学校法人慶應義塾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、10 学校法人東邦大学、11 国立大学法人九州大学、12 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院

### 研究概要

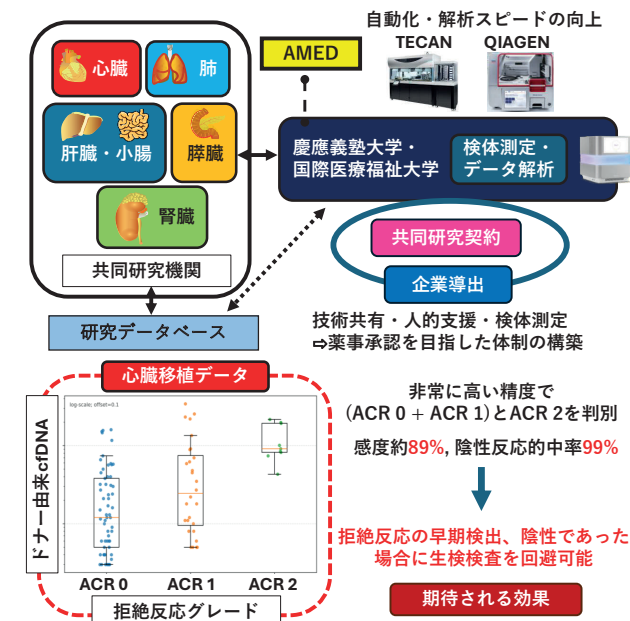
本研究の主目的は、心臓・肺・肝臓・腎臓・脾臓・小腸の 6 臓器移植における新規バイオマーカーとして、ドナー由来 cell free DNA（cfDNA：DNA の断片）を用いた移植臓器障害診断法の有用性を検証することである。日本人特有の SNP 多型パネルを利用し、次世代シーケンサーによってドナー由来 cfDNA の割合を算出する。移植後早期のドナー由来 cfDNA の変化、組織学的に診断された拒絶反応の程度とドナー由来 cfDNA との相関を解析し、リキッドバイオプシー検査としての有用性を評価する。収集した臨床情報および構築したデータベースの解析を通じて新たなリスク予測モデルや術後経過におけ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

### 【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・東邦大学・九州大学・日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院が参画する体制が構築された。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。

各臓器のデータは国立成育医療研究センター内の REDCap データベースに入力され、R7 年 11 月までに、356 名の移植患者（心臓：197、肺：38、肝臓：35、脾臓：17、腎臓：64、小腸：5）から 1321 サンプルが収集された。ドナー由来 cfDNA は％表示あるいは cfDNA 濃度を勘案した絶対定量表示で算出した。心臓移植においては、％表示（ROC-AUC：0.79、感度：78％、陰性反応的中率：97％）、絶対定量表示（ROC-AUC：0.88、感度：89％、陰性反応的中率：99％）共に拒絶反応を高感度に検出可能であり、陰性であった場合には高確率で侵襲を伴う心筋生検を回避できることを示唆する結果が得られ、R7 年 10 月に開催された日本移植学会にて報告した。他の臓器

移植においても解析が進んでいる。また、データ解析ステップにおいてはドナー由来 cfDNA の自動計算を可能にする独自アルゴリズムを開発し、R7 年 5 月に特許を出願し、薬事承認を目指して企業との共同研究を計画中である。



### 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。将来的には、従来の組織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の確立を目指す。

### 患者さんに届けたいこと

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



研究発表

## 急性期脳梗塞に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

熊本大学

木村和美<sup>1</sup>、松丸祐司<sup>2</sup>、飯原弘二<sup>3</sup>、大塚俊昭<sup>4</sup>、鈴木健太郎<sup>4</sup>、藤本茂<sup>5</sup>

1 熊本大学、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 学校法人日本医科大学、5 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、脳卒中ガイドライン 2021（改訂 2023）は、血管内治療の適応時間は 24 時間以内まで延長された。近年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後ろ向きの研究報告が見られるようになった。現在はエキスパート医師は、発症 24 時間以降の患者においては、血管内治療が有益と考えた症例のみを治療の対象としている。ゆえに、発症 24 時間以上経過した患者が血管内治療の有効性があきらかでなく、治療を行うべきなのか、限られた患者のみに行うべき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、発症 24 時間から 168 時間に延長する妥当性を検証する前向き多施設共同ランダム化比較研究である。本邦のどの施設でも判断可能な方法で適応を決定し、血管内治療の有効性を検討する。

### 【成果と展望】

本年度は、前年度に改定した「脳梗塞発症後 168 時間までの患者を対象とするプロトコール」に基づき、症例の組み入れを実施した。また、研究者との個別協議を経て新たな研究拠点を追加した。その結果、2026 年 1 月 13 日現在で、本研究には 51 例が組み入れられている。

本年度は多くの施設で研究実施体制が整い、新規施設の追加も行ったものの、症例組み入れ数は当初の想定を大きく下回った。このため、症例が十分に登録されていない理由について改めて検討を行った。

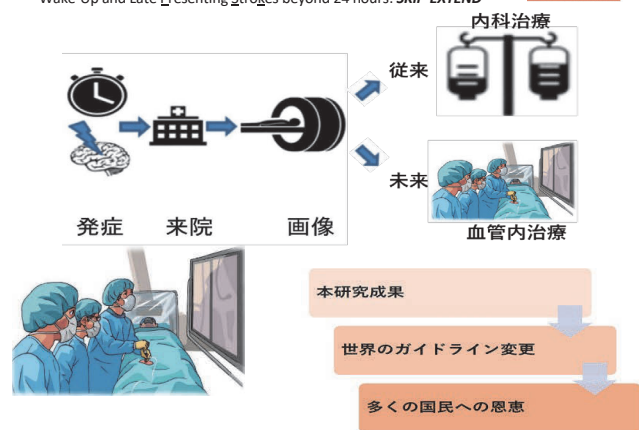
2025 年 4 月には研究班会議を開催し、各施設の実施体制や登録状況を確認したうえで、症例登録を妨げている要因について議論した。その結果、各施設の担当者と現場の医師との間で、適格患者に関する理解に乖離があることが明らかとなった。特に、「最終健常確認時刻から 168 時間」という適応基準が、「発見から 168 時間」と誤認されていること、閉塞血管の評価・認識が不十分であることが主な問題点として指摘された。

これらの課題に対し、木村より全国の参加施設に向けて、

適格患者に関する定期的なアナウンスを行うとともに、新たに事務局代表となった中島と協力し、全国の施設を訪問して周知徹底に努めた。

本研究は、発症から 24-168 時間の急性期脳梗塞患者に、どの施設でも判定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。

Extending the time window of Endovascular therapy in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes beyond 24 hours: **SKIP-EXTEND**



### 目指している成果

『発症から 24-168 時間経過した脳梗塞患者に対する血管内治療の有効性』を証明し、本研究成果を日本脳卒中学会、International Stroke Conference で報告し、New England Journal of Medicine 誌をはじめとする主要論文誌に投稿することでエビデンス確立をはかり、世界のガイドライン変更を目指す。

### 患者さんに届けたいこと

本研究で血管内治療の有効性を示すことができれば、今まで血管内治療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、その結果として患者さんの予後の改善に寄与する結果が得られるものと考えます。

## 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<sup>1</sup>、安田聡<sup>2</sup>、高橋潤<sup>2</sup>、辻田賢一<sup>3</sup>、九山直人<sup>3</sup>、金谷智明<sup>4</sup>、細田勇人<sup>5</sup>、西淳一郎<sup>6</sup>、上田恭敬<sup>7</sup>、佐藤実<sup>8</sup>、永井利幸<sup>9</sup>、高橋篤<sup>1</sup>、朝野仁裕<sup>1</sup>、猪原匡史<sup>1</sup>、田中智貴<sup>1</sup>、石山浩之<sup>1</sup>、浅海泰栄<sup>1</sup>、片岡有<sup>1</sup>、高木健督<sup>1</sup>、中尾一泰<sup>1</sup>、米田秀一<sup>1</sup>、三浦弘之<sup>1</sup>、岩井雄大<sup>1</sup>、西村邦宏<sup>1</sup>

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、7 大阪医療センター、8 北海道医療センター、9 北海道大学

### 研究概要

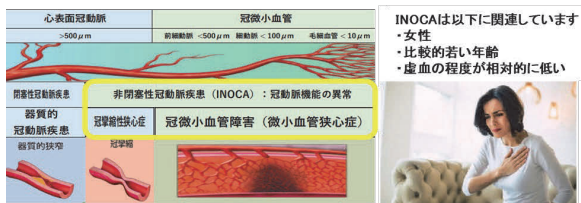
非閉塞性冠動脈疾患 (INOCA) は冠攣縮性狭心症と冠微小血管障害 (CMD) の 2 つで構成され、狭心症の約半数以上を占めていると言われています。CMD は閉経後の女性に多く合併し、加齢とともに増加傾向を示すことが知られています。一方、冠攣縮性狭心症は日本人に多いなど人種差が存在し、原因も不明のままです。本研究は、研究者グループが世界に先駆けて報告した冠攣縮性狭心症患者における *RNF213* 遺伝子多型保有率が有意に高い事実をもとに、*RNF213* 遺伝子多型を持つ冠攣縮性狭心症患者の臨床所見の特徴ならびに予後への影響を明らかにするとともに、冠攣縮性狭心症の発症予測と病態解明のためのポリジェニックリスクスコア (PRS) の構築を目指します。

### 【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後ろ向き研究では、*RNF213* 遺伝子多型の頻度は 3.3% で、既報の 10.6% (国循データ) と比べて低値であった。この違いの原因として *RNF213* 遺伝子多型に地域差が存在する可能性が出てきたため、申請者グループは、バイオバンクジャパンのデータ (40,952 例) を利用して *RNF213* 遺伝子多型の頻度について地域差の有無を評価した。その結果、地域差の存在は否定された。
- ② 国立循環器病研究センターにて 2023 年 8 月以降、本研究に参加した冠攣縮性狭心症確定例 (275 例) の解析では、*RNF213* 遺伝子多型の頻度は 10.1% (28/275 例) 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 (275 例) において、症状の寛解のために硝酸薬の追加およびカルシウム拮抗薬の 2 剤併用する率が *RNF213* 遺伝子多型では、野生型に比べて有意に多いことがわかった (55% vs.21%, p=0.002)。
- ④ 冠攣縮誘発試験を実施した例での解析では、*RNF213*

遺伝子多型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



### 研究の成果

#### 冠攣縮性狭心症患者において

- *RNF213* variant 陽性率は 10% であり、陽性率の地域差は認めなかった。
- *RNF213* variant 陽性者は陰性者と比べて、1) 診断時の年齢がより若く、2) 多枝におよぶ冠攣縮が多く、3) 症状寛解のために複数の冠拡張薬の併用が有意に多かった。

### 目指している成果

- ① 冠攣縮性狭心症における *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冠攣縮性狭心症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

冠攣縮性狭心症における *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冠攣縮性狭心症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<sup>1</sup>、西村邦宏<sup>1</sup>、吉田和道<sup>2</sup>、太田剛史<sup>3</sup>、池堂太一<sup>4</sup>

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%と決して高くはありませんが、ひとたび破裂すればくも膜下出血が生じ、約半数が死亡に至ります。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す。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ます。そこで、我々は人工知能（AI）を用いた脳動脈瘤増大を高精度に予測できるシステムの開発を企画しました。さらに、開発した予測システムの精度の検証を行うべく、脳動脈瘤症例数の多い当施設を含む 4 施設での多施設共同前向き研究を計画しました。

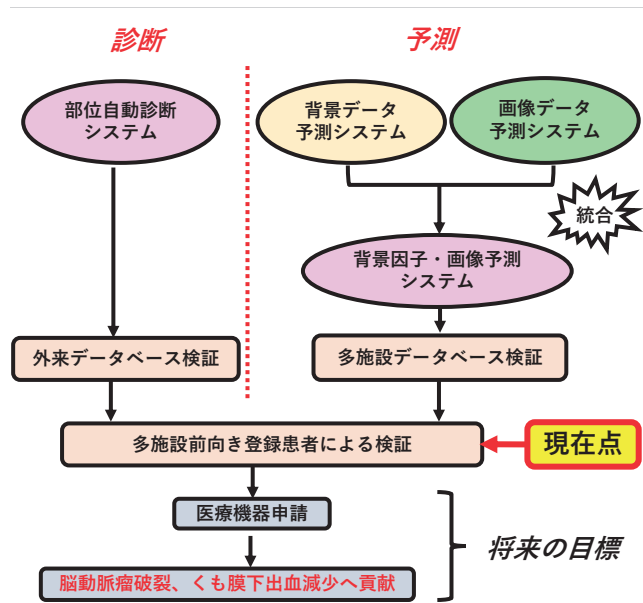
### 【成果と展望】

我々はこれまでに、動脈瘤患者の背景データを用いた増大予測モデル、および画像データを使用した増大予測モデルをそれぞれ構築し、さらに両者を統合した予測システムを開発しました。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。自施設でのデータで検証した結果、既報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 スコアによる予測精度（AUC 0.67）と比較しても、非常に高い予測精度が得ることができました（AUC 0.83）。しかしながら、当施設を含まない既存の多施設研究のコホートデータを用いて検証したところ、予測精度が不十分であることがわかりました。

そこで、今年度は追跡期間と増大速度を加味したモデルを作成し、追跡 3 年および 5 年の時点での増大危険度を出力するシステムを新たに再構築しました。現在精度の検証を進めていますが、背景データを用いたシステムでは予測精度の向上が得られています。

システムの精度検証を目的とした多施設共同前向き研究に関しては、2025 年 4 月より症例登録を開始しました。

現段階では、合計で既に 100 例近く登録が完了しており、経過観察を行なっています。5 年間の観察期間が終了した後に、システムの精度の評価を予定しています。



### 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<sup>1</sup>、代田浩之<sup>1</sup>、富澤信夫<sup>1</sup>

1 学校法人順天堂大学

### 研究概要

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

### 【成果と展望】

令和 7 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については CT 解析ワークステーションの新機能として搭載する方向で商品化とした。現在、本成果に関する論文を投稿中であり、論文が受理・発表された段階で販売を開始する予定である。健診施設への導入に加え、CT 装置への機能搭載を進めることで、病院における通常診療の胸部 CT 撮像にも活用可能とし、広く普及を図る計画である。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、最終的に 9666 例の患者データと CT データを収集できた。現在解析の最終段階にはいっており、今後学会発表や論文作成を行う予定である。本研究により、日本人における冠動脈石灰化スコアの頻度・分布、平均値、従来のリスク評価との関連を明らかにし、国内における冠動脈石灰化スコアの実態に関するエビデンスを確立する。また、今後は他国・他民族との比較検討も進める計画である。

### 目指している成果

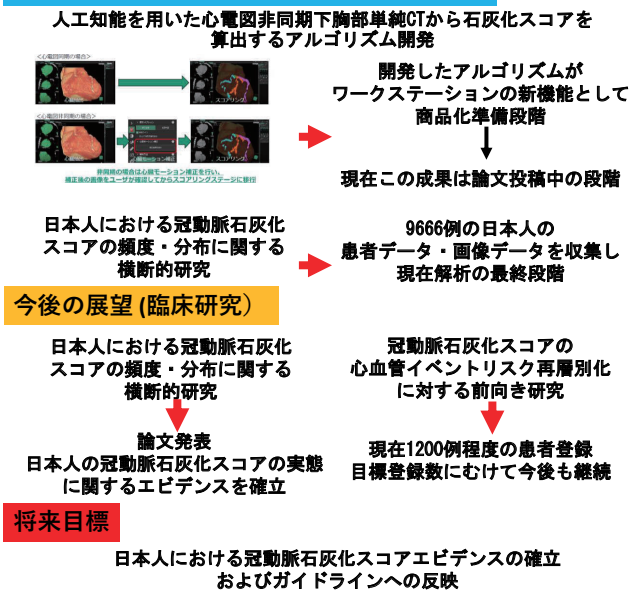
- ・人工知能による心電図非同期下胸部単純 CT から冠動脈石灰化スコアを算出するアルゴリズム開発
- ・無症候性日本人における冠動脈石灰化の頻度、分布および関連因子の検討
- ・無症候性日本人における冠動脈石灰化スコアの心血管イベントリスク再層別化における有用性の確立

### 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、登録が令和 7 年 1 月から開始され現在 1200 例程度の登録がされている。

#### これまでの成果 (医療機器開発、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<sup>1</sup><sup>1</sup> 熊本大学

## 研究概要

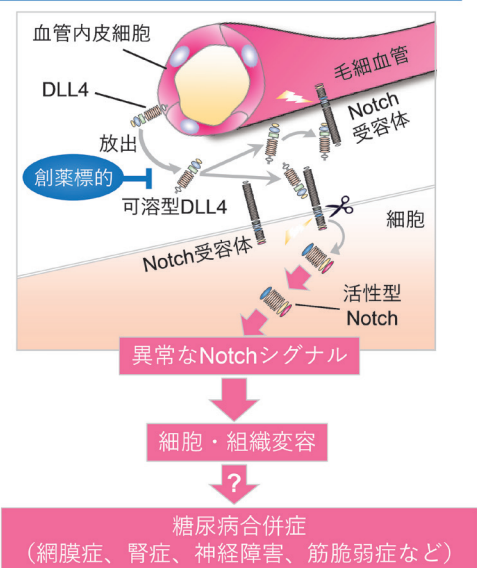
少子高齢化が急速に進む我が国において、生活習慣病の予防・治療法を確立し、健康寿命を延伸させることは喫緊の課題です。糖尿病における慢性的な高血糖は、血管に障害を与え、さまざまな組織・臓器の機能を低下させます。その結果、網膜症、腎症、神経障害、心筋梗塞、脳卒中、筋脆弱症などの糖尿病合併症を引き起こします。しかし、糖尿病合併症の病態形成機序については明らかになっていません。本研究では、我々が近年見出した可溶型 DLL4 に着眼し、糖尿病合併症を誘発する分子機序の解明から、その予防治療開発に繋がる基盤的知見を得ることを目指します。

## [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。また、重篤な糖尿病の状態において DLL4 を阻害すると個体生存率を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 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。健常なマウスの腹腔に可溶型 DLL4 組換えタンパク質を投与すると、運動機能の低下や血管退行が認められました。一方、糖尿病マウスに DLL4 中和抗体を投与すると、運動機能低下と毛細血管異常を改善しました。したがって、高血糖により血管内皮細胞から放出される DLL4 は、血管自体に影響を及ぼすと考えられます。また、糖尿病マウスにおいて血中 DLL4 レベルが増加することを観察しました。ヒト高齢者コホートの血清サンプルを解析した結果、血清 DLL4 レベルと腎機能低下との関連を見出しました。さらに、腎不全マウスを用いて、血中 DLL4 レベルと腎機能の因果関係を明らかにしました。

DLL4-Notch 軸を阻害すると、腎不全マウスにおける筋量・筋力の低下は顕著に改善されました。以上の結果から、DLL4 は糖尿病合併症に対する有望な創薬標的になる可能性が示唆されました。

高血糖により増加する DLL4 は糖尿病合併症の病態形成基盤となるか？



## 目指している成果

- ・可溶型 DLL4 に着眼し、糖尿病合併症の病態形成メカニズムの解明とその予防治療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 DLL4 レベルが疾患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。

## 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<sup>1</sup>、西村俊亮<sup>1</sup>、田邊和也<sup>1</sup>、木村鎬成<sup>1</sup>、井戸允清<sup>1</sup>、佐々木駿<sup>1</sup><sup>1</sup> 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、持久力の強い細胞です。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。我々はシャペロンと共に働くコシャペロン 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以前に報告しました。本研究では、シャペロン、シャペロン複合体 HSC70/BAG5 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。

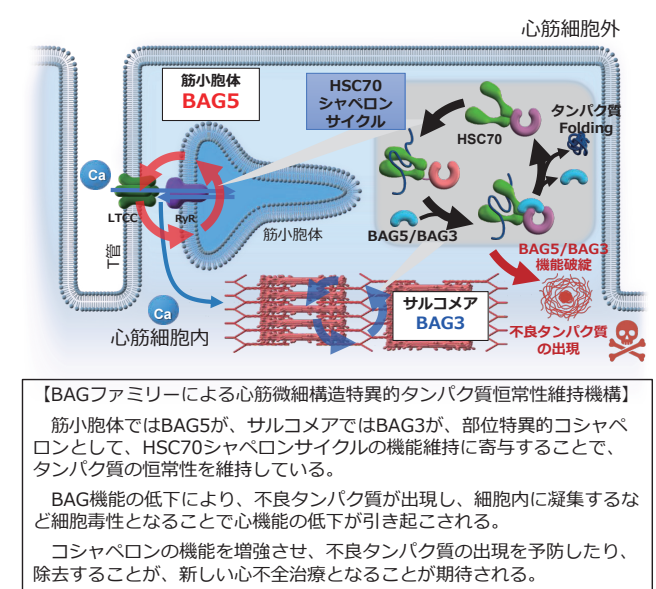
## [成果と展望]

前年度までに、シャペロン・コシャペロン複合体である HSC70/BAG5 が、タンパク質のフォールディングにとどまらず、タンパク質分解を制御する新たな役割を、生化学実験により明らかにしました (Nishimura S, Kioka H, et.al. EMBO Rep. 2025 Mar;26(5):1344-1366.)。本年度は、心不全における意義を解明するために、研究を進めました。

ラット培養心筋細胞において BAG5 遺伝子をノックダウン (KD) したところ、BAG5-KD 細胞ではミスフォールドタンパク質 (早期の不良タンパク質) が増加していることが判明しました。さらに、凝集タンパク質 (後期の不良タンパク質) の増加も認められました。タンパク質の分解を担うプロテアソーム活性とオートファジー活性を評価したところ、オートファジー活性には変化がなかった一方で、プロテアソーム活性は低下していました。BAG5 遺伝子を補充すると凝集体が消失し、プロテアソーム活性も回復することが示されました。以上の結果から、BAG5 は心筋細胞内でミスフォールドタンパク質の出現や凝集タンパク質の蓄積を防ぐ機能を有すると考えられます。

心筋細胞は高度に分化した細胞であり、収縮に必要なカルシウムイオンの細胞内変動を担う筋小胞体や、サルコメアと呼ばれる特殊な微細構造を備えています。BAG5 は

筋小胞体に局在し、同じく心筋症の原因遺伝子として知られる BAG ファミリー分子である BAG3 はサルコメアに局在します。筋小胞体やサルコメアの機能低下は心不全で広く認められており、BAG ファミリーの機能を活性化することが新たな心不全治療になることが期待され、今後も研究を進めて参ります。



【BAGファミリーによる心筋微細構造特異的タンパク質恒常性維持機構】  
筋小胞体ではBAG5が、サルコメアではBAG3が、部位特異的コシャペロンとして、HSC70シャペロンサイクルの機能維持に寄与することで、タンパク質の恒常性を維持している。  
BAG機能の低下により、不良タンパク質が出現し、細胞内に凝集するなど細胞毒性となることで心機能の低下が引き起こされる。  
コシャペロンの機能を増強させ、不良タンパク質の出現を予防したり、除去することが、新しい心不全治療となることが期待される。

## 目指している成果

- ・ BAG5 機能低下時に生じる心筋内蓄積タンパク質の同定
- ・ BAG ファミリーの機能増強を介した心不全治療法の開発
- ・ BAG ファミリー活性化治療の対象となる心不全の層別化手法確立

## 患者さんに届けたいこと

心筋細胞は、分裂はほとんどしませんが、毎日多くのタンパク質を作り分解する細胞です。言わば、細胞の中身が、活発に入れ替わっていると考えられます。私たちは心不全の原因の一つがこのタンパク質の新陳代謝の低下と考え、新しい心不全治療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<sup>1</sup>、升田紫<sup>1</sup>、劉念東<sup>1</sup>、陳誉天<sup>1</sup>、山内敏正<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京大学

### 研究概要

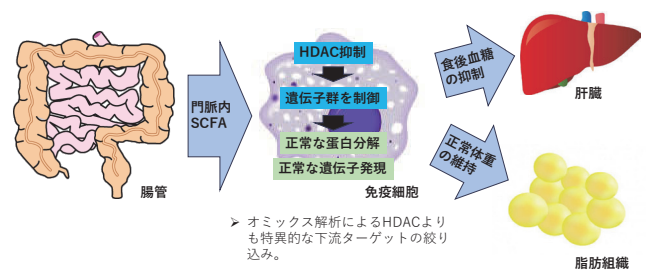
肥満は正常な体重を維持できなくなる代謝異常であり、糖尿病、脂質異常症など代謝疾患の他、心血管疾患、癌を始めとした患者の QOL を直接低下させる健康障害のリスクが上昇するため、肥満への対策により多くの人の健康に貢献できる可能性がある。本研究では食事摂取時の免疫細胞の正常な応答を維持することが、肥満状態で障害される代謝機能を改善させる可能性を、免疫細胞に影響する代謝物の測定、遺伝子発現解析を統合することにより検討する。さらに肥満状態の患者集団で免疫細胞を採取しその食事に対する応答、既存の酪酸菌製剤の影響を検討することにより、免疫細胞の正常機能を維持する鍵となる因子の候補を挙げ、その機能をモデル動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

### [成果と展望]

食物を摂取した後最も早く食物に接する免疫細胞集団の一つが腸管免疫細胞と考えられる。肥満状態、非肥満状態で変動する門脈血の代謝物、腸管免疫細胞の遺伝子発現変化の共通項として、マクロファージを含む細胞集団で短鎖脂肪酸輸送蛋白の発現が低下していた。初代培養マクロファージで短鎖脂肪酸輸送蛋白の発現を抑制すると転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化時に必要な I $\kappa$ B  $\alpha$  蛋白の分解が低下し、食後の腸管免疫細胞と共通する遺伝子発現の応答性が低下することが明らかになった。これらのデータから腸管免疫細胞での短鎖脂肪酸の作用低下による細胞機能の変化が肥満の病態を促進する可能性があると考えられる。

短鎖脂肪酸が HDAC 阻害により細胞機能に作用すると報告されている。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し、プロテアソーム阻害剤の作用下でこの変化が見られなくなった。免疫細胞での Hdac2 の作用を明らかにするために骨髄系細胞特異的 Hdac2 欠損マウスのマクロファージでは I $\kappa$ B  $\alpha$  の蛋白量が減少することが短鎖脂肪酸を作用させた条件と共通する変化だと考えられた。このモデルでは肥満状態での体脂肪率が低下しており、食後の高インスリン状態が改善した。肝臓の遺伝子発現を説明する腸管免疫細胞の遺伝子発現変

化を明らかにするために同時に採取した肝臓、免疫細胞のサンプルを用いて有意な相関を示す肝臓遺伝子、免疫細胞遺伝子を明らかにすると共に、ヒト末梢血免疫細胞で食事摂取、肥満病態に関連する因子と統合解析を行いより病態特異的な因子の導出を目指している。



➤ オミックス解析によるHDACよりも特異的な下流ターゲットの絞り込み。

### 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。
- ・ヒト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。
- ・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

免疫細胞の機能を正常に保つ仕組み、またその利用の可能性について有用な情報を届けたいと考えています。

## 「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<sup>1</sup>、小山裕司<sup>2</sup>、安田あゆ子<sup>1</sup>、早川基治<sup>3</sup>、石原拓磨<sup>4</sup>、橋本哲也<sup>1</sup>、田中弘二<sup>1</sup>、高下純平<sup>1</sup>、中原一郎<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 藤田医科大学、<sup>2</sup> 東京都立産業技術大学院大学、<sup>3</sup> 藤田医科大学岡崎医療センター、<sup>4</sup> 岐阜大学

### 研究概要

本研究では、情報通信技術（ICT）を活用して、脳卒中の専門医が遠隔地から現場の医師を支援するシステム「Tele タスカル」を開発します。脳卒中治療では一分一秒を争う迅速な対応が不可欠ですが、専門医が常に現場にいるとは限りません。「Tele タスカル」では、救急現場での患者情報の共有、CT や MRI などの医用画像や血液検査などを遠隔地から確認できる機能、医療者間のチャット機能を一体化し、専門医がその場になくても、適切な治療判断を即座に支援できる環境を構築します。実証実験は、藤田医科大学の2病院での単独及び連携運用で行い、実際の医療現場でどれほど迅速かつ安全に治療を開始できるか、その有用性を検証します。また、脳卒中治療環境の構築の一環として、専門医の教育、家族ガイダンス動画の開発も行います。

### [成果と展望]

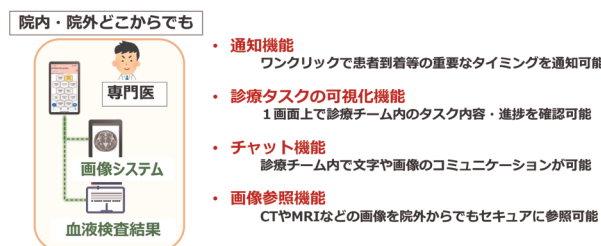
本研究の成果として、遠隔診療システム「Tele タスカル」を独自に開発し、藤田医科大学および岡崎医療センターでの実際の運用を開始しました。開発にあたっては、遠隔診療を行う際の基本的な手順を整理し、専門医が離れた場所からでもスマートフォンやパソコンを用いて、CT や MRI などの医用画像や血液検査などを素早く確認できる環境を整えました。これにより、専門医が不在の救急現場であっても、検査結果に基づいた高度な診断を遠隔地から迅速に行い、専門的な医療を支えるための仕組みが構築されました。

また、専門医が不在の状況でも、現場の医師が患者さんやご家族へ適切な治療説明を行えるよう、標準的な説明用の動画資料を作成しました。さらに教育面においても力を入れ、救急外来で勤務する医師の82%が、脳梗塞の血栓を溶かす治療（静脈血栓溶解療法）に関する講習を修了しました。この結果、専門医の遠隔支援を受けながら、専門外の医師であっても安全に高度な治療を開始できる体制が整備されました。

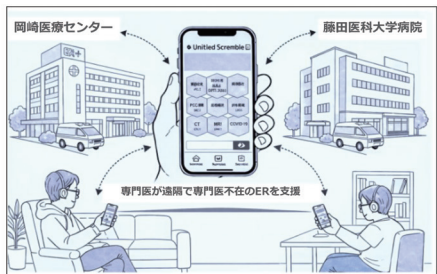
今後は、現在行われている藤田医科大学と岡崎医療センターでの単一施設内運用および2施設連携運用によって、病院に運び込まれてから治療開始までの時間がどれほど短縮されたか、また患者さんの回復具合にどのような良い変

化があったかを詳しく分析していきます。現在も臨床研究を継続しており、得られた知見をもとに詳細に解析し、全国のどの地域にいても質の高い脳卒中治療が受けられる社会の実現を目指します。将来的には、この遠隔支援の仕組みを他の緊急性の高い疾患にも応用し、地域医療全体の安全性を向上させていきたいと考えています。

### 〈Teleタスカル〉の主要機能



- ・ **通知機能**  
ワンクリックで患者到着等の重要なタイミングを通知可能
- ・ **診療タスクの可視化機能**  
1 画面上で診療チーム内のタスク内容・進捗を確認可能
- ・ **チャット機能**  
診療チーム内で文字や画像のコミュニケーションが可能
- ・ **画像参照機能**  
CTやMRIなどの画像を院外からでもセキュアに参照可能



### 目指している成果

今後、蓄積された運用データの解析を通じて、救急対応が重なるとマンパワーが不足し、救急現場に専門医が不在となる状況下でも、専門医が離れた場所から救急現場の診療を支援する「Tele タスカル」を活用するスキームを最適化します。今後、どのような場所でも専門的な判断に基づいた、安全で迅速な診療体制を実用化することを目指します。

### 患者さんに届けたいこと

脳卒中は、発症後の迅速な治療が生死やその後の回復を大きく左右します。本研究を通して、たとえ病院に専門医が不在の時間帯であっても、遠隔支援によって専門医の知見を活かした最善の治療がすぐに受けられる仕組みを設計しました。お住まいの地域に関わらず、誰もが安心して高度な救急医療を受けられる社会を実現したいと考えています。



## 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<sup>1</sup>、山崎裕自<sup>1</sup>、桑田仁司<sup>1</sup>、矢部大介<sup>2</sup>、黒江彰<sup>3</sup>、室谷健太<sup>4</sup>

1 関西電力医学研究所、2 岐阜大学、3 彦根市立病院、4 久留米大学

### 研究概要

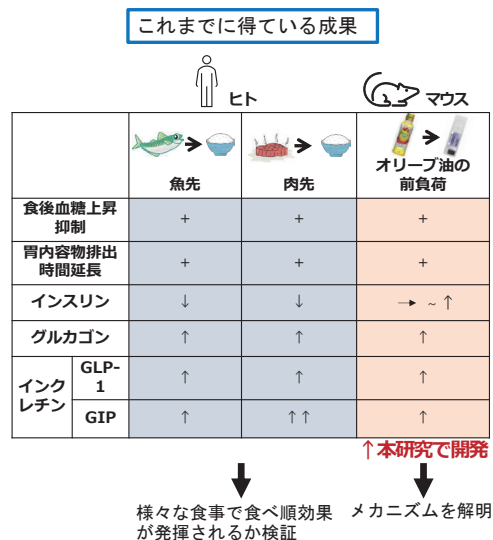
日本で広く食べられている様々な食事（定食、ファーストフード、丼物、麺類、惣菜）を使い、食べる順番による食後血糖抑制効果について検討する。様々な食事において検証し、食べる順番効果の普遍性を評価するとともに、その中で効果の乏しいものを浮き彫りにし個別性についても検討する。最終的に蓄積された多数の食事による検証を同じ介入とみなせるもので統合解析し、普遍性を担保した食べる順番のエビデンスを提供する。また、動物実験モデルを開発し食べる順番効果のメカニズムを明らかにすることで、食べる順番効果を科学的エビデンスに裏付けられた食事療法として確立する。

### [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た。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、これらをまとめて統合解析を行った。この結果、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。またメニューによらず食べる順番による食後血糖上昇抑制効果を得られるかどうかを検討するために、サンドイッチやコンビニ食で最初に食べる一品として何が良いか、昼に多い麺類（うどんやラーメン）を食べる際にサイドメニューとして最初に食べると良いものについて検証した。その結果、1品主食以外のものを先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が、いくつかのメニューにおいては、食後血糖上昇抑制効果が出にくい可能性が示唆された。また、定食による食べる順番トライアルはさらに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る条件でさらに検証を進めたところ、おかずを最初に食べることで食後血糖のピークは有意に抑制されることが示さ

れた。これは、糖尿病のある人を対象としたトライアルでも同様の結果が得られた。しかし、主菜の内容により効果値が異なることが示唆されたため、その要因について解析を進めているところである。得られた成果から食べる順番による食後血糖上昇抑制効果のエッセンスを抽出し、一般の人々に理解・実行可能なメッセージへ翻訳することで、科学的エビデンスに裏付けられた食事療法としての普及・定着を図る。



### 目指している成果

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

### 患者さんに届けたいこと

糖尿病の食事療法は、すべての人にとって健康を維持するために有用な食事である。食べる順番を工夫することで糖尿病の予防と治療に役立つ可能性があり、本研究課題の成果を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<sup>1</sup>、比良野圭太<sup>1</sup>、中山健夫<sup>1</sup>、田栗正隆<sup>2</sup>、折原隼一郎<sup>2</sup>

1 京都大学、2 東京医科大学

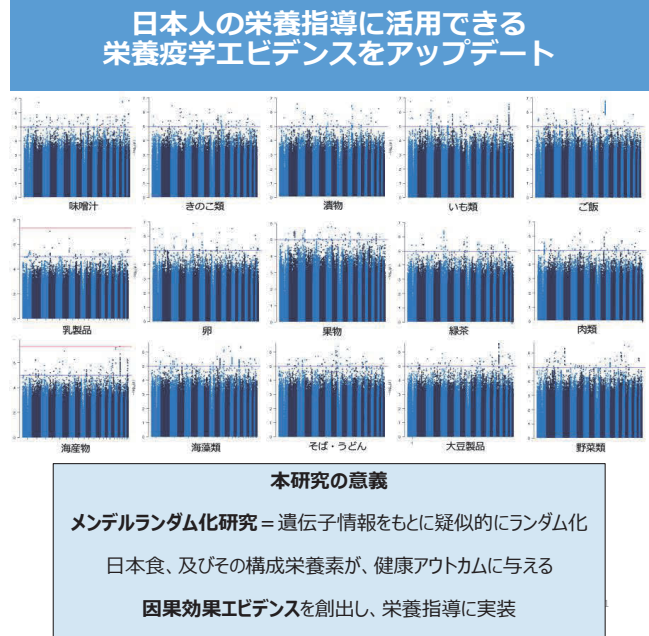
### 研究概要

心筋梗塞や脳卒中、慢性腎臓病などは生活の質と医療費に大きく影響し、一次予防として食事改善の重要性が広く指摘されています。一方、従来の観察研究では、年齢、喫煙、運動、体格、飲酒などの生活背景が複雑に絡み、食事が原因なのか、病気の前兆で食事に変化した結果なのかを切り分けにくい課題がありました。そこで本研究は、遺伝子情報を用いて交絡や逆因果の影響を抑える解析を行い、日本食パターンが脳梗塞などの主要アウトカムに与える影響を検証します。

### [成果と展望]

今年度は、ながはまコホートを用いて、日本食スコアの構成要素ごとにゲノム解析を実施しました。具体的には、食事量の多寡や飲酒習慣が解析結果に影響し得る点を踏まえ、総摂取カロリーおよびアルコール摂取量を調整したうえでGWASを行い、各食品項目と関連するSNPを抽出しました。得られたSNPは、食品摂取の差を遺伝学的に表す操作変数として選定し、Biobank Japanの疾患GWASと組み合わせた2-sample MRにより因果効果を推定しました。解析の結果、複数の手法で因果効果が一貫して示された8項目、すなわち野菜、大豆製品、海産物、海藻、きのこ類、緑茶、果物、味噌汁を因果日本食スコアとして定義しました。因果日本食スコアを暴露としたMRでは、脳梗塞の発症リスク低下が示され、日本食パターンの因果的な保護効果が示唆されました。一方で、手法によっては推定が不安定となる部分もあり、結論は慎重に解釈する必要があります。限界として、食品項目によっては有意SNPが少なかったため、操作変数の選定に $p < 1 \times 10^{-5}$ の閾値を用いました。その結果、弱いSNPやノイズが含まれる可能性は否定できません。ただし、日本食の詳細な摂取情報と遺伝情報が同時に利用可能な大規模コホートは限られており、本研究は現時点で日本食の因果効果に迫る

有力なエビデンスと考えられます。今後は、より強い操作変数の確保、再現性の検証、感度解析の拡充を行い、論文化と社会実装に向けた整理を進めます。



### 目指している成果

日本食のうち、疾患予防に特に関わる構成要素を因果の観点から整理し、脳梗塞など主要疾患の一次予防に資する食事の指標を提示します。研究成果を保健指導や地域・職域の保健事業で使える形にまとめ、将来の介入研究や個別化栄養指導の基盤へつなげます。

### 患者さんに届けたいこと

野菜や大豆製品、魚介・海藻、きのこ、緑茶、果物、味噌汁といった日本食の組み合わせが、脳梗塞を起こしにくくする可能性が示されました。特別な食品ではなく、日々の食事の選び方が大切です。続けやすい形で日本食の良さを取り入れる工夫を一緒に考えていきます。



## 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<sup>1</sup>、中谷直樹<sup>1</sup>、小原拓<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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。

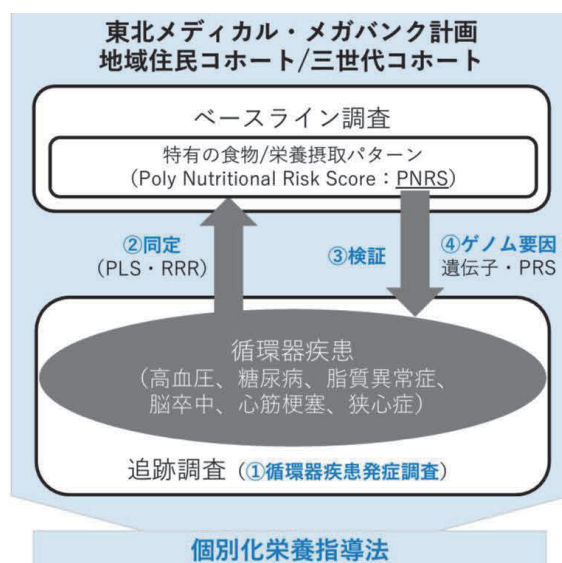
### [成果と展望]

循環器疾患発症調査については、2025年5月に医療機関へ発症調査票を発送した。9月に医療機関より回収された発症調査票を判定医に郵送し、イベント判定を実施した。さらに、12月には複数の医師・疫学研究者によるイベント判定会議を実施した。その結果、ベースライン調査以降の心筋梗塞27例、狭心症58例、脳卒中65例の全150例のイベント発症例を確認した。

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。PRSは発症予測能が高かったものの、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、非妊婦における収縮期血圧 (SBP)・拡張期血圧 (DBP) に関するGWASに基づいて、妊婦およびパートナーのPRSを算出

し、妊娠高血圧症候群との関連を検討した。妊婦のDBP-PRSは、予測モデルの精度を最も向上させた。パートナーのDBP-PRSは、内部検証コホートにおいて予測モデルを改善した。結論として、妊婦の年齢、BMI、既往歴、家族歴、出産歴、妊娠方法に加えて、PRSは妊娠高血圧症候群の予測に有用である可能性が示唆された。今後、食事調査結果との組み合わせによるリスク予測モデルの構築を行う。



### 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<sup>1</sup>、小野玲<sup>2</sup>、竹内研時<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 九州大学、<sup>2</sup> 国立健康・栄養研究所、<sup>3</sup> 東北大学

### 研究概要

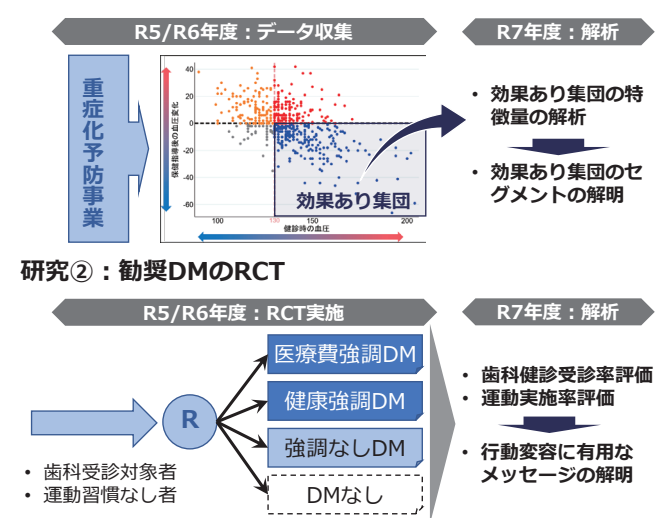
本研究の目的は、自治体から取得した保健医療データベースを活用し、市民の生活習慣改善・保健行動改善を目的とした行動変容を実現するためのフィードバック手法を開発することである。そのために、①研究として、自治体が実施している重症化予防事業の対象者情報を取得し、対象者属性のセグメント別に重症化予防事業の有効性を検証し、ハイベネフィットが期待できる住民特性を明らかにする。②研究として、保健事業の勧奨ダイレクトメール (DM) にどのようなメッセージ (経済強調か健康強調か) を掲載することが、住民の行動変容を引き起こすのかを無作為化比較試験によって検証する。それによって、対象者のセグメント別の今後の効果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3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を行った。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、保健事業が効果的な集団特性ならびに実施者特性について明らかにした。

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することができる。

これらの研究成果によって、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。



### 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です。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。

## ■ 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<sup>1</sup> 平田悠<sup>1</sup>、野村和弘<sup>2</sup>、廣田勇士<sup>1</sup>

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]

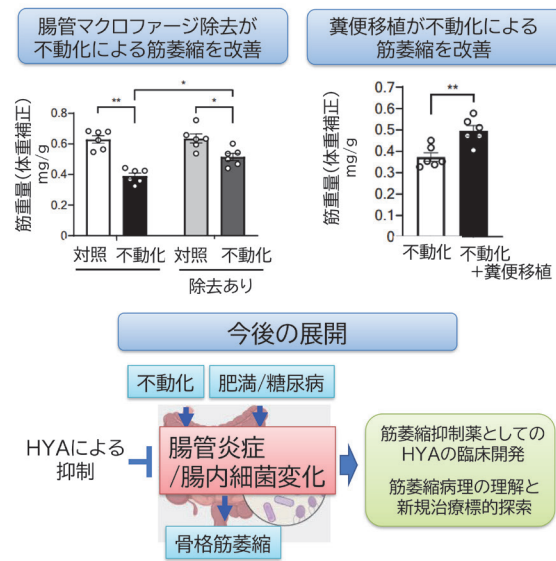
私達は、ギプスによる固定や運動神経切除による肢の不動化が長期化するにつれて、骨格筋と腸管に炎症が生じ、それが骨格筋萎縮を促進することを見出しました。現在、そのメカニズムの解明と治療標的候補分子の探索を進めています。

昨年までの検討から、交感神経の作用により、腸管粘膜にマクロファージが集積し、腸管炎症が誘導される可能性が示唆されました。実際、アドレナリン/ドパミンニューロンを選択的に破壊する神経毒 6-OHDA で処理したマウスでは、不動化に伴う腸管炎症およびマクロファージ浸潤が抑制されることが明らかとなりました。また、マクロファージ集積を阻害する薬剤（クロドロネート）を腸管に作用させると、骨格筋の炎症や萎縮が抑制されることも確認できました。これらの結果は、「腸管交感神経—マクロファージ軸」が不動化性筋萎縮に関わるという私達の仮説を強く支持するものです。

一方、不動化により腸内細菌叢の変化が生じることも明らかとなりました。この現象の意義を検討するため、不動化マウスに健常マウス由来の腸内細菌を移植したところ、骨格筋の炎症および萎縮が抑制されました。この結果から、不動化に伴う「腸内細菌叢の乱れ」が筋萎縮を促進する重

要な過程であると考えられました。

現在、不動化性筋萎縮に対する腸内細菌由来抗炎症物質 HYA の効果を検証する医師主導治験を実施しています。本治験においても、腸内細菌叢および腸内細菌が産生する代謝物を詳細に解析することで、新たな治療標的の同定につなげたいと考えています。



### 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、健康寿命短縮の重要な原因です。我が国では人口高齢化に伴い、サルコペニア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。

## ■ 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<sup>1</sup>、畠山金太<sup>1</sup>、北井豪<sup>1</sup>、菊地和<sup>1</sup>、竹田浩之<sup>2</sup>、長崎正朗<sup>3</sup>、富松航佑<sup>3</sup>

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。

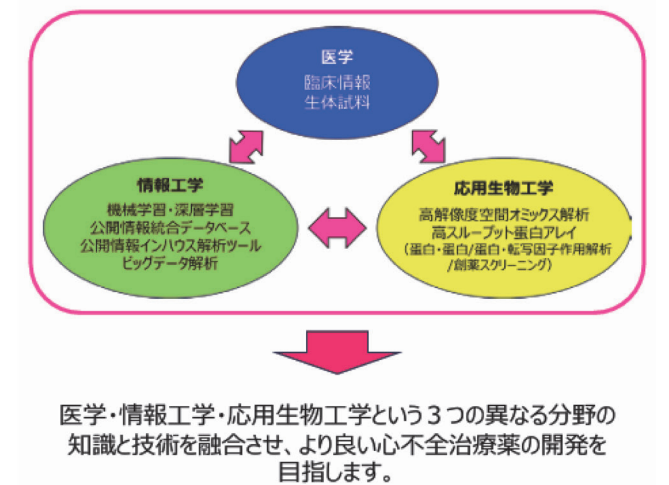
### [成果と展望]

研究班で保有するインハウス転写制御予測ツールおよび eQTL データベースのメタ解析ツール（メタ eQTL データベース）を用い、令和6年度に引き続き、心不全関連蛋白の発現制御に関わる遺伝子変異候補の抽出を行った。さらに、これらの候補遺伝子変異領域と結合する転写因子の探索を行い、最終候補を選定した。

また、心臓組織切片を用いて、連続組織染色による蛋白発現評価および連続蛍光 Insitu ハイブリダイゼーションによる RNA 発現評価を実施した。得られたデータを基に、心筋細胞に加え、マクロファージ、心臓線維芽細胞、周皮細胞などの非心筋細胞を含む各細胞種についてクラスタリングおよびサブクラスタリングを行った。さらに、これらの情報を統合し、同一細胞内あるいは近接する細胞間におけるリガンド-受容体およびその下流シグナルの発現相関を検証するとともに、仮想的時間軸に基づく経時的解析の結果を加味することで、心不全の進展に関連する細胞間コミュニケーションおよびシグナル伝達経路の候補を抽出した。次に、既報および WEB 上の公開情報と照合し、同定された経路における創薬標的候補を選定した。

現在、心不全関連蛋白の発現制御に関与する遺伝子変異と結合する転写因子の最終候補、ならびに心不全の進展に

関連するシグナル伝達経路候補に対して作用する創薬シーズの探索を進めており、生体モデルを用いた検証を開始している。



### 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<sup>1</sup>、大野聖子<sup>1</sup>、坂田泰史<sup>2</sup>、南野哲男<sup>3</sup>

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

日本は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。

本研究は、将来の有症候性徐脈性不整脈に対する新規治療薬（KACHチャンネル阻害剤）の開発を進めべく、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。

### 【成果と展望】

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推進した。ペースメーカー（PM）必須症例、PM適応の境界領域症例、非PM治療症例から臨床情報を抽出・解析し、治療実態の層別化に寄与する臨床的指標を得た。また、死亡例の臨床的特徴を解析し、予後予測因子の抽出を行った。現在はこれらを基盤とし、治療実態の比較検討と治療対象の明確化に向けた研究を進めている。

令和7年度は有症候性徐脈性不整脈症例における最適なQOL指標の抽出を目的とした多施設共同前向き臨床研究を実施中である。本研究は、並行して進行中の徐脈治療薬の治験において、将来的な承認申請時の評価項目として自覚症状改善を用いることを見据えたものである。徐脈による症状は患者個々で多様であり、標準化されたQOL指標が求められている。本研究では、徐脈改善による身体機能向上に加え、主観的な苦痛・不安感の解消、安心感、ADL向上を評価するため、QOL評価を主要評価項目とする。現在、3施設において必要な手続きを経て、幅広い年齢層・重症度の患者からの情報収集を開始する段階にある。

今後、治療層別化指標とQOL指標を統合し、個々の患者に最適な治療法を選択するための客観的基準を構築する。

### 有症候性徐脈性不整脈を治療する薬剤が無い

これまで、外来で経口投与可能な徐脈治療薬はない



非侵襲治療の登場は  
疾患重症化前に早期治療介入を可能にする

### 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します。低侵襲な経口治療薬の開発を通じて、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拓いてまいります。

## 東アジア特異的 *RNF213* p.R4810K バリア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<sup>1</sup>、石山浩之<sup>1</sup>、野口暉夫<sup>1</sup>、大郷剛<sup>1</sup>、浅野滋啓<sup>1</sup>、高橋篤<sup>1</sup>、鎌谷洋一郎<sup>2</sup>、黒田敏<sup>3</sup>、岡崎周平<sup>4</sup>、叶井正樹<sup>5</sup>、山上宏<sup>6</sup>。

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人東京大学、3 国立大学法人富山大学、4 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター、5 株式会社島津製作所、6 国立大学法人筑波大学

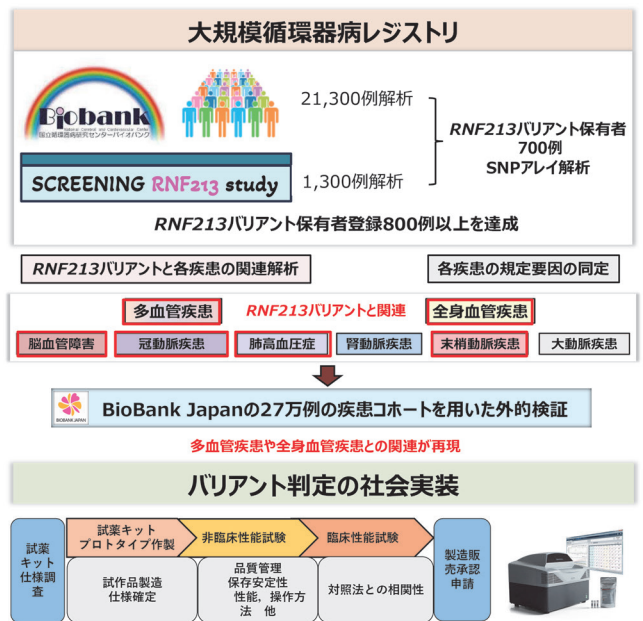
### 研究概要

*RNF213* 遺伝子のp.R4810Kバリアントは、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。このバリアントは日本人の約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、このバリア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、バリア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、このバリア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7年度は*RNF213* p.R4810Kバリアントおよび臨床情報を完備した循環器病レジストリの構築を進めました。国立循環器病研究センターバイオバンクの循環器疾患21,300例で後向きにバリア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循環器病患者を1,300例登録し、前向きにバリアントの解析を行いました。バリアント保有者800例以上の登録が完了し、様々な循環器疾患（脳血管疾患、心血管疾患、肺血管疾患、末梢動脈疾患）や多血管疾患（複数の血管疾患を同時に起こすもの）との関連が示され、バイオバンクジャパンのデータでも再現されました。さらに、循環器疾患を発症する遺伝要因を探るため、バリアント保有者700例で複数の遺伝子多型の解析を完了し、今年度さらに追加予定です。バリアント保有者が頭蓋内動脈狭窄・閉塞を来す環境要因について、年齢と血管危険因子の影響を解析し、論文投稿中です。また、バリアント判定法の臨床応用のため、年度内に島津製作所で試薬キットプロトタイプ製造、臨床性能試験の立案の予定です。血管内治療例では治療の遅延なく本遺伝子迅速検査を行うことができ、臨床実装可能性が示されました。令和8年度は、バリアント保有者が様々な循環器疾患や多血管疾患を発症

する遺伝要因を解析し、バイオバンクジャパンのデータで同様の結果が得られるか検証予定です。さらに、バリアント判定のための試薬キットの性能を調べる試験を行い、保険適応のための申請を行う予定です。



### 目指している成果

- ・*RNF213* p.R4810Kバリア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バリア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バリア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バリアントが循環器疾患を発症する要因を解明し、バリア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が、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

川原 勇太

学校法人自治医科大学

川原勇太<sup>1</sup>、嶋田明<sup>1</sup>、新島瞳<sup>1</sup>、三重野牧子<sup>1</sup>、佐藤雄也<sup>2</sup>、河崎裕英<sup>3</sup>、原勇介<sup>4</sup>、福島紘子<sup>5</sup>、加藤啓輔<sup>6</sup>

1 学校法人自治医科大学、2 学校法人獨協学園獨協医科大学、3 群馬県立小児医療センター、4 国立大学法人群馬大学、5 国立大学法人筑波大学、6 茨城県立こども病院

### 研究概要

小児がんの治療率は向上しましたが、治療後に肥満や生活習慣病、生物学的老化が早まる加齢加速などの「晩期障害」が新たな課題となっています。欧米では早期発症が報告されていますが、日本人での実態や小児期のがん治療の生物学的影響（遺伝子の変化）は未解明です。本研究では、1000 名規模の肥満および生活習慣病の実態調査と 300 名規模のエピゲノム解析により、日本人小児がん経験者の晩期障害の実態と早期発症メカニズムを科学的に解明します。これらの成果を基に、個々の状況に合わせた健康情報を提供し、健康管理アプリの開発や晩期障害のリスクを抑えたより良い治療法の提案を行い、小児がん経験者の生涯にわたる健康と生活の質の向上を目指します。

### 【成果と展望】

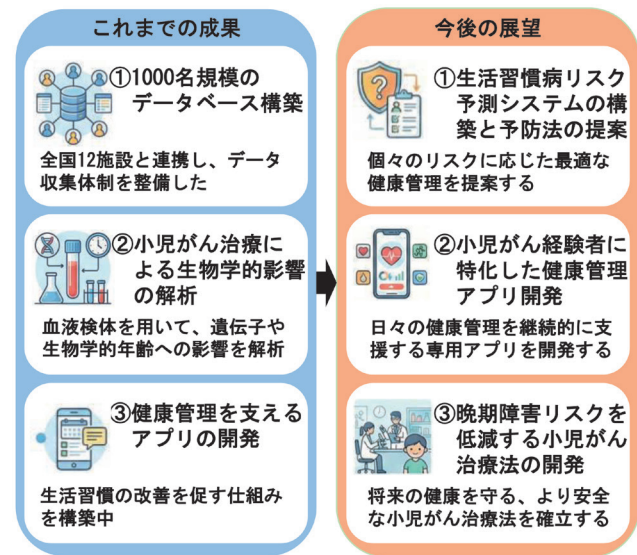
今年度は、全国の小児がん治療施設と連携し、約 1000 名規模の小児がん経験者（CCS）のデータベース構築と詳細な病態解析を推進しました。実態調査では、北関東 6 施設で 2025 年 7 月からデータ収集および生活習慣アンケートを開始し、約 100 名の CCS の調査を実施しました。2025 年 12 月からは新たに 6 施設が加わり計 12 施設となり、症例集積が加速する見込みです。これにより、治療内容や健康状態に加え、生活習慣や晩期障害に対する理解度など、詳細な情報を蓄積できる体制が整いました。

病態解析では、対象の CCS から採取した血液検体を用いて、小児期のがん治療が遺伝子の動きや生物学的年齢に与える影響を解析しています。今年度は 48 検体の解析を完了し、年度内に 72 検体まで拡大予定です。これにより、日本人 CCS における治療後の生物学的変化が明らかになることが期待されます。

また、CCS の受診頻度は 1-2 回 / 年と少なく、健康意識が低下しやすいという課題があります。そのため、アプリ開発では外部企業と提携し、体重や血圧の日常的な記録に加え、定期的なメッセージ送信による生活習慣改善の意識付けを行うシステムの構築を進めました。本研究の結果に基づき、将来的な生活習慣病のリスク予測システムの構

築、リスク毎の予防法の提案、CCS に特化した健康管理アプリの開発、晩期障害のリスクを最小限に抑える小児がん治療法の開発を目指します。

### 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



### 目指している成果

- ・日本人の小児がん経験者における生活習慣病や加齢加速の実態および病態の解明
- ・生活習慣病のリスク予測システムの構築およびリスク毎の予防法の提案
- ・小児がん経験者に特化した健康管理アプリの開発
- ・晩期障害のリスクを最小限に抑える小児がん治療法の開発

### 患者さんに届けたいこと

小児がんを克服した患者さんが、その後の生活習慣病や加齢加速の不安なく安心して過ごせるよう、研究を行っています。小児期のがん治療の影響を明らかにすることによって、個々の状況に合わせた予防法を提案し、生活習慣病や加齢加速のリスクを最小限に抑える小児がん治療法の開発を目指します。

## 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<sup>1</sup>、尾野巨<sup>1</sup>、小濱和貴<sup>1</sup>、森本剛<sup>2</sup>、平岡米治<sup>3</sup>

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際す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心血管イベントを予防するためにアスピリンを継続すべきか、外科手術の際の出血リスクを低減するために一時的に休薬すべきかについて、十分なエビデンスがない。

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 群にランダム化割付し、周術期の心筋梗塞をはじめとした心血管イベントの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。

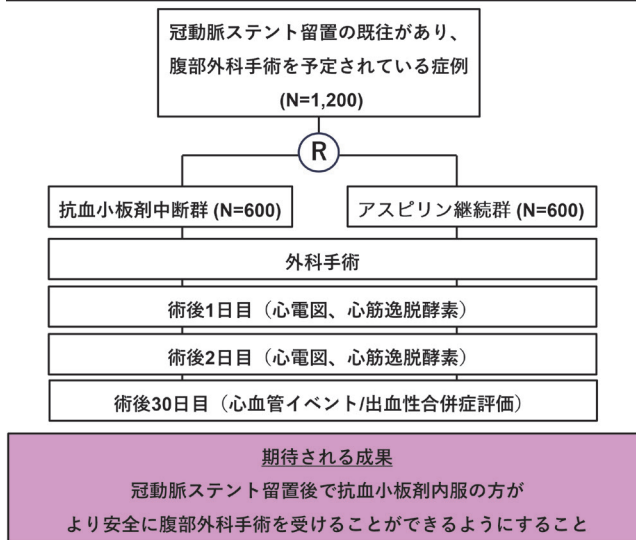
### 【成果と展望】

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と知られており、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 7 年は、循環器内科と腹部外科の共同研究として実際に試験登録を開始しました。現在までに約 100 例の症例が登録されており、更なる症例の集積を目指して、参加各施設での症例登録体制の充実と試験参加施設拡充をしています。令和 8 年以降も更なる症例集積と実際の登録症例に対して、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。

### 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（OPERATION試験）



### 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。



## 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<sup>1</sup>、和田洋一郎<sup>1</sup>、瀧本英樹<sup>1</sup>、野村征太郎<sup>1</sup>、加藤愛巳<sup>1</sup>、大島晋<sup>2</sup>

1 東京大学、2 川崎幸病院

### 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、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。

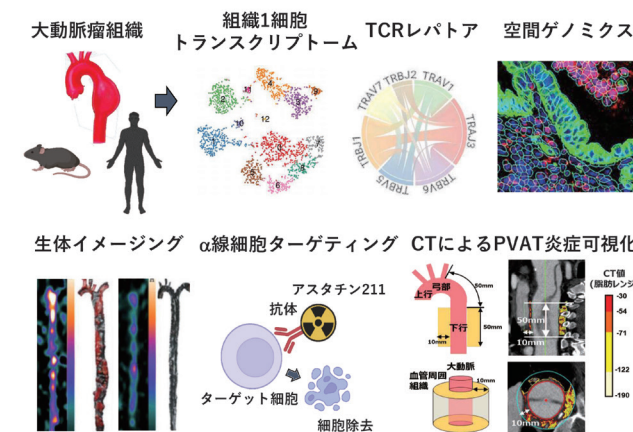
### [成果と展望]

私たちは、マウスの大動脈瘤モデルを用いて、大動脈瘤の PVAT には、特定の種類の 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、その特定の 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や 1 細胞トランスクリプトーム解析を用いて、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 で T リンパ球を中心とした顕著な炎症メカニズムが動いていることを見出した。そこで、ヒト大動脈瘤サンプルを収集し、マウスと同様に様々な詳細な解析を進めている。また、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い、スタチン使用が PVAT 炎症の低下と関連することを見出し報告した。

広域の血管環境を舞台とする免疫細胞挙動の理解により  
大動脈疾患の新たな治療開発基盤の構築を目指す



### 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<sup>1</sup>、大谷健太郎<sup>1</sup>、西田優也<sup>1</sup>、加藤久和<sup>2</sup>

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。

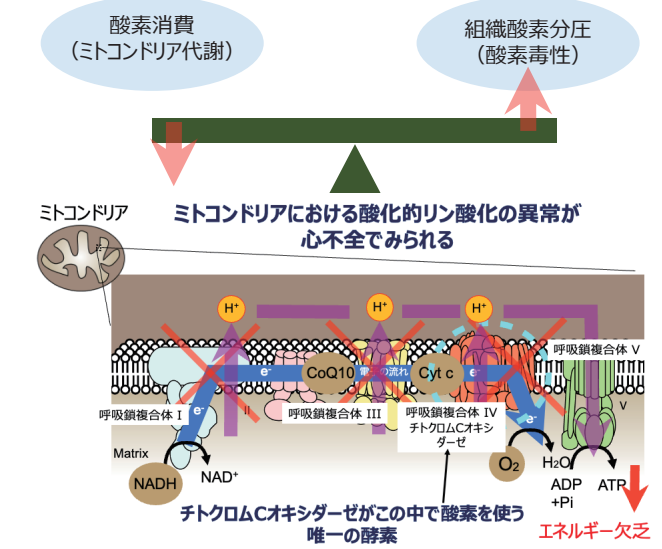
### [成果と展望]

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。

心筋細胞と対照として腫瘍由来細胞を異なる濃度の酸素条件下で培養し、細胞内蛋白質量を包括的に検討したところ、ミトコンドリア呼吸鎖酵素や複数のタンパク質量の変動が、大きく異なることが明らかとなりました。これらのタンパク質変動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に関して、心筋細胞の酸素感受性の特徴を示唆するもので興味深い結果です。次に心不全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に成功しました。本心不全モデルマウスに、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が見られました。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試みています。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、2 種の活性増強効果が認められる改変型タンパク質の同定

に成功しており、次年度以降心不全モデルでの薬効評価を予定しています。

### 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います。

## 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<sup>1</sup>、尾野亘<sup>1</sup>、馬場理<sup>2</sup>、西野共達<sup>1</sup>

1 京都大学、2 京都大学医学部附属病院

### 研究概要

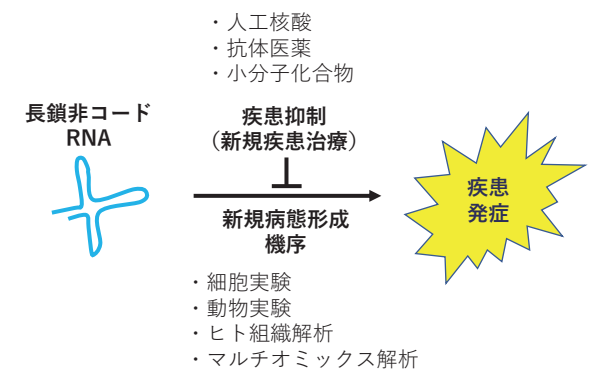
コレステロール代謝は心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患を始めとする生活習慣病関連の様々な疾患形成に関与しております。スタチンや PCSK9 阻害剤などがこれまでに開発されその有効性が示されており、現在の循環器疾患治療には不可欠な薬剤となっております。一方で、ヒトゲノムの遺伝子情報のうち蛋白に翻訳される遺伝子領域はわずか 2 %程度と少なく、残りの領域から蛋白に翻訳されない非コード RNA が非常に多く転写されて発現しております。しかしながら、その働きはほとんど明らかとなっておりません。本研究ではコレステロール代謝に関わる長鎖非コード RNA の働きを明らかとし、その制御を行うことによる新たな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 欠失マウスはさまざまな心血管代謝性疾患の疾患モデルにおいて病態形成に大きな違いがあることが明らかになりました。従って、この長鎖非コード RNA は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。その機序を明らかにするために、この長鎖非コード RNA の結合蛋白を網羅的に同定することに成功し、細胞実験での解析から、その機序の一端について明らかにすることができました。また、ヒト疾患サンプル解析から、この長鎖非コード RNA は心血管代謝性疾患と強い関連があ

ることも明らかとなりました。引き続き研究をつみ重ねていき、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げ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説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<sup>1</sup>、鶴田ひかる<sup>2</sup>、山崎真敬<sup>3</sup>、山ノ井一裕<sup>4</sup>

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、4 慶應義塾大学病理学教室

### 研究概要

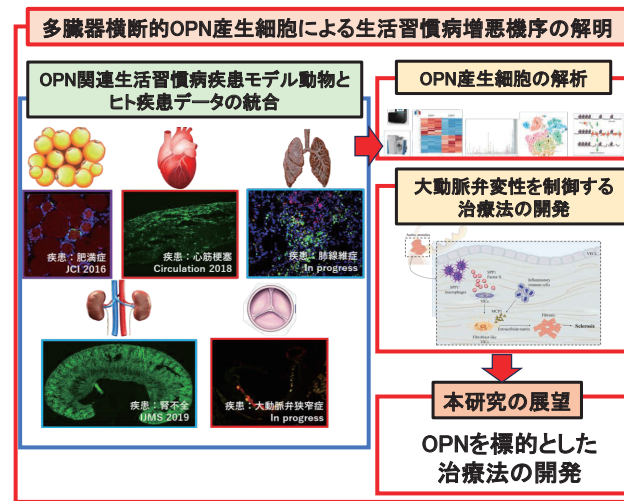
研究代表者は、炎症性タンパク質オステオポンチンが循環器病をはじめとした生活習慣病の疾患臓器特異的な細胞に発現し、線維化や炎症を惹起する病態増悪因子になることを解明してきました。オステオポンチンは生活習慣病と密接に関連する大動脈弁狭窄症 (AS) や肺線維症においても鍵分子であることが報告されています。本研究では、これらの生活習慣病関連疾患の多臓器横断的且つ疾患のステージに応じたオステオポンチン産生細胞の時空間的遺伝子発現解析を行います。また、生活習慣病患者の組織単細胞遺伝子発現解析の細胞間相互作用解析を行い、OPN 産生細胞による生活習慣病の増悪機序と新しい治療標的の探索を解明することを目的に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

### [成果と展望]

研究代表者は、ヒト肺線維症患者の肺の scRNA-seq データセットの解析及び病理学的評価を実施し、肺間質に浸潤するマクロファージがオステオポンチンの主要な産生源であることが解明した。CellchatDB を用いた細胞間相互作用解析により、オステオポンチンが線維化肺で最も活性化しているシグナルであり、オステオポンチン産生マクロファージが線維芽細胞を直接活性化することで肺線維化を惹起していた。また、肺マクロファージの、RNA-seq, 質量分析, single cell RNA-seq 解析によるマルチオミクス解析により、インターロイキン 7 受容体が肺間質マクロファージのオステオポンチン転写活性を制御することを解明し、マクロファージ特異的 IL7R 欠損マウスの肺線維症モデルでは、肺線維化が抑制された。治療法の少ない肺線維化を抑制する治療標的として、新規に IL7R を標的とした治療法の開発を進めている。

大動脈弁狭窄症では、ヒトの心エコー図検査、病理学的評価を実施し、大動脈弁変性が弁輪部から開始することを解明した。また、RNA-seq, single cell RNA-seq 解析を実施し、マクロファージがオステオポンチンの主要な産生源であり、オステオポンチン産生マクロファージの詳細な解析によりいくつかの鍵分子を同定した。弁変

性の鍵細胞である弁間質細胞をオステオポンチンをはじめとした同定された鍵分子と培養すると、線維化や炎症性の形質を獲得した線維芽細胞様細胞への分化を促進することが解明された。大動脈弁変性は石灰化が主体であるが、石灰化の基盤として線維化を抑制することが重要である。本研究は、今まで注目されていなかった弁変性初期の線維化を標的とした新たな弁変性抑制治療法の開発につながると考えられる。



### 目指している成果

- ・同定された早期大動脈弁変性の鍵分子を標的とした治療法の開発
- ・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説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<sup>1</sup>、山田朋英<sup>2</sup>、斎藤楓<sup>3</sup>

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与する遺伝子群は正に制御する一方で慢性炎症に関与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。また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 や Taiwan Biobank など大規模バイオバンクのデータを用いて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。更に9つの簡便な臨床パラメータからインスリン抵抗性を予測する機械学習モデルを開発し、インスリン抵

抗性と糖尿病や心血管病、がん等様々な疾患の発症リスクの関係について検討した。



### 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」という考え方に基づいているが、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<sup>1</sup>、濱野桃子<sup>2</sup>、小室仁<sup>1,3</sup>、候聡志<sup>1</sup>

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

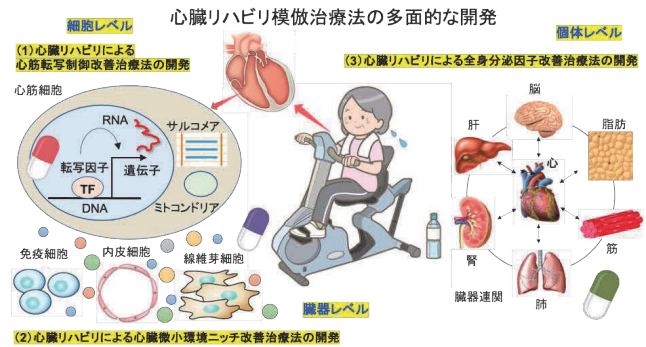
### 研究概要

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】

心臓リハビリテーションは心筋梗塞や心不全患者において心血管死や再入院を有意に抑制し、QOL を改善する治療として確立しているが、その分子機序は十分に解明されていない。本研究では、心筋細胞、心臓微小環境、全身分泌因子という多層的視点から、心臓リハビリにより誘導される分子機構を明らかにし、それらを標的とした新規治療法の開発を目的としている。我々は、マウス心筋梗塞後リハビリモデルのシングルセル解析により、心筋細胞においてメカノセンシング因子が活性化し、ミトコンドリア代謝やエネルギー産生関連遺伝子が亢進することを見出した。さらにエピゲノム解析から、運動により炎症性転写プログラムが抑制されることが明らかとなった。特にこの分子機序を制御する因子を抽出して心筋特異的にノックダウンすると心臓リハビリ効果が消失し、この遺伝子を過剰発現すると運動リハビリをしなくても心臓リハビリを模倣する心保護効果が得られた。さらに空間トランスクリプトーム解析により、梗塞巣の微小環境におけるリンパ管内皮細胞や分泌性因子を同定し、その介入により心筋梗塞後リモデリングを抑制することを示した。さらにヒト iPS 細胞や重症

心不全患者の組織プロテオーム解析から、メカノセンシング因子およびミトコンドリア関連因子が心機能回復と強く関連することを明らかにした。本研究は、心臓リハビリの分子基盤に基づく「心臓リハビリ模倣治療」という新たな治療概念の臨床応用に向けた基盤となると期待される。



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

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

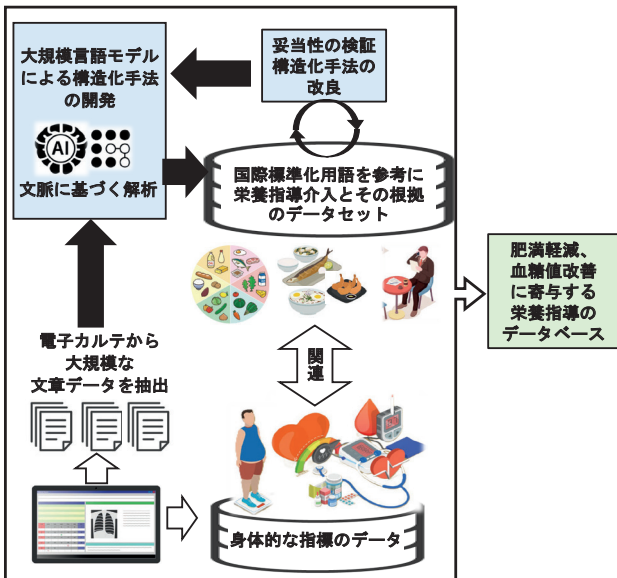
### 研究概要

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】

人工知能の一種である大規模言語モデルを用いた、管理栄養士が糖尿病の栄養食事指導を行ったカルテ記録の文面を患者ごとに抜き出し、自由に記載された文面を、意味のある最小限のまとまりにわけて分類すること（構造化）に成功した。意味のあるまとまりとは、栄養食事指導における介入の内容や、その根拠となった患者の状態に関する表現であり、一定の情報をもつデータとして解析可能なものである。これらの表現を抽出するにあたり、国際的にとりまとめられた標準化用語も活用した。さらに、栄養素、食品群、食べ方に関する言及も自由に記載された文面から分離・分類が可能であった。構造化の手法は、将来的に多くの医療機関で応用可能な汎用性の高い方法を意識している。そして、これらの構造化された各情報が、個々の患者の体の状態やその変化と関連することを確認した。管理栄養士が日々作成する膨大な量の栄養指導記録には、患者の微細な食行動の変化、嗜好、社会的背景、具体的な介入内容という極めて価値の高い情報が含まれている。ただ、「非構造化」状態であるがために、大規模なデータ解析やリアルワールドエビデンスの創出に活用し難かったこれらの情報を、診療業務への負担なく、整理された形で入手することを可能にする。このような構造化を、標準化用語以外の、

より広範で多様な内容まで拡大して実施中である。今後は、管理栄養士の臨床的経験に照らした妥当性の検証や、患者の身体的・心理的な経過との関連の検証を通して、より意義の高い構造化手法に発展させる。



### 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

栄養食事療法が、個々の患者の病態や取り巻く状況に応じて適切に個別化され、「ただ我慢を強いられる」というネガティブなイメージを払拭し、効果的かつ精度高く実行できるよう、基盤となるエビデンスの確立に貢献します。

## 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<sup>1</sup>、池田真也<sup>2</sup>、梶谷泰彦<sup>1</sup>、枝廣龍哉<sup>3</sup>

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】

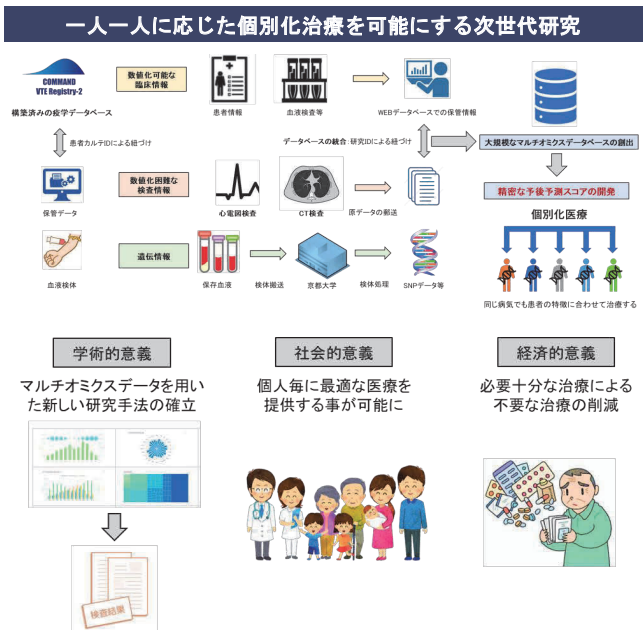
昨年度から開始となった本研究ですが、初年度に研究開始の準備が整い、今年度の2年目は、予定通り患者データが順調に収集されています。本研究は、大規模な多施設共同の研究として日本全国の約30施設程度の医療機関が参画しておりますが、各参加施設からも、患者さんから新たな血液検体が取得され、また心電図およびCT検査などの画像検査が多数収集されています。収集された血液検体からは順次DNAが抽出され、抽出されたDNAよりSNPといわれる個々人の遺伝情報が順調に収集されております。今後も引き続き、これらのデータ収集が継続され、来年度の3年目にはデータ収集を完了し、解析を行う方針となっております。本研究は、総数1000例程度の血液検体収集を含むこれまでにない非常に大規模な疾患を有する患者データベース構築を目指しており、その完遂は決して容易ではないですが、研究開発代表者・分担者に加えて、研究協力者および各参加施設の関係者による献身的な尽力により予定目標症例数に近づきつつあります。なお、解析には、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目途となっております。研究の結果により、今までには困

### 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。





## 心房細動を合併する急性冠症候群患者の経皮的冠動脈形成術施行後の至適抗血栓療法：多施設前向き無作為化比較試験（OPTIMA-AF ACS trial）

外海 洋平

大阪大学大学院医学系研究科

外海洋平<sup>1</sup>、坂田泰史<sup>1</sup>、上妻謙<sup>2</sup>

1 大阪大学、2 帝京大学

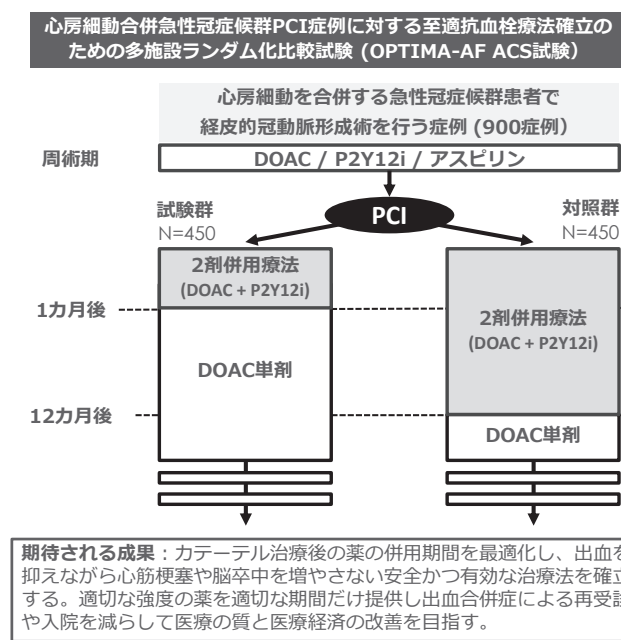
### 研究概要

心房細動を合併する急性冠症候群患者が冠動脈カテーテル治療（PCI）を受けた後は、脳梗塞やステント血栓を防ぐため抗凝固薬と抗血小板薬の併用が必要だが、出血リスクの増加が大きな課題である。特に日本人では抗血栓療法による出血が問題となり、海外の標準治療をそのまま適用しにくい。心房細動合併急性冠症候群のPCI後患者を対象に、抗凝固薬（DOAC）と抗血小板薬（P2Y12阻害薬）の併用を1か月で終了する戦略と、12か月継続する戦略を比較するOPTIMA-AF ACS試験（900症例）を計画した。主要評価項目は重大な出血または臨床的に問題となる出血で、死亡や血栓塞栓症も同時に評価する。研究期間内にプロトコルと運用体制、電子データ収集基盤を整備し、日本人に適した治療指針確立を目指す。

### 【成果と展望】

本課題は、心房細動を合併する急性冠症候群患者がPCI後に受ける抗血栓療法について、出血を抑えつつ血栓イベントを増やさない治療期間を確立するための多施設無作為化比較試験（OPTIMA-AF ACS）実施前準備である。令和7年度は、提案書で掲げた「試験プロトコル作成および研究基盤整備」を中心に、試験を開始できる状態への到達を重視して進めた。国内約80施設で900例を無作為に割り付け、1か月の併用（直接経口抗凝固薬＋抗血小板薬）後に抗凝固薬単独へ移行する群と、12か月併用群を比較するプロトコルを策定した。主要評価項目はPCI後12か月間の出血イベント（重大な出血または重大ではないが臨床的に問題となる出血）とした。また、重要な副次評価として全死亡および血栓塞栓症の複合エンドポイントを設定した。虚血イベントとのトレードオフを踏まえ、虚血イベント悪化の可能性も補助的に把握できるよう解析計画を整えた。加えて、死亡を競合リスクとして考慮した解析方針や症例数根拠を整理した。登録期間（2026年7月～）と研究期間を明確化し、研究計画書、同意説明文書、データ管理計画等の倫理審査書類の準備を整えた。品質管理として電子データ収集に基づく中央モニタリング、必要時の施設訪問、監査を含む品質保証の枠組みも整備した。今後は

CRB 審査を経て、参加施設の最終調整を行い、速やかに試験を開始できる状態を完成させる。



### 目指している成果

心房細動合併急性冠症候群患者のPCI後抗血栓療法について、抗凝固薬と抗血小板薬の併用期間短縮が出血を減らしつつ虚血イベントを増やさないかを検証する。日本人の臨床現場で実装可能な最適併用期間を提示し、将来のガイドライン改訂に直結するエビデンスを創出する。

### 患者さんに届けたいこと

カテーテル治療後の抗血栓薬の併用期間を最適化し、出血を抑えながら心筋梗塞や脳卒中を増やさない治療を確立します。患者さんが安心して治療を受けられる根拠を示し、出血合併症による再受診や入院を減らして医療の質と医療経済を改善します。

## 急性特発性心膜炎の再発予防を目的としたNSAIDs＋コルヒチン併用療法の有効性を検証する多施設前向き無作為化比較試験のプロトコール作成研究

中尾 一泰

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

中尾一泰<sup>1</sup>、石津智子<sup>2</sup>、佐藤希美<sup>2</sup>、野口暉夫<sup>1</sup>、藤野雅史<sup>1</sup>、相川裕彦<sup>1</sup>、西村邦宏<sup>1</sup>、尾形宗士郎<sup>1</sup>、南学<sup>1</sup>、森田佳明<sup>1</sup>、伊藤智範<sup>3</sup>

1 国立研究開発法人国立循環器病研究センター、2 国立大学法人筑波大学、3 学校法人岩手医科大学

### 研究概要

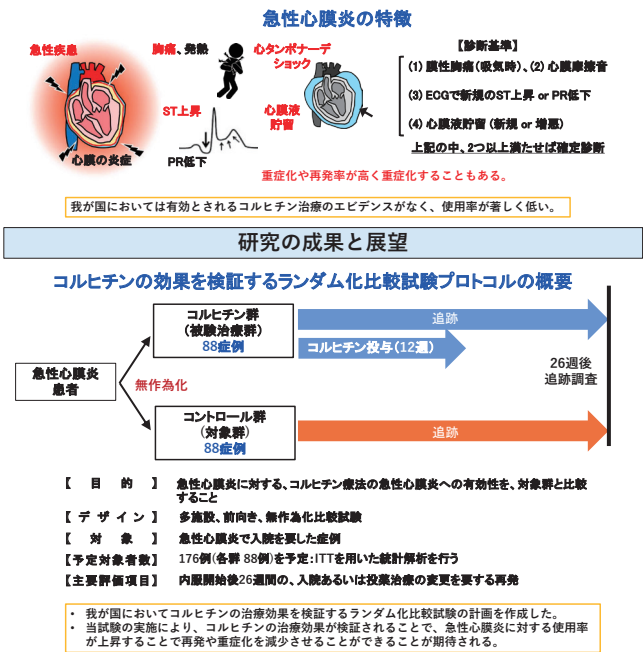
急性特発性心膜炎は心膜の炎症によって胸痛を発症する急性疾患です。本疾患は、心タンポナーデや心筋炎を併発し重篤化することがあり、再発率も30%以上と高いため急性期からの十分な薬物治療が必要です。しかし、本邦には欧州では推奨されているコルヒチンの日本人における再発予防効果のエビデンスも存在せず、保険適応もありません。全国的調査で心膜炎治療におけるコルヒチンの使用率が著しく低いことも明らかになり、治療が不十分になっている可能性があります（CircJ. 2025）。本研究は、このような状況を改善するため、本邦における急性特発性心膜炎の治療におけるコルヒチン療法の意義を確立し、治療を促進するためのエビデンスを創出するための研究計画を構築することにあります。

### 【成果と展望】

臨床医や生物統計家を含めた多施設チームで研究を進めました。これまで我が国、あるいはアジアにおいて、心膜炎に対するコルヒチンの臨床研究は実施されておらず、我が国における急性心膜炎の症例数や再発率などを踏まえて、急性心膜炎に対するコルヒチン治療の効果を検証する研究計画を立案しました。試験に必要な登録数として、主要評価項目のイベント発生割合を、対照群で40%、コルヒチン使用群で17%と仮定し、両側有意水準0.05、検出力90%で算出しました。脱落率10%も考慮し、各群88例、合計176例を登録する計画としました。

当研究計画による臨床試験を実施することにより、アジア圏で初めての急性心膜炎に対する効果を検証することができます。この成果は我が国の心膜炎のガイドライン作成を促進するのみならず国際的なガイドラインにも参照される試験になると考えられます。当試験によって、コルヒチンの有効性が明らかになれば、我が国において、これまで不十分であった急性心膜炎に対するコルヒチンの使用率が改善することが期待できます。使用率の改善は、急性心膜炎の再発や重症化の予防に寄与し、患者様の予後の改善に寄与することが期待できます。また、急性心膜炎の再発に

伴い生じていた入院費用などの医療費についても削減につながる可能性があると考えています。



### 目指している成果

本邦における急性特発性心膜炎の治療におけるコルヒチン療法の意義を確立するため、臨床医、生物統計家や多施設間協議を踏まえて、実施可能で質の高いエビデンスを確立可能な研究計画を立案しました。今後、臨床研究の実施につなげていきます。

### 患者さんに届けたいこと

当研究の成果を踏まえた臨床研究実施により、急性心膜炎におけるコルヒチンの治療的意義を確立することによって、適正な使用が促進され、急性心膜炎の重症化や再発の予防に寄与することが期待されます。また、重症化や再発によって増える医療費の抑制に寄与できる可能性があります。



## 高齢者糖尿病における効果的な栄養療法によるサルコペニア予防戦略の質向上に資するエビデンス創出研究

浅原 哲子

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

浅原哲子<sup>1</sup>、荒井秀典<sup>1</sup>、神谷英紀<sup>2</sup>、前田圭介<sup>2</sup>、福井道明<sup>3</sup>、濱口真英<sup>3</sup>、長谷川浩二<sup>4</sup>、矢部大介<sup>5</sup>

1 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター、2 学校法人愛知医科大学、3 京都府公立大学法人京都府立医科大学、  
4 独立行政法人国立病院機構京都医療センター、5 国立大学法人京都大学

### 研究概要

超高齢社会の日本では高齢者糖尿病が増加し、特にサルコペニア進展は ADL 低下・要介護・死亡率上昇に直結する喫緊の課題である。欧州では蛋白質摂取（1.0 ～ 1.2g/kg 体重 / 日）が推奨される一方、高齢者糖尿病での至適熱量・三大栄養素（PFC）バランスや必須アミノ酸代謝の位置づけは未確立である。そこで本研究では、①栄養状態とサルコペニアの関連を観察研究で把握し、②ロイシン代謝物・β-Hydroxy-β-MethylButyrate（HMB）のサルコペニア進展予防効果を多施設ランダム化比較試験で検証する。FFQ/食事記録調査にメタボローム解析を組み合わせ、客観的栄養評価法と新規進展因子同定を目指す。また、本成果に基づく教育用レシピ資材を開発し、栄養指導の均てん化と健康寿命延伸に貢献する。

### [成果と展望]

令和7年度（初年度）は、観察研究による実態把握、HMB 介入のランダム化比較試験の準備、教育用レシピ資材の開発の3つの課題を全て始動させ、研究の全体の基盤整備を行った。倫理承認・試験食品開発・多施設共同体制・アウトカム評価方法の確立、観察研究の開始等の要件を予定通り完了し、次年度以降の本格的なデータ創出と社会実装へ確実につながる進捗を得た。

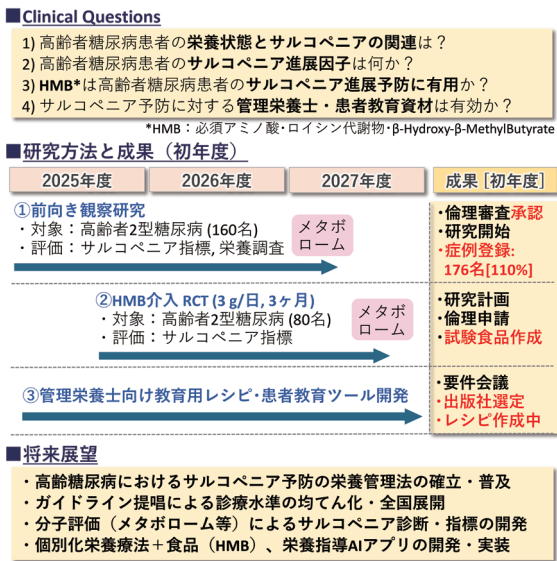
観察研究は倫理審査承認を取得し症例登録を開始、当初の計画大きく上回る速度で、目標登録症例数の160例を達成した（現在の登録症例数：176例）。データ収集手順と品質管理体制も整備し、登録時栄養評価（熱量・PFC・蛋白）とサルコペニア指標の分布・欠測状況を確認しつつ解析準備を進め、年度末にはベースライン解析の速報作成を予定している。

RCT はプロトコル骨子と試験食品（HMB）の製造計画を概ね完成させ、本年度末（3月）に倫理審査を開始予定である。多施設運用に向け、主要評価項目、割付・盲検手順、安全性評価、腎機能等の除外基準、データ管理・モニタリング計画を具体化した。

レシピ資材はコンセプトと構成、出版社候補の選定を終え、管理栄養士による掲載候補レシピ案の作成・選抜を進めている。

今後は、観察研究で至適栄養状態と関連因子を明確化し、

血清メタボローム解析も組み合わせて仮説を精緻化、得られた知見を RCT の層別化やサブ解析設計にも反映する。RCT は倫理承認後速やかに施設立上げ・登録開始し、実施可能性と遵守率を確認しながら有効性検証へ移行する。さらに、レシピ資材は外来での試用とフィードバックを経て改訂し、患者・家族が継続できる栄養指導の標準ツールとして普及させる。



### 目指している成果

- ・高齢者糖尿病の「至適熱量×PFC バランス」の実装可能な指標の確立
- ・HMB のサルコペニア進展抑制効果をランダム化比較試験でエビデンス化
- ・メタボローム解析で栄養状態を“見える化”し新規進展因子を同定
- ・現場で使える教育用レシピ資材を開発し栄養指導を標準化

### 患者さんに届けたいこと

高齢者糖尿病の方が糖尿病治療に加え、筋力・筋量を保ち、転倒や要介護を防いで自立した健康な生活を続けられるよう、食事の目安（熱量・PFC）と HMB の有効性を示します。さらに、わかりやすいレシピ教材を開発し広く公開することで、日々の食事療法・栄養管理の実践を支えます。

## マルチオミクスコホートデータベースを活用した心不全重症化に関連する遺伝的リスク因子の解明

永井 利幸

北海道大学

永井利幸<sup>1</sup>、清水厚志<sup>2</sup>、安斉俊久<sup>1</sup>、小柴生造<sup>3</sup>、櫻井美佳<sup>3</sup>、須藤洋一<sup>2</sup>、大桃秀樹<sup>2</sup>、横田勲<sup>1</sup>、天満太郎<sup>1</sup>、中尾元基<sup>1</sup>、三輪芳久<sup>4</sup>

1 北海道大学、2 岩手医科大学、3 東北大学、4 フクダ電子株式会社

### 研究概要

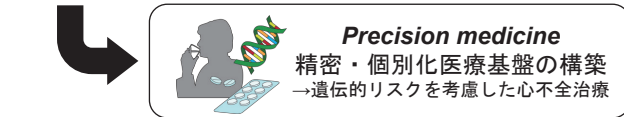
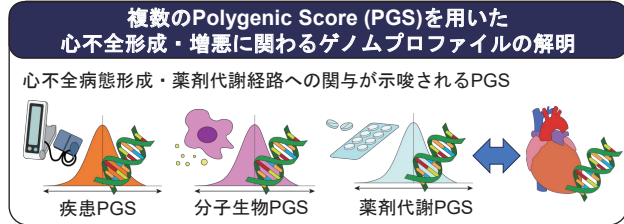
心不全の治療では、標準的な薬物療法が広く行われていますが、適切な治療を受けていても重症化する患者さんが一定数存在します。その背景には、生活習慣や合併症に加えて、生まれつきの体質、特に遺伝的な要因が関わっている可能性があります。本研究では、一般住民および心不全患者さんの大規模な遺伝情報と診療データを活用し、心不全が重症化しやすい体質を明らかにします。さらに、その体質を持つ患者さんの臨床的特徴や経過、治療への反応を詳しく調べ、患者さん一人一人に合った心不全診療の実現に役立つ科学的根拠を示すことを目指します。

### [成果と展望]

本研究では、心不全が重症化しやすい体質を明らかにすることを目的として、一般住民および慢性心不全患者さんの大規模なゲノム情報と診療データを用いた解析を進めてきました。心不全の発症や進行には、基礎疾患や生活環境に加え、遺伝的背景や薬物代謝の個人差が関与すると考えられています。そこで、心不全の病態形成や心不全治療薬の代謝経路に関係するポリジェニックスコアを公開データから抽出し、本研究で用いる解析形式に整備しました。あわせて、一般住民ゲノムデータに対する品質管理を行い、これらの指標の適用を開始しました。さらに、心不全との関連が強いと考えられる一部のポリジェニックスコアについては、遺伝情報の取得が完了している慢性心不全患者さん約1800例に先行して適用し、心不全増悪や予後との関連を検討しました。その結果、臨床的意義が示唆される指標が見いだされ、国内外の学会で発表しました。また、慢性心不全患者さんの症例登録を継続的に進め、目標症例数を達成するとともに、ゲノム解析を段階的に開始しました。加えて、ホルター心電図データを用いた自律神経機能解析を行い、遺伝的リスクと臨床指標との関連を評価しました。今後は、ゲノム情報と臨床データを統合的に解析す

ることで、心不全重症化の予測や治療反応の個人差の理解を深め、精密医療の実現につながるエビデンスの創出を目指します。

### 心不全重症化に関与する遺伝的リスク因子の解明



### 目指している成果

- ・心不全重症化に関わる遺伝的リスクの解明と、臨床現場で活用可能な重症化予測手法の基盤構築
- ・遺伝的背景と治療反応および予後との関連解析による、心不全診療の個別化と質向上に資する科学的根拠の創出

### 患者さんに届けたいこと

この研究により、心不全が悪くなりやすい体質が少しずつ分かるようになります。将来、患者さん一人一人に合った治療を早い段階で選べるようになり、入院や病状の悪化を減らすことが期待されます。安心して治療が続けられる医療につながることを目指しています。



## 摂食応答性腸管分泌因子 Enterokine を介する糖尿病とその合併症の新規治療法の開発

植木 浩二郎

国立健康危機管理研究機構

植木浩二郎<sup>1</sup>、添田光太郎<sup>2</sup>、小林直樹<sup>2</sup>、霍田裕明<sup>2</sup>、栗澤元晴<sup>2</sup>

1 国立健康危機管理研究機構糖尿病研究センター、2 国立健康危機管理研究機構分子糖尿病医学研究部

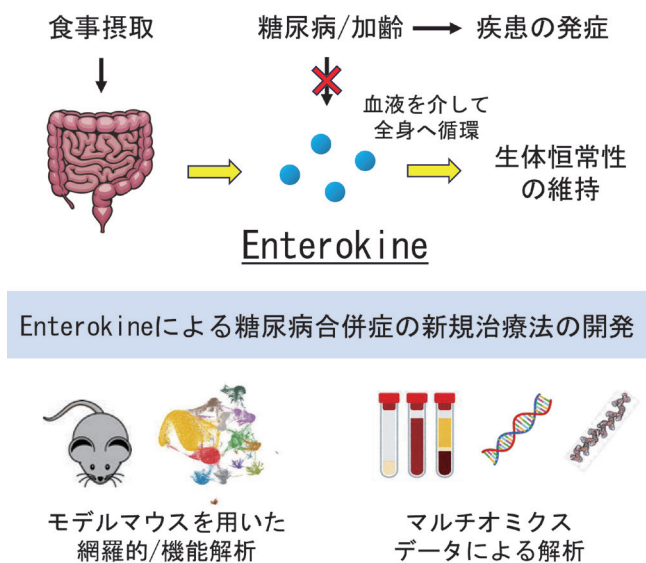
### 研究概要

糖尿病治療の進歩により糖尿病合併症については確実に減少傾向にあるが、血糖に依存しない合併症の残余リスクが依然として存在する。このような残余リスクについて我々は腸管の摂食応答の破綻に着目した。摂食時には腸管より分泌される分泌因子 (Enterokine) が他臓器と連携し生体恒常性を維持しており、糖尿病や加齢ではこれらの破綻が種々の疾患に関連していると考えられる。そこで本研究では、腸管における摂食応答機構の全容並びに、糖尿病による摂食応答の破綻と合併症の関連を、モデルマウスおよび糖尿病患者の入院介入による代謝改善前後のマルチオミクスデータベース (MISSION-DM-ENDO) を駆使して解明する事で糖尿病合併症の新たな治療標的を同定する。

### [成果と展望]

我々はマウスを用いて、食事摂取時の腸管の遺伝子応答について、食事摂取からの数時間のタイムコースにおけるシングルセル RNA 解析を行い、網羅的に解析した。そこでは食事摂取後の腸管においてストレス応答蛋白やサイトカインなど広範囲な遺伝子変化が短時間で一過性に発現する事が明らかになった。さらに食事摂取後の循環血液中の蛋白濃度変化について、プロテオーム解析により約 7000 種類の蛋白を網羅的に解析する事で、血液中に分泌される Enterokine の候補を同定する事に成功した。またこれらの Enterokine の分泌の一部は糖尿病モデルマウスでは減弱していることを明らかにした。今後はこれらの Enterokine の候補蛋白が肥満や加齢または種々の糖尿病モデルで障害されるかについて明らかにすると共に、食事内容の違いが及ぼす腸管の摂食応答の変化について解明する。さらに実際に糖尿病患者において、糖尿病合併症に関与している Enterokine の有無について当院のマルチオミクスデータベース (MISSION-DM-ENDO) を用いて同定すると共にこれらの蛋白が糖尿病合併症に及ぼす役割とそのメカニズムを組み換え蛋白および遺伝子組み換えマウスを用いて解明する。また糖尿病合併症からの保護に関与

する Enterokine について腸管からの分泌を促進する機構を、IPS 細胞等を用いて検証する事で、腸管の摂食応答に着目した糖尿病合併症の新たな治療法を同定する。



### 目指している成果

- ・モデルマウスの解析を通じた腸管の摂食応答の全容の解明
- ・糖尿病、肥満や加齢、食事内容の違いが及ぼす摂食応答への影響の検証
- ・腸管の摂食応答の破綻が及ぼす種々の疾患の発症との関連の解明
- ・糖尿病合併症の治療に関与する Enterokine の同定と創薬

### 患者さんに届けたいこと

糖尿病性腎症をはじめとした糖尿病の合併症は依然として根本的な解決には至っておらず、これらの新たな治療法の開発が不可欠です。我々は未だ明らかとなっていない腸管の食事応答について研究を行い、腸管由来の分泌蛋白を介した糖尿病合併症の新たな予防療法の開発を目指します。

## 心不全におけるミトコンドリア OXPHOS 複合体群の機能破綻機序の解明と新規治療法の開発

加藤 久和

国立大学法人大阪大学

加藤久和<sup>1</sup>、木岡秀隆<sup>1</sup>、富海英<sup>2</sup>

1 国立大学法人大阪大学、2 学校法人兵庫医科大学

### 研究概要

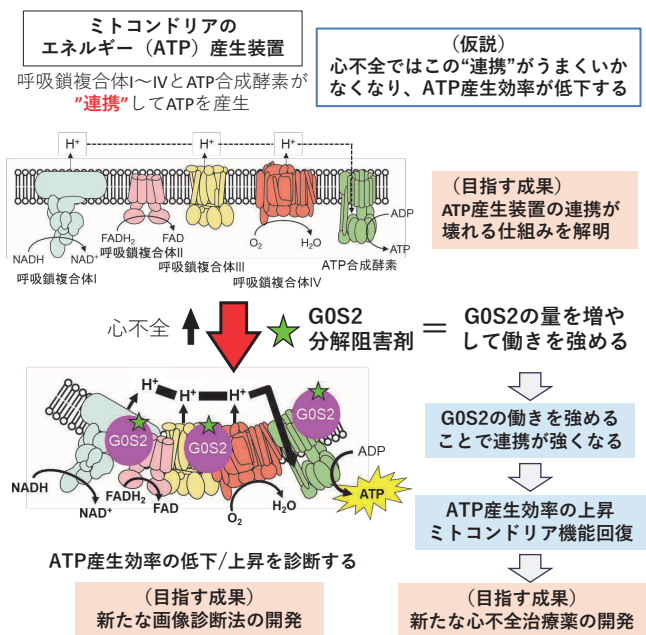
超高齢化社会に伴って心不全患者が急増し、生活の質の低下や医療費の増大が大きな課題となっている。心臓は多量のエネルギー (ATP) を必要とするが、心不全ではエネルギーを生み出すミトコンドリアの働きが低下し、供給不足に陥ることが分かってきた。私たちは、ATP 産生を高めるタンパク質 GOS2 の分解を防ぐ化合物 (分解阻害剤) を見だし、心機能を改善できる可能性を示してきた。本研究では、この分解阻害剤がミトコンドリアのエネルギー産生装置の構造や働きに及ぼすメカニズムを詳しく解析する。さらに、患者に負担をかけずに心臓のエネルギー不足を評価する診断法を確立し、動物モデルで有効性を検証することで、これまでにない新しい心不全治療薬の開発を目指す。

### [成果と展望]

本年度は、GOS2 分解阻害剤が心不全状態において、心筋細胞のエネルギー産生機構に及ぼす影響について検討した。心臓は常に大量のエネルギーを必要とする臓器であり、その供給を担うミトコンドリア機能の低下は、心不全の発症や進行と密接に関連している。本研究では、ミトコンドリア内で ATP を産生する ATP 合成酵素複合体の構造変化に着目した。心筋細胞からミトコンドリアを単離し、タンパク質複合体の構造を保持したまま解析できる手法 (Native PAGE 法) を用いた結果、本薬剤処理により ATP 合成酵素複合体の単量体が減少し、多量体 (複数分子の集合体) が増加することを明らかにした。次年度は、この構造変化を心不全モデルマウスの心臓組織を用いて検討するとともに、他の呼吸鎖複合体分子との相互作用を詳細に検討する予定である。

さらに、本化合物を経口投与可能な医薬品として開発することを目指し、化学構造の最適化を進めた。その結果、初期候補化合物と同等の活性を維持しつつ、溶解性および体内吸収性が向上した新規化合物を同定した。この新規化合物の動物モデルにおける薬効を、その画像診断法の開発とともに次年度に検討する。また、抗がん剤ドキソルビシンの副作用による心不全モデルマウスを用いた

評価では、本薬剤投与により体重減少や摂餌量低下といった全身的副作用が軽減されることを確認した。今後は別の心不全モデルを用い、心機能指標も含めた治療効果の検証を進めていく。



### 目指している成果

- ・GOS2 分解阻害剤が効く仕組みの解明をとおりて、心不全におけるエネルギー産生機構を解明する。
- ・マウス心不全モデルを用いた GOS2 分解阻害剤の薬効を検討し、新たな心不全治療薬としての妥当性を証明する。
- ・GOS2 分解阻害剤の効果を検証できる新たな画像診断法を開発する。

### 患者さんに届けたいこと

- ・心臓の状態を正確に把握し、心不全のタイプや進行度に応じた治療ができるようにするための新しい画像検査方法の開発を進めます。
- ・心臓のエネルギー産生を支える、これまでにない新しい心不全治療薬の開発を目指します。
- ・心不全症状の軽減と入院の減少を通じて、患者さんの生活の質を高めることを目標とします。



## 脂肪毒性のメカニズム解明を通じた、肥満関連疾患に対するオートファジー創薬基盤の確立

南 聡

大阪大学

南聡<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 大阪大学

### 研究概要

肥満は糖尿病や腎臓病、心血管疾患など多くの慢性疾患の発症や進行に深く関わりますが、その根本的な仕組みは十分に解明されていません。本研究では、肥満の状態で増加する脂肪成分が、細胞内老廃物を分解するリソソームの働きを損ない、細胞や臓器の機能低下を引き起こす仕組みに着目します。リソソームは細胞の健康を保つ要となる装置であり、その機能低下は老廃物の蓄積や炎症の持続につながる事が知られています。これまでに代表者は、リソソームの障害が腎臓や血管の病変と密接に関連する可能性を見いだしてきました。本研究では、細胞および動物を用いた解析を通じて、その分子機構を体系的に明らかにし、肥満に関連する病気を根本から理解することを目指します。

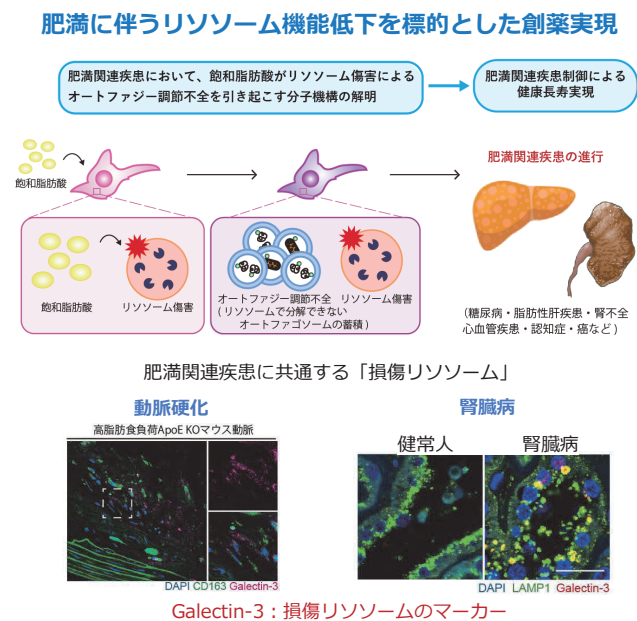
### 【成果と展望】

肥満状態において、細胞内老廃物を分解するリソソームの働きがどのように低下するのか、その原因を明らかにすることを目的に研究を進めました。多数の遺伝子や分子を同時に評価できる解析手法を用いることで、脂肪の影響を強く受け、リソソーム機能の低下に関与する可能性の高い候補分子を網羅的に抽出することを目指し、解析を進めています。これにより、従来の研究では十分に検討されてこなかった分子や経路についても、新たな視点から評価できるようになりました。

今後は、抽出した候補分子について動物モデルを用いた検証を行い、リソソーム機能の低下や老廃物の蓄積が、どのように臓器障害や病気の進行につながるのかを詳しく解析します。あわせて、肥満の状態で細胞内環境がどのように変化し、損傷の修復と組織の再生とのバランスがどの段階で崩れていくのかを多角的に評価することで、疾患に共通する基本的な仕組みを明らかにしていきます。

本研究は、肥満に関連する病気を単なる生活習慣の結果として捉えるのではなく、細胞の仕組みそのものが破綻する過程として理解し直す試みです。将来的には、病気が進行してから対処するのではなく、より早い段階で細胞の異常を立て直す治療戦略につながる事が期待されます。こ

れにより、従来の治療では十分な効果が得られなかった患者さんに対しても、新たな治療の選択肢を提供できる可能性があります。



### 目指している成果

本研究では、肥満によって細胞内老廃物を分解するリソソームの働きが低下する原因を明らかにし、病気の進行を抑えるための新しい治療標的を見いだすことを目指しています。これにより、肥満に関連する病気に対する治療法開発の基盤を構築します。

### 患者さんに届けたいこと

肥満に関連する病気は、長い時間をかけて進行し、生活の質を大きく低下させます。本研究では、細胞内老廃物を分解するリソソームの働きに着目し、病気の原因を細胞の仕組みから見直します。将来、より根本的で安心して使える治療法を患者さんに届けることを目指しています。

## 心臓の DNA 損傷応答を制御する E3 リガーゼの機能解明による心不全治療シーズの同定

伊藤 正道

東京大学

伊藤正道<sup>1</sup>、窪田雅之<sup>1</sup>、加藤愛巳<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京大学

### 研究概要

近年慢性心不全の患者が急増していますが治療法の開発は不十分です。私達はこれまで、心筋細胞における持続的な DNA 損傷応答 (DDR) 亢進が心不全の機序の一つであることを報告してきましたが、DDR の抑制によって心不全の進行を抑える治療法は未だ開発されていません。私達は iPS 心筋細胞を用いた遺伝子スクリーニングの結果、ある E3 リガーゼのノックダウンによって顕著に DDR が亢進することを見出しました。本研究では心不全モデルマウスを用いた E3 リガーゼの機能解析と、ヒト細胞における E3 リガーゼの標的タンパク網羅の解析を通じて心不全における DDR 抑制メカニズムを明らかにし、DDR 制御を介した新規心不全治療法を開発します。

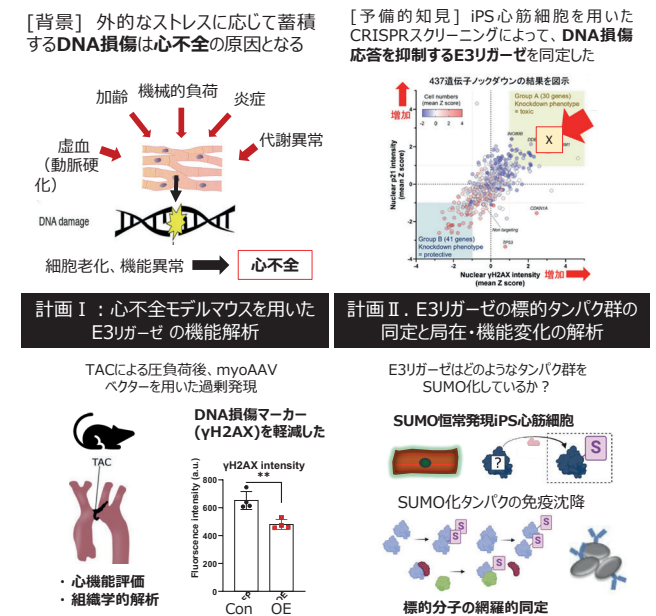
### 【成果と展望】

本年度は心不全モデルマウスを使って着目している E3 リガーゼの機能を解析を行いました。マウスの心臓に標的分子を発現させるウイルスベクターを作成し、問題なく発現誘導できることを確認しました。マウスにこのウイルスを投与した後に、心臓の出口の血管を縛って圧負荷を加えて心不全を引き起こし、経過を観察しました。手術後 4 週間の評価で、心エコー検査により、遺伝子誘導したマウスはコントロールのマウスと比較して心臓の機能の低下が軽度にとどまる傾向が見られました。またこのマウスの心臓では、DNA 損傷のマーカーである  $\gamma$  H2AX の陽性程度が低く抑えられる傾向が見られました。

また注目する E3 リガーゼは様々な分子を SUMO 化する作用 (分子に SUMO1/2 をくっつける) を持ちますが、心筋細胞でどのような分子を SUMO 化しているか明らかにするため、SUMO1/2 を常時発現する iPS 細胞株を作成しました。これを心筋細胞に分化させ、拍動する細胞集団を準備し、プロテオーム解析をする準備を進めています。SUMO がくっついた分子のみを選んで回収する、免疫沈降の実験プロトコルを作りました。

今後の展開としてプロテオミクス技術を用いてによる E3 リガーゼが標的とする基質を同定するとともに、また

E3 リガーゼ – とその標的がどのように協調的に DNA 損傷ストレスを減らすかを明らかにし、臨床実装に向けた知見を積み上げていきます。



### 目指している成果

・心臓において、DNA 損傷応答の亢進を抑制することによって心不全の進行を抑制する治療薬の開発 (化合物、遺伝子発現誘導ベクター)  
・心不全の高リスク群に対する予防的な介入法の開発

### 患者さんに届けたいこと

心不全に対して多くの治療薬が開発されていますが、一部の患者さんは十分に反応せず重篤な経過を辿ります。我々の着目している新規の分子を通じて、治療の選択肢がない患者さんに新しい可能性を提示できればと願っています。



## 胎盤機能を起源とする糖尿病発症の個人差と性差の表出原理

楠山 譲二

東京科学大学

楠山譲二<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京科学大学大学院医歯学総合研究科

### 研究概要

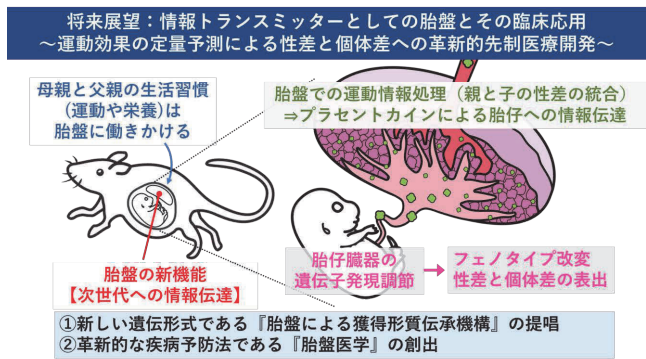
子の将来の糖尿病発症リスクは両親の性差と胎盤の性差の影響を受けることで、個人差が表出されると予想される。本研究では、胎盤制御性情報伝達を担うプラゼントカインの種類と多寡の点から、親の運動が子にもたらす有益性の性差と個体差の全容を解明する。運動は誰もが最も安易且つ安価に実行できる生活的実践であり、次世代の健康増進を目指すための科学技術エビデンスに基づく運動介入プログラムの開発は、社会的に実効可能な政策立案への提案に繋がるとともに、従来の健康観を転換する橋渡しになることが期待できる。また胎盤を両親から子への情報伝達器官と新定義し、母親と父親の運動という親の性差情報と、胎盤自体の雌雄による子への性差情報がどのように統合され、糖尿病リスクの性差と個人差として表出するのかの知見が得られる。

### 【成果と展望】

運動は誰もが最も安易且つ安価に実行できる生活的実践であり、ヒトで計測や介入をしやすく、研究成果を臨床移行しやすい大きな強みを持つ。また運動におけるパラメーター（時間、強度、酸素分圧）は統一評価がしやすく、血清中の因子は定量可能である。これらの親の運動効果をウェアラブルデバイスで実体計測できれば、子の将来の健康影響度を予測法として新しい試みとなる。更に、両親の運動の効果を増強・模倣したり、身体障害や地球外環境活動で十分に運動ができない人を補助したりする効果をもつ創薬開発に繋げることができる。

本研究は、胎盤を両親から子への情報伝達器官であると新定義し、胎盤による両親の内外環境伝達機構と胎児の遺伝子発現修飾機構の解明に挑む。更に、胎盤が子由来臓器であることに着目し、母親と父親の運動という親の性差情報と、胎盤自体の雌雄による子への性差情報がどのように統合され、性差と個人差として表出しているのかを明らかにする。最終的に、胎盤機能を検査・診断・調節し、次世

代の疾病リスクを永続的に低減する新しい予防医療である胎盤医学の創成を目指す。



### 目指している成果

- ・将来の糖尿病発症リスクを低減させる妊娠期運動法の策定
- ・胎盤の性差によって制御される生活習慣病発症メカニズムの解明
- ・母子が健康であるための新しい妊娠期ライフスタイルの提唱

### 患者さんに届けたいこと

妊娠はご家族における最も大きなイベントの1つといっても過言ではありません。母子が健やかな生活ができるとともに、病気の発症リスクを少しでも低減させることができる妊娠期の過ごし方を研究しています。そしてそれが親子に限らず、ご家族全体における新たな健康観として根付くことを目指しています。

## マルチオミクス解析による糖尿病関連腎臓病における糖鎖病態の解明と新規治療標的の探索

三瀬 広記

国立大学法人岡山大学

三瀬広記<sup>1</sup>、大西康博<sup>1</sup>、田中佑<sup>1</sup>、田原稔久<sup>1</sup>、和田淳<sup>1</sup>、中司敦子<sup>1</sup>、田邊克幸<sup>1</sup>、荒木元朗<sup>1</sup>、西村慎吾<sup>1</sup>、鈴木穰<sup>2</sup>、平林淳<sup>3</sup>、工藤崇<sup>4</sup>、館野浩章<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 国立大学法人岡山大学、<sup>2</sup> 国立大学法人東京大学、<sup>3</sup> 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学、<sup>4</sup> 国立大学法人筑波大学、<sup>5</sup> 国立研究開発法人産業技術総合研究所

### 研究概要

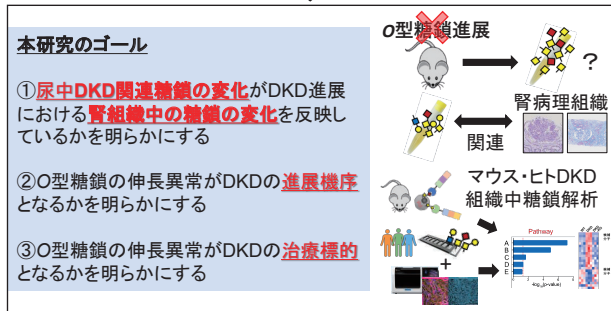
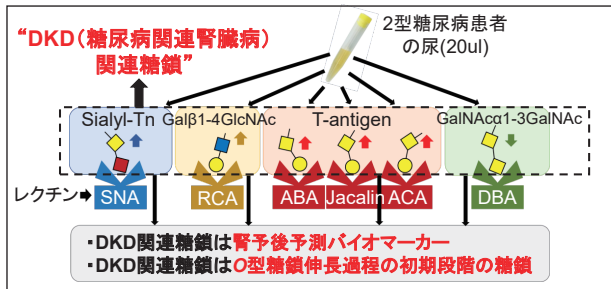
我々は、特定の糖鎖を特異的に認識する蛋白質である“レクチン”が45種類搭載されたアレイを用いて網羅的糖鎖解析を行い、特定のO型糖鎖の尿中排泄量が糖尿病関連腎臓病（DKD）の悪化に強く関連することを見出した。これらのO型糖鎖（DKD関連糖鎖）は、O型糖鎖伸長過程の初期段階の生成物質であることから、O型糖鎖の伸長異常がDKDの新規進展機序であることが示唆された。本研究開発では、尿中DKD関連糖鎖の変化がDKDの腎組織中の糖鎖病態を反映しているかということと、腎組織中の糖鎖変化がDKDのどのような病態に関連しているかを明らかにする。そして、DKD関連糖鎖を治療ターゲットとした動物モデルを用いてDKD進展抑制効果の評価と機序の探索を行う。

### 【成果と展望】

本研究開発は本年度から始まっており、本年度は、マウスモデルを用いて尿中糖鎖変化が腎組織中の糖鎖変化に起因するかを検討し、さらに腎生検で診断されたヒトDKDの尿中糖鎖とDKD腎病理組織学的重症度との関連を検討した。前者の検討においては、強制的に腎組織特異的にO型糖鎖の進展を阻害することで、尿中糖鎖がどのように変化するかを評価している。後者の検討において、血中のDKD関連糖鎖はDKDの腎病理重症度との関連は認められなかったが、尿中の一部のDKD関連糖鎖は特定の腎病理重症度との強い関連が確認された。したがって、尿中のDKD関連糖鎖の変化は全身性の糖鎖変化というより腎局所における糖鎖変化を反映している可能性が示唆された。前者の検証結果と合わせて、この仮説のより深い検証を行っていく予定である。

来年度はゴール②の課題を解決するために、ヒトおよびマウスDKD腎組織を用いたマルチオミクス解析を行い、腎組織中での細胞単位での糖鎖病態がどのようなDKDの病態に寄与しているかを明らかにする。さらに最終年ではゴール③の解決のために、糖鎖を標的とした治療戦略を確立する。これらの研究開発課題を通じて、DKDの糖鎖病

態と治療戦略が明確化し、将来的に糖鎖を標的とした新規治療法を確立すれば、DKDによる末期腎不全への進展が抑制でき、透析導入患者数を減らすことができる。



### 目指している成果

- ・糖鎖という観点からのDKD新規進展機序解明
- ・糖鎖を標的としたDKD新規治療戦略の確立
- ・DKDによる透析導入者数の減少

### 患者さんに届けたいこと

近年、DKDに対する新規糖尿病治療薬が登場しDKDの進行は全体的にやや改善していますが、いまだに多くの患者さんがDKDの進展によって透析導入となっています。本研究を通じて、将来的にDKDによる透析を減らし、患者さんの生活の質の改善につなげたいと思っています。



## リアルワールドデータを用いた GLP-1RA の最適化治療戦略の確立

井上 浩輔

京都大学

井上浩輔<sup>1</sup>、矢部大介<sup>1</sup>、後藤温<sup>2</sup>、篠崎智大<sup>3</sup>

1 京都大学、2 横浜市立大学、3 東京大学

### 研究概要

GLP-1 受容体作動薬（GLP-1RA）は、血糖管理薬として開発されたが、近年では体重減少や心血管イベントの抑制といった多面的な効果が明らかとなり、注目を集めている。本研究では、日本の大規模保険者データに基づき、以下の3つの研究を実施する。まず、GLP-1RA が日本の糖尿病患者においてどの程度心血管イベントを抑制するかを推定する。次に、AI アルゴリズムを応用し、治療効果のばらつきを個人レベルで推定することで、効果の高い集団（高ベネフィット群）を同定する。最後に、GLP-1RA の治療継続が心血管イベント抑制効果にどの程度影響するかを定量的に評価し、アドヒアランス改善に向けた科学的根拠を提示する。これらの検討を通して、糖尿病診療の最適化と医療費の効率的配分、さらには健康格差の是正につながるエビデンス創出を目指す。

### 【成果と展望】

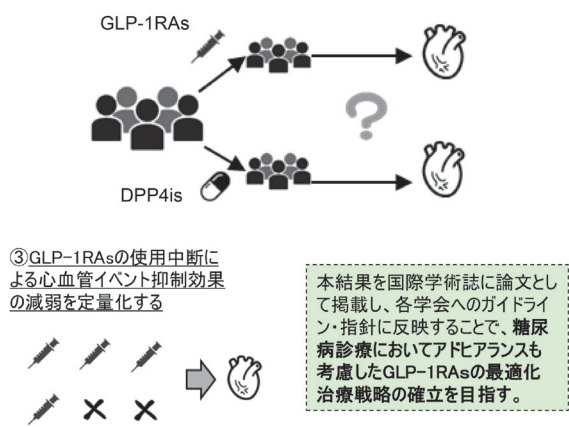
GLP-1RA に関する研究は世界中で広く行われている一方で、ランダム化比較試験は限定された集団における結果であるため外的妥当性に乏しく、観察研究のほとんどは交絡バイアスや不死バイアスの影響を受けている。本研究開発課題では、大規模保険者データに因果推論手法と機械学習を応用することで、これらの課題を解決し、日本の実臨床に即した GLP-1RA の効果・アドヒアランスに関するエビデンスを提供する。さらに本研究の特徴は、集団全体での治療の有効性を示すにとどまらず、「誰に治療を届けるべきか」「なぜ効果に差が出るのか」「使用中断によってどの程度効果が減弱するのか」という一連の臨床上の問いに対し、実データを用いて網羅的かつ体系的に応答する点にある。これにより、ランダム化比較試験では到達できない実臨床における治療効果の真の姿を描き出すとともに、今後のガイドライン作成や臨床意思決定支援にも応用できる成果が期待される。研究結果は論文として世界に発信するほか、各種学会にも提示してガイドラインや指針作成の知見として役立たせることで、国民に成果を還元する予定である。また長期的な目標としては、本研究で実装するフレームワークは GLP-1RA のみならず、他の薬剤にも応

用可能であるため、従来のリスクが高い集団を治療する高リスクアプローチに加え、効果の高い集団を治療する高ベネフィットアプローチの実装に向けた波及効果が期待でき、個別化医療のあらたな地平を切り拓くことを目指す。

### 概念図と研究成果の将来展開

①全国規模保険者データベースを用いて、実臨床におけるGLP-1RAの心血管イベント抑制効果を推定する

②AIを用いて、GLP-1RAの心血管イベント抑制効果が高い集団を同定する



### 目指している成果

- ・日本の実臨床データに基づく GLP-1 受容体作動薬の有効性の定量的評価
- ・治療効果が高い患者集団を特定する高ベネフィットアプローチの実装
- ・臨床現場で活用可能な個別化治療・意思決定支援基盤の構築
- ・学会・ガイドラインへの反映を通じた成果の社会実装と国民への還元

### 患者さんに届けたいこと

本研究は、日本の実際の医療データを用いて、GLP-1 受容体作動薬が「どの患者さんに、どれほど効果があり、続けやすいのか」を明らかにします。治療の効果を最大化し、副作用や負担を減らす最適な治療選択につなげ、将来の診療やガイドラインに役立てることを目指します。

## 循環器病の予防と医療費適正化を目指した市町村の健康寿命と疾病有病率および医療費のリアルタイム評価法の開発と実証研究

西 真宏

京都府公立大学法人京都府立医科大学

西真宏<sup>1</sup>、的場聖明<sup>1</sup>、石田真美<sup>1</sup>、長光玲央<sup>1,2</sup>、堀口剛<sup>1</sup>、森田理美<sup>1,2</sup>、彌重匡輝<sup>1,3</sup>

1 京都府立医科大学、2 京都府、3 綾部市立病院

### 研究概要

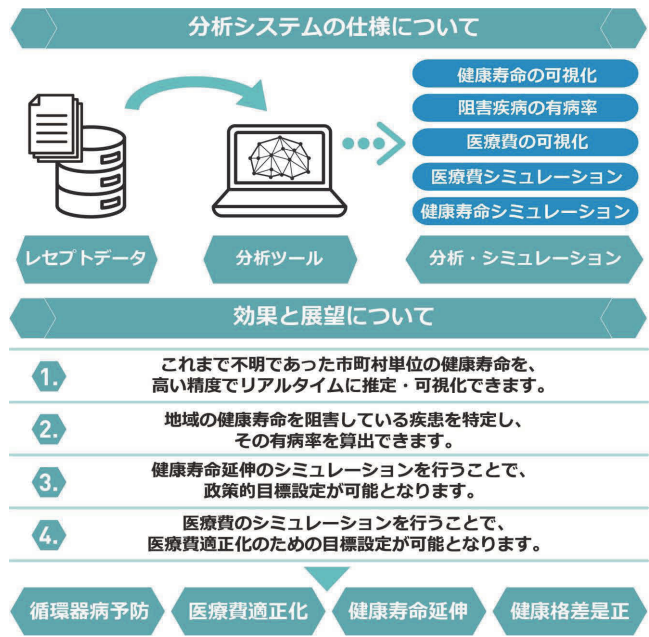
循環器病は健康寿命の障害疾病であると同時に主要な死因でもあり、その医療費は最多を占めます。健康寿命は国民生活基礎調査を元に日常生活における活動制限の有無を評価することで全国や都道府県単位で公表されています。しかし、調査間隔が長く、対象となる人口規模も限定的であることから、市町村単位での地域の健康課題を迅速かつ的確に把握することが困難です。また、地域間の健康格差を縮小するためには、複雑かつ地域特有の要因に対応した、効果的でタイムリーな施策が不可欠です。本研究では、循環器病の予防と医療費適正化を目指して、市町村の健康寿命、循環器病等の疾病有病率、医療費をリアルタイムに評価・シミュレーションする方法の開発と実証を行います。

### 【成果と展望】

健康寿命を障害する循環器疾患を含む要因をこれまでに明らかにし、活動制限の有無を予測する機械学習モデルを開発してきました（JMIR Public Health and Surveillance 2023、特許：特願 2022-194839）。新たに、医療レセプトデータを用いて健康寿命とその障害疾病の有病率を推計する技術を開発し、京都府全域のレセプトデータで健康寿命およびその障害疾病の有病率に地域差があることを明らかにしています（日本公衆衛生学会総会 2026、特許：特願 2025-030961）。また、疾病の有無により医療費を予測する重回帰モデルを作成しており、補正をすれば地域全体の医療費推計が可能となります。

自治体の健康福祉担当者にヒアリングを行い、課題とニーズを確認しています。綾部市とは実証研究のための共同研究契約を締結しており、既に 2025 年 9 月分までの国民健康保険と後期高齢者医療制度加入者のレセプトデータを取得しました。今後は、データの前処理、インプット、健康寿命・疾病有病率・医療費の自動分析まで一貫して動作することを確認し、分析システムの検証を行います。また、分析ツールのプロトタイプ開発と動画作成を行い、医療展示会にて紹介を行いました。今後、National

Database（NDB）を用いた健康寿命推計法の確立と、全国の循環器病等の健康格差の疫学調査のために NDB データの取得と分析を行います。



### 目指している成果

- ・健康寿命とその障害疾病の有病率および医療費を市町村単位でリアルタイムに評価・シミュレーションするための分析システムの開発と実証
- ・地域間の健康格差の解明
- ・全国市町村への事業展開
- ・政策的目標設定やデータヘルス計画等への分析結果の活用および EBPM の実践

### 患者さんに届けたいこと

これまで不明であった市町村単位健康寿命やその障害疾病の有病率および医療費をリアルタイムに評価できる技術を開発します。分析システムを全国市町村へ展開することで、循環器病等の疾病発症予防・健康寿命延伸・健康格差是正・医療費適正化、さらには地域の活性化につながります。



## 妊娠糖尿病を起点とした女性と児のライフコース型糖尿病予防戦略の構築

辻 俊一郎

滋賀医科大学

辻俊一郎<sup>1</sup>、三浦克之<sup>1</sup>、石黒真美<sup>2</sup>、岩間憲之<sup>2</sup>、三ッ浪真紀子<sup>3</sup>

1 滋賀医科大学、2 東北大学、3 国立成育医療研究センター

### 研究概要

妊娠糖尿病（GDM:Gestational Diabetes Mellitus）は日本人妊婦の約8％に認められ、妊娠出産時の合併症だけでなく、出産後も母親の2型糖尿病や心血管疾患、児の肥満や耐糖能異常など、母児双方の長期的な健康リスクとも関連する。そのため、GDMを母児双方の将来の生活習慣病の“予防介入の入り口”とすることで、母児の長期的な健康維持に寄与することが可能である。一方、日本と欧米では診断基準・管理方針や育児環境が異なり、国外で得られた知見の直接適用には限界がある。そこで、本研究では日本独自の大規模かつ長期追跡データを有する「東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査」を用いて将来的な2型糖尿病発症リスクを予測するアルゴリズムを開発し、実用的管理指針を構築することを目指す。

### 【成果と展望】

本研究では、東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査の母子関連データ（妊娠・出産情報および長期追跡情報）を利用する。データ利用のため、本年度は滋賀医科大学倫理審査委員会における倫理審査、東北メディカル・メガバンク機構へのデータ利用申請、三世代コホートの対象者の方々への情報公開文書の公開等を実施した。本年度中には、東北メディカル・メガバンク機構から滋賀医科大学にデータが分譲され、データ解析を開始する予定である。

まず、GDM女性とその児における、短期（妊娠中・出産時・出産直後の合併症）・長期（将来の2型糖尿病・耐糖能異常、肥満など）アウトカムに関連する因子について解析を実施する。その後、これらのアウトカムに対する母乳育児やライフスタイル、妊娠中の使用薬剤の影響に関する検討や、健康リスクの予測アルゴリズム開発を実施予定である。

また、三世代コホート調査のデータバンクの一部には、電子カルテのテキスト情報が保管されている。そのため、これらの情報から提供機関の規程および承認範囲内で、研究目的に必要な項目の構造化を進めている。

さらに、本研究の成果を補強する目的で、①株式会社JMDCの有する保険者データベース（レセプトデータ等）

を用いた GDM 女性に対する妊娠中の使用薬剤の影響の検討や、②米国の Nurses' Health Study(NHS: 米国の看護師を対象とした女性医学に特化したコホート)、Growing Up Today Study(GUTS: NHS の子をリクルートしたコホート)を用いた日米比較など、複数の解析を実施予定であり、これらのデータ利用の準備も同時に進めている。

#### ▶ 本年度の進捗状況

東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査利用のための手続き

- 滋賀医科大学倫理審査委員会における倫理審査
- 東北メディカル・メガバンク機構へのデータ利用申請
- 三世代コホートの対象者の方々への情報公開文書の公開

上記を完了し、本年度中に以下のデータ解析を開始予定です。

#### ▶ 次のステップ：GDM女性とその児におけるアウトカムと関連因子の解析

| 短期（妊娠～出産）アウトカム             | 長期（産後数年）アウトカム           |
|----------------------------|-------------------------|
| 母：切迫早産<br>妊娠高血圧症候群<br>異常分娩 | 母：2型糖尿病<br>心血管疾患        |
| 児：巨大児<br>新生児低血糖<br>呼吸障害    | 児：肥満<br>耐糖能異常<br>神経発達障害 |

#### ▶ 今後のさらなる検討課題

- 株式会社JMDCの保険者データベースを用いた、GDM女性における妊娠中の使用薬剤の短期・長期アウトカムへの影響についての解析
- 米国Nurses' Health、Growing Up Today Study を用いた日米比較

2型糖尿病予測アルゴリズムの開発  
母子保健施策への新たな提言

“2型糖尿病の予防は妊娠期から”

### 目指している成果

GDM女性とその児の長期リスク因子を明らかにし、産後2型糖尿病の発症予測とフォローアップ最適化につながる実用的指針を提案する。本研究の成果に基づいた母子保健施策や保健指導モデルの開発等を通して、将来の疾病発症と医療費負担の軽減に寄与する。

### 患者さんに届けたいこと

妊娠出産には様々なリスクがあり、GDMのように長期的な健康に影響する合併症もあります。妊娠期は、女性が医療・保健機関と密に接する、健康介入の絶好の機会です。私たちはこの機会を最大限に活かし、安全な妊娠出産および母児の長期的な健康を守る具体的な提案を行っていきます。

## 心不全標準治療ノンレスポnderの病態解明と精密医療へつなげるエビデンス創出

肥後 修一郎

国立大学法人大阪大学

肥後修一郎<sup>1</sup>、坂田泰史<sup>1</sup>

1 国立大学法人大阪大学

### 研究概要

心不全に対する治療法はこの30年で大きな発展を遂げました。しかし、治療効果が得られずに心不全が悪化し、重症化する場合があります。これは「ノンレスポnder」と呼ばれ、その病態は未解明で予測することが困難です。近年、ゲノム遺伝子解析の進歩により、遺伝子の変化と環境要因が、複合して心不全を悪化させることが分かってきました。私達は、心臓と心臓をつなぐ介在板をつくる *DSG2* 遺伝子に着目し、介在板の障害が、重症化した心不全に潜在化していることを明らかとしてきました。本研究開発では、臨床データ、ゲノムデータ、ヒトサンプルと、基礎研究を組み合わせ、心不全ノンレスポnderに潜在化している介在板障害の疫学、病態を明らかとし、精密医療へつなげることを目指します。

### 【成果と展望】

研究開発項目（1）介在板遺伝子病的バリエーションを保持する重症心不全症例レジストリの構築

*DSG2* 遺伝子バリエーション（変化）が同定された症例について、ゲノムデータ、臨床診断名、臨床データ（心エコー所見など画像データ）に加えて、心筋病理データを組み合わせたレジストリ構築を開始しました。重症心不全症例における疫学的な頻度を明らかとすることを目指します。

研究開発項目（2）高解像度空間トランスクリプトーム解析による特異的遺伝子モジュールの同定

解析候補症例、及びコントロール症例の空間トランスクリプトーム解析を実施するため、心筋病理検体を選定し、品質評価を開始しました。心筋細胞、線維化領域、脂肪変性領域など、心臓の様々な場所での遺伝子の変化を解明することを目指します。

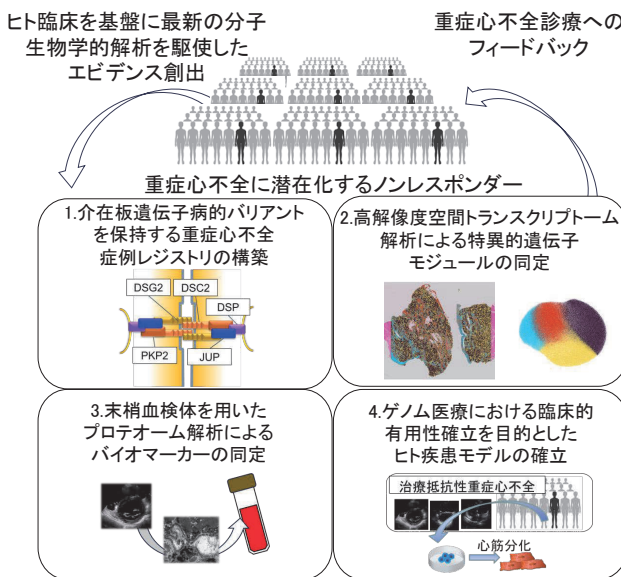
研究開発項目（3）末梢血検体を用いたプロテオーム解析によるバイオマーカーの同定

介在板遺伝子バリエーションが同定された症例、及びコントロール症例を選定しました。末梢血サンプルに含まれる様々なタンパク質の解析をおこない、診断につながるデータを取得することを目指します。

研究開発項目（4）ゲノム医療における臨床的有用性確立

を目的としたヒト疾患モデルの確立

介在板遺伝子バリエーションが同定された患者さんを対象に、iPS細胞樹立を開始しました。未分化マーカー、核型解析、ベクター残存評価、心筋分化能評価等の品質が確認されたiPS細胞を少なくとも2株/1症例樹立することを目指します。



### 目指している成果

循環器領域において急速に発展しつつあるゲノム医療と、臨床、基礎研究を融合させることで、治療抵抗性症例における介在板障害の早期診断から、疾患の根本原因に対する先制介入治療へつなげ、心不全ノンレスポnderに対する精密医療を創出することを目指します。

### 患者さんに届けたいこと

心不全に対する治療法は大きく発展したにも関わらず、効果が得られず、徐々に病状が進行した患者さんが、心臓移植を待ちながら日夜診療を受けられています。私達は、なぜ病気が進行するのか、なぜ既存治療が効かないかを解明し、その根本を修復する治療法を臨床へ届けることを目標としています。



## 糖尿病オミックスデータ解析を起点とした腎症・老年症候群の病態解明・新規治療法の開発

### 坊内 良太郎

国立健康危機管理研究機構

坊内良太郎<sup>1</sup>、大杉満<sup>1</sup>、植木浩二郎<sup>2</sup>、美代賢吾<sup>3</sup>、大柳一<sup>4</sup>、添田光太郎<sup>2</sup>、霍田裕明<sup>2</sup>

1 国立国際医療研究センター糖尿病情報センター、2 国立国際医療研究センター糖尿病研究センター、3 システム基盤整備局、4 臨床研究センター

#### 研究概要

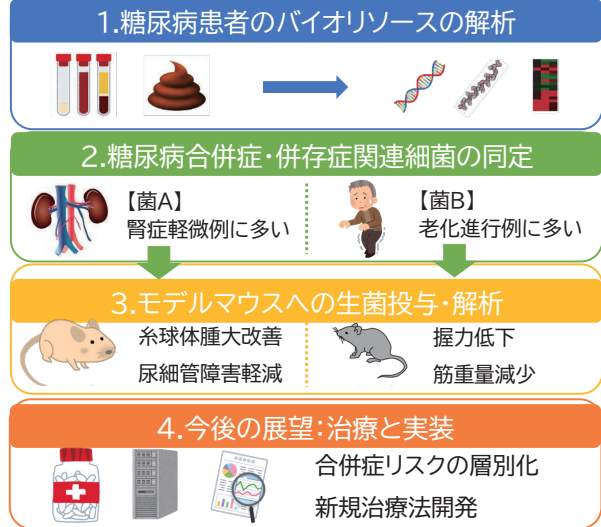
糖尿病合併症・併存症の発症・進展予防は重要な課題であるが、現時点ではその機序は十分に明らかにされておらず、また合併症・併存症の完治は困難である。我々は既に、糖尿病患者のバイオリソースのマルチオミックス解析を通じて、糖尿病性腎症が軽微な患者群に多く含まれる A 菌と、老年症候群を合併する患者群に多く含まれる B 菌を同定し、さらにこれら細菌のモデルマウスへの生菌移植による病態の再現を実現した。本課題では、生菌投与したモデルマウスの多面的な解析を通じて糖尿病性腎症や老年症候群のさらなる病態解明に努める。さらに、10 万人規模のビッグデータを用いて機械学習的手法を用いて、糖尿病合併症発症進展の高リスク群を判別し、新規治療開発を目指す。

### 【成果と展望】

我々は、本課題の前身となる課題「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」から糖尿病患者 340 名の血液・糞便のオミックス解析を継続しており、本年度で 340 名の血液の全ゲノム解析・トランスクリプトーム解析・メタボローム解析、糞便 16S メタゲノム解析・ショットガンメタゲノム解析・メタボローム解析を完了させ、また本年度中に血中プロテオーム解析も完了予定である。これらの結果から、我々は糖尿病性腎症が軽微な症例で多く含まれる A 菌や、老年症候群が進行した症例に多く含まれる B 菌を同定した。両菌の病態に与える影響を検証するため、両菌をそれぞれモデルマウスへ生菌投与した結果、A 菌では糸球体腫大や尿細管障害の改善、B 菌では握力低下や速筋を中心とした筋重量の低下が認められ、病態の再現が認められた。また、A 菌投与により腸内細菌叢の多様性が有意に改善することも明らかとなった。現在、モデルマウスの腸内環境の変化を検証するため、生菌投与したマウスの腸管の RNA シークエンスやメタボローム解析を進めている。A 菌はコハク酸産生菌であることが知られていることから、糖尿病性腎症へコハク酸が与える影響をノックアウトマウスを用いて検証し、糖尿病性腎症の病態解明やコハク酸シグナルに注目した糖尿

病性腎症の新規治療法開発を目指している。また、上記マルチオミックス解析の結果と糖尿病の大規模臨床データ (J-DREAMS) を統合的に解析することを通じて、糖尿病合併症の発症・進展のリスクの層別化および高リスク群の囲い込みを実装する計画である。

#### 糖尿病オミックスデータ解析を起点とした腎症・老年症候群の病態解明・新規治療法開発



### 目指している成果

- モデルマウスの解析を通じた糖尿病性腎症・糖尿病合併老年症候群の病態解明
- 糖尿病性腎症・糖尿病合併老年症候群の新規治療法開発
- 糖尿病患者のビッグデータ解析による糖尿病性腎症・糖尿病合併老年症候群の発症進展リスクの層別化

### 患者さんに届けたいこと

糖尿病のある人は、腎臓の働きが低下したり、老化したりしやすいことが知られています。我々は、糖尿病がある人の腸内環境を調べ、こうした糖尿病の合併症や併存症がどのような人に起こりやすいのかを明らかにし、糖尿病の合併症・併存症の発症や進行を抑える方法を開発することを目指します。

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

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

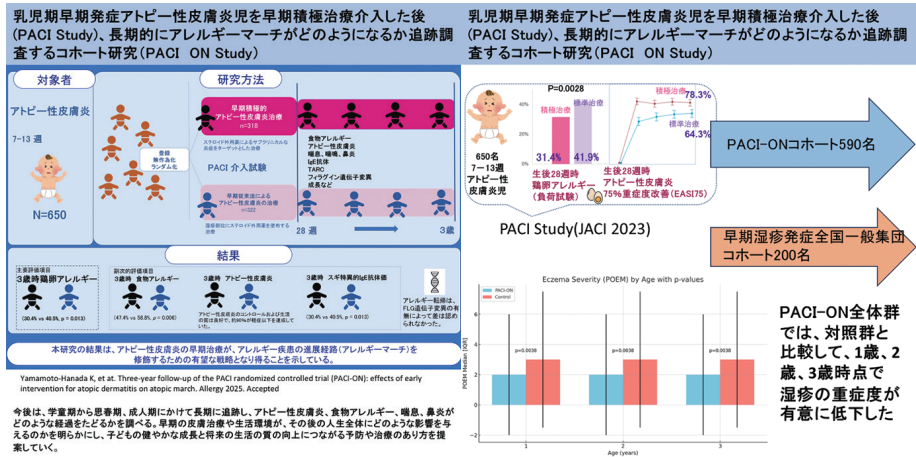
アトピー性皮膚炎・湿疹に対して発症早期の徹底した治療が経皮感作の防止につながるとの仮説に基づき、食物アレルギー予防を検証するランダム化比較試験が行われた (PACI 研究)。PACI 研究の参加者を思春期になるまで追跡し、湿疹の早期治療による経皮感作予防と鶏卵の早期開始による経口免疫寛容誘導の影響について、その後の食物アレルギーやアトピー性皮膚炎の予後、喘息とアレルギー性鼻炎等アレルギーマーチの進展を調べる。対照として育成と育成外の 2 群の乳児アトピー性皮膚の cohorts 研究も実施する。PACI と一般集団の 4 群比較を前向きコホート研究により行うことで、アトピー性皮膚炎治療の質と介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 289 例、従来群 301 例) として登録した。さらに、全国から早期発症湿疹を有する乳児の対照群 200 例を登録し、同様の方法で追跡した。3 歳までのアレルギー関連の結果を評価し、参加者には血液検査により特異的 IgE 値、血清 TARC、フィラグリン遺伝子変異の有無も調べた。

3 歳時点で、食物アレルギー全体の割合は従来群よりも早期積極群で低く (47.4% 対 58.8%)、特に生卵アレルギーが少なかった。喘息や鼻炎など他のアレルギー症状では大きな差はみられなかったが、皮膚症状のコントロールや生活の質は両群で良好に保たれていた。また、フィラグリン遺伝子変異の有無によって、食物アレルギー、喘息、鼻炎などアレルギーマーチの進み方や予後に大きな違いはみられず、遺伝的背景にかかわらず、乳児期早期の皮膚管理や治療が重要であることが示唆された。本研究成果は、乳児期早期の皮膚治療が

その後のアレルギーの経過に影響することを示した世界で初めての報告であり、アレルギー分野で最も評価の高い国際学術誌の一つである *Allergy* 誌に掲載された。これにより、本研究の意義が国際的にも高く評価されたといえる。今後は、学童期から思春期、成人期にかけて長期に追跡し、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、喘息、鼻炎がどのような経過をたどるかを調べる。早期の皮膚治療や生活環境が、その後の人生全体にどのような影響を与えるのかを明らかにし、子どもの健やかな成長と将来の生活の質の向上につながる予防や治療のあり方を提案していく。



### 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<sup>1</sup>、中川誠太郎<sup>1</sup>、高橋弘喜<sup>2</sup>、村上正志<sup>2</sup>、中野泰至<sup>2</sup>

1 大阪大学、2 千葉大学

### 研究概要

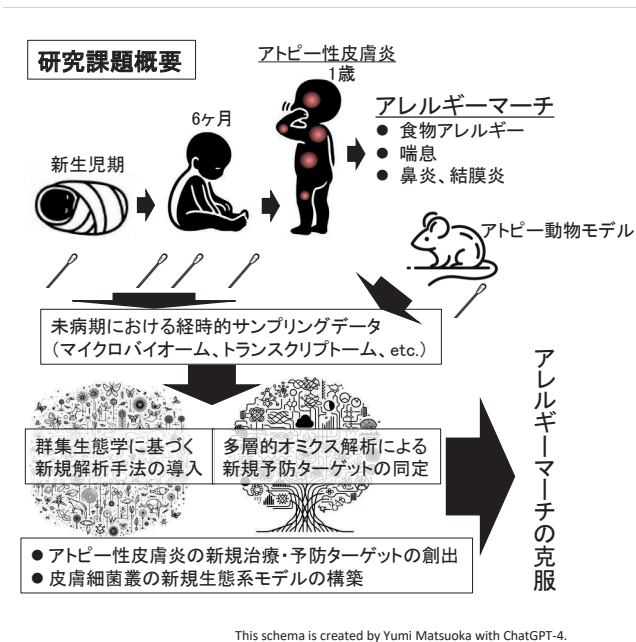
アトピー性皮膚炎の治療は近年劇的に進歩し生物学的製剤や分子標的薬の登場により疾患コントロールが容易になった。しかし、これらの薬剤は継続的な投与が必要で、「寛解」は得られても依然、疾患の「完治」及び「予防」を達成できていない。この理由は、未だアトピー性皮膚炎の病態が完全に解明されていないことに由来している。皮膚のバリア機能異常、アレルギー体質などの宿主因子に加えて、衛生仮説に代表される環境因子が挙げられるが、環境因子と宿主因子のどのような相互作用が疾患の引き金になっているのかは依然不明である。そして乳児期のアトピー性皮膚炎の発症を「予防」が可能になれば、その後の食物アレルギーや喘息などのアレルギ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

今後の展望としては、実際のヒトアレルギー疾患発症の治療さらには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。



### 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
- 群生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<sup>1</sup>、要匡<sup>1</sup>、森尾友宏<sup>2</sup>、海老澤元宏<sup>3</sup>、福家辰樹<sup>1</sup>、岡田随象<sup>4</sup>、深見真紀<sup>1</sup>、中林一彦<sup>1</sup>、高田修治<sup>1</sup>、山本貴和子<sup>1</sup>、足立剛也<sup>5</sup>、中島沙恵子<sup>6</sup>

1 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、2 国立大学法人東京科学大学、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

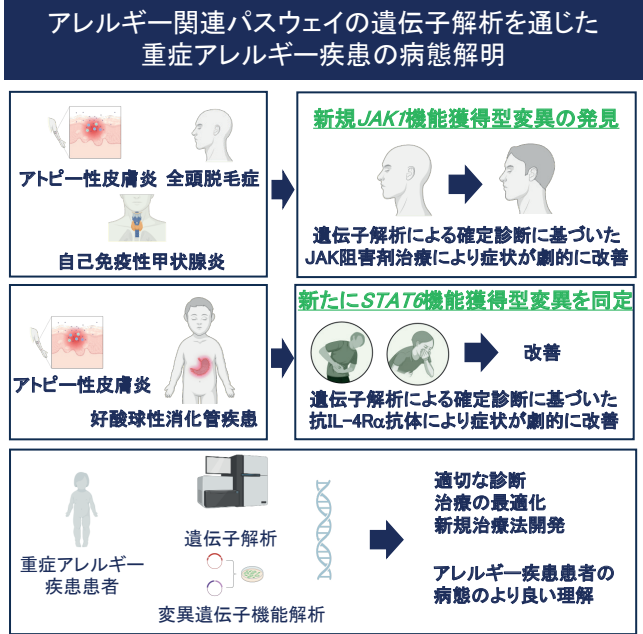
従来、アレルギー疾患は多因子疾患と考えられてきたが、近年のゲノム解析技術の進歩により、重症・難治性アレルギー疾患患者の一部は単一遺伝子変異に起因する可能性が示唆されている。そこで、本研究では重症・難治性アレルギー疾患患者を対象とし、エクソーム解析を主とした遺伝子解析を行い、重症・難治性アレルギー疾患の原因となり得る遺伝子変異を明らかにする。更に、変異遺伝子の機能解析を通じて、診断、治療の最適化や新たな治療標的の創出につなげることを目指す。

### [成果と展望]

本研究では、全国の 60 以上の施設を含む共同研究体制を構築して全国の重症・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を行い重症・難治性患者情報の集約を行っている。登録された患者の中でも、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い、原因の特定を試みている。

令和 7 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、同変異の機能解析により、疾患の原因となる機能獲得型変異であることを明らかにした。同患者では 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報告した。これらの成果は、メディアでも取り上げられ、全国的に注目を集めた。また、重症アトピー性皮膚炎、好酸球性消化管疾患を有する患者で新たに *STAT6* 機能獲得型変異を同定し、*STAT6* 機能獲得型変異症と診断した。同患者は抗 IL-4 受容体 α の投与により、臨床症状の劇的な改善に繋がった。これらの成果は、重症アレルギー疾患患者の適切な診断に基づく個別化医療の確立に資する結果と考えられる。更に、重症アレルギー疾患の原因となる複数の新規遺伝子変異を同定し、機能解析を行っている（未発表）。これらの知見は、重症アレルギー疾患患者の適切な診断につながると共に、アレ

ルギー疾患の新たな発症メカニズムの解明に寄与し、新たな治療薬の創出につながる可能性がある。



### 目指している成果

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

### 患者さんに届けたいこと

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





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

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、臨床上的重要な課題です。本研究では、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した。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した。

### 【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した。

令和7年度までに、26例の関節リウマチ患者から末梢血をご供与いただき、single cell RNA sequencing 解析を行いました。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されました。また、25例の関節リウマチ患者から滑膜をご供与いただき、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 解析を行いました。これらと本コンソーシアムがこれまでに構築した本邦初の滑膜 single cell RNA sequencing データベースを多層的に解析することで、がん組織中に存在する老化線維芽細胞と似た性質を持つ線維芽細胞が滑膜の中にも存在し特定の免疫細胞と組織内で共局在すること、このニッチが治療抵抗性と関連することを見出しました。実際に関節炎モデルマウスに抗老化薬を投与すると、関節炎が抑制

されることがわかりました。また、それぞれの滑膜構成細胞を特徴づける転写経路を同定しました。

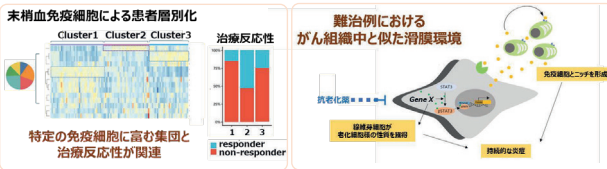
#### 全国13の臨床施設/研究所によるAJAXコンソーシアム

対象疾患: 未治療・早期関節リウマチ

末梢血 scRNA-seq解析 関節滑膜 Multiome解析 Spatial biology解析 前向きに収集する臨床情報

#### 本研究の成果:

- ・治療反応性にかかわる末梢血免疫細胞の同定
- ・難治性と関連する滑膜微小環境・転写機構の解明
- ・新たなドラッグリポジショニングの提案



→全ての関節リウマチ患者さんに、よりよい病気の制御を

### 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

本研究は、難治例の関節リウマチの患者さんに対して、新しい治療選択肢の可能性をご提案するものです。また今後、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できます。すなわち、よりよい病気の制御につながることが期待されます。

## 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<sup>1</sup>、白崎善隆<sup>2</sup>、鎌谷高志<sup>3</sup>

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。本研究では、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、病態に関わる ILC2 の特徴を明らかにするとともに、生物学的製剤による治療前後での変化をとらえることで、新たなバイオマーカーや治療法につなげることを目指しています。

### 【成果と展望】

本研究では、重症喘息および好酸球性副鼻腔炎の患者さんから採取した ILC2 を LCI-S を用いて解析し、健常人と比べて ILC2 が多くのサイトカインを産生し、細胞の活性が高まっていることを明らかにしました。これらの結果から、ILC2 の機能異常が疾患の重症化や治療抵抗性に深く関与している可能性が示されました。

次に、生物学的製剤 (抗 IL-5 受容体抗体および抗 TSLP 抗体) の使用前後で LCI-S 解析を行った結果、治療に伴い ILC2 のサイトカイン産生能や活性状態が抑制されることを確認しました。一方で、経口ステロイド薬では ILC2 の活性化は十分に抑制されないことも明らかとなり、ILC2 を直接標的とする治療として生物学的製剤が有効である可能性が示唆されました。これらの知見により、生物学的製剤の治療機序が、免疫細胞機能の変化として細胞レベルで可視化されました。

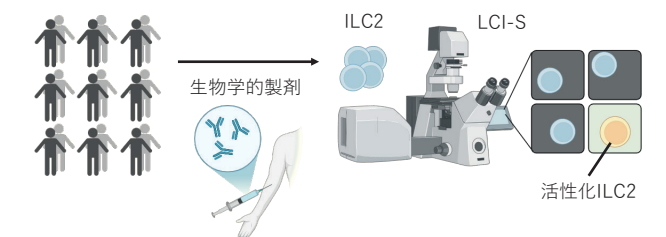
また、ILC2 は均一な細胞集団ではなく、活性化している ILC2 と活性化していない ILC2 が混在していることが明らかになりました。特に活性化している ILC2 では、Annexin A1 の発現低下、MT2A の発現亢進、ならびに細胞内亜鉛濃度の上昇が認められ、これらの分子機構が ILC2 活性を制御する新たな治療ターゲットとなる可能性が示されました。

さらに、活性化 ILC2 を、免疫の制御に関与する IL-10

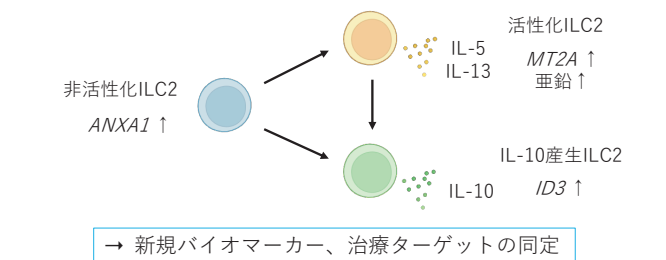
産生 ILC2 へと性質を変換させる研究にも取り組み、免疫応答の過剰な活性化を抑制する細胞を誘導できる技術基盤を確立しました。

今後は、これらの成果を統合し、ILC2 機能に基づくバイオマーカー開発や、患者さんごとの病態に即した新規治療戦略の創出へと展開していく予定です。

- ・重症喘息患者の ILC2 に対する生物学的製剤の効果の検討



- ・活性化 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

- ・生物学的製剤に対する治療反応を反映する新規バイオマーカーの確立
- ・ILC2 の機能に基づく患者層別化の実現
- ・免疫を制御する ILC2 を活用した新しい治療シーズの創出

### 患者さんに届けたいこと

現在の治療では十分な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。本研究は、治療が効きにくい理由を細胞レベルで明らかにし、一人ひとりに適した、より効果的で負担の少ない治療につなげることを目指しています。



## 細胞内代謝に注目した関節リウマチにおける滑膜線維芽細胞の病態関与

河野 通仁

国立大学法人北海道大学

河野通仁<sup>1</sup>、石垣和慶<sup>2</sup>、中村孝司<sup>3</sup>

1 国立大学法人北海道大学、2 理化学研究所、3 国立大学法人金沢大学

### 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  $\alpha$ ）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】

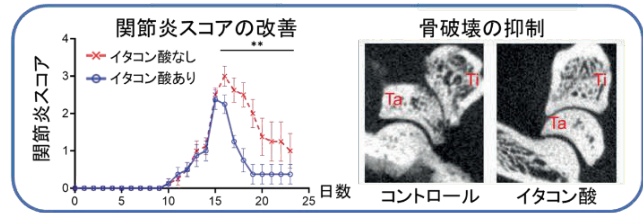
関節リウマチ患者ならびに変形性関節症の滑膜線維芽細胞を分離し、その特徴について検討した。滑膜線維芽細胞は人工膝関節置換術を施行した患者さんの滑膜から分離を行った。我々は抗菌作用、抗ウイルス作用をもつイタコン酸に注目した。イタコン酸は生体内で産生される代謝産物であり、安全性も高い。関節リウマチ患者から分離した滑膜線維芽細胞にイタコン酸を添加すると、滑膜線維芽細胞の増殖や浸食能が低下することが明らかとなった。さらにイタコン酸により滑膜線維芽細胞の細胞内代謝がどのように変化するか詳細に検討したところ、糖の利用と酸素を用いた代謝経路であるミトコンドリア代謝がともに抑制されることが明らかになった。さらに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

### 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がたい。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<sup>1</sup>、矢嶋宣幸<sup>2</sup>、羽多野美香<sup>2</sup>、大倉有加<sup>3</sup>、大島至郎<sup>4</sup>、岡本奈美<sup>5</sup>、藤田太輔<sup>5</sup>、平松ゆり<sup>5</sup>、酒井良子<sup>6</sup>、清水正樹<sup>7</sup>、榎崎秀彦<sup>8</sup>、松井利浩<sup>9</sup>

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】

- 成果：RA 大規模データベース内の移行期 JIA と AYA 世代 RA 患者、およびその妊娠期に関するデータを活用した。
  - 1) NinJa /CoNinJa データの相互比較
  - ①小児から AYA 世代までの小児リウマチ性疾患患者および保護者へのアンケート調査による病状、治療状況、妊娠・出産希望、経過の医療、QOL、労働生産性の分析
  - ② 2016 年 /2021 年の CoNinJa データベースを用いた小児リウマチ専門施設での診療変化
  - ③ NinJa/CoNinJa/ 小児慢性特定疾病データベース / 指定難病データベースによる移行期・AYA 世代 RA および JIA の診療実態調査と全国均てん化の評価
  - ④成人移行期・AYA 世代リウマチ白書の患者会への供与
  - 2) 移行期 JIA と AYA 世代 RA の疾患特性解析
    - ①少関節炎型 / 多関節炎型 JIA と RA 患者の移行期・若年成人期における診療実態の比較
    - ② JIA 活動性指標の JADAS-27 と RA 活動性指標の DAS28, SDAI, CDAI などとの相関
    - ③ JIA 患者における血清 MMP-3 値の臨床的有用性
    - ④ RA 患者における就労状況の経時的変化
  - 3) 妊娠期 JIA / RA 患者と出生児研究
    - ① RA 患者から出生した児の免疫学的状況と母体治療との関連

- ・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

### 目指している成果

### 患者さんに届けたいこと

3 年間研究してきた成果から、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。

### 移行期JIAとAYA世代RA患者およびその妊娠期に関わるデータを活用した成果と展望

#### 成果

- 1) NinJa/CoNinJaデータの相互比較
  - ・小児からAYA世代までの小児リウマチ性疾患患者および保護者へのアンケート調査による病状、治療状況、妊娠・出産希望、経過の医療、QOL、労働生産性の分析、等
- 2) 移行期JIAとAYA世代RA患者における疾患特性の解析
  - ・少関節炎型/多関節炎型JIAとRA患者の移行期・若年成人期における診療実態の比較、等
- 3) 妊娠期のJIAとRA患者およびその出生児における課題と解決策
  - ・RA患者から出生した児の免疫学的状況と母体治療との関連、等

上記3つのテーマで表出された知見を**エビデンス**として導出

#### 展望

- (1)関節リウマチ診療ガイドライン2024改訂版、(2)若年性特発性関節炎診療ガイドライン2024-25年版、(3)若年性特発性関節炎患者支援の手引き、(4)成人診療科医のための小児リウマチ性疾患移行支援ガイドなど既存のガイドライン等の再改訂時に、**移行期JIAとAYA世代RAにおけるコンセンサス**を提供することで将来の診療の向上に寄与する。



## 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<sup>1</sup>、田中良哉<sup>2</sup>、大村浩一郎<sup>3</sup>、松田浩一<sup>1</sup>、田宮元<sup>4</sup>、鈴木亜香里<sup>5</sup>、白井雄也<sup>6</sup>

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7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。

・バイオバンク・コホート連携による大規模 RA オミクス・臨床情報の構築

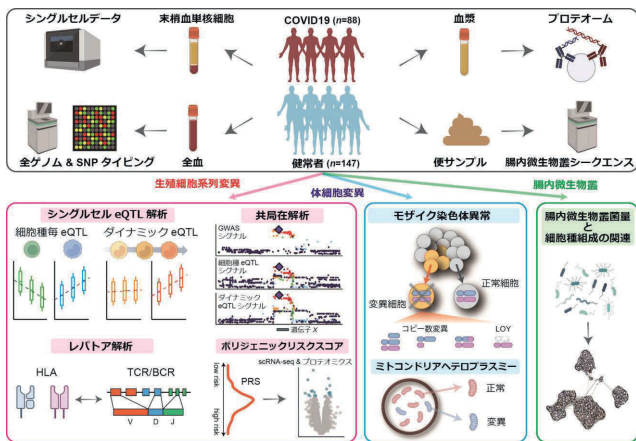
国内バイオバンク・コホート連携を通じて、RA 患者のサンプルや臨床情報の収集を進め、新規サンプルを活用したゲノム・オミクス解析を実施しました。国際バイオバンク連携で多彩なヒト疾患の遺伝的背景を網羅的に検討し、東アジア人集団に特異的に RA を含む免疫アレルギー疾患と、糖尿病や脂質異常症といった生活習慣病との間に負の遺伝的背景が存在することを明らかにしました (Yamamoto Y et al. *Nat Commun* 2025)。加齢に伴う後天的な体細胞遺伝子変異 (=クローン性造血) を検討した結果、X・Y 染色体といった性染色体の後天的な欠失が、感染症と RA を含む免疫アレルギー疾患のリスクを上昇させることを明らかにしました (Sonehara K et al. *Cell Genom* 2025)。

・日本人集団一細胞解像度 eQTL データベースの構築

日本人集団 230 名を対象にシングルセルシーケンス解析を活用した一細胞解像度 eQTL データベースを初めて構築しました。ゲノム配列の個人差が遺伝子発現量の個人差に影響を一細胞解像度で定量化し、疾患ゲノム解析が

同定した感受性遺伝子変異の解釈が可能になりました。クローン性造血を一細胞解像度で観察する解析パイプラインを開発し、クローン性造血の病態が体細胞変異の生じた染色体部位と免疫細胞特異性の組み合わせで規定されることを、世界に先駆けて報告しました (Edahiro R et al. *Nat Genet* 2025)。

### 日本人集団におけるシングルセルeQTLデータベース構築



### 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<sup>1</sup>、橋本求<sup>2</sup>、森信暁雄<sup>3</sup>、五野貴久<sup>4</sup>、猪狩勝則<sup>5</sup>

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。

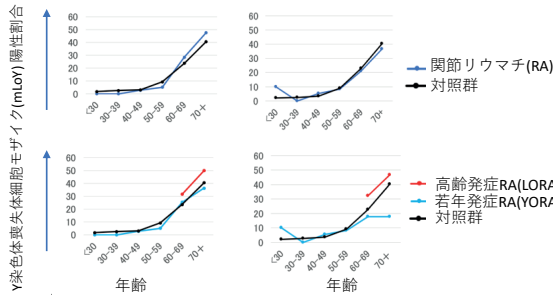
### [成果と展望]

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た。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た解析を行っている。

また、先天的多型、後天的多型と関節リウマチとの関係において解析をさらに進めている。後天的多型では、後天的な遺伝変異が生じた細胞が増殖する体細胞モザイクについて解析を行い、染色体レベルでの後天的変異について注目して検討を進めた。関節リウマチのサブセットとして近年増加している高齢発症関節リウマチは、男性の割合の増加、自己抗体陽性率の低下、関節炎症状をきたす関節分布の変化など特徴的な病型を持つものである。我々は、高齢発症関節リウマチに Y 染色体喪失の体細胞モザイク (mLoY) が関連することを見出し、論文化を行った。関節リウマチ全体では mLoY は関連しなかったが、高齢発

症関節リウマチにおいては正に関連していた。これは、高齢発症関節リウマチに男性割合が増加することと一致していた。さらに、遺伝的な関節リウマチリスクと mLoY は高齢発症関節リウマチにおいて相互作用を示すことも見出した。

Y染色体喪失体細胞モザイク(mLoY)は高齢発症関節リウマチに関連する  
mLoYは高齢発症RA (LORA) で増加している



mLoYはRA全体では関連を示さないが発症年齢で層別化すると関連を示す

|                      | OR[95%CI]         |
|----------------------|-------------------|
| RA                   |                   |
| Set 1                | 1.15 [0.90, 1.46] |
| Set 2                | 0.88 [0.66, 1.17] |
| FE model: P = 0.79   | 1.03 [0.85, 1.23] |
| LORA                 |                   |
| Set 1                | 1.47 [1.07, 2.04] |
| Set 2                | 1.36 [0.87, 2.11] |
| FE model: P = 0.0070 | 1.43 [1.10, 1.86] |
| YORA                 |                   |
| Set 1                | 0.73 [0.49, 1.09] |
| Set 2                | 0.59 [0.39, 0.88] |
| FE model: P = 0.0034 | 0.66 [0.49, 0.87] |

Uchiyama et al, Ann Rheum Dis 2025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<sup>1</sup>、南里康弘<sup>1</sup>、本田裕子<sup>1</sup>、杉田和成<sup>1</sup>、川口淳<sup>1</sup>、歌大介<sup>2</sup>

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7年度は、皮膚感受性試験による化合物の選別を進め、最終候補化合物の選定を完了した。令和6年度に実施した薬物動態試験の結果を踏まえ、外用剤による治療薬開発を目指し、最終候補化合物の改良を行った。具体的には、塩酸塩化により溶媒への溶解度を向上させた。さらに合成方法の最適化を実施し、収率を5%向上させるとともに、合成プロセスを1工程短縮することに成功した。

塩酸塩化した最終候補化合物の薬効を、MC903 誘導性のアトピー性皮膚炎マウスモデルを用いて評価した結果、かゆみ行動および皮膚炎症を有意に抑制することを確認した。また、MC903 により誘導されるアトピー性皮膚炎様の病変部において、ペリオスチンではなく、別の $\alpha V \beta 3$  インテグリンリガンドの発現が増大していることを見出した。これらの結果は、 $\alpha V \beta 3$  インテグリン阻害剤が、ペリオスチンシグナル非依存性の皮膚炎および痒みに対しても有効であることを示している。さらに、FADS マウスを用いた解析により、本最終候補化合物がアトピー性角結膜炎の改善にも有効であることを明らかにした。

今後は、外用ステロイド薬や JAK 阻害薬などの既存治療薬との差別化を検討するとともに、本化合物の適用疾患を AD にとどまらず、アレルギー性結膜疾患やイヌのア

トピー性皮膚炎などの動物用医薬品へと拡大し、企業への導出を目指す。

#### 令和7年度の成果と今後の展望

##### ①最終候補化合物の選定と合成最適化

- 皮膚感受性試験および皮膚透過性試験の実施
  - 3化合物から最終候補化合物を選別

##### ●最終候補化合物の改良

- 塩酸塩化することで溶媒への可溶性を促進
- 収率を48.7%から53%へと合成効率を改善

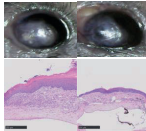
##### ②MC903によるADモデルを用いた薬効評価

- ペリオスチン非依存性の皮膚炎と痒みに対する有効性を確認

##### ③FADSマウスを用いたアトピー角結膜炎での薬効評価

阻害剤 (−) (+)

- 角結膜炎と血管新生に対する抑制効果



Nunomura, J Allergy Clin Immunol, in press

#### 今後の展望

- 既存薬との差別化の検討
- アレルギー性結膜疾患への適用拡大
- イヌのアトピー性皮膚炎での獣医師主導試験（動物医薬へ）
- 製薬企業への導出

### 目指している成果

- ・非臨床 POC の取得
- ・製薬企業への導出
- ・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<sup>1</sup>、山口正雄<sup>2</sup>、堀内辰男<sup>3</sup>、折原雅紀<sup>3</sup>、南雲一洋<sup>3</sup>、原口崇<sup>3</sup>、武部真理子<sup>1</sup>、藤森俊雄<sup>1</sup>、杉本理<sup>1</sup>、竹腰好美<sup>1</sup>、荻布真衣子<sup>1</sup>、浜崎景<sup>3</sup>、住吉尚子<sup>3</sup>

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】

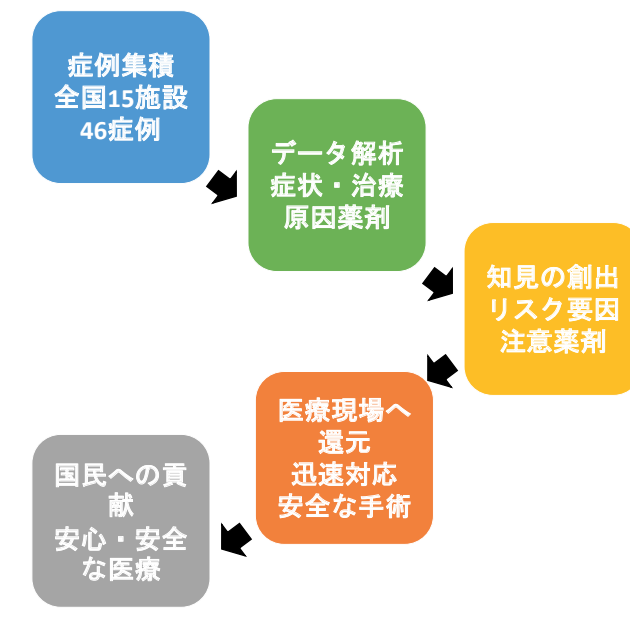
2024年1月から2025年10月までの調査期間中、全国15の医療機関から合計46例の症例が報告された。周術期アナフィラキシーは発生頻度が極めて低く、単一施設で多数の症例を集めることは困難であるため、これだけの症例を集積できた点は、世界的にも貴重な成果である。

報告された患者の年齢は0歳から79歳までと幅広く、60歳代が最も多かった。男女比はほぼ同程度であり、特定の年齢層や性別に限定されないことが示された。多くの症例で急激な血圧低下や心拍数の変化など、生命に関わる重篤な症状が認められ、適切な初期対応が行われなければ致命的となり得る病態であることが改めて確認された。実際に、約8割の症例で救命に不可欠な治療薬であるアドレナリンが投与されていた。

さらに、本研究では原因物質の検索にも力を入れ、34例で検査が実施され、そのうち約9割で原因薬剤を特定することができた。原因としては、筋弛緩薬や抗菌薬が多く、手術現場で日常的に使用される薬剤が重篤なアレルギー反応を引き起こし得ることが明確となった。これらの知見は、周術期における薬剤選択や事前評価の重要性を示すものである。

今後は、本研究で得られたデータを詳細に解析し、発症リスクの高い状況や早期診断の指標を明らかにすること

で、周術期アナフィラキシーの予防と迅速な対応につなげることを目指す。本研究成果は、安全で安心な手術医療の実現に寄与し、国民の医療への信頼向上に貢献することが期待される。



### 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

これまでは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<sup>1</sup>、堀内浩幸<sup>2</sup>、児玉大介<sup>3</sup>、柳田紀之<sup>1</sup>、佐藤さくら<sup>1</sup>

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多い食物アレルギーで、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、一部のお子さんはごく少量の鶏卵にも反応してしまうため、完全に除去する必要がありますが、ご家族を含め生活の質に大きく影響しています。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、鶏卵アレルギーの原因となる卵白に含まれるタンパク質「オボムコイド」を含まないアレルギー低減卵を使用します。相模原病院の専門医の管理下、重症の鶏卵アレルギーのお子さん約 50 名を対象に、段階的に食物経口負荷試験を慎重に実施し、実際にアレルギー低減卵が食べられるかを調査します。

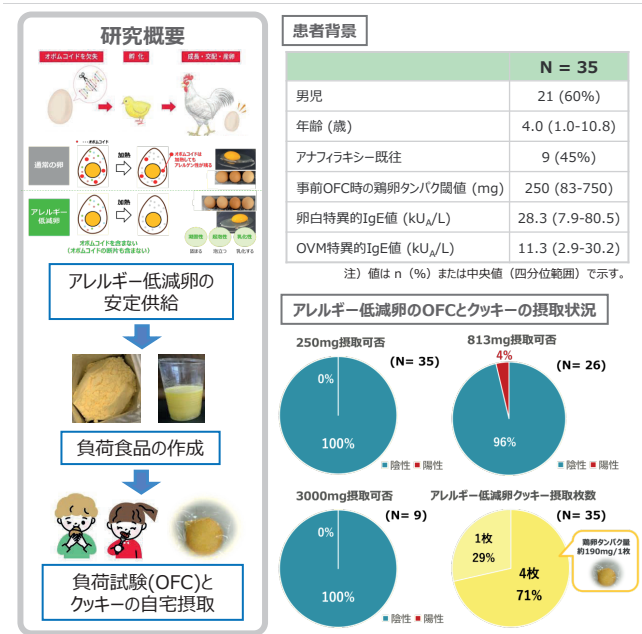
### 【成果と展望】

キューピーと広島大学の共同研究により、ゲノム編集技術を用いてオボムコイドを含まない卵を産む鶏の安定繁殖に成功しました。製造過程ではタンパク質分析を行い、アレルギーの原因となるオボムコイドが含まれていないことを定期的に確認し、食品としての安全性を担保しています。

相模原病院とキューピーでの患者血清を用いた検討で、この卵白には反応しないことが分かりましたが、最終的な安全確認には実際に食べる試験が必要です。そこで、院内の倫理委員会の承認を得て、臨床研究を開始しました。

2024 年 3 月から 2025 年 12 月までに、少量（鶏卵タンパク質換算 250mg）で反応する重症の鶏卵アレルギーのお子さん 35 名にアレルギー低減卵の経口負荷試験を実施しました。その結果、全員が少量を症状なく摂取できました。さらに、一部のお子さんではその 12 倍にあたる 3000mg の摂取でも反応せず、自宅での摂取においては、全例が低減卵を用いたクッキー（1 枚あたりタンパク質約 190mg）を、1 回 4 枚程度、症状なく継続して食べることができました。なお、ごく少量（25mg）で反応してしまう非常に重症な 1 名のみ、中等量（タンパク質換算 813mg）の試験で陽性となりましたが、直ちに適切な処置を行い回復しています。

この研究により、重症のアレルギー児でも、低減卵を安全に食べられる可能性が示されました。これは、低年齢から鶏卵の摂取が可能になり、将来的な「卵嫌い」を防ぐ大きな一歩となります。



### 目指している成果

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

### 患者さんに届けたいこと

オボムコイドを含まない鶏卵製品の実用化により、鶏卵アレルギー児でもアレルギー低減卵やその加工品を食べられ生活の質が改善します。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。鶏卵アレルギーの重症化予防や発症予防など将来的な研究に役立つ可能性があります。

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

川崎 洋

慶應義塾

川崎洋<sup>1,2</sup>、天谷雅行<sup>1</sup>、福永興吉<sup>1</sup>、古関明彦<sup>2</sup>、岡田峰陽<sup>2</sup>、川上英良<sup>2</sup>、岡田髓象<sup>2</sup>

1 慶應義塾、2 理化学研究所

### 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。

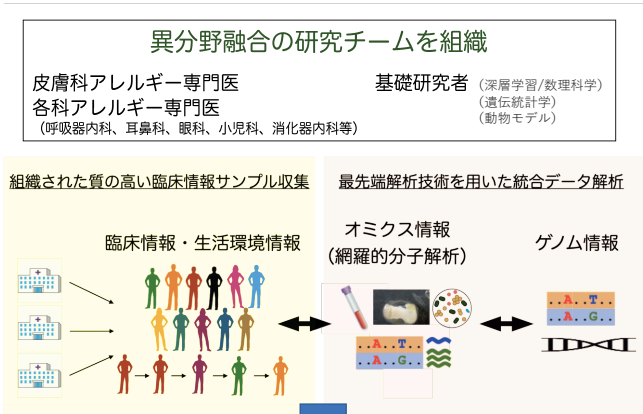
### 【成果と展望】

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、臨床研究および疾患コホート研究を通じて、標準化された臨床検体・データを収集している。詳細な臨床情報や生活・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・オミクス解析および全身治療薬投与前後の縦断研究に焦点を当て、バイオマーカー探索を中心に研究を実施した。

ゲノム解析では遺伝子変異とトランスクリプトーム情報との関連を評価し、疾患関連遺伝子の発現制御機構の解釈を進めている。アトピー性皮膚炎発症に関連するものとして同定された新規バリエーションに対して、臨床情報および複数のオミクス情報を統合した関連解析を実施し、このバリエーションを保有する患者の臨床的特徴や病態との関連が明らかになりつつある。また、特定バリエーションに限定せず、ゲノム変異と遺伝子発現情報との関連を網羅的に解析することで、遺伝的多様性が分子レベルの表現型に与える影響についての理解も目指している。

さらに、皮膚組織トランスクリプトームの大規模解析により、アトピー性皮膚炎における皮膚表現型や疾患重症度、治療反応性に関連する分子シグネチャ／候補マーカーが抽

出され、個別化医療に資する知見が得られた。血中サイトカインを用いた治療下モニタリングに関する検討も進めており、関連成果の取りまとめを行っている。これらの成果を踏まえ、臨床応用に向けた展開可能性を検討している。



これまでの成果：アトピー性皮膚炎発症に関連する新規バリエーションの同定に加え、皮膚組織トランスクリプトーム解析や縦断解析を通じて、疾患表現型・治療反応性に関連する分子シグネチャおよびバイオマーカー候補の同定に成功

今後の展望：これまでに構築したゲノム・オミクス・臨床情報の統合解析基盤を活用し、疾患多様性理解を深化させるとともに、新規治療法の創出や疾患管理法の提案、他アレルギー疾患への展開につながることを期待される

### 目指している成果

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

### 患者さんに届けたいこと

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

## Vogt- 小柳 - 原田病予後予測リスクスコア確立と重症化病態解明

園田 康平

九州大学

園田康平<sup>1</sup>、石垣和慶<sup>2,3</sup>、磯部紀子<sup>1</sup>、蕪城俊克<sup>4</sup>、水木信久<sup>5</sup>、八幡信代<sup>1</sup>、秋山雅人<sup>1</sup>、武田篤信<sup>6</sup>

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。

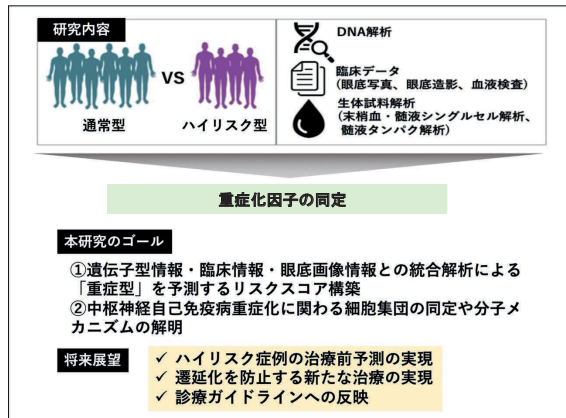
### 【成果と展望】

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 7 年度までに VKH 約 900 弱検体の GWAS 用 DNA 測定と髄液 24 検体の CITE-Seq を行った。CITE-seq の結果をもとに可能性の高い表面マーカーを抽出し、110 検体の CyTOF 解析を行う予定である。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<sup>1</sup>、中山二郎<sup>2</sup>、樗木晶子<sup>3</sup>、吉永泰周<sup>1</sup>、永尾潤一<sup>1</sup>、山崎創<sup>4</sup>

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

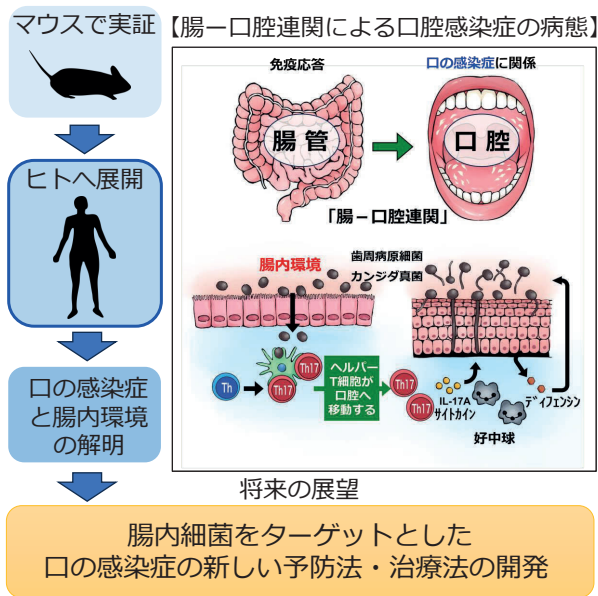
歯周病は歯周病原細菌が原因で発症し、歯周病原細菌に応答するヘルパー T 細胞の一種 Th17 細胞を介した免疫応答による病態悪化が目撃されていますが、その免疫応答から病態悪化に至る機構は十分に解明されていません。我々は、腸での免疫応答が歯周病の発症と重症化を引き起こす仕組みをマウスで解明しました。本研究では、ヒトの歯周病の発症と重症化における腸内細菌叢の役割と責任 Th17 細胞の免疫応答の機序の解明を行います。本研究の遂行により、ヒト歯周病患者に向けて腸内細菌叢を標的とした歯周病の新しい予防法・治療法の開発を目指します。

### 【成果と展望】

歯周病や口腔カンジダ症は歯周病原細菌やカンジダ真菌が原因で起こる口の感染症で、重症化に口とは別の臓器が関係することが分かってきました。我々は、口から流れ込んだ歯周病原細菌が腸で取り込まれ、腸内細菌の影響を受けて歯周病を増悪化するヘルパー T 細胞 (Th17) が腸で活性化していることをマウスの実験で見つけました。本研究では、「腸－口腔連関」という口の感染症に腸という臓器が影響する現象について、免疫細胞が果たす役割を解明しています。

口腔カンジダ症では病態を防ぐ働きをもつ Th17 細胞が腸で活性化していることを突き止め、その後に活性化した Th17 細胞が血管やリンパ管を通じて腸から口へ移動して口腔カンジダ症の重症化を防いでいることをマウスの実験で解明しました。また、ヒトの歯周病の重症化における腸内細菌叢の役割を解析するため、歯周病患者と対照の健常者を対象に腸内細菌叢の解析を実施しました。その結果、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り、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に偏りが示されました。さらに、歯周病患者の腸内細菌叢をもつマウスを構築して歯周病原細菌に感染したところ歯周病が増悪化し、健常者の腸内細菌叢を移植すること

で改善することが確認されました。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や口腔カンジダ症の新しい予防法・治療法の開発を目指しています。



### 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

歯周病の増悪化に腸内細菌が関わることが分かってきました。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、歯周病の増悪化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<sup>1</sup>、海老澤元宏<sup>1</sup>、佐藤さくら<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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2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試験（ランダム化比較試験）を行います。

### 【成果と展望】

成果（1） 誤嚥リスクが少ない介入試験用離乳食の開発

株式会社 fufumu との共同研究により開発したフリーズドライ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。

成果（2） 安全な負荷試験食

当院で新規開発の離乳食を用い、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。さらに、今後の介入終了時により安全に食物経口負荷試験を行うためにより総負荷量が少ないピーナッツ・クルミ・カシューナッツの負荷食品を開発しました。

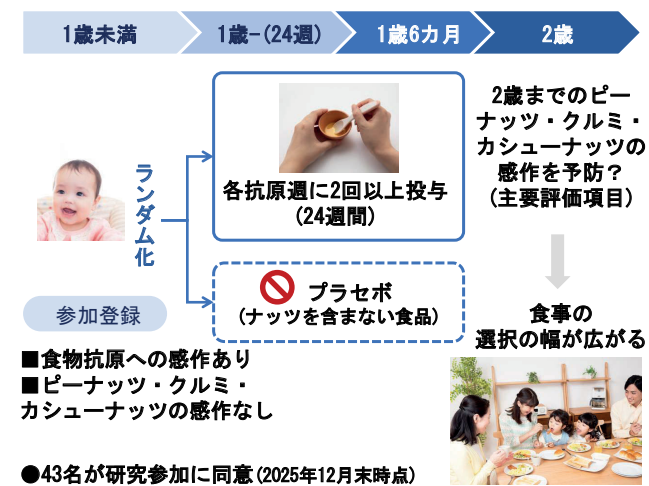
成果（3） 予防効果の検証

2024年12月より、相模原病院にてピーナッツ・ナッツ類アレルギーの発症リスクが高い乳幼児の参加登録を開始、2025年12月末時点で43名が研究参加に同意され、順次ランダム化比較試験を行っています。2025年12月からは、全国の研究協力施設4施設でも参加登録を開始しました。

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<sup>1</sup>、小田ちぐさ<sup>1</sup>、林育仙<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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。

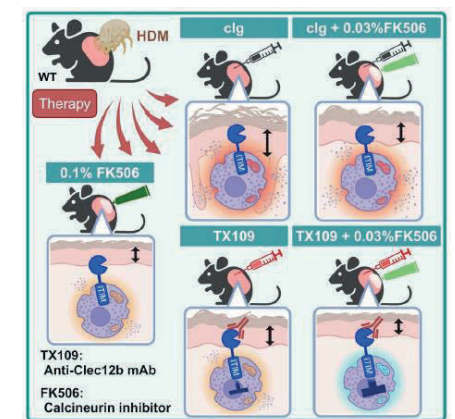
### 【成果と展望】

皮膚マスト細胞を標的とするアトピー性皮膚炎の治療薬の開発には、皮膚マスト細胞にのみ特異的に発現し、その機能を制御する分子を同定することが必要である。研究代表者は、唯一皮膚のマスト細胞のみに発現するC型レクチン受容体であるClec12bを同定した。これまで、Clec12b遺伝子欠損マウス由来の皮膚マスト細胞は、野生型マウスの皮膚マスト細胞と比較し、IgEばかりでなくATPによる刺激にも脱顆粒反応が亢進した。さらに、抗Clec12b抗体を皮下投与したマウスではダニによって誘導されたアトピー性皮膚炎が著明に軽減した。また抗Clec12b抗体はタクロリムスに抵抗性のアトピー性皮膚炎に対しても有効性を認めるとともに、それとの相加作用も認めた。

本年度は、複数クローンのヒトClec12bに対するマウスモノクローナル抗体を樹立した。これはヒト皮膚由来のマスト細胞に発現するClec12bに特異的に結合した。これらの中から最もアフィニティの高いクローンをスクリーニング選択した。さらに、ヒトClec12bを発現するレポーター細胞を用いた解析により、本抗体は、Clec12bを介してシグナルを誘導することを証明した。以上から、本抗

体をヒト化したものは皮膚アレルギーに対する治療薬となる可能性があることが考えられた。

### 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



皮膚アレルギーに対する皮膚マスト細胞を標的とした抗体医薬の開発

### 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<sup>1</sup>、新江賢<sup>2</sup>

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、一定の治療効果が得られている。しかし、全ての患者の臨床的寛解には至っておらず、病態の理解に基づく新しい治療薬開発が求められている。アレルギーは、免疫細胞がアレルゲンを認識して活性化することで生じる。したがって、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である。そこで、ダニやカビなどのアレルゲンに共通する糖鎖抗原が重症喘息の要因と仮定し、①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。さらに、②糖鎖抗原を認識する分子の同定と機能解析を目指し、③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糖鎖抗原誘導性喘息の発症機序の解明

マウスを用いた結果、糖鎖抗原結合分子はⅡ型肺胞上皮細胞で恒常的に発現していることが明らかになった。この糖鎖抗原結合分子とアレルゲン由来糖鎖抗原が複合体を形成し、この複合体が樹状細胞から炎症誘導因子（Interleukin-1 など）の産生を促す。この炎症誘導因子が3型自然リンパ球を活性化することで好中球の浸潤を伴う気道炎症が起きることが明らかになった。一細胞RNAシーケンス解析の結果、自然リンパ球では複数の好中球動員因子の発現が確認され、今後は炎症に関与する因子の特定を進める。

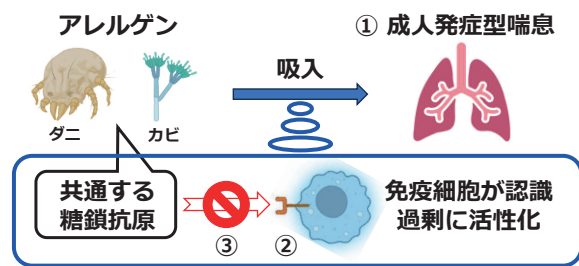
## ②糖鎖抗原認識分子の機能解析

糖鎖抗原受容体候補分子の解析では、一つの候補分子の遺伝子欠損マウスにおいて、不妊であることが判明した。この分子と未知の生体内分子の相互作用が生殖に関わることが示唆された。現在、体外受精により、この遺伝子欠損マウスを生産している。今後、このマウスを用いて、当該分子が糖鎖抗原受容体であることを証明する。

## ③糖鎖抗原認識分子に対する阻害抗体の樹立

糖鎖抗原結合分子を認識する抗体を分泌するハイブリドーマを樹立した。今後、糖鎖抗原の結合を阻害するモノクローナル抗体の選別を行う。糖鎖抗原誘導性喘息マウス

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。



## ① 糖鎖抗原誘導性喘息の発症機序の解明

糖鎖抗原が、成人発症型喘息の原因と仮説を立て、糖鎖抗原の吸入によって発症する喘息のメカニズムを解明します。

## ② 糖鎖抗原認識分子の機能解析

免疫細胞が糖鎖抗原を認識する分子の機能の解明を行います。

## ③ 糖鎖抗原認識分子に対する阻害抗体の樹立

免疫細胞が糖鎖抗原を認識できなくし、過剰な免疫応答が起きないようにします。

## 目指している成果

- ・糖鎖抗原認識機構の解明とその分子阻害剤の作製
- ・糖鎖抗原による喘息重症化機構の解明と新たな標的分子の探索
- ・糖鎖抗原認識分子阻害剤による喘息予防・治療効果の評価と基盤開発

## 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、それでも臨床的寛解に至る重症喘息患者は半数にも届きません。本研究は全く新しい治療薬開発により、重症喘息の寛解率上昇に貢献します。

## 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<sup>1</sup>、藤本学<sup>1</sup>、西出真之<sup>1</sup>

1 国立大学法人大阪大学

## 研究概要

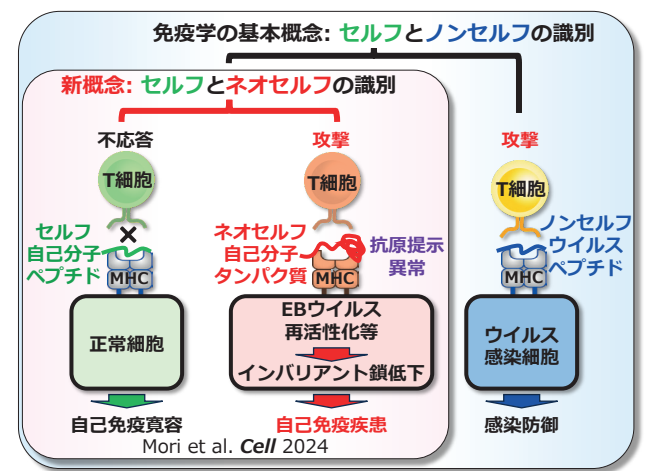
自己免疫疾患の治療薬として生物学的製剤等様々な薬剤が開発されたが、いずれも対症療法薬であり、生涯にわたる投薬が必要である。そのため自己免疫疾患の発症原因を解明し、原因を取り除く治療法の開発が必要である。これまでの研究により、HLA クラスⅡ分子のペプチド抗原の提示に必須なインバリアント鎖の発現が低下すると、細胞内の異常タンパク質がネオセルフとして提示され、それが自己免疫疾患で産生される自己抗体や自己応答性T細胞の標的になっていることが明らかになった。そこで、本研究では、インバリアント鎖の発現低下の原因を解明し、ミスフォールド蛋白質・HLA クラスⅡ分子複合体の形成の阻害することで、自己免疫疾患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

## [成果と展望]

我々は、インバリアント鎖の発現が低下することでMHC クラスⅡ分子に提示される自己抗原が通常とは異なることを明らかにしてきた。さらに、成熟マウスでインバリアント鎖の発現が低下すると、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を解明してきた。さらに、クローナルに増えているT細胞は、インバリアント鎖の低下により提示される自己抗原を特異的に認識する。実際、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ア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、インバリアント鎖の発現低下がSLE等の自己免疫疾患の主要な病因であると考えられた（Mori et al. *Cell* 2024）。そこで、関節リウマチ等の他の自己免疫疾患でもインバリアント鎖の発現低下に伴って提示される自己抗原に対するT細胞が存在するかを解析した。その結果、SLE患者ばかりでなく、関節リウマチ患者の関節滑膜においても、インバリアント鎖が低下することで提示される自己抗原に特異的なT細胞がクローナルに増えていることが判明した。そこで、今後は、このようなインバリアント鎖の発現低下に伴って提示される自己抗原を認識するT細胞が関節リウマチ等の自己免疫疾患の発症や病態にどの

ように関与しているかを解明し、インバリアント鎖発現低下を標的にした新たな治療薬開発を目指す。

## インバリア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



インバリアント鎖の低下が自己免疫疾患の原因であることが判明

インバリア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<sup>1</sup>、大島至郎<sup>2</sup>

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。

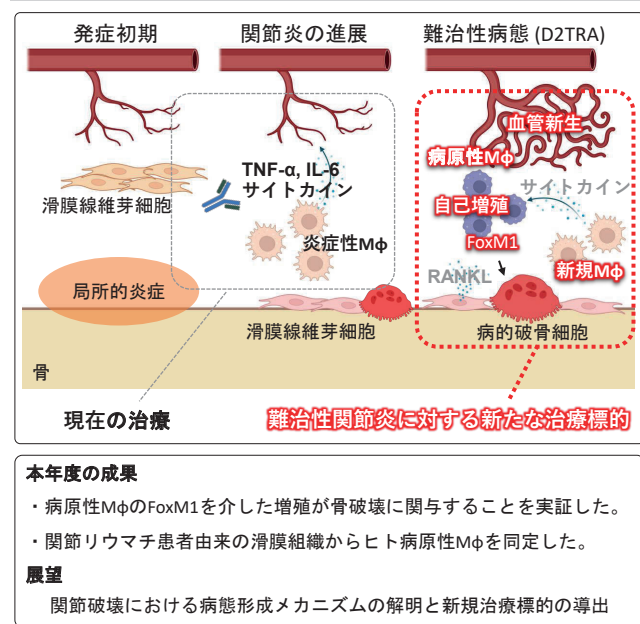
### 【成果と展望】

関節リウマチでは、関節の骨破壊を引き起こす性質を持つ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。これまでに、関節炎モデルマウスを用いたシングルセル RNA シーケンス解析により、病原性マクロファージが炎症性滑膜組織で高い増殖能を示すこと、またその増殖が転写因子 FoxM1 によって制御されていることを明らかにした。さらに、病原性マクロファージの分化誘導を制御する新規マクロファージ集団の同定に成功した。

本年度は、これらの解析結果をマウス生体内で検証するとともに、ヒトにおける病原性マクロファージの同定をおこなった。その結果、関節炎マウスモデルにおいて FoxM1 を介した病原性マクロファージの増殖が関節破壊に関与することが確認され、特に重度の骨破壊部位において病原性マクロファージの増殖が示唆された。また、新規マクロファージ集団についても骨破壊部位の破骨細胞近傍に存在することが確認された。加えて、ヒト検体を用いたシングルセル RNA シーケンス解析により、D2TRA 患者由来の滑膜組織からヒト病原性マクロファージを同定することに成功した。

次年度は、病原性マクロファージを標的とした選択的阻害剤の探索を進めるとともに、新規マクロファージの病態

形成への関与を新規遺伝子改変マウスで解析し、治療標的としての可能性を検証する。併せて、D2TRA 患者由来組織を用いた解析を引き続き行い、ヒトにおける新規マクロファージの同定およびこれらマクロファージによる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・軟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。

## 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<sup>1</sup>、齋藤悠城<sup>2</sup>

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

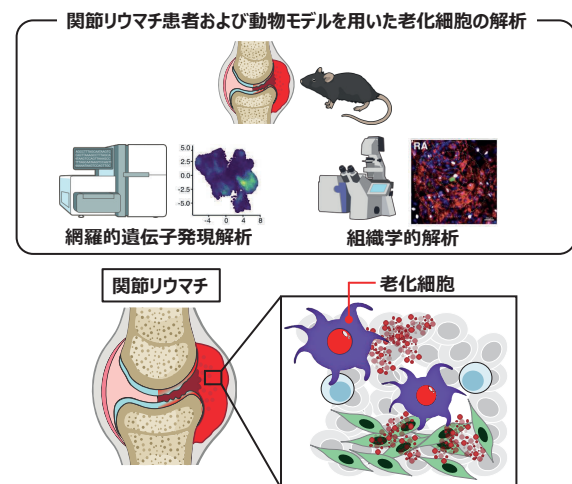
関節リウマチは、関節の滑膜に生じる慢性炎症を病変の主体とする原因不明の自己免疫疾患です。関節リウマチの滑膜では、炎症を引き起こすさまざまなサイトカインが産生されることから、これらを標的とした薬剤の開発によって、疾患の進行が抑えられるケースが増えてきました。しかし、これら治療に反応を示さない患者が一定数存在すること、休薬によって再燃する場合も認められることから、滑膜炎の原因を標的とした治療法の開発が求められています。本研究では、関節リウマチで生じる滑膜炎の原因は何か、細胞老化という細胞の仕組みに着目し、病態解明を行うことを目的としています。

### 【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 シーケンス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、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。現在は、ヒト滑膜細胞を用いた滑膜オルガノイドを作成し、薬理的な老化細胞除去効果を検証しています。同時に、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

細胞ニッチを形成する因子の選択的阻害の効果検証も進めています。

### 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



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<sup>1</sup>、高林哲司<sup>1</sup>、野口恵美子<sup>2</sup>、小山佳祐<sup>1</sup>、足立直人<sup>1</sup>

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ます。くしゃみや鼻水、鼻づまりによる集中力の低下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、早期介入が重要です。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重要な変化が現れることが予想されます。近年、腸内・鼻腔内細菌叢と様々なアレルギー疾患との関連が注目されています。そこで、乳幼児での抗原感作・アレルギー性鼻炎発症と腸内・鼻腔内細菌叢との関連を調査し、アレルギー性鼻炎発症メカニズムの解明と予防策の開発を目指します。

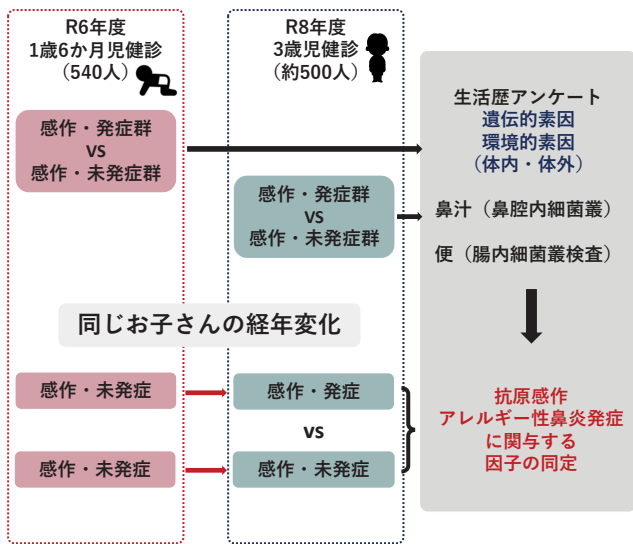
### 【成果と展望】

この研究では、令和6年度福井市主催の1歳6か月児健診を受診されたお子さん540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（アレルギー検査）、血液検査で抗原特異的IgE抗体測定（アレルギー同定検査）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の把握を目指しました。次に、お子さんの鼻汁と便を採らせて頂き、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しています。さらに今後、令和6年度に1歳6か月児健診を受診したお子さんが3歳児健診を受ける、令和8年度3歳児健診でも同様の方法で調査を予定しています（約500人）。お子さん一人一人のアレルギー性鼻炎の状況と鼻腔内・腸内細菌叢の経年変化を追跡調査することで、アレルギー性鼻炎発症のメカニズムを明らかにし、予防策の開発を目指します。

令和6年度福井市主催の1歳6か月児健診を受診したお子さん540人の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11人（2.0%）、ネコ感作陽性が8人（1.5%）、スギ感作陽性が0人という結果でした。さらに採集した鼻汁（540人分：回収率100%）・便（493人分：回収率91%）からDNAの抽出を行い、鼻腔内・腸内細菌叢検査を進めています。今後、令和8年度福井市主催の

3歳児健診においても同様の方法で診察と検査を行うことで、お子さん一人一人における1歳6か月から3歳の間の経年変化を調査します。

### 【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のメカニズムの解明と予防策開発

### 患者さんに届けたいこと

この研究により、これまでよくわかっていなかった乳幼児（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ます。さらに、アレルギー性鼻炎発症のメカニズムを解明できれば、適切な介入と予防が可能となります。

## 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<sup>1</sup>、後藤穰<sup>2</sup>、坂下雅文<sup>3</sup>、寺田哲也<sup>4</sup>、野口恵美子<sup>5</sup>、檜垣貴哉<sup>6</sup>、平野康次郎<sup>7</sup>、前田恵<sup>8</sup>、牧原靖一郎<sup>8</sup>、松本晃治<sup>9</sup>、藤田烈<sup>1</sup>

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

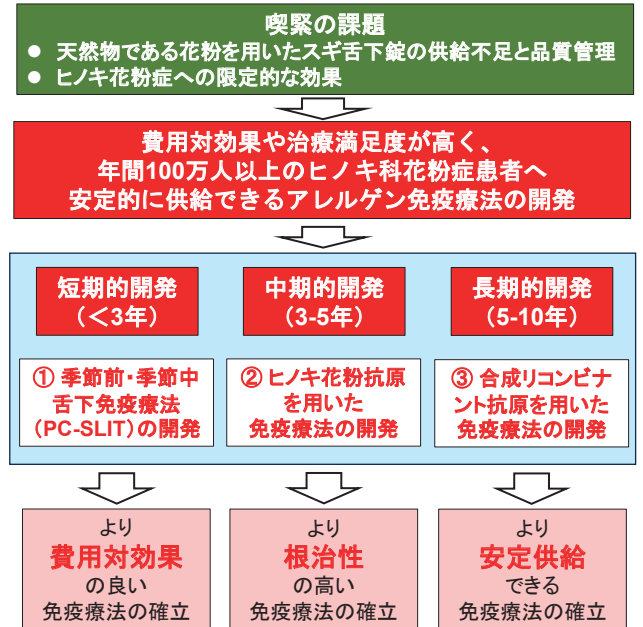
ヒノキ科（スギ・ヒノキ）花粉症に対する根治的な治療法として、花粉抗原を体に入れて体質を改善するアレルギー免疫療法がある。現在ではスギ花粉舌下錠を用いた舌下免疫療法が主流である。スギ花粉症には効果を示す一方で、嚥緊の課題がある。すなわち、天然の花粉を用いることによる品質管理の難しさ、舌下錠の供給不足、ヒノキ花粉症への限定的な効果である。今回の研究では、より多くの患者へ舌下錠を供給できる季節前・季節中投与法（Pre-coseasonal sublingual immunotherapy：PC-SLIT）の開発、②有効性を向上させるヒノキ花粉抗原を用いたアレルギー免疫療法の開発、③安定的な治療エクス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

### 【成果と展望】

PC-SLITの開発については、臨床試験を実施中である。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している。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（n=89）とし、2025年5月にSLITを継続する群（通年SLIT群）と5月～10月まで休業し11月から再開する群（PC-SLIT群）へ患者を割り付けた。PC-SLIT群においては半年間の休業の後に5000JAU錠で再開したが、重篤な副作用の発生は認めなかった。2026年2月より電子データ収集（Electronic data capture; EDC）を行い、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。

ヒノキ花粉抗原を用いたアレルギー免疫療法の開発については、ヒノキ花粉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。ヒノキ花粉飛散期にスギ花粉舌下免疫療法の効果良好群でダニSLIT併施率が有意に高く、ダニSLITによる非特異的な免疫寛容の誘導の可能性が考えられた。その他、ヒノキ種苗（系統）によるアレルギーコンポートメント含有量の比較を行い、ヒノキ花粉中のCha o 2、Cha o 3含有量については種苗差があることを明らかにした。さらにヒノキ花粉抗原の抽出条件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、前年度に引き続き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。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。さらに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問題点があります。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。



## 希少・難治性薬剤アレルギーのアンメットニーズ解決に向けた次世代リバーストランスレーショナル研究

足立 剛也

学校法人慶應義塾

足立剛也<sup>1,2</sup>、寅丸智子<sup>1</sup>、南宮湖<sup>1</sup>、正木克宜<sup>1</sup>、天谷文昌<sup>2</sup>、中島沙恵子<sup>3</sup>、佐々木結花<sup>4</sup>、森本耕三<sup>5</sup>、猪俣武範<sup>6</sup>、倉島洋介<sup>7</sup>、天野靖大<sup>8</sup>、高澤知規<sup>9</sup>、福富友馬<sup>10</sup>、佐藤さくら<sup>10</sup>、森田英明<sup>11</sup>

1 慶應義塾大学、2 京都府立医科大学、3 京都大学、4 国立病院機構東京病院、5 結核予防会複十字病院、6 順天堂大学、7 千葉大学、8 名古屋大学医学部附属病院、9 富山大学、10 国立病院機構相模原病院、11 国立成育医療研究センター

### 研究概要

薬剤アレルギーは、命に関わる重い症状を引き起こすことがあり、重要な医療課題となっています。特に、手術中に起こる「周術期アナフィラキシー（PoA）」は、複数の薬剤が同時に使われるため原因の特定が難しく、迅速な診断と治療が求められます。本研究では、その主な原因薬である筋弛緩薬、拮抗薬、抗菌薬に着目しています。また、結核に似た病気「非結核性抗酸菌症（NTM）」の治療に不可欠な抗菌薬についても、少量から投与を始めて体に慣らしていく「脱感作療法」の実態や効果を調べています。これらの薬によるアレルギーの仕組みを、最先端のシングルセル解析技術で細胞レベルから詳しく解析し、麻酔科や感染症科など連携しながら、診療ガイドラインへの反映を目指しています。

### 【成果と展望】

本研究では、薬剤アレルギーの中でも特に対応が難しいPoAと、治療継続の可否に直結するNTMに対する脱感作療法の2つを柱とし、現場と連携した体制構築を進めています。

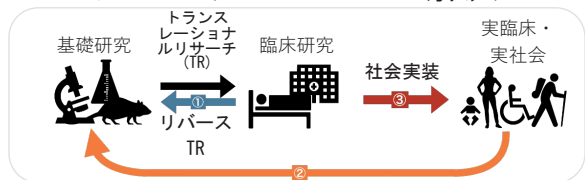
PoAでは、麻酔科・主科（外科等）・皮膚科／アレルギーセンターが連携し、発症時対応フローを整備しました。発症時には麻酔科が中心となり、2023年のJESPA調査で有用性が示されたクリニカルスコア等を用いて評価。診断確定例は病名が登録され、主科による手術方針の見直しと患者説明が行われます。さらに、好塩基球活性化試験や皮膚検査により原因薬剤を特定。結果は診療科間で共有され再発防止に活用されます。この体制により、2024年まで半数程度にとどまっていたPoA精査依頼が、2024年度以降は全例で実施されるなど、連携の効果が現れています。今後はこのフローを他施設にも展開予定です。

NTMでは、キードラッグである抗菌薬エタンブトールのアレルギーに対し、一部施設で脱感作療法が行われていますが、全国的な実態や課題は不明でした。そこで2024年度、全国97NTM医療機関に実態調査を行い、69施設（71%）から回答を得ました。現在、各施設での適応判断や実施手順、副反応への対応状況を分析中で、治療戦

略の標準化に向けた提言につなげていきます。

これらの成果は、薬剤アレルギーという多様かつ未解決な領域において、診断・治療の均てん化を実現するための第一歩となるものであり、引き続きガイドラインへの反映や医療現場での実装に向けた取り組みを推進してまいります。

### 社会実装を見据えたリバースTR研究を通じた薬剤アレルギー分野におけるアンメットニーズの解決



①情報/試料ギャップ  
周術期アナフィラキシー等、予測困難かつ急速発症な疾患では、予め同意取得ができず、必要な試料や情報がない、もしくは十分でなかった。

②難治患者群の見落とし  
代替薬がない薬剤に対する遅延型薬剤アレルギー患者等、そもそも研究対象にさえ組み入れられておらず、その後の治療マネジメントも不明なまま、とり残されている難治患者群がいた。

③実臨床への実装  
アレルギー学会に主に関連する診療科や領域の、さらに外部との連携を要する研究内容については社会実装が進みづらかった。

複数の診療科によるアナフィラキシー体制＋新規シングルセルRNAシークエンス解析  
キードラッグに対する脱感作療法＋全国実態調査と病態解明推進  
麻酔科・感染症科等連携体制構築＋成果の迅速なガイドライン等反映

### 目指している成果

- ・周術期アナフィラキシーにおける新規バイオマーカーの開発
- ・エタンブトール脱感作療法の標準プロトコール構築
- ・IgE介在性／非介在性アナフィラキシーの病態解明と新規創薬研究への展開

### 患者さんに届けたいこと

薬剤アレルギーは命に関わることもある一方、仕組みや対策が十分にわかっていません。本研究は、手術中のアレルギーや、必要な薬の継続ができない課題の解決を目指しています。最先端の研究と診療現場の連携により、正確な診断と安全な治療を可能にし、安心して治療を受けられる未来を届けることが私たちの願いです。

## プレクリニカル関節リウマチの定義付けを目指した未病コHORT構築と新規検査法開発

加藤 将

富山大学

加藤将<sup>1</sup>、山上孝司<sup>2</sup>、小澤龍彦<sup>1</sup>、神島保<sup>3</sup>

1 富山大学、2 北陸予防医学協会、3 北海道大学

### 研究概要

日本に特有の予防医療システム、健康診断・人間ドックを活用し、関節リウマチの未病コHORTを構築します。とりわけ、関節リウマチが好発する30–60歳代の女性が多く在籍する企業の協力を得て、抗CCP抗体を健康診断の検査項目に組み込むことで、効率的なコHORT構築を推進します。並行して、関節リウマチの発症と関連する新規検査法の確立を目指します。さらに、本コHORTで取得される関節X線画像を最新の画像解析技術により解析し、発症に先行して出現する微細な変化（画像バイオマーカー）を同定します。加えて、血液試料を網羅的に解析することで、関節リウマチの発症と関連する分子（血清バイオマーカー）を同定します。

### 【成果と展望】

関節リウマチ未病コHORT（TATEYAMAコHORT）は2025年3月26日に富山大学倫理委員会の承認を受け、対象者の組み入れを開始しました。開始当初は11施設による共同研究としてスタートしましたが、本研究の認知度向上を背景に参加施設は順次増加し、2025年12月時点で14施設に拡大しています。さらに、今後新たに3施設の追加参加を予定しています。これまでに65名の対象者を組み入れており、そのうち2例で関節リウマチの発症を確認しています。

新規検査法の確立については、関節リウマチにおいて誘導される自己抗体に余分な糖鎖が付加される点に着目し、これらの糖鎖を検出する新たな手法の開発を進めています。現在、遺伝子組換え抗体を用いた予備的検討を行い、本手法により自己抗体に付加された糖鎖を検出できることを確認しました。今後は、関節リウマチ患者さんの血液を用いて、本手法の有用性および再現性の検証を行う予定です。

画像バイオマーカーの同定については、関節リウマチの診断および経過観察に不可欠な手関節X線画像を用い、大規模なデータセットを構築しました。本データセットは、1枚の画像内で個々の骨を詳細に区別して解析可能とする点に特徴があり、世界的にも先駆的な取り組みです。6施設から388名分、計1,048枚のX線画像を収集し、骨

の重なりや関節変形により従来は評価が困難であった部位についても、「どの骨や関節が、どの程度障害されているか」を示す情報を付与しました。今後は、本データセットを基盤として、TATEYAMAコHORTから得られる関節X線画像の解析を進める予定です。



### 目指している成果

- ・関節リウマチの発症予測ツールの開発
- ・関節リウマチの超早期診断法の確立
- ・関節リウマチの発症予防、ドラッグ・フリー達成を目的とした臨床試験／医師主導治験

### 患者さんに届けたいこと

関節リウマチの治療では、免疫を抑える薬を使い続けなければならないことに、不安や負担を感じてらっしゃる方も多いと思います。経済的な負担や生活の質への影響も大きな課題です。本研究では、日本ならではの医療環境と研究者の経験・技術を生かし、そうした悩みから解放される新しい治療の道を切り開くことを目指しています。



## 重症薬疹の形態学的特徴に基づいた病態の解明と診断薬の開発

高橋 勇人

慶應義塾大学

高橋勇人<sup>1</sup>、阿部理一郎<sup>2</sup>、紅林泰<sup>1</sup>

1 慶應義塾大学、2 新潟大学

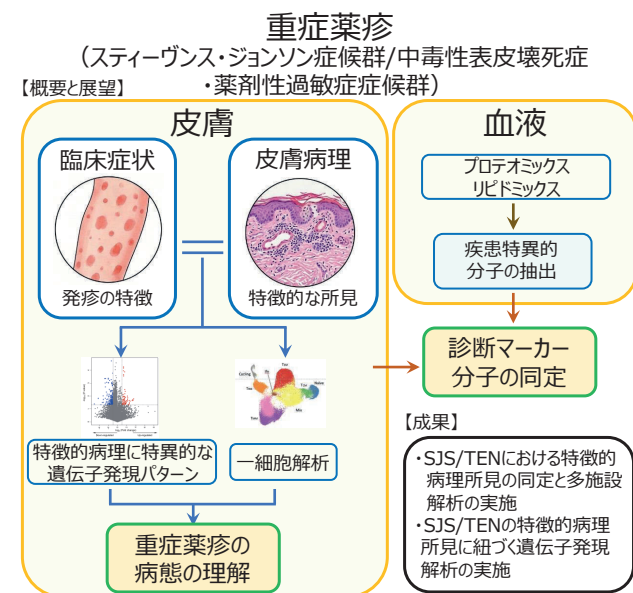
### 研究概要

現代の医療において、薬物療法は日々劇的に進歩している一方で、その副作用も非常に多岐にわたるように変化している。薬剤性の皮膚障害は、その一つであり、時に重篤になる。重症薬疹はスティーヴンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮壊死症および薬剤性過敏症症候群などを含み、いずれも致死的な経過をたどりうるため、適切な早期診断に基づく必要十分な加療が必要である。病型により発疹の臨床的特徴の違いがあり、臨床症状を反映する病理学的所見が診断には重要である。本研究では、各病型に特徴的な病理所見に着目した、トランスクリプトーム解析・プロテオーム解析などを実施し、病態理解の深化と診断マーカーの同定を目指していく。

### 【成果と展望】

本研究課題においては、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）と中毒性表皮壊死症（TEN）および薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関する、病態理解と診断マーカーの同定を試みる計画としている。我々は、同一の病態をもつ SJS・TEN において、病理所見に特徴的な細胞が出現することを見出した。慶應義塾大学の病理標本 14 症例においては、4 例（29%）でこの細胞の出現を確認した。そこで、多施設での検索を進めるため、国内の 4 大学（杏林大・京都大・山梨大・新潟大）からの病理標本 44 例を検索し、合計 58 例の標本で検索を実施した。その結果、12 例（21%）の病変皮膚の病理標本において、同細胞を観察することができた。一方、SJS/TEN との臨床的な鑑別が必要な多型紅斑や DIHS の病理標本では、同細胞は観察しえなかった。さらに、臨床的に SJS/TEN と診断される前に、同細胞は病理学的に観察されることがわかった。また、臨床情報との相関関係を解析した結果、同細胞の出現と炎症の強度との関連性が示唆された。今後、同細胞のトランスクリプトーム情報を解析するとともに、血清トランスクリプトーム情報とあわせて、診断マーカーとなりうる分子を同定すべく解析を進めていく。また、DIHS においては、臨床的に紫斑の出現面積と臨床症状スコアが相関することが知られており、血管に関連する分子の変化につ

いて、解析を進めている。今後、一細胞解析のデータを蓄積していくことで、重症薬疹のさらなる病態理解につなげていきたい。



### 目指している成果

- ・SJS/TEN における正確な診断に直結する新たな病理学的特徴の同定
- ・SJS/TEN および DIHS における早期診断マーカー分子の同定

### 患者さんに届けたいこと

将来、重症薬疹の早期で正確な診断が現状より容易になることを望んでいます。そして、その診断に基づいて、専門施設への搬送など適切な対応が迅速になされ、必要十分な治療が患者さんに届けられることで、一人でも多くの患者さんの予後が改善されることを目指していきます。

## 治療抵抗性関節リウマチに対する滑膜線維芽細胞・マクロファージ病的サブセットを標的とした核酸医薬および精密医療の開発

保田 晋助

東京科学大学

保田晋助<sup>1</sup>、関矢一郎<sup>1</sup>、高地雄太<sup>1</sup>、佐藤荘<sup>1</sup>、小松紀子<sup>1</sup>、齋藤鉄也<sup>1</sup>、松浦米次<sup>2</sup>

1 東京科学大学、2 岡山大学

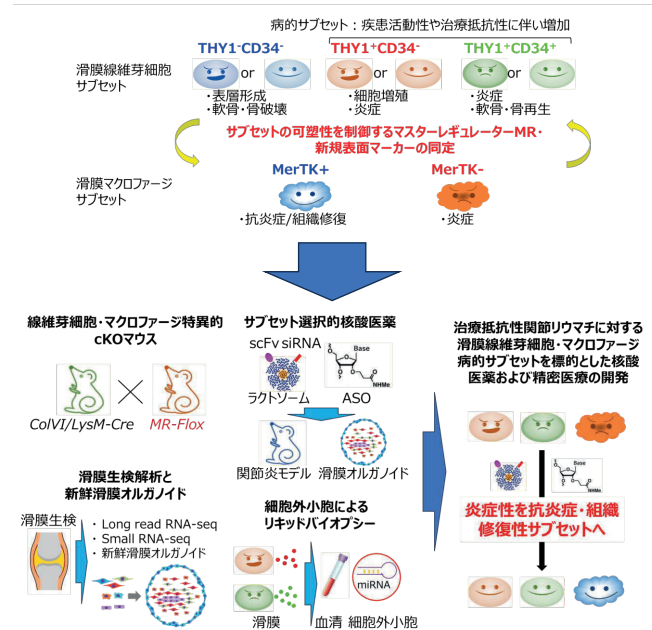
### 研究概要

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、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、滑膜線維芽細胞やマクロファージには関節炎の増悪・収束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、病的サブセットの表面マーカー抗体とマスターレギュレーターに対する siRNA を搭載した核酸医薬の開発を目指す。また、生検した RA 滑膜のマルチオミクス解析、滑膜オルガノイドによる創薬スクリーニング、血清中の細胞外小胞由来 miRNA に着目したリキッドバイオプシーにより、RA の精密医療の確立を目指す。

### 【成果と展望】

これまで、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 の AI 解析、相対定量プロテオミクス、フローサイトメトリーによる表面マーカースクリーニングにより、病的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候補を複数同定してきた。特に有望な 2 つのマスターレギュレーター候補については、線維芽細胞特異的なノックアウトマウスを作製中であり、病態への関与を詳細に検討していく。2 つのマスターレギュレーターに対する siRNA と病的サブセットの表面マーカーに対する抗体を搭載したラクトソーム型核酸医薬を作製中であり、今後関節炎モデルマウスや滑膜オルガノイドで薬効を検証していく。マクロファージについても 2 つのマスターレギュレーター候補に着目し、ノックアウトマウスを用いた scRNA-seq 解析により病態への関与を詳細に検討している。滑膜から新鮮に単離した全滑膜細胞を用いた新鮮滑膜オルガノイドについては、T 細胞などのリンパ球の生存率を向上させる培養条件を検討した。生検による RA 滑膜の収集も順調に進んでおり、滑膜表現型を同定・予測するためのマルチオミクス解析を進めている。細胞外小胞由来の miRNA に着目したリキッドバイオプシーについても、治療抵抗性とそうでない RA 患者の血清で発現が異なる 4 つの miRNA を同定した。今後も遺伝子改変

マウスを用いた病態解析と患者滑膜を用いたか滑膜表現型解析を統合することにより、治療抵抗性関節リウマチの精密医療の確立を目指していく。



### 目指している成果

- ・滑膜線維芽細胞およびマクロファージの病的サブセットに特異的な核酸医薬の開発
- ・生検 RA 滑膜を用いた新鮮滑膜オルガノイドによる創薬スクリーニング系の樹立
- ・細胞外小胞由来 miRNA に着目したリキッドバイオプシーによる RA の精密医療

### 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半分であり、免疫抑制により感染症のリスクが上昇します。私たちは関節リウマチ滑膜の病的な線維芽細胞・マクロファージサブセットを研究し、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最適な患者さんに届ける精密・個別化医療を目指しています。



## 抗炎症作用を有する皮膚細菌群によるアトピー性皮膚炎の新規治療の開発

伊東 可寛

慶應義塾大学

伊東可寛<sup>1</sup>、福田桂太郎<sup>2</sup>、川崎洋<sup>1</sup>、足立剛也<sup>1</sup>、須田亙<sup>2</sup>

1 慶應義塾大学、2 理化学研究所

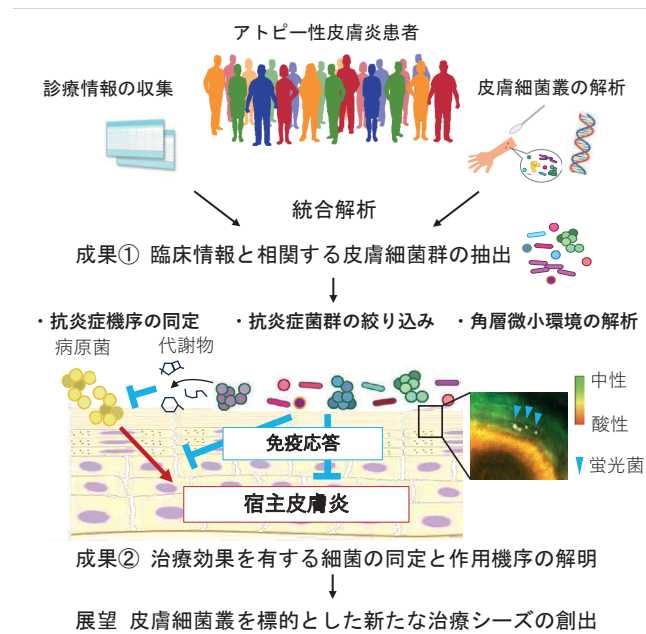
### 研究概要

アトピー性皮膚炎（AD）は臨床像、発症年齢や疾患の持続性など様々な面で多様性に富んだ疾患概念である。AD では皮膚常在菌叢の構成異常が発症や増悪に関与する一方で、病勢の改善に寄与する皮膚常在菌の存在が示唆されている。本提案において、我々は AD 患者の臨床情報と皮膚細菌叢データを統合して解析することで、AD の病勢と関連を示す炎症抑制菌種の候補を同定する。そして炎症抑制菌の候補菌種の機能および AD 病態への影響を解明する。さらに皮膚常在菌の定着する皮膚最外層である角層に着目し、菌の定着する微小環境を解明する。これらの解析を通じて、皮膚常在菌による抗炎症作用を応用した新たな治療薬シーズの創出し、AD の病勢克服を目指している。

### [成果と展望]

本研究班はこれまでに樹立した皮膚常在菌叢解析パイプラインを活用して、成人 AD 患者の臨床情報と皮膚常在菌叢検体を縦断的に収集してきた。そしてブリーチバス療法による治療効果を含めた臨床情報と、皮膚常在菌叢の関連解析を実施することで、炎症抑制性に働く可能性のある皮膚常在菌群を抽出した。本年度は生物学的製剤を含めた様々な治療を行っている成人 AD 患者から、縦断的に臨床情報の収集および皮膚常在菌叢検体の採取を実施した。また、抽出した皮膚常在菌群の代謝物質を含む培養上清は、AD の病原菌とされる黄色ブドウ球菌の増殖を阻止することをこれまでに見出した。そこで本年度は、黄色ブドウ球菌の増殖抑制能が高い1つの菌種に着目して、様々な菌の培養条件における増殖抑制能の差異を検証した。さらに近縁種を含めたゲノム比較解析によって、1つの代謝物質が抗菌作用機に関与している可能性が考えられた。本研究班では今後、特定の菌種における黄色ブドウ球菌の増殖抑制および皮膚炎抑制効果について、菌の遺伝子改変技術やこれまでに樹立した実験系を用いて作用機序の解明を目指していく。さらに皮膚最外層で常在菌の棲家となる角層に着目し、角層に含まれる脂質やタンパク質の解析による微小環境の解明や、ロングリードシーケンサーを用いた従来よりも高精度な菌叢解析パイプラインの改良および構築を目

指していく。そして新たに臨床情報と関連する皮膚常在菌群の同定、ならびに作用機序の解明を目標とする。



### 目指している成果

- ・アトピー性皮膚炎における皮膚微生物叢の臨床的意義の解明
- ・炎症抑制性の皮膚常在菌群の同定
- ・炎症抑制性の皮膚常在菌の作用機序や原因代謝物の解明
- ・アトピー性皮膚炎に対する皮膚常在菌叢を標的とした新規治療法の創出

### 患者さんに届けたいこと

アトピー性皮膚炎では皮膚に定着する細菌種によって病状に影響が生じます。本研究で得られた知見から、炎症を抑制する細菌叢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。

## 関節リウマチ発症における獲得免疫細胞可塑性の分子基盤解明

永渕 泰雄

自治医科大学

永渕泰雄<sup>1</sup>、佐藤浩二郎<sup>1</sup>、石垣和慶<sup>2,3</sup>

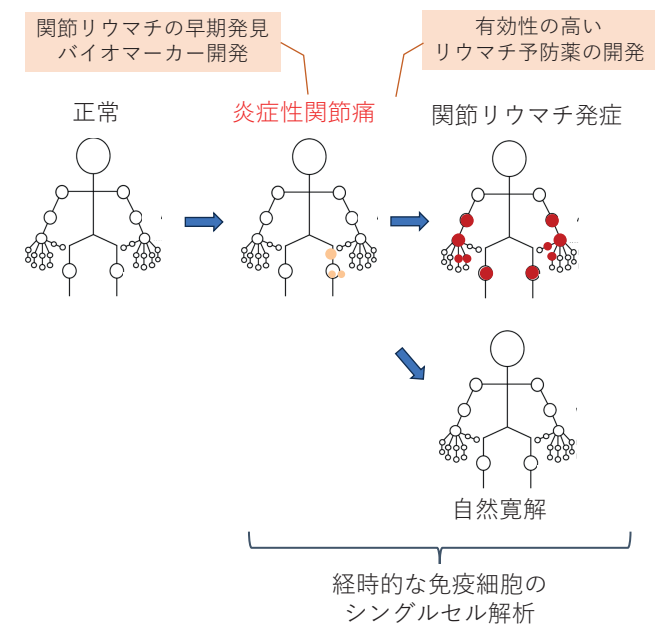
1 自治医科大学、2 慶應義塾大学、3 理化学研究所

### 研究概要

関節リウマチは、発症すると慢性的な関節炎が続き、長い治療が必要になります。治療薬はよく効く一方、感染症などの副作用や医療費の負担も課題です。本研究では、発症の一手手前で自己抗体があり、炎症が疑われる関節痛をもつ患者を1年間追跡し、約3か月ごとに採血と症状の確認を行います。血液中の免疫細胞を1つ1つ丁寧に調べ、どの細胞が増減し、体内の働き方がどう変わると発症や自然な改善につながるのかを明らかにします。発症を予測する目印や、発症を防ぐ新しい治療の手がかりを得ることを目指します。将来の早期介入に役立つことが期待されます。

### [成果と展望]

2025年度は、研究開始に必要な倫理審査を完了したうえで、近隣の医療機関に広く協力を依頼し、該当する患者さんの募集体制を整えてリクルートを開始しました。あわせて、採血・検体の運搬と保管、臨床情報の収集、データの匿名化と管理手順を標準化し、免疫細胞を1つ1つ調べるシングルセル解析の準備を進めました。今後は登録数を着実に増やし、約3か月ごとの追跡により、発症に進む方、自然に症状が落ち着く方などの経過の違いを比較します。早い段階で変化する免疫細胞の特徴や組み合わせを見だし、発症の兆しを捉える指標をまとめます。さらに、指標を用いた発症予測の枠組みを作り、より安全で負担の少ない早期介入の臨床研究へ発展させることを目指します。



### 目指している成果

関節リウマチ発症前関節痛の段階で、関節リウマチに進む兆しを捉える血液の目印（免疫細胞の変化）を確立し、発症予測モデルと早期介入研究の基盤を作る。

### 患者さんに届けたいこと

将来の関節リウマチ発症を、血液検査で早く見つけられるようにし、必要な人にだけ安全で負担の少ない早期治療を届けることで、関節の痛みや障害、長期治療の負担を減らしたい。

## 少量導入経口免疫療法によるクルミアレルギー治療のエビデンス構築

佐藤 さくら

国立病院機構相模原病院

佐藤さくら<sup>1</sup>、丸山伸之<sup>2</sup>、倉島洋介<sup>3</sup>、海老澤元宏<sup>1</sup>、高橋亨平<sup>1</sup>、柳田紀之<sup>1</sup>、永倉顕一<sup>1</sup>、今井孝成<sup>4</sup>、岩井郁子<sup>5</sup>、三浦克志<sup>6</sup>

1 国立病院機構相模原病院、2 京都大学大学院、3 千葉大学、4 昭和医科大学、5 国立病院機構三重病院、6 宮城県立こども病院

### 研究概要

近年、ナッツ類アレルギー、特にクルミアレルギーが急増している。クルミアレルギーは自然に耐性獲得する可能性は低く、誤食などで重篤な症状を誘発するリスクも高いため日常生活における患者・家族の負担は大きい。経口免疫療法是食物アレルギーの治療の選択肢のひとつであるが、クルミアレルギーにおける有効性・安全性に関するエビデンスはなく、治療反応性を予測し得るバイオマーカーも開発されていない。本研究では、クルミアレルギーに対する定量化された市販の食品を用いた少量経口免疫療法のエビデンス構築を目的にランダム化プラセボ対照比較試験を実施する。さらにアレルギーコンポーネント、及びシングルセル解析を基盤とした新規バイオマーカーを探索する。

### 【成果と展望】

#### 【少量導入経口免疫療法の治療効果・安全性の検証】

臨床試験開始に先立ち、経口免疫療法に用いる食品の抗原含有量を評価し、抗原含有量のばらつきが少ないことを確認した。倫理委員会にてランダム化比較試験のプロトコール承認後、2025年11月から臨床試験を開始した。2026年1月時点で11例を登録し、7例の試験を開始した。今後、症例登録を継続し、治療効果・安全性の検証を行う。

#### 【新規バイオマーカーの探索】

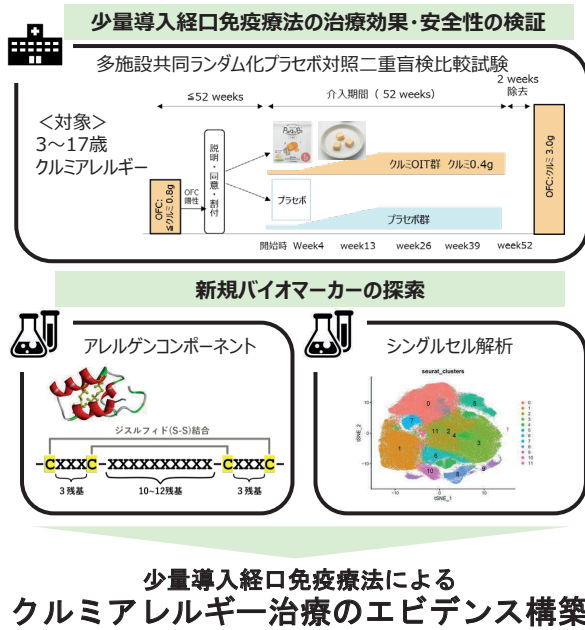
・アレルギーコンポーネント

予備検討のため、過去にクルミの経口免疫療法を実施した患者検体を用い、1年後に持続的無反応を達成した4名（陰性群）と達成できなかった4名（陽性群）の血清中Jug r 1 特異的IgG4抗体価を測定した。その結果、陽性群では1名のみでIgG4上昇が認められたのに対し、陰性群では3名で明確な抗体価上昇が確認できた。今後、症例数を拡大して検討するとともに、改変アレルギーコンポーネントの作成も進めている。また、本臨床試験に使用する食品を分析し、Jug r 2、Jug r 4、Jug r 6を含有することを確認した。

・シングルセル解析

クルミアレルギーの治療介入前後および経時的変化を分子・細胞レベルで評価することを目的に、末梢血を対象とした単細胞RNA解析を実施する。リンパ球、単球、樹状

細胞等の主要免疫細胞集団を網羅的に同定し、活性化状態や治療反応性マーカーをシングルセル解像度で解析して免疫学的プロファイリングを構築する。2026年1月までに、臨床試験開始時の血液細胞を計7例固定・保存した。うち8例は年度内に解析し、次年度には治療前の細胞アノテーションを行う。



### 目指している成果

- ・クルミアレルギーに対する定量化された市販の食品を用いた経口免疫療法のエビデンス構築
- ・経口免疫療法の治療反応性を予測するバイオマーカーの開発

### 患者さんに届けたいこと

本研究によりクルミの経口免疫療法の安全性・治療効果が明らかになれば、クルミアレルギーに対する治療選択肢のひとつとなり、患者さんや家族の日常生活における負担軽減が期待できます。また、すでに開発済みの市販の食品を用いることで他の食物の経口免疫療法への応用も期待できます。

## 居住環境・体内環境へのアプローチによるアレルギー性気管支肺アスペルギルス / 真菌症の病態解明と臨床的課題の解決

浅野 浩一郎

東海大学

浅野浩一郎<sup>1</sup>、柳宇<sup>2</sup>、関根嘉香<sup>1</sup>、植木重治<sup>3</sup>、矢口貴志<sup>4</sup>、小熊剛<sup>1</sup>、豊留孝仁<sup>5</sup>、八代拓也<sup>6</sup>、鈴木純子<sup>7</sup>、福富友馬<sup>8</sup>、石黒卓<sup>9</sup>、白石良樹<sup>1</sup>、宮田純<sup>10</sup>、古橋一樹<sup>11</sup>

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

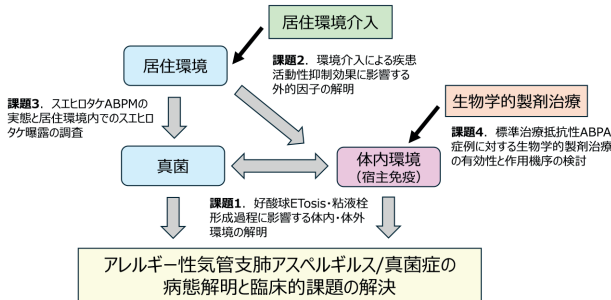
### 研究概要

先行研究で、アレルギー性気管支肺アスペルギルス / 真菌症（ABPA/ABPM）における①好酸球 ETosis による粘液栓形成機構解明、②統合的居住環境介入の有効性証明（ENVIPAS 試験）、③スエヒロタケ ABPM 診断技術開発、④難治性 ABPA 予測スコア構築を達成しました。これらを基盤に、ETosis や粘液栓形成の分子機構の解析、ENVIPAS 試験で得た臨床データと環境試料を用いた真菌・細菌・アレルギーなど複合因子の影響のモデル化、全国コホート研究によるスエヒロタケ ABPM の疫学・臨床像・予後の解明、難治性 ABPA スコアを用いた急性期 ABPA 治療の個別化と生物学的製剤治療の有効性の検証を行い、ガイドライン改訂に直結する成果を目指します。

### 【成果と展望】

本研究は、ABPA/ABPM の未解決課題に対し、免疫系・真菌・居住環境の三方向から包括的にアプローチします。第一に、ABPA/ABPM の病態形成に関わる好酸球および好酸球 ETosis に関して、粘液栓形成に関わる分子機構、ETosis と凝固系の連関を明らかにするとともに、再発・治療に伴う好酸球の変化を多層オミクス解析で評価し、粘液栓を効果的に制御する新規治療法開発とその個別化を目指します。第二に、ENVIPAS 試験で得られたデータと試料を活用し、真菌・細菌・アレルギーなど複合因子の影響を数理モデルで解析、統合的居住環境介入が有効な症例の選別や居住環境に応じた介入手法を提案します。第三に、先行研究で開発したスエヒロタケ簡易検出系と血清診断法を用いたスエヒロタケ ABPM の全国コホート研究を通じてその疫学・臨床像・予後を明らかにするとともに、屋外真菌であるスエヒロタケへの居住環境内曝露の実態を検討し、有効な介入策を確立します。第四に、標準治療での臨床的寛解導入が困難と思われる症例を難治性 ABPA スコアにより予測し、標準治療に抗 IL-5 抗体または抗 TSLP 抗体を併用する世界初の実施共同無作為化試験を実施し、治療成功率や安全性を評価します。これらの成果は、ABPA のみならず他のアレルギー疾患における治療戦略の

革新に貢献し、ガイドライン改訂や新規治療法開発に直結することが期待されます。



### 目指している成果

- ・好酸球および好酸球 ETosis 制御による新規治療標的の発見
- ・統合的居住環境介入の効果予測モデル構築
- ・スエヒロタケ ABPM の疫学・臨床像・予後の解明
- ・生物学的製剤併用による難治性 ABPA 治療の有効性の検証

### 患者さんに届けたいこと

ABPA/ABPM は標準的な薬物治療では半数の患者さんで治療に失敗し、一旦良くなっても繰り返し再発します。原因であるカビと、それに反応するヒトの免疫系、さらにカビが繁殖する居住環境という3つの要素を統合的に解析し、この問題の解決を目指しています。



## 関節リウマチにおける *HLA* 遺伝子多型と喫煙の相互作用による T 細胞レベルの免疫寛容破綻の全容解明

石垣 和慶

慶應義塾大学

石垣和慶<sup>1</sup>、金子祐子<sup>1</sup>、松井利浩<sup>2</sup>

1 慶應義塾大学、2 国立病院機構相模原病院

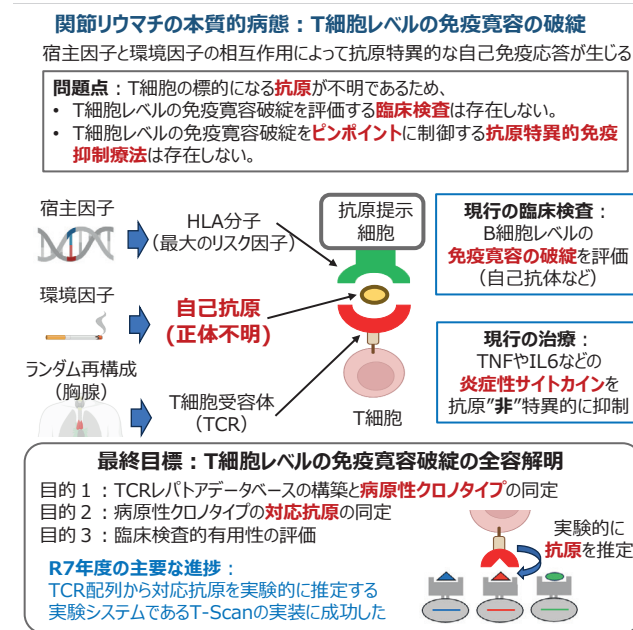
### 研究概要

関節リウマチは、体質や生活環境の影響によって、本来は自分の体を守る免疫が誤って自分自身を攻撃してしまう病気です。現在の治療は、免疫の働きを全体的に抑える方法が中心で、病気を完全に治すことはできません。また、感染症などの副作用が起こることや、治療が十分に効かない患者さんも少なくありません。こうした課題を解決するためには、異常な免疫反応だけを狙って抑える新しい治療法が必要です。その鍵を握るのが、免疫の司令塔である T 細胞です。本研究では、T 細胞がどのような自己抗原に対して異常な免疫反応を起こしているのかを明らかにし、関節リウマチの診断や治療の改善につなげることを目指します。

### [成果と展望]

T 細胞は、非常に多様な配列をもつ T 細胞受容体 (TCR) を介して抗原を認識します。近年のシーケンス技術の進歩により、TCR の配列パターンを網羅的に解析することは可能になりました。しかし、その配列が「どの抗原を認識しているのか」を実験的に確認する工程が、依然として大きなボトルネックとなっています。この課題を克服するため、我々は T-Scan と呼ばれる実験システムの実装を進めてきました。T-Scan は、遺伝子工学技術を用いて抗原提示細胞を改変し、レンチウイルスによるスクリーニングを通じて、特定の T 細胞集団が認識する抗原を網羅的に同定する手法です。具体的には、ウイルスライブラリーを細胞株に導入し、さまざまな抗原ペプチドを発現する「人工抗原提示細胞」を作製します。T 細胞と人工抗原提示細胞を共培養し、抗原特異的な免疫応答が起きた細胞を選別したうえでシーケンス解析を行うことで、導入されたレンチウイルス配列から対応抗原を特定することができます。本年度に各種条件検討を行い、T-Scan 実験系の基盤実装は完了しました。今後は、T-Scan のスループット向上に向けた技術改良を進めるとともに、実際の患者検体への応用を進めていく予定です。並行して、国立病院機構相模原病院との連携により、関節リウマチ患者から詳細な臨床情報と末梢血検体の収集を進めています。また、慶應義塾大学

病院では滑膜検体の収集も開始しており、多くの患者様のご理解とご協力のもと、研究に不可欠な貴重な臨床情報・検体が着実に集積されています。



### 目指している成果

本研究では、T 細胞受容体配列から対応抗原を同定する実験システムの高度化を目指します。本技術を開関節リウマチに応用することで、T 細胞レベルにおける免疫異常の全体像を明らかにし、新たな臨床検査の確立や、抗原特異的免疫療法の開発に資する基盤情報が得られることが期待されます。

### 患者さんに届けたいこと

現在の関節リウマチや自己免疫疾患の治療は、免疫の働きを広く抑える方法が中心で、副作用や治療効果の個人差が課題となっています。本研究では免疫反応を詳しく解析し、必要な免疫だけを的確に調整する、患者さんの負担が少ない新たな治療法の実現を目指します。

## アレルギー感作・HLA・皮膚バリア機能に基づいたアレルギー疾患の病態解明と予防戦略

野口 恵美子

国立大学法人筑波大学

野口恵美子<sup>1</sup>、山本貴和子<sup>2</sup>、松井照明<sup>3</sup>、岡田随象<sup>4</sup>、矢上晶子<sup>5</sup>、鈴木寿人<sup>1</sup>、乃村俊史<sup>1</sup>、宮寺浩子<sup>1</sup>

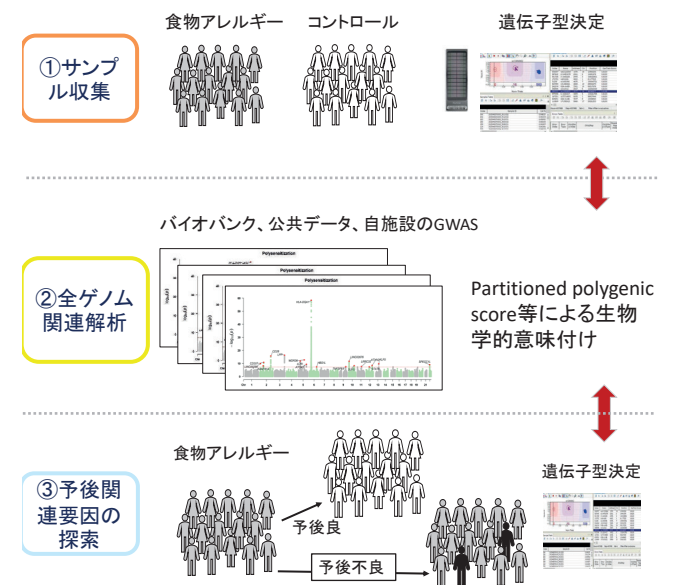
1 国立大学法人筑波大学、2 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、3 あいち小児保健医療総合センター、4 国立大学法人東京大学、5 学校法人藤田学園藤田医科大学

### 研究概要

アレルギー疾患は遺伝と環境の双方が関連して発症する多因子疾患である。本研究では近年発症数が増加しているナッツアレルギーや、皮膚バリア低下とアレルギー感作に着目し、その分子基盤を解明する。新規症例として主にナッツアレルギーのサンプル収集を行い、SNP アレイや SNP アレイでカバーできない領域についてロングリード解析、エクソーム解析で稀少変異まで網羅する。一般集団、バイオバンクデータも含めてアレルギー別全ゲノム関連解析)・メタ解析と HLA 関連解析を行い、発症機序を探索する。さらに耐性獲得不良や免疫療法不応性の遺伝要因を明らかにし、ハイリスク者の抽出と予防・層別化医療に結び付ける。

### [成果と展望]

- ・食物アレルギー新規の疾患サンプルの収集については、研究説明の際に動画等を併用する、アンケートフォームの ICT 化を取り入れること等により、円滑に研究を推進する方法の改善に取り組んでいる。
- ・遺伝子型決定については SNP アレイのほかに *FLG* 全エクソンをカバーするロングリードシーケンシング法並びに東アジア人の *TPSAB1* の遺伝子型決定方法の確立を行った。
- ・全ゲノム関連解析については総 IgE 値と特異的 IgE 値のメタ解析を行っている。eQTL データ等との統合解析により関連するバリエーションが与える遺伝学的な影響についての検討を行っている。
- ・HLA インピュテーションを使用した HLA 遺伝子型との関連については、アレルギー感作について複数の関連を検出しており、一部のアレルギーについては HLA 結合アッセイにより T 細胞エピトープ候補を検出した。



### 目指している成果

- ・ナッツアレルギーの分子基盤の検出
- ・食物アレルギーと皮膚脆弱性との関連
- ・遺伝学的証拠に基づいた感作・アレルギー疾患エンドタイプ分類
- ・食物アレルギーの予後に関する遺伝要因の解明

### 患者さんに届けたいこと

普段の生活でアレルギーの症状に悩まされている方は多くおられると思います。この研究を通じて『アレルギーになりやすい・なりにくい体質』をみつけて、予防する方法や、症状が悪くなるのを防ぐような方法を開発し、社会全体でアレルギーを予防していけるようにしたいと考えております。

## アトピー性皮膚炎に対する新規分子標的薬開発に係る非臨床試験

宮井 智浩

国立研究開発法人理化学研究所

宮井智浩<sup>1</sup>、宮島優里奈<sup>1</sup>、伊原健太郎<sup>1</sup>、川崎洋<sup>2</sup>、野村彩乃<sup>2</sup>、石氏陽三<sup>3</sup>、川上英良<sup>4</sup>

1 理化学研究所、2 慶應義塾大学、3 東京慈恵会医科大学、4 千葉大学

### 研究概要

オンコスタチン M (OSM) という生理活性物質（サイトカイン）は、アトピー性皮膚炎における炎症とかゆみの両方に関係していることが近年明らかとなってきました。私たちの研究班では、この OSM の働きを抑える新しいペプチド薬「OSMR\_7\_7」を開発しました。OSMR\_7\_7 を皮膚に塗ることで、アトピー性皮膚炎のモデルマウスにおいて炎症やかゆみが軽減されることを確認しました。また、アトピー性皮膚炎の患者さんの中には OSM が病気の発症に関与している方が多く存在する可能性も分かってきました。本研究では、この薬を実際に患者さんに届けるために、安全性の確認や製剤開発を進め、新しい外用薬としての実用化を目指します。

### 【成果と展望】

今年度は以下の通り OSMR\_7\_7 の有効性・安全性に関してデータ取得を進め、さらに外用製剤化の検討も実施した。次年度以降、早期に製剤処方を決定し、GLP 非臨床試験に着手する予定である。

#### 1. 標準治療との薬効比較

本剤の有効性を客観的に評価するために、現在 AD に対する標準治療として頻用されるストロングクラスのステロイド（バタメタゾン吉草酸エステル：リンデロン）を対照として薬効を比較した。その結果、AD モデルマウスに対して OSMR\_7\_7 はステロイドを上回る抗炎症作用（耳介肥厚の抑制）を認めた。

#### 2. 安全性の評価

これまでに OSMR\_7\_7 の代謝・安全性について複数の試験を実施しているが、本年度は副次的薬理試験および皮膚感受性試験・光毒性試験を実施した。その結果、現時点では標的分子以外に対する非特異な阻害は認められず、皮膚に対する感受性・毒性も認められなかった。

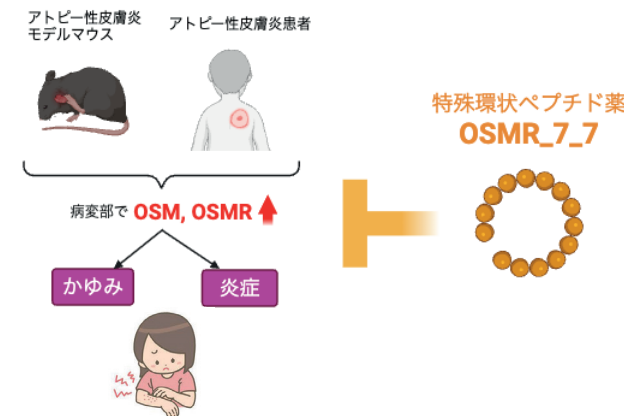
#### 3. 生化学的評価

OSMR\_7\_7 の作用機序を生化学的解析およびクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析により検証した。その結果、OSMR\_7\_7 はリガンド・受容体の結合に対する競合的阻害ではなく、アロステリックな阻害様式をとることが明ら

かになった。これは既存の生物製剤とは異なる、特徴的な作用様式である。

#### 4. 軟膏・クリーム製剤の試作

OSMR\_7\_7 を溶媒に溶解させ、軟膏・クリーム剤を 5 処方試作した。今後、皮膚吸収性および in vivo 薬効から最も良好な処方を選定し、非臨床安全性・動態試験に用いる。



### 目指している成果

- ・OSMR\_7\_7 の外用製剤処方の最適化
- ・非臨床安全性・薬物動態試験パッケージの策定
- ・薬事当局との相談を基とした GLP 非臨床試験の実施
- ・臨床試験開始に向けた体制の構築

### 患者さんに届けたいこと

日本発の基礎研究・臨床データ・創薬基盤技術を結集し、高い安全性と薬効が期待できる薬の種を発見することができました。なかなか良くならないアトピー性皮膚炎のかゆみ・炎症を抑えられるような新薬をいち早く患者様のもとに届けるべく、今後も全力で開発を進めていきます。

## 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<sup>1</sup>、須佐紘一郎<sup>1</sup>、蘇原映誠<sup>1</sup>、平川晃弘<sup>1</sup>

1 東京科学大学

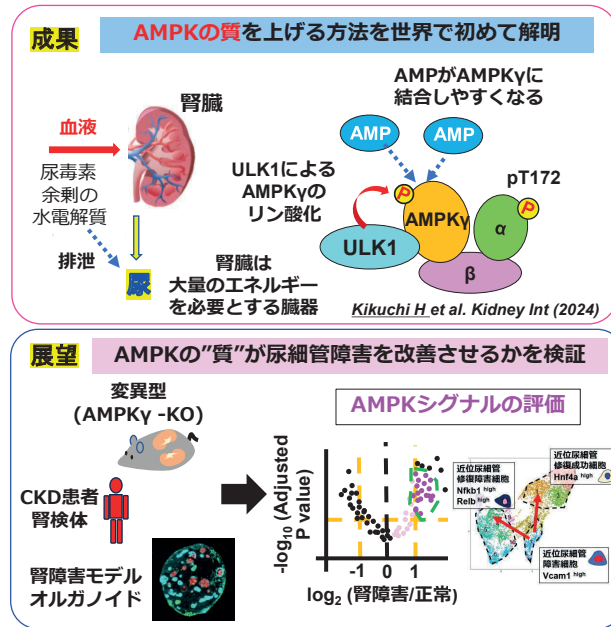
### 研究概要

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】

私たちは、2024 年に ULK1（unc-51 like autophagy activating kinase 1）というキナーゼタンパクが、AMPK  $\gamma$  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。2025 年度は、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“どのように”腎機能障害を形成するのかを、網羅的な解析で明らかにしました。その研究成果の一部は 2025 年 12 月に行われました腎不全研究会 (<https://www.m-toyou.com/renal/annual.html>) 等で発表しました。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や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。また、2026 年度は、AMPK の AMP 感知部位である AMPK  $\gamma$  を欠損させたマウスを用いて、病態解明を進めます。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。



### 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<sup>1</sup>、横山敦<sup>1</sup>、岡本好司<sup>1</sup>、島田洋樹<sup>2</sup>

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、新しい治療法の開発を目指します。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。

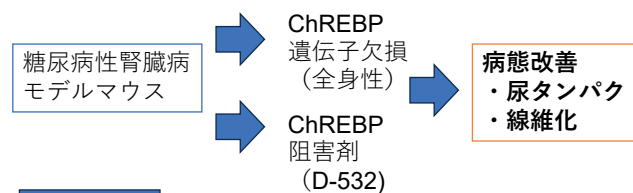
### 【成果と展望】

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、新しい治療法の開発を目指しました。本年度の成果として、ChREBP が特に腎の近位尿細管で制御している遺伝子群の全貌を明らかにすべく、次世代シーケンサーを使った ChIP-seq 解析を行いました。その結果、これまでに全く明らかにされていなかった ChREBP の腎臓での機能を推測する手がかりを得ることができました。さらに、腎臓での ChREBP が DKD 発症に重要か否かを検証するために、近位尿細管においてのみ ChREBP 遺伝子をノックアウトしたマウスを作出しました。このマウスに DKD を発症するような条件で飼育を行い、現在その病態を解析していることです。

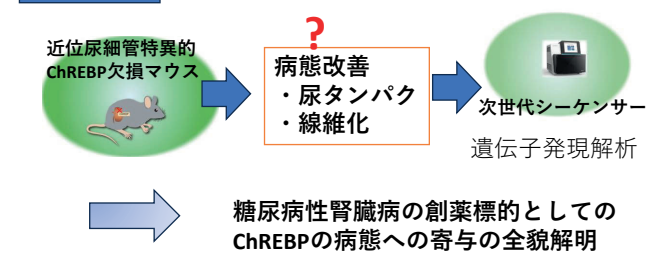
また、これまでに当研究グループでは ChREBP を特異的に抑制する新規化合物 D-532 を同定し、その作用機序として DNA 結合の阻害を明らかにしています。今年度は、この D-532 が影響を及ぼす遺伝子の全貌を明らかにするために RNA-seq を利用した解析を行いました。その結果、D-532 は、DKD によって上昇する酸化ストレス関連遺伝子を含む多様な遺伝子の上昇を抑制していることが明らかとなり、治療標的分子としての ChREBP の有用性をさらに裏付ける結果となりました。

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<sup>1</sup>、吉岡耕太郎<sup>2</sup>、長谷川嵩矩<sup>3</sup>

1 東京科学大学大学院医歯学総合研究科、2 東京科学大学国際医工共創研究院 核酸・ペプチド創薬治療研究センター、3 東京科学大学 M&amp;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 7 年度は、腎内 EV の機能解明から臨床応用を見据えた展開まで、3 項目の研究開発を着実に深化させました。

項目①では、CKD モデル動物を用いて腎内 EV の内包物プロファイル、局在、分泌調節の詳細な解析を進め、EV 分泌を制御する特異的な分子群が新たに候補として浮上しました。これにより、腎内 EV が病態形成に及ぼす影響の分子基盤が一層明確になりつつあります。

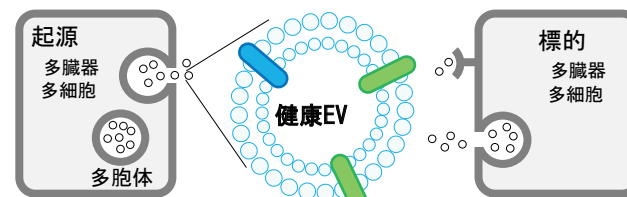
項目②では、CKD 患者を対象とした循環 EV・腎内 EV の統合解析を進めました。今年度は、循環 EV miRNA が腎臓病進行および心血管イベントを予測し得ることを示した成果を *Journal of the American Heart Association* に報告し、EV バイオマーカーを組み込んだ予測モデルに基づく国内特許も出願しました。これらの成果は、中長期的な腎臓病・心血管病リスクを評価する新たな予測技術として企業導出を目指すものであり、プレスリリースを通じて社会的発信と産学連携基盤の強化にもつながっています。

項目③では、EV 制御を標的とした新規治療薬シーズ探索を *in vitro* スクリーニングにより推進し、有望な候補化合物を複数同定しました。さらに、いくつかの腎疾患モデル動物で治療効果を確認しており、今後はその作用機序の検証とともに実用化に向けた研究を進めていきます。

これらの成果を統合し、EV を鍵とした CKD 病態解明と新規治療・診断技術開発をさらに加速させていきたいと考えています。

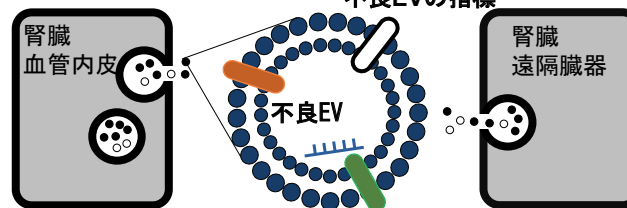
### 健康EV・疾患EVによる細胞間／臓器間相互作用 不良EVが慢性腎臓病の進展、病的老化を促進する可能性

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  
不良EVの指標



### 目指している成果

- ・ CKD に共通する基盤的病態経路を明らかにし、EV を介した新たな病態制御機構を標的とした治療コンセプトを確立します。
- ・ これにより、従来とは異なる作用機序をもつ CKD 治療薬シーズを創出し、根本的治療に向けた革新的医療の実現を目指します。

### 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。



## 抑制性免疫受容体を標的とした急性腎障害に対する抗体医薬の開発

湊谷 彰

筑波大学

湊谷彰<sup>1</sup>、小田ちぐさ<sup>1</sup>、林育仙<sup>1</sup>、甲斐平康<sup>1</sup>、向平隆博<sup>2</sup>

1 筑波大学、2 TNAX Biopharma (株)

### 研究概要

急性腎障害 (Acute Kidney Injury; AKI) の患者数は先進国で年間 200 万人以上と推定され、少なくとも約 60 万人の患者が死亡し、または慢性腎臓病 (CKD) に移行する。しかし、AKI の発症や AKI から CKD への移行に対する有効な治療法はまだ確立されていない。

研究開発代表者らは、骨髄球系細胞に発現する抑制性免疫受容体 CD300a を同定した。マウス AKI モデルにおいて、CD300a に対する中和抗体を投与すると、腎障害およびその後の線維化も軽度であった。本研究開発では、樹立したヒト化抗ヒト CD300A 抗体の機能を解析するとともに非臨床試験を行い、AKI に対する新規の抗体医薬の開発をめざす。

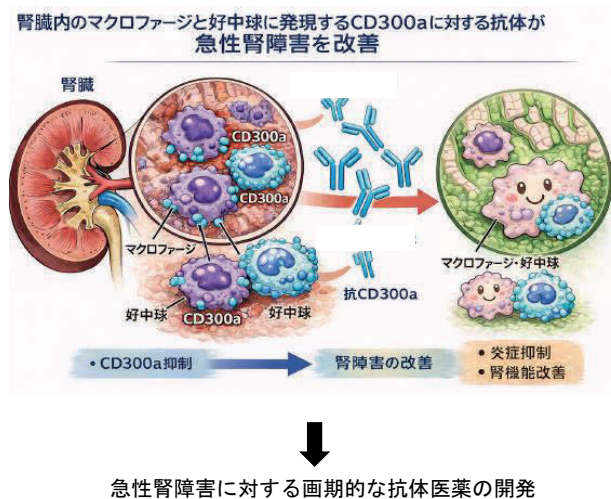
### [成果と展望]

本研究では、CD300a 遺伝子欠損 (*Cd300a*<sup>-/-</sup>) マウスと、野生型 (WT) マウスに対して、腎臓への血管を一定時間遮断した後に血流を再開させると AKI が発症し、その後 CKD に至るモデルマウスを作製した。その結果、*Cd300a*<sup>-/-</sup> マウスでは、WT マウスと比較して、AKI による腎機能低下も軽度で、慢性腎不全における腎臓の線維化が減少しており、腎機能も保たれていることが示された。

また、これらのメカニズムとして、2つの免疫細胞が関与していることを明らかにした。すなわち、*Cd300a*<sup>-/-</sup> マウスでは、WT マウスと比較して、腎臓のマクロファージによる死細胞の貪食が亢進し、ダメージ関連分子パターンの放出が低下し、臓器の炎症が軽減していること、また、SiglecF の発現の低い (SiglecF<sup>-/lo</sup>) 好中球が増加しており、これが血管新生関連遺伝子と抗線維化遺伝子を高く発現することを発見した。これらのことから、虚血に陥った腎臓では、CD300a が欠損するとマクロファージによる死細胞の貪食が亢進し炎症が軽減するとともに、SiglecF<sup>-/lo</sup> 好中球から血管新生因子や抗線維化因子の産生が増加することにより、慢性心不全や慢性腎不全の発症が抑制されていると考えられた。

これらの結果に基づき、CD300a の機能を阻害する抗体 (抗 CD300a 抗体) を作製した。これを心筋梗塞や急

性腎障害を誘導したマウスに投与したところ、同様に AKI や CKD の病態が軽減した。



### 目指している成果

ヒト化抗ヒト CD300A 中和抗体を樹立し、ヒトに対する有効性や安全性を検証し、AKI や CKD に対する有効な治療薬の開発を目指す。

### 患者さんに届けたいこと

本抗体医薬が実用化されれば、年間 200 万人以上の人が発症し、60 万人以上が死亡する急性腎障害に対する画期的な治療薬となります。生存者においても腎透析を必要とする慢性腎疾患への進展も大幅に減少させることができます。さらに医療費の削減、医療産業の活性化にも寄与できます。

## 細胞老化機構に着目した慢性腎臓病の病態解明と治療応用

南 聡

大阪大学

南聡<sup>1</sup>

1 大阪大学

### 研究概要

慢性腎臓病 (CKD) は多くの人がかかる病気で、進行すると透析が必要になるだけでなく、全身の老化や心臓・血管の病気のリスクを高める。しかし、なぜ CKD が進行するのかは十分に分かっていない。

近年、腎臓で尿を調整する尿細管という細胞が CKD 進行の中心であり、傷害後に回復できず老化した尿細管細胞が病気を悪化させることが分かってきた。本研究では、1つ1つの細胞を詳しく調べる最新の解析技術を用い、尿細管細胞が老化に至る仕組みを明らかにする。

さらに、老化した尿細管細胞が周囲に与える影響や、細胞内の不要物を処理する仕組みの異常に注目し、CKD 進行との関係を解析する。これにより、新しい腎臓病治療や創薬につながる基盤を築くことを目指す。

### [成果と展望]

本研究では、慢性腎臓病 (CKD) の進行において、腎臓の尿細管という細胞が老化することが重要であるという考えに基づき、研究を進めている。これまでに、1つ1つの細胞の遺伝子の状態を調べる解析を行い、CKD モデルマウスの腎臓において、老化した尿細管細胞に特有の変化が起きていることを捉えることに成功した。特に、炎症や代謝の乱れ、組織の硬化に関わる遺伝子の変化が、尿細管細胞の老化とともに現れることが分かってきた。

現在、これらの候補となる分子について、培養細胞を用いた実験を行い、実際に細胞の老化や機能低下を引き起こすかどうかを検証している。この検証により、病気の進行に本当に重要な分子を絞り込むことが可能になると期待される。

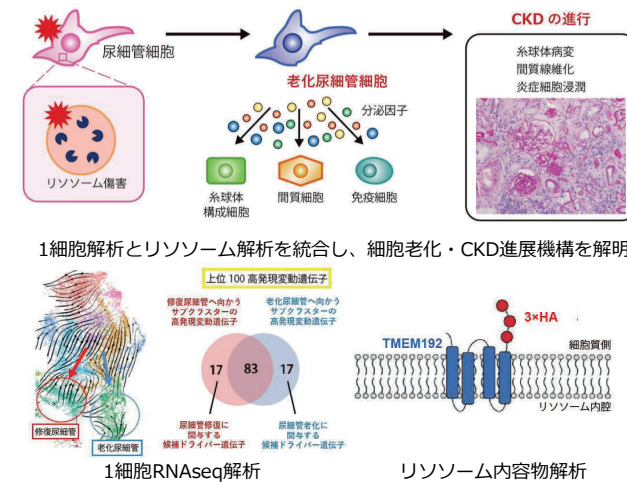
今後は、遺伝子の働きだけでなく、その制御の状態まで同時に調べられる解析を行い、尿細管細胞が老化に至るまでの流れをより詳しく明らかにする予定である。また、細胞内で不要な物質を分解・処理する仕組みの異常にも着目し、老化した尿細管細胞の中で何が起きているのかを直接解析する準備を進めている。

本研究により、CKD を「進行してから対処する病気」ではなく、「早い段階で変化を見つけて防ぐ病気」として捉え直すことが可能になる。得られる知見は、新しい腎臓

病治療や創薬につながり、将来的には健康寿命の延伸に貢献することが期待される。

### 細胞老化を標的としたCKD創薬を目指す

研究1: 1細胞マルチオーム解析による尿細管細胞が細胞老化に至る分子機構の解明  
研究2: CKD進展に中心的な役割を果たす分泌因子の同定  
研究3: CKDの老化尿細管細胞においてリソソーム不全機構や不全リソソームの役割解明



### 目指している成果

本研究により、尿細管細胞が老化し、慢性腎臓病がどのように進行していくのか、その仕組みを分かりやすく明らかにする。病気の進行に本当に関わる重要な分子や、細胞の中で起こる異常を見つけることで、これまでにない視点からの腎臓病治療や新しい薬の開発につながる科学的な基盤を築くことを目指す。

### 患者さんに届けたいこと

本研究は、腎臓病のごく早い段階で細胞の異常を見つけ、進行を防ぐ新しい医療につなげることを目指している。将来、透析に至る患者さんを一人でも減らし、腎臓病と向き合う不安や生活の負担を軽くしたい。また、患者さん本人だけでなく、ご家族や社会全体にとっても希望につながる研究でありたい。



## 細胞老化と代謝を標的とした慢性腎臓病に対する包括的病態解明

森 雄太郎

東京科学大学

森雄太郎<sup>1</sup>、梶弘和<sup>1</sup>、三宅健介<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京科学大学

### 研究概要

慢性腎臓病は腎臓の動きが徐々に低下し、進むと透析が必要となる重い病気で、患者数も多く医療費負担が大きい一方、腎機能を回復させる薬はまだありません。本研究は、慢性腎臓病の病態において、腎臓の細胞が尿中のタンパク質を KIM-1 という受容体分子を介して取り込むことで代謝が乱れ（Warburg 効果）、その結果細胞が「老化」し、腎臓の炎症と線維化が進む仕組みを患者さん由来の臓器様構造物オルガノイドなどを用いて解明します。さらに新規に開発する患者さん由来のより高度に生体の腎臓を再現するモデル（腎臓 MPS）も使い、KIM-1 阻害薬と Warburg 効果阻害薬の併用による新しい治療法の可能性を検証します。

### [成果と展望]

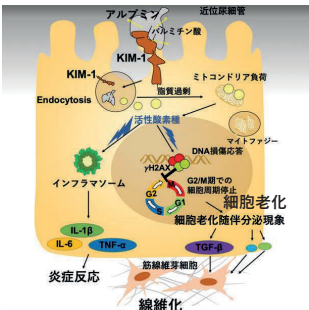
令和7年度、まずは患者さんの摘出された腎臓に由来するオルガノイドを用いて、慢性腎臓病の主要病態である、細胞老化とそれに伴う炎症・線維化を再現するモデル作り、そして、オルガノイドをさらに高度化させた腎臓 MPS の開発を行いました。

患者さん由来のオルガノイドを用いた慢性腎臓病モデルの作製では、シスプラチンという薬剤を複数回投与することで、慢性腎臓病で腎臓の細胞で生じる細胞老化とそれに引き続く細胞老化随伴分泌現象による炎症性サイトカイン、線維性サイトカインの分泌や、腎臓の細胞の細胞死、脱分化など、慢性腎臓病で起きる現象のほぼ全てを再現することに成功しました。今後細胞老化を誘導したオルガノイドや細胞で、代謝の乱れが起きていないか、この代謝を改善する薬剤により細胞老化を改善させたり、炎症や線維化を減弱させたりできないかを検証していく予定です。

腎臓 MPS については、パイロット版を完成させ、これが尿の流れを模した培地の流れにより生体の腎臓に近い細胞の分化を示すようになること、上記と同じくシスプラチンの投与により慢性腎臓病に近い病態変化を起こすこと、既存の慢性腎臓病治療薬でこの病態変化を改善できることを発見しました。現在のパイロット版腎臓 MPS は、腎臓の中でも尿細管上皮細胞という細胞種のみから構成されてい

るため、今後血管内皮細胞や線維芽細胞との共培養により生体の腎臓に近い完成版腎臓 MPS の開発を行い、前述した代謝改善薬などの薬効を確かめる基盤とする予定です。

### 基盤となる研究



私たちは慢性腎臓病においてKIM-1という分子を介した尿中からのアルブミンの細胞への取り込みが細胞老化や、炎症・線維化を起こすことを突き止めてきました。この際に、糖代謝に偏る細胞の代謝異常が生じていることも明らかにしてきました。今回のAMEDでの研究課題では、この糖代謝異常と細胞老化の関係に迫り、新規の治療法の開発を目指しています。

### 本研究開発の展望

- 慢性腎臓病における細胞老化と糖代謝異常（Warburg効果）の関係の解明と治療標的の明確化
- 腎臓MPSを用いた史上最もヒト慢性腎臓病に近い、ヒト患者さんに由来する病態モデルの開発
- 上記二つを用いた、細胞老化・糖代謝異常を標的とした慢性腎臓病に対する創薬

### 目指している成果

- 慢性腎臓病における細胞老化と糖代謝異常（Warburg 効果）の関係の解明と治療標的の明確化
- 腎臓 MPS を用いた史上最もヒト慢性腎臓病に近い、ヒト患者さんに由来する病態モデルの開発
- 上記二つを用いた、細胞老化・糖代謝異常を標的とした慢性腎臓病に対する創薬

### 患者さんに届けたいこと

腎臓内科医として、人口の約12%の有病率をもつ慢性腎臓病に、有効な治療法が少ないことに危機感を抱いています。私自身が、過去に癌にかかり医療により命を救われた経験があります。今度は私たちが慢性腎臓病に対し真に有効な治療法を開発し、医療の発展に貢献できるように死力を尽くそうと思っています。

## ドナー肺の ex vivo 長時間機能温存灌流法

迫田 大輔

産業技術総合研究所

迫田大輔<sup>1</sup>、新井川弘道<sup>2</sup>、長岡英気<sup>3</sup>

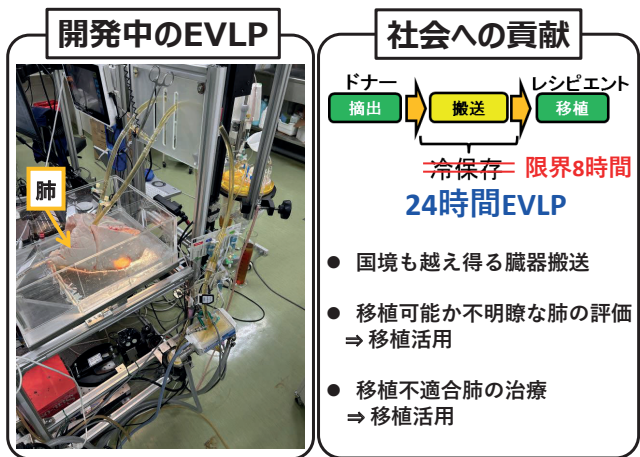
<sup>1</sup> 産業技術総合研究所、<sup>2</sup> 東北医科薬科大学、<sup>3</sup> 東京科学大学

### 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、現状の臨床 EVLP を超える安定した長時間肺機能保存技術の開発達成を目標としている。

### [成果と展望]

平均体重約45kgのブタの肺を摘出し、EVLPを実施して肺機能保存を評価する前臨床試験プロトコルを確立した。本試験において、新たに開発したEVLPシステムの有効性を検証した。新たに開発したシステムは、灌流中の肺水腫の進行を肺重量をリアルタイムモニタリングすることで定量的に評価できる。その情報を元に灌流量を調整する遠心ポンプの回転数を制御して、肺水腫進行を抑制しながら灌流可能である。この肺水腫抑制灌流法によって、現在欧米の臨床移植医療で実施されているトロント式EVLPを比較して肺水腫を抑制し、肺機能保存がより長時間可能であることを示した。さらにシステムを改良し、EVLP中の肺組織内の灌流不均衡を解消するrotation EVLPシステムの開発を達成した。このシステムはEVLP中に肺を回転させることができる。肺は非常に血管抵抗が低いいため、灌流が重力の影響を受け下面に偏る灌流不均衡が生じる。回転させることでこれを解消し肺組織内で均一な灌流をすることができ、肺水腫の抑制や虚血領域の解消が期待できる。rotation EVLPシステムによって定期的に肺を回転させることで、更なる肺保存の改善の可能性を示した。現在、rotation EVLPを経た肺移植試験を実施中であり、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

- 新体外肺灌流システムの開発
- 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
- 新技術の有効性を前臨床試験にて示す

### 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。

## 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<sup>1</sup>、川上竜司<sup>2</sup>

1 大阪大学免疫学フロンティア研究センター、2 京都大学医生物学研究所

## 研究概要

本研究では、血液腫瘍等の重要な治療法の1つである造血幹細胞移植において、副反応や再発リスクを軽減する新しい治療法開発を目指す。我々の研究グループは、ドナーT細胞から免疫抑制に特化した高品質の制御性T細胞を効率的に分化誘導する方法を発見し、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、速やかに臨床試験開始を目指す。

## [成果と展望]

あることに大きな利点がある。Sx と CD28 経路阻害による GVHD 予防法については特許申請を済ませており、今後臨床試験を計画する予定である。

本研究では、新規制御性 T 細胞製剤の免疫抑制作用による移植片対宿主病予防・治療と、抗腫瘍作用に及ぼす影響について、主に白血病やリンパ腫など血液がんの治療として同種異型造血幹細胞移植を受けた後、移植片対宿主病を発症するマウスモデルを用いた解析を実施した。制御性 T 細胞移植により、移植片対宿主病は強力に抑制されるとともに、マウス体内の免疫系がドナー由来の造血幹細胞からの様々な細胞への分化によって新しく生まれ変わることを確認した。また、制御性 T 細胞移植は既存の免疫抑制剤や治療に用いられる薬剤と併用しても免疫抑制効果に影響は少なく、既存治療と組み合わせながら柔軟な治療プロトコルに対応できると考えられた。また、これまで不可能とされていた、ヒト末梢血中の T 細胞における制御性 T 細胞転換にも成功し、試験管内で極めて強力な免疫抑制能を持つことを確かめた。これらの発見の一部については、学術論文発表や、各種知的財産権の出願を行った（プレスリリース <https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/20251023-0401.htm>)。これらの知見から、新規制御性 T 細胞製剤を組み合わせた造血幹細胞移植治療は治療効果や QOL 改善に大きな貢献ができる可能性が示された。現在臨床応用に向けた準備へと段階を進め、対象となるがんの種類や治療ステ

ジの絞り込み等、最善の治療の実現に向けた取り組みを加速している。

患者の身体を攻撃する  
T細胞

がん細胞を攻撃する  
T細胞

移植片対宿主病  
(GVHD)

抗腫瘍効果  
(GVL)

造血細胞  
移植患者

白血球  
がん細胞

T細胞

Treg  
Foxp3

転換

抑制

患者の身体を免疫の攻撃から守る  
制御性T細胞

- ・より効果的な新規 GVHD 予防法（併用薬剤）の開発
- ・ターゲティング可能な脂質ナノ粒子による T 細胞制御法の開発
- ・遺伝子改変 T 細胞による移植後の造血器腫瘍の再発予防や治療
- ・上記治療法に関する第 1 相臨床試験の早期の開始

副作用が少なく高齢者や合併症のある患者さんでも安全に移植ができるように GVHD 予防法を大きく改良し、移植療法の対象となる患者さんを広げます。また遺伝子改変 T 細胞の作成手法をより簡易化して低費用で実施可能な養子免疫療法を臨床現場に還元することを目指します。

同種異型造血幹細胞移植治療において、ドナー血球と制御性Ｔ細胞を組みあわせて移植することで、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。

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



## 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<sup>1</sup>、江口晋<sup>1</sup>

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用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、分離型チャンパ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

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、動脈にカニューレーションし、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

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ーション、灌流を問題なく実施できている。

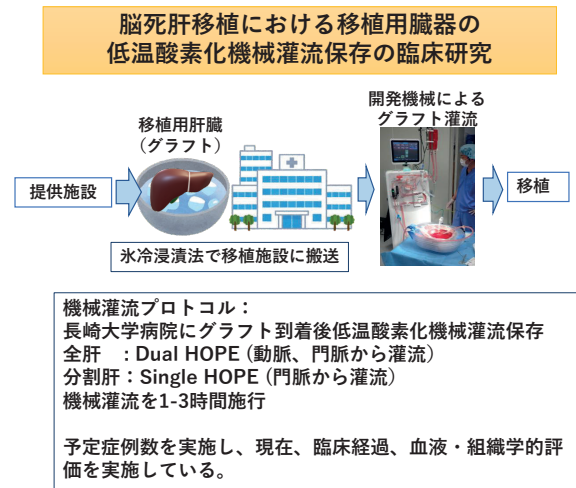
- (3) 臨床研究プロトコル作成

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。

- (4) 臨床研究の実施

策定した臨床研究プロトコルに従って、特定臨床研究を行った。開発した灌流システムの安全性、安定性の評価を目的としている。予定していた症例数を実施し、現在、臨床経過とともに、血液データの解析や組織学的評価を実施している。



### 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、分離型チャンパー等の特徴を有している）を開発し、大動物実験を経て臨床研究を実施しており、本邦における同技術の確立を目指している。

### 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し、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を期待されます。

## 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

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

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、血液のがんを根治できる可能性のある重要な治療ですが、再発や合併症が依然として大きな課題です。特に、移植された細胞が患者さんの体を攻撃する「移植片対宿主病（GVHD）」などの克服が不可欠です。本研究では、患者さん一人ひとりに最適な医療を提供するため、血液中の特定の目印（バイオマーカー）を活用し、以下の3点の実現を目指しています。

- 移植後の再発リスクを予測する手法の開発
  - GVHD の早期診断や治療効果を予測する手法の構築
  - これらを統合して、正確な治療の見通しを立てるモデルの作成
- これらの取り組みにより、個々の患者さんの状態に合わせた「精密医療」の実現を目指します。

### [成果と展望]

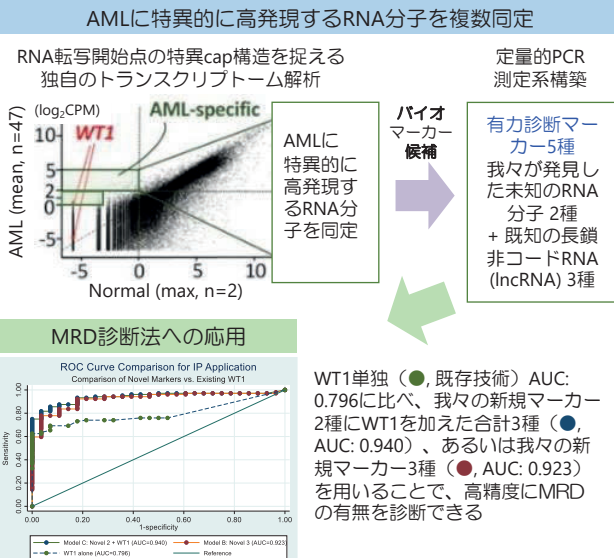
本研究では、遺伝情報の動きを詳しく解析する手法（トランスクリプトーム解析）を用いて、急性骨髄性白血病に特有の目印となる物質（RNA 分子）を複数発見しました。これらは、通常の検査では見つけにくい「体内にわずかに残ったがん細胞（微小残存病変：MRD）」を捉え、将来の再発のしやすさを予測するための重要な手がかりとなります。現在は、これらの目印の量を正確に測る仕組みを構築し、治療の経過とともに数値がどのように変化するかを詳しく調べています。特に、複数の物質を組み合わせると同時に測定することで、既存の目印よりも高精度にがん細胞を検出できる可能性が示唆されたため、現在は症例数を増やしながらさらに詳細な検証を進めています。

また、最新の分析技術（CyTOF パネル）により、移植後の免疫細胞の動きを細胞一つひとつの単位（シングルセルレベル）で精密に調べています。これにより、移植した細胞が患者さんの体を攻撃してしまう「移植片対宿主病（GVHD）」などの合併症が起こる仕組みを解明し、発症の事前予測や、患者さんに合わせた最適な治療法の選択へとつなげることを目指しています。

さらに、がん細胞の遺伝子の特徴が再発に与える影響を解析し、再発や合併症のリスクを正確に見極めるための「予測の仕組み（予後予測アルゴリズム）」の開発にも取り組

んでいます。これらの成果を統合することで、患者さん一人ひとりに適した、より安全で効果の高い移植医療を実現し、血液がんの治療成績の向上に大きく貢献することを目指しています。

### 同種造血幹細胞移植における急性骨髄性白血病（AML）微小残存病変（MRD）評価法の開発



### 目指している成果

- 新しい目印（RNA 分子）によるわずかながん細胞（MRD）の検出と、再発予測法の開発
- 免疫細胞の精密な解析に基づく、移植片対宿主病（GVHD）の目印（バイオマーカー）の開発
- 遺伝情報や各種の目印を統合し、正確な治療の見通しを立てる予後予測手法の確立

### 患者さんに届けたいこと

移植後の再発や移植片対宿主病（GVHD）のリスク、治療の効きやすさを事前に予測することを目指しています。一人ひとりの状態に合わせた最適な治療法を提案し、合併症の不安を減らすことで、より安全で確実な医療を患者さんとそのご家族、そして社会全体にお届けしたいと考えています。



## 臓器保存時間の延長を可能にする心臓灌流装置の開発

### 小谷 恭弘

岡山大学

小谷恭弘<sup>1</sup>、笠原真悟<sup>1</sup>、黒子洋介<sup>1</sup>、門脇幸子<sup>1</sup>、清水秀二<sup>2</sup>

1 岡山大学、2 国立循環器病研究センター

#### 研究概要

日本における心臓移植数は臓器移植法改正後に増加の傾向にあり、2023 年には初めて 100 例を超えた。一方、昨今問題となっているのが、移植実施施設の体制を理由に移植を見送らないといけないケースが少なくないことである。心臓移植の場合、心臓をドナーから摘出後 4 時間以内に移植することが理想であり、体制が取れない場合は移植実施を見送らざるを得ない。もし、ドナーが出て移植実施体制を調整する間、心臓を長時間、安全に保存できる方法があれば、前述のような見送りとなる移植が実施可能となり、心臓移植数の増加、待機者数の減少につながると考えられる。本研究では、摘出心を長時間保存可能な、心臓灌流装置を開発することを目的としている。

#### 【成果と展望】

今年度は、灌流装置の改良と動作検証を実施した。開発のもとになる腎臓灌流装置は、心臓灌流に必要なポンプがあり、灌流圧をモニタリングしながら灌流量を調整できる仕様になっており、これらの仕様変更は不要であった。心臓を灌流装置に設置するためのチャンバーは、心臓のサイズに変更する。また、灌流液を冠動脈に注入するためのカニューレの選択と回路のサイズアップによる灌流量の適正化を行う。灌流液は投与後にリザーバーから回収し、再度循環させるが、これも現装置の変更は必要ない。これらの仕様変更は、心臓を用いずに装置のみで動作確認を行なった。

本研究の成果をもとに臨床試験を行い、実用化を目指す。本装置の実用化により以下の 3 つの利点が考えられる。1 つ目は、心臓灌流装置の使用により心臓を保存する時間を延長できることである。これにより、スタッフ不足の場合や、夜間対応で過重労働となる際に心臓を灌流装置内で保存し、通常の勤務時間で心臓移植を行うことが可能となる。2 つ目は、心臓灌流装置の使用によって、マージナルドナーや心停止ドナーから摘出した心臓を使用できる可能性がある。これらのドナーは心機能の面で不安が残るが、従来の浸漬保存に比べ心保護効果が高いと言われる機械灌流により、諸外国の多くはすでに、機械灌流を用いた心停止ドナーからの心臓移植を行なって良好な成績を出しており、心臓

を灌流しながら保存することで、移植が実現できる。最後に、この装置が実用化できれば、肺や脾臓など、他の臓器への改良・応用の可能性となる。

#### 心臓移植における摘出心保存時間の限界と問題点に対する解決策

##### ・摘出心保存時間：4 時間以内

- 24 時間 365 日体制が必要
- スタッフ不在、ベッド不足により受け入れ不可能

##### → 長時間保存が可能な心臓灌流装置の必要性

##### ・承認済みの腎臓灌流装置を改良

- 装置の仕様変更
- 装置の動作検証
- 動物実験による長時間保存の検討

##### → 機器承認を経て、臨床研究へ



#### 目指している成果

- ・摘出心灌流装置の開発
- ・摘出心灌流保存装置の機器承認
- ・摘出心灌流保存装置を用いた臨床研究

#### 患者さんに届けたいこと

長時間保存が可能な装置ができることで、これまで断念した移植を行えることで、より多くの患者様に心臓移植を受けていただきたいと考えています。

## 臓器移植の公平性と患者予後を AI 活用で最適化する、革新的患者選定アルゴリズムの研究開発

### 岩見 大基

学校法人自治医科大学

牧元久樹<sup>1</sup>、三重野牧子<sup>1</sup>、中尾俊雅<sup>1</sup>、縄田寛<sup>2</sup>、波多野将<sup>3</sup>、平間崇<sup>4</sup>、伊藤孝司<sup>5</sup>、今村亮一<sup>6</sup>、渡井至彦<sup>7</sup>、堀田記世彦<sup>8</sup>、山永成美<sup>9</sup>、伊藤泰平<sup>10</sup>、上野豪久<sup>11</sup>、金崎雅博<sup>12</sup>、石井大介<sup>13</sup>

1 学校法人自治医科大学、2 学校法人聖マリアンナ医科大学、3 国立大学法人鳥取大学、4 国立大学法人東北大学、5 国立大学法人京都大学、6 国立大学法人長崎大学、7 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、8 国立大学法人北海道大学、9 日本赤十字社熊本赤十字病院、10 学校法人藤田学園藤田医科大学、11 国立大学法人大阪大学、12 東京都立大学、13 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク

#### 研究概要

日本における臓器移植医療の持続可能性を脅かす二大構造的課題、すなわち「移植待機期間の長期化や臓器配分基準による移植成績への悪影響」と「フィジカルクロスマッチ（PXM：実際にリンパ球を必要とする組織適合性検査）の非効率性・検査体制逼迫」の改善を目標に、AI と全国統合データ解析を活用して移植プロセスの最適化を目指す研究です。研究の柱は① AI を用いた高精度バーチャルクロスマッチ（VXM：リンパ球を使わないクロスマッチ検査）の確立、②全国ドナー・レシピエントー括統合データベース「TRACER」を活用した待機期間と移植成績の関係を検証して本邦の臓器移植の成績・実態の解明、③科学的根拠に基づく新たな臓器配分基準の効果シミュレーションの三つで構成されています。

#### 【成果と展望】

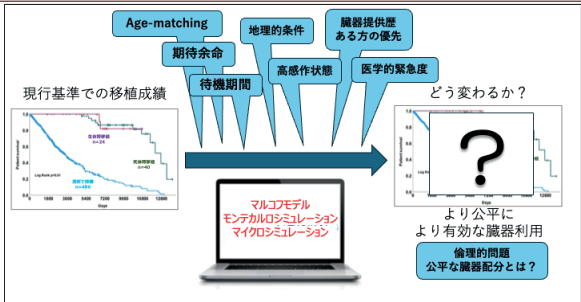
研究①：現行の PXM の時間的・人的負担を解消しつつ、より正確な VXM を確立するため、マイクロビーズ法で問題となる HLA 間の交差反応を AI により理論的に除外し、真の抗体量を推定するアルゴリズムを構築しています。また、HLA 遺伝子座ごとの発現量差を考慮し、抗体陽性閾値を補正する日本版 VXM → PXM 推定アルゴリズムを構築中です。特に抗体の測定値が境界域で陽性・陰性の判定が困難な症例において最大の臨床的効果が期待されます。

研究②では、移植待機期間の長期化が全身状態悪化・待機中断・死亡、さらには移植後の生存率低下を招くとの仮説を全国的に検証します。単施設解析では、待機期間を揃えて比較すると透析継続群と移植群の生存差が縮小する傾向がみられ、長期待機が移植の利益を減殺する可能性が示唆されています。これを検証するため、TRACER データを活用した、各臓器ごとに全国データを解析します。

研究③では、年齢マッチング、医学的緊急度、生体提供歴ある方の優先、高感作患者の救済など、海外で導入されている配分概念を日本の待機者分布に適用し、その公平性と有効性をシミュレーションモデルで検証します。地理的条件、輸送距離、体格差、合併症による辞退要因なども因

子化し、現行配分との乖離と改定効果を定量的に評価することで、エビデンスに基づいた臓器配分基準の提言を目指します。

| 現在の移植医療の問題点と解決策                                                   |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| ドナーの善意に基づく医療であり、慢性的な臓器不足の中、臓器の効率的・公平な配分が重要である医療の持続性のための体制整備も重要である |                                                                      |
| 【現在の臓器移植の問題点】                                                     | 【解決策】                                                                |
| クロスマッチ検査の非効率性<br>候補者の適合性をチェックする検査に時間とコストがかかる                      | AIアルゴリズムによるクロスマッチ検査の革新<br>短時間、低コスト、高精度な適合性検査法を開発                     |
| 長期待機による移植成功率の低下<br>待機中の全身状態悪化による待機中止や死亡<br>移植後の合併症も増加             | 日本における各臓器移植の実態解明<br>移植プロセス自体の革新を見据えた実態調査                             |
| 移植患者選定プロセスの非効率・格差<br>待られた時間内に適切な候補者に配分されていない可能性                   | 新しい患者選定基準の導入効果シミュレーション<br>海外で導入されている新基準は、本邦においても有効か<br>より公平な臓器配分は可能か |



#### 目指している成果

- ・AI アルゴリズムによる移植患者選択の基準となる組織適合性検査（クロスマッチ）の革新
- ・日本における全臓器移植（心臓・肺・肝臓・腎臓・脾臓・小腸）の実態解明
- ・レシピエント選定基準改正の効果シミュレーションを通じたより適切な選定基準の提案

#### 患者さんに届けたいこと

本研究の成果を通じて、日本の実情に合った公平な臓器配分ルールが整備され、提供される臓器が最大限に活かされるようになり、よりよい臓器移植医療を患者さん方にお届けできることにつながれると期待されます。



# ゲノム情報を基盤とした最適な 臍帯血選択アルゴリズム開発研究

## 森島 聡子

一般社団法人中部さい帯血バンク

森島聡子<sup>1</sup>、加藤剛二<sup>1</sup>、村田誠<sup>2</sup>、椎名隆<sup>3</sup>、藤重夫<sup>4</sup>

1 一般社団法人中部さい帯血バンク、2 国立大学法人滋賀医科大学、3 学校法人東海大学、4 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター

### 研究概要

白血病などの難治性血液疾患に対し、同種造血幹細胞移植は根治が期待できる重要な治療法です。中でも臍帯血移植は、ドナーへの侵襲がなく迅速に実施できる点から需要が増えています。近年、移植前の HLA 検査は高精度な次世代シーケンス（NGS）法へ移行しつつあります。本研究では、NGS 法による HLA タイピングに基づき、患者と臍帯血ユニットの HLA 適合度や HLA 発現量が移植成績に与える影響を明らかにし、最適な臍帯血選択アルゴリズムの構築を目指します。さらに、臍帯血移植で問題となる生着不全を迅速に診断できるフローサイトメトリーによるキメリズム解析法の開発にも取り組みます。

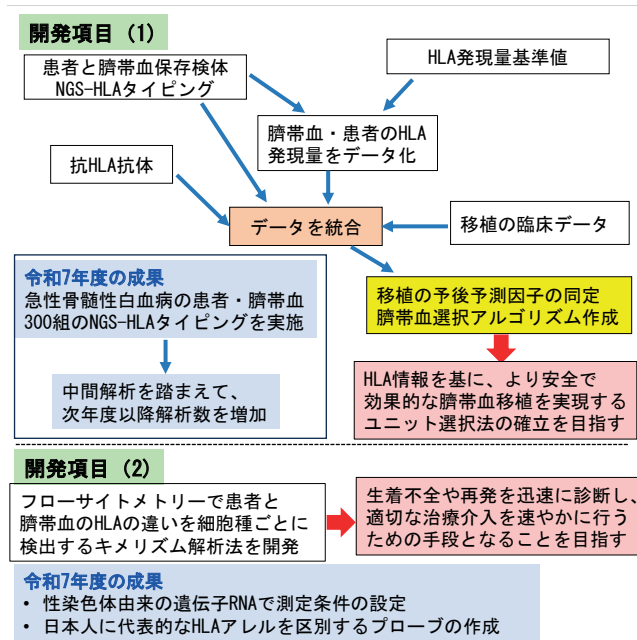
### [成果と展望]

本研究では、臍帯血移植の成績向上を目指し、二つの開発項目に取り組んでいます。

第一の項目は、免疫に関わる遺伝子である HLA 情報を詳細に解析し、患者により適した臍帯血を選択する方法の開発です。臍帯血移植を受けた患者と提供臍帯血の保存検体を用いて HLA11 座の NGS タイピングを行い、さらに移植に使用しない臍帯血を対象に Capture-RNA シーケンス法で HLA 発現量を測定してアレルごとの基準値を作成し、移植臍帯血の HLA 発現量として利用します。患者側の HLA 発現量は、先行研究で得られた末梢血細胞の基準値を利用します。これらの遺伝子情報に、抗 HLA 抗体の有無や移植後経過（生存、移植片対宿主病、再発、非再発死亡など）を統合し、疾患や病状に応じた臍帯血選択アルゴリズムの構築を目指しています。令和7年度は、急性骨髄性白血病で臍帯血移植を受けた 300 組を対象に解析を進めており、中間解析を踏まえて今後さらに症例数を増やす予定です。

第二の項目は、移植後のドナー細胞の定着度を評価するキメリズム解析を、患者と臍帯血の HLA 遺伝子の RNA 塩基配列の違いをフローサイトメトリーで検出する手法の開発です。この方法は、血液幹細胞やリンパ球など細胞種ごとのキメリズムを迅速で簡便に解析できることが期待さ

れます。今年度はその準備として、性別不一致移植で利用可能な Y 染色体由来遺伝子を標的としたプローブを作成し、測定条件の検討を進めています。加えて、日本人に多い HLA 不適合を識別するプローブの作成も進めています。



### 目指している成果

- ・ NGS-HLA タイピングデータ、HLA 発現量が移植成績に与える影響を解析し、患者の疾患や病状に応じた適切な臍帯血ユニット選択アルゴリズムの開発
- ・ 不適合 HLA を指標とした迅速なキメリズム解析法の開発

### 患者さんに届けたいこと

移植合併症のリスクが低く、白血病再発の抑制効果が高い臍帯血の選択が可能になれば、患者さんの生存率向上や移植後の生活の質の改善に寄与することが期待されます。さらに、新しいキメリズム法の開発は、移植後の生着不全や再発を迅速に診断し、適切な治療介入を速やかに行うための重要な手段となります。