

# アトピー性疾患の疾患感受性遺伝子同定に関する研究

< 創薬基盤研究 >

## 研究目的

日本人のアトピー性皮膚炎、花粉症の患者家系と症例対照サンプルを用いて、疾患感受性遺伝子同定と網羅的発現解析により疾患パスウェイを同定する。これにより診断、治療のテーラーメイド医療の可能性を探る。

## 研究成果

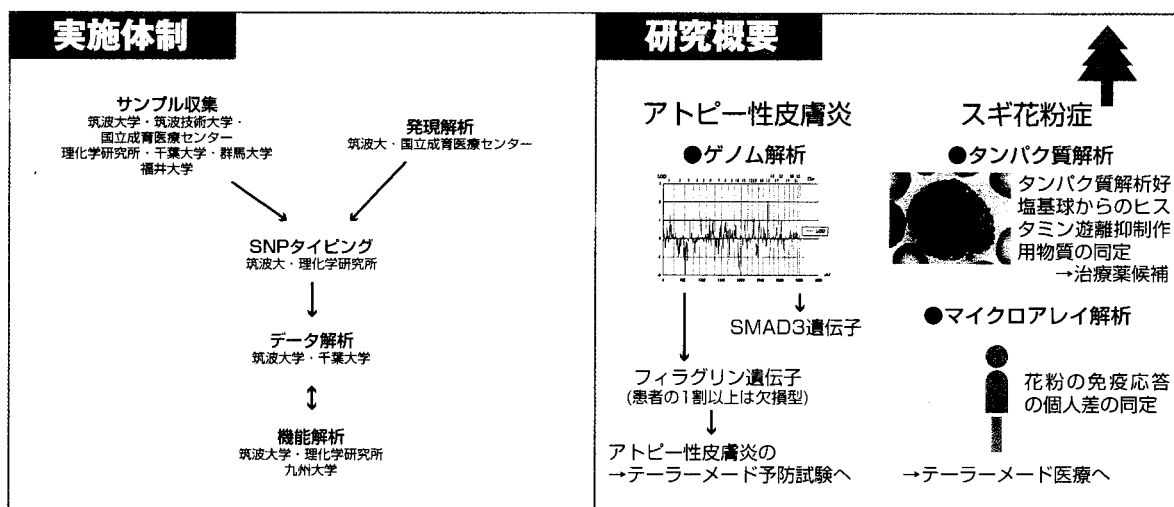
**アトピー性皮膚炎：**1番および15番染色体に連鎖領域を見出した。連鎖領域の関連遺伝子SMAD3を見出した。1番染色体連鎖領域近傍の有力候補遺伝子であるフィラグリンの機能喪失型変異はアトピー性皮膚炎患者の10%以上に検出され、発症リスクを2~5倍高めることを見出した。

**スギ花粉症：**ゲノムワイド関連解析で関連遺伝子X（補体関連遺伝子）を同定した（ $P < 0.001$ ）。プロテオーム解析により舌下免疫療法により変動するタンパク質を同定した。そのうち一つのタンパク質は好塩基球におけるヒスタミン遊離抑制作用があり、有力なアレルギー標的分子候補と考えられた。網羅的遺伝子発現解析により花粉飛散時にスギ花粉症患者7割程度で著増・著減している遺伝子群を同定し、テーラーメイド医療実現の可能性を見出した。

## 今後の計画

**アトピー性皮膚炎：**遺伝子組換え動物などによりSMAD3遺伝子を含むアトピー性皮膚炎発症の病態を解明する。フィラグリンの機能喪失変異を持つ乳幼児に対して早期からの治療的介入を行う臨床試験を行う。

**花粉症：**関連遺伝子Xの花粉症における病態での役割を解明する。花粉症患者の7割程度において花粉飛散時に共通して大きく変動する遺伝子群を指標とした既存薬の臨床試験を行う。ヒスタミン遊離抑制作用があることが分かった花粉症舌下免疫療法特異的タンパク質（特願2008-053768）を指標とした治療効果をマウスで確認し、続いて臨床試験でヒトにおける有効性を確かめていく。



# ハイリスク胎児の子宮内手術におけるナノインテリジェント技術デバイスの開発研究

<医療機器開発推進研究>

## 研究目的

胎児外科手術とは、周産期死亡や生後の重篤な長期的障害のリスクが極めて高い異常が子宮内診断された場合に、その胎児自身または胎盤・臍帯に外科的操作を加え、児の救命と長期的QOLの改善をはかる医療技術である。本研究では現在の技術的限界を超える低侵襲子宮内手術を行うため、術者の身体機能を補助する手術支援デバイスやシステムの開発に取り組む。具体的には、双胎間輸血症候群(TTTS)のレーザー治療や胎児脊髄髄膜瘤(MMC)修復術の低侵襲内視鏡手術手技の改善・完遂を対象とし研究を進める。

## 研究成果

低侵襲子宮内胎児手術を支援する様々なデバイスやシステムを開発し、動物実験を中心に評価・検証し、その有用性を確認した。

## 開発技術の例

- レーザー治療デバイス：複合型光ファイバー・スコフ、最小径2.9mmの屈曲マニピュレーター
- 子宮内手術支援デバイス：鉗子位置決めマニピュレーター、バルーンマニピュレーター、MMCハッチスクリューライザー
- ナノ技術センサーデバイス：内視鏡搭載型微細MRIコイル、血中酸素飽和度計測カプセルセンサー
- 術中画像誘導支援システム：胎盤表面マッピングシステム、接近危険度提示ナビゲーション、3次元立体直視/斜視内視鏡、細径視野可変内視鏡

## 今後の計画

本成果はMMCやTTTSのみならず、そのほかの胎児疾患、さらには他の広範な外科分野にも十分応用可能であり、今後の医療機器産業の振興に大きく貢献するため、継続的な発展をはかっていく。

### 研究概要

なぜ、胎児外科手術をするのか?

#### “新しい目”(ナビ)

胎盤表面マッピング  
危険察知音  
接近危険度提示ナビ

3次元位置計測器  
画像およびナビゲーション  
3D-USプローブ  
新しい目  
内視鏡  
胎盤  
TTTS双胎  
新しい手

#### “新しい目”と“新しい手”の融合

：診断と治療の一体化

Laserファイバー + Imageファイバー  
集光レンズ  
エネルギー焦点  
10mm  
複合型光ファイバー・スコフ  
距離計測機能  
血流計測機能  
手術ロボット搭載

#### “新しい目”(小型・高感度)

内視鏡(細径)搭載型マイクロMRI

オクラの断層像 5mm  
内視鏡の鏡筒  
コイル

#### 細径3D硬性内視鏡

先端CCD2眼式(直視・斜視)

#### “新しい手”(手術ロボット)

細径屈曲マニピュレーター

## 蛋白コンフォメーションのインビボ画像診断

< 医療技術実用化総合研究 >

### 研究目的

アルツハイマー病（AD）の早期ないしは発症前診断技術を提供し、国民の医療・福祉の向上、医療経済学的節約に貢献する。

1. プロジェクトリーダーらによって開発された $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ のAD診断における探索的臨床研究（PET画像撮影）を実施する。
2. より臨床での有用性の高い $[^{18}\text{F}]$ 標識PET用プローブを開発する。

### 研究成果

1.  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ のヒト探索的臨床研究  
これまでに51例のPET画像を撮影し、AD診断用プローブとして有用性の高いことを確認した。
2.  $[^{18}\text{F}]$ 標識プローブの開発  
 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を開発し、2例の探索的臨床研究を実施した。

### 研究概要

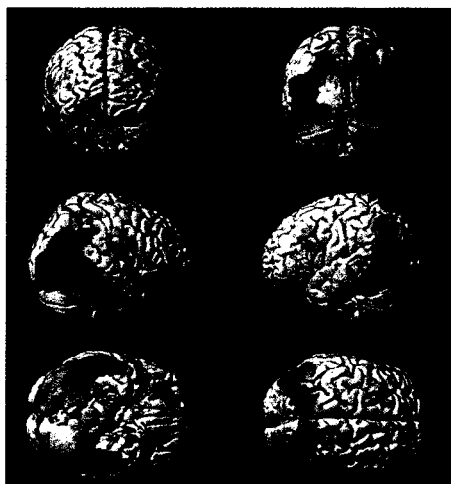


図1.  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の脳集積像はAD患者脳病理像（アミロイド $\beta$ 蛋白蓄積）の空間的分布に一致した。

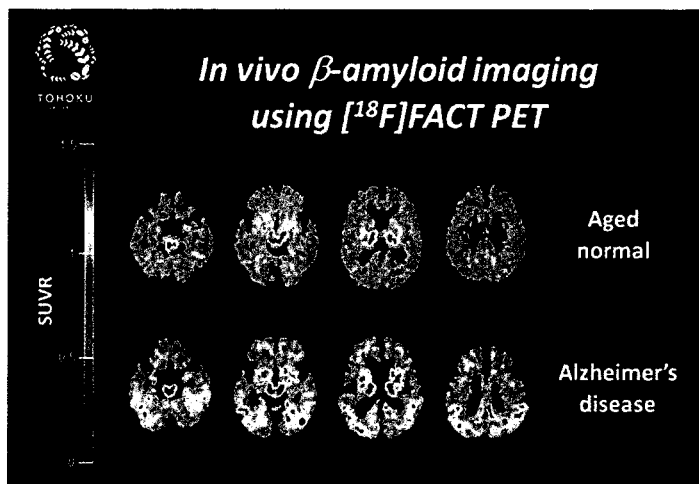


図2.  $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の脳集積像はAD患者脳病理像（アミロイド $\beta$ 蛋白蓄積）の空間的分布に一致することが示唆された。今後例数を追加して検証する予定。

### 今後の計画

1.  $[^{11}\text{C}]$ 標識プローブBF-227のヒト探索的臨床研究を継続する。
2.  $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ のヒト探索的臨床研究の例数を追加し、同プローブのAD診断における有用性を検証する。

## 緩和ケアプログラムによる地域介入研究

<第3次対がん総合戦略研究>

### 緩和ケアとは

「生命に危機をおよぼす疾患に関連した患者・家族のquality of life(QOL:生活の質)を向上させる手段。疼痛を含む身体的・心理社会的・霊的苦痛を早期に同定し包括的に評価することによって苦痛を予防し緩和する」(WHO, 2002)



終末期だけではなく、苦痛に対する早期介入・予防により、全ての経過にわたってquality of lifeを向上させることです。

現状として、わが国では、疼痛の治療に用いられるオピオイド製剤の使用量がほかの先進国の数分の1、専門的な緩和ケアを受けている患者が10%以下である(欧米で50%以上)、病院死が約90%(欧米で60%以下)であることなどから、がん患者の身体的・精神的苦痛の緩和が不十分で、希望する場所で療養できていないと考えられています。

### 研究の目的

緩和ケアを提供するモデルをつくり、その有効性を評価することによって、患者の身体的・精神的苦痛を緩和し、希望する場所で療養できるための方策を明らかにします。

### 研究の内容

地域に包括的な緩和ケアプログラムを整備します。

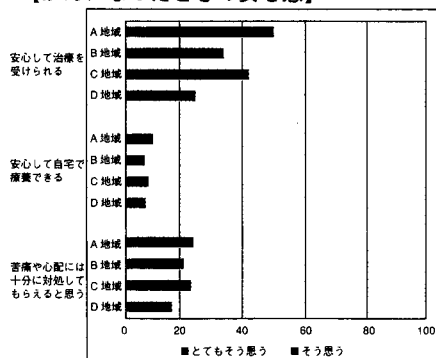
- 1) 緩和ケアの標準化：緩和連携ツールの普及/ 医師・看護師に対する支援・教育
  - 2) 一般市民・患者・家族に対する情報提供
  - 3) 地域連携の強化：退院前カンファレンス・地域カンファレンスの開催
  - 4) 緩和ケア専門サービス利用の向上
- などが含まれます。

### 期待される成果

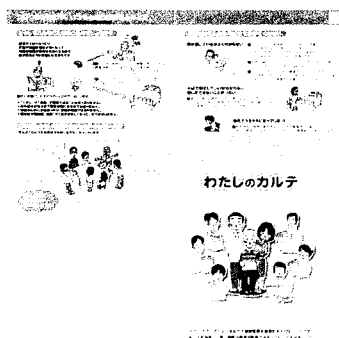
- 1) 患者・遺族による苦痛緩和の評価が改善する
- 2) より早い時期からより多くの人に緩和ケアの提供ができるようになる
- 3) 希望する場所で生活ができるようになる

### 2007年度の成果

【がんになったときの安心感】



①介入地域の住民8000人を対象に実態調査を行った



②介入マテリアルを作成した

1. 緩和ケアの標準化
  - ・ステップ緩和ケア
  - ・患者教育用パンフレット
  - ・評価ツール・私のカルテ



2. 緩和ケアの知識の普及啓発用ポスター、リーフレット、冊子、DVD

# 肺リンパ管筋腫症（LAM）に関する共同研究

<難治性疾患克服研究>

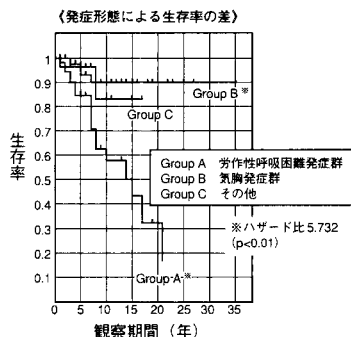
## 研究目的、研究成果

- ◆ 遺伝子異常を起こした細胞（LAM細胞）が肺やリンパ管、腎臓などで増殖し、肺において組織破壊を引き起こす、という機序が明らかとなってきました。しかし、大変まれな疾患であり、日本国内の患者の実態は不明でした。
- ◆ LAM患者の全国調査を実施し、症状や検査所見、治療などの実態を把握することができました。それに基づいて、「LAM診断基準」および「LAM治療と管理の手引き」の作成に至りました。さらなる疾患解明と治療法開発に向けて多角的な研究の進歩がありました。

## 研究の概要

### 全国調査

- ・ 日本における有病率は人口100万対1.9～4.5人
- ・ 「気胸発症群（気胸により発症した患者群）」は「労作性呼吸困難発症群」に比較して予後良好であった



### 全身播種のメカニズム

- ・ LAM 病変におけるリンパ管新生の発見
- ・ リンパ液中の LAM 細胞クラスターの発見

### 組織破壊のメカニズム

- ・ LAM 細胞における蛋白分解酵素 (MMPs) の発現確認

「LAM 診断基準」

「LAM 治療と管理の手引き」

作成

治療法

多面的アプローチ

### 治療法の検証

- ・ 吸入気管支拡張薬（抗コリン薬およびβ2刺激薬）の有効性を認めた
- ・ 胸水および腹水の治療にホルモン療法（低用量 GnRH 療法）が有効である症例を認めた

### QOL 調査

- ・ LAM 患者の身体症状のみならず社会的および心理的負担が QOL を低下させていた

### 患者連携

- ・ 「LAM 勉強会」を後援

## HIV 感染症の治療開発に関する研究

<エイズ対策研究>

### これまでにすでに分かっていたこと、達成されていたこと

HIVに対する薬剤が開発がされてから、先進国ではエイズの発症者や死亡する患者が激減した。しかし、これらの薬剤に耐性を示すHIVが出現し、治療が困難な状況が出てきた。

### 今回の成果

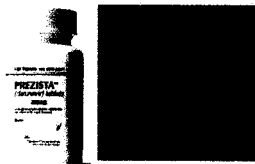
耐性ウイルスに有効な新たな薬剤の開発と免疫療法の開発によるHIV感染症の治療開発を試みた。その結果、HIVプロテアーゼ阻害とプロテアーゼ二重体化阻害という二つの機序を有する薬剤であるDarunavir (PREZISTA)の開発実用化(平成18年に実用化、日本では平成19年に認可)をもたらした。また現在2種類の薬剤の臨床試験が実施されるに至っている。

一方、免疫療法の開発を行うために、HIV-1の増殖を強く抑制する細胞傷害性T細胞とHIV-1に結合しウイルスを中和する抗体を明らかにし、その結果、1種類の中和抗体の臨床試験が開始された。さらに臨床試験をめざして、多くの薬剤候補、抗体、T細胞にて前臨床試験を展開している。

### 今回の成果の意義

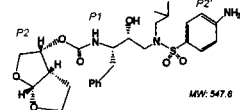
新たなHIV治療薬を開発し、エイズ治療に貢献できた。また今後治療薬として期待できる薬剤、免疫療法が臨床試験に入った。

#### 1) 新しいエイズ治療薬 Darunavir の開発・実用化に成功

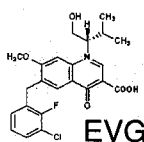
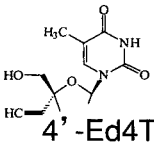


実用化成功

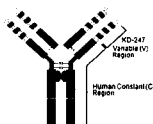
日本で  
平成 19 年 11 月に認可



#### 2) エイズ治療薬 4'-Ed4T と Elvitegravir (EVG) の開発



#### 3) HIV-1 中和抗体 (C25) によるエイズ免疫療法の開発



#### 4) 強い機能を持った細胞傷害性 T 細胞による免疫療法の開発



## 自殺対策のための戦略研究

### 自殺企図の再発防止に対するケース・マネジメントの効果

多施設共同による無作為化比較研究 (ACTION-J)

<こころの健康科学研究>

#### 研究の背景

自殺の背景には、健康問題、経済・生活問題、家庭問題などの社会的要因が複雑に関係しています。一方、「過去の自殺未遂」は、自殺の最も強力な危険因子であることがわかっています。

#### 研究の目的

そこで、ACTION-Jでは、救急施設に搬送された自殺未遂者に対してケース・マネジメント（心理教育や受療支援、背景にある問題解決のための社会資源利用支援など）を行い、自殺企図再発防止効果を科学的に検証しています。

#### 実施の状況

研究は、救急部と精神科が連携している全国の21医療機関において実施されています。これら施設に救急搬送され入院となった自殺未遂者を、試験介入群、通常介入群の2群に割り付けて介入の効果を検討する多施設共同無作為化比較試験です。

#### 研究の意義

自殺未遂者に対する再企図防止の実効性の高い介入方法を得ることができ、今後の自殺防止対策に大きく寄与することが期待されます。また、ACTION-Jは世界に類例をみない大規模研究として国際的にも高い注目を浴びています。



## ACTION-J

自殺企図による搬送



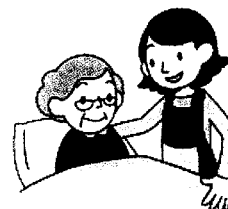
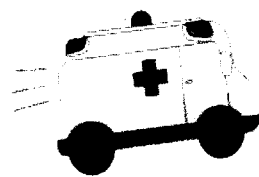
身体治療による救命



精神医学的評価と支援



退院後のケースマネジメント



ケースマネージャーが自殺企図者を  
総合的に支えるハイリスクアプローチ

平成18年6月22日に研究倫理委員会により承認

UMIN-CTR (日本) 及びClinical Trials.gov (米国) にて臨床試験登録

## 推進事業

採択された研究課題を支援するため、次のような推進事業を行っています。

### ①外国人研究者招聘事業

課題が採択された主任研究者からの申請に基づき、当該分野で優れた研究を行っている外国人研究者を招聘し、海外との研究協力を推進しています（招聘期間は2週間程度です）。

### ②外国への日本人研究者派遣事業

課題が採択された主任研究者からの推薦に基づき、国内の若手日本人研究者を外国の研究機関及び大学等に派遣し当該研究課題に関する研究を実施することにより、わが国における当該研究の推進を図る事業（派遣期間は6ヶ月程度）。派遣の選考にあたっては、習得技術が研究班にどのように還元されるかが評価されます。

### ③リサーチレジデント事業（若手研究者育成活用事業）

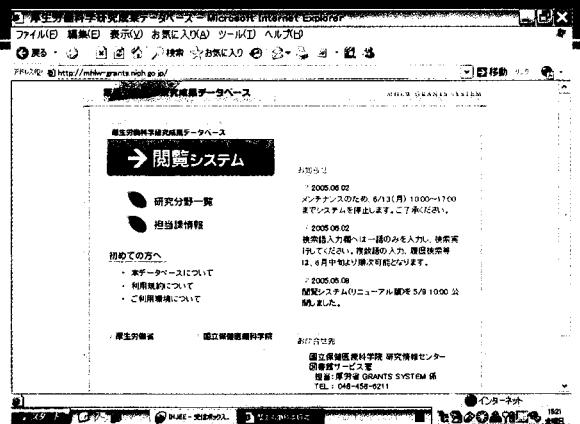
課題が採択された主任研究者からの申請に基づき、主任又は分担研究者の所属する研究機関に当該研究課題に関する研究に専念する若手研究者を一定期間（原則1年、最長3年まで延長）派遣し、当該研究の推進を図るとともに、将来のわが国の研究の中核となる人材を育成するための事業です。

その他に、研究成果発表会や、研究事業毎のパンフレット作成等を行っています。

## 研究成果の公表

研究報告書は、担当課（室）が保管するとともに、国立国会図書館、厚生労働省図書館、国立保健医療科学院の厚生労働科学研究成果データベースホームページで公開されます。（<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>）

研究課題、研究者名、研究成果（報告書本文等）を含み、検索も可能な厚生労働科学研究成果データベースを公開しております。ぜひ、ご活用下さい。



## 研究課題の公募・連絡先

### 研究課題の公募について

毎年度厚生労働省ホームページに掲載されます。<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyou/index.html>

### 研究事業全体の総括的事項について

厚生労働省大臣官房厚生科学課研究助成係 03-5253-1111（内線 3809）

### 個別の研究事業について

3～4 ページに示した研究事業担当課にお問い合わせ下さい。