

# 厚生労働科学研究の具体例



厚生労働科学研究費で補助した研究のごく一部をご紹介します。

## 小児の喘息患児における新型インフルエンザの重症化機序分析のための全国調査及び対応ガイドラインに関する研究

＜厚生労働科学特別研究＞

新型インフルエンザが流行しており、最新の情報で極めて重要な問題が浮かび上がってきた。それは、新型インフルエンザによる入院患者の多くが小児であり、そのうち基礎疾患をもつものとしては、小児喘息が最多との報告がある。さらに、小児の喘息患者が肺炎、脳症などを引き起こし急激に重症化する症例が相次いで報告されてきたことである。

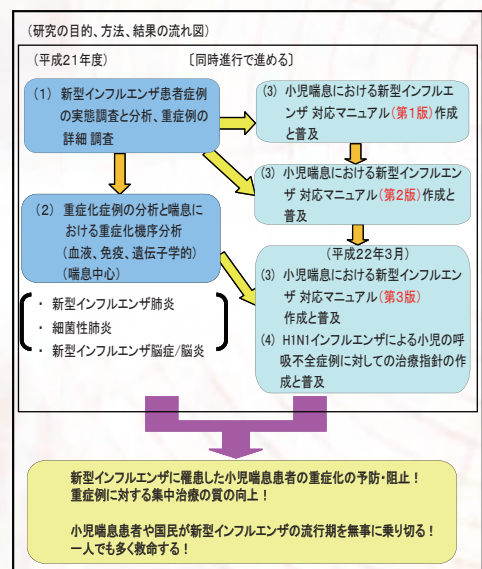
従って、小児で、しかも喘息に着目した実態調査と重症化の機序分析を緊急に行ない、重症化の予防・阻止及び重症例への治療体制確保のための適確な対策が必要となっている。そこで、日本小児アレルギー学会（会員数約3,400名）で立ち上げた、この問題の解決のためのチーム、ワーキンググループ（小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ）を中心に、小児集中治療学会の協力の下、本研究を早急に推進した。本研究は新型インフルエンザの重症化機序の分析（機序解明）と重症児の詳細分析に関する研究を、小児の喘息患者に重点を置いて緊急調査をし、対応ガイドラインを作成し、一定の成果を得た。

### 研究目的

本研究の目的は、

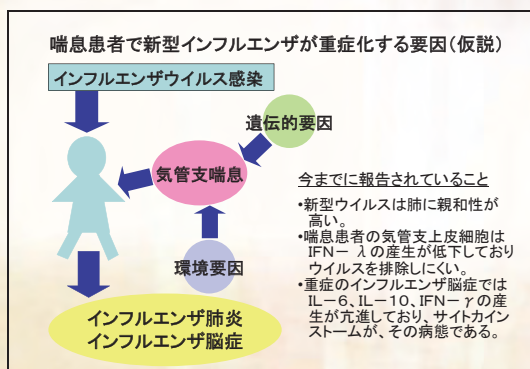
- (1)小児の喘息における新型インフルエンザ患者症例の実態調査と死亡例、重症例に関する臨床経過等に関する詳細調査
- (2)重症化症例の分析と喘息における重症化機序解明に向けた基礎調査
- (3)小児の喘息における新型インフルエンザ対応マニュアルの作成
  - ①緊急の対応マニュアル作成②調査データおよび分析に基づいた重症化阻止対応マニュアル作成③重症例に対する集中治療マニュアル作成

以上により新型インフルエンザ患者に対する診療の質の向上に貢献することを通して社会に貢献する。



### 研究結果(研究の結果明らかになった成果)

- (1)多数例(全国862人)の検討から、喘息が寛解状態あるいは軽症であっても重症例と同程度に大発作や呼吸不全を起こすリスクがあることが確認できた。
- (2)新型インフルエンザに罹患して重症化する喘息患児は一部である。一方において、悪化する場合、進行は急速で、重篤化し、迅速で適切な対応を要する。
- (3)新型インフルエンザに罹患し肺炎により入院となった症例では非肺炎症例と比較してTh1(IFN-gamma), Th2(IL-4, IL-5, IL-13)の両者のサイトカインの上昇が認められた。さらにGSMDL遺伝子、ADRB2遺伝子、LTC4S遺伝子、CPT2遺伝子の多型がインフルエンザ肺炎と関連することが示唆された。



- (4)小児人口あたりの我が国のインフルエンザ死亡が、欧米の国々よりも低い。死亡年齢が低年齢である。発症から死亡までの期間が短い。基礎疾患のない小児での死亡が比較的多い。死因としては、脳炎・脳症が大きなウェイトを占めている。
- (5)今後、さらに検討を加えて、インフルエンザ重症化の病態を明らかにし、サイトカインなどを指標とした重症化予知のマーカーや早期治療法の確立につなげたい。

# 抗精神病薬と抗うつ薬のファーマコジェネティクス

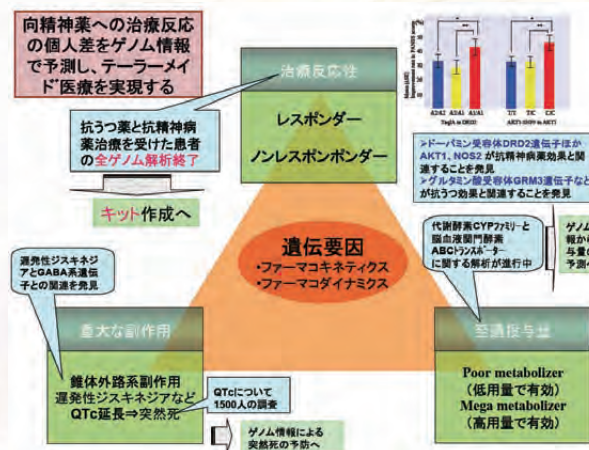
## <創薬基盤推進研究事業:ヒトゲノムテーラーメイド研究>

精神疾患に広く用いられている抗精神病薬(統合失調症の治療薬)と抗うつ薬(うつ病や不安障害の治療薬)は、治療効果や副作用の個人差が大きく見られます。従って、どのような人にどのような薬が有効であるか、最適の用量はどのくらいか、どのような人に副作用が出やすいかについてあらかじめ予測することができれば、効率的で副作用(薬害)の少ない医療(テーラーメイド医療)の実現に結び付きます。薬物の効果や代謝速度や副作用の出現は個人のもつ遺伝子によって規定されています。本研究は、ゲノム情報を活用し、治療反応性、至適投与量、副作用を予測する遺伝子の型を同定し、テーラーメイド医療の実現に役立つ知見を得ることを目的とします。効率的で副作用の少ない医療が実現すれば、国民の病苦の軽減につながり、医療費や障害による経済損失も大きく減少することが期待できます。

### 主な研究成果

- 抗うつ薬への治療反応性(有効性、副作用)とゲノム上の殆ど全ての遺伝子との関連の有無についての検討(37万遺伝子多型による全ゲノム解析)を終了し、反応性と強く関連する7つの遺伝子を同定した。
- 抗精神病薬リスペリドンの治療反応性についても全ゲノム解析(10万遺伝子多型)を終了し、効果判定予測に有用な14遺伝子を同定した。
- 抗うつ薬や抗精神病薬の作用標的分子や代謝に関与する遺伝子と治療反応性との関連を見出した。
- 抗精神病薬の重大副作用である遅発性ジスキネジアの全ゲノム解析(10万遺伝子多型)を行い、GABA系遺伝子の重要性などについて明らかにした。
- うつ病患者の臨床特性(ストレスホルモン反応性など)を規定する遺伝子について全ゲノム解析(100万遺伝子多型)を行うとともに、末梢血の網羅的遺伝子発現解析を行った(マイクロアレイ)。
- 突然死のリスクとなるQTc延長について抗精神病薬投与1000人の調査に引き続き、抗うつ薬投与500人について調査を完了した(計1500人:世界最大級)。

### 研究概要



### その他の成果

- 抗うつ薬や抗精神病薬の作用標的分子や代謝に関与する遺伝子について解析した結果、CYP2D6(薬の代謝に関与する遺伝子)、ABCトランスポーター(薬の脳内への移行に関与する)、GRM3やDRD2(神経伝達物質受容体)、AKT1(神経伝達物質受容体のシグナルを伝える分子)などの遺伝子多型が効果と関連することを見出した。
- 統合失調症患者やうつ病患者1500人の心電図を調べ、薬物による突然死と関連するQTc延長を示す患者を同定し、ゲノムサンプルを収集している。この過程でQTc延長のリスクとなる向精神薬を特定した。
- 詳細な臨床データ、特にストレスホルモンへの応答性や末梢血遺伝子発現データ(マイクロアレイ研究)のあるうつ病患者について100万遺伝子多型による全ゲノム解析を終了し、解析中。

### 今後の展望

- 全ゲノム解析による極めて貴重なデータベースを構築した。今後はこれを基盤として再現性を確認するとともに詳細な解析を行い、さらに精度の高いデータベースの構築を進める。
- 治療効果だけでなく副作用(遅発性ジスキネジア以外)や至適用量を予測するための解析を進める。
- ゲノム情報に基づく治療反応性予測キットを臨床実用化する。
- 突然死のリスクとなるQTc延長患者のゲノム解析を進め、ハイリスク患者の同定法を開発する。
- 末梢血マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析の情報と全ゲノム解析による遺伝子多型の情報を有機的に関連付け、治療反応性予測をより精密に行えるようにする。

### 社会に与える影

- 効率的で副作用の少ないテーラーメイド医療の実現
- 早期回復と社会復帰の実現
- 入院患者の減少、自殺者の減少
- 医療費の削減
- 知的財産の獲得

全ゲノム解析による抗うつ薬反応性を規定する遺伝子

遺伝子	染色体	作用	P値
A	2	リボタンパク受容体	0.0006
B	4	海馬に多くタンパク質相互作用に関与	0.0003
C	7	転写因子	0.0002
D	7	グルタミン酸受容体	0.003
E	7	ユビキチンタンパクリガーゼ	0.02
F	12	遺伝子Bと相同性をもつ転写因子	0.0001
G	16	RNA結合タンパク(神経変性と関連)	0.0009

全ゲノム解析によるリスペリドンの治療反応性と関連する遺伝子

ranking	SNP	Chr	closest gene	P-value (pharmacogenomics)
1	rs2289273	3	ATP2B2	1.60X10 <sup>-5</sup>
2	rs234091	1	FAM129A	2.00X10 <sup>-5</sup>
3	rs241202	8	INTS9	3.20X10 <sup>-5</sup>
4	rs4340422	19	TEX101	5.00X10 <sup>-5</sup>
5	rs6682786	1	TCEA3	7.30X10 <sup>-5</sup>
6	rs1001220	7	WBSCR22	7.70X10 <sup>-5</sup>
7	rs3829241	11	TPCN2	8.90X10 <sup>-5</sup>
8	rs460473	16	HS3ST2	1.03X10 <sup>-4</sup>
9	rs9792264	8	ZFAT	1.10X10 <sup>-4</sup>
10	rs6443999	3	VPS8	1.17X10 <sup>-4</sup>

全ゲノム解析による遅発性ジスキネジアと強く関連するGABA系遺伝子

遺伝子	染色体	SNP	P値
GABRB2	5	rs918528	0.00007
GABRG3	15	rs2061051	0.0006
ABAT	16	rs1641022	0.0009
GABRA3	X	rs11795489	0.02



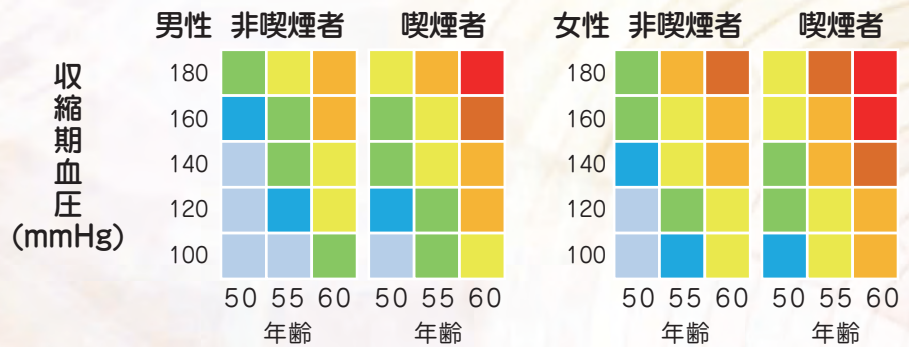
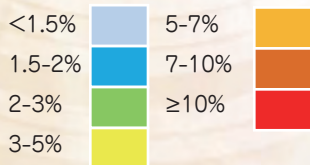
# 食生活・栄養素摂取状況が高齢者の健康寿命に与える影響に関する研究：NIPPON DATA80・90の追跡調査

<長寿科学総合研究>

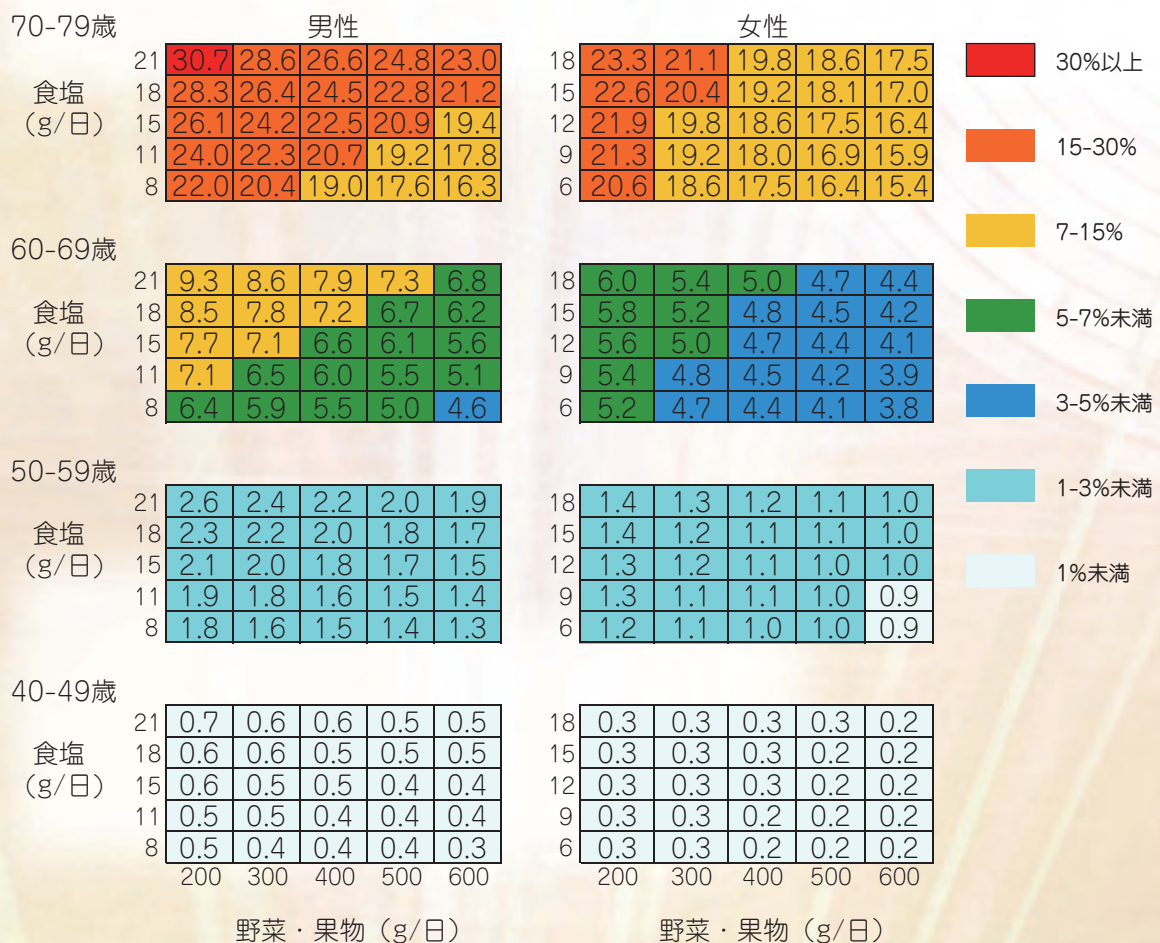
## 1. 国民を代表する2集団(約1万人と8000人)の24年、15年の長期追跡調査(NIPPON DATA80・90)成績より

### 2. 血圧値が高く喫煙習慣のある人は日常生活動作(ADL)が低下しやすい。

#### 19年後のADL低下確率



### 3. 食塩摂取量が多く、野菜・果物摂取量が少ないと、10年以内の循環器疾患死亡危険度は高い。



# 成人T細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究

<がん臨床研究>

## 本研究の目的

ATLに対する革新的治療法を開発する。

## ATLとは

- ヒトTリンパ性ウイルス1型 (Human T-lymphotropic Virus Type I: "HTLV-1") によって引き起こされる(感染は主に授乳時におこる)。
- 感染者(HTLV-1キャリア)は、世界的にはカリブ海沿岸、南米など、日本では、比較的西日本に多く、世界中で1-2千万人、日本で約110万人と推定され、キャリアの2~5%がATLを発症する。



- 発症時の平均年齢が60才と高い。
- 症状は、リンパ節、肝臓、脾臓の腫れ、皮膚病変などが特徴的。



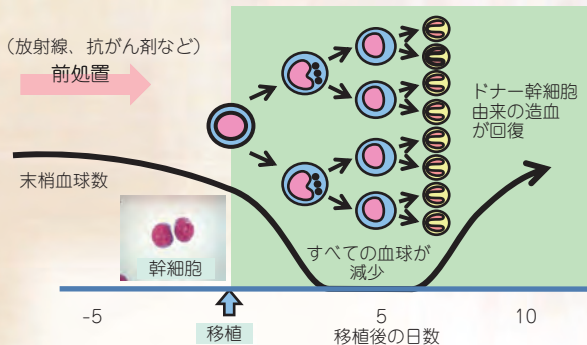
## ATLは薬物療法では治療が難しい

ATLは、抗がん剤が最初から効きにくい。一旦症状が改善しても、再発率が非常に高い。特に、急性型/リンパ腫型ATLは、薬物療法のみでは極めて予後が不良である。

	5年生存率	報告
ATL	14%	J Clin Oncol, 2008
急性リンパ性白血病	50%	がんの統計2009年版

## 同種幹細胞移植法とは

- 正常な血液を作れない患者(白血病など)に対して、ドナー(提供者)の骨髓や末梢血から造血幹細胞を移植して正常な血液を作ることができるようにする治療。



## ATLに同種幹細胞移植法が有効

- 若年層ATLで、同種幹細胞移植後の長期生存例が報告され、実施数が増えているが、従来の移植法では、合併症死亡率が40-60%と高いのが問題。

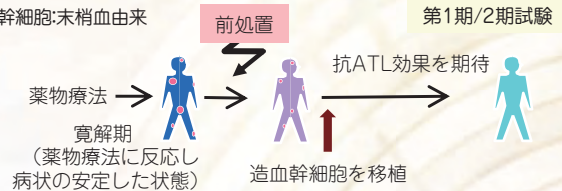
### ミニ移植の登場

前処置の強度を減らし、移植した細胞(リンパ球など)が発揮する抗白血病免疫効果に期待する。

移植法	方法(前処置)	対象
従来の移植法	大量の放射線、抗がん剤で腫瘍を根絶	比較的体力のある若い人のみ
ミニ移植	抗がん剤の量を減らし、免疫反応で腫瘍根絶を狙う副作用、合併症が少ない	体力の落ちた人、高齢者にも可能

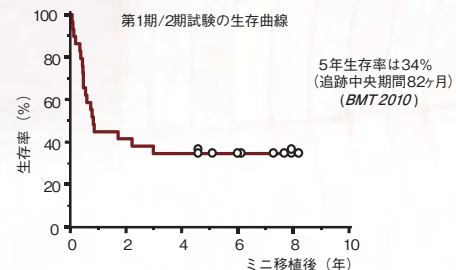
## 研究の方法(ATLに対するミニ移植の応用)

- 対象:薬物療法に反応している50-70才の急性型/リンパ腫型ATL。
- ドナー:幹細胞の提供が可能な同胞:HLA(=白血球の型)が一致。
- 前処置:(造血能抑制作用が弱い)フルダラビン、ブスルファン(±抗胸腺グロブリン)を使用。
- 幹細胞:末梢血由来



## これまでの研究成果1

- 対ミニ移植は、高齢層のATL患者に対して安全に実施可能。
- 移植関連合併症死亡率は20%台へ減少。
- 登録された29例中10例が全身状態良好で長期間生存中。



- ミニ移植後 6ヶ月以内に、28例中16例でHTLV-1プロウイルス量が陰性化した。(正常ドナーからの移植:14例中11例、キャリアからの移植:14例中5例)

## これまでの研究成果2

- 基礎研究により、ミニ移植後には、HTLV-1ウイルスを特異的に攻撃するT細胞(キラーT細胞)が出現することを証明した(Cancer Res 2004, J Virology 2005, Cancer Sci 2007)。

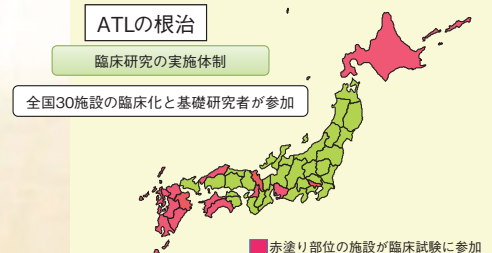
## まとめと今後の展望

- 同種幹細胞移植で、ATLの30-40%が治療できる可能性がある。
- ATLに対するミニ移植の安全性、有効性および抗ウイルス効果が世界で初めて証明された。(Blood 2005, Biol BMT 2008)。
- 血縁者間ミニ移植の有効性を確かめる第3期試験と非血縁者間骨髓を利用したミニ移植(第4期試験)の安全性を検討試験を実施中である。

### 今後の展望

- 幹細胞源の拡大(末梢血、骨髓、臍帯血)
- 効果的な幹細胞移植法の開発
- 薬物療法、移植療法、有望な抗体療法、分子標的薬の組み合わせ

### 最終目標





# 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの臨床応用に関する研究

<新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究>

## 現行の注射型インフルエンザワクチンの問題点

- ・インフルエンザウイルス感染後の発症、重症化は予防できるが感染しなくするものではない。
- ・ワクチンの型と流行ウイルスの型が一致しない場合に効果が低い。

## 本研究で臨床応用を目指す次世代経鼻型ワクチン

- ・ **感染阻止**を目指す。
- ・ 流行ウイルスの型がワクチンの型と**一致しない**場合にも有効。
- ・ 予測できない**新型インフルエンザ**に対応できる

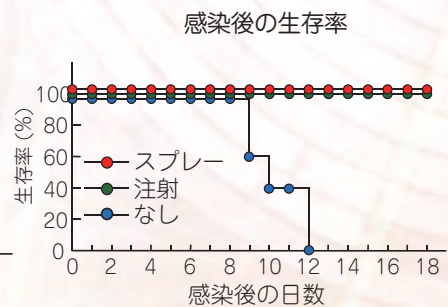
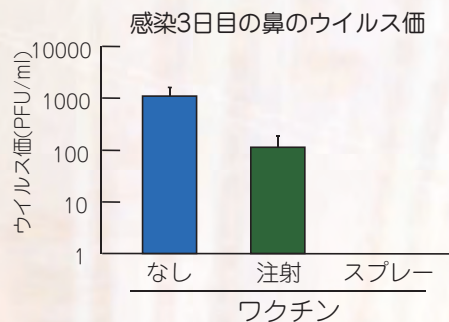
## 研究成果

- ・ 新しいワクチン方法として注射ではなく鼻に噴霧するインフルエンザワクチンを開発した。
- ・ 鼻に噴霧するワクチンはウイルスが感染する粘膜の上に抗体というウイルスに結合して感染しなくさせるタンパクを分泌して感染自体を阻止することがわかった。
- ・ 粘膜の上に分泌される抗体はワクチンの型とウイルスの型が違う場合にも効果がある事が高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)を使って証明された。
- ・ インフルエンザウイルスには沢山の型があるがワクチンの種候補ウイルスとして144通りの全ての型のウイルスをライブラリーとして保存した。
- ・ 鼻に噴霧するワクチンのヒトでの応用の為の前段階として、動物での有効性と安全性を調べた。

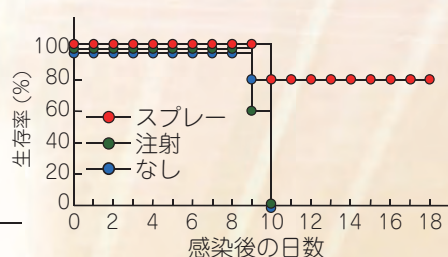
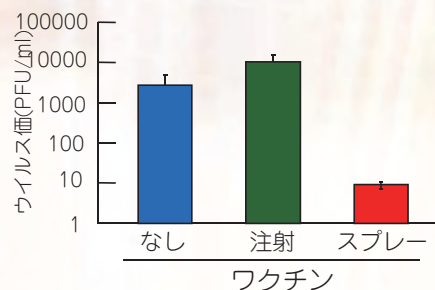
## ○期待される成果・今後の展望、社会に与える影響等

- ・ 注射を使わない、痛くないインフルエンザワクチンの実用化が期待される。
- ・ スプレー式のワクチンはワクチンの型とウイルスの型が異なっても効果がある為、新しいウイルスのパンデミック（大流行）が起こる前に準備ができる。
- ・ スプレー式のワクチンは新しいウイルスが死亡率の高いウイルスで有った場合に死亡率を大きく下げる事が期待される。

ワクチンと感染ウイルスが同じ型の場合はスプレー式のワクチンでは感染自体が阻止されている



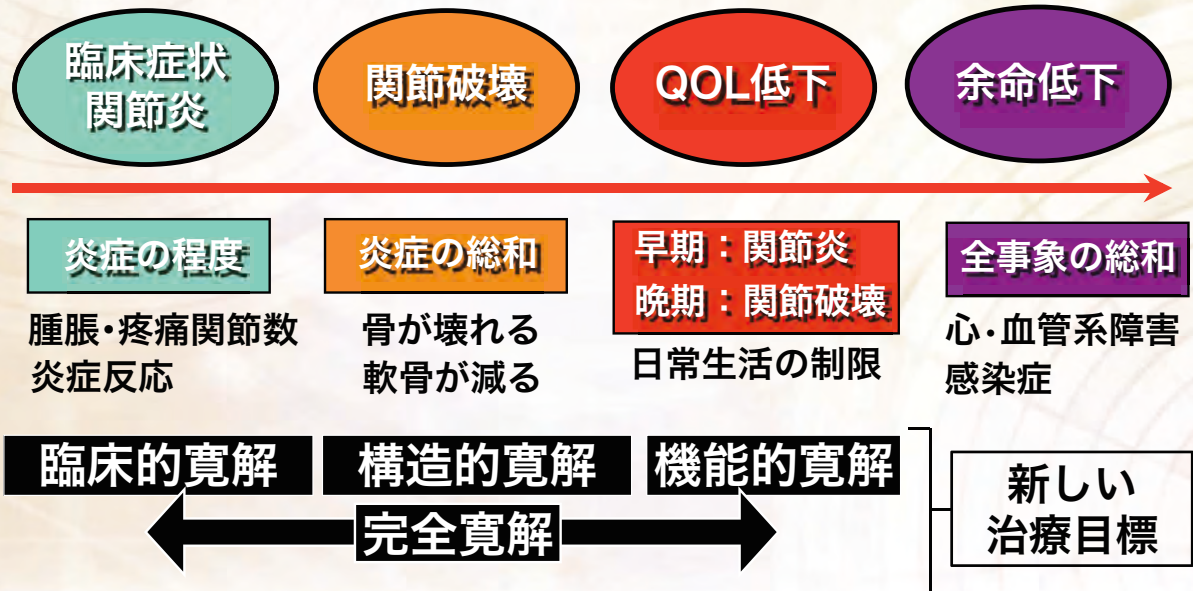
ワクチンと感染ウイルスが異なる場合は注射のワクチンは効果が無いがスプレー式のワクチンでは効果が発揮できる。



## 関節リウマチに対する寛解導入の体系化に関する研究

<免疫アレルギー疾患等予防・治療研究>

- ★ 関節リウマチは、適切な治療が行われなければ、関節炎→関節破壊→日常生活の制限→寿命が短くなる。
- ★ この流れを止めるためには、まず関節炎を完全にコントロールする必要がある。→新たな治療目標の設定。



### 本研究によって、以下の事が明らかとなった

- ★ 関節リウマチにおける薬物治療の進歩によって、寛解は現実的な治療目標となった。
- ★ 関節リウマチ薬物治療の目標を寛解とし、具体的な数値目標を明示した。
- ★ 臨床的寛解を目指すための薬物治療モデルを提唱する。

# 皮膚・排泄ケア認定看護師による高度創傷管理技術を用いた重症褥瘡発生の防止に関する研究

<地域医療基盤開発推進研究>

わが国では高齢者が急増しており、いったん病気になると、寝たきりの状況が続き、床ずれが頻発します。床ずれは専門的には褥瘡（じょくそう）と言いますが、皮膚に穴があき、骨まで腐ることがある病気であり、高齢者医療の中では大きな問題となっています。ここでは、傷を早期に改善させるための新しいシステム開発の研究をご紹介します。

## 研究背景

日本における褥瘡管理上の課題には以下のことがあげられます。

- 欧米諸国と比較して重症度の高い褥瘡患者がいたため、高齢者にとっては全身状態を悪化させる要因となる。
- 重症褥瘡は治癒期間が長くなり、それに伴い入院期間の延長と更なる医療費の増大へ繋がる。

### 重症化予防のための管理

我々は、皮膚に肉眼的な変化としての異常が現れるよりも更に早く褥瘡を発見し、治療を開始することで重症化を予防することが可能であるのではないかと考えてきました。具体的には超音波エコーなどを用いて早期に観察を行い、創部に死んだ組織があればメスなどで早期に除去するなどの処置です。従来これらの処置は医師の診療の中で行われてきましたが、現状では医師不足による根本的な医療問題が加わり、早期管理が遅れることも問題になっていました。

そこで皮膚・排泄ケア認定看護師（WOC看護師）がこれらの技術を施行できることで褥瘡の重症化を予防できると考えました。注）WOC看護師とは、傷（特に褥瘡）に関するケアを専門的にを行い、その分野の専門教育を受けた後に認定試験に合格した看護師のことです。褥瘡のみに焦点をあてるのではなく、生活支援の観点からも管理を行い、質の高いケアを提供しています。

## 研究目的

本研究では、WOC看護師に高度な創傷管理技術を教育し、その教育プログラムと高度創傷管理技術実施の有効性を証明することです。従来通りの創傷管理方法でケアを行う方法（19施設の患者191名）と比較して、今回の教育を受け高度創傷管理技術を用いてケアした（10施設の褥瘡患者123名）の傷の治りの程度と治療に必要な費用を換算して評価しました。

## 研究成果

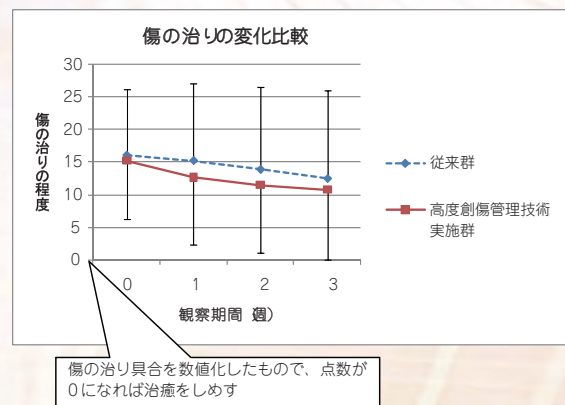
### 1) 傷の治り

高度創傷管理技術実施群のケアした患者さんの傷の治りがよいという結果ができました。（グラフ参照）

### 2) 費用

教育受講WOC看護師のケアした群と従来の方法の費用にはほとんど差はありませんが、傷の治りを合わせて考えると、傷を治すために必要な費用対効果は（ここでは点数を1点下げるために必要な費用を算出しています）、表に示すようになり、高度創傷管理技術施行群では費用対効果が優れている結果になりました。特に1週目の費用は1/3ほどの削減になっていました。

注）費用対効果：医療行為の効果を評価し、費用との同時比較を行う方法



	1週目の総費用	2週目の総費用	3週目の総費用	総費用
施行群（教育）	11,300円	8,428円	6,990円	27,899円
費用対効果	<b>4,441円/1点</b>	5,883円/1点	8,854円/1点	<b>5,864円/1点</b>
従来群	9,714円	8,796円	7,827円	28,171円
費用対効果	<b>11,743円/1点</b>	6,637円/1点	11,107円/1点	<b>8,972円/1点</b>

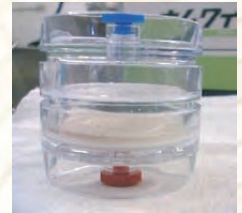
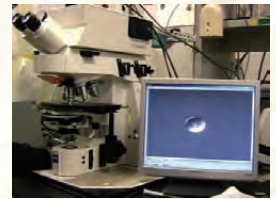
期待される成果：本研究により、褥瘡の重症化が抑制され、国民のQOLが向上するばかりでなく、在院日数の短縮、医療費の削減が予測されます。高い技術を持つ専門性の高い看護師の養成を行うことにより、安全と安心の医療を支える看護師の役割拡大へ向けての可能性が支持されます。

# 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究

<健康安全・危機管理対策総合研究>

水道水は、川や湖などの水を浄化して家庭に配られており、その安全・安心を保障するために、水道水質基準が定められています。しかし、どのような物質について基準を定めれば水道水の安全・安心が保障されるのでしょうか？ 文明の発達とともに私たちはどんどん多くの化学物質などを使うようになっていきます。それらの物質が水道水に含まれていないか、どのように浄化したら良いか、きちんと浄化できているか、こういったことを調査研究する必要があります。

「飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究」では、水質を無機物質、有機物質、農薬、消毒によって生成してしまう物質、微生物に分けて、さらにそれらの物質の健康リスク、水質をどのように管理するのかの7つのグループを作って、水道水質基準等の見直しのための研究を行っています。この3年間でたくさんのごことがわかってきましたので、その一部を紹介します。

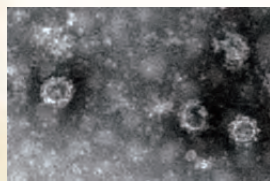
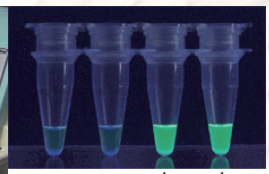


## 塩素消毒が効かないクリプトスポリジウム (下痢症の原因となる寄生性原虫)

**【現状:難しい検出方法】** 水道では安全性確保のため塩素消毒を義務づけています。この塩素消毒が効かないクリプトスポリジウムは水道の大きな脅威です。クリプトスポリジウムは、たくさん水をろ紙でろ過して集め、顕微鏡で観察して調べています(右上段写真)。しかし、扱える水の量が限られること、顕微鏡で調べるため個人の能力に左右されることが課題でした。

**【研究成果:簡便な検出方法の開発】** 溶ける粒子を重層して作ったろ過装置を用いて何100ℓの水のろ過を行い(粉体ケーキろ過、右中段写真)、その後で粒子を溶かして、たくさん水からクリプトスポリジウムを回収する方法を開発しました。また、顕微鏡による観察ではなく、クリプトスポリジウムの遺伝子によって検査する方法(RT-LAMP法やRT-PCR法、右下段写真)を開発しました。

**【今後の計画:実利用に向けて】** 普及のための現場試験を開始します。



## ノロウイルス(急性胃腸炎を引き起こすウイルス)

**【研究目的:ノロウイルスの除去】** ノロウイルスは水道の浄水処理で除去されているのでしょうか？

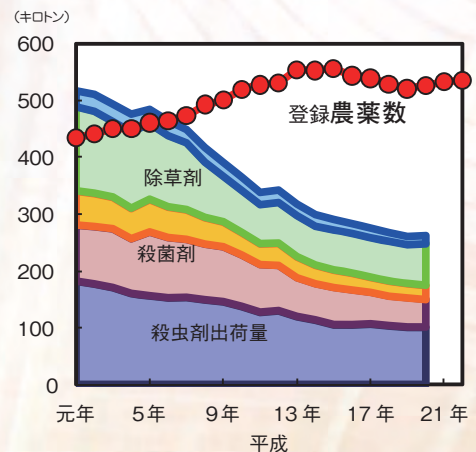
**【研究成果:十分除去・無害化可能】** ノロウイルスは水道の標準的な処理で99.99%以上が除去、無害化されていることがわかりました。

## 水道における農薬の影響

**【研究目的:水道で問題にすべき農薬の選定】** 現在わが国で使われている農薬524種類で、すべて測定、監視することは経済的に不可能です。現在、水道水質基準では102種類の農薬をリストアップしています。この研究では、農薬の使用実態に合わせてこのリストをどのようにしていくかを調査研究しています。

**【研究成果:農薬の検出実態が明らかに】** 使われず、水源でも検出されなくなったトリクロホスメチルなど、使われなくなってもまだ水源で検出されているCNPアミノ体などが明らかになりました。また、現在リスト以外で生産量が多い農薬については存在状況を調査した結果、イミダクロプリドなどがあることがわかりました。

**【今後の計画:農薬リストの改正】** 今回の結果に基づき、水道水質基準を変更していきます。



## 人への暴露と水道の影響

**【研究目的:水道水の影響度はどの程度か】** 1日に人が摂取する水の量は2ℓ(水摂取量)で、日々の生活の中で取り込まれる有害物質の内水道水由来の割合(寄与率)は10%以下と設定して、水道水質基準の値が決められています。この研究では、水道水質基準値を設定するための基礎データとして寄与率を調べました。

**【研究成果:影響度は物質によって様々】** 右図は、揮発性(気化しやすい)クロロホルムの摂取経路の割合を示しています。物質によっては、直接水道水を飲んだり調理した食事の摂取だけでなく、水から揮発し、お風呂や居間の空気の呼吸を通じた間接的な摂取もあることがわかってきました。

**【今後の計画:更に様々な物質を調査する必要】** 寄与率や水摂取量をどのように水道水質基準設定に反映すべきか、個人差なども含めて研究する必要があります。

