

2022 年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2024 年 5 月 12 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団

代表理事 西川 猛 殿

研究題目：行動変容を伴うスマホアプリ型花粉症治療用プログラム医療機器の開発

研究代表者氏名：奥村 雄一

所属機関名：順天堂大学

1. 研究成果 (600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい)

<研究の目的・方法>

本研究は、花粉症の多様な症状や病態の解明を目的に、花粉症研究用スマートフォンアプリケーションを用いて、9,041 人（年齢中央値：34 歳、女性：5,085 人）の花粉症関連の健康ビッグデータの解析を行った。

花粉症の症状は、5 項目の鼻症状スコア (NSS)、4 項目の非鼻症状スコア (NNSS) を用いて 36 点満点で評価した。また、NSS が 1 点以上の場合はアレルギー性鼻炎群 (2,010 人)、NNSS が 1 点以上の場合はアレルギー性結膜炎群 (519 人)、どちらのスコアも共に 1 点以上の場合はアレルギー性鼻炎とアレルギー性結膜炎の併存群 (5,315 人)、どちらのスコアも共に 1 点未満の場合は無症状群 (1,197 人) と定義した。花粉症症状による QoL への影響度は Japanese Allergic Conjunctival Disease Standard QOL Questionnaire (JACQLQ) 質問紙票を用いて 72 点満点で評価した。

<研究の結果>

花粉症症状と QoL の関連

花粉症症状のうち、耳や口のかゆみ、鼻づまり、眼の充血、流涙、鼻漏、鼻のかゆみが有意に QoL 低下 (JACQLQ で評価) と関連していた (図 1)。

アレルギー性鼻炎とアレルギー性結膜炎併存と関連する因子

アレルギー性鼻炎とアレルギー性結膜炎の併存と関連する因子として、若年齢、女性、肝疾患、ドライアイ、花粉症のシーズン中のコンタクトレンズ装用の中止が明らかとなった (図 2)。

今後の展開

本研究の成果により、花粉症の鼻症状と眼症状を併発した患者の多様な特徴が明らかとなった。スマホアプリなどのモバイルヘルスは、デジタルフェノタイピングによる花粉症の多様な病態理解により、花粉症の診療の質の向上に資する可能性がある。当研究グループの患者・市民参画を導入して開発したスマホアプリを用いた研究推進により、花粉症診療のさらなる質の向上を目指す。

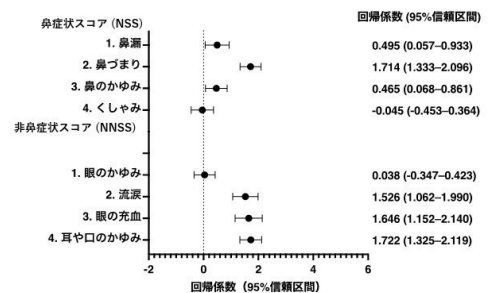


図 1. 花粉症症状と QoL の関連

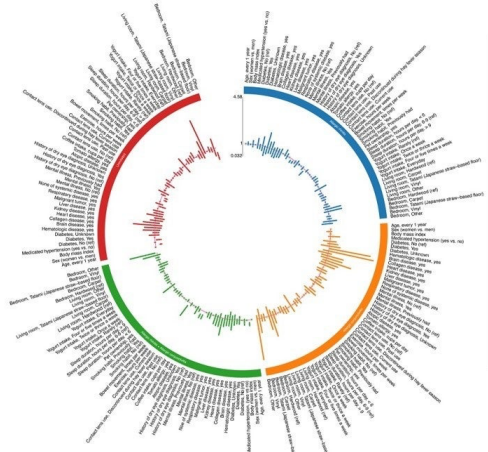


図 2. アレルギー性鼻炎とアレルギー性結膜炎併存と関連する因子

2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名 (予定の場合はその旨を明記して下さい)

上記の研究成果に関して、当研究チームから 2023 年 4 月に行われた ARVO Annual Meeting ならびに 2023 年 9 月に行われた第 6 回日本眼科アレルギー学会学術集会で発表を行った。また、本研究成果に関しては英語原著論文としてまとめ、Allergology International 誌に受理された (Inomata T, et al. Allergology International. 2022,71,325-334.)

2022 年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2024 年 2 月 29 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団
代表理事 西川 猛 殿

研究題目：睡眠相後退症候群の不眠に対する IoT による治療プログラムの開発	
研究代表者氏名：降旗隆二	所属機関名：京都大学
1. 研究成果 (600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい) はじめに：個人の最適な就寝時刻・起床時刻はクロノタイプと呼ばれるが、思春期においてはクロノタイプの夜型化が急激に強まる極端な夜型化は不眠、日中の機能障害、抑うつ、社会機能の低下による自尊心の低下などを引き起こす重要な問題である。治療できる専門家の不足などの要因のため、対応方法が普及していない。近年、睡眠相後退症候群を対象とした臨床研究では、睡眠行動療法に加えて、薬物療法（メラトニン）、光療法を併用する介入の有効性が報告されている。本研究の目的は、夜型で不眠がみられる大学生を対象として、京都大学が新規に開発した睡眠改善アプリを介して提供する睡眠行動療法と光療法の併用の有効性を検証することである。 方法：朝型-夜型質問紙（Morningness-eveningness questionnaire: MEQ）が 16 以上 41 以下、不眠重症度質問票（Insomnia Severity Index: ISI）が 8 点以上の日本人大学生を募集し、2 群間並行ランダム化比較試験を実施した。睡眠改善アプリは、睡眠の位相を段階的に前進させる睡眠スケジュール、睡眠衛生教育、刺激制御療法、漸進的筋弛緩法を提供した。光療法のために、介入群は、2～4 週目に、起床後に約 470nm の波長を照射する LED ライトグラスを使用した。介入プログラムの期間は 4 週間とした。主要評価項目は、試験期間中の ISI の変化とした。副次評価項目として、MEQ、RU-SATED、Epworth Sleepiness Scale（ESS）、Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）を測定した。本研究は、京都大学医の倫理委員会の承認を得て実施した。 結果：28 名の被験者のうち、14 名が介入群に、14 名が対照群に割り付けられた。ベースライン時の平均 ISI 得点は、介入群は 12.2 点、対照群は 12.5 点であったが、4 週間後、平均 ISI 得点は介入群で 7.2 点、対照群で 10.6 点であった。線形混合モデルを用いた解析では、介入群は ISI の有意な改善がみられた（$P=0.01$）。介入群では MEQ の増加（$P=0.01$）、RU-SATED の増加（$P=0.01$）がみられた。 結語：この研究は、夜型で不眠をもつ日本人大学生を対象に、睡眠改善アプリを介して提供する睡眠行動療法と光療法の併用の有効性を実証するものである。今後、多数例を対象としてさらなる研究が必要である。 2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名（予定の場合はその旨を明記して下さい） 本研究の成果は、日本睡眠学会第 48 回定期学術集会、国際学術誌で発表予定である。 降旗隆二，石見拓．睡眠障害に対するデジタル治療アプリの開発の現状と課題．臨床精神薬理，26(12):23-30; 2023 降旗 隆二，山寺 亘．睡眠医療を円滑にする患者指導(第 15 回) 高齢者の睡眠障害の多角的なアセスメントと睡眠指導．睡眠医療，17(3):409-413, 2023 降旗隆二．児童思春期の睡眠障害と睡眠薬の使い方，治療，105(8):981-983, 2023	

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。（助成期間：2023 年 3 月～2024 年 2 月末、報告書提出期限：2024 年 3 月末まで）

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て（foundation@nishikawa-iryou.org）メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。

2022 年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2024 年 3 月 25 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団

代表理事 西川 猛 殿

研究題目：貧血早期診断に向けた AI 画像解析スマホアプリの開発	
研究代表者氏名：大町太一	所属機関名：関西医科大学小児科学講座
1. 研究成果 (600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい) 生体撮影画像から AI を用いて、貧血を予測する学習モデルを構築するために、抗がん剤治療を受けている小児がん患者 25 人から 1500 枚以上の生体撮影画像を取得した。 1500 枚の画像の中で約 500 枚は明らかに画質不良で解析対象から除外した。 1062 枚の画像から Photoshop を用いて、一部分だけをトリミングして AI 画像解析を行った。 その結果、感度、特異度、精度ともに良好な結果が得られた。 精度を向上させる目的で、独自に開発した mask annotation tool を用いて、更に重要な部分を手動でトリミングして、AI 画像解析を行った。 AI 画像解析の詳細は以下の通りに進めた。 ・データ：小児の生体撮影画像 1062 サンプル、生体撮影画像用マスク画像、および測定値 CSV ファイル ・格納項目：画像 ID、検査日、画像ファイル名、画像品質、左右、検査データ抽出済み有無、血色素量 1. 血色素量 10.0 をしきい値とし、2 群のクラス分類用データを生成 2. 生体撮影画像用マスク画像でマスキングした画像を生成 3. 5 交差によるデータ分割 ・学習モデル：EfficientNet[1]をベースとした分類モデルを生成 ・正規化：各入力画像を 256x256 サイズへリサイズ、画像反転によってすべて左目に修正、全体の輝度値平均を用いたガンマ補正、データ水増し、ランダム回転、ランダムシフト、ランダムシア変形、ランダムコントラスト、ランダムスムージング、Mixup 法 学習法：5 分割による交差検証 結果：精度 0.77、感度 0.78、特異度 0.76、陽性的中率 0.77、AUC 0.84 本研究により、非常に高い精度で貧血の予測をすることが出来た。 今後の展望：本結果が小児血液専門医の診断より優れているかを検証中である。更に、輸血の必要性がある重度の貧血予測を目的として、血色素量 8.0 をしきい値とした、臨床応用に直結するモデルへと展開中である。 アプリ開発に向けて、手動で行った生体撮影画像のトリミング画像の自動化に向けて AI 学習を進めている。アプリはサーバーベースのアプリ開発を行う。アプリを高速構築できる FastAPI を用いて Cloud に展開することで、アップロードされた画像に基づいて迅速に貧血の有無の判定結果を返却できる。サーバーベースとするもう一つの理由は、iOS/Android/Mac/Windows といった OS の違いを問わずに利用できる点である。	
2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名 (予定の場合はその旨を明記して下さい) 2025 年 4 月頃 第 128 回 日本小児科学会学術集会 2027 年 4 月 23-25 日 第 32 回 日本医学会総会 (予定)	

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

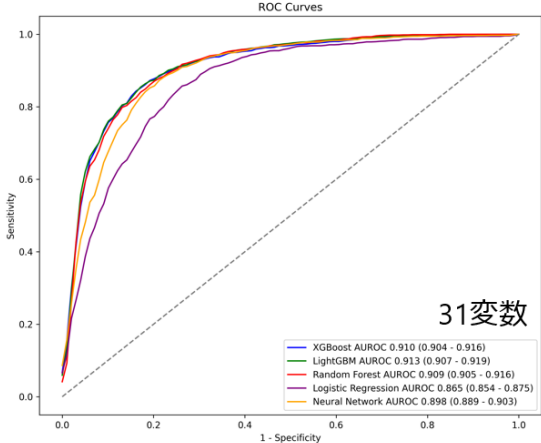
※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。(助成期間：2023 年 3 月～2024 年 2 月末、報告書提出期限：2024 年 3 月末まで)

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て (foundation@nishikawa-iryuu.org) メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。

2022 年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2024 年 3 月 2 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団
代表理事 西川 猛 殿

研究題目：機械学習を用いた低侵襲かつ汎用的な腎臓病診断支援モデルの構築	
研究代表者氏名：野田竜之介	所属機関名：聖マリアンナ医科大学
1. 研究成果 (600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい) 腎臓病の中でも IgA 腎症は最も頻度の多い糸球体腎炎であり、末期腎不全のリスクとなるため、早期発見することが重要である。その確定診断には侵襲的な腎生検が必要で、低侵襲な検体検査のみでの診断は困難であった。本研究では機械学習による IgA 腎症の診断予測モデルを作成し、診断精度に関して比較検証を行った。 2006 年 1 月から 2022 年 9 月に当院で腎生検を受けた全患者の人口統計学的特徴、血液検査、尿検査データを用いて IgA 腎症の予測モデルを作成した。XGBoost、LightGBM、Random Forest、Neural Network、Logistic Regression の 5 つのアルゴリズムから、31 の変数を用いたモデルと 13 の変数に削減したモデルをそれぞれ作成した。AUROC でモデルの性能評価を行い、SHAP 法で変数の重要度の評価を行った。 患者 1268 例が対象となり、IgA 腎症は 353 例 (28%) に認められた。31 変数の場合、AUROC は LightGBM 0.913、XGBoost 0.910、Random Forest 0.910、Neural Network 0.896、Logistic Regression 0.865 であった(図)。13 変数に削減した場合でも AUROC の有意な低下は認められなかった。高精度を示した LightGBM, XGBoost, Random Forest では、年齢、尿中赤血球、IgA/C3、Alb が予測の寄与度が高い変数として共通していた。  LightGBM, XGBoost, Random Forest は Logistic Regression よりも良好な IgA 腎症の診断精度を示した。腎臓病の診断予測において機械学習を用いることの有用性が示唆された。 2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名 (予定の場合はその旨を明記して下さい) ■学会発表 第 53 回日本腎臓学会東部学術大会：機械学習による血液・尿検査を用いた IgA 腎症の診断予測 ASN Kidney Week 2023: Machine Learning Models for IgA Nephropathy Diagnosis: A Retrospective Study on Predictive Performance and Influential Variables ■原著論文 BMC Nephrology (2024 年 4 月投稿予定)	

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。(助成期間：2023 年 3 月～2024 年 2 月末、報告書提出期限：2024 年 3 月末まで)

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て (foundation@nishikawa-iryou.org) メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。

2022 年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2024 年 3 月 1 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団
代表理事 西川 猛 殿

研究題目：重粒子線がん治療の個別最適化のための線エネルギー付与（LET）処方アルゴリズム開発

研究代表者氏名：尾池 貴洋	所属機関名：群馬大学 重粒子線医学研究センター
---------------	-------------------------

1. 研究成果（600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい）

重粒子線治療において線エネルギー付与（LET）の変調が治療成績の向上に寄与する可能性がある。しかし、現在の治療計画は線量によって規格化され、LET の評価が困難な状況にある。これを克服するために、本研究は(i)治療計画の LET 評価ツールの開発ならびに臨床実装と(ii)LET と細胞致死の関係の数式化を目的とした。

(i)に関して、重粒子線治療開始当初に使用された治療計画ソフト HIPLAN の LET と RBE の関係を近似し、同近似式に現行版治療計画ソフト XiO-N の RBE を代入することで治療計画の LET を推定する手法を開発した。同法の LET 推定精度を XiO-N のシングルビームのモンテカルロシミュレーションデータを対照としてを検証した結果、推定 LET 値の対照に対する誤差は $2.3\% \pm 0.67\%$ と良好であった。同法を Python でコード化し、治療計画の DICOM-RT 情報を処理し、治療計画ソフト MIM Maestro へ出力することで、治療計画 CT の各 voxel における線量平均 LET が算出され、実臨床に使用された治療計画 CT について LET 分布図と LET-体積ヒストグラムが表示されたⁱ⁻ⁱⁱⁱ。Python コードをインターネット上に無料公開した^{iv}。

(ii)に関して、ヒトがん細胞株 A549 に LET13~100 keV/μm のモノビーム重粒子線を照射し、誘導された DNA 二重鎖切断指標γH2AX foci 3317 個の体積を超解像顕微鏡 DeltaVision OMX を用いて取得した。1 細胞核に誘導された最大の foci の体積 v の確率密度分布図を LET を変数とするガウス関数に近似した。同関数を累積分布型で表記したとき、縦軸の値 p は 1 細胞核に体積 v_{th} 以上の foci が誘導される確率を表す。臨床使用される各幅の拡大ブラッグピーク（SOBP）ビーム中心の線量平均 LET をモンテカルロ計算によって求め、同値を関数へ代入し、臨床ビームにおける p を算出した。各照射条件における殺細胞効果 k をコロニー形成法で求めた。結果、 $v_{th} = 0.7 \mu\text{m}^3$ における p と k は、全 SOBP 幅にわたる差異 $1.6\% \pm 1.2\%$ と高度に合致した。以上から、体積 $0.7 \mu\text{m}^3$ のγH2AX foci の誘導確率は臨床重粒子ビームの殺細胞効果の代替指標であり、同値は LET の関数として計算可能であることが示唆された^{v,vi}。（990 字）

2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名（予定の場合はその旨を明記して下さい）

- i. Anakura M, Kubota Y, **Oike T (責任著者)**, Matsumura A, Sakai M, Kanematsu N, Tashiro M, Ohno T. Improved Algorithm for Estimation of Linear Energy Transfer in Carbon Ion Radiotherapy Plans. Anticancer Research 43(7):2975z-2984 (2023)
- ii. 吉松幸彦, 穴倉麻衣, **尾池貴洋**, 吉田英恵, 久保田佳樹, 松村彰彦, 酒井真理, 兼松伸幸, 田代睦, 大野達也. 炭素イオン線治療計画における LET 推定アルゴリズムの改善と臨床応用について. 第 3 回日本量子医科学会学術大会 (2023)
- iii. 吉松幸彦, 穴倉麻衣, **尾池貴洋**, 吉田英恵, 久保田佳樹, 松村彰彦, 酒井真理, 兼松伸幸, 田代睦, 大野達也. 炭素イオン線治療計画における LET 推定アルゴリズムの精度向上と臨床実装. 日本放射線腫瘍学会第 36 回学術大会 (2023)

- iv. Github. Algorithm for LET estimation using RBE. <https://github.com/a79ra/LET-estimation.git> (2024/3/1 last accessed)
- v. **尾池貴洋**, Sangeeta Kakoti, 酒井真理, 松村彰彦, 大野達也, 柴田淳史. 超解像 γ H2AX foci 体積を用いた混成 LET 炭素イオン線の殺細胞効果予測. 日本放射線影響学会第 66 回大会 (2023)
- vi. **尾池貴洋**, Sangeeta Kakoti, 酒井真理, 松村彰彦, 大野達也, 柴田淳史. 炭素イオン線における LET, γ H2AX foci 体積, および殺細胞効果の関係性の解析. 第 60 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 (2023)

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。(助成期間：2023 年 3 月～2024 年 2 月末、報告書提出期限：2024 年 3 月末まで)

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て (foundation@nishikawa-iryou.org) メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。

2022 年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2024 年 3 月 2 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団

代表理事 西川 猛 殿

研究題目：腎尿細管修復メカニズムに着目した AKI to CKD の病態解明・治療応用

研究代表者氏名：南 聡

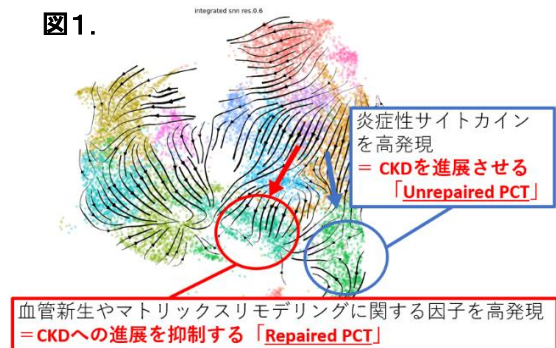
所属機関名：大阪大学大学院医学系研究科

1. 研究成果 (600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい)

【背景・目的】近年急性腎障害 (AKI) は高率に慢性腎臓病 (CKD) に進行する予後不良の疾患であることが判明した (AKI to CKD とよばれる)。近位尿細管細胞 (PTECs) はその病態に重要な役割を果たしており、AKI 後 PTECs が完全に修復されれば CKD 進行は阻止されるが、修復不全に陥ると PTECs は液性因子を分泌し様々な腎構成細胞と相互に作用することにより CKD 進行を促進する。しかし AKI 後の PTECs 修復や修復不全に関与する分子機構には不明点が多い。以上より本研究は 1 細胞 RNAseq 解析により PTECs の修復機構の全貌を解明し AKI to CKD に対する治療法を開発することを目的とする。

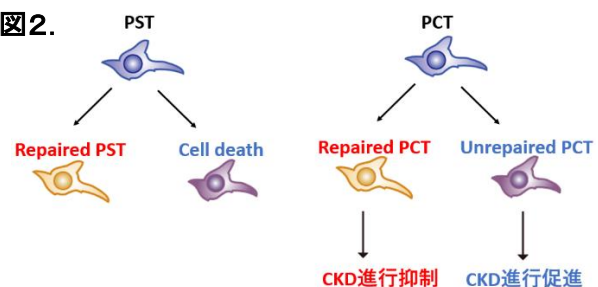
【方法・結果】マウスの sham、虚血再灌流障害 (IRI) 2 日、5 日、14 日後の腎臓の 1 細胞 RNAseq 解析を 1 万細胞/sample、5 万リード/細胞で実施した。腎構成細胞のクラスタリングにより腎臓は 13 種類の細胞から構成された。さらに PTECs をサブクラスタリングすると PCT (近位曲尿細管) という腎表層に近いセグメントが 8 個、PST (近位直尿細管) という腎深層に近いセグメントが 4 個のサブクラスターに分類された。引き続き PTECs の RNA velocity 解析を行うと PST は 1 方向性の分化の軌道をたどるのに対して、PCT はある起点から 2 方向へ分化することが明らかとなった。また 2 つの終着点のトランスクリプトームを検証したところ、一方は血管新生やマトリックスモデリングに関する因子を高発現する「Repaired Cluster」、もう一方は炎症性サイトカインを高発現し CKD への進展を増悪させる「Unrepaired Cluster」であることが分かった(図 1)。さらに各サブクラスターにおける高発現変動遺伝子 (unspliced/spliced RNA 比の高い遺伝子) 上位 100 遺伝子を抽出し、修復 PTECs へ向かうサブクラスターと修復不全 PTECs へ向かうサブクラスターを比較することにより、PTECs 修復に直接関わるドライバー候補遺伝子を 34 遺伝子同定した。

図 1.



【結論】以上の結果から、PST は AKI 後、Repair するか細胞死に至るという運命をたどるのに対して、PCT は、Repaired PCT と Unrepaired PCT の 2 方向に分化すること、また Unrepaired PCT から炎症性サイトカインが放出され、線維化に至ること、が判明した。従来、AKI to CKD における PST と PCT との役割の違いは不明であったが、今回の結果からは PCT が AKI to CKD に中心的な役割を果たすことが示唆された。今後は PTECs 修復に直接関わるドライバー遺伝子を同定するとともに Repaired Cluster や Unrepaired Cluster が骨髄由来細胞とどのようなシグナル伝達を行うかを明らかにすることにより AKI to CKD に対する治療法開発を目指す。

図 2.



2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名：2024 年米国腎臓学会発表 (予定)

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。(助成期間：2023 年 3 月～2024 年 2 月末、報告書提出期限：2024 年 3 月末まで)

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て (foundation@nishikawa-iryou.org) メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。