

私立大学研究ブランディング事業 成果報告書

学校法人番号	231020	学校法人名	愛知医科大学		
大学名	愛知医科大学				
事業名	健康維持・増進を支える次世代先制地域医療：炎症評価コホート研究				
申請タイプ	タイプA	支援期間	3年	収容定員	1078人
参画組織	医学部、看護学部、大学院医学研究科、大学病院、分子医科学研究所、運動療育センター、研究創出支援センター				
事業概要	<p>本事業では、若年者率全国1位、出生率3位を誇る「活力のある若いまち」長久手市との親密な連携関係を基盤に、炎症に関する学内研究を推進して健康状態の客観的評価法を確立するとともに、長久手市職員対象のコホート研究を展開する。これらの研究成果を基に、全年齢層に対応する「健康維持・増進を支える次世代先制地域医療」システムを構築する。本事業の達成を通じて、健康長寿社会の実現に貢献する大学としての使命を果たす。</p>				
事業目的	<p>日常生活において、医療機関を受診するほどではないが、何となく体調不良や疲労を感じることもある。また、数多くの疾患は突然発症するのではなく必ず予兆があるが、多くの場合は、炎症反応が生体に生じている。本人が気づかない炎症反応を数値として示すことによって、健康状態を客観的に評価できれば、健康増進へ向けての具体的な方策が立ち、迅速な対処によって疾患の発症を食い止めることができる。</p> <p>本事業の目的は、健常者に潜在する炎症反応の解析を通じて健康状態の客観的評価指標の決定と評価法の確立を行い、特定の因子と疾病発症率との関連を明らかにするコホート研究を「活力のある若いまち」長久手市に立ち上げ、両者の遂行によって「健康維持・増進を支える次世代先制地域医療」システムを構築することである。健康な若い市民の比率が高い同市との協力でしか達成できない研究であり、その成果は未来の健康長寿社会の実現に繋がるといえる。</p>				

私立大学研究ブランディング事業 成果報告書

学校法人番号	231020	学校法人名	愛知医科大学
大学名	愛知医科大学		
事業名	健康維持・増進を支える次世代先制地域医療：炎症評価コホート研究		
事業成果	<p>本事業の目的は、健康維持・増進を支える次世代先制地域医療拠点としてのブランド化である。本学は「長久手市におけるコホート研究の基盤形成」を具体的目標とし、その指標として、1) 長久手市との協力体制の基盤づくりができていないこと、2) 当該協力体制に基づく学内研究が推進できていることを掲げた。本事業の進捗は随時、実務者会議にて検討し、研究戦略会議にて確認され大学運営審議会にて審議・承認を得ており、学内のPDCAサイクルは順調に機能していた。また適宜実施した長久手市との連絡会議を通じて本学と市役所との情報共有は十分にできたと考えている。各項目に分けて成果を以下に記載する。</p> <p>I. 研究成果</p> <p>本研究の基軸である「炎症」に関する研究提案を学内募集し学長の下、実務者会議にて審議・選抜し、計7つのグループの研究を実施することとなった。具体的には、血管の状態を推測するマーカー3種類、関節リウマチなど免疫アレルギー性疾患の背景に存在する健康状態を推測できるマーカー2種類、非アルコール性肝炎肝硬変肝癌の遺伝子検査、痛みの個体差あるいは閾値を推定できるマーカーに関する研究である。各研究は「炎症」を基軸としており、研究の進捗状況は随時学長に報告・相談してきた。現在、統合的研究体制の構築へ向けて学長主導で組織的に取り組んでいる。</p> <p>コロナ禍の中、2020年9-10月に長久手市役所職員192名の協力を得て血液検体の採取、健康診断結果の獲得、当日の健康状態に対するアンケート調査を行い、これらの症例を用いて学内研究を実施した。研究内容と成果の詳細はHPに記載している。</p> <p>[各研究グループの成果]</p> <p>① 血中グリコサミノグリカン (GAGs) 量と組成 (分子医科学研究所・永井、渡辺グループ)</p> <p>グリコサミノグリカンの1種であるヘパラン硫酸は血管内皮細胞表面の内腔側に局在し、リンパ球の遊走等を制御することが知られており、血管内皮の性状を反映すると推測されている。また血中のコンドロイチン硫酸は主として肝臓が合成するインターαトリプシンインヒビターのGAG鎖であり、肝臓の炎症・腫瘍のマーカーとなる可能性がある。血清400 uLからGAGsを単離し、微量に存在するコンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸の量と硫酸基含有量に関して検出する方法を確立した。</p> <p>② 糖鎖マーカーM2BPGiを使用して長久手市民を健康長寿にする研究 (肝胆膵内科・伊藤グループ)</p> <p>Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) は、慢性肝疾患患者における肝線維化マーカーとして開発された糖鎖マーカーである。最近の報告では、マクロファージの関連する肺線維症や膠原病、動脈硬化にM2BPGiが関与することから、同分子が全身の臓器や血管の炎症を反映する可能性がある。本研究において192名の長久手市民の血液中のM2BPGi値を測定し、各種パラメーターとの相関を評価したところ、女性の方が男性より高値であり、男女ともに年齢に相関することが判明した (男性: $r = 0.257, P = 0.04$, 女性: $r = 0.236, P < 0.01$)。年齢との相関に関しては、男性の方が女性よりその傾きが大きく、高齢になるほどより高値になることが示唆された。また、他のパラメーターの中にもM2BPGiと良好な相関関係を示すものが存在し、全身の臓器や血管の炎症や線維化を反映し身体全体の健康寿命マーカーとなる可能性が示唆された。</p> <p>③ 一般人口における血栓炎症の解明を目指した疫学的研究 (中央検査部・中山グループ)</p> <p>炎症と血栓の間にはお互いに増悪させるという負のサイクルが存在し、フォンヴィレブランドファクター (vWF) はその基盤の分子と推測される。vWF抗原量を182人の健常者において測定したところ54.0-304.2%で、18例が高値を示した。vWF抗原基準範囲以下の症例は7例認められたが、全例血液型はO型であった。vWDと診断される30%を下回る症例はなかった。アンチトロンビン及びプロテインC活性は、ほぼ基準値内でありvWF高値との関連は認められなかった。</p> <p>④ ヒトパルボウイルスB19 (HPV-B19) 感染による自己免疫性疾患関連発症 (腎臓・リウマチ膠原病内科・坂野、伊藤グループ)</p> <p>HPV-B19感染は様々な自己免疫性疾患類似病態をきたす。特に、関節リウマチ (RA) 類似病態をおこし、RA発症との関連が予想される。若年者が多い長久手市では数年ごとにHPV-B19感染による伝染性紅斑がある。今回、190例の血清を用いて、血清HPV-B19 IgG抗体 (ELISA)、および血清HPV-B19定量PCRを行った。その結果、HPV-B19 IgG抗体陽性率</p>		

は72.6%, IgG抗体価 中央値 7.88 (基準値<0.8) であった。国内の他報告より陽性率、抗体価は高値を示したが、一方で血清HPV-B19定量PCRは全例陰性であった。国内の他報告HPV-B19 DNA (PCR) は30-45歳の女性 5%陽性と報告とは異なる結果であった。

⑤ 炎症性気道疾患に関するコホート研究：血清抗CCP抗体測定の検討（呼吸器・アレルギー内科・伊藤グループ）

本研究の目的は、一般健常人の抗CCP抗体陽性率を調査し、喫煙歴、呼吸器疾患既往、胸部レントゲン結果を総合的に評価することである。リウマチ症状のない健常人190名の血清を用いて、抗CCP抗体、リウマチ因子 (RF) 濃度を測定したところ、抗CCP抗体は2例で陽性 (カットオフ値4.5 U/mL未満) を認め、陽性率1.1%であった。RFについては19例で陽性 (カットオフ値15 IU/mL以下)、陽性率10.0%であった。抗CCP抗体とRFが共に陽性となった例はなかった。

⑥ 長久手市住民コホートにおける脂肪肝関連遺伝子 (PNPLA3 SNP) の測定（肝胆膵内科・角田グループ）

国内に約2,000万人が罹患する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) には肝硬変、肝がんへ進展するリスクを有する非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) が存在する。PNPLA3遺伝子多型 (SNP) はNASH発症に関わっており、Gアレル保有者は炎症、線維化のリスクが高い。本研究では、長久手市民コホートにおいてPNPLA3のSNPを測定し、その疫学的頻度および臨床検査値との関連を検討中である。

⑦ 慢性疼痛の病態評価に関する研究（学際的痛みセンター/運動療育センター/痛みセンター・牛田、西須グループ）

3ヶ月以上持続する痛みと定義される慢性疼痛には、持続性炎症等の生物学的要因だけでなく心理社会的因子が複雑に関連する。男性ホルモンのテストステロンは抗炎症作用を持ち痛みの感受性に関わる生体因子のひとつとされている。また胎児期のテストステロン暴露が少ない場合、右手の人差し指と薬指の長さの比率 (2D/4D) が高値を示すことが知られている。そこで本研究では、指の2D/4D比、血中テストステロン値、慢性疼痛に関与すると考えられる心理面・環境面についての解析をおこない、その関連を明らかにすることを目的とした。2D/4Dの測定を実施し、その他の質問項目および男性ホルモン値について現在詳細な解析を進めている。

[研究成果の総括]

1. 長久手市職員の協力を得て、研究の実施体制基盤を確立した。単なる血液採取に留まらず健康診断結果とアンケート調査結果を取得しており、これらのデータを活用することにより詳細かつ多面的な解析が可能である。今回の経験を活かすことにより、本研究を支障なく長久手市民に展開することができるとの感触を得ることができた。初回の血液採取後、一般市民への展開を試みたが、コロナウイルス蔓延のため市役所も対応に集中したため、果たせずにいる。コロナ感染が収束を見せた段階で再度展開を試みる予定である。
2. 健常人の正常値、基準値の決定に繋がる測定値を獲得することができた。健常人検体数に関する測定報告が殆どない分子に関しては重要なデータといえる。
3. 健常人の中に異常値を示す症例が一定数存在することがわかった。この事実は、いわゆる「健常人」の中にも未病（発症前）の状態の症例が存在することを示唆している。当該症例に関して詳細な検討を進めることにより、疾患の発症における測定分子の役割を解明できると考えられた。

II. ブランディング活動

[キックオフシンポジウム開催（令和元年10月28日）]

吉田一平長久手市長他、本事業に協力いただいている長久手市職員各位ならびに本事業の評価委員が参加した。名古屋市立大学大学院医学研究科・上島通浩教授に基調講演「子どもの健康と環境に関するコホート研究における名古屋市立大学の地域との連携」をお願いし、同時にコホート研究推進に関して助言いただいた。

[ホームページ開設]

平成31年3月、本事業のHPを公開した。HPは随時更新して最新情報を掲載する等して充実を図っている。

[長久手市民を対象とした愛知医科大学の認知度に関するアンケート調査]

事業開始時の本学に対する長久手市民の認知度を把握する目的で、長久手市33,000戸にアンケートを郵送し約7,200名（回収率21.3%）から回答を得た。本アンケートにより、長久手市民が本学をどのように認知しているかの詳細を把握することができた。本学大学院は期待通りの評価を得ていること、一方で本学運動療育センターの認知度は予想より低く、実施している公開講座やサイエンス・カフェに関しても利用者数や認知度が低い等の問題点が浮き彫りとなった。これを受けて本学としては、公開講座をウェブ開催する等、具体的な改善策を講じている。本アンケート調査にてわかった特筆すべきことは、長久手市民（現在約60,000人）の約7%に相当する4,000名が本事業に参加・協力してもよい旨、2,800名が継続的調査に協力もしてもよい旨回答したことである。この事実は学内研究の推進の下支えが確立されていることを示している。なお本アンケート結果はHPにて公開している。

事業成果

本事業に対する文部科学省の支援はこの3月に終了したが、当初5年間の期間で策定した本事業を3年間に短縮して目標達成することは難しい。そこで本学ではさらに2年間事業を継続し、当初の目標である「長久手市におけるコホート研究の基盤形成」を完遂させる所存である。

この3年間の事業に関して3名の学外評価委員の先生方から高い評価と今後の展開についての建設的な意見を頂いた。これらを参考に以下の展望を考えている。

[今後の2年間にて実施する活動]

1. 本事業の長久手市民への展開

長久手市職員の協力を得て実施した採血、健康診断結果の収集、健康に関するアンケート調査等を通じて、現場での実施方法に関しては具体的な工程が確立できた。この経験を基に、協力者を一般の長久手市民に拡大していく。具体的には事業開始時に実施した「長久手市民を対象とした愛知医科大学の認知度に関するアンケート調査」に対して協力の意志を示してくれた市民に順次協力を依頼する。その際には経時的追跡調査の可能性も打診する。
本事業申請時に掲げた5年後の目標である2,000名を目途とする。本事業開始時の市民へ向けたアンケート結果では約4,000名が協力の意志を示してくれており、2,000名は実現可能な数である。

2. 研究の展開

長久手市職員192名の血液検体を用いた各種分子の定量により、異常値を呈する症例が数例確認された。今後は検体数を増やして検討を続ける。一定数の症例が得られれば、各種データ等を総合的に解析することにより、当該分子の異常値がいわゆる未病状態を的確にとらえることができるのか、当該分子が疾患の発症にどのように関与するのかを明らかにすることができる。なお異常値が認められた健常者に対しては丁寧なフォローアップを行い、必要に応じて治療介入も考慮する。これまでに血中濃度に関する正確な報告がない分子に関しては検体を増やすことにより適正な健常者の基準値を決定し、外れ値を示す症例に関して上記同様各種データを総合的に解析して関連疾患の同定を試みる。

3. 本学に対する長久手市民の認知の質的、量的向上へ向けた改善

事業開始時にに行った「長久手市民を対象とした愛知医科大学の認知度に関するアンケート調査」では、本学が予想していなかった意見・要望が寄せられた。これらを真摯に受け止め、改善し、改善点に関してもHP等を通じて公開する。事業終了時に再度長久手市民を対象としたアンケート調査を実施し、本学に対するイメージの内容と本学が浸透させたいイメージの定着の程度を把握する。

[本事業終了後の成果の活用と展開]

本事業終了時には、長久手市民と本学による「市民参加型コホート研究」の基盤が確立する。コホート研究は10年-20年と長期間にわたって推進していく前向き研究である。この基盤を支えに本学はコホート研究を推進していく。コホート研究の持続的推進により、長久手市民と本学はより密接な関係の樹立が可能となり、将に「健康維持増進を支持する共同体」が形成されると期待できる。大学と市民が密接に共同し合って推進しているコホート研究は我が国にはまだない。本事業の展開によって完成する「健康維持・増進を支える共同体」は我が国の重要なモデルケースになると期待される。

研究面に関しては、症例数の増加による充実したデータを活用するとともに他施設にて実施されているコホート研究成果と照合するなどして対象分子のマーカーとしての有用性の検討を行う。将来的には対象分子を起点としてパスウェイネットワーク解析やマルチオミクス解析などに発展させ、疾患の発症・進展のメカニズムの解明に繋げたい。

今後の事業成果の活用・展開

