

07. 薬剤治療研究部

室長：中村 和昭

【ミッション・目標】

小児難治性疾患における新たな薬物標的分子の探索や機能解析による創薬研究を行い、小児・妊婦・胎児における薬物療法の確立を行う。また、薬物の発生・発達毒性の評価とその発現機序の検討を行い、小児・妊婦における安心・安全な薬物療法を科学的に検討する。いずれも、分子生物学的、分子細胞生物学的、生物化学的、組織学的、分子生理学的手法等を用い、多角的な観点から小児難治性疾患に対する基礎医学研究を行って。同時に、近年のオミックス解析等の進展に伴い、これまでの小分子化合物を中心とした薬剤開発以外に、分子標的薬、抗体医薬、細胞医薬、核酸医薬など薬剤の新たな考え方が生まれている。このような背景のもと、成育医療における新規薬物療法の開発および薬効薬理・毒性評価法の開発を目的に、分子レベルから個体レベルに至る解析を行い、成育医療における疾患の病態解明・新規薬物療法の開発を目指す。

【研究プロジェクト】

[ヒト検体を利用した薬剤治療研究基盤の構築]

1. 薬剤治療に資する肝細胞研究
2. 薬剤治療としての再生医療・遺伝子治療に資する研究

[社会性行動・愛着障害の分子基盤に関する研究]

1. 早期ライフステージの精神・神経発達に関する研究

[医療・社会への貢献]

1. 小児・周産期病院におけるAIホスピタル機能の実装に基づく実証研究

【研究体制】

実験薬理研究室と分子薬理研究室により、研究所の各研究部ならびに病院の様々な診療部との連携を図りながら、臨床検体を用いた検討を行うとともに、病態モデル動物の作成・解析、株化細胞、初代培養細胞、iPS細胞などの組織培養・細胞培養による病態の再現を通じて前臨床試験に向けた研究、治療薬候補の探索を推進している。さらに、ヒト細胞を用いた *in vitro* 評価系の構築による、薬物毒性、薬効薬理評価系の検討を行っている。外部研究機関との共同研究も行い、多角的な観点から成育医療に対する薬剤治療研究を行っている。なお、薬剤治療研究部長は令和2年4月より、分子薬理研究室長は平成29年10月より欠員である。

部長：梅澤明弘（併任）

実験薬理研究室長：中村和昭

分子薬理研究室長：欠員

上級研究員：宮本幸

研究員：田中理恵子、相澤和子（～令和4年9月）、磯まなみ（～令和3年1月）

大学院生：清水稀恵（埼玉大学大学院、～令和4年3月）、河野裕子（埼玉大学大学院、～令和3年3月）、陳俊龍（埼玉大学大学院、～令和4年3月）、岸上遥映（埼玉大学大学院、令和3年4月～）

共同研究員：原田一貴、窪田みち、平井悠吾、松田和人（～令和3年3月）

研究補助員：川崎智恵、堀江佳代（～令和4年2月）、寺山恵子（令和3年8月～）、楠本朝子（令和4年2月～）

事務補助員：羽野まゆみ

【共同研究体制】

1. 大学・研究機関（センター内共同研究を除く）
 - 1) 国立環境研究所 前川文彦主任研究員：環境化学物質曝露による神経発生・発達障害に関する研究
 - 2) 埼玉大学 塚原伸治教授：環境化学物質曝露による神経発生・発達障害に関する研究
 - 3) 東京大学 坪井貴司教授：グリア細胞からのバソプレッシン分泌機構に関する研究
 - 4) 医薬基盤研究所 小原有弘主任研究員：肝移植手術時に摘出される余剰肝組織由来肝細胞の研究資源化
 - 5) 岡山大学 坂本浩隆准教授：脳内バソプレッシン産生細胞の超微細形態解析に関する研究
 - 6) 帝京科学大学 近藤保彦教授：下垂体後葉ホルモンによる行動制御に関する研究
 - 7) 東京医科歯科大学 藤原武男教授：オキシトシン・バソプレッシンによる行動制御に関する疫学研究
 - 8) 自治医科大学 興水崇鏡教授：バソプレッシン受容体機能の解明
 - 9) 目白大学 青木豊教授：愛着関連障害診断の症例検討および被虐待乳幼児とその親のオキシトシン・バソプレッシン濃度（唾液中）及びそれら受容体の遺伝子多型についての研究
 - 10) 金沢大学 加藤将夫教授、荒川大准教授：ヒト肝臓におけるトランスポーターの化学物質代謝・毒性に与える影響の解析
 - 11) 東京大学 楠原洋之教授：医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発
 - 12) 北里大学 前田和哉教授：医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発
 - 13) 筑波大学 伊藤弓弦教授：医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発
 - 14) 崇城大学 石田誠一教授：医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発
 - 15) 神奈川工科大学 清瀬千佳子教授：ビタミンEの抗肥満効果及び抗炎症効果に関する研究
2. 企業等
 - 1) 株式会社ちとせ：次世代バイオ医薬品製造技術研究組合成育分室における最適化ウイルス宿主細胞の原料となるヒト組織提供・初期加工体制の構築
 - 2) 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合：最適化ウイルス宿主細胞の原料となるヒト組織提供・初期加工体制の構築
 - 3) 株式会社セルシード：多指(趾)症患者由来余剰組織から単離した軟骨供給システムの構築
 - 4) 株式会社ツーセル：ヒト滑膜組織供給システムの構築
 - 5) 大陽日酸株式会社：分離肝細胞の凍結保存技術の開発
 - 6) ソニー株式会社：ソニーのエンターテインメントロボット aibo による介在療法が慢性疾患を有する小児に与える癒し効果の検証
 - 7) ソニー株式会社：ソニーのテレプレゼンスシステム「窓」の成育医療研究センターにおける実証研究
 - 8) 株式会社 情報通信総合研究所：秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
 - 9) NTT コミュニケーションズ株式会社：秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
 - 10) 株式会社 NTT データ経営研究所：秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
 - 11) TXP medical 社：電子カルテへの音声入力および電子カルテの構造化による小児辞書の開発
 - 12) ヒュービットジェノミクス株式会社：医療現場における医療関係者と患者の会話のテキストマイ

ニングと用語集の構築のための基盤研究

- 13) 株式会社 BRICK' s : AI 通訳翻訳を用いた、外国人患者の対応の研究及び、医療機関にとって有益なツールの開発
- 14) 株式会社 BIPROGY : 診療記録を用いた医師支援 AI の研究開発プロジェクト
- 15) 株式会社カネカ : 再生医療に使用可能な羊膜組織供給システムの構築及び同組織由来間葉系幹細胞の品質適合性確認

【研究の概要】

[ヒト検体を利用した薬剤治療研究基盤の構築]

1. 薬剤治療に資する肝細胞研究

これまでの研究成果

薬剤の代謝・排泄等の薬物動態は種差があり、動物を用いた新規薬物開発において薬効薬理評価あるいは毒性評価はヒトへの外挿性の問題が指摘されている。具体的には、動物実験で検証された化合物が実際にヒトへ投与されると予期しない副作用が発現したり、複数の薬の相互作用による副作用が発現することが報告されている。特に、体内での薬物の代謝は肝細胞の薬物代謝機能に依存するものが多く、創薬研究や薬物動態研究においてヒトの肝機能発現や薬物代謝に関する検討は極めて重要な研究課題となっている。他の臓器・細胞を対象とした研究と同様に、肝細胞/肝機能の研究においても培養系での検討が有効であると考えられるが、肝細胞は単離・培養により肝特異的機能が急速に減衰し、初代培養系では生体内の肝機能を維持することが難しい。また、一般的に不死化した肝細胞株は肝特異的機能を有してはいるものの、その機能は著しく低い。同様に iPS 細胞から分化誘導した肝細胞の機能は、生体肝細胞にまで至らないことが知られている。このような背景から、創薬研究において生体機能を保持した肝細胞/培養系の開発が望まれている。

培養過程における肝細胞の機能低下は、組織分散・細胞単離による組織形態の崩壊に伴う肝細胞間あるいは肝細胞-非実質細胞間コミュニケーションの消失が原因と考えられる。培養系において肝機能を維持する試みとして、これまでにマトリゲルによるサンドイッチ培養法や細胞塊を形成させる等の組織構造を模倣するような三次元培養系が検討されてきた。薬剤治療研究部ではこれまでにヒト肝細胞株の機能亢進を目指し、新規三次元培養法を開発し、ヒト肝細胞株の機能亢進に成功している。さらに培養液中に DNA メチル化阻害剤であるゼブラリンを添加することにより、ヒト肝細胞株の薬物代謝酵素遺伝子の発現が亢進することを見出した。さらに、その機序として、ゼブラリンによる DNA メチル化酵素の阻害と double-stranded RNA (dsRNA)-activated protein kinase (PKR) の抑制が関与していることを明らかにした。これらの知見から、三次元培養、薬物添加、遺伝子導入等の手法を組み合わせることにより、さらなるヒト肝細胞株の機能亢進が期待でき、より感度・特異性の高い *in vitro* 薬物動態および薬物毒性・安全性評価系の構築が可能となる。

一方、薬剤治療研究部では、倫理審査委員会承認の下、生体肝移植時のレシピエント摘出肝やドナー余剰肝より、日本人ヒト肝細胞の単離・保存・培養を行っている。国内において、手術摘出肝を摘出直後に単離できる施設は当部のみである。これまでに 350 例を超える手術摘出肝より肝細胞の単離・培養を行ってきた。このような中で、病院臓器移植センターおよび研究所再生医療センターと連携し、Cell Processing Center (CPC) で肝移植ドナー余剰肝組織から肝細胞の分離・凍結保存を行い、凍結した健常ドナー由来肝細胞を用いて、これまでに「重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植治療に関する臨床研究」として 2 例の小児肝細胞移植を実施した (Enosawa S, Nakamura K *et al.*, Liver Transpl. 2014)。

当該年の研究成果

これまでの成果を元に、レトロウイルスベクターを用いて DNMT1 と PKR の shRNA 配列をヒト肝細胞

胞株である HepG2 細胞に導入することにより、両者をダブルノックダウンした細胞（HepG2-DP 細胞）を樹立し、肝特異的遺伝子の発現および肝機能の解析を行なった。また、HepG2 細胞は肝芽腫に由来することから、樹立した細胞の成熟肝細胞への分化能を検討した。HepG2 細胞と比較して、HepG2-DP 細胞ではアルブミン産生能と一部の肝機能関連遺伝子の発現が向上した。また、HepG2-DP 細胞では脂肪滴やグリコーゲンの蓄積も観察された。さらに HepG2-DP 細胞を分化誘導培地で培養した結果、主要な CYP 及び第 II 相、第 III 相の遺伝子発現が顕著に誘導された。胆汁酸トランスポーターである MRP2 による毛細胆管への胆汁排泄の亢進も観察された。これらの結果は HepG2-DP 細胞が HepG2 細胞よりも高い肝機能および肝分化能を有し、分化誘導した HepG2-DP 細胞が毒性試験や代謝試験により適したヒト肝細胞株である事を示している（Tanaka *et al.*, Sci Rep. 2022）。樹立した HepG2-DP 細胞は広く薬物毒性研究者や肝細胞研究者へ提供できるよう、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 JCRB 細胞バンクへ寄託した。

前述のように、平面培養と比較してスフェロイド培養あるいは三次元培養は肝特異的機能を向上させる。これらの成果からも、肝細胞としての機能を発現する為には細胞間接着が重要であると考えられる。当該年では、ヒト肝細胞株を低密度で培養するとコロニー状に増殖し、CYP 及びアルコールデヒドロゲナーゼ、胆汁酸トランスポーター（MRP2）、胆汁酸抱合酵素（BAAT）の遺伝子発現が有意に増加することを見出した。また、低密度で培養したコロニー状のヒト肝細胞株ではタイトジャンクション関連タンパク質（ZO1, Occludin, Tricellulin）の発現が増加することを見出した。siRNA による Occludin と Tricellulin のノックダウンは低密度培養による肝特異的遺伝子の発現誘導を有意に抑制した。これらの知見は、低密度で培養したヒト肝細胞株では細胞間の接着強度が増加するとともに、肝細胞機能制御に細胞間接着が重要であることを示している（Tanaka *et al.*, Biol Cell. 2022）。

これまでの手術摘出肝からのヒト肝細胞の単離・培養経験から、単離した肝細胞が培養基材に接着する割合は極めて低い。市販の凍結肝細胞においても、接着性/非接着性ロットが販売されているが、非接着性ロットに比べ接着性ロットは種類・量が少なく高価である。通常、薬物相互作用や化合物による薬物代謝酵素誘導作用を検討するためには肝細胞接着培養系を用いるため、非接着性のロットを接着培養することができれば、より多くのロットにより試験が実施でき、かつ安価な非接着細胞を用いることが可能となり、試験効率とともにコストパフォーマンスの向上にもつながる。このような背景の下、薬剤治療研究部ではヒト初代培養肝細胞の接着性について検討を行った。ヒト初代肝細胞の接着性を低下させる原因を検証し、肝細胞表面の過剰な細胞外マトリクス（ECM）の残存が肝細胞の培養器材への接着を阻害していることを明らかにした。特定の酵素処理による ECM の除去は、非接着性 PHHs の接着性を顕著に改善することが明らかとなった。本研究の成果はヒト初代肝細胞の接着性を左右する要因を解明するとともに、接着性を改善する播種プロトコルを提供し、接着肝細胞を用いた安定的な評価系の構築に寄与するものと期待される。また、ヒト肝組織からの肝細胞単離操作において、特定の ECM 分解酵素の組み合わせによる処理が細胞の分離効率と培養容器への接着率を改善した。これらの成果は、肝細胞の接着性改善剤および接着性肝細胞に関する発明として、特許出願を行った（特願 2022-084790）。

創薬における開発化合物の安全性および薬物動態を検討する上で、上記の研究成果は培養系における高機能な肝細胞の提供につながるものであり、薬剤治療研究における意義及び波及効果は大きい。

2. 薬剤治療としての再生医療・遺伝子治療に資する研究

これまでの研究成果

近年、我が国では再生医療等製品の開発及びその周辺産業が活発化しているが、さらなる発展のためには国内におけるヒト細胞原料の安定的な供給サービスの促進が必要であると認識されている。すなわち、医療機関がヒト細胞原料を製販業者等に提供するためには通常の診療行為以外

の多くの作業が必要であり、安定的な原料供給のシステムを構築するためには、原料供給元である医療機関をサポートする必要がある。薬剤治療研究部は日本医療研究開発機構「平成 29 年度間葉系幹細胞の国内安定供給の実現に向けた検討委員会」の委員として、ヒト（同種）由来間葉系幹細胞の産業利用における留意点について議論し、ヒト（同種）由来間葉系幹細胞の国内安定供給に関する報告書の作成に寄与した。その後、日本医療研究開発機構 国内医療機関からのヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給モデル事業「商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系肝細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制の構築：研究代表者・梅澤明弘」（2018 年度-2020 年度）の分担研究者として、国内におけるヒト細胞原料の安定的な供給体制の構築を進めてきた（中村和昭、医学の歩み、2020）。

一方、遺伝子治療に用いるウイルスベクターを産生するためのホスト細胞として、ヒト胎児腎臓由来細胞である HEK293 細胞株やその亜株が用いられている。しかし、HEK293 細胞は組織提供者の由来が不明でありかつ由来する組織も明瞭ではなく、またウイルスベクター産生に汎用されている HEK293 細胞の亜株である HEK293T 細胞に導入されている SV40 Large T 抗原による免疫原性やがん発症リスクが確認されたこと等の課題が確認されている。また、HEK293 細胞は海外企業がライセンスを保持しており、国内製薬企業が使用する場合、多額のライセンス料を要求される。このことは同時に、国内での遺伝子治療用ベクターの産生を海外材料に依存していることを示しており、海外からの供給の停止により、国内遺伝子治療が中断を余儀なくされることが想定され、医療・経済安全保障上のリスクを含んでいる。従って、国内での安定的・継続的な遺伝子治療の発展のため、HEK293 細胞に代わる国産ウイルスベクター産生ホスト細胞の樹立が求められている。上記背景を基に、薬剤治療研究部では、新規の遺伝子治療用ウイルスベクター産生ホスト細胞の樹立に取り組んでいる。成育医療研究センター病院および近隣の医療機関より、成育医療研究センター倫理委員会承認の下、帝王切開時に摘出され廃棄される胞衣組織の提供を受け、分離・初代培養等の初期加工処理を行い、ウイルスベクターホスト細胞の原材料となり得る組織・細胞を取得してきた。出産後の胎盤からは、間葉系幹細胞をはじめとする多様な細胞が単離・培養できる。また、胎盤は出生直後に処理することにより、外来のウイルス感染のリスクが極めて低く抑えられる。これらの特徴を生かし、胎盤由来細胞からの遺伝子治療用ウイルスベクター産生ホスト細胞の樹立を行ってきた。ウイルスベクターホスト細胞樹立の原材料としてのヒト組織・細胞の初期加工を行うため、BSL2 の組織・細胞加工設備を整備し、稼働を開始した（2019 年度）。

当該年の成果

再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業「再生医療等製品の製造に利用可能なヒト（同種）体性幹細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供する供給体制の成育モデル（産業界連携）の構築と実証：研究代表者・梅澤明弘」（2021 年度-2023 年度）の分担研究者として、国内におけるヒト細胞原料の安定的な供給体制の構築を進め、提供者の同意の下に組織を提供いただき、複数の企業に再生医療等製品の原材料としてのヒト組織の提供を行った。

一方、HEK293 細胞に比べより最適な国産ウイルスホスト細胞を樹立するため、通常医療廃棄物として廃棄される胞衣組織 20 症例より、提供者の同意の下に組織を提供いただき、羊膜細胞分離、初代培養等の初期加工処理および原料細胞の特性解析・保存、ヒトアデノウイルス E1 遺伝子の導入による不死化細胞の樹立、ウイルス産生能の評価を行い、ウイルスベクターホスト細胞の樹立を行っている。現在、HEK293 を上回るアデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクターおよびレンチウイルスベクター産生能を有する羊膜上皮由来の新規ウイルス産生細胞株の樹立に成功しており、今後国産の新規ウイルス産生細胞として HEK293 細胞が抱える課題を克服することが期待される。

これらの成果は、細胞治療および遺伝子治療の観点から薬剤治療に貢献するものであり、薬剤治療研究部の活動に資するとともに、再生医療センターおよび遺伝子細胞治療推進センターの取り組みにも貢献するものである。

[社会性行動・愛着障害の分子基盤に関する研究]

1. 早期ライフステージの精神・神経発達に関する研究

これまでの成果

近年、広汎性発達障害の認知件数が飛躍的に増加している。我が国においては少子化に直面していることも考慮すると、広汎性発達障害の予防・治療は患児及びその家族のQOLの向上とともに成育医療上急務の課題である。広汎性発達障害の発症には遺伝的要因と環境要因の両方が寄与していると考えられている。環境要因としては化学物質等への曝露による神経発生・発達障害が要因の一つになっていると考えられる。胎児・小児への化学物質等の曝露による毒性は、急性毒性影響、慢性毒性影響、低濃度・遅発性毒性影響など異なったMode of Actionで正常な発達を攪乱し、生涯にわたる悪影響を誘導するため、取り零しのないよう多面的かつ正確に有害性を評価する必要がある。また、化学物質等の曝露による生体内の恒常性維持機構の破たん機構を明らかにすることが、化学物質等の曝露に起因する発達障害発症のリスクを軽減するために重要である。薬剤治療研究部では、化学物質の曝露による発達障害の機序に迫るため、ES細胞を用いた*in vitro*発生毒性試験の開発を行ってきた。これまでに、従来報告されているマウスES細胞の心筋細胞への分化能を指標とした発生毒性試験法であるEmbryonic stem cell test（以下、EST法）を参考にし、分化の指標として組織特異的分化マーカーの利用を積極的に取り入れる等の改良を行い、組織特異的な発生毒性の予測も可能な試験法を開発・報告してきた（Nakamura K *et al.*, *Methodological Advances in the Culture*. 2011、前川、中村ら、化学工業、2014）。この方法を用いて妊婦においても服用・摂取の可能性のある選択的セロトニン再取り阻害薬や薬用ハーブの成分等の薬剤及び食品中の化学物質の発生毒性やそのメカニズムについて明らかとし、報告してきた（Kusakawa S, Nakamura K *et al.*, *J Neurosci Res*. 2010、Nakamura K *et al.*, *Cell Prolif*. 2013）。

一方、早期ライフステージの精神・神経発達において、親子間の適切な関係は極めて重要であると考えられる。親子間の相互作用は、親と乳児のオキシトシン量を増加させ、双方の信頼度を高めることが知られている。薬剤治療研究部では共同研究により、宮城県気仙沼市で2011年の東日本大震災を経験した34組の母子において、遊びの相互作用がオキシトシンレベルを刺激したかどうか、また母親のオキシトシン変化が子どもの行動問題に与える影響について検討した。その結果、遊びの交流後に、特に長男の母親でオキシトシン値の有意な上昇が検出され、母親の心理的苦痛やトラウマも、オキシトシンレベルの上昇と負の相関があることを見出した。さらに、母親のオキシトシンレベルの上昇は、2年後の子どもの外在化問題の低下と有意に関連することを見出した（Nawa N, Nakamura K, *et al.*, *Front Psychiatry*. 2020）。

当該年の成果

広汎性発達障害と内在性要因としてのオキシトシンやバソプレシンといった神経内分泌因子との関連が指摘され始めている。バソプレシンとオキシトシンは神経ペプチドホルモンであるが、近年これらのペプチドホルモンが社会認知行動や情動応答などに関与することが明らかにされ、さらに不安障害、うつ病、自閉症などの病態へ関与することが示唆されている。薬剤治療研究部では、オキシトシンやバソプレシンによる社会認知行動や情動応答などの制御機構を明らかにする目的で、マウスを用いて出生後の親子関係の成り立ちを検討した。幼若マウスを用いて、離乳までの母離れの過程を観察し、母親に対して選好性が弱い幼若個体では、脳内の前帯状皮質と境界条床核領域において神経細胞の活性化が強く起こっていることを見出し、前帯状皮質および境界条床核が仔の母親選好性を制御していることが示唆された（Shimizu K, Nakamura K *et al.*, *Neurosci Res*. 2022a）。また、幼若期の母親選好性の強度が発達後の社会性行動と関連があることを見出した（Shimizu K, Nakamura K, *et al.*, *Neurosci Res*. 2022b）。また、

幼若期の血中バソプレシン濃度が母親選好性の強度と負の相関を示す所見を得ており、今後バソプレシンと母子関係の構築機序および発達障害発症との関連を検討していく。

これら一連の成果は、親子関係の成り立ちおよび社会性行動制御の機序を明らかにするとともに、発達障害の発症機序とその予防・治療法につながる研究であり、疾患の薬物標的因子の探索ならびに機能解析として、薬剤治療研究部の研究活動に資するものである。

[医療・社会への貢献]

1. 小児・周産期病院におけるAIホスピタル機能の実装に基づく実証研究

これまでの成果

成育医療研究センターでは、内閣府戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）（2018年度-2022年度）の一つとして、「AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム研究」（以下、AIホスピタル）における「小児・周産期病院におけるAIホスピタル機能の実装に基づく実証研究（研究代表者：五十嵐隆）」を進めている。この事業ではAI技術を用いた「AIホスピタルシステム」を開発・構築・社会実装することにより、高度で先進的な医療サービスを提供することを目的とし、さらに医療機関における効率化を図り、医師や看護師などの医療従事者の抜本的な負担の軽減を実現し、かつ患者満足度の向上を目指している。近年、機械学習（machine learning；ML）などのいわゆる人工知能（artificial intelligence；AI）が搭載された医療・診断支援のためのプログラムの開発が世界中で行われており、疾患の予防、診断、治療方針、予後等に関する医師の判断等を支援するための技術開発や、患者のケアを支援する研究が進められている。薬剤治療研究部は本事業のプログラムマネジメントの中心的な役割を担ってきた。AIホスピタルに参画する企業が開発する医療AI技術を成育医療研究センター内で実証研究を行うため、7企業・団体との連携を行っている。また、センター独自の開発課題として21課題が設定され、薬剤治療研究部はこれら7企業・団体、21課題のいずれにおいてもプログラムマネジメントとして関与し、AIホスピタルの統合的運営を担ってきた。

当該年の研究成果

成育AIホスピタルでは小児・周産期病院におけるAIホスピタル機能の実装に基づく実証研究体制の構築を達成できた。また、成育医療研究センター全体のAI化を行い、成育医療分野に強い「成育AIホスピタルシステム」の創出を目指すことを目標に掲げ、希少疾患診断支援システム、グラム染色細菌判別支援システム、自閉スペクトラム症の早期診断支援システム、医療的ケア児のAI医療・生活支援システム、AI筋電義手などの、小児医療領域におけるAI診断・生活支援システムの開発と実証研究を行い、また遠隔妊婦検診・トリアージシステム、生殖補助医療における健常精子の迅速同定・選別システムの開発と実証研究を行い、成育医療分野でのAI支援技術の開発に貢献できた。

これら一連の成果は、薬剤治療研究としての中心的なミッションとは外れるものの、これまで薬剤治療研究部が培ってきたセンター内での共同研究体制を成育AIホスピタルの推進にも存分に発揮することにより、本事業の推進とセンターの活動に大きく貢献できた。

【令和3年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Tago K, Ohta S, Aoki-Ohmura C, Funakoshi-Tago M, Sashikawa M, Matsui T, Miyamoto Y, Wada T, Oshio T, Komine M, Matsugi J, Furukawa Y, Ohtsuki M, Yamauchi J and Yanagisawa K. K15 promoter-driven enforced expression of NKIRAS exhibits tumor suppressive activity against the development of DMBA/TPA-induced skin tumors.2021; 11(1):20658
2. Tanaka K, Makino H, Nakamura K, Nakamura A, Hayakawa M, Uchida H, Kasahara M, Kato H, Igarashi T. The Pilot Study of Group Robot Intervention on Paediatric Inpatients and Their Caregivers, Using 'New aibo'. European Journal of Pediatrics. 2021; <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04285-8>
3. Makino H, Hayakawa M, Nakamura A, Nakamura K, Tanaka K. A hypothalamic obese girl treated with robot

- assisted therapy using “aibo”. *Pediatrics International*. 2021; In press.
4. Kato Y, Ochiai A, Seki Y, Morimoto T, Oizumi H, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Yamamoto M, Sakagami H, Miyamoto Y, and Yamauchi J. Phospholipase D and phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase 1 are involved in the regulation of oligodendrocyte morphological differentiation. 2021; 405(1):112654.
 5. Ochiai A, Sawaguchi S, Memezawa S, Seki Y, Morimoto T, Oizumi H, Ohbuchi K, Yamamoto M, Mizoguchi K, Miyamoto Y, and Yamauchi J. Knockdown of Golgi stress-responsive caspase-2 ameliorates HLD17-associated AIMP2 mutant-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation 2021; 47(9):2617-2631
 6. Miyamoto Y, Torii T, Terao M, Takada S, Tanoue A, Katoh H, Yamauchi J. Rnd2 differentially regulates oligodendrocyte myelination at different developmental periods. *Mol Biol Cell*. 2021; 32(8):769-787.
 7. Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, Matsubara Y, Kaname T. A novel missense variant of the GNAI3 gene and recognisable morphological characteristics of the mandible in ARCND1. *J Hum Genet*. 2021; 66(10):1029-1034.

(2) 和文総説

1. 田中理恵子、「トコフェロールの抗肥満作用－熱産生型脂肪細胞をターゲットとした新しいアプローチ」、ビタミン、2021、95(7)、322-326

2. 学会発表

(1) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 柳佑典、福田晃也、清水誠、内田孟、阪本靖介、阿久津英憲、中村和昭、梅澤明弘、堀川玲子、笠原群生、ヒト ES 細胞肝細胞を用いた細胞移植療法、パネルディスカッション 1「移植医療の up-to-date」、第 48 回小児栄養消化器肝臓学会（2021 年 10 月ハイブリッド開催）

(2) 国内学会一般演題

8 題（省略）

【研究費】

公的研究費（研究代表者）

[文部科学省研究費]

1. 中村和昭 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究（C）
研究課題名「マイクロ RNA が関与する下垂体細胞分化制御機構の解明」（2021 年度-2023 年度）
3,300 千円；間接経費含まず（2021 年度）

公的研究費（研究分担者）

[国立研究開発法人日本医療研究開発機構]

1. 中村和昭 「再生医療実用化研究事業」 研究課題名「iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究」 研究代表者：阿久津英憲
12,801 千円；間接経費含まず（2021 年度）
2. 中村和昭 「再生医療実用化研究事業」 研究課題名「再生医療等製品の製造に利用可能なヒト（同種）体性幹細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供する供給体制の成育モデル（産業界連携）の構築と実証」 研究代表者：梅澤明弘（国立成育医療研究センター）（2021 年度-2023 年度）
10,000 千円；間接経費含まず（2022 年度）
3. 中村和昭 「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」 研究課題名「遺伝子・

細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発」 研究代表者：大政健史（次世代バイオ医薬品製造技術研究組合）（2018年度-2023年度）

研究経費；20,000千円；間接経費含む（2021年度）

〔内閣府事業〕

1. SIP 第2期「AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム」 研究開発プロジェクト名「小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実装に基づく実証研究」 研究責任者：五十嵐隆 （2018年度～2022年度）
218,320千円（主任一括計上）（2021年度）

【その他】

〔教育活動〕

1. 中村和昭 埼玉大学大学院理工学研究科連携教授
2. 中村和昭 埼玉大学理学部非常勤講師
3. 中村和昭 神奈川大学理学部非常勤講師
4. 田中理恵子：埼玉大学理学部非常勤講師

〔社会貢献〕

1. 中村和昭 日本組織培養学会理事
2. 中村和昭 日本組織培養学会評議員
3. 中村和昭 日本下垂体研究会評議員
4. 中村和昭 日本毒性学会専任査読員
5. 中村和昭 日本組織培養学会細胞培養基盤教育委員会
6. 中村和昭 日本組織培養学会細胞培養指導士
7. 中村和昭 医療法人社団弘恵会杉浦医院認定再生医療等委員会委員
8. 中村和昭 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合バイオセーフティ委員会委員

〔受賞〕

1. 田中理恵子 2021年度 日本組織培養学会奨励賞

〔研究所運営への貢献〕

1. 中村和昭 倫理審査委員会基礎部会委員

〔倫理審査委員会承認研究課題〕

1. 臍帯・胎盤由来の組織及び細胞分離の再生医療材料として活用するための品質管理及び提供モデルの構築
2. B型およびC型慢性肝炎患者の血清を用いたバイオマーカーの確立
3. 多指(趾)症等患者由来余剰組織から単離した軟骨等供給システムの構築
4. 各種染色を行ったガラス標本の写真を用いた入力特徴マップの作成
5. 模擬患者診察による自動文書化フィージビリティ・スタディ及び自動文書化精度の初期検証
6. ソニーのエンタテインメントロボット「aibo」による介在療法が慢性疾患を有する小児に与える癒し効果の検討～小児のコンサルテーション・リエゾン活動における新たな介入として～
7. ヒト肝細胞・組織を用いた創薬研究および肝疾患・病態に関する基礎研究
8. ヒト肝型マウスを用いた肝胆道疾患の病態解明と新規治療法の開発研究
9. 診療記録を用いた医師支援 AI の研究開発プロジェクト

10. ソニーのエンタテインメントロボット aibo による介在療法が小児に与える効果の検証～入院患者に対する aibo による集団介在療法による心理社会的効果～
11. ソニーのエンタテインメントロボット aibo による介在療法が慢性疾患を有する小児に与える癒し効果の検討～長期入院患者における aibo による個別介在による心理社会的効果の検討～
12. 秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
13. ヒト由来周産期試料を用いた遺伝子治療用ウイルスベクター産生用細胞株の新規樹立
14. 手術摘出滑膜組織の再生医療等製品原材料としての活用
15. 再生医療等製品の原材料としての間葉系幹細胞の quality by design に基づいた品質評価手法の開発
16. 手術摘出滑膜組織の再生医療等製品原材料としての検証(輸送試験)
17. 多指(趾)症、巨指(趾)症、合指(趾)症手術切除検体の軟骨再生シート原料としての提供
18. AI 通訳翻訳を用いた、外国人患者の対応及び医療機関にとって有益なツールの開発
19. 医療現場における医療関係者と患者の会話のテキストマイニングと用語集の構築のための基盤
20. 電子カルテ構造化データベース構築のための小児医療辞書の開発
21. 愛着関連障害診断の症例検討および被虐待乳幼児とその親のオキシトシン・バズプレシン濃度(唾液中)及びそれら受容体の遺伝子多型についての研究

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Tanaka YR, Aizawa K, Shimizu K, Akutsu H, Nakamura K. DNMT1/PKR double knockdowned HepG2 (HepG2-DP) cells have high hepatic function and differentiation ability. Scientific Reports, 2022;12(1).
2. Morita A, Shikano A, Nakamura K, Noi S, Fujiwara T. Oxytocin Reactivity during a Wilderness Program without Parents in Early Adolescents. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(23):15437
3. Sato T, Shirai R, Isogai M, Ohbuchi K, Yamamoto M, Miyamoto Y, and Yamauchi J. Hyaluronic acid and its receptor CD44, acting through TMEM2, inhibit morphological differentiation in oligodendroglial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2022;624:102-111
4. Kato Y, Shirai R, Oizumi H, Ohbuchi K, Yamamoto M, Mizoguchi K, Miyamoto Y, and Yamauchi J. CRISPR/CasRx-mediated RNA knockdown reveals that ACE2 is involved in the regulation of oligodendroglial cell morphological differentiation. Noncoding RNA. 2022; 6;8(3):42.
5. Nishino S, Fujiki Y, Sato T, Kato Y, Shirai R, Oizumi H, Yamamoto M, Ohbuchi K, Miyamoto Y, and Yamauchi J. Hesperetin, a citrus flavonoid, ameliorates inflammatory cytokine-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. Neurol. Int. 2022;14(2): 471-487
6. Memezawa S, Sato T, Ochiai A, Fukawa M, Sawaguchi S, Sango K, Miyamoto Y, and Yamauchi J. The antiepileptic valproic acid ameliorates Charcot-Marie-Tooth 2W (CMT2W) disease-associated HARS1 mutation-induced inhibition of neuronal cell morphological differentiation through c-Jun N-terminal kinase. Neurochem. Res. 2022; 47(9):2684-2702.
7. Tanaka YR, Aizawa K, Shimizu K, Akutsu H, Nakamura K. Low-density cell culture enhances hepatic function through tight junction formation in HepG2 cells. Biology of the Cell. 2022, 114(9), 225-236.
8. Shimizu K, Tanaka YR, Nakamura K. Difference in infantile mother preference is associated with adult anxiety/object recognition in C57BL/6 mice. Neurosci Res. 2022, 182, 60-64.
9. Shimizu K, Tanaka R, Iso M, Harada K, Tsuboi T, Kondo Y, Nakamura K. Relationship between infantile mother preference and neural regions activated by maternal contact in C57BL/6 mice. Neurosci Res. 2022; 178:69-77
10. Sawaguchi S, Suzuki R, Oizumi H, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Yamamoto M, Miyamoto Y, and Yamauchi J. Hypomyelinating Leukodystrophy 8 (HLD8)-associated mutation of POLR3B leads to defective oligodendroglial morphological differentiation whose effect is reversed by ibuprofen. Neurol. Int. 2022;14(1): 212-244

11. Miyamoto Y, Torii T, Homma K, Oizumi H, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Takashima S, and Yamauchi J The adaptor SH2B1 and the phosphatase PTP4A1 regulate phosphorylation of cytohesin-2 in myelinating Schwann cells in mice. *Sci. Signal.* 2022;15:718
12. Makino H, Hayakawa M, Nakamura A, Nakamura K, Tanaka K. A The robot assisted therapy using “aibo.” *Pediatrics International.* 2022. 64; 1:e15064.

(2) 和文総説

1. 中村和昭、五十嵐隆、「国立成育医療研究センターにおける AI ホスピタルの取り組み」、医学の歩み「AI ホスピタルの社会実装」、2022、282 巻 10 号、953-958.

2. 学会発表

(1) 国際学会一般演題発表

1. Fuji H, Fujibuchi T, Tanaka H, Ogawa Y, Noda C, Hayakawa M, Nakamura K, Tanaka K. Effect of live video viewing on parents' satisfaction and anxiety about radiotherapy introduction during radiotherapy for pediatric cancer. Congress of the international Pediatric Radiation Oncology Society (PROS congress 2022)
2. Hayashi H, Shimizu K, Nakamura K, Kondo Y. Vasopressin and oxytocin receptors differentially regulate sexual receptivity and proceptivity in female mice. The International Congress of Neuroendocrinology (ICN 2022) (2022, Glasgow)

(2) 国内学会一般演題

7 題 (省略)

(3) その他

1. 中村和昭、「実験動物から探る動物の行動と精神機能」日本動物学会 第 93 回早稲田大会シンポジウムオーガナイザー (2022、早稲田)
2. 中村和昭、遠藤俊裕、「精度の高い発達神経毒性評価」、第 49 回日本毒性学会学術年会シンポジウムオーガナイザー (2022、札幌)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

[文部科学省研究費]

1. 中村和昭 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「マイクロ RNA が関与する下垂体細胞分化制御機構の解明」(2021 年度-2023 年度)
3,300 千円 ; 間接経費含まず (2022 年度)

公的研究費 (研究分担者)

[国立研究開発法人日本医療研究開発機構]

1. 中村和昭 「再生医療実用化研究事業」研究課題名「再生医療等製品の製造に利用可能なヒト (同種) 体性幹細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供する供給体制の成育モデル (産業界連携) の構築と実証」 研究代表者: 梅澤明弘 (国立成育医療研究センター) (2021 年度-2023 年度)
10,000 千円 ; 間接経費含まず (2022 年度)
2. 中村和昭 「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」研究課題名「遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発」 研究代表者: 大政健史 (次世代バイオ医薬品製造技術研究組合) (2018 年度-2023 年度)

18,000 千円；間接経費含む（2022 年度）

〔内閣府事業〕

1. SIP 第 2 期「AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム」 研究開発プロジェクト名「小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実装に基づく実証研究」 研究責任者：五十嵐隆 （2018 年度～2022 年度）
292,270 千円（主任一括計上）（2022 年度）

【その他】

〔講演等〕

1. 中村和昭、商業利用に対応したヒト多指症組織の安定供給、共催学術セミナー「変形性膝関節症を根本から治す！～産学共創による同種軟骨細胞シート開発～」共催：第 21 回 日本再生医療学会総会 / 株式会社セルシード、2022 年 3 月オンライン開催

〔教育活動〕

1. 中村和昭 埼玉大学大学院理工学研究科連携教授
2. 中村和昭 埼玉大学理学部非常勤講師
3. 中村和昭 神奈川大学理学部非常勤講師
4. 田中理恵子 埼玉大学理学部非常勤講師

〔社会貢献〕

1. 中村和昭 日本再生医療学会 再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方タスクフォースメンバー
2. 中村和昭 日本組織培養学会理事
3. 中村和昭 日本組織培養学会評議員
4. 中村和昭 日本下垂体研究会評議員
5. 中村和昭 日本毒性学会専任査読員
6. 中村和昭 日本組織培養学会細胞培養基盤教育委員会
7. 中村和昭 日本組織培養学会細胞培養指導士
8. 中村和昭 医療法人社団弘恵会杉浦医院認定再生医療等委員会委員
9. 中村和昭 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合バイオセーフティ委員会委員

〔研究所運営への貢献〕

1. 中村和昭 倫理審査委員会基礎医学研究部会長
2. 中村和昭 倫理審査委員会委員
3. 中村和昭 処遇改善小委員会委員

〔倫理審査委員会承認研究課題〕

1. B 型および C 型慢性肝炎患者の血清を用いたバイオマーカーの確立
2. 多指(趾)症等患者由来余剰組織から単離した軟骨等供給システムの構築
3. 各種染色を行ったガラス標本の写真を用いた入力特徴マップの作成
4. 模擬患者診察による自動文書化フィージビリティ・スタディ及び自動文書化精度の初期検証
5. ソニーのエンタテインメントロボット「aibo」による介在療法が慢性疾患を有する小児に与える癒し効果の検討～小児のコンサルテーション・リエゾン活動における新たな介入として～
6. ヒト肝細胞・組織を用いた創薬研究および肝疾患・病態に関する基礎研究

7. ヒト肝型マウスを用いた肝胆道疾患の病態解明と新規治療法の開発研究
8. 診療記録を用いた医師支援 AI の研究開発プロジェクト
9. ソニーのエンタテインメントロボット aibo による介在療法が小児に与える効果の検証～入院患者に対する aibo による集団介在療法による心理社会的効果～
10. ソニーのエンタテインメントロボット aibo による介在療法が慢性疾患を有する小児に与える癒し効果の検討～長期入院患者における aibo による個別介在による心理社会的効果の検討～
11. 秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
12. ヒト由来周産期試料を用いた遺伝子治療用ウイルスベクター産生用細胞株の新規樹立
13. 手術摘出滑膜組織の再生医療等製品原材料としての活用
14. 再生医療等製品の原材料としての間葉系幹細胞の quality by design に基づいた品質評価手法の開発
15. 手術摘出滑膜組織の再生医療等製品原材料としての検証(輸送試験)
16. 多指(趾)症、巨指(趾)症、合指(趾)症手術切除検体の軟骨再生シート原料としての提供
17. AI 通訳翻訳を用いた、外国人患者の対応及び医療機関にとって有益なツールの開発
18. 医療現場における医療関係者と患者の会話のテキストマイニングと用語集の構築のための基盤
19. 電子カルテ構造化データベース構築のための小児医療辞書の開発