

令和2年度 研究開発計画書

I. 基本項目

1-1. 研究開発課題名

遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発

1-2. 分担研究開発課題名

遺伝子多型研究、抗ドナ一抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成

2. 委託期間（全研究開発実施予定期間）

令和2年5月12日から令和3年3月31日（令和2年5月12日から令和5年3月31日）

3. 研究開発担当者連絡先

住所：〒162-8666 東京都新宿区河田町8番1号

機関名：学校法人東京女子医科大学

所属・役職：医学部 消化器外科学・教授

氏名：江川裕人

E-mail：egawa.hiroto@twmu.ac.jp

TEL：03-3353-8111

FAX：03-5269-7508

4. 研究開発体制

【計画様式1付属資料1】研究開発参加者リスト 参照

作成履歴

No.	作成年月日	対象項目	作成・改訂内容	備考（本文の修正の有無など）
1	令和2年4月3日		研究開発計画書の作成	初回
2	令和2年10月3日	II. 研究開発の内容 2 研究計画・方法	研究開発担当者の追加	変更承認申請書参照
3				
4				
5				

II. 研究開発の内容

1 研究概要と目的

【1.1 研究開発課題概要】

研究開発課題名	遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発		
全研究開発実施予定期間	R2(2020)年5月12日～R5(2023)年3月31日(予定)		
委託研究開発費	第1年度 R2年度	直接経費 7,000千円／間接経費 2,100千円	
	第2年度 R3年度	直接経費 7,000千円／間接経費 2,100千円	
	第3年度 R4年度	直接経費 7,000千円／間接経費 2,100千円	
研究開発代表者氏名	江川裕人		
研究開発代表者 所属機関・部署・役職	学校法人東京女子医科大学 医学部 医学科 教授		
対象疾患名	臓器移植後		

(1) 研究のサマリー (各1行(50字以内))

- ・目標：効率的な移植後長期管理体制の確立。
- ・新規性：遺伝子情報に立脚した管理ロジックを用いた包括的移植後長期管理は未だ確立されていない。
- ・本年度目標：1) 遺伝子多型レジストリーの完成、2) 移植後 HLA 抗体測定全国実態調査。
- ・今後の目標：R3年12月遺伝子関連解析終了、R4年12月ガイドライン出版、移植内科医育インフラ整備完成。

(2) 主研究の骨子 (臨床研究対象)

- ・試験の目的：1) 術後短期・長期成績に対する免疫関連遺伝子多型の影響を検証する
2) 抗体関連検査の実態調査と次世代抗体検査の有用性検討と保険収載
- ・試験デザイン：後ろ向き観察研究
- ・対象：1) 移植後患者（レジストリー）
2) 移植施設
 - ・予定症例数= 1,000例
 - ・予定試験期間 1年
 - ・予定症例数= 177 医療機関 (279 診療科)
 - ・予定試験期間 1年
- ・曝露・介入の内容：なし
- ・(主要)評価項目：1) 拒絶反応（細胞性、抗体関連）、感染症、高血圧、糖尿病、腎機能障害、心血管障害、悪性疾患、移植片機能不全、死亡
2) 抗体測定数、実施率、測定頻度、陽性率、治療内容、治療成績

(3) 研究ステージ (複数選択可)

- ガイドラインへの反映に資する研究／■患者(実態)調査研究／□基盤構築研究／□基礎的研究／
 □治験外臨床試験／□ステップ0(シーズ選定)／□ステップ1(治験準備: GMP 製造、GLP データ)／
 □ステップ2(医師主導治験)

(4) ハイライト

(①目的②特色/独創性③成果達成の可能性④期待される成果をキーワード(5個以内)を含め1文50字以内で記載)

- ①効率的な移植後長期管理体制の確立
- ②網羅的短期・長期的臨床経過情報との関連を検証した遺伝子関連情報に立脚した管理ロジックを確立する点
- ③日本移植学会内で研究体制は確立されており成果達成は十分期待できる
- ④移植内科医育成と管理ロジックの導入により高品質管理の均霑化が可能になり長期成績向上が期待される

(5) 開発の目的（期待される成果）（複数選択可）

予防 診断 治療 予後・QOL

(複数選択の場合は優先順位を記載：)

(6) 研究のキーワード（10以内）

1(移植後長期管理体制) 2(遺伝子関連情報) 3(遺伝子多型レジストリー) 4(管理ロジック)
5(ガイドライン) 6(移植内科医育成) 7(抗体関連型拒絶) 8(抗ドナー抗体測定)

【1.2 研究開発全体の内容】

(1) 背景

黎明期の生体腎移植を除き臓器移植が日本で本格的に実施されるようになってまだ肝臓で20年、心臓、肺に至っては10年である。日本における移植後長期管理は特定の施設で特定の医師が担っており、その卓越された観察力と経験に裏打ちされた判断力に負うところが多いまさに名人芸となっているが、その後継者の育成は話題にはなることはあってもその方法論については議論すらされていないのが現状である。一方、臓器移植成績の向上に伴い長期生存患者は増加しており、現在の限定された施設・医師の体制ではすでに飽和状態となっており、近い将来対応が困難になり、移植難民が発生すると予想される。その解決策として最新の科学技術とエビデンスに裏打ちされた管理ロジックの確立と人材育成が急務である。

日本移植学会では、2017年に短期・長期成績に影響の強い抗体関連拒絶克服のためにプロジェクトを立ち上げ、その一部は2017年にAMED江川班「臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究」(2017-2019)に採択され、新規治療薬適応拡大のための臨床研究、ガイドライン出版、遺伝子多型レジストリー作成と成果をあげた。さらに日本移植学会は、新たな専門職を創出することで、これまで術前から手術、周術期管理、長期管理と全てを担ってきた移植外科医の負担軽減と患者の安全な管理体制確立を目指して、2020年1月に移植内科医育成プロジェクトチームを立ち上げた。

本研究遂行のための体制として、日本移植学会が保険適応拡大で培った卓越した情報収集能力を持つ全臓器・全移植施設ネットワーク（日本移植学会保険診療委員会）とAMED江川班・AMED大段班で確立した遺伝子バンクを備えた1000例のレジストリーと遺伝子関連情報解析システム（日本移植学会トランスポーテーション委員会）と数々のガイドラインを出版した日本移植学会医療標準化・検査委員会が整っている。

(2) 目的

効率的な移植後長期管理体制の確立を目指す。

(3) 新規性・独創性・優位性

(3)-1 新規性・独創性・優位性

長期成績については様々なコホートで原因疾患の移植後再発やその危険因子の検証、臨床情報と長期予後との関連などの調査、特定の合併症のアンケート調査などが単発的に後ろ向き研究で実施されてきたが、多施設の多臓器の症例で遺伝子関連情報を合計 1000 例のレジストリーで網羅的に臨床経過情報を収集し、その関連を検証した研究は世界に類を見ない。また、長期生存症例の予後に影響する因子が多岐に渡ることから管理ロジックを確立する試みは未だ報告されていない。さらにこのロジックを活用する移植内科医という新たな専門職を育成することで移植医療を持続可能な医療として定着させようとする計画も革新的である。小児期の移植患者の長期管理、いわゆるキャリーオーバー管理、も含まれる点も重要である。

(4) 方法・概略

① 遺伝子多型レジストリー研究

AMED 江川班「臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究」で作成した遺伝子多型レジストリー症例（心・肺・肝・腎・膵：小児症例を含む計 1000 例）の臨床情報を網羅的に収集し、現在解析されている FCrR、FoxP3、HMGB1 の遺伝子多型情報と拒絶反応、感染症、高血圧、腎機能障害、耐糖能異常、心血管障害、悪性疾患などの有害事象との関連を検証する。AMED 大段班「臓器移植を革新する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発（19ek0510029h0001）」において予後に影響の強い有力な遺伝子多型の候補が得られた場合情報を共有し、本研究班で関連性の解析を行う（移植学会トランスレーショナル委員会）。これらの結果を統計モデルを用いた解析を行い、リスク因子の同定、高リスクグループを同定することを目的としたリスク指標の構築などを行う。これらの結果をもとに「移植後フォローアップのための遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン」を作成する。

② 抗体関連検査実態調査

日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本肝移植研究会、日本小腸移植研究会、日本心臓移植研究会、日本肺および心肺移植研究会ならびに日本膵・膵島移植研究会に登録された 177 医療機関（279 診療科）を対象に、抗 HLA 抗体測定実態調査を実施する。調査内容は、抗体測定実数、施設の実施率、測定症例における測定頻度、陽性率、治療内容、治療成績、次世代抗体検査保険収載要望（C1q、C3d、IgG サブクラス解析など）の情報を収集する。論文化し、ガイドライン改訂時にエビデンスとして掲載する。また、調査結果から次世代の有力な抗体検査や治療薬を選出し R5 年保険改訂時に保険収載を目指す（移植学会保健診療委員会）。

③ ガイドライン

1) 臨器移植抗体陽性診療ガイドライン改訂

上記抗体検査実態調査と先行研究江川班のリツキサン使用実態調査報告論文（執筆中）とリツキサン企業治験の報告論文を織り込み、2018 年に AMED 江川班の成果として出版した「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018」を R3 年に改訂する。

2) 「移植後フォローアップのための遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン」上記参照

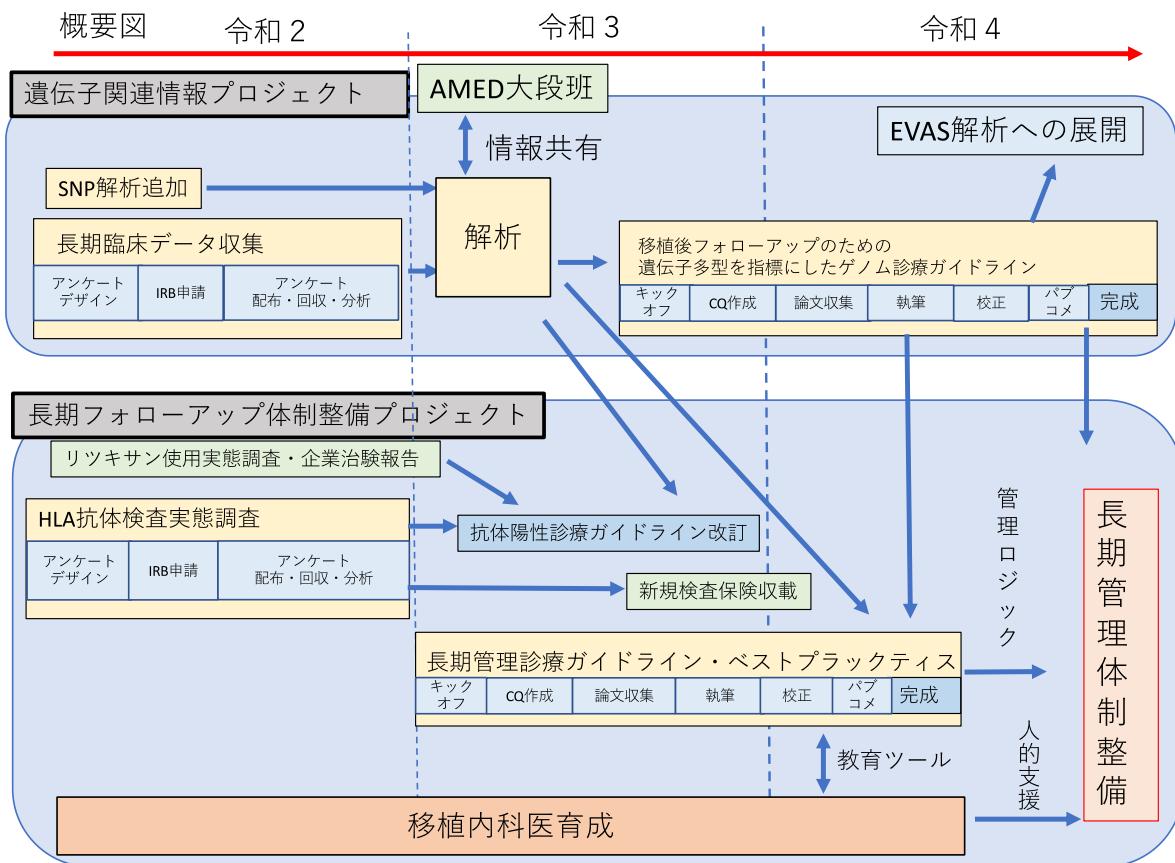
3) 「長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス」

R3 から策定委員会を立ち上げ R4 完成を目指す（移植学会医療標準化委員会）。今後の議論の中で「移植後フォローアップのための遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン」と「長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス」は合体する可能性もある。

④ 移植内科医育成

日本移植学会は 2020 年 1 月に移植内科医育成プロジェクトチーム（Transplant Physician 委員会：布田伸一委員長）を立ち上げた。

(5) 概要図（以下に挿入してください）



2 研究計画・方法

【2.1 研究開発全体像と進捗】

(1) 研究開発全体のスケジュール(ロードマップ) R2年10月時点														
研究開発項目 マイルストーン	担当者 氏名	第1年度 (R2年度)				第2年度 (R3年度)				第3年度 (R4年度)				達成率
		1Q	2Q	3Q	4Q	1Q		3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	
(1) 遺伝子多型レジストリー研究 ① 江川班レジストリーデータクリーニング ② 長期臨床情報収集 ③ 統計解析 ④ ゲノム診療ガイドライン	大段秀樹 中川健 手良向聰 佐藤滋 笠原群生 江川裕人 小野稔 布田伸一													80%
進捗状況:														
(2) 抗ドナー抗体関連研究 ① HLA 抗体検査実態調査 ② 抗体陽性診療ガイドライン改訂	江川裕人 湯沢賢治 中川健 手良向聰 佐藤滋													80%
進捗状況:														
(3) 長期管理診療ガイドライン ① ガイドライン作成	佐藤滋 小野稔 布田伸一 笠原群生 江川裕人													
進捗状況:														
(4) 移植内科医育成 ① 関連内科系学会提案・啓発 ② 教育コンテンツ作り ③ 教育 ④ 研究会立ち上げ	布田伸一 江川裕人 小野稔 佐藤滋 笠原群生 藏満薰													80%
進捗状況:														

(2)これまでの研究開発全体の成果、及び進捗 (初年度は不要)

これまでの成果概要 (初年度は不要)

(3)本年度・及び今後の計画概要

今年度の研究は、1) 遺伝子多型レジストリーの完成、2) 移植後 HLA 抗体測定全国実態調査、3) 長期管理診療ガイドラインの構想、4) 移植内科医育成活動の始動を計画している。

遺伝子研究では、先行研究 AMED 江川班で構築した遺伝子多型レジストリー1000 例の遺伝多型情報を原疾患、地域性、HLA との交絡関係を解析しデータを整備する。平行して、遺伝子多型レジストリー1000 例の臨床情報を収集する。令和 3 年度からは、遺伝子多型や周術期背景が術後長期有害事象へ及ぼす影響に関する統計解析を行い、遺伝子多型の情報解析を指標とした長期管理ロジックを組み立てる。

抗ドナー抗体関連研究では、令和 2 年度 HLA 抗体検査実態調査を実施し、合わせて、次世代抗体検査（補体活性化試験、IgG サブクラス解析）や新規治療薬に関する現場の要望を収集する。令和 3 年度に、これらの成果をそれぞれ論文化し、欧米の新規報告とともにエビデンスによりこみ「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018」改訂作業（同医療標準化委員会）を行う。

長期管理診療ガイドラインは、分担研究者のなかで構想を練り R3 年から策定委員会を立ち上げ R4 年完成を目指す（同医療標準化委員会）。今後の議論の中で「遺伝子多型を指標としたゲノム診療ガイドライン」と「移植後長期管理診療ガイドライン」は合体する可能性もある。最終的に社会復帰支援、精神衛生学的支援も含まれた「ベストプラクティス」を作成し、長期管理ロジックとして日常診療の羅針盤とする。

移植内科医育成は、令和 2 年度に関連内科系学会において提案・啓発活動を開始し、教育コンテンツを作成する。令和 2 年度内に内科医を対象とした短期合宿型の教育の場の提案も行いたい。令和 3 年度には、それぞれの内科系学会に出張セミナーを仕掛けるなど積極的に情報提供とリクルートを行う。このような準備をして、令和 4 年度には移植内科の研究会を立ち上げる。

本年度の研究全体としてのマイルストーン

今年度、遺伝子多型研究と抗ドナー抗体関連研究の二つの多施設後ろ向きの観察研究が計画されている。令和 2 年度 1Q でアンケートデザインを決定する。2Q で倫理委員会承認を目指す。3-4Q で配布、回収、基本統計処理を目指す。

内科医育成計画では、内科関連学会の中に移植分科会を設置するよう一つ一つ働きかけてゆく。教育コンテンツについては日本移植学会の学術委員会と医療標準委員会で作業を開始する。

【2.2 研究開発項目別 研究開発概要】

研究開発項目(1)	遺伝子多型レジストリー研究
研究開発担当者 氏名	1) 大段 秀樹 (オオダン ヒデキ) 2) 中川 健 (ナカガワ ケン) 3) 手良向 聰 (テラムカイ サトシ) 4) 佐藤 滋 (サトウ シグル) 5) 笠原 群生 (カサハラ ムレオ) 6) 江川 裕人 (エガワ ヒロト) 7) 小野 稔 (オノ ミノル) 8) 布田 伸一 (ヌノダ シンイチ)
所属機関	1) 広島大学 2) 東京歯科大学市川総合病院 3) 京都府立医科大学 4) 秋田大学 5) 国立成育医療研究センター 6) 東京女子医科大学 7) 東京大学 8) 東京女子医科大学

研究開発項目の概要

基礎研究と臓器移植後の一例症例の解析により、①受容体の Fc γ R 遺伝子、②マクロファージの細胞内タンパク質 (HMGB1)、③Treg の分化に関わる Foxp3 遺伝子の遺伝子多型と腎移植あるいは肝移植患者における抗 CD20 抗体製剤感受性^{文献 1} および感染症の発症^{文献 2}、拒絶の程度^{文献 3} と有意な関連を認めた。AMED 江川班「臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究 (19ek0510024h0003)」

(2017-2019) では、多施設共同で検証することで上記の結果の再現性・普遍性を確認することを目指し、臓器ごとに後方視的遺伝子研究が可能なハイボリュームセンター 5 施設を抽出し遺伝子レジストリー（心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓移植後の合計 1000 例分の遺伝子）を作成した。2019 年度末までに上記の遺伝子多型の解析を終了する予定である。本研究では、この登録された 1000 例の臨床情報を網羅的に収集し、上記江川班で解析されている遺伝子多型情報との関連を検証する。なお、AMED 大段班「臓器移植を革新

する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発（19ek0510029h0001）」（2019–2021）において新たな免疫関連遺伝子多型の候補が明らかとなった場合、その解析も本研究で行う。

遺伝子多型レジストリーの臨床情報、遺伝子多型情報、ドナー情報、手術関連情報と術後長期予後（有害事象など）との関連について、統計モデルや階層的クラスター分析を用いた解析を行い、リスク因子の同定、高リスクグループを同定することを目的としたリスク指標の構築などを行う。これらの結果をもとに、一般人における成人病の関連遺伝子情報も織り込みながら「遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン」（同医療標準化委員会：佐藤滋委員長）を作成する。本研究を通じて、治療設計への応用可能なバイオマーカーの探索を加速することが期待できるだけでなく、機械学習を通じてAIによる管理へ発展する可能性もある。

マイルストーン①：遺伝子多型レジストリーデータクリーニング

担当者：大段秀樹

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和2年度1Qから令和2年度2Qにかけて、先行研究AMED江川班で構築した遺伝子多型レジストリー1000例の遺伝多型情報を原疾患、地域性、HLAとの交絡関係を解析しデータを整備する。

【マイルストーンの詳細】

AMED江川班「臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究」（2017–2019）では、臓器ごとに後方視的遺伝子研究が可能なハイボリュームセンター5施設を抽出し遺伝子レジストリー（心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓移植後の合計1000例分の遺伝子）を作成し、感染症の発症や拒絶の程度などと有意な関連を認めた。一方で、検索した遺伝子多型の分布の偏りに基づき疾患や地域性との特徴的な関連が認められ、これらの因子との交絡の可能性も懸念された。そこで、全1000例分の遺伝子多型と疾患因子やHLA多型との交絡の可能を解析し、手術関連情報や術後有害事象、長期予後などを予測分析に進めるためのレジストリーデータクリーニング・クレンジングを行う。

マイルストーン②：長期臨床情報収集

担当者：中川健、大段秀樹、笠原群生、手良向聰、江川裕人、小野稔、布田伸一

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和2年度1Qから令和2年度4Qにかけて、遺伝子多型レジストリー1000例の臨床情報を収集する。

【マイルストーンの詳細】

協力施設：国立循環器センター（心臓）、京都大学（肝臓、肺）、国立成育医療研究センター（小児肝臓）、藤田医科大学（膵臓）、東京女子医科大学（肝臓、心臓）、東京大学（心臓）

計画予定

- ① 調査内容検討（日本移植学会保険診療委員会、手良向分担研究者）
- ② 調査票送付・回収（外注）
- ③ 収集データ整備・欠損データ再収集（外注）
- ④ データ完成（外注）

データは一旦東京女子医科大学のデータベースに保管する。

マイルストーン③: 統計解析

担当者：手良向聰

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和3年度1Qから2Qにかけて、遺伝子多型や周術期背景（レシピエント因子、ドナー因子、手術関連因子）が術後長期有害事象へ及ぼす影響に関する統計解析を行う。

【マイルストーンの詳細】

遺伝子多型レジストリーの臨床情報、遺伝子多型情報、ドナー情報、手術関連情報と術後長期予後（有害事象など）との関連について、統計モデルを用いた解析を行い、リスク因子の同定、高リスクグループを同定することを目的としたリスク指標の構築などを行う。

マイルストーン④: ゲノム診療ガイドライン

担当者：佐藤滋

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和3年度3Qから令和4年度3Qにかけて、免疫モニタリングや、薬剤感受性に関する遺伝子多型の情報解析を指標とした長期管理ロジックを組み立てる。

【マイルストーンの詳細】

- ① 日本移植学会「医療標準化・検査委員会」(多くの構成員は各臓器移植外科医)と「Transplant Physician 委員会」(臓器移植医療に精通した内科医が構成員)の合同会議によりガイドライン策定委員を選定する。
- ② ガイドライン策定委員就任依頼。
- ③ ガイドライン策定委員会を開催し、ガイドラインの基本方針を協議。
- ④ ガイドライン構成とCQの設置を検討。
- ⑤ ガイドライン策定委員から論文レビューの協力者を募る。
- ⑥ 「ガイドライン統括委員会」は「医療標準化・検査委員会」委員が兼務する。
- ⑦ 数回の策定委員会開催とメール通信によるガイドライン作成を遂行。
- ⑧ ガイドライン最終案を「ガイドライン統括委員会」で審議。
- ⑨ 審議通過後、移植学会理事会の持ち回り審議。
- ⑩ 審議通過後、パブコメを移植学会ホームページで求める。
- ⑪ 校正後、上梓することを出版社と相談。

研究開発項目(2)	抗ドナー抗体関連研究
研究開発担当者 氏名	1) 江川 裕人 (エガワ ヒロト) 2) 湯沢 賢治 (ユザワ ケンジ) 3) 中川 健 (ナカガワ ケン) 4) 手良向 聰 (テラムカイ サトシ) 5) 佐藤 滋 (サトウ シゲル)
所属機関	1) 東京女子医科大学 2) 水戸医療センター 3) 東京歯科大学市川総合病院 4) 京都府立医科大学 5) 秋田大学

研究開発項目の概要

免疫抑制剤の進歩により細胞性拒絶はほぼ克服されたが抗体関連拒絶は難治性である。上記 AMED 江川班では 2016 年までの症例で術前脱感作治療と術後抗体関連拒絶治療の全国・全臓器実態調査を実施した（同保険診療委員会：中川健委員長）。2018 年に抗 HLA 抗体測定が保険収載されあまねく測定することが可能となった。これに合わせて AMED の要請に基づき、上記 AMED 江川班が「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018」を作成した（同医療標準化・検査委員会）。術後抗 HLA 抗体測定保険収載後 2 年が経過したこともあり、本研究で実態調査を行い、合わせて、次世代抗体検査（補体活性化試験、IgG サブクラス解析）や新規治療薬に関する現場の要望を収集する。これらの成果をそれぞれ論文化し、欧米の新規報告とともにエビデンスによりこみ「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018」改訂作業（同医療標準化委員会）を行う。

マイルストーン①：HLA 抗体検査実態調査

担当者：湯沢賢治、中川健、手良向聰、江川裕人

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和 2 年度 1Q から令和 2 年度 4Q にかけて、HLA 抗体検査実態調査を実施する。

【マイルストーンの詳細】

目的：抗 HLA 抗体測定保険収載の長期フォローアップへの貢献を検証する

内容：調査内容は、抗体測定実数、施設の実施率、測定症例における測定頻度、陽性率、治療介入率、治療内容、治療成績などで、研究開始後直ちに調査票作成を開始する。

対象は、日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本肝移植研究会、日本小腸移植研究会、日本心臓移植研究会、日本肺および心肺移植研究会ならびに日本膵・膵島移植研究会に登録された 177 医療機関（279 診療科）とする。これは日本移植学会がリツキサン使用実態調査で対象とした施設である。われわれの調査ネットワークでは施設の実施担当者と調査の重要性について情報共有できており、先行研究においても実施施設の 95% から回答を得ている。本研究の調査においてもデーター収集・回収・管理を先行研究と同じ会社に外注する。

統計解析は、手良向分担研究者が担当する。

成果：抗 HLA 抗体検査の重要性・有用性を確認し、補体活性化試験や IgG サブクラスなどの解析新規検査法の開発・普及の糸口とする。

マイルストーン②：抗体陽性診療ガイドライン改訂

担当者：佐藤滋

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和3年度1Qから令和3年度4Qにかけて、抗体陽性診療ガイドラインを改訂する。

【マイルストーンの詳細】

目的：最新エビデンスを提供し診療に貢献すること

内容：Tリンパ球抑制を中心とする免疫抑制薬と抑制法の発展に伴い臓器移植成績は向上してきたが、相対的に抗HLA抗体による抗体関連型拒絶反応に対する検査・治療の課題が顕著となってきた。このため、2017年より臓器移植における抗HLA抗体に関わる診療ガイドライン策定を開始。また、2018年4月1日から抗HLA抗体スクリーニング検査と抗体特異性同定検査が保険収載された。ガイドライン策定を加速し、2018年10月10日、日本移植学会は第55回日本移植学会総会初日に「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版」を上梓した。本ガイドラインは公表された論文を検索し、総論・抗体の定義・抗体検査法・移植前抗体陽性・抗体関連型拒絶反応(AMR)の5章で構成し、後半の2章にはClinical Question(CQ)を設置した。2018年以降、抗体関連に関わる新たな論文は多数公開され、2018年版を基盤に、さらに時代に則した新たなガイドラインが求められている。

そこで2022年版策定のマイルストーンを以下とする。

- ① 2018年版策定委員を再招集し、前回同様広く協力者を求め、2018年以降の論文を主に収集選択作業開始(依頼済み)。
- ② 2018年版の内容追加・改訂と新たなCQや章の設置の必要性を検討(依頼済み)。
- ③ 2020年秋の移植学会総会で臓器別各策定委員が①②を報告するセッションを開催。
- ④ ③のセッション発表を基に、2022年版ガイドラインの概要を検討。
- ⑤ 2022年版ガイドライン策定遂行。
- ⑥ 2022年移植学会蘇澳会の時期に上梓予定。
- ⑦ HLA抗体検査実態調査結果が論文化されていたら、これも2022年版に活用を検討。

成果：長期成績向上。

研究開発項目(3)	移植後長期管理診療ガイドライン
研究開発担当者 氏名	1) 佐藤滋 (サトウ シゲル) 2) 小野稔 (オノ ミノル) 3) 布田伸一 (ヌノダ シンイチ) 4) 笠原群生 (カサハラ ムレオ) 5) 江川裕人 (エガワ ヒロト)
所属機関	1) 秋田大学 2) 東京大学 3) 東京女子医科大学 4) 国立成育医療研究センター 5) 東京女子医科大学

研究開発項目の概要

R3 年から策定委員会を立ち上げ R4 年完成を目指す（同医療標準化委員会）。今後の議論の中で「遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン」と「移植後長期管理診療ガイドライン」は合体する可能性もある。最終的に社会復帰支援、精神衛生学的支援も含まれた「ベストプラクティス」を作成し、長期管理ロジックとして日常診療の羅針盤とする。

マイルストーン①：ガイドライン作成

担当者：佐藤滋、小野稔、笠原群生、布田伸一、江川裕人

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和 3 年度 1Q から令和 4 年度 4Q にかけて、長期管理診療ガイドラインを作成する。

【マイルストーンの詳細】

「長期管理ガイドライン・ベストプラクティス」策定のマイルストーンは以下とする。

- ① 日本移植学会「医療標準化・検査委員会」(多くの構成員は各臓器移植外科医)と「Transplant Physician 委員会」(臓器移植医療に精通した内科医が構成員)の合同会議によりガイドライン策定委員を選定する。
- ② ガイドライン策定委員就任依頼。
- ③ ガイドライン策定委員会を開催し、ガイドラインの基本方針を協議。
- ④ ガイドライン構成と CQ の設置を検討。
- ⑤ ガイドライン策定委員から論文レビューの協力者を募る。
- ⑥ 「ガイドライン統括委員会」は「医療標準化・検査委員会」委員が兼務する。
- ⑦ 数回の策定委員会開催とメール通信によるガイドライン作成を遂行。
- ⑧ ガイドライン最終案を「ガイドライン統括委員会」で審議。
- ⑨ 審議通過後、移植学会理事会の持ち回り審議。
- ⑩ 審議通過後、パブコメを移植学会ホームページで求める。
- ⑪ 校正後、上梓することを出版社と相談。

研究開発項目(4)	移植内科医育成
研究開発担当者 氏名	1) 布田 伸一 (ヌノダ シンイチ) 2) 江川 裕人 (エガワ ヒロト) 3) 小野 稔 (オノ ミノル) 4) 佐藤 滋 (サトウ シゲル) 5) 笠原 群生 (カサハラ ムレオ) 6) 藏満 薫 (クラミツ カオリ)
所属機関	1) 東京女子医科大学 2) 東京女子医科大学 3) 東京大学 4) 秋田大学 5) 国立成育医療研究センター 6) 神戸大学

研究開発項目の概要

「臓器の移植に関する法律」は1997年10月16日に施行され、2010年7月17日より改正法が施行された。脳死下臓器提供数は、改正法が施行された2009年までは年間数例であったのに対し2010年以降漸増し、昨年は年間100例近くの提供があった。法案可決までの歴史的背景を受け、移植医療は提供された臓器を最大限に生かすべく、移植医たちの熱意と努力、犠牲に支えられ諸外国よりも優れたグラフト生存率が担保されてきた。しかしながら移植医療の現状は、20年前の体制が漫然と維持されているに過ぎない。移植数や術後患者数の増加にもかかわらず外科医が減少しているという社会的背景を受け、新たな移植医療の担い手を外科医から継続的に育成することは困難であり、今後予想される更なる移植数の増加に向けた抜本的な術前術後管理体制の構築が喫緊の課題である。

移植医療とはそもそも末期臓器不全に至った臓器を移植により蘇らせる医療であり、移植後の蘇った臓器は正常な臓器となんら変わりのない機能を示す。長期にわたる臓器機能の維持については、内科医の方が外科医よりも遥かに多くの患者を日常診療していることから、移植後患者の管理についても手術を生業とする外科医よりも適していると言える^{文献4}。

本研究では、年間数例しか実施されていなかった特殊な医療から一般医療への過渡期にある移植医療を担える移植内科医の育成を目指す。

マイルストーン①：関連内科系学会提案・啓発

担当者：布田伸一、藏満薫

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和2年度1Qから令和4年度4Qにかけて、関連内科系学会において提案・啓発活動をする。

【マイルストーンの詳細】

移植後管理で重要なのは、各臓器の機能評価と、全臓器に移植後合併する疾患の管理である。

今回の研究では、各臓器の機能評価として心臓と肝臓を、全臓器に移植後合併する疾患の管理として腎臓を取り上げる。

心臓と肝臓については、移植の適応をそれぞれ日本循環器学会、日本肝臓学会で決定していることから、移植医療についても馴染みが深い。そこで各学会に対し移植内科医の育成を目指した以下の教育方法や研究会の立ち上げについて説明し、協力を仰ぐ。

次に腎臓について、2003年NEJMに掲載された論文では11,426人の腎臓以外の移植患者のうち実に16.5%の患者に移植後3年で末期腎機能障害が出現し、このうち3,297人（28.9%）に透析が導入されたと報告されている。移植臓器の機能が保たれていても腎機能障害から透析が導入される事態に陥れば、患者QOLは下がる。移植後免疫抑制剤の内服は一生継続されることから、腎機能保護を目指した腎臓内科医に

による移植患者の術後管理が全臓器で重要となる。そこで日本腎臓学会に対し移植内科医の育成を目指した以下の教育方法や研究会の立ち上げについて説明し、協力を仰ぐ。

達成される成果としては、それぞれ循環器専門医・肝臓専門医・腎臓専門医を取得する内科医が、移植認定医を取得できるだけの移植症例の経験と知識の取得を目指す。

マイルストーン②：教育コンテンツ作り

担当者：布田伸一、笠原群生、佐藤滋

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和2年度3Qから令和4年度4Qにかけて、教育コンテンツ作りをする。

【マイルストーンの詳細】

日本移植学会の会員数は3,000名（うち医師は2,650名）であるのに対し、日本循環器学会は26,375名、日本肝臓学会は12,190名、日本腎臓学会は10,785名といずれも移植医よりも多くの会員数を内科系学会は有している。日本全国質を担保した上でより多くの内科医が移植医療に携われるようになるためには、診療のためのガイドラインが必須となる。これまで日本移植学会は成人臓器移植予防接種ガイドライン、臓器移植抗体陽性診療ガイドライン、免疫抑制薬TDM標準化ガイドライン等を刊行してきた。本研究期間内に、マイルストーン①に挙げた各内科系学会とコンセンサスを得た上で、内科医が診る長期管理診療ガイドラインの刊行を目指す。

達成される成果としては、これまで移植医によって担保されてきたグラフト生存率を低下させることなく、患者の居住地域や担当する医師による差を生まない画一化された外来診療を展開することが可能となる。

マイルストーン③：実践的教育

担当者：小野稔、笠原群生、布田伸一

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和2年度3Qから令和4年度4Qにかけて、移植内科医への実践的教育をする。

【マイルストーンの詳細】

マイルストーン②を立案するためにも、本研究期間内に若手内科医を教育し始めることが必須となる。移植医療に全く従事していない40代以下の若手内科医に少なくとも興味を持って貰うためには、短期合宿型の教育の場の提案が重要となる。日本肝臓学会は、2017年度にグラクソ・スミスクライン株式会社から肝疾患医療の推進に向けた研修プログラムのため、医学教育事業助成を3年間受領し、若手内科医を対象としたSchool of Hepatologyを毎年開講している。2020年は内科医の知っておくべき肝移植医療をテーマに開講される予定である。同様の教育の場をそれぞれ日本循環器学会、日本腎臓学会とともに本研究期間内で展開できるよう、働きかけを行っていく。

達成される成果としては、新たな移植内科医の発掘を内科系学会主催で実現することが可能となる。

マイルストーン④：研究会立ち上げ

担当者：布田伸一、江川裕人、蔵満薰

目的および内容、達成される成果

【マイルストーンの概要】

令和3年度1Qから令和3年度4Qにかけて、移植内科医研究会を立ち上げる。

【マイルストーンの詳細】

米国では移植外科医が運営する American Society of Transplant Surgeon (ASTS) と 内科医と基礎医学者が運営する American Society of Transplant (AST) がそれぞれ独立しながら協同で年次総会を開催している。日本移植学会は設立の経緯から未だ外科医が大多数を占める学会である。そこで、日本移植学会では毎年内科医を対象としたプログラムを開催してきた。2019年に広島で開催された移植学会では、「臓器移植後の内科合併症、腎臓と肝臓を中心に」と題したランチョンセミナーを開講しているが、そもそも論で移植学会に参加する内科医は移植医療に興味のある意識高い系内科医であることから、移植学会で内科系セッションを開催しても移植に興味のない若手内科医の囲い込みには何ら効果を得ることはできない。そこでまず移植学会の中に内科医育成を目指した委員会を立ち上げた

(Transplant Physician 委員会)。今後、委員は本研究期間中にそれぞれ日本循環器学会、日本肝臓学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会などの中にカウンターパートを立ち上げる。若手内科医にとって、移植医療に携わることのメリットは、自身で臓器保護をすることにより移植患者の予後をより改善することができること、今後更なる患者数の増加が見込まれる右肩上がりの分野であること、非移植患者との比較により外科医がなし得なかった視点で学術的分析ができるこの3点である。未だ開拓されていない分野であるが故に、自身の所属する内科系学会の後ろ盾がなければ、若手内科医が将来の専門分野とするべく移植医療について自力で学ぶことは困難である。そこで本研究期間内に、若手内科医が拠り所とできる移植内科医育成のための研究会を目指す。

達成される成果としては、内科医はアウェイの移植学会ではなく自身の内科系学会の中に立ち位置を得ることが可能となり、移植医にとって術後管理を相談できる内科系学会を確保することが可能となる。

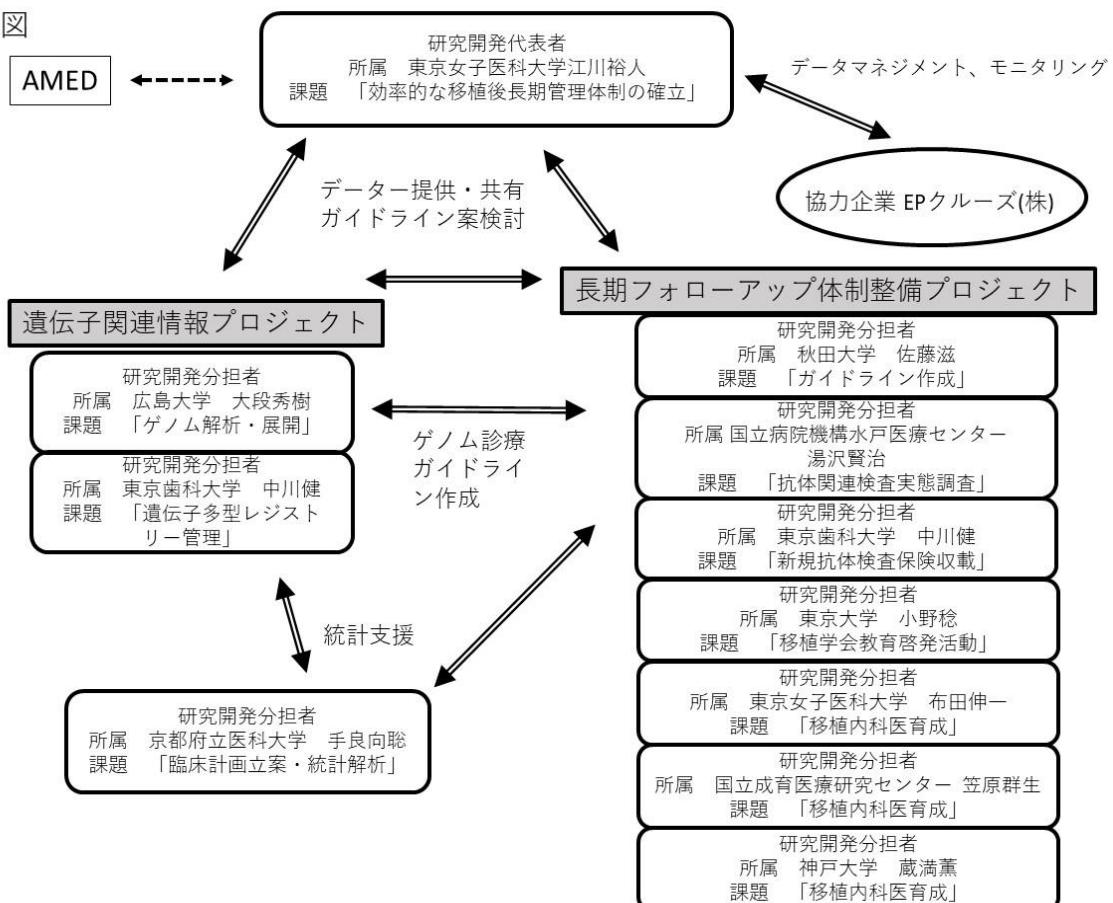
【2.3 体制図】(研究開発代表者、研究開発分担者、協力企業等をもれなく記載してください)

代表機関、分担機関の組織、体制、連携、協力体制等について体制図を記載してください。各機関の役割が分かるように記載してください。また、研究開発課題の運営・推進及び進捗管理等の体制や方法について記載してください。記載方法は下記のとおりです。

角丸四角形：大学等 楕円：企業等 長方形：AMED

点線矢印：契約 二重矢印線：試料、情報等のやりとり、分担（内容を記載）

体制図



連携する学会、厚労省政策研究班等がある場合、その具体的な連携内容について以下に記載してください。

学会名、政策研究班名	本研究開発提案において連携する内容
日本移植学会	オールジャパン体制における連携の中核となる。
日本組織適合性学会	臨床研究実施協力、ガイドライン作成協力、人材育成協力
日本臨床腎移植学会	臨床研究実施協力、ガイドライン作成協力、人材育成協力
日本肝臓移植学会	臨床研究実施協力、ガイドライン作成協力、人材育成協力
日本心臓移植研究会	臨床研究実施協力、ガイドライン作成協力、人材育成協力
日本小腸移植研究会	臨床研究実施協力、ガイドライン作成協力、人材育成協力
日本膵・膵島移植研究会	臨床研究実施協力、ガイドライン作成協力、人材育成協力
日本肺および心肺移植研究会	臨床研究実施協力、ガイドライン作成協力、人材育成協力

【2.4 協力体制について】(下記の体制が整備されている際には、詳細を記載してください)

(1) 生物統計家／疫学専門家の関与

- 有(詳細：研究開発分担者 手良向 聰(京都府立医科大学))
 (主な関与：研究企画立案(データ取得前)から/統計処理(データ取得後)のみ
その他 [])
 (保有資格：責任試験統計家(日本計量生物学会認定) 統計検定その他
無(理由：)

(2) 知財担当者／ライセンス交渉担当者の関与

- 有(詳細：日本移植学会顧問弁護士 宮澤 潤)
 (実務経験：特許庁 企業知財部門 その他 [])
 (保有資格：弁護士 弁理士 その他 [])
無(理由：)

(3) 薬事担当者の関与

- 有(詳細：)
 (実務経験：PMDA 企業薬事部門 その他 [])
 ■無(理由：本研究に該当しない)

(4) 創薬専門家の関与

- 有(詳細：)
 (専門分野：創薬化学 毒性学 薬物動態学 臨床薬理学)
 (主な関与：
無(理由：本研究に該当しない)

【2.5 知的財産について】(適宜、知財担当者と相談の上、記載してください。)

(1) 知的財産権の帰属

- 本研究開発の結果生じた知的財産権を、産業技術力強化法第17条第1項各号に規定する4項目を「国」をAMEDに読み替えて遵守すること、本研究開発結果に係る発明等を行ったときはAMED指定の様式に則った書面にて遅滞なくAMEDに報告すること及びAMEDが実施する知的財産権に関する調査に回答することを約することを条件として、全て本研究開発の受託者である自らに帰属させることを希望する。

(2) 計画と関連する出願済みおよび出願予定の特許

(複数ある場合は、コピーアンドペーストにより適宜表を追加してください。)

出願番号	
発明の名称	
出願日(優先日)	年 月 日 (特許権残存期間： 年 月)
出願人(特許権者)	
分類	<input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途 <input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> 診断法 <input type="checkbox"/> スクリーニング法 <input type="checkbox"/> その他()
発明者	<input type="checkbox"/> 開発責任者 <input type="checkbox"/> 共同研究者 <input type="checkbox"/> 国内第三者 <input type="checkbox"/> 海外第三者

出願人（特許権者）	<input type="checkbox"/> 発明者個人 <input type="checkbox"/> 自機関 <input type="checkbox"/> 共同研究機関 <input type="checkbox"/> 国内第三者 <input type="checkbox"/> 海外第三者
出願国	<input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> PCT(○移行前 ○移行済み 移行国：○米国 ○欧州 ○その他（ヶ国）)
成立国	<input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 欧州 <input type="checkbox"/> 中国 <input type="checkbox"/> 韓国 <input type="checkbox"/> その他（ヶ国）
ライセンスアウト	<input type="checkbox"/> 済（○独占的 ○非独占的） <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未
特許権譲渡	<input type="checkbox"/> 済（○全譲渡 ○部分譲渡） <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 予定無し

※出願日（優先日）：20年間の独占権を主張できる起算日。

※出願人（特許権者）が研究開発代表者または研究開発分担者の所属研究機関でない場合、その機関との関係を示してください（契約内容のわかる資料（契約書の写し等）を添付してください。更新版提出時は過去に一度提出していただいた資料を再度添付していただく必要はありません）。

【2.6 倫理面への配慮】

（1）遵守すべき研究に関する指針等

- 再生医療等の安全性の確保等に関する法律
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- 動物実験等の実施に関する基本指針
- 臨床研究法
- その他の指針等（指針等の名称：　　）

（2）本研究開発期間中に予定される臨床研究の有無

- 有 / 無

※「有」の場合は、予定される内容および倫理委員会の通過状況を記入してください。

対象疾患	予定される内容、実施時期、倫理委員会の通過状況
移植後患者	術後有害事象調査、R2後半、準備中
移植後患者	術後抗ドナー抗体検査実態調査、R2後半、準備中

（3）中央倫理審査委員会等での審査または審査の依頼を予定している

- 中央倫理審査委員会等で審査する
- 該当せず
- 未定

（4）人権の保護および法令等の遵守への対応

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する

【2.7 対象製剤・製品等について】（医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発等を行う場合に記載）

（1）対象製剤・製品またはプロトタイプの名称・内容など

該当せず

（2）対象製剤・製品またはプロトタイプの入手方法

該当せず

(3)薬事承認状況

該当せず

(4)本事業の研究費で実施する非臨床試験/治験

非臨床試験（試験名）		実施時期
		年月～年月
治験（試験名）	デザイン	
	目的	
	臨床開発の相	<input type="checkbox"/> I相 <input type="checkbox"/> IIa相 <input type="checkbox"/> IIb相 <input type="checkbox"/> III相
	対象	<input type="checkbox"/> 健常人 <input type="checkbox"/> 患者（疾患名：）
	実施時期	年月～年月
	比較対照薬	<input type="checkbox"/> プラセボ <input type="checkbox"/> 実薬（一般名：） <input type="checkbox"/> 無
	無作為化	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
	盲検性	<input type="checkbox"/> 非盲検 <input type="checkbox"/> 単盲検 <input type="checkbox"/> 二重盲検
	主要評価項目	
	症例数	
	試験の性格/位置付け	<input type="checkbox"/> 忍容性検討試験 <input type="checkbox"/> 有効性探索的試験 <input type="checkbox"/> 検証的試験 <input type="checkbox"/> 長期投与試験 <input type="checkbox"/> 臨床薬理試験 <input type="checkbox"/> その他 ()
	提出時点のプロトコルのPMDAの合意状況	<input type="checkbox"/> 合意済 <input type="checkbox"/> 合意前
	目的	
	臨床開発の相	<input type="checkbox"/> I相 <input type="checkbox"/> IIa相 <input type="checkbox"/> IIb相 <input type="checkbox"/> III相
	対象	<input type="checkbox"/> 健常人 <input type="checkbox"/> 患者（疾患名：）
	実施時期	年月～年月
	比較対照薬	<input type="checkbox"/> プラセボ <input type="checkbox"/> 実薬（一般名：） <input type="checkbox"/> 無
	無作為化	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
	盲検性	<input type="checkbox"/> 非盲検 <input type="checkbox"/> 単盲検 <input type="checkbox"/> 二重盲検
	主要評価項目	
	症例数	
	試験の性格/位置付け	<input type="checkbox"/> 忍容性検討試験 <input type="checkbox"/> 有効性探索的試験 <input type="checkbox"/> 検証的試験 <input type="checkbox"/> 長期投与試験 <input type="checkbox"/> 臨床薬理試験 <input type="checkbox"/> その他 ()
	提出時点のプロトコルのPMDAの合意状況	<input type="checkbox"/> 合意済 <input type="checkbox"/> 合意前

(5)企業協力内容(予定を含む)

内容	予定/確定	書面/口頭	内容の詳細
<input type="checkbox"/> 対象製剤・製品等の提供	<input type="checkbox"/> 確定 <input type="checkbox"/> 予定	<input type="checkbox"/> 書面合意 <input type="checkbox"/> 口頭合意	
<input type="checkbox"/> 人的リソースの提供	<input type="checkbox"/> 確定 <input type="checkbox"/> 予定	<input type="checkbox"/> 書面合意 <input type="checkbox"/> 口頭合意	

<input type="checkbox"/> 技術提供	<input type="checkbox"/> 確定 <input type="checkbox"/> 予定	<input type="checkbox"/> 書面合意 <input type="checkbox"/> 口頭合意	
<input type="checkbox"/> 非臨床試験または臨床試験の実施	<input type="checkbox"/> 確定 <input type="checkbox"/> 予定	<input type="checkbox"/> 書面合意 <input type="checkbox"/> 口頭合意	
<input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 確定 <input type="checkbox"/> 予定	<input type="checkbox"/> 書面合意 <input type="checkbox"/> 口頭合意	
■無			

(6)企業導出見込み

有無	書面/口頭	内容の詳細
<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 書面合意 <input type="checkbox"/> 口頭合意	
■無		

(7)計画実施のため許認可を要する法律の有無

有／**■無**

※「有」の場合は、該当する法律と対応状況を記載してください。

該当する法律	対応状況

(8)PMDA事前面談・対面助言

面談実施済（内容：）

■面談未施行（理由：該当せず）

(9)オーファン指定制度

既に指定を受けている／申請中または申請を予定している／**■申請する予定はない**

(10)先駆け審査指定制度

既に指定を受けている／申請中または申請を予定している／**■申請する予定はない**

III. 経費

1. 委託研究開発費

(単位：円)

大項目		中項目	中項目計 (直接契約分)	中項目計 (再委託分)	大項目計	
直接 経 費	物品費	設備備品費	0	0	850,000	
		消耗品費	268,000	582,000		
	旅費	旅費	888,910	1,490,000	2,378,910	
	人件費・ 謝金	人件費	0	0	230,000	
		謝金	80,000	150,000		
	その他	外注費	3,000,000	0	3,541,090	
		その他	260,000	175,000		
		その他（消費税相当額）	103,090	3,000		
直接経費小計		4,600,000	2,400,000	7,000,000		
間接経費		1,380,000	720,000	2,100,000		
合計		5,980,000	3,120,000	9,100,000		

(※1) 本委託研究開発の遂行上必要に応じ、乙（委託先機関）および再委託先は、研究開発計画書「III. 経費 1. 委託研究開発費」の表中、それぞれに配分された直接経費の大項目のための委託研究開発費（以下「大項目額」という。）の全部または一部を、他の直接経費の大項目のために流用することができる（以下「当該流用」という。）ものとする。なお、当該流用により、直接経費の大項目として支出する各予定の金額と各大項目額の差額が、直接経費の50%（この額が500万円に満たない場合は500万円）を超えると予想される場合、乙は、当該流用前に甲（AMED）の承認を得るものとする。

(※2) 消費税額及び地方消費税額を含む。