

# 難治性間質性肺炎の 新規の非侵襲治療技術の開発

北海道大学

遺伝子病制御研究所 分子神経免疫学分野

教授 村上 正晃



HOKKAIDO  
UNIVERSITY



2024年10月10日

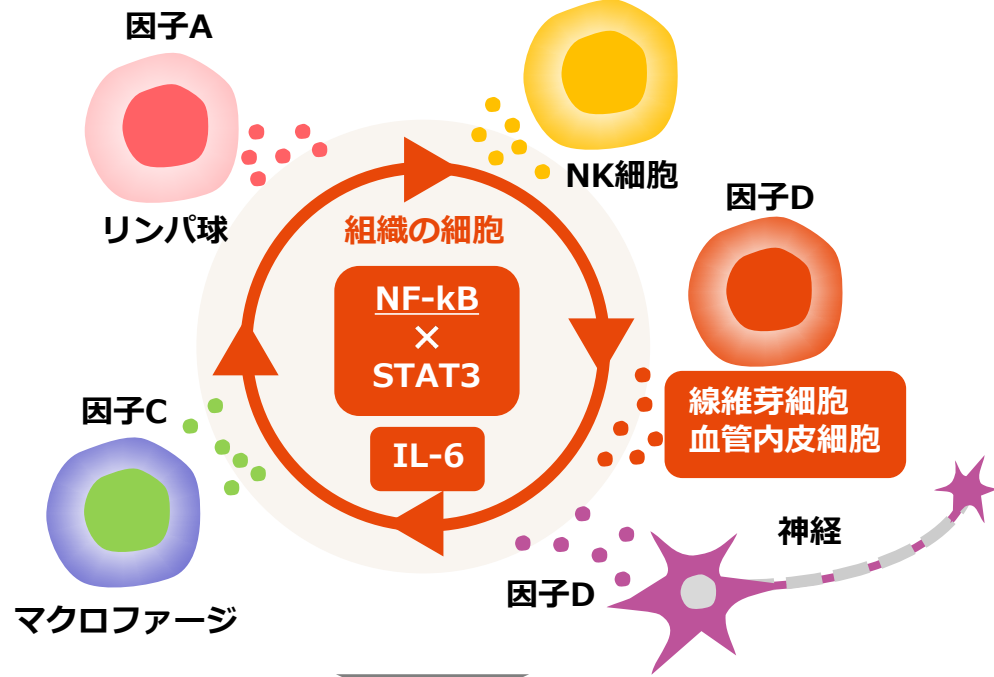
# 研究開発の背景

- ・ 発表者のグループでは、炎症性疾患の発症機序の解明を目指し研究を実施しIL-6アンプとゲートウェイ反射との独自の2つのコンセプトを発表してきた。
- ・ 3年半ほど前からムーンショット研究開発目標7にて微小炎症制御プロジェクトを開始した。

# 2つの病気のコンセプトから微小炎症を制御

## 【背景】 IL-6アンプ 組織非免疫細胞での炎症誘導機構

Sawa et al, J Exp Med, 2006  
Ogura et al, Immunity, 2008



ケモカイン・増殖因子など  
免疫細胞が集まる、周囲の細胞が増える、臓器機能不全

**慢性炎症：組織特異的な病気**

## ゲートウェイ反射 血中免疫細胞の組織侵入口をつくる神経回路

Arima et al., Cell 2012

- ① 血中の自己反応性免疫細胞
- ② 環境刺激



**組織特異的 炎症病態**

マウス疾患モデル：多発性硬化症、関節リウマチ、ぶどう膜炎



# ムーンショット型研究開発制度

内閣府ホームページより

**目標1** 身体、脳、空間、時間の制約からの解放

**目標2** 疾患の超早期予測・予防

**目標3** 自ら学習・行動し人と共生するAIロボット

**目標4** 地球環境の再生

**目標5** 2050年の食と農

**目標6** 誤り耐性型汎用量子コンピュータ

**目標7** 健康不安なく100歳まで

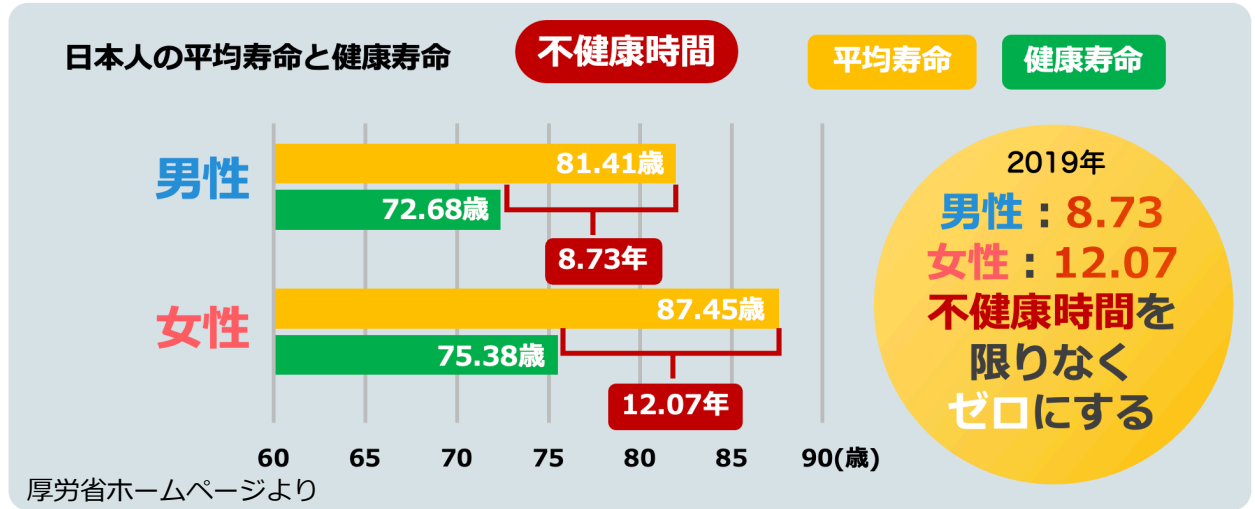
**目標8** 気象制御による極端風水害の軽減

**目標9** こころの安らぎや活力を増大

**目標10** フュージョンエネルギーの多面的な活用

## 健康不安なく100歳まで

$$\text{平均寿命} - \text{健康寿命} = \text{不健康時間}$$



## 不健康時間の短縮が目標

ムーンショット型研究開発制度は、内閣府主導の取り組みで、日本発の破壊的イノベーションの創出を目指し、従来技術の延長にない、より大胆な発想に基づく挑戦的な研究開発(ムーンショット)を推進する大型研究プログラムです。



ミトコンドリア機能改善で寿命を延ばす  
いつまでも健康なままでいたい



組織胎児化による複合的組織再生法の開発  
失った手足を再生したい

2023年11月終了



老化細胞を除去して  
健康寿命を延伸する  
老化の原因を取り除きたい



「微小炎症」制御  
量子と神経の力で病気を予防する！  
病気のぎざしをいち早く摘み取りたい



睡眠と冬眠:2つの「眠り」の  
解明と操作が拓く新世代医療の展開  
健やかな睡眠を世界中の人々へ



病院を家庭に、  
家庭で炎症コントロール  
負荷をかけずに健康管理したい



健康寿命伸長に向けた  
腸内細菌動作原理の理解とその応用  
腸内細菌の力を健康に役立てたい



細胞運命転換を用いた若返りによる  
がんリスクゼロの世界  
がんをなかったことにしたい



がん発症ゼロ社会の実現  
がんになる人をゼロにしたい



阿部高明  
東北大  
腎臓内科



中西真  
東大 医科研



村上正晃  
北大 遺伝子病制御研



柳沢正史  
筑波大 睡眠研



南学正臣  
東大 腎臓内分泌内科



本田賢也  
慶應大 免疫



古関昭彦  
理研 生命医学セ



西川博嘉  
名古屋大 免疫

2021年  
START

2023年  
START

Projects



ムーンショット目標7

**微小炎症制御プロジェクト：  
量子と神経の力で病気を予防する**



**病気の兆しをいち早く見つけて  
摘み取る**

ほとんどの病気は小さな炎症  
「微小炎症=病気の兆し」から  
はじまるので

# 微小炎症制御プロジェクトの描く未来2040



G3 ニューロモジュレーション治療プラットフォーム（生理研、北大など）

G1 微小炎症の同定プラットフォーム（北大、東大、京大、理研など）

G2 量子計測プラットフォーム（QST、阪大など）

次世代PET、MRI

健康不安なく100歳まで

情報科学

STOP!



# 微小炎症制御のための 3つのプラットフォームの基礎が3年間で完成

## (1) 同定プラットフォーム：微小炎症因子の同定と機能解析

血液中の免疫細胞、抗原特異性検出、免疫細胞・非免疫細胞からの液性因子検出

## (2) 量子計測プラットフォーム：微小炎症因子を高感度、高精度に検出

ダイヤモンドナノセンサー：核酸、液性因子、自己抗体

AIナノポア：核酸、液性因子、自己抗体

新規PETプローブ：中枢炎症

## (3) ニューロモジュレーション治療プラットフォーム：微小炎症を除去

炎症反射（迷走神経刺激、VNS）

ゲートウェイ反射

全身に張り巡らされている神経回路の中の特定の神経回路を刺激して  
実施する医療技術の開発

# 従来技術とその問題点

- 現在、難治性突発性間質性肺炎には根治療法がない。
- 今回、特に手術を必要としない「非侵襲」のニューロモジュレーション医療技術を用いた新たな治療法開発を実施するための共同研究事業を提案する。



# 新技術の特徴・従来技術との比較

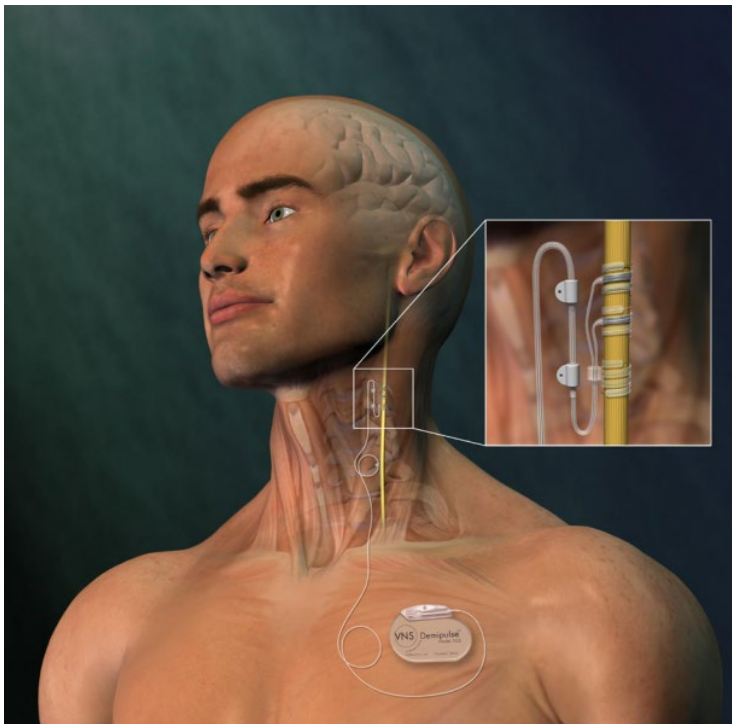
- 現在、難治性突発性間質性肺炎には根治療法がない。
- 間質性肺炎の50%以上は原因不明であり、難治性の全ての症例で（1）ステロイド治療、（2）免疫抑制薬、（3）抗線維化薬、（4）肺移植で対応する。しかし、原因の有無を問わず根治は期待できる治療法はない。
- 国内の有病率は、現在、10万人あたり100人程度で年々増加傾向である。軽度で予防処置対象の方も含めると国内だけでも対象人数は30万人以上の可能性がある。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 非侵襲のニューロモジュレーション医療技術を開発する
- 侵襲的な迷走神経刺激は難治性てんかんにて保険適用されており、米国では関節リウマチ、炎症性腸疾患での臨床研究にて治療効果が認められた。
- 今回、迷走神経耳介枝を標的にした非侵襲の迷走神経にて臨床研究を開始し、当該治療法を間質性肺炎を対象に米国仮出願した。

# 国内の侵襲的ニューロモジュレーション治療

## 難治性てんかんへの 侵襲的迷走神経刺激療法 : Vagus Nerve Stimulation (VNS)



- 1997年に米国で承認され、現在、世界70カ国以上で約10万台以上が使用
- 日本では2010年7月より使用可能（保険適用）

<https://www.waseda.jp/inst/weekly/academics/2015/04/01/30964/>

植え込み型装置

# 米国でのニューロモジュレーション医療の試み

## 神経回路刺激治療

炎症反射  
(迷走神経刺激)



Dr. Kevin J. Tracey

<https://www.northwell.edu/news/speakers-bureau/kevin-tracey>

Neuralink



Mr. Elon Musk

[https://da.wikipedia.org/wiki/Elon\\_Musk](https://da.wikipedia.org/wiki/Elon_Musk)

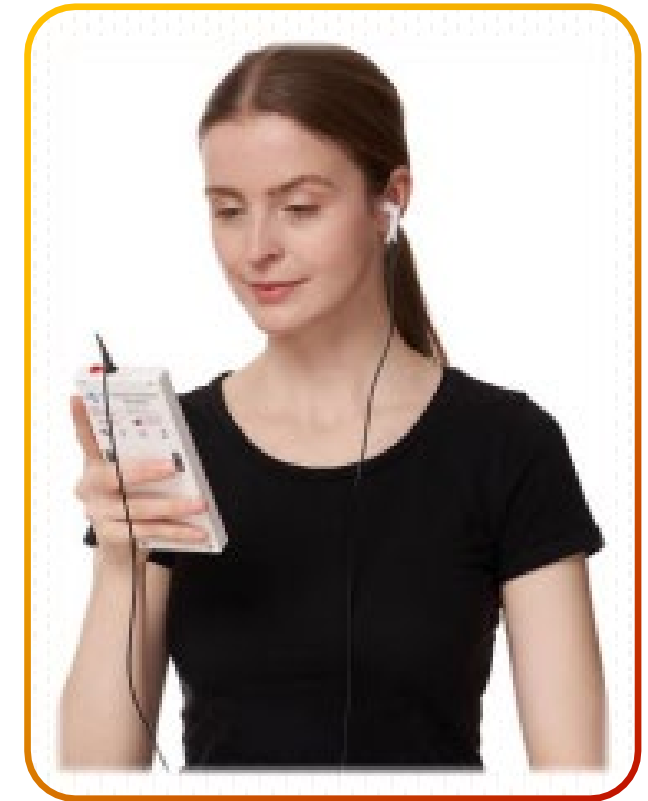
- ・ 2018年 迷走神経の電気刺激治療の臨床研究開始  
対象：関節リウマチ・炎症性腸疾患
- ・ 2019年 アメリカリウマチ学会  
多剤耐性関節リウマチ14例にて  
炎症反応が平均30%**<減**、2例寛解  
(Lancet Rheumatol 2020)

日経サイエンス 2015年6月号



# 非侵襲迷走神経刺激 (taVNS) の臨床的意義

- 難治性てんかん治療は、外科的手術が必要  
→ **迷走神経の耳介枝（東洋医学の耳のツボ）を用いて手術を受けることなく発作の抑制が期待**  
(マウスの研究では1日30分で効果が期待)
- 皮膚アレルギーなどの体質的要因において、植込み手術が出来ない症例が存在  
→ **簡単に安全に誰にでも治療を施行**



[mkaj/https://www.miyuki-net.co.jp/jp/products/catalog/taVNS.pdf](https://www.miyuki-net.co.jp/jp/products/catalog/taVNS.pdf)

北海道大学病院：  
炎症との関連も示唆された  
難治性焦点性てんかん患者2名への  
taVNS処置を実施

将来的な対象の患者はてんかんだけでも  
国内全てんかん患者の半数である50万人を占める可能性

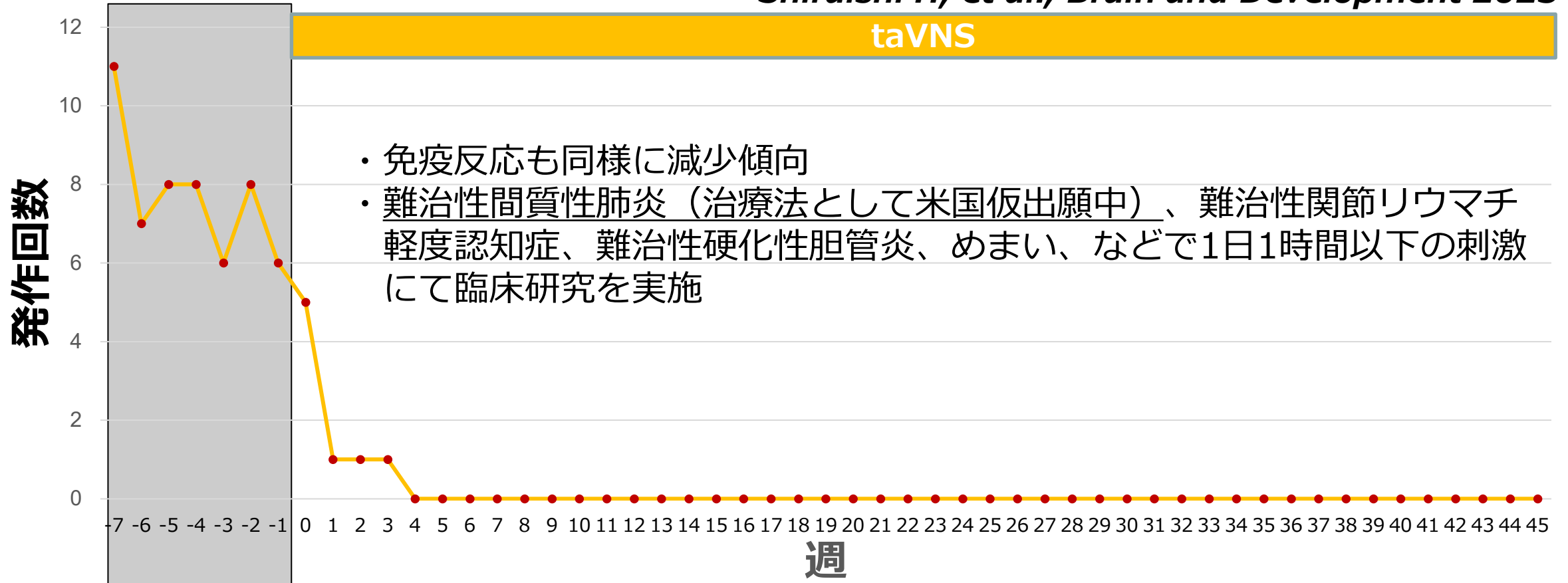


# taVNSによるてんかん発作の激減

## 難治性てんかん患者1のデータ

23歳女性：前頭葉てんかん・6歳発症・群発する過運動発作・専門学校卒・一般就労

Shiraishi H, et al., Brain and Development 2023



# 想定される用途

- 現在、治療法のない難治性間質性肺炎患者への新規治療法となる。
- 他の慢性炎症の関連する難治性疾患への新規治療法となる。
- 新規のバイオマーカー、創薬発見のためのプラットフォームとなる。

# 実用化に向けた課題

- 効果のある患者の選別し、当該治療実施時の効果を数値化し、適切に治療を実施するためにそれらの指標を液性因子などから得ることが重要。
- 今後、医師主導治験を実施する際に機器の改良、ワンタッチで装着できる電極等の開発を行うことが重要。



# 企業への期待

- ニューロモジュレーション医療技術は安価で安全な次世代の医療技術となる可能性がある。実際、イーロン・マスク氏もNeuralink社を設立し当該医療技術を開発している。ぜひ、ムーンショット微小炎症制御プロジェクトにて一緒に当該当該医療技術を開発していただける企業を募集します。

# 企業への貢献、PRポイント

- 本技術は現在治療法の無い他の炎症性疾患などに応用展開が可能のため多くの可能性を持つ。
- 血液検体、尿検体の解析から新規の診断マーカー、治療標的のプラットフォームとなる。
- 北海道大学病院の各診療科との調整が可能で治験などの実施も容易である。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 間質性肺炎に対する  
taVNSの治療効果
- 出願番号 : US 63/550,043
- 出願人 : 国立大学法人北海道大学
- 発明者 : 村上 正晃、今野 哲、  
児島 祐一

# 産学連携の経歴

- 2014－2019 武田薬品工業
- 2015－2017 塩野義製薬株式会社
- 2016－2018 小野薬品工業
- 2016－ キッズウエルバイオ
- 2017－2021 ティーエフケイ株式会社
- 2019－2022 アステラス製薬
- 2019－2021 マルホ株式会社
- 2020－ 日本たばこ産業
- 2020－ レオファーマ
- 2022－ 旭化成ファーマ
- 2023－ 伊藤超短波
- 2023－ 浅井ゲルマニウム
- 2023－ 第一三共ファーマ

# お問い合わせ先

**北海道大学 産学・地域協働推進機構**  
**産学協働マネージャー 渡部 正博**

**産学・地域協働推進機構 ワンストップ窓口**  
**<https://www.mcip.hokudai.ac.jp/about/onestop.html>**