

リポート70号

令和6年度助成（第62回） 研究成果特集

【教育・社会文化科学分野】

1. 岡山地方の幼児教育実践における「パターンの遊び化」に関する実証研究
一年長児の遊びに内在する数学的パターンの要素― 1
中国短期大学保育学科 講師 福澤 惇也

【自然・環境生命科学分野】

2. 窒素－ホウ素結合を含むヘテロヘリセンの網羅的合成に基づく有機発光材料の開発 5
富山県立大学工学部医薬品工学科 講師 山本 浩司
(採択時：就実大学薬学部薬学科 講師)

【保健・医歯薬学分野】

3. きょうだい児の遠隔支援を通じた実践型全人的医療教育パイロット研究 8
岡山大学病院小児血液・腫瘍科 助教 石田 悠志
4. 右心室再心筋組織化による心不全治療10
岡山大学学術研究院医療開発領域循環器内科 助教 斎藤 幸弘
(採択時：岡山大学病院循環器内科 助教)
5. 保険者データ活用による免疫関連心筋炎リスク予測モデルの国際共同開発15
岡山大学学術研究院医療開発領域薬剤部 講師／副部長 濱野 裕章
九州大学学術情報学特別部門 准教授
(採択時：岡山大学病院薬剤部 講師／副部長 九州大学システム情報科学研究院 准教授)
6. 糖尿病関連腎臓病の新規治療標的の探索～ミトコンドリア呼吸鎖複合体I～19
岡山大学学術研究院医療開発領域腎臓・糖尿病・内分泌内科 研究准教授 三瀬 広記
(採択時：岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 研究准教授)

※無断で複製、転載、転用、改変等の二次利用を固く禁じます。

公益財団法人山陽放送学術文化・スポーツ振興財団

岡山地方の幼児教育実践における「パターンの遊び化」に関する実証研究

一年長児の遊びに内在する数学的パターンの要素ー

中国短期大学保育学科 講師 福澤 惇也

要 旨

本研究は、幼児が遊びの中で規則性を用いる過程を「パターンの遊び化」として検討した。岡山県内の認定こども園で5歳児の自由遊びを観察した結果、こまが回らない場面で、幼児がブロックの向きの違いに気付き、組み替えと確認を行う姿が見られた。規則性は、遊びを修正し継続するための資源となっていた。福井県の補助的調査からは、幼児による規則性の言語化と、それを支え得る物的環境の条件が示唆された。今後は、素材や環境構成、保育者の関わりとの関連を検討する必要がある。

キーワード：幼児のパターン認識、物的環境、アフォーダンス、AMPS、SFOP

1. 研究の背景

パターンとは、色、形、位置、順序、数量などに見られる予測可能な規則性を指す。幼児期におけるパターン認識は、数のまとまり、図形、測定、変化と関係、数学的推論など、就学後の算数・数学の学習を支える基礎的な能力として位置付けられている (Mulligan & Mitchelmore, 2009; OECD, 2018)。幼児は、色や形、位置、繰り返しなどを手掛かりに規則性を捉え、次に来る要素を予想したり、同じ構造を見出したりしながら活動することが報告されている (Papic & Mulligan, 2005)。一方、我が国の幼児教育では、「遊びを通した総合的な指導」が基本的な考え方として重視されている (文部科学省, 2018)。この立場では、特定の教科的知識を直接的に教えることよりも、幼児が身近な環境に主体的に関わり、友達や保育者とのやり取りを通して多様な学びを深めることが重視される。したがって、幼児期のパターン認識についても、あらかじめ設定された課題への正答としてのみ捉えるのではなく、幼児が遊びや生活の中で規則性にどのように触れ、それを自らの活動に取り入れているのかを検討する必要がある。

しかし、我が国では、就学前教育においてパターンが明確な指導内容として位置付けられていない。また、保育者養成においても、就学前算数教育やパターンに関する内容を体系的に扱う機会は十分ではないことが指摘されている (松尾, 2017; 亘理・増田, 2017)。そのため、幼児の遊びに見られる「同じ」「違う」「繰り返す」「そろえる」「次を予想する」といった活動を、パターンに関する学びとしてどのように理解し、保育実践に生かすかについては知見が蓄積されていない。

2. 課題と目的

先行研究では、幼児が数学的パターンや構造に気付くことを AMPS (Awareness of Mathematical Pattern and Structure) として捉える研究や (Mulligan & Mitchelmore, 2009)、大人から明示的に求められなくても幼児が自発的にパターンへ着目する傾向を示した SFOP (Spontaneous Focusing On Patterns) に関する研究が示されている (Wijns, De Smedt, Verschaffel, & Torbeyns, 2020)。また、自由

遊びの中で幼児が自発的にパターンを生成する姿も報告されている (Lüken, 2023)。これらの知見は、パターンが課題場面だけでなく、幼児の主体的な活動の中にも現れ得ることを示している。

本研究では、幼児が遊びの目的やその場の状況に応じて、色、形、位置、順序、配置、数量などに含まれる規則性に気づき、それを比較、操作、修正、確認しながら遊びを展開していく過程を「パターンの遊び化」と捉えた。ここでいう「パターンの遊び化」は、幼児がパターン課題を正確に解くこと自体を意味するものではない。規則性が、遊びをつくる、整える、直す、確かめるための資源となり、遊びの展開に意味をもつようになる過程を指す。

本研究の課題は、岡山地方の幼児教育実践における年長児の遊びに、どのような数学的パターンの要素が内在しているのかを明らかにすることである。特に、幼児がどのような契機で規則性に着目し、それをどのように比較、操作、修正、確認しながら遊びの中で用いているのかを検討する。また、こうした活動が、素材の種類や配置を含む物的環境、ならびに保育者の関わりとどのように関係しているのかについても検討する。

以上を踏まえ、本研究の目的は、年長児の遊びに内在する数学的パターンの要素を捉え、「パターンの遊び化」が成立する過程を実証的に明らかにすることとした。あわせて、日本の幼児教育の文脈に即したパターンに関する活動の捉え方を検討し、今後の保育における環境構成や保育者の省察に資する基礎的知見を得ることを目指した。

3. 研究の方法

(1) 対象

当初は中国地方の幼児教育施設3園を対象に調査を計画していたが、法人買収および代表者変更により継続調査が困難となった。そこで、岡山県内の認定こども園に在籍する5歳児を主たる対象とし、事例の補強を目的として福井県内の学校法人幼稚園でも調査を実施した。

(2) 期間

岡山県内の認定こども園では2025年6月から10月、福井県内の幼稚園では2025年6月から12月に調査を実施した。5歳児の遊びや発達の変化を捉えるため、継続的に観察を行った。

(3) 調査方法

岡山県では、年長児の自由遊びや日常的な活動を観察し、発話や素材操作を映像記録した。福井県では、年長児の観察に加え、ブロックを用いた繰り返しパターン課題と、保育者への半構造化インタビューを実施した。

(4) 分析方法

幼児の発話や行為、素材との関わりを記録し、幼児がパターンをつくる、続ける、修正する、発展させるために用いる過程、すなわち「パターンの遊び化」の視点から分析した。

4. 結果と考察

岡山県内の認定こども園における自由遊びの観察では、幼児が遊びの中で生じた困り感や違和感を契機として、構成物に含まれる規則性に着目する姿が見られた。例えば、レゴブロックで作ったこまがうまく

回らない場面では、幼児は回転しない状況を受け、羽に当たるブロックの向きが一箇所だけ異なっていることに気付いた。その後、当該部分を組み替え、再び回して確かめる行為が見られた。この事例では、ブロックの配置や向きのそろい方が、遊びを成立させるために確かめる対象となっていた。この事例は、幼児が遊びの目的である「こまを回すこと」を実現しようとする中で、構成物の規則性に着目し、修正と確認を行ったものとして捉えられる。すなわち、規則性が単に見付けられる対象ではなく、遊びを続け、修正し、成立させるための資源となっていた。この点において、本事例は、本研究でいう「パターンの遊び化」の一例として位置付けられる。

福井県内の幼稚園で実施したブロック課題では、幼児が色や形の繰り返しに着目し、「順番になっている」「一緒」「挟まれている」などの言葉を用いて、その規則性を説明する姿が見られた。また、「三角が三個、四角が三個、丸が二個しかない」と述べ、不足する要素を補うことで全体のまとまりを整えようとする姿も見られた。これらは、幼児が規則性を色や形の表面的な特徴としてだけでなく、順序や数量を含む構造として捉え、言語化していることを示している。ただし、このブロック課題は、遊びの中で規則性を用いる過程を直接捉えたものではない。そのため、福井県の幼児調査は「パターンの遊び化」そのものを実証する資料ではなく、幼児が規則性に着目した際に、それをどのように認識し、説明し、構造として扱うのかを補助的に検討するための資料として位置付けられる。また、保育者へのインタビューからは、保育者がパターンを明確な保育目標として位置付けていない一方で、日常的な物的環境の構成には、幼児の比較や予測を支える可能性のある要素が含まれていることが示された。具体的には、同じ素材をまとめて配置すること、色や形の違いが分かりやすいように用意すること、一定の順序やまとまりをもった配置を行うことなどである。これらの結果は、物的環境が幼児の「同じ」「違う」「次は何か」といった見方を支える条件となり得ることを示唆する。しかし、保育者インタビューは保育者の語りに基づくものであり、実際の遊び場面において物的環境が幼児のパターンに関する活動を直接促していたことを示すものではない。したがって、福井県での保育者調査は、「パターンの遊び化」が生じ得る環境条件を探索的に検討するための資料として扱うことが適切である。

本研究では、岡山県の自由遊び事例において、幼児が遊び上の困り感を契機として規則性に着目し、配置を修正して遊びを継続する姿が確認された。この事例は、規則性が遊びを成立させるための資源となる「パターンの遊び化」の具体例として位置付けられる。一方、福井県の幼児調査および保育者調査は、幼児が規則性を言葉によって構造化する様相と、そうした活動を支え得る物的環境の条件を補助的に示す知見として位置付けられる。

5. 展望と課題

本研究では、岡山県内の自由遊び事例から、幼児が遊び上の困り感を契機として構成物の規則性に着目し、修正や確認を行う姿を捉えた。一方で、こうした「パターンの遊び化」が、どのような遊びや素材、保育者の関わりのもとで生じやすいのかについては、十分に明らかにできていない。今後は、複数の遊び場面を継続的に観察し、幼児が規則性に着目する契機と、その後の遊びの展開を比較検討する必要がある。あわせて、素材の種類や配置、保育者の言葉かけや関わりが、幼児のパターンに関する活動にどのように関わるのかを、実際の保育場面に即して検討していく。また、保育者が日常の環境構成や幼児の遊びを振り返る際に、パターンに関する活動をどのように捉えられるかを検討することも課題である。こうした知見を蓄積することで、幼児の遊びを損なうことなく、パターンに関する活動を支える物的環境のあり方を明らかにしていきたい。

引用文献

- 松尾七重 (2017). 就学前算数教育のための保育者養成・研修に関する課題の明確化. 日本数学教育学会第5回春期研究大会論文集, 27-28.
- Lüken, M. M. (2023). Young children's self-initiated pattern-making during free play. *Mathematical Thinking and Learning*, 1-21.
- Mulligan, J., & Mitchelmore, M. (2009). Awareness of pattern and structure in early mathematical development. *Mathematics Education Research Journal*, 21(2), 33-49.
- OECD (2018). 社会情動的スキル—学びに向かう力— (無藤隆, 秋田喜代美 監訳), 明石書店.
- Papic, M. & Mulligan, J. (2005). Pre-schoolers' mathematical patterning. *Mathematics Education Research Group of Australasia*, 1, 609-616.
- Wijns, N., De Smedt, B., Verschaffel, L., & Torbeyns, J. (2020). Are preschoolers who spontaneously create patterns better in mathematics? *British Journal of Educational Psychology*, 90(3), 753-769.
- 亘理史子・増田有紀 (2017). 保育者養成における就学前算数教育に関する現状と課題—保育者養成を主とした大学での事例分析を通して—. 日本数学教育学会第5回春期研究大会論文集, 29-36.

窒素 - ホウ素結合を含むヘテロヘリセンの網羅的合成に基づく 有機発光材料の開発

富山県立大学工学部医薬品工学科 講師 山本 浩司
(採択時 : 就実大学薬学部薬学科 講師)

1. 背景と目的

キロプティカル特性の一つである円偏光発光 (CPL: Circularly Polarized Luminescence) は, 3D ディスプレイ, セキュリティーペイントなどの次世代光技術への応用が期待されている。CPL 材料として, 芳香環がらせん状に縮環したヘリセンが注目されている。特にヘテロ原子を導入したヘテロヘリセンは高い蛍光量子収率と優れた CPL 特性を両立することから関心を集めている。高輝度 CPL 材料の開発にはヘテロヘリセンの構造物性相関の解明が必須だが, ねじれた骨格の合成に多段階を要するため量的供給が困難となる。

窒素 - ホウ素結合を含む1,2- アザボリン誘導体は π 共役化合物の新たな構成単位として注目を集めている。^[1] このアザボリンを強い蛍光性と高いドナー性を併せ持つカルバゾールに組み込むことで, 特異な物性の発現が期待される。これまでに, らせん型のカルバゾールアザボリン二量体 (BN ヘリセン) が短段階で合成でき, 高い蛍光量子収率を示すことを報告した。^[2, 3] そこで, 多彩な BN ヘリセンを高効率的に合成し, 構造 - 物性相関を解明することで, 高輝度有機 CPL 材料素子の開発に貢献できると考えた。優れた有機 CPL 材料の開発は学術・産業の両面から要請が高く, 分子設計の確立は重要な課題である。本研究では, らせん構造を有するカルバゾールアザボリン二量体 (BN ヘリセン) を系統的に合成し, 諸物性, 特に CPL などのキロプティカル特性と構造の相関を解明し, キロプティカル光学材料開発に資する分子設計を確立することを目指した (図1)。

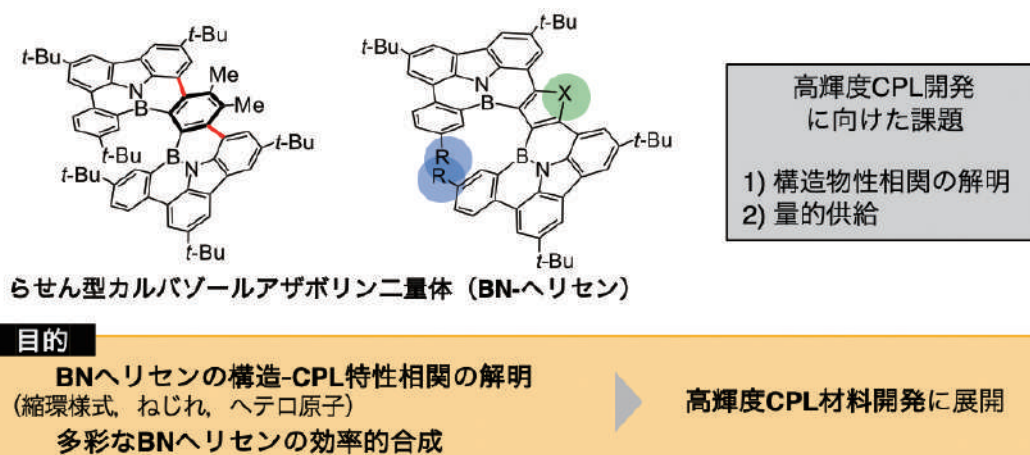
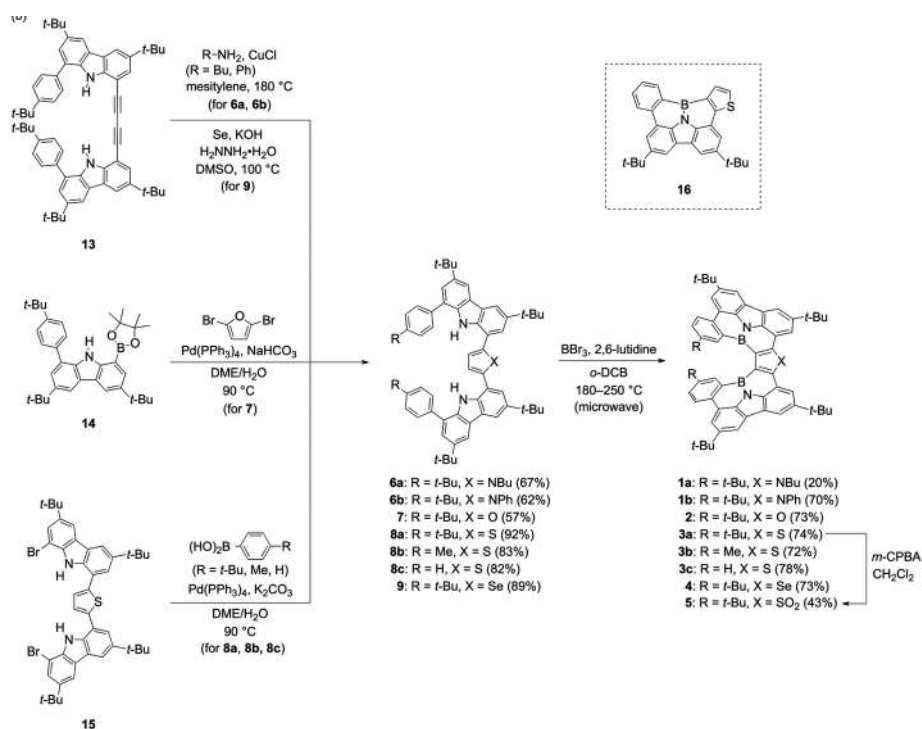


図1. 本研究の目的

2. 結果と考察

らせん構造を有するアザボリン誘導体においては、特異な物性の発現が期待されるが、その報告例は限られており、構造-物性相関の解明は重要な課題である。らせん型のカルバゾールアザボリン二量体を系統的に合成することに成功した。具体的には、二つのカルバゾールアザボリンがN-ブチルピロール(1a), N-フェニルピロール(1b), フラン(2), チオフェン(3a), セレノフェン(4), チオフェンS-ジオキシド(5)に縮環した二量体を合成した。合成経路を式1に示す。種々のヘテロールで連結されたカルバゾール二量体6-9に BBr₃および2,6-ルチジンを作用させることで対応するカルバゾールアザボリン二量体を得た。また, 3a のチオフェン環の硫黄原子を m-CPBA で酸化することで, S-ジオキシド二酸化物5を得た。さらに, 3a の末端の tert-ブチル基の代わりにメチル基, 水素原子が置換した3b および3c も合成した。化合物3a, 3b, 3c, 4および5については, X 線結晶構造解析に成功し, いずれもらせん構造をとることを確かめた。



式1. 化合物1-5の合成

化合物1-5の溶液中における電気化学的および光物理的性質を検討したところ、縮環部位の五員環が顕著な影響を与えることがわかった。吸収スペクトルにおいて, 1a, 1b, 2の $\lambda_{\max}$ は同程度であった($\lambda_{\max}$ [nm]; 1a: 388, 1b: 383, 2: 383)。2-4の $\lambda_{\max}$ は2, 3a, 4の順に長波長シフトした($\lambda_{\max}$ [nm]; 3a: 405, 4: 413)。1a, 1b, 2の蛍光量子収率 ϕ_f はそれぞれ0.51, 0.53, 0.56と高い値を示し, 有機CPL材料として有望である。一方, 2, 3a, 4の ϕ_f は順に減少し, 特に4では著しく消光した(ϕ_f ; 2: 0.46, 3a: 0.12, 4: 0.02)。これは重原子効果によるものと考えられる。微分パルスボルタンメトリー(DPV)において, 1a, 1b, 2はいずれもカルバゾールに由来する酸化波を与え, 2の第一酸化電位は1a, 1bに比べて0.2V程度高くなった。末端置換基の効果について, 溶液中の3a-3cの $\lambda_{\max}$, 蛍光波長 λ_{em} および ϕ_f はいずれも同程度であったのに対して, 固体状態では3a-3c間で異なる固体発光を示した。これは末端置換基が固体状態の分子パッキングに影響するためと考えられる。らせん化合物の固体発光色の制御に重要な知見が得られた。

3. まとめと今後の展望

本研究では、新規ヘテロヘリセンであるカルバゾールアザボリン二量体を系統的に合成し、構造 - 物性相関を明らかにした。有機 CPL 材料に有用なヘテロヘリセンの新規分子設計につながる重要な基礎的知見を得ることができた。

4. 論文業績

1. Koji Yamamoto,* Nanako Kiuchi, § Karen Hara, § (§: contributed equally) Koji Yamamoto, Yosuke Nakamura, “A Family of Helical BN-Nanographenes: Systematic Synthesis, Structures, and Properties of Heterole-Fused Carbazole Azaborine Dimers”, *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 14487–14499.

5. 参考文献

1. A. Nowak-Król, P. T. Geppert, K. R. Naveen, “Boron-containing helicenes as new generation of chiral materials: opportunities and challenges of leaving the flatland”, *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 7408–7440.
2. K. Yamamoto, I. Yamada, M. Kameyama, K. Yamamoto, Y. Nakamura, “Synthesis of Carbazole-containing 1,2-Azaborine Derivatives Using Bora-Friedel–Crafts Reaction and Their Photophysical Properties”, *Chem. Lett.* **2022**, *51*, 65–68.
3. K. Yamamoto, K. Yamamoto, “Furano- and Thieno-fused Carbazole-Containing Azaborines and Their π -Extension: Synthesis, Structures, and Properties”, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202400838.

きょうだい児の遠隔支援を通じた実践型 全人的医療教育パイロット研究

岡山大学病院小児血液・腫瘍科 助教 石田 悠志
共同研究者 上村 奈緒子（看護師）、塩飽 孝宏（医師）、川口 由香（保育士）

1. 研究の背景と目的

小児がんと診断された患児は、数か月から時に1年以上にも渡り長期入院を余儀なくされることが多い。当院では保護者の付き添いを原則としており、18歳未満のきょうだい児は感染管理上の理由から小児科病棟への立ち入りが制限されている。そのため、きょうだい児は患児や両親と直接過ごす機会が著しく制限され、孤独感や疎外感を抱えやすい状況にある。2024年7月には日本小児科学会からも「入院しているこどもの家族の付き添いに関する見解」が示されており、きょうだい児の心理的ケアは本邦の小児医療における重要な課題として認識されている。一方、現在の医学生の実験する診療参加型臨床実習においては、疾病に関する理解を深める機会は豊富であるものの、患者の周囲の生活環境を評価し、課題を抽出して介入することを学ぶ機会は限られている。

本研究は、遠隔操作ロボットを用いたきょうだい児支援を実施し、きょうだい児および患児家族の心理的安定への寄与を検討するとともに、将来的には医学生・臨床研修医がこの支援に参加することで多職種連携や全人的医療について実践的に学ぶ機会を創出することを目的として立案した。本研究はパイロット研究として位置づけられ、1年間での実現可能性の検証を行った。

2. 研究方法

岡山大学病院小児血液・腫瘍科に入院し、2か月以上の長期入院が見込まれる小児がん患児とそのきょうだい児を対象とした。代諾者（両親）および患児に書面・口頭で研究について説明し同意を得た上で、きょうだい児本人にも説明を行い、同意を得て実施した。本研究は岡山大学倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：研2025-015）。

3. 研究結果

研究開始から現在まで、合計で4家族に対し、合計4回のきょうだい支援を行った。

当初の計画では遠隔操作ロボット OriHime の使用を予定しており、初回のきょうだい児支援は OriHime を使用して行った。きょうだい児側の表情を確認することができず、双方向的なコミュニケーションが十分に成立しないことが判明した。このため、きょうだい児支援としての質をより担保する目的で、Temi という別のロボットを使用する形へ研究計画を変更した。この変更に伴う倫理審査（変更）手続きに数カ月を要した。

その後、2回目のきょうだい児支援では Temi を使用し、きょうだい児の自宅での表情を確認しながら双方向的なコミュニケーションを行うことが可能であることを確認した。運用上の検討を経て、テレプレゼンスロボット Temi を使用する方針に変更した。自宅にいるきょうだい児がタブレット端末等を通じて

Temいに接続し、医療スタッフ（医師・看護師・保育士）の案内のもと、病棟内の探検や遠隔での遊びを実施した。支援の効果を検討するため、きょうだい児および両親3組を対象に、支援前後にアンケート調査を実施した。

きょうだい児や両親からは、支援に対して肯定的な意見が得られ Temいを通じて院内の状況を遠隔から可視化できたことで、きょうだい児が患児の療養環境を具体的に理解する機会となったようであった。一方で、Temいの細かな移動操作に難しさを感じるという意見もあった。きょうだい児に対して十分な時間を費やせていないと感じる両親の罪悪感のスコアに変化は見られなかった。

参加した医学生からも肯定的なフィードバックが得られた。きょうだい児の年齢によって支援内容を調節すると良い、といった意見が寄せられた。

4. 考察

本研究の結果から、遠隔操作ロボットを用いたきょうだい支援は、きょうだい児が患児の入院環境を理解し、心理的なつながりを維持する上で一定の効果があることが示された。特に、ロボットの身体性を活かした空間の移動や探索は、ビデオ通話にはない没入感を提供し、きょうだい児の病院に対する不安の軽減に寄与したと考えられる。一方で、両親の罪悪感が有意に改善しなかった点は、きょうだい支援が一回の介入で解決できる問題ではなく、継続的かつ長期的な取り組みが必要であることを示唆している。きょうだい児のみならず、両親を含めた家族全体を支援の対象とする視点が今後重要となる。参加した医学生からも肯定的な意見が得られ、患者の周囲の生活環境を評価し、課題を抽出して介入する点を学ぶ機会としても重要な役割を果たすことが期待された。

5. 今後の展望

本パイロット研究を通じて、遠隔操作ロボットを活用したきょうだい支援の実現可能性が確認された。今後は以下の点について取り組んでいく必要がある。第一に、支援内容の体系化である。支援内容や手順を整理し、岡山大学病院小児科における定期的なプログラムとして確立することを目指す。第二に、医学生・臨床研修医の参加による教育効果の検証である。本研究では医療スタッフ中心での実施となったが、今後は学生・研修医が支援に参加し、多職種連携や全人的医療について実践的に学ぶ機会を提供していく。第三に、対象症例数の拡大と長期的な効果の検証である。支援回数を増やし、きょうだい児および両親の心理面への長期的な影響を評価する。

岡山大学病院は中国・四国地方各県から難治性の患者が紹介される拠点病院であり、県外からの長期入院患児も多い。遠隔支援という本研究の特性は、物理的距離を超えてきょうだい児を支援できる点で極めて重要であり、将来的には小児がん領域に留まらず、他の診療科における遠隔患者支援のモデルケースとしての発展も期待される。

6. 研究成果の発表

本研究の成果は、まずきょうだい支援事業に対する家族の反応について、2026年11月の日本小児血液・がん学会／日本小児がん看護学会での発表を予定している。発表題目は「遠隔操作ロボットを使用した長期入院中の患児のきょうだい児への支援」である。今後は、きょうだい支援の回数を着実に増やし、同時に医学教育としての側面の評価を行い、最終的には研究成果の論文化についても検討していく予定である。

右心室再心筋組織化による心不全治療

岡山大学学術研究院医療開発領域循環器内科 助教 斎藤 幸弘
(採択時：岡山大学病院循環器内科 助教)

【背景と目的】

心不全患者数は世界中で増加しており社会的な問題となっている。内科的治療は限られており、最終的な治療方法は心移植であるが、臓器提供の機会は十分でない。本邦で心移植が必要な重症心不全患者の移植待機期間は約5年と長期である。また心移植候補となるためには、若年で、他臓器の機能が良好で、24時間介護をしてくれる家族の存在が必要といった厳しい条件をクリアする必要があり、重症心不全であっても移植候補にすらならない患者も多く存在する。一方、植込型補助人工心臓の性能は向上しており、心移植を目指すことができない患者においても適応が拡大され、徐々に予後が改善してきている。しかしながら左心室の循環を補助する人工心臓を用いても、右心室の機能低下により左心室に十分に血液を駆出できず、心不全の増悪に至ることが多く認められる。

近年、心移植の代替療法として再生医療の開発が活発に行われている。心臓再生医療として最も期待されているものに、iPS細胞に由来する心筋細胞を用いた細胞移植医療があり、左心不全を対象とした研究がなされ、現在左心不全患者を対象とした臨床研究や治験が行われている。一方、補助人工心臓使用の経験から、重症心不全において左心不全のみを対象に治療方法を開発しても完全な治療法にはなりえず、同様に右心不全も対象にした治療法を開発する必要がある。

左心室は一次心臓領域に、右心室は二次心臓領域に由来することから、これらの心室筋細胞は発生学的にも電気生理学的にも異なる性質を有する。心筋細胞の電気生理学的な不均一性は、細胞移植後不整脈の要因の一つと考えられており (Shiba et al. Nature. 2016; Selvakumar et al. Nat Cardiovasc Res. 2024)、左心室には左室型心筋細胞を、右心室には右室型心筋細胞を移植することでそのリスクを軽減させることが期待される。つまり、移植細胞のサブタイプをより明確に区別することで、有効性が高く副作用の少ない細胞移植医療が実現できるのではないかと推察する

そこで本研究では、ヒト iPS 細胞由来右室型心筋細胞の右心不全に対する生着性と治療効果について検討を行った。

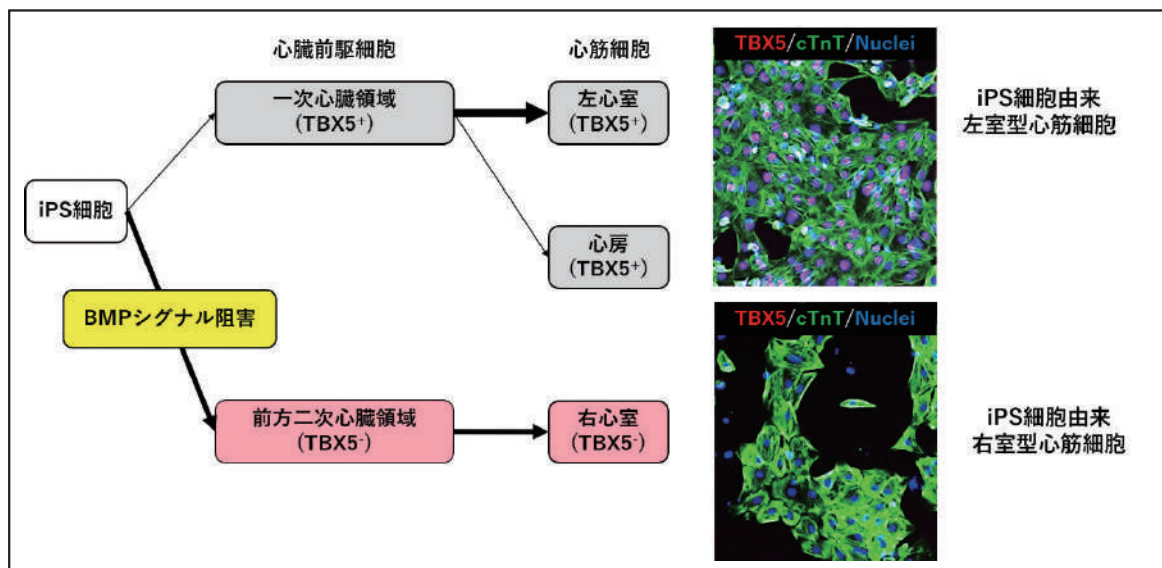
【方法】

既報の心筋分化プロトコール (Lian et al. Nat Protoc. 2013) において分化開始時に BMP シグナルを阻害することで、ヒト iPS 細胞から右室型心筋細胞を誘導し、無糖乳酸添加培地により心筋細胞を精製した (Saito et al. Stem Cell Res Ther. 2025)。免疫不全ラット (F344-II2rg/Rag2^{em1Iexas}、NBRP-Rat) の右心室に cryoinjury を加えて右心不全モデルを作製し、傷害部位に iPS 細胞由来右室型心筋細胞 (5×10^6 個) あるいは vehicle のみを直接注射した。移植後 2 か月の時点で、心エコー図、右心カテーテル、肉眼的所見、組織学的評価を行い、機能的評価と心筋細胞の生着について検討した。

【結果】

1. ヒト iPS 細胞からの右室型心筋細胞の誘導

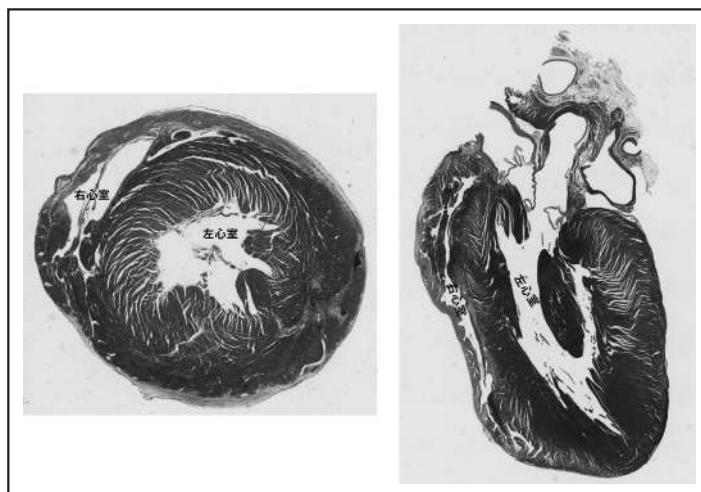
ヒト iPS 細胞から中胚葉を誘導する際に、dorsomorphin 添加により BMP シグナルを阻害することで、NKX2-5陽性 TBX5陰性の心臓前駆細胞を誘導でき、さらにその前駆細胞からは TBX5陰性の心筋細胞、つまり右室型心筋細胞が生じた（下図）。



この iPS 細胞から誘導した右室型心筋細胞を iPS 細胞から誘導した左室型心筋細胞と比較すると、生体の幼弱な右心室心筋細胞と左心室心筋細胞の違いと似た遺伝子発現パターンを示し、さらに異なる電気生理学的特徴および代謝特性が確認された (Saito et al. Stem Cell Res Ther. 2025)。

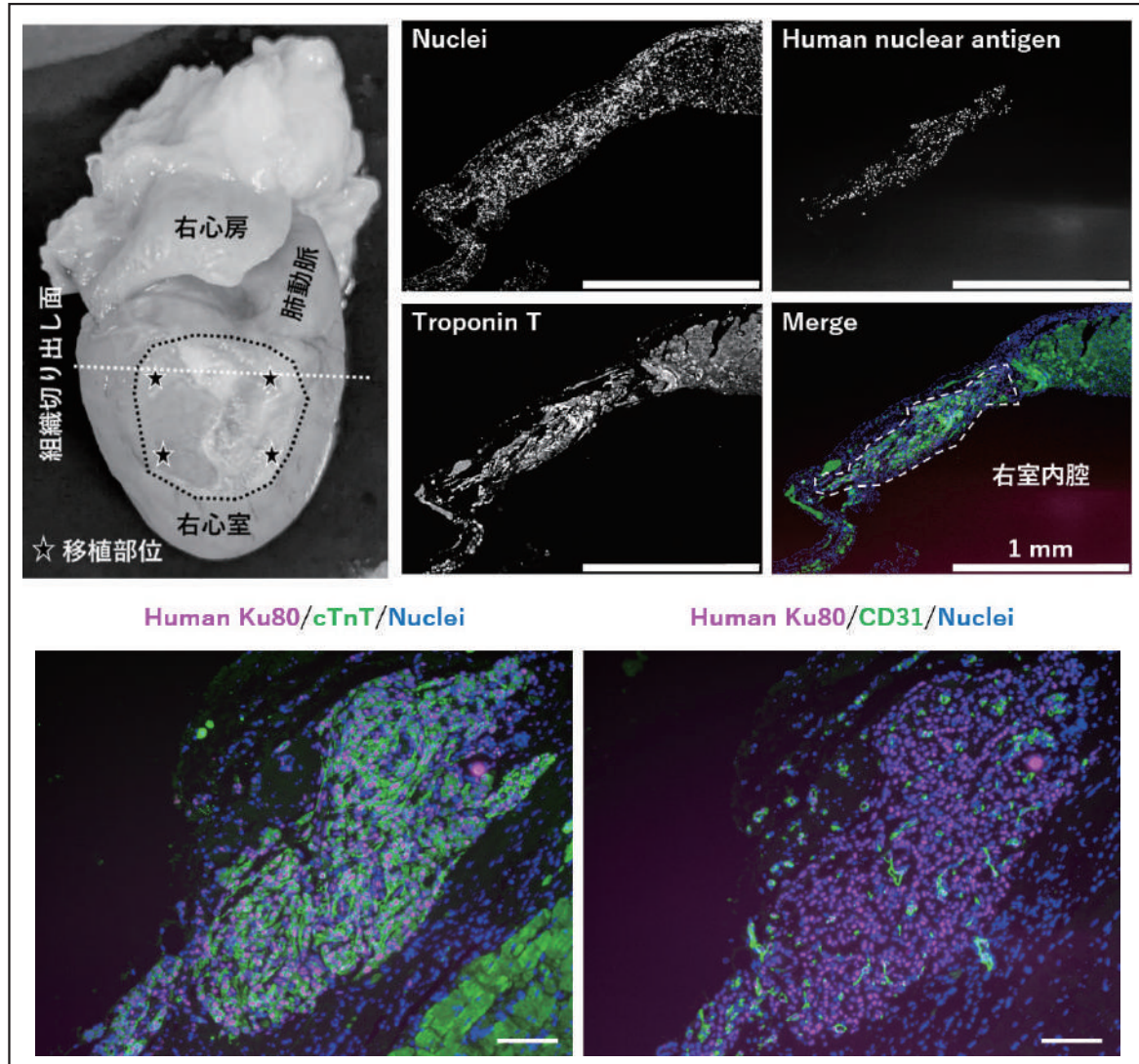
2. 右心不全モデルの作製

右図のように、免疫不全ラットの右心室への cryoinjury によって、右室自由壁の線維化と菲薄化が得られ、右心不全モデルとして使用した。



3. 移植細胞の右心室への生着

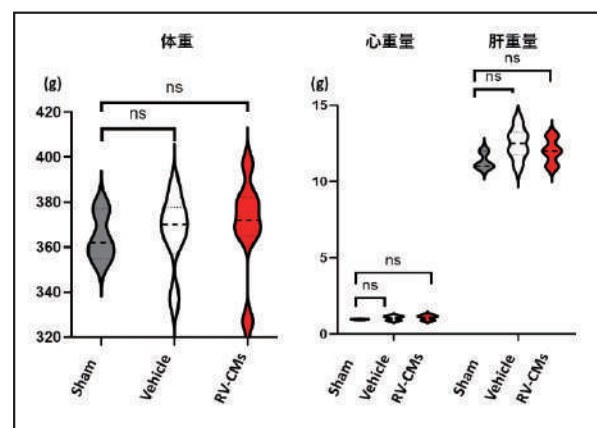
右室型心筋細胞を7匹のラットに投与し、投与2か月後のいずれのラットにおいても組織学的にヒト心筋細胞の生着を確認することができた。さらに、これらの移植細胞グラフト内に管腔を形成する血管内皮細胞を多数確認することができた（下図）。



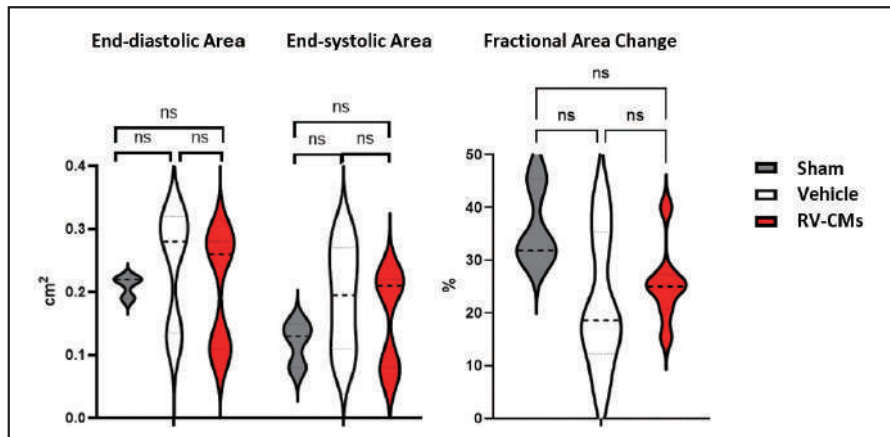
4. 右心室の機能的評価

右室型心筋細胞投与群 7 匹、vehicle 投与群 6 匹のデータを取得した。いずれの群においても2か月後まで死亡例なく経過した。

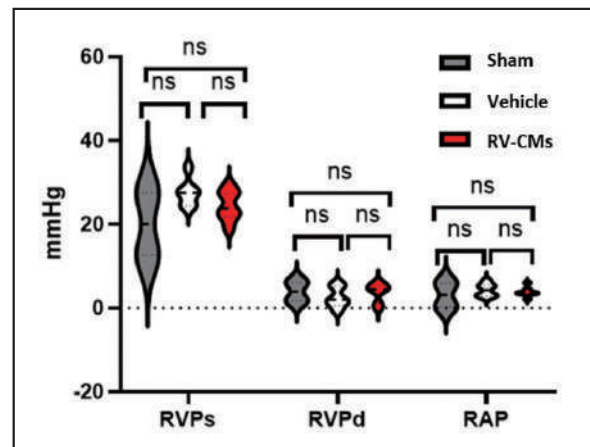
体重、心重量および肝重量に有意な差は認められなかった（右図）。



心エコー図を用いた右心室容積および収縮率測定において、有意な差は検出されなかった（下図）。



右心カテーテルにより測定した右室収縮期、右室拡張期圧、右房圧および収縮率測定については、有意な差は検出されなかった（右図）。



5. 不整脈の評価

テレメトリーシステムを用いて、細胞移植に伴う心室性不整脈の検出を試みたが、細胞移植による心室性不整脈の増加を認めなかった。

【考察】

ヒト iPS 細胞から右室型心筋細胞の分化誘導法を確立し、この細胞によって線維化した右室壁内に新たな心筋組織が形成されることが確認できた。一方で、移植後2か月の時点での機能的な改善を検出することはできなかった。これまでの左心室への iPS 細胞由来心筋細胞の移植研究の多くが、左室機能の改善を示していることから (Vo, Saito et al. Int J Mol Sci. 2024)、今回右心室機能の改善が十分に検出できなかった理由として、右室自由壁の線維化の程度が1/3程度のラットが多く、そもそも機能的な低下が乏しかったことが疑われた。加えて、ヒト用の超音波装置では、ラットの非常に薄い右心室の機能測定は非常に困難であり、小動物用の超音波装置が必要であると思われる。安全性に関しては、ラットの心拍数が400～600/分と非常に速いためか、ラットの in vivo でヒト心筋細胞の催不整脈性を評価するのは困難と思われ、ex vivo での評価が必要である。

【今後の予定】

現在、右心不全モデル作製の再現性を高めることができたため、再度右室型心筋細胞の移植による右室機能への影響を再検する予定としている。さらに、移植する心筋細胞のサブタイプを移植する心室に合わせるほうがよいというコンセプトを証明するために、ルシフェラーゼ導入 iPS 細胞から誘導した心筋細胞を作製している。この iPS 細胞から誘導した右室型心筋細胞あるいは左室型心筋細胞を右心不全ラットの右心室に移植し、その生着率を IVIS を用いて比較する予定である。右心機能の改善および右室型心筋細胞移植の優位性を示すことができれば、ブタを用いた検討に進みたいと考えている。慢性心不全の多くは左心不全であるが、左心不全患者の重要な予後不良因子は右心不全の続発である。そのため、心移植待機患者のような重度の両心不全患者には、左心室への左室型心筋細胞移植に加えて右心室への右室型心筋細胞移植を行うことで、治療の有効性をさらに高め、長期の移植待機期間を乗り切ることが期待される。

保険者データ活用による免疫関連心筋炎リスク 予測モデルの国際共同開発

岡山大学学術研究院医療開発領域薬剤部 講師／副部長

九州大学学術情報学特別部門 准教授

濱野 裕章

(採択時：岡山大学病院薬剤部 講師／副部長 九州大学システム情報科学研究所 准教授)

〔背景・目的〕

免疫チェックポイント阻害薬（ICIs）は、悪性黒色腫、肺がん、腎細胞がんなど多くのがん種において治療成績を大きく改善し、がん薬物療法の中心的な選択肢となっている。一方で、免疫系を賦活化するという作用機序に伴い、免疫関連有害事象（irAEs）が全身の臓器に生じることがある。中でも ICIs 誘発心筋炎は発症頻度こそ低いものの、急速に重篤化し、致死率が高いことが知られている。発症後に治療を開始しても救命が困難となる症例があるため、ICIs 開始前または治療早期の段階で高リスク患者を把握し、心電図、心筋トロポニン、心エコーなどのモニタリング強化や、循環器専門医との連携につなげる仕組みが求められている。

本研究では、日常診療で蓄積されるリアルワールドデータを活用し、ICIs 誘発心筋炎の発症リスクを治療前情報から予測する機械学習モデルの構築を目的とした。日本の医療情報データベースである Medical Data Vision（MDV）を用いた先行検討では、心筋炎症例数が限られ、希少事象に特有のクラス不均衡の影響から十分な予測性能を得ることが難しかった。そこで本研究では、米国の大規模臨床情報ネットワークである TriNetX Research Network を用い、より多くの ICIs 治療例を対象としてモデル構築を行った。MDV で得られた知見を基盤としつつ、TriNetX の大規模性を生かすことで、日米の医療情報を相補的に活用した研究基盤の確立を目指した。

〔方法〕

解析対象は、2015年1月から2024年10月までに FDA 承認 ICIs を初めて投与されたがん患者とした。ICI 初回投与日から少なくとも1年以上前の診療情報が確認できる症例を抽出し、投与前365日を look-



図1. デザインダイアグラム

back 期間として、年齢、性別、BMI、がん種、ICI 薬剤、併用療法、既往疾患、薬歴、手術歴、放射線療法歴、喫煙歴などを特徴量として整理した（図 1）。主要アウトカムは、ICI 初回投与後90日以内に ICI の休薬を伴いながら新たに心筋炎が記録された場合を ICI 誘発性心筋炎と定義し（図 2）。除外基準を適用した結果、最終的に52,763例が解析対象となり、そのうち133例が ICI 誘発性心筋炎を発症していた。発症率は約0.25%であり、本課題が極めて希少な副作用を対象とする研究であることが改めて示された。

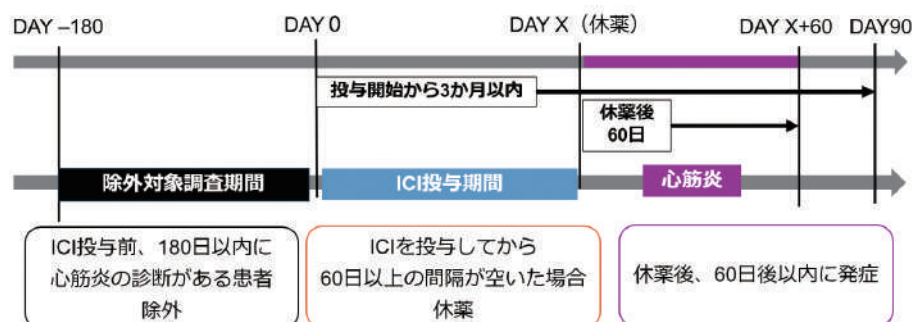


図 2. ICI 誘発性心筋炎の定義

特徴量の前処理では、患者背景、薬歴、疾患歴、治療歴、生活習慣に関する多数の変数を抽出し、統計学的関連性や多重共線性を確認しながら解析用変数を選択した。心筋炎発症群が非発症群に比べて著しく少ないため、機械学習では少数クラスを人工的に補完する SMOTE と、多数クラスを縮約するランダムアンダーサンプリングを併用した。さらに、再現率を重視する F5スコアを主要な最適化指標とした。これは、心筋炎を見逃す偽陰性をできる限り減らすことが臨床上重要であるためである。比較したアルゴリズムには、ロジスティック回帰、ランダムフォレスト、CatBoost、XGBoost、LightGBM など計16種類を含め、Optuna を用いてハイパーパラメータを調整した。

〔結果・考察〕

その結果、XGBoost および LightGBM が有望な性能を示した。特に、テストデータにおけるチューニング後 XGBoost モデルは AUROC 0.958、F5スコア 0.872、Recall 0.952を示し、心筋炎発症症例を高い感度で検出できる可能性が示された。LightGBM も良好な予測性能を示し、複数モデルで一貫したリスク層別化の可能性が確認された（図 3）。一方で、陽性的中率や実臨床での運用閾値には検討の余地があり、

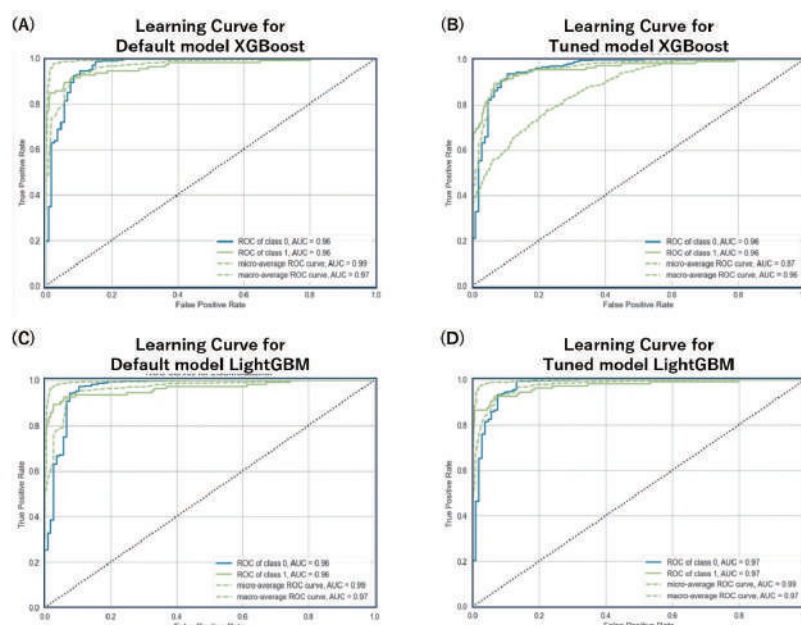


図 3. 予測モデルの構築と精度

本モデルは診断を確定するものではなく、あくまでモニタリング強化や専門診療への橋渡しを支援するリスク評価ツールとして位置づけることが妥当である。

モデルの解釈性を高めるため、SHAP 解析により各特徴量の寄与度を可視化した。その結果、ICI 投与前30日間の処方薬数が最も重要な因子として抽出され、処方薬数が多いほど心筋炎発症リスクを高める方向に寄与した（図4）。これは、多剤併用が併存疾患の多さ、がん治療の複雑さ、支持療法の必要性を反映する代理指標である可能性を示す。また、Charlson 併存疾患指数、初回投与時年齢、特定の薬剤分類なども予測に関与した。これらの因子は、免疫学的機序のみならず、患者の全身状態や医療介入の複雑性が ICIs 誘発心筋炎の発症リスクに関係する可能性を示唆している。

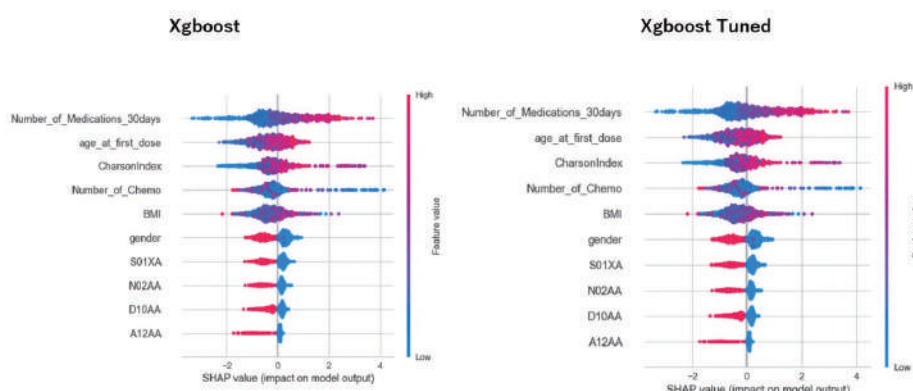


図4. 予測モデルに寄与する因子

さらに本研究では、構築した予測モデルを臨床現場で簡便に利用できる形へ展開するため、Webアプリケーションのプロトタイプを作成した（図5）。アプリでは、患者背景や治療前情報を入力することで、心筋炎発症リスクの推定値と、予測に寄与した主要因子を表示できる設計とした。開発には Claude Code を用い、機械学習モデルの実装、入力フォーム、リスク表示画面、SHAPに基づく説明機能を統合した。医療者が結果を直感的に確認できるよう、単にリスクスコアを提示するだけでなく、どの臨床情報がリスク上昇または低下に寄与したのかを併せて表示する構成とした。これにより、研究成果を論文や学会発表にとどめず、臨床意思決定を支援するデジタルツールへ橋渡しする道筋を示すことができた。



図5. 予測モデルを基に構築したアプリケーション

本研究で得られた成果は、ICIs 投与前の診療情報のみを用いてリスク層別化を試みた点で実装可能性が高い。新たな検査や特殊なバイオマーカーを必須としないため、既存の電子カルテ情報やレセプト情報を活用したスクリーニングに展開しやすい。また、心筋炎のように頻度が低い副作用では、単施設データだけで十分な症例数を確保することが困難である。本研究は、国際的なデータベースを活用することで希少有害事象の解析基盤を拡張できることを示した。今後、国内データとの比較検証を進めることで、日本の診療実態に適合したリスク評価法へ発展させることが期待される。

一方で、本研究にはいくつかの限界もある。心筋炎の発症は診断コードに基づいて定義しているため、臨床的確定診断や重症度を十分に反映できない可能性がある。また、TriNetX に登録された情報は医療機関間で入力状況が異なり、検査値や画像所見など一部の重要情報には欠損が含まれる。さらに、SMOTE により少数クラスを補完しているため、実データのみでの検証や外部コホートでの再現性確認が不可欠である。したがって、本モデルは現時点では臨床判断を置き換えるものではなく、医師・薬剤師・看護師・循環器専門医が連携してモニタリング計画を検討する際の補助情報として利用することを想定している。

本研究の意義は、希少で重篤な副作用に対し、大規模リアルワールドデータ、機械学習、解釈可能 AI、生成 AI 支援開発を組み合わせ、予測から実装までを一体的に検討した点にある。ICIs 誘発心筋炎は発症後の対応だけでは限界があるため、投与前情報を用いた個別化リスク評価が重要である。今後は、国内 MDV データや電子カルテデータを用いた外部検証、検査値や時系列データを組み込んだモデル改良、前向き観察研究による臨床的有用性の検証を進める予定である。将来的には、がん薬物療法開始時にリスクを自動算出し、高リスク患者では心筋トロポニン測定頻度の調整、循環器コンサルト、患者説明の充実につなげる運用を目指す。最終的には、がん治療の有効性を最大限に生かしながら、重篤な免疫関連有害事象を早期に予測・管理する医療情報基盤の構築を目指す。

糖尿病関連腎臓病の新規治療標的の探索

～ミトコンドリア呼吸鎖複合体I～

岡山大学学術研究院医療開発領域腎臓・糖尿病・内分泌内科 研究准教授 三瀬 広記
(採択時：岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 研究准教授)

【要約】

糖尿病関連腎臓病（DKD: Diabetic Kidney Disease）は末期腎不全の最大の原疾患であり、SGLT2阻害薬や GLP1受容体作動薬の登場により、DKD による透析導入者数は低下傾向に転じたものの、腎予後に対する残余リスクは依然高く、年間13000人以上の DKD 患者が末期腎不全によって透析導入となっているため、新規治療ターゲットの探索が必要である。

ミトコンドリアは ATP や活性酸素種（ROS）の産生を介してエネルギーや酸化ストレスを調整する生体に必須の細胞内小器官であり、ミトコンドリアダイナミクスやマイトファジーに代表されるように、DKD 進展におけるミトコンドリアの重要性に関する報告が近年増えてきている。しかし、DKD における電子伝達系（ETC）のリモデリングやミトコンドリアにおけるメタボロームの実態は詳細に検討されおらず、また糸球体ポドサイトや近位尿細管といった細胞単位での検討も十分になされていなかった。そこで、DKD モデルマウスのポドサイトミトコンドリアにおける ETC の機能解析を行ったところ、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I（Complex I: CI）を構成するサブユニットのタンパク発現量や CI 活性が DKD ポドサイトで低下していることが分かった。さらに、DKD ポドサイトで低下していた CI サブユニットの NDUFS4をポドサイト特異的に過剰発現すると、クリステ構成タンパクの1つである STOML2との相互作用を介して ETC リモデリングが改善し、DKD 進展が抑制されることが分かった(1)。

一方、DKD モデルマウスの近位尿細管においては、CI subunit の蛋白発現量は不変にもかかわらず、CI 活性は低下しており、クリステや呼吸超複合体の密度も低下していた。この結果に合致するように、CI subunit の集合体を促進する”Complex I assembly factor”のうち数個のタンパク発現量が DKD モデルマウスの近位尿細管で低下していた。その中で最も発現が低下していた X はヒト DKD 尿細管においても有意に発現が低下しており、腎機能（eGFR）や尿細管間質線維化の重症度と有意な相関が認められた。従って、X は DKD における尿細管間質病変進展に寄与する重要な分子である可能性が示唆された。

【目的】

近位尿細管における ETC リモデリングの機序解明と標的分子の探索

【方法】

肥満 DKD モデルマウス（*Lepr^{db/db}:db/db*）とコントロールマウス（*Lepr^{db/m}:db/m*）から単離した近位尿細管ミトコンドリアにおける①プロテオーム解析、②CI 活性、③BN-PAGE による呼吸超複合体の評価、④電子顕微鏡によるミトコンドリアクリステ評価

腎生検で診断された DKD 患者とコントロールの腎移植ドナー患者の腎組織（FFPE）における標的分子 X の免疫組織化学染色による尿細管における X 発現量の評価

【結果】

プロテオーム解析の結果、糸球体ポドサイトと異なり、多くの CI subunit の蛋白量は DKD モデルマウスでコントロールマウスに比して軽度上昇していた（統計学的優位性はなし）。一方、DKD モデルマウスの近位尿細管ミトコンドリアではコントロールに比して、CI 活性は低下しており、尿細管中のクリステの密度や呼吸超複合体の密度は低下していた。これらの結果から、CI subunit の assembly 不全が背景にあると考え、CI assembly factor に注目してみると、いくつかの CI assembly factor の蛋白発現量が DKD モデルマウスの近位尿細管で低下しており、その中でも最も低下していたのが *X* であった。

ヒト DKD 組織上の免疫組織染色の結果、ヒト尿細管において、*X* の蛋白発現量は低下しており、尿細管間質の線維化との強い相関も認められた。

【考察】

X は DKD における線維化進展に寄与する重要な因子である可能性が示唆された。今後さらなる検討によって *X* の機序を解明したい。

【文献】

1. Mise K, Long J, Galvan DL, Ye Z, Fan G, Sharma R, Serysheva, II, Moore TI, Jeter CR, Zal A, Araki M, Wada J, Schumacker PT, Chang BH, Danesh FR*: NDUF54 Regulates Cristae Remodeling in Diabetic Kidney Disease. *Nat Commun* 4:15:1965, 2024