

平成 27 年度 委託研究開発成果事後報告書

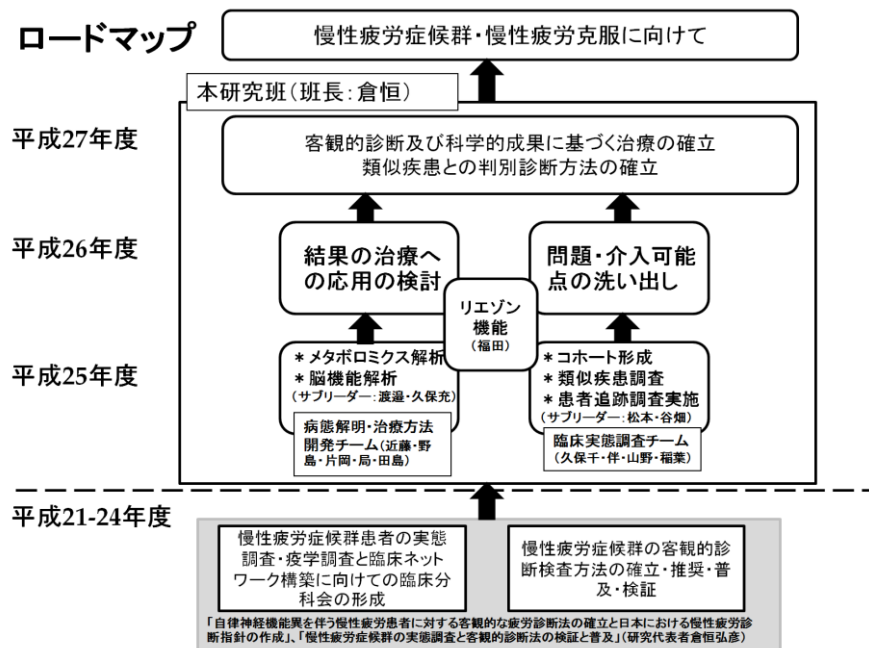
【I 研究開発課題概要】

1. 研究開発課題名	慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発	
2. 委託研究開発実施期間	2013 年 4 月 1 日～ 2016 年 3 月 31 日	
4. 研究開発代表者氏名	倉恒 弘彦	
5. 研究開発代表者 所属機関・部署・役職	関西福祉科学大学 健康福祉学部 健康科学科 教授	
6. 研究開発分担者	氏名	所属 役職
	稲葉雅章	公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学 教授
	近藤一博	学校法人慈恵大学 東京慈恵会医科大学ウイルス学講座 教授
	伴信太郎	名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻総合診療医学 教授
	吉原一文	国立大学法人九州大学 九州大学病院心療内科 助教
	野島順三	国立大学法人 山口大学 教授
	渡邊恭良	国立研究開発法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長
	松本美富士	学校法人東京医科大学 医学総合研究所 客員教授
	局 博一	国立大学法人東京大学 大学院農学生命科学研究 特任教授
	田島世貴	社会福祉法人 兵庫県社会福祉事業団兵庫県立リハビリテーション中央病院 医長
	片岡洋祐	理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター細胞機能評価研究チーム チームリーダー
	久保充明	国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター 副センター長
	山野嘉久	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 准教授
	福田早苗	公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究科 客員教授
	豊福利彦	大阪大学大学院医学系研究科 特任教授
	小泉淳一	横浜国立大学大学院工学研究院 教授

【II 研究開発全体の内容】

1. 研究開発全体の背景、目標
研究開発全体の背景 1. 慢性疲労症候群（CFS）は、長期に亘り日常生活や社会生活レベルを著しく低下させる疾病であり、約 1/4 の患者は日中も横になって生活をしており、家人の生活介助が必要である。しかし、世界各国の CFS 診断法は自覚症状による操作的診断であり、慢性的な疲労を伴う疾患との鑑別が困難であった。 2. CFS は保険診療で認められている血液検査や臨床検査では異常がみられないため、内科医よりは身体疾患ではなく、精神疾患の亜型とみなされていることが多く、中には詐病のように取り扱われ、医師や職場、家族との信頼関係が喪失し、孤立して生活をしている患者も存在していた。 3. そこで、日本では症状の重い CFS 患者に対しては CFS を難病等に認定して公的な支援制度を活用することが検討されていたが、このためには臨床診断基準とともに病因病態に基づく客観的指標を取り入れた診断基準の作成が不可欠であった。 目標（研究開始時） CFS の病因病態に直結したバイオマーカーを確立し、画期的な診断・治療法を開発する。具体的には、CFS 患者の生命制御機構の上流を探るゲノム・トランスクリプトーム・メタボローム解析による統合的オミックス解析や分子イメージングを用いた脳中のバイオマーカーの連関解析を実施し、1) 疲労病態仮説の検証、2) 分子イメージング技術を用いた実証研究・実験生物学的裏付け、3) 多面的バイオマーカー解析に基づいた患者サブグルーピング、4) 病態サブグルーピングに基づく CFS の診断・治療・予防法の開発を行う。
2. 研究開発全体の方法
1. CFS の病因・病態の解明 CFS 患者コホートを中心に疲労検査を開始する。検査項目は、これまでの自律神経機能、酸化ストレス・エネルギー代謝、ヘルペスウイルス、認知課題、睡眠覚醒リズムに加え、ゲノム解析・トランスクリプトーム解析・メタボローム解析である。ゲノム解析に関しては、日本人の約 20 万人の遺伝子多型（SNP）解析結果を既に保有している久保（充）が中心となり患者-対照のゲノムワイド解析を実施する。また、上記対象者の中から抽出し、CFS の病因・病態の脳分子メカニズムを明らかにするため、PET（positron emission tomography）を用いた脳分子イメージング解析を行う。 2. CFS 患者の実態調査 研究班に参加している臨床施設に通院している CFS 患者臨床成績をデータベース化し、患者の背景因子、臨床情報、症状、症状に伴う日常生活の困難さに関する調査を実施する。 3. 新たな CFS 診断基準の作成 診断基準検討委員会を設置して、臨床診断基準は CFS に対する世界的な取り組みを反映させた基準に改定するとともに、病因・病態の解明研究にて明らかになってきたバイオマーカーを取り入れた客観的指標に基づく診断基準を作成する。 4. CFS に対する治療効果の評価 CFS 患者に対して行われている集学的治療（漢方治療、心理的サポート）の治療効果を検証する。
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）

ロードマップ



研究開発項目	担当者 氏名
1. CFS の病因・病態の解明 ア) 脳分子イメージング解析 イ) 新規バイオマーカー探索 ・酸化ストレス分析 ・メタボローム解析 ・ミトコンドリアDNA解析 ・エクソソーム、EV(Extracellular vesicle) 解析 ・唾液・血液の生物学的評価、疲労因子の解明 ・SNIP遺伝子解析 ・疲労関連データの統計学的処理 ・ケモカイン CXCL10 解析	倉恒弘彦 (研究代表者) 渡邊恭良 (分担) 野島順三 (分担) 片岡洋祐 (分担) 豊福利彦 (分担) 福田早苗 (分担) 近藤一博 (分担) 久保充明 (分担) 小泉淳一 (分担) 山野嘉久 (分担)
2. CFS患者の実態調査 ・CFS患者臨床成績の調査とデータベース化	福田、臨床研究グループ (倉恒、伴、松本、久保 (千)、吉原、山野、田島)
3. 新たなCFS診断基準の作成 ・CFS臨床診断基準の改訂 ・客観的指標を取り入れた診断基準作成	伴 (分担)、臨床研究グループ 倉恒 (代表)、福田 (分担)、臨床研究グループ
4. CFSの治療法の開発 ・細胞レベルにおける酸化ストレス・エネルギー代謝解析 ・集学的治療評価 ・慢性疲労と睡眠の検討 ・小児 CFS の病態解析 ・本邦慢性疲労症候群と線維筋痛症との併存例の検討 ・臨床病態の心療内科よりの分析	局 博一 (分担) 伴信太郎 (分担) 稲葉雅章 (分担) 田島世貴 (分担) 松本美富士 (分担) 久保千春 (分担)、吉原一文 (分担)

【研究開始時の協力体制について】(下記の体制が整備されていた際には、詳細を記載してください)

① 生物統計家の関与	☐ 無	☒ 有（詳細： 小泉淳一（分担））
② 疫学専門家の関与	☒ 無	☐ 有（詳細： ）
③ 知財担当者の関与	☐ 無	☒ 有（詳細： 大阪市立大学知財担当者）
3. 研究開発全体の成果		
1. CFS の病因・病態の解明 ア) 脳分子イメージング解析（渡邊恭良） 方法：CFS 患者 9 名と健常者 10 名を対象として、脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現する Translocator protein のリガンド、$[^{11}\text{C}]\text{PK-11195}$ を用いた PET (positron emission tomography) 検査を実施し、CFS 患者群の脳内炎症像を検討した。結果：CFS 患者の$[^{11}\text{C}]\text{PK-11195}$ 結合度は健常者と比べて、視床、中脳、橋、海馬、扁桃体や帯状回で増加しており、脳の広範囲で炎症を確認した。また、$[^{11}\text{C}]\text{PK-11195}$ 結合度と CFS 患者の各症状の程度には相関がみられた。視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度が相関し、そして海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことが明らかとなった。さらに、線維筋痛症の診断基準も満たす合併症例では、自覚的疼痛の程度が高いだけでなく、視床、中脳、海馬、扁桃体および帯状回の炎症の程度が強いことを明らかにした。研究意義：CFS 患者の臨床症状の重症度と脳内炎症が深く関わっていることが立証された。この発見は、米国の CFS 研究機関が発表した 2014 年における CFS に関する世界 10 大発見の 1 つとして大きく取り上げられており、米国やヨーロッパの CFS 患者を対象とした臨床試験が始まっている。今後、脳内炎症の PET 診断により、客観的な指標に基づく診断法の確立や、新規治療法の開発につながることを期待できる。 尚、脳内ミクログリアの活性化は CFS に特異的な変化ではなく、神経障害性疼痛やアルツハイマー病、脳血管障害などの疾患でも確認されている病態でもあり、その検出が CFS の確定診断につながるものではないことも指摘されている。しかし、これまで脳内ミクログリアの活性化が報告されてきた疾患はすべて器質的疾患の 1 つとして医学的な位置づけが確立しており、患者に対する診療体制も整っている。一方、CFS はこれまでは通常の保険診療で認められている血液検査や脳画像診断法では異常が見られないため、内科医よりは身体疾患ではなく、精神疾患の亜型とみなされている場合も多く、中には詐病のように取り扱われ、医師や職場、家族との信頼関係が喪失し、長期にわたり孤立している患者も存在している。したがって、PET 検査により CFS における器質的な変化を客観的に診断することができるようになれば、CFS の診療面におけるこのような問題は少なくとも改善する。今後の課題：客観的 CFS 診断基準に脳内炎症の有無の評価を盛り込むためには、一般の院内放射線施設でも合成可能な放射性同位元素 ^{11}C よりも半減期の長い ^{18}F を用いた PET プローブ開発が不可欠であり、マウスに対する基礎開発研究に着手している。 イ) 新規バイオマーカー探索 a. 酸化ストレス解析（野島順三） CFS と診断された 555 名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人 656 名とで酸化ストレス値(d-ROMs)・抗酸化力値(BAP)・相対的酸化ストレス度(OSI)の評価を実施した。その結果、CFS 群では d-ROMs が高く ($p < 0.01$)、BAP の低下が顕著で ($p < 0.001$)、OSI の上昇が確認された ($p < 0.001$)。d-ROMs・BAP・OSI の 3 検査項目を変数として ROC 曲線を作成し CFS の診断的有用性を検証したところ、BAP 値がカットオフ値 $2551.0 \mu\text{mol/L}$ で曲線下面積は 0.82 (感度 75%, 特異度 75%) と、最も診断的有用性が高かった。これらの結果より、酸化ストレス値の上昇よりも抗酸化力値の低下が慢性的な病的疲労状態の形成に強く関連している可能性が示唆された。また、急性疲労では d-ROMs 上昇、BAP 上昇、亜急性疲労では d-ROMs 上昇、BAP 正常化、慢性疲労では d-ROMs 上昇、BAP 低下と、酸化ストレス応答は疲労のステージにより異なっていることも明らかになり、d-ROMs・BAP・OSI の評価により急性疲労、亜急性疲労、慢性疲労のステージ判定も可能であることが判明した。 b. メタボローム解析（片岡洋祐） CFS 患者 20 名と健常者 20 名を対象として、代謝物バイオマーカーを確立することを目指して網羅的な代謝物解析を実施したところ、エネルギー産生経路として重要な TCA 回路におけるクエン酸⇒イ		

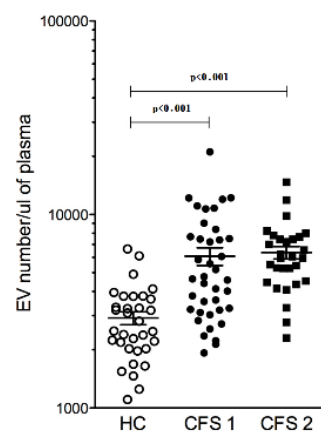
ソクエン酸への移行が半減しているとともに、アンモニアの解毒回路である尿素回路においてオルニチン⇒シトルリンへの移行が低下しオルニチン/シトルリン比が上昇していることを見出した。これらのバイオマーカーは行動量の低下とも関連しており、CFS のバイオマーカーとして活用できる可能性が見出された。本診断法に関しては特許出願し、一部は特許を取得している（特許第 5811545「疲労のバイオマーカーおよびその利用」）。その後、バイオマーカー測定企業として 2 社の候補企業を確保し、さらにクリニック・病院と測定企業を機能的に結び付けてサービスを実施する企業として（株）日本医学臨床検査研究所と連携を進めている。また、臨床の現場で採取した血液中のバイオマーカー代謝物の安定性を確保する方法も見出し、特許出願を行っている。

c. ミトコンドリア DNA(mtDNA)（豊福利彦）

ミトコンドリアはエネルギー供給に加え、感染や炎症における自然免疫反応のプラットフォームとして機能していることより、CFS 患者 30 名を対象に mtDNA について検討したところ、mtDNA 量は健常者に比較し有意に高値を示し、特に血液中の酸化ストレス度を示す dROM 値と正の相関（ $r = 0.532$ 、 $p = 0.003$ ）がみられることが判明した。細胞外へ放出された mtDNA は DAMPs として病的な免疫反応に寄与することが知られており、CFS が長期に続く慢性炎症類似病態に mtDNA の上昇が関与していると思われることより、今後 mtDNA 評価症例数を追加して ROC 曲線を作成し CFS に対する診断的有用性を検証する予定である。

d. エクソソーム、EV(Extracellular vesicle)（福田早苗）

近年がん細胞との関連で注目を集めているエクソソームなど多くの名前では呼ばれている細胞外分泌顆粒は EV(Extracellular vesicle)という名前で統一されつつあるが、これらをバイオマーカーの候補とすることで、タンパク質を標的とした診断に加え、核酸分子もその対象となり、これまでに病因病態の解明ができていなかった疾患に対するバイオマーカーの発見が期待される。そこで、本研究では EV を用いた CFS が診断可能かについて検討した。その結果、右図に示すように CFS 患者群（CFS1）と健常者群（HC）では EV 数に有意な差が認められた。異なる CFS サンプル（CFS2）で再度検証を行ったが、CFS1 と同様に CFS2 においても EV 数の増加が確認された。EV は高感度 CRP と有意な正の相関がみられており、CFS における炎症病態と関係している可能性もある。今後は、ミクログリアの活性化で示される神経炎症との関連を詳細に解析し、CFS 確定診断におけるスクリーニング検査として意義付けを明らかにしていく予定である（論文投稿中）。



CFS と健常者における EV

e. 唾液・血液の生物学的評価、疲労因子の解明（近藤一博）

慢性疲労症候群(CFS)の疲労は病的疲労と呼ばれ、労働や運動によって生じる生理的疲労と区別される。生理的疲労が休息によって容易に回復するのに対し、病的疲労は長期間持続し休息などによっても容易には改善しない。このため両者をできるだけ早期に判別することは、CFS の診断や治療方針を決定するために重要である。しかし、両者を区別できる診断バイオマーカーはなく、数カ月間持続するものを病的疲労と診断するしかなかった。本研究では、我々が開発した唾液中ヘルペスウイルスによる疲労測定法が、病的疲労や CFS の診断のバイオマーカーとして利用可能かどうかを検討することを目的とした。

生理的疲労の代表例として、デスクワーカーの残業と自衛隊の訓練を、病的疲労の例として、CFS 患者とうつ病患者の疲労を、我々が開発した客観的疲労のバイオマーカーである、唾液中のヒトヘルペスウイルス(HHV-6 および HHV-7)量によって判定した。この結果、デスクワークと訓練の疲労では、HHV-6、HHV-7 とともに有意に増加したが、CFS 患者やうつ病患者では、自覚的疲労度(疲労の VAS)の値がコントロール群よりも高いにも関わらず、HHV-6、HHV-7 の増加は見られず、むしろ減少していた。これにより、唾液中 HHV-6、HHV-7 量が生理的疲労と病的疲労を判別可能なバイオマーカーとなり、疲労の出現早期における診断に有用であることが示唆された。

f. SNP 解析 (久保充明)

2012 年 5 月 29 日、理研倫理委員会承認の元、CFS 患者よりの DNA サンプルの収集を開始、2015 年 8 月末までに臨床研究グループで 239 サンプルの収集が完了した。2015 年 11 月 9 日よりイルミナ社の OmniExpressExoME BeadChp を用いたゲノムワイド SNP タイピングを開始し、一人当たり約 92 万か所の SNP データを取得した。この全ゲノム SNP データと理化学研究所が保有する対照群 7,803 例の SNP データを用いたゲノムワイド関連解析を実施し、染色体 4 番の遺伝子間領域に存在する SNP (rs7683827) において最も強い関連 ($P=2.34 \times 10^{-7}$) を認めたが、ゲノムワイドレベルで有意な関連を認める候補領域は認められなかった。

g. 疲労関連データの統計学的処理 (小泉淳一)

CFS 患者を対象に実施される各種網羅的測定データに対し、CFS 患者の臨床病態に応じた層別解析への参照・補強に有効なデータ精製 (多種の臨床データそれぞれのバイアス検知等) のプロトコルを統計学的な確立を次のように行い、成果を得た。

マルチオミックス解析、ウイルス免疫学的測定、酸化ストレス・代謝機能測定等、各所で網羅的に実施される測定の健全性を高めるため、連結不可能匿名化データを基にして、最も成績のよいパラメトリック検定を与える標準パラメトリックプロトコルを確定した。データ性向として健全性が高まった数値データを用い、また測定のアーチファクト排除のための測定例検索を行い、アーチファクト検知プロトコルを GeneChip データに対して開発した。

その結果、CFS 患者群がグラジェントはあるものの 5 つのクラスターに分かれることが判明し、層別解析の必要性をデータの統計学的処理から裏付けた。また、アーチファクト反映因子を排除することで CFS 患者群特有の遺伝子群をよりコントラスト高く特定できた。

h. ケモカイン CXCL10 解析 (山野嘉久)

近年、本研究班では ME/CFS 患者の中枢神経組織における慢性炎症像の存在を明らかにしていることから、バイオマーカーの可能性を検討するために、患者血清・髄液を用いて、慢性ウイルス性疾患で上昇するケモカイン CXCL10 の濃度測定を実施した。本研究の解析では、CXCL10 の有意な上昇は認められなかったが、本疾患の貴重なバイオバンク形成を進めることができた。

慢性疲労症候群のゲノムワイド関連解析結果: 上位10SNP
(ケース 237例 vs. コントロール 7,803例, 2PC補正)

SNP_ID	chr	chrloc	Case_Maf	Ctrl_Maf	P-value	Odds Ratio	95% CI	Nearest gene
rs7683827	4	82628567	0.068	0.025	2.34E-07	0.37	(0.25-0.53)	COX5BP1
rs6078117	20	1180222	0.262	0.182	4.23E-06	1.65	(1.33-2.04)	C20orf202
rs10506509	12	67264218	0.146	0.086	7.78E-06	1.81	(1.40-2.35)	GRIP1
rs17773774	18	58060126	0.112	0.067	1.06E-05	0.51	(0.38-0.69)	MC4R
rs17101659	14	64564186	0.078	0.039	1.35E-05	2.16	(1.53-3.06)	SYNE2
rs8087065	18	58060561	0.112	0.068	1.55E-05	1.94	(1.44-2.62)	MC4R
rs16946351	15	92625523	0.219	0.313	1.96E-05	0.62	(0.50-0.77)	SLCO3A1
rs4502229	16	11540760	0.226	0.154	2.18E-05	0.62	(0.50-0.77)	LOC400499
rs7808122	7	22798080	0.036	0.012	2.24E-05	0.33	(0.20-0.55)	RP526P32
rs7780674	7	32305391	0.097	0.052	2.30E-05	1.96	(1.43-2.67)	PDE1C

ゲノムワイドレベルで有意 ($P < 5 \times 10^{-8}$) に関連する候補遺伝子領域は認められなかった。 7

2. CFS の実態調査

CFS を診療している全国 5 施設の患者 244 名を対象に患者の背景因子、臨床情報、症状、症状に伴う日常生活の困難さに関する調査を実施した結果をまとめた結果、1 日中横になって生活している重症患者 (PS 8 及び 9) は全体の 11.2% で、精神疾患の併発患者は 51.8%、感染後の発症患者は 22.3% であった。また、CFS 患者では痛みを表す指標の 1 つである WPI (widespread pain index: 疼痛の広がり) 得点や抑うつ得点が高い傾向がみられた。治療方法に関してはビタミン C、向精神薬、漢方がそれぞれ約 60% 使用されていた。疾患により日常生活に影響が出るかをあらかず FP 得点 (Fatigue-related problem scale) と臨床症状との関係では、特に痛み、うつとの関連が強く、思考力低下を伴う場合、循環器系の症状を伴う場合、何らかの知覚過敏やアレルギーを併発した際に FP 得点が高くなることが明らかとなった。

本調査の結果から、患者の実態、病状に伴う状況が引き起こす諸問題が明らかとなり、日常生活レベルでの援助が不可欠であることが示唆された (論文投稿中)。

3. 新たな CFS 診断基準の作成

プライマリ・ケアを担っている医師が医療現場で用いる診断基準としての簡便性、利便性の高い診断基準を作成するとともに、症状の重い CFS 患者に対する公的な支援制度の導入に向けて、臨床 CFS 診断基準の見直し作業と病因病態に基づく客観的指標を取り入れた診断基準の検討を実施した。

・CFS 臨床診断基準の改訂 (伴信太郎、松本美富士、田島世貴、吉原一文、福田早苗、倉恒弘彦)

全米アカデミーの1つである米国医学研究所 (IOM) は、世界中で報告されてきた CFS に関する論文 9112 をレビューし、2015 年 2 月、CFS/ME に対する新たな疾病概念として SEID (systemic exertion intolerance disease) を提唱した。この提言では、「CFS/ME は罹患した患者の健康や活動に深刻な制限をもたらす全身性の重篤な慢性の複雑な疾患であり、重篤な場合には患者の生活そのものを破壊する深刻な病態である」と明記した上で、中核となる症状を整理した SEID 臨床診断基準の活用を勧めている。さらに、IOM は全米の臨床医に対して、SEID が重篤な全身疾患であることを理解して、診断、治療に取り組むように提言するとともに、今後 5 年間以内に科学的根拠に基づく診断基準を作成する必要があると勧告している。CFS/ME に対して科学的根拠に基づく診断基準を作成する作業は、まさに日本の本研究班が世界に先駆けて着手してきたことであり、本研究の重要性を追認するものである。今後は、世界中の臨床医や研究者は SEID 診断基準を満たす病態に対して病因・病因の解明に向けた臨床研究に取り組むことが予想される。

そこで、本研究班でも診断基準検討委員会において本邦において用いる CFS 診断基準について検討を重ねた結果、CFS 臨床診断基準はプライマリ・ケアを担っている医師が医療現場で用いる診断基準であり、簡便性、利便性が求められるのに対して、研究用 CFS 診断基準は病因・病態の解明を目指した研究機関が対象を明確にする診断基準であり、厳格性が求められることより、両者を同一の基準として用いる必要はないという結論に至った。

尚、2015 年 2 月に IOM が発表した SEID 診断基準については、プライマリ・ケアを担っている医師が医療現場で用いる診断基準としての簡便性、利便性が認められる一方で、診断基準としての特異度が低く、CDC の CFS 診断基準 (Fukuda 基準、1994 年) に比して有病率は 2.8 倍になるという指摘や、除外基準が記載されていないため、多くの精神疾患が SEID 基準に含まれてしまうという報告など、いくつかの問題点も指摘されていた。そこで、診断基準検討委員会としては以下の 4 点を修正して本邦において用いる CFS 臨床診断基準とすることとした。

- (ア) ME/CFS 診断に必要な最低限の検査を明記
- (イ) 鑑別すべき主な疾患・病態を記載
- (ウ) 共存を認める疾患・病態を記載
- (エ) PS (performance status) による QOL 評価を採用 (医師が判断、判断の具体例も記載)

また、CFS の呼び名 (病名) についても診断基準検討委員会において 1 年間かけて検討した結果、CFS というこれまでの病名は疲労という誰もが日常生活で経験している症状を病名として用いていることにより誤解や偏見を受ける可能性が高く、この問題点を早急に解消する必要性が指摘され、世界中の多くに医学会誌で用いられている myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS) (ME/CFS) (筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群) を用いることとなった (以下、ME/CFS と記載)。尚、今後は本邦においてはプライマリ・ケアを担っている医師が医療現場で用いる診断基準としての簡便性、利便性を考えて SEID 基準を修正した ME/CFS 臨床診断基準を用いることより、病名は myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS) / systemic exertion intolerance disease (SEID) とするべきであるという考えも示されたが、あまりに長い病名を医療現場で用いることは好ましくないという意見が多く、略語として ME/CFS/SEID を用いることを認めることとした。

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) 臨床診断基準 (案) (2016 年 3 月改訂)

6 ヶ月以上持続ないし再発を繰り返す以下の所見を認める

(診断に用いた評価期間の 50%以上で認める)

1. 強い倦怠感を伴う日常活動能力の低下*
2. 活動後の強い疲労・倦怠感**
3. 睡眠障害、熟睡感のない睡眠
4. 下記の(ア)または(イ)
 - ア)認知機能の障害
 - イ)起立性調節障害

* : 病前の職業、学業、社会生活、個人的活動と比較して判断する。体質的 (例 : 小さいころから虚弱であった) というものではなく、明らかに新たに発生した状態である。過労によるものではなく、休息によっても改善しない。

** : 活動とは、身体活動のみならず精神的、知的、体位変換などの様々なストレスを含む。

別表 1-1. ME/CFS 診断に必要な最低限の臨床検査

- (1) 尿検査（試験紙法）
- (2) 便潜血反応（ヒトヘモグロビン）
- (3) 血液一般検査（WBC、Hb、Ht、RBC、血小板、末梢血液像）
- (4) CRP、赤沈
- (5) 血液生化学（TP、蛋白分画、TC、TG、AST、ALT、LD、 γ -GT、BUN、Cr、尿酸、血清電解質、血糖）
- (6) 甲状腺検査（TSH）、リウマトイド因子、抗核抗体
- (7) 心電図
- (8) 胸部単純 X 線撮影

別表 1-2. 鑑別すべき主な疾患・病態

- (1) 臓器不全：（例；肺気腫、肝硬変、心不全、慢性腎不全など）
- (2) 慢性感染症：（例；AIDS、B 型肝炎、C 型肝炎など）
- (3) 膠原病・リウマチ性、および慢性炎症性疾患：（例；SLE、RA、Sjögren 症候群、炎症性腸疾患、慢性膵炎など）
- (4) 神経系疾患：（例；多発性硬化症、神経筋疾患、てんかん、あるいは疲労感を惹き起こすような薬剤を持続的に服用する疾患、後遺症をもつ頭部外傷など）
- (5) 系統的治療を必要とする疾患：（例；臓器・骨髄移植、がん化学療法、脳・胸部・腹部・骨盤への放射線治療など）
- (6) 内分泌・代謝疾患：（例；糖尿病、甲状腺疾患、下垂体機能低下症、副腎不全、など）
- (7) 原発性睡眠障害：（例；睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシーなど）
- (8) 精神疾患：（例；双極性障害、統合失調症、精神病性うつ病、薬物乱用・依存症など）

別表 1-3. 共存を認める疾患・病態

- (1) 機能性身体症候群（Functional Somatic Syndrome:FSS）に含まれる病態
線維筋痛症、過敏性腸症候群、顎関節症、化学物質過敏症、
間質性膀胱炎、機能性胃腸症、月経前症候群、片頭痛など
- (2) 身体表現性障害（DSP-IV）、身体症状症および関連症群(DSM-5)、
気分障害（双極性障害、精神病性うつ病を除く）
- (3) その他の疾患・病態
起立性調節障害（OD）：POTS（体位性頻脈症候；postural tachycardia syndrome）を含む
若年者の不登校
- (4) 合併疾患・病態
原発性シェーグレン症候群、脳脊髄液減少症、下肢静止不能症候群（RLS）

別表 2 PS（performance status）による疲労・倦怠の程度（PS は医師が判断する）

- 0：倦怠感がなく平常の社会生活ができ、制限を受けることなく行動できる
- 1：通常社会生活ができ、労働も可能であるが、疲労を感じるときがしばしばある
- 2：通常社会生活ができ、労働も可能であるが、全身倦怠感のため、しばしば休息が必要である
- 3：全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である★1
- 4：全身倦怠感のため、週に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である★2
- 5：通常社会生活や労働は困難である。軽労働は可能であるが、週のうち数日は自宅にて休息が必要である★3
- 6：調子の良い日には軽労働は可能であるが、週のうち 50%以上は自宅にて休息している
- 7：身の回りのことはでき、介助も不要であるが、通常社会生活や軽労働は不可能である★4
- 8：身の回りのある程度はできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している★5
- 9：身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

疲労・倦怠感の具体例（PS の説明）

- ★1 社会生活や労働ができない「月に数日」には、土日や祭日などの休日は含まない。
また、労働時間の短縮など明らかな勤務制限が必要な状態を含む。
- ★2 健康であれば週 5 日の勤務を希望しているのに対して、週に数日しかフルタイムの勤務ができない状態。
半日勤務などの場合は、週 5 日の勤務でも該当する。
- ★3 フルタイムの勤務は全くできない状態。ここに書かれている「軽労働」とは、数時間程度の事務作業などの身体的負担の軽い労働を意味しており、身の回りの作業ではない。
- ★4 1 日中、ほとんど自宅にて生活をしている状態。収益につながるような短時間のアルバイトなどは全くできない。
ここでの介助とは、入浴、食事摂取、調理、排泄、移動、衣服の着脱などの基本的な生活に対するものをいう。
- ★5 外出は困難で、自宅にて生活をしている状態。日中の 50%以上は就床していることが重要。

・客観的指標を取り入れた診断基準

(倉恒弘彦、伴信太郎、松本美富士、田島世貴、吉原一文、福田早苗)

PET 検査により ME/CFS におけるミクログリアの活性化(神経炎症)を客観的に診断することができるようになれば、ME/CFS 診療における大きな課題が改善し、特異的な治療法の開発にも寄与する可能性は高い。しかし、このためには一般の院内放射線施設でも合成可能な放射性同位元素 ^{11}C よりも半減期の長い ^{18}F を用いた PET プローブ開発が不可欠であり、現時点では客観的評価項目の 1 つに採用することはできなかった(イメージングと新規バイオマーカーを用いた慢性疲労症候群の客観的診断法の開発: 代表研究者(渡邊恭良) H28 年度 AMED「障害者対策総合研究開発事業」として採択)。また、本研究で明らかになってきた代謝物バイオマーカー、mtDNA、エクソソームなどのバイオマーカーは確定診断におけるスクリーニング検査として有用であると思われるが、本研究目的の 1 つである「プライマリ・ケアを担っている医療機関が ME/CFS を難病等の認定に向けて活用できる客観的な診断基準の作成」において活用するためには、一般の臨床検査施設で対応可能な検査項目である必要性が指摘され、現時点でプライマリ・ケアを担っている医師が用いる診断基準の評価項目として用いるのは好ましくないとの結論に至った。

そこで、客観的指標に基づく評価においても、プライマリ・ケアを担っている医師が難病等の認定に際して ME/CFS 臨床診断基準の判定とともに実施する客観的評価と、大学などの研究機関が用いる病因・病態の解明に向けた客観的評価を区別することとし、難病等の認定に際しては ME/CFS 臨床診断基準の主たる臨床症状(強い倦怠感を伴う日常活動能力の低下)を客観的に裏付けることができる 24 時間活動量評価(アクティグラフ(AMI 社)やライフ頭微鏡((株)日立製作所)などの加速度評価装置を用いて判定)を実施することとした。

健常者 72 名(年齢 40.3 ± 7.5 歳、男 21 名、女 51 名)と PS5 以上の CFS 患者 72 名(年齢 41.3 ± 7.5 歳、男 15 名、女 57 名)に対して実施した 24 時間活動量評価(0.01G 以上の加速度変化が 1 分間に何回計測されるか示す ZC 値を用いて評価)では、感度 91.7%、特異度 90.3% (cut off 値: 130.3) と極めて高い感度、特異度が認められ、健常者において認められる慢性疲労(通常の日常生活や社会生活が可能な状態)とは区別が可能であることが確認されている。

・病因病態の解明に用いる研究用 ME/CFS 診断基準

2016 年度より National Institutes of Health (NIH、米国) は NIH クリニカルセンターを活用して ME/CFS の病因・病態の解明、診断法の確立を目指した臨床試験を開始することを発表しているが、ここで検討するものは感染後に発病し、発病後 6 か月から 5 年以内の患者であり、かつ CFS 診断基準(Fukuda 基準、1994 年)とカナダ ME/CFS 診断基準(2003)をともに満たすことを条件としている。

我々は、1999 年に採択された文部科学省の「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」において、「CFS は感染症や環境的ストレス(過重労働、精神ストレス、化学物質暴露、紫外線、騒音など)をきっかけに神経系、免疫系、内分泌系の機能異常が惹起された病態であり、NK 活性の低下などによりヘルペスウイルスなどの再活性化が惹起され、生体防衛のために産生された種々のサイトカインにより、脳神経系の機能異常や神経障害が引き起こされ、CFS 病態に陥る」との仮説を提唱し、この仮説の実証に向けた取り組みを進めてきた。

2011 年に発表された国際 ME 診断基準においても、「ME は複雑で広範な機能障害を伴う神経系の病態で、細胞のエネルギー代謝やイオン輸送障害などを伴う神経系、免疫系、内分泌系の機能異常を特徴

としている」と記載されており、ほぼ世界中の研究者は共通の認識に立っていると思われる。しかし、現在の CFS や ME 診断基準を満たす患者には極めて多様な病態が含まれていることも明らかになっており、病因・病態の解明に向けては ME/CFS 患者の層別解析が極めて重要である。

そこで、日本において病因・病態の解明を目指した研究機関が対象を明確にする研究用 CFS 診断基準では、極めて多様な患者が含まれる ME/CFS を層別に解析できる評価項目を明記し、ここで用いる臨床診断基準については世界で主に用いられている以下の診断基準をチェックすることを推奨することとした。

1. CDC の CFS 診断基準 (Fukuda 基準、1994 年)
2. カナダ ME/CFS 診断基準 (2003)
3. 国際 ME 診断基準 (2011)
4. SEID 診断基準 (2015)
5. 日本 ME/CFS 臨床診断基準 (2016)

層別解析に活用する評価項目としては、本研究班にて明らかになってきた病因・病態に加えて、世界中の 2 か所以上の異なった研究機関から学術論文として発表されている神経系、免疫系、内分泌系の異常を取り上げた。

脳・神経系の客観的所見

脳画像解析

MRI

灰白質、白質、基底核、脳幹部の異常など

fMRI

脳機能異常、作業負荷に対する過剰反応など

SPECT (Single-photon emission computerized tomography)

局所脳血流の異常

PET (positron emission tomography)

局所脳血流、FDG、セロトニン輸送体、セロトニン受容体、アセチルコリン受容体、

アセチルカルニチンの取り込みなどの異常、ミトコンドリアの活性化

作業負荷に対する反応異常など

睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography)

非特異的脳波異常のみ ⇒ 採用すべき所見はなし

自律神経系

心電計、脈波検査による心拍変動解析

安静時：自律神経機能異常、交感神経系の過緊張、副交感神経活動の低下など

シュロングテスト・Head-up tilt(HUT) (起立試験)：

心拍変動及び血圧の変化 → 起立性調節障害の存在。

免疫系、遺伝子関連の客観的所見

自然免疫の異常

皮膚・粘膜、補体、NK細胞、好中球、マクロファージ、Danger-associated molecular pattern (DAMP) などの異常

獲得免疫の異常

B細胞の異常

B細胞の数・機能異常、免疫グロブリン異常、自己抗体など

T細胞の異常

T細胞の数・機能異常など

樹状細胞の異常

樹状細胞の数・機能異常など

サイトカインの異常

血液中、培養上清中の異常(インターロイキン(IL-1β、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10 など)、

インターフェロン、トランスフォーミング成長因子など)

遺伝子関連の検査異常

遺伝子多型の存在 (Single Nucleotide Polymorphism, microsatellite polymorphism)

細菌、ウイルスなどの DNA 検出

DNA マイクロアレイ検査などによる遺伝子発現量の変化

慢性感染症、ウイルス再活性化を示唆する検査異常

EBウイルス、ヘルペスV型ウイルス、コクサッキー-Bウイルス、単純ヘルペスウイルス、

帯状ヘルペスウイルス、ボルナ病ウイルス、マイコプラズマ、リケッチアなど

その他、免疫関連の異常を客観的に支持する所見

血液中 3T-kDa RNase L の存在など

運動、労作に伴う免疫系変化 (mRNA、サイトカイン、免疫細胞の数・機能など) など

細胞培養系において PHA や LPS 刺激などに伴う免疫系変化 (mRNA、サイトカイン、免疫細胞の数・機能など) など

内分泌系の異常

- 1.1 安静時の異常 HPA フィードバック異常、CAR (Cortisol Awakening resting), DHEA-S, ACTH, Glucocorticoid receptor 数、コルチゾール代謝物 (尿)、Growth hormone、等
- 1.2 サークディアンリズム異常
- 1.3 負荷時の異常 (CRH 負荷・Dex-CRH 負荷試験、ACTH 投与、インシュリン負荷など)
・・・上記 1.1 のマーカー等
- 1.4 運動負荷後の異常・・・上記 1.1 のマーカー等

エネルギー代謝系の異常

- 2.1 安静時の異常
 - 2.1.1 酸化ストレス系の異常
Lipid peroxidation, CoQ10, Cortical glutathione GSH, malondialdehyde (MDA), production of iNOS, production of COX-2, urinary excretion of 8-OHdG 等
 - 2.1.2 その他代謝異常
カルニチンの異常・・・アシルカルニチン等
ミトコンドリアの異常・・・ATP, Mitochondrial content (酵素等)
- 2.2 運動負荷時の異常・・・上記 2.1 のマーカー等

4. CFS 治療法の開発

・細胞レベルにおける酸化ストレス・エネルギー代謝解析 (局 博一)

生体エネルギーの供給は主にミトコンドリアによる好気呼吸と解糖系による嫌気呼吸によってなされている。生体エネルギーの元になる栄養源としてグルコースは重要であるが、グルコースの多寡によるミトコンドリア機能影響に関する研究知見は乏しい。本研究では疲労とも密接な関係がある好気的エネルギー代謝 (酸素消費速度) に及ぼす高グルコース (平成 26 年度) および低グルコース (平成 27 年度) の影響を *in vitro* の評価系を用いて調べた。平成 27 年度では嫌気的エネルギー代謝 (解糖系; 細胞外酸性化速度 ECAR) の変化も調べた。その結果、31,510 mg/L といった高濃度グルコース条件 (生体血糖値の約 3 倍相当) ではミトコンドリア電子伝達系によるベースライン OCR が低下し、3,151 mg~31,510 mg/L の濃度条件では電子伝達系活性化薬の FCCP に対する反応性 (Reserve capacity) も低下することが明らかになった。

一方、より低濃度のグルコース濃度条件 (157.6 mg/L、315.1 mg/L、対照 3,151 mg/L) におけるベースライン OCR は低濃度ほど高い OCR を示し、ベースライン ECAR は、反対にグルコース濃度が高い順に高かった。また電子伝達系の Reserve capacity は、対照に比べて低濃度条件で高かった。細胞毒性を有すトキシンをを用いた実験ではミトコンドリア電子伝達系機能の抑制が抗酸化剤の同時作用によって弱まることがわかった。

上記の実験結果から、心筋細胞ミトコンドリアの好気的代謝は高濃度グルコース環境で低下し、低濃度グルコース環境では亢進することが明らかになった。低グルコース条件でミトコンドリア機能が活性化するメカニズムは未解明であるが、ミトコンドリアと細胞質間におけるプロトンの濃度勾配や移動、脂肪酸のベータ酸化によるエネルギー供給源の増加の可能性などが検討すべき事項と思われる。

・集学的治療評価 (伴信太郎)

CFS 患者を、CFS (1 群)、CFS+精神疾患 (2 群)、精神疾患 (3 群)、器質疾患 (4 群)、診断保留 (5 群) に群別し、漢方治療に関しては 1 群と 2 群の 63 名の CFS 患者を対象とした。処方された方剤は、頻度の高い順に、加味帰脾湯、柴胡桂枝湯、補中益気湯、桂枝加朮附湯、加味逍遙散、防風通聖散であった。QOL26 スコアは、QOL の下位領域 (身体的領域、心理的領域、社会的関係、環境) のうち、身体的領域および心理的領域については、治療後のスコアは治療前より有意に改善した。CFS 患者の随伴症状によって、治療のポイントの「証」は異なっており、「証」に従った漢方治療によって、有意な改善効果を認めた。

次に、「CFS のための心理的サポート」に関しては、治療導入前、質問紙に回答した 26 名を対象として解析され、まず抑うつと疲労の改善を図ることが QOL 向上に効果的であることが示唆された。

・慢性疲労と睡眠の検討 (稲葉雅章)

関節リウマチや慢性腎臓病患者、慢性疲労症候群患者に対し、アンケートや睡眠脳波計で睡眠状況

を評価し、疲労度と睡眠障害の関連を解析した。その結果、①関節リウマチや慢性腎臓病では、アンケートで得た主観的睡眠観以上に脳波計で評価した客観的睡眠状況は、より劣悪な状態であった。②疾患活動性の高い関節リウマチ患者ほどの睡眠障害と疲労度の程度は強く、睡眠障害と疲労度はそれぞれつよく関連していた。③慢性腎臓病の疲労度は CVD 発症の独立した危険因子であり、その疲労度はエリスロポエチン抵抗性と関連していた。④CFS 患者の睡眠時間は非常に長く、睡眠相後退症候群の傾向があり、睡眠 QOL はきわめて悪かった。一方で、脳波計で評価した睡眠は、時間・質とも既報の一般人口データとほぼ変わらないものであり、良好な睡眠状況と乖離する主観的睡眠観の悪化が CFS 患者の睡眠の特徴と考えられた。

以上、関節リウマチや慢性腎臓病などの慢性疾患患者における睡眠障害と疲労度の関係、およびそれらに影響を与える因子が明らかとなった。

・本邦慢性疲労症候群と線維筋痛症との併存例の検討（松本美富士）

慢性疲労症候群(CFS)、線維筋痛症(FM)は、しばしば相互に併存し、病因・病態において共通性があり、類似病態である。本邦における CFS/FM の併存について検討を行った。まず、自験 CFS/FM 例について検討を行った。2012～2015 年新規に診断された自験 FM 例（1990 年米国リウマチ学会分類基準および 2010 年診断予備基準満足例 159 例）、また新規診断 CFS の自験例 33 例（1995 年厚生労働省基準、1994 年 CDC 基準満足例）を用いた。自験 FM 例での CFS 併存例は 16.1%（26/159 例）であった。一方、自験 CFS 症例の FM（1990 年米国リウマチ学会基準）併存例は 78.8%（26/33 例）であった。今回の確認された CFS/FM 併存例の臨床像との検討では、同時発症例が 30.8%（8/26 例）、CFS 先行例が 46.2%（12/26 例）、FM 先行例が 23.1%（6/26 例）であり、併存までの期間は 17.4 ± 26.3 （0～108）ヶ月であり、臨床経過は診断から評価時までで、CFS/FM いずれかの軽快例は 38.5%（10/26 例）、悪化例が 57.7%（15/26 例）であった。

次に、多施設症例の検討では 2012～2014 年厚生労働省線維筋痛症研究班構成員所属施設（6 施設）からの FM 報告例（1990 年米国リウマチ学会分類基準満足例 168 例）を用いた。これら FM 症例の CFS 併存頻度は、米国 CDC 基準（1994 年）では 40.5%（68/168 例）、本邦厚生労働省基準（1995 年）では 32.7%（55/168 例）、カナダ基準（2003 年）では 33.3%（56/168 例）および日本疲労学会基準（2007 年）では 37.5%（63/168 例）であった。併存例の FM としての重症度は（fibromyalgia activity score 31; FAS31）、 22.0 ± 5.7 （7～28）点、疲労の performance status (PS)は 5.5 ± 2.2 （2～9）点であった。

・小児慢性疲労病態評価のための睡眠状態評価バッテリーの作成と実装（田島世貴）

本研究では睡眠不足の蓄積を解消することで小児慢性疲労症候群の予防につなげるため、二週間の睡眠ログから、リスクのある児童生徒を抽出する技術の開発を目的に実施した。

専門医が臨床経験で得た睡眠ログの目視リスク判定を機械学習モデルで高精度に再現できる可能性が見出された（分担研究報告書に記載）。しかし、不規則に中途覚醒が生じる例では機械学習単独では判定困難であることも明らかになった。本研究で作成したアルゴリズム判定結果を専門医にフィードバックしたところ、自身の判定で修正すべき点が確認でき、判断基準のブラッシュアップに有効であったという指摘もあり、今後は機械学習手法だけではなく、機械学習で判定が難しい例の蓄積をすすめ、ヒューリスティックアプローチを併用して高リスク群を軽減する工夫を重ねる必要がある。

・臨床病態の心療内科よりの分析（久保千春、吉原一文）

平成 25 年度では、POMS の抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化は、疲労のスコアの変化とやや強い正の相関が認められた。また、SCL-90-R の抑うつ、不安、敵意のスコアの変化は、疲労のスコアの変化とやや強い正の相関が認められた。一方、POMS の緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化と身体症状のスコアの変化との間に有意な相関は認められなかった。また、SCL-90-R の抑うつ、不安、敵意のスコアの変化と身体症状のスコアの変化との間にも有意な相関は認められなかった。

平成 26 年度では、疲労とネガティブな心理状態（緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、混乱）との関連を調べた結果、「疲労」のスコアと「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」、「混乱」のスコアとの関連について有意な正の相関（それぞれ $rs = 0.700, p < 0.001$, $rs = 0.657, p < 0.001$, $rs = 0.542, p < 0.005$, $rs = 0.582, p < 0.001$ ）が認められた。疲労とポジティブな心理状態（活気）との関連を調べた結果、「疲労」のスコアと「活気」のスコアとの関連については有意な負の相関（ rs

= -0.558, $p < 0.005$) が認められた。

平成 27 年度では、Chalder の疲労尺度では、認知行動療法とヨガの介入後に有意に疲労が低下していた。また、最後のヨガの前後でも POMS の疲労のスコアは有意に低下し、活気のスコアは有意に上昇した。血液中のバイオマーカーに関しては認知行動療法とヨガの介入前後には有意な変化は認められず、最後のヨガの前後においても有意な変化は認められなかった。疲労や活気の変化と血液中のバイオマーカーの変化との関連では、認知行動療法とヨガの介入前後では Chalder の疲労尺度の変化と遊離カルニチンの変化との間に強い正の相関が認められ ($r = 0.774$, $p < 0.05$)、POMS の疲労と DHEA-S との間に強い正の相関が認められた ($r = 0.826$, $p < 0.05$)。最後のヨガの前後では、POMS の活気の変化と総カルニチンの変化との間に強い負の相関が認められ ($r = -0.783$, $p < 0.05$)、疲労の変化と DHEA-S の変化との間に強い正の相関が認められた ($r = 0.965$, $p < 0.0005$)。

4. 研究開発全体の将来展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等）

本研究班により作成された「診療用 CFS 診断基準」は、簡便性、利便性、グローバルスタンダードの観点を重視して、SEID 診断基準の問題点を改良して考案した。今後は、プライマリ・ケアを担っている医師により医療現場で広く活用されることが期待される。また、これまで障害者総合支援法における難病等に CFS を認定するか否かの判断において課題とされてきた客観性と公平性の担保に配慮し、難病等の認定に際しては ME/CFS 臨床診断基準の主たる臨床症状（強い倦怠感を伴う日常活動能力の低下）を客観的に裏付けることができる 24 時間活動量評価を実施することとした。

健常者 72 名と PS5 以上の CFS 患者 72 名に対して実施した 24 時間活動量評価では、感度 91.7%、特異度 90.3%と健常者において認められる慢性疲労とは区別が可能であり、CFS 臨床診断基準の策定に加えて臨床病態に基づく客観的評価項目を明記したことより、今後は症状の重い CFS 患者に対する公的な支援制度の導入において大いに活用されものと期待される。

また、CFS 病態における脳内ミクログリアの活性化の新知見は、カロリンスカ研究所との共同研究として進められている一卵性双生児のペア解析においても本研究結果と同様に CFS におけるミクログリアの活性化が認められており、CFS における器質的な変化を客観的に診断できる重要な所見の 1 つであることは間違いない。脳内ミクログリア活性化の有無は、現在は極めて一部の PET 研究施設でしか評価することはできないが、一般の院内放射線施設でも合成可能な ^{18}F を用いた臨床用 PET プローブ開発が既に始まっており、数年後には日本中の多くの PET 臨床施設において活用されることが期待できる。さらに、マウスやラットの疲労モデルにおいても、疲労病態とミクログリアの活性化との関連が確認されており、ミクログリアの活性化を抑制する薬剤開発を介して CFS 治療薬の開発も可能であると考えている。

【III 担当別 研究開発概要・成果】

研究開発代表者 氏名	倉恒 弘彦
所属機関・部署・役職	関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授
分担研究開発課題名(実施内容)	慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発
研究開発の内容・成果 研究開発の背景・目標・方法（研究開始時） 研究開発全体の背景 1. 慢性疲労症候群（CFS）は、長期に日常生活や社会生活レベルを著しく低下させる疾病であり、約1/4の患者は日中も横になり生活をしており、家人の生活介助が必要である。しかし、現在のCFS診断法は自覚症状に基づく操作的診断であり、慢性的な疲労を伴う疾患との鑑別が困難であった。 2. CFSは保険診療で認められている血液検査や臨床検査では異常がみられないため、内科医よりは身体疾患ではなく、精神疾患の亜型とみなされていることが多く、中には詐病のように取り扱われ、医師や職場、家族との信頼関係が喪失し、孤立して生活をしている患者も存在していた。 3. そこで、日本では症状の重いCFS患者に対してはCFSを難病等に認定して公的な支援制度を活用することが検討されていたが、このためには臨床診断基準とともに病因病態に基づく客観的指標を取り入れた診断基準の作成が不可欠であった。 目標（研究開始時） CFSの病因病態に直結したバイオマーカーを確立し、画期的な診断・治療法を開発する。具体的には、CFS患者の生命制御機構の上流を探るゲノム・トランスクリプトーム・メタボローム解析による統合的オミックス解析や分子イメージングを用いた脳中のバイオマーカーの連関解析を実施し、1）疲労病態仮説の検証、2）分子イメージング技術を用いた実証研究・実験生物学的裏付け、3）多面的バイオマーカー解析に基づいた患者サブグルーピング、4）病態サブグルーピングに基づくCFSの診断・治療・予防法の開発を行う。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 1. CFSの病因・病態の解明 ア）脳分子イメージング解析 CFS患者9名と健常者10名を対象として、脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、$[^{11}\text{C}]\text{PK-11195}$を用いたPET (positron emission tomography) 検査を実施し、CFS患者の$[^{11}\text{C}]\text{PK-11195}$結合度は健常者に比し、視床、中脳、橋、海馬、扁桃体や帯状回で増加しており、視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度が相関し、そして海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことが明らかとなった。さらに、線維筋痛症の診断基準も満たす合併症例では、自覚的疼痛の程度が高いだけでなく、視床、中脳、海馬、扁桃体および帯状回の炎症の程度が強いことを明らかにした。CFS患者の臨床症状の重症度と脳内炎症が深く関わっていることが立証された。この発見は、米国のCFS研究機関が発表した2014年におけるCFSに関する世界10大発見の1つとして大きく取り上げられており、米国やヨーロッパのCFS患者を対象とした臨床試験が始まっている。今後、脳内炎症のPET診断により、客観的な指標に基づく診断法の確立や、新規治療法の開発につながることを期待できる。本研究計画で考えたCFSは神経系の器質的な疾患であるという仮説を世界で初めて立証したことより、達成状況は100%と考えているが、今後は一般のPET検査施設でも合成可能な^{18}Fを用いた臨床用PETプローブ開発が不可欠である。 イ）新規CFSバイオマーカー探索 CFS患者555名と一般住人656名を対象に酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・相対的酸化ストレス度（OSI）の評価を実施し、CFS患者ではd-ROMs・OSIの上昇とBAPの低下がみられることを明らかにするとともに、BAP値はカットオフ値2551.0 $\mu\text{mol/L}$で曲線下面積は0.82（感度75%，特異度75%）と診断的有用性が高いことが判明した。また、メタボローム解析ではCFS患者ではエネルギー産生経路として重要なTCA回路におけるクエン酸⇒イソクエン酸への移行が半減しているとともに、アンモニアの解毒回路である尿素回路においてオルニチン	

⇒シトルリンへの移行が低下しオルニチン/シトルリン比が上昇していることを見出した。これらのバイオマーカーは行動量の低下とも関連しており、CFSのバイオマーカーとして活用できる可能性が見出された。本診断法に関しては特許出願し、一部は特許を取得している。さらに、新たなCFSバイオマーカーとしてエクソソーム (EV: Extracellular vesicle)やミトコンドリアDNA(mtDNA)の測定が有用である可能性が判明した。EVの上昇は異なるCFSサンプルでの再現性も確認されており、高感度CRPと正の相関がみられることよりCFSにおける炎症病態と関係している可能性もある。ミトコンドリアDNA(mtDNA)も異なるCFSサンプルでの再現性が確認された。細胞外へ放出されたmtDNAはDAMPsとして病的な免疫反応に寄与することが知られており、CFSが長期に続く慢性炎症類似病態に関与している可能性が高い。今後は、PET解析によるミクログリアの活性化(神経炎症)との関連を詳細に解析し、CFS診断におけるスクリーニング検査として意義付けを明らかにしていく予定である。

唾液中HHV-6、HHV-7の解析においては、唾液中HHV-6、HHV-7量が生理的疲労と病的疲労を判別可能なバイオマーカーとなり、疲労の出現早期における診断に有用であることが示唆された。

SNP解析については、臨床研究グループで収集した239サンプルに対してイルミナ社のOmni Express ExoME BeadChpを用いたゲノムワイドSNPタイピングを開始し、一人当たり約92万か所のSNPデータを取得した。この全ゲノムSNPデータと理化学研究所が保有する対照群7,803例のSNPデータを用いたゲノムワイド関連解析を実施し、染色体4番の遺伝子間領域に存在するSNP(rs7683827)において最も強い関連($P=2.34 \times 10^{-7}$)を認めた。しかし、ゲノムワイドレベルで有意な関連を認める候補領域は認められなかった。慢性ウイルス性疾患で上昇するケモカインCXCL10の濃度測定では、ME/CFS患者では有意な上昇は認められなかった。

2. CFS の実態調査

全国5施設の患者244名を対象に患者の背景因子、臨床情報、症状、症状に伴う日常生活の困難さに関する調査を実施し、患者の実態、病状に伴う状況が引き起こす諸問題が明らかとなった。

3. 新たな CFS 診断基準の作成

プライマリ・ケアを担っている医師が医療現場で用いる診断基準としての簡便性、利便性の高い診断基準を作成するとともに、症状の重いCFS患者に対する公的な支援制度の導入に向けて、臨床CFS診断基準の見直し作業と病因病態に基づく客観的指標を取り入れた診断基準の検討を実施した。

その結果、CFS臨床診断基準はプライマリ・ケアを担っている医師が医療現場で用いる診断基準であり、簡便性、利便性が求められるのに対して、研究用CFS診断基準は病因・病態の解明を目指した研究機関が対象を明確にする診断基準であり、厳格性が求められることより、両者を同一の基準として用いる必要はないという結論に至った。

尚、2015年2月にIOMが発表したSEID診断基準については、プライマリ・ケアを担っている医師が医療現場で用いる診断基準としての簡便性、利便性が認められる一方で、診断基準としての特異度が低く、CDCのCFS診断基準(Fukuda基準、1994年)に比して有病率は2.8倍になるという指摘や、除外基準が記載されていないため、多くの精神疾患がSEID基準に含まれてしまうという報告など、いくつかの問題点も指摘されていた。そこで、診断基準検討委員会としては以下の4点を修正して本邦において用いるCFS臨床診断基準とすることとした。

(ア) ME/CFS診断に必要な最低限の検査を明記

(イ) 鑑別すべき主な疾患・病態を記載

(ウ) 共存を認める疾患・病態を記載

(エ) PS(performance status)によるQOL評価を採用(医師が判断、判断の具体例も記載)

また、CFSの呼び名(病名)についても診断基準検討委員会において1年間かけて検討した結果、CFSというこれまでの病名は疲労という誰もが日常生活で経験している症状を病名として用いていることにより誤解や偏見を受ける可能性が高く、この問題点を早急に解消する必要性が指摘され、世界中の多くに医学会誌で用いられているmyalgic encephalomyelitis(ME)/chronic fatigue syndrome(CFS)(ME/CFS)(筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群)を用いることとなった

客観的指標に基づく評価においても、プライマリ・ケアを担っている医師が難病等の認定に際して用いるME/CFS臨床診断基準判定とともに行う評価と、大学などの研究機関が用いる病因・病態の解

明に向けた客観的な評価に分けることとし、難病等の認定に際しては ME/CFS 臨床診断基準の主たる臨床症状（強い倦怠感を伴う日常活動能力の低下）を客観的に裏付けることができる 24 時間活動量評価を実施することとした。健常者 72 名、PS5 以上の CFS 患者 72 名の評価では、感度 91.7%、特異度 90.3%であり、健常者において認められる慢性疲労とは区別が可能であることが確認された。

「研究用 CFS 診断基準」では、本研究で明らかになってきたバイオマーカーに加えて、国際的な ME/CFS 診断基準でも記述されている神経系、免疫系、内分泌・代謝系の異常を取り上げ、極めて多様な患者が含まれる CFS を層別に解析できる基準とした。

4. CFS に対する治療法の開発

細胞レベルにおける酸化ストレス・エネルギー代謝解析では、好氣的エネルギー代謝（酸素消費速度）に及ぼす高グルコース（平成 26 年度）および低グルコース（平成 27 年度）の影響を *in vitro* の評価系を用いて調べた。平成 27 年度では嫌氣的エネルギー代謝（解糖系；細胞外酸性化速度 ECAR）の変化も調べた。その結果、31,510 mg/L といった高濃度グルコース条件（生体血糖値の約 3 倍相当）ではミトコンドリア電子伝達系によるベースライン OCR が低下し、3,151 mg/L の濃度条件では電子伝達系活性化薬の FCCP に対する反応性（Reserve capacity）も低下することが明らかになった。一方、より低濃度のグルコース濃度条件（157.6 mg/L、315.1 mg/L、対照 3,151 mg/L）におけるベースライン OCR は低濃度ほど高い OCR を示し、ベースライン ECAR は、反対にグルコース濃度が高い順に高かった。また電子伝達系の Reserve capacity は、対照に比べて低濃度条件で高かった。細胞毒性を有すトキシシンを用いた実験ではミトコンドリア電子伝達系機能の抑制が抗酸化剤の同時作用によって弱まることがわかった。

上記の実験結果から、心筋細胞ミトコンドリアの好氣的代謝は高濃度グルコース環境で低下し、低濃度グルコース環境では亢進することが明らかになった。低グルコース条件でミトコンドリア機能が活性化するメカニズムは未解明であるが、ミトコンドリアと細胞質間におけるプロトンの濃度勾配や移動、脂肪酸のベータ酸化によるエネルギー供給源の増加の可能性などが検討すべき事項と思われる。

集学的治療評価では、CFS 患者を、CFS（1 群）、CFS+精神疾患（2 群）、精神疾患（3 群）、器質疾患（4 群）、診断保留（5 群）に群別し、漢方治療に関しては 1 群と 2 群の 63 名の CFS 患者を対象とした。処方された方剤は、頻度の高い順に、加味帰脾湯、柴胡桂枝湯、補中益気湯、桂枝加朮附湯、加味逍遙散、防風通聖散であった。QOL26 スコアは、QOL の下位領域（身体的領域、心理的領域、社会的関係、環境）のうち、身体的領域および心理的領域については、治療後のスコアは治療前より有意に改善した。CFS 患者の随伴症状によって、治療のポイントの「証」は異なっており、「証」に従った漢方治療によって、有意な改善効果を認めた。「CFS のための心理的サポート」に関しては、治療導入前、質問紙に回答した 26 名を対象として解析され、まず抑うつと疲労の改善を図ることが QOL 向上に効果的であることが示唆された。

慢性疲労と睡眠の検討では、関節リウマチや慢性腎臓病患者、慢性疲労症候群患者に対し、アンケートや睡眠脳波計で睡眠状況を評価し、疲労度と睡眠障害の関連を解析した。その結果、①関節リウマチや慢性腎臓病では、アンケートで得た主観的睡眠観以上に脳波計で評価した客観的睡眠状況は、より劣悪な状態であった。②疾患活動性の高い関節リウマチ患者ほどの睡眠障害と疲労度の程度は強く、睡眠障害と疲労度はそれぞれ強く関連していた。③慢性腎臓病の疲労度は CVD 発症の独立した危険因子であり、その疲労度はエリスロポエチン抵抗性と関連していた。④CFS 患者の睡眠時間は非常に長く、睡眠相後退症候群の傾向があり、睡眠 QOL はきわめて悪かった。一方で、脳波計で評価した睡眠は、時間・質とも既報の一般人口データとほぼ変わらないものであり、良好な睡眠状況と乖離する主観的睡眠観の悪化が CFS 患者の睡眠の特徴と考えられた。

以上、関節リウマチや慢性腎臓病などの慢性疾患患者における睡眠障害と疲労度の関係、およびそれらに影響を与える因子が明らかとなった。

本邦慢性疲労症候群と線維筋痛症との併存例の検討では、2012～2015 年新規に診断された FM 例（1990 年米国リウマチ学会分類基準および 2010 年診断予備基準満足例 159 例）、また新規診断 CFS の自験例 33 例（1995 年厚生労働省基準、1994 年 CDC 基準満足例）を用いた。自験 FM 例での CFS 併存例は 16.1%（26/159 例）であった。一方、自験 CFS 症例の FM（1990 年米国リウマチ学会基準）併存例は 78.8%（26/33 例）であった。今回の確認された CFS/FM 併存例の臨床像との検討では、同

時発症例が 30.8% (8/26 例)、CFS 先行例が 46.2% (12/26 例)、FM 先行例が 23.1% (6/26 例) であり、併存までの期間は 17.4 ± 26.3 (0~108) ヶ月であり、臨床経過は診断から評価時までで、CFS/FM いずれかの軽快例は 38.5% (10/26 例)、悪化例が 57.7% (15/26 例) であった。

次に、多施設症例の検討では 2012~2014 年厚生労働省線維筋痛症研究班構成員所属施設 (6 施設) からの FM 報告例 (1990 年米国リウマチ学会分類基準満足例 168 例) を用いた。これら FM 症例の CFS 併存頻度は、米国 CDC 基準 (1994 年) では 40.5% (68/168 例)、本邦厚生労働省基準 (1995 年) では 32.7% (55/168 例)、カナダ基準 (2003 年) では 33.3% (56/168 例) および日本疲労学会基準 (2007 年) では 37.5% (63/168 例) であった。併存例の FM としての重症度は (fibromyalgia activity score 31; FAS31)、 22.0 ± 5.7 (7~28) 点、疲労の performance status (PS) は 5.5 ± 2.2 (2~9) 点であった。

小児慢性疲労病態評価のための睡眠状態評価バッテリーの作成と実装では、専門医が臨床経験で得た睡眠ログの目視リスク判定を機械学習モデルで高精度に再現できる可能性が見出された (分担研究報告書 (田島) に記載)。しかし、不規則に中途覚醒が生じる例では機械学習単独では判定困難であることも明らかになった。

臨床病態の心療内科よりの分析では、平成 25 年度では、POMS の抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化は、疲労のスコアの変化とやや強い正の相関が認められた。また、SCL-90-R の抑うつ、不安、敵意のスコアの変化は、疲労のスコアの変化とやや強い正の相関が認められた。一方、POMS の緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化と身体症状のスコアの変化との間に有意な相関は認められなかった。また、SCL-90-R の抑うつ、不安、敵意のスコアの変化と身体症状のスコアの変化との間にも有意な相関は認められなかった。

平成 26 年度では、疲労とネガティブな心理状態 (緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、混乱) との関連を調べた結果、「疲労」のスコアと「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」、「混乱」のスコアとの関連について有意な正の相関 (それぞれ $rs = 0.700, p < 0.001$, $rs = 0.657, p < 0.001$, $rs = 0.542, p < 0.005$, $rs = 0.582, p < 0.001$) が認められた。疲労とポジティブな心理状態 (活気) との関連を調べた結果、「疲労」のスコアと「活気」のスコアとの関連については有意な負の相関 ($rs = -0.558, p < 0.005$) が認められた。

平成 27 年度では、Chalder の疲労尺度では、認知行動療法とヨガの介入後に有意に疲労が低下していた。また、最後のヨガの前後でも POMS の疲労のスコアは有意に低下し、活気のスコアは有意に上昇した。血液中のバイオマーカーに関しては認知行動療法とヨガの介入前後には有意な変化は認められず、最後のヨガの前後においても有意な変化は認められなかった。疲労や活気の変化と血液中のバイオマーカーの変化との関連では、認知行動療法とヨガの介入前後では Chalder の疲労尺度の変化と遊離カルニチンの変化との間に強い正の相関が認められ ($r = 0.774, p < 0.05$)、POMS の疲労と DHEA-S との間に強い正の相関が認められた ($r = 0.826, p < 0.05$)。最後のヨガの前後では、POMS の活気の変化と総カルニチンの変化との間に強い負の相関が認められ ($r = -0.783, p < 0.05$)、疲労の変化と DHEA-S の変化との間に強い正の相関が認められた ($r = 0.965, p < 0.0005$)。

将来展望 (将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等)

本研究班により作成された ME/CFS 臨床診断基準は、簡便性、利便性、グローバルスタンダードの観点を重視して、SEID 診断基準の問題点を改良して考案した。今後は、プライマリ・ケアを担っている医師により医療現場で広く活用されることが期待される。また、これまで障害者総合支援法における難病等に CFS を認定するか否かの判断において課題とされてきた客観性と公平性の担保に配慮し、難病等の認定に際しては ME/CFS 臨床診断基準の主たる臨床症状 (強い倦怠感を伴う日常活動能力の低下) を客観的に裏付けることができる 24 時間活動量評価を実施することとした。健常者 72 名と PS5 以上の CFS 患者 72 名に対して実施した 24 時間活動量評価では、感度 91.7%、特異度 90.3% と健常者において認められる慢性疲労とは区別が可能であり、CFS 臨床診断基準の策定に加えて臨床病態に基づく客観的評価項目を明記したことより、今後は症状の重い CFS 患者に対する公的な支援制度の導入において大いに活用されものと期待される。

また、CFS 病態における脳内ミクログリアの活性化の新知見は、カロリンスカ研究所との共同研究として進められている一卵性双生児のペア解析においても本研究結果と同様に CFS におけるミクログリアの活性化が認められており、CFS における器質的な変化を客観的に診断できる重要な所見の 1 つで

あることは間違いない。脳内ミクログリア活性化の有無は、現在は極めて一部の PET 研究施設でしか評価することはできないが、一般の院内放射線施設でも合成可能な ^{18}F を用いた臨床用 PET プローブ開発が既に始まっており、数年後には日本中の多くの PET 臨床施設において活用されることが期待できる。さらに、マウスやラットの疲労モデルにおいても、疲労病態とミクログリアの活性化との関連が確認されており、ミクログリアの活性化を抑制する薬剤開発を介して CFS 治療薬の開発も可能であると考えている。	
研究開発分担者① 氏名	稲葉雅章
所属機関・部署・役職	大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学 教授
分担研究開発課題名(実施内容)	慢性疲労症候群患者の睡眠障害と疲労の関係について
研究開発の内容・成果 背景：関節リウマチや慢性腎臓病などの慢性疾患では入眠障害や中途覚醒などの睡眠障害の合併頻度が高く、その程度は精神的疲労感と強く相関することが報告されている。一方で、慢性疲労症候群患者では過眠型睡眠障害の傾向を認めることが報告されている。 目標：関節リウマチや慢性腎臓病などの慢性疾患患者を対象とし、慢性疲労症候群患者の睡眠障害と疲労の関係について解明する。 方法：関節リウマチや慢性腎臓病患者、慢性疲労症候群患者に対し、アンケートや睡眠脳波計で睡眠状況を評価し、疲労度と睡眠障害の関連を解析する。 成果： ・関節リウマチや慢性腎臓病では、アンケートで得た主観的睡眠観以上に脳波計で評価した客観的睡眠状況は、より劣悪な状態であった。 ・疾患活動性の高い関節リウマチ患者ほどの睡眠障害と疲労度の程度は強く、睡眠障害と疲労度はそれぞれ強く関連していた。 ・慢性腎臓病の疲労度は CVD 発症の独立した危険因子であり、その疲労度はエリスロポエチン抵抗性と関連していた。 ・CFS 患者の睡眠時間は非常に長く、睡眠相後退症候群の傾向があり、睡眠 QOL はきわめて悪かった。一方で、脳波計で評価した睡眠は、時間・質とも既報の一般人口データとほぼ変わらないものであり、良好な睡眠状況と乖離する主観的睡眠観の悪化が CFS 患者の睡眠の特徴と考えられた。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 関節リウマチや慢性腎臓病などの慢性疾患患者における睡眠障害と疲労度の関係、およびそれらに影響を与える因子について明らかにできた。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） ・関節リウマチや慢性腎臓病などの慢性疾患患者のデータを対象に、慢性疲労症候群患者の睡眠障害と疲労度の関係、及びその特異性につき検討していきたい。 ・慢性疲労症候群患者の睡眠障害と疲労度の関係を解明することで、睡眠障害が慢性疲労症候群の診断の一助となる可能性、さらには睡眠障害への治療介入が慢性疲労症候群の治療のひとつとなることが期待される。	

研究開発分担者② 氏名	近藤一博
所属機関・部署・役職	東京慈恵会医科大学・ウイルス学講座・教授
分担研究開発課題名(実施内容)	唾液中 HHV-6、HHV-7 による慢性疲労症候群と労働による疲労の鑑別
研究開発の内容・成果 慢性疲労症候群(CFS)の疲労は病的疲労と呼ばれ、労働や運動によって生じる生理的疲労と区別される。生理的疲労が休息によって容易に回復するのに対し、病的疲労は長期間持続し休息などによっても容易には改善しない。このため両者をできるだけ早期に判別することは、CFS の診断や治療方針を決定するために重要である。しかし、両者を区別できる診断バイオマーカーはなく、数カ月間持続するものを病的疲労と診断するしかなかった。本研究では、我々が開発した唾液中ヘルペスウイルスによる疲労測定法が、病的疲労や CFS の診断のバイオマーカーとして利用可能かどうかを検討することを目的とした。 生理的疲労の代表例として、デスクワーカーの残業と自衛隊の訓練を、病的疲労の例として、CFS 患者とうつ病患者の疲労を、我々が開発した客観的疲労のバイオマーカーである、唾液中のヒトヘルペスウイルス(HHV-6 および HHV-7)量によって判定した。この結果、デスクワークと訓練の疲労では、HHV-6、HHV-7 ともに有意に増加したが、CFS 患者やうつ病患者では、自覚的疲労度(疲労の VAS)の値がコントロール群よりも高いにも関わらず、HHV-6、HHV-7 の増加は見られず、むしろ減少していた。これにより、唾液中 HHV-6、HHV-7 量が生理的疲労と病的疲労を判別可能なバイオマーカーとなり、疲労の出現早期における診断に有用であることが示唆された。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 我々はすでに客観的な疲労のバイオマーカーとして、唾液中のヒトヘルペスウイルス(HHV-6 および HHV-7)量を開発していた。これまでの使用例から、この方法は生理的疲労のバイオマーカーとなることが判っていたが、CFS などの病的疲労ではどのような結果となるかは不明であった。今回の検討では、唾液中 HHV-6、HHV-7 量が生理的疲労と病的疲労を判別可能なバイオマーカーとなり、CFS 患者の疲労の出現早期における診断に有用であることが示された。これは、CFS の診断と治療における大きな進展であると考えられ、研究開発項目は十分に達成できたと考えられる。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） 病的疲労は、CFS だけでなく、うつ病の主要な症状である。うつ病は極めて重要な社会問題であり、本研究の成果は、病的疲労を客観的に検出することで、うつ病の客観的診断にも寄与するものと考えられる。さらに、我々は本研究課題とは別に、うつ病の素因・内因である SITH-1 タンパクを発見している。SITH-1 の発現は、血清中の抗 SITH-1 抗体によって容易に測定可能で、抗 SITH-1 抗体が陽性であることによって、うつ病の発症危険性は 50 倍以上に上昇する。このため、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法と抗 SITH-1 抗体検査を、健康診断などに取り入れることによって、問診に頼らない客観的なストレス・うつ病の検査と予防が可能になると考えられる。 また、疲労は、老化や、これによる認知症などの重要な健康問題にも直結する問題である。また、認知症に関しては、うつ病が大きな危険因子であることも知られている。このため、本研究の成果は、認知症研究にも寄与することが期待され、医療・福祉分野での利活用が大いに期待されると考えられる。	

研究開発分担者③ 氏名	伴 信太郎
所属機関・部署・役職	名古屋大学大学院医学系研究科・総合医学専攻総合診療医学分野・教授
分担研究開発課題名(実施内容)	総合外来を受診する慢性疲労を訴える患者の診療、病因・病態の解明
研究開発の内容・成果 名古屋大学医学部附属病院総合診療科を受診した CFS（疑い）患者を対象に、総合診療医、精神科医、漢方医学専門医、臨床心理士による集学的治療チームによりプロトコルに則り症例集積研究を実施し、以下の結果を得た。 【結果 1】これまで集積した「CFS（疑い）患者」は 193 例で、その内訳は 1)器質的疾患 16 例(8%)、2) 精神疾患 70 例(36%)、3) CFS（精神疾患なし） 47 例（24%）、4) CFS（精神疾患合併） 27 例(14%)、5) 判定保留 33 例(17%) であった。 【結果 2】総合外来を受診する慢性疲労を訴える患者に対する対応として下記の step で診療をすすめて約 75%に患者で PS2 以下への改善が認められた。 ・ Step 1：治療法が確立している器質的疾患および精神疾患の除外 ・ Step 2：CFS(疑い)の患者には「段階的運動療法+「証」に応じた漢方治療」を試みる Step 3：step 2 で改善がみられない場合には「一般的心理療法+認知行動療法」を加える	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 【初期プロトコル】慢性疲労症候群患者を 1)器質的疾患（疑）、2)精神的疾患（疑）、3)慢性疲労症候群（CFS）（疑）（精神疾患の合併有・無）、4)分類不能に群別した上、CFS に該当する患者（精神疾患の合併を含む）に対して、まず内科的治療（主として漢方療法）を実施し、漢方療法で改善不十分な場合は、加えて認知行動療法（CBT）を実施した。 成果①漢方療法で「著明改善」と「改善」で約 75%の結果が得られた。②「CFS 患者のための認知行動療法」に関しては、適応の判断が重要であると考えられた。すなわち、CFS 患者のうち精神的苦痛が強い患者には、まず一般的な心理療法を行い、精神的な安定を図る。そして、当初の精神的苦痛の強弱に関わらず、治療経過中、主訴が行動面における理想と現実のギャップになったタイミングで CBT を導入することが効果的であると考えられた。 【平成 26 年度プロトコル】CFS 患者の分類は同様で、内科的治療（主として漢方療法）を実施し、それで改善不十分な場合は心理的サポート（一般的心理療法+認知行動療法）を追加的に実施した。漢方療法については、「証」の検討を詳細に行った。「心理面のサポート」に関しては、精神的苦痛が強い患者には、内科的治療に加えて、まず一般的な心理療法を行い精神的な安定を図る。そして治療経過中、主訴が行動面における理想と現実のギャップになったタイミングで CBT を導入した。 成果①CFS 患者の随伴症状によって、治療のポイントの「証」は異なり、「証」に従った漢方治療によって有意な改善効果を認めた。②「心理面のサポート」に関しては、症状への統制感および情緒が、QOL にどのような影響を与えるかを検討し、まず抑うつと疲労の改善を図ることが QOL 向上に効果的であることが示唆された。 【平成 27 年度プロトコル】 平成 26 年度と同様のプロトコルで更に症例集積を重ねた。 成果「心理面のサポート」に関して、CFS の診断の蓋然性が高くなった時点で臨床心理士によるインテーク面接を行い、その結果を総合診療医と漢方医学専門医と共有して治療に入ることによってより、患者中心のアプローチが可能になると判断するに至った。	

将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等）

CFS の治療法が確立していない現在、如何に **best supportive therapy** を確立するかが喫緊の課題である。これまで改善のエビデンスがある治療法は CBT と運動療法（Graded exercise therapy:GET）であるが、漢方療法が通常の診療で活用可能である日本においては、漢方治療を加えた集学的治療が患者にとって福音になると考えられる。

症例実現が期待されること

筆者らが構築している集学的治療体制は、通常の診療では実現が困難である。全国に一定数の拠点となる「慢性疲労症候群集学的診療センター」を構築し、そこに、総合診療医、精神科医、漢方医学専門医、臨床心理士、理学療法士、鍼灸師、柔道整復師、社会福祉士などからなる多職種が連携した集学的治療チームを配置することが望まれる。

研究開発分担者④ 氏名	吉原一文
所属機関・部署・役職	九州大学病院・心療内科・助教
分担研究開発課題名(実施内容)	心療内科を受診する慢性疲労を訴える患者の診療、病因・病態の解明
研究開発の内容・成果 【背景】心療内科を受診する慢性疲労を訴える患者は、一般内科で改善がみられなかったり、抑うつ不安状態などを伴っていることが多い。疲労が「不安」や「怒り」に関連していることが報告されているが、その他の心理状態との関連は明らかではない。また、治療によって疲労が改善する場合には疲労の改善に伴って心理状態も改善することが多いが、治療によって改善する疲労の程度と心理状態の改善の程度の関連およびそれらの改善に関連する血中バイオマーカーについての報告は、ほとんどない。 【目標】平成 25 年度では、健常者を対象としてヨガによる疲労感の改善の程度と心理状態の改善の程度との関連について調査し、平成 26 年度では、健常者における疲労と心理状態との関連を調査した。平成 27 年度では慢性疲労症候群患者に対する認知行動療法とヨガによる疲労感の改善の作用機序を探るために血液中のバイオマーカーの変化を調査した。 【方法】平成 25 年度では、健常人女性 39 人をエントリーし、ヨガを 12 週間行った。ヨガを始める前および 12 週間のヨガ終了後に日本語版 POMS (Profile of Mood States) の下位尺度および日本語版 SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised) の下位尺度である「不安」、「抑うつ」、「敵意」の程度を測定した。平成 26 年度では、健常人 30 人を対象として疲労や心理状態の自己記入式質問紙である日本語版 POMS を施行し、その下位尺度である「疲労」、「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」および「活気」の程度を測定し、疲労との関連を調べた。平成 27 年度では、心療内科を受診した慢性疲労症候群患者 9 名にヨガを 8~12 週行った。疲労感には Chalder 疲労質問票日本語版および日本語版 POMS を用いた。血液中のマーカーには、高感度 CRP、コルチゾール、DHEA-S (Dehydroepiandrosterone sulfate)、カルニチン分画 (アシルカルニチンと遊離カルニチン)、プロラクチン、ホモバニール酸を認知行動療法とヨガの介入前および介入の最後のヨガの前後に測定した。 【結果】 平成 25 年度では、POMS の抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化は、疲労のスコアの変化とやや強い正の相関が認められた。また、SCL-90-R の抑うつ、不安、敵意のスコアの変化は、疲労のスコアの変化とやや強い正の相関が認められた。一方、POMS の緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化と身体症状のスコアの変化との間に有意な相関は認められなかった。また、SCL-90-R の抑うつ、不安、敵意のスコアの変化と身体症状のスコアの変化との間にも有意な相関は認められなかった。 平成 26 年度では、疲労とネガティブな心理状態 (緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、混乱) との関連を調べた結果、「疲労」のスコアと「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」、「混乱」のスコアとの関連について有意な正の相関 (それぞれ $rs = 0.700, p < 0.001$, $rs = 0.657, p < 0.001$, $rs = 0.542, p < 0.005$, $rs = 0.582, p < 0.001$) が認められた。疲労とポジティブな心理状態 (活気) との関連を調べた結果、「疲労」のスコアと「活気」のスコアとの関連については有意な負の相関 ($rs = -0.558, p < 0.005$) が認められた。 平成 27 年度では、Chalder の疲労尺度では、認知行動療法とヨガの介入後に有意に疲労が低下していた。また、最後のヨガの前後でも POMS の疲労のスコアは有意に低下し、活気のスコアは有意に上昇した。血液中のバイオマーカーに関しては認知行動療法とヨガの介入前後には有意な変化は認められず、最後のヨガの前後においても有意な変化は認められなかった。疲労や活気の変化と血液中のバイオマーカーの変化との関連では、認知行動療法とヨガの介入前後では Chalder の疲労尺度の変化と遊離カルニチンの変化との間に強	

い正の相関が認められ ($r = 0.774, p < 0.05$)、POMS の疲労と DHEA-S との間に強い正の相関が認められた ($r = 0.826, p < 0.05$)。最後のヨガの前後では、POMS の活気の変化と総カルニチンの変化との間に強い負の相関が認められ ($r = -0.783, p < 0.05$)、疲労の変化と DHEA-S の変化との間に強い正の相関が認められた ($r = 0.965, p < 0.0005$)。
最終年度までの研究開発項目の達成状況 平成 25 年度の結果より、ヨガを行うことで「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」といったネガティブな心理状態の改善の程度が大きい程、疲労の改善の程度が大きいことが示された。これらの結果より、慢性疲労を訴える患者に対してネガティブな心理状態を改善させることは、疲労の軽減につながる可能性が示唆された。 平成 26 年度の結果より、健常者の疲労感に「緊張・不安」、「怒り・敵意」だけでなく、「抑うつ」、「混乱」、「活気」が関係していることが示されたことは、今後の慢性疲労患者の病態を検討する上で重要である。今後は、慢性疲労を訴える患者に対して、疲労に関連すると推察される「抑うつ」や「混乱」を含むネガティブな心理的要因や「活気」などのポジティブな心理的要因を含めて病態を評価していくことが求められる。 平成 27 年度の結果より、長時間の座位が困難な CFS 患者においても認知行動療法とヨガにより疲労を軽減させ、活気を増加させることができることが確認できた。また、疲労の変化に副腎皮質機能やカルニチンの変化が関連していることが示唆された。
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） 今後、慢性疲労と心理状態との相互関連を解明することによって、慢性疲労患者の効果的な治療法の開発に役立てると思われる。また、慢性疲労に関連する要因（心理的要因、社会的要因、生理学的要因などを含む）を明らかにすることによって病因・病態を明らかにすることができる。さらに、それらの要因を治療のターゲットとした時の治療効果の相違を調べることで、慢性疲労患者をタイプ別に治療戦略を立てることが可能と思われる。

研究開発分担者⑤ 氏名	野島 順三
所属機関・部署・役職	山口大学大学院医学系研究科・生体情報検査学・教授
分担研究開発課題名(実施内容)	疲労に関連する客観的なバイオマーカーの検索
研究開発の内容・成果 本研究では、日常的な検査が可能で、安価で簡便、かつ客観的に疲労状態を評価できる新たなストレス・疲労関連バイオマーカー検査として、相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値／抗酸化力値）測定系を確立し、絶対的健常人基準値および一般住人基準範囲を設定するとともに、酸化ストレス値／抗酸化力値の変動パターンにより、一過性の生理的疲労と慢性的な病的疲労を客観的に鑑別できる可能性を見出した。特に、慢性疲労症候群（CFS）患者では、酸化ストレス値の増加よりも抗酸化力値の低下が特徴的であり、酸化ストレス度の上昇を制御している抗酸化力能力の減少が、病的疲労状態の形成に強く関連している可能性が示唆された。さらに、臨床症候により CFS と診断された 555 名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人 656 名を対象に、酸化ストレス値・抗酸化力値・相対的酸化ストレス度の 3 検査項目を変数として ROC 曲線を作成し、一般住人から CFS 患者を鑑別する有用性を検証した結果、抗酸化力値がカットオフ値 2551.0 $\mu\text{mol/L}$ で AUC=0.82（感度 75%，特異度 75%）と、最も診断的有用性が高かった。これらの結果から、抗酸化力値の低下は、CFS 診断の有力なバイオマーカーであると共に、病的疲労状態形成の一つの病因である可能性が示唆される。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 ① 研究開始時の目標であった日常的な検査が可能で、安価で簡便、かつ客観的に疲労状態を評価できる新たな疲労関連バイオマーカー検査として、自動分析装置を用いた相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値／抗酸化能力値）測定系を確立し、絶対的健常人基準値および一般住人基準範囲を設定した。 ② これまで検査診断による分類が不可能であった一過性の生理的疲労と慢性的な病的疲労を酸化ストレス値と抗酸化力値を同時測定することにより客観的に鑑別分類できる可能性を見出した。 酸化ストレス値・抗酸化力値・相対的酸化ストレス度を測定することにより、一般住人から CFS 患者を鑑別できる可能性を見出した。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） 現時点では、単独で慢性疲労症候群患者を診断し得る確定的な病態マーカーの確立には至っていないが、幾つかの項目を組み合わせることにより慢性疲労症候群患者を客観的に鑑別できる可能性が示唆される。その一つとして抗酸化力値は CFS 診断の有力な病態マーカーとなることが期待される。 自動分析装置による相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値／抗酸化能力値）の測定は、安価で簡便、かつ客観的に疲労状態を評価できるほか、大量検体処理が可能であり、健診などのスクリーニング検査としての汎用性も期待できる。	

研究開発分担者⑥ 氏名	渡邊 恭良
所属機関・部署・役職	国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・センター長
分担研究開発課題名(実施内容)	慢性疲労患者の PET を用いた脳機能解析と体液中バイオマーカーを用いた疲労の解析
研究開発の内容・成果 脳分子動態解析と体液中バイオマーカー解析により得られた客観的指標に基づき、慢性疲労症候群の病因病態を解明することが目的である。脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現する Translocator protein（以前は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体と呼称）のリガンド、^{11}CPK-11195 を用いた PET 研究から慢性疲労症候群の脳内炎症像を探った。慢性疲労症候群患者の^{11}CPK-11195 結合度は健常者に比し、視床、中脳、橋、海馬、扁桃体や帯状回で増加しており、脳の広範囲で炎症を確認した。また、^{11}CPK-11195 結合度と慢性疲労症候群患者の各症状の程度には相関がみられ、視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度が相関し、そして海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことが明らかとなった。線維筋痛症の診断基準も満たす合併症例では、自覚的疼痛の程度が高いだけでなく、視床、中脳、海馬、扁桃体および帯状回の炎症の程度が強いことを明らかにした。さらに、セロトニン輸送体密度の評価に有用なリガンド、^{11}CDASB と脳内炎症の関係を調べたところ、慢性疲労症候群患者の視床や橋の炎症の程度が強いほどセロトニン輸送体密度が低下しており、脳内の神経炎症と神経伝達機能低下の関連性を示す結果が得られた。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 研究開発項目に慢性疲労症候群の病因病態と画期的診断・治療法の開発の PET イメージング研究を掲げ、本研究を進めた。脳内の神経炎症が重症度や神経伝達機能低下、すなわち病因病態と密接に関連していることを明らかにし、本疾患の画期的な画像診断法開発および本知見を基にした慢性的な神経炎症をターゲットとする治療法開発に繋げる糸口を見出した。さらに、本研究結果は慢性疲労症候群の合併症を踏まえて機能性身体症候群を対象とした PET 研究を実施していくことで、慢性疲労症候群と他疾患間との病態の相同性と相違性の理解が進み、客観的な画像診断法を確立できる可能性も示した。以上より、マイルストーンの達成状況は十分といえる。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） 慢性疲労症候群患者における脳内炎症の PET 診断により、機能性身体症候群にみられる各種合併症を加味した病態理解がさらに進展し、客観的な指標に基づく診断法の確立や、新規治療法の開発につながることを期待できる。一方で、脳内炎症の PET 診断研究を促進するためには、一般の院内放射線施設でも合成可能な放射性同位元素 ^{11}C よりも半減期の長い ^{18}F を用いた PET プローブ合成開発を要するが、実現性の高い技術を研究開発分担者らは有しているため、今後、多施設 PET 研究の施行が大いに期待できる。	

研究開発分担者⑦ 氏名	松本 美富士
所属機関・部署・役職	東京医科大学・医学総合研究所・客員教授
分担研究開発課題名(実施内容)	線維筋痛症を合併する慢性疲労症候群患者の診療、実態調査と病因の解明
研究開発の内容・成果	
1) 本邦慢性疲労症候群と線維筋痛症との併存例の検討 慢性疲労症候群(CFS)、線維筋痛症(FM)は、しばしば相互に併存し、病因・病態において共通性があり、類似病態である。本邦における CFS/FM の併存について検討を行った。まず、自験 CFS/FM 例について検討を行った。2012～2015 年新規に診断された自験 FM 例（1990 年米国リウマチ学会分類基準および 2010 年診断予備基準満足例 159 例）、また新規診断 CFS の自験例 33 例（1995 年厚生労働省基準、1994 年 CDC 基準満足例）を用いた。自験 FM 例での CFS 併存例は 16.1%（26/159 例）であった。一方、自験 CFS 症例の FM（1990 年米国リウマチ学会基準）併存例は 78.8%（26/33 例）であった。今回の確認された CFS/FM 併存例の臨床像との検討では、同時発症例が 30.8%（8/26 例）、CFS 先行例が 46.2%（12/26 例）、FM 先行例が 23.1%（6/26 例）であり、併存までの期間は 17.4 ± 26.3（0～108）ヶ月であり、臨床経過は診断から評価時までで、CFS/FM いずれかの軽快例は 38.5%（10/26 例）、悪化例が 57.7%（15/26 例）であった。次に、多施設症例の検討では 2012～2014 年厚生労働省線維筋痛症研究班構成員所属施設（6 施設）からの FM 報告例（1990 年米国リウマチ学会分類基準満足例 168 例）を用いた。これら FM 症例の CFS 併存頻度は、米国 CDC 基準（1994 年）では 40.5%（68/168 例）、本邦厚生労働省基準（1995 年）では 32.7%（55/168 例）、カナダ基準（2003 年）では 33.3%（56/168 例）および日本疲労学会基準（2007 年）では 37.5%（63/168 例）であった。併存例の FM としての重症度は（fibromyalgia activity score 31; FAS31）、22.0 ± 5.7（7～28）点、疲労の performance status (PS)は 5.5 ± 2.2（2～9）点であった。	
2) 慢性疲労症候群の鑑別診断における線維筋痛症、機能性身体症候群の位置づけ CFS の鑑別診断における機能性身体症候群(FSS)については、CFS/FM とともに FSS の概念に包括されることから、FSS に包括される疾患群には病態、臨床像に類似性が高く、相互に併存しやすく、また治療に共通性があることが知られている。そこで、CFS/FM にみられる各種臨床症状と、他の FSS に含まれる疾患との関連を解析した。その結果、CFS に出現する臨床徴候は咽頭痛と球症候群（咽喉頭異常感症）、頭痛と緊張型頭痛、関節痛・筋肉痛と線維筋痛症、胃腸が過敏と過敏性腸症候群・機能性胃腸症、音・光・臭いに過敏と化学物質過敏症の併存とも理解できる。一方、FM に出現する臨床徴候は、疲労倦怠感と慢性疲労症候群、頭痛と緊張型頭痛、過敏性腸症候群と過敏性腸症候群・機能性胃腸症、嚥下障害と球症候群（咽喉頭異常症）、呼吸苦と過換気症候群、間質性膀胱炎と神経性頻尿・間質性膀胱炎、顎関節症と顎関節症・非定型顔面痛、各種アレルギー・乾燥症状・羞明と化学物質過敏症、生理不順・骨盤痛と月経前緊張症・慢性骨盤痛の併走とも理解できる。したがって、CFS/FM では他の多彩な FSS 病態を併存した病態と理解することが、患者の理解、管理に有用である。	
3) 子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）接種副反応と慢性疲労症候群・線維筋痛症様病態発症の解析 本邦では子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）が女子中高校生を対象とした定期接種ワクチンに組み込まれて、これまでに約 340 万人に約 870 万回のワクチン接種が実施された。HPV ワクチン接種副反応のなかで、疼痛を含めた多彩な副反応徴候の出現が少なからず発生することが注目されている。副反応徴候のうち身体の広範囲の痛み、回復しがたい疲労・倦怠感も報告され、報告書のなかには慢性疲労症候群(CFS)、線維筋痛症(FM)の診断名のあるものも含まれている。そこで、若年性慢性疲労症候	

群・線維筋痛症(JCFS/JFM)の病因・病態解明の一つとして、HPV ワクチン接種副反応の分析疫学的解析を行った。国の HPV ワクチン接種副反応報告例：2,475 例中、CFS の病名のあるものが 1 例/340 万人、FM 病名のあるものが 6 例/340 万人あった。本邦の自然発症 CFS 有病率は 250 人/10 万人、FM 有病率は 1,700 人/10 万人であることから、HPV ワクチン接種による CFS/FM の発症は無視できる頻度である。一方、国から報告されている HPV ワクチン接種後副反応報告例 2,475 例を詳細に検討すると、CFS 様病態にあると推測される症例が 24 例/340 万人 (0.7 人/10 万人)、FM 様病態が 71 例/340 万人 (71 人/10 万人) であった。しかし、やはり、自然発症 CFS, FM 例の有病率より有意に高いとは言えない結果であった。そこで、さらに同年代が定期的ないし任意接種する他のワクチンを Control とした Case-Control Study を試みた。Case として、HPV ワクチン接種後副反応報告のあった 2,584 例のうち国が追跡調査を行い転帰が把握できた 1,739 例中 186 例が未回復例であり、これら症例の副反応徴候から回復しない疲労感を訴える 58 例を CFS 様病態例とし、接種部位以外の疼痛、関節痛、筋痛が持続する 49 例を FM 様病態例とした。HPV ワクチン接種が同年代の他のワクチン接種に対して、CFS 様病態の発症相対リスクは 267.0、FM 様病態の発症相対リスクは 225.6 であった。一方、先に国から報告された 2,475 例の副反応例についてわれわれが解析して CFS/FM 様病態にあるとした症例を Case とすると、HPV ワクチン接種が同年代の他のワクチン接種に対して、CFS 様病態発症の相対リスクは 110.5、FM 様病態発症の相対リスクは 326.8 であった。

以上のごとく、HPV ワクチン接種者からの CFS/FM 発症の有病率は、自然発症の有病率を越えないが、同年代の他のワクチンに比して、非常に高い odds 比をもって CFS/FM 様病態発症のリスクとなることが推測された。以上のことから、2010～2015 年までの期間には JCFS/JFM 症例の中には HPV ワクチンが誘因となった可能性が推測された。CFS/FM 患者では HPV ワクチン接種回避が必要かも知れない。

最終年度までの研究開発項目の達成状況

1) 本邦慢性疲労症候群と線維筋痛症との併存例の検討

解析症例の選択に時間を要したが、線維筋痛症研究班の共同で、臨床データの詳細な多施設症例を解析することができたことより、課題は最終年度までに一気に進展し、目標を達成できた。

2) 慢性疲労症候群の鑑別診断における線維筋痛症、機能性身体症候群の位置づけ

この課題は診断基準作成にあたって、鑑別診断の内容として最終年度に検討したものであり、予定通り進捗し、目標を達成した。

3) 子宮頸がん予防ワクチン (HPV ワクチン) 接種副反応と慢性疲労症候群・線維筋痛症様病態発症の解析

公開されている国のワクチン接種副反応資料から、2,475 例の解析および国による追跡症例で重篤副反応の非回復例の詳細な資料があり、これらの解析の進捗は予定より早くできたが、Case-Control Study の Control を何にすべきか決定が遅れていたが、最終年度に目標が達成された。

将来の展望 (将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等)

慢性疲労症候群(CFS)と線維筋痛症(FM)は同様の病態の表現型の違いであることから、CFS 研究班で得られた病院・病態研究の成果を FM に応用することにより、FM の病因・病態解析が一気に進展することが期待できる。したがって、CFS/FM と疾患ごとに医療開発研究を組織するのではなく、両疾患合同のプロジェクト研究が必須であると思われる。このことにより、先制・先進的な CFS/FM の治療・ケア介入が期待される。

研究開発分担者⑧ 氏名	局 博一
所属機関・部署・役職	東京大学大学院農学生命科学研究科
分担研究開発課題名(実施内容)	細胞レベルにおける酸化ストレス・エネルギー代謝異常
研究開発の内容・成果 生体エネルギーの供給は主にミトコンドリアによる好気呼吸と解糖系による嫌気呼吸によってなされている。生体エネルギーの元になる栄養源としてグルコースは重要であるが、グルコースの多寡によるミトコンドリア機能影響に関する研究知見は乏しい。本研究では疲労とも密接な関係がある好氣的エネルギー代謝(酸素消費速度)に及ぼす高グルコース(平成 26 年度)および低グルコース(平成 27 年度)の影響を <i>in vitro</i> の評価系を用いて調べた。平成 27 年度では嫌氣的エネルギー代謝(解糖系;細胞外酸性化速度 ECAR)の変化も調べた。その結果、31,510 mg/L といった高濃度グルコース条件(生体血糖値の約 3 倍相当)ではミトコンドリア電子伝達系によるベースライン OCR が低下し、3,151 mg/L の濃度条件では電子伝達系活性化薬の FCCP に対する反応性(Reserve capacity)も低下することが明らかになった。 一方、より低濃度のグルコース濃度条件(157.6 mg/L、315.1 mg/L、対照 3,151 mg/L)におけるベースライン OCR は低濃度ほど高い OCR を示し、ベースライン ECAR は、反対にグルコース濃度が高い順に高かった。また電子伝達系の Reserve capacity は、対照に比べて低濃度条件で高かった。細胞毒性を有すトキシンを用いた実験ではミトコンドリア電子伝達系機能の抑制が抗酸化剤の同時作用によって弱まることがわかった。 上記の実験結果から、心筋細胞ミトコンドリアの好氣的代謝は高濃度グルコース環境で低下し、低濃度グルコース環境では亢進することが明らかになった。低グルコース条件でミトコンドリア機能が活性化するメカニズムは未解明であるが、ミトコンドリアと細胞質間におけるプロトンの濃度勾配や移動、脂肪酸のベータ酸化によるエネルギー供給源の増加の可能性などが検討すべき事項と思われる。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 ミトコンドリア電子伝達系の機能をリアルタイムに測定する方法によって、グルコース栄養条件が細胞の呼吸代謝に及ぼす影響を客観的に評価することができ、初期の目標を達成することができた。	
将来の展望(将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等) ミトコンドリアを含む呼吸代謝を新たな視点から見直すきっかけとなった。生体が許容できる低グルコースレベルの研究などの展望が考えられる。高血糖患者では疲労を起こしやすく各種の疾患に陥りやすい。これらの患者では食事性の糖制限を行うことが多いが、健常者においても血糖値レベルあるいは炭水化物摂取量を従来の概念よりも低めに抑えた方が予防医学上は良い可能性がある。より詳細な知見が必要である。	

研究開発分担者⑨ 氏名	田島 世貴
所属機関・部署・役職	兵庫県立リハビリテーション中央病院 子どもの睡眠と発達医療センター医長
分担研究開発課題名(実施内容)	小児慢性疲労症候群患者の診療、病因・病態の解明

研究開発の内容・成果

平成 25 年度 疲労関連症状質問表による主観的疲労評価と、すでに慢性疲労症候群における客観的バイオマーカーとしての有用性が示されている心拍変動解析による自律神経指標との関連について検討した。

対象は十分な説明の後インフォームドコンセントを得た、参加時点で継続的な治療を要する病歴がなく実際に加療を受けていない 20 歳から 59 歳の 2390 名の健常人である。主観的疲労評価には倉恒による 38 項目疲労関連症状質問表を用いた。心拍変動解析では、心電図 II 誘導から R-R 間隔を検出し、MEMCalc 法による周波数パワースペクトル解析により主に交感神経活動を反映する Low frequency component power (LF), 主に副交感神経活動を反映する High frequency component power (HF), 全体のゆらぎ、すなわち自律神経系の環境変化対応予備能に関連する Total power, 交感神経緊張の指標とされる LF/HF ratio を得た。

主観的疲労評価と自律神経機能指標には有意な線形相関は認めなかった。この結果から考えられることは、想定条件の多くが 1 分程度と短時間からのデータであったことと、主観的疲労指標と自律神経機能からの疲労状態評価は独立している可能性があると考えられた。

平成 26～27 年度 A. 睡眠ログによる小児慢性疲労病態リスク判定アルゴリズムの作成

目的： 本邦における小児慢性疲労症候群発症には睡眠不足の蓄積が関係しており、時計遺伝子の発現を端緒として内分泌、エネルギー代謝、高次脳機能などの機能不全が生じ、慢性疲労病態に陥っていることが明らかにされてきた。成人の慢性疲労症候群と同様、治療には困難が伴う。特に様々な面での発達成長のマイルストーンがある小児思春期に慢性疲労症候群に罹患することに伴う損失は計り知れない。本研究では睡眠不足の蓄積を解消することで小児慢性疲労症候群の予防につなげるため、二週間の睡眠ログから、リスクのある児童生徒を抽出する技術の開発を目的に実施した。

対象： 本研究の趣旨、データの扱いについて、教育機関より本人と保護者に十分な説明がなされ、インフォームドコンセントを得た小学校 5-6 年生、中学校 1-3 年生。データの取得は各学校単位で実施・匿名化されたのち、当センターにて解析を実施した。

方法： 朝のホームルームの時間に前夜の睡眠状態を睡眠ログとして記入させ、時間経過での記憶変容の影響を最小限にした。睡眠ログは光学スキャナで読み取り、30 分/エポックの睡眠ログとしてデジタルデータ化した。

解析： デジタル化された睡眠ログを専門医の目視によるリスク判定を行い、A、AB、B、BC、C、CD、D の 7 段階に区分した。A は問題のない睡眠、D は今すぐ介入が必要な睡眠である。個別介入を要しない A から C までは低リスク群、特に注意を要する CD と D を高リスク群と二群に分け、判別分析の教師情報として使用した。2014 年 4 月に取得した 874 名のデータから後述の手順に従い機械学習手法による判定アルゴリズムを作成した。そのアルゴリズムに対して 2014 年 9 月に取得した 797 名のデータで精度の検証を行った。次に睡眠ログを 0-6 時、6-12 時、12-18 時、18-24 時の 4 つに区分し、それぞれの区画で睡眠時間を算出した。さらに、10 日間の平日、4 日間の週末それぞれに、これら区間での平均睡眠時間と睡眠時間標準偏差を求めた。以上の操作により 16 の睡眠指標が得られ、専門医によるリスク区分を教師情報としたランダムフォレスト法による判別分析を実施した。さらに、睡眠ログそのものを、睡眠が 1、覚醒が 0 である $24 \times 2 \times 14 = 672$ 次元のベクトルとして、専門医によるリスク区分を教師情報とした深層学習法による判別分析を実施した。

結果： ランダムフォレスト法による判定アルゴリズムの精度について表 1 に示す。

表 1. ランダムフォレスト法 による判定結果		アルゴリズム判定	
		高リスク	低リスク
専門医判定	高リスク	44	18
	低リスク	65	670

感度：0.71、特異度：0.91

アルゴリズムによって低リスクと誤判定された 18 名のうち、5 名が見逃してはいけない D 判定であった。深層学習法による判定アルゴリズムの精度について表 2 に示す。

表 2. 深層学習法による判定結果		アルゴリズム判定	
		高リスク	低リスク
専門医判定	高リスク	50	8
	低リスク	135	585

14 日間すべてのデータがない 19 名は判定不能のため除外
 感度：0.86、特異度：0.81
 アルゴリズムによって低リスクと誤判定された 8 名のうち、2 名が見逃してはいけない D 判定であった。いずれのアルゴリズムで判定しても低リスク群と誤判定されたものは 2 名あり、1 時間以上の中途覚醒がランダムに出現する例であった。

まとめ： 今回の結果から、専門医が臨床経験で得た睡眠ログの目視リスク判定を機械学習モデルで高精度に再現できる可能性が示された。しかし、不規則に中途覚醒が生じる例では機械学習単独では判定困難であることも明らかになった。本研究で作成したアルゴリズム判定結果を専門医にフィードバックしたところ、自身の判定で修正すべき点が確認でき、判断基準のブラッシュアップに有効であったという指摘もあった。

今後は機械学習手法だけではなく、機械学習で判定が難しい例の蓄積をすすめ、ヒューリスティックアプローチを併用して高リスク群を軽減する工夫を重ねる必要がある。2 週間の睡眠ログから、小児慢性疲労症候群のリスクとなりうる睡眠覚醒リズムを鑑別し、発症を予防できると考えられる。今後実運用に至る目標として、アルゴリズムで高リスクと判定される睡眠ログを専門医が目視判定することを想定している為、高リスク例を見逃さないために感度を高めることが最優先、次に最小限の目視数を目指すために特異度の向上が挙げられる。現在のアルゴリズムでも 797 名のうち約 23%以下に要目視判定数を減らすことができる。見落としをなくし、過剰に高リスクと判定することで要目視数が増加することを避ける為、今後の精度目標を感度・特異度ともに 95%以上として検討を進める必要がある。

B. 睡眠評価システムの臨床実装
 前項研究課題の結果を踏まえ、国立障害者リハビリテーションセンター病院において臨床実践と睡眠評価システムの導入実装を行った。

睡眠状態評価バッテリーの作成と実装については、すでに兵庫県立リハビリテーション中央病院において実施し、小児慢性疲労病態での有用性を確認している、活動量計、睡眠ポリグラフ、深部体温をバッテリーとし、平成 27 年 9 月より、国立障害者リハビリテーションセンター病院第三診療部の協力を得、同部門での実装、運用を開始した。すでに 1 名の検査入院を実施。外来でも評価を行っている。

最終年度までの研究開発項目の達成状況

健常成人における主観的疲労評価と自律神経機能の関連に関する研究：平成 26 年 3 月 達成
 睡眠ログによる小児慢性疲労病態リスク推定アルゴリズム作成：平成 27 年 3 月 達成
 小児慢性疲労病態評価のための睡眠状態評価バッテリーの作成と実装：平成 28 年 3 月 達成

将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等）
 2007 年から福井県若狭町で継続されている、小学生への睡眠教育について、今回作成されたリスク判定アルゴリズムの元となる専門医リスク判定で高リスク群と判断される群に対して、学校、地域、医師が連携して睡眠状況の改善を促す取り組みをすることで、他地域からの転入者を除くと新規疲労病態発生がゼロに抑えられていることが明らかとなってきた。本邦では小児慢性疲労病態は不登校の大きな原因となっていることが明らかになっているが、専門医によるリスク判定にはマンパワー不足による限界があるため、本研究で確立されたアルゴリズムによる判定でスクリーニングを行うことで、全国的な小児慢性疲労病態の抑制が期待できる。

また、国立障害者リハビリテーションセンターで実装試験中の評価バッテリーが、広く実施可能であることが明らかとなれば、多くの医療機関に導入してもらうことで、前述のリスク評価で高リスク群と判定された児童生徒の医療的受け皿を確保できる。

国立障害者リハビリテーションセンターでは、以図の構想で、特に発達障害の方における支援を出生時から成人に至るライフコース全体で有機的に連携する医療・福祉複合モデル構築構想があり、その基盤とし

て今回の睡眠評価が重要な役割を果たすことが期待される。

生体リズムから発達障害支援を最適化する

睡眠評価を基礎とした医療・自立支援・研究・情報センターの連携構築



研究開発分担者⑩ 氏名	片岡 洋祐
所属機関・部署・役職	国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー
分担研究開発課題名(実施内容)	慢性疲労の中核およびエネルギー代謝病態の研究
研究開発の内容・成果 慢性疲労症候群（CFS）の病態は未だ十分解明されておらず、客観的診断法も確立されていない。そこで、本分担研究では、慢性疲労病態の脳内神経炎症や全身代謝病態の面から、その病態解明と診断バイオマーカーの開発に挑んだ。 脳内神経炎症病態に関しては、動物をモデルとした研究によって、脳内ミクログリアが産生するインターロイキン18が引き金となって疲労感を惹起されることがわかった（Yamato, MEt al., PLOS ONE, 2014; Yamato, MEt al., Neural Regen. Res, 2015）。こうした研究成果を受け、他の分担研究グループと共同で、実際のCFS患者の脳内でのミクログリアの活性化を陽電子放射断層撮影法（PET）で確認する試験を実施した。その結果、健常者に比較し、患者脳内ではミクログリアの活性化が惹起されているデータを得た。さらに、各脳領域の神経炎症が、さまざまな神経症状（抑うつ、認知機能の低下や痛み）と相関することも判明した（Nakatomi, Y. et al., J. Nucl. MEd., 2014）。現在、中枢神経炎症を予防・治療する技術の開発へ向け、研究を推進中である。 一方、代謝病態研究については、CFS 患者および疲労負荷動物の血液（動物は肝臓も含む）を対象に網羅的代謝物測定（メタボローム解析）を実施し、診断に資するバイオマーカーを開発した。特に、複数の代謝物バイオマーカーの中から、バイオインフォマティクスを通して CFS 診断に適した組み合わせを見出した（特許を取得し、現在、論文投稿中）。また、動物実験から血液代謝物が CFS 患者と類似の変化を呈すること（KuME, S. et al., PLOS ONE, 2015）、さらに、肝臓における疲労特有の代謝変化（疲労代謝）を発見し（論文投稿準備中）、こうした変化が血液中の代謝物濃度変化に大きく寄与していることを明らかにした。さらに、全国のクリニックにおける血液バイオマーカー検査の普及へ向け、血液採取後の処理法について確立し、安定したバイオマーカー測定を可能にした。現在、国内で CFS 診断のための血液代謝物バイオマーカー検査システムを構築し、患者負担についても数千円程度での検査が可能となった。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 脳内神経炎症病態ならびに全身代謝病態の双方の研究において、分担研究グループ間の共同研究を推進し、動物試験での詳細な病態解明と患者を対象とした臨床研究を両輪として研究を進め、大きな成果を得るに至った。さらに、血液代謝物のバイオマーカー測定検査を全国の一般クリニックでも可能にするため、血液採取後の処理法を確立し、さらに血液輸送システムおよび検査会社における検査体制を構築できたことは、当初の目標を超えた成果である。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） 血液バイオマーカー測定を全国のクリニックで実施可能なように、その検査体制を完成させ、他の診断バイオマーカーと合わせて CFS の客観的診断技術を確立したい。また、脳内神経炎症を簡便に予測する技術を構築し、PET による画像診断のスクリーニング検査として実施し、さらに、現在既に開始している脳内神経炎症の改善に資する食薬開発研究を推進したい。既に候補となる食品成分を複数同定しつつある。	

研究開発分担者⑪ 氏名	久保 充明
所属機関・部署・役職	理化学研究所・統合生命医科学研究センター・副センター長
分担研究開発課題名(実施内容)	慢性疲労症候群患者における遺伝子解析研究
研究開発の内容・成果	
慢性疲労症候群（CFS）は、原因が明らかでない激しい慢性的な疲労を訴える疾患である。近年のゲノム医学研究の急速な進展により、従来の遺伝病のみならず多くのありふれた疾患（多因子疾患）の発症と関連する遺伝子群が同定されている。本研究では、研究班が収集した CFS 患者 239 例の DNA を用いた全ゲノム SNP データを取得し、理化学研究所が保有する大規模な全ゲノム SNP データベースと比較したゲノムワイド関連解析を実施した。その結果、慢性疲労症候群（CFS）の発症に関連する候補遺伝子領域を同定した。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況	
本研究班において、種々の臨床診断を基に、CFS 患者から文書による同意を得た上で DNA の収集が開始された。理化学研究所においては、CFS 患者のゲノム解析に関する倫理審査を行い、2012 年 5 月 29 日に承認を得た。その後も研究班において CFS 患者の DNA 収集が進められ、最終的に 2015 年 11 月 5 日に本研究班の中核機関である大阪市立大学より CFS 患者 239 例の DNA が理化学研究所に送付された。理化学研究所では、2015 年 11 月 9 日よりイルミナ社の OmniExpressExoME BeadChp を用いたゲノムワイド SNP タイピングを開始し、一人当たり約 92 万か所の SNP データを取得した。この全ゲノム SNP データと理化学研究所が保有する対照群 7,803 例の SNP データを用いたゲノムワイド関連解析を実施し、染色体 4 番の遺伝子間領域に存在する SNP (rs7683827) において最も強い関連 (P=2.34x10 ⁻⁷) を認めたが、ゲノムワイドレベルで有意な関連を認める候補領域は認められなかった。	
なお、本研究については、理化学研究所および CFS 患者サンプルを収集するにおいて、ゲノム倫理指針に基づいた倫理委員会の承認を受けている。すべての症例について、本研究への参加に対し、文書による同意が取られている。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等）	
今後、CFS 患者サンプルが大幅に増加し、今回のゲノムワイド研究で同定された複数の候補遺伝子領域の関連が再現されれば、CFS の発症と関連する遺伝子群の同定が可能になると期待される。	

研究開発分担者⑫ 氏名	山野嘉久
所属機関・部署・役職	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター准教授
分担研究開発課題名(実施内容)	慢性疲労症候群患者の診療、実態調査と病因の解明
研究開発の内容・成果 本研究班では、これまでの病態研究を発展させ、客観的な指標を取り入れた診断基準の作成に取り組んでいる。その診断基準を確立するためには、類縁疾患も取り入れた患者集団における検証が求められ、その全国的な実施に向け、本研究では関東地域での ME/CFS と類縁疾患の患者コホート形成を行い、その患者像を解析した。その結果、症例が少数であったため解釈には注意を要するが、ME/CFS 患者には循環器系の症状を呈するものが多く認められ、診断基準の客観的指標として有用な可能性が示唆された。 また近年、本研究班では ME/CFS 患者の中枢神経組織における慢性炎症像の存在を明らかとしていることから、バイオマーカーの可能性を検討するために、患者血清・髄液を用いて、慢性ウイルス性疾患で上昇するケモカイン CXCL10 の濃度測定を実施した。本研究の解析では、CXCL10 の有意な上昇は認められなかったが、本疾患の貴重なバイオバンク形成を進めることができた。 ME/CFS は有効な治療法がないため、患者は通院すら出来ないことが多く、それが診療や研究の拠点形成を困難としており、結果として本疾患の研究進展の阻害要因となっている。本研究によって、関東エリアの診療に基づく患者検体の収集体制を構築することが可能となり、臨床情報とリンクしたバイオバンクの形成につながった。今後は、本体制を充実させることで、本疾患の研究推進に役立つことが期待される。また診療拠点の形成は、社会福祉支援体制の環境整備にも直結し、患者の生活の質の向上に結びつくと期待される。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 H25 年度： 患者血清を用いて、慢性ウイルス性疾患で上昇するケモカイン CXCL10 の濃度測定を実施した。ME/CFS 患者血清における CXCL10 濃度は健常者と比較して有意な上昇は認められなかったが、性別における濃度差や年齢における濃度差において健常者と異なる傾向が認められた。 H26 年度： 本研究では関東地域での ME/CFS と類縁疾患の患者コホート形成を行い、その患者像を解析した。その結果、症例が少数であったため、解釈には注意を要するが、ME/CFS 患者には循環器系の症状を呈するものが多く認められ、診断基準の客観的指標として有用な可能性が示唆された。 H27 年度： 本研究班では ME/CFS 患者の中枢神経組織における慢性炎症像の存在を明らかとしていることから、バイオマーカーの可能性を検討するために、患者髄液を用いて、慢性ウイルス性疾患で上昇するケモカイン CXCL10 の濃度測定を実施した。今回の解析では CXCL10 の有意な上昇は認められなかったが、本疾患の貴重なバイオバンク形成を進めることができた。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） ME/CFS は有効な治療法がないため、患者は通院すら出来ないことが多く、それが診療や研究の拠点形成を困難としており、結果として本疾患の研究進展の阻害要因となっている。本研究によって、関東エリアの診療に基づく患者検体の収集体制を構築することが可能となり、臨床情報とリンクしたバイオバンクの形成につながった。今後は、本体制を充実させることで、本疾患の研究推進に役立つことが期待される。また診療拠点の形成は、社会福祉支援体制の環境整備にも直結し、患者の生活の質の向上に結びつくと期待される。	

研究開発分担者⑬ 氏名	福田 早苗
所属機関・部署・役職	公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究科 客員教授
分担研究開発課題名(実施内容)	慢性疲労症候群患者の実態調査と病因の解明及び予後調査
研究開発の内容・成果 内容： 1. CFS 患者を対象に平成 26 年度に探索した炎症性バイオマーカーのうちポジトロン CT 検査、マルチオミックス解析、ウイルス免疫学的測定、酸化ストレス・代謝機能測定等との相互関係性を明らかとし、客観的指標のみでの評価が可能な数理モデルを作成し、客観的評価に寄与する。 2. 慢性疲労症候群患者の生活状況の問題点と支援の必要性についての実態調査を実施する 成果： 1. CFS と健常者の間に「いわゆる統計的な有意差を見出す」項目は実はかなり多い。それは、いわゆる一般的にはほかの疾患の検査に用いられている項目にも存在する。たとえば、尿酸、尿素窒素、クレアチニンキナーゼ、ビリルビン、甲状腺ホルモン、クエン酸、高感度 CRP などが該当する。患者で高い項目は、甲状腺ホルモン、高感度 CRP であり、あとの項目は患者で低下していた。活動量の低下は、1つの原因と考えられるが CFS の病因ではないが病態を表す指標としては使える可能性があるかもしれない。活動量は、重症度が高い患者では、高齢者の要介護 1, 2 レベルに相当していた。 2. Chalder の疲労得点との関係では多変量解析の結果、多変量解析の結果 CL、CK、BAP、が有意で寄与率は 33%であった。BAP は特殊な装置が必要ではあるが、一般の診療現場でも比較的容易に実施が可能な項目である。しかしながら、健康な人でも一定数異常値が認められる項目であることと、CL などは、臨床的に意義があるとは言い難く、ただの数字合わせと考えられる点である。実際の使用に関しては検討しないといけない事柄が多くあるが、検討の価値はあると考えられる。 3. 物質 A について CFS の診断が可能かどうかの検討を行った。結果、CFS に関しては健常に比べ物質 A は有意な上昇が認められた。別の時期に 1 回目とは別のサンプルで同様の測定を行った結果、1 回目の CFS 群をほぼ同基準に分布し再現性が確認された。カットオフ値を決めて 2 回目の結果の感度・特異度を求めたところ、90-97%の確率で、陽性と判定されることが明らかとなった。 4. 慢性疲労症候群（CFS）を診療している全国 5 施設の患者 244 名を対象に患者の背景因子、臨床情報、症状、症状に伴う日常生活の困難さに関する調査を実施した結果をまとめた。本調査の結果から、患者の実態、病状に伴う状況が引き起こす諸問題が明らかとなり、日常生活レベルでの援助が不可欠である可能性が示唆された（福田・その他 2016）。平成 25 年度に報告した通り、活動量の低下は CFS の特徴の 1 つである。CFS においては、日常生活レベルに問題がでるのはむしろ筋力低下者であり、筋量の低下は臨床症状と関連が認められることも別の研究から見出されており（榊、福田・その他 2016）、バイオマーカーの問題と併せ、それぞれの患者の症状や状態に着目し治療につなげていくことが可能になる可能性が示唆された。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 新規炎症性バイオマーカーの探索と慢性疲労症候群の生活状況に関する実態調査に関しては目標を達成した。客観的評価の数理モデルは、当初ポジトロン CT 検査やオミックス解析も含める予定であったが症例数との関連及び臨床現場ですぐに実施可能な項目の方が、希求性が高いことをかんがみ現時点では数理モデルに挿入していない。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） 1. 日本においてどのような形式で診断を行っていくのか、また併存症状がある患者での日常生活の問題が大きくなっていることからどういった治療戦略をとるのが適切かについての議論につなげる 2. 上記 1 を踏まえて患者支援の在り方の検討材料とする 3. 特許取得後、炎症性バイオマーカーの詳細を解析することにより治療ターゲットとなる物質を明らかにしていく 4. 一般外来診療で使用可能な診断・治療方法につなげる	

研究開発分担者⑭ 氏名	豊福利彦
所属機関・部署・役職	大阪大学大学院医学系研究科免疫再生制御学・特任教授
分担研究開発課題名(実施内容)	慢性疲労症候群患者における血漿中ミトコンドリア DNA の測定
研究開発の内容・成果 慢性疲労症候群では、炎症性サイトカインの脳内活性化や酸化ストレス異常が初期反応として存在し、これに伴う脳内神経炎症が病態に深く関わっている。免疫反応に関わる内在性ストレス物質のうち特に強い炎症誘導作用を有するミトコンドリア DNA (mtDNA)に着目して慢性疲労症候群の病態との関連を検討した。方法は重症度の異なる患者より得られた血漿中の mtDNA 量を CoxIII 遺伝子に対する定量 PCR を用いて計測し、疾患の重症度およびその他のバイオマーカーとの関連を検討した。その結果、mtDNA 量は患者血漿において健常者と比較して有意に高値を示し、その重症度と正の相関を示した。さらに酸化ストレスのバイオマーカーである dROMs 量とも正の相関をしめした。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 期間中に 100 名以上の患者血漿を使用して血中 mtDNA 量の測定を行った。mtDNA 量が重症度と正の相関を示し酸化ストレスのバイオマーカーである dROMs 量とも正の相関をしめしたことより、当初予定していた研究の目的は 100%達成できた。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） 慢性疲労症候群の病態は確定しておらず、その病因と重症度を判定するバイオマーカーの同定は必要である。今回 mtDNA 測定が病態に炎症性反応が関与することを示し重症度判定での有用性を示せた。今後 mtDNA 測定による疾患の治療効果判定に応用できると考えられる。	

研究開発分担者⑮ 氏名	小泉淳一
所属機関・部署・役職	横浜国立大学・大学院工学研究院・教授
分担研究開発課題名(実施内容)	疲労関連データの統計学的処理
研究開発の内容・成果 CFS 患者を対象に実施される各種網羅的測定データに対し、CFS 患者の臨床病態に応じた層別解析への参照・補強に有効なデータ精製（多種の臨床データそれぞれのバイアス検知等）のプロトコルを統計学的な確立を次のように行い、成果を得た。 マルチオミックス解析、ウイルス免疫学的測定、酸化ストレス・代謝機能測定等、各所で網羅的に実施される測定の健全性を高めるため、連結不可能匿名化データを基にして、最も成績のよいパラメトリック検定を与える標準パラメトリックプロトコルを確定した。データ性向として健全性が高まった数値データを用い、また測定のアーチファクト排除のための測定例検索を行い、アーチファクト検知プロトコルを GeneChip データに対して開発した。 その結果、CFS 患者群がグラジエントはあるものの 5 つのクラスターに分かれることが判明し、層別解析の必要性をデータの統計学的処理から裏付けた。また、アーチファクト反映因子を排除することで CFS 患者群特有の遺伝子群をよりコントラスト高く特定できた。	
最終年度までの研究開発項目の達成状況 目的の研究開発項目臨床データ採取におけるアーチファクト検知とパラメトリック化のプロトコル確定は、上述のとおり、当初のマイルストーンを達成している。さらに、その研究開発項目達成のため用いた統計学的処理の結果として CFS 群の特徴的な遺伝子群 858 が明らかとなり、既往の遺伝学、生理学の知見を越えた調査対象を与える結果を、副産物としてもたらした。	
将来の展望（将来実現することが期待される成果、医療・福祉分野での利活用等） 明らかにした ProbeSet が示す遺伝子群のなかで既往の報告として周知でない遺伝子群については、予防的措置として特許出願を予定している。これらから、血液中の mRNA というバイオマーカーから、新規の診断因子探索を助けるものとなる。	

【Ⅳ 成果の外部への発表】

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧、学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表等

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌名等)	発表した 時期	国内・ 外の別
MEdial prefrontal cortex activation is commonly invoked by reputation of self and romantic partners.	Kawamichi H, Sasaki AT, Matsunaga M, <u>Yoshihara K</u> , Takahashi HK, Tanabe HC, Sadato N.	PLoS One. 8:e74958	2013	国外
Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type I reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.	Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Oka N, Shimada K, Shimizu A, Tatebayashi Y, Yamada H, Nakayama K, <u>Kondo K</u> .	Biochem Biophys Res Commun. 430(3):907-11	2013	国外
Activation of different signals identified with glia cells contribute to the progression of hyperalgesia.	Yamamoto S, Ishishita Y, Yoshida M, Miura D, Suzuki H, Ishikawa K, <u>Nojima J</u> , Yamamoto M, Ishikawa T.	Cell Mol Neurobiol. 33(2): 167-174	2013	国外
Two different types of Mental fatigue produce different styles of task performance.	Shigihara, Y., Tanaka, M., Ishii, A., <u>Tajima, S.</u> , Kanai, E., Funakura, M., & <u>Watanabe, Y</u>	Neurology, Psychiatry and Brain Research. 19(1), 5-11.	2013	国外
Actigraphic Detection of	Kawamoto, K.,	Journal of Medical and	2013	国外

REM Sleep Based on Respiratory Rate Estimation.	Kuriyama, H., & <u>Tajima, S.</u>	Bioengineering. 2(1).		
Autonomic Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome.	Yamaguti K, <u>Tajima S.</u> , <u>Kuratsune H.</u>	Advances in Neuroimmune Biology. 4(4), 281-289.	2013	国外
Neuroinflammation in animal models of fatigue.	<u>Kataoka, Y.</u> , Yamato, M., Miyashige, Y., Tamura, Y., and Cui, Y.	Adv. Neuroimmune Biol. 4: 237-244	2013	国外
Positron emission tomography study on pancreatic somatostatin receptors in normal and diabetic rats with 68Ga-DOTA-octreotide: a potential PET tracer for beta cell mass MEasureMEnt.	Sako, T., Hasegawa, K., Nishimura, M., Kanayama, Y., Wada, Y., Hayashinaka, E., Cui, Y., <u>Kataoka, Y.</u> , Senda, M., <u>Watanabe, Y.</u>	Biochem. Biophys. Res. Commun. 442: 79-84	2013	国外
Synthesis of an 11C-labeled antiprion GN8 derivative and evaluation of its brain uptake by positron emission tomography.	Kimura, T., Sako, T., Siqin, Hosokawa-Muto, J., Cui, Y., Wada, Y., <u>Kataoka, Y.</u> , Doi, H., Sakaguchi, S., Suzuki, M., <u>Watanabe, Y.</u> , Kuwata, K.	ChemMEdChem, 8: 1035-1039 DOI: 10.1002/cmdc.201300167	2013	国外
Functional neuroimaging of aversive taste-related areas in the alert rat revealed by positron emission tomography.	Kobayashi, M., Cui, Y., Sako, T., Sasabe, T., Mizoguchi, N., Yamamoto, K.,	J. Neurosci. Res. 91: 1363-1370	2013	国外

	Wada, Y., <u>Kataoka, Y.</u> , and Koshikawa, N.			
Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly.	Toba, S., Tamura, Y., Kumamoto, K., Yamada, M., Takao, K., Hattori, S., Miyakawa, T., <u>Kataoka, Y.</u> , Azuma, M., Hayasaka, K., Amamoto, M., Tominaga, K., Wynshaw-Boris, A., Wanibuchi, H., Oka, Y., Sato, M., Kato, M., and Hirotsune, S.	Sci. Rep. 3: 1224-1233	2013	国外
Chronic degeneration of dorsal raphe serotonergic neurons modulates cortical spreading depression: A possible pathophysiology of migraine.	Cui, Y., Li, QH., Yamada H., <u>Watanabe, Y.</u> , and <u>Kataoka, Y.</u>	J. Neurosci. Res. 91: 737-744	2013	国外
Low-reactive level laser irradiation improves crescentic glomerulonephritis in rats.	Yamato, M., Kaneda, A., and <u>Kataoka, Y.</u>	Lasers Med Sci. 28: 1189-1196	2013	国外
Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the Great East Japan disaster.	Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, <u>Yamano Y.</u>	Arthritis Res Ther, 15(5):R130	2013	国外

	Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K.			
The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity.	Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Itoh K, <u>Yamano Y</u> , Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K.	Mod Rheumatol, 23(5):846-850	2013	国外
Autonomic function is associated with health-related quality of life in patients with end-stage renal disease: a case-control study.	Fujii H, Koyama H, <u>Fukuda S</u> , Tokai H, <u>Tajima S</u> , <u>Koizumi JI</u> , Yamaguti K, <u>Kuratsune H</u> , <u>Watanabe Y</u> , Hirayama Y, Shoji T, <u>Inaba M</u> , Nishizawa Y	Journal of Renal Nutrition23(5), 340-347.	2013 年 9 月	国外
Reduction of Adverse Effects by a Mushroom Product, Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in Patients With Advanced Cancer During Chemotherapy-The Significance of the Levels of HHV-6 DNA in Saliva as a Surrogate Biomarker During Chemotherapy.	Ito T, Urushima H, Sakaue M, Yukawa S, Honda H, Hirai K, Igura T, Hayashi N, Maeda K, Kitagawa T, <u>Kondo K</u> .	Nutr Cancer DOI:10.1080/01635581.2014.884232,377-382	2014 年 4 月	国外

Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease.	Nagata T, Kobayashi N, Shinagawa S, Yamada H, <u>Kondo K</u> , Nakayama K	Journal of neural transmission. 121(4):433-41.	2014 年 4 月	国外
Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a 11C-(R)-PK11195 positron emission tomography study	Nakatomi, Y., Mizuno, K., Ishii, A., Wada, Y., Tanaka, M., Tazawa, S., Onoe, K., <u>Fukuda, S.</u> , Kawabe, J., Takahashi, K., <u>Kataoka, Y.</u> , Shiomi, S., Yamaguti, K., <u>Inaba, M.</u> , <u>Kuratsune, H.</u> , <u>Watanabe, Y.</u>	J Nucl Med55(6):945-950	2014 年 6 月	国外
Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human parvovirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS).	Nishioka K, Yokota S, <u>Matsumoto Y</u>	Int J Rheum Dis. 14(suppl.2):6-7.	2014 年 10 月	国外
An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan	Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, <u>Matsumoto Y</u> , Nishioka K.	Pain in Japan. Arthritis Care Res (Hoboken) 66(7): 1093-1101.	2014 年 7 月	国外
Role of cortical spreading	Cui, Y.,	Neurosci. Bull. 30, 812-822	2014	国外

depression in the pathophysiology of migraine. Neurosci. Bull.	Kataoka, Y., and <u>Watanabe, Y.</u>			
Effect of 12 weeks of yoga training on the somatization, psychological symptoms, and stress-related biomarkers of healthy woME.	<u>Yoshihara K.</u> , Hiramoto T, Oka T, Kubo C, Nobuyuki S.	Biopsychosoc MEd. 8:1	2014	国外
A novel ELISA system for simultaneous detection of six subclasses of anti-phospholipid antibodies for prediction of thrombotic complications among SLE patients.	<u>Nojima J.</u> , Motoki Y, Aoki N, Tsuneoka H, Ichihara K.	Thromb Res. 133(6): 1135-1140	2014	国外
Brain interleukin-1beta and the intrinsic receptor antagonist control peripheral toll-like receptor 3-MEdiated suppression of spontaneous activity in rats.	Yamato, M., Tamura, Y., Eguchi, A., <u>Watanabe, Y.</u> , and <u>Kataoka, Y.</u>	PLOS ONE, 9: e90950	2014	国外
The brain network underlying the recognition of hand gestures in the blind: the supramodal role of the extrastriate body area.	Kitada R, <u>Yoshihara K.</u> , Sasaki AT, Hashiguchi M, Kochiyama T, Sadato N.	J Neurosci. 34:10096-108	2014	国外
Association between DNA MEthylation of the BDNF Promoter Region and Clinical Presentation in AlzheiMER's Disease.	Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, Shinagawa S, Nakayama R, Shibata N, Kuerban B, Ohnuma T, <u>Kondo K.</u> Arai H,	DeMEntia and geriatric cognitive disorders extra; 5:64-73	2015	国外

	Yamada H, Nakayama K.			
Prior chronic stress induces persistent polyI:C-induced allodynia and depressive-like behavior in rats: Possible involvement of glucocorticoids and microglia.	Chijiwa T, Oka T, Lkhagvasuren B, <u>Yoshihara K</u> , Sudo N.	Physiol Behav.147:264-73	2015	国外
Psychosomatic treatment for allergic diseases.	<u>Yoshihara K</u> .	BioPsychoSocial Medicine. 18;9:8.	2015	国外
Neural substrates of shared attention as social Memory: A hyperscanning functional magnetic resonance imaging study.	Koike T, Tanabe HC, Okazaki S, Nakagawa E, Sasaki AT, Shimada K, Sugawara SK, Takahashi HK, <u>Yoshihara K</u> , Bosch-Bayard J, Sadato N.	Neuroimage. 125: 401-412	2015	国外
Physical and physiological effectiveness of an overall health care program for middle-aged Japanese women with mild obesity: A pilot study	Amano S, <u>Tsubone H</u> , Hanafusa M, Yamasaki T, Nishizaka S, Yanagisawa H	J. Tradit. Complement. Med. 5(2):88-95	2015 年	国外
Interpersonal touch suppresses visual processing of aversive stimuli.	Kawamichi H, Kitada R, <u>Yoshihara K</u> , Takahashi HK, Sadato N.	Front Hum Neurosci. 9:164	2015	国外
Helping behavior induced by empathic concern attenuates anterior cingulate activation in response to others' distress.	Kawamichi H, <u>Yoshihara K</u> , Sugawara SK, Matsunaga M, Makita K,	Soc Neurosci. 2, 1-14	2015	国外

	Hamano YH, Tanabe HC, Sadato N.			
Perceiving active listening activates the reward system and improves the impression of relevant experiences.	Kawamichi H, <u>Yoshihara K</u> , Sasaki AT, Sugawara SK, Tanabe HC, Shinohara R, Sugisawa Y, Tokutake K, Mochizuki Y, AnME T, Sadato N.	Soc Neurosci. DOI:10.1080/17470919.2014.954732,16-26	2015	国外
Transgenic mouse model for imaging of interleukin-18-related inflammation in vivo.	Iwawaki, T., Akai, R., Oikawa, D., Toyoshima, T., Yoshino, M., Suzuki, M., Takeda, N., Ishikawa, T., <u>Kataoka, Y.</u> , and Yamamura, K.,	Sci. Rep., 5, 17205	2015	国外
Potential biomarkers of fatigue identified by plasma MEtaboloME analysis in rats.	KuME, S., Yamato, M., Tamura, Y., Jin, G., Nakano, M., Miyashige, Y., Eguchi, A., Ogata, Y., Goda, N., Iwai, K., Yamano, E., <u>Watanabe, Y.</u> , Soga, T., and <u>Kataoka, Y.</u> ,	PLOS ONE, 10(3): e0120106	2015	国外
A voxel-based analysis of	Cui, Y.,	NeuroImage, 108, 17-22	2015	国外

brain activity in high-order trigeminal pathway in the rat induced by cortical spreading depression.	Toyoda, H., Sako, T., Onoe, K., Hayashinaka, E., Wada, Y., Yokoyama, C., Onoe, H., <u>Kataoka, Y.</u> , and <u>Watanabe, Y.</u>			
Fatigue-like behavior following peripheral viral infection is likely triggered by neuroinflammation.	Yamato, M. and <u>Kataoka, Y.</u>	Neural Regen. Res. 10, 203-204	2015	国外
Fatigue and sleep under large summer temperature differences.	Fujii H, <u>Fukuda S</u> , Narumi D, Ihara T, <u>Watanabe Y.</u>	Environ Res.;138:17-21. doi: 10.1016	2015 年 2 月	国外
Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.	<u>Fukuda S</u> , Koyama H, <u>Kondo K</u> , Fujii H, Hirayama Y, Tabata T, Okamura M, Yamakawa T, Okada S, Hirata S, Kiyama H, Kajimoto O, <u>Watanabe Y.</u> <u>Inaba M.</u> Nishizawa Y.	PLoS One ;10(3):e0119578. doi: 10.1371	2015 年 3 月	国外
Frontier studies on fatigue, autonomic nerve dysfunction, and sleep-rhythm disorder.	Tanaka, M., <u>Tajima, S.</u> , Mizuno, K., Ishii, A., Yukuo, K., Miike, T.,	J Physiol Sci.65(6) 483-498 DOI:10.1007/s12576-015-0399-y	2015 年 10 月	国外

	<u>Watanabe, Y.</u>			
DevelopMEnt of Biomarkers Based on DNA MEthylation in the NCAPH2/LMF2 Promoter Region for Diagnosis of AlzheiMER's Disease and Amnesic Mild Cognitive ImpairMEnt.	Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K, Shibata N, Ohnuma T, Kasanuki K, Arai H, Yamada H, Nakayama K, <u>Kondo K</u>	PLoS One. 11(1):e0146449	2016 年 1 月	国外
Ubiquinol-10 suppleMEntation improves fatigue, autonomic nervous function, and cognitive function in patients with chronic fatigue syndroME	<u>Sanae Fukuda,</u> <u>Junzo Nozima,</u> Osami Kajimoto, Kouzi Yamaguti, Yasuhito Nakatomi, <u>Hirohiko Kuratsune,</u> <u>Yasuyoshi Watanabe.</u>	BioFactors DOI: 10.1002/biof.1293	2016 年 4 月	国外
A potential biomarker for fatigue: oxidative stress and anti-oxidative activity	<u>Sanae Fukuda,</u> <u>Junzo Nojima,</u> Yukari Motokid, Kouzi Yamaguti, Yasuhito Nakatomi, Naoko Okawa, Kazumi Fujiwara, <u>Yasuyoshi Watanabe,</u> <u>Hirohiko Kuratsune.</u>	Biological Psychology doi:10.1016/j.biopsycho.2016.05.005	2016 年 2 月	国外
大学生の疲労度と自律神経機能評価 -保健室利用者と一般女子学生との比較-	大川尚子、 平田まり、 長見まき子、 野口法子、 藤原和美、 松村歌子、 柳本静子、 <u>田島世貴、</u> <u>小泉淳一、</u> <u>倉恒弘彦</u>	日本疲労学会誌 8(2):p60-66	2013 年 3 月	国内
小児慢性疲労症候群の病態	<u>田島世貴、</u>	日本疲労学会誌 8(2):23-28	2013 年 3 月	国内

と診断・治療	三池輝久			
疲労とは何か 疲労を客観的に評価する	<u>倉恒弘彦</u>	公衆衛生 別刷 77(8):666-670	2013 年 8 月	国内
慢性疲労症候群におけるムスカリン性アセチルコリン受容体の自己抗体による脳内の神経伝達機能低下	水野敬、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>渡邊恭良</u> 。	リウマチ科 別刷 50(2):238-245	2013 年 8 月	国内
慢性疲労症候群(CFS)診断基準(平成 25 年 3 月改訂)の解説	<u>倉恒弘彦</u> 、 谷畑健生、 <u>福田早苗</u> 、 <u>稲葉雅章</u> 、 <u>野島順三</u> 、 <u>近藤一博</u> 、 <u>伴信太郎</u> 、 下村登規夫、 <u>久保千春</u> 、 <u>松本美富士</u> 、 <u>山野嘉久</u>	日本疲労学会誌 8(2):1-7	2013	国内
大学病院における総合診療医の役割	佐藤元紀、 <u>伴信太郎</u>	Pharma Medica 31(8), 13-16	2013	国内
線維筋痛症診療ガイドライン 2013	<u>松本美富士</u>	線維筋痛症診療ガイドライン 2013 医歯薬出版	2013	国内
線維筋痛症の診断基準	<u>松本美富士</u>	関節外科 32(12):1130-1138	2013	国内
慢性疲労症候群. 心身症. 新しい診断と治療の ABC	<u>吉原一文</u> 。	最新医学社, 大阪, pp217-226	2013	国内
慢性疲労症候群. 脳とこころのプライマリ・ケア	<u>吉原一文</u> 。	シナジー, 東京	2013	国内
原因別疲労動物モデルと分子神経病態	<u>片岡洋祐</u>	日本生物学的精神医学会誌 24, No. 4, 211-217	2013	国内
線維筋痛症の痛みの定量化	岡寛、 小山洋子、 中村満行、 <u>松本美富士</u> 、他	臨床リウマチ 26(1):45-50	2014 年 2 月	国内
眠れなかったり、睡眠中に困った行動がある ; 睡眠障害(不眠、過眠、夜驚、夢中遊行)	<u>田島世貴</u>	児童心理 第 68 巻第 3 号、 p137-142	2014 年 2 月	国内
東日本大震災被災地域にお	大川尚子、	日本疲労学会誌	2014 年 3 月	国内

ける教職員に対する健康評価	平田まり、 倉恒大輔、 長見まき子、 野口法子、 藤原和美、 松村歌子、 水鳥正二郎、 星井道代、 鹿野裕美、 吉田俊子、 <u>倉恒弘彦</u> 。	9(2) : 21-29		
子どもの睡眠中の問題行動	<u>田島世貴</u>	教育と医学 第 62 巻第 9 号、p796-804	2014 年 9 月	国内
慢性疲労症候群 (CFS)	<u>倉恒弘彦</u>	心身医学 54(11) : 1002-1009	2014 年 11 月	国内
慢性疲労患者のうつ状態や疲労以外の身体症状をどうとらえるか.	<u>吉原一文</u>	日本疲労学会誌 9(2):11-15	2014	国内
慢性疲労症候群 (CFS) と機能性身体症候群 (FSS)	<u>倉恒弘彦</u>	日本生物学的精神医学会誌 別刷 24(4):222-227	2014	国内
他の医学的疾患に影響する心理的要因 V. 身体症状症および関連症群 DSM-5 を読み解くー伝統的精神病理	<u>吉原一文</u> 、 須藤信行	DSM-IV ICD-10 をふまえた新時代の精神科診断 4 巻, pp237-242, 中山書店	2014	国内
メタボローム解析による疲労病態研究と慢性疲労症候群診断バイオマーカーの開発	<u>片岡洋祐</u> 、 久米慧嗣	医学のあゆみ Vol. 249 No. 4 299-303	2014	国内
心身症と機能性身体症候群.	<u>吉原一文</u> .	日本心療内科学会誌 19(3) 158-162	2015	国内
線維筋痛症と慢性疲労症候群.	<u>松本美富士</u>	今日の治療指針 2015 (山口徹、北原光男監修) 医学書院 829-830	2015	国内
不登校と睡眠障害・小児慢性疲労症候群.	<u>田島世貴</u>	いま, 小児科医に必要な実践臨床小児睡眠医学 p41-48 診断と治療社	2015	国内
小児睡眠障害におけるバイオマーカーとしての生理学的指標.	<u>田島世貴</u>	いま, 小児科医に必要な実践臨床小児睡眠医学 p60-66 診断と治療社	2015	国内

馬介在療法の復職支援プログラム参加者の睡眠・活動量・疲労への影響 - 予備的検討	田中邦彦、 <u>福田早苗</u> 、 重田淳吾、 長見まき子、 岡田明、 倉恒大輔、 <u>田島世貴</u> 、 中富康仁、 野々口陽子、 <u>倉恒弘彦</u>	日本疲労学会誌 第10巻第2号、p39-44	2015年3月	国内
疲労・抗疲労と自律神経機能	水野敬、 田中雅彰、 山口浩二、 <u>倉恒弘彦</u> 、 梶本修身、 <u>渡邊恭良</u> 。	日本疲労学会誌 10(2) : 17-21	2015年3月	国内
慢性疼痛の脳科学 慢性疲労症候群におけるミクログリア活性化	<u>倉恒弘彦</u>	炎症と免疫 23(3):53-59	2015年5月	国内
【進化するリウマチ治療-診療ガイドライン2014からさらなる進化へ-】 関節リウマチ治療を支える体制 リウマチケア専門職制度	<u>松本美富士</u>	カレントセラピー	2015年8月	国内
Frontier studies on fatigue, autonomic nerve dysfunction, and sleep-rhythm disorder.	Tanaka M, <u>Tajima S</u> , Mizuno K, Ishii A, Konishi Y, Miike T, <u>Watanabe Y</u> .	J Physiol Sci. DOI: 10.1007/s12576-015-0399-y	2015年9月	国内
線維筋痛症(線維筋痛症候群)	<u>松本美富士</u>	日本臨床 2015年別冊新領域別症候群シリーズ、免疫症候群(第2版) I、その他の免疫疾患を含めて. 710-718	2015年11月	国内
小児睡眠医療の専門病院における対応	<u>田島世貴</u>	東京小児科医会報 第34巻2号、p24-30	2015年11月	国内
ストレス・疲労の科学と健康	<u>倉恒弘彦</u>	産業ストレス研究	2015年11月	国内

康イノベーション		22(4):307-313		
線維筋痛症 病因・病態の 進歩と治療の現状	<u>松本美富士</u>	臨床リウマチ Vol27 (4)239-252	2015 年 12 月	国内
疲労モデル動物における血 漿メタボローム解析、およ びオルニチン投与による抗 疲労研究	久米慧嗣、 大和正典、 中野真行、 田村泰久、 江口麻美、 高田孔美、 <u>片岡洋祐</u>	MEdical Science Digest	2016	国内
線維筋痛症の病因・病態の 解明と客観的診断・評価法 の開発及びトータルマネジ メントの確立に関する戦略 的総合研究	<u>松本美富士</u>	臨床評価	2016 年 1 月	国内
慢性疲労症候群の臨床症状 と社会生活状況・多施設患者 調査の結果から	<u>福田早苗</u> 、 <u>伴信太郎</u> 、 <u>松本美富士</u> 、 <u>山野嘉久</u> 、 <u>吉原一文</u> 、 <u>久保千春</u> 、 <u>倉恒弘彦</u>	日本疲労学会誌	2016 年 3 月	国内

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会名等）	発表した時期	国内・外の別
Reputation representation in ME dial prefrontal cortex is modulated by familiarity.	Kawamichi H, Sasaki AT, Matsunaga M, <u>Yoshihara K</u> , Takahashi HK, Tanabe HC, Sadato N.	The 36th Annual MEeting of the Japan Neuroscience Society	2013 年 6 月	国外
Neural substrates associated with happiness.	Matsunaga M, Kawamichi H, Koike T, <u>Yoshihara K</u> , Yoshida Y, Takahashi HK, Nakagawa E, Sadato N	The 36th Annual MEeting of the Japan Neuroscience Society.	2013 年 6 月	国外
FUNCTIONAL NEUROIMAGING STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN FEAR AND THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM.口頭（シンポジウム）	<u>Kazufumi Yoshihara</u>	22nd World Congress on Psychosomatic MEdicine.	2013 年 9 月	国外
MEtabolic Biomarkers of Fatigue in a Rat Model Using Multivariate Analysis.（ポスター）	KuME, S., Yamato, M., Jin, G., Miyashige, Y., Nakano, M., Tamura, Y., Soga, T., <u>Kataoka, Y</u>	AMT-BHI 2013 (Maebashi, Japan)	2013 年 10 月	国外
Regulation of various cellular functions by using low-reactive level near-infrared laser irradiation.	Yamato, M., Tamura, Y., Maki, K., Riquimaroux, H.,	AMT-BHI 2013	2013. Oct	国外

	<u>Kataoka, Y.</u>			
Patients with pediatric chronic fatigue syndrome comorbid with autistic spectrum disorder show less sympathetic tone. (ポスター発表)	<u>Seiki Tajima</u> , Teruhisa Miike, Yukuo Konishi.	IACFS/ME 2014 Conference, San Francisco, California, USA.	2014 年 3 月	国外
Sleep education during elementary school prevents school non-attendance in junior high school years. (口頭発表)	<u>Seiki Tajima</u> , Teruhisa Miike, Tsutomu Maeda.	IACFS/ME 2014 Conference, San Francisco, California, USA.	2014 年 3 月	国外
Diagnostic profile of plasma metabolites levels in tricarboxylic acid and urea cycle in patients with chronic fatigue syndrome. (ポスター発表)	<u>Kataoka, Y.</u> , Kume, S., Yamato, M., <u>Yamano, E.</u> , <u>Fukuda, S.</u> , <u>Nakatomi, Y.</u> , <u>Tajima, S.</u> , <u>Kuratsune, H.</u> , <u>Watanabe, Y.</u> , Soga, T.,	International Association for Chronic Fatigue Syndrome (IACFS/ME) (San Francisco, USA)	2014 年 3 月	国外
Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a positron emission tomography study with [11C]PK(R)-11195.	Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, <u>Fukuda S.</u> Kawabe J, Takahashi K, <u>Kataoka Y.</u> Shiomi S, Yamaguti K, <u>Inaba M.</u> <u>Kuratsune H.</u> <u>Watanabe Y.</u>	11th IACFS/ME Research and Clinical Conference	2014 年 3 月	国外
Neuroscience of fatigue	<u>Watanabe, Y.</u>	11th IACFS/ME Biennial	2014. Mar.	国外

and CFS/ME by using PET molecular imaging and functional neuroimaging.	Tanaka, M., Mizuno, K., Ishii, A., Yamano, E., <u>Fukuda, S.</u> , Nakatomi, Y., Yamaguti, K., <u>Kuratsune, H.</u>	International Research and Clinical Conference		
Attentional and Motivational Deficits in Patients with Childhood Chronic Fatigue SyndroME.	Mizuno, K., <u>Tajima, K.</u> , Sasaki, A.T., Kawatani, J., Joudoi, T., Yoneda, T., Tomoda, A., <u>Watanabe, Y.</u>	11th IACFS/ME Biennial International Research and Clinical Conference	2014. Mar.	国外
Evidence of neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndroME/myalgic encephalomyelitis.	Mizuno, K., Nakatomi, Y., <u>Kuratsune, H.</u> , <u>Watanabe, Y.</u>	The World Molecular Imaging Congress 2014	2014. Sep	国外
Neuroinflammation is possibly involved in prolonged suppression of rat spontaneous activity induced by monofluoroacetate, an inhibitor for TCA cycle. (ポスター発表)	Yamato, M., KuME, S., Jin, G., Miyashige, Y., Nakano, M., Tamura, Y., Eguchi, A., <u>Kataoka, Y.</u>	Society for Neuroscience (Washington DC, USA)	2014 年 11 月	国外
Ablation of NG2 glial cells induced neuronal cell death in the hippocampus through apoptotic pathway. (ポスター発表)	Nakano, M., Tamura, Y., Eguchi, A., Yamato, M., KuME, S., Miyashige, Y., <u>Kataoka, Y.</u>	Society for Neuroscience (Washington DC, USA)	2014 年 11 月	国外
Characteristic features of the fatigue state in children	Naoko Okawa, Yuki Katafuchi, Keiko Okamoto,	18th BIENNIAL SCHOOL NURSES INTERNATIONAL	2015.Jul	国外

	Junko Shibata, Utako Matsumura, Makiko Nagami, Kazumi Fujiwara, Noriko Noguchi, Mari Hirata, Takeshi Hatta, <u>Hirohiko Kuratsune</u>	CONFERENCE		
Relation between personality traits, including sensitivity to reward, and self-control. (ポスター)	<u>Yoshihara K.</u> Eto S, Nozaki T, Sudo N.	23rd World Congress on Psychosomatic MEDicine.	2015 年 8 月	国外
PET imaging for evaluation of neurogenesis in adult mammalian brain. (ポスター)	Tamura, Y., Eguchi, A., Takata, K., Yamato, M., KuME, S., Nakano, M., and <u>Kataoka, Y.</u>	World Molecular Imaging Congress (Savannah, USA)	2015 年 9 月	国外
NG2 glial cells suppressed neuroinflammation and supported the survival of hippocampal neurons. (ポ スター)	Nakano, M., Tamura, Y., Eguchi, A., Yamato, M., KuME, S., <u>Kataoka, Y.</u>	Society for Neuroscience (Chicago, USA)	2015 年 10 月	国外
Therapeutic effects of ubiquinol on fatigue and chronic fatigue syndroME.	<u>Yasuyoshi Watanabe</u> , <u>Sanae Fukuda</u> , Kouzi Yamaguti, Osami Kajimoto, Kenji Fujii, and <u>Hirohiko Kuratsune</u>	The 8th Conference of the International CoenzyME Q10 Association	2015.Oct	国外
Fusion of plasma MEbrane between NG2- expressing progenitor cells and neurons in the cerebral cortex of rats. (ポスター)	Maeda, M., Eguchi, A., Tamura, Y., Hasebe, Y., Suga, M., and <u>Kataoka, Y.</u>	East-asia microscopy conference (HiMEji, Japan)	2015 年 11 月	国外
慢性疲労症候群と自律神経	<u>倉恒弘彦</u>	第 64 回日本自律神経学会総	2013 年 3 月	国内

		会		
光イメージング法を用いた 皮内 NG2 細胞の動態解析 (ポスター発表)	田村泰久、 江口麻美、 <u>片岡洋祐</u>	第 8 回日本分子イメージン グ学会総会 (横浜・横浜赤 レンガ倉庫 1 号館)	2013 年 5 月	国内
慢性疲労患者のうつ状態や 疲労以外の身体症状をどう とらえるか.口頭 (シンポジ ウム)	<u>吉原 一文</u>	第 9 回日本疲労学会総会・ 学術集会	2013 年 6 月	国内
慢性疲労症候群患者の脳内 炎症に関する Positron Emission Tomography(PET)研究 シ ンポジウム I 「疲労と疲労 病態の生理学・脳科学」	中富康仁、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>渡邊恭良</u> 。	第 9 回日本疲労学会	2013 年 6 月	国内
慢性疲労症候群における脳 分子神経動態研究の進展. シンポジウム口頭講演.	中富康仁、 水野敬、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>渡邊恭良</u>	第 9 回日本疲労学会総会・ 学術集会, 秋田.	2013 年 6 月	国内
疲労時における自律神経機 能と単純計算課題による脳 機能の関連 (口頭発表)	山口浩二、 笹部哲也、 中富康仁、 <u>田島世貴</u> 、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>稲葉雅章</u> 、 <u>渡邊恭良</u>	第 9 回日本疲労学会総会・ 学術集会、秋田県総合保健 センター (秋田県秋田市)	2013 年 6 月	国内
水浸疲労負荷モデル動物に おける TCA 回路及び尿素回 路内代謝物レベルの変化 (口頭発表)	久米慧嗣、 大和正典、 金光華、 <u>田島世貴</u> 、 菱田幸宏、 <u>片岡洋祐</u>	第 9 回日本疲労学会総会・ 学術集会、秋田県総合保健 センター (秋田県秋田市)	2013 年 6 月	国内
小児慢性疲労症候群 (不登 校) 予防対策 (口頭発表)	三池輝久、 <u>田島世貴</u> 、 前田勉	第 9 回日本疲労学会総会・ 学術集会、秋田県総合保健 センター (秋田県秋田市)	2013 年 6 月	国内
腎臓への近赤外低反応レベ ルレーザー照射による抗炎 症効果 (口頭・シンポジ ウム)	<u>片岡洋祐</u> 、 大和正典、 金田明	第 25 回日本レーザー治療学 会 (名古屋・愛知県産業労 働センターウイंकあい ち)	2013 年 6 月	国内

慢性疲労症候群における還元型コエンザイム Q10 の効果：二重盲検群間比較試験 ミニシンポジウム 2「治療と介入」（口頭発表）	<u>福田早苗、中富康仁、山口浩二、野島順三、近藤一博、梶本修身、倉恒弘彦、渡邊恭良。</u>	第 9 回日本疲労学会	2013 年 6 月	国内
新たな慢性疲労症候群（CFS）診断基準と客観的な疲労評価法 シンポジウム IV「CFS の実態調査結果と新たな CFS 診断基準」	<u>倉恒弘彦</u>	第 9 回日本疲労学会	2013 年 6 月	国内
慢性疲労症候群の類似病態である線維筋痛症を機能性身体症候群として捉えるメリット/デメリット.	<u>松本美富士</u>	第 9 回日本疲労学会総会学術集会	2013 年 6 月	国内
恐怖刺激による交感神経活動の変化に関連する脳内機序（第 2 報）	<u>吉原 一文、須藤 信行。</u>	第 54 回日本心身医学会総会	2013 年 6 月	国内
慢性疲労症候群（CFS）シンポジウム 5 精神科疾患との comorbidity が問題となる身体科疾患	<u>倉恒弘彦</u>	第 54 回日本心身医学会総会 ならびに学術講演会	2013 年 6 月	国内
MicroPET を用いた急性および慢性疼痛モデルラットにおける疼痛認知・伝達回路の解析（口頭発表）	<u>崔翼龍、佐古健生、豊田浩士、林中恵美、和田康弘、渡邊恭良、片岡洋祐</u>	Neuro2013（京都・国立京都国際会館）	2013 年 6 月	国内
疲労病態と脳内サイトカイン（口頭・シンポジウム）	<u>片岡洋祐、大和正典</u>	第 9 回日本疲労学会（秋田・秋田県総合保健センター）	2013 年 6 月	国内
シンポジウム、慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断基準の再検証.	<u>福田早苗</u>	第 9 回日本疲労学会総会・学術集会（秋田県）	2013 年 6 月	国内
浸負荷疲労モデル動物における TCA 回路および尿素回	<u>久米慧嗣、大和正典、</u>	第 9 回日本疲労学会	2013 年 6 月	国内

路内代謝物レベルの変化	金光華、 田島世貴、 菱田幸宏、 片岡洋祐。			
神経組織への光とラジカルの作用（口頭・シンポジウム）	片岡洋祐、 大和正典、 金田明	プラズマ医療科学の創成公開シンポジウム（名古屋・名古屋大学）	2013 年 9 月	国内
慢性疲労症候群患者におけるメタボローム解析（ポスター発表）	山野恵美、 久米慧嗣、 田島世貴、 倉恒弘彦、 福田早苗、 渡邊恭良、 曾我朋義、 片岡洋祐	第 8 回メタボロームシンポジウム（福岡・九州大学）	2013 年 10 月	国内
ラットモデルを用いた疲労バイオマーカーの同定（口頭発表）	久米慧嗣、 大和正典、 宮繁志治、 中野真行、 田村泰久、 曾我朋義、 片岡洋祐	第 8 回メタボロームシンポジウム（福岡・九州大学）	2013 年 10 月	国内
Hand preference in the superior part of the extrastriate body area develops supramodally.	Kitada R、 Yoshihara K、 Sasaki AT、 Hashiguchi M、 Kochiyama T、 Sadato N	第 3 回社会神経科学研究会	2013 年 11 月	国内
HAM におけるバイオマーカーと炎症慢性化機構	山野嘉久	厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」班 平成 25 年度第 2 回班会議	2013 年 12 月	国内
シンポジウム、【こころの健康・臨床、健康支援、発達障がい者支援に役立つまばたき研究】疲労の強さを生体反応でどこまで測定でき	福田早苗	日本心理学会第 77 回大会（北海道）	2013	国内

るか？.				
消火模擬活動におけるパフォーマンスと活動前夜睡眠、口頭発表	<u>小泉淳一</u> 、 貞莉 圭	第 9 回日本疲労学会学術集会	2013	国内
癌幹細胞を標的とした癌根絶療法の創出（ポスター発表）	野崎聡、 中谷友香、 <u>片岡洋祐</u> 、 <u>渡邊恭良</u> 、 近藤亨	文部科学省分子イメージング研究戦略推進プログラムシンポジウム（東京・日経ホール）	2014 年 2 月	国内
線維筋痛症 ACR2010 診断予備基準および 2011 改定基準による疾患概念の自験例による検討（ワークショップ）	<u>松本美富士</u> 、 岡寛、 西岡久寿樹	第 59 回日本リウマチ学会総会学術集会（東京）	2014 年 4 月	国内
自閉症スペクトラム障害を合併する小児慢性疲労症候群における自律神経機能の検討（口頭発表）	<u>田島世貴</u>	第 10 回日本疲労学会総会・学術集会、コングレコンベンションセンター（大阪府大阪市）	2014 年 5 月	国内
メタボローム解析による慢性疲労症候群診断バイオマーカーの検討（口頭発表）	山野恵美、 久米慧嗣、 大和正典、 <u>田島世貴</u> 、 <u>福田早苗</u> 、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>渡邊恭良</u> 、 <u>片岡洋祐</u>	第 10 回日本疲労学会総会・学術集会、コングレコンベンションセンター（大阪府大阪市）	2014 年 5 月	国内
慢性疲労症候群と健常者の身体活動量とパフォーマンスステイタス（口頭発表）	田中邦彦、 倉恒大輔、 <u>福田早苗</u> 、 <u>田島世貴</u> 、 山口浩二、 <u>倉恒弘彦</u>	第 10 回日本疲労学会総会・学術集会、コングレコンベンションセンター（大阪府大阪市）	2014 年 5 月	国内
水浸疲労負荷モデル動物の肝臓における疲労代謝回路の活性化と組織炎症（ポスター発表）	久米慧嗣、 大和正典、 宮繁志治、 中野真行、 江口麻美、 田村泰久、 <u>片岡洋祐</u>	第 10 回日本疲労学会（大阪・コングレコンベンションセンター）	2014 年 5 月	国内

中枢神経炎症と疲労に関する動物モデル研究（ポスター発表）	<u>片岡洋祐</u> 、 田村泰久、 大和正典、 久米慧嗣、 中野真行	第10回日本疲労学会（大阪・コングレコンベンションセンター）	2014年5月	国内
質量分析法による血漿中有機酸、アミノ酸の簡便な同時定量法開発（ポスター発表）	井原詠子、 寺井織枝、 泉川健、 岡嶋孝太郎、 堤靖、 上田千晶、 柳和則、 <u>片岡洋祐</u>	第10回日本疲労学会（大阪・コングレコンベンションセンター）	2014年5月	国内
多施設共同による本邦線維筋痛症の慢性疲労症候群合併および臨床的特徴の検討.	<u>松本美富士</u> 、 岡寛、 中島利博、 行岡正雄、 臼井千恵、 山野嘉久、 長田賢一	第10回日本疲労学会総会学術集会	2014年5月	国内
本邦における線維筋痛症研究の最近の進歩	<u>松本美富士</u>	第10回日本疲労学会総会学術集会	2014年5月	国内
慢性疲労症候群と線維筋痛症 シンポジウムIV「慢性疲労症候群患者における線維筋痛症の併存について」	<u>倉恒弘彦</u>	第10回日本疲労学会	2014年5月	国内
慢性疲労症候群における脳分子神経動態研究の進展.	中富康仁、 水野敬、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>渡邊恭良</u> 。	第10回日本疲労学会総会・学術集会	2014年5月	国内
エネルギー代謝の低下に着目した疲労動物モデルの作製と評価（ポスター発表）	大和正典、 久米慧嗣、 金光華、 宮繁志治、 中野真行、 江口麻美、 田村泰久、 <u>片岡洋祐</u>	第10回日本疲労学会（大阪・コングレコンベンションセンター）	2014年5月	国内
慢性疲労症候群のための認	藤江里依子、	第10回日本疲労学会，大阪	2014年5月	国内

知行動療法プログラムの開発—導入タイミングの検討—	田中愛、 胡曉晨、 佐藤元紀、 <u>伴信太郎</u>			
慢性疲労症候群の脳内炎症に関する Positron Emission Tomography (PET) 研究. シンポジウム口頭講演.	中富康仁、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>渡邊恭良</u>	第 10 回日本疲労学会総会・ 学術集会, 大阪.	2014 年 5 月	国内
遺伝子改変ラットを用いた 中枢神経前駆細胞のマルチ モデルイメージング技術の 確立 (ポスター発表)	中野真行、 田村泰久、 江口麻美、 大和正典、 久米慧嗣、 宮繁志治、 <u>片岡洋祐</u>	第 9 回日本分子イメージン グ学会総会 (豊中・千里ラ イフサイエンスセンター)	2014 年 5 月	国内
毛包前駆細胞の発光イメー ジングを用いた毛周期モニ タリング (ポスター発 表)	田村泰久、 江口麻美、 中野真行、 久米慧嗣、 宮繁志治、 大和正典、 <u>片岡洋祐</u>	第 9 回日本分子イメージン グ学会総会 (豊中・千里ラ イフサイエンスセンター)	2014 年 5 月	国内
シンポジウム、「慢性疲労症 候群と線維筋痛症」客観的 な CFS 診断基準作成にむけ て.	<u>福田早苗</u>	第 10 回日本疲労学会総会・ 学術集会 (大阪府)	2014 年 6 月	国内
ポスター発表、慢性疲労症 候群と健常者の身体活動量 とパフォーマンスステイタ ス.	田中邦彦、 倉恒大輔、 <u>福田早苗</u> 、 <u>田島世貴</u> 、 山口浩二、 <u>倉恒弘彦</u> .	第 10 回日本疲労学会総会・ 学術集会 (大阪府)	2014 年 6 月	国内
小児期の概日リズム睡眠障 害と小児慢性疲労病態 (口 頭発表)	<u>田島世貴</u>	日本睡眠学会第 39 回定期学 術集会、あわぎんホール (徳島県徳島市)	2014 年 7 月	国内
心肺停止症候群の予後因子 としての相対的酸化ストレ ス度	<u>野島順三</u>	第 12 回酸化ストレス・抗酸 化セミナー	2014 年 7 月	国内
多施設による本邦線維筋痛	<u>松本美富士</u> 、	第 10 回日本疲労学会総会学	2014 年 8 月	国内

症の慢性疲労症候群合併および臨床的特徴の検討（口頭）	岡寛、 中島利博、 行岡正雄、 臼井千恵、 山野嘉久、 長田賢一	術集会（大阪）		
本邦における線維筋痛症研究の進歩(シンポジウム)	<u>松本美富士</u>	第 10 回日本疲労学会総会学術集会（大阪）	2014 年 8 月	国内
脳虚血障害後 NG-2 陽性ペリサイトは中枢神経系におけるすべての構成成分に分化する（ポスター発表）	佐久間理香、 中込隆之、 河原麻衣子、 笠原由紀子、 田口明彦、 田村泰久、 <u>片岡洋祐</u> 、 松山知弘	第 37 回日本神経科学大会 （横浜・パシフィコ横浜）	2014 年 9 月	国内
NG2 グリア脱落における TNF α 経路を介した海馬神経細胞死誘導（ポスター発表）	中野真行、 田村泰久、 江口麻美、 大和正典、 久米慧嗣、 宮繁志治、 <u>片岡洋祐</u>	第 37 回日本神経科学大会 （横浜・パシフィコ横浜）	2014 年 9 月	国内
NG2 細胞選択的除去は脳室拡大および神経障害を誘導する（ポスター発表）	田村泰久、 中野真行、 江口麻美、 大和正典、 久米慧嗣、 宮繁志治、 <u>片岡洋祐</u>	第 37 回日本神経科学大会 （横浜・パシフィコ横浜）	2014 年 9 月	国内
エネルギー代謝の低下に着目した疲労動物モデルにおける脳内神経炎症の関連（ポスター発表）	大和正典、 久米慧嗣、 金光華、 宮繁志治、 中野真行、 田村泰久、 江口麻美、 <u>片岡洋祐</u>	第 37 回日本神経科学大会 （横浜・パシフィコ横浜）	2014 年 9 月	国内
担癌マウスにおける腫瘍標	北出高志、	第 87 回日本生化学会大会	2014 年 10 月	国内

的ペプチド付加リボカリン型プロスタグランジン D 合成酵素の生体内分布 (ポスター発表)	中辻匡俊、 河野正樹、 井上遥、 久米慧嗣、 田村泰久、 <u>片岡洋祐</u> 、 乾隆	(京都・国立京都国際会館)		
重症な慢性疲労症候群患者の日常生活困難度に関する調査の紹介	<u>山野嘉久</u>	厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (障害者対策総合研究開発事業(神経・筋疾患分野)) 慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発研究班, 平成 26 年度第 2 回班会議	2014 年 10 月	国内
慢性疲労症候群への認知行動療法導入タイミング-2つの事例の比較-	藤江里衣子、 田中愛、 胡曉晨、 佐藤元紀、 <u>伴信太郎</u>	第 74 回日本心身医学会中部地方会	2014 年 11 月	国内
心身症と機能性身体症候群口頭 (シンポジウム)	<u>吉原一文</u>	第 19 回日本心療内科学会総会・学術大会	2014 年 11 月	国内
腸脳相関に関与する腸内細菌と腸管腔内モノアミン	<u>吉原一文</u> 、 朝野泰成、 波多伴和、 戸谷妙、 平本哲哉、 須藤信行。	第 82 回消化器心身医学研究会	2014 年 11 月	国内
安静・閉眼・座位での自律神経自体の揺動周期分布ー自律神経測定に必要な時間長推定のために、口頭発表	<u>小泉淳一</u> 、 小林史佳、 立花麻貴子	第 10 回日本疲労学会学術集会	2014	国内
中枢神経組織前駆細胞による局所環境制御と神経機能維持 (口頭・シンポジウム/シンポジウム企画)	<u>片岡洋祐</u> 、 中野真行、 大和正典、 田村泰久	第 120 回日本解剖学会・第 92 回日本生理学会合同大会 (神戸・神戸国際会議場)	2015 年 3 月	国内
A role of sleep and circadian rhythm in the fatigue recovery. (口頭発表)	<u>Seiki Tajima</u>	第 120 回 日本解剖学会総会・全国学術集会・第 92 回日本生理学会大会、神戸国	2015 年 3 月	国内

表)		際会議場（兵庫県神戸市）		
睡眠障害にて入院となった小児におけるインターネット利用と依存に関する臨床的検討（ポスター発表）	豊浦麻記子、 中井昭夫、 <u>田島世貴</u> 、 尾張慶子、 高井一美、 三池輝久、 小西行郎	第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪国際会議場（大阪府大阪市）	2015 年 4 月	国内
概日リズム睡眠障害を来した自閉症スペクトラム障害児と定型発達児の生理学的比較検討（ポスター発表）	<u>田島世貴</u> 、 中井昭夫、 豊浦麻記子、 尾張慶子、 高井一美、 三池輝久、 小西行郎	第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪国際会議場（大阪府大阪市）	2015 年 4 月	国内
米国より提唱された SEID の概念について（口頭発表）	中富康仁、 山口浩二、 <u>倉恒弘彦</u> 。	第 11 回日本疲労学会総会・学術集会	2015 年 5 月	国内
当院における慢性疲労症候群患者の機能性身体症候群合併の現状について	山口浩二、 笹部哲也、 中富康仁、 <u>田島世貴</u> 、 野々口陽子、 田中邦彦、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>稲葉雅章</u> 、 <u>渡邊恭良</u> 。	第 11 回日本疲労学会総会・学術集会	2015 年 5 月	国内
慢性疲労症候群の診断における問題点	山口浩二、 笹部哲也、 中富康仁、 <u>田島世貴</u> 、 野々口陽子、 田中邦彦、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>稲葉雅章</u> 、 <u>渡邊恭良</u> 。	第 11 回日本疲労学会総会・学術集会	2015 年 5 月	国内
馬介在療法がうつ病患者の疲労に及ぼす影響-予備的検討	<u>福田早苗</u> 、 田中邦彦、 重田淳悟、	第 11 回日本疲労学会総会・学術集会	2015 年 5 月	国内

	長見まき子、 岡田明、 倉恒大輔、 <u>田島世貴</u> 、 中富康仁、 野々口陽子、 <u>倉恒弘彦</u> 。			
子どもに対する客観的健康 評価 -疲労、睡眠との自律 神経機能との関連について-	大川尚子、 松村歌子、 藤原和美、 平田まり、 八田武志、 柴田順子、 水野敬、 <u>倉恒弘彦</u> 。	第 11 回日本疲労学会総会・ 学術集会	2015 年 5 月	国内
CFS 患者に対する漢方治療 の有効性に関する検討（第 3 報）	胡曉晨、 佐藤元紀、 藤江里衣子、 佐藤寿一、 <u>伴信太郎</u>	第 11 回日本疲労学会。山口	2015 年 5 月	国内
慢性疲労症候群のための認 知行動療法プログラムの開 発—QOL 向上要因の検討—	藤江里衣子、 田中愛、 胡曉晨、 佐藤元紀、 <u>伴信太郎</u>	第 11 回日本疲労学会。山口	2015 年 5 月	国内
子宮頸がん予防ワクチン接 種者における慢性疲労症候 群/線維筋痛症（シンポジウ ム）	<u>松本美富士</u>	第 11 回日本疲労学会総会 （山口）	2015 年 5 月	国内
睡眠中の自律神経活動と覚 醒時疲労状態は関連する （口頭発表）	<u>田島世貴</u> 、 落合龍史、 高妻和哉、 桂木能久、 <u>渡邊恭良</u>	第 11 回日本疲労学会総会学 術集会、山口県総合保健会 館（山口県山口市）	2015 年 5 月	国内
著明な過眠および食欲低下 を呈した女兒に対する包括 的治療（ポスター発表）	豊浦麻記子、 中井昭夫、 尾張慶子、 <u>田島世貴</u> 、 三池輝久、	第 57 回日本小児神経科学会 学術集会、帝国ホテル 大阪 （大阪府大阪市）	2015 年 5 月	国内

	小西行郎			
学童期・思春期における睡眠時無呼吸・低呼吸判定基準の妥当性の検討 ～ AASM2007 小児基準と成人基準の比較～（ポスター発表）	田島世貴、 中井昭夫、 豊浦麻記子、 尾張慶子、 三池輝久、 小西行郎	第 57 回日本小児神経科学会 学術集会、帝国ホテル 大阪 （大阪府大阪市）	2015 年 5 月	国内
疲労負荷動物モデルを利用した疲労の潜在的バイオマーカーの探索研究（口頭・シンポジウム）	久米慧嗣、 大和正典、 中野真行、 江口麻美、 田村泰久、 山野恵美、 <u>渡邊恭良</u> 、 曾我朋義、 <u>片岡洋祐</u>	第 11 回日本疲労学会（山口・山口県総合保健会館）	2015 年 5 月	国内
中枢神経炎症の調節メカニズムと疲労（口頭・シンポジウム）	<u>片岡洋祐</u> 、 中野真行、 大和正典、 久米慧嗣、 田村泰久	第 11 回日本疲労学会（山口・山口県総合保健会館）	2015 年 5 月	国内
主観的気分測定および自律神経測定による環境音源の抗疲労効果の評価（ポスター発表）	<u>片岡洋祐</u> 、 久米慧嗣、 古澤美香、 蛭子杏子、 山内綾子、 堀洋、 <u>渡邊恭良</u> 、 三ツ橋里香、 亀葉慶吾	第 11 回日本疲労学会（山口・山口県総合保健会館）	2015 年 5 月	国内
水浸疲労負荷動物モデルを用いた肝臓での疲労代謝回路および代謝性組織炎症の実証研究（ポスター発表）	久米慧嗣、 大和正典、 中野真行、 江口麻美、 田村泰久、 <u>片岡洋祐</u>	第 11 回日本疲労学会（山口・山口県総合保健会館）	2015 年 5 月	国内
エネルギー代謝の低下に着目した疲労動物モデルにおける脳内神経炎症の惹起	大和正典、 久米慧嗣、 金光華、	第 11 回日本疲労学会（山口・山口県総合保健会館）	2015 年 5 月	国内

(ポスター発表)	中野真行、 江口麻美、 田村泰久、 <u>片岡洋祐</u>			
シンポジウム、客観的疲労 評価とストレス評価・活用の 可能性	<u>福田早苗</u>	第 11 回日本疲労学会総会・ 学術集会 (山口県)	2015 年 5 月	国内
相対的酸化ストレス度を用 いた東日本大震災被災者の 疲労度評価	本木由香里、 常岡英弘、 <u>野島順三</u> 。	第 11 回日本疲労学会学術集 会	2015 年 5 月	国内
疲労による脳の構造的変 化。	水野敬、 定藤規弘、 <u>渡邊恭良</u> 。	第 11 回日本疲労学会総会・ 学術集会	2015 年 5 月	国内
相対的酸化ストレス度は、 生命力を評価できるか？	<u>野島順三</u>	第 11 回日本疲労学会学術集 会	2015 年 5 月	国内
日本における疲労の実態と 客観的疲労評価法	<u>倉恒弘彦</u>	第 33 回日本生理心理学会大 会	2015 年 5 月	国内
慢性ストレスは polyI : C 誘発性抑うつ・アロディニア を遷延化させる : GC, ミ クログリアの関与可能性	千々岩武陽、 岡孝和、 <u>吉原一文</u> 、 須藤信行。	第 56 回日本心身医学会総会 ならびに学術講演会	2015 年 6 月	国内
腸内細菌の宿主セロトニン 系への影響	波多伴和、 朝野泰成、 戸谷妙、 <u>吉原一文</u> 、 平本哲哉、 須藤信行。	第 56 回日本心身医学会総会 ならびに学術講演会、	2015 年 6 月	国内
リウマチ患者を心理的支援 につなぐ「面接シート」を 用いた看護介入と評価の実 際 (口頭)	神崎初美、 <u>松本美富士</u>	第 9 回日本慢性看護学会 (大阪)	2015 年 7 月	国内
小児睡眠医療の現場から ～子どもの睡眠不足が示す 社会の病理とその対処法に ついて～ (口頭発表)	<u>田島世貴</u> 、 中井昭夫、 豊浦麻記子、 尾張慶子、 三池輝久、 小西行郎	日本睡眠学会第 40 回定期学 術集会、宇都宮東武ホテル グランデ (栃木県宇都宮 市)	2015 年 7 月	国内
Does deterioration of TCA cycle induce prolonged	大和正典、 久米慧嗣、	第 38 回日本神経科学大会 (神戸・神戸コンベンショ	2015 年 7 月	国内

suppression of locomotor activity by brain neuroinflammation in rats? (ポスター発表)	中野真行、 田村泰久、 江口麻美、 片岡洋祐	ンセンター)		
NG2-expressing progenitor cells are involved in the brain immune system (ポスター発表)	田村泰久、 中野真行、 高田孔美、 江口麻美、 大和正典、 久米慧嗣、 片岡洋祐	第 38 回日本神経科学大会 (神戸・神戸コンベンションセンター)	2015 年 7 月	国内
Interleukin-1 receptor antagonist attenuates neuronal cell death induced by ablation of NG2 glial cells. (ポスター発表)	中野真行、 田村泰久、 江口麻美、 大和正典、 久米慧嗣、 片岡洋祐	第 38 回日本神経科学大会 (神戸・神戸コンベンションセンター)	2015 年 7 月	国内
ストレス・疲労の本質「酸化ストレス」の実態に迫る	<u>野島順三</u>	第 19 回日本看護管理学会学術集会	2015 年 8 月	国内
ASD における PSG 心拍・脳波間移動エントロピーの検討 (口頭発表)	<u>田島世貴</u> 、 小西行郎	発達神経科学会第 4 回大会、大阪大学 (大阪府池田市)	2015 年 9 月	国内
疲労病態でみられる代謝変化とオルニチン (口頭・特別講演)	片岡洋祐、 大和正典、 久米慧嗣	第 1 回シトルリン・オルニチン研究会 (東京・サンスカイルーム)	2015 年 9 月	国内
Neuroinflammation and sensation of fatigue (口頭・シンポジウム)	<u>Kataoka, Y.</u> , Nakano, M., Yamato, M., Tamura, Y.	第 58 回日本神経化学会 (さいたま市・大宮ソニックスシティ)	2015 年 9 月	国内
抗リン脂質抗体症候群の疾患概念と検査診断プロセス	<u>野島順三</u>	第 1 回 Werfen 血液凝固セミナー	2015 年 9 月	国内
子宮頸がん予防ワクチン接種後の繊維筋痛症様病態発症のリスク推計のための Case-Control Study (シンポジウム)	<u>松本美富士</u>	第 7 回日本線維筋痛症学会学術集会 (東京)	2015 年 10 月	国内
内科リウマチ医が診た線維筋痛症 (口頭)	<u>松本美富士</u>	第 7 回日本線維筋痛症学会学術集会 (東京)	2015 年 10 月	国内
CFS/ME 症候群におけるミ	<u>倉恒弘彦</u>	日本線維筋痛症学会第 7 回	2015 年 10 月	国内

クログリア活性化		学術集会		
学童期睡眠障害の治療と、 幼少期からの予防介入の重 要性（口頭発表）	<u>田島世貴</u>	第 12 回子ども学会議、甲南 女子大学（兵庫県神戸市）	2015 年 10 月	国内
中枢神経前駆細胞の新しい 形態学的特徴と機能（口 頭・シンポジウム）	<u>片岡洋祐</u> 、 田村泰久、 中野真行、 大和正典、 久米慧嗣、 前田光代	日本組織細胞化学会（関 西医科大学・枚方）	2015 年 10 月	国内
疲労負荷動物モデルにおけ るメタボローム解析と疲労 代謝性肝組織炎症の実証 （口頭・シンポジウム）	久米慧嗣、 大和正典、 中野真行、 江口麻美、 田村泰久、 <u>片岡洋祐</u>	第 9 回メタボロームシンポ ジウム（三島市・三島市 民文化会館）	2015 年 10 月	国内
報酬に対する行動特性やパ ーソナリティがストレスに よる怒り反応やその制御に 及ぼす影響	<u>吉原一文</u> 、 江藤紗奈美、 野崎剛弘、 須藤信行	第 20 回 日本心療内科学会 総会・学術大会	2015 年 11 月	国内
他者との共感と生体リズム —睡眠障害を含む小児期生体 リズムの観点から—（口頭発 表）	<u>田島世貴</u>	第 27 回一般社団法人 日本 小児口腔外科学会総会・学 術大会、フェニックス・シ ーガイア・リゾート ワール ドコンベンションセンター （宮崎県宮崎市）	2015 年 11 月	国内
疲労病態の最近の進展 （口頭・特別講演）	<u>片岡洋祐</u>	日本ヘモレオロジー学会 （東京・昭和女子大学）	2015 年 11 月	国内
アリピプラゾールの睡眠覚 醒リズム安定化への寄与 （口頭発表）	<u>田島世貴</u>	エビリファイ学術講演会、 京都教育文化センター（京 都府京都市）	2015 年 12 月	国内
MAS5 (Microarray Analysis Suite) データにお ける CFS 患者群と健常人 群、ポスター発表	立花麻貴子、 <u>小泉淳一</u> 、 <u>福田早苗</u> 、 <u>倉恒弘彦</u>	第 11 回日本疲労学会学術集 会	2015	国内
タイヤ（バイク用）設計コ ンセプトが与える走行中の 自律神経機能変化、ポスタ ー発表	北原匡史、 北原庸平、 <u>小泉淳一</u>	第 11 回日本疲労学会学術集 会	2015	国内

マイコトキシンの毒性（シンポジウム講演）	<u>局博一</u>	第 78 回日本マイコトキシ学会	2016 年 1 月	国内
不登校と睡眠障害・小児慢性疲労症候群（口頭発表）	<u>田島世貴</u>	実践臨床小児睡眠医学セミナー、兵庫県立リハビリテーション中央病院（兵庫県神戸市）	2016 年 1 月	国内
小児睡眠障害における生理学的指標（口頭発表）	<u>田島世貴</u>	実践臨床小児睡眠医学セミナー、兵庫県立リハビリテーション中央病院（兵庫県神戸市）	2016 年 1 月	国内
抗リン脂質抗体症候群の病態に対する酸化ストレスの影響.	村田知奈美、 原和冴、 玉利知佳子、 本木由香里、 <u>野島順三</u>	第 16 回 TTM フォーラム（東京）	2016 年 3 月	国内

(3)「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

発表した演題等	発表者氏名	発表した場所 (シンポジウム名等)	発表した 時期	国内・ 外の別
疲労を考える	<u>倉恒弘彦</u>	慢性疲労症候群の病因と病態 市民公開講座	2013 年 6 月	国内
疲労のメカニズムおよび臨床的意味	<u>田島世貴</u>	第 13 回日本小児漢方懇話会	2013 年 9 月 15 日	国内
「抗疲労・癒し」科学的研究の基礎と活用連続講座 依頼講演「疲労を知る② 疲労・抗疲労・癒しの脳内メカニズム」	<u>片岡洋祐</u>	大阪駅前第 3 ビル	2013 年 10 月 9 日	国内
慢性疲労症候群とメンタルヘルス	<u>倉恒弘彦</u>	「心の健康講座」 健康保険組合連合会大阪連合会	2013 年 11 月	国内
安心・快適・わくわく感・気分・心地の定量的計測法と製品開発への応用セミナー講師 「脳科学のビジネス応用と、気分・心地の数値化手法」	<u>片岡洋祐</u>	東京・小田急第一生命ビル	2014 年 1 月 17 日	国内
睡眠が子どもの脳力を育てる	<u>田島世貴</u>	西宮市民間保育所協議会 全体職員研修会	2014 年 1 月 18 日	国内
ストレスと慢性疲労症候群～その疲れには理由がある～	<u>倉恒弘彦</u>	平成 25 年度和歌山市精神保健福祉市民講座	2014 年 3 月	国内
必要十分な睡眠が子どもと日本の未来を育てる ～睡眠不足の蓄積から生じる小児慢性疲労病態について～	<u>田島世貴</u>	子どもウェルネス創出」事業化コンソーシアム	2014 年 6 月 5 日	国内
こころの定量評価と脳・疲労科学を活かしたビジネスへの応用セミナー講師 「こころの定量評価と脳・疲労科学を活かしたビジネスへの応用」	<u>片岡洋祐</u>	東京・小田急第一生命ビル	2014 年 7 月 14 日	国内
みんなく（眠育）のススメ～子にも効く、親にも効く～	<u>田島世貴</u>	第 1 回 大阪こども会議 ～みんなく（眠育）のススメ～	2014 年 8 月 9 日	国内

応用脳科学アカデミー「疲労・抑うつ分子・細胞研究から新しい健康科学へ」	<u>片岡洋祐</u>	東京・NTT DATA INFORIUM 豊洲イノベーションセンター	2014 年 11 月 27 日	国内
疲労検診質問項目の因子構造と妥当性	<u>田島世貴</u>	関西疲労懇話会 第 4 回疲労セミナー	2014 年 11 月 29 日	国内
心拍変動解析による自律神経機能測定 of 適切な測定時間	<u>小泉淳一</u>	第 4 回 関西疲労懇話会	2014 年	国内
幼児期、小・中学の早寝・早起き・朝ごはん	<u>田島世貴</u>	「早寝早起き朝ごはん」兵庫県フォーラム	2015 年 1 月 11 日	国内
こころの定量評価と脳科学のビジネス応用	<u>片岡洋祐</u>	東京・技術情報協会	2015 年 4 月 23 日	国内
慢性疲労症候群の病因・病態と疲労に陥るメカニズム	<u>倉恒弘彦</u>	CFS（慢性疲労症候群）支援ネットワーク 看護の日特別講演	2015 年 5 月	国内
CFS について	<u>倉恒弘彦</u>	CFS 支援ネットワーク山口交流会	2015 年 5 月	国内
応用脳科学アカデミー・ベーシックコース講師 「脳科学の基礎知識 1」	<u>片岡洋祐</u>	東京・ワテラスコモンホール	2015 年 7 月 22 日	国内
こころの定量評価と脳・疲労科学を活かしたビジネスへの応用セミナー講師 「脳がはたらく原理と、こころの定量評価法」	<u>片岡洋祐</u>	東京・小田急第一生命ビル	2015 年 7 月 24 日	国内
睡眠が子どもの脳力を育てる	<u>田島世貴</u>	豊岡市民会館	2015 年 8 月 6 日	国内
応用脳科学アカデミー・ベーシックコース講師 「脳科学の基礎知識 2」	<u>片岡洋祐</u>	東京・ワテラスコモンホール	2015 年 8 月 11 日	国内
「寝る子は育つ 眠育のすすめ」 ～こどもたちにねむりの重要性を伝える～	<u>田島世貴</u>	篠山市 四季の森生涯学習センター	2015 年 8 月 21 日	国内
応用脳科学アカデミー・ベーシックコース講師 「脳科学の基礎知識 3」	<u>片岡洋祐</u>	東京・ワテラスコモンホール	2015 年 9 月 2 日	国内
国際フロンティア産業メッセヘルスケアセミナー 「疲労病態の基礎研究から健康	<u>片岡洋祐</u>	神戸・神戸国際展示場	2015 年 9 月 4 日	国内

産業への新展開」				
第 10 回疲労懇話会 講演 「主観的気分測定システム KOKORO スケールとその 応用」	<u>片岡洋祐</u>	東京・日立システムズソリ ューションスクエア東京	2015 年 9 月 26 日	国内
日本よ、眠りで疲労大国か ら脱却しよう	<u>田島世貴</u>	第 27 回 HAB 研究機構市民 公開シンポジウム	2015 年 10 月 31 日	国内
イメージング研究会開催・ 講演「ライフサイエンス技 術基盤研究センターの紹介 と分子イメージング概要」	<u>片岡洋祐</u>	神戸・アリストンホテル	2015 年 11 月 1 日	国内
「寝る子は育つ 眠育のす すめ」 ～こどもたちにね むりの重要性を伝える～	<u>田島世貴</u>	宍粟市 宍粟防災センター	2015 年 12 月 18 日	国内
慢性疲労症候群の病因・病 態と疲労に陥るメカニズム	<u>倉恒弘彦</u>	CFS 市民公開セミナー&大 阪交流会	2015 年 12 月	国内
顕微鏡開発ワークショップ ・講演「マルチモダルイ メージングにおける電子顕 微鏡の活用」	<u>片岡洋祐</u>	神戸・理化学研究所ライフ サイエンス技術基盤研究セ ンター	2016 年 1 月 6 日	国内
酒類総合研究所 NRIB 特別 セミナー「疲労の代謝・神 経・免疫病態」	<u>片岡洋祐</u>	東広島・酒類総合研究所	2016 年 1 月 19 日	国内
ベネッセ地域医療セミナー 「認知症への理解 ～脳科 学の視点で～」	<u>片岡洋祐</u>	吹田・ライフサイエンスセ ンター	2016 年 1 月 23 日	国内
第 11 回スマートウェルネス 研究会・講演「情動変化の 科学的解明と新事業開発へ の応用」	<u>片岡洋祐</u>	大阪・グランフロント大阪	2016 年 1 月 26 日	国内
第 203 回日本化粧品技術者 会・招待講演「疲労科学か ら美容・健康産業への新展 開」	<u>片岡洋祐</u>	大阪・大阪薬業年金会館	2016 年 2 月 10 日	国内
ベネッセ地域医療セミナー 「認知症への理解 ～脳科 学の視点で～」	<u>片岡洋祐</u>	神戸・三宮研修センター	2016 年 3 月 19 日	国内

『「国民との科学・技術対話」の推進について(基本的取組方針)』(平成 22 年 6 月 19 日科学技術政策担当大臣、総合科学技術会議有識者議員)において、「研究活動の内容や成果を社会・国民に対して分かりやすく説明する、未来

への希望を抱かせる心の通った双方向コミュニケーション活動」を「国民との科学・技術対話」と位置づけています。1件あたり年間3,000万円以上の公的研究費の配分を受ける場合には、「国民との科学・技術対話」への積極的な取り組みが求められています。詳しくは以下をご参照ください。

<http://www8.cao.go.jp/cstp/output/20100619taiwa.pdf>

【V 特許出願一覧（発明の名称）】

（計画と関連する出願済みおよび出願予定の特許全てを記載してください。該当しない場合は記載不要です。）

特許 1

出願番号	特願 2013-180739
発明の名称	疲労のバイオマーカーおよびその利用
出願日（優先日）	平成 25 年 8 月 30 日（特許権残存期間： 年 月）
出願人（特許権者）	独立行政法人理化学研究所、公立大学法人大阪市立大学、倉恒弘彦
分類	☐ 物質 ☐ 用途 ☐ 製剤 ☐ 製法 ☒ 診断法 ☐ その他（ ）
発明者	☒ 開発責任者 ☐ 共同研究者 ☐ 国内第三者 ☐ 海外第三者
出願人（特許権者）	☐ 発明者個人 ☒ 自機関 ☐ 共同研究機関 ☐ 国内第三者 ☐ 海外第三者
出願国	☒ 日本 ☐ PCT（○移行前 ○移行済み（移行国：○米国 ○欧州 ○その他（ヶ国）
成立国	☒ 日本 ☐ 米国 ☐ 欧州 ☐ 中国 ☐ 韓国 ☐ その他（ヶ国）
ライセンスアウト	☐ 済（○独占的、○非独占的） ☐ 交渉中 ☒ 未
特許権譲渡	☐ 済 ☐ 交渉中 ☒ 未 ☐ 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。国際出願日、各国移行日などは適切でない。

特許 2

出願番号	特願 2013-136472
発明の名称	生体状態推定装置
出願日（優先日）	平成 25 年 6 月 28 日（特許権残存期間： 年 月）
出願人（特許権者）	株式会社村田製作所、株式会社疲労科学研究所
分類	☐ 物質 ☐ 用途 ☐ 製剤 ☐ 製法 ☒ 診断法 ☐ その他（ ）
発明者	☒ 開発責任者 ☐ 共同研究者 ☐ 国内第三者 ☐ 海外第三者
出願人（特許権者）	☐ 発明者個人 ☐ 自機関 ☒ 共同研究機関 ☐ 国内第三者 ☐ 海外第三者
出願国	☒ 日本 ☒ PCT（○移行前 ●移行済み（移行国：●米国 ●欧州 ●その他（1ヶ国）
成立国	☒ 日本 ☐ 米国 ☐ 欧州 ☐ 中国 ☐ 韓国 ☐ その他（ヶ国）
ライセンスアウト	☐ 済（○独占的、○非独占的） ☐ 交渉中 ☒ 未
特許権譲渡	☐ 済 ☐ 交渉中 ☒ 未 ☐ 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。国際出願日、各国移行日などは適切でない。

【VI 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 ☐ その他の指針等(指針等の名称:)	
2. 本研究開発期間中に行った臨床研究の有無	
☒ 有 ☐ 無 ※「有」の場合は、内容を記入してください。	
対象疾患	内容、実施時期
慢性疲労症候群（CFS）	保険診療で CFS 患者を対象に行われている漢方薬治療、認知行動療法の効果判定を平成 25・27 年度に実施した。
3. 人権の保護および法令等の遵守への対応	
申請者は大阪市立大学医学部の客員教授として、厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野)）「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」（平成25・27年度）、「慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及」（平成24年度）、「自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成」（平成21－23 年度）や大阪市立大学医学部21 世紀COE プログラム「疲労克服教育拠点の形成」（平成16・20 年度）に参加しており、本研究の方法で示した疲労患者や健康な対象者に対する検査に関する安全性、個人情報の保護などについては臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究とともにすでに倫理委員会の承認を受けている。また、健常者や企業の従業員を対象に同様の検査を行うことについては、申請者が所属する関西福祉科学大学（平成19年5 月）及び大阪市立大学他関連施設の倫理委員会に申請し、検査法の安全性、個人情報の保護に関する倫理委員会の承認を受けている。 具体的には、すべての被験者には倫理委員会で承認された説明文を用いて説明して同意書を取得し実施する。被験者に対して行う観血的な操作は採血量を1 回30ml 以下にすることより安全性には特に問題がない。また、被験者のプライバシー確保に関する対策としては、血液検体は連結可能な匿名化を行い、検査結果は外部と接続しないコンピューターで管理し、外部に漏洩しないように厳重に保管する。データは乱数により管理を行う。研究の結果得られた情報は、健常者、企業検診者、外来通院患者、入院中の患者については本人より希望があった場合、検査結果について告知を行う。 理化学研究所で行う疲労モデルの動物作成、PET による疲労評価に関しては、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18 年環境省告示第88 号。以下「飼養保管基準」という）の規定も踏まえ、科学的観点と動物の愛護の観点から実験計画書を作成、理化学研究所の倫理委員会の承認を取得して動物実験等を適正に実施した。 （被験者から採取した生体材料の取り扱い保管、廃棄方法、目的外使用を行う場合はその範囲） 血液検体は凍結保存する。将来、新たな疲労バイオマーカーの発見や持続・潜伏感染微生物の発見された場合、あるいは既存の潜伏感染微生物に関して新たな発見があった場合に、保存した患者の検体でどのような知見が得られるかという目的で検査する場合がある。その際にも、倫理委員会からの再度の許可を取得し、目的外の使用は行わない。その旨は検体提供者にあらかじめ告知した。分担研究者以外の研究施設と共同研究を行い、検体を一部提供する可能性が生じるが、その際にも検体と個人のデータは別々の施設で管理し、検体提供者のプライバシーに十分な配慮した。	

【Ⅶ. 企業等への導出の方針について】

(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してください)

※契約を締結している企業がある場合は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)