

2024 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書
[萌芽・探索型]

所 属 大阪大学 心臓血管外科
氏 名 金田恵理

[研究テーマ]

女性のホットフラッシュ症状を治療する医療機器開発研究

[分野]

- ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

1. 背景と目的

研究の背景

ホットフラッシュは女性ホルモンの低下が引き金となり引き起こされる。更年期女性の 6 割が経験する予せぬ突然の大量発汗、強い動悸により、日中に疲れ切ってしまう、夜間不眠で QOL が著しく低下する。治療が必要な国内 78 万人は重症患者である。更年期女性には当然ながら働く女性が多数いるが、ホットフラッシュ症状がひどいせいで、国内で年間約 40 万人もの女性が離職を余儀なくされる。こういった患者の治療に対するアンメットニーズが存在する一方で、安全性・有効性が高く、侵襲度が低い治療法は確立されていないことは医療上の無視できない問題である。そこで我々はある技術の神経調整機能を応用し、ホットフラッシュ発症機序の過程にある交感神経の異常興奮を制御することでホットフラッシュ治療を行う医療機器の開発に取り組んでいる。下記はニーズ調査結果の一部であり、近年の健康経営の興りとともに注目度が高まっている。

- ホットフラッシュとは、加齢やホルモン療法などを契機に女性ホルモンが減少し、それに続発して異常な交感神経の興奮が引き起こされる病態 (*AMERICAN JOURNAL OF HUMAN BIOLOGY 2001:13:453-464.*) である。
- ホットフラッシュは更年期女性の6割が経験する症状で、突然の大量発汗・強い動悸・夜間不眠で QOL が著しく低下 (*CLIMACTERIC 2011:14:515-528.*) する。
- 治療が必要であるにも関わらず、治療にアプローチ出来ていない女性は国内だけで 78 万人存在する。そのうち、約 40 万人はホットフラッシュ症状が原因となり、やむを得ず離職に至っている。(更年期離職により、国内で年間 6300 億円もの損失があると見積もられている。管理職にあることも多い更年期女性の労働力の損失による国力の低下は、紛れもなく大きな社会的問題である。)
- ホルモン補充療法が禁忌である乳がん女性は治療の過程で、更年期女性よりも比較的重症なホットフラッシュ症状に見舞われるが、更年期女性以上に治療の選択肢がほとんどない(後述の治療法のうち、実質的に奏功率が 2-3 割に留まる漢方薬しかない)。

- 重症ホットフラッシュ患者に有効な治療法がないケースでは、医師は効き目がないと知りながらも、姑息的に漢方薬を処方せざるを得ない実情があることは、患者サイドや医療者サイドへのインタビュー調査、50 報に及ぶホットフラッシュや更年期女性にまつわる文献調査でも明確であった。

最終的に目指している医療機器

少ない通院のみで、在宅・職場にしながら患者自らがホットフラッシュの非侵襲治療にアプローチできるクラス II 医療機器を目指している。機器の想定プロファイルはネッククーラーと同等の重さ 300~400g、大きさは縦 25cm×横 25cm×高さ 5cm であり、デバイスをターゲットに適切に作用させることによりホットフラッシュ発症回数の低減・症状緩和を目指すものである。発症時に装着するのではなく、「数週間毎日装着することで、あらかじめ自律神経を整えておく」というコンセプトでありながら、周囲の人に治療中であることを悟られないようなデザインに配慮する。なお、競合デバイスに見られるように、発症時に冷却する類のデバイスではない。

当該研究助成の位置付け

当該研究助成では細胞実験でのメカニズム原理検証を完了することができた。(動物での PoC 検証を試みたが、ラットの脳内へホットフラッシュを誘発するペプチドを注入する発症モデルを確立することは出来なかった。) 細胞実験の結果から、ヒトに技術応用する際の条件に関する重要な知見が得られた。そのため、次なるステップとして実用化展開型の助成を活用し、ヒトでの安全性・初歩的な有効性の検証に移ることにした。将来的に医療機器の実用化を達成するために必要な研究は下記の二つがあり、医療機器としての承認される過程で求められる安全性・有効性の情報を補完する必要がある。実用化展開型ではこれらの追加研究の基礎となるようなヒトにおける安全性・有効性データ取得を目指す。

追加研究①: 漢方薬と同等以上の有効性があり、かつ本開発デバイスと他の薬剤を併用した際に有効性が高まるかどうかを検証する。

追加研究②: 乳がん・婦人科系がんの女性に対し、がん治療自体への悪影響がないことを検証する。

同様の研究分野について

交感神経の遮断方法として、ブロック注射・交感神経のアブレーションが知られているが、それぞれ侵襲度の大きさや副作用といった欠点を抱えている。パーキンソン病やうつ症状などの脳疾患に対する本対象技術の作用研究は多数行われてきており、1990 年代より現在ホットな研究領域となっている。しかしながら、頸部神経への影響を調べた研究は世界でもほとんど行われておらず、本研究は新規性が高く、かつ独創性が強い。

2. 研究方法・計画

仮説: 対象技術を用いたデバイスを交感神経細胞に感作させると、イオンチャネル自体や遺伝子発現に変化をもたらす。

方法: 交感神経細胞に規定時間でデバイス感作させた細胞と感作なしの細胞の検体を分け、パッチクランプ実験を実施することで、細胞全体の電流密度を調べる。また、同様の検体について

RNA シークエンスを実施し、遺伝子発現に変化があるか調べる。

材料: 神経分化因子添加により交感神経細胞に分化した6±1日後の PC12 細胞を用いた。

3. 研究成果及び考察

成果: 交感神経細胞を用いた検証では、ある技術が及ぼす遺伝的な影響やイオンチャンネルへの影響を確かめることができた。特に、遺伝的影響については現時点で発表されている文献は乏しく、同サイエンス分野で新たなエビデンスの構築につながる貴重な知見となった。イオンチャンネルへの影響は 1-6 時間という比較的短時間では観察できず、一定時間以上の感作が必要となることも判明した。

考察: 感作なし群と比較して、感作あり群で細胞面積当たりの電流密度が有意に低下した。この効果はデバイスを取り外した後も、少なくとも数時間にわたり、しばらく残存することが分かった。また、PC12 細胞で観察される電流源であるイオンチャンネルの阻害剤下で同様の実験を行ったところ、それまで観察された電流密度の低下が見られなかったことは、本技術の効果とイオンチャンネルの強い関連性を裏付けている。RNA シークエンス解析では、両群間で mRNA 発現量に有意差のあった遺伝子を 37 個抽出後、さらに KEGG 解析を実施した。いくつかの解析結果から、感作が GABAB レセプターや Kir3 の開口を促進する経路の活性化に変化を与えている可能性が強く示唆された。すなわち、神経細胞の興奮性に影響を与えるような可能性のある遺伝子発現変化が観察された。

4. まとめ

本対象技術は PC12 細胞から分化させた交感神経様細胞のイオンチャンネルの電流密度を低下させ、阻害剤実験からはデバイス効果とイオンチャンネルの強い関連性が示唆された。加えて、神経細胞の遺伝子発現や細胞内シグナル伝達への変化なども観察され、本技術の神経活動調節メカニズムは非常に複雑なものであり、結果として神経細胞の興奮性の調節に寄与するものと予想された。

以上の研究により、交感神経細胞を用いた検証では、ある技術が及ぼす遺伝的な影響やイオンチャンネルへの影響を及ぼすことを確かめることができ、メカニズムの原理検証を完了したことは成果であると言える。また当該助成において実施してきた動物実験であるが、「デバイスを長時間警部神経に感作させても循環動態に危険な変化を与えない」という安全性については大方検証することが出来たが、動物実験の性格などから自律神経評価には多くのリミテーションが存在し、エキスパートのコメントを集めて慎重に検討した結果、断念することとなった。生体に対して安全性の高い技術であることが知られていることから、有効性検証はヒトで実施することとした。

5. 倫理面への配慮

動物実験においては 3Rs の原則に基づき、大阪大学動物実験委員会のガイドラインに沿った研究を実施した。

6. 研究業績（開発上の観点から、Web ページへの記載を希望しない。）

- I. [Eri Kaneda](#), Takafumi Kawai, Yasushi Okamura, Shigeru Miyagawa. “Effects of moderate static magnetic fields on the voltage-gated potassium ion channels in sympathetic neuron-like PC12 cells”, *Physiol Rep.* 2025 Mar;13(6):e70236. doi: 10.14814/phy2.70236.

助成期間終了後の開発構想

当該研究助成により、対象技術が交感神経細胞に与える影響や基礎的なメカニズムについて深い洞察が得られた。動物実験での検証も試みていたが、飼育上の問題・自律神経系評価の不安定さ・麻酔の自律神経に対する影響のみならず、交感神経を分離しての検証は困難を極めた（頭頸部外科医にも確認した）ことから、中止することとなった。これらの研究結果を踏まえ、対象技術は人体に対してほとんど悪影響を及ぼさないことが知られ、今後はプロトタイプを臨床研究に用いることができるレベルまでブラッシュアップし、実用化展開型の支援を受けて、ヒトを対象とした臨床研究を実施していく。この試験では、プロトタイプデバイスを臨床研究参加者に貸し出し、1日当たり12時間の連続装着を2週間行う。（この12時間という条件は当該研究成果である細胞実験の結果を参考に決定した。途中の短時間の休憩を考慮し、1日当たりの合計の装着時間が10時間を下回らないようにする。） 検証の前後でホットフラッシュの発症回数・症状の程度に変化があるかを観察するものである。

助成期間終了後は2027年前半を目処に開発デバイスの改良を重ね、最終スペック決定を目指す。それに連動し、探索的治験を複数回実施することで、統計学的な有効性を示すまでに十分な患者データを蓄積する。それらの成果の中で、3件目の知財申請・海外雑誌投稿・学会発表を行い、上市後のスムーズな市場獲得を目指す。ビジネス面では、本助成での成果を元に助成期間終了後まもなく法人設立を行い、そのことで応募可能となる①～④の公的資金制度に積極的に応募する。採択状況を見ながら、VCより資金調達を実施する。なお、現時点で、とあるVCのご担当者さまより出資について内諾を頂いている状況である。PMDA申請については、記載の通りに進める予定であり、医療機器センターさまのご支援を頂きながら、資料作成を進める。

- ① NEDO 躍進コース 500（500万円）
- ② 経済産業省 フェムテック等サポートサービス実証事業費補助金（上限500万円まで、助成率2/3以内）
- ③ 東京都 女性活躍のためのフェムテック開発支援・普及促進事業（上限2000万円まで、助成率2/3以内）
- ④ NEDO 躍進コース 3000（3000万円）