

平成30年5月9日

第2回 国立高度専門医療研究センターの
今後の在り方検討会

資料4

国立研究開発法人

国立成育医療研究センター：役割と課題（概要版）

研究所

病院



国立成育医療研究センターの概要

1. 設 立

- ◇平成14年3月1日
国立成育医療センター開設
- ◇平成22年4月1日
高度専門医療に関する研究等を行う独立行政法人に
関する法律（平成20年法律第93号）に基づき設立
された非特定独立行政法人
- ◇平成27年4月1日
国立研究開発法人 国立成育医療研究センターへ移行

2. センターの行う業務

- ① 成育医療に関する調査、研究及び技術の開発
- ② 上記①の業務に密接に関連する医療の提供
- ③ 成育医療に関する、技術者の研修の実施
- ④ 上記①～③の業務に係る成果の普及及び政策の提言の実施
- ⑤ 上記①～④の業務に附帯する業務の実施

3. 組 織

- ◇ 研究所
- ◇ 臨床研究センター
- ◇ 病 院

4. 役職員数

- ◇ 役員数（平成30年4月1日現在）
常勤3人名 非常勤3名（うち監事2名）
- ◇ 職員数（平成30年4月1日現在）
常勤1,044名 非常勤541名

5. 病院の規模

- ◇ 病床数（一般）490床
- ◇ 患者数（平成29年度実績）
 - ・ 入院患者数（1日平均） 391.2人
 - ・ 外来患者数（1日平均） 984.3人
- ◇ 平均在院日数 9.8日

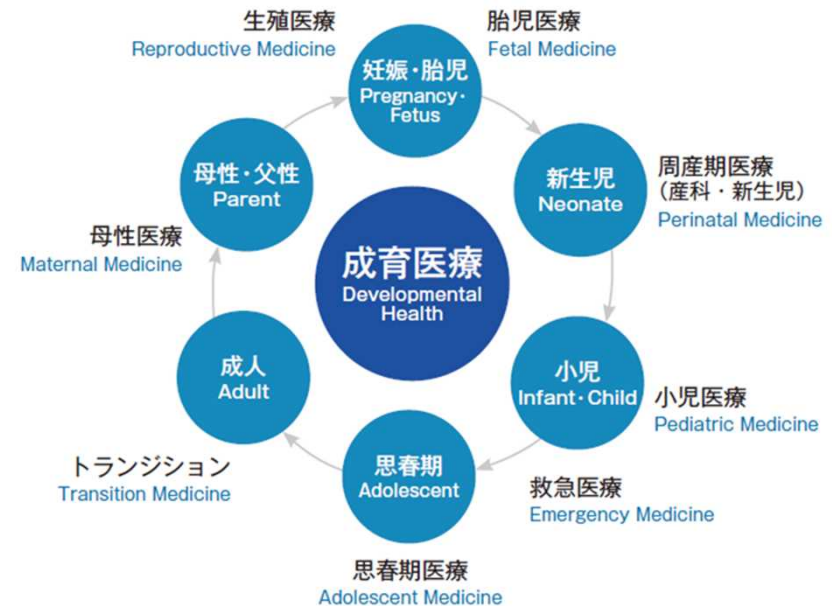
6. センターの理念

病院と研究所が一体となり、健全な次世代を育成するための医療と研究を推進します。

7. センターの基本方針

- ① 成育医療のモデル医療や高度先駆的医療をチーム医療により提供します。
- ② 成育医療の調査・研究を推進します。
- ③ 成育医療の専門家を育成し啓発普及のための教育研修を行います。
- ④ 成育医療の情報を集積し社会に向けて発信します。

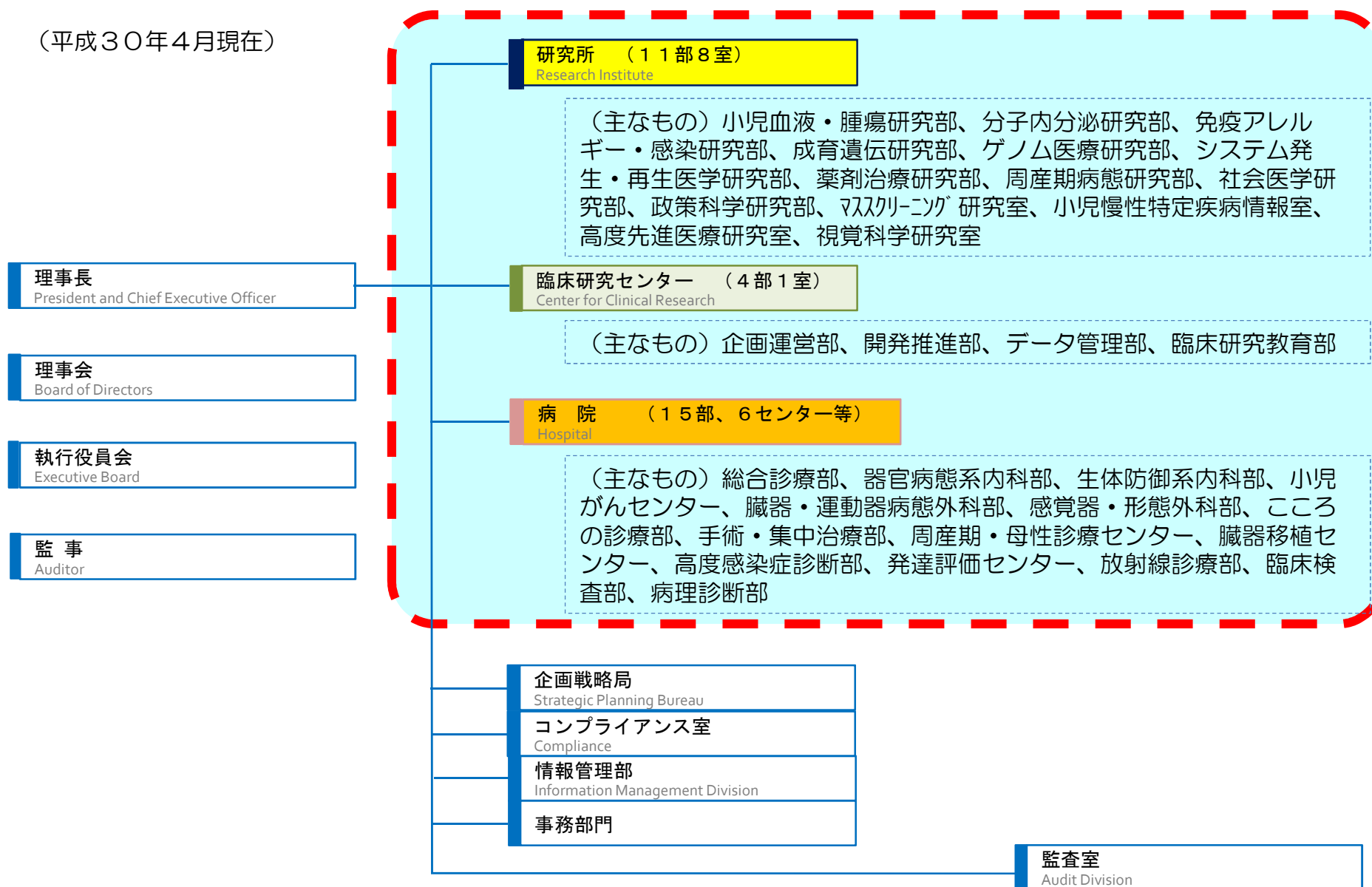
小児・周産期医療を担う我が国最大の医療研究センター



国立成育医療研究センター組織図



(平成30年4月現在)



＜国から求められる当センターの役割＞

◆ 中長期目標 (H27.4厚生労働大臣が策定しセンターへ指示)

研究開発及び医療の提供について、以下を重点的に実施

- ・高度専門的な新しい治療法やその他の治療成績向上に資するための研究開発及びこれに関連する医療提供
- ・難治、希少疾患に関する研究開発及びこれに関連する医療提供
- ・学会等による診療ガイドラインの作成・改訂に資する研究開発
- ・中長期に渡って継続的に実施する必要のあるコホート研究

◆ 健康・医療戦略 (H26.7閣議決定)

- ・NC等の体制強化、・・・を図り、医療現場ニーズに対応する研究開発の実施、創薬等の実用化の加速化等を抜本的に革新する基盤を形成(人材育成含む。)
- ・臨床研究、治験実施環境の向上を図るため、臨床研究中核病院、NC等を活用し、それらを中心としたARO機能の構築による臨床研究、治験を推進
- ・NC等をはじめとする医療機関が連携して症例の集約化を図るネットワークを整備

センターの特長を活かし、ミッションを遂行

- ・特定の疾患群を対象に高度専門的医療を行う病院と治療技術の実用化に軸足をおく研究所が併設する特長を活かし、一体的な研究開発と医療提供を行う。
- ・研究成果を臨床現場に結びつける方向と、臨床現場で見出した課題を研究に戻す方向が循環していく研究開発と医療提供を行う。

(1) 研究開発の基盤となる医療提供及び人材育成

- ①国内最高水準の小児診療の総合力による難治性疾患および重篤な状態の患者の診療 S6~10

(2) 研究開発及びネットワークの構築

- ①高度先進医療の開発・推進（生体肝移植、ES細胞を利用した病態解明・治療、遺伝子治療、造血幹細胞移植、がん免疫療法） S11~15
- ②難病の原因究明・治療法の開発（IRUD-Pによる遺伝性疾患の原因究明、新規遺伝子の発見、創薬へ） S16~17
- ③全国の小児がん中央診断（病理診断・免疫診断・画像診断）への貢献 S18~19
- ④アレルギー疾患の発症予防研究 S20
- ⑤性分化疾患の診療・研究 S21
- ⑥専門性の高い小児内科・外科系疾患患者の治療・研究 S22
- ⑦合併症妊娠への対応、不妊治療・不育症の治療・研究 S23~24
- ⑧小児領域における臨床研究・治験実施体制と情報発信（小児治験ネットワーク、小児と薬情報収集ネットワーク、コクランレビューの推進） S25~27
- ⑨小児・周産期分野に係る臨床研究の推進、臨床研究センターの増強 S28~29

(3) 情報発信及び政策提言

- ①妊娠と薬事業 S30
- ②小児慢性特定疾病治療研究事業の運営 S31~32
- ③医療型短期入所施設（もみじの家）の開始 S33

(4) 当センターの世界的評価

S34

(5) まとめ（センターの役割等）

S35~37

①国内最高水準の小児診療の総合力による難治性疾患および重篤な状態の患者の診療

1. 子どもを身体・心理・社会的 (biopsychosocial) に捉え、子ども中心の医療を目指す病院を構築する。

子どもを身体・心理・社会的側面から捉えて支援し、子どもを中心とする方針の元で物的・人的体制を整備する。現在の大学病院小児科では実現が不可能。

2. 交通外傷を含めた子どものすべての救急疾患に対応できる診療体制を構築する。

24時間小児救急に対応し、年間3万人以上の救急患者が受診。交通外傷にも対応できる国内唯一の小児病院。事故患者から詳細を聞き取り、「傷害情報収集シート」に情報を収集し、予防策を発信する。

3. 現在の大学病院ではできないすべての小児内科・外科系診療体制を整備する。

大学病院では行っていない専門性の高い治療・検査を広い分野で実施する。

①国内最高水準の小児診療の総合力による難治性疾患および重篤な状態の患者の診療

＜海外からの患者受け入れ状況＞

問い合わせ件数、外来受診者、2nd オピニオン件数、入院治療患者が増加傾向にある。

海外からの患者紹介には、事前に成育を受診するメリットがどこにあるのかを理解して戴く。受診前に認定身元保証機関が仲介することを条件としている。

年度	問合せ件数	外来受診数	2nd オピニオン 件数	入院数
2013	30	0	5	1
2014	51	2	4	1
2015	61	7	5	8
2016	91	20	16	8
2017	63	16	11	3

(1) 研究開発の基盤となる医療提供及び人材育成

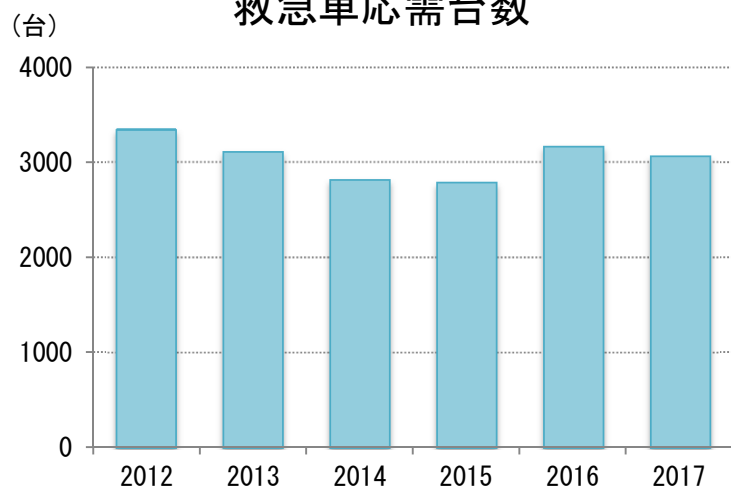


①国内最高水準の小児診療の総合力による難治性疾患および重篤な状態の患者の診療

<小児救急患者の受け入れと重症患者の搬送>

1. 年間約3,000台の救急車を受け入れている。
2. 搬送中からICU管理が必要な重症患者搬送を小児搬送チームが担い、スムーズで安全な搬送医療を提供。
3. 大学病院や小児専門病院から年間200名程の重症患者を受け入れている。

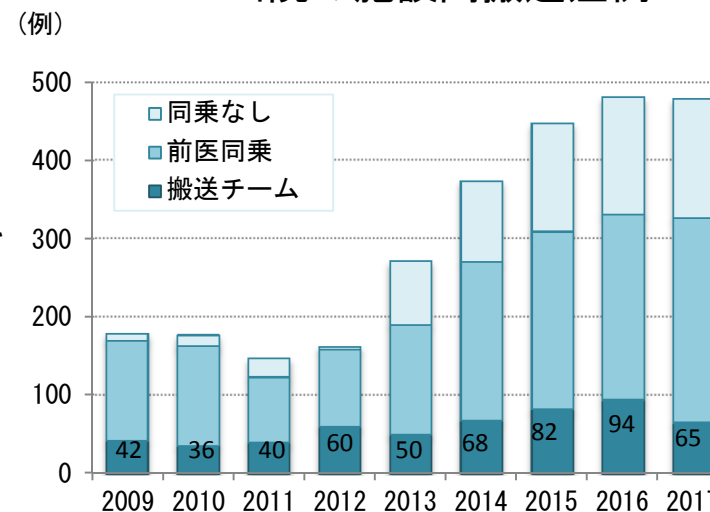
救急車応需台数



Year	Response Rate (%)
2012	95.6
2013	94.6
2014	95.7
2015	97.5
2016	97.5



当院の施設間搬送症例

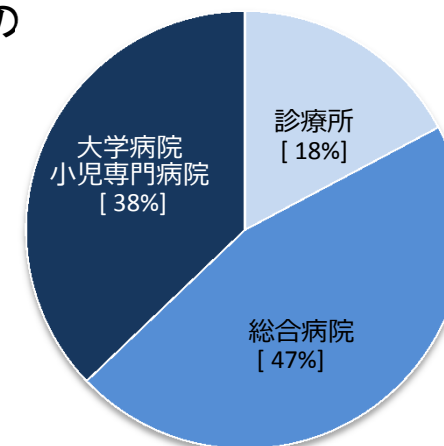


- ・施設間搬送は経年的に増加傾向
- ・230例がPICUに入室
- ・搬送チームが稼働した症例は100%PICUに入室

転院搬送元の施設内訳

n=478

40%は大学病院・小児専門病院から依頼
20%は3次救命救急センターから依頼



(1) 研究開発の基盤となる医療提供及び人材育成



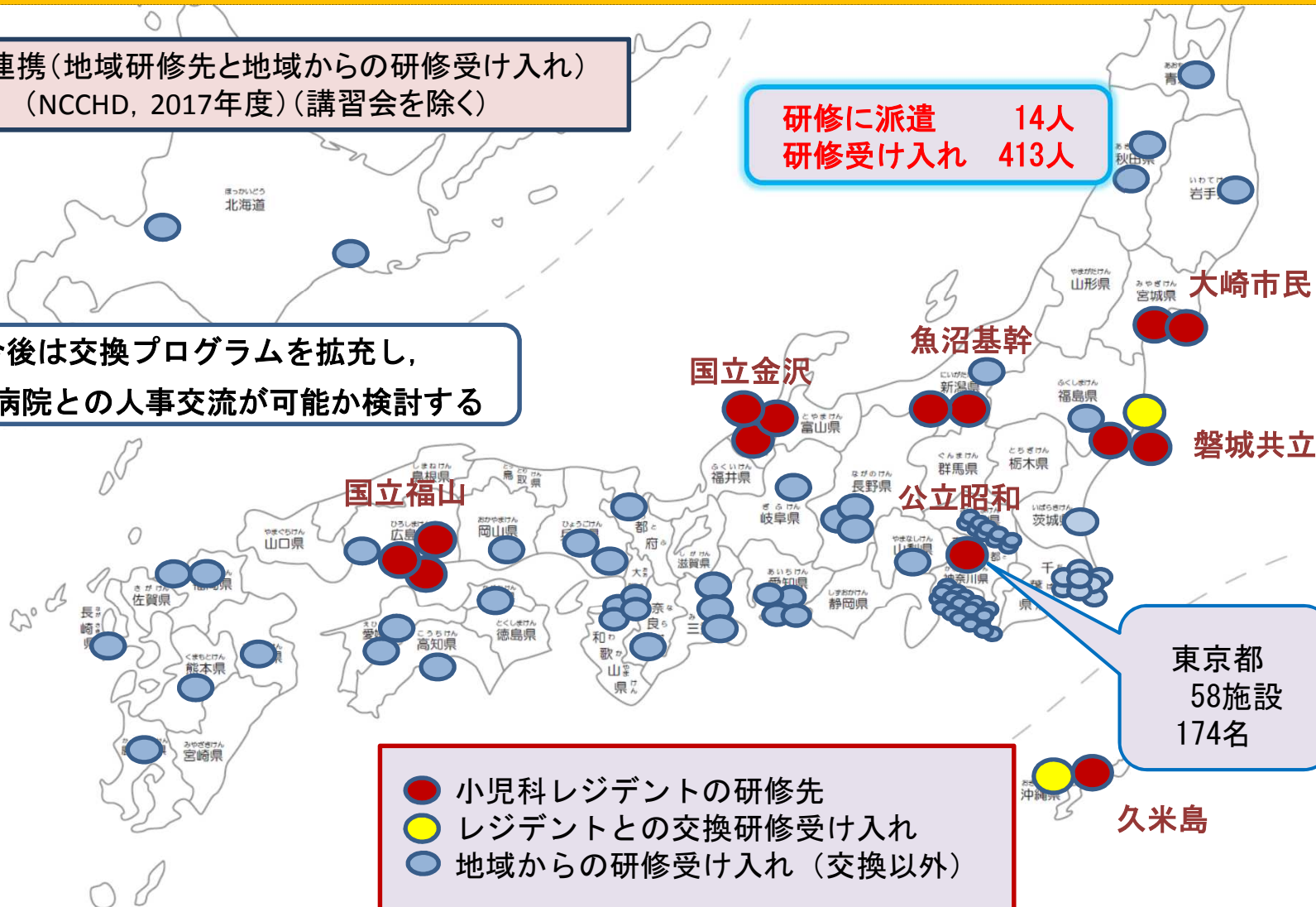
・ 地域病院への医師派遣と医師の研修のための受け入れ

2016年から当センターの小児科後期研修の一環として、後期研修医が地方病院小児科（宮城県、福島県、新潟県、石川県、広島県など）で研修を受けている。

地域連携(地域研修先と地域からの研修受け入れ)
(NCCHD, 2017年度)(講習会を除く)

今後は交換プログラムを拡充し,
地方病院との人事交流が可能な検討する

研修に派遣 14人
研修受け入れ 413人



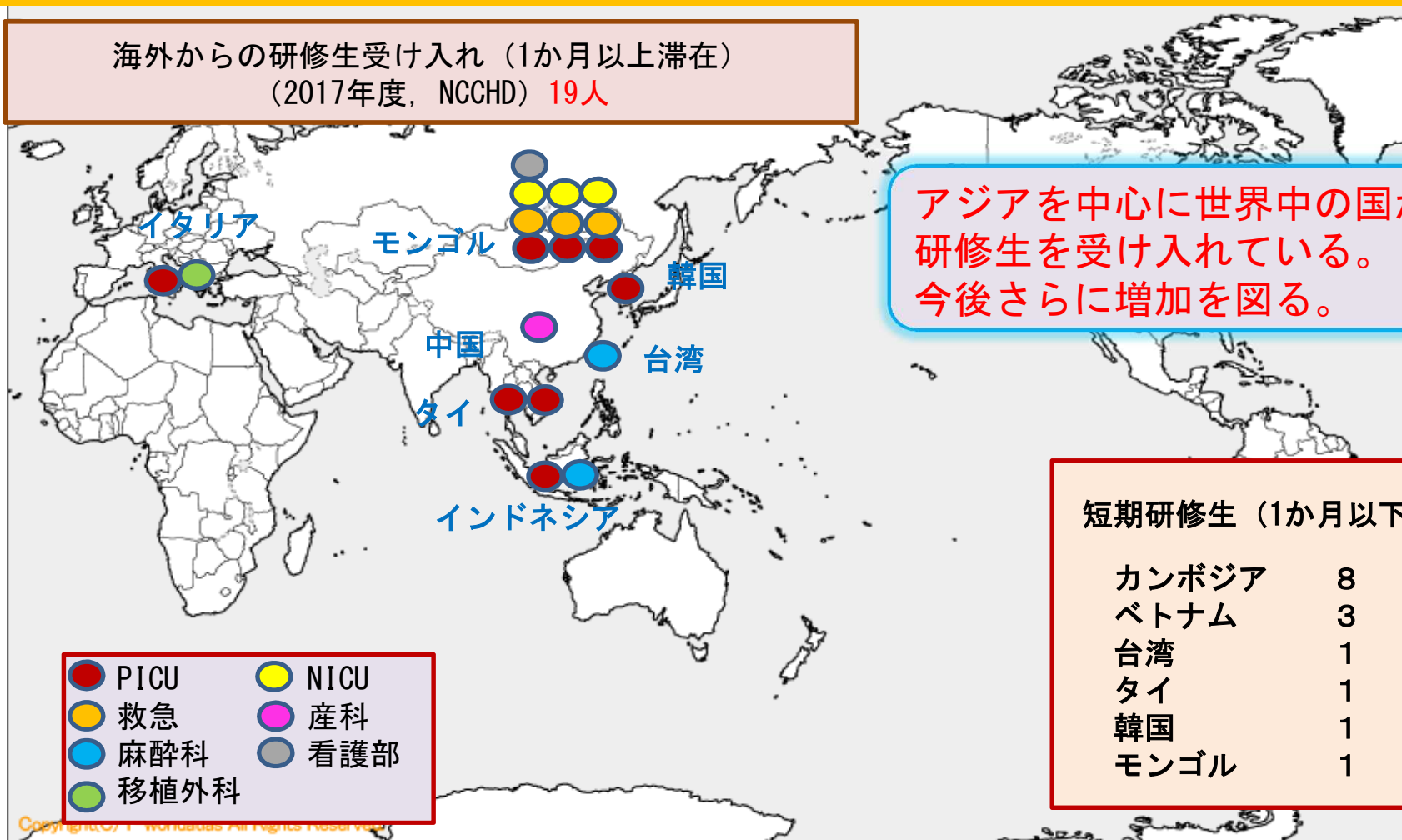
(1) 研究開発の基盤となる医療提供及び人材育成



・海外からの医師・看護師研修の受け入れ

アジア諸国からのNICUへの医師・看護師の研修を、イスラム圏諸国（サウジアラビア、インドネシアなど）からの生体肝移植の医師研修を、モンゴルから小児救急・小児集中治療・新生児医療の医師研修を、ベトナムから血液腫瘍治療・骨髄移植の研修を、タイからこころの診療部での医師研修を受け入れている。

海外からの研修生受け入れ（1か月以上滞在）
（2017年度，NCCHD） 19人



(2) 研究開発及びネットワークの構築



① 高度先進医療の開発・推進 (生体肝移植)

わが国で実施されている小児生体肝移植の約7割を当センターが担う。
生存率は世界トップ。

- (1) 世界最多の小児生体肝移植症例・わが国の小児肝移植の70%を実施
年間約50~60例の(生体)肝移植を実施しており、我が国の小児肝移植の約70%を実施。
当センターでの10年生存率は92%で、全国平均よりも5%良好。(図1、2)

図1. 年次別肝移植症例数

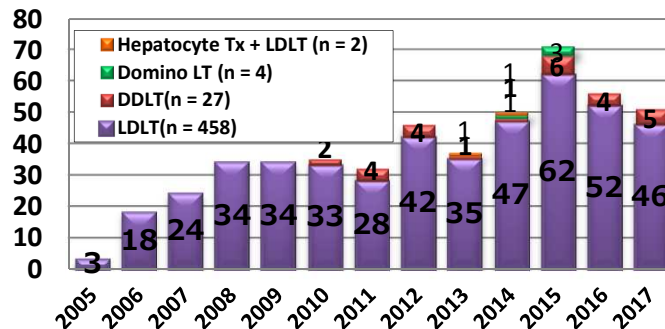
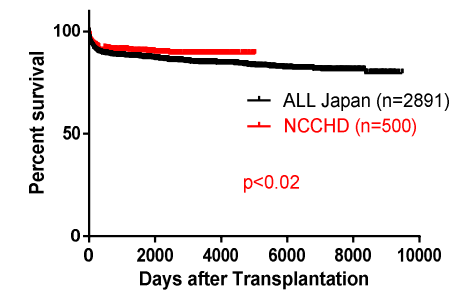


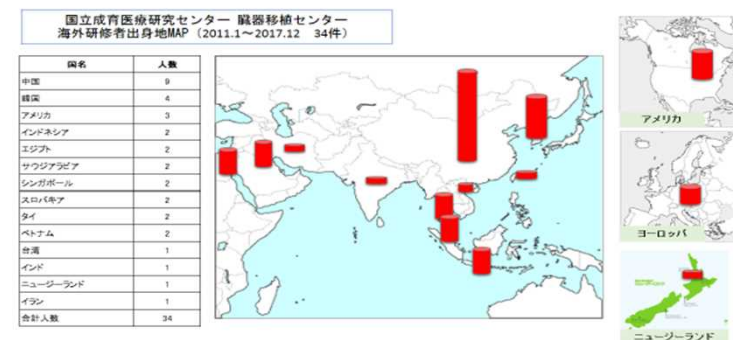
図2. 肝移植後の患者生存率比較



- (2) 生体肝移植技術の世界各国への指導

イスラム教国では脳死者からの臓器提供が宗教的に禁止されている。イスラム教国で生体肝移植を行う医師の指導を行っている。(図3)

図3 海外研修者の状況 (2011~2017 14カ国: 34件)



国際フェロー(国際医療人)の積極的受け入れ、現地への移植医療技術移転→医療水準向上→国際貢献

- (3) 再生医療の臨床応用を計画

研究所でES/iPS細胞から作成した肝細胞を代謝性肝疾患患者へ細胞移植を実施予定。

(2) 研究開発及びネットワークの構築



① 高度先進医療の開発・推進 (ES細胞を利用した病態解明・治療) (再生医療研究)

<当センターはわが国におけるヒトES細胞研究の拠点>

- ・再生医療を用いた治療の研究開発を行っている。
- ・日本国内でES細胞の樹立が認可されているのは当センターと京都大学だけである。
- ・ヒトES細胞 7株を樹立した (国内最多)。
- ・ES細胞を用いて、先天性尿素サイクル異常症の患児の治療を世界初の試みとして推進。
- ・尿素サイクル異常症の治療として、新生児への肝細胞移植を実施し、成功した。
- ・小児希少疾患のiPS細胞樹立と創薬スクリーニング系を構築し、治療薬開発を進めている。

<ES細胞を用いた尿素サイクル異常症患児の治療>

- ・日本で唯一、医薬品医療機器等法に則り再生医療等製品の開発を進め、治験届を提出済み。
- ・世界のリーディングカンパニーとともに産業化を目指す。



ES細胞



高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症の治療へ

- ・成育疾患iPS細胞樹立と創薬

- ・小児希少疾患のiPS細胞樹立と創薬スクリーニング系を構築。
～製薬企業と連携しわが国が有する化合物ライブラリーを活用～
- ・世界で唯一の疾患iPS細胞を有する (劇症肝炎、自閉スペクトラム症候群など)。

(2) 研究開発及びネットワークの構築



① 高度先進医療の開発・推進 (遺伝子治療)

「薬」としての遺伝子治療の発展を見据え、海外の企業及び、遺伝子治療実施機関との国際共同試験として、治験を進めている。日本における遺伝子治療の推進のための実施体制の構築を目指す。

原発性免疫不全症である慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療を実施。ウイスコット・アルドリッチ症候群患者への治療を準備中。



日本における難治性遺伝性疾患に対する遺伝子治療実施体制の構築

実施中の遺伝子治療

慢性肉芽腫症

肺アスペルギルス

腸炎

皮下腫瘍
肉芽形成

Wiskott-Aldrich症候群

血小板減少

湿疹

肺炎
neumonia

悪性疾患

(2) 研究開発及びネットワークの構築

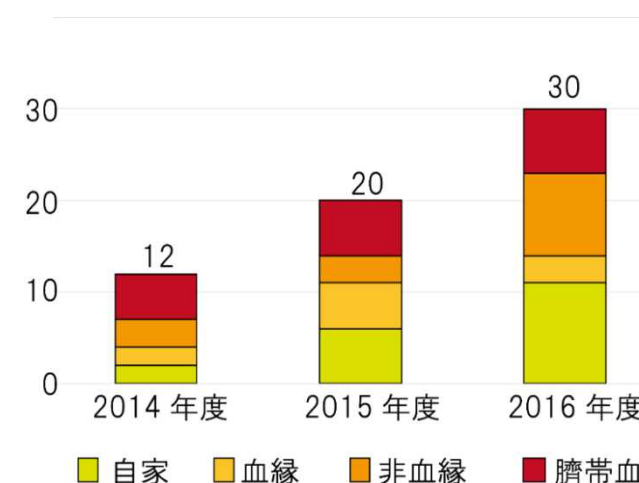


①高度先進医療の開発・推進 (造血幹細胞移植)

<難治性疾患の治療法の切り札としての造血幹細胞移植>

1. 難治性のがん疾患、骨髄不全、免疫不全等への治療として造血幹細胞移植を多数実施。
2. 免疫不全症に対する造血幹細胞移植（特に、非血縁者間移植や臍帯血移植）は移植時の状態が悪いことがしばしばあり、高度な管理技術が必要。小児領域のあらゆる専門診療科が一丸となって、重篤な状態に対応。
 - 造血幹細胞移植後の合併症死亡率は1.5%で、全国的な平均値（11.5%）より著しく低値
 - 慢性肉芽腫症（免疫不全症）については、全国の移植数の約半数をNCCHDで施行。
3. 造血幹細胞移植の前後での免疫学的評価を研究所と病院が連携して行い、**詳細な病態評価に基づいた移植**を実施。
4. 内分泌科、歯科などと連携した造血幹細胞移植後の**長期フォローアップ**を実施。
5. 2017年度の造血幹細胞移植は35件となり、小児患者に対する造血幹細胞移植の施行件数として全国でも有数の地位を誇る。全国からの移植患者の紹介を受けている。
6. 2018年度に無菌治療室を2床増床し、造血幹細胞移植件数のさらなる増加に対応できる設備を拡充する。

図. 当センターでの造血幹細胞移植件数



(2) 研究開発及びネットワークの構築



① 高度先進医療の開発・推進 (がん免疫療法)

1. 免疫機構を応用した「**がん免疫療法**」が、化学療法・手術・放射線療法に続く「**第4の治療**」法として、小児がんの治療においても期待されている。
 - － 例) 白血病の表面抗原を標的とした抗体
 - ・ Inotuzumab (ベスポンサ®: 2018年4月販売開始)
 - ・ Blinatumomab (治験終了: 2018年末に発売予定)
 - － 例) 白血病の表面抗原を標的とした改変T細胞
 - ・ CAR-T細胞: CTL019 (治験終了: 2018年4月承認申請)
 - － 例) 腫瘍抗原である標的としたワクチン療法
 - ・ WT1ワクチン: 成育医療研究センターも含め多施設共同臨床試験で治験中
2. 従来の治療では治癒が困難な**難治性のがんの治療**として期待される。
(再発・難治ALLの寛解率~90%)
3. 薬剤による有害事象が顕著であることが課題。
 - － 多臓器不全: CAR-T療法治験でのICU入室率>50%

がん免疫療法

劇的な治療効果が期待できる一方で、
重篤な有害事象が懸念される「諸刃の刃」

集中治療を含めた全身管理ができる治療
体制が必須

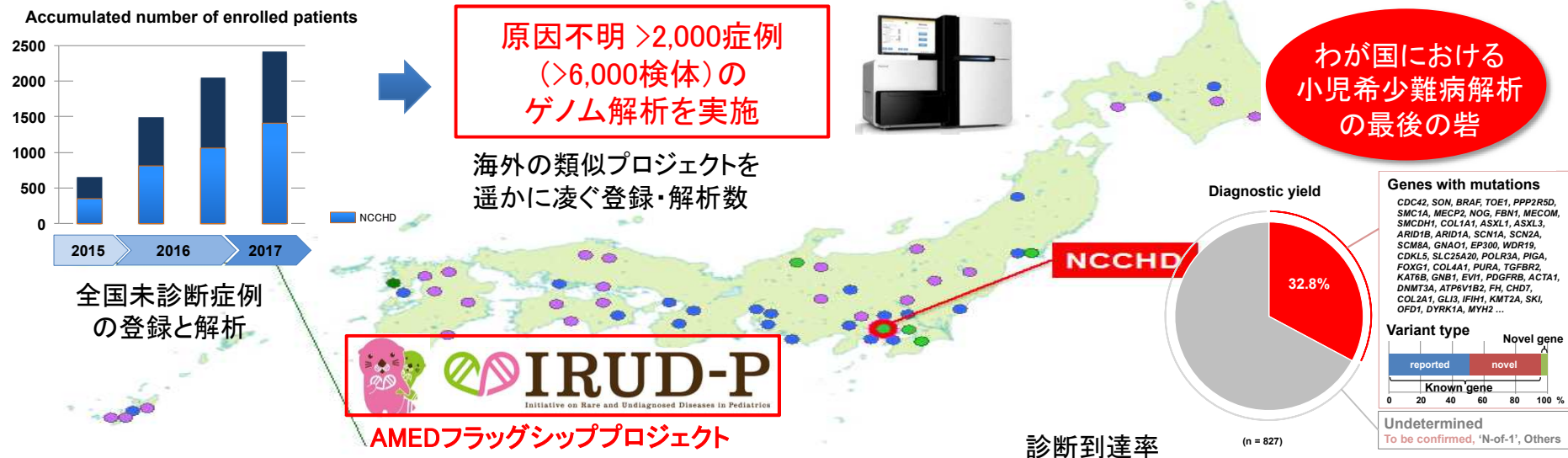
(2) 研究開発及びネットワークの構築



②難病の原因究明・治療法の開発 (IRUD-Pによる遺伝性疾患の原因究明, 新規遺伝子の発見, 創薬へ)

<原因不明な遺伝性疾患の原因究明／小児希少・未診断疾患イニシアチブ (IRUD-P)>

- ・小児の希少・難病のほとんどは、約9,000に及ぶ遺伝性疾患。半数が原因不明。
- ・診断困難な小児患者を対象として次世代シーケンサーを用いるゲノム解析を行い、原因解明・診断を目指すAMEDの基幹プロジェクトである**IRUD-P事業**が2015年から開始。当センターは中央拠点として全国の診療体制を構築した。
- ・大学等で診断のつかない**2,000を超える症例**（トリオ解析のため検体数は6,000を超える）を登録し、検体を収集した。その数は海外の同様のプロジェクトより格段に多く、診断率は海外と同様の35%。診断が確定していない症例については解析中。
- ・当センターは、**わが国における小児希少難病解析の最後の砦**として機能。



(2) 研究開発及びネットワークの構築



②難病の原因究明・治療法の開発 (IRUD-Pによる遺伝性疾患の原因究明, 新規遺伝子の発見, 創薬へ)

<小児のインプリンティング疾患の研究 (世界の拠点)>

- ・インプリンティング異常症の研究ではヨーロッパのグループと当センターが中心的役割を担う。
- ・わが国の小児インプリンティング異常症症例のほぼ全例を解析中 (疾患横断的な研究、疾患臨床像の研究、患者生体試料などを用いた病態解明研究)。
- ・これまでに解析したのは約1,000症例 [国外20症例 (10施設)、国内980例]。

①新しい疾患概念の確立

#608149

KAGAMI-OGATA SYNDROME

Alternative titles; symbols
UNIPARENTAL DISOMY, PATERNAL,
CHROMOSOME 14

成育センターの研究者名を冠した疾患名が国際的な遺伝性疾患データベース (OMIM) に指定・登録

Official journal of the American College of Medical Genetics and Genomics **ORIGINAL RESEARCH ARTICLE** **Genetics in Medicine**

Open

Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients

Masayo Kagami, MD, PhD¹, Keisuke Nagasaki, MD, PhD², Rika Kosaki, MD, PhD³, Reiko Horikawa, MD, PhD⁴, Yasuhiro Naiki, MD, PhD⁵, Shinji Saitoh, MD, PhD⁶, Toshihiro Tajima, MD, PhD⁷, Tohru Yorifuji, MD, PhD⁸, Chikahiko Numakura, MD, PhD⁹, Seiji Mizuno, MD, PhD⁹, Akie Nakamura, MD, PhD¹, Keiko Matsubara, MD, PhD¹, Maki Fukami, MD, PhD¹ and Tsutomu Ogata, MD, PhD^{1,10}

Temple症候群の臨床診断基準の提唱

②国際的ガイドライン作成会議への参加と患者へのガイドラインの普及

Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Silver Russell Syndrome

October 4-6th 2015 - Poblet, Spain

CONSENSUS STATEMENT

OPEN
EXPERT CONSENSUS DOCUMENT
Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement

Emma L. Whalley¹, Frithiof Brabant^{2*}, Christelien Lubb-Jans³, Susan M. O'Connell⁴, Jennifer Salmeri⁵, Jit Bhat⁶, Ana P. M. Carbas⁷, Krystyna H. Chazanasova⁸, Justin H. Davies⁹, Renata P. Dias¹⁰, Beatrice Dabern¹¹, Miriam Ebrahimi¹², Elaine Glickson¹³, Akihiro Gribben¹⁴, Karen Greenwood¹⁵, Abba C. S. Hokin-Koo¹⁶, Alexander A. Jung¹⁷, Mitsuhiro Kawaguchi¹⁸, Ayana Linguis¹⁹, Maheshwari Mathan²⁰, Alana Mulkam²¹, David Moran²², Gaston E. Moore²³, Philip G. Murray²⁴, **Masayo Kagami**²⁵, Nadeeha Oliver-Rodriguez²⁶, Silvia Rivas²⁷, Edith Saath²⁸, Mengyi Sun²⁹, Jyotsna Tamir³⁰, Gerhild Bleske³¹, Thomas Eggenmann³², Madeline D. Harbison³³, I. Karen Riegler³⁴, Deborah J. G. Mackay³⁵ and Irene Nottelmann³⁶



③病態解明のための基礎研究

epigenetics

Volume 9 • Issue 10 • October 2015

Official Journal of the American College of Medical Genetics and Genomics **BRIEF REPORT** **Genetics in Medicine**

Open

Genome-wide multilocus imprinting disturbance analysis in Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome

Masayo Kagami, MD, PhD¹, Keiko Matsubara, MD, PhD², Kazuhiko Nakabayashi, PhD³, Akie Nakamura, MD, PhD⁴, Shinichiro Sano, MD, PhD⁵, Kotiji Okamura, PhD⁶, Kazuhiro Hata, MD, PhD⁷, Maki Fukami, MD, PhD¹ and Tsutomu Ogata, MD, PhD^{1,8}

(2) 研究開発及びネットワークの構築



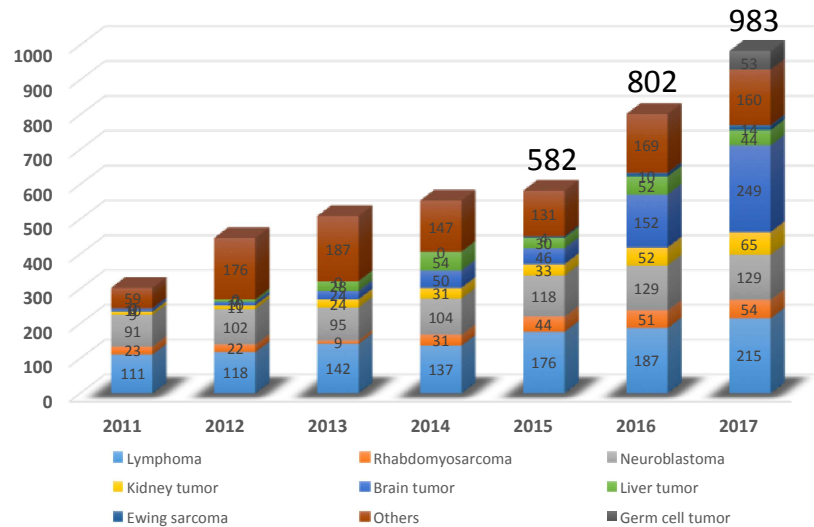
③ 全国の小児がん中央診断(病理診断・免疫診断・画像診断)への貢献

小児がん中央機関として、全国の小児がん中央診断を行っている。小児白血病の免疫診断は日本国内発症患者の100%をカバー。

固形腫瘍の病理中央診断は年間1,000例に達した。中央診断により、約20%が病理診断の変更や亜型分類が追加となっており、治療方針変更に大きく貢献した。

平成28年度からは、放射線画像中央診断も開始した。

中央病理診断症例数の推移



2018/03/01

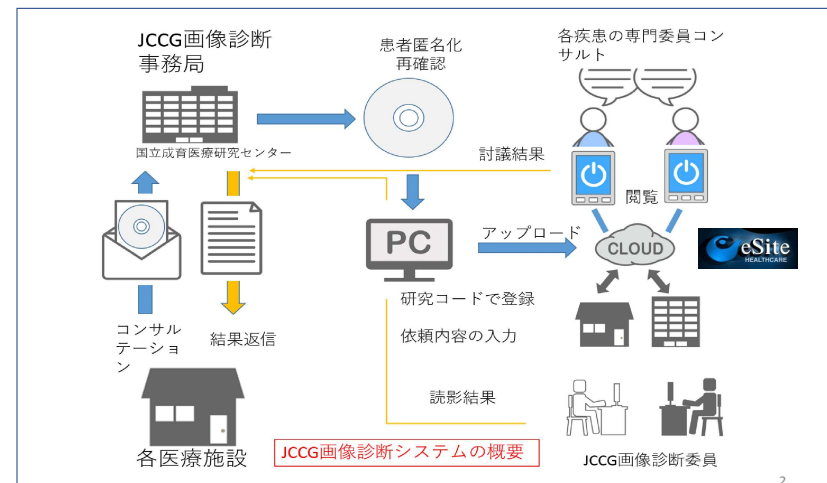
2

小児がん 中央機関としての診断支援 血液腫瘍の免疫学的診断(細胞マーカー)

施設	2014		2015		2016		うち拠点病院症例		2017		うち拠点病院症例	
	全国*	成育	全国	成育	全国	成育	件数	%	成育	件数	%	
ALL	528	238	549	235	545	231	73	31.6%	236	66	28.0%	
リンパ腫	30	16	40	33	53	47	15	31.9%	62	21	33.9%	
AML/MDS	165	57	172	58	181	51	12	23.5%	82	29	35.4%	
CML	20	20	11	10	7	7	4	57.1%	14	2	14.3%	
その他*	15	8	122	64	136	87	18	20.7%	97	40	41.2%	
(新規合計)	758	339	894	400	922	423	122	31.3%	491	158	32.2%	
		44.7%		44.7%		45.9%						
再発 ALL	31	31	55	32	58	26	10	38.5%	22	8	36.4%	
再発 リンパ腫	3	3	7	7	4	4	2	50.0%	4	3	75.0%	
再発 AML	5	5	14	8	13	9	5	55.6%	6	1	16.7%	
TAM	31	7	29	7		5	3	60.0%	6	3	50.0%	
MRD		1110		936		961	309	32.2%	912	213	23.4%	
合計		1495		1390		1428	450	31.5%	1441	386	26.8%	

*全国=成育+三重大学+大阪大学

JCCG : 中央画像診断の実際



(2) 研究開発及びネットワークの構築



③全国の小児がん中央診断(病理診断・免疫診断・画像診断)への貢献

<中央病理診断に関連した研究の推進>

1) 小児がんの全国統一中央診断を達成

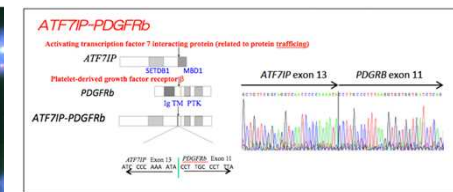
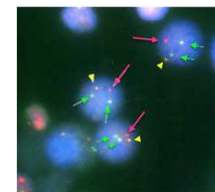
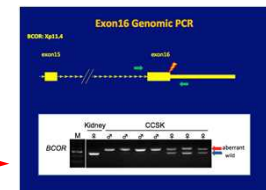
- ・国内の全症例を対象～小児がん中央機関・拠点病院機能の一翼を担う
- ・病理診断、ゲノム解析、細胞表面マーカー：国際的最高水準の診断を国内全患児に提供
- ・日本小児がん研究グループ(JCCG)と連携：国内の小児がん医療の質の向上に貢献
- ・成果を病態解明や臨床に役立つ診断法開発に応用：体系的な小児がん分子情報データベース構築
- ・余剰検体をバイオリソースとして活用：他の研究者にも分譲し国内の小児がん研究の発展に貢献

JCCG All Japan Central Diagnosis of Pediatric Leukemia / FCM



2) 新たな原因遺伝子を解明：病院医師と連携した臨床現場の疑問に基づく基礎研究

- ・小児腎がん(明細胞肉腫)：特異的遺伝子異常*BCOR*-ITD発見 **世界初**
- ・急性リンパ性白血病：*ZNF384* 関連融合遺伝子、*ATF7IP*-*PDGFR* 融合遺伝子発見
- ・急性骨髄性白血病：*TBL1XR1*-*RARB* 融合遺伝子発見 **世界初**
- ・薬剤感受性：*NUDT15* 遺伝子多型の解析



3) 機能解析研究

発症機構解明や新規診断法、個別治療、新規分子標的治療法を開発

(2) 研究開発及びネットワークの構築



④アレルギー疾患の発症予防研究

子どものアレルギー性皮膚炎と鶏卵アレルギーの発症予防法を解明し、高い評価を得た。



1. 増加する子どものアレルギー疾患：国民の4割が罹患（花粉症、喘息、アトピー、食物アレルギーなど）
2. 当センターは「アレルギー疾患対策基本法」で中心拠点施設として指定され、アレルギーセンターを組織化した。
3. 最近の研究成果：
 - (1) 新生児期からの介入により、アトピー性皮膚炎の発症を3割減少（米国アレルギー学会雑誌2014）。
 - (2) 乳児期早期からの介入により、鶏卵アレルギー（こどもの4%が罹患）の発症を8割減少（Lancet誌 2017）。

世界アレルギー機構からアジア初の
Center of Excellenceに指定



いずれも

世界初

高被引用論文

(2) 研究開発及びネットワークの構築



⑤ 性分化疾患の診療・研究

わが国で唯一の「性分化研究の拠点」として世界的に貢献。

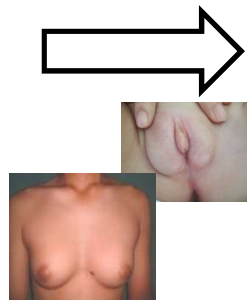
成育センター病院

- 内分泌代謝科
- 遺伝科
- 新生児科
- 泌尿器科
- 総合診療部

連携組織

- 国内病院
- 海外病院
- 学会・研究会

700以上の
性分化疾患検体
(世界最大規模)



成育 分子内分泌研究部

・多様なバックグラウンドを持つ研究者

- 小児科医 ・産婦人科医
- 泌尿器科医 ・新生児科医
- 発生生物学基礎研究者
- 栄養・環境学基礎研究者

・最新技術による基礎・臨床研究



研究所内連携

- システム発生
- 免疫アレルギー
- 再生医療
- 周産期病態
- 成育遺伝 他

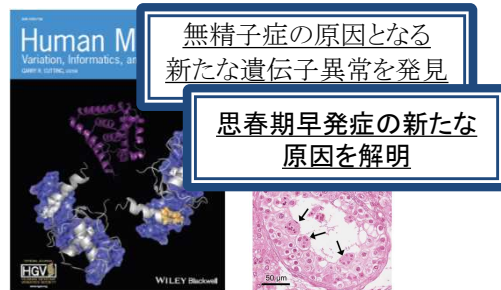
技術
連携



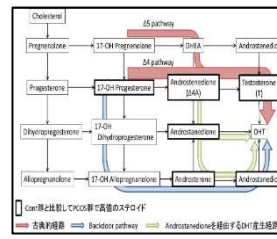
連携組織

- かずさDNA研究所
- AMED研究班
- 厚労省研究班
- 文科省研究班
- エコチル事業

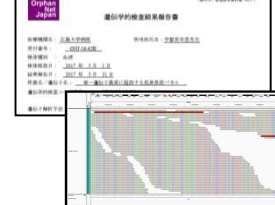
① 新たな発症原因の解明



② 新規ホルモン産生経路の解明



③ 臨床遺伝子診断の社会実装化推進



④ わが国初の性分化疾患データベース構築



欧米に比肩する「性の研究拠点」を形成

患者の診療成績向上・医療の均てん化

(2) 研究開発及びネットワークの構築

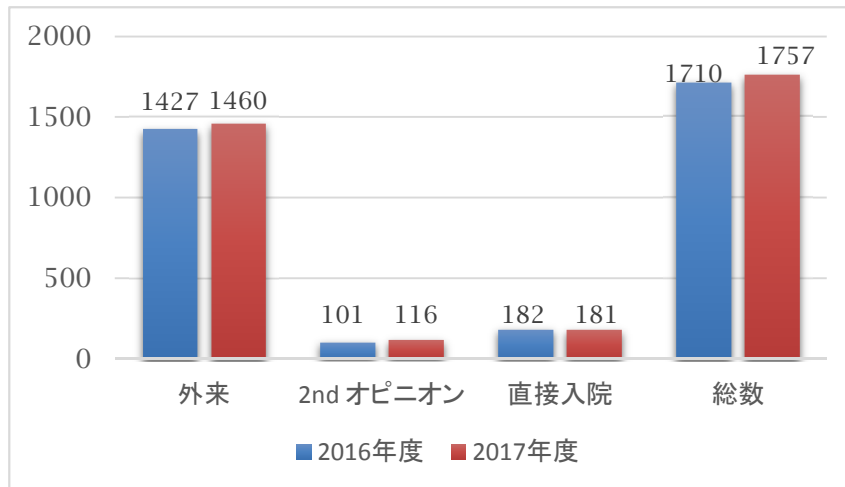


⑥ 専門性の高い小児内科・外科系疾患患者の治療・研究

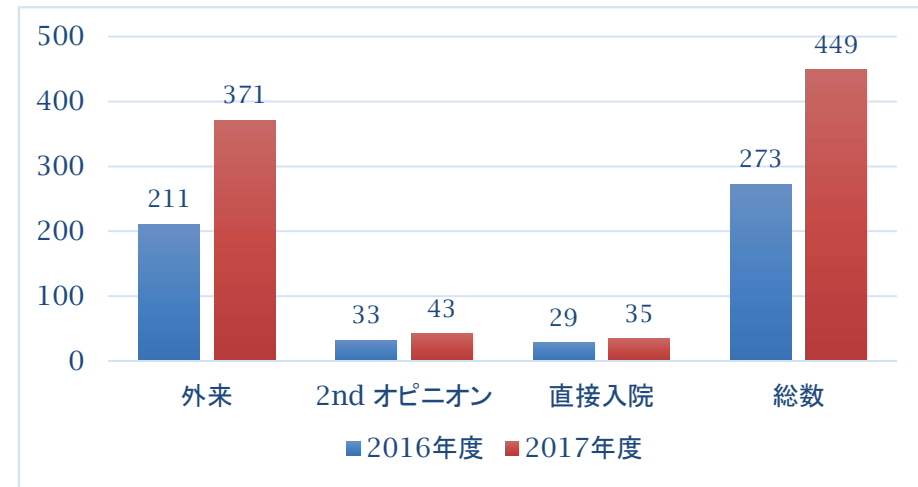
<大学病院ではできないすべての小児内科・外科系診療体制の整備>

多くの大学病院ではできない治療・検査を広い分野で行っている。全国の大学病院から年間約1,800名が、小児病院から約450名が紹介されている。

① 大学病院からの紹介患者数



② 小児専門病院からの紹介患者



東京都、神奈川県の大学病院からの紹介患者数が多い。
紹介元の大学病院は全国に及んでいる。

例：小児の移植（肝、腎臓）、生体肝移植をバックアップとした肝芽腫手術、低出生体重児の心臓を含む外科手術、先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児手術、未熟児網膜症に対する超早期硝子体手術、先天性喉頭閉鎖に対する子宮外手術（EXIT）、頭の形外来設置、劇症型心筋炎・重症呼吸不全に体するECMO治療、新生児高アンモニア血症に対する血漿交換療法、最重症アトピー性皮膚炎・食物アレルギーに対する治療、小児炎症性腸疾患の内視鏡検査と治療、先天性免疫不全症・慢性活動性EBウイルス感染症に対する骨髄移植、読み書き障害の診断・治療、ライソゾーム病の遺伝子診断と治療、EBウイルス・サイトメガロウイルス感染症の早期定量診断など。国内最大規模の小児専門ICUを有することも特徴。

(2) 研究開発及びネットワークの構築



⑦合併症妊娠への対応、不妊治療・不育症の治療・研究

<合併症妊娠（トランジション患者を含む）への対応>

- ・妊娠年齢の高齢化に伴う合併症妊娠が増加している。慢性疾患患者の長期生存が可能となった結果、成人期にも継続して治療が必要なトランジション患者が増加している。トランジション患者の妊娠・分娩への対応も必要となっている。

NCCHDにおける対応

新生児医療

新生児

小児医療

小児

成育医療
Developmental Health

トランジション

妊婦
胎児

成人

母性医療

周産期医療

妊娠前

”プレコンセプションケア”

連携

小児専門診療科/遺伝科/内科
小児がん、臓器移植センター
妊娠と薬情報センター



- ✓小児期に罹患した病気やその際の治療の妊娠への影響を評価
- ✓現在罹患する病気の妊娠への影響を評価し、適切な妊娠管理を検討

先天性疾患(二分脊椎、軟骨無形成性、骨形成不全、心疾患、総排泄腔遺残、、、)や
内科慢性疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、、、)計52例が受診(2015.10～)

妊娠/分娩

”産科/内科合併症外来”

連携

小児専門診療科/遺伝科/内科
メンタルヘルス診療科
産科麻酔科/新生児科



- ✓トランジション患者の妊娠/分娩管理
- ✓膠原病などの内科合併症を有する妊婦の妊娠/分娩管理

先天性代謝・腎・心・血液・骨系統疾患合併、小児期術後(胆道閉鎖症、心奇形)、腫瘍
手術既往(胃癌、ホルモン腫瘍)、膠原病・代謝疾患合併妊婦など 計195例を管理(2015.10～)

(2) 研究開発及びネットワークの構築

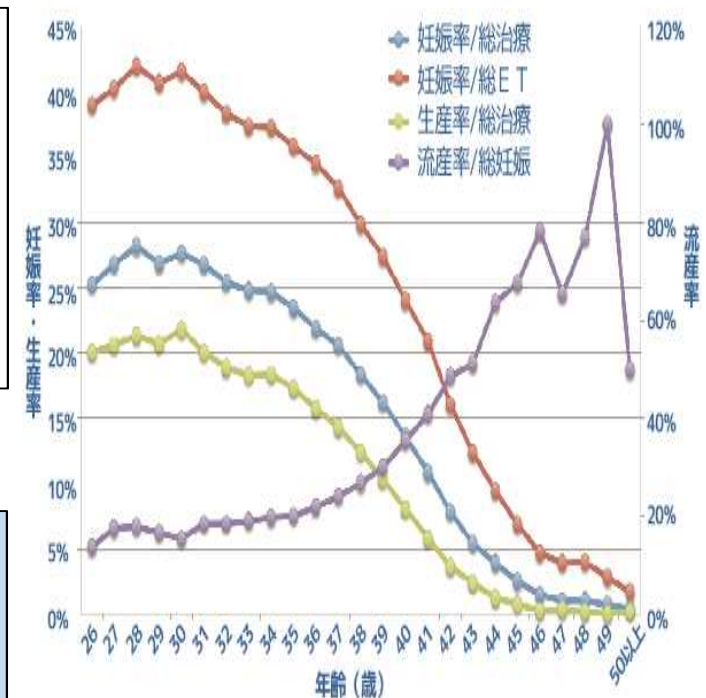
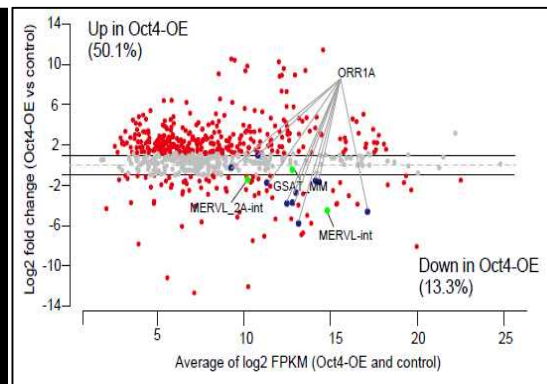
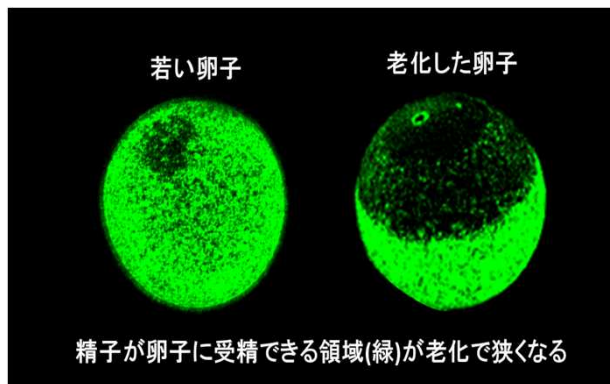


⑦合併症妊娠への対応、不妊治療・不育症の治療・研究

<生殖医療研究と不妊治療研究>

- ・受精、卵子の老化と胚発生のメカニズムを探索し、生殖医療の発展へ貢献。研究所と病院(不妊診療科、周産期・母性診療センター)が連携し、親から子どもまでの成育サイクル全般をカバーした研究を遂行。
- ・不妊診療科医長がとりまとめる日本産科婦人科学会(日産婦)の不妊治療登録データ解析から、わが国の生殖補助医療の動向を明らかにし、流産・不育症の原因解明の研究を進め、臨床への応用を実施。
(これらの成果は、生殖生物学の分野に顕著に貢献したとして、英国にて表彰)

<受精における膜融合のメカニズムおよび卵の老化と胚発生メカニズムの研究は不妊治療への道を開く>



科学的エビデンスから生殖医療の向上へ 受精から全能性獲得の最も重要な分子機序の一端を解明

当センターの研究成果 (Fukuda A, et al.: Reproduction 2016) が生殖生物学の分野に顕著に貢献したとして、英国の Society for Reproduction and Fertility (SRF) から、**第1回 SRF-Reproduction Prize** が授与さる。(2018年1月5日)

(2) 研究開発及びネットワークの構築

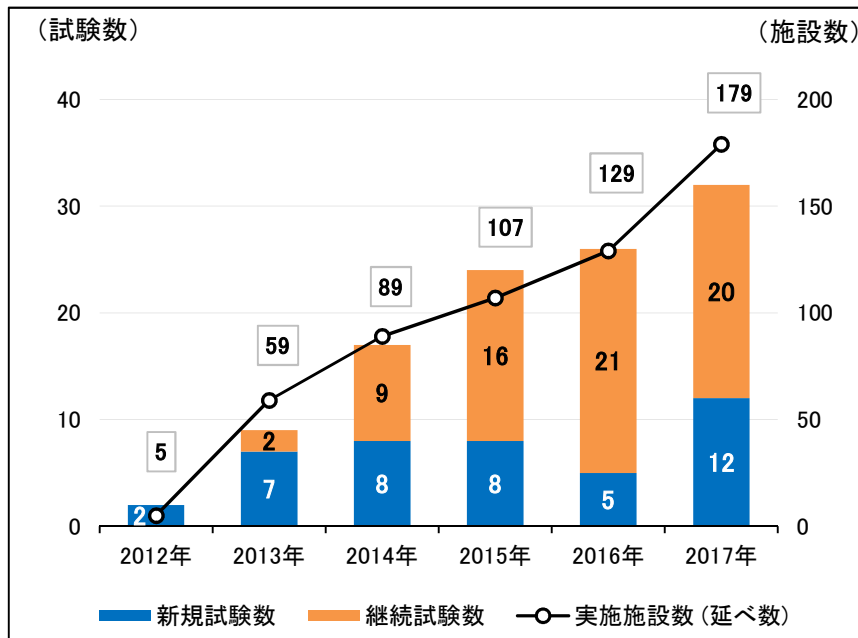


⑧小児領域における臨床研究・治験実施体制と情報発信（小児治験ネットワーク）

- ・当センターは、日本小児総合医療施設協議会（全国の都道府県立の小児病院、大学病院や地域中核病院の小児医療センターを持つ医療機関37施設が加盟）の中心的役割を担い、本協議会の活動を通し、国際的水準の小児医療の確保、普及に努め、現在及び未来の子どもとその家族の心身の健康水準の向上を目指す。
- ・小児領域における治験・臨床研究の推進、小児医薬品適正使用の推進を目的として「小児治験ネットワーク」を設置し、活動中（平成30年4月時点で40施設が加盟）。
- ・小児治験ネットワークの中央事務局機能を担い、小児領域における希少疾患の治験を実施。
- ・小児治験ネットワークの下部組織として小児CRC部会を設置し、小児CRCを養成活動を行っている。

○小児治験ネットワークの実績

※小児治験ネットワークを介した治験の受託状況



※小児治験ネットワークを介して実施した治験の承認状況

	対象疾患	一般名	商品名
1	乳児血管腫	プロプラノロール	ヘマンジオールシロップ
2	先天性巨大色素性母斑	ヒト(自己)表皮由来細胞シート	自家培養表皮ジェイス
3	ADHD	グアンファシン塩酸塩	インチュニブ錠
4	小児肺動脈性肺高血圧症	シルデナフィル	レバチオ錠他
5	ヌーナン症候群による低身長	ソマトロピン	ノルデイトロピン注他
6	未熟児動脈管開存症	イブプロフェンリジン塩	イブリーフ静注
7	胃酸関連疾患	エソメプラゾール	ネキシウムカプセル他
8	若年性特発性関節炎	アバタセプト	オレンシア点滴静注用

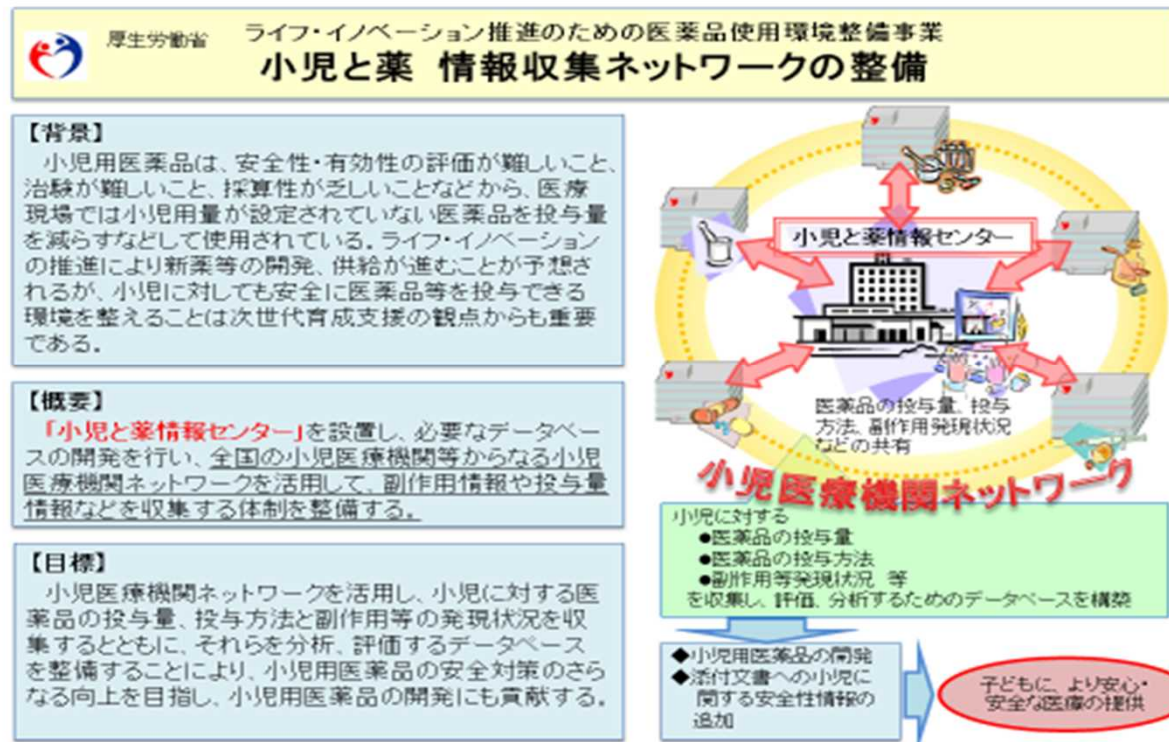
小児（成育）領域における治験・臨床研究の推進、高度先駆的医療の普及のための情報発信などの活動も可能。

(2) 研究開発及びネットワークの構築

⑧小児領域における臨床研究・治験実施体制と情報発信

(小児と薬情報収集ネットワーク)

- ・平成24年度から厚生労働省の事業として、「小児に用いられる医薬品の安全性情報収集・評価システムを確立すること」を目的として実施。
- ・電子カルテシステムからの医療情報と患者からの問診情報を個人のスマートフォン等で収集し、両者を統合・検索・解析できる情報処理環境を整備。
- ・小児医療施設11施設、クリニック37施設から約25万人分の医療情報と約3万人分の問診情報を蓄積（平成30年3月末）。
- ・小児領域での各種情報(乳幼児健診情報、予防接種情報、学校検診情報)等との統合を検討。
- ・平成29年度から小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業として、小児に関する添付文書記載事項に資する臨床情報を提供予定。

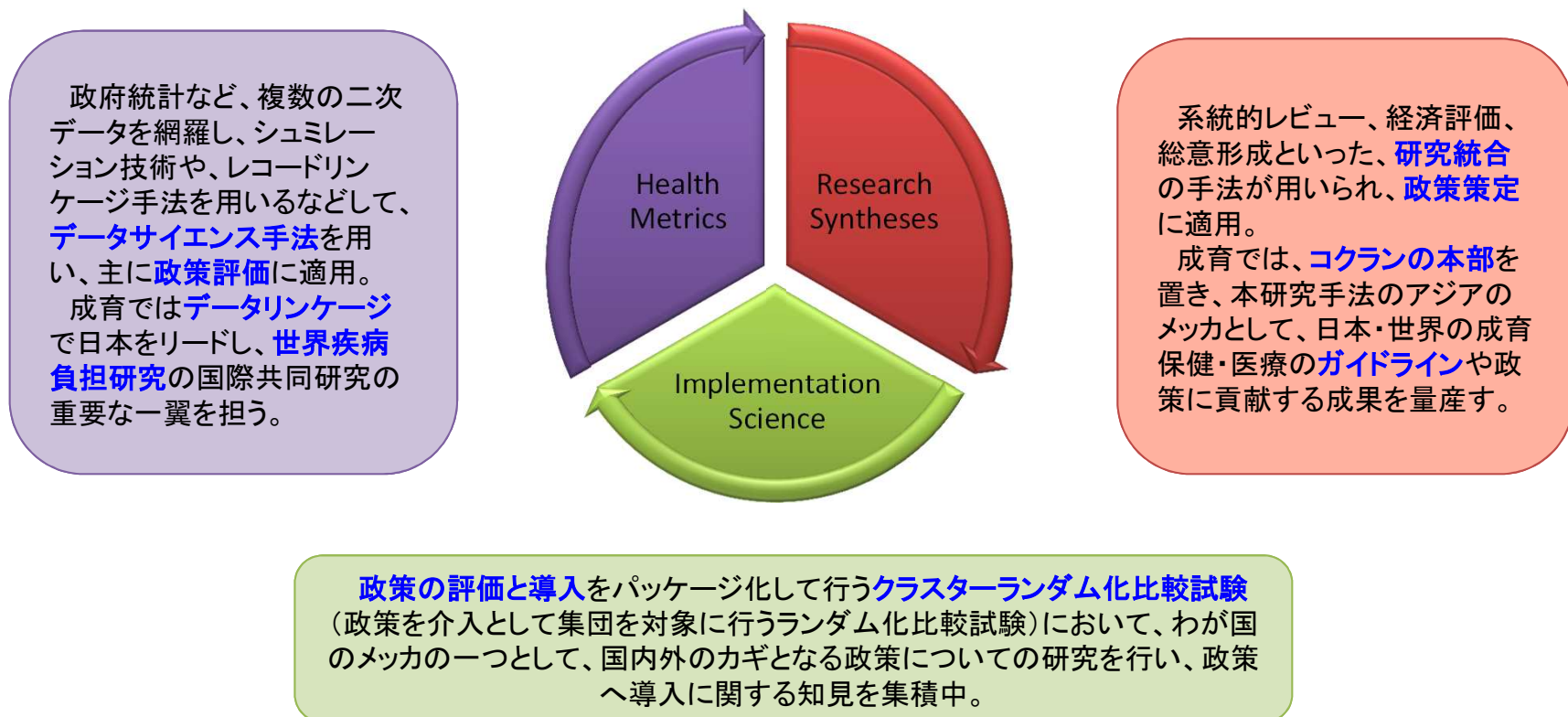


(2) 研究開発及びネットワークの構築



⑧小児領域における臨床研究・治験実施体制と情報発信（コクランレビューの推進）

政策科学研究部は、大学などが行う研究者主導による課題設定ではなく、「わが国の成育保健・医療政策の必要性」に基づく公的な課題設定を行い、その成果を公表した。



データを縦横無尽に活用するデータサイエンス技法、政策策定の根幹をなす系統的レビュー・費用対効果分析、政策評価・導入のためのクラスターRCTなど、最先端の研究技法を用い、現在の政策的課題を公的に解決することを目指す（NCならではの研究として評価）。

(2) 研究開発及びネットワークの構築



⑨小児・周産期分野に係る臨床研究の推進、臨床研究センターの増強

<小児・周産期分野における臨床研究の推進（施設外機関をも対象とする支援）>

(1) 研究開発支援部門従事者への教育

① 小児治験ネットワークCRC教育研修会

平成28年度から座学と実地研修を交えた小児に特化したCRC研修を実施。

(平成28年度：29名、平成29年度：54名)

② 臨床研究PI養成講座（研究マインドの醸成、全体版資料S54と同内容）

既存の教育セミナーや生物統計セミナー、英文校正などの支援体制に加え、臨床研究を実施していく上でボトルネックとなっている「Clinical Questionの着想」、「Research Questionの立案」、「研究計画作成」、「データ収集」に関する重点的かつ一貫性の高い実践的トレーニングコースを実施予定。（平成30年度から）

③ 関係学会と共催の研修プログラム等

臨床統計学ハンズオンセミナーの日本小児科学会との共催（平成29年度：36名）

関係学会での臨床研究相談窓口での相談会開催（平成28年度5学会、29年度5学会）

(2) 小児治験ネットワークの活用

(3) 外部施設での治験・先進医療・臨床研究を支援（外部登録シーズ）

治 験：久留米大（ミトコンドリア病）

近畿大（胆汁うっ滞症）、昭和大（肺動脈狭窄症）

先進医療：神戸大（ネフローゼ症候群）

臨床研究：がん（31件）、その他（多数）

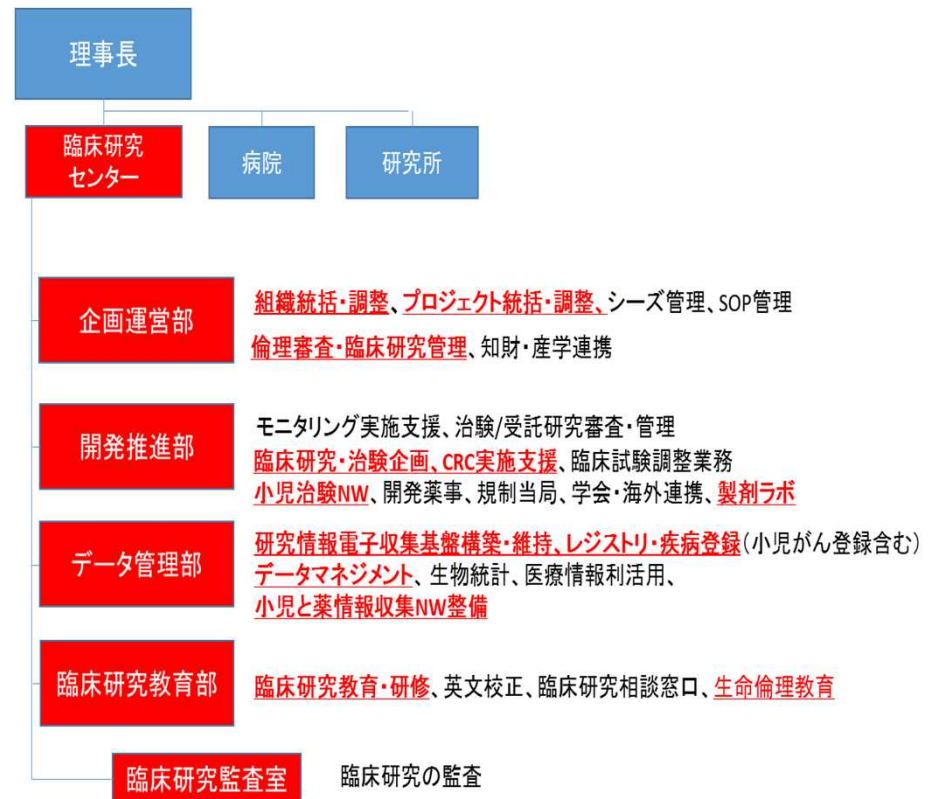
(2) 研究開発及びネットワークの構築



⑨小児・周産期分野に係る臨床研究の推進、臨床研究センターの増強

<小児・周産期に特化した臨床研究センターの構築（臨床研究の推進を目指して）>

- ・倫理審査委員会、受託研究審査委員会等の事務局を事務部門から臨床研究センターに移管。
- ・小児を対象としたアセント文書など書類の整備等の臨床研究実施one stop serviceを実施。
- ・小児治験ネットワーク、小児と薬情報データベース、小児医薬品開発ネットワーク等を活用した小児・周産期対象の医薬品・医療機器等の開発。
- ・顆粒剤や小型錠剤等小児用医薬品に特化した製剤の製造室・分析室の設置。
- ・小児がん、小児慢性特定疾病を中心としたコホート、レジストリ事業推進部門の設置。
- ・成育内外の小児科・周産期科医師・看護師・メディカルスタッフ等に対する臨床研究の教育・研修の提供。



(3) 情報発信及び政策提言



① 妊娠と薬事業

＜周産期の安全な服薬を目指す妊娠と薬事業：他施設では担えない基幹的事业＞

- ・ 妊娠と薬情報センターでは、「妊婦・胎児に対する服薬の影響」に関する相談・情報収集を実施。
- ・ 現在のわが国では、医薬品の妊婦・胎児への影響に関して、必ずしも十分な情報がない。医療機関からの相談が多数寄せられている。
- ・ トロント大学（カナダ）と連携し、小児科病院で蓄積されたデータの他に、既存の文献を基礎情報として活用し、科学的に検証された医薬品情報を妊婦や妊娠希望者に提供。

※平成29年度における妊娠と薬情報センターでの相談件数は 1,819件

(参考) 相談対象エリアを全国に拡大した平成19年度の相談件数は 673件
独立行政法人に移行した平成22年度の相談件数は1,092件



(相談までの流れ)



②小児慢性特定疾病治療研究事業の運営

小児慢性特定疾病登録管理データ運用事業

① 小児慢性特定疾病情報センター（ポータルウェブサイト）の管理・運営

小児慢性特定疾病の患者の治療・療養生活の改善に役立てるために、様々な情報の一元化を行い、患者や家族、医療従事者、行政関係者等の当該疾病に関わる人々へできるだけ分かりやすく情報を提供。

<主な掲載情報>

- ・小児慢性特定疾病対策の概要
- ・対象疾病リスト及び対象疾病検索システム
- ・医療費助成等の解説
- ・自立支援事業概説、相談窓口
- ・事業報告、研究班報告
- ・対象疾病に係る疾患概要、診断の手引き、医療意見書等の申請様式

② 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データ管理・運用

小児慢性特定疾患治療研究事業に係る登録データの管理・運用。当該データを各実施主体から収集し、データベース化し、疾患研究等の利活用のために研究班等へデータを提供し、基礎的データを集計。

小児慢性特定疾病登録センター運営事業

① 小児慢性特定疾病児童等データベースの運用・連携推進等業務

新しい医療意見書を登録するデータベースの開発・運用と医療意見書の普及のために文書管理システムベンダ等との折衝を行い、データ登録の電子化を図る。

② 小児慢性特定疾病児童等データの登録・精度向上・分析業務

平成27年1月以降の新制度移行後の医療意見書を全実施主体から集め、データベース化するために入力作業を行う。



②小児慢性特定疾病治療研究事業の運営・指定難病事業への協力

小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業

事業目的： 移行医療を円滑にすすめるためのツール開発と研修をパッケージ化したモデルを構築し、移行医療の体制整備を促進。

事業背景： 医療技術等の進歩により小児慢性特定疾病の生命予後が向上し、成人期に到達できる児が増加。小児慢性特定疾病に係る疾患の状態に合わせた医療の他に、児の成長に合わせて思春期や青年期、成人以降に特有の課題についても対応が必要。「移行医療」が重要な課題。

事業内容：

① 移行支援のためのツール開発

日本小児科学会「小児慢性疾病患者の移行期支援ワーキンググループ」と連携し、16学会に対して移行期支援に関する調査を行い、疾病ごとの支援ツールの開発を依頼。また移行期医療支援に関するコアガイド “Six core elements” の翻訳を行い、我が国におけるコアガイドを作成する。

コアガイド： 子どもから大人への成長に伴う個々人のニーズを満たすために必要な、一連の支援プロセスについてのガイドであり、患者が自律（自立）した健康管理スキルを習得し、治療を中断することなく新しい医療提供者との関係を構築するための系統化された移行支援プロセスについて示したもの

疾患別ガイド： 個々の慢性疾病を有して成長していく患者の医療支援のための疾患特異的なガイド

② 移行先医療機関における研修の実施

モデル医療機関では、患者を送り出す側の小児医療機関が、カウンターパートとなる移行先成人医療機関に対し、移行支援医療の理解を促すための研修等を開催。職員に対する意識調査を実施し、実態把握と教育的介入を行っている。

③ 調査および検証事業

全国に11施設のモデル医療機関を設置し、移行医療を支援。

③医療型短期入所施設(もみじの家)の開始

重症患者の救命率が改善したことによって医療的ケア児が増加したため、小児在宅医療支援を行うとともに、医療型短期入所施設(もみじの家)で医療的ケア児・家族をサポートする。

単なるレスパイトではなく、日中の保育、遊び、リハビリを提供している。



医療的ケア児と家族が数日間滞在できる
公的な医療機関が運営する日本初の施設

【理念】

重い病気の子どもと家族ひとり一人が、
その人らしく生きられる社会を創る。

【ミッション】

新たな支援モデルの研究・政策提言により
社会の理解を深め、同様の施設を全国に広める。

【課題】

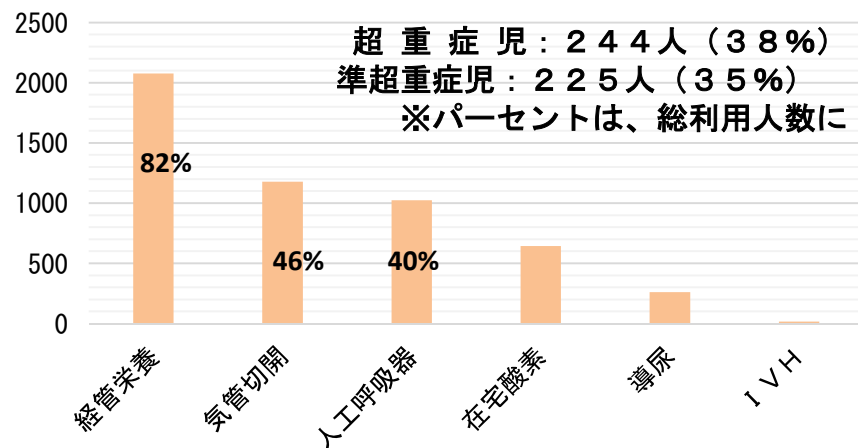
現在の診療・福祉の報酬制度では、運営費をカバーできない。

概要

- ・対象者～主に医療的ケア児(0～19歳未満)
- ・ベッド数11(個室5、3人部屋2)
- ・ケアスタッフ
看護師 15名
保育士 2名
介護福祉士 1名
- ・利用期間
1回最長9泊10日
(原則、毎月利用可)



(延人数) 利用者の医療的ケア種別割合(2017.4～2018.3)





(4) 当センターの世界的評価



当センターは “30 most technologically advanced children’s hospital” に選定 (2016年)

	Hospital	City	Country		Hospital	City	Country
1	St Jude Children’s Research Hospital	Memphis	USA	16	George and Marie Backus Children’s Hospital at Memorial Health Medical Center	Savannah	USA
2	St. Louis Children’s Hospital	St. Louis	USA	17	Helen DeVos Children’s Hospital	Grand Rapids	USA
3	Monroe Carell Jr. Children’s Hospital at Vanderbilt	Nashville	USA	18	National Center for Child Health and Development	Tokyo	JAPAN
4	Birmingham Children’s Hospital NHD Trust	Birmingham	UK	19	Dana-Dwek Children’s Hospital Tel Aviv Sourasky Medical Center	Tel Aviv	ISRAEL
5	UCSF Benioff Children’s Hospital	San Francisco	USA	20	Sanzari Children’s Hospital at Hackensack University Medical Center	New York	USA
6	Children’s Hospital of Philadelphia	Philadelphia	USA	21	Connecticut Children’s Medical Center	Hartford	USA
7	Morgan Stanley Children’s Hospital of New York Presbyterian	New York	USA	22	Bristol Myers Squibb Children’s Hospital at Robert Wood Johnson University Hospital	New Brunswick	USA
8	Mattel Children’s Hospital UCLA Los Angeles	Los Angeles	USA	23	The University of Chicago Comer Children’s Hospital	Chicago	USA
9	Children’s Hospital Boston	Boston	USA	24	The Children’s Hospital of Illinois at OSF Saint Francis Medical Center	Peoria	USA
10	Texas Children’s Hospital	Houston	USA	25	Peyton Manning Children’s Hospital at St. Vincent’s	Indianapolis	USA
11	Cleveland Clinic Children’s hospital Rehabilitation Center	Cleveland	USA	26	Stevens and Alexandra Cohen Children’s Medical Center at New Hyde Park	New York	USA
12	Johns Hopkins Children’s Center	Baltimore	USA	27	Royal Belfast Hospital for Sick Children	Belfast	UK
13	Cincinnati Children’s Hospital Medical Center	Cincinnati	USA	28	Children’s Mercy Kansas City	Kansas City	USA
14	Ann and Robert H. Lurie Children’s Hospital at Chicago	Chicago	USA	29	Randall Children’s Hospital at Legacy Emanuel	Portland	USA
15	Royal Children’s Hospital Melbourne	Melbourne	AUSTRALIA	30	The Hospital for Sick Children	Toronto,	CANADA

当センターが貢献できる事業

< 研究所と病院の密接な協力体制 >

1. 研究所と多数の診療科が協力した難病の原因究明・治療法の開発(IRUD-Pによる遺伝性疾患の原因究明、新規遺伝子の発見、創薬へ向けた取り組み)
2. 高度先進医療の開発・推進(生体肝移植、ES細胞を利用した病態解明・治療、遺伝子治療、性分化疾患の原因究明・臨床応用、アレルギー疾患予防策の解明など)

< 高度で専門性の高い小児・周産期医療の提供 >

1. 交通外傷を含めたすべての小児救急疾患に対応できる医療体制の構築
2. 専門性の高い小児の内科系・外科系疾患患者の治療・研究
3. 合併症妊娠への対応、不妊治療・不育症の治療・研究
4. Biopsychosocialの観点から子どもの療育に相応しい環境整備と移行医療への貢献

< 国が果たす小児・周産期医療・政策への貢献 >

1. 全国の小児がん中央病理診断への貢献(100%を達成)
2. 妊娠と薬事業
3. タンDEM・マススクリーニングの中央精度管理
4. 小児慢性疾患治療研究事業の運営、指定難病事業への協力
5. 小児治験ネットワーク事業の設立と運営
6. 臨床研究センターの充実による小児・周産期分野でのセンター内外での臨床研究の推進・支援
7. 国の成育保健・医療政策に資するための公的な健康課題に関する研究の推進

6 NC又はNC間で共同で取り組むべき事業

1. 知的財産管理の6NC一元管理

- ・各NCにおいてそれぞれ知的財産(特許等)の管理を実施しているが、これらの管理は治療・研究領域ごとに異なるものではなく、一元管理が可能
- ・一元管理することで各NCでの相互利用等の機会が増加

2. 「小児がん」のゲノム診断(国立がん研究センターと当センターで連携)

- ・国立がん研究センターのがんゲノム診断技術と当センターの小児がん中央診断システム(検体、臨床情報)を連携し、「小児がん」のゲノム検査法を開発
- ・全国の小児がん診療施設に、より効率的に正確なゲノム診断結果を提供

3. 人工知能(AI)を用いた診療・研究(6NC共同)

- ・開発には膨大なコストが必要だが、AIを用いた診療・研究は全ての医療領域での活用が期待できるため、NCが連携することで診断法等の効率的な開発が可能
- ・複雑化しながら増加し続ける医療関連情報についての知識をAIで集約することで、医療者教育や患者説明の質を均てん化しながら効率化することが期待

4. クロスアポイントメント制度の活用

- ・NCが連携して取り組むべき研究開発などのため、制度の活用を検討

※クロスアポイントメント制度

研究者等が大学や公的研究機関等の2つ以上の組織と雇用契約を結び、一定の勤務割合の下で、それぞれの組織における役割分担や指揮命令系統に従いつつ、研究等の業務に従事することを可能にする制度

こども・青年と家族をBiopsychosocial に捉え・支援するために

成育医療研究センターは、
病気の有無にかかわらず
身体、心理、社会性
(**biopsychosocial**)の面から
子ども・青年と家族を捉え・支援し、
リスクに対応できる体制をわが国に構築
することを目指します。