

○難治性疾患克服研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(実例により説明してくださ い。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを含 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許の 出願及 び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分か るホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原著 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
難治性血管炎に伴う多 臓器不全に係る病態 の解明および治療法 の開発に関する研究	平成13- 15年度	72,000	国立感染症研究所 生物活性物質部	鈴木和男	急激に発症し致命的である多臓器不全は、加 齢だけでも全身的な臓器機能異常の準備状態 をきたし、若年者でも全身の血管やリウマチ・膠 原病でも同様な異常がみられる難治性血管炎 に関連し、腎、肺、肝、腎など多臓器をまきこむ 機能不全なる。難治性血管炎は、好中球の活 性化や免疫不全を契機に多臓器不全へ進展す ると推定される。この多臓器不全化を阻止する 方法の確立には、臨床病態の解析に加え、難 治性血管炎や多臓器不全に関連する疾患モデ ルの開発が必要であった。本研究事業では、こ れらの病態に關与するLECT2、IL-Raなどのサイ トカインや、補体関連分子の遺伝子のノック アウトマウスの作製を推進し、病態の解明と治療 法を検討した。さらに、これらの機能不全にかか わる遺伝子、免疫、補体、血球、凝固、循環に 関する集学的な解析をめざした臨床と基礎研究 の融合を図り、3年間で、臨床データ、モデルマ ウス作製、新たな治療法の具体的な成果が多数 得られた。国際的にも先進的な研究として評 価を受けている。	全身の血管やリウマチ・膠原病などの 異常がみられる難治性血管炎に関連 し、腎、肺、肝、腎などをまきこみ急激 に発症し致命的となる多臓器不全を 阻止するために、疾患モデルを開発し た。また、炎症に関わるLECT2、IL-Ra などのサイトカインや、補体関連分子 の遺伝子のノックアウトマウスを作製 し、病態の解明や、新たな治療法の開 発を推進した。本成果による病態の解 明と、新たな治療法の開発は、今後の 厚生労働行政において有効な成果と 位置づけられる。	難治性血管炎に関連し、急激に発症して 致命的である多臓器不全を阻止する要望 は強い。高齢化社会が進むほど、その要 望は強くなる。したがって、本研究での疾 患モデルの開発や病態の解明、および新 たな治療法の開発は、社会のニーズに合 致しており、本研究の成果をふまえて、臨 床現場で使える本格的な治療法として発 展することが望まれるところである。	152	37	232	7	3	24
重症型先天性表皮水 疱症に対する自己培 養皮膚移植法の開発 に関する研究	平成13- 15年度	72,000	北海道大学大学院 医学研究科皮膚科 学分野	清水 宏	ア)研究目的の成果 全国レベルでの表皮水疱症重症型患者の遺伝 子診断を行い、新規治療法の対象となる患者を 多数見出した。重症型患者に対して表皮シート 移植療法を行った。さらに、重症型で欠損する VII型コラーゲンの精製に成功し、患者への臨床 応用を可能にした。世界で初めて生体表皮細胞 に直接VII型コラーゲン遺伝子を導入することに 成功した。また、我々はレトロウイルスを用いて 培養表皮細胞や患者細胞にVII型コラーゲン遺 伝子導入に成功した。 イ)研究成果の学術的意義・国際的・社会的意 義 遺伝子検索を行い、表皮水疱症の診断や発症 機序についての新知見を見出した。世界初の構 造蛋白を補充する治療法の高い実現性が示唆 された。VII型コラーゲンの精製方法は特許とし て出願している。さらに、遺伝子治療に関する 研究成果は、表皮水疱症の遺伝子治療の臨床 応用に高く貢献すると思われる。本研究によっ て得られた情報や新知見を国際雑誌発表し、国 内外から高い評価を受けている。	表皮水疱症は厚労省の特定疾患と なっている。本研究では内外の多数 の施設から依頼された遺伝子診断を 行い、それらの施設での正確な診断 に寄与した。また、北大病院での表皮 水疱症患者の遺伝子診断が厚労省 の高度先進医療として承認された。さ らに、本研究により、表皮水疱症の治 療法が将来確立されれば、本症患者 や家族が苦しみから救われQOLが著 しく改善されるため、国民の健康・医 療・福祉の向上等の面から重要な研 究と言える。	自己培養皮膚移植療法を蛋白補充や遺伝 子導入といった新しい視点から発展させる 療法であるため、表皮水疱症以外の疾患 にも応用可能であり、医学の発展や進歩へ も多大な貢献となると確信する。そのた め、社会的インパクトも計り知れない。	71	55	65	1	2	4
難治性皮膚疾患に対 する自己培養皮膚移 植法の開発に関する 研究	平成13- 15年度	106,000	愛媛大学医学部	橋本公二	牛由来材料を使用しない完全無血清培養液を 開発し、難治性皮膚疾患に対する自己培養皮 膚移植法を開発し、センター方式による培養皮 膚移植法を確立した。実際に全国の10施設で 臨床応用を行い、良好な成績を得た。また、栄 養障害型表皮水疱症の原因遺伝子であるVII型 コラーゲン遺伝子をクローニングし、同疾患の遺 伝子治療の基礎を確立した。	本研究で作成した重症多形滲出性 紅斑(急性期)の診断基準案が全国に 広く普及している。またこの診断基準 案は厚生労働省の難病対策ガイド ブックに反映され、難病情報センター ウェブサイトにも公開され、行政的にも 高く評価されている。	再生医療の最先端である培養皮膚移植法 を確立し、牛由来材料を使用しない完全無 血清培養液を開発したことは、安全を重視 する再生医療への発展が期待され、他の 再生医療分野への応用が期待される。	85	180	171	2	1	

○難治性疾患克服研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(実例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許の出願及び取得状況	施策の反映件数	(4) 普及・啓発活動件数(一般国民へのパンフレット作成、講演・シンポジウム開催、研究成果が分かるホームページのURLなど、それぞれ1件と数える)
								原稿論文(件)	その他論文(件)	口頭発表等(件)			
骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究	平成13-15年度	105,600	獨協医科大学	三谷絹子	5q-の原因遺伝子を同定した。また、マイクロアレイを用いて、骨髄異形成症候群に特徴的に発現している遺伝子及び病期の進展に関与する遺伝子を同定した。モデルマウスの作製にも成功した。	低リスク骨髄異形成症候群に対する免疫抑制療法(シクロスポリン)の臨床研究が進行中である。この成果をもとに将来的に治療ガイドラインを策定する方針である。	骨髄異形成症候群の分子病態研究は、新しい診断技術の確立及び分子標的療法の開発に貢献することが期待される。今回新たに確立したアレイCGH法も臨床応用が期待される。	209	78	286	5	0	0

○難治性疾患克服研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(実例により説明してくだ さい。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを言 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 出願及 び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分かる ホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原著 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
難治性炎症性腸管障 害に関する調査研究	平成13- 15年度	138,500	慶應義塾大学 医学部内科	日比紀文	<p>ア 研究目的の成果</p> <p>研究の対象を潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)に絞る。前年度に引き続き病因・増悪因子を明らかにし、診断基準、治療指針の見直しを図るとともに新治療法を確立することを目標とした。このために11のプロジェクトおよび粘膜炎再生治療に関する分科会を設立し、調査・研究を進めた。</p> <p>疫学:全国統一の臨床個人調査票は、積極的に意見を提出し、記入に際し煩雑でなく、かつ患者の実態を正確に把握するように平成15年度に改訂、簡略化した。新規の疫学的データ解析は、統一の臨床個人調査票の入力が平成13年度に開始されたばかりであり、今後の解析に期待される。病因・増悪因子:免疫学的異常、サイトカインの検討は個々に本症の病態に因する異常が見いだされており、今後、それぞれの異常の相互の関連と病態への関与について検討することにより新しい治療法の開発につながるものと期待される。遺伝子に関する検討では、これまでにCDにおけるNOD2遺伝子の関与が欧米とは全く異なり人種差のあること、本邦でのHLA-DRB1と小腸型CDとの相関を明らかにすることができた。</p> <p>今後、全く異なる新規の疾患関連遺伝子の追究が必要であり、単一民族である本邦での追究は国際的にも意義深いものである。腸内細菌に関する検討では、培養法によらない腸内フローラ自動解析の開発を達成できた。これを用いた大規模な患者腸内フローラの解析が進み、病態への関与が解明されるものと予測される。プロバイオティクス製剤に関する臨床試験は開始されたばかりであり、今後の解析が待たれる。</p> <p>診断・治療:治療指針に関しては新しい治療法を組み入れた改訂、小児UCのための治療指針の作成が達成できた。また、今まで深然としていたUC難治例の定義を明確にし、UC難治例に対する治療指針の作成をほぼ達成できた。CDに対するinfliximabの使用実態調査に関しては解析途中であるが、さらに多数例での調査解析が必要である。栄養療法の有効性に関する臨床試験はプロトコルの作成を終え、試験が開始されたところである。外科的治療に関しては、pouchitisの診断治療法の確立、手術後長期経過の検討など複数のプロジェクトが進行しているが、調査結果の解析には、今しばらくの期間が必要である。新しい治療法としては、UCに対するFK506やCDに対するMRA(抗IL-6R抗体)、白血球除去療法といった新規治療薬や新治療法の臨床治験を完了し承認が期待できる。アザチオプリンの適応追加のための臨床試験も完了し適応症追加申請中である。再生分科会:基礎的な検討では、腸管上皮幹細胞の単離に成功し、培養および機能解析を進めている。また、腸管上皮細胞の分化に関与する因子を同定し、造血幹細胞が消化管上皮細胞にtransdifferentiationすることを明らかにし得た。今後、これらの知見をもとに、粘膜炎再生治療に応用していく方法を探っていく必要がある。臨床的には、実験動物レベルではHGFの粘膜炎再生に対する効果を明らかにすることができ、臨床試験のためにリコンビナントHGFの使用認可承認を待って、ヒトへの応用を始める段階となる。</p>	<p>疫学的検討:臨床調査個人票の改訂により、個人票の記載にかかる労力が軽減されるとともに、疾患疫学的な検討も容易となる。また、重複登録や登録漏れも防止できるため、本邦のUC・CD患者の実態を正確に把握することが可能となる。これに理論疫学的な解析を加えることにより、本邦における炎症性腸疾患の実態、および急速な増加の要因、さらに病因および増悪に関わる因子の絞り込みが可能になる。</p> <p>診断・治療:UC難治例をステロイド療法を中心として定義し、顆粒球除去療法などの血球成分除去療法とサイクロスポリンAを組み込んだ新しい治療指針を作成した。これにより、より明確な治療法の選択が可能となる。CDにおいては、抗TNF-α抗体治療の効果の限界や有効症例が明らかとなり、抗TNF-α抗体を組み込んで治療指針を改訂した。これにより、CDの治療において栄養療法と薬物療法の適切な治療法の選択が可能となる。また、盲目的生検によらない独自のサーベイランスプロトコルの有用性が示され、効率的にUCの癌化を診断し医療費の節減と患者に対する負担の軽減が可能となる。</p> <p>調査研究班の研究成果はインターネット、市民公開講座、患者会の講演などで広報し、患者およびその家族、医師、栄養士、看護師の治療知識の向上と啓蒙を図っている。</p>	<p>これまでに治療指針の改訂を行った内科的治療プロジェクトに加えて、外科的治療プロジェクト、癌化サーベイランス、疾患感受性遺伝子の同定、ガイドラインの策定をはじめとするプロジェクトにおいて、調査研究が進行中であり、これを継続することにより、より具体的な調査研究結果が得られ、炎症性腸疾患の日常の診療に大いに役立つものと考えられる。また、病態・病因の検討や再生分科会の基礎的検討で得られた成果をもとにして、病態を考慮してサイトカイン、免疫担当細胞を標的とした、あるいは粘膜炎再生を目指した新しい治療法の開発をすすめ、わが国の炎症性腸疾患に関する臨床・基礎研究分野における根幹的存在となっている。</p>	189	170	403	取得1 出願1	2(注)	45

○難治性疾患克服研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(実例により説明してくだ さい。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを含 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 出願及 び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分か るホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原著 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
					イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義 病態・病因の検討では、おもに免疫学的な側 面で、学術的に意義のある成果が得られ、国際 的にも評価されている。また、再生分科会の基 礎的な研究においても、世界に先駆けた成果が 得られてきている。新しい治療法として、本邦で 開発されたFK-506、MRA、は血球除去療法を臨 床実用化したことは、他に類をみない治療法で あり、世界に向けて発信できるメッセージである と考えられる。癌化サーベイランス法や遺伝子 解析において欧米とは異なる本邦独自の成果 が得られており、国際的にも注目されている。一 方、治療指針の改訂・ガイドラインの策定によ り、全国的な診療レベルの向上、一定化を可能 にできると考えられ、患者QOLの向上を通じて、 医療経済・社会経済的に貢献しうるものである。								

○難治性疾患克服研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(事例により説明してくださ い。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを含 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 出願及 び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分かる ホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原審 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
ライソソーム病の病態 解明および治療法の 開発に関する研究	平成13- 15年度	100,000	東邦大学医学部 SRL代謝病再生医 学寄付講座	桜川宣男	ア)研究目的の成果:ライソソーム病の脳病変 についての新しい治療法の開発研究を目的とし た。ヒト羊膜間葉細胞由来の幹細胞を同定し、 細胞分離装置によりSP細胞(幹細胞)の分離・ 培養に成功した。免疫染色および遺伝子解析を 行い、またsp細胞には複数のライソソーム酵素 活性を高濃度に含有することが証明した。その 結果、ライソソーム病の脳症状に対する細胞移 植治療として、本細胞が有望な候補細胞である ことを証明した。また羊膜上皮細胞を細胞ベク ターとして用いる治療法を開発した。即ち細胞に 欠損酵素(β -glu-curonidase)の遺伝子を導入 して、モデル動物(ムコ多糖症Ⅶ型マウス)の脳 内に移植し、脳における欠損酵素活性の上昇と 異常蓄積物質の消失を証明した。 イ)研究成果の学術的・国際的・社会的意義:羊 膜細胞に幹細胞の存在の証明および幹細胞の 分離、培養は世界で初めてである。同種移植可 能な羊膜細胞の再生医学研究は、桜川の15年 来の研究であり、国際的にも追従を許してい ない。現在まで治療法が開発されていない中 枢神経症状を持つライソソーム病に対して、細 胞の脳移植用の候補細胞を開発しその有望性を 証明したことは、近い将来における臨床応用 にむけた社会的意義と貢献は大きいと考える。	・全国の国立療養所重心病棟、公法 人立重症心身障害児施設に、入院や 通院しているライソソーム病患者を対 象として、その実態調査を行い、QOL に関する情報を調査した。さらに追加 的に全国の大学病院、大病院、主要 な小児病院にアンケートを送付した。 最終的な結果を踏まえて、患者の QOLの向上と行政における政策医 療への提言をしたい。 ・ライソソーム病の診断フローチャート の作製が完了した。関係の雑誌に掲 載許可をえたので、投稿準備中であ る。またライソソーム病ハンドブックと して刊行することも考慮中である。 ・ライソソーム酵素の診断および中間 代謝産物(尿中ムコ多糖など)などの 定量について、検査施設会社に技術 移転した。全国の医療機関からの受 注を開始した。検査依頼についての不 便、情報の欠如を解決できると考え る。	・ライソソーム病の脳障害に対して、細胞 の脳移植治療法の開発研究を行った。羊 膜上皮細胞のモデル動物(ムコ多糖症Ⅶ型) の脳内移植により、蓄積物質の消失を証 明したことは、臨床応用の可能性を示唆 した。そして羊膜間葉細胞由来の幹細胞 (SP細胞)の分離、培養に成功し、本細胞は複 数のライソソーム酵素を豊富に含有して いるを証明したことは、SP細胞の脳移植 治療法として有望である。このように 根治療法のないライソソーム病の脳障 害に対して、新しい有望な治療法を開 発してことは社会的にもインパクトを もたらすと考える。 ・全国の国立療養所重心病棟と公法人 立重症心身障害児施設に対する実態調 査を行った。この結果は、Medical Tribune (Vol.36, No.51:2003/12/18) に取り上げられた。重症患者さん47 名がこれらの施設に入院、通院して いることが判明したが、手帳の交付を 受けている患者さんは3名にすぎな かった。今後はQOLの実態を明らかに し、社会資源の活用などQOLの改善に 資する情報を提供する予定である。 ・本研究期間内、酵素活性や代謝産物 測定が検査施設会社に注文できるこ とが可能になったことは、医療現場に とっては朗報である。	65	27	64	0	3	
ライソソーム病の病態 の解明及び治療法の 開発に関する研究	平成13- 15年度	70,740	東京慈恵会医科大 学小児科学講座 DNA医学研究所	衛藤義勝	本邦におけるライソソーム病(LSD)の実態を明 らかにした。またスクリーニング法の開発、酵素補 充療法の問題点の解明、新しい治療法の開発、 病態の解明などの分野で様々な分野で成果を あげ、多くの英文専門誌に発表し、国内外より 反響があった。	本邦のLSDの患者数および患者さん の生活状態を明らかにした。また桜川 班と協力しLSDの診断基準を改訂し、こ れは現在全国に配付された。	LSDのスクリーニング法、薬物治療、遺 伝子治療などの開発は我が国の当該 分野をリードする形に発展している。	201	0	370	2	0	1

○難治性疾患克服研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(実例により説明してくだ さい。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを含 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 出願及 び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分か るホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原著 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
特異性大腿骨頭壊死症の予防を目的とした疫学的病態生理学的遺伝学的総合研究	平成14-15年度		大阪市立大学大学院医学研究科整形外科	高岡邦夫	<p>ア 研究目的の成果 本研究の目的は以下のごとくである。 1. わが国での特異性大腿骨頭壊死症発生状況の年次推移の調査監視 2. 診断基準、病期・病型分類の確立と普及 3. 合理的な治療指針の作成と治療法の普及 4. 本疾患の病態解明 5. 予防法の確立と普及 成果としては、疫学調査については計画通りに行われた。特異性大腿骨頭壊死症(idiopathic osteonecrosis of the femoral head, ION)患者の約半数にステロイド剤使用との関連性がみられた。とくに女性ではやく70%の患者でステロイド剤使用歴がみられた。その傾向はこの数年はほぼ固定していることを明らかにした。 旧診断基準の妥当性と問題点を検証し、簡略化と正確度の向上を行った。旧病型分類、旧病期分類の妥当性検証結果を基に新しい病型分類、病期分類の改定を平成13年度に行い14年度に全国の医療機関に配布した。 本研究班での研究結果および国内外の研究報告内容を整理して、より合理的な診療を行うために「特異性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン」を作成し、全国の医療機関に配布した。 病態解析ではステロイド剤の骨微小循環への影響については、ステロイド剤による血管内皮細胞障害による血管運動性の変化が起こることを示唆する研究結果が得られた。また臨床的および基礎的研究によってステロイド剤による血液凝固機能亢進が本疾患発症にかかわっている可能性は低いとの結果を得た。 ステロイド剤の代謝能に関与するCYP3A4の酵素活性低下がION発生の罹患素因となっていることを示唆する研究結果が得られた。これはこれまでにない新しい知見であり、今後の研究発展によってIONの予防法開発の手がかりになるものと期待される。 遺伝子解析によるION発生素因に関する研究が行われた。その結果、ステロイド(glicocorticoid)受容体、ステロイド代謝酵素、細胞内輸送蛋白などのSNPとION罹患素因との関連性はほぼ否定された。</p> <p>イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義 IONは骨微小循環障害によって発生するとされている。外傷(大腿頸部骨折)や滲漏病などに伴う骨頭壊死では直接的に骨循環が障害されるので病態は明らかであるがステロイド剤投与に関連したIONではその病態がいまだ明らかではない。本研究班ではこの問題について主に研究を行ってきた。ステロイド剤誘発骨壊死モデルの開発さらにそのモデルを用いた基礎研究、疫学的背景に関する研究については独創性が国際的に評価されている。ステロイド剤は種々の疾患治療に汎用されている治療剤である。したがって、それに関連したIONの予防法の開発は急務である。にもかかわらず、有効な予防法が未だ開発されていないのが現状である。その予防のための基礎的臨床的研究の発展が本研究班の大きな使命であると認識している。またION患者のわが国での現状を把握し、正確な早期診断と合理的かつ有効な治療法を確立し、それを広く実地医療に普及させることも本研究班の使命と考えている。</p>	<p>本研究班は特異性大腿骨頭壊死症の診断基準、病型分類、病期分類を確立し、それらに基づいた治療指針の作成も目的としている。平成13年度には病型分類、病期分類の改訂を行った全国の医療機関に普及させるために冊子を作成して配布した。またEBMに基づいた治療指針作成の目的で、本疾患の治療に用いるべき人工股関節の特徴を明らかにするための調査を行い明らかな結果を得た。平成15年度にはこれまでの結果を中心に、国内外で発表された文献をEBMの概念を加味して客観的立場から評価、整理して「特異性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン」を作成し、全国の医療機関に配布した。</p>	<p>全国調査によれば、本疾患の年間新規罹患患者数は3000人と推計され、年々増加傾向にある。本疾患の病因は必ずしも明らかではないが、特にステロイド剤使用後の本疾患患者が次第に増加し、ION患者の半数を占めている現状は問題である。例えばステロイド剤が投与されたSLE患者の10%前後に本疾患が発症する。また、最近、わが国でも移植医療が注目されるようになったが、臓器移植後に汎用されるステロイド剤によるIONの発生も危惧される。臓器移植にともなう本疾患の発症状況の監視と予防法の開発は急務である。その他アルコール摂取や喫煙に関わる生活習慣病的要因もあると推測されている。特にステロイド剤は種々の疾患治療に汎用されている治療剤である。したがって、それに関連したIONの予防法の開発は急務である。にもかかわらず、有効な予防法が未だ開発されていないのが現状である。従って、本疾患を正確に診断し有効かつ能率的に治療を進めるための診断基準、病型・病期分類と適切な治療指針の確立にまず着手した。今後はION発生リスクの高い個人の同定方法、さらにその高リスク患者に対するION発生防止策の開発が今後の大きな研究課題である。その研究の発展によって近い将来ION患者を減少させることが研究目的となっている。その目的達成のためには、ステロイド剤に対する感受性の個人差を決定している因子の解明(またはステロイド剤使用に関するtailor-made化)、およびステロイド剤が骨循環に及ぼす病態検索などが必要であろう。</p>	524	152	539	1	1	5

○難治性疾患克服研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(実例により説明してくださ い。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを含 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 の出願及 び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分か るホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原著 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
脊髄小脳変性症の画 期診断・治療法に関す る研究	平成14- 15年度	30,000	産業医大神経内科	辻貞俊	脊髄小脳変性症に対する磁気刺激治療の有効性を、全国24施設で同一なプロトコールで大規模に検討し、SCAG6において若干の有効性があるという結論が得られた。成果は、2004年3月に始めて公表され、現在論文投稿中である。今までに治療法がなかった変性疾患に対する新しい治療であり、公表されれば世界的に大きな反響が予想される。	成果をもとに、さらに刺激パラメータを改訂し、臨床的にも有用な刺激方法が発見されれば、画期的治療法となるであろう。	この成果を基礎として、真に臨床的に有効な刺激方法の開発が全国で進行し始めている。	37	10	25	0	1	2
マスキングの効 率的実施及び開発に 関する研究	平成13- 15年度	50,000	徳島大学医学部	黒田泰弘	(1) 新生児マスキング検査で発見された患児の思春期以降の実態を明らかにしてわが国における長期効果を明らかにした。(2) 世界に先駆けてわが国で発見された成人型シトルリン血症の新生児期からの自然歴が明らかになり、精神疾患の予防に繋がる可能性がある。軽症クレチン症への統一した対応が可能になった。(3) 日本人の貴重な財産である検査済み乾燥血液濾紙の有効利用を推進した。(4) タンデム型質量分析法の導入による検査施設の拠点化が可能になった。(5) ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症等のスクリーニング検査の可能性を明らかにした。(6) 疫学的評価に関する研究については、わが国の先行研究の多くと一致する結果が得られ、神経芽細胞腫死亡減少へ寄与したことが示された。また、世界的にも最もサンプル・サイズの大きな観察的疫学研究となった。(7) 生物学的因子のタイプ分類によるマスキングの利益を受けうる腫瘍と自然退縮・成熟する腫瘍の判別といった成果は、スクリーニングが広く実施されていたわが国でしか行えなかったものである。臨床的予後予測に、これら生物学的因子による分類は有用であり、今後の神経芽細胞腫の治療に貢献すると考える。	(1) 国立成育医療センター研究所を全国規模の新生児マスキング情報管理拠点施設とする情報管理システムによって今後ともわが国におけるマスキングの精度と有効性を保つことができる。(2) タンデム型質量分析法の導入により全国の検査施設の拠点化(統合)が可能になり、新生児マスキング検査の効率化が図られる。(3) 検査費用受益者負担であってもウイルスン病、胆道閉鎖症のスクリーニング検査の実施が望まれる。(4) 6か月児を対象とした神経芽細胞腫マスキング検査は、死亡率を減少させた。検査時期を後へずらせ、自然退縮例を少なくするマスキング検査の検討が望まれる。	(1) 国立成育医療センターを情報管理拠点施設とする情報管理システムの構築によって今後、世界に誇りうる追跡調査研究が可能になる。(2) 世界に先駆けてわが国で発見された成人型シトルリン血症の新生児期からの自然歴が明らかになり、精神疾患の予防など世界的な研究の展開が期待できる。(3) 日本人の貴重な財産である検査済み乾燥血液濾紙の有効利用によって疾患研究、疫学研究など多くの研究面での発展が期待できる。(4) タンデム型質量分析法の導入によって検査施設の拠点化と疾病の予防研究の発展が期待できる。(5) ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症等のスクリーニング検査で発見された患児の予後研究が期待できる。(6) 現行神経芽細胞腫マスキング検査は、神経芽細胞腫による死亡を減少させた。マスキング検査の休止以降の神経芽細胞腫死亡の長期的動向監視が必要である。また、プログラム改善に関する臨床的研究で得られた3つのタイプ分類も、休止後は特にマスキングの恩恵を受けると考えられたタイプ2において、臨床発見例での進展の検討監視が必要となるだろう。	34	14	202	0	0	0
川崎病の発生突進お よび長期予後に関す る疫学的研究	平成13- 15年度	24,000	埼玉県立大学	柳川洋	ア 研究目的の成果 川崎病の原因究明および予後要因の解明をおこなうため、第14回-17回全国調査で報告された患者を中心に一部追加調査を加えて臨床疫学的な研究を実施した。第17回全国調査で新たに主要症状の出現および入院日数に関する項目を追加し、入院医療の現状分析、治療効果の評価および長期予後判定に関する研究を進める資料が得られた。 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義 川崎病の疫学研究に関しては、患者発生数の多いアメリカ、カナダ、韓国、中国、ドイツ、英国、フィンランド、台湾などでも研究成績がえられているが、わが国のように全国レベルの悉皆調査を継続的に実施しているところはない。30年にわたり一定の精度をたもちながら、同じ診断基準で、継続的に罹患患者を把握しているのは、国際的にも本研究グループの調査が唯一であり、国際的にも高い評価を得ている。	18万件を超す川崎病患者情報のデータベースをもとに、川崎病発生動向、治療効果、予後の変化を的確に把握することができる。これらの疫学資料は、川崎病の医療体制と予防対策の樹立に必要不可欠である。医療施設情報のデータベースの構築により、川崎病に対する医療体制の現状を把握することが可能であり、川崎病および小児循環器病に対する地域単位の医療体制の整備のための基礎資料となる。また、住民および第一線の医療機関への川崎病医療に関する的確な情報提供が可能。		36	30	105	0	0	5

○難治性疾患克服研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(事例により説明してくだ さい。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを含 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 の出願及 び取得 状況	反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分かる ホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原稿 論文 (件)	その他 論文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
先天異常モニタリング 等に関する研究	平成13- 15年度	40,000	横浜市立大学医学 部、神奈川県労働 衛生福祉協会	住吉好雄	(ア) 研究目的の成果:①わが国における1972 年から30年間、全出生児中約10%の児の先天異 常の発生状況のモニタリングを継続している。 ②二分脊椎、水頭症、ダウン症、口唇・口蓋裂、 耳介低位、に増加傾向がみられ、疫学的解析を 始めた。③二分脊椎、無脳症、脳腫は「葉酸」投 与により約70%予防可能であることが1991年発 見され、以後先進各国、国をあげて葉酸摂取を 啓蒙し実績をあげており、わが国の厚生労働省 も本研究班の資料より平成12年12月同様の葉 酸摂取勧告を行った。(イ)葉酸代謝に重要な 役割を持つMTHFR酵素の活性と関係する遺伝 子レベルの研究を行い677CC, CT, TT遺伝子多 型のうちTT型のみが関係し、葉酸200~400μg 投与により遺伝子多型による酵素活性低下はカ バーしうることを明らかにした。	平成12年12月厚生労働省から課長通 達として全国に出された葉酸摂取勧 告の基礎となる資料を提供し、報告書 作成の検討会に協力した。その後葉 酸摂取勧告の小冊子を作成し若い女 性の啓蒙に努めている。	サリドマイドがわが国でも多発性骨髄腫の 治療に医師、患者団体の個人輸入の形で 海外から輸入され使用されるようになり、 1960年のサリドマイド被害者団体から厚生 労働省に使用状況、被害などの調査要望 書が2002年9月にだされ、研究班に問い合 わせがあったが、このモニタリングでは全 奇形児報告書の中に使用薬剤の記載項 目があり、現在までのところサリドマイド使 用症例は1例も見られていない事を回答し た。また、今後現在のモニタリングを継続 する限り、ただちに特別の薬剤使用による 発症例の発見は可能である。	24	17	17	該当無 し	厚生省 達達1 件	1件 一般国民へのパ ンフレット 「葉酸」(未来のお 母さんへのメッ セージ)~妊娠と 気がつく前から葉 酸摂取を十分に ~
小児難治性腎尿路疾 患の早期発見、管理・ 治療に関する研究	平成13- 15年度	24,000	東京大学大学院医 学系研究科小児医 学講座	五十嵐隆	小児IgA腎症の治療プロトコールと小児の慢性 腎不全の原因の半数以上を占める先天性腎尿 路疾患のスクリーニング基準を作成した。我が 国の慢性腎不全患児の臨床的課題を明らかに した。	今回作成した小児IgA腎症の治療プロ トコールと先天性腎尿路疾患のスク リーニング基準は、現在全国的に普 及し、診断・治療に役立っている。	小児の慢性腎不全の治療に腎移植が今 後さらに必要とされることが社会的にも認 知されるようになってきた。	58	120	30	0	0	12
成長ホルモン治療の 適正化に関する研究	平成13- 15年度	12,000	国立成育医療セン ター病院内分泌代 謝科	田中敬章	成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断に必 要な2000年標準身長体重表の作成を行い、す でに臨床の場で用いられている。また、成長ホ ルモン測定キットにより値が約2倍違うために生 じる診断の不公平性を、毎年補正式を作成する ことにより解消し、小児慢性特定疾患研究事業 の助成の決定や成長科学協会における治療適 応判定に用いられている。また、2002年より成 長ホルモンの治療適応となったPrader-Willi症候 群は、糖尿病や突然死などをきたしやすいため に、治療基準が必要であり、本研究班で作成し た基準は、成長科学協会における適応判定事 業に利用されている。 本研究班の大きな成果として、キットの標準品 と、測定値にほとんど差が認められないことを示 した。これは、キット間の差が、標準品にあるこ とを明らかにし、その結果は国際的にも評価さ れている。しかしながら、リコンビナント成長ホル モンを標準品とすると、従来の値の60%とな る。この成果をうけて、間脳下垂体障害に関す る調査研究班の「成長ホルモン分泌不全性低身 長症 診断の手引き」が改訂された。本研究班 と成長科学協会GH関連因子測定検討委員会 の共同でのキットメーカーに対する働きかけに より、キットメーカーも順次リコンビナント成長ホ ルモンを標準品としてキットに添付することに同 意した。	これらの成果により、間脳下垂体障害 に関する調査研究班の「成長ホルモン 分泌不全性低身長症 診断の手引 き」が改訂されたので、小児慢性特定 疾患の判定を行っている審議会にす ぐに用いられるべきである。現在、審 議会では未だに1990年の標準身長体 重表を用いているために、実際の現 場で混乱が起きている。さらに、補正 式も毎年新しく班会議で検討されてい るにもかかわらず、未だに平成12年の 補正式を用いているため、これも現場 で混乱が起きている。本研究班の成 果の中で、小児慢性特定疾患研究 事業の審議会で一審取り入れる必要 があるのは、リコンビナント成長ホル モンを用いた場合の診断基準である。 従来の10ng/mlをそのまま用いている と、成長ホルモン分泌不全性低身長 症でない患者まで成長ホルモン分泌 不全性低身長症と診断し治療しま うるので、基準を代えないと医療費の増 大を招くので、早急に対処の必要があ る。ま た、Prader-Willi症候群の治療基準も 取り入れないと、治療中に突然死する 症例が発生する可能性がある。 成長科学協会GH関連因子測定検討委員会 の成果をすでに取り入れて、適応判 定事業を行っている。	本研究班の成果を基にして、各キットメ ーカーに働きかけ、各キットメーカーも順次リ コンビナント成長ホルモンを標準品として キットに添付することに同意したため、いま までキットにより測定値に差があり診断に 不公平が生じるため、毎年補正式を作成し てきたが、今後新しい診断基準を用いて測 定値をそのまま用いることができ、キットに よる不公平も解消される。 Prader-Willi症候群の治療基準は、突然死 をださないためにもまだ今後も検討する必 要があると考えられる。	0	15	2	0	2	全国的 なスタ ンダー ドを示 し、全 国の成 長ホル モン治 療を行 っている 医師に 知ら せた。