

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
リアルタイムモニター飛散数と現状の治療によるQOLの関連性の評価研究と花粉症根治療法の開発	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	久保 裕裕	日本のSLITの二重盲検比較試験は初として、Allergology Internationalへ掲載予定され学術的にも認められた。2007年バンコクWorld Allergy Congressで主任研究者が「the future is with sublingual immunotherapy」シンポジウムに日本人で初めて発表し、国際的な評価も得た。RMの問題については日本独自の花粉飛散の方法論であり、国際的に広がるように今後の精度の向上が必須社会的な価値も高い。	花粉症に対する新しい医療の方向性としては現状での薬物療法などの対症療法ではなく、治癒的な治療法の開発が必須である。これまでの舌下免疫療法は臨床試験を行い、その有用性を日本で初めて実証した。しかしその結果は根治療法と呼べるほどではなかったが、今後の健闘で根治の可能性が示唆される。	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会、鼻アレルギー診療ガイドライン-通法ではなく、治癒的な治療法の開発が必須である。2005年版(改訂第5版)とライフ・サイエンス(東京)における作成委員を主任研究員をはじめ、分担研究者の岡本、増山、藤枝が委員として参画している。	リアルタイムモニターで自身のQOLが判ればセルフケアの概念が進み、花粉症による医療費の抑制と花粉症によって作業能率が低下するマイナスの経済効果の解消が可能となる。また舌下免疫療法などの安全な治癒的治療法の開発は医療費が高額となる重症化への抑制や若年化発症の花粉症小児を発症抑制させることが可能となる。セルフケアと治癒を望む治療法の開発が最終的には医療経済を改善させる。	厚生労働省ホームページ花粉症特集花粉症の疫学、治療そしてセルフケア平成19年(2007年)12月15日 花粉症対策市民公開講座 砂防会館(シェーンパツハサボ)主催	24	22	26	7	61	10	4	2	2
アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	古江 増隆	「アトピー性皮膚炎、かゆみをやっつけよう」という一般的なサイトを、基礎研究者、臨床研究者、患者の会、マスコミ関係者と一緒で作成したことは、基礎的・臨床的研究の目的意識を醸成する上できわめて有効であった。そのため、国民への普及という面では、本研究による学術的成果はきわめて大きかった。基礎的には痒み知覚神経の動態に関して新しい知見を数多く得ることができた。	かゆみに対する具体的な説明とその対処法をインターネットおよび冊子体で公開できたことは、日常臨床にまた患者さんの日常生活を考えた時、とても有意義であった。	ガイドラインをどのように応用したら、かゆみを具体的に抑制することができるかという方策を国民に示すことができた。	作成したウェブサイトは1日100件以上のアクセスを得ており、関心が高いことが窺える。また印刷可能なPDFも公開しているため、講演会などでも使用可能である。	ホームページの内容や冊子体は、市民公開講座(計4回)で配布あるいは詳しく説明した。	9	20	38	1	41	10	4	0	16
衛生仮説を含めたアレルギー性疾患の発症関連環境要因の解明に関する前向きコホート及び横断研究	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	三宅 吉博	全ての疫学研究プロジェクトをあわせて5万人以上よりデータを収集した。原著論文としてアレルギーに関する17編の論文を投稿し、12編の論文が受理された。受理されたアレルギー疾患に関する原著論文全て2006年のインパクトファクターが2点以上の欧米の英文学術誌であり、国際的かつ学術的な価値は高い。また、日本アレルギー学会の英文誌にアレルギー疾患のリスク要因をまとめた総説2編が受理され、日本においてアレルギー疾患のリスク要因の解明に関する疫学研究の重要性を周知することに貢献できた。	本邦において、アレルギー疾患のリスク要因に関するエビデンスを体系的に蓄積する土台を築いたところであり、臨床の場面で確たる根拠を提示できるまでには至っていない。ただ、これまで日本人におけるアレルギー疾患のリスク要因に関する学術論文としてのエビデンスがほとんどなかった状況からは大きな進歩であり、今後の成果が期待されることである。臨床においては「根拠に基づく医療」が重要視されている中、アレルギー疾患の「根拠に基づく予防医学」を実践できるよう、努力しなければならない。	これまで世界で行われたアレルギー疾患の分析疫学研究の結果をまとめた総説を日本アレルギー学会誌に報告した。また、遺伝子多型とアトピー性皮膚炎との関連に関する系統的な総説も日本アレルギー学会誌に報告した。過去に非常に多くの疫学研究が世界中で実施されているが、それぞれの疫学研究の結果は一致しておらず、確たる結論を得るまでには至っていない。日本人のエビデンスはとても少ない状況である。今後、我々の研究成果を可能な限り多く公表することにより、何らかの指針を示さなければならないと考えている。	本邦では、国民の3割近くが何らかのアレルギー疾患に悩まされている。アレルギー疾患と関連する根拠に基づかない諸説情報が溢れており、結果として、国民のアレルギー疾患に対する不安感が高まっている。このような状況において、行政的な観点から、人を対象とした疫学研究の結果である根拠に基づくアレルギー疾患のリスク要因に関する情報を国民に提供することは極めて意義のあることである。また同時に、疫学研究結果は先進的なアレルギー疾患の治療、予防方法の礎を供することができる。	2007年7月19日の「メディカル・トリビューン」に日本アレルギー学会で報告したツベルクリン反応とアレルギー疾患との関連に関する記事が掲載された。また、ツベルクリン反応とアレルギーの関連の論文は2008年3月号の「Clinical and Experimental Allergy」に掲載されただけでなく、その号のEditorialとしても取り上げられた。2008年3月号の「公衆衛生」でアレルギー疾患の特集が組まれ、「アレルギー疾患の発症関連要因」のタイトルで総説を執筆した。	0	17	1	2	16	1	0	0	0
呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の確立と臨床応用に関する研究	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	一ノ瀬 正和	研究目的の簡便な気道炎症評価法の確立は喘息管理の向上に不可欠である。本研究で呼気凝縮液は非侵襲的に採取が可能で、検体中の炎症物質発現と喘息重症度、閉塞性障害、気道過敏性など喘息病態との関連が認められ、臨床的に有用な気道炎症評価法であることが明らかになった。成果はJ Allergy Clin Immunol等の雑誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。呼気凝縮液を用いた定量可能な評価分子が同定されたことで、本研究が呼気凝縮液検査の臨床応用に向けての端緒となったと考えられる。	本研究により、喘息の重要な治療標的である気道炎症を非侵襲的に評価できる方法が確立でき、喘息の病態をより詳細に評価しうる生化学的指標として臨床応用できる可能性が示された。呼気凝縮液検査は喘息の病態解明や管理向上に貢献でき、喘息診療の進展に果たす意義は大きい。喘息管理の向上は喘息死の減少や患者QOLの改善に加えて喘息医療費の減少など医療経済的にも大きく社会貢献できる。国際的にも、呼気凝縮液検査の喘息管理における臨床応用の報告は少なく、本研究が国際的スタンダードの確立に役立つと考えられる。	気管支喘息の管理に関しては日本アレルギー学会が発行している「喘息予防管理ガイドライン」がある。その中で喘息病態における気道炎症の重要性を強調しているが、本研究でその根拠がより明らかとなった。	本研究で示したように喘息治療による気道炎症の変化は呼吸機能や気道過敏性と良好な相関を示した。気道炎症モニタリングを喘息管理に応用することは医療経済学的効果が高いと考えられ今後の検証が望まれる。	本研究は気道炎症という喘息の本態のモニタリングを臨床に可能にすることを目指したもので、患者と医師が喘息の管理目標を共有できるというインパクトを持つ。	10	20	180	0	184	21	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
ガイドライン普及のための対策とそれに伴うQOLの向上に関する研究	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	須甲 松信	成人喘息、小児喘息、鼻アレルギー、アトピー性皮膚炎の診療ガイドライン(GL)に準拠した治療と患者QOL向上に関する3カ月の多施設共同研究および個別研究の結果、各GL治療は患者QOLを全般的に統計的に有意に向上させた。この結果は各診療GLの有効性を示すと共に現行のQOL票自体の有用性を認めるものである。今後、GL内容の評価・訂正にはQOLを指標としたフィードバックが重要である。	一般医への各診療GLの普及度は、成人、小児とも喘息GLの認知度が70%以上と高いが、臨床現場の利用度は半数に過ぎず、鼻アレルギー、アトピーのGLはさらに低い。利用度の向上が課題である。アレルギー科標榜医の専門疾患GL利用率は80%以上であり、標榜医の60%がGL策定後治療方針の立てやすさ、患者症状の改善とQOL向上を認めている。GLの普及目的に一般医、患者、コメディカル向けに各疾患の平易なGL小冊子を作成し、延べ6,400部を配布し、ホームページに掲載した。	平成17年度に成人喘息用「喘息予防・管理ガイドライン2006」改訂版を発行し、それを元に「一般医のための喘息治療ガイドライン2007」の小冊子、コメディカルのための成人喘息ガイドライン」を作成した。次いで、コメディカル向けの花粉症およびアトピー性皮膚炎Q&A、一般医向けの蕁麻疹、患者向けの花柳症、アトピーおよび蕁麻疹の平易なGL小冊子を作成した。	厚生労働省が関連学会と共に策定してきた各診療ガイドラインが、患者症状の改善、QOL向上に有効であり、全国のアレルギー科標榜医へのアンケート結果からGL策定と普及の施策が正しいことが確認された。全国192のアレルギー拠点施設への診療連携に関する実態調査から、2/3の施設が地域の病診連携に積極的に取り組み、GLの普及に努力していることが明らかになった。今回、全国のアレルギー科標榜医・施設との連絡網(4300箇所)を築くことが出来たことは今後の厚生行政に役立つと期待される。	GL普及に関する実態調査結果が業界紙である日経メディカル誌、メディカルレビュー紙の学会報告記事に掲載された。	1	8	84	0	12	1	4	0	53
関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベースの構築と疫学研究システムの確立に関する研究	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	當間 重人	本研究は、日本における関節リウマチの現状と問題点を継続的に観測する多施設共同疫学研究である。そのための継続運用可能なネットワークシステムを構築し、日本における関節リウマチの現状と問題点を明らかにしている。すなわち、毎年約5000症例の患者情報を収集解析することにより、治療効果の検証、有害事象の発生状況を全国規模で把握することができる他に類を見ないデータベースである。生物学的製剤等新規治療法が徐々に導入される現在において重要なデータベースを作成できた意義は大きい。	本研究により関節リウマチの実地臨床における治療効果が検証され、副作用を含む重篤な有害事象の発生状況が明らかになりつつある。経年的解析では、横断的あるいは縦断的な関節リウマチの疾患活動性が改善しつつあることが示されており、本邦における関節リウマチ治療効果の改善が検証されている。また、本研究で得られた疫学調査結果は、医療側あるいは患者にとって治療法選択の説明、意思決定時に有用な共有情報となると考えられる。	現在までのところ、関節リウマチ診療ガイドライン作成への直接的寄与はないが、今後の改定に際して、本研究結果は重要な参考資料になると考えられる。	本研究では、薬物治療あるいは整形外科的治療における短長期的有害事象を計測していることから、これら介入治療の関与が否定できない副作用に関する救済等行政的対応の参考になる情報を提供できる可能性がある。	本研究班構成研究者は、関節リウマチ関連専門誌や関連学会、各種研究会や患者会において得られた疫学情報を報告しており、本邦における関節リウマチ診療の現状および問題点を伝達している。さらに専用ホームページ(NinJa:National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を設け、インターネット上で公開している。	1	8	6	0	25	1	0	0	0
関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療開発研究	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	越智 隆弘	(1)関節リウマチ(RA)の主病巣は関節腔内の滑膜と考えられてきたが、骨髄に主病巣があり、関節内の滑膜は二次病巣であることを示した。(2)骨髄および滑膜病巣を形成するナース様細胞による各種血球細胞の活性化により免疫機序、骨吸収機序が明示され、従来不明とされてきたRA病因、病態解明に近づいた。(3)RA特異的破骨細胞の発見も骨代謝として重要なものである。	(1)従来臨床現場では認識されながら明確化していなかったRA骨粗鬆症の診断法と治療法が明示された。(2)病因・病態的観点の新展開によりRA完治治療法開発への途がひらけた。(3)予後診断法確立により一人一人のRA患者の長期治療方針を確定可能となる。	RA骨粗鬆症の診断、治療に関する本研究成果はRAの治療ガイドライン、そして骨粗鬆症ガイドラインの改訂時に組み込む方向で進めてゆく。	(1)諸規模リウマチ診療現場での問題点調査報告書(平成17年)は厚生労働省を臨床現場に反映させるために重要な資料として地方自治体にも使われる。(2)関節リウマチ患者の自己管理の手引き書(平成17年)は今後の厚生労働省として患者自立支援を進めるうえで重要である。	当研究班の業績は、RAに関する新たな展開として欧米の論文に引用され、競合するようになっている。	9	74	78	74	145	57	1	0	0
関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解導入を目的とした新規医薬品の導入・開発及び評価に関する包括的研究	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	西岡 久寿樹	①関節リウマチの発症及び重症化に関する酵素や阻害剤の機序と制御を解明した。②アボース導入による関節炎の制御薬(ARG098)が欧州および日本で同時に開始され、カテプシンKなどの酵素阻害剤も臨床応用に入ろうとしている。③骨関節破壊の抑制に対してBMPを中心とした標的分子が同定され、T細胞と骨破壊の結合メカニズムの全容が解明された。④線維筋痛症の病因モデル、病態調査が大きく進歩し、日本初の病態評価モデルJ-FIQが開始された。⑤筋骨格系の痛みのQOLの損失が計量的に解明された。	①新規酵素阻害剤による治療薬の開発も進展をみせ、新規抗リウマチ剤の第II相試験が開始された。②インフリキシマブとエタネルセプトの臨床研究が進み、本邦における適正使用のために、低用量のメソトレキサートの併用に関する有用性が明らかにされた。③線維筋痛症の疫学研究及び実態調査の研究が進展し、患者受け入れのための医療機関のネットワーク化及びガイドラインの作成が進んでいる。④プレガバリンに対する臨床評価の検討が展開されている。	①線維筋痛症治療薬としてFDAで始めてプレガバリンの有効性について「第15回承認薬使用問題検討会議」において研究代表者より臨床研究を陳述した。②医薬品機構にて抗Fas導入剤ARG098が承認され治療薬の第II相試験が開始された。	①平成17年度、18年度ともに公開シンポジウムを開催。②平成19年初旬アナウンサー自らの報道に伴いテレビ各社の報道にて線維筋痛症が取り上げられ、研究代表者がその病態について各社の取材を受け説明した。③線維筋痛症研究会を発足、平成19年9月23日24日 雑尾ホール(東京)にて第1回線維筋痛症研究会を開催。④平成19年8月5日付朝日新聞医療面、10月21日付日本経済新聞医療面に線維筋痛症についての記事が取り上げられた。⑤平成20年2月1日付日本経済新聞に高柳グループの研究が取り上げられた。	52	203	243	20	457	112	0	1	4	

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発	
変形性関節症の治療・予防の標的分子の同定とその臨床応用	17	19	免疫アレ르기-疾患予防・治療研究	中村 耕三	3,000例を超える世界最大規模の変形性関節症(OA)統合臨床データベースの構築を達成した。ここでのデータベースは我が国のみならず、今後の世界のOA研究のための貴重な知的財産となることは間違いない。また学術的にも、本研究の成果はNature Medicine, EMBO reportなどの国際的一流紙において公表してきた。	本研究で確立された知的基盤に基づいて根本的治療法が開発されれば、高齢者の健康寿命の延伸、QOLの向上に繋がるのみならず、労働力の確保という社会的恩恵をもたらす。医療経済的にも、膝、股関節、腰椎OAの手術に要する医療費総額は年間5000億円を超過している。また、米国の試算を我が国の膝と腰の有症患者数だけに当てはめても年間約4兆円の費用が必要となる。根本的治療法が実現して、OA罹患率、手術件数が半減すれば年間2兆円以上の医療費削減につながる事が期待される。	—	世界最大規模のOA統合臨床データベースの解析によってOAの有病率が従来の試算を遙かに超えていることが明らかとなった。この数は今後の高齢化社会の加速によって益々増え続けるであろう。このような大きな社会的要請課題にも拘わらず、その公的な研究支援規模は余りにも小さい。厚労省の中でも本研究課題は唯一の包括的OAプロジェクトであり、OA研究支援規模の拡大を望むものである。	東大でのROADプロジェクト樹立にあたり平成18年6月にプレスリリースを行い、4大新聞に大きく取り上げられた。また、マウスジェネティクスの成果であるcarmimerinの論文がNature Medicine誌に掲載され、多くの新聞、テレビニュース、雑誌で紹介された。ROADプロジェクトでは、4回の市民公開講座を開いて、膝と腰椎のOAの社会への啓蒙に努めた。	45	118	119	18	323	143	10	0	4	
リウマチ頸椎病変の治療に関するエビデンス形成のための体制確立と技術開発	17	19	免疫アレ르기-疾患予防・治療研究	米延 策雄	関節リウマチ頸椎手術に対する本研究は、評価方法から診断指標、手術支援、治療成績の解析にわたり多面的に取り組んでいる点で類をみないものである。また、エビデンスを念頭におくと従来からの評価方法では得られる結果に限界があり、本研究を通じ評価方法に対する新たな方向性を示すことができた。また複雑な背景を有する患者群に対して、統計学者の介入を得た外科治療解析がなされた点も特記すべきである。さらに、術中CT撮影の併用を含めた最新のナビゲーションシステムや新しい手術方法による治療の成果を示した点も意義がある。	関節リウマチ頸椎手術に対する現状の手術成績を評価し、その成績の概要と問題点を示した。特に症例数を確保することが難しい重症例に対し、多施設研究で現状の成績を明らかにし、従来から認識されているより改善していることを示した点は、こうした症例に対し今後さらに頸椎手術を推進する基礎データとなるものである。さらに最新のナビゲーションシステムや新しい手術方法を本領域に導入・推進することにもつながり、リウマチ頸椎病変治療の研究システムの構築として、班構成員の枠をこえて議論する場を持つことができた点も成果である。	本研究課題申請の背景としては、関節リウマチ診療ガイドライン策定を行った際に、外科治療、特に頸椎病変の外科治療に関するエビデンスが極めて少ないことがある。本研究の成果は診療ガイドラインの改定に直接に資するとともに、構築された研究体制はさらなるエビデンスを形成すると考えられる。	本研究をベースとした有効な治療計画の立案・追及は、患者にとっての治療の有効性増大、リウマチ診療に関わる非外科医に対する認識向上、医療経済にとっての効率性増加が可能となる。また、今回の研究により構築された多施設研究のネットワークは、短時日での結果獲得にこだわらない中期的・長期的な前向き研究の基盤である。リウマチ頸椎病変治療の研究システム(ネットワーク)の構築として、nation wideな基盤作り寄与した点は、社会的・行政的に意義がある。	班構成員の枠をこえてリウマチ頸椎病変の外科治療について議論するnation wideなシステム(ネットワーク)の構築として、関心のある脊椎神経医に広く呼びかけ、リウマチ頸椎病変の研究会を平成18年1月21日、11月25日、平成19年10月6日の3回にわたり開催した。マスコミにとりあげられたことなく、公開シンポジウムは実施していない。	63	7	25	16	128	26	0	0	3	
免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究	17	19	免疫アレ르기-疾患予防・治療研究	小池 隆夫	本研究の目的は、難治性の自己免疫疾患における免疫系の異常の特徴を明らかにし、先端的新規治療法を確立・開発し、患者の生活の質を向上させ、さらには疾患の治療を目指すことだが、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性筋炎、多発性硬化症などの難治性全身性自己免疫疾患や間質性肺炎などの難治性病態に対する先端的新規治療法の基礎的研究成果を上げることができた。	難治性SLEに対する抗CD20抗体(リツキサン)の有用性を明らかにすることができ、臨床応用のための基礎的知見を数多く得ることができた。強皮症を始めとする難治性自己免疫疾患に対する、造血幹細胞移植の有用性を明らかにすることができた。筋炎のモデル動物を作成することに成功した。	難治性自己免疫疾患に対する、造血幹細胞移植の治療レジメを発表した。今後は「先進医療」に申請する予定である。	既存治療(抗CD20抗体(リツキサン)ならびに造血幹細胞移植)でも難治性自己免疫疾患への応用が可能であることを明らかにし、難病が保険診療で治療可能なことを示した。	研究班としては特に公開シンポジウムは開催しなかったが、班員の個別研究の一部はマスコミで報道された。	0	165	0	14	109	71	0	0	0	
免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究	17	19	免疫アレ르기-疾患予防・治療研究	田中 良哉	膠原病やその治療によって併発し、生命予後に重要な影響を及ぼす臓器障害として、血液障害であるSLEに伴う血栓性微小血管障害症(TMA)、ルーブス精神病、ステロイド骨粗鬆症、サイトメガロウイルス(CMV)感染症などが挙げられるが、何れも症例数が少なく、その治療法の評価や危険因子に関しては世界的にも殆ど報告がない。今回、多施設間の多数症例の臨床成績の解析から、膠原病に対する既存治療法を評価し、治療のガイドラインや治療のてびきを作成した。	多施設間の多数症例の臨床成績の解析から、膠原病に対する既存治療法に関して、生命予後に直結する臓器合併症である(1)血液障害(血栓性微小血管障害症)、(2)中枢神経系障害(ルーブス精神病)、(3)呼吸器障害(膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫)、(4)中?大量ステロイド薬による骨粗鬆症、(5)日和見感染症(サイトメガロウイルス感染症)の5項目に焦点を絞り、既存治療法の有効性及び副作用の発現を評価した。	膠原病に併発する重篤な臓器障害に関して、以下の既存治療法が評価された。(1) ルーブス精神病の急性意識障害: シクロホスファミドパルス療法(ICVY)(2) SLEに伴うTMA: 血漿交換療法、ICVY、シクロスポリン(4) 大量ステロイド薬による骨粗鬆症(予防): ビスホスフォネート(閉経後女性又はYAM<80症例)(5) 膠原病に合併するCMV感染症(予防): ガンシクロビル(危険因子を有し、CMV抗原血症>5.6カウントの症例)	—	—	67	4	99	198	18	27	2	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発	
免疫アレルギー疾患予防・治療研究に係る企画及び評価の今後の方向性の策定に関する研究	17	19	免疫アレルギー疾患予防・治療研究	秋山 一男	我が国人口の30%を超える有病率であるアレルギー疾患医療の向上に向けた研究事業の事務局機能を果たし、自己管理のための各種マニュアルの作成、自己管理能力の開発教育システムの構築、ITやパンフレット、セミナーを活用してリウマチ・アレルギー情報を発信した。斬新な自己管理マニュアルに対して、多くの患者・患者家族から大きな反響があった。適切な研究課題の策定は、厚労省リウマチ・アレルギー検討委員会報告の方向性に則ったものとして研究者の評価を得ている。	免疫アレルギー疾患についての病因・病態に関する基礎研究から新規診断・治療法の確立、各種ガイドラインの作成、有病率や予後等の疫学調査、等々免疫アレルギー疾患医療の現場に即連る常により日常診療を見据えた研究としてリウマチ・アレルギー情報を発信した。斬新な自己管理マニュアルに対して、多くの患者・患者家族から大きな反響があった。適切な研究課題の策定は、厚労省リウマチ・アレルギー検討委員会報告の方向性に則ったものとして研究者の評価を得ている。	免疫アレルギー疾患予防治療研究事業において、アレルギー疾患関連ガイドライン(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等)、リウマチ疾患関連ガイドラインを作成し、さらにこれらガイドラインの効果的執行のための患者自己管理マニュアルの作成、及び患者教育のためのコメディカル向けマニュアルを作成した。医師・コメディカル・患者間のパートナーシップの確立に高い効果が期待できる。	平成17年10月に発出された厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会報告書により示されたリウマチ・アレルギー対策の基本的方向性に則り、国と地方公共団体との適切な役割分担と連携体制の確立の中で、免疫アレルギー疾患予防治療研究事業においては、国の役割として地方公共団体が適切な施策を進めることができるよう、先進的な研究を実施し、事務局として、その成果の普及を図った。	一般国民への情報発信、啓発活動として、リウマチ・アレルギー情報センター(http://www.allergy.go.jp) HP上で、本事業での実施課題の年次成果の掲載を行うとともに、各年度報告書の刊行、終了研究課題成果を記載した一般向けパンフレットの作成、リウマチ・アレルギーシンポジウム開催協力、自己管理マニュアル各疾患の「セルフケアナビ」作成等、本研究事業の成果を広く国民全体に周知する種々事業を行った。	0	0	3	0	3	0	0	0	3	3
ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発	17	19	こころの健康科学研究	染矢 俊幸	本研究では、研究期間内に抗精神病薬関連約900、抗うつ薬関連約500のサンプルを収集し、当初の目標数を達成した。また、向精神薬の反応性および副作用とゲノム情報との関連についてのデータベースの構築が順調に進められ、多角的かつ包括的な解析により有益な知見が得られた。これらの研究成果を国内外の学会にて発表するとともに、多くの論文が国際一流専門誌に掲載された。	本研究では、向精神薬の反応性及び副作用に関連するゲノム情報との関連を解析し、有用な向精神薬の反応性、副作用予測に関わる遺伝子多型の発見と新しい診断法、治療法の開発のための基盤的知識が獲得された。これらの成果をもとに、個々の症例に即した薬物の選択、投与量の調節が可能となり、個別化薬物療法が実現可能となるであろう。	本研究の成果を厚生労働省委託費班研究「感情障害の治療ガイドライン」を用いた臨床実証的研究「研究報告会」で発表し、薬物反応性の個人差を考慮に入れたガイドラインの構築が求められることを提言した。本研究の成果はうつ病患者の治療期間を短縮し、自殺率の減少につながると思われる。	本研究の成果により、統合失調症およびうつ病の症状・社会機能低下の持続期間が短縮し、自殺率の減少、患者の生活の質(QOL)の改善、患者の休職期間の短縮・社会全体における労働力の向上、入院期間の短縮による医療費の削減、精神科病床数の削減、向精神薬の副作用に関する医療費の削減など、わが国の精神科医療における保健施策上の利益が期待できる。	統合失調症およびうつ病はいずれも非常に有病率の高い疾患であり、薬物治療の個別化を目指す本研究は社会的な期待も高い。本研究は、これまで国内はもろろん世界的にもこの分野における成果を報告してきた専門的グループから構成されており、当該領域における成果については大きな関心を集めた。	0	39	15	0	68	24	0	0	0	0
広汎性発達障害・ADHDの原因解明と効果的発達支援・治療法の開発—分子遺伝・脳画像を中心とするアプローチ—	17	19	こころの健康科学研究	加藤 進昌	画像研究では、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)について、広汎性発達障害(PDD)に特異的な課題で、健常同胞がPDDと健常対照との中間的なレベルを示し、この課題がtrait markerとして有用と示唆された。遺伝子研究では、15q領域でカスタムアレイによる網羅的な遺伝子検索で発見された一箇所の微小欠損は、ある自閉症関連遺伝子のeditingに関わる部位の可能性が高く注目される。遺伝子発現機構に対する環境要因の関わりを検討するためDNAメチル化を解析し、その異常の可能性のある部位を発見した。	NIRSを用いてADHDを特異的に診断することが可能と思われるストップシグナルタスクを開発した。この課題を用いてADHDにおけるメチルフェニデートの効果の予測を客観的に行う自主臨床試験の準備を整えた時に、それまで用いられてきたメチルフェニデート製剤(リタリン)のADHDへの使用が禁止となって計画の変更を余儀なくされたために、当該年度内に実施できなかったが、予備的検討から臨床的な有用性が大いに期待される。	PDD症状やADHD症状などに関するチェックリストを中心とする臨床評価、NIRS、神経心理検査などを組み合わせることによって発達障害の理解と支援により役立つ評価が可能になり、発達障害の診断・治療ガイドラインの開発につながると思われる。特に、ADHDにおけるメチルフェニデートの効果の予測の研究が本格的に実施されてその有用性が証明されると、ADHDの治療のガイドラインを充実させると思われる。	発達障害の脳画像研究は、病因・病態の解明を主目的とするものが多いが、本研究ではNIRSを用いて安全かつ簡便にPDDやADHDの客観的検査を行って、診断補助や治療の効果の評価を可能とする道を開いた。これによって、発達障害の当事者1名1名に役立つ検査法の確立への見通しが得られ、発達障害の早期発見および早期介入を大きく推進する可能性が高まったことは、行政的意義を持つと考えられる。	平成20年1月に「発達障害の理解と支援」と題した公開シンポジウムを東京大学安田講堂で開催して、ADHDの脳科学、自閉症と遺伝子などの5題の講演及び質疑応答を行い、発達障害の当事者や家族に加えて、医療・心理・教育・福祉など多様な分野の関係者など1000名以上が参加した。活発な意見交換が行われて、病因・病態の解明を目指した生物学的研究の重要性および発達支援の改善・開発に寄与する可能性についての理解が促進された。	12	26	3	0	12	7	1	0	0	3
発達障害(広汎性発達障害、ADHD、LD等)に係る実態把握と効果的な発達支援手法の開発に関する研究	17	19	こころの健康科学研究	市川 宏伸	発達障害を専門としている研究者が、その分野で抱えている課題を対象に研究を行っている。発達障害者支援法の検討に係わった者が中心であり、3年後の見直しを視野に入れた検討を行っている。現状の把握と問題点の指摘およびこれからの方策を示している。各研究者がこれらの研究結果を各専門雑誌等に報告している。	大多数の研究者は、臨床の第一線で活躍しており、日常臨床を研究の対象としている。例えば、広汎性発達障害を見分けるツールの開発は、様々な分野で求められており、この研究でも一定の成果を得ている。特に各専門分野の連携が必要な点については、臨床的に既知の事実であり、この研究においても再確認されている。ここで得られた結果や結論は、行政的施策には有用である。	発達障害支援センター、ハローワークなどの就労支援センターで活用する事を考慮して、「発達障害者の就労相談ガイドブック」を完成させた。「発達障がい者支援を考える実態調査報告書」を発行して、発達障害への啓発を行った。この夏を自注に、これらの研究結果をもとに、各研究者の分担執筆による、発達障害に関する単行本の発刊を予定している。	各研究者の報告に政策的提言を示し、行政的施策に役立つよう努めている。「幼児期発達障害支援の鍵は現在の健診制度の充実」、「早期教育は意義があるが、就学後への継続が不十分」、「発達障害の特性を理解した教育が就労にも有用」、「保護者の支援には成長手帳の導入」、「テレビ会議によるペアレントトレーニングは有用」、「成人期の診断及び支援ガイドライン策定が必要」、「発達障害の支援に関する市区町村の責務と役割の明確化」、「医療ケアと福祉ケアの連携が必要」など	各研究者がその専門分野において、新聞、雑誌、テレビなどに登場して発達障害の啓発・理解に努めた。各種講演会において、発達障害の総論、診断、対応、教育などについて説明を行い、発達障害の啓発・理解に努めた。医療・教育・福祉・心理・労働・司法関係者を対象とした研修会に参加して発達障害の啓発・理解に努めた。(主任研究者において、約50回/年)	120	11	57	0	63	4	0	21	460	

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)			
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発		
磁気共鳴画像及び遺伝子解析による統合失調症の診断法の開発	17	19	こころの健康科学研究	大西 隆	本研究期間を通じてMRIと遺伝子解析に関する英文原著論文7編、その他英文原著関連論文32編と一定の成果を挙げることができた。特に日本人における統合失調症関連遺伝子とMRI、神経心理学的評価など中間表現型を明らかにした意義は大きいと考える。	本研究のゴールである中間表現型を用いた診断法の開発に関して、COMT遺伝子とMRIの灰白質変化、基底核微細構造変化をマーカーとして93%の正診率を得ることができ、目標を達成できた。本方法の普遍化についてMRI画像の補正法も行ったが未完成であり、今後の課題である。	—	病態研究であるが、統合失調症の治療法の開発には生物学的指標による診断法の開発は重要な課題である。本研究では研究目標を達成し、その結果は今後の厚生行政に寄与可能であると考えられる。	—	8	39	6	0	68	25	0	0	0		
双生児法による精神疾患の病態解明	17	19	こころの健康科学研究	加藤 忠史	本研究から、精神疾患に関して不一致一卵性双生児による研究の有効性が示されると共に、精神疾患に伴った脳形態差異(PTSDと前部帯状回の体積低下、気分障害と扁桃体体積減少の関連)、DNAメチル化差異(双極性障害に伴うPPIELの低メチル化)、および遺伝子発現の差異(統合失調症におけるADXおよびSEPX1の上昇)を同定することに成功した。これらの所見は、精神疾患の生物学的マーカーとなる可能性が示唆された。	精神疾患に関して不一致一卵性双生児における病態研究によって、双極性障害に伴うPPIELのDNAメチル化低下、統合失調症におけるADXおよびSEPX1の遺伝子発現増加、PTSDにおける前部帯状回体積低下などが見出された。これらは、今後バイオマーカーとしての利用が期待される。また、健康一卵性双生児の研究から、近赤外スペクトロスコピーにより測定した酸化ヘモグロビン変化が高い遺伝率を持つことがわかった。	—	医学における基礎研究の成果は、他グループによる追試や多数例での確認などを経て次第に科学的に妥当であるかどうかの評価が定着していくものであり、論文が掲載されてすぐに施策に反映されるような性質のものではない。	本研究の成果は、一般向けの講演会(都民講演会「躁うつ病(双極性障害)」はここまでわかった)[早稲田大学国際会議場 東京井深大記念ホール、2007年2月4日(土)]、および理化学研究所和光研究所一般公開講演会「躁うつ病の謎に迫る」[2007年4月21日(土)]において発表した。また、本研究の成果は、新聞にも掲載された(2007年10月30日日刊工業新聞)。	0	19	8	5	14	5	0	0	0	3	
心神喪失者等医療観察法制度における専門的医療の向上のためのモニタリングに関する研究	17	19	こころの健康科学研究	吉川 和男	本研究で開発されたデータベース・システムを用いて、全国の指定入院医療機関および指定通院医療機関の整備状況、医療観察法対象者の基礎情報、指定医療機関における治療期間や治療内容、退院に際しての住居の確保、社会復帰における連携状況等に関する情報を収集、解析することによって、同法の専門的治療の現状と問題点が明らかにされた。	本研究より明らかにされた、全国の指定入院医療機関および指定通院医療機関における医療観察法対象者の基礎情報、平均的な治療期間、治療内容に関する情報、退院に際しての住居の確保の状況、社会復帰における連携状況、同様の行為の再発等に関する情報が関係機関や関係省庁に報告され、各地の指定医療機関の医療内容が比較検討、公開されることで、同法の専門的治療の向上に資する可能性が示唆された。	入院処遇では、指定入院医療機関6カ所より、入院処遇を継続している者205名について解析を行った。急性期の期間は、平均値、中央値とも3ヶ月を超えていた。また、回復期は、ガイドラインでの目安の期間よりも早い。社会復帰期についてはほぼ同じか、若干短くなっていく。退院例については、早期退院事例が含まれることから、ガイドラインより短い入院日数となっていた。	本研究の結果は、法制度自体の見直しが行われる際の重要な基礎資料となると同時に、この内容が国民にも広く知らしめられることによって、精神障害者の重大な被害行為の多くが、適切な医療や福祉の提供によって防止可能であるとの理解が深まり、ひいては精神障害者全般に対する偏見除去にも貢献する可能性が示唆された。	国立精神神経センター精神保健研究所で実施している司法精神医学研修では約80名の研修者に、法務省保護局で実施している研修で全国の保護観察所長10数名に対し、本研究での成果に基づいた講義を実施し、医療観察法制度の普及啓発に努めた。	10	1	9	0	31	2	0	0	0	4	
精神医療に係る患者の利用実態や機能等の評価及びその結果の公表に関する研究	17	19	こころの健康科学研究	吉住 昭	国内外22の資料から得られた434項目の臨床指標を、Delphi法の結果に基づき項目を絞り込み、その上で独自に作成した評価マトリックスへ当てはめて、評価構造と評価項目を設定した。また、精神科医療のアウトカム評価は、諸外国で使用されているものをわが国の実情にあった形で一定の改変をせざるを得ず、Australian Councilのアウトカム指標とわが国の既存の資料に基づくデータとの比較を行い、抗精神病薬多剤併用率などがわが国において著しく高いことなどを示した。	精神科医療のアウトカム評価について、諸外国で使用されているものをわが国の実情にあった形で改変し使用した。また、精神科医療の質の向上には、治療やケアを構成する各職種の高品質の活動が必要とされ、精神科ソーシャルワーカー、精神科看護、作業療法の機能評価表を作成し使用した。その結果、評価表の有用性が示された。それらを普及し使用することで、わが国の臨床の質を担保できる。	情報公開については、特に発症した患者・家族にとって有効な情報が伝わっておらず、その点もふまえ、「公開される情報を正しく読んで利用するための手引き」を示した。	精神科医療のアウトカム評価をわが国の実情にあった形で改変し使用した。また、精神科ソーシャルワーカー、精神科看護、作業療法の機能評価表を作成し使用した。それらを普及し使用することで、わが国の臨床の質の向上に寄与できる。機能評価指標に関する諸外国の詳細な文献の分析から、データ収集システムの存在、複数データの使用、データに重み付けをした上での評価などが行われ、その上で評価結果の公開がなされていることなどが明らかになった。	—	7	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
犯罪被害者の精神健康の状況とその回復に関する研究	17	19	こころの健康科学研究	小西 聖子	犯罪被害者のメンタルヘルス領域における疫学研究、介入研究はいずれも数が少ない。本研究では、複数の視点から犯罪被害者の実態を示し、有効な介入方法を知ることとを目的とした。メンタルヘルス諸領域における犯罪被害者像は司法におけるそれとは異なっていること、しかし裁判とのかかわりが多いことがはじめて多角的に実証的に示され、支援のためには連携と研修が必要であることが示された。また有効な介入方法について、臨床、地域保健の観点から検討し、有効な方法を提示した。	海外で最もエビデンスの蓄積されているProlonged Exposure法は、17名の患者の治療前後の比較により初めて日本のPTSD患者にも有効であることが示唆された。また、犯罪被害者遺族73名への、我が国では初めての構造化面接により、遺族の長期的メンタルヘルスの悪化要因として主観的二次被害などが影響を与えていることが示された。	精神保健福祉センターや保健所など地域精神保健福祉機関で使うことのできる、資料も備えた「犯罪被害者等支援のための地域精神保健福祉活動の手引ー精神保健福祉センター・保健所等における支援」を作成した。PTSDの診断を含むメンタルヘルスの問題への対応のポイントと、関連機関や可能な支援の情報を具体的に掲載した。資料も含め93ページとなったので、すぐ使えることを目指してさらに概要版(11ページ)を作成した。全国精神保健福祉センターに配布する。	犯罪被害者メンタルケア研修への内容の反映させた精神保健研究所における「犯罪被害者メンタルケア研修」を二回実施し、今後も継続予定である。犯罪被害者基本計画検討会、分科会で本研究の成果が報告された。	研究成果を元に、メンタルヘルス専門家および当事者向けにwebサイト「犯罪被害者のメンタルヘルス情報ページ」を開発した。 http://www.ncnp.go.jp/nimh/seijin/www/index.html Prolonged Exposure法の創始者であるEdna Foaを招いてのワークショップ、講演会をおこなった。書籍「犯罪被害者のメンタルヘルス」小西聖子編著(誠信書房)を研究班の研究者で分担執筆した。現在、校正作業中であり、間もなく出版される予定である。	13	1	12	0	17	3	0	2	4
筋強直性ジストロフィーの病態解明とRNAを介した治療	17	19	こころの健康科学研究	石浦 章一	線虫からK02H8.1遺伝子(CeMBLと命名)をクローニングし、それがヒトMBNL1のホモログ(37%の相同性)であることを見出した。しかし、ヒトのように4つのRNA結合モチーフを持たず、N末端に2つ存在するのみであった。CeMBLはヒトMBNL1同様、CUGやCCUGリピートに結合することが、酵母three-hybrid法によって明らかになった。また、CeMBLのエキソン1を含む511塩基の欠失を持つ変異体Tm1563を分離した。この変異体の寿命は14日と短かった。	リアルタイムPCRを用いて筋強直性ジストロフィー発症に関わる種々のRNA結合タンパク質の発現量を、DM患者21例と疾患対象者12例の骨格筋で調べた。患者筋で調べたのは、世界で初めてである。その結果、筋にはMBNL3の発現がほとんど見られなかった。また、MBNL1とMBNL2、CELF1とCELF2を定量したところ、どのmRNAの発現も患者と対照との間に有意差は認められなかった。一方、塩素チャネルやインスリン受容体のスプライシングを測定したが、患者で有意に胎児型の発現が上昇していた。	DM筋は、未熟であることがいわれており、分化を促進させれば症状を改善する可能性がある。そこで各種薬剤を細胞に添加し、分化を促進する因子のスクリーニングを行った。その過程で、マイオチューブラリン関連タンパク質1の発現が分化依存性であることが判明した。多くの化合物をC2C12筋細胞培養液に添加してみたが、C2C12を用いたアッセイによって、はっきりと筋分化を促進させる因子は現在のところ見つかっていない。特に、カテキン、アスタキサンチンなどの分子の効果は認められなかった。	マウス塩素チャネルのスプライシングを指標に、DM患者で認められる酸化ストレスに対して防御効果のあるビタミンE、Nアセチルシステインの効果を見た。ビタミンEやNアセチルシステインでは、100mMまで効果が認められなかった。この他に、抗生物質のネオマイシンも効果がなかった。次に、二糖類であるトレハロースの効果調べた。その結果、100mM以上の濃度で、塩素チャネルの正常型スプライシングを促進することが明らかになった。	世界筋強直性ジストロフィー会議(ミラノ、2007年9月)において発表し、注目を集めた。	0	7	5	0	5	5	0	0	1
急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究	17	19	こころの健康科学研究	高橋 幸利	急性脳炎・脳症の中には、抗GluRe2抗体・抗VGKC抗体・抗NAE抗体などの抗神経関連分子自己抗体がかなりの頻度で陽性の脳炎・脳症が存在することが判明した。非ヘルペス性急性脳炎・脳症(NHALE)急性期には血液脳関門機能の低下が示唆され、感染等の刺激により血清中に産生された抗GluRe2抗体が、血管透過性の亢進した脳炎急性期中枢神経系に至り、GluRe2分子の細胞外ドメインと何らかの反応を起こし、脳炎病態形成に何らかの役割を果たしている病態仮説を見出した。	急性脳炎・脳症の中には神経分子等に対する自己免疫、サイトカイン、血液脳関門の破壊が病態に関与し、ステロイドに反応する一群が存在することが分かった。これまで対症療法的に治療されてきた急性脳炎・脳症の病態に基づいた新たな治療法が確立できそうである。これらの研究結果は、学問的に検討過程にあり即臨床応用できる段階ではないことに、ご注意願いたい。	急性脳炎・脳症の診断治療を迅速に進め、病態研究を加速するために、「急性脳炎・脳症の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームを作成した。このスキームはホームページに掲載された(http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm)、幅広く臨床家がアクセスできるようにした。	日本の成人における急性脳炎罹患率は、19.0/100万人年(年間2114例)と推計され、小児の罹患率は356.4/100万人年と推定した。後方視的研究ではあるが成人・小児合計すると、急性脳炎・脳症は日本では年間3100人が罹患しているものと推定され、ウイルス直接侵襲が証明できない傍感染性の病態が多いと推測された。	臨床神経学(神経内科学会誌)のinvited reviewを依頼され、2007年の日本神経学会のシンポジウムに取り上げられた。	71	47	146	8	328	47	4	1	3
上位運動神経優位ALSの分子病態解明と治療薬の開発	17	19	こころの健康科学研究	池田 穂衛	本研究の遂行により、Als2-KOマウスにおける加齢性の神経構造・機能的異常が明らかになった。また、家族性ALSの原因遺伝子産物であるALS2の分子機能に関しては、その上流活性化因子の同定に成功するとともに、ALS2がマクロピノサイトーシスというこれまでに全く注目されていなかった生理的機能の調節を担っていること、ならびに神経細胞での軸索伸長調節因子であること等の新たな成果が得られた。	ALS治療薬の開発に関しては、独自の低分子化合物スクリーニングにより得られたL-745,870が、H46R変異SOD1発現ALSモデルマウスへの発症前のみならず発症後投与においても治療効果を示すことが確認された。これは、当初の目標であるALS治療薬・治療薬開発の具体化につながる知見と素材の獲得に結びつく重要な成果であるとともに、NAIPを標的分子とするALS治療薬開発のpreclinical proof-of-conceptが得られたことを意味するものと考えられる。	—	本研究によるマクロピノサイトーシス機能異常を背景にした新たな神経変性疾患発症メカニズムの提唱は、今後の疾患研究行政政策策定に対する新しい科学的根拠を提供しているものとする。一方、本研究成果により具体化されたNAIPを標的分子とするALS治療薬開発については、更なる低分子化合物のスクリーニング、ヒット・リード化合物をはじめとするALS治療候補薬の(前)臨床試験への展開、および治療薬としての実用化推進に向けての行政政策的支援が期待される。	—	0	49	2	3	13	18	1	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発	
ライゾゾーム酵素欠損症の病態解析と新しい経口治療薬の開発	17	19	こころの健康科学研究	鈴木 義之	ケミカルシャペロン療法を確立した。試験管内の酵素阻害剤が、細胞内で変異蛋白質の機能発現を誘導する現象(シャペロン効果)を発見し、ライゾゾーム病治療への応用を試みた。新規シャペロン化合物をGM1-ガングリオシド-シス、ゴーシェ病の細胞実験、モデル動物実験に用い、この概念の妥当性を確認した。シャペロンは腸管で吸収され血液脳関門を通過し、酵素活性の発現、蓄積物の消化、臨床効果を発現した。その分子機構を化学分析、形態観察、分子モデリングにより解明した。	遺伝病患者細胞に潜在的に存在する変異蛋白質の機能をシャペロン効果により発現させることは、遺伝子病の診療に大きな意味を持つ。本研究で、GM1-ガングリオシド-シスマウスの治療効果を確認した。しかも大きな副作用を認めない。今後大動物に対する毒性試験を行い、最終的にヒト患者の臨床試験に進む予定である。ヒト患者に対する治療効果確認予定であり、さらに現在治療困難な多くの神経遺伝病に対する画期的な治療法の開発を期待する。	—	—	一般向けの成果公表は行っていない。過去3年間の専門研究機関、国際学会での招待講演は11回:オーストラリア、フランス、スウェーデン、英国、カザフスタン、ロシア、米国、エジプト、スロベニア、スペイン、日本。	0	16	9	4	31	33	4	0	0	
RNAiを用いた神経筋疾患の画期的治療法の開発	17	19	こころの健康科学研究	水澤 英洋	ALS、アルツハイマー病、脳血管障害、アミロイドポリニューロパチーなどの標的遺伝子に有効なsiRNAの作製に成功し、デリバリー法としてアデノ随伴ウイルスベクターを改良すると共に、生理的なビタミンEによる化学修飾法を全く新しく開発した。	siRNAトランスジェニックマウスの作製に成功し、それとSOD1遺伝子変異による家族性ALSのモデルマウスとの掛け合わせにより、ALSの発症と進行を著明に抑制することに成功した。これにより適切なデリバリーによりsiRNAは十分に臨床応用が可能であることを示した。	原著論文のみならず、多くの総説、著書、ならびに講演会により、siRNAに関わる啓発に貢献した。	アミノ酸を変えずに塩基配列のみを変え、これによりsiRNAに抵抗性の遺伝子を導入することで、一度抑制した蛋白質を回復することに培養細胞レベルのみならずin vivoでも成功した。	1) 読売新聞(2005年2月23日)RNAで医薬品開発2) NHKスペシャル(2005年4月9日)中絶胎児利用の衝撃(神経幹細胞治療研究の紹介)3) 日経産業新聞(2005年5月19日)ALS-C型肝炎に照準RNA干渉の医療応用(横田)4) 日経新聞(2005年11月7日)難病ALS、遺伝子の機能抑制新技術で発症防ぐ、東京医科大学大、マウス実験	16	20	1	2	17	2	2	0	0	
終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症、及び、他の細胞外マトリックス分子欠損症におけるタンパク標的療法の開発研究	17	19	こころの健康科学研究	大野 欽司	細胞外マトリックスタンパク自体の組織親和性を用いたタンパク標的療法を、終板アセチルコリンエステラーゼ欠損モデル動物であるコラーゲンQノックアウトマウスに適用し、従来の神経筋疾患に対する遺伝子治療では達成できなかった良好な運動症状の改善を認めた。本手法を細胞外分子欠損症に対する汎用の治療方法として将来確立できると期待される。	コラーゲンQ欠損による終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症は従来有効な治療法がなく不幸な転帰を迎ることが多い。また、他の細胞外分子欠損症も治療が困難な病態が多く存在し、これら病態に対するタンパク標的療法の開発は臨床的にも重要であると考えられる。	—	—	—	0	7	0	0	0	4	0	0	0	
異常蛋白蓄積による運動系神経変性疾患の治療法開発にむけた病態解明	17	19	こころの健康科学研究	高橋 良輔	異常蛋白質の蓄積がさまざまな神経変性疾患の原因になるという考えは、遺伝性の疾患に関しては、変異蛋白質の蓄積が細胞死を引き起こすことに関して多くの実験的証拠が挙げられ、コンセンサスになりつつある。一方、より一般的な孤発性疾患については、蛋白質の蓄積は認められるものの、その原因は全く不明である。本研究は蛋白質分解システムの障害が原因であるとの仮説にたち、ALSとSND(MSA)に関して、その実験的証拠を得ようとするもので、一部その仮説を支持する証拠が得られ、病因解明に前進できたと考えられる。	本研究は疾患の基礎研究であり、直接患者の診療に貢献できる段階のものではない。しかしながら、神経難病の患者の多くは基礎研究でもよいから、疾患解明に向けて研究が前進していることを知るとそれを希望として喜ばれることを代表者は臨床医として経験している。神経変性疾患の根本的治療が現実化するには時間がかかると思われるが、研究成果をわかりやすく広報することにより、患者に希望を与えたとともに着実に病因解明・治療法開発にむけて前進するという点で臨床的意義があると考えている。	—	—	—	8	29	1	5	65	9	0	0	0	0
定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発	17	19	こころの健康科学研究	飯田 秀博	非侵襲的画像法により脳線維連続性、ドーパミン機能の撮像技術、定量的解析法が確立されたことが大きな成果である。これらの技術により応用研究が期待される。	臨床的に非侵襲的画像法による定量的診断法の基盤が整ったことが大きな成果である。多くの精神・神経疾患においてその応用性や診断能の評価が今後の課題となる。	—	非侵襲的画像法の開発により患者さんにやさしい検査法として応用可能で、検査(数)の効率化・医療費軽減の上で重要な成果である。	—	0	33	9	2	14	7	0	0	0	

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
骨格筋増殖抑制因子 myostatin の活性阻害による筋ジストロフィー治療薬の開発	17	19	こころの健康科学研究	砂田 芳秀	筋ジストロフィー治療への臨床応用に向けて、4つの異なるアプローチにより myostatin 阻害薬の開発を行った。この研究過程で caveolin-3 による新たな myostatin シグナルの分子調節機構を解明した。これらの成果は Journal of Clinical Investigation 等の雑誌に掲載され、国際的にも高く評価された。	独自に開発した治療分子 (myostatin プロドメイン由来ペプチドおよびフォリスチン誘導体) は今後筋ジストロフィーモデルマウスでの治療効果を検討できる。また siRNA を用いた治療法はより安全で効果的な担体の開発へと発展する道筋がわかった。TGF- β 受容体阻害薬も条件がクリアできれば臨床試験が可能な段階にある。	—	筋ジストロフィーは未だに有効な治療法のない難病であるが、myostatin 阻害薬は臨床症状の改善が期待できる新規薬物である。こうした薬剤開発が実現すれば難病医療に画期的な成果が期待できる。また、筋ジストロフィー以外のミオパチーや高齢者における骨格筋量減少症 sarcopenia に対する効果も期待できる。	myostatin 阻害薬による筋ジストロフィー治療法の開発については、新聞(一般紙と専門紙)にも掲載された。	6	0	1	1	10	15	0	0	0
神経移動障害を伴う筋疾患の病態解明と治療法実現に向けた技術集約的研究	17	19	こころの健康科学研究	萬谷 博	これまで機能が不明だった fukutin が POMGnT1 の酵素活性の制御に関与すること、WWS の原因遺伝子産物 POMT1 と POMT2 の酵素活性には複合体の形成が必要であることが明らかとなった。これらの知見は O-マンノース型糖鎖の生合成が複数の分子複合体による厳密な制御下にあることを示している。コンセンサス配列の発見は、 α -ジストログリカン以外の O-マンノシル化蛋白質を探索する上で重要であり、O-マンノース型糖鎖の機能解明に繋がること期待される。	酵素活性測定による診断法の確立により、遺伝子診断の必要が減少し、診断時間の短縮、コスト削減が期待される。少量の血球系細胞を検体とすることにより患者さんの負担が軽減できる。原因遺伝子産物や関連酵素の機能を解明していくことで新たな診断・治療法開発への応用が期待できる。	—	—	2005年12月1日付 日経産業新聞「筋ジストロフィーの原因糖鎖解明」掲載	0	8	2	3	18	11	0	0	1
パーキンソン病プレインリゾースの構築	17	19	こころの健康科学研究	村山 繁雄	パーキンソン病プレインリゾースを、臨床からでなく病理学的背景より構築することは、臨床・画像・病理連関を行ってきた伝説がないと不可能であり、国際的にも独自のリゾースの構築を行うことができた。特に、レビー小体の進展において、偶発的レビー小体病、発症前レビー小体病、パーキンソン病、認知症を伴うパーキンソン病、レビー小体型認知症のすべてのステージを網羅できてことは今後のゲノム研究へ道を開く。	パーキンソン病診断に最も用いられている MIBG 心筋シンチグラフィーに関しては、特異性は高いが、感度は発症早期には低く、晩期には 100% に達する病期依存性であることを明らかにした。また、末梢自律神経系をおかす全身疾患であることを示しただけでなく、皮膚や摘出臓器の検診で、生前に病理確定診断が可能であることを示した点は、大きな貢献と考えられる。	パーキンソン病剖検例の病理診断ガイドラインを Web で公開し、それに基づきプレインリゾースネットワークを構築したことは、今後の病理研究の指標となる。また、MIBG 心筋シンチグラフィーの有用性は、病期依存性であるという指摘は、本検査が陰性であると、パーキンソン病ではないという誤った風潮を是正するのに貢献する。また、皮膚生検のガイドラインの公表は、今後の診断への貢献が期待される。	パーキンソン病プレインリゾースの構築は、ゲノム研究で、パーキンソン病感受性遺伝子の同定に大きく貢献ができて、オーダーメイド医療に道を開くことができた。さらに、ネットワーク構築において、パーキンソン病の臨床・画像・病理連関を通じ、研修に貢献することで、臨床レベル全体の向上による、治療への貢献をもたらすことができた点が、大きいと考えられる。	国際神経病理学会診断シンポジウムで、日本神経病理学会の推薦を受け、本研究における蓄積を背景に、レビー小体型認知症の診断基準を口頭発表することができた。また、パーキンソン病予備群は高齢者の 30% に存在するが、生前に発症するのはその 10% 程度であることは、業界紙に報道された。さらに、パーキンソン病の臨床診断と病理診断の一致は 60% 程度であることは、公開シンポジウムで患者再度より、大きな反響を得た。	6	54	25	4	115	32	0	0	0
補足運動野反復磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発	17	19	こころの健康科学研究	辻 貞俊	パーキンソン病の磁気刺激治療に関しては、国際的に見ても議論の多い分野で結論が出ていない。この状況の中で、シャム効果をしっかり自覚症状としては認めるシャム刺激と比べて、確実に有効な磁気刺激治療法を開発できた点が一番の成果である。また、客観的運動症状は改善するが、自覚的精神症状は、シャム刺激と同程度にしか改善せず、これら精神的効果に関してはシャム効果の可能性が大きい。	薬剤、DBS とは違った新しい治療法の可能性が示された。これまで他の疾患の合併などで手術治療などができなかった高齢者などに、手術と同じ効果を誘発できる可能性のある治療法開発が一部確実に前進した。	今後もう少し効き目のある刺激方が仕上がった時に、治療法のガイドラインを作成する予定である。	薬の使用量が減り薬剤費が減少するからもしれない。正しい手術適応が選択でき、無駄な手術が減少する。治療効果のより、人的資源の有効活用ができる。	海外の雑誌に印刷中であるが、海外からの問い合わせがあった。	30	48	10	5	10	8	0	0	0
社会的問題による、精神疾患や引きこもり、自殺等の精神健康危機の実態と回復に関する研究	19	19	こころの健康科学研究	金 吉晴	新潟中越大地震後三年間の住民の精神健康の推移を調査集計した。また三年後の高齢被災者の精神疾患の有病率を調査した。交通事故後の精神疾患発症割合をコホート研究で調べた。犯罪被害者遺族の精神健康と苦痛についての調査を行い、日本で初めて実態を明らかにした。World Mental Health の日本での調査データに基づき、トラウマ的な出来事とうつ病の関係を調べた。触法少年における、触法行為とトラウマ被害の関係を調査した。	地震被災者においては、トラウマよりはストレスモデルの方が介入支援に効果的であることが示唆された。また調査結果からハイリスク者を同定した。交通外傷後、476 週目の診断面接で 31 人が何らかの精神疾患を発症しており、早期の精神医療支援の必要性が示唆された。犯罪被害後のトラウマ並びに悲嘆の実態が明らかとなった。青少年におけるトラウマ被害への介入による触法行為の予防が期待された。	—	新潟中越大地震被災者の調査結果は、小千谷市の地域精神保健活動に反映され、ハイリスク者への重点的関わりに生かされた。また同市における検討会で成果を発表し、今後の支援活動の策定に寄与した。犯罪被害者の調査結果は、担当した班員が、内閣府における犯罪被害者等基本法に基づき審議会委員でもあり、同会での議論に生かされた。	成果の一部は、小千谷市震災対応事業検討会での医療関係者シンポジウムで公開された。また、共同通信社を経て、平成 20 年 12 月 19 日付の日本経済新聞夕刊ほか全国の新聞紙上でも報道された。	1	2	0	0	3	0	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際		出願・取得	施策に反映
特異性造血障害に関する調査研究	17	19	難治性疾患克服研究	小澤 敬也	再生不良性貧血において抗モエシン抗体、微小PNH型血球、抗DRS-1抗体の存在が免疫抑制療法に対する反応性の予測因子であることを明らかにした。また、HMGA2遺伝子の異常がPNHにおける異常クローン拡大に関与している可能性を見出した。骨髓異形成症候群では病型進展とスフィンゴシンキナーゼの発現量が相関していることを明らかにした。その他、原発性骨髓線維症の発症機序を解明するため、JAK2遺伝子変異マウスの作成に成功するなど様々な成果を上げた。	再生不良性貧血における免疫病態マーカーの意義を明らかにするため、共通治療プロトコルによる臨床研究を開始した。特異性慢性赤芽球病ではシクロスポリンがステロイドより有効であること、原発性骨髓線維症には蛋白同化ホルモン、サリドマイドが有効であることを明らかにした。再生不良性貧血と不応性貧血(MDS)の鑑別のため、骨髓異形成の形態学的診断基準を作成した。PNHに対するエクリズマブ、5q-MDSに対するレナリドマイドなどの新規治療薬の治験に備えた臨床調査を実施した。	平成16年度に策定された各特異性造血障害疾患の診療ガイドの見直しと一部改定を行った。「不応性貧血(骨髓異形成症候群)の形態学的異形成に基づく診断精度区分と形態診断アトラス」という小冊子を作成し、班員ならびに全国の血液内科医に広く配布した。また、経口鉄キレート剤が我が国にも導入されることから、特異性造血障害患者患者での輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法の全国実態調査を実施し、その結果を踏まえ、輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定した。	再生不良性貧血の発症動向を把握するため、特定疾患の疫学に関する研究班と連携して臨床調査個人票を解析し、疫学調査を行った。厚生労働省より使用許可を得た上で電子化データを入力し許可を得た上で電子化データを入力し解析を行ったが、その結果、我が国において再生不良性貧血はやや女性に多いこと、男女とも60歳74歳と高齢者に発症のピークがあること、9割以上が特異性であるなどの特徴が明らかとなった。これらのデータは今後の難病対策行政にとって貴重なものであり、行政的観点から重要な成果と考えられる。	年2回の班会議総会は一様に公開されており、また、研究班のホームページを立ち上げ、研究成果を広く社会に発信・還元することができた。平成18年度には特異性造血障害調査研究班30周年記念国際シンポジウムを開催し、この分野の欧米の研究者との交流を深めた。平成19年度には、日本学会会議・日本鉄バイオサイエンス学会と共催でBioIron2007京都フォローアップシンポジウムを開催し、多数の研究者や市民の参加を得ることができ、極めて高い評価を得た。	0	112	70	3	24	12	2	0	8
血液凝固異常症に関する調査研究	17	19	難治性疾患克服研究	池田 康夫	本研究班では、もともと疾患の分子病態解析に基づいた診断基準、治療指針の確立および我が国における正確な発症頻度や予後の把握を目指しているため、調査研究ではあくまで基礎的研究に力を注いだ。ITPサブグループのELISPOT assay、TMAサブグループの簡便で迅速に結果の得られるADAMTS13活性測定法の開発、特異性血栓症サブグループの多施設共同で静脈血栓症患者を大規模に収集し遺伝子解析によるプロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの各遺伝子の変異など、多くの優れた成果がみられた。	ITPサブグループでは診断基準、治療ガイドラインの普及とその適応による治療効果調査。TMAサブグループではITPの多事例解析による病型分類、ADAMTS13活性の簡便・迅速測定法の評価と普及が掲げられる。特異性血栓症サブグループではプロテインS K196E変異に関する顕著な成果。DVT/PEサブグループでは産婦人科領域VTEの調査、臨床的特徴、精神科病棟入院や震災後の被災者における深部静脈血栓症調査、などが行われた。以上はいずれも臨床的観点から甚だしい成果と考えられる。	ITPサブグループにおいて診断基準、治療ガイドラインの作成普及と、その適応による治療効果を明らかにした。	DVT/PE研究においては、特に震災時のエコノミークラス症候群に関して本疾患の現況を調査し、もって医療従事者はもちろん、国民にも本疾患を広く周知できる。医療行政や災害対策にも役立つ。本疾患での死亡例減少に貢献する。	震災時に被災地への疾患予防に関する啓蒙を行った。	86	195	47	5	284	106	0	2	1
原発性免疫不全症候群に関する調査研究	17	19	難治性疾患克服研究	宮脇 利男	疫学調査研究では、臨床調査個人票を活用した全国登録に努め、登録総数は1,297名となった。簡易診断法の開発と遺伝子解析では、責任遺伝子の明らかとなっている疾患の遺伝子解析を進め、新規責任遺伝子を含め新たに223家系で遺伝子解析による確定診断を行なった。各種疾患の基礎的・臨床的解析を行い、新規責任遺伝子として世界に先駆けて1型高IgE症候群の責任遺伝子STAT3及び2型高IgE症候群の責任遺伝子Tyk2を同定した。	単クローン抗体を用いたフローサイトメトリー法をXSCID、XCGD、WAS、XLP1について開発し、遺伝子診断のスクリーニングに活用。ADA欠損症、IPEX症候群、NEMO欠損症、Artemis遺伝子変異、XIAP欠損症、IRAK4欠損症についても、保因者同定、幹細胞移植後モニタリングに有用な手段を提供した。SCIDを生後早期にスクリーニングする為、T細胞受容体の環状DNAを定量する方法を確立した。新生児マススクリーニングに用いる乾燥濾紙血で実施可能で、埼玉県、東京都でパイロットの研究を開始した。	抗体産生不全症が必要となる無/低γグロブリン血症における静注用免疫グロブリン製剤補充療法の用量見直しに協力し、全国実態調査に基づき重症複合免疫不全症、Wiskott-Aldrich症候群、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植の統一したガイドライン案を作成した。	患者・家族会の恒久的な活動の運営のためにNPO法人化へ向けの助言をし、平成20年中のNPO法人化へ向けての患者・家族会への援助を行った。原発性免疫不全症候群は比較的にまれな疾患であることより、患者・家族にとって安心して治療に専念できる専門病院情報に対する要望が強いので、全国の66施設を原発性免疫不全症候群の専門病院として担当医と連絡先をホームページに掲載した。さらに、個々の疾患の確定診断に必要な遺伝子診断の可能な29施設をホームページに掲載した。	本調査研究班の責務の一つに、臨床個人調査票を活用した患者登録事業があるが、登録については遺伝子診断例も含め主治医に登録を促すという形で行われてきた。しかし、遺伝子診断例が登録例を大きく越えている。この課題点を解決するため、本邦における原発性免疫不全症候群の真の発生状況を明らかにするために、インターネットを介した登録の実施、疫学調査担当者と遺伝子解析担当者ととの円滑な連携プレー、臨床個人調査票との対比作業など、新たな登録システムを作成中である。	84	307	0	0	630	126	9	0	0
難治性血管炎に関する調査研究	17	19	難治性疾患克服研究	尾崎 承一	JMAAV試験で得たMPO-ANCA関連血管炎患者末梢血の遺伝子発現を解析し、アウトカムと関連して有意に変動する74遺伝子を同定した。血管炎患者の抗血管内皮細胞抗体の新規の対応抗原を同定した。血管炎モデル動物としてリコンビナントインブリードマウスMXH/lpr、HTLV-1 env-pX遺伝子導入ラット、カンジダ成分CAWS誘導冠狀動脈炎モデルマウスを樹立・解析した。結節性動脈周囲炎、Wegener肉芽腫症、悪性関節リウマチ、高安静脈炎、Burger病の疫学的・臨床医学的的特性の分析を行なった。	「MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究(JMAAV試験)」を行い、51例を登録した。さらに標準治療拒絶例を対象とした「難治性ANCA関連血管炎に対するRituximabの有用性の検討-前向きコホート研究(RICRAV試験)」も実施して7例を登録した。大型血管炎ではBurger病を対象とした本邦発症の遺伝子治療(HGF遺伝子プラスミド治療)の臨床試験を行い有効性と安全性を確認した。難治性大型血管炎への再生医療の有効性も明らかになった。	血管炎症候群の診療ガイドラインを日本循環器学会と共同で作成中である。	結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎の臨床個人調査票を平成18年度から明確に区分できた。これは今後の臨床個人調査票の適正な活用にもつながり、画期的な改訂である。	原発性血管炎に関する国際シンポジウムInternational Symposium on Primary Systemic Vasculitidesを平成19年9月29日に東京で開催した。海外から4名の演者を招聘した。基礎研究、中小型血管炎、大型血管炎、生物学的製剤の有効性という4テーマで、研究班からの報告も含めて15の演題が発表された。一部の血管炎における日米欧の疫学・病態の差異が関心を集め、今後の国際共同研究の方向性が議論された。それらの内容はproceedingとして発行した。	57	183	232	12	428	202	11	2	1