

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
発達障害者の新しい診断・治療法の開発に関する研究	19	21	こころの健康科学研究	奥山 眞紀子	海外で開発されたPDDスクリーニングツールを日本語訳し、信頼性・妥当性を示した。持続遂行課題時の事象関連電位測定でN200振幅の減衰がADHDに特徴的に優位でPDDおよび定型発達では認めないことを明らかにした。また、ADHD児におけるMPH投与前後の脳血流の変化より、多動症状の改善が著しいケース群（good-responders群）において内側前頭葉皮質に相当する部位のOxy-Hb濃度が投与前に比して投与2週間後において有意に上昇していることを発見した。	非専門医でも発達障害への支援目的で診断が行えるツールを提示、各年齢層のPDDの有効なスクリーニングツールを提示、早期療育効果を始めて客観的に判定、新しいSSTプログラム5種を開発し効果を提示。ADHDへは、複数の検査法の妥当性・信頼性を提示、生物学的検査として持続遂行課題時の事象関連電位はPDDとの鑑別へ、NIRSはMPHの効果判定への有効性提示。ADHD総合治療冊子提示。読字障害スクリーニング法確立。PCを用いた読字障害超療法提示。教師へのe-learning有効性を提示。	発達障害を診断しやすくするための精神障害者保健福祉手帳改訂案と記入要項案を作成した。各年齢層へのPDDスクリーニングツール（M-CHAT、SRS-P、SRS、SRS-A）提示。「ADHDの総合的治療」冊子作成。ディスレキシアスクリーニング法確立。	精神障害者保健福祉手帳改訂案は行政的に使用可能なところまで詰めて提示した。	特になし	48	12	108	18	46	5	0	0	0
心理学的剖検データベースを活用した自殺の原因分析に関する研究	19	21	こころの健康科学研究	加我 牧子	本研究では、わが国で心理学的剖検の手法を用いた自殺の実態調査を継続的に実施できるようにするため、面接票開発からデータ収集・解析に至る一連の調査方法論を整備すると同時に、実際の調査実施によって今後の課題を明らかにした。また、本研究は学術的手法を用いた国内の心理学的剖検研究の中で最もサンプル数が大きく、自殺の危険因子を症例対照研究によって明らかにした国内初の研究であり、自殺対策資料としての価値は高い。	わが国では、自殺対策における精神保健的対策として、これまで必ずしも臨床的意義が明らかではないうつ病スクリーニング等の「うつ病対策」が行われてきたが、本研究は青少年自殺者における早期発症の精神疾患の影響や精神科治療薬の乱用の問題、中高年自殺者におけるアルコール関連問題など、これまでわが国では重要視されてこなかった自殺に関連する問題を明らかにしたという点で、重要な意義を持つといえる。	本研究の成果をもとに、青少年、中高年、高齢者の3つのライフステージについて「自殺予防のための介入ポイント」をまとめた。この介入ポイントは、政府の講じた自殺対策の実施状況に関する報告書に記載され、平成21年版自殺対策白書の特集に取り上げられた。	本研究からは、現在わが国の行政において喫緊の課題となっている自殺対策に直接的に資する知見を得ることができた。とりわけ厚生労働行政の観点からは、中高年に対するアルコール対策の重要性が確認されるとともに、高齢者には精神科受診の促進が有効な自殺対策である一方で、青少年の場合には精神科治療薬の適正使用に対する施策など、精神科医療の質の向上など、行政上の課題が確認された。	本研究の結果に基づいた介入のポイントに関する成果は、厚生労働省記者クラブにおいて公表され、メディアを通じて広く一般国民に伝えられた。さらに、本研究から得られた知見にもとづき、中高年を主たるターゲットとして「アルコールとうつ、自殺の関係」に関する啓発資料（パンフレット「のめば、のまれる」）を作成し、全国の自治体事業のなかで配付した。	4	1	25	1	14	11	0	3	215
精神医療の質的実態把握と最適化に関する総合研究	19	21	こころの健康科学研究	伊豫 雅臣	長期入院となる重要な要素が重篤な精神病症状と手段的日常生活動作の顕著な低下であることから今後の精神医学研究の重要な標的が明らかとなった。また、精神科看護は一般科で用いられている看護必要度では評価できないが、本研究で行われた退院促進における看護ケア実態から精神科看護必要度が明らかとなった。	早期退院、退院促進には患者個々の退院阻害因子を退院準備度尺度や退院準備状況アセスメントなどを用いて適切に評価して早期から対処していくことが有用であり、また、長期入院患者では手段的日常生活動作の低下が著明であることから多職種の支援チームによる個々にあった支援とともにケースマネージャーによる包括的な支援が重要であることが明らかとなった。これらは臨床的観点からの成果である。	本研究成果をもとに、総合報告書において、退院促進プランの推奨ポイントを示すとともに、精神障害者退院促進に関する提言を行った。	わが国における救急・急性期精神医療の効果が検証できたこと、また多職種による退院促進支援チームや地域生活支援チームとケースマネージメントの重要性が指摘されたこと、依然長期入院患者の退院後の住居が大きく不足していること、さらに退院促進・地域支援は医療・福祉従事者の奉仕によることが多く、財政的支援が必須であること、ベルギーなどわが国と同様の精神医療状況であっても脱施設化に成功している国があることが明らかとなった。	第105回日本精神神経学会総会（21年8月21-23日）にて「退院促進に関する精神医療の質的実態把握と最適化」と題した教育講演を施行した。	21	8	8	0	9	0	0	0	0
精神科救急医療、特に身体疾患や認知症患者合併症例の対応に関する研究	19	21	こころの健康科学研究	黒澤 尚	疫学デザインにより推計した精神疾患・身体疾患ともに入院水準の患者の人口比発生率は、国際的にも初めての成果であり、3報がPsychiatric Servicesなどの国際誌に掲載された。この疫学的手法に基づく調査は、定期的に特定地域で実施して行政施策の成果検証を可能にする。救急・急性期の精神病性障害に関するランダム化臨床試験の成果は、4報がSchizophrenia Researchなどの国際誌に掲載され、精神科救急の多施設共同試験ネットワーク（JAST study group）を構築できた。	統合失調症の急性期薬物療法における未解決の課題 ①薬剤選択、②適量の選択、③薬剤反応の評価、④開始した抗精神病薬を効果不十分と見切るまでの期間、⑤著しい興奮に対する最適な薬剤、⑥多剤併用は有効か？のうち、本研究におけるランダム化臨床試験は①③④⑤に関するエビデンスを生み出し、それを基に作成した精神科救急医療ガイドラインは現場の臨床の指針となっている。	精神科救急医療ガイドライン21年版(2)薬物療法(八田、21)精神科医療に関する研究会：身体合併症(平成21年3月17日)	提言した精神科救急医療事業の運用実績の集計システム様式が、平成20年度から、自治体から国に報告する様式として採用された(平田)。推計した精神疾患・身体疾患ともに入院水準の患者の人口比発生率(罹患率)は平成20年度新設の精神科救急・合併症入院料の根拠となった(八田)。提言した認知症疾患医療センターは平成20年度に事業化された(栗田)。	認知症患者医療センター提言の根拠となった本研究の解析結果(栗田)は、朝日新聞の平成20年7月6日朝刊第1面、および毎日新聞の平成21年12月20日朝刊第3面に掲載された。第20回日本総合病院精神医学会総会で発表した「身体合併症医療の実態と展望1：東京都における前向き全数調査から」(八田)はベストポスター賞を受賞した。	8	7	13	0	28	2	0	3	2

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
思春期のひきこもりをもたらし精神科疾患の実態把握と精神医学的治療・援助システムの構築に関する研究	19	21	こころの健康科学研究	齊藤 万比古	本研究班では、弘中分担研究者が中学生・高校生に見出される不登校・引きこもりの実態把握についての検討から高校生のひきこもりの実態とそのリスクファクターを明らかにし、奥村分担研究者は反社会的行動との関連から物理空間活動と情報空間活動の2パラメーターによるひきこもりの評価を行う新たな類型化に取り組み、近藤分担研究者は全国精神保健福祉センターの相談事例の精神医学的診断を集計し、大半が何らかの精神障害と診断されたなどの学術的にも価値ある成果を上げた。	中島分担研究者による精神科急性期治療の現場でのひきこもり事例の比率が30歳未満の初診患者の18.6%にあたるとの報告、伊藤分担研究者による児童思春期ひきこもり事例のアウトリーチ型支援の実践報告、水田一朗分担研究者による大学生不登校者の学校を挙げての支援システムの有効性に関する報告、原田分担研究者による鳥取県における就労支援地域連携システムの有効性に関する報告、研究代表者による地域諸機関の連携活動「市川モデル」の実践報告など支援法に関する多数の成果が得られた。	本研究班は「思春期ひきこもりに対する評価・支援に関するガイドライン」を作成した。本ガイドラインは発表前から強い関心を寄せられ、完成とともにひきこもり支援に関する新たな指針として厚生労働省よりプレス発表がなされた。現在国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科のホームページに掲載され公開中である。 (http://www.ncgmkohnodai.go.jp/pdf/jidouiseishin/22ncgm_hikikomori.pdf)	本研究班が「思春期ひきこもりに対する評価・支援に関するガイドライン」を作成したことは厚生労働省により平成22年5月19日にプレス発表されており、今後専門支援機関の活動指針として活用されることが期待されている。また、平成22年2月13日開催の公開講座「ひきこもりを考える」の講師として研究代表者が指名されガイドラインについての発表の機会を与えられるなど、内閣府によるひきこもり支援でも注目されている。	「ひきこもり支援の新たな展開をめざして」と題した精神・神経科学振興財団との共催シンポジウムを平成21年度研究成果発表会(一般向け)として、平成22年2月19日、日経カンファレンスルームにて開催し、120名参加の予定が、大幅に超過する168名の参加者があった。またすでに雑誌「地域保健」2010年6月号で研究代表者のインタビュー記事と近藤分担研究者の論文が掲載されている。	6	0	100	0	6	1	0	1	2
精神疾患に合併する睡眠障害の診断・治療の実態把握と睡眠医療の適正化に関する研究	19	21	こころの健康科学研究	三島 和夫	精神疾患に合併した睡眠障害の実態を明らかにし、不眠をはじめとする睡眠障害が精神疾患の単なる一症状ではなく精神疾患の病態生理に密接に関連した“併存症”であり、発症リスク要因としてまた臨床転帰の悪化要因として留意すべきであることを明らかにできた。日本国内の一般住民を対象とした調査から、不眠とうつ病の併存率、対処行動上の問題点、うつ病者にみられる睡眠習慣の実態が明らかになった。診療報酬データの解析から精神疾患患者の受療動向、医療機関での処方動向について精度の高い情報が得られた。	本研究班の成果は実地臨床に反映することができる具体的な情報を数多く含んでいる。得られた研究成果について広く啓発し、精神医療に展開することで、精神疾患に合併した睡眠障害の診断と治療および臨床転帰の改善に寄与する成果である。	得られた成果を元に、精神疾患に合併する睡眠障害の診断・治療ガイドラインと応用指針をまとめた。	精神疾患の罹病期間は長く、療養中の睡眠・生活リズムの乱れは社会復帰を阻害する代表的な症状であり、本研究の成果は患者の社会生活機能の低下をもたらし難治性かつ遷延する睡眠障害を克服する上での指針となるものである。また本研究で明らかとなった国内での向精神薬の使用実態に関する信頼性の高いデータは、今後の薬事行政に資すると考える。	各分担研究者は講演会などにおいて睡眠と健康づくり、睡眠障害および関連する健康問題などについての普及啓発に努めた。テレビ、ラジオ、新聞、雑誌等のメディアを通して睡眠習慣および睡眠問題の重要性について普及啓発活動を行った。	30	45	12	1	112	25	0	0	25
急激に社会問題化している心身症の克服モデル	19	21	こころの健康科学研究	福土 審	過敏性腸症候群や摂食障害などの心身症の脳内神経伝達の病態解明に焦点を絞り込んで研究を行い、当初の目標以上の成果を達成することができた。過敏性腸症候群や摂食障害などの心身症の脳内神経伝達の研究は数が少なく、極めて高い学術的価値を持つ。	本研究の成果である脳腸関連現象が一般臨床医も共有する臨床的知識となったことから、過敏性腸症候群をはじめ、多くの心身症において、脳科学的な見方で診療を進める背景が得られた。また、本研究成果をもとに、診断治療ガイドラインにも好影響が及び、高い臨床的波及効果を得た。	本研究の成果は、心身症診断治療ガイドラインにおける過敏性腸症候群の診断・治療ガイドラインのアップデート作業において用いられ、「今日の治療指針」その他の医学書において頻回引用され、医薬品医療機器総合機構における20年11月20日の審議においても参考にされた。	20年1月9日、内閣官房内閣情報調査室経済部内閣参事官藤和彦氏から本研究に関して直接の高い関心が寄せられ、国家的政策に反映させたい旨の発言と電子メールが到着した。ストレス関連疾患を重視する最近の政策の源流となる成果を生み出した。	新聞、雑誌、テレビ放送、ラジオ放送でそれぞれ報道され、一般市民の高い関心を呼んだ。また、公開シンポジウムでも本研究の成果の成果を公表し、話題を得た。本研究により、研究代表者には21年のアメリカ消化器病学会マスターズ賞が授与され、DDWニュース(米国学会新聞)ならびにNeurogastroenterology and Motility誌(学術誌)上で受賞の様子が報道された。	0	25	10	2	6	25	1	2	18
夜型社会における子どもの睡眠リズムによる心身発達の前方視的研究と介入法に関する研究	19	21	こころの健康科学研究	新小田 春美	CBCL(Child Behaviour Checklist)2/3歳用を用い、遅寝の情緒・行動への影響をコホートし、ロジスティック回帰分析によるオッズ比(OR)を求めた。CBCLの上位尺度である内向尺度(依存分離、不安神経、引きこもり)、外向尺度(反抗、攻撃、注意集中)、総得点について、境界域(T値63点)以上をもたらし睡眠・生活習慣をみると、外向尺度で境界域以上の高得点リスクは、「夜の外出あり」調整OR=20.8、「食習慣への努力なし」4.68、「生活リズム意識づけ」3.87であった。	ADHDの臨床評価として、ADHD患児に薬物療法と睡眠・生活リズムの治療的介入効果をアクチグラフと脳波によって評価した。通院児のActigraphと睡眠日誌より夜間の「睡眠・覚醒リズムの後退」や「睡眠の質の低下」を認め、薬物療法とともに睡眠に対する介入により異常行動に影響を与える可能性が示唆された。	発達早期からの睡眠生活リズム確保が、乳幼児の心と脳の発達を促す「眼育」活動の推進を地域行政での施策的な取り組みとして考える手がかりに、市民向け睡眠生活習慣の「ちらし」をF市とO市で作成し、乳児家庭訪問指導時に配布し啓発活動を進めた。認知行動的教育教材「早起き元気さんのシール帳」(リーフレット)は親子で取り組む眼育のガイドラインとなりうることを期待する。	子どもの生活リズムの改善を旨とし「眼育シンポジウム」をChISCoPの主催、福岡県、県看護協会、福岡市保育協会、福岡母性衛生学会の後援をうけ、医療職、教育、保育などの専門職に向けた井戸端会議や母親向け講演会を実施し、地域啓発への足がかりとした。認知行動的アプローチ教材「早起き元気さんのシール帳」を作成し、子ども向けの教材効果を検討中である。この取り組みは全国版の子育て広報誌に掲載されるなど、親子の寝寝改善にむけた「眼育」キャンペーンと、地域定着を考える教育介入法の構築の足がかりとした。	「眼育」をキャッチフレーズとして、O市における350組の健康乳児家庭訪問(生後平均36日目付近の訪問)を実施し、母乳栄養児は混合栄養児、人工乳児よりも有意に早寝であり、遅起き傾向で睡眠は確保されていた。母乳栄養による育児は、自然な生活リズムの形成につながるのではないかとこの結果を得、睡眠の重要性が確認された。さらに、睡眠調査そのものが、子どもに対する睡眠環境配慮への認識を産むこととなり、継続の効果が期待される。	3	6	13	0	11	2	0	0	7

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
神経・筋変性疾患における細胞移植システムの構築と自己細胞移植治療法の開発	19	21	こころの健康科学研究	出沢 真理	ともすると失われた細胞の供給源をどの細胞にするか、という議論に終始している現在の再生医学研究においては、移植細胞をどのように生体に投与するか、有効な組織構築につながるシステムとはどのような要素を必要とするのか、という重要な課題に関して焦点が当てられて来ていない。その意味で本研究はまさにこれからの再生医学を先取りしたものであり、学術的意義はあると考えている。	安全性はヒトへの応用において重要な要点であるが、誘導細胞の核型検査やヌードマウスでの腫瘍化試験の結果、際立った危険性は無いと推察される。さらに犬での有効性・安全性の確認はヒトへの応用に向けて非常に大きな意義があると考えられ、今後の推進すべき課題として認識している。	(特になし)	再生医学、ことに細胞移植の分野ではES細胞や幹細胞におけるしのぎを削る競争が世界的な規模で繰り広げられているが、本件の骨髄間質細胞からの誘導系を産業レベルで確立することはこの分野における世界に先駆けた新規の医療技術の創出となり、高齢化に伴い増加している神経・筋肉変性疾患に対する根本的治療法開発の突破口になると思われる。	朝日新聞 平成22年2月9日夕刊「骨髄細胞使い脳梗塞治療」。日経産業新聞 平成22年2月10日「幹細胞から神経細胞」。	3	11	11	7	21	9	0	0	0
重症筋無力症の病態解明と診断法および治療法の開発	19	21	こころの健康科学研究	重本 和宏	欧米やアジアのデーターとの比較研究に必要な、我が国のMuSK-MG患者の臨床像を明らかにした。100%の頻度でMuSK-MGを発症させることができる画期的な疾患モデル動物の開発を達成した。どうして100%で発症させることができるのか、この機序を明らかにすることで疾患の原因解明が期待される。MuSK-MGにおけるAChE阻害剤の過敏性のメカニズムを明らかにし有効な薬剤を発見した。	MuSK抗体重症筋無力症は筋萎縮に至る重症例が多く従来の治療法に対して難治性である等の臨床像を明らかにした。調査結果を論文と学会、医学専門雑誌を通して臨床現場へ提供し成果を普及させ我が国の医療技術の向上に貢献している。またMuSK抗体測定法を開発して国内外の病院から依頼を受け迅速に結果を医療現場へ無償で提供している。原因不明であった重症筋無力症患者の確定・除外診断や治療効果判定に使われ国民医療の水準向上に対して貢献している。	従来のMGの治療薬であるAChE阻害剤が抗MuSK抗体MGではむしろ悪化するケースがあることを、患者研究と基礎研究から明らかにした。学会と専門誌で、治療方針に対する提言を行っている。	MuSK抗体測定法を開発して大学病院などから依頼を受け迅速に結果を医療現場へ無償で提供している。これまで原因不明であった重症筋無力症患者の確定・除外診断や治療効果判定に使われ国民医療の水準向上に対して貢献している。	わが国のMuSK抗体重症筋無力症に関する臨床研究の成果は、国際的な比較指標データーとして専門誌で引用されている。	0	5	9	1	7	5	0	0	2
新規リードスルー惹起物質によるナンセンス変異型筋疾患治療のための前臨床試験	19	21	こころの健康科学研究	松田 良一	READマウス作出に成功したことにより、これを活用したタンパク質の生合成に関する新しい知の創出や研究効率の向上への貢献が見込まれる。さらに、ヒドロキシアミノブチリル基で修飾されたカナマイシン類・アミノグリコシド類の構造活性相関と毒性結果から重要な知見を得て、リードスルー薬物候補だけでなく毒性を回避する新規誘導体創製の可能性を開いたことは大きな意義がある。	本研究で特定したリードスルー薬物候補は複数種存在することから、症例に応じて未熟終止コドンの種類とその周辺配列に対する特異性を考慮した活用が期待される。	本研究では当該しないため、関連する指針や規範の策定は行っていない。	リードスルー誘起物質を見出したことにより創出された知的資産は、リードスルーの作用機構や生体反応の制御機構の解明に新たな展開が期待される。またこの薬物候補は、現在知られている2,400種を超えるナンセンス変異型遺伝性疾患に包括的に適用できる応用性があるため、難治性疾患対策の推進に貢献できる蓋然性が高く、大きな社会的成果が期待される。	「日本筋ジストロフィー協会全国大会総会」や「小児神経筋疾患懇話会」、「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関するワークショップ」、「アカデミックシーズ発表会 in BioJapan」において、薬物を用いたナンセンス変異型筋ジストロフィーのためのリードスルー治療について講演し、筋ジストロフィー患児保護者や医師、創薬系企業から反響を得た。	0	5	4	0	17	8	2	0	4
脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究	19	21	こころの健康科学研究	嘉山 孝正	過去に脳脊髄液減少症とされた臨床概念を検証し、その臨床像を規定、さらに髄液漏の根拠とされていた画像診断所見の疾患特異性、髄液漏と症状の因果関係を検討することによって、脳脊髄液減少症の科学的根拠に基づく診断が可能となる。	これまでに得られている知見だけでは、種々の疾病が脳脊髄液減少症とされるものに含まれている可能性があり、現在、過剰医療や見逃し医療が行われている可能性がある。現在の混乱の多くは、“いわゆる「むち打ち症」の不定愁訴がほとんど本病態と考える医師”と”全く「むち打ち症」の中には本疾患は無いと考える医師”が存在し、科学的根拠によらず自説を曲げないことにある。従って本研究の成果は、これらの混乱を科学的に解明し、過剰医療や見逃し医療を回避できることから、臨床的意義は大である。	本研究は、基本診療科である日本脳神経外科学会、日本整形外科学会、本症に関連のある日本頭痛学会、日本神経外傷学会、日本脊椎脊髄病学会、日本脊髄障害医学会から正式に研究者を推薦いただき、更に診断に関連のある放射線核医学及び神経放射線診断医学の専門家、統計解析担当として公衆衛生学の専門家を加えた研究班で行われている。そのため、策定されるガイドラインは、これまで公表されてきたものとは異なり「学会間の垣根を取り払い、誰がみても納得できる診療指針」となることが期待される。	脳脊髄液減少症（低髄圧症候群）は、50年以上も前に提唱された疾患であるが、近年、本症が頭頸部外傷後に続発すると報告されたことに端を発し、あたかも「むち打ち症」の患者の全てが脳脊髄液減少症であるのかのごとく誤解され、交通事故の後遺障害として法廷で争われるなど、社会問題化している。このように、脳脊髄液減少症は「緊急に実態を把握し対策を講ずべき神経・筋疾患」である。従って、その病態を解明し、診断・治療法を確立することは直接的にも、間接的にも社会に大きく貢献することが期待される。	近年、我が国では「脳脊髄液減少症」と交通外傷の因果関係をめぐり法廷で数多く争われるなど種々の社会問題を起こし、その臨床研究の必要性が国会でも取り上げられてきた。脳脊髄液減少症に関して、平成16年末には、患者やその支援者等が保険適用を求める約10万人の署名を厚生労働省に提出、また47都道府県全ての議会で病態解明・研究の推進を求める決議がなされ、本年度も国に対して研究の進捗状況に関する複数回の国会質問がなされている。	20	1	20	0	12	0	0	0	1

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの根本的治療法開発	19	21	こころの健康科学研究	西野 一三	シアル酸の低下により遠位型ミオパチー（DMRV）が引き起こされることを証明し、その発症には骨格筋筋線維内にアミロイドなどのタンパク質の蓄積が関係していることを見出した。モデル動物レベルで、DMRVがシアル酸補充により予防できることを証明し、この成果はNature Medicineに掲載された。	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）の発症機構を明らかにした。この疾患がシアル酸の投与、骨髄移植、アミロイド抑制により治療可能であることを示した。将来の臨床応用に向け、シアル酸の投与に関して動物実験により、投与経路、用量効果に関する情報を提供した。	なし	遠位型ミオパチーは大手の製薬会社が興味を示さない希少疾病であるが、本研究により、行政事業として患者会などの社会的な要請にこたえて治療への道を開いた。	本研究の成果は、東京新聞をはじめとして、テレビ、インターネット等で報道された他、いくつかの医学雑誌等でも紹介された。遠位型ミオパチーの患者会が発足した。日本、アメリカにて本疾患に関する公開シンポジウムが開かれた。本研究の成果をもとに、製薬会社とともに治療薬の開発を始めた。	0	10	6	4	11	29	2	0	21
プリオン病における免疫反応の解明とそれに基づく診断・治療法の開発	19	21	こころの健康科学研究	片峰 茂	プリオンに対し自然免疫系IRF3経路が感染初期に活性化されるとIFNを介して抑制的に作用することが分かりIFN療法の可能性を見出した。IRF3経路が抑制されることから持続感染成立にIRF3抑制が関与していると考えられる。患者髄液の検討から免疫系抑制を示唆するデータを得、実験室鑑別診断への応用可能性を見出した。抗体療法開発は、ヒトIgG型抗プリオン特異抗体の同定・作成に成功した。脳へのデリバリーシステムとして抗体発現マイクログリアの細胞移植療法が有用であることが分かった。	なし	なし	なし	なし	0	27	4	4	46	0	0	0	0
候補遺伝子DISC1の機能解析による統合失調症の病態理解と治療戦略の構築	19	21	こころの健康科学研究	久保 健一郎	本研究の結果、発生段階における分子的異常が神経細胞の発生・発達に障害を及ぼし、成熟後の統合失調症発症を準備する可能性が示唆された。また本研究で開発されたマウスモデルは、統合失調症における認知機能低下の病態理解および治療戦略の構築に有用であることが期待される。	本研究では細胞補充療法を用いた新規かつ独自の治療戦略を構築した。現在手詰まりとなっている新規薬剤開発の新たな方向性を見いだすうえでも、あるいは全く新しい治療方法を開発するうえでも、その一助となることが期待される。現時点では想像しにくい、人工多能性幹細胞（iPS細胞）に関する研究と結びついて画期的な治療法を生み出す可能性も否定できない。	特になし。	我が国で発見され、世界に先駆けてその実用化を進めることが重要な戦略となっている、人工多能性幹細胞（iPS細胞）作成技術を精神神経科領域で応用する上での道標となる可能性がある。	本研究成果を発表した論文は神経科学専門誌Neuron初の試みとしてvideo letterに取り上げられた。	0	1	0	0	7	3	0	0	0
地域における一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者／自殺ハイリスク者の発見と支援	19	21	こころの健康科学研究	稲垣 正俊	海外では、プライマリケア場面におけるうつ病有病率が高いという結果を背景にプライマリケア場面における効果的なうつ病スクリーニング法が開発され、有効な介入法が確立している。しかし、医療制度の異なるわが国においては、これらの知見や確立した介入法はこれまでに無い。本研究から、うつ病患者が急増した近年のわが国のかかりつけ医機能を有する一般内科外来におけるうつ病有病率、医師のうつ病認識率、治療導入率に関する知見として重要な結果が得られた。今後の効果的な介入法の開発に必要な情報となる。	かかりつけ医機能を有する一般内科外来においてうつ病の頻度は高いにもかかわらず、多くのうつ病患者はうつ病と認識されておらず、不眠とのみ診断、治療がなされていることが分かった。不眠症を抱える患者において適切にうつ病を評価し、適切な治療に導入する必要性が示された。そのためにも、内科外来においてうつ病をスクリーニング・モニタリングする必要性が示された。	かかりつけ医機能を有する一般病院の内科等におけるうつ病有病率や医師のうつ病認識率に関する情報はこれまでになく、ガイドラインを作成するための情報が限られていた。本研究から得られた情報、特に内科外来におけるうつ病有病率と医師のうつ病認識率、また、不眠、うつ病に対する処方実態は、今後、ガイドライン等を作成するうえで重要な知見となる。	自殺総合対策大綱に謳われているように、かかりつけ医によるうつ病の発見と治療導入は、地域全体のうつ病患者・自殺ハイリスク者に適切な支援を提供するために重要な活動である。本研究から得られた一般病院内科外来におけるうつ病有病率と医師のうつ病認識率に関する情報は、今後、行政としてかかりつけ医によるうつ病の発見と治療導入を促進するために必須の情報である。	本研究結果は、精神科だけでなく、内科やその他の診療科において重要な意味を持つ情報である。	0	18	51	0	59	23	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究	19	21	難治性疾患克服研究	渡辺 守	総括的疫学解析では、臨床調査個人票改訂と患者情報データベース構築をおこない、これを用いた疫学解析と臨床研究を実施した。この結果、基礎疫学指標の最新値が得られ、また研究班主導の多施設臨床研究が複数スタートした。基礎研究では、「日本人特有の疾患関連遺伝子解析」、「免疫異常機構の解析」、「組織再生修復の解析と治療応用」、「腸内細菌の関与追求」、「炎症による発癌メカニズム解析」、「疾患特異的バイオマーカーの探索」につき研究が進められ、多数の論文発表がおこなわれるなど、調査研究の成果を広く発信できた。	診断基準・重症度基準の改訂、エビデンスとコンセンサスに基づく治療指針の整備など、全国規模での診療レベルの質的向上と均一化をさらに推進するためのコアプロジェクトを計画した。また内科治療の工夫、外科治療の工夫、診療ガイドライン作成、癌サーベイランス法の確立新しいデバイスを用いる診療の工夫など、次世代の診療の質的向上と我が国独自の先端技術利用を図るための調査研究をおこなった。	診療の均一化と質的向上のため以下を実施した。1)診断・重症度基準の改定では、診断・治療の選択指針を改良するための調査研究をすすめた。クローン病診断基準の改定は、平成21年度に終了した。2)治療指針案は、設置したワーキンググループで議論を重ね改訂した。3)ガイドラインについては、CDの診療ガイドラインは改訂し、日本消化器病学会より公表された。UC診療ガイドラインも2010年度に公表が予定されている。これらを広く公開することで、標準治療の周知促進とともに、医療費の抑制にも貢献することが期待される。	国民・患者・一般臨床医への診断・治療・管理知識の普及を目的とした広報活動をおこなった。平成19-21年度に北海道、兵庫県、福岡県、滋賀県、東京都、徳島県で研究成果報告会を開催し、調査研究の現状を報告した。また北海道地区では、医師会との共催で一般臨床医向けの研究成果報告会も開催した。さらに、患者向けに社会支援・助成制度を解説した冊子「皆さんを支える社会制度とその他の支援」を作成し、一般臨床医向けには内視鏡アトラスと診療指針を総合した冊子「潰瘍性大腸炎・クローン病の鑑別診断アトラス」を編集した。	NHK きょうの健康「クローン病 治療の最新事情」、ラジオNIKKEI「医学講座」クローン病の最近の話題、テレビ東京「日医生涯教育協力講座「話題の医学」増加している炎症性腸疾患の最近の話題（特に内科的薬物療法の進歩）」、朝日新聞健康欄、日本経済新聞健康欄、毎日新聞健康欄に、病気に関すること及び研究成果に関して公表した。	76	207	326	15	524	157	0	0	253
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究	19	21	難治性疾患克服研究	衛藤 義勝	ゴーシェ病遺伝子のパーキンソンの発症との関連有意性指摘、サボシンC欠損マウス病態解明、ムコリビドーシス、ペルオキシソーム病の病態解明、ゴーシェ病、βガラクトシダーゼ欠損症のシャペロン療法の開発進展、異染色性白質ジストロフィー(MLD)、クラッペ病での遺伝子治療研究の進展。更にiPS細胞研究はファブリー病、クラッペ病、ムコ多糖症VII型のマウスよりiPS細胞樹立。	ムコ多糖症(MPS)の患者家族の意識調査では酵素補充療法を積極的に考える傾向。MPSI(ムコ多糖症Ⅰ型)、Pompe病、ファブリー病スクリーニングは簡便性、有効性が証明されている。造血幹細胞移植に関しては後方視的研究を施行し生着因子として、細胞源としての骨髓、同胞ドナー、HLA適合、非照射前処置が挙げられた。	1. 20年3月、ペルオキシソーム病診断パンフレットを出版し診断フローチャートを示した。2. 尿を用いる信頼性の高いFabry診断法を開発し、早期治療により予後を改善したことをPed. Neph(20) 23 :1461-1471に報告。3. ファブリー病およびポンペ病の診断・治療ハンドブックを一般向けに発刊(審議会で参考になされていない)	ペルオキシソーム病国内診断システムの確立と診断パンフレットの作成ポンペ病乳児型の新早期スクリーニング法(Immune capture法)の開発わが国におけるライソゾーム病(ゴーシェ病、ポンペ病、ファブリー病、MPS)患者のQOLおよびADLの実態調査	/明薬大公開シンポ2010 /ペルオキシソーム病治療研究(中日新聞21.11.18)/糖鎖科学・糖鎖工学への招待コース(20,21)/ 第3回国際ライソゾーム病シンポ(21.名古屋)/ニーマン・ピック病C型関連番組(21.9.28. NHKタ時ネットワーク) /インターネット.ソネットm3「オビニオンメッセージームコ多糖症I型について」/ Kiss FMまゆみとドクター森下のバイオRadio「ムコ多糖症について」(21.6.13)	8	87	55	12	210	76	9	0	11
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究	19	21	難治性疾患克服研究	橋本 公二	病態解明について、薬剤、ウィルスと皮膚浸潤リンパ球との相互関係、サイトカインプロファイルなどが重要であることを示した。現時点では明らかになっていない遺伝的背景を同定するために、ゲノム解析を開始し、DIHS患者と対照群合計134例のゲノムワイドスクランを終了した。骨髓幹細胞による表皮再生、脂肪組織からの間葉系幹細胞の分離培養法、毛包の再生についての基礎的データを収集した。	重症多型滲出性紅斑の新たな治療法として血漿交換療法と大量ガンマグロブリン静注療法の有用性について検証し、治療ガイドラインに盛り込んだ。ラジオアイソトープを用いない薬剤リンパ球幼弱化試験を開発した。後遺症である角膜上皮欠損に対する培養角膜移植法を確立し、臨床応用を行った。三次元培養皮膚をさらに改良し、羊膜を併用することにより機能的に優れた培養皮膚を作製する方法を生み出し、さらに簡易作製法を開発した。	重症多形滲出性紅斑(Stevens Johnson syndrome;SJS, toxic epidermal necrolysis;TEN, drug-induced hypersensitivity syndrome;DIHS)の重症度スコア、治療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会誌に掲載した。また、診断マニュアルを改訂し、難病情報センターウェブサイトにてアップデートした。	重症多形滲出性紅斑の疫学調査(1次調査、2次調査)をほぼ終了し、推定発生率、死亡率、後遺症を明らかにした。特定疾患に認定され、認定基準と個人調査票を制定した。	特になし。	24	198	95	10	123	78	8	1	2
HLA多型が寄与する自己免疫疾患の発症機序の解明	19	21	難治性疾患克服研究	反町 典子	本研究成果は、これまでのMHCクラスIの抗原提示機能の自己免疫疾患発症への関与という、ドグマとも言える病因論に対して、MHCクラスIIによる自然免疫細胞の制御という全く異なる発症メカニズムを提唱したという点で、極めて新規性が高く、かつ重要である。得られた知見はその科学的インパクトが評価され、Immunity等、トップレベルの国際誌に掲載された。	本研究で症例データベースを作成し、関節リウマチの病態を詳細に解析した結果、メソトレキセートに抵抗性の患者にタクロリムスの少量投与が有効であること、TNF阻害薬投与中のRA患者でビスホスホネート製剤併用が有効であることが示された。このことは、症例データベースの充実が治療のオーダーメイド化に貢献する可能性を示しており、意義が大きい。また、Lnk機能を抑制することにより、骨髓移植効率の向上が認められたことは、移植医療に大きな可能性を提示した。	関節リウマチ(RA)の診療記録(治療薬の副作用と効果、合併症)とHLA情報を対応させたデータベースを作成した。	疾患関連HLAの構造解析に基づくリード化合物の検索は、アプローチとして有益であり、今後大きな社会的意義をもつ重要な成果に直結することが強く期待される。さらに今回、症例データベースの充実が治療のオーダーメイド化に貢献する可能性を示したことは、今後の厚生労働行政にとって重要な位置づけとなるものである。得られた成果に関する刊行物(論文等を含む)は、予算要求の基礎資料としての活用している。	学術的に極めて高い評価を受けている国際誌Immunity (Cell Press)に掲載された本研究成果は、その新規性、独創性と科学的インパクトが評価され、姉妹誌であるCellに、“Immunology Select”として紹介された。	2	42	2	3	51	16	1	0	2

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究	19	21	難治性疾患克服研究	堂浦 克美	プリオン蛋白オリゴマーの病態や治療における意義、糖誘導体の驚異的な治療予防効果と実用可能性、抗プリオン活性をもつ新たな化合物群、新たな創薬標的候補群、抗プリオン蛋白抗体や間葉系幹細胞の末梢投与での治療効果、プリオンアミロイドPETの有用性と限界、次世代診断薬としての近赤外線蛍光プローブ、プリオン病患者における脳血液関門機能、などの発見は学術的に優れている。既にいくつかのものは国際誌に掲載されているか掲載が決まっており、残りのものについても投稿中か投稿準備中である。	現行の治療手段(PPS療法)の効果と安全性の解析、新規治療予防薬候補(糖誘導体)の安全性の検証、新規診断技術(プリオンアミロイド画像化技術)の評価、次世代画像化診断薬(近赤外線蛍光プローブ)の開発、現行診断法(髄液14-3-3蛋白検査)の改良(高感度化)と商品化、鑑別診断マーカー(MMP-9/TIMP-1比)の開発、などの研究内容の成果は、患者や発病リスク保因者の治療や診断に直結するものであり、近い将来に臨床の現場に還元されることが期待できるものである。	『プリオン病感染予防ガイドライン(20年版)』作成に協力して、本研究班の研究成果の一部である「医療従事者・研究者の針刺し等事故時の処置に関する考察」という内容をガイドラインに盛り込んだ。これは、医療従事者あるいは研究者に対して、その医療行為や実験中に針刺し等事故を起こした際の発症予防のための処置方法等を具体的に示したものである。	多数の後天性プリオン病の発生や発病リスク保因者の存在を背景に、本研究班でなされた治療技術や診断技術の開発研究で得られた成果は患者や発病リスク保因者に直に還元できるものであり、難治性疾患克服行政に貢献する。「臨床的観点からの成果」で記した内容は、実用的な研究成果として国民から見やすいものである一方、「学術的な観点からの成果」で記した内容には長期的な視点に立って育成していくことが必要なものも含まれるが、いずれの研究成果も患者や発病リスク保因者に恩恵を与えるものである。	本研究班では、他のプリオン研究グループと協力して毎年「食と医療の安全に関わるプリオン病の市民講座」を開催して情報発信を行い、積極的にホームページで研究成果を公開するなど、研究成果が効率良く社会に還元されるよう努めてきた。また、難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」班やヒトゲノム・再生医療等研究推進事業「プリオン病関連遺伝子の構造・機能に基づく治療法の開発」班と合同で班会議を開催して本研究班の研究成果が効率的に他のプリオン研究者にも利用できるよう配慮した。	0	36	22	5	67	40	11	1	6
難治性血管炎に対する血管再生療法の多施設共同研究	19	21	難治性疾患克服研究	池田 宇一	難治性血管炎に対する自己骨髄または末梢血単核球移植による血管再生療法の有効性と安全性を多施設共同研究により検証した。計144例(153肢)の難治性血管炎患者(バージャー病 79肢、膠原病 74肢)に本治療法を施行した。有効性はバージャー病で91.1%(79肢中72肢)、膠原病関連指趾虚血で82.4%(74肢中61肢)と高く、安全性にも問題はなかった。本治療法は自己細胞を用いるため認容性に優れ、有効性も高く、難治性血管炎による重症虚血肢に対する新たな治療法として期待される。	難治性血管炎による重症虚血肢は、薬物治療やカテーテルによる血行再建では治療困難で、虚血による疼痛や潰瘍のため患肢切断に至り、日常生活が障害されることが少なくない。自己骨髄または末梢血単核球移植治療は閉塞性動脈硬化症やバージャー病による重症虚血肢に有効であり、既に先進医療の適用を受けているが、今回の多施設共同研究により強皮症などの膠原病関連血管炎による重症虚血肢にも本治療法が有効かつ安全であることを世界で初めて明らかにした。	なし	なし	20年6月、市民公開講座(松本市)を開催し、本研究による血管再生療法を紹介した。20年第2336号の医療タイムス(長野県版)に本治療法の記事が掲載された。	30	73	0	0	6	1	5	0	1
骨髄異形成症候群に対する病態解明・治療法の開発に関する研究	19	21	難治性疾患克服研究	三谷 絹子	ゲノム解析技術の進歩(CGHアレイ・SNPアレイ)により、コピー数の変化のみならずアレル不均衡に関する情報も得られるようになった。本班では世界に先駆けて7q-及び11qUPDより骨髄異形成症候群(MDS)の原因遺伝子の同定に成功している。前者はTitan、Kasumi及びMikiであり、後者はCBLである。これらの遺伝子の機能を分子生物学的・発生工学的に検討し、細胞分裂の異常及びサイトカイン感受性の変化がMDSの病像形成に関与していることを明らかにした。	MDSは造血幹細胞移植以外に治療を望める治療手段が存在しないため、支持療法が重要である。輸血に伴う鉄過剰症は深刻な臓器障害を引き起こす合併症であるが、近年経口鉄キレート剤が臨床応用されている。本班ではその治療効果の判定のために心臓MRIが有効であることを明らかにした。これは鉄過剰症の臨床管理上重要な知見である。また、経口鉄キレート剤の分子生物学的機能を解析することにより、本剤には抗腫瘍効果が期待できることを明らかにした。経口鉄キレート剤の臨床的役割が再検討される可能性がある。	「特発性造血障害に対する調査研究班」(小澤敬也班長)と合同で活動を行なっているが、平成22年度が前回小峰光博班長のもとで作成された「不応性貧血(骨髄異形成症候群)診療の参照ガイド」(臨床血液47, 47-68, 2006)の改訂年に当たるので、本班も前回同様ワーキンググループに入り貢献する予定である。	本班ではエビデンスレベルの高い分子病態研究を推進する基盤を整備する目的で前班より「骨髄異形成症候群の検体集積事業と遺伝子解析研究」を走らせている。これは「特発性造血障害に対する調査研究班」(小澤敬也班長)との合同で「骨髄異形成症候群の前方視的症例登録、セントラルレビュー、追跡調査」とリンクさせることにより、臨床情報を付帯する検体を集積するものである。難病及び希少疾患の検体を集積することは行政上も極めて重要である。	日本のMDS分子病態研究は世界をリードするものであり、内外から注目を集めている。本年度の日本血液学会学術総会ではヨーロッパ血液学会との公式合同シンポジウム「MDSの分子病態と治療」が企画されている。	15	250	189	5	454	140	2	6	80
プリオン病2次感染に対する現実的減菌法の開発研究	19	21	難治性疾患克服研究	北本 哲之	ヒトのCJDプリオンを用いてその減菌効果を直接示した研究は、ほとんど例がなく本研究の結果は学術的に貴重である。さらに、従来は単一処理でも減菌できると考えられていた減菌法が、それ単独処理では不完全な減菌効果しかないことを明らかにした。さらに、SDS処理とオートクレーブ処理など、異なる減菌処理を組み合わせることで飛躍的に減菌効果が上がることを世界で初めて明らかにした。	現実使用できる減菌法として、SDS処理、オートクレーブ処理、アルカリ処理を検討したが、どの程度手術器具の摩耗が生じるのかを本研究で検討した。SDS処理では蒸留水による煮沸と比較して、ステンレス針の摩耗がほとんど起こらないことを明らかにした。一方、アルカリ処理ではステンレス針の摩耗が起こることを示した。臨床状手術器具の摩耗がSDS処理で問題とならないことを明らかにした。	研究期間内に、ガイドラインの開発はなかった。しかしながら、2種類の減菌処理法の組み合わせが有効であることが残りのマウスの感染実験観察期間で明らかになった後、公衆衛生審議会にはかり、CJDのガイドラインの改訂を行う予定である。	ヒト・プリオンの減菌法が、現時点で利用可能な方法を組み合わせることによって得られたという成果は意義深い。	特になし。	0	36	30	19	27	20	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
先天性難治性網膜・視神経障害に対する生体試料の収集及び病態把握に資する遺伝子バンクの創生	21	21	難治性疾患克服研究	東 範行	国立成育医療センターで、先天性視神経形成異常および網膜変性に伴う視神経障害症例を集積し臨床データを把握した。先天視神経形成異常と無虹彩の遺伝子解析を行い、PAX6遺伝子の新たな変異を発見した。Leber先天黒内障のゲノムを集積した。手術で得られた虹彩組織から神経幹細胞を分離し、iPS細胞作製を準備中である。浜松医科大学では、眼白子、先天無虹彩、眼底白点症の遺伝子解析を行い、前二者について、それぞれGPR143とPAX6遺伝子変異を同定した。全例についてBリンパ芽球様細胞株を樹立した。	先天性視神経形成異常および網膜変性に伴う視神経障害症例を集積し、視経時的な臨床データを集めて病態を明らかにした。さらにゲノムDNAを集積して、いくつかの遺伝子変異を見出すとともに、Bリンパ芽球様細胞株を樹立した。これらの試料を公的バンクに登録する方法である。	今回得られた生体試料、解析した遺伝子変異、Bリンパ芽球様細胞株、臨床症状等に関する情報を、バンク登録する方針である。基盤研究所では難病研究資源バンク専属の医学研究倫理審査委員会を設立し、試料を処理・検査・保管管理のための施設・機器の整備を行うとともに、コード管理システムの構築を行った。	公的バンクへ提供する試料の収集を行い、基盤研究所では試料管理のシステムを構築した。	なし	9	17	23	0	34	8	0	1	0
先天白内障の原因究明と診断治療基準の創生	21	21	難治性疾患克服研究	東 範行	先天白内障の大規模な実態調査は、国内外でもこれまで十分に行われていない。今回は全国調査を行うことによって、わが国における発症率が年間約200例であること、手術の現状や早期発見が難しいなどの問題点が明らかになった。白内障を早期に発見する簡便な検査法、手術適応を決めるための小児用網膜電図検査法を開発し、小児に適切な眼内レンズのタイプを検討した。	全国調査の結果は、現在の手術法の現状を示すとともに、合併症の問題点を明らかにした。希少疾患で手術における注意点等が十分知られていなかったが、本手術の担当者に参考となる。また、今回開発した検査法や検討した眼内レンズは、本疾患の診断、治療に大きく役立つ。	診断・治療のガイドライン策定は現在検討中で、さらなる研究が必要であるが、今回の調査によって本疾患診療の現状と問題点が明確になり、今後の診断・治療のガイドライン策定に、大いに役立つと期待される。	先天白内障は、早期に発見し、水晶体混濁を除去し適切な視力訓練を行えば、有用な視力が期待できる疾患であるにもかかわらず、視覚発達期で可塑性をもつ1歳までに手術が行われているのはごく僅かである実態が示され、早期発見が行われていない問題点が明らかになった。また、手術技術にさらなる進歩が必要なことも判った。これらを解決することは、患児のQOLが飛躍的に向上することになり、今後の課題が明確になった。	先天白内障の早期手術について、全国ネットでテレビ放送された。	3	23	6	0	34	8	0	0	2
胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成	21	21	難治性疾患克服研究	村島 温子	新生児ループスの原因と考えられている抗SS-A抗体陽性妊娠症例の集積施設が明らかになったことにより、効率のよい症例調査を行うことができる。また、詳細な症例調査を行うための調査票を試作し、研究者所属施設で予備調査を行い、その問題点を把握し、改正ができたことにより、今後の全国調査を有効に行うことができる。胎児超音波により新生児バセドウ病の診断を行うための甲状腺の大きさの基準値が設定でき、今後の胎児超音波による診断法の普及のきっかけをつくることができた。	抗SS-A抗体陽性女性から新生児ループス（心ブロック）が発症する可能性は1%と低いにもかかわらず、重症な病態であり、抗SS-A抗体陽性妊婦の扱いをどうすべきかは長年の課題であった。従来の散在する報告から発症のリスクが推測されていたが、今回の予備調査で多くは肯定されず臨床の現場ですぐに参考にできる情報を提示できた。ごく一部の専門家を除くと新生児バセドウ病の予測は難しかったが、客観的な予測方法を提示することができ、今後の臨床に役立てることができる。	本研究において各分担研究者の挙げた成果をもとにして作成した「診断基準または治療指針」は、これまでの混沌とした状況からの小さな一歩であるが大きな前進であると総括することができる。今後は、症例集積施設を重点として症例データベースを構築し、詳細な解析を行うことによって、新生児ループス（特に心ブロック）や新生児バセドウ病発症のリスク、予防方法などについて明らかにすることにより、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成につなげ、さらにはより包括的な妊娠管理指針の作成へと発展させることを目指すべきである。	母体がもつ抗SS-A抗体や抗TSHレセプター抗体などの自己抗体が胎児へ移行して引き起こされる重症な病態を関係する内科、産科、小児科が合同で研究した初めての例である。ハイリスク妊娠でありながら各科の狭間にあり、置き去りにされがちな分野に初めて光が当たったという点でも大きな成果である。今後、発症予測、発症予防、発症した際の適切な胎児管理や新生児管理につなげることで、当該症例の減少ならびに発症した場合であっても児の予後の改善が可能になると考える。	当該症例にどのような対応をしてよいのか、内科医ならびに産科医の間で診療指針の整備が待ち望まれてきた。これらの課題に答えるためには多施設共同で症例を詳細に調査する方法が有効と思われるが、今までこのような調査研究はなかった。本研究が関連各分野の専門家から期待されていることは一次調査の返答に激励の言葉がつづられていたことからもうかがわれる。国際的にも米国のグループを除き当該領域における多施設共同研究は行われておらず、特に日本の実情に合った妊娠管理指針の作成につながるといってこの研究の意義は大きい。	1	0	0	0	2	0	0	0	0
有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、尿素サイクル異常症（CPS1、OTC欠損症）、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化	21	21	難治性疾患克服研究	堀川 玲子	全国疫学調査にて本邦における研究対象疾患の有病者数が明らかとなり、個別実態調査により各疾患の病型の実態を把握することができた。これらにより各診療施設における診断可能な時期、特徴的な臨床症状、治療法の選択、予後が明らかになった。生体肝移植実態調査では国内移植例の約80%が網羅され、治療選択の妥当性が検証され今後の治療指針作成に資するデータが得られた。生体試料のバンク化は順調に進行しており、今後も細胞バンクの体制を推進していく。	個別実態調査により、当該疾患の内科的治療として本邦未承認薬であるフェニル酪酸、シトルリンの有効性が示された。生体肝移植では移植医療のメリットと問題点が明らかにされた。すなわち肝臓が代謝の主たる臓器である場合は治療が見込めること、一方全身性疾患ではQOLは著しく改善するが疾患の治療ではなく、多臓器障害の進行は予防できない可能性が明らかとなった。	第51回日本先天代謝異常学会において、「尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、肝型糖原病における肝移植治療指針の作成」にて暫定的提言を発表した。	難病を患う患者にとって新規外科的治療法の有効性、問題点が明らかとなり、適切な治療選択による予後改善がもたらされることは医療福祉、医療経済上有益である。	なし	6	27	13	0	9	3	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
ファンconi貧血とその類縁疾患の生体試料収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	矢部 みはる	ファンconi貧血は染色体脆弱を伴い、骨髓不全、奇形、白血病、固形腫瘍などを発症する極めて稀な疾患である。21年8月から2010年3月までに6症例の細胞保存が可能であった。3症例のFA遺伝子解析が終了し、いずれもA群に属しており、1例は末梢血リンパ球ではモザイクズム(復帰変異)のため、FAの診断が確定できなかった症例であり、骨髓線維芽細胞などの体細胞解析の有用性が示された。新規の変異も2症例に確認され多数の遺伝子解析により、日本人のFAの原因遺伝子の基盤が作られると思われる。	稀少疾患であるファンconi貧血を診断から治療、さらに生体試料の採取・保存まで一連の作業を同一施設で行うことにより、臨床的貢献と他に類を見ない保存効率を実現することが出来た。白血病へ移行した症例の骨髓細胞や骨髓線維芽細胞の保存も可能であったことより、今後、白血病化の解明にも期待がもたれる。移植成績は国際的にも評価を受け、移植後の発癌のリスクや女性の妊孕能については国際シンポジウムでの発表を予定している。	本研究は稀少疾患であるファンconi貧血とその類縁疾患の生体試料収集に関する研究であるため、ガイドライン等の開発はないが以下の審議が行われた。ファンconi貧血およびその類縁疾患の遺伝子解析および生体試料収集、東海大学医学部研究資源バンクでの保存、独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部(難病研究資源バンク)に関して、東海大学医学部の医の倫理委員会に申請を行い承認された(21年8月18日)。保存に関しては「ファンconi貧血とその類縁疾患の生体資料収集のための指針」を作成した(21年9月)。	ファンconi貧血は稀少疾患であり、通常のバイオバンクでは入手困難な骨髓細胞、間葉系細胞、皮膚細胞などを用いることにより、幹細胞レベルでの病態解明やiPS細胞を用いた遺伝子治療などの新規治療法の開発に道を開くことが期待され、難治性疾患克服事業における行政的効果にも寄与できる。現在、iPS細胞の作成、各研究資源バンクへの細胞保存や細胞寄託について検討中である。	ファンconi貧血は発がん性の高い疾患であり、その病態解明のために、細胞の保存は造血細胞移植前と造血細胞移植後の放射線や化学療法を受けた患者由来の細胞も保存することを目標とした。その結果3症例において移植後の皮膚や骨髓の線維芽細胞の保存も可能であり、がん化の解明にも期待がもたれる。また、「ヒト未分化造血幹細胞およびその分離方法ならびに分離装置」の特許が取得され、細胞保存への応用が期待される。	5	4	2	0	12	2	1	0	0
特発性間質性肺炎患者における生体試料等の収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	迎 寛	特発性間質性肺炎患者の生体試料収集のために研究計画書を作成し、一部施設で倫理委員会の承認を得た。検体の収集・管理施設の受け入れ態勢も進められている。当研究はまだ開始されたばかりであり、成果といえるものは出ていないが、その態勢づくりは順調に進められている。	当研究における臨床的な成果としては、新規診断法や新規薬剤の開発であるが、まだ態勢づくりの段階であり、成果はでていない。	特になし。	現在までのところなし。	今後進展させていく予定。	0	7	1	2	0	1	0	0	0
偽性低アルドステロン症に関連する生体試料等の収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	向井 徳男	「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」が実施中の副腎ホルモン産生異常症に関する全国疫学調査で得られた情報を基に、PHA症例の把握を試みた。回答率の低さも影響して、わずか6例に留まったのは予想外であった。いずれの症例からも生体試料収集に同意が得られず、収集が困難であった。公的遺伝子バンクの体制整備が遅れたこともあり、その連携が進まず、実質8カ月の研究期間は短すぎると感じた。	全国調査の対象症例とはならないが、PHA患者2症例においてミネラルコルチコイド受容体遺伝子診断を行ったところ、それぞれ別個のナンセンス変異を同定し、診断を確定することができた。	ガイドライン開発は計画にはなかった。	特になし。	特になし。	0	6	4	0	1	1	0	0	0
大脳皮質基底核変性症由来iPS細胞の樹立とタウオパチーの新規治療戦略の確立	21	21	難治性疾患克服研究	鈴木 則宏	初年度である平成21年度は、多くの分担研究者の方々のご協力により、目的としていた主要タウオパチー(CBD、AD、進行性核上性麻痺(PSP)、ピック病)すべての皮膚検体、線維芽細胞を得ることができた。また、全症例で、詳細な臨床所見も収集することができ、極めて質の高い神経疾患iPS細胞の樹立が望める。現在、各疾患iPS細胞へのリプログラミングを開始しており、半年以内にすべての疾患のiPS細胞を樹立できるもの確信している。	年内に主要タウオパチー(CBD、AD、進行性核上性麻痺(PSP)、ピック病)のiPS細胞樹立を目指している。このiPS細胞により、これまで検体採取困難だった神経疾患の原因・治療研究において、従来にない新しい観点からの疾患研究の発展が予測される。特に、創薬スクリーニングには強力な手法となりうる。	本研究はガイドライン等の開発との関連はない	本研究は行政的観点との関連はない	特記すべきことなし	0	2	4	0	5	0	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
全身性エリテマトーデスにおける修飾自己抗原を用いた自己反応性B細胞を標的とする病勢モニタリングと特異的細胞機能抑制治療の開発	21	21	難治性疾患克服研究	川畑 仁人	自己反応性B細胞を可視化することは従来困難であり、自己抗体産生を手がかりにその存在を、血清ELISAやELISPOTにより間接的に知るのみであった。本研究は、蛍光標識自己抗原エピトープテトラマーを作成し、自己反応性B細胞を検出できたことより、従来の問題点をのりこえ、自己反応性B細胞を標的とした検査や治療につながる成果と考える。	難治性疾患には多くの自己免疫疾患が含まれている。これらの疾患では未だステロイド治療のような非特異的治療が主流を占め、副作用など多くの臨床的問題点をもっている。本研究の成果は、自己反応性B細胞を直接標識する方法の開発であり、今後、従来にはない検査や治療における意義を有するものと考ええる。	本研究では、本法の病勢モニタリングにおける意義の評価や治療法としての評価までには至らなかった。	基礎的な内容を含んでいるが、臨床応用に直結できる研究であり、本研究でその礎が築けたことは、非常に価値あることと考える。特に、自己免疫疾患を多く含む難治性疾患克服で、本手法は検査や治療における発展性と汎用性の高い方法と思われ、本手法の成功は多くの患者に還元できる可能性を有する。	現時点では、公への発表はまだ行われていない。	0	0	0	0	0	0	0	0	0
進行性骨化性線維異形成症(FOP)の生体試料の集積と新規治療法の開発に関する基盤研究	21	21	難治性疾患克服研究	古谷 博和	今回構築したEGFPとの融合タンパクを用いた発現系では、一過性にせよALK2を発現させた細胞を分画することが可能であった。このような細胞を解析することで、今後各ALK2の変異体特有の細胞内シグナルが明らかになると考えられる。またRNA干渉法を用いたFOPの新しい治療法の開発では、異常型遺伝子だけを特異的にノックダウンする新たなRNAi誘導法が確立され、副作用のほとんどない安全なRNAi治療の確立のための道筋が出来たと言える。	FOPIに関しては、今後も神経内科や一般内科にもその存在について注意を喚起する必要があると考えられた。FOPの基礎研究用のモデル細胞の構築研究とRNA干渉法を用いたFOPの新しい治療法の開発研究成果から、FOPの病態解明と新しいRNAi治療法の可能性が開かれたといえる。	今回の研究ではガイドラインなどの開発については殆ど成果はなかった。	FOPはその特徴的な症状から、整形外科、リハビリ科で診療が行われている事が多い。しかし FOPの初期には肢帯型筋ジストロフィー様の症状が認められる事から、筋ジストロフィー病棟を有する神経内科関連の医療施設で長期入院や経過観察が行われている症例が多い事が判明した。FOPに関しては、今後も神経内科や一般内科にもその存在について注意を喚起する必要があると考えられた。	現在特許出願中 特許出願番号:特願21-283653 発明者:北條浩彦、高橋理貴 発明の名称:「長鎖繰返し配列を含む有する遺伝子又は遺伝子産物の選択的又は優先的回収方法」	0	14	5	1	24	7	1	0	0
特発性造血障害患者生体試料の安定的収集法の確立による鉄代謝異常関連造血障害の解析	21	21	難治性疾患克服研究	高後 裕	鉄過剰症を代表とする病態では血清中にトランスフェリンに結合していない鉄(NTBI)が認められ、その定量方法としてnon-metal HPLCシステムを本邦で初めて導入したことで、迅速かつ信頼性の高い血清NTBI値を求めることが可能となった。一方、鉄代謝の負の制御因子で、鉄代謝異常を呈する各種病態形成の中心的役割を担うと考えられるヘプシジン3種類 isoforms (hepcidin-20、-22、-25)を同時定量可能としたLC-MS/MS法を世界で初めて開発した。	健康人血清NTBI値が血清クレアチニン値、血清フェリチン値、トランスフェリン飽和率のいずれとも相関を示さなかったことより、体内鉄動態を把握する新しい指標となる可能性が考えられる。一方、健康人血清中ヘプシジンの3種類のisoformsの各濃度が血清フェリチン値と相関を示したことより、鉄代謝異常の病態把握、診断、疾患のモニタリング、判断基準に有用であると判断できる。さらに、hepcidin-20値については腎機能との関係を示唆する結果が得られている。	特記事項なし	特記事項なし	PCT出願済みである(国際出願日:21年9月18日、発明の名称:鉄キレート剤及びその製造方法、並びに鉄イオンの定量・補足方法)。本邦初のNTBI測定システム導入、世界初のヘプシジン3 isoforms 同時定量システムの開発で、国内の多数の施設より測定依頼を受けており、わが国における当該分野をリードする形に発展している。	0	2	7	0	2	3	1	0	0
加齢黄斑変性症、ポリープ状脈絡膜血管症の生体試料バンク及び情報データベースの構築	21	21	難治性疾患克服研究	岩田 岳	加齢黄斑変性およびポリープ状脈絡膜血管症の患者の症例情報に加え、遺伝子情報ならびにタンパク質情報を統合し、これを付加した検体を国内研究者に提供することによって、現時点での情報を土台とした、新たな実験やデータマイニングが期待される。	我々の独自の研究によって日本人の加齢黄斑変性やポリープ状脈絡膜血管症の患者には欧米人とは異なる遺伝子多型パターンが観察されている。遺伝因子を含む日本人特有のリスク因子を明らかにし、これを抑制することによって、予防・治療に役立てる必要がある。本事業はその土台となる部分であり、今後の発展が期待される。	なし	なし	なし	1	6	0	0	6	6	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
原発性免疫不全症候群患者からの生体試料収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	宮脇 利男	全国の医師と免疫不全症専門医の間を結ぶインターネット上の相談窓口の利用、研究班メンバーによる広報活動の成果として、患者由来DNA検体が今年度に224件収集できた。これらについては、実際に疾患原因遺伝子解析を実施し、解析に耐える質の検体が蓄積されていることを確認した。この収集検体数の予想を上回る結果は、本研究班による広報活動と、こうした遺伝子解析をリンクした検体収集活動の相乗効果によるものと考えられる。本研究の実施により、これらの検体保管のための専用保管庫を新たに設置することができた。	原発性免疫不全症候群は150以上の遺伝子異常、160以上の異なった病型が知られ、未だ不明なものが多い。臨床的には、早期診断と適切な治療が求められる。原発性免疫不全症候群に関する調査研究班、理化学研究所、(財)かずさDNA研究所が共同で進めているPIDJプロジェクトでは、確定診断に欠かせない遺伝子解析を基盤に、調査研究班メンバーである専門医が窓口となり、主治医や患者・家族の相談に積極的に関わってきた。このことが生体資料収集に繋がった。	特になし。	特になし。	特になし。	35	99	70	8	158	24	0	0	0
ADH分泌異常症(尿崩症)を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断マーカーの開発に向けた患者検体の収集	21	21	難治性疾患克服研究	大磯 ユタカ	診断マーカーの開発については、ウェスタンブロッティング法を用いた検討の結果、過去報告されていない下垂体後葉由来と考えられる約95kD蛋白のバンドが患者特異性が高く新規診断マーカーの候補であると考えられた。また、ウェスタンブロッティング法より高感度で網羅的にハイスループットな同定が可能なプロテオーム解析について検討し、自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法を開発することができた。	リンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者の血清検体収集については、名古屋大学医学部においては倫理委員会の承認を得ていたが、他の自治医科大学附属さいたま医療センター、および関連病院、研究協力施設において倫理委員会から承認を得て生体試料収集を施行し本研究をすすめることができた。また各施設に症例についての情報を調査依頼し全施設から返答を得た。全症例の血清検体を名古屋大学に収集し、説明書、同意書の保管などとともに品質管理した。	我々が開発した自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法によって複数のリンパ球性下垂体炎後葉炎患者で認められ健常者で認められない新規病因自己抗原蛋白候補をいくつか同定しており、今後、自己抗原候補の中から感度、特異性ともに優れた有効な診断マーカー、また病態を反映するようなバイオマーカーを開発するため、より多くの臨床検体を収集し検証を行っていく予定である。	本研究によって、ADH(バゾプレシン)分泌異常症の中でもリンパ球性漏斗下垂体後葉炎症例は希少であることが確認され、特に生検が施行され確定診断された症例が極めて少ないことが判明した。しかしながら厚生労働省難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野で本研究と関連する間脳下垂体機能障害調査研究班と連携を図り試料を収集した。患者数が少ないため研究の進みにくいバゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の血清検体の収集、管理を推進することができた。	リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の疾患特異的自己抗原の同定によって本疾患のみならず、原因不明である特発性バゾプレシン分泌低下による中枢性尿崩症の分子学的病態解明にも貢献できると考えられた。本研究の結果開発された診断マーカーの新技術が将来保険適用される可能性も十分考えられ、本研究の成果が臨床現場で応用されることによって非侵襲的な診断が可能になり、誤診の危険が低下し適切な治療を受けられるようになり、患者のQOL、国民の保健・医療の向上に大きく貢献できる可能性があると考えられる。	3	6	0	0	5	1	0	0	0
脳アミロイドアンギオパチーの生体試料収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	山田 正仁	脳生検以外のCAA診断法として、MRI T2*画像による脳出血の検出、アミロイドPETによる後頭優位パターンなどの画像検査が報告されているが、MRIでは出血前のCAAを検出できず、アミロイドPETでは検査施設に制約があり多数例の検索は困難である。本研究による、生体試料を用いた簡便な診断マーカーの開発の意義は大きい。今後は、全国規模での生体試料収集が進行することにより、CAA診断マーカー開発や病態解明の研究が一層推進されることが期待される。	CAAは高齢者脳の過半数にみられ、一部で重篤な脳内出血などを引き起こす重要な病態であるにも関わらず、未解明な点が多く、診療ガイドラインも未だ不十分である。超高齢化社会を迎え、CAA研究推進の基盤となる生体試料を収集、保管、提供する本研究は、国民の保健・医療・福祉の向上に資するものと考えられる。	特記すべき事項なし	特記すべき事項なし	特記すべき事項なし	0	7	5	1	4	3	0	0	0
患者由来細胞のiPS細胞化による心筋症の新しい診断法開発を目指した生体試料の収集	21	21	難治性疾患克服研究	北風 政史	特発性心筋症の基礎医学的検討は、適当な疾患動物モデルがないこと、ヒト症例から得られる心筋組織は微量であり各種解析が困難であったことがあげられる。本研究で得られるヒト症例由来の疾患iPS細胞とここから誘導される心筋細胞はこれらの課題を克服可能になるものと期待される。また臨床データとの相関解析により詳細な病態の検討や早期診断法の開発を可能にすると期待される。	本研究はヒト症例由来の生体組織を利用した研究であり、成果はヒトにおける病態に直接還元できる可能性がある。特に臨床データとの相関解析は、動物研究よりも直接的に重症度との関連因子を抽出できる可能性を有し、進行性疾患である特発性心筋症による慢性心不全の早期診断の開発などが期待される。一方で研究の特性上、高度な倫理的配慮が必要とされ、十分な検討と細心の注意に基づいた研究体制の構築が必要である。こうした臨床研究体制の構築は、引き続き類似の研究のモデルとなりうると考える。	本研究は診療ガイドラインに反映されるような研究成果を直接的に得るべくデザインされたものではないが、特に臨床データとの相関解析などを通じて新たなエビデンスにつながる知見が得られる可能性がある。	本研究の白眉は実症例由来の組織からiPS細胞を樹立・保存することにある。心臓という臓器の特性から、従来は微量の組織試料しか得られず、しかも非分裂組織であるために一定量の組織量を必要とする解析が困難であったが、本研究がこの問題を克服できれば、本邦発のiPS細胞技術を用いて画期的な成果を上げることができ、社会的・行政的貢献が大きいものと期待される。	本年度は特に認められなかった。	0	6	0	0	0	0	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
重症筋無力症の前向き臨床研究と生体試料バンクの構築	21	21	難治性疾患克服研究	本村 政勝	これまでに、重症筋無力症(MG)の研究は、研究班主導で全国の神経内科施設を網羅する後ろ向き研究は為されてきたが、前向き研究はほとんど無かったので、本研究で収集された血清試料は、その病態解明に非常に役立つと思われる。また、MGにおいて試料のバンク化は、AChR抗体、MuSK抗体に次ぐ、新しい自己抗体の検索においても、重要な役割を果たすものと考ええる。	全国の医療現場では、MG患者全体の約10~15%は、最重症のクリーゼになっており、その治療法が切に望まれる。また、増加している高齢発症のMG症例の標準的治療の資料が生み出される可能性が高い。これらの結果が、患者さんの治療に反映されれば、患者さんの身体的負担が軽減されるとともに、医療経済学的な医療費軽減の効果も期待できる。	特になし	特になし	特になし	1	10	4	0	6	0	0	0	0
稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	武藤 正彦	稀少難治な6皮膚疾患の臨床研究促進のために、当該生体試料(DNA他)を収集した。特に、神経線維腫では悪性化した腫瘍組織も収集でき、悪性化機序の解明の研究促進につなげられる期待がある。成果はJournal of Investigative Dermatology等の雑誌に掲載され、国内学からもかなりの反響を得た。	難病医療を推進するために、当該6疾患の全てについて症例レジストリによるコホート調査を実施し、治療効果、予後、合併症等を記載した症例データベースと連動させ、収集した生体試料が高品質のものとなるように、生体試料の管理運営システムを構築した。この成果は、将来の永続的医学研究に不可欠な要素を提供することになる。	TNFα 阻害薬を組み入れた膿疱性乾癬の診療ガイドライン2010を新規に開発した(http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/pdf/nouhou_kansen.pdf)。また、現在、皮膚疾患遺伝診断(先天性表皮水疱症、膿疱性乾癬等が含まれる)ガイドラインを新たに開発中である。その他、先天性魚鱗癬様紅皮症の全国調査に向けた調査用紙(改訂版)を開発中である。	これまで大きな経済的自己負担を強いてきた先天性表皮水疱症患者の治療(特定保険医療材料支給)に関わる在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料算定(月1回／500点)の新設(2010年4月1日)に貢献できた。医療保険制度上、患者及びその家族にとり、大きな福音といえる。	市民公開講座(第61回日本皮膚科学会西部支部学術大会:平成21年10月25日開催[別府市])の中で、当該6疾患の研究促進の重要性と協力を訴えた。本研究班の研究成果は、新規に開設したホームページ上に公開し、今後随時更新していく予定である。今後、平成22年9月3日―4日に開催される第25回日本乾癬学会でも、本研究班への協力・支援をシンポジウムの中で依頼していく。特許の出願・取得は特記事項なし。	23	63	12	1	14	7	0	1	2
膠原病、自己免疫疾患の重複症候群を中心とした実態把握と解析に向けた試料収集	21	21	難治性疾患克服研究	山本 一彦	全身性エリテマトーデスをはじめとする膠原病、すなわち全身性自己免疫疾患や臓器特異的自己免疫疾患は、同一家系にこれらの異なる疾患が発症する頻度が高く、さらに同一患者が複数の疾患に罹患することも多い。これらの患者、家系には自己免疫疾患としての遺伝的背景が単独疾患罹患患者とは異なる、または強く現れている可能性があり、自己免疫疾患の解析に重要な情報を与えると期待される。	複数の自己免疫疾患に罹患の場合は重複症候群(オーバーラップ症候群)として扱われ、治療法もそれぞれの疾患の中から優先されるものを選択しているのが現状である。しかし、本研究を進め収集した臨床情報を解析することで、重複症候群と単独疾患との比較を通じて、症候群を幾つかのカテゴリーに分類することができることが期待される。これらにより、自己免疫疾患の診療に新しい情報を提供でき、国民の医療の向上に役立つことが期待される。	特になし	既に我が国および欧米のゲノム解析から、複数の疾患関連遺伝子が複数の自己免疫疾患に関連していることも明らかになっており、それが民族で大きく異なっていることも判明している。我が国独自のゲノム情報を蓄積することは、我が国独自のテーラーメイド医療の確立の重要なステップとなる。また、同定した疾患関連遺伝子がコードする分子またはそれと密接に関連する分子群は、創薬の適切な標的となることが期待される。	特になし	5	54	0	0	16	16	0	0	0
AML1および7q欠失責任遺伝子変異情報を有する骨髓異形成症候群検体バンクの構築	21	21	難治性疾患克服研究	稲葉 俊哉	最善の効率を目指して遺伝子異常検索システムを構築し、それを用いて得た遺伝情報を原医研内に蓄積された検体に付加し、目標症例数を大幅に上回るサンプルが公開可能になった。	MDSは多彩な遺伝子・エピゲノム異常の蓄積で発症する不均一な疾患群であり、細胞株の樹立も困難であることから、遺伝子情報を付加した生体試料の蓄積は、新治療開発の基盤である。十分な症例数を持った細胞バンクを整備し、研究者に広く公開することは、学術的・国際的・社会的に大きな意義のある事業である。	なし	なし	なし	0	6	0	0	5	1	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
家族性突然死症候群の遺伝的背景の解明	21	21	難治性疾患克服研究	堀江 稔	家族性突然死症候群は、ある家系内に集積して不整脈による突然死がおこる疾患を総称している。心筋のイオンチャネル遺伝子の変異や機能的な多型により、発症することがわれわれの研究で明らかとなってきた。我々は、患者さんのゲノムDNAを解析し、その遺伝的情報と臨床像を詳細に比較検討することから、家族性突然死症候群の発症に関わる多くの分子遺伝学的な新しい事実を発見した。KCNQ1遺伝子変異でスプライング異常を来すメカニズム、KCNE1の塩基多型での機能障害、2次性QT延長症候群の遺伝的背景などである	家族性突然死症候群には、遺伝性QT延長症候群、ブルガダ症候群、カテコラミン感受性多形性心室頻拍などがある。われわれはKチャネルのβ サブユニットであるKCNE1のSNPであるD85Nに注目し、317名のQT延長症候群発端者においてD85Nの頻度を検討し、一般人での頻度と比較した。結果、一見正常と思われるヒトにおいて、重篤な不整脈を起こし得る可能性があることが示された。今後、遺伝子解析が、この分野にも応用され、テーラーメイド医療が展開されることが期待される。	特記すべきものなし	遺伝性に加えて薬物を含む2次性QT延長症候群の臨床および遺伝的背景についても長らく研究しており、厚生労働省の医薬品関係情報として、重篤副作用疾患別対応マニュアルの心室頻拍を主任報告者として担当した。関連ホームページアドレス(重篤副作用疾患別対応マニュアル) http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html	日本循環器学会、日本心電学会のシンポジウムにて研究成果を発表	19	22	6	0	36	8	0	0	0
抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者のgenomic DNA収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	針谷 正祥	「抗好中球細胞質抗体関連血管炎関連遺伝子に関する研究」の遺伝子解析研究計画書・同意説明文書・同意書・同意撤回書を作成、研究協力機関に配布し、研究を開始した。検体収集状況は、平成21年5月現在、39検体が収集された。RemIT-JAV参加患者の検体が28、JMAAV参加患者の検体が11であった。全ての検体からは適切にゲノムDNAが抽出され、研究計画書に沿って保管されている。	収集されたgenomic DNAは、ANCA関連血管炎の臨床研究に登録され、その臨床病型、治療経過、予後などが明確にされている患者集団に由来している。ANCA関連血管炎は罹患臓器、血清学的特徴、治療反応性などが異なる複数のサブセットを包含する疾患であり、詳細な臨床データを有するgenomic DNAの収集は優れた臨床遺伝学的解析、遺伝薬理学的解析を可能にする。この点から、本研究は高い臨床的成果を今後もたらすことが期待される。	特記事項なし	臨床研究の終了後には、本研究で収集したDNAを難病研究資源バンクへ寄託する予定である。寄託が実現すると、今後の我が国におけるANCA関連血管炎の遺伝子研究を加速させ、その結果として難治性疾患であるANCA関連血管炎の治療成績・予後改善をもたらし、行政および国民医療に貢献できる研究となる。	特記事項なし	3	18	36	1	47	6	1	0	0
小児期発症の脊髄性筋萎縮症の生体試料収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	斎藤 加代子	日本のSMAの患者の約1/4に相当する症例の分析を行った。臨床情報の収集と分析、データベース化により、発症年齢、重症度、臨床所見の分析ができた。SMAの臨床には幅があり、診断基準を用いた判定において、注意が必要であると考えられた。小児期発症と成人発症には開きがあり、4型はALSとの病因的異同の検討が必要である。生体試料の収集には継続と協力体制が必要であると考ええる。	SMAは運動障害を来す重篤な疾患であり、乳児期・小児期に気管切開を受ける人も多い。臨床情報の解析は本研究がわが国で初めてのものである。本研究で構築したデータベースを発展させ、日本におけるSMAの全貌の解明につなげる端緒と考えられる。さらに、生体試料収集によって発生機序の解明と治療法の開発への貢献につなげていく。	厚生労働省難治性疾患克服研究「神経変性疾患に関する調査研究班(班長:中野今治教授)」との協力にて、「脊髄性筋萎縮症の診断基準」および「脊髄性筋萎縮症の臨床調査個人票」を作成した。	診断基準を制定し、臨床調査個人票を作成したことによって、脊髄性筋萎縮症が特定疾患治療研究事業の対象疾患として認定された。	脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA)と脊髄性筋萎縮症(SMA)の名称について、従来、SPMAとSBMAの疾患名が使用されていた。しかし、海外の成書や論文で、SPMAは使用されておらず、SMAと表わされている。国際的な表現に統一を図るためにSPMAとSMAを「脊髄性筋萎縮症(SMA)」とした。	1	2	4	0	6	0	0	0	2
肺胞低換気症候群の病態の研究	21	21	難治性疾患克服研究	早坂 清	先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome) の主因は、転写調節因子PHOX2Bのde novoのポリアラニン伸長変異であるが、精子形成時の不等姉妹染色分体交換によることを明らかにした。	先天性中枢性低換気症候群における遺伝子解析は、鑑別診断および治療方針の決定にも有用であることを明らかにした。家族検索も、潜在する患者の検出および遺伝性についても有用であることを明らかにした。	ガイドラインの作成に有効な情報が得られたと考える。	遺伝解析による確定診断のもと、診療方針が決められ、効果的な管理が可能となる。	特になし	0	1	0	0	0	0	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
線条体黒質変性症を主体とするパーキンソン症候群のバイオリソースバンク構築に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	村田 美穂	線条体黒質変性症(SND)の病態、病因解明のために、バイオリソース収集は不可欠である。特に病初期には確定診断が困難なため、生化学的初期変化を見出すのが困難である。本研究では、診断確定例とともに初期の未確定例のバイオリソースを臨床情報等とリンクしたかたちで収集することが最大の特徴である。現在まだ収集途上であるが、この収集・保管システムをできたことは今後の病態解明に大きく貢献するといえる。	試料収集と共に後方視的に診療録上でSNDの経過調査を行った。本研究により、SNDの確定診断がつく特徴的画像所見出現までのり患期間は患者の約50%は3年以内であるが、6年以上が12.5%、9年経過も存在することを明らかにした。本研究で長期経過患者でも誤診例がかなり多い可能性が示された。本研究の特徴である診断未確定時に採取しかつ、経過観察により確定診断がついた例の試料は、SNDのバイオマーカーを見出すうえでも、病態やその進展様式の解明にも極めて重要であることを示した。	とくになし	国民の検体収集も重要性を示し、この試料を用いて、病態解明が進むことは今後の福祉医療費の軽減につながる。	本研究の遂行には患者、家族の理解が最も重要といえる。病態解明や新規治療法開発のためにこのようなバイオリソースバンクの重要性を国民全体に理解されるよう啓蒙することが本研究の遂行に不可欠と考え、平成21年10月と22年2月の2回、東京池袋と秋葉原にて、「リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究」班と共催でバイオリソースバンク活動推進のための公開講座を開催した。2回の講座で約80名の参加を得た。	3	5	6	1	23	4	0	0	2
難治性肝臓疾患(原発性胆汁性肝硬変)の生体試料等の収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	中村 稔	希少疾患の生体試料バンク構築は、長い年月を要するきわめて労の多い研究事業であるが、一旦構築されれば、それを利用した医学研究を効率的に進めることができる。未だPBC生体試料の難病資源バンクへの提供は開始できていないが、今後、難病資源バンクへ提供された試料を用いて基礎と臨床の専門家が共同して研究に取り組むことができれば、PBCの病因解明、予後予測、新しい治療法の開発につながる画期的な研究が達成できると思われる。	難治性肝臓疾患のための生体試料バンク設立は我が国では初めての試みであり、本研究により全国からPBCなどの希少疾患の生体試料を患者情報とともに収集・提供することの基盤整備が達成ができれば、きわめてエビデンスレベルの高い臨床研究が可能となるものと期待される。	なし	なし	なし	5	5	0	0	5	5	0	0	0
重症多形滲出性紅斑の生体試料収集・保管管理システムの確立	21	21	難治性疾患克服研究	塩原 哲夫	重症多形滲出性紅斑の試料収集・保管・再利用について倫理面、今後の再利用を考慮して、採取する試料・その量などを研究者間で検討した。この結果として検体提供者の倫理面に配慮した説明文書、同意書、同意撤回書の基本文書を作成した。また、採取する試料としては血液（リンパ球・血清）皮膚組織片、尿、唾液の4種類を選択し、保管することにした。また、今後の再利用のために試料採取時の疾患分類、原因薬剤、基礎疾患、病勢、治療状況なども採取した試料に統一して付しておく必要があるという研究結果を得た。	重症多形滲出性紅斑は大部分が薬剤によって生じる重症の薬疹であることから、本研究にて収集された試料を用いた基礎研究は、本症の発症機序の解明、遺伝的背景の解析、感染症との関連や重症化の機序の解明などに貢献し、さらに新薬の開発にも寄与すると推測される。今後、この成果は臨床にある遺伝的背景を有する患者では原因になると推測される薬剤の投与を回避するという医学的配慮や新しい有効な薬剤の開発による治療選択肢の増加に貢献することが確実で、本症の医療の改善に寄与すると思われる。	重症多形滲出性紅斑に含まれるStevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症症候群については診断基準が制定されており、広く利用されている。本年度にはStevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症の治療のガイドラインが作成され、学会誌に掲載された(日皮会誌119: 2157-2163, 21)。また、急性汎発性発疹性膿疱症についてはすでに診断基準案が作成されているが、現在、最終的な検討が行われている。	重症多形滲出性紅斑は重症の薬疹であり、後遺症を残すことから厚生労働省の副作用・感染等被害判定第一部会（平成21年度 第2-6回）などでも頻繁に救済する対象として取り上げられている疾患である。本研究で収集された試料を用いた解析により、本症の病態や重症化の因子の解明、遺伝的背景の解析、さらに新薬の開発などがなされれば、本症の発症回避や発症した患者へ適切な医療の提供が可能になり、ひいては医療費削減に大いに貢献することになる。	本研究の研究者らは重症多形滲出性紅斑の臨床的特徴やそれに関する基礎的研究の成果をArchives of Dermatology, European Journal of Immunologyなどの世界的に有名な雑誌に論文を発表し、多くの皮膚科医に情報を提供しているとともに、日本皮膚科学会誌、西日本皮膚科などの本邦の学会誌にも結果を掲載している。さらに、薬疹分野で最も権威のある学会であるDrug Hypersensitivity Meeting の開催者より、次年度の講演を招聘されている。	16	7	1	0	35	9	0	0	0
特定難治性疾患患者の回腸・大腸生検組織バンク構築	21	21	難治性疾患克服研究	渡辺 守	これまでライブ環境における同一人物の回腸・大腸を解析できた例はなく、本結果が初めて膠原病患者の腸内環境を解析することができた。膠原病患者では無症状でも回腸に微細な炎症があることが確認できたことから学術的意義は非常に高い。また欧米ではカプセル内視鏡が主な小腸検査となっており、本邦で開発された内視鏡による腸生検検体は本邦独自の解析手法であることから国際的な評価は高いと考える。腸管はヒトで最大の器官であり、多機能である組織であることから基本構造を理解し病態を解明することは社会的意義も多い。	本研究計画により膠原病患者の従来の大腸だけでなく、回腸の観察、生検が行なわれたことで回腸の病変の有無を確認できた。実際に回腸では内視鏡所見上異常を認めなかったが、生検にて病理組織学上では軽度の炎症を伴っており、膠原病病態との関連が示唆された。以上から臨床的に膠原病患者では定期的に腸管病変を念頭に置いた治療、検査が必要であることが明らかとなった。	特になし。	特になし。	特になし。	35	1	0	0	53	32	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
重症特発性心筋症患者の生体資料の収集および新規予後規定因子の検索・解析	21	21	難治性疾患克服研究	高島 成二	今回の研究で明らかになった重症心不全心筋細胞の核における超微細構造の変化は、心筋における遺伝情報以外の修飾が心不全心の核内で起こっていることを示唆する。生後、分裂をおこなわない心筋においては遺伝子が繰り返し刺激を受けることにより心筋特有の修飾が起こることを示唆する。この修飾の有無が心不全が回復するかどうかを決定するという今回の研究結果は、心不全の発症分子機構としては新規の概念であり、心不全の新しい病態機構の発見と考えられる。	重症心不全患者が内科的に回復しうるかどうかの判断は臨床指標からのみでは非常に困難である。脳死心臓移植施設として多くの重症心不全の管理をおこなってきたが、この判断が特に若年の重症心不全では重要である。今回、新しく発見された心筋核内の超微細構造による重症度指標は、人工心臓の埋め込みなどのときに採取される組織を元に観察し診断することが可能である。今後人工心臓から心臓移植に至る過程の治療判断に極めて有用な手段になると期待される。	該当なし	該当無し	該当無し	0	4	0	0	0	1	0	0	0
難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築	21	21	難治性疾患克服研究	宇佐美 真一	突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫は特定疾患（難病）に含まれ、患者のQOLを著しく低下させるため疾患の克服が期待されている。これらの疾患に関して、従来から種々のアプローチで研究されているにもかかわらず、未だ発症メカニズムは不明である。本研究では、原因の特定・発症メカニズムの推定・適切な治療法を開発するために必要な基礎研究の推進に必要不可欠な遺伝子バンク構築の基盤整備を行った。今後、これら疾患の解析が発展することが期待される。	本研究の目的は、従来から種々のアプローチで研究されているにもかかわらず、未だ発症メカニズムが未解明の突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫の発症メカニズムの推定および薬剤効果の解明などを研究する際の基盤情報となるDNAの収集およびバンクの構築である。将来的に疾病の易罹患性に関与する遺伝子や薬剤効果と相関する遺伝的要因の探索といった検討が行われることで、疾患の易罹患性の予測や環境要因のコントロールによる予防、あるいは治療薬剤選択の参考となることが期待される。	本研究は遺伝子バンクの構築を目的に実施された事業であるため、本研究の成果として、直接ガイドライン等が策定される性格のものではない。しかしながら、本研究は急性高度難聴に関する調査研究班および前庭機能異常に関する調査研究班と連携して実施されており、各研究班において診断基準を策定する際の参考情報として、今後のガイドライン策定などに反映することが期待される。	本研究の発展により、従来から種々のアプローチで研究されているにもかかわらず、未だ発症メカニズムが未解明の突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫の発症メカニズムの推定および薬剤効果の解明などの研究基盤が整備できた。将来的に疾病の易罹患性に関与する遺伝子や薬剤効果と相関する遺伝的要因の探索といった検討が行われることで、疾患の易罹患性の予測や環境要因のコントロールによる予防、あるいは治療薬剤選択の参考となることが期待される。	本研究はDNAバンクを構築することを目的とした研究であるため、本研究と直接関連した論文発表、学会発表等は出て来ない性格の研究である。今後、構築されたDNAバンクを用いた個別の研究プロジェクトにより、多くの成果が期待できる。現在までに提案されている具体的なプロジェクトとしては、各疾患の関連遺伝子の同定、薬剤効果に関与する遺伝子の同定などがあり、今後多くの研究の基盤となることが期待される。	0	2	0	0	2	0	0	0	0
ウイリス動脈輪閉塞症における生体試料の収集に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	宮本 享	日本に多い疾患の生体試料の収集研究で世界に類を見ない	今までのデータの無かった中大脳動脈の血管壁データが蓄積された	本研究班はガイドラインを直接作成するような性質の研究ではない。ただし、本研究により蓄積された本研究に基づくデータは、今後の診断・治療法の開発のみならず、ガイドラインの改定作業においても非常に有用なデータとなり得る。なお、ガイドラインに関しては「ウイリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究」（研究代表者：橋本信夫 国立循環器病研究センター総長）で作成し、脳卒中中の外科誌に掲載された（脳卒中の外科 37:321-337, 2009）。	なし	なし	1	13	2	0	0	0	0	0	0
低身長症におけるCNP有効症例の把握と診断法の確立	21	21	難治性疾患克服研究	中尾 一和	前臨床研究において骨系統疾患モデルマウスとしてCNPノックアウトマウスに対するCNPの効果を確認したが、今後様々な骨系統疾患モデルマウスに対する効果を検討することで、疾患の原因分子とCNP/GC-B系との相互作用を検討することが可能となる。また、正常ヒトiPS細胞の軟骨分化条件を検討して確立したが、疾患特異的iPS細胞由来軟骨細胞におけるCNPの作用の検討においても、原因分子が確定している疾患に関しては疾患原因分子とCNP/GC-B系との相互作用の検討が可能である。	骨系統疾患は骨・軟骨の成長障害により骨格異常をきたす先天性疾患の総称であるが、有効な薬物治療は確立されていない。研究代表者らはCNPが極めて強力な骨伸長促進作用を持つことを発見し、骨系統疾患への臨床応用を計画しているが、CNP受容体変異によるCNP治療抵抗性骨系統疾患も存在する。本研究は骨系統疾患におけるCNP治療有効症例の把握を試みるものであるが、臨床研究としてまずCNP/GC-B系基礎値の測定をおこなった。	骨系統疾患の分類は国際分類（現時点では2006年版）によるが、今後分類された骨系統疾患のなかでCNP治療に対する有効疾患を鑑別し、CNP治療に対するPOCを確立する。	骨系統疾患に対する有効な薬物治療は現在確立されていない。その治療は整形外科による骨延長術に限定されており、患者に対する身体的・経済的負担が大きい。CNPは内因性ペプチドであるため安全性にも問題が少なく、医療経済的にも期待ができる。	骨系統疾患に対するCNP治療に関しては、軟骨無形成症に対するCNP治療のPOCを確立した論文発表時（Nat. Med. 10. Jan. 2004）は国内の新聞等により大きく報道された。また、同治療法は世界的にも注目を集めており、海外からの問い合わせも頻繁である。	0	16	0	0	8	6	10	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
特発性耳石器障害によるめまいの診断基準および治療ガイドラインの作成	21	21	難治性疾患克服研究	岩崎 真一	VEMP検査を用いて、耳石器単独の障害によって生じると考えられる疾患、すなわち“特発性耳石器障害”によって生じるめまいの診断基準及び標準的治療のガイドラインの作成を目的とし、申請者および分担研究者の所属する各施設において、VEMPおよび温度刺激検査を含む平衡機能検査を施行した症例を過去5年間にわたって集積し、VEMP検査にて異常所見を呈し、その他の内耳機能検査が正常であった症例を抽出した。その結果、特発性耳石器障害と考えられる症例が、少数ではあるものの(3.3%)、存在することが明らかになった。	本研究で着目する特発性耳石器障害は、VEMP検査が行われる以前の一般的な前庭機能検査ではとらえることが出来なかった新たな前庭疾患である。本疾患の頻度はめまい患者の3%程度であり、極めてまれな疾患と考えられる。本疾患の診断基準が作成されることにより、その患者像や臨床的特徴などが明らかになり、これまで診断のつかなかっためまい患者の診断の確定、治療方針の決定に寄与することが期待される。	特発性耳石器障害の診断基準(案)を作成した。1. 温度刺激検査は正常で、前庭誘発筋電位検査などの耳石器検査で少なくとも一側の異常を呈する。2. 回転性あるいは非回転性のめまいを訴える。3. めまい発作に関連して、耳鳴、耳閉塞感を伴うこともあるが、難聴を伴うものは除外する。4. 上記1～3の症候をきたす中枢神経疾患ならびに原因既知のめまいを生じる疾患が除外出来る。	めまいを有する患者は、確定診断を求めて、複数の病院・診療科を受診する傾向があり、重複する検査を各施設で複数回にわたって行われることが多い。本研究で、特発性耳石器障害の病態及び本疾患に対する有効な治療が明らかになることは、めまい疾患の確定診断を増やすとともに、標準的治療を行うことによって、本疾患を有するめまい患者の生活の質の向上に役立ち、医療経済の面からも貢献することが期待される。	平成21年7月4日と11月14日に共同研究者による班会議を開き、後ろ向き研究により集積されたデータを基に、特発性耳石器障害の診断基準に関する議論を行った。本研究の研究内容の一部は、Clinical Neurophysiology誌やJournal of Neurology誌を初めとする海外の専門誌および国内の専門誌に発表された。また、本研究の研究内容は、2010年5月22日に第111回日本耳鼻咽喉科学会総会にて発表した。	1	12	0	0	12	1	0	0	0
慢性活動性EBウイルス感染症の実態解明と診断法確立に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	藤原 成悦	1. 慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)の患者発生数を年間約100と推計した。2. CAEBV成人症例では小児例と比較して、CHOP療法及び大量Cytarabine療法の効果が低く副作用が強いこと、予後が不良であることが示された。3. EBV遺伝子発現を迅速に解析するためのmRNA定量法を開発した。4. 新規高感度特異的EBV感染細胞同定法を確立し、CAEBV診断への応用に成功した。5. CAEBVの主要病態を再現する異種移植モデルの作成に成功した。	CAEBV成人例が、治療への反応や副作用、予後において異なることが示されたことは、今後のCAEBV治療の改良に直結する成果である。すでに、CHOP療法や大量Cytarabine療法に代わるものとしてL-asparを用いた治療法の探索的臨床試験を開始している。新しい高感度EBV感染細胞同定法はすでにCAEBVその他のEBV関連疾患の診断に利用されており、従来の方法より迅速・簡便な診断が可能となっている。CAEBVモデルマウスは治療薬候補の評価に利用され始めている。	該当なし。	我が国における年間のCAEBV患者発生数が推定されたことにより、政策医療における対策を構築する際の基盤情報が与えられた。	患者及び家族に対してCAEBVを分かりやすく説明するためのパンフレットを作成した。	2	11	0	0	9	3	1	0	0
ロイス・ディーツ症候群の診断基準作成に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討	21	21	難治性疾患克服研究	森崎 裕子	鑑別診断上重要であると考えられるマルファン症候群(MFS)およびその類縁疾患が疑われる患者約200例の遺伝子解析を行い、16症例の診断を確定した。また、他施設の研究協力者の協力を得てこれまでに本邦において解析された症例の約3分の2を把握できた。このうち、これまで報告のほとんどなかった新生児発症例について論文報告を行った。また、MFSとの鑑別について、臨床症状および画像診断のそれぞれの視点から解析を行い、論文を発表した。	Loeys-Dietz症候群(LDS)は、大動脈病変とともに特徴的な全身症状を伴うマルファン症候群(MFS)類縁の新規結合織疾患であるが、症例報告数が少ないこともあり、臨床症状・自然歴・治療も含めて全体像は明らかにされていない。今回、疾患紹介パンフレットの作成やインターネット上での疾患紹介等により、疾患認知を広めることができた。また、遺伝子診断された症例の臨床像の把握と有効な治療法の検討にむけての基礎データ収集を行った。特に新生児症例の診断例が増えたことにより、新たな疾患像が明らかになってきた。	診断ガイドライン作成のための基礎データを収集している。	LDSは、適切な疾患管理により大動脈解離等の重篤な合併症を予防することが可能であり、早期診断と適切な介入により、患者のQOLと予後の改善が望まれる。	特記すべきことなし。	1	4	3	0	12	4	0	0	1
高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	中村 公俊	わが国における高チロシン血症の発生状況について調査した。高チロシン血症は遺伝的にも生化学的にも多様な疾患群であり、その患者数は増加しつつある。また、確定診断に至らない症例も少なくないと考えられた。高チロシン血症の治療として、主に食事療法が行われているが、最先端の治療は、新規薬物治療や肝臓移植の導入に伴い大きく変化した。肝臓移植は先天代謝異常症の小児期患者に対する治療法として確立し、高チロシン血症I型患者の予後を大きく改善していると考えられた。	タンデムマスをを用いた高チロシン血症を示す新生児数を検討したところ、新生児72,695人中にチロシン高値を認めた新生児は95人(0.13%)存在した。次に、全国の930施設を対象とした全国調査(回答率71%)を行った。その調査では、遺伝性高チロシン血症I型、II型、III型の回答があった。特にタンデムマスによる高チロシン血症を示す新生児数、遺伝性高チロシン血症と一過性高チロシン血症とのチロシン値の比較についての検討は高チロシン血症の診断指針を考えるうえで重要であった。	高チロシン血症はタンデムマスを利用した新規新生児スクリーニングの対象疾患に含まれており、新生児期に患者が発見されることもある。しかし新生児期に血中チロシン高値を示す児は多く、その中から希少難病である遺伝性高チロシン血症を発見することは困難なことも少なくない。わが国における高チロシン血症の患者の診断・治療の状況について調査し、高チロシン血症の診断基準、治療指針を作成した。	われわれはタンデム質量分析計を用いた新生児ろ紙血中のチロシンを測定し、高チロシン血症を示す新生児数を検討した。タンデムマススクリーニングが全国的に拡大される準備が進められている中で、確定診断のための検査法を確立することは重要であった。高チロシン血症I型における遺伝子診断系と、鑑別疾患となる高チロシン血症II型・III型の酵素反応産物をHPLCによって分離・定量する酵素診断系を設定したことは、スクリーニング後の取扱いを決定する上で重要であると考えられた。	特になし。	1	12	2	0	5	2	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
新生児食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)の疾患概念確立、実態把握、診断治療指針作成に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	野村 伊知郎	はじめて一般人口での発症率調査を行い、0.21%の結果を得た。また、230名の研究班に登録された患者の症状検査所見を解析し、大きく4つのグループに分かれること、多くの児で胎内感作が疑われること、低出生体重、外科手術などがリスクファクターとなることなどが判明した。検査診断法の開発を行い、便Eosinophil-Derived Neurotoxinの高値、リンパ球刺激試験、病理組織検査の有用性などが明らかになりつつあり、日本アレルギー学会、米国喘息アレルギー免疫学会などで発表され、注目された。	初発時の診断は通常の検査のみでは困難であるため、外科的疾患、感染症など、ある程度鑑別を終えたら、速やかに治療乳へ変更し、症状改善を先ず確保すること、体重増加が得られた後に、負荷テストで確定診断する方法(http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/index.html ホームページ上の診断治療指針に明確に記載)が浸透しつつあり、重大な合併症は減少傾向にあると考えている。予後についてもある程度解明できたことから、保護者も見通しを持って治療にあたれるようになった。	年に2回行われている班会議(新生児乳児アレルギー疾患研究会と合同)にて診断治療指針を開発し、改定を行っている。また、インターネットホームページ上に無償公開している。小児アレルギー学会、食物アレルギーガイドライン委員会にてこの診断治療指針を提出し、これを参考に、相談しながらガイドラインのN-FPIESにあたる項目を作成中である。	診断検査開発の中でも、便EDN検査については、論文発表を行ったあとで、保険収載を目指している。全国で、早期診断に寄与するものと思われる。研究班本部はN-FPIESに関する情報センターの役割を持ち、全国から診断治療についての相談を受け付けている。また、研究協力医師たちは、地域において相談を受けており、地域の情報センターとして活躍している。	N-FPIESの概要と当研究班の活動内容は、2010年2月10日の毎日新聞に掲載された。班会議のホームページは常に多くのアクセスを受けており、診断治療、啓発に一定の役割を果たしている。医師への講演は多数行ったが、特に日本小児アレルギー学会のN-FPIESに関するシンポジウムでは、研究代表者が座長をつとめ、600名の会員の参加を得て、熱のこもった討論が行われた。	2	0	0	0	6	2	0	0	2
急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究	21	21	難治性疾患克服研究	宮田 哲郎	腹部大動脈瘤症例の解析により、動脈瘤の家族歴が瘤破裂のリスクであることを見出しさらに平滑筋ミオシンの遺伝子変異を一症例に見出している。海外の報告では大動脈瘤多発家系に平滑筋ミオシンの遺伝子変異が報告されている。一般の大動脈瘤症例にも変異例が存在することはcommon diseaseと考えられている急性大動脈症候群の病因論にもインパクトを与える。その他にもリスク因子を同定した。機序解明へのヒントとして期待される。	日本心臓血管外科手術データベース(JCVSD)を用いて1万人規模で本邦胸部急性大動脈症候群のリスク解析をおこない、年齢、女性、心機能など有用なリスクマーカーを同定した。また、腹部大動脈瘤症例の解析により、動脈瘤の家族歴が瘤破裂のリスクであることを見出した。遺伝子解析結果とあわせて急性大動脈症候群発症のハイリスク群を事前に知るために有用な臨床指標を同定した。また腹部大動脈瘤患者には冠状動脈病変が多くみられることを見出し、術前の心臓冠状動脈スクリーニングの必要性を結論付けた。	特記事項なし	特記事項なし	日本心臓血管外科手術データベース(JCVSD)は心臓血管外科手術症例を全例登録する本邦でも有数の臨床情報データベースである。本データベースを用いた解析で女性が急性大動脈症候群発症のリスクという結果を得た。男女とも同一の瘤径基準で手術適応を決定している現状がこの結果を生んでいる可能性を推察した。本研究の成果を受けて、本データベースの今後の入力項目に「瘤径」を加えることをデータベース運営委員会に提案し実行するよう働きかけている。このようなフィードバックも本研究の重要な成果といえる。	3	6	0	1	7	6	0	0	0
顔面形態異常を伴う先天性奇形症候群(スミス・マゲニス症候群を含む)の3次元デジタル画像解析の還元データに基づく診断基準の作成と患者数の把握に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	奥山 虎之	スミス・マゲニス症候群(SMS)は、欧米ではその原因究明が進み薬物治療に関する臨床研究も始められている。しかし本邦では、患者数、病態、重症度、睡眠障害の実情など全くこれまで調査されたことはなかった。今回の研究で、SMSの患者の研究・診療に関して、欧米諸国から大きく遅れていることが示され、早急に研究を進める必要があることが示された社会的意義は大きい。特に、睡眠障害に対する薬物治療の有効性・安全性に関する臨床研究の必要性が示されたことにおいて、本研究は意義があったと評価できる。	従来、染色体FISH検査のみでしか診断できなかったこの疾患の診断が、CGHアレイという網羅的な方法で診断できるようになったことは、本疾患の診断率の向上に寄与する成果といえる。FISH検査は、特定の疾患を想定して行う検査であるが、CGHアレイは網羅的な検査であるので、臨床診断上、典型的でない症例も今後は容易に診断できることとなった。今後、SMSと診断される症例の増加が予想される。	特になし。	特になし。	特になし。	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鰓弓耳腎(BOR)症候群の発症頻度調査と遺伝子診断法の確立に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	飯島 一誠	BOR症候群は先天性の難聴や小児期腎不全の重要な原因であるが、わが国では、その患者数すら明らかではなかった。本研究において、我が国における患者数が初めて把握できたことの意義は大きい。本症候群は遺伝性疾患であり確定診断には遺伝子診断が必要であるが、これまでの遺伝子診断法では変異検出率は必ずしも高いものではなかった。本研究において、直接シーケンス法に加えてMLPA法を導入し簡便で変異検出頻度の高いEYAI遺伝子診断法が開発された意義は大きい。	BOR症候群患者のQOLの改善のためには、早期発見・早期治療が非常に重要である。しかし、我が国の小児科医や耳鼻咽喉科医の大半は、本症候群の存在すら知らない状況であったために、本症候群患者の早期発見・早期治療は困難であった。今回、本研究で、全国の小児科医、耳鼻咽喉科医にアンケート調査を行ったことにより、一般の小児科医や耳鼻咽喉科医の本症候群に対する認識を高め、本症候群の治療上重要な早期発見・早期治療の促進につながったと考えられる。	我々は、すでにゲノムワイドCNV解析技術による新規原因遺伝子同定の方法論は確立しており、今後、アンケート調査で把握した患者からDNAを得て、上記のEYAI遺伝子診断法で異常を検出できなかった症例を対象にBOR症候群新規原因遺伝子の同定を進めていく予定である。	今回のアンケート調査で把握できた本症候群患者やその主治医に対する二次調査を行い、心理的な問題も含む診療上の問題点や患者のニーズを明らかにする予定である。その上で、それらの問題点を解決すべく、国立成育医療センターと東京医療センターを中心として、小児科、耳鼻咽喉科、遺伝診療科だけでなく、小児精神科、臨床心理士やケースワーカーなども参加し、家族ともども早期から心理面のサポートも行える診療体制モデルを作る予定である。	平成22年3月27日(土)に大阪市立総合医療センターさくらホールで行われた第41回近畿小児腎臓病研究会の教育講演で、本研究班の活動を報告した。	5	13	11	0	26	6	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の調査研究	21	21	難治性疾患克服研究	小崎 里華	重要な肺合併症について新知見が国際的に認知された。全国調査を通じて、乳幼児期の間質性肺炎が重要な合併症であることが明らかにされた。そのうちの2例について、臨床症状、血清マーカー KL-6の測定、胸部画像所見を通じて間質性肺炎と確定診断されステロイドによる治療が奏功した。この2症例についての論文が ⁸ 、American Journal of Medical Geneticsに印刷中である。	マイクロアレイ法による遺伝子内欠失の検出法を開発した。既に開発したDHPLC法と組み合わせ、本症候群の遺伝子検査の臨床応用の促進の端緒となった。患者家族会のアンケート中で、本症候群の遺伝子検査の有用性に関する質問を行ったところ、回答者37名中30名が遺伝子検査は有用と回答しており、遺伝子検査の先進医療や保険収載の早期実現が望まる。	Rubinstein-Taybi症候群の原因遺伝子 CREBBPの遺伝子変異を有する14例(変異陽性例)の表現型を重視した。主要徴候の出現頻度を算定し、各徴候の出現頻度を評価し、診断基準に反映させた。診断基準(案)必発症状: 発達遅滞。主要症状: 1) 幅広の拇指・幅広の母趾2) コルメラの延長3) 濃い眉毛・長い睫毛発達遅滞を伴い、1)・2)・3)を満たす場合にRubinstein-Taybi症候群と診断	全国の小児遺伝学会員(臨床遺伝専門医、約180名)に質問紙を送付し、過去3年間に所属施設を受診したRubinstein-Taybi症候群ないしRubinstein-Taybi症候群の疑いの患者数の調査を依頼した(一次調査)。患者ありと報告した学会員に、調査票を送付し、詳細な臨床情報を収集した(二次調査)。本研究で策定した診断基準案を満たす患者は約50名であった。これまで本症候群の患者数は不明であり、患者数が把握されたことは今後の行政的対応を進める上で貴重な基礎資料となった。	Rubinstein-Taybi症候群児・者 親の会「こすもすの会」(会員数約90名)会員を対象としたアンケート調査を行い国や行政に望む財政的支援・教育的支援・社会的支援・医療的支援について、無記名自記式質問紙調査を実施した。患者・家族会に対するアンケートから多系統にわたる複数の合併症を有することに対する医療費の負担、福祉制度に関する情報収集の困難さ、成人期以降の専門的医療の受療の困難さなどの問題点が明らかとなった。	16	18	0	0	21	7	0	0	0
毛細血管拡張性小脳失調症の実態調査、早期診断法確立と、病態評価に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	水谷 修紀	毛細血管拡張性小脳失調症(AT)のフォローアップ調査、ATにおける呼吸器機能、嚥下 機能、神経機能などの評価法の確立、ATにおける免疫の評価、AT簡易診断法の確立と 検証、ATMの腫瘍発生防御機構における役割の検討、ATにおける糖尿病発症機構の研究、ATにおける免疫機能発生発達の研究、ATにおける小脳失調の研究を行った。	ATに関する情報を集約したホームページを作成し情報を広く発信し、東京医科歯科大 学を中心とした診療拠点を整備し、ATの診療にかかわるであろう医療関係者および患者、患者家族にとって有意義なシステムを構築した。	診断の指針を作成し、web上で公開した。また診療支援につながる情報を公開した。	難病患者の生活の質を向上させ、不適切な医療が行われないよう、医療の質を向上するための指針を公表し、患者支援システムを構築した。	特になし	3	19	0	0	32	3	1	0	0
CHARGE症候群の臨床診断基準の改訂と新基準にもとづく有病率調査およびDNAバンク・iPS細胞の確立	21	21	難治性疾患克服研究	小崎 健次郎	重要な合併症について新知見が国際的に認知された。細胞性免疫不全が重要な合併症であり、臍帯血幹細胞移植が有用な治療法であることが明らかにされた。European Journal of Pediatricに発表した。	マイクロアレイ法による遺伝子内欠失の検出法を開発した。既に開発したDHPLC法と組み合わせ、本症候群の遺伝子検査の臨床応用の促進の端緒となった。患者家族会のアンケート中で、本症候群の遺伝子検査の有用性に関する質問を行ったところ、「有意義」との回答が複数得られており、遺伝子検査の先進医療や保険収載の早期実現が望まる。	CHARGE症候群の原因遺伝子CHD7の遺伝子変異を有する29例(変異陽性例)の表現型を重視した。必発症状: 1) 耳介奇形を伴う両側性難聴。2) 低身長。3) 発達遅滞を有する症例のうち、大症状: 1) 眼コロボーマ(種類を問わない)、2) 「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」、3) 顔面神経麻痺または非対称な顔小症状: 1) 心奇形。2) 食道気管奇形。3) 矮小陰茎または停留精巣(男児)または小陰唇低形成(女児)→大症状2以上または大症状1+小症状2を有する症例。	全国の小児遺伝学会員(臨床遺伝専門医、約180名)に質問紙を送付し、過去3年間に所属施設を受診したCHARGE症候群ないしCHARGE症候群の疑いの患者数の調査を依頼した(一次調査)。患者ありと報告した学会員に、調査票を送付し、詳細な臨床情報を収集した(二次調査)。本研究で策定した診断基準案を満たす患者は約70 名であった。これまで本症候群の患者数は不明であり、患者数が把握されたことは今後の行政的対応を進める上で貴重な基礎資料となった。	CHARGE症候群児・者 親の会「CHARGEの会」(会員数約130 名)会員を対象として、無記名自記式質問紙調査を実施した。福祉制度が複数の障害を有する患者・家族の負担を十分に補助し得る枠組みとなっていないこと、吸引や注入を必要とする患者が通園施設や学校に通う場合の医療的ケアを提供する体制の拡充が必要なこと、視覚と聴覚の重複障害を有する患者に対する教育環境の充実・摂食・嚥下障害に対する医療的支援と療育の充実の必要性などが明らかとなった。	18	11	10	0	17	6	0	0	0
遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)に関する遺伝疫学的検討と診療ガイドラインの作成	21	21	難治性疾患克服研究	塩谷 隆信	7家系137例中43例(31%)がオスラー病と診断された。2家系で遺伝子連鎖解析が施行され、HHT1(encoding endoglin; ENG)との連鎖が示唆され、4家系でENGの3つの変異(G→C transversion, base pair insertion, base pair deletion)が確認された。	遺伝疫学的検討により、日本のオスラー病の有病率は1:8,000～5,000 と推定された。オスラー病43例中17例(40%)に肺動脈静脈瘤(PAVM)が合併し、4家系では家族性PAVMがみられた。PAVM合併オスラー病の1例で脳動静脈瘤の破裂、2例で脳膿瘍の致死の合併症が併発した。多発性PAVM 6例に経カテーテル肺動脈塞栓術が施行された。	オスラー病は、欧米に多い疾患であり、日本における有病率は低いとみなされていた。その理由の一つとして、本症に関する従来からの診断規準の不十分さが考えられる。本研究から、オスラー病の新しい診断規準として以下を提案したい。1. 繰り返す鼻出血。2. 皮膚粘膜の末梢血管拡張。3. 肺、脳、肝臓、脊髄、消化管の動静脈奇形。4. 一等親以内の同一患者の存在、以上のうち、3つ以上の存在で確診、2つで疑診、1つ以下は可能性低い。今後、本診断規準に基づいた診療ガイドラインの作成が望まれる。	オスラー病に関する新しい診断規準、治療方法を用い、発症リスクの高い患者群で定期的な検査を行うことにより、本症に合併する家族集積性の高い脳・肺動脈静脈奇形について、より早期に診断および治療することができ、結果として、オスラー病患者の致命的合併症の予防が可能になると考えられる。	本研究の成果は、遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病:HHT)の診断規準・治療方法に関する検討(演題番号:141)として、第107回日本内科学会総会・講演会(東京国際フォーラムA)のブレナリーセッションに採択された(平成22年4月9日)。	0	0	0	0	2	1	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
Wolfram症候群の実態把握および診断法確立のための調査研究	21	21	難治性疾患克服研究	谷澤 幸生	Wolfram症候群(WFS)は糖尿病、視神経萎縮、尿崩症、難聴、神経・精神症状などを合併する遺伝性難病で、治療法は確立されていない。原因遺伝子WFS1の同定により遺伝子診断が可能となった。しかしながら発症メカニズムは十分解明されておらず、治療法もない。WFS1蛋白は膵β細胞の小胞体に存在し、小胞体ストレス応答に関与することを明らかにしてきた。さらに、インスリン分泌顆粒にも存在することを発見し、その役割について解析中である。	Wolfram症候群の頻度は英国では770,000人に1人と推計されているが日本での実態は全く不明であった。今回の調査により、始めて日本での実態が明らかになりつつある。1次調査の結果では、視神経萎縮と糖尿病をminimumの診断基準とすると、日本での頻度は英国とほぼ同じであり、尿崩症、難聴、尿路異常など他の症候の出現頻度も英国と類似している。ただし、病因としてはWFS1遺伝子の変異が9割を占める英国より多様である。	若年発症糖尿病と視神経萎縮の合併をminimal criteriaとする診断基準が一般である。15歳年齢未満を加えると診断精度が上がると英国から報告されている。この集団では90%がWFS1遺伝子変異による。日本のWFSはよりheterogeneousであると推測されるので、遺伝子診断と症候を組み合わせで妥当性をさらに確認する。また、WFSはまれな疾患であるだけに認知度が低く、診断が遅れる実態が明らかになった。徴候出現の実態や重症度などをより詳細に調査し、適切なケアのための診療指針を策定してゆく。	患者・家族からの聞き取り調査ではWFSがまれな疾患であるため、認知度が低く、診断の遅れやその後のケアに問題があることが明らかとなった。患者は失明や神経徴候により自立した生活が困難になることも多い。診療指針を整備して疾患についての啓発が必要である。また、患者の生活実態をより詳細に調査し、患者支援のために必要な行政制度の整備を提案したい。	まれな難治性疾患の克服には国際協力もまた重要である。我がグループは、WFSの成因解明のための基礎研究で世界をリードしてきたが、さらにこの疾患の克服のために日、米、欧で共同研究を実施するコンソーシアムが形成された。21年10月にパリで第1回の国際ワークショップを開催した。本研究班は、このコンソーシアムの中核メンバーとなっている。	18	0	1	0	43	5	0	0	3
脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	牛田 享宏	難治性の痛みである脊髄障害性疼痛症候群は、外傷に伴う脊髄損傷時に発症する事が多いと考えられてきていた。しかし、今回の専門施設を対象としたアンケート研究では頸椎症性脊髄症などの圧迫性脊髄障害によって発症するケースも多いことが明らかとなった。このことは、本症候群の発症メカニズムが持続的な脊髄の圧迫あるいはそれに加わる軽微なメカニカルストレスによって引き起こされる可能性があることを示唆するものと考えられた。	脊髄障害性疼痛症候群の痛みは脊髄障害高位あるいは障害高位よりも遠位に出現するアロデニアや自発痛が多い。今回の専門施設を対象としたアンケート研究において、このような痛みに対する治療薬としては非ステロイド性消炎鎮痛剤が最も多く使用されていることが明らかとなった。一方で、有効性が高いとされた薬剤は抗てんかん剤であることが示された。今後、痛みや症状のタイプ、対治療効果などに基づいた分類基盤を作ることで難治性疼痛である本症候群の患者を少しでも痛みから解放出来る治療指針を作成できるものと考えられる。	平成21年度の研究では専門診療施設を対象とした患者の実態の把握に重点をおいた研究を行った。平成22年度の研究においては協力が得られる施設と協力し、患者の病態の詳細な調査を行いガイドラインの作成に取り組む予定である。また、その作成にあたっては基礎研究者にも参加していただき、神経障害性疼痛のモデル動物から得られた研究成果なども参考に作成にあたる。	本研究は全国へのアンケートとともに地域研究およびトランスレーショナルな研究から構成されており、本研究成果の報告会(平成22年1月30日)においては患者会の方々にも参加していただいた。また、地域研究の推進にあたっては琴平町の町民と自治会連合会に対する本症候群を含めたレクチャーなどを3回にわたって行っている。更に研究成果については、平成22年6月18日にも琴平長途協力し、町民を対象として本研究の現時点での成果の報告と同時に痛みに対する対応について講演会を予定し社会的な貢献をしている。	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究	21	21	難治性疾患克服研究	伊藤 雅之	(1)初めて本邦のレット症候群の患者数、有病率を明らかにした。(2)レット症候群の臨床および基礎研究の資源として、該当施設の倫理委員会および患者・家族の同意のもとに患者血清、髄液などの試料を収集し、管理、保存している。(3)変異MECP2のヘテロクロマチン像の違いが臨床的重症度を決めている可能性を見出した。(4)15番染色体上に複数のMECP2の結合サイトをみつけた。(5)新規MECP2発現制御マウスを作製した。	(1)レット症候群の全国調査から、本邦のレット症候群の患者数、有病率だけでなく、患者分布の地域差が明らかになった。(2)レット症候群の生物マーカー候補として、Gを発見した。この臨床応用を進めている。(3)変異MECP2のヘテロクロマチン像の違いの分子機構を明らかにし、新規MECP2発現制御マウスの解析と合わせて、治療法の開発への足掛かりをつかむことが出来た。	レット症候群の国際的診断基準作成のためのRett Clinical Meeting/3rd RettSearch Consortium Meetingに参加している野村(分担研究者)を中心に本邦の診断基準(案)を作成した。実用化に向けた臨床実証を行い、実情に合った診断基準を策定する。	アメリカ遺伝病データベースGeneReviewの日本語翻訳を行ない、GeneReview 日本語版(http://grj.umin.jp/)に掲載し、RTTの疾患概念と臨床遺伝学的ガイドラインの普及を行った。	「レット症候群とMECP2研究のシンポジウム」を平成21年8月23日、本郷瀬川ビルにおいて行なった。16名の発表があり、国内の研究者を中心に数十人の参加があった。また、研究者間の交流も行なわれた。日本レット症候群協会において、患者や家族への啓蒙、診断・情報サービスを行なった。第17回日本レット症候群協会サマーキャンプ(平成21年8月7日、愛知県)に参加し、特別講演を行った(野村:分担研究者)。	1	11	0	1	1	3	0	0	3
年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明	21	21	難治性疾患克服研究	松本 直通	STXBP1変異で脳奇形を伴わないEIEEのおよそ1/3を説明できること、West症候群に変異を認めないことでSTXBP1変異の中核的な臨床スペクトラムは脳奇形のないEIEEであることは明白となった。また新たに発見したEIEE2変異で起こる病態は、髄鞘化遅延と脳幹・小脳低形成を伴うWest症候群であった。遺伝子異常から年齢依存性てんかん性脳症の臨床像が明らかに成りつつある。	STXBP1遺伝子をEIEE44例で解析し、15例(34%)で変異を同定した。両親検体の得られた症例では変異は全て新生突然変異であった。STXBP1異常をWest症候群の初発例54例で解析したが、変異は無かった。さらにEIEE30例とWest症候群109例に対しARX変異解析を行い、EIEE4例、West症候群2例でARX遺伝子の変異を認めた。SLC25A22とCDKL5には変異を認めなかった。	大田原症候群とWest症候群の診断基準案を策定した。	国外からすでに30例近い大田原症候群の遺伝子診断依頼があるなど、STXBP1の変異は世界的に認知された。発達期のてんかん関連疾患は依然原因不明なものも多く本研究のような分子以上を一つ一つ同定していく試みが極めて重要である。	アレー解析によって常染色体の微細欠失内に存在していたEIEE2(仮称)の変異を、髄鞘形成遅延を伴うWest症候群で世界に先駆けて同定した(論文投稿中)。本研究班員で、ARX、STXBP1、EIEE2という年齢依存性てんかん性脳症の3つの責任遺伝子を単離した実績は特筆すべきである。EIEE2を用いた診断法については特許出願を行った(特願21-146055)。	3	11	0	0	6	3	1	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
新規疾患.IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究	21	21	難治性疾患克服研究	梅原 久範	近年、世界中の注目を浴びているIgG4関連疾患について、内科各領域(リウマチ膠原病、腎臓、呼吸器、血液、消化器、内分泌)、眼科、口腔外科の専門家からなる臨床病態解析チームを、わが国のエキスパート病理医による病理診断チームを、IgG4の病因解析チームからなる、総合的研究班を組織し得た。IgG4関連疾患に対するこのような大掛かりな研究組織は世界に類をみない。	IgG4関連は新たな疾患概念であり、まだほとんどの臨床医に周知されていない。また、種々の疾患名が提唱され混乱を来していたが、班員全員の同意により、「IgG4 related disease (IgG4関連疾患)」と名称統一を行った。IgG4関連の診断には、血清IgG4の定量と組織のIgG4免疫染色が必須ではあるが、IgG4関連は全身の諸臓器に発生し罹患臓器特有の臨床症状を呈するため、発生臓器別の診断基準が必須である。現在、該当学会に働き掛けを来ない調整中である。	IgG4関連は全身の諸臓器に発生し罹患臓器特有の臨床症状を呈するため、発生臓器別の診断基準が必須である。すでに、さらに、これら個々の診断基準の整合性を保つために、当研究班と該当学会とで意見調整を行う。現在、IgG4関連疾患診断のための手引き書は作成できている。	IgG4関連疾患は、ステロイド投与が初期には著効する。それにも関わらず、強力な化学療法や外科的摘出術が行われていた。IgG4関連疾患には、一般にプレドニゾロン0.6mg/kgの初期投与量が用いられ、大多数の症例に奏効している。しかし早期の減量や中止により再発再燃が起こる事も判明しており、投与量や漸減方法および維持量等の確立が必要である。また、ステロイド抵抗例や再発例に対する免疫抑制剤の効果についても今後の課題である。治療ガイドラインを作成するため、前方視的な治療研究が進行している。	IgG4関連は、現在最も注目を浴びている新たな疾患概念であり、身体中のどの臓器からでも発生しうするため、早期の疾患概念の確立と全医学領域への周知が必要である。今年度は、内科学会において、特別教育講演がなされた。	50	125	35	3	93	50	0	0	0
成人型分類不能型免疫不全症の実態把握、亜群特定に基づく診断基準策定及び病態解明に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	森尾 友宏	GVIDに関する初めての体系的な研究が行われた。多くの患者において既知の責任遺伝子が除外され、さらにB細胞・T細胞亜群や、B細胞・T細胞新生能の解析が行われた。この研究からさらに、新しい責任遺伝子探索が行える基盤が形成されたものと考えている。病態に関しては自己免疫疾患の成立機序において、刺激側と抑制側シグナルのバランスから自己免疫と易感染性が共存することを明らかにした。	我が国においてCVIDに対しての初めてのアンケート調査が行われ、患者数、担当診療科、主な感染症、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併などの詳細が明らかになった。診断の手引きの送付や、診断や治療相談などにより、より適切な医療の供給に繋がったものと思われる。また今回のアンケート調査や検査により全国の医師との連携が行われるようになった。	今までの分類不能型免疫不全症診断基準は、主に除外診断であった。今回、行ったアンケート及び基礎解析結果を元に、除外項目を明確にし、診断に有用な明確な指標を盛り込んだ、実用的な診断基準案を策定した。同基準案はアンケート協力全施設に配布した。	特記すべきことなし。	原発性免疫不全症患者の会である「つばさの会」においては今まで小児期の患者(その両親)が主に参加していたが、分類不能型免疫不全症の主たる年齢層である、20代以降の患者さんの参加が増えているとの報告がある。	15	58	0	0	28	4	1	0	0
難治性慢性痒疹・皮膚そう痒症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立	21	21	難治性疾患克服研究	横関 博雄	痒疹の病態の解析のため免疫組織学的に17疾患129症例について、好塩基球を特異的に認識する抗Basogranulin抗体を用いて病変部での好塩基球の分布状態を観察した。痒疹では好塩基球浸潤が顕著(17/23例73%)であった。さらに基礎研究ではマウス好塩基球に特異的な抗mMCP-8抗体TUG8の樹立に成功できた。この結果は皮膚組織における好塩基球の同定が容易かつ確実に行えるようになり、慢性痒疹のモデルマウスにおける好塩基球の解析が進むものと期待される。	今回、本研究により慢性痒疹、皮膚そう痒症の発症頻度が明らかにされさらに発症病態も解明されることにより難治性疾患として認識されることにより著明な痒みで精神的に苦しんでいる多くの患者(日本人2%が常時痒みで耐えがたい苦痛がある)が精神的苦痛から解放される。また、発症頻度、治療ガイドラインが作成されることにより難治性慢性痒疹、皮膚そう痒症に対する標準的な治療法が施行され高額医療費を伴う過剰医療を抑制して重症度に応じた治療指針により医療費削減も期待できる。	慢性痒疹・皮膚そう痒症の治療に精通した皮膚科専門医を主体として診療ガイドライン作成委員会を発足させ慢性痒疹診療ガイドラインを作成。特に治療指針はEBMを参考にしてアルゴリズムを作成している(現在ガイドライン委員会を4回開催)。すでに疾患概念、診断基準は策定した。	慢性痒疹・皮膚そう痒症を伴う中高年齢層の著明な痒みによる精神的な不安定な状態を改善し適切に治療することにより、今後活躍が期待できる中高年齢層の勤勉、勤労意欲を高めことが可能であり社会における労働生産性の向上に役立つ。痒疹および皮膚そう痒症は痒みを伴う皮膚アレルギー疾患の2.4%を占めることが明らかにされたため、毎月112億円の損失が痒疹および皮膚そう痒症で発生することになる。	なし	0	24	27	2	18	3	2	0	0
ゲノム刷り込み疾患Beckwith-Wiedemann症候群の全国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成	21	21	難治性疾患克服研究	副島 英伸	我が国は刷り込み機構の基礎的研究をリードしてきたが、患者解析を行う臨床的研究は欧米が中心であった。BWSの発症に関わるゲノム刷り込み異常(エピゲノム・ゲノム変異)は複数知られているが、比較的多数の本邦症例を解析して各異常の頻度を明らかにすることができた。また、全ゲノムを対象としたメチル化解析およびゲノム構造解析、発病機構解明の手がかりとなると思われるいくつかの知見を得ることができた。	全国的調査により患者概数および臨床情報を得ることができた。腫瘍の合併頻度が従来よりやや高いこと、肝原発腫瘍が6割を占めることが判った。特に、upd(11)pat症例での腫瘍合併率が高かった。三主徴(巨舌、腹壁欠損、過成長)に加え、主要随伴症状(耳の奇形、腹腔内臓器腫大、新生児期低血糖、片側肥大、火焰状母斑)とその頻度が判明した。さらに、既知のエピゲノム・ゲノム変異について解析した結果から、臨床症状と遺伝子解析に基づく診断基準を考慮する上で重要な知見が得られた。	患者の臨床情報とエピゲノム・ゲノム解析から、遺伝子解析に基づく診断基準(案)を作製した。スペースの関係上、概略を以下に示す。代表的な8つの臨床症状のうち3つ以上を認め、かつ遺伝子解析で4タイプある遺伝子異常のうちいずれか1つを認める場合に確定診断とする。遺伝子解析で以上を認めない場合は、3つ以上の臨床症状を認めれば臨床診断とする。	ゲノム・エピゲノム解析(遺伝子解析)に基づく診断法と診断基準が確定すれば、腫瘍発生のリスク判定ができるようになる。その他の症状についても適切な時期に適切な医療を提供するための基盤となる。また、BWSを含む刷り込み関連疾患は、生殖補助医療(ART)を受けた妊娠で高頻度に見られることから、ゲノム刷り込み機構の解明はARTにおける疾患発症予防法を確立するための基盤となる。これは少子高齢化社会における医療政策に貢献できると考える。	BWSはゲノム刷り込みの異常により発症する。我が国は刷り込み機構の基礎的研究をリードしてきたが、患者解析を行う臨床的研究は欧米が中心であった。本研究はBWSIに関する初めての全国的調査であり、主要医療機関で診療中の患者概数および臨床情報を得られたこと、さらに既知のエピゲノム・ゲノム変異について多症例の解析結果を得られたことの意義は非常に大きい。これらの情報から、本邦BWSの特徴が浮かび上がった。	0	0	4	0	6	0	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ（PKC）の有効治療薬開発のための分子メカニズムの解明	21	21	難治性疾患克服研究	黒滝 直弘	PKCの直接の原因を突き止め根本治療を可能にする薬物療法につながるような原因遺伝子の同定には至らなかった。しかしながら単一遺伝子病として変異の可能性を考えた場合、単にエキソン領域のアミノ酸置換ではなく、ゲノム異常、イントロン部位あるいはスパーサー部位に存在するmiRNAの変化や、限られた範囲の欠失・重複、あるいは遺伝子変換などの特殊変異とを含んだ新規の遺伝子変異が原因である可能性が示唆された。	調査の結果、PKCは神経内科専門医、小児神経科医両者で診断されていた。各々の臨床医が診察する患者数が異なるため、単純な比較はできないが、対象とした5652人の臨床医において全体の43.9%に相当する2484人から回答を得た。その中で2172人(87.4%)がPKCについて認知しており、実際に診断の経験者は893人であった。解離性障害と一旦は診断されたものの後にPKCと確定された経験を43名の臨床医が有していた。今後は各々の症例の詳細を把握し転帰を含めた治療予後を詳しく追跡することが必要であろう。	本研究では既知のガイドラインに優るガイドラインの作成は目的としていないため、特記事項はない。	アンケート調査を行うことでPKCを診断する機会の多い臨床医の先生方に今一度、PKCの周知が図られたと考える。また、長崎大学大学院精神神経科のホームページにPKCのホームページをリンクしたことで、数名の当事者から直接問い合わせがあり、うち2名は実際に研究代表者が診察を行うなど、国民の一部ではあろうが、周知されたと考える。	研究期間が短く、臨床医とのネットワーク形成の必要性を重々認識しながらも実施できなかったことは反省点である。今後、各都道府県において本疾患を診察できる医療機関を抽出し、広く国民に周知することが重要である。一方、分子遺伝学的には従来の単一遺伝子病とは異なる遺伝子変異の可能性が示唆されていて今後の研究の進展が期待できる。	1	13	0	0	25	7	0	0	0
乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究	21	21	難治性疾患克服研究	森本 哲	多臓器型LCH、特にリスク臓器浸潤陽性例では、血清中の種々の炎症性サイトカイン・ケモカインが有意に高値であり、これらが破骨細胞の活性化や病勢進展に深く関与していると考えられ、新たな治療ターゲットとなる可能性が明らかとなった。	日本の乳児LCHの登録、中央診断、検体保存システムが確立した。乳児LCHの医師・市民への啓発がすすんだ。適切な治療指針と、さらなる治療成績向上を目指した臨床研究プロトコルが完成した。晩期障害のフォローアップ基準が確立し、より長期に詳細に経過観察することの重要性が明らかとなった。	「乳児LCH病理診断ガイドライン」「乳児LCH治療ガイドライン」「乳児LCHフォローアップガイドライン」	なし	第3回LCH全国患者会の開催(21年11月、名古屋)第30回LCH研究会学術集会の開催(2010年3月、東京)	0	2	3	1	7	2	0	0	2
非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	宮本 享	本邦では小児頭蓋内血管閉塞の大多数はもやもや病・片側性もやもや病・類もやもや病であり、欧米とは全く異なる状況にある。しかし少数ながらもやもや病とは明らかに異なる頭蓋内血管閉塞患児が存在しており、その詳細についてはこれまで精査がなされてこなかった。現在もデータ集積中であるが、基礎疾患を持たず、また画像所見ももやもや病と異なる小児頭蓋内血管狭窄・閉塞例が低頻度ながら存在することがこれまでの研究で分かってきた。	非もやもや病小児脳血管障害の詳細が不明である状況においては、これら患児が誤ってもやもや病(およびその類縁疾患)として取り扱われ、これに準じた治療を受けている可能性がある。現調査段階においては、「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」の虚血発作再発は低頻度であり、初回発作を嚴重な管理・治療でしのぎできればバイパス手術等の外科的治療介入なし中長期予後は比較的良好である可能性が示唆された。これは小児虚血型もやもや病の多くが進行性であり積極的なバイパス手術が勧められるのとは対照的である。	なし	なし	なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AAA症候群の実態把握のための奨励研究	21	21	難治性疾患克服研究	上野 聡	新たに2例の遺伝子異常例が同定され、本邦では合計7例となった。長期予後に関して、副腎皮質機能不全はステロイド補充療法により生命予後は悪くないが、神経徴候は進行性であった。今回の結果から、本邦において、少数の報告しかかった理由としては、AAA症候群の頻度が少なかったと考えられた。細胞培養研究の結果から、ALADINの遺伝子異常により、蛋白の局在や遺伝子発現プロファイルの変化がみられ、これらは病態解明の端緒になると考えられる。	本邦例の臨床症状の特徴は、欧米よりも軽症となる傾向にあり、正確な診断は非常に困難であると考えられる。すなわち、疑わなければ診断は困難であるから、本研究の啓発活動は重要な意味を持つ。また、副腎皮質機能不全に対する治療が行われれば、長期予後はそれほど悪くないことが判明した。こういった情報は、実際に本疾患の診療に携わっている医療者のみならず、未経験の医療者が診断を下すのにも役立つと考えられる。また、本疾患の頻度や予後については、遺伝カウンセリングに必須の情報である。	該当せず。	疾患の頻度、長期予後の解明は、介護資源の投入などの点において、その量や質の必要度を予測する上で、重要な情報となった。すなわち、生命予後は悪くなく、神経徴候は進行性であることから、長期にわたり行政的支援環境整備を整える必要がある。しかし、頻度がそれほど多くないので、個々の患者へ十分な資源を投入することが可能であると推定される。	患者の中には、当該地域で初めての介助犬使用者となり、全国規模の障害者スポーツ大会において、最優秀の成績を挙げるなど、他の多くの難治性疾患患者を勇気づけ積極的な社会参加への意欲を高めた方が含まれる。本例は積極的な講演活動を介して介助犬の普及に努めている。また、疾患普及に関して、本研究にご協力下さった。本疾患に対する研究支援は、こういった社会活動に対して、側方からの支援となった。	0	2	1	0	6	3	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	大橋 博文	アンジェルマン症候群の臨床的未診断例の存在とその地域差、ならびに遺伝学的確定診断のない臨床的診断例の存在から遺伝学的診断システムの未整備が示された。	アンジェルマン症候群の医学的研究(合併症、原因など)は近年進んできたが、その疾患情報の教育への連携は皆無に近い。本研究は本症候群の患児を受け持つ教師を対象とした全国レベルの教育実態調査である点が特記すべきであり、そこで得られた100名に近い患児の教育経験知の情報はこれから教育現場で教師が参考にすることができる貴重な情報リソースと考えられる。	現在のところまで、特になし。	全国レベルの家族会と協力して研究を進めることで、当事者である家族会の会員が難治性疾患克服研究事業という国の施策を理解するメリットがあったと考える。	担任教師を対象とした全国的調査であることを通じて、教育現場での稀少先天異常症候群としてのアンジェルマン症候群の認知度を向上させることにつながるというインパクトがあったと考える。	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中條一西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ	21	21	難治性疾患克服研究	古川 福実	患者末梢血由来mRNAのジーンチップアレイ解析において、自然免疫による慢性炎症に関係する遺伝子群の発現増強が認められ、中條一西村症候群の本態が慢性炎症であることが裏付けられた。さらに患者病変部皮膚組織においてCD68陽性浸潤細胞内にユビキチンの蓄積を認めたことから、蛋白浄化作用を持つユビキチン・プロテアソーム系の異常が本疾患と関連する可能性が示唆された。一方、患者ゲノムのホモ接合部マッピングにより、患者特異的に遺伝子Xのホモ変異が同定され、変異分子の生化学的・機能的解析が進行中である。	全国疫学調査の結果、予想以上に限られた症例しか存在しないことが判明したが、本疾患の存在を全国に周知するという意味で大変有意義であった。一方、調査に含まれなかった和歌山の施設から遺伝子X変異を持ち診断基準を満たす新たな幼児例が見出され、特に患者集積地域においては今後も新規症例の出現がありうるということが証明された。同時に、症状が出そろわず診断基準を満たさない乳幼児期の診断は非常に困難であり、むしろ遺伝子診断が決め手になる可能性が示唆された。	和歌山県立医科大学皮膚科にて診察した中條一西村症候群患者11例のまとめをもとに患者に共通する8症状(血族婚・家族内発症、手足の凍瘡様紫紅色斑、繰り返す弛張熱、出没する浸潤性・硬結性紅斑、進行する限局性脂肪筋肉萎縮・やせ、手足の長く節くれ立った指・関節拘縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化)を選び、そのうち5つ以上を呈し他疾患を除外できるものを確定例、2つ以上を呈するものを疑い例とする診断基準案を作成した。	特記事項無し	新たな自己炎症疾患としての中條一西村症候群の紹介、症例のまとめを、21年4月の第106回日本内科学会、第53回日本リウマチ学会、7月の第9回国際炎症学会、第33回日本小児皮膚科学会(副会頭賞)、第2回自己炎症疾患研究会、9月の第73回日本皮膚科学会東部支部総会(会長賞)、12月の第34回日本研究皮膚科学会、2010年2月の第15回京都免疫ワークショップ(奨励賞)などで発表し、各賞を受けるとともに、自己炎症疾患研究会の内容は9月発行のMedical Tribune誌に特集された。	2	37	9	3	84	20	0	0	0
遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	近藤 雅雄	1. 全国疫学調査及び過去に学会や論文として報告された全ポルフィリン症の集計が進み、実態解明に向けた成果が得られつつある。2. 生体試料中のポルフィリン誘導体及び異性体の同時一括自動分析法を開発した。これによって、ポルフィリン症の生化学的診断法としての鑑別確定診断が可能になった。3. 7病型のポルフィリン症の遺伝子診断法を開発し、未発症患者の早期診断を可能とするばかりでなく、患者の遺伝子異常の多様性及び実態解明に向けた研究が可能となった。また、世界で報告されていない遺伝子異常を見出した。	1. 早期診断を目的として、臨床現場にて採取される尿や血液に光を照射して簡単にポルフィリンの陽性反応を判定できるペンライト方式のポルフィリン検出器を開発した。2. 皮膚型ポルフィリン症の主症状である光線過敏症の予防を目的とした治療法を開発した。3. 済生会江津総合病院を中心として、患者と臨床家との全国相談窓口を開設し、医師への啓蒙ならびに患者のQOL向上に貢献している。	1. 患者の会(全国ポルフィリン症代謝障害患者の会:愛称(さくら友の会))と共同にて「病気を正しく理解していただきためのパンフレット」を作成(平成22年3月31日)し、患者に配布した。2. 遺伝性ポルフィリン症の診断基準及び治療指針に関する案文を作成した。	平成21年度の研究において、ポルフィリン症の現状がある程度解明され、民主党による「ポルフィリン症を考える議員連盟」が結成された。	平成21年度内に山陰放送、TBS、NHK、福島テレビ、朝日新聞など多くのメディアで、ポルフィリン症に関する研究が厚生労働科学研究費補助金にて開始されたことが紹介された。	3	1	13	0	7	1	0	0	0
先天性両側小耳症・外耳道閉鎖疾患に対する、良い耳介形成・外耳道・鼓膜・鼓室形成術の開発と両耳聴実現のためのチーム医療	21	21	難治性疾患克服研究	加我 君孝	1.両耳骨導補聴器による聴空間のサイズについて:両側小耳症・外耳道閉鎖症例に対し、両耳骨導補聴器装用下は無響室にてスピーカ法を用いて音源定位法により聴空間の大きさを調べた。その結果、正常者および両耳気導補聴器装用者より著しく聴空間の小さいことが明らかになった。しかし、2方向感検査法による方向感検査では両耳音圧差でも両耳時間差でも成立することから、空間にある音については、両耳骨導補聴では、その認知には限界があるが、コミュニケーションには有用であることが明らかになった。	1.先天性の外耳道閉鎖症に対する外耳道狭窄形成術では、術後の外耳道狭窄の発生頻度が著しく高いことが大きな課題であった。その克服のための工夫を試みてきたが、外耳道前壁に有茎の皮弁を挿入することで、その発生頻度を著しく低下させることが出来た。2.術後感染が外耳道形成後しばしば生じ、術後にケアフリーにする大きな課題であったが、側頭部からの分層で頭皮を採取し皮膚管を作成すると同時に、同部から有茎の側頭皮弁を作成し、皮膚管の裏打ちをすることで、感染からスリーにすることが出来なかった。	本研究にはガイドラインは似つかわしくないため、1.ガイドブックとして金原出版より21年に「小耳症・外耳道閉鎖症に対する機能と形態の再建」を刊行し、われわれの考え方と手術を公開した。2.患者及び家族のために、本疾患を理解してもらい、生後から10歳過ぎまでの補聴および手術のスケジュールを理解してもらうために、2010年3月に「小耳症・外耳道閉鎖症の理解のために」というA4版のカラー版4ページのパンフレットを作成、配布し好評を得ている。	両側小耳症・外耳道閉鎖症が今回初めて難聴疾患のリストに加えられたことは、患者および家族がこれまで社会に見放されるほどの稀少疾患として諦めていたのが、国や社会からケアされているという認識を持ったことである。同時にわれわれが作成した説明パンフレットにより、どの年齢でどのような行政的支援が得られるか理解出来、行政に期待するようになったことである。	1.市民公開講座を平成22年1月16日に東京のアルカディア市ヶ谷で開催し、患者および家族を含めて約100名の参加者があった。2.その市民公開講座の記録を表紙カラーの空気の惑星である地球をあしらって冊子として刊行した。3.われわれが刊行した単行本「小耳症・外耳道閉鎖症に対する機能と形態の再建」は形成外科と耳鼻咽喉科の領域に大きなインパクトを与えた。4.本研究の成果を21年9月にロンドンで開催された耳の手術の学会のPolitzer Society Meetingで発表し、大きな反応があった。	0	1	19	0	2	2	0	0	1

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
高プロリン血症の臨床的多様性の解明と新しい診断基準及び長期フォローアップ体制の確立	21	21	難治性疾患克服研究	三 淵 浩	アンケート調査では高プロリン血症Ⅱが1例確認できた。高プロリン血症Ⅰ型については日本で2例1987年と1991年に報告されていることが文献調査において明らかとなった。非常にまれであることが明らかになった。健康人の調査では血中プロリン値は正規分布をとるが(51ー271μ M)中には＋2.5SD以上の人がいる。新生児マス・スクリーニングろ紙血を用いたアミノ酸分析はプロリンは測定および評価が可能と考えられ、データ取得中である。	高プロリン血症においては、無症状であってもけいれんのリスクがあり、発熱など何らかの負荷がかかった時にその危険が増すものと考えられる。さらにインフルエンザ脳症において、高プロリン血症の可能性を考えておくことが重要である。発達障害、自閉症、統合失調症の中に高プロリン血症の患者が少なからずいることが示唆された。治療に関しては有効な治療法はみつかっていない。	高プロリン血症に特有な症状はないので、けいれんや発達障害、急性脳症などの報告もあり、このような症例では一般的なスクリーニングとして血中および尿中のアミノ酸分析を行う必要がある。血中プロリン値は高プロリン血症Ⅰ型において持続的に高値を示し、通常正常(51ー271μ M)の5ー10倍(500ー2600μ M)と報告されている。Ⅱ型ではⅠ型より高く500ー3700μ Mで通常1500μ M以上と報告されている。Ⅰ型とⅡ型の鑑別は、尿中にP5Cが検出されなければⅠ型、検出されればⅡ型と診断できる。	高プロリン血症は非常にまれな疾患であるが、その実態はいまだに不明であり、新生児マススクリーニングに加えることを検討している。そのことにより発達障害などの頻度の高い疾患との関係が明らかになると思われる。	行っていない。	0	0	0	0	0	0	0	0	0
新生児および乳幼児肝血管腫に対する新規治療の実態把握ならびに治療ガイドライン作成に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	黒田 達夫	分担研究者らの施設における観察研究から、新生児ならびに乳幼児の難治性難治性肝血管腫に対して、抗がん剤治療(ビンクリスチン、エンドキサン、アクチノマイシンD)や、肝動脈結さつ手術、肝移植、塞栓治療などが将来的な治療の選択肢として施行し得ることが検証された。病理組織学的にはDehner、Ishakらの提唱する乳児血管内皮腫Ⅱ型と、血管肉腫の臨床像に類似点が観察され、より重篤な臨床像を示唆する組織型として注目された。	研究課題の疾患の罹患数や治療の実態に関する全国的な一次調査の結果から、80%の症例がステロイド療法を施行されていたが、同時に他の治療も併用されており、ステロイド単独では治療効果が不十分であり、集学的に複数の治療を組み合わせる必要性が示唆された。観察研究でも抗がん剤や塞栓療法、肝移植などの新規治療の有用性が示唆されたが、現状ではその適応や評価が固まっていない実態が浮き彫りにされた。	ガイドライン策定の準備として、今年度の研究成果から「難治性新生児・乳児肝血管腫に対する新規治療総括・一覧(簡易版)」をまとめた。この中で本症に対して新規に使用されるようになった薬物に関する情報、塞栓療法の概要、肝移植を含む外科治療の情報などが観察研究結果と合わせて総括された。これは研究報告書に資料として添付され、一次調査で希望のあった全国の小児外科施設へ配布を予定している。	全国の日本小児外科学会認定施設を対象とした一次調査では、117施設中65施設より回答を得た。研究課題のような症例を過去5年間に治療している施設は23施設のみであり、これらの施設で治療される難治性症例は全国で年間に7.5例程度と極めて少数であることが推定された。治療施設の分布をみると地域の中核的な小児総合医療施設が多かった。一方で低年齢児に対する塞栓療法や肝移植などの先進的治療は高度の技術を要し、施行可能な施設が制限されるなどの問題が指摘された。	今年度の研究の一環として、研究課題の疾患について全国の小児外科施設に予備的な調査を行ったことから、本症のような症例に対する問題提起がなされ、今後、こうした症例に対する治療の在り方をどのようにすべきか協力して検討したいというメッセージを多くの施設から頂いた。	0	0	0	0	1	0	0	0	1
カナバン病の実態把握とケア指針作成のための研究	21	21	難治性疾患克服研究	星野 英紀	尿中NAAの異常度算出に年齢相当の対照群を用いることで、カナバン病と他の類似疾患との鑑別がより明確にできることが示せた。また、尿採取によるNAA測定簡便な方法であるため、埋もれているカナバン病疑い症例や乳児早期に精神運動発達遅滞を呈する患者でのスクリーニング検査としての意義は大きい。	アンケート結果からカナバン病の日本での希少性が示された。通常10歳までで死亡するとされるが、自験例では22歳の現在も医療的ケアで安定しており、人種差を含めた臨床的多様性があると思われる。尿中NAAのスクリーニングを推進し、埋没症例の掘り起こしと診断の一助とできるようしたい。	特になし	特になし	特になし	0	0	0	0	0	0	0	0	0
本邦における筋チャネル病の実態に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	高橋 正紀	小児神経・神経内科専門医への調査および遺伝子診断施行例の調査で筋チャネル病の各疾患の頻度、高頻度な遺伝子異常とその臨床症状など本邦における現状が明らかとなった。今年度運用を開始した筋強直性ジストロフィー症データベースは、疫学研究のみならず、治療薬開発などの臨床研究に有用なものが作成できた。また、臨床検体を共同利用することができ、病態解明研究にもあらたな進歩を認めた。	小児神経・神経内科専門医への調査は、臨床医の関心を高め、遺伝子診断依頼の増加、本症患者の発掘に寄与することになった。いっぽう各診療科への筋強直性ジストロフィーの受療動向調査で明らかになった問題点は、一部にフィードバックしており、ネットワークづくりに重要な一歩である。本症データベースは、種々の合併症も含めた総合的管理の補助として期待されるほか、臨床研究に非常に有用であると考えられる。	アンケート調査・遺伝子診断確定例調査などの結果をふまえ、骨格筋チャネル病の診断基準(21年度版)を作成した。一般臨床医がアクセスし利用できるよう本研究班のホームページに掲載を行っている。	一次性筋チャネル病については臨床医による確実な診断に加え、遺伝子診断体制の確立が喫緊の課題であることが明らかとなった。筋強直性ジストロフィーについては多彩な合併症の総合的な管理が重要であるが、本研究は各診療科とのネットワーク作りの第一歩となり、早期からの総合的な医療による効率的な医療に今後つながる。本症の臨床データベースの構築および臨床サンプルの共同利用といった、より効率的にトランスレーショナル研究を推進するための基盤整備ができた。	なし	0	0	0	0	13	2	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、およびガイドライン作成に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	谷口 正実	国立病院機構病院と中心に慢性好酸球性肺炎(CEP) 研究グループ(JNHOCEP study group)を結成し、世界最多の症例数を集積しつつある。すでにCEPの増悪時にCys-LTsが強く関与していること(ERJ2008、AI 2008)、肺線維化に脂質メディエーターが関与していること(CEA 2009)。また新規好酸球活性化指標を見出し(CEA 2007)、といった業績をあげている。	病勢を反映するバイオマーカーとして、肺線維化に脂質メディエーターが関与していること(CEA 2009)を報告している。今後さらに数種の病勢を反映すると思われるバイオマーカーの検証を行うと共に、臨床に応用可能としていく予定である。	本研究は三年計画の二年目である。慢性好酸球性肺炎(CEP) 臨床研究グループ(JNHOCEP study group 代表者: 谷口正実)によるCEP 症例の集積は150 例を目標に、臨床像、画像所見、予後、再燃のリスク因子を解析しており、現段階で108 例終了している。今後本研究結果から、三年目には治療ガイドラインを作成していく予定である。	ガイドラインの作成を通して慢性好酸球性肺炎(CEP) の長期管理方法を開発すると共に、本研究でなされる将来の新規治療方法として非ステロイド剤による併用治療の効果(再燃防止)の検証が出来れば、患者への貢献が大きいだけでなく医療経済的にも大きな意義がある。	特記事項なし	0	0	0	12	0	0	0	0	0
ゲノム異常症として歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子に基づく成長障害治療可能性の研究開発	21	21	難治性疾患克服研究	吉浦 孝一郎	本年度新たに収集した歌舞伎症候群症例を含めDNAとして利用可能な試料が63症例のDNAを解析可能となった。世界的にもこれほど多くの症例を収集し、分子生物学的な解析を行っている施設はない。2.7M arrayの解析を開始し、まだ6名と少ないが、ゲノム構造異常のプロファイリングを開始しており今後の進展が期待される。	臨床的には、極まれな疾患(1/32,000)といわれるが、典型例として述べられている数字である。新川らの臨床的観察により、特徴的顔貌と下口唇窩あるいは下口唇中央溝をもつ典型例と特徴的顔貌＋精神発達遅滞をとまなう例があることがわかり、少なくとも歌舞伎症候群が2疾患群の集まりである可能性が示唆された。	なし	歌舞伎症候群が特徴的な顔貌からのみ診断されているが、その中でも2群に分かれる可能性があることが示唆された。原因遺伝子が判明した場合には、特徴的顔貌がなく精神発達遅滞十多発奇形をもつ非特異的症候群患者にも歌舞伎症候群原因遺伝子が原因となっている疾患も予想される。精神発達遅滞を伴い患者群の原因確定、確定診断に重要な遺伝子である可能性がある。	なし。	0	11	0	0	21	6	0	0	0
細網異形成症の診断と治療に関する調査研究	21	21	難治性疾患克服研究	野々山 恵章	細網異形成症の原因遺伝子であるAK2の遺伝子解析法、AK2のウェスタンブロットによるタンパク解析法を確立した。病態解析として患者骨髄細胞を用いてコロニーアッセイを行った。患者よりfibroblastsを樹立した。これを用いてiPS細胞の作製を開始した。	細網異形成症の新規患者を見出し、遺伝子解析などより確定診断した。インターネットを用いた中央診断登録システムであるPIDJを用い、国内患者の症状、検査所見、予後を解析した。	細網異形成症の診断基準・治療指針を作製した。診断基準としては、AK2蛋白発現低下をWestern blotで解析し、AK2遺伝子異常をDNAシーケンスで解析することとした。治療指針としては、前処置法を含めた造血幹細胞移植の方法(案)を提示した。さらに新生児マススクリーニング法の開発も行った。	インターネットを活用し、希少難病を全国的に診断、登録する方法を確立し、その有効性を示した。一般医が専門医にインターネットを介してコンサルトする方法を確立した。患者会での本症の啓発を行った。	以下の内容がマスコミで報道された。1) 細網異形成症を含む免疫不全症患者に対するγ グロブリン補充療法の用量制限緩和の承認。2) 細網異形成症を含む免疫不全症患者に対するγ グロブリン持続皮下注製剤早期導入の必要性。3) 細網異形成症を含む新生児スクリーニングの必要性。4) 細網異形成症を含む免疫不全症中央診断登録システムであるPIDJの有効性。	2	5	1	0	29	1	0	0	0
ゲノムインブリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究	21	21	難治性疾患克服研究	有馬 隆博	インプリント遺伝子のDNAメチル化は、エピジェネティックな修飾として変化を受けやすい特徴があり、先天性疾病の原因となる。配偶子操作を行う生殖補助医療は、インプリントが獲得・維持される時期の配偶子を操作するため、その影響について懸念され、BWSやAS等の先天性疾病の発症頻度が増加しているとの報告が数多くみられる。今回の解析した症例数はこれまでの報告例では最も多く、PWSの報告は世界ではじめてである。	典型的症状以外にBWS:耳介の溝(50.0%)ギョロ眼(25.7%)の頻度が高い。AS:難治性てんかん(88.0%)や色白(72.0%)、下顎突出(65.0%)の頻度も特徴的C.PWS:色白(76.0%)、アーモンド様眼瞼(82.0%)が認められた。その他、典型的なとみられていた症状を示さない症状も見られた。小児癌との関連では、BWSに8例(11.4%)に小児癌が認められ、PWS、SRSIにも1例ずつ認められた。	アンケート調査と遺伝子診断の結果をもとに、各種疾患の頻度、程度を評価する。また、発症機序の分類と臨床像(臨床症状、重症度等)、患者背景について比較し、臨床の現場に役立つ遺伝子診断と発症機序の頻度に基づいたフローチャートを作成する。	配偶子操作を行う生殖補助医療(ART)はインプリントが獲得・維持される時期の配偶子を操作するため、その影響について懸念され、BWSやAS等の先天性疾病の発症頻度が増加しているとの報告が数多くみられる。今回の解析した症例数はこれまでの報告例では最も多く、PWSの報告は世界ではじめてである。これら疾患が増加傾向に有り、ART治療と関連する事が示唆される。少子化、晩婚化の社会情勢により、今後もART患者の増加が見込まれるため、次世代社会の最重要な行政的問題と考えられる。	なし	0	3	0	0	3	1	1	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
牟婁病の実態の把握と治療指針作成	21	21	難治性疾患克服研究	小久保 康昌	1)発症遺伝子解析: 大家系の多数例から同意の上得たDNA資料を用いた連鎖解析を施行中である。TRPM7遺伝子は関与していなかった。2)関連遺伝子解析: 計20を超える候補遺伝子解析を行ったが、病的変異は認めなかった。3) 異常凝集蛋白質解析: タウ、α-synuclein、TDP-43について、ウエスタンブロットを用いた解析を行った。4) 神経病理学的研究: 多数例について、TDP-43の分布を検討した。	1)生活習慣と環境要因に関する実態調査: 生活習慣では、食餌調査の結果から多発地区では、糖質摂取割合が高く、脂質及びタンパク質摂取割合、抗酸化に関連するミネラル(亜鉛、マンガンなど)やビタミン諸量の摂取量は少ないことが明らかになった。水質調査では、飲用水中のCa含量は1960年代と同様に低値を示し、住民の血中Ca値も対照に比し低値を示した。	1) 診断基準の作成: 必須項目 1.地域性: 三重、和歌山両県の南部地域出身もしくは同地域に居住歴を有する。2. 臨床症状: ALS、パーキンソニズム、認知症のいずれかで発症し、ひとつもしくは複数の症状を呈する。3. 神経病理学、生化学的所見: 古典的なALS病理かつNFTsの広範な出現(脳幹諸核と内側側頭葉は必発、3+4 repeat tau)。支持項目 A. 牟婁病の家族歴。B. 画像検査で前頭葉 and/or 側頭葉の萎縮または脳血流および糖代謝の低下。C. 特異な網膜症。	1)現時点での治療指針を策定した。治療の現状: ① ALS 症状に対して: 薬物: リルゾール、非薬物: リハビリテーション、NIV (noninvasive ventilation)、PEG、人工呼吸器 ② パーキンソン 症状に対して: 薬物: L-dopaをはじめとした抗パ薬、非薬物: リハビリテーション、PEG ③ 認知症症状に対して: 薬物: 塩酸ドネペジル、抑肝散、抗精神病薬 非薬物: リハビリテーション ④ 介護保険、特定疾患申請、身体障害者手帳交付	21年10月18日に多発地区において住民説明会を開催し、これまでの研究の経緯と成果について講演をおこなった。また、今年度の研究方針と栄養調査や水質調査の説明等をおこない、研究への協力を呼びかけた。2010年1月9日に班会議を開催し、主任研究者、各分担研究者および協力研究者から今年度の研究成果について発表を行った。患者および家族の方々に参加していただいた。	2	15	6	0	3	1	0	0	1
遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発	21	21	難治性疾患克服研究	小野寺 理	遺伝性脳小血管病の病態機序を解明するために、TGF-β ファミリーシグナルの抑制作用の障害が想定されているCARASILの病態解明を行った。脳血管関門のin vitroモデルを用いて、TGF-β によって血液脳関門の透過性が増すことを示した。またノックアウトマウスを用いて、TGF-β ファミリーシグナルの受容体が血液脳関門の機能維持に重要な役割を果たしていることを示した。	若年性ビンスワンガー病患者36名を集積しCARASILの原因遺伝子HTRA1の変異の有無を検索した。その結果、新たなアミノ酸置換を伴うミスセンス変異のホモ接合体を1例見いだした。同変異は正常高齢者400染色体では認められず、また、非発症者の同胞ではヘテロ結合体であり、本遺伝子変異が、本例の発症に寄与していると判断した。本例はCARASILの三徴である、白質脳症、変形性腰椎症、禿頭のうち、禿頭を欠き、本症の臨床像がより広いことを明かした。この事により診断基準の作成を可能とした。	CARASIL、CADASILの診断基準を設定した。	脳小血管病は、高齢者において高頻度に認められる。しかし、その病態機序は不明である。本疾患は、血管性認知症に繋がると考えられ、予防に近い認知症といえる。遺伝性脳小血管病の解明は、この希少疾患の治療法の開発のみならず、孤発性の脳小血管病の解明に繋がることが期待され、厚生労働行政に対する寄与は大きい。	診断基準も設定され、本年度は、各病院に対して、本症の遺伝子診断サービスを実施する。またその詳細について、HPを作製し、周知していく。世界最大の遺伝性疾患のデータベースサイトであるGene reviewに原稿を依頼され情報を掲載した。	3	10	0	0	7	6	0	0	0
肥大性皮膚骨膜症における遺伝形式を踏まえた新しい病型分類の提言と既存治療法の再評価	21	21	難治性疾患克服研究	新関 寛徳	これまであいまいであった臨床亜型分類を、原著に戻って分類し直したところ、臨床亜型に相関する随伴症状が明らかになった。このことは当該疾患が臨床亜型によって原因遺伝子が異なることを強く示唆している所見であり、ゲノムデータベースの探索に有用な情報である。さらには患者由来線維芽細胞の遺伝子発現プロファイルをデータベース化し、NCBIのPubmedにて無料公開している(GEO datasets: GSE 17947)。	臨床亜型に相関する随伴症状として、不全型と関節炎・骨炎(および家族歴)、完全型と脂漏(ざ瘡・油性光沢・脂漏性皮膚炎)が明らかになった。全国調査においてこれらについて記載を促すことによりさらに詳細な情報が得られると伴に、報告(原著)にも記載されていくことが期待される。	全国調査により、症例の掘り起こしを行い、発表症例数がふえれば本症の多彩な随伴症状の頻度、治療法が明らかになりガイドライン作成の糸口となる。	全国調査で用いた記入用紙は将来の特定疾患登録、小児慢性特定疾患の申請用紙の基礎となることを意識して作成する。	肥厚性皮膚骨膜症ホームページ: http://www.pdp-irp.org/ □	2	1	0	0	2	1	0	0	1
先天性角膜混濁の実態把握と診断法確立のための研究	21	21	難治性疾患克服研究	山田 昌和	我が国で初めて、先天性角膜混濁に関する全国的調査を行い、その発症者数を年間120-140例程度、出生8000-9000人に1名の頻度と推定した。その内訳として前眼部形成異常と輪部デルモイドが主要なものであり、両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が多いことを示した。成育医療センターでの前眼部形成異常と輪部デルモイドの調査の症例数は国内外でも最大規模であり、臨床的特徴や視力予後に関するデータを示した。	本研究は本邦の先天性角膜混濁の発症者数を推定し、原因疾患や視力予後に関する資料となる初めての報告である。先天性角膜混濁の年間発症者数は120-140例で、このうち30-40例が視覚障害児になり、視覚障害児全体の10-14%を占めると推定した。先天性角膜混濁は視覚障害児の原因疾患として重要であることを示した。先天性角膜混濁の原因疾患の診断によって、視力予後の判定、患児の教育や生活指導、就学支援に有用と考えられ、予後の判定についても参考資料となるものと考えられる。	なし。	なし。	本研究の報告書は、都道府県の医療・福祉担当者に広く配布することとし、小児の視覚障害の原因としての先天性角膜混濁について周知を図ることとした。	2	0	2	0	7	0	0	0	0

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	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
IgG4関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究	21	21	難治性疾患克服研究	岡崎 和一	1)IgG4関連疾患を全身性線維硬化症としてとらえ、その概念と定義を提唱した。2)線維硬化症としての病理組織学的特徴(リンパ球とIgG4陽性形質細胞浸潤、花筈状線維化、閉塞性静脈炎)を明らかにした。3)病態解明における日本発のデータとして、IgG4産生制御には制御性T細胞と自然免疫系の関与が重要であることをそれぞれ国際雑誌に報告した。4)免疫および遺伝子解析プロジェクト研究にたいして、研究代表者の所属施設での倫理委員会の承認を得て、症例登録が開始された。	1)全身臓器の臨床症状、画像所見、検査所見、病理組織所見などを解析し、臨床的特徴を明らかにした。2)診断には、これら臨床的特徴を総合的に判定することが重要であることが確認された。3)自己免疫性膵炎やミクリック病などの各臓器診断基準をふまえた診断法の提言として診断基準試案を作成した。4)治療にはいずれの臓器病変においてもステロイドが有効であることが確認された。	IgG4関連の全身線維硬化症としての概念・定義にもとつき臨床所見、検査所見、病理所見よりなる診断基準試案を開発提言した。	全国アンケートによる実態調査により、年間受療患者数は約8000人と推定され、今後の難治性疾患対策事業に役立つ資料となりうると考えられた。	社会的インパクトの高い論文発表もなされ、十分な成果が挙げられつつある。	17	39	13	3	39	32	0	0	6
先天性無痛症の実態把握および治療・ケア指針作成のための研究	21	21	難治性疾患克服研究	芳賀 信彦	遺伝性感覚・自律神経ニューロパシー4型(先天性無痛無汗症:CIPA)と5型(先天性無痛症:CIP)は全身の無痛を特徴とする稀な疾患であり、特に前者は日本に患者が集積している。本研究は稀な疾患に対して各方面の研究者が参加し、集学的に取り組んでおり、成果を結べば学術的に高い意味を持ちうる。本年度得られた成果はまだprimaryな研究結果を含んでおり、専門的・学術的観点からの成果は不十分である。	医療機関へのアンケート調査より、大まかな国内患者数を予測できたこと、診断のための検査や包括的な診療体制構築の可能性を見出したことは臨床的意義が高い。また、温痛覚以外の感覚も低下していることが明らかになり、各種合併症の予防・治療などに際して役立つ成果と考える。また整形外科・眼科・皮膚科・歯科等の分野における合併症について明らかになってきたことから、臨床的な問題点の一部は明らかになったと考える。	医療機関へのアンケート調査より、診断のための検査や包括的な診療を行うことのできる機関がリストアップされたので、これを今後公開できることを目指す。診療ガイドラインの作成を目標としたが、今年度は作成に至らず、「ケアガイド」の作成にとどまった。「ケアガイド」自体は、家庭や教育現場における留意点を網羅したことで患者福祉に役立つと考えるが、診療ガイドライン策定には臨床研究を進め、エビデンスを構築する必要がある。	患者数を100名以上と把握したことには行政的に意味があり、今後患者側を対象とした調査を加えることでより正確な患者数・有病率を算出できれば、難治性疾患の行政に役立つと考える。患者家族へのヒアリングや検診会を通じて、合併症、生活上の問題、これらの予防や対処法について明らかにし、「先天性無痛無汗症:わたしたちのケアガイド」を作成した。このような活動は、他の難治性疾患においてもモデルとなる可能性がある。	特になし	1	4	0	1	9	2	0	0	0
再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立	21	21	難治性疾患克服研究	鈴木 登	本邦で初めて再発性多発軟骨炎(以下RP)に対する疫学調査(239症例)を行った。患者実態(初発年齢、性差、臨床像、予後)ならびに治療状況の把握に加えて、免疫抑制剤や生物学的製剤等の治療薬の有効性に関する新たな知見を得た。これらは日本リウマチ学会関東支部学術集会(平成21年12月)、日本リウマチ学会学術集会(平成22年5月)、患者友の会との交流会および本班会議研究会において高い評価を得た。原著論文を国際的学術誌に投稿し、RP患者血清の疾患特異的バイオマーカーの候補分子を同定した。	全国の主要な病院を対象に疫学実態調査を実施し、本邦において240余例のRP患者が存在する事と患者の診断・治療の実態を明らかにした。本年度の成績から、気道病変を持つ患者では予後不良で免疫抑制剤の早期使用を提唱した事、本疾患では1割弱の患者が死亡する等の実態を公表したが、これらはRPの診療に関わる医師に対する重要な指針となっている。今後、さらに患者の臨床像・治療成績の詳細を公表する事で、RP患者の治療成績向上に貢献できる。	我々は平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[研究課題名:再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]において、平成21年11月末現在、RP239症例の疫学調査を行い、患者の病態や治療状況の解析を行った。その結果、本邦の患者実態(有病率、初発年齢、性差、臨床像、予後)に加えて、RP治療に関する以下の注目すべき知見を得た。この知見をもとに、再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis)診断・治療指針(案)21年度版を作成した。	平成21年度疫学調査における患者データから、本症患者は平均2.3科を受診し、医療費は外来通院において月額 22,396円、年間268,752円を要し、患者の負担が大きいことが明らかになった。さらに公的補助を受けている患者は、身体障害者として認定された約1割程度のみであることを初めて明らかにした。こうした患者実態を詳細に検討していくことで、本疾患患者の医療と福祉ならびに、医療行政の向上に向けて貢献できるものとする。	再発性多発軟骨炎中間報告会 福岡市 21年9月27日 産経新聞「難病指定へ福岡で全国初 支援団体」同年10月21日 公明新聞「1日も早い難病指定を」同年同日 再発性多発軟骨炎神奈川公開シンポ 川崎市 同年11月15日 再発性多発軟骨炎公開シンポ 福岡市 2010年3月14日毎日新聞福岡都市圏版「軟骨炎」症例 同年3月15日メディカルトリビューン誌「難病の再発性多発軟骨炎の臨床像が明らかに」同年4月26日メディカルトリビューン誌「再発性多発軟骨炎の特定疾患の認定を呼びかける」同年同日	0	0	1	0	2	0	1	1	2
14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の実態把握と診断・治療指針作成	21	21	難治性疾患克服研究	鏡 雅代	14番染色体父親性ダイソミー表現型を示す患者の病因は、ダイソミー62%、微小欠失21%、エビ変異17%と判明した。さらに、14q32.2領域のインプリンティングセンターである生殖細胞でメチル化が確立するgerm line DMRであるIG-DMRと受精後にメチル化が確立するsecondary-DMRであるMEG3-DMRのそれぞれの機能、役割分担を明らかにした。同一インプリンティング領域においてgerm line DMRとsecondary-DMRの機能が明確となった初めての研究である。	患者臨床像、長期予後について以下が明らかとなった。①喉頭軟化、気管・気管支軟化、胸郭低形成、肺低形成のために出生後から必要とされる人工呼吸管理は、3日間から3年8ヶ月間と幅広い。離脱には、気管気管支軟化症、胸郭の成長が極めて重要な因子であった。②約1/3の症例が気管切開を必要とした。③発達障害(DQは32から48)を認めた。④長期呼吸管理にも関わらず、生存3例はいずれも4歳までに独歩達成を得ている。⑤慢性便秘の症例を認める。⑥2例において肝芽腫を認める。	診断基準、治療指針の私案を作成した。来年度に完成予定である。	全国において約30症例の本疾患患者の報告を認めたことにより、発症頻度の推定が可能となった。非常にまれな疾患ではあるが、年間5例程度の発症があることになる。	本疾患についてのホームページを作成した(http://www.nch.go.jp/endocrinology/upd14/)。学会などとリンクすることにより、疾患概念の周知をすすめていく。	2	4	0	0	4	1	0	0	1