

| 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 | 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効した。この2症例についての論文が、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法と組み合わせて、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れる。 | 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) 幅広い幅広・幅広い歯列2) コメラの延長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 | 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、病態解明に関する研究               | 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、ATI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、ATIにおける免疫の評価、AT簡易診断法の確立と検証、ATMの遺伝発現防衛機構における役割の検討、ATIにおける糖尿病発症機構の研究、ATIにおける免疫機能発現の研究、ATIにおける小脳失調の研究を行った。                                | ATI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、頸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 Pediatrics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法と組み合わせて、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れる。         | 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) 眼コロボラ(横瞼を問わない)。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性顔小症状: 1) 心奇形。2) 食道気管奇形。3) 線小陰茎または停留精巣(男児)または小陰唇低形成(女児) 一症状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仕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 | 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た。4家系では家族性PAVMがみられた。PAVM合併オスラー病の1例で脳動脈瘤の破裂。2例で脳腫瘍の致死性合併症が併発した。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。                   | 遺伝学的検討により、日本のオスラー病の有病率は1,800~5,000と推定された。オスラー病43例中17例(40%)に肺動脈腫瘍(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例で脳動脈瘤の破裂。2例で脳腫瘍の致死性合併症が併発した。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、本症に関する疫学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、腎臓、消化管の動脈腫瘍。4. 一等親以内の同一患者の存在。以上のうち、3つ以上の存在で確定。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・肺動脈腫瘍について、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)のプ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 | 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  | その他の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 |
| 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蛋白質はβ細胞の小胞体中存在し、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歳未満を報告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て実態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。微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。患者は失明や神経微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      | 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特異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ィ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準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み予定であった。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日にも琴平長途協会の町民を対象として本研究の現時点での成果の報告会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。 | 本症候群を主なターゲットとしたシンポジウムを平成22年4月23日に日本神経痛学会のサテライトとしてシンポジウムを開催した。   | 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のヘテロクロマト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の結合サイトを見つけた。(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のヘテロクロマト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った。GeneReview 日本語版( <a href="http://grj.umin.jp/">http://grj.umin.jp/</a> )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、本郷朝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    | STXBPI1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STXBPI1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変異で起る病態は、脳輪化遅延と脳幹-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なりつつある。                          | STXBPI1遺伝子をEIEE44例で解析し、15例(34%)で変異を同定した。両親核種の得られた症例では変異は全て新生突然変異であった。STXBPI1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CDKLS1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、STXBPI1の変異は世界的に認知された。発達期のもてんかん関連疾患は依然原因不明なこと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。  | アレル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、脳輪形成遅延を伴うWest症候群で世界に先駆けて同定した(論文投稿中)。本研究班で、ARX、STXBPI1、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) 出願・取得 | その他(件) |       |   |
|--|----|----|-----------|----------|--|---|--|--|---|---------|-----|----------|-----|---------|----|-------------|--------|-------|---|
|  | 開始 | 終了 |           |          |  |   |  |  |   | 和文      | 英文等 | 和文       | 英文等 | 国内      | 国際 |             | 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免疫染色が必須であるが、IgG4関連は全身の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査中である。 | IgG4関連は全身の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交換を行う。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有効である。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、一般にプレドニゾン0.6mg/kgの初期投与量を用いられ、大多数の症例に有効である。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。 |   | 50      | 125 | 35       | 3   | 93      | 50 | 0           | 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    | CVID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細胞産群や、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Basophil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できるようになり、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と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顕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量減にも期待できる。                      | 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定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顕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労、勤労意欲を高める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とされたため、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、主要臨床症状(巨の奇形、腹腔内臓器腫大、新生児期低血糖、片側肥大、火傷状母斑)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、生体補助医療(ART)を受けられた妊婦が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。これは若年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BWS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味は非常に大きい。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 | 実施に反映 | 普及・啓発  | 和文 | 英文等 | 国内 | 国際 | 出願・取得 | 実施に反映 | 普及・啓発 |
|   |    |    |           |          |   |   |  |   |  |         |     |          |     |         |    |       |       |        |    |     |    |    |       |       |       |
| 発作性運動誘発性舞蹈アテーゼ(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 | 麻海 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と確定された経験者は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。 |  | アンケート調査を行うことでPKCを診断する機会が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、国民の一部ではあるだろう、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る今後の研究の進展が期待できる。                               | 1       | 13  | 0        | 0   | 25      | 7  | 0     | 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・頰もやもや病であり、欧米とは全く異なる状況にある。しかし少数ながらももやもや病とは明らかに異なる頭蓋内血管閉塞症例が存在しており、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いた。         | 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、初回発作を厳重な管理・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は対照的である。             | なし   | なし  | なし   | 0       | 0   | 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、少数の報告しかな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鍵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、糸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、その重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、生命予後は悪くない、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要する必要がある。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と、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通じ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      | 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意見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な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ふ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關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新規症例の出現がありうることが証明された。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(血族増・家族内発症、手足の凍瘡様紫紅色斑、縋り返す弛緩熱、出疹する浸潤性・硬結性紅斑、進行する限局性脂肪筋肉萎縮・やせ、手足の長く蕾く立った指、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都支部総会(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回京表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誌に掲載された。      | 2       | 37  | 9        | 3   | 84      | 20 | 0     | 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が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ト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症状である光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発し、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対策患者の会・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、民主院による「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     | 0     |
| 先天性両側小耳症・外耳道閉鎖症に対する、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 | 加茂 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、両耳骨導補聴器を用いた無響室にてスピーク方法を用いた音源定位法により聴空間の大きさを調べた。その結果、正常者および両耳骨導補聴器着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かけたが、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、術後にケブアリーにする大きな課題であったが、(頭部からの分厚で頭皮を採取し皮膚管を作成すると同時に、同部から有茎の頭部皮弁を作成し、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. 患者および家族のために、本疾患を理解してもらうための「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感想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      | 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 |
| 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 | 三浦 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。優常人の調査では血中プロリン値は正規分布をとるが(51-271μ M)中には+2.5SD以上の人がある。新生児マス・スクリーニングを総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感染症において、高プロリン血症の可能性を考慮し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(51-271μ M)の5-10倍(500-2600μ M)と報告されている。Ⅱ型ではⅠ型より高く500-3700μ 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、その実態はまだまだ不明であり、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。                             |         | 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、肝動脈結紮手術、肝移植、塞栓治療などが効果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Dehnor, Ishakらの提唱する乳児肝血管内皮腫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、薬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「新規治療新児・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、塞栓療法の際、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1.75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      | 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 | 豊野 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された。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・神経内科学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・神経内科学専門医への調査は、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は、一部にフリードハットしており、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。   | 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)<br>出願・取得 | その他(件) |     |
|--|----|----|-----------|----------|--|--|---|---|--|---------|-----|----------|-----|---------|----|----------------|--------|-----|
|  | 開始 | 終了 |           |          |  |  |   |   |  | 和文      | 英文等 | 和文       | 英文等 | 国内      | 国際 |                | 普及・啓発  | その他 |
| 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)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。 | 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)の検証が出来るれば、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   |
| ゲノム異常性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と精神発達遅滞をもつ場合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。精神発達遅滞を伴う患者群の原因確定、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   |
| 細網膜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   | 細網膜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質解析法を確立した。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。   | 細網膜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。  | 細網膜形成症の診断基準・治療指針を製作した。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シーケンズ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) 細網膜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) 細網膜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) 細網膜形成症を含む新生児スクリーニングの必要性。4) 細網膜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   |
| ゲノムインプリンティング異常性5疾患の発症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、先天性疾患の原因となる。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等の先天性疾患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%)や口眼(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、典型的など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、SRS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等の先天性疾患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あり、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  | 原簿論文(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 |
|   |    |    |           |          |  |  |  |  |  |         |     |          |     |         |    |       |        |       |
| 車震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、 $\alpha$ -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)やビタミン類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含有量は1960年代と同様に低値を示した。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、パーキンソン症、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病理学かつ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. 車震病の家族歴、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: リリゾール、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ーキンソン薬、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: 塩酸ドネペシル、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- $\beta$ 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。脳血管門のin vitroモデルを用いて、TGF- $\beta$ によって血液脳関門の透過性が増すことを示した。またツクアウトマウスを用いて、TGF- $\beta$ 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。       | 若年性ピンスワンガー病患者36名を募集し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の三倍である。白質脳症、変形性腫瘍症、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を作成し、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     |
| 肥大型皮膚骨髄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、原書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(ごみ・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併し、報告(原書)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。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。   | 肥厚性皮膚骨髄症ホームページ: <a href="http://www.pdp-irp.org/">http://www.pdp-irp.org/</a>  | 2       | 1   | 0        | 0   | 2       | 1  | 0     | 0      | 1     |
| 先天性角膜炎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、先天性角膜炎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、前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炎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。先天性角膜炎の年間発症者数は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。先天性角膜炎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。先天性角膜炎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炎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。<br>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、花びら状線維化、閉塞性静脈炎)を明らかにした。<br>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。<br>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・定義にもとづき臨床所見、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。   | IgG4関連の全身線維硬化症としての概念・定義にもとづき臨床所見、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。  | 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     | 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、成果を結ぶべく学術的に高い意味をもちうる。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の意味があり、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     | 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 堂     | 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。これは日本リウマチ学会関東支部学術集(平成21年12月)、日本リウマチ学会学術集(平成22年5月)、患者友の会との交流会および本学会研究学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考えられる。 | 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ジウム 川崎市 同年11月15日 再発性多発軟骨炎公開シンポジウム 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ノ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 | 織 雅代     | 14番染色体父性片親性ダイノミー表現型を示す患者の病因は、ダイノミー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、気管支管支軟化症、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。<br>(http://www.nch.go.jp/endocrinology/udp14/)。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      | 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 |
|                                   |    |    |           |          |  |   |  |  |  |         |     |          |     |         |    |       |        |       |
| 声帯溝症の診断治療の確立と、標準化に向けたガイドラインの作成    | 21 | 21 | 難治性疾患克服研究 | 角田 晃一    | これまで世界的に見て声帯溝症の疫学調査は皆無であり、本研究は世界に先駆けて、医療側の立場から、検査・診断・治療の実態と問題点を、患者本人に無記名による日常生活、検査・診断・治療の実態とその問題点を検証した。その結果、1. すべての耳鼻咽喉科医がその疾患に対する病態の理解が必要、2. 医師の治療法への理解・知識不足、3. 音声障害の患者以外の国民の理解不足、など多くのことが明らかになった。難聴への補聴器、視覚障害へのメガネのような、確立された音声障害への有効な対策に向け問題提起が必要と考えられた。 | 音声外科大国と欧米先進国から賞賛されているわが国では、先進国である故に、欧米でまず試されるはずの、経済的で非侵襲的な音声訓練が多く施設で行われず、逆に詳細訓練の様々な術式が試されていた。各術式の成績は欧米一流流のそれぞれ術式評価と同様であった。患者のアンケートとこれらを総合すると、1. 音声訓練の有効性、2. 術式として安全かつ最も成績がよく患者満足度の高く、海外での評価も高い声帯内自家筋移植術(ATFV)の国内での一般化、3. 注入物質は自家組織の徹底、が必要であると本研究で明らかになった。 | 今回の短い期間での研究で、最良の治療法を3年間で検証作成する予定であった。しかしながら、患者からの直接的意見で、実際の診断がつくまで数件の医師を回っている症例が極めて多く、かかりつけ医と専門施設での問題認識の乖離が推測された。そこで若年性声帯溝症患者をすべての耳鼻咽喉科医師が早期に発見し、その後の紹介と検査や診断、専門施設への指標「30歳未満で気管性呼吸器の患者はためらわず専門外来への紹介」をこの一年間で作成した。つまり、30歳未満で気管性呼吸器の患者は専門外来への紹介することが重要である。 | 感覚器へのinput情報処理機能低下障害に対し、補聴器・メガネなど感覚器input器官(聴・視覚)ではあたり前に行われていた対策が感覚器output情報発信器官である発声障害に対する研究がこれまであまりなされていなかった。若年者において学校社会生活でメガネや補聴器を装着した場合、社会からの理解と対策がなされるが、声帯溝症の場合「声震れ」や「力が無い」などの症状への理解は得られにくいと考えられた。    | 本研究期間に、若年性声帯溝症の研究班代表として21年11月24日は朝日放送系の「ピートだけの家庭の医学」(視聴率1%)にて声帯溝症とその問題点に関して、国民にわかりやすく説明した。またそれに対する経済的な音声自己訓練法に關し、2010年1月14日、テレビ朝日スーパーモーニング(視聴率7%)で声帯溝症と声の健康法について研究班代表として解説し、その問題点と対策を国民に向け発信している。まず試みるべき音声自己訓練法を開発、DVDを作成しホームページに公開した。 | 20      | 35  | 0        | 0   | 25      | 3  | 1     | 0      | 0     |
| チトクロームP450オキソレタクザー異常症の実態把握と治療指針作成 | 21 | 21 | 難治性疾患克服研究 | 深見 真紀    | 本研究は、POR異常症に関する世界ではじめての大規模調査研究である。おもな成果は以下の通りである。第一に、POR異常症の頻度と臨床像が明確となった。第二に、POR残存活性が一部の臨床症状の重症度を決定するが、他の症状には影響しないことが示された。また、本症の臨床症状の人種差が、人種特異的変異の存在によって説明されることが明らかとなった。第三に、本症の遺伝子異常にさまざまな変異が含まれることが明らかとなった。重要な点として、サンガー法で同定困難な遺伝子異常が存在することが見出された。        | 第一に、診断の手引きの作成と治療指針案の作成は、POR異常症患者の早期診断およびQOLの改善に貢献し、本症のようなまれな疾患に対する医療の均てん化に役立つと期待される。第二に、本研究の知見は、POR異常症を含む分化疾患に対する集学的診療システムの構築の基盤となる。  | POR異常症診断の手引きを作成した。また、治療指針確立のための基盤となる案を作成した。研究成果は、研究班ホームページ、論文、国内外の学会において発表した。  | 現在、21水酸化酵素欠損症患者の早期診断を目的として行なわれている新生児マススクリーニングが、POR異常症患者の同定に有効であることが明らかとなった。今後、マススクリーニング陽性児にPOR異常症者が占める割合の検討、患児の内分データの集積により、現行の新生児マススクリーニングの精度向上が期待される。   | 本研究の成果は、国際学会における招待講演を含む学会発表、論文、ホームページで発表した。  | 0       | 1   | 0        | 0   | 8       | 2  | 0     | 0      | 1     |
| Prader-Willi症候群の実態把握と治療指針の作成      | 21 | 21 | 難治性疾患克服研究 | 永井 敏郎    | 診断法確立の基盤整備:本症候群は基本的に遺伝子解析で診断される。われわれは、ブラダウイリ症候群適切な遺伝子診断のフローチャートを作成し、また、メチル化阻害剤性患者がしばしば第14染色体母親性ダイミーを有することを見いだした。高齢出産と本症候群発症の関連:今回詳細な遺伝子解析を行うことで、母体高齢化が、ダウン症候群同様、トリソミーレスキューによる本症候群発症のリスク因子であることが明らかとなった。これは、高齢出産の注意喚起するものである。                               | 全国病院医師を対象とする患者実態調査:患者数、診断根拠、治療内容、合併症などについて、全国実態調査を行い、1,147名(男性604名、女性543名)の患者を把握しえた。獨協医科大学越谷病院小児科受診中の157名の患者データの解析:成長ホルモンが身長改善だけではなく幅広い効果により生活の質自体を向上させること、性ホルモンがほとんど精神的な副作用無く安眠に使用でき、患者の自信獲得につながっていること、インスリン治療が問題なく実施しうることが判明した。                         | 特記すべきことなし。   | 特記すべきことなし。   | 全国患者会連合大会を10月に実施し、患者会の全面的な協力体制のもとに、567名を対象として、食生活、活動性、合併症、治療内容とその効果および副作用、生体補助医療の有無など、多岐にわたる詳細な調査を実施した。448名(79.2%)から回答を得た。   | 0       | 8   | 8        | 0   | 11      | 4  | 0     | 0      | 0     |
| 高グリニン血症の患者数把握と治療開発に関する研究          | 21 | 21 | 難治性疾患克服研究 | 呉 繁夫     | 1)タンデムマス試験による新生児スクリーニングにおける血中グリニン濃度の多数取得し、その濃度分布を明らかにした。2)遺伝子ノックアウト法により疾患モデルマウスの作成を行い、その表現型の解析を行った。その結果、ヒト高グリニン血症患児に似た脳形成異常を持つことが明らかになり、本症のモデル動物としての有用性が示された。3)薬剤投与実験から本症に伴う脳形成以上の腎臓には、薬物代謝酵素が存在する事が示唆された。   | 最近、私どもは、非侵襲的な検査法である13Cグリニン呼吸試験を開発し、遺伝子検査の基盤となる変異スペクトラムを明らかにした。今回、13Cグリニン呼吸試験と遺伝子検査を取り入れた診断指針を作成し、高グリニン血症の診断を容易にした。また、新生児の血中グリニン濃度を多数取得し、その濃度分布を解析することで、患者スクリーニングの基盤データを取集した。更に、疾患モデルマウスを作成し、有効な治療薬を検索するシステムを確立した。   | 本症の確定診断には、従来肝生検による酵素診断などの侵襲的な検査を必要としていた。今回新たに作成した診断基準では、非侵襲的な検査法である、13Cグリニン呼吸試験と遺伝子検査を取り入れた。13Cグリニン呼吸試験は、安定同位体13Cを含むグリニンを基質として体内でグリニン開裂反応を実施するもので、簡便かつ迅速な本症の酵素診断が可能になる。また、遺伝子検査において、通常のエクソン・シーケンシング法では見出せない大きな欠失変異が高頻度に存在することを明らかにし、効率的な診断確定を可能にした。      | 高グリニン血症は、新生児期に突然死する可能性があり、従来の受診歴を基にした調査では、患者実数の把握は困難である。今回の研究は、タンデムマス試験による新生児スクリーニング時に血中グリニン濃度を検査することで、本症の実数把握を試みている。新生児突然死における本症の関与の有無を明らかに出来る可能性がある。また、現在有効な治療法が確立していないが、モデルマウスを用いた有効な治療薬の探索に向けての第一歩となる。 | 本症の生命予後、発達予後はともに非常に悪い。現在、治療として脳内のグルタミン酸受容体のひとつである、NMDA受容体に対するアンタゴニストが治療に用いられている。その一つとしてデキストロメトロファンがよく用いられている。デキストロメトロファンは、短期予後を改善する事が多いが、長期予後の改善は不明のままである。今回の研究で、モデルマウスの作成に成功し、治療法の評価システムが確立した。この評価系の確立は、有効な治療法の確立への第一歩と期待される。         | 1       | 2   | 2        | 0   | 0       | 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 |   |   |   |
| 脊柱変形由来の胸郭不全症候群の実態調査とその診断・治療方針の検討 | 21 | 21 | 難治性疾患克服研究 | 川上 紀明    | 胸郭不全症候群という新しい疾患概念はまだ広く知られておらず、引き起こす可能性の高い肋骨異常を伴う先天性側弯症、高度側弯症、医原性側弯症などの各疾患における悪化因子やどのような疾患が予後不良であるのか明確ではなかった。今回本症候群の原因疾患の代表的疾患である肋骨異常を伴う側弯にフォーカスをあててその自然経過と悪化の危険因子を明らかにすることができた。今後の研究推進するための基本的データとなり、さらなる研究の方向付けができた。                                  | 胸郭不全症候群を引き起こす可能性のある代表的疾患である肋骨異常を伴う先天性側弯症の自然経過にはその奇形性のタイプや特徴、肋骨異常のタイプや難易、部位などから様々な状態があることがわかった。全く側弯の悪化しないものから、年4度以上で悪化する物まであり、その悪化因子として片側分節異常で反対側に半椎を合併する混合型、広範囲な片側肋骨癒合、幼少児期の異常、などがあることを報告した。  | 本研究は始まったばかりで、ガイドラインや治療指針をたてるには未だ至っていない。  | 胸郭不全症候群の疾患群の各特徴を把握しておくことは本疾患で苦しむ小児の患者を治療する上において大変重要なことである。早期の悪化進行するタイプを見極めることは一般的に困難である。一部の疾患ではあるが、自然経過と悪化因子を明らかにすることができた。この結果をもとに早期治療の重要性をアピールでき、その生命予後を改善することが期待できる。                            | 本研究はまだ始まったばかりといえるもので、今後、2010年7月のIMAST学会で報告する予定である。  | 0       | 0   | 0        | 0   | 0       | 0  | 0     | 0      | 0     | 0     | 0 |   |   |
| 難治性血管腫・血管奇形についての調査研究             | 21 | 21 | 難治性疾患克服研究 | 佐々木 了    | 1)合計約40のClinical Questionからなる「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」を作成した。本年中に冊子出版する予定である。2)「難治性血管奇形診断基準集」を作成した。今後、疾患情報データベースの蓄積により、平成23年度内に精緻な診断基準を作成する予定である。3)仮想サーバーを用いた症例一元化登録管理(連結可能匿名化)を開始した。4)血管病変の病理学的分子生物学的解析の基盤整備を行った。   | 1)合計約40のClinical Questionからなる「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」を作成した。本年中に冊子出版する予定である。2)「難治性血管奇形診断基準集」を作成した。今後、疾患情報データベースの蓄積により、平成23年度内に精緻な診断基準を作成する予定である。3)仮想サーバーを用いた症例一元化登録管理(連結可能匿名化)を開始した。4)血管腫・血管奇形疾患の情報ホームページの基盤整備を終えた。  | 「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」を作成した。合計約40のClinical Questionを作成し、1983年以降の国内外文献(和文、英文)をもとに構造化抄録フォーム、エビデンスレベル、推奨度や解説文などからなるガイドラインを作成した。第53回日本形成外科学会総会および第39回日本IVR学会総会、Public Commentを経て本年中に「ガイドライン(第1版)」を出版する予定である。   | 「難治性血管奇形診断基準集」の作成。血管奇形は一般に進行性で、その臨床症状が軽微なものから重症のものまで多岐にわたる。重症の血管奇形患者は現時点では医療費補助など行政的援助がなく、難治性疾患としての基盤整備もない。本研究内ではその重症度分類と言える「難治性血管奇形診断基準集」を作成した。今後、次項の疾患情報データベースの蓄積により、平成23年度内に精緻な診断基準を作成する予定である。 | 本研究の内容の一部が下記のマスコミにて報道された。<新聞>21年6月27日北海道新聞 血管腫治療へ研究班 21年6月29日 岐阜新聞 混合型血管奇形 難病指定を全国へ広がる声。厚生省が研究費助成 国会議員連盟も発足。21年7月14日 北海道医療新聞 血管腫奇形 ガイドライン作成へ21年9月2日朝日新聞 増える難病 足りぬ予算 <テレビ>21年7月2日福島中央テレビ ニュース21年8月10日毎日放送「哲嗣の未来」 | 1       | 0   | 11       | 0   | 11      | 0  | 0     | 0      | 0     | 0     | 0 | 0 | 2 |
| フォン・ヒツベルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究    | 21 | 21 | 難治性疾患克服研究 | 執印 太郎    | 1.希少な優性遺伝性腫瘍好発疾患のVHL病について本格的国内疫学調査で病態が解明された。中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、副腎褐色細胞腫、腎細胞癌は若年発症、多発性、で、患者は各腫瘍の治療を一生の間で数回以上行い多くの障害を残している。精神的QOLも低下している事が明らかとなった。2.専門家12名の合議で、VHL病の診断と治療のガイドライン(案)が作成された。これらの成果をネット、発表、論文で国内に提示し、希少疾患VHL病患者の診断や治療の向上を図ることが出来る点に大きな意義がある。    | 希少な優性遺伝性腫瘍好発疾患のVHL病については国内の臨床病態調査がなされたため、専門医であっても治療方針が立てられず、医師、患者ともに臨床的な指標がなく治療成績も惨憺たるものであった。今回、部分的に病態が解明され公開されることにより医師、患者ともに貴重な情報が得られた。又、国内の病態、医療体制に即した診断治療のガイドライン(案)が公開されることにより、それに基づいて若年から経過観察、治療を行えることとなり質の高い治療が行え、患者はQOLの高い生活を送ることが出来る。これらが期待される成果である。 | 希少な優性遺伝性腫瘍好発疾患のVHL病については国内の臨床病態調査がなされたため、専門医でも治療方針が立てられず、医師、患者ともに困難な状況で治療成績も悲惨なものであった。我々は国内の病態、医療体制に即したVHL病の診断治療のガイドラインを作成した。それに基づいて若年から経過観察、治療を行うことができる。希少性難治性疾患の医療に貢献でき本ガイドラインの社会的意義は大きい。我々は評価委員、各学会の専門医に評価をうけて、VHL病の診断治療、経過観察の本ガイドラインをより質の高いものに引き上げていく。 | 該当なし  | 四国家族性腫瘍シンポジウムを21年11月28日に香川県高松市で開催し、VHL病と家族性内分泌腫瘍について、専門医、一般医に説明し啓発活動を行った。   | 0       | 11  | 0        | 0   | 3       | 1  | 0     | 0      | 0     | 0     |   |   |   |
| Calciophylaxisの診断・治療に関する調査・研究    | 21 | 21 | 難治性疾患克服研究 | 林 松彦     | Calciophylaxisは、慢性血液透析患者を中心として生じる多発性皮膚潰瘍を主病巣として、敗血症などを併発して、極めて死亡率が高い難治性疾患として知られている。その本邦での実態の調査、成因解明、治療法開発を目的として、研究を行った。その結果、疾患の認知率は40%程度に止まること、慢性透析患者での発症率は年間2人/10万人と欧米に比べて極めて低いことが初めて明らかとなった。さらに、収集した臨床情報を詳細に解析し、診断規準案を作成して全国透析施設、日本皮膚科学会認定教育施設に配布した。 | これまで、本邦での実態が全く不明であったcalciophylaxisの発症率、臨床像が初めて明らかとなり、その診断規準案を作成し、全国に配布することができた。この結果、疾患の認知率が高まり、今後calciophylaxisが正しく診断され、治療法の開発へとつながることが可能となることが推察される。   | 全国調査結果より策定した診断規準案概要版を示す。臨床症状2項目と皮膚病理所見を満たす場合、または臨床症状3項目を満たす場合臨床症状1 透析中、または糸球体濾過率15 ml/min以下 2 周囲に有痛性紫斑をともなう、複数の皮膚有痛性難治性潰瘍。3 体幹部、上腕、前腕、大腿、下腿、陰茎に発症する。周囲に有痛性紫斑をともなう皮膚有痛性難治性潰瘍。皮膚病理所見皮膚の壊死・潰瘍形成。皮下脂肪組織・真皮の微小動脈中膜・内弾性板側を中心とした石灰化、浮腫性内臓肥厚による内腔の同心円状狭窄所見         | 非常に希少な疾患であることが示され、今後、治療方針策定など、厚生行政面での対応が必要であることが示唆される。  | 2010年内に学会報告を含め、公開シンポジウムを予定している。   | 0       | 0   | 0        | 0   | 0       | 0  | 0     | 0      | 0     | 0     |   |   |   |