

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	普及・啓発
日本人における新生児糖尿病発症原因遺伝子異常の実態把握および遺伝子変異部位による薬効変化に関する検討	21	21	難治性疾患克服研究	稲垣 暢也	全国主要病院956施設に新生児糖尿病患者に関するアンケート調査を行い、日本人新生児糖尿病の発症頻度は従来推定より高頻度である可能性を示唆する結果を得た。新生児糖尿病の発症原因遺伝子に関して検討し、Kir6.2遺伝子異常が高頻度に認められること、多くは経口血糖降下薬(SU薬)に対する反応性が残存すること、遺伝子変異部位により治療薬反応性が変化すること、一部の症例ではin vitro機能解析による薬効事前評価が可能であることが示唆された。本成果は、発症原因および頻度が詳細不明な希少疾患である新生児糖尿病の日本人における貴重な知見であると考えられる。	日本人新生児糖尿病の発症原因遺伝子および遺伝子異常に起因する薬効変化に関して検討した。Kir6.2遺伝子異常が高頻度に認められること、多くは経口血糖降下薬(SU薬)に対する反応性が残存すること、遺伝子変異部位により治療薬反応性が変化すること、一部の症例ではin vitro機能解析による薬効事前評価が可能であることが示唆された。本成果は、従来までインスリン療法が必須とされてきた本疾患において、経口薬による治療の可能性および処方前薬効評価の可能性を示唆する臨床的にも有意義な知見であると考えられる。	特記事項なし。	特記事項なし。	特記事項なし。	0	10	0	0	10	2	0	0	0	0
低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討	21	21	難治性疾患克服研究	大園 憲一	次世代治療法の開発を試みている。一つは遺伝子治療であり、ALPノックアウトマウスにおける効果を検討したところ、体重増加不良、けいれんなどが改善した。もう一つはPS細胞を用いて変異遺伝子を修正し、患者に渡す方法で、山中4因子を、ヒト神経芽細胞に導入することによりPS細胞を作製した。さらに、本症の治療に用いることができるよう改善していく予定である。また、本症の診断、治療効果判定への活用を目的として、ALPの自然差質である無機ピロリン酸(PPI)の定量法を確立した。	小児科医・産科医にアンケート調査を行い、合計24名の患者の存在が確認された。胎児期発症した例が15名と過半数を占めた。論文発表した胎児・新生児期発症良型以外に、従来の致死型に相当すると考えられる重篤の骨変形・低石灰化例でも、呼吸管理の進歩により、長期生存している例があることが判明した。歯科大学へのアンケートでは16名が登録された。患者の実態把握に役立つものと考えられる。	歯の症状を取り入れた診断管理指針(案)を作成した。主症状 1. 骨石灰化障害 骨単純X線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨端端不整癒 2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)、主検査所見 1. 血清アルカリフォスファターゼ(ALP)値が低い(年齢別の正常値に注意)に参考所見を組み合わせて、診断に困った場合は、本研究室事務室を相談窓口とした。	具体的にはなし。今後、酵素補充療法の日本への導入の際には、行政との連携が大切となる。	平成21年10月大阪で、患者会向けに、骨疾患に関するセミナーを開いた。このセミナーの様子は、患者会のホームページでも紹介された。	0	1	0	3	13	4	2	0	0	0
シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	中川 正法	シャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Tooth: CMT)病の治療、ケアに関する研究、療養環境、最新医療技術などに係る情報を速やかに医療関係者、CMT患者に知らせるシステムづくりを主な目的として研究を行った。CMTの分子遺伝学に関しては、「ニューロバチー」の病態解明に関する研究(高嶋博班長)と連携して行った。本研究により、CMT研究の発展とCMT患者の診療環境の向上に寄与したと考える。	CMT患者の現状に関するアンケート調査、ホームページの作成、市民公開講座、診断・治療・療養マニュアルの作成、分子遺伝学、相談活動に取り組んだ。実態調査では540人(男性53.7%)のCMT患者が244施設で診療されていた。ADLに関しては、58%が杖なし歩行、22%が杖歩行、19%が車椅子使用、1%が杖たきりであった。CMT患者の31.4%が短下肢装具、1.3%が長下肢装具を使用していた。呼吸補助を受けている患者は1.1%であった。診療間隔は平均3.69カ月/回であった。	研究分担者、研究協力者と分担して作成した。CMTの患者を少なくとも1人以上診療している施設、あるいは大学病院神経内科・小児科関連施設で、本マニュアルへの記載に同意いただいた施設のリストを掲載した。	本研究班のホームページ(http://www.cmt-japan.com/index.html)を作成し情報の公開を行った。	平成22年2月21日(日)に東京ステーションコンファレンス6階605号室で公開講座を開催した。CMT患者家族50名以上の参加を得た。本研究の一部を国立精神・神経センター主催の平成21年度神経班市民公開講座(平成22年2月6日(土)新宿住友ホール)にて発表した。	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	大槻 泰介	本研究は、乳幼児破局てんかんの患者数・治療実態・予後の調査及び世界的な研究状況の調査を通じ、診断と外科治療に関する指針を作成するものである。初年度は我が国における乳幼児破局てんかんの患者数と診療実態調査を中心に研究を行い、その結果我が国における乳幼児破局てんかんの有病率は最重症例が0.38/1,000、予備群を含めると0.74/1,000と推定され、我が国の6歳未満の人口における乳幼児破局てんかんの症例数は、最重症例が2500人、予備群を含めると4800人と推定された。	初年度の研究より、乳幼児破局てんかんの病因は、脳形成異常など外科治療対象例が多くなるようになった。一方我が国でのてんかんの外科治療に関する全国調査では、疫学研究により推定される乳幼児破局てんかん患者の10.71.9%のみが外科治療を受けているにすぎない実態が明らかとなった。本邦のてんかん外科手術件数は人口あたりでは英国・韓国の半分にすぎず、外科治療適応症例の多くが適切な診断と治療を受けられない状況が指摘されているが、乳幼児てんかんでも同様の傾向である可能性が示された。	初年度は、診断および治療指針に関連した文献調査を行い、エビデンスレベルを検討することで推奨度を検証した。しかし乳幼児破局てんかんにおいては、画像診断、遺伝子診断、薬物治療及び外科治療などに関し、未だ十分な調査が行われていないのが実態であり、本研究で今後診療の実態と治療予後に係る調査を行い、その結果を基に、乳幼児破局てんかんの診療指針を作成することが必要と考えられた。平成22年23年度において多施設予後調査を行い、その結果を踏まえ外科治療を含む診断・治療ガイドラインを完成する予定である。	乳幼児破局てんかんは、全国で5000例程度の稀少疾患であり、重篤な予後をもたらすにも関わらずその診療実態と治療予後に関する十分な調査が行われていないことが明らかとなった。今後この重篤な稀少疾患に対する診療指針を確立する為に、これまでの実績をもとに東アジア地区を含む国際多施設共同研究を開始する。本研究の成果により、重篤な発達障害に至る小児難治性てんかん患者が減少し患者・家族の負担が軽減するとともに、外科治療による発作の完治と患児の将来的な生活の自立による社会経済学的効果が期待できる。	平成24年度に、乳幼児破局てんかんに関する国際シンポジウムを国際てんかん学会の支援の基に主任研究者が開催することが予定されている。	9	30	49	3	51	25	0	3	11	

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	
リポジトロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患についての疾患概念の確立と治療法の開発に向けた研究	21	21	難治性疾患克服研究	林 由起子	PTRF (cavin) はカベオラの主要構成タンパク質で、その欠損はミオパチーとリポジトロフィーを合併するcavinopathyの原因となる。我々による本疾患の報告後、cavinには4つのファミリータンパク質が存在することが明らかになった。我々も含め複数のグループによりCavinファミリーが組織特異的に様々な組み合わせで発現し、カベオラの形成、カベオラの安定化およびその機能に深く関わっていることを明らかにしている。	本研究では、cavinopathyの頻度ならびに臨床的特徴を明らかにすることを目的に全国規模の調査(約25,000人)を行った。その結果、新規に3症例が見いだされたが頻度は極めて低くことが明らかとなった。臨床的には筋ジストロフィーとリポジトロフィーの他、平滑筋障害、関節異常、ホルモン異常、易感染性、不整脈を高率に認め、突然死がしばしば認められることが明らかになった。	本疾患は極めて稀であり、ガイドライン等の作製には患者数が少なすぎ、可能ではなかったが、現在のところ筋ジストロフィーとリポジトロフィーは全例に認められている。今後症例の集積を重ねていくことで、合併症も含めた頻度を明らかにし、診断の指針の作製を進める予定である。	少数ではあるが本疾患のこれまでの情報から、約20%に突然死が認められることが明らかになった。不整脈の合併もしばしばあり、臨床経過を注意深く観察していく必要があることを明らかにした。	-21年8月10日付け Science Daily (英文)に本疾患の紹介記事が掲載された。 -21年9月14日付けFaculty of 1000 Biology(英文)に本疾患の論文が選出され、紹介された。	0	0	0	0	2	4	0	0	0	0
両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立	21	21	難治性疾患克服研究	松永 達雄	まず、蝸牛神経形成不全症には内耳奇形が高頻度で合併することが明らかとなった。日本人では初めての知見であり、また海外の報告より合併頻度が高い可能性が示された。次に、少数例であるが内耳奇形を伴わない難聴症例においても本症が診断された。このことより、言語発達が困難な小児難聴の一部の症例の原因に、蝸牛神経形成不全症があることが示された。これらの成果は国内の学会および聴覚医学専門誌に掲載された大きな反響があった。	特に内耳奇形を伴う症候群性難聴では両側蝸牛神経形成不全症の診断を念頭に置いて画像評価を行うことが重要であり、本症の治療においても補聴器、人工内耳の有効性が明らかになった。内耳性難聴と比較して効果は遅延であるが、使用前後と比べて効果は顕著な向上が認められた。また、発音の明瞭化にも効果を確認できて、早期診断により個別の病態に適した言語訓練が促進されることが示された。これらはアジア人では初めての研究成果である。	これまで作成されていなかった両側性蝸牛神経形成不全症の治療ガイドラインへの提言を作成した。通常の先天性難聴と同様にまず補聴器による聴覚および言語発達を評価して、有効の場合は人工内耳の適応を検討する。内耳MRI検査で蝸牛神経欠損であっても細い蝸牛神経が残存している可能性があり、小児では細い蝸牛神経でも言語発達を得られる可能性があるため、人工内耳の適応は補聴器による音への反応で判断する点の重要性を根拠を持って記した。	今後、両側性蝸牛神経形成不全症の診療ガイドラインを学会等で作成する際に、本研究が重要な資料となる。本研究で本症の難聴児の言語発達が促進され、社会参加の機会が増えることは、社会生産性の活性化と、障害者援助に必要な社会的経費の減少につながる。子どもの難聴の見通しが不明である、親は不安で多数の医療機関で過剰な検査を受ける場合も多い。本症の治療の適正な説明が可能となれば、そのような過剰な医療費を減らすことができる。	両側性蝸牛神経形成不全症の発症時期、蝸牛神経管狭窄、平衡機能障害、特定の症候群との合併という臨床的特徴別にサブタイプ分類を提唱した。このような病態に則したサブタイプ分類することで、より効果の高い診療が促進される。また、遺伝性視神経萎縮では本症と平衡障害を合併することを発見した。本症に対する組織的な取り組みは我々が初めてであり、わが国の小児難聴診療をリードする形に発展している。	5	3	7	2	11	2	0	0	0	3
わが国初の周産期心筋症の全国後方視的・前方視的症例調査に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	神谷 千津子	わが国初の全国調査による102症例の解析から、①初診時の血清BNP値が著明に上昇しており、95%の患者で100pg/ml以上であった。②高血圧非合併例では、合併例に比べて心機能回復が不良であった(発症10ヶ月後左心機能C-左室駆出率の正常回復率)。非合併例56% vs. 合併例 70%。③妊娠中の心不全発症例では、胎児予後も不良であった(子宮内胎児死亡3例、子宮内発育遅延2例)。これらは世界的にも未報告な事項であり、診療治療指針の作成の基盤となるばかりか、病因にも迫る重要な結果である。	全国調査結果では、初診時の75%が、善悪心不全治療に携わっていない産科医もしくは一般内科医であった。一方、早期発見早期治療が予後改善につながる可能性があり、初診時の診断率の向上が重要である。そこで、疾患概念とともに、調査結果により判明した三大初発症状(呼吸困難、咳、浮腫)であること、血清BNP値が簡便な診断ツールになりうること、35歳以上の高血圧合併妊婦にもっとも多いことなどの周知が、初診時の診断率向上に繋がるとであろう。	周産期心筋症は妊娠の最終月から産褥5か月間に心不全を発症すると1970年代に発表されたが、妊娠中期以降に心不全を発症した患者の背景、予後などが古典的な定義に当てはまる患者と同等であるとの報告が2005年に米国からなされた。また、高血圧合併例を心筋症に加えようという意見が分かれており、世界的にも、診断基準すら定まっていないのが現状である。その上で、米国の結果を裏付けるとともに、高血圧合併の有無で心機能予後が異なるという本研究結果は多大な意義を持ち、今後の診断ガイドラインの基盤となる。	本研究成果より、心機能低下が重症化する前に初診した患者では慢性期予後が良いことが判明し、早期発見早期治療が予後改善の鍵を握ることが示唆された。そこで、疾患概念の普及は本疾患予後に対する大きな影響を持つと考え、医療従事者に加え、広く一般にも患者が知られるようその周知・啓蒙に努めた。また、本研究により、前科横断的な専門知識や診療能力を持つようなスペシャリストを養成するための基盤を形成できたと思われる。	■朝日新聞掲載平成21年8月2日「周産期心筋症2万人に1人」平成21年9月8日から20日「患者を生かす」シリーズ全12回(NO.1063-1074掲載) ■メディカルトリビューンVol.43 No.7掲載	0	0	8	1	4	1	0	0	1	
高IgD症候群に対する細胞分子生物学的手法を駆使した診療基盤技術の開発	21	21	難治性疾患克服研究	平家 俊男	本邦における高IgD症候群の実態を調査する。2)尿中マロン酸測定・MK活性測定の手を確立することにより確実かつ迅速な診断体制を整える。3)日本での臨床的特徴、プロフィールを提供する。③の3点について進展を得た。その結果、確定診断例9例、疑診例7例と集計された。これらの診断例について、2)尿中マロン酸測定・MK活性測定をもって未確認の症例もあり、確定診断例、疑診例について、再評価をおこなっている。	高IgD症候群は、世界で100例以上が報告されているのに対し、日本では平成20年年度で疑い2症例が報告されているのみであった。今回、本研究助成による調査により、検査途中ではあるが確定診断例9例、疑診例7例の集計結果を得た。この症例数は、従来の調査からは到達しえない数であり、日本にも高IgD症候群が存在することが証明されたという面で、学術的にも社会的にも意義深いものである。	確定診断例7症例のうち5症例については、我々の研究室にて尿中マロン酸測定・MK活性測定を行い、確認済みである。その結果、1)ほとんどの症例の血清IgD値が、欧米人と異なり正常範囲内にはる消化器症状、関節炎、皮疹の発症に特有な所見が存在することが上げられ、日本人に適した診断に至るガイドラインを作成中である。	京都大学医学部小児科教室において、原因不明の周期性発熱疾患の遺伝子検査を、網羅的に施行していることが全国に知られるようになってきており、検体集積が積極的に行える状況にある。平成21年度は200余症例の、周期性発熱症例の検査依頼を受けるまでになってきている。今後、容易にヒットするホームページの作成、学会・研究会での発表等を通して、更なる疾患の集積に努め、本疾患の認知を徹底する。	日本小児科学会学術集会、日本小児感染症学会、日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会をはじめ、多くの研究会において、本疾患について、啓蒙に努めた。	24	93	42	11	194	57	2	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・登載	
Cryopyrin-associated periodic syndrome(CAPS)に対する細胞分子生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発	21	21	難治性疾患克服研究	中畑 龍俊	通常の遺伝子解析ではNLRP3遺伝子変異を認めないCAPS症例での潜在性NLRP3遺伝子モザイクの重要性を全世界からの症例集積で確認した。遺伝性疾患において潜在性体細胞モザイクの関与を証明し得た貴重な1例となった。またNLRP3遺伝子異常以外のCAPS原因遺伝子探索を行う症例の選別が可能とした。さらにNLRP3体細胞モザイクから疾患特異的IPS細胞を作成し、変異特異的機能変化の網羅的な探索系を確立し、疾患特異的マーカーによる診断補助、治療薬探索の基盤を作った。	CAPS全国アンケートにて、歩行障害29%、難聴76%、発達遅滞35%を認め、重篤な臓器障害が高頻度に存在する事が判明した。抗IL-1療法であるアナキナラは全例で著効し、抗IL-1製剤の本邦への早期導入が必要と考えられた。最重症のQINCA症候群の診断において潜在性NLRP3体細胞モザイクの有無を検討することにより、約15%の症例の遺伝子診断確定を可能とすることができると判明した。	CAPSの治療において、アナキナラは全例で著効を示し、抗IL-1療法の有効性が確認された。今回治療効果が確認されたアナキナラもしくは現在本邦にてCAPSに対して治療が進行しているカナキヌマブをCAPS治療における基本治療薬とする事を提案する。また診断ガイドラインにおいて通常の遺伝子解析においてNLRP3変異陰性CAPSに対してNLRP3体細胞モザイクの検討を加える事を提案する。	特になし	特になし	10	32	15	0	35	7	3	0	1		
コレステリルエステル転送蛋白欠損症の病態把握のための疫学研究	21	21	難治性疾患克服研究	平野 賢一	コレステリルエステル転送蛋白(CETP)欠損症は、我が国、固有の脂質代謝異常症であり、著明な高HDL血症をきたす。本症の病態については、長寿症候群、全く逆に、動脈硬化惹起能などあり、明らかでない。今回の検討でも、心血管病や脳卒中を発症している症例、血中脂質の異常が存在し、その病態は多様であると考えられた。以上より、結論を導くためには、より多くの症例を登録して観察する前向き研究が必要であると思われる。	今回、CETP欠損症の集積する地域を含む秋田県大仙市において、高HDL検査を実施した。この地域においては、CETP欠損に起因する高HDL血症では、CETP欠損に起因しない高HDL血症に比し、心疾患、脳卒中の有病率が高いと考えられた。少なくとも本地域においては、著明な高HDL血症を見た場合には、心疾患や脳卒中など動脈硬化性疾患の存在を念頭において、診療にあたる必要があると思われる。	とくになし。	とくになし	とくになし。	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
Aragile症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化	21	21	難治性疾患克服研究	須藤崎 亮	Aragile症候群について、全国疫学調査、診断基準の策定、遺伝子診断法の改良、長期予後の検討を行った。さらに、本症と関連した遺伝性胆汁うっ滞性疾患である進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1?3型や多種類の先天性胆汁酸代謝異常症について、これらの病気を正確に診断できる検査法(簡便な遺伝子診断法、免疫病理学的診断法、尿中胆汁酸分析)を開発した。	Aragile症候群の診断法や患者さんの抱える医療上の問題点について、全国調査を行った。大部分の症例が臨床病理所見によって診断されており、遺伝子診断のみによるものは7%、両方法を併用している症例は9%であった。胆汁うっ滞と心・肺血管奇形、発達遅延が主要な問題であり、日本では米国で問題となっている脳血管障害の報告は2例(1.8%)と少数に留まっていた。少数例で長期予後も検討できた。合併症の長期治療ができれば、その結果は必ずしも悪くない症例も多いことが示された。	Aragile症候群の診断基準(案)が作成された。本症は肝内胆管の減少という肝病理所見と特異な臨床症状を伴う症候群として提唱されたが、その後、病気の原因遺伝子が同定され、遺伝学的知見も含めた診断基準が定められていた。新たな診断基準(案)では、本症を典型例、非典型例、変異アリを有するが症状の乏しい不完全浸透例に分けて、各々について診断方法を示した。典型例は従来の診断基準と同一内容であった。近年導入された遺伝的診断法を用いて非典型例や不完全浸透例を診断する基準を明らかにした。	Aragile症候群の患者数やその分布は、従来は不明であった。本研究班によって実施された全国調査によって、患者数は全国で150?200名程度と推計された。しかし、都道府県別みると、その分布は大きく偏在していた。また、日本肝移植研究会の登録では、平成20年までに本症患者59名に肝移植が実施されていた。従ってAragile症候群で肝移植の必要な割合は、約1/3と推定された。	マスコミに取り上げられたことはなかった。稀少疾患であり、専門家以外に正確な診断の困難な「Aragile症候群及びその関連の遺伝性胆汁うっ滞性疾患」の診断が、本研究班の成果によって容易になった。そこで、これらの成果を全国の医療機関に周知して利用してもらえるために、一般医師向けの診断支援のためのウェブサイトを作成した。また、そのサイトには、患者さんの支援のための各種情報を盛り込んだ。	0	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
自己食空胞性ミオパチーの疾患概念確立と診断基準作成のための研究	21	21	難治性疾患克服研究	杉江 和馬	自己食空胞性ミオパチー(AVM)は、本研究班の研究代表者のグループがこれまで先駆的研究を行い臨床病型を明らかにしてきた稀少な筋疾患である。日本人の罹患数も多く、我々の研究施設(国立精神・神経センター)に保管されるAVMの検体数は世界で最も多い。今回、この有利な条件を最大限に活用して、その先駆的研究を行っている本研究班が、AVMの疾患概念を確立して診断基準を作成したことは、今後のAVMの診療および治療法開発に向けての研究において、国際的にも社会的意義があり大きな責務を果たした。	AVMは、筋病理学的に筋繊維の性質を有する極めて特異な自己食空胞を有する稀少な筋疾患である。AVMには、Danon病やXMEA(過剰自己食空胞を伴うX連鎖性ミオパチー)など様々な臨床病型がある。いずれも身体障害度は重度だが、臨床病型により発症年齢や生命予後は大きく異なる疾患概念は未確立であった。今回の研究で、AVMの疾患概念確立に向けて診断基準作成を行ったことは、AVMの正確な診断と適切な治療法、他疾患の鑑別に必要な不可欠であり今後の診療に有意義であった。	AVM患者の臨床情報の解析を行って、各臨床病型を明らかにした。本研究班で得られた臨床的・病理学的・遺伝学的な研究成果から、必要な診断基準項目を決定して、AVMの代表疾患であるDanon病とXMEAの診断基準を作成した。また、他の臨床病型の原因遺伝子は未確立だが、臨床的病理学的所見を中心に導入して診断基準を作成した。今後のさらなる臨床情報の蓄積から、感度・特異度ともに高い診断基準を確立させたい。	患者に及ぼす波及効果としては、根本治療が困難な現在において、疾患の病態を把握し対症療法を行い長期予後を確認することが可能となり、患者の生活の質の面で極めて有意義であった。また、医療関係者に広く疾患を周知することによって、早期から適切な治療やケアの提供、社会環境の整備が可能となる。さらに、医療経済上も、保健行政上も、長期間の療養生活での種々の合併症対策や定期検査が、周囲からの適切な介入の下で行えることが予想される。	稀少疾患であるためこれまで原因や治療法は全く未確立であったが、これまでの研究成果からオートファジー機構の関与が示唆されている。オートファジーは、生体の全細胞が備えている重要なタンパク質分解機構であり、筋線維や感染、悪性腫瘍の他、様々な病態で重要な役割を果たしている。筋組織でのオートファジーの解明がなされれば、本疾患だけでなく、全身の普遍的なオートファジーの解明につながり、様々な病態の治療に結びつく可能性があり、この点では社会的貢献度は絶大であると予想される。	1	6	0	0	3	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	実施に反映	普及・啓発
先天性赤芽球癆 (Diamond Blackfan 貧血) の効果的診断法の確立に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	伊藤 悦朗	本邦のDBA45家系の臨床検体の遺伝子解析を行った。既知のRP遺伝子変異を29%に認め、RPS19、RPL5、RPL11、RPS17 遺伝子変異が、それぞれ6例(13%)、4例(9%)、2例(4%)および1例(2%)で検出された。一方、RPS24、RPL35aおよびRPS14には変異を認めなかった。本邦のDBA患者におけるRP遺伝子変異の頻度は29%であり、欧米の約50%よりも低いことが初めて明らかとなった。	DBA患者の約半数が何らかの身体的異常を合併しており、全体としては欧米とほぼ同様の頻度であった。しかし、RPS19あるいはRPL5の変異をもつ患者の全てで何らかの身体的異常がみられ、身体的異常を高率に合併する変異であることが示された。拇指の異常を認めた6例全例がRPS19あるいはRPL5変異、口蓋裂を認めた3例のうち2例がRPL5変異をもっていたことは、特定の遺伝子変異と臨床像との関連を示唆するものであった。	本年度の研究結果に加え、日本小児血液学会がこれまでに収集したDBAの疫学データと海外からの報告を参考にし、軽症例を含むDBAの診断基準案を作成した。この診断基準案を含む診断の手引きを添えて、全国の小児科専門医研修施設(520施設)および小児血液学会研修員(150名)を対象に、2000年1月以降に把握された症例について1次疫学調査を行った。その結果、539施設から回答が得られ、132例のDBA症例の報告があった。来年度以降さらに詳細に2次調査を行う予定である。	DBAは軽症例から重症例まで広範囲な病像を示すことから、臨床所見のみで診断することは容易ではない。診断は各施設に任されていたが、必ずしも正確な診断が行われていなかった。平成21年度は、中央診断を伴うDBA登録システムを確立し、4例のDBAが登録された。全国レベルでのスクリーニングから確定診断にいたるシステムの整備が進んだこと、発症頻度をはじめ原因遺伝子、病型分布などの疫学事項を高精度で把握することが可能となり、その社会的意義はきわめて高いと思われる。	欧米ではDBAの登録制度が確立し、検体保存やそれを用いた疾患の研究が行われている。特に北米のDBA登録制度は充実しており、米国とカナダの患者登録数は600名以上にのぼる。これに対して、日本ではこのような登録制度はなく、本疾患に対する研究は著しく遅れている。本研究班が中心となり、永続的な制度としての「日本DBA登録制度」の確立を目指す。これは、DBAの患者の支援やDBAの臨床および基礎研究を行うための基盤となり、国際貢献にも繋がると思われる。	0	20	1	0	26	1	1	0	0	
わが国におけるX連鎖αサラセミア・精神遅滞(ATR-X)症候群の診断基準・診療指針の作成および医療・患者間の情報ネットワークの確立	21	21	難治性疾患克服研究	和田 敬仁	精神遅滞(MR: mental retardation)は、全人口の約1-3%のみと認め、非常に頻度の高い病態であり、科学的な根拠に基づいた治療あるいは療育のために、その病態解明は他の疾患同様必須である。本研究は、X連鎖精神遅滞におけるATR-X症候群の重要性を示すとともに、臨床研究および基礎研究を推進するための基盤整備を行った。世界に約200名が診断されているが、そのうち約60名が日本人症例であり、世界におけるわが国のATR-X研究の重要性が示された。	本研究では、ATR-X症候群の日本人症例45家系56名で分子遺伝学的解析が行われ、その臨床情報が集積された。神奈川県立こども医療センターにおけるDown症候群症例との比較から、ATR-X症候群の発症頻度は男児5.8-7.3万人と推定し、日本国内では年間10名前後の症例が発症していると予想された。これにより、診断されていない症例が多数存在することが明らかとなり、ATR-X症候群が疾患として認知されていない可能性が明らかになった。	本研究において、臨床的および分子遺伝学的にATR-X症候群と診断された日本人症例45家系56名の臨床情報をもとに、診断基準および診断のためのフローチャートを作成した。診断基準は、必発症状・所見(>90%以上、5つ揃えばATR-X症候群を疑う所見)5項目と、高頻度(50%)、あるいはしばしば(50%以下)認められる症状・所見、その他の参考所見、および、除外診断、鑑別診断の項目からなる。本診断基準は試案であり、平成22年度以降、その妥当性を臨床現場で検討していく。	患者・ご家族に対する情報提供のために、ATR-X症候群ネットワークジャパンを神奈川県立こども医療センター内に設立し、ホームページを開発した。また、「第1回ATR-X症候群 患者さんに関わる皆さんのための勉強会(平成22年2月)」を開催した。患者およびご家族15家族を中心にご総勢60名が集まり、ご家族同士の情報共有は、情報不足一因となる精神的な孤立を軽減するのに大きな役割を果たしていることが示された。本研究は、稀少疾患の患者及びご家族に対する小児専門医療機関のあり方を示すものである。	3	19	17	1	27	8	0	0	2		
若年性特発性関節炎の遺伝的変因の実態	21	21	難治性疾患克服研究	松本 直通	全身型若年性特発性関節炎(JIA)の遺伝的変因を探るため高密度SNPアレイを用いてゲノムのCopy Number Variation (CNV)異常探索を行い、1例に於いて免疫系で重要な遺伝子Xの遺伝子内欠失を同定した。この遺伝子は他の炎症性疾患の責任遺伝子として認識されているが、この遺伝子の変異解析を全身型JIA 48例に対して行ったが新たな変異は同定されなかった。しかし遺伝子Xの病的意義について新たな知見を提供する研究となった。	全身型JIA50例を対象にした初めてのCNV解析であり、疾患の本態解明に至る新たな発見が期待される。既に常染色体に両側に認めない新規の重複型のCNVの同定など成果も着実に出ておりこれらの異常CNV内に存在する責任候補遺伝子の中からJIAの疾患本態の解明に至る分子の発見が期待される。分子が同定されれば分子異常群を集約して臨床像の解明が可能である。	既に診断指針・治療指針は発表されており本研究班で新たに開発はしていない。	全身型JIAの中でも抗IL-6受容体抗体で治療が行われた比較的重症の症例を中心に解析している。本研究から得られた知見が全身型JIAの治療や管理に繋がることを期待している。	全身型JIAで抗IL-6受容体抗体治療例を50例集めて解析している。比較的重症の症例が中心であるため明確な遺伝子異常や変異が同定されることが期待される。	6	20	0	0	6	2	1	0	0	
Congenital dyserythropoietic anemia(CDA)の効果的診断法の確立に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	眞部 淳	本邦では1999年から小児血液学会のMDS委員会において、骨髓異形成症候群(MDS)など診断困難な血液疾患が疑われる症例に対して前方視的に発症時の中央診断が行われている。21年2月までに600例以上の登録があり、稀な血液疾患が高い精度で診断されるようになった。今回の調査結果と合わせることでCDAの疫学研究が一気に進展すると期待される。	全国の小児科専門医研修施設(520施設)、小児血液学会研修員(150名)、大病院皮膚科(125大学)を対象に2000年1月以降の症例について後方視的調査を行った。21年11月にアンケートを発送し、2010年1月末までに69名の施設から回答が得られ、CDAが17例把握された。今後、これらの症例の二次調査ならびに遺伝子診断を進められることにより、CDAの臨床像が明らかになることが期待される。	今後は本研究の成果を踏まえて、日本小児血液学会の中央診断および疾患登録事業の一環として、本疾患が包括的に登録されることにもすべての疑い遺伝子検査が行われる。それらの結果をまとめることにより、最終的には治療ガイドライン作成に必要な根拠が蓄積されることが期待される。	本疾患が包括的に登録されるとともに、新たに確立された遺伝子検査が行われる予定であり、最終的には稀少難治性疾患の取り扱いが決定されるとと思われる。	本研究の成果と小児血液学会の中央診断と疾患登録事業による予後等の追跡調査ならびに患者検体の遺伝子検査を行うことにより、日本におけるCDAの全体像が明らかになる。	0	0	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	普及・啓発
ゲノムコピー数異常を伴う先天奇形症候群(ウォルフヒルシュホーン症候群を含む)の診断法の確立と患者数に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	福岡 義光	ゲノムアレイ解析はウォルフヒルシュホーン症候群(WHS)を含む先天奇形症候群の診断に大変有用であると考えられるが、適切な臨床的評価を行うためには、必要に応じて実施する追加解析の結果もあわせて総合的に解釈することが必要である。本研究により、その具体的なプロセスを示すことができた。特に、病気の原因とは直接関係のないCNVかどうかの判断は、人種差があるため、今後、日本人CNVデータベースを構築する必要があることを明らかにした。	ゲノムアレイ解析を行ったウォルフヒルシュホーン症候群4症例の4番染色体短腕の欠失範囲は、4pテロメア側からそれぞれ、8.77Mb, 8.77Mb, 7.50Mb, 5.48Mbであり、欠失範囲が大きくなるにつれ、合併症や精神遅滞の程度が重症化する傾向があることを明らかにした。原因不明の多発奇形/精神遅滞症候群(MCA/MR syndrome)27症例を解析し、少なくとも3例(11%)に臨床的に意味のあるゲノムコピー数異常を検出した。	遺伝情報サイトであるGeneReviews Japan <http://grj.unim.jp/>にウォルフヒルシュホーン症候群に関する最新情報(疾患の特徴、頻度、診断、検査、鑑別診断、臨床像、合併症、マネージメント、遺伝カウンセリング等)を掲載した。	埼玉県立小児医療センターにおける年間平均初診患者数は約300名で、その内、36%は染色体異常(内ウォルフヒルシュホーン症候群は0.6%)、34%は既知の奇形症候群、20%は多発奇形・精神遅滞を有するものの、確定診断がなされておらずゲノムコピー数異常である可能性のある患者であった。染色体異常症の出生頻度は1000人に約8人といわれているので、ゲノムコピー数異常の可能性のある新生児は、1000人につき、2名程度生まれていると推定された。	2010年12月18日(金)に、埼玉県立小児医療センターにおいて、ウォルフヒルシュホーン症候群の患者・家族を対象とした勉強会を開催し、本疾患についての最新の情報提供を行うとともに、患者・家族間のコミュニケーションの推進を図った。	15	3	0	0	0	0	0	0	0	2	
小眼球による視覚障害の原因を特定するための疫学調査と診断・治療基準の創成	21	21	難治性疾患克服研究	仁科 幸子	小眼球(症)の頻度は約1万人に1人と推定されているが、これまで国内外で詳細な実態調査は行われていない。今回、小眼球に関する全国疫学調査を実施し、多数例の回答を得て疫学、遺伝的、他、眼所見、併発症、手術治療、全身所見、視力、眼鏡、補助具、義眼の使用状況に至るまで詳細な実態把握が行えたこと、さらに小眼球遺伝子のスクリーニング法、MRI、CTを用いた画像評価法、併発症として頻度の高い白内障の手術治療の研究が進んだことは、今後のよりよい診断・治療基準作成のための基盤となる成果である。	全国調査・研究の結果、早期診断と有効な治療・ロビゾンケアの導入によって保有用機能を十分に活用できる例が比較的多いこと、視機能を生涯にわたって保持するためには併発症の治療基準・手術法の開発、長期的な管理プロトコルを作成する必要があることなど、臨床に直結した課題が明確となった。成果を発信・公表することによって疾患に対する知識が普及し、早期診断・治療・リハビリ・長期管理の重要性が理解され、社会的に有益な波及効果が期待できる。	現在検討中である。全国調査によって小眼球症の実態と臨床上の問題点が抽出された。また原因究明、早期診断、画像評価、治療に関する基盤的な研究成果が得られた。今後、更なる調査解析、研究を進めることにより、臨床上有用な診断・治療基準の作成、診療ガイドライン策定に結びつくことと期待される。	小眼球患者の実態が把握され、早期診断・治療・リハビリ・長期管理プロトコルが保有用機能の活用にも有効であることが明らかとなった。本研究の更なる進展によって主要な原因が究明され、診療ガイドラインが策定されれば、視覚障害児の生涯にわたるQOLの改善が期待できる。	眼科専門医・一般医・小児科医に対する講演、一般市民に対する講演(九州ロビゾンケアフォーラム、福島県ロビゾンケアフォーラムなど)を行った。	31	16	11	0	69	7	0	0	13		
白斑の診断基準及び治療指針の確立	21	21	難治性疾患克服研究	片山 一朗	白斑は現時点で適切な診断基準、治療指針がなく確定診断がつかず放置される患者や有効な治療を受けられず社会生活を行う上で精神的苦痛を強いられている患者が多数存在する。本研究により白斑/白皮症の発症頻度や治療効果が明らかにされ難治性疾患と認識されることにより患者の精神的苦痛が緩和される。白斑の診断基準と治療のガイドラインが作成されることにより遺伝性先天性の白斑に関して、早期に確定診断がつき、他の合併奇形の検査や治療を早期より開始できる。また白斑の発症機序に関しても新知見を得ている。	尋常性白斑に対し各種治療が施行されているが有用性の比較はされていない。多施設で症例数を集め尋常性白斑に対し施行した各種治療の長期成績を1)再発率2)改善率3)満足度などの指標に従って検討する。1)は半年単位の経過観察2)は経時的に写真撮影後画像解析もしくはlabiにて画像機器にて計測、必要時VASIをスコア化する。3)は患者にアンケート調査をする。3つの観点から統計学者と症例数、解析法につき検討した上各種治療の有効性を判断する。各施設、研究協力者の所属施設にて検討を開始した。	各分野の白斑に精通した皮膚科専門医を主体に白斑の診断基準、治療指針を確立しそれに基づき白斑診断治療ガイドライン作成するため、全国の特設機能病院に治療アンケートを送付し、治療の現状を検討した。併せて現在行われている標準的な治療のエビデンスレベルを検討した。本年度は疾患別、部位別、臨床症状別に治療ガイドライン策定を作成した。次年度は現在行われている治療の適用基準、適用部位、治療期間、治療法、小児患者への適応基準、副作用の評価と防止法、合併症への対応を加味した最終的な治療ガイドラインを作成予定。	治療法が確定しない尋常性白斑の様な後天性白斑は系統だった治療や各疾患、時期に応じた最も有効な治療法選択が可能となる。治療有効性改善が期待でき、多くの患者が精神的苦痛から解放される。早期診断・治療が可能になり、無駄な治療が削減され医療経済の観点からも有意義である。精神的苦痛のため社会的活動の制限を余儀なくされていた患者の社会復帰や労働生産性の向上に寄与する。本研究により新しい治療法が確立されれば、今までの治療が無効だった症例にも有効な治療を提供でき、その医学的社会的利益は多大であると考えられる。	尋常性白斑患者は部位や範囲により、容姿や対人関係に影響を受ける事が想像できる。過去にQOLが低下した報告はあるが、治療のため定期的通院を要したり、カムフラージュの化粧等に要する時間も含めてこの疾患が患者の社会活動に影響し、その労働生産性が低下する可能性も考えられるため尋常性白斑の労働生産性の障害の影響につき検討した。WPAI-GHスコアに基づき、通院中の尋常性白斑患者の障害率を示した労働時間は特に障害を受けないが、日常生活での活動障害性があった。患者QOLの指標として今後症例を増やし検討する。	16	17	0	0	20	5	0	0	0		
Mowat-Wilson症候群の臨床診断基準の確立と疾患発症頻度の調査	21	21	難治性疾患克服研究	若松 延昭	1)本研究班の班員が経験しているMowat-Wilson症候群16症例の臨床症状と学術雑誌で報告されている症状とを比較検討し、本症候群の診断基準を作成した。2)小児科医師へのアンケート調査により、有病率(全国)約1500人の患者を算定した。3)通常の遺伝子解析で病因遺伝子(ZFX1B)の変異が同定できなかった類似の2症例についてアレイCGH解析を行ったが、ZFX1B遺伝子の欠失や重複は見られず、別の疾患であることが明らかになった。	本症候群の患者には出生時に合併症が見られる場合が多い。しかし、その中でヘルシュスプルング病、先天性心奇形などは、手術により治療が可能である。一方、患者は重度精神遅滞を伴っており、生涯介護が必要である。本研究班で作製したwebサイトは、患者家族、小児医療や遺伝外来に携わる医師が患者の症状や合併症の対策について正確な理解が得られ、家族が本難病患者と生活するための指針として貢献することが考えられる。	Mowat-Wilson症候群の診断基準を作成した。1)重度精神運動発達遅滞、2)特徴的な顔貌と3)小頭症の3主徴(3M)あるいは、1)、2)の2Mと3m(3つ以上)の合併症状、てんかん、心奇形、成長障害、脳梁形成異常、ヘルシュスプルング病・難治性便秘、細長い手指・四肢)があれば、本症候群の確定診断とした。さらに、ZFX1B遺伝子の機能喪失型突然変異が同定できれば、確定とした。	Mowat-Wilson症候群のwebサイトを制作した。患者家族と小児医療や遺伝外来に携わる医師が本webサイトから本症候群についての詳しい情報を得て、正しく理解をすることで、合併症などについて早期から医師と相談し、加療や療育が行われることが期待される。	特になし。	0	0	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	実施・登録	普及・啓発	
先天性ピオチン代謝異常症における分子遺伝学的的方法による病態解析および迅速診断法の開発	21	21	難治性疾患克服研究	坂本 修	先行した疫学調査として、多田ら(1976-1984年)、高柳ら(1990-1999年)がある。それぞれHCS欠損症として2症例、11症例と報告されている。今回は報告例が17例と、報告例が増えている。今回は報告例が増えている。今回は報告例が増えている。今回は報告例が増えている。	本研究で見られるようにHCS欠損症の診断においてはほぼ全例で、原有機説分相と遺伝子診断がなされている。HCS遺伝子の単離が1994年であったことから、症例報告の増加の背景として遺伝子診断による確定診断率の上昇が推測される。HCS欠損症をはじめとした先天性ピオチン代謝異常症は診断さえつければ、ピオチン大量療法が大半の例で奏効する。現在その確定診断は遺伝子診断に依存しており、HCS欠損症では特定の遺伝子の迅速な診断の確立が有用であることが確認され、それに対応べく高頻度変異の迅速診断系を立ち上げた。	HCS欠損症では新生児期から乳児期に発症がみられるため診断と平行して、治療を実施することが重要である。つまりHCS欠損症の存在や他のビタミン反応性疾患の存在も想定して、ピオチンを含む複数のビタミンの投与が必要になる。診断においては尿有機酸分析から遺伝子診断へスムーズに実施することが必要である。それらの流れに関し、フローチャートを作成した。	タンデムマスによるスクリーニング(以下同法)で未発症例の存在が確認され、軽症例・非典型例の診断の契機として同法が有用であることが確認された。また同法試験研究においてはピオチン代謝異常症の頻度は20万に1人と(推定年間発症症数5人)、今回の頻度と希薄しており、診断に至らない症例の存在が推測される。実際今回の研究で他の疾患と診断された例が確認できた。予防医学的観点からピオチン代謝異常症の予後改善に、本邦において先達諸外国のように同法の導入の重要性を提示できた。	ピオチンはビタミンとしては認知度が低い。しかしながら本年の小児科学会学術集会でもアレルギーの治療に関連したピオチン欠乏症の報告が二例あり、本研究がピオチンについての知識の啓発に関わっているものと考えている。	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
軟骨無形成の臨床診断基準の作成	21	21	難治性疾患克服研究	安井 夏生	軟骨無形成症は四肢短縮型骨系統疾患の代表であり、その表現型は比較的均質である。専門家にとって診断は難しいが、一般の整形外科や小児科医にとって他の骨系統疾患との鑑別は必ずしも容易でない。遺伝子診断は信頼できるが保険適用になっておらず、特定の施設で研究レベルでの実施が行われていないのが現状である。本研究では軟骨無形成症の臨床診断基準を作成をめざし遺伝子型と表現型の関連につき調査した。	身体所見として診断規準に含めるべき項目は身長が正常の-5SD以下、指幅/身長比が0.96以下、鞍鼻あり、三尖尖あり、の4項目である。X線所見として診断規準に含めるべき項目は 肋骨長/肋骨長>1.1、大腿頸部長/転子間距離<0.8、椎弓根間距離L4/L1<1.0、椎体後方陥凹 (posterior scalloping) あり、水平の臼蓋あり、の5項目である。	身体所見として診断規準に含めるべき項目は身長が正常の-5SD以下、指幅/身長比が0.96以下、鞍鼻あり、三尖尖あり、の4項目である。X線所見として診断規準に含めるべき項目は 肋骨長/肋骨長>1.1、大腿頸部長/転子間距離<0.8、椎弓根間距離L4/L1<1.0、椎体後方陥凹 (posterior scalloping) あり、水平の臼蓋あり、の5項目である。	厚生労働化学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「軟骨無形成症の臨床診断基準の作成」平成21年度総括・分担研究報告書を作成した。	軟骨無形成症の患者と家族の会(つしのか)の総会(平成22年4月17日東京)で分担研究者:鬼頭浩史が講演した。	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0
四肢短縮型小人症の新規遺伝子診断基準作成研究	21	21	難治性疾患克服研究	長谷川 高誠	四肢短縮型小人症の新規の原因遺伝子の候補として脂肪特異的なエストロゲンゲナルに存在する因子の可能性を見出したこと、変異例のある四肢短縮型小人症の原因遺伝子の解明に高密度SNPアレイを用いた連鎖解析法の有用性が示唆されたこと。	日本における四肢短縮型低身長症の発症頻度が明らかになり、さらに現段階では分相が不能な疾患の患児の存在が明らかとなったこと、身体所見、レントゲン所見だけでの診断が難しいとされている軟骨形成不全症において、神経芽細胞増殖因子受容体3型遺伝子の遺伝子診断施行率が約25%で、残りについては臨床診断のみで原因は不明であること。	日本における四肢短縮型低身長症の発症頻度を示した。現段階においてガイドラインは作成されていない。	特になし	特になし。	0	4	0	0	0	0	0	0	0	
Penderd症候群の早期診断に基づく予防と治療のガイドライン作成	21	21	難治性疾患克服研究	松永 達雄	実用的なSLC26A4遺伝子診断法として、ロシュ・ダイアグノスティクス社のLightCycler480を用いた新規高感度融解曲線分析法による変異スクリーニングを確立した。また、前庭水管拡大の確率例と境界例でのSLC26A4遺伝子変異の検討から、確率例では89%に変異があり、境界例では33%であり、前庭水管拡大の程度により遺伝子変異同定の感度が異なることを明らかにした。これらの成果は国内の学会および聴覚医学専門誌に掲載され大きな反響があった。	日本人において、前庭水管拡大の確率例では遺伝子検査により高い確率でPenderd症候群の同定に至り、また一方で境界例あるいは拡大のない例でも本症が同定されることが明らかになった。本遺伝子変異が同定されると、その後の診療に直結する情報について説明ができ、本研究によりその見直しについても説明を行うことができるようになった。このような欧米人と異なるアジア人の特徴を解明できた点で、国際的意義がある。	これまでPenderd症候群の診療ガイドラインがなかったが、初めて本研究でPenderd症候群の早期診断のガイドラインとして、1) 幼小児期に実施可能な聴力検査ではPenderd症候群の疑徴の特徴を同定することは困難であるため、原因不明の小児難聴では全例で本症の可能性を考慮すること、2) 普及していないPerchlorate discharge testに代わってSLC26A4遺伝子検査で確定診断による標準的な治療と予防の効果が高まることを記した。	今後、Penderd症候群の診療ガイドラインを学会等で作成する際に、本研究成果が、重要な資料となる。本難聴では早期診断による言語訓練の効果が高く期待できるため、本研究結果により本症の早期診断が促進され、社会生産性の活性化と、障害者援助に必要な社会的経費の減少につながる。本症の甲状腺腫は10才以後に発症するため発見が遅れることが多かったが、早期診断の促進により過剰な検査、不適当な治療を回避できることで医療費の削減につながる。	Penderd症候群で前庭水管拡大の程度の診断における意義は国際的にも不明であった。今回、拡大の程度によりSLC26A4遺伝子変異および蝸牛奇形の合併の頻度が大きく異なることが明らかとなり、遺伝子診断の適応を定めることが可能となった。効率的な変異スクリーニング法の開発もあり、わが国の難聴の遺伝子診断をリードする形に発展している。	5	2	7	0	11	0	0	0	1	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	
慢性特異性偽性腸閉塞症(CIIP)のわが国における疫学・診断・治療の実態調査	21	21	難治性疾患克服研究	中島 洋	国内外の文献的報告を系統的にまとめることが出来た。診断基準を作成し、主要施設にアンケートを行い、臨床実態について把握することができた。	偽性腸閉塞の疾患概念の啓蒙をアンケートを通じて行う事が出来た。診療実態、診断から治療までの大まかな傾向をつかむことができた。	診断基準を提示することが出来た。病期分類、診療アルゴリズムを提案するに至った。	診断がつかずに長期間かかることが明らかになり、診断基準の策定と疾患概念の啓蒙により早期診断が可能になれば、診療効率の適正化と医療費の削減が可能になると予想される。	今回の調査についてホームページを立ち上げたところ、反響が大きく、数名の新規受診患者が来院された。2011年度の消化器系の学会にてシンポジウム開催を目指している。	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	
先天性高インスリン血症の実態把握と治療適正化に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	依藤 亨	我が国における先天性持続性高インスリン血症について、その発症・治療実態を初めて明らかにし、また包括的かつ最大規模の遺伝子変異解析を行った。その結果、本邦での発症頻度や変異スペクトルが初めて明らかになるとともに、我が国では経局所性痙攣を示唆する父親由来の片アリル変異の頻度が極めて高いことが明らかになった。また、実際の組織所見と比較することにより、本邦では海外でまれとされる広範囲所型の頻度が高い可能性が明らかになった。	近年、海外先進センターでは経局所性痙攣を持つ先天性持続性高インスリン血症を診断して後遺症のない治療が行われつつあるが、我が国では旧態の経血全摘から糖尿病をきたす症例が多かった。本邦では、我が国での本症の疫学、分子疫学調査と並行して、本症の先端医療を行い、重症例の経局所切除による後遺症なき治療を本邦で初めて成功させ、さらに引き続き9例の治療を行い、高度医療が可能であることを示すとともに診断上の我が国特有の問題点を明らかにした。	初年度の経過を参考にして暫定的な本症の治療ガイドラインをまとめ、平成21年度の総括・分担研究報告書に記載した。持続性本症の先端医療に系統的に取り組んでいるのは本研究のみで、今後の症例の集積によりエビデンスレベルの高いガイドラインに改訂していく予定である。	実態調査から、本邦では治療に際しての経血全摘からインスリン依存性糖尿病を発症し、生涯にわたるインスリン治療を必要とする患児が年間数人以上存在すると考えられた。平成21年度については、本研究の活動により後遺症なき治療を成し遂げた患児がおよそ半数は存在すると考えられた。海外で存在する先端医療が行えるために糖尿病を医療的に発症させている現状を改善できる目処が立ちつつあると考えられる。	班活動が明らかになるにつれ、研究代表者が低血糖症の治療についての依頼を受ける機会が増加し、平成21年度は医師対象の講演会14回、本症の臨床・基礎に関する依頼原稿13編を数えた。	2	11	13	0	4	1	0	0	0	0	14
腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成	21	21	難治性疾患克服研究	神崎 晋	腎性尿崩症63例(45.7%)の遺伝子解析で、V2受容体(V2R)の異常が43例(68.3%)に見出された。V2R異常で複数の症例で認められた異常は、D85Nが4例、R106C、R181C、R202Cが各2例であった。アキアポリン2の異常が6例(9.5%)に見出されていた。遺伝子検査をおこなうも異常なしと明記されているものが4例(6.3%)あった。10例(15.9%)がその他と記載されており、ネフロン瘻の遺伝子異常やその他の遺伝子に起因すると記載されていた。	デスマブレシンは、小児例で4/14例(29%)、成人例で6/10例(60%)で有効であった。全ての症例が抗利尿ホルモンに対する感受性は全く消失しているわけではないと考えられ、特に部分型(軽症)腎性尿崩症では、デスマブレシンが有効である症例も存在する。妊婦へのアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)投与は、新生児期の腎不全をきたし、回復後も腎性尿崩症を呈する。妊婦へのARBやアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)投与の危険性をあらためて強調する必要がある。	アンケート調査から、腎性尿崩症の患者は、嘔吐・下痢症で、十分な経口水分摂取が困難なときと高張性(高Na性)脱水に陥りやすい。従って嘔吐・下痢症の時の補液療法についてのガイドラインの作成を行う必要がある。	アンケートで確認された腎性尿崩症は111例で、リチウム製剤(リマスⓇ)に起因するものが12例報告されていた。43例(38.7%)に腎泌尿器系の合併症を認め、水腎症28例で、尿管管12例、膀胱尿管逆流7例であった。腎不全に至ったものは13例であった。腎泌尿器系以外の合併症としては、精神発達遅滞が20例(18.0%)に見られた。そのうち6例は重度遅滞、14例は軽度遅滞であった。中枢神経系では、その他、脳梗塞・脳出血、痙攣が認められた。	本研究の成果を腎性尿崩症患者および治療者に周知するために、ホームページを22年度中に立ち上げる。	5	11	0	0	7	2	0	0	0	0	
日本人長鎖脂肪酸代謝異常症の患者数把握と、治療指針作成および長期フォローアップ体制確立のための研究	21	21	難治性疾患克服研究	大竹 明	乳児突然死症例から2例の脂肪酸代謝異常症を診断し、新生児マス・スクリーニング(NBS)の必要性は明かである。その際の課題は、スクリーニング陽性症例に対する酵素診断を中心とする確定診断システムの構築と、NBS以前に発症する様な超重症症例に対する対策が挙げられる。またNBS開始上の倫理的課題として、1)適切な治療法が確立していないこと、2)発症しないスクリーニング陽性者が存在する、の2点が挙げられ、検査前の十分な説明とインフォームドコンセントが必要である。	アンケート調査により日本ではカルニチン/カルニチン・イソトランスフェラーゼ(CPT)Ⅱ欠損症と極長鎖アンル-CoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症とで長鎖脂肪酸代謝異常症の2/3以上を占めることを明らかにした。長鎖脂肪酸代謝異常症は、早期に診断し簡単な生活指導を行うことにより、その多くで痙攣や突然死を避けることが可能である。タンデムマスを用いた新生児マス・スクリーニングとその後の確定診断システムの構築の必要性を確認した。	ライ様症候群、乳児突然死症候群等により急性発症した児や、労作時筋痛・横紋筋融解、心肥大・肝臓障害等で慢性発症した児に対しては、血糖、血中アンモニア測定、血液ガス分析に始まる一次スクリーニングをまず行う。以上で診断が疑わしい児に対しては、タンデムマス分析によるスクリーニングを早急に行い、陽性例に対しては直ちに専門施設に紹介し酵素診断を中心とする確定診断を受けることが重要である。この様な有症状者に対する一般臨床医と専門医の連携システムの構築が、NBSシステムの開発と共に重要である。	さいたま市におけるタンデムマス・スクリーニングの導入・実施。埼玉県を始めとする数自治体でもタンデムマス・スクリーニングの導入を検討中。	日本小児科学会地方会等における招待講演10件。	5	16	2	0	31	9	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	
シトリン欠損症の自然歴にもとづく実態解明と治療指針の作成	21	21	難治性疾患克服研究	岡野 善行	シトリン欠損症は細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへのNADHの供給障害、糖新生障害だけでなく、酸化ストレスを生体に増強し、しかもその影響は代償・無症候期に及ぶことを明らかにした。モデル動物での研究成果は本疾患の病態を明らかにし、成人発症型シトリン血症の発症診断と薬物療法の効果判定へのマーカーの発見につながった。理論上有効であると考えられていたピルビン酸ナトリウムの有効性を確認できた。	本年度は患者登録、調査票作成と配布、検査マーカーによる臨床状態の把握、QOL評価、薬物療法の効果など本研究の基盤を整えることができた。中でも、プレリミナリーな結果であるが、成人発症型シトリン血症患者では肝炎や肝臓、脂肪肝をも発症していることがあり、各疾患での鑑別診断の重要性を指摘している。ピルビン酸ナトリウムと炭水化物制限食療法は、脳症再発頻度の低下と消失を認め、職場や社会復帰を可能としている。その有効性から肝移植療法に代わる可能性を示唆している。	シトリン欠損症は1999年にその原因となる遺伝子が同定され、疾患概念が明らかになった比較的新しい疾患である。そして、シトリン欠損症は新生児肝内胆汁うっ滞症、幼児期以降の適齢・代償期、成人発症型シトリン血症と年齢依存的に多彩な症状を示す。これまで、ガイドラインは作成されておらず、本研究班ではこれまでの報告された論文を基に各病態ステージに応じた治療指針(試案)を作成した。これから本研究班で研究調査を十分に先行し、EBMに基づいた治療指針へと検証と改訂を行なう予定である。	わが国では成人発症型シトリン血症の発症のために、45例以上に肝移植が実施されている。食事療法と薬物療法等を確立し、その精神神経症状と肝障害の軽減化、社会復帰は、患者にとって生命の危険を伴う移植治療を回避でき、また、医療費の軽減化をはかる事ができる。また、新生児マススクリーニング法その開発と実施(パイロットスタディー)はシトリン欠損症患者の発見は予防医学の観点から、医療経済からみて非常に重要で効果的である。国民の保健・医療・福祉の向上に貢献する。	本研究班での研究成果は平成22年10月に仙台で開催されるシトリン欠損症患者会で報告し、これまで以上にその連携をはかっていく。また、平成22年10月に大阪で開催される第52回先天代謝異常学会での公開シンポジウムでも報告予定である。このことは、本研究が患者とその保護者に対して、学校生活、社会生活でのQOLの向上に貢献し、そして、社会全体での認識と理解を深めることを目的としていることから重要である。	1	10	2	1	11	18	0	0	0	
NEMO異常症等難治性炎症性腸疾患の実態調査と治療ガイドライン作成	21	21	難治性疾患克服研究	小野寺 雅史	今回、NEMO欠損ラット由来線維芽細胞株NIを用いた変異NEMO遺伝子の機能解析系を開発した。変異NEMO遺伝子を導入したNI細胞をLPSにて刺激した後、ルシフェラーゼレポートにてNF-κB活性を測定したところ、患者由来変異NEMO遺伝子は正常NEMO遺伝子と比較して37.1%と活性が低下していることがわかった。本アッセイ系は、今後、有用性、簡便性ゆえに広く活用されていくと思われる。	NEMO異常症は、その症状の多彩さから診断が困難な疾患であるが、本研究を通して興味あるNEMO異常症例が報告され、さらに、一次アンケートや各医療機関での症例の掘り起こしにより、全国に16例NEMO異常症が17症例存在することがわかった。また、同様の症状を呈するCGD腸炎に関しては40%症例存在することがわかった。現時点で、このような自然免疫異常により発症する炎症性腸炎の実態調査は存在せず、臨床的に極めて重要な情報を提供している。	上記、一次アンケートならびに各医療機関での症例の掘り起こしにより予想より多くのNEMO異常症あるいはCGD腸炎の症例が存在することがわかった。現在、これら症例に対する詳細な実態調査を行っており、その結果を基に炎症性腸炎を含む治療のガイドラインが作成できるものと思われる。	現時点では治療ガイドラインの策定には至ってはいないが、近々にこれら治療ガイドラインを策定したいと考えており、このガイドラインを基に医療の均てん化を図り、延いては医療費の軽減に結び付けたいと考えている。	極めて稀なNEMO異常症あるいはCGD腸炎の周知のため、医師や他分野の科学者に対して複数の科学系雑誌に遺伝子治療に関する総説を掲載し、また、将来的にはこれら免疫不全に関わる治療法の情報を交換するホームページ等を立ち上げたいと考えている	11	52	4	0	14	6	0	0	0	
成人における慢性好中球減少症(周期性好中球減少症、慢性本態性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症など)に関する調査研究	21	21	難治性疾患克服研究	千葉 法	慢性好中球減少症に関して小児期の調査は行われてきたが、成人後は調査が行われたことがなく、実態は不明である。成人の慢性好中球減少症のわが国における疫学、診断状況、および治療実態を把握する試みははじめてであり、世界的な研究状況に照らして、遺伝子の同定まで含めて疾患概念を整理しようとしたものである。	113例の成人慢性好中球減少症の存在が明らかになった。この詳細を説明することができれば、診断指針および治療指針の策定のため、重要な基盤情報となる。	実態調査を開始したところであり、調査が進捗した段階で診断および治療ガイドライン作成を進める。	倫理審査についての先行研究を医中誌WEBおよびJDreamIIのデータベースを元にしレビューした。この結果に基づき、施設倫理委員会における倫理審査サポート基盤構築が進めば、我が国における臨床研究の推進に寄与できる。	ホームページを開設し、情報を広く公開した。	0	7	0	0	6	7	0	0	0	
非致死性骨形成不全症の実態把握と治療指針作成	21	21	難治性疾患克服研究	長谷川 幸延	日本人骨形成不全症において、5つの責任遺伝子(COLI1A1, COLI1A2, LEPRE1, CRTAP, PPIB)の遺伝子解析を行い、36/44例に実態を同定した。COLI1A1変異26例において、グリニン残基のミスセンス変異は重症で、早期終結コンドとスプライス変異は重症であった。COLI1A1遺伝子変異例に遺伝子型-表現型関連が存在することを初めて示し、重症化決定因子を明らかにした。一方、COLI1A2変異8例に遺伝子型-表現型関連はなかった。また本邦初例となるLEPRE1変異2例を同定した。	内科的治療である2-4ヶ月毎パドロン酸ナトリウム(以下PA)点滴静注治療のほぼ全例に骨折回数の減少及び骨密度の上昇効果を確認した。投与に関連する重篤な副作用はなかった。以上より、2-4ヶ月毎PA点滴静注治療は有効かつ安全である。さらに2-4ヶ月毎PA投与から月1回PA点滴静注治療に変更を行った6例について骨折回数の有意な増加はなく、骨折や手術を受けた2名を除き骨密度の低下はなかった。重篤な副作用は認められなかった。月1回PA点滴静注治療は有効かつ安全である可能性が高い。	非致死性骨形成不全症(以下OI)に対するビスホスホネート治療に関する治療指針を作成した。すなわち、小児OIに対してはパドロン酸ナトリウム(無水物)として以下の量(一日投与量は60mgを超えない)を4時間以上かけて3日間点滴静注内投与を行う。この投与を1クールとし、以下の投与間隔で繰り返す。年齢/投与量/投与間隔の順に、2歳未満/0.5mg/kg×3日/2ヶ月、2歳以上3歳未満/0.75mg/kg×3日/3ヶ月、3歳以上/1.0 mg/kg×3日/4ヶ月。	疫学調査により、平成22年1月1日時点における我が国の非致死性OIの有病率は10万人当たり少なくとも2.56(95%信頼区間 2.32-2.80)人であること、ビスホスホネート治療を要すると判断された非致死性OIの有病率は10万人当たり少なくとも1.87(95%信頼区間 1.67-2.09)人であることを明らかにした。本邦における非致死性OIの有病率、およびビスホスホネート治療を必要とする割合が初めて明らかになった。	非致死性骨形成不全症患者である「特定非営利活動法人 骨形成不全症協会」(通称ネットワークOI)を通じ、患者が厚生労働行政および医療従事者に対して、パドロン酸ナトリウム2-4ヶ月毎点滴静注治療の保険収載を強く要望していることを確認した。	0	0	0	0	1	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
甲状腺クリーゼの全国疫学調査に基づいた診断基準(第1版)の検証と改訂、発症実態の解明、治療指針の作成	21	21	難治性疾患克服研究	赤水 尚史	甲状腺クリーゼに関する網羅的な疫学調査は我が国はもとより国際的にも皆無であり、その発症実態は明らかでなかった。本研究によって、初めて発症実態が明らかになった。また、予後不良であるが、予後規定因子も不明のままで、本研究によってその解析が進んだ。	甲状腺クリーゼは、致死的で緊急治療が不可欠にもかかわらず、我が国における明確な診断基準がない。国際的にも欧米に一編の診断基準があるのみで、しかも煩雑で特異性やエビデンスに欠けるなど問題点が多い。本研究によって、簡便な診断基準が作成された。また、治療における問題点が多々指摘されているが、本研究によって治療のガイドライン作成の基礎データが集積された。	甲状腺クリーゼの診断基準(第1版)の作成とその検証。治療のガイドライン作成予定。	甲状腺クリーゼに対する啓蒙が、一般医家や患者にも進んでいる。	Medical Tribune に、全国疫学調査に関して取材を受け、記事が掲載された(第51回日本甲状腺学会)甲状腺クリーゼのさらなる症例の蓄積を 42(6): 24-25, 21)。また、内分泌・内科医からの症例報告が増加し、救急医学会でも本診断基準や全国疫学調査への期待が取り上げられている。「集中治療における甲状腺クリーゼの診断と治療は重要な問題である」ので同誌の症例報告に関連して「ハイライト」の執筆依頼が21年10月にあった。	2	5	7	0	3	1	0	0	0
好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と治療指針作成のための臨床研究	21	21	難治性疾患克服研究	木下 芳一	まれな難病である好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の全国実態調査を行った。日本人患者の特徴を明らかにした。さらに実態調査の結果に基づいて日本における診断指針と治療指針の案を作成した。	診断指針と治療指針の案が日本人患者を対象として作成されたことにより、多くの消化器科医が同一の基準で、好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断を行い、治療を開始することが可能となった。さらに、欧米の患者像と日本の患者像を比較することも可能となった。	好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎に関してそれぞれの診断指針の案と治療指針の案を作成しホームページ上と報告書において公開した。	アレルギー性疾患、アトピー性疾患の増加が社会問題となっているが、好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎もアトピー性疾患であると考えられるため、今後、米国同様に増加していくことが予想される。今回の実態調査では現在の日本の患者数を知ることができ、今後の医療政策に有用な基本情報となると期待される。	本疾患は難治で、一度治療しても2年後の再発が30%に達する難病である。本疾患に対して難病研究が開始され、その診断や治療の指針がホームページ上に公開されたため、本疾患を有する患者にとっては大きな安心と期待をもてる結果となったものと考えられる。	0	17	0	0	0	0	0	1	1
那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究	21	21	難治性疾患克服研究	佐藤 準一	那須ハコラ病(Nasu-Hakola disease; NHD)は、多発性骨髄腫による病的骨折と白質脳症による若年性認知症を主徴とし、有効な治療法のない難病で、本邦では疫学調査は行われていなかった。本研究では患者実態把握のため、全国神経内科・精神科・整形外科教育研修施設4071カ所を対象に、臨床病理遺伝学的項目に関するアンケート調査を行った。1656施設から回答を得て、本邦患者数を約200人と推定出来た。また剖検脳分子病態としてミクログリアの異常活性化を見出した。	2000年に責任遺伝子DAP12, TREM2の変異が発見されて遺伝子診断が確立されるまでは、NHDの診断は病理診断に頼るしかなく、正確な患者数の把握は非常に困難であった。さらに臨床的に確立された診断基準もなく、専門医もしばしば正確な診断は難しく、統合失調症・若年性アルツハイマー病・骨代謝異常症として誤診されているケースも多かった。本研究では初めて、専門的知識のない一般臨床医が利用可能な平易な診断基準を作成した。	NHD診断基準はWeb上(www.my-pharm.ac.jp/~satoj/)で公開した。この診断基準は骨所見・精神・神経所見、遺伝子変異の3項目から構成されているが、遺伝子解析がなされていないため、臨床所見から正確に診断出来るように配慮した。また国内で初めて、DAP12とTREM2の両者を遺伝子診断可能なように、検査体制を整備した。	NHDは、1970年代初頭に信州大学教授那須毅博士が発見した日本発の疾患であるが、これまで厚生労働行政上は難病として取り上げられたことがなかった。本研究の成果は、厚生労働行政を主軸とするNHD患者のQOL向上につながる。さらにアルツハイマー病など認知症を主徴とする多くの難治性疾患の早期診断法やテーラード治療法の確立にも貢献し得る。	アンケート調査の結果、30施設では専門医であるにも関わらず、NHDを初めて聞いたと回答した。数施設からは遺伝子解析の依頼と遺伝病カウンセリングの問い合わせがあった。すなわち本研究はNHDの医療的認知度の向上に貢献した。	4	12	1	0	33	10	0	0	0
高VEGF血症を特徴とするRS3PE症候群関連新疾患の症例について世界で初めて「健常者に比較してはるかに強く、VEGFを放出する血小板」が存在することが明らかとなった。	21	21	難治性疾患克服研究	折口 智樹	高VEGF血症を特徴とするRS3PE症候群関連新疾患の症例において世界で初めて「健常者に比較してはるかに強く、VEGFを放出する血小板」が存在することが明らかとなった。	暫定診断基準案を作成。西九州地域内での高VEGF血症を特徴とする新疾患概念は一步一步ではあるが着実に確立され、普及をしている	暫定診断基準案を作成。	西九州地区でのRS3PE症候群の調査結果をもとに全国の患者数を概算した。	国際学会にて評価されている。欧州リウマチ学会にて口頭発表に選出され、EULAR2010にて成果発表予定。アジアパンフィクリウマチ学会にて演題採択され、APLAR2010にてポスター発表予定。	0	0	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
																0	4	
円錐角膜の疫学と治療実態に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	鳥崎 潤	調査の結果、円錐角膜患者は若年者の視機能に異常をきたす疾患であり、重症の患者は社会的寛容の状態にあるなど、患者の不自由度が高いことが明らかとなった。円錐角膜患者の多くは、コンタクトレンズ矯正で十分な視機能が得られず、屈折矯正施設を訪れる例が多く、こうした例に手術を行うと、永続的な視機能障害を引き起こすため、診断法の精度を上げることは極めて重要であることが確認された。	コラーゲンクロスリンクング、角膜内リングなどの新しい治療法の実態を調査した。これらの新しい治療法に対する患者の関心は極めて高いが、わが国においては、ほとんどは臨床応用が始まったばかりで、データの蓄積が必要である。新しい治療法が導入されることで、侵襲的なドナー不足に悩むわが国の角膜移植事情を好転させる可能性もある。	日本角膜学会に動き掛け、円錐角膜ワーキンググループを立ち上げ、円錐角膜治療に関する研究会を定期的に開き、その知見を学会ホームページ上で公開しており、データの蓄積が必要である。この場で、特に治療に関する新しいガイドラインについて討議される予定である。	特になし	新しい治療法に対する患者の関心は極めて高いが、新しい治療法のほとんどは、臨床応用が始まったばかりであり、しばらくは臨床データの蓄積が必要である。わが国においてこれらの治療法が適正に広まるためのシステム作りが急務であり、そして意味で円錐角膜ワーキンググループが学会主導で結成されたことは意義深い。	0	4	0	0	5	0	0	0	0
遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立	21	21	難治性疾患克服研究	張替 秀郎	本研究により、本邦における鉄芽球性貧血の疫学、病態、特に遺伝性鉄芽球性貧血、後天性鉄芽球性貧血のそれぞれ臨床的特徴を明らかにすることが初めて可能になった。また、遺伝性鉄芽球性貧血の遺伝子変異の解析基盤が確立されたことから、今後、遺伝性鉄芽球性貧血疑い症例の確定診断が可能となり、より多くの遺伝性鉄芽球性症例の蓄積が期待される。	これまでの本研究の解析結果から、本邦の遺伝性鉄芽球性貧血においては、赤血球におけるヘム合成系の初発酵素であるALAS2遺伝子の変異によって発症するX連鎖性遺伝性鉄芽球性貧血(XLSA)が多く認められた。これらの遺伝子変異はヒトALAS2の治療効果が得られており、適切な診断がなされれば、貧血が改善する鉄芽球性貧血が存在することが示唆される。	現在、遺伝性鉄芽球性貧血疑い症例の遺伝子解析を進めており、すべての症例の確定診断が得られた時点で、遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準、後天性鉄芽球性との鑑別診断のガイドラインを作成予定である。	今後、本研究の成果により遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血との明確な鑑別法が確立されれば、輸血や輸血による合併症の治療、および造血幹細胞移植を回避できる症例を見出すことが可能となり、医療経済上の貢献が期待できる。	引き続き、平成22年度も調査解析を続けており、今後解析結果を国際学会、専門誌に発表する予定である。	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ビオプテリン代謝異常を示す疾患のモデル動物であるビオプテリン欠乏モデルマウスの解析を行った。野生型マウスでは、出生後0日から3週齢頃の脳の発達時期にドーパミン量や、ドーパミン合成酵素であるチロシン水酸化酵素量の著明な増大がみられるが、ビオプテリン欠乏モデルマウスにおいてはこのような増大が起こらないことを見出した。この結果は、ビオプテリン代謝異常を伴う疾患が脳の発達に及ぼす影響の一つとして重要と考えられる。	21	21	難治性疾患克服研究	一瀬 宏	ビオプテリン代謝異常を伴う疾患の一つであるAicardi-Goutieres (エカルディグティエール)症候群患者の患者数把握のための疫学調査に取り組み、アンケート調査から国内に27症例以上の本疾患患者がいることが明らかになった。診断未確定例を含めると100名前後の患者がいると予測された。ビオプテリン合成酵素の遺伝的変異により発症するドーパ反応性ジストニア(瀬川病)患者において、原因遺伝子エキソン5の15塩基欠失を迅速かつ確実に検出する方法を確立した。	ビオプテリン代謝異常を伴う疾患の一つであるAicardi-Goutieres (エカルディグティエール)症候群は、比較的最近に疾患概念が確立された新しい疾患であるため、疫学データを既得データからまとめ、アンケート調査のための暫定的な診断基準を定めた。	これまで我が国で患者数や診療の実態が明らかとなっていないAicardi-Goutieres (エカルディグティエール)症候群患者のおおよそ国内患者数を初めて推定した。これにより、行政的観点からの本疾患への対応を行うことが可能とした。	特になし	0	6	5	5	15	4	0	0	0	
血管新生異常症に対するベプチドワクチン療法	21	21	難治性疾患克服研究	大路 正入	血管新生異常症の一つである加齢黄斑変性は先進諸国に多い難病である特定疾患で、本邦における高齢化、西欧化の影響で増加の一途をたどっている。この疾患に対しても有効治療が限られているが、その他の血管新生異常症においては罹病数も少なく、治療法についても未知らである。また、これらは若年者に発症し進行すれば急激に社会的失明といったことより、厚生労働問題において負の影響をきたす。本研究は世界で初めてVEGFR1に対するワクチン療法をこれらの疾患に適用し、新規治療の開発を目指すものである。	新生血管異常症に対して当ワクチン療法の第1相臨床試験を行っており、現在までに16例の症例に対して投与を行った。この試験は第1相試験であるため、現在のところの標準治療である抗VEGF療法や光力学療法無効例が対象であり、結果的に重症例に対して行うことになっているが、解剖学的にも有効なものHLA不適合により治療ができなかったものを対照として視力の推移を比較したところ、中間報告ではあるが、有意に対象に比べより視力が得られた。	今回、第1相臨床試験に参加した患者は加齢黄斑変性によるものがすべてで診療的ガイドラインの開発はできなかった。	新規治療の開発は国外で多く進められているが、やはり、VEGFを対象としたものが多く、本療法のように理論的にVEGFRを発現する新生血管内非細胞を除去できるような治療ではない。本研究により、従来の治療が無効であった症例にも治療の可能性が開けるだけでなく、眼科的に危険性の高い硝子体注入を回避し、安全な治療法が確立されるのは、大きな意義を持つ。副作用が少なく効果的な薬を、日本で開発することは、日本だけでなく世界の医療経済に大きく貢献するものと考えられる。	今年度はなかった。	4	7	0	0	1	0	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
慢性動脈周囲炎の予測と実態把握にむけた研究	21	21	難治性疾患克服研究	石坂 信和	炎症性大動脈瘤・後腹膜神経痛の症例は様々な診療科にわたり、冠動脈周囲炎や心膜炎、胸膜炎を併発する場合は約半数であることなどを明らかにした。以上から診療科横断的に検討を行う必要性が確認された。また、Clinical spectrumや診断視座、人種差が存在するかなどについても、現時点では確定したものはない。今回の問題提起を通じて診断基準の策定や病態形成メカニズムの解明の端緒についたことは意義深いと考えている。	本疾患は(1)心臓・胸膜などへの炎症の波及を認めることがある。(2)冠動脈周囲炎により冠動脈壁の肥厚・冠動脈瘤・冠動脈狭窄の可能性がある。(3)IgG4の値は約半数に認められる。(4)病像やステロイド反応性にIgG4正常群と高値群で差がみられない。(5)IgG4正常群でも急性性の転帰の場合がある。(6)病変の広がり検査にFDG-PETが有効な可能性があるなどの知見が、今後の診断・治療に有用と考えられる。また、sIL-2Rは約9割が陽性で、リンパ球の活性化が関与する可能性が示唆された。	暫定的な診断基準を提出した。この中には、(1)外膜の線維性の肥厚、mantle sign、動脈の瘤状変化を大動脈に限定せず、冠動脈、末梢血管に認める場合も動脈周囲炎として捉えたこと。(2)心外膜、胸膜の肥厚と心嚢水、胸水貯留を、心臓、胸膜への炎症の波及ととらえたこと。検査データでは、(4)血中γグロブリン値、IgG値、IgG4値に加え可溶性インターロイキン2受容体(sIL-2R)値をマーカーとして加えた点などが、本研究の検討結果を反映したポイントとなっている。	特になし。	本研究の結果の一部を、第42回日本動脈硬化学会総会にて発表予定。	2	13	1	0	10	5	0	0	0	
わが国におけるサラセミアの実態把握と無傷胎児遺伝子診断法および治療基準作成の試み	21	21	難治性疾患克服研究	北川 道弘	サラセミアは我が国では稀少疾患ではあるものの、欧米、東南アジアではキャリアを含めると比較的多い疾患である。現在、研究段階のこの診断技術が完成すれば、我が国だけでなく、世界的に利用される診断法で国際的・社会的貢献は多大である。また、妊娠早期から母児に安全性の高い診断法が確立され、学術的意義は高い。	我々の作成したアレイCGHを用いて、コントロール血液(日本人、インドネシア人の遺伝子診断のついでに患者血液)に対する反応性の精度を検証する。精度確認後、実際の臨床応用を行う。ホモの重症型と診断されれば、現在研究段階ではあるものの、胎児遺伝子治療の道が開ける。	検討中	これまでサラセミアの診断法は煩雑で、高価な検査であり、生まれてからの検査であった。我々の開発中の診断法は胎児の時期から、しかも母児に安全な検査法であり、我が国のみではなく全世界で利用される検査法となる。	無し	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	北野 良博	出生前診断された仙尾部奇形腫について、症例数と予後に関する調査を日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設・基幹施設と指定施設の合計325施設を対象として実施した。合計188施設から回答を得(回収率57.8%)。10年間で134例の症例が無難に経過した。予後は、人工流産13例、子宮内胎児死亡4例、生存93例、死亡11例、妊娠継続中2例で、胎児診断例の生存率は76.8%であった。人工流産を選択した13例を除くと生存率は84.5%となり、海外からの報告よりも良好であった。	現在胎児仙尾部奇形腫の治療成績に関するデータが乏しい。本調査により、胎児診断された両親に日本の治療成績に関する情報提供ができるようになる。巨大な仙尾部奇形腫では治療に難渋することも多く、本調査から治療のガイドラインが立案できればと考えている。	なし	なし	なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
難治性発作性気道閉塞障害の病態把握に関する研究	21	21	難治性疾患克服研究	大矢 幸弘	集積された症例を行動分析した結果、難治性発作性気道閉塞障害のうちVocal Cord Dysfunction(VCD)は喉頭筋群の緊張による声帯の内転を来して呼吸困難を伴う喘鳴を発生するが、対人関係の心理的負荷が条件刺激として働いていることが多いことが判明した。運動性過呼吸(EIH: Exercise Induced Hyperventilation)を経験した患者は全員スポーツエリートで運動に伴う心理的プレッシャーの出現が条件刺激となることが判明した。	日本アレルギー学会の指導医と専門医へのアンケート調査により、気管支喘息の専門家とも言えども、VCDやEIHなどの発作性上気道閉塞障害に対する診断経験があるものは少なく、まして一般医の間での診断経験はさらに少ないと思われる。発作性上気道閉塞障害の患者の多くが誤診されている可能性が高いことが懸念される。今後正しい診断が普及するよう啓発が必要であることが明らかとなった。	診断フローチャートを含む「難治性発作性気道閉塞障害(PROD)診断の手引き」を作成し、アンケート調査に協力したすべての専門医に郵送配布した。また、PRODに関するホームページを新たに開設し、各疾患群について動画を含めた詳細な疾患解説を掲載した。	症例集積された難治性発作性気道閉塞障害の患者は全員治療に成功しており、気管支喘息を合併していた患者は喘息治療薬の減量に成功している。日本全体で見れば、本疾患の患者の大半が正しく診断されていないと思われる。今後、正しい診断と適切な治療法が普及すれば、医療費の削減に貢献できるものと思われる。	今回のアンケート調査により日本アレルギー学会の指導医と専門医(内科医・小児科医・耳鼻科医)には本疾患の認知が広まったため、今後VCDやEIHに関しては専門医の間での診断率が向上することが期待できる。ただし、日本全体では、まだ十分に本疾患の存在は周知されていないため、医師の診断を基準とする有病率・罹患率調査は不可能である。	0	0	6	0	1	0	0	0	1	