

表1. 評価小委員の班会議への出席率

担当研究班数 (評価小委員)	出席班数	評価小委員数 (人)
4班担当 (6委員)	4	1
	3	3
	2	0
	1	1
	0	1
3班担当 (32委員)	3	16
	2	8
	1	5
	0	3
2班担当 (13委員)	2	8
	1	4
	0	1
1班担当 (27委員)	1	19
	0	8

評価小委員出席率 70.5%

2) 「特定疾患対策研究事業に対する評価票に関する資料(案)」の作成

臨床調査研究班の場合、使用されるのは「臨床調査研究事業に対する評価票」(別添資料1)に従って行われる。しかし、この評価項目は、臨床調査研究部門のみならず、横断的基礎研究部門、政策的研究部門、重点研究部門のいずれでもほぼ同じ項目の評価票が使用されている。この評価票での審査に関して、評価小委員からは班会議での発表および主任研究者より送られてくる抄録集が評価票の項目に十分対応しておらず、妥当な審査ができない、特に班会議に出席できなかったときの書面審査は困難であるという指摘があった。この点を解決すべく、主任研究者が評価小委員に適切な評価資料を提供するために、研究のセールスポイント、その成果により期待される効果、研究目標到達度の自己評価などの項目からなる「特定疾患対策研究事業に対する評価

票に関する資料(案)」(別添資料2)を作成し、神崎仁評価小委員主催の合同審査会で試用した。これも評価する上で有用であると好評であった。

3) 他研究班の主任研究者による当研究班の研究成果の評価

当研究班自体も現在の評価システムで評価される立場にある。そこで、平成11年度第二回当研究班班会議に出席した11班の主任研究者(あるいは代理者)に現行評価票を用いて、当班研究の評価を依頼した。おおむね高い評価を得たが、当研究班が特定疾患における再生医学、遺伝子治療の倫理的な面を含めた研究のあり方を探るために行っている研究については、当研究班の意図が十分に伝わらず、正しい理解を得るのには、まだかなりの時間を要すると感じられた。

4) 評価小委員に対する旅費・謝金支給とその簡素化

平成11年度より特定疾患対策研究事業が厚生科学研究費補助金に組み入れられ、「厚生科学研究費の手引き」に基づく謝金、旅費を適切に使用したことを証する書類には以下のものが必要である。

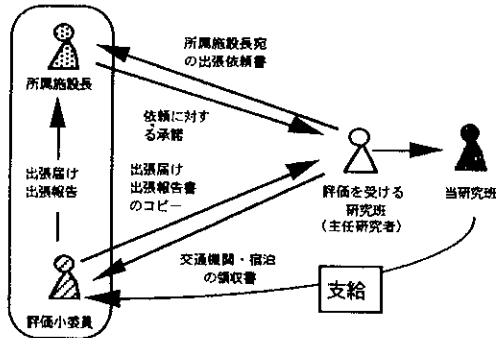
①謝金：会議開催通知書及び議事要旨、受領書

②旅費：領収書、出張報告(記録)書(出張届けでも可)、出張依頼書(開催主催者より所属施設長宛)

この書類の動きは図1.Aに示すように極めて複雑で、評価小委員、主任研究者の負担も大きい。そこで、厚生省と合議の上、図1.Bに示すように、必要書類を簡素化した。

当研究班が坂根体制になったのが11月で、12月に上記システムを各班へ連絡したが、当研究班事務局に送られてくる評価小委員の謝

A. 「厚生科学補助金の手引き」に基づく必要書類



B. 簡素化した必要書類

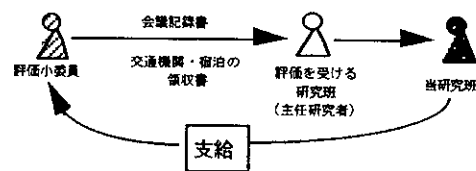


図1. 評価小委員の謝金・諸費の簡素化

金・旅費の書類には日当を含めた旅費の計上の間違い、領収書の未提出などの不備が目立ち、簡素化したにもかかわらず、正規どおりにやれば、約80%の書類は処理できないというのが現実であった。そのため、書類の修正、再提出を求めるとともに、評価小委員の領収書の取り置きの方針に対しては、今年度に限って当研究班が作成した班会議出席確認書に主任研究者が確認し、署名、捺印したもので対処した。また、1,000 km 未満の航空機の使用、新幹線「のぞみ」の使用については、評価小委員に理由書の提出を要請したが、往路に関しては理由が成立しても、復路については成立しないことが多かった。評価小委員に対しては、その役割の重要性を鑑みて、平成12年度以降はたとえ1,000 km 未満でも航空機の使用可、「のぞみ」の使用可となるように関係省庁と折衝したい。しかし、こうした交渉が成立するまでは、評価小委員も「原則」が会社用語ではなく、法律用語であることを十分に認識して、規則を厳守するように協力していただきたい。

2. 特定疾患に係わる医療経済的評価

特定疾患に係わる医療経済損失を直接費用(医療費・医療関連費)、間接費用(労働損失など)に分けて算出し、医療経済損失を評価する素案を作成した。対象者は、臨床調査個人票に基づく特定疾患患者とし、病型、重症度、地域性を考慮し、ランダムに相当数の患者のいる地域を西日本、関東、北海道より一市町村ずつ抽出する。個々の患者の医療経済損失は担当医に依頼し、直接費の算出は保険レセプトに基づき、間接費は聞き込み調査により算出する。平成12年度は数疾患の特定疾患を対象にした予備的調査を当該研究班に要請して実施する予定である。

3. txk 遺伝子導入による T 細胞のサイトカイン産生性転換

ヒト末梢血に由来するクローン化 T 細胞において、Txk は mRNA レベルでも蛋白レベルでも IFN- $\gamma$  を産生する Th1 型、Th0 型細胞には発現するが、Th2 型細胞には全く発現していない。Jurkat 細胞株に pME18S-txk を導入し、PHA および PMA で刺激すると、コントロールベクター(pME18S)を導入した細胞と比較して、IFN- $\gamma$  の著明な産生が誘導されるが、IL-2 産生能には変化がなく、IL-4 産生はいずれのプラスミドを導入しても全く検出できなかった。ルシフェラーゼ活性測定による遺伝子転写の検討でも Txk は IFN- $\gamma$  の遺伝子転写に特異的に作用することがわかった。さらに、Txk は細胞の活性化により 30kDa のアダプター蛋白と複合体を形成し、IFN- $\gamma$  遺伝子プロモーター領域に結合する転写因子として機能していることを見出した。従って、txk 遺伝子の導入のみで、T 細胞に IFN- $\gamma$  産生能を賦与することが可能であり、Th2 型細胞から Th1 型細胞への転換療法として期待され、特定疾

患の多くに対して、最も効果的な治療戦略になることは間違いない(図2)。

#### D 考案

##### 1. 科学的評価のあり方について

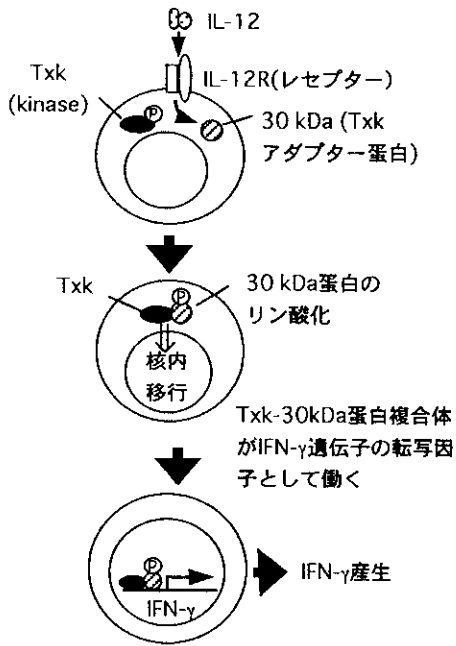
今年度の研究調査により、評価小委員が効率的かつ公平な審査を行うにあたって、班会議への出席の負担と書面審査システムの不備が大きな問題点であることがわかった。この対策として取り組んだ合同審査会および「特定疾患対策研究事業に対する評価票に関する資料(案)」(別添資料2)の試用には評価小委員から極めて高い評価が得られた。平成12年度に関しても評価小委員の希望に応じて、合同審査会を開催していくとともに、「評価票に関する資料(案)」をすべての研究班の評価に用いるよう厚生省に提言している。しかしながら一方では、同じ特定疾患対策研究事業でも役割に違いのある臨床調査研究部門、横断的基礎研究部門、政策的研究部門、重点研究部門がほぼ同じ項目の評価票により評価されていること、また、臨床調査研究部門においても対象疾患の重症度や研究の目標到達度が違う研究班が同じ項目の評価票で評価されることへの疑問は当研究班のみならず、評価小委員からも聞かれた意見であり、評価項目自体の見直しが必要と考えられた。

他研究班の主任研究者による当研究班の評価において、再生医学、遺伝子治療の分野が十分に評価されなかったのは、研究成果のレベルの問題ではなく、当研究班でこの領域の研究を扱う研究目標としての妥当性に対する疑問、本来ならば、むしろ事前評価で議論されるべき事項であるという考えからであった。現在の特定疾患対策研究事業では、いずれの班の研究も最初の研究計画書が事前評価を受

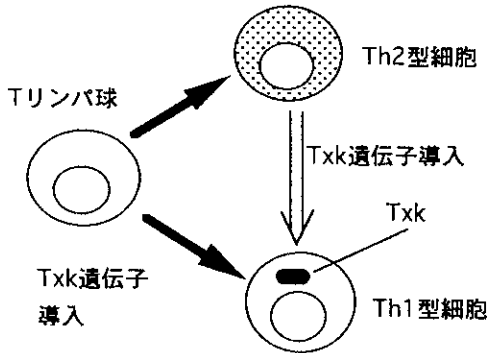
け、事業が交付され、その後の研究成果について中間・事後評価を受けるという流れになっている。評価される側として気になるのは、事前評価と中間・事後評価の整合性もさることながら、飛躍的な変革を遂げつつある生命科学の進歩に対して、事前評価との整合性を追求し、整合性が十分でなければ、中間・事後評価の段階で妥当でないという指摘を受ける可能性があり、今後の研究調査課題の一つと思われた。ここで強調したいのは、当研究班の研究目標は単に再生医学、遺伝子治療の分野の基礎的検討を行うことではなく、各特定疾患研究がこれらの分野に踏み込んだときに備えて、科学的評価と倫理的評価の基礎的資料を提供する用意をすることにあるという点である。21世紀を目前にひかえ、生命科学の進歩は想像に絶するものがある。せつかく生命科学がどんどんと進歩し、特定疾患にまでその範囲を拡大しても、運用面、倫理面で対応が後手、後手に廻っているのが現状であることを鑑みると、当研究班こそがその役割を担わなければならないと考えている。評価される側としては、当然その点を踏まえた評価を望みたい。

評価小委員の謝金・旅費の経理に関しては、当研究班の依頼は図1を見ても明らかなように、本来の「厚生科学研究費の手引き」の規定より簡素化したものであった。しかし、各班より送られた書類は不備なものが圧倒的に多く、対処に苦慮した。謝金・旅費は特別な経費ではなく、むしろ直接研究費の中で最も一般的に使用される経費区分であり、当研究班としては何故かくも間違いが多いのかと怪訝に思った。各研究班が班会議を1年間に2回開催すると、評価小委員の班会議への出席要請はのべ376件であり、当研究班事務局で

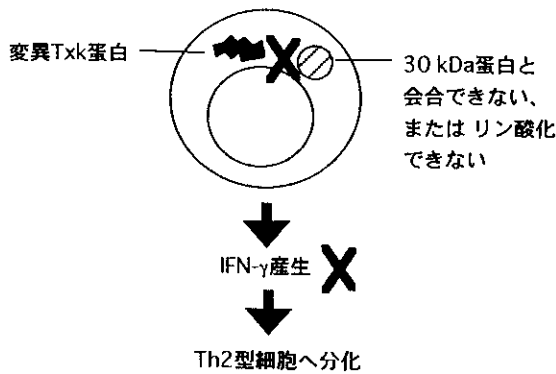
A. Txkとは



B. Txkを使ってTh1型細胞を作る



C. Txkを修飾してTh2型細胞を作る



D. Txkの臨床応用

1. Txkを修飾してTh1型疾患（臓器特異的自己免疫疾患、免疫性神経疾患、ベーチェット病、慢性関節リウマチ）をなおす。

2. txk遺伝子を導入してTh2型疾患（全身性エリテマトーデスなど一部の全身性自己免疫疾患、アレルギー疾患、寄生虫疾患）をなおす。

例：アレルギー疾患動物モデルに対するtxk遺伝子療法

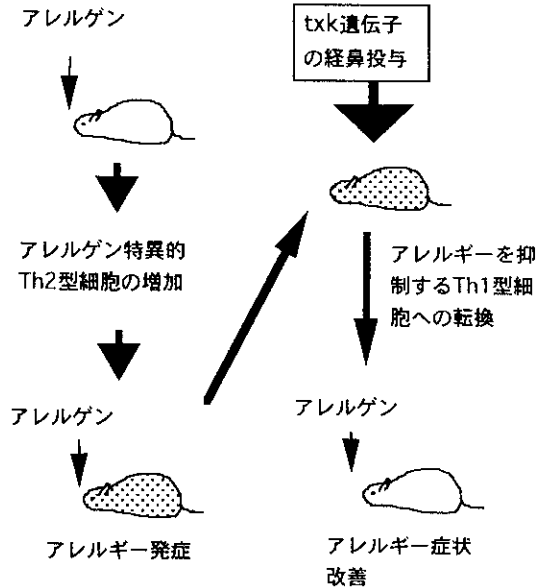


図2. Txkによる特定疾患の征圧

その出席、旅程をすべて把握するには、各研究班の主任研究者の責任ある対応が不可欠である。この事情をよく理解して、評価小委員の謝金・旅費に関する書類作成にあたっては、各研究班事務局は慎重かつ誠意を持って処理していただきたい。

## 2. 経済的評価

ここで提唱した「特定疾患に係わる医療経済損失を評価する素案」に基づき、平成12年度には疫学班、対象疾患の評価班、臨床調査研究班との共同研究体制を具体化し、数疾患について予備調査を行う予定である。さらに平成13年度には、重点研究課題として公募し、5~6疾患/年を目標にして調査研究を進め、7年間で現在の44のすべての特定疾患について調査を完了するよう努力したい。

## 3. txk 遺伝子導入による T 細胞のサイトカイン産生性転換

種々の特定疾患の病態には T ヘルパー(Th) 細胞のサイトカイン産生性、Th1/Th2 バランスの偏倚を伴っている。本研究では Th2 型疾患における txk 遺伝子療法の妥当性を証明した(図2)。また、同様に Th1 型細胞への txk 変異遺伝子導入治療についても、*in vitro* から検討をはじめている(図2)。今後、実験動物からヒトへの臨床応用を検討していく中で、特定疾患研究がこれらの分野に踏み込んだときに備え、科学的評価と倫理的評価の基礎的資料を提供する用意をすることが当研究班の役割の一つであることを再度強調しておきたい。

## E. 結論

1. 評価小委員による公平かつ効率的な評価を目指した合同審査会の試みは十分な成果をあげ、今後も開催を検討し、最終的には班

会議に代わるものとしたい。

2. 「特定疾患対策研究事業に対する評価票に関する資料(案)」の使用を厚生省に提言する。

3. 評価小委員の班会議出席のための謝金、旅費の経理の事務手続きを簡素化した。

4. 今年度作成した特定疾患に係わる医療経済損失の評価の素案に基づき、当初は数疾患を対象にして平成12年度より調査研究を開始する。

5. txk 遺伝子導入による Th1/Th2 型細胞のサイトカイン転換療法をさらに検討し、遺伝子治療に関する科学的評価と倫理的評価の基礎的資料を用意する。

## F. 研究発表

### 1. 学会誌等

英文原著

- 1) Takeba, Y., Suzuki, N., Wakisaka, S., Nagafuchi, H., Mihara, S., Kaneko, A., Asai, T. and Sakane, T.: Effects of actarit on synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 26(1): 25-33, 1999.
- 2) Minoguchi, K., Yamashita, N., Oda, N., Takeno, M., Kaneoka, H. and Sakane, T.: Protein tyrosine phosphorylation: a possible common signaling pathway in human Th1 and Th2 cell clones. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 118(1): 30-36, 1999.
- 3) Suzuki, N., Wakisaka, S., Takeba, Y., Mihara, S. and Sakane, T.: Effects of cigarette smoking on Fas/Fas ligand expression of human lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 192(1): 48-53, 1999.
- 4) Takeno, M., Kashiwakura, J. and Sakane, T.: The female X-inactivation mosaic in SLE. *Immunol. Today*, 20(3): 152-153, 1999.
- 5) Kawasaki, N., Miyataka, H., Matsumoto, H., Yamashita, N., Sakane, T., Mizushima, Y. and

- Satoh, T.: A study of novel antiallergic agents with eosinophilic infiltration inhibiting action. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(1): 19-24, 1999.
- 6) Yamashita, N., Akimoto, Y., Minoguchi, K., Sekine, K., Nakajima, M., Okano, Y., Ohta, K. and Sakane, T.: Inhibitory effects of pemirolast potassium and FK506 on degranulation and IL-8 production of eosinophils. *Allergology International*, 48(1): 37-42, 1999.
- 7) Mihara, S., Suzuki, N., Wakisaka, S., Suzuki, S., Sekita, N., Yamamoto, S., Saito, N., Hoshino, T. and Sakane, T.: Effects of thyroid hormones on apoptotic cell death of human lymphocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 84(4): 1378-1385, 1999.
- 8) Nagafuchi, H., Suzuki, N., Kaneko, A., Asai, T. and Sakane, T.: Prolactin locally produced by synovium infiltrating T lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 26(9): 1890-1900, 1999.
- 9) Shimoyama, Y., Nagafuchi, H., Suzuki, N., Ochi, T. and Sakane, T.: Synovial infiltrating cells induce excessive synovial cell function through CD28/B7 pathway in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 26(10): 2094-2101, 1999.
- 10) Kashiwakura, J., Suzuki, N., Nagafuchi, H., Takeno, M., Takeba, Y., Shimoyama, Y. and Sakane, T.: Tsk, a nonreceptor tyrosine kinase of the Tec family, is expressed in T helper type 1 cells and regulates interferon  $\gamma$  production in human T lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 190(8): 1147-1154, 1999.
- 11) Takeba, Y., Suzuki, N., Kaneko, A., Asai, T. and Sakane, T.: Evidence for neural regulation of inflammatory synovial cell functions by secreting calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal peptide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 42(11): 2418-2429, 1999.
- 12) Nishiyama, M., Nakae, K., Masaki, F., Yukawa, S., Hashimoto, T., Inaba, G., Mochizuki, M. and Sakane, T.: The transition of sex ratio from nationwide epidemiological study of Behçet's disease in Japan. *Environ. Health Prevent. Med.*, 4(3): 130-134, 1999.
- 13) Takeba, Y., Suzuki, N., Wakisaka, S., Takeno, M., Kaneko, A., Asai, T. and Sakane, T.: Involvement of cAMP responsive element binding protein (CREB) in the synovial cell hyperfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheum.*, 18(1): 47-55, 2000.
- 14) Wakisaka, S., Suzuki, N., Nagafuchi, H., Takeba, Y., Kaneko, A., Asai, T. and Sakane, T.: Characterization of tissue outgrowth developed in vitro in patients with rheumatoid arthritis: involvement of T cells for the development of tissue outgrowth. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 121(1): 68-79, 2000.
- 15) Sakane, T., Takeno, M. and Suzuki, N.: Behçet's disease. *N. Engl. J. Med.*, 342(8): 588-589, 2000.
- 16) Sakane, T. and Takeno, M.: Current therapy in Behçet's disease. *Skin Therapy Letter* (in press)
- 英文総説
- 17) Sakane, T., Takeno, M., Suzuki, N. and Inaba, G.: Current concepts: Behçet's disease. *N. Engl. J. Med.*, 341(17): 1284-1291, 1999.
- 18) Sakane, T. and Takeno, M.: Interferon therapy in Behçet's disease. *Internal Med.* (in press)

英文著書

- 19) Sakane, T. and Takeno, M.: Behçet's disease-Etiopathology: immunological aspects. *The Clinical Understanding of Behçet's disease* (Ed. by S Lee, D. Bang and E. S. Lee), Springer-Verlag, Germany (in press)
- 20) Sakane, T. and Suzuki, N.: Behçet's syndrome. *The Molecular Pathology of Autoimmunity* (Second Edition) (Ed. by A. N. Theofilopoulos and C. A. Bona), Gordon and Breach Science Publishers, Pennsylvania (in press)

邦文原著

- 21) 下山義博、岳野光洋、永淵裕子、鈴木登、坂根剛：ベーチェット病患者好中球における自発的なサイトカイン産生. *炎症*, 20(2): 157-164, 2000.

邦文総説

- 22) 簗田清次、坂根剛、住田孝之、原まさ子：自己免疫疾患の病因と治療. *内科*, 83(1): 127-140, 1999.
- 23) 坂根剛：臨床研究—最新の進歩: 慢性関節リウマチ. *日本臨床*, 57(2): 333-338, 1999.
- 24) 岳野光洋、坂根剛：膠原病の分子医学: ベーチェット病の発症機構、診断、治療. *現代医療*, 31(3): 829-834, 1999.
- 25) 坂根剛、岳野光洋：質疑応答: 反復する炎症とベーチェット病の診断. *日本医事新報*, 3909号: 104-105, 1999.
- 26) 岳野光洋、柏倉淳一、坂根剛：X染色体不活化と自己免疫のメカニズム. *BIO Clinica*, 14(4): 341-346, 1999.
- 27) 岳野光洋、坂根剛：臨床ナースのための疾患別データブック: ベーチェット病. *臨床看護*, 25(6): 978-982, 1999.
- 28) 岳野光洋、坂根剛：インフォームドコンセントの実際—患者への説明のポイント:

Behçet 病. *内科*, 83(6): 1351-1353, 1999.

- 29) 柏倉淳一、岳野光洋、坂根剛：全身性エリテマトーデス(SLE)におけるX染色体不活化モザイク現象と自己反応性T細胞の選択. *臨床免疫*, 32(1): 44-49, 1999.
- 30) 坂根剛：Editorial: リウマチの医療と研究は生命科学の一分野になり得るか. *リウマチ*, 39(4): 631-635, 1999.
- 31) 岳野光洋、坂根剛：X染色体不活化と自己免疫. *感染・炎症・免疫*, 29(3): 189-191, 1999.
- 32) 岳野光洋、坂根剛：SLEにおけるX染色体不活化モザイク現象. *医学のあゆみ*, 191(10): 1019-1022, 1999.
- 33) 坂根剛：神経・内分泌・免疫系とリウマチ炎症. *炎症*, 19(5): 241-251, 1999.
- 34) 坂根剛、岳野光洋：Behçet 病の免疫異常. *Modern Physician*, 20(1): 47-51, 2000.
- 35) 柏倉淳一、坂根剛：Th1分化におけるTxkの役割. *臨床免疫* (印刷中)

邦文著書

- 36) 坂根剛：主要疾患の診療ポイント: アレルギー・膠原病: Behçet 病. 外来診療のすべて(改訂第2版)(高久史麿 総監修)、メディカルビュー社、東京、pp.800-801, 1999.
- 37) 坂根剛、鈴木登：自己免疫疾患・アレルギー疾患・免疫不全: 免疫不全の分子機構. 分かりやすい内科学(井村裕夫 編集主幹)、文光堂、東京、pp.281-284, 1999.
- 38) 坂根剛、岳野光洋：ベーチェット病. *イヤート・アトラス*(青木裕美、川瀬泰弘 編)、メディックメディア、東京、pp.167-170, 1999.
- 39) 坂根剛、岳野光洋：感染・免疫・アレルギー: 自己免疫. *内科学*(第7版)(杉本恒明、小俣政男他 編)、朝倉書店、東京、pp.27-29, 1999.

40) 坂根剛：シェーグレン症候群 (Sjögren's Syndrome). 今日の治療指針 (2000年版)(多賀須幸男、尾形悦郎 総編集)、医学書院、東京 (印刷中)

41) 坂根剛：ベーチェット病 (内科). 今日の治療指針 私はこう治療している (2001年版)(多賀須幸男、尾形悦郎、山口徹、北原光夫総編集者)、医学書院、東京 (印刷中)

42) 坂根剛、永渕裕子：インドメタシンと痙攣. この薬のこの副作用 (第二版)(松田重三編)、医歯薬出版、東京 (印刷中)

43) 星野 孝、坂根 剛：関節炎モデル最近の話題: 結晶誘発性関節炎. 関節炎モデル (京極方久 監修)、日本医学館、東京 (印刷中)

#### 2. 口頭発表

##### 国際会議および欧米学会

1) Suzuki, N., Mihara, S., Takeba, Y. and Sakane, T.: Fine epitope mapping of anti-Fas ligand (Fas L) autoantibody (AutoAb) in systemic lupus erythematosus(SLE) suggests molecular mimicry mechanism for the development of the autoantibody. American College of Rheumatology: 63rd National Scientific Meeting, Boston, Massachusetts, 1999.11.12.

2) Inoue, S., Suzuki, N., Takeba, Y., Nagafuchi, H. and Sakane, T.: (Concurrent session) Highly successful candidate for a therapeutic target of autoimmune diseases: Txk, Tec family tyrosine kinase involved in Th1 cell development and Th1 cytokine production in human T cells. American College of Rheumatology: 63rd National Scientific Meeting, Boston, Massachusetts, 1999.11.14.

3) Shimoyama, Y., Suzuki, N., Nagafuchi, H. and Sakane, T.: Costimulatory molecules on lymphocytes involved in anti-DNA

autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus(SLE). American College of Rheumatology: 63rd National Scientific Meeting, Boston, Massachusetts, 1999.11.14.

4) Nagafuchi, H., Suzuki, N. and Sakane, T.: Role of recombination activating gene (RAG) in the development of autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus(SLE). American College of Rheumatology: 63rd National Scientific Meeting, Boston, Massachusetts, 1999. 11. 14.

5) Suzuki, N., Nagafuchi, H. and Sakane, T.: Failure of reexpressing recombination activating gene (RAG) proteins of anti-DNA autoantibody secreting B lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus(SLE). American College of Rheumatology: 63rd National Scientific Meeting, Boston, Massachusetts, 1999.11.16.

##### 国内学会

6) 鈴木登、永渕裕子、坂根剛：ヒト全身性エリテマトーデス(SLE)の自己抗体産生における recombination activating genes (RAGs)の役割. 第96回日本内科学会講演会、東京、1999年3月30日

7) 岳野光洋、永渕裕子、下山義博、鈴木登、坂根剛：ベーチェット病(B病)活動性の推移と抗ストレス蛋白(HSP)免疫応答. 第73回日本感染症学会総会学術講演、東京、1999年3月31日

8) 岳野光洋、永渕裕子、下山義博、鈴木登、坂根剛：ベーチェット病(B病)活動性の推移と抗ストレス蛋白(HSP)免疫応答. 第96回日本内科学会講演会、東京、1999年4月1日

9) 永渕裕子、鈴木登、坂根剛：(ワークショップ) 全身性エリテマトーデス(SLE)の自己抗



体産生における recombination activating genes (RAGs)の役割. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月3日

10) 下山義博、岳野光洋、永渕裕子、坂根剛：ペーチェット病患者好中球におけるサイトカイン産生の異常. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月3日

11) 岳野光洋、下山義博、坂根剛：ペーチェット病患者NK細胞における killer inhibitory receptor (KIR)の発現の異常. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月3日

12) 安田優、星恵子、周新平、緋田めぐみ、山本直弘、坂根剛：Pooled control を用いたペーチェット病の症例-対照研究. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月3日

13) 田中千絵、松田隆秀、今村愉子、赤萩淳、行形毅、下條貞友、飯野四郎、岳野光洋、坂根剛、川口洋：神経型ペーチェット病24例の臨床的検討. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月3日

14) 岳野光洋、永渕裕子、下山義博、鈴木登、坂根剛：(若手研究者の Research Progress Lecture-4) ペーチェット病の自己ストレス蛋白特異的Tヘルパー1細胞. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月4日

15) 武半優子、鈴木登、金子敦史、浅井富明、坂根剛：(若手研究者の Research Progress Lecture-7) 慢性関節リウマチ(RA)の病態形成における神経・内分泌・免疫軸の役割. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月4日

16) 鈴木登、武半優子、坂根剛、吉田雅治：遺伝子組換え proteinase 3 (PR3)/好中球

elastase (HLE)キメラ蛋白の作成と Wegener 症候群患者 c-ANCA 陽性血清との反応性の検討. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月5日

17) 柏倉淳一、岳野光洋、永渕裕子、豊島聡、坂根剛：全身性エリテマトーデス(SLE)でのX染色体不活化モザイク現象における自己反応性T細胞の選択. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月5日

18) 武半優子、鈴木登、金子敦史、浅井富明、坂根剛：慢性関節リウマチ(RA)の病態形成におけるオピオイドペプチドの役割. 第43回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、1999年6月5日

19) 下山義博、柏倉淳一、岳野光洋、鈴木登、坂根剛：全身性エリテマトーデス(SLE)の自己抗体産生機序における副刺激経路の役割. 第20回日本炎症学会、仙台、1999年7月15日

20) 鈴木登、永渕裕子、岳野光洋、坂根剛：(ワークショップ) 炎症とサイトカインネットワーク：全身性エリテマトーデス(SLE)の自己抗体産生機序におけるIL-6の役割. 第20回日本炎症学会、仙台、1999年7月15日

21) 坂根剛：(教育講演) 神経・内分泌・免疫系とリウマチ炎症. 第20回日本炎症学会、仙台、1999年7月16日

22) 武半優子、鈴木登、坂根剛：(ワークショップ) 慢性関節リウマチ(RA)の病態形成における神経ペプチドの役割. 第64回日本インターフェロン・サイトカイン学会総会・学術集会、三島、1999年7月24日

23) 鈴木登、永渕裕子、武半優子、柏倉淳一、岳野光洋、坂根剛：Th1 サイトカイン産生における Tec family チロシンキナーゼの Tsk の役割. 第64回日本インターフェロン・サイト

カイン学会総会・学術集会、三島、1999年7月24日

24) 坂根剛：(特別講演)ヒトSLEの自己抗体産生機序：末梢Bリンパ球にみられるレセプターエディティングの意義。第26回免疫カンファレンス、京都、1999年9月18日

25) 鈴木亜紀子、柏倉淳一、岳野光洋、坂根剛、豊島聡：ヒトTh1細胞とTh2細胞における発現タンパク質の差異に関する研究。第72回日本生化学会、横浜、1999年10月8日

26) 鈴木登、永渕裕子、坂根剛：(シンポジウム) 全身性エリテマトーデス(SLE)患者末梢血成熟Bリンパ球における recombination activating gene (RAG)発現異常と自己抗体産生。第49回日本アレルギー学会総会、広島、1999年10月19日

27) 鈴木登、永渕裕子、武半優子、柏倉淳一、岳野光洋、坂根剛：Tec family チロシンキナーゼ、ヒトTxkのTh1サイトカイン産生に果たす役割。第49回日本アレルギー学会総会、広島、1999年10月19日

28) 永渕裕子、鈴木登、坂根剛：正常末梢血成熟ヒトB細胞の自己免疫寛容における recombination activating gene (RAG)の役割。第49回日本アレルギー学会総会、広島、1999年10月20日

29) 岳野光洋、下山義博、坂根剛：パーチェット病患者NK細胞における killer inhibitory receptor (KIR)の選択的発現低下。第29回日本免疫学会総会・学術集会、京都、1999年12月1日

30) 下山義博、岳野光洋、永渕裕子、鈴木登、坂根剛：全身性エリテマトーデス(SLE)の自己抗体産生機序における副刺激経路の役割。第29回日本免疫学会総会・学術集会、京都、1999年12月1日

31) 永渕裕子、鈴木登、坂根剛：全身性エリテマトーデス(SLE)患者末梢血成熟B細胞リンパ球における recombination activating gene (RAG)発現。第29回日本免疫学会総会・学術集会、京都、1999年12月1日

32) 鈴木登、武半優子、三原祥嗣、坂根剛：SLE患者抗Fas Ligand(FasL)自己抗体の産生機序。第29回日本免疫学会総会・学術集会、京都、1999年12月1日

33) 武半優子、鈴木登、金子敦史、浅井富明、坂根剛：慢性関節リウマチ(RA)の関節病変におけるオピオイドペプチドの産生と役割。第29回日本免疫学会総会・学術集会、京都、1999年12月2日

34) 平野雅裕、鈴木登、武半優子、柏倉淳一、永渕裕子、坂根剛：各種免疫疾患におけるヒトTh1細胞特異的Tec family チロシンキナーゼ蛋白、Txkの発現に関する検討。第29回日本免疫学会総会・学術集会、京都、1999年12月3日

35) 井上奏、鈴木登、永渕裕子、柏倉淳一、坂根剛：Non-receptor type Tec family tyrosine kinase, Txkのインターフェロン $\gamma$ 遺伝子発現調節機序。第29回日本免疫学会総会・学術集会、京都、1999年12月3日

36) 柏倉淳一、鈴木登、豊島聡、坂根剛：ヒトTh1細胞の分化におけるTecファミリー非受容体チロシンリン酸化タンパク質Txkの役割。第29回日本免疫学会総会・学術集会、京都、1999年12月3日

G. 知的所有権の取得状況

なし

臨床調査研究事業に対する評価票（初年度）

1. 評価対象臨床調査分科会名
2. 評価者氏名
3. 評価内容

評価項目		評価					コメント
研究企画	①研究設定（数値目標を含む）について	1	3	4			
	②研究体制について	1	3	4			
	③研究対象の疾患について	1	3	4			
	④当該研究分野での研究の進め方 <sup>*)</sup> について	1	3	4			
研究成果	⑤対象疾患に対する診断基準案、治療指針案などに関する成果について	1	2	3	4	5	NA
	⑥対象疾患の病態解明に関する成果について	1	2	3	4	5	
	⑦今後の研究の方向に関する班長の考え方について	1	2	3	4	5	
	⑧臨床調査個人票等の集計・解析状況について	1	2	3	4	5	
連携状況	⑨横断的基盤研究班との連携状況について	1	2	3	4	5	
	⑩重点研究との連携状況について	1	2	3	4	5	
その他	⑪若手研究者の育成	1	2	3	4	5	
	⑫難病対策に対する貢献度	1	2	3	4	5	
評価結果	総合評価	1	2	3	4	5	
	班長の継続		可		不可		

NA：評価の対象外。

<sup>\*)</sup> 倫理面への配慮も含めて評価

5：極めて優れている\*。

4：優れている。もしくは、適当である。

3：普通。もしくは、一部適当でない。

2：劣っている。

1：極めて劣っている\*。もしくは、不適當である。

コメント記入欄が不足の場合、又は上記と対応しないコメントは、裏面又は別紙を添付し記入のこと。

\*：特に評価者が客観的にも主観的にも極めて優れている（5）もしくは極めて劣っている（1）

と評価、もしくは、班長の継続を不可とした場合、必ずコメントを記入のこと。

別添資料 1-2

コメント自由記入欄

A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for free comment entry. The box is currently blank.

別添資料 2-1

特定疾患対策研究事業に対する評価票に関する資料

1. 特定疾患対策研究事業名 \_\_\_\_\_
2. 主任研究者氏名 \_\_\_\_\_
3. 当該年度の到達目標
  
4. 当該年度の成果および主任研究者が判断した目標到達度（各成果を記載のあとカッコ内にパーセントで表示して下さい。）

別添資料 2-2

5. 当該年度成果の中で特に強調したい（あるいは評価してもらいたい）成果

6. 当該年度成果より今後期待される展望と発展させたい研究方向

## 別添資料 2-3

7. 評価表に記載されている評価内容の各項目について具体的にコメントして下さい。

### 評価項目

#### 研究企画

- ①研究設定（数値目標を含む）について
  
- ②研究体制について
  
- ③研究対象の疾患について
  
- ④当該研究分野での研究の進め方について（倫理面への配慮も含む）

#### 研究成果

- ⑤対象疾患に対する診断基準案、治療指針案などに関する成果について
  
- ⑥対象疾患の病態解明に関する成果について
  
- ⑦今後の研究の方向に関する主任研究者の考え方について
  
- ⑧臨床調査個人票の集計等・解析状況について

## 別添資料 2-4

### 連携状況

⑨横断的基盤研究室との連携状況について

⑩重点研究との連携状況について

### その他

⑪若手研究者の育成

⑫難病対策に対する貢献度

その他コメントがあれば記載して下さい。



厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

特定疾患における医療・福祉的評価  
－ALS 患者・家族の実態・意識調査－

分担研究者 高野 謙二 自治医科大学 心理学

研究要旨 特定疾患のうち、ALS 患者・家族に対してアンケート調査を行い、648 人から回答があった。「確定診断」「告知」では、多くの患者・家族が不十分な対応を受けていた。難病研究については、あまり知られていなかったが、情報提供を望む人がほとんどであった。精神的援助も望む人が多かった。

A. 研究目的

評価には様々な角度からの評価があるが、現在、多くの評価は研究の純粋な科学的側面に焦点を当てていると思われる。われわれは、評価に際して、患者からの評価、言い換えれば患者が参加した評価について検討してきた。H10 年度は ALS、膠原病、パーキンソン病の患者あるいは家族に対して、それぞれ 10 人から 20 人の集団面接と各個人との面接を行った。その結果、患者・家族は、特定疾患の研究そのものには素人であり、研究の内容どころか研究が存在することさえ知らないことが多く、現在さまざま、患者・家族たちに純粋な科学的評価を期待することは困難と考えられた。結局、現時点では「患者・家族からの要望」の形で研究に反映せざるを得ない印象であった。

そこで、今年度われわれは、ALS の患者の実態と意識について知ることを目的としてアンケート調査を行った。内容は、「確定診断までの過程」、「研究及び疾患の情

報」、「告知の実態」、「今後望むこと」に焦点を当てた。

B. 研究方法

日本 ALS 協会の協力の下、協会の方々に対して、アンケートを作成・配布した（資料 1）。アンケートは平成 11 年 9 月に送り、回収期限は約 2 週間とした。配布数 1,592 人に対し、回収は 648 人であり、回収率は 40.8%であった。アンケートは当初、患者と家族に分けて行うことを予定していたが、疾患の性質上、患者さんが直接記入することができる方とできない方がいることを考慮し、患者と家族が一体となってアンケートを答える形式とした。アンケートは 33 項目とし、質問項目によっては意見を直接書いてもらうようにした（資料 2）。それぞれの項目の回答率は 100%ではなかったが、ほぼ 95%を越えていた。

特定疾患の中で ALS を選んだ理由は、第一に難病の中でも特に生活困難な疾患の

一つであること、第二に特定疾患の中では患者の把握がよくできていること、第三に患者数が適当だったことである。

(倫理面への配慮)

アンケート実施に当たって、次の2点に配慮した。

1. アンケートの質問内容が患者・家族に対して失礼あるいは負担にならないこと。
2. 個人のプライバシーの侵害にならないこと。

質問内容については、われわれの間で十分内容を吟味した上でアンケート案を作り、それをもとに日本 ALS 協会のご意見を聞いた上で、最終的にはわれわれの責任においてアンケートを作成した。また、アンケートの依頼の文章中に、数値は個人としてではなく、集団として扱うことも明記した。一方、患者・家族のプライバシーを守る意味で、アンケートは無記名とし、かつ協会から会員に送ってもらう方法を取った。

以上より、この調査は倫理面の問題は無いと判断した。

C. 研究結果

(1) 性別・年齢

性別は患者の性別が男性419人、女性226人で、記入者の性別が男性167人、女性420人であった。記入者のほとんどが直接介護に当たっている家族と推測された。

患者年齢は平均60.6歳であり、60代にピークがあったが、20代に2人、90代に1人と、患者はほぼ全年齢層にわたっていた(図1)。

記入者の年齢は平均53.9歳であった。記入者のほとんどが実際に介護をしている

人と考えると、介護者のうち2/3以上(68.4%)を50代以上の方がしめていた(図2)。

図1 ALS患者の年齢分布(645人)

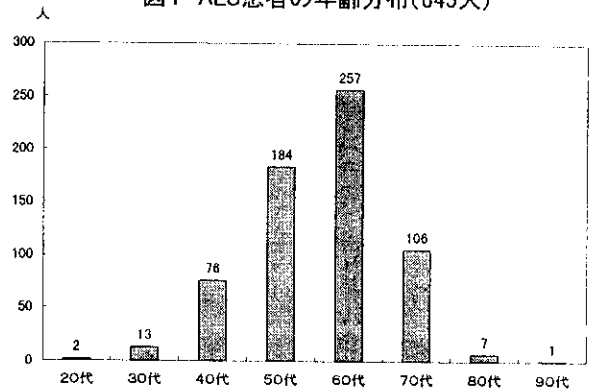
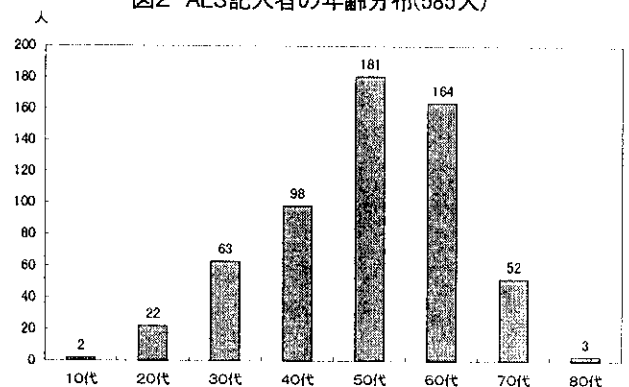


図2 ALS記入者の年齢分布(585人)

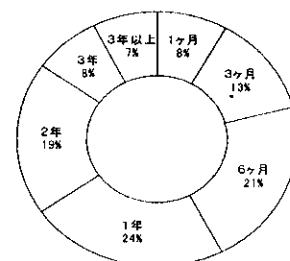


(2) 確定診断までの過程

確定診断にたどり着くまでの道のりについていくつか質問した。

確定診断までの期間は1年がもっとも多く24%であった。2年以上かかった人は1/3以上(34%)いた(図3)。

図3 確定診断までの期間



確定診断までに受診した医師数は2～3人が約半数であり、5人以上の人も1/4以上(27%)いた(図4)。

確定診断までに受診した病院数は2～3ヶ所が55%と一番多かったが、4ヶ所以上も2/3以上(34%)あった(図5)。

図4 確定診断までに受診した医師数

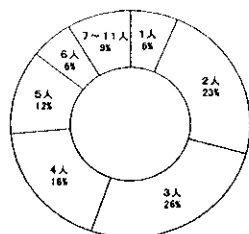
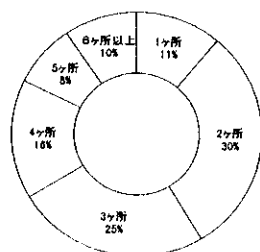
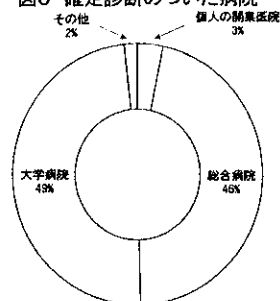


図5 確定診断までに受診した病院数



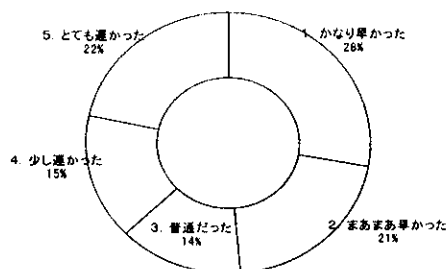
確定診断のついた病院の種類はほとんどが大学病院、総合病院であった(図6)。

図6 確定診断のついた病院



確定診断までの期間に対する、主観的感想はかなり大きく分かれた。約半数の人がまあまあ早かった以上の感想だったが、少し遅かった人が15%、とても遅かった人が22%となった(図7)。

図7 確定診断までの期間は？

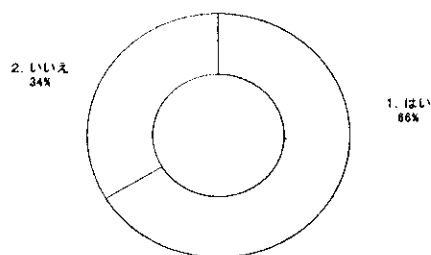


### (3) 難病研究の知識・情報

次は難病研究についてどのくらい知識があるのかを聞いた質問である。

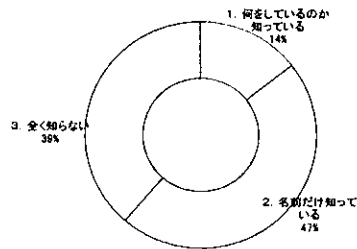
「特定疾患の研究は厚生省が中心になって行っていることを知っているか」という質問に対しては約1/3の人が知らないという結果であった(図8)。

図8 難病研究は厚生省中心を知っているか



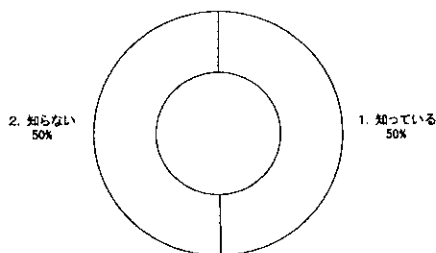
これは「特定疾患調査事業についてどのくらい知っているか」を聞いた質問の結果であるが、「名前だけ知っている」が47%、「全く知らない」が39%であった。「何をやっているのかを知っている」のがわずかに14%であった(図9)。

図9 特定疾患調査研究事業について知っているか？



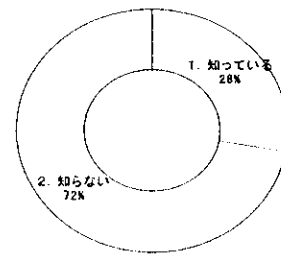
「難病に従事している医師のことを知っているか」と聞いた質問であるが、質問の意味がやや曖昧だったようである。われわれは自分の周りに、特定疾患の研究に従事している医師を知っているかを聞いたかったのだが、一般的に知っているかという質問になってしまったようである(図10)。

図10 難病研究に従事している医師の存在



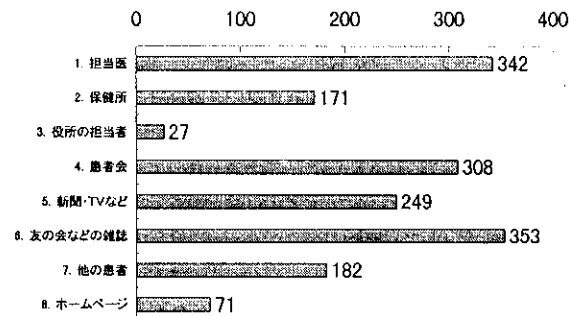
難病のホームページについては、知っている人が28%であった(図11)。実際に利用したことのある人は45人で、知っている人の26%であった。

図11 難病のホームページ



「自分の病気の情報はどこから得ているか？」すなわち自分の疾患の情報源はどこかという質問では、友の会などの雑誌、担当医、患者会の順に多かった(図12)。

図12 病気の情報はどこから？



ALS 全国医療情報ネットワークについて知っている人はちょうど半数の人が知っていた(図13)。

図13 ALS全国医療情報ネットワークについて

