

## 最後にご意見があれば何でも結構です。ご記入下さい。

- ・某大学病院に通院した時、病名が分からなかった。その時、若い先生だったのでもう少し経験のある先生に1度診てもらいたかった。
- ・在宅介護に限界があるので病院併設の難病ケアセンターの建設を強く切望します。
- ・病名が分かるまで、分かった後の患者・家族への精神的ケアが不可欠だと思います。病状が安定してからは、最新情報（生活を便利にする法など）を確実に患者の元へ届くようにして欲しい。
- ・某大学病院にて告知された。担当医はとても親切でよかった。しかし、教授回診時はベッドの布団をはがれパンツ1枚のまま10～20分前より待たされた。（15人位来た。）また、ヌードモデルのように真っ裸で写真を撮られた。私は当時35歳の所帯持ちだったからまだ良かったが、思春期の若者だったら心に深い傷を負ったことと思う。
- ・患者が苦しんでいるのを見ているのが辛い。疲れる。→薬で安楽死できないか？
- ・看護者が多く欲しい。
- ・買物にも自由に行けず、ショートステイさせてくれる所もなく、介護人も他にいない。ALSに呼吸器なんて本当に必要なのだろうかと思ってしまいます。
- ・何の薬も方法もなく病み動けなくなるのは地獄のようです。せめて楽に死ぬる薬を。せめてボケてしまえたら少しは楽になるかもしれない。自殺したくても身体が動かないのでそれすら出来ない。どうしてこんな病気になるのか原因だけでもつきとめて欲しい。
- ・東洋医学での研究はされているのでしょうか。  
難病(ALS)を研究されている方々との交流はできないのでしょうか。  
インターネットでなければ情報を知ることができないのでしょうか。
- ・人工呼吸器を着けたとき、災害や地震が起こったらどうすればよいのか不安です。
- ・安心して長期療養の出来る病院があればよい。
- ・介護の重要性をきちんと指導してほしい。
- ・都の介護人派遣制度を利用して毎日の介護とても助かっています。しかし、この制度が介護保険の中に含まれてしまったら要介護Vに認定されてもそれだけではケアプランをたてるのはとても無理、介護はお手上げです。
- ・夫に続いて息子までALSになった義母はショックでアルツハイマー症で特養に入所しました。娘も彼のお母様に「あなたなんか結婚する資格がない」と言われ別れさせられました。
- ・経済的、精神的にめいっぱいの日々を送っております。私はどうすべきかお教え下さい。
- ・介護保険制度実施後の不安と経済的負担増大  
難病対応の専門的施設の設置  
家族のゆとりある生活の対策
- ・ヘルパーの仕事の巾を広げて欲しい。医師は、治療法が無いので何もできないとばかり言うが、治すことだけではなく患者の精神面までフォローして欲しい。

- ・脳波でコミュニケーションがとれるよう研究されているようですが、そういう器具がリースできるようになればよいと思う。
- ・某大学病院では、呼吸器は着けないと一筆入れてもらう、終末医療のみ入院して診る、と言われ大変なショックであった。他病院でも今は殆ど呼吸器を着けない、日本の医療の無駄と言わんばかりの説明であった。
- ・難病に苦しむ本人、家族の実態をもっと知って欲しい。
- ・ホームページ情報があれば教えて下さい。
- ・医療への不満
  - ①移動等でも疲労しやすいのに神内以外は待ち時間も長く容易に受診出来ない。
  - ②「この病気は悲惨ですよ」と医師の主観が混ざった告知。(明るい患者もいることを知って欲しい。)
  - ③ケア指導、生活指導にも力を入れた外来診療の在り方について考えて欲しい。
  - ④在宅支援体制を持たない総合病院の神内チームに良いDrがいても長期受診していくことが難しい現状がある。
  - ⑤入院受け入れが出来ていない病院が多い。
- ・末期（呼吸困難に直面した時）症状の緩和ケアが確立されていれば告知を受けた患者の心的負担は大幅に減少し生きられるだけ精一杯生きようという勇気が湧いてきます。生活の改善、呼吸器の改善が進むことは患者には朗報ですし、大変喜ばしいことですが、それでもなお、生き抜く意義を失って人工呼吸器を着けない人が出てくることも事実です。
- ・日本ALS協会が早く法人化されて欲しい。今回のアンケートにより私たちの言いたいことを意見として聞いてもらえることをうれしく思い、感謝します。治療の面でもこの調査を生かして下さい。研究が直接的にALS治療に役立つことを期待します。
- ・医者からALS協会のことを教えていただいた。患者で知らない方も多いと思うので医者から紹介されると良いと思う。
- ・医者は、現在の様子に対応するだけで特にどうすれば良いとか、どうなるのかははっきり言ってくれない事が不安です。
- ・幸いにも現在入院中ですが、もし入院出来ず自宅で介護等をやっていたなら、もう、とうに死んでいたことと思います。介護人も…。厚生省は、入院させず自宅でやれということですが。何もかも病気を十把一絡げにしないで臨機応変に考えて欲しい。3ヶ月と言って退院させる制度は不賛成です。
- ・10年もの長い間待ち続けていた薬が呼吸器使用患者には使えないと聞き残念な思いをした。呼吸器患者は対象外と記されていれば待っていません！
- ・人工呼吸器を着けても生きる意義があることを含めた心のケアの必要がある。
- ・介護保険スタート後も、某区の介護人派遣サービスを並行して欲しい。
- ・医師以外に精神的ケアをしてくれるカウンセラーが絶対必要と思う。
- ・ALSは治らない。医者は呼吸器を着けることを楽しみにしている。呼吸器の前に生きがいを見つけたい。動けなくなったら自殺もできない。生きがいを教えて。

- ・今年、ALS 某県支部が発足し交流の場が生まれた。介護する者にとって同じ悩みを持つ仲間のあることは精神的にありがたいと感じている。
- ・調査が調査に終わることなく、実を結ぶことを熱望します。
- ・ALS 療養においては、患者と介護者の精神面での接触が極めて重要である。普通の介護者の割り付けとは異なり、患者が指定する肉親・友人等を公的介護者と認定して介護に専念させる方式が望ましい。
- ・ALS 患者が少ないため医師が余り病気に関しご存知無く、またあまり積極的でもない。もっと医師自体 ALS に関心を持って学んで欲しい。
- ・いろいろ調べてみても母と同じ吸気系からきている患者さんを知りません。発病の場所によって全然違うと思う。もし、呼吸器系の患者さんの例があれば教えて欲しい。
- ・単身者に対する生活環境及び生活全般についての支援が必要である。
- ・病院、役所他全てが“してやってる”みたいな態度でとても腹立たしい。患者にとって暖かい環境に少しでもなればいいと思う。
- ・なぜこのような病気になったか納得出来ない。人一倍健康に気をつけており、生活も規則正しく、食品類も自然食中心にしてきたのに……。
- ・人工呼吸器を着けてみたいと言ったが、看病に困ると言う家族の返事でした。私の希望が通じません。何か方法がないものでしょうか。
- ・厚生省に直接電話し、分からないことをお聞きしようと思ったが、対応が非常に冷たく、担当者が関をはずしているから分からない、とのことでした。その後保健所の方が尋ねて来て下さるまでの半年以上相談する人がなく非常に不安でした。また、告知の時期が遅く病名が分かるまで沢山の病院をまわり多額のお金を使ってきました。障害年金のことも知りませんでした。ある程度病名が疑わしければ医者や病院のケースワーカーの方からアドバイスして欲しかった。患者が働き手であればなおさら将来の生活設計のためとても大事なことと思う。
- ・妻の介護をするために会社をやめて経済的に不安なので家族にも介護手当ができれば良いと思う。
- ・福祉サービスを利用しないと在宅はやっていけないが、他の人の出入りや、近所の目に慣れるのに時間がかかった。
- ・筆談で「死にたい」が「殺してくれ」に変化したとき無気味なくらい怖かった。
- ・最近 ALS がマスコミに登場するようになったのが、せめてもの救いのような気がする。
- ・コミュニケーションは、市から給付されたパソコン（伝の心）でとっています。
- ・5年前は、日本では ALS の情報がインターネットで全く入手出来ず、アメリカの「ALS ダイジェスト」とアメリカやヨーロッパの医療関係者からの情報が頼りであった。息子はリルテックスの個人輸入の方法を全国 100 名以上の方に提供してきた。現在息子の開いているホームページ「前へ」を見た方々への情報提供や用具の問い合わせににんじている。（息子が ALS 友の会会長）
- ・毎日、看護婦が変わるため付添の家族が説明・指導をしなければならない。
- ・研究に効果があるなら献体を希望

- ・某大学病院の先生方は、患者の目を見て気を配りながら大切な事を的確に分かりやすく、受け入れやすく説明して下さいました。精神科医か、カウンセラーのようです。外来の際に愚痴をこぼすと、……それでいい、等話を聞いてくれます。現在の段階では、何よりの薬、何よりの治療法と感謝しています。
- ・母は、外出したり食事もきざみ食ながら自分で食べ、一般人と同じ様に自宅で生活しているのに、担当医からあと三ヶ月の命と言われている。
- ・内科の医師がもっとこの病気の事を知るべきである。ALSに対する認識不足が「貧血」や「うつ病」等それらしい病名を告げさせ、患者の苦しみを増大させている。ALSの病理的な研究のためであれば生体実験も含めて協力するつもりです。  
この程度のアンケートの協力は、今回限りにはしていただきたい。
- ・入院患者などは、「人」としてみられない事がある。一生懸命意志を伝えようとしても無視される。看護者側の不注意で患者が大変な目にあっても目撃者がいなければ謝りもしない。上司に報告さえしないという事が多々ある実状を訴えたい。
- ・民間の介護保険では介護とは1に歩行ができないこと（困難）は含まれないとあり、五体の中で四体不満足であり唯一歩行が残された患者に対し介護保険は支払われないという事実がありますが心理学研究の皆様はどう思われますか。収入が得られず苦しむ患者として、私保険会社代理店として是非患者さんに支給して差し上げたく思っております。ご意見を下さい。
- ・他の患者さんの声や情報を得られる場や、専門的な意見をお聞きする機会があれば良いと思う。
- ・ボランティアも無料ではありません。経済的に困っている私のような者は、わずかなお金も厳しいのです。だから訪問看護婦も頼んでいません。（血压と聴診器だけですから。）
- ・これからの患者さんに対しては、早めのパソコン練習をしてコミュニケーションをとれるようにしてあげられると良いと思う。
- ・パソコンを利用した情報収集は知識が無く希望だけで毎日が過ぎてしまいます。それが残念です。
- ・現在経済的にぎりぎりの生活です。4月からの介護保険制度が重くのしかかってきます。何かこんな方法もあるよ、ということを教えて下さい。
- ・家庭を訪問していただけるカウンセラーがいればよいと思う。
- ・体調は、患者も私も良く、それなりに幸せに暮らしていると思っております。しかし、「座敷牢」です。もっともっと自由に外へ出かけたいです。
- ・先日、某医科大学の学生さんが訪問看護婦さんに伴われ我が家に研修に見えました。入浴介助を手伝って頂きました。将来意志を目指す方々に本当の医療の現場を見ていただいた事は非常に意味深いと思います。
- ・某国保病院にお世話になり3年半。とても良い先生方に見守られ快適な療養生活を送らせて頂いております。年に3回の自宅外泊も主治医の引率で体験させて頂いております。感謝しております。
- ・脳波を利用した機器操作システム（マクトス・モデルDX）が商品化されたとのこと、チャレンジ出来たらと思っています。公費で出来るといいんですが。

厚生科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

特定疾患に関する研究成果の経済的分析

分担研究者 長谷川敏彦 国立医療・病院管理研究所医療政策研究部長

研究要旨

難病研究の経済的評価分析のため各研究班の産出対投入分析として定式化を試みた。投入は金銭的には研究費で、厚生省のみならず他省庁や民間が約1/2を占め、情報的には外国が1/3を占めており、特定疾患対策研究はその一部をなすに過ぎないことが判明した。産出は段階的に捉えることが必要で、診断基準策定から予防治療法確定までの4段階並びに病態や原因究明が考えられ、アンケートから1/2以上が最終段階にあることが判明した。しかし産出最大化の目的は、関係者によって異なり、患者や社会的要請を受ける発注側と真理の追求を求めるアカデミズムを背景とする受注側にはインセンティブのズレもみられ、互いの最適の解を得るため、ステークホルダー分析やゲーム理論、プリンシパルエージェント理論などの経済理論による分析を試みた。これらの分析により研究費の合理的配分や研究の効果的動機付けの方策を検討する可能性が示唆された。

研究協力者氏名・所属施設名

安川文朗（広島国際大学）  
泉田信行（国立社会保障・人口問題研究所）  
武藤香織（医療科学研究所）

A. 研究目的

難病研究の経済的評価を行うことにより、特定疾患研究をより効率よく効果的に推進する方策を検討する。

B. 研究方法

1. 経済評価の定式化

各研究班の産出（output）と投入（input）を分析した。

2. 投入／産出の定義

投入は人・物・金や情報で測定した。産出は研究成果を段階的に捉えた。

3. 研究現状の分析

班長のアンケート調査により各班の研究現状を把握。

4. 経済理論の応用

プリンシパルエージェント理論及びゲーム理論を分析に応用する。

5. ステークホルダー（利害関係者）分析

政策科学で用いられるステークホルダー分析を応用する。

（倫理面への配慮）

患者データを直接扱っていないので特に問題はないと考えられる。

### C. 研究結果

投入は研究費に限定し、前年度の各研究班長へのアンケートから、その重みの分析を行った。結果は、厚生省 47.3%、文部省 31.8%、その他省庁 10.1%、民間 21.1%となり、重複があるものの厚生省が全ての助成金の半数を占めていた。従って厚生省は難病研究においては大きなシェアを持っているものの、研究費全体としては一部を成していることが判明した。

さらに投入資源として情報を国内外に分けて分析すると、アンケートによって外国からの投入は 34.3%で、国内の約半分近くの量を占めていたことが判明した。

産出には生命予後の改善や QOL の改善、さらには科学への貢献が考えられる。しかし、直接、難病への取り組みという観点からは研究の過程を段階的に把握する必要がある。例えば「診断基準を策定」し、「患者の現状を把握」し、「診断方法を確立」し、「予防治療法を確立」というステップである。

難病では特に予防治療法の判明が困難で、一般に障害を長期に抱え、介護を必要とするので、その「介護や福祉ケアのあり方」を研究する過程も重要と考えられる。

これらは、一般に患者や国民の立場からの研究への期待の段階であるが、真理を追究するアカデミズムの立場からは、「病態を把握」し「原因を究明」という迂回路を介して、診断や有用な治療法を確立していく、という進化の過程も考えられる。

恐らく難病研究については、発注側である厚生省の担当官と受注側である難病研究の班長さんとの関係が、基本的には研究目的は理解しあっているものの、先ほど述べた産出の目標には微妙にズレがある可能性があり、国民や患者や利害関係者から圧力を受ける厚生省担当官は、介護や予防治療法について、アカデミズ

ムの様々なグループをまとめて、研究を進める班長さんにとってはアカデミズムの文化、すなわち真理の追求・病態の把握・原因の究明に重点をおいた班組みをしなければならない、というジレンマが存在するといえよう。

発注側からすれば、真理追求は「ハイリスク・ハイリターン」の一種のギャンブル性を持ち、現状把握や難病施策に質するような疫学的公衆衛生学的研究は確実でかつ効用も明確であるといえよう。従って発注側の資源配分と意思決定は「ゲーム理論」で説明されうる。

一方、発注側と受注側には情報の格差があり、最終的成果品を発注当初から同定することは難しく、経済的には所謂「プリンシパル・エージェント理論」の範疇で生じる取引コスト問題が発生する。そこでプリンシパルとエージェントの関係をそれに関連したステークホルダーのネットワークの中で位置付け・分析するために、ステークホルダー分析を行った。

グループとして厚生省担当官、患者会、議員、国民、研究班長、研究班員、例えば基礎は臨床や厚生省の分野、その他のアカデミズム、他省庁、民間、マス・メディアと挙げ、その特徴を分析し、内部研究に関する関心と影響力をエキスパート・オピニオンを用いて評価し、異なった重み付けを得た。

### D. 考察

難病研究を巡るステークホルダーの関係はかなり複雑で、それぞれが異なった利害と期待で行動しているといえる。しかし元来、研究は真理を追究するような文部省等が主として所管するグラント型の研究と政策決定の根拠を造る厚生省型のコントラクト型の研究が存在している。

このような発注側の分類と同時に受注側から分類すると、研究分野専門自身が、いわゆる応用的・基礎的・生物医学的・行政的というマトリックスが存在し、そ

それぞれの目的や方法、研究家のグループが異なっている。そこで、発注-受注を研究成果の確実性と技術の成熟性という観点から捕らえなおし、マトリックスで分析することによってさらに効率よい研究資源配分を考察することができると思われる。

また受注側の行動を専門家をいかにリクルートするか、労働市場における人的資源の確保という観点から経済的に分析することを試みることは可能であると考えられる。来年度は投入産出分析の上にこれらの新しいフレームを構築することにより、定量的な分析に向けての枠組み作りを試みる必要があるように考えられる。

#### E. 結論

恐らく世界で初めて研究の経済的評価を試みた。産出の段階的把握を提案し、プリンシパルエージェント理論、ゲーム理論、ステークホルダー分析の応用を試みた。研究受注側と発注側の行動原理が分析された。研究費の効果的配分や効率的研究組織の提言の可能性が開かれた。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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

厚生省予算執行の見地から考察した研究班会議内容の分析・評価

分担研究者 藤本 眞一 広島女子大学生生活科学部人間福祉学科助教授

**研究要旨** 厚生省予算執行の見地から調査・研究内容を評価した。具体的には、「平成9年度特定疾患調査研究抄録集」に掲載された臨床調査グループのうち、スモン調査研究班を除く13班36分科会の、各研究者の研究内容全857題を、研究分野毎に「疫学」、「診断」、「病態」、「治療」に分類し、また、研究題材も、患者に関するものか、その他を使用したものかに分類し、研究題目毎に8点満点で点数化して評価した。その結果、研究分野として最も多かったのは「病態」であり、69.5%を占めた。「治療」は13.7%（各分科会36.4～0.0%）であった。点数化した平均は4.76点であり、分科会毎には2.91～6.68点となった。分野として「治療」割合が多いことや点数が高いことのみでは、単純な評価はできないが、特に「治療」面での研究を重視して取り組んで研究成果を構築していく必要があると考えられる。

A. 研究目的

厚生省の特定疾患調査事業は、昭和47年度の「難病対策要綱」以来継続して実施される事業で、難病の病態解明、治療法の確立や、最近では患者のQOLの向上など、難病患者に有用な調査・研究を実施してきた。しかし、政府の科学研究費のなかでも、厚生省の予算であることを踏まえ、究極的には、特定疾患患者の治療研究事業と相俟って患者の治療を目標としたより適切な調査・研究がなされるべきとの指摘もある。そこで厚生省の予算執行の見地から調査・研究内容を評価した。

B. 研究方法

厚生省は、その特定疾患調査研究班の研究業績を年度毎に「特定疾患調査研究抄録集」として刊行している。そこで、厚生省の刊行した「平成9年度特定疾患調査研究抄録集」を用いて、それに掲載された臨床調査グループのうち、スモン調査研究班を除く13班36分科会の、各研究者の研究内容全857題

を、研究分野毎に「疫学」、「診断」、「病態」、「治療」に分類した。研究題目中で、分類が複数にわたるものについては、各々に分類した。また、研究題材も、「患者」に関するものか、「その他」を活用したものかに分類した。この場合についても、題材の分類が困難な場合は、「患者」、「その他」双方に分類した。

次に、研究分野、研究題材とも、厚生省の研究としてより相応しい分野、題材であると考えられるものを考慮して点数化した。具体的には、「研究分野」は「治療」4点、「診断」3点、「疫学」2点、「病態」1点の4点満点、「研究題材」は「患者」4点、「その他」は0点の4点満点として合計8点満点とし、各研究分科会毎に評価した。なお、各分科会名は、ここで「評価」の意味を誤って解釈される可能性が大きいことから、順不同で番号で表記することとした。

C. 研究結果



全研究題目中、研究分野として最も多かったのは「病態」であり、69.5%を占めた。また「治療」に重点を置かれているものは13.7%であった。これらの割合を各分科会毎に観察すると、36.4%から0.0%と様々であった（表1）。次に点数化した指標では、全体の平均は4.76点であり、分科会毎には2.91点から6.68点と分かれた。これらの各研究分科会毎の平均値について、t検定を行うと、1%水準で有意に高いところが3分科会、低いところが5分科会存在した（表2）。

#### D. 考察

特定調査疾患対策事業は、厚生省の研究班であることから、研究分野としては、まず「治療」に関する研究題目が各分科会毎にどの程度存在するか調査し、検討することとした。しかし、原因不明で治療方法が未確立だからこそ、特定疾患として登録されているのであり、研究結果として「治療」が多いということは、逆説的にみれば特定疾患の対象の妥当性が問われるという考え方も一方で存在する。特に「治療」の割合が低い分科会においては、原因・病態が真に不明な疾患を対象とする調査・研究もあり、確かに「治療」分野が多いことのみでは、研究成果の評価は困難である。また、たとえ「治療」分野が多くとも、その内容に学術的価値があるかとせうかも、当然研究の評価全体としては重要な指標である。

しかしながら、その研究題目の内容を詳細に観察すると、21世紀の本流となるであろう病態の分子生物学的な解析研究が行われるのは当然としても、たとえばモデル動物の作成そのものが臨床調査グループの研究として直接実施されていることなどには違和感を禁じえない。仮に厚生省予算で実施するとしても、平成8年度に再編成された横断的基盤研究グループの中で実施すべきではな

いかとも考えられる。また、特定疾患の対象外で、関連する領域の疾患（腫瘍性疾患）を研究対象として記載している分科会もあった。この発想でいけば、どのような調査研究を行っても、研究対象として妥当なこととなるが、厚生省予算、しかも特定疾患の臨床研究という見地からでは、国民に対して容易に特定疾患の最終目標である「治療の確立」が少なくとも見えるような形態での調査研究が望ましいのではないかと考える。また、臨床研究グループにどのような研究成果を求めるのか、研究の依頼元である厚生省のスタンスも、総括的・抽象的でなく、個別的・具体的に明確化する必要があるのではないかとと思われる。もしも、分子生物学的研究が当面の基盤研究として極めて重要だと考えるならば、臨床調査グループとの予算配分を再検討し、重点的に研究費を投入するなどの手段の検討が必要ではないかと考える。

一方、点数化した指標では、高い分科会では外科系の分野が多かった。外科系の分科会では手術成績の評価等が数多く発表されており、これらが「治療」として点数を引き上げた可能性がある。それに比較して、病態が全く不明な一部の内科系の疾患では、当然ながら根治療法がなく、それを研究するに至らないがために、点数としては低い結果となったと推定される。この点数は、もちろん学術的な評価ではないが、結果としては、「治療」の割合に準じた傾向となった。

もちろん、分科会の所属する分野における特定疾患に対する学問的な研究の進展・程度の差により、分野として「治療」が多いことのみでは、単純な評価はできないが、患者に対する施策に直結する厚生省の臨床調査グループとしては、分野として特に「治療」面での研究を重視して取り組んで研究成果を構築していく必要があると考えられる。

## E. 結論

1. 「平成9年度特定疾患調査研究抄録集」に掲載された臨床調査グループの研究内容を厚生省予算執行の見地から評価した。研究分野としては「病態」が69.4%を占めたが、より本来の目的として妥当な「治療」の研究に近づける努力をすべきであろう。

2. 研究分野中、「治療」の割合は、分科会により大きく異なる(36.4~0.0%、全体では平均13.7%)。分野として「治療」が多いことのみでは、単純な評価はできないが、患者に対する施策に直結する厚生省の研究班としては、分野として特に「治療」面での研究を重視して取り組んで研究成果を構築していく必要があると考えられる。

3. 研究分野と研究題材を8点満点で点数化した指標では、平均4.76点であり、分科会毎には2.91点から6.68点とわかれた。これ

らの各研究分科会毎の平均値について、t検定を行うと、1%水準で有意に高いところが3分科会、低いところが5分科会存在した。高い分科会では外科系の分野が多かった。

4. 分科会の所属する分野における特定疾患に対する学問的な研究の進展・程度の差があるので、「治療」が多いことや、「患者」を研究題材に用いることのみで研究の妥当性を判断はできないが、厚生省予算として執行する以上、国民に執行すべき研究目的等が理解されやすいものにしていく必要がある。

## F. 研究発表

現在までなし

## G. 知的所有権の取得状況

なし

表1. 各研究分科会毎の研究分野の比率

分科会 番号	研究分野の比率(%)			
	疫学	診断	病態	治療
全体	9.2	7.6	69.5	13.7
1	17.9	3.6	75.0	3.6
2	5.6	5.6	88.9	0.0
3	6.7	20.0	60.0	13.3
4	6.7	10.0	76.7	6.7
5	0.0	0.0	86.4	13.6
6	0.0	0.0	77.8	22.2
7	0.0	0.0	100.0	0.0
8	0.0	7.7	84.6	7.7
9	2.6	0.0	97.4	0.0
10	14.3	7.1	78.6	0.0
11	13.9	0.0	47.2	0.0
12	0.0	9.1	118.2	36.4
13	13.0	8.7	78.3	0.0
14	7.7	11.5	65.4	15.4
15	10.7	1.8	80.4	7.1
16	0.0	5.9	88.2	5.9
17	0.0	40.5	27.0	32.4
18	14.3	14.3	64.3	7.1

分科会 番号	研究分野の比率(%)			
	疫学	診断	病態	治療
19	0.0	0.0	65.0	35.0
20	18.2	0.0	72.7	9.1
21	15.0	0.0	85.0	0.0
22	4.2	4.2	83.3	8.3
23	3.8	3.8	76.9	15.4
24	25.0	2.8	50.0	22.2
25	17.5	5.0	48.8	28.8
26	12.8	11.5	48.7	26.9
27	0.0	13.3	70.0	16.7
28	18.2	0.0	54.5	27.3
29	5.6	11.1	77.8	5.6
30	10.6	9.6	70.2	9.6
31	0.0	0.0	80.0	20.0
32	16.7	5.6	75.0	2.8
33	18.2	4.5	63.6	13.6
34	5.6	0.0	83.3	11.1
35	20.7	17.2	48.3	13.8
36	14.3	10.7	46.4	28.6

特定疾患対策研究評価の評価票の妥当性の検討と QOL 評価についての研究

分担研究者 三木 知博 東亜大学工学部生命科学工学科

研究要旨：特定疾患対策研究事業は目的が異なる 3 部門に分かれているが現在のこの研究事業を評価するために用いられている評価票は、殆ど同一のものである。今後の研究発展に資するためには、目的別になっている部門によりふさわしい評価票の策定が必要である。また、今日 QOL の考え方が特定疾患にも、導入されつつあり、そのこと自体は極めて重要であるが、特定疾患は病因や病態が異なり、また侵襲臓器も多岐にわたるため、主観的 QOL を測定することは、従来の疾患に対する測定よりも、より困難を伴うと考えられる。

A. 研究目的

特定疾患対策研究事業に対するよりよい評価を行うための評価票の策定および特定疾患の QOL を向上させるための方法を検討する

B. 研究方法

本年度は、年度途中よりの研究開始となったためいくつかの問題点を指摘し、また次年度以降の研究の方向性を検討した。

倫理面については、本年度は特に問題となる内容はなく、次年度より十分配慮していく。

C. 研究結果および考察

1. 「評価票」について

本研究班が「特定疾患に関する評価研究班」であることより、特定疾患に関する各班が、どのような目的をもって研究を行い、診断や治療に対していかなる進展を見たかなどについて評価を受けられるようなシステムをまず作り上げねばならない。近視眼的にならずなおかつ特定疾患に対するより有用な指針が得られつつあるかどうかの評価をするためには、何に基づいて評価するかという基準が必要であり、各班の業績を正しく、さらにいえば恣意的にならない形で評価できる評価票が求められる。評価者によって差がでにくく、しかもその目的をいかに達成しているか等を評価できるものでなくてはならない。

さて、現在「特定疾患対策研究の中間及び事後評価の実施方法に関する指針」の下に使用されている評価票は、臨床調査研究部門、横断的基盤研究部門、重点研究部門と部門は異なっているが、その評価内容項目はほとんど変わっておらず、しかも初年度、中間、事後と年度毎の区分がしてあるのみとなっている。同「指針」の中の 4 「評価の基本的考え方」の (3) には、特定疾患対策研究事業に臨床調査研

究部門、横断的基盤研究部門、重点研究部門と目的が異なる 3 部門があると明言されており、その評価にほとんど同じ内容の評価票を用いては部門別に各研究班に求められている研究成果の把握が十分できないと考えられる。現評価票について比較したものを表 1 に示す。

当班分担研究者の藤本が指摘しているように、科学研究費の中でも厚生省の研究は、患者に対する施策に直結するものとしての位置づけがあり、いわゆる研究のための研究にすべてがなってしまうてはならないといえる。このことは同「指針」の 4 にも臨床応用との関連性から見た評価を加える、と述べてある。したがって後で述べる QOL の向上など、当該疾患に罹患している患者の援助についても検討されなくてはならない。さらに、同「指針」4 (2) に幅広い診療科が協力して行う研究とされており、疾患によっては班員の構成や地域性についても評価対象とする必要があるといえる。

評価研究班に求められている内容は多岐にわたるが、この評価票の内容が、今後の特定疾患の研究の方向性を示唆する可能性があるならば、班として十分な検討を加えたいうえでより良いものを作成していく必要がある。各部門ごとに、評価項目の内容を検討し評価票を作成する作業が必要となる。評価をあまり詳細にしてしまうと、研究の範囲を狭めてしまう可能性もあり、自由闊達な研究を推進するためには、逆に問題が生じないとも限らないが、前述したような研究費の意味づけからは、現行評価票にもう少し「しぼり」をかけることは必要といえる。今回は、各部門ごとにいくつかの問題点を指摘してみたい。

臨床調査研究部門については、研究体制について、対象となる疾患に関連した診療科がどれだけ配置されているかが重要といえる。特に全身性の疾患

で、診断基準や治療指針を決めていく際、特定の診療科に偏った場合、疾患の重症度や治療の優先順位などに適切さを欠く可能性がある。次に当該疾患の患者把握がどれだけなされているかが重要となってくる。疫学調査の基礎となる患者把握を各班でどれだけ行っているかは、疾患の特性を明らかにし、病因説明の上でも非常に重要であるが、従来の疫学調査は、質問票を送付し、回収していくシステムがとられており、疾患の属性が明らかかなものはよいとして、特定疾患のうちのかなりのものは、稀少のみならず、診断そのものに困難を来すものが少なくなく、臨床現場の医師は、診断基準に頼りつつ1例のみを診断していることもある。診断基準があっても診断が限られた情報に基づいてなされており、本来は過去の同様の患者を診た経験によってなされるものが、それも困難なため、種々のエラーを生じている可能性がある。それ故に、時として、特定疾患でありながら全く異なった疾患として扱われていたり、ある特定疾患であるにもかかわらず、別の特定疾患と診断されていたケースもある。さらには当該特定疾患として認識さえされていないものもあるように思える。例えば、私も以前分担研究者をしていたペーチェット病班では、平成3年度に中江教授を中心に大規模な疫学調査がなされた。しかし私がペーチェット病と診断のついた患者を何人か診たときに、1人は腸結核との診断のもとに長期間全く異なった治療がなされており、別の患者は、ペーチェット病と診断されていたが、前医の診断が、全く異なった病態を診断基準項目としてあてはめており、ペーチェット病とは考えられない疾患であった。disease entityの異なる疾患をひとつに組み入れてしまうと、疫学そのものが不正確となる。

現在、臨床調査個人票を作成し、データ・ベース化することにより必要な情報をいち早くとりだせる方向で研究がなされており、倫理面でのデータの扱いに慎重さが求められ、患者のプライバシー保護の問題などに十分な配慮を要することはいうまでもないが、従来から特定疾患の認定に関しては地域によりその精度が大きく異なっており、データの信憑性についての検討も必要ではないかと考える。従って、臨床調査研究部門については、各地域毎に統括医師などを設定し、特に確定診断に困難をきたす疾患については、診断の一貫性や正確性を保つために、統括医師の診断や判定により確定する作業等も必要となってくる。

臨床疫学では、バイアスをいかに減らすかが問題であり、そのスタートになる選択バイアスはそれ自

体で結果を左右する可能性があるといわれている〔1〕。臨床調査研究部門が、できるだけ多くの当該疾患患者を把握することで、疫学調査が信頼性の高いものとなり、これを基によりよい診断基準や治療指針等を策定することができる。さらには、これらより得られる成績などを用いて重点研究との連携を行い病態の解明に資することも可能となる。

横断的研究部門では、基礎的研究が重視されており、対象疾患の病態解明に関する成果が求められるのは当然としても、逆に診断基準案や治療指針案について成果を求めることは困難であり評価対象として掲げる必要はないのではなからうか。臨床調査研究部門で、診断基準に基づき集められた業績を基に病因説明にどれだけ近づきつつあるかが最重要といえる。むしろ臨床応用との関連に考慮しつつも、医学にこだわらず、薬学、農学、理学、工学など幅広い領域の研究者により特定疾患の病態に光をあてる様な体制がとられる必要がある。特定疾患対策研究は3年を1単位とする研究体制と謳われているものの、出来るだけ長期展望に立った形での評価がなされるような評価票の策定が求められるのではないか。

さて、重点研究部門は、様々な研究部門が設定されており、治療指針に関するもの、病因へのアプローチを行うものと、研究成果としての方向性が多様であり、個別の班毎に求められる成果はかなり異なっており、現在の評価票のみならず重点研究部門として単一の評価票を用いることも困難があるかもしれない。当然現評価票では、コメントを記入するとしても問題があるように思える。

今後の更なる検討を加える必要があると言える。

## 2. 研究内容に求められるもの

特定疾患研究班は、昭和47年の「難病対策要綱」以来、今日まで、難病の病態を解明し、治療法を確立していくために多大な努力がなされてきている。確かに、病因の解明が第一義的であることは当然としても、明確に病因を指摘しえたものは、ごくわずかである。今後ともなおいっそうの努力が求められるが、現在これらの疾患に罹患し日常生活にさえ困難をきたしている患者は少なくなく、患者本人のみならず介護にあたる家族の負担も相当なものと考えられ、これらに医療政策上考慮されるべき課題は多い。

近年、各班においてQOL評価を行い、その向上をめざす研究が盛んになっている。横断的基盤研究グループには、特定疾患に関するQOL研究班が設

けられ、斬界のトップの研究者により鋭意研究が進められているところであり、臨床調査研究部門との密接な連携のもと成果が期待される。

しかしながら、特定疾患については、疾病の範囲がきわめて多岐にわたり、障害される部位や臓器も異なっており、患者のQOLの向上をめざす研究は困難をきわめるのではないかと考えられる〔2〕。現在既に実施されているQOL評価も癌領域、リウマチ領域、高血圧領域と疾患によって評価法が異なっていることからこのことはうかがえる〔3~5〕。

ここでQOLについて少し考えてみたい。QOLの概念が医療の分野で重視されるようになったのは、癌患者の治療において、強力な抗癌剤による治療により生存日数が多少延長しても、その壮絶な副作用により患者は苛酷な苦痛をうけることになり、このような状態が続いたまま生き延びるよりも、いわゆる「人間らしい」生き方をして死にむかうということからうまれてきている。従来の医療が主に対象としていた疾患は、急性疾患が多く、回復により社会復帰し医療の手からはなれていくものが多く、あえてQOLを問題にする必要性も殆ど無かったが、疾病構造の著しい変化と高齢社会の進行に伴い、慢性疾患が増加したことで、いわゆる「なおらない」「なおせない」疾患をかかえた患者がよりよい生活をおくることも考えられねばならなくなった。QOLは、この意味で「生命の質」が問われた時代から「生命および生活の質」が問われる時代になってきているといえる。

このような経緯の下でQOLを重視する医療が当然求められることになるといえる。しかしながら、我々が携わっている医療そのものが、不確実性の大きいものであり、さらにQOLを導入していくことは、いわゆる総論として、つまり概念としては当然であるし、異論をさしはさむものは誰一人としていないであろう。問題はこのQOLをどのようにして、測定し評価していくかという各論についてである。

QOLの評価の難しさは、臨床検査値のように客観性をもち、他と比較したり同一の患者でも経時的に推移を評価できるデータに比べて、患者の主観的な評価が重要な位置づけをしめていることが大きな原因といえる。今までに発表されているQOLの構成要素についても1990年にシッパーは精神心理的事項、身体的事項、活動的事項、社会的事項の4項目をあげている〔6〕。これらを測定するために調査票がつくられるわけであるが、難病患者の場合は、より正確な評価をするために、詳細な調査項目を設けることで被験者の負担にならないようにすること

も重視されねばならないし、また、一口に難病といわれるものの中に、消化器、皮膚、眼、運動機能など障害をうける臓器にも多様性があり、また日内変動や季節変動もあることなどから、調査項目に具備すべき条件も総論的には表2に示したものでよい〔6〕が、各論になると様々な問題が検討されねばならないといえる。また、上田教授はQOLの構造として客観的QOLに属する項目と主観的QOLに属する項目があるとし、これらが混在してしまうと、何を評価しているのかが不明となる〔8〕という指摘をしているが、これも考慮される必要がある。

例としてよいかどうか問題はあがあるが、ベストセラーになった乙武氏の「五体不満足」にあるように、障害があっても、日常生活を明るく過ごしpositive指向に考えていける場合は、第三者評価のQOLは低く、本人の受けとめ方との解離は著しいものとなるのではないであろうか。QOL評価については、対象者が主観的に感じていることを正しく評価していかななくてはならない。逆に、主観的なものは、周囲の状況によって変動することも多いといえる。

こうした中で、どのような評価をどのような調査票で実施していくかは、専門の班の研究にまかせるとして、特定疾患患者については、QOLの向上の為に客観的な部分でおこなえる部分、ひいてはそれが患者の主観的なQOLの改善につながることを十分実施することによって、変動しやすい主観的QOLの範囲を小さくすることができるといえる。

難治性の徐々に進行する疾患の為に不安にかられている患者が、稀少疾患であってもその臨床例を多く持ち治療している専門医の丁寧な診察と十分な説明をうけ、さらに起こった障害に対して福祉等の援助により、日常生活に安心がもたらされるなどは客観的に有用であると同時に、そのことによりQOLの主観的な部分も改善すると思える。当班分担研究者の高野によるALS患者・家族実態調査報告で、難病に関する知識が十分でないばかりか研究班の存在も知らない例があったことは、QOLの調査以前の問題ではあるが、QOL改善の第一歩として検討すべき課題である。

これも、私自身の経験であるが、他医にて、ペーチェット病は失明することが非常に多いと説明をうけ、そのことから不安がつり、眼のちょっとしたかすみや充血にも失明につながるのではないかとどうつ状態になったペーチェット病患者がいた。いわゆるcommon diseaseでなく稀少であるがゆえに、医療側でさえ十分な知識がないまま治療に当たっていることも少なくない。情報過多といわれる中で、情

報を十分提供することは重要であるが、診断について医療の側が相談したり、迅速に紹介できる体制が設けられることで、不確かな知識で患者を不安にし医原性といえるような形でQOLを低下させることも減るのではないかといえる。末期医療の現場で問題となるインフォームドコンセントや告知にも繋がることであるが、医療の側が十分な知識もないまま説明することは、時に患者にとって不適切なものとなりQOLを低下させてしまうことがある例は枚挙にいとまがなく疾患に対するケアを十分にすることが求められる。。この他、疾患とは直接関係のない部分での精神的ケアや、経済的な面でのフォロー体制、少なくなったとはいえ疾患に対する偏見など、今後とも検討すべき課題が山積している。

また先日も鉄道総合研究所で、ホームの案内の点字ブロックにICを埋めこんで、視力障害者の案内を声で行うシステムの研究がなされていると報道されていたが、これなども眼を障害される難病についてQOLの改善のために極めて有用といえる。このように今日身体障害者や高齢者の活動性を高めるためにおこなわれているバリアフリーや、いわゆるノーマライゼーションの考えをベースにした医療保健福祉にたいする医療政策が構築されていけば評価困難とされるQOLの主観的な範囲を狭めることができ、有効なQOL評価ができるのではないか。従って、特定疾患対策研究には、従来のような医学研究者のみならず、保健福祉分野、医用工学的分野等幅広い領域の研究者が参画することにより、病因病態の解明にいましばらくは時間を要するとしても、患者にとって、QOLを高めることは可能であると考えられる。

本年は、年度途中より評価研究班の分担研究を行うこととなったため、準備が出来ず次年度に上記のような内容で研究を実施する予定である。

#### 〔文献〕

- 1.山本和利 臨床疫学—臨床研究への入門 総論 診断と治療 Vol.86 1796-1801 1998
- 2.吉田俊治 膠原病の治療法 今はこうしている 自己管理とQOL 日内会誌 Vol.86 84-90 1997
- 3.小林国彦 QOL調査と評価の手引き；調査と解析の実際とベッドサイドの生かし方 癌と科学療法社 11 1995
- 4.星 恵子 QOL調査と評価の手引き；調査と解析の実際とベッドサイドの生かし方 癌と科学療法社 67 1995

5.藤井 潤 QOL調査と評価の手引き；調査と解析の実際とベッドサイドの生かし方 癌と科学療法社 72 1995

6.石原陽子 QOL測定と評価の現状 Pharma Medica Vol.14 25-31 1996

7.上田 敏 からだの科学 188 55 日本評論社

#### D.結論

特定疾患対策研究事業について、部門ごとにより適切な評価票を作成することが、早急に求められる。

また、特定疾患患者のQOLを高めるためにより良い調査票を作ることが求められるが、それと同時に医療政策的に行うべき環境整備の課題も多い。

#### E.研究発表

本研究については、現在のところ未発表である。

#### F.知的所有権の取得状況

特にない

評価内容比較

評価項目		臨床調査研究事業	横断的基盤研究事業	重点研究事業
研究企画	研究設定（数値目標を含む）について	○	○	○
	研究体制について	○	○	○
	研究対象の疾患について	○	○	○
	当該研究分野での研究の進め方について	○	○	○
研究成果	研究の達成度			○
	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	○	○	○
	対象疾患の病態解明に関する成果について	○	○	○
	今後の研究の方向に関する班長の考え方について	○	○	○
	臨床調査個人票等の集計・解析状況について	○	○	○
連携状況	臨床調査研究班との連携状況について		○	○
	横断的基盤研究班との連携状況について	○		
	重点研究との連携状況について	○		
その他	若手研究者の育成	○	○	
	難病対策に対する貢献度	○	○	○
	臨床調査研究班に対する支援状況		○	
評価結果	総合評価	○	○	○
	研究班の継続			○
	班長の継続	○	○	○

表 QOL調査票に具備すべき条件

---

1. 調査票は各疾患専用のもを使用する
  2. 患者が自己記入できる調査票である
  3. 十分な測定感度を持つ
  4. 機能指向性であること
  5. 質問項目数は最小限で、単純明快である
  6. 患者を傷つけない質問項目である
  7. 頻回使用に耐えうるものである
- 

(H. Shipper)



## 外来性因子による膵β細胞機能再生に関する研究

研究者 清野 裕 京都大学大学院医学研究科病態代謝栄養学 教授

### 研究要旨

糖尿病治療には薬剤による内因性インスリン分泌の亢進または外来性インスリンの導入が主であるが、残念ながらこれら治療法では合併症の発症を抑止出来ないのが現状である。そこで生体内の膵β細胞の量的質的改善によるインスリン分泌量の是正といった治療を試みた。インスリン分泌に重要な因子 (t-SNARE) の導入法にはアデノウイルスを用いた系、膵β細胞の分化増殖を司っている因子の導入法にはエレクトロポレーションを用いた筋注遺伝子発現系を利用した。その結果、アデノウイルスを用いた遺伝子発現系、およびエレクトロポレーションを用いた筋注遺伝子発現系を利用することで、糖尿病の膵β細胞の量的質的再生が可能であることが示唆され、これらの方法のヒト臨床応用を計ることにより、新たな糖尿病治療法の確立が可能となる。

### A. 研究目的

糖尿病患者数は現在 700 万人にせまる勢いで増加しており、これに並行し透析導入、失明といった重大な合併症を有する患者数も著増している。糖尿病治療は薬剤による内因性インスリン分泌の亢進、あるいは外来性インスリンの導入が主であるが、残念ながらこれら治療法では十分に合併症の発症を抑止出来得ないのが現状である。最近、2型糖尿病では膵β細胞からのインスリン分泌能の低下のみならず慢性高血糖や酸化ストレスにより膵β細胞数の減少も認められることを我々は見いだした。そこで、生体内の膵β細胞の量的質的再生を試み、ヒトへの臨床方面への応用を可能にすることを目的とした。

最近、t-SNARE (syntaxin 1A, SNAP-25) が膵β細胞からのインスリン顆粒放出機構において重要な役割を果たしていることが明らかになり、また発生段階での膵β細胞の分化、増殖を司っている因子として Hepatocyte Growth Factor (HGF)、Betacellulin および Pancreatic Regenerating Gene Protein (REG) を始め多数報告されている。これら因子の導入によって膵β細胞からのインスリン分泌能の改善、あるいは減少した膵β細胞の再生が可

能であると考えられた。

### B. 研究方法

因子の導入法として、血中への直接導入法とアデノウイルスの系、発現ベクター系を用いた遺伝子導入法がある。直接導入法では血中に一過性の濃度上昇を引き起こすのみで継続性に欠け、現在の薬剤による治療法に対し勝った治療法とは言えない。そこで、アデノウイルスの系と発現ベクターの系を用いた遺伝子導入法にて膵β細胞の量的質的再生を試みた。

Western blotting により 2 型糖尿病モデルラットである GK ラット膵ラ氏島の syntaxin 1A、SNAP-25 の発現量を正常ラットと比較した。adenovirus ベクターに syntaxin 1A、SNAP-25 を組み込み GK ラットの単離膵ラ氏島に感染させ、これらを発現させた。この膵ラ氏島からのグルコース応答性インスリン分泌能をパッチインキュベーション法にて検討した。

β-Actin プロモーターを有する発現ベクター (pCAGGS) にインターロイキン 5 (IL-5) 遺伝子または成長ホルモン (GH) 遺伝子を構築した。

C57BL マウス前脛骨筋にこの発現プラスミド溶液を筋肉注射し、この部分に電極を取り付け 100 V のパルスで正負併せて 6 回負荷し、筋細胞にエレクトロポレーションにて遺伝子導入することにより血中への IL-5 または GH の分泌レベルを ELISA にて検討した。

(倫理面への配慮)

総理府告示「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」に則り、動物に対する動物愛護上の配慮が十分になされ、倫理面の問題はないと判断した。

### C. 研究結果

GK ラット膵ラ氏島では syntaxin 1A、SNAP-25 の発現が正常ラットに比較し有意に減少していた。syntaxin 1A、SNAP-25 を組み込んだアデノウイルスを GK ラット膵ラ氏島に感染させることにより、syntaxin 1A、SNAP-25 の発現量を正常まで改善することができた。また、この膵ラ氏島からのグルコース応答性インスリン分泌は未感染の膵ラ氏島より約 30%増加することを認めた。

IL-5 遺伝子をエレクトロポレーションにより C57BL マウス筋細胞に遺伝子導入後 5 日目の血中 IL-5 レベルは、対照群の約 200 倍に、14 日目では約 70 倍に、30 日目であっても約 10 倍の血中濃度を保っていた。。GH 遺伝子をエレクトロポレーションにより筋細胞に遺伝子導入した場合も、5 日目の血中 GH レベルは、対照群の約 4 倍に増加していた。

### D. 考察

インスリン顆粒放出機構において重要な因子である syntaxin 1A、SNAP-25 を、アデノウイルスの系を用いて膵ラ氏島に発現させることにより、その機能を再生させることが可能であった。この方法を *in vivo* に応用することにより、糖尿病の膵β細胞の質的再生が可能になると考えられた。

また、前脛骨筋細胞へのエレクトロポレーション

を用いた筋注遺伝子導入法によって、導入した遺伝子産物の血中レベルを持続的に上昇させることが可能であった。膵β細胞の分化、増殖に関与していると考えられる HGF、REG および Betacellulin をこの方法にて遺伝子導入することによって、膵β細胞の分化、増殖を促進し、糖尿病の膵β細胞の量的再生が可能であることが示唆された。

### E. 結論

アデノウイルスを用いた遺伝子発現系、およびエレクトロポレーションを用いた筋注遺伝子発現系を利用することで、糖尿病の膵β細胞の量的質的再生が可能であることが示唆され、これらの方法のヒトへの臨床応用を計ることにより、新たな糖尿病治療法の確立が可能となる。

### F 研究発表

1. E. Mukai, H. Ishida, S. Fujimoto, M. Kajikawa, Y. Okamoto, J. Fujita, Y. Hamamoto, Y. Tsuura, Y. Yamada, N. Furukawa, T. Ohta, and Y. Seino. The insulinotropic mechanism of the novel hypoglycemic agent JTT-608: direct enhancement of Ca<sup>2+</sup> efficacy and increase of Ca<sup>2+</sup> influx by phosphodiesterase inhibition. *Br J Pharmacol* (in press)
2. K. Miyawaki, Y. Yamada, H. Yano, H. Niwa, N. Ban, Y. Ihara, A. Kubota, S. Fujimoto, M. Kajikawa, A. Kuroe, K. Tsuda, H. Hashimoto, T. Yamashita, T. Jomori, F. Tashiro, JI. Miyazaki, and Y. Seino. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96(26):14843-14847, 1999
3. M. Kajikawa, H. Ishida, S. Fujimoto, M. Nishimura, J. Fujita, Y. T. Suura, Y. Okamoto A. W. Norman, and Y. Seino. An insulinotropic effect of vitamin D

analog with increasing intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration in pancreatic  $\beta$  cells through non genomic signal transduction. *Endocrinology* 140(10):4706-4712, 1999

4. S. Dupont, N. Vionnet, JC Chevre, S. Gallina, C. Dina, Y. Seino, Y. Yamada, and P. Froguel. No evidence of linkage or diabetes-associated mutations in the transcription factors BETA2/NEUROD1 and PAX4 in type II diabetes in France. *Diabetologia* 42(4):480-484, 1999

5. Y. Tsuura, S. Fujimoto, M. Kajikawa, H. Ishida and Y. Seino. Regulation of intracellular ATP concentration under condition of reduced ATP consumption in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 261(2):439-444, 1999

6. A. Inada, Y. Someya, Y. Yamada, Y. Ihara, A. Kubota, N. Ban, R. Watanabe, K. Tsuda, and Y. Seino. The cyclic AMP response element modulator family regulates the insulin gene transcription by interacting with transcription factor IID. *J Biol Chem* 274(30):21095-21103, 1999

7. N. Shihara, K. Yasuda, T. Moritani, H. Ue, T. Adachi, H. Tanaka, K. Tsuda, and Y. Seino. The association between Trp64Arg polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor and autonomic nervous system activity. *J Clin Endocrinol Metab* 84(5):1623-1627, 1999

8. J. Fujita, K. Tsuda, T. Takeda, L. Yu, S. Fujimoto, M. Kajikawa, M. Nishimura, N. Mizuno, Y. Hamamoto, E. Mukai, T. Adachi, and Y. Seino. Nisoldipine improves the impaired erythrocyte deformability correlating with elevated intracellular free calcium-ion concentration and poor glycemic control in NIDDM. *Br J Clin Pharmacol*

47(5):499-506, 1999

9. R. Watanabe, Y. Yamada, Y. Ihara, Y. Someya, A. Kubota, S. Kagimoto, A. Kurose, T. Iwakura, Z.P. Shen, A. Inada, T. Adachi, N. Ban, K. Miyawaki, Y. Sunaga, K. Tsuda, and Y. Seino. The MH1 domains of smad2 and smad3 are involved in the regulation of the ALK7 signals. *Biochem Biophys Res Commun* 254(3):707-712, 1999

10. Y. Ihara, S. Toyokuni, K. Uchida, H. Odaka, T. Tanaka, H. Ikeda, H. Hiai, Y. Seino, and Y. Yamada. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic  $\beta$ -cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes* 48(4):927-932, 1999

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

申請中 1 件

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究者 関野 宏明 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学 教授

### 研究要旨

幹細胞移植による神経再生の評価に用いる、定量的な実験的脳損傷モデルの基礎データを確立した。

### A. 研究目的

今後、幹細胞移植による神経再生の可能性について、または問題点について評価する。一定した損傷作成とそれに対する治療評価を行うため、定量的脳損傷作成を基礎実験として行った。

### B. 研究方法

自発呼吸、ハロセン麻酔下にて、直腸温を37-38℃にコントロールし実験を行った。脳損傷作成にはControlled cortical impact deviceを採用した。脳損傷の作成は、速度3.2 m/sec、外傷深度2 mmの条件で行った。外傷急性期より、経時的にVital sign、呼吸状態、病理組織学的形態評価、血管形態、脳血流評価、フリーラジカルの測定を行った。

なおラットに対する実験処置はすべてハロセン麻酔下にて無痛で行った。

### C. 研究結果

一定した局所脳挫傷ができ、長期生存が可能であった。損傷直後、一過性軽度血圧低下を認め、動脈血ガス分析上も呼吸抑制を示さなかった。組織学的所見上、損傷15分で神経細胞の脱落、その後経時的に、漏出性出血、虚血性変化、Histiocyte cell、好中球、リンパ球の集簇を認めた。5日頃よりgliosis、glia cell、microglia、14日後にendothelial proliferationが顕著となった。脳組織内水分含有率は、損傷48時間後をピークに30分から5日まで増加した。Na<sup>+</sup>含有量は増加、K<sup>+</sup>含有量は低下を認め、7日後では対側との間に有意差を認めなかった。Evans blueの漏出は30分後に最大となった。Microangiogramにて損傷による血管断裂がなく、皮質穿通枝血管が一過性拡張の後、漸減消失し、毛細血管網が直後より収縮し消失することが判明した。in vivo ESRによるフリーラジカル測定では、血管内皮を中心にフリーラジカル反応が起こると考えられた。

### D. 考察

損傷直後のVital signの変動、呼吸状態より、中等度の脳損傷が作成されており、他のデータ上も一定した局所脳挫傷を作成し得ると考えられた。また長期生存、長期観察が可能であり慢性期の治療効果判定にもこのモデルが有用であると考えられた。外傷早期よりフリーラジカルの発生を認め、血管構築が早期より破壊され、脳血流の低下が持続した。そうした病理学的変化が、経時的組織学的変化、脳浮腫に裏づけられているものと考えた。

### E. 結論

定量的脳損傷の作成がなされた。今後、ラット由来の神経幹細胞の分散細胞移植を行い、神経再生の評価を行う計画である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ラットによる実験的外傷性脳損傷における血管形態の変化(聖マリアンナ医科大学雑誌 27 469-483 1999)
- 実験的脳損傷におけるフリーラジカル反応の研究-300MHz in vivo ESRを用いた解析-(聖マリアンナ医科大学雑誌 27 457-467 1999)

#### 2. 学会発表

- ラットによる実験的外傷性脳損傷における血管形態の変化(神経損傷の基礎シンポジウム)
- 実験的脳損傷におけるフリーラジカル反応の研究-300MHz in vivo ESRを用いた解析-(神経損傷の基礎シンポジウム)

### G. 知的所有権の取得状況

なし