

コーの有用性が確認されている。

病態解明を目的とした基礎研究については、UIRNP 抗体産生機序の研究については、UIRNP 自体が炎症性サイトカインの産生を増加させるというアジュバント効果をもつ可能性が示された。また、UIRNP 遺伝子の SNP の検討では抗体陽性者に minor allele の頻度が高いことが示された。

5. 希少難治性皮膚疾患について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症が調査対象疾患である。前者 3 疾患については、(1) 疾患の定義、(2) 診断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の記載はともに妥当で詳しいが、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は難病の治療指針改訂後に研究対象疾患となったため記載されていない。(5) 病態の解明については天疱瘡における DSG-1、DSG-3 と自己抗体の関与に関する知見等は診療においても活用され意義が大きい、膿疱性乾癬等では未解明の部分が多い。(6) 治療方針については各疾患で重傷度分類が記載され、それに応じた治療指針が記載されており有用といえる。

B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、および報告書年度から研究対象に加わった水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の各疾患は、ともに比較的稀少な疾患で現在も原因に未解明の部分が多い。さらに非常に重篤な経過をとりうる皮膚疾患であり、班体制で研究を継続するメリットは現在も存在すると思われる。

希少難治性皮膚疾患研究班の研究報告は、1) 天疱瘡については、自己抗原分子 DSG とこれに対する自己抗体の意義が確立されており、

水疱形成の機序等の研究のためモデルマウスが作成され検討されている。また、本疾患の遺伝的背景を明らかにするためにマイクロサテライト多型の検討を開始した。2) 膿疱性乾癬については重症度分類と治療指針の評価がなされ、全国規模の QOL 調査が開始された。また、ゲノムワイド検索による原因遺伝子の検討も行われている。3) 表皮水疱症における VII 型コラーゲン遺伝子異常の解析と遺伝子治療のための基礎的解析が行われた。また、マウスを用いた HB-EGF 遺伝子導入も行われている。4) 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については、患者数推計のための一次調査を実施し、二次調査を開始した。また組織学的検討でコルネオデスモゾームの異常を確認した。

班員人数は平成 16 年度は主任研究者 1、分担研究者 8、研究協力者 9 で、臨床、基礎領域研究者を含む。疫学調査も順調にすすんでおり、研究業績は high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含むが、当研究課題と関連の薄いものもみられる。

6. 神経皮膚症候群について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

神経線維腫症 I 型、II 型、および結節性硬化症が含まれるが、(1) 疾患の定義、(2) 診断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の記載は妥当である。(5) 病態の解明については神経線維腫症における NF1 と NF2、および結節性硬化症における TSC1 と TSC2 が責任遺伝子とその蛋白産物としてすでに同定・解析され大きく進展している。(6) 治療方針については各疾患の性質上原因療法は存在していないが、てんかん等に対する対症療法や外科的治療は進歩し記載されている。

B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

研究対象疾患は神経線維腫症 I 型、II 型、お

よび結節性硬化症で、責任遺伝子と遺伝様式が明らかになっているが、病変形成の分子細胞生物学的機序等に未解明の問題も残る。診断は確立され遺伝子診断も可能となり、治療でも外科的治療や管理は大きく進歩したが、いずれの疾患でも病態の進行に対し有効な薬物療法はなく遺伝子治療も未だ困難である。

ともに常染色体性優性遺伝性疾患で、疫学的調査はすでに早くからなされている。班員人数は平成 15 年度は主任研究者 1、分担研究者 9、研究協力者 8 で、臨床、基礎領域研究者を含み、疾患の性質上臨床の研究者は皮膚科以外の種々の専門科にわたる。研究業績も high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含んだ内容である。これらの研究は原因遺伝子産物の機能の解析とその制御の試みに関するものである。神経線維腫症の原因遺伝子産物である NF1 蛋白及び NF2 蛋白の細胞内機能の解析を行い、NF1 は Ras-PI3K シグナルの制御によって細胞骨格、細胞運動をコントロールすることが示唆され、NF2 はその結合蛋白の移動や、各種遺伝子の転写調整に関わっていることを示した。また、IFN γ とアポトーシス誘導作用を持つ 2-methoxyestradiol との併用による神経線維腫細胞の増殖抑制が報告され、新しい治療に結びつく可能性を示唆する知見といえる。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、研究事業と難病患者救済の両方の側面を持って、本邦の医療保険制度の枠組みの中で機能してきたが、研究の進歩により疾患の全貌が明らかになり QOL も改善された疾患もある。今回報告者が担当した各領域の疾患については、神経皮膚症候群の 3 疾患については原因遺伝子が特定されているが、根治的治療法の臨床試行が可能になるにはまだ多くの研究が必要といえ、また他の疾患については診断基準が策定され治療方法もある程度確立されている反面、真の病因が不明であり難治例が少なからず存在するため、

原因の究明と治療の開発・改良のための研究がさらに必要と思われる。疾患の稀少性等を考慮すると、難治性疾患克服研究事業の枠で研究を推進する意義は現時点でいずれでもあるものと思われる。

班員の規模等も他の班と比較して特に多いとはいえない。難治性血管炎では複数の疾患を同じ程度の班員数で検討しているが、対象とするいくつかの疾患間で病態や治療に相互に関連があるため、無理があるとはいえない。これに対してベーチェット病、強皮症や MCTD 等は単一疾患の研究班であるが、前記したようにそれぞれの臨床的問題に対して班内部の研究グループ構成が特化されて問題解決にあたっている。研究の生産性も概して高いと思われる。また、班の構成に関しては、強皮症や混合性結合組織病が皮膚疾患に含まれるなど、必ずしも適切とはいえない点が指摘された。今後再編の機会があれば、その際に考慮されるべき問題と考えられた。

1-6 の各調査研究班の対象疾患群については、それぞれの研究班で疾患の病因の解明度、治療法の確立度に応じて未解決の課題があり、研究の力点も異なっている。これによる報告内容や業績の多様性、各ジャンルに特有の専門性等をみると、簡易で客観性が高く、かつ普遍性のある評価法の設定は容易ではないと思われる。採点式の評価法も、基準が一部曖昧であったり評価が困難である項目が含まれており、改善の余地があることと、自己評価も併せて行う方が実際的とする意見が多数であった。今後も改良を加えながら難治性疾患克服研究の評価に関する本研究が推進され、難治性疾患克服研究の充実に繋がることが望まれる。

E. 結論

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業において、事業の現状の問題を整理し、事業の現状を適正に評価するための評価体制の検討の一貫として、免疫疾患調査研究領域および皮膚・結合組織性皮膚疾患調査

研究領域の6調査研究につき平成16年時点での研究と診断・治療指針策定の現況を中心に記述的評価を行った。これらとともに普遍性・客観性の高い評価システムと評価体制の樹立をしていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Li, N., Nakamura, K., Jiang, Y., Tsurui, H., Matsuoka, S., Abe, M., Ohtsuji, M., Nishimura, H., Kato, K., Kawai, T., Atsumi, T., Koike, T., Shirai, T., Ueno, H., Hirose, S. Gain-of-function polymorphism in mouse and human Ltk: implications for the pathogenesis of lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 13:2 171-179.2004
2. Endo, T., Nakao, S., Koizumi, K., Nishio, M., Fujimoto, K., Sakai, T., Kuwano, K., Obara, M., Koike, T. Successful treatment with rituximab for autoimmune hemolytic anemia concomitant with proliferation of Epstein-Barr virus and monoclonal gammopathy in a post-non myeloblastic stem cell transplant patient. *Ann Hematol.* 83:114-116.2004
3. Yasuda, S., Atsumi, T., Ieko, M., Matsuura, E., Kobayashi, K., Inagaki, J., Kato, H., Tanaka, H., Yamakado, M., Akino, M., Saitou, H., Amasaki, Y., Jodo, S., Amengual, O., Koike, T.: Nicked β_2 -glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. *Blood.* 103:10. 3766-3772.2004
4. Yamamoto, S., Tsuji, T., Matsuzaki, J., Zhange, Y., Chamoto, K., Kosaka, A., Togashi, Y., Sekikawa, K., Sawada, K., Takeshima, T., Koike, T., Nishimura, T.: Unexpected role of TNF- α in graft versus host reaction (GVHR): donor-derived TNF- α suppresses GVHR via inhibition of IFN- γ -dependent donor type-1 immunity. *Int Immunol.* 16: 811-817. 2004
5. Endo, T., Mogi, Y., Koizumi, K., Nishio, M., Fujimoto, K., Sakai, T., Kumano, K., Obara, M., Ikeda, H., Koike, T.: Peripheral blood stem cell mobilization following plus rituximab therapy combined with G-CSF in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transpl.* 33:703-707. 2004
6. Yasuda, S., Ogura, N., Horita, T., Yasuda, I., Hioka, T., Kondo, N., Fujisaku, A. Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol* 14:70-72.2004
7. Das, H., Atsumi, T., Fukushima, Y., Shibuya, H., Ito, K., Yamada, Y., Amasaki, Y., Ichikawa, K., Amengual, O., Koike, T.: Diagnostic value of antiagalactosyl IgG antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 23:218-222.2004
8. Ieko, M., Tarumi, T., Takeda, M., Nito, S., Nakabayashi, T., Koike, T.: Synthetic selective inhibitors of coagulation factor Xa strongly inhibit thrombin generation without affecting initial thrombin forming time necessary for platelet activation in hemostasis. *J Thromb Haemost* 2: 612-622.2004
9. Amengual, O., Atsumi, T., Koike, T.: Antiprothrombin antibodies and the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol* 112: 144-149.2004
10. Yang, L., Hakoda, M., Iwabuchi, K., Takeda, T., Koike, T., Kamatani, N., Takada, K.: Rheumatoid Factors Induce Signaling from B cells, leading to Epstein-barr virus and B-cell activation. *J Virol* 78:18. 9918- 9923.2004
11. Kataoka, H., Koike, T.: Lupus mortality in Japan. *Autoimmun Rev* 3: 421- 422.2004
12. Xiao, S., Deshmukh, S. U., Jodo, S., Koike, T., Sharma, R., Furusaki, A., Sung, J. S., Ju, Shyr-Tu.: Novel negative regulator of expression in Fas Ligand (CD178) Cytoplasmic tail: Evidence for Translational Regulation and against Fas Ligand Retention in secretory lysosomes. *J Immunol* 173: 5095- 5102.2004
13. Yasuda, S., Atsumi, T., Ieko, M., Koike, T.: β_2 -glycoprotein I, anti- β_2 -glycoprotein I, and fibrinolysis. *Thromb Res* 114: 461- 465.2004
14. Atsumi, T., Amengual, O., Yasuda, S., Koike, T.: Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying? *Thromb Res* 114: 533-538.2004
15. Hashimoto, S., Ogawa, Y., Ishida, T., Mochizuki, T., Koike, T., Sato, H., Ueda, T.: Steroid-sensitive nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence. *Clin Exp Nephrol* 8: 266- 269.2004
16. Bohgaki, M., Atsumi, T., Yamashita, Y., Yasuda, S., Sakai, Y., Furusaki, A., Bohgaki, T., Amengual, O., Amasaki, Y., Koike, T.: The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti- β_2 Glycoprotein I antibodies. *Int Immunol* 16:11. 1633- 1641.2004
17. Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K,

Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T.
Significance of valine/leucine²⁴⁷ polymorphism
of β 2-glycoprotein I in antiphospholipid
syndrome: increased reactivity of
anti- β 2-glycoprotein I autoantibodies to the
valine²⁴⁷ β 2-glycoprotein I variant. *Arthritis
Rheum* 52:1.212-218.2004

18. Sugiura-ogasawara.M.,Atsumi,T.,Ozaki,Y.,Koike,T.,Suzumori,K.:Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies are not useful markers for high-risk woman with recurrent miscarriages.*Fertil Steril* 82:5 1440-1442.2004

2. 学会発表

1. Koike,T. : " Antiphospholipid Syndrome" 7rd International Congress SLE and Related conditions , NewYork,U.S.A.,May 9-13, 2004
2. Koike,T. : " Antiphospholipid Syndrome,mechanism of thrombus and complication of reproductive system" 11rd European Congress on Reproductive Immunology, Praha,Czech ,June 30-July 3, 2004
3. Koike,T. : " Antiphospholipid Syndrome,mechanism of thrombus and complication of reproductive system" 11rd Asia Pacific League Associations for rheumatology Congress, Jeju, Korea ,September 11-September 15, 2004
4. Koike,T. : " Antiprothrombin-is it worth assaying? " 11rd International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Sydney, Australia,12-19,November ,2004
5. Koike,T. : " Pathogenesis of antiprothrombin antibody " 4rd International Congress onAutoimmunity, Budapest, Hungary,3-7,November ,2004

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
特になし

難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究

「消化器系疾患調査研究」班に関する検討

研究要旨 難治性疾患克服研究の研究班のうち消化器系6班について、平成15年度までの研究に対して、研究事業全体に関連した項目、それぞれの研究課題独自の項目、さらに研究発表、の3項目について、わが国の指導的立場に立つ消化器病専門医3名の協力を得て加算形式で客観的に評価した。その結果、すべての項目にわたって、炎症性腸疾患研究班、難治性膵疾患研究班の評価が高かったが、そのほかの班においては様々な改善が必要であることが明らかとなった。その中で今後特に、それぞれの班どうしの研究項目の重複、疾患の重要性や患者数などを考慮した研究対象疾患の妥当性、研究の方向性、予算や班員数などの妥当性についての見当が必要であると結論された。

A. 研究目的

消化器疾患はわが国では、肝炎ウイルスやヘリコバクテラ・ピロリ感染の蔓延もあって、従来からきわめて多い患者数を有してきた。その中で難治性疾患克服研究事業では、現在7つの消化器系の研究班が存在しているが、そのうち臨床調査研究班として、1. 難治性肝疾患、2. 門脈血行異常症、3. 肝内結石症、4. 難治性膵疾患、また重点研究グループとして、1. 難治性腸疾患における腸管粘膜の修復に関する研究、2. 炎症性腸疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究、さらに3. 難治自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究、

が存在している。難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明で治療法が確立しておらず、かつ患者数が少ない疾患に対して、患者の経済的救済と同時に、その病因を解明して診断法や治療法の開発をおこない、それによって患者の予後や QOL の改善を目指し、さらに国の医療行政に貢献することを目的としてきた。しかしながら医療・医学の進歩や環境の変化にともない、その患者数、疾患の重要性、治療の困難性などは時々刻々変わりつつある。そうした中でこれら研究班においては、その重要性そのものが問われることもありうるし、また班の再編成や方向性の転換なども必要となる可能性も

ある。しかしながら、こうした変更、改善を遂行するためには、各班の研究成果に対する、正確で公正な評価が必須となってくる。

そこで本研究では、そのような評価の一助となるように、さらに今後の評価のための参考となるように、平成15年度までの消化器系6研究班の研究活動に対して、さまざまな面から評価をおこなった。なおこの際評価については、わが国で指導的立場に立つ3名の消化器病専門医に依頼しておこない、その平均値を評価点として表現した。

B. 研究方法

- (1) 評価項目を、I. 研究事業全体と関連した項目、II. 個々の研究課題についての項目、III. 研究発表、の3つに分けて、それぞれの項目をさらに細分化した。
- (2) それぞれの項目について、わが国で指導的立場にある消化器病専門医3名が独自に評価をおこない、その平均点を記載した。この際、各評価者はそれぞれの項目について2点満点で採点し、3人の平均値を算出した。なお I-5, II-5 については、項目がそれぞれ5個、4個あるため、合計10点、8点として産出した。
- (3) なお今回は難治性自己免疫性肝疾患研究班については、班発足後間もないことなどから、特に評価はおこな

わなかった。

C. 研究結果

- (1) 各研究班に対する、それぞれの項目についての評価点数を表1, 2, 3 (別添参照)に示す。
- (2) 研究事業全体と関連した項目については、難治性腸疾患、および難治性膵疾患の2研究班の成績がもっとも良かった。特に治療ガイドライン作成の試みはこれら2班において積極的におこなわれていた。また診断基準の作成においても、特に難治性膵疾患研究班では、学会などと協力して統一した診断基準の作成をおこなう努力が見られた。一方発症率、有病率については正確な検討はいずれの班においても不可能に近いが、難治性腸疾患、難治性肝疾患グループでは、様々な角度からの検討がなされていた。また病態の解明についてはいずれもそれなりの努力が見られるが、肝内結石症などにおいては、その病態解明は必ずしも十分なされていない。一方、各班が取り扱う疾患のうち、肝内結石症、門脈血行異常症については、特にその疾患単位が明快でなく、かつあつかう疾患も統一性を欠いており、また病因論の面、治療法など臨床面いずれにおいても画一的に検討できるものではないことから、今後の研究方法には一

定の工夫が必要と考えられた。また難治性膵疾患においては、慢性膵炎は様々な病因によって生じるものであり、またその発症数もかなりの数に達しているため、今後慢性膵炎自体を難治性疾患の研究対象に含めるかどうか検討する余地が必要と考えられた。

- (3) 個々の研究課題に対する評価については、同様に難治性腸疾患、難治性膵疾患グループさらに難治性肝疾患グループの評価が高かった。このうち研究成果については、難治性腸疾患、難治性肝疾患、難治性膵疾患グループがすぐれた研究成果をあげていた。研究計画についても腸疾患、膵疾患グループが高い評価を得た。腸疾患グループでは、腸管ベーチェット病の診断基準策定、潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン策定などいくつかの課題を設けてそれなりに進展が見られていた。一方膵疾患グループにおいては、自己免疫性膵炎、遺伝性膵炎など、特定の疾患に対する研究、あるいは診断基準づくりは成果が見られているものの、今後慢性膵炎全体に照準をあてるのか、それとも上記のような特定の疾患に特化して照準をあてていくのか、その方向性を検討する必要があると思われた。
- (4) 研究発表などに関する評価は、やは

り難治性腸疾患で高かった。一方、炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究班においては、すぐれた研究成果は得られているものの、いまだ動物実験の段階にとどまっており、ヒトに適応できる段階にはいたっていない。今後早期のヒトへの応用が望まれた。

- (5) 各研究班の研究の重なりについては、特に難治性肝疾患に関する調査研究班と難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する研究班とで、特に病因病態の解明の領域で、ある程度の重複が認められた。今後この点については、その研究の方向性について再考が必要と考えられた。

D. 考察

今回の検討では上記3つの大項目について3人の専門家による客観的評価をおこなったが、その評価は3者においてほぼ一定しており、したがって今回の評価がそれなりに客観性があるものと推測された。このため本方式をもう少し拡大して、より大人数で客観的評価をおこなう妥当性も支持された。

今回の評価ではまず疾患の定義がしっかりとされている疾患を扱っているかどうかを検討されたが、この点については、特に肝内結石症、難治性膵疾患、門脈血行異常症について、その定義が

十分明らかでない部分があることが指摘された。個別的には、肝内結石症ではその疾患概念は確立されているものの、逆に肝内結石を生じる病態は様々であり、また総胆管結石症や胆嚢結石症との異同については、その病態、病因などについて明確に分離する必要があるかどうか疑問視された。一方難治性膵疾患について、慢性膵炎の概念はすでに確立されており、かつ通常みられる疾患であるために、今後はむしろその中の遺伝性膵炎、自己免疫性膵炎など、病因、病態の解明がなされていない疾患について特定して研究をおこなうべきであるとの意見が出された。

一方新しい診断基準、治療ガイドラインの作成については、難治性腸疾患ではクローン病の治療ガイドライン作成、ベーチェット病の診断基準の策定などの試みがなされている。一方難治性膵疾患については、日本膵臓病学会、日本腹部救急医学会との合同で、「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を刊行して、関連学会との整合性をはかる努力がなされていた。しかしながらそのほかのグループについては、特に治療のガイドライン、診断基準作成の努力は見られなかった。こうした診断基準やガイドラインの策定が可能かどうかは、その研究班がある疾患単位として認められた疾患を対象としているか否かが大きな要因であると考えられた。

次に研究の方向性、すなわちロードマップについては、特に門脈血行異常症、肝内結石症、難治性肝疾患のグループで具体的な案作りが強く求められる。また難治性膵疾患研究班では、慢性膵炎全体に照準をあてるよりは、むしろ自己免疫性膵炎、遺伝性膵炎など特定の疾患の病因の解明や診断基準づくりに特化すべきであるとも考えられた。

最後に各研究班どうしの重複についてであるが、難治性腸疾患研究班と、炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究においては、後者が治療法の開発に特化しているために、両者のすみわけがかなり明瞭であるが、これに対して難治性肝疾患研究班と、難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法に関する臨床研究においては、特にその病因病態の解明の研究についてかなりの重複が認められた。したがってこの点については今後改善の余地が十分に存在するとの意見が大半をしめた。

またこれと関連して、重点研究グループのうちの、治療法開発に関する二つの研究班は、両者とも治療法のヒトへの応用を目標としたものである。しかしながら発足してまだ間もないこともあって、両者ともヒトへの応用はいまだなされていない。この点、動物実験のみに終始することなく、この研究期間中には是非ともヒトへの応用がなされることを期待したい。

E. 結論

1. 消化器系の研究班として、肝内結石症、慢性膵炎、門脈血行異常症については、今後これらが難治性疾患研究の対象になりうるかも含めて再検討が必要である。
2. またこれら消化器系の研究班では、難治性肝疾患と難治性自己免疫性肝疾患など、かなり重複する領域もみられるため、再編成も考慮される。
3. 診断基準の策定や治療のガイドライン作成については、各学会の意見との整合性も考慮して、できれば合同でなされることが望ましい。
4. これら消化器系研究班の対象疾患の中には、その発症数が非常に減少しているもの、また一つの疾患単位として成立しえないもの、さらにもうにも一般的になりすぎておりもはや難治性疾患研究の対象とはなりえないもの、などが含まれているため、対象疾患の再検討が必要である。
5. 画期的治療法の開発研究班においては、できるだけ早期にヒトへの応用がなされるべきと考えられた。

F. 健康危険情報

とくに該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeda J, Kitajima K, Fujii S, Horiuchi H, Hori H, Chibana Y, Okuyama T, Tominaga K, Ichikawa K, Ono U, Teramoto T, Ohkura Y, Imura J, Shinoda M, Chiba T, Sakamoto C, Kawamata H, Fujimori T: Inhibitory effects of etodolac, a selective COX-2 inhibitor, on the occurrence of tumors in colitis-induced tumorigenesis model in rats. *Oncology Rep* 11:981-985:2004.
2. Fujii S, Fujimori T, Kawamata H, Takada J, Kitajima K, Omotehara F, Kaihara T, Kusaka T, Ichikawa K, Ohkura Y, Ono Y, Imura J, Yamaoka S, Sakamoto C, Ueda Y, Chiba T: Development of colonic neoplasia in p53 deficient mice with experimental colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gut* 53:710-716:2004.
3. Fukui H, Fujii S, Takeda J, Kayahara T, Sekikawa A, Nanakin A, Suzuki K, Hisatsune H, Seno H, Sawada M, Fujimori T, Chiba T: Expression of RegI α protein in human gastric cancer. *Digestion* 69:177-184:2004.
4. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, Fagarasan F: Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:1981-1986:2004.
5. Suzuki K, Fukui H, Kayahara T, Sawada M, Seno H, Hiai H, Kageyama R, Okano H, Chiba T: Hes1-deficient mice show

- precocious differentiation of Paneth cells in the small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 328: 348-352: 2005.
6. Fukuda A, Nakase H, Seno H, Chiba T. Successful treatment for doudenocolonic fistula in a patient with Crohn's disease with tacrolimus. *J Gastroenterol* 2005 (in press).
 7. Matsuura M, Okazaki K, Nishio A, Nakase H, Tamaki H, Uchida K, Nishi T, Asada M, Kawasaki K, Fukui T, Yoshizawa H, Ohashi S, Inoue S, Kawanami C, Hiai H, Tabata Y, Chiba T: Therapeutic effects of rectal administration of basic fibroblast growth factor on experimental murine colitis. *Gastroenterology* 2005 (in press).
 8. S Fujii, K Tominaga, K Kitajima, J Takeda, T Kusaka, M Fujita, K Ichikawa, S Tomita, Y Ohkura, Y Ono, J Imura, T Chiba, T Fujimori: Methylation of the estrogen receptor gene in non-neoplastic epithelium as a marker of colorectal neoplasia risk in long-standing and extensive ulcerative colitis. *Gut* 2005(in press)
2. 学会発表
1. 川崎公男、西尾彰功、岡崎和一: Helicobacter 感染胃粘膜障害におけるチオレドキシンの防御作用の検討: 第90回日本消化器病学会・パネルディスカッション, 2004.4.21
 2. 井上聡子、仲瀬裕志、西尾彰功: 炎症性腸疾患における上皮再生および炎症からみた転写因子 NF- κ B の重要性: 第90回日本消化器病学会・ワークショップ, 2004.4.21
 3. H Nakase, K Okazaki, T Chiba: Novel Specific Antibodies Against Insertion Element 900 of Mycobacterium Paratuberculosis in Japanese Patients with Crohn's Disease: Digestive Disease Week and the 105th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2004.5.15
 4. 木下 芳一、千葉 勉: 高齢者消化性潰瘍の治療 -胃潰瘍治療ガイドラインから学ぶ-: 2004年度 第46回日本老年医学会学術集会, 2004.6.16
 5. 松浦 稔、西尾彰功、仲瀬裕志、玉置敬之、井上聡子、田畑泰彦、千葉 勉: basic FGF による腸炎改善効果の作用機序に関する基礎的検討: 第41回日本消化器免疫学会総会, 2004.7.15
 6. 玉置敬之、中村 肇、西尾彰功、岡崎和一、千葉 勉、淀井淳司: Thiredoxin-1 (TRX) 投与は炎症性腸疾患の分子標的治療の一つになりうるか?: 第41回日本消化器免疫学会総会, 2004.7.15
 7. 玉置敬之、仲瀬裕志、西尾彰功: 難治性クローン病に対する tacrolimus 投与-自験例 10 例における有効性の検討: 第

- 46回日本消化器病学会大会・シンポジウム, 2004.10.21
8. 大橋真也、西尾彰功、井上聡子、北村浩、桐谷景一、吉澤はづき、浅田全範、玉置敬之、松浦 稔、川崎公男、福井寿朗、仲瀬裕志、中村 肇、千葉 勉：実験的急性膵炎モデルにおけるチオレドキシンの防御作用についての検討：第46回日本消化器病学会大会, 2004.10.21
 9. 藤井茂彦、富永圭一、武川賢一郎、堀宏成、知花洋子、喜多嶋和晃、武田 純、藤田幹夫、市川一仁、富田茂樹、小野祐子、大倉康男、千葉 勉、藤盛孝博：大腸粘液癌におけるBRFA遺伝子変異：第46回日本消化器病学会大会, 2004.10.21
 10. H.Tamaki, H.Nakamura, H.Nakase, K.Okazaki, J.Yodoi, T.Chiba: Human Thioredoxin-1, a novel therapeutic molecule, treats experimental colonic inflammation: The 2nd Science and Research Symposium, 2004.11.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録は現在のところおこなっていない。

I. 研究事業全体と関連した項目

	疾患の定義	発症率 有病率	診断基準	重傷度分類	治療 ガイドライン	病態の解明	項目計
日比班	2	3	1	1	8	1	16
渡辺班	2	—	—	—	—	—	—
戸田班	2	3	0	1	4	1	11
跡見班	0	2	0	0	3	0	5
大槻班	1	2	2	1	9	1	16
橋爪班	1	1	1	0	1	1	5
平均	1.6	2.2	0.8	0.6	5.0	0.8	10.6

II. 個々の研究課題について

	研究計画	研究の 目標	研究計画 の 進捗状況	指導性・ 連携	研究成果	行政への 貢献度	研究の 倫理性	項目計
日比班	2	1	2	2	6	2	2	17
渡辺班	1	1	1	2	1	1	2	9
戸田班	1	1	1	1	5	1	2	12
跡見班	1	1	1	1	3	1	2	10
大槻班	2	1	1	1	5	1	2	13
橋爪班	1	1	1	1	2	0	2	8
平均	1.33	1	1.17	1.33	3.67	1	2	11.5

Ⅲ. 個々の課題、研究発表等に関する評価 および 全項目総計

	受理された 成果発表	発表の質	研究事業へ の適合性	研究事業名 の記載	項目計	全項目 総計
日比班	2	2	2	2	8	<u>41</u>
渡辺班	2	2	1	1	6	<u>15</u>
戸田班	2	1	1	2	6	<u>29</u>
跡見班	1	1	1	2	5	<u>20</u>
大槻班	1	1	2	2	6	<u>35</u>
橋爪班	2	1	1	2	6	<u>19</u>
平均	1.67	1.33	1.33	1.83	6.17	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

難治性疾患克服研究の企画または評価に関する研究

「神経・筋疾患調査研究」および「スモン調査研究」班に関する検討

研究趣旨

厚労省の班研究について、特に脳神経関係の研究班の研究内容を調査した。その結果、おおむね好ましい研究が多いが、好ましくない研究もみられた。論文に採択されるか否かで評価する方法も重要であり、論文に掲載されるまでの時間を考えると、1～2年の追跡調査が必要である。論文に掲載されたかは自己申告する。班会議を改革するべき時がきている。以下の提言をしたい。

1. 班員は実際に仕事をしている講師や助手クラスでもよい。2. 年齢制限；35～55歳の占める割合を多くする。3. 班員の数の制限；その分、一人一人に行き渡る金額を増やす。4. 所属する研究班の制限；二つまでとする。5. 評価点が低ければ、途中でも切りすてる。6. 研究班はスモン研究班としてスターとした時から、教授が班員であり、部下の研究を教授の名前で公表することが当然とされてきた。従って、厚労省の班研究の報告書はプライオリティがないものと考えられてきた。今こそこの悪しき慣習を改めるべき時である。

A. 研究目的

厚労省の難治疾患対策の考え方としては、平成14年8月23日の厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会において、「今後の難病対策のあり方について」として中間発表があった。それによると、

1. 今後の難治性疾患研究の在り方について

○ 難治性疾患を克服するため、治療法の確立や予後の改善等、明確な目標を設定した上で、研究内容・研究体制の大幅な充実を図ることが必要。

○ 疾患ごとに研究の進捗状況、治療成績、罹患している患者の実態に関する評価システムを構築し、研究成果についての定量的な評価の実施が必要。

2. 今後の治療研究事業の在り方につ

いて（費用負担を含む）

○ 治療研究事業は、今後も研究事業としての性格を維持することが適当。

○ 研究事業としての明確な目標の設定と事業評価の実施が必要。

○ 制度の適正化や安定化に向けて、疾患の特性、患者の重症度や経済的側面等を考慮するとともに、一部自己負担の考え方や事業規模等についても整理が必要。

○ 法制化については、事業の根拠が明確となる長所や柔軟な制度の運営が阻害される短所等から賛否両論があり、今後も検討が必要。

3. 今後の難治性疾患の定義と治療研究対象疾患の選定の考え方

○ 今後も(1)症例数が少ない、(2)原因不明、(3)効果的な治療法未確立、(4)生活面への長期にわたる支障（長期療養を必要とする）の4要素を維持することが適当。

○ 研究対象とすることが必要な疾患を治療研究事業の対象とし、必要性が相対的に大きく減った疾患については、見直しを行うべきとの意見があった。

○ 原因者が明確な健康被害に起因する疾患については、これまでの経緯を尊重して、目的を明確化した別の制度を確保するなど、患者に対するサービスの低下が生じないよう配慮の上、移

行することを検討すべきとの意見があった。

4. 今後の難病にかかる福祉施策の在り方について

○ 今回の中間報告では最終報告に向けた論点整理を行うにとどめる。

(1) 介護保険制度や、見直しに向けて検討が行われている「障害者基本計画」や「障害者プラン」との整合性を考慮した福祉施策の検討が必要。

(2) 利用者の利便性やサービスの効率性にも配慮した福祉施策の在り方について検討が必要。

(3) 難病患者の日常生活における自立状態や変動する患者の重症度を十分に勘案した福祉施策の検討が必要。と具体的に「今後の難病対策のありかた」として中間発表があった。この線に沿って各班には疾患の定義、診断基準の策定、正確な診断方法の確立、発症率・有病率の掌握、病態の解明、治療ガイドラインの策定が求められている。

そこで、今年度はまず診断基準が整備されているかどうか、治療ガイドラインが整備されているかどうかにつき検討した。そして一つ一つの論文を検討して、各班の研究がスムーズに行っているか、効果を上げているかを明らかにした。

そして、うまくいっていないところ

はどのような問題があるのかを明らかにし、次年度への提言としてまとめた。

B. 研究方法

(1) まず各班の研究テーマにつき、(A) 診断基準・治療ガイドラインが整備されている、(B) 診断基準がある、(C) なにも整備されていないかどうかを明らかにした。つぎに、臨床に根ざした研究か、治療に役立つ研究か、医療費の削減に有効な研究か、患者の福祉に役立つ研究か、病因または病態解明に役立つ研究かという5点について、おおいにそうである3点、少しそうである2点、全く関係がない1点として評価した。

(2) さらに、評価方法を統一した書式により、あらためて全研究を調査し、評価した。

C. 研究結果

(1) アミロイドーシス班では家族性アミロイドーシスは(A)、免疫グロブリン性、反応性、老人性トランスサイレチンアミロイドーシスならびにクロイツフェルトヤコブ病が(B)と評価された。脳アミロイドアンギオパチー、アルツハイマー病、内分泌性アミロイドーシス、皮膚アミロイドーシスは(C)であった。

免疫性神経疾患調査研究班では多発性硬化症は(A)、重症筋無力症が(B)

と評価された。HTLV-1 associated myelopathy (HAM)、AIDP、Fisher 症候群、Bickerstaff 脳炎、CIDP、神経 Sweet 病、傍腫瘍性神経症候群、封入体筋炎は(C)であった。

プリオン調査研究班ではクロイツフェルトヤコブ病、vCJD、Gerstmann-Straussler 病、SSPE、進行性多巣性白質脳症(PML)は(B)、Familial fatal insomnia は(C)であった。

神経変性疾患ではパーキンソン病は(A)、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、進行性核上性麻痺、MSA、ハンチントン病は(B)、原発性側索硬化症、CBD、diffuse Lewy、進行性淡蒼球変性症、FTDP17 は(c)であった。

スモン調査研究班ではスモンが(B)であった。

個々の評価では

アミロイドーシス研究班は、総点数47、平均点2.5、演題を出さなかった研究者は2人であった。

プリオン研究班では総点数121、平均点3.3、演題未提出は5人であった。運動失調研究班は総点数84、平均点3.0、演題未提出は3人であった。

神経変性疾患研究班は総点数88、平均点2.6、未提出は2人であった。免疫性神経疾患研究班は総点数88、平均点2.6、未提出は0であった。スモ

ン研究班は総点数141、平均点2.3、未提出は7人であった。

(2) 統一した書式による評価をおこなった。

神経変性疾患では36の研究発表があった。研究対象の平均点数は4.36、研究方法の平均点数は7.94であった。どちらか満点の3分の2以上をすぐれた研究とすると、6つの研究が合格点であった。両者とも満点の3分の1未満の研究を望ましくないものとする18の研究がこの範疇であった。

プリオンの研究班では36の研究発表があった。研究対象の平均点数は4.78、研究方法の平均点数は8.42であった。すぐれた研究は4件、好ましくない研究は21件であった。

スモンの研究は45の研究発表があった。

点数は2.04、2.18であった。優れた研究は0、好ましくない研究はじつに44件の多数に及んだ。

もやもや病は14の研究発表があった。

点数は6.31、10.08である。優秀な研究は3件、好ましくない研究は4件であった。

免疫性神経疾患は59の研究発表があった。点数は4.39、8.76である。優秀な研究は8件、好ましくない研究は30件であった。

水頭症は26件の研究発表があった。平均点は8.23、11.66であった。優秀な研究は10件、好ましくない研究は1件であった。

運動失調の研究班は36の研究発表があった。

平均点は4.36、8.85であった。優秀な研究は5件、好ましくない研究は10件であった。

D. 考察

主要な疾患については診断基準が整備されているが、その関連疾患あるいは境界領域の疾患についてはほとんどまだ手がつけられていないことがわかった。

また、疾患によってはパラダイムシフトが起きているものが有り、再検討を要すると思われた。

厚労省の研究班として好ましくない研究が半数ある。

改善のためにわれわれの研究調査の手法を公表すべきと考える。

論文に採択されるか否かで評価する方法も重要であり、論文に掲載する時間を考えると1-2年の追跡調査をする必要がある。結果については自己申告をしてもらう必要があるだろう。

スモン研究班は以前から継続しているにもかかわらず、どこにもまったく論文発表がされておらず、存在の意義

がない。研究発表の内容も見ていて恥ずかしくなる内容である。

つぎのような提案をしたい。

1) 研究班はスモン研究班がスタートした 30 年前から教授が班員であり、部下の研究を教授の名前で公表することが当然と考えられてきた。論文は他の雑誌に研究者の名前で発表され、報告書はプライオリティが無いものとされてきた。

現代ではこのようなことは、もはや許されることではない。班会議の報告書プライオリティを有する重要な書類となるべきである。

2) 班員の改革；このためには班員は実際に仕事をしている、講師や助手クラスでも良いと思われる。

3) 班員の年齢制限；60 歳以上で良い研究をしている人は希である。35-55 歳の占める%を多くする。

4) 班員の数の制限；その分一人に行き渡る金額を増やす。

5) 所属する研究班の制限；2 つまでにする。これは昨年の研究で一人の研究者にできる研究の数と質は限られていることが明らかになっているからである。

6) 点数が低ければ、途中でも切り捨てる。or 格下げすることもやむを得ないと思われる。

E. 結論

班会議は貴重な国費を使うものであるから、厳選した班員で効果的に使ってもらわねばならない。

このためにも最初は色々の人を集めるのも良いが、1 年目、2 年目と厳選していかなければならない。その選択基準として今回我々の作った基準が有効である。

平成16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)

難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究

“研究内容の科学的評価”

分担研究報告書

「聴覚・平衡機能系疾患調査研究」ならびに「視覚系疾患調査研究」班に関する検討

研究要旨

稀少性・原因不明・効果的な治療法未確立・生活面での長期にわたる支障という特徴を有する難病を克服するために、治療法の確立や予後の改善等、明確な目標を設定し、疾患ごとに研究の進捗状況、治療成績、罹患者の実態に関する評価システムを構築し、研究を進めることが求められている。網膜色素変性症などの疾患克服に向けた研究班のあり方について、考察を加えた。

A.研究目的

稀少性・原因不明・効果的な治療法未確立・生活面での長期にわたる支障という特徴を有する難病を克服するために、治療法の確立や予後の改善等、明確な目標を設定し、疾患ごとに研究の進捗状況、治療成績、罹患者の実態に関する評価システムを構築し、研究を進めることが求められている。

本研究事業では、難病研究がこのような基準に適合しているかどうかを判断する。

B.研究方法

難病の診断と治療指針改訂版により、疾患の定義・診断基準の策定ならびに治療ガイドラインの策定状況について調査した。また、各研究班の業績報告書により、各班の活動状況について、平成14年度ならびに15年度の報告書を調査した。

C.研究結果

1. 網膜色素変性症について

脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究によって研究が実施されている。

診断基準もあり、重症度分類(視力・視野)に基づき、治療研究事業の対象としている。有病率は10万人あたり12.5~36.8人であり、一部の症例について原因遺伝子が同定されている。有効な治療法はなく、視力障害は進行性であり、わが国の失明原因の一割を占めている。網膜再生(再生医療)、人工網膜、遺伝子治療など新たな治療展開に向けた試みがされている。

班構成としては、診断・病態・治療に分かれ個別を中心とした研究が進められているが、個々の研究で、統一性が乏しく、各分担研究者の研究内容でも統一性がなく、十分な進展が認められていない。

また、発表論文にほとんど謝辞がされていない。

2. 加齢黄斑変性・難治性視神経症について

脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究により、研究が実施されている。

網膜色素変性症と同一の班であるが、overlap があまりなく構成されている。視神経症に対する取り組みが少ないのが問題点として挙げられる、その他、網膜色素変性症についてと同様な問題点があげられる。

3. メニエール症・遅発性内リンパ水腫について

前庭機能異常に関する調査研究により、研究が実施されている。

班構成は、診断・病態・治療に分かれ個別を中心とした研究が進められているが、メニエール病が心身症と結論している。この病態解明や治療には異なるアプローチが必要と考えられる。また、報告書に発表論文が添付されていないため、客観的な評価が困難であった。

4. 突発性難聴・突発性両側性感音難聴について

急性高度難聴に関する調査研究で、研究が実施されている。

班構成は、疫学調査・診断・治療・病態に分かれ研究が進められている。

定期的に疫学調査をしているが、本研究事業により診断・治療に及ぼした効果が不明であり、さらに、診療指針などが作成されてから長い期間がたっているが、新たな診断・治療への総合的な取り組みが不足している。

D. 考察

疾患の定義・診断基準の策定・治療ガイドラインの策定・研究班の構成などについて調査した。

研究班に応じて、個々の問題点があり、難病対策に向けて、班研究としての統一した取り組みと、長期的な視野に基づいた評価方法の必要性が明らかとなった。

また、謝辞がされていない論文が多いのが全体を通した問題点のひとつである。

E. 研究発表・学会発表 無し