

難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究要旨 難治性疾患克服研究のホルモン受容機構異常に関する調査研究について、様々な観点から、複数の内分泌疾患の専門医の協力により客観的評価を行った。ホルモン作用機構異常による難治性疾患の病態解明、診断基準の作成、治療法の確立であるが、本研究では対象疾患を広く設定し、甲状腺及び副甲状腺機能異常やホルモン受容体異常について病因や病態の解明を基礎的な研究を中心に解析や調査が行われており、今後臨床的な研究に貢献し得る研究成果と評価できた。しかしながら、臨床的な研究の関連性が明確でない場合がよく見られた。今後はこれらの研究成果をもとに、さらに基礎的な研究と臨床的な研究をつなぐような研究が必要と考えられ、臨床的な観点から日本における実態調査、日本独自の診断や治療のガイドライン作成を目標に進めていく必要があると結論された。

A. 研究目的

近年の環境因子の変化などによってホルモン分泌異常など、内分泌疾患は増加している。その中で、ホルモン作用機構異常に起因するとされる原因不明の疾患は多数存在している。ホルモン受容機構異常に関する調査研究においてはこれまで大きな成果をあげ、新たな病態解明、治療法の検討が行われてきた。前年度からは対象疾患を広く設定し、副甲状腺機能低下症や甲状腺機能異常にかかわる疾患を中心に研究されている。

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておらず、かつ有効な治療によって後遺症を残す恐れのない少ない疾患に対して、診断基準の作

成、原因と病態を解明して治療法の確立することで、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しようとするものである。その結果かなりの疾患において病因や病態が解明され、治療法も確実に進歩してきた。また一方、患者数が減少してきた疾患もあれば、逆に肝炎ウイルスやヘリコバクタ・ピロリ菌感染による消化器疾患は従来より蔓延しており多数の患者が存在し有力な治療法が期待されている。このように疾患の重症度、難治性、患者数などが変化する中、難治性疾患克服研究の対象とする疾患、およびその重要性は大きく変わろうとしている。こうしたことから、本研究事業の各研究班の研究成果について、医

学的のみならず、医療財政、医療福祉の観点からも広く客観的に評価し、そのことによって研究班の今後の必要性を検討することは重要である。

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に参考となるように、平成15年度のホルモン受容機構異常に関する調査研究の研究内容および成果について、複数の内分泌疾患の専門医の協力によりさまざまな観点から客観的評価を行った。

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、III. 個々の課題、研究発表等に関する評価の大きく3つに分けて、さらに各項目を詳細に評価できるよう細分化した項目から評価した。
- (2) それぞれの項目について、わが国で指導的立場にある複数の内分泌疾患専門医が独自に評価を行い、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点満点で採点した。なおI-2、I-5、II-5については項目が各々2個、5個、4個あるため、合計4点、10点、8点として算出した。
- (3) ホルモン受容機構異常に関する調査研究全体から項目Iを評価し、研究班員の各研究について項目II、IIIをそれぞれ評価した。

C. 研究結果

- (1) 各研究班に対する、それぞれの項

目に対する評価点数は評価票（別紙参照）に示す。

- (2) 本邦における発症率や有病率についていずれの研究においても十分な検討がされていないが、ADH患者やバセドウ病における新規遺伝子変異の発見など遺伝的素因を明らかにし、疾患の早期発見、発症予防や診断基準の作成につながる検知が得られた。また病因・病体の解明に大きく貢献しすぐれた成果が得られた。各研究において原因遺伝子の機能解析が、遺伝子発現レベル、転写調節レベル、タンパクレベルから検討されていた。また、バセドウ病の病態解明、甲状腺不応症の病態解明にトランスジェニックマウスを作成して解析するなど、*vitro* だけでなく *vivo* も用いた研究が積極的に取り組まれていた。
- (3) 病因解明のための基礎研究が中心でその成果が病態にどれほど影響しているかは明らかとなっていない。また動物実験の段階にとどまっていることが多く、全体を通して治療法確立、ガイドラインの策定にまではいたっていない。しかしながら、個々の研究においては犠牲副甲状腺機能低下症の症例から、現状の治療方法の妥当性の検討や、カルシウム代謝異常症の治療薬開発のためにその標的受容体の機能解析、ビタミンD受容体機構の解明から新規治療薬の開発の可能性が見出された。

- (4) 研究発表に関する評価は、各研究者により差はあるものの、犠牲甲状腺機能低下症に関する研究グループ、特発性副甲状腺機能低下症に関するグループ、ビタミンD受容体機構とビタミンD抵抗性くる病に関するグループ、甲状腺ホルモン不応症に関するグループ、バセドウ病や甲状腺機能低下症に関するグループで大きな差はなかった。
- (5) 行政への貢献度は基礎研究が中心であるため、現状では難しいと評価された。しかしながら病因の解明には非常に貢献し新たに明らかとなった部分が大きいため、さらに研究を進め臨床への応用が必要と考えられた。そのため、研究計画の再考の必要性も示唆された。

D. 考察

本事業の評価には複数の内分泌疾患の専門家により評価を行い、その評価はほぼ一致していた。そのため今回の評価は十分に客観性を有すると考えられる。また、より客観的に評価するためにも、専門家だけでなく、異分野の専門家を交えて研究の妥当性を評価することも考えられた。

今回、対象疾患を広く設定し、副甲状腺機能低下症や甲状腺機能異常にかかわる疾患を中心に研究されているが、それだけ対象疾患が幅広く分散して研究されていた。本研究の目的はホルモン作用機構に起因すると推定される原因不明、治療法未確定で、かつ有効な治療によって

後遺症を残す恐れのない疾患について、診断基準の作成、病因の解明、治療法の確立を行うことであった。しかし、分子生物学の進歩に伴い、これまで単一の疾患とされていた疾患も全く別の疾患であることが明らかとなってきた。そのため、新たな診断基準あるいは診断の手順書の作成が必要となっており、本研究では対象疾患を広く設定し、その病態解明や治療法の開発と確立を目的に行われている。しかしながら、個々の研究においてその研究内容が重複していることはなかったが、全体において統一性を図ることが難しいと考えられた。研究は、大きく副甲状腺に関する疾患研究グループと甲状腺に関する疾患研究グループであるが、各グループにはそれぞれ、3つと2つの研究テーマに細分化されている。その細分化された研究グループにおいて、研究内容は重なっておらず、基礎研究として非常に優れた研究成果であっても関連性に乏しい場合もあった。今後は難治性疾患克服研究としてホルモン受容体機構異常に関する調査研究を対象疾患別に2ないし3に分割する検討も必要ではないだろうか。

本邦における発症率や有病率についていずれの研究においても十分な検討がされていないが、ADH患者やバセドウ病における新規遺伝子変異の発見など遺伝的素因を明らかにし、疾患の早期発見、発症予防や診断基準の作成につながる検知が得られた。各研究において原因遺伝子の機能解析が、遺伝子発現レベル、転写調節レベル、タンパクレベルから検討されていた。また、バセドウ病の病態解明、甲状腺不応症の病態解明にトランスジェ

ニックマウスを作成して解析するなど、*in vitro* だけでなく *vivo* も用いた研究が積極的に取り組まれていた。

病因解明のための基礎研究が中心でその成果が病態にどれほど影響しているかは明らかとなっていない。また動物実験の段階にとどまっていることが多く、全体を通して治療法確立、ガイドラインの策定にまではいたっていない。しかしながら、個々の研究においては犠牲副甲状腺機能低下症の症例から、現状の治療方法の妥当性の検討や、カルシウム代謝異常症の治療薬開発のためにその標的受容体の機能解析、ビタミンD受容体機構の解明から新規治療薬の開発の可能性が見出された。

研究発表に関する評価は、各研究者により差はあるものの、各研究グループで極端な差はなかった。

行政への貢献度は基礎研究が中心であるため、現状では難しいと評価された。しかしながら病因の解明には非常に貢献し新たに明らかとなった部分が大きく、さらに研究を進め臨床への応用が必要と考えられた。そのため、研究計画の再考も考慮されるべきである。

ホルモン作用機構異常による難治性疾患の病態解明、診断基準の作成、治療法確立が目的であるが、本研究成果は基礎研究が中心であった。しかし、その成果は病因・病態の解明や治療薬開発につながる大きな結果であった。今後は基礎研究にとどまらず、治療や発症、病態への関与など臨床研究との関連性を明確にし、より全体の統一性が図られることを期待したい。さらに臨床的な観点から、

今後の日本における実態調査や日本独自の診断や治療法確立ガイドライン作成を期待したい。

E. 結論

1. 対象とする疾患を広く設定しているため、個々の疾患に対する研究成果にはバラツキがあるとともに、同疾患との関連性が不明瞭な部分がある。各研究の関連性の明確にすることが必要である。
2. 各疾患の発症率、有病率などの実態調査が必要である。
3. 基礎研究を中心に、病因の解明・病態の解析がなされ、疾患の正確な診断基準や、適切な治療法の選択、新しい治療法の可能性に非常に有益な成果であった。
4. 本年度の研究成果では重症度の分類の策定・改定や治療法確立が不十分である。診断基準の策定や改定、治療ガイドライン作成など臨床への応用や臨床研究が不十分である。基礎研究と臨床病態の関連をさらに明確にすることが望ましい。
5. 基礎研究にとどまらず、臨床研究との関連性を明確にし、より全体の統一性が図られることを期待する。

F. 健康危険情報

とくに該当なし

G. 研究発表

- 1) Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy

Japanese.

J Clin Endocrinol Metab 88: 1184-1187, 2003

Suzuki N, Matsunaga T, Nagasumi K, Yamamura T, Shihara N, Moritani T, Ue H, Fukushima M, Tamon A, Seino Y, Tsuda K, Yasuda K.

2) Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients.

Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Yamano G, Yanagawa T, Ohgushi M, Ohya M, Yoshii S, Taki Y, Seino Y. Metabolism. 54: 376-380, 2005

3) Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. Metabolism 53: 831-835, 2004

Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yamada Y, Seino Y

4) Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. Diab Res Clin Pract 66: S37-S43, 2004

Mitsuo Fukushima, Haruhiko Suzuki, Yutaka Seino

5) IGT with Fasting Hyperglycemia is More Strongly Associated with Microalbuminuria than IGT without Fasting Hyperglycemia. Diab Res Clin Pract 64: 213-219, 2004

Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Masaki I, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Yasuda K, Hosokawa M, Seino Y, Yamada Y

6) Corosolic acid induces GLUT4 translocation in genetically type 2 diabetic mice. Biol Pharm Bull 27: 1103-1105, 2004
Miura T, Itoh Y, Kaneko T, Ueda N, Ishida T, Fukushima M, Matsuyama F, Seino Y.

7) Prevalence of periodontal bacterial infection in non-obese Japanese type 2 diabetic patients: relationship with C-reactive protein and albuminuria. Horm Metab Res. 36: 116-118, 2004

Kuroe A, Taniguchi A, Sekiguchi A, Ogura M, Murayama Y, Nishimura F, Iwamoto Y, Seino Y, Nagasaka S, Fukushima M, Soga Y, Nakai Y.

8) Factors Responsible for Development from Normal Glucose Tolerance to Isolated Postchallenge Hyperglycemia. Diabetes Care 26: 1211-1215, 2003

Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y

9) Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. Diab Res Clin Pract 59: 71-77, 2003

Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yasuda K, Yamada Y, Seino Y

10) Platelet count is independently associated with insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 52: 1246-1249, 2003

Taniguchi A, Fukushima M, Seino Y, Sakai M, Yoshii S, Nagasaka S, Yamauchi I, Okumura T, Nin K, Tokuyama K, Yamadori N, Ogura M, Kuroe A, Nakai Y.

11) The threshold value for insulin resistance on homeostasis model assessment of insulin sensitivity. (letter) *Diabet Med* 19: 346-347, 2002

Nakai Y, Fukushima M, Nakaishi S, Kishimoto H, Seino Y, Nagasaka S, Sakai M, Taniguchi A.

12) Remnant-like particle cholesterol and insulin resistance in nonobese nonhypertensive Japanese glucose-tolerant relatives of type 2 diabetic patients. (letter) *Diabetes Care* 24: 1691-1694, 2001

Fukushima M, Taniguchi A, Nakai Y, Sakai M, Doi K, Nin K, Oguma T, Nagasaka S, Tokuyama K, Seino Y.

難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究

『間脳下垂体機能障害に関する調査研究』

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のなかで、間脳下垂体機能障害に関する調査研究についての評価を行った。本疾患を研究する意義や重要性は既にある程度確立されており、難治性疾患の病態解明、診断基準の作成、治療法の確立と言った具体的な成果を目標として、個々の研究が本事業の主題に合致しているかに着目して評価検討した。研究事業全体について、個々の研究課題について、客観的で普遍的な指標により、内科系専門医 3 名の協力を得て、加算形式で評価を行った。その結果、頻度の少ない疾患も含まれているが、症例を集積して解析がなされている点が成果と考えられた。基礎研究と臨床研究の成果が連結可能か不明であった。本疾病の日本における正確な発症率や実態は不明であり、今後は本研究においてこの点が明らかにされ、日本独自の診断や治療のガイドラインが作成されることが望ましいと結論された。

A. 研究目的

近年 MRI などの画像診断技術の進歩により、間脳下垂体機能障害の診断成績は飛躍的に改善され、疾病の検出度も上昇している。その結果これまで頻度が少ないと考えられてきた疾病が多く発見されるようになり、偶発腫瘍などに代表される無症候性の疾病の取り扱いに統一見解が必要になってきた。また新しい診断法や治療法の開発されても、これを個体の様々な病態にいかに対応するかで、効力が異なるため、新技術に対する適用基準の確立や評価が必要となっている。本疾病は病因・病態が十分に解明されておらず、有効な診断法、治療法や予防法の

開発と、これらの全国レベルでの統一が望まれており、難治性疾患克服研究の研究対象としてはふさわしいと考えられる。本研究では、このような疾病の特徴と社会の要求に合致した研究がなされているかに着目して、一定の評価法に基づいて、平成 15 年度までの間脳下垂体機能障害に関する調査研究についての評価を行い、評価結果の検討も行った。評価法については 3 名の内科系専門医に評価をいただき、その平均点を評価点とした。

B. 研究方法

(1) 研究事業全体と関連した項目、個々の研究課題についての項目などに研究項目を、客観的かつ普遍

的に数量化し得る指標を用いて、個々の課題、研究発表等について項目をさらに細分化した。一つ2点満点（0，1，2の3段階点数化）として評価し、さらにすべての評価値を加算して個々の研究の評価結果とした。

(2)それぞれの項目について、内科系専門医三名の方々に評価していただき、その平均点を評価点とした。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目について

複雑な細胞集団である下垂体を各機能系の細胞単位で研究したことは評価に値する。

頻度の少ない疾患も含まれているが、症例を集積して解析がなされている点が成果と考えられた。すでに本研究により目標を達成した点も多い。

基礎研究と臨床研究の成果が連結可能か不明である。また本研究グループの中の各研究成果を統一して全体としてどのような意義付けがなされるかが不明確であった。

II. 個々の研究課題について

いずれの研究も研究としての成果は示されている。しかし特に基礎的研究において、それが診断、治療、予防など疾病の具体的な応用にいかに関わりつくか予測しがたい研究がいくつか見られた。また各研究グループの関連や全体としての統合的な構築が不明瞭で、全体としてこのグループが組織された意義が浮かび上がってこ

なかった。細胞機能の研究、細胞の誘導に関する研究、遺伝子研究実験動物を用いた研究、細胞移植や遺伝子導入を扱った研究、ヒトを対象とした臨床的研究など、様々の研究が本研究グループの中に組織されている。診断と治療の手引きの改定はきわめて重要な成果であり、評価できるが、本研究グループの基礎的成果が遺伝子レベル、細胞生物学の段階、臓器レベル、診断学的意義、治療法の進歩、予防への応用などを介して、これらの疾病への実際の応用へといかに関わりつくかがこれまでのところ明瞭に記載されていなかった。基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、全体の統一性を保ちながら、応用の領域に目を向けるように評価者からの指摘があった。

また幾つかの論文で本事業の補助金について記載が無い場合が認められた。今後周知徹底を図っていただきたい。

評価法の観点からは全体としていずれの評価者による評価でも、評価結果に大きな違いは認められず、この評価方法が公正な評価に耐える評価法であるということが示された。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

いずれの研究においても質の高い論文や学会での発表が行われており、積極的に研究が進められている。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、原因不明でその診断や治療法が確立していない疾患が、本研究成果により患者の

QOL 改善とともに医療費の節減など国の医療行政に貢献することが期待される。間脳下垂体機能障害は、画像診断技術の進歩により、間脳下垂体機能障害の診断成績は飛躍的に改善され、疾病の検出感度も上昇している一方、新たな医療上の問題点が浮上してきている上に、有効な治療法や予防法が未だ確立していないという点で本研究事業に適した研究対象であると言える。

評価者から、基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、全体の統一性を保ちながら応用の領域に目を向けるようにとの指摘がなされた。例えば病態の解明や生理学的意義を明らかにする研究がなされた場合、それがさらに実際の疾病の診断、治療や予防のいずれにどのような成果として反映されるかを明らかにする必要がある。細胞や実験動物を用いた仕事や遺伝子を扱う研究により得られた成果からは、ヒトの疾病の病態解明や診断や治療への適応を引き続き研究していく必要がある。本来は本研究グループで個々の研究班が出した成果を基礎に、後半では相互に情報を交換して融合させたり発展させたりして、より応用的研究に結び付けられることが期待される。したがって現段階でどのような応用の可能性があるかを各研究員が提示して、互いに評価しあいながらより応用力のある研究に発展させていくことが望ましい。

3つの診断と治療の手引きの改定が提示されたことはきわめて重要な

成果である。本研究グループには21の研究班が組織され、それぞれが成果をあげている。これらがひとつの研究グループに組織されている利点を生かして今後応用の領域へ発展していくことが期待される。

本疾病の日本における正確な発症率や実態は不明であるため、本研究における調査によってこの点がさらに明らかにされ、基礎的研究との融合が図られるとともに病態解明や治療法開発へと展開され、他国との相違点が明確になり、日本独自の診断や治療のガイドラインが作成されることが望ましいと結論された。

全体を通して、この評価法による評価結果は客観的普遍的指標によって数量化されて検討されたが、評価者間で概ね一致しており、この評価が公正な評価に適した評価法であることが示された。今後はさらに多人数で多角的に評価することや、いかに評価の結果が後半の研究に反映されて、より実りある研究に発展するか検討していきたい。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業の研究課題として、間脳下垂体機能障害はふさわしい研究課題である。複雑な細胞集団である下垂体を各機能系の細胞単位で研究したことは評価に値する。3つの診断と治療の手引きの改定が提示されたことは重要な成果である。

しかし基礎的研究において、それが診断、治療、予防など疾病の具体的な

応用にいかに関係が結びつくか予測しがたい研究がいくつか見られ、各研究間の関連も不明瞭であった。本研究のなかで、基礎的研究と臨床研究の融合が図られ、病態解明や治療法開発への展開がなされ、日本独自の診断や治療のガイドラインがさらに確立されることが望ましいと結論された。

F. 健康危険情報

とくに該当なし

G. 研究発表

1) Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients.

Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Yamano G, Yanagawa T, Ohgushi M, Ohya M, Yoshii S, Taki Y, Seino Y. *Metabolism*. 54: 376-380, 2005

2) Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Japanese Subjects with Impaired Fasting Glucose and Isolated Fasting Hyperglycemia

Nishi Y, Fukushima M, Suzuki H, Mitsui R, Ueda N, Taniguchi A, Nakai Y, Kawakita T, Kurose T, Seino Y, Yamada Y,

Diab Res Clin Pract, in press.

3) Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism* 53: 831-835, 2004

Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yamada Y, Seino Y

4) Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 66: S37-S43, 2004

Mitsuo Fukushima, Haruhiko Suzuki, Yutaka Seino

5) IGT with Fasting Hyperglycemia is More Strongly Associated with Microalbuminuria than IGT without Fasting Hyperglycemia. *Diab Res Clin Pract* 64: 213-219, 2004

Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Masaki I, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Yasuda K, Hosokawa M, Seino Y, Yamada Y

6) Corosolic acid induces GLUT4 translocation in genetically type 2 diabetic mice. *Biol Pharm Bull* 27: 1103-1105, 2004

Miura T, Itoh Y, Kaneko T, Ueda N, Ishida T, Fukushima M, Matsuyama F, Seino Y.

8) Factors Responsible for Development from Normal Glucose Tolerance to Isolated Postchallenge Hyperglycemia. *Diabetes Care* 26: 1211-1215, 2003

Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T,

Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y

9) Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 59: 71-77, 2003

Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yasuda K, Yamada Y, Seino Y

10) Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese.

J Clin Endocrinol Metab 88: 1184-1187, 2003

Suzuki N, Matsunaga T, Nagasumi K, Yamamura T, Shihara N, Moritani T, Ue H, Fukushima M, Tamon A, Seino Y, Tsuda K, Yasuda K.

11) The threshold value for insulin resistance on homeostasis model assessment of insulin sensitivity. (letter) *Diabet Med* 19: 346-347, 2002

Nakai Y, Fukushima M, Nakaishi S, Kishimoto H, Seino Y, Nagasaka S, Sakai M, Taniguchi A.

12) Remnant-like particle cholesterol and insulin resistance in nonobese nonhypertensive Japanese glucose-tolerant relatives of type 2 diabetic patients. (letter) *Diabetes Care*

24: 1691-1694, 2001

Fukushima M, Taniguchi A, Nakai Y, Sakai M, Doi K, Nin K, Oguma T, Nagasaka S, Tokuyama K, Seino Y.

難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究

『中枢性摂食異常症に関する調査研究』

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、中枢性摂食異常症に関する調査研究について評価を行った。この疾患を研究する意義や重要性はほぼ認められたものだと考え、今回は特に個々の研究が本事業の主題に合致しているかどうかを検討した。大きく研究事業全体に関連した項目、個々の研究課題についての項目、さらに個々の課題、研究発表等に関する評価の三項目について評価する評価法に基づき、内科系専門医 3 名の協力を得て、加算形式で評価を行った。その結果、疾病の実態調査については精力的に行われているものの、臨床的な研究との関連性が明確でない基礎的な研究がよく認められ、全体に統一性を欠いていることが明らかとなった。研究の方向性について、今後の検討の必要があると結論付けられた。

A. 研究目的

わが国では近年、文化・社会構造が大きく変化したことにより、中枢性摂食異常症の病像に深刻な影響を与え、患者数の増加、重症化、発症の低年齢化をもたらした。未だ病因・病態の不明瞭な本症は、有効な治療法や予防法の早急な開発が望まれており、難治性疾患克服研究の研究対象としてはふさわしいと考えられる。

しかし、中枢性摂食異常症に関する各々の研究が、難治性疾患克服研究の主題である患者の経済的救済、患者の予後や QOL の改善、さらに国の医療行政に貢献に合致しているかどうかを逐次評価し、研究の方向性について見直す機会が必要である。この場合、各

研究に対する公正で正確な評価が行われるということが要求される。

そこで本研究では、一定の評価法に基づいて、平成 15 年度までの中枢性摂食異常症に関する調査研究について評価を行い、評価法の評価も踏まえて結果の検討を行った。なお評価法については 3 名の内科系専門医の方々に評価をいただき、その平均点を評価点とした。

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. 個々の課題、研究発表等に関する評価、の 3 つに分けて、それぞれの項目をさら

に細分化し、一つ 2 点満点として評価した。その結果、I は計 22 点、II は 20 点、III は 8 点満点とした。(2) それぞれの項目について、内科系専門医三名の方々に評価していただき、その平均点を記載した。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目について (14 点/22 点)

分子遺伝学的手法に基づく病態の解明や、本邦における疾病の実態調査については高く評価された。一方、中枢性摂食異常症については、現在アメリカ精神医学会のマニュアルに則り診断が行われており、日本独自のガイドラインが無い。評価者の意見として、早く本研究において診断・治療のガイドラインの策定を目指して欲しいという要求があった。残念ながら本研究会ではまだその動きが認められず、その分の点数が低く評価された。

II. 個々の研究課題についての項目 (平均 14 点/20 点)

いずれの研究も内容は充実しており、評価に十分値する。しかし、特に基礎的研究において、すぐに応用に結びつきにくい研究が散見された。臨床的研究や薬剤開発など、すぐに応用可能な研究も行われているので、この基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、全体の統一性を保ちながら、応用の領域に研究の軸足を移すように各評価者から提案があった。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価 (平均 6.2 点/8 点)

いずれの研究においても質の高い論文や学会での発表が行われており、積極的に研究が進められている。しかし幾つかの論文で本事業の補助金について記載が無い場合が認められた。今後周知徹底を図っていただきたい。

いずれの評価者による評価でも、評価に大きな違いは認められず、この評価方法が公正な評価に耐える評価法であるということが示された。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておらず、かつ患者数が少ない疾患を対象とする。研究によって、患者の経済的救済を行うと同時に、その病因を解明して治療法を開発することで患者の予後や 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する。この点、中枢性摂食異常症は、近年患者数が著しく増加しており、重症化や発症の低年齢化が報告される一方で、有効な治療法や予防法が未だ確立していないという点で、本研究事業に適した研究対象であると言える。いずれの評価者もこの点では共通の見解を示した。

しかし、今回の評価法を用いて詳細に評価を行ってみると、本症の病因、病態の解明といった基礎的研究と、本章患者の病像解析のための実態調査といった臨床的研究の間に大きく隔たりがあり、全体を通してすぐに患者の QOL 改善や国の医療行政に貢献するような研究が行われているとは言い

難い。特に一部の分子生物学的解析については、肥満研究の領域を脱しておらず、本症の改善に大きく貢献しているとは考えにくい。基礎的研究においてもある程度の知見が蓄積されたものとして、今後はより応用面を充実させるような研究が期待されるものと考えられる。特に、本症は日本における診断、治療、予防などに関わるガイドラインの策定がまだ確立されていないため、本研究グループの今後の展開に期待したいところである。

一方、幾つかのグループが共同で行っているグレリンに関する研究は、研究としての評価は高かった。グレリンの基礎的研究から実際にヒトに投与した影響まで幅広い解析が複数のグループを通じて行われている。今後の研究の発展により中枢性摂食異常症の診断、治療、予防などの、具体的な疾病に対するアプローチへの成果が得られることが期待されるという点で評価者の意見が一致した。

全体を通して、この評価法による評価は評価者間で概ね一致しており、この評価が公正な評価に適した評価法であることが示された。今後はさらにこの評価方法を継続すると同時に、さらに多人数での評価を行うなどして、今後の研究の改善・発展が期待できるものだと考えられる。

E. 結論

- (1) 難治性疾患克服研究事業の研究課題として、中枢性摂食異常症はふさわしい研究課題である。

- (2) しかし、その内容については基礎的研究に偏っている感が否めなかったため、研究の方向性について再考し、さらに応用領域への発展性がある研究が要求されると考えられた。

F. 健康危険情報

とくに該当なし

G. 研究発表

- 1) Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Japanese Subjects with Impaired Fasting Glucose and Isolated Fasting Hyperglycemia

Nishi Y, Fukushima M, Suzuki H, Mitsui R, Ueda N, Taniguchi A, Nakai Y, Kawakita T, Kurose T, Seino Y, Yamada Y, Diab Res Clin Pract, in press.

- 2) Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 54: 376-380, 2005

Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Yamano G, Yanagawa T, Ohgushi M, Ohya M, Yoshii S, Taki Y, Seino Y.

- 3) Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism* 53: 831-835, 2004

Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T,

Suzuki H, Kurose T, Yamada Y, Seino Y

4) Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 66: S37-S43, 2004

Mitsuo Fukushima, Haruhiko Suzuki, Yutaka Seino

5) IGT with Fasting Hyperglycemia is More Strongly Associated with Microalbuminuria than IGT without Fasting Hyperglycemia. *Diab Res Clin Pract* 64: 213-219, 2004

Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Masaki I, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Yasuda K, Hosokawa M, Seino Y, Yamada Y

6) Corosolic acid induces GLUT4 translocation in genetically type 2 diabetic mice. *Biol Pharm Bull* 27: 1103-1105, 2004

Miura T, Itoh Y, Kaneko T, Ueda N, Ishida T, Fukushima M, Matsuyama F, Seino Y.

7) Prevalence of periodontal bacterial infection in non-obese Japanese type 2 diabetic patients: relationship with C-reactive protein and albuminuria. *Horm Metab Res.* 36: 116-118, 2004

Kuroe A, Taniguchi A, Sekiguchi A, Ogura M, Murayama Y, Nishimura F, Iwamoto Y, Seino Y, Nagasaka S,

Fukushima M, Soga Y, Nakai Y.

8) Factors Responsible for Development from Normal Glucose Tolerance to Isolated Postchallenge Hyperglycemia. *Diabetes Care* 26: 1211-1215, 2003

Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y

9) Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 59: 71-77, 2003

Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yasuda K, Yamada Y, Seino Y

10) Platelet count is independently associated with insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 52: 1246-1249, 2003

Taniguchi A, Fukushima M, Seino Y, Sakai M, Yoshii S, Nagasaka S, Yamauchi I, Okumura T, Nin K, Tokuyama K, Yamadori N, Ogura M, Kuroe A, Nakai Y.

11) Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese.

J Clin Endocrinol Metab 88: 1184-1187,

2003

Suzuki N, Matsunaga T, Nagasumi K, Yamamura T, Shihara N, Moritani T, Ue H, Fukushima M, Tamon A, Seino Y, Tsuda K, Yasuda K.

glucose-tolerant relatives of type 2 diabetic patients. (letter) *Diabetes Care* 24: 1691-1694, 2001

Fukushima M, Taniguchi A, Nakai Y, Sakai M, Doi K, Nin K, Oguma T, Nagasaka S, Tokuyama K, Seino Y.

12) Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 52: 142-145, 2003
Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y.

13) The threshold value for insulin resistance on homeostasis model assessment of insulin sensitivity. (letter) *Diabet Med* 19: 346-347, 2002

Nakai Y, Fukushima M, Nakaishi S, Kishimoto H, Seino Y, Nagasaka S, Sakai M, Taniguchi A.

14) C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 51: 1578-1581, 2002

Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Okumura T, Yoshii S, Watanabe T, Ogura M, Yamadori N, Nin K, Kuroe A, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y.

15) Remnant-like particle cholesterol and insulin resistance in nonobese nonhypertensive Japanese

分担研究報告書

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）

「呼吸器系疾患調査研究事業」および「骨・関節系疾患調査研究事業」に関する検討

研究要旨

厚生労働省難治性疾患克服研究事業によって実施された各調査研究が、本研究事業として妥当かどうか、また、効率的に推進され研究成果が上がったかどうか等に関して、客観的かつ適切に判断する目的で、実際に本研究班で新たに作成した評価票、および当班員による班会議における討議により評価した。厚生労働省難治性疾患克服研究事業のうちの「呼吸器系疾患調査研究」および「骨・関節系疾患調査研究」を対象とした。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は厚生労働行政と密接に関係する研究事業であることを念頭に本研究事業として求められる要件を明らかにし、各研究班における研究がこの概念に沿ったものであったか、研究の質が高いものであったか、につき評価を施行し、これに基づき今年度も「研究内容の科学的評価」に関する評価研究活動を行うことを目的とした。

B. 研究方法と対象

1) 対象とした研究課題

平成 15 年度総括・分担研究報告書をもとに厚生労働省難治性疾患克服研究事業のうちの「呼吸器系疾患調査研究」および「骨・関節系疾患調査研究」を対象とし、書面審査、および当班員による班会議での討議により、事後評価を行った。

2) 評価者と評価方法

当班分担研究者に加え、呼吸器疾患あるいは整形外科領域の専門家それぞれ 3 名が厚生労働省難治性疾患克服研究事業のうちの「呼吸器系疾患調査研究」および「骨・関節系疾患調査研究」を、当研究班が新規に作成した評価シートを用い、標準化された評価方法に従って個別に採点した。これに基づき当班の分担研究者が平均値を算出し取りまとめた。

評価は以下の 3 つの大項目からなり、本研究班が新たに作成した評価表（別添）を使用して行われた。

I 研究事業全体と関連した項目

（難病性疾患克服研究事業としての妥当性）

- ① 疾患の定義
- ② 発症率、有病率の把握
- ③ 診断基準の策定
- ④ 重症度分類の策定
- ⑤ 治療ガイドラインの策定・改訂
策定と改訂作業
国際分類との対比
わが国の特殊性への配慮
難病情報センターなどへの公表

関連学会のガイドラインとの整合性

⑥ 病態の解明

II 個々の研究課題について

（個々の研究内容）

- ① 研究計画の妥当性
- ② 研究の目標
- ③ 研究計画の進捗状況
- ④ 研究代表者の指導性
- ⑤ 研究成果

治療に役立つか
患者の福祉に役立つか
病因の解明に役立つか
病態の解析に役立つか

- ⑥ 行政への貢献度
- ⑦ 研究の倫理性

III 研究発表等に関する項目

（研究の成果に関する評価）

- ① 受理された研究発表の有無
- ② 発表の質
- ③ 本研究の目的への適合性
- ④ 本研究事業に基づくことを明記したか

C. 研究結果・考案

（1）「びまん性肺疾患調査研究班」

研究事業全体と関連した項目について

本研究班は下記の研究グループに分かれている。

特発性間質性肺炎の中には後に述べる「呼吸不全に関する調査研究」班の研究とオーバーラップしている研究テーマもあり、これに関しては研究班の間での調整や研究事業全体からの見直しが必要である。全体的には分子生物学的な研究手法を用いた病態に焦点を合わせた班になっている。

個々の研究課題について

■ 特発性間質性肺炎

画像診断に基づく診断新基準と意義、同疾患の急性増悪新診断基準、特発性肺線維症の重症度分類、同疾患の予後因子、および同疾患の外科的生

検に関するそれぞれの研究では、臨床的問題点について検討しており本研究事業の目的に合致して高い評価を得ると考えられた。また剥離性間質性肺炎のプロテオーム解析、肺内無機物元素分析に関する研究テーマは、臨床の材料を用いて先端新技術に基づく基礎的検討を行っており、研究のレベルもよく、高く評価されるものである。この様な基礎的検討であっても臨床材料を用いた研究は、本研究事業において重要であると考えられた。

一方、SP-c 遺伝子変異に関する研究は米国人に診られた疾患に関連したある遺伝子変異を検討したものであるが、単に日本人においても同じ検索を行い結果は同一遺伝子異常が発見できなかった、というもの。これでは発展性のない、思いつきだけの研究で本研究事業では行うことは難しいと考えられた。さらにEGF受容体TK阻害剤、および Imatinib の効果に関する検討は単なる薬剤効果を検討したもので、本来、臨床治験で行うべきものであって本研究事業で行う研究とはとうてい考えられない。これらについては次年度から除外すべきと考えられる。

■ サルコイドーシス

この疾患に関する研究班はユニークで他に存在していない。本研究事業でさらに進めるべきと考えられた。但し診断基準などは確立されており、病態解析が主になっている。

■ 閉塞性汎細気管支炎の全国調査

新診断基準に照らしての調査である点は意義がある。しかしその症例数からは疫学調査までには至っていない。系統的な調査計画を立てるべきである。

■ びまん性汎細気管支炎

疾患概念が未だ確立しないまま、従って診断基準に関する検討を行わずに疾患感受性遺伝子の研究を進めている。この分野はもう一度、本研究事業の概念に照らして再構築すべきである。

(2) 「呼吸不全に関する調査研究班」 研究事業全体と関連した項目について

33 という多くの研究グループに分かれて調査研究が行われている。前述のようにこの研究班は一部びまん性肺疾患調査研究班とテーマがオーバーラップしているので調整が必要である。ただし概ね本研究班は限局した肺病変を来す疾患群を扱っている。今後、社会的要請からも旅行者の長時間座位による下肢深部静脈血栓症と肺梗塞に関する研究なども含めたい。

個々の研究課題について

■ 若年性肺気腫（慢性閉塞性肺疾患；COPD）

多施設共同研究の形で行われた。胸部ヘリカルCT(HRCT)を用いて COPD を、1) 気腫病変のない気道病変型、2) 気管支拡張、壁肥厚などの気道病変が無い肺気腫型、3) 混合型、4) 線維症合併型のサブタイプに分類し、これの臨床的特徴を

調査している。これによるとステロイド剤への反応性や病態の違いが明かとなり、非常に意義深い。本研究事業として今後もこの様な検討を進める価値のある研究計画となっていた。

■ LAM（肺リンパ脈管筋腫症）に関する研究

若年女性に後発する同病態はまれな疾患ではあるものの、肺移植の適用となる重篤な疾患で、しかもその病態や原因、治療法も確立していない。従って本研究事業の対象とすべき疾患と考えられた。今年度は臨床上の特徴を調査しているが十分評価される。

■ 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

研究テーマとしては社会的要請が高い。しかしその要請に応えるだけの研究内容、昨年からの進展が見うけられない。肥満・交感神経系との関係など、既知の治験を再確認する程度にとどまっているものについては研究目的をより明確にしてさらに焦点を絞った研究を行うべきである。一方、簡便なスクリーニングツールの開発等はユニークであり、かつ本研究事業としても有用性が高いと考えられたがデータに乏しい。班全体のグループ分けを行い、細分化しすぎているテーマをより統合した形で事業を推進すべきと考えられた。

(3) 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会

研究事業全体と関連した項目について

本研究班は特発性大腿骨頭壊死症（以下 IONF）についての A) 疫学研究、B) 病態解析、C) 治療方針・予防、D) 遺伝子解析、E) 臓器移植よりなる。これに関しては昨年度までに引き続き、班長によるリーダーシップにより研究班構成・研究テーマがよく整理されている。本研究班は整形外科領域の研究者が主体となっているが、分子生物学、病理学、放射線医学などの専門家も研究者として配置しており、この点でも優れた班と考えられる。

個々の研究課題について

A) 疫学研究

■ IONF 定点モニタリング

IONF 新規発症に関する全国規模の調査に代え、定点モニタリングを毎年行なうことで、全国レベルの大規模研究では出せない傾向を迅速に把握するユニークな研究。しかしこの研究手法上、バイアスがかかる可能性もあり、厚労省班研究であるからには疫学研究としてはむしろ本研究で明らかになった点に付き全国調査を企画すべきである。むやみに本研究班において定点モニターだけを繰り返すことは許されないと考えられる。

■ IONF の発生要因

報告書にある通り、power 不足が問題で、単施設での case-control study は理論上無理がある。

B) 病態解析

どちらかといえばこの病態解析というセクション、サブグループが本研究班でのメインになっ

ており、レベルも最も高い。

■ 走査型電子顕微鏡を用いた大腿骨骨髓内血管内皮細胞の観察

提唱されている IONF の発生要因のうち、血管内皮細胞傷害に付いて検討したものであるが、基本的には negative data であり、次年度からの検討の余地は少ないと考えられる。

■ ステロイド治療と血清可溶性プロテイン C 受容体の関連

IONF が血管内皮障害によるもので、さらにこれが可溶性プロテイン C 受容体の測定で検出できるという仮説に基づき研究を進めている。しかし具体的研究目的が明らかでない。このような漫然と行なわれる研究は厚生労働科学研究には時に認められ、好ましくない。継続する場合には研究目的を明らかにすべきである

■ 糖質コルチコイドによる特発性大腿骨頭壊死症発症機構に関する研究

内皮細胞傷害説をアポトーシス、細胞周期など細胞生物学的な観点から検討し、組織虚血状態や耐糖能障害が更に関与する、などの新治験を導きだしており、評価できる。本研究テーマによる論文発表もあり、またレベルが高い。

■ ステロイド性骨壊死モデルにおける参加ストレス、血管透過性亢進の関与およびグルタチオンによる骨壊死抑制効果

■ SHRSF を利用した大腿骨頭壊死研究-NOS 阻害薬とステロイドホルモン負荷-

上記 2 課題は、IONF の発生要因として酸化ストレスとグルタチオンという重要なテーマを扱っている。しかし酸化ストレスの定義、範囲が曖昧で、単に AGE、8-OHdG という surrogate markers の検討に終わっている。この点をより詳しく検討すべきと考えられる。

■ ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎への COX 阻害薬投与の影響:骨壊死予防の可能性の検討

特定の薬剤の効果に終始したもので薬剤治験レベルである。刀剣キョ事業の趣旨外であり、本研究事業からは外すべきと考えられる。

■ グルココルチコイド過剰による血管内皮機能障害に対する治療法の検討

血管内非細胞での酸化ストレス亢進、そして抗酸化薬およびアスピリンによる予防効果という重要なテーマを扱っている。臨床症例の検討に終わっている。また薬剤の効果から病態を引き出すのは飛躍が大きすぎる。

■ ステロイド誘発の大腿骨頭壊死症 (ION) の発生素因についての研究-家兎での CYP3A6 酵素活性とステロイド誘発性骨頭壊死発生との相関-

■ 特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 大腿骨頭壊死症の発生と CYP3A6 activity の相関に

関する研究

上記 2 課題は危険因子としてのステロイド代謝能が低値であること、それが特定の酵素活性が低いことと関連づけられ、さらに薬剤による予防の可能性も言及した優れた研究である。しかも壊死断面積の計測など整形外科医ならではの研究手法も評価できる。学会発表だけでなく論文発表も期待される場所である。

■ ステロイド性骨壊死モデルにおけるチアゾリジン誘導体の及ぼす影響

テーマが小さすぎる。研究結果も negative data である。

■ ステロイド性骨壊死モデルにおける骨壊死発生 risk factor の解析

中性脂肪が発症の risk factor である可能性を発見しており、臨床実地で生かせる知見ではあるが、網羅的でない。

■ 大腿骨頭壊死モデル作製の試み

■ 大腿骨頭壊死症発生における骨髓内脂肪細胞の関与に関する研究

前者は培養骨細胞を用いた壊死の細胞レベルでの機序を検討したもの。後者はヒトの手術材料を検討したもの。いずれも結果・データに乏しく結論が曖昧である。

■ 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者におけるステロイド大量投与後の高脂血症が大腿骨頭壊死症発症に及ぼす影響に関する研究

研究目的をはっきりと特定すべきである。症例数も少なくはないにもかかわらずケースレポートに近い。班研究での位置づけが問題となる。

■ ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因について

プロブコール、ワーファリンによる治療、予防効果を導きだしており、比較的重要な知見と考えられる。

C) 治療方針・予防

このセクションは大腿骨頭壊死症の本研究班としては本来中心となるべきセクションである。実際多くのテーマで研究がなされているが班研究としては疑問のある研究が多い。今後これらを系統立てて整理して大幅に見直しが必要である。

■ 特発性大腿骨頭壊死症、軟骨下不全骨折と鑑別を要した大腿骨頭壊死症骨頭圧潰を呈した 1 例

1 例報告でしかない。内容的に班研究としては疑問である。

■ 特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋軟骨変性

研究目的に対するデータ・結果が少なすぎる。

■ Stage1 特発性大腿骨頭壊死症壊死域縮小例の検討

仮説に乏しく単なる記述的、観察結果でしかない。

- 3D-MR volume registrationによる大腿骨頭壊死症の経時的評価

MRIにおける病変の経時変化という臨床上重要なテーマを扱っており、優れた研究である。

- Stage1 特発性大腿骨頭壊死症のセ氏体積について

壊死域の局在に関してMRIによる客観評価を行なう優れた研究。

- 特発性大腿骨頭壊死症の中期予後に関する研究

retrospectiveではあるが、エックス線像による予後の判定を目標に症例での検討を行っている点が評価される。

- 特発性大腿骨頭壊死症に対する転子間彎曲内反骨切り術の術後成績

- MR Angiographyによる股関節周囲血管病の出の試み

- 大腿骨頭壊死症に対する前方回転骨切り術-術後骨頭後方変化の検討-

- 特発性大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術の術後成績

これら4研究課題は画像診断、手術療法に関する専門的臨床研究検討で本研究事業本来の目的に合っている。ただしもう少し系統立てた研究とすべきと考えられる。

- 大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術の成績不良例に対する人工股関節置換術

生体員プラントに関する特許をも取得し、また論文発表も盛んであり、評価される研究である。

- 大腿骨頭壊死症に対するMetal-on-Metal表面型人工股関節全置換術

- 特発性大腿骨頭壊死症性に対する人工股関節置換術の術後成績：多施設共同研究

- アンドロネート投与による特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰進行の予防効果に関する研究

これらは骨頭圧潰を防止する素材や工夫を行なっており、テーマとしては重要なものである。しかし研究班の活動はpoorでさらに研究者の餞別等に付いて班長は考慮すべきと考えられる。

D) 遺伝子解析

他領域、例えば分子生物学的に重要なテーマで勝つレベルの高い研究内容であっても、当班における研究目的が明確でないものも見られる。

- GR/AP1 クロストーク依存的な新規転写共役因子複合体同定の試みと解析

グルココルチコイド受容体遺伝子の転写制御がどのように本研究班での研究として関わっているのか、全く理解に苦しむ。当研究班としてふ

さわしくない。

- ノックアウトマウスを用いた核内受容体の骨代謝における機能解析に関する研究

研究手法は優れている。グルココルチコイドノックアウトマウスを観察し、骨代謝回転についてグルココルチコイドの関与を扱っている。テーマとしても本研究班の目的と一致し、優れた研究である。

- 炎症とアポトーシスシグナル伝達制御に関するASC遺伝子の研究

大腿骨頭壊死症の病態がIL-1 β を介した炎症とアポトーシスシグナルによる、という仮説は理解できる。しかし本研究で行なわれた新規遺伝子ASCのCpGメチル化による転写制御の検討はその仮説や本研究班のテーマと全く解離している。非常に興味深い研究ではあるが本研究事業との関連性・適合する目的等が見いだせず、来年度以降の研究班での活動を再考すべきである。

- ステロイド投与患者におけるステロイドホルモン感受性の検討

疾病のprevalenceと遺伝子頻度からpower計算される必要症例数は数百例となる。しかし上記前者の研究グループでは、わずか12例の検討に終わっている。基本的な計画をたてられないのであれば主任研究者は次年度班で再考すべきである。

- ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析-輸送タンパクを対象にして-

- ステロイド性大腿骨頭壊死症と輸送タンパクとの関連

細胞膜に存在するステロイド輸送担体ABCB1の機能の個体差を遺伝的多型と関連づけ、さらにステロイド感受性の差異の原因として注目した研究。この遺伝的バリエーションも疾患の頻度も多いのであるから多数症例をリクルートすべきである。わずか30例前後というパイロットスタディ的な研究で終わるようであれば今後の研究遂行の見直しが必要である。

E) 臓器移植

心臓移植例など、限られた術式における大腿骨頭壊死症の発生を検討しており、今後MRIでのスクリーニングを行なうべき、との重要なアイデアも出している点は評価される。今後、心臓、腎臓、などの臓器移植におけるモニタリング、早期診断/早期治療に関して知見をまず必要がある重要なテーマである。

(4) 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究 研究事業全体と関連した項目について

本疾患は比較的発生頻度が多いが難治度の高い疾患である。本研究事業において対象とすべき疾患と考えられる。これに対して比較的多く(16人)の分担研究者によって構成されている。

整形外科が専門の研究者が主体であるが、他分