

り評価できるものである。この成果については今後に期待したい。ただし診断治療法はすでにながりの部分確立されたものがあり、そうした意味では大きな成果は期待しがたいとも考えられる。

- 2) 指導性については、上記のように計画を立て直している面は評価できるが、その実際の成果は今年度以降の進展にかかっている。
- 3) 行政への貢献については、この3年間で目立ったものは認められない。
- 4) いくつかの疫学的調査については、今のところアンケート調査のみでなされている。
- 5) 研究内容については、肝内結石症と胆管癌との関係についての研究が多くを締めている。この点については臨臨床的、基礎的検討がなされており一定評価できる。しかしながら未だ因果関係、また発癌の機序については十分解明されたとは言いがたい。
- 6) 肝内結石症の内視鏡的治療、外科的治療については、ほぼ確率された感がある。一方内科的治療という観点の研究、すなわち結石の予防、溶解といった観点の研究が十分とは言いがたい。
- 7) 本研究班から原発性硬化性胆管炎がはずれて、難治性肝胆道疾患

調査研究班に統合されたことは、その病因病態に鑑み、妥当な決定であったと考えられる。

III. 研究発表

- 1) 論文発表数については一定数の報告はなされている。
- 2) しかしその内容は特定の論文を除いて必ずしも満足すべきものではない。成因の解明については、臨床、基礎とに分けて、さらなる質の向上が求められる。
- 3) 本研究が対象とする疾患が難治性の疾患であるか否か、という根本的な問題を討議する必要がある。その上で本研究班が何を求めるべきかを明らかにすることが必要である。

E. 結論

1. 研究項目として、1) 現在の診断治療の現況把握、2) 生活習慣病としての肝内結石症の可能性の追求、3) 基礎的、臨床的な肝内結石および肝内胆管癌の発生機序、治療法、予防法の検討、4) 新しい低侵襲的な診断法を含めた費用効果の良い診断体系の確立、5) 以上の結果に基づく新たな診療指針の改訂、があげられており、計画については新たな工夫が見られた。今後その成果が期待される。

2. 本研究班から原発性硬化性胆管炎が除外されて、難治性肝胆道疾患調査研究班へ移行した点は妥当な変更であった。
3. 肝内結石症が、特に病因、治療法などに鑑みて、胆嚢結石症、胆管結石症と区別される独立した疾患であるのか、さらに真に難治性疾患であるのか、という問題については今後さらに検討が必要である。

平成17-19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評価ならびに研究の方向性に関する研究
総合研究報告書

「難治性膵疾患に関する調査研究」班

研究要旨

難治性疾患克服研究の評価のために、一定の評価表をもとに、難治性膵疾患に関する調査研究事業を評価した。疾患の定義を明確にして研究事業をおこなっているが、とくに全体研究には、3年間の研究事業期間で達成できることへ向けたロードマップの作成が必要である。なお、個別研究については補助金への謝辞が一部にしか認められず、徹底が必要である。

A. 研究目的と方法

難治性疾患克服研究の評価のために、一定の評価表をもとに、難治性膵疾患に関する調査研究事業を評価した。

をおこなっているが、とくに全体研究には、3年間の研究事業期間で達成できることへ向けたロードマップの作成が必要である。なお、個別研究については補助金への謝辞が一部にしか認められず、徹底が必要である。

B. 研究結果と考察

難治性膵疾患に関する調査研究班は、産業医科大学の大槻眞教授が主任研究者である。公費対象としては重症急性膵炎、公費対象外の特定疾患としては、慢性膵炎・膵のう胞線維症、ならびに自己免疫性膵炎を主な研究対象としている。重症急性膵炎の重症度分類や ERCP 後の急性膵炎の診断基準、自己免疫性膵炎の診断基準など、各年度で達成する目標を設定し、全体研究を着実に遂行している。個別研究では、一定の成果が認められるものの、謝辞が十分につけられていなかった。

D. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

E. 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

C. 結論

疾患の定義を明確にして、研究事業

難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究 — 消化器疾患（難治性炎症性腸管障害調査研究班） —

研究要旨 消化器系の難治性疾患克服研究事業のひとつ、「難治性炎症性腸管障害調査研究班」について、わが国の指導的立場に立つ消化器専門医 5 名の協力を得て 3 年間にわたって評価した。その結果、1) 炎症性腸疾患は稀な疾患とは言えなくなってきたが、自然治癒が望めず難治性であり急激に増加しつつある点を考えると本事業が取り組むにふさわしい疾患である、2) 研究事業全体と関連した項目については、ここ 3 年間消化器疾患の研究班のなかでは最も高い評価を受けた、3) 診断基準、ガイドラインなどについて様々な試みがなされている、4) 病因解明について日本人特有の疾患関連遺伝子が同定されたことは大きな成果である。しかし全体的に欧米に対して大きく遅れをとっており、特に本疾患では、わが国と欧米の遺伝的、環境的要因が異なることから、今後日本および日本人における臨床研究の進展が強く望まれる、5) 動物実験で行われている治療法、パイロット的に臨床でもおこなわれている治療法については、手続きさえ踏めば臨床応用可能であるものも見受けられるため、今後行政側とも検討して、これらを医師主導の臨床治験に組み入れる等の工夫を班全体でおこなっていくことが必要である、ただし炎症性腸疾患の画期的治療法の開発研究班との済み分けを合同で討議する必要がある、などが提言された。

A. 研究目的

わが国では、ヘリコバクターピロリや HBV, HCV 肝炎の蔓延もあって、以前から消化器疾患が極めて多いことが知られている。これら消化器疾患のうちで最も多いのはなんとといっても種々の消化器癌であるが、厚生労働省では、癌以外の様々な難治性疾患に対して研究事業を展開している。その中で、消化器系の研究事業として、1) 難治性肝胆道疾患、2) 肝内結石症、3) 難治性炎症性腸管障害、4) 門脈

血行異常症、さらに 5) 難治性膵疾患が存在している。特定疾患は本来、患者数の少ない稀な疾患で、原因が不明であり、治療方法がいまだに確立されておらず、慢性に経過するために QOL が悪く、かつ完全治癒が期待しがたく、予後の悪い疾患に対して、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 の向上を目指し、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

がら私達をとりまく環境の変化や、医学医療の進歩によって、その患者数、疾患の重要性、予後などはここ数年で大きく変化しつつある。こうした中で、これらの研究班においては、研究班の重要性も含めて、その方向性、役割が変化しつつある。このような状況において今後は、斑の再編成や方向性の転換なども必要になると考えられる。しかしながらこのような変更、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要となる。

そこで本分担研究では、これらの消化器系の研究班のうちの、難治性炎症性腸管障害調査研究班について、上記のような変化に鑑みて、2004-2006年の活動について、研究班の研究内容、方向性が妥当なものであるかどうかを様々な角度から評価することを目的とした。

B. 研究方法

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つの項目にわけ、それぞれの項目をさらに細分化した。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5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、5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点として算出した。

C. 研究結果 および D. 考察

I. 研究事業全体と関連した項目

- 1) 炎症性腸疾患は増加の一途をたどっており、決して稀な疾患とは言えなくなってきたが、自然治癒が望めずまた難治性である。その上急激に増加しつつある点を考えると、極めて重要な疾患である。また潰瘍性大腸炎、クローン病ともに疾患定義としては確立しており、本事業が取り組むにふさわしい疾患と言える。
- 2) 研究事業全体と関連した項目については、ここ3年間消化器疾患の研究班のなかでは最も高い評価を受けた。
- 3) 発症率、有病率については特定疾患の申請書の提出件数で把握しているのが現状であるが、実際にはそれ以上に患者数があるものと推定される。したがって何らかの工夫が必要である。
- 4) 診断基準、ガイドラインなどについては、潰瘍性大腸炎、クローン病の新しい治療指針の改訂、また外科手術例について潰瘍性大腸炎術後の Pouchiti の診断基準の確立、さらにクローン病については

肛門部病変の診断アトラスの作成など積極的な試みが見られる。

- 5) 上記に加えて、潰瘍性大腸炎の癌化について、Colitic cancer, dysplasia の内視鏡所見を集積したサーベイランスのためのアトラス、手術手技アトラスを作成している。また潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインも作成している。
- 6) 病態の解明についても様々な検討がなされているが、未だ目立った進展は見られておらず、さらなる解析が期待される。しかしながら個々の研究については質の高いものもあり進展は見られている。
- 7) 炎症性腸疾患の画期的治療法の開発研究班では、主として具体的に新しい治療法を開発を目指すことを目的としているが、これら両班の研究のすみわけについては、例えばトランスレーショナルリサーチは上記の班で研究する、などといった点について、その方向性、済み分けについて合同で検討する必要がある。

II. 個々の研究課題についての項目

- 1) 全体として研究計画は、診断治療指針、ガイドラインの作成の試みなど、計画はうまくなされている。
- 2) 研究の目標も、癌化のサーベイランスの質を向上する試み、さらに

は基礎的な研究における、病因、病態の解明の試み等、目標も適切に設定されている。特に日本人特有の疾患遺伝子 TNFSF15 が同定されたことは高く評価される。ただし病因解明については欧米に対して大きく遅れをとっており、さらなる努力が必要である。特に本疾患では、たとえば欧米で報告されている様々な疾患関連遺伝子については日本人では関係がないことがあきらかになっており、わが国と欧米の遺伝的、環境的要因が異なることが予想されることから、特に日本および日本人における臨床研究の進展が強く望まれる。

- 3) 研究の進捗状況については、臨床的な面では着実に進んでいるものの、基礎的な研究においては上述のようにいまだ十分とはいえない。
- 4) 研究成果については、基礎的検討においてもそれなりの進展は見られる。また臨床的な試みについては、診断治療法の改善に寄与できるため、行政への貢献度は大きいと考えられる。

III. 研究報告

- 1) 研究論文については他の研究班に比べて非常に多く、質も高いものが多い。

- 2) しかしながら研究内容は動物実験が主体であり、是非ヒトに対するトランスレーショナルリサーチへの方向転換が強く望まれる。
- 3) 動物実験で行われている治療法、やパイロット的に臨床でもおこなわれている治療法については、手続きさえ踏めば臨床応用可能であるものもいくつか見受けられる。今後こうした治療法をいかに臨床応用していくのかは、行政側とも検討する必要があるし、医師主導の臨床治験に組み入れる等の工夫を班全体でおこなっていくことも必要と考えられる。

E. 結論

1. 炎症性腸疾患は稀な疾患とは言えなくなってきているが、自然治癒が望めず難治性であり、その上急激に増加しつつある点を考えると本事業が取り組むにふさわしい疾患と言える。
2. 研究事業全体と関連した項目については、ここ3年間消化器疾患の研究班のなかでは最も高い評価を受けた。
3. 診断基準、ガイドラインなどについては、潰瘍性大腸炎における局所療法について、現行の治療指針を改訂し、外科手術例について潰瘍性大腸炎術後の Pouchitis の診

断基準を確立し、またクローン病については肛門部病変の診断アトラスを作成して現行診断基準の問題点を明らかにするなど積極的なところみが見られる。上記に加えて、潰瘍性大腸炎の癌化について、Colitic cancer, dysplasia の内視鏡所見を集積したサーベイランスのためのアトラス、手術手技アトラスを作成している。また潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインも作成している。

4. 病因解明について、日本人特有の疾患関連遺伝子が初めて明らかにされたことは評価できる。しかし全体的には欧米に対して大きく遅れをとっており、さらなる努力が必要である。本疾患では、わが国と欧米の遺伝的、環境的要因が異なることが予想されることから、特に日本および日本人における臨床研究の進展が強く望まれる。
5. 動物実験で行われている治療法、やパイロット的に臨床でもおこなわれている治療法については、手続きさえ踏めば臨床応用可能であるものもいくつか見受けられる。今後こうした治療法をいかに臨床応用していくのかは、行政側とも検討する必要があるし、医師主導の臨床治験に組み入れる

等の工夫を班全体でおこなって
いくことも必要である。ただしこ
の点について、例えばトランスレ
ーションリサーチなどについ
て、炎症性腸疾患の画期的治療法
の開発研究班との研究のすみわ
けについて、合同で検討協議する
必要がある。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」班

研究要旨 「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」班の平成 16-18 年 3 年間の活動内容を評価した。研究面の成果が特に優れており、新たな治療法に関する研究も積極的に進められていると評価された

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病は、長期にわたる療養を要し、高額の治療費が必要となる。特定疾患研究事業は、難治性疾患の原因究明、治療方法開発等を目的とし、また患者自己負担分を軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。本事業の評価対象とした天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は、対応抗原が明らかになっているものから原因不明のものまであり、また QOL の障害程度も疾患によって大きく異なる。

調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられる。評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行う。

B. 研究方法

本研究班における平成 17-19 年度の評価は、難病の診断と治療指針、平成 16-18

年度の総括・分担研究報告書を主な対象とし、評価項目は(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、有病率の把握、(5) 病態の解明の現状、(6) 治療方針ガイドラインの策定と記載状況、としておもに記述方式で行った。

（倫理面への配慮）該当なし。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目

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、疾患の定義が確立されている。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については診断、疫学、治療については不明である。

全国集計にてそれぞれの疾患に対する疫学調査が行われた。

発症に関わる遺伝因子の解明をめざすゲノムワイドな解析が行われている。

特筆すべき点として、前 3 疾患に対し臨床調査個人票データベースを用いた解析を全国規模で行い、すべての対象疾患に関して診断基準の策定および重症度分

類の策定、さらには、治療ガイドラインの策定・改訂も行われたことが挙げられる。

病態解明に関しては、動物モデルを用いた研究や細胞レベルでのレベルの高い研究がなされている。

II. 個々の研究課題について

治療ガイドラインの策定は臨床に直結する。多くの疾患群では新たな臨床的試みは行われていないが、表皮水疱症では、エクソスキップを誘導させる遺伝子治療の可能性が示された。疫学調査、遺伝子治療法の開発など、目標達成に向けてロードマップが設置されている。

進捗状況はおおむね良好。

班員は皮膚科臨床研究者がほぼすべてを占めるが、遺伝子治療や公衆衛生学の専門家も含まれ、考慮されているといえる。

研究の成果に関して；

1. 治療に役立つか；新たな治療法という意味においては、直接的な利益に結びつくものは少ない。
2. 患者の福祉については、具体的な成果はない。
3. 4. 病因・病態の解明については、1) 天疱瘡については、Dsg3 を認識する自己反応性 T 細胞株を作製してその解析が行われている。また、抗 Dsg3 抗体産生細胞移入したモデルマウスが作成され検討されている。また、DSG3 の SNP が疾患感受性と関連し

ていた。2) 膿疱性乾癬については、全国規模の QOL 調査が行われ、また診断基準の評価も行われた。ゲノムワイド検索による原因遺伝子も行われている。3) 表皮水疱症については、前述の遺伝子治療・再生治療の可能性が細胞レベルで検討されている。4) 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については、症例の遺伝子解析を行い、genotype-phenotype の相関解析が行われている。

行政への貢献は、特に記載がない。

研究の倫理性は、おおむね遵守されている。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

発表論文は、受理された成果があり質・量とも高いものである。

本研究の目的に合致する。

Acknowledge; 本研究事業に基づくものであることの記載はおおむね行われている。

D. 考察

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班では天疱瘡、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。臨床に直結した診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定が行われる一方、病態究明や新たな治療法に関する基礎研究も非常にレベルの高いものであり、本研究班の活動内容は有用であると考えられる。

評価法に関しては、客観性・高い専門性などの問題から現時点では理想的なものとは言い難いが、今後もより良いものに改善してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」班の平成 16-18 年度の活動内容を評価した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究 「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発に関する研究」

研究要旨 「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発に関する研究」
班の平成 16-18 年 3 年間の活動内容を評価した。臨床・研究面ともに、特に後者に優れた活動内容である。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病は、長期にわたる療養を要し、高額の治療費が必要となる。特定疾患研究事業は、難治性疾患の原因究明、治療方法開発等を目的とし、また患者自己負担分を軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。本事業で取り扱う強皮症に関しては、未だ有効な治療法が確立されておらず、皮膚硬化による関節可動域の制限や慢性の臓器障害によって QOL が著しく制限される。

調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられる。評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行う。

B. 研究方法

本研究班における平成 17-19 年度の評価は、難病の診断と治療指針、平成 16-18 年度総括・分担研究報告書を主な対象とし、評価項目は(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、有病率の把握、(5) 病態の解明の現状、(6) 治療方針ガイドラインの策定と記載状況、として記述方式で行った。

(倫理面への配慮) 該当なし。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目

疾患の定義は確立しており現在でも正しい。発症率、有病率は多発性筋炎・皮膚筋炎と併せて 30,000 人であることから約 20,000 人程度と推測されている。

発症に関わる遺伝因子の検索が行われている。

診断基準に関しては米国リウマチ学会の基準と 2003 年新たに提唱された厚労省診断基準案を確立しており、特に変更などの必要は無いものと考えられる。

重症症例の長期経過を観察するための重傷度分類が記載され、多施設共同研究を開始、その中間報告もなされた。治療ガイドラインの策定・改訂に関しても、実際的なものが策定されている。

病態解明に関しては、患者検体を用いた B 細胞表面分子の異常や、動物モデルを用いたサイトカイン・シグナル分子の

阻害実験が行われている。強皮症モデル動物を用いた線維芽細胞活性化機構の究明や、TGF- β で誘導される新たなモデルマウスの作製などさまざまな試みがなされている。

II. 個々の研究課題について

全般に、疫学的検討や基礎検討をバランスよく含み、将来的に臨床に役立つ研究と考えられる。

疾患感受性遺伝子の探索、免疫担当細胞の異常、サイトカインやシグナル分子の異常、あるいはリハビリテーション、重症例の予後調査や新たな治療法の試みなど、目標達成に向けてロードマップが設置されているといえる。

進捗状況はおおむね良好だが、なかには症例報告など本研究にそぐわないと思われるものもある。

班員は内科系・皮膚科系・病理・リハビリテーション・遺伝学などの臨床、基礎領域研究者を含む構成となっており、バランスよくオーガナイズされている。

研究の成果に関して；

- ① 治療に役立つか；比較的スタンダードなシクロフォスファミド、スタチン、ボセンタンの効果を検討する研究と、動物モデルや培養細胞を用いた新規治療に関する研究があり、期待が持てる。
- ② 患者の福祉については、生活指導をインターネット上で行うなど評価できる。
- ③ 病因解明については、前述の疾患感受性遺伝子の探索などが行われ

ている。

- ④ 病態の解明については、多くの伸展がみられる。
- ⑤ 研究の倫理性は、おおむね遵守されている。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

発表論文は、質・量ともに高いレベルのものである。

おおむね本研究の目的に合致するものも多いが、関連のないものや重複も多い。

Acknowledge; 本研究事業に基づくものであることが記載されていないものが目立った。

D. 考察

強皮症は皮膚のみならず肺・消化管・心・腎などの所蔵器に障害をきたす疾患で、有効な治療法はいまだ発見されていない。候補遺伝子を含めた原因究明のための基礎研究を病態解明のために継続してゆくことが望ましい。一方で新しい治療法の開発を含めた臨床研究が行われており、本研究班の活動内容は有用であると考ええる。

評価法に関しては、客観性・高い専門性などの問題から現時点では理想的なものとは言い難いが、今後もより良いものに改善してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発に関する研究」班の平成 16-18 年の活動内容を評価した。

F. 健康危険情報
該当事項なし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究 「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」班

研究要旨 「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」班の平成16-18年3年間の活動内容を評価した。臨床面、研究面共に充実した活動内容であると考えられた。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病は、長期にわたる療養を要し、高額の治療費が必要となる。特定疾患研究事業は、難治性疾患の原因究明、治療方法開発等を目的とし、また患者自己負担分を軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。本事業で対象とした混合性結合組織病は、以前は比較的予後良好の疾患と考えられていたが、肺高血圧症の合併頻度が高く、合併例では予後不良であることが分かってきた。

調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられる。評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行う。

B. 研究方法

本研究班における平成17-19年度の評価は、難病の診断と治療指針、平成16-18年度総括・分担研究報告書を主な対象と

し、評価項目は(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、有病率の把握、(5)病態の解明の現状、(6)治療方針ガイドラインの策定と記載状況、として主に記述方式で行った。

（倫理面への配慮）該当なし。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目

疾患の定義は確立している。

発症率、有病率は、推定患者数 6,840人(1997年)と实际的である。

発症に関わる遺伝因子の検索が行われている。

診断基準に関しては1996年に基準が改定されて以後は変化がないが、現在も妥当と考えられる。

重症度分類の策定はなされていないが、肺高血圧の合併例が予後不良であることが明らかとなっている。

治療ガイドラインの策定・改訂に関しては、MCTD 合併肺高血圧症について2004年に治療ガイドラインを発表しており、その評価が今後同班で実施されていくこととなる。

病態解明に関しては、とくに予後規定

因子となりうる肺高血圧症に関わる因子や、抗 U1RNP 抗体の機能解析などに重点を置いた研究がなされている。

II. 個々の研究課題について

ステロイド治療の標準化を目指した研究や、肺高血圧症に対するボセンタンの効果など、臨床に役立つ研究が行われている。

予後調査、遺伝子多型、自己抗体の病原性、診断マーカーの開発、治療法の確立、ひいては新たなガイドラインの策定など、目標達成に向けてロードマップが設置されている。

進捗状況はおおむね良好である。

班員は臨床、基礎領域研究者を含む構成となっている。研究は基礎・臨床両面で適切に配分されている。

研究の成果に関して；

- ① 治療に役立つか；予後や治療など臨床に直結した研究と、NOS2, angiopoietin, ANP, BNP など新たな治療ターゲットが模索されている。
- ② 患者の福祉については、特に新たな試みはない。
- ③ ④；病因・病態の解明については、抗 U1RNP 抗体や抗内皮細胞抗体の病原性、NOS2 遺伝子多型、前述の血管マーカーの研究が行われ、一定の効果を上げている。

行政への貢献は、特に記載がない。

研究の倫理性は遵守されている。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

発表論文は、受理されたものがあり質・量ともにある程度のレベルを保っている。

おおむね本研究の目的に合致するものも多いが、関連のないものも多い。

Acknowledge; 本研究事業に基づくものであることの記載はおおむね行われている。

D. 考察

混合性結合組織病は、日本人に比較的多いとされ、肺高血圧症の合併が生命予後に関わる重大な因子であることが分かっている。今後も我が国における本疾患の疫学調査を継続することは重要であり、また基礎研究も本疾患に特異的な自己抗体である U1-RNP 抗体の病因に関わる作用機序など、病態解明を目的とした基礎研究も継続してゆくことが望ましい。こうした観点から、本研究班の活動内容は有効であると考ええる。

評価法に関しては、客観性・高い専門性などの問題から現時点では理想的なものとは言い難いが、今後もより良いものに改善してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」班の平成 16-18 年度の活動内容を評価した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究

「神経皮膚症候群に関する調査研究」班

研究要旨 「神経皮膚症候群に関する調査研究」班の平成 16・18 年 3 年間の活動内容を評価した。研究面・新規治療法開発の観点から優れた活動内容であると評価された。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病は、長期にわたる療養を要し、高額な医療費が必要となる。特定疾患研究事業は、難治性疾患の原因究明、治療方法開発等を目的とし、また患者自己負担分を軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。本事業で評価した神経線維腫症 I 型 (NF1)、II 型 (NF2)、および結節性硬化症 (TS) は、原因遺伝子も QOL の障害程度もそれぞれ異なる。よって、調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられる。評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行う。

B. 研究方法

本研究班における平成 17-19 年度の評価は、難病の診断と治療指針、平成 16-18 年度総括・分担研究報告書を主な対象とし、評価項目は(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、有病率の把握、(5) 病態の解明の現状、(6) 治療方針ガイドラインの策定と記載状況、としておもに記述方式で行った。(倫理面への配慮) 該当なし。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目

神経線維腫症 I 型 (NF1)、II 型 (NF2)、および結節性硬化症 (TS) が含まれるが、疾患の定義は妥当である。

発症率、有病率を明らかにする試みがなされている(年間推計受領者数は NF1:5,700, NF2: 600, TS 1,900)。

発症に関わる遺伝因子は、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 TSC2 と TSC2 が責任遺伝子とその蛋白産物としてすでに同定・解析されており、むしろ異常遺伝子の産物による機能異常に研究の力点が置かれている。

診断基準に関しては、すでに策定されており現在も妥当と考えられるが、MRI 施行時期の最適化などが研究されている。

重症度分類の策定すでに存在するが、調査票の改訂が行われた。

治療ガイドラインの策定・改訂に関しては、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。

病態解明に関しては、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研究がなされている。

II. 個々の研究課題について

遺伝子治療の可能性を探るものがあり、将来的に臨床に役立つことが期待される。

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の実用化に向けてロードマップが設置されている。また、疫学調査、予後調査が進んできている。

進捗状況はおおむね良好。

班員は皮膚科を中心に外科系、遺伝学、公衆衛生学など適切に配分されていると思われる。

研究の成果に関して；

- ① 治療に役立つか；NF1 に関しては siRNA による細胞内シグナルの解析が行われ、アクチンフィラメントの重合などに影響することで細胞骨格、細胞運動をコントロールすることが示唆された。
- ② 患者の福祉については、特に新たな試みはない。
- ③ ④病因・病態の解明については、NF1, NF2 の高度変異部位に結合する蛋白群をプロテオミクスの手法を用いて同定する試みもなされた。結節性硬化症の原因遺伝子である tuberlin の遺伝子変異モデルを用いたシグナル伝達の検討でも一定の効果を上げている。

行政への貢献は、特に記載がない。

研究の倫理性は、おおむね遵守されている。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

発表論文は、質・量ともにある程度のレベルを保っている。

本研究の目的に合致する。Acknowledge; 本研究事業に基づくものであることの記載がないものが多かった。

D. 考察

神経皮膚疾患には神経線維腫症 I 型 (NF1)、II 型 (NF2)、および結節性硬化症 (TS) が含まれるが、いずれも手術による切除の他には有効な治療法はない。原因遺伝子はすでに明らかとなっているが、その機能異常を解明するための基礎研究を継続して行われている。一方で遺伝子治療など新しい治療法の開発を含めた治療に直結する研究が行われており、本研究班の活動内容は有用であると考えられる。

評価法に関しては、客観性・高い専門性などの問題から現時点では理想的なものとは言い難いが、今後もより良いものに改善してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

「神経皮膚症候群に関する調査研究」班の平成 16-18 年度の活動内容を評価した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし