

## C. 研究結果

本研究班は、主任研究者 1 名、分担研究者 21 名、研究協力者 17 名で構成された。アミロイドーシスの分子病態に基づく早期診断・治療法の確立を目的とし、アミロイドーシス病型別の戦略および全病型に共通する発症機構の基礎的研究が行われた。具体的には、①アミロイドーシスの疫学、②AL アミロイドーシス、③AA アミロイドーシス、④家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)、⑤透析アミロイドーシス、⑥脳アミロイドーシス、⑦アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発、の各項目について調査研究した。

### I. 研究事業全体と関連した項目

#### [疾患の定義]

アミロイドーシスの定義は確立されており、特異な蛋白であるアミロイドが全身諸臓器の細胞外に沈着することによって、機能障害を引き起こす一連の疾患群と定義されている。

#### [発症率、有病率の把握]

臨床調査個人票および、受給者証交付数 (2003~2005) から、家族性アミロイドーシスの新規集積地を同定した。2003~2005 年の有病率は 0.87~1.1 (人口 100 万対) で、長野県、熊本県、石川県の順に高かった。石川県では TTR 型 FAPVal30Met 変異が特徴的で、高齢発症、家族歴を高率に認めた。

#### [診断基準の策定]

本研究班により、すでに免疫グロブリン性、反応性 AA および老人性 TTR アミロイドーシスの認定基準、透析アミロイドーシスの診断基準、脳アミロイドーシスの診断基準、皮膚アミロイドーシスの診断基準が策定されている。平成 18 年度には高齢者の孤発性アミロイド血管症の MRI 画像診断によ

る生前診断が検討された。平成 19 年度には、他の病型の診断基準の策定や既存の診断基準の改訂はない。

#### [重症度分類の策定]

重症度分類は行なわれていない。

#### [治療ガイドラインの策定・改定]

治療ガイドラインの策定等はない。AL、AA、FAP については新しい治療法の可能性が示された。

#### [病因・病態の解明]

アミロイドーシス動物モデルにおいて、アミロイド標識プローブ [<sup>11</sup>C] BF-227 によるアミロイドイメージングに成功し、患者への臨床応用の開始が可能となった。マウス老化アミロイドーシス関連 AApoAII のアミロイド繊維形成機構の鍵となるアミノ酸の組成を明らかにした。アミロイドーシス特有の病理像を認識するプローブの探索により、病態解明に向けた研究が進行している。

#### [他の研究との重複]

他の研究助成との重複はない。

### II. 個々の研究課題について

#### [研究計画の妥当性]

疫学研究では家族性アミロイドーシスの都道府県別の有病率を明らかにした。各病型とも、臨床研究と基礎研究とのバランスよくとれており、研究計画は妥当である。

#### [研究目標]

各病型別に研究目的とその方向性が明確で、研究目標達成に向けてのロードマップはほぼ示されている。

#### [進捗状況]

順調である。

#### [研究代表者の指導性]

指導性が発揮され、まとまりのある研究成果につながった。

#### [研究成果]

① アミロイドーシスの疫学

家族性アミロイドーシスの都道府県別有病率を明らかにした。

#### ② AL アミロイドーシス

中等量メルファランによる寛解導入療法と自家末梢血幹細胞移植療法からなる新規プロトコールを作成し、わが国初の多施設臨床試験体制を構築して本治療法の有用性を示した。その他 BJP 蛋白の解析、および抗 NF- $\kappa$ B 治療法を開発した。

#### ③ AA アミロイドーシス

抗 TNF $\alpha$  抗体 (インフリキシマブ) や抗 IL-6 受容体抗体 (トシリズマブ) による治療が有力な新規治療法となる可能性が示された。特にトシリズマブは SAA 低下能、臨床症状改善能、組織学的改善能が優れていることを示した。また、トシリズマブによる全国多施設臨床試験を発足させ、治療前観察期間のプロトコールを確立した。

基礎的研究としては、本症の生検消化管粘膜から 4M グアニジン塩酸でアミロイドを可溶化し、高感度 ELISA で AA を定量化する方法を確立した。

#### ④ 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)

肝移植後の長期経過に伴う問題点並びに新規治療法の可能性が示された。また、石川県の TTRVal30Met 型 FAP の特徴を解明、Val30Met 型 FAP では加齢に伴い野生型 TTR 沈着が増加することを示し、さらに治療薬開発に有用な *in vitro* の TTR アミロイド形成系を報告した。

#### ⑤ 透析アミロイドーシス

高齢および透析の長期化が本症合併のリスクであること、MIF が滑膜病変の進展に関与している可能性、FFA によりアミロイド形成が促進されること、等が示唆された。透析患者で増加している血漿リゾフォスファチジン酸濃度を制御することが、アミロイド沈着の予防と治療につながる可能性があり、腎移植の有用性が示唆された。

#### ⑥ 脳アミロイドーシス

認知症の過半数を占めるアルツハイマー病などの脳に蓄積するアミロイド $\beta$  蛋白 (A $\beta$ ) の沈着に関する分子病態解明が行われた。また、A $\beta$ 1 を解した $\gamma$ セクレターゼ活性の調節機構、エストロゲンの抗アミロイド作用、抗 A $\beta$ 40 抗体の治療的意義、皮質の CMBs の CAA 診断上の意義等を明らかにした。A $\beta$ オリゴマー特異抗体およびモデル動物を作成した。

[行政への貢献度]

行政への貢献度は現時点で明らかではないが、近い将来、疫学研究の成果等が行政に反映されることが期待される。

[倫理性]

平成 19 年度は、3つの個別研究において、倫理面での配慮について記載がない。

### III 研究発表等に関する項目

[論文・発表数]

英文原著 94 編が報告された。しかし、7つの個別研究については研究成果の報告がなされていない。

[論文・発表の質]

インパクト係数が高い雑誌への投稿が積極的に行われ、比較的多数受理されている。

[事業への適合性]

研究の目的に沿ったものが多く、適合性がある。

[事業名の記載]

本研究事業に基づくものであることを記載してあるものは少ない。

[利益相反の有無]

認められないと思われる。

### D. 考察と結論

平成 19 年度には全体の研究報告会が 1 回、他に、AA アミロイドーシス分科会およびアミロイドーシス夏のワークショップ 2007 が開催された。疫学研究、臨床研究、基礎

研究がバランスよく行われており、本研究事業の目的に沿った研究が、主任研究者の指導の下に行われた。

疫学的研究については、家族性アミロイドシスの疫学調査が行われ、新知見が得られた。電子入力による臨床調査個人票が用いられ、2003～2005年の受給者数は約1000人であった。入力率による有病率の補正等も行われ、ここで得られた有病率の精度は高いと推測される。他の同様の調査研究のモデルになる可能性が高いと思われるので、さらにアンケート調査の内容の詳細、症例の捕捉率や代表性などについても検証し、論文として報告することが期待される。

また、疫学的研究から得られた新知見をはじめとする数々の情報を、病因の解明や病態の解析につなげていくという、研究班としての方向性が示されている。

研究事業全体と関連した項目の評価が高

くなかったのは、すでに治療ガイドランが策定されていることに起因している。今後は、新たに得られた研究成果が治療ガイドラインの改訂や重症度分類に反映されていくことと思われる。一方、優れた個別研究が多い中で、論文・学会発表がまったく行われていないものが散見されるのは残念である。

近い将来、研究成果が患者の福祉、行政への貢献と波及していくことが期待される。

E. 研究発表 なし

F. 健康危険情報 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし



研究班名	12. アミロイドーシスに関する調査研究
主任研究者名	山田正仁
I. 研究事業全体と関連した項目	
疾患の定義 (2)	2
発症率・有病率の把握 (4)	4
診断基準の策定 (2)	1
重症度分類の策定 (2)	0
治療ガイドラインの策定・改定 (10)	3
病因・病態の解明 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	14
総点(分母)	24
100点満点中の点数	58.3

II. 個々の研究課題について	
研究計画の妥当性 (2)	2
研究目標 (2)	1
進捗状況 (2)	2
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	6
行政への貢献度 (2)	1
倫理性 (2)	2
得点(分子)	16
総点(分母)	20
100点満点中の点数	80.0

III. 個々の課題・研究発表	
論文・発表数 (2)	2
論文・発表の質 (2)	2
事業への適合性 (2)	2
事業名の記載 (2)	1
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	9
総点(分母)	10
100点満点中の点	90.0

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評価ならびに研究の方向性に関する研究

— 神経・筋疾患（プリオン病研究班） —

研究要旨 厚生労働科学研究事業が適正に行われているかについて検討を行った。平成19年度の研究報告について調査した。その上で、研究の方向性についても2-3の重要なポイントを呈示した。

A. 研究目的

厚生労働科学研究は難病に罹患した患者の治療向上に結びつく事業でなければならない。したがって疫学、臨床研究が主体となるべきである。したがって本研究事業では

1. 疾患の定義
2. 診断基準の策定
3. 正確な診断方法の確立
4. 発症率、有病率の把握
5. 病態の解明
6. 治療ガイドラインの策定

が大切であり、この基準に適合しているかどうかを判断する。

B. 研究方法

例年と同様の研究方法で評価を行った。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目

- プリオン病、SSPE、PMLなどいずれもきちんとした定義がある。
- 発症率に関してプリオン病では1999年から2008年まで1051人がプリオン病と認定された。この間、調査の迅速性・確実性は感染症届け出で情報

や遺伝子・髄液検査の進歩とともに飛躍的に向上している。

- この3年間のうちにクロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドラインならびに診断ガイドラインが改定されている。

- 亜急性硬化性全脳炎については臨床的病期分類（Jabbourら、1982年）、重症度分類があるが、やや古く、外国の文献の翻訳に過ぎない。

- 疾患の性質上、予防ガイドラインはできているが、治療ガイドラインで効果的な治療法がまだない。

- 病因・病態はかなり明らかにされている。

- 記載されていないが、基礎的研究で文科省科研費との重複が散見された。

II. 個々の研究課題について

- 長期フォローアップの研究、カウンセリング、早期診断のためのフローチャートなど臨床に即決する研究が多い。

- 3年間の研究を見ると、ロードマップがきちんとしている事が読み取れる。
- 治療は難しいものの、研究全体としてはまずまずの進捗状況である。
- 水澤教授の指導性が発揮されていると思われる。
- 研究の成果としては、治療法は残念ながらまだ確立されていない。しかしカウンセリングなど患者の福祉に貢献する研究がある。病因・病態にも十分貢献する研究内容である。
- 行政への貢献としては、予防ガイドラインが整備されており、十分貢献している。
- 研究の倫理への配慮はなされている。

### Ⅲ. 個々の課題、研究発表等に関する評価

- 公表は十分になされている。
- また、質も高い。
- 本研究事業の目的に合致するものと思われる。
- 本研究事業によるものと記載されている。
- 利益相反はない。
- 疫学的調査 30 病因病態の解明 60 診断、治療ガイドライン 10

(その他コメント)

我が国独自の研究が少ない。

#### D. 考察

これまで厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業については、

#### 1. 今後の特定疾患研究の在り方について

- 特定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. 今後の特定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

(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。

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・有病率の把握、病態の解明、治療ガイドラインの策定が求められている。

厚生労働科学研究は難病に罹患した患者の治療向上に結びつく事業でなければならない。したがって疫学、臨床研究が主体となるべきである。したがって本研究事業では

1. 疾患の定義
2. 診断基準の策定
3. 正確な診断方法の確立

#### 4. 発症率、有病率の把握

#### 5. 病態の解明

#### 6. 治療ガイドラインの策定

が何よりも大切である。

今後は治療法が無い疾患では患者様の福祉を重視した研究と治療法が有る疾患では治療ガイドラインをさらに新たなものに変えていく努力が必要になる。

それとともに、全体に遅れているが病期あるいは重症度分類を行うことと医療区分3に相当するADLに至るまでの時間あるいは生命予後を各疾患で算出していただきたい。

しかるに基礎的な実験、動物実験をおこない、しかも結果が判然としないものがいくつかある。このような研究はしかるべき組織で行っていただきたい。

本研究班では長期フォローアップの研究、カウンセリング、早期診断のためのフローチャートなど臨床に即決する研究が多くみられた。また、ロードマップがきちんとしている事が読み取れる。治療は難しいものの、研究全体としてはますますの進捗状況である。

#### E. 結論

プリオン病研究班の研究計画の進捗状況は全国サーベイランスの推進は順調であるが、治療に関してはほとんどデッドロック状態である。

治療法が限られたプリオン病ではあるが、カウンセリングなど患者の福祉

に貢献する研究があり、病因・病態にも十分貢献する研究内容である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録

なし



研究班名	13. プリオン病及び遅発性ウイルス 感染症に関する調査研究
主任研究者名	水澤英洋
I. 研究事業全体と関連した項目	
疾患の定義 (2)	2
発症率・有病率の把握 (4)	2
診断基準の策定 (2)	2
重症度分類の策定 (2)	1
治療ガイドラインの策定・改定 (10)	1
病因・病態の解明 (2)	2
他の研究との重複 (2)	1
得点(分子)	11
総点(分母)	24
100点満点中の点数	45.8

II. 個々の研究課題について	
研究計画の妥当性 (2)	2
研究目標 (2)	2
進捗状況 (2)	1
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	5
行政への貢献度 (2)	2
倫理性 (2)	2
得点(分子)	16
総点(分母)	20
100点満点中の点数	80.0

III. 個々の課題・研究発表	
論文・発表数 (2)	2
論文・発表の質 (2)	2
事業への適合性 (2)	2
事業名の記載 (2)	2
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	10
総点(分母)	10
100点満点中の点	100.0

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評価ならびに研究の方向性に関する研究

— 神経・筋疾患（運動失調症に関する調査研究班） —

研究要旨 特定疾患対策研究の研究班のうち運動失調症に関する調査研究班について、今回は平成 17 年度から 19 年度の 3 年間の総合研究報告書を検討し、採点表に基づいて研究事業全体、個々の研究課題、研究発表についてその評価を行った。研究事業全体としては優れたものであり、治療ガイドラインの策定に向けて今後のさらなる発展が期待される。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病に罹患した患者は長期の療養を必要とし、その治療費も高額になるなど個人的な負担が高度であるのみならず、社会福祉、医療経済という観点からも看過すべからざる問題である。特に運動失調症に分類される難病は治療法がほとんど確立されておらず、その対策は焦眉の課題である。報告者らは「運動失調症に関する調査研究」班の平成 17 年度から 19 年度の 3 年間の活動の評価を担当した。

B. 研究方法

研究班の平成 17 年度から 19 年度の 3 年間の総合研究報告書を調査し、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 つの項目にわけ、それぞれの項目をさらに以下の項目に再分化した。

I. 研究事業全体

- ①疾患の定義
- ②発症率・有病率の把握（疫学研究）

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

⑥病因・病態の解明

⑦他の研究助成との重複

II. 個々の研究課題

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研究の成果

⑥行政への貢献度

⑦研究の倫理性

III. 研究発表

①論文・発表数

②論文・発表の質

③事業への適合性

④事業名の記載

⑤利益相反

C. 研究結果

I 研究事業全体と関連した項目

①疾患の定義

脊髄小脳変性症（SCD）、多系統萎縮症

(MSA)、家族性痙性対麻痺 (FSP)、副腎白質ジストロフィー (ALD) を含むペルオキシソーム病を対象としており、いずれも定義が確立されている (2)。この中で、FSP、ペルオキシソーム病は運動失調が主たる症状でないが、失調症状を示す場合もあるため、本研究の対象となっていると考える。

#### ②発症率、有病率の把握 (疫学研究)

日本人脊髄小脳変性症の実態と特徴に関する疫学的研究が 2007 年に公表された。臨床調査個人票は入力率・誤入力等の問題が明らかとなり、一部の疾患で H17 年度より一部の疾患で独自の調査票を作成し登録を開始した (2)。環境・遺伝因子に関しては、多系統萎縮症に関する JAMSAC、家族性痙性対麻痺に関する JASPAC の 2 チームで包括的解析をおこなっている (2)。

#### ③診断基準の策定

診断基準は、平成 14-16 年度の作成 (難病の診断と治療指針に掲載) 以来改訂されていない (1)。

#### ④重症度分類の策定

重症度分類は、平成 19 年に報告された SARA (scale for the assessment and rating of ataxia) の日本語訳を作製し、HP で公開した (2)。

#### ⑤治療ガイドラインの策定・改訂

治療ガイドラインは、大規模臨床試験を行うレベルに達した治療薬がなく、策定に向かっていない (ある程度は難病センターHP に掲載)。進行防止のためのリハビリテーションに関するガイドライン策定を目標に、効果検証を開始している (1-0-0-1-0)。

#### ⑥病態の解明

病態の解明については、多くの基礎研究が行われている (2)。

#### ⑦他の研究助成との重複

他の研究助成との重複はない (2)。

### II 個々の研究課題について

平成 17 年度から 19 年度は研究プロジェクトを、①臨床調査個人票等に基づく SCD、MSA の自然歴研究、②病態の進行抑制治療に関する臨床研究および基礎研究、③大規模ゲノム解析による遺伝子未同定 SCD の病態解明、④ALD の臨床研究とペルオキシソーム病の病態解明、の 4 つに分けて研究が行われた。

#### ①研究計画の妥当性

研究計画についてはいずれのプロジェクトも妥当であり、臨床に役立ちうる研究計画となっている (2)。

#### ②研究の目標

研究目標も妥当であるが、具体的なロードマップに乏しい (1)。

#### ③研究計画の進捗状況

進捗状況については、年度毎に確実な進歩が見られる (2)。

#### ④研究代表者の指導性

各プロジェクトチームへの研究の割り振りが明確であり、指導性が保たれている (2)。

#### ⑤研究の成果

全体に根本的な治療に役立つ具体的な研究成果は出ていないが、ALD に対する造血幹細胞移植の効果分析、MSA における気切や胃瘻の自然経過への影響など疾患の管理に関しては成果が出ている (1)。運動失調に対するリハビリテーション介



入の効果検証を開始するなど、福祉の面でも進捗がみられる(1)。病因・病態解明においては、全てのプロジェクトにおいて基礎研究を中心に目覚ましい成果が上がっている(2、2)。

#### ⑥行政への貢献度

現時点ではあまり期待できない(0)。

#### ⑦研究の倫理性

全体を通して遵守されている(2)。

### III 個々の課題・研究発表などに関する評価

#### ①論文・発表数

#### ②論文・発表の質

論文・発表数、論文・発表の質ともに十分である(2、2)。

#### ③事業への適合性

基礎研究に比重が多くあるが、実際の疾患治療に結びつく研究についても積極的に取り組まれている(2)。

#### ④事業名の記載

本研究事業に基づくものであることの記載は概ね行われている(2)。

#### ⑤利益相反

明らかな利益相反はない(2)。

### D. 考察

運動失調症に関する調査研究班において、とりあつかっている疾患はいずれも希少性、重症性、病因の不明性、社会的、医療経済的な問題点を包含することなど、難治性疾患として取り扱われるにふさわ

しい疾患であると考えられる。研究班においては優れた研究が行われており、質の高い論文を発表している。多くの基礎研究が行われており、今後の発展が期待される一方で、患者福祉に直接役立つ様な研究も行われてきている。

また本研究班では、独自の調査票を用いた疫学研究や重症度分類の分野で研究の進歩がみられた。疾患自体がまれであり症例数が少なく、確固とした治療法が現在のところ確立されていないため、特に治療ガイドラインを策定するのは困難であると考えられるが、今後症例を集めて新たな知見を報告していただきたい。

### E. 結論

平成17年度から19年度の3年間の「運動失調症に関する調査研究」班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。基礎研究では高度な研究が行われ、質の高い論文発表が見られた。また、疫学研究、患者福祉に直接つながるような研究でも進歩がみられていた。

### F. 健康危険情報

該当事項無し

### G. 研究発表

無し

### H. 知的財産権の出願・登録

無し

研究班名	14. 運動失調症に関する調査研究
主任研究者名	西澤正豊
I. 研究事業全体と関連した項目	
疾患の定義 (2)	2
発症率・有病率の把握 (4)	4
診断基準の策定 (2)	1
重症度分類の策定 (2)	2
治療ガイドラインの策定・改定 (10)	2
病因・病態の解明 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	15
総点(分母)	24
100点満点中の点数	62.5

II. 個々の研究課題について	
研究計画の妥当性 (2)	2
研究目標 (2)	1
進捗状況 (2)	2
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	6
行政への貢献度 (2)	0
倫理性 (2)	2
得点(分子)	15
総点(分母)	20
100点満点中の点数	75.0

III. 個々の課題・研究発表	
論文・発表数 (2)	2
論文・発表の質 (2)	2
事業への適合性 (2)	2
事業名の記載 (2)	2
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	10
総点(分母)	10
100点満点中の点	100.0

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評価ならびに研究の方向性に関する研究  
— 神経・筋疾患（神経変性疾患に関する調査研究班） —

**研究要旨** 特定疾患対策研究の研究班のうち神経変性疾患に関する調査研究班について、今回は平成 17 年度から 19 年度の 3 年間の総合研究報告書を検討し、採点表に基づいて研究事業全体、個々の研究課題、研究発表についてその評価を行った。研究事業全体としてはいずれも優れたものであるが、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの策定（改訂）については今後のさらなる検討が必要であると考えます。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病に罹患した患者は長期の療養を必要とし、その治療費も高額になるなど個人的な負担が高度であるのみならず、社会福祉、医療経済という観点からも看過すべからざる問題である。特に神経変性疾患に分類される難病は治療法がほとんど確立されておらず、その対策は焦眉の課題である。報告者らは「神経変性疾患に関する調査研究」班の平成 17 年度から 19 年度の 3 年間の活動の評価を担当した。

B. 研究方法

研究班の平成 17 年度から 19 年度の 3 年間の総合研究報告書を調査し、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 つの項目にわけ、それぞれの項目をさらに以下の項目に再分化した。

I. 研究事業全体

- ①疾患の定義
- ②発症率・有病率の把握（疫学研究）

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
- ⑥病態の解明
- ⑦他の研究助成との重複

II. 個々の研究課題

- 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研究の成果
- ⑥行政への貢献度
- ⑦研究の倫理性

III. 研究発表

- ①論文・発表数
- ②論文・発表の質
- ③事業への適合性
- ④事業名の記載
- ⑤利益相反

C. 研究結果

I 研究事業全体と関連した項目

①疾患の定義

筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキン



ソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、  
大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ハンチン  
トン病 (HD)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、  
脊髄性筋萎縮症 (SMA)、脊髄空洞症を対  
象としており、いずれも定義が確立され  
ている (2)。この中で脊髄空洞症を「神  
経変性疾患」に含めることに違和感があ  
り、また班としての研究もほとんど進ん  
でいないことから、対象から除外する、  
他の研究班に含めるなどの対応を検討す  
る必要がある。

#### ②発症率、有病率の把握 (疫学研究)

発症率・有病率に関しては、PD に関す  
る鳥取県米子市の疫学調査、ALS に関す  
る臨床調査個人票の解析、SBMA、SMA  
に関する全国疫学調査など積極的に行わ  
れている (2)。環境・遺伝因子について  
も、ALS に関する発症年次の影響や発症  
機序に関する研究、PD に関連する遺伝子  
やニコチンの関係、HD に関連する遺  
伝子発現など積極的に研究が行われてい  
る (2)。

#### ③診断基準の策定

診断基準については、過去に策定され  
ているが (2003 年度報告書に記載)、以  
後の改訂はない (1)。

#### ④重症度分類の策定

重症度分類は、国際的基準を用いてい  
る (0)。

#### ⑤治療ガイドラインの策定・改訂

治療ガイドラインは日本神経学会によ  
り策定されており、研究班は直接関与し  
ていない。ガイドラインではないが、行  
われうる治療法とその根拠について、難  
病情報センターHP に記載されている (1  
-0-0-1-NA)。

#### ⑥病態の解明

多くの基礎研究が行われ、研究が進展  
している (2)。

#### ⑦他の研究助成との重複

他の研究助成との重複はない (2)。

### II 個々の研究課題について

研究プロジェクトとして、分担研究者  
個別の研究のほか、重点疾患の分科会  
(ALS、PD、HD、遺伝子研究) を組織  
している。

#### ①研究計画の妥当性

研究計画についてはいずれのプロジェ  
クトも妥当であり、臨床に役立つ研究  
計画となっている (2)。

#### ②研究の目標

研究目標も妥当であるが、具体的なロ  
ードマップにやや乏しい (1)。

#### ③研究計画の進捗状況

進捗状況については、年度毎に確実な  
進歩が見られる (2)。

#### ④研究代表者の指導性

全体の研究の整合性が保たれ、個々の  
研究の方向にも一貫性がある (2)。

#### ⑤研究の成果

全体に根本的な治療に役立つ具体的  
な研究成果は出ていないが、PD に対する薬  
物治療や外科的治療の効果検証、ALS の  
治療薬開発に向けた基礎研究など治療に  
結びつきうる研究が行われている (2)。  
ALS の緩和ケア、PD における遂行機能  
障害に関する研究などは福祉に貢献する  
(1)。病因・病態解明においては、全  
てのプロジェクトにおいて基礎研究を中心  
に目覚ましい成果が上がっている (2、2)。

#### ⑥行政への貢献度

現時点ではあまり期待できない(0)。

#### ⑦研究の倫理性

全体を通して遵守されている(2)。

### III 個々の課題・研究発表などに関する評価

#### ①論文・発表数

#### ②論文・発表の質

論文・発表数、論文・発表の質ともに十分である(2、2)。

#### ③事業への適合性

基礎研究に比重が多くあるが、実際の疾患治療に結びつく研究についても積極的に取り組まれている(2)。

#### ④事業名の記載

本研究事業に基づくものであることの記載は概ね行われている(2)。

#### ⑤利益相反

明らかな利益相反はない(2)。

### D. 考察

神経変性疾患に関する調査研究班において、とりあつかっている疾患はいずれも希少性、重症性、病因の不明性、社会的、医療経済的な問題点を包含することなど、難治性疾患として取り扱われるにふさわしい疾患であると考えられる。研究班においては優れた研究が行われており、質の高い論文を発表している。特に多くの基礎研究が行われており、今後の発展が期待される。一方、疫学研究や患者福祉に貢献しうる研究も積極的に行わ

れている。

一方で問題点として挙げられたのは、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの策定、改訂に関する項目である。疾患自体がまれであり症例数が少なく、確固とした治療法が現在のところ確立されていないため、特に治療ガイドラインを策定するのは困難であると考えられるが、今後症例を集めて新たな知見を報告していただきたい。

### E. 結論

平成17年度から19年度の3年間の「神経変性疾患に関する調査研究」班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。高度な研究が行われ、質の高い論文発表が見られる一方、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの策定(改訂)については今後のさらなる検討が必要であると考えられた。

### F. 健康危険情報

該当事項無し

### G. 研究発表

無し

### H. 知的財産権の出願・登録

無し

研究班名	15. 神経変性疾患に関する調査研究
主任研究者名	葛原茂樹
I. 研究事業全体と関連した項目	
疾患の定義 (2)	2
発症率・有病率の把握 (4)	4
診断基準の策定 (2)	1
重症度分類の策定 (2)	0
治療ガイドラインの策定・改定 (10)	2+NA
病因・病態の解明 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	13
総点(分母)	22
100点満点中の点数	59.1

II. 個々の研究課題について	
研究計画の妥当性 (2)	2
研究目標 (2)	1
進捗状況 (2)	2
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	7
行政への貢献度 (2)	0
倫理性 (2)	2
得点(分子)	16
総点(分母)	20
100点満点中の点数	80.0

III. 個々の課題・研究発表	
論文・発表数 (2)	2
論文・発表の質 (2)	2
事業への適合性 (2)	2
事業名の記載 (2)	2
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	10
総点(分母)	10
100点満点中の点	100.0



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評価ならびに研究の方向性に関する研究  
— 神経・筋疾患(ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班) —

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の研究班のうち「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究」班について、平成19年度の研究に関して、1) 研究事業全体と関連した項目、2) 個々の研究課題、3) 個々の課題・研究発表の3項目について客観的な評価を試みた。本研究班においては調査研究が主体となっているが、対象疾患が多く、また、多くの疾患について確立した治療法がほとんどない状況ではやむを得ないものと思われた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、原因不明で治療法が確立していない希少疾患について、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立を行ない、患者のQOLおよび予後を改善することをその目的とする。本研究班では、各々の調査研究班において難治性疾患克服研究事業の目的に合致した調査研究が行われているかについて、独自に作成した評価票を用いた客観的な評価を試みている。本研究では「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究」班を対象とし、調査研究内容の評価を行なった。

B. 研究方法

「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究」班の平成19年度総括・分担研究報告書をもとに、1) 研究事業全体と関連した項目、2) 個々の研究課題、3) 個々の課題・研究発表の3項目について評価票を用いて評価した。

C. 研究結果

本研究班の対象疾患は、ゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、ニーマン・ピック病、クラッペ病、ムコ多糖症などを含むライソゾーム病全般である。本研究班の研究内容は、(1) 自然歴、ADL、QOLなどの疫学調査、(2) 遺伝子解析を中心とした病態解析、(3) 新規治療法の開発、の3つに分けられる。

(1) 自然歴、ADL、QOLなどの疫学調査  
各種疾患に関してQOL調査、新生児スクリーニング、治療効果に関する調査などが複数おこなわれた。

(2) 遺伝子解析を中心とした病態解析  
I-Cell病患者における遺伝子解析、パーキンソン病におけるGBA遺伝子変異解析、ニーマン・ピック病における遺伝子解析がおこなわれた。また、ニーマン・ピック病モデルマウス、ゴーシェ病モデルマウスの解析もおこなわれた。

### (3) 新規治療法の開発

酵素補充療法に関する臨床的研究、GMI-ガングリオシドーシスに対する chemical chaperon 療法、AAV による arylsulfatase A 欠損症の遺伝子治療、レンチウイルスを用いたムコ多糖症 VII 型・クラッペ病の遺伝子治療、などに関する研究が行われた。

### D. 考察

#### 1) 研究事業全体と関連した項目

診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの策定に関してはほとんどなされていない。しかしながら、対象疾患が多く、また、多くの疾患について確立した治療法がほとんどない現状では、調査研究が主体となるのもやむを得ないと思われる。

#### 2) 個々の研究課題

遺伝子解析、モデル動物を用いた病態解析、新規治療法の開発等に関する基礎的研究が着実に行なわれており、将来的に診断法、治療法の確立につながる事が期待される。

#### 3) 個々の課題・研究発表

多数の論文が論文リストに記載されているが、研究成果一覧のなかには難治性疾患克服研究事業の内容に関連のないものがみられる。また、本研究事業に基づくものであることが記載されている論文は少ない。

### E. 結論

評価票を用いた評価により、2) 個々の研究課題の項目では比較的高い評価が得られたが、1) 研究事業全体と関連した項目、および、3) 個々の課題・研究発表の

項目では評価が低くなった。今後、基礎的研究の進展により、治療法の確立および患者の QOL・予後の改善につながるような成果が得られることを期待したい。

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究班名	16. ライソゾーム病に関する調査研究
主任研究者名	衛藤 義勝
I. 研究事業全体と関連した項目	
疾患の定義 (2)	2
発症率・有病率の把握 (4)	4
診断基準の策定 (2)	2
重症度分類の策定 (2)	1
治療ガイドラインの策定・改定 (10)	1
病因・病態の解明 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	14
総点(分母)	24
100点満点中の点数	58.3

II. 個々の研究課題について	
研究計画の妥当性 (2)	2
研究目標 (2)	1
進捗状況 (2)	1
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	5
行政への貢献度 (2)	1
倫理性 (2)	2
得点(分子)	14
総点(分母)	20
100点満点中の点数	70.0

III. 個々の課題・研究発表	
論文・発表数 (2)	1
論文・発表の質 (2)	1
事業への適合性 (2)	1
事業名の記載 (2)	1
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	6
総点(分母)	10
100点満点中の点	60.0