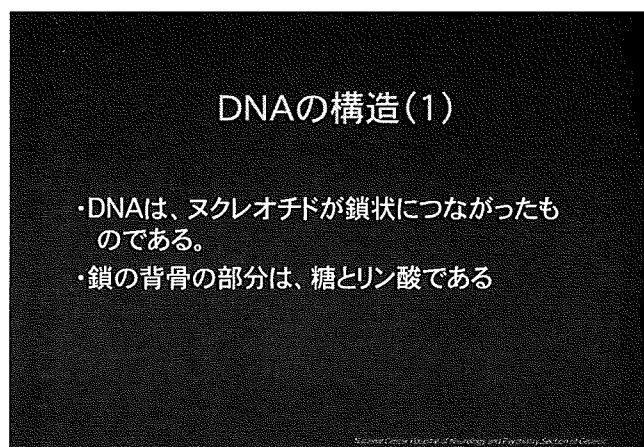
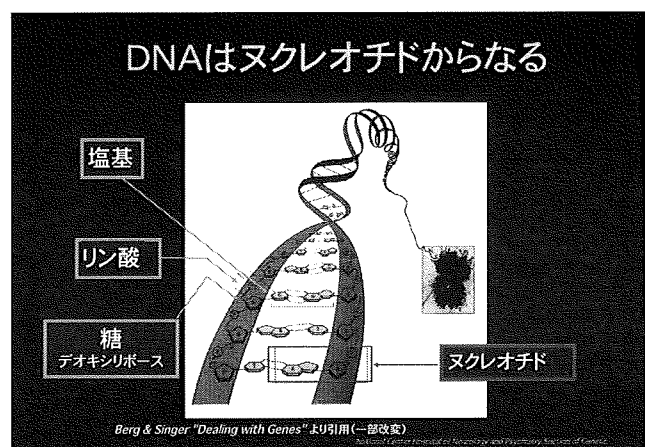
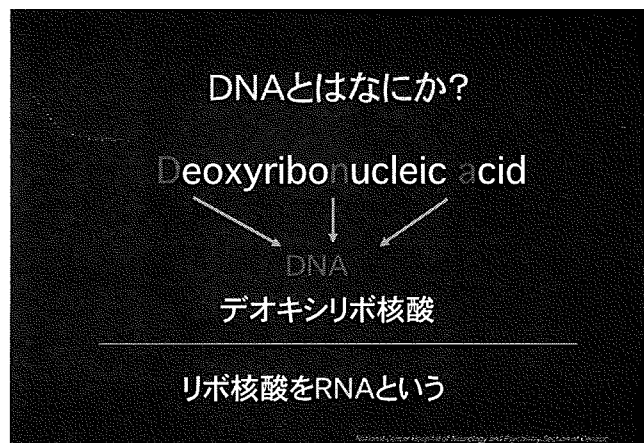
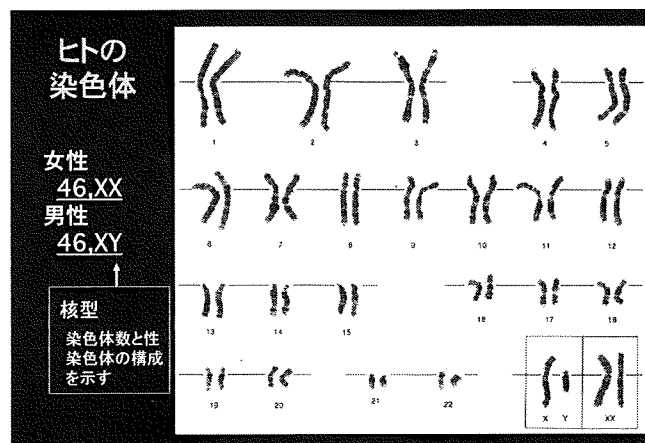
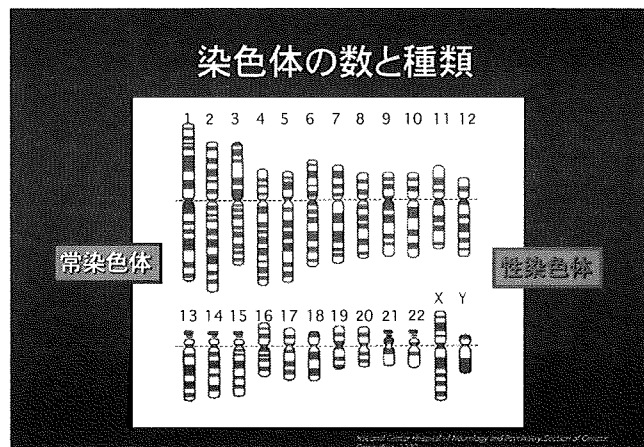
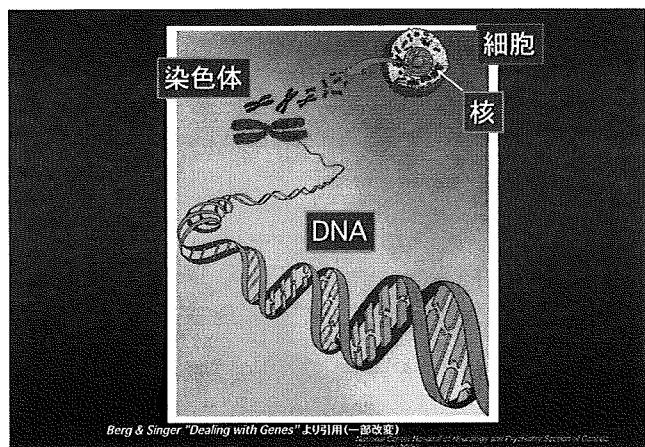
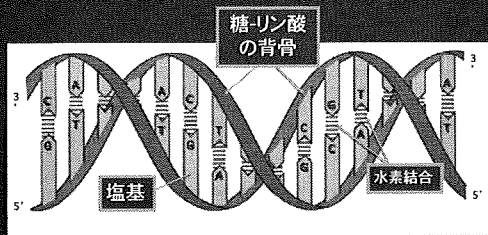




二重らせん構造



Alberts et al. "Molecular Biology of the Cell" より引用 (一部改変)

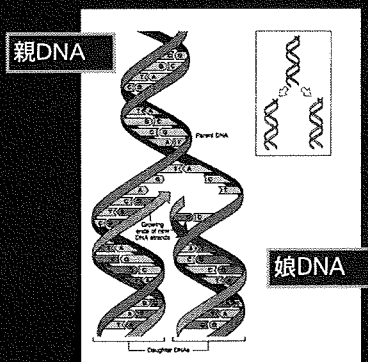
Alberts et al. "Molecular Biology of the Cell" より引用 (一部改変)

DNAの構造(2)

- DNAは、四つのヌクレオチド
アデニン(A)とチミン(T)
グアニン(G)とシトシン(C)
からできている。
- AとT、GとCが対(塩基対)をつくり、2
本の鎖がらせん状になっている。

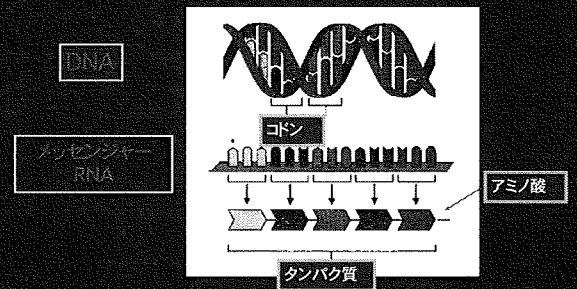
Alberts et al. "Molecular Biology of the Cell" より引用 (一部改変)

DNAの複製



Alberts et al. "Molecular Biology of the Cell" より引用 (一部改変)

DNAにはタンパク質の 情報がのっている



Alberts et al. "Molecular Biology of the Cell" より引用 (一部改変)

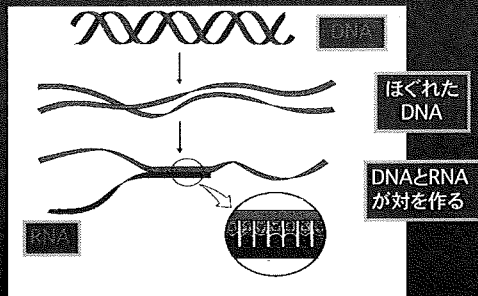
遺伝コード (ミトコンドリアの遺伝コードに関しては図122参照)

2 番目の塩基	1 番目の塩基			
	U	C	A	G
U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	CUU } CUC } CUA } CUG }	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	GUU } GUC } Val GUA } GUG }
C	UCU } UCC } UCA } Ser UCG }	CCU } CCC } CCA } CCG }	ACU } ACC } ACA } Thr ACG }	GCU } GCC } GCA } Ala GCG }
A	UAU } Tyr UAC } UAA } 終止 UAG } 終止	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	AAU } AAC } Asn AAA } AAG } Lys	GAU } GAC } Asp GAA } GAG } Glu
G	UGU } Cys UGC } UGA } 終止 UGG } Trp	CGU } CGC } CGA } Arg CGG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }

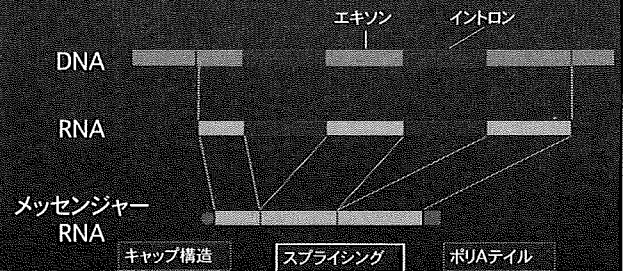
アミノ酸の1文字コード

A アラニン(Ala)	C システイン(Cys)	D アスパラギン酸(Asp)
E グルタミン酸(Glu)	F フェニルアラニン(Phe)	G グリシン(Gly)
H ヒスチジン(His)	I イソロイシン(Ile)	K リシン(Lys)
L ロイシン(Leu)	M メチオニン(Met)	N アスパラギン(Asn)
P プロリン(Pro)	Q グルタミン(Gln)	R アルギニン(Arg)
S セリン(Ser)	T トレオニン(Thr)	V バリン(Val)
W トリプトファン(Trp)	Y チロシン(Tyr)	X 終止コドン(Stop)

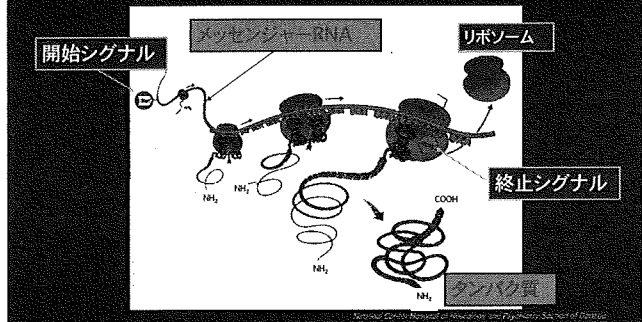
DNAの情報は正確にRNAに伝えられる



DNAの情報をもったRNAはメッセンジャーRNAへと成熟する



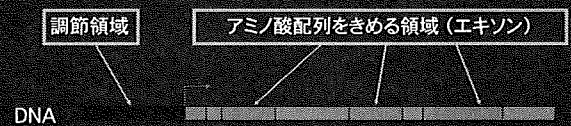
メッセンジャーRNAの情報からタンパク質ができる



遺伝子とはなにか？

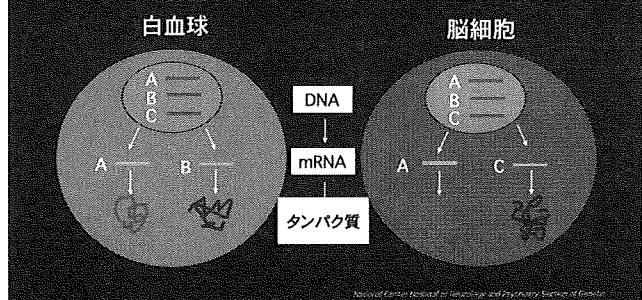
1つのタンパク質をつくるために必要な情報をもっているDNAの1区切り

タンパク質の設計図



遺伝子の数は、約23,000個

遺伝子の発現は、細胞の種類ごとに異なっている



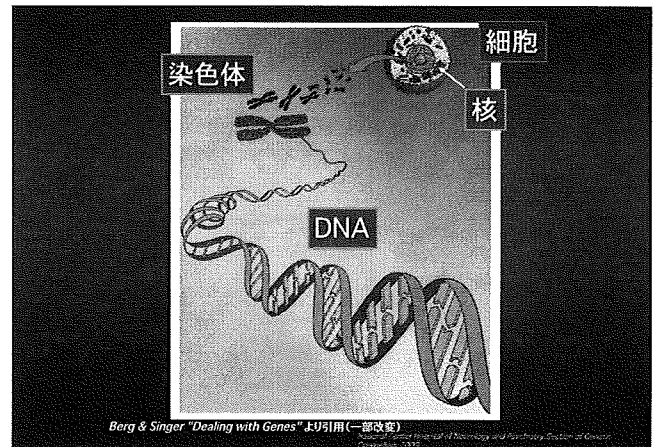
ゲノムとは、ある生物の遺伝情報の全体をいう

どのような遺伝子がいつ、どこで、どれだけ発現するかの情報

生命の設計図

遺伝子多型

National Center for Human Genome Research and National Institute of Health
Washington, D.C.

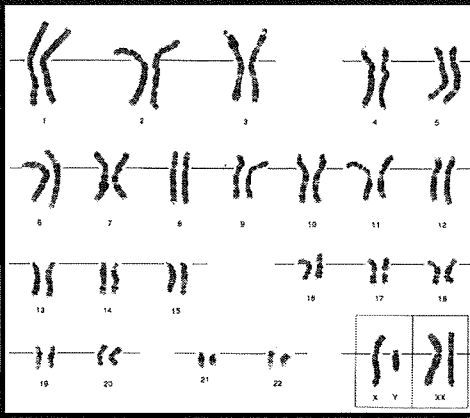


ヒトの染色体

女性
46,XX
男性
46,XY

核型

染色体数と性染色体の構成を示す



遺伝子座とは

染色体上のある特定の位置を占める
DNA分節(座位ともいう)



遺伝子座

DNA分節が遺伝子を含まない場合も、
便宜的に遺伝子座と呼ばれる

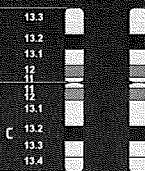
筋強直性ジストロフィーの遺伝子座

19番染色体



DMPK1遺伝子 19q13.2-13.3

ジュウキュウ キュウ イチサン テン ニ
から イチサン テン サン と読む



遺伝子には選択可能な バリエーションがある

野生型
ありふれたアレル

大多数の人
がもつ

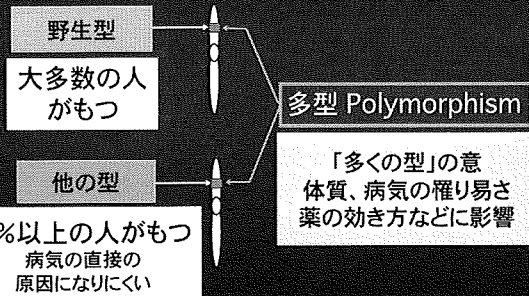
変異

稀な変化
病気の原因に
なりやすい

アレル(対立遺伝子)

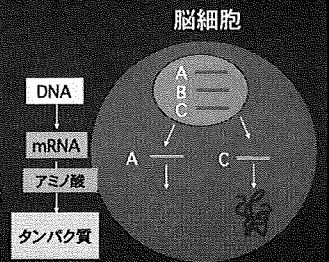
同じ遺伝子座を
占める選択可能な
バリエーション

ありふれたアレルが 2つ以上あれば多型

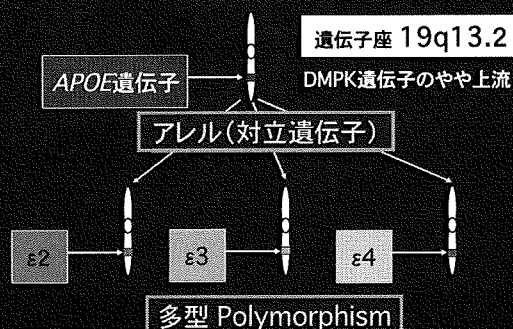


アポリタンパク質E

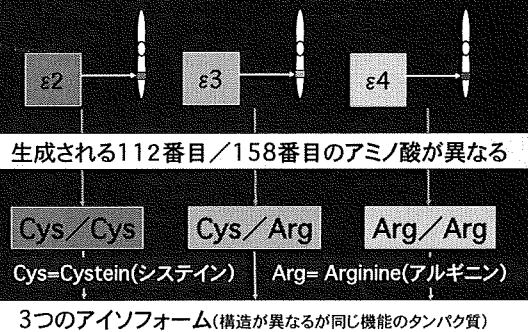
APOE遺伝子から生成
229個のアミノ酸からなる
タンパク質
コレステロール輸送と血漿リ
ポタンパク代謝に関して機能
神経系の修復、免疫機能、糖
代謝、酸化ストレスシグナル
などにも関与



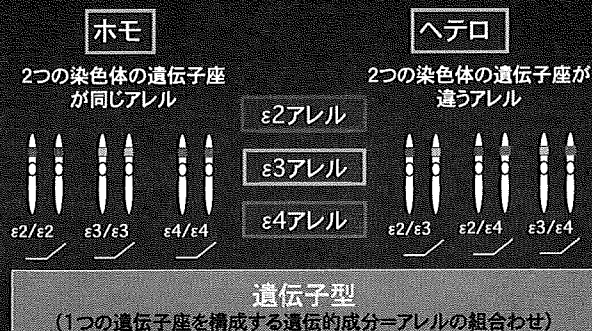
APOE遺伝子座と3種のアレル



APOEアレル (対立遺伝子)



遺伝子型(APOE遺伝子を例に)



遺伝子多型の種類

- 一塩基多型 (SNP=Single Nucleotide Polymorphism)
- 挿入-欠失型多型
- 単純型
- マイクロサテライト多型 (反復単位2~4塩基)
- ミニサテライト多型 (反復単位10~100塩基)
- 制限酵素断片長多型 (RFLP)
- コピー数多型 (CNV=Copy Number Variation, 200塩基~)

一塩基多型

SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

1個の塩基が別の塩基に変化
1000塩基に1カ所存在
(1ゲノムに100万カ所)

挿入-欠失型多型

Indel(insertion or deletion)

2～100塩基の挿入または欠失による多型

・単純型: 特定の断片が挿入or欠失

・複数アレル型:

マイクロサテライト多型(短小縦列反復配列多型)
(STRP: short tandem repeat polymorphism)

2～4塩基の反復配列単位が縦列に約5～25コピー並ぶ

ミニサテライト多型(縦列反復配列数多型)

(VNTR: variable number tandem repeats)

10～100塩基の反復配列単位が縦列に数百～数千コピー並ぶ

制限酵素断片長多型

RFLP(restriction fragment length polymorphism)

ある制限酵素によって切断された長さの違い。
個体間で異なる。

4～6塩基対からそれ以上の長さ。

制限酵素の種類によって認識の長さが違う。

制限酵素: DNAの特定の二本鎖配列を認識し、その認識
部位や近辺でDNAの二重らせんの鎖を切断する酵素。
3,500以上ある。

コピー数多型

CNV(copy number variation)

200～200万塩基のDNA断片のコピー数のバ
リエーションにもとづく。

大規模のDNA断片が2～4、それ以上のコピー
の縦列に繰り返している。

環境応答にかかわるものが多い傾向あり。
研究途上の多型。

薬理遺伝学とゲノム遺伝学

薬理遺伝学

薬理遺伝学(Pharmacogenetics)

薬物の代謝や効果、毒性に影響を与えるアレルの多
様性に起因する、薬剤応答の個人差に関する研究

「薬剤応答における個人差は、どの遺伝子のどのよう
な違いによって生じているのか？」

→関与遺伝子、そのアレル(対立遺伝子)は何か
多型の種類とそれはたらき

Advanced Cancer Therapy and Biotechnology Laboratory, Division of Cancer
Cellular Biology, 2009

薬理遺伝学における2つの個人差

薬物動態(pharmacokinetics)

薬物の生体組織における流れと、変化における個人差(吸収、輸送、代謝、排泄など)

薬力学(pharmacodynamics)

薬物の下流標的のアレル多様性に起因する薬剤応答の個人差(受容体、酵素、代謝経路)

ゲノム薬理学

ゲノム薬理学(Pharmacogenomics)

薬物治療の結果に、一般的な遺伝的多様性が及ぼす総合的な影響を評価するために、ゲノム科学的な手法を用いる研究

ゲノム薬理学とは

1つ1つの遺伝子や多型を解析するのではなく、ある薬物の効果に関連する多数の多型遺伝子座の対立遺伝子の組合わせを同定する。

→有効な薬物に対する有害反応を示す人と示さない人を区別

DNAマイクロアレイ(CGHアレイ)法などで、特定のDNA領域のコピー数(発現量)を測定

バイオマーカーと遺伝子検査

バイオマーカーと遺伝子検査

バイオマーカー

遺伝学的検査

染色体、RNAなど

遺伝子検査

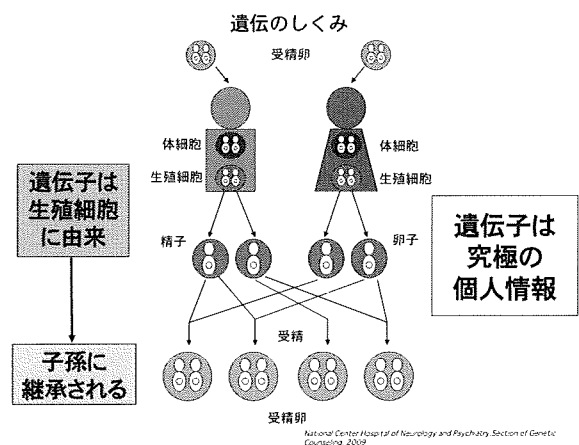
DNA

一生変化しない

臨床検査

AST, ALT, CRP, Na...

その時々で
変化する値



遺伝子情報の大切さ

遺伝子は、その時々で変化する生体の生物
学的変化とは異なる、究極の個人情報

種々のガイドラインで保護

その扱いには個人の理解や了解(同意書)が必要

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
精神・神経分野における臨床研究の推進を目指した基盤整備に関する研究
（H19-臨研（機関）一般-005）

分担研究報告書

「臨床研究活性化のための取り組み」に関する研究 ①

-臨床研究のための人材育成-

研究代表者 中林哲夫 国立精神・神経センター 治験管理室
研究分担者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所 老人精神保健部
伊藤 弘人 国立精神・神経センター精神保健研究所 社会精神保健部

研究要旨：臨床研究は、科学性、担保、そして信頼性の担保の観点から、実施には多義にわたる専門性が必要となる。研究の目的等によりその実施体制は研究ごとに異なるが、その方法論は共通する部分も多い。若手の医療者を対象とすることを中心に、日常の診療業務の多忙な中で、効率的な臨床研究の方法論を習得することは大きな課題の1つである。本研究の目的は、将来の臨床研究を牽引する研究者を育成すべく、若手の医療者を対象とすることを中心とした人材育成の方法を確立することであり、平成21年度に行った取り組みを示す。

A. 研究目的

臨床研究の活性化の必要性はこれまでも多く指摘^{1) 2)}されている。国立精神・神経センターでは、臨床研究活性化のための平成21年度の取り組みとして、人材育成とコンサルテーション機能の整備を行った。本研究では、人材育成のために必要な体制を検討し、これを実践していくためのものである。

B. 研究方法

臨床研究の概念は広範であり、介入研究、観察研究、疫学研究、病態・診断解析研究、遺伝子解析等が含まれる。本研究では、これらの研究のうち、方法論として共通が多い、介入研究、観察研究及び疫学研究を対象とした。そして、臨床研究を実施するた

めに必要な知識及び技術、そしてこれらを向上させるための効率的な方法について検討した。

C. 研究結果

① 臨床研究の計画と実施のための課題

臨床研究を計画し、実施するためには、科学的側面そして倫理的側面から、少なくとも以下についての知識と技術が必要^{3) 4) 5)}になる。

- ・ 臨床研究に関する倫理についての一般的な考え方
- ・ 研究目的の設定
- ・ 試験デザインの検討
- ・ データの信頼性担保のための方策
- ・ モニタリング等の意義と方法
- ・ 試験成績に関する評価方法

② 人材育成としての取り組み

上記 C. ①に示した内容は、研究実施計画書（プロトコル）に記載されるべき内容であるが、「臨床試験(Clinical Trial)の実実施計画書作成の手引き」を作成し、平成 21 年度もその内容を更新し配布した（別添資料）。また、当該手引きの普及と、手引きの背景となる上記 C. ①に関する知識と技術の習得を目的に、国立精神・神経センター職員を対象にセミナーを開催した（別添資料）。

倫理に関するセミナーは、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）⁶⁾に基づき、平成 21 年度より、当センターで研究者及び研究に関わる全ての職員を対象に、年に 4 回で開催した。倫理に関するセミナーは、1 回の受講を倫理審査申請の必要条件として、受講後の有効期間は 2 年度内とした。

臨床研究に関するセミナーは、総論と各論に分け開催した。総論に関するセミナーでは、臨床研究に関わる科学的な知識と技術の習得を目的とした。各論に関するセミナーは、更なる技術的充進を目的に、当センター外の講師により構成し、各種倫理指針の解釈、医師主導治験の管理方法、データの信頼性担保のための方策、そして国内外の臨床研究の動向などをテーマとした。精神疾患領域に特異的な試みとして、内科医師及びコメディカルを対象とした、精神疾患の診断面接技法（SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV）の研修も開催した。

D. 考察

臨床研究のためのセミナーは、医師、コ

メディカル、事務員等の全ての職員を対象として職種を対象とした。また、開催初年度であったため、倫理及び科学的知識と技術の習得を目的として、主には概念や基本的な考え方等の総論的内容に留めた。このため、若手研究者やその研究協力者の育成には、効率的に行えたと考えている。

研究自体の質的向上を図るためには、研究計画や実施上の具体的問題に習熟する必要がある⁷⁾、研究に関わる研究者、臨床研究コーディネーター、生物統計家、データマネージャー等がこの具体的問題を周知し、対処が出来なければならない。また、研究計画や実施上の問題は、研究の対象とする疾患領域で異なるため、今後は方法論や実践学として整理していく予定である。平成 22 年度以降は、セミナーだけでなく、フェローシップ体制を整備し、このような具体的問題を検討し、これらを踏まえることにより質的向上を図る予定である。

E. 結論

平成 21 年度は、人材育成のための取り組みとして、臨床研究の総論をテーマにセミナーを開催した。平成 22 年度以降は、フェローシップ体制を整備し、研究の実践を支援していく。

F. 研究発表

1. Atsuo Nakagawa, Yutaka Matsuoka, Naohiro Yonemoto, Tetsuo Nakabayashi: Developing a Training Program for Clinical Research and Research Ethics at the National Center of Neurology and Psychiatry, Japan. Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology.

13-15/Nov/2009, Kyoto

- 2) 松岡豊, 中川敦夫, 米本直裕, 中林哲夫: 国立精神・神経センターにおける臨床研究教育研修プログラムの取り組み. 第22回日本総合病院精神医学会総会. 2009.11.27-28, 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

【引用文献】

- 1) 文部科学省・厚生労働省: 新たな治験活性化5カ年計画(平成19年3月30日) available online at <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>
- 2) 高鳥登志郎: わが国における臨床医学研究の現状と国際比較. 政策研ニュース, 25: 18-23, 2008
- 3) 大橋 靖雄, 荒川 義弘(編集): 臨床試験の進め方, 南江堂, 東京
- 4) 木原雅子(著, 翻訳), 木原正博(翻訳): 医学的研究のデザイン-研究の質を高める疫学的アプローチ- 第3版, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京
- 5) 椿 広計, 佐藤 俊哉, 藤田 利治(編集): これからの臨床試験-医薬品の科学的評価- 原理と方法, 朝倉書店, 東京
- 6) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)
- 7) 中林哲夫: 向精神薬の治験の進め方-抗うつ薬の臨床試験を中心に-, in press

平成 22 年 1 月 14 日

関係者各位

国立精神・神経センター
奥村泰之、伊藤弘人

精神的診断面接技法 SCID 実務研修について

拝啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。このたび実施する研修の概要は次のとおりです。よろしくお願い申し上げます。 敬具

記

日 時： 平成 22 年 1 月 31 日（日）13:00～17:00
場 所： 国立精神・神経センター精神保健研究所社会精神保健部
アクセス（<http://www.ncnp.go.jp/nimh/syakai/map.html>）
講 師：中川敦夫先生、中林哲夫先生（治験管理室）
受講者（敬称略）：
●●（循環器医）、●●（循環器医）、●●（糖尿病医）
●●（看護師）、●●（看護師）、●●（看護師）
●●（臨床心理士）、●●（臨床心理士）
●●（臨床心理士）、●●（臨床心理士）、●●（臨床心理士）
●●（臨床心理士）、●●（臨床心理士）
プログラム：診断面接 SCID 入門

お問合せ先：国立精神・神経センター 精神保健研究所 社会精神保健部
「第 1 回精神的診断面接技法 SCID 研修会」事務局
〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1
電話 042-346-1997 FAX 042-346-2047
E-mail: wh-ito@ncnp.go.jp

以上

※ 研究代表者注

受講者個人名はマスキングを行った。

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
精神・神経分野における臨床研究の推進を目指した基盤整備に関する研究
（H19-臨研（機関）一般-005）

分担研究報告書

「臨床研究活性化のための取り組み」に関する研究 ②

-コンサルテーション機能の整備-

研究代表者	中林哲夫	国立精神・神経センター 治験管理室
研究分担者	大森崇	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学分野
	米本直裕	国立精神・神経センター精神保健研究所 老人精神保健部

研究要旨：国立精神・神経センターは、平成20年10月にTMC（Translational Medical Center）を設立した。TMCの目的は、橋渡し研究、バイオリソースの維持並びに管理、先端的な診断技術の開発、臨床研究ならびに治験の実施の支援、臨床研究に関する情報の管理並びに解析、臨床研究に関する環境整備の支援、及び人材の育成等を図ることである。本研究の目的は、TMCの課題の1つであるコンサルテーション機能の整備であり、平成21年度に行った活動状況について説明する。

A. 研究目的

臨床研究の活性化の必要性はこれまでも多く指摘^{1) 2)}されている。国立精神・神経センターのTMCでは、臨床研究活性化のための平成21年度の取り組みとして、人材育成とコンサルテーション機能の整備を行った。本研究は、コンサルテーション機能を整備しその課題を検討する。

B. 研究方法

方法① 平成20年度に、国立精神・神経センター倫理委員会で承認された研究課題について、研究課題の分類を調査した。方法② 平成21年10月には、TMC内に「臨床研究簡易相談窓口」を設置し、対応した相談内容について検討した。「臨床研究簡易相談窓口」の相談員は、主に製薬企業で薬事経験がある大学教員が担当した。

C. 研究結果

倫理委員会で承認された臨床研究118課題のうち、介入研究は合計58課題、疫学研究は合計60課題であった（表1）。「その他の介入研究」42課題のうち、約半数（22課題）がバイオマーカーの探索的な研究であった。さらにこの22課題の内訳は、脳機能画像研究が7課題、生体資料を用いた研究が15課題（血液：14、神経：2、髄液：1、重複あり）であった。

表 1 平成 20 年度に倫理委員会で承認された研究課題

	臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に該当する研究			疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）に関する研究	
	医薬品を用いた介入研究	医療機器を用いた介入研究	その他の介入研究	ケース・コントロール研究又はコホート研究	アウトカム研究 その他
総数	9	7	42	4	56

平成 21 年 10 月から平成 22 年 2 月末までに、TMC の「臨床研究簡易相談窓口」で対応した相談はのべ 14 件であり、これの内訳は、臨床開発の戦略相談が 9 件、研究の立案及び計画に関する相談が 3 件、医師主導治験の企画 1 件、その他 1 件であった。戦略相談は、当センターでの基礎研究の成果である医薬品候補化合物を、臨床開発するための戦略や手続きに関するものであった。戦略相談で対応した相談のうち 2 件については、ICH（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）M3 ガイドライン¹⁾に従った非臨床試験の充足性の評価に至るものであった。

D. 考察

当センターは、国立精神・神経センター病院、神経研究所及び精神保健研究所で構成される。当センターでは、毎年 100 を超える研究課題が倫理委員会で承認され、臨床研究が活発に行われている。これ以外にも、臨床研究のシーズとなる基礎研究も数多く行われている。

当センター倫理委員会で承認された研究課題を精査した結果、既に数多くの臨床研究を実施している当センターにおいて、コンサルテーション機能を拡充されるためには、医薬品および医療機器としての臨床開発のための戦略立案への対応が必要である

と考えた。臨床開発のための戦略立案には、ICH M3 ガイドライン¹⁾に定められた移行条件となる非臨床試験の充足性の評価、臨床試験のデータパッケージ構成を検討した上での試験計画の立案、さらに薬事全般に関する知識などが必要となる。つまり、医薬品、医療機器の上市を最終目的とする臨床開発を念頭に置いたコンサルテーション機能は多義に渡る。このため、TMC でのコンサルテーション機能は段階的に拡充させることとし、平成 21 年度は相談範囲の初期段階の設定として、センターでの現状を把握し、それに対応した非臨床段階から臨床段階までのロードマップを各研究者とともに立案することが可能となることを重点とした。

既に、医薬品としての臨床開発を目的とした開発戦略と試験計画の立案のための相談にも応じているが、今後は生物統計家やデータマネージャーを含めた組織体制をより充実させていく予定である。

E. 結論

国立精神・神経センターでは既に、膨大な基礎研究と臨床研究が行われている。本邦の医療向上に貢献すべく、今後も医薬品・医療機器としての開発により参画していくことを目的にコンサルテーション機能を拡充していく。

F. 研究発表

中林哲夫, 武田伸一, 後藤雄一, 村田美穂, 功刀浩, 山田光彦, 伊藤弘人, 中村治雅, 小牧宏文, 大森崇, 米本直裕, 山岸美奈子, 玉浦明美, 樋口輝彦: 第4回治験中核病院・拠点医療機関等協議会, 2009.7.16. 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【引用文献】

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長:
「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 薬食審査発0219第4号

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

神経内科領域の患者レジストリーの開発

研究分担者 中村治雅 国立精神・神経センター病院 神経内科（治験管理室長補佐併任）

研究分担者 村田美穂 国立精神・神経センター病院 第二病棟部部长

研究要旨：

本研究では、神経内科領域における臨床研究、治験を推進するために、国立精神・神経センターにおける神経内科領域の患者レジストリーの開発を目的とした。研究1においては、国立精神・神経センターにおいて平成21年より開始された、筋ジストロフィー患者登録システム（Remudy:Registry of Muscular Dystrophy）の構築に向けて、患者情報登録部門事務局業務の支援を行った。研究2においては、パーキンソン病及びパーキンソン病関連疾患における患者レジストリー構築のため、レジストリーに必要な調査項目の調査を行った。

方法：研究1においては、Remudy患者情報登録部門において、看護師の資格を持ち、治験コーディネーターとしての経験のあるClinical Research Coordinator（CRC）が事務局業務に関わり、レジストリーの円滑な運営のための活動を行った。研究2においては、現在行われている治験における調査項目及びパーキンソン病において国内外の前向きコホート研究を文献調査し、パーキンソン病レジストリー構築において必要な評価項目を検討した。

結果：研究1においては、CRCにより、患者登録情報の確認、患者対応、遺伝子診断部門などとの調整業務を行うことで、レジストリーの運営を円滑に進めることができた。研究2においては、治験を行う上で必要な項目、またこれまでに国内外で行われたコホート研究における観察項目から、今後のレジストリー構築に向けて評価すべき項目が明確になった。

A. 研究目的

神経内科領域において、神経変性疾患および神経・筋疾患は、患者数が少ない疾患（希少疾患）が多く、臨床試験、治験実施の際には、患者の組入れが困難なことが多い。また、これらの疾患における、国内患者の自然歴含めた疫学データも十分であるとは言えないのが現状である。そのため、患者の臨床情報や遺伝子情報を含めた患者レジストリーを構築し、臨床試験、治験における患者集積性を向上すること、また疫

学データを収集することは、急務であると考えられる。

我々は、神経変性疾患及び神経・筋疾患のうち、国立精神・神経センターが中心となって診療、研究を行っている、筋ジストロフィー（うち、ジストロフィノパチーを中心）及びパーキンソン病とその関連疾患の患者レジストリー構築に向けての検討を行った。

研究1においては、平成21年より開始された、筋ジストロフィー患者登録システムに

において、研究開始からCRCが関わることで、レジストリーの円滑な運営に向けた検討を行った。

研究2においては、国立精神・神経センターにおいて、パーキンソン病患者を対象にした患者レジストリー構築に必要な研究計画立案のために、治験における評価項目及び国内外コホート研究を調査した。

B. 研究方法

研究1

平成21年8月より、登録が開始されたRemudyの患者情報登録部門において、登録開始時点より、看護師資格を持つCRCが関わることで、レジストリーの円滑な運営が行なうことができるか検討した。

研究2

レジストリーを、臨床試験、治験における患者集積性の向上させる目的としての使用を考え、国立精神・神経センターで行われているパーキンソン病及び関連疾患を対象とした治験での、組入れ基準、除外基準、評価項目について調査した。また、レジストリーにより患者の自然歴を含めた疫学的データを収集するために、これまでに国内外で行われたコホート研究の文献調査を行った。そのうえで、今後の研究計画立案時に必要な項目の選定、項目を収集する上での問題点についても検討した。

(倫理面への配慮)

研究1における、「筋ジストロフィー患者登録システムの構築」は、国立精神・神経センター倫理委員会において平成21年2月6日に承認されている。

研究2は、資料及び文献調査であり、倫理面での問題は生じない。

C. 研究結果

研究1

患者情報登録部門において、CRCにより、患者対応、遺伝子診断部門、臨床及び分子遺伝学キュレーターとの定期的なミーティングの開催とその調整、患者情報登録用紙の確認業務、データ登録業務を行った。登録開始約6カ月で300名の登録依頼数があり、レジストリーは順調に運営された。

なお、研究開始時には想定されなかった、患者登録用紙や遺伝子診断結果報告用紙の不備についても、CRCが中心となり関連部門との調整を行い適切に対応ができた。Remudy紹介のためのWeb siteについても、患者へより分かりやすいものとするための改善点も指摘することが可能であった。

研究2

過去に、国内で行われたパーキンソン病及び関連疾患を対象とした治験の、組入れ基準、除外基準、臨床評価項目を調査した。人口統計学的指標（年齢、性別など）、バイタルサイン、臨床検査値（心電図、心エコー検査含む）、MMSEなど認知機能、パーキンソン病の臨床評価指標（H&Y、UPDRS、ON及びOFF時間、ジストニア評価、CGI）、投薬内容であった。

国内外で行われたコホート研究の文献調査を行った。海外試験については、Pubmedにより、core journalから「Parkinson」、「cohort」、「prospective」等より、検索を行い86文献において、評価項目を調査した。自然歴調査として、死亡原因、認知機

能障害の発現、疲労感の有無、がんの発症、レボドパ製剤投与と運動合併症の発現、予後因子、使用薬剤、痛風の有無、血清尿酸、プリン代謝産物、自律神経症状、PETによるドーパミン代謝の評価、MAOB及びCOMT遺伝子の遺伝子多型、運動機能、APOE 遺伝子型等の項目が調査されていた。国内においては、コホート研究は検索しえなかった。横断研究についても調査した結果、調査項目としては、人口統計学的指標、パーキンソン病の臨床評価（H&Y、UPDRSなど）、特定疾患治療研究事業臨床調査個人票に記載された項目、保健・医療・福祉サービスの利用状況が調査されていた。

D. 考察

研究 1

患者レジストリーを含む、臨床研究の円滑な実施においては、研究者である医師のみでなく、CRCが研究に関わることの重要性が指摘されている。本研究において、治験コーディネーターとしての経験のあるCRCが関わることで、患者登録を円滑に進めることが可能であった。今後は、精神・神経分野における臨床研究の推進を目指した基盤整備の一環として、治験のみでなく臨床研究においても、CRCが関与する体制の構築が必要であると考えられる。

研究 2

パーキンソン病において、臨床試験、治験において、必要と考えられる評価項目が明確になった。多くの指標は、これまでも当院の診療においても評価可能な指標であり、系統的に患者を評価して行くことで、有用な患者レジストリーが構築されること

が期待される。しかしながら、現時点で国立精神・神経センター神経内科に通院中の1000人を超えるパーキンソン病及び関連疾患患者に、これらの指標を日常診療下で定期的に詳細に評価していくことは、人員、時間的制約の面から、困難なことが想定される。研究計画の立案には、レジストリー構築を置こうなうための専門外来の設置や、評価者の臨床研究にかかる時間の確保、CRCを含めた医師以外の支援体制の検討を含めて行うことが必要と考えられる。

E. 結論

研究1において、筋ジストロフィー患者レジストリーに、CRCが参加することにより円滑な運営を行うことが可能であることが示された。また、研究2においてパーキンソン病患者レジストリー構築に向けた調査により基礎的資料を収集できた。来年度は、パーキンソン病患者レジストリー構築を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中村治雅

- 1) 中村治雅, 臨床研究をめぐる国内と海外の現状, 臨床薬理, 2009;40(4):137-140.
- 2) 中村治雅, 筋ジストロフィー患者登録データベース特にDuchene型筋ジストロフィーに関連して, 小児筋疾患診療ハンドブック 診断と治療社, 2009;99-100

- 3) 中村治雅, 宇山佳明: 最近の医薬品開発の現状と治験デザイン バイオマーカーと臨床的エンドポイント, 神経治療学, 2006;23(6):607-13.
- 村田美穂
- 1) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Kimoto N, Kikkawa Y, Takeshima M, Miyoshi K, Murata M. Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. Ann Neurology in press
 - 2) Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease Nat Genet 2009;41:1303-1307.
 - 3) Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Ashida R, Takahashi Y, Goto J, Fukuda Y, Date H, Iwata A, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T, Tsuji S. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. Arch Neurol 2009;66:571-576.
 - 4) Murata M. Levodopa in the early treatment of Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders 2009;15(1):S17-S20.
 - 5) 千原典夫, 山本敏之, 林 幼偉, 塚本忠, 小川雅文, 村田美穂. 脊椎後彎と食道裂孔ヘルニアがレボドパ吸収に影響したパーキンソン病の82歳女性例 臨床神経 2009;49(8):493 - 496.
 - 6) 村田美穂. パーキンソン病の薬物治療 BRAIN and NERVE 2009;61(4):464-472.
 - 7) 村田美穂. 神経救急一見落としがちな神経疾患を中心に一薬剤性パーキンソン病の抗コリン薬の使用は必ずしも効果があるとは限らない Clinical Neuroscience 2009;27:946.
 - 8) 村田美穂. パーキンソン病患者の Unmet Needs, 医療連携の重要性 Pharma Medica 2009;27(5):117-124.
 - 9) 村田美穂. パーキンソン病の四大徴候～パーキンソン病診断のコツと Pitfall～ Frontiers in Parkinson Disease 2009;2:28-31.
 - 10) 村田美穂. パーキンソン病—基礎・臨床研究のアップデート— 薬物療法 新規治療薬—ゾニサミド— 日本臨床 2009;67(4):401-405.
2. 学会発表
- 中村治雅
- 1) 中村治雅, 神経内科領域の医薬品開発の状況これまでと今後 第50回日本神経学会総会, 仙台 5, 2009
 - 2) Nakamura H, Nishino I, Komaki H, Motoyoshi Y, Takeda S, Kawai M, Current status of DMD/BMD patient registry in Japan. TREAT-NMD / NIH International Conference, Brussels Nov 17-19, 2009
- 村田美穂
- 1) Toda T, Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Yoshikawa T, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y.

Genome-wide association study for
sporadic Parkinson' s disease. 13th
International Congress of
Parkinson' s Disease and Movement
Disorders (Paris) June 7-11, 2009

- 2) Murata M, Kanazawa I. Long-term
effects of Zonisamide on Parkinson
disease. -Up to 9 years-. 13th
International Congress of
Parkinson' s Disease and Movement
Disorders (Paris) June 7-11, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし