

B. 研究方法

- (1) 本研究班から提出された 2008 年度の報告書、及び本研究班が発表した論文、さらにアンケート調査を資料として本研究班の評価をおこなった。
- (2) 難治性疾患克服研究事業において作成された評価表を用いて、I. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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て、a) 研究対象として選定している妥当性、b) 診断基準作成の有無、c) 診療ガイドライン作りへの取り組み、d) ロードマップに照らした進捗状況、e) 本研究事業と発表論文の整合性、f) 発表論文の成果、などについて評価した。
- (3) 本研究班に対して当班員以外の専門医も含めて複数の評価者による評価を行い、平均点を記載した。

C. 研究結果

再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、不応性貧血(骨髄異形成性症候群)、骨髄線維症を対象とした全国規模の調査研究を、疫学・病因・病態・診断・治療・予後など面から多角的に実施した。

再生不良性貧血では、臨床個人調査票を解析することで、わが国における新規申請患者の臨床的特徴を明らかにするとともに、個人調査票の問題点を指摘した。また、再生不良性貧血の発症動向を把握す

るため、日本血液学会(日本臨床血液学会)と連携し、血液疾患全例登録を継続した。

自己免疫性溶血性貧血では、クームス試験陰性の場合に赤血球結合 IgG が診断に有用であることを示した。

発作性夜間血色素尿症では新規治療薬である補体阻害剤 Eculizumab の有用性を明らかにした。

不応性貧血では、骨髄異形成性症候群(MDS)と再生不良性貧血に関する疫学統計、prospective な症例登録、セントラルレビューなどが行われた。小児 MDS は、日本小児血液学会と連携してセントラルレビューを推進し、小児 MDS の疫学的特長と予後の解析を行った。また、MDS の臨床像を日本・中国・ドイツ間で比較検討し、彼我との間に人種差が存在することを明らかにした。原発性骨髄線維症では新規登録 400 余例を解析し、高リスク群、低リスク群の存在を確認した。

このほか、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、不応性貧血(骨髄異形成性症候群)、骨髄線維症の分子病態の解析が行われた。

D. 考察

再生不良性貧血の臨床個人調査票の記載項目についての改善点が明らかとなり、今後の疫学調査に資すると思われる。

直接 Coombs 試験陰性の自己免疫性溶血性貧血の新たな診断法が明らかにされた。

発作性夜間血色素尿症では、補体阻害剤 Eculizumab が新たな治療薬となる可能性が示唆された。

不応性貧血(骨髄異形成性症候群)の中でも、特に小児 MDS の予後が明らかにされた。また、MDS の臨床像では、日本と中国との間では類似していたが、ドイツとは異なっていることが確認され、治療を行う際には人種差を考慮する必要性がある

ことが指摘された。

E. 結論

症例登録作業を通じて、わが国造血障害患者の臨床的特徴を明らかにし、その分子病態、診断法、治療法の開発などをさらに継続する必要性があることが明確となった。

研究班名	特発性造血障害に関する調査研究
研究代表者名	小澤 敬也
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	2
目標・計画 (2)	2
発症率・有病率の把握 (2)	2
診断基準・重症度分類の策定 (4)	2
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	4
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	18
総点(分母)	20
100点満点中の点数	90.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	2
進捗状況 (2)	2
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	8
行政への貢献度 (2)	2
倫理性 (2)	2
得点(分子)	18
総点(分母)	18
100点満点中の点数	100.0

III. 研究発表等について	
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

—血液系疾患 (血液凝固異常症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ひとつ、「血液凝固異常症に関する調査研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、対象疾患ごとに設置された4つの研究グループの構成とその効率的な連携によって、研究事業全体の研究成果が着実に蓄積されていることを確認した。個々の研究課題では、研究全体に占める病態解明に関する研究の割合がやや少ないが、TPO agonists の基礎研究や静脈血栓症に対する warfarin 療法のガイドライン(2004)日本の実態に即した改定の試みなど臨牀的に有意義な研究が多い点が評価できた。対象とする疾患はいずれも希少性が高く、その治療方針が確立されたとは言い難い。当該期間においては、これらの問題を解決すべく診療・治療に関する基礎研究・調査研究・そして臨床試験がなされ着実に成果が得られており、今後の研究継続の意義があると考えられた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、いわゆる難治性疾患と考えられる疾患群について、診断基準や治療ガイドラインの策定、さらに原因や臨床病態の解明などをおこなうことを主な目的としている。またこれらの疾患群の中で、治療に関して特別な配慮のもとに研究を遂行すべき疾患は、特定疾患治療研究事業として取り上げられている。本研究事業の対象疾患の多くは比較的長期にわたって研究班が存続して研究が継続されている。しかしながら難治性

疾患も、common disease と同様、疾病の頻度や社会的ニーズが変化しており、このため難治性疾患克服研究事業の対象疾患や研究目的も変化しつつある。したがってこうした変化を的確に把握して、難治性克服疾患研究事業が有効におこなわれるためには、各研究班の研究について、様々な観点から客観的評価をおこなうことが必要である。具体的には、「難治性疾患克服研究事業」における各研究班の臨床調査研究活動につき、学術的および行政的な観点から総合的な評価をおこな

い、研究活動の方向性をアップデートするのに有用な資料を作成することが必要である。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの「血液凝固異常症に関する調査研究」班の研究について、包括的な評価をおこない、今後の研究の方向性について提言することを目的とした。

B. 研究方法

- (1) 本研究班から提出された2008年度の報告書、及び本研究班が発表した論文、さらにアンケート調査を資料として本研究班の評価をおこなった。
- (2) 難治性疾患克服研究事業において作成された評価表を用いて、I. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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て、a) 研究対象として選定している妥当性、b) 診断基準作成の有無、c) 診療ガイドライン作りへの取り組み、d) ロードマップに照らした進捗状況、e) 本研究事業と発表論文の整合性、f) 発表論文の成果、などについて評価した。
- (3) 本研究班に対して当班員以外の専門医も含めて複数の評価者による評価を行い、平均点を記載した。

C. 研究結果

ITP, TMA, IT(Idiopathic thrombosis), DVT/PE に特化した研究班である。ITP に

関しては診断基準が確立していないがそれ以外の疾患では、診断基準が設定(TMA は新規診断基準を策定中)され疫学調査が行われている。既存の診断基準(ITP)に関しては検査の標準化、治療ガイドラインに関しては、ヘリコバクターピロリ陽性の ITP 患者の治療指針についての outcome research に積極的に取り組んでいる点や、静脈血栓症に対する warfarin 療法のガイドライン(2004)に関しては、その有用性に関する実態調査を行い、日本の実態に即した改定が検討されている点は高く評価できる。

4つの疾患各々に臨床研究 subgroups を編成し、相互の連携を効率よく保ち研究が比較的順調に進捗していると判断する。研究内容としては研究事業全体に占める病態解明に関する研究の比率がやや低い印象はあるが、TPO agonists の基礎研究、制御性T細胞の ITP 発症への関与を解析するマウスモデルの作成などの臨床的にも有意義な研究が進行しあり程度の結果が得られている。

報告書に記載されている研究成果に関する論文の質は高く、その多くが研究事業に関連するものが多い。頻事業に基づくとの acknowledgements は約半数の論文に記載されている。論文発表について明らかな利益相反はない。

D. 考察

全体的にバランスのとれた研究班である。この領域に於いては幾つかの学会あるいはこの研究班以外の研究グループも調査・研究活動に参画しているのが実態であるが、この研究班と学会および他の研究班とは密に連携が図れている。これはこの領域での研究者が比較的少なくその連携が極めて良好であることによると考えられる。

対象とする疾患の中には未だに病態が解明されていない疾患が少なくない。今後は ADAMTS13 値正常の TMA や特発性血栓症の病態解明へより積極的な取り組み事が課題である。

ITP などの病態が比較的明らかとなった疾患に関しては着実に研究成果が上がっているが、実際に研究の対象とすべきは重症かつ難治性の ITP であり、現時点で重症例に対する治療が確立したとは言い難い。ITP 難治例/死亡例の解析などの切り口から研究が進められているが、ここでもその病態解明と重症化の分子病態などの研究が望まれる。

E. 結論

「血液凝固異常症関する調査研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、対象疾患ごとに設置された4つの研究グループの構成とその効率的な連携によって、研究事業全体の研究成果が着実に蓄積されていることを確認した。

個々の研究課題では、研究全体に占める病態解明に関する研究の割合がやや少ないが、TPO agonists の基礎研究や静脈血栓症に対する warfarin 療法のガイドライン(2004)日本の実態に即した改定の試みなど臨床的に有意義な研究が多い点が評価できた。対象とする疾患はいずれも希少性が高く、その治療方針が確立されたとは言い難い。当該期間においては、これらの問題を解決すべく診療・治療に関する基礎研究・調査研究・そして臨床試験がなされ着実に成果が得られており、今後の研究継続の意義があると考えられた。

研究班名	血液凝固異常症に関する調査研究
研究代表者名	村田 満
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	2
目標・計画 (2)	2
発症率・有病率の把握 (2)	2
診断基準・重症度分類の策定 (4)	2
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	4
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	18
総点(分母)	20
100点満点中の点数	90.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	2
進捗状況 (2)	2
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)	18
100点満点中の点数	77.8

III. 研究発表等について	
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
—血液系疾患 (原発性免疫不全症候群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ひとつ、「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、2007年の新分類の基づき小児例だけでなく成人例を加えた全国調査、TREC KREC 測定によるスクリーニング法などの新規の診断に有用な検査法の開発、臨床試験に進む治療は検討されていないが将来的な臨床応用を視野に入れた研究や、病態解明に関する研究に一定の進歩が認められること、加えて責任遺伝子や遺伝子異常と易感染性の関連の解明は継続的な進展があることを確認した。多岐にわたる免疫不全症を対照する班の性格から、正確な患者統計をつかむことが困難であるが、今後は遺伝子診断が可能で臨床的に重要な疾患に焦点を当てた研究計画の構築が望まれる。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、いわゆる難治性疾患と考えられる疾患群について、診断基準や治療ガイドラインの策定、さらに原因や臨床病態の解明などをおこなうことを主な目的としている。またこれらの疾患群の中で、治療に関して特別な配慮のもとに研究を遂行すべき疾患は、特定疾患治療研究事業として取り上げられている。本研究事業の対象疾患の多くは比較的長期にわたって研究班が存続して研究が継続されている。しかしながら難治性疾患も、common disease と同様、疾病の

頻度や社会的ニーズが変化しており、このため難治性疾患克服研究事業の対象疾患や研究目的も変化しつつある。したがってこうした変化を的確に把握して、難治性克服疾患研究事業が有効におこなわれるためには、各研究班の研究について、様々な観点から客観的評価をおこなうことが必要である。具体的には、「難治性疾患克服研究事業」における各研究班の臨床調査研究活動につき、学術的および行政的な観点から総合的な評価をおこない、研究活動の方向性をアップデートするのに有用な資料を作成することが必要で

ある。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班の研究について、包括的な評価をおこない、今後の研究の方向性について提言することを目的とした。

B. 研究方法

- (1) 本研究班から提出された2008年度の報告書、及び本研究班が発表した論文、さらにアンケート調査を資料として本研究班の評価をおこなった。
- (2) 難治性疾患克服研究事業において作成された評価表を用いて、I. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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て、a) 研究対象として選定している妥当性、b) 診断基準作成の有無、c) 診療ガイドライン作りへの取り組み、d) ロードマップに照らした進捗状況、e) 本研究事業と発表論文の整合性、f) 発表論文の成果、などについて評価した。
- (3) 本研究班に対して当班員以外の専門医も含めて複数の評価者による評価を行い、平均点を記載した。

C. 研究結果

2007年の新分類の基づき小児例だけでなく成人例(carry over/skewing 例)を加えた全国調査とHPによる二次調査が行わ

れ疫学調査のデータベースがより充実した点、リアルタイムPCRを用いたTREC/KREC測定によるSCIDやXLAのスクリーニング法やTRA4、MyD88遺伝子異常のFACSを用いた新規の診断に有用な検査法が開発されている点からは研究が着実に進展していると評価できる。

臨床試験に近々進む治療法は検討されていないが、将来的な臨床応用を視野に入れた幹細胞からの免疫細胞誘導、Protein transduction domainによる蛋白質の細胞内導入の研究に関しても進展があったと考える。さらに病態解明に関する研究にも継続的な進歩が認められ、責任遺伝子や遺伝子異常と易感染性の関連の解明は引き続き成果を上げていると判断する。

患者家族や医療者を対象として診断に関する情報を継続的に提供している点は行政への貢献という点から評価できる。

報告書に記載されている発表論文の質は高いが、班研究の研究テーマに直接関係のない論文(特に基礎免疫に関する論文)が約半数を占め、ランダムに確認した論文の中で本研究事業へのacknowledgementsが記載されている論文は約50%である。利益相反・倫理的に問題のある論文発表はないと考える。

D. 考察

多岐にわたる免疫不全症を対照する班の性格から、正確な患者統計をつかむこ

とが困難であることは理解できるが、今後は遺伝子診断が可能で臨床的に重要な疾患に焦点を当てた研究計画の構築が望まれる。また、重症度評価に対する検討も困難であることは理解できるが、医療行政的視点にも配慮して、今後は是非取り組む課題と考える。今後は研究体制を整備し、幾つかの疾患に比較的頻度の高い疾患に焦点を当て病態解明から治療までのより具体的な計画を明らかにすることも検討することが望ましい。また、発症頻度が低いが疾患が多岐にわたる疾患群を広くかつ確実に捕捉する全国規模のネットワークは着実に成果を上げているが、簡易診断法は国際共同研究に発展しているようにグローバルなレベルでの連携も視野に入れる必要があると考える。

これまでに原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植のガイドラインなどが策定されているが十分なエビデンスに立脚したものではないので、今後は outcome research を積極的に行いその妥当性を検証することが望まれる。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、成人例を加えた全国調査、スクリーニング法などの新規の診断に有用な検査法の開発、将来的な臨床応用を視野に入れた研究や、病態解明に関する研究に一定の進歩が認められることを確認した。今後は遺伝子診断が可能で臨床的に重要な疾患に焦点を当てた研究計画の構築が望まれる。

評価対象となった疾患はいずれも希少性が高く、そのために治療方針が未だ確立されていないものが多い。当該期間においては、これらの問題を解決すべく診療・治療に関する基礎研究・調査研究・そして臨床試験がなされており、その成果は評価できると考えられる。また、未解決の課題も多く残されており、研究継続の意義を有すると考えられた。

研究班名	原発性免疫不全症候群 に関する調査研究
研究代表者名	原 寿郎
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	1
目標・計画 (2)	1
発症率・有病率の把握 (2)	2
診断基準・重症度分類の策定 (4)	2
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	1
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	0
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	11
総点(分母)	19
100点満点中の点数	57.9

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	2
進捗状況 (2)	1
研究代表者の指導性 (2)	1
研究成果 (8)	8
行政への貢献度 (2)	1
倫理性 (2)	2
得点(分子)	15
総点(分母)	18
100点満点中の点数	83.3

III. 研究発表等について	
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

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

—免疫系疾患 (難治性血管炎調査研究班)—

研究要旨

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「難治性血管炎調査研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、当班では、中小型血管炎、大型血管炎、基礎・病理の3つの分科会を構成し、研究を開始している。中小型血管炎分科会では、わが国初の全国規模の血管炎データベース構築の推進に向けて、国際的な評価基準を取り入れた前向き研究プロトコルを作製し、患者登録システムを確立して前向き研究を開始した。また、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)の臨床像の実態調査を開始した。大型血管炎分科会では、Buerger病、高安動脈炎、炎症性腹部大動脈瘤を対象として疫学的検討を進めている。また、HGF プラスミドを用いた遺伝子治療や骨髄・末梢血単核球細胞移植による血管新生療法の有用性を検討している。基礎・病理分科会では、動物モデルを用いて疾患感受性遺伝子、特異的自己抗体の同定、Th17 活性化及び抗好中球細胞質抗体(ANCA)産生機構などを解析中である。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、いわゆる難治性疾患と考えられる疾患群について、診断基準や治療ガイドラインの策定、さらに原因や臨床病態の解明などをおこなうことを主な目的としている。またこれらの疾患群の中で、治療に関して特別な配慮のもとに研究を遂行すべき疾患は、特定疾患治療研究事業として取り上げられている。本研究事業の対象疾患の多くは比較的長期にわたって研究班が存続して研究が継続されている。しかしながら難治性

疾患も、common diseaseと同様、疾病の頻度や社会的ニーズが変化しており、このため難治性疾患克服研究事業の対象疾患や研究目的も変化しつつある。したがってこうした変化を的確に把握して、難治性克服疾患研究事業が有効におこなわれるためには、各研究班の研究について、様々な観点から客観的評価をおこなうことが必要である。具体的には、難治性疾患克服研究事業における各研究班の臨床調査研究活動につき、学術的および行政的な観点から総合的な評価をおこない、

研究活動の方向性をアップデートするのに有用な資料を作成することが必要である。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの「難治性血管炎調査研究」班の研究について、包括的な評価をおこない、今後の研究の方向性について提言することを目的とした。

B. 研究方法

- (1) 本研究班から提出された2008年度の報告書、及び本研究班が発表した論文、さらにアンケート調査を資料として本研究班の評価をおこなった。
- (2) 難治性疾患克服研究事業において作成された評価表を用いて、I. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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て、a) 研究対象として選定している妥当性、b) 診断基準作成の有無、c) 診療ガイドライン作りへの取り組み、d) ロードマップに照らした進捗状況、e) 本研究事業と発表論文の整合性、f) 発表論文の成果、などについて評価した。
- (3) 本研究班に対して当班員以外の専門医も含めて複数の評価者による評価を行い、平均点を記載した。

C. 研究結果

当班では、中小型血管炎、大型血管炎、基礎・病理の3つの分科会を構成し、研究

を開始している。

中小型血管炎分科会では、ANCA関連血管炎のなかでも、対象を顕微鏡的血管炎(MPA)、ウェゲナー肉芽腫症(WG)、AGA、腎限局性血管炎、肺限局性血管炎の5つに対象を絞り、わが国初の全国規模の血管炎データベースに基づいた前向きコホート研究を開始した。また、MPAの寛解維持療法中の再燃の危険因子を解析するための後向きコホート研究のプロトコルを作成した。

大型血管炎分科会では、Buerger病、高安動脈炎、炎症性腹部大動脈瘤を対象として疫学的検討を進めている。高安病の疾患活動性の指標として、CRPのみならずMMP-3が有用であることを明らかにした。また、HGFプラスミドを用いた遺伝子治療や骨髄・末梢血単核球細胞移植による血管新生療法の有用性を検討している。

基礎・病理分科会では、MRL/lprマウスなどの動物モデルを用いて疾患感受性遺伝子を検討し、腎炎・血管炎抵抗性遺伝子CD59aを見出した。また、特異的自己抗体の同定、Th17活性化及びANCA産生機構などを解析中である。

D. 考察

難治性血管炎は多様な疾患群から構成されているが、これまでは病因・病態の究明は余り進展していなかった。特に欧米の研究と比較すると、EBMに準拠した治

療方針の作成や新規治療法の開発において立ち遅れていたが、今回の研究においてわが国初の血管炎データベースを構築し、患者登録システムを確立した。今後、このデータベースを用いた研究が進展することが期待される。また、疫学研究、治療、基礎研究の国際比較研究を展開させるための国際的研究協力体制の強化を行っており、グローバルスタンダードの研究が展開される可能性がある。さらに、動物モデル、患者検体を用いて分子病態の解析が進行中であり、その成果が待たれ

るところである。

E. 結論

中小型血管炎、大型血管炎、基礎・病理の3つの分科会形式を取って、作業を分担することにより、幅広い研究領域をカバーしている点はユニークである。Webを用いて行った患者登録をもとにして血管炎データベースを構築し、それを用いた後向き及び前向き研究が開始している点は高く評価される。

研究班名	難治性血管炎に関する調査研究
研究代表者名	槇野 博史
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	2
目標・計画 (2)	2
発症率・有病率の把握 (2)	2
診断基準・重症度分類の策定 (4)	4
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	4
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	20
総点(分母)	20
100点満点中の点数	100.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	2
進捗状況 (2)	2
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	8
行政への貢献度 (2)	2
倫理性 (2)	2
得点(分子)	18
総点(分母)	18
100点満点中の点数	100.0

III. 研究発表等について	
論文・発表数 (2)	2
論文・発表の質 (2)	2
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)	8
総点(分母)	10
100点満点中の点	80.0

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

—免疫系疾患 (自己免疫疾患調査研究班)—

研究要旨

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「自己免疫疾患調査研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎(PM/DM)、シェーグレン症候群(SS)、成人スティル病(AOSD)などの自己免疫疾患の病因・病態・治療などに対して広く調査研究を行っている。共同研究事業としては、SLEのゲノム解析のためのサンプル収集を集中的に行っている。個別研究としては、それぞれの疾患の分子病態の解明、新規治療法の開発を推進することを目標としている。さらに、各種モデル動物を用いて、発症関連遺伝子解析、障害性T細胞や抗DNA抗体による組織障害機序の解析などを行っている。また、治療研究として、治療抵抗性SLEに対するリツキシマブを用いたB細胞標的療法の有用性の検討、PM/DMに合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性の検討が行われている。ただし、病因・病態研究に偏っている傾向は否めず、さらに疫学研究、患者データベースの作成、診断基準の改訂、治療の標準化、患者個人調査票の改訂など、共同研究事業を通じて行政に貢献しうる研究を遂行することが望まれる。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、いわゆる難治性疾患と考えられる疾患群について、診断基準や治療ガイドラインの策定、さらに原因や臨床病態の解明などをおこなうことを主な目的としている。またこれらの疾患群の中で、治療に関して特別な配慮のもとに研究を遂行すべき疾患は、特定疾患治療研究事業として取り上げられている。本研究事業の対象疾患の多くは比較的長期にわたって研究班が存続して研

究が継続されている。しかしながら難治性疾患も、common diseaseと同様、疾病の頻度や社会的ニーズが変化しており、このため難治性疾患克服研究事業の対象疾患や研究目的も変化しつつある。したがってこうした変化を的確に把握して、難治性克服疾患研究事業が有効におこなわれるためには、各研究班の研究について、様々な観点から客観的評価をおこなうことが必要である。具体的には、「難治性疾患克服研究事業」における各研究班の

臨床調査研究活動につき、学術的および行政的な観点から総合的な評価をおこない、研究活動の方向性をアップデートするのに有用な資料を作成することが必要である。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの自己免疫疾患調査研究班の研究について、包括的な評価をおこない、今後の研究の方向性について提言することを目的とした。

B. 研究方法

- (1) 本研究班から提出された2008年度の報告書、及び本研究班が発表した論文、さらにアンケート調査を資料として本研究班の評価をおこなった。
- (2) 難治性疾患克服研究事業において作成された評価表を用いて、I. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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て、a) 研究対象として選定している妥当性、b) 診断基準作成の有無、c) 診療ガイドライン作りへの取り組み、d) ロードマップに照らした進捗状況、e) 本研究事業と発表論文の整合性、f) 発表論文の成果、などについて評価した。
- (3) 本研究班に対して当班員以外の専門医も含めて複数の評価者による評価を行い、平均点を記載した。

C. 研究結果

SLE のゲノム解析研究の目的で、SLE 患者の DNA サンプル収集が行われており、臨床系の研究分担者全員の組織で学内の倫理審査委員会に申請後、インフォームドコンセントを取得、現在までに約680 サンプルの収集が終了している。解析に関しては、SNP による解析検定手法の開発とともに、新しい概念であるコピーナンバー多型を大規模に実施するためのツールが完成したところである。また、候補遺伝子解析としては、本年度は動物モデルで SAP 分子がクリオグロブリン産生に必要であることを示した。また、SLE 感受性を規定する遺伝子として *Fcgr2b* の多型が重要であることが明らかとなった。

病態解析では、MRL/lpr マウスの腎臓に浸潤している T 細胞の単一細胞から T 細胞レセプターを規定する mRNA を同定し、その機能を遺伝子導入で再構築することに成功した。今後、これを用いることで、生体内での活性化の状態やメカニズムの解析を行う予定である。このほか、小胞体ストレス蛋白 Herp、IL-33、TCR、NO などの面から分子病態の解析が行われた。

SLE の臨床的検討では、ループス腎炎とシクロホスファミドの有効性の検討、抗リン脂質抗体スコアの作成などが行われた。

PM/DM では、抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性群における間質性肺炎、筋炎と HLA-DR 抗原との関係が検討された。また、SS ではムスカリン作動性アセチルコ

リン受容体に対する自己抗体が病原性を有すること、成人スティル病ではIL-6阻害療法の有効性に関する遺伝子からの解析により、マクロファージ活性化に関与するサイトカインの関与が明らかとなった。

治療研究では、PM/DMに合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性、SLEに対するリツキシマブを用いたB細胞標的療法の有用性が検討された。

D. 考察

SLEのゲノム解析研究は一定の成果を収めつつあるが、世界的にはさらに大規模の関連解析が行われており、本研究においてもサンプル収集のさらなる努力を要する。

SLEの病因・病態解析は遺伝子及び分子の面から個別研究によって推進されている。特に動物モデルを用いた解析においては、分子病態形成機序が明らかにされつつある。しかし、SLEを含む対象疾患において、患者レベルではさらなる検討が必要と思われる。このような解析を通じて、

新規治療法の開発が可能となることが期待される。

治療研究に関しては、PM/DMに合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性、SLEに対するリツキシマブを用いたB細胞標的療法の有用性が検討されたが、研究班全体の共同研究事業として取り上げ、これをサポートする姿勢が望まれる。

E. 結論

SLE, PM/DM, SS, AOSDなどの多様な自己免疫疾患の病因・病態解析、新規治療法の開発が、動物モデル及びヒトの検体を用いて多角的に行われた。

ただし、病因・病態研究に偏っている傾向は否めず、さらに疫学研究、患者データベースの作成、診断基準の改訂、患者個人調査票の改訂、治療の標準化など、共同研究事業を通じて行政に貢献しうる研究をも併せて遂行することが望まれる。

研究班名	自己免疫疾患に関する調査研究
研究代表者名	山本 一彦
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	2
目標・計画 (2)	2
発症率・有病率の把握 (2)	0
診断基準・重症度分類の策定 (4)	0
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	0
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	1
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	9
総点(分母)	20
100点満点中の点数	45.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	2
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)	15
総点(分母)	18
100点満点中の点数	83.3

III. 研究発表等について	
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

—免疫系疾患 (ベーチェット病調査研究班)—

研究要旨

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「ベーチェット病調査研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、当研究班では、診療ガイドラインの作成を最重要課題に位置づけ、Medical Information Network Distribution Service (MINDs)の手法を用いてブドウ膜炎、腸管型、神経型、血管型の各病型別に診療ガイドラインを作成中であり、厚生科学研究上、有用であると評価される。病因・病態研究に関しては多角的な方面からの解析が進行中である。遺伝要因に関しては、マイクロアレイを用いたゲノムワイド解析結果から検出された候補遺伝子の標的解析に移行し、*TLR4*, *TRIM*, *ROBO1* などの解析を開始し、ベーチェット病との関連が見出されつつある。今後、人種間の差異を検討する国際共同研究が計画されている。環境要因との関連では、口腔内細菌の中でも本症との関連性が示唆されている *Streptococcus Sanguinis* の菌体成分が TLR2、4 を介して IL-1、TNF α 産生誘導をすることが明らかとなった。また、免疫異常についても、Th17 活性化などの面から解析が進行中である。これらの成果を患者及び関係者に広く還元する目的で、ホームページを作成したことは評価される。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、いわゆる難治性疾患と考えられる疾患群について、診断基準や診療ガイドラインの策定、さらに原因や臨床病態の解明などをおこなうことを主な目的としている。またこれらの疾患群の中で、治療に関して特別な配慮のもとに研究を遂行すべき疾患は、特定疾患治療研究事業として取り上げられている。本研究事業の対象疾患の多くは比

較的長年にわたって研究班が存続して研究が継続されている。しかしながら難治性疾患も、common disease と同様、疾病の頻度や社会的ニーズが変化しており、このため難治性疾患克服研究事業の対象疾患や研究目的も変化しつつある。したがってこうした変化を的確に把握して、難治性克服疾患研究事業が有効におこなわれるためには、各研究班の研究について、様々な観点から客観的評価をおこなう