

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、個人調査票の改定案を作成した。再生不良性貧血と骨髄異形成症候群との鑑別のため、合同鏡見会を年 2 回施行した。また、小児に発生する骨髄不全症の臨床調査を行った。ABO 不適合造血幹細胞移植に伴う赤芽球癆の治療実態に関す

る全国調査も施行し、145 例のコホートが作成された。

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)では、クームス赤血球結合 IgG 量について検討を行った。

発作性夜間血色素尿症(PNH)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。また、PNH の病因に深く関与する *HMGA2* 遺伝子の関与について検討を行った。

不応性貧血では、骨髄異形成性症候群(MDS)に対する病態解明・治療法の開発に関する調査研究班と連携して、症例登録を継続した。再生不良性貧血に関する疫学統計、prospective な症例登録、センラルレビューなどが行われた。わが国の FAB 分類での RA 症例の欧米との臨床的特徴について検討し、本邦例は年齢が若く、血球減少が強い MDS-U が高頻度であることなどを明らかにした。また、MDS の臨床像を日本・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 466 症例を解析し、その臨床的特徴を明らかにするとともに、治療反応性、予後について明らかにした。

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

研究対象を、再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血(骨髄異形成症候群)、骨髄線維症に対象を絞って包括的に研究を進めている。再生不良性貧血については、臨床調査個人票の改訂案の作成、症例のセントラルレビュー、骨髄不全症や慢性赤芽癆の全国調査を行っている。溶血性貧血では、赤血球結合 IgG の再評価、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するエクリズマブの有用性の検討、原発性骨髄線維症では症例登録を進めることで予後予測分類の検証など、多角的に研究を進めている点は評価される。研究計画の立案は妥当であり、進捗状況も着実である。また、主任研究者の指導性・連携も十分にみられており、それなりの研究成果が挙げられていると評価される。労力の配分に関して、診断、治療ガイドラインの作成に40%を割いたとのことであるが、今回の報告書からはその具体的なプロセスと研究成果を窺うことができない。今後の成果を期待したい。また、研究分担者と研究協力者と

のすみわけと役割分担が必ずしも明確ではない。

PNH に対するエクリズマブの臨床試験は、報告書を読む限り、本治験が当班の研究対象として行われたことは明記されていない。もしも本治験が企業治験であるとすれば、その有用性の評価を当研究で行うことの妥当性には疑問が残る。

研究成果は海外のインパクトファクターの高い雑誌に掲載されている点は大いに評価される。ただし、アンケート調査では、研究報告書に記載された主論文のうち、本研究に基づくことが明記されたものが必ずしも多くない。今後は本研究に基づく論文のみを研究成果として記載すべきであろう。

#### 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)	1
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)	2
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)	15
総点(分母)	20
100点満点中の点数	75.0

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)	2
倫理性 (2)	2
得点(分子)	16
総点(分母)	18
100点満点中の点数	88.9

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の研究班のうち「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、対象とする 4 つの疾患/病態に対して設けられた各WGが、設定された目標に向かって着実に成果をあげ、その成果の論文化が進んでいる事を確認した。しかし一方で、本研究班では、症例数が比較的多く、新規薬剤が導入される ITP に関して、重症度から見た治療の必要性和公費負担の見直しを視野に入れ、その診断基準と治療のガイドラインの改訂を早急に行うことが今後の課題と考えられた。

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2009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

4つの血液凝固異常症 ITP, TMA, IT (Idiopathic thrombosis), そして DVT /PE を対象とした調査研究班である。他の3疾患と比較してITの疾患概念がやや曖昧であり、他の研究班の対象疾患とoverlapする可能性はあるものの、上記4つのグループにWGが設けられ、個々のグループでの疫学調査、分子病態解析、それに基づいた診断基準・治療指針の策定、その効果の検証に関する研究目標が明確に規

定されている。

ITP 個人調査票、TMA 症例登録、TMA 全国アンケート調査集計、先天性血栓傾向日本人患者の実態調査などによる発症率や有病率に関する全国アンケート調査は積極的に施行されている。IT 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、TMA を含めて診断基準が設定され疫学調査が行われている。しかし、ITP に関しては診断基準(案)の状態が長期に続いている。

治療ガイドラインに関しては、outcome research (HP による ITP の治療指針)が積極的に行われている点が評価できる。現在、難治性 ITP の治療指針が策定中である。血小板増加薬 (TPO receptor agonists) も使用が可能となり、このガイドラインの策定の臨床的意義は大きい。ガイドラインが既に存在する DIC、DVT/PE に関してはこの研究班では扱っていないが、関連学会における委員会、WG 等のメンバーがこの研究班の分担研究者となり密に連携が図れていた。

各研究グループは臨床的に重要なエビデンス確立を必要とするテーマに取り組んでいる。研究内容としては病態解明に関する研究の比重がやや軽い印象はあるが、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成果が得られている。また、ITP の診断に不可欠な TPO, IPF などの検査法の問題

点を明らかにし、その standardization に取り組んでいる。

全体として研究の倫理性は確保されており、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していた。

#### D. 考察、結論

4つの疾患各々に臨床研究WG'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。治療に役立つ様々な治療指針の策定は評価されるが、新規治療の開発を視野に入れた病態解明に関する取り組みがやや欠けている。しかし、血栓症発症要因となる妊娠やホルモン療法による protein S 低下の分子病態を明らかにした点は評価される。対象とする疾患の中で症例数の多い ITP に関しては、重症度から見た治療の必要性和公費負担の見直しが必要である。

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)	1
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)	17
総点(分母)	20
100点満点中の点数	85.0

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)	1
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)	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の研究班のうち「原発性免疫不全症候群(PID)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、50 を超える PID を対象として調査研究を進めるというハンディはあるものの、その実態調査、治療ガイドライン(同種造血幹細胞移植など)に策定、幾つかの責任遺伝子の同定など、ある程度成果は着実に得られていると評価できる。今後の課題としては、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が望ましい。

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 2009 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

50 を超える原発性免疫不全症候群 (PID) を対象として調査・研究がおこなわれている。2008 年の疫学調査の回収率は低い (全体が 29.4% 小児科に関しては 45%) が、小児科 1211、内科 94 例が登録されており、PID の実態調査は着実に成果が上がっている。PID の registry も評価される。一部の PID に関しては平成 20 年に診断基準が策定されているが、重症度分類は未だ策定されていない。

現時点では同種造血幹細胞移植が唯一の根治療法であるが、CGD、Wiskott-Aldrich 症候群に対する造血幹細胞

移植のガイドラインが HP に公開され、SCID に対する同種造血幹細胞移植のガイドラインの概要が整い HP 掲載予定となっている。また、免疫不全症に関する最新情報が HP や研究会を通して医師・患者家族へ提供されている。

研究組織は関連学会研究班との重複を避けるように構成されており、特にガイドラインや診断基準などが重複し設定される可能性はない。

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 iPS 細胞からの免疫細胞誘導、遺伝子治療のためのより安全な vector の開発に加えて、FHL3 型の血小板 Munc13-4 蛋白発現を用いた迅速診断などは臨床的に有用な研究であると考えられる。

病態解析に関しては、IPEX、MSMD 等の責任遺伝子の同定が着実に進んでいる。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が、多岐にわたる疾患を対象としているので、研究体制にややまとまりがない。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が望ましいが、疾患の特異性からは困難と推測する。

患者 QOL 調査や、患者家族や医療者を対象として診断に関する幾つかの情報を継続的に提供している点は評価できる。研究の倫理性に問題はない。

発表論文の数は多く、その質は高い。本研究事業への acknowledgements が記載されている論文は 36 %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、結論

特定の幾つかの疾患を対象とした研究班と異なり、多岐にわたる PID を対象としたこの班では、疫学調査、病態解析、診断・治療のガイドラインの設定が困難と思われるが、着実な成果は上がっていると考える。

疫学調査に関しては PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan)が 2008 年に開始され、有効に活用されている点、比較的頻度の高い疾患を対象として現時点では唯一の根治療法である同種造血幹細胞移植に関するガイドラインが作成された点、様々な形での社会貢献が実践されている点は評価される。病態解明とそれに立脚した治療法の検討に関しては、疾患の特異性から systematic なアプローチをすることは困難であると思われるが、この点に関しては班長の leadership に期待したい。

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)	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)	16
総点(分母)	20
100点満点中の点数	80.0

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)	1
研究成果 (8)	4
行政への貢献度 (2)	1
倫理性 (2)	2
得点(分子)	12
総点(分母)	18
100点満点中の点数	66.7

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 (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、国際研究協力の 4 つの分科会を構成し、研究を遂行している。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成し、患者登録システムを確立して前向き研究を開始し、これまでに ANCA 関連血管炎 69 例が登録されている。アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)の臨床像の実態調査を行い、その臨床像を明らかにした。また、臨床個人調査票を用いて難治性血管炎の臨床病像、ANCA 陽性率、治療内容などを明らかにした。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。高安病の新たなバイオマーカーとして pentraxin3 が同定された。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、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、新規治療法開発などの研究が進行中である。国際研究協力分科会では、欧州リウマチ学会とアメリカリウマチ学会による新たな血管炎の分類基準の作成のための症例登録を行っている。

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 2009 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・病理及び国際研究協力の 4 つの分科会を構成し、研究を遂行している。

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、これまでに 69 症例を登録している。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、これまでに 60 症例が登録されている。AGA の本邦における実態解明研究も開始され、最終的に二次調査対象症例として 475 名分を回収している。発症年齢は 54.9 歳、男女比は 1:1.7 であり、ほぼ全例がアレルギー疾患を合併していることが明らかとなった。また、不可逆性障害を 61%に認め、本症の予後が良好ではないことが再確認された。臨床個人調査票を用いた難治性血管炎の診療行動解析も開始されている。

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新たなバイオマーカーとして pentraxin3 が同定された。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、新規治療法の開発などを遂行中である。

国際研究協力分科会では、欧州リウマチ学会とアメリカリウマチ学会による新たな血管炎の分類基準の作成のための症例登録を行っている。

#### 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傾向は否めない。今回の研究では、研究班を中小型血管炎、大型血管炎、基礎・病理、国際研究協力の4つの分科会に分け、効率よく研究を行っている。当研究のすぐれた点は全国規模の血管炎データベース構築を推進している点である。中小血管炎分科会で行っている「ANCA 関連血管炎前向き観察コホート研究」では寛解導入療法、「顕微鏡的多発血管炎の寛解維持療法における再燃の危険因子に関する後向きコホート研

究」では維持療法の有用性の解析がそれぞれ可能となり、得られた成果はそのまま臨床に還元可能である。また、これらの成果を取り入れた我が国患者の実態を鑑みた新たな診断マニュアルの発刊が待たれる。一方、病因、病態研究については労力の配分が 20%とやや少なく、研究の質もさらに向上させる余地がある。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。

研究業績に関しては少しずつ出つつあるが、本研究資金を用いた研究論文のみを刊行物一覧に掲載すべきである。また、研究発表の質については、今後更なる向上が得られるよう配慮をすべきであろう。

#### E. 結論

中小型血管炎、大型血管炎、基礎・病理、国際研究協力の4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)	3
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)	19
総点(分母)	20
100点満点中の点数	95.0

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)	2
倫理性 (2)	2
得点(分子)	16
総点(分母)	18
100点満点中の点数	88.9

III. 研究発表等について	
論文・発表数 (2)	2
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)	7
総点(分母)	10
100点満点中の点	70.0

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い、約900サンプルを収集した。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。SLEの臨床的検討では、「抗リン脂質抗体スコア」が血栓症のリスクを示すマーカーであることが明らかにされた。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、両薬剤の有効性と安全性が確認された。今後、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 2009 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 900 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、SLE 感受性を規定する遺伝子として、*Fcgr2b* の多型が B 細胞の免疫寛容破綻に重要であることが明らかとなった。また、本年度は動物モデルで SLAM-associated protein (SAP) 遺伝子変異が病態形成性のクリオグロブリンの量的形質に連鎖することが示された。

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。さらに、この TCR を発現する T 細胞に腎炎惹起性があることを示した。このほか、SLE では、血清中の IL-33 と分泌型 ST2 が高値を示すが、治療により IL-33 は低下し、ST2 はさらに上昇することが明らかとなった。

SLE の臨床的検討では、抗リン脂質抗体スコアが血栓症発症のリスクを示すマーカーとなることが示された。

PM/DM ではシグナル認識粒子 (SRP) に対する自己抗体のスクリーニングシステ

ムが樹立された。SS ではムスカリン作動性アセチルコリン受容体に反応する T 細胞が病原性を有することなどが明らかとなった。

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 のゲノムワイド解析 (GWAS) のための DNA サンプル約 900 検体を収集した努力は評価される。ただし、主任研究者が自ら指摘するごとく欧米ではすでに千人レベルでの解析が終わっており、当研究でも日本人 SLE 疾患感受性遺伝子について早急に成果を出すことが求められる。

本研究は、疫学的研究は皆無であり、むしろ研究分担者の個別研究を中心に研究班が構成されている点が特徴である。抗リン脂質抗体症候群の新たな診断基準の提唱は、臨床的に貢献するところ大であると評価される。また、抗リン脂質抗体スコアが血栓症発症リスクのマーカーとなりうる点が明らかにされた点も臨床的成果として有用性が高い。さらに、疾患感受性遺伝子探索、動物モデルを用いた病因・病態研究のレベルは高い。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。研究成果はいずれもインパクトファクターの高い国際誌に掲載されており、個別研究の質の高さがうかがわれる。

#### 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個別研究とし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)	1
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	3
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)	13
総点(分母)	20
100点満点中の点数	65.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	1
進捗状況 (2)	2
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	4
行政への貢献度 (2)	1
倫理性 (2)	2
得点(分子)	12
総点(分母)	18
100点満点中の点数	66.7

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」の研究成果について、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、きわめて有用であると評価される。また、特殊病型に関しては、本年度から多角的な疫学調査を開始している。病因・病態解析研究に関しては、さまざまな方面からの解析が進行中である。遺伝要因に関しては、SNPによるGWASで免疫異常に関わる2遺伝子を疾患感受性遺伝子として同定したほか、従来のマイクロサテライト法により浮上した TRIM, ROBO1 などの候補遺伝子についても解析を進めている。環境要因との関連では、口腔内最近の中でも本症との関連性が示唆されている *Staphylococcus Sanguinis* の菌体成分に対する本症患者の反応性を検討した。このほか、自己炎症症候群としての側面からの解析や Th17 細胞に関する解析も行っている。また、当研究班のホームページを通じて、一般及び患者に対して情報提供を行い、患者からの質問・相談にも対応している。

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