

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 (特発性造血障害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、「特発性造血障害に関する調査研究班」の3年間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、その結果、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)、骨髄線維症と広範な疾患を対象として全国規模の調査研究、疫学・病因及び病態研究、診断及び治療研究などを幅広く展開し、さらに日本血液学会、日本小児血液学会などの関連学会と提携をして幅広い研究活動を行っている点は評価される。研究計画はバランスよく立案されており、研究計画の進捗もほぼ順調である。患者個人調査票の内容検討をしている点において、行政への貢献度が高い。研究成果は Impact Factor の高い雑誌に掲載をされている。

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「特発性造血障害に関する調査研究班」の2007-2009年3年間の研究成果報告について、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 2007-2009 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

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、独自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い、臨床診断の新たなツールとなりうることを明らかにした。

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。

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、セントラルレビューなどが行われた。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た。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っていると評価される。

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。

E. 結論

当研究班の疫学調査研究により、わが国造血障害患者の臨床的特徴が明らかとなり、その分子病態、診断法、治療法の開発などが行われたが、今後、さらに継続する必要性があることが明確となった。

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」の3年間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、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おり、本研究班は研究事業全体と関連した項目、個々の研究課題、そして個々の課題・研究発表の3項目について、難病事業に合致した研究を遂行していると考えられた。一方で、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、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と公費負担の見直しなどがこの班の今後の課題である。

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「血液凝固異常症に関する調査研究」班の2007-2009年3年間の研究成果報告について、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 2007-2009 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 および D. 考案

研究の計画と取り組みについて：本研究の対象疾患は特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、血栓性微小血管障害(TMA)、特発性血栓症、深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症の 4 疾患である。この 4 疾患に対してサブグループが組織され、研究計画が計画・遂行されている。サブグループは相互の連携を保ち班全体の研究は比較的順調に進捗している。また、この研究班と学会および他の研究班との役割分担/連携も良好に図られていると考える。研究計

画はおおむね妥当であり、その成果は将来的に診断・治療に役立つものが多いと思われる。

研究の進捗と成果について：疫学調査に関しては、臨床個人調査票による全国疫学調査、ITP 死亡例のアンケート調査、TMA 症例登録、TMA 全国アンケート調査、先天性血栓傾向日本患者の実態調査などによる発症率、有病率、臨床像に関する実態調査は積極的に施行され、継続的に成果をあげている。

診断基準に関しては、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点が懸念される。TPO、IPF などの検査法の問題点を明らかにし、その standardization がおこなわれているが、これら検査法の validation に関する研究の進捗は確認できなかった。

新規 ITP 治療プロトコールによる治療成績調査、静脈血栓症に対する warfarin 療法のガイドライン(2004)の有用性に関する実態調査等が施行され日本の実態に即した改訂が検討されている。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。

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。

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。

E. 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。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。他の疾患と比較して IT では、診断基準等の作成等の面で研究の進捗は遅れているが、

今後 IT をこの研究班でどのように扱うべきかは今後の検討課題である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 20 年度～平成 22 年度 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
—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」の 3 年間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、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等の点において一定の成果が上がっている事を確認した。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。しかし一方で、本研究班では、引き続き疫学調査を継続する一方で、病態解明、診断、治療に関する研究の連携を図り、各疾患のロードマップを共有して研究を進めていくことが望まれる。

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「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班の 2007—2009 年 3 年間の研究成果報告について、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 2007-2009 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 および D. 考案

研究の計画と取り組みについて:50 を超える PID を対象として研究が進められている。研究組織の構成は適切で、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問題はない。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、班全体としては一定の成果は上がっていると考えられる。

研究の進捗と成果について: 多岐にわたる PID を対象とする班の性格から、疫学調査に関しても、正確な患者統計をつかむことは困難で得あることは容易に想像されるが、この点に関しても、3 年間で着実な進捗があったと評価する。2007 年からは小児に加えて成人 (carry over /skewing 例) を加えた全国調査、回収率は高くはないが (30-45%) データベースは充実しつつある。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の開発が進んだことも登録症例数とその質の向上に貢献するものと考えられる。

一方で造血幹細胞移植の治療ガイドライン等、現時点での治療法についても、この 3 年間で検討が加えられ、CGD、SCID Wiskott-Aldrich 症候群に対する造血幹細胞移植ガイドラインが作成されている。しかし、ガイドラインのエビデンスレベルは高くはなく、その妥当性を検証する outcome research を行われることが今後の課題であると思われる。治療法の開発に関しては、将来の遺伝子治療等を視野に入れた iPS 細胞からの免疫担当細胞誘導 Protein transduction domain による蛋白質の細胞内導入の検討が進んでいるが、研究の継続性が明確ではなく、今後の検討課題と考える。

病態解明に関する研究に関しては一定の進歩が認められ、IPEX、MSMD 等の責

任遺伝子や遺伝子異常と易感染性の関連の解明には継続的な進展が認められる。

得られた結果の論文化に関しては、利益相反・倫理的に問題は認められないが、この3年間での論文の内容を見てみると、必ずしも本研究班の活動内容とは関連がない、主に基礎的な研究が多く、この点に関しては3年間での改善は認められていない。

一方で、3年間に渡って患者の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HPや研究会を通して医師、患者家族に提供している点は社会貢献の点から評価できる。

E. 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。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。

しかし一方で、本研究班では、引き続き疫学調査を継続する一方で、病態解明、診断、治療に関する研究の連携を図り、各疾患ごとのロードマップを共有して研究を進めていくことが望まれる。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

平成 20 年度～平成 22 年度 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

—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行っている。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い、欧米との研究協力体制を構築している。

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2007-2009年3年間の研究成果報告について、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2007-2009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た。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行われ、その実態が明らかになった。

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が行われた。

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い、国際的な共同研究体制が構築された。

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。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いる点も評価に値する。さらに、動物モデル、患者検体を用いて分子病態の解析が行われた。

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た。また、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。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

平成 20 年度～平成 22 年度 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

—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2007-2009年3年間の研究成果報告について、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2007-2009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。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、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、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 細胞やこれに対応する自己抗体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り、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こと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、今後、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。

今後の研究の継続は必要であるが、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。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

平成 20 年度～平成 22 年度 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

—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、近々公開予定となっているが、これは科学研究上、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、多角的な疫学調査を開始し、多数症例をもとにしてその特徴が明らかにされつつある。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 細胞に関する解析なども多角的に行われている。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点は特筆される。

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「ベーチェット病調査研究班」班の2007-2009年3年間の研究成果報告について、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2007-2009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、コンセンサステートメントとして平成22年度に公開予定となっている。これは、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、平成21年度から疫学調査を開始し、神経型342例、血管型176例、腸管型733例を集め、調査上は腸管型がもっとも多かった。また、腸管型に対するインフリキシマブの使用実態について解析を進め、120余症例で使用されていることが判明した。現在、その有効性と安全性を検証中である。

病因・病態解析研究に関しては、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、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 細胞の解析も行われている。さらに、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。

D. 考察

本研究計画の目標は明確であり、本研究では、MINDs 法を用いてベーチェット病 (BD) 診療ガイドラインをブドウ膜炎、腸管 BD・神経 BD・血管 BD などの特殊型において作成中であり、すでにかなり完成度の高い試案が作成されている点は高く評価される。研究計画はおおむね妥当であり、進捗状況も良好である。診療ガイドラインの作成を研究分担者と一致協力してやっており、特殊型も含めてすでに試案が作成されている。また疫学調査を行うことで、特殊型 BD の頻度、臨床的特徴などについても地道に解析を行っている。研究領域が、内科、眼科、消化器内科、皮膚科など広範にわたるが、相互の関連性を取るべく努力をしている点は評価される。疾患感受性遺伝子解析では GWAS によって免

疫異常に関与する2遺伝子が同定されているが、その寄与貢献度などについてはまだ不明である。環境要因、免疫異常の解析も行われているが、疾患特異性などに関する解析は必ずしも十分とは言えない。また、ホームページを作成して患者からの質問・相談に対応している点は高く評価される。原著論文数とその impact factor については必ずしも十分とは言いきれず、今後の発展が期待される。

E. 結論

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、ホームページを作成して患者からの質問・相談に対応している点は高く評価される

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 20 年度～平成 22 年度 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
—内分泌系疾患（ホルモン受容機構異常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、「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」の 3 年間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、全体としては、本事業の目的として妥当であり、効率的に進捗し研究成果があがったと評価される。多施設臨床研究、情報公表の充実、患者福祉に関する研究などの面について、今後の展開が望まれる。

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「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班の 2007—2009 年 3 年間の研究成果報告について、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 2007—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

項目1 研究計画・取り組み

1. 疾患の定義

ビタミンD受容機構異常症、甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体(抗体)異常症、偽性・特発性副甲状腺機能低下症を対象としており、定義に問題なく、重要性もある。

2. 目標・ロードマップ

問題なく明確である。

3. 疫学研究発症率・有病率

有病率はアンケート調査票などで一部(Ca感知受容体異常による副甲状腺機能低下症、FGF23関連低P血症、甲状腺クリーゼ)把握、発症率は不明である。

4. 診断基準・重症度分類

甲状腺クリーゼ診断指針、低Ca血症および副甲状腺機能低下症診断指針、FGF23関連低P血症性疾患診断指針を策定して

いる。粘液水腫性昏睡の診断基準の策定が進捗している。重症度分類は策定されていない。

5. 治療ガイドライン

副甲状腺機能低下症治療ガイドラインの改訂や甲状腺クリーゼ、悪性眼球突出症の治療ガイドラインを作成中である。

6. 難病情報センターへの公表

診断基準の公表に関して診断基準の公表が不十分であり対応がのぞまれる。

7. 関連学会との整合性

甲状腺クリーゼ診断指針に関しては内分泌学会、甲状腺学会と協力している。

8. 他の研究助成との重複なし。

項目2 研究内容・成果

1. 研究計画の妥当性

基礎研究だけではなく臨床研究も計画されており妥当である。

2. 研究計画の進捗状況

重要課題に対して診断基準策定、治療ガイドライン作成などの動きがあり順調に進捗している。

3. 研究代表者の指導性

各課題に対して分担研究者は効率的に配置されている。情報の統括・臨床サンプルの共有は研究代表者によりなされており、指導性が発揮されている。

4. 研究成果

治療に役立つか 診断基準、治療指針の策定が進捗中である。常染色体優性低Ca血症、FGF23関連低P血症に関する臨床研究、ビタミンD不足の基準値の設定