

201324057B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を
可能とする患者支援団体と専門家集団との
ネットワーク構築に関する研究

平成 24 年度～ 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 福嶋 義光

平成26(2014)年 3月

研究報告書目次

I. 研究班構成員名簿	1
II. 総合研究報告	5
疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする 患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究	6
研究代表者: 福嶋義光	
参考資料	49
資料1. 全国遺伝子医療部門連絡会議での講演資料	50
資料2. 「希少難病フォーラム 2013 京都会議」資料	54
資料3. 「希少難病フォーラム 2013 京都会議」講演資料 福嶋	61
資料4. 「希少難病フォーラム 2013 京都会議」講演資料 小杉	69
資料5. R-7000@LIVE&MARKET 広報ポスター	79
資料6. 「市民・研究者シンポジウム 第3回難病研究と創薬」講演要旨 福嶋....	83
資料7. 第1回班会議議事録	84
資料8. 第2回班会議議事録	99
資料9. 第3回班会議議事録	113
資料10. 第4回班会議議事録	121
資料11. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 発表スライド	124
資料12. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 発表ポスター	126
資料13. 京都新聞「希少難病支援の輪」	127
資料14. 読売新聞「医療ルネサンス 難病とともに:まず患者同士をつなぐ」	128
資料15. 読売新聞「希少難病の患者支援:情報発信 孤立を防ぐ」	129
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	131
IV. 研究成果の刊行物・別刷	133

研究班構成員名簿

平成24年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする

患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究 研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	福島 義光	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	教 授
研究分担者	松原 洋一	東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野	教 授
	野村 文夫	千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学	教 授
	斎藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所長・教授
	高田 史男	北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学講座	教 授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学	教 授
	玉置 知子	兵庫医科大学遺伝学講座・臨床遺伝部	教 授
	櫻井 晃洋	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	准 教 授
	関島 良樹	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	准 教 授
	涌井 敬子	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	助 教
	加藤 光広	山形大学医学部小児科学講座	講 師
	小泉 二郎	NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	代表理事
研究協力者	河村 理恵	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	リサーチ・レジデント
	黄瀬恵美子	京都大学大学院医学研究科遺伝カウンセラーコース	大学院生
	中岡 亜希	NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	副代表理事
	加賀 俊裕	NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	事務局長
	澤田 豊康	NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	団体職員
	衣川 雄真	株式会社 free × FREE Project	システムエンジニア

平成25年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする

患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究 研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	福嶋 義光	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	教 授
研究分担者	松原 洋一	国立成育医療研究センター	研究所長
	野村 文夫	千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学	教 授
	斎藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所長・教授
	高田 史男	北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学講座	教 授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学	教 授
	玉置 知子	兵庫医科大学遺伝学講座・臨床遺伝部	教 授
	櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部遺伝医学	教 授
	関島 良樹	信州大学医学部第三内科	准 教 授
	涌井 敬子	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	講 師
	加藤 光広	山形大学医学部小児科学講座	講 師
	小泉 二郎	NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	代表理事
研究協力者	古庄 知己	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	准 教 授
	中村 勝哉	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	講 師
	河村 理恵	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	リサーチ・ レジデント
	黄瀬恵美子	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	認定遺伝カ ウンセラー
	石川 真澄	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	認定遺伝カ ウンセラー
	中岡 亜希	NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	副代表 理事
	加賀 俊裕	NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	事務局長
	澤田 豊康	NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	団体職員
	衣川 雄真	株式会社 free × FREE Project	システム エンジニア

厚生労働科学研究費補助金

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

(総合)研究報告書

疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする
患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究

研究代表者 福嶋義光 信州大学医学部 教授

研究要旨:

希少難治性疾患研究においては、患者と研究者とが深い信頼関係の基に連携できる体制を構築することが望まれる。特に、難治性疾患克服研究事業(以下、研究事業)に未採択の疾患や未分類の希少疾患においては、今まで研究推進のための有効な手立てはなかった。本研究では、患者支援団体、臨床診断支援グループ、遺伝子医療部門、遺伝学的検査部門等のネットワークを構築することにより、従来の疾病中心の考え方から脱却し、患者がたった一人であっても研究を推進することのできる研究支援システムを構築することを目的とした。

平成24年度に基本的なネットワークを構築し、NPO法人希少難病患者支援事務局(SORD)に登録されている希少難病患者の臨床診断・遺伝学的検査を開始し、平成25年度は、次世代シーケンス解析拠点研究班、およびその他の研究班などの遺伝学的検査部門等と連携した希少難治性疾患の研究推進を目指した取り組みを行った。

登録患者の臨床診断支援については、「研究・災害手帳」のシステム導入と、遠隔会議システムの導入により、平成25年度以降、臨床診断支援のペースを高めることが出来た。また、研究への参加を希望する患者自身がその意思表示と抱える要望や問題点について記載・登録が出来る「研究アンケート」を導入し、患者が何を求めているのかを把握し、身近な遺伝子医療部門の紹介などの確な情報提供や診断支援協力も行った。個別事例の結果、いくつかの希少疾患については既存の研究班へ紹介し、既存の研究班のない疾患については、遺伝学的検査部門と連携することにより、疾患の原因解明を目指す研究に結びつけることができた。

また、広報活動として、希少難病患者・家族と専門家との交流会や、公的支援のない希少難病の患者活動と疾患研究を民間で支援していくためのチャリティーイベントを通して、本研究班の紹介や遺伝カウンセリング・遺伝子診療部の存在・役割の周知、および遺伝や遺伝子に関する不安を解消するきっかけ作りの機会となった。

数千種類以上存在する希少難治性疾患の研究を網羅的に推進させるためには、本研究班により構築された全国的ネットワークが継続して活動できるようにすることが望まれる。

研究分担者

松原洋一	(国立成育医療研究センター, 研究所長)
野村文夫	(千葉大学大学院, 教授)
斎藤加代子	(東京女子医科大学附属遺伝子医療センター, 所長・教授)
高田史男	(北里大学大学院, 教授)
小杉眞司	(京都大学大学院, 教授)
玉置知子	(兵庫医科大学, 教授)
櫻井晃洋	(札幌医科大学, 教授)
関島良樹	(信州大学, 准教授)
涌井敬子	(信州大学, 講師)
加藤光広	(山形大学, 講師)
小泉二郎	(NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD), 代表理事)

研究協力者

古庄知己	(信州大学医学部附属病院, 准教授)
中村勝哉	(信州大学医学部附属病院, 講師)
河村理恵	(信州大学, リサーチ・レジデント)
黄瀬恵美子	(信州大学医学部附属病院, 認定遺伝カウンセラー)
石川真澄	(信州大学医学部附属病院, 認定遺伝カウンセラー)
中岡亜希	(NPO法人 希少難病患者支援事務局(SORD), 副代表理事)
加賀俊裕	(NPO法人 希少難病患者支援事務局(SORD), 事務局長)
澤田豊康	(NPO法人 希少難病患者支援事務局(SORD), 団体職員)
衣川雄真	((株)free × FREE Project), システムエンジニア)
香取久之	(NPO法人 希少難病患者支援事務局(SORD), 事務局長 兼 患者代表)
高野亨子	(信州大学, 助教)

A. 研究目的

希少難治性疾患の種類は、5000～7000存在し、少なくとも70%程度は遺伝子の変化によるものと考えられている。希少難治性疾患対策として、個々の疾患ごとに研究を推進することは極めて重要であるが、現在、難治性疾患克服研究事業に採択されている疾患は、300程度であり、その他の疾患の研究は重点的には進められていないのが現状である。希少難治性疾患研究をさらに推進するためには、従来の研究事業では採択されていない疾患や未分類の疾患を含め網羅的に希少難病患者の臨床情報を収集し、臨床的診断を行い、既知の疾患ではないことを従来の遺伝学的検査により否定した上で、次世代遺伝子解析装置による解析・研究に移行させることが有効である。

研究代表者は、今までに全国遺伝子医療部門連絡会議<<http://www.idenshiiryoubumon.org/>>を組織化するなど遺伝子医療(遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査)体制の全国的な整備を行うとともに、希少難病支援団体と深い信頼関係を築いてきた。

NPO法人希少難病患者支援事務局(SORD)<<http://www.sord.jp/>>は希少難病患者・家族間のコミュニティ形成、および希少難病の研究推進を目的に平成20年に設立された非営利団体で、全国にいる希少難治性疾患患者の参加を促している。SORDは主に2つの登録システムを運用しており、登録者間の情報交換や交流を目的とした「Re・me・リミィ」と、災害対策自助ツールとして開発された「災害手帳」とがある。SORDは希少難病患者支援団体であるが、厚生労働省が定める国内対象患者数5万人未満の疾患に留まらず、アク

セス制限は設けなくて患者自身が希少難病と思えば希少難病としての登録を可能にしており、すでにRe:meには466名、研究・災害手帳には124名が登録している。その他、SORDの旧登録システムへの登録患者が355名(上記システム登録患者との重複有り)おり、随時上記システムへの登録移行を誘導している。これらのSORD登録システムに登録している方の中には難治性疾患克服研究事業に採択されていない疾患に罹患している患者が多数含まれていると推定される。

本研究の目的は、SORD、遺伝子医療(遺伝カウンセリング)部門、遺伝学的検査部門、拠点研究班、およびその他の研究班など、希少難治性疾患研究の推進に必要な部門間の有機的連携ネットワークシステムを構築し、すべての領域にわたる難治性疾患の研究を推進させるための基盤を構築することである。本研究は、難治性疾患克服研究として **disease-oriented** の研究から、真に患者・当事者が願っている **patient-oriented** の研究へのパラダイムシフトを促すものである。

平成24年度に基本的なネットワークを構築し、SORDに登録されている希少難病患者の臨床診断支援および必要に応じて遺伝学的検査を開始する。研究期間内(平成24年～25年)に拠点研究班、およびその他の研究班と連携し、できるだけ多くの希少難治性疾患の研究を推進させる。

B. 研究方法

本ネットワークの全体像を図1に示す。

- ①希少難病患者支援団体における患者登録
研究分担者の小泉が代表を務めるSORD

は希少難病患者・家族間のコミュニティー形成、および希少難病の研究推進を目的に平成20年に設立された全国組織で、基本的な患者登録システムはすでに構築されている。平成26年3月現在、466名が登録されており、その登録者は全国に分布している。

従来の登録システムである「災害手帳」に、診断支援を求めているかどうか、研究協力をする意思があるかどうか意思表示を明確にできる「研究・災害手帳」のシステムを平成24年度に開発し、平成25年度は登録を進める。

さらに、フォーラム開催、ホームページなど様々な広報活動により、登録患者数を増加させる。研究を実施する際に必要となるインフォームドコンセントの取得、患者の個人情報管理、および患者と主治医との連絡を継続してSORDが行う。

②登録患者の臨床診断支援

本研究では、希少難治性疾患のうち、1)生殖細胞系列遺伝子変異によると考えられる遺伝性疾患、および 2)原因不明の多発奇形・精神遅滞(MCA/MR)を対象とする。

臨床診断支援グループは、多領域にわたる希少難治性疾患の診療・研究を行っている医師(研究分担者、研究協力者等)により構成され、SORDから提供される基本情報をもとに、遠隔会議システムにより、原則として月に1回1時間程度、会合の機会をもつ。SORDから1回につき20例程度の新しい症例が提示され、一例ごとに研究に結びつける前提として臨床診断、鑑別診断のために必要な検査項目、不足する情報等について検討する。必要な場合には、SORDを介し、患者本人あるいは、患者の主治医から詳細な情報を得て、確定診断のための方向性を定める。最終的に既

知の遺伝性疾患が疑われ、遺伝学的検査の実施が必要となった場合には、SORDとの連携を基礎に患者・主治医に生体試料採取を依頼し、遺伝学的検査部門に解析を依頼する。

③遺伝カウンセリングの実施

遺伝子医療部門では、希少難治性疾患患者の診断に必要な遺伝学的検査が考慮された場合の遺伝カウンセリングを担当する。全国遺伝子医療部門連絡会議には、全ての大学病院を含む103の医療施設が登録されており、このネットワークを通じて、全国から登録される希少難治性疾患患者・家族に対する遺伝カウンセリングに責任をもつ。

④遺伝学的検査の実施、および他の研究班との連携

遺伝学的検査部門は、既設の難治性疾患克服研究事業で採択されている研究班、およびNPO法人オーファンネット・ジャパン(ONJ) <orphan-net@onj.jp>等よりなる。ONJは全国の希少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供施設との連携、および検査を依頼する医療機関との間のコーディネートを行うことを目的に、平成19年に設立された非営利団体で、国内外の検査機関、研究機関との連携により、約2000種類の遺伝学的検査の実施が可能である。

臨床診断支援グループで遺伝学的検査が必要と判断された場合には、すでに存在する研究班の候補となる症例については、研究班と連携し、遺伝学的検査を行う。研究班がない場合にはONJに遺伝学的検査の依頼を考慮する。

遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患

であることが判明した場合には、遺伝子医療部門において、遺伝カウンセリングを患者・家族に行う中で、検査結果が伝えられ、今後の医療・ケアに役立てられる。

遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患ではなく、次世代遺伝子解析装置による解析・研究を行う意義があると考えられる場合には、拠点研究班にサンプルおよび臨床データを送る。

(倫理面への配慮)

申請する研究はヒトゲノム解析研究であり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、とくに下記の点に留意し、研究を実施した。

- ① インフォームドコンセント:本研究の主旨、方法、危険性の有無などの説明は、本研究への参加を希望する患者に対し、NPO 法人希少難病患者支援事務局(SORD)が行い、文書で同意の意思を確認する。希少難治性疾患の研究推進を願う患者・家族からスタートする研究であるため、希望していない患者に研究への参加を強要することはない。研究参加に同意した後も、不利益を被ることなく自由に研究への参加の拒否ができることについても伝える。
- ② 個人情報保護:本研究では、連結可能匿名化することにより、個人情報を保護する。臨床データおよび生体試料が研究者に送られる場合には、SORDにおいて匿名化がなされ、連結表はSORD内におかれる。
- ③ 遺伝カウンセリング:結果を開示する際には遺伝カウンセリングを行う必要があるが、本研究においては、全国各地

域に遺伝子医療部門の関係者が関与しているため、SORD、患者、主治医と連携した上で、遺伝カウンセリングを実施する。

- ④ 本研究計画は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年・平成16年・平成17年、および平成24年改正)を遵守して組織された信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

①希少難病患者支援団体における患者登録
SORDにおいて希少難病患者の災害対策
自助ツールとしてすでに開発されていた「災害
手帳」を平成24年度に「研究・災害手帳」に改
変し、研究支援の側面をもたせた「研究アンケ
ート」機能を新たに加え、さらに活用しやすい
システムに整備した。

(1) 研究・災害手帳(図2)

本研究班研究分担者の監修のもと既存の「災害手帳」を「研究・災害手帳」に改変した。「研究・災害手帳」では希少難病患者・家族自身が個人情報(氏名・住所等)、病歴(時系列に沿って記載)、疾患情報(疾患名や主治医、使用薬剤等)、緊急情報(災害発生時の緊急連絡先等)、生活情報(使用医療機器、生活上の留意点等)の5つの項目についての情報を登録することができ、登録情報は随時加筆修正が行えるシステムとなった。平成24年12月より運用を開始し、登録を呼びかけ、平成26年3月現在、124名が研究・災害手帳に登録され、研究アンケートに記載があるのは、95名であった。

(2) 研究アンケート(図3)

「研究・災害手帳」内に本研究班への参加を希望する患者自身がその意思表示を行える「研究アンケート」機能を新たに加え、患者自身が抱える要望や問題点について、記載・登録が出来るよう整備した。研究参加希望の意思表示を行っている患者のうち、まずはすぐに本研究への参加が可能と考えられた67例の基本情報と研究アンケート情報をSORDにて匿名化し、研究および診断支援のために本研究班員内で共有した。

②登録患者の臨床診断支援

平成24年は、「研究・災害手帳」運用前にSORDに登録されていた355例の患者情報を検討した(表1)。

355例の疾患分類は、神経・筋・精神疾患が約半数を占めていたが、疾患は多岐にわたっていた。355例のうち、より詳細な診断支援の可能性のあるもの、および研究対象候補となりうる可能性のある9疾患(群)、25例を抽出し、一例ごとに研究に結びつける前提として必要な臨床診断、鑑別診断のために必要な検査項目、不足する情報等についてさらに検討した(表2)。そのうち、7例(責任遺伝子未解明の同一骨系統疾患3例、同一小児神経疾患2例、先天奇形症候群1例、未診断1例)について、SORDを介し、患者の研究協力についての考え方・希望、および患者の主治医の情報を得る段階に入っている。今後、確定診断のための方向性を定めることにしている。そのうち、責任遺伝子未解明の同一の骨系統疾患3例については、拠点研究班の了解が得られ、SORDおよび患者主治医を介して、患者・家族からのインフォームドコンセントの取得、および検体採取が近日中に行われることになっている。

また、大頭症を伴う多小脳回の2例に対しては、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究班」(加藤光広班長)にて、遺伝子解析研究拠点施設の横浜市立大学との共同研究で次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンスを行い、患児と両親の検体間で変異を比較し病的変異が同定された。

平成25年以降は「研究・災害手帳」に登録があり、すぐに本研究への参加が可能と考えられた67例について、一例ごとに臨床診断支援の検討を行った。検討にあたり、まず、登録患者の臨床診断支援が円滑に進むように検討記録のフォーマットを作成した。また、遠隔会議システムの導入により、専門医グループによる検討会を定期的(原則として月1回1時間)に実施し(図4)、診断支援を進める上での検討事項や進捗状況などを共有した。検討事項として、個別事例ごとの進め方、主治医や他領域の専門家との連携、本研究班の対象、適切な医療機関に既にかかっている研究参加希望者への対応が挙げられた。

個別事例の検討では、研究アンケートの内容、SORDを通じて患者にコンタクトを取る意義があるか、診断支援を進めるために不足する情報があるか、専門医へ紹介する必要があるかを中心に検討を行った。図5に専門医グループによる事例検討の記録の一例を示す。平成26年3月現在まで、67例について検討した結果を表3に示す。疾患分類は、神経・筋・精神疾患35例、骨・結合組織疾患6例、血液・凝固・免疫疾患6例、消化器・呼吸器疾患6例、代謝疾患2例、内分泌疾患2例、皮膚疾患2例、眼科疾患1例、循環器疾患1例、奇形症候群1

例、腫瘍1例、不明4例であった。67例のうち、研究アンケートに応じた情報提供(研究の最新情報、専門医施設、患者会・サポートグループ情報、遺伝カウンセリング施設など)を38例に行った。また、情報提供および不足する情報の収集を3例に行っている。不足する情報の収集を5例、他の研究班に繋がったケースが1例、情報の整理をすることで正しい診断がついたケースが1例、診断済みが1例、対象外が2例であった。尚、16例は専門医グループで検討中である。

67例の「研究アンケート」結果を図6に示す。研究参加希望者が研究に求めるものとして、「自分(と家族)の試料と診療情報を研究に利用し、研究を進めてほしい」、「病気になる研究の最新情報が知りたい」との回答が多かった。

③ 遺伝カウンセリングの実施

平成24年10月27日に開催された全国遺伝子医療部門連絡会議において、本ネットワークを紹介し、必要な場合には、希少難治性疾患患者・家族に対する遺伝カウンセリングの実施を依頼した(資料1 参照)。

「研究・災害手帳」に登録があった67例のうち、遺伝カウンセリングを希望していた2例については、近隣の遺伝カウンセリング施設や専門医のいる遺伝子医療部門の情報を伝えたことにより、近日中に遺伝カウンセリングを行うべく受診予定である。また、本研究班が関与し、患者情報を整理していくことで、正しい診断がついたケースが1例あり、こちらも遺伝カウンセリングの実施を検討中である。

④ 遺伝学的検査の実施、および他の研究班との連携

遺伝学的検査が必要と判断された症例に、遺伝学的検査を行う準備を進めた。

すでに存在する研究班の候補となる症例については、研究班との連携を検討している。遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患ではなく、次世代遺伝子解析装置による解析・研究を行う意義があると考えられる場合には、拠点研究班にサンプルおよび臨床データを送ることとしている。

責任遺伝子未解明の同一の骨系統疾患3例については、拠点研究班の了解が得られ、SORDおよび患者主治医を介して、患者・家族からのインフォームドコンセントの取得、および検体採取が近日中に行われることになっている。

大頭症を伴う多小脳回の2例に対しては、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究班」(加藤光広班長)にて、遺伝子解析研究拠点施設の横浜市立大学との共同研究で次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンスを行い、患児と両親の検体間で変異を比較し病的変異が同定された。

神経・筋・精神疾患の1例については、患者よりインフォームドコンセントを得て、末梢血を採取し、東海大学にてiPS細胞を樹立しており、今後、iPS細胞から神経細胞への分化誘導を行い、治療薬開発の研究を行うこととしている。

⑤ 広報活動

(1) 希少難病フォーラム2013京都会議

小泉二郎研究分担者を中心に企画された希少難病フォーラム2013京都会議が平成25

年2月16日に国立京都国際会館において開催された(資料2 参照)。希少難病患者・家族を含む一般市民197名の参加があり、当日はUstreamによるインターネット配信も行い多くの患者・家族が参加できるよう取り組んだ。フォーラム第一部では本研究班の福嶋義光研究代表者(資料3 参照)、小杉真司研究分担者による希少難病研究事業に関する講演(資料4 参照)、また、小泉二郎研究分担者による民間主導の希少難病研究推進事業R-7000 L&Mに関するプレゼンテーション等、患者が目的を持って行動するきっかけとなるプログラムとし、第二部では希少難病患者(4名)と希少難病患者支援・京都モデル協議体代表者をパネリストとし会場を巻き込んで公開討論会を行い、希少難病患者の生の声の吸い上げにつとめた。ここで吸い上げられた意見は代表者会議で評価・協議されることとなっていたがここでの議論がきっかけとなり希少難病患者と協議体代表者による意見交換会の定期開催が実現した。また、公開討論会にパネリストとして参加していた患者が自身の疾患研究に取り組む研究者がいない現状を訴えたところ、たまたまフォーラムに参加していた研究者と繋がり、フォーラム開催後も定期的な連絡を取り合う関係となる等、フォーラム自体が患者と研究者をつなぐ機会作りに寄与できた。

(2) ホームページの作成

研究班の活動内容および進行状況を広報するホームページとFacebookページを作成し、管理運営した。ホームページは一日平均1500人のアクセスがあり、ポスター周知の依頼を行った。Facebookページは1200名以上の方に共有され多くの方に希少疾患の現状及び本研究班について周知できた。

<<https://www.sord.jp/ministry>>

(3) ポスターの作成と配布

希少難病の周知を目的としたポスターの作成と設置を行った(図7)。169の団体・個人の方の協力により全国349カ所への設置を行った(SORDへの連絡があったもののみ)。また、全国遺伝子医療部門連絡会議の協力により連絡会議参加施設及び関連施設121カ所への発送、設置協力も依頼した。

(4) R-7000@LIVE&MARKET

公的支援のない希少難病患者活動と疾患研究を、民間で支援していくためのチャリティーイベントR-7000@LIVE&MARKET(平成26年3月1日)が小泉二郎研究分担者を中心に企画され、ホームページ等により、広く広報した。また、本チャリティーイベントには、登山家 三浦雄一郎 氏等の著名人や、大日本住友製薬株式会社等の製薬企業、新日本製薬株式会社、株式会社エイチ・アイ・エスなど大手民間企業の協力、また、京都を中心とした飲食店・販売店などの商店、NPO団体や個人小物作家など、他分野の方々が可能な範囲内での関わりを持っており、これまで希少難病問題に接することがなかった人々への啓発に繋がったと考える(資料5 参照)。

(5) 市民・研究者シンポジウム

独立行政法人 医薬基盤研究所主催の第3回難病研究と創薬(平成25年1月27日、千里ライフサイエンスセンター)にて講演を行い、本研究班の活動を紹介した(資料6 参照)。

また、同主催、第4回難病研究と創薬(平成25年12月15日、千里ライフサイエンスセンター)において平成26年3月1日にSORD主催

(本研究班共催)で開催するチャリティーイベントR-7000@LIVE&MARKETの案内を行った。

⑥意見交換

(1) 班会議

本研究の進め方、課題等を討議するため、4回の班会議を行った。

1) 第1回班会議(平成25年7月7-8日、資料7参照)

研究・災害手帳は災害への備えや研究への参加を目的とする患者情報登録システムの構築を目的としており、既存の登録システムを整備するべく、会議が進められた。災害手帳の充実、災害手帳のシステムを用いた診断支援を目指し、研究対象範囲は、登録者全て(355例)とした。診断のために必要な情報については、項目の設定が必要であり、家族歴など、より詳細な情報が必要であるとの意見が挙げられた。また、入力項目が多すぎると患者はフェードアウトするので、できるだけ項目は少ない方がよいが、個別の状況が多いので、本ネットワークを動かす中で、改変していくこととなった。その他、主治医と本研究班との連携は慎重に行うことが指摘された。

研究の流れについては、SORDから信大への流れをどう動かすか? 必要な情報をどう拾い上げ、収集するか? という課題が挙げられた。また、未確定診断の定義やスクリーニングは共通認識で行なう必要があることが確認された。検体の匿名化については、診断の場合は、匿名化すると検体の取り違えも起こりうることが指摘された。診断の場合は、匿名化は難しく、匿名化しないこととした。サンプル収集と保存については、保存は原則しないこと、検体は血液

を用いること(唾液は使用しない)が決められた。

今後の課題として、検査費用の問題、既存の難治性疾患研究班に送る場合にどうするかが挙げられた。

今年度の進め方として、SORDに登録されている患者全員を本研究の対象とすること、スクリーニングで症例を3つに分類し(研究対象確定例、研究対象か要検討、対象外)、研究対象確定例から一例ずつ順番に診断支援を行う(必要に応じて、遺伝学的検査を実施)、平行して研究対象が要検討事例から研究対象確定例になるものの抽出作業を行う。本年度の目的は、基本的なネットワーク構築であるので、診断支援あるいは拠点班に回すことのできた症例の数にはこだわらない。今年度中に、診断支援→遺伝学的検査→拠点班への紹介へと進めることのできる患者のリクルートに努めることを班員内で確認した。

2) 第2回班会議(平成25年9月30日、資料8参照)

研究・災害手帳の登録項目を具体的に討議した。まず、研究の意義、研究への参加は任意であることなどを説明した前文を入れることにした。また、災害支援だけを希望するのか、研究への参加も希望するのか、患者の意思が明確にわかるように質問項目を設けることになった。さらに、現在の状況がわかるような項目(病名、現在の症状、かかりつけ病院、かかりつけの医師、かかりつけの診療科、服用中の薬剤など)を設けることとした。

個別事例ごとの検討について、流れを整理した。

I. 新規登録のお知らせをSORDから信大に連絡

II. ある程度データがまとまったら(月1回)、班員に新規登録内容をアナウンス

III. 複数名の班員で個別事例ごとの検討

IV. 不足する情報の収集

V. 次のステップを検討

検討事項として、個別事例ごとの検討のための時間の確保、検討の方法をどうするか、班員が患者情報をそれぞれ検索できるようなシステム構築の必要性、紙ベースではなくオンライン上で患者情報が見られると効率がよいこと、またネット会議等で個別事例ごとの検討が行えるような体制が望ましいことなどが挙げられた。

3) 第3回班会議(平成26年2月16日、資料9参照)

既存の患者情報登録システムに、研究支援の側面をもたせた研究アンケート機能が新たに加わった研究・災害手帳が紹介された。研究アンケート機能が追加されたことにより、患者自身が研究参加への意思表示、患者自身が抱える要望や問題点について、記載・登録ができるようになった。

その他、現在開発中であるSORD管理システムについて、班員内で情報を共有した。現在は、紙ベースで個別事例ごとの検討を行っているが、診断支援の作業を効率化するために、ネット上で患者の匿名化情報を共有できるようなシステムを考案中である。尚、匿名化情報は許可された者しか閲覧できないようになっている。

班会議では、主に遠隔会議システムの実演、および遠隔会議システムを用いた今後の研究の進め方について、討論が行われた。遠隔会議では主に、班員全員で検討すべき症例を中心に診断支援を進めていくこととなった。

個別事例の検討記録について討議した。研究の側面を有した検討記録は、将来的に、開発中のSORD管理システムに導入する方向で検討しているが、システム開発に時間がかかるため、当面はSORD管理システムと検討記録は別立てとすることとなった。

4) 第4回班会議(平成26年3月2日, 資料10 参照)

個別事例67例の進捗状況の確認を行い、研究班終了後も本ネットワークを継続活用できるよう、今後も遠隔会議を用いて事例検討を行い、登録患者の診断支援を続けていくこととなった。

今後は、研究班から登録患者へのフィードバックだけでなく、登録患者の感想等の聞き取りをSORDが行い、患者から研究班へのフィードバックを通して、本ネットワークの質の向上を図りたいとの意見があがった。

(2) 学会発表

本研究班の活動を学術集会にて発表し、情報交換を行った(資料11, 12 参照)。

(3) 意見交換会

橋本・中島班の研究報告会に参加し研究状況の把握を行った。橋本班に所属する遠位型ミオパチーやシャルコー・マリー・トゥース病など7疾患について橋本班からの要望があればSORDの「研究・災害手帳」「Re:me」登録患者へ呼びかけを行うこととなった。

厚労省「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究」意見交換会に参加し、参加した全7つの研究班がそれぞれ研究に関する現状報告を行い、患者情報登録システムを構築する上で連携できる部分

については随時連絡を取り合うことを確認した。

国立保健医療科学院研究事業推進官からの依頼を受け、SORD小泉二郎研究分担者が訪問し面談を行った。本研究班の現状報告およびSORDの活動について詳細に報告し、また、平成26年度から改案される難治性疾患克服研究事業におけるSORD支援対象疾患患者(現行の難治性疾患克服研究事業対象外疾患患者)の位置づけについて意見交換を行った。

D. 考察

国際的には、5000～7000種類も存在するといわれている希少難治性疾患のうち、少なくとも70%程度は遺伝子の変化によるものである。現在、難治性疾患克服研究事業に採択されている疾患は、約300程度であり、網羅的に希少難治性疾患の研究を推進するには限界がある。そこで、われわれは、従来の研究事業では採択されていない疾患や未分類の疾患の罹患者、および希少難病患者支援団体の協力を得て、希少難病患者の臨床情報を収集し、臨床的診断を支援し、既知の疾患ではないことを従来の遺伝学的検査により否定した上で、次世代遺伝子解析装置による解析・研究に移行させるネットワーク構築を開始した。

SORDにおいて既存の患者情報登録システムを、研究支援の側面をもたせた「研究アンケート」機能を新たに加え、さらに活用しやすいシステムである「研究・災害手帳」を構築することができ、登録数は順調に増加している。登録患者の臨床診断支援については、この「研究・災害手帳」のシステム導入と遠隔システム

の導入により、平成25年度以降、ネットを介して臨床診断支援がより円滑に行われるようになり、臨床診断支援のペースを高めることが出来た。具体的には、専門医グループによる検討を原則月1回1時間行い、研究アンケートに応じた情報提供のもと、遺伝カウンセリングに繋がったもの、他の研究班へつながったものなど、SORD、遺伝子医療(遺伝カウンセリング)部門、遺伝学的検査部門、拠点研究班、およびその他の研究班など、希少難治性疾患研究の推進に必要な部門間の有機的連携ネットワークシステムを構築した。さらに、今回構築したネットワークによる具体的な成果としては、大頭症を伴う多小脳回の2例で新しい遺伝子変異を同定したこと、および責任遺伝子未解明の同一の骨系統疾患3例について、拠点研究班の了解が得られ、SORDおよび患者主治医を介して、患者・家族からのインフォームドコンセントの取得、および検体採取が近日中に行われることになっていることなどがある。患者数が極めて少ない疾患においても、拠点研究班と連携することにより、疾病の解明を可能とする研究に結びつけることができたことは学術的にも意義があると考えられる。

本研究の目的は、SORD、遺伝子医療(遺伝カウンセリング)部門、遺伝学的検査部門、拠点研究班、およびその他の研究班など、希少難治性疾患研究の推進に必要な部門間の有機的連携ネットワークシステムを構築することであり、平成24年度に基本的なネットワークを構築し、適宜見直しを行い、平成25年度以降、このネットワークを用いた臨床診断支援および網羅的な希少難病疾患研究を推進させるための活動を開始させることができた。今後、関係者の協力により、遠隔会議システムを用いた臨床診断支援および各種情報提供、

SORDとの連携などの活動は継続することとしているが、5000〜7000あるとされる希少難病の研究が病名によって排除されないようにするためには、本研究で構築されたネットワークを維持・発展させていく必要がある。

E. 結論

患者支援団体、臨床診断支援グループ、遺伝子医療部門、遺伝学的検査部門、拠点研究部門、等の連携を図るネットワークシステムがほぼ構築され、運用を開始した。このネットワークの推進により、未診断例や未採択疾患を含め全ての希少難治性疾患の研究が進むことが期待され、継続的支援が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

国内論文発表

- 1) 河村理恵,福嶋義光. 希少難病患者支援事務局(SORD)との連携による難治性疾患克服研究事業. 内分泌・糖尿病・代謝内科37(5): 584-90. 2013
- 2) 福嶋義光. 難治性疾患克服研究事業と遺伝カウンセリング. Jpn J Genet Counsel 33: 181-84. 2012
- 3) 野村文夫ほか. 遺伝情報の取り扱いに関するアンケート結果の報告. 日本遺伝カウンセリング学会誌 34:123-28. 2013

- 4) 齋藤加代子,浦野真理,佐藤裕子. 遺伝カウンセリング. 精神科 20(1): 33-37. 2012
- 5) 梅澤明弘,川道弥生,齋藤加代子. 細胞融合機構を利用した筋ジストロフィーに対する再生医療. 生化学 84(2):134-38. 2012
- 6) 齋藤加代子. 24.ウイリアムス症候群. 内科 109(6):1067-69. 2012
- 7) 岡本健太郎,齋藤加代子,佐藤孝俊,石垣景子,舟塚真,大澤真木子. 脊髄性筋萎縮症 0 型の 1 例. 脳と発達 2012;44(5):31-35.
- 8) 齋藤加代子,近藤恵里,青木亮子. 筋疾患の診断における遺伝子検査の役割. 小児内科 44(9):1442-48. 2012
- 9) 荒川玲子,松尾真理,齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の診断とケア. 難病と在宅ケア 18(9):40-43. 2012
- 10) 齋藤加代子,菅野仁,福島武春,川島眞. 院内・検査室における遺伝子情報の管理. Medical Technology 40(13):1464-67. 2012
- 11) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. 小児科診断・治療指針 764-66. 2012. 中山書店, 東京.
- 12) Sato T, Ishigaki K, Kajino S, Saito T, Murakami T, Kato I, Funatsuka M, Saito K, Osawa M. Insomnia in Patients with Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy. J Tokyo Wom Med Univ. 83(Extra):E42-E46. 2013
- 13) 伊藤万由里,齋藤加代子,大澤真木子. 日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査. 東女医大誌 83. (臨時増刊):E52-E57. 2013
- 14) 高澤みゆき,舟塚真,石垣景子,齋藤加代子,大澤真木子. 筋ジストロフィー患者と家族の震災体験について～家族会での報告および症例を通して～. 東女医大誌 83(臨時増刊):E236-E243. 2013
- 15) 山内あけみ,齋藤加代子. 神経線維腫症 1 型の健康管理. 小児科診療. 76(7):1111-15. 2013
- 16) 浦野真理,齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の遺伝カウンセリング. 東女医大誌 83 (臨時増刊):E651-E655. 2013
- 17) 齋藤加代子,浦野真理. 神経筋疾患における小児医療から成人医療への移行: 遺伝子診断および遺伝カウンセリングを通じた介入. 診断と治療. 101(12):1887-90. 2013
- 18) 齋藤加代子,松尾真理. 2 遺伝・先天性疾患 I 基礎的知識. 臨床病態学小児科編. 66-71, 2013. ニューヴェルヒロカワ, 東京
- 19) 齋藤加代子. 遺伝カウンセリング. 小児神経学の進歩 13-21. 2013. 診断と治療社, 東京
- 20) 齋藤加代子,久保祐二. 脊髄性筋萎縮症. すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患. 116-24, 2013. 中山書店, 東京
- 21) 齋藤加代子. 病気と遺伝子出生前診断. ニュートン別冊遺伝とゲノムどこまでわかるのか,2013; 108-113, ニュートンプレス, 東京
- 22) 鳥嶋雅子,小杉眞司. 家族性腓骨の遺伝カウンセリング. 胆と膵 34(7):565-568, 2013
- 23) 小杉眞司. 多発性内分泌腫瘍症1型一疫学, 診断, 遺伝医療. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌30 (2):98-101, 2013

- 24) 漆原尚巳,川上浩司,中山健夫,黒川達夫,小杉眞司.データベース研究への誘い.医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44(6):471-479, 2013
- 25) 小杉眞司.MEN.最新内分泌代謝学.中尾一和編.診断と治療社(東京) pp.770-73
- 26) 小杉眞司.腫瘍随伴症候群.最新内分泌代謝学.中尾一和編.診断と治療社(東京) pp.767
- 27) 小杉眞司,沼部博直.内分泌代謝疾患の遺伝子異常,染色体異常.最新内分泌代謝学.中尾一和編.診断と治療社(東京) pp.64-66
- 28) 小杉眞司.遺伝医療における遺伝学的検査 .Medical Technology, 40(13)1443-1448 (2012・臨時増刊)
- 29) 小杉眞司.遺伝子関連検査における動向.臨床検査56(8):920-921, 2012
- 30) 玉置知子.染色体異常症と細胞遺伝学. pp49-67, 遺伝医学やさしい系統講義 18講. 監修 福嶋義光 編集 日本人類遺伝学会第55回大会事務局 メディカル・サイエンス・インターナショナル東京, 2013
- 31) 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 池田修一, 福嶋義光. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状. 臨床神経学 5(3): 196-204, 2013
- 32) 加藤光広.【小児脳神経外科の課題】脳形成異常と遺伝子 脳神経外科ジャーナル 22(4):252-255, 2013
- 33) 加藤光広.【てんかんの新治療戦略と課題】臨床てんかん学における分子遺伝学の寄与 医薬ジャーナル 49(5);1299-1303
- 34) 加藤光広. 脳形成障害(含:滑脳症,多小脳回,脳梁欠損症) 今日の神経疾患治療指針第2版 医学書院 東京 621-623, 2013
- 国内学会発表
- 1) 河村理恵,松原洋一,野村文夫,斎藤加代子,高田史男,小杉眞司,玉置知子,櫻井晃洋,関島良樹,涌井敬子,加藤光広,小泉二郎,加賀俊裕,黄瀬恵美子,中村勝哉,古庄知己,石川真澄,福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築(第二報). 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 2) 河村理恵,松原洋一,野村文夫,斎藤加代子,高田史男,小杉眞司,玉置知子,櫻井晃洋,関島良樹,涌井敬子,加藤光広,小泉二郎,加賀俊裕,福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 3) 福嶋義光: わが国の難病対策と遺伝医療 希少難病対策に必要な遺伝医療ネットワーク構築. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 4) 福嶋義光: 難治性疾患克服研究事業と遺伝カウンセリング. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2012年6月
- 5) 福嶋義光: 患者支援団体との連携による

- 希少難病研究. 市民・研究者シンポジウム 第3回 難病研究と創薬, 千里ライフサイエンスセンター, 2013年1月
- 6) 福嶋義光: 平成24年度 厚生労働科学研究:難治性疾患克服研究事業 研究班の現状と今後の展望【疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築】. 希少難病フォーラム 2013京都会議, 国立京都国際会館, 2013年2月
- 7) 井泉瑠美子,新堀哲也,青木洋子,鈴木直輝,加藤昌昭,割田仁,高橋俊明,豎山真規,長嶋剛史,舟山亮,阿部康二,中山啓子,青木正志,松原洋一: **Miofibrillar myopathy** の大家系における次世代シーケンサーを用いた新たな原因遺伝子の同定. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 8) 緒方勤,田中紀子,河合昌彦,深見真紀,新堀哲也,青木洋子,松原洋一: エクソーム解析によりTBX1変異が同定された家族性の特徴的顔貌・鼻咽頭閉鎖不全・低Ca血症を呈する5例. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 9) 井泉瑠美子,新堀哲也,青木洋子,鈴木直輝,加藤昌昭,割田仁,高橋俊明,豎山真規,長嶋剛史,舟山亮,中山啓子,松原洋一,青木正志: **Miofibrillar myopathy**の大家系での次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子の同定. 第54回日本神経学会学術大会, 仙台, 2013年5月
- 10) 青木洋子,新堀哲也,井上晋一,松原洋一: 次世代シーケンサーを用いたヌーナン症候群の遺伝子診断と新規原因遺伝子検索. 第116回日本小児科学会学術集
- 会, 広島, 2013年4月
- 11) 齋藤由佳,青木洋子,村松秀樹,今泉益栄,力石健,笹原洋二,呉繁夫,新堀哲也,小島勢二,松原洋一: Noonan症候群類縁疾患と小児血液腫瘍におけるCBLの分子遺伝学的解析. 日本人類遺伝学会第57回大会, 東京, 2012年10月
- 12) 齋藤由佳,青木洋子,村松秀樹,今泉益栄,力石健,笹原洋二,呉繁夫,新堀哲也,小島勢二,松原洋一: Noonan症候群類縁疾患と小児血液腫瘍におけるCBLの分子遺伝学的解析. 第115回日本小児科学会学術集会, 久留米, 2012年4月
- 13) 阿部裕,青木洋子,新堀哲也,呉繁夫,松原洋一: コステロ症候群・CFC症候群の全国実態調査とその病態の解明に関する研究. 第115回日本小児科学会学術集会, 久留米, 2012年4月
- 14) 新堀哲也,青木洋子,番匠俊博,岡本伸彦,水野誠司,黒澤健司,緒方勤,高田史男,長谷川奉延,舟山亮,長嶋剛史,中山啓子,井上晋一,渡邊裕介,小椋利彦,松原洋一: エクソームシーケンシングによるNoonan症候群新規原因遺伝子RIT1の同定. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 15) 野村文夫ほか: 千葉大学病院における遺伝カウンセリングロールプレイ実習. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 16) 野村文夫,池上弥生,近藤達郎,黒木良和,玉井真理子,平原史樹,村上裕美,遊佐浩子,吉田邦弘,小杉眞司. 遺伝情報の取り扱いに関するアンケート結果—倫理問題検討委員会報告—. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013