

は大きい。

また、ガイドラインの作成は、得られた知見をどのように(学術研究者だけでなく)患者・関係者に届けるか検討したうえで実現した。患者の視点に立ったガイドラインを作成・公開することで、患者会・関係者と研究班が更に促進されることが期待される。ガイドラインは患者会向けに作成しているが、これから研究協力・連携を検討するライフサイエンス分野の全ての関係者に理解できる内容となっており、学術研究者対象のそれとは別視点からのガイドラインとして社会的意義が大きいと思われる。こういったアウトプットは、当事者が研究班の一員として参画したからこそその成果といえよう。

本研究による海外協議会との正式連携締結によって、日本国内協議会では初の日米欧三極連携が実現した。海外事例の収集や具体的連携といった国際的視点に立った研究遂行も、今後個別患者会が国際連携を実施するにあたって大きな指針となるであろう。この成果によってさらに個別患者会へのフィードバックなどが可能となると期待される。

今後は調査研究結果のさらなる分析を試みると共に、既に開始している日米共同調査なども引き続き実施する。また、他の協議会や患者会との海外連携を具体的に行い、国内個別疾患患者会のフラッグシップとなるべく活動を継続する。本研究で得られたネットワークを活用して患者レジストリ構築・連携も含めた海外患者会との協働体制を検討する。そして、それらの活動から得られた知見を踏まえてガイドラインの改訂を行っていく。

希少・難治性疾患(難病)分野の国内患者会をとりまく状況はいまだ保守的である。他関係者(ステイクホルダー)とどのように連携をとっていくかは、今後の重要な課題である。

しかしながら、今回の当該分野国内研究班-患者会意識調査ならびに海外調査からも明らかになったように、こういった連携は今後ますます重要性を増すことは疑うべくもない。また、患者情報データの利活用を目的とした患者レジストリは、全世界で一斉に検討されているまさにホットピックであり、この潮流の中で「患者(=当事者)が持つ情報の利活用」の価値が検討されていることは間違いなく国内状況にも影響をおよぼすであろう。

また、本研究活動を通じて、患者会の活動そのものにも広がりが見られたと評価する。従来の患者会活動に含まれていなかった「研究支援・連携」や「創薬開発支援・協力」がどれだけの価値があるのか、またそのために患者側として必要な検討・実施事項はなにか、について、本研究は多くの示唆を与えた。この中には多くの課題も含ま

れるが、それらをどのように検討するか、患者側にとって非常に大きな、しかし前向きな挑戦となる。

本研究によって得られた知見は、どれも患者と研究者との協力・連携関係をより良い形で深めていくために重要である。こういった研究を患者も研究者の一員となって遂行したことは、我が国の研究の在り方に大きな一石を投じたものであるといえよう。本研究班に限らず、こういった調査研究や患者情報運用に関する研究は今後もますます重要になってくると思われる。実際に、研究最終年度である本年度は、他研究班や企業からの問い合わせが多く、患者側でなければ遂行できないプロジェクトであったことを強く認識した。

一方で、2年という研究期間は情報を蓄積するだけでなく利活用する段階に到達するには必ずしも十分な期間とはいえない。特に患者レジストリについては、ひとたび運用を開始したならば長い年月の運用継続を覚悟し情報を取り扱う必要がある。そうでなければ、情報提供者である患者との信用問題に発展することは間違いない。本患者レジストリが難病全体のプラットフォームとして機能する可能性を秘めている以上、情報を活用するだけの立場ではなく、情報を提供する立場でもある患者側の立場として、国による継続支援を強く求める。

国内外調査および具体的連携についても、本研究期間ではその足がかりをつくったに過ぎない。日本の患者会運営には資金や人材においてまだまだ不足している点が多い。患者会・協議会としても一層の努力および意識改革が必要なことは言うまでもないが、患者(会)による主体的な研究参加を推進するためには、国による積極的な支援は必要不可欠である。一層の検討を求めたい。

今後はここから得られた知見をさらに深め、希少・難治性疾患(難病)患者にとって有益な各種基板を構築すること、そしてそれを協働者とともに患者「主体」かつ「継続的」に実施していくことが、我々のさらなる目標である。

6 健康危険情報

なし

7 平成25年度研究発表

7-1 論文発表

論文発表(英語)

1. Arima T. ART and imprinting errors. *Reproductive Medicine and Biology*. In press
2. Ashigaki N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J*

- Physiol Heart Circ Phys. 2013; 304: H740-8
3. Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T: Identification of AP2S1 Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2022–2027.
 4. Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S: Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene CYP19A1 in breast cancer. *Breast Cancer* 2013 Apr 30. [Epub ahead of print].
 5. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Gurger H, Sompsom ER, Emezawa A, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T: Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2013–2021, 2013.
 6. Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T: Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 60 (8): 1013–1020, 2013.
 7. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* 8 (3): e60405, 2013.
 8. Ogawa N, MD, Imai Y, Nishimura H, MD, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Circulating transforming growth factor β -1 level in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J* 2013;54:23-6
 9. Hayashi S, Utani A, Iwanaga A, Yagi Y, Morisaki H, Morisaki T, Hamasaki Y, Hatamochi A: Co-existence of mutations in the FBN1 gene and the ABCC6 gene in a patient with Marfan syndrome associated with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol Sci* 72:325-327, 2013.
 10. Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H: A novel de novo point mutation of OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* (in press).
 11. Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M: Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development. *PLoS One* 8 (7): e68194, 2013.
 12. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T: IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol* (in press)
 13. Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T: Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *J Perinatol* 33:484-485, 2013
 14. Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K: Prevalence of dural ectasia in Loays-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One* 8 : e75264, 2013.
 15. Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ono H, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Critical role of Yp inversion in PRKX/PRKY-mediated Xp;Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development. *Endocr J* 2013 Oct 3. [Epub ahead of print].
 16. Nishio Y, Ogishima S, Ichikawa M, Yamada Y, Usuda Y, Masuda T, Tanaka H. Analysis of l-glutamic acid fermentation by using a dynamic metabolic simulation model of Escherichia coli. *BMC Syst Biol.* 2013 Sep 22;7:92.
 17. Ogishima S, Mizuno S, Kikuchi M, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H, Nakaya J. A map of Alzheimer's disease-signaling pathways: a hope for drug target discovery. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 May;93(5):399-401.
 18. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, Ogata T, Fukami M: Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. *Clin Endocrinol* 2013 Sep 18. doi: 10.1111/cen.12329. [Epub ahead of print].
 19. Suzuki JI, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of

periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart Vessels*. 2013 Nov 8. [Epub ahead of print]

20. Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T: Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous SLC2A10 mutations. *Am J Med Genet A* 161:856-859, 2013.

21. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels*. 2013 Jul 14. [Epub ahead of print]

22. Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T, Fukami M: Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* (in press).

23. Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T: A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency. *Endocr J* 60 (7): 855-859, 2013.

論文発表 (日本語)

1. 井原基公、有馬隆博、生殖細胞と酸化ストレス、医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社、247(9), 851-855, 2013.

2. 大山建司, 深見真紀, 緒方勤: 性分化疾患の性自認に関する調査研究. *日小児会誌* 117 (9): 1403-1409, 2013.

3. 樋浦仁、有馬隆博、生殖補助医療とエピジェネティクス、エピジェネティクス-基礎研究から産業応用への展望-、シーエムシー出版 印刷中。

4. 千葉初音、有馬隆博、生殖医療と児の奇形、エピジェネティクス異常、医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社 印刷中。

5. 千葉初音、岡江寛明、有馬隆博 ヒト生殖補助医療 (ART) とエピジェネティクスの異常、遺伝子医学 MOOK25 号 178-183, メディカルドゥ 2013. Implications of Epigenetics in ART.

6. 濱田裕貴、岡江寛明、有馬隆博、ART とエピジェネティックな異常、臨床婦人科産科 医学書院 印刷中。

7. 森崎隆幸、森崎裕子: マルファン症候群

(類縁疾患) 最新医学・別冊 診断と治療のABC42 大動脈瘤・大動脈解離 改訂第2版 p77-84, 2013

8. 森崎裕子、森崎隆幸: マルファン症候群-診断と治療に関する最近の話題- 小児科臨床 66:1368-1374, 2013

9. 森崎裕子、森崎隆幸: Marfan 症候群とその類縁疾患- 診断・健康管理・治療薬に関する最近の話題 小児科診療 76:1117-1122, 2013

8-2 学会発表

学会発表 (海外)

1. International Human Epigenome Consortium (IHEC) Annual Meeting Single-base resolution DNA methylomes of human germ cells and blastocysts」 Arima T. Berlin, Germany. (11/12/2013)

2. Morisaki H, Morisaki T: Phenotypes of Marfan syndrome and other related aortopathies with distinct genetic disorder. The 21st Annual meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2013.4.4-7.

3. Y. Nishimura and M. Dunkle, GLOBAL COLLABORATION WITH / AMONG RARE DISEASE PATIENT ASSOCIATIONS -THEORY AND PRACTICE-, International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs, 2013, St. Petersburg, Russia

4. Y. Nishimura, Y. Mori, S. Nagamori, H. Oguro, Y. Yamazaki and T. Ito, National Survey of NANBYO patient groups in Japan, International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs, 2013, St. Petersburg, Russia

5. Y. Nishimura, CURRENT SITUATION REGARDING NANBYO POLICY IN JAPAN-, International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs, 2013, St. Petersburg, Russia (invited presentation)

学会発表 (国内)

1. 森まどか, 林由起子, 西野一三, 村田美穂, 木村円. GNEミオパチー (縁どり空胞を伴う遠位型ミオパチー) 患者登録システムの設立と運用 第110回日本内科学会総会・講演会、2013年4月12日-14日、東京。

2. 有馬隆博、第116回日本小児科学会学術集会「生殖補助医療と小児科医療の接点」2013年4月20日 (招待講演)、広島。

3. 有馬隆博、第54回日本卵子学会「生殖領域におけるエピジェネティクス研究の最前線」2013年5月25日、東京。(招待講演)

4. 有馬隆博、第31回日本受精着床学会総会・学術講演会「基礎から臨床へ、ART とエピゲノム」2013年8月9日、別府。

5. 森田瑞樹. 患者中心の患者情報登録の

設計と課題. 第2回生命医薬情報学連合大会、2013年10月30日、東京.

6. 大黒宏司, 森幸子, 永森志織, 西村由希子, 山崎洋一, 伊藤たてお. 患者会と研究班間の研究協力に関する現状および意識に関する実態調査. 第1回日本難病医療ネットワーク学会学術集会、2013年11月9日、大阪.

7. 永森志織, 森幸子, 大黒宏司, 西村由希子, 山崎洋一, 伊藤たてお. 患者会と研究班間の研究協力に関する現状および意識に関する実態調査(第2報)、全国難病センター研究会第20回研究大会、2013年11月10日、東京.

8. 有馬隆博、第58回日本生殖医学会 学術講演会・総会「ARTとゲノムインプリンティング」、2013年11月16日、神戸。(教育講演)

9. 森崎隆幸、山中 到、吉田晶子、Razia Sultana、白石 公、市川 肇、古庄知己、園田拓道、森崎裕子: フィラミン異常法による大動脈瘤・解離 日本人類遺伝学会第58回大会 2013年11月20日-23日

10. 有馬隆博、日本人類遺伝学会 第58回大会「ARTと先天異常」2013年11月22日、仙台(招待講演)

11. 森幸子, 永森志織, 大黒宏司, 西村由希子, 山崎洋一, 伊藤たてお. 患者会と研究班間の研究協力に関する現状及び意識に関する実態調査. 平成25年度 厚労科研費『稀少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究』(西澤班)分科会(Ⅲ)患者支援のあり方グループ(糸山分科会)、2013年12月13日、東京.

12. 森田瑞樹, 荻島創一, 西村邦裕, 伊藤たてお. 患者が主体となった希少疾患の患者レジストリ. 第34回日本臨床薬理学会学術総会、2013年12月6日、東京.

13. 大黒宏司、森幸子、永森志織、西村由希子、山崎洋一、伊藤たてお、患者会と研究班間の研究協力に関する現状および意識に関する実態調査 第3報、全国難病センター研究会 第21回研究大会、2013年3月9日、京都.

14. 西村由希子、海外希少・難治性疾患患者会・協議会の他組織間協力・連携状況について、全国難病センター研究会 第21回研究大会、2013年3月9日、京都.

8 知的所有権の出願・取得状況

8-1. 特許取得

・ 特願 2010-126487, 特開 2011-252784. 鈴木登 他、再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット.

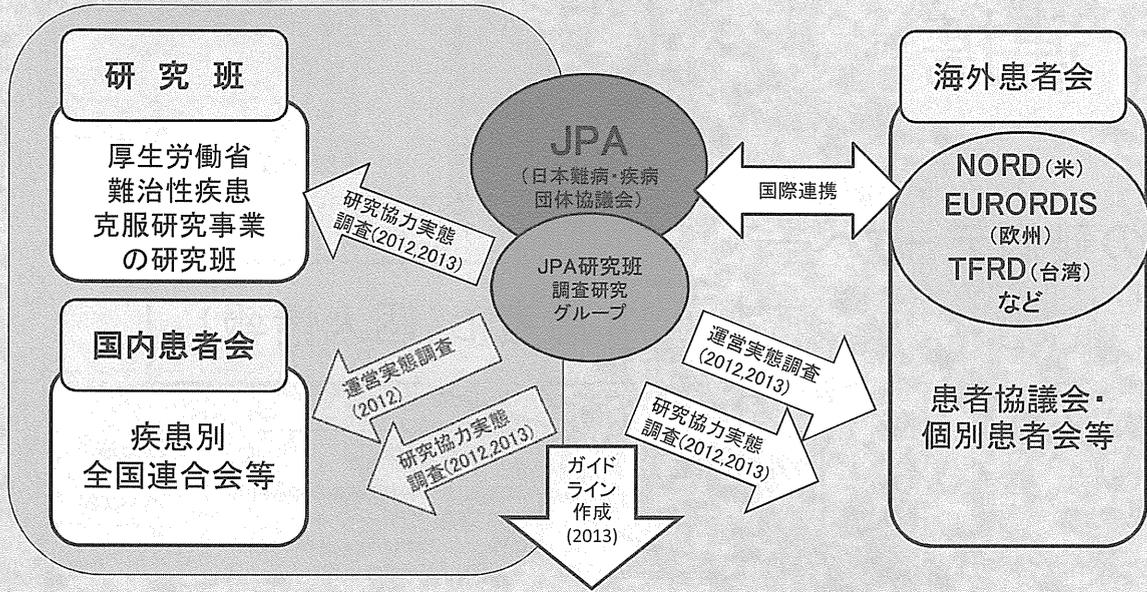
8-2. 実用新案登録

なし

8-3. その他

なし

国内外患者会調査 概要



研究協力・連携ガイドライン(患者会向け)

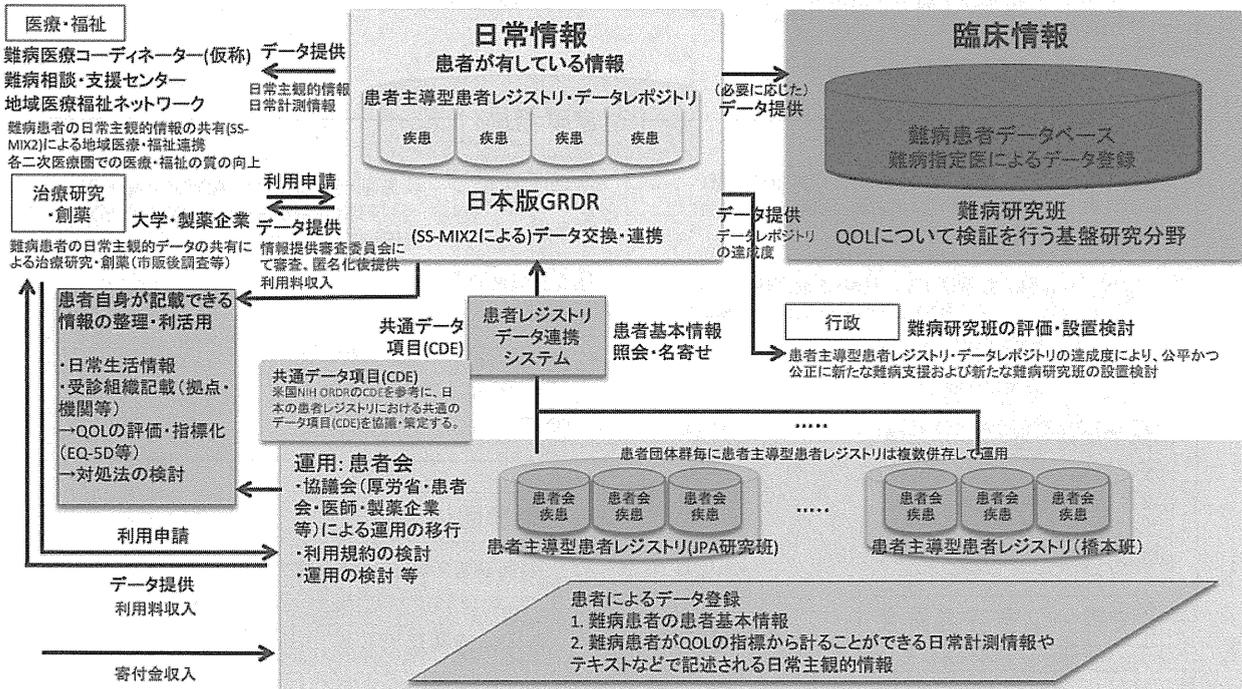
<http://www.guidelineforpatients.info/> (2013年12月31日第1版公開)

2014年1月19日 @JPA研究班厚労科研班会議

日本版GRDR(仮称)により連携した患者主導型患者レジストリのグランドデザイン

難病対策の改革の基本理念及び原則に基づき、平成24-25年度の難治性疾患等克服研究事業において体制整備した患者主導型患者レジストリの、日本版日本版GRDR(仮称)*、すなわち患者主導型患者レジストリ・データレポジトリによる連携の体制整備をする。患者会による患者主導型患者レジストリが、難病指定医(仮称)により登録される難病患者以外のみならず、患者会に所属するすべての難病患者の患者レジストリとして、日本版GRDRによりデータ連携し、行政、臨床研究の難病患者ナショナルデータベース、医療・福祉、創薬のために日常生活情報/QOLを中心としたデータ提供を行い、将来にわたって持続可能で安定的に、難病の治療研究、難病患者に対する必要な支援の公平かつ公正な提供に寄与する体制整備をする。

*米国NIH Office of Rare Disease Research(ORDR)のGlobal Rare Diseases Patient Registry and Data Repository (GRDR)を参考に日本版を構築する。

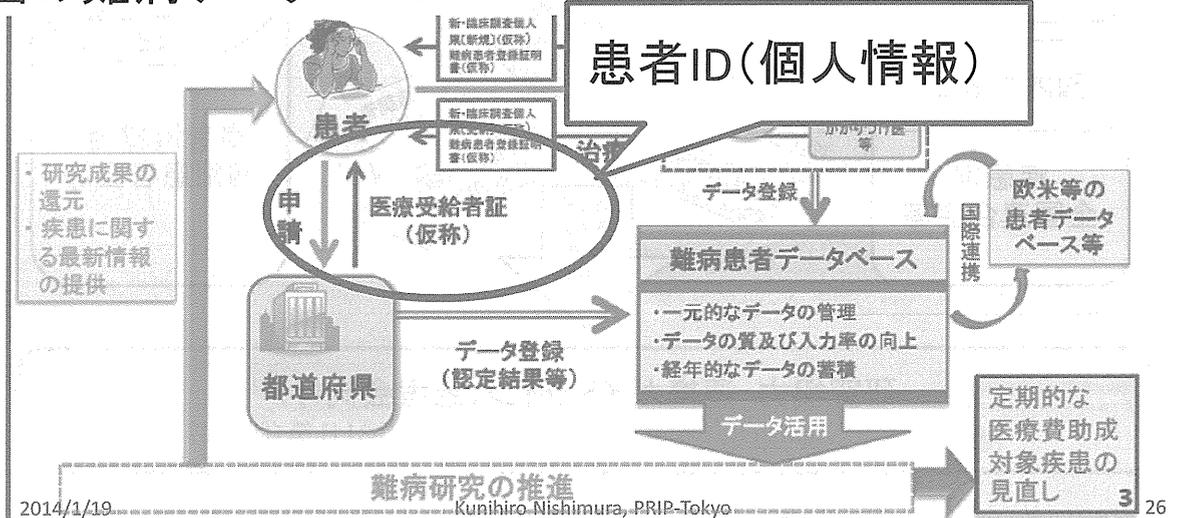


(本文掲載図の再掲)

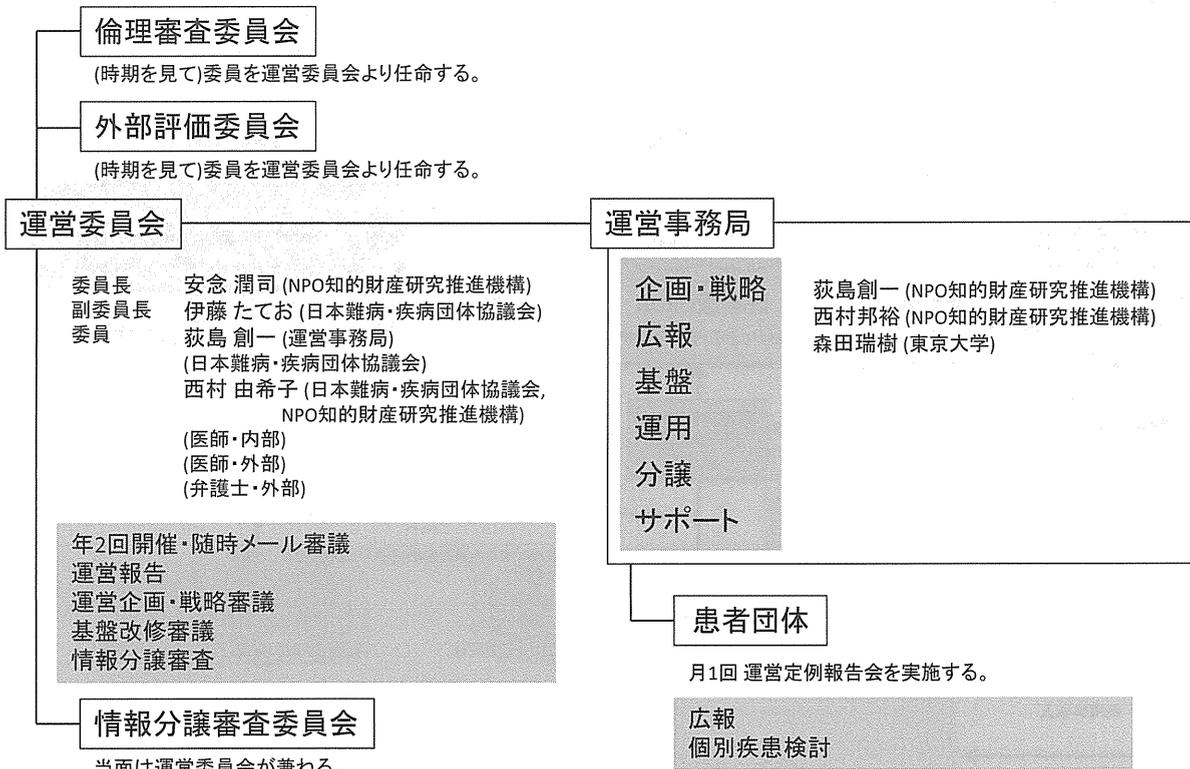


将来的な 連携

国の難病データベース



J-RARE.net 体制図



Ⅱ 分担研究報告

1. 国内患者会と難病研究調査班報告

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
国内患者会と難病研究に関する調査報告

- 研究分担者：** 森幸子(日本難病・疾病団体協議会、全国膠原病友の会)
永森志織(日本難病・疾病団体協議会、難病支援ネット北海道)
- 研究協力者：** 大黒宏司(日本難病・疾病団体協議会、全国膠原病友の会)
西村由希子(日本難病・疾病団体協議会、知的財産研究推進機構、東京大学)
山崎洋一(日本難病・疾病団体協議会、全国筋無力症友の会)
- 研究代表者：** 伊藤建雄(日本難病・疾病団体協議会、北海道難病連)

研究要旨

国内患者会調査によって、患者会が研究支援に継続的に関わることができる体制整備に向けた基礎的データを数多く収集することができた。具体的には、難病患者会全国調査、研究班-患者会間研究連携実態調査、海外協議会実態調査など、過去に実施例がない多くの新規調査を実施することができた。学術的検討にはまだ課題があるものの、それを行うに足る調査基準で遂行した意味は大きい。

A. 研究目的

本研究の目的は、患者もしくは患者支援団体等が自らの疾患や日常生活の情報を提供することなどで研究開発に主体的かつ継続的に研究支援を実施することのできる環境を整備することである。

国内患者会運営への反映を目的とした国内患者会実態調査、調査分析および体制整備のための具体的検討を下記の通り実施した。

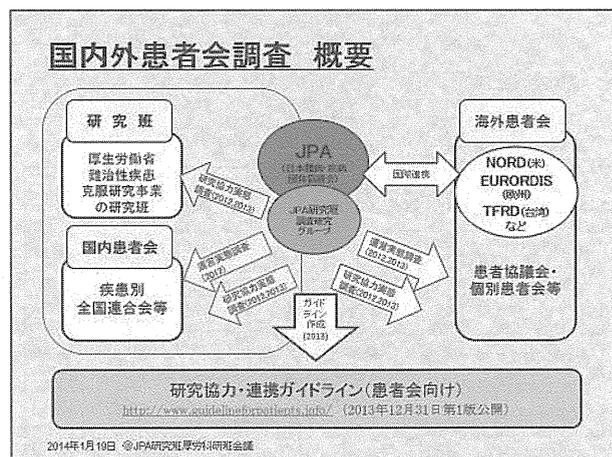
B-1 国内患者会の運営実態調査 (平成 24 年度)

国内の患者会に研究協力に関するアンケート調査を実施した。患者会としての基本的な構成、設立、財政など、運営に必要な情報や患者会の実際の活動についての調査をおこない、患者会の運営実態を明らかにし、どのような支援が必要なのかについて検討を行った。

B-2 患者会と研究班の研究協力に関する実態調査 (平成 24～25 年度)

B-1 の調査群から研究協力経験のある患者会を抽出し、現状や意識などについての調査を実施した。また、研究実施者である難治性疾患等克服研究事業研究班(以下研究班とする)を対象とした患者会との研究協力に関する調査もあわせて実施した。その後、患者会と研究班それぞれの回答を比較し、患者会が研究協力を行うにはどのような支援が必要なのか、また現在の

課題について検討を行った。



B. 研究方法

B-1 国内の患者会の運営実態調査

対象：日本難病・疾病団体協議会 (JPA) 加盟団体 (疾病団体、地域難病連等)、難病・慢性疾患全国フォーラム参加団体、難病情報センター掲載の患者会 189 件

方法：アンケート調査票を郵送で送付。電話での依頼も行った。

調査期間：2012 年 9 月-10 月

調査内容：団体の基本情報、団体の構成、主な活動、財政状況、研究協力の有無 等

B-2 患者会と研究班の研究協力に関する実

態調査

(患者会への調査)

対象：調査 A のうち、「研究協力したことがある」と回答した団体 70 件

(研究班への調査)

対象：研究班(平成 24 年度難治性疾患等克服研究事業課題の研究班)への調査 162 件

方法…両調査共 アンケート調査票を郵送。

WEB サイトでも回答可能とした。

調査期間：2012 年 11 月-12 月 (一次調査)。なお一次調査において「現在関わっている患者会もしくは研究班」の記載があり、該当する患者会もしくは研究班からの回答がない場合に、該当組織へ 2013 年 7 月-9 月に一次調査と同様の追加調査を実施した。

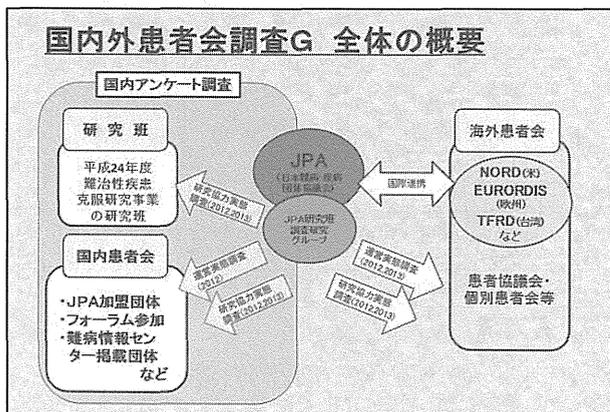
調査内容…具体的な関与の内容、満足度と理由、説明責任、利益相反、研究協力のために必要なこと等、研究協力したことのある患者会と研究班に同様の質問で構成した調査を行った。

(倫理面への配慮)

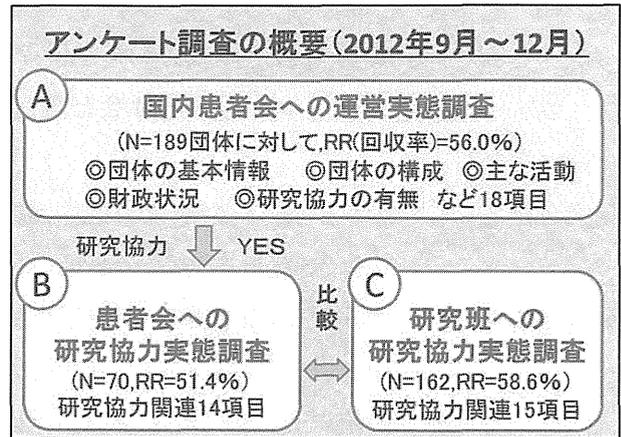
ヒアリング調査及びアンケート調査の際、結果は研究以外には使用しないこと、集計時にも情報の漏洩には十分に気を付けることを伝えようで調査を実施した。

C. 研究結果

B-1 国内患者会の運営実態調査

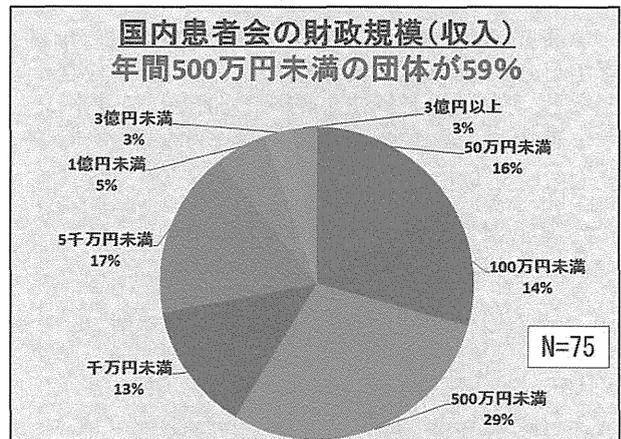


国内アンケート調査は、国内患者会については日本難病・疾病団体協議会 (JPA) 加盟団体 (疾病団体、地域難病連等)、難病・慢性疾患全国フォーラム参加団体、難病情報センター掲載の患者会に、研究班については平成24年度難治性疾患等克服研究事業課題の研究班に対して行った。



まずアンケート調査Aとして、189団体に対して国内患者会への運営実態調査を行った。回収率は56.0%であった。アンケートの内容は団体の基本情報、団体の構成、主な活動、財政状況、研究協力の有無など18項目について調査を行った。

患者会が研究・開発促進に向けて主体的かつ継続的に関わるには、患者会側に財政・人材・設備などの環境が必要と思われるため、まず国内患者会の運営実態の現状を調査した。本報告書では、患者会の「財政規模」を中心に運営実態調査結果をみとめる。



この調査では国内の患者会の財政規模は、年間500万円未満から3億円以上まで幅広くあるが、年間500万円未満の団体が59%と、半数以上を占めることがわかった。

患者会の設備面の環境として、患者会事務所の保有の有無と財政規模の関係について検討した。