

201324059B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

患者支援団体等が主体的に難病研究支援を
実施するための体制構築に向けた研究

平成 24 年度～25 年度総合研究報告書

研究代表者 伊藤建雄

一般社団法人日本難病・疾病団体協議会(JPA)

平成 26 年(2014 年)3月

目 次

I 総合研究報告	
患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究	3
研究代表者 伊藤建雄（一般社団法人日本難病・疾病団体協議会代表理事）	
II 資料	
1. 研究協力・連携ガイドライン（患者会向け）.....	25
2. 患者レジストリの機能概要.....	45
3. 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.....	47
III 研究成果の刊行に関する一覧表.....	49
IV 班員リスト.....	51

I 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(総合) 研究報告書

患者支援団体等が主体的に研究支援を実施するための体制構築に向けた研究

研究代表者：伊藤建雄（一般社団法人 日本難病・疾病団体協議会 代表理事）

研究要旨

本研究班の研究目的、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。本研究は、時として分担者の役割、時として協力的役割と形を変えながらも、各研究項目全てに患者と専門家が参画し、協働して検討をおこなった。一項目として、患者「だけ」、専門家「だけ」という研究はない。こういった協働体制構築こそが、本研究で目指していた形の一つである。研究班全体として、目標としていた「研究支援に主体的かつ継続的に関わることのできる環境整備」の基盤は構築できたと考える。

患者が主体となった患者レジストリの構築では、希少・難治性疾患（難病）分野全てに展開できるプラットフォームづくりを目的とした。本研究によって実際に患者レジストリの構築および運用を行うことができた。

国内外患者調査では、患者会が研究支援に継続的に関わることの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。また、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たった研究遂行も、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。

これらの知見を集約させ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。

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あったと評価する。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。このなかには多くの課題も含まれるが、それらを今後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。

研究分担者：

森幸子（一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、一般社団法人全国膠原病友の会）

永森志織（一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、特定非営利活動法人難病支援ネット北海道）

森田瑞樹（東京大学）

萩島創一（特定非営利活動法人知的財産研究推進機構、東北大学）

西村邦裕（特定非営利活動法人知的財産研究推進機構、東京大学）

安念潤司（特定非営利活動法人知的財産研究推進機構、中央大学）

有馬隆博（東北大学）

森崎隆幸（独立行政法人国立循環器病研究センター）

鈴木登（聖マリアンナ医科大学）

森まどか（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院）

緒方勤（浜松医科大学）

平田恭信（東京通信病院）

研究協力者：

西村由希子（一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、特定非営利活動法人知的財産研究推進機構、東京大学）

佐藤太勝（特定非営利活動法人難病支援ネット北海道）

中井秀紀（特定非営利活動法人難病支援ネット北海道）

荒巻英治（京都大学）

武藤香織（東京大学）

清水潤（聖マリアンナ医科大学）

今井靖（東京大学）

山崎洋一（一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、全国筋無力症友の会）

織田友理子（特定非営利活動法人 PADM 遠位型ミオパチー患者会）

近藤健一（シルバー・ラッセル症候群ネットワーク）

猪井桂子（特定非営利活動法人日本マルファン協会）

谷口佳久（マルファン・ネットワーク・ジャパン）

永松勝利（再発性多発軟骨炎患者会）

大黒宏司（一般社団法人全国膠原病友の会）

1 研究目的

本研究班の研究目的は、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関わることのできる環境を整備することである。

本目的に沿って、研究期間中に大きく分けて以下に示す 2 つの研究を実施した。

A 患者が主体となった患者レジストリの構築

希少・難治性疾患や長期慢性疾患に代表される「難病」は、長期に渡って生活に支障が生じる。長期的な影響を把握するためには、個々の患者情報を長期間に渡って蓄積していくことが重要である。この蓄積したデータベースを患者レジストリ（患者情報登録）と呼ぶ。患者レジストリを構築するためには、病院で取得する臨床情報も重要だが、患者が日常生活から得る情報を欠かせない。後者の情報を取得するためには、患者の協力の下情報収集が必要である。このような患者が主体となって登録する患者レジストリを本研究では患者主導型患者レジストリと呼ぶ。患者を研究対象とするのではなく、研究パートナーとして共同研究をすることにより、より効果的・効率的に研究が推進できる。

患者レジストリ構築研究の最終目標は、患者レジストリを中心に据えた研究支援体制を整え、下記の 3 点を達成することである：

1) 患者の主観的な訴え（Patient Reported

Outcome, PRO) の収集する仕組みの構築

2) 同じ患者の経過を長期的かつ継続的に追跡可能とするための患者を軸にした情報の蓄積する仕組みの構築

3) 患者や市民による難病研究への関与 (Public Involvement, PI) の深化ための体制づくり

これらの最終目標に向け、本研究期間中には、患者主体の患者レジストリのあり方を明らかにすること、実際に構築・運用をおこなうこと、患者らが患者レジストリを用いて研究開発に主体的かつ継続的に研究支援する際の課題を明らかにすること、の3つの期間内目的を設定し、具体的に下記研究を実施した。

A-1 国内患者レジストリの調査

国内で稼働している患者レジストリを調査し、構築および運用に関する課題を洗い出すアンケート調査を実施した。

A-2 関連法規の検討

個人情報の保護に関する法制度には、個人情報保護法の下に、情報の管理主体などによって多くの関連ガイドラインが存在する。しかし患者レジストリを構築・運用するにあたって、どのガイドラインに則るのが適切か、明確とは言えない状況である。運用時に則るべきガイドラインを明らかにするために、関係する法律および指針などの調査検討を行った。

A-3 患者レジストリの構築

患者が主体となった患者レジストリの運用と活用の課題を明らかにするために、実際に患者レジストリの構築と運用を行った。

登録の対象としているのは以下の4疾患(群)である：

遠位型ミオパチー

再発性多発軟骨炎

シルバー・ラッセル症候群

マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病

A-4 患者レジストリの連携

国内外には複数の患者レジストリが存在し、国による難病患者データベースの整備も進められている。より多くの難病の情報を収集あるいは同じ疾患でも多種の情報の収集のためには、複数の患者レジストリが連携できることが好ましい。連携の際には重複を避け、効率的な連携を行う患者必要がある。本研究では、別の患者主導型レジストリとの連携システムを構築し、そのための技術的課題と実装方法の検討を行った。

A-5 蓄積情報の解析

本研究班の患者レジストリでは、患者の主観的な訴え (PRO) を分析するために、QOLなどの定量的な情報と自由記述による定性的な情報を収集している。自由記述の解析には、自然言語処理を用いた解析が好ましく、その前段階としての語彙の利用頻度調査、技術開発の検討を行った。

B 国内患者会運営への反映を目的とした国内外患者会実態調査、調査分析および体制整備のための具体的検討 (以下、「国内外調査および連携」とする)

当該研究目的を達成するにあたり、国内患者会の実態調査ならびに既に研究貢献活動を実施している海外患者組織調査は不可欠である。本研究では以下の研究項目を設定した。

B-1 国内患者会の運営実態調査

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

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-3 海外患者協議会の運営実態調査

今後のナショナルレベルでの海外連携を考えるうえで、複数の疾患患者もしくは患者会が集まって構築されている広域組織である協議会の動向調査は日本国内患者会にとっても有益である。本研究では、海外の協議会の現状調査を実施し、国内患者協議会調査との比較による具体的変革に向けた課題を浮き彫りにした。

B-4 研究協力を既に実施している海外患者会事例調査

個別患者会の研究促進支援といった研究貢献活動は、今後日本国内でも活発になってくることが予想されるが、同様の活動を既に実施している患者会、特に他疾患の患者会活動については情報を得る機会がなかなかない。研究貢献活動は、同一疾患患者会だけでなく、それ以外の患者会の活動も参考になる事例が多く、日本国内個別患者会の参考とするにはより多くの優れた事例を検討する価値があるといえる。本研究では、研究貢献活動を活発に実施している海外患者会について、特に顕著と思われる事例調査し、国内患者会へのフィードバックをはかることを目的とした。

B-5 海外患者協議会との具体的連携

日本ではまだまだ不足している海外関連組織とのネットワークを実際に構築し、調査研究で得られた知見を具体的に国際連携で活かすことを目的とした。

B-6 患者会向け研究協力・連携ガイドラインの作成

以上の研究成果をもとに、患者会がよりスムーズに研究協力が行える環境を整備するために、今後の研究協力に向けた患者向け「研究協力ガイドライン」を作成した。

2 研究方法

A-1 国内患者レジストリの調査

国内に現在どのような患者レジストリが稼働しているかを把握するために、厚生労働科学研究成果データベース(<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>)等を利用して調査を行った。抽出された患者レジストリに対し、構築や課題に際してどのような問題を抱えているかを明らかにする目的でアンケート調査を実施した。

A-2 関連法規の検討

法律、ガイドラインおよび文献の調査、ならびに患者らを交えた議論を行い、レジストリのプライバシーポリシーや利用規約の作成、運用方法の検討を試みた。

A-3 患者レジストリの構築

前述の患者レジストリの調査結果および患者・研究者による議論を踏まえ、患者レジストリ(名称: J-RARE.net(ジェイ・レア・ネット))を構築した。1年目にパイロット版の患者レジストリを開発しテスト運用を実施した。2年目にはテスト結果を踏まえ議論を重ね、正規版を開発し、運用を開始した。構築

にあたっては、登録項目、運用体制、情報登録以外の機能、広報活動の検討をおこなった。

J-RARE net ウェブサイト；

<https://j-rare.net/>

また、本研究班で構築した「患者主導型患者レジストリ」は国内では前例がほぼないため、認知度の向上、意義や共通認識を広めるため患者や研究者、企業などへの説明の機会を設け、普及をはかった。

A-4 患者レジストリの連携

他複数の患者レジストリの連携について、患者レジストリ構築に携わる研究者及び実務者と、連携の技術的検討を行った。

A-5 蓄積情報の解析

患者が書いたインターネット上の闘病ブログ記事を収集し、解析をした。闘病ブログ記事から疾患に関する情報としてどのような情報（患者の状態、感じていること、QOLなど）が読み取れるかを検討した。

（倫理面への配慮）

国内患者レジストリを対象としたアンケート調査では、回答者が判別できないように処理を施した上で、結果を公開した。

本研究での患者レジストリでは、難病患者の非常に機微性の高い情報を収集・蓄積する。そのため、収集にあたっては、関連法規・指針（個人情報の保護に関する法律、疫学研究に関する倫理指針、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン、個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン、など）および「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」を参考にし、分担研究者でもある法律系研究者らとともに運用方

法について検討した。

なお、本研究班の患者レジストリへの登録は患者の自由意志に基づいている。登録にあたっては、包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意（Dynamic Consent）と呼ばれる方法によってインフォームドコンセントを得るようにした（動的同意とは、登録の際に情報取得と利用について説明し、さらに実際に登録情報を利用する際にあらためて説明を行う手法である）。

B-1 国内の患者会の運営実態調査

対象：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。

B-3 海外患者協議会の運営実態調査

対象：事前に海外患者協議会を予備調査した結果、以下の組織に対して調査を実施した；EURORDIS（欧州）、NORD（米国）、TFRD（台湾）、NAPRD（ブルガリア）、BAPES（ブルガリア）、NZORD（ニュージーランド）、Geiser（南米）、Foundation（南米）、難病のこども支援全国ネットワーク（日本）、JPA（日本）。

方法：対面によるヒアリング調査を行った後、ウェブ上に掲載したアンケートに回答を得た。また、その後メールにて追跡調査もあわせておこなった。

調査期間…2012年9月～2013年2月

調査内容…活動内容、組織運営状況（財務・職員数等）、他組織との連携状況、ノウハウ、レジストリ参画状況等

なお、NORDについては30年間の活動の歴史もあわせて調査をおこなった。

B-4 研究協力を既に実施している海外患者会事例調査

海外患者協議会を予備調査した結果、以下の組織に対して調査を実施した；FARA（フリードライヒ症候群）、NMF（マルファン症候群）、UMDF（ミトコンドリア病および関連疾患）。全てに対して対面ヒアリング調査を実施し、その後ウェブ上に掲載したアンケートに回答を得た。

なお、UMDFについては実際にUMDF主催の学会にも出席し、実際の研究協力状況を調査した。また、補足調査としてNIHにもヒアリング調査を実施した。

B-5 海外患者協議会との具体的連携

世界を代表する患者協議会を複数選択し、連携契約の締結を実施した。また、その契約

を基盤として、複数の具体的連携を実施した。

B-6 研究協力・連携ガイドラインの作成

B-1からB-5までの研究成果をもとに、患者会向け研究協力・連携ガイドラインを作成した。多くの関係者が活用できるように、ガイドラインはウェブサイトで公開した。

3 研究結果

A-1 国内患者レジストリの調査

厚生労働科学研究成果データベースおよびインターネットを通じた検索の結果、国内の患者レジストリとして33件を抽出した。この患者レジストリを対象としたアンケート調査を2013年11月に郵送にて実施し10件(30%)の有効回答が得られた。

調査した項目は、予定運用機関、予算（構築・運用）、目的、登録方法、構築の工夫や困難、その他の意見、などである。

患者レジストリを構築した目的は、選択式複数回答の結果、「症状、重症度、合併症の調査」「自然経過（自然歴）の調査」が共に8件と最も多く、「診療ガイドラインの作成／評価」「治療法の評価」「医薬品／医療機器の臨床試験や治験」が6件続いた。海外の患者レジストリは4件、1件が今後予定していると回答した。7件の患者レジストリの事務局は医療機関に設置されており、残りは「営利企業」、「患者会・患者団体」、「その他」であった。9件が直近の3年以内に設立され、1件がそれ以前に構築されていた。9件のレジストリが長期に渡る運用を予定してはいるが、1件を除いて予算の目処が立っていないという回答が得られた。

A-2 関連法規の検討

患者レジストリの事業内容に照らして、関連があると思われるガイドラインの抽出を行った。その結果、医療情報の取扱い（8件）、情

報セキュリティ（4件）、研究（3件）に関係したガイドラインがあった。これらのガイドラインの適用範囲の中に、患者主体の患者レジストリを想定したガイドラインは見当たらなかった。

そこで、患者主体の患者レジストリを運用するうえで、法律系研究者と共に各ガイドラインについての検討を行った。その結果、情報収集の際の利用目的の明示、第三者提供の際の審査、第三者提供の際の契約は重要な項目としてとくに留意すべきであることがわかった。

A-3 患者レジストリの構築

国内患者レジストリ全例調査や関連法規の検討を踏まえ、患者主体の患者レジストリの構築を行った。患者レジストリのあり方、特に患者が主体となった際のあり方については、患者（研究協力者）と研究者（研究分担者）で話し合いを密に行った（2年間で25回）。患者レジストリの構築にあたり、登録をする項目は疾患ごとに決めた（一部は共通項目）。この際、次のような基準で各疾患の専門医（研究分担者）および患者（研究協力者）と話し合い、決定した：

疾患の研究に役立つ項目

診療の際に役立つ項目

患者の自己健康管理に役立つ項目

パイロット版のテスト運用は2013年1月に開始した。また、テスト運用における意見を踏まえ議論を重ね、2013年9月に正式版を公開した。登録は患者の自由意志によって行われるが、登録の前には必ず、診療の際などに患者自ら医師に病名を確認することになっている（確定ではなく疑いでも登録は可能）。登録者は2014年2月18日時点で47名である。

A-4 患者レジストリの連携

1) 連携の概要

ひとつの患者レジストリだけで追跡できる患者には制限があるため、患者レジストリ間のデータ連携は重要である。とりわけ、難病は希少性疾患が多いため、国内のみならず、国外との連携も重要である。

患者レジストリの連携にあたっては、（1）個人情報や国民医療ID等による患者の名寄せ、（2）用語やコードの共通化、（3）収載項目の共通化、（4）収載情報の交換ストレージが必要である。

患者の突合については、本研究班が構築・公開した患者レジストリでは個人情報をもつため、他の患者レジストリが個人情報をもっていれば個人情報の名寄せによる連携が可能である。

収載項目の共通化については、国外では既に進展しており、米国のNIHや欧州において患者レジストリの共通データ項目（Common Data Elements: CDEs）として策定されている。一方で、本研究班で検討を疾患毎に進めるなかで、疾患毎に収載すべき項目は大きく異なることもわかってきた。

用語やコードの共通化については、国内では厚生労働省が標準規格を、国外ではISOやHL7（Health Level Seven）、WHO（World Health Organization）などが行っている。国外との連携を図るためには、可能な限り海外と交換できる用語やコードを利用する必要がある。

また、これら用語やコードの共通化だけでなく、収載情報の交換のためのストレージの共通化も患者レジストリ間でのデータ連携には必要であると考え、検討をおこなった。患者レジストリ収載情報の交換のためのストレージにより、多様な収載情報の交換が可能となる。そのため、現時点では必ずしも共通データ項目の策定を急ぐ必要はないと考えられる。

2) 技術的な連携方法

上述の患者レジストリの連携は、実施する

にあたって検討課題が多い。そこで、本研究ではデータそのものの連携を実施する前に、患者レジストリ間でのログイン方法の共通化し連携を実施した。個人情報や国民医療 ID などによる患者の名寄せによる連携は検討課題が多いため、ログイン ID を共通化する連携を実施した。患者がある一つの ID で、複数のレジストリを簡単に行き来できる仕組みである。技術的には Single Sign On(SSO)という認証方法であり、患者は一つの ID とパスワードを管理するだけで良くなる。

本研究では、ナラティブな患者情報を主に集めている橋本班のレジストリ WE ARE HERE と、個人情報を持つ本研究班の J-RARE.net の統合について検討し、SSO を技術的に検討し Single Sign On(SSO)を行うことが短期的には妥当という結果となった。

技術的方法としては、(a) SAML 方式、(b) OpenID 方式、(c) SOAP 方式、(d) リバースプロキシ方式、の 4 つに大きく分けて考えることができる。認証局の設置や、コスト、技術的簡便さを考え、(b) と(c)の間である相互に API を用いた実装とした。

(2)、(3)、及び(4)については、情報の正規化という部分で患者レジストリのデータ入力をする際に、標準化のスキームを持ち込み、制御することで共通化は可能であることがわかった。患者レジストリのデータレベルの連携では、技術的には、1) ストレージ自体の共通化、2) API を用いた共通化、3) 出力データフォーマットの共通化とそのデータのインポート機能の実装、などが考えられることもあわせて明らかになった。

A-5 蓄積情報の解析

患者によって書かれた文章の特徴や語句の使われ方について、TOBYO (株式会社イニシアティブ)、LifePalette (株式会社メディエイド) のインターネット上にある闘病記 167 個を対象とし、文章中の症状に関する語句に

ついて分類分けをする解析を手作業で行った。また、医師が記述した文章(病歴報告)を 50 症例収集して同様の解析を行った。

この結果、疾患の症状に関する記述量は、患者の文章には、医師の文章の半分以下であった。一方で、語句として医学用語と一致する割合は患者の場合は約 60%、医師の場合は 46%と、患者の方が高かった。特に、患者の闘病記からは、不安、倦怠感、不眠症など、QOL に関する情報が多く抽出された。

B-1 国内患者会の運営実態調査

調査票の送付数は 189 件であり、そのうち返送は 106 件、回収率は 56.0%であった。調査を通じて、患者会は職員すら置けないような、財政的、人材的に非常に厳しい運営状況にあることがわかった。しかしそれでも研究協力には積極的に取り組みたいと考えていることも明らかになった。調査内容は多岐にわたるので、本報告では研究協力に関する点について報告する。これまでの研究協力の有無については「あり」が 92%と、予想を大幅に上回る回答を得た。また研究協力の希望では「協力できる」が 93%と圧倒的多数を占め、患者会が研究協力に大いに期待し協力意思を持っていることが伺えた。「研究費」の支出のあった団体が 8 団体あり、調査研究事業費として 17 万円から 873 万円の幅で数件計上されていた。研究協力する際に必要と思われるサポートは「成果報告」が最も重要で、次いで「コミュニケーション」「丁寧な説明」などであった。

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) 一次調査では、送付 70 件のうち、返送された回答は 36(郵送 30、Web 6)件であり、回収率は 51.4%であった。追加調査を加えると、送付 119 件のうち、返送された回答は 64 件(郵送 40、Web 24)であ

り、回収率は53.8%であった。

(研究班への調査) 一次調査では、送付162件のうち、返送された回答は95(郵送80、Web15)件であり、回収率は58.6%であった。追加調査を加えると、送付169件のうち、返送された回答は104件(郵送88、Web16)であり、回収率は61.5%であった。研究者に助成金を授与しているのは1団体のみで、その他は実態調査等の調査費用と見られる。自分たちの病気を知る・知ってもらうために必要な実態調査を自分たちで実施するという「研究」(むしろ調査)がメインであり、治療や診断、創薬開発などに関する研究もしくは研究助成を実施している患者会は日本ではごくわずかといえる。過去と現在の比較では、「研究班の会議の傍聴」「研究班の会議での発表」「研究班での研究協力者」「研究班での研究分担者」の割合が増えており、患者会側がより主体的、積極的に関わり始めていることが伺えた。一方で今後研究協力・連携を行いたいと回答した患者会は93%を超えており、研究班側の回答(研究協力をしたことがある:50%)をみても双方が積極的な姿勢を見せている。

追加調査により、患者会および研究班の双方が研究協力を行っているお互いに認め合った32組のデータが得られた。その結果、患者会・研究班ともに互いの関係について大変満足・満足と回答した割合は70%、また患者会・研究班ともに説明責任を果たしていると思う割合は82.1%であり、非常に高値を示すことが分かった。

B-3 海外患者協議会の運営実態調査

国・地域レベルの協議会における疾患対象は各地域(国)が定義している「希少疾患」もしくは「難病」であり、設立のきっかけが患者主導型であること、形態が非営利組織であること、情報発信対象が広く全体に周知す

る開放型であることなどは、すべての協議会に共通した特徴であった。一方で、主な活動内容として、日本国内協議会以外のすべての協議会は創薬開発までを含めた研究促進・支援活動を実施しており、また専門職などを対象とした教育プログラムの作成・提供もおこなっていた。本調査により、世界全地域の協議会活動は数年前と比べて活性化しており、存在の重要度もさらに増していることが明らかとなった。また、個別患者会との関係も、例えばオーファンドラッグ開発などに関する政策提言能力や希少疾患という大きなくくりでの発信力といった、個別患者会では難しい活動は協議会の一員として実施するなど、個別疾患患者会でできることと協議会のそれとの違いを双方が認識できると、より良い連携ができることがわかった。

B-4 研究協力を既に実施している海外患者会事例調査

各組織とも設立時から研究貢献を念頭に置いているだけでなく、対象研究者も国内ではなく世界に目を向けていることが大きな特徴であった。内容は、対象疾患研究助成だけでなく、レジストリの作成やネットワーク構築にも力を入れていた。また、その成果を披露する学会の開催や、毎年実施している研究功労者の表彰など、研究者のモチベーションを途切れさせないための工夫が随所になされていることがわかった。研究協力・連携活動を実施するうえで、患者・関係者以外の協力者は不可欠であり、「患者だけ」ではなく「患者主体」とした組織づくりを意識していた。また、常勤者なくしてはこういった患者会運営は成り立たず、どの患者会も設立数年後に常勤(有給)雇用を開始していた。

B-5 海外患者協議会との具体的連携

本研究の研究代表者および筆者の所属組織であるJPAは、国内難病患者会を束ねる協議

会である。日本国内での存在感は徐々に増していると言えるが、海外でのそれはまだ薄く、国際交流も短期的なもの以外は殆ど実施したことがない。そのため、海外組織との本格的交流については「奨励すべき」という声と共に「できるのか」という戸惑いの声も多く、どのような形で連携を始めるか、については検討を要した。最終的には、連携覚書 (Memorandum of Understanding, MOU) によって正式連携を開始した。2013年1月にNORDと、5月にEURORDISとそれぞれMOUを交わし、日米欧の患者協議会ネットワークを初めて構築した。また、TFRDともMOU締結に向けた協議を進めているが、こちらはJPA単独ではなく国内別協議会も含めた包括連携を予定している。なお、MOU締結後には、国際学会共同発表(11月)や患者会リスト統合といった具体的な連携を行っている。

B-6 研究協力・連携ガイドラインの作成

本ガイドラインは、学術研究などに協力もしくは連携をおこないたいと考える患者会もしくは患者関連組織に向けて作成した。記載項目は、1) 研究協力・連携とは、2) 研究協力・連携の種類、3) 研究協力・連携を開始するには、4) 研究協力・連携の過程、5) 研究協力・連携を続けていくには、6) 研究協力・連携について気をつける点とし、現在既に行っている組織だけでなく、今後予定している組織にとってもわかりやすい内容とし、研究協力もしくは連携に関する抵抗感を薄めていただくとともに、正しい姿勢で臨んでいただくことを目的とした。また、希少・難治性疾患(難病)以外の疾患関係者も読めるよう、全体としては一般的な記載を心がけた。ガイドライン掲載ウェブサイトは2013年12月31日に下記サイトにて公開した。<http://www.guidelineforpatients.info/html>

4 考察

A 患者レジストリの構築

患者レジストリとして重要なことは、患者の情報の長期的蓄積である。アンケート調査に回答した患者レジストリの内、1件を除く9件が長期的な運用を希望していた。一方で、多くは継続的な運用の予算確保に困難を抱えていた。その要因として、患者レジストリの維持は事業扱いのため研究助成金を継続的に取得できないことなどが考えられた。患者レジストリの運用には年間あたり数百~数千万円という予算が必要であり(主に人件費やITシステムの維持費)、継続的にまかなう体制を維持するのは容易ではない。現在、学会や医療研究機関などで恒常的に維持をする試みがあり、モデルケースとして注目される。

予算以外の課題には、ガイドラインの不整備がある。「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」には重要な示唆が含まれているため、この報告書に基づいた個人情報保護法の医療等分野の個別法が制定されることで、状況は大きく改善されるだろう。

今後、国の難病患者データベースによって多くの難病はカバーできるようになるが、特定疾患の選定には基準に入らない難病も残る。また、国の難病患者データベースで取得できる情報以外の情報を患者自身が登録できる点から、国主導型以外の患者レジストリ構築に意義があることは明らかである。この観点から、患者レジストリを支援する仕組みがあることが望ましい。

主な患者レジストリを運用主体ごとに整理すると、国、医療研究機関、患者会によるものがある。収集できる情報の種類や収集頻度、期待される登録率、登録患者の偏りなどに特徴があり、相補的な関係にある。これらを統合して一本化を図ることは非現実的であり、それぞれの利点を補い合うように相互に連携

をすることが望ましい。
患者の抱えている問題は、QOL などの指標によって数値化することによって明確になる。そのため患者の主観情報を Patient Reported Outcome (PRO) として数値化するための指標作りは重要な課題である。一方で、数値化できない情報も数多くあり、特に医療は言語による情報の共有や蓄積が多い分野である。患者が自らの言葉で訴えたことを自然言語処理技術によって解析することも重要な課題である。患者の書いた文章の解析はこれまでほとんど行われておらず、本研究によって医師によって書かれた文章と比較をすることで、その性質が明らかになった。さらに解析を発展させることで、患者の書いた文章から様々な情報が取得できるようになると期待される。

また患者が継続的に患者レジストリにデータを蓄積するためには、意義や目的を知り、かつ、短期的・長期的なインセンティブが見えることが重要であろう。そのために、患者が本当に主体的に関わり患者レジストリの構築・運営に関わっていくこと、さらにデータを蓄積していくことで、研究や医療の進歩につながると期待できる。

B 国内外調査および連携

国内患者会調査では、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収集することができた。患者会側も研究班側も研究協力には大きな期待を持っており、今後ますます進展するものと思われる。一方で研究協力に関して必要と思われるものは患者会、研究班双方ともにあまり相違がなかったが、研究協力内容や満足度については相違があり、その原因は研究そのものへの理解不足やコミュニケーション不足も考えられる。研究協力という言葉自体も患者会によってとらえ方が異なっている可能性があり、文言の整理も重要である。なお、患

者会および研究班の双方が研究協力を行っている」と認め合った関係では互いの満足度は高値であり、研究協力を介して患者会と研究班の関係が深まり、双方とも満足できる関係が構築可能であることが示唆される。

患者会の「研究費」の支出状況から読み取れることは、自分たちの病気を知る・知ってもらうために必要な実態調査を自分たちで実施するという「研究」(むしろ調査)がメインであり、治療や診断、創薬開発などに関する研究もしくは研究助成を実施している患者会は日本ではごくわずかといえる。また、患者会への適切な支援と事前事後の丁寧な説明、報告等を充実させることにより、今後の患者会と研究者の協力関係をより良いものにしていくことができると考えられる。

希少・難治性疾患は、一般的な患者数が比較的多い疾患と比べると、一疾患ごと(一国・地域ごと)の患者数はとても少なく、ともすれば他の大きな声にかき消されたり、検討における優先順位が低くなったりする可能性がある。今後すべての先進国が高齢化社会に突入すると、高齢者に対する社会福祉対策の充実化は欠かせなくなり、その結果各国・地域ともに予算を割かざるを得ない。このような厳しい状況の中で、RD 患者や関係者が一致団結し、声をあげることは、今まで以上に重要になってくる。また、各疾患や各国・地域で声をあげるだけでなく、疾患を超え、また地域を超えて声を一つにすることはますます求められる。これらの社会情勢の変化を受けて、患者会活動は一昔前のそれと比べるとその内容も範囲も大きく広がりを見せている。患者同士をつなぎ情報共有をおこなうこと、また声をあげて社会認知度を高めることのような従来型の活動に加え、例えばオーファンドラッグ関連施策や社会福祉政策、治療・創薬などの早期アクセスに関して政府がおこなう議論に参画する機会は格段に増えている。また、患者会自らが研究促進や創薬開発とい

った患者を「治す」ために必要な支援を実施する事例も年々増えており、こういった新しい研究貢献活動は研究者や企業からも期待されている。ステイクホルダーの一人である患者の意識を重要視する傾向は世界的にもここ数年の新しい流れであり、今後も加速化するであろう。本研究を通じてこういった連携の一翼を国内組織が担うきっかけができた。今後も具体的連携を通じて国内外患者会の成長につながることを期待される。

国内患者会をとりまく状況はいまだ保守的である。海外のように他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、上述の状況を考えると、こういった連携は今後ますます必要になってくる。「患者会の在り方」の未来像だけでなく、「希少・難治性疾患患者を「治す」ことに向けたステイクホルダーの連携の在り方」の未来像についても今後は検討していく必要がある。

約2年間にわたって患者会調査・分析を行う過程で、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際、ガイドラインの作成が急務だと判断した。対象者は学術研究などに協力もしくは連携をおこないたいと考える患者会もしくは患者関連組織とし、現在既に行っている組織だけでなく、今後予定している組織にとってもわかりやすい内容とした。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。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。

5 結論

本研究は、患者自らが研究者として患者らが研究開発に主体的かつ継続的に関わることのできる環境整備を検討・実施する、という非常に難易度の高い目標を掲げて開始した。研

究代表者は患者会側から就任しているが、実際の研究は高等教育機関に属する研究者や医師（以下専門家と呼ぶ）らとともに実施している。この「ともに」という表現は誇張ではない。本研究は、時として分担者的役割、時として協力者的役割と形を変えながらも、各研究項目全てに患者と専門家が参画し、協働して検討をおこなった。一項目として、患者「だけ」、専門家「だけ」という研究はない。こういった協働体制構築こそが、本研究で目指していた形の一つである。

研究班全体として、目標としていた「研究開発に主体的かつ継続的に関わることのできる環境整備」の基盤は構築できたと考える。

患者が主体となった患者レジストリの構築では、希少・難治性疾患（難病）分野全てに展開できるプラットフォームづくりを目的とした。本研究によって実際に患者レジストリの構築および運用を行うことができた。患者レジストリは4疾患を対象とし患者がデータの蓄積を始めている。患者からは病歴、投薬、体調などの情報がフォローできること、転勤や引越しなどで主治医が変わったときに説明する情報として使いやすいという感想を得ている。

患者レジストリに自分のデータを登録するモチベーション、継続のためのインセンティブ、具体的な意義に関する意見も寄せられた。データから具体的にわかった事例や発見、診断、治療につながるストーリー、研究者や医師が利用する流れがきちんと患者が把握できることが必要であることがわかった。

患者主体の患者レジストリの意義を検討するところからはじまり、関連法規の検討、構築、先行患者レジストリの分析、情報解析およびそれに伴う機能改良など、着手すべき項目が多岐にわたった結果、対象疾患は当初からの4疾患から増やすことはできなかった。しかしながら、患者が主体となった患者レジ

ストーリー自体を、患者と共同して構築・運用することにより、同意の仕方、ガイドラインの整備、実際の運用による課題の洗い出しが出来たことは、今後の患者レジストリ構築・発展の際に基礎となる知見であり、社会的な意義がある。

また、国が今後主導する医師主導型患者レジストリ・データベースとの連携を見据えた設計をおこなうことができたことで、医師-患者主導型患者レジストリ（データベース）間連携可能性を広げることができた。研究者と患者が連携したことにより、これらの活動を通して得た知見を学会等の様々な場で発表し、成果を普及還元できたことも成果の一つである。

課題として継続性、ガイドラインの整備、データを登録する患者に対するインセンティブや意義の普及が存在することがわかったため、今後の研究活動に引き継ぐ形で検討を重ねるとともに、対象疾患数を増やしていく予定である。将来的には、増加した蓄積情報を医師や研究者、製薬企業などに提供することによって、医学研究や医薬品の開発に貢献していくことが期待される。また、他の患者レジストリやデータベースとの将来的連携は、医学面、日常生活面といった多面的で詳細な患者像を具体的にとらえることができるため、医学的な意義に加え、難病政策にも貢献できると考える。

国内外患者調査では、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。

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な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、日米共同調査なども行うことを予定している。また、引き続き海外連携を具体的に言い、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できたと評価する。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。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盤を構築すること、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 研究発表

6-1 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. Böck M, Ogishima S, Tanaka H, Kramer S, Kaderali L. Hub-centered gene network construction using automatic relevance

determination. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e35077.

4. Chiba H, Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Arima T. DNA methylation errors in imprinting disorders and assisted reproductive technologies. *Pediatrics international*. 55, 542-549.

5. 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.

6. 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].

7. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Gurger H, Sompson 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.

8. 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.

9. 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.
10. 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
11. 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.
12. 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).
13. 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.
14. Katayama T, Wilkinson MD, Vos R, Kawashima T, Kawashima S, Nakao M, Yamamoto Y, Chun HW, Yamaguchi A, Kawano S, Aerts J, Aoki-Kinoshita KF, Arakawa K, Aranda B, Bonnal RJ, Fernández JM, Fujisawa T, Gordon PM, Goto N, Haider S, Harris T, Hatakeyama T, Ho I, Itoh M, Kasprzyk A, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kovarskaya Y, von Kuster G, Labarga A, Limviphuvadh V, McCarthy L, Nakamura Y, Nam Y, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Oinn T, Okamoto S, Okuda S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Putnam N, Senger M, Severin J, Shigemoto Y, Sugawara H, Taylor J, Trelles O, Yamasaki C, Yamashita R, Satoh N, Takagi T. The 2nd DBCLS Bio Hackathon: interoperable bioinformatics Web services for integrated applications. *J Biomed Semantics*. 2011 Aug 2;2:4.
15. Katayama T, Wilkinson MD, Micklem G, Kawashima S, Yamaguchi A, Nakao M, Yamamoto Y, Okamoto S, Oouchida K, Chun HW, Aerts J, Afzal H, Antezana E, Arakawa K, Aranda B, Belleau F, Bolleman J, Bonnal RJ, Chapman B, Cock PJ, Eriksson T, Gordon PM, Goto N, Hayashi K, Horn H, Ishiwata R, Kaminuma E, Kasprzyk A, Kawaji H, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kwon KH, Labarga A, Lamprecht AL, Lin Y, Lindenbaum P, McCarthy L, Morita H, Murakami K, Nagao K, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Prins P, Saito TL, Samwald M, Satagopam VP, Shigemoto Y, Smith R, Splendiani A, Sugawara H, Taylor J, Vos RA, Withers D, Yamasaki C, Zmasek CM, Kawamoto S, Okubo K, Asai K, Takagi T. The 3rd DBCLS BioHackathon: improving life science data integration with Semantic Web technologies. *J Biomed Semantics*. 2013 Feb 11;4(1):6.
16. Katayama T, Wilkinson MD, Vos R, Kawashima T, Kawashima S, Nakao M,

- Yamamoto Y, Chun HW, Yamaguchi A, Kawano S, Aerts J, Aoki-Kinoshita KF, Arakawa K, Aranda B, Bonnal RJ, Fernández JM, Fujisawa T, Gordon PM, Goto N, Haider S, Harris T, Hatakeyama T, Ho I, Itoh M, Kasprzyk A, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kovarskaya Y, von Kuster G, Labarga A, Limviphuvadh V, McCarthy L, Nakamura Y, Nam Y, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Oinn T, Okamoto S, Okuda S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Putnam N, Senger M, Severin J, Shigemoto Y, Sugawara H, Taylor J, Trelles O, Yamasaki C, Yamashita R, Satoh N, Takagi T. The 2nd DBCLS BioHackathon: interoperable bioinformatics Web services for integrated applications. *J Biomed Semantics*. 2011 Aug 2;2:4.
17. 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)
18. 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
19. Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K: Prevalence of dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One* 8 : e75264, 2013.
20. Madoka Mori-Yoshimura, Yasushi Oya, Yukiko K. Hayashi, Satoru Noguchi, Ichizo Nishino, Miho Murata. Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscular Disorders* 23 1 84 88 201301 10.1016/j.nmd.2012.09.007. 23127962
21. Miyado M, Nakamura M, Miyado K, Morohashi K, Sano S, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Maml1 deficiency significantly reduces mRNA expression levels of multiple genes expressed in mouse fetal Leydig cells but permits normal genital and reproductive development. *Endocrinology* 153 (12): 6033–6040, 2012.
22. Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S. Risk model of cardiovascular surgery in 845 Marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. *Int Heart J*. 2013;54:401-4.
23. Mizuno S, Iijima R, Ogishima S, Kikuchi M, Matsuoka Y, Ghosh S, Miyamoto T, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H. AlzPathway: a comprehensive map of signaling pathways of Alzheimer's disease. *BMC Syst Biol*. 2012 May 30;6:52.
24. 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].
25. 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.
26. Ogata T, Sano S, Nagata E, kato F, Fumaki M: MAMLD1 and 46,XY disorders

- of sex development. *Semi Reprod Med* 30 (5): 410–416, 2012.
27. Ogata T, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of ESR2 in Japanese patients with spermatogenic failure. *J Hum Genet* 57 (7): 449–452, 2012.
28. 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.
29. Sekinishi A, Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J* 2012;53:324-330
30. Sekiya I, Ojima M, Suzuki S, Yamaga M, Horie M, Koga H, Tsuji K, Miyaguchi K, Ogishima S, Tanaka H, Muneta T. Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2012 Jun;30(6):943-9.
31. 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].
32. 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]
33. Takahashi Y, Fujii K, Yoshida R, 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.
34. 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]
35. Tanaka H, Ogishima S. Omics-based identification of pathophysiological processes. *Methods Mol Biol.* 2011;719:499-509.
36. Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinnno 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).
37. 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.