

201405007A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

成育疾患克服等総合研究に関連する
研究開発管理の実施・評価に関する研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 清野 佳紀

平成 27 (2014) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

成育疾患克服等総合研究に関連する研究開発管理の実施・評価に
関する研究 ----- 1

清野佳紀

(資料1) 中間成果報告書のアンケート調査用紙

(資料2) 進捗状況報告書

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総括研究報告書

研究代表者 清野 佳紀 大阪保健医療大学学長

研究要旨

成育疾患克服等総合研究事業に関連する研究開発の研究成果を最大化するために必要な進捗管理の具体的な方策を開発・実施・評価し、「研究開発管理」を効果的に推進する仕組みを検討した。成育疾患克服等総合研究事業の9研究課題を対象に検討した結果、以下を提言した。

1. 進捗状況の把握・管理にはアンケートとヒアリングが有用であるが、アンケート用紙の改善とヒアリングの時期を早めに設定する必要がある。
2. 各研究班会議への参加は極めて有意義で、今後年度初めの班会議から参加して、研究班の研究内容を理解・把握することが大切である。
3. 各研究課題の「進捗状況報告書」を作成した。これにより各研究班の研究がより良いものになると思われる。

研究分担者

児玉 浩子 帝京平成大学
健康メディカル学部・教授
神崎 晋 鳥取大学医学部・教授

評価し、「研究開発管理」を効果的に推進する仕組み（PDCA サイクル）を検討することを目的とした。

B. 研究方法

成育疾患克服等総合研究事業に関連する研究開発の円滑かつ迅速な推進に必要な進捗管理の手法として、以下の選択された成育疾患克服等総合研究事業の各研究課題を対象として、各検討項目を試行的に実施し、各項目の実行可能性を検証した。

1. 対象とした研究班

- ①先天異常モニタリング解析による本邦の先天異常発生状況の推移とその影響要因（放射線被ばくの影響、出生前診断の影響等を含む）に関する研究（平原史樹）
- ②抗りん脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究（村島温子）
- ③低出生体重児の発症機序及び長期予後の解明に関する研究（森臨太郎）

A. 研究目的

成育疾患克服等総合研究事業に関連する研究開発を効果的かつ効率的に推進するためには、研究開発の方向性にしたがって採択された研究課題が円滑かつ迅速に遂行され、最大の研究成果を得られるようにするための進捗管理を実施する必要がある。しかし当該研究開発分野における個々の研究課題を円滑に遂行し、医療技術の確立（薬事承認等）を迅速に推進するための具体的な方法論は十分に検討されておらず、研究開発管理の手法及び体制を確立させるための研究が不可欠である。

本研究は、成育疾患克服等総合研究事業に関連する研究開発の研究成果を最大化するために必要な進捗管理の具体的な方策を開発・実施・

④国際共同治験に基づく小児希少難病に対する遺伝子・細胞治療の実態とその支援体制の整備
(小野寺雅史)

⑤AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究
(山形崇倫)

⑥生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究(苛原 稔)

⑦母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究(藤井知行)

⑧乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康診査の効果的実施に関する研究(岡明)

⑨低出生体重児の予後及び保健的介入並びに妊婦及び乳幼児の体格の疫学的調査手法に関する研究(横山徹爾)

2. 倫理面への配慮

研究の性格上、倫理面への配慮には該当しない

C. 研究結果

1. 進捗状況の把握・管理

10月6日に各研究班あてにアンケート用紙(資料1)を送付して、10月25日までに回答していただいた。その内容には、進捗状況(倫理審査、各種試験の実施・完了、特許の出願・登録等)に加えて、進捗上の問題点も含まれている。

2. ヒアリング

①のアンケート用紙にたいする回答をもとに、11月12日に研究課題の研究代表者を対象にヒアリングを実施した。ヒアリングは各研究班の代表者に15分程度研究の内容・進捗について報告を頂いた後に、10分程度の質問を行う形式を採用した。なお、対象とした研究班には、産婦人科関連の研究が含まれていたため、原田 省鳥取大学生殖医学分野教授に加わって頂き、更に衛藤義勝慈恵医科大学名誉教授(小児科学)にも参加いただいた。

3. 研究班会議への参加

下記の研究班の班会議に出席し、研究班全体及び分担研究項目の進捗状況、班員間の連携の状況等を把握した。

①低出生体重児の発症機序及び長期予後の解明に関する研究(森臨太郎)

②国際共同治験に基づく小児希少難病に対する遺伝子・細胞治療の実態とその支援体制の整備
(小野寺雅史)

③AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究
(山形崇倫)

④生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究(苛原 稔)

⑤母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究(藤井知行)

⑥乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康診査の効果的実施に関する研究(岡明)

4. 中間・事後評価委員会への参加

各研究代表者が研究成果及び次年度以降の研究計画等を報告する中間・事後評価委員会オブザーバーとして出席し、各研究課題の進捗状況、研究成果等に関してコメントを行った。

5. 研究成果のとりまとめ・報告

各研究班から中間・事後評価委員会に提出された研究成果報告と、オブザーバーとして出席した中間・事後評価委員会での各研究班の報告をもとに、進捗管理の実績をとりまとめ、各研究課題の「進捗状況報告書」を作成し、厚労省から各研究班の代表研究者に送付した(資料2)。

D. 考察

1. アンケートとヒアリング

私達の研究班の発足が8月後半と遅かったために、各研究班あてのアンケート用紙送付が10月6日となり、回答を10月25日までに作成していただいた。その結果、ヒアリングが11月12日となった。各研究班の中間・事後報告会が

各年度2月に行われる事あるいは助言内容を各研究班に取り入れて頂くことを考慮すると、アンケート調査とヒアリングは9月末から10月上旬に行うのが望ましいと思われる。

資料1に示したように、今回作成したアンケート用紙は、各主任研究者が研究の進捗状況、特に班の研究として遅れていると思われる部分を申告して頂くように作成しており、研究の進捗状況が把握し易い内容となっている。一方、回答項目が多岐にわたったため、各主任研究者に負担をかけるという問題点もある。これを改善するために、今後は出来るだけ中間・事後報告書と類似した様式に改善していく必要があると思われた。

また、各研究班の研究内容から、今後産婦人科関連の方にも委員として参画して頂く必要性が痛感された。

2. 研究会議への参加

本研究班では各班員が分担して、担当の各研究班の班会議に出席した。出席した班会議はその年度の成果を取り纏めるための会議で、その年度の成果が良く理解でき有意義であった。特にヒアリングあるいは中間・事後報告会に現れにくい分担研究者の研究成果をじっくり拝聴できるという利点がある。分担研究者の研究にはあまり成果が得られていない研究、あるいは分担研究者同士で重複した研究など研究の精度あるいは進捗に疑問がある研究班も散見された。したがって、研究開発を効果的かつ効率的に推進するためには、常に各班の班会議に参加して進捗状況を把握することが不可欠であるという印象をうけた。

このように班会議への参加は極めて有意義と思われるので、今後年度初めの班会議から参加して、研究班の研究内容を理解・把握することが、研究開発を効果的かつ効率的に推進することに大切と思われる。

3. 中間・事後評価委員会への参加

中間・事後評価委員会にオブザーバーとして出席した。各研究班の最新の報告を拝聴でき、それによってより良い進捗管理報告書を作成できた。今後は各研究課題の進捗状況、研究成果等に関して中間・事後評価委員会に多くのコメントを行い、中間・事後評価委員会の評価の手助けを行いたい。

4. 研究成果のとりまとめ・報告

各研究班から中間・事後評価委員会に提出された研究成果報告と、オブザーバーとして出席した中間・事後評価委員会での各研究班の報告をもとに、進捗管理の実績をとりまとめ、各研究課題の「進捗状況報告書」を作成し、厚労省から各研究班の代表研究者に送付した(資料2)。進捗管理報告書には進捗状況の評価とともに、改善して頂きたい点を加えた。これにより各研究班の研究がより良いものになることを期待している。

E. 結論

1. 進捗状況の把握・管理にはアンケートとヒアリングが有用であるが、アンケート用紙の改善とヒアリングの時期を早めに設定する必要がある。また、産婦人科関連の担当委員が必要である。

2. 各研究会議への参加は極めて有意義で、今後年度初めの班会議から参加して、研究班の研究内容を理解・把握することが大切である。

3. 各研究課題の「進捗状況報告書」を作成した。これにより各研究班の研究がより良いものになると思われる。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない。

G. 研究発表

本研究班の目的・内容は一般の厚生労働科学研究と異なる研究開発管理の実施・評価に関する

る研究であり、研究成果は本報告書とそれに添付した資料2の進捗管理報告書である。

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当するものはない。

平成 26 年度成育疾患克服等総合研究「中間成果報告書」

研究課題名	
代表機関名	
拠点長名	
分担機関・代表研究者名	

1. 研究概要

※採択時の「申請書」の「研究概要」の内容をそのまま貼り付けして下さい。

2. 現在までの進捗・成果（平成 26 年 10 月末時点）

(1) 本年度の研究計画

※採択時の「申請書」の「研究計画」の内容を貼り付けして下さい。26年度に研究計画の変更があった場合は新しい研究計画を記入して下さい。研究計画は必要に応じて項目を増やして下さい。

① 研究計画 1 : ●●●●●●

② 研究計画 2 : ●●●●●●

③ 研究計画 3 : ●●●●●●

④ 研究計画 4 : ●●●●●●

(2) 研究の進捗及び達成度の詳細

※研究計画毎にごとに進捗及び達成度の詳細がわかるように記載してください。説明図の使用も可。

※現時点の進捗・達成度を記入して下さい。現時点で未達成の事項も必ず1つは記入して下さい

※拠点と分担機関のどちらが実施した内容かわかるように記載してください。

- ① 研究計画 1 : ●●●●●●●●
 - 1. 実施内容
 - (ア) ●●●●
 - 2. 達成目標
 - (ア) ●●●●
 - 3. 進捗状況
 - (ア) ●●●●
 - 4. 達成度
 - (ア) ●●●●
 - 5. 未達成事項 (未達成の項目を1つは記入して下さい)
 - (ア) ●●●●

② 研究計画 2 :

③ 研究計画 3 :

④ 研究計画 4 :

【進捗・達成度のまとめ】

※上記の各研究項目について、当初目標を 100 とした場合の達成度を以下の表で記載してください。

(①の例示は達成度が 75 の場合)

研究項目	達成度				
	0	25	50	75	100
① ●●●●●●●●				██████████	
② ●●●●●●●●					
③ ●●●●●●●●					
④ ●●●●●●●●					
...					

(3) 倫理審査の現況

※研究開始以降に、新たに倫理審査を受けた場合、その内容・審査機関・審査番号を記入して下さい。
無ければ「なし」と記入して下さい。

① 研究計画 1 : ●●●●●●

1. 審査内容

2. 審査機関および審査番号

② 研究計画 2 :

③ 研究計画 3 :

④ 研究計画 4 :

3. 来年度の研究計画

※現在までの研究の進捗状況をもとに、26年度に研究計画について簡単に記入して下さい。研究計画は必要に応じて項目を増やして下さい。

① 研究計画 1 : ●●●●●●

② 研究計画 2 : ●●●●●●

③ 研究計画 3 : ●●●●●●

④ 研究計画 4 : ●●●●●●

(3) 論文発表件数 ●●件

(内訳)

論文タイトル・著者名・掲載誌・巻・頁	査読 有無	和文/ 英文	国内誌/ 国際誌
●●●●●●	有	英文	国際誌

※本事業への謝辞 (acknowledgement) を記載している論文のみを記入してください。

※本課題参加者の名前の下に下線を引いて下さい。

(4) 学会発表件数 ●●件

(内訳)

タイトル・発表者	ポスター / 口頭	年月日	学会名 (発表場所)	国内/ 国際
●●●●●	口頭	2013/4/1	●●●学会	

(5) 知的財産の状況

特許出願件数 ●●件

(内訳)

発明の名称	発明者	出願人	出願区分	出願国	出願日	出願番号	優先権主張等 ※1	登録日	登録番号	特記事項※2
●●●●●	●●●●●		国外国別	米国		●●●●●				
●●●●●	●●●●●		PCT			●●●●●				

※1 優先権を使った場合の原特許の出願番号、海外特許の場合の当該発明等の国内出願番号を記入してください。

※2 経過情報（審査、登録、審判、放棄、失効など）を記入してください。

(6) メディア

成育疾患克服等総合研究事業 2014 年度進捗状況報告

主任研究者 清野佳紀

分担研究者 児玉浩子 神崎 晋

平原 史樹：先天異常モニタリング解析による本邦の先天異常発生状況の推移とその影響要因（放射線被ばくの影響，出生前診断の影響等を含む）に関する研究

研究概要：

我が国の環境中に存在する様々な催奇形因子を継続的に監視することは、国民の健康環境の保持、維持、向上のためにも極めて重要である。

先天異常の発生動向について、全国規模でモニタリングを継続しているのは、我が国では本研究組織のみである。

これまでの進捗状況・成果：

研究者は、1970 年代より全国の病・医院、日本産婦人科医会の協力のもとにデータを集計し、先天異常の発生の動向を監視している。

本年度の成果として、全国規模のモニタリング対象出産児中、2.38%の児に先天異常を認めた。頻度の多いものは、心室中隔欠損（44.5/10,000 出産児）、口唇口蓋裂（16.0）、ダウン症（15.7）、心房中隔欠損（13.4）、動脈開存（13.0）などであった。ダウン症は上昇が続いている傾向が認められている。

今後の指針：

- ・現在の研究を確実に継続することが最重要である。
- ・新型出生前診断の普及が、我が国の先天異常の出産動向に与える影響も検討することが重要であると考えられる。

村島 温子：抗りん脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究

研究概要：

APS 合併妊娠のリスク度の評価方法および、病態に応じた治療のガイドラインを作成し、APS 合併妊娠の管理方針を提示することを目的としている。

これまでの進捗状況・成果：

APS は不育症から流死産や妊娠高血圧を呈するものまで、児のみならず母体にも重篤な病態を呈することもある。しかしながら、それぞれの重症度に応じた適正な治療方法が確立していない。

研究者らは、異なる領域（産婦人科、内科、小児科）の研究成果と臨床経験を共有しながら、APS 症候群の我が国の実態を明らかにしてきた。さらに、ハイリスクである APS 合併妊娠の確立を目指して研究してきた。

これまでに、現状を把握するための全国アンケート調査を行った。分析結果の詳細な公表は行っていない。

今後の指針：

- ・研究は全般に遅れている。
- ・できる限り、各科で使用可能な統一された病態に応じた治療方針のガイドラインの作成を急ぐべきである。同時に全国の患者登録も進めるべきである。
- ・以上により、病態に応じた大量ガンマグロブリン療法などの効果の判定が可能となる。
- ・インターネットなどを通じて社会へのデータの公表も望まれる。

森臨太郎：低出生体重児の発症機序及び長期予後の解明に関する研究

研究概要：

我が国は、他の先進国に比べて低出生体重児の増加が著しい。妊娠・出産から母児の長期的予後までに縦断的情報蓄積と解析を行い、我が国における低出生体重児の要因となる因子を特定する。その成果より、早産・低出生体重児に対する予防的介入や新規治療法の開発、さらには早産・低出生体重児に適した健診体制や家族へ養育のための情報を提供する。

これまでの進捗状況・成果

分担研究は 10 テーマと多く、研究テーマにより進捗状況・成果はかなり異なっている。

周産期情報データベースの整備と解析、エピジェネティクス分析は順調に進行している。

重症慢性肺疾患登録制度、電子未熟児手帳の構築もある程度進行している。

本研究の重要なテーマである低出生体重児の超長期予後ファローの後ろ向き調査、低出生体重児予防のための介入、早産合併症の遺伝子多型によるテーラーメイド治療法の検証などに関しては、進捗が遅れている。

今後の指針：

- ・関連する課題に関しては今までも多くの研究がある。先行研究（学会の調査など）と本研究の取り組み・成果が不明瞭なものが見られる。先行研究の結果、現在の課題、それに対する本研究の取り組みと成果を明確にしていきたい。
- ・文献レビュー・メタ解析を行う場合は、偏りのない検索と解析が必要である。
- ・エピジェネティクス解析で、何が解明されるかを明らかにしてほしい。
- ・未熟児の長期予後に関しては、心理・精神的側面も重要である。
- ・進捗が遅れているテーマに関しては、方法論などの再検討も必要である。進捗がよくない研究者に対しては研究の中止も選択肢に入れてほしい。

小野寺雅史：国際共同治験に基づく小児希少難病に対する遺伝子・細胞治療の実態とその支援体制の整備

研究概要：

欧米では多くの遺伝子治療の治験が進行中である。欧米で行われている遺伝子治療に国際共同治験として参加し、我が国での小児希少難病に対する治験実施体制を整備することである。

具体的には、遺伝子・細胞治療が可能な疾患に対する新生児スクリーニング疾患のスクリーニング後の遺伝子診断・治療までの体制整備、国内外の企業との共同体制での遺伝子・細胞治療の実施体制の整備、Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) と慢性肉芽腫症での国際共同治験での参加と本邦患者での遺伝子治療を実施することである。

これまでの進捗状況・成果

遺伝子治療の治験を開始するためには、倫理申請、企業との契約、品質管理、非臨床試験、安全性試験、PMDA との事前相談など様々な時間のかかる手続きや試験が必要であり、これらに関して、比較的順調に進捗している。

WAD の新生児スクリーニング法を確立し、実施段階であることは大きな成果である。

遺伝子・細胞治療が可能な疾患に対する新生児スクリーニング疾患のスクリーニング後の遺伝子診断・治療までの体制整備に関しても様々な手続きや整備が必要で、当初の予定に比べて多少の遅れがあるものの、着実に進捗している。

今後の指針

・本邦での遺伝子治療の体制整備することと遺伝子治療の先駆けとなる研究であり、2つのテーマ共に重要であるので、臨床研究中核施設として年度内に十分な成果を期待したい。

山形崇倫：AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究

研究概要：

AADC 欠損症は、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）の欠損により dopamine や serotonin 等の合成が低下し、乳児期から発達遅滞やジストニアを発症、臥床状態にとどまる疾患である。日本で5例診断されている。台湾で、AADC 欠損症に対する遺伝子治療が実施された。AADC 遺伝子を搭載した 2 型アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター（AAV-hAADC-2）を患者の両側被殻に注入した結果、運動機能が改善し臥床状態から立位可能になった児も存在する。研究の目的は、日本人 AADC 欠損症患者に遺伝子治療を実施することである。

これまでの進捗状況・成果

治療に用いる AADC 導入 vector はタカラバイオに委託して調整済みで、品質の確認もされている。

遺伝子導入 vector を対象患者の大脳被殻に注入する定位脳手術法の体制も出来ている。

治療対象となる症例も5例あり、厚生労働省の科学技術部会の承認が得られれば、遺伝子治療を開始できる体制が既に完成している。

それぞれの分担研究者の役割も明確な研究で、進捗状況もほぼ予定通りである。

今後の指針

・対象となっている AADC 欠損症の患者の年齢層が広く、症状が固定されている患者もおられる。1例目は別として、2例目以降は出来るだけ治療効果の期待できる若年の症例を対象にした方が良いと思われる。

・AADC 欠損症は極めてまれな疾患で、今後この治療を本邦の Parkinson 病に応用していくかどうかを神経内科分野の専門家を含めて相談すべきと思われる。

・この遺伝子治療の手技が、GLUT1 欠損症あるいは Hunter 症候群に応用可能という報告を拝聴した。次年度は最終年度になるので、これについてどこまでやるのかを本年度の最初の班会議で決めておいたほうが良いと思われる。