

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。

苛原 稔：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

研究概要：

本研究は、1)すでに確立された生殖補助医療（ART）児の予後調査体制を実地運用し、最新の基礎データを蓄積し、母児の周産期予後、ART 児の長期予後など実質的な調査を進め、わが国での ART 児の予後調査体制を普遍化する。2)また、この体制を利用して出生児の問題点を検討する。3)加えて、わが国の ART の安全性や効率性に関わる問題や多様な社会制度的・倫理的な問題を検討する資料の収集・分析を行い、これらの問題解決のための意見集約を行うことを目的とする。

これまでの進捗状況・成果

ART 児の予後調査：凍結融解胚移植治療周期数が増加したため、この治療技術を適切に追えるよう、ART 出生児長期予後調査システムに新たな項目を追加して、実地検証を行っている。ART 出生児コホートの3歳から4歳時点での身体的発達に関するアンケート集計を行い成長・発達の評価を健常対象と比較した。発達や体重増加は ART 群の方が良いという結果であった。

ART の安全性：ART 出生児で異常が発見された症例の詳細な解析を行い、ART 技術の遺伝的影響・インプリンティングへの影響を解析し、ART では epigenetic な変化は多くないという結果が得られている。ART は43歳で終了する提言が出来るような結果は貴重である。

ART の多様な社会制度的・倫理的な問題を検討：タイ国で行われた日本人が関与した代理母の問題について、現地調査を行い、タイでは今後代理母は減少する貴重な情報を得ている。

今後の指針

- ・代理出産を含めた ART について研究班の最後に一般向けのシンポジウムを行うことをお願いしたい。
- ・ART に関して、epigenetic な修飾の検討は極めて大事あるが、大がかりな研究なので、本研究班の終了までにどこまで行うのかをはっきりさせておいたほうが良いと思われる。

・ART 出生児長期予後調査システムと、既存の周産期データ登録システムとの連結をお願いしたい。

藤井知行：母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究

研究概要：

妊婦のサイトメガロウイルス（CMV）やトキソプラズマ感染は胎児に移行し母子感染症による中枢神経系などに重篤な後遺症をきたす。これに対し新たな標準的医療技術を確立し、予防、診断、治療の包括的な母子感染医療体制の構築が求められている。本研究では、基盤となる以下の医療技術イノベーション開発を行う。（１）新生児 CMV 診断開発と中央検査体制、（２）妊婦診断開発と中央検査体制（３）感染児レジストリ・治療薬開発・コホート調査、（４）CMV とトキソプラズマの母子感染の国内相談体制。

これまでの進捗状況・成果

リアルタイム PCR 法等による尿中 CMV DNA 検出による確定診断法について、参加企業を募集し PMDA と戦略相談を行い、最終的に 2 社が本研究に参加することになり、検査法も信頼性があることが確認され、順調に進行している

先天性 CMV 感染あるいは先天性トキソプラズマ感染のハイリスク妊婦を血清学的に診断する Avidity 検査法について、複数の企業から参加が申し込まれており、進行が期待できる。ただ、診断薬の有効性を証明する症例の蓄積に時間を要している。

感染児レジストリは登録が開始され、先天性 CMV 感染あるいは先天性トキソプラズマ感染の病像が明らかになることが期待される。治療薬開発・コホート調査は時間を要する研究である。

CMV とトキソプラズマの母子感染の国内相談体制については、医師向けの冊子が完成し、配布する予定であり、順調な進行と思われる。

今後の指針

- ・CMV あるいはトキソプラズマ母子感染の医師向けの冊子が完成しているので、研究班終了までに、成果発表会を開催して一般に周知して欲しい
- ・CMV あるいはトキソプラズマ母子感染率は大切なテーマなので、誰かがまとめたデータとして論文を作成して欲しい。感染児レジストリは是非推進していただきたい。
- ・班会議を拝聴して、CMV に比較してトキソプラズマの検討がやや弱いように思

われた。次年度の最初の班会議で、トキソプラズマについてどこまで検討するのかを再確認をされたほうが研究の成果が上がりやすいと思われる。