

指定難病制度の公平性を担保するための方法論の開発

研究代表者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 名誉教授

研究要旨

平成 27 年から施行された「難病法」に基づき指定難病は平成 29 年度には 330 疾患になる予定である。こうした指定難病の増加に伴い、指定難病選定の公平性や、各指定難病間の診断基準や重症度分類の整合性・公平性の担保が問題となりつつある。一方指定難病制度の開始に伴って、その運用上様々な問題が浮上してきている。そこで本研究では、指定難病の各疾患について、横串で俯瞰することで、各疾患間の公平性を担保した難病施策を継続するためのデータを収集し、指定難病制度の運用上の改善を目指して、その問題点を検討し、新たな施策を提言することを目的とした。その結果、1) 今後の円滑な指定難病追加のために、大きな疾患単位を一つの疾患単位(群)としてくくることが必要である、2) 指定難病の要件として、「腫瘍性疾患」「感染症」は基本的に対象外であるが、これらの疾患には多様性が存在するため、細部についてはさらに検討が必要である、3) 小児慢性特定疾病で、指定難病の要件に該当する可能性のある疾患については、様々な角度からの検討が必要である、と確認された。さらに、4) 第 4 次指定難病検討のための情報収集について、その診断基準や重症度分類作成のための標準フォーマットやチェックリストが検討された。さらに 5) 指定難病の診断に必須の検査(特に遺伝子検査)について、「必須検査」の考え方、保険収載も含めて、その運用について様々な意見が提起された。

<研究分担者>

島津 章：国立病院機構京都
医療センター・センター長

天谷 雅行：慶應義塾大学医学部
皮膚科・教授

小崎 健次郎：慶應義塾大学医学部
臨床遺伝学・小児科学
分子遺伝学・教授

堀江 稔：滋賀医科大学内科学講座
循環器、呼吸器学・教授

伊藤 俊之：滋賀医科大学医学部
臨床教育講座・教授

西村 正治：北海道大学大学院医学研究
科内科学講座・呼吸器内科学
分野・教授

楠 進：近畿大学医学部・神経内科学
教授

松山 晃文：国立研究開発法人医薬基盤・
健康・栄養研究所 創薬資源
部・再生医療・規制科学・部
長

井田 博幸：東京慈恵会医科大学小児科学講
座・教授

A. 研究目的

平成 27 年から施行された「難病法」に基づき指定難病は平成 28 年度には 306 疾病となり、平成 29 年度には 330 疾患となる予定である。こうした指定難病の増加に伴い、指定難病選定の公平性や、各指定難病間の診断基準や重症度分類の整合性・公平性の担保が問題となりつつある。指定難病は、先天性疾患、神経疾患、免疫疾患など、その種類が極めて多岐に及ぶため、各疾患間の整合性、公平性を確保することは、困難であると同時に、極めて重要である。一方指定難病制度の施行に伴って、その運用上様々な問題も浮上してきている。そこで本研究では、指定難病の各疾患について、横串で俯瞰することで、各疾患間の公平性を担保した難病施策を継続するためのデータを収集し、指定難病制度の運用上の改善を目指して、その問題点を検討し、新たな施策を提言することを目的とした。

B. 研究方法

1. 円滑な指定難病追加のための準備

あ) 適切な疾病単位のとらえ方の整理

現状のルールでは、「一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位とすべき」とあり、「多くの傷病が入りうる病態を指すものは適切とは言えない。また、重症例や難治例等一つの疾病単位の一部を切り出した病名は適切ではない」とされている。しかし研究班や学会間でそのコンセプトは必ずしも統一されていないのが現状である。この点については、臨床調査個人票の記載や、都道府県による判定の事務手続きの効率化等のため、包含関係にある疾病や類縁疾病等は、統合した疾病単位とすべきという意見もあるなど、捉え方の整理が必要

である。このため疾患単位の考え方を整理し、指定難病をいくつかの疾患単位としてとらえることについての問題点について検討をおこなった。

い) 指定難病該当疾患の考え方の整理

指定難病制度では、感染症、がん(腫瘍性疾患)、さらに薬剤投与によって生じた疾患などは、除外するとしている。しかしながらこれらの疾患の中には、様々な理由から、指定難病として検討すべき疾患も存在する。そこで上記の「除外疾患」との切り分けについて様々な角度から検討をおこなった。さらに来年度以降も小児慢性特定疾病が指定難病にも指定される可能性があるが、例えば、小児糖尿病と成人糖尿病との切り分け、などの問題が懸念されている。そこで小児慢性特定疾病から指定難病への移行についての問題点を検討した。

2. 第 4 次指定難病の検討に資する情報収集を円滑におこなうための、診断基準や重症度分類を作成する際の標準フォーマットやチェックリストの作成

新たな指定難病を検討する際、各疾患研究班等から提供された情報に基づいて検討を実施しているが、研究班によっては「指定難病の要件」を十分理解していないケースも見受けられる。実際に各研究班から提出される情報の質にはかなりの差があり、その整理に多大の労力が費やされている。このため、より効率的に情報収集するためのチェックリストの作成の検討を行うとともに、情報収集する際の問題点について検討した。

3. 重症度分類の観点からみた日常生活障害、社会生活障害の考え方の整理

日常生活障害、社会生活障害は、患者の重症度と深く結びついているが、重症

度については、各疾病単位の間で考え方にギャップも存在する。そこで特に日常生活障害の観点から、整合性のとれた重症度分類のあり方について検討した。

4. 指定難病の診断に必要な検査についての整理

指定難病の診断基準として遺伝子検査が医療費助成を受けるための必須要件となっているものについては、今回保険収載された。しかしながらコマーシャルレベル（衛生検査所）で検査が可能な遺伝子は10数個しかないのが現況であり、難病の診断に支障をきたしうる。そこでこうした難病の指定要件に必要な検査の施行体制について、調査し解決法を検討した。

C. 研究結果、および D. 考察

1. 円滑な指定難病追加のための準備

あ) 適切な疾患単位のとらえ方の整理

(1) 大きな疾患単位を一つの難病として大きくするのはどうか

疾患単位としては、病因・病態でくくる方法と、データベースを構築するのに便利なくくり方をする方法などがあるが（例えば重症度の判定方法や治療方法など）、やはり病因・病態を中心として、亜分類として大きくするのが適切であると考えられた。そしてその際の留意点として、以下の点が指摘された。

- (a) 多くの疾患をひとまとめにすると、患者数が増えることが想定されるが、当面は、人口の0.1%程度を上回ることが想定される疾患はない。
- (b) 一方で、患者数が非常に少ない疾患の場合は、むしろ大きな疾患単位の中に入れるほうが適切である。
- (c) 疾患単位として大きくくくると、

ある疾病が指定難病であるかどうか、見出しにくく、申請しようとする患者、指定医の利便性に問題が生じる可能性があるが、これについては、充実した索引などを作成すれば問題は解決される。

(d) いくつかの疾病を大きくくくると、臨床調査個人票、重症度分類などが共用できず煩雑になることも予想されるが、この点については、必ずしもすべて統一させる必要はなく、可能な限り統一していく、という方策でよい。

(e) 病名としてICD10や医学会の用語集にできるだけ合わせる努力は必要であるが、必ずしもそれにこだわる必要はない。またオーファネットのような、国際基準とのすりあわせも重要であるが、必ずしも本制度の目的と合致しているわけではないので、無理に整合性を合わせる必要はない。

（一方で、国際比較、のための資料とするための方策は今後検討する必要がある）

(f) さしあたって、遺伝性自己炎症疾患、先天異常症候群、染色体異常症、先天代謝異常症、などは、大きくくくりすることが可能と考えられた。同一の疾患単位に含まれる疾病が多数となることも想定されるため、申請者や指定医の利便性を考慮した表記を工夫することも必要である。

(2) 同一疾病内において複数の病型が存在する場合は一つの疾患単位とすべきかどうか

例えば高チロシン血症については3種類あり、現在別々の指定難病となっている。これらは「高チロシン血症」という意味では共通しているが、まったく別の疾病である。し

たがって一概に病名のみでまとめる、のには問題もあるが、その点からはっきりと分かる形で記載しておけば、同一疾患としてまとめてもよいと思われた。ただ高チロシン血症では、すべて同じ臨床調査個人票を用いているが、これについては、一つの疾患単位の中で別の個人票があってもよいと思われる。一方で、この点に関して、「何のために一つの疾患とするのか」という意見もあるが、実際の運用上、指定難病の疾病数が多すぎると、書類等も多くなり判定の作業も煩雑になるため、都道府県の負担軽減、という行政上の意向もくむべきと思われた。

(3) 発症に関連する遺伝子が共通の場合 は一つの疾患としてまとめて いか

例として、非特異性多発性小腸潰瘍症と肥厚性皮膚骨膜炎は、同じ prostaglandin transporter の同じコドンの変異なので、これらは同一疾患単位として扱うことも考慮される。ただし同じ遺伝子の変異であっても、変異部位が異なっており、その結果フェノタイプが異なる場合は、この考え方は必ずしも適応できないと思われる。例えば同じ遺伝子の異常でも gain of function mutation と loss of function mutation では、まったく別の疾患である点が指摘された。

い) 指定難病該当疾患の考え方の整理

(1) 「前がん病変」の考え方の整理

がんの発症が何%か、で分ける事は実際には不可能である。それよりも、がんそのものと直接的に関

連しない病態が病像のかなりの部分をしめ、かつその部分が指定難病の要件を満たす場合は、難病として考慮してもよいと考えられた。

(2) 感染症について

現在、感染が関与する疾患として HAM (HTLV 関連脊髄症)、SSPE (亜急性硬化性全脳炎)、PML (進行性多巣性白質脳症) が指定難病となっている。一方慢性活動性 EB ウィルス感染症 (CAEBV) やキャッスルマン病などは指定難病とはなっていない。これらの切り分けについては、指定難病の要件では「ただし、ウィルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行うものとする」となっている。この点については、まず、a) 「ウィルス感染そのものが直接臓器侵襲を起こすのではなく、免疫系の変調などを介して病態が生じるものについては必ずしも感染症として扱わない」という考え方も成り立つ。b) 一方、latent infection (ウィルスの増殖はない)か、lytic infection (ウィルスの増殖状態)で切り分ける方法、あるいは、c) 全身性、局所性 (脳内) と分ける方法も考えられる。さらに、d) 血中にウィルスが存在するかしないか、で切り分けることも考えられる。この点、SSPE、PMLは血中にウィルスは存在せず、一方 CAEBV は末梢血中の感染細胞及び血清中に「感染性」のウィルスが存在している。一方 HAM では末梢血中の CD4T 細胞にウィルスが存在しているが、血清中には

ウィルスは存在しない。また e) 治療に、抗ウィルス薬を使用するかどうか、で切り分ける手もあるかもしれない。

(3) 小児期に発症する難病と、成人期の疾患で病像が重なる疾患の切り分けについて

- (a) 小児慢性特定疾患で、成人に移行した患者の救済への配慮が必要である。
- (b) 治療を続けなければ病状が進行し、生活に障害をきたす疾患であって、指定難病に該当するかについて検討する際には、国際的な基準等と整合性が取れた診断基準が用いられているかどうか、国内関連学会や研究班内でのコンセンサスがえられているかどうかなど考慮が必要である。
- (c) 小児期に発症し、継続治療が必要であるが、治療を続けている限り進行しない疾患（ホルモン補充療法や酵素補充療法など）については、考慮する必要がある。
- (d) 小児慢性特定疾病と、成人に発症する疾患が、ほぼ同じ疾患と考えられる場合は一つの疾患としてくくることが検討されるのではないかと（成人スチール病と全身型若年性特発性関節炎）。
- (e) 小児慢性特定疾病の 1 型糖尿病と成人発症 1 型糖尿病、などをどのように切り分けるのかは検討課題である。発症機序の違いなど、成人発症例とは「異なる要素」が大きく、異なる疾病として取り扱うことが妥当とされた場合には成人疾患との切り分けも可能かも知れない。

2. 第 4 次指定難病の検討に資する情報収集を円滑におこなうための、

診断基準や重症度分類を作成する際の標準フォーマットやチェックリストの作成

チェックリストについて、特に必須項目については、指定難病の要件（大原則）に合致しているかどうかのチェックが簡便にできるように工夫すべきである。また参考項目としては、疾病の一部を切り出したような申請もあることから、ICD10 に病名として表記されているかどうか、あるいはオーファネットに病名として登録されているかどうかを確認できるような工夫が必要である。

また、すでに指定難病に指定されている疾病の類縁疾患かどうか、さらに、指定されていない疾患との類似性や、類縁疾患を対象とした研究班がないか、などについてもチェックできる方策が必要である。さらに小慢からの移行かどうかをチェックすることによって、上記 1. い) (3) のような論点をあらかじめ検討してもらうリストの作成が必要と考えられた。

一方、病名については、ICD10 など国際的な病名に合わせることを望まれるが、ICD10 のみではカバーできない部分もあるので、オーファネットと両方加味して病名を検討すべきと思われた。

さらに、「有効な治療法がない」、という指定難病の要件については、現在かなりの数の指定難病は、すでに治療法が確立してきているのではないかとの指摘があった。この点については、代表的には、1～数回の手術によって治癒するような疾患はまず除外すべきであり、また降圧剤や血糖降下剤などの投与によって良好にコントロール可

能な疾患は検討課題と考えられた。

3. 重症度分類の観点からみた日常生活障害、社会生活障害の考え方の整理

1) 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、医学的な観点から反映させて定めること、2) 疾患ごとに作成されている重症度分類等では日常生活又は社会生活への支障の程度が明らかではない場合、または、重症度分類がない場合は、疾患領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾患の特性に応じて用いること、3) 客観的な評価が可能な重症度分類とすること、4) 既存の指定難病との整合性を考慮して定めること、などが考えられた。

4. 指定難病の診断に必要な検査についての整理

あ) 遺伝子検査の保険収載と検査の実施について

医療費助成を受けるために必須の遺伝子検査については今回保険適応として追加された。しかしながら、その中でコマーシャルレベル（衛生検査所）で検査が可能な遺伝子は10数個しかないのが現況である。この要因としては、1年に数検体しか依頼がないようなものが多く、ペイしない、あるいは精度管理ができないという点がある。さらに現在一律保険点数が3,880点であり、ほとんど収益とはならないことも要因としてあげられる。今回これらの点も踏まえて、厚労省で、遺伝子検査について各研究班にアンケート調査を施行したが、その結果、現在多くの遺伝子検査

はかずさ研究所、あるいは難病研究班が行っていることが判明した。しかしながら難病研究班では、研究としての遺伝子検査の意義が薄れてきていることから遺伝子検査についてはあまり積極的におこなわない傾向がでてきており、各疾患研究班のほうからも、遺伝子検査を一元的にやれる体制を検討してほしいという要望があがっている。この点、厚労省としては、指定難病の指定の要件に入っている検査は、どこかで測定が可能という体制の必要性を認識している。

遺伝子検査を衛生検査所が採用しにくい理由の一つとして、結果の解釈を誰がおこなうかがわからない点があげられる。これについては、結果は会社が出すが、解釈をおこなう場所（研究班など）があれば、会社としては検査項目に組み込みやすいと想定される。これと関連して、かずさ研究所では、実際には結果の解釈はできないことがあるので、日本先天代謝異常学会でデータの解釈を行うことを考慮している。このように、遺伝子検査の精度管理、解釈をどこでするか、という問題があり、この点を解決できる制度を構築する必要があると考えられた。

さらに難病の遺伝子の Gene chip のようなものを作る、というアイデアもあるが、これについては、チップについて検討する、あるいは作成する研究班を立ち上げてはどうかとの意見がでた。包括的な遺伝子検査について、日本先天代謝異常学会は先天代謝異常症の新生児マススクリーニング用の遺伝子パネルを作成するなどして、遺伝子診断を領域疾患別におこなう方策をとっている。すでに難聴

の診断などはうまくいっているが、やはり疾患を整理、限定する必要があると考えられる。この問題についても、研究班をつくって検討する必要性も考えられる。

い) 遺伝子検査以外の検査について

例えばライソゾーム病は酵素活性で診断可能であるが、そうしたものはできるだけ遺伝子検査以外のことで代用する方法が検討されるべきであると思われた（遺伝学的検査と遺伝子検査の差別化）。さらに、遺伝性疾患ではあるが、臨床症状などで確実に診断できるものもある。また、ある疾患の一部の症例は、臨床症状などで診断が可能であるが、他の症例はやはり遺伝子検査が必要、というものもある。遺伝子検査の要、不要によって、Probable と definite を分ける方向性も考えられた。この点は遺伝学的な診断と、臨床的な診断を分けている疾病もあり、全体として、どのように整合性をつけていくか論点となった。

全体を通して、各研究班に、診断基準の要件となっている検査の保険収載状況を確認して頂く必要性が確認された。さらに、遺伝子検査以外で診断可能なものについても十分に検討すべきと考えられた。その際に、厚労省の意向をしっかりと伝えて依頼する必要がある。

E. 結論

1. 今後の円滑な指定難病追加のために、いくつかの類縁疾患を一つの疾患単位としてくくる必要があると考えられた。
2. 指定難病の要件として、「腫瘍性疾患」「感染症」は基本的に対象外であるが、これらの疾患には多様性が存

在するため、細部についてはさらに検討が必要であると考えられた。

3. 小児慢性特定疾患で、指定難病の要件に該当する可能性のある疾患については、様々な角度からの検討が必要であると考えられた。

4. 第4次指定難病検討のための情報収集について、その診断基準や重症度分類作成のための標準フォーマットやチェックリストが検討された。

5. 指定難病の診断に必須の検査（特に遺伝子検査）について、必須検査の考え方、保険収載の必要性など、その運用について様々な意見が提起された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

[論文発表]

1. Koyasu et al. Evaluation of tumor-associated stroma and its relationship with tumor hypoxia using dynamic contrast-enhanced CT and 18F-misonidazole PET in murine tumor models. *Radiology* 2016 Mar;278(3):734-41.
2. Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, Isoda H, Minamiguchi S, Yoshimura K, Kuriyama K, Sawai Y, Uza N, Hatano E, Uemoto S, Togashi K, Haga H, Chiba T: Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. *Gastrointest Endoscopy* 2016 (in press)
3. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno

- H, Chiba T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. *Gut* 65:1322-1332:2016
4. Watanabe T*, Sadakane Y, Yamaga N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol* 9:1234-1249:2016
 5. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H: Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 (in press)
 6. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence). *Ann Rheum Dis* 2017 (in press).
 7. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheum* doi.org/10.1080/14397595.2017.1290911:2017.
 8. Yoshida K, Ishii K, Shimizu A, Yokouchi M, Amagai M, Shiraishi K, Shirakata Y, Stanley JR, Ishiko A. Non-pathogenic pemphigus foliaceus (PF) IgG acts synergistically with a directly pathogenic PF IgG to increase blistering by p38MAPK-dependent desmoglein 1 clustering. *J Dermatol Sci*.85 (3).197-207.2017/03
 9. Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A, Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, Amagai M, Kubo A. Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.31.e224-272.2016/10
 10. 高橋勇人、天谷雅行.天疱瘡におけるデスモグレイン3 特異的 T 細胞の臓器を越えた病原的役割. *医学のあゆみ* .259 (2).159-164.2016/10
 11. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. *J Cardiol*.in press.2016
 12. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M, Hirao K. Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. *PACE*.in press.2016
 13. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, Horie M. Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. *Internal Med*.55.259-262.2016
 14. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. *Heart Rhythm*.13.289-298.2016.
 15. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Fukuyama M, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H,

- Minamino T, Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. *Europace*. in press.2016.
16. Baruteau AE, Perryd JC, Sanatanie S, Horie M, Walshg EP, Dubin AM. Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. *European Journal of Pediatrics*. 175.151-161.2016.
 17. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M3 Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nature Communications*. 7.11067.2016.
 18. Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Sakata K, Tada H, Tsuda T, Nagata Y, Teramoto R, Tanaka Y, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Saito T, Kawashiri M, Ohta K, Horie M, Yamagishi M. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations. *JACC Clin Electrophysiol*. 2.279-287.2016.
 19. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening. *European Heart Journal* .37.1456-1464.2016.
 20. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M. Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. *Europace* .18.905-911.2016.
 21. Horie M. Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but also Pandora's Box?. *Journal of Arrhythmia* .32.313-314.2016.
 22. Juang J-M, Horie M . Genetics of Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia*.32.418-425.2016.
 23. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmia*.32.398-403.2016.
 24. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M . A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* .14.98-107.2016.
 25. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N. Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. *JAHA*. 5(9).2016.
 26. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. *Circulation*

- Journal .80.696-702.2016.
27. Turker I, Makiyama T, Vatta M, Sohma Y, Itoh H, Ueyama T, Shimizu A, Ai T, Horie M. A novel SCN5A variant associate with drug-induced Brugada Syndrome. *Plos ONE* .11.e0161872.2016.
 28. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M .Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Circulation Journal*.80.2435- 2442.2016.
 29. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *PlosOne*.11.e016479 5.2016.
 30. Wu J, Ding W-G, Horie M .Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. *Journal of Arrhythmia* .32.381-388.2016.
 31. Noguchi A, Kato M, Kono M, Ohmura K, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Nishimura M, Atsumi T. Bi-ventricular interplay in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Detection by cardiac magnetic resonance. *Mod Rheumatol*.27(3).481-488.2016.
 32. Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Konno S, Oyama-Manabe N, Nishimura M .The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study. *Pulm Circ*.6(4).524-531.2016.
 33. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, Nishimura M .Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*.194(11).1358-1365.2016.
 34. Nishimura M .Similarities and differences between East and West in COPD. *Respirology*.21(8).1340-1341.2016.
 35. Shimizu K, Seto R, Makita H, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Kanda R, Ogawa E, Nakano Y, Nishimura M .Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium/indacaterol in COPD. *Respir Med*.119.70-77.2016.
 36. Manabe O, Yoshinaga K, Ohira H, Masuda A, Sato T, Tsujino I, Yamada A, Oyama-Manabe N, Hirata K, Nishimura M, Tamaki N. The effects of 18-h fasting with low-carbohydrate diet preparation on suppressed physiological myocardial (18)F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and possible minimal effects of unfractionated heparin use in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*.23(2).244-252.2016.
 37. Kuwahara M, Samukawa M, Ikeda T, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y, Kusunoki S. Characterization of the neurological diseases associated with Mycoplasma pneumoniae infection and anti-glycolipid antibodies. *J Neurol*.264.467-475.2016.
 38. Morikawa M, Kuwahara M, Ueno R, Samukawa M, Hamada Y, Kusunoki S. Serological study using glycoarray for detecting antibodies to glycolipids and glycolipid complexes in immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol*.301.35-40.2016.
 39. Hirano M, Oka N, Hashiguchi A,

- Ueno S, Sakamoto H, Takashima H, Higuchi Y, Kusunoki S, Nakamura Y. Histopathological features of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease type 2U/ AD-CMTax-MARS.J Peripher Nerv Syst. 21.370-374.2016.
40. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.Lancet Neurol. 15.1129-1137.2016.
41. Saito Y, Akazawa-Ogawa Y, Matsumura A, Saigoh K, Itoh S, Sutou K, Kobayashi M, Mita Y, Shichiri M, Hisahara S, Hara Y, Fujimura H, Takamatsu H, Hagihara Y, Yoshida Y, Hamakubo T, Kusunoki S, Shimohama S, Noguchi N.Oxidation and interaction of DJ-1 with 20S proteasome in the erythrocytes of early stage Parkinson's disease patients.Sci Rep.6.30793.2016.
42. Tanaka K, Nakayasu H, Suto Y, Takahashi S, Konishi Y, Nishimura H, Ueno R, Kusunoki S, Nakashima K. Acute Motor-dominant Polyneuropathy as Guillain-Barré Syndrome and Multiple Mononeuropathies in a Patient with Sjögren's Syndrome. Intern Med.55.2717-2722.2016.
43. Saigoh K, Yoshimura S, Izumikawa T, Miyata S, Tabara Y, Matsushita T, Miki T, Miyamoto K, Hirano M, Kitagawa H, Kira JI, Kusunoki S. Chondroitin sulfate β -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase -1 (ChGN-1) polymorphism; association with progression of multiple sclerosis.Neurosci Res.108.55-59.2016.
44. 島津 章 .序論 —新しい「難病法」と指定難病—. 最新医学.71(10)1897-1898.2016.
45. 柳瀬敏彦、大菌恵一、島津 章 .座談会：我が国の内分泌代謝領域における指定難病の現状と今後. 最新医学.71(10)1899-1907.2016.
- [学会発表]
1. Shiokawa M. Is Serum IgG In Patients With AIP Pathogenic? International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. 2017/2/18. Hawaii
 2. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明. J D D W 2016 第 24 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ. 2016/11/5.神戸
 3. 塩川雅広、児玉裕三、垣内伸之、友野輝子、松森友昭、上田樹、津田喬之、西川義浩、山内雄揮、佐久間洋二郎、栗山勝利、宇座徳光、妹尾浩、千葉勉. 自己免疫性膵炎における IgG の病原性と抗原同定. 第 33 回日本胆膵病態・生理研究会. 2016/6/11.大阪
 4. Kuriyama K, Kodama Y, Shiokawa M, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Tomono T, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Biphasic Role of Hes1 in Pancreatic Development.. Digestive Disease Week 2016・口演 . 2016/5/22. San Diego, California, USA
 5. Sakuma Y, Kodama Y, Matsumori T, Tomono T, Kakiuchi N, Mima A, Yamauchi Y, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Kuriyama K, Maruno T, Ota Y, Shiokawa M, Tsuji Y, Uza N, Watanabe T, Nakase H, Seno H, Chiba T. Chemokine CXCL16 Plays a Critical Role in the Development of Severe Acute Pancreatitis. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA
 6. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma

- Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA
7. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明. 第 102 回日本消化器病学会総会・ワークショップ. 2016/4/21 東京
 8. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ichikawa M, Ito H, Makiyama T, Horie M. Copy Number Variations in SCN5A associated with Brugada Syndrome. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016/8/26-9/1
 9. Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M. Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016/8/26-9/1
 10. Shimamoto K, Aiba T, Ishibashi K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Nagase S, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with genotype-unknown long-QT syndrome. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016/8/26-9/1
 11. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ito H, Makiyama T, Horie M. Copy number variations in SCN5A associated with Brugada syndrome. ESC CONGRESS 2016 Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 12. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M. Specific phenotypes caused by RYR2 mutations relate with bradycardia but not with mutation locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 13. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M. Rare single nucleotide polymorphism of scn10a in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 14. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M. RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 15. Taniguchi T, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Incidence of heart failure hospitalization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 16. Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Fukuyama M, Harita T, Makiyama T, Hiroshi Suzuki, Akihiko Saitoh, Matsuura H, Horie M. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 17. Ohno S, Wu J, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M. Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare but produce severe phenotypes. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 18. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M. Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 19. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M. Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 20. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y,

- Fujii Y, Ichikawa M, Ito H, Ding WG, Matsuura H, Horie M. KCNH2 mutation in patients with long QT syndrome type 2. 9th APHRS Scientific Session. Korea. 2016.10.12-15
21. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M. Various ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes..10th APHRS Scientific Session. Korea. 2016.10.12-16
22. Takayama K, Ohno S, Wada Y, Horie M. Non desmosomal mutations detected in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. 10th APHRS Scientific Session. Korea. 2016.10.12-16
23. Ohno S. The RYR2 Mutations Identified Not Only in CPVT But Also Short Coupled Variant of Torsade De Pointes and LQTS. 10th APHRS Scientific Session. Korea. 2016.10.12-16
24. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M. A Unique Genetic Background and Prognostic Impact on Non-Caucasian ARVD/C Probands. AHA2016. New Orleans. 2016.11.12-16.
25. Hirano M, Nakamura Y, Saigoh K, Sakamoto H, Ueno S, Suzuki H, Kusunoki S. Genetic analyses and counselling of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Japan. 141st Annual Meeting of American Neurological Association, Baltimore, USA. Oct 16-18, 2016
26. Kusunoki S, Kuwahara M, Samukawa M, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y. Antiglicolipid antibodies in neurological diseases subsequent to Mycoplasma pneumoniae infection. 141st Annual Meeting of American Neurological Association, Baltimore, USA, Oct 16-18, 2016
27. Hirano M, Isono C, Sakamoto H, Ueno S, Kusunoki S, Nakamura Y. Comparison of improvement in swallowing functions between patients with Parkinson's disease treated with rotigotine and those with levodopa. 141st Annual Meeting of American Neurological Association. Baltimore, USA. Oct 16-18, 2016
28. 桑原基、鈴木秀和、吉良潤一、楠進。免疫療法を施行した抗 Neurofascin 155 IgG4 抗体陽性 CIDP2 例における臨床経過と抗体価の推移。第 34 回日本神経治療学会総会。米子。2016 年 11 月 3 日～5 日
29. 宮本勝一、鈴木秀和、三井良之、楠進。グラチラマー酢酸塩を連日投与できなかった症例。第 34 回日本神経治療学会総会。米子。2016 年 11 月 3 日～5 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

