

## ミトコンドリア病に関する調査研究

### 【ミトコンドリア病】

研究代表者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長

**研究要旨** ミトコンドリア病の症状は多臓器に及び、心疾患、眼疾患、代謝性疾患としても重要な病気である。本研究班ではミトコンドリア病の正確な診断とそれに基づく適切な治療をめざして、グローバルな観点から診断基準・重症度スケールの策定、診療ガイドラインの策定、患者レジストリー構築を実施した。アウトリーチ活動については、患者会勉強会等に協力した。患者レジストリーについては、個人情報保護法に関連した倫理ガイドライン改正に沿う変更を行うとともに、関連学会やグローバルなミトコンドリア病活動グループとの連携などをめざして本格活動の準備を行った。診療ガイドラインの作成は、MINDS 型の診療ガイドライン策定を断念し、「ベストプラクティス」方式の刊行物の作成を目指すこととした。生殖補助医療については、科学技術・学術審議会での検討が行われ、核置換技術を用いた特定胚を用いた基礎研究が容認されることとなったが、臨床的な「核移植治療」は我が国では継続審議となり容認されなかった。

#### 研究分担者

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| (1) 小坂 仁 自治医科大学小児科                     | (7) 竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター              |
| (2) 大竹 明 埼玉医科大学小児科                     | (8) 中野和俊 東京女子医科大学病院小児科                |
| (3) 北風政史 国立循環器病研究センター病院・<br>研究開発基盤センター | (9) 西野一三 国立精神・神経医療研究センター              |
| (4) 古賀靖敏 久留米大学医学部小児科                   | (10) 中川正法 京都府立医科大学附属北部医療<br>センター      |
| (5) 小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター               | (11) 中村 誠 神戸大学大学院医学系研究科<br>外科系講座眼科学   |
| (6) 佐野 輝 鹿児島大学学術研究院医歯学系<br>精神機能病学      | (12) 萩野谷和裕 拓桃医療療育センター                 |
| (7) 末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科                 | (13) 松村達雄 国立病院機構東京医療センター              |
| (8) 田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター                 | (14) 村山 圭 千葉県こども病院代謝科                 |
| (9) 三牧正和 帝京大学医学部小児科                    | (15) 中村好一 自治医科大学                      |
| (10) 山唄達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科                 | (16) 居林 興輝 産業医科大学産業生態科学研究<br>所環境疫学研究室 |
| (11) 米田 誠 福井県立大学看護福祉学部                 | (17) 藤本 賢治 産業医科大学医学部 公衆衛生学            |

#### 研究協力者

- |                            |                                       |
|----------------------------|---------------------------------------|
| (1) 太田成男 順天堂大学             | (18) 大谷 誠 産業医科大学 産業保健データサイ<br>エンスセンター |
| (2) 岡崎康司 順天堂大学 難病性疾患診断・治療学 | (19) 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政<br>策情報学分野  |
| (3) 内野俊平 国立精神・神経医療研究センター   |                                       |
| (4) 杉本立夏 国立精神・神経医療研究センター   |                                       |
| (5) 砂田芳秀 川崎医科大学神経内科        |                                       |
| (6) 須藤 章 榆の会こどもクリニック       |                                       |

#### A. 目的

ミトコンドリアはすべての細胞内において、エネルギーを産生する小器官である。ミトコンドリアに異常

があると、大量のエネルギーを必要とする神経・筋、循環器、代謝系、腎泌尿器系、血液系、視覚系、内分泌系、消化器系などに障害が起こる。なかでも、中枢神経や骨格筋の症状を主体とするミトコンドリア病が代表的な病型である。

国内においてミトコンドリア病の患者数の厳密な実態調査は行われていない。その理由は患者が多く、診療科に分散していること、診断基準が明確ではなかったことなどが挙げられる。そのもっとも大きな要因は確定診断に必要な病理、生化学、遺伝子検査の専門性が高いことにある。平成27年1月にミトコンドリア病が指定難病に認定され認定基準を制定したが、平成26年10月に策定した「診断基準」はミトコンドリア病を包括的にとらえる事を目指したために、やや複雑な基準となっており、より適切な診断基準への改訂を不断に継続しており、比較的大きな改訂がある場合に難病対策課に変更申請を行うこととしている。

また英国では、ミトコンドリア病の一部の病型で、核移植を用いた生殖補助医療の適用が本格的に試みられ (Nature 465: 82-85, 2010)、少数ながら症例報告がなされている。そのようなグローバルな研究や医療の流れに遅れをとらないような本邦での調査研究が不可欠である。

本研究班では、ミトコンドリア病の検査手段（病理検査、生化学検査、DNA検査）の標準化と集約的診断体制の確立、本疾患に関する情報提供手段の整備等を行い、臨床病型、重症度、合併症、主な治療の内容などの標準化をめざす。特に、患者レジストリーを進め、具体的な治療に関する臨床研究や治験を進めるコーディネーター役を担うこと、また主に小児のミトコンドリア病を対象としているAMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と連携して診療ガイドラインを作成するとともに、市民公開講座や難病情報センター等を活用し、広報活動を行うことを目的とする。

## B. 方法

### 1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の診断に必要な3種類の検査法（病理検査、生化学検査、遺伝子検査）の標準化と集

約的な診断体制の構築を継続する。特に次世代シーケンスを中核とする遺伝子検査の重要性が一段と増しており、臨床検査としての遺伝子検査実施体制の構築が行われる中に、ミトコンドリア病の遺伝子検査を位置づける。

#### ① 遺伝子検査の実施と標準化

AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と協力して、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学などを中心として、mtDNA検査と核DNA上の原因遺伝子について、医療の中にもどのように組み込むかを明確にする。また、先端的遺伝子検査（出生前診断）や適切な遺伝カウンセリングの提供体制を整備する。〈後藤、大竹、田中、末岡、杉本〉

#### ② 病理検査の実施

ミトコンドリア異常を病理学的に捉えることは現在でも依然として診断に重要であり、国立精神・神経医療研究センターを中心に検査実施と標準化を行う。骨格筋以外の罹患臓器（心、肝など）の病理所見についても検討する。〈後藤、西野〉

#### ③ 生化学検査の標準化

ミトコンドリア代謝系の異常を捉える生化学検査も確定診断に必要であり、特に小児期早期に発症する重症な代謝疾患を適切な診断できる体制を、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学等で拠点化して検査を実施し、標準化を行う。〈後藤、大竹、村山〉

### 2) 認定基準の改定、重症度スケール、グローバルな診断基準作成に参加

新たな難病政策における指定難病として、診断基準と重症度分類の改正作業を行い、厚生労働省に送付した。

〈後藤、古賀、大竹、小牧〉

### 3) 診療ガイドラインの作成

ミトコンドリア病では、多くの臨床病型が知られている。ミトコンドリア病に比較的好く合併する臓器症状を診ている関連診療科（循環器科：北風、耳鼻科：山嵜、精神神経科：佐野、など）の専門医も参加し、AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班

と協力して、診療ガイドラインの作成の作業を継続した<全員>

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備とアウトリーチ活動

患者・家族や本疾患を診ている医療従事者に対して、本疾患の医療情報をホームページ等で提供する。また、患者会等での勉強会に講師として参加し、市民公開講座も実施する<小牧、三牧、後藤>

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

全国の主要な総合病院に対して、小児科、神経内科ばかりでなく、耳鼻咽喉科、眼科、精神科、循環器内科、腎臓内科、糖尿病内科などにも、調査用紙を配布する実態調査を行う。AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と連携して、日本におけるミトコンドリア病患者レジストリーを構築する。<小牧、大竹、三牧>

6) 生殖補助医療の情報収集と見解のまとめ

ミトコンドリア病、特にミトコンドリア DNA 変異で発症するリー脳症においては、出生前診断や受精卵診断が欧米では行われている。この技術の有用性や倫理的問題について、本研究班で検討する。<末岡、後藤>

## C. 結果と考察

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学検査、遺伝子検査を行い、総合的な評価が必要である。

① 病理検査

骨格筋の病理検査は国立精神・神経医療研究センター（以下 NCNP）が中心となって実施した。

② 生化学検査

検体は線維芽細胞もしくは各臓器を用いている。

NCNP と埼玉医科大学（千葉こども病院）で行われている。NCNP は神経症状を主体とする小児・成人例を、埼玉医科大学では主に代謝異常症状を中心とする小児、小児例を中心に生化学検査を行った。<後藤、大竹、村山>

③ 遺伝子検査

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学

検査、遺伝学的検査を行い、総合的な評価が必要である。遺伝学的検査の保険収載を目指すものの、血液以外の組織検査が重要なミトコンドリア DNA 検査、200 以上の疾患関連核遺伝子パネル検査の方法を確立させることに重点を置いた。2) 診断基準、重症度スケールについて

平成 27 年 1 月の指定難病の認定に際して、新たな認定基準を作成した（平成 26 年 10 月）。本研究班の分担研究者の多くは、自らの患者における申請作業や各都道府県における認定作業に携わっており、概ね妥当なものとして認識しているが、ミトコンドリア心筋症や肝症などの特異的な病型に対する診断基準の追加等を踏まえて、診断基準の改定を行い、厚生労働省に送付した。

一方で、乳児期、小児期に発症するミトコンドリア病は重症例が多く、「代謝病」としての性格が前面にでる傾向がある。そのため、小児慢性特定疾患の認定基準は、代謝病として分類を中心とする認定方式をとっている。小児慢性特定疾患の診断基準との整合性や臨床試験のためのミトコンドリア肝症やミトコンドリア心筋症の個別病型の診断基準作成をAMED実用化班と協議を継続した。

3) 診療ガイドラインの作成

実用化研究班（村山班）と協力して、診療ガイドライン作成を行う予定で、その作業を継続している。問題点はミトコンドリア病は診断基準が明確に確定されていないこともあって、エビデンスとして採用できる研究成果が少ない。結果的に今期では、Minds 方式のガイドラインの作成は断念した。欧米で作成されている「ベストプラクティス」方式の刊行物を目指すこととして、来期以降の課題とした。

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備とアウトリーチ活動

「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する計画については、当初予定していた全国を 7 つの地域に分け、それぞれの地域毎にミトコンドリア病をよく知る小児科、神経内科の専門医が担当し、医療情報の提供や実態調査の援助をする計画があった。平成 30 年度から始まった「難病医療支援ネットワーク」の構想を踏まえた対応策を継続

して検討した。

ミトコンドリア学会と連携し、「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する計画を進めている。2019年6月8日にミトコンドリア病患者家族の会での講演、7月6日に市民公開講座を研究班が主催した。

#### 5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

実態調査については、平成25年度にミトコンドリア病の一病型である MELAS に関して、「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中用発作に対するタウリン療法の開発」研究班（研究代表者：砂田芳秀、川崎医科大学）で行った、日本小児神経学会及び日本神経学の会員に対するアンケート調査に協力した。しかし、他の臨床病型を含め、ミトコンドリア病全体の状況がつかめていないため、実態調査が遅れていた。

一方、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（中村好一研究代表者）」との連携を行うこととし、平成30年度から産業医科大学の松田晋哉教授、藤野善久教授が分担研究者として加わり、DPC データを活用した全国の医療機関におけるミトコンドリア病の診断数やその経緯、投与されている薬剤等の調査を行うことで、ミトコンドリア病の医療の実態を把握する研究を開始した。都道府県別の患者分布が実際の登録患者数と相関することがわかり、本法の有用性が確認できた。令和元年にその解析結果を「厚生省の指標」に報告することができた。さらに NBD データを用いた疫学調査を実施し、本邦における有病者数を高い確度で推定できることを示した。

患者レジストリーについては、AMED 難治性疾患実用化研究班（村山班）と連携して行うこととし、村山班では主に先天代謝異常症として小児（成人）患者レジストリーを、国立精神・神経医療研究センターでは、神経症状を中心とする成人（小児）患者レジストリーを行うこととした。

国立精神・神経医療研究センターにおけるミトコンドリア病患者レジストリーは、トランスレーショナル・メディカルセンターが実施している筋ジストロフィーの登録事業（Remudy）を敷衍する形態で作業を進めているが、費用等の面、新たな個人情報保護法施行

に伴う倫理ガイドライン変更への対応、欧米での患者レジストリー事業との連携待ちの状況があったが、2019年10月から患者登録を本格的に開始した。

#### 6) 生殖補助医療の情報収集と政府見解のまとめ

平成28年10月に、米国ニューヨークの不妊クリニックが、「核移植治療」でミトコンドリア DNA8993 変異をもち、リー脳症の母から健常な子が産まれたと発表した。この方法では、父と母（核ゲノム）に加えて別の女性（ミトコンドリアゲノム）が関わっており、「3人の親」がいる子となる。英国内でも、英国外でも倫理的問題があると議論されてきており、米国では禁止された行為であった。

日本においては、本件に関して、政府の科学技術・学術会議声明倫理・安全部会特定胚等研究専門委員会での議論が行われ、研究代表者の後藤が委員として参加した。2020年3月の審議会において、以下のことが承認された。

①ミトコンドリア病研究を目的とし、ヒト受精卵への核置換技術を用いた基礎的研究を行うことについては、一定の要件が確保されることを個別の研究計画において適切に確認することを前提に、容認することが適当。

②ミトコンドリア病研究を目的とする研究用新規作成胚（配偶子に核置換技術を用い、受精させる場合を含む。）及びその際の卵子提供に係る倫理的課題については、生命倫理専門調査会において引き続き検討。

③ミトコンドリア病の病態解明等のため、ヒト胚核移植胚の作成を行う基礎的研究は、クローン技術規制法の目的に直接的に抵触するものではないと考えられることから、「特定胚の取扱いに関する指針」の改正によりヒト胚核移植胚の作成を可能としつつ、同時に、作成したヒト胚核移植胚の人又は動物胎内への移植を禁止する等の適切な措置を定めることが必要。

以上から、臨床応用に核移植は継続審議となる一方、基礎研究におきては核移植を含めた「ヒトは核移植胚研究」が容認された。

#### D. 結論

本研究班の活動はAMED 難治性疾患実用化研究班（村

山班) と連携しながら進めている。全国レベルの診断体制の整備、診断基準や重症度スケールの改定作業を進めた。生殖補助医療の情報収集と日本での実現可能性について議論し、核移植等の我が国における基礎研究が可能となった。患者レジストリーは、種々の要因で格段の進歩はないが、グローバルな視点でレジストリーやバイオバンク(研究試料)との連動を図りながら、着実に進めてゆく必要がある。

E. 健康危険情報  
なし

F. 研究発表  
1. 論文発表

#### 著書、総説

後藤雄一：ミトコンドリア病. 小児科診療ガイドライン—最新の診療指針, pp. 348-352, 2019

後藤雄一：MELAS, 小児科診療 82(4):471-475, 2019

後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群(MELAS), 小児科 60(6): 907-911, 2019

後藤雄一：ミトコンドリア病, 日本医師会雑誌 148: S260-S261, 2019

三牧正和：ミトコンドリアの治療—最近の話題, 小児内科 5(3): 413-416, 2020

井川正道, 米田誠：神経変性疾患のPET酸化ストレスイメージング. ミトコンドリアと疾患, 実験医学 31(12): 188-194, 2019

---

#### 原著論文

Uchino S, Iida A, Sato A, Ishikawa K, Mimaki M, Nishino I, Goto Y. (2019) A novel bi-allelic *ECHS1* mutation identified in a Japanese patient with Leigh syndrome. Hum Genom Var 6: 1-4.

Inoue M, Uchino S, Iida A, Noguchi S, Hayashi S, Takahashi T, Fujii K, Komaki H, Takeshita E, Nonaka I, Okada Y, Yoshizawa T, Lommel LV, Schuit F, Goto Y, Mimaki M, Nishino I. (2019) *COX6A2* variants cause a muscle-specific cytochrome c oxidase deficiency. Ann Neurol 86: 193-202.

Sasaki R, Ohta Y, Hatanaka N, Tadokoro K, Nomura E, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Omote Y, Morimoto E, Teshigawara S, Wada J, Goto Y, Abe K. (2020) A novel homoplasmic mitochondrial DNA mutation (m.13376T>C, p. I347T) of MELAS presenting characteristic medial temporal lobe atrophy. J Neurol Sci 408: 116460.

Matsumoto A, Nagashima M, Iwama K, Mizuguchi T, Makino S, Ikeda T, Muramatsu K, Matsumoto N, Yamagata T, Osaka H. (2019) Rapid progression of a walking disability in a 5-year-old boy with a CLN6 mutation. Brain Dev 41: 726-730.

Kuwajima M, Goto M, Kurane K, Shimbo H, Omika N, Jimbo EF, Muramatsu K, Tajika M, Shimura M, Murayama K, Kurosawa K, Yamagata T, Osaka H. (2019) MELAS syndrome with m.4450 G > A mutation in mitochondrial tRNAMet gene. J Neurol Sci 41: 465-469.

Nohara S, Ishii A, Yamamoto F, Yanagiha K, Moriyama T, Tozaka N, Miyake Z, Yatsuga S, Koga Y, Hosaka T, Terada M, Yamaguchi T, Aizawa S, Mamada N, Tsuji H, Tomidokoro Y, Nakamagoe K, Ishii K, Watanabe M, Tamaoka A. (2019) GDF-15, a mitochondrial disease biomarker, is associated with the severity of multiple sclerosis. J Neurol Sci 405: 116429.

## 2. 学会発表

### 国際学会

Goto Y: The pathological signature for mitochondrial diseases – A case of reversible COX deficiency. The 44th Oxford Muscle Symposium, Oxford, UK, 7.12, 2019

Yoneda M: A History of Mitochondrial Medicine – “Where do we come from? What are we? Where are we going?” – . The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine & the 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Fukuoka, Japan, 10.3, 2019.

Goto Y, Takeshita E, Hatakeyama H, Nishino I, Nonaka I. NCNP muscle biorepository for research on mitochondrial disease and biology. The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine & the 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Fukuoka, Japan, 10.3-5, 2019

### 国内学会

後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症～最近の話題. 第6回筋ジストロフィー医療研究会, 青森, 10.11, 2019

三牧正和: ミトコンドリア病診療の基礎, 第61回日本小児神経学会学術集会教育講演, 名古屋, 6.2, 2016

三牧正和: ミトコンドリア病の多様性を理解する, 第72回日本酸化ストレス学会 特別講演, 札幌, 6.28, 2019

居林興輝, 藤野善久, 藤本賢治, 松田晋哉, 伏見清秀, 三牧正和, 後藤雄一: DPCデータを用いたミトコンドリア病患者の記述疫学研究, 第30回日本疫学会学術総会, 京都, 2.22, 2020

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
「ミトコンドリア病の調査研究」H29-難治等(難)-一般-035

## 令和 元 年度 第 1 回 班 会 議

### プログラム

日時：令和 元 年 7 月 6 日（日）10：00～13：00

場所：TKP 東京駅日本橋カンファレンスセンター

〒103-0028 東京都中央区八重洲 1-2-16 TG ビル本館 3階

<http://www.kashikaigishitsu.net/facilitys/cc-tokyo-nihombashi/access/>

電話：03-3510-9123

10:00	～	10:05	開会のことば	後藤 雄一
10:05	～	10:20	厚生労働省健康局難病対策課からの報告事項 R01年4月開催 意見交換会資料提示	
10:20	～	10:40	難病の新しい医療提供体制について 小漫との連携、トランジション 難病医療支援ネットワークの概要について	
10:40	～	11:00	遺伝学的検査	後藤 雄一
<p>【ディスカッション】（現状把握、問題点の抽出、対策）</p> <p>① パネル検査の実効性</p> <p>② 保険適用について</p> <p>③ その他の論点</p>				
11:00	～	11:20	患者レジストリー	
			難病プラットフォーム事業を含むレジストリー事業の状況 小児レジストリーの進捗状況	三牧 正和 大竹 明
11:20	～	11:45	疫学調査研究について	藤野 善久
11:45	～	12:00	その他の論点	
			① 生殖補助医療	
			② 学会との連携	
			③ 患者会との連携	
			④ その他	
12:00	～	12:40	ランチミーティング 今年度の重点を置く活動の確認と役割分担	
12:40	～	12:45	閉会のことば	後藤 雄一



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
「ミトコンドリア病の調査研究」H29-難治等(難)-一般-035

## 令和 元 年度 第 2 回班会議

### プログラム

日時：令和 2 年 1 月 10 日（金）13：30～16：30

場所：東京国際フォーラム 会議室 G408

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-5-1

代表電話 03-5221-9000

<https://www.t-i-forum.co.jp>

13:30 ~ 13:40	開会のことば	後藤 雄一
13:40 ~ 14:40	遺伝学的検査 ・ 行政の動き、小杉班、難波班の活動内容 ・ ミトコンドリア病の遺伝学的検査の 保険適用に向けた試案提示 難病の新しい医療提供体制について	
14:40 ~ 15:10	ゲノム編集、特定胚を用いた研究のこと 生殖補助医療との関連	
15:10 ~ 15:30	休 憩	
15:30 ~ 16:00	患者レジストリーの進捗状況 ・ 成人レジストリーの状況 ・ 小児レジストリーの状況 Ongoingの臨床試験について	
16:00 ~ 16:20	疫学調査研究について	藤野 善久
16:20 ~ 16:30	その他の論点 ① 学会との連携 ② 患者会との連携 ③ その他	
16:30 ~ 16:40	講評、閉会のことば	後藤 雄一

主催：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
ミトコンドリア病の調査研究班

## 市民公開講座

# ミトコンドリア病の 最新情報

### 1. ミトコンドリア病治療の現状

後藤雄一（国立精神・神経医療研究センター）

### 2. タウリン治療について

砂田芳秀（川崎医科大学）

### 3. 患者会活動について

山中雅司（ミトコンドリア病患者・家族の会）

日時：令和元年7月6日（土）13：30～15：30

場所：TKP東京駅日本橋カンファレンスセンター

〒103-0028東京都中央区八重洲1-2-16 TG ビル本館 3階



参加申込：事前の申込みは必要ありません。バリアフリーになっていますが、お手伝いの必要な方は、前もってご連絡をいただけますと幸いです。

問い合わせ：国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部

TEL 042-346-1713, E-mail 2bu@ncnp.go.jp

主催：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
「ミトコンドリア病の調査研究」

市民公開講座 「ミトコンドリア病の最新情報」

日時：令和1年7月6日 13時30分～15時30分

場所：TKP 東京駅日本橋カンファレンスセンター

参加者アンケート 11 部回収

感想：

- ① MELAS (23歳息子)、発症3年が過ぎました。今日の先生方のお話を聞き、あらためて多様性の病気なのだと思います。タウリン治療で脳卒中発作が抑制されるとのこと、新薬が作られていること、嬉しく思い、投薬できることを願います。
- ② タウリン治療の現状、およびミトコンドリア病の最新の知見を得られ、大変ありがたく思います。レーベル遺伝性視神経萎縮症の詳細、トピックスについては初めて伺いました。
- ③ 砂田先生のお話を楽しみにしていました。ありがとうございました。
- ④ アクセスの良い会場で先生方のお話を聞くことができ、大変勉強になりました。患者会のお話も患者さんの実情を知るきっかけとなり、普段の診療に役立てたいです。
- ⑤ 皆様のお話もそれぞれ理解しやすく、参加して良かったです。
- ⑥ 治療現状、病気の種類、タウリンについてなど、有意義なお話が聞けて良かったと思います。患者会についてもくわしくお話いただいて参考になりました。
- ⑦ 医師の方のお話は難解でした。もう少し分かりやすく話していただけたら、理解が深まったと思います。
- ⑧ 初参加です。5月からタウリン使用、26歳男性（長男）です。2度目の発作。これから参加させて頂きたいと思います。
- ⑨ 市民公開講座とタイトルの割に内容は難しいと思った。知識のある人が対象の内容だったと思います。とても貴重なお話ありがとうございました。
- ⑩ PhDの研究者として参加させて頂きました。難聴の遺伝子検査を担当しています。文献等で得る知識と違って生の声はとても為になりました。14時からと聞いていたので基礎的なお話を聞くことができず残念でしたが、希少かつ比較的重症な疾患であることが実感できました。ありがとうございました。
- ⑪ 有用な情報をありがとうございました。用事があり最後まで参加できなくてすみません。

要望：

- ① 新薬が早く全てのミトコンドリア病患者に届くことを願います。新しい情報がとにかく欲しいと思います。このような講座があれば勉強したいと思うし、新しい情報が聞けるなら、これからも情報をお願いいたします。
- ② 会場入口までの案内を貼っていただけると迷う方が少ないと思いました。
- ③ ミトコンドリア学会のホームページで市民公開講座の実施を知りました。こちらのホームページでは、14～16時となっていたので、13時45分頃に来ましたが、すでに始まっていました。残念でした。
- ④ 記載なし。
- ⑤ レジストリの統合など、進められれば…。患者様、ご家族様、先生方も無理せずとはできないと思いますが、活動していただきたいです。
- ⑥ このような会の情報をHPで公開していただくとありがたいと思います。内容が一般人には少し難しかったかなと思います。多様な症状への現在の治療など、もう少し詳しく教えていただけると嬉しいです。
- ⑦ 要望をお伝えできるように勉強します。
- ⑧ 記載なし。
- ⑨ 記載なし。
- ⑩ 記載なし。
- ⑪ 記載なし。

記入日 ★忘れずにご記入ください 令和 西暦 年 月 日	住所(送付先) <input type="checkbox"/> 自宅 <input type="checkbox"/> 入院先 <input type="checkbox"/> その他 ▶書類の送付先をご記入ください
患者氏名 フリガナ ( ) 漢字名 :	電話番号 <input type="checkbox"/> 自宅 <input type="checkbox"/> 携帯 <input type="checkbox"/> その他 連絡希望時間帯 (任意) <input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後 <input type="checkbox"/> 終日
生年月日 ( 昭和・平成・令和・西暦 ) 年 月 日	メールアドレス <input type="checkbox"/> P C <input type="checkbox"/> 携帯・スマホ @
性別 男・女 国籍 <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> その他 →	
病院名 カルテ番号 : ( )	

▼ 臨床情報

診断名  MELAS  MERRF  慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO)[カーズ-セイヤ症候群を含む]  
 レーベル病  その他 : 詳細 :

診断の根拠  複合体 I 欠損症  複合体 V 欠損症  その他 詳細 :  
 複合体 II 欠損症  ビルビン酸脱水素酸素欠損症  
 複合体 III 欠損症  その他 →  
 複合体 IV 欠損症

家族歴 (同疾患の方)  なし  あり → 続柄

※ いとこ・祖父母・叔父・叔母・甥・姪などの場合は、必ず父方か母方も明記してください。

▼ 家族診断の根拠 ※続柄で明記した方についてお答えください (複数選択可)  
 遺伝子診断 → 施設名 :  
 筋生検 → 施設名 :  
 家族歴から推定  
 症状・経過から推察  
 その他 : 詳細 :

血族婚  なし  あり →  親がいとこ同士 ※具体的にご記入ください  
 それ以外

筋生検  受けたことがある → ▶ 検査実施 施設名 : ▶ 所見 :  
 受けたことがない

遺伝子診断 (ミトコンドリアDNA)  実施済み → ▶ 検査実施 施設名 :  
 未実施  
 検査結果のコピーを提出してください。  
 ▶ 変異  点変異・3243  点変異・8344  枯渴 (欠乏)  
 単一欠失  多重欠失  その他 :  
 変異なし ※具体的にご記入ください

遺伝子診断 (核DNA)  実施済み → ▶ 検査実施 施設名 :  
 未実施  
 検査結果のコピーを提出してください。  
 ▶ 遺伝子  ▶ NM\_ :  
 ▶ 変異の記述 :

このデータは原情報に忠実に記入されており、医師の確認のもとに作成されたものであることを証明します。 また、患者情報に不明な点がある場合、患者情報登録部門より問い合わせを受けることに同意します。

病院名 医師署名 (自筆) 署名日 年 月 日

▼ 臨床情報

<p><b>臨床情報</b> (患者さん現在の症状)</p> <p>※現在あてはまる症状 全てに☑をつけてください</p>	<p>▼中枢神経脳卒中様症状</p> <input type="checkbox"/> 頭痛 <input type="checkbox"/> 吐くこと <input type="checkbox"/> ものが見えにくい <input type="checkbox"/> 意識障害 <input type="checkbox"/> 言葉が出ない <input type="checkbox"/> 手足が麻痺 <input type="checkbox"/> その他： ( )	<p>▼中枢神経その他の症状</p> <input type="checkbox"/> ミチーヌ(筋がびくびくする) <input type="checkbox"/> てんかん <input type="checkbox"/> 手足の感覚の異常 <input type="checkbox"/> 発達の遅れ <input type="checkbox"/> 認知症 <input type="checkbox"/> うつ病 <input type="checkbox"/> 失調 <input type="checkbox"/> 不随意運動 <input type="checkbox"/> その他： ( )
	<p>▼筋症状</p> <input type="checkbox"/> 筋力が落ちる <input type="checkbox"/> 筋痛 <input type="checkbox"/> 眼球が動かない <input type="checkbox"/> 眼瞼下垂 <input type="checkbox"/> その他： ( )	<p>▼心症状</p> <input type="checkbox"/> 心筋症 <input type="checkbox"/> 心電図異常 <input type="checkbox"/> その他： ( )
	<p>▼腎症状</p> <input type="checkbox"/> 糸球体硬化 <input type="checkbox"/> 尿細管機能障害 <input type="checkbox"/> その他： ( )	<p>▼血液症状</p> <input type="checkbox"/> 貧血 <input type="checkbox"/> その他： ( )
	<p>▼肝症状</p> <input type="checkbox"/> 肝機能障害 <input type="checkbox"/> 高アンモニア血症 <input type="checkbox"/> その他： ( )	<p>▼目の症状</p> <input type="checkbox"/> 視力が低下する <input type="checkbox"/> その他： ( )
	<p>▼耳の症状</p> <input type="checkbox"/> 耳が聞こえにくい <input type="checkbox"/> その他： ( )	<p>▼内分泌症状</p> <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 身長が低い <input type="checkbox"/> その他： ( )
	<p>▼消化器症状</p> <input type="checkbox"/> 便秘 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> その他： ( )	<p>▼皮膚症状</p> <input type="checkbox"/> 多毛 <input type="checkbox"/> その他： ( )
		<p>▼その他臓器症状</p> <input type="checkbox"/> ( )

<p><b>初発症状</b></p> <p>※最初に現れた症状</p>	<p>上記質問の「臨床症状」の中から、一つだけ選択し記入してください</p>	<p>▶初発症状出現年齢</p>	<p>歳</p>
-------------------------------------	--	------------------	----------

検査(血液・髄液)	検査あり	数値	※ mmol/L	mg/dl	どちらかに☑してご記入
▶血液乳酸値	検査日 年 月 日	<input type="checkbox"/>	mmol/	mg/dl	<input type="checkbox"/>
▶血液ピルビン酸値	検査日 年 月 日	<input type="checkbox"/>	mmol/	mg/dl	<input type="checkbox"/>
▶随液乳酸値	検査日 年 月 日	<input type="checkbox"/>	mmol/	mg/dl	<input type="checkbox"/>
▶随液ピルビン酸値	検査日 年 月 日	<input type="checkbox"/>	mmol/	mg/dl	<input type="checkbox"/>

<p><b>検査</b></p> <p>▶頭部MRI</p> <input type="checkbox"/> 未検査	<p>検査あり</p> <p>検査日</p> <p>年 月 日</p>	<p>▶所見</p>
<p>▶眼底検査</p> <input type="checkbox"/> 未検査	<p>検査あり</p> <p>検査日</p> <p>年 月 日</p>	<p>▶所見</p>

<p><b>現在の状況</b></p> <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 就学 <input type="checkbox"/> 家事労働 <input type="checkbox"/> 在宅療養 <input type="checkbox"/> 入院	<p>病院名：</p>
---	-------------

<p>年齢が15歳以上の場合、 患者本人に同意能力がありますか？</p>	<input type="checkbox"/> ある <input type="checkbox"/> 15歳未満(0歳~14歳)である <input type="checkbox"/> ない
<p>あなた(患者)に該当する治験の提案があれば、 提供を希望しますか？</p>	<input type="checkbox"/> 詳しい情報を提供して欲しい <input type="checkbox"/> 今はわからない <input type="checkbox"/> 情報は必要ない
<p>あなた(患者)は現在、治験に参加していますか？</p>	<input type="checkbox"/> していない(一度もない) <input type="checkbox"/> 現在、参加中    治験名： <input type="checkbox"/> 過去に参加したことがある    治験名：
<p>あなた(患者)は、他のデータベースに登録を したことがありますか？ ※患者会とは異なります</p>	<input type="checkbox"/> 登録したことがある <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 登録したことがない
<p>あなた(患者)は、患者会などに参加していますか？</p>	<input type="checkbox"/> 参加している <input type="checkbox"/> 参加したことがない

# ミトコンドリア病患者登録のお知らせ

ミトコンドリア病の患者 主治医の先生方

前略

日頃より診療・研究へのご理解、ご協力ありがとうございます。

このたび、ミトコンドリア病の治療研究・臨床治験の発展のために、ミトコンドリア病の患者さんの登録システムを作成いたしました。

筋病理や遺伝子を用いた診断に基づいた詳細な臨床情報は、治療研究を促進する上で欠かせないものです。将来的な治療実現に備えて整備を進めてきました。すでに小児のミトコンドリア病については、J-MO Bank (<http://mo-bank.com/index.html>) が動いております。臨床試験をさらに推進させるために、主に成人のミトコンドリア病の登録システムを2020年1月より本格運用いたします。ご協力いただける先生におかれましては、患者さんが持参された登録用紙・医師用同意書等を御記載いただき、筋病理や遺伝子検査の結果の原本コピーと一緒に、患者さんにお渡しいただければと存じます。患者さんがご自分で書留郵便にて当方へ郵送いただくことになっております。

対象はミトコンドリア病と確定診断されている方です。筋病理や遺伝子による診断が行われていることが好ましいと考えていますが、それらの検査で診断が得られていない例や未実施例でも、特徴的な臨床症状、高乳酸血症、脳 MRI などの各種検査で診断に矛盾しないと主治医の先生が臨床診断していただいている方も登録の対象となります。ただし診断精度を保つため、その場合は小児神経専門医、神経内科専門医の先生の診断に限らせていただきます。

記載方法など詳細につきましては、患者さんの持参されている書式の内容および Remudy のホームページにある「ミトコンドリア病」をご参照ください。 <http://www.remudy.jp/mitochon/>

ご不明の点につきましては、下記連絡先までご一報くださいますようお願い申し上げます。お手数をおかけし誠に恐縮ではございますが、何卒ご理解のうえ、ご協力いただければ幸いと存じます。

期間：2024年3月31日まで。以後も更新される予定です。

草々

2019年12月

## 【 主任研究者連絡先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町4丁目1番1号  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
メディカル・ゲノムセンター  
電話：042-341-2711（代表）  
担当者：後藤 雄一 (goto @ ncnp.go.jp)

## 【 登録書類の返送先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町4丁目1番1号  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
TMC Remudy患者情報登録部門  
電話 & FAX：042-346-2309  
責任者：中村治雅

【 苦情等の窓口 】 倫理委員会事務局 e-mail: rinrijimu@ncnp.go



## 14-4 ミトコンドリア病患者登録システムへの協力説明及び同意文書（医師用）

(患者様氏名) \_\_\_\_\_ 様 担当先生御侍史

平素より、ミトコンドリア病レジストリーの活動にご協力いただき、誠にありがとうございます。

この度は、患者様の患者登録へのご協力、誠にありがとうございます。本研究においては、データベースには患者情報登録部門が患者様から送られてきた登録用紙を元に登録します。患者情報の確認は当方でも行いますので、不明な点がありました場合に、患者情報登録部門より先生に内容の確認のためのご連絡をさせていただきたくがございます。

ミトコンドリア病患者レジストリーの構築の活動にご賛同いただき、ご協力いただけるのであれば、以下にご署名いただきたくどうぞよろしくお願いいたします。

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター MGC

Remudy 患者情報登録部門 ミトコンドリア病担当事務局 責任者 後藤 雄一

## 担当の先生 記入箇所（施設名、電話番号などは印鑑でもかまいません）

わたし

(施設名) \_\_\_\_\_

(連絡先電話番号) \_\_\_\_\_

(医師氏名) \_\_\_\_\_ は、

(患者様氏名) \_\_\_\_\_ 様の件につき、国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター Remudy 患者情報登録部門 ミトコンドリア病担当事務局より問い合わせがありました場合には登録内容に関することについてのみ、お答えすることに協力いたします。

同意年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 患者様 記入箇所

わたし（本人） \_\_\_\_\_ (印) (以下、自署であれば印は不要)

 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合 15歳未満の場合 筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

\_\_\_\_\_ (印) (続柄 \_\_\_\_\_)

は、国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター Remudy 患者情報登録部門 ミトコンドリア病担当事務局より、私自身についての医学情報について問い合わせがありました場合には、上記医師が登録内容に関することについて、私の情報を説明することに同意いたします。

同意年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

注意事項： **枠内** → 患者様 記入欄  
17 18 → 医師 記入欄

2019年8月改訂

【同意書記入例】年齢により、記入箇所が異なりますのでご注意ください。

**赤枠** は必ずご記入ください。

◆ 0歳～14歳の方

**青枠** は該当者のみです。

同意年月日 **2019 年 1 月 31 日**

署名 (本人) \_\_\_\_\_ (以下、自署であれば印は不要)

本人が

- 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合
- 15歳未満の場合 ← **必ずチェックをお願いします。**
- 筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

**国立 一郎** (続柄 **父**)

◆ 15歳以上未成年の方

書ける方は、ご本人のご署名をお願い致します

同意年月日 **2019 年 1 月 31 日**

署名 (本人) **国立 太郎** (以下、自署であれば印は不要)

本人が

- 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合
- 15歳未満の場合
- 筆記が困難な場合 ← **該当する方は、チェックをお願いします。**

(保護者もしくは代筆者氏名)

**国立 一郎** (続柄 **父**)

◆ 成人の方

書ける方は、ご本人のご署名をお願い致します

同意年月日 **2019 年 1 月 31 日**

署名 (本人) **国立 太郎** (以下、自署であれば印は不要)

本人が

- 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合
- 15歳未満の場合
- 筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

**国立 一郎** (続柄 **父**)

ひとつでもチェックされた場合は  
下記にご署名をお願いします

同意撤回書  
同意撤回書

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

Remudy 患者情報登録部門 ミトコンドリア病担当事務局 責任者 後藤 雄一

わたし(氏名) \_\_\_\_\_ は、 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日、Remudy 患者情報登録部門 ミトコンドリア病レジストリーへの登録において、患者様の問い合わせに際してはご協力することについて同意しましたが、その同意を撤回することにしました。

(住所)

\_\_\_\_\_

(電話番号) \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

署名 (本人) \_\_\_\_\_ (印) (以下、自署であれば印は不要)

同意撤回年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

\* 同意の撤回は原則として同意書に署名した人が行います。

【送付先】

〒187-8551 東京都小平市小川東町4丁目1番1号  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター MGC  
Remudy 患者情報登録部門 ミトコンドリア病担当事務局  
電話 042-346-3524

## ミトコンドリア病患者登録システムへの登録に対する担当医師への説明書

### 1) ミトコンドリア病患者登録システム構築の目的

ミトコンドリア病に関する治療は、ミトコンドリア DNA の変化に起因する疾患でも核 DNA 上に存在する原因となる遺伝子変化による疾患でも、基礎研究の成果に基づき新たな治療薬等が開発され、患者様に適用できるようになることが期待されています。

高血圧や糖尿病など患者様の数が多い疾患では、臨床研究／治験に参加いただく方々を集めることは容易ですが、ミトコンドリア病は患者数が少ないため困難が予想されます。さらに、今後開発が想定される新しい治療薬等は、患者様それぞれの原因遺伝子や臨床的な特徴に対応したもとなる可能性が十分に考えられるため、臨床研究／治験の対象となる患者様がさらに限定されることとなります。

このような問題を克服するため、ミトコンドリア病患者登録システムを活用したいと考えています。これにより、対象となる患者様を速やかに把握し、必要な患者数を確保することで、臨床試験／治験が円滑に進むことが期待できます。私たちは、国の難病対策事業の一環としてミトコンドリア病患者登録システムを構築することとしました。

この登録システムは、近い将来に実施が予想されるミトコンドリア病に対する新しい治療薬等の臨床試験／治験に際して、社会や倫理に十分配慮しかつ個人情報管理に問題のない形で患者様の情報をあらかじめ登録しておくことで、効率的に臨床試験／治験を実施できるようにすることが目的です。また、ご登録いただいた患者様に臨床試験／治験の情報をお知らせすることで広く公平に臨床試験／治験に参加できる機会をご提供するものです。

このようなシステムは、臨床試験／治験を円滑に進めるだけでなく、疫学的研究、治療法・治療薬の開発など様々な分野に貴重な情報をもたらし、そのことにより疾病の研究や治療法の開発が促進される効果も期待されます。

### 2) 登録する情報の内容について

この登録システムでは、患者様の連絡先や身体状況、日常診療で行われている検査結果、遺伝子診断を受けて判明している遺伝子変異について、国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター ミトコンドリア病患者登録システムへ登録していただきます。登録する内容には遺伝情報など高度の個人情報が含まれます。このような情報の登録を医療機関が行うことは、個人情報保護の点から困難と考えます。このため、本登録システムでは情報の登録は患者様が自身の自由意思に基づいて行うこととしました。ただし、登録内容には、検査データなど患者様だけでは正確に記載することが困難な内容も含まれます。担当の先生には、ご面倒をおかけしますが、患者登録用紙が正確に記入できるよう、ご協力ご確認をお願いする次第です。

### 3) 本登録システムに登録できる患者様について

本登録システムに登録できるのは、ミトコンドリア病の確定診断を受けている患者様で、

- ① 指定難病、小児慢性特定疾患の指定を受けている患者様
- ② 当センターで確定診断を受けたミトコンドリア病患者様
- ③ その他、全国からの登録希望者

とさせていただきます。

### 4) 登録の方法について

この登録システムは、原則として患者様ご自身の手で、患者情報登録部門に登録に必要な書類一式をお送りいただくことで、行われます。したがって、先生方には、患者様がお持ち頂いた患者登録用紙の記入に必要な情報の提供・記載内容の確認をお願いします。

登録いただく項目は、主に入力日、病院カルテ番号、患者様の氏名、生年月日、住所、電話番号、メールアドレス、診断名、診断根拠、家族歴、血族婚、筋生検の結果、遺伝子診断（ミトコンドリア DNA および核 DNA）の結果、患者様の現在の症状、初発症状、血液・髄液検査の結果、頭部 MRI・眼底検査の所見、現在の就労などの状況、患者様ご本人の同意能力、治験・データベース・患者会への参加登録の有無、記入担当医師所属施設、記入担当医師です。この際に、遺伝子検査の結果の確認のため、その結果が記載されている原本のコピーを患者様にお渡しください。

なお、最終的にお送り頂いた登録情報に何らかの不明な点や不備があった場合には、患者様ご本人及び先生方に、ご確認をさせていただくことがございます。患者様には、登録への同意書において、主治医の先生に直接問い合わせる場合があることのご同意をいただいています。このような問い合わせにご同意いただける場合は同意書に御署名いただければ幸いです。

## 5) 登録実施に当たっての危険性、不利益について

本登録システムが必要とする情報は、正確な診断についての情報とミトコンドリア病の日常診療で実施されている一般的な臨床検査情報であり、このために特別な危険性や不利益を患者様に生じさせることは無いと考えています。

ご登録いただく患者様の情報は、遺伝子解析の結果を含む個人情報でありますので、厳重に管理いたします。登録情報が公開される場合には、いかなる場合であっても、それぞれの患者様を特定できるような情報を公開することはありません。

担当医の皆様には、お忙しい日常診療の中で、本システム登録に必要な情報提供などお手数をおかけすることは大変心苦しいのですが、本登録システムの主旨と意義をご理解の上ご協力賜りますようお願いいたします。

## 6) 研究の資金源や研究者等の研究に関する利益相反について

本登録システムの運営にかかる資金は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究」（主任研究者：後藤雄一）と国立精神・神経医療研究センターの運営費交付金によって賄われるため、本登録システムへの登録において患者様に特別な費用はかかりません。なお、申し訳ありませんが、患者情報提供用紙記載のための情報提供に対する特別な費用請求はできませんので、通常の保険診療と同様に取り扱いいただきますようお願いします。

なお、この研究における当センター研究者の利益相反については、当センター利益相反マネジメント委員会で審査され、適切に管理されています。

## 7) 登録された情報の使われ方について

本登録システムの目的は、新たな治療法の開発のために、患者様に対する有効性や安全性を検討するための臨床試験／治験を効率よく行うことを目的としています。登録された情報は学術的な意義だけでなく、臨床試験／治験を計画して実行をしようとしている研究者の方々、薬の開発をしようとしている製薬企業の方々にとっても重要です。学術的な場(学会や研究班、論文など)以外での情報の公開に関しては、情報公開のための委員会をつくり、十分に議論された後に、そこで承認を受けた場合のみに情報が公開されることとなります。公開の際に国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターは、研究者や製薬企業等から、契約に基づき手数料を受け取る場合があります。

また、現時点で欧米を中心とした世界的な患者登録システムを構築する試みがあります。ミトコンドリア病は、患者様の数が非常に少ない疾患ですから、世界的な規模での国際協力が必要になります。したがって、今後は日本の患者様の情報についても、世界的な登録システムへの参加も想定されます。

なお、いかなる場合であっても、それぞれの患者様を特定できるような情報を公開することはありません。

#### 8) 協力に同意しないことについて

本研究へのご協力に関して、一旦ご同意なされても、先生のご意思によりそのご同意はいつでも撤回いただけます。撤回にあたっては、同意撤回書にご署名いただくことになります。

ご協力のご同意が得られない場合、ならびにご登録が途中で撤回された場合にも、患者様・先生双方に不利益が生じることはありません。なお、先生から同意いただけない場合でも、患者さまから直接先生が問い合わせを受けになるかもしれません。

#### 9) 本研究の実施体制、研究機関の名称及び研究責任者の氏名

研究機関の名称：国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
メディカル・ゲノムセンター

研究責任者の氏名：後藤 雄一

#### 【 問合せ先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4 丁目 1 番 1 号

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター MGC

Remudy 患者情報登録部門 ミトコンドリア病担当事務局

責任者：後藤 雄一

電話：042-346-3524

※ご登録の際には、1 ページ目の「提出用」のみをご返送下さい。  
3～6 ページ目は、大切に保存をお願いいたします。



# ミトコンドリア病患者登録のお知らせ

## ミトコンドリア病 患者の皆様

### 前略

日頃より診療・研究へのご理解、ご協力ありがとうございます。

このたび、ミトコンドリア病の治療研究・臨床治験の発展のため、ミトコンドリア病の患者さんの登録システムを作成いたしました。将来的な治療開発や治験などの実現に備え整備を進めてきました。臨床試験をさらに推進させるために、主に成人のミトコンドリア病の登録システムを2020年1月より本格運用いたします。ご協力をいただける対象患者さんにおかれましては、同封の登録用書類一式、あるいはRemudyのホームページにある「ミトコンドリア病」患者登録 (<http://www.remudy.jp/mitd/>) より書式をダウンロードしていただき、内容をご確認のうえ、趣旨に賛同いただける場合は、登録用書類を記載してご送付くださいますようお願いいたします。具体的なシステムは以下の通りです。

1. 必要書類のダウンロード・説明文書をお読みください
2. 登録用紙に個人情報記載
3. 患者様用同意書に署名
4. 主治医の先生に個人情報欄を記載していただいた登録用紙・医師用説明文書・医師用同意書を持参していただき、以下の3点をお願いする  
(ア)筋病理報告書および（または）遺伝子診断報告書のコピー  
(イ)登録用紙の医師に確認して記入する項目を全て記載（行っていない検査は「未検」）  
(ウ)医師用同意文書の署名
5. 遺伝学的検査レポート・登録用紙・診断登録用紙・患者様用同意文書・医師用同意文書の全ての書類を書留で下記の宛先までお送りください。

対象はミトコンドリア病と診断されている方です。筋病理や遺伝子による診断が行われていることが好ましいと考えていますが、それらの検査で診断が得られていない方や未実施の方でも、採血やMRIなどの検査で診断に矛盾しないと主治医の先生から言われている方も、登録の対象となります。

記載方法など詳細につきましては、書式の内容およびRemudyのホームページにある「ミトコンドリア病」をご参照ください。  
<http://www.remudy.jp/mitd/>ご不明の点につきましては、下記連絡先までご一報くださいますようお願い申し上げます。お手数をおかけし誠に恐縮ではございますが、何卒ご理解のうえ、ご協力いただければ幸いです。

期間：2024年3月31日まで。以後も更新される予定です。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の規則に則って公開いたします。

草々

2019年12月

### 【 主任研究者連絡先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町4丁目1番1号  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
メディカル・ゲノムセンター  
電話：042-341-2711（代表）  
担当者：後藤 雄一 (goto@ncnp.go.jp)

### 【 登録書類の返送先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町4丁目1番1号  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター TMC  
神経・筋疾患患者登録センター-Remudy患者情報登録部門  
電話&FAX：042-346-2309  
責任者：中村 治雅

<苦情等の窓口>

倫理委員会事務局 e-mail: rinri-jimu@ncnp.go.jp



## 1 4 - 3 ミトコンドリア病患者登録システムへの参加同意書 (患者様用)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター MGC

ミトコンドリア病患者情報登録部門 責任者 後藤 雄一 殿

わたし(氏名) \_\_\_\_\_ (生年月日) \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 生

(住所) \_\_\_\_\_ は、

ミトコンドリア病患者登録システムへの登録について、説明文書を十分に理解したうえで、

下記に記す全ての項目に、チェック  をつけます。

- 記 -

1 登録システムの目的

ミトコンドリア病の新たな治療法開発のために行われる、臨床試験／治験の実施を促進することを主な目的とした、ミトコンドリア病の患者登録システムを構築し、患者データベースを作成します。

2 登録する情報の内容

日常診療でえられた患者様の情報の中から、別紙の患者登録用紙に記載されているような臨床情報を収集いたします。また、あなたの遺伝子診断などの結果の写しをいただきます。その中には、個人情報も含まれます。

3 登録の方法

患者様ご本人に、登録に必要な書類を御入手頂き、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターにある患者情報登録部門にお送りいただきます。

お送り頂いた登録情報の確認のため、患者様及びご記入いただいた先生に直接確認することがあります。

登録に必要な情報が確認された段階で、お送り頂いた登録情報をデータベースへ入力し登録情報を分析いたします。

4 危険性ならびに副作用等

患者様の臨床情報を収集する研究ですので、患者様自身に対する身体的な危険性はありません。

5 研究の資金源や研究者等の研究に関する利益相反について

本登録システムの運営にかかる資金は、公的研究費によって賄われるため、登録は無料ですが、患者登録用紙に記入する際の医師への受診、登録に必要な書類の郵送費用は患者様の負担となります。この研究における当センター研究者の利益相反については、当センター利益相反マネジメント委員会で審査され、適切に管理されています。

6 登録された情報の使われ方

登録情報を分析し、臨床試験／治験の実施に向けた情報の作成をいたします。

個人情報が特定されないように配慮したうえで、学術的な場での公表を行います。

個人情報が特定されないように配慮したうえで、場合により臨床試験／治験を計画している研究者や製薬企業にも登録情報が開示される場合があります (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターは、研究者や製薬企業等から、契約に基づき手数料を受ける場合があります) 。



## 提出用

個人情報 that 特定されないように配慮したうえで、国際的な患者登録ネットワークへ、登録情報が登録される場合があります。

臨床試験／治験が計画された場合には、ホームページ等を通じて患者様に情報提供をすることがあります。また、ご希望された場合には、電子メール等で臨床試験／治験の対象となる可能性のある患者様に直接お知らせすることがあります（国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターは、研究者や製薬企業等から、契約に基づき手数料を受ける場合があります）。

7 登録された情報の通知

ご希望に応じて、ご本人の登録されている情報の提供を行います。もし誤りがある場合には訂正することができます。成果については、研究班のホームページ等を通じて公表いたします。

8 プライバシーの保護、訂正

個人が特定できる情報は公開されません。

個人情報については、後で訂正することができます。

臨床情報などの登録内容を毎年更新することが必要です。このため患者登録部門より連絡させていただくことがあります。

9 研究に参加しないことによる不利益

本研究に参加することに同意しても、それはいつでも撤回できます。

研究に参加しなくても、また、同意を撤回しても、日常の治療上いかなる不利益も受けません。

以上

**全てのチェック項目に印をつけていただけない場合には、本研究の主旨をご理解されたとみなされません。**

上記について説明文書を読み理解し、全てのチェック項目に印をつけてみました。

そのうえで、以下の点について同意するか否かのチェックをいたします。

10) 本登録システムに自由意思に基づいて参加し、個人の情報を登録すること

はい  いいえ

11) 情報確認や更新のために患者登録部門からご本人に直接ご連絡させていただくこと

はい  いいえ

12) 登録情報の確認のために、主治医の先生に患者登録部門から直接連絡させていただくこと

はい  いいえ

## 提出用

13) 個人が特定されないようにしたうえで、学術的な場で公表されること

はい

いいえ

14) 個人が特定されないようにしたうえで、臨床試験／治験の計画及び実施を予定している研究者や製薬企業に開示されること（国立精神・神経医療研究センターと企業との契約に基づいて、手数料を受けることがあります）

はい

いいえ

15) 個人が特定されないようにしたうえで、国際的な患者登録ネットワークへ、情報が提供されること

はい

いいえ

16) 臨床試験／治験が計画された場合に、自身が対象になる可能性がある場合に、患者情報登録部門からご本人に直接ご連絡させていただくこと（国立精神・神経医療研究センターと企業との契約に基づいて、手数料を受けることがあります）

はい

いいえ

全てのチェック項目に、印をつけました。

同意年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

署名 (本人) \_\_\_\_\_ (印) (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15歳未満の場合

筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

\_\_\_\_\_ (印) (続柄 \_\_\_\_\_)

※ここまでの書類（3枚）を、必ず患者情報登録部門にお送りください

## 記入例

【同意書記入例】年齢により、記入箇所が異なりますのでご注意ください。

**赤枠**は必ずご記入ください。

## ◆ 0歳～14歳の方

**青枠**は該当者のみです。

同意年月日 **2019年 1月 31日**

署名 (本人) \_\_\_\_\_ (印) (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

**15歳未満の場合** ← **必ずチェックをお願いします。**

筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

**国立 一郎** (印) (続柄 **父**)

## ◆ 15歳以上未成年の方

書ける方は、ご本人のご署名をお願い致します

同意年月日 **2019年 1月 31日**

署名 (本人) **国立 太郎** (印) (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15歳未満の場合

**筆記が困難な場合** ← **該当する方は、チェックをお願いします。**

(保護者もしくは代筆者氏名)

**国立 一郎** (印) (続柄 **父**)

## ◆ 成人の方

書ける方は、ご本人のご署名をお願い致します

同意年月日 **2019年 1月 31日**

署名 (本人) **国立 太郎** (印) (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15歳未満の場合

**筆記が困難な場合** ← **ひとつでもチェックされた場合は下記にご署名をお願いします**

(保護者もしくは代筆者氏名)

**国立 一郎** (印) (続柄 **父**)

保存用

## 同意撤回書

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター MGC  
ミトコンドリア病患者情報登録部門 責任者 後藤 雄一 殿

わたし(氏名) \_\_\_\_\_ は、 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日、  
ミトコンドリア病患者登録システムへの登録について同意しましたが、その同意を撤回することにしました。

(住所) \_\_\_\_\_

(電話番号) \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

署名 (本人) \_\_\_\_\_ (印) (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15 歳未満の場合

筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

\_\_\_\_\_ (印) ( 続柄 \_\_\_\_\_ )

同意撤回年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

\* 同意の撤回は原則として同意書に署名した人が行います。

## 【 送付先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4 丁目 1 番 1 号

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター MGC

ミトコンドリア病患者情報登録部門

電話 042-346-3524

## 神経・筋疾患患者登録システム (Remudy) への登録に対する患者さまとご家族への説明書

### 1) 神経・筋疾患患者登録システム (Remudy) の目的について

近年、ミトコンドリア病に関する治療研究は原因となる遺伝子の発見や機能解析を基に非常に進んでいます。これまで動物で実験されてきたミトコンドリア病の治療が、近い将来には、患者様に応用できるようになることが期待されています。

ところで、新しい治療法が医療現場で現実に提供できるようになるには、その治療法が本当に患者様に有効で安全性に問題がないことを証明する作業が必要です。このように新しい治療法を患者さんに試してみることを臨床試験といい、その中で新しいお薬や医療機器を国に承認してもらうことを目的としている臨床試験を治験とよびます。新しい治療法が早く臨床で使えるようにするためには、一定の数の患者様にご協力をいただいて、臨床試験／治験を円滑に実施することが必要です。高血圧や糖尿病など患者様の数が多い疾患では、臨床研究／治験に参加いただく患者様を集めることは容易ですが、ミトコンドリア病は患者様の数が少ないため困難が予想されます。さらに、今後開発されるであろう遺伝子治療は、患者様それぞれの遺伝子変異に対応したものとなる可能性が十分に考えられるため、対象となる患者様がさらに限定されることとなります。患者数の確保ができないために、せっかく開発された有効な治療法がいつまでも臨床で使えないとすると大きな問題です。

このような問題を克服するため、ヨーロッパを中心とした世界的な患者登録システムが構築されてきています。これにより、世界規模で患者様の情報を登録し、対象となる患者様を速やかに把握し、必要な患者数を確保することで、臨床試験／治験が円滑に進むことが期待されています。私たちは、日本でもこのような情勢を踏まえて、神経・筋疾患患者登録システム (Remudy) を構築することとしました。

この登録システムは、近い将来に実施が予想されるミトコンドリア病への新しい治療法の臨床試験／治験に際して、前もって倫理的にかつ個人情報に問題のない形で患者様の情報を登録しておくことで、効率的に臨床試験／治験を実施できるようにすることが目的です。また、ご登録いただいた患者様に臨床試験／治験の情報をお知らせすることで広く公平に臨床試験／治験に参加できる機会をご提供するものです。

なお、本登録システムへの登録をされたからといって、新しい治療法の臨床試験／治験に参加する義務を負うものではありません。また、本登録システムに登録しない場合でも、臨床試験／治験には参加できる場合があります。また、現時点では新たな治療法の臨床試験／治験に参加されるお考えはなくても、登録のみ行うことは可能です。実際に臨床試験／治験が行われる際には、別途説明を受けていただき、参加するかどうかをお考えいただくこととなります。

現時点で本登録システムの対象となる患者様は、ミトコンドリア病と呼ばれる、遺伝子の変異によって生じる病気の患者様ですが、医学的な進歩に伴い対象患者様や登録する情報の見直しを順次実施したいと考えています。

### 2) 実施内容について

この登録システムでは、患者様の連絡先や身体状況、日常診療で行われている検査の結果、遺伝子検査で判明している遺伝子変異情報などを登録いたします。これらには高度の個人情報が含まれますので、本登録システムでは情報登録の作業は患者様（もしくは代諾者）がご自身の自由意思に基づいて行っていただくことにいたしました。

### 3) 登録システムに登録できる患者様について

まず、登録いただく前に本登録システムの主旨と内容を十分にご理解ください。登録システムへの参加は強制ではありませんので、患者様自らの意思にもとづいて決定して下さい。参加されなくても、日常の診療において患者様の不利益になることはありません。

保存用

本登録システムに登録できるのは、ミトコンドリア病の確定診断を受けている患者様で、

- ① 指定難病、小児慢性特定疾患の指定を受けている患者様
- ② 当センターで確定診断を受けたミトコンドリア病患者様
- ③ その他、全国からの登録希望者とさせていただきます。

ミトコンドリア病の確定診断を受けている患者様とは、臨床症状、生化学検査、画像検査、筋生検、遺伝子検査などで診断されたミトコンドリア病の患者様になります。本登録システムでは、筋生検や遺伝子の検査で診断の確認がされていることが好ましいと考えていますが、専門家による診察、診断でミトコンドリア病に矛盾しないと考えられる場合は、登録を行うことが可能です。ただし、どういった検査を根拠に最終診断が行われたかは初期登録時に確認し、振り分けがなされます。

対象となる患者様は、登録に必要な書類を手に入れていただいたうえで登録いただくことができます。なお、ご記入いただいた情報に不備や確認の必要がある場合は、患者様にご記入にご協力いただいた主治医の先生に患者情報登録部門から連絡を差し上げることがありますので、ご承知おきください。ご不明な点については下記の間合せ先にお問い合わせください。

#### 4) 登録の方法について

この研究に参加いただく患者様は、まず登録に必要な書類を手に入れていただくことが必要です。これらの書類は、神経・筋疾患患者登録システム (Remudy) Remudy のホームページ (<http://www.remudy.jp/>) からダウンロードすることができます。もしくは、下記の間合せ先にお問い合わせください。

登録いただく項目は、記入日、受診されている病院のカルテ番号、患者様の氏名、生年月日、住所、電話番号、メールアドレス、診断名、診断の根拠、家族歴、血族婚、筋生検の結果、遺伝子診断 (ミトコンドリア DNA および核 DNA) の結果、患者様の現在の症状、初発症状、血液・髄液検査の結果、頭部 MRI・眼底検査の所見、現在の就労などの状況、患者様ご本人の同意能力、治験・データベース・患者会への参加登録の有無、記入担当医師所属施設、記入担当医師です。

これらの情報を患者登録用紙に記入します。いずれも、通常の診療内容に準じた項目ですので、患者様に特別な負担を強いるものではありません。

患者登録用紙を患者様で分かる範囲で御記入頂いた上で、医師による診察を受けて必要項目をすべて記載します。この際に、遺伝子検査の結果は、その結果が記載されている原本のコピーも必ず手に入れ患者登録用紙と一緒に送ってください。

全ての書類が準備できた場合には、下記の患者情報登録部門へ、必ず書留で郵送してください。

なお、最終的にお送り頂いた登録情報に何らかの不明な点や不備があった場合には、患者様ご本人及び先生方にご確認をさせていただくことがございますのでご承知ください。

#### 5) 登録実施に当たっての危険性、不利益について

この登録システムでは、日常診療で一般的に行われている臨床検査の結果についても登録いただくため、それらの検査を受けていただく必要があります。また、遺伝子変異が確定していない場合には、診断確定のための検査 (筋生検まで必要な場合もある) が必要になります。これらの検査は、ミトコンドリア病の診断や日常診療で一般的に行われているもので、本登録システムに登録する目的のためだけに、特別な危険や不利益を与えるものではありません。

ご登録いただく患者様の情報は、遺伝子解析の結果を含む個人情報でありますので、厳重に管理いたします。患者様の氏名と登録する情報は、連結可能匿名化といわれる氏名を暗号化した形で日立製作所のクラウドサーバ上で管理されます。登録情報が公開される場合には、いかなる場合であってもそれぞれの患者様を特定できるような情

保存用



報を公開することはありません。

また、登録を行わない場合にも、日常の診療において不利益になることは発生しません。

## 6) 研究の資金源や研究者等の研究に関する利益相反について

本登録システムの運営にかかる資金は、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業研究事業「ミトコンドリア病に関する調査研究」(研究代表者：後藤雄一)及び国立精神・神経医療研究センターMGC(メディカル・ゲノムセンター)の運営費交付金によってまかなわれるため、本登録システムへの登録に対する費用はかかりません。しかし、登録に必要な書類のダウンロードに係る費用、患者登録用紙に記入する際の医療機関(医師)への受診、登録用紙の郵送費用は患者様のご負担となります。この研究によって、国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターは製薬企業等から情報提供に対する手数料を受け取る場合があります。しかし、本研究は研究者が独立して計画し実施するものであり、このことによって研究結果が製薬企業等に有利に歪められることはありません。したがって研究結果等に製薬企業等が影響を及ぼすことはありません。

なお、この研究における当センター研究者の利益相反については、当センター利益相反マネジメント委員会で審査され、適切に管理されています。

## 7) 登録された情報の使われ方について

本登録システムの目的は、新たな治療法の開発のために、患者様に対する有効性や安全性を検討するための臨床試験／治験を効率よく行うことを目的としています。登録された情報は学術的な意義だけでなく、臨床試験／治験を計画して実行しようとしている研究者の方々、薬の開発をしようとしている製薬企業の方々にとって重要です。学術的な場(学会や研究班、論文など)以外での情報の公開に関しては、情報公開のための委員会をつくり、十分に議論された後に、そこで承認を受けた場合のみに情報が公開されることとなります。また公開の際に、国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターは、研究者や製薬企業等から、契約に基づき手数料を受けとる場合があります。

また、現時点で欧米を中心とした世界的な患者登録システムを構築する試みがあります。ミトコンドリア病は、患者様の数が非常に少ない疾患ですから、世界的な規模での国際協力が必要となります。したがって、今後は日本の患者様の情報についても、世界的な登録システムへの参加も想定されます。

## 8) 登録内容の報告について

ご希望いただければ、ご本人の登録内容をお知らせいたします。

## 9) 登録情報の保存及び廃棄について

システム構築は、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業研究事業「ミトコンドリア病に関する調査研究」(研究代表者：後藤雄一)及び国立精神・神経医療研究センターMGC(メディカル・ゲノムセンター)の運営費交付金によって行いますが、登録情報は助成期間終了後もシステムが継続する限り保存します。一旦同意なされても、患者様のご意思によりその同意はいつでも撤回ができ、その際には全ての登録情報は廃棄され、それ以降は研究に用いられません。しかしながら、同意を取り消した時点ですでに公表論文となっていたり、研究者や製薬企業などに情報が公開されたりしている場合は、公開された情報から全ての情報を取り除くことができない場合があります。

なお患者様の症状変化を把握するため、ご登録いただいた患者様は1～2年毎に、患者登録用紙を更新していただく必要があります。このために、患者登録部門より連絡を差し上げることがありますのでご了承ください。研究終了時には、あなたの登録情報は全て、個人情報が残らないように細断化の上処分します。電子化された情報は、個人情報が含まれないことを確認して廃棄します。

## 10) 実施結果の報告について

ご希望いただければ、ご本人の登録内容をお知らせいたします。

### 11) プライバシーの保護及び訂正について

登録情報が公開される場合には、いかなる場合であっても、それぞれの患者様を特定できるような情報を公開することはありません。

登録情報の問い合わせや訂正については、以下にある問合せ先にご連絡ください。

### 12) 実施協力に同意しないことによる不利益について

一旦ご同意なされても、患者様のご意思によりそのご同意はいつでも撤回できます。ご登録の撤回にあたっては、同意撤回書にご署名いただくこととなります。

本登録へご希望されない場合、ならびにご登録を途中で撤回された場合、そのために患者様の通常の日常診療に不利益が生じることはありません。

### 13) 本研究の実施体制、研究機関の名称及び研究責任者の氏名

研究機関の名称 : 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
メディカル・ゲノムセンター  
研究責任者の氏名 : 後藤 雄一

#### 【 問合せ先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4 丁目 1 番 1 号  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター MGC  
ミトコンドリア病患者情報登録部門  
責任者 : 後藤 雄一  
電話 : 042-346-3524



かんじゃとうろく  
「ミトコンドリア病の患者登録システム」  
について



国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

## びょうき 病気について

あなたがかかっている**びょうき**（ミトコンドリア病）は、細胞の中にあるミトコンドリアがうまくはたらかなくなる**びょうき**で、**きんにく**の力が弱くなったり、手足が動かしにくくなったり、**からだ**がびくついたりする**びょうき**です。どうしてそうなってしまうかについては、たくさんの**けんきゅう**があり**げんいん**がだんだんわかってきています。

## かんじゃ とうろく 患者さんの登録システムについて

**びょうき** **げんいん** **わ**  
病気の原因が分かってきたものもありますが、ほとんどの**びょうき**で**ま**  
**ちりょうほう**  
だ**ちりょうほう**はありません。治療法を作るにしても、**かんじゃ**  
患者さんが「どこ」に  
**なんにん** **わ**  
「何人くらい」いるのかも分かっていないのです。そこで、あなたの**じょうほう**  
情報を登録し、**おおく** **かた** **じょうほう**  
多くの方の情報をまとめることで、**あたらしいちりょう**  
新しい治療ができたとき  
**だれ** **し** **わ**  
に、誰にお知らせをしたらいいか、分かるようになります。また**びょうき**  
病気のこ  
**わ**  
とが、もっとくわしく分かったりするかもしれません。

## けんきゅう かた この研究のすすめ方

この調査では、あなたが病院でおこなっている血液や尿などの結果をあなたに送ってもらい、登録してもらいます。研究のためだけに、病院にくる必要はありません。

この調査への参加のために、新たに血液をとったり、尿を取ったりする必要はありません。

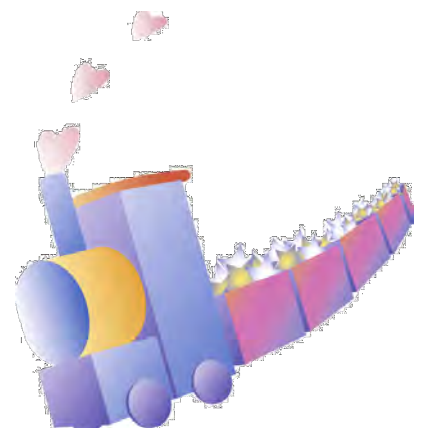
## けんきゅう さんか この研究に参加するとこんなことがあるかもしれません

### よ 良いこと

この調査によって、病気のことがもっとくわしく分かり、新しい治療法が生まれるかもしれません。

### よ 良くないこと

ありません。



## けんきゅう さんか じゆう 研究への参加は自由です

この調査に参加するかどうかは、説明をよく聞いてお母さんやお父さんと話し合っ<sup>はな あ</sup>て決めて<sup>き</sup>ください。参加するかどうかはあなたの自由<sup>さんか じゆう</sup>です。参加しようと思<sup>さんか おも</sup>ったら、冊子<sup>さつし</sup>の後ろ<sup>うし</sup>についている「研究参加アセン<sup>けんきゅうさんか</sup>ト文書<sup>ぶんしょ</sup>」に、あなたの名前<sup>なまえ</sup>と日<sup>ひ</sup>にちを書<sup>か</sup>いてください。あなたが研究<sup>けんきゅう</sup>に参加<sup>さんか</sup>してもよいという気持ち<sup>きも</sup>を確認<sup>かくにん</sup>するための<sup>きも</sup>ものです。

## いつでもやめられます

途中<sup>とちゅう</sup>でいやになったら、いつでもやめることができます。いやになった<sup>とちゅう</sup>ときは、お母さんやお父さん<sup>かあ とう</sup>にあなたの気持ち<sup>きも</sup>をお話<sup>はな</sup>ししてください。そして、お医者さん<sup>いしゃ</sup>にもお話<sup>はな</sup>ししてください。

## まも 守ってほしいこと

何か不安<sup>なに</sup>なこと心配<sup>な</sup>なことがあったら、すぐにお母さんやお父さん<sup>かあ とう</sup>にお話<sup>はな</sup>ししましょう。

けんきゅうさんかあせんとぶんしよ  
研究参加アセント文書

「ミトコンドリア病の患者登録システムの構築」について

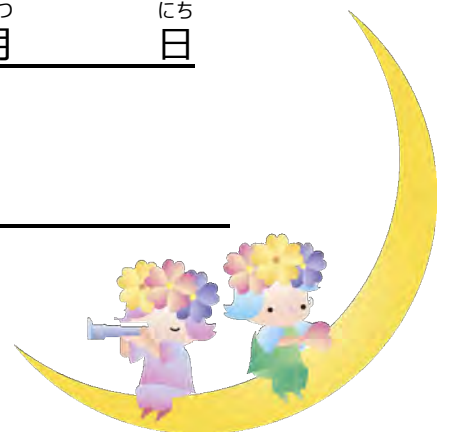
- わたしは、『「ミトコンドリア病の患者登録システム」について』を  
よ  
読みました。
- わたしは、この調査についての説明を受けました。
- わたしは、この調査について分からないことがあった時、きちんと  
わ  
分かるまで聞くことができました。
- わたしは、この調査をやめたいと思ったら、お母さんやお父さん、  
いしゃ  
お医者さんにお話しできることを知りました。
- わたしは、この調査に参加することに同意します。

参加しようとおもったら  に  をいれて、名前と日にちをかいてください。

き ひ	:	年	月	日
な ま え	:	名前		

せつめいび  
説明日 : 年 月 日

せつめい せんせい  
説明した先生 :



ミトコンドリア病の調査研究

【ジュベール症候群関連疾患、レット症候群、MECP2 重複症候群】

研究分担者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

本研究では、レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の臨床研究、ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) の臨床研究と診療支援を行なった。

RTT と MECP2ds の臨床研究では、患者データベースの拡充と追跡調査、MECP2ds の診断基準の作成と小児慢性特定疾病の登録を行った。これにより、RTT と MECP2ds の自然歴と実態の解明と診療体制の整備を行った。

JSRD では、原因遺伝子解析と診療ガイドラインを作成した。遺伝子解析では、診断あるいは疑われた 35 症例の解析の結果、30 例の原因遺伝子異常を明らかにした。未解明症例について、全エキソーム解析を進め、全例の解析結果を待って遺伝疫学的解明を行った。また、JSRD の診療ガイドラインを作成し、難病情報センターに提供した。

研究協力者

- |           |                 |
|-----------|-----------------|
| (1) 神田祥一郎 | 東京大学大学院医学系研究科   |
| (2) 播摩光宣  | 東京大学大学院医学系研究科   |
| (3) 真野浩志  | 東京大学大学院医学系研究科   |
| (4) 高木真理子 | 東京都立東部療育センター    |
| (5) 真野ちひろ | 東京都立東部療育センター    |
| (6) 井手秀平  | 東京都立北療育センター城南分園 |
| (7) 小保内俊雅 | 多摩北部医療センター小児科   |
| (8) 野田英一郎 | 東京都立小児総合医療センター  |
| (9) 北見欣一  | 東京都立小児総合医療センター  |
| (10) 星野恭子 | 瀬川記念小児神経学クリニック  |

B. 研究方法

(a)①RTT の臨床研究: RTT 患者データベースに登録されている 154 例のうち 5 年経過した 35 例について、追跡調査を行った。

②MECP2ds の臨床研究: MECP2ds 患者の疫学調査は小児神経学会ネットワークと主要な医療・療育機関へのアンケートを行った。MECP2ds 患者の疫学調査の結果、適宜遺伝子診断を行った。MECP2ds の患者数 (有病率) を明らかにし、診断基準を作成し、小児慢性特定疾病の登録を行った。

(b) JSRD の臨床研究: ①MINDS に準拠したレビューと手続きを行い、JSRD の診療ガイドラインを作成した。②臨床的に JSRD と診断あるいは疑われた 35 例患者の遺伝子解析を行った。はじめに、ターゲットシーケンス解析を行い、遺伝子異常が見つかった際には、各種データベースから病因性を探索し、サンガー法による検証を行った。

遺伝子診断は、当該施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行われた。

A. 研究目的

本研究では、レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の臨床研究、ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) の臨床研究と診療ガイドラインの作成を行ない、多角的な診療支援を行う。

(a) レット症候群 (RTT) の追跡調査と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の疫学調査を行い、その結果から自然歴、臨床および遺伝学的実態を明らかにし、MECP2ds の診断基準を作成し、小児慢性特定疾病登録を行う。さらに、関連学会発表および公開シンポジウムを開催し、RTT と MECP2ds の普及と啓発に努める。

(b) ジュベール症候群関連疾患 (JSRD: セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を含む) の原因遺伝子は、すべて繊毛の構造に関連する分子をコードし数 100kDa に及ぶ巨大分子である。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ないのが現状である。これまでの研究から、継続して遺伝子解析を行う。また、JSRD の診療ガイドラインを作成し、診療支援を行う。

C. 結果

(a)①RTT の臨床研究: RTT 患者データベースの追跡調査を行なった 35 例のうち 15 例の回答を得て、分析を行なっている。未回答について、再度調査依頼を行なっている。

②MECP2ds の臨床研究: MECP2ds の診断基準を患者会の協力のもと作成した。疫学調査の結果、対象 740 施設のうち 589 施設から回答を得た (回答率 79.6%)。39 施設、54 名の患者がいることがわかった。二次調査を 39 施設に対して行なった。これらの結果に基づいて、小児慢性特定疾病登録を行った。

(b) JSRD の臨床研究: JSRD の診療ガイドラインを作成し、日本小児神経学会のレビュー、修正等を経て完成し、難病情報センターに提供した。

遺伝子解析した 35 例のうち、病因性が考えられた遺伝子異常は 30 例であった。ミスセンス変異と欠失が多く、遺伝子では *C5ORF42*、*CEP290* と *TMEM67* が多かった。*CEP290* と *TMEM67* は約 10% 程度と報告され、比較的頻度が高い原因遺伝子とされていたが、今回の解析では頻度は高くなった。

#### D. 考察

(a) RTT と *MECP2*ds の臨床研究: RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。また、*MECP2*ds の疫学調査は、これまで世界的にも報告がなく、貴重な資料を提供することができた。*MECP2*ds の小児慢性特定疾病登録を終えたが、指定難病の登録ができていない。幼小児期から成人に至る長期の医療・療育を強いられる患者およびその家族にとって、早期に解決しなければならない。

(b) JSRD の臨床研究: 遺伝子診断システムを確立し、原因遺伝子の発見に貢献した。JSRD の診療ガイドラインと合わせて、診療支援体制が確立してきた。しかし、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

#### E. 結論

(a) RTT と *MECP2*ds の臨床研究: RTT 患者データベース登録の追跡調査と *MECP2*ds 患者の疫学調査を行なった。また、対象疾患の遺伝子診断体制を整備した。*MECP2*ds の小児慢性特定疾病および指定難病の早期登録が必要である。

(b) JSRD の臨床研究: JSRD の遺伝子診断を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。また、JSRD の診療ガイドラインを作成した。これらにより、診療支援体制を確立した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 伊藤雅之. レット症候群の概要. 難病と在宅ケア 2018; 24(5):30-34.
2. Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama H, Maeda K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S, Arima M. Arima Syndrome with specific variations of *CEP290* gene; clinical comparison with Joubert syndrome and Joubert syndrome-related diseases. *Brain Dev* 2018;40(4):259-267.
3. Itoh M, Dai H, Horike S, Ganzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S,

Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y, Kato Y. Biallelic *KARS* pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain* 2019;142:560-573. doi.org/10.1093/brain/awz001

4. Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. *MeCP2\_e2* partially compensates for lack of *MeCP2\_e1*: a male case of Rett syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(2):e1088. doi:10.1002/mgg3.1088.
5. 伊藤雅之. ジュベール症候群関連疾患. 生涯教育シリーズ 96. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整 (監修・編集). 日本医師会雑誌 148 (特別号 1). 日本医師会. 東京. 131pp., 2019.

##### 2. 学会発表

1. 伊藤雅之. レット症候群患者データベース. レット症候群・*MECP2* 重複症候群 合同シンポジウム in Tokyo. 東京. 2019 年 2 月 3 日.
2. 伊藤雅之. 治験・臨床研究に向けたレット症候群患者データベースの活用. 第 60 回日本小児神経学会 共同研究支援委員会主催セミナー 第二部: エキスパートに聞く「患者登録システムを活用した治験・臨床研究の推進」. 幕張. 2018 年 6 月 1 日.
3. Itoh M. Genetic distribution of Joubert syndrome and Joubert syndrome related diseases in Japan. *EMBO Workshop Cilia* 2018, Copenhagen, Denmark, 2-5 October 2018.
1. 伊藤雅之. 最近のレット症候群患者データベースについて. レット症候群・*MECP2* 重複症候群 合同シンポジウム in Tokyo. 東京. 2020 年 2 月 2 日.
2. Itoh M. Joubert syndrome and Joubert syndrome related diseases in Japan. *CILIA & CENTROSOMES. COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES*. Suzhou, China, 15th Oct., 2019.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。