

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究

平成 30 年度総括研究報告書

研究代表者 衛藤義勝

平成 31(2019)年 3 月

目次

・総括研究報告書

ライソゾーム病（ファブリー病含む）調査研究に関する研究

研究代表者 衛藤義勝-----1

・分担研究報告書

1. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査
酒井 規夫（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻教授）-----5
2. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究
高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科教授）-----10
3. ライソゾーム病におけるトランジションに関する研究
高柳 正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科教授）-----12
4. パーキンソン病患者における GBA 遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の臨床的特徴に関する研究
辻 省次（東京大学医学部附属病院分子神経学講座 特任教授）-----15
5. 新しい治療法の開発（ケミカルシャペロン法）調査研究
檜垣克美（鳥取大学生命機能研究支援センター教授）-----16
6. ムコ多糖症のガイドラインに関する文献的考察
鈴木 康之（岐阜大学医学教育開発研究センター教授）-----18
7. ライソゾーム病の新生児スクリーニングに関する研究
奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部長）-----20
8. ヘテロ接合体ファブリー病 61 例の臨床的特徴の検討
坪井 一哉（名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科医長）-----24
9. 岡山県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制調査
松田 純子（川崎医科大学病態代謝学教授）-----27
10. 副腎白質ジストロフィー & ペルオキシゾーム病の診断調査研究
下澤 伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野教授）-----32
11. ムコ多糖症（MPS）I 型診療ガイドラインの作成
今中 常雄（富山大学大学院医学薬学研究部教授）-----34
12. ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する研究
小林 博司（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター准教授）-----35
13. ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究 小児副腎白質ジストロフィー症に対する新生児スクリーニングに関する研究 骨髄移植後20年以上経過観察を行なえた小児副腎白質ジストロフィー症例の予後より
加我 牧子（東京都立東部療育センター院長）-----36
14. ムコ多糖症 I 型の診療ガイドラインの策定およびライソゾーム病とペルオキシゾーム病の診断マーカーの探索
横山 和明（帝京大学薬学部教授）-----38
15. 1. 「ゴーシェ病の診療ガイドライン」に関する研究
2. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究
渡邊 順子（久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設准教授）-----39
16. エビデンスに基づくライソゾーム病のガイドライン作成に関する研究
石垣 景子（東京女子医科大学医学部小児科講師）-----43
17. ゴーシェ病ガイドライン作成に関する研究
成田 綾（鳥取大学医学部脳神経小児科助教）-----45

18. ゴーシェ病に対する基質合成抑制療法（ SRT ）に関する研究 井田 博幸（東京慈恵会医科大学小児科教授）-----	46
19. ライソゾーム病患者に対する新規治療に対する意識調査 大橋 十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター教授）-----	47
20. ファブリー病の診療ガイドライン作成に関する研究 小林 正久（東京慈恵会医科大学小児科講師）-----	49
21. ライソゾーム病ガイドライン作成とライソゾーム病のトランジションに関する研究 福田冬季子（浜松医科大学准教授）-----	51
22. ファブリー病（ Fabry Disease ）の診断指針の研究 中村 公俊（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授）-----	55
23. ムコ多糖症 型の臨床像と治療に関する研究 濱崎 考史（大阪市立大学医学部小児科）-----	58
24. オートファジーとライソゾーム病の関連について 秋山けい子（脳神経疾患研究所 先端医療研究センター & 遺伝病研究所研究員）-----	60
25. ライソゾーム病、ムコ多糖症の病態解析と治療に関する調査研究 矢部普正（東海大学医学部）-----	62

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

付録

付1 第9回国際協力 遺伝病遺伝子治療フォーラム

付2 第5回市民公開フォーラム

付3 ゴーシェ病ガイドライン

付4 ファブリー病ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書
ライソゾーム病（ファブリ病含む）調査研究に関する研究
研究代表者 衛藤 義勝

研究要旨：ライソゾーム病、ALD 患者の全国二次調査の詳細をアンケート調査を行い、我が国の患者の状況を明らかにした。LAD の内チノーシス、ゴーシェ病、ファブリ病のガイドライン作成をマインズの手法により作成、具体的にエビデンスを基ずいたガイドラインを作成し、一般診療医の難病診療に貢献した。拠点病院構想、トランジション問題、新生児スクリーニング適応疾患のガイドライン作成、遺伝子検査更に遺伝子治療等調査内容を検討した。

研究分担者氏名：

酒井 規夫, 高橋 勉, 高柳 正樹, 辻 省次, 檜垣 克美, 鈴木 康之, 奥山 虎之, 坪井 一哉, 松田 純子, 下澤 伸行, 今中 常雄, 小林 博司, 加我 牧子, 横山 和明, 渡邊 順子, 石垣 景子, 成田 綾, 井田 博幸, 大橋 十也, 小林 正久, 福田冬季子, 中村 公俊, 濱崎 考史, 柳澤比呂子・秋山恵子, 矢部 普正

研究協力者氏名：

相浦 健一, 赤平 百絵, 足立 香織, 阿部 信一, 阿部 哲人, 有賀 賢典, 伊藤 康, 上原 里程, 衛藤 薫, 大友 孝信, 岡村 匡史, 掛江 直子, 加藤 俊一, 金田 眞理, 河野 優, 後藤 聡, 後藤 順, 駒村 和雄, 近藤 秀仁, 櫻井 謙, 清水 有紀子, 清水 博臣, 城戸 淳, 杉山 斉, 竹中 俊宏, 富田 和慶, 根津 基希, 林 泰壽, 福井 香織, 丸山 弘樹, 右田 王介, 森 まどか, 山田 博之, 山本 浩志, 湯澤 由紀夫, 横井 貴之, 角皆 季樹, 小須賀 基通, 森實 敏夫, 保科 宙生

A . 研究目的

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病、ALD 患者の全国調査、患者の現状調査又 QOL の二次調査を行った。更に LSD の内チスチノーシス、ゴーシェ病、ファブリ病の診療ガイドラインをマインズの手法に従い作成し、難病の診療に貢献した。又 LSD, ALD の拠点病院構想を作成し、難病患者の診療ネットワーク構築を具体的に検討し患者の啓蒙活動に役立てた。新生児スクリーニング体制のガイドラインを作成、今後の早期診断、治療への提言を行った。LSD、ALD の遺伝子治療を含めた新規治療の啓蒙活動を行い、今後の新規治療に向けて貢献した。更に ALD, LSD のレジストリーに向け、体制を検討した。

B . 研究方法

- 1) LSD, ALD の患者全国調査はサーベイモンキーを用いて具体的な二次・三次調査を施行した。
- 2) LSD のガイドライン作成は ALD、チスチノー

シス、ゴーシェ病、ファブリ病、MPS I 型は各班で委員長、副委員長を決め各ガイドライン作成班を編成し、マインズの手法に則り作成した。
3) 拠点病院構想、新生児スクリーニングガイドライン作成、遺伝子治療アンケート調査委員会を編成しライソゾーム患者に対するアンケート調査を検討した。

(倫理面への配慮)

全国患者調査は酒井規夫委員長の下阪大倫理委員会の承諾を得て施行した。又遺伝子治療アンケート調査は大橋十也委員長の下、慈恵医大倫理委員会の承諾を得て施行した。

C . 研究結果

ライソゾーム病(LSD) & ペルオキシゾーム病(PD)、ADL の QOL を含む一次調査後の各ライソゾーム病の我が国における推定患者数を疾患別に統計専門家に依頼調査した。又三次調査の調査内容を検討し、二次調査表を各施設に配布し、調査した。(酒井) ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の診断の手引き、治療ガイドラインの作成(下澤) : LSD は現在 31 種近くの疾患が含まれ、前年度に引き続いてファブリ病(小林正委員長)、ゴーシェ病(成田綾委員長)、ムコ多糖症 I 型(小須賀委員長)をマインズの手法に基く診療ガイドラインを作成した。前年度作成したポンペ病、MPS II 型は学会承認を得た。今年度はチスチノーシス、ファブリ病、ゴーシェ病のガイドラインを出版し、学会承認予定。ライソゾーム病に特化した診断、治療の難病拠点病院体制具体的に岡山地区、等を例にとり患者の意見も含め、全国規模で作成拠点病院の役割、

遺伝子診断体制の整備など診断、治療体制を検討した。LSDの新生児スクリーニング対象疾患のガイドライン並びに戦略を作成し、新生児スクリーニング対象疾患としてポンペ病、MPS I, ALD ファブリ病を挙げガイドラインを作成した。LSD&ALDの遺伝子治療を推進するため、遺伝子治療推進体制の基盤作りの為アンケート調査内容をLSD患者に家族に対して施行した。

今後のLSD,ALDのレジストリー体制を検討した。

D. 考察

LSD, ALDの患者数全国調査から全国患者数の推計数を算出し、各LSDの三次調査で現状解析をおこなった(酒井ら)。ゴーシェ病、ファブリ病、チスチノーシスの診療ガイドラインを出版し日本先天代謝異常学会、全国小児科教授、専門医などに配布し、又学会承認を得て一般販売予定している。次年度はニーマンピツクC病、MPSIV型、MPSI型のガイドライン作成予定であり、我が国のLSD患者の診療に役立つ。ALD、LSDの拠点病院構想を具体化し地方自治体と連携する。新生児スクリーニング体制の充実、遺伝子治療等新規治療法の啓蒙活動は今後難病センターへの情報提供に有用である。

E. 結論

本研究班の活動は今後LSD,ALDの患者の診療医師並びに患者会、難病センターへの情報提供に有用であり、我が国でのLSD,ALDの患者並びに医療従事者に重要な情報を提供する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.Diagnostic performance evaluation of sulfate-conjugated cholesterol metabolites as urinary biomarkers of Niemann-Pick disease type C.Maekawa M, Narita A, Jinnoh I, Iida T, Marquardt T, Mengel E, Eto Y, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N.

Clin Chim Acta. 2019 Mar 12;494:58-63.

2.Dysregulated DNA methylation of GLA gene was associated with dysfunction of autophagy.Yanagisawa H, Hossain MA, Miyajima T, Nagao K, Miyashita T, Eto Y. Mol Genet Metab. 2019 Mar 7. pii: S1096-7192(19)30014-9.

3. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis.Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. Brain Dev. 2019 Feb 5.

4. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Mol Ther. 2019 Feb 6;27(2):456-464.

5.Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia: a case report.Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, Ohno K, Adachi K, Nanba E, Noguchi A, Takahashi T, Maekawa M, Eto Y, Ogawa M, Murata

6.A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Nov;27(11):3046-3052.

7.The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y. Mol Genet Metab. 2018

Jun;124(2):143-151. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.008. Epub

8.P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. JIMD Rep. 2018;41:101-107.

2. 学会発表

1 .日本人 Fabry 病家系の遺伝子変異の研究：遺伝子変異 - 臨床病型相関と migalastat - amenable mutation 保有率。小林 正久 1, 金城 栄子 1, 大橋 十也 2, 衛藤 義勝 3, 井田 博

幸 1 1 東京慈恵会医科大学 小児科, 2 東京慈恵会医科大学 総合医科学センター 遺伝子治療研究部 3 脳神経疾患研究所 先端医療研究センター 第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8-10、2018

2 .ファブリー病患者の重症度・年齢・酵素補充療法による抗体価と血漿・血清中の LysoGb3 との相関関係。ウチエン 1,2,3, 岩本 武夫 4, ホサイン モハンマドアリフ 1,3, 宮島 任司 1,2, 秋山けい子 1 柳澤比呂子 1, 五十嵐純子 2, 衛藤 義勝 3 1 一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療研究センター, 2 アンジェス株式会社希少疾患研究所 3 東京慈恵医科大学, 4 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター-基盤研究施設(分子細胞生物学)第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8-10、2018

3 .DBS によるてんかん患者の神経セロイドリポフスチン症 (NCL) I, II 型ハイリスクスクリーニングおよび病態解析。板垣 里奈 1, 岩本 武夫 3, ホサイン モハンマド アリフ 1, 柳澤比呂子 1, 宮島 任司 1,2 ウチエン 1,2, 秋山けい子 1, 新宅 治夫 4, 衛藤 義勝 1 1 先端医療研究センター & 遺伝病治療研究所, 2 アンジェス株式会社 希少疾患研究所 3 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター-基盤研究施設 4 大阪市立大学大学院医学研究科、第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8-10、2018

3 .板垣 里奈 1, 岩本 武夫 3, ホサイン モハンマド アリフ 1, 柳澤比呂子 1, 宮島 任司 1,2 ウチエン 1,2, 秋山けい子 1, 新宅 治夫 DBS によるてんかん患者の神経セ

ロイドリポフスチン症 (NCL) I, II 型ハイ
リスクスクリーニングおよび病態解析第6
0回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8
10、2018

4 .Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL)
types 1 and 2: Enzyme characteristics of
PPT1 and TPP1, and their high risk and
newborn screenings

Rina Itagakia, Masahiro Endoa, Hiroko
Yanagisawaa, Mohammad Arif Hossaina,
Keiko Akiyamaa, Takashi Miyajimaa,b, Chen
Wua,b, Takeo Iwamotoa,c, Junko Igarashib,
Haruo Shintakud, Yoshikatsu Etoa,e,
aAdvanced Clinical Research Center,
Institute of Neurological Disorder,
Kanagawa, Japan, bInstitute of Rare
Disease, AnGes Co., Tokyo, Japan,
cInstitute of Medical Science, Tokyo
Jikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan, dOsaka City University
Graduate School of Medicine, Osaka, Japan,
eJikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan
World Symposium, Orlando, Florida, Feb.
4-7, 2019

5 .Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL)
types 1 and 2: Enzyme characteristics of
PPT1 and TPP1, and their high risk and
newborn screenings

Rina Itagakia, Masahiro Endoa, Hiroko
Yanagisawaa, Mohammad Arif Hossaina,
Keiko Akiyamaa, Takashi Miyajimaa,b, Chen
Wua,b, Takeo Iwamotoa,c, Junko Igarashib,
Haruo Shintakud, Yoshikatsu Etoa,e,
aAdvanced Clinical Research Center,
Institute of Neurological Disorder,
Kanagawa, Japan, bInstitute of Rare

Disease, AnGes Co., Tokyo, Japan,
cInstitute of Medical Science, Tokyo
Jikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan, dOsaka City University
Graduate School of Medicine, Osaka, Japan,
eJikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan、World Symposium, Feb. 4 - 7、
Orlando, Florida, 2019.

6 .Generation of iPS cells derived from
skin fibroblasts of patients with Fabry
disease using RNA-reprogramming

Takashi Miyajimaa, Hiroko Yanagisawaa,
Mohammad Arif Hossaina, Chen Wua, Takeo
Iwomotob, Yoshikatsu Etoa, aAdvanced
Clinical Research Center, Kawasaki, Japan,
bTokyo Jikei University School of
Medicine, Tokyo, Japan, World Symposium,
Feb. 4 - 7、Orlando, Florida, 2019.

7 .The correlation between brain MRI
imaging and biochemical and molecular
findings in Japanese female patients with
Fabry disease. Kaoru Eto, Arif Hosseinb,
Hiroko Yanagisawab, Takashi Miyajimab, Wu
Chenb, Yoshikatsu Etob, Satoru Nagataa,
aTokyo Women's Medical University, Tokyo,
Japan, bAdvanced Clinical Research Center,
Institute of Neurological Disorders,
Kanagawa, Japan、World Symposium, Feb. 4 -
7、Orlando, Florida, 2019. World
Symposium, Feb. 4 - 7、Orlando, Florida,
2019.

H . 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
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査
研究分担者 酒井規夫
大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は希少難病の代表的疾患群であるため、その病態生理の解明や治療法の開発には症例の集積が必要である。本研究ではライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査を計画し、今年度は2次調査を実施し、データクリーニングを行った。

全国疫学調査班員構成

酒井規夫，掛江直子，松田純子，坪井一哉，
下澤伸行，奥山虎之，中村公俊，成田綾，
柳澤比呂子，衛藤義勝

研究協力者

中村好一，橋本修二，鈴木貞夫，上原里程

病疫学班の中村好一先生，橋本修二先生，鈴木貞夫先生との審議の上検討した。また病院データベースとしては株式会社ウェルネスのものを採用した。

今年度は2次調査を、用紙記載による返信方法とサーベイモンキーを用いたネットでの回収方法が選べるようにして実施した。

（倫理面への配慮）

疾患の詳細情報を回収する2次調査については大阪大学における倫理審査を受けている。

A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は希少難病の疾患群である。したがって、その病態生理の解明や治療法の開発には、個々の症例の情報集積が必要である。近年、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の予後は診断技術の進歩や病態生理の解明、新しい治療法の開発により多様化している。こうした変化に対応し、将来を予測した適切な難病対策を進めるためには、できるだけ正確な患者数の把握、個々の患者の臨床像やQOLの把握、分析を行うことを目的とした。

B．研究方法

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病患者に関する、全国疫学調査の方法については、厚生労働省難治性疾患克服研究事業、特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）によって作成された、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第2版）編著 川村 孝」を参考にして、難

C．研究結果

今年度は2次調査の回収したところ、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病両方合わせて816症例分の返信があった（図1）。また、症例全体における診断方法においては多くの症例で酵素活性もしくは遺伝子検査でなされていることがわかる（図2）。さらに全体の重症度の分類（図3）、治療状況（図4）についても判明した。

それを各専門分野の分担研究者によって重複症例の洗い出し、記入内容の矛盾などについてクリーニングを行った。

その結果、重複が84件に疑われ、最終の実数は777症例と推定される。これを元に各疾患ごとの患者推計値を計算予定である。

LSD・PD 総症例 816例 【二次調査】

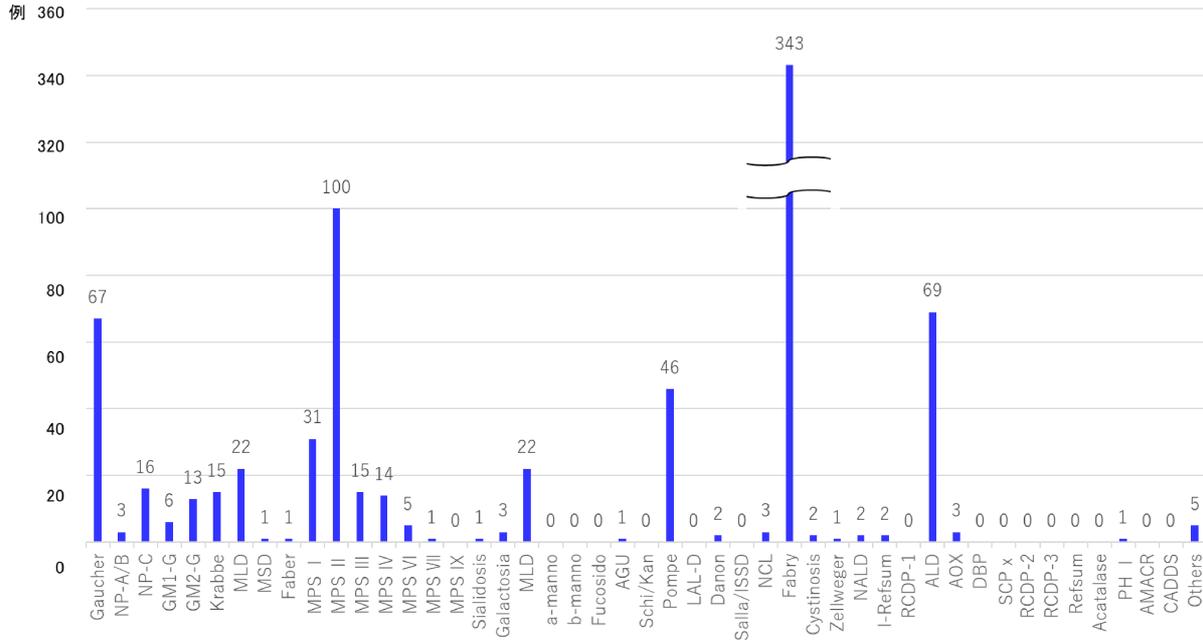


図 1

Q10 疾患の診断方法 [選択してください(複数選択可)]
回答数:516

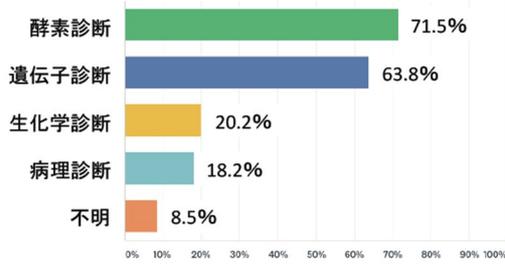


図 2

重症度

回答数:473

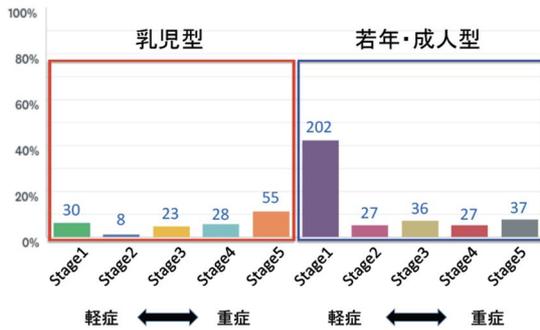


図 3

Q13. 治療状況

回答数:444

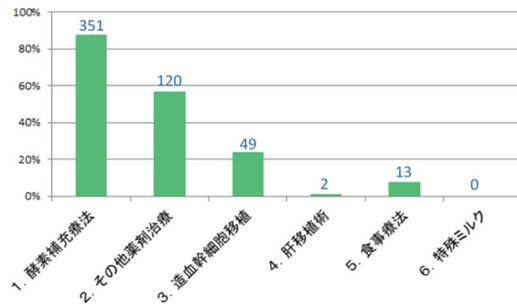


図 4

D. 考察

ライソゾーム病患者数は10年前の患者調査時より全体としては増加しているが、ペルオキシソーム病患者はライソゾーム病患者数の約10分の1である。診断頻度からもほぼ妥当な数字と考えられる。2次調査でまず患者数の推計値が出ることは今後の難病診療の重量な基礎データとなると思われる。また2次調査の結果として、各疾患

の診断方法，治療方法や患者の重症度などがわかり，国内のライソゾーム病患者，ペルオキシゾーム病患者の実態に迫ることができ，今後の診療に向けての課題が見えてくるデータとなる。

E．結論

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する全国調査の2次調査より，患者推計がより正確なものが得られること，患者実態の解明に寄与する結果である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Irahara-Miyana K, Otomo T, Kondo H, Hossain MA, Ozono K, Sakai N., Unfolded protein response is activated in Krabbe disease in a manner dependent on the mutation type., *J Hum Genet.* 2018 Apr 3. doi: 10.1038/s10038-018-0445-8.
- 2) Irahara-Miyana K, Enokizono T, Ozono K, Sakai N., Exonic deletions in GALC are frequent in Japanese globoid-cell leukodystrophy patients., *Hum Genome Var.* 2018 Oct 5;5:28. doi: 10.1038/s41439-018-0027-5
- 3) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y., Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial., *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.005. Epub 2018 Dec 8.
- 4) Miwa K, Yagita Y, Sakaguchi M, Kitagawa K, Sakai N, Mochizuki H., Effect of Enzyme Replacement Therapy on Basilar Artery Diameter in Male Patients With Fabry Disease.,

Stroke. 2019 Mar 11. doi: 10.1161 [Epub ahead of print]

Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K., Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report., *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28(1):1-7. doi: 10.1297/cpe.28.1. Epub 2019 Jan 31.

2. 学会発表

1. Norio Sakai, Challenge for diagnosis and treatment for Krabbe disease including the experience of BMT on LSD in Japan, Annual Meeting of Chinese Medical Association in Taipei, 2018.6.30
2. 酒井規夫；早期診断を含む診療体制の展望，第60回日本小児神経学会学術集会，シンポジウム；神経代謝疾患に対する治療戦略の展望，2018.5.31-6.2，千葉
3. 酒井規夫；若手教育を考える，第60回日本先天代謝異常学会総会，シンポジウム；今後の日本先天代謝異常学会を考える，2018.11.10，岐阜
4. 酒井規夫；ファブリー病の診断と治療のポイント，中国四国小児科学会地方会，教育講演，2018.11.24，松山
5. 酒井規夫，異染性白質ジストロフィーに対する髄腔内酵素補充療法の展望，日本ライソゾーム病研究会，先端分野シンポジウム，2018.12.7
6. 酒井規夫，ファブリー病の治療における遺伝カウンセリングの実際と課題，ランチョン，第60回日本先天代謝異常学会総会，2018.11.10，岐阜
7. 酒井規夫，ライソゾーム病の病態解明と根本治療の可能性，日本ライソゾーム病研究会，2018.12.7
8. 酒井規夫，Galafoldの使用経験について，日本ライソゾーム病研究会，2018.12.7
9. 酒井規夫，見逃してはならない治療可能な遺伝性疾患～ファブリー病～，日本人類遺伝学会第63回大会，2018.10.11
10. 酒井規夫，NP-Cの診断のポイント，新しくなったサスペション・インデックス，日本神経学会学術大会，2018.5.25

11. 酒井規夫, 見逃してはならない治療可能な遺伝性疾患～ファブリー病～, 岐阜小児内分泌学術講演会 2018.5.17
12. 酒井規夫, ファブリー病診療における遺伝カウンセリングマインド, 三重ファブリー病セミナー, 2018.11.28
13. 酒井規夫, ファブリー病の集学的診療と遺伝学カウンセリングのポイント, ファブリー病セミナー IN 三宮, 2018.10.25
14. Norio Sakai, Family screening in Fabry disease: its importance and a success story, International conference on Fabry disease 2018
15. 濱田悠介、近藤秀仁、澁谷与扶子、塚原理恵、小林謙太、野口真由子、織辺圭太、鞍谷沙織、川西邦洋、渡辺陽和、河津由紀子、吉川真紀子、徳永康行、茶山公佑、酒井規夫, Mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase 1 欠損症の姉妹例, 第十四回 近畿先天代謝異常症研究会, 2018.6.30, 大阪
16. 近藤秀仁、澁谷与扶子、福田冬季子、杉江秀夫、大園恵一、酒井規夫, 糖原病 型の 5 歳男児例に対する修正アトキンス食事療法の効果, 第十四回 近畿先天代謝異常症研究会, 2018.6.30, 大阪
17. 澁谷与扶子、濱田悠介、近藤秀仁、大園恵一、酒井規夫, 難治性気胸を発症した遅発型 Pompe 病に対するスピーチカニューレ導入の経験, 第十四回 近畿先天代謝異常症研究会, 2018.6.30, 大阪
18. 宮奈 香、大園 恵一、酒井 規夫, 本邦の Krabbe 病患者における MLPA法を用いた欠失変異の検索, 日本人類遺伝学会第 6 3 回大会, 2018.10.11-13
19. 仲岡 佐智子、澁谷 与扶子、近藤 秀仁、酒井 規夫、大園 恵一, 異染色性白質ジストロフィー 6 症例の遺伝子解析のまとめ, 日本人類遺伝学会第 6 3 回大会, 2018.10.11-13
20. 寺本 瑞絵、石井 玲、鷹巣 祐子、真里谷 奨、寺田 倫子、川俣 あかり、水内 将人、水上 都、石川 亜貴、馬場 剛、石岡 伸一、近藤 秀仁、酒井 規夫、櫻井 晃洋、齊藤 豪, ムコリピドーシス II 型の出生前診断, 日本人類遺伝学会第 6 3 回大会, 2018.10.11-13
21. 山田 瞳、米井 歩、佐藤 友紀、吉津 紀久子、澁谷 与扶子、下澤 伸行、酒井 規夫, 発端者の遺伝学的診断が困難な副腎白質ジストロフィー家系の出生前診断・保因者診断に関する遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第 6 3 回大会, 2018.10.11-13
22. 波田野希美, 先天性代謝疾患の病名告知前後における患者および患者家族の不安 ムコ多糖症・フェニルケトン尿症・ファブリー病の比較, 第 6 5 回日本小児保健協会学術集会, 2018.6.14-16, 米子
23. 古藤 雄大, 重症心身障害児の経管栄養実施時の左側臥位の有用性の検討, 第 6 5 回日本小児保健協会学術集会, 2018.6.14-16, 米子
24. 古藤 雄大, 発達障害児の早期療育に関する長期予後調査から見た発達障害児と健常児の QOL の比較, 第 6 5 回日本小児保健協会学術集会, 2018.6.14-16, 米子
25. 仲岡佐智子, 近藤 秀仁, 澁谷与扶子, 松岡 圭子, 酒井 規夫, 大園 恵一, 頸髄圧迫による神経症状を認めたムコリピドーシス II/III 型の 4 例, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
26. 澁谷与扶子, 近藤 秀仁, 濱田 悠介, 大園 恵一, 酒井 規夫, 特異的顔貌や人懐こい性格, 好中球減少などの特徴的症状を有し遺伝子診断に至った Cohen 症候群の一例, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
27. 李 容子, 波田野希美, 酒井 規夫, 新生児マススクリーニングに対するライソゾーム病患者とその家族の考え方に関する検討, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
28. 近藤 秀仁, 成田 淳, 木村 武司, 澁谷与扶子, 福田冬季子, 杉江 秀夫, 大園 恵一, 酒井 規夫, 糖原病 3 型の 5 歳男児例に対する修正アトキンス食事療法の効果, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
29. 近藤 秀仁, 赤木 幹弘, 澁谷与扶子, 仲岡佐智子, 富永 康仁, 青天目 信, 酒井 規夫, 大園 恵一, MTND3 遺伝子変異(m.T10158C)を認めた MELAS/Leigh overlap 症候群の 1 例, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
30. 16) 近藤秀仁、濱田悠介、大友孝信、坂本謙一、仲岡佐智子、澁谷与扶子、酒井規夫、大園恵一, 頸髄圧迫による神経症状を認めたムコリピドーシス II/III 型の 4 例, 第 6 0 回日本小児神経学術集会, 2018.5.31-6.2, 千葉
31. 澁谷与扶子、濱田悠介、仲岡佐智子、近藤秀仁、酒井規夫, 難治性気胸を発症した遅発型ポンペ

病の一例，第 121 回日本小児科学会学術集会，
2018.4.20-22，福岡

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況
なし

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究
研究分担者 高橋 勉 秋田大学医学部小児科教授

研究要旨 ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する拠点病院構想を検討した。両疾患群診療においては生化学・遺伝子診断が重要であり全国に迅速安定的に診断法を提供できる拠点病院体制作りが必要である。患者会アンケートからは 1)早期診断、2)安心して治療を受けられる体制、3)治験を含めた医学情報のアクセス、など多くの要望が得られ、地域に偏りのない拠点病院構想が重要である。

高橋 勉・秋田大学医学部小児科教授

拠点病院に関して議論した。以下に拠点病態の診療体制(案)を提示する。

A．研究目的

難病医療拠点病院とは、難病医療連絡協議会の業務を受託するとともに、連絡窓口を設置し高度の医療を必要とする難病患者さんの受け入れ等の機能を担っている。

本研究ではライソゾーム病・ペルオキシゾーム病における診断法、治療法、治療開発など疾患特異性に配慮した難病医療拠点病院の在り方に関して検討した。

B．研究方法

研究班内に難病拠点病院構想委員会を設け、都道府県単位の拠点病院の体制、難病支援全国ネットワークにおける役割、生化学・遺伝子診断の提供体制、以上の難病拠点病院体制に関する3つテーマに関して検討するグループを構成した。各グループで検討した内容に関しては、研究班の全体会議で報告議論して、さらに議論を進めることとした。検討に関しては、班員以外の専門家、患者会などとの情報交換も行った。

C．研究結果

都道府県単位の拠点病院の診療体制
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は希少疾患であるが都市部においては診療において患者集約が図れることから分野別拠点病院を設定して早期診断、チーム医療、移行期医療など提供できる体制について議論した。地方においては疾患の希少性から難病支援全国ネットワークと連結した難病

難病拠点病院診療体制（案）

- 1．スタッフ体制
 - 1) 専門医（ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する専門的知識有する）
 - 2) 遺伝カウンセラー
 - 3) メディカル・ソーシャルワーカー
- 2．スタッフの役割
 - 1) 全国の診断施設（生化学遺伝子診断）と連携した診断
 - 2) 適切な検査や治療法の情報提供
 - 3) 患者及び家族へのカウンセリング体制
 - 4) 関連診療科（耳鼻科、循環器科、脳外科、歯科、整形外科、眼科など）との調整
 - 5) 適切な治療体制のコーディネート
 - 6) 在宅医との連携
 - 7) 最新情報（治療法、臨床試験など）の提供
 - 8) 地域における医療者などへの疾患に対する教育啓蒙
 - 9) 小児から成人への移行期医療の実践

地域に偏りのない拠点病院の設置に関しても検討を行い、難病全体の中の一領域であるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の難病診療支援群を組織して、1)臨床診療支援、2)治療支援、3)診断治療支援、の役割を持たせる構想など提案があったがさらなる検討を継続している。

・生化学診断・遺伝子診断の提供体制

ライソゾーム病においては生化学診断が必須であるがその特殊性から診断技術を運営維持する困難性がある。現在の全国に存在する診断施設の連携と全国への情報提供を運営維持するだけでなく、将来には渡ってはライソゾーム病ペルオキシゾーム病の「ナショナルセンター」を設定し、診断提供、情報管理、人材育成、啓蒙教育活動、治療開発など進める方向性も議論した。

遺伝子診断についても、全国の個々の研究室レベルでの提供体制から保険診療として各拠点病院のニーズに対応可能な体制の必要性を議論した。全国への専門検査機関による遺伝子診断の提供体制と全国拠点病院との連結連携の重要性を議論した。

平成30年度の医療法改定に伴い、検体検査について品質・精度管理に係る基準が定められた。特殊性の高いライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の生化学診断と遺伝子診断に関する基準を順守した実施に関して議論を行った。

・難病支援全国ネットワークにおける役割
現状の難病支援全国ネットワークをまとめ、都道府県単位の拠点病院との連結をみすえた新たなネットワーク体制の必要性について議論を進めている。

D．考察

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の難病拠点病院体制について診断法の迅速かつ安定的提供と連結し体制の重要性を認識した。地域事情に応じた拠点病院体制の構築が必要である。

E．結論

難病拠点病院体制について、1)都道府県単位の拠点病院の診療体制、2)生化学診断・遺伝子診断の提供体制、3)難病支援全国ネットワークにおける役割、以上を中心として議論を進めた。生化学診断・遺伝子診断の品質・精度管理に関して議論を進めている。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, Ohno K, Adachi K, Nanba E, Noguchi A, Takahashi T, Maekawa M, Eto Y, Ogawa M, Murata M, Takahashi Y. Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia: a case report. *MC Neurol.*, 2018, 18, 117.

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

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（難治性疾患克服研究事業）
（分担）研究報告書

ライソゾーム病におけるトランジションに関する研究

研究分担者 高柳 正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部教授

研究要旨

ライソゾーム病は、臓器別では対応できない、トランジション先が明確でない、内科医が知らない病気が多い、知的障害・発達障害を示す患者が多いことなどからトランジションが難しい疾患とされている。

ライソゾーム病において20歳以上の患者の占める割合は奥山らの研究によると、ムコ多糖症では37.9%、ゴーシェ病では52.7%、ファブリー病では97.0%となっている。このことからライソゾーム病におけるトランジションは喫緊で重要な問題である。

トランジションの目指すべき体制としては、先天代謝異常症の専門医が永続的に治療に関与していくことを前提として考えるべきである。成人疾患に対応するために内科医の協力を得るために、難病センター、遺伝疾患診療センター、在宅診療、重症心身障害者施設、Center of excellenceなどの全国規模の医療施設、などにおける先天代謝異常症専門医の積極的な関与が必要である。

先天代謝異常症のトランジションにおいては、小児科から内科への移行と無理に考えるのではなく、患者が安心できる医療を供給できる体制を患者の病状に合わせて構築することが重要である。

A．研究目的

ライソゾーム病におけるトランジションは、臓器別では対応できない、トランジション先が明確でない、内科医が知らない病気が多い、知的障害・発達障害を示す患者が多いことなどからトランジションが難しい疾患とされている。

しかしながらライソゾーム病において、現在トランジションが必要とされる患者数の把握などは十分ではない。

患者を送り出す医療施設におけるトランジション体制もいまだ十分には構築されているとは考えられない。

ライソゾーム病におけるトランジションの

現状を把握することは重要であると考え、これらを調査検討した。

B．研究方法

先天代謝異常症の登録制度であるJaSMInを利用して、ライソゾーム病の患者のうち20歳以上の患者の割合を調査した。

厚生労働省の指定難病の統計から登録されているライソゾーム病の地域分布を作成して検討した。

ライソゾーム病を診療している施設に対して、今後のトランジションに対する考え方をアンケート調査した。

また各施設からこれまでにトランジションを行った症例を収集して分析した。

(倫理面への配慮)

患者個人が特定されない方法で、研究報告など行う

C. 研究結果

ライソゾーム病において20歳以上の患者の占める割合は、ムコ多糖症では37.9%、ゴーシェ病では52.7%、ファブリー病では97.0%であった。このことからライソゾーム病におけるトランジションが重要な問題であることが理解できる。図2, 図3

厚労省の報告によると指定難病のライソゾーム病に登録している患者数は1200名で、副腎白質ジストロフィーは229名である。指定難病は成人症例の登録が大部分であることから、トランジション対象になるおおよその患者数と思われる。その都道府県分布を検討したがほぼ人口割合に比例した登録数となっており、全国規模でのトランジションシステムの整備が必要であると思われた。図3

ライソゾーム病のトランジションとして目指すべき体制としては数年から5年程度の目標として、小児科中心の医療体制に内科の協力を得ていく方法が多く施設で考えられているが、病院内での遺伝疾患診療センターなどの設立を目標とする施設もあった。10年以上の方向性としては院内での対応以外に、Center of excellenceなどの全国規模の医療施設の設立が必要であるとの意見があった。

トランジションを行った症例の解析からは以下のようなことが判明した。

1. トランジションを行った年齢は幅が広い。決まった年齢でのトランジションにはならない。

2. 疾患も多様である。

3. 移行先

内科系各専門診療科、小児科、
在宅診療医、重症心身障害児(者)施設、
開業医

4. 実際の診療形態としては以下のような形態が報告された。

酵素補充療法依頼 トランジション元で定期的な受診を継続する、症状悪化時、入院必要時はトランジション元で対応する、short stayや急性疾患の対応を依頼 基本はトランジション元で診療継続する、大学病院などでは複数科で併診する、すべての診療を移行する

D. 考察

内科医師との日ごろからの協力体制を構築していくことがライソゾーム病のトランジションにおいては最も大切であると意見は現実的で重要なことと思われる。

先天代謝異常症のトランジションにおいては、小児科から内科への移行と無理に考えるのではなく、患者が安心できる医療を供給できる体制を患者の病状に合わせて構築することが重要である。

E. 結論

1. ライソゾーム病のトランジションは、各疾患の中枢神経系の合併症の重症度により大きくその方針が異なることが考えられる。

2. ライソゾーム病のトランジションは、各疾患の患者の年齢分布により大きくその方針が異なることが考えられる。

3. ライソゾーム病のトランジションは、患者の地域別の分布が人口分布におおよそ比例することを考慮にいれて考える。

4. ライソゾーム病のトランジションは、理想的には病院内もしくは地域でセンター化して対応するのが望ましい。

5. ライソゾーム病のトランジションは、現在内科領域の医療者と接触のある遺伝診療部門やファブリー病関連の場面を利用して、積極的に協力体制を拡大していくことが重要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1.高柳 正樹 .先天代謝異常症におけるトランジションの現状と問題点 . 外来小児科 vol18:p304-308,2015.

2. 高柳 正樹.【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】先天性代謝異常 糖原病. 小児科臨床 vol69: p684-688, 2016.

2. 学会発表

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

図 2

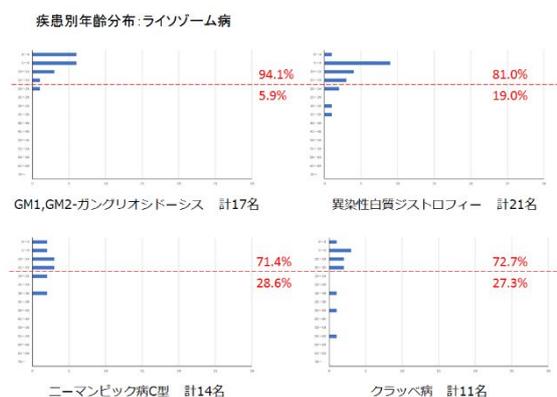
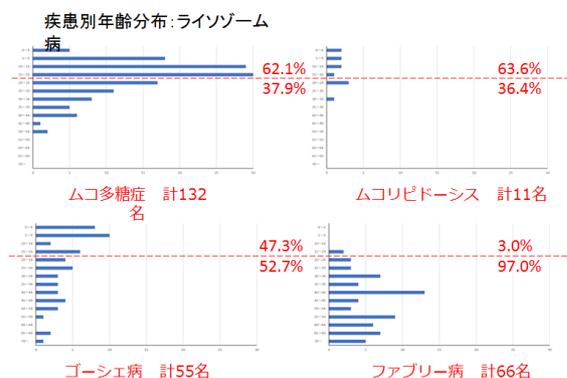


図 3



図 1



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（総括・分担）研究報告書

パーキンソン病患者における
GBA遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の臨床的特徴に関する研究

研究代表者又は研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院分子神経学講座 特任教授

研究要旨 パーキンソン病患者のGBA遺伝子解析データを用いて、パーキンソン病患者のGBA遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の特徴について検索を行った。

近田彩香・東京大学神経内科 大学院生、三井純・東京大学分子神経学講座 特任准教授、戸田達史・東京大学神経内科 教授、辻省次・東京大学分子神経学講座 特任教授

A．研究目的

パーキンソン病(PD)患者群においてGBA遺伝子のゴーシェ病に関する病原性変異のキャリアー頻度が、有意に高いことが国際的に多くの地域集団で報告されている。今回、本邦PD患者のGBA遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の臨床的特徴についてカルテ情報を用いて後ろ向きに検討した。

B．研究方法

2007年1月から2018年6月までに当院通院歴のあるもしくは他院通院中に当院でGBA遺伝子解析を実施しPD患者80例を対象とした。患者群の平均発症年齢は58.0歳、男性41例・女性29例、第1度近親者内にPD患者がいる患者は29例だった。当院で解析対象となったPD患者群では、第1度近親者内の家族歴の頻度が高い傾向があった。カルテ上、検索可能な臨床情報とGBA遺伝子の全エクソンのサンガーシーケンスの解析結果を用いた。

C．研究結果

PD患者80例中、GBA病原性変異キャリアーは6例(7.5%)であった。なお、日本人一般集団では0.37%の報告がある(J Mitsui, et al. Arch Neurol. 2009; 66:571-6)。

平均発症年齢は、GBA病原性変異キャリアー群で56.7歳、非キャリアー群で58.2歳と有意差は認めなかった。第1度近親者内の家族歴は、キャリアー群で3/6(50.0%)、非キャリアー群で23/74(31.1%)と有意差は認めなかった。

臨床的な特徴として、認知症を指摘されている患者は、キャリアー群で2/6(33.3%)、非キャリアー群で10/65(15.4%)で有意差は認めなかった(Fisher正確検定 $p=0.27$)。また、精神症状を指摘されている患者は、キャリアー群で2/6(33.3%)、非キャリアー群で12/66(18.2%)で有意差は認めなかった(Fisher正確検定 $p=0.27$)。

D．考察

本検討の対象のPD患者群におけるGBA病原性変異キャリアー頻度は5.7%と、既報告と同様、一般集団より高かった。

GBA病原性変異キャリアー群では、非キャリアー群と比べて、発症年齢が若いこと、PDの家族歴の頻度が高いこと、認知症の頻度が高いことが報告されている(E Sidransky, et al. N Engl J Med. 2009; 361:1651-1661)。今回の検討では対象患者の規模も小さく、両群で有意差は認めなかったが、キャリアー群で発症年齢が若く、PDの家族歴、認知症、精神症状の頻度が高い傾向があった。

E．結語

今後も更なる検討を要する。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 2018年12月8日 第23回日本ライソゾーム病研究会

H．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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

新しい治療法の開発（ケミカルシャペロン法）調査研究

研究分担者 檜垣 克美 鳥取大学研究推進機構研究基盤センター准教授

研究要旨

ライソゾーム病脳病態に有効性を示す新規治療法ケミカルシャペロン療法について、我々は、GM1-ガングリオシドーシスに対する開発研究を行ってきた。この療法の臨床応用のため、本年度は、患者会の情報、および診断マーカー開発や遺伝子治療法などに関する動向について、調査研究を行った。

A．研究目的

ケミカルシャペロン（または薬理学シャペロン）療法とは、低分子酵素安定化活性を持つシャペロン化合物を用い、患者細胞内で欠損している酵素活性を復元することで効果を発揮する方法である。我々はこれまで、ライソゾーム加水分解酵素 β -ガラクトシダーゼをコードする *GLB1* 遺伝子変異により引き起こされる GM1-ガングリオシドーシスの脳病態に有効なシャペロン化合物の開発を行ってきた。しかし、本治療法を臨床応用するためには、治療薬の開発とともに、患者さんのリクルートのため、家族会の情報の調査が必要である。また、疾患バイオマーカーの開発も必要となる。さらには、シャペロン療法の開発に有用な、遺伝子治療法など他の治療法に関する動態を調査し、情報を入手することを目的とした。

B．研究方法

1) 家族会の調査

「日本ムコ多糖症患者家族の会」との連携を行った。

2) 新規治療法に関する情報収集

GM1-ガングリオシドーシスに対するシャペロン薬の開発は、我々の他、スイス Dorphan 社、スペイン Minoryx 社などが開発を進めている。また、疾患バイ

オマーカーの開発も行われている。そこで、それらの開発研究の現状に関する情報収集を行うとともに、遺伝子治療法など、他の治療法に関する情報についても、情報の収集を行った。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

C．研究結果

GM1-ガングリオシドーシスと GM2-ガングリオシドーシスの患者会は、2016 年度からムコ多糖症の会に合流し活動を行っている。家族会とは、我々のシャペロン療法の開発研究に関する情報を共有すると共に、スイス Dorphan 社などの海外のシャペロン療法開発研究や、疾患バイオマーカーの開発に関する情報を得た。また、第 2 回 Asia-Pacific Lysosomal Conference（オークランド，ニュージーランド）に出席し、欧米における遺伝子治療開発研究に関する情報の収集を行った。

D．考察

日本人 GM1-ガングリオシドーシス患者は推定で数十家系が存在することが推測されているが、現在情報があるのは 10 例以下である。近年、次世代シーケンサーにより見つかった症例も複数報告されており、診断法に関する見直しも必要と思われる。

疾患バイオマーカー開発に関し、スイスDorphan社から報告があった。我々も今後このマーカーの検証を行うとともに、脳病態を反映する新規バイオマーカーの探索研究も必要と考えた。欧米で進められている遺伝子治療の臨床応用とともに、我々の開発しているシャペロン治療薬の併用療法など、今後、新規治療法の開発に関し、さらなる情報収集を行ってゆく必要がある。また、国際共同治験などに関する情報に関しても引き続き情報を得る必要がある。

E . 結論

GM1-ガングリオシドーシス患者家族会に関する情報収集を行った。シャペロン療法の開発、疾患バイオマーカー開発、遺伝子治療法などの新規治療法に関する最新動向の情報を得た。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Mena-Barragán T, García-Moreno MI, Sevsek A, Okazaki T, Nanba E, Higaki K, Martin MI, Pieters RJ, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Probing the inhibitor

versus chaperone properties of sp2-iminosugars towards human b-glucoocerebrosidase: a picomolar chaperone for Gaucher disease. *Molecules* 2018

2. 学会発表

1. Higaki K. “Development of pharmacological chaperone therapy for lysosomal storage diseases.” 2nd Asia-Pacific Lysosomal Conference, Auckland, New Zealand, 2019.2.
2. 難波栄二, 檜垣克美. 「 α -ガラクトシダーゼ欠損症に対する新規シャペロン化合物の開発」第 60 回日本小児神経学会, 千葉, 2018.6

H . 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

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について

- ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

2. 「B. 研究方法」について

- (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

- (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について

- ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

4. 「F. 健康危険情報」について

- ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

5. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ムコ多糖症のガイドラインに関する文献的考察

研究分担者 鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

研究要旨

ムコ多糖症I型・II型の診療ガイドラインに関連する文献を調査し比較検討を行った。初期のガイドラインは企業の関与が強かったが、近年は公的機関が関与する中立的ガイドラインの策定が進んでいる。また医師以外の多領域の専門家の参画、Delphi法の採用など、妥当性の高いガイドライン策定が試みられている。I型ではHSCTを前提に、ERTの活用法が検討されている。II型ではERTの治療効果が認められない場合や進行期における中止が論じられている。また、2017年以降は、II型のHSCT適応についても論じられるようになってきている。これらの結果は日本におけるムコ多糖症ガイドライン策定にあたって重要な情報となる。

研究協力者 戸松俊治(デュポン小児病院・トマス・ジェファーソン大学)

A．研究目的

世界各国から報告されているムコ多糖症の診療ガイドラインに関する文献を調査し、我が国におけるガイドライン策定の基礎データとする。

B．研究方法

世界各国のムコ多糖症診療ガイドラインに関連する論文を検索し調査した。

(倫理面への配慮)

文献調査であり倫理的問題は発生しない。

C．研究結果

ムコ多糖症I型、II型に関するガイドラインが記述されている論文を表に示す。初期のガイドラインは企業の関与が強かったが、近年は公的機関がスポンサーとなった中立的ガイドラインの設定が進んでいる(日本、オーストラリア、ブラジルなど)。また、エキスパート・オピニオンにならざるを得ない場合でも、医師以外にも含めた多領域の専門家の意見を重視したり、Delphi法などの意見集約プロセスを用いるなど、より妥当性の高いガイドラインとする工夫が行われている。

I型に関してはHSCTが有効であるとの前提のもとに、ERTの活用法(HSCT前のERT、HSCTとERTの併用)が検討されている。

II型については、ERTの有効性はあるものの、治療効果が認められない場合や、進行期段階になった場合のERT中止が論じられている。

HSCTについては、初期のガイドラインでは触れられていないが、2017年以降、日本、ブラジルから相次いでHSCTのガイドラインが報告されている。

D．考察

ムコ多糖症の診療ガイドラインが世界各国で検討されており、企業の影響を排した公的機関による策定が進められている。また、II型ではERT中止の判断、HSCTの適応についても検討が行われている。診療ガイドラインは各国の医療福祉体制や国民感情なども考慮しつつ、より妥当性のあるものとする努力が必要である。

E．結論

世界各国のムコ多糖症の診療ガイドラインに関する文献を調査し、我が国におけるガイドライン策定の参考とすることができた。

G．研究発表

1. 論文発表

Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, Kubaski F, Mason RW, Mackenzie WG, Theroux M, Kobayashi H, Yamaguchi S, **Suzuki Y**, Fukao T, Orii T, Ida H, Tomatsu S. Critical review of current MPS guidelines and management. Mol Genet Metab 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.001>

2. 学会発表 なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

表 ムコ多糖症 I 型、II 型の診療ガイドラインが記載された論文

MPS-I				
年	国	企業/組織の関与	要点	文献
2009	USA, UK	Biomarin/Genzyme	多領域の専門医パネルによる検討 HSCT: 2 歳未満で知的に問題の少ない患者 ERT: 2 歳以上、知的問題がある、軽症型	1
2009	Brazil	Genzyme	専門医パネルによる検討 上記に類似のガイドライン 終末期、妊娠・授乳中の患者には ERT を控える	2
2011	EU	Biomarin/Genzyme	医師以外も含めた多領域の専門家パネル Delphi 法で ERT 単独と ERT+HSCT のガイドラインを検討 年齢、治療開始までの期間、中枢神経症状の状態で判断	3
2013	Cochrane	Biomarin	2.5 歳未満は HSCT 可、ただし知的退行がないこと	4
2015	Australia	Department of Health	HSCT 前の ERT を推奨	5
2019	日本	厚生省	小児科・内科の代謝異常専門医パネルで検討中	-
MPS-II				
年	国	企業/組織の関与	要点	文献
2011	EU	Shire	EU の専門医パネルによる検討 ERT を試験的に始め、効果があれば続行する 無効の場合、副作用、終末期は ERT を中止すべき	6
2011	Cochrane	National Institute for Health Research, UK	ERT の効果は部分的	7
2012	国際		国際的な専門医・プライマリケア医パネルによる検討 6~12 か月の ERT で改善が見られない場合は、ERT 中止を検討する	8
2015	Australia	Department of Health	重症度、年齢、神経障害を考慮して治療適応を考える	9
2017	日本	厚生省	小児科・内科の代謝異常専門医パネルで検討 ERT の有効性だけでなく、HSCT の有効性についても言及	10
2018	Brazil	Health Ministry	HSCT の有効性について言及	11

文献

1. J. Muenzer, JE et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 123 (2009) 19–29.
2. Martins AM, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr* 155 (2009) S32–46
3. de Ru MH, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with Mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 6 (2011) 55
4. Jameson E, et al. Enzyme replacement with laronidase (Aldurazyme) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9 (2013) CD009354, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009354.pub2/epdf/standard>
5. Australian Government Department of Health, LSDP Guidelines and Application Form for Subsidized Treatment for Mucopolysaccharidosis Type I Disease (MPS I), [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735CCA257BF0001B0AC0/\\$File/MPSI-Guidelines.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735CCA257BF0001B0AC0/$File/MPSI-Guidelines.pdf), (2015)
6. Scarpa M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 6 (2011) 72
7. da Silva EMK, et al. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (hunter syndrome), *Cochrane Database Syst. Rev.* 9 (2011) CD008185
8. Muenzer J, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe hunter syndrome- an expert panel consensus. *Eur J Pediatr* 171 (2012) 181–188
9. Australian Government Department of Health, LSDP Guidelines and Application form for Subsidized Treatment for Mucopolysaccharidosis Type II Disease (MPS II), [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735CCA257BF0001B0AC0/\\$File/MPSII-Guidelines.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735CCA257BF0001B0AC0/$File/MPSII-Guidelines.pdf), (2015)
10. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班監修．ムコ多糖症（MPS）II 型診療ガイドライン、診断と治療社、2017
11. Brazilian Health Ministry, Inclusions of Hematopoietic Stem Cell Transplantation of Mucopolysaccharidosis Type II. Information of the Health Ministry Secretary of Science Technology and Strategy Inputs, <http://conitec.gov.br/>, (2018).

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

ライソゾーム病の新生児スクリーニングに関する研究

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部統括部長

研究の要旨

ムコ多糖症の新生児スクリーニングの諸外国の現状を調査した。中枢神経症状に対する治療法が確立しているムコ多糖症 I 型は、Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) でも推奨されていることから、米国の多くの州ですでに開始されていたが、ムコ多糖症 II 型については、中枢神経症状に対する治療法が確立しておらず、RUSP でも推奨されていないことから、米国の限られた州でのみ実施されていた。治療法の有無が、新生児スクリーニング導入にとって大きな要素となっていることが示唆された。

A. 研究目的

ライソゾーム病やペルオキシソーム病の治療法の発展は著しい。しかし、その治療効果は、発症早期あるいは発症前から治療を開始することが治療効果を最大限に引き出すためには必要である。新生児スクリーニング（以下 NBS）は、発症前に診断し、最も適切な時期に治療を開始するために有用であり、すでに米国や台湾では、治療可能なライソゾーム病やペルオキシソーム病の NBS が実施されている。米国では、NBS の適応疾患の推奨・優先度を定めるシステム (Recommended Uniform Screening Panel : RUSP) があるが、わが国では、これに相当するシステムがない。本研究は、わが国の実情を考慮し、日本におけるライソゾーム病・ペルオキシソーム病の NBS のガイドラインを提示することを目的とする。今年度は、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病の新生児スクリーニングで先行している米国と台湾の状況をムコ多糖症 I 型と II 型について検

討した。

B. 研究方法

米国および台湾におけるムコ多糖症 I 型および II 型の NBS の実情について文献的検索や当事者に対するインタビューなどにより調査した。

（倫理面への配慮）本研究においては、倫理的に考慮すべき課題は特にない。

C. 研究結果

1. ムコ多糖症 I 型の新生児スクリーニングの現状 : 2016 年に本疾患は、RUSP で優先度が高い疾患に採択されたことから、米国の多くの州で新生児スクリーニング対象疾患とされている。乾燥ろ紙血サンプルを使用し、 α -L-イズロニダーゼ活性を測定する方法が用いられている。多くの州で液体クロマトグラフィー・タンデムマス質量分析計 (LC-MS/MS) が利用されているが、蛍光基質を用いた方法も一部の州で採用されていた。台湾では、ムコ多糖症 I 型の新生児ス

クリーニングは、有料で希望者に提供されている。方法は、LC-MS/MS を用いた酵素活性測定法である。

2. ムコ多糖症 II 型の新生児スクリーニングの現状:米国では、当該疾患の新生児スクリーニングは、一部の州でパイロット的に実施されているのみである。RUSP でも推奨されていない。また、台湾では、ムコ多糖症 II 型の新生児スクリーニングは、有料で希望者に提供されている。方法は、LC-MS/MS を用いたイズロネート 2-スルファターゼ酵素活性測定法である。

D. 考察

米国においては、ムコ多糖症 I 型の新生児スクリーニングはかなり普及していることが判明した。これは、RUSP に採用されていることが要因であると考えられる。ムコ多糖症 I 型の場合、発症前あるいは発症早期の造血幹細胞移植を実施することで、中枢神経症状の進行を抑制できることが明らかであり、これが、RUSP の採用につながったと考えられる。これに対して、中枢神経症状に対する治療法が確立していないムコ多糖症 II 型については、一部の州で試験的に実施されているのみであった。RUSP にも採用されていない。一方、台湾では、ムコ多糖症 I 型と II 型のスクリーニングは、ほぼ同時に開始されている。これは、アジア地区において、ムコ多糖症 II 型の頻度が比較的高いことによると思われる。

E. 結論

諸外国のムコ多糖症 I 型および II 型の新生児スクリーニングの現状を調査し、ムコ多

糖症 I 型の新生児スクリーニングが米国で普及していることが示された。

G. 文献

1. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev.* 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.

2. Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev.* 2019 Feb 5. pii: S0387-7604(18)30480-7. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.004. [Epub ahead of print]

3. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial.

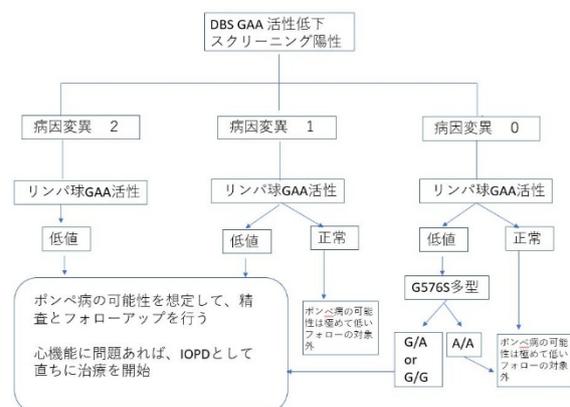
Mol Ther. 2019 Feb 6;27(2):456-464. doi:

10.1016/j.ymthe.2018.12.005. Epub 2018 Dec 8.

4. Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, **Okuyama T**. Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats. *Pediatr Int.* 2019 Feb;61(2):180-189. doi: 10.1111/ped.13751. Epub 2019 Feb 21.
5. Ohira M, **Okuyama T**, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 7;17:9-15. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.08.005. eCollection 2018 Dec.
6. Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, **Okuyama T**, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 5. doi: 10.1007/s10545-018-0221-0. [Epub ahead of print]
7. Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, **Okuyama T**, Sasaki M. Interpretation of acid α -glucosidase activity

in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2018 May 16. pii: S0387-7604(18)30191-8. doi: 10.1016/j.braindev.2018.05.001.

8. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, **Okuyama T**, Eto Y, Ida H. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. *JIMD Rep.* 2018 Apr 29. doi: 10.1007/8904_2018_106. [Epub ahead of print]



ヘテロ接合体ファブリー病 61 例の臨床的特徴の検討

坪井 一哉 (名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科)

研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソゾーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソゾームに globotriaosylceramide (GL-3:別名 Gb-3、CTH)などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。主な症状として、四肢疼痛・角膜混濁・聴覚低下・被角血管腫・腎機能障害・心機能障害などがある。遺伝形式はX連鎖性劣性遺伝であり、通常、X染色体を1本しか持たない男性で発症し、X染色体を2本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は様々で、無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。

今回、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための前段階として、ヘテロ接合体ファブリー病の臨床的特徴の検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

A. 研究目的

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソゾーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソゾームに globotriaosylceramide (GL-3:別名 Gb-3、CTH)などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式はX連鎖性劣性遺伝であり、通常、X染色体を1本しか持たない男性で発症し、X染色体を2本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は様々で、無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。ファ

ブリー病に対する酵素補充療法の治療薬は、現在、agalsidase alfa と agalsidase beta の2つの製剤が認められ、共に欧州で10年前より市販されている。

本研究では、ファブリー病の診療ガイドラインの作成にあたりヘテロ接合体ファブリー病61例の臨床的特徴の検討を行い、これらの解析結果をもとに、診療ガイドラインの作成を行うべく。

B. 研究方法

1. 対象

2.1 対象

名古屋セントラル病院を受診したファブリー病患者で、酵素補充療法やシャペロン療

法の未治療の女性患者(ヘテロ型)51名を対象とした。なお、E66Q 遺伝子変異の症例は、対象外とした。

2.2 方法

ファブリー病ヘテロ型患者 61 症例を当院初診時の年齢をもとに I 群(29 歳以下 18 例)、II 群(30-49 歳 16 例)、III 群(50 歳以上 27 例)の 3 群に分類し、ヘテロ型における年齢と臨床症状との相関について検討した。評価項目は腎機能としては BUN、血清 Cre、eGFR を用い、また、心機能としては高感度トロポニン I、BNP、CTR(胸部単純 X 線)、LVsD、LVpww、LAD、EF (心臓超音波検査)を用いた。各症例の臨床所見は、診療記録よりレトロスペクティブに情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」に基づき、名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していない。また、本研究のための侵襲的検査などはなく、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

『角膜混濁や四肢疼痛』: 3 群間で高頻度に認められた。

『難聴・耳鳴り』: I 群では少なかったが、II/III 群で多く認められた。

『胸痛』: I/II 群では少なかったが、III 群で多く認められた。

『心機能』: BNP や高感度トロポニン I、左室後壁厚や心室中隔厚、左室心筋重量は、加

齢に伴い増加を認めた。駆出率は 3 群間に大きな差はなく概ね 50%を維持していた。

『腎機能』: 血清クレアチニン、血清 2-MG 値は軽度増加し、eGFR は減少を認めた eGFR が 60mL/min/m² 未満の中等度の腎機能低下は I/II 群ではほとんど認めなかったが、III 群では 24 例中 15 例に認められた。

D. 考察

腎機能障害

年齢の増加に伴い血清 Cre 値は軽度上昇を認めた。このことは一般的な加齢性変化による可能性も考えられたが、eGFR は加齢変化に比べ明らかに低下しておりファブリー病による腎機能障害が考えられた。eGFR が 60mL/min/m² を下回る中等度の腎機能低下は I 群ではほとんど認められなかったが、II 群から 2-3 例出現し、III 群では明らかに認められた。また、血清 Cre、eGFR の変化および NAG や 2-MG などの結果(not shown)を考えると、ファブリー病における腎機能障害は、尿細管障害に加え、主に糸球体への代謝産物の蓄積により生じていると考えられた。

心機能障害

年齢の増加に伴い心不全の進行や心筋障害を認めた。これらは一般成人女性の加齢性変化を超えた心機能の低下を認め、ファブリー病に伴う心機能障害や心筋障害が原因と考えられた。

BNP は心臓から分泌されるホルモンで、利尿作用、血管拡張作用、交感神経抑制、心肥大抑制などの作用があり心筋を保護するように働き、心臓への負荷の増加や心筋の肥大が起こるとその値は増加する。また、トロポニン I は心筋収縮を調整するタンパクで、トロポニン I は心

筋のみに存在し、心筋が壊死すると血中に流出するため、心筋特異的なバイオマーカーとして広く活用されている。

心臓超音波検査での LVSD や LVpww、LAD も加齢とともに増加しており、ファブリー病による代謝産物の蓄積による壁肥厚が考えられた。心胸郭比の増加も代謝産物の蓄積による壁肥厚が考えられた。EF は3群間に大きな差はなく概ね 50%を超えていた。これらの所見より、ファブリー病における心機能低下は代謝産物の蓄積による心筋障害や壁肥厚が関与していると考えられた。

発症年齢

女性(ヘテロ型ファブリー病)の心機能障害や腎機能障害は、若年者では症状の出現率は低かったものの、加齢によりその頻度は増加が認められた。Fabry Outcome Survey (FOS)、Fabry Registry の研究においても、心合併症有病率が高かったとの報告がある。また、小林らの研究では日本人ヘテロ接合体において 86%で Fabry 病症状を認め、特に高齢ヘテロ接合体で心合併症の罹患率が高いことが示されている。

E. 結語

ヘテロ型(女性)は、加齢に伴い心機能低下や腎機能低下に陥る症例を認め、一部症例では重症化していた。若年群(I 群)では症状の出現率は低かったが、加齢によりその頻度は増加した。無症状であっても慎重な観察を行い、20 代を超えたころ(II/III 群)や症状が出現した際には酵素補充療法などを検討することが重要である。

今回、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための前段階として、ヘテロ接合体ファブ

リー病の臨床的特徴の検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katsuta H, Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Correlations Between Serum Cholesterol and Vascular Lesions in Fabry Disease Patients. *Circ J*. 2018 Oct 3. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0378.
- 2) Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017 Jun 7;18(1):43. doi: 10.1186/s40360-017-0152-7.
- 3) 坪井一哉. Fabry 病. *神経治療*. 2018 vol38 No9: 288-92

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
岡山県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制調査
研究分担者 松田純子 川崎医科大学 病態代謝学 教授

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は、その多くが小児期に発症する希少難病である。平成27年1月に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、各都道府県に難病診療の拠点となる医療機関の整備が進んでいる。しかし、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医は少なく、必ずしも拠点病院にいるとは限らない。本研究では、岡山県における難病診療体制とライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療体制の現状を調査し、地方における課題と今後の対策を考察した。岡山県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者は約40名で、主として拠点病院及び協力病院で診療されていた。拠点病院内には、24時間体制で相談に乗る難病診療相談専門医サポートセンターが設置されているが、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する窓口の設置はなかった。今後は県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医を中心に、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークを構築し、連絡協議会の開催や、相談窓口の設置など、拠点病院及び協力病院と連携した活動を行っていく必要がある。

A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は、その多くが小児期に発症する希少難病である。近年では、酵素補充療法や骨髄移植などの有効な治療法が確立し、早期診断・早期治療がますます重要になっている。しかし、その希少性と多様性のために、発症から確定診断までに長い時間を要することが多いのが現状で、早期に正しく診断し、適切に治療できる体制を構築することが急務である。

平成27年1月に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、各都道府県に難病診療の拠点となる医療機関が整備され、難病が疑われる患者がスムーズに受診できるようにする診療体制の構築が進められている。

本研究では、分担研究者の所属機関である川崎医科大学が所在する岡山県における難病診療体制と、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療体制の現状を調査し、地方における課題と今後の対応を考察した。

B．研究方法

岡山県における難病診療の概況を、衛生統計年報及び岡山県庁健康福祉部への聞き取りで調

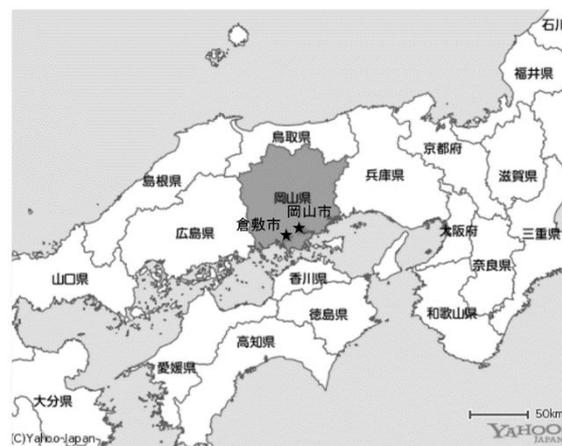
査し、近隣の大都市である大阪府と比較した。

岡山県及び中国四国地方の各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者数を、当研究班で実施中のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査の一次調査集計結果から概算した。

C．研究結果

1) 岡山県の概要

岡山県は大阪府から新幹線で約1時間に位置している。人口は約190万人で、そのうち約62%の約120万人が岡山市と倉敷市に居住している。



2) 岡山県における難病医療の概要

2018年3月末時点の医療機関数は、病院162か所、診療所1,656か所、訪問看護事業所153か所であった。2018年3月末時点の指定難病認定者数は15,783人、小児慢性特定疾病認定者数は1,824人(岡山市791人、倉敷市472人、その他561人)であった。指定医療機関数(2018年11月1日)は、難病が1,181か所、小児慢性特定疾病が313か所であった。指定医数は難病が2,519人、小児慢性特定疾病が809人であった。

	岡山県	大阪府
人口	1,899,739人 (2018年10月1日)	約8,830,000人 (2016年10月1日)
医療機関数	病院162 診療所1,656 訪問看護事業所153	病院530 診療所8,307 訪問看護事業所884
保健所	11	18
指定難病認定者数	15,783人(2018年3月末)	約68,000人
小児慢性特定疾病認定者数	1,824人(2018年3月末) (岡山市791人 倉敷市472人 その他561人)	約4,600人 (政令中核市を除く)
指定医療機関(難病)	1,181か所(2018年11月1日)	約5,000か所
(小児)	313か所(2018年11月1日)	約760か所
指定医数(難病)	2,519人	約11,800人
(小児)	809人	約1,900人
拠点病院	1(岡山大学病院)	12
協力病院	16	指定なし

3) 岡山県における難病医療拠点病院及び協力病院

平成27年1月施行の難病法に基づく難病対策基本方針をうけて、岡山県では、難病の早期診断、身近で適切な疾病管理、良質な療養生活の確保を目的に、平成30年6月に、岡山大学病院を難病診療連携拠点病院に、県内16病院を難病医療協力病院に、それぞれ指定した。拠点病院、協力病院の一覧は下記の通りである。

(1) 拠点病院(1病院)

- 岡山大学病院

【主な役割】

- ・医師対象の難病専門相談窓口の設置
- ・難病全般の集学的治療、遺伝子関連検査の体制整備
- ・都道府県内医療機関の難病診療体制に係る情報収集、難病研修会の開催
- ・一般病院等からの診断治療が必要な患者の受け入れ、治療が可能により患者に身近な医療機関への紹介、難病医療支援ネットワークとの連携、遺伝子診断(IRUDを含む)に係るカウンセリング

(2) 協力病院(16病院)

(県南東部)

- 岡山済生会総合病院(岡山市)

- 岡山市立市民病院(岡山市)
 - 岡山赤十字病院(岡山市)
 - 岡山博愛会病院(岡山市)
 - 川崎医科大学総合医療センター(岡山市)
 - 光生病院(岡山市)
 - 国立病院機構岡山医療センター(岡山市)
- (県南西部)
- 川崎医科大学附属病院(倉敷市)
 - 倉敷スイートホスピタル(倉敷市)
 - 倉敷成人病センター(倉敷市)
 - 倉敷中央病院(倉敷市)
 - 国立病院機構南岡山医療センター(早島町)
- (しげい病院(倉敷市))
- (高梁・新見)
- 高梁中央病院(高梁市)
- (真庭)
- 落合病院(真庭市)
- (津山・英田)
- 津山中央病院(津山市)

【主な役割】

- ・主要な難病の診断、標準治療・拠点病院と連携し、難病患者の受入と診断可能な医療機関への相談・紹介
- の病院には小児科常勤医がいない。

	指定病院(所在地)	病床数
拠点病院	岡山大学病院(岡山市)	813床
協力病院	県南東部(7病院)	
	岡山済生会総合病院(岡山市)	553床
	岡山市立市民病院(岡山市)	400床
	岡山赤十字病院(岡山市)	500床
	岡山博愛会病院(岡山市) 小児科なし	171床
	川崎医科大学 総合医療センター(岡山市)	647床
	光生病院(岡山市) 小児科なし	198床
	国立病院機構 岡山医療センター(岡山市)	609床
	県南西部(6病院)	
	川崎医科大学 附属病院(倉敷市)	1,182床
	倉敷スイートホスピタル(倉敷市) 小児科なし	196床
	倉敷成人病センター(倉敷市)	269床
倉敷中央病院(倉敷市)	1,166床	
国立病院機構 南岡山医療センター(早島町)	400床	
しげい病院(倉敷市) 小児科なし	256床	
高梁・新見	高梁中央病院(高梁市) 小児科なし	192床
真庭	落合病院(真庭市)	173床
津山・英田	津山中央病院(津山市)	535床

平成30年10月には、岡山県難病診療連携拠点病院のホームページ(<http://okayama-nanbyo.hospital.okayama-u.ac.jp/>)が公開され、疾患別に診療可能な県内医療機関の情報が提供されている。ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーに関しても、各病院における「診断可能」、「治療可能」、「診療実績」の情報が公開されている。

岡山大学病院の脳神経内科内には県内かか

りつけ医等からの個別相談に応じるための難病診療相談専門医サポートセンターが開設されている。相談はメールまたはFaxにより24時間体制で受付され、あらゆる疾病分野に対応するため、院内の24診療科が連携して回答に当たる体制になっている。しかし、現状では、小児科による「先天代謝異常症・ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に関する相談窓口はない。

4) 岡山県の小児慢性特定疾病の疾患群別受給者(平成30年10月末)

小児慢性特定疾病認定者数1,824人のうち、先天代謝異常症は42人であった。小児のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の一部はこのなかに含まれると考えられる。こども医療費の制度対象年齢の引き上げによって、小児慢性特定疾病の申請がされず、把握できない患者が出ている可能性がある。

疾患群	受給者(人)
悪性新生物	218
慢性腎疾患	99
慢性呼吸器疾患	59
慢性心疾患	205
内分泌疾患	700
膠原病	47
糖尿病	94
先天代謝異常症	42
血友病等血液・免疫疾患	49(血液33、免疫16)
神経・筋疾患	172
慢性消化器疾患	104
染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	28
皮膚疾患	7
合計(人)	1,824

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病

5) 岡山県及び中国四国地方におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者数

当研究班で実施中のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査の一次調査集計結果から、中国四国地方各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者数を概算した。その結果、岡山38名、広島22名、山口12名、島根4名、鳥取20名、香川20名、愛媛10名、高知12名、徳島4名であった。疾患頻度には地域差がないと仮定すると、人口に比して、島根県、徳島県では患者数が少ない傾向があった。

岡山県内の患者は、主として、国立病院機構岡山医療センター、倉敷中央病院、岡山大学病院、川崎医科大学附属病院で診療されており、拠点

病院及び協力病院に集約していた。

D. 考察

岡山県における難病医療提供体制及びライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療体制に係る情報の収集を行った結果、次のような課題が見えてきた。

1) 診断について

【課題】ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病では、個々の疾患がきわめて希であることに加え、疾患数が多く、病期病態も多様である。日常診療の流れのなかで、いかに早い段階で鑑別疾患にあげ、早期に正しい診断ができるかが重要である。しかし、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする医師は少なく、現状では医師個人のネットワークに依存した診療が行なわれている。ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医は必ずしも拠点病院にいたるとは限らない。

【今後の対策】

県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医を中心に、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークを構築し、拠点病院及び協力病院と連携して相談窓口を設ける。

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークの連絡協議会を定期的開催して、県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者を全症例把握するなど、情報を共有し、診療の質の向上を目指す。

定期的に研修会を開催し、かかりつけ医等における、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療のレベルアップを図る。

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を疑うも、診断が困難な症例等について、全国レベルで、専門医療機関・専門医を探し、タイムリーにコンサルテーションできる体制を整備する。

遺伝子診断等の特殊な検査については、倫理的な観点も踏まえつつ、各都道府県の拠点となる医療機関が全国レベルでの診断ネットワーク(研究班・学会、IRUD(未診断疾患イニシアチブ)拠点病院など)と連携する体制を整備する。

中国・四国地方の専門家との診療連携を

行なう。

2) 治療について

【課題】酵素補充療法などの専門的治療に対応できる県内の中核医療機関を、地域の実情に応じて指定し、かかりつけ医、地域の二次病院との連携を強化することが必要である。新しい治療法や臨床研究への参加など、最新医療を受ける機会を公平に提供するシステムが必要である。

【今後の対策】

診断後はより身近な医療機関で適切な治療が受けられるように、相互にコンサルテーションできる体制を整備する。

全国レベルでの臨床研究や臨床治験への参加方法について、医療関係者や患者・家族に、正しく情報を提供する体制を整備する。

3) 療養について

【課題】ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の療養は長期に渡ることが多く、通院の負担等も考慮すると、かかりつけ医での治療が望ましい。しかし、県内では、患者の大多数は中核病院のもと療養を続けているのが現状である。他方、レスパイト入院時や病状変化や急変時に、拠点病院と連携のもと、地元の中核的な病院が連絡調整機関として機能することが必要な場合がある。また、治療がすすんだ結果、小児科から成人診療科へ移行する患者も増えてきているが、そのつながりが不十分で、成人後も小児科が診療するなど支障をきたしている場合がある。

【今後の対策】

重症のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の入院を確保できるように、地域の中核的な病院の役割を強化する。

地域の病院及びかかりつけ医等におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病治療(療養)について、さらなるレベルアップを図るため、拠点病院による研修会を行なう。

移行期医療を見据えて、早期から小児科と成人診療科の連携を行なう。小児慢性特定疾病児童等の移行期医療への対応は、小児医療機関と難病医療提供体制との連携が重要である。

4) その他

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を含む希少難病患者に適切かつ十分な医療及び生活支

援を行なうには、正確な患者情報の把握が不可欠である。しかし、こども医療費の制度対象者の拡がりによって、小児慢性特定疾病の申請がされず、把握できない患者が増えている。国レベルでの、持続性のある患者登録システムの構築が必要である。

E. 結論

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のよりよい診療体制の構築には、既存の施策を発展させつつ、各地域の実状を踏まえた取組が必要である。そのためには、診断及び治療の実態を把握し、都道府県ごとに医療機関や診療科間及び他分野との連携の在り方等について検討を行っていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ono S, Matsuda J, Watanabe E, Akaike H, Teranishi H, Miyata I, Otomo T, Sadahira Y, Mizuochi T, Kusano H, Kage M, Ueno H, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kanegane H, Ouchi K. Novel neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure. *Hum Genome Var.* 2019 Jan 7;6:2. doi: 10.1038/s41439-018-0035-5. eCollection 2019.

2) Inamura N, Kito M, Go S, Kishi S, Hosokawa M, Asai K, Takakura N, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y. Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiol Dis.* 2018, 120:51-62. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.023. Epub 2018 Aug 31.

2. 学会発表

1) 春石和子, 三木淳司, 荒木俊介, 後藤克聡, 赤池洋人, 松田純子, 尾内一信, 桐生純一: 視覚障害を契機に副腎白質ジストロフィーと診断さ

れた1例.第56回日本神経眼科学会総会 2018年12月14-15日 神戸.

2) 小野佐保子、松田純子、稲村憲一、寺西英人、宮田一平、金兼和弘、尾内一信:NBAS 遺伝子異常を同定した発熱を契機に急性肝不全を繰り返す一例.第60回日本先天代謝異常学会総会 2018年11月8-10日 岐阜.

3) 南征樹、澤田真理子、林知宏、齋藤真澄、渡部晋一、脇研白、松田純子、但馬剛、湯浅光織、新垣義夫:持続的血液透析を要するケトアシドーシスを契機に診断に至った -ケトチオラーゼ欠損症の男児例.第60回日本先天代謝異常学会総会 2018年11月8-10日 岐阜.

4) 大友孝信 et al.:ゲノム編集技術を用いた、ライソゾーム病の包括的理解への挑戦.第60回日本先天代謝異常学会総会 2018年11月8-10日 岐阜.

5) Vasilyev FF et al.:Mucopolysaccharidosis -plus syndrome: report of two new cases.第60回日本先天代謝異常学会総会 2018年11月8-10日 岐阜.

6) 南征樹、澤田真理子、林知宏、齋藤真澄、渡部晋一、脇研白、松田純子、但馬剛、重松陽介、新垣義夫:持続的血液透析を要する代謝性アシドーシスを契機に診断に至った ケトチオラーゼ欠損症の1男児例.第29回日本急性血液浄化学会学術集 2018年10月19-20日 愛知.

7) 小野佐保子、松田純子、升野光雄、尾内一信:低身長、魚鱗癬、点状軟骨異形成症、小陰茎、停留精巣を認めた X 染色体短腕端部欠失の一例.第52回日本小児内分泌学会学術集会 2018年10月4-6日 東京.

8) 渡邊悦子、山下哲郎、上村松生、高橋大輔、郷 慎司、大友孝信、松田純子:ショットガン比較プロテオミクスによるサポシンD 変異マウスの神経病態解析.第91回 日本生化学会大会

2018年9月24日~26日 京都.

9) Enokido Y, Kito M, Go S, Hosokawa M, Asai K, Takebayashi H, Matsuda J, Inamura N.

Myelin lipid 分解経路の破綻がもたらす脳白質障害の病態解析とその治療応用

Pathophysiological analysis of inherited leukodystrophy with defective myeline lipid metabolism and its therapeutic application to the demyelinating diseases.第61回日本神経化学会 2018年9月6-8日 神戸.

10) 松田純子:日常診療で出会う先天代謝異常症.第12回岡山桃太郎会 2018年8月30日 岡山.

11) 小野佐保子、松田純子、稲村憲一、寺西英人、赤池洋人、宮田一平、大野直幹、定平吉都、金兼弘和、尾内一信.:発熱を契機に急性肝不全を繰り返す NBAS 遺伝子異常症の一例.第120回日本小児科学会学術集会 2018年4月20-22日 福岡.

12) 松田純子:代謝・内分泌外来で出会う希少疾患~自験例からの教訓~.第15回 岡山臨床小児内分泌・代謝研究会 2018年2月15日 岡山.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

発明名称:パーキンソン病診断薬及びモデル動物

出願番号:特願 2018-200039

出願日:平成 30 年 10 月 24 日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

副腎白質ジストロフィー & ペルオキシソーム病の診断調査研究

分担研究者：下澤 伸行（岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤センターゲノム研究分野）

研究要旨：ペルオキシソーム病患者の診断調査研究については平成 30 年 1 月から 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から 131 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 9 例、AMN 3 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン型 1 例、女性保因者 15 例、発症前 5 例の計 34 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群 2 例、二頭酵素欠損症 1 例、ヒポカタラセミア 1 例の併せて 38 症例のペルオキシソーム病を診断し、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに今年度は副腎白質ジストロフィーの早期診断のためのパンフレットを作成し、関連学会や患者会等、全国に配布した。ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病の全国 2 次調査も審査担当の倫理審査を学内委員会に申請、承認され、ペルオキシソーム病患者の解析を予定している。また今年度の本事業による市民公開講座の講師を担当した。以上により、当初に策定した研究目的は順調に達成している。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

高島茂雄・岐阜大学ゲノム研究分野・助教
豊吉佳代子・岐阜大学ゲノム研究分野・
技術補佐員
大場亜希子・岐阜大学ゲノム研究分野・
技術補佐員

A．研究目的

稀少難病である ALD&ペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。さらに国内患者の実態把握として、全国調査を展開する。

B．研究方法

1. ペルオキシソーム病国内診断実績：

全国の医療機関より依頼されたペルオキシソーム病疑いの患者診断依頼に関しては、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS) および液体クロマトグラフィータンデム質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、診断スクリーニングの上、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析にて、出来るだけ迅速に確定診断を行い、診断

結果を治療も含めた診療情報とともに提供し、調査研究に繋げる。

2. 副腎白質ジストロフィー早期診断のためのパンフレットの作成

拠点病院構想検討委員会での患者会からの早期診断の要望に対応して、副腎白質ジストロフィーの早期診断のためのパンフレットの作成を検討した。

3. ALD & ペルオキシソーム病全国調査

ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病全国調査検討委員会において、1 次調査での推定国内患者数、患者受診医療機関等の情報をもとに、副腎白質ジストロフィー & ペルオキシソーム病の 2 次調査を行い、各領域における集計結果解析のための専門委員を分担した。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

C．研究結果

1. ペルオキシソーム病国内診断実績：

平成 30 年 1 月から 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から依頼された 131 検体を解析し副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 9 例、AMN

3例、小脳脳幹型1例、アジソン型1例、女性保因者15例、発症前5例の計34例を、ALDを除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群2例、二頭酵素欠損症1例、ヒポカタラセミア1例の併せて **38 症例のペルオキシソーム病を診断**し、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。

2. 副腎白質ジストロフィー早期診断のためのパンフレットの作成

患者会からの要望の強い、早期診断のための取組みを実践するために、ペルオキシソーム病において最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーの早期診断のための啓発用パンフレットを作成して、患者会、全国の関連学会に配布するとともに、第60回日本先天代謝異常学会のセミナーにて講演した。

3. ALD&ペルオキシソーム病全国調査

2次調査の回答を受けて、副腎白質ジストロフィーペルオキシソーム病、一部のライソゾーム病のクリーニングを担当、その調査結果解析の倫理申請を学内倫理委員会に提出し、承認を得た。

また調査研究班主催の第5回市民公開フォーラムにて副腎白質ジストロフィーの現状の課題と今後について講演した。

E . 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病解析拠点施設として、1年間に38例のペルオキシソーム病国内症例を診断し、最新の診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに副腎白質ジストロフィー早期診断のためのパンフレットを作成し、患者会や関連学会等に配布した。全国調査では2次調査解析のための倫理委員会の承認を得た。以上より、今年度の研究目的は順調に達成していると判断した。

F . 研究発表

1. 論文発表 (ALD&ペルオキシソーム病関連)

Hama K, Fujiwara Y, Morita M, Yamazaki F, Nakashima Y, Takei S, Takashima S, Setou M, Shimozawa N, Imanaka T, Yokoyama K. Profiling and Imaging of Phospholipids in Brains of Abcd1-Deficient Mice. *Lipids*. 2018; 53 (1):85-102.

Morita M, Matsumoto S, Sato A, Inoue K,

Kostsin DG, Yamazaki K, Kawaguchi K, Shimozawa N, Kemp S, Wanders RJ, Kojima H, Okabe T, Imanaka T. Stability of the ABCD1 Protein with a Missense Mutation: A Novel Approach to Finding Therapeutic Compounds for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *JIMD Rep*. 2018 doi: 10.1007/8904_2018_118.

Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev*. 2018 Aug 1. pii: S0387-7604(18)30332-2.

Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet*. 2018 Sep 20. doi: 10.1038/s10038-018-0512-1.

Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY. Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain Dev*. 2018. pii: S0387-7604(18)30231-6.

Kato K, Maemura R, Wakamatsu M et al. N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Nov 20;18:1-6.

2. 学会発表等 (関連シンポジウム・招待講演)

下澤伸行 副腎白質ジストロフィーの早期診断の重要性 第60回日本先天代謝異常学会 ランチョンセミナー 2018.11.8 岐阜

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドラインの作成

研究分担者 今中常雄 広島国際大学薬学部 客員教授

昨年度に引き続き、ムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドラインの作成に取り組んだ。MPSI型の病態、疫学、診断をBackground Questionとし、CQは酵素補充療法と造血細胞移植について取り上げた。1次スクリーニングの関連論文を追加し、アウトカムの内容（益もしくは害）、重要度を考慮した2次スクリーニングを行った。システマティックレビューを経て、推奨文の改訂と確認を行なっている。次年度、MPSI型の診療ガイドラインを発刊する。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（省略）

A．研究目的

客観的な評価に基づくムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドラインを作成し、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択を可能にする。

B．研究方法

関連論文を1次スクリーニングし、アウトカムの内容、重要度を考慮した2次スクリーニングを行う。システマティックレビュー（SR）を経てCQの推奨文を検討し、エキスパートオピニオンを加え、診療ガイドラインを作成する。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

C．研究結果

病態、疫学、診断をBackground Questionとした。CQは、治療の中で酵素補充療法と造血細胞移植を取り上げ、9項目とした。SR委員が、各CQについて有用なエビデンスをピックアップした。これらの結果を踏まえ、推奨文を検討した。ついで、診療ガイドラインを完成させる。

D．考察

本ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスとSR、国内エキスパートオピニオン（特に造血細胞移植に関して）も考慮して進めた。

E．結論

MPSI型ガイドラインの作成に当たっては、希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指した。SRによる適切な推奨文とエキスパートオピニオンに基づき、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択が可能となる。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H．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

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
 - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働省補助金 (難治性疾患等政策研究事業)
分担研究報告書

ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する研究

研究代表者又は研究分担者 小林 博司 東京慈恵会医科大学小児科

研究要旨 ファブリー病のガイドライン2019作成
(C Q 酵素補充療法は消化器症状を改善させるか ?)

小林博司・東京慈恵会医科大学
総合医科学研究センター
(分担研究報告書の場合は、省略)

A . 研究目的

ファブリー病のMINDSに基づいた診療
ガイドラインの作製。

B . 研究方法

上記を含むCQの設定、関連文献のシ
ステマティックレビュー、エビデンス
の質の評価、エビデンスの決定、推奨
文の作成

C . 研究結果

消化器に焦点を当てた大規模コホー
ト研究はFabry Outcome Survey (FOS)に
登録されている342名対象の論文1篇のみ
で、他は症例数の少ない文献が多い。

D . 考察

腹痛に関してはベースラインで49%に
認め、12か月後の有症率は39%に減少。
小児では64%から39%に減少。

下痢に関してはベースラインで27%
に認め、12ヶ月後は8%に減少。小児で
は36%から7%に減少。

また小児患者16名に酵素補充 (アゲル
シダーゼ 1mg/kg隔週) した研究では、
48週間で腹痛・嘔吐が有意に減少した。

E . 結論 (推奨)

酵素補充療法により、ファブリー病に
おける腹痛、下痢の頻度・重症度、悪心
嘔吐が改善する。特に長期に酵素補充療
法を行った場合に改善しやすい。また小
児において改善がより顕著である。
(エビデンスの強さC、推奨の強さ2)

F . 健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

1) ファブリー病診療ガイドライン

2019年3月30日発行 診断と治療社

2) P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP

Synthase Accumulation in the Central Nervous
System of a Woman with Hurler-Scheie

Syndrome Treated with Enzyme Replacement
Therapy for 12 Years. Kobayashi H, Ariga M,

Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T,

Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T,
Eto Y, Ida H. JIMD Rep. 2018; 41:101-107.

3) Recent trends in mucopolysaccharidosis

research. Kobayashi H. J Hum Genet. 2019

Feb;64(2):127-137.

2. 学会発表

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担研究報告書）

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

小児副腎白質ジストロフィー症に対する新生児スクリーニングに関する研究

骨髄移植後20年以上経過観察を行なえた小児副腎白質ジストロフィー症例の予後より

研究分担者 加我 牧子 東京都立東部療育センター 院長

研究要旨

BMT後20年以上の経過観察を行なえたALD2症例の長期予後をもとに、HSCTの意義があらためて確認された。しかしより早期の治療の臨床的意義もすでに確立しており、新生児スクリーニングが臨床に導入された場合、発症病型は不明のままALDであることが判明した児と不安を抱えた保護者に脱落のない長期経過観察をどう実施するのか、また極早期の遺伝子治療導入への期待など重大な課題があり、解決に向けた取り組みが必要である。

A. 研究目的

小児副腎白質ジストロフィー症(Adrenoleukodystrophy, ALD)への遺伝子治療の治験の報告が出版されるようになり、根本的治療への期待は高まっているが、現時点では現実的な発症初期の治療としては骨髄移植(Bone marrow transplantation, BMT)を含む血液幹細胞治療(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)のみが唯一の治療法になっている。

本邦におけるALD治療の黎明期に先駆的治療を受け20年以上経過観察を行なえている症例について病歴と、現在の生活の質(Quality of life, QOL)を調査し、新生児マススクリーニング、遺伝子治療の課題を明らかにする。

B. 研究方法

ALD児の治療前後の評価のため、神経心理学的・神経生理学的評価を目的に各主治医から紹介を受けた50症例のALD児の中から、BMT治療後20年以上の経過観察を行なえている2症例につき病歴調査に加え、Kid-&Kiddo-KINDL子どもアンケート、WHOQOL26を用いたQOL尺度を含めて現状の臨床評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究について所属施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

症例Aは現在30代前半。利発な少年であったが、兄がALDの診断を受けたことを契機に血液検査で診断された。6歳頃から計算力の低下を示し、MRIに軽度の脱髄所見が確認され、10歳時BMT施行。MRI上の主要病変は前頭部であった。症例Aはものずかな青年であり、軽度の知的障害(WAIS-IIIでFull IQ 64, VIQ59, PIQ76)と注意障害がみられ、高校卒業後、給食を提供する会社に毎日勤務している。

症例Bは現在20代後半。家族歴はなく、6歳から1カ月に一回程度、頭痛、嘔吐、3か月後から失見当識、視力障害が出現し、MRI検査を受けた。ALDと診断されてBMT施行時の年齢は6歳、MRI上の主

要病変は後頭部であった。症例Bは明るくフレンドリーな性格であり、重度の知的障害(田中ビネー知能検査で5歳レベル)、中枢性視覚障害、下肢を主とする痙性麻痺に加えてadrenomyeloneuropathyによる進行性運動機能障害を呈している。毎日、通所福祉施設でビーズ製作などの軽作業に従事している。

両症例のBMTのドナーはいずれもそれぞれの妹で、症例AについてはHLAのDR抗原のみ不一致、症例BはHLAが一致していた。(いずれも後日の検査で非保因者と判明した)であった。両症例および保護者に対してQOLを評価したところ、症例A、BともQOLは良好ということであったが、保護者については症例A、Bともに身体面への心配があると回答された。

D. 考察

両症例ともに当時最先端の治療を受けることができ、ALDの自然歴と比較して破格の良好な予後を得ることができた。両症例ともに現在、成人となり安定した暮らしを営んでいるが、神経症状の発現とMRI発症後に治療を受けており、発症前と比較すると知的機能の低下を示したほか、その他の後遺症状を有している。QOLについて両親は健康状態の心配が続いていることを示していたが、幸い、当事者の生活の満足度は高い。現在、家族歴などから臨床的に未発症の症例が診断される機会がふえているが小児大脳型ALDの未発症例については、HSCT治療は平成26年度厚生労働科学研究(主任研究者 加藤俊一)において、原則として「MRIで軽微な異常が認められた段階ですみやかに移植の準備をすることが望ましい」とされている。現在多くの施設ではこの原則のもとに移植を行っている。しかしMRI病変の確認の前に神経心理学的・神経生理学的異常を確認できることは既に報告されていること、臨床上の進行が急速な症例が存在すること、軽微な病変確認中にドナーを決定し準備をすることがしばしば困難であることを考慮すると治療時期の決定に際してよりフレキシブルな対応も求められる。また新生児スクリーニングの導入が決定された場合発症病型は不明のままALD検査が陽性であることが判明した児と

不安を抱えた保護者に脱落のない長期経過観察をどう実施するのかなど重大な課題を抱えている。現在までHSCTを実施してきた先駆的hematologistsの努力で移植の安全性は当初をはるかに上回っているが、将来ともにリスクゼロの治療はありえない。また遺伝子治療は原理的には直接的治療の可能性を期待したい方法であり、臨床応用には時間がかかることが想定されるもの、診断後まもなくの安全で効果的な治療法として確立されることを期待したい。

E. 結論

BMT後20年以上の経過観察を行なえたALD2症例の現状をもとに、臨床症状出現、MRI出現後の早期においてもHSCTの意義が確認された。しかしより早期の治療の意義も確立しており、新生児スクリーニングが臨床に導入された場合、発症病型は不明のままALDであることが判明した児と不安を抱えた保護者に脱落のない長期経過観察をどう実施するのか、また極早期の遺伝子治療の導入への期待など重大な課題があり、解決に向けた取り組みが必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, Narita A, Miwata S, Sekiya Y, Kawashima N, Suzuki K, Narita K, Doisaki S, Muramatsu H, Sakaguchi H, Matsumoto K, Koike Y, Onodera O, Kaga M, Shimozawa N, Yoshida N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 18(2019)1-6.
2. Obara T, Ishikuro M, Tamiya G, Ueki M, Ymanaka C, Mizuno S, Kikuya M, Metoki H, Matsubara H, Nagai M, Kobayashi T, Kamiyama M, Watanabe M, Kakuta K, Ouchi M, Kurihara A, Fukuchi N, Yasuhara A, Inagaki M, Kaga M, Kure S & Kuriyama S. Potential identification of vitamin B6 responsiveness in autism spectrum disorder utilizing phenotype variables and machine learning methods. *SCIENTIFIC REPORTS* (2018)8:14840

DOI:10.1038/s41598-018-33110-w.

3. Arai Y, Iwasaki Y, Suzuki T, Ide S, Kaga M. Elimination of amyloid precursor protein in senile plaques in the brain of a patient with Alzheimer-type dementia and Down syndrome. *Brain Dev* 41:106-110, 2019 .
4. 加我牧子. 小児副腎白質ジストロフィー Adrenoleukodystrophy (ALD). 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価. 技術情報協会 東京, 2018;472-6.

2. 学会発表

1. Suzuki T, Yamamoto A, Kaga M. Epilepsy in children with neurodevelopmental disorder at a rural hospital in Japan. 13th European Congress on Epileptology, August, 2018 (Vienna)
2. Kaga M, Sakihara K, Gunji A, Nakamura M, Inagaki M. Prognosis after Hematopoietic Stem cell Transplantation (HSCT) in Patients with Adrenoleukodystrophy (ALD) Diagnosed before The Clinical onset of the Disease. European Academy of Pediatric Society (EAPS 2018), 2018年10月 (Paris, France))
3. Kaga M, Sakihara K, Gunji A, Nakamura M, Inagaki M, Kato S. Cognitive function in 15 patients with adrenoleukodystrophy (ALD) after 5 to 20 years of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). European Pediatric Neurology Society (EPNS2017), 2017年7月 (Lyon, France)
4. 加我牧子, 軍司敦子, 崎原ことえ, 中村雅子, 古島わかな, 稲垣真澄. 聴覚失認で発症した副腎白質ジストロフィー症(ALD)児における系統的神経生理学的評価の重要性. 第48回日本臨床神経生理学会学術集会 2018年11月(東京)

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

研究協力者

加藤俊一 軍司敦子 崎原ことえ 中村雅子
稲垣真澄

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
(分担) 研究報告書

ムコ多糖症 I 型の診療ガイドラインの策定およびライソゾーム病とペルオキシゾーム病の診断マーカーの探索

研究分担者 横山 和明 帝京大学・薬学部・教授

研究要旨：ムコ多糖症 I 型の診療ガイドラインの策定のためのエビデンスとなる文献の 2 次スクリーニング結果を集計した。診断マーカーに関しては、マウスの脳の総脂質中のスフィンゴ糖脂質を解析したところ、GM1 では d18:1-C18:0 の分子種が多かった。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A . 研究目的

ライソゾーム病のうちムコ多糖症 I 型の診療ガイドラインを策定する。さらに脂質性のライソゾーム病やペルオキシゾーム病において、変動する脂質をメタボロームの手法により定量解析し、構造も決定する。これにより各疾患の診断マーカーを見いだすとともに病態解明する。

B . 研究方法

診療ガイドラインの策定では、エビデンス論文の 1 次スクリーニング後の候補論文に対する委員による 2 次スクリーニング結果を集計した。診断マーカーに関しては、マウスの脳の総脂質を抽出し、キラルカラムを用いて液体クロマトグラフィー質量分析計によって、スフィンゴ糖脂質を分子種レベルで解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験に関する学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を行った。

C . 研究結果

1 次スクリーニング後の候補論文の 307 報を対象にして、9 名の委員により 2 次スクリーニングが行われ、各 CQ に関する記載がある文献を集計した。診断マーカーに関してはまず GM1 について調べた結果、脂肪酸は C18:0 がほとんどであった。

D . 考察

診療ガイドラインの策定では、さらに推奨文の作成とシステマティックレビューが必要である。診断マーカーに関しては、リン脂質が共存する天然サンプルから抽出した総脂質に含まれるスフィンゴ糖脂質の分子種解析に成功した。

E . 結論

文献の 2 次スクリーニングを完了した。マウス脳で GM1-d18:1-C18:0 が多い。

F . 健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

Journal of visualized experiment_May, doi: 10.3791/57293. Quantitative and Qualitative Method for Sphingomyelin by LC-MS Using Two Stable Isotopically Labeled Sphingomyelin Species. (2018) Hama K, Yokoyama K. et al.

2. 学会発表

キラルカラムを用いたヒドロキシ脂肪酸含有スフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、横山和明他、第 60 回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌 34, p200, 2018

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。
なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
 - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

1. 「ゴーシェ病の診療ガイドライン」に関する研究
2. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究
研究分担者 渡邊 順子（久留米大学准教授）

研究要旨：ライソゾーム病のひとつであるゴーシェ病の診療ガイドラインの作成を試みた。日本人のゴーシェ病症例は欧米人のそれと異なり、神経症状を有する重症例が多いことが知られており、日本独自のガイドラインを作成し、日本の実情に合った診断・治療・管理の指針を示す必要がある。前年度から引き続きガイドライン作成を進め、発刊した。また、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の疾患管理を充実させるために、拠点病院構想について検討した。

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。わが国でゴーシェ病に対する酵素補充療法が開始され約20年が経過し、さらに新しい治療法も導入されている中で、標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義深いと考える。本研究の目的はゴーシェ病に対する適切な診断手段の推奨と、日本の現状に即したゴーシェ病治療、管理の推奨（特に骨・神経系）に重点を置いたガイドラインを作成することである。

また、ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病という希少難病の疾患管理を行うにあたって、症例の集約化によりさらに専門的な管理ができることを目指し、拠点病院の意義についての検討を目的とする。

B. 研究方法

(1) ゴーシェ病ガイドラインの作成

昨年度に引きつづき、MINDSのガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者と共同して行った。

- 1) クリニカルクエスションの選定
- 2) アウトカム、PICOTの選定
- 3) 関連論文の収集
- 4) システマティックレビュー
- 5) 推奨の作成

昨年度までに、1) 2) 3) が完了し、4) 5) を引き続きおこない、今年度中の発刊を目指した。

本研究の中で、編集委員として全体の構成を企画立案すると同時に、文献の一次・二次スクリーニングを行い、推奨文を作成した。

(2) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究

関連して各地域の現状を調べ、問題点を収集した。

C. 研究結果

1) ゴーシェ病ガイドラインの作成

ゴーシェ病診療ガイドラインの作成に際して、概要、臨床検査、診断、治療（総論・各論）、遺伝カウンセリング、治療の今後の展望、の各項目について、BQ、CQを選定し、システマティックレビュー（SR）を行った。研究成果については、ゴーシェ病診療ガイドライン2019年版として発刊した。

(2) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究

首都圏、研究主体の病院、地方の病院と、異なる背景、事情を持つ病院からの報告を受け、議論を重ねた。当該疾患が希少難病であるゆえに、確定診断を行うにはさらに特殊な専門知識、技術が必要であることから、拠点病院とは別に確定診断のための拠点解析施設が不可欠と考えられた。一方で、患者の利便性のためには少なくとも複数県単位の拠点病院の配置が必要と考えられる。

D. 考察

ゴーシェ病は稀少疾患ではあるが、酵素補充

療法，基質合成素療法，シャペロン療法等，複数の治療法が存在する．現在主に行われている酵素補充療法は神経合併症には無効であることから，型別診断も含めた早期の診断，および神経症状にも有効な治療法の開発，導入が重要である．今回作成したガイドラインは，エビデンスレベルに基づいたものであると同時に、症例を多く経験したエキスパートの意見も反映されており，個別化医療を目指したガイドラインとして臨床現場でも有効に利用されるものと考えられる．

拠点病院は，拠点解析施設と密な関係を持ち診断を行い，最新の情報を提供しながら特殊な治療を行う施設となる．合併疾患に対応できるように各診療科と連携したチーム医療を行い，横断的な診療が可能となるような整備が必要と考えられた．

E．結論

ゴーシェ病の治療ガイドラインを作成・発刊した．日本人に多い病型に対しても対応しており、日本独自の診断・治療指針として活用されることが期待される。

また、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院は，現在の難病拠点病院との連携を行いながら，患者の要望もふまえ各地域の実情を反映させたものが整備されることが望まれる．

F．健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G．研究発表

- 論文・著書発表
 - 越智悠一，大園秀一，大石早織，中川慎一郎，満尾美穂，福井香織，渡邊順子，山下裕史朗．肝移植後9年目に慢性骨髄性白血病を発症したメチルマロン酸血症の1例．小児科臨床 in press
 - 渡邊順子：ゴーシェ病診療ガイドライン 2019 診断と治療社（東京）2019;3月30日発行．ゴーシェ病診療ガイドライン作成委員会編集．総頁133．
 - 渡邊順子：小児疾患の診断治療基準（第5版）．先天代謝異常症 - Gaucher

病 - 小児内科 Vol.50 増刊号 2018 ; 176-177

- 渡邊順子：週刊 医学のあゆみ ライソゾーム病のすべてーガングリオシドーシス（ガングリオシド蓄積症）第264巻・第9号 2018 ; 820-827 医歯薬出版株式会社（東京）2019年1月15日発行．編者 衛藤義勝．総ページ868．
- 渡邊順子：9章 小児疾患領域における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第4節 尿素サイクル異常症 株式会社 技術情報協会 発刊書籍 No.1969「希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価」（2018年11月）；413-418
- 学会発表
 - Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Hasegawa Y, Sasai H, Fukao T, Uchimura N, Yamashita Y. Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2018.9.4-7(Greece)
 - Fukui K, Watanabe Y, Tashiro K, Nakagawa S, Yamashita Y. A case of methylmalonic aciduria diagnosed with chronic myeloid leukemia 9 years after liver transplantation. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2018.9.4-7(Greece)
 - Nakajima Y, Meijer J, Dobritsch D, Zhang C, Wang X, Watanabe Y, Meinsma R, Ito T, Van Kuilenburg A B P. Dihydropyrimidinase deficiency due to novel DPYS mutations affecting protein structural integrity and catalytic activity. Annual Symposium of the Society for the

Study of Inborn Errors of Metabolism
2018.9.4-7(Greece)

4. Watanabe Y, Kinoshita M, Fukui K, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Yamashita Y. A new case of “KAT6A Syndrome” in a 2-year-old Japanese female with intellectual disability and multiple minor anomalies. The 68th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2018.10.18 (San Diego)

国内学会

1. ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症における4-HMPの検討. 福井香織, 渡邊順子, 田代恭子, 長井孝二郎, 北城恵史郎, 坂口廣高, 笹井英雄, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 山下裕史朗. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 (福岡)
2. MLX遺伝子異常を認めた乳児期発症の非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の一例. 渡邊順子, 佐藤智生, 小笠原幸子, 秋葉純, 鹿毛政義, 矢野博久, 福井香織, 水落建輝, 矢野正二, 早坂 清, 山下裕史朗, 川口 巧, 鳥村拓司, 吉浦孝一郎. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 (福岡市)
3. 新生児期の尿GC/MSスクリーニングにより診断されたコバラミン代謝異常症C型の16歳男児例の経過. 清水宏美, 渡邊順子, 田代恭子, 木下幸恵, 稲場美佐, 三佐和由吏, 田島早苗, 福井香織, 坂本 修, 内村直尚. 第45回日本マススクリーニング学会. 2018.8.18 (埼玉)
4. Yasuhiko Ago, Hiroki Otsuka, Elsayed Abdelkreem, Hideo Sasai, Mina Nakama, Yuka Aoyama, Yoko Nishimura, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Toshiyuki Fukao, Yoriko Watanabe, Kaori Fukui,

Kazumasa Akiyama, Lee Tomoko. Characterization of *HMGCS2* mutations identified in Japanese HMG-CoA synthase deficient patients. 第60回日本先天代謝異常学会総会 2018.11.8-10(岐阜市)

5. Yoko Nakajima, Judith Meijer, Doreen Dobritzsch, Chunhua Zhang, Xu Wang, Yoriko Watanabe, Tetsuya Ito, Andre Van Kuilenburg. Dihydropyrimidinase deficiency in four East Asian patients due to novel DPYS mutations. 第60回日本先天代謝異常学会総会 2018.11.8-10 (岐阜市)
6. 軽症コバラミン代謝異常症C型の16歳男児例. 木下幸恵, 渡邊順子, 田代恭子, 清水宏美, 稲場美佐, 三佐和由吏, 田島早苗, 福井香織, 坂本 修, 内村直尚. 第60回日本先天代謝異常学会総会 2018.11.8-10(岐阜市)
7. 成人期に適応障害を来したPKUとPAの2症例. 浦島真由美, 福井香織, 渡邊順子. 第60回日本先天代謝異常学会総会 2018.11.8-10(岐阜市)

研究会・学会地方会

1. 新生児マススクリーニングでのフェニルアラニン高値を契機に診断されたBH4欠損症(PTPS欠損症)の一例. 中村美彩, 福井香織, 渡邊順子, 山下裕史朗, 田中祥一郎, 岡松由記, 神田 洋. 第500回日本小児科学会福岡地方会(福岡市)
8. 高Phe血症の鑑別 PTPS欠損症, PKUの鑑別疾患について. 中村美彩, 福井香織, 渡邊順子 第4回女性医師による九州先天代謝異常症ネットワークミーティング 2018.11.24 (福岡市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 特記事項なし

エビデンスに基づくライソゾーム病のガイドライン作成に関する研究

研究分担者 石垣 景子 東京女子医科大学 小児科 講師

研究要旨 科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する「2014Minds 方式」によるライソゾーム病診療ガイドラインを作成した。今回は、ファブリー病、ゴーシェ病、ムコ多糖症Ⅰ型に取り組んだ。

A. 研究目的

ライソゾーム病疾患では、酵素補充療法など治療法が広く普及しつつあり、専門機関でなくとも一般病院で診療する機会が増えつつある。欧米においても、専門機関の意見を統一したガイドラインが作成されつつある。今回、科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する、所謂「Minds 方式」により、ファブリー病、ゴーシェ病、ムコ多糖症(MPS)Ⅰ型診療ガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

統括委員、作成委員、システマティックレビュー(SR)委員が作成にあたる。重要臨床課題からクリニカルクエスチョン(CQ)作成を行い、各CQ担当者がアウトカムとキーワードの設定(PICOの記載)を作成、一次、二次文献検索を行う。SR委員が各CQに選別された文献をメタアナリシス、無作為化盲検試験などエビデンスレベルの高いものから症例報告まで情報を集め、システマティックレビュー(SR)を行い、その結果をもとに推奨文を作成する。複数の診療オプションでない、標準的な知識であるものに関しては、バックグラウンドクエスチョン(BQ)として扱い、SRは必ずしも行わず、推奨ではなく回答文として提示することとした。

(倫理面への配慮)

ガイドライン作成のため、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

2016年よりファブリー病、2017年度よりゴーシェ病、MPSⅠ型のガイドライン委員が決まり、各作成委員長を筆頭にガイドライン作成が始まった。統括委員長として、各ガイドライ

ンチームに介入した。ファブリー病は、心臓、腎臓に対する専門医も加えて、12のCQと新生児スクリーニングや遺伝カウンセリングに関する情報はCQとせずに情報提供主体とし、記載を行った。保因者の扱いなど議論を要したが、2018年度内に完成し、脱稿した。ゴーシェ病はファブリー病より遅れてスタートしたが、BQとCQを組み合わせ、全部で24のCQに取り組んだ。SRの判定に時間を要したため、チームの勉強会を積極的に行った。2017年夏に推奨文および推奨度決定をデルフォイ法で行い、2018年1月に脱稿した。本ガイドラインでは、BQを取り入れたこと、SRレポートを綿密に完成させ、ガイドラインに付記したことが、以前のガイドラインと異なる点である。MPSⅠ型は、MPSⅡ型を踏襲し、酵素補充療法と骨髄移植の有効性に関するCQを作成した。文献数が予測より多く、文献スクリーニングとSRに時間を要し、2018年度内の脱稿は難しく、2019年度に持ち越しになった。

D. 考察

希少疾病のガイドラインを作成する際の問題は、メタアナリシスやランダム化対照比較試験などのエビデンスレベルの高い論文は希少疾病では非常に少なく、多くが後ろ向き研究や症例報告などであることがあげられる。この場合、エキスパートオピニオンや作成委員の経験が主体となり、推奨度の決定をどのように行うかが問題となる。エビデンスレベルが低いからと言って推奨度を弱くすると、希少疾病では全てが曖昧な表現にならざるを得ない。今回のガイドラインでは、作成委員が臨床的に重要と考え、強く推奨する必要があると判断した場合には、エビデンスレベル

が弱くとも推奨を強くすることとして、合議
で決定した。

E．結論

ファブリー病，ゴーシェ病の診療ガイドラ
インが完成した。

F．研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

この研究に関して、2つのガイドラインを発
行したが、個別に発表は行っていない。

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含
む）

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
- 該当しない

(具体的かつ詳細に記入すること)

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

ゴーシェ病ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 成田 綾 (鳥取大学医学部脳神経小児科 助教)

研究要旨

ライソゾーム病の診断・治療のガイドラインを作成する一環として、
ゴーシェ病のガイドラインを作成した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及
び所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A . 研究目的

稀少難病であるライソゾーム病を国内
に周知し、早期診断、早期介入に繋げる
ために診断基準・ガイドラインを作成す
る。

B . 研究方法

ガイドライン統括委員2名の助言の元、
ゴーシェ病の診断治療に精通した各専
門家より選出された執筆・編集委員 4
名、担当委員9名、システマティックレ
ビュー委員5名、医学文献検索専門家1
名からなるゴーシェ病ガイドライン作
成委員会を構成し、作業を分担した。
(倫理面への配慮) 本研究は文献検索、
システマティックレビューを行い、ガイ
ドラインを作成するものであり、倫理面
への配慮を要する状態には該当しない。

C . 研究結果

本ガイドラインの目的は、ゴーシェ病
に対する適切な診断手段の推奨と、日
本の状況に即したゴーシェ病の治療・
管理の推奨とし、一般医家ならびに患
者家族を対象として作成する方針とし、
本ガイドラインがカバーする範囲は以
下の6点とした。

日本の病型分布と遺伝的背景、治療
環境、診療アルゴリズム、各種治療
法 (ERT/SRT) の有効性と限界、神
経症状への対応、骨症状への対応、

総論的情報 (遺伝カウンセリング、社会
的サポート、現在開発中の治療法の情報、
QOL改善のために必要なことについて)
上記をカバーする内容で臨床クエ
スションを設定し、システマティックレ
ビューを実施、推奨文を作成し、患者会
との意見調整の後、ガイドラインを作成
した。

D . 考察

稀少疾患では質の高いエビデンスが極
めて限定的である事から、Mindsに準拠
してガイドラインを作成することは非常
に困難であったが、システマティックレ
ビューを行うforehand questionと、エ
キスパートオピニオンを考慮して記載す
るbackground questionに分けることで
作成が可能となった。稀少疾患の特徴に
合わせた標準的ガイドライン作成の方法
の検討が今後待たれる。

E . 結論

本年度、Minds準拠のゴーシェ病診療ガ
イドラインを完成した。

F . 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括
研究報告書にまとめて記入)

G . 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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）
分担研究報告書
ゴーシェ病に対する基質合成抑制療法（SRT）に関する研究
研究分担者 井田 博幸 東京慈恵会医科大学小児科教授

研究要旨：基質合成抑制療法（SRT）による治療を希望した日本人ゴーシェ病 20 例の患者背景・CYP2D6 の表現型・現在の状況を検討した。20 例の酵素補充療法（ERT）の平均治療期間は 15 年間、平均年齢 43.5 歳、骨合併症率は 65%であった。SRT を希望した理由で最も多かったのは患者負担の軽減であった。CYP2D6 の表現型は Extensive Metabolizer が 16 例（80%）と最も多かった。SRT に移行した例は 10 例であった。

A．研究目的

日本人ゴーシェ病におけるSRTに関する診療実態を明らかにし、その課題について明らかにすることを目的とする。

たが、副反応あるいは挙児希望のため再びERTによる治療に変更していた。

B．研究方法

対象は SRT による治療を希望し、当院で行っている先進医療による CYP2D6 検査を希望した日本人ゴーシェ病 20 例である。患者背景と現状については主治医にアンケート調査を行った。CYP2D6 の表現型については Luminex 社の XTAG を用いて同定した。

（倫理面での配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、東京慈恵会医科大学研究倫理委員会の承認を得るとともに患者から書面による同意を得た。

D．考察

対象症例数を増加したが日本人ゴーシェ病CYP2D6の表現型の分布は欧米人ゴーシェ病とほぼ同じでSRTの適応範囲はかなり広いと考えられた。重症例でもSRTによる治療の満足度は高かったが、今後は血液検査などによる効果判定が必要と考えられる。

C．研究結果

1．患者背景

患者さんの平均年齢は43.5歳、ERT歴は平均15年と長期に治療を受けていた。脾摘率は55%、骨合併率は65%と重症例が多かった。

2．CYP2D6の表現型

Extensive Metabolizer (EM)が16例（80%）、Intermediate Metabolizer(IM)が3例(15%)、Ultra Rapid Metabolizer(URM)が1例（5%）であった。Poor Metabolizerは存在しなかつた。

3．現状

20例中10例がSRTに移行していた。移行例すべてにおいて医師・患者の満足度が改善した。一方、5例がSRTからERTに移行し

E．結論

- 1．日本人のSRT症例は比較的重症例が多かった。
- 2．EM、IMが95%を占めており、SRTの適応とならなかった症例は20件中1例のみであった。
- 3．CYP2D6検査を受けた症例は20例だったが、現在までにSRTを行っている症例は10例であった。

F．健康危険情報

分担研究者のため記載なし

G．研究発表

- 1．論文発表
井田博幸:Gaucher 病に対する基質合成抑制療法．小児内科 50:1577-1580,2018
- 2．学会発表
ゴーシェ病の治療戦略.第 59 回日本神経学会 札幌 2018.5

H．知的財産権の出願・登録状況

ありません

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について

- ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

2. 「B. 研究方法」について

- (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

- (2) 「（倫理面への配慮）」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について

- ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

4. 「F. 健康危険情報」について

- ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

5. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

(具体的かつ詳細に記入すること)
厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書
ライソゾーム病患者に対する新規治療に対する意識調査
研究分担者 横井 貴之 東京慈恵会医科大学小児科学講座

研究要旨

近年の医療の進歩と社会情勢の変化により、今後、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病に対する遺伝子治療の臨床応用の可能性がある。それを効率的かつ効果的に推進していくため、治療を受ける患者およびその家族の知識、理解度および希望を把握することを目的とする。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
(分担研究報告書の場合は、省略)

A . 研究目的

海外においてライソゾーム病・ペルオキシソーム病に対する遺伝子治療の治療研究が実施されている。本邦でも遺伝子治療の臨床実施の実現性が出てきた。治療の実施には十分なインフォームド・コンセントが重要である。そこで、現時点における、遺伝子治療に対する、患者または家族の理解度、知識および希望などを調査し、今後、患者への情報提供の内容や方法を充実させるなど、遺伝子治療臨床実施を推進するための情報とする。

B . 研究方法

有識者複数人により遺伝子治療に対する意識調査表を作成する。意識調査の内容は遺伝子治療に対する知識と理解度、暫定での希望を調査する内容となっている。患者またはその家族に患者会等を通して郵送による配布・回収する。その結果を項目ごとにデータとしてまとめる。回収・回答数より可能であれば統計的に解析する。

(倫理面への配慮)

意識調査表の中に患者会名や疾患の病型や重症度を問う内容が含まれる。また、個人への郵送のため、回収した時点では、調査票から個人の特定が可能である。それら個人情報の取り扱いに関して、研究分担者の所属する東京慈恵会医科大学において、倫理委員会に申請し、承認された。

平成 30 年 1 月 15 日、承認番号 : 13001。

C . 研究結果

総数498に対し171の返信があった (34.3%)。主要項目である、現時点での遺伝子治療の希望に関して、希望は113件 (66%)、希望しないは43件 (25%)、不明15件 (9%)であった。遺伝子治療に関する情報源としては受診している医療機関 (124件) と患者会 (133件) から最も多かった。インターネット等のメディアの活用 (18件) は少なかった。患者間で知識の偏りが大きく、インターネットを活用している患者は学术论文からも詳細な情報を得ているものがある一方で、全く知識がない者も少なくなかった (46件、26.9%)。効果に関する質問では、他の既存治療より効果が高いとの回答が53件であったが、一方で、効果がない可能性もあるとの回答が45件であった。医療や国に対する要望としては、費用軽減26件、早期実現件19件が目立った。

D . 考察

現時点での遺伝子治療への希望は多いが、患者及びその家族間に、知識の偏りが大きく、十分理解した上での希望というよりも、期待が大きいということの現れであると考えられた。効果に期待していながらも、効果が得られない場合もあると認識しており、冷静に情報を受け止める態度があることも窺えた。情報源としてはインターネットを利用しているものは多くなかった。ネットでの情報へのアクセスの困難さと、収集したとしても理解するのが困難であるためと考えられた。

E . 結論

遺伝子治療の実施にあたり、十分な情報提供

を行う必要がある。また、それ以前に、各患者に平等な事前情報を与える必要がある。既存の情報媒体を強化しつつ、インターネットでアクセスしやすくかつ理解しやすい情報提供を行うことが効率的であると考えられた。

F．健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G．研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について

- ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

2. 「B. 研究方法」について

- (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

- (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について

- ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

4. 「F. 健康危険情報」について

- ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

5. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
ファブリー病の診療ガイドライン作成に関する研究
研究分担者 小林正久（東京慈恵会医科大学小児科講師）

研究要旨

ファブリー病の診療ガイドライン作成を行った。診療におけるクリニカルクエスチョン（CQ）を選定し、システマティックレビュー、推奨文の作成を行い、患者会の意見を取り入れた後、作成委員でメール審議を行い、ファブリー病診療ガイドラインを完成させた。今後、日本先天代謝異常学会の小児を得る予定である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
（分担研究報告書の場合は、省略）

ー（エビデンスの抽出）推奨文の作成、患者会での評価、作成委員でのメール審議を行い、ガイドラインの草案を完成させた。治療に関するCQは下記の通りである。

A．研究目的

酵素補充療法が開発され、ファブリー病は治療可能な先天代謝異常症の一つである。ファブリー病の酵素補充療法が承認され10年以上が経過し、エビデンスが集積されている。このような背景の中で、わが国での標準的な治療方針を確立するために、ファブリー病診療ガイドラインの作成を行った。

CQ1：酵素補充療法はQOLおよび生命予後を改善させるか？

CQ2：酵素補充療法は疼痛を改善させるか？

CQ3：酵素補充療法は被角血管腫および発汗障害を改善させるか？

CQ4：酵素補充療法は消化器合併症を改善させるか？

CQ5：酵素補充療法は循環器合併症を改善させるか？

CQ6：酵素補充療法は腎合併症を改善させるか？

CQ7：酵素補充療法は脳血管障害および精神障害を改善させるか？

CQ8：酵素補充療法は耳鼻科的合併症を改善させるか？

CQ9：対症療法は疼痛を改善させるか？

CQ10：対症療法は循環器合併症を改善させるか？

CQ11a：対症療法は腎合併症を改善させるか？

CQ11b：腎移植は腎合併症を改善させるか？

CQ12：対症療法は耳鼻科的合併症を改善させるか？

B．研究方法

Mindsの「診療ガイドライン作成の手引き2014」に従ってガイドラインの作成を進めた。手順は

- 1) クリニカルクエスチョン（CQ）の作成
 - 2) アウトカムの選定
 - 3) 関連論文の収集
 - 4) システマティックレビュー
 - 5) 推奨文の作成
 - 6) 診療ガイドラインの草案の作成
 - 7) 患者会での評価
 - 8) 作成委員でのメール審議
 - 9) 研究班の研究成果として草案の完成
 - 10) 草案を日本先天代謝異常学会で承認
 - 11) パブリックコメントの募集
 - 12) 再評価
 - 13) 完成
- とした。

その他、ファブリー病での諸問題(海外とのガイドラインとの比較、フォローアップ体制、酵素補充療法中止基準、マススクリーニングの現状、遺伝カウンセリング、公的医療費助成制度)についても、ガイドラインの内容に含めた。

C．研究結果

平成28年9月より作成委員の選定し、ガイドライン作成を開始した。下記のCQを選定し、関連論文の収集、システマティックレビュー

D．考察

ファブリー病は、稀少疾患であるために、エビデンスレベルの高いランダム化比較臨床試験

は少なく、ほとんどが酵素補充療法の知見の報告であった。対症療法については、観察研究のみで、エビデンスの高い研究はなかった。そのため、エビデンスレベルの高い推奨部を作成できたCQは限られ、エビデンスのないCQの推奨文はエキスパートオピニオンとなった。

患者会から、腎移植の有効性についてのCQの要望があり、エビデンスの抽出および推奨文の作成を行った。

E．結論

ファブリー病診療ガイドラインの草案が完成した。平成31年度中に、日本先天代謝異常学会での承認、外部評価（パブリックコメントの募集）を行い、ガイドラインを公開する予定である。

F．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1. 論文発表

1) Kono Y, Wakabayashi T, **Kobayashi M**, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry

disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25: 1320-1325

2) Higuchi T, **Kobayashi M**, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of cryptic novel α -Galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. JIMD Rep. 2016; 30: 53-72

2. 学会発表

1) 小林正久、大橋十也、金城栄子、衛藤義勝、井田博幸. 日本人Fabry病患者の遺伝子変異についての研究：遺伝子変異-臨床病型相関と migalastat-amenable mutation の保有率. 第60回日本先天代謝異常学会. 2018.11.8-10、十六プラザ(岐阜)

H．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

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について

- ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

2. 「B. 研究方法」について

- (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

- (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について

- ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

4. 「F. 健康危険情報」について

- ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

5. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ライソゾーム病ガイドライン作成とライソゾーム病のトランジションに関する研究

研究分担者 福田 冬季子 浜松医科大学 准教授

研究要旨 科学的な根拠に基づき、系統的な手法により推奨度を提供する MINDS の手法に則りライソゾーム病（ファブリ病、ゴーシェ病）のガイドラインを作成した。研究を偏りなく採択し、エビデンス総体を評価すること、患者会との意見交換をすることなど統括を行った。ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクトでは、成人期において患者が自立して医療を受けることを目的に、トランジションの選択肢の提示や、成人期医療への移行準備段階から移行を完了するまでの支援に役立つツールの開発が必要である。

A．研究目的

1.ライソゾーム病ガイドライン作成

ライソゾーム病の診療に携わる医師、患者、患者家族を対象に、日本人におけるライソゾーム病の特徴や、我が国の医療環境の特徴を踏まえた診療の指針を提供することを目的とした。科学的な根拠に基づき、系統的な手法により推奨度を提供するMINDSの手法に則りガイドラインを作成する。

2. ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクト

ライソゾーム病の病態と診療提供体制の現状をふまえ、トランジションプログラムやトランジションに必要なツールを提供し、個々の症例に適したトランジションを実現することを目的とした。

B．研究方法

1. ライソゾーム病のガイドライン作成

ファブリ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症1型（MPS1）のガイドラインをMindsの手法に則り作成した。ガイドライン作成の各プロセスは、スコープの作成、クリニカルクエスチョン（CQ）の設定、推奨作成、草案作成であり、作成委員が実行した。システムティックレビュー（SR）はSR委員が実行し、統括委員が全体の統括を行った。

2.ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクト

1)ライソゾーム病のトランジションの課題、現状の把握、トランジションに必要な

ツールの検討を行った。

2) ポンベ病のトランジションに必要なツールの検討を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C．研究結果

1. ライソゾーム病ガイドライン作成

統括委員会では、Mindsのガイドライン作成手順に沿ったロードマップを作成し、作成委員、SR委員に対し、以下の基本方針を確認した。

SRは定性的および定量的SRを行う。研究をもれなく参照し、偏りなく採択し、定性的SRではエビデンス総体を評価すること、定量的SRにおいてもメタアナリシスの前に、バイアスの評価など定性的な評価を行う。

Mindsによる推奨文の作成は、「患者P に対して介入I を行うことを推奨する / 行わないことを推奨する」の形式を基本とするとし、「患者P に対して介入I を行うことを推奨しない」や「患者P に対して介入I が有効である」とはしないことが原則である。

解説文には、最終的に推奨が決定するまでの過程を診療ガイドラインの本文に記載する。具体的には以下の通りである。SRチームが作成したSRレポートのまとめやその他の資料の内容にあわせて、推奨決定の過程を詳細に記載する。SRレポ

ートの中にRCTのエビデンスの強さを下げた記載や観察研究のエビデンスの強さを上げた記載がある場合など、その理由を解説に記載する。用いる表現は明瞭にし、あいまいでないように努める。

以上の方針に沿い、合議の結果、日本人におけるライソゾーム病の特徴やわが国の医療環境の特徴を踏まえたCQとバックグラウンド クエスチョンが設定され、各CQに対する推奨が設定された。特にわが国のゴーシェ病では、3型患者の割合が欧米に比較して高い。その点を踏まえ、ゴーシェ病のガイドラインでは、欧米のガイドラインでは示されていない3型に関するCQと3型への治療の推奨が設定された。推奨の作成にあたり、健康上の利益、副作用、リスクを考慮し、患者会との意見交換が行われた。

2. ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクト

1) ライソゾーム病トランジションの課題「トランジション」は単純に転科を意味する用語ではない。「トランジション」は、成人期において患者が自立して医療をうけることを目的としており、トランジションには、成人期医療への移行準備段階から移行を完了するまでのすべてのプロセスが含まれる。すなわち、トランジションは転科というよりは、包括的な移行期医療を指していると解釈される。疾患の特性や個々の患者の状態をふまえたトランジションを考える必要がある。

成人期の医療の提供者は、成人科の医師のみ、小児期から引き続き小児科の医師のみ、成人科と小児科の医師の両方であるという3つの可能性が考えられる。ライソゾーム病は希少疾病であるため、ライソゾーム病を専門とする医師は多くない。ライソゾーム病の診療の経験を積み、病態に関して知識を有する医師に受診する機会を確保できるトランジションの方法を選択肢としてあげておく必要がある。

疾病や治療内容の説明を受けること、薬剤管理、治療方針についての意思決定を保護者が主に行う小児期の医療から、それらを患者自身が行うこととなる成人期の医療に移行するために、トランジションには周到な準備が必要となる。14歳頃から移行期医療支援の取り組みを開始し、18歳～20

歳くらいまでには移行を完了することとなる。将来的に、患者自身が自分の疾病について理解し、説明をする必要があり、自律した医療行動をする必要があることを理解することから移行支援の取り組みが始まる。自己健康管理度チェックリスト、移行スケジュールやフローシート、緊急時ケアプランを含む各種移行支援ツールを利用する。

家族や医療者は移行期のプロセスを支援するとともに、医療提供、ケアの提供者間の連携を行う。

ライソゾーム病では、ライソゾーム病を専門とする成人診療科医師の不足、多くのライソゾーム病では病状が進行性であり、症状が不安定な時期における医療提供者の変更が困難であること、身体障害や知的障害を伴う症例が少なくないため、患者自身による医療的行動が困難であること、罹患する臓器が多様であるため、総合科での受診の継続を望むなどから、成人科のみへのトランジションが困難な場合が少なくない。小児科と成人科の両方で医療を受けることも選択肢の一つとなることが考えられるため、移行スケジュールや移行支援ツールの開発が必要である。

2) ポンペ病のトランジションポンペ病は成人型、小児型、乳児型に分類される。乳児型ポンペ病では、心筋症や不整脈を伴い、長期的な介入が必要となる。一方、小児型と成人型ポンペ病は、骨格筋症状や呼吸筋症状が主症状のため、小児型と成人型ポンペ病をミオパチーの診療の経験が豊富な成人の神経内科へトランジションすることにおいて、阻害要因は多くないと考えられる。

トランジション準備状況評価表を作成し、ポンペ病やその治療、外来受診の方法、薬の管理、日常生活の管理、医療者と自律して話すことなどについて、準備状況を評価することが有用である。医療情報のサマリーや緊急時のケアの方法について、書面に記録し、患者と家族、ケアを行うスタッフ、医療者が共有する。トランジション準備状況評価表や自己健康管理度チェックリストの内容は、他の小児慢性疾患患者と共通しており、医療情報のサマリーに関しては、治療内容、運動機能、呼吸管理、循環器管理、側弯

症、消化管症状、認知機能などについて、記入できる書式の作成が有用である

小児科の担当医と成人科の担当医は、トランジションを完了するまで、少なくとも一定期間は、協力して診療を行う。

乳児型ポンペ病では、循環器の診療や、聴力など耳鼻咽喉科の定期診察、中枢神経系についてのなどが必要となり、患者自身が、多様な所見を理解し、必要があれば、介助者とともに受診し、患者主体の診療行動がとれるように、準備を行う。移行期医療を受ける診療科は、話し合いの上、決定する。

D. 考察

1. ライソゾーム病のガイドライン作成

ライソゾーム病は希少疾病であるため、前方視的なrandomized control study (RCT) が限られていることから、定量的SRに基づいたエビデンスの確実性をすべてのCQに対して示すことは困難であるが、定性的SRを確実にし、推奨度を設定することが可能である。

特に、ゴーシェ病3型における酵素補充療法の生命予後に関する効果について、これまで明確に示されていなかったが、今回のガイドラインで推奨度を設定できた。

2. ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクト

ライソゾーム病の成人期医療を提供する医療者が成人科のみの場合と、成人科と小児科である場合に対応する移行支援のスケジュールのプロトタイプや、ツールを作成することにより、患者とその家族が、不安なく成人期への移行ができるようにする必要がある。

知的障害を伴う患者のトランジションは、知的障害のない患者のトランジションとは、別に考えるべきであるとの意見がある。可能な限り、医療行動における患者の自主性を引き出し、ADLや理解度を考慮した移行期ツールを作成する必要がある。障害の程度により、成人期においても医療行動の主体が保護者となるライソゾーム病の患者は少なくない。その

ような症例では、トランジションをするタイミングが難しい場合があるが、成人科に専門性が高い医療も不足することなく、受けられるように、トランジション計画を進める必要

がある。緊急時の入院に対する医療提供の計画も大切であり、ソーシャルワーカーなど福祉に携わるスタッフとも情報を共有する必要がある。

E. 結論

Mindsの手法に則ったライソゾーム病のガイドラインを作成した。Mindsへの掲載を目指し、より広く利用されるガイドラインを目指す。

ライソゾーム病のトランジションは、ライソゾーム病を専門とする医師と成人の各診療科とで医療を提供する方法と成人科のみで医療を提供する方法が考えられる。早期から移行期支援に取り組む必要がある。トランジションの各ステップに利用可能なツールの作成も必要とされる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 福田 冬季子 小児疾患の診断治療基準 糖原病 小児内科50 (増刊); 172-173, 2018.

2. 福田 冬季子 小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み 神経領域(日本小児神経学会) 小児内科50(5), 808-811, 2018.

3. 福田 冬季子 小児の治療指針 ライソゾーム病 Pompe病(糖原病II型) 小児科診療81 (増刊) 557-558, 2018

4. 福田 冬季子 ポンペ病の新しい知見 医学のあゆみ264(9) 857-861, 2018

5. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M. Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review.

Mol Genet Metab Rep. 13;17:31-37, 2018

6. Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a

Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. JIMD Rep. 43:85-90, 2019

2. 学会発表

1. 平出 拓也, 漆畑 伶, 林 泰壽, 松林 朋子, 福田 冬季子 当科におけるレベチラセタムの使用経験 第60回日本小児神経学会 脳と発達 50(Suppl)2018, S442H .
知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の研究

分担研究者： 中村公俊（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授）

研究要旨

ファブリー病の診断には血液中や白血球のガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。本研究ではファブリー病の診断指針を策定し、早期診断の環境を整える。

研究協力者

三淵 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学
寄附講座 特任教授
松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部
小児科学分野 准教授
坂本理恵子 熊本大学医学部附属病院総合周産
期母子医療センター 講師
城戸 淳 熊本大学大学院生命科学研究部
小児科学分野 准教授
百崎 謙 熊本大学医学部附属病院小児在宅
支援センター 特任助教

A．研究目的

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針を作成する。

B．研究方法

これまで発表されている報告や成書を集約し、本疾患に関する情報を渉猟した。特に遺伝カウンセリングに関する内容と、新生児スクリーニングに関する内容について検討した。

（倫理面への配慮）診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の診断指針

．疾患概要

ファブリー病はライソゾーム内の加水分解酵素であるガラクトシダーゼ（ -

galactosidase, EC 3.2.1.22)の活性の低下によって、糖脂質が組織や体液中に蓄積し、心不全、腎不全、脳血管障害など多彩な臨床症状を呈する遺伝性疾患である。その診断には血液中や白血球のガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。またヘテロ接合体の女性では、X染色体不活化の程度の違いによって、無症状から、心臓、腎臓などの単一臓器の障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示すことに注意が必要である。

る紙血検体のガラクトシダーゼ活性測定による新生児スクリーニングの試みは、イタリア、台湾、日本などで行われており、男児における頻度は、約4,000～9,000人に1人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ30,000～40,000人に1人とされている。これまでのわが国での新生児スクリーニングでは、われわれが51万人の新生児検体を検査し、7名の古典型の患者を発見し、そのうち2名は治療が開始されている。また、すでに発症しているファブリー病患者を発見するためのハイリスクスクリーニングは、腎障害、心肥大、脳梗塞などの症状を呈する患者を対象に試みられている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2～5%と、報告によってさまざまである。これまでのわが国でのハイリスクスクリーニングでは、腎障害患者の0.2%、心障害患者の0.5%にファブリー病が発見

され、痛みを主訴とする患者では約 6%にファブリー病が発見されている。

ファブリー病の男性患者では、四肢末端の痛みや、被角血管腫と呼ばれる皮疹、低汗症や無汗症、角膜の混濁などが出現する。さらに尿蛋白などの腎臓機能低下、心肥大、不整脈などの心臓機能低下、脳梗塞などの脳血管障害が出現する。これらの症状は異なった時期に、または単独で現れることがある。また、消化器症状、自律神経障害、精神症状や聴覚障害がみられることがある。

女性患者では、無症状から男性患者と同様の重篤な症状まで様々な重症度が存在し、臓器ごとに症状の程度が異なることが多い。

・ 遺伝カウンセリングに関する検討

具体的なファブリー病の遺伝カウンセリングの要点は以下となる。

遺伝形式について

ファブリー病は X 連鎖遺伝形式であり、男性患者の母親および娘は原則女性ヘテロ患者となり、息子はファブリー病を発症しない。女性ヘテロ患者の息子は 50%の確率で男性患者、娘も 50%の確率で女性ヘテロ患者となる。

家族歴のない de novo 症例が存在するため、男性患者の母親が女性ヘテロ患者でない場合がある。

男性患者の診断について

男性患者は、白血球等の GLA 活性、および GLA 遺伝子解析によって診断される。

男性患者の場合、白血球等の GLA 活性の低下によりファブリー病と診断できるが、機能的多型の鑑別のために GLA 遺伝子解析を行うことが推奨される。

女性ヘテロ患者の診断について

女性ヘテロ患者は、同じ GLA 遺伝子変異を持つ男性患者に比して症状は軽く、発症および進行は遅いが、ほとんどの例が加齢とともに心肥大等のファブリー病に特異的な症状を発症する。そのため、女性ヘテロ患者を臨床症状から診断することは難しく、家族歴から疑われることが多い。

女性ヘテロ患者は、GLA 遺伝子解析で病原性変異を同定することで診断される。一般的な遺伝子解析法（エクソンおよびエクソン近傍のイントロン配列のシーケンス）

で GLA 遺伝子変異が同定できない例が約 5%存在する。GLA 遺伝子変異が同定できない場合、女性ヘテロ患者の診断は、家族歴、臨床症状、血中 Lyso-Gb3、尿中あるいは病理検体での Gb3 の蓄積の証明などを合わせて総合的に診断する必要がある。

治療について

ファブリー病の治療法として、酵素補充療法、薬理的シャペロン療法がわが国では保険適用とされている。薬理的シャペロン療法を導入する際は、GLA 遺伝子解析を行い、有効性を評価する必要がある。

・ 新生児スクリーニングに関する検討

ファブリー病についての新生児スクリーニング研究がわが国を含め行われており、新生児スクリーニングで発見されるファブリー病患者の頻度は 1,250 ~ 4,600 人に 1 人であり、それまで考えられていた発症頻度（40,000 人に 1 人）より高頻度であったと報告されている。

アメリカのいくつかの州ではファブリー病に対する新生児スクリーニングが行われている。しかし、現時点でファブリー病は新生児スクリーニング対象疾患として推奨されている訳ではない（United State Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children Recommended Uniform Screening Panel (<http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/index.html>)参照)。その理由として、1) スクリーニングされる対象に遅発例が含まれること、2) 新生児期にはその後重篤な症状を発症するか不明であること、3) 小児期に治療を開始し発症を予防できるというエビデンスがまだ十分でないこと、4) 新生児期にファブリー病と診断し治療介入を行った際の利益を示した前向き研究がないこと、を上げている。新生児スクリーニングは生化学的な手法（ファブリー病では GLA 酵素活性の測定）により行われるため、ファブリー病では女性ヘテロ患者をもれなくスクリーニングすることはできない。そのため、ファブリー病の場合、新生児スクリーニングは主に男性患者を発見する目的で行われている。ファブリー病では GLA 酵素活性の測定結果から臨床病型を予測できないことがあるので、古典型とともに成人発症の遅発型も発見される

ことに留意する必要がある。 遺伝子変異により男性患者の臨床病型をある程度予測することはできるが、同一の遺伝子変異を持つ同一家系内でも臨床的重症度に差がある場合がある。また、報告のない新規遺伝子変異が同定された場合には、その変異の病原性を判断できないことがあり、他の遺伝子疾患と同様に遺伝子解析の課題となっている。

わが国では、ファブリー病の新生児スクリーニングはルーチンとして行われていないが、特定の地域で同意が得られた症例に限りファブリー病の新生児マススクリーニングが行われており、有効性についてのエビデンスを蓄積している段階である。

D . 考察

診断の根拠となる培養繊維芽細胞内の酵素活性の測定や、 ガラクトシダーゼ遺伝子変異検索が本邦では研究室へ依頼して行う検査であることが問題と思われる。

酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまでにまして早期診断の重要性が増している。

E . 結論

本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan O, Lukina E, Mengel E, Nakamura K, Pastores GM, Pérez-López J, Schwartzl I, Serratrice C, Szer J, Zimran A, Rocco MD, Panahloo Z, Kuterr DJ, Hughes D Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metabol* 122, 122-129 (2018)
2. Chong PF, Nakamura K and Kira R Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (in press) doi: 10.1007/s10545-018-0155-6
3. Anan K, Hino S, Shimizu N, Sakamoto A,

Nagaoka K, Takase R, Kohrogi K, Araki H, Hino Y, Usuki S, Oki S, Tanaka H, Nakamura K, Endo F, Nakao M LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. *Nucleic Acids Research*, gky234, <https://doi.org/10.1093/nar/gky234>, 29 March 2018

4. Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Sakamoto R, Nakamura K Recovery of severe acute liver failure without transplantation in patients with Wilson disease. *Pediatric Transplantation* (in press)

5. Momosaki K, Kido J, Matsumoto S, Yoshida S, Takei A, Miyabayashi T, Sugawara K, Endo F, Nakamura K High-risk screening for Gaucher disease in patients with neurological symptoms. *J Hum Genet.* 63, 717-721 (2018) doi: 10.1038/s10038-018-0438-7. Epub 2018 Mar 30.

6. Watanabe S, Kido J, Ogata M, Nakamura K, Mizukami T Hyperglycemic hyperosmolar state in an adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*

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（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

ムコ多糖症 型の臨床像と治療に関する研究

研究分担者 濱崎考史（大阪市立大学医学部小児科）

研究要旨

ムコ多糖症 型はムコ多糖症の中でも世界的に稀であり、国内でも数例しか報告がない。しかし、臨床像が多彩であることが知られており、適切に診断されず、見逃されている例も存在することが予想される。2017年11月米国で MPSVII 型に対する酵素製剤が FDA により承認され、本邦での早期承認が望まれることから国内での治療を必要とする患者の実態調査と治療法の開発状況について調査研究を行なった。

A．研究目的

超希少疾患であるムコ多糖症 型の患者の実態調査と治療法に関する調査研究を行なった。

B．研究方法

研究調査対象は、当科にて定期的に通院しているムコ多糖症VII型 患者に対しておこなった。

（倫理面への配慮）

症例は連結可能な匿名化を行った。

C．研究結果

ムコ多糖症VII型の臨床像は、自験例とこれまでの報告例から、新生児期には胎児水腫、その後、肝脾腫、骨格異常（椎体後弯・肋骨のオール状変形）、鼠径ヘルニアを合併する頻度が高い。重症度は症例毎に異なる。生命予後に関与するのは気道閉塞の進行による呼吸不全で 乳幼児期に死亡する例から、成人例まで幅が広いことが明らかとなった。

海外で承認された α -グルクロニダーゼ酵素製剤の開発状況についてについても調査を行なった。米国において第III相試験結果が報告されており、12名のMPS VII患者（5～35歳）に対し、48週間のプラセボ無作為試験が実施された。酵素製剤は、4mg/kg 隔週投与され、投与により全例で尿中GAGが50%以上の減少を認めている。半数の患者で、疲労度や呼吸機能など複数の臨床症状の指標のいずれかにおいて有為な改善を認めた。2名で投与関連のアナフィラ

様症状が現れるも、重篤ではなく、全例で投与が完遂でき、現在も投与が継続され、承認後も新規に投与された患者において、重篤な有害事象の報告はない。

海外での開発状況を受け、患者団体、先天代謝異常学会からこの α -グルクロニダーゼ酵素製剤を厚生労働省の未承認薬検討会議にて検討する要望書が提出され、2018年7月に、医療上の必要性の高い未承認薬として認定された。また2018年8月30日付けで、厚生労働省より国内開発企業の募集が開始となった。また米国以外では、2018年8月に欧州EMAで承認され、12月にはブラジルでも承認を受けており、日本の患者への早期承認、治療の開始が期待されている。

D．考察

ムコ多糖症VII型では、胎児期もしくは幼少時より特徴的な所見を呈している症例が多く、早期診断と早期治療により、予後、生活の質の改善が期待される。治療薬の早期承認、疾患啓発、診断法の普及についての活動が必要と考えられる。

E．結論

MPSVIIは希少であり、臨床症状が多彩なため、未診断例が潜在的に存在する。酵素活性を簡便に測定できる濾紙血でのスクリーニングの開発、普及が早期診断に有効であり、有効な治療法の開発も今後の課題で

ある。

F . 健康危険情報

該当なし。
(分担研究報告書には記入せずに、総括
研究報告書にまとめて記入)

G . 研究発表

1. 論文発表

- Feldt-Rasmussen Ulla, Hughes Derralyann, Sunder-Plassmann Gere, Shankar Suma, Olivotto Iacopo, Ortiz Damara, Lachmann Robin H., Ohashi Toya, Hamazaki Takashi, Skuban Nina, Yu Julie, Barth Jay A., Nicholls Kathleen Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 30-month results from the randomized phase 3 ATTRACT study. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 126 巻 2 号 S53 2019 年 2 月
(査読有り , 招待無し)
- Kasuga Saki, Kabata Daijiro, Sakaguchi Tomoko, Kudoh Satoshi, Nishigaki Satsuki, Higa Yusuke, Fujikawa Shiori, Fujitani Hiroko, Shintani Ayumi, Hamazaki Takashi, Shintaku Haruo Usefulness of serum bipterin as a predictive biomarker for childhood asthma control: A prospective cohort study ALLERGOLOGY INTERNATIONAL 68 巻 1 号 96-100 2019 年 1 月 (査読有り , 招待無し)
- Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe

Y Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. Journal of inherited metabolic disease 2018 年 8 月 21 日

(査読有り , 招待無し)

- 尾崎 正典, 下野 太郎, 濱崎 考史, 立川 裕之, 三木 幸雄. 小脳萎縮を伴った GM1 ガングリオシドーシス type 2 の 1 例臨床放射線 63 巻 4 号 455-459 2018 年 4 月 (査読有り , 招待無し)

2. 学会発表

- 濱崎考史. 新生児ますスクリーニングの現状と未来への展望. ファブリー病患者会、大阪オープンセミナー2018 6月(国内)
- 濱崎考史. -グルクロニダーゼ欠損症の酵素補充療法. 第3回神経代謝病研究会 2018 7月 (国内)
- 濱崎考史. 同胞臍帯血移植が有効であった酵素療法抵抗性ムコ多糖症 型症例. ムコ多糖症フォーラム 2018 7月 (国内)
- 濱崎考史, ファブリー病治療の新しい選択肢の使用経験 城南ファブリー病セミナー 2018 11月 (国内)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
オートファジーとライソゾーム病の関連について

分担研究者： 秋山けい子（脳神経疾患研究所 先端医療研究センター & 遺伝病研究所 研究員）

研究要旨

ライソゾーム病は、病理学的観察、及び分子生物学に基づいた研究成果により、オートファジーとの関連が報告されている。ニーマン・ピック病C型の患者由来繊維芽細胞を用いて、オートファジー不全とSPNS1との関連を示唆し、さらにファブリ病の患者由来繊維芽細胞におけるオートファジー不全とメチル化との関連を見出した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

A．研究目的

ニーマン・ピック病、ファブリ病のオートファジー動態を解析し、オートファジー不全の機序及び関わる因子を探索する。

B．研究方法

ニーマン・ピック病、ファブリ病患者由来繊維芽細胞を用いて、オートファジー動態に関わる因子の発現量をウェスタンブロットティング、また蛍光免疫染色法において解析をした。

（倫理面への配慮）

細胞は連結可能な匿名化を行った。

C．研究結果

ファブリ病の患者由来繊維芽細胞を血清及びアミノ酸飢餓にし、LC3 turnover assayにより、オートファジー不全を明らかにした。また、オートファジー阻害剤により、オートファジーを停止させオートファゴゾーム亢進マーカーであるLC3IIの発現からオートファジー不全の検証を行いメチル化との関連を見出した。

ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞を血清飢餓にすると、ライソゾームの増大やオートファジー基質であるp62の蓄積が観察されたが、GFPSNS1の発現細胞株では、これらの現象が軽減された。また、ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞ではSPNS1の発現が低く、LC3 turnover assay

により、オートファジー不全を明らかにした。

D．考察

ファブリ病の女性患者由来繊維芽細胞を用いた実験により、オートファジー不全とメチル化との相関が示唆された。つまり、ファブリ病の女性患者の予後診断にオートファジー不全であるか否かの知見が有用な指標となる可能性を得ることができた。

ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞を用いた実験により、SPNS1がオートファジー不全の改善に寄与する事が明らかになった。さらに、ロイシンとSPNS1、オートファジーとの関連について研究を進め、治療薬の発見を今後の課題とする。

E．結論

ライソゾーム病をオートファジー不全という観点から、解析することにより、新たな因子が同定され、ライソゾーム病のオートファジー不全となる機構を示唆することができた。

F．健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Nov;27(11):3046-3052.
- 2) Okada J, Hossain MA, Wu C, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, Eto Y. Ten-year-long enzyme replacement therapy shows a poor effect in alleviating giant leg ulcers in a male with Fabry disease. Mol Genet Metab Rep. 2017 Dec 22;14:68-72.

2. 学会発表

- 1) Effect of methylation in GLA pto the severity of disease phenotypes. Hossain MA, Chen Wu, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, Iwamoto T, Eto Y. Sept.2018 Athene, Greece
- 2) Ten-year-long ERT shows a poor effect to reduce sphingolipid accumulation in patients with Fabry disease. Hossain MA, Chen Wu, Akiyama K, Miyajima T, Yanagisawa H, Iwamoto T, Eto Y. 第60回日本先天代謝異常学会 2018年11月岐阜

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

（分担）研究報告書

ライソゾーム病、ムコ多糖症の病態解析と治療に関する調査研究

研究分担者 矢部 普正 東海大学医学部再生医療科学教授

研究要旨：同種造血幹細胞移植は一部のムコ多糖症に対して有効であることが知られているが、移植後の酵素活性や治療効果を示す尿中ウロン酸の低下などの客観的指標による有効性のデータはほとんど無い。われわれは13例のムコ多糖症I型、およびII型に対して同種造血幹細胞移植を施行し、移植後の -L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性および尿中ウロン酸定量を測定し、同種造血幹細胞移植が生化学的にも極めて有効であることを示した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A．研究目的

ムコ多糖症I型およびII型に対する治療として、同種造血幹細胞移植が知られており、酵素補充療法と異なり中枢神経系や骨格への臨床的な有効性が明らかになってきた。しかし、造血幹細胞移植後の酵素活性や尿中ウロン酸を定量したデータはほとんどない。本研究では、同種造血幹細胞移植後のムコ多糖症I型およびII型症例の -L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性および尿中ウロン酸定量を測定し、生化学的な有効性を明らかにする。

B．研究方法

東海大学医学部付属病院において同種造血幹細胞移植を受け、6ヶ月以上生存しているムコ多糖症I型およびII型を対象に末梢血7mlと尿50mlを採取し、-L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性の測定および尿中ウロン酸定量を行う。測定は株式会社エス・アール・エルに外注する。

（倫理面への配慮）

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、説明、同意は文書をもって保護者より得た。

C．研究結果

対象は16例で、ムコ多糖症I型が3例、II型が13例、男性が14例、女性が2例であった。移植時年齢は中央値で4歳（範囲；0.67～21歳）、評価時年齢は中央値で8.7歳（範囲；2.2～26.5歳）であった。

ドナーと移植細胞ソースは、HLA一致同胞骨髄が6例、非血縁骨髄が6例、非

血縁臍帯血が2例であった。移植前処置は移植細胞ソースが骨髄の場合はBusulfan + Cyclophosphamide + Anti-thymocyte globulin、臍帯血の場合はThoracoabdominal irradiation (4 Gy) + FludarabineにMelphalanあるいはTresulfanの組み合わせで行った。

キメリズム解析はshort-tandem repeat (STR)法により解析し、全例でドナー細胞の生着を確認した。

移植前の酵素活性はムコ多糖症I型の1例で4.04 nmol/mg Pr/hr、ムコ多糖症II型の1例で1.4 nmol/mg Pr/4hrで、他の10例は測定感度以下であったが、移植後の15例で82.6±33.0（平均±標準偏差）nmol/mg Pr/hr or 4hrと著明に上昇していた。一方、尿中ウロン酸は移植前の302.6±130.4 mg/g Crより23.2±13.3 mg/g Crと著しく低下した。

D．考察

酵素補充療法においては投与直後に血中濃度がピークとなり、以後は経時的に低下するが、造血幹細胞移植においては持続的な造血により酵素が補充される。即ちワンポイントの採血で、中枢神経を除く全身組織への酵素補充効果を評価することができる。今回の検討で、造血幹細胞移植後の -L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性は全例で著明に上昇しており、ドナー細胞の生着を得て欠損酵素の産生が行われていることが確認された。これは抗酵素抗体の産生も生じていないためであり、酵素補充療法においては特に重症例で抗酵素抗体産生の頻度が高いことと比べ、

造血幹細胞移植の優位性を示している。その結果として、尿中ウロン酸は著しく低下し、体内に蓄積したグリコサミノグリカンの減少を意味している。

E . 結論

ムコ多糖症I型/II型に対する同種造血幹細胞移植では、生着後に -L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性の著明な上昇と尿中ウロン酸の低下が得られ、生化学的にも極めて有効であることが示された。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraiishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019 Feb 21. pii: haematol.2018.207241. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]

Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5.

doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.

Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.

Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]

Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi: Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K,

Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Feb 4. doi:

10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]

Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]

Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell

Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Dec 7. doi:

10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]

Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation

group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol.* 2018 Oct 27. doi:

10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]

Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]

Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018

Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? *Br J Haematol*. 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print] Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):98-108. doi: 10.1007/s12185-018-2440-4. Epub 2018 Mar 27. Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito MK. Human AK2 links intracellular bioenergetic

redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Mar 4;497(2):719-725. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print] Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.

総説

今井枝里、矢部普正 シドフォビル：移植後ウイルス感染症 *小児内科* 2018; 50(10): 1715-1718.

小池隆志、矢部普正 ライソゾーム病に対する造血幹細胞移植—ムコ多糖症に対する移植成績の現状と有効性の評価 *医学のあゆみ* 2018; 264: 779-784.

2. 学会発表

国際学会

1. H Yabe, E Imai, A Sugimoto, K Otsubo, T Morimoto, H Mochizuki, T Koike, S Kato and M Yabe. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease. 44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.
2. R Tsumanuma, E Omoto, H Kumagai, Y Katayama, K Iwato, G Aoki, Y Sato, Y Tsutsumi, K Miyazaki , N Tsukada, M Iino, A Shinagawa, Y Atsuta, Y Koderu , S Okamoto, H Yabe. Efficacy and

Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. 44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について

- ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

2. 「B. 研究方法」について

- (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

- (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について

- ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

4. 「F. 健康危険情報」について

- ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

5. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

1. シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン 2018

監修：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班

編集：シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン
診断と治療社

2. ゴーシェ病診療ガイドライン 2018

監修：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班

編集：ゴーシェ病診療ガイドライン
診断と治療社

3. ファブリー病診療ガイドライン 2018

監修：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班

編集：ファブリー病診療ガイドライン
診断と治療社

4. ALD 診療パンフレット （編集：下澤伸行）

【雑誌】

1、衛藤 義勝

1. Diagnostic performance evaluation of sulfate-conjugated cholesterol metabolites as urinary biomarkers of Niemann-Pick disease type C. Maekawa M, Narita A, Jinnoh I, Iida T, Marquardt T, Mengel E, Eto Y, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. Clin Chim Acta. 2019 Mar 12;494:58-63.

2. Dysregulated DNA methylation of GLA gene was associated with dysfunction of autophagy. Yanagisawa H, Hossain MA, Miyajima T, Nagao K, Miyashita T, Eto Y. Mol Genet Metab. 2019 Mar 7. pii: S1096-7192(19)30014-9.

3. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M,

Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. *Brain Dev.* 2019 Feb 5.

4. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464.

5. Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia: a case report. Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, Ohno K, Adachi K, Nanba E, Noguchi A, Takahashi T, Maekawa M, Eto Y, Ogawa M, Murata

6. A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, **Eto Y.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Nov;27(11):3046-3052.

7. The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, **Eto Y.** *Mol Genet Metab.* 2018 Jun;124(2):143-151. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.008. Epub

8. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. *JIMD Rep.* 2018;41:101-107.

2 . 酒井 規夫

1. 論文発表

- 1) Irahara-Miyana K, Otomo T, Kondo H, Hossain MA, Ozono K, Sakai N., Unfolded protein response is activated in Krabbe disease in a manner dependent on the mutation type., *J Hum Genet.* 2018 Apr 3. doi: 10.1038/s10038-018-0445-8.
- 2) Irahara-Miyana K, Enokizono T, Ozono K, Sakai N., Exonic deletions in GALC are frequent in Japanese globoid-cell leukodystrophy patients., *Hum Genome Var.* 2018 Oct 5;5:28. doi: 10.1038/s41439-018-0027-5

- 3) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y., Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial., *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.005. Epub 2018 Dec 8.
- 4) Miwa K, Yagita Y, Sakaguchi M, Kitagawa K, Sakai N, Mochizuki H., Effect of Enzyme Replacement Therapy on Basilar Artery Diameter in Male Patients With Fabry Disease., *Stroke.* 2019 Mar 11. doi: 10.1161 [Epub ahead of print]
- Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K., Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report., *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28(1):1-7. doi: 10.1297/cpe.28.1. Epub 2019 Jan 31.

3 . 高橋 勉

1. 論文発表

Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, Ohno K, Adachi K, Nanba E, Noguchi A, Takahashi T, Maekawa M, Eto Y, Ogawa M, Murata M, Takahashi Y. Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia: a case report. *MC Neurol.*, 2018, 18, 117.

4 . 高柳 正樹

1. 論文発表

1. 高柳 正樹 . 先天代謝異常症におけるトランジションの現状と問題点 . 外来小児科 vol18:p304-308,2015.

2. 高柳 正樹 . 【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】 先天性代謝異常 糖原病. 小児科臨床 vol69: p684-688, 2016.

6 . 檜垣 克美

1. 論文発表

1. Mena-Barragán T, García-Moreno MI, Sevsek A, Okazaki T, Nanba E, Higaki K, Martin

MI, Pieters RJ, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Probing the inhibitor versus chaperone properties of sp2-iminosugars towards human b-glucocerebrosidase: a picomolar chaperone for Gaucher disease. *Molecules* 2018

7 . 鈴木康之

1. 論文発表

Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, Kubaski F, Mason RW, Mackenzie WG, Theroux M, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Fukao T, Orii T, Ida H, Tomatsu S. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.001>

8 . 奥山虎之

1. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, **Okuyama T**. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev.* 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.

2. Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, **Okuyama T**, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev.* 2019 Feb 5. pii: S0387-7604(18)30480-7. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.004. [Epub ahead of print]

3. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.005. Epub 2018 Dec 8.

4. Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, **Okuyama T**. Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats. *Pediatr Int.* 2019 Feb;61(2):180-189. doi: 10.1111/ped.13751. Epub 2019 Feb 21.

5. Ohira M, **Okuyama T**, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 7;17:9-15. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.08.005. eCollection 2018 Dec.

6. Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, Okuyama T, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 5. doi: 10.1007/s10545-018-0221-0. [Epub ahead of print]

7. Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M. Interpretation of acid α -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2018 May 16. pii: S0387-7604(18)30191-8. doi: 10.1016/j.braindev.2018.05.001.

8. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. *JIMD Rep.* 2018 Apr 29. doi: 10.1007/8904_2018_106. [Epub ahead of print]

9 . 坪井 一哉

1. 論文発表

1) Katsuta H, Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Correlations Between Serum Cholesterol and Vascular Lesions in Fabry Disease Patients. *Circ J.* 2018 Oct 3. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0378.

2) Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017 Jun 7;18(1):43. doi: 10.1186/s40360-017-0152-7.

3) 坪井一哉. Fabry 病. 神経治療. 2018 vol38 No9: 288-92

10 . 松田純子

1. 論文発表

1) Ono S, Matsuda J, Watanabe E, Akaike H, Teranishi H, Miyata I, Otomo T, Sadahira Y, Mizuochi T, Kusano H, Kage M, Ueno H, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kanegane H, Ouchi K. Novel neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure. *Hum Genome Var.* 2019 Jan 7;6:2. doi: 10.1038/s41439-018-0035-5. eCollection 2019.

2) Inamura N, Kito M, Go S, Kishi S, Hosokawa M, Asai K, Takakura N, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y. Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiol Dis.* 2018, 120:51-62. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.023. Epub 2018 Aug 31.

11 . 下澤 伸行

1. 論文発表 (ALD & ペルオキシソーム病関連)

Hama K, Fujiwara Y, Morita M, Yamazaki F, Nakashima Y, Takei S, Takashima S, Setou M, Shimozawa N, Imanaka T, Yokoyama K. Profiling and Imaging of Phospholipids in Brains of Abcd1- Deficient Mice. *Lipids*. 2018; 53 (1) :85-102.

Morita M, Matsumoto S, Sato A, Inoue K, Kostsin DG, Yamazaki K, Kawaguchi K, Shimozawa N, Kemp S, Wanders RJ, Kojima H, Okabe T, Imanaka T. Stability of the ABCD1 Protein with a Missense Mutation: A Novel Approach to Finding Therapeutic Compounds for X-Linked Adrenoleuko- dystrophy. *JIMD Rep*. 2018 doi: 10.1007/8904_2018_118.

Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev*. 2018 Aug 1. pii: S0387-7604(18)30332-2.

Takashima S, Saito H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet*. 2018 Sep 20. doi: 10.1038/s10038-018-0512-1.

Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY. Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain Dev*. 2018. pii: S0387-7604(18)30231-6.

Kato K, Maemura R, Wakamatsu M et al. N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Nov 20;18:1-6.

13 . 小林博司

1. 論文発表

1) ファブリー病診療ガイドライン
2019年3月30日発行 診断と治療社

2) P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. *JIMD Rep*. 2018; 41:101-107.

3) Recent trends in mucopolysaccharidosis research. Kobayashi H. *J Hum Genet*. 2019 Feb;64(2):127-137.

14 . 加我 牧子

1. 論文発表

1. Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, Narita A, Miwata S, Sekiya Y, Kawashima N, Suzuki K, Narita K, Doisaki S, Muramatsu H, Sakaguchi H, Matsumoto K, Koike Y, Onodera O, Kaga M, Shimozawa N, Yoshida N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 18(2019)1-6.

2. Obara T, Ishikuro M, Tamiya G, Ueki M, Ymanaka C, Mizuno S, Kikuya M, Metoki H, Matsubara H, Nagai M, Kobayashi T, Kamiyama M, Watanabe M, Kakuta K, Ouchi M, Kurihara A, Fukuchi N, Yasuhara A, Inagaki M, Kaga M, Kure S & Kuriyama S. Potential identification of vitamin B6 responsiveness in autism spectrum disorder utilizing phenotype variables and machine learning methods. SCIENTIFIC REPORTS (2018)8:14840 DOI:10.1038/s41598-018-33110-w.
3. Arai Y, Iwasaki Y, Suzuki T, Ide S, Kaga M. Elimination of amyloid precursor protein in senile plaques in the brain of a patient with Alzheimer-type dementia and Down syndrome. Brain Dev 41:106-110, 2019 .
4. 加我牧子. 小児副腎白質ジストロフィー Adrenoekodystrophy (ALD). 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 . 技術情報協会 東京 , 2018;472-6.

15 . 横山 和明

1. 論文発表

Journal of visualized experiment_May, doi: 10.3791/57293. Quantitative and Qualitative Method for Sphingomyelin by LC-MS Using Two Stable Isotopically Labeled Sphingomyelin Species.(2018) Hama K, Yokoyama K. et al.

16 . 渡邊 順子

1. Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Hasegawa Y, Sasai H, Fukao T, Uchimura N, Yamashita Y. Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2018.9.4-7(Greece)
2. Fukui K, Watanabe Y, Tashiro K, Nakagawa S, Yamashita Y. A case of methylmalonic aciduria diagnosed with chronic myeloid leukemia 9 years after liver transplantation. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2018.9.4-7(Greece)
3. Nakajima Y, Meijer J, Dobritzsch D, Zhang C, Wang X, Watanabe Y, Meinsma R, Ito T, Van Kuilenburg A B P. Dihydropyrimidinase deficiency due to novel DPYS mutations affecting protein structural integrity and catalytic activity. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2018.9.4-7(Greece)
4. Watanabe Y, Kinoshita M, Fukui K, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Yamashita Y. A new case of “KAT6A Syndrome” in a 2-year-old Japanese female with intellectual disability and multiple minor anomalies. The 68th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2018.10.18 (San Diego)

19. 井田博幸

1. 論文発表

井田博幸：Gaucher 病に対する基質合成抑制療法．小児内科 50:1577-1580,2018

21. 小林 正久

1. 論文発表

1) Kono Y, Wakabayashi T, **Kobayashi M**, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25: 1320-1325

2) Higuchi T, **Kobayashi M**, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of cryptic novel α -Galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. *JIMD Rep.* 2016; 30: 53-72

22. 福田 冬季子

1. 論文発表

1. 福田 冬季子 小児疾患の診断治療基準 糖原病 小児内科50 (増刊); 172-173, 2018.

2. 福田 冬季子 小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み 神経領域(日本小児神経学会) 小児内科50(5), 808-811,2018.

3. 福田 冬季子 小児の治療指針 ライソゾーム病 Pompe病(糖原病II型) 小児科診療81 (増刊) 557-558, 2018

4. 福田 冬季子 ポンペ病の新しい知見 医学のあゆみ264(9) 857-861,2018

5. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M. Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review. *Mol Genet Metab Rep.* 13;17:31-37, 2018

5. Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. *JIMD Rep.* 43:85-90,2019

23. 中村公俊

1. 論文発表

1. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan O, Lukina E, Mengel E, Nakamura K, Pastores GM, Pérez-López J, Schwartz I, Serratrice C, Szer J, Zimran A, Rocco MD, Panahloo Z, Kuterr DJ, Hughes D Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metabol* 122, 122-129 (2018)

2. Chong PF, Nakamura K and Kira R Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (in press) doi: 10.1007/s10545-018-0155-6

3. Anan K, Hino S, Shimizu N, Sakamoto A, Nagaoka K, Takase R, Kohrogi K, Araki H, Hino Y, Usuki S, Oki S, Tanaka H, Nakamura K, Endo F, Nakao M LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. *Nucleic Acids Research*, gky234, <https://doi.org/10.1093/nar/gky234>, 29 March 2018

4. Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Sakamoto R, Nakamura K Recovery of severe acute liver

failure without transplantation in patients with Wilson disease. *Pediatric Transplantation* (in press)

5 . Momosaki K, Kido J, Matsumoto S, Yoshida S, Takei A, Miyabayashi T, Sugawara K, Endo F, Nakamura K

High-risk screening for Gaucher disease in patients with neurological symptoms. *J Hum Genet.* 63, 717-721 (2018) doi: 10.1038/s10038-018-0438-7. Epub 2018 Mar 30.

6. Watanabe S, Kido J, Ogata M, Nakamura K, Mizukami T Hyperglycemic hyperosmolar state in an adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*

24. 濱崎考史

1. 論文発表

- Feldt-Rasmussen Ulla, Hughes Derralynn, Sunder-Plassmann Gere, Shankar Suma, Olivotto Iacopo, Ortiz Damara, Lachmann Robin H., Ohashi Toya, Hamazaki Takashi, Skuban Nina, Yu Julie, Barth Jay A., Nicholls Kathleen Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 30-month results from the randomized phase 3 ATTRACT study. *MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM* 126 巻2 号 S53 2019年2月

(査読有り,招待無し)

- Kasuga Saki, Kabata Daijiro, Sakaguchi Tomoko, Kudoh Satoshi, Nishigaki Satsuki, Higa Yusuke, Fujikawa Shiori, Fujitani Hiroko, Shintani Ayumi, Hamazaki Takashi, Shintaku Haruo Usefulness of serum biopterin as a predictive biomarker for childhood asthma control: A prospective cohort study *ALLERGOLOGY INTERNATIONAL* 68 巻1 号 96-100 2019年1月(査読有り,招待無し)

- Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. *Journal of inherited metabolic disease* 2018年8月21日

(査読有り,招待無し)

- 尾崎 正典, 下野 太郎, 濱崎 考史, 立川 裕之, 三木 幸雄. 小脳萎縮を伴った GM1 ガングリオシドーシス type 2 の 1 例臨床放射線 63 巻 4 号 455-459 2018 年 4 月(査読有り,招待無し)

25. 秋山けい子

1. 論文発表

- 1) Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Nov;27(11):3046-3052.

2) Okada J, Hossain MA, Wu C, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, Eto Y. Ten-year-long enzyme replacement therapy shows a poor effect in alleviating giant leg ulcers in a male with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Dec 22;14:68-72.

26 . 矢部 普正

1. 論文発表

Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019 Feb 21. pii: haematol.2018.207241. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]

Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.

Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.

Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]

Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi:

Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y,

Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]

Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]

Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]

Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol.* 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]

Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]

Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.

Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsushashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H,

Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? *Br J Haematol*. 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]

Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):98-108. doi: 10.1007/s12185-018-2440-4. Epub 2018 Mar 27.

Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito MK. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Mar 4;497(2):719-725. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.

Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]

Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.

総説

今井枝里、矢部普正 シドフォビル：移植後ウイルス感染症 小児内科 2018; 50(10): 1715-1718.

小池隆志、矢部普正 ライソゾーム病に対する造血幹細胞移植-ムコ多糖症に対する移植成績の現状と有効性の評価 医学のあゆみ 2018; 264: 779-784.

平成31年 1月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 名誉教授

(氏名・フリガナ) 衛藤 義勝 (エトウ ヨシカツ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

平成30/年3月30日

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相等の件については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 酒井 規夫・サカイ ノリオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山本 文雄

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及びについては以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ） 高橋 勉（タカハシ ツトム）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	秋田大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京平成大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 冲永 寛子

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理について以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 健康医療スポーツ学部・教授

(氏名・フリガナ) 高柳 正樹・タカヤナギ マサキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・特任教授

（氏名・フリガナ） 辻 省次・ツジ ショウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和元年5月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中島 廣光 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究推進機構・准教授
(氏名・フリガナ) 檜垣 克美・ヒガキ カツミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由:平成30年度中は調整がつかず審査委員会に付すことができなかったため、令和元年5月下旬実施の委員会で審査予定である。)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岐阜大学
所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長
氏名 岩間 亨



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 ライソゾーム病 (ファブリ含む) に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 鈴木 康之 ・ スズキ ヤスユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床検査部 統括部長
(氏名・フリガナ) 奥山 虎之 ・オクヤマ トラユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 名古屋セントラル病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 中尾 昭公

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相対については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) ライソゾーム病センター・血液内科 センター長
(氏名・フリガナ) 坪井 一哉 (ツボイ カズヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋セントラル病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 川崎医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福永 仁夫

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部・教授
 （氏名・フリガナ） 松田 純子 ・ マツダ ジュンコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	川崎医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岐阜大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 森脇 久隆

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究推進・社会連携機構科学研究基盤センター 教授
(氏名・フリガナ) 下澤信行・シモザワノブユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

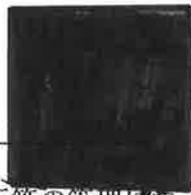
平成31年2月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 広島国際大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 焼廣 益秀



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部・客員教授
(氏名・フリガナ) 今中 常雄・イマナカ ツネオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 小林 博司 (コバヤシ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立東部療育センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 加我 牧子



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 東京都立東部療育センター・院長

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所客員研究員

(氏名・フリガナ) 加我 牧子・カガ マキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 30日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 帝京大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 冲永佳史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病 (ファブリ病含む) に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 帝京大学薬学部・教授
(氏名・フリガナ) 横山 和明・ヨコヤマ カズアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 30 年 12 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永田 見生

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益衝突については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 質量分析医学応用研究施設・小児科・准教授
(氏名・フリガナ) 渡邊 順子 (ワタナベ ヨリコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部小児科・講師

(氏名・フリガナ) 石垣 景子・イシガキ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成30年12月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 豊島 良太

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名）医学部附属病院・助教
（氏名・フリガナ）成田 綾（ナリタ アヤ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鳥取大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 1月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 井田 博幸 (イダ ヒロユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 1月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 大橋 十也 (オオハシ トオヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 1月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 ライゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師

(氏名・フリガナ) 小林 正久 (コバヤシ マサヒサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

平成30年12月18日

機関名 浜松医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 福田冬季子・フクダトキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

H31年 3月 22日

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原田 信志

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライゾゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部 教授
(氏名・フリガナ) 中村 公俊 ・ ナカムラ キミトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪市立大学
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 荒川 哲男

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科発達小児医学・教授
 (氏名・フリガナ) 濱崎 考史・ハマザキ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2018年10月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一般財団法人 脳神経疾患研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 渡邊 一夫

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 先端医療研究センター&遺伝病治療研究所・研究員
(氏名・フリガナ) 柳澤 比呂子・ヤナギサワ ヒロコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	一般財団法人 脳神経疾患研究所 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 一般財団法人 脳神経疾患研究所 倫理委員会)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一般財団法人 脳神経疾患研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 渡邊 一夫

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 先端医療研究センター&遺伝病治療研究所・研究員
(氏名・フリガナ) 秋山 けい子・アキヤマ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	一般財団法人 脳神経疾患研究所 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 一般財団法人 脳神経疾患研究所 倫理委員会)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山田清志

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 矢部 普正・ヤベ ヒロマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東海大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。