

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）

ミトコンドリア病の調査研究

（H29-難治等（難）-一般-035）

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後 藤 雄 一

国立精神・神経医療研究センター

令和 2（2020）年 7 月

目 次

I. 総括研究報告	
【ミトコンドリア病】	----- 1
資料1 令和元年度第1回班会議プログラム	
資料2 令和元年度第2回班会議プログラム	
資料3 市民公開講座パンフレット及びアンケート結果	
資料4 ミトコンドリア病患者登録用紙（成人版）	
【ジュベール症候群類縁疾患、レット症候群、MECP2 重複症候群】	----- 38
II. 分担研究報告	
【ミトコンドリア病】	----- 40
【ジュベール症候群類縁疾患、レット症候群、MECP2 重複症候群】	----- 56
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 69
IV. 主な刊行物・別刷	----- 74
V. 研究班員名簿	----- 85

ミトコンドリア病に関する調査研究

【ミトコンドリア病】

研究代表者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長

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

研究分担者

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

研究協力者

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

A. 目的

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

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

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

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

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

B. 方法

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

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

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

① 遺伝子検査の実施と標準化

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

② 病理検査の実施

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

③ 生化学検査の標準化

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

2) 認定基準の改定、重症度スケール、グローバルな診断基準作成に参加

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

〈後藤、古賀、大竹、小牧〉

3) 診療ガイドラインの作成

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

と協力して、診療ガイドラインの作成の作業を継続した<全員>

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

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

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

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

6) 生殖補助医療の情報収集と見解のまとめ

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

C. 結果と考察

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

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

① 病理検査

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

② 生化学検査

検体は線維芽細胞もしくは各臓器を用いている。

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

③ 遺伝子検査

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学

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

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

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

3) 診療ガイドラインの作成

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

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

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

して検討した。

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

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

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

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

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

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

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

6) 生殖補助医療の情報収集と政府見解のまとめ

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

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

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

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

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

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

D. 結論

本研究班の活動はAMED 難治性疾患実用化研究班（村

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

E. 健康危険情報
なし

F. 研究発表
1. 論文発表

著書、総説

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

後藤雄一：MELAS, 小児科診療 82(4):471–475, 2019

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

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

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

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

原著論文

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

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

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

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

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

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

2. 学会発表

国際学会

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

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

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

国内学会

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

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

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

令和元年度 第1回班会議

プログラム

日時：令和元年7月6日（日）10：00～13：00

場所：TKP 東京駅日本橋カンファレンスセンター

〒103-0028 東京都中央区八重洲1-2-16 TG ビル本館 3階

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

電話：03-3510-9123

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

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

令和 元 年度 第 2 回 班 会 議

プログラム

日時：令和 2 年 1 月 10 日（金）13：30～16：30

場所：東京国際フォーラム 会議室 G408

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-5-1

代表電話 03-5221-9000

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

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

主催：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ミトコンドリア病の調査研究班

市民公開講座

ミトコンドリア病の 最新情報

1. ミトコンドリア病治療の現状

後藤雄一（国立精神・神経医療研究センター）

2. タウリン治療について

砂田芳秀（川崎医科大学）

3. 患者会活動について

山中雅司（ミトコンドリア病患者・家族の会）

日時：令和元年7月6日（土）13：30～15：30

場所：TKP東京駅日本橋カンファレンスセンター

〒103-0028東京都中央区八重洲1-2-16 TG ビル本館 3階



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

問い合わせ：国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部

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

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

市民公開講座 「ミトコンドリア病の最新情報」

日時：令和1年7月6日 13時30分～15時30分

場所：TKP 東京駅日本橋カンファレンスセンター

参加者アンケート 11部回収

感想：

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

要望：

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

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

▼ 臨床情報

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

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

家族歴 (同疾患の方) (同疾患の方が血縁者にいますか?) なし あり →

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

続柄

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

血族婚 (4親等になるいとこを含む近縁者間の結婚) なし あり →

親がいとこ同士 ※具体的にご記入ください
 それ以外

筋生検 (患者さん本人の筋生検) 受けたことがある → ▶検査実施 施設名 : ▶所見 :
 受けたことがない

遺伝子診断 (ミトコンドリアDNA) 実施済み → ▶検査実施 施設名 :
 未実施

検査結果のコピーを提出してください。

▶変異 点変異・3243 点変異・8344 枯渴 (欠乏)
 単一欠失 多重欠失 その他 :
 変異なし ※具体的にご記入ください

遺伝子診断 (核DNA) 実施済み → ▶検査実施 施設名 :
 未実施

検査結果のコピーを提出してください。

▶遺伝子 ▶NM_ :
 ▶変異の記述 :

このデータは原情報に忠実に記入されており、医師の確認のもとに作成されたものであることを証明します。

また、患者情報に不明な点がある場合、患者情報登録部門より問い合わせを受けることに同意します。

病院名 医師署名 (自筆)

署名日 年 月 日

注意: → 患者さま記入欄

 → 医師に確認の上、記入する欄

2枚目(または裏面)も、お忘れなくご記入ください

▼ 臨床情報

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

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

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

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

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

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

ミトコンドリア病患者登録のお知らせ

ミトコンドリア病の患者 主治医の先生方

前略

日頃より診療・研究へのご理解、ご協力ありがとうございます。

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

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

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

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

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

期間：2024年3月31日まで。以後も更新される予定です。

草々

2019年12月

【 主任研究者連絡先 】

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

【 登録書類の返送先 】

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

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

1 4 - 4 ミトコンドリア病患者登録システムへの協力説明及び同意文書（医師用）

(患者様氏名) _____ 様 担当先生御侍史

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

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

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

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター MGC

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

担当の先生 記入箇所（施設名、電話番号などは印鑑でもかまいません）

わたし

(施設名) _____

(連絡先電話番号) _____

(医師氏名) _____

は、

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

同意年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者様 記入箇所

わたし（本人） _____ (印) (以下、自署であれば印は不要)

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

(保護者もしくは代筆者氏名)

_____ (印) (続柄 _____)

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

同意年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

注意事項 : 枠内 → 患者様 記入欄
17 17 枠内 → 患者様 記入欄
その他 → 医師 記入欄

2019年8月改訂

【同意書記入例】年齢により、記入箇所が異なりますのでご注意ください。

赤枠 は必ずご記入ください。

◆ 0歳～14歳の方

青枠 は該当者のみです。

同意年月日 **2019** 年 **1** 月 **31** 日

署名 (本人) _____ (以下、自署であれば印は不要)

本人が

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

(保護者もしくは代筆者氏名)

国立一郎 (続柄 **父**)

◆ 15歳以上未成年の方

書ける方は、ご本人のご署名をお願い致します

同意年月日 **2019** 年 **1** 月 **31** 日

署名 (本人) **国立太郎** (以下、自署であれば印は不要)

本人が

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

(保護者もしくは代筆者氏名)

国立一郎 (続柄 **父**)

◆ 成人の方

書ける方は、ご本人のご署名をお願い致します

同意年月日 **2019** 年 **1** 月 **31** 日

署名 (本人) **国立太郎** (以下、自署であれば印は不要)

本人が

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

(保護者もしくは代筆者氏名)

国立 18 郎 (続柄 **父**)

ひとつでもチェックされた場合は
下記にご署名をお願いします

同意撤回書
同意撤回書

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

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

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

(住所)

(電話番号) _____ (_____) _____

署名 (本人) _____ (印) (以下、自署であれば印は不要)

同意撤回年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

* 同意の撤回は原則として同意書に署名した人が行います。

【送付先】

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

ミトコンドリア病患者登録システムへの登録に対する担当医師への説明書

1) ミトコンドリア病患者登録システム構築の目的

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

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

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

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

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

2) 登録する情報の内容について

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

3) 本登録システムに登録できる患者様について

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

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

とさせていただきます。

4) 登録の方法について

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

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

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

5) 登録実施に当たっての危険性、不利益について

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

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

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

6) 研究の資金源や研究者等の研究に関する利益相反について

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

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

7) 登録された情報の使われ方について

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

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

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

8) 協力に同意しないことについて

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

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

9) 本研究の実施体制、研究機関の名称及び研究責任者の氏名

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

研究責任者の氏名：後藤 雄一

【 問合せ先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4 丁目 1 番 1 号

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター MGC

Remudy 患者情報登録部門 ミトコンドリア病担当事務局

責任者：後藤 雄一

電話：042-346-3524

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

ミトコンドリア病患者登録のお知らせ

ミトコンドリア病 患者の皆様

前略

日頃より診療・研究へのご理解、ご協力ありがとうございます。

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

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

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

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

期間：2024年3月31日まで。以後も更新される予定です。

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

草々

2019年12月

【 主任研究者連絡先 】

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

【 登録書類の返送先 】

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

<苦情等の窓口>

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



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

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター MGC

ミトコンドリア病患者情報登録部門 責任者 後藤 雄一 殿

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

(住所) _____ は、

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

下記に記す全ての項目に、チェック をつけます。

- 記 -

1 登録システムの目的

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

2 登録する情報の内容

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

3 登録の方法

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

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

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

4 危険性ならびに副作用等

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

5 研究の資金源や研究者等の研究に関する利益相反について

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

6 登録された情報の使われ方

登録情報を分析し、臨床試験／治験の実施に向けた情報の作成をいたします。

個人情報が特定されないように配慮したうえで、学術的な場での公表を行います。

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

提出用

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

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

7 登録された情報の通知

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

8 プライバシーの保護、訂正

個人が特定できる情報は公開されません。

個人情報については、後で訂正することができます。

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

9 研究に参加しないことによる不利益

本研究に参加することに同意しても、それはいつでも撤回できます。

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

以上

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

上記について説明文書を読み理解し、全てのチェック項目に印をつけてみました。

そのうえで、以下の点について同意するか否かのチェックをいたします。

10) 本登録システムに自由意思に基づいて参加し、個人の情報を登録すること

はい いいえ

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

はい いいえ

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

はい いいえ

提出用

13) 個人が特定されないようにしたうえで、学術的な場で公表されること

はい いいえ

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

はい いいえ

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

はい いいえ

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

はい いいえ

全てのチェック項目に、印をつけました。

同意年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

署名 (本人) _____ (印) (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15歳未満の場合

筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

_____ (印) (続柄 _____)

※ここまでの書類（3枚）を、必ず患者情報登録部門にお送りください

記入例

【同意書記入例】年齢により、記入箇所が異なりますのでご注意ください。

赤枠は必ずご記入ください。

◆ 0歳～14歳の方

青枠は該当者のみです。

同意年月日 **2019年 1月 31日**

署名 (本人) _____ (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15歳未満の場合 ← **必ずチェックをお願いします。**

筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

国立 一郎 (続柄 **父**)

◆ 15歳以上未成年の方

書ける方は、ご本人のご署名をお願い致します

同意年月日 **2019年 1月 31日**

署名 (本人) **国立 太郎** (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15歳未満の場合

筆記が困難な場合 ← **該当する方は、チェックをお願いします。**

(保護者もしくは代筆者氏名)

国立 一郎 (続柄 **父**)

◆ 成人の方

書ける方は、ご本人のご署名をお願い致します

同意年月日 **2019年 1月 31日**

署名 (本人) **国立 太郎** (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15歳未満の場合

筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

国立 一郎 (続柄 **父**)

ひとつでもチェックされた場合は
下記にご署名をお願いします

保存用

同意撤回書

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

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

(住所) _____

(電話番号) _____ (_____) _____

署名 (本人) _____ (印) (以下、自署であれば印は不要)

本人が

知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合

15 歳未満の場合

筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

_____ (印) (続柄 _____)

同意撤回年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

* 同意の撤回は原則として同意書に署名した人が行います。

【 送付先 】

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4 丁目 1 番 1 号

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター MGC

ミトコンドリア病患者情報登録部門

電話 042-346-3524

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

1) 神経・筋疾患患者登録システム (Remudy) の目的について

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

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

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

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

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

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

2) 実施内容について

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

3) 登録システムに登録できる患者様について

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

保存用

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

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

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

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

4) 登録の方法について

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

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

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

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

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

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

5) 登録実施に当たっての危険性、不利益について

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

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

保存用

報を公開することはありません。

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

6) 研究の資金源や研究者等の研究に関する利益相反について

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

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

7) 登録された情報の使われ方について

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

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

8) 登録内容の報告について

ご希望いただければ、ご本人の登録内容をお知らせいたします。

9) 登録情報の保存及び廃棄について

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

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

10) 実施結果の報告について

ご希望いただければ、ご本人の登録内容をお知らせいたします。

11) プライバシーの保護及び訂正について

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

登録情報の問い合わせや訂正については、以下にある問合せ先にご連絡ください。

12) 実施協力に同意しないことによる不利益について

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

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

13) 本研究の実施体制、研究機関の名称及び研究責任者の氏名

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

【 問合せ先 】

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

かんじゃとうろく
「ミトコンドリア病の患者登録システム」

について



国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

びょうき 病気について

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

かんじゃ とうろく 患者さんの登録システムについて

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

けんきゅう かた この研究のすすめ方

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

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

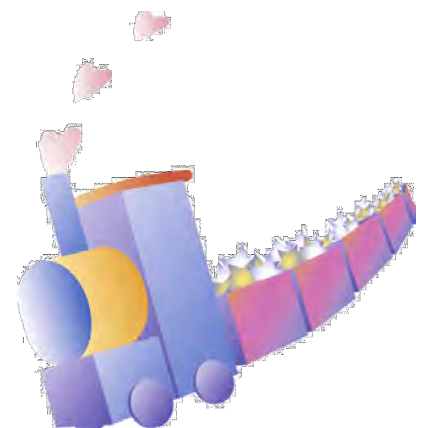
けんきゅう さんか この研究に参加するとこんなことがあるかもしれません

よ 良いこと

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

よ 良くないこと

ありません。



けんきゅう さんか じゆう 研究への参加は自由です

この調査に参加するかどうかは、説明をよく聞いてお母さんやお父さんと話し合っ
て決めてください。参加するかどうかはあなたの自由です。参加しようと思
ったら、冊子の後ろについている「研究参加アセント文書」に、あなたの名前と日
にちを書いてください。あなたが研究に参加してもよいという気持ちを
確認するためのものです。

いつでもやめられます

途中でいやになったら、いつでもやめることができます。いやになった
ときは、お母さんやお父さんにあなたの気持ちを話ししてください。
そして、お医者さんにも話ししてください。

まも 守ってほしいこと

何か不安なこと心配なことがあったら、すぐにお母さんやお父さん
にお話ししましょう。

けんきゅうさんかあせんとぶんしよ
研究参加アセント文書

びょうかんじゃとうろく こうちく
「ミトコンドリア病の患者登録システムの構築」について

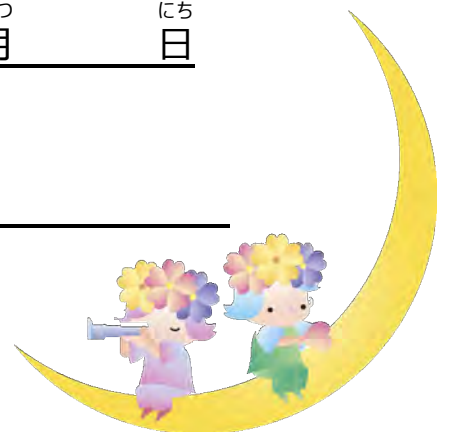
- わたしは、『「**ミトコンドリア病の患者登録システム**」について』を
よ
読みました。
- わたしは、この調査についての説明を受けました。
- わたしは、この調査について分からないことがあった時、きちんと
わかるまで聞くことができました。
- わたしは、この調査をやめたいと思ったら、お母さんやお父さん、
お医者さんにお話しできることを知りました。
- わたしは、この調査に参加することに同意します。

さんか
 参加しようとおもったら に をいれて、なまえとひにちをかいてください。

きひ	:	年	月	日
なまえ	:	_____		
名前	:	_____		

せつめいひ
 説明日 : 年 月 日

せつめい せんせい
 説明した先生 :



ミトコンドリア病の調査研究

【ジュベール症候群関連疾患、レット症候群、MECP2 重複症候群】

研究分担者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

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

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

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

研究協力者

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

B. 研究方法

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

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

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

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

A. 研究目的

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

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

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

C. 結果

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

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

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

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

D. 考察

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

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

E. 結論

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

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

4. Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. *MeCP2_e2* partially compensates for lack of *MeCP2_e1*: a male case of Rett syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(2):e1088. doi:10.1002/mgg3.1088.
5. 伊藤雅之. ジュベール症候群関連疾患. 生涯教育シリーズ 96. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整 (監修・編集). 日本医師会雑誌 148 (特別号 1). 日本医師会. 東京. 131pp., 2019.

2. 学会発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

医療機関・ナショナルセンター等での受託体制の検討
エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

研究分担者 後藤 雄一
国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター長

研究要旨

難病の遺伝学的検査体制モデルの提唱を目指して、医療機関、特にナショナルセンターの役割を検討した。ナショナルセンターの疾患専門性や臨床検査としての遺伝学的検査の基盤となる科学性を支える活動と疾患専門家としての関与が望ましい。具体的には、衛生検査所登録の必要性があることから設備と人員の確保を目指すべきである。また、難病には網羅的遺伝学的検査は必須であり、そのための医療体制としてエキスパートパネルの性格付けとゲノムをよく知る各診療領域の臨床医ネットワークの構築を急ぐべきである。

A. 研究目的

本研究班の目的は、新たな精度管理基準に対応できる検査実施体制のモデル構築とその提示である。検査を担う機関は、登録衛生検査所としての検査会社であることが基本である。しかしながらこれまでの難病の診断には、その疾患の専門医や専門家が所属する医療機関や研究機関が重要な任務を担ってきた。そのために、さらに難病の診断には遺伝学的検査ばかりでなく、特殊な診断手段が必要なこともあり、直ちに検査会社が全面的に担うことの出来ない専門性も存在する。

したがって、精度管理基準を満たしながら、難病医療の専門性を生かした遺伝学的検査体制を構築するには、工夫が必要になる。

1) ナショナルセンター等での受託体制の検討

そのために、従来から我が国における中核として先天代謝異常症や免疫不全症等の診断・治療を行ってきた国立成育医療研究センター、遺伝性筋疾患等の診断・医療を行ってきた国立精神・神経医療研究センターにおいては、遺伝学的検査体制にどう関わることができるかを検討する必要がある。これが第一の目的である。

2) エクスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

また、多種多様な難病診断において網羅的ゲノム検査の汎用性・有用性が欧米で明確になっており、我が国においても至急体制を整備することが喫緊の課題である。その検査で生じる数多くのバリエーションの臨床的妥当性を判断する「エキスパートパネル」の仕組みを早急に具体化させる必要がある。これが第二の目的である。

B. 研究方法

1) ナショナルセンター等での受託体制の検討

専門性を生かしながら、精度管理基準を満たす方法を検討する。

2) エクスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

2019年度から開始されたがんゲノム医療におけるエキスパートパネルの条件や運用方法について検討する。このテーマは、AMEDゲノム創薬基盤研究

事業「ゲノム情報研究の医療への実応用を促進する研究」A-②：ゲノム情報患者還元課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：小杉真司）（以下、小杉班）と連携して進める。

(倫理面への配慮)

倫理委員会への申請を要する研究内容はない。

C. 研究結果

1) ナショナルセンター等での受託体制の検討

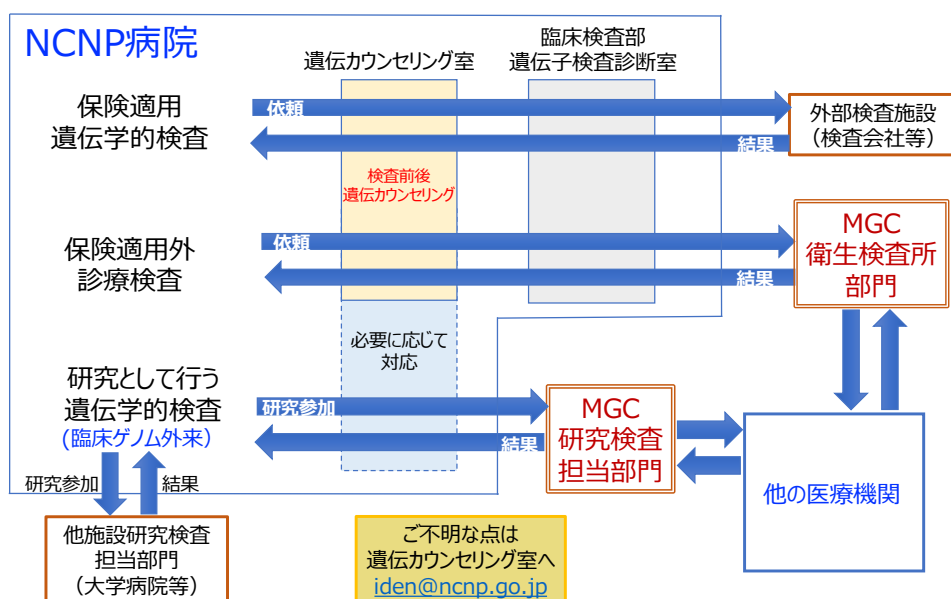
改正医療法への適応を考えると、他施設から多くの検査を受託するには、自施設内で完結する院内ラボとして遺伝学的検査を行うことは無理であり（患者が検査施設を受診する必要がある）、衛生検査所登録を目指す必要がある。

国立精神・神経医療研究センター（以下、NCNP）では、病院内に「遺伝子検査・診断室」を作り、ジストロフィン検査を保険適用以前から研究的に行っており、一部の方法（MLPA法）が保険適用になった後も、全塩基配列検査などの研究的検査も適宜行いながら診断を行ってきた。また、ミトコンドリアDNAの検査は、30年ほど前から筋病理検査と連動させて研究的に行っており、必要に応じて生化学検査などを加えて正確な診断を目指して行ってきた。

衛生検査所として行う検査は臨床検査であり、精度管理を行うための施設や人員を確保して行う必要がある、研究とは一線を画する。また、これまで行ってきた研究的な検査は、十分な研究費と人員を確保して行ってきたとは言いがたく、衛生検査所登録に必要な費用と人員確保のハードルは存外に高い。さらに、難病の遺伝学的検査は、がんゲノム医療と異なり、数多くの疾患があってもそれぞれの頻度は低く、臨床検査として医療経済的に維持させることが困難な側面もある。

したがって、NCNPでは、すでに臨床検査として確立して他の検査会社等での検査が可能な検査を原則外注することとし、疾患の専門家が高度専門施設として、研究的な検査を行うことができる体制をメディカル・ゲノムセンター（以下、MGC）内に整備することとした。

NCNPにおける遺伝学的検査



2) エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

小杉班での議論に参加し、難病医療におけるエキスパートパネルの構成員や二次的所見における難病専門医ネットワークの構築の重要性を考察した。

D. 考察

1) ナショナルセンター等での受託体制の検討

2020年4月に、難病の遺伝学的検査の保険収載項目が大幅に増加した。しかし、単に保険収載項目を増やすのみで、すべて問題が解決できるわけではない。疾患によっては、数個の遺伝子の検査が臨床的に意味を持つ場合もあるが、ミトコンドリア病などのように200近くの原因遺伝子が見つかる場合などはパネル検査やエクソーム検査が必要になる疾患もある。費用についても、使用する検査法によってかなりの幅があることや、結果の解釈を担うところの費用についても、十分考慮されている訳ではない。

難波班ではこれらの論点についても引き続き検討を行い、診療費用を含めた検査体制モデルを提唱できるように今後も努力したい。

2) エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

難病の遺伝学的検査におけるエキスパートパネルにおいては、疾患領域や発生頻度を考慮したきめ細かい体制作りが必要である。頻度の少ない疾患には、拠点の設定や小さい診療ネットワークの活用が理に適っており、専門性の高い領域では、ナショナルセンターなどを中核として運用することが推奨される。いずれにしても、情報の共有化やネットワークが不可欠である。

小杉班の活動報告書においても、それらの点が考察され、その上で、難病ゲノム医のオールジャパン相談体制の構築を目ざして、今後も活動を行うことと

している。

E. 結論

ナショナルセンター等の役割の明確化とその体制整備を早急に行うことが必要である。

また、ゲノムをよく分かる人材の養成を行い、難病専門医ネットワークの早期実現を図ることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(参考)

- 後藤雄一. 稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究. pp. 125-137, 小杉班報告書 令和2年3月
http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/a08_hokokusho.pdf
- 後藤雄一. ワークショップ6) 二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク. pp. 113-117, pp. 188-195, 第17回全国遺伝子医療部門連絡会議令和元年(2019年)報告書
<http://www.idenshiiryoubumon.org/img/top/17thConference.pdf>

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。)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

NDB を用いたミトコンドリア病患者の記述疫学研究

研究分担者：藤野 善久（産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室 教授）
藤本 賢治（産業医科大学 産業保健データサイエンスセンター 助教）
松田 晋哉（産業医科大学医学部 公衆衛生学教室 教授）
三牧 正和（帝京大学医学部 小児科 教授）
後藤 雄一（国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部 部長）

研究要旨

本研究では、わが国のミトコンドリア病の有病者数を厚生労働省が運営するレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を用いて推定した。結果として、わが国におけるミトコンドリア病患者の有病者数は3,629人、有病割合は人口10万対で2.9（95%信頼区間: 2.8-3.0）であった。

研究協力者：

居林 興輝（産業医科大学 産業生態科学研究所
環境疫学研究室 大学院）

報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を用いた⁽¹⁾。

また、本研究では2009年4月から2019年3月までのデータを利用した。

A. 研究目的

従来より、わが国のミトコンドリア病を含む希少疾患の疫学調査の多くは、アンケート方式によって行われてきたが、この調査方法は研究者および実地臨床家にとって人的・時間的・費用的に負担の大きいものであった。

しかし近年、わが国ではレセプトデータの研究目的利用が推進されており、希少疾患の疫学研究について利用されるケースも出てきている。本研究では、厚生労働省が管理するレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を用いてミトコンドリア病患者の有病者数の推定をはじめとする記述疫学調査を行った。

B. 研究方法

1) 対象

本研究では、厚生労働省が管理するレセプト情

2) 研究実施施設

産業医科大学産業生態科学研究所環境疫学研究室にて実施した。

3) 方法

2009年4月から2019年3月の期間で入院レセプトの発生したミトコンドリア病患者、およびそれに紐づく外来データを、表1に示す傷病名コードで抽出し、厚生労働省から受領した。また、傷病名コードを集計の便宜上、疾病グループ1から5、およびその他に分類し⁽²⁾、解析を行った(表1)。また、有病割合（人口100万対）の計算には、分母に2018年10月1日における総人口を用いた⁽³⁾。

統計ソフトは、Stata/IC 16 for Windows (StataCorp LLC, Texas, USA)を用いた。

4) 評価項目

主要評価項目は、ミトコンドリア病患者の有病者数および有病割合の推定とした。

また、副次評価項目として、性別・年齢階級などの基本統計量、入院日数や費用の集計、死亡者数の推定、および各都道府県における患者分布の記述とした。

5) 倫理面およびプライバシーへの配慮

本研究は、産業医科大学における倫理委員会にて承認を得た後、厚生労働省にNDBデータの利用申請を行い、許可を得て実施された。また、NDBデータ利用の「最小集計単位の原則」に従い、本報告書では患者数表記の際、10人未満の度数については“<10”とした。また、ある項目の合計から10人未満の度数が推測可能な場合は、次に小さな度数を実数ではなく不等号で表記した。以下に例を示す。

例.合計100人の度数がそれぞれ(35人、25人、20人、15人、5人)の場合
→(35、25、20、<20、<10)

C. 研究結果

1) 主要評価項目（有病者数の推定）

2009年4月から2019年3月までのミトコンドリア病患者の入院レセプト発生数は、37,236件であり、それに紐づく外来レセプト発生数は225,113件であった(表2)。これらのデータから、患者匿名化IDのうちのID1(保険者番号、被保険者証の記号およびその番号、生年月日、性別から作成される)をもとに、1年ごとの期間でのIDの重複を削除することによって有病者数を求めた。結果として、直近(2018年4月～2019年3月)の有病者数は3,629人、有病割合は人口10万対で2.9(95%信頼区間:2.8-3)と推定された(表3)。

2) 副次評価項目

2)-a. 2018年4月～2019年3月の期間における各種集計

表4では、2018年4月～2019年3月の1年間のデータについて、疾病グループごとの各種集計を示した。

該当する期間の患者3,629人の内、疾病グループ1が最も多く、1,953人であった。また、疾病グループ4が最も少なく、14人であった。

男女比は、全体では男：女=47:53とわずかに女性の割合が大きかった。疾病グループ2と3においても、ほぼ同様の傾向であった。最も男女比を認めたのは疾病グループ5で、男性の割合が大きかった(男：女=78:22)。

年齢は、全体では40-49歳の階級が最も多く(496人、14%)、中央値(四分位範囲)は、34.5歳(15-59)であった。また、疾病グループ2では、5-9歳の年齢階級が最も多く(59人、29%)、中央値(四分位範囲)は、12歳(5-19)と疾病グループ間で最も小さかった。次いで、疾病グループ3では70-79歳の年齢階級が最も多く(33人、27%)、中央値(四分位範囲)は、54.5歳(30-79)と疾病グループ間で最も大きかった。

2)-b. 都道府県別の患者数

表5と図1では、2018年4月から2019年3月までの都道府県別の患者数および有病割合(人口10万対)を示した。

患者数は東京都で最も多く、477人であった(全国に占める割合は13%=477/3,629)。患者数が最も少ない都道府県は山梨県であり、13人(全国に占める割合は1%)であった。

都道府県別の有病割合(人口10万対)は、鹿児島県(有病割合:8.4, 95%信頼区間:7.1-10)や沖縄県(4.7, 3.7-6)で大きく、青森県(1.7, 1.1-2.6)や埼玉県(1.7, 1.4-2)、および山梨県(1.6, 0.8-2.7)で小さかった。

2)-c. 死亡患者の集計

表6では、2009年4月から2019年3月までの死亡患者の各種集計を示した。

当該期間での死亡患者数は、合計912人であった。男女比は、男：女=49:51であり、わずかに

女性の割合が大きかった。

年齢階級は60-69歳が最も多く(163人、18%)、中央値(四分位範囲)は54.5歳(30-69)であった。

2)-d. 入院件数および外来受診回数の集計

年度ごとの全ての患者の入院日数を合計したものを合計入院日数(日/年)、外来レセプト発生数を外来受診回数(回/年)とみなす。

2009年4月からの1年間では、合計入院日数および外来受診回数はそれぞれ64,698日/年および13,006回/年であったが、毎年増加傾向を認め、2018年4月からの1年間では、合計入院日数および外来受診回数はそれぞれ104,217日/年および29,001回/年であった(表7および8)。

入院患者一人あたりの入院日数中央値(四分位範囲)および外来受診患者一人あたりの外来受診回数の中央値(四分位範囲)は、2009年4月からの1年間ではそれぞれ39日(14.5-127)および5回(2-9)であり、2018年4月からの1年間ではそれぞれ48日(16-151)、7回(4-12)であった。

2)-e. 費用

表9に入院と外来を合計した医療費(日本円)を示す。

2009年4月から2019年3月の期間で要した医療費(日本円)の合計(入院と外来)は21.7億円/年であったが、毎年増加傾向を認め、2018年4月からの1年間では47.2億円/年であった。

患者一人当たりの費用は、2009年4月から2010年3月の期間では、中央値14万円/年(3-86)、平均値97万円/年(89-105)であった。2018年4月からの1年間では中央値21万円/年(6-122)、平均値130万円/年(122-139)であり、毎年漸増傾向を認めた。

表10と表11には、入院医療費(入院患者に限定)、外来医療費(外来受診患者に限定)をそれぞれ分けて示した。入院費用合計、外来費用合計、また一人当たりの費用(中央値、平均値)において、入院外来合計費用(表9)と同様に毎年漸

増傾向を示した。

D. 考察

本研究において、ミトコンドリア病の有病者数は3,629人、有病割合は2.9(人口10万対)と推定された。参考までに、2018(平成30)年度の衛生行政報告例における特定医療費(指定難病)受給者証所持者数は、1504人(内訳:ミトコンドリア病1422人、レーベル病82人)であり⁽⁴⁾、本研究で推定された有病者数の半数以下であった。

本研究は、NDBデータベースを用いた研究であるが、データベースの性質として以下の限界が挙げられる。

まず、NDBデータベースは全額公費で負担される患者のレセプトは収載されないため⁽⁵⁾、例えば生活保護受給者のミトコンドリア病患者のレセプト情報に関しては見逃してしまい、有病者数を過小評価する要因となる。また、有病者数の推定に用いた患者匿名化ID(ID1)は、就職、転職、退職などに伴う保険者の変更によって変わりうるため⁽⁶⁾、実際では同一の患者を複数の患者とみなしてしまう可能性があり、有病者数を過大評価する要因となる。

本研究では疾病グループの分類に際して、便宜上ミトコンドリア脳筋症を疾病グループ1に分類したが、この病名は他の疾病グループの患者を含んでいる可能性がある。従って、これは疾病グループ1の患者数の過大評価を引き起こしているかもしれない。また、ミトコンドリア異常症、ミトコンドリア難聴、ミトコンドリア腎症、新生児ミトコンドリア病、新生児・乳児ミトコンドリア病、乳児ミトコンドリア病等の臨床的に用いられている傷病名は、現時点ではレセプトの傷病名コード上で分類されておらず、従って個別に抽出することはできなかった。

都道府県別の患者数および有病割合に関して、NDBでは患者住所地の記載がなく、医療機関住所地を用いているため、結果の解釈に注意が必要と考えられる。例を挙げると、東京都で患者数が多く(患者数477人、有病割合3.5)、それに比較

して埼玉県では少ない（125人、有病割合1.7）という結果となったが、前述の住所地の問題から埼玉県の患者が医療機関受診目的で東京に流入しているためとも考えられる。あくまで各都道府県における医療受診状況を反映するものとして参考にするべきであり、地理的な患者の集積性として結果を解釈するのは適切ではないかもしれない。

死亡数の推定に関しては、NDB データベースにおいては医療機関以外での死亡が記載されていないため⁽⁵⁾、実際の死亡数よりも過小評価している可能性がある。また、費用に関しては、公費の負担割合に関する情報等は NDB に記載されていないため、個々の患者の費用負担の特徴を知るとは困難である。また、アンケート方式を用いれば入手可能な患者の臨床検査データや遺伝子情報などのデータに関しては記載されていないため、患者の重症度の把握などは現時点では大変困難である。

また、本研究のデータ取得方法から生じる限界として、本研究では入院レセプト発生患者のみを対象としたため、本研究対象期間で1度も入院しておらず、外来のみ受診した患者は見逃してしまい、その点において有病者数を過小評価しているかもしれない。なお、本研究で、入院経験のある患者に限定した理由は、上記で説明した通り、レセプトでは重症度の把握ができないこと、また、専門医からの意見として、疑い病名としてミトコンドリア病が挙げられることが少なくないということを考慮し、一定程度の重症度を把握する手段として、入院を経験した患者に限定した。

上記のような制約はあるものの、希少疾患の疫学調査のために NDB データベースを利用することは有用と考えられる。近年、希少疾患の患者把握に関わる取り組みとして、NDB と難病等のデータベースの結合に関する意見交換が行われている⁽⁷⁾。また、医療費助成の側面から希少疾患患者の登録が行われてきた反面、助成の対象とならない軽症者に関する把握が不十分である現状を鑑みて、重症度の有無に関わらない全数患者登録制度の整備も進められつつある⁽⁷⁾。したがって、本研

究は、有病者数や患者特性、費用といった多方面から、上記に挙げた希少疾患に関わる取り組みの妥当性の検討に資すると考えられる。

E. 結論

本研究において、ミトコンドリア病の有病者数は 3,629 人、有病割合は 2.9（人口 10 万対）と推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 居林興輝、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一、藤野善久：DPC データを用いたミトコンドリア病の記述的研究. 厚生生の指標, 2020 年 4 月号(第 67 巻第 4 号)

2. 学会発表

- ・ 居林興輝、藤野善久、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一：DPC データを用いたミトコンドリア病患者の記述疫学研究. 第 30 回日本疫学会学術総会、京都、2020 年 2 月

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。

H. 参考文献

- 1)レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン
(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000135460.pdf>)
- 2)村山圭, 小坂仁, 米田誠:ミトコンドリア病診療マニュアル 2017(日本ミトコンドリア学会 編集, 診断と治療社, ISBN9784787822710)
- 3) e-Stat/都道府県, 男女別人口及び人口性比－総人口, 日本人人口(平成 30 年 10 月 1 日現

在)(a00400.xls)

- 4) 衛生行政報告例 / 平成 30 年度衛生行政報告例
統計表 年度報:第 10 章 難病・小児慢性特定
疾病:特定医療費（指定難病）受給者証所持者
数, 年齢階級・対象疾患別(hj0010.csv)
- 5) レセプト情報・特定健診等情報の提供に関する
ホームページ:FAQ1. NDB に格納されている
データに関するご質問
(<https://www.mhlw.go.jp/content/000524788.pdf>)
- 6) 奥村泰之, 佐方信夫, 清水沙友里, 松居宏樹: ナ
ショナルデータベースの学術利用促進に向け
て: レセプトの落とし穴. MonthlyIHEP 268:
16-25, 2017.
- 7) 「難病・小児慢性特定疾病研究・医療ワーキン
ググループ」のとりまとめ
(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000581774.pdf>)

表1. 疾病グループと対応する傷病名

疾病グループ	傷病名	コード
1	MELAS症候群*	8846079
	ミトコンドリア脳筋症	8841410
2	リー症候群	8840933
3	慢性進行性外眼筋麻痺症候群	8846059
	カーンズ・セイアー症候群	8831018
4	MERRF症候群†	8846080
5	レーベル遺伝性視神経症	8848684
	ピアソン症候群	8846217
その他	ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	8848412
	ミトコンドリア病	8845613
	MNGIE‡	8846084
	ミトコンドリア心筋症	8846224
	ミトコンドリア肝症	8846972
	ミトコンドリア糖尿病	8849469
	ミトコンドリア糖尿病・眼合併症あり	8849470
	ミトコンドリア糖尿病・ケトアシドーシス合併あり	8849471
	ミトコンドリア糖尿病・昏睡合併あり	8849472
	ミトコンドリア糖尿病・神経学的合併症あり	8849473
	ミトコンドリア糖尿病・腎合併症あり	8849474
	ミトコンドリア糖尿病・多発糖尿病性合併症あり	8849475
	ミトコンドリア糖尿病・糖尿病性合併症なし	8849476
	ミトコンドリア糖尿病・糖尿病性合併症あり	8849477
	ミトコンドリア糖尿病・末梢循環合併症あり	8849478
	フマラーゼ欠損症	8849678
	アルパース病	8842457

* MELAS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes

† MERRF, Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers

‡ MNGIE, Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy

表 2. レセプト発生数および患者数

年度.月	レセプト発生数, 件		患者数, 人	
	入院	外来	入院	外来
2009.4-2010.3	2,629	13,006	704	1,997
2010.4-2011.3	3,065	15,874	760	2,102
2011.4-2012.3	3,417	18,614	869	2,478
2012.4-2013.3	3,461	20,692	839	2,550
2013.4-2014.3	3,878	22,629	886	2,726
2014.4-2015.3	3,867	24,502	910	2,953
2015.4-2016.3	3,903	25,798	917	3,102
2016.4-2017.3	4,262	26,797	944	3,280
2017.4-2018.3	4,388	28,200	971	3,310
2018.4-2019.3	4,366	29,001	966	3,346
合計	37,236	225,113	-	-

表 3. 患者数および有病割合

患者数	
期間(年.月)	人
2009.4-2010.3	2,245
2010.4-2011.3	2,351
2011.4-2012.3	2,762
2012.4-2013.3	2,814
2013.4-2014.3	2,999
2014.4-2015.3	3,235
2015.4-2016.3	3,381
2016.4-2017.3	3,576
2017.4-2018.3	3,617
2018.4-2019.3	3,629
有病割合 (人口 10 万対) *	
	2.9

* 分子は 2018 年 4 月から 2019 年 3 月における患者数、分母は 2018 年 10 月 1 日の人口推計 (総人口) を用いた。

表 4. 2018 年 4 月～2019 年 3 月の期間における集計（入院および外来）

	合計		疾病グループ 1		疾病グループ 2		疾病グループ 3		疾病グループ 4		疾病グループ 5	
人数, 人	3,629		1,953		204		122		14		69	
性別	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
男	1,712	47	920	47	98	48	60	49	<10	-	54	78
女	1,917	53	1,033	53	106	52	62	51	<10	-	15	22
年齢												
年齢階級	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-4 歳	315	9	77	4	41	20	<10	-	<10	-	<10	-
5-9 歳	333	9	140	7	59	29	<10	-	<10	-	<10	-
10-14 歳	233	6	137	7	33	16	<10	-	<10	-	<10	-
15-19 歳	244	7	156	8	35	17	<10	-	<10	-	<10	-
20-29 歳	352	10	230	12	22	11	11	9	<10	-	<10	-
30-39 歳	432	12	256	13	<10	-	14	11	<10	-	13	19
40-49 歳	496	14	291	15	<10	-	16	13	<10	-	13	19
50-59 歳	431	12	255	13	<10	-	17	14	<10	-	<10	-
60-69 歳	377	10	198	10	<10	-	15	12	<10	-	11	16
70-79 歳	302	8	152	8	<10	-	33	27	<10	-	<10	-
80 歳以上	114	3	61	3	<10	-	<10	-	<10	-	<10	-
中央値, 歳 (四分位範囲)	34.5(15-59)		34.5(15-59)		12(5-19)		54.5(30-79)		44.5(30-59)		44.5(30-69)	

集計結果が n<10 は非表示とする

表 5. 各都道府県における患者数および有病割合（2018 年 4 月～2019 年 3 月）

都道府県	患者数, 人 (%)	有病割合 (95%CI)*	都道府県	患者数, 人 (%)	有病割合 (95%CI)*
北海道	169(5)	3.2(2.7-3.7)	滋賀	53(1)	3.8(2.8-4.9)
青森	22(1)	1.7(1.1-2.6)	京都	86(2)	3.3(2.7-4.1)
岩手	43(1)	3.5(2.5-4.7)	大阪	263(7)	3(2.6-3.4)
宮城	79(2)	3.4(2.7-4.3)	兵庫	162(4)	3(2.5-3.5)
秋田	19(1)	1.9(1.2-3)	奈良	44(1)	3.3(2.4-4.4)
山形	29(1)	2.7(1.8-3.8)	和歌山	29(1)	3.1(2.1-4.5)
福島	33(1)	1.8(1.2-2.5)	鳥取	15(1)	2.7(1.5-4.4)
茨城	87(2)	3(2.4-3.7)	島根	22(1)	3.2(2-4.9)
栃木	56(2)	2.9(2.2-3.7)	岡山	55(2)	2.9(2.2-3.8)
群馬	54(1)	2.8(2.1-3.6)	広島	73(2)	2.6(2-3.3)
埼玉	125(3)	1.7(1.4-2)	山口	24(1)	1.8(1.1-2.6)
千葉	162(4)	2.6(2.2-3)	徳島	16(1)	2.2(1.2-3.5)
東京	477(13)	3.5(3.2-3.8)	香川	19(1)	2(1.2-3.1)
神奈川	218(6)	2.4(2.1-2.7)	愛媛	42(1)	3.1(2.2-4.2)
新潟	56(2)	2.5(1.9-3.2)	高知	18(1)	2.5(1.5-4)
富山	30(1)	2.9(1.9-4.1)	福岡	183(5)	3.6(3.1-4.1)
石川	36(1)	3.1(2.2-4.4)	佐賀	23(1)	2.8(1.8-4.2)
福井	21(1)	2.7(1.7-4.2)	長崎	50(1)	3.7(2.8-4.9)
山梨	13(1)	1.6(0.8-2.7)	熊本	45(1)	2.6(1.9-3.4)
長野	52(1)	2.5(1.9-3.3)	大分	39(1)	3.4(2.4-4.7)
岐阜	44(1)	2.2(1.6-3)	宮崎	40(1)	3.7(2.6-5)
静岡	86(2)	2.4(1.9-2.9)	鹿児島	136(4)	8.4(7.1-10)
愛知	174(5)	2.3(2-2.7)	沖縄	68(2)	4.7(3.7-6)
三重	39(1)	2.2(1.6-3)	全国	3,629	2.9(2.8-3)

* 人口 10 万対の有病割合（95%信頼区間）。

（全国の有病割合）=（全国の患者数）/（2018 年 10 月 1 日における総人口）

（各都道府県の有病割合）=（各都道府県の患者数）/（2018 年 10 月 1 日における各都道府県の人口）

図1.各都道府県における有病割合

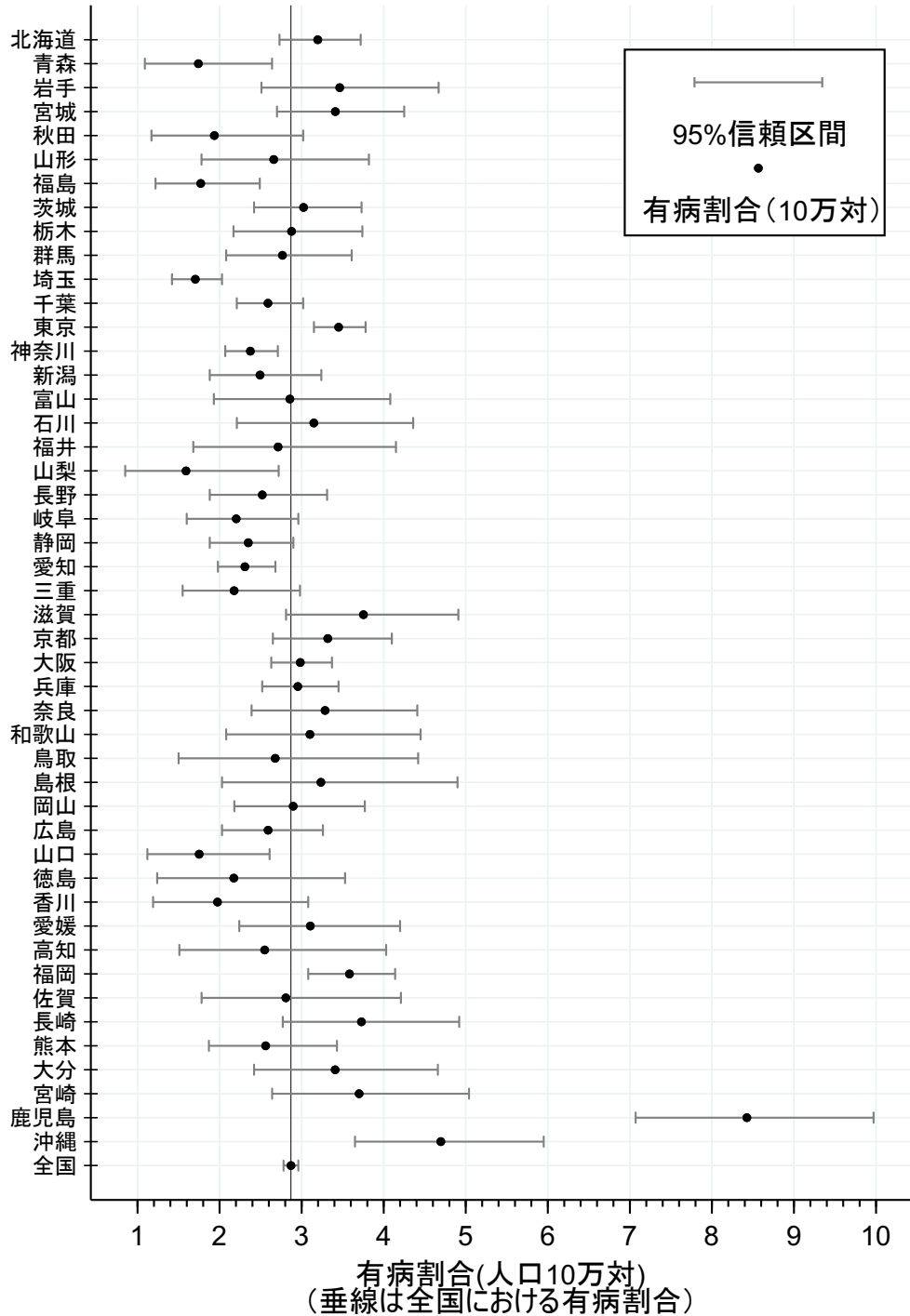


表 6. 死亡患者の集計

患者数（合計），人	
912	
患者数（期間ごと），人	
2009.4-2010.3	49
2010.4-2011.3	66
2011.4-2012.3	79
2012.4-2013.3	97
2013.4-2014.3	90
2014.4-2015.3	91
2015.4-2016.3	108
2016.4-2017.3	103
2017.4-2018.3	119
2018.4-2019.3	110
性別，人（％）	
男	341(49)
女	360(51)
年齢階級，人（％）	
0-4 歳	69(8)
5-9 歳	26(3)
10-14 歳	22(2)
15-19 歳	29(3)
20-29 歳	57(6)
30-39 歳	69(8)
40-49 歳	109(12)
50-59 歳	159(17)
60-69 歳	163(18)
70-79 歳	133(15)
80 以上 歳	76(8)
年齢階級中央値，歳（四分位範囲）	
54.5(30-69)	

表 7. 入院日数

年度.月	患者数 (入院)	合計(日/年)	中央値, 日 (四分位範囲)	平均値, 日 (95%信頼区 間)
2009.4-2010.3	704	64,698	39(14.5-127)	92(84-100)
2010.4-2011.3	760	74,460	37(14-134.5)	98(89-106)
2011.4-2012.3	869	83,411	41(18-123)	96(88-104)
2012.4-2013.3	839	82,760	37(12-135)	99(90-107)
2013.4-2014.3	886	92,539	36.5(13-151)	104(96-113)
2014.4-2015.3	910	92,354	41(14-134)	101(93-110)
2015.4-2016.3	917	92,735	39(13-131)	101(93-109)
2016.4-2017.3	944	100,941	40.5(15-151)	107(99-115)
2017.4-2018.3	971	103,115	43(14-155)	106(98-114)
2018.4-2019.3	966	104,217	48(16-151)	108(100-116)

表 8. 外来受診回数

年度.月	患者数 (外来)	合計(回/年)	中央値, 回 (四分位範囲)	平均値, 回 (95%信頼区 間)
2009.4-2010.3	1,997	13,006	5(2-9)	7(6-7)
2010.4-2011.3	2,102	15,874	7(3-11)	8(7-8)
2011.4-2012.3	2,478	18,614	7(3-11)	8(7-8)
2012.4-2013.3	2,550	20,692	7(4-11)	8(8-8)
2013.4-2014.3	2,726	22,629	7(4-11)	8(8-9)
2014.4-2015.3	2,953	24,502	7(4-11)	8(8-9)
2015.4-2016.3	3,102	25,798	7(4-12)	8(8-9)
2016.4-2017.3	3,280	26,797	7(3-11)	8(8-8)
2017.4-2018.3	3,310	28,200	7(4-12)	9(8-9)
2018.4-2019.3	3,346	29,001	7(4-12)	9(8-9)

表 9. 費用（入院と外来の合計）

年度.月	患者数	合計, 億円	中央値, 万円 (四分位範囲)	平均値, 万円 (95%信頼区間)
2009.4-2010.3	2,245	21.7	14(3-86)	97(89-105)
2010.4-2011.3	2,351	27.6	22(6-106)	118(108-127)
2011.4-2012.3	2,762	32.7	20(5-119)	118(110-127)
2012.4-2013.3	2,814	33.6	21(6-112)	119(111-128)
2013.4-2014.3	2,999	38.4	22(6-108)	128(119-137)
2014.4-2015.3	3,235	40.1	21(6-112)	124(116-132)
2015.4-2016.3	3,381	41.2	20(6-109)	122(114-130)
2016.4-2017.3	3,576	43.1	19(5-96)	121(112-129)
2017.4-2018.3	3,617	44.7	21(6-103)	124(115-132)
2018.4-2019.3	3,629	47.2	21(6-122)	130(122-139)

表 10. 費用（入院）

年度.月	患者数	合計, 億円	中央値, 万円 (四分位範囲)	平均値, 万円 (95%信頼区間)
2009.4-2010.3	704	16.3	113(44-309)	231(211-251)
2010.4-2011.3	760	19.9	119(47-377)	261(239-284)
2011.4-2012.3	869	22.8	130(54-359)	262(242-283)
2012.4-2013.3	839	22.9	123(46-398)	273(250-296)
2013.4-2014.3	886	26.5	131(49-442)	299(275-322)
2014.4-2015.3	910	26.9	140(52-445)	296(274-319)
2015.4-2016.3	917	27.0	132(52-432)	295(272-317)
2016.4-2017.3	944	29.2	143(49-470)	310(283-336)
2017.4-2018.3	971	29.5	148(49-445)	304(280-328)
2018.4-2019.3	966	30.2	161(60-435)	312(290-335)

表 11.費用（外来）

年度.月	患者数	合計, 億円	中央値, 万円 (四分位範囲)	平均値, 万円 (95%信頼区間)
2009.4-2010.3	1,997	5.5	7(2-24)	27(25-30)
2010.4-2011.3	2,102	7.8	12(4-33)	37(34-40)
2011.4-2012.3	2,478	9.9	12(4-37)	40(37-43)
2012.4-2013.3	2,550	10.7	13(4-41)	42(39-45)
2013.4-2014.3	2,726	12.0	13(4-43)	44(41-47)
2014.4-2015.3	2,953	13.2	13(4-44)	45(42-48)
2015.4-2016.3	3,102	14.2	12(4-43)	46(43-49)
2016.4-2017.3	3,280	13.9	12(4-38)	42(40-45)
2017.4-2018.3	3,310	15.2	12(4-39)	46(42-50)
2018.4-2019.3	3,346	17.0	13(4-45)	51(47-55)

ジュベール症候群関連疾患、レット症候群、MECP2重複症候群の研究総括

研究分担者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長
研究協力者 小保内俊雅 多摩北部医療センター小児科 部長
研究協力者 北見欣一 東京都立小児総合医療センター 医師

研究要旨

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

RTTでは、患者データベースの追跡調査を行なった。MECP2dsでは診断基準を策定し、小児慢性疾患登録を行った。これらにより、RTTとMECP2dsの自然歴調査を始めた。

JSRDでは、診断のための多彩な遺伝子解析を行った。診断あるいは疑われた5症例の解析の結果、4例の原因遺伝子異常を明らかにした。

A. 研究目的

本研究では、レット症候群（RTT）とMECP2重複症候群（MECP2ds）の研究、ジュベール症候群関連疾患（JSRD）の臨床研究を行なう。

(a) レット症候群（RTT）の追跡調査とMECP2重複症候群（MECP2ds）の疫学調査を行い、その結果から自然歴、臨床実態を明らかにし、診断基準を作成する。MECP2dsにおいては、小児慢性特定疾患登録を行う。さらに、関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTTとMECP2dsの普及と啓発を行う。

(b) ジュベール症候群関連疾患（JSRD：セニール・ローケン症候群、COACH症候群、有馬症候群を含む）の原因遺伝子は、すべて繊毛の構造に関連する分子をコードし数100kDaに及ぶ巨大分子で、その原因遺伝子は36以上に及ぶ。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ない。我々のこれまでの研究から、診断のための遺伝子解析を行う。

B. 研究方法

(a) RTTとMECP2dsの臨床研究：RTT患者データベース登録されている患者の追跡調査を行った。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を調べた。MECP2dsの診断基準を作成し、小児慢性特定疾患の登録を行う。

(b) JSRDの臨床研究：臨床的にJSRDと診断あるいは疑われた5例患者の遺伝子解析を行った。はじめに、ターゲットシーケンス解析を行い、遺伝子異常が見つかった際には、各種データベースから病因性を探索し、サンガー法による検証を行った。遺伝子異常がなかった場合は、全エキソーム解析を行った。

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

C. 結果

(a) ①RTTの臨床研究：疫学調査とその解析：RTT患者データベースに登録されている150例の登録者のうち5年を経過した35例について、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼した。その結果、15例の回答を得て解析を行なっている。

②MECP2dsの臨床研究：診断基準を策定し、小児慢性特定疾患登録を行った。

(b) JSRDの臨床研究：遺伝子解析した5例のうち、病因性が考えられた遺伝子異常は4検体であった。ミスセンス変異と欠失が多く、遺伝子では*C5ORF42*、*CEP290*と*TMEM67*が多かった。

D. 考察

(a) RTTとMECP2dsの臨床研究：RTTの自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。また、MECP2dsの疫学調査は、これまで世界的にも報告がなく、貴重な資料を提供することができる。MECP2dsの指定難病の未登録は、幼小児期から成人に至る長期の医療・療育を強いられる患者およびその家族にとって、早期に解決しなければならない。

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

E. 結論

(a) RTTとMECP2dsの臨床研究：RTT患者データベース登録の追跡調査とMECP2ds患者の疫学調査を行なった。MECP2dsの小児慢性特定疾患を行なった。指定難病の早期登録が必要である。

(b) JSRDの臨床研究：JSRDの遺伝子診断を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh M, Dai H, Horike S, Ganzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y, Kato Y. Biallelic *KARS* pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain* 2019;142:560-573. doi.org/10.1093/brain/awz001
2. Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. MeCP2_e2 partially compensates for lack of MeCP2_e1: a male case of Rett syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(2):e1088. doi:10.1002/mgg3.1088.
3. 伊藤雅之. ジュベール症候群関連疾患. 生涯教育シリーズ 96. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整 (監修・編集). 日本医師会雑誌 148 (特別号 1). 日本医師会. 東京. 131pp., 2019.

2. 学会発表

1. 伊藤雅之. 最近のレット症候群患者データベースについて. レット症候群・MECP2 重複症候群 合同シンポジウム in Tokyo. 東京. 2020年2月2日.
2. Itoh M. Joubert syndrome and Joubert syndrome related diseases in Japan. CILIA & CENTROSOMES. COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES. Suzhou, China, 15th Oct., 2019.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成

研究分担者 岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨

本研究では、ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成した。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。これまでの研究成果から、各分野の専門家を集め、診療ガイドライン作成委員会を作り、システムアテック・レビュー作業により診療ガイドラインを編集し、日本小児神経学会の校閲を経て作成した。「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」は、難病情報センターや患者会などへ提供した。

A. 研究目的

ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。我々は全国調査を行い、患者数と多様な臨床像を呈することを明らかにしてきた。これまでの研究成果から、小児科、小児神経科、小児腎臓科、小児眼科、リハビリテーション科、療育、臨床遺伝等の専門家を集め、これら 4 疾患の診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法と結果

対象疾患の臨床像の多様性と特殊性から、東京大学医学部附属病院小児科を中心に診療経験のある専門家を集め、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のマニュアルに従って診療ガイドライン作成委員会を作った。その後、岩崎裕治ら（分担研究者：東京都立東部療育センター）の作成した Clinical questions (CQ) を検討し、PubMed からの 544 論文と医学中央雑誌からの 125 論文をシステムアテック・レビュー対象とした。各執筆者による原稿作成と編集委員会による編集作業、および患者会の意見を取り入れ、診療ガイドラインを作成し、日本小児神経学会の専門家校閲を経て、「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」を完成させた。

C. 考察

システムアテック・レビューのために検索しえた論文は相当数にのぼるが、症例報告や総説が多く、専門家や患者会の意見を交えて個別の CQ への対応を行なった。今後、作成した診療ガイドラインは日本小児神経学会と日本神経学会の専門家校閲を加えて再編集した。

(参考文献)

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構発行. 2016 年 3 月 15 日.
2. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集, 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2015 年 3 月 15 日.

D. 結論

ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン作成委員会と患者会の協力のもとに「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」を作成した。難病情報センターや患者会などへ提供した。

E. 研究発表

1. 論文発表
 1. Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. Brain Dev 2019;41(10):862-869.
 2. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M. Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. J Am Soc Nephrol 2020;31(1):139-147.
2. 学会発表

岡明 みんなで創るこれからの小児保健 次世代
の成育に向けて 第66回日本小児保健協会学術集会
2019年6月21日、東京

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

疫学研究と重症度評価法の確立

研究分担者 岩崎裕治 東京都立東部療育センター 副院長

研究要旨

ジュベール症候群関連疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れる現状がある。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行ってきた。本研究では、全国疫学調査の結果に基づきの診断基準を作成し、診療ガイドラインを作成し、医療機関などへの情報提供・周知を行なう。昨年度に診療ガイドラインを作成し出版した。今年度、全国の病院、療育施設に配布を行い、疾患の啓蒙に努めた。また疾患に対しての診断や遺伝子解析などの相談を行なった。本研究班が主導して発足したジュベール症候群関連疾患の家族会については、研修などの支援を実施し、また家族会会員を対象にアンケート調査を実施した。さらに、ジュベール症候群関連疾患や類似疾患児を対象にリハビリテーションを実施した。

A. 研究目的

これまで、我々はジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の全国疫学調査を行い、患者数と臨床症状の特異性などについて明らかにしてきた。対象疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、診断が遅れることによる治療や療育の対応が混乱することが少なくない。本邦では、全国に約 100 名の患者数と少ないため、経験のある診療にあたる医療機関と関係者が少ないのが現状である。このため、我々は診断依頼などの診療支援を行ってきた。これらの成果に基づき、昨年作成した診断基準を含む診療ガイドラインの作成を行い、出版、配布などを実施しさらなる情報提供を実施する。また、この研究班が主導して発足した日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会の支援を行なう。

B. 研究方法

昨年度作成・出版を行ったジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインを配布することにより疾患の理解を促進する。

また、この研究班が主導して発足した、ジュベール症候群関連疾患の家族会について、研修などの支援を実施し、また家族会会員を対象にアンケート調査を実施した。

C. 結果

前年度出版した、ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインを全国の日本小児科学会指導医のいる病院 417 箇所、療育施設 209 箇所に配布を行い、疾患の啓蒙に努めた。

また当センターにてジュベール症候群関連疾患の研修会・家族会を開催した。参加人数は、21 家族 49 名。

家族会のテーマは、研究班からの情報提供、役員人事、研修会（情報共有など）であった。その際、家族会会員を対象にアンケート調査を実施した。結果、困っていることとしては、医療的なことでは、呼吸のこと、腎症状の進行、睡眠障害、自閉症状、リハビリテーション、急変時の対応など。学校関連では、卒業後の進路の不安、いじめ、バス乗車など。生活・福祉関連では、近くに療育施設・デイサービス・居宅介護事業所がない、呼吸の問題があると受け容れてもらえない、同じ疾患の子がいないなど。経済的なことでは、家族が働けない、年金、衛生材料やおむつのコストが負担など。

研究班に望むことは、研究内容では、年齢ごとの成長や症状の変化について知りたい、精神面の症状と対応について、遺伝子で症状や予後がわかるとよい、遺伝子治療。支援関係では、遺伝子検査の公費負担、入院費の支援、成年以降の福祉について、リハビリ施設の充実、継続的に支援が受けられる体制作り、疾患の啓発・広報などであった。

また研究期間を通じ、ホームページなどを介しての、疾患や遺伝子分析などの相談に応じた。

さらに、当センターに通われているジュベール症候群関連疾患児に対してリハビリテーションを実施し、無料配布されているアプリケーションの有用性などについても検討した。

症例：未就学児のジュベール症候群児に対して iPad を用い「ゆびつむぎ」「あそべビプラス」というアプリケーションを利用し、リハビリテーションを実施した。触覚過敏が認められていたが抵抗なくリーチして繰り返してタッチする様子がみられた。

(参考文献)

Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M. Nationwide survey of Arima syndrome: revised diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev.* 36(5):388-93, 2014

D. 考察

家族会では研修や情報交換など実施した。家族会のホームページもたちあがり、登録者も徐々に増加している。今回、家族を対象にアンケート調査を実施したが、医療的なこと、福祉サービス、生活面、経済面などの課題があげられた。

E. 結論

昨年度に作成したジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインの配布・啓蒙を行い、ホームページを介しての相談も継続した。日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会については継続して支援活動を行なったことで会員の増加やホームページの開設につながった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岩崎裕治, 堀江久子, 木原肖子, 斎木博, 山路野百合, 山本雅章 重症心身障害者のグループホームに関する研究 (第1報) -グループホームのニーズ調査 日本重症心身障害学会誌 44 : 547-554, 2019
2. 山本雅章, 岩崎裕治, 堀江久子, 木原肖子, 斎木博 重症心身障害者のグループホームに関する研究 (第2報) -先駆的グループホーム調査から 日本重症心身障害学会誌 44 : 555-563, 2019
3. 真野ちひろ, 家後理枝, 岩崎裕治, 加我牧子 重症心身障害児 (者) 施設の入所者における腎石灰化・腎尿路結石形成についての考察 日本重症心身障害学会誌 44 : 511-517, 2019
4. 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(1):106-110, 2019
5. Sakai T, Honzawa S, Kaga M, Iwasaki Y, Masuyama T Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability. *Brain Dev* 42(3):256-263, 2020

2. 学会発表

1. 岩崎裕治, 椎木俊秀, 曾根翠, 米山均, 堀江久子, 益山龍雄, 後藤一也, 宮野前健, 田村正徳 重症心身障害児 (者) における短期入所のニーズ調査 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019

2. 益山龍雄, 田中彩子, 岩崎裕治, 加我牧子 短期入所を安全に提供するために インシデント・アクシデントレポートから考える 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
3. 本澤志方, 岩崎裕治, 益山龍雄, 加我牧子 悪性腫瘍を発症した重症心身障害児 (者) の1症例 - 治療方針決定のプロセスと多職種での支援の取り組み 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
4. 野口ひとみ, 高木真理子, 山本晃子, 立岡祐司, 本澤志方, 荒井康裕, 益山龍雄, 岩崎裕治, 加我牧子 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
5. 山本晃子, 岩崎裕治, 加我牧子, 後藤雄一, 岩間一浩, 松本直道. A case of Rett-like phenotype male with novel CACNA1D mutation(Rett 症候群類似の臨床像を呈しCACNA1D変異を有する男性例) 第61回日本小児神経学会, 名古屋, 2019.

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

レット症候群重症度評価とMECP 重複症候群の実態に関する調査研究

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨 レット症候群（RTT）とMECP2重複症候群（MECP2-DS）の診療支援のため、RTTの本邦で有用かつ使用可能な重症度分類を日本語訳し4つの評価項目が有用である事を検証した。MECP2-DSの診断基準、および日本での患者数を調査し約50名が把握された。

A. 研究目的

RTTの臨床評価、国際的な重症度分類を日本語訳し、臨床現場での有用性、点を明らかにし、国際比較の基盤作成を行う。MECP2-DSの診断基準を作成し、実態調査行い支援を検討する。

B. 研究方法

RTTで国際的に用いられている重症度分類、Rett Syndrome Severity Scale (RSSS)、Scoring for Different Clinical Features (SDCF)、行動質問票 (RSBQ)等の日本語版の作成、および社会性と行動、認知機能の日本語版の作成を行い、有用性、実行可能性を検証した。MECP2-DSでは診断基準作成、患者数を把握した。

（倫理面への配慮）

研究対象が発達期の小児である事を十分に把握し、信頼関係が患者さんの両親、養育者に研究者への申し込みを行う。研究の主旨、内容が理解できた保護者で十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とする。

C. 研究結果

4例の典型的RTT女児で、RSSS、SDCF、CSS、RSBQを検討しパイロット研究を行った。

D. 考察

RTTでは年齢により症状が変化し、スケールの特徴が異なる事より、多軸的評価が必要であり、複数の評価法を組み合わせる必要性が示された。MECP2-DSでは、臨床的特徴と遺伝子検査の確立で正確な本邦での患者数が把握できると思われる。

E. 結論

本邦で使用可能なRTTの重症度分類、およびMECP2-DSの実態が判明し、支援の必要性が明らかになった。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shirota N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi T, Goto Y, Matsumoto N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. J Med Genet 2019;56:396-407. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105775

2. 学会発表

1. 松石豊次郎、弓削康太郎、織本健司、高橋知之、池田 恭。レット症候群のジストニアにグレリンは有効か？-多施設共同研究を目指した評価指標の検討と問題点-。第34回日本大脳基底核研究会、2019年8月24日、鳥取。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制の確立と疫学調査に関する研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科

研究要旨

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制を確立し、診療支援と疫学調査を進めることを目的とした。臨床症状に基づく診断基準に合致していた症例では、全例で病因遺伝子に変異が同定された。一方、診断基準に合致していなかった症例では、MECP2遺伝子に変異を認めることはなかった。これらの結果は、診断基準の感度・特異度が高いことを示している。非典型的レット症候群とのオーバーラップのあるCDKL5異常症とFOXG1異常症の診断基準が確立されれば、より精度の高い診断が可能になる。

A. 研究目的

レット症候群とMECP2重複症候群の診療支援に向けて、遺伝子診断体制を確立し、疫学調査・解析を行う。

B. 研究方法

レット症候群の遺伝子診断は、MECP2, CDKL5, FOXG1遺伝子について、サンガー法あるいはMLPA法にて行う。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行う。MECP2重複症候群では、MLPA法にて数的異常のスクリーニングを行い、より詳細な重複範囲の決定のためにはアレイCGH法にて解析を行う。転座が疑われる場合には、FISH法を行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行われる（承認番号 775-2, 17145-2）。

C. 研究結果

本年度は、レット症候群の遺伝子診断の依頼を11件受けた。レット症候群の診断基準に合致していたのは8例であり、その全例でMECP2遺伝子に変異が同定された。残り3例のうち1例でFOXG1遺伝子に変異が同定された。CDKL5遺伝子変異が同定された例はなかった。

MECP2重複症候群の遺伝子診断の依頼は1件のみであったが、その症例にてMLPA法により数的異常を検出し、array CGH法により重複範囲を決定できた。

D. 考察

レット症候群、MECP2重複症候群の臨床症状による診断基準に合致していた症例では、全例で病因遺伝子変異に変異が同定された。レット症候群の診断基準に合致していなかった症例のうち1例で、FOXG1遺伝子変異が同定された。この結果は、診断基準の感度・特異度が高いことを意味している。今後、CDKL5異常症、FOXG1異常症の臨床的特徴が明確になり、診断基準が作成されればより精度の高い診断が可能になると期待される。

E. 結論

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. MeCP2_e2 partially compensates for lack of MeCP2_e1: a male case of Rett syndrome. Mol Genet Genomic Med 2019;8:e1088. doi: 10.1002/mgg3.1088
2. Takahashi S, Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R. Atypical Rett syndrome in a girl with mosaic triple X and MECP2 variant. Mol Genet Genomic Med 2020;8:e1122. doi: 10.1002/mgg3.1122

2. 学会発表

1. 竹口 諒, 黒田真実, 田中亮介, 鈴木菜生, 高橋 悟, 友納優子, 井原由紀子, 杉山延喜, 伊藤雅之:
MECP2 遺伝子エクソン 1 にモザイク変異を有する
典型的 Rett 症候群の男児例, 第 61 回日本小児神
経学会学術集会, 令和元年 5 月 31 日, 名古屋市
2. 竹口 諒, 黒田真実, 田中亮介, 高橋 悟:
MECP2 重複症候群に合併するてんかんの臨床像, 第
24 回日本てんかん学会北海道地方会, 令和 2 年 2
月 15 日, 札幌市

G. 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

MECP2 重複症候群の臨床像の解析—てんかんの特徴—

分担研究者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師

研究要旨

MECP2 重複症候群は、2005年に報告された新しい疾患で、乳児期の筋緊張低下や便秘、重度の知的障害、反復性の呼吸器感染、難治性てんかん、進行性の痙性麻痺を特徴とする。てんかんは疾病負荷の高い症状で、合併するてんかんについての検討は重要である。今回、国内症例の特徴を検討する前に、これまでに報告された論文の知見をまとめるため、文献のレビューを行った。

てんかん発作は、50%程度の患者で認められ、発症年齢は平均6-7歳であった。多彩な発作が出現し、6-8割の患者では難治に経過することが特徴で、脱力発作による転倒に注意が必要である。治療戦略は限られるが、脳梁離断術は治療候補の一つと考えられた

A. 研究目的

MECP2重複症候群は、2005年に初めて報告された疾患で、Xq28に存在するMECP2遺伝子が重複することによって生じる疾患である。乳児期の筋緊張低下や便秘、重度の知的障害、反復性の呼吸器感染、難治性てんかん、進行性の痙性麻痺を呈する。これまでに230名を超える患者が報告されており、てんかんの合併率も、およそ50%とされている。

てんかんは、成人においても小児においても、主要な疾病負荷の1つであり、MECP2重複症候群のてんかんの実態調査に先立ち、文献からのレビューを行った。

B. 研究方法

MECP2重複症候群の症例報告、総説論文をまとめて、合併するてんかんについて検討する。

（倫理面への配慮）

症例報告など、過去の論文をまとめる研究であるため、倫理面での問題はないと考えられた。

C. 研究結果

2020年3月1日にPubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)にて、MECP2 duplication epilepsyを検索用語として検索をしたところ、36件がhitした。このうち、動物実験・細胞実験などを除いた症例報告で、実際に、MECP2重複症候群のてんかんに関するものは、10件であった¹⁻¹⁰⁾。

多数例をまとめた研究は2件あり^{6, 7)}、それぞれの症例数は86例の患者中59例、47例中の22例で、てんかんの合併率はそれぞれ59%、47%であった。発症年齢は、日齢1から35歳と幅広く、平均6-7歳であった。発作型は、全般強直間代発作、脱力発作、ミオクロニー発作、焦点意識減損発作、欠神発作（非定型欠神発

作）、遅発性スパズムなどがあり、脳波やてんかん発作の特徴からてんかん性脳症やレノックス・ガスト一症候群と診断される例も含まれた。他の研究で、遅発性スパズムが特徴とする研究もあった¹⁾。

バルプロ酸やレベチラセタムで改善する症例もあったが、60-80%の患者が難治に経過した。ケトン食療法や修正アトキンズ食を試みた症例もあったが、中程度の改善にとどまった。脳梁離断術の有効例や⁵⁾、迷走神経刺激術の有効例も報告されている¹⁾。

もともと知的障害は重度だが、知的退行は、50%程度に認め、特に難治てんかんの発症や進展とともに、知的退行が出現したとすることが90%以上(20/22)に認められ、てんかんのない症例で誘因なく退行した症例が20%(5/25)であったことと比較して、有意に高い確率となっていた。中には、てんかん発症後に知的退行が進んだことから精査を進めて、MECP2重複症候群と診断がついた症例もあった。

D. 考察

てんかんは、様々な神経症状の中でも健康管理上、大きな問題となりやすい症状である。MECP2重複症候群でも半数にてんかんが合併し、合併した場合は難治に経過することが多いことが判明した。発作型も、脱力発作の頻度が高かった。脱力発作は、突然前兆なく転倒する危険な発作であり、注意していても転倒・受傷を防ぐことが困難なため、管理上大きな問題となる。脳梁離断が有効であった報告が1例あり、難治例では検討する価値がある。

知的退行がてんかん発症を契機に進むことも特徴的であり、診断につながるキーワードの1つと考えられた。

E. 結論

MECP2重複症候群では、50%程度の患者で、6-7歳頃に

てんかんを発症することがある。多彩な発作が出現し、6-8割の患者では難治に経過することが特徴で、脱力発作による転倒に注意が必要である。治療戦略は限られるが、脳梁離断は治療候補の一つと考えられた。

参考文献

1. Caumes R, et al. Late onset epileptic spasms is frequent in MECP2 gene duplication: electroclinical features and long-term follow-up of 8 epilepsy patients. *Eur J Pediatr Neurol* 2014;18:475-81.
2. de Palma L, et al. Eating-induced epileptic spasms in a boy with MECP2 duplication syndrome: insights into pathogenesis of genetic epilepsies. *Epi Dis* 2012;14:414-7.
3. Echenne B, et al. Neurologic aspects of MECP2 gene duplication in male patients. *Pediatr Neurol* 2009;41:187-91.
4. Kanai S, et al. Successful corpus callosotomy for post-encephalopathic refractory epilepsy in a patient with MECP2 duplication syndrome. *Brain Dev* 2019;41:296-300.
5. Lotti F, et al. Electroencephalographic and epilepsy findings in mecp2 duplication syndrome. A family study. *Brain Dev* 2019;41:456-9.
6. Marafi D, et al. Spectrum and time course of epilepsy and the associated cognitive decline in MECP2 duplication syndrome. *Neurology* 2019;92:e108-e14.
7. Miguet M, et al. Further delineation of the MECP2 duplication syndrome phenotype in 59 French male patients, with a particular focus on morphological and neurological features. *J Med Genet* 2018;55:359-71.
8. Nascimento FA, et al. Deep brain stimulation for the management of seizures in MECP2 duplication syndrome. *Seizure* 2014;23:405-7.
9. Rajaprakash M, et al. Valproic acid as a monotherapy in drug-resistant methyl-CpG-binding protein 2 gene (MECP2) duplication-related epilepsy. *Epi Behav Case Rep* 2018;10:133-6.
10. Vignoli A, et al. Electroclinical pattern in MECP2 duplication syndrome: eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia* 2012;53:1146-55.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa

E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saito H, Matsuishi T, Goto Y I, Matsumoto, N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. *J Med Genet* 56:396-407, 2019.

2. Itoh M, Dai H, Horike S I, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y I, Kato, Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain*,142:560-573, 2019.

2. 学会発表

1. AAN2019, the 71st American Academy of Neurology Annual Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA. Genetic, Biochemical and Clinical Characteristics Correlations in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome in a Single Center Study. Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA, Kuriko KAGITANI-SHIMONO, Keiichi OZONO.
2. 第13回 香川小児てんかん懇話会 : 19.09.13, 香川. ケトン食療法の実際・薬物療法併用の工夫. 青天目 信
3. 第3回 TG学会 : 19.10.19, 東京. 長期間の高脂質食の継続が必要なGLUT1欠損症の長期経過について. 青天目信
4. 第53回日本てんかん学会シンポジウム8「小児期発症のてんかん性脳症 up to date」: 19.10.31, 神戸. 先天性GPI欠損症. 青天目 信

G. 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

GeneReviews:MECP2重複症候群の日本語訳

研究分担者 黒澤健司 神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長
研究協力者 熊木達郎 神奈川県立こども医療センター遺伝科

研究要旨

MECP2 重複症候群は、乳児期の筋緊張低下や精神運動発達の遅れによる重度知的障害、言語発達の乏しさ、進行性の痙縮、繰り返す呼吸器感染（～75%の患者で起こる）、痙攣発作（～50%）の症状を特徴とする。疾患情報がより広く共有されることを目的として、GeneReviews の MECP2 duplication syndrome の日本語訳を行い、GeneReviews Japan に「MECP2 重複症候群」として公表した。より広く医療に活用されることが期待される。

A. 研究目的

MECP2 重複症候群は、乳児期の筋緊張低下や精神運動発達の遅れによる重度知的障害、言語発達の乏しさ、進行性の痙縮、繰り返す呼吸器感染（～75%の患者で起こる）、痙攣発作（～50%）の症状を特徴とする。現在まで、国内では症例を中心とした報告がほとんどであり、遺伝学的診断や臨床での対応も含む包括的なレビューはない。海外では、700 疾患以上にわたって詳述する GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>) が知られている。国内ではこの GeneReviews のミラーサイトとして、日本語訳が GeneReviews Japan (<http://grj.umin.jp/>) として知られている。

今回、疾患情報がより広く共有されることを目的として、海外でも信頼がおかれている GeneReviews の中の”MECP2 duplication syndrome”の日本語訳を試みた。

B. 研究方法

日本語訳に当たっては、2014 年版の GeneReviews の ”MECP2 duplication syndrome” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1284/>) を参照した。用語の翻訳に当たっては、国内で知られている標準的な医学用語を用いた。出生前診断や着床前診断については、国内状況も念頭に置いた。遺伝学的検査については、保険制度が異なることも考慮に入れた。

（倫理面への配慮）

日本語訳において倫理的配慮はないものの、著作権については、GeneReviews Japan の「サイトの趣旨とご利用上の注意点について」に従った。

C. 研究結果

以下のような構成で日本語訳を GeneReviews Japan にアップロードし公表を行った。

疾患の特徴

MECP2 重複症候群は重度の神経発達障害であり、乳児期の筋緊張低下や精神運動発達の遅れによる重度の

知的障害、言語発達の乏しさ、進行性の痙縮、繰り返す呼吸器感染（～75%の患者で起こる）、痙攣発作（～50%）の症状を特徴とする。MECP2 重複症候群の浸透率は男児では 100%である。MECP2 の重複を持つ女児ではときどき関連のある症状を起こすことがあり、重複領域の不活化を阻害する X 染色体の異常を持っていることが多い。全身性の強直間代発作は頻度が高いが、脱力発作と欠伸発作が認められることがある。男児の患者の 3 分の 1 は歩行を獲得できない。約 50%の男児の患者は繰り返す感染や神経学的な退行により 25 歳までに死亡する。中核症状に加えて、罹患した男児では自閉症や、胃腸機能障害がしばしば認められる。家族間で症状の違いが認められることがあるが、家族内では重症度は一貫していることが多い。

診断・検査

全ての罹患男性患者ではMECP2の重複は0.3～4Mbか、それ以上が認められ、さまざまな検査により検出することができる。G 分染法で検出できる 8 Mb より大きな Xq28 重複 (MECP2 領域を含む) は罹患男性の 5%未満である。

臨床的マネジメント

病変に対する治療：筋緊張低下、摂食困難、感染、発達と言語の遅れ、痙縮や痙攣を定期的にマネジメントする。

二次的な合併症の予防：理学療法が関節可動域を保ち、拘縮の予防につながる。

検査：進行する痙縮や自閉傾向、発語の消失、痙攣発作や抗てんかん薬への反応、感染症、消化管症状を定期的にモニタリングする。

遺伝カウンセリング

MECP2 重複症候群は X 連鎖性遺伝である。罹患男児の非常に多くは MECP2 の重複を保因者の母親から遺伝している。しかし、de novo の症例も報告がある。患者の母親が MECP2 の重複をもっている場合、各妊娠で MECP2 の重複が受け継がれる確率は 50%である。MECP2 重複を受け継いだ男児は必ず発症する。女児のほとんどは無症状の保因者になる。MECP2 重複症候群が罹患患者で確定していれば、高リスクな妊娠での着床前や

出生前診断が可能である。

D. 考察

MECP2 症候群は、極めてまれな染色体ゲノムの微細重複症候群で、臨床症状の組み合わせのみでは、その診断確定は極めて困難である。マイクロアレイなど分子細胞遺伝学的解析が不可欠である。診断後の医療管理は、根本的治療は困難であるが、遺伝カウンセリングをはじめとして、疾患を理解した上での医療介入は不可欠である。その際に、幅広く記述されている GeneReviews の記載内容は、医療サイドや患者家族において有用な情報源となりえる。今後、改訂に合わせて再度の見直しも考慮する必要がある。

E. 結論

GeneReviews の MECP2 duplication syndrome の日本語訳を行い、GeneReviews Japan に「MECP2 重複症候群」として公表した。より広く医療に活用されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsurusaki Y, Kuroda Y, Yamanouchi Y, Kondo E, Ouchi K, Kimura Y, Enomoto Y, Aida N, Masuno M, Kurosawa K. Novel USP9X variants in two patients with X-linked intellectual disability. Hum Genome Var 2019;6:49. doi: 10.1038/s41439-019-0081-7. eCollection 2019.

2. Murakami H, Uehara T, Tsurusaki Y, Enomoto Y, Kuroda Y, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K. Blended phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. Brain Dev 2020;S0387-7604(19)30716-8. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.008.

2. 学会発表

1. 村上博昭、榎本友美、西村直人、熊木達郎、鶴崎美徳、黒田友紀子、黒澤健司 NAA10のN 末端アセチルトランスフェラーゼドメインに変異を認めた2症例 日本人類遺伝学会第64回大会 2019. 11. 6-9 長崎
2. 熊木達郎、木村雄一、辻恵、榎本友美、鶴崎美徳、上原朋子、小崎健次郎、黒澤健司、後藤知英 GNB1 遺伝子変異患者で神経脆弱性が示唆された症例の検討 日本人類遺伝学会第64回大会 2019. 11. 6-9 長崎

G. 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

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
後藤雄一	ミトコンドリア病	五十嵐隆	小児科診療ガイドラインー最新の診療指針ー	総合医学社	東京	2019.4	348-352
三牧正和	小児科医に知ってほしいミトコンドリア病 UPDATE.	三牧正和	小児科医に知ってほしいミトコンドリア病UPDATE. 小児科診療	診断と治療社	東京	2019	
井川正道, 米田誠	MERRF	村山圭, 小坂仁, 三牧正和	遺伝子医学MOOK	メディカルデュウ社	大阪	2020	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
後藤雄一	MELAS	小児科診療	82(4)	471-475	2019
後藤雄一	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS)	小児科	60(6)	907-911	2019
後藤雄一	ミトコンドリア病 [指定難病21]	日本医学会雑誌	148・特別号(1)	S260-S261	2019
Uchino S, Iida A, Sato A, Ishikawa K, <u>Mimaki M</u> , Nishino I, <u>Goto Y</u>	A novel bi-allelic <i>ECHS1</i> mutation identified in a Japanese patient with Leigh syndrome.	<i>Hum Genome Var</i>	6	1-4	2019
Inoue M, Uchino S, Iida A, Noguchi S, Hayashi S, Takahashi T, Fujii K, Komaki H, Takeshita E, Nonaka I, Okada Y, Yoshizawa T, Lommel LV, Schuit F, <u>Goto Y</u> , <u>Mimaki M</u> , Nishino I	<i>COX6A2</i> variants cause a muscle-specific cytochrome c oxidase deficiency.	<i>Ann Neurol</i>	86	193-202	2019

Sasaki R, Ohta Y, Hatanaka N, Tadokoro K, Nomura E, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Omote Y, Morimoto E, Teshigawara S, Wada J, Goto Y, Abe K	A novel homoplasmic mitochondrial DNA mutation (m.13376T>C, p.I347T) of MELAS presenting characteristic medial temporal lobe atrophy.	J Neurol Sci	408	116460	2020
Miyauchi A, Kouga T, Jimbo EF, Matsuhashi T, Abe T, Yamagata T, Osaka H.	Apomorphine rescues reactive oxygen species-induced apoptosis of fibroblasts with mitochondrial disease.	Mitochondrion	49	111-120	2019
Matsumoto A, Nagashima M, Iwama K, Mizuguchi T, Makino S, Ikedar T, Muramatsu K, Matsumoto N, Yamagata T, Osaka H.	Rapid progression of a walking disability in a 5-year-old boy with a CLN6 mutation.	Brain & Development	41	726-730	2019
Kuwajima M, Goto M, Kurane K, Shimbo H, Omika N, Jimbo EF, Muramatsu K, Tajika M, Shimura M, Murayama K, Kurosawa K, Yamagata T, Osaka H.	MELAS syndrome with m.4450G > A mutation in mitochondrial tRNAMet gene.	Brain & Development	41	465-469	2019
Nohara S, Ishii A, Yamamoto F, Yanagiha K, Moriyama T, Tozaka N, Miyake Z, Yatsuga S, Koga Y, Hosaka T, Terada M, Yamaguchi T, Aizawa S, Mamada N, Tsuji H, Tomidokoro Y, Nakamagoe K, Ishii K, Watanabe M, Tamakawa A	GDF-15, a mitochondrial disease biomarker, is associated with the severity of multiple sclerosis.	J Neurol Sci	405	116429	2019
Kadoya T, Sakakibara A, Kitayama K, Yamada Y, Higuchi S, Kawakita R, Kawasaki Y, Fujino M, Murakami Y, Shimura M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Koga Y, Yorifuji T.	Successful treatment of infantile-onset ACAD9-related cardiomyopathy with a combination of sodium pyruvate, beta-blocker, and coenzyme Q.	J Pediatr Endocrinol Metab	32(10)	1181-1185	2019
Kioka H, Kato H, Teramoto T, Kitakaze M, Takashima S.	In vivo imaging of mitochondrial ATP dynamics in zebrafish heart revealed ischemic tolerance by G0s2.	FASEB J.	34(2)	2041-2054	2020

三牧正和	ミトコンドリア病の治療－最近の話題	小児内科	52(3)	413-416	2020
Fujimoto C, Yamasoba T	Mitochondria-Targeted Antioxidants for Treatment of Hearing Loss: A Systematic Review	Antioxidants (Basel)	8(4)	E109	2019
井川正道, 米田誠	神経変性疾患のPET酸化ストレスイメージング. ミトコンドリアと疾患.	実験医学	31(12)	188-194	2019
居林興輝、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一、藤野善久	DPCデータを用いたミトコンドリア病の記述的研究	厚生の指標	67	30-35	2020
Itoh M, Dai H, Horike S, Ganzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y, Kato Y.	Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy.	Brain	142	560-573	2019
Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M.	MeCP2_e2 partially compensates for lack of MeCP2_e1: a male case of Rett syndrome	Mol Genet Genomic Med	8	e1088	2019
伊藤雅之	ジュベール症候群関連疾患 [指定難病78]	日本医師会雑誌	148・特別号1	S131	2019
Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamakawa G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M	Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy	Brain Dev	41	862-869	2019
Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M	Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract	J Am Soc Nephrol	31	139-147	2020

Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiwara I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, <u>Nabatame S</u> , Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishii T, <u>Goto Y</u> , Matsumoto N.	Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing.	J Med Gene	56	396-407	2019
岩崎裕治, 堀江久子, 木原肖子, 齋木博, 山路野百合, 山本雅章	重症心身障害者のグループホームに関する研究(第1報)ーグループホームのニーズ調査	日本重症心身障害学会誌	44	547-554	2019
山本雅章, 岩崎裕治, 堀江久子, 木原肖子, 齋木博	重症心身障害者のグループホームに関する研究(第2報)ー先駆的グループホーム調査から	日本重症心身障害学会誌	44	555-563	2019
真野ちひろ, 家後理枝, 岩崎裕治, 加我牧子	重症心身障害児(者)施設の入所者における腎石灰化・腎尿路結石形成についての考察	日本重症心身障害学会誌	44	511-517	2019
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
Sakai T, Honzawa S, Kaga M, Iwasaki Y, Masuyama T	Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability	Brain Dev	42	256-263	2019
Takahashi S, Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R	Atypical Rett syndrome in a girl with mosaic triple X and MECP2 variant	Mol Genet Genomic Med	8	e1122	2020

Fujiwara T, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Nabatame S, Yi W, Tomiyama N	Quantitative susceptibility mapping (QSM) evaluation of infantile neuroaxonal dystrophy	BJR Case Rep	5	20180078	2019
Tsurusaki Y, Kuroda Y, Yamanouchi Y, Kondō E, Ouchi K, Kimura Y, Enomoto Y, Aida N, Masuno M, Kurosawa K.	Novel USP9X variants in two patients with X-linked intellectual disability	Hum Genome Var	6	49	2019
Murakami H, Uehara T, Tsurusaki Y, Enomoto Y, Kuroda Y, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K	Altered phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal disomy of chromosome 15	Brain Dev		S0387-7604	2020

DATA REPORT

Open Access

A novel compound heterozygous variant of *ECHS1* identified in a Japanese patient with Leigh syndrome

Shumpei Uchino^{1,2,3}, Aritoshi Iida⁴, Atsushi Sato³, Keiko Ishikawa⁴, Masakazu Mimaki², Ichizo Nishino^{4,5} and Yu-ichi Goto^{1,4}

Abstract

Leigh syndrome (LS) is a heterogeneous neurodegenerative disorder caused by mitochondrial dysfunction. Certain LS cases have mutations in *ECHS1*, which encodes a short-chain enoyl-CoA hydratase involved in the metabolism of fatty acids and branched-chain amino acids in mitochondria. Using exome sequencing, we diagnosed a Japanese patient with LS and identified the patient as a compound heterozygote for a novel variant of *ECHS1*, consisting of NM_004092.4:c.23T>C (p.Leu8Pro) and NM_004092.4:c.176A>G (p.Asn59Ser).

Leigh syndrome (LS; MIM #256000), the most common phenotype of pediatric mitochondrial disease, is characterized by symmetrical central nervous system lesions, especially in the basal ganglia and brainstem, and increased lactate in the blood and cerebrospinal fluid. Patients present with progressive neurological symptoms, including psychomotor developmental delay or regression, hypotonia, and involuntary movements. LS is caused by mutations in either mitochondrial or nuclear genes. To date, more than 75 causative genes have been reported¹.

ECHS1 on chromosome 10q26.3 encodes a short-chain enoyl-coenzyme A hydratase that localizes in the mitochondrial matrix and catalyzes the hydration of enoyl-CoA in many metabolic pathways, including short-chain fatty acid β -oxidation and branched-chain amino acid catabolism. Recently, *ECHS1* has been reported as a novel causative gene for LS^{2,3}. To date, a total of 33 mutations associated with LS have been reported (HGMD

Professional 2018.3). Dysfunction of *ECHS1* protein is suspected to cause brain pathology through the accumulation of toxic metabolites and the impairment of energy production.

In this paper, we report a Japanese patient with LS who is a compound heterozygote for the novel *ECHS1* variant: c.23T>C (p.Leu8Pro) and c.176A>G (p.Asn59Ser).

The patient is a female with nonconsanguineous Japanese parents. She was born at 40 weeks of gestation by normal vaginal delivery after an uneventful pregnancy, and her birth measurements were normal. An auditory screening test at 1 month revealed severe hearing impairment. The patient also showed poor response to visual stimuli. Her early motor development was normal, and she could control her head at 3 months and roll over at 6 months. At 10 months, however, she became hypotonic and less responsive to light and sound. She was referred to pediatric neurologists at the age of 1 year on account of developmental regression. On physical examination, she showed muscle hypotonia and involuntary movements such as dystonia and choreoathetosis, along with almost complete unresponsiveness to visual and auditory stimuli. The lactate levels in the patient's blood and cerebrospinal fluid were elevated to 53.9 mg/dL (reference range: 4.0–19.2) and 53.9 mg/dL (reference

Correspondence: Yu-ichi Goto (goto@ncnp.go.jp)

¹Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo, Japan

²Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan
Full list of author information is available at the end of the article.

© The Author(s) 2019



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

range: 4.0–19.2), respectively. Metabolic screening, including plasma amino acid analysis, showed no abnormal findings. Brain magnetic resonance imaging showed bilateral T2 hyperintensity in the caudate nucleus, putamen, globus pallidus, and substantia nigra (Fig. 1a, b). Ophthalmological examination revealed optic nerve atrophy. The auditory brainstem response showed bilateral sensorineural deafness. The patient was diagnosed with LS. Treatments including thiamine and coenzyme Q10 were administered, but were found to be ineffective. Subsequently, the patient's hypotonia and involuntary movements intensified, and she also developed epilepsy. A gastrostomy was performed due to dysphagia and gastroesophageal reflux. A skeletal muscle biopsy performed at 2 years showed no pathological findings suggesting mitochondrial diseases. At 11 years of age, the patient had severe psychomotor developmental delay, no head control and no eye contact, and her refractory involuntary movements persisted. She needed noninvasive positive-pressure ventilation for central and obstructive apnea. The clinical information and materials from the patient were obtained for diagnostic purposes with written informed consent. All materials and experiments in this study were approved by the Ethical Committee of the National Center of Neurology and Psychiatry.

To diagnose this patient at the molecular level, we first screened for pathogenic variants in mitochondrial DNA with a MiSeq sequencer (Illumina, USA), but no pathogenic variant was found. We then conducted exome sequencing to identify variants in the nuclear genes. Genomic DNA was extracted from the patient's blood by standard methods. The DNA was processed with SureSelect XT Human All Exon V6 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Captured DNA was sequenced using a HiSeq 4000 (Illumina, San Diego, CA, USA) with 150 bp paired-end reads. The reads were mapped to the human reference genome (GRCh37/hg19) by Burrows–Wheeler Aligner (BWA) 0.7.5a-r405. Duplicate reads were removed with Picard 1.99. Variants were identified with the Genome Analysis Toolkit (GATK) v3.2 based on the GATK Best Practice Workflow and annotated with ANNOVAR (2017Jul16).

Two variants of *ECHS1*, namely, NM_004092.4:c.23T>C (p.Leu8Pro) and NM_004092.4:c.176A>G (p.Asn59Ser), were identified and confirmed by Sanger sequencing. As no samples from the patient's parents were available, we synthesized *ECHS1* cDNA from mRNA extracted from the patient's muscle biopsy sample and then cloned and sequenced it. The patient's haplotype phase was confirmed (Fig. 1c).

c.176A>G (p.Asn59Ser) is a known variant associated with LS (HGMD, Professional 2018.3). c.23 T>C (p.Leu8Pro) has also been deposited in dbSNP (Build 150) as number rs775833766, but no association has been

reported between this variant and LS. Hence, this is the first report identifying c.23T>C (p.Leu8Pro) as a novel variant associated with LS.

c.23T>C (p.Leu8Pro) was also not described in any other databases, including the ESP6500, 1000 Genomes, Exome Aggregation Consortium, Human Genetic Variation, and ClinVar databases (as of the beginning of May 2018). SIFT and PolyPhen-2 predicted the variant to be “damaging” with a score of 0.02 and “probably damaging” with a score of 0.97, respectively. In addition, the mutated leucine was conserved in mouse, rat, cow, and opossum (Fig. 1d).

To confirm the pathogenicity of these variants, we performed SDS-PAGE and immunoblotting with antibodies against *ECHS1* (Sigma-Aldrich; SAB2100643) using the mitochondrial fraction isolated from patient-derived myoblasts. Anti-SDHA antibodies (Invitrogen; 459200) were used as a loading control for mitochondria. The *ECHS1* protein was undetectable in the patient, whereas the expression level of SDHA was normal (Fig. 1e). Next, we measured the enzyme activity of enoyl-CoA hydratase in the mitochondrial fraction from patient myoblasts as previously described⁴. Each sample was measured in triplicate and normalized to citrate synthase activity. Enoyl-CoA hydratase activity was markedly decreased in the patient (to 8% of the level observed in controls; Fig. 1f).

Here, we report a patient with a compound heterozygous variant of *ECHS1*. Almost all reported cases of *ECHS1* deficiency show LS, with or without cardiomyopathy⁵. This patient's clinical course was also compatible with typical LS.

This patient had a compound heterozygous variant of *ECHS1*, consisting of c.23T>C (p.Leu8Pro) and c.176A>G (p.Asn59Ser). c.23T>C (p.Leu8Pro) affected mitochondrial transit peptide (amino acids 1–27) in exon 1 and was therefore predicted to impair protein transport into mitochondria. c.176A>G (p.Asn59Ser) in exon 2 has been reported in six cases of *ECHS1* deficiency, all of them Japanese^{5–7}, which implies that this variant may be common in the Japanese population. Moreover, the variant was located in the catalytic domain (amino acids 30–289). In fact, our functional analysis revealed that both the amount of *ECHS1* protein and its level of enzymatic activity were substantially decreased in the mitochondria of the patient's myoblasts, supporting the pathogenicity of these variants. Because *ECHS1* protein was undetectable in mitochondria, we suspected that the patient's pathology was a consequence of impaired protein transport and/or degradation of mutant proteins.

As is often the case with LS and other mitochondrial diseases, treatment was ineffective, and the patient's symptoms were progressive. In *ECHS1* deficiency, however, it is speculated that some dietary treatments, such as

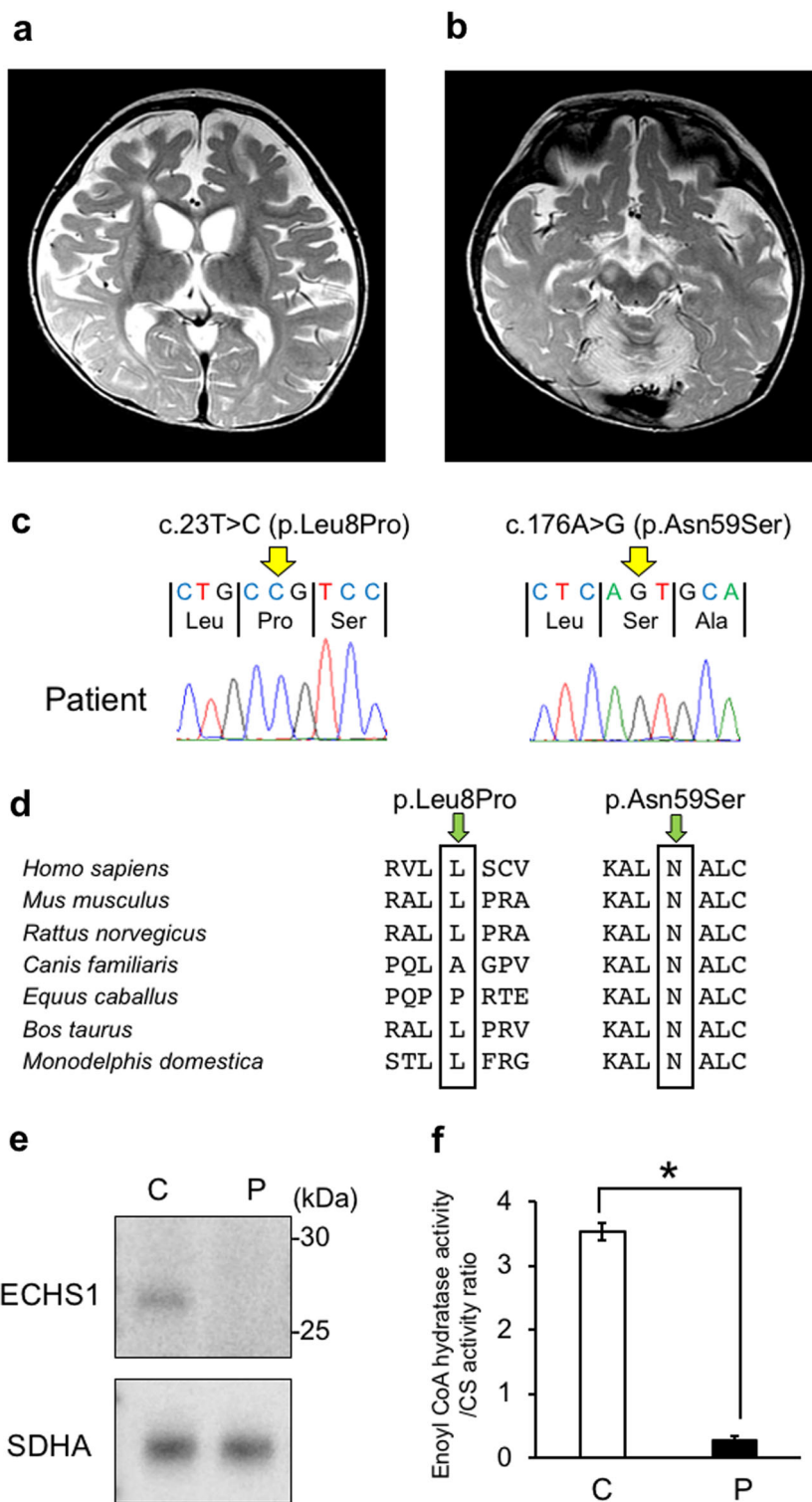


Fig. 1 MRI findings and genetic analysis. **a, b** T2-weighted brain magnetic resonance imaging at 1 year of age showing bilateral hyperintensity of the caudate nucleus, putamen, globus pallidus (**a**) and substantia nigra (**b**). **c** A compound heterozygous mutation in *ECHS1* in the patient. cDNA clones synthesized from the patient's mRNA were sequenced. **d** The amino acid sequences of *ECHS1* protein in various vertebrates. The leucine at position 8 and the asparagine at position 59 are highly conserved across species. **e** Immunoblotting analysis revealed that *ECHS1* protein is not detected in the mitochondrial fraction of the patient's myoblasts. **f** Enzyme activity of enoyl-CoA hydratase in the mitochondrial fraction of myoblasts is markedly decreased in the patient. Activity levels are expressed as ratios with respect to citrate synthase activity. Error bars indicate standard deviations. * $P < 0.01$, Student's *t*-test. C, control; P, patient

valine restriction, may decrease the production of toxic metabolites and mitigate disease⁵. For diseases that might be treatable, it is important to diagnose them as early as possible by genetic screening, including whole exome sequencing.

HGV database

The relevant data from this Data Report are hosted at the Human Genome Variation Database at <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.hgv.2558> and <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.hgv.2561>.

Acknowledgments

We are very grateful to the patient who participated in this study. This study was supported partly by the Intramural Research Grant for Neurological and Psychiatric Disorders of NCNP under Grant Numbers 30–9 (A.I.), 30–7 (Y.G.), and 29–4 (I.N.); by AMED under Grant Numbers JP17kk0205012h0002 (Y.G.), JP18kk0205012s0303 (Y.G.), JP18ek0109285h0002 (I.N., A.I., Y.G.), 18ek0109273 (M.M.), and JP18kk0205001s0203 (I.N.); and by KAKENHI Grant No. 16K09999 from the Japan Society for the Promotion of Science (M.M.).

Author details

¹Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo, Japan. ²Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan. ³Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan. ⁴Medical Genome Center, NCNP, Tokyo, Japan. ⁵Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 21 January 2019 Revised: 12 March 2019 Accepted: 12 March 2019

Published online: 19 April 2019

References

1. Lake, N. J., Compton, A. G., Rahman, S. & Thorburn, D. R. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann. Neurol.* **79**, 190–203 (2016).
2. Peters, H. et al. ECHS1 mutations in Leigh disease: a new inborn error of metabolism affecting valine metabolism. *Brain* **137**, 2903–2908 (2014).
3. Sakai, C. et al. ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Hum. Mutat.* **36**, 232–239 (2015).
4. Steinman, H. M. & Hill, R. L. Bovine liver crotonase (enoyl coenzyme A hydratase). *Methods Enzymol.* **35**, 136–151 (1975).
5. Haack, T. B. et al. Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2**, 492–509 (2015).
6. Yamada, K. et al. Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion. *J. Med. Genet.* **52**, 691–698 (2015).
7. Ogawa, E. et al. Clinical validity of biochemical and molecular analysis in diagnosing Leigh syndrome: a study of 106 Japanese patients. *J. Inher. Metab. Dis.* **40**, 685–693 (2017).

「厚生 の 指標」 抜 刷

一般財団法人 厚生労働統計協会

DPCデータを用いたミトコンドリア病の記述的研究

イバキシ コウキ フジモト ケンジ マツダ シンヤ
 居林 興輝*1 藤本 賢治*3 松田 晋哉*4
 フシ ミ キヨヒデ ミマキ マサカズ ゴトウ エウイチ フジノ ヨシヒサ
 伏見 清秀*5 三牧 正和*6 後藤 雄一*7 藤野 善久*2

目的 従来、わが国のミトコンドリア病の疫学調査は、おもに病院アンケート調査によって行われ、全国規模の患者調査は実施困難であった。しかし、近年電子レセプトデータの利用環境が整備・拡充されつつあり、研究目的の利用も推進されている。本研究では、DPCデータを用いてミトコンドリア病の有病者数の推定を行った。また、今回利用したDPCデータの利用可能性および今後の課題について検討した。

方法 一般社団法人診断群分類研究支援機構の調査研究に協力している国内のDPC参加病院のデータを用いて、病名検索によりミトコンドリア病患者を抽出した。主要評価項目は、ミトコンドリア病の有病者数とした。また、副次評価項目として、ミトコンドリア病患者の各種集計（疾病グループ、性別、年齢、在院日数、ICD10分類、各種医療行為、入院患者の都道府県別分布、入院中の死亡）を行った。

結果 ミトコンドリア病の有病者数は1,386人と推定された。

結論 DPCデータを利用することで、ミトコンドリア病の有病者数は推定可能であることが示唆された。しかし、より悉皆性の高い調査を行うためには、DPCに参加していない病院の入院患者、および外来患者のデータベースを加えて調査する必要がある。

キーワード ミトコンドリア病、指定難病、有病者数、DPC、記述疫学

I 緒言

ミトコンドリア病は、わが国の施策として、指定難病制度および小児慢性特定疾患治療研究事業を通じた医療費の助成が行われている希少疾患である。ミトコンドリアは細胞内小器官の一つであり、人体における主要な好氣的エネルギー産生の場である。しかし、先天的な核DNAまたはミトコンドリアDNAの変異・欠失などにより、ミトコンドリアの呼吸鎖酵素複合体（電子伝達系とATP合成酵素）の異常が存在すると、ミトコンドリア病を発症する。ミト

コンドリア病は、中枢神経系や筋骨格系・循環器系・消化器系等あらゆる臓器に症状を呈しうるが、その発症年齢や重症度および生命予後は患者によって様々である。ミトコンドリア病を発症した患者の治療として、ミトコンドリアの代謝経路に保護的と考えられる薬剤の補充療法や、栄養療法・生活指導が行われ、一定の成果を挙げているが、残念ながら現時点で根治的な治療法は存在しない¹⁾。

従来、わが国でのミトコンドリア病などの希少疾患の疫学調査は、おもに病院アンケート調査によって行われてきたが、全国の患者を対象

*1 産業医科大学産業生態科学研究環境疫学研究大学院博士後期課程 *2 同教授

*3 同大学医学部公衆衛生学教室助教 *4 同教授

*5 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻環境社会医歯学講座医療政策情報学教授

*6 帝京大学医学部小児科学講座主任教授 *7 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部長

とした大規模な調査は実施困難であった²⁾。しかし、近年電子レセプトデータの利用環境が整備・拡充されつつあり、電子レセプトデータの疫学研究への利活用が積極的に検討されている³⁾⁻⁶⁾。そこで、本研究ではDPCデータに注目した。DPC(Diagnosis Procedure Combination)とは、診断名と医療行為の体系的な分類であり、わが国の急性期入院医療を対象とした包括支払い制度にも利用されている。DPC参加病院の病床数は、わが国の一般病床入院患者情報の約83%をカバーしている大規模なものである⁷⁾。

本研究では、このDPCデータを用いてミトコンドリア病の患者数、つまり有病者数を推定し、加えてDPCデータから入手できる医療情報の利活用の可能性および限界について検討した。

Ⅱ 方 法

(1) 調査対象と方法

本研究では、一般社団法人診断群分類研究支援機構が実施する調査研究に協力しているDPC参加病院のデータを用いた。このデータは、病床数ベースで全DPC参加病院のデータの約9割をカバーしていると推定される⁸⁾。

本研究では、2014年1月から2015年12月までの2年間のデータを調査対象とした。2014年度は1,189施設(788万件)、2015年度は1,262施設(802万件)であった。これらのデータを用いて、記録されている病名(入院契機病名、資源病名、主病名、併存症、合併症のいずれかで、かつ疑い病名も含む)からミトコンドリア病に関連する病名の検索・抽出作業を実施した(図1)。また、本研究では、検索病名をもとにミトコンドリア病患者を5つの疾病グループ(以下、疾病グループ①~⑤)に分類した(表1)。

(2) 統計手法

主要評価項目は、ミトコンドリア病の有病者数とした。この有病者数は、抽出したミトコンドリア病患者から重複する患者IDを同一患者とみなし、重複を除外したものを集計すること

図1 データ抽出の流れ

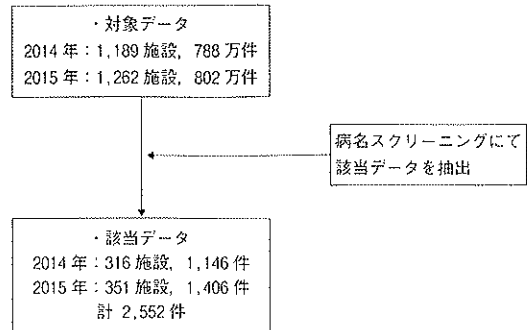


表1 各疾病グループの分類

疾病グループ	病名	病名抽出キーワード
①	MELAS ¹⁾ など ¹⁾	MELAS, メラス, メラス症候群, ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群
②	Leigh脳症	Leigh脳症, Leigh症候群, リー脳症, リー症候群, 亜急性壊死性脳症
③	CPEO/KSS ²⁾	CPEO, 慢性進行性外眼筋麻痺, 慢性進行性外眼筋麻痺症候群, KSS, カーンズ・セイヤ症候群, Kearns-Sayre症候群
④	MERRF ³⁾	MERRF, マーフ, 赤色ほろ線維・ミオクローヌスでんかん症候群
⑤	Leber病	Leber病, レーベル病, レーバー病, レーベル遺伝性視神経症

注) 1) *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes
 2) *一部に新生児/乳児ミトコンドリア病も含まれる。
 3) † chronic progressive external ophthalmoplegia./Kearns-Sayre syndrome
 4) § myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers

によって求めた。

また、副次評価項目としてミトコンドリア病患者の各種集計を行った。患者全体または疾病グループ別の患者数、性別、年齢階級、年齢(中央値)、在院日数(中央値)、ICD10分類別の入院契機病名、各変数(医療行為等)の集計を行った。また、DPCに収録されている患者所在地の郵便番号を用いて、都道府県別の入院患者数を集計した。また、入院中に死亡した患者数を、DPCにおける退院時転帰から求めた。さらに、これらの入院中に死亡した患者の性別、年齢階級、年齢(中央値)、在院日数(中央値)、ICD10分類別の入院契機病名の集計を行った。

統計ソフトは、Stata/IC 15.0 for Windows (StataCorp LLC)を使用した。

(3) 倫理的配慮

本研究は、産業医科大学倫理委員会にて承認を得て実施した(2018年10月10日、第H30-124号)。

また、本文中の度数表記は、レセプト情報取り扱いにおける最小単位集計の申し合わせに基づいて、患者数10人未満の度数については“<10”の表記とした⁹⁾(ただし、患者数が0人の項目については、“0”と表記した)。さらに、10人以上であっても、その度数を表記することで合計値から10人未満の項目が推測可能である場合は、次に小さな度数を“<20”などの表記とした。

Ⅲ 結 果

病名の検索・抽出作業の結果、2014年は316施設から1,146件、2015年は351施設から1,406件の計2,552件が該当した。この該当した2,552件から同一患者の複数入院を統合すると、有病者数は1,386人であった。

表2では、ミトコンドリア病患者の93%を疾病グループ①(MELASなど)が占め、6%の②(Leigh脳症)と3%の③(CPEO)がそれに続いた。性別は、疾病グループ②は女性が多く(男性35人、女性50人)、性差が認められたが、他の疾病グループはほぼ均等に分布していた。年齢階級は、疾病グループ①は幅広い階級に分布していたが、②は比較的若年の階級(1歳から19歳まで)に分布する傾向が認められた。全患者の年齢は、中央値が35歳であった。また、疾病グループ②の年齢中央値は8歳であり、他の疾病グループと比較して若年であった。全患者の在院日数は、中央値が12日であった。また、疾病グループ②の在院日数の中央値は6日であり、ほかの疾病グループと比較して短い傾向があった。

表2 疾病グループごとの各種集計 (n=1,386)

(単位 人、()内%)

	患者全体	疾病グループ				
		① MELASなど	② Leigh脳症	③ CPEO/KSS	④ MERRF	⑤ Leber病
患者数	1,386	1,282(93)	85(6)	42(3)	<10	<30
男性	664(48)	614(48)	35(41)	20(48)	<10	<20
女性	722(52)	668(52)	50(59)	22(52)	<10	<10
0歳	64(5)	62(5)	<10	0	0	0
1-5	162(12)	141(11)	30(35)	0	0	<10
6-9	78(6)	67(5)	15(18)	0	0	0
10-14	94(7)	81(6)	15(18)	0	0	<10
15-19	94(7)	86(7)	13(15)	<10	0	<10
20-29	139(10)	133(10)	<10	<10	0	<10
30-39	151(11)	142(11)	<10	<10	<10	<10
40-49	176(13)	169(13)	<10	<10	0	<10
50-59	151(11)	142(11)	0	<10	<10	<10
60-69	166(12)	158(12)	0	<10	<10	<10
70-79	89(6)	82(6)	0	<10	0	<10
80-	22(2)	19(1)	<10	<10	0	0
年齢、歳：中央値(四分位範囲)		35(12-55)	8(4-15)	54.5(41-72)	57(56-59)	35(13-55)
在院日数、日：中央値(四分位範囲)		12(6-29)	6(4-14)	20(5-41)	10(8-29)	19.5(5.5-35)

表3 ICD10分類における入院契機病名別の患者数集計 (n=1,386)

(単位 人、()内%)

章	分類ID	分類表記	患者数
1	A00-B99	感染症及び寄生虫症	35(3)
2	C00-D48	新生物<腫瘍>	14(1)
3	D50-D89	血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	<10
4	E00-E90	内分泌、栄養及び代謝疾患	300(22)
5	F00-F99	精神及び行動の障害	<10
6	G00-G99	神経系の疾患	439(32)
7	H00-H59	眼及び付属器の疾患	55(4)
8	H60-H95	耳及び乳突突起の疾患	13(1)
9	I00-I99	循環器系の疾患	134(10)
10	J00-J99	呼吸器系の疾患	164(12)
11	K00-K93	消化器系の疾患	52(4)
12	L00-L99	皮膚及び皮下組織の疾患	<10
13	M00-M99	筋骨格系及び結合組織の疾患	26(2)
14	N00-N99	泌尿路生殖器系の疾患	31(2)
15	O00-O99	妊娠、分娩及び産後<母>	<10
16	P00-P96	周産期に発生した病態	<10
17	Q00-Q99	先天奇形、変形及び染色体異常	<10
18	R00-R99	症状、徴候及び異常臨床所見、異常検査所見で他に分類されないもの	49(4)
19	S00-T98	損傷、中毒及びその他の外因の影響	32(2)
20	V01-Y98	傷病及び死亡の外因	<10
21	Z00-Z99	健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用	<10
22	U00-U99	特殊目的用コード	<10

全患者のうち、ICD10の分類G(神経系の疾患)が32%、分類E(内分泌、栄養及び代謝疾患)が22%と大きな割合を占めた(表3)。また、分類J(呼吸器系の疾患)が12%、分類I(循環器系の疾患)が10%であり、それらに続いた。

表4 各変数における患者数集計 (n=1,386)

(単位 人、() 内%)

変数名	患者数
生検 (皮膚・筋)	95(7)
標本作成	157(11)
染色	26(2)
頭部MRI	0
MRTすべて	657(47)
ビルビン酸	561(40)
乳酸	678(49)
難病外来指導管理料	0
人工呼吸器導入時相談支援加算(難病外来指導管理料)	0
食事 (指定難病)	0
在宅酸素	21(2)
在宅経管栄養	48(3)
経管栄養・薬剤投与用力カテーテル交換法	27(2)
間歇的経管栄養法加算	0
鼻腔栄養	260(19)
在宅中心静脈栄養法指導管理料	<10
中心静脈設置	127(9)
在宅人工呼吸指導管理料	55(4)
重症児	22(2)
重症児	23(2)
超重症児	45(3)
胃瘻造設術	25(2)
胃瘻より流動食点滴注入	67(5)
抗てんかん薬	436(31)
精神神経薬	332(24)
強心剤	524(38)
利尿剤	225(16)
血圧降下剤	245(18)
血管収縮剤	49(4)
重曹	86(6)
ウラリット	32(2)
アルギニン	76(5)
カルニチン	186(13)
タウリン	33(2)
ビタミン内服薬, 日	
内服なし	729(53)
1-4日	259(19)
5-9日	147(11)
10日以上	251(18)
ビタミン注射薬, 日	
注射なし	1 032(74)
1-4日	133(10)
5-9日	97(7)
10日以上	124(9)
輸血, 日	
輸血なし	1 320(95)
1-4日	57(4)
5日以上	<10
酸素吸入, 日	
吸入なし	1 066(77)
1-6日	215(16)
7-13日	54(4)
14日以上	51(4)
人工呼吸器, 日	
装着なし	1 166(84)
1-6日	89(6)
7-13日	44(3)
14日以上	87(6)
ICU入室, 日	
入室なし	1 332(96)
1-2日	23(2)
3-6日	12(1)
7日以上	19(1)

表5 患者の都道府県別分布 (n=1,386)

(単位 人、() 内%)

		難病 ¹⁾	患者数
合 計		1 481	1 386
北海道		46	63(5)
青森		18	11(1)
岩手		19	24(2)
宮城		22	23(2)
秋田		6	<10
山形		11	10(1)
福島		17	13(1)
茨城		35	36(3)
栃木		16	14(1)
群馬		22	19(1)
埼玉県		72	51(4)
千葉県		64	67(5)
東京都		166	120(9)
神奈川県		97	68(5)
新潟県		30	17(1)
富山県		18	<10
石川県		14	14(1)
福井県		16	10(1)
山梨県		3	<10
長野県		24	20(1)
岐阜県		16	15(1)
静岡県		30	29(2)
愛知県		66	68(5)
三重県		14	15(1)
滋賀県		25	18(1)
京都市		36	34(2)
大阪府		108	141(10)
兵庫県		62	52(4)
奈良県		20	23(2)
和歌山県		16	<10
鳥取県		5	12(1)
岡山県		11	11(1)
広島県		15	26(2)
山口県		36	43(3)
徳島県		14	10(1)
香川県		10	<10
愛媛県		9	<10
高知県		19	18(1)
福岡県		4	12(1)
佐賀県		61	60(4)
熊本県		8	18(1)
長崎県		22	16(1)
熊本		19	31(2)
大分県		24	21(2)
宮崎県		27	16(1)
鹿児島県		60	57(4)
沖縄県		28	32(2)

注 1) 特定疾患(難病)医療受給者証所持者数(2015年度末、文献10より)。参考のため記載。

続いて、表4では高頻度に認められたものとして、MRI検査すべて(47%)、ビルビン酸の

測定(40%)、乳酸の測定(49%)があった。また、相対度数が10%を超えたものとして、標

本作成 (11%), 鼻腔栄養 (19%), 抗てんかん薬 (31%), 精神神経薬 (24%), 強心剤 (38%), 利尿剤 (16%), 血圧降下剤 (18%), カルニチン (13%), ビタミン内服薬の1-4日内服 (19%) および5-9日内服 (11%) および10日以上内服 (18%), 酸素吸入の1-6日吸入 (16%) があった。

都道府県別の入院患者数は (表5), 頻度が高い順から大阪府 (141人), 東京都 (120人), 愛知県 (68人), 神奈川県 (68人), 千葉県 (67人) などであり, 大都市圏を中心に患者数が多い傾向が認められた¹⁰⁾。

入院中に死亡した患者数は83人であった (表6)。2014年の死亡患者数は43人であり, 2015年の死亡患者数は40人であった。死亡患者の性別は, やや女性が多く (男性36人, 女性47人), 性差が認められた。死亡患者の年齢階級は, 60-69歳が最も頻度が高く (24%), 50-59歳 (13%) と70-79歳 (13%) がそれに続いた。死亡患者の年齢中央値は, 52歳であった。死亡患者の在院日数中央値は, 28日であった。死亡患者のうち, ICD10分類G (神経系の疾患) が25%と最も大きな割合を占めていた。また, 分類I (循環器系の疾患) の22%と分類J (呼吸器系の疾患) の22%がそれに続いた。

Ⅳ 考 察

本研究では, ミトコンドリア病の有病者数は1,386人と推定された。参考として, 2014年末の特定疾患 (難病) 受給者証所持者数は1,439人¹¹⁾, 小児慢性特定疾病登録者数は251人 (ミトコンドリアDNA変異による糖尿病 (3人), ミトコンドリア病 (37人), ミトコンドリア脳筋症 (211人) の合計)¹²⁾であり, 両者の合計である1,690人が, 難病等における申請書類集計によって推定される有病者数である。本研究の推定値の方が小さい (1,386 vs. 1,690) 原因の1つとして考えられるのは, 本研究に利用したデータのカバー率である (実質的には全病床数の約7割)。もう1つの原因は, 比較的重症度が軽度または病状が安定しているなどで, 外来

表6 死亡患者に関する各種集計 (n=83)

		(単位: 人, () 内%)	
患者数: 2014年		43(52)	
2015		40(48)	
男性		36(43)	
女性		47(57)	
0歳		<10	
1-5		<10	
6-9		<10	
10-14		<10	
15-19		<10	
20-29		<10	
30-39		<10	
40-49		<10	
50-59		11(13)	
60-69		20(24)	
70-79		11(13)	
80-		<10	
年齢, 歳: 中央値 (四分位範囲)		52(21-67)	
在院日数, 日: 中央値 (四分位範囲)		28(11-67)	
ICD分類別入院契機病名 ¹⁾			
章	分類ID	分類表記	
4	E00-E90	内分泌, 栄養及び代謝疾患	11(13)
6	G00-G99	神経系の疾患	21(25)
9	I00-I99	循環器系の疾患	18(22)
10	J00-J99	呼吸器系の疾患	18(22)

注) 1) 患者数10人以上の項目のみを記載した。

受診のみでの加療を受けている患者を, 本研究のデータでは把握ができないためと考えられる。この2点において, 本研究の手法ではミトコンドリア病の有病者数が過小評価され得るという限界が示唆される。これらの問題への解決策として, NDB (National Database) を用いることが考えられる。NDBには外来患者の情報も記録されており, より悉皆性の高いミトコンドリア病の調査が可能であると考えられる。

また, 本研究では, 副次評価項目としてミトコンドリア病の入院患者の背景を探索した。DPCデータを用いれば, 疾病グループをはじめとした様々なカテゴリーを設定することで, 比較的容易に患者背景を分析することが可能であることが示唆された。これは, 臓器横断的な症状を呈し, 疾患特異的な検査所見や治療法が存在しないミトコンドリア病に関わらず, 他の多臓器症状を示す希少疾患の調査にも応用可能であると考えられる¹³⁾。

しかし, DPCデータに記録されている患者ID (正しくはデータ識別番号と呼ばれる) は, 医療機関の変更や転職・退職等における保険者の変更によって変化するため, 患者IDを厳密

な意味での同一個人識別に用いることは現時点では不可能であり、研究利用において大きな制約となっている。例えば、新生児／乳児ミトコンドリア病は、発症時期によって定義されるミトコンドリア病の分類である¹⁴⁾が、DPCの横断的なデータ特性では正確な有病者数の推定が困難である。今後の課題として、個人情報に十分配慮した上で、同一患者を長期間追跡することのできる不変の患者IDを割り付けるなどの対策が、研究への利活用の上で重要であると考えられる。

また、2015年1月における「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」の施行に伴い、指定難病の対象疾患数は、施行前は56疾患であったものが、2017年度末では330疾患にも増加している¹⁵⁾。緒言でも述べたが、全国規模の病院アンケート調査を疾患ごとに一から行うのは、人的・時間的・費用的に今後いっそう負担の大きいものとなっていくと予想される。DPCデータ等のビッグデータの利用体制の構築が推進されれば、これらを代替研究として用いるだけでなく、事前研究に用いてより正確な研究コストを予測し、高いコストが要求される介入研究などの実施可能性を検討することも可能になると考えられる。

V 結 語

DPCデータを用いて、ミトコンドリア病の有病者数は推定可能であることが示唆された。また、DPCデータに記録されている患者の属性および各種医療行為を分析することで、一部ではあるがミトコンドリア病における医療の現状把握が可能であることが示唆された。

最後に、現状においてDPCデータをはじめとした電子レセプトデータの研究利用は、アクセスの容易さやデータの適切な運用において様々な制約や課題があるものの、今後も積極的に利活用を行うことは、患者・医療者双方に資するものであると考えられる。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「ミトコンドリア病の調査研究（H29-難治等（難）一般-035）」（研究代表者：後藤雄一）の助成によって行われた。

文 献

- 1) 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 他. ミトコンドリア病診療マニュアル2017. 一般社団法人日本ミトコンドリア学会編. 東京: 診断と治療社, 2016: 2-27.
- 2) 後藤雄一. 8. ミトコンドリア病. *Equilibrium Research* 2016; 75(1): 1-6.
- 3) 藤森研司. レセプトデータベース (NDB) の現状とその活用に対する課題. *医療と社会* 2016; 26(1): 15-24.
- 4) 松田晋哉. 基礎から読み解くDPC実践的に活用するために (第3版). 東京: 医学書院, 2011: 46-69.
- 5) 松田晋哉. 医療ビッグデータの医療政策への活用. *医療と社会* 2016; 26(1): 25-35.
- 6) 康永秀生. DPCデータによる臨床疫学研究の成果と今後の課題. *医療と社会* 2016; 26(1): 7-14.
- 7) 厚生労働省ホームページ. 平成30年度診療報酬改定説明の概要 (DPC/PDPS). (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000196352.html>) 2019. 2. 27.
- 8) 一般社団法人 診断群分類研究支援機構ホームページ. (<http://dpcr.or.jp/>) 2019. 2. 28.
- 9) 厚生労働省ホームページ. 第26回レセプト情報等の提供に関する有識者会議 資料. 資料1 成果物の公表基準に関する検討. (<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000108564.html>) 2019. 3. 7.
- 10) 難病情報センターホームページ. 平成27年度末現在 特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数. 対象疾患・都道府県別. (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>) 2019. 5. 28.
- 11) e-Stat (政府統計の総合窓口) ホームページ. 平成26年度衛生行政報告例. 特定疾患 (難病) 医療受給者証所持者数. 性・年齢階級・対象疾患別. (<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450027&tstat=000001031469>) 2019. 3. 12.
- 12) 小児慢性特定疾病情報センターホームページ. 小児慢性特定疾病対策研究事業における登録データの精度向上に関する研究 - 平成26年度の小児慢性特定疾病対策研究事業の疾病登録状況 (中間報告) -. (https://www.shouman.jp/research/report/29_report) 2019. 3. 12.
- 13) 康永秀生, 堀口裕正. DPCデータベースを用いた臨床疫学研究. *医療と社会* 2010; 20(1): 87-96.
- 14) 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 他. ミトコンドリア病診療マニュアル2017. 一般社団法人日本ミトコンドリア学会編. 東京: 診断と治療社, 2016: 81-93.
- 15) e-Stat (政府統計の総合窓口) ホームページ. 平成29年度衛生行政報告例. 特定疾患 (難病) 療受給者証所持者数. 性・年齢階級・対象疾患別. (<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450027&tstat=000001031469>) 2019. 3. 13.

研究班名簿

(*ジュベール症候群関連疾患、レット症候群、MECP2重複症候群)

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	後藤雄一	国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部	部長
研究分担者	小坂 仁	自治医科大学小児科	教授
	大竹 明	埼玉医科大学小児科・難病センター	教授
	北風政史	国立循環器病研究センター病院・研究開発基盤センター	部長
	古賀靖敏	久留米大学大学院医学研究科小児科学	教授
	小牧宏文	国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター	センター長
	末岡 浩	慶應義塾大学産婦人科	准教授
	田中雅嗣	国立医薬基盤・健康・栄養研究所 所長直轄	客員研究員
	藤本賢治	産業医科大学医学部公衆衛生学	助教
	三牧正和	帝京大学医学部小児科	教授
	山嵜達也	東京大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	米田 誠	福井県立大学看護福祉学部	教授
	松田晋哉	産業医科大学医学部公衆衛生学	教授
	藤野善久	産業医科大学産業生態科学研究所	教授
	* 伊藤雅之	国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部	室長
	* 岡 明	東京大学医学部附属病院小児科	教授
	* 岩崎裕治	東京都立東部療育センター	副院長
	* 松石豊次郎	久留米大学高次脳疾患研究所	客員教授
	* 高橋 悟	旭川医科大学医学部附属病院小児科	講師
* 青天目信	大阪大学医学部附属病院小児科	助教	
* 黒澤健司	神奈川県立こども医療センター臨床研究所	分野長	
研究協力者	太田成男	順天堂大学大学院医学研究科	教授
	岡崎康司	順天堂大学大学院医学研究科 難治性疾患診断・治療学 難病の診断と治療研究センター	センター長・教授
	杉本立夏	国立精神・神経医療研究センター病院遺伝カウンセリング室	遺伝カウンセラー
	砂田芳秀	川崎医科大学医学部神経内科	教授
	須藤 章	社会福祉法人楡の会	副院長
	竹下絵里	国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部	医員
	中野和俊	なかの小児科クリニック／東京女子医科大学病院小児科	院長／非常勤講師
	西野一三	国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部	部長
	中川正法	京都府立医科大学附属北部医療センター	病院長
	中村 誠	神戸大学医学部大学院医学研究科眼科学	教授
	萩野谷和裕	宮城県立こども病院	副院長
	松永達雄	国立病院機構東京医療センター臨床遺伝センター	センター長
	村山 圭	千葉県こども病院代謝科	部長
	中村好一	自治医科大学	教授

研究協力者*	* 神田祥一郎 * 播摩光宣 * 真野浩志 * 高木真理子 * 真野ちひろ * 井手秀平 * 小保内俊雅 * 野田英一郎 * 北見欣一 * 星野恭子	東京大学大学院医学系研究科 東京大学大学院医学系研究科 東京大学大学院医学系研究科 東京都立東部療育センター 東京都立東部療育センター 東京都立北療育センター城南分園 東京都多摩北部医療センター 東京都立小児総合医療センター 東京都立小児総合医療センター 瀬川記念小児神経学クリニック	助教 助教 助教 医師 医師 園長 部長 医長 医師 院長
事務局	大科京子	〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第二部 T E L 042-346-1713 F A X 042-346-1743 e-mail ohshina@ncnp. go. jp	研究補助員
経理事務担当者	河口翔弥	〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 T E L 042-341-2712 (内線2157) F A X 042-346-1425 e-mail skawaguchi@ncnp. go. jp	財務経理部 財務経理課 第二契約係長

令和2年 3月 3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋



次の職員の令和元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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 神経研究所疾病研究第二部・部長
(氏名・フリガナ) 後藤雄一・ゴトウユウイチ

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"/>	国立精神・神経医療研究センター	<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。

2020年2月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井良



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 小坂 仁 ・ オサカ ヒトシ

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 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。

令和 2 年 3 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名:埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名:学長

氏 名 別所 正美 印

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科/難病センター・教授

(氏名・フリガナ) 大竹 明 ・ オオタケ アキラ

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 type="checkbox"/>	埼玉医科大学	<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。

令和 2 年 5 月 13 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小川 久雄 印

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究開発部・部長
(氏名・フリガナ) 北風 政史 (キタカゼ マサフミ)

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 2年 5月 8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 内村 直尚



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 小児科・教授
(氏名・フリガナ) 古賀 靖敏・コガ ヤストシ

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 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。

令和 2 年 4 月 30 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 水澤 英洋 印

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) トランスレーショナル・メディカルセンター センター長
(氏名・フリガナ) 小牧 宏文 コマキ ヒロフミ

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 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"/>
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。

2020年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 東 敏昭



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部公衆衛生学・助教

(氏名・フリガナ) 藤本 賢治・フジモト ケンジ

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 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"/>	産業医科大学	<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。

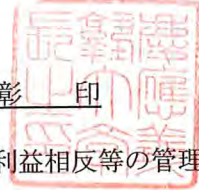
令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 末岡 浩・ミカ 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"/>	慶應義塾大学医学部	<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 国立研究開発法人
医薬基盤・健康・栄養研究所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 米田 悦啓 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリアの調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 国立健康・栄養研究所 客員研究員
(氏名・フリガナ) 田中雅嗣 ・ タナカマサシ

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 帝京大学
 所属研究機関長 職名 学 長
 氏名 沖永佳史



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部小児科・主任教授
 (氏名・フリガナ) 三牧 正和・ミマキ マサカズ

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。

令和2年6月11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 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授

(氏名・フリガナ) 山嵜 達也・ ヤマソバ タツヤ

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 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。

令和2年4月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福井県立大学
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 山田 賢



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 看護福祉学部・教授
(氏名・フリガナ) 米田 誠 (ヨネダ マコト)

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。

2020年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 東 敏昭



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部公衆衛生学・教授

(氏名・フリガナ) 松田 晋哉・マツダ シンヤ

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"/>	産業医科大学	<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。

令和 2年 4月 30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 尾辻 豊



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 産業生態科学研究所・教授

(氏名・フリガナ) 藤野 善久・フジノ ヨシヒサ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	産業医科大学	<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。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 神経研究所疾病研究第二部・室長

(氏名・フリガナ) 伊藤雅之・イトウマサユキ

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"/>	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□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。

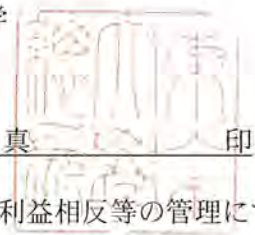
令和2年6月11日

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 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授

(氏名・フリガナ) 岡 明・ オカ アキラ

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。

令和 2年 4月 10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 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・副院長
(氏名・フリガナ) 岩崎 裕治 (イワサキ ユウジ)

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 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。

令和 2 年 5 月 12 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 内村 直尚 印

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 高次脳疾患研究所・客員教授
(氏名・フリガナ) 松石 豊次郎・マツイシ トヨジロウ

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"/>	久留米大学	<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。

令和2年3月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 吉田 晃敏 印

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科学講座・講師

(氏名・フリガナ) 高橋 悟・タカハシ サトル

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"/>	旭川医科大学	<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 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。

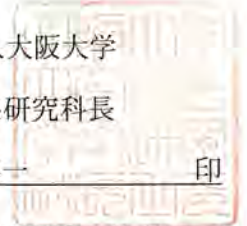
2020年 1月 30日

国立保健医療科学院長 殿

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 森井 英一 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・講師
(氏名・フリガナ) 青天目 信 (ナバタメ シン)

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。

令和2年4月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター
所属研究機関長 職名 総長
氏名 町田 治郎 印

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝科・部長
(氏名・フリガナ) 黒澤 健司 (クロサワ ケンジ)

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"/>	神奈川県立こども医療センター	<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。