

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療
体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 朝比奈 昭彦
令和6(2024年)5月

目 次

I. 総括研究報告

神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく 医療最適化と患者 QOL 向上のための研究 朝比奈昭彦	1
--	---

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症 1 型における皮膚、神経系、骨病変重症度の相関に関する研究 朝比奈昭彦、平山愛里彩、延山嘉真	8
2. 本邦における神経線維腫症 1 型の診断基準と重症度分類の改定案の策定 吉田雄一	10
3. 神経線維腫症 1 型診療体制の全国展開・ネットワーク化、 および叢状神経線維腫に対する診療実態調査と診療ガイドライン作成 西田佳弘	13
4. 神経線維腫症 1 型の叢状神経線維腫合併に関する研究 實藤雅文、松尾宗明	16
5. 皮膚・びまん性・蔓状神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍における治療法に関する研究 緒方大	18
6. QOL 低下を示す神経線維腫症 1 型に伴う脊柱変形患者の問題点 舟崎裕記	19
7. NF1 の遺伝子変異の同定率ならびに変異部位・種類と表現型の相関に関する研究 今福信一	21
8. 神経線維腫症 1 型モザイク例の遺伝学的解析と次世代伝達リスク評価に関する研究 久保亮治	23
9. 難病患者データベースを用いた難病法施行以降のわが国の神経皮膚難病患者の実態分析 須賀万智、山内 貴史	25
10. 神経線維腫症 II 型に対する聴覚維持・再建に関する研究 藤井正純	32
11. 神経線維腫症 2 型の聴覚障害の再建法に関する研究 今泉光雅	34

12. 神経線維腫症 2 型患者の脊髄・末梢神経腫瘍に対する治療指針の確立に関する研究 原政人	35
13. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 診療ガイドライン 2023 年度版に関する研究 波多野孝史	38
14. 「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—2023 年改訂版」作成に関する研究 金田眞理 ¹ 水口雅 ² 波多野孝史 ³	39
15. 結節性硬化症の診療科間連携に関する研究 水口雅、下田木の実	42
16. 色素性乾皮症 (XP) 診断センター維持と改訂診療ガイドライン策定に関する研究 森脇真一	45
17. 色素性乾皮症の遺伝子診断の進め方に関する研究 錦織千佳子	48
18. 色素性乾皮症の神経症状進行期に対する意思決定支援の実態調査に関する研究 上田健博	49
19. 神経症状の合併症に関する医療実態調査ならびに予防的訓練法の創出に関する研究 宮田理英	51
20. ポルフィリン症の症例分析、遺伝子変異解析、ガイドライン作成に関する研究 清水忠道	52
21. ポルフィリン症の患者調査、遺伝子変異解析と診療支援、 診療ガイドラインの作成に関する研究 諏佐真治	53
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
IV. 倫理審査等報告書	

神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に 基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究

研究代表者 朝比奈 昭彦 東京慈恵会医科大学 皮膚科学講座 教授

研究要旨

本研究の対象疾患は、主領域の皮膚・結合織疾患領域から神経線維腫症 1 型 (NF1) および 2 型 (NF2) (指定難病 34) と色素性乾皮症 (XP) (同 159)、他領域から結節性硬化症 (TSC) (同 158) とポルフィリン症 (同 254) である。各疾患は一部を除き遺伝性で、幼小児期から皮膚と神経を含む複数臓器に多発性かつ経時的に病変が進行する。病像が複雑で診断と治療が難しく、QOL を障害し生命予後に関わる。NF2 以外は小児慢性特定疾病で、小児期から各診療科が連携して切れ目なく診療する必要がある。本年度は、多くの領域にまたがる複数の専門家による一年間の研究活動を通じて、患者レジストリの推進（特に NF1 と XP は難病プラットフォームも使用）、学際的な診療体制の整備と施設登録 (NF1)、関連する診療ガイドラインや重症度分類、治療指針のアップデートの準備 (NF1、NF2、TSC、XP、ポルフィリン症) ないしはその公開 (NF1、TSC)、患者の実態調査やアンケート調査 (NF1、NF2、TSC、XP、ポルフィリン症)、新しい治療薬の開発および評価 (NF1、NF2、TSC)、新しい手法を用いた遺伝子解析と診断 (NF1、XP、ポルフィリン症)、さらに医師や患者・家族への疾患啓発活動など、積極的な研究が行われた。これによって、各疾患における患者 QOL の向上に資するとともに、診療水準向上と均質化を通じて難病に対する良好な政策医療の実現に繋がる。

A. 研究目的

本研究の対象として、主領域の皮膚・結合織疾患領域から神経線維腫症 1 型 (NF1) および 2 型 (NF2) (指定難病 34) と色素性乾皮症 (XP) (同 159)、他領域から結節性硬化症 (TSC) (同 158) とポルフィリン症 (同 254) を選んでいる。各疾患は一部を除き遺伝性で、幼小児期から皮膚と神経を含む複数臓器に多発性かつ経時的に病変が進行する。NF と TSC は神経皮膚症候群に属し、XP、ポルフィリン症も皮膚症状が診断契機となる。病像が複雑で診断と治療が難しく、QOL を障害し生命予後に関わる。NF2 以外は小児慢性特定疾病で、小児期から各診療科が連携して切れ目なく診療する必要がある。これまでの研究班活動から、診療・治療ガイドライン (GL) と診療体制の整備が進んだ。近年、各疾患の病態解明と遺伝子解析が進み、分子標的薬の MEK 阻害薬や mTOR 阻害薬が実用化された。患者レジストリから本邦における実態を把握して医師間の啓発活動を進め、GL や重症度分類の見直しや、薬剤の適正使用を通じた診療水準向上と均質化を進めることが、患者 QOL 向上と政策医療の実現に繋がる。

多領域から学会を代表する専門家が横断的研究班を組織し、国際的視野で医療水準向上を提案できる点に特色がある。

NF1

レジストリを推進する。診断基準の見直しと重症度検証、GL 改訂を行う。叢状神経線維腫の全国調査や治療の現状把握、MEK 阻害薬であるセルメチニブの適応・安全性と効果の検討、小児の腫瘍性病変の調査から高水準の医療を届ける。より詳細な遺伝子解析やモザイク症例の解析と、それによる重症度予測や伝達リスク評価を行う。痒み等のバイオマーカー評価と生検組織解析、骨代謝解析等で総合的 QOL 向上を目指す。米国組織との連携も進める。

NF2

両側聴神経腫瘍による聴覚喪失による QOL 障害を阻止するため、人工内耳・聴性脳幹インプラントなど信頼性のある聴覚維持・再建への指針策定を目指す。既存治療の効果や合併症を解析し、信頼性のある聴覚維持・再建への指針策定を行う。脊髄・末梢神経の神経鞘腫に対する系統的治療法を提案する。

TSC

学会レジストリを支援し、本邦における TSC 症例の全体像を把握する。外用・内服 mTORC1 阻害剤の利用頻度、有用性と副作用、患者 QOL 変化等の検討から、日皮会誌に掲載された診療 GL を改訂する。TAND（結節性硬化症関連神経精神障害）診療の進捗に基づく TSC に伴うてんかん診療 GL 改訂を行う。

XP

新規症例の分子遺伝学・細胞生物学的診断を支援する。診療 GL 改訂と、レジストリによる臨床情報蓄積、遺伝型・表現型関連の検討を行う。神経症状に関連した患者管理や合併症を評価し QOL 向上を目指す。

ポルフィリン症

診療 GL を新たに策定し公表する。遺伝子診断を進めて症状予防につなげる。急性ポルフィリン症では遺伝子解析システム構築から臨床能力の向上に貢献する。本邦の患者集団を捉えて実態把握する。

本研究班は研究代表者のほか、以下の分担研究者で構成されている。

朝比奈 昭彦（東京慈恵会医科大学）

吉田 雄一（鳥取大学）

今福 信一（福岡大学）

久保 亮治（神戸大学）

西田 佳弘（名古屋大学）

舟崎 裕記（東京慈恵会医科大学）

緒方 大（国立がん研究センター）

原 政人（愛知医科大学）

松尾 宗明（佐賀大学）

藤井 正純（福島県立医科大学）

今泉 光雅（福島県立医科大学）

水口 雅（東京大学）

金田 眞理（大阪大学）

波多野 孝史（東京慈恵会医科大学）

錦織 千佳子（神戸大学）

森脇 真一（大阪医科薬科大学）

宮田 理英（東京北医療センター）

上田 健博（神戸大学）

中野 創（弘前大学）

（逝去により研究途上で中野から清水に交代）

清水 忠道（富山大学）

諏佐 真治（山形大学）

須賀 万智（東京慈恵会医科大学）

B. 研究方法

本研究班では疾患ごとに、本年度は以下の方法

で研究を推進した。

NF1

1. 難病プラットフォームを用いた新規患者登録を進め、本邦の現状を把握する。（朝比奈）
2. 通院する NF1 患者のサブタイプ分析を行い、皮膚症状と神経系症状、骨症状の相関と重症度を解析する。（朝比奈）
3. 日本皮膚科学会の NF1 診療 GL の本邦診断基準について本邦と海外と比較し、重症度について調査を行って各ステージの割合を検証する。（吉田、今福、朝比奈、西田）
4. NF1 の叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍に対する診療 GL の CQ 案を作成し、文献レビューを行う。（西田、吉田）
5. 叢状神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍に対する新たな診療 GL を完成させ、外部評価を実施する。（西田）
6. MRI 撮像データ等をもとに叢状神経線維腫の発症率・自然史調査を進め、セルメチニブの適正使用啓発を行う。（西田、吉田）
7. 叢状神経線維腫や視神経膠腫を合併した小児 NF1 症例の全国調査を行い、症例数と診療施設を把握しレジストリ作成につなげる。（松尾）
8. NF1 を基盤に悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST) がどの程度の割合で発症しているか、これまで集積したデータを論文報告する。（緒方）
9. 米国 CTF/NFCN が全米展開する多科・多職種による NF1 患者診療システムの本邦における構築と全国展開を進める。（西田）
10. SF36 による骨病変患者の QOL 評価と骨質を含めた骨代謝動態の評価を行う。（舟崎）
11. NF1 遺伝子変異の全エクソーム解析を行い、表現型との相関を解析する。（今福）
12. NF1 モザイク症例に対し、神経線維腫およびカフェオレ斑由来メラノサイトを用いた体細胞変異解析系の確立を試みる。（久保）
13. 厚生労働省の医療費助成申請による難病データベースの提供を受け、NF1 に適切な QOL 評価尺度検討を行う。（須賀）

NF2

1. 聴覚維持に関して、AMED 班と連携して医師主導治験 BeatNF2 trial から得られるベバシズマブの効果に関して詳細解析を行う。（主担当：藤井）
2. NF2 の聴覚維持・再建に関する治療指針作成のための研究ワーキンググループを立ち上げ、聴覚喪失例に対する本邦の人工聴覚器（人工内耳・聴性脳幹インプラント）の検討を進める。（主担当：今泉）
3. NF2 患者のレジストリの構築・登録準備を進め

る。(藤井、今泉)

4. 過去アンケート回答施設と共同で治療法別の合併症の種類・程度を把握し、脊髄腫瘍および末梢神経腫瘍についての治療指針を確立してレジストリ構築の端緒とする。(原)

TSC

1. 腎血管筋脂肪腫診療 GL の 2023 年改訂版を、日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会と連携して発行し、TSC 診療に携わる医療従事者に周知する。(波多野)
2. レジストリの継続的な運用体制を整える。(波多野、松尾)
3. 本邦の各学会において制定されている TSC の臓器別の診断基準や治療指針とも相関を図りながら、国際的な新規診断基準の改訂版にそって本邦の TSC の診断基準を含めた日本皮膚科学会の TSC 診療 GL の改訂を行い、日本結節性硬化症学会、日本皮膚科学会と連携して「2023 改訂版」として公開する。(金田、水口、波多野)
4. 非腫瘍性の稀な合併症である片側肥大の治療例について検討する。(水口)
5. TSC に伴うてんかん診療 GL の策定および、関連神経精神障害 (TAND) の管理と GL 策定を進める。(水口)
6. 患者の実態調査により、シロリムスゲルの使用頻度、使用方法、使用患者の特徴、膚病変の変化や患者 QOL の改善などを調べる。(金田)
7. TSC 地方会を開催するほか、患者および患者家族向けの公開講座を開催し、疾患の啓発に努める。(金田、水口、波多野)

XP

1. 難病プラットフォームを用いた新規患者登録を進め、本邦の現状を把握する。(錦織、森脇)
2. XP の診断センターを維持し、全国からの診断依頼に対応して XP 患者の診断、解析と診療の支援を行う。患者会とも連携してアンメットニーズを引き出し支援する。(錦織、森脇)
3. 2015 年度の日本皮膚科学会 XP 診療 GL (診断基準、重症度分類など) につき、遺伝子診断の現況を調査しつつ、最近の知見に基づく遺伝子診断の適切な用い方などにも言及した改訂版を策定する。(錦織、森脇)
4. 難治性の神経疾患という側面をもつ XP において、QOL や ADL が低下していく中でどのような療養生活を送っていくのか、あらかじめ患者家族と意思決定を行うアドバンスケアプランニング (ACP) の実践状況と必要性について検討する。(上田)
5. 日本に多い A 群 XP (XP-A) 患者は神経症状の

進行が患者 QOL と生命予後を左右し、歩行障害、嚥下障害の出現に伴う活動性の低下が急速に進み重度化するほか、栄養面、心合併症における管理の困難さもみられる。こうした神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、栄養管理、整形外科・リハビリテーション分野、心臓における合併症に関する解析を行い、とくに全国色素性乾皮症家族会を通して栄養面におけるアンケート調査を行うほか、XP-A 剖検例における免疫組織学的検討を含めた病理学的検討を継続して行い、診療指針の策定を目指す。(宮田)

ポルフィリン症

1. ポルフィリン症の日本皮膚科学会診療 GL を策定する。(中野、清水)
2. ポルフィリン症の第 2 次全国疫学調査を実施し、その分析を行う。また、症例の遺伝子解析による確定診断を適宜行う。(中野、清水)
3. 急性肝性ポルフィリン症の 4 つの原因遺伝子に対してカスタムプライマーを作成し、次世代シーケンサーで迅速かつ確実に遺伝子変異を同定するシステムを構築したが、このシステムを用いても遺伝子変異を同定できない症例が存在するため、エクソーム解析によるシーケンスデータから CNV を同定するシステムを構築し、家系解析を行う。(諏佐)

C. 研究結果

本年度の研究結果の概略を以下に示す。詳細は分担研究報告書も合わせてご参照頂きたい。

NF1

1. 2024 年 3 月 31 日時点での登録患者数は 184 名であり、順調に登録を増やしている。(主担当：朝比奈)。
2. 慈恵医大皮膚科に通院する NF1 患者サブ解析で、皮膚症状・神経系症状と骨症状の間の有意な相関を見出して、重症度評価の資料として論文報告した。(朝比奈)
3. NF1 の本邦診断基準と重症度基準の検証を行い、海外と比較した。本邦と海外の基準には相違点が見られ、本邦の診断基準を海外の最新の基準に準拠し整合性を取ることが望ましいと考えられた。(吉田、今福、朝比奈、西田)
4. 叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍に対する診療 GL の文献評価・推奨と解説文の作成が終了し、外部評価が進行中である。(西田、吉田)
5. Minds (日本医療機能評価機構) が推進する GRADE システムを用い、日本レックリングハウゼン病学会を中心に関連学会も交えて、叢状

神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍に対する診療GLを策定し、パブリックコメントを終了して最終案を作成した。(西田)

6. MRI 撮像データ等の解析を進めるとともに、セルメチニブの適正使用については関連 8 学会で共同提言を承認した。(西田、吉田)
7. 2022 年 4 月～23 年 3 月に各診療科で診察を受けた 18 歳以下の NF1 の患者数、そのうち叢状神経線維腫を合併した患者数を全国の研究協力医療機関にハガキでアンケート一次調査を依頼し、1,612 の診療科のうち 666 の診療科から返送があった(回収率: 41.3%)。NF1 患者数は 1,890 人で PN 合併は 194 人であった(合併率: 10.3%)。(松尾)
8. 2011～20 年までに国立がん研究センター中央病院で加療した MPNST60 例を対象とし Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST における治療反応性と予後の比較を行ったが、両者に有意差なく、今後の検討課題となった。(緒方)
9. NF1 患者に対して米国 CTF/NFCN が全米展開する多科・多職種による院内診療体制の本邦における構築のため、一定の条件を満たした施設を日本レックリングハウゼン病学会を通じて NF1-JNET (Japan Clinic Network) として認定し、ホームページを通して全国の施設、患者・家族に情報を発信した。(2024 年 3 月 31 日時点で、認定施設は 10 施設)。米国ワシントン大学と連携して多科診療について情報共有した。(西田)
10. QOL 低下を示す脊柱変形を伴う NF1 患者 8 例を解析した。腰椎変形、とくに後彎のためにアライメント異常があるもの、骨代謝異常を伴うもの、大きな軟部腫瘍が多発しているもの、脊髄髄膜瘤が次第に経年的に拡大しているものが QOL 低下要因であった。(舟崎)
11. 福岡大皮膚科通院中の複数の患者末梢血を用いて遺伝子検査(エクソーム解析)を施行し、遺伝型表現型との相関についても検討を行ったところ、臨床的に NF1 を強く疑う群(CNF 群)では、SPRED1、MLH1 を含めると全エクソーム解析で 38 家系中 31 家系(81.6%)に、キャピラリーシーケンス法及びマイクロアレイを併用することで 35 家系(92.1%)に、NF1 及び類縁疾患の対象遺伝子の同定に至った。ミスセンス変異は 33 例中 2 例と少なく、ともに GRD: RAS-GAP related domain に variant が見られ、Noonan 症候群様の顔貌、軽度の運動発達遅滞がみられた。(今福)
12. 2 例のモザイク症例で、カフェオレ斑(雀卵斑様色素斑)のある皮膚とない皮膚、神経線維腫の部位から皮膚生検し、表皮と、腫瘍を含

む真皮とに分離して各々ゲノム DNA を抽出し、血液由来のゲノム DNA と比較した。モザイク率の算定から遺伝子変異の生じた時期を推定し、症例 1 の次世代遺伝リスクは 50%以下、症例 2 はリスクがないと判断した。(久保)

13. 厚生労働省から 2015 年～19 年に医療費助成を新規申請した NF1 患者 1,640 人の難病データベースの提供を受けた。患者の 39%が重症度分類で Stage 5 で、QOL の評価 5 項目のうち「痛み/不快感」で 56%、「不安/ふさぎ込み」で 43%の患者が中程度以上の QoL 低下、皮膚病変は主に精神的 QOL、骨病変は主に身体的 QOL、神経症状は QOL 全般と関連した。QOL への影響は女性や若年でより強く認められた。(須賀)

NF2

1. AMED 班と連携して 2019 年にベバシズマブ治療の医師主導治験(神経線維腫症 II 型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検無作為化比較試験; BeatNF2 trial) が実施され、今回、症例の集積・聴覚データの解析を実施した。その結果、聴力、なかでも QOL を反映する語音明瞭度においてベバシズマブによる改善効果を認めた。さらに腫瘍体積の縮小効果を認め、十分忍容性があることを確認した。今後もベバシズマブの社会実装へ向けた取り組みを進める。(藤井)
2. NF2 の聴覚維持・再建に関する治療指針作成のための研究ワーキンググループを脳神経外科と耳鼻咽喉科医の 10 名を越えるメンバーで立ち上げ、そこで得られた聴神経腫瘍例に対する人工聴覚器手術実施データを分析した。聴性脳幹インプラント手術 7 例、人工内耳手術 14 例のデータを詳細に分析した結果、ほぼ全例で何かしらの聴覚が得られていた。しかしながら、言葉に聞き取りにおいては聴性脳幹インプラント手術が劣ること、人工内耳手術においても、一般的な内耳性難聴例における手術効果と比較すると劣ることが判明した。(今泉)
3. NF2 患者のレジストリに関して、難病プラットフォームによるシステムの立ち上げを検討中である。(藤井、今泉)
4. 脊髄・末梢神経腫瘍における 2019～20 年のアンケート回答を解析した。治療実績ありは、大学病院で 58.7%、国公立病院などで 30.4%、診療科は整形外科が最も多く、診断法は主に MRI であった。治療は生検を行わず摘出術を行う方針が多かったほか、可及的に腫瘍のみを摘出する方法は大学病院で 61.6%、国公立病

院などで 67.1%であった。(原)

TSC

1. TSC に伴う腎血管筋脂肪腫診療 GL 2023 年版を作成し、メディカルレビュー社から発刊したほか、日本泌尿器科学会および日本結節性硬化症学会ホームページに掲載された(波多野)。
2. 学会主導のレジストリ登録が継続して行われているほか、小児例の登録計画も進行中である。(波多野、松尾)
3. 日本結節性硬化症学会、日本皮膚科学会の承認のもと、本邦の現状に即した日本皮膚科学会 TSC 診療 GL のアップデート改定を行い、パブリックコメントを終了して「2023 改訂版」として公開予定となっている。(金田、水口、波多野)
4. TSC に伴う片側肥大の症例に対して mTOR 阻害薬シロリムスによる治療を試み良好な転帰を得たケースを報告し、遺伝子の変化及び病理組織学的特徴の解析結果から、片側肥大の一部では mTOR 阻害薬による化学療法が有力な治療の選択肢となり得ると考えた。(水口)
5. てんかんの GL 策定と、TAND の実態調査および文献検索等を進めている。(水口)
6. 大阪大附属病院にてフォロー中の結節性硬化症患者 300 人程を対象に、シロリムスゲルの実態調査を進めている。(金田)
7. 令和 5 年 12 月に結節性硬化症関東地方会を開催し、令和 6 年以降は全国を 9 ブロックに分けた結節性硬化症地方会を各地域で定期開催する予定である。また、令和 5 年 9 月に高松市で開催された第 11 回日本結節性硬化症学会学術総会において、患者・患者家族向けの公開シンポジウムを開催、令和 5 年 11 月に都内で行われた 2023/TS つばさの会にて公開講座を開催し、患者や家族に対して疾患や診療連携について啓発活動を行った。(金田、水口、波多野)

XP

1. 2024 年 3 月 31 日時点での登録患者数は 23 名となったが、今年度の新規登録はなかった。(錦織、森脇)
2. 大阪医薬大で令和 5 年に 10 名の検体を解析し 4 名を確定診断した。5 例はサンバーン増強型 XP 疑い、5 例は色素異常型 XP 疑いであった。前者では 1 例が XP-A、2 例が XP-D (2 例は解析中)、後者では 2 例が正常の表現型(雀卵斑)、1 例は XP-V (2 例は解析中)であった。また、2003-2020 に神戸大に紹介された患者の中で、不定期 DNA 合成能でみた DNA 修復能が 50%以

下で XP が強く疑われるにもかかわらず、XP の原因遺伝子の異常が見つからない症例について、次世代シーケンスによる詳細な遺伝子解析を進めた結果、ERCC4 に deep intron の変異を有する症例があり、その有用性が明らかとなった。(錦織、森脇)

3. XP 診療 GL の改訂を見据えて関連文献の収集を行い、システマティックレビューは現在、継続中である。(錦織、森脇)
4. 神戸大脳神経内科受診歴のある重症型 XP-A 患者において、胃瘻造設、気管切開または気管喉頭分離術(以下気管切開と表記)を行った 17 名(男性 8 名、女性 9 名)の診療情報を確認した。成人前の 15~20 歳で胃瘻や気管切開が必要になるが、それにより生存期間は延長する。胃瘻と気管切開はほぼ同時=急変時の流れで行われる。人工呼吸器の装着が選択されることは少ない可能性がある。以上よりアドバンスケアプランニング(ACP)としては意思決定よりも情報共有が主目的になると思われる。アドバンスケアプランニングに関する質問紙表も診療科横断的に内容を調整しながら作成している。(上田)
5. XP-A 剖検例において、免疫組織学的検討を含めた病理学的検討を行った。心筋細胞の変性や心筋間の線維化はほとんど認めなかったが心内膜の線維性肥厚を軽度に認め、ヒス束への脂肪細胞混在、房室結節周囲の心房壁に脂肪沈着を認めた。酸化ストレスマーカーによる免疫組織学的検討では、老化の指標である心筋内の消耗色素(リポフスチン)の 4-HNE 陽性所見を認めた。以上、XP 患者において酸化ストレスが心臓にも影響を与えている可能性が示唆された。栄養面のアンケート調査は、現時点で 98 件中 49 件の返送があり、解析予定である。(宮田)

ポルフィリン症

1. 新たに GL 策定委員会を発足し、日本皮膚科学会で承認された。現在、ガイドラインの骨子を作成した段階に来ている。(中野、清水)
2. 本 2023 年度にポルフィリン症患者の疫学的二次調査を実施し、36 の施設を調査施設として登録した。さらに 1980 年~2022 年の医中誌に報告された赤芽球性プロトポルフィリン症患者 127 例の症例を分析した結果、本邦の赤芽球性プロトポルフィリン症患者の平均発症年齢は 6.0 歳で諸外国の発症年齢(平均 1.0~4.1 歳)に比べて遅い傾向にあることが明らかになった。58 人の患者(50.9%)で肝機能異常が見られ、44 人の患者(47.8%)で小球性貧血がみられた。(中野、清水)

3. 急性簡潔性ポルフィリン症を発症し、従来の遺伝子解析で原因遺伝子異常を検出できなかった1家系につき、両親と4人の子のうち検査に同意が得られた4名を対象に全エクソームシーケンスを行い、このデータをもとに、山形大で開発したCNV解析システムを用いて解析した。発端者において11番染色体q23.3の領域に約1.2MBpの1コピー欠失を同定し、次女にも同様のCNVが検出され、保因者の可能性が示唆された。(諏佐)

D. 考察

以下に疾患ごとの考察を行う。

NF1

NF1患者は出生3,000人に一人と患者数も多く、患者QOL向上のための患者サポートの整備が重要な課題である。研究班では様々な手法で患者重症度やQOLの解析を行っている。診断に関しては、本邦のNF1診断基準でいち早く遺伝学的診断基準が採用されていたが、海外の最新の基準とも異なるために海外の基準に準拠することが望ましく、今回の検討で、重症度分類(DNB分類)については患者数の少ないstage 3と4を統合することで海外とほぼ同等の重症度分類になるものと考えられた。今後、この診断基準および重症度分類の改訂案について本研究班にてさらに検討を進め、日本レックリングハウゼン病学会をはじめとする主要関連学会に提示し、NF1診療GLの改訂として公表することが望ましい。さらに臨床現場で混乱が起らないように指定難病における臨床調査個人票の改定や小児慢性特定疾病の診断基準についても今後検討を行う必要がある。NF1患者に発生する腫瘍として最も重要と考えられる叢状神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍については、GRADEに従った新たな診療GLが完成し、近日中に公開される予定である。小児の叢状神経線維腫にセルメチニブが新たに承認されており、その適切な使用にも繋がると考えられる。これに合わせて、小児の叢状神経線維腫の合併の状況も全国アンケート調査で明らかとなり、データ解析による実態把握が期待される。なお、NF1患者の診療には学際的なアプローチが必要であり、海外にならった包括的診療体制の構築と、そうした包括的診療が可能な施設の認定を行うことに大きな意義がある。最後に、最新の手技を用いた遺伝子解析が進められており、日本人における正診率の指標となると考えられた。遺伝子型と表現型の関連についても、引き続き症例の蓄積が期待される。モザイク例における遺伝子解析は、複雑な臨床症状の解明と共に次世代伝搬リスクを推定する手法として意義深い。

NF2

NF2は両側の聴神経腫瘍を生じる代表的疾患であり、失聴に至る症例を経験する。NF2の聴覚維持・再建に関する治療指針作成のための研究ワーキンググループが立ち上げられ、これまで第一選択と考えられていた聴性脳幹インプラントよりも、積極的な人工聴覚器導入が有効であることが示された。今後は長期的な装用効果を確認するためのレジストリ研究を経て治療指針に繋がることを期待できる。また、AMED班と共同する医師主導治験BeatNF2 trialを引き継ぐ形で、今年度はBeatNF2 trialのデータを元に、新規の薬物療法であるベバシズマブの聴覚維持・改善に関する効果が明らかとなり、こちらも、今後の社会実装への取り組みと治療指針への盛り込みが想定される。

TSC

TSCは患者間で症状の個人差が大きく、治療体系の柔軟性の向上を含めて学際的診療と治療成績の向上が必須である。今回、本邦における各分野(小児神経科、泌尿器科、呼吸器内科、皮膚科、基礎)の専門家により、TSCの診断基準及び治療GL—2023改訂版が完成して公開予定となっている。これは国際的な診断基準に沿うGLであると同時に、本邦における各学会のGLを統合して本邦の現状に即したもので、実際の診療に役立つことが期待される。さらに泌尿器科領域では、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療GL 2023年版も作成された。このほか、mTOR阻害薬シロリムスによる治療効果や同ゲル製剤の皮膚症状への効果などの解析が行われ、新しい薬剤による治療の知見が集積されつつある。

XP

XPは光線過敏症や皮膚癌が露光部に多発する際に鑑別診断として重要であるが、希少疾患で専門家が少なく診断も難しいため、診断センターを組成して全国からの診断依頼に対応し、解析と診療の支援を行うことに大きな意義がある。研究班の取り組みとして、新規の疑い症例の遺伝子診断が複数例で行われたほか、XPの社会への認知を目的として若手医師や一般市民に対する啓発活動も行われた。今後の課題であるXP診療GLの改訂は、XP診療のレベルを均質化しXP研究の促進にもつながる。さらに、重症型XP-Aにおけるライブイベントが後方視的に調査され、10代後半の年齢で訪れる侵襲を伴う処置に対して、患者家族が主体となるアドバンスケアプランニングの意思決定支援の必要性と課題が示された。これに加えて、XP-A患者では酸化ストレスによる心合併症も起こりうることも新たに示唆され、これまで行われてい

る歯科・口腔衛生分野、栄養管理の調査研究とともに、患者や家族に対して心臓の定期健診の啓発を行う必要性が明らかとなった。

ポルフィリン症

ポルフィリン症に対する全国規模の疫学的二次調査が行われることで、本希少疾患に対する施設登録が行われ、また文献調査によって本邦の赤芽球性プロトポルフィリン症患者の特徴も示された。こうした疫学調査および文献調査の分析をもとに、新規のポルフィリン症診療 GL の作成が遅滞なく進められており、これまで不十分であった診断や疾患に対する啓発および診療体制の向上が大いに期待される。また、急性肝性ポルフィリン症については、独自の技術に基づくシステムで原因遺伝子異常の解析が行われ、将来への展望が示されたが、実用化には、なおコスト等の検討が必要と考えられる。

E. 結論

本研究班は NF1、NF2、TSC、XP、ポルフィリン症の 5 つの疾患に対する政策医療をさらに推進し、国の難病行政に貢献しつつ患者 QOL に資することを目的に研究を進めている。その結果、診療 GL の整備やアップデート、重症度評価や患者の実態調査、患者レジストリの推進、学際的な診療体制の整備、医師や患者への疾患の啓発活動、新しい手法を用いた遺伝子解析や診断、治療方針の評価や新しい治療薬の開発など、概ね望ましい成果が得られている。今後も、患者 QOL の向上のために多くの領域にまたがる複数の専門家が研究を続け、複数の学会や AMED 班とも密な連携をとりつつ、これらの疾患の診療水準向上と均質化を進めて政策医療に貢献していきたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
各研究分担者の報告書を参照
2. 学会発表
各研究分担者の報告書を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
各研究分担者の報告書を参照
2. 実用新案登録
各研究分担者の報告書を参照
3. その他
各研究分担者の報告書を参照

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

神経線維腫症1型における
皮膚、神経系、骨病変重症度の相関に関する研究

研究代表者 朝比奈昭彦（東京慈恵会医科大学皮膚科学講座）
研究協力者 平山愛里彩，延山嘉真（同上）

研究要旨

本研究は、621人の神経線維腫症1型（NF1）の患者を対象に、皮膚、神経系、骨病変の各重症度の関係を調査した。各重症度は、DNB重症度分類を用い、皮膚症状はD1からD4、神経系はN0からN2、骨病変はB0からB2に分類された。解析の結果、コレスポンデンス分析により、D1とD4は比較的N0とN1に近い位置にあることが示された。同様に、D1/D2、D3、D4は比較的B0、B1、B2に近い位置にあった。また、N0とN1は比較的B0とB1に近い位置にあった。線形回帰分析により、DとN、DとB、NとBの各重症度間に有意な相関があることが示された。この研究結果は、NF1における皮膚、神経系、骨病変の重症度間に有意な関係があることを示している。

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）は、主に皮膚、神経系、骨など様々な臓器に発症する。その症状は、同一の病型変異を持つ個体間でも極めて不均一である。罹患臓器ごとの重症度の全体像は、まだ完全には明らかにされていない。本研究は、NF1における主な症状における重症度を包括的に示すことを目的として行われた。

B. 研究方法

2022年1月から同年12月までに当院を受診した、Legiusらによる改訂診断基準を満たす621名のNF1患者を対象に、皮膚症状、神経系、骨症状における各重症度の関係を後ろ向きに検討した。重症度は、DNB重症度分類を用い、皮膚症状は軽症のD1から最重症のD4まで、神経系および骨症状は、それぞれ症状のないN0およびB0から最重症のN2およびB2まで分類した。D分類のどの定義にも当てはまらない患者は本研究から除外された。

C. 研究結果

コレスポンデンス分析の結果、D1とD4はそれぞれN0とN1の比較的近くに位置していた。同様に、D1/D2、D3、D4はそれぞれB0、B1、B2の比較的近くに位置することが示された。また、N0とN1は、それぞれB0とB1の比較的近くに位置していた。線形回帰分析では、DとN、DとB、NとBの間に有意な相関が認められた（相関係数＝それぞれ0.275、0.285、0.160；い

ずれも $p < 0.001$ ）。

D. 考察

本研究では、皮膚症状と神経系との間に有意な相関が認められた。叢状神経線維腫は、時に脳神経や末梢神経根を圧迫し、知覚障害、運動障害、視力低下、腸管および膀胱の機能障害などをもたらす。また、悪性末梢神経鞘腫瘍はその進行とともに運動神経や知覚神経を巻き込むことが多く、知覚障害や運動障害をもたらす。このような影響は、皮膚症状と神経系の有意な相関の一因であると考えられる。

皮膚症状と骨症状との間にも有意な相関が認められた。四肢に生じた叢状神経線維腫は進行性の骨変形、骨量減少、骨長の左右差を併発したり、蝶形骨翼異形成の付近に叢状神経線維腫が合併することがあり、このような影響は、皮膚症状と骨症状の有意な相関の一因であると考えられる。

さらに、神経系と骨症状との間にも有意な相関が認められた。蝶形骨翼異形成は叢状神経線維腫の進行や眼窩内髄膜脳瘤を介して眼球運動障害、視神経の伸展を引き起こし、最終的に視力低下を生じることがあり、このような影響は、神経系と骨症状との間の有意な相関の一因であると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は皮膚症状、神経系、骨症状のみに基づいて行われ、消化管間質腫瘍や褐色細胞腫のような他の病変は評価されておらず、NF1におけるすべての症状を

網羅しているわけではない。

E. 結論

本研究により、NF1 患者における皮膚症状、神経系、骨症状の各重症度間に有意な相関があることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Arisa Hirayama, Yoshimasa Nobeyama, Akihiko Asahina. Relationships between severities of dermatological, neurological, and bone manifestations in neurofibromatosis type 1. J Dermatol. 2023; 50: 1647–1649.

2. 学会発表

平山愛里彩, 延山嘉真, 朝比奈昭彦. 神経線維腫症 1 型における皮膚、神経系、骨病変重症度の相関. 第 141 回山陰地方会. 2023.9

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

本邦における神経線維腫症1型の診断基準と重症度分類の改定案の策定

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学分野

研究要旨

本邦においては日本皮膚科学会の主導により、2018年に神経線維腫症1型(NF1)の診断ガイドラインが作成され、10年ぶりにNF1の診断基準と重症度分類が改定された。そして2021年には海外においてもNF1の診断基準の改定が行われた。しかしながら、本邦と海外の基準には相違点が見られる。そこで今回、両者の検証を行い、新たにNF1の診断基準と重症度分類の改定案を作成することとした。

本邦の基準ではいち早く遺伝学的診断基準が採用されていたが、詳細に検証を行った結果、本邦の診断基準を海外の最新の基準に準拠することが望ましいと考えられた。また、重症度分類(DNB分類)については、患者数の少ないstage3と4を統合することで海外とほぼ同等の重症度分類になるのではないかと考えられた。

今回作成したNF1の診断基準および重症度分類の改定案について本研究班でさらに検討を行い、最終的に日本レックリングハウゼン病学会をはじめとする主要関連学会で承認を得た後に公表することが望ましいと思われる。今後、臨床現場で混乱が起らないように指定難病の臨床調査個人票の改定や小児慢性特定疾病との整合性についても検討する必要がある。

A. 研究目的

本邦においては2018年にNF1の診断基準と診療ガイドラインの改定が行われた(図1)。この診断基準では海外に先駆けて遺伝学的診断基準が作成された。また、NF1は指定難病であり、重症度分類(DNB分類)の改定も併せて行われ、stage3以上は医療費の公費助成の対象となった(図2)。

その間、海外においても2021年にNF1の診断基準が改定され、遺伝学的異常が項目の一つに加えられた(図3)。しかしながら、海外の診断基準は本邦の基準とは完全に一致しておらず、重症度分類についても相違点がある。そこで今回、本邦におけるNF1の診断基準と重症度分類の改定案を新たに作成することとした。

B. 研究方法

NF1の診断基準と重症度分類の改定案を作成するために、まず本邦と海外の診断基準と重症度分類の相違点について詳細に比較・検証した。また、海外の重症度分類は1977年に発表されているRiccardiの基準を用いた。本邦の重症度分類の参考資料として既に公表されている特定疾患の論文データを用いた。さらに現在本邦で使用されている指定難病の基準と臨床調査個人票についても検証を行うこととした。

(倫理面への配慮)

今年度は診断基準と重症度分類の改定案の策定であり、倫理審査には該当しなかった。

C. 研究結果

本邦の診断基準では遺伝学的診断基準と臨床的診断基準を設けているが、海外の基準では家族歴の有無(父または母に同症)で基準が分けられていた。診断項目について細かく検証を行った結果、海外では眼科的な異常として、脈絡膜の異常が追加され、遺伝学的な異常(病的バリエーション)は他の項目と同等の扱いで診断項目に追加されていた。骨病変として本邦において記載されている脊椎の異常は海外の基準では採用されていなかった。これらの検証の結果、海外の基準はNF1の各分野のエキスパートが最新の情報をもとに改定を行ったものであり、本邦の基準を海外の基準に準拠することが望ましいと考え、改定案を作成した(図4)。

重症度分類については、本邦で用いられているDNB分類は医療費の公費助成のための独自の基準であり、stage3以上が対象となるが、stage4の患者数は他のstageと比較して対象者が極めて少なかった。海外で一般的に用いられている重症度は4段階に分けられているが、stage1,2は本邦とほぼ同等の重症度であった。本邦のstage3と4を統合すれば、4段階となり海外との整合性は保たれるのではないかと考え、改定案を作成した(図5)。

D. 考察

今回、NF1の診断基準と重症度分類について本

邦と海外の比較・検証を行ったところ、相違点が明らかになった。本邦では遺伝学的診断基準と臨床的診断基準を設けていたが、遺伝子検査のみでは判断が難しい場合もあり、海外の基準に準拠して診断項目の一つとして同等に取り扱うことが妥当と考えられた。

DNB 分類は本邦独自の重症度分類ではあるが、患者数の少ない stage を統合し、5段階から4段階にすることで海外との整合性を保つことが可能で、より実用的な分類となるのではないかと考えられた。

これらの改定を行った場合には、現在本邦で用いられている指定難病の診断基準および臨床調査個人票も同時に改定する必要があると思われる。また、NF1 における小児慢性特定疾病の診断基準あるいは医療費助成基準は指定難病の基準と異なっており、今後それらの整合性についてさらに検討をすすめる必要がある。

E. 結論

今回作成した診断基準および重症度分類の改定案について本研究班にてさら検討をすすめ、日本レックリングハウゼン病学会をはじめとする主要関連学会に提示し、パブリックコメントの手続き後に承認を得た後に公表することが望ましいと思われる。さらに臨床現場で混乱が起らないように指定難病における臨床調査個人票の改定や小児慢性特定疾病の診断基準についても今後検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
- 吉田雄一: XVIII 色素異常, 母斑症 5. 神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen 病) 皮膚疾患 最新の治療 2023-2024, 高橋健造, 佐伯秀久編. pp273, 南江堂, 東京, 2023.
- 吉田雄一: 神経線維腫症 1 型 (NF1). 最新ガイドラインに基づく皮膚疾患 診療指針 2023-'24, 石河 晃編. pp200-204, 総合医学社, 東京, 2023.
- 吉田雄一: 神経鞘腫瘍の手術 末梢神経鞘腫瘍 神経線維腫. 脊椎脊髄 36(5): 345-349, 2023.
- 吉田雄一: 母斑症に対する治療薬. 皮膚科 3(6): 696-700, 2023.
- 吉田雄一: レックリングハウゼン病をどのように診るか. Clinical Derma 25(1): 7-8, 2023.
- Kawauchi T, Okanishi T, Okazaki T, Aoki C, Kasagi N, Adachi K, Yoshida Y, Miyake N,

Matsumoto N, Maegaki Y: Mastocytosis in a case of Noonan syndrome by a de novo pathogenic CBL variant. Yonago Acta Med 66(4): 463-466, 2023.

2. 学会発表

- 吉田雄一. 神経線維腫症 1 型(NF1)における治療戦略-多診療科によるチーム医療の構築-. 日本小児科学会鳥取地方会第76回例会 7月2日 2023年 米子
- 江原由布子, 吉田雄一. 神経線維腫症 1 型の叢状神経線維腫に対するセルメチニブ硫酸塩カプセルでの治療中にざ瘡様皮疹を生じた 1 例. 日本皮膚科学会第153回広島地方会 9月2日 2023年 広島
- 江原由布子, 吉田雄一. 神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫に対するセルメチニブ硫酸塩カプセルによる治療経験. 第15回日本レックリングハウゼン病学会 2月11日 2024年 佐賀
- 吉田雄一. 神経線維腫症 1 型(NF1)の移行期医療-皮膚科医の立場から-. 第15回日本レックリングハウゼン病学会 2月11日 2024年 佐賀

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

(図1)

本邦のNF1 診断基準(2018)

(概念)
カフェオレ、オ・シ斑、神経線維腫を主徴とし、皮膚、神経系、眼、骨などに多発病変が年齢の増加とともに出現し、多発病変候を呈する全身性母胎性であり、常染色体優性の遺伝性疾患である。

(診断基準)
1) 遺伝学的診断基準
NF1 遺伝子の病変となる変異が特定できれば、神経線維腫症1 型と診断する。ただし、その判定(特にミスセンス変異)においては専門科の遺伝学を参照する。
本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の同定率は 90% 以上と報告されているが、遺伝子検査で変異が特定されなくても神経線維腫症1 型を同定するわけではなく、その診断に臨床的診断基準を用いることにより影響を及ぼさないことに留意する。
(2018 年1 月現在保険適用外)

2) 臨床的診断基準
1) 6 個以上のカフェオレ、オ・シ斑*1
2) 2 個以上の神経線維腫(皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫) または 7 歳以降に神経線維腫*2
3) 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑 (freckling)
4) 視神経腫 (optic glioma)
5) 2 個以上の虹彩小結節 (Lisch nodule)
6) 特徴的な骨病変の存在 (骨髄 髄膜の異常、頭蓋骨の欠如、頭蓋骨、顔面骨の骨欠損)
7) 腎系内 (第一至五級) に腎症

7 項目中 2 項目以上で神経線維腫症1 型と診断する。

<その他の参考所見>
1. 大型の色素斑
2. 有毛性腋窩色素斑
3. 若年性真性肉芽腫
4. 真白斑
5. 聴神経腫瘍
6. Unidentified bright object (UBO)
7. 消化管間質性腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST)
8. 腎の神経腫
9. 悪性末梢神経線維腫
10. 現病性学症 (学記略称) ; 注意欠如多動症; 自閉スペクトラム症

吉田雄一, 他. 日皮会誌 128: 17, 2018

(図4)

神経線維腫症1型(NF1)の診断基準(本邦改定案)

A: NF1と診断された父または母のいない場合は、以下の2項目以上がみられる者

- 6個以上のカフェオレシ斑¹
- 腋窩あるいは鼠径の雀卵斑様色素斑
- 2個以上の神経線維腫あるいは1個以上の叢状神経線維腫
- 視神経腫瘍
- 2個以上の虹彩小結節あるいは脈絡膜の異常
- 特有の骨病変(蝶形骨形成不全、脛骨の彎曲、長管骨の偽関節)
- 遺伝子検査で概ね50%以上のNF1遺伝子のヘテロ接合型病的バリエーション²

B: Aの診断基準を満たす父または母がいて、Aの1項目以上がみられる子供

1 思春期前は最大径5 mm以上、それ以降は15 mm以上
2 保険適用外

(図2)

NF1の重症度分類(本邦)

stage	DNB分類			生活機能と社会的活動度
	D	N	B	
1	D1	N0	B0	日常・社会生活活動にほとんど問題なし
2	D1	N0-1	B0-1	日常・社会生活活動に軽度の問題あり
	D2	N0-1	B0-1	
3	D3	N0	B0	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
4	D3	N1	B0-1	日常生活に中程度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
	D3	N0-1	B1	
5	D4	AnyN	AnyB	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい
	AnyD	N2	AnyB	
	AnyD	AnyN	B2	

公費対象

(図5)

NF1の重症度分類(改定案)

stage	DNB分類			生活機能と社会的活動度
	D	N	B	
1	D1	N0	B0	日常生活・社会生活にほとんど支障なし
2	D2	N0-1	B0-1	日常生活・社会生活に軽度の支障あり
3	D3	N0-1	B0-1	日常生活・社会生活に中程度の支障あり
4	D4	AnyN	AnyB	日常生活・社会生活に重度の支障あり
	AnyD	N2	AnyB	
	AnyD	AnyN	B2	

公費対象

(図3)

NF1診断基準 和訳(2021改訂版)

A: NF1と診断された父または母のいない場合は、以下の2項目以上がみられる者

- 6個以上のカフェオレシ斑(思春期前は最大径5 mm以上、それ以降は15 mm以上)
- 腋窩あるいは鼠径の雀卵斑様色素斑^a
- 2個以上の神経線維腫(どのタイプでもよい)あるいは1個以上の叢状神経線維腫
- 視神経腫瘍
- 2個以上の虹彩小結節(細隙灯顕微鏡検査)あるいは2個以上の脈絡膜の異常
(光干渉断層撮影/近赤外線反射分析法で観察される明るく不規則な結節)
- 特有の骨病変(蝶形骨形成不全^b、前外側への脛骨の彎曲、長管骨の偽関節)
- 概ね50%以上のNF1遺伝子のヘテロ接合型病的バリエーション(白血球のような正常組織)

B: Aの診断基準を満たす父または母がいて、Aの1項目以上がみられる子供

^a もし、カフェオレシ斑と雀卵斑様色素斑のみであれば診断はNF1の可能性が高いが、例外としてレジウス症候群の可能性あり、2つの色素斑のうち少なくともどちらかは両側性でなければならない

^b 眼窩に叢状神経線維腫があれば蝶形骨形成不全は独立した診断項目にはならない

神経線維腫症1型診療体制の全国展開・ネットワーク化、および 叢状神経線維腫に対する診療実態調査と診療ガイドライン作成

研究分担者 西田 佳弘
国立大学法人 東海国立大学機構 名古屋大学医学部附属病院 病院教授

研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）は遺伝性腫瘍症候群であるとともに全身に腫瘍以外の多彩な症候を発症する。多科・多職種によってNF1患者・家族を包括的に診療できる施設の構築は重要な臨床課題である。また、NF1患者の生命予後を短縮させる悪性末梢神経鞘性腫瘍やADL/QOLを低下させる叢状神経線維腫に対して適切な診療法の情報を発信することは診療レベルの向上にきわめて重要である。

日本レックリングハウゼン病学会が中心となり、従来からNF1診療に経験豊富な施設に働きかけ、NF1患者に対する多科・多職種による院内診療体制の構築を促した。一定の条件を満たした施設をNF1-JNET（Japan Clinic Network）として認定し、ホームページを通して全国の施設、患者・家族に情報を発信した。2024年3月31日の時点で、認定施設は10施設である。

日本レックリングハウゼン病学会が中心となり、叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインの策定を進めている。ガイドライン案の作成は終了し、2024年3月31日の時点で関連8学会および2つの患者会に対して外部評価を依頼し、その収集と対応が終わっている。

A. 研究目的

本邦において、神経線維腫症1型（NF1）患者、家族に対して、単科での診療を実施している専門科はあるが、多科・多職種による包括的診療を実施している施設はきわめて少ない。NF1は年齢ごとに全身性に多彩な症候を発症するため、適切な診療を行うためには多科・多職種による診療体制の構築はきわめて重要である。またNF1は遺伝性腫瘍症候群であり、ADL/QOLを低下させる叢状神経線維腫（PN）や生命予後を短縮させる悪性末梢神経鞘性腫瘍（MPNST）を発症する。これらの腫瘍に対する適切な診療方法の発信は喫緊の課題である。本研究の目的は2つあり、1つは、多彩な症候を発症するNF1患者に対して、日本国内で多科・多職種による包括的診療の可能な施設を構築し、また施設数を増やすことで、全国のNF1患者が包括的診療施設を受診できる仕組みを作ることである。もう1つは叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインを策定することで、PNとMPNSTに対する適切な診療方法を浸透させ、患者のADL/QOLの向上と生命予後の改善をめざすことである。

B. 研究方法

2014年1月に、名古屋大学医学部附属病院でNF1患者に対する多科・多職種により包括的診療

を開始した。この組織体制をもとに、日本レックリングハウゼン病学会が中心となり、学会会員施設に包括的診療体制の確立を促した。認定要件は、・日本レックリングハウゼン病学会の学会員が含まれる・NF1診療に関する豊富な知識を有する・多科・多職種連携によるNF1診療体制を有する・小児NF1診療と成人NF1診療体制を有する・豊富な診療経験：NF1患者数（年間）の提出・NF1に関する活発な研究活動：論文・学会発表の提出、の6項目とした。申請した施設について、日本レックリングハウゼン病学会理事会で、上記6項目において評価することとした。承認された施設は、NF1-JNET（Japan Clinic Network）として学会ホームページに掲載することとした。

叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン策定では、日本レックリングハウゼン病学会の理事が統括委員として中心となり、策定委員のメンバーは他に日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本臨床腫瘍学会、日本病理学会からの推薦で構成された。また、Patient and Public Involvementの観点から、策定委員として患者委員2名が参画した。本診療ガイドラインはMinds（日本医療機能評価機構）が推進するGRADEシステムを用いて作成することとした。システムティック・レビュー

一委員は作成委員とは独立して各分野の関連学会から推薦されたメンバーで構成した。スコープとして PN と MPNST に関する重要臨床課題を抽出し、それに基づいたクリニカルクエスチョン (CQ) を設定し、文献収集、評価、推奨の決定を進めた。

(倫理面への配慮)

診療ガイドライン作成では、全統括委員、策定委員、システマティック・レビュー委員が経済的利益相反、アカデミック利益相反を提出した。

C. 研究結果

NF1-JNET に承認された施設は 2024 年 3 月 31 日の段階で、全国 10 施設である (<https://plaza.umin.ac.jp/~jsrd/img/top/NF1-JNET.pdf>)。北から、札幌医科大学、福島県立医科大学、新潟大学医歯学総合病院、慶應義塾大学病院、東京医科大学病院、信州大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、岡山大学病院、鳥取大学医学部附属病院、福岡大学となっている。

診療ガイドラインでは 10 の CQ を設定し、文献収集と評価の段階で、1 つの CQ を Background Question に、2 つの CQ を Future Research Question に変更した。推奨は策定委員の投票により、80%以上の合意をもって決定した。推奨とともに文献評価における過程やエキスパートオピニオンを含めた解説文を作成した。外部評価は、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会、日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本病理学会、日本臨床腫瘍学会、日本遺伝性腫瘍学会、日本小児血液・がん学会、および患者会として復生あせび会、To smile をお願いした。寄せられた各コメントに対応して最終案を作成した。

D. 考察

米国の Children's Tumor Foundation では 2007 年から NF1 患者に対する包括的診療が可能な施設の認定を行っている (NF Clinic Network (NFCN))。現在、認定施設は 70 近くに及んでいる (<https://www.ctf.org/find-a-doctor/>)。15 年余り遅れて、本邦でも NF1-JNET として認定を開始した。人口を考慮すると、本邦では合計 20 施設程度に増やす必要があると考えられる。今後、全国 NF1-JNET 会議の開催し、システムの改善を図る必要がある。また患者・家族からの意見も参考にしながら全国展開の方法を考慮する必要がある。

叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインは、NF1 患者の多彩な症候すべてを対象としていない。遺伝性腫瘍症候群として最も重要と考えられる PN と MPNST に対する診療に焦点を当て、GRADE に従ったガイドラインを作成することで、エビデンスに基づいた推奨ができるよう

に配慮した。また、NF1 が遺伝性腫瘍症候群であることから、PN や MPNST の診療において早期発見や先制医療の可能性についても言及したつもりである。今後、本診療ガイドラインをもとに NF1 患者の ADL/QOL の向上、生命予後の改善につながることに期待したい。

E. 結論

日本において初となる NF1 患者に対する多科・多職種による包括的診療システムの全国展開を始めた。GRADE システムに基づいた叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインの策定を進め、完成に近づいている。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suenobu S, Terashima K, Akiyama M, Oguri T, Watanabe A, Sugeno M, Higashimori M, So K, Nishida Y. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neurooncol Adv*. 2023, 5(1), vdad054, doi: 10.1093/oaajnl/vdad054.
2. Ishihara M, Nishida Y, Kitano S, Kawai A, Muraoka D, Momose F, Harada N, Miyahara Y, Seo N, Hattori H, Takada K, Emori M, Kakunaga S, Endo M, Matsumoto Y, Sasada T, Sato E, Yamada T, Matsumine A, Nagata Y, Watanabe T, Kageyama S, Shiku H. A phase I trial of NY-ESO-1-specific TCR-engineered T-cell therapy combined with a lymph node-targeting nanoparticulate peptide vaccine for the treatment of advanced soft tissue sarcoma. *Int J Cancer*. 2023, 152(12), 2554-2566, doi: 10.1002/ijc.34453.
3. 西田 佳弘, 浦川 浩, 生田 国大, 酒井 智久, 小池 宏, 藤戸 健雄 【脊髄および末梢神経鞘腫瘍のすべて】神経症腫瘍の手術：末梢神経鞘腫瘍 悪性末梢神経鞘腫瘍 脊椎脊髄ジャーナル 2023, 36 巻 5 号, 351-355
4. 西田 佳弘 各種難病の最新治療情報 神経線維腫症 1 型の最新治療情報 月刊 難病と在宅ケア 2023, Vol.29 No.4, 33-36
5. Nakamura T, Sakai T, Tsukushi S, Kimura H, Wasa J, Hosono K, Izubuchi Y, Kozawa E, Nagano A, Asanuma K, Sudo A, Nishida Y. Clinical Outcome in Patients With High-grade Soft-tissue Sarcoma Receiving Prosthetic Replacement After Tumor Resection of the Lower Extremities: Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium Study. *In Vivo*. 2023, 37(6), 2642-2647, doi: 10.21873/invivo.13372.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 本邦における悪性末梢神経鞘腫瘍の治療成績 JMOG 多施設共同研究, 生田 国大, 西田 佳弘, 横尾 賢, 萩 智仁, 鬼頭 宗久, 国定 俊之, 中山 ロバート, 王谷 英達, 森井 健司, 河野 博隆, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, 口頭.
2. 小児整形外科医と合同で診療した小児骨・軟部腫瘍患者の臨床的特徴, 小池 宏, 生田 国大, 西田 佳弘, 酒井 智久, 伊藤 鑑, 浦川 浩, 今釜 史郎, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, 口頭.
3. 軟部肉腫肺転移の転移時期・転移様式が予後に与える影響の検討, 酒井 智久, 生田 国大, 浦川 浩, 小池 宏, 伊藤 鑑, 西田 佳弘, 今釜 史郎, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, ポスター.
4. 悪性骨軟部腫瘍の術後感染による長期入院の要因, 小池 宏, 生田 国大, 西田 佳弘, 酒井 智久, 伊藤 鑑, 浦川 浩, 今釜 史郎, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, ポスター.
5. 神経線維腫症 1 型に関連して発生した深部結節性神経線維腫の手術成績, 生田 国大, 西田 佳弘, 酒井 智久, 小池 宏, 伊藤 鑑, 浦川 浩, 今釜 史郎, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, ポスター.
6. 叢状神経線維腫に対する MEK 阻害剤セルメチニブの期待と注意事項, 西田 佳弘, 野々部 典枝, 城所 博之, 加藤 太一, 武市 拓也, 生田 国大, 今釜 史郎, 第 56 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2023/7/13-14, 国内, 口頭.
7. 小児悪性骨腫瘍切除後の延長型腫瘍用人工関節の長期成績 JMOG 多施設共同研究, 津田 祐輔, 西田 佳弘, 坂本 昭夫, 藤原 智洋, 河本 旭哉, 永野 昭仁, 橋本 和彦, 山本 憲男, 河野 博隆, 小林 寛, 第 56 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2023/7/13-14, 国内, 口頭.
8. 当院の希少がん診療における整形外科の関わり 院内がん登録を用いた後方視的調査, 酒井 智久, 西田 佳弘, 松下 記代, 浦川 浩, 生田 国大, 小池 宏, 藤戸 健雄, 横山 幸浩, 小寺 泰弘, 今釜 史郎, 第 56 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2023/7/13-14, 国内, ポスター.
9. 骨軟部肉腫の全ゲノム、トランスクリプトーム解析 (Whole genome and transcriptome analysis of bone and soft tissue sarcomas) (英語), 平井 利英, 片山 琴絵, 白石 友一, 川井 章,

吉田 朗彦, 小林 寛, 大津 敬, 国定 俊之, 西田 佳弘, 吉田 新一郎, 近藤 格, 柴田 龍弘, 井元 清哉, 松田 浩一, 平田 真, 第 82 回日本癌学会学術総会, 2023/9/21-23, 国内, 口頭.

10. シンポジウム 整形外科医の手による骨・軟部腫瘍の医師主導治験への道 骨・軟部腫瘍の医師主導治験にておさえるべきポイント PMDA で勤務した経験から, 浦川 浩, 西田 佳弘, 生田 国大, 酒井 智久, 小池 宏, 藤戸 健雄, 今釜 史郎, 第 38 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2023/10/19-20, 国内, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

神経線維腫症1型の叢状神経線維腫合併に関する研究

研究分担者 實藤 雅文、佐賀大学医学部小児科 准教授
松尾 宗明 佐賀大学医学部小児科 教授

研究要旨

【目的】神経線維腫症1型（Neurofibromatosis type 1: NF1）は30-50%に叢状神経線維腫（Plexiform neurofibroma: PN）を合併するとされているが、本邦における合併率、治療の実態は明らかでない。また2022年よりMEK阻害剤（セルメチニブ）が保険収載され18歳以下の外科治療困難なPN症例の治療が可能となった。MEK阻害剤の有効性・安全性・NF1の他の症候への影響などについて前方視的にデータを蓄積するためのレジストリ作成を目的とし研究を開始した。NF1の全体像を把握するための一次調査の結果を報告する。

【方法】全国の研究協力医療機関（大学病院、総合病院、小児専門病院）834施設の小児科、皮膚科の計1,612の診療科に、一次調査としてアンケートのハガキを送付した。2022年4月1日から2023年3月31日までの期間に各診療科で診察を受けた18歳以下のNF1の患者数、そのうちPNを合併した患者数を調べた。

【結果】ハガキを送付した1,612の診療科のうち666の診療科から返送があり（回収率：41.3%）、小児科385施設、皮膚科265施設、その他2施設であった。明らかになったNF1患者数は1,890人で、叢状神経線維腫の合併は194人であった（合併率：10.3%）。

【結論】多数のPN合併NF1患者を同定することができた。これまでの報告よりPN合併が低い理由として、定期フォローされていないPN患者がいること、18歳までに対象を限定したことが考えられた。現在、二次調査で叢状神経線維腫の発症年齢、部位、症状、治療状況、神経発達症の合併などについて調査中である。

A. 研究目的

神経線維腫症1型(NF1)は、細胞増殖抑制作用などを有するニューロフィブロミンの異常により、カフェオレ斑などの皮膚病変、神経線維腫などの腫瘍性病変、骨病変、中枢神経の異常などを呈する常染色体顕性遺伝形式の疾患である。患者の30-50%が叢状神経線維腫(Plexiform neurofibroma: PN)を合併すると言われているが、我が国における合併率、治療の実態は明らかではない。また、これまで、PNに対しては外科的治療か経過観察しか選択肢がなかったが、2022年よりMEK阻害剤であるセルメチニブが保険収載され18歳以下の外科治療困難PN例の治療が可能となった。今回、我が国におけるPN合併NF1症例の治療の実態を明らかにし、今後、セルメチニブのPNへの有効性や長期的安全性、NF1の他の合併症への影響(視(1)神経膠腫、皮膚神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫: MPNST)、中枢神経機能への影響について前方視的にデータを蓄積していくためのレジストリ作成を目的として研究を計画した。

B. 研究方法

1) 一次調査

全国の研究協力医療機関（大学病院、総合病院、小児専門病院）834施設の小児科、皮膚科の計1,612の診療科に、一次調査としてアンケートのハガキを送付した。2022年4月1日から2023年3月31日までの期間に各診療科で診察を受けた18歳以下のNF1の患者数、そのうちPNを合併した患者数を調べた。

2) 二次調査

一次調査の回答のあった施設のうち、適格基準に該当する患者がいる施設に対して二次調査を行った。二次調査では、下記の取得情報の項目に記載されている情報の収集を行った。

【一次調査項目】

18歳以下のNF1の患者数とそのうちPNを合併していた患者数

【二次調査項目】

- (1) カルテ番号(各機関において情報管理に使用)
- (2) 年齢、性別

- (3) PN 発症年齢
- (4) PN 部位
- (5) PN に関連する症状の有無
- (6) PN の治療状況・治療方針決定の方法
- (7) NF1 に関連するその他の症状、所見、家族歴、合併症
- (8) 発達検査の結果

レジストリ研究協力の可否

(倫理面への配慮)

現在通院中等、同意取得が可能と考えられる研究対象者に対しては、原則、文書によるインフォームド・コンセントを受け、口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を診療録等に記載する。既に来院していない等、直接インフォームド・コンセントが困難な研究対象者においては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第4章 第81(3) ア(ウ) に準じて、研究の概要を公開し、研究対象者等が情報等を研究に使用されることについて拒否できる機会を保障する。

本研究は、研究代表機関である佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認および研究機関の長の許可を得て実施した。

二次調査に協力する機関においては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第4章 第81(4) ウ に準じて、既存試料・情報の提供のみを行う者等の手続として、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、所属機関の長の許可を得た。

C. 研究結果

ハガキを送付した 1,612 の診療科のうち 666 の診療科から返送があり (回収率: 41.3%)、小児科 385 施設、皮膚科 265 施設、その他 2 施設であった。明らかになった NF1 患者数は 1,890 人で、叢状神経線維腫の合併は 194 人であった (合併率: 10.3%)。

D. 考察

比較的多数の PN 合併 NF1 患者を同定することができた。これまでの報告より PN 合併が低い理由として、定期フォローされていない PN 患者がいること、18 歳までに対象を限定したことなどが考えられた。現在、二次調査で叢状神経線維腫の発症年齢、部位、症状、治療状況、神経発達症の合併などについて調査中である。

E. 結論

本邦における 18 歳以下の NF1 での PN 合併率は、約 10%であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 松尾宗明. 新生児スクリーニングについて.

佐賀県母性衛生学会雑誌. 25(1)3-6. 2023

- (2) 松尾宗明. 神経線維腫症、Sturge-Weber 症候群. 小児の治療指針. 小児科診療 86 巻増刊号, 818-820. 2023

- (3) Yamada, Y, Fukaura-Nishizawa, M, Nishiyama, A, Ishii, A, Kawata, T, Shirakawa, A, Tanaka, M, Kondo, Y, Takeo, T, Nakagata, N, Miwa, T, Takeda, H, Orita, Y, Motoyama, K, Higashi, T, Arima, H, Seki, T, Kurauchi, Y, Katsuki, H, Higaki, K, Minami, K, Yoshikawa, N, Ikeda, R, Matsuo, M, Irie, T, Ishitsuka, Y. Different solubilizing ability of cyclodextrin derivatives for cholesterol in Niemann-Pick disease type C treatment. Clin Transl Med. 2023; 13:e1350.

2. 学会発表

- (1) Matsuo M. Advance management in neurofibromatosis type1. The 16th Asian Oceanian Congress of Child Neurology Conference 2023 4-6 August 2023. Bangkok, Thailand
- (2) 松尾宗明. 小児科での神経線維腫症 1 型診療。シンポジウム。第 14 回日本レックリングハウゼン病学会。2023.2.12. 名古屋
- (3) 松尾宗明. 小児期神経線維腫症 1 型の治療と管理。シンポジウム 1. 遺伝性の皮膚難病治療に挑む。第 74 回日本皮膚科学会中部支部学術大会。2023. 10. 28. 京都

皮膚・びまん性・蔓状神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍における 治療法に関する研究

研究分担者 緒方 大 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科 医員

研究要旨

レックリングハウゼン病学会の診療ネットワークに参加後、本年度は新たに6例の神経線維腫症I型患者の診療を行い、そのうち2名については臨床遺伝専門医と連携の上、遺伝カウンセリングを実施した。また、新たに「神経皮膚症候群のレジストリによる悉皆的調査研究」へ参加し、5症例の登録を行った。

令和6年度では、令和2年度に学会報告した神経線維腫症I型から発症したMPNSTの臨床経過に関する研究の臨床経過をアップデートし論文化を目指す予定である。

A. 研究目的

Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST における治療反応性と予後を比較する。

B. 研究方法

2011年から2020年までに国立がん研究センター中央病院で加療した悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST) 60例を対象とし、Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST における治療反応性と予後の比較を行う。

C. 研究結果

体腔内発生が30%を占めていた

健診やフォローアップ中の画像検査で診断されたものが11.7%あった

腫瘍径5cm以上のものが80%で、切除縁の違いにより生存に有意差はみられなかった。

Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST の生存に有意差はみられなかった。

化学療法により一定の奏効は得られているが、予後延長効果はみられなかった。

Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST の間で化学療法の効果に差はなかった。

D. 考察

NF1 associated MPNST をどのように早期診断し、治療を行うかについては今回の検討では不十分であった。

E. 結論

NF1 associated MPNST のみを対象として、改めて検討することで治療成績に関連する因子を特定したい。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

QOL低下を示す神経線維腫症1型に伴う脊柱変形患者の問題点

研究分担者 舟崎裕記 東京慈恵会医科大学整形外科 教授

研究要旨

QOL低下を示す脊柱変形を伴うNF1患者に対して、その低下要因となっている問題点を抽出した。対象は、NF1で脊柱変形を有する男性3例、女性5例の計8例で、年齢は24～70歳、平均39歳である。脊柱変形は、胸椎側彎が4例、腰椎側彎が2例、胸腰椎側彎、後彎がそれぞれ1例であった。このうち、6例に手術を施行しており、5例には後方固定術単独、残りの1例に対しては前後方固定が多数回行われていた。SF36によるQOL調査では身体的側面が36.8点であった。この8例では、手術の有無に関わらず、身体機能の低下は、腰椎変形、とくに後彎のためにアライメント異常があるもの、さらに、骨代謝異常を伴うもの、大きな軟部腫瘍が多発しているもの、また、脊髄髄膜瘤が次第に経年的に拡大しているものであった。NF1に伴う脊柱変形手術では随伴病変によって症状の残存、QOLの低下をきたすことが判明したことから、これらに対する追加処置や骨代謝動態に応じた長期にわたる治療継続が必要である。

A. 研究目的

著者は、昨年まで、SF36¹⁾を用いて、骨病変、とくに脊柱変形を有する患者のQOLを調査した結果、3つのコンポーネントのサマリースコアでは、精神的側面、社会的側面はほぼ平均値であったが、身体的側面では有意に低下していたことを報告した。今回は、脊柱変形を有する患者に対して、その低下要因となる因子を抽出した。

B. 研究方法

対象は、NF1で脊柱変形を有する男性3例、女性5例の計8例で、年齢は24～70歳、平均39歳である。脊柱変形は、胸椎側彎が4例、腰椎側彎が2例、胸腰椎側彎、後彎がそれぞれ1例であった。このうち、2例に保存療法を行い、ほかの6例に手術を施行しており、5例には後方固定術単独、残りの1例に対しては前後方固定が多数回行われていた。これらの症例につき、QOL低下を示す要因を抽出した。

なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

C. 研究結果

SF36によるQOL調査では、国民標準値に基づいた8つのスコアリングは、身体機能が平均41.1点、体の痛みが平均41.9点、さらに3つのコンポーネントスコアでは身体的側面が36.8点であった。一方、精神的、社会的側面では国民標準値とほぼ同等であった。この8例をみても、手術の有無に関わらず、身体機能の低下は、腰椎変形、と

くに後彎のためにアライメント異常があるものの点数が低く、さらに、体の痛みは、骨粗鬆症を伴うもの、大きな軟部腫瘍が多発しているもの、また、脊髄髄膜瘤が次第に経年的に拡大しているものの点数が低かった。

D. 考察

NF1に伴う dystrophic type の脊柱変形は、発症年齢が低い(10歳以下)こと、進行性で短く急峻な変形であること、椎体の scalloping, Wedging, 肋骨の penciling などの dystrophic change を伴うこと、矢状面異常を伴うことが多いこと、脊髄腫瘍(砂時計腫)、硬膜管の拡大(dural ectasia, Meningocele)などの脊柱管内病変を合併すること、変形周囲の腫瘍浸潤を伴うこと、さらに、骨コラーゲン架橋結合の劣化を伴った骨の脆弱性を伴うことなど多くの特徴を有する。今回の検討では、このうち、腰椎変形、とくに後彎のためにアライメント異常があるもののQOL点数が低く、さらに、体の痛みは、骨粗鬆症を伴うもの、大きな軟部腫瘍が多発しているもの、脊髄髄膜瘤が次第に経年的に拡大しているものの点数が低かった。腰椎後側彎に対して固定術を行った後も腰椎の後彎が残存した症例では、骨盤のアライメント不良を招き、立位バランス不良、腰痛をきたしていた。また、脊椎固定術後、背部に叢状神経線維腫が多発している症例では、腫瘍が体表から触れ、椅子などの刺激でも痛みを生じていた。成人期に固定術を施行後、経過良好であったが、年齢とともに背部痛、腰痛が頻発した症例では、変形

の進行はなく、骨密度も正常範囲内であったが、骨コラーゲン架橋形成の劣化、すなわち骨質劣化を認めた。以前、著者らは、NF1 患者では、骨密度低下例と独立して骨質劣化例が 30%存在したことを報告しており、術後、長期にわたり、骨密度、骨質を観察し、患者個々に応じた骨代謝治療の継続が重要と考えた。さらに、変形高位の硬膜管が経年的に拡大する症例では、scalloping 変形も進行し、同部の痛みを生じていた。硬膜管の拡大と椎体変形による痛みの原因は未だ不明であり、今後も検討が必要である。

なし

NF1 に伴う dystrophic type の脊柱変形は、上記のような様々な特徴が問題点となり、治療に難渋することが多い。脊柱変形に対する手術の主な目的は変形の進行予防である。近年では instrument の進歩に伴い、変形の矯正率も向上している²⁾。一方、術後も椎体の scalloping 変形は進行するという報告³⁾や感染、硬膜損傷、instrument trouble による再手術率の高さなど、手術自体の問題点も多い⁴⁾。今回の検討では、これらの手術自体の問題のほか、軟部腫瘍や脊柱管内病変などの随伴病変、骨代謝も QOL に影響を及ぼすことが判明した。したがって、NF1 患者の脊柱変形の随伴病変に対しても注意深く観察し、適切な治療を継続していくことが重要と考えた。

E. 結論

NF1 に伴う脊柱変形に対する手術では変形の矯正、進行予防が主たる目的となるが、随伴病変によって症状の残存、QOL の低下をきたすことが判明したことから、これらに対する追加処置や骨代謝動態に応じた長期にわたる治療継続が必要であると考えた。

F. 文献

- 1) 福原俊一,ほか : SF-36 日本語版マニュアル (ver1.2) パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.
- 2) Charlie Bouthors, MD, Outcomes of growing rods in a series of early-onset scoliosis patients with neurofibromatosis type 1. J Neurosurg Spine 33:373-380, 2020.
- 3) Tauchi R, et al. Long-term Surgical Outcomes After Early Definitive Spinal Fusion for Early-onset Scoliosis With Neurofibromatosis Type 1 at Mean Follow-up of 14 Years. J Pediatr Orthop 40, 2020.
- 4) Sean N. N, et al. Management and surgical outcomes of dystrophic scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systematic review. Neurosurg Focus 52 (5):E7, 2022.

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

NF1の遺伝子変異の同定率ならびに変異部位・種類と表現型の相関に関する研究

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

近年、神経線維腫症1型(Neurofibromatosis 1; NF1)の診断基準は国内外ともに改定され、臨床所見に加えて新しく遺伝子検査の結果も強く反映されることとなった。しかしながら本邦ではNF1の遺伝子検査についての研究報告はほとんどなく、特に正診率や遺伝型表現型の相関については不明な点が多い。本研究では、臨床的にNF1を強く疑う群(CNF群)、多発性にNF1としては非典型的な色素斑が見られる群(PM群)、NF1以外の遺伝性皮膚疾患を疑う群(control群)の3群を設定し、末梢血を用いて詳細に遺伝子検査を行い、前向きに解析を行なった。またCNF群の中で確定診断が得られた症例では遺伝型表現型との相関についても検討を行った。その結果、CNF群では、*SPRED1*、*MLHI*を含めると全エクソーム解析で38家系中31家系(81.6%)に、キャピラリーシーケンス法及びマイクロアレイを併用することで35家系(92.1%)に、*NF1*及び類縁疾患の対象遺伝子の同定に至った。一方で、PM群、control群では、合計70家系のうち3家系に*NF1*遺伝子の変異が見られたが、いずれも過去の報告より「病的意義は不明」、もしくは「関連はない」と判断した。また*NF1*の病的変異の種類として、ミスセンス変異は33例中2例と少なく、その2例ともにGRD: RAS-GAP related domainにvariantが見られ、Noonan症候群様の顔貌、軽度の運動発達遅滞がみられた。今後、本邦においても遺伝子検査が保険適応される見通しであり、我々の研究結果が日本人における正診率の指標となると考えた。遺伝子型表現型については引き続き、症例の蓄積を行なっていく予定である。

A. 研究目的

本研究目的は2点で、①臨床的にNF1が疑われる症例もしくはNF1以外を疑った症例に対して全エクソーム解析並びに追加の遺伝子検査を行い、どの程度、NF1及び類縁疾患の原因遺伝子変異を検出、同定できるかを明らかにし、遺伝子検査の正診率を明らかにすること、②NF1の変異部位、種類並びに遺伝子型表現型との相関を探索すること、であった。

B. 研究方法

b-1. 対象

2021年3月以降に福岡大学病院皮膚科を受診した患者とした。それらを3群(臨床的にNF1を疑う=臨床診断基準を満たすもしくは典型的なカフェオレ斑が6個以上ある群: clinically Neurofibromatosis, CNF群、多発性に色素斑はあるがNF1としては非典型的である群: Pigmented Macule, PM群、NF1やRasopathes以外の遺伝性皮膚疾患を疑った群: control群)に分けた。末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いて全エクソーム解析を行なった。

b-2. 検索対象の遺伝子、用いた検査法

NF1, *SPRED1*, *NF2* を含め *PTPN11*, *RIT1*, *LZTR1*, *KRAS*, *HRAS*, *SOS1*, *SOS2*, *RAF1*, *NRAS*, *BRAF*, *MAPK1*, *MAP2K2*, *MAP2K1*, *MAPK3*, *CBL*, *SHOC2*, *ACTB*, *ACTG1*, *KAT6B*, *MRAS*, *PPP1CB*, *RRAS*, *GNAS*, *PHIP*, *RET*, *MLHI*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *BRCA2*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *ADARI*, *ABCB6*, *SASH1*, *ADAM10*, *SLAH1*, *SOX10*, *SNAI2*, *EDN3*, *EDNRB*, *MITE*, *PAX3*, *KIT* とした。CNF群の中で、上記の遺伝子変異が同定されなかった症例に対して、キャピラリーシーケンス法並びにマイクロア

レイ検査を追加した。

b-3. バリエーションの病原性の検討法

GRCh38を参照配列とし、アレル頻度が1%以上のものは除外した。既知のバリエーションはTogovar, Clinvarなどのバリエーションデータベースを検索した。ミスセンスバリエーションについてはSIFT, Polyphen-といったタンパク質の機能に与える影響を予測するスコア(in silico スコア)を評価し、ACMGガイドラインのフレームワークに基づいて病原性を判定した。

b-4. 倫理面への配慮

本研究は福岡大学倫理委員会の承認を得て行った(承認番号U21-02-009)

C. 研究結果

c-1. 各群における検索対象遺伝子の同定率

CNF群は40症例(38家系)、PM群は13症例、control群は57症例であった。CNF群では、全エクソーム解析後に38家系中29家系で*NF1*に変異が見られ(1例のlikely pathogenic以外は全てpathogenic)、ほかに、それぞれ1家系に*SPRED1*と*MLHI*にpathogenicな変異がみられ、まとめると31/38家系(81.6%)に病的バリエーションがみられた。PM群では、13例中1例にNF1遺伝子にバリエーションがみられたが、病的意義不明と判断し、ほかにそれぞれ*ABCB6*と*SASH1*にもvariantがみられたが、いずれも病的意義は不明と判断した。Control群では、2例にNF1のバリエーションが見られたが、関連はない、もしくは病的意義は不明と判断した。

続いて、CNF群で同定できなかった8例(1例は詳細検討のため重複)について、キャピラリーシーケンス法並びにマイクロアレイ検査を行い、4例の

同定に至った。そのため CNF 群では 38 家系中 35 家系で病的遺伝子変異が確認された(92.1%)。

c-2. NF1 に病的遺伝子変異がみられた変異の種類

また NF1 の病的バリエーションが得られた 33 家系を解析したところ、nonsense 変異が 11 家系(33.3%)、frameshift 変異 14 家系(42.4%)、Splicing 変異 4 家系(12.1%)、missense 変異 2 家系(6.1%)、deletion 2 家系(6.1%)であった。これらの missense 変異は、いずれも GRD 領域 (RAS-GAP-related domain) であった。

c-3. NF1 ミスセンス変異 2 例の臨床学的特徴

臨床型として、Noonan 症候群様の顔貌、軽度の運動発達遅滞がみられた。

D. 考察

過去に丸岡らは、本邦で臨床診断基準を満たした症例に対して次世代シーケンサー単独による変異を検討し、その結果、約 81%の同定率を報告している。

今回の研究では、38 家系中 29 家系(76.3%)で NF1 の病的変異が同定され、その同定率に大きな差はなかった。今回の研究では、臨床的に典型的なカフェオレ斑がみられない群や NF1 を疑わない症例に対しても NF1 及び類縁疾患の遺伝子変異の検索を行っており、それらの群では病的変異は検出できなかった。これらのことから、典型的なカフェオレ斑を臨床的に示すことは、NF1 及び類縁疾患を強く示唆していることを改めて確認し、たとえ診断基準を満たしていなくても NF1 である可能性が高いという学説を強く支持する。

また遺伝子変異の種類については、ミスセンス変異の割合が非常に少なかった。病的ミスセンス変異がみられた 2 例に関しては、いずれも GRD 領域 (RAS-GAP-related domain) であった。

E. 結論

末梢血より採取したゲノム DNA を対象に次世代シーケンサーによる全エクソーム解析、キャピラリーシーケンス法、マイクロアレイ検査を複合することで、92.1%の NF1 及び rasopathies (*SPRED1*, *MLH1*) の病的変異が同定された。これまで本邦では、臨床的に疑われる症例及び臨床的に NF1 を疑わない症例の両面より同定率を検討した報告はなく、新しい知見であった。今後、本邦においても遺伝子検査が保険適応される見通しであり、我々の研究結果が日本人における正診率の指標となると考えた。遺伝子型表現型については引き続き、症例の蓄積を行なっていく予定である。

F. 健康危険情報

採血の際に疼痛、外傷性紫斑などが予想されたが、重大な健康被害の報告はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Koga M, Imafuku S. Frequency of Acne and Acne Scars in Patients with Neurofibromatosis 1. Acta Derm Venereol. 104, Published online 2023 Jan 10. doi:

10.2340/actadv.v104.18621, 2024.

2. 学会発表

今福信一：エクソームおよびマイクロサテライト解析による神経線維腫症 1 型患者の遺伝子変異検出と表現型との相関による重症度予測 令和 5 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療 体制に基づく医療 最適化と患者 QOL 向上のための研究 第 1 回班会議 2023/7/22 Web

松田亜依、古賀佳織、古賀文二、今福信一：神経線維腫 1 型(Neurofibromatosis1:NF1)患者に生じた皮膚神経線維腫の臨床病理学的検討 第 15 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 2024/2/11 佐賀

古賀文二、筒井ゆき、今福信一：NF1 遺伝子の変異部位・種類と表現型の相関について 令和 5 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療 体制に基づく医療 最適化と患者 QOL 向上のための研究 第 2 回班会議 2024/2/23 Web

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

神経線維腫症1型モザイク例の遺伝学的解析と次世代伝達リスク評価 に関する研究

研究分担者 久保 亮治 神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究要旨

神経線維腫症1型は、*NF1*の病的バリエーションによる顕性遺伝性の疾患であるが、患者の半数以上が孤発例である。*NF1*遺伝子が巨大であるために、*de novo*に病的バリエーションが生じる確率が高いためと考えられている。孤発例の中には、発生過程の初期に*NF1*に生じた体細胞バリエーションによるモザイク症例も数多い。体細胞バリエーションが発生過程のごく初期に生じたか、比較的後期に生じたかにより、症状の分布や組み合わせが異なる。原因となった体細胞バリエーションを持つ多能性幹細胞から始原生殖細胞が生じたか否かによって、次世代が神経線維腫症1型に罹患するリスクが大きく異なってくる。男性のモザイク例であれば、原因となった体細胞バリエーションを同定し、その体細胞バリエーションを持つ精子が何パーセント存在するかによって、次世代への伝達リスクを評価することが可能である。一方、女性のモザイク例では卵子を調べることはできないため、女性例における次世代伝達リスクの評価法は定まっていない。本研究の目的は、神経線維腫症1型のモザイク例において、皮膚症状の種類と分布、各細胞系列におけるモザイク率の解析を通じて、生殖細胞におけるモザイク率を推定し、次世代伝達リスクを評価することである。

本年度は、モザイク症例のカフェオレ斑より初代培養したメラノサイトよりゲノムDNAを抽出し、原因となった*NF1*の体細胞バリエーションの特定を行った。末梢血白血球においてその体細胞バリエーションが検出できるかについて検討を行った。

A. 研究目的

神経線維腫症1型のモザイク例において、皮膚症状の種類と分布、各細胞系列におけるモザイク率の解析を通じて、生殖細胞におけるモザイク率を推定し、次世代伝達リスクを評価する。

B. 研究方法

神経線維腫症1型のモザイク症例のレジストリを構築し、同意を得られた患者からゲノムDNAの採取を行う。同意された内容により、末梢血白血球からのゲノム採取、神経線維腫および神経線維腫組織から初代培養した線維芽細胞からのゲノム採取、カフェオレ斑から初代培養したメラノサイトからのゲノム採取を行う。病変部の細胞から採取したゲノムDNAについて*NF1*を次世代シーケンサによりディープシーケンシングし、発症要因となった体細胞バリエーションを特定する。発症要因となった病的バリエーションを持つ末梢血白血球が存在するかどうかを、末梢血白血球由来のゲノムDNAをディープシーケンシングすることにより検索する。

（倫理面への配慮）

神戸大学医学部附属病院では「遺伝学的変化を要因とする皮膚疾患のマルチオミックス解析による病態解明の研究」（承認番号：B230011）、慶應義

塾大学病院では同研究（承認番号：20236014）

およびその先行研究「皮膚形成異常をきたす先天性疾患の包括的遺伝子診断システムの構築」の研究（承認番号：20120226）の臨床研究に任意で同意された方から試料採取を行い解析した。

C. 研究結果

顔・体幹・四肢に両側性に、**segmental**なパッチ状に分布する雀卵斑様色素斑を認め、その内部に少数のカフェオレ斑を認めた症例1（KDex01901、女性）では、雀卵斑様色素斑のある皮膚とない皮膚、いずれからも少数の神経線維腫の発生を認めた。4箇所の神経線維腫を皮膚生検し、表皮と、腫瘍を含む真皮とに分離してそれぞれからゲノムDNAを抽出し、血液由来のゲノムDNAと比較した。症例2（KDex02226、女性）では、体幹部に片側性に**segmental**に分布する雀卵斑様色素斑を認め、その内部に少数のカフェオレ斑を認めた。カフェオレ斑2箇所を皮膚生検し、カフェオレ斑1つは表皮と真皮に分離してゲノムDNAを抽出し、カフェオレ斑もう1つは表皮からメラノサイトの初代培養を行い、培養したメラノサイトからゲノムDNAを抽出し、いずれも血液由来のゲノムDNAと比較した。解析の結果、いずれの症例でも、原因となったと考えられる

NF1 の体細胞バリエントを同定できた。症例1ではデジタル PCR 法にて詳細なモザイク率を検討した結果、末梢血白血球において、アレレベルで30%超のモザイク、すなわち細胞レベルで60%超のモザイクを認めた。一方、症例2においては、カフェオレ斑を形成するメラノサイトから同定した NF1 の体細胞バリエントは、末梢血白血球およびカフェオレ斑部真皮からは認められなかった。症例2では Haloplex targeting exome を用いた deep sequencing によりモザイク率の検定を行った。

D. 考察

1. 症例について

症例1：

外胚葉系列だけでなく中胚葉系列でも NF1 体細胞バリエントモザイクが認められたこと、末梢血白血球におけるモザイク率が50%以上であること、体表において雀卵斑様色素斑が両側に分布しており全体表の半分近くの面積を占めていること、以上を考え合わせると、発生の極めて初期、たとえば最初の卵割において片方に体細胞バリエントが生じ、全ての細胞のおよそ50%が原因となった NF1 体細胞バリエントを持っている、ということが予測される。今回同定された体細胞バリエントが何細胞期に生じたかを正確に予測することは困難であるが、少なくとも始原生殖細胞が分化するより前に生じたと言うことはできると考えられた。始原生殖細胞にもほぼ同様のモザイク率で今回同定された病的バリエントが存在すると仮定すると、症例1における次世代遺伝リスクは50%以下で、20~30%を中心とした値になると予測された。しかし女性であるため、卵子における実際のモザイク率を検定することは困難である。

症例2：

カフェオレ斑を形成するメラノサイトから同定した NF1 の体細胞バリエントは、末梢血白血球およびカフェオレ斑部真皮からは認められず、外胚葉系列に限ったモザイクであることが予測された。すなわち、始原生殖細胞が分化した後に生じた体細胞バリエントによる NF1 モザイクであることが示唆された。症例2はその後、自然妊娠され、健康な子を出産された。

2. 解析手法について

末梢血白血球におけるモザイク率を正確に検出するため、症例1ではデジタル PCR 法を、症例2では Haloplex targeting exome を用いた deep sequencing を行った。

デジタル PCR 法では数千~1万リードの中のどの程度のモザイク率で病的バリエントが含まれるかを検出することができる。リード数が多い

分、割合を正確に求めることができるが、症例ごとに病的バリエントは異なるため、症例ごとに専用のプライマーおよび条件設定が必要となる。一方、Haloplex を用いた deep sequencing では今回1000~2000リード中のモザイク率を検定できた。Haloplex を用いる場合、NF1 の全エクソンのリードが得られるため、症例ごとに条件検討を行う必要がない。1000リード以上のリード数が得られていればモザイク率の検定には十分と考えられるため、実用性にも鑑みて、今後のモザイク率検定には Haloplex を用いることが望ましいと考えられた。

E. 結論

NF1 モザイク例における次世代伝搬リスクを推定する手法として、原因となった体細胞バリエントをカフェオレ斑より初代培養したメラノサイトまたは神経線維腫より検出し、末梢血白血球および複数箇所より生検した真皮においてモザイク率を検定する方法が有望である。またモザイク率の検定においては、デジタル PCR 法よりも Haloplex targeting exome 法を用いる方が汎用性が高いと考えられた。今後さらに症例を集積し、次世代伝搬リスク評価を行うとともに、皮膚症状とモザイク率の関連、特に体表における雀卵斑様色素斑の分布面積とモザイク率の関連性についても検討し、臨床症状からどこまで推測が可能かについても検討を加えたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

難病患者データベースを用いた難病法施行以降のわが国の神経皮膚難病患者の実態分析

研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 教授）
研究協力者 山内 貴史（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

研究要旨

【目的】わが国では難病法施行以降、臨床調査個人票（臨個票）に基いた指定難病患者のデータベース（「難病 DB」）が構築されている。本研究では神経線維腫症 1 型（NF1）患者の難病 DB を用い、NF1 の主症状（皮膚病変、神経症状、骨病変）の重症度と患者の生活の質（QoL）との関連を分析した。

【方法】倫理委員会での承認を経て（No. 33-045(10655)）、厚生労働省から 2015 年～2019 年に医療費助成を新規に申請した NF1 患者 1,640 人の難病 DB の提供を受けた。QoL の評価には厚生労働省が臨個票において採用した 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）を用いた。症状別の重症度と QoL との関連を分析するため、多項ロジスティック回帰分析を実施した。

【結果】欠損項目ありの者を除外した 1,487 人を分析対象とした。患者の 39% が重症度分類で Stage 5 であった。QoL では、「痛み/不快感」で 56%、「不安/ふさぎ込み」で 43% の患者が中程度以上の QoL 低下とされていた。多項ロジスティック回帰分析の結果、神経症状は 5 項目全ての QoL 低下と関連が見られた。また、皮膚病変は「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」とのみ有意な関連が見られた一方、骨病変は中程度および重度の「移動の程度」「ふだんの活動」の低下とのみ関連がみとめられた。移動など身体面の項目と比較して、「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」の悪化は女性でより多く見られた。

【結論】NF1 が患者の日常生活に及ぼす影響を考慮するうえで、重症度の評価とともに、QoL、特に「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」のアセスメントが女性や若年の患者ではより重要であることが示唆された。

A. 研究目的

わが国では 2015 年の難病法施行以降、臨床調査個人票（以下、「臨個票」）に基づき、厚生労働省において指定難病の患者の臨床情報等を収集したデータベース（以下、「難病 DB」）が構築されている。我々はこれまでに神経線維腫症 1 型（NF1）および 2 型（NF2）を対象疾患とし、難病法施行以前の臨床調査個人票情報の分析を行い、重症度と症状の変化の関連（Yamauchi et al. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:166）および社会的非自立と症状の関係（Okoshi et al. *Neurol Med Chir* 2020;60:450-7）を報告してきた。しかしながら、難病法施行以降の臨床調査個人票情報が含まれる難病 DB を用いて、神経皮膚難病患者の日常生活状況や生活の質（QoL）を明らかにした報告はない。

以上を踏まえ、本研究では NF1 患者の難病 DB を用い、NF1 の主症状（皮膚病変、神経症状、骨病変）の重症度と QoL との関連を分析した。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学倫理委員会での本研究実施計画の承認を経て、厚生労働省に対して 2015

～2019 年に難病 DB に登録された患者の難病 DB の提供申請を行った。当該期間に新規で医療費助成を申請した NF1 患者 1,640 件の情報から、重複登録（65 件）を除外したうえで、QoL を含む分析項目に欠損がない 1,487 人を本研究の分析対象とした。QoL の評価には厚生労働省が臨個票において採用した 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）を用いた。QoL を目的変数（基準カテゴリ：問題なし）とした多項ロジスティック回帰分析を行った。

なお、本報告書に記載されている患者数は対象者の限定ならびに除外により我々が独自に作成・加工したデータに基づいており、厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる点に留意されたい。

（倫理面への配慮）

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て行われた（33-045(10655)）。また、本稿での結果の公表に際し、表 3 および表 4 では一部秘匿措置を実施し、該当箇所を「—（ハイフン）」で示した。

C. 研究結果

患者の 39%が重症度分類で Stage 5 であった (表 1)。QoL では、「痛み/不快感」で 56%、「不安/ふさぎ込み」で 43%の患者が中程度以上の QoL 低下とされていた (表 2)。クロス集計の結果から、神経症状および骨病変の症状別重症度が高いこと (表 3)、および重症度分類が高いこと (表 4)と QoL の悪化との関連性がうかがえた。

多項ロジスティック回帰分析の結果 (表 5)、神経症状は 5 項目全ての QoL 低下と関連が見られた。また、皮膚病変は「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」とのみ有意な関連が見られた一方、骨病変は中程度および重度の「移動の程度」「ふだんの活動」の低下とのみ関連がみとめられた。移動など身体面の項目と比較して、「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」の悪化は女性でより多く見られた。また、重症度分類を説明変数とした多項ロジスティック回帰分析の結果 (表 6)、Stage 1 と比較して、重症度分類が高いほど QoL が低い傾向がみとめられた。

D. 考察

本研究では 2015 年の難病法施行後の難病 DB を用いて、NF1 の主症状 (皮膚病変、神経症状、骨病変) の重症度と QoL との関連を分析した。

QoL のうち、「痛み/不快感」では NF1 患者の 56%、「不安/ふさぎ込み」では 43%に中程度以上の QoL 低下が見られた (表 2)。また、多変量解析において、皮膚病変がより重症である場合や女性において「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」がより阻害され得ることが示された (表 5)。これらの結果は、特に女性において、神経線維腫に代表される皮膚病変による整容面やボディイメージ悪化の影響がより強いことに起因すると考えられる。

皮膚病変や骨病変と異なり、神経症状は 5 項目全ての QoL 低下と関連がみとめられ、特に「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」といった QoL の項目と強い関連が見られた (表 5)。この結果は、NF1 の最たる特徴は急性・慢性の神経症状 (特に麻痺、痛み) であること (Fournier et al. Orphanet J Rare Dis. 2023) によるものと解釈できる。神経症状による睡眠障害、日常生活の機能低下、NF1 を含めた難病全般に見受けられる易疲労性といった要因と QoL 全般の低下との関連も考えられる。

骨病変の重症度は、多変量解析において年齢の影響を調整したうえでも、移動や社会活動面での QoL 低下と有意な関連がみとめられた (表 5)。身体機能低下により就労や社会参加に消極的になり、社会的自立がより阻害されやすいことを反映した結果と考えられる。

表 6 の結果から、Stage 1 を基準とした際の

Stage 2 と Stage 3 の該当者における QoL の低下のパターンは類似していることがうかがえた。欧米諸国では NF1 の重症度分類として 4 水準を採用している例が多いことも鑑みると、本研究の結果は、一定以上の重症度であることが医療費助成の要件ともなる本邦の NF1 の重症度分類 (現行では Stage 1~5 の 5 水準) に改訂の余地や必要性があることを示唆するものと考えられる。

難病 DB は医療費助成を申請した患者のみに対象が限定されるとはいえ悉皆レジストリの側面があり、神経皮膚難病以外の難病の病態解明や、患者の QoL の状況および支援ニーズの把握につなげられる可能性がある。その一方で、本研究における 2015 年以降に新規で医療費助成を申請した NF1 患者であっても情報の重複や欠損が少なからず認められたことは、今後難病 DB の利活用を進めるうえでの懸念事項である。このような臨個票の項目の欠損や記載漏れは NF1 のみに限らないと推察される。また、医療費助成申請者のみが対象となることによる選択バイアスの影響を除外できないこと、および各症例について合併症の情報が得られないことは臨個票による難病 DB の利活用に伴う限界点である。

E. 結論

NF1 患者の神経症状は QoL 全般、骨病変は主に身体面の QoL、皮膚病変や女性・若年であることは主に精神面の QoL 低下と関連が見られた。NF1 が患者の日常生活に及ぼす影響を考慮するうえで、重症度の評価とともに、QoL、特に「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」のアセスメントが女性や若年の患者ではより重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Yamauchi T, Suka M. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: a nationwide database study in Japan from 2015 to 2019. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:77.
- 学会発表
 - 山内貴史, 須賀万智. 神経線維腫症 1 型患者の症状別重症度と QoL との関連: 指定難病データベースを用いて. 第 94 回日本衛生学会学術総会, 鹿児島, 2024.3.7-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 特許取得

なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表 1. 神経線維腫症 I 型患者の基本属性及び重症度(n=1,487)

	n	(%)
医療費助成の新規申請年次		
2015	261	(18)
2016	267	(18)
2017	295	(20)
2018	359	(24)
2019	305	(21)
性別		
男性	712	(48)
女性	775	(52)
年齢		
0-19 歳	121	(8)
20-39 歳	474	(32)
40-59 歳	538	(36)
60 歳以上	354	(24)
家族歴		
あり	635	(43)
なし	597	(40)
不明	187	(13)
皮膚病変		
D1 : 色素斑と少数の神経線維腫	146	(10)
D2 : 色素斑と比較的多数の神経線維腫	367	(25)
D3 : 多数の神経線維腫	654	(44)
D4 : びまん性神経線維腫/悪性末梢神経鞘腫瘍	320	(22)
神経症状		
N0 : なし	778	(52)
N1 : 麻痺・痛み、神経系の異常所見	544	(37)
N2 : 高度・進行性の神経症状・異常所見	165	(11)
骨病変		
B0 : なし	894	(60)
B1 : 軽度・中程度の骨病変	389	(26)
B2 : 高度の骨病変	204	(14)
重症度分類		
Stage 1	48	(3)
Stage 2	298	(20)
Stage 3	254	(17)
Stage 4	311	(21)
Stage 5	576	(39)

表 2. 神経線維腫症 I 型患者の QOL の状況(n=1,487)

	n	(%)
移動の程度		
問題なし	1072	(72)
いづらか問題あり	357	(24)
寝たきり	58	(4)
身の回りの管理		
問題なし	1142	(77)
いづらか問題あり	267	(18)
行えない	78	(5)
ふだんの活動		
問題なし	945	(64)
いづらか問題あり	471	(32)
行えない	71	(5)
痛み/不快感		
なし	647	(44)
中程度	717	(48)
ひどい	123	(8)
不安/ふさぎ込み		
問題なし	841	(57)
中程度	538	(36)
強い不安またはふさぎ込み	108	(7)

表 3. 神経線維腫症 I 型患者の症状別の重症度とQOLとのクロス集計(n=1,487)

QOLの項目	移動の程度			身の回りの管理			ふだんの活動					
	問題なし	いづらかあり/中程度	できない/ひどい	問題なし	いづらかあり/中程度	できない/ひどい	問題なし	いづらかあり/中程度	できない/ひどい			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
皮膚病変												
D1: 色素斑と少数の神経線維腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D2: 色素斑と比較的多数の神経線維腫	275 (75)	77 (21)	15 (4)	283 (77)	63 (17)	21 (6)	241 (66)	109 (30)	17 (5)			
D3: 多数の神経線維腫	477 (73)	151 (23)	26 (4)	515 (79)	105 (16)	34 (5)	428 (65)	194 (30)	32 (5)			
D4: びまん性神経線維腫/悪性末梢神経鞘腫瘍	209 (65)	96 (30)	15 (5)	235 (73)	66 (21)	19 (6)	185 (58)	116 (36)	19 (6)			
神経症状												
N0: なし	655 (84)	109 (14)	14 (2)	684 (88)	74 (10)	20 (3)	617 (79)	144 (19)	17 (2)			
N1: 麻痺・痛み、神経系の異常所見	350 (64)	181 (33)	13 (2)	398 (73)	131 (24)	15 (3)	294 (54)	231 (42)	19 (3)			
N2: 高度・進行性の神経症状・異常所見	67 (41)	67 (41)	31 (19)	60 (36)	62 (38)	43 (26)	34 (21)	96 (58)	35 (21)			
骨病変												
B0: なし	690 (77)	174 (19)	30 (3)	728 (81)	124 (14)	42 (5)	620 (69)	237 (27)	37 (4)			
B1: 軽度・中程度の骨病変	268 (69)	105 (27)	16 (4)	287 (74)	79 (20)	23 (6)	227 (58)	142 (37)	20 (5)			
B2: 高度の骨病変	114 (56)	78 (38)	12 (6)	127 (62)	64 (31)	13 (6)	98 (48)	92 (45)	14 (7)			

表 3. 神経線維腫症 I 型患者の症状別の重症度とQOLとのクロス集計(n=1,487) (続き)

QOLの項目	痛み/不快感			不安/ふさぎ込み		
	問題なし	いづらかあり/中程度	できない/ひどい	問題なし	いづらかあり/中程度	できない/ひどい
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚病変						
D1: 色素斑と少数の神経線維腫	-	-	-	-	-	-
D2: 色素斑と比較的多数の神経線維腫	179 (49)	168 (46)	20 (5)	225 (61)	123 (34)	19 (5)
D3: 多数の神経線維腫	270 (41)	338 (52)	46 (7)	353 (54)	252 (39)	49 (7)
D4: びまん性神経線維腫/悪性末梢神経鞘腫瘍	110 (34)	161 (50)	49 (15)	167 (52)	120 (38)	33 (10)
神経症状						
N0: なし	465 (60)	284 (37)	29 (4)	507 (65)	238 (31)	33 (4)
N1: 麻痺・痛み、神経系の異常所見	134 (25)	350 (64)	60 (11)	271 (50)	226 (42)	47 (9)
N2: 高度・進行性の神経症状・異常所見	48 (29)	83 (50)	34 (21)	63 (38)	74 (45)	28 (17)
骨病変						
B0: なし	428 (48)	397 (44)	69 (8)	531 (59)	304 (34)	59 (7)
B1: 軽度・中程度の骨病変	140 (36)	218 (56)	31 (8)	202 (52)	160 (41)	27 (7)
B2: 高度の骨病変	79 (39)	102 (50)	23 (11)	108 (53)	74 (36)	22 (11)

表4. 神経線維腫症 I 型患者の重症度分類とQOLとのクロス集計(n=1,487)

重症度分類	移動の程度			身の回りの管理			ふだんの活動		
	QOLの項目			QOLの項目			QOLの項目		
	問題なし	らかあり/中	きかない/ひどい	問題なし	らかあり/中	きかない/ひどい	問題なし	らかあり/中	きかない/ひどい
	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Stage 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Stage 2	252	—	—	262	—	—	232	—	—
Stage 3	218	—	—	228	—	—	208	—	—
Stage 4	220	—	—	241	—	—	189	—	—
Stage 5	336	200	40	366	155	55	276	252	48

表4. 神経線維腫症 I 型患者の重症度分類とQOLとのクロス集計(n=1,487) (続き)

重症度分類	痛み/不快感			不安/ふさぎ込み		
	QOLの項目			QOLの項目		
	問題なし	らかあり/中	きかない/ひどい	問題なし	らかあり/中	きかない/ひどい
	n	n	n	n	n	n
Stage 1	—	—	—	—	—	—
Stage 2	159	127	12	192	92	14
Stage 3	148	—	—	163	80	11
Stage 4	99	190	22	159	130	22
Stage 5	203	293	80	288	227	61

表5. 症状別の重症度を説明変数、QOL各項目を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析(n=1,487)

QOLの項目 a)	移動の程度		身の回りの管理		ふだんの活動	
	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
皮膚病変 (基準カテゴリ: D1)	1.1 (0.97-1.3)	1.2 (0.8-1.7)	0.9 (0.8-1.1)	1.0 (0.7-1.4)	1.0 (0.9-1.2)	1.1 (0.8-1.6)
神経症状 (基準カテゴリ: N0)	2.9 (2.4-3.5)	9.1 (5.8-14.3)	3.3 (2.7-4.1)	8.6 (5.7-12.7)	3.6 (3.0-4.4)	10.1 (6.7-15.4)
骨病変 (基準カテゴリ: B0)	1.6 (1.4-1.9)	1.5 (1.04-2.3)	1.7 (1.4-2.0)	1.3 (0.9-1.9)	1.6 (1.3-1.8)	1.5 (1.1-2.2)
年齢 (基準カテゴリ: 19歳以下)						
20-39歳	1.5 (0.9-2.6)	1.6 (0.2-14.4)	1.0 (0.5-1.8)	0.5 (0.1-1.9)	0.9 (0.6-1.5)	0.9 (0.2-4.6)
40-59歳	1.6 (0.9-2.8)	4.1 (0.5-33.0)	1.4 (0.8-2.6)	1.4 (0.4-4.7)	1.1 (0.7-1.8)	2.3 (0.5-10.6)
60歳以上	4.7 (2.6-8.5)	51.6 (6.6-403.6)	3.3 (1.8-6.1)	12.7 (4.0-40.1)	2.3 (1.4-3.8)	22.5 (4.9-102.6)
性別 (基準カテゴリ: 男性)	1.0 (0.8-1.3)	1.1 (0.6-2.0)	1.0 (0.7-1.3)	1.0 (0.6-1.7)	1.0 (0.8-1.3)	0.9 (0.5-1.4)

a) 基準カテゴリ: 問題なし

表5. 症状別の重症度を説明変数、QOL各項目を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析(n=1,487) (続き)

QOLの項目 a)	痛み/不快感		不安/ふさぎ込み	
	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
皮膚病変 (基準カテゴリ: D1)	1.4 (1.2-1.6)	2.0 (1.6-2.6)	1.1 (1.01-1.3)	1.4 (1.1-1.8)
神経症状 (基準カテゴリ: N0)	2.5 (2.1-3.0)	5.0 (3.7-6.8)	1.7 (1.4-2.0)	2.9 (2.2-3.9)
骨病変 (基準カテゴリ: B0)	1.3 (1.1-1.8)	1.3 (0.96-1.7)	1.1 (0.98-1.3)	1.3 (0.97-1.7)
年齢 (基準カテゴリ: 19歳以下)				
20-39歳	2.0 (1.3-3.2)	2.7 (0.97-7.6)	1.9 (1.2-3.0)	1.3 (0.5-3.3)
40-59歳	2.0 (1.3-3.2)	3.3 (1.2-9.0)	2.3 (1.4-3.8)	2.0 (0.8-5.0)
60歳以上	1.5 (0.96-2.5)	3.2 (1.1-9.0)	2.1 (1.3-3.5)	3.3 (1.3-8.5)
性別 (基準カテゴリ: 男性)	1.4 (1.1-1.8)	1.3 (0.8-1.9)	1.4 (1.1-1.8)	1.7 (1.1-2.6)

a) 基準カテゴリ: 問題なし

表6. 重症度分類を説明変数、QOL各項目を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析(n=1,487)

QOLの項目 a)	移動の程度		身の回りの管理		ふだんの活動	
	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
重症度分類 (基準カテゴリ: Stage 1)						
Stage 2	6.2 (0.8-46.1)	0.3 (0.1-2.9)	2.3 (0.5-10.1)	0.5 (0.1-4.6)	1.4 (0.6-3.3)	0.4 (0.1-3.9)
Stage 3	4.0 (0.5-30.7)	0.2 (0.1-1.8)	1.2 (0.3-5.3)	0.5 (0.1-4.7)	0.8 (0.3-2.1)	0.4 (0.1-3.3)
Stage 4	11.4 (1.5-85.0)	0.4 (0.1-3.3)	4.2 (0.97-18.0)	0.5 (0.1-4.4)	2.9 (1.2-6.7)	0.5 (0.1-4.6)
Stage 5	21.6 (2.9-158.8)	2.0 (0.2-16.1)	8.0 (1.9-33.7)	3.5 (0.2-27.6)	5.0 (2.1-11.0)	3.0 (0.4-24.0)
年齢 (基準カテゴリ: 19歳以下)						
20-39歳	1.4 (0.8-2.4)	1.6 (0.2-14.4)	0.9 (0.5-1.6)	0.6 (0.2-1.9)	0.8 (0.5-1.3)	1 (0.2-4.9)
40-59歳	1.4 (0.8-2.5)	3.9 (0.5-30.9)	1.2 (0.7-2.1)	1.3 (0.4-3.9)	0.9 (0.6-1.4)	2.2 (0.5-10.1)
60歳以上	3.6 (2.1-6.4)	35.4 (4.6-271.5)	2.3 (1.3-4.1)	8.0 (2.7-23.7)	1.4 (0.9-2.2)	15.8 (3.6-69.6)
性別 (基準カテゴリ: 男性)						
	1.0 (0.7-1.2)	0.9 (0.5-1.7)	1.0 (0.7-1.2)	0.9 (0.5-1.4)	1.0 (0.8-1.2)	0.7 (0.4-1.2)

a) 基準カテゴリ: 問題なし

表6. 重症度分類を説明変数、QOL各項目を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析(n=1,487) (続き)

QOLの項目 a)	痛み/不快感		不安/ふさぎ込み	
	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
重症度分類 (基準カテゴリ: Stage 1)				
Stage 2	2.8 (1.3-5.8)	—	1.8 (0.8-3.8)	—
Stage 3	2.4 (1.1-5.1)	—	1.7 (0.8-3.8)	—
Stage 4	6.9 (3.2-14.7)	—	2.9 (1.3-6.3)	—
Stage 5	5.2 (2.5-10.7)	—	2.9 (1.4-6.2)	—
年齢 (基準カテゴリ: 19歳以下)				
20-39歳	1.9 (1.2-2.9)	2.6 (0.97-7.1)	1.8 (1.1-2.9)	1.2 (0.5-3.1)
40-59歳	1.9 (1.2-2.9)	3.3 (1.2-8.7)	2.2 (1.4-3.5)	1.9 (0.8-4.7)
60歳以上	1.3 (0.8-2.1)	3.1 (1.1-8.5)	1.9 (1.2-3.1)	3.0 (1.2-7.6)
性別 (基準カテゴリ: 男性)				
	1.4 (1.1-1.7)	1.2 (0.8-1.7)	1.4 (1.1-1.7)	1.6 (1.05-2.4)

a) 基準カテゴリ: 問題なし

神経線維腫症II型に対する聴覚維持・再建に関する研究

研究分担者 藤井 正純 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座・主任教授

研究要旨

神経線維腫症II型は両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すが、現在まで、これに対する有効な治療法は確立されていない。本研究班ではAMED班と連携し、ベバシズマブ治療の医師主導治験（神経線維腫症II型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検無作為化比較試験；BeatNF2 trial）を実施し、症例の集積・聴覚データの解析を実施した。その結果、聴力、なかでも、純音聴力検査に比べ、よりQOLを反映する言葉の聞き取り能力の指標である語音明瞭度（最高語音明瞭度）において、ベバシズマブによる改善効果を認めた。さらに、腫瘍体積の縮小効果を認め、十分忍容性があることを確認した。今後、ベバシズマブの臨床への実装に向けて活動をさらに進める。

A. 研究目的

神経線維腫症 II 型 (NF2) の多くで両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すが、現在これに対する有効な治療法が確立されておらず、大きな課題となっている。本プロジェクトでは、神経線維腫症 II 型の診療ガイドラインの策定を主な目的としており、本年度においては、①これまで本研究班を母体として取り組んできた NF2 の聴神経腫瘍に対するベバシズマブ治療の医師主導治験 (BeatNF2 trial) の結果を解析して、本薬剤の聴力維持効果等について検討すること、ならびに②国内外の専門家・研究者と情報交換を行うとともに、患者会との交流を通じて、今後進むべき方向性を確認することとした。

B. 研究方法

①BeatNF2 trial は、治療期間を通じてベバシズマブ (実薬) を投与する BV 群と、前半の 24 週プラセボ薬を投与し、後半 24 週実薬を投与する control 群で、聴力 (純音聴力、最高語音明瞭度)・腫瘍体積を比較し、あわせて安全性を評価した。
(倫理面への配慮)

臨床試験について、福島県立医科大学ならびに、すべての実施施設で IRB での審議を経ており、文書による同意を得て実施している。

C. 研究結果

①治療開始 24 週時点の最高語音明瞭度の改善量は BV 群で平均 9.459%改善したのに対して、control 群で-2.103%と悪化がみられ、BV 群で統計学的に有意な聴力改善が認められた。24 週時点の腫瘍体積の縮小割合についても、BV 群で平均 14.06%縮小する一方、control 群では-7.012%と増

大がみられ、BV 群で有意な体積縮小が認められた。安全性プロファイルは、概ね良好であった。

②4 年に一度の国際的な聴神経腫瘍の学会 (The 9th Quadrennial CONFERENCE ON VESTIBULAR SCHWANNOMA AND OTHER CPA TUMORS)において、海外の研究者と情報交換するとともに、第 82 回日本脳神経外科学会学術総会では、この分野の第一人者である Plotkin 先生を交えて、BeatNF2 trial の結果を含めて情報共有した。また患者会 (あせび会) とも情報共有・交換の場を設けた。こうした情報交換の中で、ベバシズマブの社会実装への重要性が確認された。

D. 考察

BeatNF2 trial は、この分野で世界的にみても初めての RCT であり、かつ最大規模の臨床試験である。本研究で、ベバシズマブの聴力改善効果・腫瘍体積縮小効果と良好な忍容性が確認されたことから、ベバシズマブは、NF2 に対する治療の枠組みの中で果たす役割は大きいと考えられ、社会実装へ向けた取り組みが重要である。

E. 結論

BeatNF2 trial の結果、ベバシズマブの聴力維持・改善に関する有効性が示されており、今後の社会実装へと取り組みを進めるとともに、本薬剤は、治療指針作成の中で重要な位置を占めると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

長井健一郎, 藤井正純. 神経鞘腫, 神経線維腫症

2 型, 神経鞘腫症 : 脳神経外科 51(5), 845-857, 20232.

学会発表

第 82 回日本脳神経外科学会学術総会 (藤井正純他、神経線維腫症 2 型の聴神経腫瘍に対する医師主導治験 "BeatNF2 trial")

The 9th Quadrennial International conference on VS and other CPA tumors (Fujii, M et al. A randomized double-blind multicenter trial to assess the efficacy and safety of bevacizumab for neurofibromatosis type 2.

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

神経線維腫症2型の聴覚障害の再建法に関する研究

研究分担者 今泉光雅 公立大学法人福島県立医科大学
医学部耳鼻咽喉科学講座 准教授

研究要旨

神経線維腫症第2型(NF2)は両側の聴神経腫瘍を生じる代表的疾患であり、失聴に至る症例を経験する。重度難聴に至った症例に対しては、脳幹の蝸牛神経核に電気刺激を加え、聴覚を獲得させることを目的とする人工聴覚器である聴性脳幹インプラント(ABI)がよい適応と考えられている。しかしながら、ABIの効果は環境音の聴取や読唇併用での語音聴取の補助となる程度であることも多く、人工内耳(CI)と比較すると聴取成績が大きく落ちる。対応に難渋する聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対する人工聴覚器を用いた聴覚再建に対する診療指針を構築する。

A. 研究目的

対応に難渋する聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対する人工聴覚器を用いた聴覚再建に対する診療指針を作成する。

B. 研究方法

聴神経腫瘍例に対する聴覚確保に関するアンケート調査を実施した。更に耳鼻咽喉科医と脳神経外科で構成された、NF2の聴覚維持・再建に関する診療指針作成のための研究ワーキンググループを立ち上げ、希少な症例を日本全国より集積した。

(倫理面への配慮)

本調査は、本疾患に関わる共同研究機関リストが全て記載された倫理審査書類が承認されており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

これまでにABI7例、CI14例の詳細なデータが集積されており、ほぼ全例で聴覚が得られていることが確認され、更にABIよりもCIがより装用効果が高かったことが示された。

D. 考察

全く音感を得られなかった症例も認められた。更に、有効であったものの、手術後徐々に装用閾値の低下した症例が認められた。有効性が高いことは確認されたが、長期的な聴覚維持に対するデータを今後集積する必要がある。

E. 結論

聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対する人工聴覚器を用いた聴覚再建として、ABIではなく、CIが第一選択として妥当であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

今泉光雅：聴性脳幹インプラント, *Clinical Neuroscience*, 41: 859–862, 2023

2. 学会発表

今泉光雅、藤井正純：聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対する人工聴覚器を用いた聴覚再建の妥当性 第32回日本聴神経腫瘍研究会 2023/6/3
今泉光雅他：多施設共同研究による聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対する人工聴覚器を用いた聴覚再建の有効性調査 第33回日本耳科学会総会・学術講演会 2023/11/2

Mitsuyoshi Imaizumi: Effectiveness of CI and ABI as Treatments for Hearing Loss in Patients with Vestibular Schwannoma: A Multicenter Study of the Current Situation in Japan 第33回日本耳科学会総会・学術講演会招待講演連動パネルディスカッション「聴神経腫瘍と人工内耳」 2023/11/2

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

神経線維腫症2型患者の脊髄・末梢神経腫瘍に対する治療指針の確立に関する研究

研究分担者 原 政人 愛知医科大学病院脊椎脊髄センター教授

研究要旨

神経線維腫症2型患者の脊髄・末梢神経腫瘍に対する治療指針の確立を目的に研究を行った。神経鞘腫を治療する医師に対する講演活動が中心で、雑誌にてさらに深い知識が得られるよう特集号を立案し、発刊に至った。これらの活動を糧に、今後神経鞘腫の治療に対するデータベースを収集し、レジストリを構築していきたい。

A. 研究目的

神経線維腫症2型患者の脊髄・末梢神経腫瘍に対する治療指針の確立を目的とした。

B. 研究方法

大学病院、国公立病院などにアンケートを送付し、データの集積を行った。まとめを行い、およその末梢神経鞘腫の治療の動向が窺えた。アンケート項目を下記に記す。

1. 貴院において、過去2年間（2019年、2020年）で末梢神経鞘腫の患者さんの受診歴はありますか。（はい/いいえ）
2. 受診された患者さんの2年間での末梢神経鞘腫の内訳についてお伺いします。（例数記載）
神経線維腫症2型（NF2）の末梢神経鞘腫/
schwannomatosisの末梢神経鞘腫/
孤発性末梢神経鞘腫
3. 過去2年間における末梢神経鞘腫の治療実績がありますか？（はい/いいえ）
4. 過去2年間における末梢神経鞘腫の手術についてお伺いします。（例数記載）
神経線維腫症2型（NF2）の末梢神経鞘腫/
schwannomatosisの末梢神経鞘腫/
孤発性末梢神経鞘腫
5. 末梢神経鞘腫の診断をどのようにしていますか。（複数回答可；MRI/CT/超音波エコー/生検術）
6. 末梢神経鞘腫の治療方針はどうしていますか。痛みを含め神経症状がなければ経過観察/痛みなどの症状があっても経過観察/痛みを含め神経症状があれば手術
7. 摘出術（外科治療）の場合、以下のどの方法を選択しますか。

生検術後に摘出術/生検は行わないで摘出術
8. 摘出術（外科治療）の具体的な方法を教えてください。

発生神経ごと腫瘍を摘出する/可及的に腫瘍のみを摘出する/全摘出（肉眼的）は目指さないで腫瘍の部分摘出にとどめる

9. 摘出術に対するこだわりがあれば自由にお書きください。

（倫理面への配慮）

なお倫理面への配慮として、学会・論文発表においては各施設の倫理審査を経ている必要があること、発表を考慮した場合、倫理審査がなされていることを確認するとした。

C. 研究結果

アンケート回答診療科の割合は、大学病院、国公立病院などとともに、脳神経外科、整形外科、皮膚科の順が多かった。

以下に設問の結果を示す。

1. 過去2年間（2019年、2020年）で末梢神経鞘腫の患者受診歴
大学病院は国公立病院などと比べて受診の割合が多かった。
2. 受診された患者さんの2年間での末梢神経鞘腫の内訳について
孤発性末梢神経鞘腫が圧倒的に多く、神経線維腫症2型（NF2）の末梢神経鞘腫とschwannomatosisがほぼ同程度であった。
3. 過去2年間における末梢神経鞘腫の治療実績
治療実績ありは、大学病院で58.7%、国公立病院などでは30.4%であった。大学病院で治療され

る割合が多い結果であった。また、診療科では整形外科が最も多かった。

4. 過去2年間における末梢神経鞘腫の手術
末梢神経鞘腫の受診状況と同様で、孤発性末梢神経鞘腫が圧倒的に多く、神経線維腫症2型(NF2)の末梢神経鞘腫と schwannomatosis がほぼ同程度であった。

4. 末梢神経鞘腫の診断

大学病院、国公立病院などでともにMRIが最も診断に利用されていた。大学病院では生検術による病理診断が多くなされていた。

5. 末梢神経鞘腫の治療方針

痛みもなく神経症状もなければ保存的加療がなされているが、手術に関しては、大学病院では痛みのみで、神経症状がない場合でも手術加療を選択する割合が若干多かった。

7. 摘出術(外科治療)の方法

生検は行わないで摘出術を行う方針が多かった。しかし、生検術を行った後に手術をする方針も、大学で、18.8%、国公立病院などでも16%であった。

8. 摘出術(外科治療)の具体的な方法

筆者が推奨する可及的に腫瘍のみを摘出する方法は、大学病院で61.6%、国公立病院などでは67.1%であった。発生神経ごと腫瘍を摘出する方法も大学病院で6.5%、国公立病院などで9.7%と意外に多い結果となった。

D. 考察

末梢神経の神経鞘腫は良性であり、1本の有髄神経線維の神経鞘から発生した腫瘍である。神経幹の解剖および神経鞘腫の発生様式が理解できれば、腫瘍のみを摘出する意識を持つことができる。神経上膜(epineurium)を切開し、さらに神経周膜(perineurium)を切開して腫瘍のみ摘出すれば、その外側に神経内膜に包まれた有髄・無髄神経線維、栄養血管が残り、神経束としてもほぼそのままの状態を保つことができるため、神経機能が温存される。腫瘍が大きくなっている場合、強い圧迫により神経束自体がすでに機能していない可能性も高く、全摘出による機能障害の悪化はきたしにくいと考えられる。

神経線維に由来する腫瘍でもneurofibromaとPlexiform neurofibromaは別の転機をたどる。ともに複数のfascicleにまたがって伸展するため、腫瘍化したfascicleは機能していない可能性が高いが、一部のfascicleは機能しているものがあるため、すべてを取りきることで術後に神経症状をきたしてしまう可能性がある。

解剖学的見地から、神経鞘腫においては、理論的には神経症状をきたすことなく腫瘍を摘出することが可能と思われるが、これまでに種々

の手術合併症が報告されている。

手術後の神経症状の悪化は文献により様々で、短期的な神経障害でも1.5%から80%と非常に幅が広い。腫瘍の発生神経ごと摘出すれば、手術後に神経障害をきたすのは当然のことである。私自身、学会、研究会、雑誌などで、腫瘍のみを摘出する手術法を推奨してきたが、それでも、手術直後は少なくとも5%程度の新たな神経症状を発症すると考えてよい。その原因としては、術中操作による機械的損傷や神経組織の虚血が言われているが、元々腫瘍による強い正常神経の圧迫があるため、再環流時の過環流による神経障害の要素もありうると考える。術後に多少しびれが増強しても、比較的速やかに症状が回復するを経験するが、可逆的な過環流障害の存在を示唆しているのかもしれない。生検を含めて過去に手術を施行されている場合、手術合併症は、神経鞘腫で19%となっており、初回手術の4%と比べて合併症率が高くなる。Neurofibromaでは23%であり、初回手術は7%であったと報告している。神経鞘腫の場合には、比較的安全に全摘手術ができることから、神経症状がある場合には生検術を行わず、最初から全摘手術を目指すべきであると考えられる。

E. 結論

アンケート調査で、大学病院と同様、国公立病院などでも、NF2の末梢神経腫瘍を扱っている施設においては、合併症をきたさない工夫がなされていると考えられた。ただし、大学病院の方が手術治療においては関与が大きいと考えられた。大学病院の方が比率はやや大きいが、国公立病院などでも診断で生検術を行っている施設がある。今後、生検術を行う施設と行わない施設での合併症の発生率などの調査を行っていききたい。

また、今後も末梢神経の神経鞘腫の理想的な摘出術についての啓蒙を進めていくが、患者に対してさらに有益となるよう、NF2、schwannomatosis、孤発性神経鞘腫に対するレジストリを構築して、治療内容や治療経過などの医療情報をデータベース化し、最適な医療を目指していききたいと考えている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

原 政人、青山正寛、山本優. 末梢神経鞘腫の手術. 脳神経外科 47:1223-29, 2019

原 政人、青山正寛、前嶋 竜八. 末梢神経鞘腫の手術. 脊椎脊髄ジャーナル 366:337-43, 2023

2. 学会発表

第 27 回奈良脊髄外科研究会

解剖を理解した神経の手術と運動器としての神経の手術 2023. 1. 14 (奈良)

第 27 回愛知ハンズオンワークショップ

末梢神経絞扼障害と末梢神経の神経鞘腫
2023. 7. 16 (愛知)

JPSTSS. Resection of intradural
extramedullary tumors-Schwannoma resection
without neurological deficits- 2023. 9. 3
(東京)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 診療ガイドライン2023年度版に 関する研究

研究分担者 波多野 孝史 慈恵医大 泌尿器科

研究要旨

日本泌尿器科学会および日本結節性硬化症学会と連携し、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 診療ガイドライン2023年度版を作成、発刊すること。

A. 研究目的

結節性硬化症（TSC）随伴病変の出現には年齢依存性があり、加えて個々の患者ごとに病変の組み合わせや症状の重症度は大きく異なる。従ってTSC患者の多くは各年齢層において、その時点で発現している症状や病巣に応じて複数の医療機関および複数の診療科を受診しなければならない。そのため患者は全身状態の包括的な評価が十分に把握されないまま、不定期、非効率に検査を受け、規則的なサーベイランスが行われていない。

このような現状を鑑み、日本結節性硬化症学会および日本泌尿器科学会と連携し、TSCに伴う腎血管筋脂肪腫（AML）診療ガイドライン改訂版を作成する。

B. 研究方法

TSCに伴う腎血管筋脂肪腫（AML）診療ガイドライン初版は2016年に発刊された。その後6年経過し、TSC-AMLの治療に関する新たなエビデンスが蓄積されたため、今回診療ガイドライン改訂版の作成を企画した。

本ガイドラインはMinds「診療ガイドライン作成の手引き」（2020年版）に準拠して作成された。内容は総論4項目、バックグランドクエスチョン4項目、クリニカルクエスチョン3項目、フーチャークエスチョン3項目で構成されている。クリニカルクエスチョンについてはエビデンス収集を行い、文献レビューによるサマリを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は診療ガイドラインの作成に関する研究である。本研究はヒトを対象とする臨床研究ではないため、倫理委員会に諮る必要のない研究である。

C. 研究結果

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 診療ガ

イドライン 2023年版を作成し、メディカルレビュー社から発刊した。

D. 考察

本ガイドラインの発刊を日本泌尿器科学会および日本結節性硬化症学会ホームページに掲載し、結節性硬化症診療に携わる全ての医療従事者に周知する。さらに本ガイドラインが広く一般的に使われるものになるよう啓発活動を行っていく。

E. 結論

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 診療ガイドライン 2023年版を作成し、発刊した。本ガイドラインの普及により、TSC-AMLに対する診療レベルの均霑化が期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Osawa T, Mizuguchi M, Hatano T et al. Clinical Practice Guidelines for tuberous sclerosis complex - associated renal angiomyolipoma. Int J Urol. 45: 1322-1333, 2023.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—2023年改訂版」 作成に関する研究

研究分担者 金田眞理¹ 水口雅² 波多野孝史³

大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 神経皮膚症候群の治療法の開発と病態解析学寄附講座¹
東京大学大学院医学系研究科 発達医科学²
東京慈恵会医科大学 泌尿器科³

研究要旨

新規治療法や診断技術の進歩に伴い、本邦の結節性硬化症の診断基準および治療ガイドラインを改訂し「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—2023改訂版」を作成した。本ガイドラインは厚生労働省の班会議、日本結節性硬化症学会および日本皮膚科学会の3学会共同での作成であり、国際的なガイドラインを遵守すると同時に、本邦の各学会で作成された結節性硬化症のガイドラインをとりあげて、それらを各症状に対する詳細なガイドラインとして、実際の診療においては参考にしていただけるようにした。

A. 研究目的

本邦における「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」¹は2008年に神経皮膚症候群調査研究班と日本皮膚科学会の共同で、1998年の第1回のTuberous Sclerosis Complex (TSC) Clinical Consensus Conferenceで批准された、いわゆるRoach（修正Gomez）の診断基準²をもとに作成された。その後遺伝子診断の普及やMRI, PETなど診断技術の進歩に伴い、国際的には2012年に^{3,4}、本邦においては2018年に、前述の診断基準および治療ガイドラインも改訂⁵がおこなわれた。その後本邦においてはビガバトリンが承認され、mTORC1阻害剤の1つであるアフィニトールが本症のSubependymal giant cell astrocytoma (SEGA)や腎Angiomyolipoma (AML)だけでなくTSCそのものに対して適応拡大され、シロリムスの外用剤も承認され、高額なmTORC1阻害剤が広く使われるようになってきた。さらにドラベ症候群やレノックス・ガストー症候群と同時にTSCの難治性てんかんに対してもカンナビジオール (CBD) / エピディオレックス®の治験が進むなど、新規治療法の増加も進んでいる。さらに本邦ではこれら希少難治性疾患に対しては公費の補助が行われており、本診断基準や重症度分類は公費の補助の申請時の判断にも使用されており、本邦における診断基準やガイドラインの改定が急務となった。そこで、前回と同様に、厚生労働省の班会議、日本結節性硬化症学会および日本皮

膚科学会の3学会が共同で、最近の本邦におけるTSC診療の進歩を反映する目的で2023年、日本の診断基準およびガイドラインについても再度改訂を行なった

B. 研究方法

「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」は2018年の改訂版⁵以来厚生労働省の班会議、日本結節性硬化症学会および日本皮膚科学会の3学会が協同で作成にあたってきた。そこで、今回の改定版作成にあたっては本邦における各分野（小児神経科、泌尿器科、呼吸器内科、皮膚科、基礎）の専門家からなる結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン改訂委員会を結成した。ガイドライン改定委員は出来る限り前回の作成委員を含むように選び、2021年の国際ガイドライン⁶を基に、本邦の現状を組み込む形で、まず各分野の専門家がそれぞれの専門分野に関して改定を行い、それらを統合して全体の改訂版（案）を作成し、改定委員会で審議し「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—2023年改訂版（案）」を完成させた。その上で本改訂版の承認申請を各学会に図った。各学会からの意見に基づいて修正のうえ承認が得られたものを皮膚科学会からパブリックコメントに付した。最終的に承認を得られた改訂版を今後日本皮膚科学会誌に掲載の予定である。本邦においては各学会でTSCの各臓器の

症状について詳細なガイドラインが作成されている。そこで、2023年改訂版においては、2012年の国際ガイドライン^{3,4}、2018年の本邦の結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン⁵を基に、各学会の治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、本邦における結節性硬化症の新規の診断基準および治療ガイドラインの作成を試みた。改訂前のガイドラインや、各学会における治療指針やガイドラインは medical information network distribution service (Minds) の診療ガイドライン作成マニュアルに準じて作成されており、さらに、今回の改訂では大きな変更がなかったため、今回の改訂版作成においては Minds のガイドライン作成マニュアルには準じてはいない。

(倫理面への配慮)

「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—2023年改訂版」は、皮膚科学会からパブリックコメントを聞き、一般の同意を得た。

C. 研究結果

本邦においては各学会で TSC の各臓器の症状について詳細な TSC のガイドラインが作成されている。今回の 2023 年度改訂版における特徴は、本ガイドラインを TSC 診療の全体的なガイドラインとして位置付け、各症状に対する詳細なガイドラインとして、各学会で作成されたガイドラインをとりあげて、実際の診療においてはそれらも参考にさせていただけるようにした。

実際には、

1. SEGA などに関しては、日本脳腫瘍学会(編集) 日本脳神経外科学会(監修) 上衣下巨細胞性星細胞腫 脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022年版 金原出版 東京 2022 pp13-43

2. 腎血管筋脂肪腫に対しては、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2023年版作成委員会: 篠原信雄: 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2023年版: 日本泌尿器科学会編、日本結節性硬化症学会協力 メディカルレビュー社 2023

3. LAM に対しては、リンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療の手引き 2022 https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/LAM_GL%202022. および、

Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and

Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 1337-1348.

4. 心横紋筋腫瘍に関しては、TSC 心横紋筋腫エキスパートオピニオンコンセンサス作成委員会(委員長新井田要)による「結節性硬化症における新生児心横紋筋腫による エマージェンシーに対するエベロリムス治療 エキスパートオピニオンコンセンサス」 日本結節性硬化症学会 編 第1版 2019.12.4

http://jstsc.kenkyuukai.jp/information/information_detail.asp?id=98767

を参考としてあげた。

てんかんのガイドラインは現在作成中であったために、今回は掲載していない。今後完成時にガイドラインを変更して追記して行く予定である。

D. 考察

「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—2023年改訂版」は国際的な診断基準に沿うガイドラインであると同時に、本邦における各学会のガイドラインを統合し、本邦の現状に即した診断基準および治療ガイドラインの作成をめざしたものである。医学の進歩にとともに、新規の治療法の開発が行われており、今後も引き続き地道な改訂の繰り返しが必要と思われる

E. 結論

「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—2023年改訂版」を作成した。本改訂版の特徴は、本ガイドラインを TSC 診療の全体的なガイドラインとして位置付け、各学会で作成された TSC のガイドラインをとりあげて、本邦におけるガイドラインの統一を図ったことである。

参考文献

1. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン作製委員会; 金田眞理, 吉田雄一, 久保田由美子ほか: 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン, 日本皮膚科学会雑誌, 2008; 118: 1667—1676
2. Roach ES, Gomez MR, Northrup H: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria, *Journal of child neurology*, 1998; 13: 624—628
3. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group: Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update:

recommendation of the 2012 international Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, *Pediatr Neurol*, 2013; 49: 243—254.

4. Krueger DA, Northrup H: Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference, *Pediatr Neurology*, 2013; 48: 255—265.
5. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン作製委員会；金田眞理，水口雅，波多野孝史他：結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版—，日本皮膚科学会雑誌，2018；128：1—16
6. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al: Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021; 123: 50-66.

7. F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① **Wataya-Kaneda M***, Watanabe Y, Nakamura A, Yamamoto K, Okada K, Maeda S, Nimura K, Saga K, Katayama I. Pilot Study for the Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 Patients Using Topical Sirolimus Gel *J Am Acad Dermatol*. 2023 Apr;88(4):877-880

- ② Mari Wataya-Kaneda*, Shinichirou Maeda, Ayumi Nakamura, Misa Hayashi, Manabu Fujimoto Verification of the efficacy of topical sirolimus gel for systemic rare vascular malformations: a pilot study *The Journal of Dermatology*.2023 Dec:50(12)1619-1624

- ③ **Mari Wataya-Kaneda*** Tuberous Sclerosis Complex *The Keio Journal of Medicine*.2023/8;1-10

- ④ Wei-Ning Wang, Hanako Koguchi-Yoshioka, Keisuke Nimura, Rei Watanabe, Atsushi Tanemura, Manabu Fujimoto, Mari Wataya-Kaneda* Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject. *The Journal of investigative dermatology*.2024 Jan:144(1) 133-141

- ⑤ Aya Takahashi, Satoshi Hattori, Ena Sakai, Lingli Yang, Ichiro Katayama, Manabu Fujimoto, Mari Wataya-Kaneda* Distribution of Shagreen Patches and Fibrous

Cephalic Plaques in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Retrospective Cohort Study *The Journal of Dermatology*.2024 144(1) 133-141

- ⑥ Hamada I, Yukutake Y, Morita Y, M, Ishikawa N, Shimizu K, **Wataya-Kaneda M**. Validation of the Index for Facial Angiofibromas: Analysis of a randomized controlled trial of sirolimus gel treatment in patients with tuberous sclerosis complex *The Journal of Dermatology*

2. 学会発表

- ① Wei-Ning Wang¹, H.Koguchi-Yoshioka¹ R. Watanabe, M.Fujimoto¹, and **M. Wataya-Kaneda** Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject 1st ISID. Tokyo Japan 2023.5.9-13.

- ② M.Koike-Kumagai, **M. Wataya-Kaneda** The microglial decreased phagocytosis in olfactory bulb is responsible for neuropsychiatric disorders in tuberous sclerosis complex model mice 1st. International Conference of Neuroscience and Neurology. Hybrid event in Dubai, UAE. 2023.5

- ③ E..Kaeda, M.Koike-Kumagai, M.Wataya-Kaneda Epilepsy and TAND in the tuberous sclerosis complex are caused by an alteration in microglial polarity to M1 and sirolimus cures them by returning microglial polarity to M2. Washington DC. USA.2023.9

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

1. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害治療用外用剤 日本 2019/10/16
2. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害治療用外用剤 WIPO PCT/JP2020/037986 2020/10/7
3. 脈管異常治療用外用 WIPO PCT/JP2020/005252

2. 実用新案登録

3. その他

結節性硬化症の診療科間連携に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学 大学院医学系研究科 研究員
心身障害児総合医療療育センター むらさき愛育園 園長
研究協力者 下田木の実 東京大学医学部附属病院小児科
心身障害児総合医療療育センター小児科 医師

研究要旨

結節性硬化症の分子病態に即した治療としてmTOR阻害薬による分子標的療法がある。mTOR阻害薬の適応は近年、結節性硬化症に伴う腫瘍だけでなく、てんかんなど非腫瘍性の病変・症状にも拡大してきた。私たちは結節性硬化症に伴う片側肥大の症例に対してmTOR阻害薬シロリムスによる治療を試み良好な転帰を得た。片側肥大は病理学的には腫瘍でないが、臨床的には腫瘍に似た進行性の経過を辿る。手術（部分切除）の効果はしばしば一時的である。遺伝子の変化及び病理組織学的特徴により、片側肥大の一部ではmTOR阻害薬による化学療法が有力な治療の選択肢となり得る。

A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)ではがん抑制因子であるTSC1/TSC2複合体の機能低下によりmTOR系の活性が亢進する。Two hit mechanismにより過誤腫と呼ばれる腫瘍を諸臓器に生じやすい。これら腫瘍の多くはmTOR阻害薬により治療できる。

片側肥大(hemihypertrophy)はTSCの稀な合併症であり、多くは進行性の経過を辿る。病理学的には真の腫瘍でないものの、臨床的には腫瘍と類似の問題を生じる。

本研究ではTSCに併発する片側肥大の多診療科による治療につき、症例の経験に基づいて検討した。

B. 研究方法

最近、私たちはTSCに合併した片側肥大の1症例を経験した。遺伝子検査によりsecond hitはTSC1遺伝子を含む9番染色体長腕のisodisomyによるLOHと判明した。

治療として初めは手術を3回行ったが、効果が一時的だった。次にmTOR阻害薬シロリムスによる化学療法を行ったところ効果は顕著で、副作用は軽微だった。

本症例は分子病態と化学療法の2点で新しい知見がある。経過をまとめ、文献的考察を加えた。(倫理面への配慮)

本研究は東京大学大学院医学系研究科における倫理審査で許可を受けた。研究への参加については保護者から文書による同意を得た。

C. 研究結果

症例の臨床経過は以下のとおりである。

現在15歳の女子。TSCの家族歴なし。胎児期、超音波検査で心臓腫瘍を指摘され、TSCが疑われた。出生直後から小児科でフォローされた。新生児期、左上肢・頸部・顔面の軽度肥大が出現した。乳児期、頭部MRIで上衣下結節が見られ、TSCの診断が確定した。てんかんは無し。片側肥大が徐々に進行した。幼児期、発達は正常だったが片側肥大がさらに増悪し、肝脾腫と血小板減少(4~7万)を伴った。4歳、左上肢の肥大が著明で色素沈着と左手の被角血管腫があった。上半身の非対称のため歩行が不安定、左肘の屈曲制限があった。小児科によるプロプラノロール治療は無効だった。4~7歳、小児外科と皮膚科共同の手術(部分切除と被角血管腫のレーザー焼灼)を3回受けた。4歳9月時は前腕、6歳1月時は上腕、7歳2月時は頸部の組織を切除した。病理検査では大小のリンパ管・血管の増生と変形があったが、腫瘍細胞は無く、vascular malformationと診断された。SNPアレイを用いた遺伝学的検査では、血液検体でTSC1を含む9q34.13領域に200kbの微小欠失が認められ、first hit(germline mutation)と考えられた。肥大部組織ではこれに加えTSC1を含む9q21.23-qterのisodisomyによりヘテロ接合性の喪失(LOH)をきたしており、これがsecond hit(somatic mutation)と判明した。なおコピー数は0でなく、モザイクと考えられた。

手術によるvolume reductionの効果は一時的で、病変部は再び肥大した。7歳時左上肢が著明に肥大し、左手背~前腕に色素沈着があった。左右非対称による移動運動障害(バランスを取れない、走れない、平均台に乗れない)、左肘屈曲制限による生活運動障害(左手が肩につかない)、

肺病変による動作時息切れ（階段の踊り場ごとに休む）があった。検査では血小板減少、肺の間質肥厚、肺1秒率低下が見られた。

7歳7月、呼吸器内科のコンサルトを受けた上で、小児科で mTOR 阻害薬シロリムス 0.5～1.0mg/m²/日の内服を開始した。数か月後には上記諸症状が改善した。形態的变化として左手～前腕の肥大が改善し、色素沈着も薄くなった。8歳9月時の MR volumetry では肥大した組織・臓器（左手背、前腕、上腕、肝臓、脾臓）は1年半の間に6～27%縮小していたが、肥大していない臓器（左右の腎臓）は24%成長していた。機能的変化として、走れる、平均台に乗れる、左手が肩につく、3階まで休まずに階段を速く昇れるようになった。1秒率は65.4%から70.5%へ、血小板数は4～7万から10万に上昇した。副作用は口内炎とケロイドに留まり、治療継続可能であった。15歳現在までシロリムス治療を順調に継続している。

D. 考察

片側肥大(hemihypertrophy)はTSCの稀な合併症であり、患者の約3%に生じる。その分子病態は明らかでない。Second hitの証明は従来、1症例しか報告されていない。片側肥大は進行性に腫大する。病理学的には真の腫瘍でないものの、臨床的には腫瘍と類似の問題を生じる。治療は難しい。手術による切除(volume reduction)は、術後の再肥大のため、効果は一時的である。TSCに合併した片側肥大の従来報告では、mTOR阻害薬内服による治療の試みが3症例あるが、いずれも効果は乏しかった(表)。

本研究の対象となった症例では病変部組織でsecond hit(体細胞変異)として9番染色体長腕のisodisomyによるLOHを認めた。片側肥大におけるsecond hitは世界で2番目、LOHは初めてである。

私たちの症例ではmTOR阻害薬シロリムスが著効した。これは世界初であり、既報告の3症例では効果無し～わずかであったのと対照的である。この違いの理由として2つの可能性が考えられる。第1は遺伝学的な理由で、second hitがfirst hitと同じくTSC1に生じたことである。他の遺伝子(PIK3CA, KRAS, PTEN, MAP2K3, GNAQ, TBC1D4, TEKなど)に生じた変異やepigeneticな変化による片側肥大と比べて、純粋にTSC1の機能喪失による片側肥大の方がmTOR阻害薬の効きやすいことが予想される。第2は病理学的な理由である。本症例では肥大組織の主な構成要素が細い(slow flow)血管・リンパ管であり、Klippel-Trenaunay症候群に近いタイプであった。太い(fast flow)血管優位のタイプ(Parks-Weber

症候群)や脂肪・骨が多いタイプに比べて効きやすいことが予想される。

E. 結論

TSCに伴う片側肥大の症例を治療した。片側肥大は新生児期に始まり、7歳まで進行性に悪化し、治療に難渋した。7歳からmTOR阻害薬シロリムスによる化学療法を行ったところ、著効した。

F. 研究発表

1. 論文発表

安西真衣, 大澤麻記, 水口雅. Canadian Occupational Performance Measureを用いた親子リハビリテーション入園の評価. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 2023; 60(2): 152-158.

Osawa T, Oya M, Okanishi T, Kuwatsuru R, Kawano H, Tomita Y, Niida Y, Nonomura N, Hatano T, Fujii Y, Mizuguchi M, Shinohara N. Clinical practice guidelines for tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma by the Japanese Urological Association: Summary of the update. International Journal of Urology 2023; 30(10): 808-817.

水口雅. [神経筋疾患] 結節性硬化症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会(編), エキスパートが教える小児の薬物治療, 東京医学社, 東京, 2023, pp. 589-593.

Shimoda K, Iwasaki H, Mizuno Y, Seki M, Mimaki M, Kato M, Shinozaki-Ushiku A, Mori H, Ogawa S, Mizuguchi M. Case Report: Tuberous sclerosis complex-associated hemihypertrophy successfully treated with mTOR inhibitor sirolimus. Frontiers in Pediatrics 2024; 12: 1333064.

2. 学会発表

安西真衣. 一相目の直後から大脳皮質局所症状を認めた痙攣重積型急性脳症の1例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023年5月26日

大澤麻記, 中田いづみ, 山本和華, 大場大樹, 松浦隆樹, 五石圭司, 水口雅. 歩行開始の遅れと膝関節拘縮を認めたダウン症候群の2例. 第80回日本小児神経学会関東地方会, 千葉, 2024年3月3日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
なし

表 結節性硬化症に伴う片側肥大の既報告例と本症例

No	文献	性	変異1	変異 2	肥大した部位	血管病変	骨肥大	手術、リハ	mTOR 阻害薬
1	Troost et al. (1975)	女	不明	不明	左下肢	AVM, KTW	+	記載なし	なし
2	Ortonne et al. (1982)	男	不明	不明	左上肢	橈骨動脈無形成	+	記載なし	なし
3	Reddy et al. (1992)	男	不明	不明	左下肢 (軟部組織)	なし	+	記載なし	記載なし
4	Assefa and Alemie (2010)	女	不明	不明	左上肢	KTW	+	なし	なし
5	Navarre and Poitras (2014)	男	<i>TSC2</i>	不明	左下肢	血管リンパ管奇形	-	慢性創傷の手術	なし
6	Jenkins et al. (2016)	女	<i>TSC1</i>	不明	左上肢	毛細管・静脈・リンパ管奇形、AVM	+	圧迫、理学療法、レーザー	Everolimus 効果なし
7		女	<i>TSC2</i>	不明	右下肢 (皮下脂肪組織)	なし	記載なし	リンパマッサージ、圧迫	Sirolimus 効果わずか
8		女	<i>TSC2</i>	不明	左下肢	なし	-	記載なし	記載なし
9		女	<i>TSC2-PKD1</i>	不明	右上肢	リンパ浮腫	記載なし	圧迫、用ハンドレナージ	Sirolimus 効果なし
10	Tessarech et al. (2020)	女	<i>TSC2</i>	<i>TSC2</i> (モザイク点変異)	右上肢、肝臓、脾臓	門脈拡張	+	記載なし	記載なし
	本研究	女	<i>TSC1</i>	<i>TSC1</i> (isodisomy による LOH)	左上肢、頸、顔、両肺、肝臓、脾臓	血管リンパ管奇形、AVM	-	部分切除	Sirolimus 著効

AVM, arteriovenous malformation動静脈奇形; KTW, Klippel-Trenaunay-Weber症候群; LOH, loss of heterozygosity.

色素性乾皮症（XP）診断センター維持と改訂診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 森脇 真一 大阪医科薬科大学教授

研究要旨

研究分担者が25年以上にわたり維持していききた色素性乾皮症（XP）診断センターは、XP患者・家族のQOL向上、XP本邦患者数や臨床型・遺伝型関連の現状把握に寄与するため政策研究上も重要である。今年度も10例のXP疑い紹介患者について患者皮膚、患者血液を用いて細胞レベル、遺伝子レベルでの解析を実施した。5例はサンバーン増強型XP疑い、5例は色素異常型XP疑いであった。前者では1例がXP-A、2例がXP-D（2例は解析中）、後者では2例が正常の表現型（雀卵斑）、1例はXP-V（2例は解析中）であった。XP診断基準・重症度分類を含むXP診療ガイドライン（GL）の改定（現行版は2015年策定）に関しては現在標準となっているMinds形式での対応がXPのような希少疾患でも可能かどうかを含めて新GL委員にて検討を始めた。XP遺伝子検査システムの組織化（かずさDNA研究所での検体集約）についてはいま前向きに検討段階である。XPの社会への認知を目的とした啓蒙活動（若手医師や一般市民に対して）については各種マスコミの協力を得ながら適宜継続中である。

A. 研究目的

研究分担者が25年以上にわたり維持していききた色素性乾皮症（XP）診断センターは、XP患者・家族のQOL向上、XP本邦患者数や臨床型・遺伝型関連の現状把握に寄与するため政策研究上も重要である。

B. 研究方法

研究分担者は本年度を含む最近の約20年間、XP、XP類縁疾患の診断センターを維持し、全国から紹介されてきた500例以上のXP疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的手法を駆使して解析し、これまで160例以上のXP患者（全例日本人症例）を新規に確定診断した。2023年度も、患者皮膚由来培養線維芽細胞、あるいは患者血液を用いて、DNA修復を指標にした細胞学的解析、XP遺伝子についての遺伝学的解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究の一部（XP疑い患者の各種DNA修復解析、新規XP患者の遺伝子解析、データ集積など）は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科薬科大学研究倫理委員会（医学研究専門部会）においてすでに承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後

に施行し、その場合検体はコード化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもとで本研究を推進した。

C. 研究結果

今年度は10例のXP疑い紹介患者について患者皮膚、患者血液を用いて細胞レベル、遺伝子レベルでの解析を実施した。5例はサンバーン増強型XP疑い、5例は色素異常型XP疑いであった。前者では1例がXP-A、2例がXP-D（2例は解析中）、後者では2例が正常の表現型（雀卵斑）、1例はXP-V（2例は解析中）であった。XP診断基準・重症度分類を含むXP診療ガイドライン（GL）の改定に関しては現在標準となっているMinds形式での対応がXPのような希少疾患でも可能かどうかを含めて新GL委員にて検討を始めた。XP遺伝子検査システムの組織化（かずさDNA研究所での検体集約）についてもまだ検討段階である。XPの社会への認知を目的とした啓蒙活動（若手医師や一般市民に対して）については各種マスコミの協力を得ながら継続中である。難病プラットフォームによるXP症例のレジストリーシステムは今年度未実施である。

D. 考察

色素性乾皮症 (XP) 診断センターによる本邦 XP 症例の蓄積は、XP 患者・家族の QOL 向上、XP 本邦患者数や臨床型・遺伝型関連の現状把握、さらには将来の治療法の探索に寄与するものである。改訂診療 GL は現在のものが 2015 年版であるため、新規知見を含めた新バージョンの策定は XP 診療のレベルを均てん化して押し上げるのであり、さらには治療法の探索を含めた将来の XP 研究を促進させるものと考えられる。

E. 結論

国の難病行政に貢献するため、次年度以降も引き続き XP、XP 類縁疾患の早期診断を目的として XP 診断センターを維持し、今後も XP 症例を蓄積して XP 各群における遺伝型・表現型関連を検討していくことが本研究班の責務のひとつである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 森脇真一 色素性乾皮症 p124 皮膚疾患最新の治療 2023-2024 編集 高橋健造、佐伯秀久 2023.1 (南江堂)
2. 森脇真一 光線過敏症 私の治療 2021-2022 年度版 No. 5153 (2023 年 4 月 3 日 WEB 掲載) (日本医事新報)
3. 森脇真一 光線過敏症 p1257-1258 今日の治療指針 2023 年度版—私はこう治療している (福井次矢、高木誠、小室一成 総編集) 2023.1 (医学書院)
4. Sugiawaki H, Kotani M, Fujita A, Moriwaki S Effects of Schumann resonance on the proliferation and migration of normal human epidermal keratinocytes and the expression of *DEFB1* and *SIRT1*. *J Cosm Dermatol*, 2023 Sept 11 DOI:10.1111/jocd15988
5. 森脇真一 こどもによくみられる光線過敏症 UPDATE こどもの皮膚疾患検査マニュアル *MB Derma* 334:29-37, 2023
6. 森脇真一 色素性乾皮症 p154-159 最新ガイドラインに基づく皮膚疾患 診療指針 2023-'24 (石河晃編集) 2023.5.20 (総合医学社)

7. Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, Ueda T, Ono R, Murakami S, Moriwaki S, Nishigori C Clinical Trial on the Efficacy and Safety of NPC-15 for Patients with Xeroderma Pigmentosum Exaggerated Sunburn Reaction Type: A Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Two-Group Crossover Study followed by a Long-Term Open Study: XP-1 study. *BMJ Open* 2023;13:e068112. doi:10.1136/bmjopen-2022-068112

8. Senju C, Nakazawa Y, Oso T, Shimada M, Kato K, Matsuse M, Tsujimoto T, Masaki T, Tateishi S, Miyazaki Y, Utani A, Murota H, Tanaka K, Mitsutake N, Moriwaki S, Nishigori C, Ogi T Deep intronic founder mutations identified in the *ERCCA/XPF* gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum. *Proc Natl Acad Sci* 2023 Jul 4; 120(27): e2217423120. Published online 2023 Jun

26. doi: [10.1073/pnas.2217423120](https://doi.org/10.1073/pnas.2217423120)

9. 小野祥子、金田一真、森脇真一 血球貪食症候群発症後に確定診断された種痘様水疱症リンパ増殖異常症の 1 例 *日本小児皮膚科学会雑誌* 42(2):143-151, 2023
10. 森脇真一 コケイン症候群 新薬と臨床 *72(6):483-487*, 2023 (医薬情報研究所)
11. 森脇真一 色素性乾皮症と将来の治療展望 *皮膚科* 4(4):423-427, 2023

2. 学会発表

1. 森脇真一 環境因子としての太陽光線が皮膚へ及ぼす影響：光線過敏症を中心に 教育講演「環境と皮膚」第 122 回日本皮膚科学会総会 2023.6.4 (横浜)
2. Moriwaki S Current topics in genetic photodermatoses; xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome Symposium : Photodermatology-Genodermatoses 25th World Congress of Dermatology 2023.7.5 (Singapore)
3. 森脇真一 皮膚リンパ腫治療における光線の功罪 スポンサー・ドメイン・シンポジウム 2 第 39 回日本皮膚悪性腫瘍学会 2023.7.5 (名古屋)
4. 森脇真一 皮膚老化 (エイジングスキン) ~原因、病態から考える予防対策~ シンポジウム 1 第 41 回日本美容皮膚科学会学術大会

2023. 8. 19 (東京)

5. 森脇真一 光老化～DNA 損傷と修復に注目して～ 光老化のシンポジウム 第 19 回加齢皮膚医学研究会 2023. 9. 9 (東京)

6. 森脇真一 光線過敏症：見逃さないための Tips シンポジウム 4 第 75 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 2023. 9. 17 (沖縄)

7. 森脇真一 光皮膚科学から考える皮膚アンチエイジング治療戦略 第 6 回日本フォトダーマトロジー学会 2023. 11. 17 (東京)

8. 森脇真一 日常診療に必要な光線過敏症の知識 2023 第 39 回日本臨床皮膚科医会近畿ブロック学術大会 2023. 11. 26 (大阪)

以下マスコミ関連

1. 森脇真一 日焼け対策 NHK ほっと関西 2023. 5. 23

2. 森脇真一 子どもの紫外線対策 FNN プライムオンライン 2023. 7. 11

3. 森脇真一 夏の肌トラブル NHK ジャーナル NHK ラジオ 2023. 7. 19

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

色素性乾皮症の遺伝子診断の進め方に関する研究

研究分担者 錦織 千佳子 神戸大学・大学院医学研究科・非常勤講師（客員教授）

研究要旨

これまでに臨床症状ならびに患者細胞を用いたDNA修復テストで修復能が低下してことからXPを強く疑う症例においても遺伝子診断で原因となる変異が見つからないことがあった。それらの症例について次世代シーケンスによる遺伝子解析を実施し、XP原因遺伝子のdeep intronの変異によってスプライス異常が引き起こされていることが推測される症例が見つかった。MGSの有用性を示すものであり、今後症例数を増やして、情報を集めるとともに、どのような症例でこのような手法を用いるのが良いかも含めて検討する。

A. 研究目的

これまでに全国から紹介される色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP)疑い症例について、臨床初見や病歴を参考に、光線テストならびに細胞を用いたDNA修復テストと遺伝子検査を組み合わせ診断を行なっているが、臨床的にもXPを疑い、DNA修復能も低い症例でも、全エクソン解析で診断がつかない症例も多い。R6-R7年度にかけて、XPの診療ガイドラインの改定作業を予定しているが、その際、近年急速に発展してきた遺伝子解析の手法をXPの遺伝子診断にどのように応用していくかを検討する。

B. 研究方法

2003-2020年に神戸大に紹介された患者の中で、不定期DNA合成能でみたDNA修復能が50%以下でXPが強く疑われるにもかかわらず、XPの原因遺伝子の異常が見つかっていない症例について、次世代シーケンスによる詳細な遺伝子解析を進めた。

（倫理面への配慮）

本研究は神戸大学の医学倫理委員会の承認を得たうえで、患者からも書面同意を取得している研究であるので、倫理面への配慮はなされている。

C. 研究結果

未診断例についてNGS実施した結果、ERCC4にdeep intronの変異を有する症例があった。

D. 考察

今回の変異ではスプライス異常をきたすことが示されたため、それが病因となる変異と考える。今後、この遺伝子変異の頻度が日本人母集団で高いようであれば、DNA修復テスト並びに臨床症状からXPが強く疑われる場合には、この変異のスクリーニングを実施することも検討される。

E. 結論

XPを強く疑うも診断がつかない症例の中に、NGS解析が有用である症例があることが明らかとなった。今後はNGSの解析に供する症例をどのように絞り込むかの検討が必要と考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, Moriwaki S, Nishigori C, Ogi T et al. Deep intronic founder mutations in *ERCC4/XPF* are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum. **Proc Natl Acad Sci.** Jul 4; 120(27):e2217423120.doi:10.1073/pnas.2217423120.Epub 2023 Jun 6.
 - Andrey A. Yurchenko, Rajab F, Tirzah B.P. Fassihi H, Nishigori C et al. Genomic mutation landscape of skin cancers from DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients. **Nature commun.** 2023 14: 2561.doi:10.1038/s41467-023^38311-0.
 - Seo J-I, Nishigori C, Ahn J J, Ryu J Y, Lee K J, Lee, M-H, et al. Whole exome sequencing of a patient with a milder phenotype xeroderma pigmentosum group C. **Medicina (Kaunas).** 2023 Apr 3; 59(4):699. doi: 10.3990/medicina59040699.

- 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

色素性乾皮症の神経症状進行期に対する意思決定支援の 実態調査に関する研究

研究分担者 上田 健博 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野

研究要旨

重症型XP-Aの患者において、以下のことを明らかとした。成人する前の15～20歳で胃瘻や気管切開が必要になるが、それにより生存期間は延長する。胃瘻と気管切開がほぼ同時＝急変時の流れで行われる。人工呼吸器の装着が選択されることは少ない可能性がある。看取りの場は在宅も多く、予期しない死亡を受け入れる必要がある。ACPの主眼としては意思決定よりも情報共有になる。今後は患者家族に対する質問紙票の作成を進め、アドバンスケアプランニング（ACP）の実践を行う。

A. 研究目的

難治性の神経疾患という側面をもつ色素性乾皮症（XP）において、QOLやADLが低下していく中でどのような治療・ケアを選択し療養生活を送っていくのか、あらかじめ患者家族が主体となって意思決定を行うアドバンスケアプランニング（ACP）について、実践状況とその必要性を検討する。

B. 研究方法

重症型A群XP（XP-A）の患者において、意思決定支援を必要とするライフイベントがどのような時期に訪れるのかを後方視的に調査する。その次に質問紙表を作成し、主介護者や保護者のACPに関する意識調査を行う。

（倫理面への配慮）

患者・家族への診察、検査、問診はすべて通常診療の範疇であり倫理面での大きな問題はないと思われた。患者の臨床データは全て匿名化した上で厳重に取り扱った。

C. 研究結果

当院受診歴のある重症型XP-A患者において、胃瘻造設、気管切開または気管喉頭分離術（以下まとめて気管切開と表記）を行った17名（男性8名、女性9名）の診療情報を確認した。胃瘻造設のみ行った症例、気管切開のみ行った症例が1例ずつあり、その他の15例はどちらも行っていた。胃瘻造設時の年齢は平均18.9歳、気管切開時の年齢は平均19.2歳で、両者はほぼ同時に行われていた。性差では男性が女性より胃瘻造設、気管切開ともに年齢が低い傾向がみられた。死亡時年齢が確認できたのは8例で、平均27.6歳だが22

歳から34歳と個人差が大きく、性差は明らかでなかった。質問紙表は診療科横断的に内容を調整しながら作成を進めている。

D. 考察

重症型XP-Aにおいては成人する前の15～20歳で胃瘻や気管切開が必要になり、それにより長期の療養が可能となっている。また胃瘻造設と気管切開はほぼ同時に行われており、待機的手術ではなく呼吸不全などをきっかけに緊急的に行われているケースが多く見られた。小児期であることも踏まえて、状況の変化が十分理解できないまま侵襲的処置が行われている状況が考えられた。人工呼吸器の装着が選択されることは少ない可能性があった。看取りの場は在宅も多く、予期しない死亡を受け入れる必要があると思われた。以上よりACPとしては意思決定よりもまず情報共有が主目的になると思われた。

E. 結論

重症型XP-Aにおいて10代後半の年齢で訪れる、侵襲を伴う処置に対するACPについて引き続き検討していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kim S, Horiuchi K, Ueda T, Boku S. Significant efficacy of electroconvulsive therapy on the behavioural symptoms of anti-

N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis.
BMJ Case Rep. 2024 Feb 2;17(2):e258460.

Akatani R, Chihara N, Koto S, Mori S, Kurimoto T, Nakamura M, Tachibana H, Otsuka Y, Ueda T, Omori T, Sekiguchi K, Matsumoto R. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for steroid reduction in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study. Immunol Med. 2024 Jan 18:1-8.

Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, Ueda T, Ono R, Murakami S, Moriwaki S, Nishigori C. Clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated sunburn reaction type: XP-1 study protocol for a multicentre, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan. BMJ Open. 2023 Mar 22;13(3):e068112.

Tsujimoto M, Nakano E, Nakazawa Y, Kanda F, Ueda T, Ogi T, Nishigori C. A case of Cockayne syndrome with unusually mild clinical manifestations. J Dermatol. 2023 Apr; 50(4): 541-545.

田中 智子, 十河 正弥, 岡山 公宣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器. 帯状回由来の焦点発作を疑った抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体陽性大脳皮質脳炎の2症例. 臨床神経, 63: 441-449, 2023.

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

神経症状の合併症に関する医療実態調査ならびに予防的訓練法の創出 に関する研究

研究分担者 宮田 理英

公益社団法人地域医療振興協会（地域医療研究所）・東京北医療センター部長

研究要旨

色素性乾皮症（XP）患者では、神経症状の進行が患者QOLと生命予後を左右してきた。進行性の神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、栄養管理の調査研究とともに、心臓、肝臓に関する合併症についても検討を行い、XP患者の健康管理に関するガイドライン作成を目指している。脂肪沈着と不整脈、酸化ストレスと心臓の合併症の関与が示唆された。栄養面に関し、アンケート調査も施行中である。

A. 研究目的

A 群色素性乾皮症（XP-A）患者では、神経症状の進行が患者 QOL と生命予後を左右する。色素性乾皮症（XP）患者において、神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、栄養管理の調査研究とともに、年長化するにあたって問題となってきた心臓、肝臓に関する合併症についても検討を行い、XP 患者の健康管理に関するガイドライン作成を目指す。

B. 研究方法

XP-A 剖検例における、免疫組織学的検討を含めた、病理学的検討を継続して行った。

全国色素性乾皮症家族会を通して、栄養面におけるアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

地域医療研究所においてアンケート調査における倫理審査を行い承認を得た。研究の趣旨・協力を同意を得られた方のみ返送していただいた。

C. 研究結果

剖検例において、心筋細胞の変性や心筋間の線維化はほとんど認めなかったが、心内膜の線維性肥厚を軽度で認めた。また、ヒス束への脂肪細胞混在、房室結節周囲の心房壁に脂肪沈着を認めた。酸化ストレスマーカーによる免疫組織学的検討では、老化の指標である心筋内の消耗色素（リポフスチン）の 4-HNE 陽性所見を認めた。

栄養面におけるアンケート調査は、現時点で 98 件中 49 件の返送があり、今後解析予定である。

D. 考察

解剖結果から、不整脈と心臓への脂肪沈着と関連も予想された。XP 患者の進行性の神経症状に酸化ストレスマーカーの報告が行われてきている。免疫組織学的検討で老化の指標である消耗色素を 4-HNE 陽性に認め、XP 患者において酸化ストレスが心臓にも影響を与えている可能性が示唆された。

E. 結論

XP 患者において、心合併症も起こりうる可能性が示唆された。今後、啓蒙し定期検査を行うことでさらにどのようなことが起こっているか検討していきたい。また、栄養面との関連も含めて検討していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kanako Yoshimi, Kazuharu Nakagawa, Kohei Yamaguchi, Ayako, Nakane, Masaharu Hayashi, **Rie Miyata**, Yumi Chiba, Haruka Tohara. Factors related to oral problems in patients with prolonged disorders of consciousness in long-term care: a cross-sectional study. Healthcare (Basel) 2023; 11(11).

DOI: [10.3390/healthcare11111622](https://doi.org/10.3390/healthcare11111622)

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

ポルフィリン症の症例分析、遺伝子変異解析、ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 清水忠道 富山大学学術研究部医学系皮膚科学教授

研究要旨

全国規模の疫学的二次調査および国内の文献調査を行い、ポルフィリン症の症例を分析した。1980年から2022年までに医中誌に報告された赤芽球性プロトポルフィリン症患者の症例を詳細に検討した結果、本邦の赤芽球性プロトポルフィリン症患者の平均発症年齢は6.0歳であり、他国の症例に比べて遅い傾向が明らかになった（平均1.0～4.1歳）。また、ポルフィリン症の診療ガイドラインを作成するためにポルフィリン症診療ガイドライン策定委員会を設立し、ガイドラインの基本的な枠組みを構築した。

A. 研究目的

本邦におけるポルフィリン症患者の診療実態を明らかにする目的で、全国規模の疫学的二次調査を実施する。同時に、国内で報告された赤芽球性プロトポルフィリン症患者の症例についても詳細な分析を行う。また、ポルフィリン症の診療ガイドラインを作成するために、ポルフィリン症ガイドライン策定委員会を設立し、ガイドラインの内容に関する検討を進める。

B. 研究方法

ポルフィリン症の疫学的二次調査による全国施設からの情報をもとに症例を分析する。加えて1980年から2022年までに国内文献（医中誌）に報告された赤芽球性プロトポルフィリン症患者の症例を発症年齢、肝障害、貧血等に関して分析する。ポルフィリン症診療ガイドラインは、海外のガイドラインも分析し、エビデンスに基づいた診断と治療のレイアウトを考慮した。

（倫理面への配慮）

ポルフィリン症の疫学的二次調査に関しては人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、富山大学の倫理審査委員会により承認を得た（整理番号 R2023263）。本研究では情報公開文書を用いて情報を公開し、研究が実施又は継続されることについて研究対象者などが拒否できる機会を保障した。

C. 研究結果

2023年度にポルフィリン症患者の疫学的二次調査を実施し、36の施設を調査施設として登録した。調査項目は基本情報、診断に関する事項（症状、臨床所見、検査所見、遺伝学的検査、鑑別診断）、重症度分類に関する事項、皮膚症状、合併症の有無とその出現年齢、検査データの推移、治療に関する事項、紫外線防御に関する事項、ポルフィリン症のために通院している診療科とした。さらに、1980年から2022年までの医中誌に報告された赤芽球性プロトポルフィリン症患者の127例の症例を分析した。本

邦の赤芽球性プロトポルフィリン症患者の平均発症年齢は6.0歳であり、諸外国の発症年齢（平均1.0～4.1歳）に比べて遅い傾向にあることが明らかになった。58人の患者（50.9%）で肝機能異常が見られ、44人の患者（47.8%）で小球性貧血がみられた。ポルフィリン症診療ガイドラインは、ガイドライン策定委員会を設立し、日本皮膚科学会へのガイドライン作成申請が承認された。

D. 考察

ポルフィリン症の疫学調査の分析は国内文献調査の結果と比較する必要がある。また疫学調査および国内文献調査の分析結果を参考にしながら、ポルフィリン症診療ガイドラインの作成を進めていくことが望ましいと考えられた。

E. 結論

疫学的二次調査および国内文献調査からポルフィリン症の症例を登録および分析した。さらにポルフィリン症診療ガイドラインの骨子を作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mizawa M, Hara H, Makino T, Shimizu T. Clinical, genetic, and epidemiological findings of erythropoietic protoporphyria in Japan. *Photomedicine and Photobiology* 43:7-15, 2023.

2. 学会発表

1. Mizawa M, Makino T, Shimizu T. Long-term observation of the clinical and serological findings in three patients with incomplete erythropoietic protoporphyria. *International Societies for Investigative Dermatology*, May 10 – 13, 2023. Tokyo.

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

ポルフィリン症の患者調査、遺伝子変異解析と診療支援、診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 諏佐 真治 山形大学・大学院医学研究科・准教授

研究要旨

急性肝性ポルフィリン症は、ポルフィリン並びにその前駆体が体内に異常蓄積し、神経系や皮膚に影響を及ぼす遺伝性疾患で、様々な誘因により、腹痛、神経症状、精神症状などの急性発作を生じる。その発症には、ヘム合成酵素の遺伝子異常の保因者であることが前提である。これまで次世代シーケンサーの活用により、遺伝子変異の保因者の同定はより迅速かつ確実に同定できるようになってきた。しかしながら、遺伝子変異には多様性や複雑性があり、特定の変異によっては同定することが困難な場合もある。従来法で遺伝子変異を同定できなかった症例に対し、エクソーム解析のシーケンスデータを用いたコピー数多型解析により、11番染色体q23.3の領域に約1.2MBpの1コピー欠失を同定した。本システムは遺伝子検査法として臨床応用できる可能性があるが、コスト面で改善が必要と考える。

A. 研究目的

近年、ゲノム多様性として、DNAの量的な変化を生じるコピー数多型（Copy Number Variants: CNV）が、当初考えられていたよりはるかに高頻度にヒトゲノム中に存在し、生活習慣病などのヒトの形質差に影響を与える要因として注目されている。単一遺伝子変異による遺伝性疾患においては、従来、一塩基変異やゲノムサイズが1kbより小さいInDelsと呼ばれる遺伝子変異の解析が主流であるが、最近では、CNVによって発症する遺伝性疾患の報告が散見されるようになってきた。これまで我々は、急性肝性ポルフィリン症の4つの原因遺伝子に対して、カスタムプライマーを作成し、次世代シーケンサーで迅速かつ確実に遺伝子変異を同定するシステムを構築した。しかしながら、このシステムを用いても遺伝子変異を同定できない症例が存在する。

今回我々は、エクソーム解析によるシーケンスデータからCNVを同定するシステムを構築し、家系解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象は、急性間欠性ポルフィリン症を発症した1家系。両親と子4人（長男、長女、次女、三女）の家族構成で、三女が発端者。従来の遺伝子解析で原因遺伝子異常を検出できなかった。母は心不全で死亡しているが、30代で腹痛を繰り返し類症の可能性あり。長女も腹痛で入退院を繰り返しているが、遺伝子検査に同意は得られなかった。父親、長男、次女、三女の4名を対象とした。

対象者の白血球DNAを抽出し、Ion Proton™ システムで全エクソームシーケンスを行い、このデータをもとに、(1)bedtoolsプログラムにより遺伝子エクソンごとのリード深度を算出。以降はRプログラム言語を使用し、(2)性別情報とX染色体リード深度平均値から常染色体遺伝子エクソンのリード深度を補正。(3)補正深度を正規化し、一般健常者176名の正規化値を基に差分を算出してLog2値化。(4)log2値について、隠れマルコフモデルにより欠失と重複を判定した。

（倫理面への配慮）

急性肝性ポルフィリン症の遺伝子診断は、山形大学医学部倫理委員会で審査、承認のもと、文章で患者に説明、同意を得た上で行なっている（承認番号:2023-208）。

C. 研究結果

発端者において、11番染色体q23.3の領域に約1.2MBpの1コピー欠失を同定した（図1）。この欠失領域に急性間欠性ポルフィリン症の原因遺伝子であるHMBS遺伝子が存在し、このCNVが原因遺伝子異常と考えられた。父、長男にはこのCNVは存在せず、次女にも同様のCNVが検出され、保因者の可能性が示唆された。

本CNVには、HMBS遺伝子を含め17遺伝子が存在するが、他の遺伝子で顕性遺伝形式の疾患の報告はなく、本CNVが他の疾患を発症する可能性は否定的と考えた。

D. 考察

CNV 解析において、感度、分解能、分析コストなどの観点から一般的に DNA オリゴマイクロアレイが広く用いられている。主に、SNP マイクロアレイと CGH (Comparative Genomic Hybridization) マイクロアレイが用いられているが、SNP マイクロアレイはシグナル/ノイズ比が低い問題があり、rare CNV 検出が困難とされている。CGH マイクロアレイは、より高感度かつ高精度で検出されるシステムであるが、解像度中央値が約 150kbp で、重複は 20kb、欠失は 10kb が最小領域であり、これ以下の CNV は検出できないなどの問題点がある。

シーケンスによる CNV 検出は、シーケンス情報と合わせてよりシームレスな検出が可能であるが、正確な duplication の検出が困難であること、マッピングするリファレンスゲノム配列に 2 倍体の情報がないことなどの問題点が挙げられる。当施設では、一般健常者 176 名のリファレンスシーケンスをもとにこれらの情報を独自に集積し、急性肝性ポルフィリン症の CNV 解析が可能となった。加えて、シーケンスデータからワークフローも確立し、より簡便に解析可能である。

一方、急性肝性ポルフィリン症の遺伝子解析は、5,000 点の保険点数で保険収載され、一般の遺伝子変異は委託検査で検査が可能であるが、CNV 解析には、少なくとも 1 検体に 15 万円程度の費用がかかるため、現実的に商業ベースでは成り立たない。今後はカスタム化を図り、コスト的な問題も改善する必要がある。

E. 結論

従来のカスタムプライマーを用いた次世代シーケンスで遺伝子変異を同定できなかった症例に対し、独自に開発した CNV 解析で、原因となる CNV の同定と家系解析をおこなった。今後はコスト的な問題を改善していく。

F. 健康危険情報

該当なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

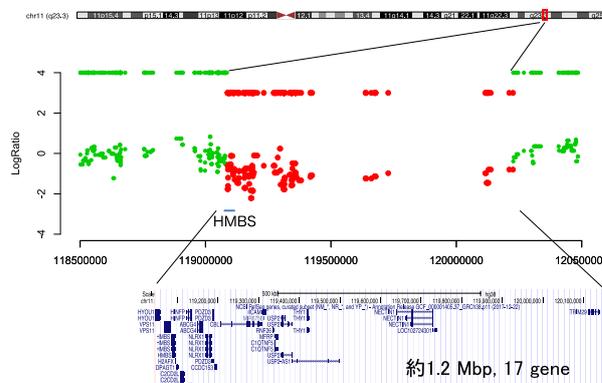
2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

図1 エクソーム解析データを用いたコピー数多型 (CNV) 解析



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
吉田雄一	XVIII 色素異常, 母斑症 5. 神経線維腫症1型 (von Recklinghausen病)	高橋健造, 佐伯秀久	皮膚疾患 最新の治療 2023-2024	南江堂	東京	2023	273
吉田雄一	神経線維腫症 1 型 (NF1)	石河晃	最新ガイドラインに基づく皮膚疾患 診療指針2023-'24	総合医学社	東京	2023	200-204
西田佳弘, 浦川 浩, 生田国大, 酒井智久, 小池 宏, 藤戸健雄	【脊髄および末梢神経鞘腫瘍のすべて】神経症腫瘍の手術：末梢神経鞘腫瘍 悪性末梢神経鞘腫瘍	山崎正志 (編集委員長)	脊椎脊髄ジャーナル 36巻5号	三輪書店	東京	2023	351-355
水口雅	結節性硬化症	「小児内科」「小児外科」編集委員会 (編)	エキスパートが教える小児の薬物治療	東京医学社	東京	2023	589-593
金田眞理	結節性硬化症	石河晃	最新ガイドラインに基づく皮膚疾患 診療指針2023-'24	(株) 総合医学社	東京	2023	205-210
錦織千佳子	DNA損傷と老化疾患・皮膚疾患	岡澤均	BioClinica	北陵館	東京都	2023	
森脇真一	色素性乾皮症	高橋健造, 佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療2023-2024	南江堂		2023	124
森脇真一	光線過敏症	猿田亮男, 北村惣一郎	私の治療2021-2022年度版	日本医事新報		2023	5153
森脇真一	光線過敏症	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の治療指針2023年度版ー私はこう治療している	医学書院		2023	1257-1258

森脇真一	色素性乾皮症	石河晃	最新ガイドラインに基づく皮膚疾患診療指針 2023-24	(株) 総合医学社	2023	154-159
------	--------	-----	------------------------------	-----------	------	---------

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
Hirayama A, Nobeyama Y, Asahina A	Relationships between severities of dermatological, neurological, and bone manifestations in neurofibromatosis type 1.	J Dermatol	50(12)	1647-1649	2023
吉田雄一	神経鞘腫瘍の手術 末梢神経鞘腫瘍 神経線維腫.	脊椎脊髄	36(5)	345-349	2023
吉田雄一	母斑症に対する治療薬.	皮膚科	3(6)	696-700	2023
吉田雄一	レックリングハウゼン病をどのように診るか.	Clinical Derma	25(1)	7-8	2023
Kawauchi T, Okanishi T, Okazaki T, Aoki C, Kasagi N, Adachi K, Yoshida Y, Miyake N, Matsumoto N, and Maegaki Y	Mastocytosis in a case of Noonan syndrome by a de novo pathogenic CBL variant.	Yonago Acta Med	66(4)	463-466	2023
Koga M, Imafuku S	Frequency of Acne and Acne Scars in Patients with Neurofibromatosis 1.	Acta Derm Venereol	104	Published online 2023 Jan 10. doi: 10.2340/actadv.v104.18621	2024
Suenobu S, Terashima K, Akiyama M, Oguri T, Watanabe A, Sugeno M, Higashimori M, So K, Nishida Y	Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study.	Neuro-Oncology Advances	5(1)	1-10	2023

西田佳弘	各種難病の最新治療情報 神経線維腫症1型の最新 治療情報	月刊 難病と在宅 ケア	Vol. 29 N o. 4	33-36	2023
西田佳弘	希少疾患である骨・軟部 腫瘍のリハビリテーショ ン診療（解説）	日本整形外科学 会雑誌	97巻10号	880-887	2023
Funasaki H, Yoshida M, Kato S, Kato M, Tanaka K, Tokashiki T	Signal intensity on MR I after conservative t reatment of patients w ith full-thickness rot ator cuff tears: Corre lation with shoulder p ain.	J Orthop Sci	28	339-345	2023
Murayama Y, Funas aki H, Hayashi H, Kubota D, Tanaka K, Nagai A, Ogaw a M, Saito M	Analysis of Quadriceps Muscle Tightness as a Risk Factor for Osgoo d-Schlatter Disease: A Prospective Cohort St udy.	Orthop J Sports Med	29;11	23259671231 202209	2023
Tonotsuka H, Sugi yama H, Funasaki H, Yoshida M, Kat o S, Tanaka K, Sa ito M	Chronological changes in the rate of surgica l field contamination in the shoulder joint.	J Orthop Sci	12	S0949-2658 (23) 00267-1	2023
原政人、青山正 寛、山本優	末梢神経鞘腫の手術	脳神経外科	47	1223-29	2019
原政人	神経外科医として末梢神 経にまで守備範囲を広げ る意味	脊髄外科	36	5-11	2022
原政人、青山正 寛、前嶋竜八	末梢神経鞘腫の手術	脊椎脊髄ジャー ナル	366	337-43	2023
松尾宗明	神経線維腫症、Sturge-W eber症候群.	小児の治療指 針. 小児科診療	86巻増刊 号	818-820	2023
長井健一郎, 藤井 正純	神経鞘腫, 神経線維腫症 2型, 神経鞘腫症	脳神経外科	51(5)	845-857	2023
今泉光雅	聴性脳幹インプラント	Clinical Neuros cience	41	859-862	2023
安西真衣, 大澤麻 記, 水口雅	Canadian Occupational Performance Measureを 用いた親子リハビリテー ション入園の評価.	Jpn J Rehabil M ed	60(2)	152-158	2023

Osawa T, Oya M, Okanishi T, Kuwatsuru R, Kawano H, Tomita Y, Niida Y, Nonomura N, <u>Hatanano T</u> , Fujii Y, <u>Mizuguchi M</u> , Shinohara N	Clinical practice guidelines for tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma by the Japanese Urological Association: Summary of the update.	Int J Urol	30(10)	808-817	2023
Shimoda K, Iwasaki H, Mizuno Y, Seki M, Mimaki M, Kato M, Shinozaki-Ushiku A, Mori H, Ogawa S, <u>Mizuguchi M</u>	Case Report: Tuberous sclerosis complex-associated hemihypertrophy successfully treated with mTOR inhibitor sirolimus.	Front Pediatr	12	1333064	2024
<u>Wataya-Kaneda Y</u>	Tuberous Sclerosis Complex	Keio J Med	8	1-10	2023
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Watanabe Y, Nakamura A, Yamamoto K, Okada K, Maeda S, Nimura K, Soga K, Katayama I	Pilot Study for the Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 Patients Using Topical Sirolimus Gel	J Am Acad Dermatol	88(4)	877-880	2023
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Maeda S, Nakamura A, Hayashi M, Fujimoto M	Verification of the efficacy of topical sirolimus gel for systemic rare vascular malformations: a pilot study	J Dermatol	50(12)	1619-1624	2023
Wang W-N, Koguchi-Yoshioka H, Nimura K, Watanabe R, Tanemura A, Fujimoto M, <u>Wataya-Kaneda M</u>	Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject.	J Invest Dermatol	144(1)	133-141	2024
Takahashi A, Hattori S, Sakai E, Yang L, Katayama I, Fujimoto M, <u>Wataya-Kaneda M</u>	Distribution of Shagreen Patches and Fibrous Cephalic Plaques in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Retrospective Cohort Study	J Am Acad Dermatol	90(4)	849-852	2024

Hamada I, Yukutake Y, Morita Y, Ishikawa N, Shimizu K, <u>Wataya-Kaneda M</u>	Validation of the Index for Facial Angiofibromas: Analysis of a randomized controlled trial of sirolimus gel treatment in patients with tuberous sclerosis complex	J Dermatol		Impress	2024
<u>金田眞理</u>	結節性硬化症の治療の進歩	DERMATOLOGY 皮膚科	5(1)	80-87	2024
<u>金田眞理</u>	プライマゲで重要な皮膚症状とその対応	小児科診療 第87巻 - 春増刊号	87	113	2024
Osawa T, <u>Mizuguchi M</u> , <u>Hatano T</u> et al	Clinical Practice Guidelines for tuberous sclerosis complex - associated renal angiomyolipoma	Int Urol	30(10)	1322-1333	2023
Senju C, Nakazawa Y, <u>Nishigori C</u> et al	Deep intronic founder mutations in ERCC4/XPF are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum	Proc Natl Acad Sci	120 (27)	e221742312 0. doi	2023
Yurchenko AA, <u>Nishigori C</u> et al	Genomic mutation landscape of skin cancers from DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients.	Nature Commun	14(1)	2561	2023
Itoyama M, Ohara A, <u>Nishigori C</u> et al	Successful use of anti-PD-1 antibody to treat multiple metastatic carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum: case report and literature review	Clin Image Case Rep J	5(3)	312-320	2023
Seo J-I, <u>Nishigori C</u> , Ahn J J et al	Whole exome sequencing of a patient with a milder phenotype xeroderma	Medicina (Kaunas)	59(4)	699	2023
Okoshi H, Yamauchi T, <u>Nishigori C</u> et al	Loss of social independence in patients with neurofibromatosis type 2: a follow-up study using a national registry in Japan.	Environ Health Prev Med	28	46	2023

Sugiwaki H, Kotani M, Fujita A, <u>Moriwaki S</u>	Effects of Schumann resonance on the proliferation and migration of normal human epidermal keratinocytes and the expression of DEFB1 and SIRT1.	J Cosm Dermatol	2023 Sept 11 DOI:10.1111/jocd15988		2023
<u>森脇真一</u>	こどもによくみられる光線過敏症UPDATE こどもの皮膚疾患検査マニュアル	MB Derma	334	29-37	2023
Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, Ueda T, Ono R, Murakami S, <u>Moriwaki S</u> , <u>Nishigori C</u>	Clinical Trial on the Efficacy and Safety of NPC-15 for Patients with Xeroderma Pigmentosum Exaggerated Sunburn Reaction Type: A Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Two-Group Crossover Study followed by a Long-Term Open Study: X P-1 study.	BMJ Open	2023;13:e068112. doi:10.1136/bmjopen-2022-068112		2023
Senju C, Nakazawa Y, Oso T, Shimada M, Kato K, Matsumae M, Tsujimoto T, Masaki T, Tateishi S, Miyazaki Y, Utani A, Murota H, Tanaka K, Mitsutake N, <u>Moriwaki S</u> , <u>Nishigori C</u> , Ogi T	Deep intronic founder mutations identified in the ERCC4/XPF gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum.	Proc Natl Acad Sci	120(27)	e2217423120.	2023
小野祥子、金田一真、 <u>森脇真一</u>	血球貪食症候群発症後に確定診断された種痘様水疱症リンパ増殖異常症の1例	日本小児皮膚科学会雑誌	42(2)	143-151	2023
<u>森脇真一</u>	コケイン症候群	新薬と臨床	72(6)	483-487	2023
<u>森脇真一</u>	色素性乾皮症と将来の治療展望	皮膚科	4(4)	423-427	2023
Yoshimi K, Nakagawa K, Yamaguchi K, Nakane A, Hayaishi M, <u>Miyata R</u> , <u>Chiba Y</u> , Tohara H	Factors related to oral problems in patients with prolonged disorders of consciousness in long-term care: a cross-sectional study	Healthcare (Basel)	11(11)	DOI: 10.3390/healthcare11111622	2023

Kim S, Horiuchi K, <u>Ueda T</u> , Boku S	Significant efficacy of electroconvulsive therapy on the behavioural symptoms of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis.	BMJ Case Rep	17(2)	e258460	2024
Akatani R, Chihara N, Koto S, Mori S, Kurimoto T, Nakamura M, Tachibana H, Otsuka Y, <u>Ueda T</u> , Omori T, Sekiguchi K, Matsumoto R	Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for steroid reduction in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study.	Immunol Med	Online ahead of print	1-8	2024
Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, <u>Ueda T</u> , Ono R, Murakami S, <u>Moriwaki S</u> , <u>Nishigori C</u>	Clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated sunburn reaction type: XP-1 study protocol for a multicentre, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan.	BMJ Open	13(3)	e068112	2023
Tsujimoto M, Nakano E, Nakazawa Y, Kanda F, <u>Ueda T</u> , Ogi T, <u>Nishigori C</u>	A case of Cockayne syndrome with unusually mild clinical manifestations.	J Dermatol	50(4)	541-545	2023
田中智子, 十河正弥, 岡山公宣, 千原典夫, <u>上田健博</u> , 関口兼司, 松本理器	帯状回由来の焦点発作を疑った抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体陽性大脳皮質脳炎の2症例.	臨床神経	63(7)	441-449	2023
Mizawa M, Hara H, Makino T. <u>Shimizu T</u>	Clinical, genetic, and epidemiological findings of erythropoietic protoporphyria in Japan	Photomedicine and Photobiology	43	7-15	2023
<u>清水忠道</u>	光老化のアップデート-真皮の変化-	日皮会誌	133(10)	2347-2353	2023
<u>清水忠道</u>	光老化の最新情報	皮膚科	4(4)	428-434	2023
Yamauchi T, <u>Sukam</u>	Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: a nationwide database study in Japan from 2015 to 2019	Environ Health Prev Med	28	77	2023

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究 (23FC1037)
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 朝比奈 昭彦 (アサヒナ アキヒコ)

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 中島 廣光

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 吉田 雄一・ヨシダ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 6 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 潔文

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 今福 信一・イマフク シンイチ
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)
人を対象とする生命科学・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"/>	福岡大学 (福岡大学医に関する倫理委員会)	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学 (福岡大学医に関する倫理委員会)	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤澤 正人

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 久保 亮治・クボ アキハル
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)
人を対象とする生命科学・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"/>	神戸大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人東海国立大学機構
 所属研究機関長 職 名 名古屋大学医学部附属病院長
 氏 名 小寺 泰弘

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・病院教授
 (氏名・フリガナ) 西田佳弘・ニシダヨシヒロ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 6 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 舟崎 裕記 ・フナサキ ヒロキ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立がん研究センター中央病院

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中釜 斉

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 中央病院皮膚腫瘍科・医員
(氏名・フリガナ) 緒方 大・オガタ ダイ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	国立がん研究センター	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 愛知医科大学病院脊椎脊髄センター・教授
(氏名・フリガナ) 原 政人 ・ ハラ マサヒト

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 兒玉 浩明

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 教授
(氏名・フリガナ) 松尾 宗明 (マツオ ムネアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 福島県立医科大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 竹之下 誠一

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 藤井 正純・フジイ マサズミ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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：薬機法)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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:)

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 竹之下誠一

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者QOL向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 今泉光雅・イマイズミミツヨシ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	公立大学法人福島県立医科大学 倫理委員会	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和5年度 厚生労働科学研究費補助金 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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・客員研究員
(氏名・フリガナ) 水口 雅・ミズグチ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 金田 眞理・カネダ マリ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	国立大学法人大阪大学 医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人大阪大学 医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 波多野孝史・ハタノタカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 6 年 4 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤澤 正人

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・非常勤講師(客員教授)
(氏名・フリガナ) 錦織 千佳子・ニシゴリ チカコ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	国立大学法人 神戸大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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6年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪医科薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐野 浩一

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 森脇 真一・モリワキ シンイチ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪医科薬科大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益社団法人地域医療振興協会
(地域医療研究所)
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 吉新 通康

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者QOL向上のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 東京北医療センター・部長
(氏名・フリガナ) 宮田 理英 (ミヤタ リエ)

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	公益社団法人地域医療振興協会 (地域医療研究所)	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 6年 5月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤澤 正人

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・非常勤講師
(氏名・フリガナ) 上田 健博・ウエダ タケヒロ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福田 眞作

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 中野 創・ナカノ ハジメ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	弘前大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 学内での報告期間以前の4月29日に亡くなったため)
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 富山大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 齋藤 滋

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療 最適化と患者 QOL 向上のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 皮膚科学講座・教授
(氏名・フリガナ) 清水 忠道・シミズ タダミチ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	富山大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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:)

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 国立保健医療科学院長

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・准教授
 (氏名・フリガナ) 諏佐 真治・スサ シンジ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	富山大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学医学部	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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6年5月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤千弥

次の職員の令和5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 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究 (23FC1037)
- 3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 須賀 万智 (スカ マチ)

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。