

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 大槻 眞

疾 患 名； 膵嚢胞線維症

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	S55-S57 竹内 正	慢性膵炎、膵嚢胞線維症、先天性膵異常、家族性膵炎の成因解明と調査を行った。	
2	S61-H2 斉藤洋一	我が国における cystic fibrosis 症例の集計を行った。	
3	S61-H2 斉藤洋一	我が国における膵嚢胞線維症の遺伝子解析を行い、日本人の膵嚢胞線維症患者では、欧米で報告されている F508 変異は検出されなかった(古味信彦、他：我が国における膵嚢胞線維症と遺伝子診断。厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班平成 7 年度研究報告書 . 1996; pp 73-76.)。	
4	H3-H7 松野正紀	我が国における膵嚢胞線維症の遺伝子解析を行い、日本人の膵嚢胞線維症患者では、欧米で報告されている遺伝子変異は検出されなかった(田代征記、他：本邦における膵嚢胞線維症 cystic fibrosis の遺伝子診断。厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班平成 7 年度研究報告書 . 1996; pp37-39.)。	
5	H10-H13 小川道雄	膵嚢胞線維症における <i>CFTR</i> 遺伝子異常の検討を行い、日本人の膵嚢胞線維症患者における <i>CFTR</i> 遺伝子変異は、欧米人における変異スペクトラムとは全くことになっており、日本独自の <i>CFTR</i> 遺伝子変異スクリーニング体制を確立する必要があることを明らかにした(吉村邦彦、他：わが国の嚢胞線維症における <i>CFTR</i> 遺伝子の解析。厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班平成 13 年度研究報告書 . 2002; pp111-116.)。	

6	H14-H16 大槻 眞	慢性膵炎患者の <i>CFTR</i> 遺伝子を解析し、アルコール性慢性膵炎は <i>CFTR</i> の蛋白量が減少する(TG)12 ホモ接合体と関係し、特発性慢性膵炎は <i>CFTR</i> 機能が低下する(TG)11/V470 ホモ接合体に Q1352H、R1453W などが合併する遺伝子型と関連していることを明らかにした(成瀬 達、他：慢性膵炎の遺伝的背景：日本人の <i>CFTR</i> 遺伝子多型の研究．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度研究報告書．2004；pp244-247、Naruse S, et al: A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. <i>Pancreas</i> 2004;28:e80-e85)。	
7	H14-H16 大槻 眞	わが国の膵嚢胞線維症患者の <i>CFTR</i> 遺伝子を解析し、欧米でもきわめて稀な変異や、これまで全世界の CF Mutation Database (CFMD) に登録記載のない複数の <i>CFTR</i> 変異を新たに検出、確認した(吉村邦彦、他：日本人嚢胞線維症症例の <i>CFTR</i> 遺伝子変異解析．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 16 年度研究報告書．2005；pp 265-268)。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	H14-H16 大槻 眞	膵嚢胞線維症では <i>CFTR</i> Cl^- チャンネル機能の指標である汗中 Cl^- 濃度の異常高値 (>60 mmol/L) が必須であり、指先汗クロライド試験を開発した(成瀬 達、他：指先汗クロライド試験による <i>CFTR</i> 機能の評価．厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 14 年度研究報告書．2003；pp217-219)。	
2	H14-H16 大槻 眞	膵導管細胞における HCO_3^- 輸送に重要な役割を果たしている SLC26A 輸送体の機能が <i>CFTR</i> クロライドチャンネルにより調節されていることを明らかにした(成瀬 達、他：膵嚢胞線維症における SLC26A6 の役割—膵嚢胞線維症重症化機序の解析に関する研究．厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 14 年度研究報告書．2005；pp269-276)。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		なし	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		なし	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		なし	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
1989年	7番染色体に嚢胞性線維症の発症に関連する遺伝子が存在し、その遺伝子のアミノ酸配列を同定した。この蛋白は膜貫通型でATP結合領域をもつことが認められた。	Science 1989;245: 1066-73.
1994年	CFTRのF508が嚢胞性線維症患者の遺伝子変異の中で最も頻度が高く、世界的にみても約70%の患者に関与していた。F508遺伝子は5万2千年以前に出現し、当初はヨーロッパに局限していたことが示された。	Nat Genet 1994;7: 169-75.
1994年	CFTRのF508の存在と嚢胞性線維症患者の呼吸機能障害の重症度には相関関係が認められなかった。	Pediatrics 1994;93: 114-8.

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
2003年	嚢胞性線維症患者の気道では、細菌感染以前に上皮上の粘液層が厚くなり、酸素分圧較差が大きくなる。低酸素分圧になった粘液層に緑膿菌が寄生することから更に低酸素状態になり、感染が進行して呼吸機能が増悪した。	J Clin Invest 2003;109: 317-25.
2003年	CFTRはATP binding cassette transporter familyの一つであるが、その内因性adenylate kinase活性により、チャンネルの開閉が調整されていることが示された。	Cell 2003;115:837-50.
2004年	嚢胞性線維症患者の鼻粘膜および直腸生検による組織中のdocosahexaenoic acidに対するarachidonic acidの割合は明らかに増加しておりCFTRノックアウトマウスでみられた結果と同じであることを示した。	N Engl J Med 2004;350: 560-9.

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

時期	内容	文献
2003年	嚢胞性線維症患者の呼吸器機能がazithromycin投与により改善され、緑膿菌感染症を併発している6歳以上の患者には投与が望ましいことが報告された。	JAMA 2003;290: 1749-56.

2	2004 年	抗炎症性脂質メディエーターである lipoxin は、嚢胞性線維症患者の気道で発現が低下しており、慢性気道炎症をもつマウスモデルに lipoxin を投与すると細菌感染が減少し、疾患の重症度が低下した。	Nat Immunol 2004;4: 388-92.
3	2004 年	CFTR ノックアウト(KO)マウスと F508 CFTR マウスにウコンを経口投与すると、KO マウスでは変化を認めないが、F508 マウスでは F508 CFTR 蛋白の機能的改善変化が認められた。	Science 2004;304: 600-2.

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	内容	文献	
1	2003 年	嚢胞性線維症患者の鼻粘膜上皮にゲンタシンを局所投与すると、電気生理学的欠陥が改善されることが示された。	N Engl J Med 2003;349: 1433-41.
2	2003 年	嚢胞性線維症患者に低濃度のビタミン A とビタミン E 群と高濃度群に分けて無作為比較対照試験を行ったところ、高濃度群において明らかに呼吸器機能の改善が認められた。	Am J Clin Nutr 2003;77: 150-9.
3	2004 年	嚢胞性線維症患者に recombinant 成長ホルモンを投与すると、呼吸器機能の改善は認められなかったが、運動能力の向上が認められた。	Arch Dis Child 2004;88: 1078-81.

ウ その他根本治療の開発について

時期	内容	文献	
1	2001 年	Adeno-associated virus-human CFTR vector を嚢胞性線維症患者の肺内にネブライザーを用いて投与したところ、エアロゾル化した vector は安全にしかも、広範囲に散布された。	Hum Gene Ther 2001;12: 1907-16.
2	2003 年	Recombinant adeno-associated virus serotype 2-CFTR vector を嚢胞性線維症患者の経鼻と気管内に投与したところ、最高 30 日まで効果が認められた。	Hum Gene Ther 2003;14: 1079-88.
3	2004 年	Recombinant adeno-associated virus-CFTR vector をプロテオソーム調整物質とともに嚢胞性線維症患者の気道に投与したところ、ナトリウムチャンネルの異常が長期間是正された。	Mol Ther 2004;10: 990-1002.

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	本邦症例における <i>CFTR</i> 遺伝子変異の解析	ある	症例集積の効率を高めるため、全国の調査対象機関を増やしていく。
2	膵嚢胞性線維症における陰イオン交換輸送体の役割解明	ある	ラット導管細胞を利用し、さらなる検討を継続する。
3	遺伝子変異と膵外分泌不全との関連の解明	やや困難	症例数の集積を行う。

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	膵嚢胞線維症における膵外分泌不全の発症機序の解明	困難	ヒトでは研究出来ないことから、良い実験モデルを開発して検討する。
2	膵嚢胞線維症における膵線維化の発症機序の解明	困難	ヒトでは研究出来ないことから、良い実験モデルを開発して検討する。
3	感染症発症機序の解明	困難	新しい実験モデルを開発し、解析を行う。

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	<i>CFTR</i> の遺伝子治療	困難	有効な vector の開発を継続する。
2	膵嚢胞線維症における感染症の予防および治療	やや困難	抗菌薬に限らず、有効と報告されているサプリメント類を投与して行く。
3	膵嚢胞線維症における膵外分泌不全の予防および治療	困難	症例を集積し、高力価膵酵素剤を投与する。

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	膵嚢胞線維症における感染症のコントロール	欧米では感染症により平均生存年齢が向上してきておりある程度可能である。		より効果的な抗菌薬、抗酸化薬の投与方法を探る。より抗炎症作用の強い薬剤の開発を行う。
2	経口および経気道的に CFTR vector を投与することによる遺伝子治療	ない	安全、かつ有効な vector の開発が困難である。	基礎的な検討を継続していく。
3	膵嚢胞線維症における膵外分泌不全に対する高力価膵酵素剤の有用性	ある	しかし、患者数が少なく比較対照試験ができない。	さらなる症例の集積を行う。
4	膵嚢胞線維症における膵性糖尿病に対する血糖コントロールの重要性	ない	患者数が少なく比較対照試験ができない。	さらなる症例の集積を行う。
5	慢性膵炎の進行阻止に対する CCK 受容体拮抗薬の有用性	ない	患者数が少なく比較対照試験ができない。拮抗薬の入手が困難である。	さらなる症例の集積を行う。