

No. 51
2019.10

難病研究財団ニュース



公益財団法人 難病医学研究財団
Japan Intractable Diseases Research Foundation



目 次

巻頭の言葉「蕎麦屋の娘とヘアの話」

理事長 大塚 義治 …………… 2

1. 財団の概要 …………… 4

2. 第30回日本医学会総会2019中部を顧みて

評議員 齋藤 英彦 …………… 6

3. 平成29年度医学研究奨励助成金受賞者の研究報告概要 …………… 8

4. 令和元年度公募事業の応募状況について …………… 32

5. 難病相談支援センターの活動状況

三重県難病相談支援センター

難病相談支援員 黒川 知恵子 …………… 32

6. 新着情報

難病対策の動向について …………… 34



— 巻頭の言葉 —



そばや 蕎麦屋の娘とヘアの話

公益財団法人難病医学研究財団

理事長 大塚 義治

(日本赤十字社 社長)

酷暑と台風や豪雨に悩まされた今夏だったが、ふと気がつけば、頬を撫でていく風は涼やかで、木々の葉もかなり色づき始めている。いつの間にやら、灯火親しむの候、読書の秋、である。

読書といえば、自分でも本はよく読むほうだとは思いますが、私の場合、フィクションでもノンフィクションでもよし、ジャンルもこれといった格別の好みなどなく、ともかく面白そうだなと思ったものを何でも読む、かなりの^{あくじき}悪食、型である。

それでも多くは、やはり肩のこらない小説ということになり、^{ひいき}鼻根、の作家も何人かはある。

その一人が浅田次郎で、特に好きなのは彼の短編だ。その中で私が勝手に^{ひいき}浅田ワールド、と名付けている作品群がある。直木賞受賞短編集の一編『鉄道員』も、私が最も好みの『^{つのはず}角筈にて』もそうだ。赤十字の従軍看護婦が主人公の『昔の男』というのものもある。まだいくらでも挙げられる。

これらに共通するもの、それは何か。それは、^{まなむすめ}愛娘であったり、父や母や家族だったり、恋人や親友であったりするが、いずれも^{あき}異界の人、が登場してくるのである。

むろん怪談話などではない。何らかの事情で^{うつつよ}現世では離れ離れになってしまったが、片時も忘れることなど出来ない^{いと}愛しい人。その彼ら彼女らとのひと時の、思いもかけない再会……。そんなワザを使って家族や親子や恋人たちの深い情愛を絶妙に描く^{ひいき}浅田ワールド、に、私はいつも、つい胸を詰まらせ、目頭を熱くさせられてしまう。

これほど科学技術の発展した現代社会においても、科学的に説明することのできない、不可思議な現象、事象が存在する。いや、存在すると言い切ることは避けよう。例えば、靈感とか超能力などと言われるものがその代表例だろうが、人は、それらを真面目に若しくはそこそこ信じるタイプと、まるで信じないどころか唾棄^{だき}すらしそうなタイプに分かれるであろうからだ。

で、私は――。

私がまだ独身時代のことである。ある日の昼食時、同僚らと^{しにせ}老舗の蕎麦屋に行った。食事を終え、支払いをしようとして、私の眼はレジの若い女性に引き付けられた。とびきりの和風美人だったこともあるが、気のせいかな、私に親しみを含んだ微笑みを返しているように思えたのである。

その夜、残業を終えやっと家に着いた途端、部屋の電話が鳴った。現在の私の妻からだった。

二人の間では結婚の意思をほぼ固めていたが、まだそれぞれの両親にも、誰にも伝えていない、そんな頃のことである。

「きょうのお昼、どこで食べた？」――こんな時間に電話をかけてきて妙なことを聞くなあ、と思っ

だが、あの蕎麦屋の名を伝えると、「やっぱり」と言う。あのレジの女性はお店のお嬢さんだが、妻（となる相手）と親しい友だちで、つい先程、彼女からこんな電話があったというのである。

「きょうのお昼、あなたの旦那さんになる人がお蕎麦を食べに来たわよ」

もちろん、彼女は私のことを知らないはずだし、妻も、彼女に私のことを話したことなどないと言う。いぶかる私に妻は、彼女はそういう能力、いわば靈感を持っているのだと解説した。

そもそも妻が彼女と知り合ったのも、妙な経緯だった。あるときある場所で、見ず知らずの女性が声を掛けてきて、唐突に、これこれこういうことに注意された方がいいですよ、と言う。少し気味が悪かったが、自分と同じ年格好の美しい女性だ。しかも、彼女の言うことには確かに思い当たるフシがある……。そんなことがきっかけで親しくなり、妻はその後何度も、彼女の「能力」を目の当たりにすることになる。ただ彼女は、そのことで人から相談を受けたり、いわんや謝礼を受け取ったりなど一切しない。彼女の信じ難い能力を知るのは、ごく限られた近しい人だけなのだ。

「不思議なことがあるもんだねえ」と私。「ほんと、また吃驚させられたわ」と妻。

その後私も、改めて彼女とお会いし、妻ともども親交を温めて今日に至っている。

さて、この話、どう思われるだろうか。

で、私は——。とにかく紛れもない事実なのだから、どうもこうもないのである。

これまたまったく個人的な話で恐縮だが、亡母がまだ元気で、娘である姉たちや息子の私の心配をよそに、郷里の山村で独り暮らしを続けていた頃のことである。その母から、電話があった。

「誰か風邪でもひいていない？ また髪の毛の夢を見たから、気をつけてね」

家族の者以外には意味不明のやりとりであろうが、これにはわけがある。ずっと以前から、それこそ、私が子供の頃からのことなのだが、母が髪の毛にまつわる夢を見ると、家族や親しい誰かが病気になったり、怪我をしたりする、と母は真剣に心配するのである。

その夢とは、娘時代に「髪結いさん」で髪を整えてもらっている場面が多いのだそうだが、とにかく「髪」にまつわる夢がいけない。だからその夢をみると母は、「元気？ 変わったことない？」とあちこちに電話をする。嫁いだ娘の家はもちろん、近しい親戚・友人そして私のところ。

そしてこれが、実によく当たる。百発百中とっていいほどなのだ。私は、靈感やら占いやらを本気で信じるほどではないのだが、この母親の「ヘア」の夢だけは例外で、素直に受け入れてしまう。なにしろ、何十年もの実績があるのだ。

「皆んな元気にやっているから、心配しないで。でも、気をつけるよ」

私は電話の母にそう応答したが、胸中で「ウン、やっぱり、な」と唸っていた。妻がその二日ほど前に捻挫をして、左足首に分厚い包帯を巻いていたからだ。

むろん、科学的な説明ができるわけもない。確率的に少しも不思議なことじゃないさ、という見方もあるかも知れぬ。だが、私は、戦中・戦後の混乱の時代に、ただひたすら我が子を育て慈しむことを唯一の使命と心得て生きてきた、そして老いては、子や孫のつづがなきことのみを念じて暮らしている、そんな母に神が与え給うた、ささやかな、しかし不思議な力だったに違いないと今でも信じている。

これは、私にとって、理屈抜きである。

1

財団の概要

設立の経緯

現代医学の進歩は、多くの病気の原因を解明するとともに、その治療方法を確立して人々の健康の増進に大きく寄与してまいりましたが、今日なお原因が究明されず、治療方法も確立されていない病気は多く、その患者も相当数おられます。このため、患者の方々の苦しみやその家族の方々の経済的、精神的負担は大きく、また、誰がいつどこで罹患するかもしれないという不安があり、国民の関心は高くなっております。

このような難病の原因を解明し、治療方法を開発するには、医学はもちろん薬学をはじめ関連諸科学の連携と協力が重要です。より幅広い研究体制づくりや研究開発の方途を講ずるためには、政府の行う研究の助成にとどまることなく、民間資金による積極的な協力活動が望まれてまいりました。

このような情勢の中で、経済界をはじめ各方面からも積極的な協力を進めようとする気運が高まり、難病に関する研究の推進とその基礎となる医学研究の振興を図るために、各方面のご賛同を得て、昭和48年10月、財団法人医学研究振興財団が設立され、昭和59年9月には財団法人難病医学研究財団と名称を変更いたしました。その後、公益法人制度改革に伴い平成23年4月1日に、内閣府から公益財団法人としての認定を受け、公益事業への更なる取り組みを行っております。

財団の目的

本財団は、難治性疾患等に関する調査研究の実施及び助成、関係学術団体等との連携並びに関係情報の収集・提供及び知識の啓発・普及などの公益活動等の推進により、科学技術の振興並びに国民の健康と公衆衛生及び福祉の向上に寄与することを目的としています。

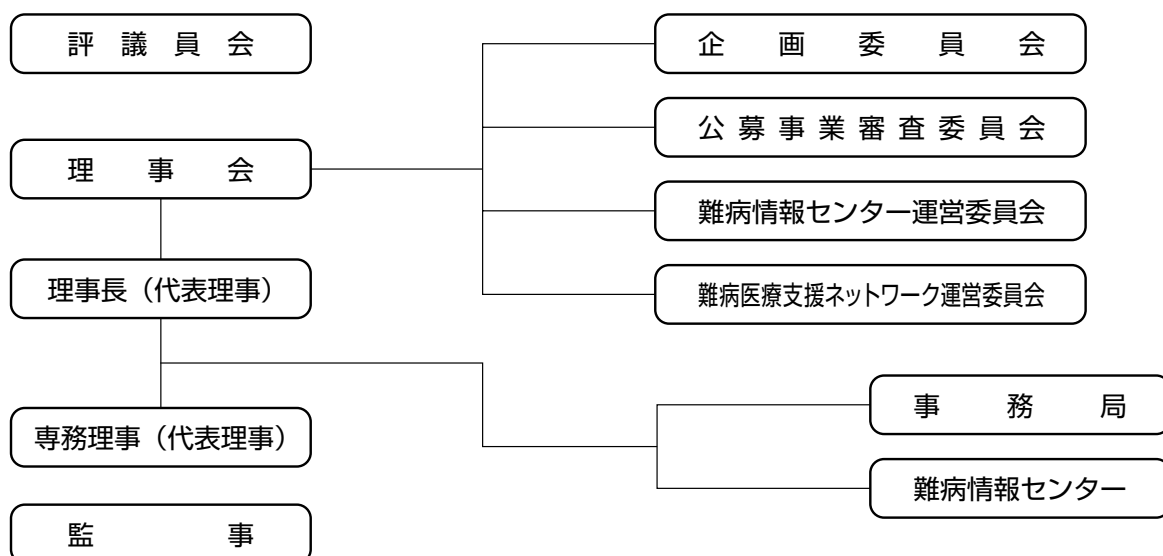
事業内容

本財団の目的を達成するため、難治性疾患等に関する次の事業を行うこととしています。

- (1) 調査研究の実施及び調査研究事業への助成
- (2) 注目すべき研究業績等に対する顕彰
- (3) 学術団体との連携及び協力
- (4) 情報の収集及び提供
- (5) 知識の啓発、普及
- (6) 医療従事者等に対する技術研修の実施
- (7) 書籍及び電子媒体等の編集、発行及び販売
- (8) その他本財団の目的を達成するために必要な事業

組 織

(令和元年10月現在)



役 員

理事長 (代表理事)	大塚 義治	日本赤十字社 社長
専務理事 (代表理事)	遠藤 弘良	聖路加国際大学大学院公衆衛生学研究科 研究科長
理 事	大澤 眞木子	東京女子医科大学 名誉教授
〃	北村 聖	(公社) 地域医療振興協会地域医療研究所 シニアアドバイザー
〃	工藤 翔二	(公財) 結核予防会 理事長
〃	宮坂 信之	東京医科歯科大学 名誉教授
〃	山本 一彦	国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター 副センター長
監 事	鹿毛 雄二	アセットマネジメント One 株式会社 取締役監査等委員
〃	栗原 安夫	栗原安夫公認会計士事務所

評 議 員 会

会 長	高久 史磨	(公社) 地域医療振興協会 会長
評 議 員	青木 清	(公財) 生存科学研究所 理事長
〃	飯野 奈津子	NHK解説委員室 解説主幹
〃	稲葉 裕	救世軍清瀬病院 院長
〃	北井 暁子	日本赤十字社血液事業本部 経営会議委員
〃	葛原 茂樹	鈴鹿医療科学大学大学院医療科学研究科 研究科長
〃	齋藤 英彦	国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長
〃	猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
〃	谷口 克	国立研究開発法人理化学研究所科技ハブ産連本部 客員主幹研究員
〃	廣瀬 和彦	城西病院附属クリニック 所長
〃	松谷 有希雄	国際医療福祉大学 副学長
〃	御子柴 克彦	上海科技大学免疫化学研究所 教授
〃	溝口 秀昭	東京女子医科大学 名誉教授
〃	吉倉 廣	国立感染症研究所 名誉所員
〃	吉原 健二	前(公財) 難病医学研究財団 理事長

2 第30回日本医学会総会2019中部を顧みて



公益財団法人難病医学研究財団

評議員 齋藤 英彦

(国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長)

(第30回日本医学会総会2019中部 会頭)

日本医学会総会は、日本医学会が日本医師会の協力の下に学術と実践の両面から、医学・医療の重要課題を取り上げる学術集会である。明治35年の第一回以来、4年に1回の頻度で続いており、今回は120周年記念にあたった。基礎医学から社会医学、臨床医学と幅広く医学・医療を網羅する本学会は外国には例がなく我が国独自のものである。第30回日本医学会総会は「医学と医療の深化と広がり：健康長寿社会の実現を目指して」のメインテーマの下に、オール中部体制で開催した。中部8県（静岡、愛知、三重、岐阜、長野、福井、石川、富山）の大学医学部と県医師会の協力の下、2018年6月から市民公開講座などのプレイベントを各県で順番に開催した。日本列島を太平洋から日本海まで横断する初めての試みであった。その後、2019年3月末から4月末にかけて名古屋市で「医学史展」、「市民展示・講演会」と「学術講演会」を催した。一般市民を対象とした「健康未来EXPO2019」（9日間）には30万人を超える入場者があり、医学・医療や健康長寿に対する市民の関心の高さがうかがわれた。学術講演会の目玉として3名の日本人ノーベル賞受賞者（天野 浩名大教授、本庶 佑京大名誉教授、山中伸弥京大教授）による特別講演があった。医師を主とする医療関係者の参加者数は約2万5千人に上り、一般市民も含めて立錫の余地もないほどの盛況であった。

メインテーマの下に展開した4本の柱からなるプログラムは各分科会と都道府県医師会からのアドバイスを取り入れて時間をかけて作成した。柱1の「医学と医療の新展開」ではゲノム医療、再生医療、人工知能、ビッグデータなどの最新技術の臨床応用の現状と課題につき発表があった。我々の常識や生命倫理が技術革新に追いつかなくなる懸念があり、医学会総会の長い歴史の中でも、今ほど大きなパラダイムシフトが起こっている時代はないことを実感した。柱2の「社会とともに生きる医療」では、医療・介護制度が財政面、マンパワーの面で危機に瀕し国民皆保険制度の存続が心配されている。また、医師の地域や診療科による偏在、長時間労働による疲弊の対応についても議論が行われた。柱3の「医療人の教育と生き方」では女性医師やシニア医師の活躍を促進する方法が話し合われた。



柱4の「グローバル化する日本の医療」は我が国の医療の国際貢献や優れた国民皆保険制度や介護保険制度を海外に紹介する機会となった。国際化の課題に正面から取り組むプログラムは医学会総会としては初めての試みであった。2018年の訪日外国人は約3,000万人を超え、うちアジアからは約2,000万人とアジア諸国との人的、物的交流がより深くなった。我が国は難病対策においても世界で一番進んでいる。昭和40年代にスモンに対する研究が開始されたのを皮切りに、現在は300種以上の難病を国が指定して研究とともに医療費の助成も行われている。日本の難病対策は患者の医療費の自己負担を最小限にするための予算をもっていることが特徴である。様々な学会が一同に会する医学会総会の機会に、公益財団法人難病医学研究財団の主催で4月29日にシンポジウム「世界に誇る日本の難病対策」が開催された。厚生労働省、研究者、患者団体の代表に加えて米国およびヨーロッパから難病専門家が参加した。またアジアから財団の支援により日本へ留学中の難病研究者約20名が参加した。約300名が参加して活発な議論が行われた。難病医学研究財団のご協力、ご指導に感謝する次第である。最後に、本医学会総会のために、長い間ご尽力いただいた方々、強力なご支援、温かいご指導いただいた方々に心からお礼を申し上げます。

第30回 日本医学会総会 2019 中部

医学と医療の深化と広がり－健康長寿社会の実現をめざして－

日本の医学・医療はこれからどう変貌を遂げていくのか、四つの柱に沿って整理したい



➔ 医学研究奨励助成金の概要 ◀

1. 趣 旨

めざましい医学の進歩にもかかわらず、なお原因が解明されず治療方法も確立されていないいわゆる難病の研究を推進するため、昭和51年度から当財団が独自で40才未満の若手研究者を対象とし、一般公募により研究内容が将来有用と期待される研究について医学研究奨励助成金を交付し、研究の支援を行っている。なお、平成23年度に「臨床枠」、平成29年度に「疫学枠」を新設した。

2. 公募対象

難病の専門分野における40才未満の国内の研究者や現に難病の診療に携わっている40才未満の医師で、①厚生労働省難治性疾患政策研究事業の研究代表者、②日本医療研究開発機構における難治性疾患実用化研究事業の研究代表者、③総合大学及び医科大学の医学部長または附属病院長、④難治性疾患の研究や診療を行っている研究機関・医療機関の長のいずれかの推薦を受けた者を対象としている。ただし、出産や育児などのため、これまでの期間に研究（キャリア）の中断期間がある女性の場合は、45才未満を対象としている。

3. 公募状況

平成29年度は、一般枠へ44名（男性37名、女性7名）、臨床枠へ23名（男性17名、女性6名）の応募があり、当財団が選任した難病研究の有識者からなる7名の公募事業審査委員による厳正な審査を経て11名が受賞することとなった。

4. 助 成 金

1名につき200万円

5. 研究報告概要等

研究報告概要は後記の通りであり、これらの研究を基に難病に対する医学研究が益々推進され、難病患者とそのご家族や関係者に有用となることを期待している。

平成29年度（第42回）医学研究奨励助成金贈呈式

平成30年1月18日（木）

式次第

(1) 挨拶	会 長	高久 史磨
(2) 趣旨及び審査経過報告	企画委員会委員長	齋藤 英彦
(3) 医学研究奨励助成金贈呈	理事長	大塚 義治
(4) 祝 辞	厚生労働省健康局長	福田 祐典 殿
	上智大学 名誉教授	青木 清 殿
(5) 受賞者代表謝辞	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教	
		松本 佳則 殿

➤ 医学研究奨励助成金受賞者の研究報告概要 ◀

(註) 本研究成果報告は、平成29年度（第42回）に当財団が助成した医学研究奨励助成金受賞者の研究報告概要を取り纏めたものです。

(一般枠) 6件

- 免疫ゲノムプロファイリングによるハンナ型間質性膀胱炎の病態解明研究
〔秋山 佳之 東京大学医学部附属病院泌尿器科 助教〕
研究対象疾患：ハンナ型間質性膀胱炎
- パスウェイバーデン解析に基づく多発性硬化症リスク遺伝子の疾患多様性への寄与機構の解明
〔磯部 紀子 九州大学大学院医学研究院脳神経治療学 准教授〕
研究対象疾患：多発性硬化症
- 臨床グレードのヒトiPS細胞由来心筋細胞におけるシングルセル解析と再生医療への応用
〔遠山 周吾 慶應義塾大学医学部循環器内科 特任講師〕
研究対象疾患：拡張型心筋症、虚血性心筋症
- IgG4関連疾患における自己抗体を同定し、新たな診療体系を確立する
〔塩川 雅広 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 助教〕
研究対象疾患：IgG4関連疾患
- 自然免疫、サイトカイン産生、炎症性腸疾患発症を制御する新規ターゲットの解明
〔松本 佳則 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 助教〕
研究対象疾患：潰瘍性大腸炎、クローン病
- RNA結合タンパク質を標的にしたポリグルタミン病に対する病態解明と治療法開発
〔宮崎 雄 大阪大学大学院医学系研究科神経遺伝子学 特任助教〕
研究対象疾患：ポリグルタミン病

(臨床枠) 3件

- 高安動脈炎における新規自己抗体の臨床応用に向けた検討
〔白井 剛志 東北大学大学院医学系研究科 助教〕
研究対象疾患：高安動脈炎
- 心アミロイドーシス症例におけるアミロイド蛋白の沈着様式および定量評価による病態把握に関する研究
〔高潮 征爾 熊本大学医学部附属病院循環器内科 助教〕
研究対象疾患：心アミロイドーシス
- オミックス解析から捉える慢性炎症性脱髄性多発神経炎の分子病態解明
〔別府 美奈子 千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学 助教〕
研究対象疾患：慢性炎症性脱髄性多発神経炎

(疫学枠) 2件

- 指定難病疾患レジストリーの活用－東日本大震災被災地域における自己免疫性肺胞蛋白症患者の全数調査
〔田中 崇裕 新潟大学医歯学総合病院臨床研究推進センター 助教〕
研究対象疾患：自己免疫性肺胞蛋白症
- 紀伊半島、グアム島、西ニューギニアに多発する筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（ALS/PDC）の横断的国際疫学調査
〔森本 悟 三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学 リサーチアソシエイト〕
研究対象疾患：筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン認知症複合（ALS/PDC）

免疫ゲノムプロファイリングによる ハンナ型間質性膀胱炎の病態解明研究



東京大学医学部附属病院泌尿器科 助教 秋山 佳之

【研究概要】

間質性膀胱炎/膀胱痛症候群（Interstitial cystitis/bladder pain syndrome：IC/BPS）は原因不明の過知覚膀胱症状（頻尿、尿意切迫感、膀胱痛など）を特徴とする膀胱の慢性疾患です。我が国が中心となって作成した東アジア地域における同疾患の診療ガイドラインでは、IC/BPSは膀胱内にハンナ病変を有するハンナ型（Hunner-type IC/BPS:HIC）、ハンナ病変を有しないが拡張後粘膜出血（Mucosal bleeding after distension：MBAD）を認める非ハンナ型IC（non-Hunner-type IC/BPS：NHIC）、及びそのどちらも有しない過知覚膀胱（Hypersensitive bladder：HSB）の3病型に細分されます。HICは特に症状が強く、著しく患者さんの生活の質を損なうため、厚生労働省指定難病となっています。しかしながら、これら病型間の詳細な違いについては不明な点が多く、それぞれが全く別個の疾患であるという説から、単一疾患内の3重型に過ぎないという説まで様々な仮説が唱えられてきましたが、いずれも決定的なものではありません。

私たちは近年、この3病型は病理組織学的に全く異なる所見を呈することを発見しました。HICでは膀胱上皮の剥離やリンパ球浸潤・粘膜固有層の浮腫や線維化などの慢性炎症所見が強く認められる一方で、NHIC及びHSBでは組織学的変化に乏しく、炎症所見も殆ど認められません。さらに、HIC膀胱組織では浸潤するリンパ球のうち、B細胞系にオリゴクローナルな増殖が認められることを同定しました。これは、免疫レパトワ解析により遺伝子レベルで裏付けられ、一部のHICでは極めてクローナリティの高いB細胞集団が膀胱に浸潤していることを明らかにしました。これらの研究成果からはHICの病態の背景には特定の免疫学的機序の存在が示唆されます。すなわち、永らく原因不明とされてきたHICの病態が免疫性炎症性疾患である可能性を見出しました。

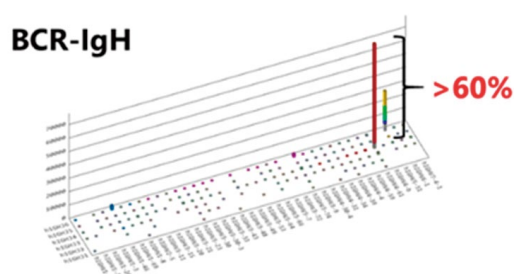
平成29年度に本研究助成を賜り、ゲノミクス解析を駆使したHICの病態解明研究及びIC/BPSの疾患概念確立に向けた分子生物学的エビデンスの創出を目的とした研究を行わせていただきました。浸潤B細胞抗原受容体遺伝子の網羅的シーケンスによる免疫レパトワ解析によって、浸潤B細胞ドミナントクローンのアミノ酸配列の同定に成功し、現在自作抗体を用いた推定抗原の局在やドミナントクローンの分布極性を探索しています（図A参照）。ターゲットとなる抗原の特定に成功すれば、HICの病態解明は飛躍的に前進し、新規治療法の開発も大きく発展することができます。

また、網羅的遺伝子発現解析（トランスクリプトーム解析）によって、HICが組織学的所見のみならず、遺伝学的にもNHICやHSBとまったく異なる病態であることを示しました（図B）。加えて、HICでは特異的にVEGF及びBAFFシグナル伝達系遺伝子群及びその転写産物の発現が上昇していることを同

定しており、先の免疫レパトワ解析及び一連の研究結果とも照らし合わせて、HICにおける新規バイオマーカー / 治療標的候補としてのこれらの可能性について今後臨床的検証を行いたいと思っています。

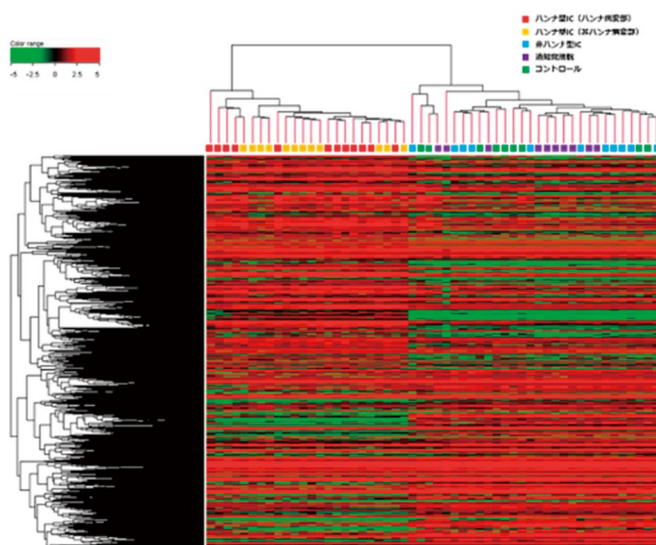
本研究では、IC/BPSは大きく2群に区別される症状症候群であることを明らかにし、疾患概念・病型分類に関する分子生物学的エビデンスを創出しました。また、ハンナ型IC/BPSでは、浸潤リンパ球抗原受容体の遺伝子解読により免疫性炎症の発症機序の解明に取り組んでおり、病態解明/新規治療戦略の開発に向けて今後も研究を継続・発展させたいと思っています。

(A) 次世代シーケンサーを用いたハンナ型IC/BPS浸潤B細胞抗原受容体遺伝子の網羅的解読によるレパトリー解析



(A) B細胞重鎖CDR3領域遺伝子配列に基づくレパトリー解析結果の模式図。
この症例では、特定の単一クローンが全クローン中の60%以上を占めており、圧倒的なB細胞のクローナル増殖が起きている。

(B) 次世代シーケンサーによるIC/BPSの網羅的遺伝子発現解析



(B) 階層クラスタリング：ハンナ型ICはその類縁疾患（非ハンナ型ICと過覚覚膀胱）やコントロールとは独立したクラスターを形成しており、特異的な遺伝子発現プロファイルを示唆される。

パスウェイバーデン解析に基づく 多発性硬化症リスク遺伝子の疾患多様性への寄与機構の解明



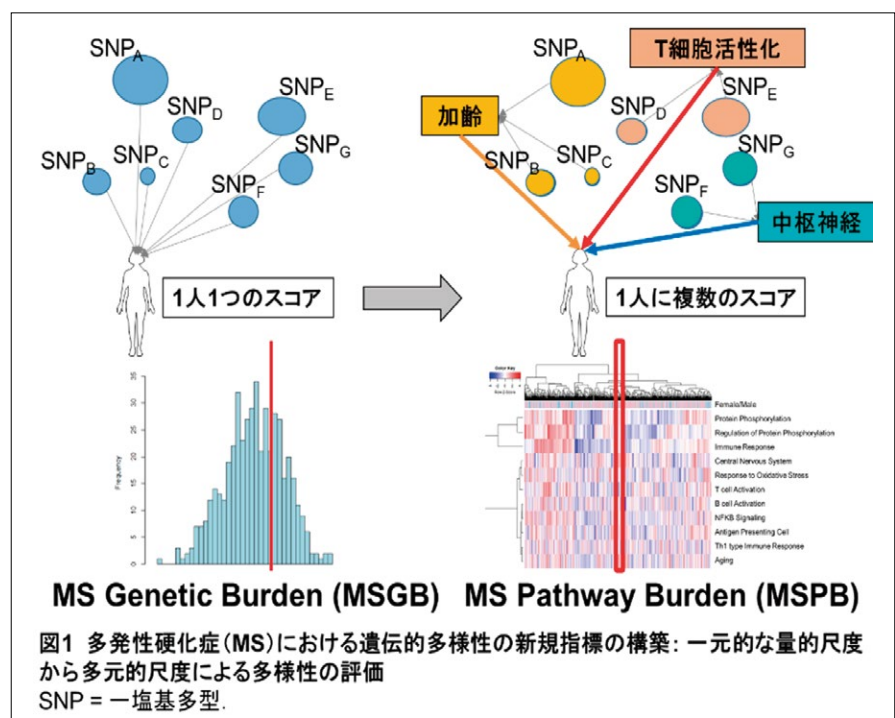
九州大学大学院医学研究院脳神経治療学 准教授 磯部 紀子

研究背景・目的

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis; MS) は、代表的な中枢神経脱髄性疾患である。再発を反復し急速に悪化する早期重症型から長年進行しない良性型まで多様性に富む。しかし、その機序機序や疾患の多様性を生み出す機構については解明されていない。他方、大規模全ゲノム関連解析により同定された多数のMSリスク遺伝子アレルにも多様性と人種差が存在する。申請者は、これまで、MSの遺伝リスクの集積が発症の若齢化や灰白質萎縮に寄与すること、人種により異なる遺伝的要因が疾患リスクに関わっていることを報告してきた。本研究では、遺伝子の機能分類に基いた作用経路ごとのリスク遺伝子の集積度を算出するパスウェイバーデン解析法を新たに開発し、MSの臨床像の多様性への寄与機構を解明する。

方法

全ゲノムにわたる一塩基多型のジェノタイプングを終了しているJapan MS Genetic Consortiumの約800例の日本人MS患者-健常者コホートと、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) における630例の白人MS患者コホートデータ約600例の米国白人MS患者コホートを対象とした。日本人コホートについては、国際MS遺伝子解析コンソーシアムの欧米白人MSを中心とする最新の研究において同定された200個の非主要組織適合複合体 (MHC) 領域の発症リスク関連一塩基多型 (SNP) のうち、利用可能なSNPのリスクオッズ比、リスクアレル数を用い、各個人が有する遺伝的MS発症リスクの指標である、MS Genetic Burden (MSPB) を算出した。欧米白人コホートでは、MSの病態への寄与が示唆され、本研究で注目する12個のGene Ontology (遺伝



子機能分類)を決定し、各MS患者に対し、遺伝子機能分類ごとにMSパスウェイバーデン(MSPB)を計算した。MSPBと様々な臨床・画像パラメーターとの関連を統計学的に解析し、MSの臨床的多様性がどのような機能的パスウェイを通じて生み出されているのか同定した(図1)。

結果と考察

日本人MS-健常者コホートデータにおいて、200個の非MHC領域の欧米白人MSリスク関連SNPのうち、連鎖不平衡にあるSNPも含め、合計166個のSNPデータが利用可能であった。これら166個のSNPを基に、MSGBスコアを算出したところ、欧米白人の場合と同様に、日本人MSにおいても、日本人健常者と比べ有意に高いMSGBスコアを有していた(図2)。欧米白人MS-健常者コホートを用い、12種類のMSPBについて、各MSPBスコアと臨床的・画像的パラメーターとの関連を解析したところ、加齢に関わるMSPBが高い程、MSの発症が早く、NFκBシグナリングに関わるMSPBが高い程、頭部MRIにおける皮質下灰白質容積が小さいことが、統計学的有意差を持って示された。これにより、加齢を加速する遺伝的要因が発症時期を早め、NFκBシグナリングの遺伝的負荷量が脳内の特定の領域における萎縮度に関与していることが明らかとなった。

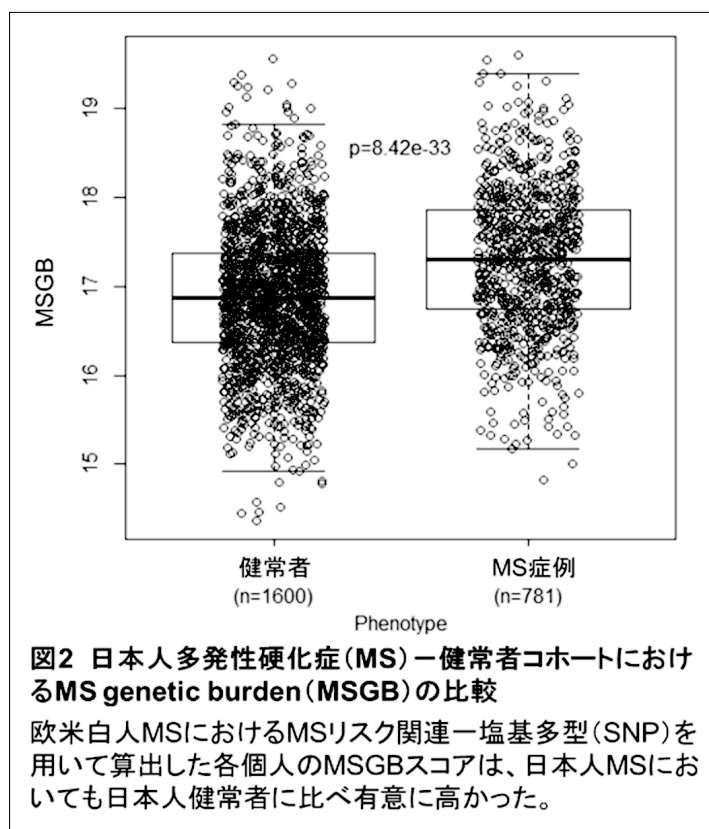


図2 日本人多発性硬化症(MS)－健常者コホートにおけるMS genetic burden (MSGB)の比較

欧米白人MSにおけるMSリスク関連一塩基多型(SNP)を用いて算出した各個人のMSGBスコアは、日本人MSにおいても日本人健常者に比べ有意に高かった。

結論

本研究により、MSにおける疾患感受性遺伝子の多様性と疾患表現型の多様性との関連性を明らかにできた。

謝辞

最後になりましたが、本研究に多大なるご支援を頂きました、難病医学研究財団の皆様、さらに、財団へご寄付くださいました方々に心よりお礼申し上げます。今後、難病の克服に向け、より一層研究に励んで参ります。

臨床グレードのヒトiPS細胞由来心筋細胞における シングルセル解析と再生医療への応用



慶應義塾大学医学部循環器内科 特任講師 遠山 周吾

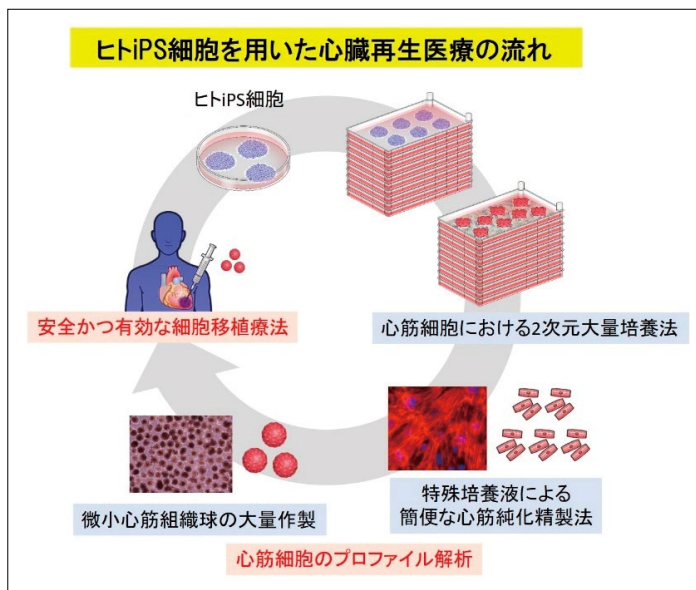
1. 研究目的

ヒトiPS細胞は再生医療における魅力的な細胞源ですが、再生医療を実現化するには克服すべき課題があります。1つは、分化後の細胞中に残存未分化幹細胞や増殖細胞が混入することによる腫瘍化リスクであり、もう1つは移植細胞が様々な種類の心筋細胞から構成されていることによる心室性不整脈のリスクです。

前者に関しまして、私たちは個々の細胞における代謝特性を利用することにより、特殊な培養液を用いて残存未分化幹細胞や増殖細胞を除去し心筋細胞のみを純化精製

する技術を確認することにより克服することに成功しました (Tohyama S, Cell Stem Cell 2013, Stem Cells Transl Med 2014, Cell Metabolism 2016)。しかしながら、後者の心筋細胞の多様性と不整脈の関係に関しましては、これまで電気生理学的解析が主であり、どのようなタイプの心筋細胞が存在しているかに関する詳細な報告はほとんどありませんでした。

そこで本研究では、ヒトiPS細胞から作製した心筋細胞における1細胞の遺伝子プロファイルを詳細に解析し、その結果を応用することにより安全かつ有効な細胞移植療法を確立することを目的として研究を行いました (上図)。



2. 研究成果

まずはじめに、ヒトiPS細胞から心筋細胞を分化誘導および純化精製を行いました。ヒトiPS細胞に対してGSK3 β 阻害剤およびWnt阻害剤の段階的な投与により心筋細胞への分化誘導を行い (Tohyama S, Cell Metabolism 2016)、分化誘導効率をflow cytometryにより評価しましたところ、心筋細胞の分化誘導効率は約80%でした。また、グルコースおよびグルタミンを含まず乳酸を添加した特殊な培養液により純化精製したところ純度は99%であり、これまでの成果と一致した結果でした (Tohyama S, Cell Metabolism 2016, Stem Cell Reports 2017)。

次に、純化精製後のヒトiPS細胞由来心筋細胞におけるプロファイルを免疫染色および1細胞RNAシーケンス解析を行ったところ、純化精製後の心筋細胞の95%がMLC2v陽性の心室筋細胞であり、ペースメーカー細胞と思われる細胞はほとんどいないことを確認しました。

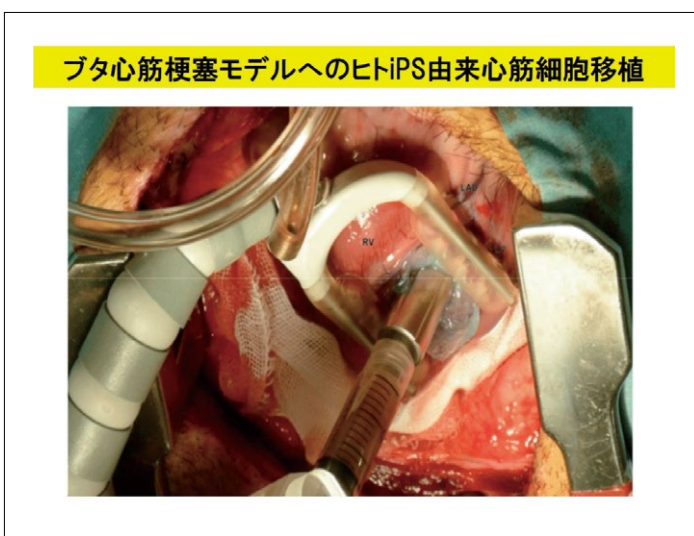
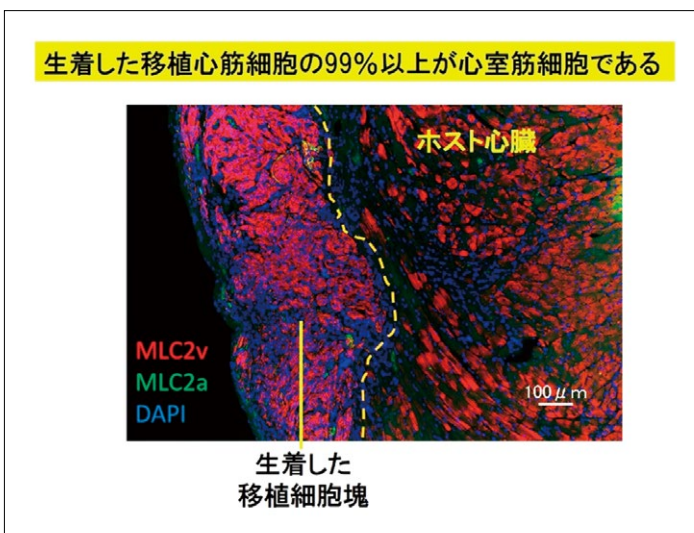
さらに、作製した純化精製心筋細胞を免疫不全マウスの心臓に移植し、4か月後に移植心筋細胞における心室筋細胞の含有率を免疫染色により評価しましたところ、99%以上がMLC2v陽性の心室筋細胞であり、MLC2a陽性細胞においてもMLC2vを発現していることから、これらの心筋細胞は幼若な心室筋細胞であることが明らかとなりました(右図A)。

また、マイクロミニブタにおいて心筋梗塞モデルを作成した後、免疫抑制剤投与下においてヒトiPS細胞由来の心室筋細胞を約1億細胞移植し(右図B)、心機能をMRIにより評価しましたところ、2か月後に有意に心機能が改善していることを確認しました。

不整脈に関しましても解析しましたところ、心室性不整脈が移植直後には出現したものの、致死性の不整脈は認めず、心室性不整脈も2週間以降はほとんど出現しないことがわかりました。一方で、ブタではヒト細胞の長期生着が極めて困難であることが明らかになったため、今後は細胞生着可能なモデル動物を用いて不整脈の解析を行うことにより、細胞のプロファイルと催不整脈作用の関係を明らかにしていきたいと考えています。

3. 謝辞

最後になりましたが、本研究を行うにあたりご支援をいただきました公益財団法人難病医学研究財団、およびご寄付をいただきました多くの皆様に厚く御礼を申し上げます。



IgG4関連疾患における自己抗体を同定し、 新たな診療体系を確立する



京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 助教 塩川 雅広

1) 自己免疫性膵炎autoimmune pancreatitis (AIP) 患者の約5割に抗ラミニン511抗体が検出されたこと、2) 抗体陽性例と陰性例で臨床像がことなること、3) 治療により抗体の力価が減少すること、4) ラミニン511をマウスに免疫することによりAIPの病理診断基準を満たす膵病変が誘導されたことから、私たちはラミニン511が自己免疫性膵炎の真の自己抗原であると考えている。この発見は、病態解明に寄与するのみならず、その抗体の測定法の開発により、本疾患の診断・病型分類・治療方針の決定・治療効果判定、新たな治療方法の開発などに大きく貢献するものと期待された。しかし、問題点、解決すべき点として①自己免疫性膵炎の診療における、抗ラミニン511自己抗体測定の臨床的な有用性については、多施設共同の前向き試験によるさらなる検証が必要である。また、②抗ラミニン511抗体陰性のAIP症例における自己抗原の同定も必要である。更に、③自己免疫性膵炎以外のIgG4関連疾患の自己抗原についても不明である。そこで、私たちは本助成を受け、下記のような研究を行った。

- ① AIPの診療における抗ラミニン511自己抗体測定の有用性に関する前向き試験
- ② 抗ラミニン511抗体陰性のAIP患者における自己抗原の同定
- ③ AIP以外（唾液腺や腎臓病変など）のIgG4関連疾患の自己抗原の同定

① AIPの診療における抗ラミニン511自己抗体測定の有用性に関する前向き試験

我々は前向きに、京大、北野病院、大津赤十字病院、和歌山医大からAIP患者41例、コントロール92例を新たに集積し、我々の開発したELISA法により、抗Xラミニン511抗体のAIPにおける感度、特異度を解析した。感度49%、特異度98%であった。また、ミクリッツ病のみを有する患者20例ではラミニン511抗体は全例陰性であり、自己免疫性膵炎 v.s.ミクリッツ病の感度49%、特異度は100%であった。非常に特異度の高い検査であり、有用であると考えられた。

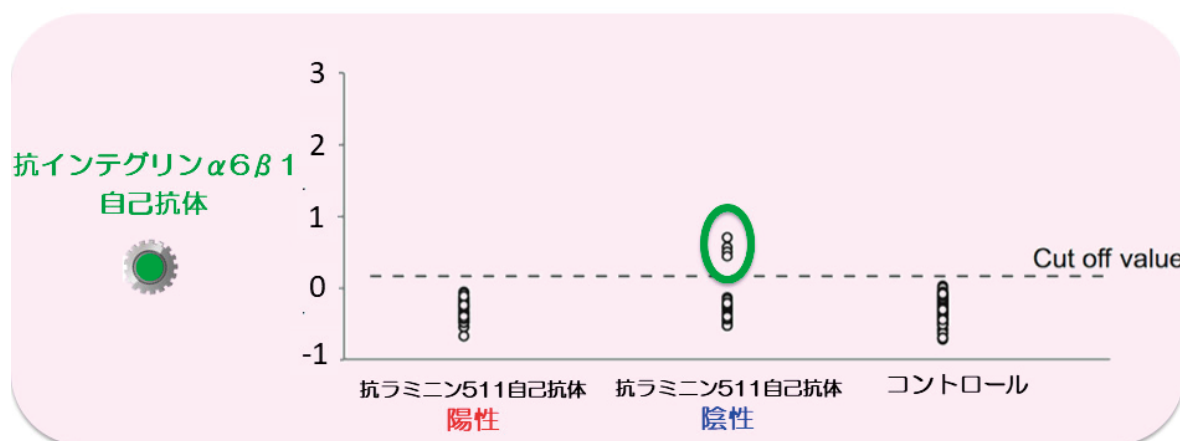
② 抗ラミニン511抗体陰性のAIP患者における自己抗原の同定

ラミニン511は、インテグリン $\alpha 6\beta 1$ と結合することが知られている。抗ラミニン511自己抗体陰性AIP20例のうち4例で抗インテグリン $\alpha 6\beta 1$ 抗体が陽性となり、抗ラミニン511自己抗体、抗インテグリン $\alpha 6\beta 1$ 抗体合わせて、その診断感度は61% (20/41) であった。一方、抗インテグリン $\alpha 6\beta 1$ 抗体コントロール92例では全例が陰性となり、その診断特異度は100%と非常に高いものであった（次ページ図）。

また、興味深いことに、抗インテグリン $\alpha 6\beta 1$ 抗体陽性例は膵体尾部の境界域に病変を持ち、

悪性腫瘍を50%で合併していた。更に悪性腫瘍を調べるとインテグリン $\alpha 6\beta 1$ が発現しており、インテグリン $\alpha 6\beta 1$ が自己免疫性膵炎を起こすparaneoplastic syndromeの機序が疑われた。これらは自己抗原により臨床像が異なる可能性を示唆している。また、自己抗体測定により、悪性腫瘍の合併を推測できる可能性があり、臨床上極めて有用な情報を与えるものである。

新規自己抗原の同定



これまでのラミニン511の研究結果と②の結果はScience translational medicineに2018年acceptされた。

③ AIP以外（唾液腺や腎臓病変など）のIgG4関連疾患の自己抗原の同定

IgG4関連腎疾患の自己抗原候補として、ラミニン521自己抗体を発見したことは大きな成果である。今後、IgG4関連腎疾患の患者数を増やし解析が必要である。

IgG4関連疾患のなかで、AIPと同じぐらい発症頻度の高い、唾液腺病変であるミクリッツ病の自己抗原の同定には至っていない。

今回、本研究の過程で偶然、潰瘍性大腸炎の自己抗原を発見した。感度・特異度90%以上の自己抗体で、既に企業の方で実用化に向け診断キットの開発を行っていただいている。AIPの方も、残りの抗原を同定し、実用化につなげたい。

今後の研究

AIPに関して、少しずつ抗原が同定できてきたが、いまだ残りの4割の患者の抗原が不明である。また、AIP以外のIgG4関連疾患の抗原も、一部しか同定できていない。引き続き、残りの抗原を同定していく。本研究によりIgG4関連疾患の病態解明に加え、我が国からの新たな診療体系が発信できると考えている。

さらに本研究を継続することにより、効果的かつ副作用の少ない新たな治療法開発につなげたい。

自然免疫、サイトカイン産生、 炎症性腸疾患発症を制御する新規ターゲットの解明

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

腎・免疫・内分泌代謝内科学 助教 松本 佳則



背景および目的：

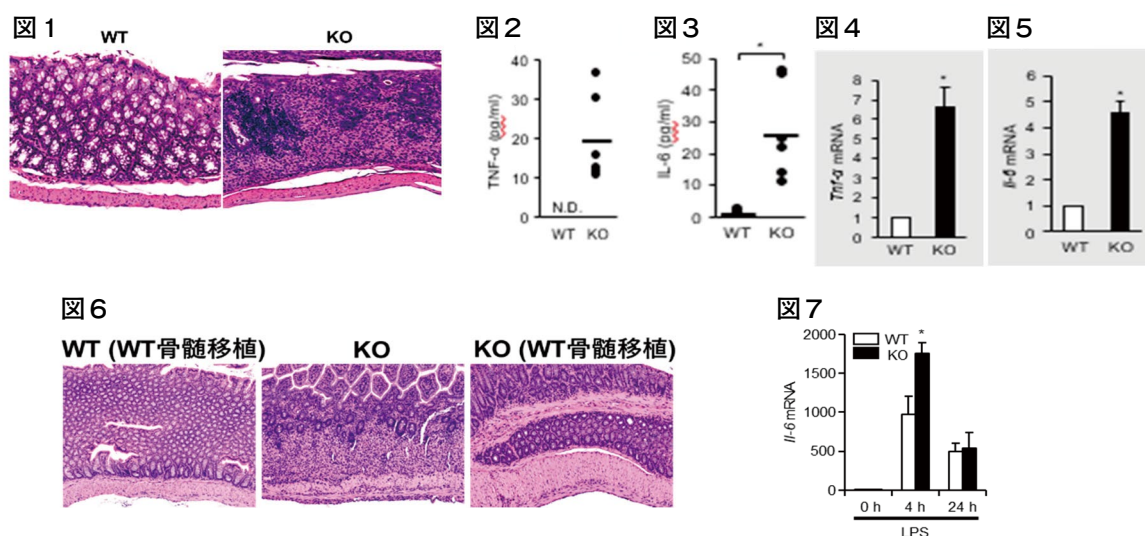
炎症性腸疾患、関節リウマチをはじめとする自己免疫性炎症性疾患は、腸内常在菌や自己または外来抗原に対する異常な免疫応答により活性化された炎症細胞から、サイトカインやケモカインが異常産生されることで生じる。近年、TNF- α やIL-6など炎症性サイトカインの阻害薬が炎症性疾患の主な治療法の1つとなっているが、その効果は十分でなく、またサイトカイン異常産生の機序も明らかになっていない。これらの機序を解明することは、治療ターゲットとなる新たな因子の発見に繋がり、疾病と遺伝的・環境的素因の関係を明らかにする上でも重要である。“SH3BP2 (3BP2)”はpleckstrin homology (PH) ドメインの他、Src homology 3 (SH3) ドメイン含有タンパクに結合するプロリンリッチ領域や、リン酸化チロシンに結合するSH2ドメインを有し、受容体と細胞内シグナルを仲介するアダプタータンパクである。2001年、この3BP2の1アミノ酸置換を起こすミスセンス変異が、顔面骨の炎症を伴う顔面変形、歯牙の脱落を特徴とする遺伝性骨疾患“チェルビズム”の原因であると初めて報告された。そこで我々は3BP2が生体内の恒常性維持に重要な因子であると考え、その研究を続けている。3BP2はその基質蛋白であるABLチロシンキナーゼを活性化し、骨芽細胞の必須転写因子であるRUNX2の転写活性を高めることで骨芽細胞の分化を促進する機序を解明し(1)、3BP2制御因子RNF146の単球・マクロファージ分画でのノックアウトマウスは破骨細胞の異常活性化による骨粗鬆症を呈すること(2)、また骨芽細胞分画でのノックアウトマウスの新生児は致死的な頭蓋骨欠損や肺胞形成障害を呈することを報告した(3)。今回我々は、3BP2に関連した因子Aを新たに同定し、炎症性腸疾患発症に関与するAの意義を分子生物学的に検討した。

方 法：

Aノックアウトマウス(KO)を用いて腸管を組織学的に検討する。またサイトカイン産生に関与するToll-like receptor (TLR) 経路に着目し、A発現の有無による同経路のシグナルの変化やサイトカイン産生量の変化を野生型(WT)と比較し、Aがサイトカイン産生を制御するメカニズムを解明する。結果：まず我々は、作製したマウスの表現型を明らかにしようと考えた。興味深いことにノックアウトマウスは野生型マウスに比して小さく、炎症細胞浸潤による腸炎を認め、炎症性腸疾患を想起する病態を呈した(図1)。Aが炎症性腸疾患発症に関与する可能性が示唆された。次に炎症を起こす機序を解明した。ノックアウトマウスではTNF- α (図2)やIL-6(図3)など炎症性サイトカインの異常産生を認め、腸管で起こっている炎症の背景に高サイトカイン血症が見られることが示された。ではサイトカインはどこで産生されるのか？ノックアウトマウスから抽出した細胞ではTNF- α /IL-6mRNAの発現増加を認め(図4,5)、これらの変化はTranscriptionalな変化であると考えられた。またこれら炎症性腸疾患の表現型は、WT細胞を骨髄移植することで改善し、骨髄由来の細胞が炎症を起こしている可能性が示唆された(図6)。そこで我々はサイトカイン産生を制御する機序として、TLRシグナルに着目した。ノックアウト細胞ではサイトカイン産生を制御する重要な転写因子NF- κ Bの核内移行が

促進し、TLRのリガンド（LPS）刺激でWT細胞に比してIL-6発現が増加した（図7）。以上の結果から、Aはサイトカイン産生の亢進を介して炎症性腸疾患を発症させる因子であることが示された。

それではAは骨代謝にはどのような作用を持つのか？マクロファージは組織球として組織に移行する他、骨吸収を担う破骨細胞にも分化する能力を持つ。そこで我々は、骨髄より分離したノックアウトマクロファージをサイトカインRANKLで刺激し、破骨細胞への分化能や骨吸収能を検討したが、異常亢進/異常吸収を認めた。その結果に矛盾なく、破骨細胞の分化マーカーであるカテプシンK、TRAPのmRNA発現もノックアウト細胞で亢進した。



(図1) WT及びKOマウスの腸管組織。

(図2, 3) WT及びKOマウスから採取した血清中のサイトカイン濃度。

(図4, 5) WT及びKOマウスから採取した細胞内のサイトカインmRNA量。

(図6) WT及びKOマウスにWTの骨髄を移植後の腸管組織。

(図7) WT及びKOマウスから採取した細胞に対するLPS刺激後のIL-6mRNA量。

考察：

以上の結果からAは炎症性腸疾患の発症に関わり、TLRシグナルの感受性増加を介してサイトカイン産生を制御することが明らかとなった。更に破骨細胞分化を亢進し、骨代謝も制御する因子であることが明らかとなった。今後の課題として、TLRを制御する細胞内の分子生物学的メカニズムの解明、骨代謝制御によるマウスでの骨量変化の測定やそのメカニズム、更に炎症性腸疾患患者におけるAの遺伝学的なloss-of-function mutationの有無についても確認する予定である。また阻害剤は今後様々な治療薬に応用すべく研究が進んでいるが、使用量によっては炎症を惹起することになり得るため、使用には注意を要する。本研究の更なる推進にて自然免疫、サイトカイン産生、炎症というライフサイエンスの根本に迫り、これまで不明であったTLRシグナル経路の詳細を解明する。その結果として未だ治癒が困難な難治性腸疾患を我々の世代で克服したい。

引用論文：

- (1) Matsumoto Y, Rottapel R et al. The Journal of Clinical Investigation. 126 (12):4482-4496, 2016
- (2) Matsumoto Y, Rottapel R et al. The Journal of Clinical Investigation. 127 (4):1303-1315, 2017
- (3) Matsumoto Y, Rottapel R et al. The Journal of Clinical Investigation. 127 (7):2612-2625, 2017

RNA結合タンパク質を標的にした ポリグルタミン病に対する病態解明と治療法開発



大阪大学大学院医学系研究科神経遺伝子学 特任助教 宮崎 雄

【はじめに】

ポリグルタミン病は遺伝性の神経難病として知られ、歩行の障害（脊髄小脳失調症）、自分の意思によらず身体の一部が動く不随意運動や認知症（ハンチントン病）などの症状を生じます。ポリグルタミン病は脊髄小脳失調症1型（SCA1）、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病などが該当します。これらの中でもSCAは、遺伝性と孤発性の双方を含めると本邦における患者数が約30,000人と多いにもかかわらず、現在のところ有効な治療法は存在しません（出典：難病情報センター）。これには、ポリグルタミン病の病気のメカニズムが依然として未解明であり、ゆえに根治療法の鍵となる標的因子が不明であることが一因としてあげられます。

我々はこれまでに、ポリグルタミン病の球脊髄性筋萎縮症と脊髄小脳失調症6型において、リボ核酸（RNA）の代謝異常が病気の発症に強く関与していることを明らかにしてきました（Miyazaki Y, *et al. Nature Medicine*, 2012, Miyazaki Y, *et al. Science Translational Medicine*, 2016）。その過程で、いくつかのポリグルタミン病原因遺伝子のメッセンジャーRNA（DNAに書き込まれた遺伝情報からタンパク質を作り出すための伝令役）に結合して分解を促進するRNA結合タンパク質CELF3を新たに見出しました。これは、CELF3が複数のポリグルタミン病の病気のメカニズムに関与している可能性を示唆するものであり、ポリグルタミン病に共通した治療法を開発できる潜在性があるという点に我々は着目しました。一方、CELF3は脳や脊髄といった中枢神経系と精巣に特異的に産生されるタンパク質であることがすでに知られていますが、CELF3が本来もつ生理的な機能や、中枢神経系の組織が障害されるポリグルタミン病との関連はこれまでに報告が皆無であり、詳細は不明のままでした。

【研究の目的】

今回の研究では、1) CELF3が結合するRNAを網羅的に同定すること、2) CELF3を欠失したマウス（CELF3ノックアウトマウス：CELF3 KOマウス）を解析しCELF3が本来もつ生理的な機能を明らかにすることを目的としました。さらに、3) ポリグルタミン病をはじめとする神経難病に対するCELF3の関与の可能性について結論を導き出すことを最終目標としました。

【研究の方法】

1) 神経系の培養細胞であるNeuro2a細胞を用いて、CELF3に結合するRNAを回収し、網羅的な結合遺伝子の同定と1塩基レベルで結合部位を決定できるPAR-CLIP（Photoactivatable ribonucleoside-enhanced

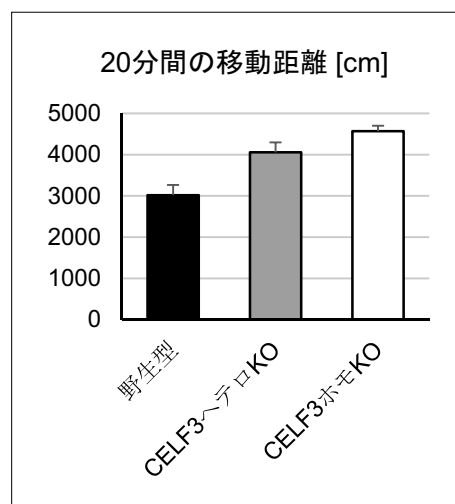
crosslinking and immunoprecipitation) 法を行いました。

2) ゲノム編集技術CRISPR-Cas9によってCELF3 KOマウスを作製した。その後、マウス行動解析機器を用いて、CELF3 KOマウスの運動機能（行動距離など）や高次脳機能（記憶力や、マウス同士の反応パターン）を解析しました。

【研究の結果と今後の方針】

1) 現在、CELF3抗体を用いたPAR-CLIP法を確立し、CELF3-RNA複合体の回収に成功しました。今後、RNAを単離し、CELF3に結合したRNAの情報解析を行う予定です。

2) これまでの行動解析において、2か月齢のCELF3 KOマウスが明瞭な多動性を呈することを見出しました(右図)。今後、運動機能に加えて、高次脳機能を解析して詳細を詰めていく方針です。次に、CELF3 KOマウスの中枢神経組織を用いた病理学的解析により、行動異常の原因となる中枢神経組織内の部位を特定します。特にCELF3の発現が強くみられる脳内の部位(海馬など)に焦点を当て病理学的な染色を行い、神経細胞の数や位置などを評価し、行動異常の原因となる部位の絞り込みを行っていきます。



研究開始当初、ポリグルタミン病とCELF3の関連性を想定していましたが、CELF3 KOマウスが脳の発達段階の異常として特徴的な多動性を示したことより、CELF3欠失による脳機能障害が、若年期においては神経発達段階の障害にみられる病態を反映しているのではないかという解釈に至りました。今後、CELF3 KOマウスの行動解析を長期にわたり継続し、マウスの成体期から高齢期にかけてポリグルタミン病に特徴的な症状が出現しないかを慎重に検討していく計画です。

上記のように、培養細胞とマウスの実験結果を統合して、CELF3が神経発達の過程やポリグルタミン病などの神経難病においてどのようなRNA代謝経路をコントロールし脳の発達や病気の発症に寄与しているのかを解明できるものと考えています。

【謝 辞】

このような研究機会を頂いた難病医学研究財団ならびにご支援を賜りました方々に深く感謝申し上げます。貴財団からの研究助成金は上記のような研究結果を得ることにつながりました。今後、さらに研究を発展させ、研究成果を学術論文として海外医学誌に投稿したいと考えております。ここに謝意を表します。

また、抗Celf3抗体産生ハイブリドーマ細胞 (RCB4684) をご供与頂きました中川真一先生 (北海道大学大学院 薬学研究院教授) に深く感謝申し上げます。

高安動脈炎における新規自己抗体の臨床応用に向けた検討



東北大学大学院医学系研究科 助教 白井 剛志

1. 背景

高安動脈炎は大動脈とその主要分枝に起こる慢性肉芽腫性血管炎であり、結果として大動脈の狭窄・閉塞・動脈瘤病変が形成され、生命予後に影響を与える。罹患は若年女性に多く、特にアジア・東欧・南米における発症率が高いことが報告されており、他血管炎と比べても年齢・性別・地理的に特異的な特徴を有している。20%は単相性であるが、60%には慢性期であっても新規病変が出現、寛解後は20%に再燃がみられる。高安動脈炎は、症状、炎症反応、画像所見などにより総合的に診断されるが、疾患特異性のある血液検査はなく、炎症反応が陰性であっても病変が進行する事があることから、疾患活動性の判定が難しい。

現在考えられている高安動脈炎の病因としては、自然免疫細胞による急性炎症やT細胞によるサイトカインと呼ばれる炎症物質の産生、マクロファージが活性化し血管新生や血管平滑筋細胞が移動し血管内膜が増殖することが挙げられる。更に、血管内皮細胞に対する自己抗体である、抗血管内皮細胞抗体 (AECA) が産生され、病変形成を促進していることが報告されてきた。現時点まで高安動脈炎におけるAECAの対応抗原は報告されておらず、この対応抗原を同定することにより、高安動脈炎の詳細な病態解析が可能となり、かつ疾患特異的な検査あるいは疾患活動性の評価へと臨床応用できる可能性が非常に高い。我々は膜蛋白自己抗原を特異的に同定できる発現クローニングシステム (SARF) を構築、高安動脈炎における自己抗体対応抗原の同定を試みた。

2. 目的

同定した自己抗体による高安動脈炎の病変形成能の解明と、臨床応用に向けた自己抗体の病態・疾患特異性、活動性との相関を含む臨床的評価

3. 研究の方法

- (1) フローサイトメトリーによる抗膜蛋白A、B抗体価測定系の樹立
- (2) 健常人、高安動脈炎、血管炎、膠原病患者での膜蛋白A、B抗体活性の測定
- (3) 血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、免疫細胞における膜蛋白A、B発現の解析
- (4) 血管内皮細胞に対する抗膜蛋白A、B抗体の病的作用の解析

4. 研究成果

高安動脈炎におけるAECA活性を測定し、自己抗原の同定を行う血清を選択した。続いて、SARFを用いて高安動脈炎における新規自己抗原の同定を行った。

同定したAECAの測定系を確立し健常人、高安動脈炎患者、全身性エリテマトーデス他、膠原病患者におけるAECA活性を測定した。

図1 SARFによる高安動脈炎の同定

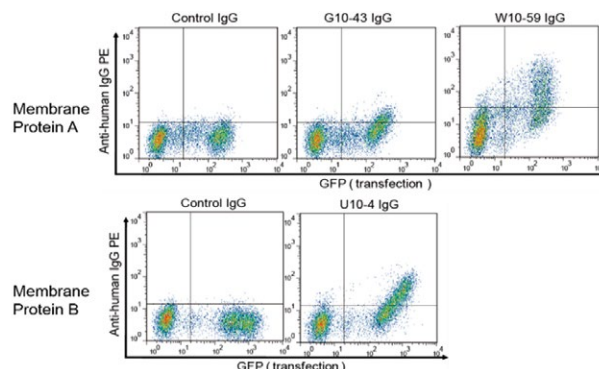
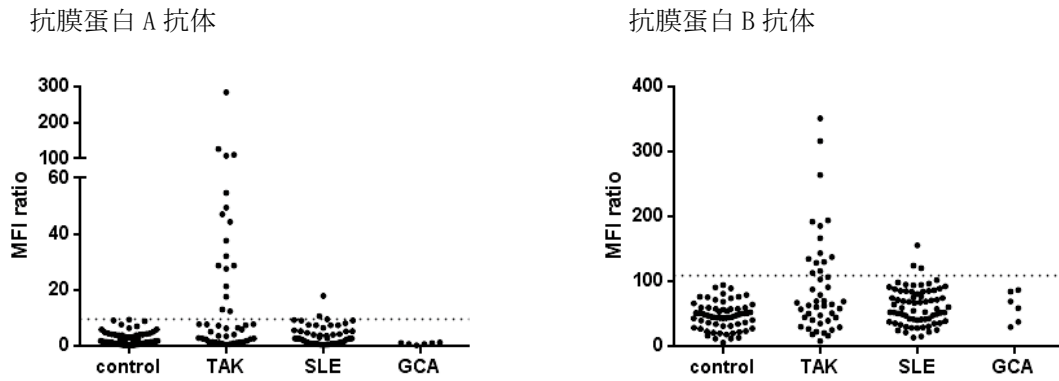


図2 新規自己抗体の検出頻度



抗膜蛋白A抗体は高安動脈炎の36.9%で、抗膜蛋白B抗体は高安動脈炎の30.4%で検出された。他膠原病での検出は、全身性エリテマトーデスにおける4%台以外では認めないことから、これらの抗体は高安動脈炎に特異的な自己抗体であることが考えられた。更に興味深いことに、大型血管炎の別系である、巨細胞性動脈炎での検出は認めなかった。現在、大型血管炎において、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の異同が議論されている。これらの自己抗体は、大型血管炎の分類においても重要な役割を果たす可能性が示唆される。

更に、これら自己抗体陽性群での臨床特徴の解析を行った。結果として、下記のように抗膜蛋白A抗体と抗膜蛋白B抗体では異なる臨床的特徴を有していた。

図3 高安動脈炎における自己抗体の割合

	抗A抗体 N=12	抗B抗体 N=15	陰性 N=17	P値
発症年齢	39.1±20.9	34.5±14.3	35.5±15.1	0.95
女性比率	11 (91.6%)	14 (93.3%)	16 (94.1%)	0.96
脳疾患	0 (0%)	4 (26.6%)	1 (5.8%)	0.06
心疾患	1 (8.3%)	3 (20.0%)	4 (23.5%)	0.57
AR	1 (8.3%)	6 (40.0%)	8 (47.0%)	0.08
大動脈解離	2 (16.6%)	0 (0%)	2 (11.7%)	0.29
大動脈瘤	4 (33.3%)	4 (26.6%)	1 (5.8%)	0.15
高血圧	7 (58.3%)	6 (40.0%)	9 (52.9%)	0.61
潰瘍性大腸炎	1 (8.3%)	5 (33.3%)	0 (0%)	0.02
手術歴	3 (25.0%)	3 (20.0%)	7 (41.1%)	0.39
再燃	7 (58.3%)	5 (33.3%)	9 (52.9%)	0.38
CRP (mg/dL)	7.3±6.4	3.9±2.8	4.6±6.2	0.31
ESR (mm/hr)	80.7±39.4	39.2±34.4	58.1±49.6	0.04

この結果から、抗膜蛋白A抗体は、中年のV型を呈することが多く、腹部大動脈に病変を有し炎症所見が高いが、大動脈弁閉鎖不全症が少ないといった特徴を有していた。抗膜蛋白B抗体は比較的若年で、腕頭動脈の罹患が多いII型を呈し、潰瘍性大腸炎の併存例が多かった。

更に、これら自己抗体の病的能の検討をおこなった。標的自己抗原のリガンドは、血管内皮細胞のTNF α による接着分子発現を低下させる作用を有していた。すなわち、この自己抗原は通常状態では、炎症病態における接着分子発現を抑制する。この系に、新規同定自己抗体を添加すると、この接着分子発現亢進抑制効果を認めず、TNF α 単体と同程度の接着分子発現を認めた。これらの結果から、高安動脈炎における新規自己抗体は、定常状態では炎症を抑制しているリガンドと自己抗原の相互作用を遮断し、結果として血管内皮細胞の向炎症性を誘導していることが明らかになった。

心アミロイドーシス症例におけるアミロイド蛋白の沈着様式および定量評価による病態把握に関する研究



熊本大学医学部附属病院循環器内科 助教 高潮 征爾

【はじめに】

高齢社会を突き進む本邦における爆発的な心不全患者の増加は「心不全パンデミック」と称されます。近年その原因疾患として心アミロイドーシスという心筋へ繊維状の異常な蛋白（アミロイド蛋白）が沈着することにより心肥大、心不全や不整脈を来す心筋症が注目されています。心臓に影響を与えるアミロイドーシスとして免疫グロブリンの異常に起因するALアミロイドーシスとトランスサイレチンという前駆蛋白の異常によっておこるトランスサイレチン型アミロイドーシスの2つがあります。我々は特に後者の疾患の早期診断や病態把握のための研究を行ってきました。

今回の研究はトランスサイレチン型心アミロイドーシスの患者様を対象として、心臓や皮下組織、上部消化管組織へのアミロイド蛋白の沈着の有無や沈着の程度と検査所見と関連がないかを検討しました。

【方法と結果】

1) ピロリン酸心筋シンチグラフィ検査陽性患者におけるアミロイド沈着率の検討

ピロリン酸心筋シンチグラフィはトランスサイレチン型心アミロイドーシスの評価に有用であり、ピロリン酸の集積が心臓に認められればトランスサイレチン型心アミロイドーシスが疑われることがわかってきました。しかし実際に集積が認められる患者さんにおいてどの部位の組織にどれくらいの頻度でアミロイド沈着が認められるのかは明らかではありません。今回組織学的評価を実施した114名のピロリン酸心筋シンチグラフィ検査陽性患者においてアミロイド陽性率は皮下組織44%（43/97例）、消化管67%（52/78例）であり、心筋では99%（78/79例）とほぼ全例でアミロイド沈着を認めました。心筋生検によって心臓にアミロイド沈着が沈着していることを証明することが最も診断に寄与するところですが、心筋生検もリスクを伴います。しかしアミロイドーシスの診断においてどのような種類のアミロイド蛋白が沈着しているかを明らかにすることが重要です。そこで皮下組織と消化管の両者の生検を行った70症例で、いずれかの組織からアミロイド蛋白が認められる割合を検討した結果、81%（57例）でした。このことからピロリン酸心筋シンチグラフィ検査陽性患者において心筋生検の代替として、多くの患者様において安全な皮下組織と消化管の組織学的評価を行えば、高い確率でアミロイド沈着を確認できることがわかりました。本研究結果は2018年に開催されたアメリカ心臓協会（American heart association）の学術集会で報告しています。

2) 心筋へのアミロイド沈着度と臨床所見の関係について

アミロイドーシスの進行に伴って臓器へのアミロイド沈着は増え、臓器障害も進むことが知られています。今回心筋生検を実施し、アミロイド沈着を認めたトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者様（38例）の病理標本を調べ、アミロイド蛋白の沈着度（アミロイドが沈着している面積／心筋の面積）を定量評価し、画像所見や採血データなどとの関係を調べました。アミロイド蛋白の沈着度の平均値は24%で、沈着度と心エコー検査の結果や心不全の重症度を示す脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）や心筋障害の指標である心筋トロポニンTに相関関係はなく、沈着度が高い症例が心不全入院や死亡例が多いという結果には至りませんでした。前述のピロリン酸心筋シンチグラフィでは心臓への集積が陽性・陰性という判断だけではなく集積の程度を定量評価することが可能であり、心臓へピロリン酸の集積が高いほど予後が悪いことが明らかになっています。その集積度（heart to contralateral ratio：H/CL比）と沈着度の相関を見たところ有意な正相関がみられました（ $r=0.461$, $p=0.01$ ）。このことからピロリン酸心筋シンチグラフィにおける心臓へのピロリン酸の集積が病学的な心筋へのアミロイド沈着度と相関があることが示唆されました。

【結論と今後の展望】

1) の研究結果による知見から画像所見と合わせて皮下組織や消化管組織から心アミロイドーシスの病学的診断が容易になり、高齢者でも安全に検査が行えることを示唆しています。トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対しては新しい治療薬も上市され、注目されている疾患ですので、さらに早期かつ確実な診断のための研究を前進させていきます。

2) に関しては、まだ症例数が少なく、心筋生検におけるサンプリングエラーという2-3mm程度の心筋組織で心臓全体の組織学的な評価を行う難しさはありますが、心臓造影MRIという画像検査と病学的所見の相関などを検討すべく引き続き研究を進めていきたいと思っております。

【謝 辞】

最後になりましたが本研究をご支援いただきました公益財団法人難病医学研究財団と本研究に協力してくださいました患者様とそのご家族の方々に心より御礼申し上げます。

オミックス解析から捉える慢性炎症性脱髄性多発神経炎の分子病態解明



千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学 助教 別府 美奈子

背景

慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）は自己免疫機序により末梢神経に脱髄を生じ、筋力低下や感覚障害をきたす疾患である。慢性進行や再発・寛解の経過が特徴であり、重度な身体機能障害に陥ることが少なくない。CIDP患者の30～40%が後遺症を残すといわれており、その予後は良好であるとは言えず、病態機序の解明と新規治療法の開発は急務である。CIDPの病態については、治療として血漿交換が有効であることや、組織学的に有髄神経線維に抗体や補体の沈着が見られることから、液性免疫が関与している可能性が示唆されている。過去の免疫標的分子の探索研究では、P0蛋白質などのミエリン蛋白質やランビエ絞輪を構成する蛋白質を候補として研究がされてきたが、現時点で免疫標的分子は全く不明である。CIDPは複数の異なった病態を含む症候群であると考えられており、European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) によるCIDP診断基準では、典型的CIDPと非典型的CIDPに分類することが提唱されている。我々はこれまでに、CIDPの各サブグループの臨床的特徴・電気生理学的特徴を明らかにし^{1) 2)}、サイトカインプロファイルの違いを示してきた³⁾。このことからCIDPの各サブグループにおいて、免疫標的分子が異なることが予想される。

本研究は、臨床病型分類・電気生理学的分類に加え、病態に関連していると予測される遺伝子多型や自己抗体の有無で患者をプロファイリングし、サブグループ毎にプロテオミクス解析を行い新規エピトープを発見し、病態を明らかにすることを目的としている。

そこで、まず既存の病型分類毎に自己抗体プロファイルがどのように異なるかを調べるためにプロテインアレイによる解析を行った。

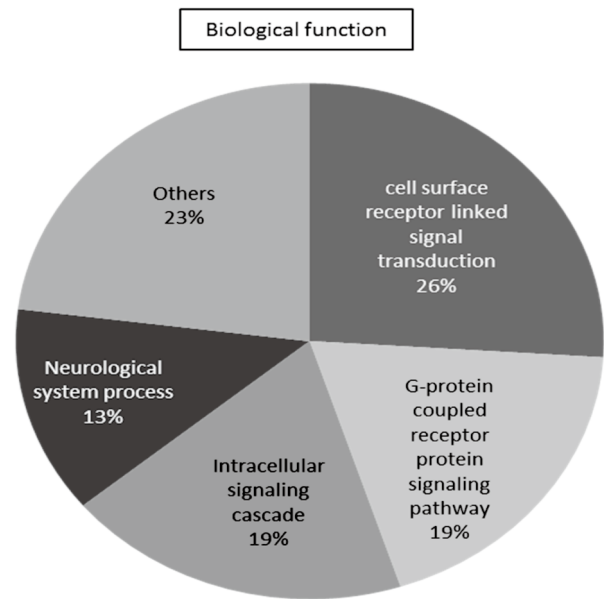
方法

患者血清中の自己抗体の有無を調べるために、Protein active array system（セルフリーサイエンス社）を使用した。ヒトcDNAライブラリー由来の19713種類の蛋白質の中から、①Gene codeが明らかでUniprot (<http://www.uniprot.org>) に掲載されており、②データベース上 [DAVID (<http://david.ncicrf.gov>)] plasma membraneに存在し神経組織に発現しているものを選択し、合計1433種類の蛋白質をアレイに搭載した。このプロテインアレイを用いて、EFNS/PNSの診断基準を満たすtypical CIDP 10名、multifocal demyelinating sensory and motor neuropathy（以下MADSAM）4名、正常対照4名の患者血清中の自己抗体を測定した。

結果

プロテインアレイによる測定で、それぞれの症例で陽性になったスポット数を計測したところ、typical CIDPでは10症例で211種類の蛋白質に対する自己抗体がみられた。一方でMADSAMでは陽性の蛋白質は全部で9種類あり、正常対照は陽性のスポットは見られなかった。typical CIDP 10例中1例以上で陽性であった211種類の蛋白質についてバイオインフォマティクスのデータベースを用いて、その機能を調べた。その結果、Biological processとして細胞表面やG蛋白質関連の受容体が多く見られ、Molecular functionとしてペプチド結合や脂質結合が多く見られ、陽性となっている分子の約半分が受容体分子であり、一定の傾向があることがわかった (Fig 1)。

Fig 1. Typical CIDP 10例でみられた自己抗体の抗原蛋白質の特徴



考察

本研究の結果、typical CIDP患者血清中には、MADSAMに比べ、多くの異なる自己抗体がみられており、病型毎に病態が異なることが示唆された。

謝辞

本研究の遂行にあたり、公益財団法人難病医学研究財団に多大なご支援賜りましたことを深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Kuwabara, S., Ogawara, K., Misawa, S., Mori, M. & Hattori, T. Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 72, 37-42. (2012)
- 2) Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Oct ;86 (10) : 1054-9.
- 3) Beppu M, Sawai S, Misawa S, Sogawa K, Mori M, Ishige T, Satoh M, Nomura F, Kuwabara S. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. 2015 Feb;15:279:7-10.

指定難病疾患レジストリーの活用 －東日本大震災被災地域における自己免疫性 肺胞蛋白症患者の全数調査

新潟大学医歯学総合病院臨床研究推進センター 助教 田中 崇裕



1. 研究背景

肺胞蛋白症は、50歳台の男性に好発し、末梢気道に過剰なサーファクタントが貯留し、徐々に呼吸困難が進行する稀少肺難病で2011年に患者団体が結成され、医師と共に国に働きかけ、2015年に指定難病となっています。2000年以降、診断される患者数は、増加の一途をたどり、現在では毎年100例に達しています。2006年から開始した患者レジストリーにより、患者は大都市の病院に集中して分布しているが、本来は地域的な偏りはないことがわかっていて、その罹患率は人口100万対1.65、有病率は100万対26.5と推定されています。全国の223例の横断的調査では、喫煙は危険因子ではないが、職業性粉塵吸入歴は26%の患者で認められ、その後ドイツからの報告でも51%にみとめています。しかし、粉塵の種類や暴露期間、作業内容や予後などの詳細については、これまで調査がありませんでした。2011年3月11日の東日本大震災では、津波により、東北太平洋岸に多数の家屋の倒壊被害があり、その瓦礫撤去作業に多くの労働力が投じられています。2011年度以前に比べて2011年度以降は、自己免疫性肺胞蛋白症の発生が、約3倍に跳ね上がっており、粉塵吸入との因果関係が想定されました。

2. 目的

東日本大震災被災地域における粉塵暴露が疑われる自己免疫性肺胞蛋白症患者さんで暴露後、①何ヶ月で発症しているか、②暴露状況、③診断時の検査データ、④発症後の経過、⑤現在の検査データについて調査を行い震災などの自然災害後の粉塵暴露の発症リスクの全容を調査することが目的です。

3. 研究方法

[1次調査]

2011年3月11日 以降 被災地で瓦礫撤去作業にあっていたか、あるいは居住していたかについての主治医アンケートによるクローズ型調査を行います。

[2次調査]

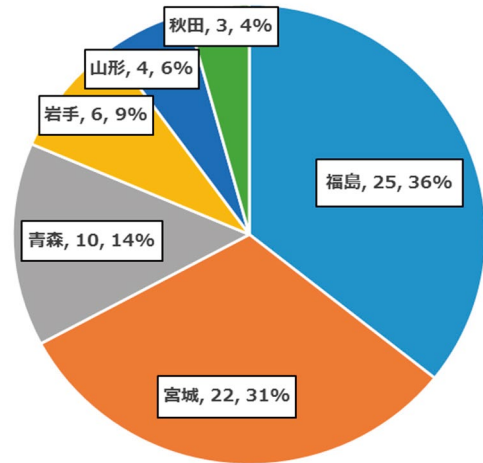
研究スケジュールと調査内容

研究参加者の同意を得て、以下の調査を行います。

- ・基本情報:生年月、性別、診断名、診断方法、診断日、治療歴、合併症（初診時）、治療継続の有無、生存の有無、身長、体重
- ・実態調査アンケート：(東日本大震災被災時)
震災時居住地域、震災時勤務地域、引越しの有無、引越し先地域、ガレキ撤去作業への関与の有無、作業内容、工事時期、防塵マスクの有無、最新の血清マーカー値

4. 研究の結果

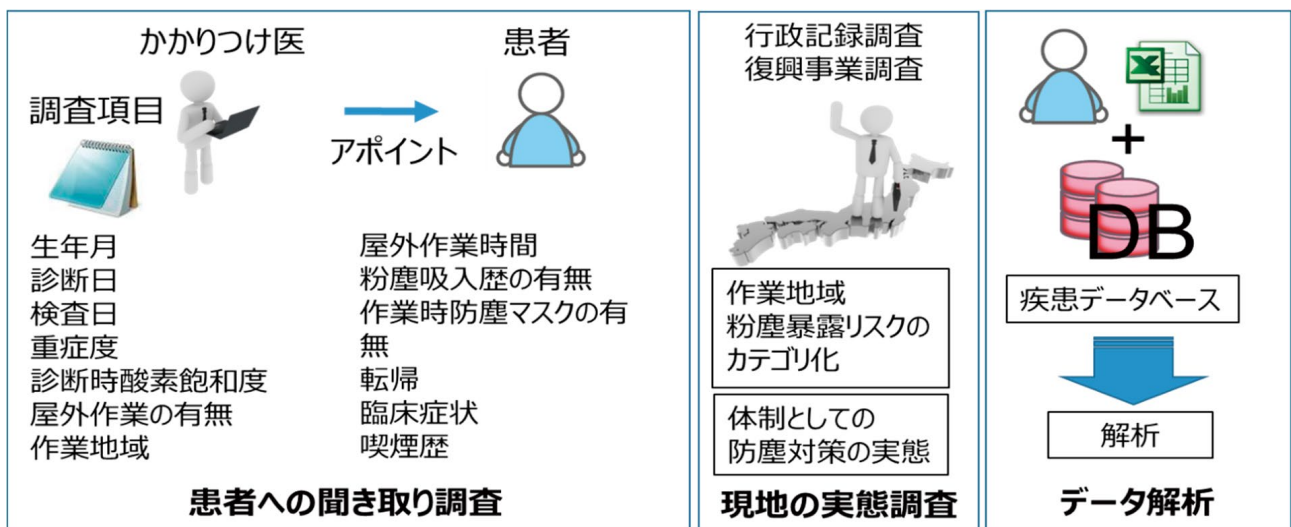
自己免疫性肺胞蛋白症診断データベース上の全70症例中について宮城、秋田より、1次調査結果が回収されています。その中で、粉塵暴露の疑いが強い症例が9症例存在することが確認されており、さらに2症例については追加で調査を実施中です。福島、青森についても調査票を送付済で、調査を継続しています。



5. 考察と今後の展望

東北地方における一次調査の結果から、粉塵暴露の疑いがある患者さんは宮城県と福島県に集中していることが確認されました。今後の2次調査のためにWebを介した電子症例報告書を用いて、復興事業に関連する粉塵吸入歴がある患者さんについて基本情報及び実態調査に関するデータベースを作成します。個別の症例について診断直後と現在の血清マーカー値の比較、暴露した粉塵の種類や期間、粉塵吸入に至った背景について詳細に調査して報告予定です。また、震災由来の粉塵に関連して発症したと考えられる自己免疫性肺胞蛋白症の特徴について明らかにしていきたいと思えます。

図1. 県別の自己免疫性肺胞蛋白症症例数



6. 謝辞

本研究を遂行するにあたり多大なご支援を賜りました公益財団法人難病医学研究財団の皆様にご心より御礼申し上げます。

紀伊半島、グアム島、西ニューギニアに多発する筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（ALS/PDC）の横断的国際疫学調査



三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学 リサーチアソシエイト 森本 悟

【研究の背景】

日本の紀伊半島、グアム島、そして西ニューギニアを含む西太平洋地域には、神経難病である筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびパーキンソン認知症複合（PDC）の多発地域が存在することが古くから知られており、日本では1900年頃から患者さんの報告がなされています（図1）。

ALS/PDCという病気の特徴は、筋肉がやせる症状（ALS）、動きが遅くなったり・筋肉がかたくなるパーキンソン病症状（parkinsonism）、認知症（dementia）が組み合わさってあらわれます（図2）。

ALS/PDC患者さんの病理（脳や脊髄の特徴）は、タウタンパク、 α -シヌクレインタンパク、TDP-43タンパクという病気に特異的な複数のタンパク質が異常にたまってしまうことです（図2）。

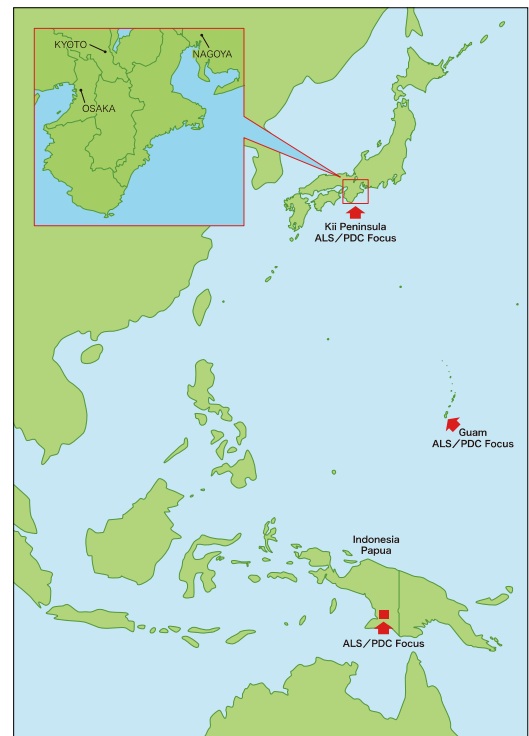


図1. ALS/PDCの世界3大多発地域

【研究の目的】

ALS/PDCの3大多発地域である紀伊半島、グアム島及び西ニューギニアにおける実態調査を行い、それらを比較することで、この病気の現状を捉え、3つの地域に共通する要因および病気の発症に関連する因子の探索を試みます。

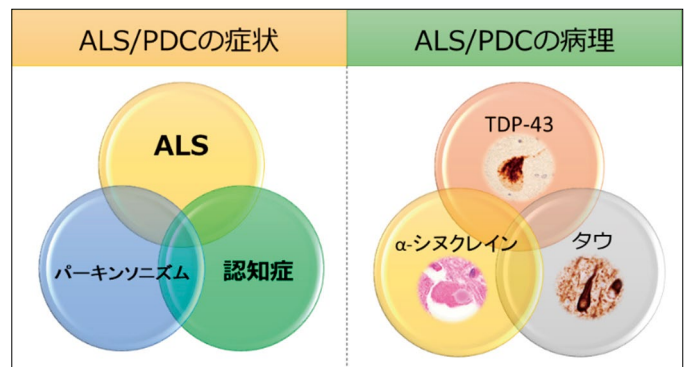


図2. ALS/PDCの症状および病理

【方法】

紀伊半島、グアム島および西ニューギニアにおけるALS/PDCについての過去の報告を調べ、病気の現状を把握するために現地調査を行います。具体的には、紀伊半島多発地区、グアム島（ウマタック、その他周辺地域）、西ニューギニア（イア川、エデラ川沿いの村々、バデ、その他周辺地域）への現地調査（患者診察、疫学調査、環境調査）を現地および共同研究者と連携しつつ実施します。

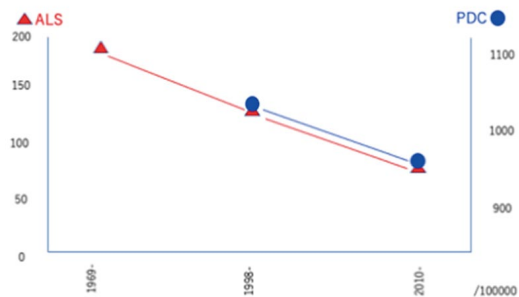
＜研究協力体制＞ 3つの地域において、以下の各調査グループと共同で研究を実施します。

- ① グアムグループ：Ramel医師（グアム島の神経内科医）、Galasko教授（UC San Diego）
- ② 西ニューギニアグループ：Indrajaya医師（パプア州の神経内科医）、Pantedanpan教授（Chendarawashi大学）、奥宮清人教授（京都大学東南アジア研究所）
- ③ 紀伊半島グループ：小久保康昌教授（三重大学）

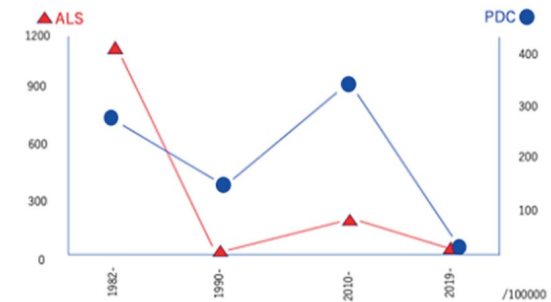
【結果】

疫学調査：患者さんの数（有病率）の変化

（紀伊半島）



（西ニューギニア）



（グアム島）1980年以降統計的な疫学調査は行われていませんが、現地神経内科医による診察状況からALSは2007年以降新規患者はおらず、PDCは若干名存在します。

【考察】

平均寿命の高齢化にもかかわらず3つの多発地域では、共通して特にALS患者の減少が認められました。ALSは、遺伝と環境の両方の影響により発症する多因子疾患と考えられています。3つの地域のALSが数十年の期間に劇的に減少するという現象は、環境要因が神経難病の発症や病気の経過に影響し変化させうるということを示しています。これらの地域では、神経変性疾患に対して、時間の経過とともに受動的な治療介入がなされたとも言え、3つの地域における疾患修飾因子を見つけることは、神経疾患の根治療法に向けた極めて重要な手がかりになる可能性を秘めています。

4

令和元年度 公募事業の応募状況について

1. 医学研究奨励助成事業

応募件数	一般枠	44件
	臨床枠	18件
	疫学枠	10件

採択予定件数

一般枠と臨床枠合わせて10件程度、
疫学枠 原則1件

2. 国際シンポジウム開催事業

応募件数	10件
採択予定件数	原則1件

※選考結果は令和元年11月上旬申請者等に
通知いたします。

5

難病相談支援センターの活動状況

三重県難病相談支援センター
難病相談支援員 黒川 知恵子

三重県難病相談支援センターは、特定非営利活動法人 三重難病連が県から事業の委託を受け、平成17年度に三重県津庁舎の中に開設されました。

現在は、難病相談支援員3名、就労支援担当2名、小児慢性特定疾病担当1名の6名体制で相談に対応しています。(常勤、非常勤含む)

こちらのセンターには保健師などの資格を持つ相談員はおりませんが、専門性の不足をカバーすべく、職員を対象としたスキルアップ研修を実施するなどして必要な知識やスキルを身に付け、当事者に寄り添う対応ができるよう心掛けています。



三重県難病相談支援センター

センターの事業としては、主に次のようなものを実施しています。

・地域難病相談会

三重県は南北に長い県であり、直接お会いしてのご相談が難しい場合もあるため、年5回、県内各地を巡回して、地域難病相談会を開催しています。これには開催地域の医師会やハローワーク、役所の障がい福祉担当課などにもご協力いただき、医療や就労、福祉制度など、必要に応じたご相談を受けていただけるようになってきました。また、各患者会の相談員の方にもご参加いただき、同じ疾患・同じ立場からのアドバイスも受けることが可能です。



四日市会場（四日市市文化会館）

・サマースクール

平成24年度からは、県内の看護学生やリハビリテーション系の専門学校生などを対象として、夏休みの時期にサマースクールを実施しています。毎年1つずつ疾患を取り上げ、専門の医師による講演の後、患者の方から体験談などを聞いていただくグループワークを行っています。実際に職に就く前に、難病患者の方の生の声を聞く機会となり、学生の皆様には良い刺激となるようです。これまでにパーキンソン病やALS、膠原病、潰瘍性大腸炎などを取り上げ、今年で第8回を迎えました。



三重県津庁舎（6階大会議室）

・相談員研修会

各疾患のピア相談員の方々の相談スキル向上のため、年4回の研修を実施しています。個人情報保護や福祉制度、相談の受け方や防災など、様々なテーマで研修を行っています。

・難病患者就職サポーターによる相談

毎月1回、ハローワークの難病患者就職サポーターに難病相談支援センターへ来ていただく日を設けています。予約制ですが、ゆっくりとご相談いただけるので、開始以来相談件数も順調に伸びてきています。

三重県難病相談支援センターが開設されて以来、上記の事業も含めて、様々な試みを行い、相談件数も年々増えてきています。これからも患者やご家族の心の支えとなれるよう、気軽に相談できる場所づくりに励んでいきたいと思っています。

⇒ 難病対策の動向について ⇐

前号（第50号）では、「令和元年度実施分の指定難病の追加」、「難病の患者に対する医療等に関する法律附則第2条に基づく検討」、「指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースの利活用」及び「令和元年度予算の概要」についてご紹介しました。前号の財団ニュースは当財団のホームページで閲覧することができます。（<http://www.nanbyou.jp/project/publish/>）

本号では、前号以降の「難病法附則第2条に基づく検討状況」と令和元年9月時点の「難病診療連携拠点病院等の指定状況」、「難病対策に関する令和2年度概算要求の概要」についてご紹介いたします。

1 「難病の患者に対する医療等に関する法律」附則第2条に基づく検討

難病法は附則第2条に「政府は、この法律の施行後五年以内を目途として、この法律の規定について、その施行の状況等を勘案しつつ、特定医療費の支給に係る事務の実施主体の在り方その他の事項について検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとする。」と定めています。

厚生労働省では、下記の委員会とワーキンググループにおいて検討を行っています。

(1) 「難病対策委員会・小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会」（合同委員会）

これまでに3回（5/15、6/13、6/28）開催

（今後の予定）

- ・ 秋頃 ワーキンググループ報告案取りまとめ、合同委員会への報告
- ・ 秋頃～冬頃 合同委員会において議論
- ・ 年末頃目途 合同委員会取りまとめ、疾病対策部会・児童部会への報告

（関係資料）https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_127746.html

(2) 「難病・小児慢性特定疾病研究・医療ワーキンググループ」8/29、10/7開催

（今後検討すべき論点）

- ① 医療費助成制度について
- ② 医療提供体制について
- ③ 調査及び研究について

（関係資料）https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_06281.html

(3) 「難病・小児慢性特定疾病地域共生ワーキンググループ」9/4、10/1開催

（今後検討すべき論点）

- ① 療養生活の環境整備について
- ② 福祉支援について
- ③ 就労支援について
- ④ 小児慢性特定疾病児童等自立支援事業について

（関係資料）https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_06442.html

2 難病診療連携拠点病院等の指定状況

平成30年度より各都道府県においては、「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針」（平成27年9月15日厚生労働省告示第375号）に基づき、「難病診療連携拠点病院」、「難病診療分野別拠点病院」、「難病医療協力病院」の指定、「難病診療連携コーディネーター」、「難病診療カウンセラー」を配置し、新たな難病の医療提供体制を構築しております。

一方、国では各都道府県での難病診療において対応困難な事例がある場合も想定されることから、難病に関する研究班、学会、IRUD（未診断疾患イニシアチブ）拠点病院、国立高度専門医療研究センターなどを包含する難病医療支援ネットワークを構築し、その運営事務局を当財団が担っているところです。

各都道府県の「新たな難病の医療提供体制」は徐々に整備されておりますが、令和元年9月時点での指定状況は次のとおりです。

	都道府県数	病院数・人数
難病診療連携拠点病院	22 (17)	32 (22) 病院
難病診療分野別拠点病院	3 (2)	4 (2) 病院
難病診療連携コーディネーター	21 (16)	40 (29) 人

() は平成31年3月末日時点

なお、各都道府県の「難病診療連携拠点病院」、「難病診療分野別拠点病院」、「難病医療協力病院」は難病情報センターのホームページで閲覧することができます。

(難病の医療提供体制) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5215>

3 難病対策に関する令和2年度概算要求

厚生労働省は令和元年7月31日に閣議了解された「令和2年度予算の概算要求に当たっての基本的な方針について」に基づき、8月末、財務省に概算要求を行いました。

難病対策については下記の通り1,314億円とし、医療費助成の1,172億円と難病に関する調査・研究等の推進費123億円で要求額の98.6%を占めています。このほか、難病患者の社会参加と国民の理解の促進施策の充実予算として13億円、難病の医療提供体制の推進費として6億円を要求しました。なお、小児慢性特定疾病対策としては、175億円の概算要求を行っています。

(単位：億円、かっこ内は令和元年度予算額)

難病対策関係概算要求	1,314	(1,219)
(1) 医療費助成の実施	1,172	(1,091)
・ 難病医療費等負担金	1,164	(1,084)
・ 特定疾患治療研究事業	7.6	(7.1)
(2) 難病患者の社会参加と難病に対する国民の理解の促進のための施策の充実	13	(14)
(主な事業)		
・ 難病相談支援センター事業	6.8	(6.3)
・ 難病患者地域支援対策推進事業	1.2	(1.2)
(3) 難病の医療提供体制の構築	6	(6)
・ 難病医療提供体制整備事業	5.7	(5.7)
・ 難病情報センター事業	0.4	(0.4)
(4) 難病に関する調査・研究等の推進	123	(108)

賛助会員へのご加入及びご寄付のお願い

難病医学研究財団は、難病に関する研究の推進とその基礎となる医学研究の振興を図るため各方面のご賛同を得て、昭和48年10月に財団法人として設立され、平成23年4月1日には内閣府から公益財団法人として認定を受けました。

設立以来、当財団は難病に関する調査研究や難病研究に従事する若手研究者への研究奨励助成並びに難病患者様等へ関係情報の提供等を行っております。

これらの事業運営費は、賛助会員様の会費及び一般の方々や法人様からの善意のご寄付並びに寄付金の運用益等によって賄われています。

難病でご苦勞をされておられる患者様及びご家族のご期待にお応えすべく、これまでも増して努力をしております。

つきましては、皆様方のご理解とご支援、ご協力をお願い申し上げます。

■ご寄付について

- ・寄付金は、すべて難病の研究奨励助成等の公益事業に使用させていただきます。
- ・寄付金の額は問いませんので、当財団へご連絡をお願いします。

(連絡先)

公益財団法人難病医学研究財団

〒101-0063 東京都千代田区淡路町1丁目7番地 ひまわり神田ビル2階

電話 03-3257-9021

Eメール zimukyoku@nanbyou.or.jp

ホームページ <http://www.nanbyou.jp>

■寄付等に関する所得税、法人税、相続税の取り扱いについて

当財団は、公益財団法人となっており、寄付金及び賛助会費については、所得税、法人税、相続税の優遇措置が受けられます。なお、個人の所得税に関しては「所得控除」または「税額控除」を選択適用することが出来ます。

※詳しくは、納税地の税務署にお尋ね下さい。

■手続きについて

		寄付等の種類	申込手続き	お振込先
賛助会員 (年間)	法人 (団体)	1口 10万円 (1口以上何口でも結構です)	入会申込書 (ご送付いたします) ※当財団ホームページから 申込書のダウンロードが できます	【三井住友銀行】 麹町支店 普通預金 No. 0141426 【みずほ銀行】 神田支店 普通預金 No. 1286266 【三菱UFJ銀行】 神田駅前支店 普通預金 No. 1125491 【郵便振替口座】 00140-1-261434 《口座名義人》 コウキザイ タンボウジン 公益財団法人 ナヒョウカクケンキョウカク イタン 難病医学研究財団
	個人	1口 1万円 (1口以上何口でも結構です)		
寄付 (随時)		金額は問いません	当財団ホームページ 「ご寄付のお申込連絡」 または寄付申込書 (ご送付いたします) ※当財団ホームページから お申込の連絡や申込書の ダウンロードができます	

◎ご不明の点は、財団事務局までお問い合わせ下さい。

発行所 公益財団法人 難病医学研究財団

〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町 1 丁目 7 番地
ひまわり神田ビル 2 階

電 話 03 - 3257 - 9021

<http://www.nanbyou.jp>

【難病情報センター】

<http://www.nanbyou.or.jp>