

No. 35

(2011年秋季臨時号)

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

ご 挨 拶	
会 長 高 久 史 磨	1
1. 平成21年度医学研究奨励助成金受賞者の研究報告概要	2
2. 平成23年度医学研究奨励助成金の臨床分野特別枠の新設にあたって 企画委員会 委員長 金 澤 一 郎	14
3. 平成23年度公募事業応募状況について	15
4. 平成23年度国際シンポジウム事業計画概要	15
5. 難病情報センターホームページのリニューアルについて	16
6. 難治性疾患克服研究事業対象疾患一覧	18
7. 疾患ミニ解説「脊髄小脳変性症」について	20
8. 新着情報 厚労省関係情報、研究班情報など	21
9. 賛助会員へのご加入及びご寄付のお願い	23





ご挨拶

公益財団法人難病医学研究財団

会 長 高久 史磨

(自治医科大学 学長)

難病医学研究財団は昭和48年に医学を広く研究する「医学研究振興財団」として発足した。一方、昭和47年に国は難病対策要綱を策定し、スモン病やベーチェット病等、原因が不明で治療法のない疾患や、小児がん、ネフローゼ等、原因や治療法がわかっているにもかかわらず経過が慢性にわたり患者や家族に経済的・精神的負担が大きい疾患を“難病（特定疾患）”として指定し、その対策に取り組むことになった。その当時の対象疾患は8疾患であったが、現在この難病対策事業は130疾患に拡大されている。このような国の難病対策を補綴することを目的として、医学研究振興財団は昭和59年にその名称を難病医学研究財団と改め、難病に関する研究を推進することにその目標を変更した。難病医学研究財団が主に行なってきたことは、難病研究に対する研究助成金の授与、難病に関する国際シンポジウムの開催であった。更に平成9年から“難病情報センター”を開設し、難病に関する患者からの問い合わせ、“難病情報センターホームページ”の開設等を行なっている。また、平成23年度からは上記の医学研究奨励助成金の中に難病に関する臨床的な研究を特に推進する為の「臨床分野特別枠」を設けた。

なお、従来本財団が平成5年度以来行ってきた保健師等の研修事業は国が直接行なうこととなり、この財団の事業から外れることとなった。更に平成23年4月1日からは内閣府の認定を受け、公益財団法人難病医学研究財団として新たに発足することとなった。公益財団法人となっても従来行ってきた各種の難病に関する研究助成、国際シンポジウムを行うことには変わらない。

今回の財団ニュースNo.35では平成21年度の医学研究奨励助成金受賞者の方からの研究報告の概要と共に、新たに発足した研究奨励助成金の「臨床分野特別枠」の新設について金澤一郎企画委員長からご説明いただくことになっている。また、平成23年度公募事業応募状況や平成23年に熊本市で安東由喜雄教授によって開催される国際シンポジウム「国際家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）」の概略、難病情報センターホームページリニューアルの内容、難治性疾患克服研究事業（対象130疾患）疾患名一覧、疾患ミニ解説「脊髄小脳変性症」、厚生労働省関係研究班からの新着情報等、難病に関する一連の情報が豊富な内容のものとなっている。

財団ニュースは今年度から年2回刊行されることとなったが、このニュースを介して医療関係者だけでなく、一般の方々に難病に関するご理解を深めていただきたいと願っている。

難病研究について私見を述べさせていただくと、難病研究が始まった際、難病という言葉に直接該当する英語が無く、intractable diseaseという言葉が考えられて使われてきたが、わが国の難病事業が40年近くにわたって全国的に展開されてきたこと、また、このような特定の疾患を対象とした全国共同研究は他国には例を見ないこと、更に40年にわたる研究の中で多くの成果を挙げてきたことを考えると、“Tsunami”等と同様“Nanbyo”を国際語にしても良いのではないかと考えている。私の勉強不足で既になっているのであれば幸いである。

⇒ 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。

2. 公募対象

難病における専門分野の40才未満の研究者で、厚生労働省難治性疾患克服研究班研究代表者、総合大学の医学部長、医科大学学長又は附属病院長、難治性疾患研究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。

3. 応募状況

平成21年度においては、36名の応募があり、7名の専門審査委員による厳正な審査を経て5名の方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。

⇒ 医学研究奨励助成金受賞者の研究報告概要 ⇐

(註) 本研究報告は、平成21年度（第34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。

- 汎発性強皮症における皮膚線維化および微小血管障害の分子メカニズムの解明
ーFli 1 遺伝子恒常的発現低下の意義と新しい治療戦略の検討ー
〔浅野 善英 東京大学大学院医学系研究科・医学部 皮膚科学 講師〕
- 細菌由来NKT細胞認識糖脂質抗原の同定：原発性胆汁性肝硬変の発症機序解明に繋がる研究
〔金城 雄樹 国立感染症研究所 生物活性物質部第三室 室長〕
- 全身性エリテマトーデス患者由来pDCにおいてIRFファミリー転写因子が果たす役割の解析
〔佐藤 浩二郎 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 講師〕
- アミロイド構造に着目したハンチントン病発症機構の解明
〔田中 元雅 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター ユニットリーダー〕
- オートファジーの拡張型心筋症への関与解明
〔山口 修 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 助教〕

参考 第34回 医学研究奨励助成金贈呈式（平成21年度）

1. 日 時 平成22年1月14日（火）11時～

2. 場 所 帝国ホテル

3. 式次第

- | | | |
|-----------------|-------------------|--------------|
| (1) 挨拶 | 会 長 | 高久 史磨 |
| (2) 趣旨及審査経過報告 | 理事・企画委員長 | 金澤 一郎 |
| (3) 医学研究奨励助成金贈呈 | 理事長 | 吉原 健二 |
| (4) 祝 辞 | 厚生労働大臣 | 長妻 昭 殿（代理出席） |
| | 上智大学名誉教授 | 青木 清 殿 |
| (5) 受賞者代表謝辞 | 埼玉医科大学リウマチ膠原病科 講師 | 佐藤 浩二郎 殿 |

汎発性強皮症における皮膚線維化および微小血管障害の分子メカニズムの解明

－ Fli 1 遺伝子恒常的発現低下の意義と新しい治療戦略の検討－

東京大学大学院医学系研究科・医学部 皮膚科学 講師 浅野 善英



本研究の目的

汎発性強皮症の原因はいまだ不明であるが、転写因子Fli 1 の恒常的な発現低下が本症における線維化と血管障害の発症に関与している可能性が示唆されている。本研究はFli 1 遺伝子の恒常的発現低下が正常皮膚線維芽細胞および正常皮膚血管内皮細胞の機能に及ぼす影響を明らかにし、Fli 1 遺伝子をtargetとした汎発性強皮症の新規治療の可能性について検討することを目的としている。

【研究成果】

I. エンドセリン（ET）が皮膚線維芽細胞に対して強力な線維化作用を示す機序の解明

①背景

ETは主に血管内皮細胞から産生されるペプチドで、非常に強力な血管収縮作用と血管平滑筋細胞の肥大・増殖作用を持つ。一方、ETは線維芽細胞からも産生され、線維芽細胞に作用すると強力な線維化作用を示す。ET受容体拮抗薬であるボセンタンは、強皮症患者において指尖潰瘍の新生を有意に抑制することが2つの良質な無作為化二重盲検試験により明らかにされている。また、ET受容体拮抗薬は、強皮症皮膚線維芽細胞に作用すると強力な抗線維化作用を示す。強皮症患者の血管病変の形成には、血管壁の線維化が重要な役割を果たしており、ET受容体拮抗薬は血管壁の線維化を改善し、指尖潰瘍の新生を抑制している可能性が示されている。しかしながら、ETが強力な線維化作用を示す機序はいまだ明らかにされていない。

②ETは刺激後早期にI型コラーゲン遺伝子の発現を亢進させる

正常皮膚線維芽細胞をETで刺激し、ヒト・2 (I) コラーゲン（COL1A2）遺伝子のmRNAの発現量の変化を経時的に検討したところ、ETは刺激後30分からCOL1A2遺伝子のmRNAの発現量を亢進させた。ETは転写活性化因子であるSmad 3 のリン酸化には影響を及ぼさないことが示されている。したがって、ETは刺激後早期にCOL1A2遺伝子の転写抑制因子の活性を抑制している可能性が示唆された。

③ETは刺激後早期にFli 1 のリン酸化を亢進させる

COL1A2遺伝子プロモーターのsequential deletionを持つCAT reporter constructを用いてpromoter assayを行ったところ、ETへのresponsive elementはCOL1A2遺伝子プロモーターの-353から-264の領域に存在することが明らかとなった。この領域はFli 1 結合部位（-285～-282）を含むため、ETはFli 1 の転写抑制活性を抑制している可能性が示唆された。我々は過去に、Fli 1 の転写抑制活性はthreonine 312のリン酸化により抑制されることを明らかにしている。そこで、ET刺激がFli 1 のリン酸化に及ぼす影響を検討したところ、ETは刺激後15分からFli 1 をthreonine 312で強力にリン酸化した。以上の結果から、ETはFli 1 の転写抑制活性を抑制することによって強力な線維化作用を示していることが明らかとなった。

④今後の研究予定

強皮症モデルマウス（ブレオマイシンによる皮膚硬化モデル・tight skinマウス）を用いて、エンドセリン受容体拮抗薬がin vivoで抗線維化作用を示す機序について検討を行う。

⑤研究結果の意義

我々は強皮症の新しい治療薬として期待されているイマチニブが、強皮症皮膚線維芽細胞におけるFli 1の発現異常を是正することにより抗線維化作用を示すことを最近報告した。本研究は、強皮症の新しい治療薬として期待されているET受容体拮抗薬の標的がFli 1である可能性を明らかにした。以上より、Fli 1の発現異常を是正することが強皮症の新規治療を考える上で重要である可能性が示された。

II. 転写因子Fli 1の恒常的発現低下が血管内皮細胞の動態に及ぼす影響

①背景

我々は過去に、血管内皮細胞特異的Fli 1欠失（Fli 1 ECKO）マウスを作成し、同マウスでは強皮症に伴う血管障害に特徴的な病理組織学的変化（毛細血管拡張・細動脈の狭窄・血管透過性亢進）が再現できることを明らかにした。本研究では、同マウスが血管障害を生じる機序を明らかにすることを目的に検討を行った。

②Fli 1遺伝子の発現低下が血管内皮細胞の遺伝子発現に及ぼす影響

ヒト皮膚血管内皮細胞（HDMEC）をFli 1 siRNAあるいはscramble siRNAで処理し、血管新生に関与する遺伝子の発現量について検討した。血管内皮細胞の相互作用を制御する遺伝子（VE-Cadherin, PECAM-1）および血管内皮細胞と血管周皮細胞の相互作用を制御する遺伝子（PDGF-B, S1P 1, VE-Cadherin）の発現はFli 1 siRNAで低下し、一方血管基底膜の分解を促進する酵素（MMP-9）の発現はFli 1 siRNAで亢進した。以上の結果から、Fli 1遺伝子の発現低下は血管新生を促進させる作用がある可能性が示唆された。

③Fli 1遺伝子の発現低下が血管内皮細胞の遊走、増殖、脈管形成に及ぼす影響

HDMECをFli 1 siRNAあるいはscramble RNAで処理し、migration assay, apoptosis assay, tube formation assayを行った。Fli 1 siRNAで処理したHDMECではscramble RNAで処理したHDMECと比較して、migration、cell survival、およびtube formation activityが亢進していた。以上の結果から、Fli 1遺伝子の発現低下は血管新生を亢進させることが示された。

④血管内皮細胞特異的Fli 1欠失マウスでは創傷治癒が遅延する

Fli 1 ECKOマウスと野生型マウスの背部皮膚に直径6 mmの創傷を作成し、その治癒過程を比較したところ、Fli 1 ECKOマウスでは創傷治癒が有意に遅延していた。更に、創傷作成後14日目において、FITC-conjugated dextranを尾静脈から注入して創傷瘢痕における新生血管の数を比較したところ、Fli 1 ECKOマウスでは瘢痕の中心部で新生血管の数が著明に減少していた。以上の結果から、Fli 1の恒常的な発現低下は血管新生を恒常的に活性化するため、最終的に新生血管の成熟が阻害され、創傷治癒が遅延している可能性が示された。

⑤本研究の意義

本研究により、血管内皮細胞におけるFli 1の恒常的な発現低下が強皮症における創傷治癒遅延に関与している可能性が示された。実際に、Fli 1を標的とした治療薬であるET受容体拮抗薬は、一部の強皮症患者において創傷治癒異常を改善することが臨床的に示されている。

以上より、Fli 1は強皮症の創傷治癒異常においても新しい治療の標的となる可能性が示された。

細菌由来NKT細胞認識糖脂質抗原の同定： 原発性胆汁性肝硬変の発症機序解明に繋がる研究

国立感染症研究所 生物活性物質部第三室 室長 金城 雄樹



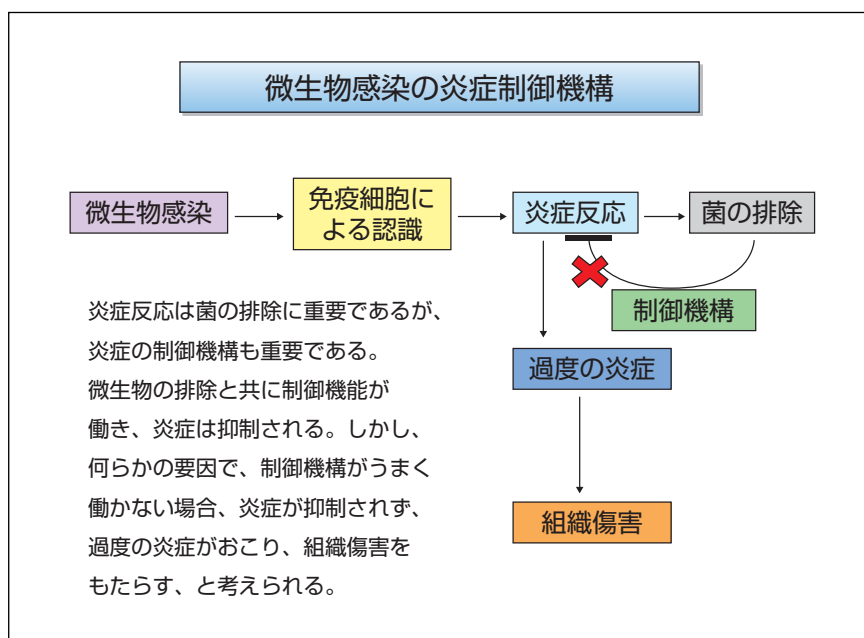
難病の多くは原因不明である。自己免疫疾患の発症に微生物感染が契機となることが示唆されているものの、詳細については明らかになっていない。私達は、自己免疫疾患と感染症の関与を明らかにすることを目的として、研究を行った。私達の身体を感染症から守っているのが免疫機構である。

免疫細胞は、生体内への微生物の侵入をいち早く感知し、侵入した微生物を排除するための免疫応答を開始する。その反応が炎症反応である。炎症反応は、微生物の排除に必要な応答であるが、炎症が持続すると、慢性炎症により私達の身体の組織の傷害がおこる。そのことを防ぐために、炎症反応を制御する仕組みが存在する。すなわち、微生物を排除するための炎症反応は、感染早期に速やかに誘導され、

微生物の排除と共に制御されることが必要である。

微生物の侵入を早期に感知して、炎症を誘導する機構が自然免疫応答である。その自然免疫応答に関与するリンパ球（白血球の一つ）の一つにNatural killer T（NKT）細胞がある。NKT細胞は、細胞表面にT細胞受容体という、抗原（内因性または外来性の成分）を認識するセンサーのようなものを発現し、その受容体で糖脂質抗原を認識する。そのT細胞受容体が刺激されると、サイトカインと呼ばれる蛋白を産生し、他の免疫細胞を活性化する。そのような特徴から、微生物に対する免疫応答に関与することが知られている。しかし、これまでNKT細胞が微生物由来の糖脂質抗原を認識するかどうかが明らかになっていなかった。私達は、NKT細胞が認識する微生物由来の菌体成分を探索し、スフィンゴモナスという細菌由来の糖脂質がNKT細胞の認識抗原であることを明らかにした。NKT細胞は、その細菌糖脂質を認識するとサイトカインを産生し、他の免疫細胞を活性化して、炎症反応を誘導した。この結果、初めて、NKT細胞が細菌の糖脂質抗原を認識することが明らかになった。NKT細胞は細菌糖脂質を認識して、菌の排除に貢献することが示唆された。

スフィンゴモナスという細菌の仲間には、ヒトの腸に常在するものがある。腸に存在する細菌は何らかの要因により、身体の中に侵入することがあると考えられるが、スフィンゴモナス感染によるNKT細胞の活性化が、原発性胆汁性肝硬変の発症に関与することが示唆されている。NKT細胞は感染



したスフィンゴモナスを排除するために炎症反応をおこすと考えられるが、その炎症反応がうまく制御されないなどの理由により、原発性胆汁性肝硬変の発症につながった可能性が考えられる。本疾患の発症の詳細な機序の解明には、さらなる研究が必要である。

スフィンゴモナスと同様に、腸に存在し、時に重篤な感染症をおこす微生物にカンジダという真菌（カビ）がある。カンジダも何らかの要因により、私達の身体に侵入し、炎症反応を引き起こすことがある。私達は、カンジダ感染による炎症反応の誘導に関する解析も行った。カンジダの菌体表層はマンナンと呼ばれる多数の糖の複合体で覆われている。これまでに、マンナンの構造の変化と心血管炎の発症との関与が報告されているが、私達は、カンジダの菌体表層のマンナンの合成に関与する遺伝子の破壊株を作製し、その破壊株より精製したマンナンを用いて、免疫細胞の刺激について解析した。免疫細胞の中でも菌体成分の認識に重要な役割を担う樹状細胞と呼ばれる細胞を用いて、解析を行った。その結果、構造の一部を欠損したマンナンの場合、欠損していないマンナンと比較して、より強く樹状細胞を活性化し、炎症を引き起こすIL-6やTNFなどのサイトカイン（関節リウマチなどの炎症性疾患で増加する）の産生が増加することが分かった。このことより、カンジダの表層の糖の構造と炎症惹起性が関係することが明らかになり、そのことが難治性血管炎の発症と関係することが示唆された。

以上の結果より、原発性胆汁性肝硬変や難治性血管炎など、ある種の難病の発症と微生物感染の関与が示唆された。微生物の排除のためにおこる炎症反応がどのような機序で難病の発症につながるのか、明らかになっていない点が多い。今後も、難病の発症機序の解明に取り組むたいと考えている。その研究により得られた知見を活かして、将来新しい治療法の開発につながることを目指して、研究を続けたいと考えている。難病の発症機序の解明及び新たな治療法の開発には、多くの研究が必要である。本研究に対して貴重な援助をいただいた、公益財団法人 難病医学研究財団の関係者の方々に深く御礼を申し上げたい。

全身性エリテマトーデス患者由来pDCにおいて IRFファミリー転写因子が果たす役割の解析

埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 講師 佐藤 浩二郎



【研究の背景】

膠原病は原因不明の炎症性疾患であり、過剰な免疫応答が生体に悪影響を及ぼす自己免疫疾患と考えられている。その病態解明のためには、各種膠原病患者の体内でどのような種類の免疫応答が起きているのかを理解する必要がある。

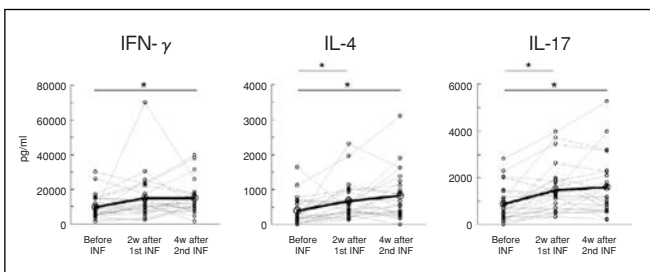
末梢血は比較的安全にサンプルを採取でき、生体の環境を反映することから重要な臨床検体である。たとえば血清中のタンパク質であるCRPの濃度を測定することで全身性の炎症の程度を推測することができる。しかし末梢血を用いて、炎症の程度のみならず炎症の種類を推測することができるだろうか？

免疫応答の分類には様々なものがあるが、免疫応答の種類を決定づける指揮者としての役割を果たす細胞としてヘルパーT (Th) 細胞が挙げられる。Th細胞は胸腺において分化した直後はナイーブTh細胞という状態であるが、周囲の環境に応じてTh 1, Th 2 という2種類のサブセットに分化することがおよそ30年前に報告された。Th 1 細胞はインターフェロン (IFN)- γ を産生してマクロファージを活性化し (細胞性免疫)、細胞内に寄生する病原体 (ウイルス、結核菌など) の排除を促進する。Th 2 細胞はインターロイキン (IL)-4, IL-5, IL-13などを産生してB細胞からの抗体産生 (液性免疫) を活性化し、細胞外に寄生する病原体 (線虫など) を排除する。更に最近、第3のエフェクターThサブセットとしてTh17が報告され、これはIL-17などを産生して好中球の増殖、遊走を促進する。結果として各種細菌や真菌感染を終結させる働きがある。免疫応答をこれら3種類に分類した場合、各種膠原病はどのグループに属するだろうか。

【T細胞応答の解析】

血清中のIFN- γ , IL-4, IL-17の濃度を測定すれば上記の答えは出ると考えられる。しかし問題があり、IFN- γ は血清レベルで測定できることもあるが、IL-4, IL-17についてはほとんどの場合で測定感度以下である。そこで、代替案として末梢血中の単核球を試験管内で刺激し、産生されるサイトカイン量を測定することがよく行われている。関節リウマチ (RA) 患者、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者、ベーチェット病 (BD) 患者由来の単核球を用いて刺激後の3種類のサイトカイン濃度のバランスを測定したところ、SLEはIL-17優位、BDはIFN- γ およびIL-17優位であった。Th 1 型の疾患、あるいは最近Th17型の疾患ではないかとされているRAは意外なことに有意な偏りを示さなかった。

図 1



近年RAの臨床は、レミケードを嚆矢とする生物学的製剤の実用化によって非常に治療成績が良くなっている。このレミケードによる治療前後のサイトカイン産生を調べたところ、興味深いことに治療後にサイトカイン産生が3種類とも増加していることが分かった (図1)。これは治療が奏功していないということではな

図 2

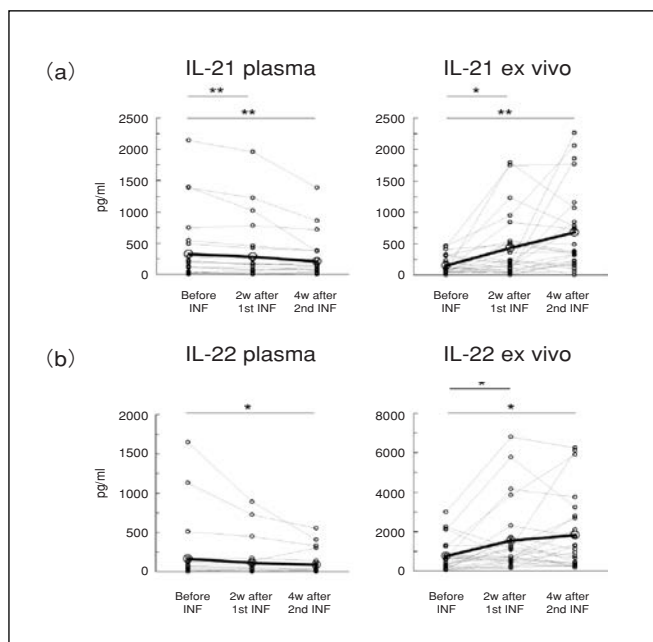
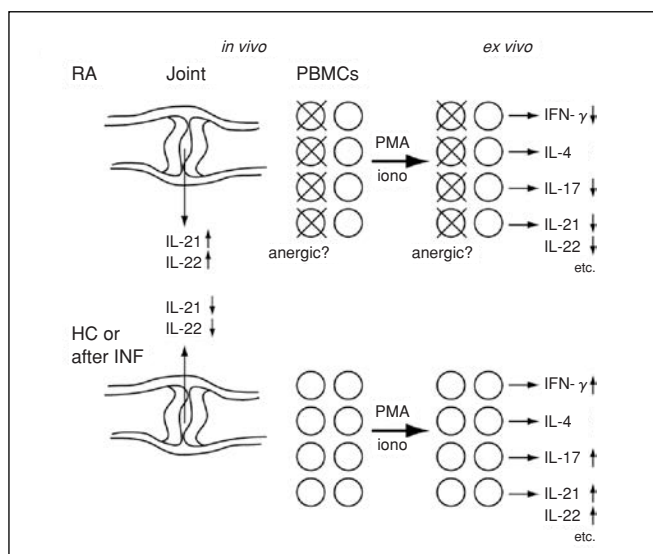


図 3



健康対照群。関節リウマチにおいてはanergyに陥っている単核球が多いためex vivoのサイトカイン産生は減少している。治療後にこのanergyは解除される)。

【抗原提示細胞の解析】

Th細胞分化を規定する外部環境もやはりサイトカイン濃度であるが、その多くが抗原提示細胞 (APC) から産生される。つまり免疫応答の指揮者は実はTh細胞というよりもむしろAPCという見方もできる。最近SLE患者の一塩基多型 (SNP) 解析から、転写因子IRF-5がSLEの発症に関係することが示唆されている。我々はIFN- α の産生細胞として知られる形質細胞様樹状細胞 (pDC) におけるIRF-5の発現に着目し、フローサイトメトリー解析によって、CpG刺激を行ったpDC内ではIRF-5の発現が増強し、そのようなIRF-5 hiのpDCがIFN- α を産生していることを見いだした。これはIRF-5がIFN- α 産生を制御することを示唆するが、それを証明するためにはIRF-5をノックダウンした場合にIFN- α 産生が低下することを示す必要がある。しかしヒト末梢血由来のpDCは非常に数が少なく、ノックダウン実験は容易ではないことが判明した。現在条件検討を進めている。ノックダウン実験が終了した後に実際のSLE患者由来の検体で解析を行う予定としている。

アミロイド構造に着目した ハンチントン病発症機構の解明

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
ユニットリーダー 田中 元雅



ハンチントン病は中高年で発症する遺伝性神経変性疾患であり、これまでに根本的な治療法は見出されていない。原因蛋白質ハンチンチンのエキソン1内にグルタミンリピートの異常な伸長を含む（約40リピート以上）ことが、その発症の原因であり、それによって脳内に凝集体を形成することがその大きな特徴である。原因蛋白質内の異常に伸長したポリグルタミン鎖は特異的な β シートに富んだ構造をとり、それが線維状の凝集体（アミロイド）を形成する引き金となることがこれまでに明らかになっている。ところが、その原因蛋白質の凝集体自体に神経細胞に対する毒性があるのかは議論が分かれている。

これまで当研究室では、ハンチンチンのアミロイドには構造多形が存在し、その多形によって異なる細胞毒性をもたらすことを明らかにしてきた（Nekooki-Machida et al., PNAS, 2009）。本研究では、このようなハンチンチンのアミロイド構造の多形に着目し、ハンチントン病に顕著に観察される精神障害の発現とアミロイドとの相関の解明、さらには、老化がハンチンチンのアミロイドの構造にどのような影響を与えるかについて検討を行った。

当研究室では、ハンチンチンと、遺伝子変異が統合失調症や気分障害を含む広い家族性の精神障害に関わることが知られているDISC1（Disrupted in schizophrenia）とがin vivoで結合していることをこれまでに見出している。そこで、DISC1がハンチントン病モデルマウスR6/2における核内凝集体に取り込まれているかを免疫染色によって調べたところ、DISC1がハンチンチン凝集体と共局在することが明らかになった。また、凝集体を膜上で捕捉するフィルタートラップ法によってもDISC1がハンチンチン凝集体に取り込まれ、また、界面活性剤に耐性になっていることを明らかにした（図1）。また、DISC1の凝集過程を吸光度で追跡すると、一定時間のラグタイムの後に自発的に凝集体を形成するが、微量のハンチンチン凝集体の存在が、そのDISC1の凝集化を著しく促進させることを明らかにした（図2）。さらに、その共凝集に伴うDISC1凝集体の構造は自発的に生成したDISC1凝集体の構造とは異なり、より多くの β シート構造を含んでいることが赤外分光法から明らかになった。これらの結果は、ハンチンチン凝集体存在下における、DISC1の凝集に伴うその機能低下がハンチントン病に見られる精神障害の発現に深く関わっている可能性を示唆している。

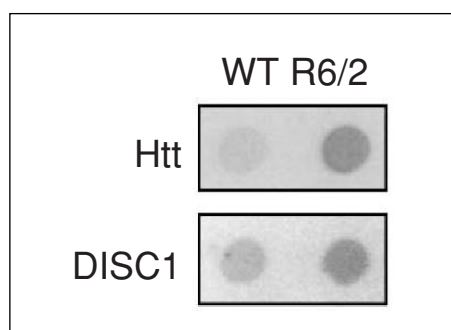


図1 DISC1はR6/2マウスにおいて界面活性剤に耐性の凝集体を形成する

野生型（WT）、ハンチントン病モデルマウス（R6/2）の脳ホモジネートをセルロース膜上で捕捉し、界面活性剤（2% SDS）で洗浄後、Htt抗体（上）、DISC1抗体（下）でブロッティングを行った結果を示す。

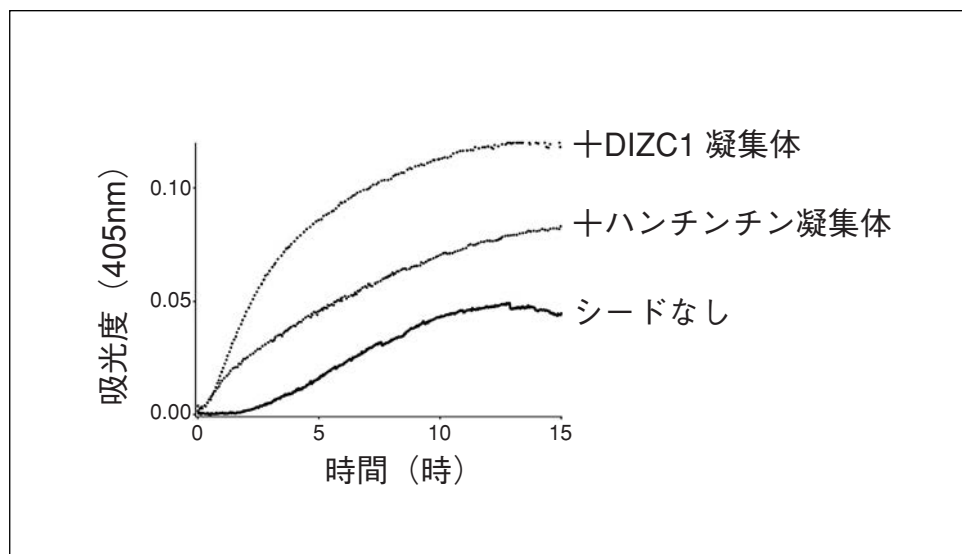


図2 ハンチンチン凝集体存在下でDISC 1の凝集化が加速する

少量のDISC 1凝集体またはハンチンチン凝集体の存在下、および非存在下で精製DISC 1の凝集過程を405nmの吸収（濁度）で追跡した結果を示す。

また、東京大学大学院薬学研究科三浦研究室との共同研究によって、老化がハンチンチンのアミロイド構造にどのような影響を与えるか検討を行った。若年期および老年期において、同じ期間（4日間）だけハンチンチンをDrosophilaの複眼に発現させることのできる系を用いることによって、若年期および老年期のみにハンチンチン凝集体を形成させることができる。これまでの研究で、老年期にハンチンチン発現させたDrosophilaの方がより強い神経変性を引き起こすことが明らかになっている。しかし、その結果とハンチンチン凝集体との関係は不明であった。

本研究では、R6/2マウスを用いた時と同様の手法で各Drosophilaから若年期および老年期に形成したハンチンチン凝集体を単離、精製した。Drosophila由来の各凝集体の存在下で、精製ハンチンチン-エキソン1蛋白質の凝集過程を吸光度（405nm）でモニターしたところ、老年期の凝集体の方がハンチンチン-エキソン1蛋白質の凝集をより速く加速させ、両凝集体でハンチンチン-エキソン1蛋白質の凝集させ方が異なっていることが判明した。この結果はDrosophila由来の各凝集体の構造が異なることを示唆している。そこで次に、両者のハンチンチン凝集体の物理的性質をフィルタートラップ法によって検討した。その結果、老年期の凝集体の方が界面活性剤により弱いことが明らかになり、より脆弱な構造をしていることが示された（Tonoki et al., Genes Cells, 2011）。この結果は、これまで当研究室で明らかにした、線条体由来のアミロイドがより脆弱であり、より強い細胞毒性を示すという知見とも一致した（Nekooki-Machida et al., PNAS, 2009）。

以上の結果は、個体の年齢による細胞内環境の変化によってアミロイドの構造が変わりうる（構造多形を示しうる）こと、老化によって毒性のより高いアミロイド構造が形成されることを示しており、アミロイドの構造多形の制御が、細胞毒性を制御し、疾患治療戦略を立てる上で重要な因子になってくることを示している。

オートファジーへの拡張型心筋症への関与解明

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 助教 山口 修

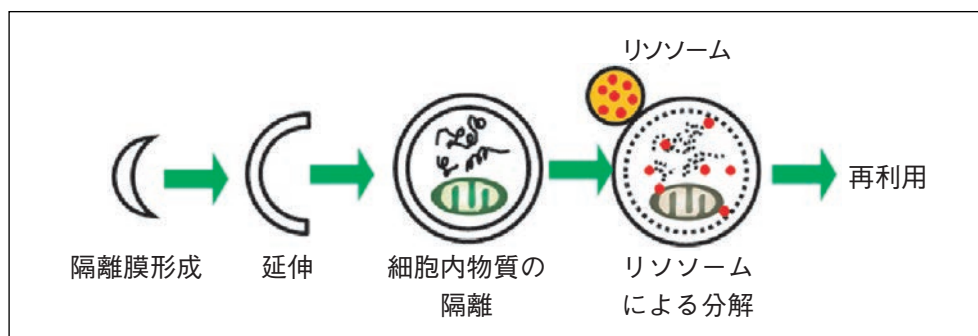


図1 オートファジー概略図

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全の生命予後は5年生存率50%以下と他の慢性疾患と比しても極めて悪く、主要先進国において最も頻度の高い死因の1つである。オートファジーとは細胞内分解系の一つであり、細胞内のタンパク質やミトコンドリアなどの細胞内構造を膜で取り囲むことで非選択的に分解し、再合成やエネルギー源として再利用する系である。私たちはこれまで、オートファジー必須分子であるAtg5の心筋細胞特異的欠損マウスを作製解析することで、オートファジーが圧負荷や β 刺激による血行動態ストレスにおいて、心保護的に機能していることを明らかにしてきた。また、心不全患者数は高齢化に伴い増加の一途を辿っている。オートファジー活性が加齢に伴い低下していることが知られており、オートファジー制御を心不全の新規治療に応用することが期待される。

2. 研究の目的

本研究では①心不全患者における重症度とオートファジー活性の相関関係を評価すること、②心不全患者は特に高齢者に多く、加齢に伴いオートファジー活性が低下することが知られている点から、加齢ストレスがオートファジーを介して心不全に及ぼす影響について検討を行い、それらの下流に存在する分子機構を明らかにすること、を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 拡張型心筋症患者における心筋生検試料を電子顕微鏡で観察し、オートファゴソーム形成を定量的に評価し、心不全バイオマーカーとして知られるヒト脳性利尿ペプチド (BNP) 血中濃度と比較し、心不全の重症度との相関関係を検討する。

(2) 野生型マウス心臓を用いて、加齢に伴う心臓オートファジー活性変化の検討を行った。次に心筋細胞特異的Atg5ノックアウト (KO) マウスの作製ならびに生存期間の観察を行った。Atg5はオートファジー必須遺伝子の一つであるが、その全身性欠損マウスは生直後に死亡するため、心筋特異的Atg5 KOマウスを作製した。本マウスを12ヶ月齢まで観察し生存曲線を作成した。心機能を検討するため、3ヶ月齢、6ヶ月齢、12ヶ月齢と経時的に本マウスの心エコーを行った。Atg5 KO

マウスのミトコンドリア機能や酸化ストレス、アポトーシス性心筋細胞死の評価を行った。また透過型電子顕微鏡による細胞内微細構造の観察も施行した。

4. 研究の結果

(1) 心筋症患者におけるオートファジー活性はBNPと逆相関にあり、図2に示すような結果となった。すなわち重症心筋症では、心筋保護作用たり得るオートファジーが抑制されており、これが心筋症の悪化原因の一つになっていることが示唆された。

(2) 野生型マウス心における検討により、心臓におけるオートファジー活性は若年マウスと比し6ヶ月齢頃より低下することが明らかとなった。Atg 5 KOマウスは対照群に比し、6ヶ月頃より死亡し始め、1年後の生存率は約40%と対照群に比し有意に早期に死亡することが明らかとなった。心臓超音波法による経時的な心機能観察を行った。その結果本マウスは、3ヶ月齢では心機能は正常であったが、6ヶ月齢で左室収縮能低下と左室拡大を来とし、6ヶ月齢以降心不全死に陥ることを見いだした。本マウスで示される左室拡大並びに左室収縮力の低下は経時的に進行することが明らかとなった。すなわちオートファジーは老化に対して心臓保護的機構であることが明らかとなった。電子顕微鏡による細胞内微細構造の検討により、心機能低下出現前の3ヶ月齢から、既に異常ミトコンドリアの蓄積が認められた。更にミトコンドリア呼吸鎖酵素機能低下、酸化ストレスの蓄積、アポトーシス性心筋細胞死の増加を呈していることを見いだした。すなわちオートファジーによる障害ミトコンドリアの除去が加齢に伴う心機能維持に重要であることが示唆された。

図2 BNPとオートファジー

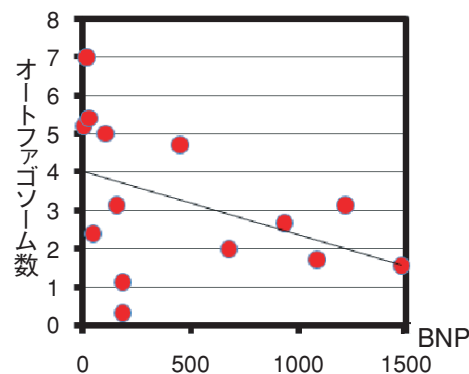
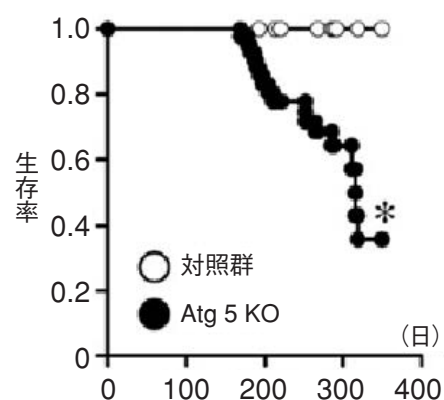


図3 Atg 5 欠損マウスの生存曲線



5. まとめ

以上の結果より、心筋細胞の恒常性維持におけるオートファジーの主要な役割はミトコンドリアの品質管理にあると考えられる。オートファジー活性が加齢と共に低下した結果、細胞内に異常が蓄積し疾患発症に結びつくものと推察される。心不全が高齢者に多く認められていることもこの点に関与する可能性が示唆された。心筋細胞はエネルギー代謝が極めて活発な臓器であり、ミトコンドリア含有量が多い。また心不全病態では異常ミトコンドリアの蓄積が頻繁に観察されることから、異常ミトコンドリア除去が心不全期に誘導されるオートファジーの主たる役割であると推察される。ミトコンドリアの品質管理機構の破綻が拡張型心筋症発症の原因の一つであることが示唆される。

今後は異常ミトコンドリアがオートファジーに認識される分子機構を明らかにすることが、心不全治療に結びつく可能性が高いと考えられる。ミトコンドリア異常は、心疾患のみならず神経変性疾患や筋疾患などに強い関連を有する。オートファジーは全細胞で認められる普遍的な細胞内機構であることから、その応用範囲は広いものと期待される。

企画委員会 委員長 金澤 一郎

(国際医療福祉大学大学院 大学院長)

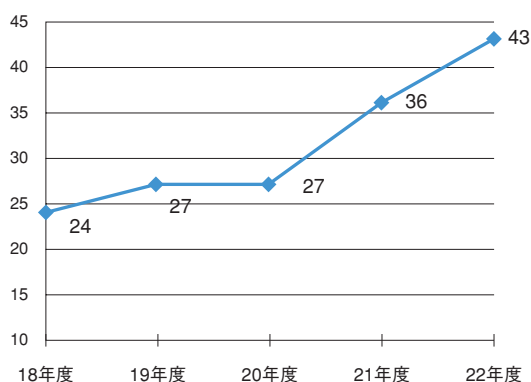
この医学研究奨励助成事業は、当財団の主軸事業として昭和51年度に発足し、今回で35回を数えます。幸いにも応募数も増加の方向（図1）にあります。この傾向は、めざましい進歩を遂げつつある医学界・医療界において、難病研究に対する若手研究者の関心度の高まりはもとより、研究者間での本助成事業の認知度の広がりによるものではないかと、嬉しい期待を抱かせてくれます。

また、当財団が、本年4月、公益財団法人の認定を受けたことは、患者さんやそのご家族及び広く国民の皆さんから難病対策推進への期待が込められているものと受け止めています。

我々企画委員会では、当財団事業における研究助成事業の拡充が難病研究に携わる若手研究者の研究意欲を促進し、併せて、当財団の賛助会員や寄付をして下さった方々のご期待にも沿うものと考えているところです。また、特に応募要件をひとつひとつ審査する審査委員会の先生方からも、現行の申請書での限られたスペースによる書面審査では、どうしても基礎研究分野が高く評価される傾向は否めず、実際に臨床研究に携わっておられる現場の医師への研究支援の充実が必要なのではないかとのご意見がありました。また、当助成事業へご賛同をいただきご寄付を賜った方々の「少しでも早く難病の治療研究を臨床の現場へ」との強い思いにお応えするためには、臨床研究分野への研究助成の拡充は不可欠と考え、急遽、特別枠を新設することになりました。

そして、助成金贈呈式場で受賞者への激励の言葉としてお話ししましたように、「たった一つの病気でも、『難病』から卒業させてあげるよう研究に取り組んでほしい」との思いを、この「臨床分野特別枠」を受賞されるであろう研究によって、実現させて下さることを期待しています。

図1 医学研究奨励助成金応募件数推移



平成23年度医学研究奨励助成金（臨床分野特別枠）

【目的】

難病の症例の集積とその分析から、難病の新しい診断法や治療法の考案の萌芽となる研究を奨励する。

【助成の仕組み】

現行の医学研究奨励助成金制度の枠組み中で、現行の助成（いわゆる「一般枠」）とは別枠を設けて助成する。

【助成の基本的考え方】

- ①助成の対象とする研究は、厚生労働省が難治性疾患に指定している難病に関するものとする。
- ②研究課題は、国及び当財団助成（一般枠）との重複は認めない。
- ③助成対象者は40歳未満で現に難病の診療に携わっている国内の医師とする。
- ④助成額は1件につき200万円とする。（平成23年度採択予定件数は2件）
- ⑤研究期間は2年間にわたっても良いこととする。

【具体的内容】

平成23年度医学研究奨励助成金（臨床分野特別枠）公募要領による。

3

平成23年度医学研究奨励助成事業の応募状況について

- (1) 一般枠 38件
- (2) 臨床分野特別枠（平成23年度新設） 21件
- (3) 受賞者選考結果は平成23年12月上旬申請者等に通知する。
- (4) 贈呈式は平成24年1月18日（水）

4

平成23年度国際シンポジウム事業計画概要

■ 会 議 名： 第8回国際家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）シンポジウム

■ シンポジウム開催の趣旨：

近年、アミロイドーシスは世界的な広がりを見せ、患者数が増加しており、その治療研究の重要性が高まっている。家族性アミロイドーシスの中でも、最も患者数の多いFAPを中核とし、TTR及び肝移植に関するシンポジウムと合わせた3部構成とする。特にFAPの患者フォーカスが我が国で初めて発見され、研究も盛んに行われている熊本の地で開催し、基礎から臨床までのテーマを討議し、アミロイドーシス研究、TTR研究、肝移植に関する最新の情報を世界に向け発信することを目的とする。

■ 主 催： 公益財団法人難病医学研究財団

国際家族性アミロイドーシスシンポジウム実行委員会

〔実行委員長：安東 由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部 教授）〕

■ 後 援： 厚生労働省、文部科学省、日本神経学会、
日本内科学会、日本臨床化学会



第8回 国際家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) シンポジウム

主催：公益財団法人 難病医学研究財団

名誉会長 荒木 淑 郎（熊本大学名誉教授）

会 長 安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部 病態情報解析学分野 教授）

会 期 平成23年 11月20日（日）～22日（火）

開催地 熊本市医師会館（熊本市本荘1丁目2番1号 熊本大学医学部附属病院隣）

決起集会 平成23年 6月20日（月）～

〔同時開催〕

第7回国際 FAP 肝移植シンポジウム

会 長 猪股 裕 紀 洋（熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科・移植外科学分野 教授） 会 期 11月22日（火） 午前の部

第27回熊本医学・生物科学国際シンポジウム 「第2回国際トランスサイレチンシンポジウム」

会 長 安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部 病態情報解析学分野 教授） 会 期 11月23日（水）

シンポジウム事務局

熊本大学大学院生命科学研究部 病態情報解析学分野
〒860-8556 熊本市本荘1-1-1 TEL: 096-373-5283 FAX: 096-362-7540
Email: fapmeeting2011@gmail.com
URL: <http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/diagnostic/index.htm>

<http://www2.convention.co.jp/fapmeeting2011/index.html>

1. はじめに

平成21年度、難病医学研究財団では、難病情報センターのホームページについて、全国的な規模で利用実態調査を実施した。調査対象は全国の難病関連の行政機関、難病医療の拠点・協力病院、医師会などをはじめとする難病患者支援に従事する職員および難病の患者会である。その結果、難病情報センターそのものについては回答者の80%以上が「周知しており」、ホームページは76.7%が閲覧しているなど、難病情報センターの周知度およびホームページの利用率とも高率であった。また、閲覧した情報については、94.2%が「役に立った」と回答していた。閲覧した情報は87.6%が講演会、受診時など何らかに「利用した」と回答しており、閲覧情報の有用性についても極めて高い評価であり、難病関連情報サイトとしての信頼性の高さが読み取れた調査結果であった。しかし、国の難病対策や病気の解説をはじめとして、専門用語や法律・行政用語など理解が難しい内容があること、また、必要な情報が検索しにくいことなど工夫すべき点も明確となり、これらのニーズを踏まえ、さらに利用者の利便性を図っていく工夫が求められた。

2. 難病情報センターホームページのリニューアル内容

前述した調査結果を踏まえたホームページのリニューアルについては、すでに難病研究財団ニュース（前号No.34）でも宮坂先生がお書きになったとおり、利用者が必要な情報を得やすくするために、トップページのカテゴリーを整理した。その結果、情報掲載場所が非常にわかりやすくなり、今までよりも情報検索しやすくなったという利用者からの声をいただいている。特に各種制度・サービス概要のカテゴリーでは、今まで、難病関連制度は一覧表として掲載していたが、患者さん一人ひとりが利用しやすい情報発信の形ではなかった。難病患者さんの場合、例えば在宅サービスを利用しようとした際には、難病対策（行政施策）、介護保険制度、障害者自立支援法、医療保険制度など多種の関連制度があり、これらの制度はさらに年齢、疾患、障害の有無・程度、都道府県の行政施策などの条件が複雑にからみあっているため、患者さん・ご家族にとっては、制度の複雑性、活用の困難性がある。この課題を少しでもクリアするために、難治性疾患克服研究事業対象の130疾患に限って、難病患者さんがご自身の年齢、疾患名、住所地の都道府県名を入力することによって、患者さんご自身が利用可能な制度の情報を検索できるようにした。加えて、それぞれの制度の相談窓口も紹介した。これが「制度ナビゲーション」であり、従来はなかった新たな制度利用のガイドとして非常に画期的な改善策であったと思っている。また、利用者に対し、掲載情報の内容をよりわかりやすく伝えるための方法として「用語解説」がある。特に医学用語や行政用語はわかりにくい用語が多い。そのため、「用語解説」および「用語集」の構築は必須であると考えている。現在、難治性疾患克服研究事業対象疾患の「病気の解説」の情報に限って、一般的にわかりにくい用語を選定し「用語解説」を行い、ホームページ上にアップする準備をしているところであり、徐々にわかりにくい用語の「用語解説」を増やしていく予定である。さらには「病気の解説」の「文字が小さく読みにくい」という課題には、文字サイズや文字間隔、レイアウトなどを変更し、より閲覧しやすくした。このように前述の調査結果で明らかになったニーズや課題に応えるためにホームページの改善を着々と行っている途上である。

3. 今後の課題

サイト内検索の実態をみると、利用者の多くは、必要としている情報名を比較的正確に入力し、検索している状況がある。しかし、サイト内検索結果は、利用者の求めている情報が必ずしも上位に表示されるわけではなく、サイト内検索が有効に機能していない実態がある。この点はGoogleに代表されるような検索方法の在り方を検討し、サイト内検索の有用性を高めていきたい。

4. おわりに

難病情報センターでは、今後もさらに利用者の声を大切に、利便性の向上を図るとともに、利用実態調査でも明らかになったように、利用者の閲覧情報の高い有用性に対する信頼を裏切ることなく、up-to-dateな難病関連情報の発信はもとより、利用者のニーズや医学の進歩などに即応した質の高いサイトづくりを目指していきたい。

(難病情報センターホームページ)

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

難病情報センター
Japan Intractable Diseases Information Center

当ホームページでは、患者さん、ご家族の皆様および難病治療に携わる医療関係者の皆様に参考となるような以下の情報を厚生労働省疾病対策課と協力して提供しています。

国の難病対策	病気の解説(130疾患)	各種制度・サービス概要
難病対策の概要	一般利用者向け 50音順・疾患群別索引	相談窓口情報
難治性疾患克服研究事業の概要	治療・診断指針(医療従事者向け) 50音順・疾患群別索引	難病支援関連制度一覧
特定疾患治療研究事業の概要		難病支援関連制度検索(年齢・病気などから探す)
難病特別対策推進事業		就労支援関連情報
難病患者等居宅生活支援事業		福祉機器関連情報
在宅人工呼吸器使用特定疾患患者訪問看護治療研究事業		その他
厚生労働省の難病対策に関する関係通知		ドキュメンタリー 今を生きる
特定疾患医療受給者証交付件数 年次推移 / 都道府県別		難病相談・支援センター向け情報

難治性疾患研究班情報	患者会情報	よくある質問と回答例
臨床研究分野など		
研究奨励分野		

6

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業(臨床調査研究分野)対象疾患一覧

難治性疾患克服研究事業は、症例数が少なく、原因不明で治療方法が未確立であり、かつ、生活面で長期にわたる支障がある難病疾患について、研究班を設置し、原因の究明、治療方法の確立に向けた研究を行うものです。現在130の疾患を対象にこの事業が行われており、うち○印の疾患は特定疾患治療研究事業（医療費の助成制度）の対象となっています。

行	No	疾患名	行	No	疾患名
ア	1	I g A腎症	カ	29	クローン病 ○
	2	亜急性硬化性全脳炎（SSPE） ○		30	結節性硬化症（プリングル病）
	3	悪性関節リウマチ ○		31	結節性動脈周囲炎（結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎） ○
	4	アミロイドーシス ○		32	血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）
	5	アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャグ・ストラウス症候群）		33	ゲルスマン・ストロイスラー・シャインカー病（プリオン病として） ○
	6	ウィリス動脈輪閉塞症（モヤモヤ病） ○		34	原発性アルドステロン症
	7	ウェグナー肉芽腫症 ○		35	原発性高脂血症（この疾患のうち家族性高コレステロール血症ホモ接合体のみ公費負担対象） ○
	8	ADH分泌異常症（間脳下垂体機能障害として） ○		36	原発性側索硬化症
	9	HTLV-1関連脊髄症（HAM）		37	原発性胆汁性肝硬変 ○
	10	黄色靱帯骨化症 ○		38	原発性免疫不全症候群 ○
カ	11	潰瘍性大腸炎 ○	サ	39	硬化性萎縮性苔癬
	12	拡張型心筋症（特発性拡張型心筋症、うっ血型） ○		40	好酸球性筋膜炎
	13	下垂体機能低下症（間脳下垂体機能障害として） ○		41	後縦靱帯骨化症（OPLL） ○
	14	家族性突然死症候群		42	甲状腺ホルモン不応症
	15	加齢黄斑変性		43	拘束型心筋症 ○
	16	肝外門脈閉塞症		44	広範脊柱管狭窄症 ○
	17	肝内結石症		45	抗リン脂質抗体症候群
	18	肝内胆管障害		46	骨髄線維症
	19	偽性低アルドステロン症		47	ゴナドトロピン分泌異常症（間脳下垂体機能障害として） ○
	20	偽性副甲状腺機能低下症		48	混合性結合組織病 ○
	21	球脊髄性筋萎縮症 ○		49	再生不良性貧血 ○
	22	急速進行性糸球体腎炎		50	サルコイドーシス ○
	23	強皮症 ○		51	シェーグレン症候群
	24	ギラン・バレー症候群		52	色素性乾皮症（XP）
	25	筋萎縮性側索硬化症（ALS） ○		53	自己免疫性肝炎
	26	クッシング病（間脳下垂体機能障害として） ○		54	シャイ・ドレーガー症候群（多系統萎縮症） ○
	27	グルココルチコイド抵抗症		55	若年性肺炎腫
	28	クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）（プリオン病として） ○		56	重症急性膵炎 ○

行	No	疾患名	行	No	疾患名
サ	57	重症筋無力症（MG）	タ	94	特発性門脈圧亢進症
	58	重症多形滲出性紅斑（急性期）		95	特発性両側性感音難聴
	59	神経線維腫症Ⅰ型（レックリングハウゼン病）		96	突発性難聴
	60	神経線維腫症Ⅱ型	ナ	97	難治性肝炎のうち劇症肝炎
	61	進行性骨化性線維異形成症（FOP）		98	難治性視神経症
	62	進行性核上性麻痺（パーキンソン病関連疾患）		99	難治性ネフローゼ症候群
	63	進行性多巣性白質脳症（PML）		100	膿疱性乾癬
	64	脾嚢胞線維症	ハ	101	パーキンソン病（パーキンソン病関連疾患）
	65	スモン		102	肺動脈性肺高血圧症
	66	正常圧水頭症		103	肺泡低換気症候群
	67	成人スティル病		104	バット・キアリ症候群
	68	脊髄空洞症		105	ハンチントン病
	69	脊髄小脳変性症		106	PRL分泌異常症（間脳下垂体機能障害として）
	70	脊髄性筋萎縮症		107	肥大型心筋症
	71	前縦靱帯骨化症		108	ビタミンD受容機構異常症
	72	線条体黒質変性症（多系統萎縮症）		109	びまん性汎細気管支炎
	73	全身性エリテマトーデス（SLE）		110	肥満低換気症候群
	74	先端巨大症（間脳下垂体機能障害として）		111	ビュルガー病（バージャー病）
	75	先天性魚鱗癬様紅皮症		112	表皮水疱症（表皮水疱症のうち接合部型及び栄養障害型のみ）
	76	側頭動脈炎		113	ファブリー病（ライソゾーム病として）
タ	77	大動脈炎症候群（高安病）		114	フィッシャー症候群
	78	大脳皮質基底核変性症（パーキンソン病関連疾患）		115	不応性貧血（骨髄異形成症候群）
	79	多巣性運動ニューロパチー（ルイス・サムナー症候群）		116	副腎酵素欠損症
	80	多発性筋炎および皮膚筋炎		117	副腎低形成（アジソン病）
	81	多発性硬化症（MS）		118	ベーチェット病
	82	多発性嚢胞腎		119	ペルオキシソーム病（ペルオキシソーム病のうち副腎白質ジストロフィーのみ）
	83	単クローン抗体を伴う末梢神経炎（クロー・フカセ症候群）	マ	120	慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIPD）
	84	致死性家族性不眠症（プリオン病として）		121	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
	85	遅発性内リンパ水腫		122	慢性脾炎
	86	中枢性摂食異常症		123	ミトコンドリア病
	87	TSH受容体異常症		124	メニエール病
	88	天疱瘡		125	網膜色素変性症
	89	特発性間質性肺炎	ヤ	126	有棘赤血球を伴う舞蹈病
	90	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）		127	溶血性貧血
	91	特発性血栓症	ラ	128	ライソゾーム病
	92	特発性ステロイド性骨壊死症		129	ランゲルハンス細胞組織球症（ヒストサイトーシスX）
	93	特発性大腿骨頭壊死症		130	リンパ管筋腫症（LAM）

（平成23年7月現在）



疾患ミニ解説「脊髄小脳変性症」について

1. 疾患の概要

脊髄小脳変性症は小脳系に変性をきたす一群の神経変性疾患の総称であり、運動失調を主徴として、疾患によって様々な附帯症候を伴う。一部に、髄錐体路の変性により痙性対麻痺を主徴とする疾患群も、制度上はこの一群に含まれている。脊髄小脳変性症には孤発性疾患と遺伝性疾患がある。孤発性疾患の体表的なものは皮質性小脳萎縮症である。遺伝性疾患には種類が多く、遺伝様式も疾患により異なる。特定疾患制度における疾患分類上、近年は多系統萎縮症とは区別して扱われている。患者数は、約23,000人程度とみられる。

2. 原因

孤発性疾患の原因はよくわかっていない。一方、単一遺伝子異常に伴う疾患においては、痙性対麻痺では40以上、痙性対麻痺を含めない遺伝性脊髄小脳変性症としては30以上の疾患が区別されている。後者において、我が国に多い疾患は、いわゆるポリグルタミン病と総称される疾患群である。それ以外に、当該遺伝子や起因変異の知られていない疾患も残されている。

3. 症状

運動失調による起立・歩行障害、構音障害、手の巧緻運動障害などがみられる。その他に、不随意運動、痙縮、末梢神経障害、認知障害、排尿障害などの多彩な神経症状を伴うことがある。痙性対麻痺では下肢の痙縮や歩行障害が主な症状となる。

4. 合併症

嚥下障害による誤嚥性肺炎、転倒による骨折、排尿障害による尿路感染症など。

5. 治療法

進行を阻止する根治的治療法は知られていない。運動失調に対してはTRH製剤が保健適用となっている。それ以外の症状や合併症には、適時、対症療法を行う。身体機能の維持にリハビリテーションを取り入れ、就労や療養環境の維持に務めることも欠かせない。

「難病情報センターホームページ」

難治性疾患研究班情報（臨床調査研究分野など） >> 研究班名簿 >> 神経・筋疾患 >> 運動失調症に関する調査研究 >> 疾患概要 より

⇒ 厚生労働省の難病対策に関する動向 ⇐

※詳細については厚生労働省ホームページを参照してください。

(1) 通知関係

平成23年7月29日付健康局疾病対策課長名で岩手県・宮城県及び福島県宛に「東日本大震災の発生等に伴う特定疾患治療研究事業の平成23年度における受給者証の更新手続きの取扱いについて」が発出された。

- 【通知の主な概要】
- ①受給者証の更新申請の期限等について
 - ②受給者証の更新申請に係る添付書類について

(2) 難病に関する審議会・懇談会等

○第13回厚生労働省科学審議会難病対策委員会（平成23年9月13日開催）の主な概要

- ①「東日本大震災における難病患者等への対応について」及び「新たな難治性疾患対策の在り方検討チーム（第3回）について」の報告
- ②「難治性疾患対策の現状について」の審議など

○平成23年度第1回厚生科学審議会疾病対策部会（平成23年9月26日開催）の主な概要

- ①「臓器移植委員会及びリウマチ・アレルギー対策委員会」の報告
- ②「今後の難治性疾患について」の検討

○第14回厚生労働省科学審議会難病対策委員会（平成23年9月27日開催）の主な概要

- ①「厚生科学審議会疾病対策部会における議論の概要」及び「難病患者等の日常生活と福祉ニーズに関するアンケート調査、難治性疾患患者の生活実態に関する調査」の報告
- ②「難治性疾患対策の現状について（研究、医療等）」の審議など

(3) その他

- ①在宅人工呼吸器等使用患者用の非常用電源装置の整備に対する補助電力供給不足による予期せぬ停電等により、ALS患者等在宅人工呼吸器使用患者の療養に不測の事態が生じることのないよう、都道府県難病医療拠点・協力病院において患者に貸与するための非常用電源装置（非常用発電機、無停電電源装置）の設備を整備した場合の当該費用を補助対象とした。

⇒ 厚生労働省難治性疾患克服研究班の動向 ⇐

(1)「希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究班」の新設

平成23年度より横断的基盤研究として「希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究班（研究代表者：西澤正豊 新潟大学教授）」が新設された。

(2) 「ミトコンドリア病の研究班」の新設

難治性疾患克服研究事業対象疾患のミトコンドリア病は、これまで循環器系の研究班で研究されていたが、平成23年度より「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班（研究代表者：後藤雄一（国立精神・神経医療研究センター部長）」として独立した。

(3) 原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン（2011年）の発行

平成23年3月、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」より発行された。内容は、当財団難病情報センターホームページ（http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/PBC_guideline.pdf）掲載。

(4) アミロイドーシス診療ガイドライン2010の発行

平成22年12月、「アミロイドーシスに関する調査研究班」より発行された。内容は、研究班ホームページ（<http://amyloid.umin.jp/~amyloid/cgi-bin/contz/pages/guideline.html>）参照。

(5) 全身性強皮症診療ガイドラインの発行

平成22年10月、「強皮症に関する調査研究班」と強皮症研究会議で構成された全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会より発行された。内容は、強皮症研究会議のホームページ（<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/SSc/pamphret/pdf/guidelines.pdf>）参照。

(6) 研究対象疾患別パンフレット・診断の手引きの発行

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班から、平成22年度の研究成果として研究対象疾患である「膿疱性乾癬」「天疱瘡」「表皮水疱症」「先天性魚鱗癬様紅皮症」それぞれについて、患者さん向けパンフレット、医療従事者向けパンフレット、医療従事者向け診断の手引きが発行された。内容は、当財団難病情報センターホームページ（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1527#12>）または研究班ホームページ（<http://knh.mond.jp/>）参照。

(7) ネフローゼ症候群診療指針の発行

平成22年度進行性腎障害に関する調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会より発行された。内容は、当財団難病情報センターホームページ（http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/nefuroze.pdf）掲載。

⇒ 難病医学研究財団からのお知らせ ⇐

○賛助会費及び当財団への寄付金に関する税法上の取扱いについて

当財団は、公益財団法人の認定を受けていること並びに税関係法律等の改正に伴う税額控除取扱いの承認を受けていることから、税法上の取扱いは以下の通りとなっています。

①賛助会費も税法上の優遇措置が受けられます。

②寄付金は従前同様、所得税、法人税、相続税の優遇措置が受けられます。なお、個人の方の寄付金は、所得税に関して「所得控除」または「税額控除」のいずれかの方式を選択適用することができます。

※制度及び納税時の事務手続き等の詳細につきましては、納税地の税務署にお尋ね下さい。



賛助会員へのご加入及びご寄附のお願い

当財団は、主に難治性疾患等に関する調査研究及び研究奨励助成並びに関係情報の提供などを行っている公益財団法人であり、事業運営は、主に賛助会員による会費、一般の方々や法人様からのご寄附並びに国庫補助金及び資産運用益によって賄われております。

円滑な事業運営により難病で御苦勞をされておられる患者さん及びご家族のご期待にお応えするべく極力努力しております。

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。

(1) 賛助会員について

⇒ 賛助会員規程（抜粋） ⇐

(会員の資格)

第2条 会員とは、本財団の目的及び事業内容等の主旨に賛同し、会員として加入した個人又は団体とする。

(会費の納入)

第4条 会員は次の各号により賛助会費（以下「会費」という。）を納入する。

(1) 団体 1口 10万円（年額）

(2) 個人 1口 1万円（年額）

2 会員は、会費を毎年4月末日までに納入するものとする。ただし、事業年度開始後に加入する場合は、加入後速やかに納入するものとする。

(会費の使途)

第5条 本財団は、毎事業年度毎に納入された会費の総額の50%以上を公益目的事業に使用する。

(退 会)

第7条 会員はいつでも退会通知を本財団に提出することにより、退会することができる。

2 前項の場合、既納の会費は返還しない。

(2) ご寄附について

金額は問いませんので、当財団へご連絡をお願いいたします。

また、規程に基づき厚生労働大臣又は当財団理事長からの感謝状の贈呈があります。

(3) 寄附等に関する所得税、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、寄附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できます。

※詳しくは納税地の税務署にお尋ね下さい。

(4) 手続きについて

		寄附等の種類	申込手続き	お振込先
賛助会員	法人 (団体)	1口 10万円 (年間) (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 からも申込書を ダウンロードできます	【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 【三菱東京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≫ コウセイ・イソノホウジン 公益財団法人 ナル・ヨウカイ・カンフョウ・イソノ 難病医学研究財団
	個人	1口 1万円 (年間) (1口以上何口でも結構です)		
寄 附		金額は問いません (随 時)	寄附申込書 (ご送付いたします) ※当財団ホームページ からも申込書を ダウンロードできます	

◎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

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町1-6-3

B.D.A 神田小川町ビル5F

電話 03-3257-9021

<http://www.nanbyou.jp>

【難病情報センター】

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