

No. 49
2018.10

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「菩提寺の秋、彼岸の人」

理 事 長 大 塚 義 治 2

1. 財団の概要 4

2. 平成28年度（第41回）医学研究奨励助成金受賞者の研究報告概要 6

3. 平成30年度 医学研究奨励事業の応募状況について 30

4. 難病相談支援センターの活動状況

北九州市難病相談支援センター

難病支援担当係長 河 津 博 美 30

5. 新着情報

難病対策の動向について 32





菩提寺の秋、彼岸の人

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 副社長)

暦^{こよみ}の上ではとくに秋なのに殊^{ことさら}更暑さが厳しかった去る休日、私と家内は、ある法事のために、郷里の菩提寺を訪れた。私の郷里は、北関東地方の山々の麓^{ひだ}にひっそりと埋^{うず}もれているような、小さな村落である。昭和と平成の大合併によって、名前こそ「村」から「町」へ、そして「市」に変わったが、むしろその度に、過疎化と少子化と高齢化が一段と進行したように思われる。

その菩提寺の現在の住職は、幼い頃の遊び仲間である。往時の悪ガキぶりを知っているから、よく響く読経も、分かりやすい説法も、私には有難味^{ありがたみ}が今ひとつなのだが（失礼）、私には、この寺を舞台にした幾つもの忘れがたい思い出がある。次の話しもその一つだ。

もう10年以上も前のことだが、仕事の関係で初めてお会いした方と、用件を終えた雑談の中で、それぞれの故郷の話しになった。私が出身の県を言うと、「同県のどちらですか？」と彼が尋ねる。私の故郷^{ひな}の鄙^{ひな}びた山村など、同県人でも知らぬ人が多い。「申し上げてもご存じないと思いますよ」と言う私に、とにかく言ってみてほしい、と彼は迫る。旧町の名を告げると「知っています」という返事。さらに畳み掛けて、同町のどちらですか、と訊く。「いや、それこそ、言ってみても……」と苦笑する私。しかし彼が真面目な表情で私の答えを促すので、知るはずがないと思いながら旧村の名を告げると、何と、彼はそれも知っていると言い、さらにこうつけ加えたのである。

「常楽寺のお母さん、いや、お寺の奥様はお変わりないでしょうか」

啞然^{あぜん}とした。常楽寺とは菩提寺の名なのだ。訳を聞いて、私は唖^{うな}った。彼の故郷は隣県だが、たまたま彼の父親と常楽寺の先代住職が友人だった縁で、高校生のときに毎年、夏休みの期間は避暑と受験勉強を兼ねて同寺に長期の寄宿をした。そのとき住職の奥様に、母親のように良くしてもらったというのだ。つまり奥様とは、現在の住職の母上である。むろん私もよく存じ上げている。

「もう八十をかなり超えているはずですが、お元気ですよ」

そう伝えながら私は、世間は狭いものだというが……と驚嘆するばかりだった。

それからしばらく経ったある日、突然、彼が私を訪ねてきた。報告したいことがあると言う。

「三十何年かぶりに、常楽寺のお母さん、いや、奥様にお会いしてきました」

過日の私との会話で無性に懐かしくなり、矢も盾もたまらない気分になって、常楽寺に行ってきたというのである。奥様は突然の彼の来訪をたいへん驚き、同時に再会をことのほか喜んで、二人とも積もる思い出話に時の経つのを忘れた。しかしやがて、無情にも帰りの時間が迫ってくる。

まさに後ろ髪を引かれる思いで「また来ます」と立ち上がった彼を、門まで見送りに出た奥様が、「今度はいつお会い出来るんでしょうね。まさか次も三十年後では……」と冗談めかして言いかけ、急に声を詰まらせた。その途端、彼も一挙に何かがこみ上げてきて、思わず肩を抱き合い、言葉もな

く二人で泣いてしまった、という――。

後日談がある。そんな報告を聞いてからさしたる年数を経ずして、奥様は彼岸に渡られた。だがあろうことか、彼もまた昨年、足早にこの世を去ってしまったのだ。今頃二人は、彼の地で、思いがけなく早い再会を互いに驚きながら、思い出話の続きをしていることだろう。

冒頭に、この秋、常楽寺を法事のために訪れたと書いた。その法事というのは、実は、生まれて
ふたつき二月に満たない短い期間でその生涯を閉じてしまった、私の長女の三十三回忌法要だったのである。

三十年余り前のその日の朝、赤ちゃんが少し熱っぽいようなので近くの医院に連れていくわ、という家内の言葉に、私はさして心配することもなく、軽い気持ちで頷いて出勤の途についた。だが、その数時間後、勤務先に電話をしてきた家内の怯えたような声は、尋常ではなかった。

教えられた病院に駆けつけると、私の到着を待っていたとばかり、若い小児科医が私と家内を一室に招じ入れた。説明は、愕然とする内容だった。長女の疾病は感染症だが容易ならざるものであること、この病院の施設設備は立派ではないがどんな医療機関にも負けない治療をする自信があること、医療チーム全員が全力を尽くすこと、今晚は我々二人も病院内で過ごしてほしいこと……。

衝撃を受けた二人が悄然と部屋を出ようとする、担当医がそれとなく私だけ呼び留め、より突っ込んだ、要は、もう一段厳しい内容の説明を手短かに加えるのだった。

それからの長い時間、私と家内は、人気の少なくなった廊下の待合椅子で、胸中に広がって来る暗雲を懸命に打ち消していた。様々な思いが行き来した。第一子が男児だったので、長女の誕生は私たちにとって待望のものだったのだ。若い担当医は、その間も何度か私たちのところを訪れ、家内にはほんの少しオブラートに包み、私にはより率直で具体的で正確な状況を伝えていった。

まんじりとしないうちに外が白み始めた頃、私は、寝不足を隠せない顔をした担当医から呼ばれた。ドクターズ・カーを呼び、連携する大学病院に患者を運んではどうかという。だが、「患者さんのためというより、お母さんのお気持ちを考えて、ということです。率直に申し上げれば……」大学病院まで行き着くかどうか微妙な状況だと言う。私は暗然たる思いで手配をお願いした。

私が再び呼ばれたのは、しばらくしてサイレンの音が聞こえてきたのとほぼ同時だった。医師の表情が硬く、緊張しているのが分かった。「手配したドクターズ・カーにお乗せすることができそうにありません」――。私は黙って頷くより他なかった。

厳粛な時が過ぎ、沈痛な一通りの措置と手続きが終わると、霊安室に小さな棺が置かれた。医療チームのスタッフもわが子の冥福を祈ってくれたが、私たち夫婦はまだ放心状態のような、茫然とした気分の中にいた。だが、ふと隣の若き小児科医に視線を移したとき、私は思わず彼の顔を見直した。その頬に、幾筋もの涙が流れているのが見えたのだ。訊かれるともなく彼が口を開いた。

「私は子供が大好きでこの道を選んだんです。ですから、どうにもたまらなくて……」

そう言って絶句した。現代の医学の下で力の限り治療を施してもなお、こんな小さな命一つ救うことができない無念さ、遣る瀬な^{やせ}さ。そんな思いを必死に堪えているように私には見えた。

余りにも辛い出来事ではあった。だが、もしこれがどうにもならない運命であったのなら、こうした熱い気持ちを持った医師に看取られたのがせめてもの慰めではないのか。静寂と深い悲しみの中で、私はそう思った。それは、この季節には珍しい、強い秋雨の降る日のことであつた。

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。

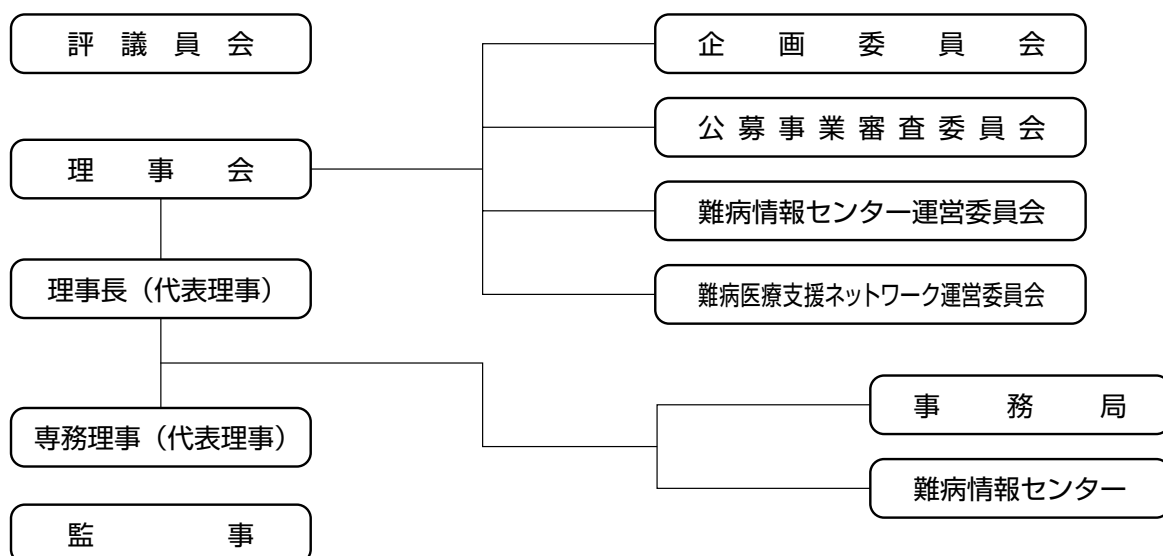
事業内容

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

(平成30年10月現在)



役 員

理事長 (代表理事)	大塚 義治
専務理事 (代表理事)	遠藤 弘良
理事	大澤 眞木子
〃	北村 聖
〃	工藤 翔二
〃	宮坂 信之
〃	山本 一彦
監事	鹿毛 雄二
〃	栗原 安夫

日本赤十字社 副社長

聖路加国際大学大学院公衆衛生学研究科 研究科長

東京女子医科大学 名誉教授

国際医療福祉大学医学部 医学部長

(公財)結核予防会 理事長

東京医科歯科大学 名誉教授

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

ブラックストーン・グループジャパン(株) 特別顧問

栗原安夫公認会計士事務所

評 議 員 会

会長	高久 史磨
評議員	青木 清
〃	稲葉 裕
〃	葛原 茂樹
〃	齋藤 英彦
〃	猿田 享男
〃	谷口 克
〃	廣瀬 和彦
〃	松谷 有希雄
〃	御子柴 克彦
〃	溝口 秀昭
〃	吉倉 廣
〃	吉原 健二

(公社)地域医療振興協会 会長

(公財)生存科学研究所 理事長

救世軍清瀬病院 副院長

鈴鹿医療科学大学大学院医療科学研究科 研究科長

国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長

慶應義塾大学 名誉教授

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 特別顧問

城西病院附属クリニック 所長

国立保健医療科学院 名誉院長

国立研究開発法人理化学研究所脳科学総合研究センター

発生神経生物研究チーム シニアチームリーダー

東京女子医科大学 名誉教授

国立感染症研究所 名誉所員

前(公財)難病医学研究財団 理事

⇒ 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年度より「臨床枠」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、満45才未満まで対象としている。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28年度は、一般枠へ52名（男性34名、女性16名）、臨床枠へ30名（男性21名、女性9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28年度(第41回) 医学研究奨励助成金贈呈式

平成 29 年 1 月 12 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	吉原 健二
(4) 祝 辞	厚生労働省健康局長	福島 靖正 殿
	上智大学 名誉教授	青木 清 殿
(5) 受賞者代表謝辞	神戸大学大学院医学研究科	特命准教授
		池田真理子 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28年度（第41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)

- 福山型筋ジストロフィーにおける細胞移動障害の治療法確立
〔池田 真理子 藤田保健衛生大学遺伝カウンセリング室 病院准教授〕
研究対象疾患：福山型先天性筋ジストロフィー
- 心アミロイドーシスの病態発症に関わる分子メカニズムの解明
〔遠藤 仁 慶應義塾大学医学部循環器内科 特任講師〕
研究対象疾患：全身性アミロイドーシス
- 小胞体マイクロフラグメントを標的とした神経変性疾患の診断・治療戦略構築
〔齋藤 敦 広島大学大学院医歯薬保健学研究科ストレス分子動態学 寄附講座准教授〕
研究対象疾患：パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症
- ATR-X症候群における認知機能障害の原因解明と治療法開発
〔塩田 倫史 岐阜薬科大学学生体機能解析学大講座分子生物学研究室 准教授〕
研究対象疾患：ATR-X症候群
- 軸索の機能障害に着目した筋萎縮性側索硬化症の病態解明
〔鈴木 直輝 東北大学神経内科 助教〕
研究対象疾患：筋萎縮性側索硬化症
- MIRAGE症候群の分子病態の解明
〔鳴海 覚志 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室長〕
研究対象疾患：先天性副腎低形成症、MIRAGE症候群

(臨床枠)

- 安静時脳機能MRIと血清タンパク質濃度測定を統合した新規筋萎縮性側索硬化症診断バイオマーカー開発
〔佐光 亘 徳島大学大学院臨床神経科学分野 助教〕
研究対象疾患：筋萎縮性側索硬化症
- 脱髄性疾患におけるT細胞受容体遺伝子再構成異常の意義の解明
〔篠田 紘司 ペンシルバニア大学ペレルマン医学大学院神経内科学 博士研究員〕
研究対象疾患：多発性硬化症、視神経脊髄炎
- 植込型左室補助人工心臓によるdestination therapyを見据えた最適な患者選択・患者管理の確立
〔藤野 剛雄 九州大学大学院医学研究院重症心肺不全講座 助教〕
研究対象疾患：特発性拡張型心筋症
- 神経線維腫症2型の重症度に関わる遺伝子解析研究
〔宮脇 哲 東京大学医学部附属病院脳神経外科 助教〕
研究対象疾患：神経線維腫症2型
- 遺伝子検査を用いてもやや病予後不良例を早期予見する手法の構築
〔武川 麻紀 東京医科歯科大学脳神経外科 非常勤講師〕
研究対象疾患：もやもや病

福山型筋ジストロフィーにおける 細胞移動障害の治療法確立

藤田保健衛生大学遺伝カウンセリング室 病院准教授 池田 真理子



研究目的

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は日本に特有の、重症の筋ジストロフィーに高度の中枢神経症状（てんかんや発達の遅れなど）を伴う重篤な難病で、治療法はない。本研究では、FCMDの中枢神経症状に対する治療法の開発を目的とし、疾患の発生過程の神経細胞における移動障害の機序を解明するため、患者由来のiPS細胞系を用いた神経細胞系における三次元培養を行い、その病態の解明を目的に研究を行う。この三次元の分化培養方法は、日本が世界に先駆けて開発した、画期的な細胞系の中枢神経系モデルである（Kadoshima et al PNAS, 2014）。この疾患モデルを用い、胎生期の細胞移動障害の分子基盤や、治療の臨界期の検討を行う。最終目標として、FCMDの細胞移動障害の回復を誘導する治療法の確立を行なう。本研究では、この実現のための基礎的研究を1年間で行う。

研究の背景

- （1）疾患：FCMDは日本特有の疾患であり筋ジストロフィー、II型滑脳症、眼奇形を示す常染色体劣性遺伝疾患である。日本で2番目に多い小児の筋疾患で10代のうちに死に至る重篤な疾患である。



先天性筋ジストロフィー

脳奇形・多小脳回・小脳嚢胞
など多彩な中枢奇形

福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)

日本で2番目に多い、本邦特有の小児筋ジストロフィー
中枢神経異常(II型滑脳症・多小脳回・てんかん・知的発
達障害)を必発。
神経細胞移動異常と考えられるが
中枢系の発症機序は未解明で治療法はない。

発症頻度:1 / 34,000 保因者頻度:1 / 90
患者は日本に約1,000から2000名
生涯歩行不能・ほとんどが10代で死に至る

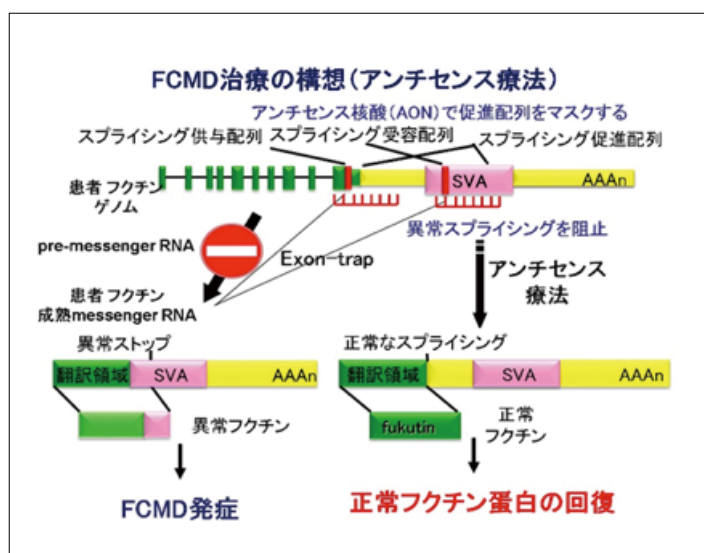
α-ジストログリカノパチー (FCMDの類縁疾患)
muscle eye brain 病、Walker-Warburg 症候群などで
O-マンノース型の糖鎖が欠損し、共通の臨床症状を持ち、
世界中に患者が存在する。(責任遺伝子18個)

FCMDは重度の知的障害、てんかんなどの中枢神経合併症があり脳形成時期の細胞移動障害が原因だとされているが詳細は不明である。1 殆どのFCMD患者は、フクチン遺伝子の3' 非翻訳領域に約3 kbの歩く遺伝子であるレトロトランスポゾ

ン(SVA)の挿入型変異を認める(Kobayashi, et al, Nature 1998)。患者は日本に約1000人程度存在すると考えられている。

- （2）受賞者によるFCMD発症機構の発見、及びアンチセンス治療

受賞者はFCMDが原因遺伝子フクチンの非翻訳領域に挿入された、歩く遺伝子と言われる、レトロトランスポゾンの挿入変異により、最終エクソン内に異常なスプライシングが引き起こされ、新生エクソン由来の異常蛋白が産生される、スプライシング異常症であることを見出した。(Taniguchi-Ikeda



et al, Nature, 2011)。さらに、この標的配列にアンチセンス核酸（AON）を細胞の核の中で結合させ異常スプライシングを阻止し正常なスプライシングを誘導する治療法（アンチセンス療法）が有効と考えた。そこで、異常スプライシング標的配列に対するAONを設計し、モデルマウスより樹立したES細胞系、患者由来筋管細胞、マウス骨格筋への経尾静脈投与を行ったところ、その全てにおいて正常型フクチン mRNAの回復、正常フクチン蛋白の回復、

そして機能的回復を示唆する α DGの糖鎖修飾の回復に成功した。この結果は、FCMDに対する初の骨格筋に対する根治療法（特許取得-1）である。その後製薬会社と共同開発を開始し、現在臨床応用に向けて前臨床試験に入り、大型動物を用いて薬剤の安全性や投与用量、薬物動態の検討を行っている。

研究結果

本助成金の支援を受け、受賞者は患者由来細胞よりiPS細胞を樹立し、最適な三次元培養法を試み、試験管の中において脳の構造を構築することを試みた。iPS細胞は株間の差があるため、複数の細胞で、分化培養法を行い、最も分化に適した細胞株を選別した。また、脳への分化にかかる時間や、分化培養によって形成された脳組織の大きさや脳へ正しく分化した細胞を解析するために、それぞれの分化時期に発現する遺伝子マーカーを標的に免疫染色法や、遺伝子発現解析法をもちいて、FCMD患者と正常対照株での比較をおこなった。結果、FCMD患者由来のiPS細胞を用いて、脳皮質まで分化させることに成功した。一方、患者細胞と正常対照株では、脳分化の時間軸や大きさには大きな差はみられず、形成された脳皮質の形状にも、株間のばらつきを越えるほどの大きな差もみられなかった（培養70日目までの検討）。既報の三次元培養法はヒトES細胞を用いており、iPS細胞を用いての三次元培養分化法は今後更なる改良が必要であることが示された。また、さらなる長期の培養を行い、胎内のどの時期のどの神経細胞に、主な病状を示すかについて、更なる検討が必要と考えられた（未発表）。今後はアンチセンス核酸による、脳形成異常の治療を行い、治療の臨界期を検討する予定である。

謝 辞

このたびは難病財団にこのような栄誉な研究助成をいただき、日々の研究に大変励みになりました。この場を借りて、深謝いたします。誠にありがとうございました。この研究をさらに発展させ、未だ開発されていない、FCMDへの中枢治療の実現を目指し、今後ともさらに努力して研究に励みたいと存じます。

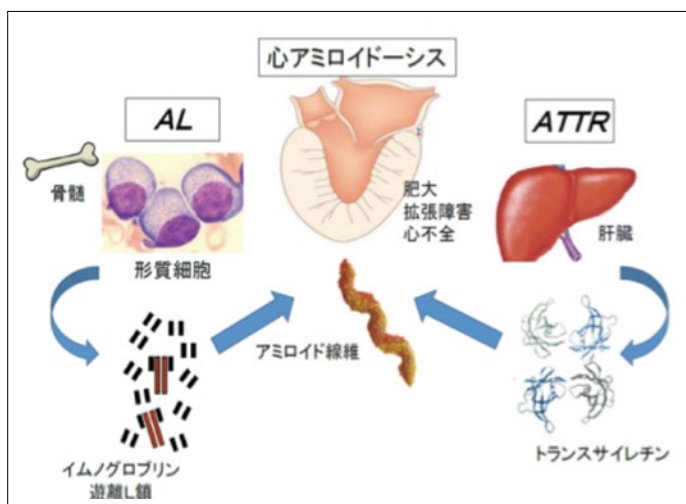
心アミロイドーシスの病態発症に関わる 分子メカニズムの解明

慶應義塾大学医学部循環器内科 特任講師 遠藤 仁



近年、心血管疾患の病態解明および治療開発が進歩し、多くの循環器疾患は何らかの治療手段を有することが多いです。しかし、いまだ病気のメカニズムが不明で、有効な治療手段の乏しい、予後不良な循環器疾患の一つに、心アミロイドーシスがあります。

アミロイドーシスは、特定の原因蛋白が立体構造の変化から重合凝集してアミロイド線維を形成し、細胞間質に沈着することで組織の機能障害を招く全身性疾患です。心臓にアミロイド沈着、機能的異常をきたした病態を心アミロイドーシスと呼称します。アミロイドの原料となるタンパク質には数多くの種類が存在しますが、心アミロイドーシスをきたす原因タンパク質は、イムノグロブリン遊離L鎖（AL型）とトランスサイレチン（ATTR型）の主に二種類です。ALは、免疫を司る形質細胞の異常増殖また抗体の異常産生を原因とした多発性骨髄腫と類似する病態です。また、ATTRは、肝臓で合成されるTTR蛋白に変異をきたした遺伝性ATTR と、変異のない野生型ATTRが存在し、どちらもTTR蛋白の正常な折り畳みが障害されることで、アミロイド形成を引き起こしている疾患群です。AL、ATTRともにアミロイド沈着は全身の様々な臓器に認められますが、生命予後は心病変の重症度によって規定されており、本疾患の



早期診断・治療は極めて重要と考えられています。今日、本邦ではアミロイドーシスを循環器医が主科で診ることは少ないです。ALは形質細胞の異常であることから血液内科が、ATTRは病初期に神経症状を呈する症例があるので神経内科が診ています。しかし、AL、ATTRは心アミロイドーシスをきたすため、予後不良な「心疾患」として循環器医が主体的に携わる必要があり、我々の施設では本疾患の専門外来を開設しています。

AL、ATTRの両群は全く異なるタンパク質ですが、心臓に蓄積した際、その病像は類似しています。心臓の間質にアミロイド蛋白が蓄積することで、心肥大、左室の拡張障害主体の病態を呈するとともに、収縮障害や伝導障害、致死的な不整脈も引き起こします。また、予後についてはAL型の方が悪いですが、心不全の発症リスクについてはどちらも大きな違いはなく、ともに高いです（*Circulation*, 2014）。このように、心アミロイドーシスは、それぞれ異なる前駆蛋白により発症するが、特徴的な共通点と相違点を有していると考えられます。

我々は患者様の検査で得られた、または同意によりご提供頂いた生体サンプルを用いて、いくつかの研究を進めています。一つは生検で得られた心臓組織サンプルを用い、質量分析器による解析手法およびイメージング技術を応用し、アミロイド蓄積による組織局所の変化について解析することを行っています。病初期にわずかなアミロイドが沈着した際の間質環境の変化をとらえることができれば早期診断および診断率向上につながると考えています。質量分析器によるイメージング技術を用いると、アミロイドの前駆タンパク自体、またはそれに付随して動く蛋白や脂質などを直接画像化することも可能です。また、国内最高水準の分解能を有する質量分析器を本施設は所有しており、この分析器を用いることでnon Target解析も可能であり、アミロイド沈着とともに特異的に集積しているまったく未知の物質の同定も可能です。

また我々は疾患解析を目的として、特に野生型のATTRについて患者様の血液検体からiPS細胞を樹立することも目指しています。いわゆる老人性アミロイドーシスは変異のない正常のトランスサイレチンタンパクでありながら、異常なアミロイドを形成し、心臓間質に蓄積します。このような背景にはタンパク自体の問題より、蓄積する心臓の細胞側の要素も検討する必要があります。iPS細胞から肝臓細胞および心臓細胞をそれぞれ分化誘導すれば、肝臓細胞の培養液中のトランスサイレチンを分化した心臓細胞に添加することでそれぞれの病態に対する関わりが明確になると思います。また、これらの細胞は有効なお薬を探すドラッグスクリーニングへの応用も可能だと考えます。

モデル動物の構築は、特にATTRについてこれまで多くの検討がなされてきています。しかし、心アミロイドーシスを呈する実験動物は、いまだによいモデルが開発されていません。我々は、熊本大学の山村研一先生が作出された新規の野生型ATTRモデルを二系統ご供与いただき、動物実験を開始しています。過去のモデルに比べ、より実際の疾患に近い実験動物ですが、早老モデルマウスと交配する、または老化を促進する刺激（活性酸素、過酸化脂質、メタボリックストレス、ERストレス、炎症・補体）を加えることで、心臓にTTRが蓄積し障害をおこすかしらべています。また前述の組織解析・細胞実験によって得られた知見を動物実験に織り込めればと検討しています。

私たちは、これらの研究を通していまだ解明されていない本疾患の心障害のメカニズムを明らかにするとともに、病態の本質に迫る新たな治療戦略を創出したいと願っております。本研究費を助成していただいた難病医学研究財団には深く感謝申し上げます。



小胞体マイクロフラグメントを標的とした神経変性疾患の 診断・治療戦略構築

広島大学大学院医歯薬保健学研究科ストレス分子動態学
寄附講座准教授 齋藤 敦



(1) 細胞内における小胞体マイクロフラグメントの産生

小胞体ストレスセンサー BBF2H7は小胞体ストレスに応答してsite-1 protease (S1P) およびS2Pによって切断を受けて活性化する。しかし切断後に産生されると想定できるS1P、S2P切断部位に挟まれた部分に相当する小ペプチド（小胞体マイクロフラグメント）の機能は不明である。このフラグメントの機能と生理的意義を解明するため、まず小胞体の膜貫通領域の直後からS1P認識サイトの直前までの配列を抗原として抗BBF2H7小胞体マイクロフラグメント抗体を作製した。BBF2H7を発現させたHEK293T細胞に小胞体ストレス誘導剤である $1\mu\text{M}$ タプシガルギン (Tg) および $0.5\mu\text{M}$ A23187を添加し、24時間後にBBF2H7小胞体マイクロフラグメントの発現量を検討した。小胞体ストレスに応答してBBF2H7のN末端断片が増加するとともに小胞体マイクロフラグメントの産生量も増大していることから、BBF2H7小胞体マイクロフラグメントは小胞体ストレス依存的に産生されることが示唆された。また、BBF2H7のS1P認識配列に変異を加えた変異体コンストラクト (BBF2H7 S1P mut) を発現させた細胞では小胞体ストレスを負荷しても小胞体マイクロフラグメントは検出されなかった。S2P欠損CHO細胞 (M19細胞) にBBF2H7を発現させて小胞体ストレスを負荷 ($1\mu\text{M}$ Tg) すると、S2Pを発現させた時のみ小胞体マイクロフラグメントが検出された。以上よりBBF2H7小胞体マイクロフラグメントは小胞体ストレス依存的にS1P、S2Pによる切断を介して産生されることが分かった。

(2) BBF2H7小胞体マイクロフラグメントの凝集性

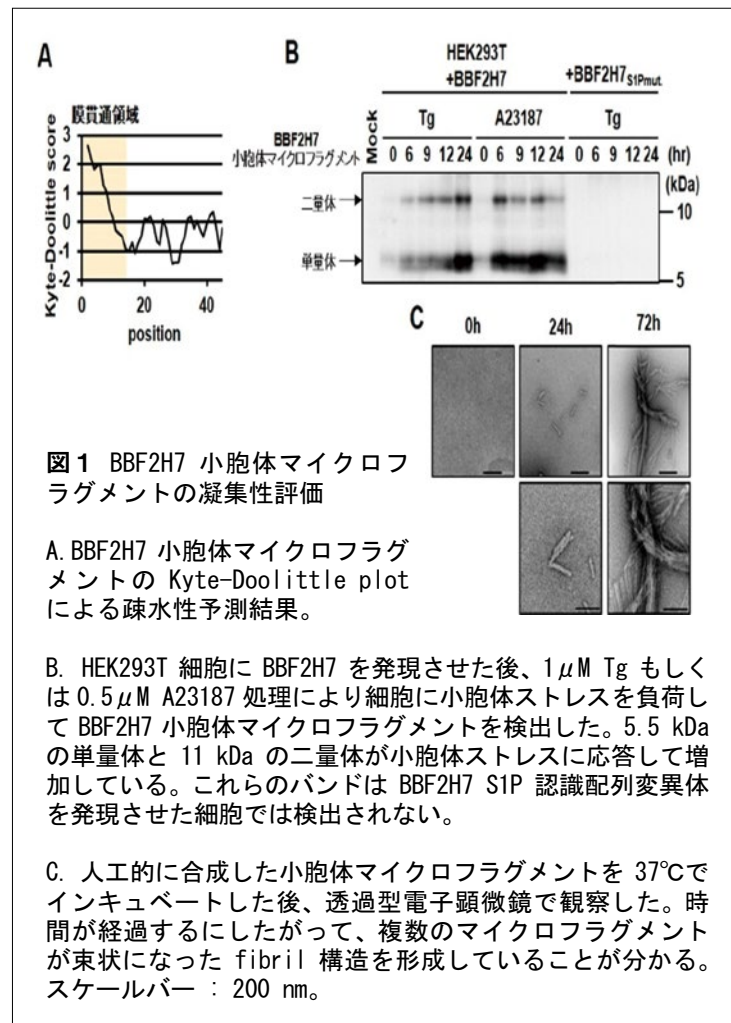
LC-MS/MS解析およびエドマン分解法によって、BBF2H7小胞体マイクロフラグメントはBBF2H7の386番目から430番目に存在する45個のアミノ酸が切り出されたペプチド断片であることが分かった。この配列を基にKyte-Doolittle plot による疎水性予測を行った結果、BBF2H7小胞体マイクロフラグメントのN末端側は非常に高い疎水性を持つことが分かった (図1A)。また、BBF2H7を強制発現させたHEK293T細胞に小胞体ストレスを負荷すると二量体化した小胞体マイクロフラグメントが検出されたことから、小胞体マイクロフラグメントは高い凝集性を持つことが推察された (図1B)。さらに人工的に合成したBBF2H7小胞体マイクロフラグメントを 37°C でインキュベート後、透過型電子顕微鏡によってその形態を観察した (図1C)。その結果、時間経過にしたがって小胞体マイクロフラグメントはfibril様構造を形成した。以上の結果から、BBF2H7小胞体マイクロフラグメントは高い凝集性を有しておりfibril状の凝集体を形成することが明らかになった。以上の研究成果を発表するための学術論文を現在作成中である。

小胞体マイクロフラグメントはS1P、S2Pによる2段階の膜内切断を経て産生されるが、生成後の細胞内動態や分解経路などは未だ不明な点が多い。既知の凝集性タンパク質は細胞のみならず細胞外にも凝集・蓄積するものが複数知られている。このことから小胞体マイクロフラグメントの細胞外分泌、あるいはその動態について検証する必要がある。今後は小胞体マイクロフラグメントの細胞外分泌の有無を明確にする予定である。また、小胞体マイクロフラグメント分解機構の破綻は小胞体マイクロフラグメントの細胞内外における蓄積を促進する可能性がある。したがって、小胞体マイクロフラグメントの局在・分解経路をはじめとする細胞内動態および代謝経路を明らかにすることも必須の課題である。

小胞体マイクロフラグメントは小胞体ストレス依存的に産生されることから、小胞体ストレスが関連する指定難病の病態形成と小胞体マイクロフラグメントの病巣における蓄積との関連が疑われる。そこで、小胞体ストレスが発生していることがわかっているパーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などの病態モデルマウスや患者組織における小胞体マイクロフラグメントの発現・蓄積および組織内分布を確認する予定である。それと同時に上記指定難病で認められる凝集性タンパク質と小胞体マイクロフラグメントの凝集および蓄積における相互作用や病態形成との関連を今後明らかにする。将来的には血中へと分泌される小胞体マイクロフラグメントを高感度に検出可能なELISAシステムを開発することで新たな診断法の確立へと繋げていく。また、小胞体マイクロフラグメントに対する凝集抑制剤を開発することで治療法への応用を試みる。

謝 辞

研究助成金を賜り、研究遂行にご協力頂きました公益財団法人難病医学研究財団には改めて厚く御礼申し上げます。



ATR-X症候群における認知機能障害の原因解明と治療法開発



岐阜薬科大学生体機能解析学大講座分子生物学研究室 准教授 塩田 倫史

《背 景》

ATR-X症候群（X連鎖 α サラセミア知的障がい症候群）はX染色体上の責任遺伝子である ATR Xの変異により男性のみで発症するX連鎖知的障がい症候群の一つです。主症状として重度の知的障がいが見られますが、いまだ治療薬がなく詳しい発症機構も明らかにされていません。日本国内では約100症例が診断されており、世界では日本の症例を含め200症例以上が診断されています。ATR-X症候群では ATR X遺伝子の変異により、 ATR Xタンパク質が機能していないことが報告されています。また、 ATR Xタンパク質は核内クロマチンリモデリング因子であり、特殊なDNAの構造体であるグアニン四重鎖に結合することで遺伝子の発現を調節することが知られています。しかしながら、なぜ核内で機能する因子である ATR Xタンパク質の機能低下が知的障がいの原因になるのか不明でした。本研究では、ATR-X症候群における知的障がいの病態をATR-X症候群モデルマウスを用いて解析しました。そして、ATR-X症候群の知的障がいに有効な薬剤の探索を試みました。

《研究手法・結果》

1) ATR-X症候群における知的障がいの分子機構を解明

本研究では、学習・記憶に重要な役割を担う脳の海馬領域でATR-X症候群モデルマウスを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、X染色体上の母由来インプリント遺伝子である $Xlr3b$ が脳特異的に異常に発現が上昇していることを発見しました。本研究グループは、 ATR Xタンパク質が $Xlr3b$ 遺伝子上流のグアニン四重鎖に結合し、 $Xlr3b$ のDNAメチル化を制御することで、 $Xlr3b$ の発現を調節していることを明らかにしました。また、 $Xlr3b$ の異常な発現上昇が神経細胞の樹状突起mRNA輸送を抑制することでATR-X症候群モデルマウスの神経機能を低下させることを発見しました。

2) ATR-X症候群における知的障がいに有効な薬剤を発見

ATR Xタンパク質はグアニン四重鎖に結合し、遺伝子発現を調節することから、グアニン四重鎖が治療標的のひとつとして考えられます。これまで、グアニン四重鎖に結合する物質としてポリフィリン骨格を有する化合物がいくつか知られています。本研究では、生体内でポリフィリンを産生することができる安全性の高い薬剤「5-アミノレブリン酸」をATR-X症候群モデルマウスに投与し、認知機能に対する薬効評価を行いました。生後、離乳してから2ヶ月間、長期的に口から飲ませたところ、ATR-X症候群モデルマウスでみられた認知機能障がいが改善しました。さらに、網羅的遺伝子発現解析の結果、ATR-X症候群モデルマウス脳において発現異常がみられた遺伝子の約70%を改善することができ、その中に $Xlr3b$ も含まれていました。

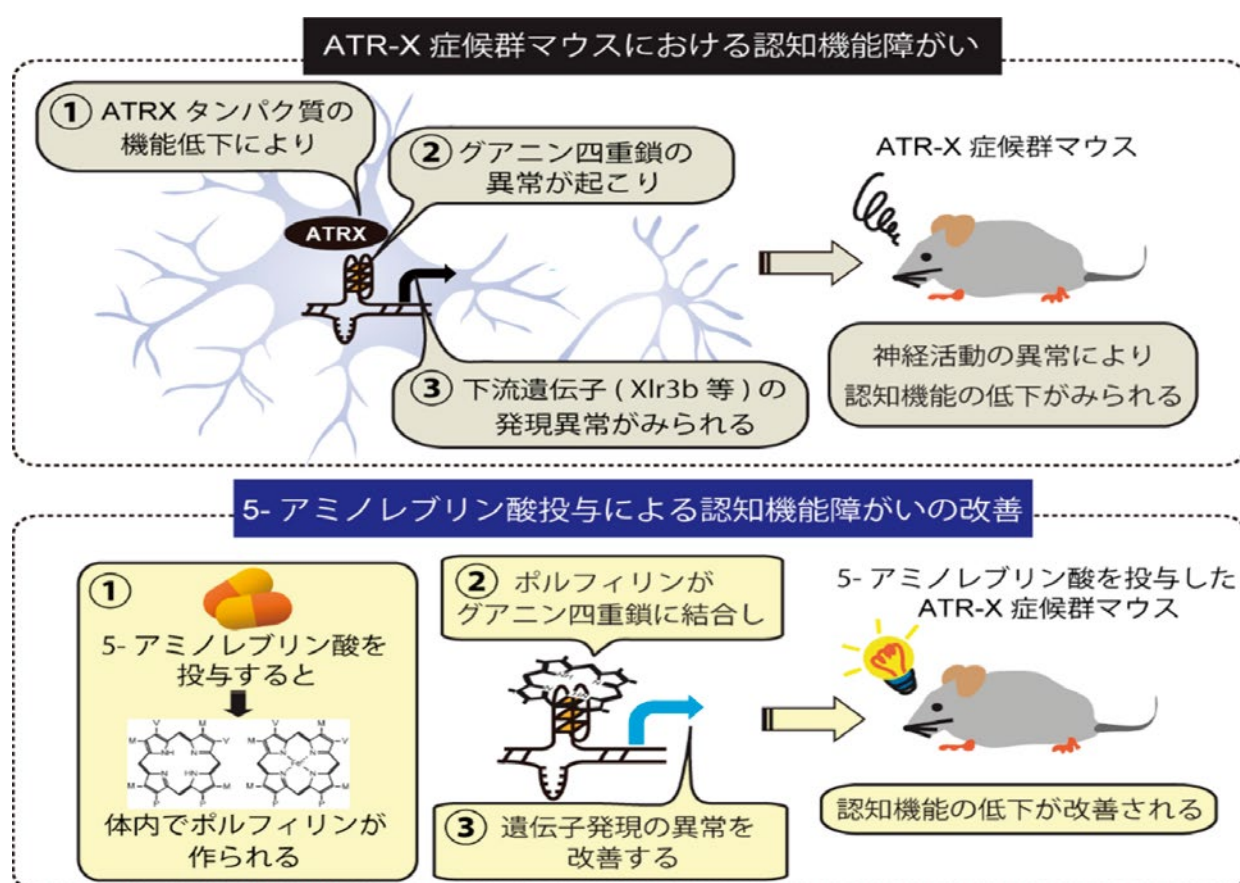
《考察と展望》

本研究では、ATR-X症候群における知的障がいの分子機構にグアニン四重鎖が関与することを発見し、薬剤「5-アミノレブリン酸」が認知機能障がいの改善に有効であることを確認しました。難治性疾患「ATR-X症候群」の治療に新たな光を投げかける画期的な成果といえます。また、グアニン四重鎖は近年、C9ORF72遺伝子のもつGGGGCCリピート配列の異常伸長による家族性の筋萎縮性側索硬化症（ALS）等、様々な難治性神経疾患の病態においても注目されています。今回の発見は、こうした難病の新しい創薬標的の可能性にも寄与することが期待できます。

《成果論文》

Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome

Norifumi Shioda, Yasushi Yabuki, Kouya Yamaguchi, Misaki Onozato, Yue Li, Kenji Kurosawa, Hideyuki Tanabe, Nobuhiko Okamoto, Takumi Era, Hiroshi Sugiyama, Takahito Wada, Kohji Fukunaga. *Nature Medicine*. (2018) in press.



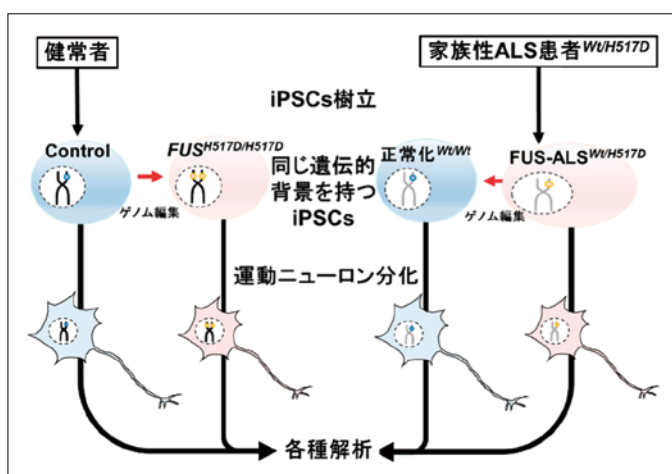
軸索の機能障害に着目した 筋萎縮性側索硬化症の病態解明

東北大学神経内科 助教 鈴木 直輝



1. 背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は大腦皮質から脊髄、脊髄から骨格筋に至る上位・下位の運動ニューロン（神経）を障害し、呼吸筋を含む全身の筋萎縮をきたす致死性の進行性疾患です。東北大学ではALSの原因遺伝子として初めて同定されたsuperoxide dismutase 1（SOD1）遺伝子に変異を持つALSモデルラットを開発し、病態の中心である脊髄運動ニューロンに対して髄腔内投与により肝細胞増殖因子（HGF）という成長因子がALSの病態進行を抑制する効果があることを明らかにしました。現在、ヒトでの第II相治験を実施しています。このようなトランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）の前段階として基礎研究が重要です。京都大学の山中伸弥先生の発見したヒトiPS細胞は特に神経疾患研究において大きなブレイクスルーとなった一方で遺伝的な個人差の違いによるノイズという問題が残っていました。慶應義塾大学・岡野研究室との共同研究によりゲノム編集技術を用いた相同組み換えによってFUS変異患者由来iPS細胞の変異箇所を正常配列に戻したアイソジェニックラインを作成しました。正常化した細胞とペアで比較することで、疾患遺伝子による病態をノイズを抑えて検出することが可能となりました（右図）。



2. 研究の目的

私達はALSモデル動物の解析を通じて前角細胞の病理学的な減少が起こる以前に運動ニューロン特有の構造である非常に長い軸索の異常が起こることを見出しました。比較的病初期から変性がみられる軸索の病態に注目することで新たなALSの治療開発が可能となると考えました。またALSの剖検脳での細胞質内凝集物が見られることからFUSやTDP43などのRNA結合蛋白質は病態の鍵になると考えられていました。RNA代謝異常や蛋白分解異常は神経筋疾患に共通した重要な治療標的になると考えられましたので、これらの経路に焦点を当てて軸索障害の病態解析を進めていくこととしました。

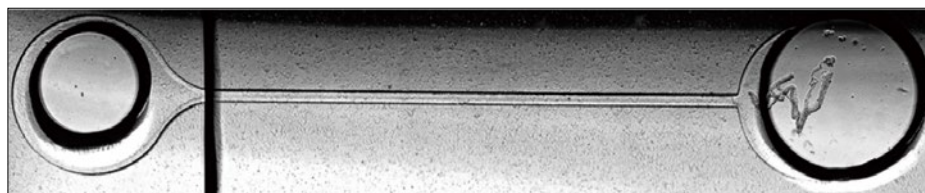
3. 方法

FUS遺伝子変異iPS細胞のアイソジェニックラインは樹立していました。ウイルスベクターを用いたレポーター導入により運動ニューロンをFACSで純化する方法も確立していました。今回注目したALS

原因遺伝子産物FUSはTDP43と共にRNA結合蛋白として知られており、ストレス顆粒形成や転写制御に関わると共にmRNAの細胞体・軸索での局在決定にも関与すると考えられていました。今回は神経細胞死に先行する軸索の機能異常に着目し、次世代シーケンサーを用いてALS病態特異的な遺伝子発現変化を網羅的に捉えると共に、ライブセルイメージングを用いた培養環境下での表現型を確立し、新規治療標的の発見につなげることにしました。

4. 研究成果

ヒト運動ニューロン特異的な現象を観察するため、FUS変異ALS患者由来のiPS細胞を用い、正常人との比較では個体間での遺伝的背景の影響が除去できないため、変異部位以外の遺伝的背景を揃えた、TALENによるゲノム編集済み正常化細胞を比較対象としました。FUS変異患者由来のiPS細胞は既に樹立されており、さらに変異部位以外の遺伝的背景を揃えたゲノム編集済み正常化細胞も作成済みでしたので、ストレス負荷による細胞質の異常凝集体形成が再現できることを確認しました。さらに、軸索構造を培養条件下で再現するために、新規開発したマイクロ流体デバイスを用いて運動ニューロンに神経突起伸長を起こさせることに成功しました。長経路(>400um)スリットデバイスにより樹状突起を区別した上で神経細胞体と軸索とを分離し長期間(20-40日)培養することで、神経変性疾患の病態を培養下で再現することとしました。このデバイスにより細胞体・軸索各々からサンプルを回収することができます(下図)。mRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いたRNAシーケンス解析により、FUS変異のみで見られる遺伝子発現変化を同定することに成功しました。そのうちの遺伝子Xについては特に変異体で発現増加がみられており、この遺伝子Xの発現調整による細胞表現型の変化を現在評価しています。



図：新規マイクロ流体デバイスにより軸索部分のみを回収可能

展 望

今回の研究により筋萎縮性側索硬化症の軸索病態に着目した新たな治療標的を同定してくることができました。今後は治療標的として有用であることの証明を個体レベルの実験で証明していきたいと思います。

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より御礼申し上げます。

MIRAGE症候群の分子病態の解明

国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部
基礎内分泌研究室長 鳴海 覚志



【背景】

私が研究対象としている疾患は、指定難病・先天性副腎低形成症の一病型であるMIRAGE症候群です。この病名は、患者さんにみられる6つの臨床症状、造血異常（Myelodysplasia）、易感染性（Infection）、成長障害（Restriction of growth）、先天性副腎低形成症（Adrenal hypoplasia）、性腺症状（Genital phenotypes）、消化器症状（Enteropathy）の頭文字に由来し、私を含む日本の共同研究グループにより2016年に発見された単一遺伝子疾患です〔原因遺伝子の名前をSAMD9（サムドナイン）と呼びます〕。2018年現在までに診断されている患者さんは日本では14家系15名、海外からの報告を含めても計約30名の患者さんが診断を受けているのみで、稀少疾患と考えられます。MIRAGE症候群は研究の歴史が浅く、疾患の詳細は依然として不明です。

【研究成果】

今回、難病医学研究財団の助成を受けた研究により「造血異常のないMIRAGE症候群」の分子メカニズムの解明に成功しましたので、この場を借りてご報告申し上げます。私ども日本のMIRAGE症候群研究グループとドイツ・ドレスデン大学ヒューブナー教授らのグループによる国際共同研究を行い、共通した特徴をもつ2名のMIRAGE症候群患者さん（日本人およびドイツ人）の詳しい分析を行いました。MIRAGE症候群の病名は上述した通り6つの主要な臨床症状に由来しますが、患者さんは必ずしも6徴候の全てを持つわけではありません。これまでの報告例をみると、男性患者さんでは5徴候以上、女性患者さんでは性腺症状（思春期にならないと異常の有無を判断しにくい）を除く4徴候以上がみられることが多く、また、6徴候の中では「造血異常」が最もよくみられる臨床症状であることがわかっていました。今回、私たちとドレスデン大学で行った共同研究では、2名の「造血異常のないMIRAGE症候群」患者さんについてSAMD9遺伝子の詳細な解析を行いました。すると、MIRAGE症候群の患者さんの血液細胞では、通常、SAMD9変異が1つだけ検出されるのですが、この2名の患者さんの血液細胞では2つの変異が見つかりました。また、2つの変異の組み合わせが特徴的であり、ひとつはSAMD9分子の働きを増加させる変異（これを機能亢進型変異と呼びます）、もうひとつはSAMD9分子の機能を失わせる変異（これを機能低下型変異と呼びます）という組み合わせになっていました。これまでの研究から、MIRAGE症候群患者さんで見られるSAMD9変異は機能亢進型変異であることがわかっていますので、機能低下型変異の存在の方が珍しい現象です。しかも、日本人患者さんの別の細胞（毛根細胞）でSAMD9遺伝子を調べたところ、毛根細胞には機能亢進型変異だけが存在し、機能低下型変異の方は検出されませんでした。このことは、機能低下型変異が血液細胞においてのみ

獲得され、しかもその血液細胞が機能低下型変異をもたない細胞を完全に置き換えたことを意味します。このような機能低下型変異を遺伝学の専門用語で「リバージョン変異」と呼びますが、病気の原因となっている機能亢進型変異の働きを打ち消すという意味で「良い変異」と考えられます（図1）。

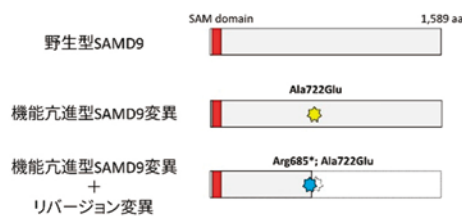


図1 リバージョン変異の例

野生型 SAMD9 タンパク質は、1589 アミノ酸残基からなり、細胞の増殖を抑える働きがある。SAMD9 に機能亢進型変異（図中では Ala722Glu）が生じると、細胞増殖抑制が過剰に抑制され、MIRAGE 症候群が起こる。ここで、SAMD9 の働きが失われる変異（図中では Arg685*）が加わると、この変異 SAMD9 の機能が失われるため、細胞増殖抑制が解除される。

したがって、推測ではありますが、細胞増殖の悪いMIRAGE症候群患者さんのたくさんの血液細胞の中のたったひとつの血液細胞にリバージョン変異が起こり、この「良い変異」を持った細胞は細胞増殖の能力が正常化しますので、周囲の増殖の悪い細胞よりも速く増殖することができ（図2）、最終的には全ての血液細胞が「良い変異」をもつ状態にまでなったと考えられるのです。リバージョン変異による血液細胞の再構築現象は、これまでファンコニ貧血などの先天性血液疾患で知られてきた現象ですが、今回の研究を通じて世界で初めて、MIRAGE症候群においても類似の機序で、血液細胞の再構築が起きることを示すことができました。

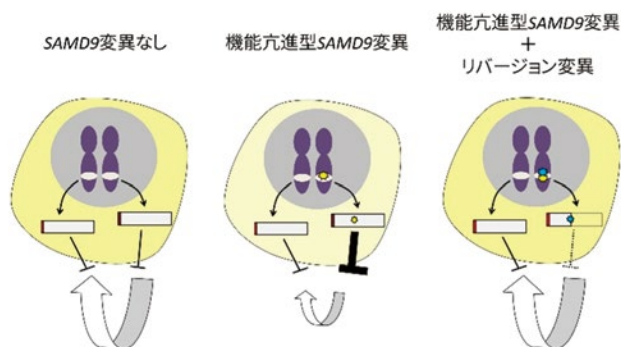


図2 リバージョン変異がもたらす良い影響

SAMD9 変異がない細胞（左）では正常な SAMD9 分子が発現し、細胞増殖をゆるやか抑制している。機能亢進型 SAMD9 変異を有する細胞（中央）では、変異型 SAMD9 分子のために細胞増殖が強く抑制されている。ここにリバージョン変異が生じると（右）、変異型 SAMD9 分子が作られなくなり、細胞増殖の速度が正常に戻る。

【論文】

Shima H, Koehler K, Nomura Y, Sugimoto K, Satoh A, Ogata T, Fukami M, Jühlen R, Schuelke M, Mohnike K, Huebner A, Narumi S.

Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion *SAMD9* mutations.

J Med Genet. 2018;55:81-85.

【謝辞】

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。

安静時脳機能MRIと血清タンパク質濃度測定を統合した 新規筋萎縮性側索硬化症診断バイオマーカー開発

徳島大学大学院臨床神経科学分野 助教 佐光 亘



研究の背景と目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位・下位運動ニューロンと呼ばれる運動神経の原因不明の脱落により、顔面・四肢・呼吸筋の筋力低下・筋萎縮が進行し、最終的には死に至る予後不良な疾患です。上位運動ニューロンは脳の中に存在する運動神経細胞を指します。その神経細胞が軸索と呼ばれる枝を脊髄まで伸ばし、脊髄で下位運動ニューロンに刺激を伝えます。下位運動ニューロンは各筋肉に枝を伸ばし、上位運動ニューロンからの刺激を伝えることにより、筋収縮を調整しています。どちらの運動ニューロンが障害されても筋収縮がうまくいかなくなってしまうますが、それぞれの障害により現れる徴候に違いがあり、上位・下位運動ニューロン徴候と呼ばれています。この上位・下位運動ニューロン徴候に基づく診断基準が国際的には使用されていますが、特に上位運動ニューロン徴候は、その全経過においてでさえもはっきりとしないこともあります。このままでは、上位運動ニューロン徴候を欠くために診断できないALSの方が、新しい薬の恩恵に与れないことが懸念されます。上位運動ニューロン徴候に代わりうる中枢神経異常に基づいた新たな診断法の開発が急務です。

我々は、その代替法として二つ想定していました。一つ目は安静時脳機能MRIですが、人体に障害を与えることなく、脳の機能を測定できる方法です。それを用いて、上位運動ニューロン徴候を含めた中枢神経異常を見出すことを目指しました。二つ目は、血清中のタンパク質の一つであるNeurofilament light chain（NFL）です。NFLは神経の構造タンパク質と考えられていて、神経細胞が壊れることにより血液中に放出されるので、上位運動ニューロンの障害を反映し、ALSの方の血清中で上昇すると考えられています。これら二つの方法を用いて、ALSの診断バイオマーカー開発に挑戦しました。

研究の結果

安静時脳機能MRIを用いた検討では、上位運動ニューロンが存在する脳部位でその活動性が、対照群と比較してALS群で低下していることがわかりました（ $P < 0.001$ ）。その低下の値が臨床診断にどれほど役に立つのかをreceiver operating characteristic curveという図を用いて評価しました。この図には、ALSの方をどれくらい見逃さずに診断できるかを表す感度、また、1からその時の診断はどれほど正しいかを表す特異度を引いた値がそれぞれ縦軸、横軸に記されています。その結果が図1ですが、感度は0.7、特異度は0.91と感度はやや劣りますが、特異度が高い検査方法であることがわかりました。ただしこれは、安静時脳機能MRIを用いた診断方法の元になった少数例での検討のみから得られた結果であり、今後さらに別の大きなグループでの検討が必要です。

また、血清中NFL濃度測定ですが、ALS群で対照群と比較して高い傾向がありますが、有意差には至らず、現時点では、診断における有用性を証明することができませんでした ($P = 0.32$ 、図2)。

図1

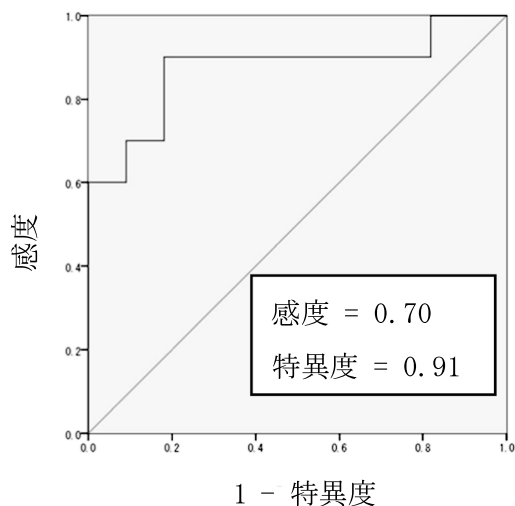
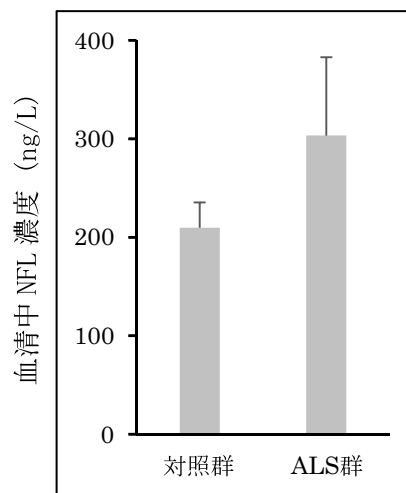


図2



考察と今後の展望

安静時脳機能MRIにより評価できる中枢神経機能異常がALS群において検出されることを証明しました。今後はこの方法が別のALS群でも応用可能かどうかをさらに多くの方を対象に検討していかなければなりません。また、血清中NFL濃度は、ALS群で上昇する傾向はありますが、有意差には至りませんでした。この段階での診断能もそれほど高くはなく、違った方法を用いて血清中NFL濃度測定を行う、あるいはNFL以外のタンパク質濃度測定も行っていく必要があると考えられます。

安静時脳機能MRIは今回用いた以外にも多くの解析方法があり、またMRI自体には、構造的MRIや拡散テンソル画像など、多くの撮影方法があります。これからは、種々の解析・撮影方法を駆使して、最適な方法を見出すことにも努めていく予定です。血清のタンパク質濃度測定も同様に、NFL以外のタンパク質も含め、診断に有用な候補タンパク質を探索し、MRI・血中タンパク質濃度ともに最適な方法が見出された時には、両者を統合した、さらに精度の高い診断バイオマーカーを開発できるよう、邁進していきたいと思っています。

謝 辞

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ご家族の方々に心より御礼申し上げます。

脱髄性疾患における T 細胞受容体遺伝子再構成異常の意義の解明

ペンシルバニア大学ペレルマン医学大学院神経内科学 博士研究員
(前九州大学大学院医学研究院神経内科学 助教) 篠田 紘司



多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は、中枢神経を標的とする自己免疫疾患で、その病態の中心はリンパ球のT細胞であるとされていますが、未だ不明な点が多い疾患です。T細胞とは、リンパ組織や末梢血中に多数存在し、T細胞受容体という分子を細胞の表面に持ち、特定のタンパク質など抗原と呼ばれる物質を認識して、免疫反応を引き起こす免疫細胞の一つです。MSにおいては、何らかの中枢神経の物質を認識して、中枢神経の髄鞘と呼ばれる構造を破壊するのではないかと考えられています。

私たちはこれまで、日本人MS患者さんを対象にした臨床研究を継続して実施してきており、日本人MSは欧米人MSと比較して大脳・小脳の病巣が乏しく、皮質病巣が少ないこと、脊髓障害が強く、髄液IgG異常が少ない等の特徴があること、その一部は日本人に特徴的な遺伝因子の*HLA-DRB1*04:05* 遺伝子アリルと関連することを報告し、人種差が大きいことを示してきています (Ishizu T, et al. *J Neurol Sci* 2009, Osoegawa M, *Mult Scler* 2009, Yoshimura S, et al, *PLOS ONE* 2012, Shinoda K, et al. *Mult Scler* 2017など多数)。この*HLA-DRB1*とは、MSおよびその動物実験モデルにおいて病態の中心にあるとされるT細胞が結合する分子で、T細胞とその標的抗原がMSの病像に重要な役割を果たしていると考えられます。

最近私たちは、1000例規模のアジア人初のMS/NMO生体試料バンク (Japan MS Genetics Consortium) を構築して全ゲノム関連解析を行い、その全ゲノム関連解析により、T細胞受容体 α 鎖および γ 鎖遺伝子領域にゲノム構造異常の一つである欠失型コピー数多型 (copy number variation, CNV) が存在し、これらがMS疾患感受性を著しく高めることをつきとめました (Sato S, et al, *Ann Neurol* 2015)。私たちはこの発見から、細胞の核内に存在する遺伝子からT細胞受容体が産生されるT細胞受容体遺伝子再構成という機構に異常があって、それがMS病態に重要であるという仮説を立てました。そして、T細胞受容体 α 鎖領域 (その内部に δ 鎖領域が含まれる) と γ 鎖領域から産生されるT細胞受容体 γ 鎖と δ 鎖を併せ持つ $\gamma\delta$ 型T細胞に着目しています。

私たちは、まずヒト末梢血中に存在する各種免疫細胞、 $\gamma\delta$ 型T細胞、 $\alpha\beta$ 型T細胞、B細胞などの表面に発現す

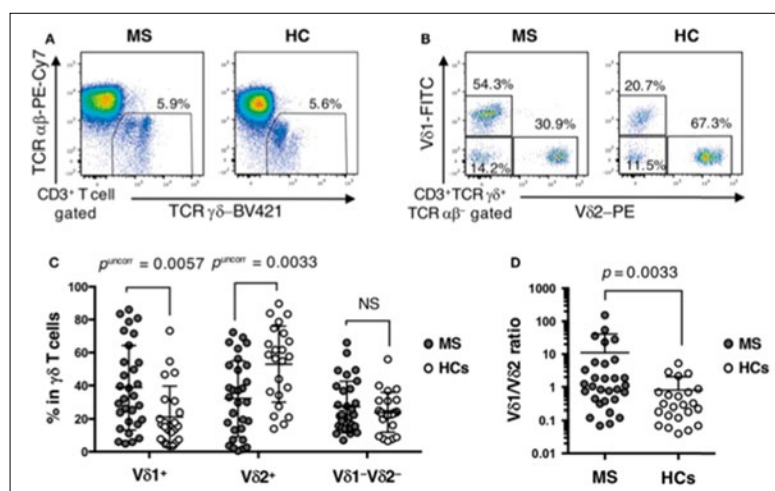


図1. MSと健常者は異なる $\gamma\delta$ 型T細胞サブセットを持つ

る蛋白や、サイトカイン産生を幅広く評価できる実験系を確立しました。そして、九州大学病院神経内科で診療させていただいてMS患者さんのうち、無治療で寛解期のMS群と健常対象群でサンプルを収集し、MS群33名、年齢・性別をマッチさせた健常対象群22名を対象として分析しました。MS群は健常対象群と比較してCD4⁺T細胞中の制御性T細胞(CD25⁺CD127^{low/-})頻度が低下していました。そして、 $\gamma\delta$ 型T細胞では、MS群はV δ 2⁺、V δ 2⁺V γ 9⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞、IL-17A⁺、IFN- γ ⁺、IL-17A⁺IFN- γ ⁺V δ 2⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞の頻度が低下し、V δ 1⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞の頻度とV δ 1/V δ 2比が増加していることを発見しました(図1)。B細胞サブセットには両群で有意な差はありませんでした。健常対象群ではV δ 1/V δ 2比が制御性T細胞頻度と有意に負相関していましたが($r = -0.5927$, $p = 0.0037$)、MS群では関連が消失していました。MS群のV δ 1/V δ 2比は障害度スコアExpanded Disability Status Scaleと強く正に相関していましたが($r = 0.5219$, $p = 0.018$) (図2)。以上のように、MSにおけるV δ 2⁺V γ 9⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞の著減、V δ 1/V δ 2比とMS身体障害度の強い正相関、健常者で認める $\gamma\delta$ 型T細胞と制御性T細胞との有意な関連の喪失がMS病態悪化に関係している可能性を世界で初めて示し、*Frontiers in Immunology*誌にその成果を報告しました(Maimaitijiang G, Shinoda K, et al. *Front Immunol* 2018)。

以上のように、欠失型CNVという形で示唆されていたT細胞受容体再構成異常の少なくとも一部は、 $\gamma\delta$ 型T細胞タイプの偏りではないかと考えています。また、その後も研究は継続しており、インターフェロン β 自己注射などの疾患修飾薬使用下での $\gamma\delta$ 型T細胞の動向、患者さん末梢血中の $\gamma\delta$ 型T細胞の網羅的遺伝子解析などが現在進行中です。

以上のように、欠失型CNVという形で示唆されていたT細胞受容体再構成異常の少なくとも一部は、 $\gamma\delta$ 型T細胞タイプの偏りではないかと考えています。また、その後も研究は継続しており、インターフェロン β 自己注射などの疾患修飾薬使用下での $\gamma\delta$ 型T細胞の動向、患者さん末梢血中の $\gamma\delta$ 型T細胞の網羅的遺伝子解析などが現在進行中です。

本研究は、公益財団法人難病医学研究財団による平成28年度医学研究奨励助成事業のご支援を頂いて遂行することができました。貴重な援助を頂きました公益財団法人難病医学研究財団の関係者の皆様にこの場をお借りして深謝申し上げます。

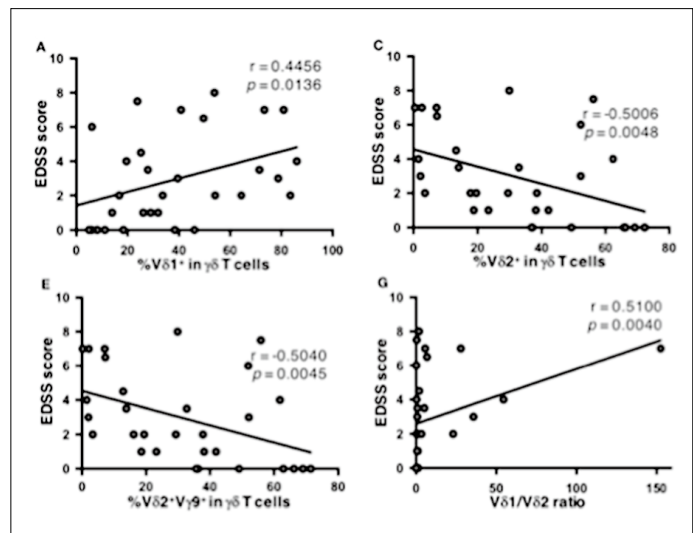


図2. $\gamma\delta$ 型T細胞サブセットと身体障害度の関連



植込型左室補助人工心臓によるdestination therapyを見据えた最適な患者選択・患者管理の確立

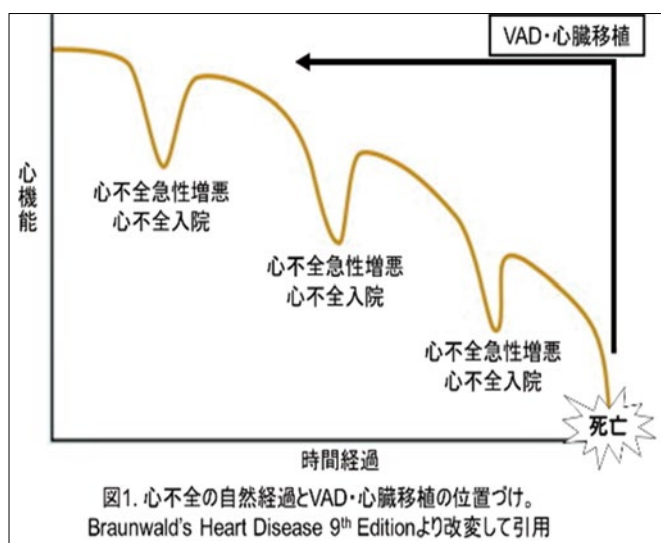
九州大学大学院医学研究院重症心肺不全講座 助教 藤野 剛雄



【はじめに】

特発性拡張型心筋症は根本的な治療法がなく、最適な心不全治療を行っても心不全が進行して入退院を繰り返し、最終的に治療抵抗性の難治性心不全を呈する患者も多い。治療抵抗性心不全を呈した患者に対する治療は、心臓移植、補助人工心臓（ventricular assist device, VAD）など限られた選択肢しかない（図1）。特発性拡張型心筋症はわが国における若年の治療抵抗性心不全患者の大多数を占めており、実際にわが国の心臓移植希望登録者のうち65%を占めている。

植込型VADは、特発性拡張型心筋症を含む重症心不全患者の予後を劇的に改善する治療法である。予後を改善するのみならず、患者は植込型VADを装着したまま自宅退院し社会生活を送ることができ、生活の質（quality of life, QOL）も大幅に改善する。現在、わが国における植込型VADの適応は心臓移植待機期間中（bridge to transplantation）に限られているが、米国では心臓移植適応外の患者に対する植込型VADの永久使用（destination therapy）が半数以上を占めている。わが国でもdestination therapyの治験が進行中であり、近い将来保険診療として導入されれば患者数の大幅な増加が予想されている。



植込型VAD装着後の管理として、合併症を予防し本人のQOLを維持することが最も重要である。今回、植込型VAD装着後の重大な合併症の一つであるポンプ血栓症を早期に発見するための新たな指標を提唱するために以下の研究を行ったので報告する。

【目 的】

ポンプ血栓症は植込型VAD装着後の重大な合併症の一つであり、心不全および溶血性貧血の原因となる。重症となればポンプ停止のリスクもあり、早期発見が極めて重要である。ポンプ血栓症の臨床診断においては、ポンプの回転数を変えた時の左室径の変化を心エコーで観察する「ランプテスト」が有用とされてきたが、大動脈弁逆流（aortic insufficiency, AI）を生じた症例では左室径を用いたランプテストによるポンプ血栓症の診断が困難であることが指摘されていた。そこで今回、ポンプから上行大動脈に血液を送る送血管の血流速をエコーで直接測定する新たなランプテストを提唱し、これがAIを生じた症例においても有効かどうかを検証した。

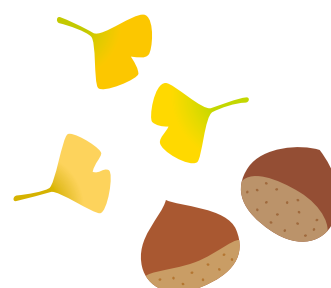
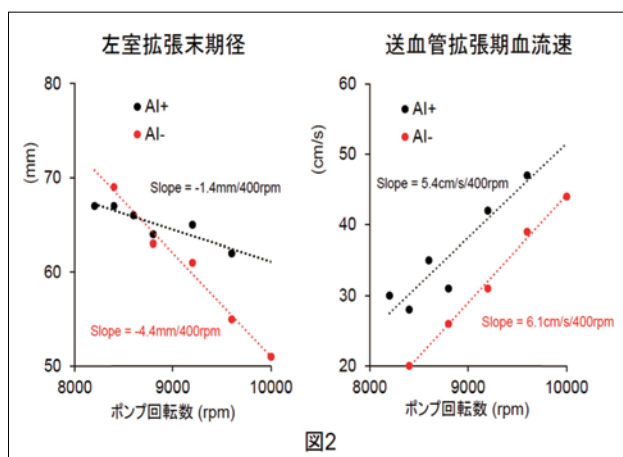
【方法・結果】

九州大学病院で植込型VAD（HeartMate II®（Abbott））装着術を施行した患者のうち、送血管血流速を用いた新しいランプテストを施行した16例を対象として検証した。このうち、II度以上のAIを生じていた（AI+群）のは8例であった。AIが無い症例（AI-群）と比較し、AI+群は体表面積が小さく（ $P=0.036$ ）、心負荷の上昇を示唆するBNP値が高かった（ $P=0.022$ ）。それぞれの群で施行したランプテストの代表的な結果を図2に示す。左室径の変化率は、AI+群ではAI-群と比較し有意に小さくなっていた（ -0.23 ± 0.07 vs -0.38 ± 0.12 , $P<0.01$ ）が、送血管血流速はAI+群でも有意な変化は見られなかった（ 0.48 ± 0.15 vs 0.59 ± 0.16 , $P=0.17$ ）。以上より、左室径を用いたランプテストはAIの有無により有意な影響を受ける一方、送血管血流速を用いたランプテストは、AIを生じた症例においても有用である可能性が示唆された。

また、実際にポンプ血栓症を発症した症例における検証も行った。症例は46歳男性で、特発性拡張型心筋症に対して当院にて植込型VAD装着を行った患者である。装着から約2年後、心不全と溶血性貧血を発症し、ポンプ血栓症が強く疑われた。従来の左室径を用いたランプテストを施行すると、ポンプ回転数の増加に対して左室径の変化率が低下しており、ポンプ血栓症を示唆する所見であった。同時に送血管血流速を用いたランプテストを施行すると、ポンプ血栓症を生じる前と比較しポンプ回転数の増加に対する流速の変化率が大幅に低下していた。また本症例では抗凝固療法の強化によりポンプ血栓症が改善し、改善後のランプテストでは送血管血流速の変化率も再び増加していた。送血管血流速を用いたランプテストは、ポンプ血栓症の診断のみならず、その後の治療効果判定にも有用であることが示唆された。

【終わりに】

本研究の結果は第81回日本循環器学会学術集会、日本心エコー図学会第29回学術集会にて発表を行いました。現在、論文投稿に向けて準備を行っております。本研究の遂行にあたり、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ならびに同財団へのご寄付を賜りました皆様に心より御礼申し上げます。



神経線維腫症 2 型の重症度に関わる遺伝子解析研究



東京大学医学部附属病院脳神経外科 助教 宮脇 哲

研究背景/目的

神経線維腫症 2 型 (NF2) は両側聴神経腫瘍に加え、様々な腫瘍が時間的空間的に多発し、経過とともに確実に機能予後を悪化させ、最終的に死に至らせるものの、根治治療は無く、治療困難な未解決課題の多い疾患の一つです。NF2の臨床像は個々の症例でその表現型 (重症度、予後) や、原因遺伝子であるNF2遺伝子 (exon数: 17) の変異種類や位置が多様であることが知られています。これまでに遺伝子変異の種類・位置と死亡率との関係については多く報告されてきましたが、遺伝子変異・位置と機能予後との関係に関する報告は多くありませんでした。我々は、当院のNF2症例において末梢血DNAのNF2遺伝子の解析を行い、変異の種類や位置と臨床情報 (functional outcome) との関連を統計学的に解析を行いました。

方 法

当院のNF2症例48例に対して同意取得後に採血を行い、リンパ球から末梢血 DNAを抽出。一塩基変異の検出にはSanger sequenceを、さらに大きなdeletionの検出にはMultiple ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法を用いました。機能予後を“ADL: KPS40 $\geq$ ”、“聴力: 有効聴力消失”、“嚥下機能: 経口摂取不可能”、“歩行機能: 全介助”の4項目とし、それぞれの機能予後に及ぼすclinical/genetic factorの解析を行いました。

結果と考察

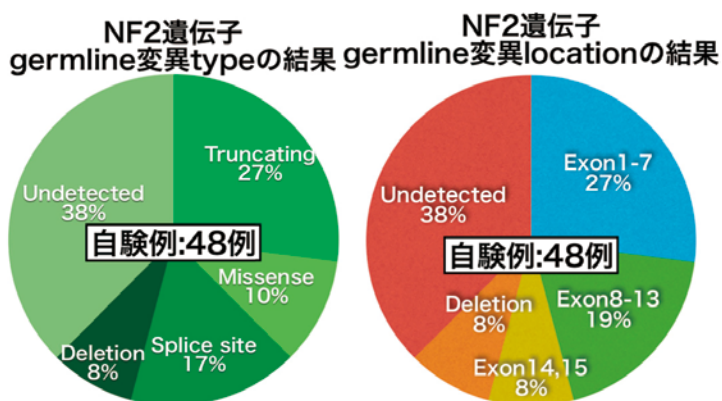
変異型はNonsense: 16.7%, Missense: 10.4%, Splice site: 16.7%, Frameshift: 10.4%, Deletion: 8.3%, Somatic mosaicism or Undetected case: 37.5%でした。また変異場所はExon1-7: 27.1%, Exon8-13: 18.7%, Exon14-15: 8.3%でした。“truncating mutation”, “somatic mosaicism or undetected case”, “発症年齢が低いこと”が機能予後に影響を及ぼす有意なfactorでした。この結果はNF2遺伝子の変異型や発症年齢から重症度や治療タイミングを予測できる可能性を示唆しており、臨床的意義は非常に大きいと考えられました。

また“somatic mosaicism or undetected case”が37.5%も認められたように、過去の報告でも孤発NF2患者のうち3 - 4割はsomatic mosaicismであることが報告されています。またsomatic mosaicismは臨床経過が軽症の傾向があることも報告されており、その検出は臨床的には重要であると思われるま

す。しかしSanger sequence, MLPA法のみではsomatic mosaicismの正確な検出は難しく、今後の研究では“Somatic mosaicism or Undetected case”に当たる37.5%の末梢血DNAに対してdeep sequence及び網羅的遺伝子解析を行っていきたいと考えております。

謝 辞

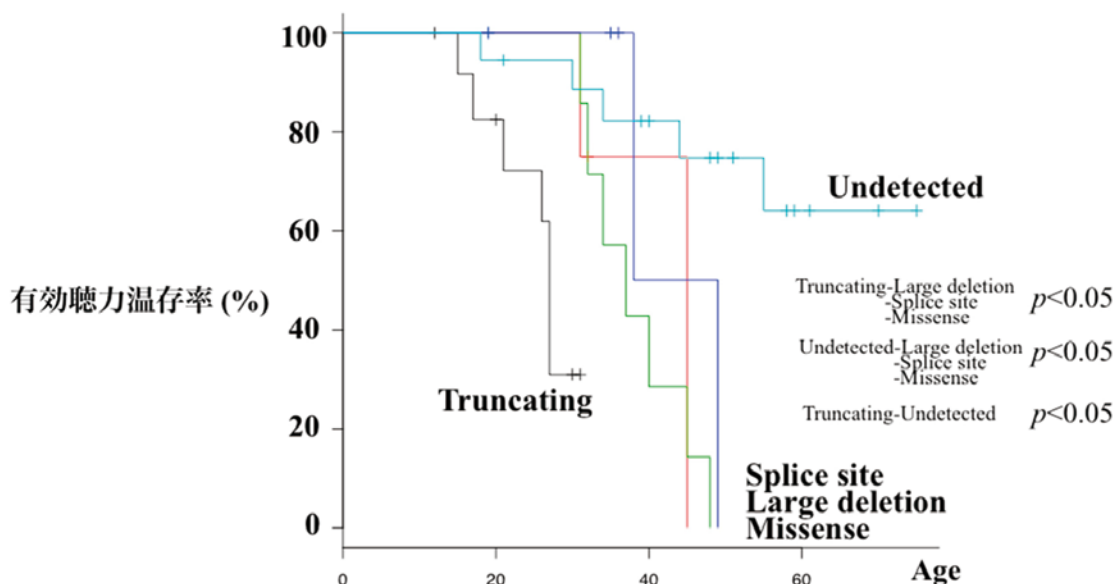
本研究を遂行するにあたり多大なご支援を賜りました公益財団法人難病医学研究財団の皆様にご心より御礼申し上げます。



自験例結果

The Kaplan–Meier method followed by log-rank tests

末梢血DNA mutation type別に見た各年齢での有効聴力温存率



遺伝子検査を用いてもやもや病予後不良例を 早期予見する手法の構築

東京医科歯科大学脳神経外科 非常勤講師 武川 麻紀



【研究背景】

もやもや病は、脳ウィリス動脈輪の進行性狭窄とそれに伴う異常血管網増生により、小児や若年成人において脳梗塞や脳内出血を引き起こす難病である。

病因はいまだ不明であるが、2011年に疾患感受性遺伝子として*RNF213*遺伝子が同定され、同遺伝子のp.R4810K多型が東アジア人患者の大多数で検出されることが明らかとなった。一方で、本多型陰性のもやもや病患者も8-20%存在することが明らかとなり、複数の要因が発病に関与していると考えられている。

臨床においては、小児重症例の治療が大きな課題として残っている。小児もやもや病は、適切な外科的治療を行うことで、8割程度は良好な社会生活を送ることができるが、乳幼児期に脳梗塞で発症する重症例が一部に存在する。このような重症例は、内科的治療や外科的治療を駆使しても知能発達障害を残すことが多く、小児もやもや病治療の大きな問題点となっている。

我々の施設では、750人以上のもやもや病患者に対して診療経験があるが、そのなかでp.R4810K多型陰性患者に小児重症例が多い印象を持った。このことから、p.R4810K多型以外の要因がもやもや病の重症化に寄与しているのではないかと仮説を立てた。

【研究目的】

そこで我々は、予後不良もやもや病の遺伝学的特徴を明らかにすることで、遺伝子検査による予後不良もやもや病を早期に予見する手法の構築を目指した。

本研究では、予後不良もやもや病患者に対し、p.R4810K多型の解析に留まらず、より範囲を広げた全エクソーム解析を行うことで、p.R4810K多型以外の予後不良もやもや病に特有な遺伝子変異を探索した。

【結 果】

1. p.R4810K遺伝子型と予後不良もやもや病との関連解析

遺伝子解析の同意が得られた日本人もやもや病患者132例のうち、動脈硬化性病変との鑑別がしばしば困難となる成人例60例を除き、18歳以下発症の小児例72例を本研究の対象として、p.R4810K多型のgenotypingを行った。

72例のp.R4810K遺伝子型は、GG型は13例（18.1%）、AG型は53例（73.6%）、AA型は6例（8.3%）であった（次ページ表）。このうち、4歳未満発症で知能発達障害を残した予後不良例は72例中6例（8.3%）で、GG型では13例中4例（30.8%）、AG型では53例中2例（3.8%）、AA型では6例中0例（0%）であった。統計学的にも、小児予後不良もやもや病でGG型が多いことが示された。

《予後不良例》

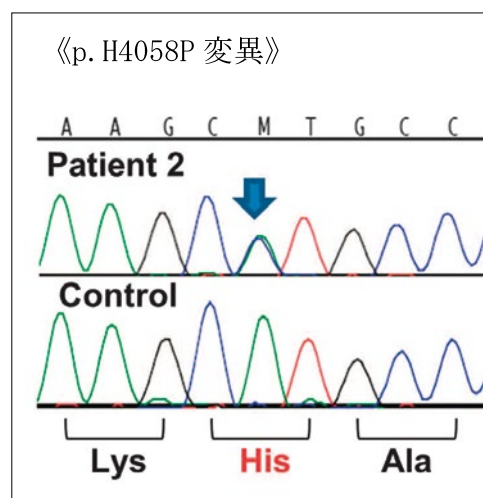
Case	性別	発症時 年齢	症状	家族発症	知能発達 障害	p.R4810K 遺伝子型
1	男	0	梗塞	－	＋	GG
2	男	0	梗塞	－	＋	GG
3	男	1	梗塞	－	＋	GG
4	男	1	梗塞	＋	＋	AG
5	女	2	梗塞	－	＋	GG
6	男	3	梗塞	＋	＋	AG

2. 予後不良もやもや病特有の遺伝子変異の探索

前途の予後不良もやもや病患者6例に対しては、全エクソーム解析を行って共通する有望な遺伝子変異を探索した。

病的意義の高い変異で、予後不良例に共通するものは今のところ検出されていないが、Case 3で新規の病的遺伝子変異を検出した。

Case 3は典型的な乳幼児重症例で、既知のp.R4810K多型は陰性のGG型であったが、*RNF213*遺伝子内のp.H4058P変異をヘテロ接合型で有していた（右図）。p.H4058P変異は、複数の評価法によってタンパク構造変化における障害度が高いと判定され、もやもや病の発病に関与する可能性が示唆された。この結果に関しては、Human Genome Variationにて報告した。



【今後の展望】

全エクソーム解析によって得られた遺伝子情報量は莫大であり、情報処理に多くの時間を要する。今後もデータ解析を継続していくと共に、症例数が増えていくことで、新規病的変異の発見にも繋がると考える。

最後になりましたが、難病医学研究財団のみなさま、ならびにご寄付くださいました支援者のみなさまにお礼申し上げます。

【論文】

Hiroyuki Akagawa, Maki Mukawa, et al. Novel and recurrent *RNF213* variants in Japanese pediatric patients with moyamoya disease. *Human Genome Variation* (2018) 5, 17060

3

平成30年度 公募事業について

1. 医学研究奨励助成事業

応募件数	一般枠	44 件
	臨床枠	20 件
	疫学枠	7 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	11 件
採択予定件数	原則 1 件

※選考結果は平成30年11月上旬申請者等に
通知いたします。

4

難病相談支援センターの活動状況

北九州市難病相談支援センター
難病支援担当係長 河津 博美

北九州市難病相談支援センターは、北九州市難病対策地域協議会の意見や北九州市民の難病当事者・ご家族からの要望を受けて、難病法の大都市特例施行を待たずに平成29年10月、北九州市小倉北区にある北九州市総合保健福祉センター 6 階に開設しました。

北九州市直営のセンターで、相談対応をする専属の保健師 2 名を配置しています。



北九州市難病相談支援センター開所式

主な業務は、「相談支援（個別相談）」「就労支援」「患者・家族会活動支援」「ピアサポーターの養成及び活動する場の提供」「講演会・相談会・交流会の開催」「情報の発信・啓発」です。

様々な窓口相談に行ったが、「たらい回し」になったという話をよく聞きますが、当センターでは、相談者の相談内容を丁寧に聞き取り、情報の整理をしたうえで、必要な関係機関につなぐワンストップの相談対応を心がけています。

当センターの特徴的な取組みは、難病当事者、家族、有識者、北九州市小児慢性特定疾病自立支援員、福岡県難病相談支援センター難病相談支援員をメンバーとする「難病支援研究会」というグループを作り、定期的に協議を行い、難病当事者の意見を尊重した取組みを関係者と一緒に行っていることです。

その取組みのひとつに難病カフェ「なんくるかふえ」の開催があります。北九州市内の商店街の中にあるレンタルキッチンを借りて、1日限定で開店する難病カフェで、疾病の枠を越えた難病当事者・家族の交流の場であると共に、リラックスした雰囲気です。弁護士・社会保険労務士・薬剤師・管理栄養士・保健師・難病相談支援員・小慢相談員等、専門家からの無料相談を受けられる場としています。過去4回開催していますが、商店街の一般の方々にも認知され、地域の市民の方々の難病に関する理解促進の一助にもなっていると思います。

また、難病当事者・家族より「難病に関する情報が入手しにくい」という声が多く聞かれたため、難病に関する情報に特化した北九州市公式フェイスブック「北九州市の難病情報」を開設し、難病に関するイベントや最新医療情報、患者・家族会情報、その他お役立ち情報等、毎日新しい情報を発信しています。

今後も難病当事者・ご家族が地域で孤立することなく、安心・安全に、また質の高い生活ができますよう地域の難病支援の拠点として活動していきます。「困った時に相談ができる場」「患者・家族等が交流できる場」「難病に関する情報を入手する場」として市民の皆様に気軽に利用していただきたいと思っています。



北九州市難病相談支援センター



難病カフェ「なんくるかふえ」

⇒ 難病対策の動向について ⇐

前号（2018年6月、第48号）では、「2018年度（平成30年度）実施分指定難病の追加」、「患者からの申し出等を起点とした指定難病の検討」、「指定難病患者データベースの利活用の在り方に関する検討」及び「2018年度（平成30年度）難病対策予算」についてご紹介いたしました。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、「2019年度（平成31年度）実施分の指定難病の追加検討」、前号でご紹介した「患者からの申し出等を起点とした指定難病の検討」及び「指定難病患者データベースの利活用の在り方に関する検討」のその後の状況並びに「2019年度（平成31年度）の難病対策概算要求」についてご紹介いたします。

1 2019年度（平成31年度）度実施分の指定難病の追加検討

2019年度（平成31年度）度実施分の指定難病追加の検討は、本年8月9日に開催された第25回指定難病検討委員会で開始され、その後9月4日に第26回委員会が開催され検討が進められています。委員会では、先ず、第24回委員会において今後の検討課題とされた指定難病の要件のうち「長期の療養を必要する」の考え方及び「がんの施策体系に含まれない疾病」の取扱いについて整理、検討が行われました。その結果、指定難病の要件の「補足2がんについて」が修正され、がん登録等の推進に関する法律施行令第1条各号に規定する疾病については「他の施策体系が樹立している疾病」とし、それ以外の疾病については、他の施策体系が樹立していない疾病として指定難病の対象とすることが明記されました。また、今後のスケジュールは、新規追加疾病の募集を約1ヶ月間行い、その後同委員会において審議、検討結果のとりまとめを行い、疾病対策部会における審議・決定を経て、2019年度（平成31年度）中を目途に指定難病に係る改正告示の公布とされています。委員会の関係資料は厚生労働省のホームページに掲載されていますので、ご参照ください。

（https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_206844.html）

2 患者からの申し出等を起点とした指定難病の検討

患者からの申し出等を起点とした指定難病の検討については、前号において2017年（平成29年）6月の第19回指定難病検討委員会及び2017年（平成29年）7月の第48回、同年8月の第51回、2018年（平成30年）6月の第57回難病対策委員会の審議についてご紹介いたしました。

本号では、その後に開催された本年8月の第25回、9月の第26回指定難病検討委員会の審議状況についてご紹介いたします。両委員会においては、第19回と第48回の指定難病検討委員会の審議を踏まえた論点整理が行われ、「患者からの申し出等を起点とした指定難病に係る検討の進め方について（修正案）」が了承されました。この修正案については次回の難病対策委員会に報告される予定となっています。修正案は厚生労働省のホームページに掲載されていますのでご参照ください。（第25回指定難病検討委員会資料1-2）

（<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000350129.pdf>）

なお、この「患者からの申出等を起点とした指定難病に係る検討の進め方について」のフローには、現在、各都道府県が整備を進めている難病診療連携拠点病院（注）が患者からの申し出を受け付け、難病診療連携拠点病院は当財団が運営する「難病情報センター」のホームページ上で同様の申出の有無を確認することとなっています。

（第25回指定難病検討委員会資 資料1－2）抜粋

2. 申出のあった疾病のうち、

① 難病法における難病の4要件（※）を満たす

※ 発病の機構が明らかでない、治療方法が確立していない、希少な疾病であって、長期の療養を必要とする

② 申出の時点で研究班が存在しないのいずれも満たすと考えられる疾病について、難病診療連携拠点病院は難病情報センターのホームページ上で同様の申出の有無を確認し、申出がなければ、拠点病院の難病診療連携コーディネーターが厚生労働省へ連絡する。

（注）難病特別対策推進事業実施要綱

第2 難病医療提供体制整備事業等 1 難病医療提供体制整備事業 参照

(http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/H300329_3.pdf)

3 指定難病患者データベースの利活用の在り方に関する検討

2018年（平成30年）6月の第56回難病対策委員会・第30回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の合同委員会で取りまとめられた「指定難病患者データベースと小児慢性特定疾病児童等データベースの当面の利活用の在り方について」の審議状況は前号でご紹介したところです。

(<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000357509.pdf>)

この取りまとめでは、「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の運用に係る詳細について、臨床データの利活用、個人情報保護等の有識者で構成される検討会を立ち上げ、検討する」こととされ、これに基づき9月13日及び10月10日に「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する有識者会議」が開催されました。

この会議は、①データ提供の可否に係る審査基準、②審査会（合同委員会とりまとめ6）の運営方法、③その他データベースの利活用の運用に関する専門事項を検討することとされています。

第1回会議においては、合同委員会とりまとめと本会議における主な論点、今後の進め方について審議され、第2回会議では各論点に対する対応の方向性、データ提供にかかるガイドライン（案）が議論され、引き続きガイドラインの策定に向けた議論が続けられる予定です。

上記の関係資料は、厚生労働省のホームページに掲載されていますのでご参照ください。

(https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000189777_00003.html)

4 難病対策に関する平成30年度概算要求の概要

各府省は平成30年7月10日に閣議了解された「平成31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、平成31年度予算の概算要求を8月末に財務省に行いました。本年度の概算要求の

基本的な方針は、年金・医療、地方交付税、義務的経理等を除く裁量的経費の要求枠について前年度予算の100分の90の範囲内とされています。また、予算の重点化を進めるため、「基本方針 2018」及び「未来投資戦略 2018」等を踏まえた諸課題について、「新しい日本のための優先課題推進枠」を設け、各府省は、前年度当初予算におけるその他の経費に相当する額と要望基礎額の差額に100分の300を乗じた額及び義務的経費が前年度当初予算額を下回る場合にあっては、当該差額に100分の300を乗じた額の合計額の範囲内で要望することができるとされました。

厚生労働省はこの概算要求基準を踏まえ、難病対策予算として1,227億円の概算要求を行いました。概算要求の内容を見ると、医療費助成の1,091億円と難病に関する調査・研究等の推進費117億円で要求額の98%を占めています。このほか、難病患者の社会参加と難病に対する国民の理解促進のための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5.5億円を要求しました。小児慢性特定疾病対策予算としては、170億円の概算要求を行っています。この概算要求には上述した概算要求基準にある「新しい日本のための優先課題推進枠」として「地方分権改革を踏まえたマイナンバー情報連携体制の整備費（特定医療費等の支給認定におけるマイナンバーの利用）」4.5億円（難病1.6億円、小慢2.9億円）が盛り込まれています。

平成31年度の難病対策にかかる概算要求は次のとおりです。

（単位：億円、かつこ内は平成30年度予算額）

難病対策関係概算要求	1,227	(1,140)
(1) 医療費助成の実施	1,091	(1,020)
・ 難病医療費等負担金	1,013	(1,084)
・ 特定疾患治療研究事業	7.1	(7.2)
(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	(11)
(主な事業)		
・ 難病相談支援センター事業	6.3	(6.2)
・ 地方分権改革を踏まえたマイナンバー情報連携体制整備（推進枠）	1.6	(0)
(3) 難病医療提供体制の推進	5.5	(5.5)
・ 難病医療提供体制整備事業	5.1	(5.1)
・ 難病情報センター事業	0.3	(0.3)
(4) 難病に関する調査・研究等の推進	117	(104)
・ 難治性疾患政策研究事業等	110	(102)
・ 難病対策の推進のための患者データ登録整備事業	6.9	(1.8)

賛助会員へのご加入及びご寄付のお願い

難病医学研究団は、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。
- ・規定に基づき、厚生労働大臣または当財団からの感謝状の贈呈があります。
- ・寄付金の額は問いません。
- ・当財団ホームページのご寄付のお申込連絡フォームまたはお電話等にてご連絡をお願いいたします。

(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、当財団へのご寄付や賛助会費は、所得税、法人税、相続税について税法上の優遇措置が受けられます。

なお、個人の方からのご寄付については、所得控除または税額控除のいずれか一方を選択できます。
※詳しくは、納税地の税務署にお尋ねください。

■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》 コウキョウ イタンホウジン 公益財団法人 ナノビ ヨウカイ ケンキュウサ 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>