

No. 53
2020.10

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「私は神におすが継り申し上げたい」

理事長 大塚 義治 …………… 2

1. 財団の概要 …………… 4

2. 医学研究奨励助成事業について …………… 6

平成30年度助成金受賞者の研究報告概要 …………… 8

3. 難病相談支援センターの活動状況

長野県難病相談支援センター

難病相談支援員 両角 由里 …………… 30

4. 新着情報

難病対策の動向について …………… 32





すが
私は神にお縋り申し上げたい

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)

令和二年度の新年を迎えたとき、誰がその後の日々を想像出来たろうか。言うまでもなく、わが国のみならず世界を震撼させている新型コロナウイルス感染症のことである。

この感染症で重症化リスクの高いグループの一つが高齢者層だとされているが、私も紛れもなく、その要注意世代に属する。本人は今も壮年期と変わらないつもりなのだが、そうは言っても、時々、というよりしばしば、自分の年齢を自覚せざるを得ない、冷厳な事実^{るいせん}に直面する。

例えば、記憶力の減退、物忘れの激増などなどだが、その中に、涙腺^{るいせん}が弱くなる、という現象も間違いなく含まれる。比較的最近もそれを痛感させられることがあった。以下はその顛末^{てんまつ}である。

今回の新型コロナとの戦いには、国内外の医療関係者が、さまざまな困難に遭遇しながら、果敢に参戦、したが、私の属する日本赤十字社も、当初から総力を挙げて取り組んできた。二月初旬、横浜港に停泊中のクルーズ船、ダイヤモンド・プリンセス号への救護班派遣に始まり、その後の国内における感染者の急速な拡大期には、全国の赤十字病院が必死にその対応に当たった。

医療現場のスタッフは、自分自身や家族の感染リスク不安が頭を過ぎりながら、人的・物的医療資源が極度に逼迫する中で、緊迫した激務に従事する日々が続く。悲しいことに、時には、理解不足の人々の心ない言葉や視線などにも耐えなければならない。そんな過酷な状況の下でコロナ戦線の最前線で奮闘する医療スタッフに、私は深い感謝と尊敬の念を捧げる。そして何より、その高い志を、仲間の一人として誇らしく思う。

こうした医療関係者に対し、国境を越えて、著名なアーティストやアスリート、あるいは団体や企業や個人から、メディアやSNSなどを通じ、おびただしい数の激励メッセージや応援動画などが寄せられたが、そんなある日のこと、社の若手の担当者から、こんな提案があった。

現場で奮闘する日赤の医療スタッフに、社長の私から激励のメッセージを送ってほしいというのである。それも、私のスピーチを動画に収録し、メールやDVDで各病院に送るのだという。少々照れ臭くはあったが、これも役目と思い、引き受けることにした。

何日か後、社内会議室の一隅で、広報担当者の回すカメラに向かって、私は用意した原稿を手^てにスピーチを始めた。それほど緊張もせず、途中までは淡々と順調に進んで行く。ところが……。

医療スタッフをねぎらい、彼ら彼女らの献身的な活動を称えるフレーズに差しかけたとき、なぜか熱い何かが急に胸元に込み上げてきて、私は不覚にも、言葉を詰まらせてしまったのである。ハンカチを取り出して冷や汗、を拭ったりしながら何とか続けたものの、散々な出来になった^{さんざん}。

私は、すまないが、とスタッフに頼んで撮り直しをしてもらった。二度目は無難に終了し、担当者^{さんざん}に、二度目のものを使うように、と言い置いて私は部屋に戻った。

しかし間もなく、若い担当者たちがやってきて口々に言う。
「皆で相談したのだが、ぜひ、最初のものを使わせてほしい」
私は首を横に振る。しかし彼らも引かない。ついに私が折れてしまった。
だが私は、今もその動画を見る勇気が持てないでいる。

人は、老境の進むにつれて次第に子どもに戻り、やがて生まれる前に還って行く、などと言われる。要は、体力や五感の能力が少しずつ衰えて行くことを指すのだろう。ただ、それは自然の摂理であって、自分がその時期を迎えたとしても、恬淡とそれを受け入れたいものだとは私は考えている。

しかし中には、振る舞いも人柄も、かつてのその人とはまるで異なる人格のようになってしまうケースがあるとも聞く。それには、私は、かなりの恐怖感、不安感を覚える。

私よりかなり年長の、敬愛する方がいた。枢要な職を幾つも務められたが、何よりも「人格者」として尊敬を集めておられた。お歳を召されても、それは少しも変わらなかったが、あるとき、何度か同じことを繰り返されるので、あれ、と思ったことがある。でも、そんなことは私なども日常茶飯事で、さして気に留めなかった。だが、その頻度がさらに増えてきた。

奥様に先立たれたこともあって、高齢者用の施設に入所されたが、その後も私は時々お邪魔し、お話を伺った。しかしある日、どうやら私が何者かをお分かりではなくなっている、ということに気付かされた。側から見れば、楽しくお喋りをしているように見えても、もはや会話としては成り立っていないかった。そのうち、会話は専らベッドサイドでのものとなる。

——ここで、時間は十年余りさかのぼる。

彼が長く務めた主要な役職を退くことになり、彼の秘書だったことのある三人の女性が、送別と謝恩の趣旨で彼を囲む食事会を企画した。楽しい歓談の中で、話は彼の遠い昔の思い出に及んだ。

彼が小学生のとき、幼い初恋の女性でもある担任の教師が退職することになった。お別れ会の席で、同僚の先生たちが歌ったはなむけの歌が、たった一度聴いただけなのに、なぜか彼の深く心に残ったという。讚美歌のようにも聞こえたし、古い映画の中であの曲が使われているらしいのだが、その名や由来などはまったく分からない……。

彼の話しに、元秘書たちが奮起した。後日、まずその古い映画を探し当てると曲名や歌詞を割り出し、楽譜起こしまでした。そしてしばらく後の彼の誕生日に、練習したその歌を彼に披露する。

「それだ、それだ。間違いない」。元秘書たちも驚くくらい彼が喜んだというその歌は、讚美歌ではなかった。「私には一人の戦友がいる」(Ich hatt' einen Kameraden)。ドイツの古い軍歌なのだが、むしろ、鎮魂の曲か別れの歌という方が近いような、荘重な趣の曲である。

そして、それから十余年の歳月が過ぎ、次第に「その時、が近づいて来た。

そんなある日、私と元・秘書たち三人で、お別れの思いを含んで伺った。許された面会の時限が迫ったとき、彼女たちはベッドの枕元に整列し、抑えた声量で、歌い始めた。あの歌を……。

最後まで、穏やかで風格のある、人格者としての彼は、少しも変わることがなかった。それが彼そのものだからなのであろう。私は、そのことが羨ましくてならなかった。許されるものなら、我が終局もあのようにありたいと痛切に思った。

では私に、それだけのものが備えられているかと自問すると、いささか自信がない。となれば、あとは神の優しき思し召しに縋るしかないのだが、神は振り向いてくれるだろうか——。

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。

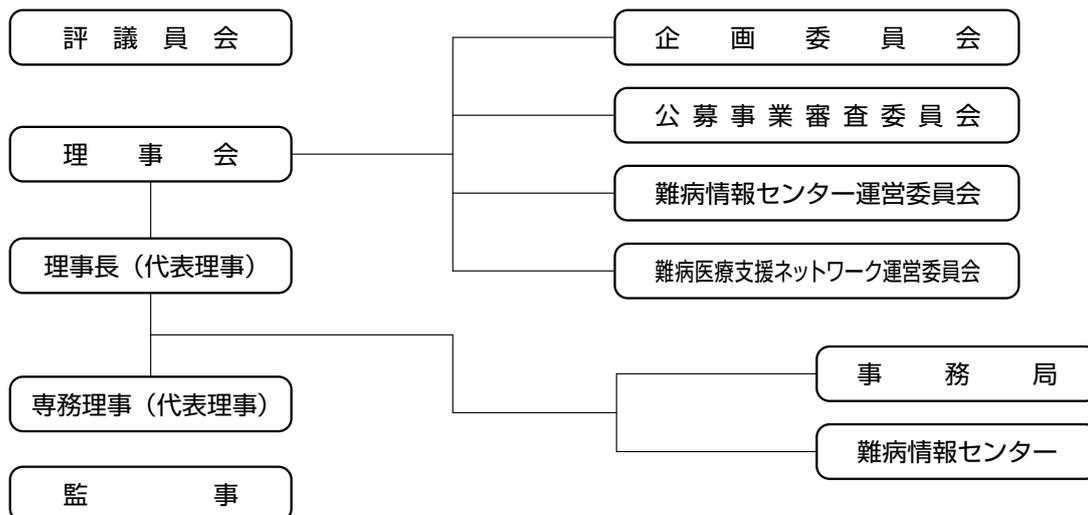
事業内容

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2年11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 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
	千葉 通子	千葉公認会計士事務所

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 専門解説委員
	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	国際医療福祉大学大学院 教授
	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

医学研究奨励助成事業の概要について

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、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200万円を交付し、研究の支援を行っております。

本助成事業は、設立以来、ご賛同をいただき難病研究へのご支援として寄せられました善意のご寄付に支えていただいております。

2. 助成対象研究

本事業創設時より、難病に関する基礎・臨床・予防分野を対象としておりましたが、「少しでも早く難病の治療研究を臨床の現場へ」とのご寄付をいただいた方々の強い思いにお応えし、臨床研究分野の拡充を図るため、平成23年度に「臨床枠」を新設し、基礎的研究を対象とする「一般枠」との整理を行いました。

つづいて、平成29年度には、難病研究の下支えとなる疫学の奨励が必要不可欠であると考え、「疫学枠」を新設し、現在は「一般枠」「臨床枠」「疫学枠」と分けいたしました。

3. 応募状況

	平成 23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
一般枠	38	35	28	38	50	52	44	44
臨床枠	21	20	18	19	27	30	23	20
疫学枠							7	3
合計	59	55	46	57	77	82	74	67

4. 採択件数

	平成 23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
一般枠	6	6	5	6	6	6	6	6
臨床枠	4	4	5	4	4	5	3	3
疫学枠							2	2
合計	10	10	10	10	10	11	11	11

5. 平成30年度受賞者の研究報告概要

助成金の交付から、概ね1年を経過した平成30年度の受賞研究課題について報告概要を求め、受賞者11名より提出を受けました。

一般 枠 6名 50音順

STAT1 機能獲得型変異による自己免疫疾患に対する、CRISPR システムを用いた新規治療の開発		
新井 康之	京都大学医学部附属病院検査部 助教	研究対象疾患： STAT1 機能獲得型変異による自己免疫疾患
新規 PKA 制御法による先天性腎性尿崩症の治療薬開発		
安藤 史顕	東京医科歯科大学 茨城県腎臓疾患地域医療学講座 寄附講座助教	先天性腎性尿崩症
先天性筋無力症候群における分子病態の解明と新規治療法の開発		
伊藤 美佳子	名古屋大学大学院医学系研究科 特任講師	先天性筋無力症候群
RNA 塩基脱アミノ化編集酵素が司る RNA:DNA 対合鎖の制御破綻による難病の分子病態機構解明		
櫻井 雅之	東京理科大学生命医科学研究所 講師	アICALディ症候群、脆弱性 X 症候群、 前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症
腸内細菌叢に着目した孤発性クロイツフェルトヤコブ病の発症メカニズムの解明		
中垣 岳大	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教	クロイツフェルトヤコブ病
神経変性疾患の早期診断のためのバイオマーカーの探索		
村松 里衣子	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長	筋萎縮性側索硬化症

臨床 枠 3名

疾患特異的脳テンプレートのマルチアトラス法への応用による客観的画像解析方法の確立		
遠藤 浩信	神戸大学大学院医学研究科内科学講座 神経内科学分野 医学研究員	アルツハイマー型認知症、進行性核上性麻痺、 筋萎縮性側索硬化症
次世代シーケンサーを用いた常染色体劣性先天性魚鱗癬の新規病因遺伝子の検索と包括的病態解明および新規治療法の研究		
棚橋 華奈	名古屋大学医学部附属病院 助教	道化師様魚鱗癬、葉状魚鱗癬、 先天性魚鱗癬様紅皮症
筋萎縮性側索硬化症における低侵襲性バイオマーカーの開発		
村上 永尚	神鋼記念病院脳神経内科 医長	筋萎縮性側索硬化症

疫学 枠 2名

先天性声門下・気管狭窄症の嚥下障害に対する診療実態の解明		
金沢 佑治	滋賀県立総合病院研究所 専門研究員	先天性気管狭窄症、先天性声門下狭窄症
Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 呼吸器合併症の実数調査と診療科横断的レジストリの構築		
金子 美子	京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 助教	Stevens-Johnson 症候群

STAT1機能獲得型変異による自己免疫疾患に対する、CRISPRシステムを用いた新規治療の開発



京都大学医学部附属病院検査部 助教 新井 康之

目的

STAT1遺伝子における機能獲得型変異は、自己免疫性甲状腺炎などの自己免疫症状に加え、難治性のカンジダ症を皮膚、粘膜、爪などに併発することが知られている。これは、慢性粘膜皮膚カンジダ症（CMC）と呼ばれ、これまでに20種類程度のSTAT1領域における変異が報告され、先天性免疫不全の一つとして広く知られている。STAT1の機能獲得型変異により、STAT1の過剰なリン酸化が起こり、サイトカインのバランスが崩れ、結果として未熟T細胞からヘルパーT細胞の一つであるTh-17への分化が抑制されることが、患者検体の解析によって報告されている。

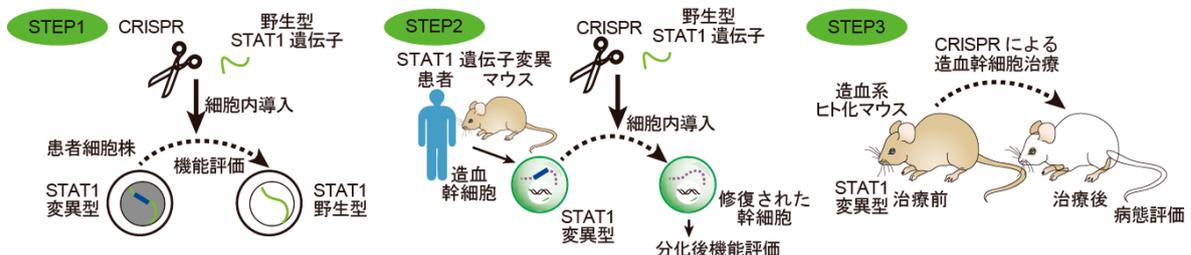
本疾患は、繰り返す感染症により、生命予後が不良であるとともに、生活の質も低下する傾向が認められる。治療方針としては、造血幹細胞移植により、免疫担当細胞の正常化を目指すことが一般的である。しかし、優性遺伝疾患であるが故に、健全な血縁ドナーが得られる可能性が低く、非血縁者からの移植に頼らざるを得ず、移植片対宿主病（GVHD）の発症が危惧される。

そこで、申請者は新規のゲノム編集技術であるCRISPRシステムを用いて、機能亢進型変異を特異的に除去することで、自己の造血幹細胞を用いた遺伝子治療を開発する研究計画を進めている。遺伝子治療は様々な酵素欠損を伴う疾患に対して臨床応用されているが、機能獲得型変異に起因する疾患に対しては、まだ開発されていない。今回、STAT1機能獲得型変異に対して遺伝子治療が確立できれば、本疾患のみならず、他の同様な機序で起こる免疫不全疾患にも応用できる可能性が高く、本研究の意義は大きいと考える。

方法

1. 変異特異的なCRISPRシステムの作成

米国国立衛生研究所で加療を受ける10人の慢性粘膜皮膚カンジダ症患者（10種類のSTAT1機能獲得型変異）から、末梢血B細胞を採取し、EBウイルス感染にて不死化した細胞株を樹立する。CRISPRシステムとして、STAT1遺伝子変異部位を含むようなガイドRNAを設計し、DNA切断酵素であるCas9蛋白とともに細胞株に注入し、変異部位のDNAを特異的に切断する。この際、野生型塩基配列をもつDNAを同時に投与し、相同組換えによる変異塩基の修復を行う（下図）。CRISPR投与後、遺伝子修復効率を確認する。



2. 遺伝子修復した造血幹細胞を用いたSTAT1機能解析

STAT1機能獲得型変異を全血液・免疫細胞において修復するには、造血幹細胞レベルでの修復が必要となる。そこで、上記患者末梢血から幹細胞マーカーであるCD34陽性細胞を採取し、レンチウイルスベクターを用いて、前述のCRISPRシステムと野生型一本鎖DNAを細胞内に導入する。遺伝子修復効率を確認した上で、各種サイトカインを含む培地内で幹細胞をT細胞・B細胞・単球に分化させ、各血球でのインターフェロン刺激に対するSTAT1リン酸化を評価し、遺伝子修復によるSTAT1機能正常化を確認する。

3. ヒト化マウスを用いた遺伝子治療効果の検討

高度免疫不全マウスに患者由来の造血幹細胞を投与し、造血・免疫系を構築する。健常人造血系を構築したマウスと比べ、自己抗体の産生や易感染性などSTAT1遺伝子変異に伴う形質が再現されているか評価する。続いて、CRISPRによる遺伝子修復した造血幹細胞を投与したマウスでは、これらの異常形質がどのように変化しているかを検討し、CRISPRによる遺伝子治療効果を評価する。

結果

上記計画の1.に関しては、施設内コアファシリティーの協力も得て、現時点までに20変異に関して不死化細胞株を樹立し、それぞれの変異に対して特異的CRISPRを作成した。各細胞株に関して、変異を含むDNAの切断効率を算出したところ、おおむね60-80%と良好であった。一本鎖DNAによる遺伝子修復は約50%で確認された。これ以上の効率は得られなかったが、STAT1に関しては、1アレル欠損（ヘテロ機能不全）では、特に臨床症状が出ないことが知られており、機能獲得型変異の除去が出来れば、必ずしも野生型配列による置換が起こっていなくても問題はないものと考えている。

上記計画2.に関しては、条件検討のために米国における10患者より造血幹細胞の採取、CRISPRシステムによる機能獲得型変異の除去と、野生型配列の挿入を行った。不死化細胞株に比べて、造血幹細胞は遺伝子挿入効率が悪かったが、条件の最適化（レンチウイルス感染のタイミング、ウイルス量、方法）により、許容できるレベルの効率を得ている。これらの造血幹細胞を用いて、分化実験を行った。その際は、各種サイトカインを加えて、幹細胞をリンパ球や単球に分化させ、各血球でインターフェロン刺激に対するSTAT1リン酸化を評価し、これにより、遺伝子修復によるSTAT1機能正常化が確認した。同時に、全ゲノムシーケンスを行い、修復時に別の変異挿入が起こっていないことを、確認した。

また、同様の検討をマウスでも行うため、CRE-loxPシステムを用いて、患者と同じSTAT1変異を持つマウスを作成した。このマウスでは、血球のリン酸化が亢進するとともに、さらには、生存期間短縮も認めており、ヒト患者とよく似た表現型であった。このマウス造血幹細胞においても、CRISPRによる遺伝子修復を試みたところ、野生型と遜色ない生存率を得ている。現在、このマウスを詳細に解析し、データの解析を行っている。

考察

日本国内では、数施設で慢性粘膜皮膚カンジダ症（STAT1機能獲得型変異）に関する研究が行われているが、少数の患者検体を用いた検討が主で、新規治療開発まで視野に入れている施設は、申請者の知る限り存在しない。

一方、日本国外では、欧州と米国において、それぞれ数施設が同研究を行っており、マウスモデルも樹立されつつある。しかし、遺伝子変異そのものをターゲットとしたCRISPRを用いた研究は、他施設では行われておらず、申請者のグループが先陣を切っている。

今後の展望

様々なリウマチ性自己免疫疾患を併発するSTAT1機能獲得型変異は、最近注目されるようになった難治性疾患である。本疾患を含め、先天性リウマチ性難病に対する遺伝子治療は、世界的に初めてである。

このような疾患は、極めて希少であるため、日本国内の患者検体を用いた研究はほぼ困難である。そのため、全世界から希少疾患患者を集積している米国NIHで本研究を開始した。現時点で進捗は順調で、NIH以外の米国および欧州の複数施設から、検体・技術提供契約を締結できた。申請者は平成30年春から日本（京都大学 血液・腫瘍内科）に帰国しており、米国での予備実験結果を基に、我が国主導の国際共同研究の形で本研究を進行するべく奮闘している。本研究は、「ゲノム編集技術を用いた、先天性遺伝免疫疾患全般の治療法開発」を長期的目標に見据えている。本研究で確立した技術を元に、遺伝性免疫疾患に普遍的な治療法を開発することで、多くの患者に希望を与えると共に、日本の科学技術の発展に貢献したい。本研究はこの大きな目標への第一歩である。多大なる支援を与えていただいた、難病医学研究財団には大いに感謝したい。

新規PKA制御法による先天性腎性尿崩症の治療薬開発

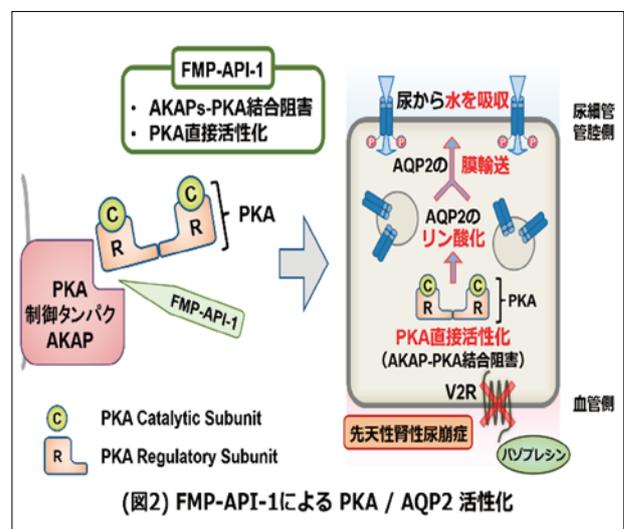
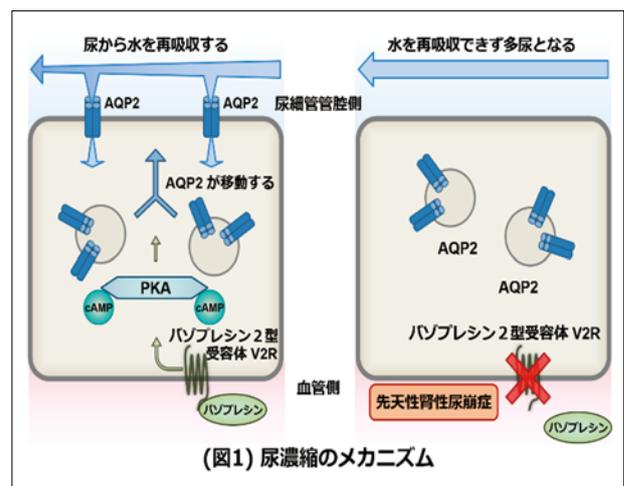
東京医科歯科大学茨城県腎臓疾患地域医療学講座 寄附講座助教 安藤 史顕



先天性腎性尿崩症は、尿濃縮機構が破綻し多尿となる疾患であり、重症例では尿量が1日10-20Lにも及ぶ。昼夜を問わない多尿と脱水症の回避に必要な多量の飲水は、著しいQOLの低下や社会活動の制限を招く。さらに、多尿は精神発達遅滞や腎機能低下などの重篤な合併症を引き起こす危険性があり、根治的治療法の開発が患者およびその家族から望まれている。

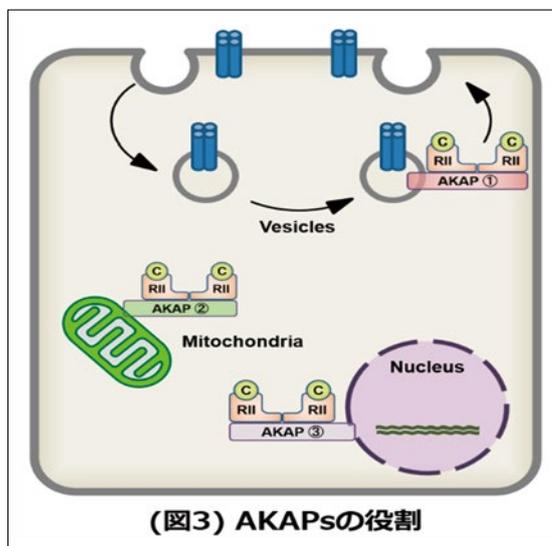
尿濃縮機構の分子メカニズムは図1左に示す通り、脳下垂体後葉から分泌されるバゾプレシンにより制御されている。脱水時にバゾプレシンが分泌され、腎臓集合管のバゾプレシン2型受容体（V2R）へ結合すると、AQP2水チャネルが細胞内から尿細管管腔側膜へ移動し、尿から水が再吸収され尿量が減少する。AQP2の細胞内局在を決定する因子として、cAMP/PKAシグナルの活性化によるAQP2のリン酸化が最も重要である。先天性腎性尿崩症の原因は、V2Rの機能喪失型変異が大半を占めており、バゾプレシン不応性となることから単にバゾプレシンを補充しても治療できない（図1右）。障害されたV2Rを介さずにAQP2を活性化することが治療戦略である。

我々はV2Rを介さずに下流のPKAを直接活性化し、V2Rアンタゴニスト（トルバプタン）を投与した腎性尿崩症モデルマウスの尿量を劇的に減少させる低分子化合物FMP-API-1/27を発見した（図2）。FMP-API-1/27には、PKAとPKAのアンカータンパクであるA-kinase anchoring proteins（AKAPs）との結合を阻害する作用があり、既存の化合物には無い高いAQP2活性化効果を発揮した。PKAはユビキタスに発現しているが、70種類以上のAKAPsと4種類のPKAサブユニットの結合の組み合わせは臓器・細胞により異なるため、特定のAKAPs-PKA結合を切断することで標的組織特異的にPKA活性を制御可能な化合物を開発できると考えている。AKAPs-PKA結合阻害は、新たなカテゴリーのPKA活性制御法となり得ることから、腎臓集合管において尿濃縮に関わる主要なAKAPの同定とより尿濃縮

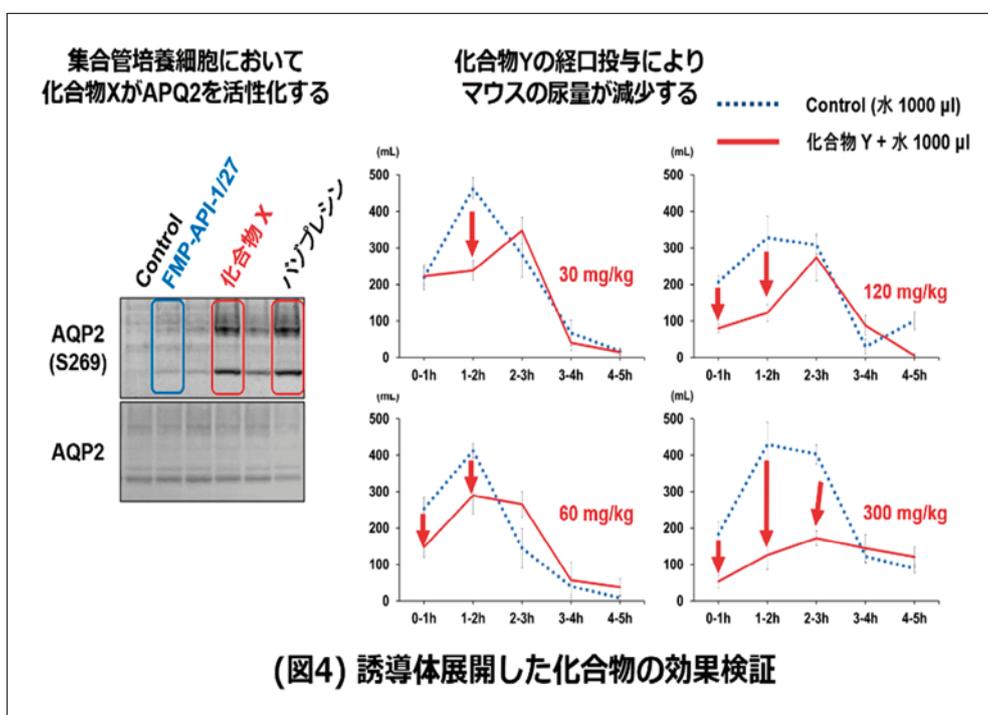


効果の高い化合物の開発を行った。

AKAPsは、図3に示すように細胞内の種々のコンパートメントで機能しており、PKA機能を時空間的に制御している。我々は、腎臓集合管のPKA機能を解析することで、今までにない強力なAQP2制御機能を有するAKAP Xを同定することができた。AKAP Xをロックアウトしたマウスは尿濃縮障害をきたし多尿となることから、このマウスを解析すれば今後、新たな尿濃縮機構の分子メカニズムが解明できると考えられる。AKAP Xロックアウト集合管培養細胞も併せて作成予定であり、AKAPがPKA/AQP2シグナルへ及ぼす影響を詳細に解析して行く。



先天性腎性尿崩症に有効な尿濃縮薬を開発するためには、よりPKA/AQP2活性化効果の高い低分子化合物を同定する必要がある。リード化合物であるFMP-API-1/27の誘導体展開と類似構造を指標としたin silicoのスクリーニングにより、さらに強力なPKA活性化剤の作成を進めた。その結果、腎臓集合管培養細胞でバゾプレシンと同等のPKA/AQP2活性化効果を持つ化合物X (図4左) や、マウスへの経口投与により尿量減少効果を発揮する化合物Y (図4右) の開発に成功した。今後、薬剤の有効性においては腎性尿崩症モデルマウスを用いて検証し、非臨床での有効性のエビデンスを構築していく予定である。



先天性筋無力症候群における分子病態の解明と新規治療法の開発



名古屋大学大学院医学系研究科 特任講師 伊藤 美佳子

背景

先天性筋無力症候群は非常に稀な疾患ですが、生れながらの分子欠損により筋力低下や易疲労性を呈し、軽度から重度の呼吸困難、嚥下困難がある病気です。しかし根本的な治療法は確立していません。運動神経終末と筋肉組織の接着部である神経筋接合部ではシナプスが形成され、筋収縮を引き起こす神経伝達が行われます。ここにはアセチルコリンレセプター AChR、Collagen Q、ChAT、Rapsyn、MuSK、LRP4、GFPT1、DOK7、Agrin 等の分子が集合しており、それらの分子に欠損があると、先天性筋無力症候群が引き起こされることが報告されています。本邦での先天性筋無力症候群の確定診断例は極めて少なく、未診断例・誤診断例が数多く存在することが予想され、遺伝子変異を同定できない場合も多く存在します。本研究では糖化酵素の遺伝子である GFPT1 に注目しました。GFPT1 の変異を持つ患者ではなぜ病気が引き起こされるのかを解明し、新規治療法の開発に取り組むことを目的に研究を行いました。

方法

タンパクや脂質の糖化酵素である GFPT1 (Glutamine : Fructose-6-Phosphate Transaminase 1) 遺伝子の変異を有する患者さんの症状は、肢帯型の筋力低下が特徴です。GFPT1 は体の広範囲で発現するタンパクであるにも関わらず、なぜ神経筋接合部に限定して症状を起こすのかは分かっていません。GFPT1 は2つのタンパク質の isoform があります。全身で発現する GFPT1-S タンパクと、骨格筋ではスプライシングされる exon 9 の54塩基が含まれる GFPT1-L タンパクです。GFPT1-L は酵素活性が減少しますが、骨格筋でこの GFPT1-L タンパクが高発現であるかは分かっていません。GFPT1 の exon 9 近傍に変異を持つ患者さんでは、骨格筋において GFPT1-L が作られません。本研究では GFPT1-L の骨格筋での役割を明らかにするため、患者さんと同じように exon 9 をスキップさせたモデルマウス GFPT1-L^{-/-} を作製し、運動試験等の表現型解析を行いました。

また、別の患者さんの変異では、exon 9 中に1塩基の挿入があるため、exon 10 内に終止コドンが出現し、不完全な短いタンパクが出来てしまいます。この治療法の開発として、患者由来 iPS 細胞を用いて核酸医薬であるアンチセンスオリゴの効果を検討しました。

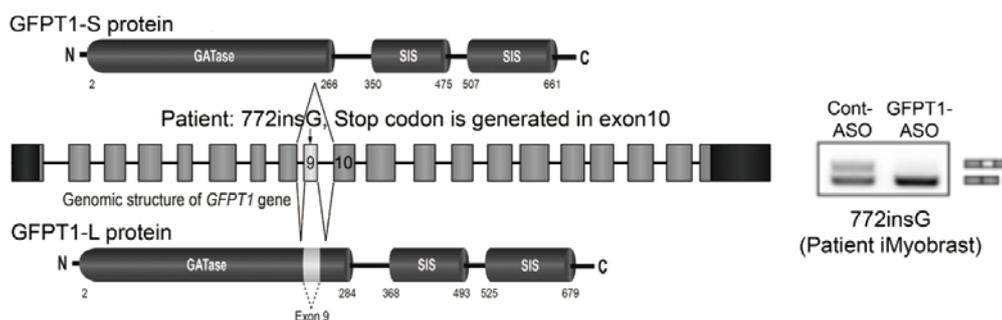


図 1. GFPT1 は long, short isoform を形成する。患者 iMyoblast にアンチセンスオリゴ (ASO) を用いて exon 9 を skipping することができた。

結 果

当機関の実験動物施設においてGFPT1のエクソン9を削除したホモのGFPT1-L^{-/-}マウスを作成しました。GFPT1-L^{-/-}マウスは成長の過程において、対照マウスと体重の差は観察されませんでした。運動能力と持久力を評価するために、ランニングホイールテストとロタロッドテストを実施しました。しかし、GFPT1-L^{-/-}と対照マウスの間に違いはありませんでした。次に骨格筋でexon 9をスキップすると、GFPT1変異を持つ先天性筋無力症患者と同じように、筋肉内のタンパク質のグリコシル化レベルが低下するかどうかを調べましたが、GFPT1-L^{-/-}に減少は見られませんでした。患者さんでは手足のMuscle atrophyが報告されているため、GFPT1-L^{-/-}マウスのコンピューター断層撮影 (CT) スキャンを行いました。CTスキャン画像解析では、GFPT1-L^{-/-}の皮下および内臓脂肪組織の減少を示したが、有意な筋萎縮は観察されませんでした。一方、GFPT1-L^{-/-}骨格筋でのミトコンドリア代謝を示すタンパク量は減少を示し、脂質の利用の低下によるミトコンドリア代謝の減少が示唆されました。

また、exon 9に1塩基挿入のある患者iPS細胞から筋細胞に分化させた細胞に、exon 9のアンチセンスオリゴを処理すると、exon 9がスキップし、GFPT1-Sタンパクを作ることができました。これにより、不完全なGFPT1タンパクができることを回避できる治療法の可能性が示唆されました。

今後の方針

GFPT1-L^{-/-}マウスの表現型が変わらないのは、マウスにはGfpt2が代償機構として働いている可能性があります。そのため、Gfpt2^{-/-}、GFPT1-L^{-/-}ダブルノックアウトマウスを作成して、Gfpt2^{-/-}との比較を行うため、現在そのマウスを作製中です。また培養実験においては、この患者由来のiPS細胞を使用し、病気の分子メカニズムの解明を試みます。この患者GFPT1変異の表現型を解析するため、神経筋接合部で発現する細胞外と細胞膜結合タンパクの糖化レベルを解析します。また、筋分化させた患者iMyoblastにおいて神経筋接合部の形成度を検出し、治療戦略として、この変異の表現型を回復させる薬剤の選別や、アンチセンスオリゴを用いた治療法についても検討する予定です。

さらに、exon 9に1塩基挿入のある患者と同じ変異を持つモデルマウスを、現在作成中であり、培養実験でスキッピング効果のあったアンチセンスオリゴをモデルマウスに投与し、回復や副作用の有無を検証していきます。

謝 辞

本研究を行うにあたり多大な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の皆様に厚く御礼を申し上げます。

RNA塩基脱アミノ化編集酵素が司るRNA： DNA対合鎖の制御破綻による難病の分子病態機構解明



東京理科大学生命医科学研究所 講師 櫻井 雅之

【要 旨】

本研究対象であるアイカルディ症候群、脆弱性X症候群、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症では、共通して核酸の構造変化を制御する遺伝子群の変異が原因の1つに挙げられています。これは疾患の発症となる細胞傷害が、核酸構造の制御破綻に起因することを示しています。遺伝子の本体である核酸、すなわちDNAやRNAには一般に知られる4種の塩基だけでなく、そこに化学修飾を施して特殊な機能を持たせる機構が存在し、その機能の一つに構造の制御があります。よって修飾と構造変化を理解し応用することで、現時点では困難である原因遺伝子群への対処以外の方法で、異常核酸構造を解消して疾患に対策することが可能となります。本研究では、基礎であり先端でもある、核酸の分子生物学という観点から難病発症機構の解明とその対策法の開発に取り組み、難病克服への礎となる研究成果を得ました。

【背 景】

対象疾患においてその発症要因として、一部のゲノム領域でRNA鎖が鋳型DNAと対合して二本鎖DNAよりも安定なRNA：DNAハイブリッド鎖を形成したまま留まり、DNAセンス鎖は一本鎖のままとなる(図A)、R-loop構造の形成が知られています。これは、ゲノム構造の不安定化や転写産物成熟化阻害を引き起こし、正常な遺伝子発現の破綻と細胞傷害を引き起こします¹。しかし疾患病態及び正常細胞内のR-loop形成部位やそのタイミングと解消機構についての病態と結びつける知見は不十分であるのが現状でした。一方、我々は近年、二本鎖RNA特異的な塩基編集酵素と考えられていたアデノシン脱アミノ化酵素ADAR(図B)が、RNA：DNAハイブリッド鎖のRNAのみならず、DNAも編集可能であることを発見し、アデノシンをイノシン化((A-to-I RNA&DNA編集)することを発見しました²(図B, C)。先述のAGS疾患の原因遺伝子としてもADAR遺伝子が報告されており¹、本研究ではADARによるA-to-I DNA編集機構とR-loopをキーワードに、難病の分子病態解明に取り組みました。

【研究成果】

まずADAR発現抑制時の細胞動態の解析を行い、ADARの発現抑制がDNA損傷・細胞周期停止・細胞死を誘導することを細胞内各機構の指標タンパク質の変動解析より見出し、ADARがDNA損傷抑制/修復促進に関与することを明らかにしました(図D左)。さらに培養細胞内ではADAR発現抑制時にRNA：DNAハイブリッド鎖量が3倍以上増加し、ADAR遺伝子再導入によりこの増加が正常に復帰する結果を得ました(図D右)。以上の知見はADARによるA-to-I編集機構が細胞内R-loopの制御に関わり、DNA損傷及び修復機構と細胞周期制御に深く関与していることを示しており、この破綻が疾患の発症原因の1つである知見を得ました。また、ADAR発現抑制時における遺伝子の網羅的発現変動解析を、複数の細胞種において進めています。特に、細胞傷害応答性を持つEGR1遺伝子の発現が、ADAR発現抑制時に極めて迅速に高発現を示すことを見出しました。近年EGR1遺伝子は痛み及び炎症、また概日リズムを制御する上流遺伝子としての報告が相次いでおり、ADARによるA-to-I DNA編集とR-loop状態の変化にตอบสนองして、これらの表現型を制御し、病態の発現に関与していることが考えられます。

続いて、本細胞内性A-to-I DNA編集機構を利用し、人工ガイドRNAの細胞外からの導入による任意ゲノムDNA部位における脱アミノ化ゲノム編集法の開発を進めました。厳密にA-to-I DNA編集部位を規定可能な設計規則を試験管内反応による解析の結果見出しました(図E)。さらに本現象が培養細胞内でも惹起可能であることを検証するため、緑色蛍光タンパク質(GFP)の遺伝子を利用して、脱アミノ化により塩基置換が生じた陽性細胞が緑色蛍光を発して顕微鏡で迅速かつ簡便に検出可能となるシステムを構築しました。

本研究にあたり、我々は核酸鎖に存在するイノシン部位を化学修飾することで次世代シーケンスを用いて高精度かつ網羅的に同定する手法を開発していました (ICE-seq)³⁻⁶。しかしながら、DNA中のイノシンは非常に微量かつ一時的であり、なおも検出同定が難しいことが判明しました。この難点を打開するために我々は更に新たにイノシン特異的な化学修飾反応を利用したイノシン標識技術の開発に取り組みました。現在までに、候補化合物の選別を行い、少なくとも一種で、極めて短時間でRNA及びDNA鎖中のイノシン特異的な付加反応を起こすことを見出し、すでにイノシン特異的な核酸鎖の蛍光標識に成功しました (図F：本結果は特許申請予定です)。これら一連のDNA鎖内イノシンの検出同定法³⁻⁶及び標識法 (図F) の確立により、イノシンをADAR結合の足跡として捉えて、その結合部位を特定し、詳細な分子機構解明への手がかりを得ることが可能となります。今後のさらなる反応条件の最適化の後、本技術を用いてイノシンを有する細胞内転写産物の蛍光標識による局在解析と核酸中のイノシン定量と精製が可能となり、より詳細なADARとA-to-I RNA/DNA編集機構によるR-loopの制御と、これに起因する難病の発症機構及び対策法開発へ貢献が期待できます。

【共同研究者・謝辞】

本研究は米国Wistar研究所Dr. Kazuko Nishikuraと城本悠助博士とは東京理科大学薬学部生命創薬科学科 和田猛研究室との共同研究を含みます。本助成をいただいた難病医学研究財団及び関係者の皆様に、深く感謝申し上げますとともに、今後も研究成果による社会還元を志す所存です。

【文献】

1. Santos-Pereira, J., Aguilera, A. (2015). R loops: new modulators of genome dynamics and function *Nature Reviews Genetics* 16 (10), 583-597. [DOI: 10.1038/nrg3961.; PMID: 26370899] (2015)
2. 櫻井雅之「もう一つの遺伝子「編集」～哺乳動物が備える核酸塩基の編集機構」MSDメディカル・サイエンス・ダイジェスト (ニューサイエンス社) 45: 576-577 (2019)
3. Sakurai, M., Yano, T., Kawabata, H., Ueda, H., and Suzuki, T. "Inosine cyanoethylation identifies A-to-I RNA editing sites in the human transcriptome." *Nat. Chem. Biol.* 6: 733-740 [DOI: 10.1038/nchembio.434, PMID: 20835228] (2010).
4. Sakurai, M., Ueda, H., Yano, T., Okada, S., Terajima, H., Mitsuyama T., Toyoda, A., Fujiyama, A., Kawabata, H., and Suzuki, T. "A biochemical landscape of A-to-I RNA editing in the human transcriptome. *Genome Res.* 24: 522-534 [DOI: 10.1101/gr.162537.113, PMID: 24407955] (2014).
5. Li X., Xiog, X., and Yu C. "METHOD OF THE YEAR 2016 : Epitranscriptome sequencing technologies: decoding RNA modifications." *Nature Methods* 14: 23-31 [DOI:10.1038/nmeth.4110, PMID: 28032622] (2017).
6. 櫻井雅之, 長谷川拓巳, 中山宏紀「【RNA修飾の解析法】簡易検出法から網羅的解析まで」特集：RNAが修飾される！エピトランスクリプトームによる生命機能と疾患の制御 *実験医学* (羊土社) 36: 3212-3216 [ISBN 978-4-7581-2514-7] (2018).

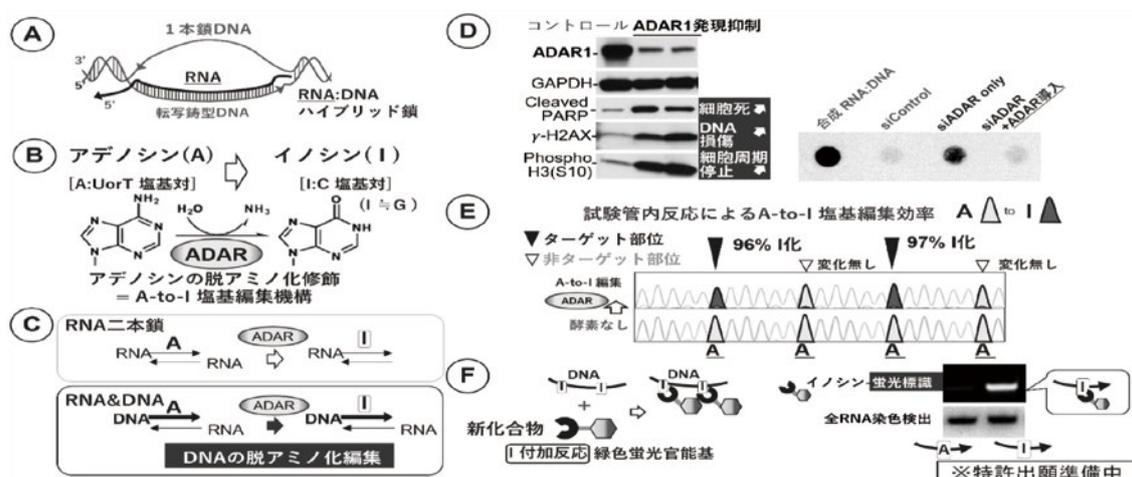


図: (A) RNA:DNAハイブリッド鎖により形成されたR-loop構造, (B) ADARによるアデノシン脱アミノ化-イノシン化, (C) 新発見したRNA:DNA鎖を基質とするA-to-I脱アミノ化編集機構, (D) ADAR発現抑制による細胞表現型とRNA:DNA鎖の増加と外来ADAR導入による増加-解消復験, (E) ガイドRNA:DNA鎖を基質としたA-to-I DNA編集を起こす部位の規定制御例, (F) 新化合物を利用したイノシン特異的な蛍光標識法と電気泳動によるイノシン特異的な蛍光標識の検出結果。

腸内細菌叢に着目した孤発性クロイツフェルトヤコブ病の発症メカニズムの解明



長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教 中垣 岳大

【背景と目的】

孤発性クロイツフェルトヤコブ病 (sCJD) をはじめとするプリオン病は異常型プリオンタンパク (PrP^{Sc}) が脳内に蓄積することで認知症をきたし、最終的に死に至る疾患で、アルツハイマー病やパーキンソン病と同じ神経変性疾患に分類されています。これまでの治療薬研究では、発症前から治療を開始することで病態の進展を遅らせることができる薬剤が見つっていますが、実際は発症して診断がついた時点で中枢神経の病変が進行しており、有効な治療法は確立されていません。

近年、腸内細菌叢がパーキンソン病やアルツハイマー病などの発症に密接に関与していることを示唆するデータが報告されています。例えば、腸内細菌がミクログリアなどの中枢神経における免疫反応を調節していることが報告され、パーキンソン病のモデルマウスにおいては、パーキンソン病患者の便をマウスに移植することで病態が促進されることが報告されています (Sampson et al., *Cell* 2016)。

ヒトプリオン病の75%を占めるsCJDにおいては、PrP^{Sc}が体内に生じる根本的な原因がわかっておらず、発症前診断や治療法開発の大きな妨げになっています。腸内細菌叢に着目した病態研究を行うことで、生体内におけるタンパク質の異常化と伝播、増殖のメカニズムについて新たな知見がもたらされることが期待されます。

そこで我々はプリオン感染における腸内細菌叢の役割について解明を試みました。

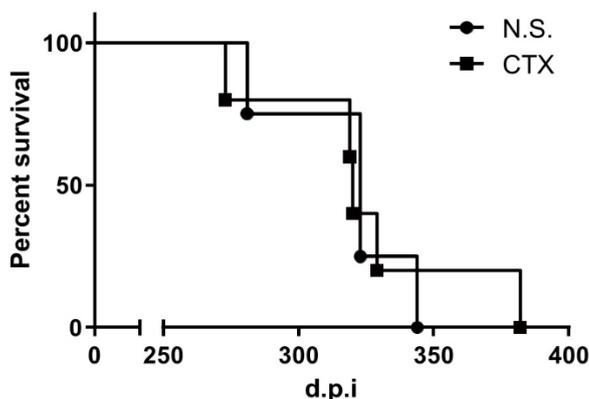
まず、マウスに抗生物質を経口投与することで腸内細菌叢を破綻 (dysbiosis) させました。そのマウスにプリオンを感染させ、感染7日後に解剖し、脾臓からPrP^{Sc}の検出を試みました。すると感染7日目では抗生物質 (セフトリアキソン: Ceftriaxone) を投与した群 (CTX群) では12匹のいずれもPrP^{Sc}が検出されませんでした。その一方で対照群では12匹中4匹がPrP^{Sc}陽性でした。(p値<0.05) この結果から腸内細菌叢が何らかの作用によってプリオンの感染初期におけるPrP^{Sc}の増殖を促進していると考えられます。そこで、感染初期だけでなく、感染から発症、死亡までの全経過における腸内細菌叢の影響を評価することとしました。

【方法と結果】

抗生物質セフトリアキソン (CTX) を7日間投与して腸内細菌叢のdysbiosisを誘導した後、プリオンを感染させて、感染初期の脾臓でのPrP^{Sc}の増殖が病期全体にどのような影響を与えるか検討しました。対照群はCTXの代わりに生理食塩水 (Normal Saline: NS) を投与しました。

CTX群とNS群では発症時期に差が認められず、生存期間もCTX群 324 ± 38.9 日に対してNS群では 317.8 ± 26.4 日と有意な差は認められませんでした。(下図)

プリオン感染時における腸内細菌叢のdysbiosisが生存期間に与える影響



今回の実験では腸内細菌叢のdysbiosisがプリオン感染マウスの生存期間に与える影響はほとんど認められませんでした。これはCTXの投与がプリオン感染の直前までしか行われていないため、プリオン感染から数日後には腸内細菌叢が回復して、症状の進展や生存期間に影響を与えなかったと考えられます。現在、プリオン感染後も抗生物質の投与を継続しながら、症状の進展を観察しているところです。今後、マウスの症状や生存期間の評価とともに病理学的変化を解析していく予定です。

【謝 辞】

今回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。今後、孤発性クロイツフェルトヤコブ病の病態解明にむけて、この研究を発展させていきたいと思っております。

神経変性疾患の早期診断のためのバイオマーカーの探索



国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 村松 里衣子

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は、筋力の低下や呼吸障害を呈する指定難病であり、現時点で根本的な治療法はない。ALSと診断された時点で病状はかなり進んでいることが多く、また診断後に症状は急激に進行する。そのため、ALSを早期に診断し、症状が軽い段階から治療を施すことができれば、進行を抑えることができると期待されており、早期診断を実現するには疾患バイオマーカーの同定が有効と考えられている。

家族性ALSの原因の一つにSuperoxide dismutase (SOD) 1遺伝子の変異が知られ、病巣周囲の細胞群に発現する変異型SOD1により神経細胞の変性が直接的・間接的に導かれることが示唆されている。病巣におけるSOD1遺伝子の発現を抑制させることで、発症時期や症状の進行を抑制できることが示唆されており、SOD1遺伝子の発現抑制を主眼とした治療法の開発がすすめられている。一方で、変異がない正常状態のSOD1遺伝子は、細胞の恒常性を維持する機能を有するため、変異型SOD1によりなぜ神経変性が促されるかを解明し、変性誘導の機序へ介入することも有望と考えられる。また、病巣での発現に着目されがちな変異SOD1遺伝子であるが、その発現自体はレベルに差はあるものの、全身の臓器・細胞から検出されることも知られる。しかし、病巣以外の変異SOD1遺伝子が病態形成に与える作用についてはわかっていない。また他グループからの報告により、変異型SOD1遺伝子を過剰発現させた細胞では、種々の遺伝子の発現が二次的に変動すること、発現変動する分子の中には分泌性のものが含まれると示唆されている。このような分泌性因子は、ホルモンのように血中を循環して遠位の臓器や細胞の機能を制御すると考えられるため、研究代表者は、変異型SOD1遺伝子により二次的に発現誘導される分子が、循環系を介して病巣の細胞に作用し、変性を誘導させるという仮説に至った。

本仮説を検証するため、1. ALSモデルマウスの循環系に病態形成を促進させる機序が備わるか、2. ALSモデルマウスの血液の組成は対象群（コントロールマウス）と異なるか、3. ALSモデルマウスの血液に含まれ病態形成を担う分子は、その作用を減弱させることにより症状の進行を阻止できるか、を検討することとした。1. ALSモデルマウスの循環系に病態形成を促すか検証するため、ALSモデルマウスと野生型マウスを併体結合させて循環系を共有する外科的な処置を施した。ALSマウスの循環系をコントロールマウスに暴露させたのちに、コントロールマウスでALSモデルマウスと同様な病理変化が生じるか検討した。するとどちらのマウスでも神経筋接合部の脱落が観察され、このことからALSモデルマウスの循環系に神経筋接合部の脱落を導く仕組みが備わることが示唆された。続いて2

のALSマウスの循環系とコントロールとの比較を行うため、両群のマウスから末梢血を採取し、メタボローム解析およびサイトカインアレイを実施した。その結果、アドレッシンなど複数の分子がALSマウス血液に豊富に含まれることがわかった。アドレッシンは炎症性大腸炎でのリンパ球の浸潤に寄与する作用が知られているが、ALSとの関連については不明である。そこで3. アドレッシンがALSモデルマウスにおける神経筋接合部の脱落に寄与するか検討するため、アドレッシンの中和抗体を作成しALSマウスに投与して、組織学的解析および機能解析を行った。その結果、抗体投与群では神経筋接合部の脱落が抑制され、ALSモデルマウスで観察される筋電図所見も緩和した。なお、アドレッシンは正常マウスでは小腸で高く発現すると知られる。ALSモデルマウスにおける小腸のアドレッシン発現量をreal time PCRで計測したところ、コントロールマウスよりも発現比率が高かったことから、SOD1変異によりアドレッシンの発現量が高まった結果、血中アドレッシン量が増加したと考えられる。

以上のことからALSの早期診断のためのバイオマーカーならびに治療標的分子として、血中アドレッシンが有望である可能性がマウスを用いた実験から示唆された。今後は、なぜSOD1の変異によりアドレッシン産生量が高まるか、メカニズムの解析を実施するとともに、アドレッシンを標的とした治療がALS患者に対して有効か検証するため、ヒトiPS細胞から調整した運動ニューロンへのアドレッシンの効果の検証や、患者血液においてアドレッシン量が高いかなど、検討したい。



疾患特異的脳テンプレートのマルチアトラス法への応用による客観的画像解析方法の確立

神戸大学大学院医学研究科内科学講座脳神経内科学分野 医学研究員 遠藤 浩信



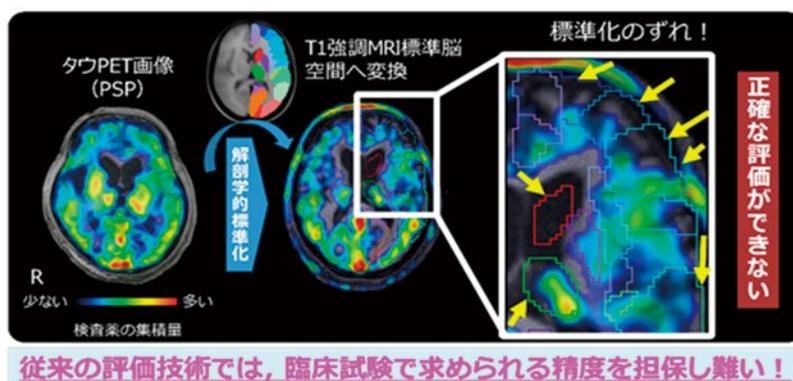
【背景】

神経変性疾患は高齢者に多く、人口高齢化を背景にその患者数は右肩上がり増加しています。しかし、現状では神経変性疾患の根本治療は存在せず、根本治療法や予防法の開発が喫緊事となっています。神経変性疾患の代表である認知症は2020年で推計615万人前後とされており、患者御本人のみならず、その周辺介護者の方や社会へ甚大な影響を及ぼします。神経変性疾患は、様々な異常たんぱくの脳内蓄積に端を発する、脳内環境変化によって神経障害が引き起こされることが病理学的研究で示されてきました。アルツハイマー病 (AD) ではアミロイドたんぱくやタウたんぱくの異常凝集・蓄積 (アミロイド病変、タウ病変) が、進行性核上性麻痺 (PSP) ではタウ病変がそれぞれ病態に関連する可能性が示されています。このような背景から、脳内の異常蓄積たんぱくは、診断ならびに治療上の重要な標的と考えられており、アミロイド病変やタウ病変を対象とした新規神経変性疾患治療薬の開発が試みられています。

今まで生前では脳内の病態評価に基づく診断技術がなく、根本治療薬の開発に求められる早期の正確な診断と客観的な治療評価は実現困難でありましたが、共同研究機関である放射線医学総合研究所 (以下、放医研) は、タウ病変に選択的に結合する放射性薬剤の $[^{11}\text{C}]$ PBB3を開発しました (*Neuron* 2013; 79: 1094-1108)。我々はこれを用いた陽電子放射断層撮影 (PET) 検査によって、生体内の脳内タウ病変の分布と臨床症状との関連を示し (*Mov disord* 2019; 34: 744-754, *Neurology* 2019; 92: e136-e147, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1208-1214, *Alzheimers Dement* 2016; 6: 11-20)、タウPETは正確な診断・病期評価・治療評価を実現し得る技術として期待されています。しかしこの新規病態評価技術であるタウPETは、評価手法に改善の余地があり、臨床試験における大規模データの解析には客観性や簡便性の問題や、一般的に用いられる定性的な評価には評価者の恣意性や再現性の問題があります。

評価手法の一つに、コンピュータプログラムを用いて個々の患者脳を共通テンプレートに数学的に変換し、同一座標上で定量評価する自動定量法 (標準脳変換法) があります。受賞者はこれまで、標準脳変換法を用いた脳病態の客観的評価指標の確立を目指した画像解析研究を行ってきましたが、従来の標準脳変換法は群間比較には非常に有効であるものの、萎縮の

図1 従来の標準脳変換法が抱える問題点 (頭部水平断)



強い進行した症例では精度を担保し難いことを経験しました（図1）。この問題を解決する新手法として、ジョージタウン大学（JHU）のMori、Oishiらにより開発されたマルチアトラス法に注目しました。マルチアトラス法は複数の脳アトラスを教師データとして、機械学習を用いて各被験者磁気共鳴画像（MRI）の脳構造を自動で同定する手法です。萎縮を伴う加齢脳を対象とする研究で、非常に高い精度で解析可能であることが示されており、神経変性疾患への応用が期待されています。

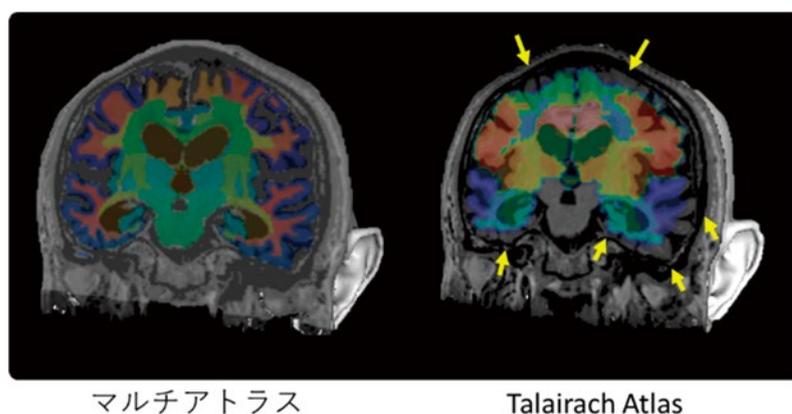
【目的】

本研究では、神経変性疾患の脳構造の病的変化に関する脳研究をおこなうため、神経変性疾患のMRIに対応した全自動画像処理システムを開発・応用することを目標とします。神経変性疾患の脳構造の病的変化に関する脳研究の基盤となるひな形データを整備することで、それぞれの神経変性疾患にマルチアトラス法を応用し客観的な指標・評価方法の確立を目指します。

【研究成果】

本助成金の支援を受け、受賞者はAD [35例]、PSP [55例]、筋萎縮性側索硬化症（ALS）[75例]において臨床診断基準およびアミロイドPET、タウPET、磁化率強調画像などを組み合わせて診断したT1強調画像をマルチアトラス法へ応用を試みました。健常者のみのマルチアトラステンプレートでは対応が困難であった萎縮が強い症例があり、テンプレートの選別、変更や関心領域の修正を行いました。マルチアトラス法を用いた関心領域の同定（図2左）と従来の標準脳変換法を用いた関心領域（図2右）を見比べると、矢印で示すように脳回の辺縁や萎縮に対して、より精緻で簡便に同定できることが示されました（※図2右の従来法のは単一の標準アトラスから個人脳へ逆変換したものを表示）。一方で、無症候性脳血管病変や透明中隔腔などが存在するものはマルチアトラス法を用いたものであっても関心領域のずれがみられるものがあり、実臨床へ応用していくためには、さらなる改良が必要であることが示されました。本研究は画像バイオマーカーの客観性、有用性を高めることができる基礎的な研究と位置づけられ、病態評価技術と組み合わせることで神経変性疾患の鑑別診断や早期診断に役立つだけでなく、病期および薬効評価系が確立し、予防や治療薬の開発を進める基盤となることが期待されます。

図2 個人脳へのアトラス当てはめ代表例（頭部冠状断）



【謝辞】

この度は本助成をいただき、研究を進めることができましたこと深謝いたします。誠にありがとうございました。マルチアトラス法を今後、タウPETをはじめとして各病態画像へ応用することによって、種々の異常たんぱくが蓄積する神経難病で新規治療薬の開発における客観的な指標・評価方法が確立でき、根本的治療法の実現に寄与できるよう研究に励みたいと存じます。

次世代シーケンサーを用いた常染色体劣性先天性魚鱗癬の新規病因遺伝子の検索と包括的病態解明および新規治療法の研究



名古屋大学医学部附属病院 助教 棚橋 華奈

〈研究の背景〉

常染色体劣性先天性魚鱗癬は常染色体劣性遺伝形式で発生する病気で、幼小児期から全身の皮膚のバリア機能が障害され、著明に乾燥して厚く硬くなります。

この病気には、道化師様魚鱗癬、葉状魚鱗癬、先天性魚鱗癬様紅皮症という三つのタイプの病型が含まれますが、最も症状の重い道化師様魚鱗癬というタイプは、全身の皮膚が非常に厚く硬くなり新生児から集中治療が必要となることも稀ではありません。常染色体劣性先天性魚鱗癬にはこれまでに12種類の原因となる遺伝子が報告されており、病因となる遺伝子変異の種類もたくさんあります。さらに、従来の遺伝子解析の方法では原因遺伝子の特定ができていない患者さんも大勢いらっしゃいます。本研究ではそのような原因遺伝子が明確にわかっていない患者さんの血液や唾液などから遺伝子を抽出して、次世代シーケンス技術と呼ばれる網羅的に遺伝子変異を調べる方法を用いた研究を行いました。本研究は、患者さんの原因遺伝子を明らかにすることで本疾患の病態をより明らかにして、まだ根治療法のないこの病気の治療法の開発に向けて進めていくことを目的としています。

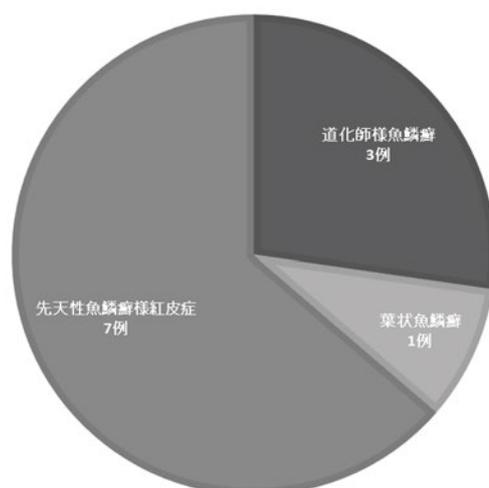
〈研究の方法〉

常染色体劣性先天性魚鱗癬と診断された患者さんの中で、従来のサンガーシーケンス法という方法で原因となる遺伝子変異が確定できていない方の血液や唾液等から抽出したDNAを用いて、全エクソーム解析という方法で、人の持つ2万個ほどの蛋白の遺伝子を網羅的に調べました。また、全エクソーム解析で原因が見つかった患者さんの毛髪から抽出したRNAの解析をして、健常な方の皮膚と比較して遺伝子の発現に変化がないかどうか調べました。

〈結果〉

今回、新しい病気の原因である遺伝子は残念ながら見つかりませんでした。しかし、11名の方について、これまで従来のサンガーシーケンス法では遺伝子変異の場所の特定をするのが大変であったABCA12という遺伝子について、本研究の全エクソーム解析により、遺伝子変異を突き止めることができました。11名のうち、道化師様魚鱗癬の方は3名、葉状魚鱗癬の方は1名、先天性魚鱗癬様紅皮症の方は7名でした(図)。また、その中で毛髪をいただくことのできた方については、毛髪から抽出したRNAを用いた解析をしたところ、皮膚の細胞の成長や増殖、分化に関わる遺伝子、その他の皮膚バリア機能に関わる遺伝子、皮膚の炎症に関わる遺伝子など様々な遺伝子の発現が、健常な人と比較して、強かったり、逆に弱くなったりしているものがありました。

図 本研究の全エクソーム解析により*ABCA12*変異が明らかとなった11例の内訳



〈考 察〉

今回の研究で、これまで原因遺伝子変異がはっきりとわからなかった患者さんの中で、11名の方に*ABCA12*遺伝子が原因であるとの結果を出すことができました。本研究では、さらに、毛髪から抽出したRNAを解析することで、*ABCA12*遺伝子に変異のある方はそうでない方と比べて、発現が異なる遺伝子がありましたが、調べることでできた患者さんの数が限られていますので、現在、常染色体劣性先天性魚鱗癬のモデルマウスを用いて、改めて解析しています。様々な遺伝子がどのように関与して、病気の症状を起こしているのか、あるいは、悪化させているのかを詳しく調べています。特に、炎症に関連する遺伝子の関与をより詳しく調べて、炎症をコントロールすることで治療に結び付けられないかどうかを今後詳しく調べていく予定です。

*ABCA12*遺伝子は、前述の、最重症型である道化師様魚鱗癬の原因ともなる遺伝子です。本遺伝子が原因となる患者さんの症状や経過、皮膚に起こっていることを詳しく調べることで、最も重篤な道化師様魚鱗癬の治療法開発に貢献できることを期待しています。

〈謝 辞〉

本研究の遂行にあたり、研究に協力して頂いた患者さんとそのご家族の皆様、多大な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の皆様、そしてご寄付をくださった多くの皆様に、心より感謝申し上げます。

筋萎縮性側索硬化症における低侵襲性バイオマーカーの開発

神鋼記念病院脳神経内科 医長 村上 永尚



1. 研究背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は緩徐ではあるものの筋力低下・筋萎縮が進行し、嚥下機能障害や呼吸不全を起こし、生存のためには人工呼吸器管理が必要となる難病です。治療候補薬の研究が世界中で進められていますが、ALSの病態や進行具合を反映する明確な指標（バイオマーカー）はなく、治療薬開発の大きな妨げとなっています。髄液検査は脳や神経の状態を評価するうえで非常に重要な検査ですが、合併症の可能性や苦痛を伴うため、頻回に採取することができません。そのため、採血または尿検査などの低侵襲で評価可能なバイオマーカーの開発が求められています。今回、我々は神経構成蛋白質であるニューロフィラメント軽鎖（NFL）、ニューロフィラメント重鎖（NFH）や、ミクログリアの活性化など、神経炎症の指標とされるYKL-40など候補となる蛋白質を血清中で測定し、ALSの診断や予後の予測に有用ではないか評価を行うこととしました。

2. 方法

徳島大学病院神経内科に外来または入院された、Updated Awaji基準のdefinite（確実）、probable（可能性大）又はprobable-laboratory supported（可能性大であり検査所見で裏づけられる）に該当する孤発性又は家族性ALSと診断された患者、及び年齢・性別の近い健常者を対象としました。上記対象者について採血し、遠心処理を行い、血清成分のみ保存しました。血清中の各蛋白質の測定はR-PLEX NFL[®]、R-PLEX NFH[®]、U-PLEX YKL-40[®]（Meso Scale Discovery社）キットを使用し、化学発光ELISA法で測定しました。

3. 研究成果

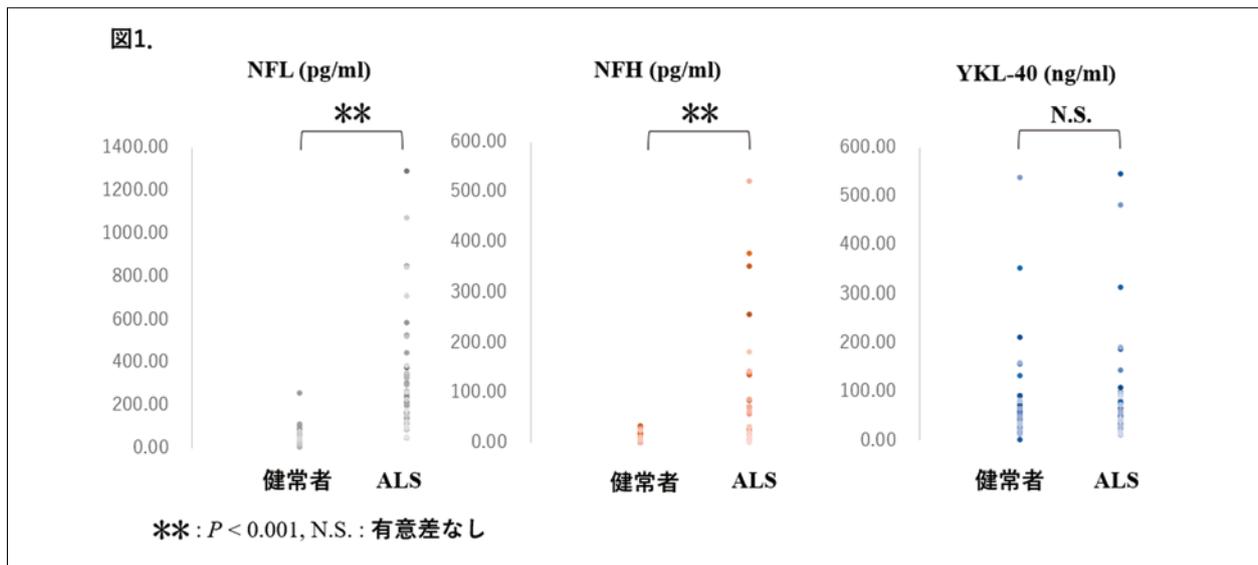
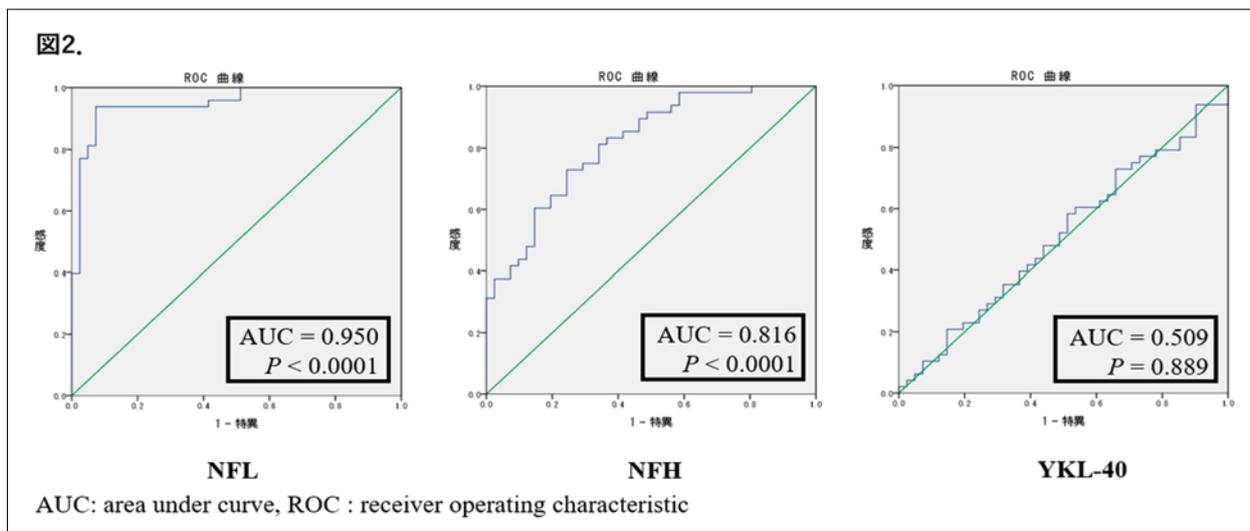
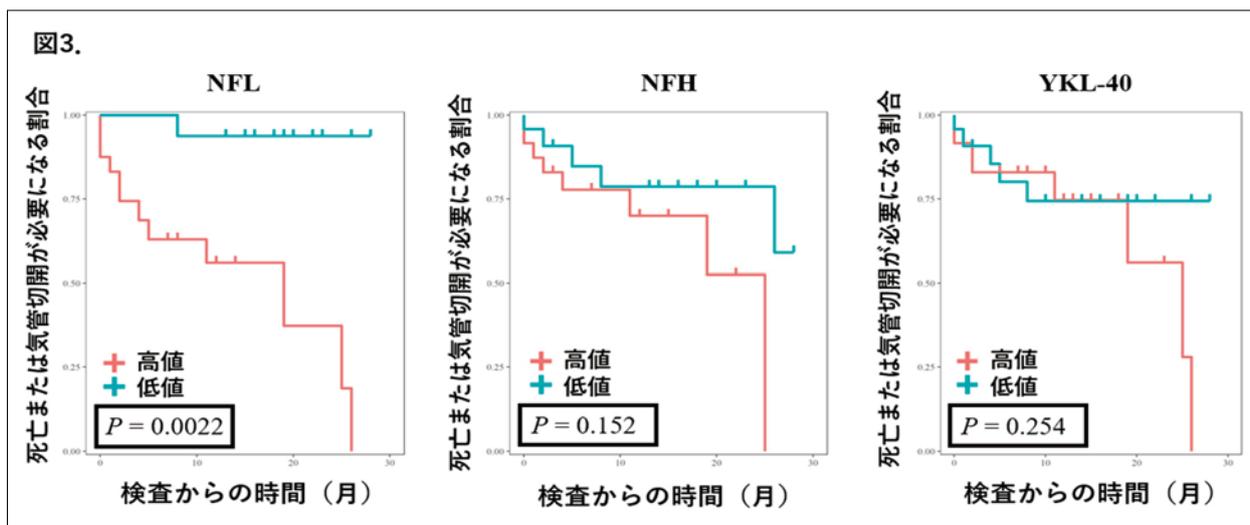


図1. で示したように、血清中のNFL、NFHは健常者と比べてALSでは大きく上昇していました。一方で、血清中YKL-40は健常者とALSと比較して、大きな違いは認めませんでした。



それぞれの血清中蛋白質がALSの診断にどれだけ有用かを評価するためにROC曲線を描いて、ROC曲線下の面積（AUC）で評価したところ、NFH、特にNFLは非常に有用な検査法であることが示されました。一方YKL-40は診断的バイオマーカーとして有用ではないことが示されました。



最後に、それぞれの血清中蛋白質が予後の予測にどれだけ有用かを評価するために Kaplan-Meier 曲線を用いて、評価を行いました（図3）。ALSの患者のうち、それぞれの血清中蛋白質の高値群と低値群とに分割して予後を見たところ、NFLの高い群では低い群と比べて、死亡または気管切開が必要になるまでの時間が短く、予後が悪いことが示唆されました。一方で、NFH、YKL-40については予後の予測にはあまり貢献しないものと考えられました。今回測定及び報告した蛋白質については3種類のみでしたが、今後ALSの診断や予後の評価に有望な蛋白質の探査を進めていく予定としております。

4. 謝辞

最後になりますが、研究機会を頂いた難病医学研究財団ならびに本研究に協力していただき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。

先天性声門下・気管狭窄症の嚥下障害に対する 診療実態の解明

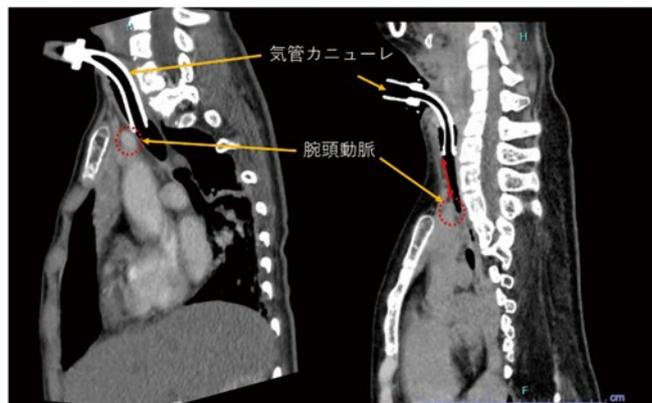


滋賀県立総合病院研究所 専門研究員 金沢 佑治

本研究の背景

先天性気管狭窄症や先天性声門下狭窄症は、生まれつき喉や気管が狭くなっており、呼吸困難に陥りやすい、うまく食事や水分が飲み込めず誤嚥を繰り返してしまう状態（嚥下障害）に陥りやすい病気です。このような患者さんに対して、呼吸の安定化や誤嚥を防ぐために誤嚥防止手術を行うことがあります。誤嚥防止手術にはいくつか方法があり、特に小児医療の現場では喉頭気管分離術と声門閉鎖術のいずれかが行われていることが多いです。両者とも、喉と気管の通路を遮断することによって誤嚥を完全に防止し、頸部に気管孔を作って気道を確保します。これら二つの手術方法には様々な長所と短所があります。喉頭気管分離術は比較的以前から広く行われている方法で、一度遮断した喉頭と気管を元の状態に戻すことができるという長所がある一方で、気管孔の位置が低いため長期間の経過の中で、気管カニューレの先端が腕頭動脈という大きな血管を傷つけて致命的な合併症（腕頭動脈瘻孔）になってしまうことがあるという欠点があります（図参照）。一方、声門閉鎖術は近年広まってきた方法で、気管孔の位置を高い位置に作ることで、腕頭動脈瘻孔のリスクを低減させる手術として、小児の患者さんに長く寄り添っておられる小児科の先生から高い評価を受けている手術です。しかし、この二つの術式の選択は術者の好みによってなされており、日常臨床での長所や短所についてはまだ不明な点が多いです。また誤嚥防止手術を受ける患者さんの臨床的特徴（基礎疾患、合併症、臨床経過）についても大規模な疫学研究はなく不明な点が多いです。

術後 CT 矢状断（横からみた断面）でみた気管カニューレと腕頭動脈の位置関係



喉頭気管分離術後
気管カニューレ先端が腕頭動脈と近接
声門閉鎖術後
気管カニューレが腕頭動脈と間には
十分な距離がある

研究の目的

近年使用が可能となったレセプトデータを用いた医療データベース（ビッグデータ）からデータを抽出することによって、誤嚥防止手術の臨床的特徴について明らかにし、滋賀県立小児保健医療センターの患者データからより詳細な臨床情報を抽出し喉頭気管分離術と声門閉鎖術の長所や短所について検討することを本研究の目的としています。

方 法

京都大学医学研究科社会健康医学系専攻・薬剤疫学分野の川上浩司教授のご指導の下、株式会社日本医療データセンター（JMDC）が保有している400万人規模の企業健保組合由来のレセプトデータベースから喉頭摘出術や喉頭気管分離術の手術コードを算定されている127名の患者データを抽出しました。手術時年齢、基礎疾患、胃ろうの有無、手術前後1年間での誤嚥性肺炎での入院回数や入院日数を調査しました。また、滋賀県立小児保健医療センターに外来通院している患者のうち、喉頭気管分離術をうけた12名と声門閉鎖術をうけた15名を対象として、上記の調査項目に加えて、手術による合併症や腕頭動脈瘻孔の前段階の状態である気管内肉芽の発生についてや腕頭動脈と気管孔入口までの距離について調査し、二つの術式の違いについて検討を加えました。

結 果

レセプトデータベース研究の結果、誤嚥防止手術を受けた127名の手術時年齢は、10歳未満が49名（39%）と最も多く、基礎疾患としてはほぼ全例（125名、98%）で脳性麻痺などの神経疾患を合併していました。また、胃ろう造設は59名（46%）にすでに行われており、嚥下障害を呈している割合が高いことがわかり、誤嚥性肺炎での入院の回数は、術後が術前に比べ明らかに減少していました。

一方、喉頭気管分離術と声門閉鎖術の比較においては、日中のカニューレフリー（気管カニューレが不要な状態）達成割合が喉頭気管分離術で1例（9%）、声門閉鎖術で4例（33%）でした。また、腕頭動脈と気管孔入口までの距離については、喉頭気管分離群で平均29mm（22-41mm）、声門閉鎖群で平均44mm（29-62mm）でした。術後合併症としての腕頭動脈瘻孔の発生はみられませんでした。

考 察

誤嚥防止手術を必要とする呼吸障害、嚥下障害の患者は10歳未満の小児が多く、先天的な原因や脳性麻痺などの中枢神経の疾患の影響で徐々に呼吸・嚥下機能が低下し、手術に至る患者さんが多いことがわかりました。また、声門閉鎖術が喉頭気管分離術に比べ、術後の気管カニューレによる物理的な刺激に対して安定的であることがわかりました。今回の検討では腕頭動脈瘻孔の発生はみられませんでした。これは患者さんを長くフォローされている小児科の先生がきめ細やかに気管内肉芽の発生に注意を払いケアしてくださっている結果であると考えます。声門閉鎖術は腕頭動脈付近の気管内肉芽のリスクを低減させる手術であり、患者さんのみならず患者さんに寄り添う小児科の先生のニーズにも合う術式であると考えられます。

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。

Stevens-Johnson症候群(SJS)呼吸器合併症の実数調査と診療科横断的レジストリの構築



京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 助教 金子 美子

1. 本研究の目的と概要

Stevens-Johnson症候群（SJS）及びその重症型である中毒性表皮壊死融解症（TEN）は年間500人程が国内発症する稀少難病です。殆どが何らかの薬剤内服をきっかけに発症し、突然に全身の皮膚・粘膜に発疹と水疱を生じます。急性期は皮膚粘膜の炎症だけではなく、全身のあらゆる粘膜が障害される可能性があり、唾液の減少や尿管癒着による排尿障害、膣閉鎖なども報告されます。眼粘膜の障害は高率に合併し、視力障害は最も多い後遺症です。これまでも散発性に肺炎や呼吸不全で死亡する例は報告されていましたが、もともとの稀少疾患のため呼吸器合併症の実際の頻度や死亡状況の詳細は不明です。

【SJS/TEN 重症薬疹・粘膜障害】



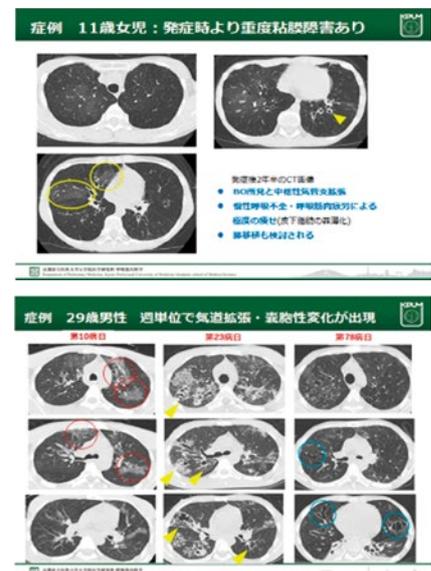
今回、本研究支援を得て、稀少難病であるStevens-Johnson症候群に合併する呼吸器障害の調査研究を実施し、呼吸器合併症の頻度と重症度を明らかにする疫学研究に着手しました。本疾患は、発症時皮膚粘膜障害が重篤なため皮膚科管理となる事が多く、内科側の疾患認知も少ないことも課題です。呼吸器合併症の実態調査とともに内科領域への啓発活動を研究のめあてと致しました。

2. 研究成果

2-1 SJS/TEN呼吸器合併症レジストリ構築にむけた予備調査

本学眼科のSJS/TEN専門外来には、全国から眼後遺症をお持ちの患者さまが角膜移植や定期健診に受診され、稀少疾患ながら本学は患者さんの集約が可能な環境にあり、呼吸器症状をお持ちの患者さまを診察し症例蓄積を行いました。

SJS/TEN呼吸器後遺症の一つである閉塞性細気管支炎は、進行性に悪化し、予後は不良です。根本的治療は肺移植の他にはなく、酸素療法を経て呼吸不全が進行する例がこれまでも経験されています。しかし稀少難病のため、発症時期や経過などの知見が共有されることが少なく、十分に認知されていませんでした。



今回本研究を開始し3例の閉塞性細気管支炎症例を集約いたしました。(臨床研究：ステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に伴う呼吸器合併症の実態調査および気道炎症機構の解明 京都市立医科大学医学倫理審査ERB-C-1245)

本疾患は、急性期に発症し数週の経過で気管支の拡張が進行し呼吸不全に至る(死亡)例、急性期を乗り越えたものの、2-3年の経過で気管支嚢胞性変化が進む亜急性増悪例、また10年以上経過でゆっくりと気管支病変の変化を生じる慢性進行例と様々な病型を持つことがわかりました。この結果は、日本呼吸器学会総会、日本アレルギー学会学術集会で報告したのち、誌上報告¹⁾を行いました。

2-2 SJS/TEN呼吸器合併症の全国実態調査

厚労省重症薬疹研究班(研究代表:浅田秀夫奈良県立医科大学皮膚科教授)により実施されました、SJS/TEN全国調査(皮膚科対象160施設508症例)の追加合併症調査において、呼吸器合併症調査を担当します。経験した閉塞性細気管支炎症例の特徴を踏まえ、頻度調査の他重症化因子の探索など予定(2020-21年度)いたします。

SJS/TENは、皮膚科・眼科・内科領域と診療科横断的に情報共有し継続的に診療していく体制が必要と感じます。本財団からの研究支援を頂き、これまで散発的に経験はするものの病態が明らかでなかった、SJS/TEN合併閉塞性細気管支炎のレジストリの第一歩を踏み出し、皮膚科・眼科の先生方とも情報共有の場を持つことができました。今後もさらに疾患理解と途切れることのない診療体制のため、レジストリの構築に尽力したいと思います。

この度のご支援に心より感謝申し上げます。ありがとうございました。

- 1) Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS) : 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis Allergology International. 2020 Feb 14. pii: S1323-8930(20)30009-5.

3

難病相談支援センターの活動状況

長野県難病相談支援センター
難病相談支援員 両角 由里

長野県難病相談支援センターは、実施主体が長野県で信州大学医学部附属病院が受託し平成19年6月に開設しました。当センターは、信州大学医学部附属病院と渡り廊下で繋がる県の建物に事務所を構え、長野県難聴児支援センターと信州大学医学部附属病院難病診療センター（長野県より長野県難病医療提供体制整備事業を受託）の3センターの職員が同じ事務所におり、さらに、本年10月から長野県移行期医療支援センターが加わりました。各センターは、県の受託事業が異なり、主軸となる診療科も携わる職種も異なりますが、医療機関と教育機関に携わる専門職が其々の専門領域の現状や抱えている課題を共有し、協力して業務にあたっています（表1）。そして、当センター職員は複数のセンターを兼務、また、連携を図りながら各種相談支援（療養や就労、日常生活など）、地域交流会などの自主活動に対する支援、講演・研修会の開催、在宅難病患者コミュニケーション支援機器の貸出、保健所が実施する事業への協力など行っています。今回、新たな取り組み「難病相談支援センターにおけるオンラインの活用」について、ご紹介します。

図1

センター名	職員体制
長野県難病相談支援センター	センター長（信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科教授）、脳神経内科医1名（難病診療連携コーディネーター兼務）、難病相談支援員2名（保健師、看護師）、事務1名
長野県難聴児支援センター	センター長、耳鼻咽喉科小児難聴担当医、難聴児療育支援員1名（ろう学校教員）、言語聴覚士、事務1名（難病相談支援センター兼務）
長野県移行期医療支援センター	センター長、小児科医1名、コーディネーター1名（看護師）、事務1名（難病診療センター兼務）
信州大学医学部附属病院 難病診療センター	センター長（難病相談支援センター長兼務）、脳神経内科医2名（1名は難病診療連携コーディネーター兼務）、事務1名

今年度は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）拡大に伴い、対面で会議を設けたり相談を受けたりする機会が制限されています。そこで、患者情報の保持を確保し、オンライン診療にも運用可能な患者情報共有システム上のオンライン会議機能を活用し、5月からオンライン難病相談を、7月からハローワーク松本（難病患者就職サポーター）とオンライン会議（月1回）を始めています。開始後、オンライン難病相談には至りませんが、療養者に学生ボランティアを紹介し、オンライン交流を数回実施しています。

また、ハローワーク松本のオンライン会議は、定期的に行い軌道に乗りつつあります。このような取り組みは、ハローワークでは初めての試みであり、環境整備や様々な調整にご尽力いただきました。

オンライン会議は、難病患者就職サポーターと当センター医師（脳神経内科医）と難病相談支援員で行っています（図1）。会議の内容は、個別支援の報告、事例検討、疾患や支援制度の情報共有、就労状況の共有などです。実施後、難病患者就職サポーターからは「病気のことや今後起こりうることなど、移動せずに直接医師に相談でき知識を補える」「他の患者さんの働き方や仕事の様子を教えてもらえるので参考になる」、医師は、「就労支援の相談窓口や就労に活用できる制度などの情報が得られる」と、感想を述べています。



図1 オンライン会議

利便性と安全性を兼ね揃えたオンライン会議は有効である反面、映像や音声の不鮮明になる課題を抱えています。今後のシステム改良と、近い将来、難病療養者が就職活動で簡単かつ安全にオンライン会議の利用を選択でき、在宅にいても就労支援を受けられる体制づくり（図2）に期待し、今後もセンターにできることを考えていきたいと思えます。

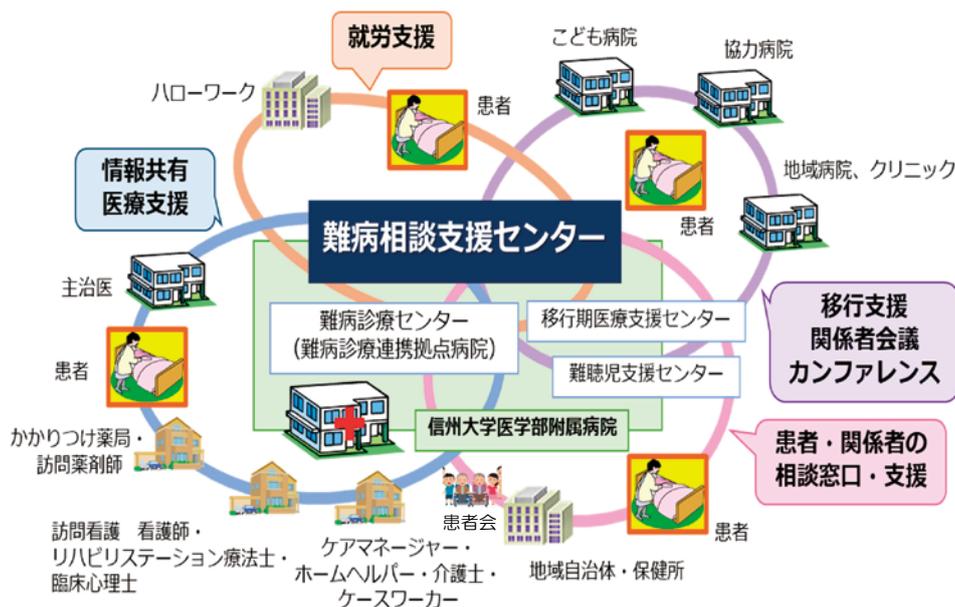


図2 オンライン会議の将来像

⇒ 難病対策の動向について ⇐

前号（52号）では、「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」、「難病診療連携拠点病院等の指定状況」及び「難病対策に関する令和2年度予算」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の財団ニュースバックナンバーで閲覧することができます。
(<https://www.nanbyou.jp/project/publish/publish2/>)

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」、「指定難病検討委員会の審議状況」、令和2年10月時点の「難病診療連携拠点病院等の指定状況」及び「難病対策に関する令和3年度予算概算要求」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条に基づく検討状況

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「厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・社会保障審議会児童部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）において検討を行っています。

昨年、合同委員会の下に設置された「難病・小児慢性特定疾病研究・医療ワーキンググループ」と「難病・小児慢性特定疾病地域共生ワーキンググループ」から提出された「報告書とりまとめ」において引き続き検討すべきとされた事項については、本年1月31日開催の合同委員会において議論が行われました。その後、新型コロナウイルス感染症の感染の影響により合同委員会は中断されていましたが、10月16日より議論が再開されました。

主な論点は次のとおりであり、今後、合同委員会でとりまとめが行われ、疾病対策部会・児童部会へ報告される予定となっています。

令和2年 1月31日	・医療費助成の対象とならない患者のデータ登録について
令和2年 10月16日	・データ登録等の意義と関係者が果たすべき役割 ・データ登録の流れ（同意の取得主体） ・対象者・項目・頻度 ・「登録者証」（仮称）のあり方
今後議論	・データ登録を促進する工夫 （重症化時に円滑に医療費助成を受けられる仕組み、「登録者証」（仮称）の活用方法等） ・療養生活支援や自立支援についての地域の取組を促す方策 （地域協議会の活性化、自立支援事業の強化等）

令和2年10月16日開催合同委員会 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_14137.html

2. 指定難病検討委員会の審議状況

指定難病検討委員会は、上記1の検討が進められていたこと等から、昨年は開催されておりましたが、10月20日より再開されました。

今回開催された第33回指定難病検討委員会においては、「①制度見直しの議論を踏まえた指定難病に関する検討、②今後の指定難病の選定に関する検討の進め方について」審議が行われました。

令和3年度実施分における検討の進め方については次のとおりとなっています。

令和2年 10月20日	・指定難病追加の検討における今後の検討課題についての対応案について議論
（約1ヶ月間）	・新規追加疾病募集
（令和2年度）	・指定難病検討委員会における審議・検討結果のとりまとめ
（令和2年度）	・疾病対策部会における審議・決定
令和3年度	・指定難病に係る改正告示の公布

（第33回指定難病検討委員会 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_14200.html）

3. 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では、「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」を指定し、拠点病院等に「難病診療連携コーディネーター等」を配置するなどして難病の医療提供体制を順次構築しています。

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と連携する難病医療支援ネットワークを構築し、当財団がその運営事務局を担っています。令和2年10月現在の指定状況は次のとおりです。（当財団調べ）

	都道府県数		病院数	人数
難病診療連携拠点病院	41 (39)		74 (72) 病院	
難病診療連携コーディネーター		32 (28)		54 (48) 人
難病診療分野別拠点病院	19 (19)		46 (46) 病院	
難病診療連携コーディネーター		12 (5)		7 (4) 人
難病診療カウンセラー		1 (0)		1 (0) 人

() は令和2年6月時点

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。

同ページでは患者様及びご家族等関係者が、拠点病院情報へのアクセスが容易となるよう都道府県のご協力を得て順次、病院ホームページへリンク掲載しています。令和2年10月現在、24道府県についてリンク掲載を完了しております。

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

4. 難病対策に関する令和3年度予算概算要求

(単位：億円、かっこ内は令和2年度予算額)

難病対策関係概算要求	1,273 + 緊要	(1,266)
(1) 医療費助成の実施	1,139	(1,139)
・ 難病医療費等負担金	1,137	
・ 特定疾患治療研究事業	2.2	
(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	14 + 緊要	(12)
主な事業		
・ 難病相談支援センター事業	6.6	
・ 難病対策等自治体支援事業等 (新規)	0.5 + 緊要	
・ 難病等制度推進事業 (新規)	0.9	
(3) 難病の医療提供体制の構築	7	(6)
・ 難病医療提供体制整備事業	5.7	
・ 難病の全ゲノム解析等実証事業 (新規)	1.0	
・ 難病情報センター事業	0.4	
(4) 難病に関する調査・研究等の推進	113 + 緊要	(108)

※ なお、新型コロナウイルス感染症への対応など緊要な経費については、事項要求とし、予算編成過程で検討することとされ、令和3年度概算要求額は「緊要」と記載されています。

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 <https://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 タンホウジン 公益財団法人 ナビ ヨウカク カンキョウガ 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

<https://www.nanbyou.jp>

【難病情報センター】

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