

No. 55
2021.10

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「父の思いが通じたか、私は下戸である」

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の概要 6

 令和元年度助成金受賞者の研究報告概要 8

3. 令和3年度の公募事業について 30

4. 難病相談支援センターの活動状況

 岩手県難病相談支援センター

 難病相談支援員 桜 田 布 31

5. 新着情報

 難病対策の動向について 32





父の思いが通じたか、私は下戸である

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)

生きてあることのうれしき新酒かな 吉井 勇

憂いあり新酒の酔に託すべく 夏目漱石

俳句の世界では、「新酒」は秋の季語なのだそうだ。昔は、新米で作った濁酒^{どぶろく}を秋に飲んだところからきているという。酒飲みどもが、新酒を待ちかねている様子が見えるようである。

昨年来、コロナ禍による緊急事態宣言下などでは、飲食店の営業時間の制限や酒類提供禁止の要請が行われ、経営者はもとより、多くの飲^のん兵衛^{べえ}たちも、たいへん辛い思いをしたことだろう。

ただ、こう言うと叱られてしまいそうだが、私は何の痛痒^{つうよう}も感じなかった。なぜなら、私は生来^{せいらい}の「下戸^{げこ}」だからである。それでもやはり、飲めるほうがよかったなと思うことが多い。「飲む」とは人生の「三道楽」の一つだそうだから、私は、他の人と比べると、生涯の楽しみが三分の二程度しかないことになる。どう考えても大損だ。

飲み代がいらない分だけお金が残るから得ではないか、と言う人もいる。確かに計算上はそうだが、「下戸の建てたる蔵^{くら}はなし」と言われるくらいで、そうならないから不思議だ。この諺^{ことわざ}も、だから酒は適度に飲んだほうがよい、という意味だと解されているようだ。しかるがごとく、我が国では今だに、特に下戸の男性に対しては、どこかもの足りない、器量の大きさに欠ける、といった見方をする土壤が根強く残っている。私にすれば、大いに不本意であるのだが。

実際は、歴史に名を残す人物などにも、下戸はたくさんいたのだ。例をあげれば……。

戦国武将では、意外やあの織田信長がそうだったという。明智光秀も、毛利元就も今川義元も。さらには徳川家康も然りである。

幕末の頃の例なら、あの西郷隆盛や新選組隊長の近藤勇、侠客代表の清水次郎長などの名が挙がる。明治の文豪・夏目漱石も、盃^なを舐めただけで真っ赤になったというから、冒頭の句など、どう理解すればいいのだろうか。「濁^{にご}り酒濁れる飲みて草枕しばし慰む」と書いた島崎藤村も飲めなかった。芥川龍之介も下戸で甘党だし、川端康成もそう。

これらは、私が勝手に言っているわけではないのであるから誤解なきように願いたい。いずれも、歴史資料に検証を加えた「下戸列伝」(鈴木眞哉)という文献から抜き書きしたものである。

ということで、個人的には、酒を飲めない状況に何の不都合もないのだが、しかし、そうであっていいわけがない、誰もが気兼ねなく、楽しく杯を上げることのできる日が早く戻ってくることを、飲ん兵衛たちとともに心から祈りたいと思う。

白玉の齒にしみとほる秋の夜の酒はしづかに飲むべかりけれ 若山牧水

私の育った県では、「地元の酒で乾杯をする条例」なるものが制定されている。まったくの下戸で

ある私には無縁なのだが、故郷ゆかりの方々と会食するときなどは、一口だけ地酒を^{すす}啜って勘弁してもらうことにしている。

嵐山光三郎に、「^{ぶんじんあくじき}文人悪食」という面白い本がある。漱石、鷗外、子規あたりから始まり、太宰や三島などに及ぶ文人、文豪の食生活や食べものの嗜好^{しこう}を丹念に調べ上げたものだが、決してゲテモノ本ではない。食というものを通した、ユニークな文人論、文学論なのである。

アルコールに関して面白かったのは山本周五郎の話で、彼は知人に、さかんにウイスキーの「牛乳割り」を勧めていたとか。何とも風変わりのようなのだが、実は私の知人にも、同じ嗜好の方がいた。

しかもかなり本格的で、常に^{ごんごう}五合見当の牛乳ビンを身近に置き、バーやクラブで飲むときもそれを持参するし、行きつけの店には、「ボトル・キープ」してある。若い頃、アメリカ南部の州で過ごしたことがあり、そのとき地元の人に教えてもらった飲み方だという。

「Milky Way、(天の川)」という何ともロマンティックな名がついていたそうだ。

彼は私よりかなり年上だったが、着こなしなども実にお洒落^{しゃれ}で個性的だった。幹部とはいえ一介のサラリーマンなのだが、仕事ぶりも型破りだったようだ。一例だが、仕事で知り合った人の家族が深刻な問題を抱えているのを知ると、それこそ親身になり、ビジネスそっちのけで奔走するのである。万事に^{おとこぎ}「俠気」を感じさせる方であった。

そんなふうだから、ほとんど家にも帰らないのだという少し気になる話も耳にしていたが、彼は意に介する様子もなかった。ある夕、久しぶりに彼と会食し、また近いうちに、と別れの挨拶を交わしてからさして日にちも経っていないときのこと、^{ひとづ}人伝に彼の訃報^{しよれ}を聞いて、私は耳を疑った。もしや事故か事件に巻き込まれたのではないかと想像を巡らしたほどだった。

だが事実、急激な体調悪化によるものだったという。以前から医師にレッド・カードを出されていたらしいのだが、一向に気にするふうもなく、自由奔放な生活を続けていたようだ。私は彼のコンディションについて何とも迂闊^{うかつ}だった、とホゾを囁んだ。

しばらくの後、奥様からいただいたお手紙の中で、彼の戒名について触れた部分が心に残った。

「粹」と「権」の字を入れてもらったのだという。「粹」にはほど遠かったかも知れないが、おそらく故人が目指していたもの、「権」は、^{ごん た}権太の^{ごん}権で、悪いこともするけれどどこか憎めない男という意味だ、と書かれていた。まさに彼らしい、と私は唸った。同時に、一層の寂しさに襲われて、私は天井を見上げながら大きなため息をついた。

酒が飲める、飲めないは、遺伝的要素が大きいと聞いたことがある。では私の父はどうだったかというと、それほど量は飲まなかったが、毎晩ちびちびと晩酌をするのが好きだった。

父の父、つまり私の祖父は、私の生まれる前に亡くなっていたから私は知らないのだが、父が言うには、とんでもない大酒飲みだったという。それは、父にとっては唾棄^{だ き}すべき以外の何ものでもなかった。苦労を重ねる母親の後姿を見る辛さも、家計のため尋常小学校すら卒業できず^{でっ ち ぼうこう}丁稚奉公に出された悲しさも、全て祖父の酒が原因だったからだ。晩年になっても、父の母親に対する思慕は実に強烈だった半面、父親に対するそれは、私などが見ても、冷淡と言えるほどだった。

^{かくせい い でん}隔世遺伝の俗説に反して私がからっきしの下戸なのは、父の思いが天に通じたからかも知れない。

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。

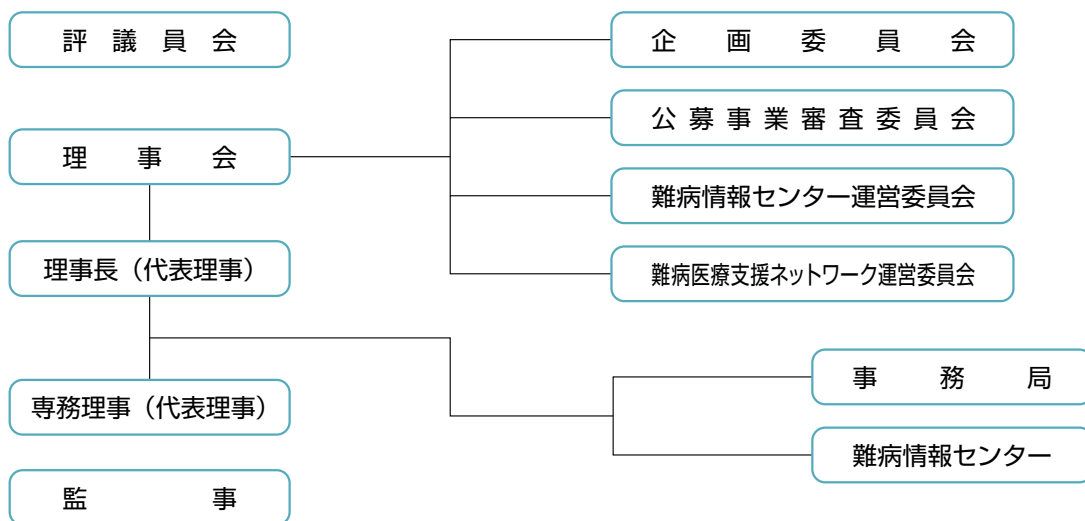
事業内容

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3年10月現在)



役 員

理 事 長 (代表理事)	大塚 義治	日本赤十字社 社長
専務理事 (代表理事)	遠藤 弘良	聖路加国際大学 名誉教授
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	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	一般財団法人日本公衆衛生協会 理事長
	御子柴 克彦	上海科技大学免疫化学研究所 教授
	溝口 秀昭	東京女子医科大学 名誉教授
	吉倉 廣	国立感染症研究所 名誉所員
	吉原 健二	前 (公財) 難病医学研究財団 理事長

2

医学研究奨励助成事業の概要

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、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	令和 元年度
一般枠	38	35	28	38	50	52	44	44	44
臨床枠	21	20	18	19	27	30	23	20	18
疫学枠							7	3	10
合計	59	55	46	57	77	82	74	67	72

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	令和 元年度
一般枠	6	6	5	6	6	6	6	6	7
臨床枠	4	4	5	4	4	5	3	3	3
疫学枠							2	2	1
合計	10	10	10	10	10	11	11	11	11

5. 令和元年度受賞者の研究報告概要

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

一 般 枠 7 名

50 音順

肺細動脈内皮細胞を基軸とした肺高血圧症の病態解明研究		
加藤 勝洋	名古屋大学医学部附属病院 病院助教	研究対象疾患：肺動脈性肺高血圧症
新規の自己反応性 T 細胞による自己免疫疾患発症機構		
河部 剛史	東北大学大学院医学系研究科病理病態学講座 免疫学分野 准教授	全身性エリテマトーデス、悪性関節リウマチ
インフラマソームシグナルに着目した特発性多中心性キャッスルマン病の病態解明		
古賀 智裕	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子標的医学研究センター 助教	特発性多中心性キャッスルマン病
内在性神経幹細胞を利用した難治性ヒルシュスプルング病の新規治療法の作出		
佐藤 祐哉	神戸大学大学院医学研究科 神経分化・再生分野 講師	難治性ヒルシュスプルング病
1 細胞遺伝子発現解析を用いた新規多発性硬化症増悪因子の探索		
杉浦 大祐	東京大学定量生命科学研究科 分子免疫学研究分野 助教	多発性硬化症
高安動脈炎の病態解明		
田村 夏子	東京医科歯科大学循環制御内科学 非常勤講師	高安動脈炎
筋萎縮性側索硬化症の神経筋接合部の変性をもたらす血中由来成分の探索		
田辺 章悟	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 神経薬理研究部 室長	筋萎縮性側索硬化症

臨 床 枠 3 名

小児及び若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する多施設共同臨床試験の遂行		
坂本 謙一	国立成育医療研究センター 小児がんセンター 医員	ランゲルハンス細胞組織球症
分岐鎖アミノ酸を用いた網膜色素変性の新規進行抑制薬の開発		
長谷川 智子	京都大学医学部附属病院 研究員	網膜色素変性
エクソソームを用いた肺線維化に対する新規治療法の開発		
藤田 雄	東京慈恵会医科大学 エクソソーム創薬研究講座 講師	特発性肺線維症

疫 学 枠 1 名

肥大型心筋症に対する有酸素運動の安全性と効果の検討—後ろ向き多施設共同研究		
中山 敦子	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教	肥大型心筋症

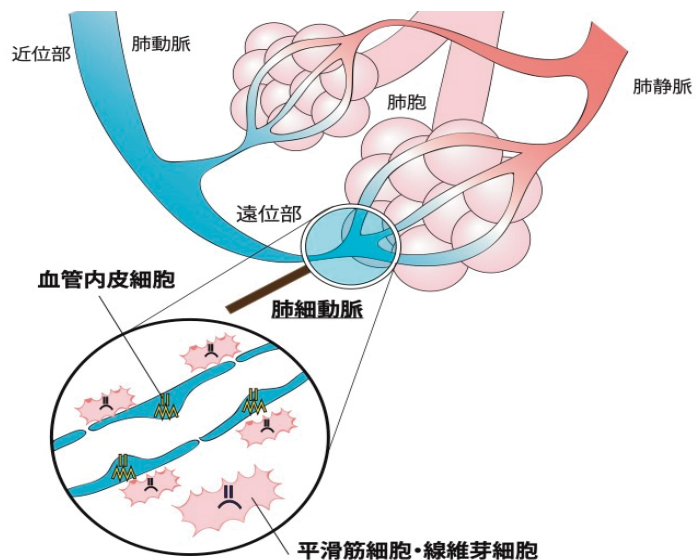
肺細動脈内皮細胞を基軸とした肺高血圧症の病態解明研究

名古屋大学医学部附属病院 病院助教 加藤 勝洋



背景と目的

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）は、若年成人、特に女性に多く発症し、肺動脈圧の上昇に伴い、進行する呼吸困難と心不全が原因となり、未治療の場合には発症後2-3年で死亡することが知られている難病です。これまで治療法が皆無であったために、1990年代には5年生存率が42.5%でしたが、次々と治療薬が開発され以前より予後が改善しました。しかしながら、現在でも治療が奏功しない患者さんや診断された時点ですでに重症となっている患者さんも多く、新規治療薬および早期診断法の開発が重要な課題となっています。病理組織では、本来であれば筋層がほとんど存在しない遠位部の細動脈に筋層が出現する筋性動脈化現象、平滑筋細胞や筋線維芽細胞など細胞成分、弾性・膠原繊維や細胞外基質の増加による内膜・中膜の肥厚、複合血管病変などが認められ、細動脈を中心に病変が認められることが知られています。PAHの病態解明の進展に伴って、BMPR2, ALK1, endoglin, SMAD9やcaveolin-1などの遺伝子の変異が病因の1つとして発見されてきました。しかしながらこれらの遺伝子の変異を持っていても、PAHを発症するのはごく一部の症例に限られており、病態形成機構に関してはあまり



主病変部位である肺細動脈では筋層の出現、内膜・中膜の肥厚が見られることから、細動脈に着目した。

多くはわかっていません。PAHの主な病巣は末梢の肺細動脈に認められることが知られており、その部分にアプローチすることで病気についてより詳細に理解することが期待されます。これまでは細動脈の部分のみを特異的に取り出すことは技術的に困難でしたが、私はマウスの肺組織から細動脈の血管内皮細胞をfluorescence activated cell sorting（FACS）により分離する手法を確立しました。この手法を用いて、肺高血圧症モデルマウスから肺細動脈内皮細胞を分離し、解析することで病変形成機構を解明できると考え研究に取り込んできました。

方法と結果

PAHのモデル動物の1つとして知られる低酸素負荷誘発性肺高血圧モデルマウスを用いて、正常酸素圧下で飼育したマウスと比較検討しました。両方のマウスより肺細動脈の血管内皮細胞を単離し、その内皮細胞で発現が変化している遺伝子を調べるために、RNAを抽出して次世代シーケンサーを用いて解析を行いました。解析の結果、1000種類以上の遺伝子の発現が有意に変化していることがわかりました。さらにパスウェイ解析やGene Ontology解析などの2次的な解析を行うことで、細胞同士の接着や血管新生、細胞外基質に関与している遺伝子の発現量が特に変化していることが明らかとなりました。得られた結果の中から病態形成に関与が疑われる遺伝子に関して候補遺伝子としてリストアップし、マウス肺組織に対して免疫染色法を用いて検証を行いました。興味深いことに、通常他の臓器の動脈血管には発現していませんが、肺の動脈には特異的に発現しているタンパク質を同定することができました。現在、他の候補遺伝子を加えて検証を進めており、今後メカニズムの解明をするために、細胞培養実験や動物実験を実施していく予定です。検証した結果を元に、さらにヒトの肺動脈の組織や患者血液検体を用いて検討を行っていくことで、病態形成機構の解明や新規治療薬の開発、早期診断のためのバイオマーカーの確立につなげていきたいと考えております。

謝 辞

このような研究の機会を与えていただ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、心より深く感謝申し上げます。



新規の自己反応性T細胞による自己免疫疾患発症機構

東北大学大学院医学系研究科病理病態学講座免疫学分野 准教授 河部 剛史



背景・目的

全身性エリテマトーデスに代表される自己免疫疾患はその多くが難治性であり、根治的治療法の確立は現代医学に残された最重要課題である。同疾患は、本来なら有害な外来異物のみを識別し排除するはずの免疫系が自己組織に過剰に免疫応答することによって惹起されるものと考えられているが、現在のところその根本的な病態は不明である。

CD4⁺ T細胞は、外来抗原特異的獲得免疫応答に必須のリンパ球である。我々は、同細胞中に、自己抗原特異的に産生され恒常的に準活性化状態を呈する新規細胞集団「Memory-phenotype (MP) 細胞」を同定した(図 (A)、文献1)。本細胞は、獲得免疫の中樞を担うはずのT細胞にあって自然免疫機能を有するという極めて特異な性質を保持し、現在注目を集めている(文献2, 3)。MP細胞は、抗原認識非依存性かつサイトカイン依存性にエフェクターサイトカインを産生しうることから、本来は自然リンパ球(ILC)と類似の機序で自然免疫的感染防御に寄与するものと考えられる(図 (B))。一方、同細胞はILCとは異なり自己抗原特異性を有することから、病原体感染時などの炎症性サイトカイン亢進環境下においては本細胞が自己組織に過剰反応し、自己免疫疾患を惹起する可能性が類推される。現に我々は、MP細胞と抗原提示細胞(APC)、制御性T細胞(Treg)の三者間の相互作用の破綻により自己免疫疾患が発症するとの仮説を提唱した(図 (C)、文献4)。

そこで本研究では、MP細胞の質的特異性、分化機構や感染防御機能を解明し、さらには同細胞による自己免疫疾患発症機構を究明することを目的とする。

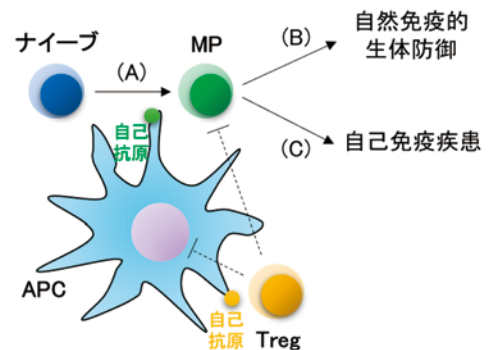


図:MP細胞の産生(A)とその生理学的(B)ならびに病理学的(C)機能

結 果

(i) MP細胞のサブセット分類とその分化機構

我々はまず、MP細胞の不均質性(Heterogeneity)を解析する目的で、T-bet/RORγt/Foxp3レポーターマウス由来のMP細胞のsingle cell RNAseqならびにフローサイトメトリー解析を行ったところ、定常状態下においてMP細胞がT-bet⁺ MP1、RORγt⁺ MP17、T-bet⁻ RORγt⁻ MP0等のサブセットから構成されることが明らかになった。特にMP1細胞はT-bet^{hi} CXCR3⁺の極めて高度な分化状態を呈しており、そうした分画が全身臓器におけるMP細胞のうち約半数を占めることが分かった。

次に我々は、MP1細胞の恒常的分化機構を解析した。その結果、定常状態下においてMP1分化は1型樹状細胞(DC1)由来のIL-12に依存して起こることが示された。この恒常的IL-12はDC1においてTLR-MyD88およびCD40シグナル依存的に産生され、さらに、正常細菌叢を欠くGerm-freeマウスや一切の外来抗原・アゴニストを欠損するAntigen-freeマウスにおいても等しく生成されることが証

明された。これらの事実より、IL-12の恒常的産生ひいてはMP1分化は自己認識により惹起・増幅されるものと考えられる。

(ii) MPサブセットの感染防御機能

上記のMP1細胞のエフェクター機能を詳細に解析したところ、トキソプラズマ感染時、同細胞はTCRシグナル非存在下においてもIL-12/18に反応してIFN- γ を産生することが明らかになった。さらに、免疫不全マウスにMP1細胞を移入したうえで同マウスを*T. gondii*感染に供し、さらに抗原認識を抗体投与によりブロックしたうえで生存解析を施行したところ、同細胞移入は生存期間を有意に延長することが分かった。以上より、MP1サブセットは自然免疫的感染防御機能を有することが厳密に証明された（図（B））。

(iii) MP細胞による自己免疫疾患発症機構

Rag2 KOマウスにナイーブCD4⁺ T細胞を移入すると、激しい腸炎を発症する。そこで我々は、MP細胞を*Rag2* KOマウスに移入したところ、腸炎は軽快した一方、数週間の経過を経て全身性の炎症（大腸炎、胃炎、間質性肺炎、肝炎、腎炎、卵巣炎など）が惹起されることが明らかになった。同炎症はTh1優位であり、IL-12の阻害により軽快した。またTregの共移入によって抑制されることも分かった（図（C））。

考察・今後の展望

上記の一連の研究により、定常状態におけるMP1細胞の分化機構や自然免疫的感染防御機能が証明された。このことから、MP2/17に関しても同様にそれぞれ固有の分化機構や感染防御機能の存在が示唆され、現在、MP細胞の分化機構・エフェクター機能を包括的に解明するプロジェクトが鋭意進行中である（投稿準備中）。一方、我々は上述のように、MP細胞が全身性炎症を惹起する潜在性を有することを示唆する所見を得た。この知見は、MP細胞が自己免疫疾患の本質的病因であるとの我々の従来からの仮説を強く支持している（文献4）。今後、MP細胞による全身性炎症惹起メカニズムを分子レベルで明らかにし、さらに制御性T細胞による抑制機構を解析することにより、自己免疫疾患の本質的な病態を解明できるものと期待される（投稿準備中）。

また我々は、上述（i）のsingle cell RNAseq解析の結果、MP細胞の特異的マーカーとなる候補分子をいくつか同定することに成功した。そしてそのマーカーを用い、ヒトにおけるMP細胞の検出にも成功した（投稿準備中）。今後、MP細胞と従来型の古典的メモリー細胞との差異を明らかにすることで、T細胞免疫学におけるパラダイムシフトをもたらすことになるものと期待される。

参考文献

1. Kawabe T*, Jankovic D, Kawabe S, Huang Y, Lee PH, Yamane H, Zhu J, Sher A*, Germain RN*, Paul WE. Memory-phenotype CD4⁺ T cells spontaneously generated under steady-state conditions exert innate T_H1-like effector function. *Sci Immunol* 2(12), eaam9304, 2017.
2. Kawabe T*, Zhu J, Sher A*. Foreign antigen-independent memory-phenotype CD4⁺ T cells: a new player in innate immunity? *Nat Rev Immunol* 18(3), 1, 2018.
3. Kawabe T*, Yi J, Sprent J*. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, Online ahead of print.
4. Yi J, Kawabe T, Sprent J*. New insights on T-cell self-tolerance. *Curr Opin Immunol* 63, 14-20, 2020.

インフラマソームシグナルに着目した 特発性多中心性キャッスルマン病の病態解明

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学研究センター 助教 古賀 智裕



【背景・目的】

キャッスルマン病（Castleman disease：CD）は、リンパ節の病理組織像によって特徴づけられるリンパ増殖性疾患である。腫脹リンパ節の分布が多彩である多中心性CD（multicentric CD：MCD）は発熱、夜間の寝汗、体重減少、および倦怠感等の症状を伴い、慢性炎症を制御するために内科的治療が必要である。MCDのうち、本邦ではほとんどがヒト・ヘルペスウイルス8型感染のない特発性MCD（iMCD）である。iMCDの病態はインターロイキン-6（IL-6）産生異常であり、適切な治療を行わなければ、臓器障害や二次性アミロイドーシスを併発し、生活の質（QOL）の低下や生命予後の短縮をきたす。また、iMCDの亜型とされるTAFRO症候群は血小板減少、胸腹水貯留、発熱、骨髓線維化、臓器腫大を伴う原因不明の全身性炎症性疾患であり、亜急性に発症して急速に腎不全が進行し、発症から1年以内の死亡率が高い。

iMCDはIL-6の過剰産生が病態の中心と考えられているが、多クローン性高γグロブリン血症と血小板増多を呈し、主に形質細胞型の病理組織像をとるIPL型、高γグロブリン血症をみとめず、腹胸水、血小板減少を呈し、主に過剰血管型の病理組織像をとるTAFRO症候群合併の重症例等を層別化するゲノム異常および血清学的な異常は明らかにされていない。近年、iMCDの病態において、自然免疫細胞の異常に伴う自己炎症性疾患との関連が示唆されている。

【目的】

本研究では臨床情報が統合されたiMCDレジストリを活用し、自己炎症性疾患の病態の中心であるインフラマソームシグナルに着目したiMCDの病態解明研究を行い、早期診断や精密医療に向けたバイオマーカーの開発や、新規治療薬の開発の足がかりとすることを目的とする。

【方法】

本研究では次世代シーケンサーを用いたiMCDの発症に関連する自己炎症性疾患遺伝子の解析を行い、臨床病型（IPL型、TAFRO型）、重症度、予後、治療反応性に関連する多型/変異の同定を試みた。また、血清蛋白アレイを用い、治療反応性や病型分類に有用なバイオマーカーを同定する。2015年1月から2019年9月までに当院を受診した日本人iMCD患者14名をレビューした。すべての患者は、キャッスルマン病の日本人暫定診断基準と、iMCDの国際的なコンセンサス診断基準の両方を満たしていた。31の自己炎症性疾患関連遺伝子について、標的型次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行った。血清蛋白アレイRayBio-L507にてトシリズマブ治療前後のサイトカインの変動を解析した。

【結果】

解析の結果、iMCD患者14名中10名に家族性地中海熱の責任遺伝子であるMEFVの遺伝子バリエントが認められた（図1）。

他の自己炎症性疾患関連遺伝子 (<i>TNFRSF1A</i> , <i>NLRP3</i> , <i>MVK</i> , <i>TNFAIP3</i> , <i>CECR1</i>) なし	自己炎症性疾患関連遺伝子	
	家族性地中海熱 <i>MEFV</i> 遺伝子バリエント	
1	E148Q/P369S/R408Q	
2	L110P/E148Q	<i>CECR1</i> R188Q

3	I729M	なし
4	P369S/R408Q	なし
5	R202Q	<i>TNFRSF1A</i> V363A
6	L110P/E148Q	なし
7	なし	なし
8	なし	<i>TNFRSF1A</i> P271L
9	E148Q/P369S/P369S/R408Q/R408Q	なし
10	なし	なし
11	なし	なし
12	E148Q	なし
13	L110P/E148Q	なし
14	L110P/E148Q	なし

図1 iMCD 患者における自己炎症性疾患関連遺伝子の分布

iMCDでは、MEFVのエクソン2またはエクソン3の変異体の割合が高かったが、日本人健常者のデータと比較したところ、日本人健常者とiMCD患者の間には有意な差はなかった。また、*TNFRSF1A*遺伝子と*CECR1*遺伝子にそれぞれ意義不明のバリエーションが2名の患者に認められた。患者をMEFVバリエーション（E148Qバリエーションを除く）を持つ群と、MEFVバリエーションを持たない群に分け、両群の臨床的特徴を比較した。E148Qを除くMEFVバリエーションを持つ患者は、MEFVバリエーションを持たない患者に比べて、発熱の頻度が有意に高く、ヘモグロビン値も有意に低かった。その他の項目では、MEFVバリエーションを持つ患者と持たない患者では、発症時のiMCD疾患活動性（CHAPスコア）が高い傾向にあることが示されたが、これらのデータは統計的に有意ではなかった（図2）。

項目	全患者（±SD） （n = 14）	<i>MEFV</i> 遺伝子 バリエーションあり （n = 5）	<i>MEFV</i> 遺伝子 バリエーションなし （n = 9）	p-value
発症年齢（歳）*	54.1 ± 13.5	58.8 ± 13.0	51.6 ± 13.9	0.35
男性（%）	10（71.4%）	4（80.0%）	6（66.7%）	1.00
発熱（≥ 38℃）（%）	6（42.9%）	0（0.0%）	6（66.7%）	0.03
血清 IL-6（pg/dl）*	54.2 ± 73.7	39.5 ± 41.2	60.7 ± 85.8	1.00
CRP（mg/dl）*	8.0 ± 5.7	7.4 ± 4.2	8.3 ± 6.6	0.84
ALB（g/dl）*	2.3 ± 0.8	2.6 ± 0.3	2.2 ± 0.9	0.32
Hb（g/dl）*	9.1 ± 1.8	10.4 ± 0.9	8.4 ± 1.8	0.045
Performance Status *	0.9 ± 0.7	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.9	0.66
CHAP score	6.5 ± 3.0	5.0 ± 1.4	7.3 ± 3.4	0.28

図2 MEFV バリエーション（E148Q 除く）有無による iMCD 患者の臨床像の比較

血清蛋白アレイにてiMCD患者のIL-6阻害剤であるトシリズマブの治療前後の変動が大きい蛋白のうち、治療反応性が良好な群においてIGFBP-1が有意に減少していることが示された。

【結 論】

以上の結果から、iMCD患者はMEFV遺伝子バリエーションを有する頻度が高く、その有無がiMCDの臨床表現に影響を与える可能性が示唆された。また、血清IGFBP-1はiMCD病勢を反映するバイオマーカーであり、治療反応性と関連することが示された。

内在性神経幹細胞を利用した 難治性ヒルシュスプルング病の新規治療法の作出

神戸大学大学院医学研究科神経分化・再生分野 講師 佐藤 祐哉



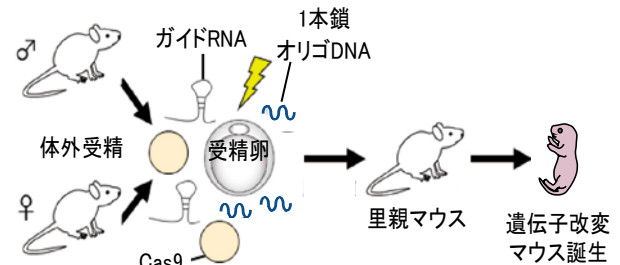
【研究概要】

ヒルシュスプルング病（HSCR）は先天性の腸管神経系欠損症です。腸管神経節を欠損する領域は患者によって異なるものの、神経を欠損する領域が長いほど予後が悪いことが知られています。特に大腸全体や小腸に無神経領域が及ぶタイプ（全結腸型、小腸型）は治療が困難で死亡率も高く、難治性HSCRとして難病指定されています。HSCRの原因として、これまでにRetやSox10、Ednrbなど10種類程度の遺伝子が報告されています。しかしながら、大多数のHSCRでは発症原因が不明であるため、HSCR 発症機序の解明や新規治療法の開発が待たれていました。本研究では迷走神経堤細胞・シュワン細胞に由来する腸管神経幹細胞を再駆動し、神経を再形成させる技術基盤の開発を通じて、HSCR患者の腸管神経幹細胞を用いた新規の難治性HSCR治療法を目指して研究を行いました。

（1）新規HSCRモデルマウスの作出

これまでに様々な種類のRet遺伝子変異がHSCR患者において報告されています。しかしながら、これらの変異をマウスRet遺伝子に導入しても、単独ではHSCRを発症させることはできません。そのため、これまでの研究ではEdnrbやSox10などの遺伝子変異を組み合わせる必要がありました。そこで、Ret遺伝子変異単独でHSCRを発症するモデルマウスの作製を行いました。2016年に、片腎欠損、全結腸無神経節症などを発症し、Ret遺伝子に変異を有する日本人HSCR患者の症例が報告されていました。この報告を参考にして、本研究ではマウスのRet遺伝子座にこの患者と同じ変異を導入しました。

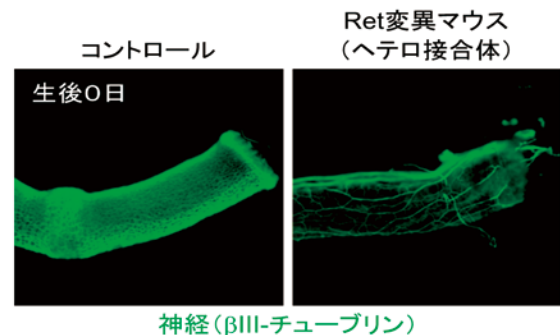
変異マウスの作製には、近年飛躍的な発展を遂げているCRISPR/Cas9を用いたゲノム編集技術を活用しました（図1）。Ret遺伝子の変異導入部位から12塩基下流にガイドRNAを設計し、導入したい遺伝子変異を有する1本鎖オリゴデオキシヌクレオチドとガイドRNAをCas9蛋白質と共にC57BL/6マウスの受精卵に導入し、偽妊娠マウスの卵管に移植しました。得られた産仔の遺伝子型ならびに遺伝子配列を解析し、一部の産仔で予想通りのRet遺伝子変異が導入されていることが確認できました。以上の結果から、新しいRet変異マウスを樹立することに成功しました。



【図1】ゲノム編集技術を利用した遺伝子変異マウス作製
マウス受精卵にガイド RNA、Cas9、1本鎖オリゴ DNA を導入し、受精卵を偽妊娠マウスに移植することで遺伝子変異マウスを得る。

（2）作製したRet変異マウスの表現型解析

作製したRet変異マウス（野生型とのヘテロ接合体）は生存可能であったものの、野生型マウスと比較して有意な生存率の低下が見受けられました。そこで出生直後のRet変異マウスの腸管神経を観察す



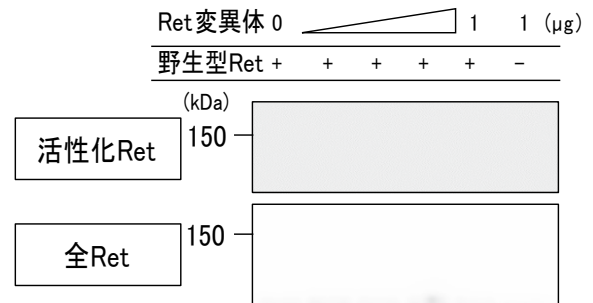
【図2】作製した Ret 変異マウスの腸管神経分布
Ret 変異マウスでは腸管を覆う神経の密度が著しく減少し、HSCR の病態に酷似した表現型を呈している。

ると、Ret変異マウスでは腸管神経前駆細胞の増殖が有意に減少し、腸管神経系の形成不全が見られるなど、全ての変異マウスがHSCR患者と同じような腸管神経系欠損症を呈していました（図2）。

また胎児期の変異マウスにおいて、腸管神経前駆細胞の移動が顕著に低下していました。

加えて、11%の変異マウスで片腎欠損が観察されました。

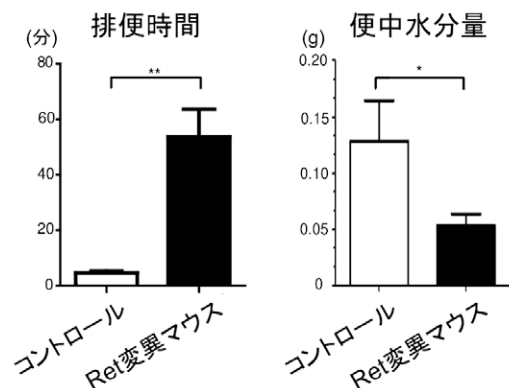
興味深いことに、通常のRetノックアウトマウスでは、ヘテロ接合体で表現型を呈することはありません。一方で、作製したRet変異マウスはヘテロ接合体で表現型を呈します。この事実は、導入したRet遺伝子変異が単純な機能喪失変異ではなく、正常型Retの機能も妨げる優性阻害変異であることを示唆しています。そこでこの変異Retが正常型Retの機能も抑制するかどうかを解析しました。正常型Retと変異体を共発現させたヒト胎児腎臓由来細胞株HEK293Tの抽出液を抗Ret抗体で免疫沈降し、抗リン酸化チロシン抗体を用いたウェスタンブロット法を用いて活性化Retを検出しました。その結果、Ret変異体の発現量に依存して正常型Retの活性化レベルが著しく低下し、正常型と変異体を等量発現させると活性化Retが消失しました（図3）。この結果はRet変異体が正常型Retの活性化を阻害する優性阻害型変異体であることを証明し、ヘテロ接合体のRet変異マウスで著明な表現型が生じることを裏付けています。



【図3】 Ret 変異体による野生型 Ret の優勢阻害活性
Ret 変異体を野生型 Ret と共発現させると、変異体の発現量依存的に活性化 Ret が減少する。

（3）成体Ret変異マウス腸管の機能的評価と腸管神経系分化能の解析

成体まで生存したRet変異マウスの腸管機能进行评估したところ、このマウスでは腸管内容物の胃腸通過時間の増加、排便時間の増加、便中水分含量の有意な減少が認められ、総じて排便機能の著しい低下が観察されました（図4）。これらの結果は腸蠕動を制御する腸管神経系の形成に異常があることを示唆しています。そこで様々な腸管神経サブタイプの分化に異常があるかどうかを、各種腸管神経サブタイプに対する免疫染色を行うことで解析しました。その結果、NADPH-d（抑制性運動ニューロン）、AChE（興奮性運動ニューロン）、カルレチニン（興奮性運動ニューロンおよび上行性介在ニューロン）、ソマトスタチン（下行性介在ニューロン）陽性の神経細胞が顕著に減少していました。以上の結果から、作製したRet変異マウスがヘテロ接合体で腸管神経系の形成不全を呈する優性阻害変異マウスである事が明らかとなりました。



【図4】 成体 Ret 変異マウスの排便機能低下
Ret 変異マウスでは排便時間の増加（左）、便中水分量の減少が認められる。*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$

（4）HSCR原因遺伝子変異を人為的に修復できるモデルマウスの作出

HSCRを発症するRet変異マウスの作出に成功しましたので、次にRet変異体遺伝子の両端にloxP配列を挿入したマウスを作製しました。これにより、通常時はHSCRを発症しますが、Creリコンビナーゼを発現させるとRet変異体が除去され、HSCRの発症を抑えられると考えられます。loxP配列を挿入したマウスがHSCRを発症することも確認できましたので、今後はこのマウスを活用し、どの時期にHSCR原因遺伝子を修復すれば腸管神経系の再形成が可能か、どの程度の遺伝子修復効率であれば排便機能の改善が見込めるのかを検討し、新規HSCR治療法の作出に向けた基盤情報を取得する予定です。

1 細胞遺伝子発現解析を用いた 新規多発性硬化症増悪因子の探索

東京大学定量生命科学研究所分子免疫学研究分野 助教 杉浦 大祐

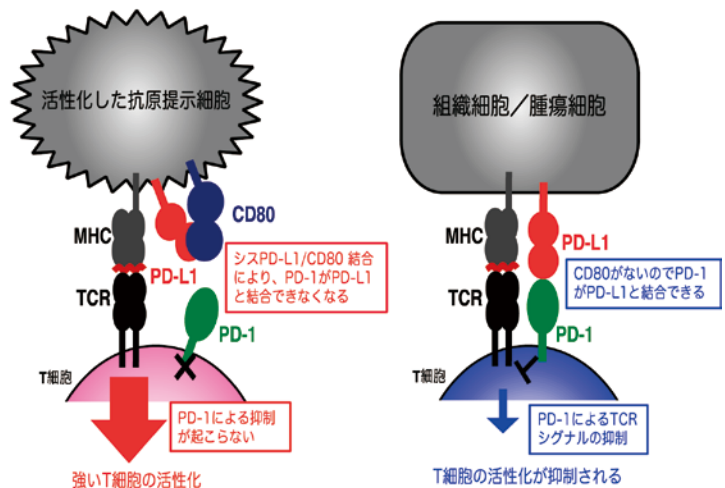


背景

多発性硬化症（MS）は中枢性脱髄疾患の一つで特定疾患に認定されている指定難病である。神経のミエリン鞘が破壊され脳、脊髄、視神経などに病変が起こり、視力障害、運動障害、感覚障害、認知症、排尿障害などさまざまな神経症状が再発と寛解を繰り返すことが知られている。免疫細胞が誤って正常な自己組織を攻撃することによって生じる「自己免疫疾患」の一つであると考えられているが、MSの発症原因は未だに完全に明らかになってはいないため、病態のより詳しい理解と、それに基づいた新たな治療法が求められている。

T細胞の活性化は、細胞表面に発現するT細胞受容体による刺激に加えて、様々な興奮性もしくは抑制性の補助受容体を介した刺激によって厳密に制御されている。我々は最近、CD28およびCTLA-4のリガンドとして知られるCD80が、抗原提示細胞上でPD-1のリガンドであるPD-L1と隣り合わせに結合（シス結合）すること、CD80がPD-L1にシス結合するとPD-1がPD-L1に結合できなくなることで、その結果PD-1による抑制が回避され、T細胞が適切に活性化されることを見出した。これにより、T細胞が抗原提示細胞に活性化される段階においては、CD80が興奮性補助受容体CD28を活性化する一方で、PD-L1とシス結合することによりPD-1による抑制シグナルを制限し、強く免疫応答を誘導することができるという巧妙なメカニズムが明らかになった（図1）。

図1



実験方法・結果

PD-1による抑制シグナルが制限されると、本来抑制されているべき自己組織特異的な免疫応答が活性化し、自己免疫疾患の原因になる可能性が考えられた。そこで、シス結合が自己免疫疾患の発症に与える影響を明らかにするために、CD80とPD-L1がシス結合できない遺伝子改変ノックインマウスを作出し検討したところ、ノックインマウスでは、免疫した抗原に対するT細胞応答が減弱しており、MSのマウスモデルであるMOG₃₅₋₅₅ペプチドによって誘導される実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の

症状が軽減することが明らかにした（図2）。さらにこのノックインマウス由来のT細胞は、EAEの発症に重要な役割を果たすIL-17の産生が低下しており、T細胞の活性化段階において、病原性T細胞がPD-1によって強い活性化抑制を受け、病態の進行が抑制されていると考えられた。

この結果をさらに発展させ、ノックインマウスを利用して、PD-1による抑制を受けた場合に発現量が変化している分子をより詳細に解析することができれば、その中に今まで報告されていない新規のEAE増悪因子を見いだすことが可能となると考えられた。そのため、このモデルで抗原特異的病原性T細胞を正確に解析する方法の検討を行った。EAEモデルで誘導されるMOG₃₅₋₅₅ペプチド特異的なCD4陽性T細胞を検出するため、野生型およびノックインマウスをMOG₃₅₋₅₅ペプチドで免疫後にMHCクラスII-tetramerで染色を行い、フローサイトメーターで解析を行った。我々は、T細胞上に抑制性免疫補助受容体であるLAG-3が発現していると、LAG-3がMHCクラスII-tetramerと抗原特異性非依存的に結合してしまうことを見出しているため、より厳密にペプチド特異的なT細胞をMHCクラスII-tetramerで検出するために、LAG-3に対する阻害抗体を添加して染色を行った。免疫7日後にマウスのリンパ節および脾臓から細胞を調製し、MHCクラスII-tetramerで染色したところ、リンパ節および脾臓においてMOG₃₅₋₅₅ペプチド特異的なCD4陽性T細胞を検出することができた。MOG₃₅₋₅₅ペプチド特異的なCD4陽性T細胞は脾臓よりもリンパ節で多く検出されたが、これはex vivoでMOG₃₅₋₅₅ペプチドを用いて再刺激を行うと、脾臓由来細胞よりもリンパ節由来の細胞の方がIFN-gやIL-17といったサイトカインをより多く産生するという実験結果と一致していた。また、リンパ節においてノックインマウスでは野生型マウスと比べてMOG₃₅₋₅₅ペプチド特異的なCD4陽性T細胞の割合が少ない傾向が認められた（図3）。今回確立した実験方法をもとに、ノックインマウスと野生型マウスよりMOG₃₅₋₅₅ペプチド特異的なCD4陽性T細胞を単離し、1細胞遺伝子発現解析を行うことで、従来注目されていなかったEAE増悪因子を同定することが可能になると期待される。

謝 辞

最後になりましたが、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支援を賜りました方々に深く感謝申し上げます。今後、難病の克服に向け、より一層研究に励んで参ります。

図2

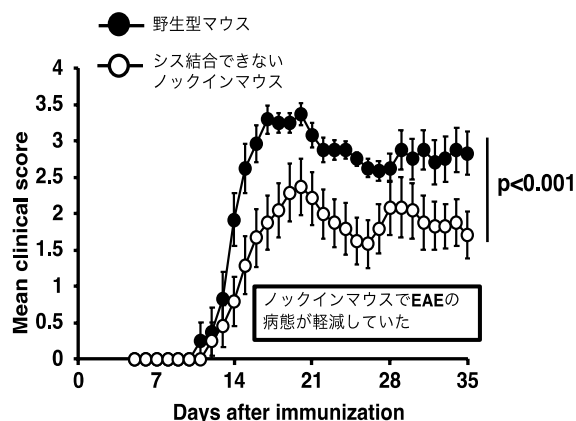
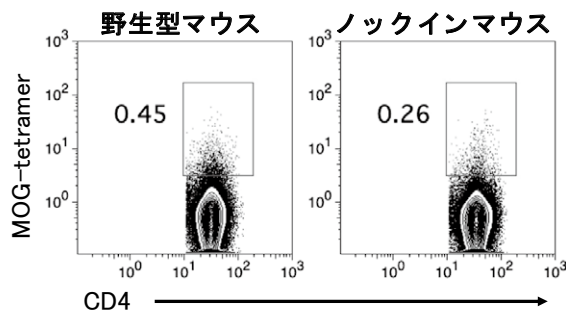


図3



高安動脈炎の病態解明

東京医科歯科大学循環制御内科学 非常勤講師 田村 夏子



【背景】

高安動脈炎は全身の大きな血管に炎症を引き起こす難病です。若年から中年の女性に多く、西欧諸国よりアジア地域で頻度が高いことが知られています。長らく原因不明でしたが、近年日本でゲノムワイド関連解析が行われ、IL12B遺伝子やMLX遺伝子が疾患に関連していることが分かりました。今回わかった変異は、MLX遺伝子の139番目がAからGへ変換することで翻訳されるアミノ酸がグルタミン（Q）からアルギニン（R）に置換する遺伝子変異（MLX-Q139R）です（Terao, C. *et al.* Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 289-297 .2013）。アミノ酸変異を伴う変異であることから、私たちはMLX遺伝子に注目して研究を行っており、変異型MLX遺伝子を持つ患者は重症の大動脈弁閉鎖不全症を併発する割合が高いこと、沼野分類で最も病変の広がりが広いtype Vの割合が多いことを報告しました。また、培養細胞内の変化では変異型MLX遺伝子によりNLRP3-inflammasomeという物質の集まりを介して炎症反応が促進されることを報告しました（Tamura, N. *et al.* Single-Nucleotide Polymorphism of the MLX Gene Is Associated With Takayasu Arteritis. *Circ. Genomic Precis. Med.* 2018）。さらに、MLX遺伝子が大動脈弁組織や褐色脂肪組織、小腸に多く発現していることが分かりましたが、MLX遺伝子の変異することでどのように高安動脈炎の発症に関わっているのかはまだ分かっていません。

【目的】

変異型MLX遺伝子が高安動脈炎の発症にどのように関わっているかを解明するため、変異型MLX遺伝子を持つモデルマウスを作成し血管炎との関連を調べることを本研究の目的としました。

【方法】

変異型MLX遺伝子が血管炎に関与しているかどうかの検討として、ゲノム編集技術（CRISPR/Cas9）を用いて変異型MLX遺伝子（MLX-Q139R）ノックインマウスを作成し、約13週令のマウスの血管などについて病理学的に評価を行い、野生型マウスと比較しました。

【結果】

変異型MLXノックインマウスの血管断面積は野生型と比較して有意に増大していました。（野生型マウス vs 変異型MLXノックインマウス：mean 82225 μm^2 vs 127342 μm^2 ：p < 0.05）血管の壁の厚み

は野生型と比較して肥厚していました。また、血管壁には炎症性の変化と考えられるリンパ球の浸潤や弾性繊維の断裂を認めました。血管周囲では、褐色脂肪組織の増大、リンパ節腫大を認めました（図1）。

血管・血管周囲以外の特徴としては、変異型MLXノックインマウスでは野生型マウスと比較して体重が減少していました（野生型 vs 変異型MLXノックインマウス：mean 23 g vs 19 g： $p < 0.01$ ）。また、大動脈弁組織の肥大、小腸パイエル板の肥厚や大腸平滑筋の肥大がみられました。一方で、寿命や出産に明らかな影響はありませんでした。

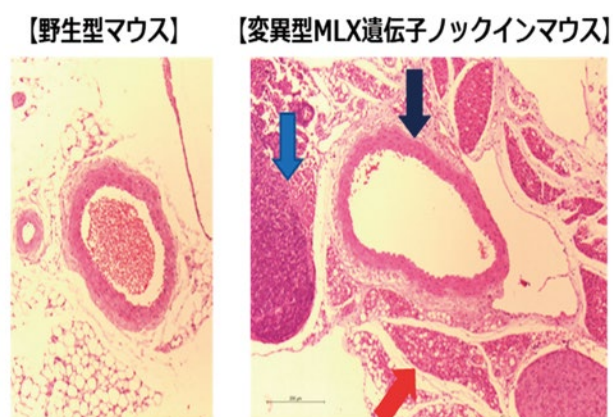


図1：野生型マウスと比較して変異型 MLX 遺伝子ノックインマウスでは血管断面積が有意に増大し（黒矢印）、血管周囲褐色脂肪組織（赤矢印）やリンパ節（青矢印）も増大した。

【考 察】

変異型MLX遺伝子ノックインマウスで、野生型マウスと比較して血管断面積が増大していたことから、変異型MLX遺伝子が血管壁肥厚に影響をおよぼしていることが分かりました。また、血管壁へのリンパ球の浸潤や弾性繊維の断裂は炎症の変化を示しており、このような血管壁肥厚や炎症性の変化は本疾患において臨床的にもみられるため、変異型MLX遺伝子が高安動脈炎の発症に影響を与えていることが推測されます。

また、血管周囲の褐色脂肪組織やリンパ節も腫大しており、血管炎の発症に関わっている可能性があります。褐色脂肪組織は男性より女性に、高齢者より若年者で活動性が高いことが報告されており（Cypess, A. M. *et al.* Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N. Engl. J. Med.* 2009）、本疾患の疫学的特徴にも当てはまることから、今後これらの関連についてのさらなる研究が必要であると考えています。

【謝 辞】

この度は、皆様からの寄付で成り立っている難病財団の貴重な研究費をいただき、誠にありがとうございました。今回の研究内容をさらに発展させ、病態解明や新規治療の開発に貢献できればと考えております。

筋萎縮性側索硬化症の神経筋接合部の変性をもたらす 血中由来成分の探索

国立精神・神経医療研究センター神経研究所神経薬理研究部 室長 田辺 章悟



【目的】

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis：ALS）は運動ニューロンが変性していく進行性の神経変性疾患である。四肢の麻痺や嚥下困難などの運動障害が生じ、発症後3～5年で呼吸筋が麻痺して死に至る。原因遺伝子の1つにSuperoxide dismutase 1（SOD1）があり、SOD1に変異を与えたトランスジェニックマウス（SOD1^{G93A}）がALSのモデル動物として広く利用されている。しかし、運動ニューロンが変性していく詳細な分子病態メカニズムはほとんど解明されていない。

ALSの病的特徴として、運動ニューロンの変性に先んじた神経筋接合部の変性が挙げられる。ALS患者の生検やモデル動物を用いた解析から、ALSでは発症より前に神経筋接合部が変性する。一方、近年の研究から神経変性疾患や老化に応じて血液中の成分が変化して病態形成に関与することを示す知見が蓄積している。しかし、ALSにおける血液成分の変化や病態への関与はほとんど解明されていない。本研究では、ALSの血液由来成分が神経筋接合部の変性や神経変性に寄与しているのかを検証し、その分子メカニズムを明らかにする。

【方法・結果】

① SOD1^{G93A}マウスの血中成分によるALS病態への影響

SOD1^{G93A}マウスの血液成分がALS病態に関連するのかを解析するため、SOD1^{G93A}マウスと野生型マウスの血流を融合させる並体結合実験を行った。SOD1^{G93A}マウスの発症期に野生型マウスの筋肉と脊髄を採取してALSの病態に類似した病変が観察されるのかを組織学的に解析した。その結果、野生型マウスにおいて顕著な神経筋接合部の変性が観察された。一方で、脊髄の運動ニューロンの変性やグリア細胞の活性化は観察されなかった。この結果から、SOD1^{G93A}マウスの病態に関連する血液成分は脊髄には流入せず、筋肉に作用することが示唆される。

② ALS病態に関連する血液成分の同定

どの血液成分が神経筋接合部の変性に関与するのかを明らかにするため、野生型マウスとSOD1^{G93A}マウスの血漿を採取して含有する成分をサイトカインアレイにより解析した。有意に含有量が増加する成分としてMucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1（MadCAM-1）を同定した。MadCAM-1はリンパ球のホーミングに関わる接着分子であり、一部sheddingされて血中に放出される。SOD1^{G93A}マウスにおいてMadCAM-1の発現量が増大する組織を探索したところ、小腸において発現が増大することが明らかになった。

③ MadCAM-1の機能阻害によるALS病態への関与

SOD1^{G93A}の小腸で発現が増大するMadCAM-1がALSにおける神経筋接合部の変性に与える影響を明らかにするため、SOD1^{G93A}マウスに対し、MadCAM-1に対する中和抗体を投与してALS病態を観察した。下肢の筋組織から組織学的な解析を行ったところ、神経筋接合部の変性が抑制されていた。さらに、中和抗体を投与したSOD1^{G93A}マウスの坐骨神経を刺激し、応答する筋肉の収縮を筋電図で測定したところ、通常SOD1^{G93A}マウスで観察される筋収縮の減弱が抑制された。これらの結果から、ALSで増加する血液中のMadCAM-1が神経筋接合部の変性を引き起こし、その因子を阻害することで神経筋接合部の変性を抑制することができる可能性が示唆された（図）。

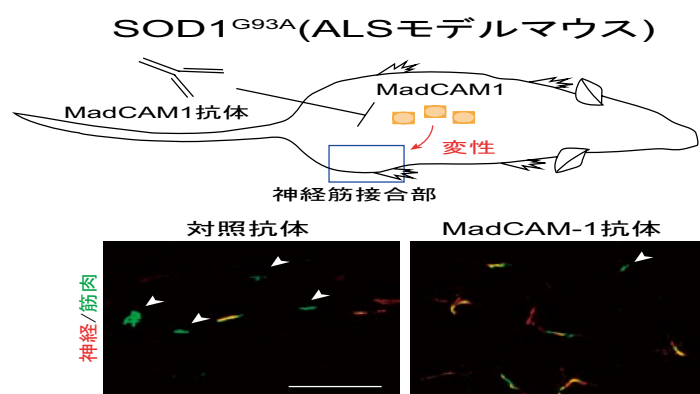


図. SOD1^{G93A}マウスにMadCAM-1の機能を阻害する抗体を投与して神経筋接合部の変性が抑制されるのかを解析した。筋組織内で、神経筋接合部の神経側（赤）と筋肉側（緑）のシグナルが共局在していないのが変性している神経筋接合部である（白矢頭）。

【考 察】

本研究では、ALSにおける神経筋接合部の変性に関与する血中成分を同定することに成功した。MadCAM-1はリンパ組織や腸に発現し、インテグリンと接着することで免疫系細胞が組織を行き来するのに重要なタンパク質である。しかし、血中に放出される可溶性MadCAM-1の機能はこれまで明らかにされていなかった。本研究は血中のMadCAM-1の機能を明らかにしたとともにMadCAM-1がALSにおける神経筋接合部の変性に関与することを示す初めての知見となる。神経筋接合部は神経が筋肉を動かす上で要となる構造であり、ALSでは発症に先んじて変性する。神経筋接合部の変性を抑制することができれば、症状の発症、進行を遅延することが期待できる。今後、MadCAM-1が神経筋接合部の変性をもたらすメカニズムを解明し、血中放出量を制御する技術が開発されることでALSの発症を遅延させる治療法の開発が期待される。

【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関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する多施設共同臨床試験の遂行

国立成育医療研究センター小児がんセンター 医員 坂本 謙一



1. 背景

LCHは、LCH細胞が異常増殖し全身の臓器に多彩な症状をきたす疾患である。LCHの病因については、長らく反応性か腫瘍性の病態か議論がなされてきたが、2010年に約半数の症例において、LCH細胞に*BRAF*遺伝子の発がん性変異があることが報告された。その後次々にMAPK経路の遺伝子に変異がみつき、LCHは腫瘍性疾患であるとの概念が確立した。その一方で、LCHの病変部には様々な炎症細胞が浸潤しており、様々なサイトカインやケモカインが放出されていることが知られている。このようにLCHの病態形成には、「MAPK経路の遺伝子異常（腫瘍）」と「炎症細胞浸潤とサイトカイン・ケモカイン放出（炎症）」という2つの要素が重要であり、LCHは炎症性骨髄性腫瘍”Inflammatory myeloid neoplasm”と定義されている。

多剤併用化学療法の導入により、LCHの生命予後は著明に改善したものの、診断時年齢が2歳未満の例と、肝・脾および造血器（リスク臓器）に浸潤のある症例の生命予後は不良である。ほとんどのLCHの生命予後は良好な一方で、再発率は高く、さらにはLCH特有の晩期合併症すなわちCNS関連の不可逆性病変（尿崩症、成長ホルモン分泌不全などの下垂体前葉機能低下症、神経変性症）や、非CNS関連の不可逆性病変（整形外科的問題、難聴、視力低下など）が多臓器型の70%以上に、単一病変型の24%に発生することが問題となっている。さらに、一部のLCH症例、特にCDIを合併した例では、LCH発症から5-10年経過した後に、小脳や基底核などに中枢神経変性症（Neurodegenerative disorders of the CNS：CNS-ND）を生ずることが近年明らかとなってきている。LCH発症から数年経過したのちに、頭部MRIで基底核や小脳歯状核に左右対称性の信号異常が出現し、神経症状や学習障害が数年かけて出現進行し、重篤な例では自由な活動が次第に困難となる。このように、CNS関連不可逆性病変は将来にわたってLCH患者のQOLを低下させる重大な問題を残し、ときに生命に関わる事態へと進行するため、LCHに対する治療戦略を考える上では、その治癒率の向上と再発率の低下だけでなく、不可逆性病変の発症率低下とその予防策の検討も不可欠である。

2. 目的

前述の背景からも、さらなる再発率の低下と不可逆性病変の予防を目的とした新規臨床研究および長期にLCH患者をフォローアップする観察研究が必要と考えられる。このため、小児及び若年成人におけるLCHの本邦における詳細な発症状況と晩期合併症を含めた長期予後の解明を目的とした多施設共同観察研究「LCH-19-FU」と、多臓器型LCH（MS-LCH）と多発骨型LCH（MFB-LCH）に対する多施設共同第II相臨床試験「LCH-19-MS/MFB」を遂行する事を目標とする研究を立案した。

3. 成果

I) 多施設共同第II相臨床試験「LCH-19-MS/MFB」

日本小児がん研究グループに属するHLH/LCH委員会を中心として、「小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対するリスク別多施設共同第II相臨床試験（JPLSG-LCH-19-MS/MFB）」を、2021年6月に開始する予定である。この研究は、多臓器型LCHに対する寛解導入率の上昇と中枢神経関連不可逆性病変の発症抑制を目的として、先行研究であるシタラビン、ビンクリスチン、プレドニゾロンをベースとした多剤併用化学療法に、治療初期に中枢神経移行性の良好なデキサメサゾンの導入と、シタラビンの髄腔内注射を世界で初めて導入している。また、多発骨型LCHにおいては、最も多く認められる骨への再発を防ぐことを目的としてビスフォスフォネート製剤を導入している。

<LCH-19-MS/MFBシエマ>

多臓器型 MS 維持12か月

目的:寛解導入率↑と中枢神経病変↓

中枢神経移行性のよいデキサメタゾンDEX

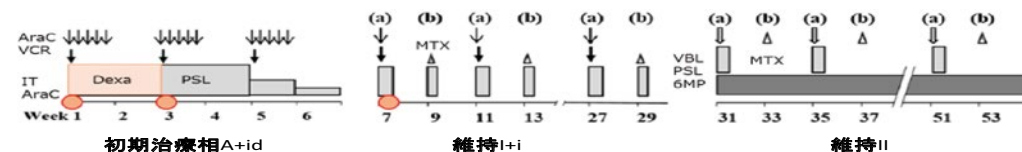
治療初期にシタラビンAraCによる髄腔内注射

多発骨型 MFB 維持6か月

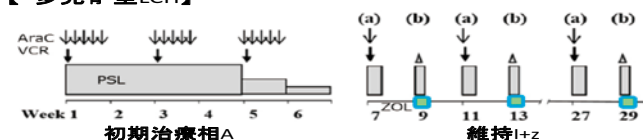
目的:最も多い骨の再発を防ぐ

ビスフォスフォネート:ゾレドロン酸

【多臓器型LCH】



【多発骨型LCH】



2021年6月 登録開始予定



II) 多施設共同観察研究「LCH-19-FU試験」→「LCH-19-Histio」

日本におけるLCHを対象とした先行研究である日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ (JLSG) が行ったJLSG-96/-02研究の長期フォローアップ結果からは以下に示すように多発骨型LCHの約30%、多臓器型LCHの約40%になんらかの不可逆性病変が合併している事が明らかとなっている (Br J Haematol. 2021 Feb;192(3):615-620)。LCH患者さんにおける不可逆性病変の発症頻度を正確に把握するため、日本小児がん研究グループに属するHLH/LCH委員会を中心として、「日本における組織球症Histiocytosisを対象とした前方視的観察研究 (LCH-19-Histio)」を、2021年夏頃に開始する予定である。

<JLSG-96/-02における不可逆性病変発症頻度>

多発骨型LCH	Total	JLSG-96 (n = 29)	JLSG-02 (n = 82)
不可逆性病変を有する患者の割合	31 / 111 (27.9 %)	9 / 29 (31.0%)	22 / 82 (26.8%)
中枢神経関連不可逆性病変*	10 / 111 (9.0 %)	4 / 29 (13.8%)	6 / 82 (7.3%)
非中枢神経関連不可逆性病変**	21 / 111 (18.9 %)	5 / 29 (17.2%)	16 / 82 (19.5%)

多臓器型LCH	Total	JLSG-96 (n = 59)	JLSG-02 (n = 147)
不可逆性病変を有する患者の割合	78 / 206 (37.9 %)	21 / 59 (35.6%)	58 / 147 (39.5%)
中枢神経関連不可逆性病変*	58 / 206 (28.1 %)	16 / 59 (27.1%)	42 / 147 (28.6%)
非中枢神経関連不可逆性病変**	20 / 206 (9.7 %)	5 / 29 (8.5%)	16 / 147 (10.9%)

*中枢神経関連PCs: 原脳症、下垂体前葉機能低下症、神経変性症、知能障害・学習障害、てんかん
 **非中枢神経関連PCs: 整形外科的PC、難聴、視力障害、歯牙喪失、肺障害、肝線維化、二次がんなど

非中枢神経関連合併症: 多発骨型 >> 多臓器型
 中枢神経合併症: 多発骨型 << 多臓器型

III) その他の成果

I) JPLSG-LCH-19-MS/MFBおよびII) LCH-19-Histioを行うにあたり、下記の2点についてデータをまとめ報告した。1つ目は、先行研究である日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ (Japan LCH study group, JLSG) が行った多施設共同研究であるJLSG-96/-02研究に登録されたLCH患者における不可逆性病変の頻度を明らかにした (Br J Haematol. 2021 Feb;192(3):615-620)。多発骨型LCHの約30%、多臓器型LCHの約40%に何らかの不可逆性病変が合併している事が明らかとなった。2つ目は、再発あるいは難治性LCHに用いられるクラドリビンの本邦における使用実態について明らかにした (Int J Hematol. 2019 Dec;110(6):756-762)。クラドリビンは再発難治性LCHに対して有用な治療法であることが明らかとなった。

4. 謝 辞

本研究の機会を頂いた難病医学研究財団の方々に心より御礼を申し上げます。

分岐鎖アミノ酸を用いた網膜色素変性の 新規進行抑制薬の開発

京都大学医学部附属病院 研究員／日本学術振興会 特別研究員 長谷川 智子



【背景】

網膜色素変性は、網膜の神経細胞である視細胞が変性する疾患で、夜盲や視野狭窄、視力の低下が起こります。日本での視覚障害原因の第2位を占める難病です。

私たちのグループでは、細胞内のエネルギーに注目して研究を行ってきました。まず、全身の細胞に存在するエネルギーを分解する酵素を抑制する新規化合物（Kyoto University Substance, KUS）によって、神経細胞の細胞死が抑制できることを報告しました¹⁾。

次に、細胞内のエネルギー源としての分岐鎖アミノ酸に着目し、分岐鎖アミノ酸がストレスを与えた培養細胞で、細胞内のエネルギー低下を抑制し、細胞死を抑制することを明らかにしました（図1）。分岐鎖アミノ酸は網膜変性モデル動物では、視細胞の変性を抑制し、視機能の低下を抑制しました（図2）。²⁾

本研究では、分岐鎖アミノ酸の網膜色素変性の治療薬としての今後の臨床開発を進めていくために、分岐鎖アミノ酸の細胞死抑制メカニズムの解明と、網膜色素変性患者さんでの疾患進行や進行抑制効果を鋭敏に検出できるバイオマーカーの開発を目指した検討を行いました。

分岐鎖アミノ酸(－) 分岐鎖アミノ酸(+)

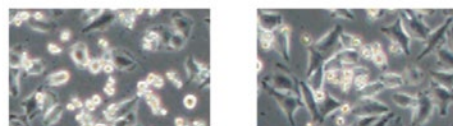


図1 分岐鎖アミノ酸による細胞死抑制

分岐鎖アミノ酸(－) 分岐鎖アミノ酸(+)

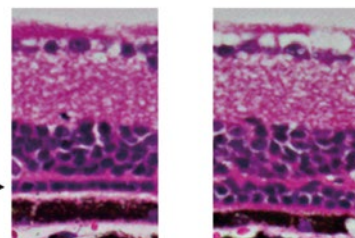


図2 網膜変性モデルマウスでの視細胞変性の抑制

【方法・結果】

グルコース（糖）は細胞内へ取り込まれ、解糖系、クエン酸回路、電子伝達系を介してエネルギーの産生に使われます。

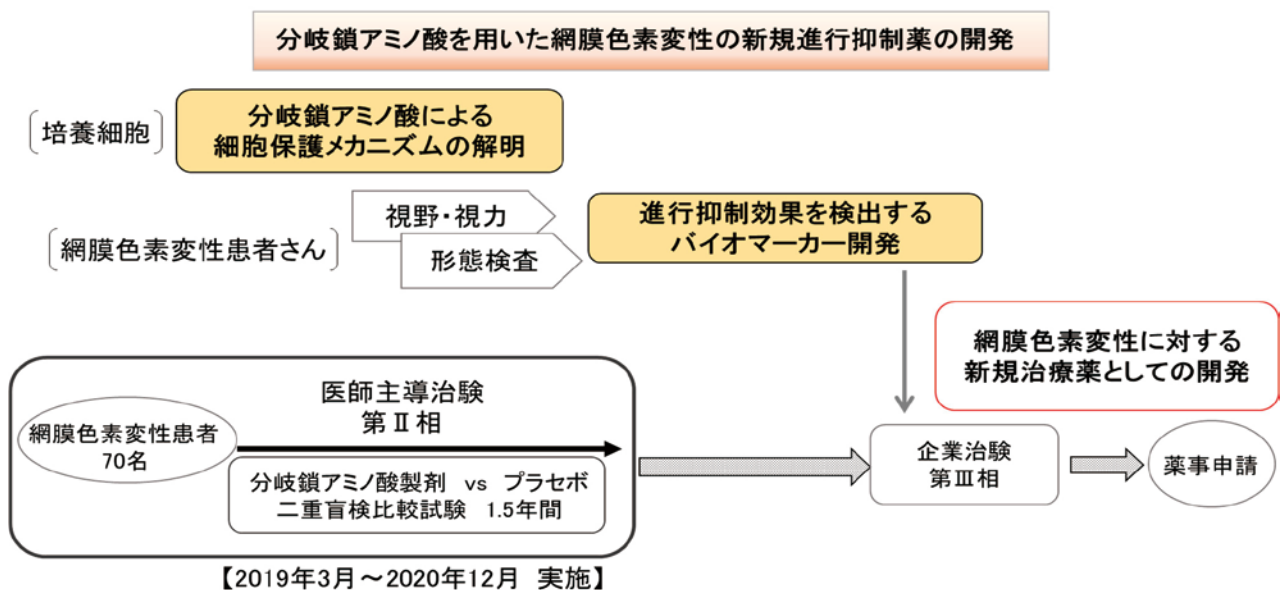
まず、分岐鎖アミノ酸の投与によって細胞内へのグルコースの取り込みが促進されるかを評価するため、培養細胞に蛍光標識した2-デオキシ-D-グルコースを取り込ませて、蛍光量を測定しました。次に、細胞内へグルコースを取り込むグルコーストランスポーターの状態を検討しました。また、エネルギー産生の各段階である解糖系、クエン酸回路、電子伝達系の各種阻害剤を投与して、細胞内のエネルギーの量と細胞の状態を検討しました。その結果、分岐鎖アミノ酸の投与によって、グルコーストランスポーターを介した細胞内へのグルコースの取り込みが促進されていることが明らかになりました。また、分岐鎖アミノ酸の投与によって、主に解糖系を通じてエネルギー産生が増えることが示唆されました。

また、網膜色素変性患者さんでの疾患進行や進行抑制効果を鋭敏に検出できるバイオマーカーの開発のため、網膜色素変性患者さんでの視野や視力、網膜の状態の各種パラメーターでの、検査のばらつきと進行のスピードについて検討しました。その結果、網膜の視細胞の状態を反映するEllipsoid zoneの可視範囲の光干渉断層計を用いた測定が、病期の進行の検出にあたって有用であることが示唆されました。

【今後の展望】

私たちは、分岐鎖アミノ酸の網膜色素変性患者さんに対する効果と安全性の検討のため、2019年3月から2020年12月にかけて、第Ⅱ相医師主導治験を行いました。治験は、70名の患者さんにご参加いただき、プラセボ対象二重盲検比較試験という方法で行いました。現在は、効果と安全性について、解析を進めているところです。

今後は、本研究により明らかになってきた、分岐鎖アミノ酸による細胞保護のメカニズムをさらに解明していくとともに、医師主導治験の結果の解析を進めることで、分岐鎖アミノ酸を用いた網膜色素変性症の疾患進行抑制薬の開発につなげていきます。分岐鎖アミノ酸を、疾患進行を抑制する有効な治療薬として網膜色素変性患者さんにお届けできるよう、今後も研究を進めていきます。



最後になりましたが、本研究は公益財団法人難病医学研究財団からの令和元年度医学研究奨励助成をいただき、実施することができました。貴重なご支援をいただきましたことに、御支援者の皆様、財団の関係の皆様に、この場をお借りして御礼申し上げます。

- 1) Hasegawa Tら. Neuroprotective efficacies by KUS121, a VCP modulator, on animal models of retinal degeneration. *Sci Rep* 2016 Aug 9;6:31184
- 2) Hasegawa Tら. Branched chain amino acids attenuate major pathologies in mouse models of retinal degeneration and glaucoma. *Heliyon*. 2018 Mar 1;4(2):e00544.

エクソソームを用いた肺線維化に対する新規治療法の開発

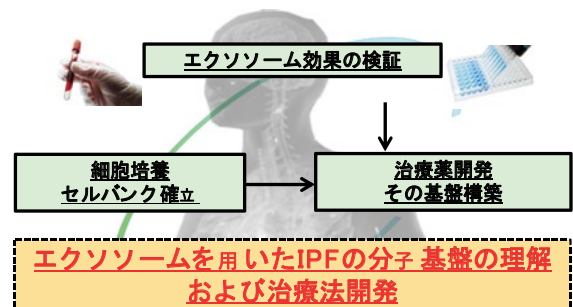
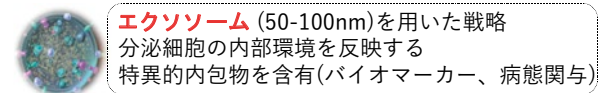
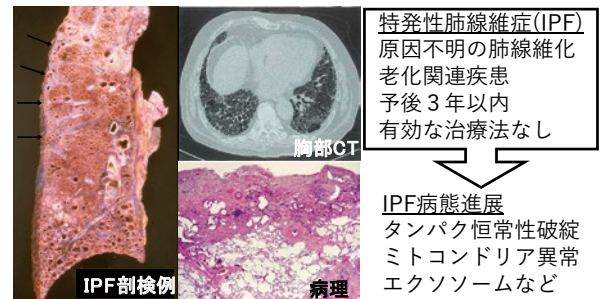
東京慈恵会医科大学エクソソーム創薬研究講座 講師 藤田 雄



背景

細胞外小胞顆粒の一つであるエクソソームは、ほぼ全ての細胞から分泌され、近年、細胞間コミュニケーションにおいて重要なツールとして大きな注目を集めている。さらに、精製されたエクソソームは、動物個体に投与した際に免疫を回避し、他家移植が可能な物質であることが報告されており、Drug Delivery System (DDS) の観点からもその臨床応用に大きな期待が集まっている。これまでの研究より由来する細胞ごとに様々な機能を持つエクソソームがあること、さらにそれが天然のベクターとして働き細胞毒性無しに内包された生体物質を他の細胞に受け渡すことが明らかになっている。つまり、特定の機能を持つエクソソーム投与は、抗体治療や細胞移植治療と同様に、生体内の組織に作用することで、新規の治療薬として利用できることが推察できる。従って、安定的に大規模なエクソソームの分離・精製方法の樹立をすることは全く新しい革新的な治療方法になると考えている。

難治性疾患は、有効性のある治療薬が存在しない、もしくは様々な既存の治療に抵抗性である予後不良の病態であり、新規治療法の開発が急務な疾患群である。特にその中でも、我々が着目する線維化病態は、肺や肝臓などの臓器において、慢性炎症、ストレス障害また細胞老化などにより筋線維芽細胞化が誘導され、進行性の臓器線維化と機能低下に陥る。肝臓は、抗ウイルス治療の発展により病態の改善が得られているものの、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) を代表とする肺の線維化は、極めて予後が悪く、依然として有効な治療法が存在しない。IPFは、難治性呼吸器疾患である特発性間質性肺炎 (指定難病85) の内、その80-90%を占め日本国内に約1万人以上の患者がいる。これまで我々は、IPF病態において危険因子である喫煙刺激による細胞老化亢進に関して、プロテアソームやオートファジー機能異常に起因する蛋白恒常性維持機構の破綻やミトコンドリア異常やマイトファジーの低下がこれらの病態進展に寄与することを報告してきた。さらに、エクソソームの重要性が認識された初期から、呼吸器疾患におけるエクソソーム中microRNAによる病態解明とバイオマーカー研究に取り組んできた。



目 的

本研究課題では、これまでに動物実験レベルで検証してきた抗線維化作用があるエクソソームを利用したIPFに対する治療モデルの構築を行う。IPFは、上皮幹細胞の傷害に引き続き線維芽細胞が異常増殖し、肺胞構造の改変により呼吸不全を来す原因不明の呼吸器疾患である。予後不良な疾患であるが、病因・病態解明は十分でなく、かつ生命予後を十分に改善する有効な治療法は確立されていない。そのため、抗線維化作用を有するエクソソーム移植治療方法の確立は有望な治療方法となり得る。

結 果

1) 大量細胞培養の確立

これまで肺内正常細胞を用いてエクソソーム回収してきたが、初代培養細胞のため継代に伴い老化し、細胞増殖能が低下することが大きな問題であった。そこで、細胞培養プレートに特殊基質をコートし、細胞の分化を抑制する阻害剤を3種類併用することにより細胞増殖が数十倍に上昇される方法を確立することができた。この方法を用いることで10回以上の継代を可能にし、大規模での細胞培養を可能にした。この手法によって培養した細胞からエクソソームを超遠心方法によって回収することで、十分量のエクソソームを回収することができると考えている。

2) エクソソームを用いたIPF治療法開発

これら手法にて回収したエクソソームは、抗線維化機序や組織修復能を備えている可能性があり、肺線維症におけるエクソソームの線維化抑制作用を培養細胞やブレオマイシン誘導肺線維症モデルマウスを用いて検討を行なったところ、有意な線維化抑制作用が認められた。エクソソームが培養細胞レベルで与える影響をRNA-seq法による網羅的な遺伝子発現解析検証を行なっている。

今後の検討

現在、エクソソームを治療薬として用いた臨床試験は、全世界で100以上も計画中および開始されている。既に開発が着手されているエクソソームを対象にした診断・治療分野での市場予測が2018年の推計2500万ドルから2023年には1億8000万ドルへと伸長が予測されている。細胞由来エクソソームを用いたヒト臨床試験において最も重要な点は、ヒトに投与できる十分量のエクソソーム生成技術とそれを可能とする細胞培養法である。上述のように、我々が開発した阻害剤の組み合わせにより、大量培養が可能となり、ヒトに投与できる十分量のエクソソームを生成できる。今後は企業とも連携を行い培養・管理をGMPグレードの施設に委託し、エクソソーム生成と吸入製剤化を目指す。

最後に私たちは、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病態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。

肥大型心筋症に対する有酸素運動の安全性と効果の検討 —後ろ向き多施設共同研究

東京大学医学部附属病院循環器内科 助教 中山 敦子



背景：肥大型心筋症（HCM）は、全国推計21,900人が罹患する難病指定を受けている疾患であり、突然死の原因の一つとして有名である。肥大型心筋症患者の競技スポーツは原則禁忌であるが、有酸素運動やレクリエーション運動はよい可能性があると考えられている。実際は、日常生活で運動を完全に禁止することは不可能であり、運動の安全域を本研究によって提示する。日本では海外と異なり、肥大型心筋症患者にも包括的心臓リハビリテーション（心リハ）の一環で有酸素運動を行っている。



方法：循環器疾患に対してhigh levelな心リハを行う施設（東京大学医学部附属病院、榊原記念病院、心臓血管研究所）において、2004年から2020年にかけて肥大型心筋症で入院した患者を抽出、外来心リハ参加の有無で予後に影響があったかどうか、またその他の予後危険因子を検索した。

研究登録者

2004年2018年に研究登録施設で心リハを行った18歳以上のHCM患者（左室壁厚>15mm）

除外基準

①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患、⑥代謝性疾患に伴う心疾患、⑦アミロイドーシス、⑧サルコイドーシス、⑨その他医師が不适当と認めた患者
後ろ向き研究の為に、閉塞性肥大型心筋症患者は除外しない。

予定登録患者数

合計 600名（非外来心リハ群 350名、外来心リハ群 350名）

登録項目

すべての登録者における心リハ開始時の、心エコー、採血（Hb, RDW, GOT/GPT, Creatinine, Tchol, LDL, HDL, TG, BNP, CRP）のdataを取得する。心不全は採血でのBNPで評価する。また「外来心リハ群」では心リハ開始時に心肺機能検査を行っている場合があるため、心拍変動解析ソフトを用いて、心肺機能検査の心電図波形をもとに交感神経活性をHeart-Rate Variability（HRV）測定を後ろ向きに行う。

外来心リハプロトコル

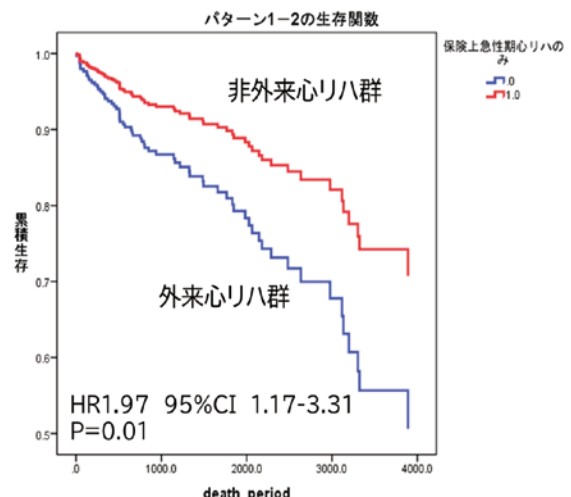
外来心リハ群は、通常診療で設定される嫌気代謝閾値までの負荷（最大運動負荷の60–70%）までの運動負荷を30分、週に1–3回を150日間行った群である。

非外来心リハ群は、上記心リハ通院を行わない通常診療のみの群である。

評価方法

心血管イベントや死亡リスクに関して、2群間をKaplan-Meier生存曲線とCox hazard生存曲線にて評価を行う。心血管イベントや死亡リスクに対しての因子を多変量解析などで同定する。2群間の背景因子が異なる場合は、傾向スコアマッチングによる解析を追加する。

結果：現在のところ、3施設より2004年1月–2020年7月末まで、804名の肥大型心筋症患者が抽出された。2次性の肥大型心筋症患者（Fabry病、アミロイドローシス、大動脈弁弁膜症）とLVAD・心移植症例を除外した結果、560名のprimary 肥大型心筋症患者が調査対象となった。そのうち、外来心リハ参加患者は124名、非参加患者は436名であった。この人数は一次性肥大型心筋症に対しての運動予後調査としては最大規模にあたる。



現時点での速報として、Cox hazard単変量解析を行ったところ、死亡リスクは、外来心リハ群が非外来心リハ群の1.97倍であった。

考察：現時点で考察を行うのは時期早々ではあるが、単変量の結果だけを考慮すると、2群の背景因子が異なることが予想され、外来心リハ群には心不全合併患者が多く、そのために外来心リハに通院となったために死亡リスクが上がった可能性がある。つまり、単純に肥大型心筋症患者といっても、その形態や遺伝の有無、心不全、不整脈（心房細動、心室頻拍、心室細動）の合併によって、運動リスクを層別化する必要があると考えられる。現時点ではデータクリーニング中であり、背景因子を統一した傾向スコアマッチング、もしくは、多変量解析をできる段階ではないが、今後さらなる精査を行う必要がある。

進捗：現在データクリーニング中であり、2021年6月まで結果が出る見通しであり、アメリカ心臓病学会学術集会（AHA）に演題を申請する予定である。また予後解析後に、後ろ向きにHolter検査より交感神経活性HRVを測定し、運動による交感神経活性を調査する予定である。更に非侵襲的心拍出量計にてHCM患者の安全な運動域も同時に調査している。

本助成金を元に肥大型心筋症患者への有酸素運動の安全有無を明らかにすることで、多くのガイドラインにエビデンスを提供し、肥大型心筋症患者さんに対する日常生活の運動指導を可能にし、更に予後を改善させることができると考えている。

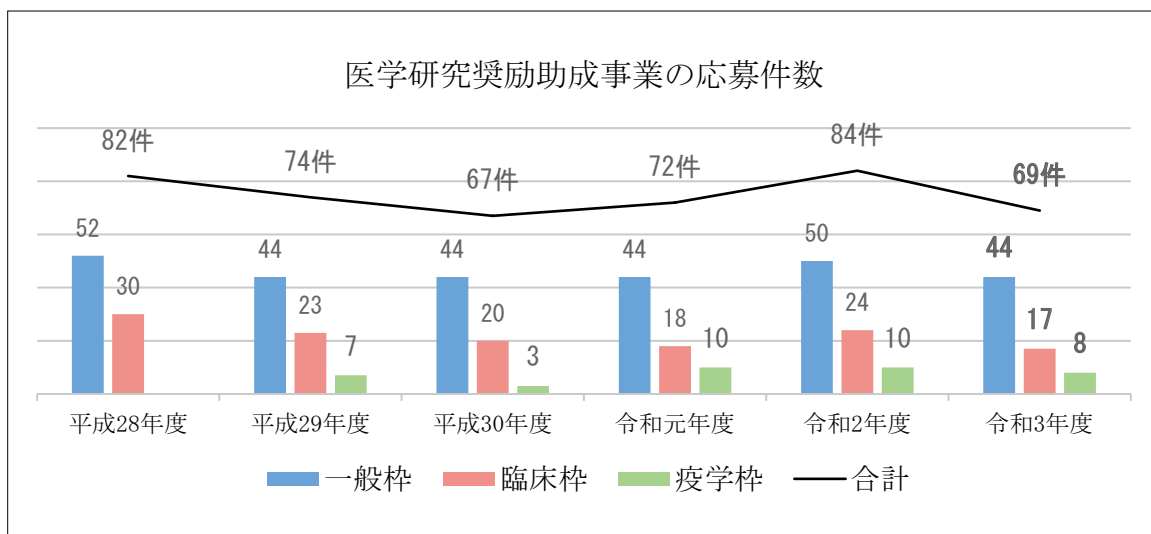
3

令和3年度の公募事業について

1. 医学研究奨励助成事業

6月1日よりインターネットによる受付を開始し、7月20日に応募を締め切りました。今年も全国から多くの研究課題が寄せられ、厳正、公正なる審査の結果、一般枠から7件、臨床枠から3件、疫学枠から1件の合計11件を採択いたしました。

	応募件数	採択件数	採択率
一般枠	44	7	14.0%
臨床枠	17	3	16.7%
疫学枠	8	1	20.0%
合計	69	11	15.5%



2. 国際シンポジウム開催事業

新型コロナウイルス感染症の影響を踏まえ、今年度より開催方式を会場参集型（WEB併用含む）またはWEB専用開催型とする開催計画の募集を行いました。令和4年度に開催する国際シンポジウムの採択は見送ることといたしました。

岩手県難病相談支援センター

難病相談支援員 桜田 布

岩手県難病相談支援センターは、岩手県から一般社団法人岩手県難病・疾病団体連絡協議会が事業委託を受け、2003年（平成15年）盛岡市内ふれあいランド岩手内1階に開設しております。

当センターでは、「支え合える仲間がいるよ」を合言葉に、県難病連とのつながりを強みとして活動しております。

年間約2,000件の相談があり、相談の解決に向けて関係機関と連携し、相談者に寄り添った対応を心がけています。

現在は難病相談支援員が2名（うち看護師1名）、就労支援担当が1名の3名で相談に対応しております。



岩手県難病相談支援センター

事業は、主に次のようなものを実施しております。

- ・ 難病患者在宅療養支援のための交流会と相談会

各市町村より「難病患者さんの声を直接聞きたい」、難病患者さんからは「市町村単位で交流会を開催してほしい」との要望があったので、平成26年より毎年4市町村程度を目途に巡回して、各保健所の協力を得ながら開催しております。

各市町村には、福祉サービスの説明をして頂き、療養に利用していただいております。医療従事者による講演を企画したこともありましたが、参加者から「交流の時間が足りなかった」などの声が多くありましたので、交流の時間をたくさん持てるようにしております。専門的な相談が必要な場合には、個別に対応しております。

- ・ ピアサポート研修会

ピアサポート研修会は患者さんだけではなく、今後お世話になるであろう、医療関係の仕事を目指している高校生や専門学生にも参加いただいて開催しております。患者会や家族会のことを知っていただく機会にもなりますし、なかなか出会う事のない難病患者さんの療養生活のことなどを知ってもらえる良い機会となっております。また患者さんにとっては、病気について自己理解に繋がることにもなり、相乗効果が得られております。



岩手リハビリテーション学院の学生たちと（R1年）ピアサポート研修会

- ・ 県南、盛岡交流会

どの疾患の方でも参加できる交流会を、平成23年から県南の奥州市で月1回開催しております。自己紹介に始まり、近況報告や歌で交流をしています。盛岡市も令和元年から交流会を開始しております。

- ・ オンライン医療従事者等講演会

コロナ禍で外出を控えている患者さんに向けて、今年度からYouTubeにて登録した方のみが視聴できる講演会を限定公開しています。第1回は当センターの難病相談支援員の根田豊子さんがこれまでの相談内容や支援センターの活動に関して講話いたしました。視聴した後に、患者さんが前向きな気持ちになれるような内容の配信を計画しております。



県南交流会の様子

患者の輪を広げて『独りぼっち』の療養者を減らすべく、私たち岩手県難病相談支援センターはこれからも関係機関との連携を強化し活動を続けていきます。

前号（54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」「指定難病検討委員会の審議状況」「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年度予算の概要」についてご紹介しました。財団ニュースバックナンバーは、当財団のホームページで閲覧することができます。（<https://www.nanbyou.jp/project/publish/publish2/>）

本号では、前号以降の動向と「難病対策に関する令和4年度概算要求」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

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）において審議が行われ、7月14日に「難病・小慢対策の見直しに関する意見書」が公表されました。その後、9月13日の令和3年度第1回厚生科学審議会疾病対策部会及び9月22日の第50回社会保障審議会児童部会（両部会ともに持ち回り開催）に報告されました。（令和3年度第1回厚生科学審議会疾病対策部会 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_21130.html）

難病・小慢対策の見直しに関する意見書（ポイント）

基本的な考え方	難病法の基本理念にのっとり、難病の克服を目指し、地域社会で尊厳を持って他の人々と共生することを妨げられないことを旨として、総合的な施策を講じる。
研究・医療の推進 （良質かつ適切な医療の充実）	・円滑に医療費助成が受けられる仕組みの導入 ・データベースの充実と利活用について ・医療費助成の申請をしない患者の登録の仕組みの導入
地域共生の推進 （療養生活支援の強化）	・地域における支援体制の強化 ・小児慢性特定疾患児童等自立支援事業の強化 ・「登録者証」（仮称）の発行

2. 指定難病（令和3年度実施分）に係る検討結果

令和3年度実施分の指定難病の追加に関し研究班や関係学会から情報提供のあった48疾病について、指定難病検討委員会において審議が行われ、次の6疾病が指定難病の要件を満たすと判断することが妥当とされました。その後、9月15日の令和3年度第1回厚生科学審議会疾病対策部会において了承されました。

指定難病（令和3年度実施分）に係る改正告示は10月13日に公布され、11月1日から医療費助成が適用されます。

	疾病名	告示番号
1	脳クレアチン欠乏症候群	334
2	ネフロン ^ろ 癆	335
3	家族性低 β リポタンパク血症1（ホモ接合体）	336
4	ホモシスチン尿症	337
5	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	338
6	自己免疫性後天性凝固第X因子欠乏症（※）	

※ 自己免疫性後天性凝固第X因子欠乏症は、告示番号288（自己免疫性後天性凝固因子欠乏症）に統合

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。

令和3年9月現在の指定及び配置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	44 (44)		79 (79) 病院	
難病診療連携コーディネーター		36 (36)		61 (61) 人
難病診療分野別拠点病院	24 (24)		63 (63) 病院	
難病診療連携コーディネーター		16 (14)		8 (8) 人
難病診療カウンセラー		1 (1)		1 (1) 人

() は令和3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。

患者様及びご家族等関係者が、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直接リンク掲載を図り、令和3年9月現在、28道府県のリンク掲載を完了いたしました。

（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4年度概算要求予算の概要

（単位：億円、カッコ内は令和3年度予算額）

事 項	令和4年度	令和3年度
難病対策関係概算要求	1,437	(1,287)
(1) 医療費助成の実施	1,274	(1,154)
・ 難病医療費等負担金	1,272	(1,152)
・ 特定疾患治療研究事業	2.2	(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	(13)
主な事業		
・ 難病相談支援センター事業	7.5	(6.5)
・ 難病等制度推進事業	1	0.6
(3) 難病の医療提供体制の構築	12	(7)
・ 難病医療提供体制整備事業	5.6	(5.7)
・ 難病の全ゲノム解析等実証事業	5.9	0.9
・ 難病情報センター等事業	0.4	(0.4)
(4) 難病に関する調査・研究などの推進	137	(113)

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> コイサ イタンボクジン 公益財団法人 ナビョウガクケンキュウ 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>