

No. 59
2023. 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「就任ご挨拶」

理 事 長 水 田 邦 雄 1

1. 財団の概要 2

2. 医学研究奨励助成金受賞者の研究概要報告 4

3. 令和5年度の公募事業について 34

4. 難病相談支援センターの活動状況

し ま ね 難 病 相 談 支 援 セ ン タ ー

セ ン タ ー 長 今 若 陽 子 34

5. 難病対策の動向について 36





就 任 ご 挨拶

公益財団法人難病医学研究財団

理事長 水田 邦雄

去る6月21日、当難病医学研究財団の理事長を仰せつかりました。難病対策は厚生行政の基点の一つというべき領域であり、その一翼を担う当財団の仕事に携わることができることは誠に感慨深く、身の引き締まる思いがいたします。また、前理事長とは、現役時代、特に医療保険の分野で、累次にわたり、上司として、法案策定や予算編成過程でご指導を頂いてきたところであり、後任をお引き受けすることもご縁かなと思っております。

私自身、この領域では新参者ですので、難病対策との関連を念頭に、若干自己紹介をさせていただきます。まず、厚生（労働）省に、37年在籍し、この間、そして退官後のおよそ10年間、主として医療・介護の諸事業に従事して参りました。入省は、当時「福祉元年」と称された昭和48年で、最初は保険局に配属となり、折からの医療保険抜本改正の中で、高額療養費支給制度を創設する政令を起案するなど得難い経験を得ることができました。振り返ってみますと、同年は「難病対策大綱」に基づく調査研究および医療費助成事業が開始された年であり、また翌年には小児についても同様の事業が創設されました。改めて大きな時代の転換期に身を置いていたのだなと実感しているところです。その後、厚生労働省が発足した平成13年から約2年、児童家庭担当審議官として母子保健の仕事にも関わっていましたが、厳しい財政状況の下、裁量的経費とされていた小児慢性特定疾患医療費助成事業予算の確保に四苦八苦しておりました。新たな財源を得て、法定の給付として義務的経費化することは今後の課題として担当者間で共通認識となっていたことを覚えています。その後、保険局長などを経て平成22年に事務次官で退官しましたが、この時期は政権交代期であると同時に、「社会保障と税の一体改革」の検討・協議が進められた時期でもありました。その帰結として平成24年に改革大綱が纏められ、そしてこれに基づく改革のプログラムを定める法律で、その一つの項目として、新たな立法措置による、今日の難病および小児慢性特定疾病対策が実現する運びとなりました。長年の懸案の解決に、好機を逃さなかった関係者のご尽力に改めて心から敬意を表したいと思います。

当財団の事業は、難病情報センターへのアクセス数が令和4年度で月平均362万件に上ることに示されるように、難病対策において不可欠の存在になっています。皆様のお力添えを頂いて、今後とも、難病対策に関する情報発信を充実するとともに、研究奨励助成事業や都道府県・指定都市の難病相談支援センターネットワーク支援事業など、事業の着実な進行とさらなる発展を期して参りたいと考えておりますのでどうぞよろしくお願いします。

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。

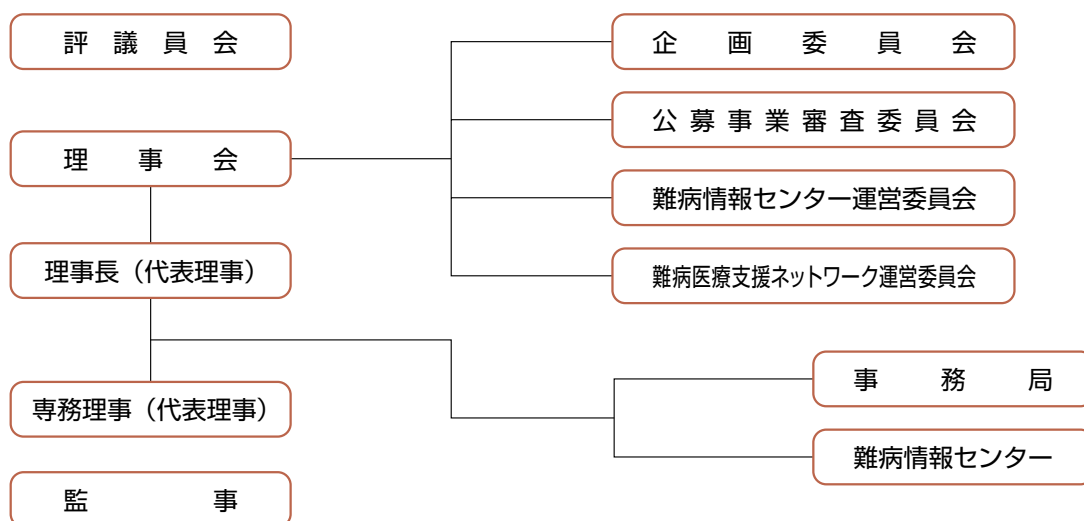
事業内容

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5年10月現在)



役 員

理事長 (代表理事)	水田 邦雄	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 理事長
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	立教女学院 理事長
	北村 聖	公益社団法人地域医療振興協会 顧問
	工藤 翔二	公益財団法人結核予防会 代表理事
	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
	脇本 潤一	日本赤十字社 監事

評 議 員 会

会 長	溝口 秀昭	東京女子医科大学 名誉教授
評 議 員	飯野 奈津子	医療福祉ジャーナリスト
	北井 暁子	日本赤十字社血液事業本部 経営会議委員
	齋藤 英彦	国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長
	谷口 克	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 客員主管研究員
	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
	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

医学研究奨励助成金受賞者の研究概要報告

1. 医学研究奨励助成事業の趣旨

昭和51年度から本財団が独自で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

本助成事業創設時より、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、ご寄付をお寄せいただく方々からの「少しでも早く難病の治療研究を臨床の現場へ」との強い思いにお応えし、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、「一般枠」「臨床枠」「疫学枠」と区分けしております。

3. 令和3年度受賞者の研究報告概要

令和3年度までの受賞者は、321名となりました。

助成金の交付から、概ね1年を経過した受賞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

αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いたナチュラルキラーT細胞活性化による特発性拡張型心筋症に対する新たな治療法の確立		
池田 昌隆	九州大学病院循環器内科 特任助教	研究対象疾患：特発性拡張型心筋症
霊長類モデルと疾患特異的 iPS 細胞を用いた早老症ウェルナー症候群の病態解明		
加藤 尚也	千葉大学医学部附属病院 助教	ウェルナー症候群
脊髄小脳失調症1型患者由来 iPS 細胞を用いた超早期における病態中核分子の解析		
田中 ひかり	東京医科歯科大学難治疾患研究所 神経病理学分野 講師	脊髄小脳失調症1型
RNA 編集酵素 ADAR1 遺伝子変異によって生じるエカルディ・グティエール症候群の病態解明		
中濱 泰祐	大阪大学大学院医学系研究科神経遺伝子学 助教	エカルディ・グティエール症候群

遺伝子変異に関連する全身性難治性血管病の病態解明と新規創薬ターゲットの探索		
平出 貴裕	慶應義塾大学医学部難治性循環器疾患病態学 寄付研究講座 特任助教	肺動脈性肺高血圧症、もやもや病、 末梢性肺動脈狭窄症
特発性肺線維症における細菌由来ペプチドによる肺胞上皮細胞傷害機序の解明とそれを標的とする 治療法の確立		
安間 太郎	三重大学大学院医学系研究科免疫学 助教	特発性肺線維症
難治性血管疾患の病態解明		
山城 義人	国立循環器病研究センター先端医療技術開発部 室長	肺動脈性高血圧症、マルファン症候群、 ウィリアムズ症候群

臨床 枠 3名

もやもや病の末梢血細胞 DNA メチル化解析による発病機序の解明		
内野 晴登	北海道大学脳神経外科 特任助教	もやもや病
睡眠時呼吸障害が ALS 患者の早期病態に与える影響の解明と夜間非侵襲的呼吸補助による病態改善 についての検討		
池中 建介	大阪大学大学院医学系研究科神経内科 助教	筋萎縮性側索硬化症
脈管腫瘍・脈管奇形に対するシロリムス薬承認を見据えた mTOR 経路発現の検討		
堀 由美子	大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座 招聘教員	カボジ型血管内皮腫、房状血管腫、 リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハ ム病、静脈奇形、青色ゴムまり様母 斑症候群、混合型脈管奇形、クリッ ペル・トレノネー・ウェーバー症候群

疫学 枠 1名

Alagille 症候群の肝外合併症および成人期診療の全国実態調査と診療ガイドライン作成		
今川 和生	筑波大学医学医療系小児科学 講師	アラジール症候群

α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた ナチュラルキラーT細胞活性化による特発性拡張型心筋症に 対する新たな治療法の確立

九州大学病院循環器内科・特任助教 池田 昌隆



背景と目的

特発性拡張型心筋症 (idiopathic dilated cardiomyopathy; DCM) は様々な遺伝子異常や後天的な心筋傷害により生じる左室の拡大と収縮不全を特徴とする予後不良の心疾患です。様々な内科的および外科的な治療の発展にも関わらず、DCMは進行性であり、本邦における心臓移植の適応疾患として最多となっています。しかしながら、心移植のドナーが圧倒的に不足している本邦においては、心移植を回避するためのDCMに対する新たな内科的治療の開発が喫緊の課題です。

これまでに我々の研究室では、1) 心不全の進行において慢性炎症が関与すること、2) ナチュラルキラーT (natural killer T; NKT) 細胞の活性化が心筋梗塞後に生じる虚血性心筋症において生じる慢性炎症、さらに心不全の進行を抑制すること、を示してきました。しかしながら、DCMにおけるNKT細胞活性による治療の有効性、そしてその作用機序は明らかではありませんでした。またNKT細胞を活性化させる特異的な抗原である α ガラクトシルセラミドはヒトでは重篤な肝障害を引き起こすことから、直接投与することができません。そのため、ヒトでNKT細胞を活性化させるには、一旦体外に単離した樹状細胞に α ガラクトシルセラミドを取り込ませることで α ガラクトシルセラミド樹状細胞を作製し、作製した細胞を投与する方法を用いる必要がありますが、本細胞治療のDCMにおける有効性とその作用機序は明らかにはなっていませんでした。

本研究では、DCM動物モデルにおいて α ガラクトシルセラミド樹状細胞を用いた細胞療法の有効性およびその作用機序を明らかにすることを目的としました。

方 法

- ① ヒトから単離した樹状細胞を体外で培養し、シャーレ上で α ガラクトシルセラミドを取り込ませることで α ガラクトシルセラミド樹状細胞を作製しました。
- ② 作製した α ガラクトシルセラミド樹状細胞をトロポニンT変異型DCMモデルマウスに投与し、病態評価および遺伝子発現の網羅的な解析 (microarray解析) を行いました。
- ③ 培養心筋細胞・線維芽細胞において α ガラクトシルセラミド樹状細胞投与によるNKT細胞活性化のDCMにおける有効性に関する分子機序を検討しました。

結 果

作製した α ガラクトシルセラミド樹状細胞をマウスに投与したところ、NKT細胞が産生するIFN γ 、IL-4、IL-10などのサイトカインが上昇し、作製した細胞がNKT細胞を活性化させることが確認できました。次に、DCMモデルマウスに投与したところ、投与後のDCMモデルマウスの予後が改善し、左室機能が維持されることが分かりました。

そこで、DCMモデルマウスの心筋組織の遺伝子発現を網羅的に解析したところDCMでは、血管新生を担う遺伝子 (Angiopoietin1; Angpt1) が低下し、線維化を促進するTGF- β の作用が亢進していることが分かりました。DCMを含む心不全の心筋組織では細胞肥大が生じる一方、血管新生が不十分であり、

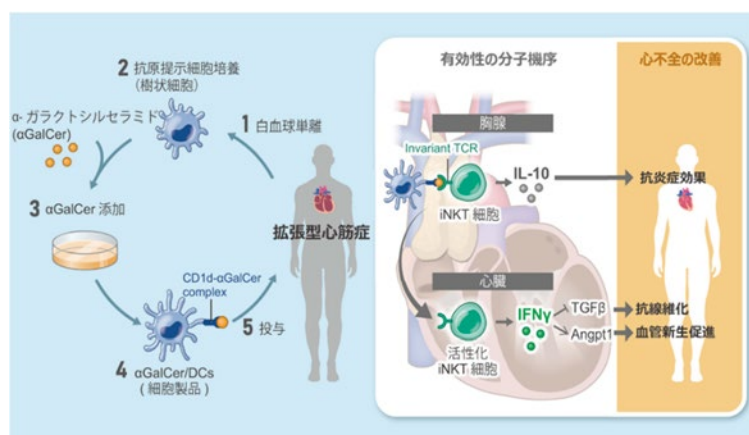
心筋細胞への血液供給が不足することが心筋収縮力低下の原因の一つとされています。また心臓組織の線維化は心臓を固くすることでポンプとしての機能を低下させます。 α ガラクトシルセラミド樹状細胞の投与によるNKT細胞の活性化は、DCMの心筋組織においてAngpt1の遺伝子発現を亢進させ、血管新生を促進させる一方、線維化促進因子であるTGF- β の作用を減弱させ、線維化を抑制していることが分かりました。

上記の分子機序を調べるため、培養心筋細胞と心臓線維芽細胞にNKT細胞が分泌する主要なサイトカインであるIFN γ 、IL-4、IL-10を添加し、TGF- β の作用分子であるSMAD2/3の活性（心臓線維芽細胞）とAngpt-1の発現（心筋細胞）を検討しました。その結果、IFN γ の添加によりTGF- β により誘導されるSMAD2/3の活性化は抑制され、Angpt1の発現が亢進しました。一方、IFN γ で認められたTGF- β シグナルの抑制とAngpt1の亢進は、IL-4、IL-10の添加では認められませんでした。

以上の結果から、DCMにおいて α ガラクトシルセラミド樹状細胞投与はNKTを活性化し、活性化されたNKT細胞から分泌されるIFN γ によりAngpt1による血管新生を促進し、TGF- β による線維化を抑制することでDCMの心機能および生命予後を改善していることが示されました。

考察・今後の展望

これまでの研究で心筋梗塞後の虚血性心筋症におけるNKT細胞活性化の効果は、NKT細胞が分泌する抗炎症性サイトカインであるIL-10が担っていると考えられてきました。しかしながら、重篤な炎症を伴わないDCMにおいてはIFN γ を介した血管新生促進と線維化の抑制が重要であり、NKT細胞の活性化がIL-10のみならず多彩な作用機序でDCMの病態改善に寄与していることが明らかとなりました。



【図：拡張型心筋症における α ガラクトシルセラミド樹状細胞療法の作用機序】

本研究でのDCMにおける α ガラクトシルセラミド樹状細胞療法の有効性と分子機序の解明により、臨床応用へ向けた研究開発が加速されることが期待されます。

論文

Ikeda M, Ide T, Matsushima S, Ikeda S, Okabe K, Ishikita A, Tadokoro T, Sada M, Abe K, Sato M, Hanada A, Arai S, Ohtani K, Nonami A, Mizuno S, Morimoto S, Motohashi S, Akashi K, Taniguchi M, Tsutsui H.

Immunomodulatory cell therapy using α GalCer-pulsed dendritic cells ameliorates heart failure in a murine dilated cardiomyopathy model.

Circulation : Heart Failure 15 (12) : e009366 (2022)

謝辞

本研究を行うにあたり、ご支援頂きました公益財団法人難病医学研究財団、およびご寄付を頂きました多くの皆様に心より御礼申し上げます。

霊長類モデルと疾患特異的iPS細胞を用いた 早老症ウェルナー症候群の病態解明

千葉大学医学部附属病院・助教 加藤 尚也



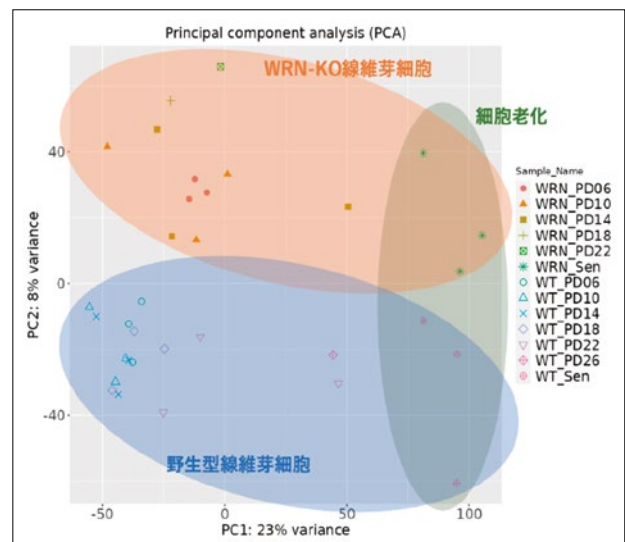
【背景と目的】

早老症ウェルナー症候群 (WS) は、思春期以降より種々の老化徴候が促進して出現する遺伝病であり、本邦における指定難病である。原因遺伝子WRNは、これまで様々な研究によりin vitroにおける機能が明らかとなっているが、WSの臨床症状との関連については未だ不明である。その要因としてWRN遺伝子ノックアウトマウスは早期老化フェノタイプを示さず、WSには好適なモデル動物が存在しないことが挙げられる。本研究では、我々が新たに作成したWRN遺伝子ノックアウト (WRN-KO) コモンマーマーモセットを通して、WSの病態メカニズムを解明し、治療開発への足がかりとすることを目的とした。

【結 果】

WRN-KOマーマーモセットの作出は、WRN遺伝子Exon 2をターゲットにしたゲノム編集ツールTALEN発現ベクターを受精卵にインジェクションすることで行った。また、同時期に生まれた野生型マーマーモセットをコントロールとして比較検討した。生後行った体毛におけるジェノタイピングでは、17細胞中16細胞においてWRN-KOを確認した (モザイク率5.9%)。生後5ヶ月時点で、野生型およびWRN-KOマーマーモセットの耳の一部から線維芽細胞を3株ずつ樹立し、長期培養を行った。長期培養後の最終到達PDL (population doubling level) は、野生型 26.7 ± 1.2 (平均 $\pm$ 標準偏差) に対し、WRN-KO 18.7 ± 4.6 であり、WRN-KOマーマーモセット線維芽細胞は有意に早期に増殖を停止した ($p < 0.05$)。また、PDL6におけるテロメア長比較では、野生型 1.0 ± 0.26 に対し、WRN-KO 0.47 ± 0.13 (野生型を1とした比較) であり、WRN-KO線維芽細胞はテロメア長の有意な短縮を認めた ($p < 0.01$)。興味深いことに、健常のヒト6名とWS患者さん8名から採取した皮膚線維芽細胞のテロメア長解析では、健常 1.0 ± 0.25 に対し、WS 0.58 ± 0.18 (健常を1とした比較) であり、WRN-KOマーマーモセット線維芽細胞は、WS患者さん由来線維芽細胞と同等もしくはそれ以上のテロメア長短縮を示すことが示唆された。さらに、老化細胞を染色するSA- β -gal染色を行ったところ、SA- β -gal陽性面積 (μm^2 /細胞) は、野生型 4.6 ± 2.3 に対し、WRN-KO 49.7 ± 36.6 であり、WRN-KO線維芽細胞では有意に老化細胞が増加していた ($p < 0.05$)。以上から、WRN-KOマーマーモセット線維芽細胞は、野生型に比して、早期の細胞老化を示すことが明らかとなった。

次に、各継代のサンプルからRNAを抽出し、RNAシーケンス解析を行った。PCA (principal component analysis) ではWRN-KOと野生型では異なる分布を示す一方、継代が進み細胞老化に至ると、類似した遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかとなった (左図)。



PDL6において、DEG (differentially expressed gene) 解析を行ったところ、WRN-KO線維芽細胞では、細胞老化マーカーであるCDKN1A (P21) 遺伝子の高発現や、細胞老化に伴って発現が減少するLMNB1の低発現、更に代表的なSASP (senescence-associated secretory phenotype) 遺伝子であるIL6の高発現が見られた。GO (gene ontology) Biological Process解析では、Cell cycleやSister chromatid segregation等の細胞増殖や分裂に関わる遺伝子発現が低下する一方、Blood vessel morphogenesisやVasculature developmentといった血管新生に関わる遺伝子発現が増加することが明らかとなった。さらに興味深いことに、健常のヒト6名とWS患者さん8名から採取した皮膚線維芽細胞のRNAシーケンスにおけるDEG解析でも同様にWS線維芽細胞におけるCDKN1AおよびIL6の高発現とLMNB1の低発現が見られており、GO解析では半数のパスウェイがWRN-KOマーマーモセット線維芽細胞と共通して変動していた。これらの結果から、WRN-KOマーマーモセット線維芽細胞は、WS患者さん由来線維芽細胞と同様の遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかとなった。

In vivoの解析では、生後300日前後に体重増加の停滞が見られた。また生後7ヶ月で行った随時採血において、WRN-KOマーマーモセットはコントロールに比して著明に高い中性脂肪値を示しており、WS患者さんの7割に合併する脂質異常症が再現されている可能性が示唆された。

【考 察】

本研究では世界初となるWRN-KOマーマーモセットの創出と同マーマーモセット由来線維芽細胞の樹立およびこれらのフェノタイプ解析を行った。WRN遺伝子ノックアウトマウスは早期老化フェノタイプを示さず、同マウスから樹立された線維芽細胞も早期細胞老化を示さないことが知られている (Dhillon KK, et al. DNA Repair (Amst). 2010 Jan 2 ; 9 (1) : 11-22)。この原因としてはマウスのテロメアがヒトに比して極端に長いことや、マウスのWRN蛋白アミノ酸配列がヒトと70%の相同性しかないことなどが考えられる。コモンマーマーモセットはヒトよりも短いテロメアと、ヒトWRN蛋白と90%の相同性を示すWRN遺伝子を有しており、マウスでは再現できなかったWSフェノタイプが再現される可能性が高い。今回の検討においてはWRN-KOマーマーモセット線維芽細胞において、WS患者さん由来線維芽細胞と同様の早期細胞老化フェノタイプや遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかとなり、WRN-KOマーマーモセットのWS霊長類モデルとしての有用性が期待される。WS患者さんは思春期以降に種々の早老症候を示すことから、WRN-KOマーマーモセットにおいても、今後性成熟を迎えることで、さらなる早期老化症状が発現してくると思われる。本研究を継続することで最終的にはWSの病態解明や治療開発へと繋げていきたい。

【謝 辞】

本研究は黒滝陽子先生（実験動物中央研究所）、大内靖夫先生（千葉大学大学院 医学研究院 イノベーション再生医学）、前澤善朗先生（同院 内分泌代謝・血液・老年内科学）、横手幸太郎先生（同院 内分泌代謝・血液・老年内科学）との共同研究であり、本研究を推進するに当たって、多大なるご指導を頂きましたことをこの場をお借りして御礼申し上げます。また、本研究のご支援を頂きました難病医学研究財団の皆様および財団へご寄付下さった皆様にご心より感謝申し上げます。今後、本疾患の克服に向け、より一層研究に励んで参ります。

脊髄小脳失調症 1 型患者由来iPS細胞を用いた 超早期における病態中核分子の解析

東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野・講師 田中 ひかり

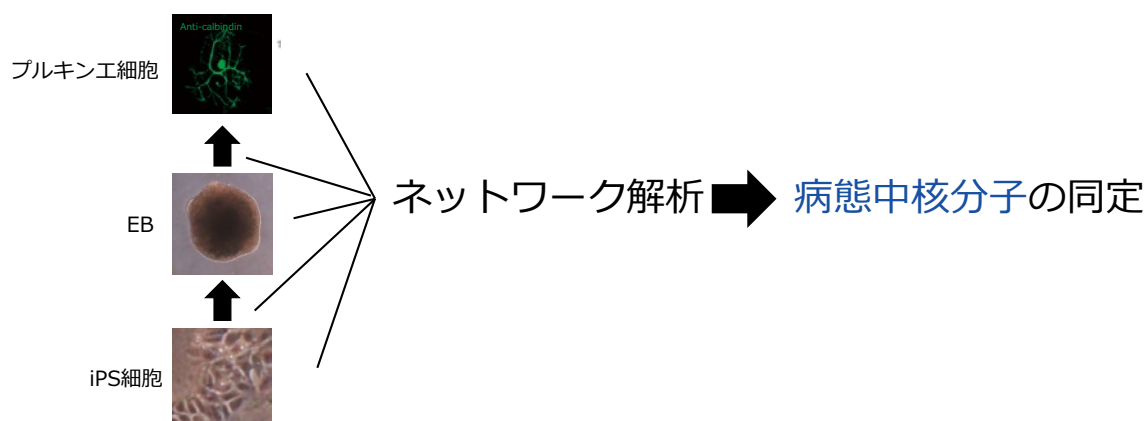


研究背景

本研究対象の疾患である脊髄小脳失調症 1 型（spinocerebellar ataxia type 1：SCA1）は、主に小脳のプルキンエ細胞と脊髄の運動ニューロンに影響を与える優性遺伝性神経疾患であり、希少疾患かつ難病として知られています。また原因遺伝子Ataxin-1におけるエキソン内CAGリピート配列の異常伸長が原因とされ、RNA毒性や蛋白質毒性などの観点から多くの研究が行われてきました。しかし、病態メカニズムの全貌は明らかになっておらず、現時点でヒトSCA1患者に対する根本的な治療法（病態修飾治療法）は確立されていません。特に遺伝子変異によって引き起こされる病態について、多くの知識が蓄積されてきてはいるものの、どの時期からどのような病態が生じているのか、いつからどのような病態を標的に治療をすれば効率的な予防・治療に繋がるのか、そしてその病態の進行状態をどのように同定するのかということについては明確になっていませんでした。

研究成果

本研究ではこのような背景を受けて、ヒトにおいての病態の進行過程と最適な治療時期をより明確にするために、SCA1患者様由来のiPS細胞を用いて研究をはじめました。多能性の幹細胞であるiPS細胞を胚様体（EB）、そして小脳において最も重要な役割を持つ神経細胞であるプルキンエ細胞へと分化させる細胞培養技術と、スーパーコンピューターを用いた各ステージの網羅的なビッグデータ解析を組み合わせることで病態の中核となる重要な分子を発見することを目的とし、研究を進めました。



この研究を進めていく中で、本研究グループは新たに多次元ベクトル解析法である動的分子ネットワーク解析手法を開発しました（未公表・論文投稿中）。これまで一般的に行われてきた分子ネットワーク解析は、静的分子ネットワークであり、これは、各ステージの網羅的データを無関係に扱うものでありました。しかし、今回開発した動的分子ネットワーク解析を用いると、次のステージに最も影響を及ぼす分子・そして全体の中核となる分子をより厳密に同定することが可能になりました。

実際にこの手法を用いてSCA1病態の発生初期においてすでに変化が起こる分子X、さらに初期胚から幼少期にかけて病態を進行させている分子Yをすでに明らかにしています（未公表・論文投稿中）。特にこのうち、分子Yについては実際に患者様からご提供いただいた血漿中でタンパク量が変化していることを確認しました（未公表・論文投稿中）。これは将来的にはバイオマーカーにもなりうることを示しています。

今後の展望

今後はこれらの分子の治療効果をモデルマウスレベルで確認し、1日でも早く患者様の希望の光となれるよう引き続き研究を進めていきたいと思っております。

謝 辞

本研究を行うにあたり、ご支援いただきました難病医学研究財団財団およびご協力いただきました患者様に深く御礼を申し上げます。また、研究の遂行においては、統括として岡澤均教授、動的分子ネットワーク解析の開発には本間秀典特任准教授、生化学実験指導及び協力を藤田慶大非常勤講師にご協力いただきました。

RNA編集酵素ADAR1遺伝子変異によって生じる エカルディ・グティエール症候群の病態解明

大阪大学大学院医学系研究科神経遺伝子学・助教 中濱 泰祐



背景・目的

エカルディ・グティエール症候群（AGS）は、I型インターフェロン（IFN）の異常産生を特徴とする遺伝性免疫異常疾患である。白質ジストロフィーや大脳基底核の石灰化を伴う脳症を主症状とし、生後数年以内に死亡するとされるが、現状では根治治療法は確立されておらず病態解明が急務である。これまでに、ADAR1やMDA5を含む9つの遺伝子においてAGS型変異が見つかった。ADAR1は2本鎖RNA中のアデノシンをイノシンへと置換するRNA編集酵素である。一方、MDA5はウイルス由来2本鎖RNAを感知し、IFN産生をはじめとする抗ウイルス応答を惹起する働きを持つ。最近になり、ADAR1によるRNA編集には内因性2本鎖RNAがMDA5によって異物として感知されることを回避するための目印としての機能があることが明らかになり、この機構の破綻がAGS病態の引き金となっていると考えられるようになってきた。しかしADAR1を欠損（KO）するマウスや編集活性を喪失する点変異をロックイン（KI）したマウスは胎生致死となるため、AGS型脳症の病態形成機構は未解明である。そこで申請者は、ADAR1遺伝子の触媒ドメイン内で同定されているAGS型点変異（K948N）をKIしたマウスを樹立したところ、胎生致死にはならず、RNA編集効率の低下やIFNによって誘導される遺伝子群（ISG）の発現が著しく上昇することを見出した。本研究では、樹立したK948N KIマウスを用いてAGS脳症の病態形成機構の解明を目的とした。

結果・考察

1. K948N KIマウスにおけるAGS型脳症の病態形成機構の解析

2ヶ月齢のK948N KIマウスではISGの発現上昇が認められたが、明らかな脳病変は認められなかった。そこで長期的に観察を行ったところ、1年齢のK948N KIマウスの脳ではアストロサイトの増生を伴う白質病変及び大脳基底核や脳室周囲層に軽微な石灰化が観察された（図1）。さらに、MDA5 KOマウスとK948N KIマウスを交配させたところ、ISGの発現上昇が正常化することが明らかになった。このため、K948N KIマウスが、RNA編集の低下を示し、未編集型の内因性2本鎖RNAがMDA5を活性化

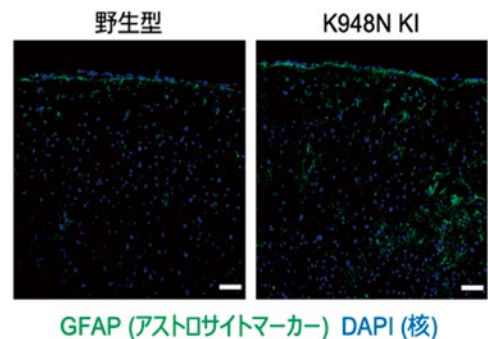


図1. K948N KI マウスが示すアストロサイトーシス

することで脳症を引き起こす一連のAGS病態を再現するモデルとなると結論付けた。一方で、有意な生存率の低下はなく、ヒトに比べると軽度で緩徐進行性であることも明らかになった。この差異は、

ADAR1の基質となるリピート配列数の違いによるものと予想され、ヒトの編集部位（1億箇所）はマウス（10万箇所）に比べると遥かに多く、MDA5を活性化する危険性のある内因性2本鎖RNAも多いためであると考えられた。

2. MDA5活性化回避に必要なADAR1アイソフォームの決定

ADAR1には異なるプロモーターによって転写されるADAR1p150とp110の2つのアイソフォームが存在する。これらは同じ遺伝子座からつくられるため、ADAR1p150に特異的なN末端側領域以外は同じアミノ酸配列で構成されており、触媒ドメインに位置するK948N変異は両アイソフォームの編集活性に影響を及ぼしていると考えられた。そこでADAR1p110のみを選択的に欠損させたマウスとK948N KIマウスを交配させ、片方のアレルから野生型ADAR1p150を発現するマウスを樹立したところ、ISGレベルが完全に正常化することが明らかになった。すなわち、K948N KIマウスにおいて、ADAR1p150による編集活性の低下がMDA5の異常活性化を引き起こしていると考えられた。

3. K948N KIマウスにおけるRNA編集効率低下部位の同定

MDA5を活性化する内因性の基質を明らかにするため、ADAR1p110 KOマウス及びADAR1p150 KOマウスから脳を単離し、RNA-Seqにて網羅的にRNA編集部位を同定した。その結果、アイソフォーム選択的編集部位が存在することが明らかになった。さらに、ADAR1p150編集部位の中からK948N KIマウスにおいてRNA編集効率が著しく低下する部位として、Mad2l1遺伝子3' UTR内の領域を含むいくつかの候補を特定した（図2）。ADAR1p150特異的なN末端側領域には核外移行シグナル（NES）やZ型DNA/RNA結合ドメインが存在しており、これらがADAR1p150特有のRNA編集を生み出していると考えられる。現在、特定した候補部位がADAR1p150のどのような特性によって編集可能となるのか解析を行っている。また、ADAR1p150特異的RNA編集部位を含む2本鎖RNA形成領域を培養細胞に導入し、MDA5が活性化するか否かを検証中である。

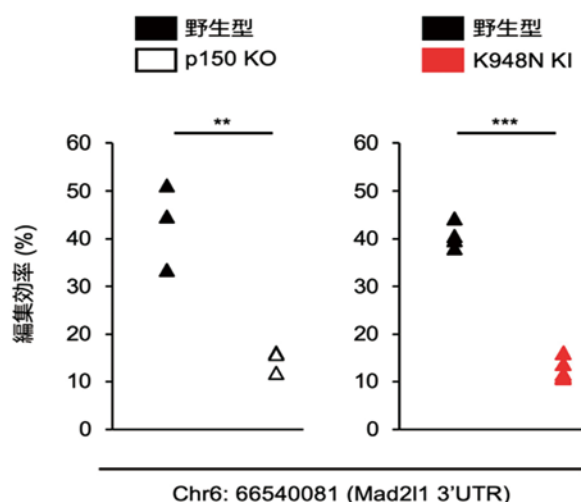


図2. K948N KI マウスにおける RNA 編集低下部位

謝 辞

最後に、多大なるご支援を賜りました公益財団法人難病医学研究財団に深く感謝申し上げます。

遺伝子変異に関連する全身性難治性血管病の病態解明と新規創薬ターゲットの探索

慶應義塾大学医学部難治性循環器疾患病態学寄付研究講座・特任助教 平出 貴裕

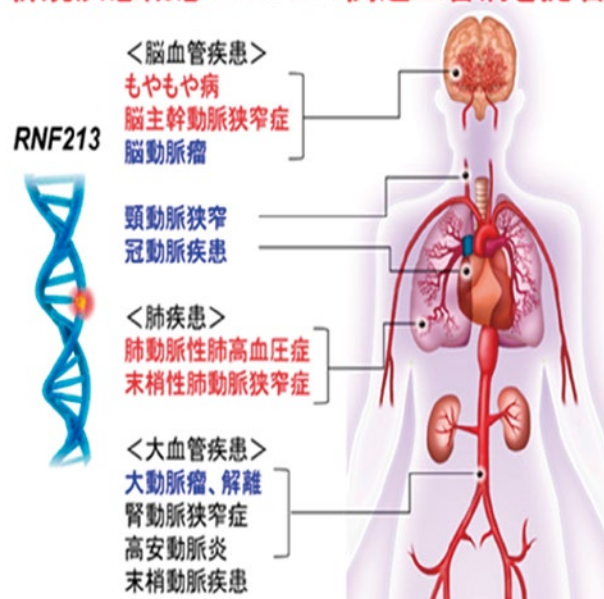


難病疾患に指定されている血管病には、肺動脈疾患や脳動脈疾患、大動脈疾患など全身の血管病変が含まれており、本邦での推定患者数は併せて2万人を超える。しかし発症原因の多くは特定されておらず、根本的な治療法は存在しないのが現状である。このうち、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）は妊娠可能年齢の女性に好発する、生命予後不良の難病指定疾患である。PAH発症に関わるより正確で早期の診断や臨機応変な個別化医療の実現のため、遺伝学的な背景からPAHの発症に関わるメカニズムの解明が重要である。

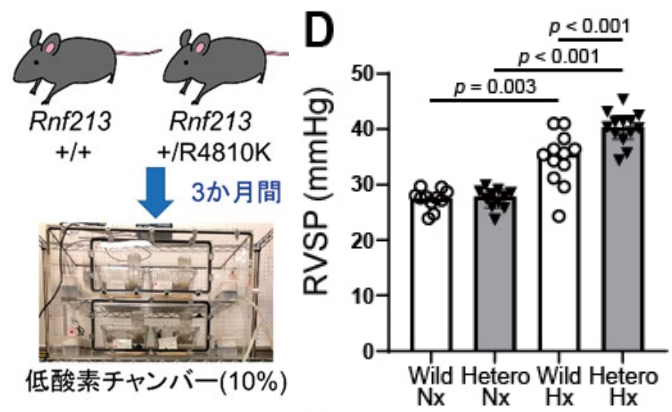
我々の研究チームは特発性PAH患者検体を用いた次世代シーケンサー解析を施行し、日本人PAH患者特有の発症原因遺伝子候補としてRing finger Protein 213 (RNF213) 遺伝子の多型変異 (R4810K) を同定し報告した (Suzuki H, Hiraide T, et al. Circ Genom Precis Med 2018)。この変異は日本人肺高血圧症患者の約1割に認め、現在使用可能な肺血管拡張薬を複数用いても治療抵抗性を認める患者が多く、PAHの根本的治療法の開発が望まれる患者群である (Hiraide T, et al. J Heart Lung Transplant 2018)。RNF213 R4810K変異はPAHの他にも、もやもや病や末梢性肺動脈狭窄症など、複数の難治性血管病においても発症関連遺伝子変異として報告されており、“RNF213関連血管病”という新規疾患概念を提唱した (右図)。有力な新規発症原因候補遺伝子の機能解析を行い、複数の難治性血管病における根本的な治療法の開発及び創薬が期待できる。

マウス受精卵にCRISPR-Cas9システムを用いて遺伝子変異を挿入しRnf213 R4810K変異マウスを作製した。10%低酸素チャンバーでRnf213 R4810Kヘテロマウスを3ヶ月間飼育し、PAHの重症度は頸静脈からカテーテルを挿入して測定する収縮期右室圧、右室と左室の重量比、肺血管中膜肥厚で評価した。

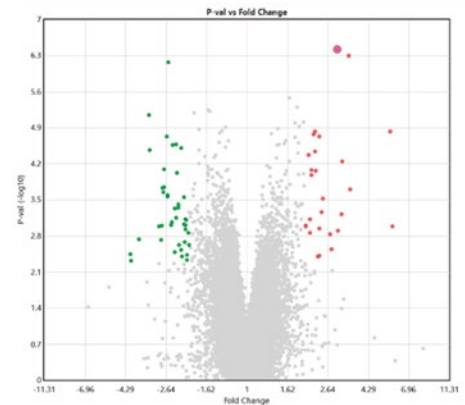
新規疾患概念: RNF213関連血管病を提唱



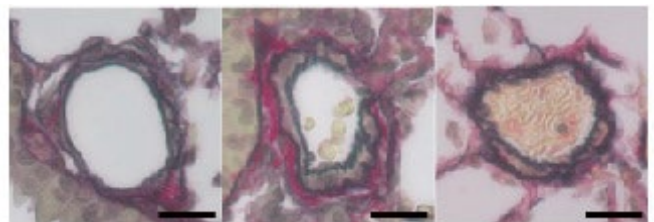
Rnf213 R4810Kヘテロバリエントを有するマウスを低酸素環境下で飼育すると、野生型と比較して有意な肺高血圧症が惹起された。低酸素負荷を行ったRnf213 R4810K変異マウスの肺組織のマイクロアレイ解析では、細胞接着因子シグナルや細胞周期を促進するシグナルの増強を有意に認めた（右図のVolcano



plot)。このうち、因子Xの阻害薬を投与すると肺血管リモデリングが軽度になることを確認した（右図、EVG染色、左から低酸素負荷野生型マウス、低酸素負荷ヘテロマウス、低酸素負荷ヘテロマウス+因子X阻害薬、スケールバーは20 μ m）。ヒト重症PAH患者の剖検肺組織でも因子Xが肺血管内皮および間質に発現しており、PAHを惹起したヘテロマウスの所見と同様であった。細胞接着因子や細胞周期に関連するシグナルに対して介入することでPAH発症を抑制できる可能性が示唆され、新規治療ターゲットとして有用であると考えている。（論文投稿中）



本研究はオミクス解析とハイスループットスクリーニング技術を駆使して、発症を制御する分子病態機序の全容解明を行うものであり、創造性は高い。これら研究成果によって得られた



知見は、発症原因の解明、分子標的薬等の創薬、および将来的には個別化医療（precision medicine）の推進に寄与すると確信している。また肺組織のみならず、脳組織や大血管などの表現型および病態も検証中であり、RNF213関連全身血管病の病態解明および新規治療ターゲットの探索を継続していく所存である。

特発性肺線維症における細菌由来ペプチドによる肺胞上皮細胞傷害機序の解明とそれを標的とする治療法の確立

三重大学大学院医学系研究科免疫学・助教 安間 太郎



1. 目的

特発性肺線維症（IPF）は慢性進行性に高度の線維化と肺胞構築の改変を呈する致死的な肺疾患である。IPFは診断後の中間生存期間平均3年、5年生存率が20～40%と極めて予後不良で、特にIPF急性増悪の致死率は高く、IPF患者の死亡の4割を占める。近年、薬物療法として抗線維化薬であるpirfenidoneやnintedanibが用いられ、線維化の進行を遅らせることが報告されているが、治療効果は限定的であり、新たな治療方法の開発が急務である。最近、我々は細菌由来ペプチドcorisinが肺胞上皮のアポトーシスを誘導し、肺線維症の病態に関与することを報告した（Nat Commun.24;11（1）：1539）。本研究はcorisinの活性を阻害する中和モノクローナル抗体を作製し、遺伝子改変肺線維症マウスモデルを用いて、急性増悪に対する抗corisin抗体の効果を評価することにより、新しいIPF治療薬としての可能性を見出し、臨床応用への展開を計る研究基盤を構築する事を目的とする。

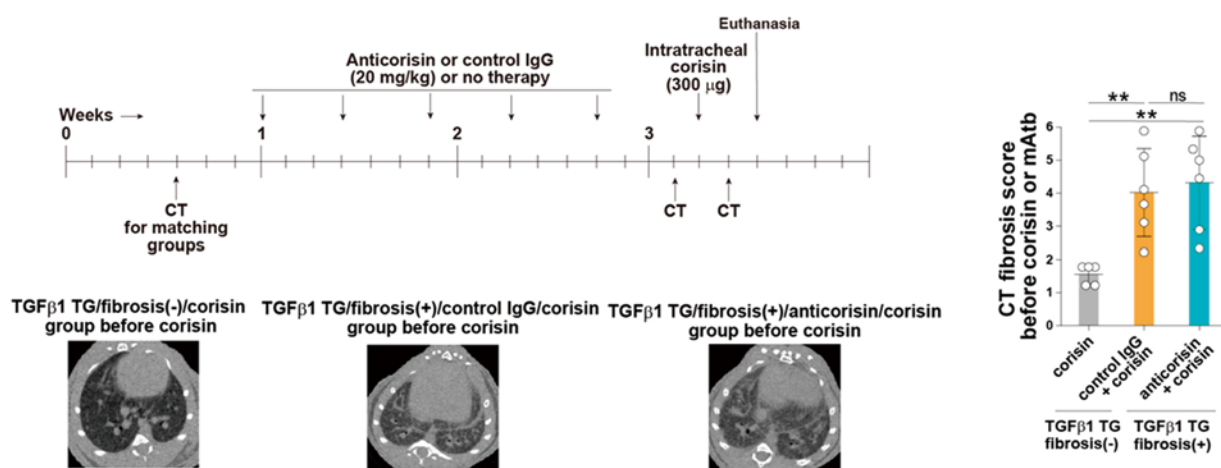
2. 方法

1) 抗corisinモノクローナル抗体の作製

corisinにより免疫したラットの脾臓B細胞よりハイブリドーマを作り、複数のモノクローナル抗corisin抗体を作製した。A549肺胞上皮細胞株を、モノクローナル抗corisin抗体の存在下でcorisinにより刺激し、FITC標識したAnnexin VとPIを用いてフローサイトメトリーによりアポトーシスを評価した。

2) TGFβ1過剰発現肺線維症モデルの急性増悪に対するcorisin抗体の効果

TGFβ1過剰発現マウスの肺micro CTを撮影し、肺線維化を有するマウスを選択し、線維化スコアが同等になるように群分けした。肺線維化を有さないマウスを陰性対照群とした。抗corisin抗体(20mg/kg)またはcontrol IgG (20mg/kg)を週3回腹腔内投与し、2週間後にcorisin300μgの気管内投与により急性増悪を誘導した。これらによりfibrosis (-) / corisin、fibrosis (+) / controlIgG+corisin、fibrosis (+) / anticorisin+corisinの3群に分類した（下図。実験スケジュール）。急性増悪誘導の前後で肺CTを撮影し、肺CTの変化を評価した。急性増悪誘導24時間後に気管支肺胞洗浄液（BALF）を採取し、採血と肺摘出を行った。肺組織のヘマトキシリン・エオジン染色およびマッソン・トリクローム染色を行い、線維化をAshcroft scoreにより評価した。BALFおよび血液中の炎症性サイトカイン、線維化関連因子を測定した。肺組織においてカスパーゼ3の発現をウエスタンブロット法により評価した。



実験スケジュール

3. 結果

1) 抗corisinモノクローナル抗体の作製

モノクローナル抗corisin抗体21Aは、corisinにより誘導される肺胞上皮細胞のアポトーシスを有意に抑制した（図1）。このモノクローナル抗corisin抗体21Aを以下のin vivo実験に使用した。

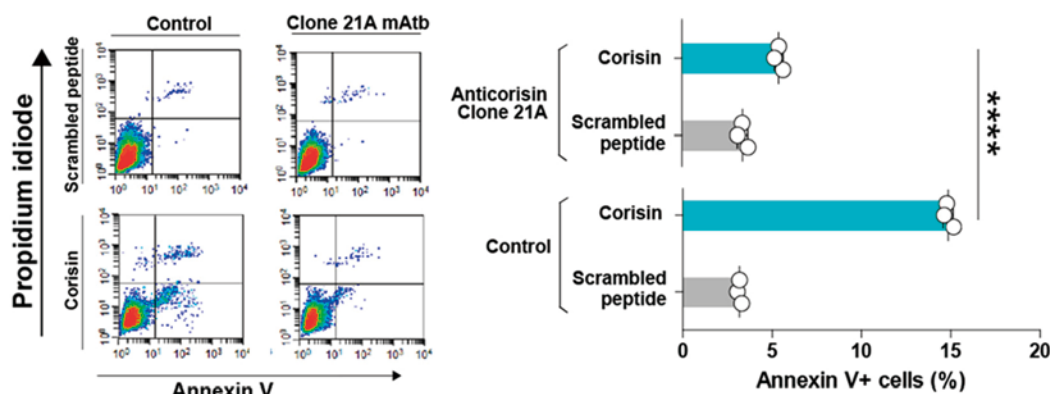


図1 A549 肺胞上皮細胞は、corisin によりアポトーシスが誘導されるが、抗 corisin 抗体によりその効果が打ち消される。

2) TGFβ1過剰発肺線維症モデルの急性増悪に対する抗corisin抗体の効果

fibrosis (+) / controlIgG+corisin群は、fibrosis (-) / corisinと比較して、BALF中の総細胞数、リンパ球およびマクロファージの増加を認め、TGFβ1過剰発肺線維症マウスがcorisinの気管内投与により急性増悪を来すことを確認した。fibrosis (+) / anticorisin+corisin群ではfibrosis (+) / controlIgG+corisin群と比較してこれらの上昇が抑制された。また、fibrosis (+) / controlIgG+corisin群は、fibrosis (-) / corisinと比較してまた血中およびBALF中のSP-D、MUC5B、MMP-1が有意に上昇したが、fibrosis (+) / anticorisin+corisin群ではこれらの上昇がいずれも有意に抑制された（図2）。

corisin投与前後の肺CTスコアはfibrosis (+) / controlIgG+corisin群で悪化したが、fibrosis (+) / anticorisin+corisin群では、有意に改善した（図3）。Ashcroft scoreによる肺線維化の評価では、fibrosis (+) / controlIgG+corisin群において、fibrosis (-) / corisinと比較して有意に悪化し、fibrosis (+) / anticorisin+corisin群ではfibrosis (+) / controlIgG+corisin群と比較して改善傾向を認めた（図4）。

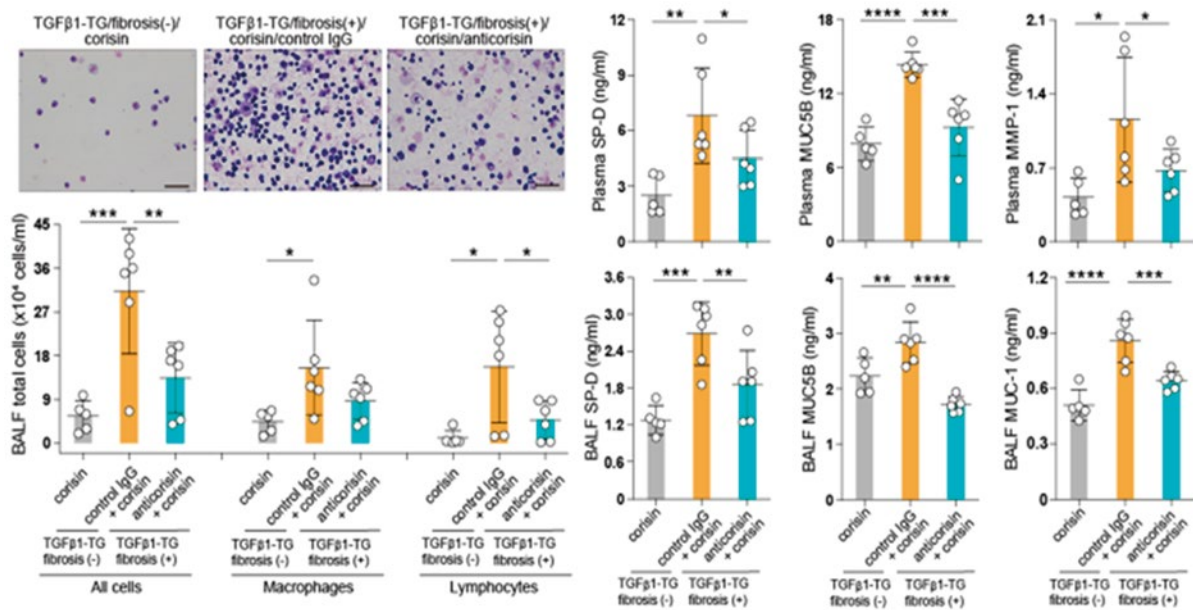


図2 抗 corisin 抗体により BALF 中の炎症性細胞、肺傷害マーカーが抑制された。

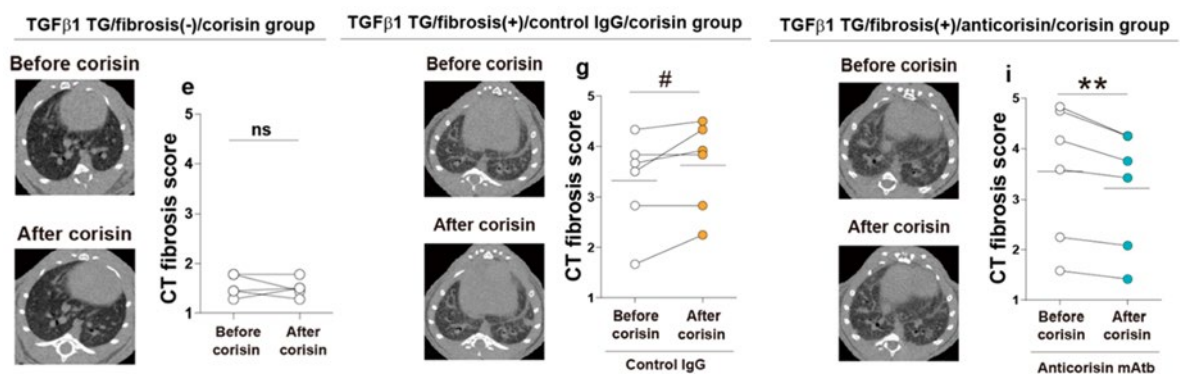


図3 抗 corisin 抗体により肺 CT スコアが改善した。

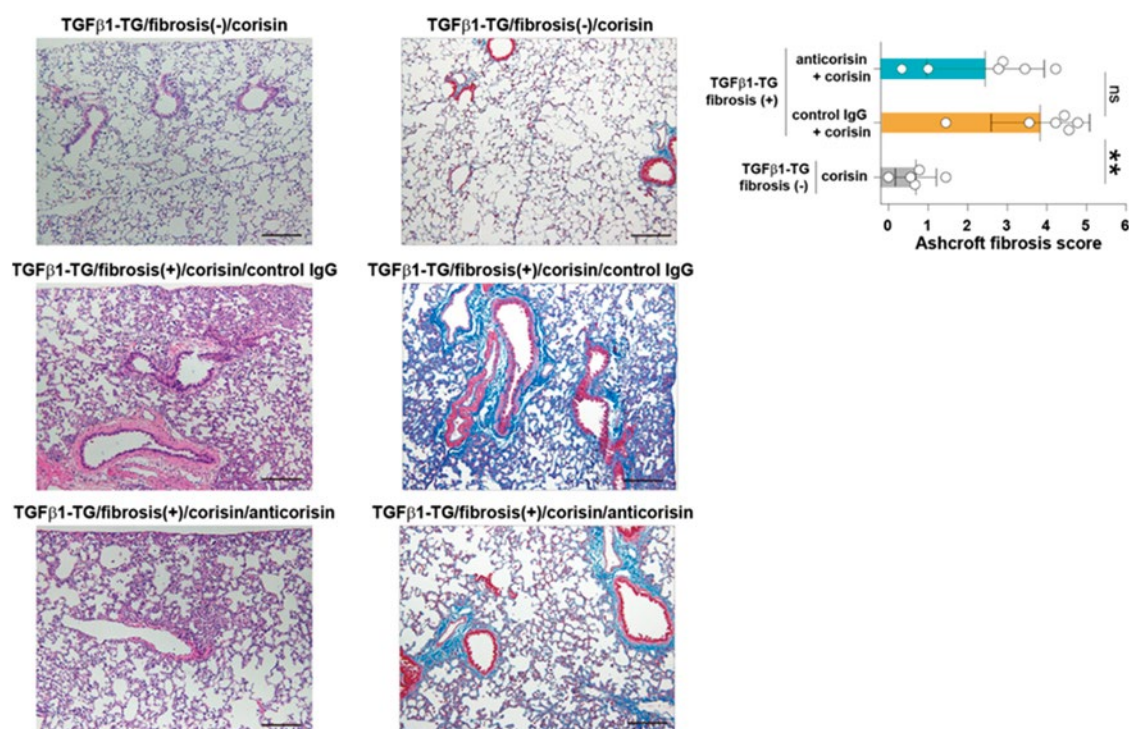


図4 抗 corisin 抗体により肺組織の線維化が抑制された。

4. 考 察

本研究は、細菌由来ペプチドcorisinの肺線維症、とくに致死率の高い急性増悪における治療標的としての有用性を明らかにするため、モノクローナル抗corisin抗体を作製し、その効果について検討を行った。その結果、細菌叢由来ペプチドcorisinの気管内投与により肺線維症急性増悪が誘導され、corisinを阻害することにより、肺の炎症および線維化が改善することが明らかとなった。本研究成果は、有効な治療法が確立されていない肺線維症急性増悪において、新規の治療開発につながる可能性がある。なお本研究成果はNATURE COMMUNICATIONS誌に掲載された (Nat Commun. 2022 Mar 23; 13 (1) : 1558.)。

謝 辞

本研究に多大なご支援を賜りました難病医学研究財団ならびに関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

難治性血管疾患の病態解明

国立循環器病研究センター先端医療技術開発部・室長 山城 義人



血管内皮細胞が間葉系細胞へと分化転換するプロセス（内皮間葉転換：EndMT）は、難治性血管疾患のさまざまな血管リモデリングに関与することが知られています。しかし、血管狭窄の原因となる新生内膜におけるEndMTの役割と分子制御機構はこれまで明らかにされていませんでした。本研究では、マウス頸動脈結紮モデルを用いて、頸動脈が狭窄する過程で、内皮細胞が新生内膜に寄与することを見出し、内皮細胞の性質を維持したままの「部分的な内皮間葉転換：partial EndMT」を観察することに成功しました。

本研究グループはまず、8週齢のマウスに頸動脈結紮を施行し、新生内膜形成による血管狭窄のプロセスを経時観察しました。狭窄初期の術後1週間では、内皮細胞に間葉系細胞のマーカーである α -SMA（alpha-smooth muscle actin）と内皮細胞のマーカーであるPECAM（platelet and endothelial cell adhesion molecule 1）が共発現すると共に、血球細胞マーカーであるCD45（protein tyrosine phosphatase receptor type C）が発現していることを観察しました。狭窄が起き始める術後2-3週になると、 α -SMAだけでなく、PECAMが新生内膜細胞に発現していることを観察しました。また、結紮した頸動脈では、TGF- β シグナルが亢進していることから、EndMTが新生内膜の形成に寄与している可能性が示唆されました。次に、新生内膜細胞の起源と内皮細胞との関連性を精査するために、内皮細胞系譜解析システム（VE-Cadherin(*Cdh5*)-BAC-Cre^{ERT2}-LSL-EGFPマウス）を用いて頸動脈結紮を行い、蛍光標識された内在性内皮細胞（residential EC）が狭窄のプロセスでどこに局在するのかを解析しました。その結果、新生内膜細胞がEGFPで標識されることから、residential ECが新生内膜に寄与し血管狭窄の原因であることが強く示唆されました。

さらに、ヒト動脈内皮細胞を用いた解析により、塩化コバルトやVHL（*Von Hippel-Lindau*）阻害薬を用いたHIF（hypoxia inducible factor）の安定化や低酸素チャンバー（1% O₂）を用いた低酸素誘導がCD45発現を伴うEndMTを誘導することを明らかにしました。加えて、CD45の脱リン酸化酵素活性依存的に、細胞膜上のintegrin α 11の誘導とintegrin b1 内因性阻害タンパク質であるSHARPIN（SHANK associated RH domain interactor）との複合体形成が促進されることで、内皮細胞-細胞間接着が維持され、partial EndMTの保持に重要であることを明らかにしました。内皮細胞特異的な*Hif1 α* 欠損マウスでは、新生内膜形成が抑制されることから、血管狭窄の発症に低酸素応答シグナルが関与していることを明らかにしました。

本研究は、血管狭窄の原因となる新生内膜の由来が、内皮細胞であることを同定し、EndMTが血管狭窄時の血管リモデリングに寄与することを明らかにしました（図）。今後、partial EndMTの詳細なメカニズムや、EndMTを標的とした血管狭窄の新たな治療法開発の展開が期待されます。

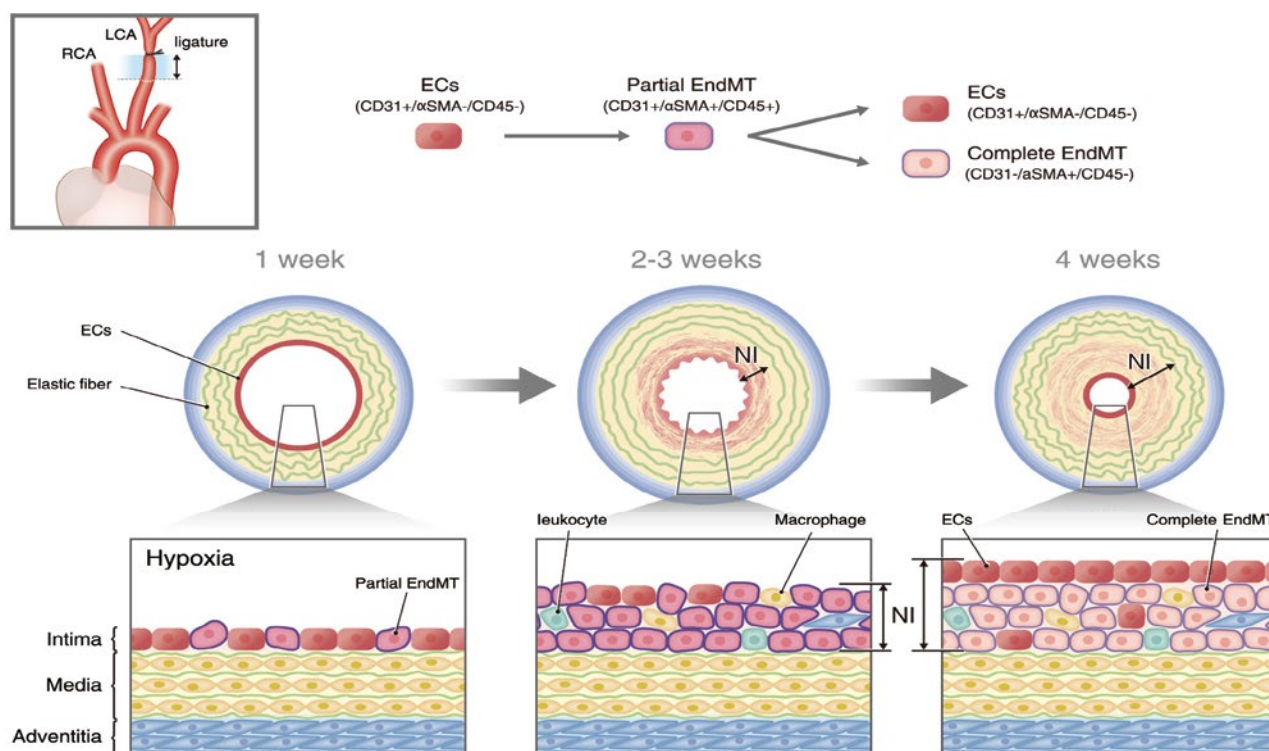


図 頸動脈結紮時における血管狭窄の原因となる新生内膜形成の概略

頸動脈結紮後の狭窄の進行度合いと内皮細胞の関与。術後1週間でIntima（内膜）内の内皮細胞において、部分的な内皮間葉転換（partial EndMT：CD31⁺/αSMA⁺/CD45⁺）が観察され、2-3週間で新生内膜細胞が増殖し、4週間程度で新生内膜が形成される。（左上枠内）左総頸動脈（LCA）を糸で完全結紮（ligation）することにより血流を停止させる頸動脈結紮狭窄モデル。右総頸動脈（RCA）は結紮しないため、比較対象として使用する。術後、心臓側の部位（両矢印部分：水色）を採取して解析に用いる。

【掲載論文名】

Partial endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) mediated by HIF-induced CD45 in neointima formation upon carotid artery ligation.

【著者名】

Yoshito Yamashiro, Karina Ramirez, Kazuaki Nagayama, Naoko Hattori, Yu-Yu Liu, Shinji Matsunaga, Shuhei Tomita, Yoshiaki Kubota and Hiromi Yanagisawa

【掲載誌】

Cardiovascular Research

【掲載日】

2022年12月20日

もやもや病の末梢血細胞DNAメチル化解析による 発病機序の解明

北海道大学脳神経外科・特任助教 内野 晴登



1. 研究の背景とこれまでの成果

もやもや病は内頸動脈終末部の進行性狭窄により脳卒中や高次脳機能障害をきたす原因不明の脳血管疾患である。厚生労働省指定難病で、現在、約16,000人が登録を受けているが、実際の患者数はさらに多い。1960年代に本邦で疾患概念が確立され、日本人の発症率が高い疾患である。その他、韓国、中国といった東アジアでも好発するが、近年では国際的にも認知が高まり、欧米、その他の国からの報告も増えている。乳幼児から成人まで、いずれの年齢でも発生する可能性があり、家系内発症を認める場合もある。小児では一過性脳虚血発作や脳梗塞で発症することが多いが、特に乳幼児では重症度の高い経過をたどることが多い。一方で成人では小児に比較し、脆弱血管の破綻による脳出血の割合が相対的に高くなる。これらの脳卒中は機能予後、生命予後を悪化させる。また脳卒中を発症しなくても、脳循環不全により高次脳機能障害をきたし、社会的予後、生活の質の悪化につながる。早期の外科的血行再建術が脳卒中予防に効果を示すが、薬物などによる発症予防、進行抑制といった治療は確立されていない。

最近では、本邦の研究グループにより疾患感受性遺伝子RNF213が同定され、日本人患者の約80%に特定の一塩基多型 (c. 14429G>A) を認めることが判明した。これにより、その後の病因・病態研究は大きく進展した一方で、RNF213単独では疾患発症に至らないこと、疾患の不均一性を説明できないことが判明している。すなわち、1) RNF213多型保有者のもやもや病有病率、すなわち浸透率が0.5%程度と低いこと、2) Caucasian患者では、上記RNF213多型は認められず、genome-wide association studyでも他の関連遺伝子は同定されていないこと、3) 大部分(約80%)の日本人患者はRNF213ヘテロ変異型であるが、多彩な臨床像を示す亜型を含んでいることである。したがって、RNF213の臨床バイオマーカーとしての有用性は限定的であり、発症においてもRNF213以外の何らかの修飾因子が想定されている(図1)。また、本疾患の診断は専ら血管形態によるものであり、発症前や、ごく初期での診断は困難であるとともに、脳動脈硬化症との鑑別が難しい場合がある。さらに血管構築の評価のみでは、個々の患者の予後を必ずしも判断できない。以上のことから、RNF213以外に発症に寄与する因子、客観的診断・予後予測のためのバイオマーカーの同定が本疾患の診療における重要な課題といえる。

もやもや病疾患概念の確立から半世紀以上経過した現在まで、病因・病態に関する研究は日本を中心に数多く進められてきた。血液・髄液中のサイトカインや血管前駆細胞の解析、疫学的・遺伝学的解析、血管病理学的解析などである。バセドウ病などの自己免疫性疾患においても、もやもや病をきたす場合があることも従来より知られている。したがって発症修飾因子として、遺伝素因に加え、炎症、ウイルス感染、自己免疫などの関与が想定されているが、未だ決定的な解明に至っていない。そうした発症修飾因子を解明するため、申請者らはエピゲノム機構に着目し、表現不一致一卵性双生児の検体を用いた研究デザインにより疾患特有のmicroRNA発現プロファイルを報告した(Uchino et al, BMC medical genomics, 2018、図2)。現在、300名以上のより大規模なコホートで追加解析を実施し、疾患バイオマーカーとしての意義・有用性、病態との関連を検証している(unpublished data)。さらに患者および健常者単核球由来のiPS細胞を樹立し、疾患との関連が想定される血管内皮細胞への分化にも成功している(Hamauchi, Uchino et al. PLoSOne, 2016)。患者血液中と血管内皮細胞において、共通した発現変動を認めるmicroRNAも複数確認した。本疾患では病変血管を直接採取し解析すること

は困難である。一方で、炎症・免疫といった全身疾患としての側面も注目されており、患者血液サンプルの解析により得られるデータは有用であると考えている。

図1 もやもや病発症と多彩な臨床型に関連が想定される因子

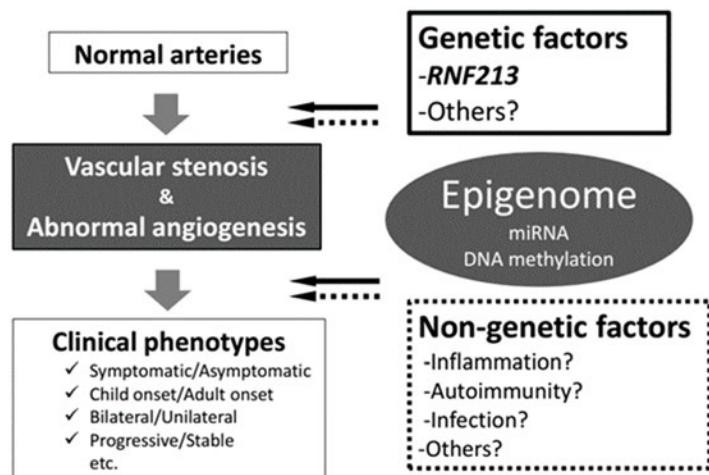
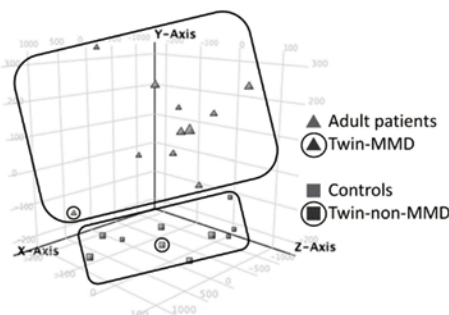


図2 microRNA 発現の主成分解析



2. 目的

本計画では、microRNAとともに主要なエピゲノム機構であるDNAメチル化解析によって、もやもや病特有のDNAメチル化状態、それにより制御される遺伝子や生物学的機能を分析し、発症機序・病態の解明につなげることを主目的とする。

3. 方法

患者群および健常群の末梢血白血球DNAを抽出し、TaqMan assayによるRNF213遺伝子型解析を行う。RNF213変異型とRNF213野生型の患者、および年齢・性別をマッチさせた健常者をそれぞれ層別化し、患者20名、健常者20名（計40名）を解析対象とする。この中に、我々がサンプルを保有する表現不一致一卵性双生児、および両親と兄弟の希少家系も対象として加える。抽出したDNAを用いて、マイクロアレイ（Illumina Infinium Human MethylationEPIC Bead-Chip）による全ゲノム網羅的メチル化データを取得する。GenomeStudio software（Illumina）にてデータ処理を行い、各部位のメチル化状態を評価する。まずはクラスター解析により患者群と健常群のメチル化状態の差を概観する。さらに、メチル化状態の異なる個別の領域を比較し、患者群に特有のメチル化変動遺伝子を同定する。その遺伝子リストからGene Ontology解析、パスウェイ解析を行い、本疾患において発現制御される遺伝子、その分子生物学的機能を検証する。対象者をRNF213遺伝子型で層別化することにより、RNF213「野生型」患者、RNF213「変異型」健常者の表現型とDNAメチル化状態がどのように関与しているのか、つまりこれまで未知であったRNF213遺伝子型と表現型の不一致の機序、それに対するDNAメチル化の関連性を検証することが可能である。さらに表現不一致一卵性双生児ペアを含む家系解析では、発症に関わるDNAメチル化部位ないしは発症修飾因子の核心に迫ることができる可能性がある。

分子生物学的機能解析の結果、病態や診断において、より重要で関連性が高いと考えられるメチル化部位に関しては、pyrosequencing assayによって定量解析を行う。特に各対象群におけるRNF213発現制御領域のメチル化状態に着目し、RNF213発現と疾患発症の関連についても検証する。

4. 進捗

申請者らは、所属施設のバイオバンクと連携し、もやもや病患者および比較対照用健常者の血液などの生体試料、および付随する詳細な臨床情報の集積システムを構築している。患者群および健常群、合わせて250名以上で、末梢血白血球DNAを抽出し、Taqman assayによるRNF213遺伝子型解析を実施した。この中から対象を選択し、マイクロアレイによるDNAメチル化解析を進めていく予定である。

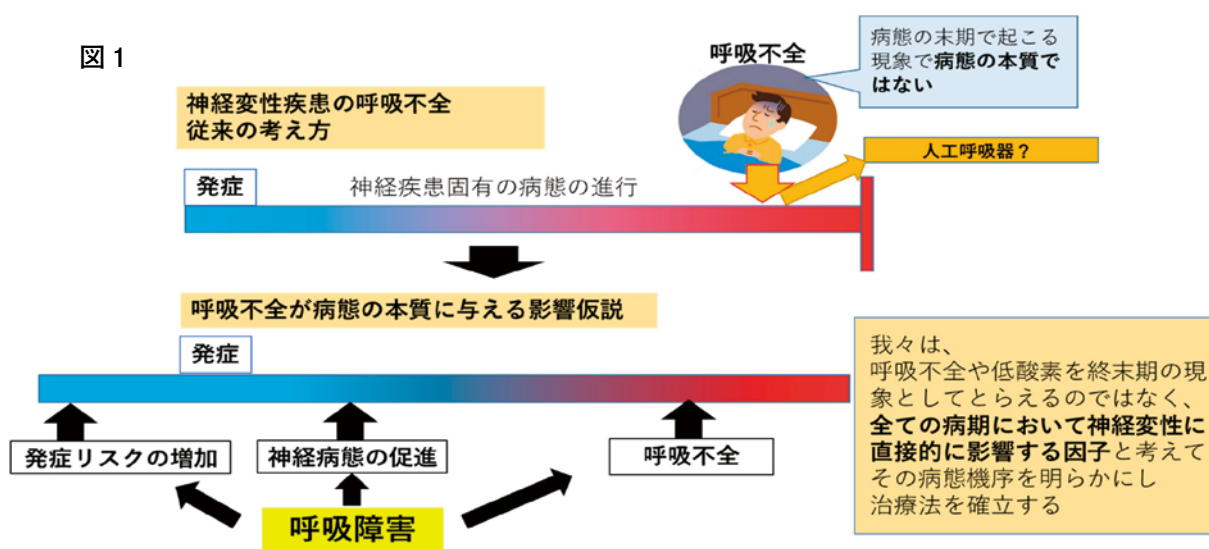
睡眠時呼吸障害がALS患者の早期病態に与える影響の解明と 夜間非侵襲的呼吸補助による病態改善についての検討

大阪大学大学院医学系研究科神経内科・助教 池中 建介



研究全体の目的

多くの神経変性疾患患者において、呼吸不全は最終的に生命予後を規定する因子として捉えられており、侵襲的な人工呼吸器の導入は延命をするかしないかという論点のもと議論が行われている。しかしながら、最近の研究では呼吸不全がより早期から神経変性疾患患者において観察されることや、更に閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）などが認知症、パーキンソン病などの神経変性疾患の発症リスクになることが報告されており、呼吸不全はより積極的に神経変性疾患の病態に関与している事が示唆されている（図1）。その機序はほとんど明らかにされていないが、低酸素がタウのリン酸化を促進して蛋白質の異常凝集を誘引するなど、神経変性疾患の本質的な病態に寄与している可能性が注目されている。



我々は、低酸素の影響は多岐にわたると予想されるが、過去の報告から、低酸素は脳内ADMAの上昇と関係があり、それがひいては神経変性疾患につながると考えている。

本研究においては、

1. 非侵襲的経皮的CO₂計測装置を用いたALS患者の夜間呼吸障害についての評価
2. ALS患者における呼吸障害と髄液中ADMAの関係について
3. ALS患者脳内においてADMA上昇につながっている過メチル化蛋白質の同定

を目標に挙げて取り組んだ。

以下に、これまでの成果を上げる。

研究結果＞

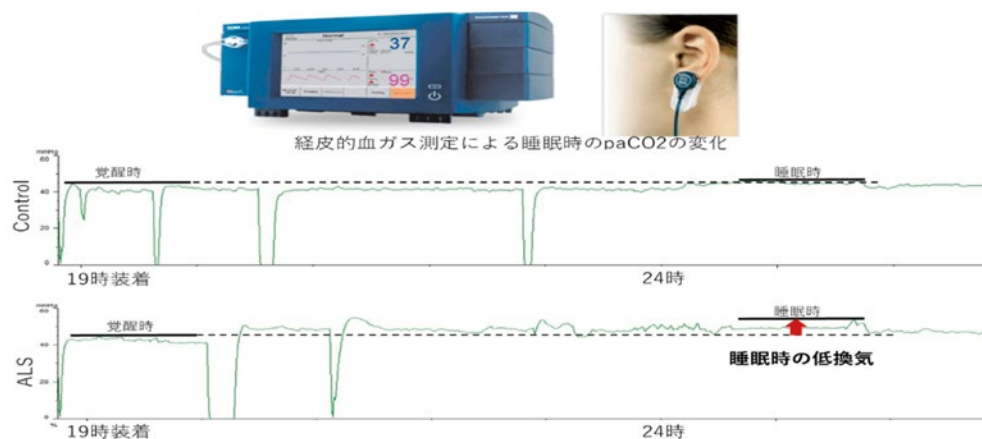
1. ALS患者の夜間呼吸不全の評価について

方法＞

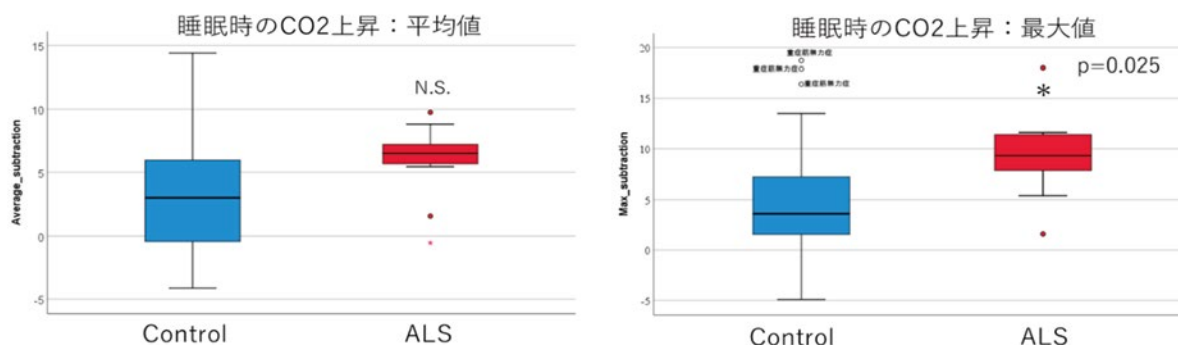
大阪大学、および名古屋大学において入院した43名のALS患者と26名の疾患対象患者に対して夜間CO₂変動のモニターを行った。睡眠時のCO₂値とCO₂最大貯留値をそれぞれ計測した。CO₂モニターにはIMI社経費血液ガスモニター TCM5を用いた（本研究費で購入）。CO₂の結果は、呼吸機能検査%FVCとの相関、1年間後のALS患者の機能評価指数の減少値との相関などを検討した。

結果＞

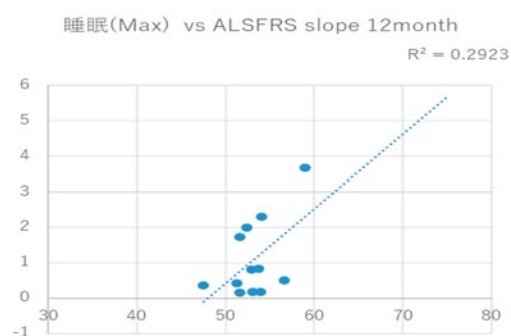
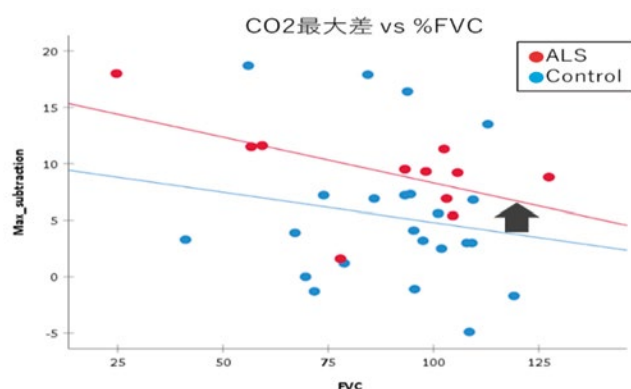
CO₂モニターの結果を示す。経皮的に非侵襲的にCO₂は計測された。下図のようにCO₂をモニターすることができ、ALS患者においては、睡眠時にCO₂が貯留する傾向が認められた。



次に、睡眠時のCO₂の上昇値（覚醒時に比べて）とその上昇値の最大値を求め、定量したところ、ALS患者においてその上昇値の最大値がALS患者において優位に上昇していることを見出した（下図右側）。



次に、CO₂上昇最大値と日中覚醒時の最大呼吸量（%FVC）について相関関係を検討した。興味深いことに、%FVCとCO₂最大差は、ALSにおいてもControlにおいても逆相関関係があったが、その相関はALSにおいてより顕著であった。つまり、ALS患者ではより鋭敏に、夜間睡眠時のCO₂貯留が起こることを示唆した（下図左）。



さらに、いまだ少数例ではあるが、1年経過した患者におけるALS機能予後（ALSFRSという評価指数の点数の低下度合い）と当初のCO₂上昇最大値の相関を調べたところ、顕著な相関を見出した（上段右）。

今後の予定＞

睡眠時のCO₂上昇と髄液中NfL、ADMA値の相関関係については、現在NfL測定を終え、ADMA測定は現在予定中です。今後こうしたバイオマーカーと、睡眠時CO₂値の関連についてまとめる予定である。

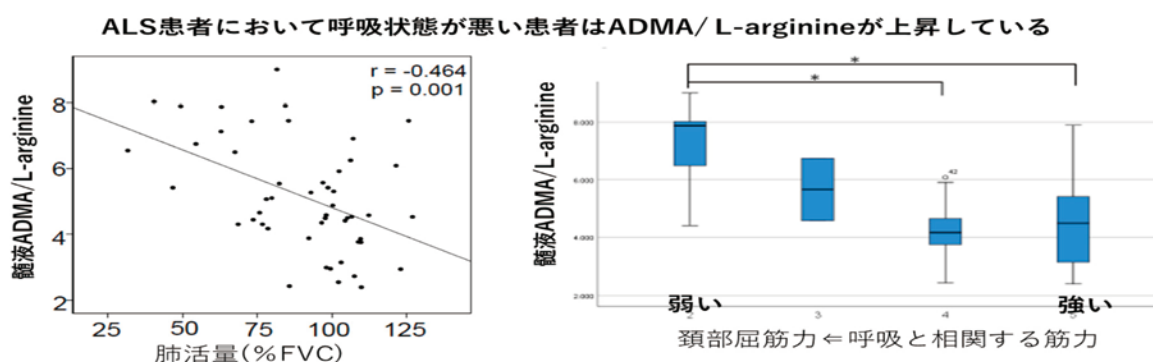
2. 呼吸不全とアルギニンメチル化の関連について

方法＞

当院において入院し、% FVCや頸部の筋力測定を行ったALS患者において、髄液中ADMA値との相関関係を検討した。

結果＞

ALS患者において、肺活量が低下するほど、さらに頸部屈筋力が低下するほど、髄液中のADMA値は上昇することを見出した（下図）。



研究テーマ1においても、今後ADMA値と夜間呼吸障害の関連についてさらに深く検討をしていくが、% FVCや頸部屈筋（呼吸筋と関連）の低下がADMA上昇に寄与している点において、呼吸不全とADMAの関係は期待できる。

3. 血液中ADMA値とALS患者の予後についての検討 ※下記発表論文の成果です

過去の報告で、髄液中ADMAの重要性を示した。本研究では、同様の結果が血液でも見られるかを検討した。

結果＞

1) ALS患者における血清ADMAの検討

血清ADMA値は、ALS患者において健常対照者や疾患対照者に比べて有意に高いことがわかった（右図、ALS対健常対照者、 $p < 0.0001$ 、ALS対疾患対照者、 $p = 0.006$ ）。疾患対照者のADMA値は健常対照者よりわずかに高かったが、その差は統計的に有意ではなかった（ $p = 0.051$ ）。疾患対照のサブグループ解析では、非定型パーキンソン病（aPD）群および神経障害群は、血清ADMA値が健常対照よりも有意に高かった（健常対照 vs. aPD、 $p < 0.0001$ 、健常対照 vs. polyneuropathy、 $p = 0.007$ ）。次に、血清とCSFのADMA値を比較したところ、

血清ADMA値はCSF値と有意に相関していた（図2（a）、 $r = 0.591$ 、 $p < 0.032$ ）。一方、L-アルギニンレベルでは、血清とCSFの間に相関は見られなかった（図2、 $r = 0.591$ 、 $p < 0.032$ ）。おそらく血清L-アルギニンレベルは、食事や他のいくつかの要因によって影響を受けるからであろう。

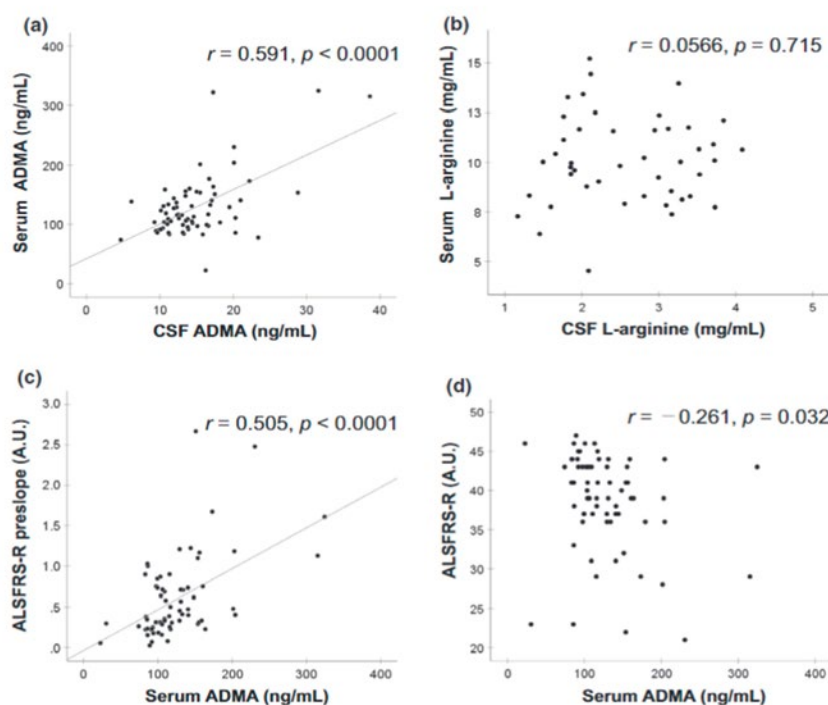
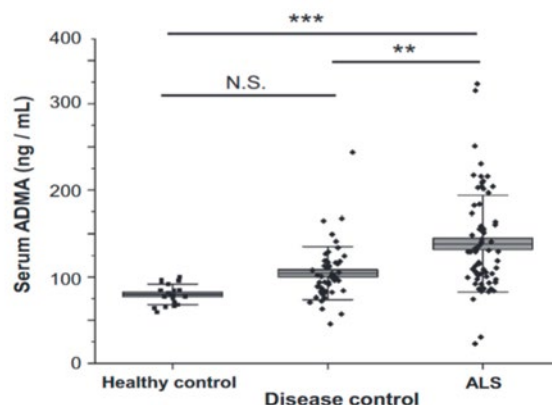


図2
血清ADMA値と各種
臨床パラメーター、
バイオマーカーとの
比較

次に、血清ADMA値といくつかの臨床パラメータを比較したところ、血清ADMA値は疾患の進行（ALSFRS-Rプレスロープ）と強い相関があった（図2（c）、 $r = 0.505$ 、 $p < 0.0001$ ）。0001）であったが、各タイムポイントにおける疾患の重症度（ALSFRS-R）（図2（d）、 $r = 0.261$ 、 $p = 0.032$ ）、年齢（ $r = 0.138$ 、 $p = 0.241$ ）、および静脈穿刺時の疾患期間（ $r = 0.286$ 、 $p = 0.017$ ）ではなかった。血清アルギニン値の変動に起因すると思われるが、CSFの研究とは異なり、本研究ではADMA/L-アルギニン比は疾患の進行を反映しなかった（ $r = 0.256$ 、 $p = 0.033$ ）。多変量線形回帰分析では、血清ADMA、年齢、性別、MMT、% FVC、ALSFRS-Rのうち、血清ADMAのみが疾患進行と関連する独立した因子であることが示された（表1）。

表 1 : ALSFRS-R の変化に与える各因子の影響について

	ALSFRS-R pre-slope	
	Coefficient (95% CI)	p value
Serum ADMA	0.004 (0.000–0.006)	<0.0001
Age	–0.001 (–0.009–0.007)	0.775
Sex	0.043 (–0.171–0.256)	0.692
MMT	0.014 (–0.003–0.032)	0.102
FVC	–0.005 (–0.010–0.001)	0.110
ALSFRS-R	–0.033 (–0.058–0.009)	0.009

2) 血清ADMA濃度と他のバイオマーカーとの関連性

さらに、患者の神経変性の程度を解析するために血漿NfL値を測定したところ、ADMA値はNfL値と有意に相関していた（図3 (a)、 $r=0.430$, $p=0.002$ ）。興味深いことに、ADMAレベルはNOレベルとは相関せず（図3 (b)、 $r=0.270$, $p=0.080$ ）、ADMAレベルの増加はNOの調節障害とは無関係であることが示された。多変量線形回帰分析により、血清ADMA、クレアチニン、アルブミン、NO、血漿NfL値の中で、血清ADMA値が独立して疾患進行と関連することが示された（表2）。

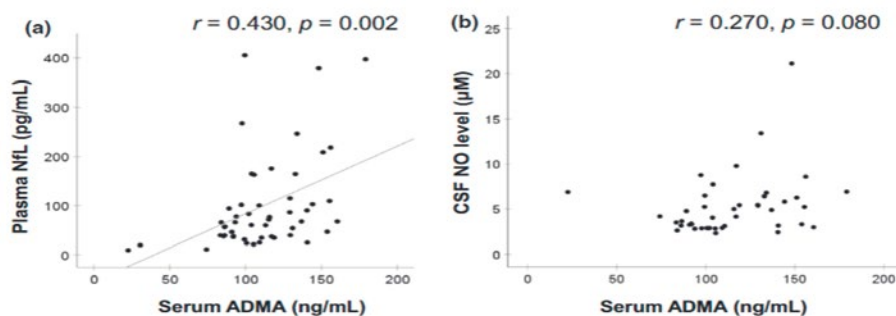


図3
血清ADMAとNfLや
髄液NOとの比較

表 2 : ALSFRS-R の推移と相関するバイオマーカー

	ALSFRS-R pre-slope	
	Coefficient (95% CI)	p value
Serum ADMA	0.006 (0.001–0.011)	0.024
Creatinine	–0.536 (–1.255–0.183)	0.139
Albumin	–0.30 (–0.429–3.69)	0.880
Nitric oxide	–0.003 (–0.048–0.041)	0.878
Plasma NfL	0.002 (0.000–0.004)	0.045

3) 血清ADMAはALSの予後予測マーカーである

次に、生存時間の多変量Cox回帰分析を行ったところ、血清ADMA値は、年齢、ALSFRS-Rのpreslope、% FVC、発症症状（bulbar or non-bulbar）とは独立して患者の生存を予測できることがわかった（表3）。

表 3 : ALS 患者の生存率の多変量 Cox 回帰分析

	Primary end-point	
	HR (95% CI)	p value
Serum ADMA	1.008 (1.002–1.017)	0.014
Age	1.063 (1.022–1.111)	0.003
ALSFRS-R pre-slope	7.268 (2.658–19.872)	<0.0001
FVC	1.007 (0.986–1.024)	0.608
Onset (bulbar or non-bulbar)	2.541 (1.006–6.421)	0.049
n = 68 (33 subjects reached the primary end-point and 35 subjects were censored)		

次に、ALSの予後を予測するために最も高いHRを生み出すADMAレベルの最適なカットオフスコアを解析した。ADMA>118.83ng/mLのカットオフ値を用いた場合、HRは3.58 (95% CI : 1.700–7.570, p=0.001) であった。このカットオフスコアを用いて、登録患者を2つのカテゴリーに分けた。右図は、2つのカテゴリーに分類された患者の主要評価項目に関するKaplan-Meier曲線である。両

者の差はlogrank検定により統計的に有意であった (p=0.004)。さらに、ベンチマークとなるバイオマーカー NfLに対するADMA値の付加価値を調べるために、ADMA値とNfL値に応じて4群の患者についてKaplan-Meier曲線を描いた：ADMAとNfLの両方が高値の患者は予後が最悪であった。群間のLogrank検定の結果、ADMAとNfLの両方が高値の群のみが、ADMAとNfLが低値の群、およびADMAが高値でNfLが低値の群と有意差があった。また、血清ADMAが血漿NfL値とは独立して患者の生存を予測できることを確認した (表4)。

血清 ADMA で分類した際の予後の違い

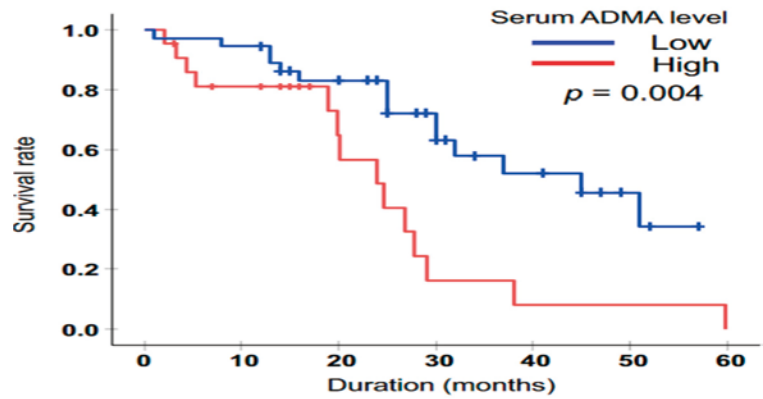


表4：血清 ADMA と NfL 間の ALS 患者の生存率に関する多変量 Cox 回帰分析

	Primary end-point	
	HR (95% CI)	p value
Serum ADMA	1.024 (1.004–1.043)	0.017
Plasma NfL	1.004 (0.999–1.010)	0.143
n = 45 (15 subjects reached the primary end-point and 30 subjects were censored)		

全体の考察＞

我々は、本研究を通じて、ALS患者においては夜間の呼吸障害が顕著にあり、何らかのALS病態に反映している可能性を見出した。髄液中、血液中ADMAがALS患者の生命、機能予後に大きな影響を与えることは十分に示すことができたと考えており、今後は、呼吸不全とADMA上昇、さらにALS予後に関してさらに直接的なエビデンス構築をしていくことを検討している。

発表論文

1. Serum asymmetric dimethylarginine level correlates with the progression and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis.
Ikenaka K, Maeda Y, Hotta Y, Nagano S, Yamada S, Ito D, Torii R, Kakuda K, Tatebe H, Atsuta N, Aguirre C, Kimura Y, Baba K, Tokuda T, Katsuno M, Kimura K, Sobue G, Mochizuki H.
Eur J Neurol. 2022 May ; 29(5) : 1410-1416. doi: 10.1111/ene.15254. Epub 2022 Feb 6.

脈管腫瘍・脈管奇形に対するシロリムス薬事承認を見据えた mTOR経路発現の検討

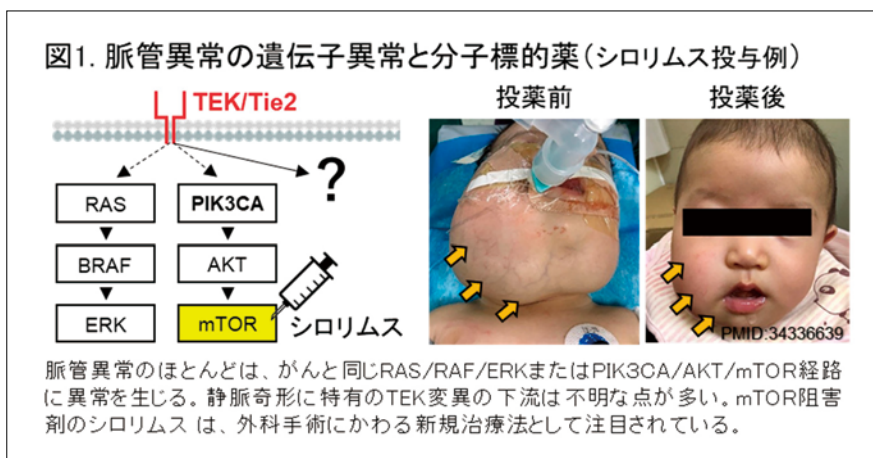
大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座・招聘教員 堀 由美子



研究の背景

血管・リンパ管が健常部より多く含まれる病変は「脈管異常」と総称され、脈管の奇形（生まれつきの形態異常）や腫瘍（細胞が増殖する病態）を含む疾患概念です。脈管奇形は良性病変ですが、病変が大きく広範囲に及ぶ場合には、機能面および整容面において患者さんの生活の質を著しく低下させます。現在の治療法は外科的切除や硬化療法が主流であるため、外科治療が困難な部位にできた病変や巨大病変は難治性となり、生涯にわたり苦しみます。

近年、脈管異常には「がんと同じく共通する遺伝子の異常」が存在することが明らかとなり、新規治療法としてがん治療に使用される分子標的薬が注目され、国内外で臨床試験が進行しています。本邦では、リンパ管奇形に対してmTOR 阻害剤であるシロリムスが、世界に先駆けて保険収載されました（2021年9月承認）（図1）。リンパ管奇形の多くはPIK3CA遺伝子変異により、PIK3CA/AKT/mTOR経路が異常活性化していると考えられており、シロリムスはその異常活性化経路を抑える働きをする治療薬です。



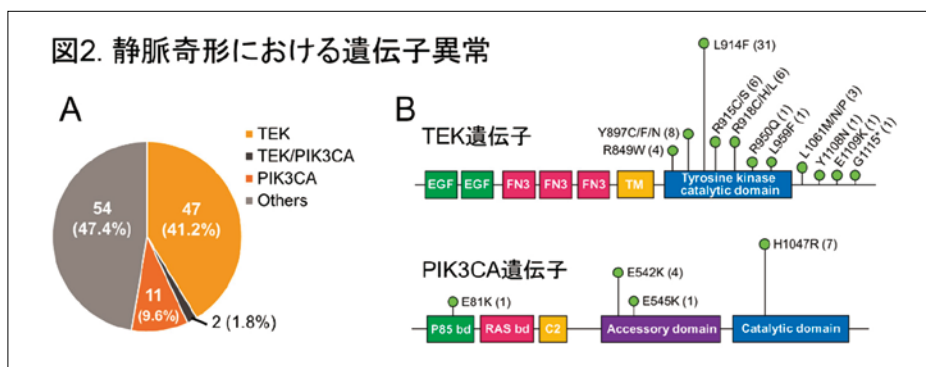
私たちは、シロリムス薬事承認に向けた臨床治験の中央病理診断を務め、これまでにリンパ管奇形および類縁疾患におけるmTOR経路の発現を明らかとしました [Hori et al. Pathol Int. 2020, Hori et al. Diagn Pathol. 2020, Hori et al. Diagn Pathol. 2022]。

現在は、脈管異常の中で最も発生頻度の高い静脈奇形などに対しても、シロリムス薬事承認を目指した医師主導治験が行われています。静脈奇形では主にTEK遺伝子変異（約50%）あるいはPIK3CA遺伝子変異（約20%）が検出されますが、リンパ管奇形と比べると原因遺伝子が多岐にわたります。現在のところ、静脈奇形でのmTOR経路発現を病理学的に検討した報告はありません。

本研究は、ヒト病理検体と次世代シーケンス解析技術を用いて、静脈奇形における遺伝子異常と、mTOR経路発現を含む臨床病理学的所見との関連を明らかとすることを目的としました。

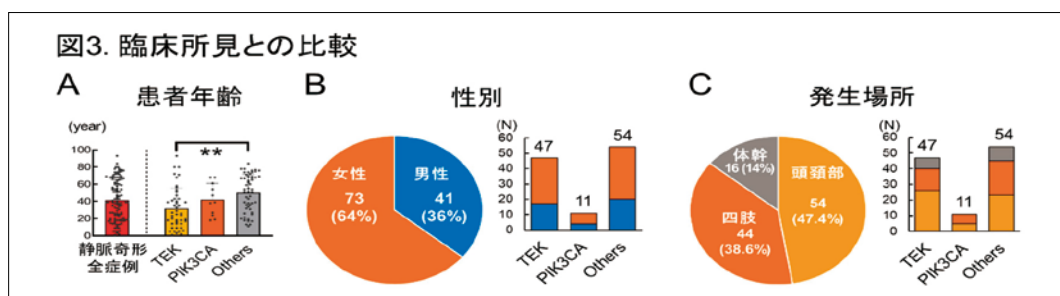
研究成果

静脈奇形114症例のホルマリン固定パラフィン包埋病理検体よりDNAを抽出し、TEK遺伝子およびPIK3CA遺伝子の全エキソンを対象としたカスタムパネルを用いて次世代シーケンス解析を行いました。結果、静脈奇形症例の43%でTKE遺伝子変異、11.4%でPIK3CA遺伝子変異が検出されました（図2A）。また、TEK遺伝子変異症例うち、27.7%で複数個所のTEK遺伝子変異が同定されました。TEK遺伝子では、L914F変異が最も多く検出されました（図2B上段）。図2Bの（ ）の数字は症例数を示しています。またPIK3CA遺伝子では、Hot-spotであるE542K、E545K、H1047Rの変異を認めています（図2B下段）。



次に、遺伝子異常と臨床所見との比較を行った結果、TEK遺伝子変異症例は、TEK遺伝子変異もPIK3CA遺伝子変異も検出されない症例（Others症例）と比較して、有意に患者年齢が低いことを見出しました（図3A）。患者男女比や発症部位には遺伝子異常による差は認めませんでした（図3B、C）。以上の内容を第18回日本血管腫血管奇形学会学術総会（2022年9月千葉県開催）で発表しました。

現在は、静脈奇形114症例における遺伝子異常と、病理組織における形態的所見およびPIK3CA/AKT/mTOR経路発現との関連性の検討を進めています。



考察と今後の展望

静脈奇形の世界最大規模の症例集積とその遺伝子解析を行うことで、若年者においてTEK遺伝子変異が高頻度に検出されることを見出しました。TEK遺伝子変異により奇形的な脈管の増加が促進された結果として早期発見につながるのか、またTEK遺伝子変異症例は異なる疾患群であるのかなどについては、今後の詳細な病理組織所見との比較検討によって、より深く考察できるものと考えます。また、PIK3CA/AKT/mTOR経路発現の解析結果は、mTOR阻害薬であるシロリムスがTEK遺伝子変異を有する静脈奇形に対して薬事承認されるためのエビデンス（根拠）となることが期待されます。

謝 辭

本研究を行うにあたり、ご支援いただきました公益財団法人難病医学研究財団、およびご寄付いただきました多くの皆様に心よりお礼申し上げます。今後、難病の克服に向けてより一層研究に励んで参ります。

Alagille症候群の肝外合併症および成人期診療の全国実態調査と診療ガイドライン作成

筑波大学医学医療系小児科学・講師 今川 和生



研究の背景

Alagille症候群（アラジール症候群）は胆管形成異常に伴う胆汁うっ滞性肝障害や心臓血管奇形、腎病変など全身の臓器に障害を生じる先天異常症候群の一つで、JAG1遺伝子またはNOTCH2遺伝子が疾患原因遺伝子として知られています（図1）。2011年の厚労科研難病研究班報告では、国内患者数は200～300名と推定されており、数万人に1名の割合に生じる稀少難病の一つです。2015年にアラジール症候群は指定難病になり、小児期だけでなく難病として生涯に渡って医学的管理を要する疾患と位置付けられました。しかし、患者数は少なく、これまで疾患レジストリも存在せず、また、原因遺伝子は同定されたものの未だ病態が不明であるため、肝外合併症や成人期診療における実態は不明のままでした。2021年1月よりアラジール症候群などの遺伝性胆汁うっ滞疾患を包含するレジストリ研究「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究（CIRCLE: Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease）」がスタートし、アラジール症候群の肝外合併症および成人期診療の実態に関するエビデンスを蓄積していく土台が整ってきました。しかし、国内のアラジール症候群の実態をレジストリで収集するには時間がかかることや、共同研究機関に属さない施設での診療状況については把握が難しいことが問題です。そこで、本研究では、アラジール症候群の肝外合併症および成人期診療について全国実態調査を行い、本症の生涯に渡る医学的管理の要点を見出し、患者のQOLや予後向上に寄与することを第一目標とする。さらには、本研究で得られた成果をもとにMindsに準拠したアラジール症候群の診療ガイドライン作成を目指します。

- ・Notchシグナルの異常（JAG1変異、NOTCH2変異）により発症する先天異常
- ・肝内胆管の低形成とそれに伴う胆汁うっ滞を呈する
- ・特徴的顔貌、眼・椎体の異常、肺動脈狭窄、脳血管異常、腎障害などを伴う
- ・症状の程度は多様で、成人になるまで気付かれない症例もある
- ・指定難病であるが、成人期診療や肝外病変の実態は十分に分かっていない



図1 アラジール症候群の概要

研究成果

1. 全国調査

2年間を研究期間としました。まずは初年度に1次調査を行いました。小児肝臓研究会所属施設へ診療実数について調査を行いました。99施設に調査票を送付し、72施設（72.7%）から有効な回答を得ました。直近1年間のアラジール症候群診療数は合計118例で、転医や死亡例などその他も含めると198例でした。これらの結果は過去の本邦アラジール症候群患者数と近く、今回得た症例を対象に二次調査を行い、診療の実態調査を進めて行くこととしました。二次調査は次年度に実施します。また、二次調査にあたっては、日本アラジール症候群の会や日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員会肝臓部門と連携していきます。これらのメンバーと二次調査項目を策定し、今年度の実施予定です。並行して日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員会肝臓部門で診療ガイドライン策定に向けたワーキンググループも構成しました。

2. アラジール症候群疑いの症例相談

乳児黄疸ネットの運営を通じて全国からアラジール症候群など胆汁うっ滞性肝疾患の症例相談を受けています。令和4年度は15都道府県から28例の相談があり、日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員会肝臓部門と連携して回答しました。アラジール症候群など診断に至ったケースもあり、本領域の難病診療にお役立て頂いております。

今後の展望

次年度以降、二次調査を完了させて並行して診療ガイドライン作成を進めていきます。アラジール症候群は多臓器に障害を生じることや、その症状にも幅があります。また、成人期の診療についてもまだ不明な点が多いです。今回の調査や診療ガイドライン作成を通じて、これらの諸問題が解決していけるように取り組んでいきます。

謝 辞

公益財団難病医学研究財団の医学研究奨励助成事業にご支援いただき、本研究を実施することができ、心から御礼申し上げます。

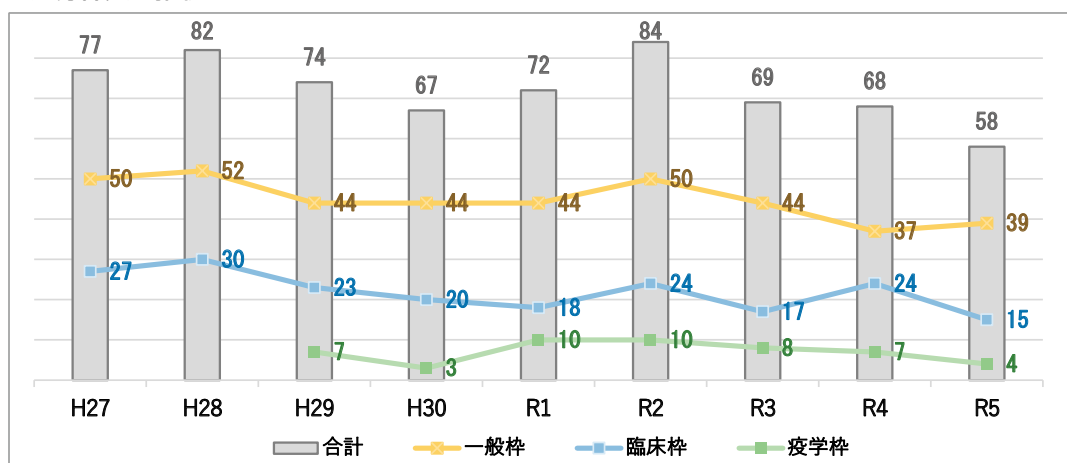
3

令和5年度の公募事業について

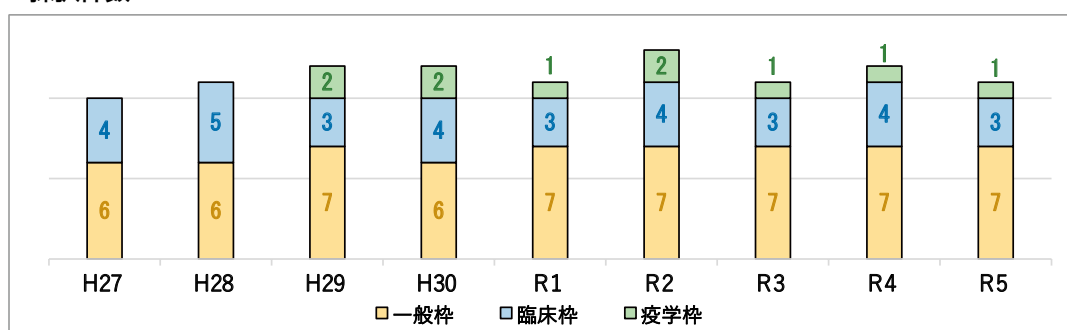
1. 医学研究奨励助成事業

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。

応募件数の推移



採択件数



2. 国際シンポジウム開催事業

令和6年度に開催する国際シンポジウムについて、8件の開催計画の応募がありました。

厳正、公正なる審査の結果、ハイブリッド型（会場開催とWEB併用）とする1件を採択いたしました。

4

難病相談支援センターの活動状況

しまね難病相談支援センター

センター長 今若 陽子

しまね難病相談支援センターは、平成16年度に当時の「財団法人島根難病研究所」が島根県から委託を受けて開設しました。財団法人に設置された例は全国でも僅かですが、当法人には昭和55年

から「難病医療相談事業」に取り組んできた歴史があります。平成24年4月に現在の「公益財団法人ヘルスサイエンスセンター島根」に移行し、難病相談支援センター事業の受託を継続しています。

また、当法人は、難病医療提供体制整備事業についても委託を受けていることから、難病対策に総合的なかわりを持つことができ連携しやすいメリットがあると感じています。職員は、センター長（常勤）、難病相談支援員2名（非常勤）、難病診療連携コーディネーター1名（常勤）の4名で、職種は保健師・看護師です。そのほか、患者家族会の相談支援員数名（非常勤）にも相談対応いただくなど、当事者に寄り添ったピア・サポートも大切にしています。

当センターでは、年間約2,000件（専門医療相談、重症難病相談を含む）の相談対応をはじめ、医療講演会や難病サロン、相談支援員研修、「難病の日」や「RDD（Rare Disease Day：（世界希少・難治性疾患の日）」を活用した啓発活動等に取り組んでいますが、いくつか具体的に紹介します。



しまね難病相談支援センター

◆全県的難病患者、家族会連絡会

島根県の難病対策は、県内7つの保健所と当センターが連携して取り組んでいます。難病患者家族会として県支部を持つ組織は7団体（うち2団体は活動休止中）あり、主に当センターが活動支援をしています。連絡会は年1回程度開催し、各患者家族会の事業計画と各保健所及び当センターの事業のすり合わせや意見交換を行っています。この連絡会は、各患者家族会代表と県庁担当部署、保健所及び当センターが一堂に会する場であり、行政と連携して行う活動等について、相互理解を深めることにつながっています。



難病患者、家族会連絡会（R5年度）

◆講師派遣事業

この事業は、難病に対する理解促進を目的とした啓発事業の一環として、特に将来、難病患者と身近に接する医療・福祉系教育を学んでいる学生及び研修医等を対象に実施しています。難病患者・家族の方を講師に迎え、具体的な療養体験に基づく講演をしていただくことで、受講した学生等には一層の難病理解につながったと好評です。



講師派遣事業（R5年度）

◆就労相談会

難病患者就職サポーターによる出張相談を、月1回当センターで実施しています。また、島根県は東西に細長い県のため、特に県西部の難病患者の方に対する便宜を図るため、令和5年度から年2回程度、県西部を会場に就労相談会を始めたところです。

難病相談支援センターを開設して約20年が経過する中、今後さらに難病患者さんや家族の方にとって、身近で利用しやすいセンターとなるよう、患者会や関係機関と密接な連携を図りながら取組を進めていきたいと思っています。

前号（58号）では、「難病法の一部改正」、「指定難病（令和6年度実施分）にかかる検討結果」等についてご紹介しました。財団ニュースのバックナンバーは、当財団のホームページで閲覧することができます。

- 難病財団ニュースバックナンバー

<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6年度概算要求予算」についてご紹介いたします。

1. 医療費助成開始日の前倒しの施行

令和4年12月9日に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」の一部改正に基づき、本年10月1日より、医療費助成の開始日について、従前は申請日からとなっていたが、「重症度分類を満たしていることを診断した日等」（重症化時点）へ前倒しすることが可能になりました。ただし、申請日からの遡り期間は原則1か月とされ、入院その他やむを得ない理由があるときは最長3か月までとなっています。

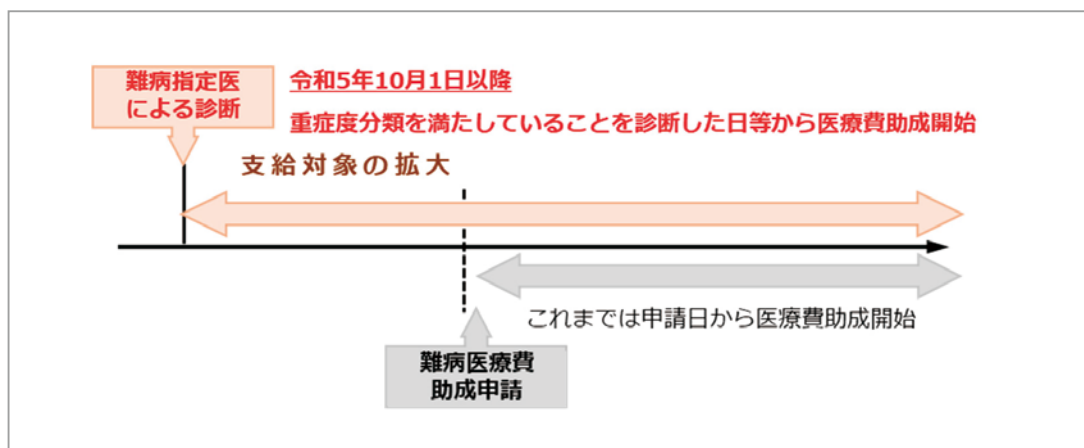
厚生労働省では、指定難病と診断された患者さん向けにリーフレットを作成し、各都道府県・指定都市に配布し周知しています。この周知リーフレットは、難病情報センターホームページのトップページに掲載しています。

- 指定難病と診断された皆さまへ（リーフレット）

https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/10/20230929_kaisei2f.pdf



医療費助成の見直しイメージは次のとおりです。



2. 難病患者及び小児慢性特定疾病児童等に係る地域における支援体制の強化について

令和4年12月の難病法一部改正により、各都道府県・指定都市に設置されている難病相談支援センターの連携すべき主体として福祉関係者や就労支援関係者が難病法に明記されました。また、「難病対策地域協議会」と児童福祉法の改正により法定化された「小慢対策地域協議会」間の連携の努力義務化等についても明記されました。

これらにより、これまで以上に難病患者・小児慢性特定疾病児童等（以下「難病患者等」という。）の地域における支援体制が強化されました。

そのため、厚生労働省難病対策課は関係自治体に、難治性疾患政策研究事業において作成した難病患者等の地域支援に関する資料を改めて提供し、難病患者等の地域における支援体制の強化に向けて当該資料を活用するよう通知しました。

提供された資料は、難病情報センターホームページのお知らせページに掲載しています。

○ 参考資料

https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/10/R050929_02a.pdf



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5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	45 (45)		81 (81) 病院	
難病診療連携コーディネーター		38 (38)		60 (60) 人
難病診療分野別拠点病院	24 (24)		64 (64) 病院	
難病診療連携コーディネーター		16 (17)		8 (8) 人
難病診療カウンセラー		1 (1)		1 (1) 人

() は令和5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。

患者さん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5年9月現在、33道府県のリンク掲載を完了いたしました。

○ 難病情報センターホームページ 難病医療提供体制

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5215>



4. 難病対策に関する令和6年度概算要求の概要

(単位：億円)

事 項	令和6年度 概算要求額	令和5年度 予算額
難病対策関係予算	1,454	(1,414)
(1) 医療費助成の実施	1,290	(1,276)
・ 難病医療費等負担金	1,288	(1,273)
・ 特定疾患治療研究事業	2.2	(2.1)
(2) 難病患者の社会参加と難病に対する国民の理解の促進のための施策の充実	12	(12)
(主な事業)		
・ 難病相談支援センター事業	6.7	(6.7)
(3) 難病の医療提供体制の構築	7.2	(8.7)
・ 難病医療提供体制整備事業	5.7	(5.5)
・ 難病情報センター等事業	0.5	(0.3)
(4) 難病に関する調査・研究などの推進	145	(119)
(主な事業)		
・ 難病対策の推進のための患者データ登録整備事業等	15	(11)
・ 難病等制度推進事業	0.6	(0.5)
・ 難治性疾患等政策研究事業/難治性疾患実用化研究事業	124	(107)

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に関する情報の提供等を行っております。

これらの事業は、財団の趣旨にご賛同をいただいた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などによって実施しております。

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。
- ・ なお、厚生労働大臣感謝状贈呈実施要領に基づき、厚生労働大臣感謝状の贈呈があります。
- ・ また、当財団は内閣府より公益のために私財を寄付された個人・団体に授与される「紺綬褒章」の公益団体の認定を受けております。

(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

Eメール zimukyoku@nanbyou.or.jp

ホームページ <https://www.nanbyou.jp/shien>



■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》 コウセイイダンプラザ 公益財団法人 ナノビョウイガクケンキョウガイダン 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>