

No. 63
2025. 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「医学研究、難病研究とその評価」

理 事 山 本 一 彦 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7年度の公募事業について 28

4. 難病相談支援センターの活動状況

愛媛県難病相談支援センター 立川 かおり 29

5. 難病対策の動向について 30





医学研究、難病研究とその評価

公益財団法人難病医学研究財団 理事

理化学研究所 生命医科学研究センター

山本 一彦

医学を含む生命科学、生物学は、物理学、数学といった普遍的な法則、原理を探究する学問とは異なり、この地球上にたまたま誕生し偶然を含む選択を受け進化した生き物を、唯一の対象として研究している学問とも言えます。もともと博物学の一部であり、博物学は観察、発見、分類などが主な研究方法です。発見と帰納的考察という過程が中心と考えても良いでしょう。帰納的というのは、それまでのデータを矛盾なく説明できる包括的な結論を考えることで、個別な発見からそれを一般化する手法とも言えると思います。さらに、18~19世紀には、より新しい方法論として、仮説と演繹の科学が確立されました。これは既にあるデータなどをもとに問題点を明確にしてそれを解決するための仮説をたてます。そして、この仮説が正しいか否かを確かめるために検証をおこなうというものです。一般化された考えを個別例で検証する、という考え方ともいえます。

歴史的経緯から、博物学の「発見と帰納」は古い学問で、「仮説と演繹」が新しい学問だと考えられがちです。しかし、例えば病原微生物の発見、機能的遺伝子のクローニングなど、今でもこの博物学的な生命科学、医学の重要性は無くなっていません。難病を含む臨床医学でも未知のことが沢山あります。しかしながら、20世紀の多くの生命科学の分野で「仮説と演繹」スタイルの研究がおこなわれてきたことから、時として「仮説のない研究は研究に値しない」と極言されることがあります。特に、研究課題の評価などで、それが誤用される時があり、評価委員会などで、権威のある研究者の一言で判断が決まることもあります。

多くの科学的結論の土台となっているのは「統計的有意性」という概念で、通常 p 値と呼ばれる指標で判断されます。 p 値は有用な統計指標ではありますが、誤用と誤解がまかり通っているという意見が散見されてきました。これらの事情から、アメリカ統計協会は2016年に、 p 値の適正な使用と解釈の基礎とすべき原則を明らかにするために、統計的有意性と p 値に関する声明を出しました。「有意水準が満たされるか否かだけにあらゆる判断を委ねるべきでない」というもので、これもやや分かりにくい声明ですが、「 p 値の誤用リスト」には、「 p 値はある仮説の真実性、証拠、効果量などとはいずれも関係ない」、という文章が入っています。学位論文の審査で、あるデータの p 値が0.055と記載されていて、「どうしてこれではダメなんですか」、と食い下がる大学院生に、「ダメなものはダメだ」、と理由も言わず（言えず）却下する審査委員の姿を見たことがあります。

そもそも統計推論に関する議論は、ネイマンとフィッシャーとの間で、立場や考え方の相違を含めて20年にも及ぶ論争が繰り返されたそうです。現在まで多くの状況で受け入れられている「ネイマン・ピアソンの枠組みでの統計学」は、仮説検定と言われ、「意思決定のための理論」という前提でできた、かなり強圧的なものと言われています。そんなこともあり仮説検証は権威主義と関係が強くなりがちとも言われています。

生命科学では、次世代シーケンサー、シングルセル解析など計測技術が進展する一方、統計的解析だけでなく、人工頭脳を含めた解析手法の開発も進み、さらに最近の大規模データ学習による基盤モデルの出現により、データ解析の可能性が広がっています。本来は、「仮説生成型研究」と「仮説検証型研究」が両輪のように組み合わさって科学が発展するのが理想的だと思います。多数の変数に対して同時に検定が行われるようなデータサイエンスを含めて、発見の生物学、医学研究が、より正当な評価を受けられるようになることを期待しています。

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7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複十字病院 院長
	宮坂 信之	東京科学大学 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 自己免疫疾患研究チーム チームディレクター
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 顧問

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	一般社団法人至誠会 理事
	齋藤 英彦	国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長
	竹内 勤	埼玉医科大学 学長
	千葉 勉	関西電力病院 特任院長
	錦織 千佳子	兵庫県赤十字血液センター センター長
	松谷 有希雄	一般財団法人日本公衆衛生協会 会長
	御子柴 克彦	上海科技大学免疫化学研究所 教授
	三谷 絹子	獨協医科大学 特任教授
	吉原 健二	元 (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. 事業の趣旨

本財団では、昭和51年度より独自に、40歳未満の若手研究者を対象とした医学研究奨励助成事業を実施しております。公募により、将来の難病の研究に有用とされる研究課題を選定し、1件につき200万円の助成金を交付し、研究活動の支援を行っております。

本事業は、設立以来、多くの皆様から寄せられた善意のご寄付に支えられており、難病研究へのご理解とご支援に深く感謝申し上げます。

2. 助成対象研究

創設当初より、難病に関する基礎・臨床・予防分野を対象としてまいりましたが、「少しでも早く難病の治療研究を臨床の現場へ」という寄付者の皆様の強い思いにお応えし、平成23年度には臨床研究分野を拡充するため「臨床枠」を新設いたしました。

つづいて、平成29年度には、難病研究の基盤となる疫学の奨励が不可欠であるとの認識から、「疫学枠」を新設し、現在は「一般枠」「臨床枠」「疫学枠」の三つの枠組みで助成を行っております。

3. 令和5年度受賞者の研究報告概要

令和5年度までに本助成事業の受賞者は、344名となりました。

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

一 般 枠 7 名

50 音順

海老原 千尋	先天性全身性脂肪萎縮症の根治療法を目指した脂肪細胞分化メカニズムの解明
	自治医科大学内分泌代謝内科 客員研究員
勝 山 恵 理	SLE における PARP1 依存性プログラム細胞死の制御機構
	岡山大学学術研究院保健学域検査技術科学分野 准教授
加 藤 浩 貴	GATA2 欠損による肺胞蛋白症の発症機序の解明
	東北大学病院検査部 講師
塚 本 翔	ALK1 受容体関連疾患の発症機序と内軟骨性骨化制御機構の解明
	埼玉医科大学医学部ゲノム基礎医学 講師

濱 谷 美 緒	ミクログリアの細胞内代謝変化から遺伝性白質脳症の病態を解明する
	京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 特定研究員
三 木 健 嗣	小児心臓検体の空間オミクス解析及び疾患 iPS 成熟化心筋組織による拡張型心筋症の病態解明
	大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点 特任准教授
三 橋（小池） 佑 佳	脊髄小脳変性症3型の原因遺伝子 ATXN3 が、筋萎縮性側索硬化症の病態に与える影響の解明
	新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野 助教

臨 床 枠 3 名

奥 住 文 美	全身疾患と捉えたパーキンソン病の alpha-synuclein シードから迫る病態解明
	順天堂大学医学部神経学講座 准教授
川 崎 貴 裕	マルチオミクスと AI 解析で迫る ANCA 関連血管炎の病態解明と新規治療法探索
	University of Pittsburgh Visiting Scholar
木 下 真 直	SJS/TEN 早期迅速診断キット開発とオールジャパン体制の構築
	山梨大学大学院総合研究部医学域皮膚科学講座 学部内講師

疫 学 枠 1 名

松 田 智 子	Personal Health Record (PHR) のシステムを活用したブラウ症候群患者の QOL 調査
	京都大学大学院医学研究科皮膚科学 研究員

先天性全身性脂肪萎縮症の根治療法を目指した脂肪細胞 分化メカニズムの解明

自治医科大学内分泌代謝内科・客員研究員
海老原 千尋



脂肪萎縮症は脂肪組織が減少または消失する疾患の総称で、一定以上の脂肪組織が消失すると重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝など種々の糖脂質代謝異常を呈する。脂肪萎縮症の代謝異常に対してはレプチン製剤の有効性が報告され、2013年に市販が開始されたが、脂肪萎縮が改善するわけではない。また、レプチン製剤は高額なため経済的負担も大きく、2015年脂肪萎縮症は特定難病に指定された。

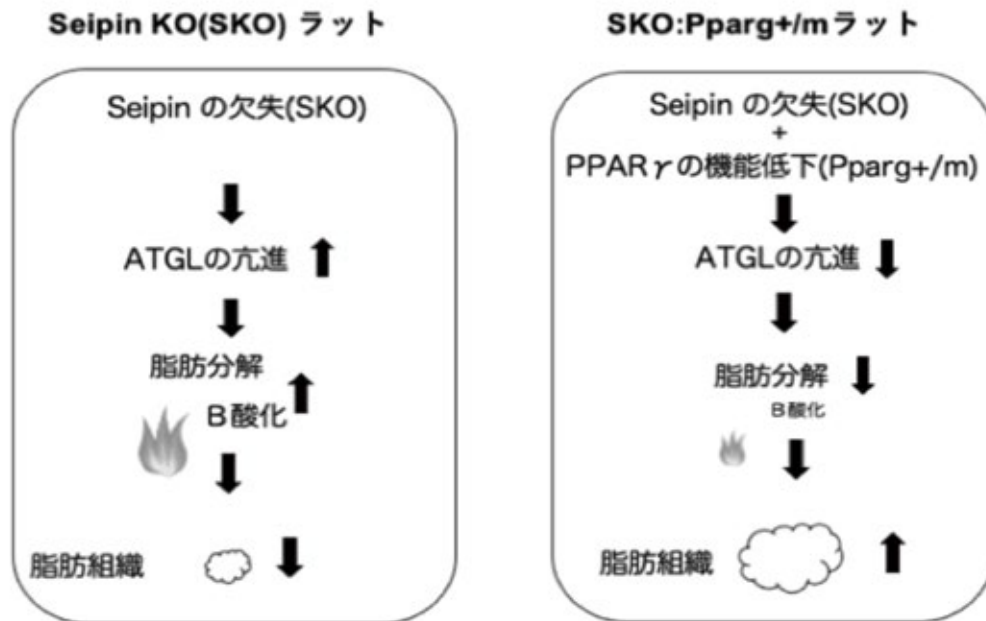
我が国で最も頻度の高い全身性脂肪萎縮症は2型Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL2) である。我が国では申請者らのグループが初めてBSCL2遺伝子異常症を報告した (Ebihara et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004)。BSCL2がコードするセイピンは398アミノ酸からなる2回膜貫通型のタンパク質と考えられているが、既知タンパク質と相同性を認めず、現在に至るまでその生理的意義については不明な点が多い。特に、脂肪細胞の発生・分化におけるセイピンの意義は未解明である。そこで本研究ではセイピンが異常をきたすことにより脂肪組織が消失するメカニズムを解明し、BSCL2遺伝子異常症において脂肪組織を回復させる治療法を開発することを目的とする。

申請者はこれまでにセイピンノックアウト (SKO) ラットを作成し解析した (Ebihara et al. *Hum Mol Genet* 2015)。SKOラットでは全身の脂肪組織が消失し、ヒトと同様に、インスリン抵抗性の糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝を呈し脂肪組織の発生におけるセイピンの重要性を直接証明した。また、脂肪細胞の分化に必須の転写因子であるPPAR γ のヘテロ変異ラットを作成し、このラットでは脂肪組織の減少とともにインスリン抵抗性の糖尿病や脂肪肝を呈することを報告した (Gumbilai et al. *Diabetes* 2016)。最近、申請者らはSKOラットとPPAR γ ヘテロ変異ラットを交配し、脂肪細胞の分化に必須の転写因子であるPPAR γ のヘテロ変異導入によりSKOラットの脂肪組織が回復することを見出した。そこで本研究ではPPAR γ の抑制がセイピンノックアウトの脂肪組織回復させるメカニズムの解明を目指している。

これまでの予備検討によりSKOラット由来皮膚線維芽細胞を用いた脂肪細胞分化誘導実験ではPPAR γ アゴニストは早期過程で脂肪細胞分化を促進したが、後期過程では脂肪細胞分化を抑制した。さらに、SKOラットの残存脂肪組織において遺伝子発現を解析したところ脂肪分解酵素ATGLの蛋白質発現が亢進し、この亢進はPPAR γ ヘテロ変異により抑制されることを見出している。これらのことから、セイピンの欠失によるATGLの発現亢進および脂肪分解の促進が脂肪組織消失の一因であり、PPAR γ の作用低下によりATGLの発現および脂肪分解が抑制されることで脂肪細胞量が回復することが予想され

る（図）。この仮説をSKOラットをはじめとするモデルラットやそこから得られる細胞を用いた脂肪細胞分化誘導実験系を用いて検証中である。今後、PPAR γ やATGLを標的とした全身性脂肪萎縮症2型（BSCL2）の根治療法の開発が期待される。

図 PPAR γ の作用低下による脂肪組織回復メカニズムの作業仮説



SLEにおけるPARP1依存性プログラム細胞死の制御機構

岡山大学学術研究院保健学域検査技術科学分野・准教授
勝山 恵理



【目的】

全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus: SLE）は難治性の自己免疫性疾患である。SLEではアポトーシスが増加しているという報告は多く、周知の事実である。実際SLEでは細胞死の亢進による核塵がリンパ節・腎糸球体に多く蓄積している（Nat Genet 1998）が、SLEの病態にどのように関与するかに関しては、マクロファージの貪食能が低下しているという間接的な機序の他にアポトーシス研究は進んでいない。近年、細胞死は新たに「制御された細胞死」とそれ以外（ネクローシス）に分かれ、制御された細胞死の分類はNomenclature Committee on Cell Death (NCCD) により定期的に改訂されている。ここで我々はPoly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) に制御される新たな細胞死、「PARP1依存性細胞死（パートナトス）」に着目した。我々がパートナトスに着目した理由は、パートナトスが細胞内のnicotinamide adenine dinucleotide (NAD) を枯渇するまで消費した結果、アポトーシスの500倍の大きさとも言われる大きなDNA断片を形成して細胞死を起こす形態をとる点である。

本研究では、「PARP1依存性プログラム細胞死」のSLE病態への関与を明らかにし、新たな治療標的とする。PARP1の過剰発現がNADを消費・枯渇させ、PARP1依存性プログラム細胞死を誘導することにより粗大なDNAフラグメントを形成し、自己免疫を刺激するという仮説を検証し、PARP1阻害薬のSLEの治療薬としての可能性を明らかにしたい。

【研究成果】

① SLE患者では健常者と比較し、PAR活性とパートナトスが増加している。

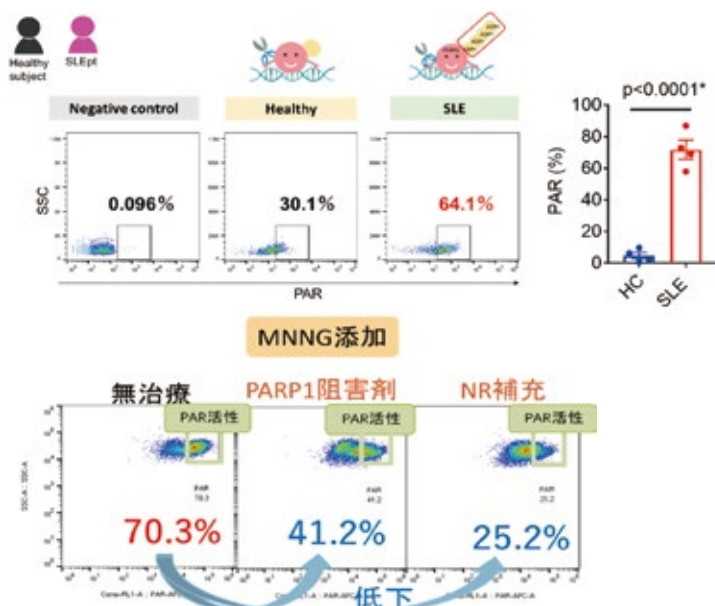


図 1

上) SLE 患者由来 CD4 陽性 T 細胞と健常者を比較した PAR 発現 (=PARP1 活性) のフローサイトメトリー解析。

下) 健常者由来 CD4 陽性 T 細胞に MNNG を添加した上で、PARP1 阻害薬あるいは Nicotinamide riboside (NR) を投与したフローサイトメトリー解析。

AnnexinV染色と死細胞染色（Zombie）によって区分される4区画のうち、AnnexinV・Zombieのdouble positive区分がパートナトスを観察しているとして知られている。このパートナトス分画が有意にSLE患者で増加している点は計画書に示した。パートナトスはPARP1が活性化し、ポリADPリボシル化（PAR）を引き起こす。PARP1活性はPAR発現にて確認できるが、このPAR発現はフローサイトメトリーにてSLE患者で著明に増加していた（図1上）。またパートナトス誘導剤であるメチルニトロニトロソグアニジン（MNNG）の刺激で増加したPAR活性はPARP1阻害剤と、興味深いことにNAD前駆体であるNicotinamide riboside (NR) で著明に抑制された（図1下）。本結果より、SLE患者ではPAR活性とともにパートナトスが增強しており、この細胞死はPARP1阻害薬に加えNADの補充でも抑制できる可能性が示唆された。

② パータナトスによる炎症惹起経路の検討

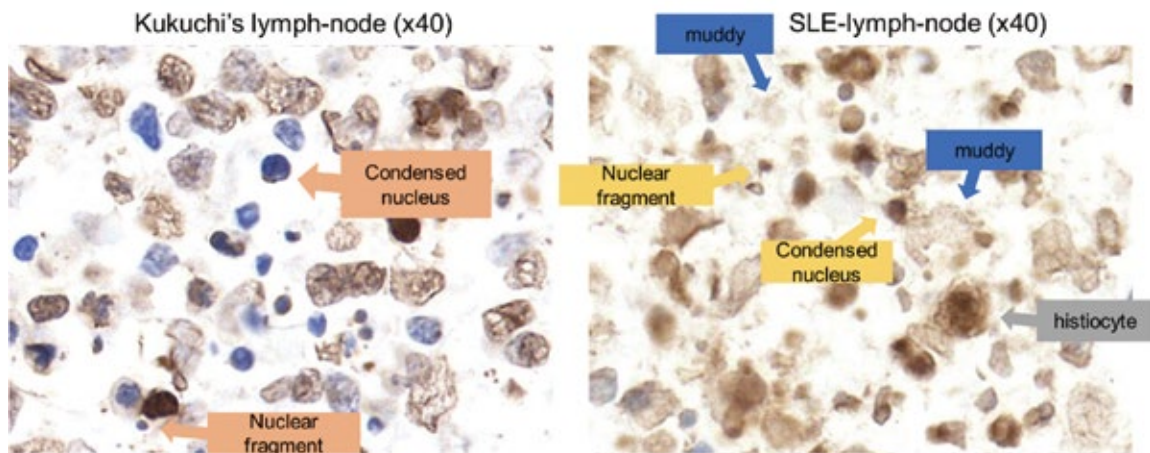
SLEにおいてPARP1が活性化し、パータナトスの亢進を確認した後は、パータナトスがどの経路においてSLEの自己免疫を活性化しているかを検討する必要がある。パータナトスによる細胞死が、マクロファージに適切に貪食されているのか、また自然免疫・獲得免疫の刺激による炎症性サイトカインを放出させるのかを確認した。

まずはTHP-1細胞（ヒト単球細胞株）と健常者由来末梢血単核球をそれぞれマクロファージへ分化させた。その後、同一健常者の末梢血単核球をパータナトス誘導剤であるメチルニトロニトロソグアニジン（MNNG）にて刺激し、その上清を回収して上記の分化させたマクロファージと共培養した。現在この実験に関しては条件検討中である。

③ SLE患者由来あるいは健常者由来血清中のDNA断片の検討

SLE患者でパータナトスが増強しているのであれば、健常者と比較し血清に巨大なDNA断片が同定できる可能性がある。これに関しては血清からDNAを抽出し、電気泳動にて断片サイズを確認中である。アポトーシスは100bp程度のDNA断片であるのに対し、パータナトスは50kpbの断片となるため巨大なDNAサイズを同定できるパルスフィールド電気泳動での条件検討を行っている。

④ SLE患者由来リンパ節ではコントロール群（菊池病患者）と比較しPAR陽性断片が増加している。



SLE患者と、比較対象として菊池病患者から採取されたリンパ節でのPARP1活性を比較した。免疫組織化学染色にてPARを染色し、DABで発色した。上図の通り、菊池病・SLE患者双方で凝集核や核塵が目立ったが、SLEでは菊池病と比較し核塵が高率にPAR陽性であった。菊池病は組織球性壊死性リンパ節炎とも呼ばれ、高熱とリンパ節腫脹を伴うが基本的には自然軽快する良性疾患である。菊池病患者のリンパ節の病理所見はアポトーシスが増加し、壊死したリンパ球を貪食した組織球が多数みられる。SLE患者では菊池病患者と同等あるいは増加したアポトーシスと組織球がみられ、これらがPAR強陽性であったことから、リンパ組織においてもPARP1依存性細胞死による細胞死が増加している可能性が示唆された。

【まとめ】

SLE患者の血中・リンパ組織でパータナトスが増強し、PAR活性を抑制することでパータナトスを抑制できることが分かった。現在はパータナトスにより放出されたDNA断片がいかにマクロファージを刺激するかを明らかにすべく注力している。パータナトスほどの巨大な断片を取り込む機構が、通常の貪食で行われるのかどうか、あるいは自己抗体産生の抗原となるのかを明らかにできれば、パータナトスの新規病的意義を明らかにできる。またマウスモデルへのPARP1阻害薬を今年投与開始する予定であり、in vivoでの病態改善に寄与できるかを明らかにする。

最後に、本研究に多大なご支援をいただいた難病医研究財団の皆様、審査員の先生方に深く感謝を申し上げます。

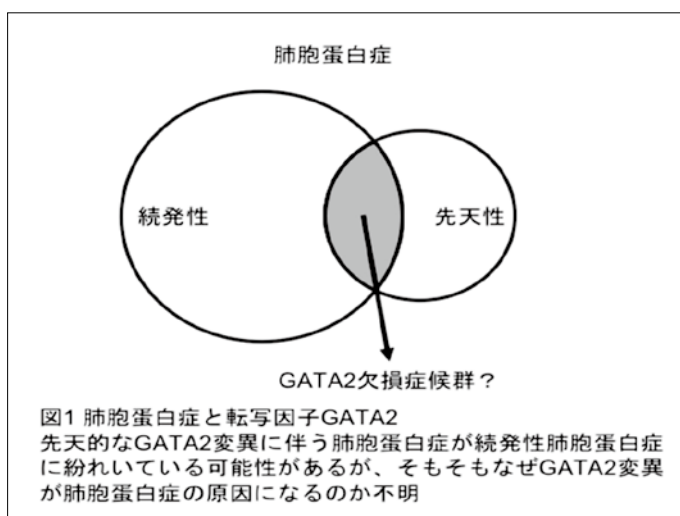
GATA2欠損による肺胞蛋白症の発症機序の解明

東北大学病院検査部・講師
加藤 浩貴



【背景】

肺胞蛋白症は肺にサーファクタントなどの異常なタンパク質（表面活性物質）が蓄積する疾患であり、その病態から3つに分類されている（自己免疫性・続発性・先天性）。自己免疫性肺胞蛋白症の多くはマクロファージの成熟に必要な顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する自己抗体の産生によるマクロファージの機能障害が関与している。一方で、続発性肺胞蛋白症は抗GM-CSF抗体が陰性の肺胞蛋白症であり、その多くが骨髄異形成症候群や白血病（ミエロイド腫瘍）などの血液疾患に合併したものである。その他に、サーファクタントに関連した遺伝子の変異により発症する先天性肺胞蛋白症がある。一方で、造血幹細胞のマスター転写因子であるGATA2の先天性遺伝子変異により発症するGATA2欠損症候群は、その約80%が生涯のうちに骨髄異形成症候群や白血病を発症するという、ミエロイド腫瘍ハイリスク疾患であるとともに、肺胞蛋白症を発症することでも知られている。これらのことから、GATA2が先天性肺胞蛋白症の原因遺伝子の一つである可能性や、ミエロイド腫瘍に続発する続発性肺胞蛋白症の中にGATA2変異症例が隠れている可能性が考えられる（図1）。そこで、本研究では、独自のマウスモデルを使用して、GATA2欠損症候群に伴う肺胞蛋白症の発症機序の解明を行なった。



【結果】

まず、マウスの各臓器におけるGATA2の発現解析を行った、その結果、骨髄や胸腺、脾臓、肝臓と比較しても、肺におけるGATA2の発現量が顕著に高いことが明らかとなった。肺組織において、上皮細胞、内皮細胞、造血細胞におけるGATA2の発現解析をmRNAレベルおよびGATA2-Venusマウス（GATA2の発現量をフローサイトメトリーによりタンパク質レベルでモニターできるマウス）を用いたタンパク質レベルでの検討を行ったところ、肺の上皮細胞や造血細胞では、ほとんどGATA2が検出できないのに比較して、内皮細胞で顕著にGATA2が発現していることが確認された。

つづいて、肺の内皮細胞におけるGATA2の働きを明かにすべく、タモキシフェン投与にて内皮細胞特異的にGATA2の欠損を誘導可能なマウスを作製した。本マウスを用いて、GATA2欠損誘導後1ヶ

月での解析を行った。その結果、内皮細胞において実際にGATA2欠損が起きていることを確認できたものの、明かな肺疾患の発症や各種細胞数の変化は認められなかった。そこで、遺伝子発現レベルでの変化を明らかにすべく、野生型マウスおよびGATA2欠損マウスから内皮細胞を分取して、網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、大変興味深いことに、野生型と比較して、GATA2の欠損した内皮細胞では多くの遺伝子発現変化が起きていることが明らかとなった。特に、GATA2の欠損した内皮細胞では細胞増殖関連遺伝子の発現が上昇した一方で、炎症関連遺伝子の発現が低下している可能性が示唆された。

上記の結果からは、肺の内皮細胞におけるGATA2欠損の影響は、短期的には明らかでないものの、長期的には顕在化する可能性が考えられた。そこで、GATA2欠損誘導後、7ヶ月時点での解析を行った。まず、7ヶ月時点の内皮細胞でもGATA2の欠損が維持できているか確認したところ、この時点でも十分にGATA2の欠損が維持されていることが確認できた。これは、造血幹細胞でのGATA2欠損が、その増殖に負の影響を与えるために、GATA2欠損造血幹細胞は、長期的にはGATA2欠損を免れた細胞で置き換わってしまうこととは対照的であり、大変興味深い結果である。一方で、明かな肺疾患の発症は現状認めていない。フローサイトメトリーでは、少数例の解析ながら、野生型マウスと比較して、GATA2欠損マウスでは内皮細胞が増加していることを示唆する所見を得ている。これは、網羅的遺伝子発現解析の結果とも一致する所見であり、GATA2は内皮細胞において、（造血幹細胞とは異なり）その増殖を抑制している可能性が考えられた。

【考察】

今回の研究により、肺の内皮細胞において、GATA2の発現が、その他の臓器と比較しても顕著であることが明らかとなった。また、肺の内皮細胞においてGATA2が、実際に多数の遺伝子の発現を制御している可能性を、世界で初めて確認した。これまでの解析からはGATA2の欠損による明かな肺疾患の発症は認めていないが、遺伝子発現解析結果や長期間の解析結果に基けば、GATA2が肺の内皮細胞で何か重要な働きをしている可能性は非常に高い。例えば、追加のストレス刺激（感染症、アレルギー、放射線、抗がん剤投与など）を行うことでGATA2の必要性が顕在化する可能性が考えられるため、今後追求していく予定である。さらなる研究により、GATA2欠損症やミエロイド腫瘍に伴う肺胞蛋白症の病態解明を進め、これらの疾患の克服につなげる。

ALK1 受容体関連疾患の発症機序と内軟骨性骨化制御機構の解明

埼玉医科大学医学部ゲノム基礎医学・講師
塚本 翔



本研究では、肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）、遺伝性出血性毛細血管拡張症（Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia：HHT）と骨の難病の進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva：FOP）の発症機序の解明に取り組んでいます。

PAHは、血液を心臓から肺に送る肺動脈と呼ばれる血管の異常によって、血液の流れが悪くなり、心臓に余分な負荷がかかること事で、息切れをはじめとした様々な症状が現れます。HHTも血管疾患ですが、毛細血管という動脈と静脈をつなぐ細い血管の異常によって、鼻出血をはじめとした出血症状が現れることが特徴です。一方、FOPは、骨格筋、腱や靱帯などの軟組織に硬い骨ができてしまう（異所性骨化）疾患で、異所性の進行によって、関節の動きが悪くなる、あるいは背中が変形することなどによって、日常生活に支障が生じます。

PAHとHHTは血管の疾患で、FOPは筋や骨の疾患ですが、3つの疾患には共通性があり、BMP（Bone Morphogenetic Protein）と呼ばれる成長因子の信号を受け取る細胞が発現する受容体の遺伝的な変異によって発症することが知られています。PAHやHHTでは、ALK1受容体の機能喪失型変異によって、細胞の中にBMPの信号を送りづらい状態となっています。逆に、FOPでは、ALK2受容体の機能獲得型変異によって、BMPの信号を過剰に伝えてしまうことで、本来骨が無いはずの組織で骨が形成されてしまいます。

私の所属する研究室では、長年にわたり、FOPの発症機序の解明と治療薬の開発研究を進めてきました。その中で、生きている細胞を使って、2つのタンパク質の相互作用をリアルタイムに測定できるNanoBiTシステム（Promega社）を応用し、ALK2受容体の動態を解析しました。その結果、ALK2受容体は、細胞の外でBMP等のリガンドと結合すると、ALK2受容体とは別のII型受容体を足場にして、細胞内でALK2受容体の二量体を形成して細胞内シグナルを活性化する分子機構を見つけました（Katagiri and Tsukamoto et al., Nature Communications, 2023）。本研究では、このシステムをALK1受容体に応用して、PAHやHHTの発症機序の一端を解明することを目指しています（図1）。

我々の研究グループでは、BMPによる骨形成の機序を解析することを目的に遺伝子組換えマウスを作製しました。このマウスは、出

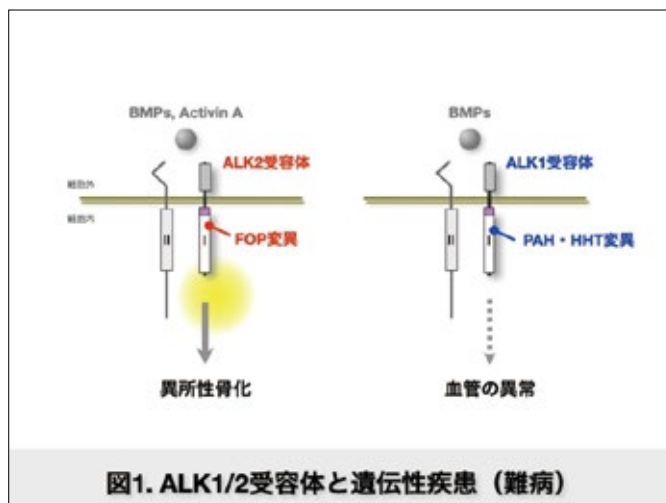


図1. ALK1/2受容体と遺伝性疾患（難病）

生後に薬剤を投与することでBMPのシグナル伝達に必須のSmad4という分子を欠失させることができます（Machiya and Tsukamoto et al., Bone, 2020）。実際に、このマウスに薬剤を投与し、BMPシグナルを遮断して、骨を解析してみると、予想に反して骨の量が増えていることが分かりました（Tsukamoto et al., Development, 2023）。

FOP症例では、BMPシグナルの異常な活性化によって、異所性骨化が引き起こされます。一方、我々の研究グループは、BMPシグナルを遮断したマウスでは、骨の形成が亢進することを見出しました。この結果から、異所性骨と正常な骨の形成には、それぞれ別の分子機構が存在する可能性を予想し、本研究では、BMPシグナルによる異所性骨形成の調節メカニズムを解明することを目指しています。

今回、ご支援いただいた研究資金を使って、PAH症例とHHT症例で見つかった遺伝子変異を持ったALK1受容体の遺伝子発現ベクターを作製しました。現在、作製した発現ベクターを使って、ALK1受容体の機能解析を行なっています。また、本年度は、骨が形成される前段階の軟骨組織に対するBMPシグナルの影響を検討するために、軟骨細胞だけでBMPシグナルの重要な分子を欠失できるマウスの作製を進めました。すでに目的のマウスを作製する事に成功しており、繁殖を開始しています。来年度以降に、今回作製した遺伝子改変マウスを駆使して、異所性骨が出来る過程を詳細に観察し、異所性骨化の根本的な制御機構の解明を目指します。

謝辞

本研究の実施に際し、多大なる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、及び本財団にご寄付をいただきました皆様に心より感謝申し上げます。

ミクログリアの細胞内代謝変化から遺伝性白質脳症の病態を解明する

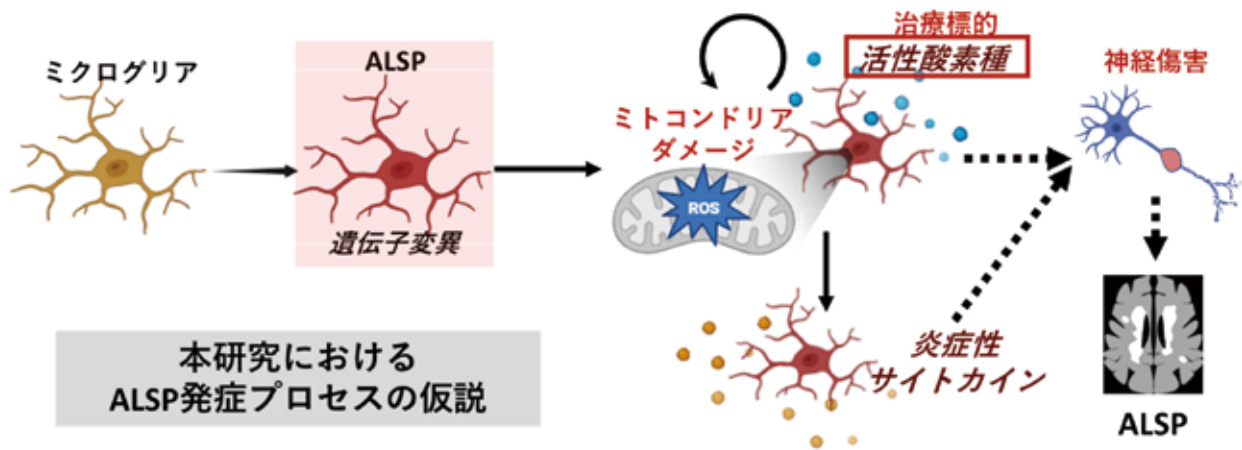
京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点・特任研究員
濱谷 美緒



本研究の対象であります軸索スフェロイド及び色素性グリアを伴う成人発症白質脳症（ALSP、別名：神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症HDLS）は、発達発育は正常にもかかわらず、青年期から壮年期に神経症状を呈する遺伝性脳症です。発症後は急激に症状が進行し、数年で寝たきりになるため、その社会や家族への影響は計り知れないものがあります。本疾患は、脳内の主要な免疫細胞であるミクログリアに発現する遺伝子の変異により、ミクログリアの機能が異常になることが原因とされていますが、現在も病態が未解明で、確立された治療法がありません。本研究では、患者さん由来のiPS細胞を用いて、ミクログリアの細胞内代謝異常という新しい切り口から本疾患の病態解明を目指しています。ご支援に感謝申し上げます、現時点での進捗状況をご報告申し上げます。

私たちは、ALSP患者さんのiPS細胞から作成したミクログリア様細胞では、細胞内代謝の変化が生じていることに注目してきました。現時点で、患者ミクログリア様細胞では早期細胞老化を示唆する代謝変化が生じ、これらが神経細胞障害性の因子を産生していることを明らかにしました。具体的には、患者ミクログリア様細胞では、細胞内の代謝をつかさどるミトコンドリアにダメージが蓄積し、ミトコンドリアからの活性酸素種の産生増加による酸化ストレスの増大が細胞の早期老化を招いていました。老化ミクログリアでは、さらにミトコンドリアが傷害され活性酸素種を産生するという悪循環が生じます。また活性酸素種は細胞外に漏出し周囲の神経細胞を傷害すると考えられ、実際に私たちは患者ミクログリア様細胞と神経細胞を一緒に培養することで神経細胞に細胞死が生じることを観察しました。さらに、老化ミクログリアは、感染症などの際にサイトカインと呼ばれる液性因子を大量に産生することで脳内に過剰な炎症をもたらし、神経を傷害することが知られています。患者ミクログリア様細胞でも同様の傾向がみられ、後天的な感染症や老化などの刺激が神経傷害をもたすことが、本疾患の特徴である成人発症（通常は遺伝性疾患は幼少期に発症しますが、本疾患は20-40代での発症が多いとされます）の一因であることが示唆されました。

興味深いことに、患者ミクログリア様細胞と神経細胞を共培養する際に、活性酸素種をブロックする代表的な抗酸化物質であるグルタチオンを添加すると、神経傷害が軽減し、ミクログリアの生存率も上昇することを発見しました。このことは、本疾患に対して抗酸化療法が有力な治療選択肢となることを示唆し、既存の抗酸化薬のDrug-repositioningを含めた新規治療戦略に向けた貴重な第一歩と言えます。さらにアルツハイマー病などほかの神経疾患においても、ミクログリアの細胞老化の関与が知られ、他疾患への応用の可能性もあります。



あらためてご支援に深く感謝申し上げ、ALSPの病態解明、さらにiPS細胞を用いた創薬等、他疾患を含めた治療法開発に寄与できますよう、精進してまいります。

小児心臓検体の空間オミクス解析及び 疾患iPS成熟化心筋組織による拡張型心筋症の病態解明

大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点・特任准教授
三木 健嗣



【背景】

拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy：DCM）は、心臓の左心室が広がって収縮力が弱くなる病気であり、特に小児のDCMは、子どもの心筋症の中で最も多く、診断後1年以内で約4人に1人、10年以内では約4割が亡くなるか心臓移植を受けるという非常に厳しい経過をたどる。近年では、iPS細胞やオミクス解析（遺伝子やタンパク質などを網羅的に調べる技術）を使った疾患研究が進んできたが、DCM、特に小児DCMに関しては病気の仕組みや治療法の開発がまだまだ不十分である。

【目的】

本研究では、小児DCM患者から得られた心臓組織と患者由来iPS細胞の成熟した三次元心筋組織を用いて、病気の原因や特徴を明らかにし、新たな治療法の手がかりを探すことを目的とする。

【方法】

・小児心臓組織検体のオミクス解析

我々は、小児の心臓移植時に得られたDCM患者4名分（MYH7変異2名、TNNT2変異2名）の心臓組織を用いて、シングル核RNAシーケンス解析（細胞ごとの遺伝子発現解析）と空間トランスクリプトーム解析（組織の位置情報を保存した遺伝子発現解析）を実施した。

・患者由来iPS細胞を使ったDCMモデルの構築

オミクス解析と同じ4名の小児患者からそれぞれ採血をさせていただき、そこからiPS細胞を樹立した。各iPS細胞株から心筋細胞に分化させ、工学的な心筋組織（Engineered Heart Tissue：EHT）を作製した（図1a）。このEHTは3Dプリンターで作ったピラーを使い、そのピラーのたわみから心筋組織の収縮力を測定できるよう工夫している（図1b）。また、TNNT2変異のiPS株に関しては、正常TNNT2遺伝子を強制発現させたiPS細胞株も樹立し、疾患iPS細胞株との比較検討を行った。さらに、患者が有する遺伝子変異を正常な遺伝子に修復したiPS細胞も作製しており、既に1名の患者分の修復株を作製し終え、現在他の3名の疾患iPS細胞株の修復株を作製中である。

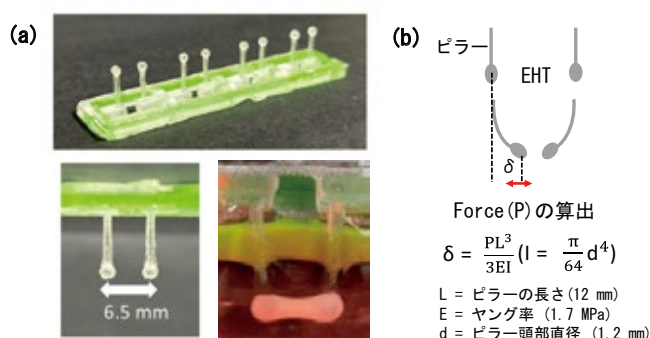


図1. ヒトiPS細胞由来EHT (a), 収縮力計算法 (b)

[結果]

・小児心臓組織検体のオミクス解析

4人の小児DCM患者から得た心臓組織データと公開されている健常者のサンプルデータ（11名分）を比較したところ、小児DCM患者の心筋細胞に特有の細胞集団が確認され、それに関わる遺伝子リストを抽出した。更に空間トランスクリプトーム解析と照合したところ、組織内でのそれらの遺伝子発現は一様ではなく、組織内の位置により不均一なことも明らかになった（未発表データのため図は未掲載）。加えて、心筋細胞以外の細胞集団にも現在注目しており、線維芽細胞や血管内皮細胞、マクロファージ等でも同様の解析を進めている。

・患者由来iPS細胞を使ったDCMモデルの構築

4名の小児患者由来iPS細胞の樹立と心筋細胞への効率的な分化を達成した（全ての株でcTNT陽性率80%程度）。次に、免疫染色によるサルコメア構造解析において、TNNT2変異をもつ患者由来のiPS細胞由来心筋細胞では、正常TNNT2遺伝子を強制発現させたiPS細胞由来心筋細胞と比べサルコメアの異常が多く見られた。更に、カルシウムの動きや収縮力を調べたところ、心筋の働きに特徴的な障害（振幅の低下、収縮の遅れ）も確認された。加えて、iPS-EHTによる収縮動態解析では、疾患株において収縮力の低下を認めた。

[今後の予定]

1. 全ての疾患iPS細胞由来心筋細胞及びEHTにおいて、修復株との比較検討を実施する。
2. オミクス解析から抽出した遺伝子やシグナルパスウェイに対して介入することで、これらの表現型を改善できるかを解析する。
3. これらの変異に対応するDCMモデルマウスを作製し、介入実験を実施する。
4. 3年以内を目処に論文化を目指す。

脊髄小脳変性症 3 型の原因遺伝子 *ATXN3* が、 筋萎縮性側索硬化症の病態に与える影響の解明

新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野・助教
三橋（小池） 佑佳



【背景】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は主に50歳代以降に発症する慢性進行性の神経変性疾患であり、長期の療養に伴い、家族や周囲への負担も大きくなる場合が多い。そのため、本疾患に対する根本的な治療法の確立が切望されているが、現状では、対症療法も含め治療法に乏しい。

ALS病態では、核蛋白TAR DNA-binding protein（TDP-43）の異常が背景に存在する。患者の運動神経細胞では、疾患早期より、核蛋白TDP-43が核から消失し、細胞質に凝集する。正常の細胞では、TDP-43は、核内で種々の機能に関わる。とくに重要な機能として、RNAに結合し、そのプロセシングに関与する。ALS病態では、核内TDP-43枯渇によるRNA代謝の障害と、細胞質内TDP-43凝集に伴う細胞毒性が想定される。TDP-43の量だけでなく、細胞内分布の異常が病態に寄与するため、TDP-43自体の発現抑制や補充は治療戦略として有効ではない。そこで、TDP-43の毒性を軽減する修飾因子は、ALSの治療には重要である。TDP-43の凝集には、脊髄小脳変性症 2 型（SCA2）の原因遺伝子 *ATXN2* が関与する（Elden, Nature 2010）。一方で、*ATXN2* 以外の疾患修飾因子は同定されていない。

最近、*ATXN2* だけでなく、脊髄小脳変性症 3 型（SCA3）の原因遺伝子 *ATXN3* における、CAG繰り返し配列の異常伸長も、ALSの発症リスクとなることが、孤発性ALS患者脊髄のRNAシーケンスの結果から示された（Humphrey, Nature Neurosci 2022）。また、SCA3患者の脊髄運動神経細胞やSCA3モデルマウスの中枢神経組織において、TDP-43が細胞質に蓄積することが、申請者の施設及び他施設より報告されている（Tan, Acta Neuropathol 2009, Seidal, Acta Neuropathol 2010, Jansen-West, Front Cell Dev Biol 2022）。これらの知見は、*ATXN3* の異常はALSの重要な疾患修飾因子である可能性を示す。しかし、SCA3患者の運動神経細胞でTDP-43病理が出現する病態機序は不明である。

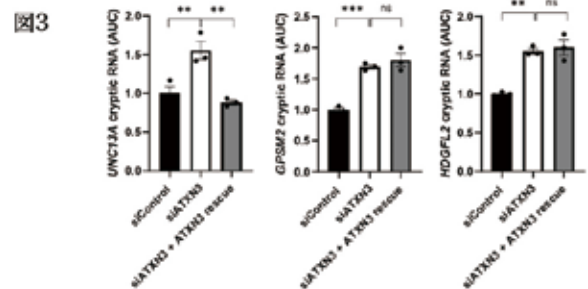
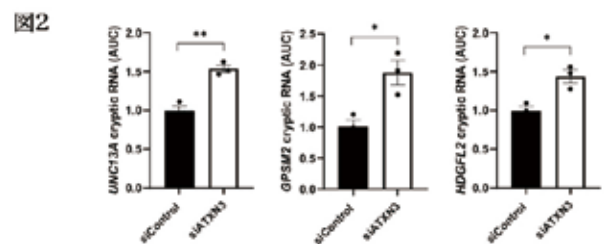
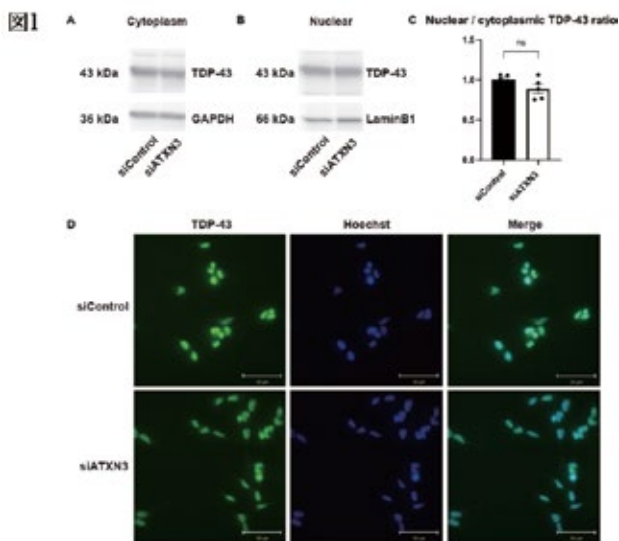
上記に基づき、申請者は、*ATXN3* の異常が、SCA3患者の運動神経細胞の核内において、TDP-43のRNA代謝を障害し、ALS類似の病態を惹起するのではないかと考えた。本研究では、この仮説を検証し、SCA3と孤発性ALSのクロストークを明らかにする。それにより、孤発性ALSにおいて、TDP-43の核内機能と関連した重要な修飾因子としての *ATXN3* の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】

ヒト神経芽細胞種細胞（SHSY5Y）において、siRNAを用いた、*ATXN3* 発現抑制によるTDP-43の局在・核内機能の変化を次のように検証した。まず、*ATXN3* の発現抑制による、内在性TDP-43の局在の変化をウエスタンブロッティング法及び免疫染色法により評価した。次に、*ATXN3* の発現抑制による、TDP-43標的スプライシングの変化を定量PCR（リアルタイムPCR）法により評価した。

【結果】

ATXN3の発現抑制状態において、ウエスタンブロッティングでは、TDP-43発現量の核／細胞質比は変化しなかった（図1：A-C）。また、免疫染色による観察でも、TDP-43の局在は変化しなかった（図1：D）。一方で、TDP-43をコードする*TARDBP*発現抑制下で、*ATXN3*の発現を抑制することにより、*TARDBP*単独の発現抑制状態と比較して、TDP-43がスプライシング標的とする複数の遺伝子（*UNC13A*、*GPSM2*、*HDGFL2*）のスプライシング異常が増強した（図2）。さらに、*ATXN3*発現抑制状態において、*ATXN3*（Q28）発現ベクターを一過性発現させることにより、*UNC13A*のスプライシング異常をレスキューすることができた。しかし、*GPSM2*、*HDGFL2*のスプライシング異常に関してはレスキューできなかった（図3）。



【考察】

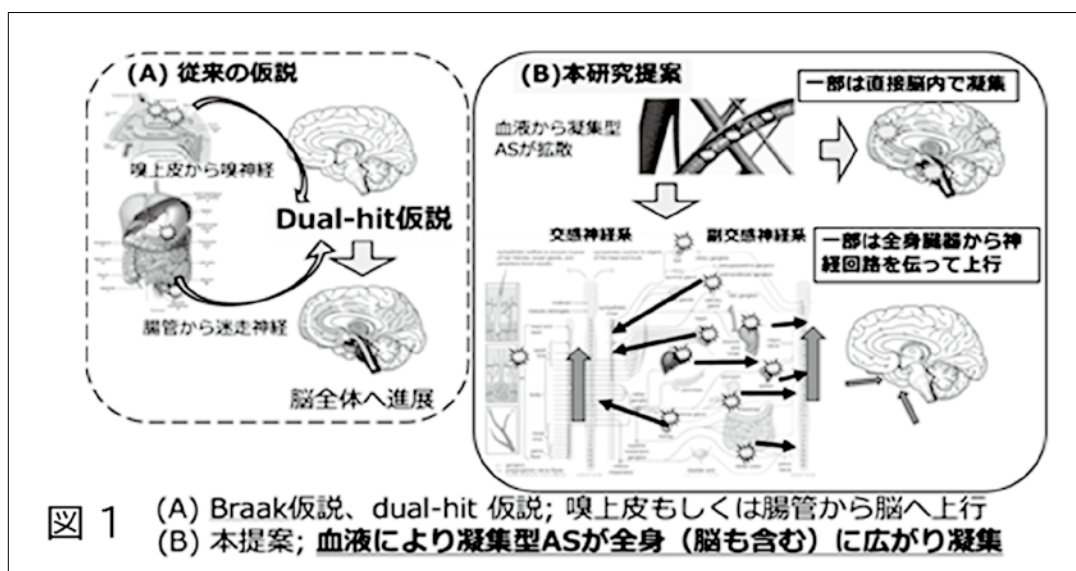
ATXN3の機能不全は、TDP-43が有するRNA代謝能の一部を阻害することが明らかとなった。これはATXN3が、TDP-43の核内機能そのものではなく、その機能に関わる何らかの補助因子に影響していることを示唆する。今後、この補助因子を明らかにし、ATXN3がTDP-43の核内機能、とくにRNA代謝に関与するメカニズムを明らかにすることを目指す。

全身疾患と捉えたパーキンソン病の alpha-synucleinシードから迫る病態解明

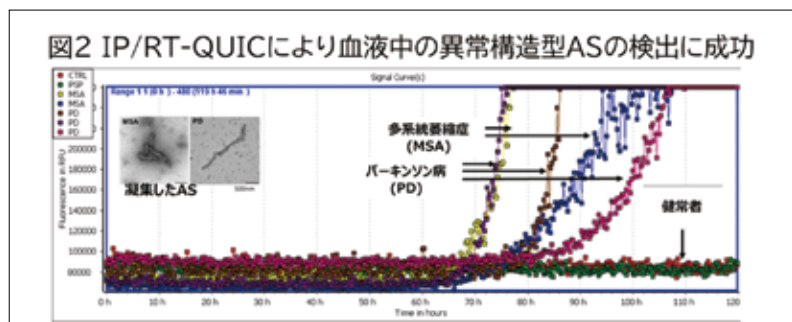
順天堂大学医学部神経学講座・准教授
奥住 文美



パーキンソン病（PD）は黒質ドパミン神経変性とレヴィ小体（LB）の存在が特徴であり、病変は末梢自律神経から大脳皮質まで広範囲である。LBの主な構成タンパクは α -シヌクレイン（AS）であり、ASの凝集やその拡がり病態に重要である。現在、嗅上皮や腸管でAS凝集が始まり、凝集型ASが凝集核となり脳全体へ上行進展するという仮説（Braak仮説）が有力だが、この仮説に当てはまらない部位にもASの凝集が確認されている。このことは別の経路からの伝播メカニズムが存在する事を意味するが、進展様式は不明である。AS凝集体の伝播は症状の広がりとも相関するため、伝播経路を特定することが治療開発に重要になる。そこで、申請者はPDを単に多系統神経疾患としてだけでなく血液循環系をも含む“全身病”と捉え、AS凝集の進展様式を解明する必要があると考えた（図1）。



しかしながら血液循環系に存在するAS凝集体は非常に微量であり、従来の方法では検出限界以下であった。昨今そのようなごく微量のタンパク質を検出する方法として、Real-Time Quaking-induced Conversion（RT-QuIC）法が開発されており、プリオン病では臨床応用されている技術である。この



技術は微量なタンパク質を増幅して検出する方法である。申請者はこのRT-QuIC法を改良し血清中の極微量な凝集型ASの検出の開発に成功した（以降IP/RTQuICと呼ぶ）（図2）。血液中にAS凝集体が存在しているということは、AS凝集体が血液を介

して中枢神経系を含む全身臓器に伝播する可能性を強く示唆している。また、申請者は、血液中から増幅したAS凝集体が疾患特異的な構造を保持しており、この構造の違いで疾患を区別できることも実証した（図3）。

血液や末梢神経系を介したAS凝集体の伝播経路を特定していくことは、どのように病態が進行していくのかという問題を解決することにつながる。

図3 AS凝集体は疾患ごとに異なる

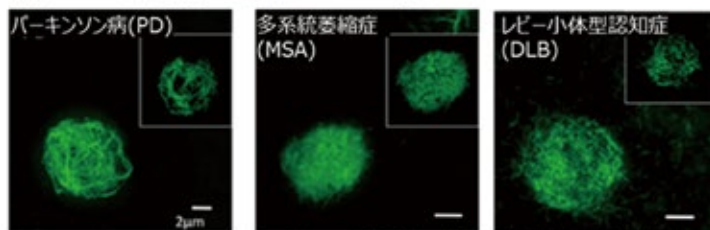
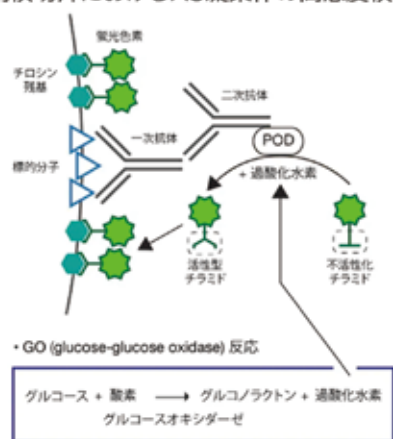


図4 FT-GO法：
剖検切片におけるAS凝集体の高感度検出法



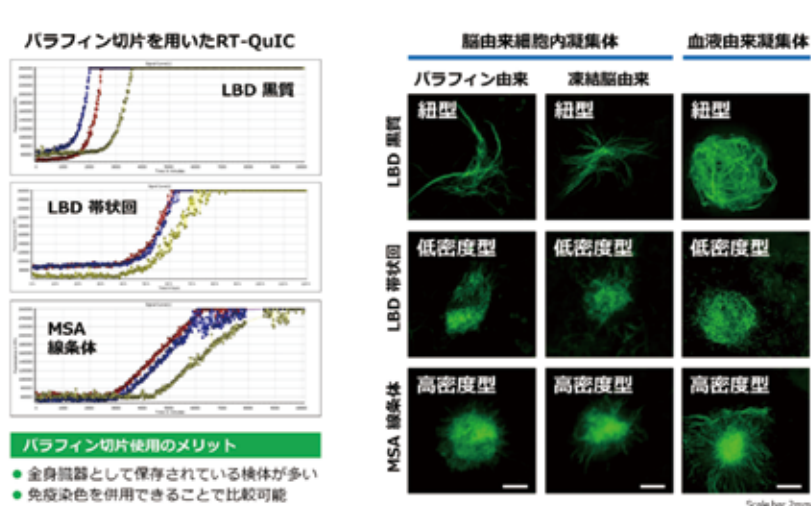
現在まで、AS凝集の広がり、免疫組織学的解析やウェスタンブロッティング（WB）法を用いて検出する以外方法はなかった。免疫組織学的染色方法は確認できる範囲が狭いため、凝集している箇所をピンポイントに選択できなければ検出不可能である。また、WB法を用いる場合、サルコシルなどの強力な界面活性剤で変性しないAS凝集体を検出するため、多くのタンパク量が必要になる。それゆえに強く凝集している組織でないと検出は困難であった。この問題を解決するために、申請書はグルコースオキシダーゼによるグルコースの酸化反応とチラミドシグナル増幅法を併せてより感度を上げた免疫染色（FT-GO）法（Yamauchi K et al. Scientific reports 2022）（図4）をパ

ラフィン切片に応用した。さらに、今年度の本研究において、剖検臓器のパラフィン切片から得られるAS凝集体をRT-QuICで増幅させる方法に成功した（図5）。本研究では、全身および脳の各領域に広がるAS凝集について、ヒト剖検検体のパラフィン切片を用いた高感度免疫染色（FT-GO）法およびRT-QuIC法の両方で評価し、病理変化とASシードの構造解析を照らし合わせることで脳回路および全身の異常AS病変の広がりについての検討が目標である。

また、今年度はパラフィン切片からのRT-QuIC法を用いて、PD患者の全身臓器（消化管、交感神経節、脾臓、膵臓、肝臓、副腎、甲状腺、肺、心臓、精巣、卵巣、子宮、脳、脊髄、大動脈）を調べ解析が進行中である。

本研究はPDを脳の神経変性疾患としてのみ捉えていた従来の考えとは全く異なり、全身臓器の神経変性疾患と捉え、血液バイオマーカーを開発し、発症メカニズムへ迫る研究であり、独自性と創造性が高い研究である。

図5 パラフィン切片を用いたRT-QuICと高感度増幅法を利用した脳病理解析



マルチオミクスとAI解析で迫るANCA関連血管炎の 病態解明と新規治療法探索

University of Pittsburgh, Visiting Scholar

川崎 貴裕



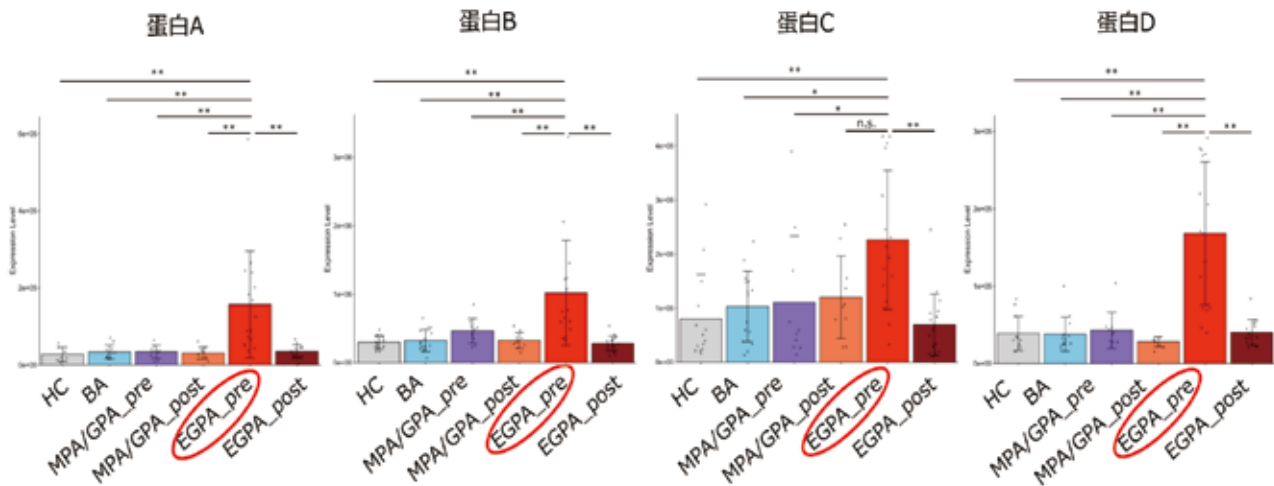
原因不明の予後不良の難病・ANCA関連血管炎（AAV）の一つである好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）は、その他のAAVのMPA・GPAと異なる病態が想定され、有用な診断マーカー、病勢マーカーが欠如している。また、根治療法がなく、疾患鍵分子を手掛かりにした病態解明・新規治療法開発は急務である。血清の細胞外小胞（EV）は理想的なLiquid biopsyと考えられており、EVはANCA関連血管炎（AAV）の病態に関わっていることが報告されている。EGPAのみならずAAV全体でも血清蛋白の良質な網羅的解析の先行研究は乏しく、特に血清EVの次世代プロテオミクスと呼ばれるDIA法の質量分析による解析は過去に報告されていない。そこで、本研究では、次世代プロテオミクスを中心にした血液検体のオミクス解析により、EGPAの診断・疾患活動性バイオマーカー（BM）および疾患鍵分子の探索、およびそれを手掛かりにした病態解明を目指すこととした。

治療前・後のAAV（それぞれMPA、GPA、EGPA n=5ずつ）、健常人（HC）n=5の血清からEVを抽出し、LC/MS（DIA法）によるプロテオミクスを施行した結果、総数1855個の蛋白を同定した。さらに、検証プロテオミクスとして治療前AAV（EGPA n=16, MPA n=5, GPA n=5）、治療後AAV（EGPA n=18, MPA n=6, GPA n=3）、気管支喘息（BA）n=15、HC n=14の血清からEVを抽出し、同様にプロテオミクスを施行した。結果、総数2444個の蛋白を同定した。治療前EGPAでは両プロテオミクスで共通して、炎症応答、補体系、凝固系に関するパスウェイに関わる分子が多く含まれていた。最終的に、EGPA特異性が高い新規蛋白としてA、B、C、Dの4つを同定した（図参照）。これらの治療前EGPAの診断能は、ROC解析においていずれもAUC=0.8以上と極めて高く、また、疾患活動性（BVAS）との相関も $\rho=0.7 \sim 0.8$ 程度と非常に強かった。また予後予測能として、採血時点以降の観察期間内での再燃の有無を後ろ向きに調べROC解析をおこなったところ、蛋白A・B・DはいずれもAUCが0.5を超え、末梢血好酸球数やCRPを上回った。

また、このうち蛋白Bについては、血清EVのウェスタンブロットでEGPA特異的な発現上昇を確認した。また、皮膚生検の免疫組織染色でも、病変部位での発現上昇を確認できた。蛋白Bは先行研究では好中球での発現が知られている分子であり、好中球を用いたin vitroでの検証を試みた。健常人の末梢血から採取した好中球をTNF α でプライミングしたうえでAAVを模した刺激として抗MPO抗体を加えたところ、ウェスタンブロットで培養上清中の蛋白Bの増加を確認した。

以上より、血清EVのEGPAのBMとしてA、B、C、Dを同定し、これらはEGPA特異的診断マーカーであるのみならず、病勢マーカーでもあり、かつ予後予測能を有する。特に、蛋白Bについては病変局所での増加やin vitroでの好中球への刺激で分泌増加が見られる分子であり、難治性病態の鍵分子・創薬標的である可能性があると考ええる。

EGPA特異的な血清EVのBMを同定 (1st・2ndの共通項)



木下 真直

通常の薬疹とSJS/TEN

通常
の
薬疹




類似した
皮膚疹



SJS / TEN

初期




極期




表皮細胞死

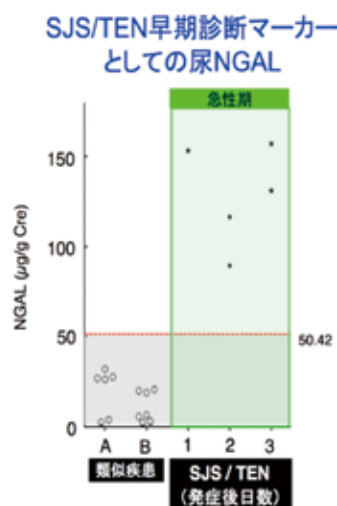
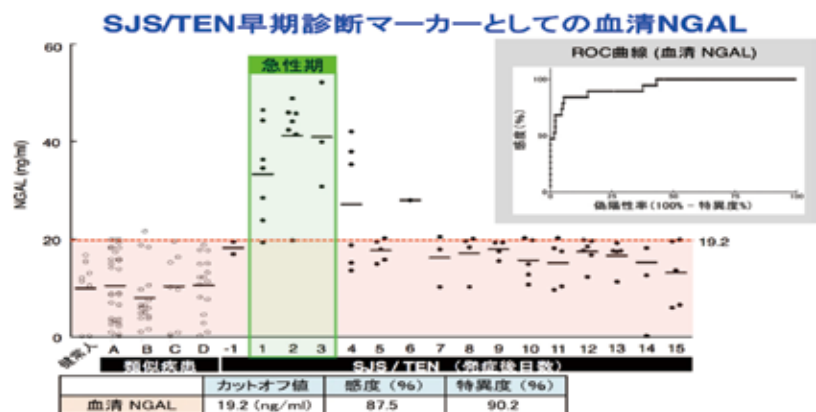
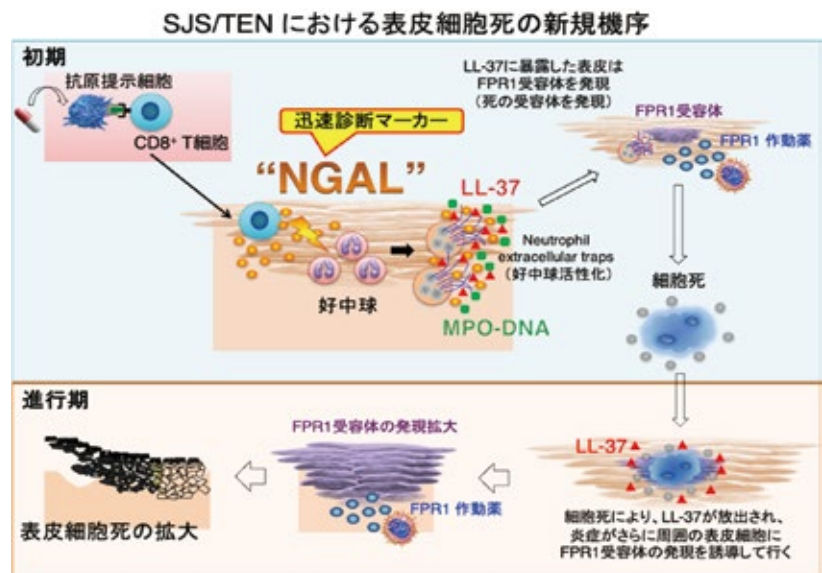
診断	極めて難しい	容易
積極的治療	“可能”	“困難”

我々は好中球が形成するneutrophil extracellular trapsがSJS/TEN発症に關与する新規病態メカニズムを見出した (Kinoshita et al., *Science Translational Medicine*, 2021)。この一連のカスケード初期に作動する分子であるNeutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin : (NGAL) はSJS/TENの早期迅速診断バイオマーカー候補である。

血清NGALは発症1-3日の早期においてSJS/TEN特異的に増加し、19.2 ng/mlのカットオフ値を設定した際の感度・特異度はそれぞれ87.5%, 90.2%と優れていた。

さらに、SJS/TEN尿の解析症例数は5例と少ないものの、尿NGALは血清と同様に、発症1-3日の早期に増加し、50 μ g/gCre前後のカットオフ値では鋭敏かつ特異的に診断可能であった。

尿NGALを測定したSJS/TEN患者の5例は血清NAGLも高く、尿NGALと血清NGALはSJS/TENの優れた早期迅速診断バイオマーカーとなりうる。



このバイオマーカーを臨床検査として応用する場合、SJS/TENの発症初期患者の多くは皮膚科診療所、もしくはかかりつけ診療所を受診していることから、診療所でも測定可能な免疫クロマトグラフィー法による簡易迅速測定キットが理想的であり、現在製作中である。

また、技能試験開始に備え多くのSJS/TEN患者の血清・尿が必要となる。SJS/TENは稀な疾患であるため、十分なサンプルを得るためにはオールジャパン体制の構築が必須である。そこで、厚生労働省科学研究費補助金による「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」と連携して、全国の大学病院・総合病院から尿・血清を取集するための協力体制を整えている。

Personal Health Record (PHR) のシステムを活用した ブラウ症候群患者のQOL調査

京都大学大学院医学研究科皮膚科学・研究員
松田 智子



◆ Personal Health Record (PHR) を用いたQOL調査研究実施の背景

これまでは、転居や主治医の異動等により患者が追跡困難となることや、調査の度に共同研究者の整理や倫理委員会への研究実施計画書の変更申請が必要となることから、患者を長期にわたって継続的にフォローし、調査を行うことは困難であった

PHRは、患者自身が健康情報を収集、管理、保管するための電子的な記録であり、スマートフォンなどモバイル端末の普及により、以前よりも社会実装が容易になってきている。そこで本研究では、PHRを介して患者が保有する端末から直接同意を得て、主治医は研究の募集案内文書を渡すという新たな調査手法を計画した。

ブラウ症候群は、皮膚・関節・眼を侵す稀少疾患であり、複数の専門医との連携が不可欠である。PHRにより常に更新される情報を患者自身が手元で管理することで、必要な情報を医療者と容易に共有することが可能となる。また、関節や眼に症状のある患者には、操作性や視認性の点からも、紙ベースの調査に比べてPHRの方が取り組みやすいと考えられる。さらには、PHRから得られるデータを活用することで、真のアンメット・ニーズの把握、より客観的な治療効果の評価、予後の追跡、さらには疾患の自然経過の理解にもつながることが期待される。

◆ 調査実施に際して必要な手続き

① 倫理委員会での承認

調査にアプリを用いることの利点として、明示的な同意が取得できてその証拠が残る、利用者がいつでも同意に関する意思を更新できる、アプリ利用者に直接メッセージを送れる、同意の意思の再確認が可能、希少疾患であっても匿名性が確保しやすい、主治医には患者が研究に参加したかどうかはわからないため日常診療に一切の不利益がない、などの点で倫理委員会から高評価を受けた。

一方、改善すべき点として、調査の分量が多く専門的な内容も含まれるため、事前に研究対象者数名で内容の確認が必要、入力途中での保存や、期間をあけて途中からの入力を可能にするなどの配慮、時間的拘束への対策、質問の機会の保障などの指摘を受けた。そこで、理解しやすさを重視した募集案内文書の作成（次項）、パイロットスタディでのユーザビリティの確認、一時保存機能の追加等アプリ操作性の向上、問い合わせフォームの設置で対応した。

② 調査に用いる質問票を使用するために必要な著作権関係の手続き

HAQ（関節症状による機能障害の指標）は引用文献の記載、EQ-5D-5L（健康に関するQOLの指標）

は専用サイトへの登録で
使用可能であった。
CHAQ（HAQの小児版）
は版元と契約を要し、
特に電子フォーマット
の場合は、印刷して用
いられないようにする
ため、バンダー（アプ
リ開発会社）を含めた
契約が必要であった。



◆ 調査の現状

パイロットスタディで関節症状と視覚障害のある患者や患児の親の代理入力の問題なく行われたことから、アプリの操作性を確認した。現在、患者の主治医から募集案内文書を配布して頂き、調査への参加を促している段階である。患者の来院間隔はまちまちなので初回データが出揃うにはばらつきが生じるが、2回目以降はアプリを通して調査開始の通知を行うので、回答の時期を揃えることができる。

◆ 今後の展望

調査のデータを収集、追跡することで、海外の先行研究（Rose CD, et al. *Rheumatol* 2015）と比較する。日本の方が疾患の周知が進んでおり、早期診断された若年患者が多く、早期介入されているケースが多いため、QOLへの障害度は海外に比して低いのではと予想している。本研究をモデルとして、政策研究班で対象としている他の自己炎症症候群でも同様の検討を行う予定である。

実際に調査を開始してみて、アプリを通した調査は、我々が直接患者さんに協力を仰ぐわけではないので、実際に何人の患者が参加に同意してくれたのかがわかりにくいという課題が浮き彫りになった。初年度の調査の回答率が低ければ、調査の存在と必要性を広く知って頂くために、患者会等への働きかけなどが必要だと考えている。

【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難病医学研究財団の皆様、諸先生方、QOL調査にご協力頂きました全国の患者さんに感謝申し上げます。

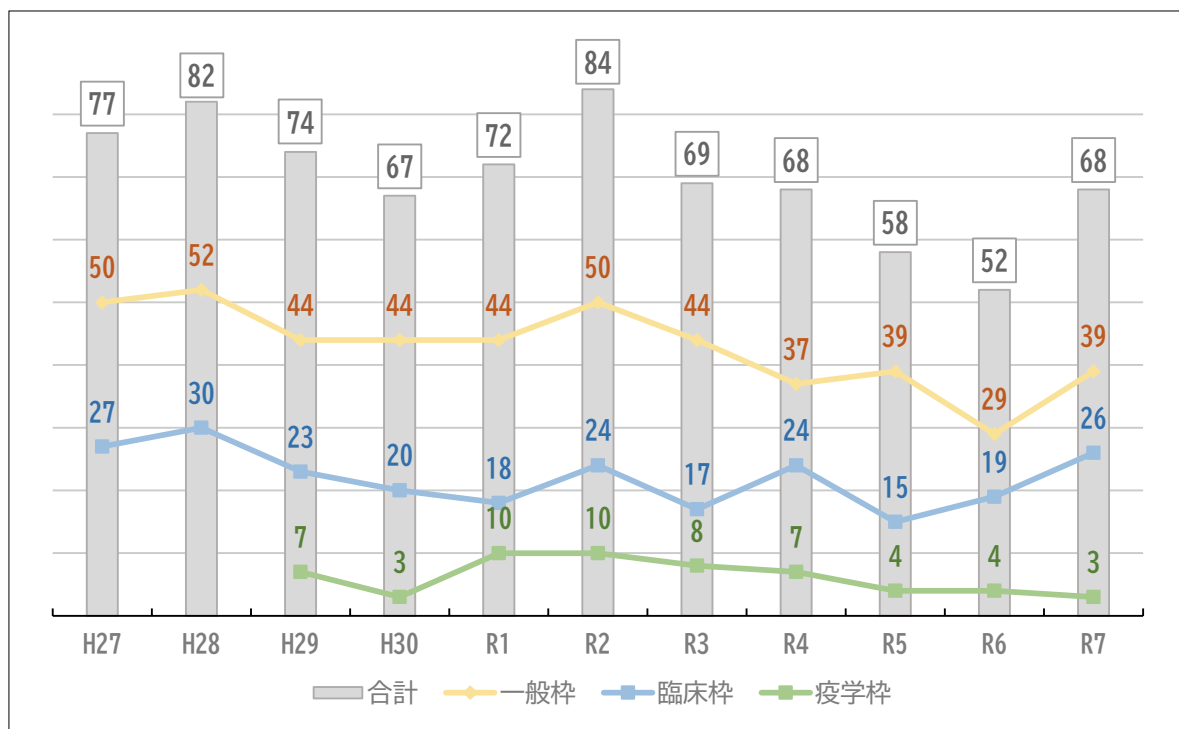
3

令和7年度の公募事業について

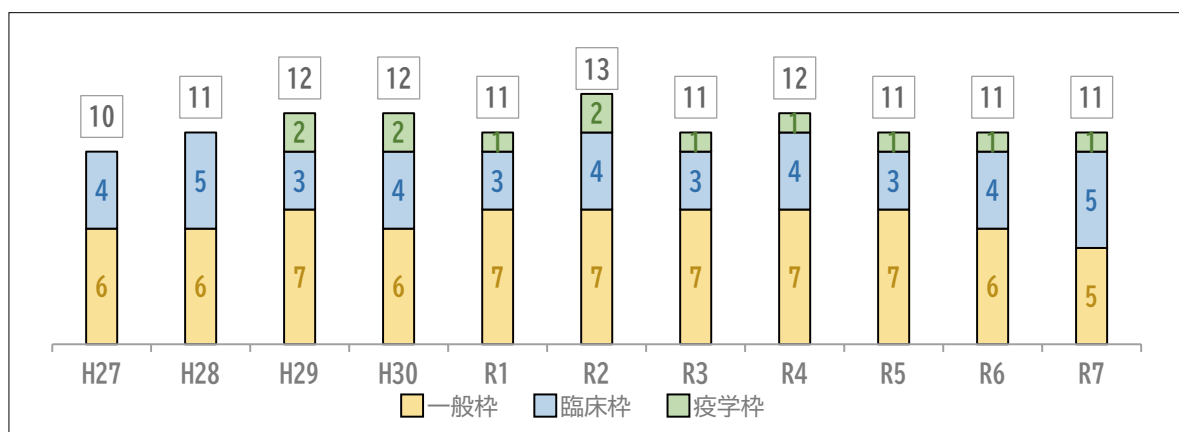
1. 医学研究奨励助成事業

本年度は6月2日よりインターネットによる応募受付を開始し、7月21日に締め切りました。全国から多数の応募があり、厳正なる審査の結果、一般枠から5件、臨床枠から5件、疫学枠から1件の合計11件を採択しました。

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8年度に開催する国際シンポジウムについて、9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、会場開催型の1件を採択いたしました。

愛媛県難病相談支援センター

難病相談支援員 立川 かおり

愛媛県は四国地方の北西部に位置しており、温暖な気候と豊かな自然に恵まれています。愛媛県難病相談支援センターは愛媛県からの委託を受けて平成30年に愛媛大学医学部附属病院に開設しています。愛媛大学医学部附属病院に開設してからは在籍する2名の難病医療コーディネーターとの連携を図ることで、より専門性を高め相談対応の質の向上に努めています。当センターは、看護資格を持った難病相談支援員が1名で対応しています。開設日は月・水・金での活動ですが、難病医療コーディネーターをはじめ、愛媛県の難病対策係やハローワークの難病患者就職サポーターなど多種職との連携をとりながら日々相談に対応しています。今回は当センターのこれまでの取り組みと、今後の展望をご紹介させていただきたいと思います。



当センターの外観

◇患者交流等支援

愛媛県で活動されている患者主体の難病サロンや、保健所が開催する患者・家族交流会に参加させていただいて、難病患者さんやご家族の声を直接聞いてきました。またパワーポイントを用いて当センターの取り組みについても紹介させていただきました。今年度は他県の取り組みも参考にしながら、来年度以降交流会を実施できないか模索している状況です。今年の9月には、沖縄県での難病ピアサポーター基礎研修に参加させていただき、ピアサポーターの内容だけでなく、センターの取り組み内容や研修の進行など他県の取り組みも学びました。この学びを県と共有することで、交流会を開催するにあたっての課題を表出化し、連携して取り組んでいく道筋を考えているところにあります。



患者・家族交流会

◇難病相談支援ネットワークシステム導入

令和7年4月より、相談記録、相談件数集計における業務の効率を上げることを考え、ネットワークシステムを導入しました。実際に使用して、相談票の入力項目が整理されており、記録作業が簡素化しチェックボックスで選択が可能であり、その結果として入力ミスが減り作業効率の向上につながることができました。また、継続相談の履歴が時系列で表示されるため、継続して対応している方からの相談にも過去の相談を即座に参照することができ一貫性のある対応が可能となりました。

◇周知活動

当センターでは年に1回センターだよりを発行していますが、更なる取り組みとして指定難病を受けていない方、難病ではないかと不安を抱いている方などを含め、当センターの周知または利用を広げる目的として、センターの情報を記載したパンフレットを拠点病院をはじめ協力病院、関係機関各所に配置しました。

◇難病患者就職支援

難病を抱えながらも就労を継続したいとの相談も多く、難病患者就職サポーターが出張相談を月1回当センターで実施しています。東予・南予からの就労相談も多数あり、連携を図って対応しています。これまでは、当センターでの相談のみでしたが、今後は東予・南予に出張相談を検討しています。



パンフレット

『相談してよかった』と思えるセンターであるよう、愛媛に暮らす難病患者さん・ご家族にとって何ができるか、こういった存在になれるかを考え、微力ながらもできることをひとつずつ着実に行動に移すことで前進していきたいと思っています。

5

難病対策の動向について

前号（62号）では、「厚生労働省難病対策委員会・小児慢性特定疾病対策委員会の審議状況」、「新規指定難病の追加及び既存指定難病の病名変更」及び「難病対策に関する令和7年度予算」をご紹介しました。

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から閲覧することができます。

- 前号（62号）

<https://www.nanbyou.jp/wp-content/uploads/2025/07/news62.pdf>

- 難病研究財団ニュース 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8年度概算要求についてご紹介いたします。

1. 厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・社会保障審議会小児慢性特定疾病対策部会 小児慢性特定疾病対策委員会（以下「合同委員会」）の審議状況について

令和7年8月26日に開催された合同委員会の委員会資料及び議事録は、厚生労働省のホームページで閲覧できます。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_127746.html



（1）既存の指定難病に対する医学的知見の反映について

今回の合同委員会では、今後の指定難病の診断基準・重症度分類のアップデートの取り扱いについて審議され、昨年末の合同委員会です承された取り扱いを継続することとなりました。

① 指定難病の診断基準及び重症度分類は、第42回指定難病検討委員会（令和3年11月24日）から第48回指定難病検討委員会（令和4年4月11日）において、最新の医学的知見を踏まえたアップデートの検討が行われ、189疾病について改訂が行われました。

② このアップデートにより、一部の疾病については、既認定者のうち新たな診断基準等に該当しない患者が生ずる場合があることが判明したため、第73回難病対策委員会・第4回小児慢性特定疾病対策委員会（合同開催：令和6年11月26日）及び第74回難病対策委員会・第5回小児慢性特定疾病対策委員会（合同開催：令和6年12月26日）において審議され、「過去の診断については新たな基準を適用しない。現状の判断については新たな基準を適用すること。また重症度分類については、一律、新たな重症度分類を適用すること。」が了承されました。

ア 診断基準

新規認定患者 … 新診断基準を適用

既認定患者 … 引き続き指定難病患者として取り扱う。

（旧診断基準でこれまでに診断済）

イ 重症度分類

現時点における状態を評価するため、一律、新たな重症度分類を適用する

③ 診断基準等については、今後も、最新の医学的知見に基づくアップデートが想定されることから、上記委員会で②の扱いでよいと審議され、同様の扱いでよい旨、了承されました。

（2）臨床調査個人票の更新申請の期間延長に関する検討について

特定医療費（指定難病）受給者証の更新は毎年必要ですが、長期にわたり療養が必要であり状態の変化がない患者もいることから、臨床調査個人票の更新申請の期間延長に関する検討方針が難病対策課から次のとおり示され、その方向性について審議が行われ、了承されました。

① 令和6年7月に、各疾病の研究班代表者に、臨床調査個人票及び医療意見書の提出頻度について適切と思われる頻度を尋ねたところ、約6割の研究班から更新期間は、2年もしくは3年以上に1回の頻度とすることが可能ではないかとの意見がありました。まずは、各指定難病について検討を行い、今後、調整が整い次第、各小児慢性特定疾病についても検討を行う予定です。

- ② 医薬基盤・健康・栄養研究所の難病データベースの情報を基に、各指定難病について、平成30年に診断された患者に絞り、その後5年間の重症度分類の推移の調査を行い、割合等の統計データを抽出する予定としています。
- ③ その後、各指定難病について、医学的知見も踏まえ、更新期間の延長がどの程度可能であるのかについて疾病横断的な検討を行い、その結果を指定難病検討委員会に報告し、更新期間延長の可否について審議いただき、その審議結果を難病対策委員会に報告する予定です。
- ④ 平成30年時点の指定難病は331疾病であり、検討には相当な時間を要することから、令和8年度末を目安にレビューを行うことを目標として、検討中です。その際、延長可能と判断された疾病については、令和10年4月1日から順次、適用開始することを予定しています。

2. 難病対策に関する令和8年度概算要求

(単位：億円)

事 項	令和8年度 概算要求額	令和7年度 予算額
難病対策関係概算要求	1,488	(1,427)
(1) 医療費助成の実施	1,327	(1,294)
・ 難病医療費等負担金	1,325	(1,291)
・ 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	11	(11)
(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	7.5	(7.3)
(主な事業)		
・ 難病医療提供体制整備事業	5.9	(5.7)
・ 難病情報センター等事業	0.5	(0.5)
(4) 難病に関する調査・研究などの推進	143	(115)
(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	16	(11)
・ 難病等制度推進事業	0.9	(0.9)
・ 難治性疾患等政策研究事業／難治性疾患実用化研究事業	120	(103)

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、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》 コウイキヤクイタンホウジン 公益財団法人 ナノビョウイカクケンキョウサ イタン 難病医学研究財団
	個人	1口 1万円 (1口以上何口でも結構です)		
寄付 (随時)		金額は問いません	当財団ホームページ 「ご寄付のお申込連絡」 または寄付申込書 (ご送付いたします) ※当財団ホームページから お申込の連絡や申込書の ダウンロードができます	

◎ご不明の点は、財団事務局までお問い合わせ下さい。

発行所 公益財団法人 難病医学研究財団

〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町 1 丁目 7 番地
ひまわり神田ビル 2 階

電 話 03 - 3257 - 9021

<https://www.nanbyou.jp>

【難病情報センター】

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