No. 65
2026. 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「モンゴル大草原で考えた日本の難病研究」

理　事　竹内　勤 …… 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．難病相談支援センターの活動状況

新潟県・新潟市難病相談支援センター　渡部　葉子 …… 28

4．令和８年度の公募事業について …… 30

5．難病対策の動向について …… 31

巻頭の言葉

モンゴル大草原で考えた日本の難病研究



公益財団法人難病医学研究財団　理事
埼玉医科大学　学長　竹内　勤

難病という言葉は、人によって受け止め方が大きく異なり、まさに“難しい”の一言に尽きます。それは患者さんや社会だけでなく、医療者にとっても難しいのは、昔も今も変わりありません。患者さんの数が少なく症状が多様、病態が多岐に渡り、一つの病名では括れない、原因が不明である。診断方法は、遺伝学的検査、免疫学的検査、病理学的検査、画像検査と、臨床医学的所見などの組み合わせによっており、そのアプローチは疾患によって大きく異なる、治療法の進歩は著しく、その適応は同じ病名でも異なっているなどなど、です。近年、難病に関する情報は、急速かつ加速度的に高まっており、それをキャッチアップし、正しく理解して、伝えるには、大きな労力が必要です。

さて、私の専門領域である免疫疾患、特に全身性自己免疫疾患に関して最近感じる事を書き留めました。全身性エリテマトーデスでは、ステロイドに加えて免疫抑制薬が使用されるようになってから数十年が続き、分子標的治療が近年承認され、新しい治療の時代となりました。標準的治療法も常にアップデートされ今日に至っています。それでもなお、多くの治療抵抗性の患者さんを目の前に、新しい薬剤開発が続けられています。2019年に、この疾患をより良く捉えるために、国際的な分類基準の改訂が行われました。旧基準にはなかった、間接蛍光抗体法による抗核抗体価80倍以上が、必須項目として加えられたのです。この基準変更に伴う疫学像の変化は、避けられません。しかし、より良くこの疾患を分類しようとすると、この免疫学的検査項目は必須であったとの判断によるものです。指定難病の認定にも大きく影響する変更でした。シェーグレン症候群にも、同様のことが起こりました。2025年のコンセンサス会議を経て、病名がシェーグレン病に変更になり、研究目的以外には、原発性と２次性を区別しないという、大きな国際的改訂です。まだ、この改訂は、指定難病の病変変更には反映されていません。この疾患に対する認識は、この変更の前から少しずつ変化していました。地道な臨床研究によって、重症臓器障害を有する患者さんはもちろん、それがない患者さんであっても、乾燥症状によるQOLへの影響は極めて大きく、その自然歴を変えなければならないという機運が強まっていったことなどが挙げられます。病態と関連した分子を標的とする治療薬の開発が進められています。全身性自己免疫疾患の領域では、病名の見直し、分類基準の改訂、治療薬の開発、承認後の安全性の評価、標準的治療戦略の見直しなど、毎年と言って良いほど新しい作業が行われ、日々刻々、新しい研究成果が報告され前進しています。

日本では、熊本地震や関東地方で水害や土砂崩れなど自然災害の報道があり、心を痛める日々が続きます。被災された皆様には心よりお見舞い申し上げます。本年の８月後半、学会の招きでモンゴルのウランバートルに出張しました。ウランバートル近郊の草原の中に建てられたゲル（小さなテント）で若手医師・研究者30名ほどに囲まれて全身性自己免疫疾患に関する講演を行ってきました。乾燥し澄み渡った青空の下、気温20度の爽やかな夏日でしたが、冬には零下四十度の酷寒となる緑一面の大地でした。最新の医薬品も十分でない医療環境で、男性の平均予命が70歳とのこと。遊牧民の男性の多くは、自ら医療機関を訪れることが少ないのが、最大の原因であるとのこと。その理由が科学的に検証されているわけではないと思いながら、ゲルの窓の外を見ると、その言葉に納得してしまいました。モンゴル馬に乗った遊牧民が、人口の30倍ほどいる家畜と共に、大草原をゆっくりと移動している姿を何度となく目にしたからです。暮らしている地域によって価値観が大きく違うことに、圧倒されました。改めて、この日本でも地域それぞれの暮らしがある中で、より良い難病研究を推進していくことの大切さを痛感した、貴重な体験でした。

1 財　団　の　概　要

設立の経緯

現代医学の進歩は、多くの病気の原因を解明するとともに、その治療方法を確立して人々の健康の増進に大きく寄与してまいりましたが、今日なお原因が究明されず、治療方法も確立されていない病気は多く、その患者も相当数おられます。このため、患者の方々の苦しみやその家族の方々の経済的、精神的負担は大きく、また、誰がいつどこで罹患するかもしれないという不安があり、国民の関心は高くなっております。

このような難病の原因を解明し、治療方法を開発するには、医学はもちろん薬学をはじめ関連諸科学の連携と協力が重要です。より幅広い研究体制づくりや研究開発の方途を講ずるためには、政府の行う研究の助成にとどまることなく、民間資金による積極的な協力活動が望まれてまいりました。

このような情勢の中で、経済界をはじめ各方面からも積極的な協力を進めようとする気運が高まり、難病に関する研究の推進とその基礎となる医学研究の振興を図るために、各方面のご賛同を得て、昭和48年10月、財団法人医学研究振興財団が設立され、昭和59年９月に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。

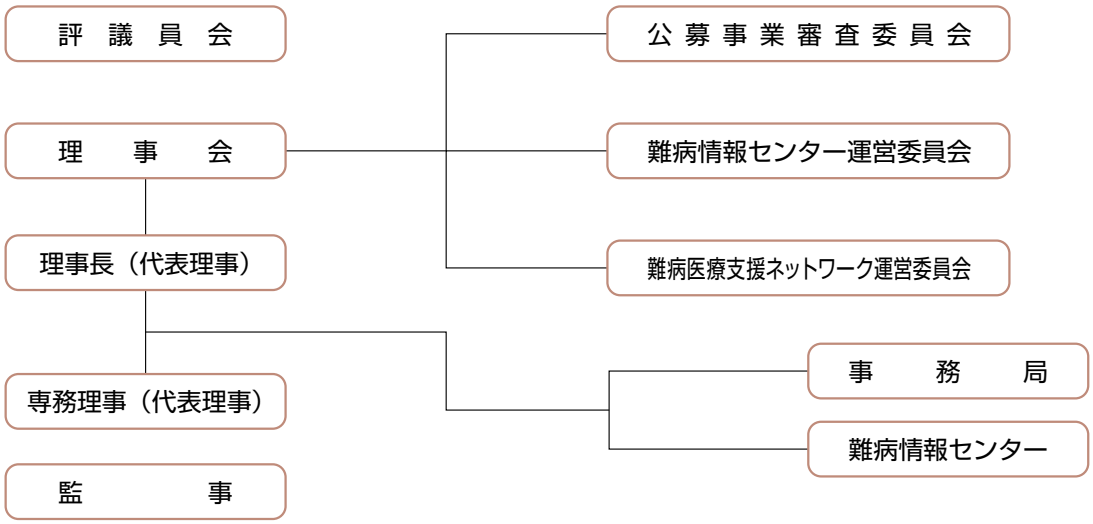
事 業 内 容

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8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
	竹内　　勤	埼玉医科大学　学長
	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
	千葉　　勉	関西電力病院　特任院長
	錦織　千佳子	名古屋大学環境医学研究所　特任教授
	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

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６年度受賞者の研究報告概要

令和６年度までに本助成事業の受賞者は、355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その概要報告を求め、本年度は、11名より提出を受けました。

一　般　枠　６名

50 音順

上村 麻衣子	前頭側頭葉変性症に対する、脳血管周皮細胞および神経炎症を標的としたタウ病態治療戦略	前頭側頭葉変性症
	大阪公立大学大学院医学研究科　講師	
棗田　　威	潰瘍性大腸炎における抗インテグリン$\alpha v\beta 6$自己抗体の臨床的意義と病態解明	潰瘍性大腸炎
	京都大学医学部附属病院消化器内科　特定病院助教	
笹井　恒雄	自己抗原への免疫応答システムに着目した皮膚筋炎関連間質性肺炎の層別化と病態解明	皮膚筋炎、間質性肺炎
	Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, The Ohio State University	

原　　悠	LRBA の機能の多様性に着目した LRBA 欠損症の新たな疾患概念の確立と根治的治療法の開発	原発性免疫不全症候群
	東京科学大学腎臓内科　非常勤講師	
村松　　憲	キメラ自己抗体受容体 T 細胞療法を用いた水疱性類天疱瘡の根治利用の開発	水疱性類天疱瘡
	北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室　助教	
森本　　悟	筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン認知症複合（Kii ALS/PDC）のニューロン−グリア−ミトコンドリア連関に立脚した病態解明と創薬研究	紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン認知症複合（Kii ALS/PDC）
	三重大学大学院地域イノベーション学研究科 リサーチフェロー	

臨　床　枠　4 名

50 音順

大野　陽哉	非定型パーキンソニズムにおける自己免疫病態の解明と治療法の開発	進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核症候群、多系統萎縮症
	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野　医員	
白井　雄也	ゲノム−プロテオミクスの統合解析による間質性肺疾患の線維化病態の解明	特発性肺線維症
	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器･免疫内科　特任講師	
宮部　千恵	再発性多発軟骨炎における臓器特異的抗原を用いた新規診断・治療法の確立	再発性多発軟骨炎
	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター　准教授	
向野　隆彦	表面筋電図を用いた神経筋疾患の革新的診断法の開発：針筋電図を代替する低侵襲かつ高精度な新規手法	筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症､筋ジストロフィー、重症筋無力症などの神経筋疾患全般
	九州大学病院脳神経内科　助教	

疫　学　枠　1 名

濵　　由香	脊髄小脳変性症の構造変異・リピート伸長変異の網羅的同定による分子疫学の完成	脊髄小脳変性症
	国立精神・神経医療研究センター病院ゲノム診療部　医師	

前頭側頭葉変性症に対する、脳血管周皮細胞および神経炎症を標的としたタウ病態治療戦略



大阪公立大学大学院医学研究科　講師
上村　麻衣子

1．研究背景

前頭側頭葉変性症（FTLD）は、性格変化、行動異常、言語障害、認知機能低下などをきたす進行性の神経変性疾患です。FTLDの一部では、タウ蛋白質が異常な凝集化をきたし、神経細胞やグリア細胞内に蓄積します。このタウ病変は、徐々に脳内に広がり、神経細胞障害や脳機能低下を引き起こします。

近年、神経変性疾患では、神経細胞そのものだけでなく、周辺のグリア細胞や脳血管細胞、神経炎症の関与が、病態進行に大きく関与することがわかってきました。特に脳血管の周皮細胞は、タウオパチー早期では、異物の貪食分解作用や血管への排出作用等を介して、タウオパチーに保護的に働くと考えています。けれども、タウオパチー進行期においては、異常血管新生やグリア細胞の異常が引き起こされ、タウオパチーの病態を促進する可能性も示唆されています。

しかし、そのメカニズムについては、複数の因果関係が示されており、完全には解明されていません。

2．研究目的

本研究では、FTLDにおけるタウ病態の進展に、脳血管周皮細胞および神経炎症がどのように関与するかを明らかにすることを目的としました。特に、周皮細胞がミクログリアの炎症反応や神経障害を介してタウ病態に影響するかを検討しました。

3．研究方法

家族性FTLDの変異タウを形質導入したトランスジェニックマウス（PS19マウス）と、周皮細胞の成熟や血管周囲への遊走に関与するPdgfrbを半欠失したマウス（Pdgfrb+/－マウス）を交配し、タウ病理やグリア細胞の活性化、炎症系シグナルの変化を、病理学的解析および海馬のプロテオーム解析によって調べました。さらに、シングルセルRNAシーケンス（scRNA-seq）を用いて、周皮細胞の機能低下が、血管径細胞やグリア細胞にどのような影響を及ぼすか調べました。

4．研究結果

PS19マウスでは、加齢に伴ってタウ病理、神経細胞障害と脳萎縮、グリア細胞や補体の活性化、酸化ストレス、細胞老化が進行しました。この現象は、Pdgfrb+/－によって、有意に抑制されました。

scRNA-seqの結果、特にミクログリアでの変化が強く、PS19で著明に増加したDisease-associated microglia（DAM）やInterferon-related microglia（IFN-microglia）が、PS19；Pdgfrb+/－で抑制され、野生型に近い状態まで改善していました。

さらに、ミクログリアと周皮細胞の遺伝子変化の関連を解析したところ、PS19マウスでは周皮細胞でストレス応答が増加し、特にインターフェロン関連シグナルを含む炎症性変化が高まっていました。これらの変化は、ミクログリアの異常活性化と強く相関していました。（図１）

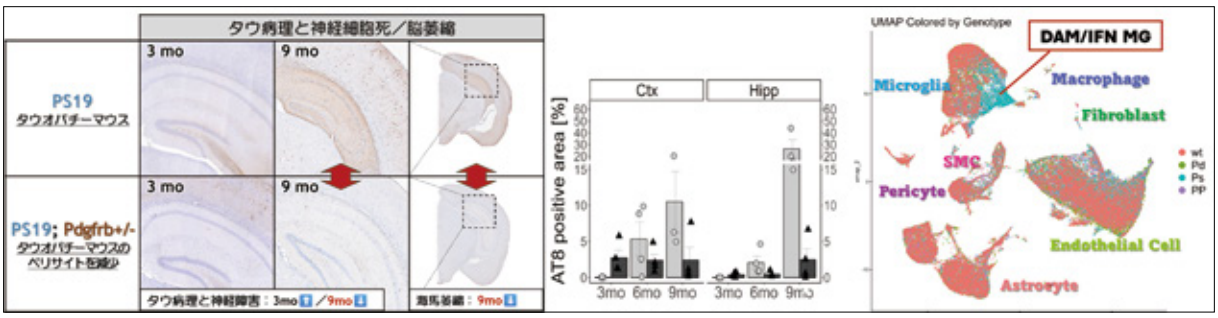


図１．Pdgfrb＋/－による、PS19のタウ病理抑制効果（左・中央）と、DAM/IFNミクログリアの変化（右）

以上より、タウ病態下では、周皮細胞にストレス応答が生じ、それに伴う炎症性物質やインターフェロン関連シグナルがミクログリアを異常に活性化させ、タウ病態や神経障害を悪化させている可能性が示唆されました（図２）。

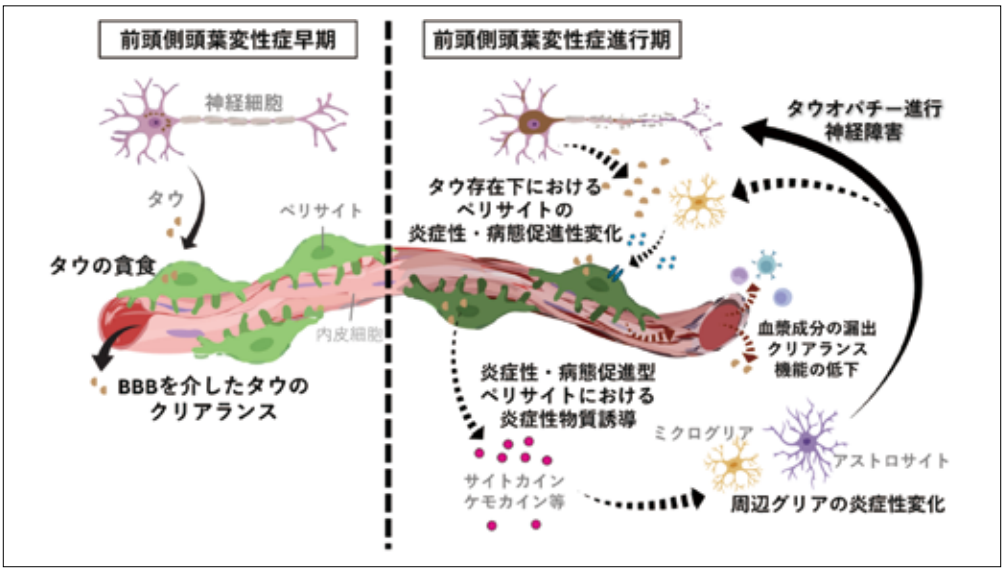


図２．タウ－脳血管－グリア細胞の関係図（模式図）

5．考察・意義

本研究により、FTLDのタウ病態は神経細胞単独の異常としてではなく、脳血管周皮細胞、ミクログリア、神経炎症を含む脳内環境全体の相互作用として理解すべきであることが示されました。

特に、周皮細胞が炎症応答を調節し、それを介してタウ病態や神経障害に影響する可能性を示した点は、本研究の重要な成果です。これは、従来あまり注目されてこなかった血管壁細胞を、FTLDの新たな治療標的として位置づける知見と考えられます。

6．今後の予定

今後は、周皮細胞や血管壁関連分子、炎症制御分子を標的とした介入を進め、タウ病態を抑制できるかをさらに検討する予定です。また、血管障害や神経炎症を指標とした新たな診断法・病態評価法の開発につなげたいと考えています。

7．謝辞

本研究は、公益財団法人難病医学研究財団のご支援により実施することができました。心より感謝申し上げます。今後も、難治性神経変性疾患の病態解明と治療法開発に向けて研究を進めてまいります。

潰瘍性大腸炎における抗インテグリンαvβ6自己抗体の臨床的意義と病態解明



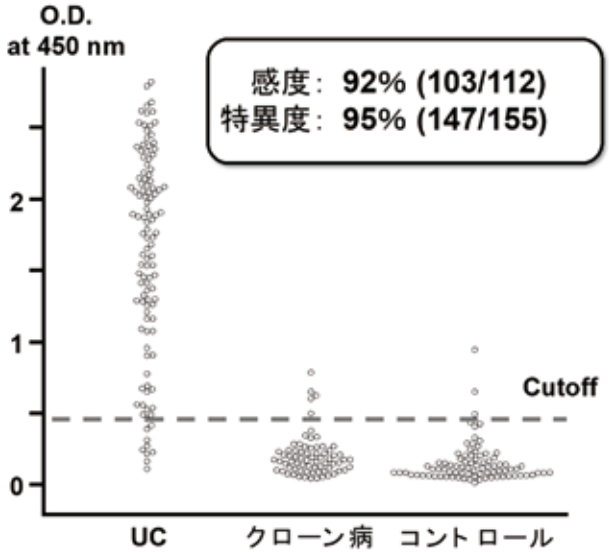
京都大学医学部附属病院消化器内科　特定病院助教
楽田　威

潰瘍性大腸炎は、大腸に慢性的な炎症が起こる病気で、腹痛、下痢、血便などを繰り返し、患者さんの生活の質を大きく損ないます。現在は症状や内視鏡検査、血液検査などを組み合わせて診断や病状評価を行っていますが、この病気に特有で、診断や病状の評価に役立つ血液マーカーは十分ではありません。



そこで本研究では、潰瘍性大腸炎の患者さんの血液中にみられる抗インテグリンαvβ6自己抗体に注目し、この抗体が診断や病態の理解に役立つかを検討しました。

これまでの研究で、この自己抗体は他の病気に比べて潰瘍性大腸炎でみられやすいことが分かっていました。本研究ではさらに、より多くの患者さんの検体を用いて解析を進め、この自己抗体が潰瘍性大腸炎の診断や病状の評価に役立つ可能性を確認しました。血液検査でこの抗体を調べることにより、診断の助けになるだけでなく、病気の状態を把握する手がかりになる可能性があります。将来的には、診断を補助し、患者さんの負担を少しでも軽くすることにつながる可能性があると考えられます。大規模な検証では、潰瘍性大腸炎に対して良好な診断能が示されており、本研究の方向性を支持する結果となっています。

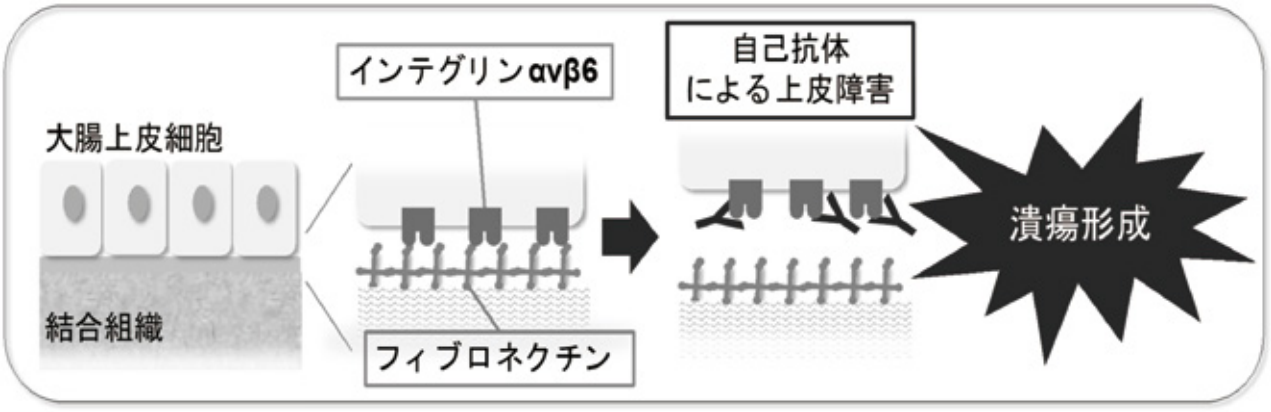


次に、この自己抗体がどのように病気に関わるのかを調べました。インテグリンαvβ6は、大腸の表面を覆う細胞に存在し、腸の粘膜を守る働きに関わる分子です。本研究では、この自己抗体がインテグリンαvβ6と相手分子との結合を妨げる可能性を検討しました。その結果、これまでに知られていたフィブロネクチンとの結合阻害に加えて、別の関連分子との結合も妨げる可能性が示されました。

これは、この自己抗体が腸の粘膜を守る仕組みに影響している可能性を示す結果です。こうした知見は、潰瘍性大腸炎でなぜ炎症が続くのかを理解するうえでも重要と考えられます。

また、この自己抗体が病気を直接引き起こすかどうかを調べるため、患者さん由来の抗体を用いたマウス実験や、インテグリンαvβ6を使った免疫モデルの検討も行いました。しかし、今回の研究期間内では、潰瘍性大腸炎に特徴的な腸の粘膜障害を明確に再現するには至りませんでした。さらに、腸内細菌との関係についても検討を進めましたが、標的となる細菌の同定にはまだ至っていません。これらの結果から、この自己抗体の役割を明らかにするには、さらに条件を工夫した動物実験や追加の解析が必要であることが分かりました。

以上より、抗インテグリンαvβ6自己抗体は、潰瘍性大腸炎の新しい血液マーカーとして有望であることが示されました。一方で、この抗体がどのように病気の発症や悪化に関わるかについては、今後さらに詳しい検討が必要です。今後は、より適切な動物モデルや追加の詳しい検討を通じて、この自己抗体の役割を明らかにし、早期診断や新しい治療法の開発につなげることを目指します。



自己抗原への免疫応答システムに着目した皮膚筋炎関連間質性肺炎の層別化と病態解明



Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, The Ohio State University
笹井　恒雄

研究背景と目的

皮膚筋炎は筋肉および皮膚に炎症が生じる自己免疫疾患である。抗MDA5抗体陽性例では間質性肺炎を高頻度に合併し、発症から短期間で重篤な呼吸不全へ進行するケースが少なくない。現行の治療でも救命困難な症例が存在することから、早期に重症化リスクを層別化し、適切な治療方針を選択することが臨床的に急務である。

本疾患では、同一の抗体陽性であっても病態の進行様式に顕著な個人差が認められる。治療抵抗性を示す急速進行例がある一方、比較的安定した経過をたどる患者も存在する。抗体価は疾患活動性と一定の相関を示すが、個々の重症度や予後を十分に説明するには限界がある。本研究では抗体の「量」ではなく「質」、すなわち抗体がMDA5タンパク質のどの部位（エピトープ）を認識するかという観点に着目した。我々はこれまでの予備検討において、特定のエピトープ（100アミノ酸からなるペプチドXおよびペプチドY）に対する高反応性が治療抵抗性と関連することを見出しており、本研究ではこの知見を多施設患者集団で検証するとともに、抗原認識の分子基盤と肺組織における免疫病態を明らかにすることを目的とした。

研究成果

1．ペプチドX特異的抗体と治療抵抗性の関連（多施設コホートによる検証）

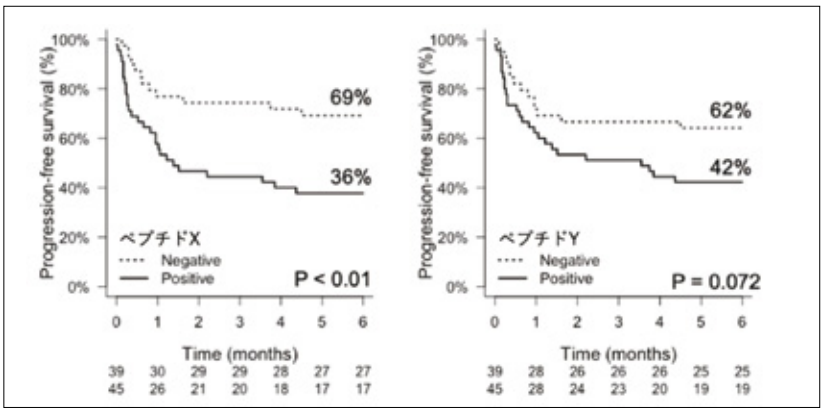
多施設共同研究で収集した患者血清を対象に、ペプチドXおよびペプチドYへの反応性をELISAで定量評価した。治療抵抗群ではペプチドXへの反応性が非抵抗群と比較して有意に高値であった。一方、ペプチドYへの反応性は両群間で有意差を認めなかった。

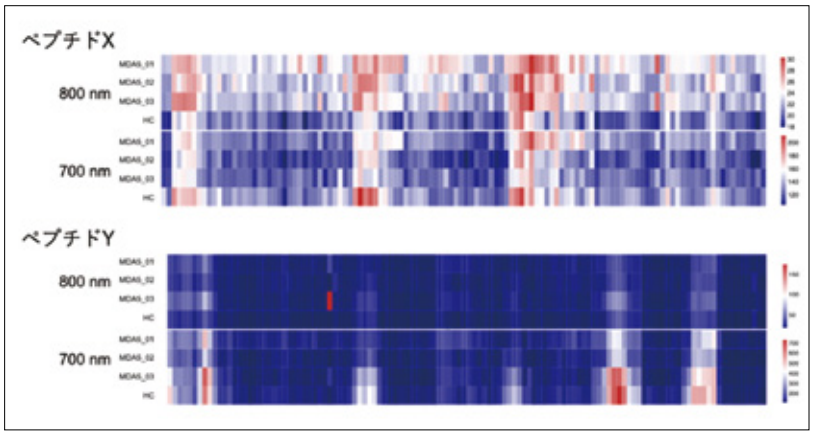
ROC曲線からカットオフ値を設定し陽性・陰性に分類したところ、ペプチドX陽性群の間質性肺炎無増悪生存率は36%と、陰性群（69%）と比較して有意に低値であった（P<0.01）。ペプチドY陽性群でも42%と陰性群（62%）より低い傾向が認められたが、統計学的有意差には至らなかった（P=0.072）。以上より、自施設における予備データを多施設コホートで独立に検証し、ペプチドX反応性が治療抵抗性の予測指標となりうることが示された。

2．立体構造依存的なエピトープ認識

ペプチドXを構成する10アミノ酸の直鎖ペプチドを合成し、ペプチドX反応性陽性血清との反応性をOdysseyシステムを用いた蛍光イムノアッセイで検討した。シグナルは800nmチャンネルで検出し、700nmチャンネルをノンスペシフィックなバックグラウンド補正に用いた。

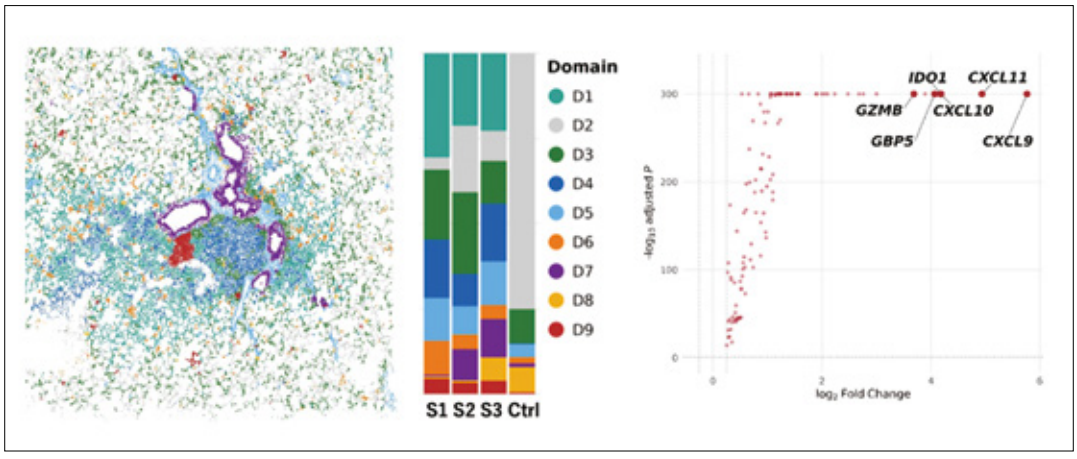
直鎖ペプチドでは反応性が消失したことから、治療抵抗性と関連する抗体が認識するエピトープは立体構造依存性（コンフォメーショナル）であることが示された。





３．肺組織における空間的遺伝子発現解析

抗MDA5抗体陽性間質性肺炎の摘出肺病理標本を用いてVisium空間遺伝子発現解析を実施し、健常肺との比較を行った。遺伝子発現パターンに基づき肺病理組織は主に９つのドメインに分類された。そのうち免疫活性化ドメインでは、ケモカインCXCL9・CXCL10・CXCL11の発現が健常肺と比較して有意に上昇していた。これらのケモカインはIFN誘導性ケモカインであり、インターフェロンシグナル経路が活性化していることが示唆された。



総括

本研究により、抗MDA5抗体陽性間質性肺炎において、ペプチドXに対するエピトープ特異的抗体反応性が治療抵抗性および予後不良と関連することが多施設コホートで検証された。また、当該エピトープ認識は立体構造に依存することが明らかとなった。さらに空間的遺伝子発現解析から、肺局所におけるCXCL9/10/11を介した免疫活性化が示唆された。

LRBAの機能の多様性に着目したLRBA欠損症の新たな疾患概念の確立と根治的治療法の開発



東京科学大学腎臓内科　非常勤講師
原　悠

緒言

LRBA欠損症は原発性免疫不全症（指定難病65）に分類される希少難病である。LRBA欠損症の病態仮説は比較的新しく、2015年にScience誌へ発表された報告が元になっている。LRBAはT細胞において免疫チェックポイント分子であるCTLA-4受容体と結合しCTLA-4の細胞膜への輸送を促進させるが、LRBA欠損症ではこの機能が障害される。しかし、その後の臨床研究によりCTLA-4を外的に補充しても治療効果が乏しく、LRBAの病態を「CTLA-4単一分子モデル」では説明できないことが明らかになった。

この矛盾を解く鍵は研究代表者らが見出した腎臓におけるLRBAの制御機構にある（***PNAS.*** 2022）。研究代表者は、腎臓において尿量を決定するPKA/AQP2水チャネルシグナル機構を解明してきた。抗利尿作用を有するPKA活性化剤の分子標的を探索する過程で、尿濃縮に必須のPKAのアンカータンパクとしてLRBAを同定した。LRBAは複数のタンパク-タンパク結合ドメインを有する巨大アンカータンパクであり、PKA以外のタンパクとも結合しうる。本研究では、LRBA欠損症の疾患概念を「CTLA-4単一分子モデル」から「膜輸送関連分子の複合型機能不全モデル」へと刷新させる。

方法

LRBAはCTLA-4やAQP2以外の膜タンパクにおいても膜輸送量を制御している可能性が高い。そこで、膜輸送量を定量化するためにWTマウスと*Lrba*ノックアウトマウスの腎臓の膜分画を抽出し、プロテオミクスを実施する。*Lrba*ノックアウトマウスにおいて膜輸送量が低下する膜タンパクを明らかにする。

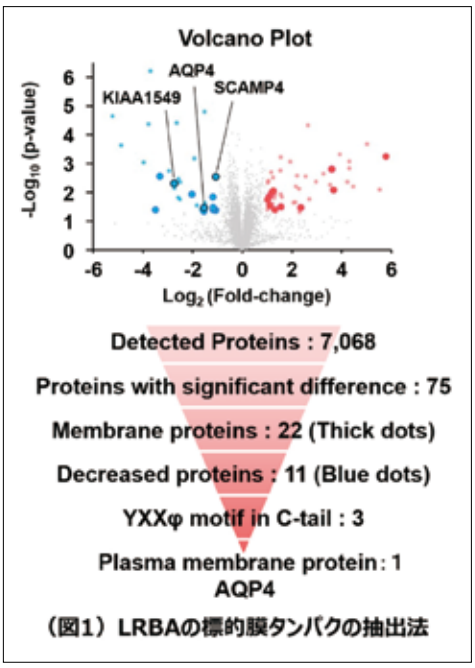
*Lrba*ノックアウトマウスと同様にLRBA欠損症患者においても尿濃縮障害の表現型がみられるかを明らかにするため、レジストリ解析を行う（倫理審査番号：M2022-343）。対象は、2012年から2025年に遺伝学的検査によりLRBA欠損症と診断された患者とした。LRBA欠損症に１型糖尿病を合併する患者は、尿糖により尿比重が高値となる可能性があるため、解析から除外した。LRBA欠損症は、常染色体潜性遺伝形式であり、日本での推定患者数は数十名にとどまるため、症例の収集が困難である。近親婚の文化的背景から中東地域に患者が集積しており、このためイラン・テヘラン大学との共同研究を通じて症例を収集した。

結果①　LRBAが活性を制御する膜タンパクの解明

LRBAはYXXϕモチーフを介してCTLA-4に結合し、CTLA-4の細胞膜への輸送を促進させる。YXXϕモチーフは種々の膜蛋白が有するモチーフであるが、LRBAとの関連は明らかでない。そこで、膜分画プロテオミクスを用いて、*Lrba*ノックアウトマウスの腎臓において膜輸送量が低下するタンパ

クをスクリーニングした（**図１**）。Uniprot databaseを用いて、検出されたタンパクの中から膜タンパクを抽出し、その中からC末端にYXXφモチーフを有するタンパクとしてAQP4, SCAMP4, KIAA1549を同定した。その中でもAQP4は、CTLA-4と同様に膜輸送量がYXXφモチーフによって制御されており着目した。

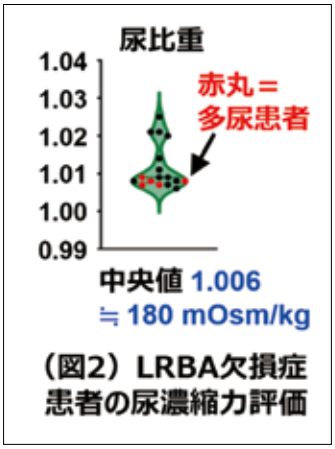
AQP4とLRBAの結合を評価すると、予想通りAQP4はYXXφモチーフ（Y277MEV）を介してLRBAと結合していた。さらに、PKAのリン酸化サイトであるKGS276のserineがリン酸化された場合のみAQP4とLRBAは結合した。LRBA-PKA複合体は、腎臓においてAQP2のみならずAQP4のリン酸化を同時に制御し、両者を細胞膜へ輸送することで尿から水を再吸収していた。



（図1）LRBAの標的膜タンパクの抽出法

結果②　LRBA欠損症患者における腎表現型の解析

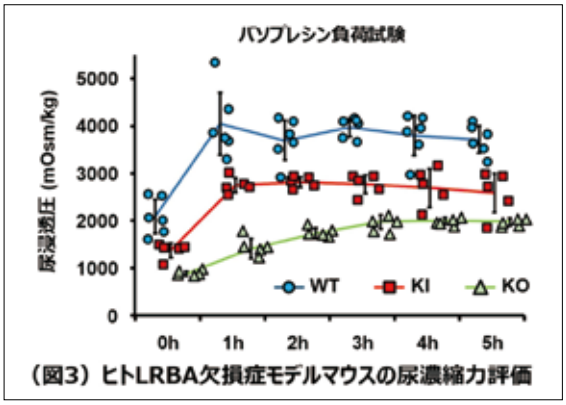
遺伝子検査によりLRBA欠損症と診断された43名の患者を登録した。そのうち５名の患者は１型糖尿病を合併しており、解析から除外された。38名の患者が解析対象となり、そのうち97%に慢性下痢の合併症を認めLRBA欠損症の表現型として矛盾しなかった。尿検査を実施した17名の患者では、尿比重の中央値は1.006と低値であり、５名の患者において２L/m²/日（成人換算 3L/日）以上の多尿を認めた（**図２**）。



（図2）LRBA欠損症患者の尿濃縮力評価

結果③　*Lrba-R1442Q*ノックインマウスを用いたLRBA欠損症の尿濃縮病態の解明と治療法開発

LRBA欠損症患者の末梢血単核球において、*LRBA-R1445Q*変異タンパクの発現量が消失することが報告されている。そこで、ヒトLRBA欠損症病態モデルマウスとして、ヒト*LRBA-R1445Q*に相当する*Lrba-R1442Q*ノックインマウスを作製した。*Lrba-R1442Q*ノックインマウスの末梢血単核球における変異LRBAタンパクの発現量はヒトと同様に低下していた。一方で、腎臓の髄質ではLRBA-R1442Qの発現量が残存していた。その機序として、腎臓髄質においてライソゾーム機能の低下がみられ、LRBA-R1442Qは分解を免れていた。その結果、*Lrba-R1442Q*ノックインマウスの尿濃縮能は部分的にしか障害されず、抗利尿ホルモンであるバゾプレシンへの反応性も維持されていた（**図３**）。よって、特定の*LRBA*変異においてはバゾプレシンの補充が多尿の治療薬となる可能性がある。



（図3）ヒトLRBA欠損症モデルマウスの尿濃縮力評価

キメラ自己抗体受容体T細胞療法を用いた水疱性類天疱瘡の根治利用の開発



北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室　助教
村松　憲

【背景】

水疱性類天疱瘡（BP）は高齢者に多い代表的な自己免疫性水疱症で、近年患者数が増加している。病態では、COL17（BP180）やBP230に対する自己抗体が関与し、とくにCOL17のNC16A領域は主要な自己抗原であり、抗NC16A抗体価は疾患活動性と相関する。現在の治療はステロイドや免疫抑制薬が中心だが、長期管理が必要で、副作用負担も大きい。一方で疾患特異的治療は未確立である。そこで、自己抗体産生B細胞を選択的に標的化できるCAAR（Chimeric Autoantigen Receptor）-T細胞療法に着目した。

【目的】

2025年度：BPの主要自己抗原であるNC16Aを用いたCAARを発現するT細胞を作製し、その機能を *in vitro* で評価することを目的とした（図１）。

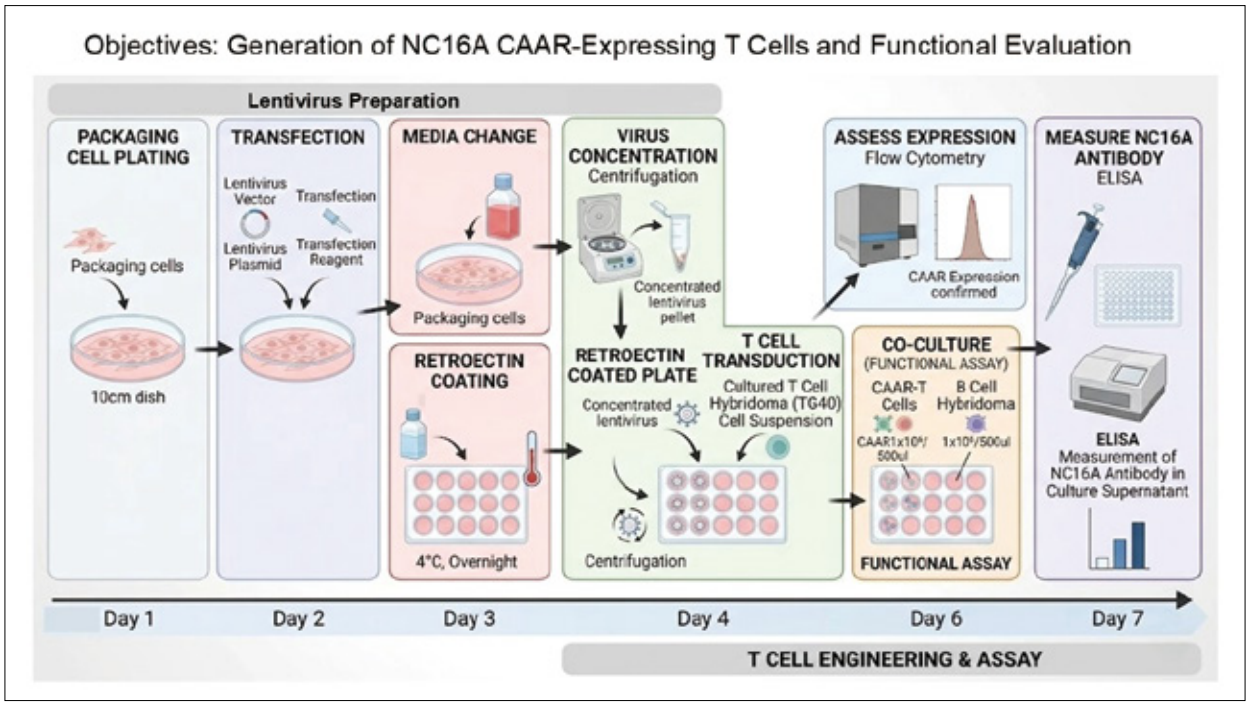


図１

【方法】

NC16Aを標的部位とし、mCD8 hinge/transmembrane、4-1BB、mCD3ζを組み込んだ第２世代CAARを設計し、レンチウイルスベクターを作製した。

まず初代T細胞で発現を検討したが表面発現効率は約13.3％と低かったため、TCR欠損で再現性の高いマウスT細胞ハイブリドーマTG40へ切り替えた。TG40ではCAAR発現率79.1％を確認した（図２）。機能評価には、病原性が確認されている抗NC16A抗体産生B細胞ハイブリドーマTS39-3を用い、CAAR発現TG40との共培養を行った。培養上清中の抗NC16A抗体量をELISAで測定し、あわせてIL-2産生も評価した。

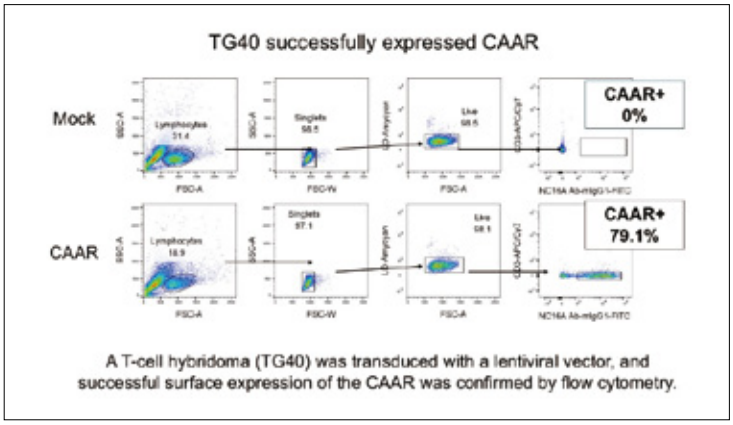


図２

【結果】

CAAR発現TG40とTS39-3を共培養すると、TS39-3単独培養群に比べて抗NC16A抗体産生は有意に低下した（p=0.012）（図３）。

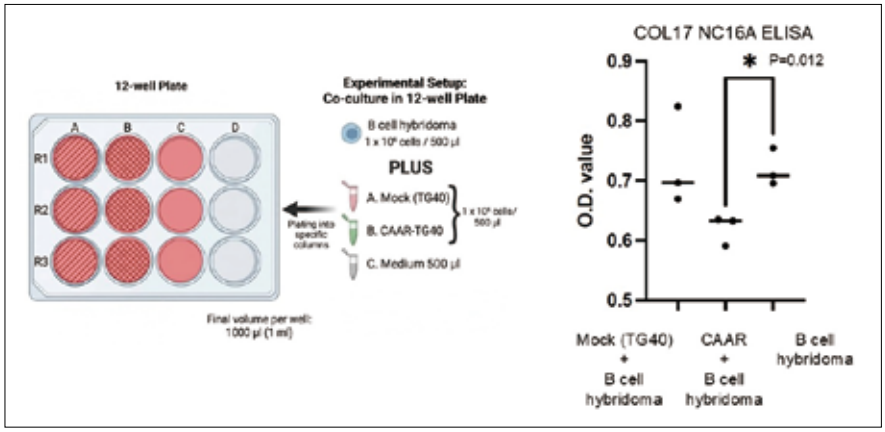


図３

また、IL-2産生はCAAR共培養群で有意に上昇した（p<0.001）（図４）。

これらの結果から、NC16A-CAAR発現細胞は病原性B細胞を認識して機能的に活性化され、自己抗体産生を抑制しうることが示唆された。

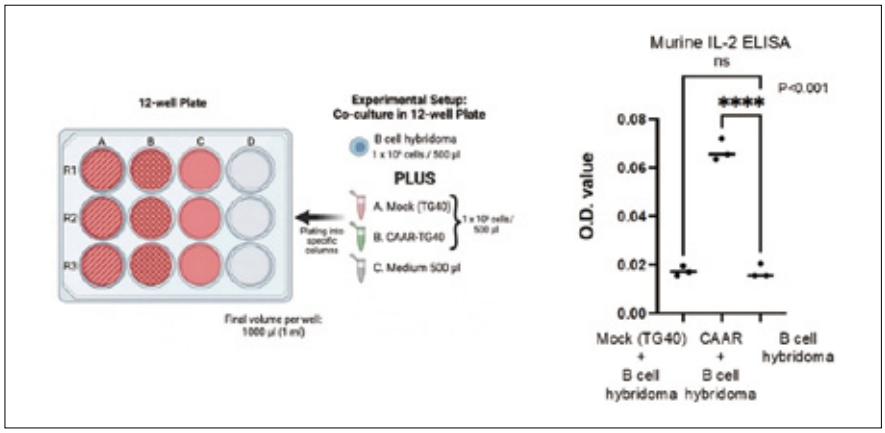


図４

【2026年度の予定】

NC16A-CAARの**in vitro評価の拡充**としてPrimary T細胞への導入効率のアップまたはソーティングによる濃度上昇を検討する。またアクティブBPマウスモデルに対して***in vitro*での検証**を進め、BPに対する疾患特異的治療としての実用化の可能性をさらに検討していく予定である。

筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（Kii ALS/PDC）のニューロン－グリア－ミトコンドリア連関に立脚した病態解明と創薬研究

三重大学大学院地域イノベーション学研究科　リサーチフェロー
森本　悟



1．はじめに

紀伊半島南岸には、昔から「足がなえて歩けなくなる病気」が多い地域があることが知られてきました。現在では、この地域にみられる筋萎縮性側索硬化症（ALS）と、パーキンソン症状や認知機能低下を伴うパーキンソン･認知症複合（PDC）は､共通した背景をもつ一つの病気のまとまりとして､「紀伊ALS/PDC」と呼ばれています。

この病気は、日本に特有のきわめて重要な神経難病です。しかし、患者さんの記録が残されてから長い年月が経った現在でも、なぜこの地域に多くみられるのか、何が発症に関わっているのか、十分にはわかっていません。原因となる遺伝子がはっきりしないため、動物モデルだけでは病気の本質に迫ることが難しいという課題もあります。

そこで私たちは、患者さんの血液からiPS細胞を作り、そこから神経の細胞を作製して病気を再現する研究を進めています。iPS細胞を使うことで、患者さんの体の中で起きている変化を、実験室の中で詳しく調べることができます。

2．これまでにわかったこと

これまでの研究では、紀伊ALS/PDCの患者さん５名にご協力いただき、血液細胞から患者iPS細胞を樹立しました。そして、このiPS細胞からアストロサイトという細胞を作製しました。アストロサイトは、脳や脊髄の中で神経細胞を支える大切な細胞です。神経細胞に栄養や環境を与え、興奮しすぎないように調整する役割を担っています。

その結果、患者さん由来のアストロサイトでは、細胞の形が通常と異なり、活性化した状態になりやすいことがわかりました。さらに詳しく調べると、「CHCHD2」という、ミトコンドリアの働きに関わる重要な分子が減っていました。ミトコンドリアは細胞のエネルギーを作る場所であり、その機能が低下すると細胞はうまく働けなくなります。実際に患者さん由来のアストロサイトでは、ミトコンドリアの数や構造に異常がみられ、神経細胞を守る働きの一つであるグルタミン酸の回収能力も低下していました。

一方で、ミトコンドリアの機能を助ける薬剤や、CHCHD2の発現を回復させる操作によって、この異常の一部が改善することも確かめられました。さらに、iPS細胞を樹立した患者さんの剖検脳・脊髄を調べたところ、実際の患者組織でも、運動野や脊髄前角のアストロサイトでCHCHD2の低下が確認されました。これは、患者iPS細胞から作った細胞が、患者さんの体内で起きている病気の特徴をよく再現していることを示しています。

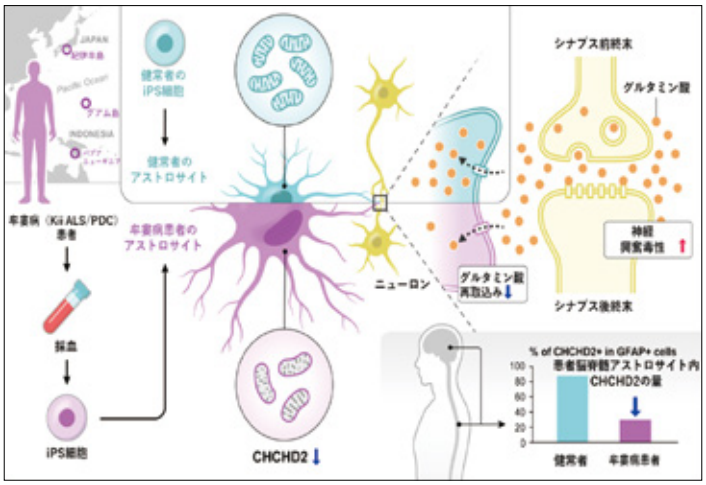


図１．紀伊ALS/PDC患者iPS細胞由来アストロサイトでみられた変化（紀伊ALS/PDCの病態）のまとめ

３．今回の助成研究で取り組むこと

今回の助成では、これまでのアストロサイト研究をさらに発展させ、病気で障害される複数の神経細胞そのものを詳しく調べます。紀伊ALS/PDCでは、障害されるのは一種類の神経細胞だけではありません。運動に関わる神経（ALSに関連）、動きや意欲に関わる神経（パーキンソン病に関連）、大脳の高次機能に関わる神経など（アルツハイマー病に関連）、脳と脊髄の広い範囲が影響を受けます。そこで本研究では、患者iPS細胞から次の３種類の神経細胞を作り、それぞれに共通する異常と、細胞ごとの違いを調べます。

まず、脊髄運動ニューロンを解析します。これは手足や体を動かすために必要な神経細胞で、ALSの中心となる障害部位です。次に、ドパミン産生ニューロンを解析します。これはパーキンソン症状に関わる重要な神経細胞です。

さらに、大脳皮質ニューロンを解析します。これは認知機能や高次脳機能にも関わる神経細胞です。

それぞれの細胞について、神経突起が短くなっていないか、細胞死が起きやすくなっていないか、細胞内に異常なタンパク質がたまっていないかを調べます。加えて、RNA-seqという方法で、細胞の中でどの遺伝子の働きが変化しているかを網羅的に解析します。これにより、病気の共通した仕組みを明らかにし、治療の標的となる分子や経路を見つけることを目指します。

また、すでにアストロサイトで見つかっているCHCHD2の低下が、これらの神経細胞でも共通して起こるのかを検証します。もし複数の細胞で共通しているなら、CHCHD2やミトコンドリア機能の異常は、この病気全体を支える重要な背景である可能性があります。

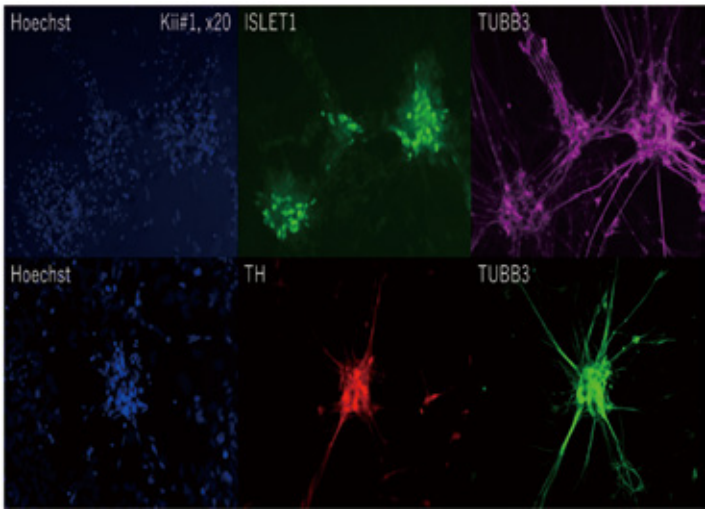


図２．紀伊ALS/PDC患者iPS細胞由来ニューロンの分化誘導（上段：運動ニューロン、下段：ドパミン産生ニューロン）

４．この研究で期待されること

本研究の大きな意義は、原因がまだ十分に解明されていない地域特有の難病に対して、患者さん自身の細胞から病気の仕組みを明らかにしようとしている点にあります。紀伊ALS/PDCでは、遺伝子変異が明確な単一遺伝子病とは異なり、病気の全体像をつかむことが難しいという特徴があります。そのため、患者iPS細胞は非常に強力な研究手段になります。

本研究によって、病気の共通した異常が明らかになれば、どの細胞でも効果を示す治療法の開発につながる可能性があります。特に、ミトコンドリア機能やCHCHD2に関わる異常が病気の中核にあるなら、それを標的とした新しい治療法の候補が見えてきます。これは、紀伊ALS/PDCの患者さんのためだけでなく、より広くALSや関連する神経変性疾患の理解と治療にもつながる可能性があります。

私たちは長年にわたり、紀伊ALS/PDCの臨床、疫学、病理、基礎研究を続けてきました。今回の助成を受けて、これまでに築いてきた患者さん由来iPS細胞の基盤をさらに発展させ、原因解明と治療法開発に一歩でも近づけるよう研究を進めてまいります。

５．おわりに

本研究は、患者さんやご家族、地域の皆様、そしてご支援・ご寄付をお寄せくださった方々のご理解とご協力によって成り立っています。紀伊半島に受け継がれてきたこの難病の謎を解き明かし、将来の治療へつなげることを目標に、引き続き着実に研究を進めます。

非定型パーキンソニズムにおける自己免疫病態の解明と治療法の開発



岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野　医員
大野　陽哉

非定型パーキンソニズムとは、パーキンソン病に類似した症候、すなわち運動緩慢、筋固縮、姿勢保持障害などの症候をきたす疾患群であり、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核症候群（CBS）、多系統萎縮症（MSA）などが含まれる。近年はParkinson-like disordersという名称への変更が提唱されている（Siddiqui, et al. 2025）。パーキンソン病ではL-Dopaを中心とする治療に対して一定の有効性が見られる一方、非定型パーキンソニズムでは薬物療法への効果は乏しく、嚥下障害や易転倒性などを早期に合併し徐々に進行するため日常生活が著しく障害される。

近年、PSP/CBS/MSAと臨床的に診断される症例の一部において、自己免疫性脳炎の患者が存在することが明らかとなってきた（図１）。その代表的なものとしてIgLON5抗体関連疾患が挙げられる。本疾患は抗神経抗体であるIgLON5抗体が原因となり、パーキンソニズム、自律神経障害、小脳性運動失調、眼球運動障害を含む多彩な症候を呈する。これにより一見すると神経変性疾患と区別が難しい症候をきたすが、早期に免疫療法を行えば症候の改善が見られる。しかし、このような抗神経抗体に関する報告は限られており、本来は免疫療法が有効にも関わらず適切な治療が受けられない患者が存在することが推測される。

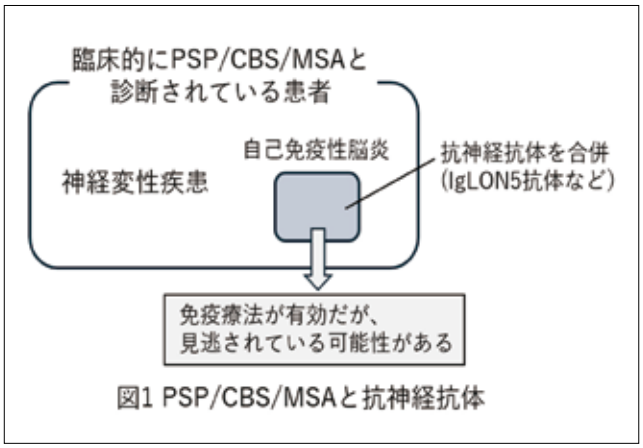


図1 PSP/CBS/MSAと抗神経抗体

そこで本研究では、PSP/CBS/MSAに類似する症候を呈しうる抗神経抗体を同定し、抗体陽性例を示唆する臨床症候および検査所見を明らかにすることを目的とした。抗神経抗体の検索にあたっては、脳脊髄液中の神経細胞表面抗体に着目した。その理由は、これらの抗体は神経細胞に対する直接的な病原性を持ち、疾患特異性が高いためである。対象は、2019 ～ 2024年にIgLON5抗体検査を目的として当科に紹介された814例のうち、PSP/CBS/MSAのいずれかの診断基準（Höglinger, et al. 2017; Armstrong, et al. 2013; Wenning, et al. 2022）を満たし、かつ脳脊髄液が利用できる患者135例（PSP 48例、CBS 45例、MSA 42例）とした。ただし、患者選択の際には、非典型的な臨床像を呈する症例を幅広く検討するため、若年発症例・急速進行例や除外基準に規定された臨床像を伴う患者も含めることとした。

まず、抗神経抗体のスクリーニングとして、患者の脳脊髄液を用いてラット凍結脳切片での免疫組織染色および海馬神経細胞を用いた免疫細胞染色を施行した（図２）。その結果、MSAと診断された２

例において神経細胞表面抗体の存在を示唆する染色性を認めた。これら２例において、パーキンソニズムと関連する既知の抗神経抗体をcell-based assay法により測定したところ、１例では血清・脳脊髄液のSez6l2抗体が陽性、もう１例では脳脊髄液のmGluR5抗体が陽性であった（血清は陰性）。

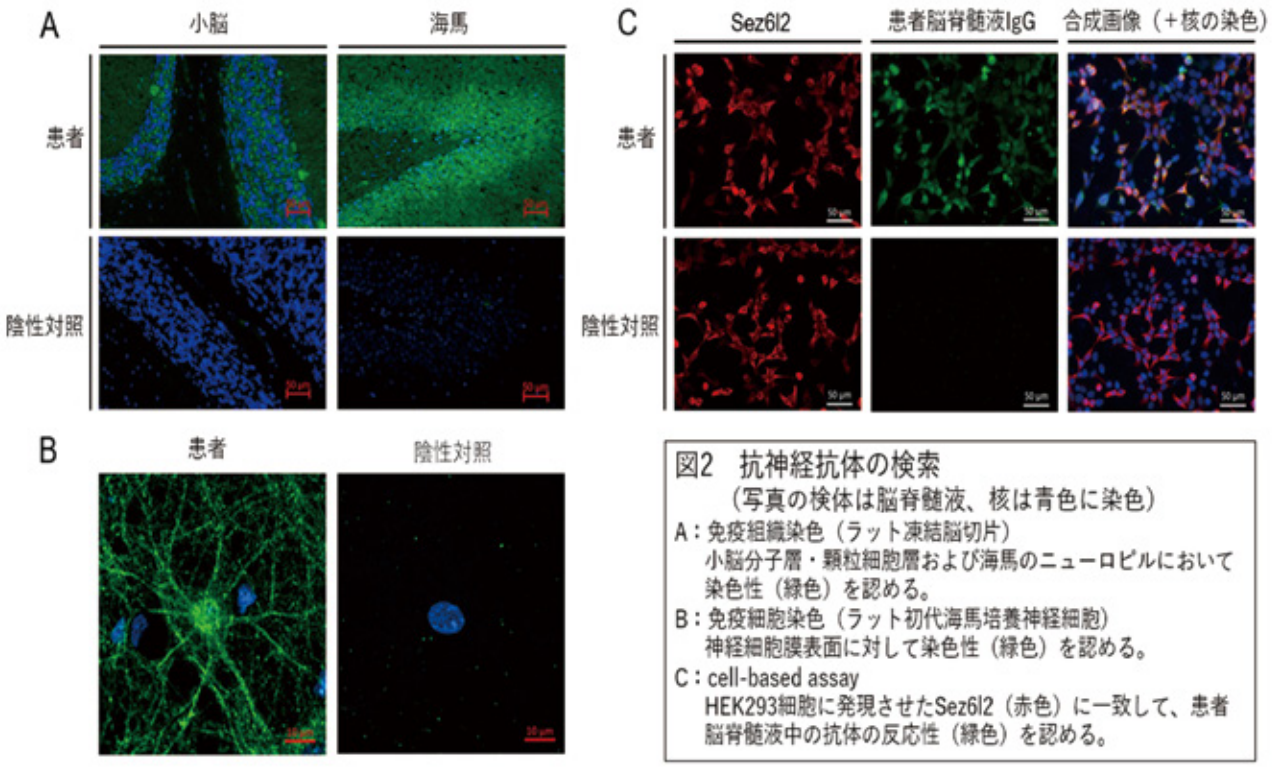


図2　抗神経抗体の検索
（写真の検体は脳脊髄液、核は青色に染色）
A：免疫組織染色（ラット凍結脳切片）
小脳分子層・顆粒細胞層および海馬のニューロピルにおいて染色性（緑色）を認める。
B：免疫細胞染色（ラット初代海馬培養神経細胞）
神経細胞膜表面に対して染色性（緑色）を認める。
C：cell-based assay
HEK293細胞に発現させたSez6l2（赤色）に一致して、患者脳脊髄液中の抗体の反応性（緑色）を認める。

Sez6l2抗体陽性例は、緩徐進行性のパーキンソニズム、小脳性運動失調、自律神経障害、頭部MRIでの小脳萎縮などのMSAに特徴的な所見を呈したが、垂直方向性の眼球運動障害や嗅覚障害は非典型的であった。脳脊髄液の細胞数増多は認めず、ステロイドパルス療法への反応性は見られなかった。免疫療法への不応性は、Sez6l2抗体による脳炎が免疫療法への反応性が不良である点や、発症から時間が経過していた点が影響した可能性がある。mGluR5抗体陽性例では、緩徐進行性の小脳性運動失調とパーキンソニズムに加え、頭部MRIでの橋・小脳・中小脳脚の萎縮および中小脳脚のT2高信号を認めた。一方で、右上肢の筋萎縮や筋力低下は非典型的であった。脳脊髄液の細胞数増多は認めなかったものの、IgG indexの上昇とオリゴクローナルバンド陽性を認め、自己免疫病態が示唆された。免疫療法への有効性は評価されていなかった。

これらの結果から、①MSAと臨床的に診断される患者の中にSez6l2抗体・mGluR5抗体が陽性となる症例が存在すること、②これらの抗体陽性例の臨床像は急速進行や脳脊髄液の細胞数増多といった自己免疫性脳炎を示唆する所見を欠く可能性があること、③抗体陽性例では非典型的な臨床像が鑑別の手がかりとなる可能性があることが示された。今回同定された抗体と臨床像との関連性を確立するためにはさらに症例を集積する必要があり、より多数の症例において同様の解析を進めていく予定である。

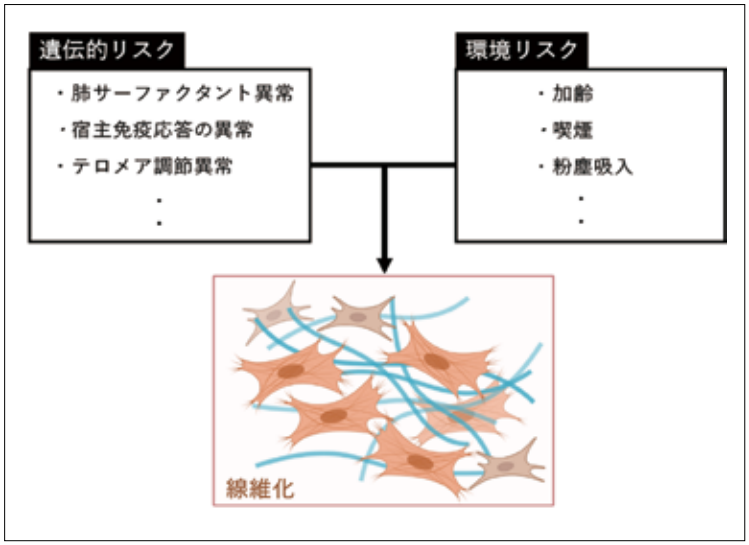
ゲノム−プロテオミクスの統合解析による間質性肺疾患の線維化病態の解明



大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科　特任講師
白井　雄也

（研究の背景）

特発性肺線維症（IPF）は、肺の組織が徐々に線維化して硬くなる（線維化）、進行性の難病である。近年、病態解明や抗線維化薬の開発が進んでいるものの、依然として十分な進行抑制には至っておらず、予後改善には課題が残されている。



本疾患の発症には、遺伝的リスクに加え、加齢や環境、喫煙などの環境リスクが関与し、それらの複合的な影響により病気が発症し、臨床経過は様々である。近年では、IPFに加えて、さまざまな間質性肺疾患において線維化が進行する病態（Progressive Pulmonary Fibrosis：PPF）が注目されており、疾患分類を超えて「線維化」そのものの重要性が再認識されている。一方で、線維化に至るメカニズムの全容や、個々の患者に最適化された治療戦略の確立には至っておらず、今後のさらなる研究が求められている。

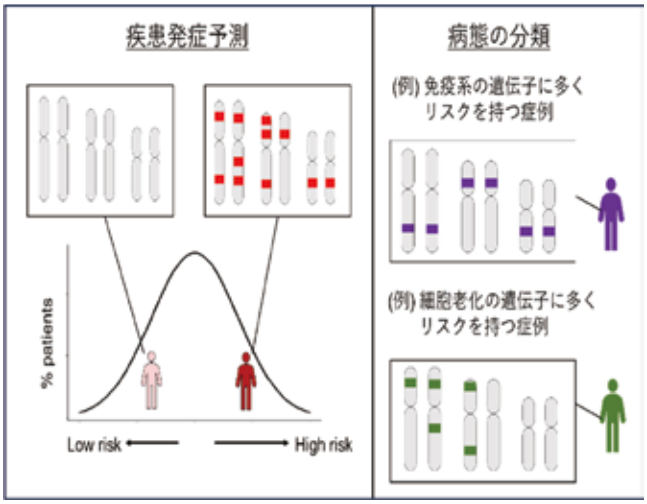
（研究の目的）

間質性肺疾患における最終的なアウトカムは線維化であるが、そこに至るまでのプロセスは様々である。本研究では、線維化にいたる病態を明らかにするために、ゲノム（遺伝情報）とプロテオミクス（タンパク情報）を組み合わせることで線維化病態の解明を目指す。

（研究の方法・結果）

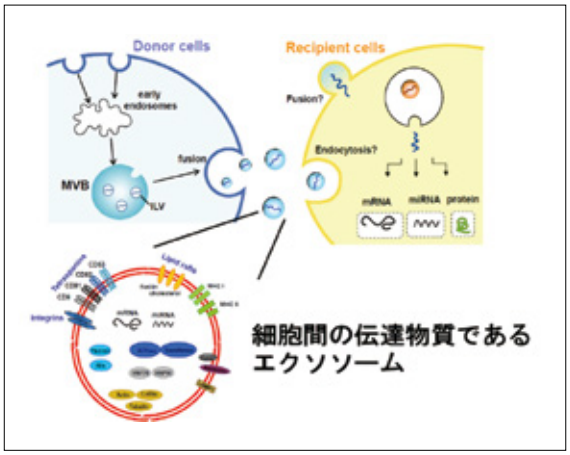
① 線維化の遺伝的リスクスコアの作成

本研究では、肺線維症のリスク遺伝子変異の影響を足し合わせることで、ゲノム情報から線維化発症リスクの予測を行う。さらに、これらのリスク変異は「免疫系」、「細胞老化」などの機能に関わる遺伝子に存在していることから、それぞれの機能別に変異の影響を足し合わせることで、線維化病態のグループ分けを行う（例：「免疫系」の遺伝子変異を多く有する肺線維症患



者、「細胞老化」の遺伝子変異を多く有する肺線維症患者など)。グループ分けを行うことで、抗線維化薬が効きやすい症例、効きにくい症例の区別や、線維化進行のリスク予測を行う予定であり、現在はこれらの遺伝的リスクの有用性を検討中である。

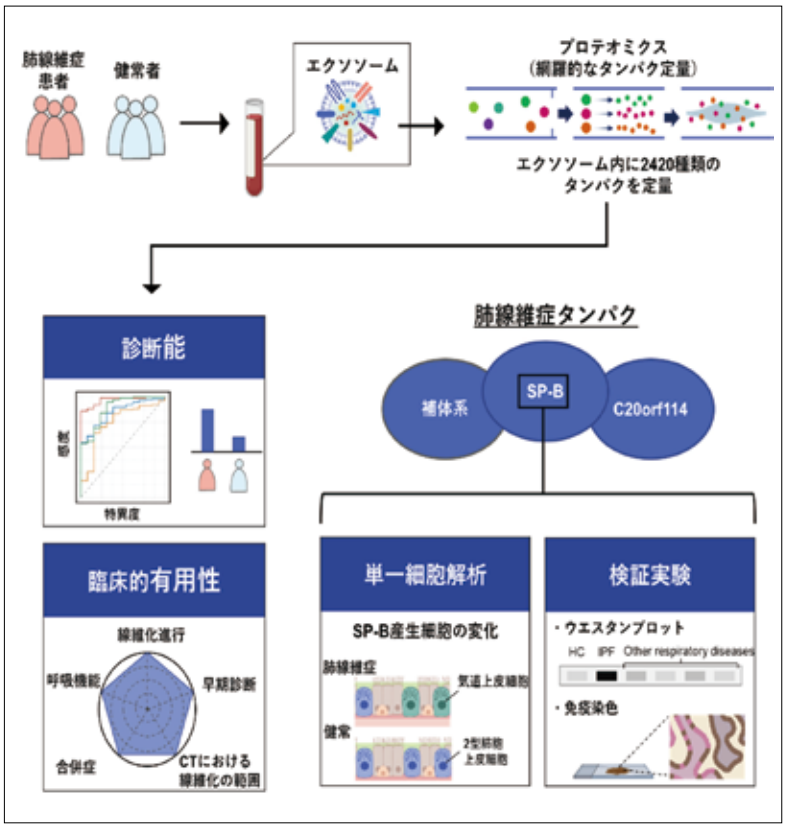
② 線維化バイオマーカーの同定



細胞はエクソソームという輸送小胞を介して、他の細胞と分子情報の伝達を行っている。エクソソームは、近年様々な生理現象のみならず、癌や心血管疾患など多くの疾患への関与から、細胞間・臓器間のコミュニケーション手段として診断と病態解明の両面から脚光を浴びている。本研究では、血液から採取したエクソソームに対して網羅的なタンパクの定量を行うことで、線維化の発症や進行予測に有用なタンパクを同定することを目指している。

実際に、IPF患者147名と健常者57名の血液からエクソソームを抽出し、エクソソーム内の2420種類のタンパクの定量を行った。Surfactant protein B（SP-B）というタンパクがIPF患者で著明に増加していた。エクソソーム中のSP-Bは従来の血液マーカーである血清KL-6よりも優れた診断能を示した(診断能の指標であるAUROCはそれぞれ SP-B：0.97, KL-6：0.89)。さらに、SP-Bは、線維化進行、CT画像における線維化の広がり、病気の進行といった指標に関しても、KL-6を上回っていた。さらに、線維化が進行する病態（PPF）においても、SP-Bは強い関連を認めた。

線維化肺においては、２型肺胞上皮細胞が気道上皮細胞様に変化していくことが知られており、同細胞が線維化の原因の一つと考えられている。今回の解析で同定したSP-Bは、まさに２型肺胞上皮細胞から気道上皮細胞に移行している細胞で産生されており、血液から採取したエクソソーム中のSP-Bにより、線維化の原因となる細胞の増加を捉えることができる可能性を示した。



さらに、SP-B以外に注目すべきタンパクとして、IPFの一部症例において補体系の亢進が認められた。
患者間で増加するタンパクが異なることは、同じ線維化であっても症例ごとに病態メカニズムが異なる可能性を示唆している。特に、補体系の亢進が認められる症例においては、補体系の抑制が病勢進行を抑える治療戦略となり得る。

再発性多発軟骨炎における臓器特異的抗原を用いた新規診断・治療法の確立



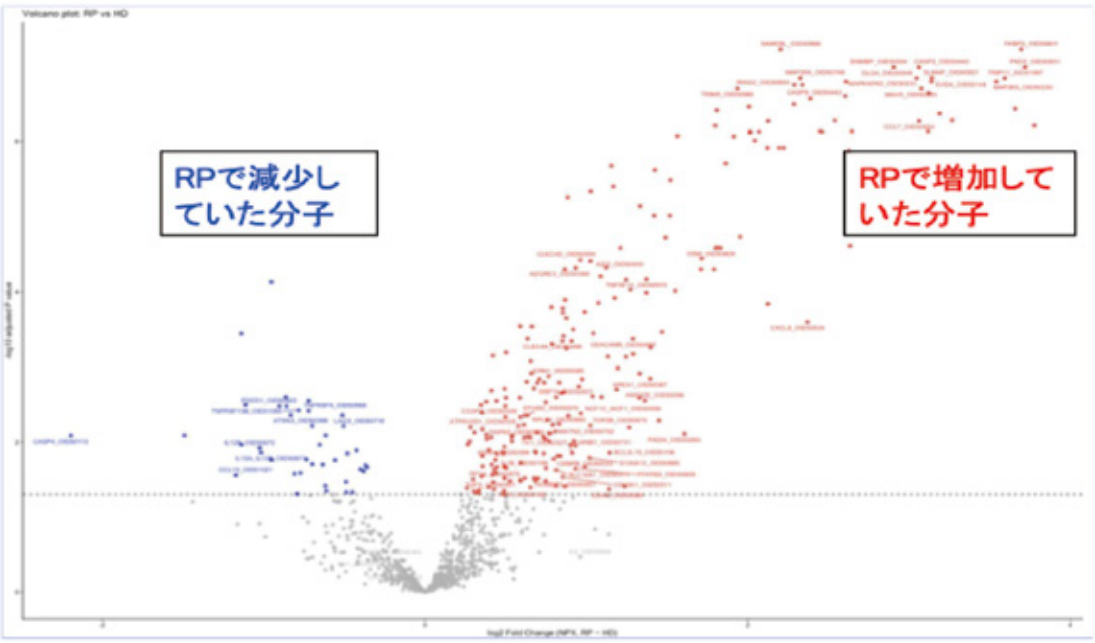
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター　准教授
宮部　千恵

再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis：RP）は耳介、鼻、気道などの軟骨組織に反復性炎症を来す希少難治性疾患であり、特に気道病変を伴う症例では予後不良となることが知られているが、原因不明で病態に基づき疾患を分類するための指標は確立されていない。本研究は、RPにおいて、軟骨特異的抗原と免疫異常応答の関連を解明し、診断および治療選択に資する基盤の構築を目指すことを目的とする。今回、特に①軟骨炎の微小環境を再現する*in vitro*培養系の確立、②気道軟骨炎合併例と非合併例の分類モデル構築の２点を主眼におき検討を行った。

私たちはこれまでに、RPにおいて制御性T細胞（Treg）の機能異常が炎症性サイトカイン産生を惹起し、軟骨炎に関与する可能性を示してきた。本年度はこの仮説を基盤として、末梢血単核球（PBMC）の表現型解析と血清プロテオーム解析とを組み合わせた包括的解析を行なった。

まず目的①に関連して、RP患者由来PBMCを用いて免疫細胞のフローサイトメトリーによる解析を行った。その結果、RP群で健常人コントロール群と比べて末梢血Tregが減少し、活性化Tregも同様に減少する傾向を示した。特に気道病変合併例および炎症反応高値例においてTreg減少が顕著であり、免疫制御機構の破綻が軟骨炎に関与する可能性が示唆された。また、骨髄系細胞では炎症性単球の増加を認めた。

次に、患者血清を用いてOlink Revealによる高感度プロテオーム解析を行った。その結果、RP患者において軟骨マトリックス関連分子であるMatrilin-3（MATN3）およびCollagen type IX alpha 1（COL9A1）の上昇、ならびに軟骨細胞の分化や基質維持に関与するNPPC（C型ナトリウム利尿ペプチド）の低下傾向を認めた（図：血清プロテオーム解析）。これらの分子は一般的な炎症マーカーとは異なり、軟骨由来のシグナルを反映する可能性があり、*in vitro*培養系における抗原候補として位置づけられる。



（図） 血清プロテオーム解析のVolcano plot
RP患者の血中で増加していた分子にはCOL9A1、MATN3が含まれる。

次に目的②に関連して、RPの臨床的層別化に資する免疫・分子指標の探索を行った。本研究により、Treg低下が気道病変や炎症状態と関連する可能性が示されたことから、Treg関連分子が病型分類の候補となる可能性が示唆された。また、血清プロテオーム解析で同定された軟骨由来分子も、臓器障害を反映するバイオマーカーとして分類モデル作成への寄与が期待される。一方、B細胞分画およびT細胞からの炎症性サイトカイン産生には有意な差を認めなかった。

以上より、本年度は、①軟骨特異的抗原候補および再現すべき免疫環境の同定により*in vitro*軟骨炎モデル構築の基盤を確立し、②Tregの質的・量的変化および軟骨由来分子を軸とした分類指標の候補を同定した。今後、これらの分子を用いた*in vitro*培養系の構築を進めるとともに、抗サイトカイン療法の反応性評価および臨床情報との包括的解析を行い、臓器特異的抗原と免疫細胞の異常応答を統合した新規診断モデルおよび治療戦略の構築を目指す。

【謝辞】
本研究を遂行するにあたり、ご支援を賜りました難病医学研究財団の関係者の皆様、研究にご協力頂いた患者様、ならびに財団にご寄付下さった方々に感謝申し上げます。

表面筋電図を用いた神経筋疾患の革新的診断法の開発：針筋電図を代替する低侵襲かつ高精度な新規手法



九州大学病院脳神経内科　助教
向野　隆彦

【背景・目的】

図１：針筋電図検査の課題と表面筋電図検査による解決コンセプト



筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経筋疾患では、「針筋電図検査」という検査が診断にとても重要である。これは、筋肉に細い針を刺して電気の活動を調べる検査で、筋肉の状態を詳しく調べることで、病気の診断を行う。

しかしこの検査は、痛みを伴い、体への負担が大きい、と言った問題があり、こうした負担の大きさから、繰り返し検査を行うことが困難である。また、針筋電図検査は技術や知識が必要なため専門家がいる病院でしか検査を行うことができない（図１）。

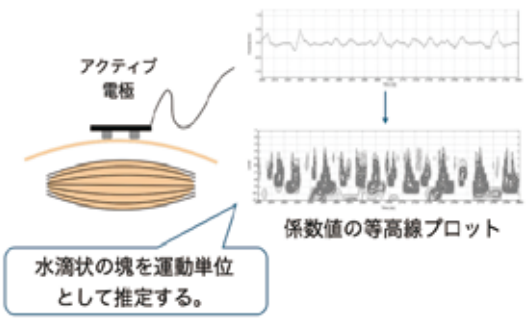
そのため、病気を早期に診断したり、病気の変化をこまめに評価したりすることが難しいという課題がある。本研究の目的は、表面筋電図から針筋電図で評価される神経原性・筋原性変化に相当する異常所見を検出し、低侵襲かつ反復可能な新しい神経筋疾患診断法を確立することである。

【方法】

本研究では、表面筋電図から筋活動を構成する運動単位（motor unit：１つの神経とそれに支配される筋線維のまとまり）レベルの情報を抽出する解析技術を用いた（図２）。

神経筋疾患患者を対象に、針筋電図と表面筋電図を同時に記録し、安静時、弱収縮時、強収縮時の各条件における筋電信号を取得した。

図２：表面筋電信号から運動単位活動を検出・抽出する技術

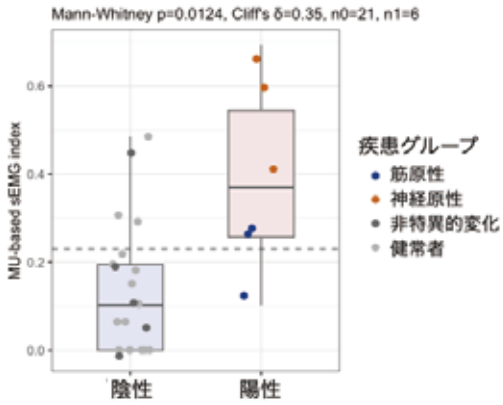


得られたデータに対し、針筋電図で評価される異常所見に対応する指標（安静時異常放電、運動単位電位の異常、動員異常など）を抽出し、両者の対応関係を検討した。

その結果、安静時における表面筋電図指標により、針筋電図における異常所見の有無を高い精度で推定可能であることが示された。

安静時異常の有無について、感度83%、特異度81%と、良好な識別性能を示した（図３）。結果については、2026年２月の米国臨床神経生理学会で報告した。

図３：表面筋電図による異常筋活動の検出能を患者と健常者で検証した予備的研究結果



- 神経筋疾患を疑われた患者と健常者に対して表面筋電図を記録し、本研究の解析手法を適用した。
- 安静時の運動単位に基づく表面筋電図係数（MU-based sEMG index）は、針筋電図で安静時異常放電を認めた筋（陽性群）において、認めなかった筋（陰性群）と比べて有意に高値であった。
- ROC解析に基づく最適閾値を用いると、感度83%、特異度81%で針筋電図所見を判別可能であった。

さらに症例数を増やした上で解析したところ、線維束収縮の検出精度に限ると感度100%、特異度91%という結果が確認できたことから、論文化に向けてデータ整理や執筆を行なっているところである。

【今後の予定】

本研究により、表面筋電図から運動単位レベルの情報を抽出することで、従来は針筋電図でのみ評価可能であった異常所見を非侵襲的に推定し得る可能性が示された。

今後は、症例数のさらなる集積を行い、安静時に加えて収縮条件における指標の構築を進めるとともに、独立した検証コホートにおいて診断性能の評価を行う予定である。また、企業連携も模索しており、技術が一般診療現場で活用されることを目指している。

【謝辞】

本研究の実施にあたり、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の皆様、ならびに本研究を支えてくださった寄付者の皆様に深く感謝申し上げます。

脊髄小脳変性症の構造変異・リピート伸長変異の網羅的同定による分子疫学の完成



国立精神・神経医療研究センター病院ゲノム診療部　医師
濵　由香

◆背景と目的◆

国の指定難病である脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration：SCD）は、ふらつき、めまい、ろれつが回りにくくなるなどの症状を特徴とする神経の病気で、日本では約３万人以上の患者さんがいると推定されています。病気はゆっくりと進行し生活のしづらさや介護の負担が大きくなることが多い一方で、現在のところ根本的な治療法は確立されていません。

SCDの原因となる遺伝子の種類や頻度は、国や地域によって異なることが知られていますが、日本における分子疫学のデータは約20年前の報告にとどまっています。その後、SCA27B、SCA31、SCA36など新たな原因遺伝子が次々と明らかになっており、これらを踏まえた最新の疫学データの更新が必要とされています。

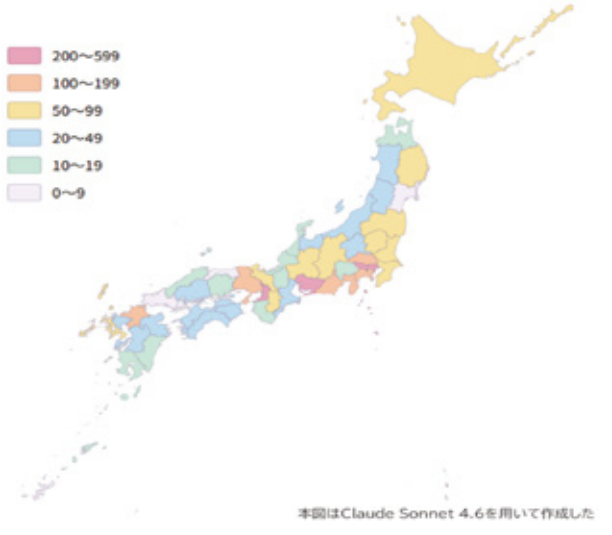
J-CAT（Japan Consortium of Ataxias）は、日本全国の脊髄小脳変性症が疑われる運動失調症の患者さんを対象とした研究プロジェクト（図１）で、2016年より登録を開始し、2026年４月時点で3,796例が登録されています（図２）。これまでに、代表的な遺伝性運動失調症に対する遺伝学的検査と全ゲノム解析による詳細な解析を実施してきました。しかし、これらの解析を行ってもなお、原因が特定できない患者さんが存在します。近年、コピー数変異（CNV）や構造変異（SV）、ショートタンデムリピート（STR）といった、従来の方法では見つけにくいゲノムの変化が病気の原因となることが明らかになってきました。

本研究では、J-CATに登録され、これまでの解析でも診断に至らなかった症例を対象に、これらの新しいタイプの遺伝子変化に着目した解析を行い、原因遺伝子の同定を目指します。あわせて、日本におけるSCDの最新の分子疫学を明らかにし、患者さんの症状や生活への影響を踏まえた支援のあり方の提案につなげることを目的としています。

図1. J-CAT研究のホームページ



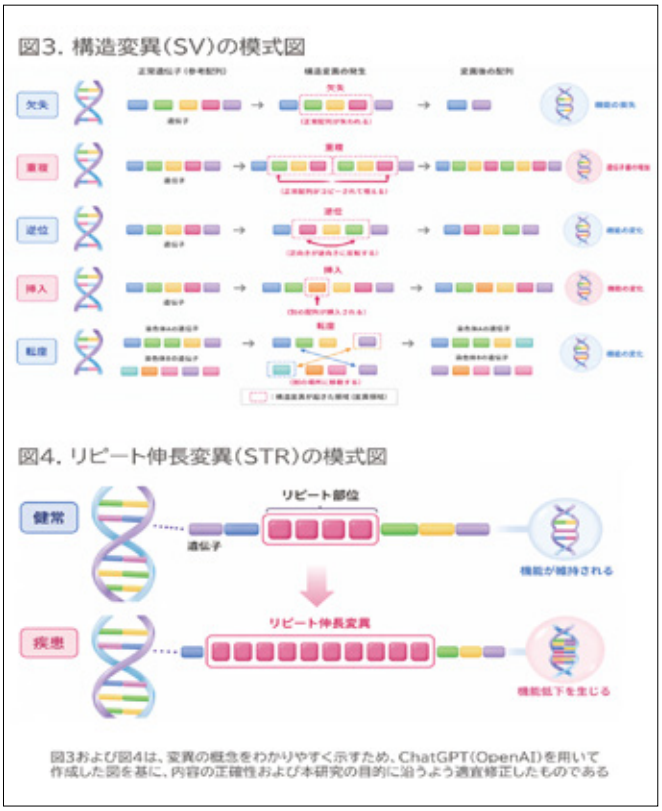
図2. J-CAT研究に参加された小脳失調症患者さんの全国分布



◆方法と結果◆

2016年10月から2025年12月までにJ-CATに登録された2,793例のうち、既存の遺伝学的検査および全ゲノム解析を実施しても診断未確定であった979例を対象としました。

初年度は、貴財団よりご支援いただいた研究費を用いて、SCDの未診断例を対象に、SVとSTRを同定するための解析環境の整備と解析パイプラインの構築を進めました。具体的には、インターネットから隔離された高セキュリティの解析サーバー上に、Apptainerを用いて依存関係を含む解析環境をコンテナ化し、Jupyter Notebookによる実行基盤を整備することで、外部環境に依存しない再現性の高い解析基盤を構築しました。さらに、SV（図３）解析のためのManta、STR（図４）解析のためのExpansionHunterおよびExpansionHunter Denovo、可視化ツールであるREViewerを導入し、各種変異に対応した統合的な解析パイプラインを整備しました。これにより、SVとSTRを含む多様な遺伝子変異の解析が可能となり、従来の解析手法では検出が困難であった変異の同定基盤を確立しました。現在は、構築した解析基盤を活用して対象症例の本格的解析を進めており、本邦におけるSCDの分子疫学の完成に向けて、原因変異の包括的同定を進めてまいります。



◆今後の展開◆

本研究により、全国規模のデータに基づく本邦のSCDの地域分布および実態の把握が可能になることが期待されます。さらに、約20年ぶりとなる分子疫学データの更新により、診断アルゴリズムや診療ガイドラインの見直しに資する知見が得られると考えられます。さらに、疾患ごとの頻度や臨床像の特徴を明らかにすることで、適切な診断支援のみならず、療養支援や医療提供体制の整備にもつながることが期待されます。将来的には、病態・発症機序の解明を通じて、新規治療法開発の基盤形成にも寄与することが見込まれます。今後は、構築した解析パイプラインを活用して、SVおよびSTRの解析を本格的に進めるとともに、CNVを含む多様な遺伝子変異の網羅的解析を推進し、未診断症例の原因解明と、本邦におけるSCDの分子疫学の全体像の確立を目指します。

◆謝辞◆

本研究の実施にあたり、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ならびにご寄付を賜りました皆様に、心より御礼申し上げます。

また、本研究にご協力いただいた全国の患者さんとご家族の皆様、ならびに関係するすべての先生方に深く感謝申し上げます。

今後も、難病の克服と患者さんの生活の質の向上に向けて、より一層励んで参ります。

3 難病相談支援センターの活動状況

新潟県・新潟市難病相談支援センター
相談支援員　　渡部　葉子



新潟県難病相談支援センターは、平成19年に当事者や支援関係者からなるNPO法人新潟難病ネットワークが設立され、新潟県からの委託を受けて、独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院内に開設されました。平成30年には新潟市も委託元となり、現在は「新潟県・新潟市難病相談支援センター」（以下「センター」という。）として運営を行っています。

センターは、難病の患者さんが地域で安心して暮らせるように、総合的な相談支援を行っています。年間の相談件数は1,000件近くで、相談内容は療養生活や福祉制度、就労に関することなど多岐にわたります。保健所や医療機関、就労機関等の関係機関と連携するとともに、登録ピア・サポーターを活用し相談対応を行っています。

センターの活動は、①相談支援、②就労支援、③講演・研修会、④交流会・患者会支援、⑤啓発事業、⑥情報提供の６つの柱で行っています。

今回は主な事業についてご紹介させていただきます。

・就労・生活支援セミナー



就労・生活支援セミナー

センターへの相談では、「難病と診断され、今までと同じように仕事ができない。」、「病気を理解してもらえない。」などの相談が多く寄せられます。そのような悩みをお持ちの方にこのセミナーへ参加していただき、少しでも今後の就労について役立てていただけるようにと開催しています。内容は、難病患者就職サポーターや産業保健総合支援センターの担当者から制度や支援についての講義を行っていただき、希望者には個別相談を行っています。

また、就労支援として、難病患者就職サポーターがセンターで月２回出張相談を行っています。

・難病ICT支援講座

難病ICT支援講座は、センターと新潟県作業療法士会の主催で開催している講座です。この講座は、講義や機器体験を通じてICTの活用によるコミュニケーションの方法を習得し、専門職等の連携を図るとともに今後の支援に活かしていただくことを目的として、主に医療専門職の方を対象に開催しています。

この講座には、毎年30名前後の方からご参加いただき、講義や機器体験、事例検討を行い、専門職の方に難病の方へのICTの活用についての理解を深めていただいているところです。





難病ICT支援講座

他にもセンターの役割として、患者さん同士の交流を大切にするよう心掛けており、難病患者交流会等も行っています。

今後は、更に難病患者さんやご家族の声をききながら、社会の変化に合わせた支援のあり方を検討し、センターの役割を果たしていきたいと思っています。

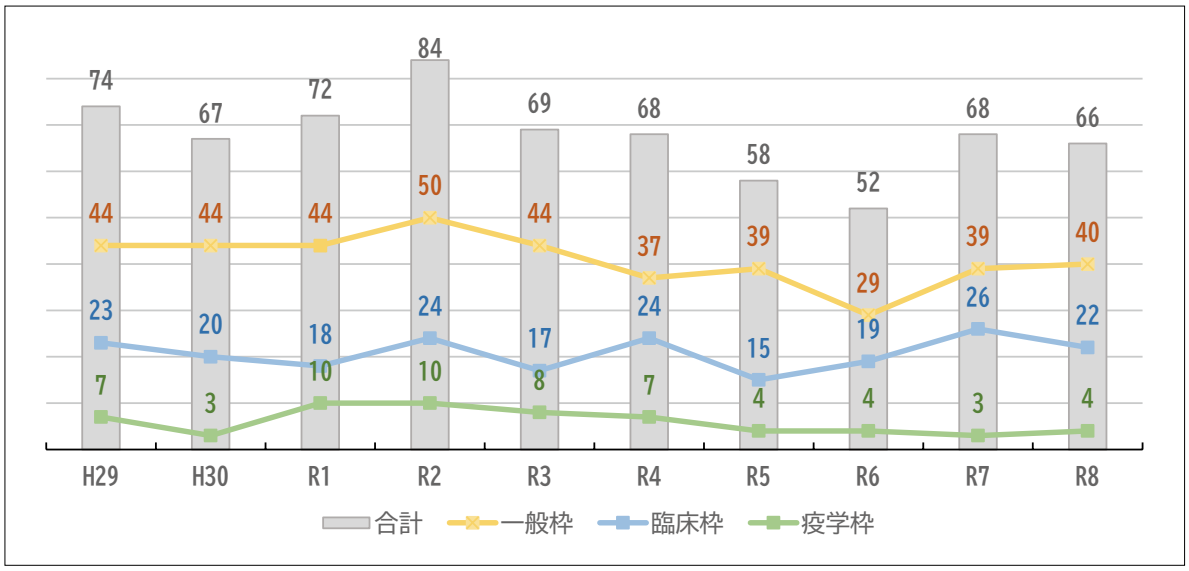
4 令和８年度の公募事業について

１．医学研究奨励助成事業

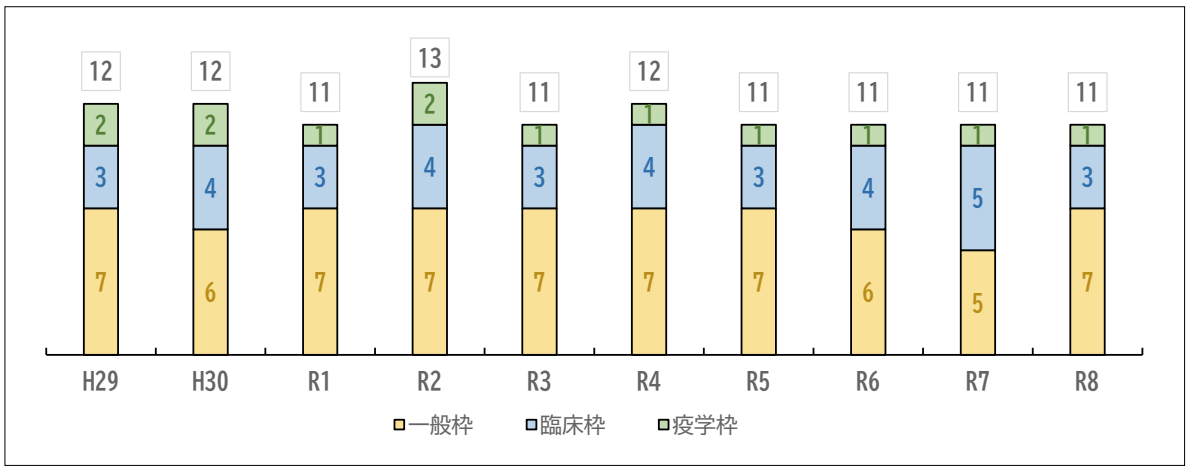
本年は、助成金額を従来の200万円から300万円へ増額し、６月１日よりインターネットによる受付を開始、７月20日に応募を締め切りました。

今年も全国より多くの研究課題が寄せられ、厳正かつ公正なる審査の結果、一般枠７件、臨床枠３件、疫学枠１件の計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９年度に開催する国際シンポジウムにつきましては、４件の開催計画の応募がありました。厳正かつ公正なる審査の結果、会場開催とWeb併用のハイブリッド型の１件を採択いたしました。

5 難病対策の動向について

前号（64号）では、「厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・社会保障審議会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」、「指定難病（令和８・９年度実施分）に係る検討結果」及び「難病対策に関する令和８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。

○　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９年度概算予算についてご紹介いたします。

１．指定難病検討委員会の検討状況について

令和８年５月から９月にかけて指定難病検討委員会は４回開催されました。各回の議題は下表のとおりです。指定難病検討委員会の審議状況、資料は、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_206844.html

回数	開催日	議　　題
65	5/26	・疾病ごとの個別検討（診断基準等のアップデート）について
66	6/10	・疾病ごとの個別検討（診断基準等のアップデート）について
67	7/7	・疾病ごとの個別検討（新規の疾病追加）について
68	9/1	・疾病ごとの個別検討（新規の疾病追加）について ・告示病名の変更について

（１）診断基準等のアップデート（第65、66回）

難治性疾患政策研究事業の研究班から指定難病の診断基準等のアップデート案について情報提供のあった14疾病について審議され、アップデート案が了承されました。このアップデートは令和９年４月以降に周知等され、令和10年度の適用予定となっています。

（２）新規の疾病追加（第67、68回）

難治性疾患政策研究事業の研究班から指定難病に係る新規の疾病追加について情報提供のあった20疾病について審議の結果、次表の６疾病が承認され、今後、所要の手続きを経て、令和10年度の適用予定となっています。

脳白質脳症及び全身症状を伴う網膜血管障害（RVCL-S）
先天性胆汁酸代謝異常症（脳腱黄色腫症を除く）
先天性血小板機能異常症（血小板無力症及びベルナール・スーリエ症候群）
シュニッツラー症候群
VEXAS 症候群
特発性周辺部角膜潰瘍

（３）告示病名の変更（第68回）

難治性疾患政策研究事業の研究班から告示病名の変更について情報提供があった下表の４疾病について審議の結果、それぞれ変更が承認され、今後、所要の手続きを経て令和10年度の適用予定となっています。

告示番号	現告示病名	変更後告示病名
53	シェーグレン**症候群**	シェーグレン**病**
278	巨大リンパ管奇形（**頚**部顔面病変）	巨大リンパ管奇形（**頸**部顔面病変）
279	巨大静脈奇形(**頚**部口腔咽頭びまん性病変)	巨大静脈奇形(**頸**部口腔咽頭びまん性病変)
280	巨大動静脈奇形（**頚**部顔面又は四肢病変）	巨大動静脈奇形（**頸**部顔面又は四肢病変）

２．難病対策に関する令和９年度概算要求

（単位：億円）

事　項	令和９年度 概算要求額	令和８年度 予算額
難病対策関係概算要求	**1,650**	（ **1,512** ）
⑴　医療費助成の実施	1,465	（ 1,378 ）
・難病医療費等負担金	1,463	（ 1,376 ）
・特定疾患治療研究事業	2.2	（ 2.2）
⑵　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	（ 11 ）
（主な事業） ・難病相談支援センター事業	7.0	（ 6.7）
⑶　難病の医療提供体制の構築	6.4	（ 6.2）
（主な事業） ・難病医療提供体制整備事業	5.1	（ 4.9）
・難病情報センター等事業	0.5	（ 0.5）
⑷　難病・小児慢性特定疾病に関する調査・研究などの推進	167	（ 117 ）
（主な事業） ・難治性疾患政策研究事業／難治性疾患実用化研究事業	136	（ 104 ）
・難病対策の推進のための患者データ登録整備事業等	25	（ 11 ）
・難病等制度推進事業	0.9	（ 0.9）

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

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>寄付等の種類</th><th>申込手続き</th><th>お振込先</th></tr>
<tr><td rowspan="2">賛助会員
（年間）</td><td>法　人
（団体）</td><td>1口　10 万円
（1 口以上何口でも結構です）</td><td rowspan="2">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</td><td rowspan="3">【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≫
ｺｳｴｷｻﾞｲﾀﾞﾝﾎｳｼﾞﾝ
公益財団法人
ﾅﾝﾋﾞｮｳｲｶﾞｸｹﾝｷｭｳｻﾞｲﾀﾞﾝ
難病医学研究財団</td></tr>
<tr><td>個　人</td><td>1口　1 万円
（1 口以上何口でも結構です）</td></tr>
<tr><td colspan="2">寄　　付
（随 時）</td><td>金額は問いません</td><td>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</td></tr>
</table>

◎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