

No. 61  
2024. 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「街歩きも楽しからずや」

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6年度の公募事業について …………… 32

4. 難病相談支援センターの活動状況

茨城県難病相談支援センター 宇佐美あき子 …………… 33

5. 難病対策の動向について …………… 35





## 街歩きも楽しからずや

公益財団法人難病医学研究財団

理事長 水田 邦雄

健康日本21によれば、1日当たりの歩数の目標値は8000歩とされています。時間にすればおよそ80分、距離にすればおよそ5キロということになります。勤め人がこれを連日こなすためには、やはり通勤を活用することになります。もちろん、最短コースをひたすら歩くという方もおられましようが、ここは何らかのプラス $\alpha$ を得たいものです。ここではおよそ10年前一線から退いた後、不肖私が探して得た街歩きの楽しみをご紹介します。ご参考になれば幸いです。

一つ目は西新宿にある民間の研究所勤めをした時のことです。横浜の自宅から電車で渋谷に出て、そこから距離は4.6キロ。幹線道路を選べば明治通りを北上することになりますが、歩道は狭くあまり目を引くものもありません。そこで、まず代々木国立競技場を左に見て進み、明治神宮の参道を抜けるコースを選んでみました。これが正解で、都会の真ただ中にいながら、森閑とした経路を、鳥のさえずりを聞きながら、時には緋の袴姿の巫女さんたちと朝の挨拶を交わしながら歩くのは贅沢なひと時でした。おまけに、途中にある休憩所には立派なトイレもあり、申し分ありませんでした。

二つ目は、千代田区平河町にある事務所勤めでした。渋谷からおよそ4.9キロですが、ここでは素直に青山通りを歩くことにしました。ご存じの方も多と思いますが、この通りは歩道が広い上に、ファッショナブルな店舗が多く、かなりの頻度でCMの撮影現場に遭遇することもあり、飽きることがありません。青山一丁目からは、赤坂御用地の長い塀がありますが、春先にはすみれやボケの小さな花が彩を添えています。仕上がりは、様々なオブジェと薔薇の植え込みやビオトープまで備えた東京ガーデンテラスの庭となります。

三つ目は、現在の状況で、南麻布の有栖川宮記念公園隣の事務所に週二日出勤しています。ここは渋谷から3.2キロで、六本木通りを経て、麻布／広尾エリアに入りますが、高陵中学から聖心女子大に至る見事な欒並木をはじめ緑豊かな景色が続きます。大使館が多いせいか、広尾駅周辺にはまるでヨーロッパのようなオープンカフェがあって欧米人が語らっていたり、国際色豊かなスーパーマーケットがあつたりと、若干ですが異国情緒を味わうこともできます。

ところで、われらが財団の事務所がある神田の界隈は大型店の並ぶ表通りから一步入ればなお昭和の下町の風情が漂いますが、東京駅に向けて進めばほどなく大手町の超高層ビル街に突入します。ここでのバリエーションは四通八達の地下通路です。遠くは皇居に沿って日比谷まで抜けることができます。日照や風雨をしのぐにはよいのですが、難点は、管理者が分かっているせいか、道案内にばらつきがあつて、目的地への最適な経路が分かりづらいことと、場所によってはビル間をつなぐ段差を越えなければならないことです。災害避難場所としての可能性を考えれば、バリアフリーの視点も加えた地下街マップがほしいものです。

# 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、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。

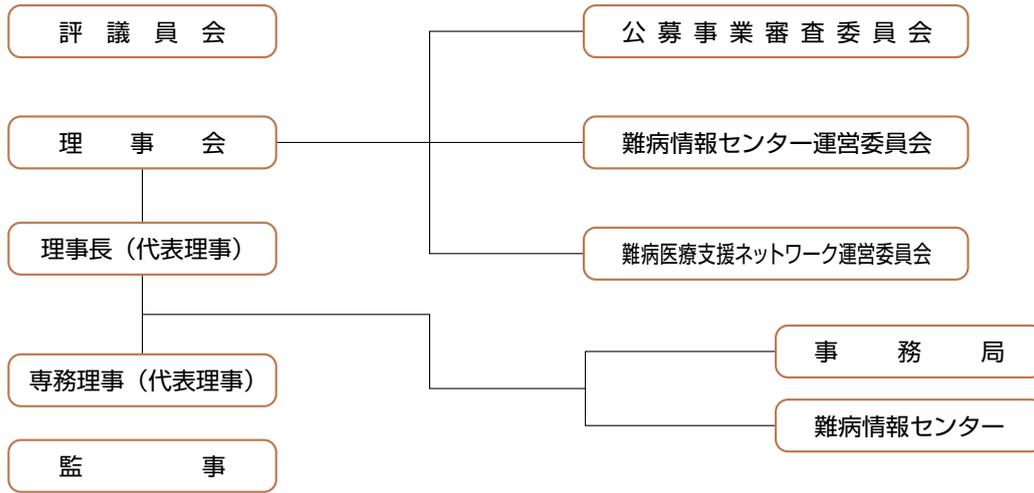
### 事業内容

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6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 理事長特別参与
	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
	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 理事長
	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	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4年度受賞者の研究報告概要

令和4年度までの受賞者は、333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、12名より提出を受けました。

一般枠 7名 50音順

中嶋 秀行	レット症候群の新規病態発症機序の解明と治療法の開発
	九州大学大学院医学研究院基盤幹細胞学分野 助教
中野 正博	高精度シングルセル解析を用いたループス腎炎の病態解明
	理化学研究所生命医科学研究センターヒト免疫遺伝研究チーム 学振特別研究員PD
廣瀬 健太郎	筋ジストロフィー合併心不全の治療を目指した新規ユビキノン制御遺伝子の解析
	国立循環器病研究センター 上級研究員
藤田 幸	神経変性疾患における軸索変性機序の解明とその抑制手法の開発
	島根大学医学部医学科発生生物学 教授

本郷 博貴	ギャップ結合遺伝子異常に着目した血管奇形の病態解明と治療法探索
	東京大学医学部脳神経外科 助教
丸山 和晃	発生学的解析に基づくリンパ管・血管奇形の病態解明、新規治療法開発
	三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学 助教
諸石 寿朗	鉄動態に着目した原発性胆汁性胆管炎の病態解明と治療法開発
	熊本大学大学院生命科学研究部 教授

臨床 枠 4名

鍵山 暢之	ラジオミクス技術を用いた心筋症の自動診断人工知能プログラムの開発
	順天堂大学医学部循環器内科 特任准教授
春日井 大介	生命の危機に瀕した重症未診断疾患のリアルタイム endotyping 法を開発するための基盤構築
	名古屋大学医学部附属病院救急科 病院助教
小早川 優子	筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬開発を促進する新規評価指標の確立
	九州大学病院 ARO 次世代医療センター 助教
松田 翔悟	CD68+/CD163+ マクロファージのmiRNA, mRNAの網羅的解析を用いた間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎の新規バイオマーカーの探索
	大阪医科薬科大学附属病院リウマチ膠原病内科 助教

疫学 枠 1名

石山 浩之	出血型 CADASIL の疾患概念確立と大規模東アジアレジストリの構築
	国立循環器病研究センター脳神経内科 医師

## レット症候群の新規病態発症機序の解明と治療法の開発



九州大学大学院医学研究院 基盤幹細胞学分野・助教 中嶋 秀行

### <研究の背景・目的>

レット症候群 (Rett syndrome; RTT) は主に女兒にみられる進行性の神経発達障害であり、10,000人から15,000人に一人の割合で発症する。生後6ヶ月から18ヶ月程度までは正常に発達するものの、その後、それまでに獲得した言語能力や運動能力の急速な退行が生じる。1999年にX染色体上に存在する *methyl-CpG binding protein 2* (*MECP2*) 遺伝子の変異により発症することが発見され、神経系細胞特異的にMeCP2を欠損したマウスはRTT患者と類似の表現型を示すことから、MeCP2の神経系での機能が重要であることが示唆されているものの、RTT発症機序の全貌は依然不明なままであり、根本的な治療法は存在していない。

MeCP2はメチル化DNA結合性の転写抑制因子として同定され、その後、神経幹(前駆)細胞及びニューロンで特異的にレトロトランスポゾンLINE1 (L1) の遺伝子発現を抑制することが報告された。RTT患者の死後脳においてもL1の発現亢進が報告され、L1が脳発達関連ゲノム部位に転移し、その遺伝子の発現異常を引き起こすことがRTT病態発症の一因になり得ると考えられてきた。しかし、L1の転移はほぼランダムと想定されており、またその頻度も低いため、少数の細胞個々の性質への影響は説明できるものの、RTT病態発症に及ぼす影響は説明できていない。そのような状況の中、近年、L1-mRNAから逆転写されたL1-cDNAが機能性分子として作用することで炎症反応を引き起こすことが報告された (Cecco et al. *Nature* 2019)。そこで我々は、ミクログリアで高発現しており、細菌・ウイルス由来のDNAを認識することが知られていた自然免疫受容体TLR9に着目し、「MeCP2欠損細胞から分泌されるL1-cDNAが内因性リガンドとなることで、近接するミクログリアでのTLR9シグナルの活性化を誘導し、それにより慢性的な炎症が引き起こされる」という、新規病態発症メカニズムを着想した(図1)。本研究では上記仮説の元、遺伝子欠損マウスの行動解析、ミクログリア機能性分子の探索・同定を行うことで、RTT病態発症機序を明らかにすることを目的とした。

### <研究方法・結果>

これまでの予備的実験では、TLR9/MeCP2ダブル欠損マウスではMeCP2欠損によるミクログリアの活性化や寿命短縮が改善することを明らかにしていた。そこで、MeCP2欠損マウスで観察される自閉症様行動、不安様行動及び記憶形成異常がTLR9/MeCP2ダブル欠損マウスで改善するかどうかについて行動解析を行った。まず、3チャンパーテストを行い社会性行動について評価したところ、社会的新奇性に対する嗜好 (preference for social novelty) がTLR9/MeCP2ダブル欠損マウスで改善していることが明らかとなった。また、高架式十字テストを行い不安様行動について評価したところ、MeCP2欠損マウスでは高さに対する不安が軽減していたが、TLR9/MeCP2ダブル欠損マウスではそれが一部改善していることがわかった。さらに恐怖条件付けテストを行い恐怖記憶に対する評価を行ったところ、文脈恐怖条件付け及び手がかり恐怖条件付けテストにおいてMeCP2欠損マウスはすくみ反

応時間が減少していたが、TLR9/MeCP2ダブル欠損マウスではそれが改善していることが明らかとなった。

次にミクログリア機能性分子の同定を行うために、野生型、MeCP2欠損、TLR9/MeCP2ダブル欠損マウス脳からミクログリアを単離後、シングルセルRNAシーケンス (scRNA-seq) を行った。その結果、野生型と比較しMeCP2欠損ミクログリアで発現が増加しており、TLR9/MeCP2ダブル欠損ミクログリアで発現が正常に変化しているミクログリア機能性分子の候補をいくつか同定することができた。

### <考察・今後の展望>

本研究により、MeCP2欠損マウスで観察される複数の行動異常がTLR9シグナルの減弱により改善することが明らかとなった。また、scRNA-seqの結果から、複数のミクログリア機能性分子候補の同定をできており、今後は今回見つけた候補からニューロンの機能に負の影響を与える候補分子を同定し、RTT病態発症機序の詳細を明らかにしていきたい。また、TLR9以外の他のDNAセンサーと疾患発症との関与について、それら遺伝子欠損マウスとの交配を行い、MeCP2欠損マウスのRTT様病態が改善するかどうかについても今後解析を行っていききたいと考えている。

### <謝辞>

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及びご寄付をいただきました多くの皆様に心より御礼申し上げます。今後も、難病の克服に向け、より一層研究に励んで参ります。

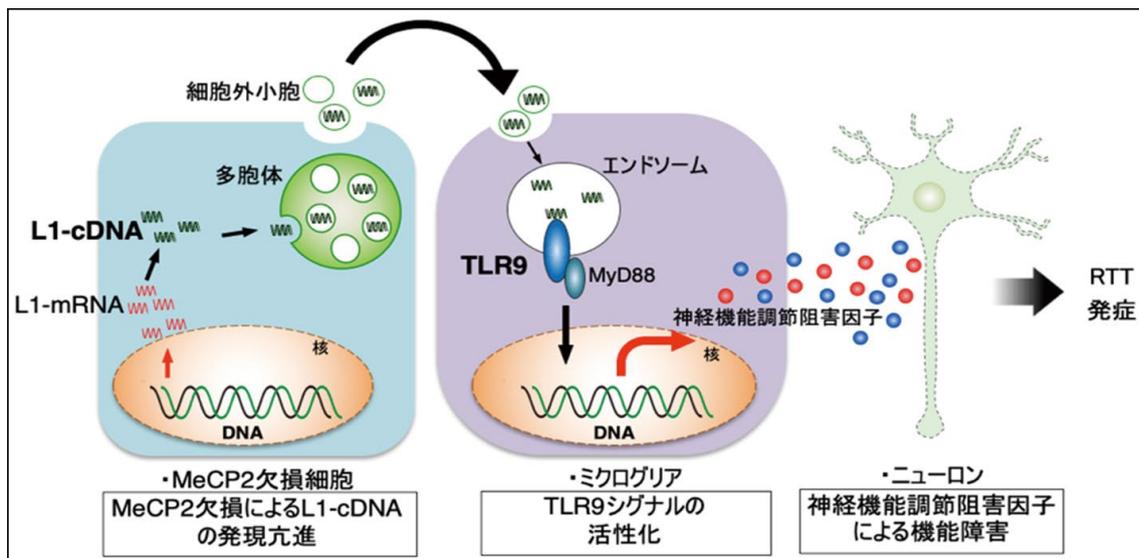


図1. 申請者の仮説。MeCP2欠損細胞から分泌されるL1-cDNAはTLR9シグナルを介してミクログリアを活性化し、ニューロンの機能障害を引き起こす。

## 高精度シングルセル解析を用いたループス腎炎の病態解明

理化学研究所生命医科学研究センターヒト免疫遺伝研究チーム・学振特別研究員PD  
中野 正博



全身性エリテマトーデス（SLE）は、免疫システムの異常によりさまざまな臓器が侵される難治性の自己免疫疾患です。なかでもループス腎炎は合併頻度の高い重症臓器病変ですが、多彩な免疫細胞が複雑に病態に関与するため、詳細な病態メカニズムは未だ解明されておらず、より良い治療薬の開発が切望されています。我々は、過去にSLE患者さん136人と対照健常人89人から採取した27種の免疫細胞の遺伝子発現解析（6,386サンプル）を世界に先駆けて実施し（Nakano M et al. Cell 2022）、その中でNon-classical monocyteという単球系の細胞種においてループス腎炎に特徴的な遺伝子発現パターンが存在することを報告しました。しかし同研究は既知の表面タンパク情報に頼って細胞種を定義し、これらの細胞種をひとまとめにして遺伝子発現情報を取得する「バルクRNA-sequencing研究」であったため、仮説に基づかない客観的な細胞集団の評価が不可能でした。

ループス腎炎の病態をより深く解明するためには、患者さんの血液中の免疫細胞を1細胞ずつ細かく解析することで（シングルセル解析）、その病態形成に関わる細胞集団（病原性細胞）を精密に同定し、それらの細胞が発現する遺伝子群とその働きを正確に評価する必要があります。今回我々は、SLE患者さん由来の公共シングルセルデータと新たな高精度シングルセルデータを詳細に解析することで、ループス腎炎の詳細な病態解明を試みました。

まず、我々は世界最大規模の公共シングルセルデータ（およそ1,300,000細胞、SLE 174人、対照健常人98人）を、最新のシングルセル解析技術を用いて詳細に解析しました。我々は「Metacell」と呼ばれるk近傍法に基づく細胞集約手法を用いて、同一の遺伝子プロファイルを有する10～20細胞の遺伝子発現情報を集約することで、シングルセルデータの最大の弱点である「1細胞あたりの情報量の少なさ」を克服し、血中の免疫細胞を91の詳細な細胞集団に分類することができました（図1）。本データを用いた元研究は、20程度の細胞種しか定義できていないため（Perez et al. Science 2022）、今回の手法によって極めて高精度の細胞集団を定義することができたと言えます。さらに、ここに「neighborhood abundance analysis」という解析手法を組み合わせることで、どの細胞集団が重症SLE患者さんで増多しているかを評価しました。今回我々は、Non-classical monocyteの一部の集団が活動性ループス腎炎を含む重症SLE患者さんで増多していることを初めて見出しました（図2-1）。これらの細胞集団は補体系という免疫経路に関わる遺伝子群を著しく高発現しており、ループス腎炎における単球の補体系シグナルの重要性が示されました。すなわち今回のシングルセル解析によって、Non-classical monocyteの中でも特に腎炎で病原性を有する可能性のある細胞集団を細かく絞り込むことができました。その他にも、HLA（ヒト白血球抗原）-DR関連遺伝子とGranzyme Kという細胞傷害性遺伝子を共発現する、非常に活性化したCD8陽性T細胞の集団がループス腎炎を含む重症SLE患者さんで増多していることも新たに確認されました（図2-2）。

これらの知見はループス腎炎の病態解明に大きなヒントを与える結果ではありますが、上記の公共シングルセルデータは数年前の古い技術で収集されたものであり、1細胞あたりの情報が極めて少な

いため、さらなる病態解明にはより充実したシングルセルデータを構築する必要があります。そこで次に我々は、1細胞あたりの遺伝子発現情報に加えて表面タンパクの発現も評価できる最先端のシングルセル解析技術（CITE-seq）をループス腎炎患者さんの血液中の免疫細胞に新たに应用することで、今回同定したループス腎炎の病原性細胞を特徴づける表面タンパクや、これらの細胞集団がどのように腎炎を引き起こすのかを詳細に解析しているところです。

今回の研究結果をもとに、ループス腎炎の病原性細胞やその下流の免疫経路をターゲットとした新たな治療薬の開発などが期待でき、これによりSLE患者さんの治療予後の改善を目指したいと考えております。

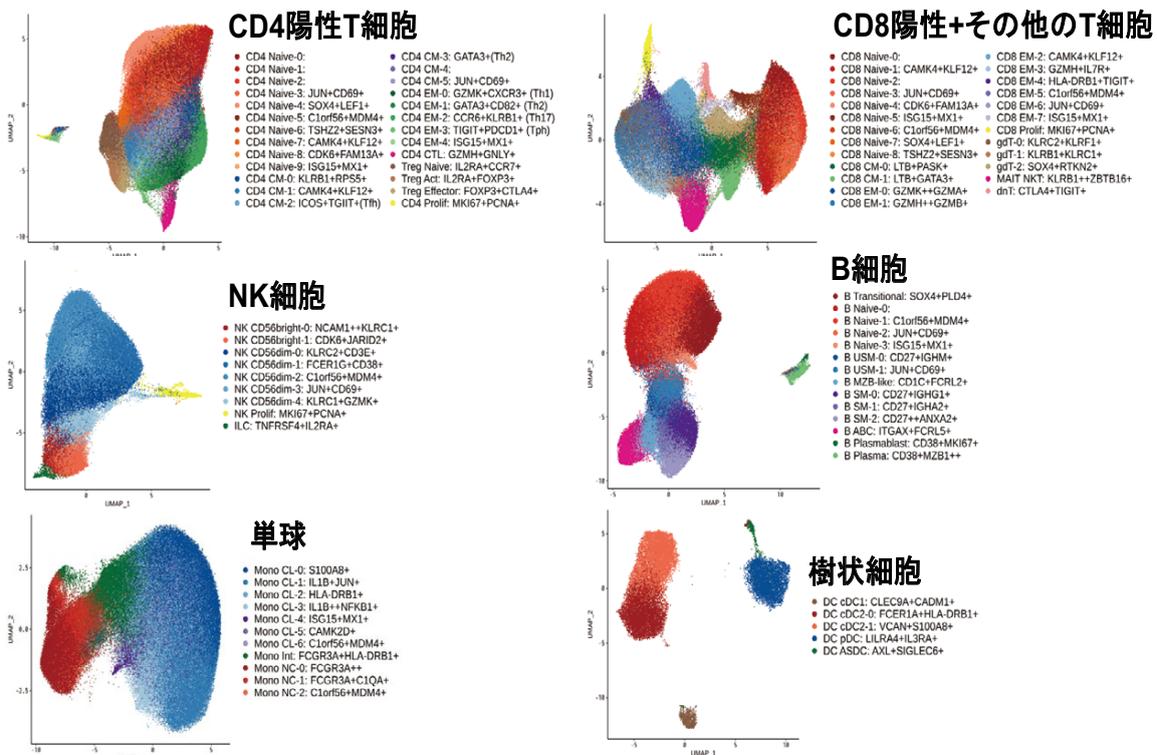


図1：SLE患者さんの血中免疫細胞における91の細胞集団

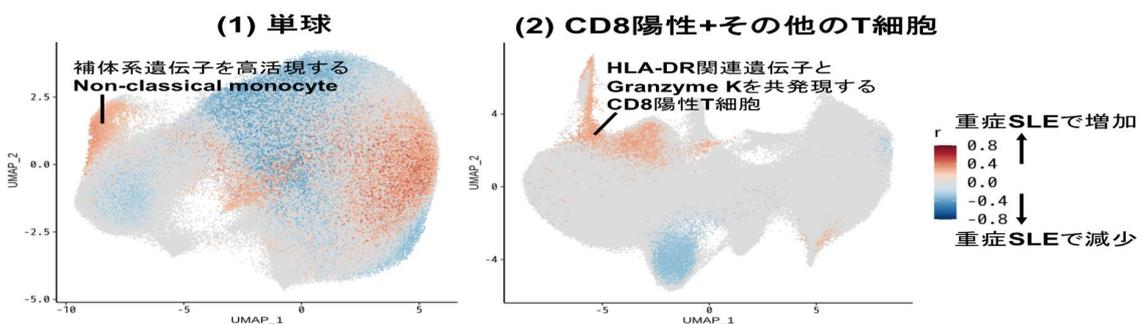


図2：ループス腎炎を含む重症SLE患者さんで増多、減少する細胞集団の同定

## 筋ジストロフィー合併心不全の治療を目指した 新規ユビキノン制御遺伝子の解析



国立循環器病研究センター・上級研究員 廣瀬 健太郎

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、ジストロフィンと呼ばれる筋細胞膜の維持に重要な役割を担うタンパク質が先天的に欠損することが原因で、骨格筋の変性、壊死、筋肉低下を引き起こす疾患です。ジストロフィンは骨格筋のみではなく、横隔膜や心筋にも発現するため、呼吸筋麻痺による呼吸不全や拡張型心筋症に伴う心不全などの合併症も引き起こします。従来、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の主な死因は呼吸不全だったが、近年では呼吸不全に対する呼吸管理術の進歩により寿命が延長しました。その結果、現在では心不全が主な死因となっています。初めてのデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬として、2020年よりエクソンスキップ治療薬が国内で保険承認されました。しかし、この治療薬は変異パターンによって対象患者に制限がある上、心臓には取り込まれないため心不全への治療効果が期待できません。つまり現状、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療には心不全の改善をもたらす治療薬の開発が求められています。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの次世代治療薬として様々な分子が注目されていますが、酸化ストレスは重要な治療標的ですが、酸化ストレスとは、活性酸素種の過剰な産生によって引き起こされます。活性酸素種（ROS）は不安定であるため様々な物質と反応し、細胞膜や細胞内小器官を傷つけます。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の細胞では、ジストロフィンの欠損によって脆弱になった細胞膜が、多角的な機序によってROSの過剰な産生を招きます。この過剰なROSが、細胞膜の破壊、ミトコンドリア障害によるエネルギーの枯渇、免疫応答活性化による線維化を誘導することで、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを発症させます。

そこで、ユビキノン（UQ）および類縁体のイデベノン（IB）は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーおよび合併心不全への治療薬として期待されています。UQはミトコンドリアで生合成される多機能の脂溶性分子であり、酸化ストレスから細胞を保護する作用があります。実際に、過去の臨床試験でUQ投与によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の筋力低下および呼吸不全の改善効果が報告されています（Spurney et al., Muscle Nerve. 2011, Salehi et al., Electron Physician. 2017）。同様に、IBの投与はマウスモデルにおける心臓の炎症と線維化を減少させ、更に心不全と運動パフォーマンスを改善させます（Buyse et al., Eur Heart J. 2009）。更に臨床試験でも、呼吸不全の改善が認められました（Servais et al., Neuromuscul Disord. 2020）。このようにデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するUQの有効性は認められていますが、その臨床成績は期待したレベルに達することはなく、臨床開発は2020年に打ち切られました。しかし現在、細胞内におけるUQがどのように制御されているか、その機序はあまりよく分かっていません。従って、未知のUQ制御機序を理解することができれば、UQの有効性向上を可能とする技術開発が期待できます。

我々の研究では、機能未知のCoq10aタンパク質に注目しています。このタンパク質は、UQと直接的に相互作用する可能性が示唆されていますが、その機能は分かっていませんでした。そこでCoq10aの機能を理解するために、我々はCRISPR-Cas9システムを用いて、Coq10aを欠損させたマウスを作製し、解析を行いました。まず、Coq10a欠損マウスの心臓および骨格筋における生理学的変化を解析しました。心臓サイズは15%ほど増大しており、心室収縮機能もまた通常的心臓よりも増加していることが分かりました。更に骨格筋においては、瞬発性に優れた筋繊維であるタイプIIBが、ミトコンドリアが豊富で瞬発性と持久力の両者を兼ね備えたタイプIIAに変化していることを見出しました。つまり、Coq10aを欠損させた心臓と骨格筋は、アスリートと類似した生理的特徴を獲得することを見出しました。では、Coq10aの機能は何か？心臓での詳細な解析を実施するため、心臓限定的にCoq10aを欠損させる欠損マウスを作製しました。興味深いことに、このCoq10a欠損心臓におけるUQ量が増加することを見出しました。更に詳細な解析の結果、増加したUQはミト

コンドリア外の細胞質層にて増加していることが分かりました（図1）。UQ量増加の原因を探求するため、Coq10a欠損心臓組織における網羅的な遺伝子解析を実施したところ、異所的なPPAR経路の活性化が確認されました。その原因として、細胞質層で増加したUQが直接的にPPARタンパク質と結合し、PPAR経路を活性化する可能性を見出しています。つまり、UQはPPARタンパク質のリガンドとして機能する新たな仮説を示しています。過去の文献から、PPAR経路の活性化は、UQ量増加に寄与することが示されています。つまり、Coq10a欠損心臓は、異所的なPPAR経路の活性化を介して、UQ量を増加させることで、心臓に対して有益な効果を引き起こす可能性が示唆されました（図2）。現在、明らかにしたCoq10aによるUQ制御機構をまとめて、論文執筆中です。Coq10aによるUQ制御機構が明らかになった現在、Coq10a遺伝子を欠損させたデュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウスを作製しています。解析中ではありますが、期待通りUQ量の増加を確認しています。引き続き今後、デュシェンヌ型筋ジストロフィー発症の予防効果・治療効果を解析していきます。

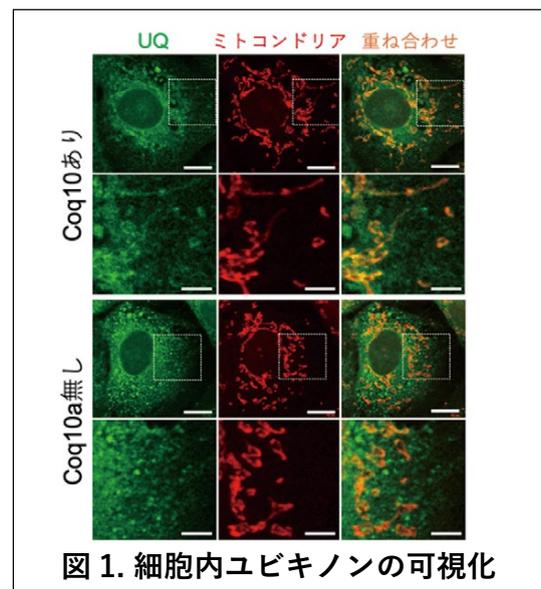


図1. 細胞内ユビキノンの可視化

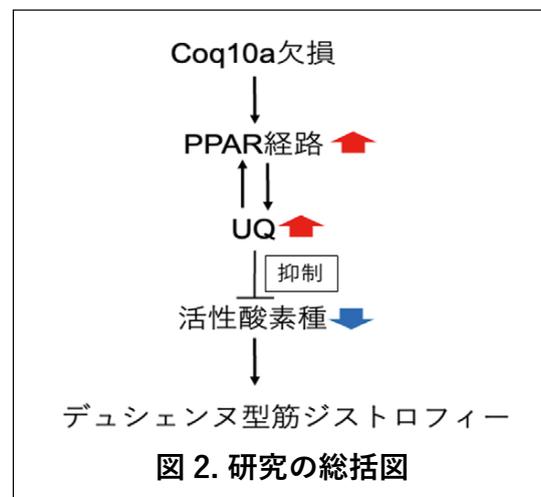


図2. 研究の総括図

## 神経変性疾患における軸索変性機序の解明と その抑制手法の開発



島根大学 医学部医学科 発生生物学・教授 藤田 幸

### < 背景 >

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) では、運動神経が障害され、徐々に体の自由がきかなくなる進行性の神経変性障害である。日本におけるALSの患者数は約1万人と推定されており、高齢者に発症が多く見られることから、少子高齢化の傾向のある我が国では、引き続き患者の増大が予想される。ALSの症状に対するケアとして、呼吸管理や栄養・理学療法により症状を和らげる方法や、残存した一部の筋肉や眼球の動きで意思を伝達する装置などが開発されている。対症療法を適切に行うことで病気の進行を遅らせることができるようになりつつあるが、ALSの発症原因は未だ不明な点が多く残されている。このような現状から、ALSを克服するための治療法開発は、社会から強く求められており、喫緊の課題である。

### < 研究手法・結果 >

ALSの原因遺伝子の1つとして、Superoxide dismutase 1 (SOD1) が報告されている。SOD1に変異を与えたトランスジェニックマウス (SOD1<sup>G93A</sup>) が開発され、ALSのモデル動物として広く利用されている。このマウスでは、脊髄における神経細胞数の減少や運動機能の低下が報告されている。本研究ではこのマウスの脊髄における遺伝子発現変化、および細胞形態の変化を解析した。

#### 1) 遺伝子発現変化

野生型、およびSOD1<sup>G93A</sup>マウスの脊髄組織からRNAを抽出し、精製後にRNA-seq解析を行った。公開ソフトウェアを用いて、主成分分析を行った。また、RNA-seqデータセットから有意に発現変動のある遺伝子を検出した。さらに、野生型と比較して、SOD1<sup>G93A</sup>マウスの脊髄において発現変動を示した遺伝子について、生物学的シグナル伝達経路を明らかにするために、遺伝子セットに基づく濃縮解析を行った (図1)。その結果、上位には、Inflammatory response、Response to TNF、Cytokine mediated signaling pathwayなど、免疫系に関係する遺伝子群が濃縮された。

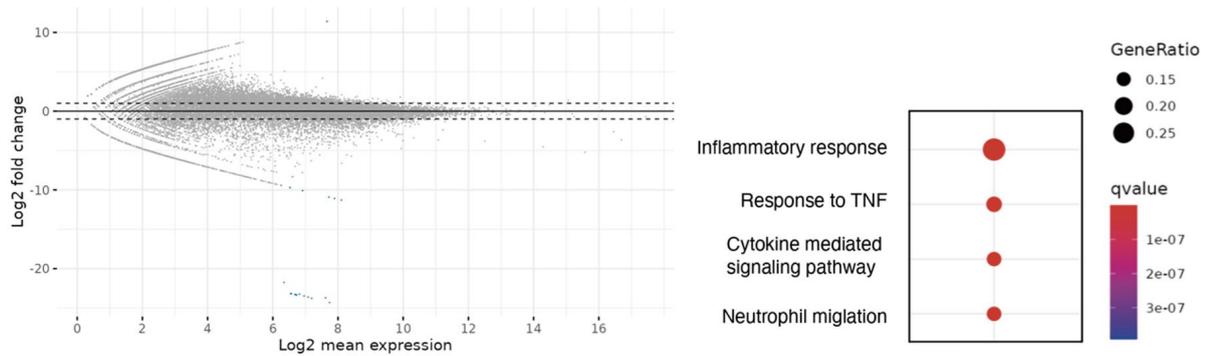


図 1. SOD1<sup>G93A</sup> マウス脊髄における発現変動遺伝子の解析：  
SOD1<sup>G93A</sup> マウスの脊髄では、免疫系に関する遺伝子群の濃縮が見られた

## 2) SOD1<sup>G93A</sup>マウスにおけるミクログリアの変化

上記の結果から、免疫系関連シグナルの変化が、SOD1<sup>G93A</sup>マウスの病変に寄与することが示唆された。そこで、中枢神経系における免疫担当細胞であるミクログリアに着目した。ミクログリアは病態下で炎症反応や貪食に関わることが知られている。野生型、およびSOD1<sup>G93A</sup>マウスの脊髄組織を固定後、組織免疫染色を行い、ミクログリアの形態を観察した。その結果、SOD1<sup>G93A</sup>マウスでは、活性型を示すようなミクログリアの形態の変化や集積する像が見られた。

### < 考察と展望 >

脳内の免疫系細胞であるミクログリアは、発生の早期に脳内に侵入している。すなわち、ミクログリアは神経ネットワークを構築するために必要な環境を提供していると考えられる。一方で、ミクログリアが提供する環境は、成長と共に変容する。特に、病態下ミクログリアは、その形態をダイナミックに変化させるとともに遺伝子発現プロファイルも変化する。本研究では、ALSモデルとしてのSOD1<sup>G93A</sup>マウスにおける遺伝子発現変化が明らかになった。今回の研究成果を基盤として、今後、なぜミクログリアの性質が変化するのか、明らかになれば、炎症反応や神経症状の発症や進行の遅延に貢献できる。これらの研究を通して、ALSをはじめとした難治性の神経疾患の克服へ向けた、新しい創薬標的の開発への展開が期待される。

### < 考察と展望 >

本助成をいただいた公益財団法人難病医学研究財団及び関係者の皆様に、深く感謝申し上げます。

## ギャップ結合遺伝子異常に着目した血管奇形の病態解明と治療法探索



東京大学医学部脳神経外科・助教 本郷 博貴

### 【緒言】

血管奇形は異常血管の集簇を特徴とする疾患の総称である。全身に広く発生し、各臓器の機能障害や疼痛、整容上の問題等の原因となる。治療として外科的摘出や血管内治療が行われるものの難治な症例も多く、原因・病態の解明とそれに基づいた根治的な薬物療法の開発が求められてきた。筆者らは先行研究において、血管奇形における未知の病態の解明を目的に、原因遺伝子が未同定の眼窩内海绵状血管奇形に着目した解析を行い、*GJA4*の体細胞点変異 *GJA4* c.121G>T (p.Gly41Cys) が眼窩内海绵状血管奇形に高頻度に認められることを明らかにした。細胞実験により、同変異が血管内皮細胞機能異常の原因となることも同定した。同変異はその後皮膚、肝臓などの血管奇形にも認められることが報告された。*GJA4*は血管組織（内皮細胞や平滑筋細胞）においてヘミチャネルやギャップ結合を形成するタンパク質として知られていたが、遺伝子変異と血管奇形との関連は知られていなかったことから、*GJA4*変異の解析を行うことで血管奇形における未知の病態の解明につながる可能性があると考えられ、本研究を行った。

### 【方法・結果】

#### 1. *GJA4* c.121G>Tノックインマウスの作製

*GJA4* c.121G>T の機能解析を目的とし、同変異ノックインマウスを作製した。B57BL/6マウス受精卵に対しCRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集を行うことで、全身性に*GJA4* c.121G>Tをノックインしたマウスを作製した。まずヘテロ接合体を得て、野生型B57BL/6との交配を行うことでマウスを繁殖したところ、ヘテロ接合型変異体では明らかな表現型が観察されなかった。そこで、ヘテロ接合型変異体同士を交配しさらに繁殖したところ、得られた産子は野生型もしくはヘテロ接合型変異体のいずれかでありホモ接合型変異体は認められなかった。そこで妊娠中のマウスで帝王切開を行うことで胎児を得て観察したところ、E12.5（胎生12.5日齢）までの胎児ではホモ接合型変異体が認められたもののE13.5以降ではホモ接合型変異体で生存が確認された胎児は含まれなかった。以上の結果から、*GJA4* c.121G>Tのホモ接合型変異体では、E13.5頃に死亡すると考えられた。

#### 2. *GJA4* c.121G>Tノックインマウスの胎児の評価

*GJA4* c.121G>Tノックインマウス胎児について、各胎齢のマウスの表現型を評価した。まず、胎生早期のマウスとしてE9.5の胎児を観察したところ、ヘテロ接合型変異体、ホモ接合型変異体とも、野生型胎児と比較し明らかな外観の差異は認められなかった（図1上段）。続いてE14.5の胎児を評価したところ、ホモ接合型変異体では死亡していた一方で、ヘテロ接合型変異体では、外観上、野生

型と比較し明らかな表現型は観察されなかった（図1下段）。さらに、以上のタイミングの間で、生存したホモ接合型変異体が観察されていたE12.5の胎児を評価したところ、ホモ接合型変異体では全身の皮膚がやや赤色調を呈しており、一部では異常血管を疑うような拡張血管と思われる所見が認められた。ヘテロ接合型変異体については明らかな表現型は認められなかった（図1中段）。以上の結果から、*GJA4* c.121G>Tは生体内で有害であり、胎生中期に血管形成障害を惹起することによりマウスを死亡させることが示唆された。

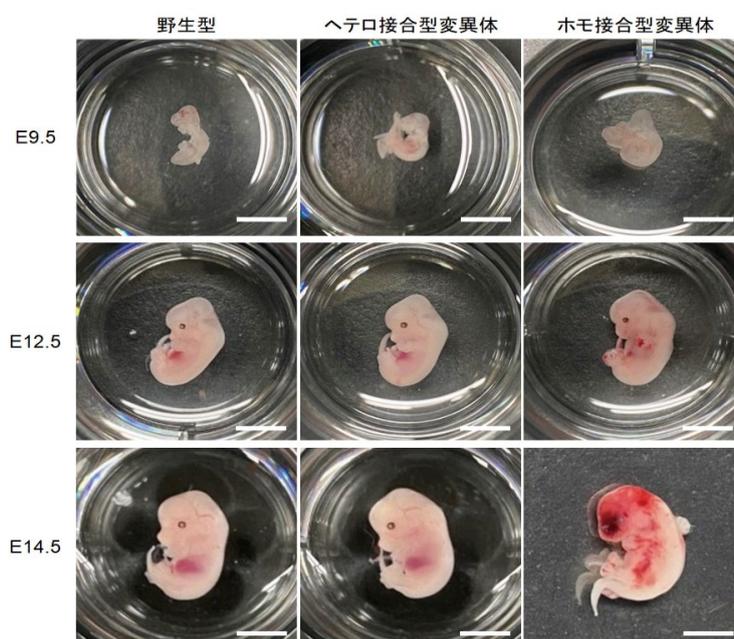


図1. 全身性*GJA4*ノックインマウス胎児ホモ接合型変異体胎児はE12.5で皮膚血管拡張を示しE14.5までに死亡した。

### 3. ヒト血管内皮細胞株を用いた遺伝子発現変動の評価

眼窩内海綿状血管奇形においては病変内の血管内皮細胞が間葉細胞の性質をもつ細胞へ分化する内皮間葉転換（Endothelial-to-Mesenchymal Transition：EndMT）を生じ、これが病態の形成に関与していることが過去の報告で示唆されている（引用）。そこで、*GJA4* c.121G>TによりEndMTに合致する遺伝子発現変動が生じるかどうかを評価した。一般的なヒト血管内皮細胞株であるHUVECを用い、レトロウイルスベクターを用いて変異型および野生型*GJA4*を導入した。導入3日後の細胞からRNAを抽出し、血管内皮細胞マーカー（*CDH5*, *PECAMI*）、EndMTマーカー（*ACTA2*, *TAGLN*, *VIM*, *CDH2*）、EndMT誘導転写因子（*KLF4*, *SNAI1*, *ZEB1*, *ZEB2*）のmRNA発現を比較した。この結果、変異型HUVECでは一部の血管内皮細胞マーカー（*PECAMI*）の発現が低下しEndMT誘導転写因子（*KLF4*, *SNAI1*, *ZEB1*, *ZEB2*）の発現が上昇する傾向が認められた（図2）。以上の結果から、眼窩内海綿状血管奇形において*GJA4* c.121G>TがEndMTを誘導する要因となっている可能性が示唆された。

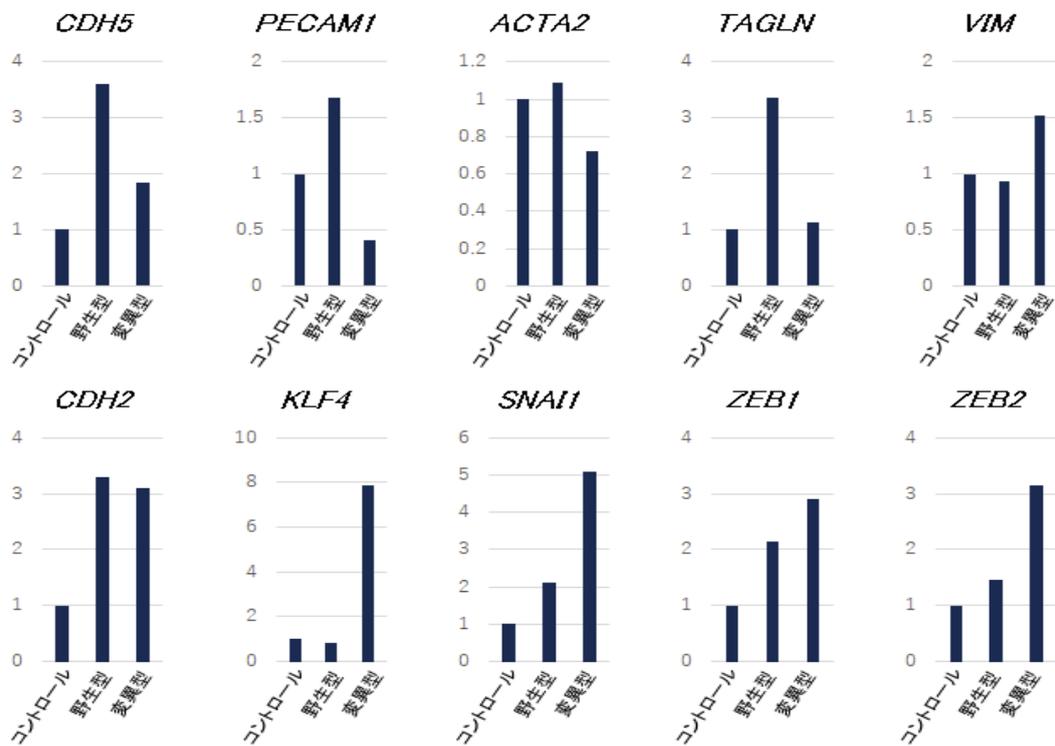


図2. 野生型/変異型GJA4導入HUVECにおけるEndMTマーカー発現  
 変異型HUVECでは、血管内皮細胞マーカー *PECAM1* のmRNA発現が低下し、  
 EndMT誘導転写因子 (*KLF4*, *SNAI1*, *ZEB1*, *ZEB2*) のmRNA発現が上昇した。

### 【考察】

全身性*GJA4* c.121G>Tノックインマウスを作製し、同*GJA4*変異が生体内で有害であることを明らかにした。同遺伝子変異が、血管内皮細胞内においてEndMTを誘導する因子となっている可能性を示した。今後、より発展的なモデル動物を対象により詳細な解析を行うことで、*GJA4* c.121G>Tにより血管奇形形成に至る詳細な分子メカニズムを解明することを目指す。

## 発生学的解析に基づくリンパ管・血管奇形の病態解明、 新規治療法開発



三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学・助教 丸山 和晃

### 【研究の背景・必要性】

脈管奇形は先天性の脈管（血管・リンパ管）形成不全で、新生児の1%程度に発生すると考えられています。正確な頻度は不明ですが、毛細血管奇形・リンパ管奇形の80%、静脈奇形の40%程度が頭頸部に生じる事が報告されています（Zenner et al., *JCI insight*, 2019）。

生下時より形態的・機能的に異常な脈管が顔面・口腔・咽喉頭・頸部・縦隔に形成されます。この領域は食物摂取や呼吸、さらには審美的にも非常に重要な領域であり、治療が難しくなる一因となっています。しかし、なぜ疾患に解剖学的な特徴が生じるのかその原因はわかりません。

近年では、研究の進歩から、こうした疾患の遺伝子変異の同定が進んでいます。特にリンパ管奇形の60～70%程度と血管奇形の20%程度で *PIK3CA<sup>H1047R</sup>* という遺伝子変異がみつき、とても注目されています。

我々は、発生学的な解析から、マウスやヒトでは頭頸部領域の脈管が体幹部とは異なり、特殊な起源を持つことを明らかにしてきました（図1）（Maruyama et al., *Dev bio*, 2019, Maruyama et al., *iScience*, 2021, Maruyama et al., *eLife*, 2022, Yamaguchi, Maruyama et al., *The EMBO Journal*, 2024など）。近年の研究では、体の脈管の性質は解剖学的な部位により異なることがわかってきており、この

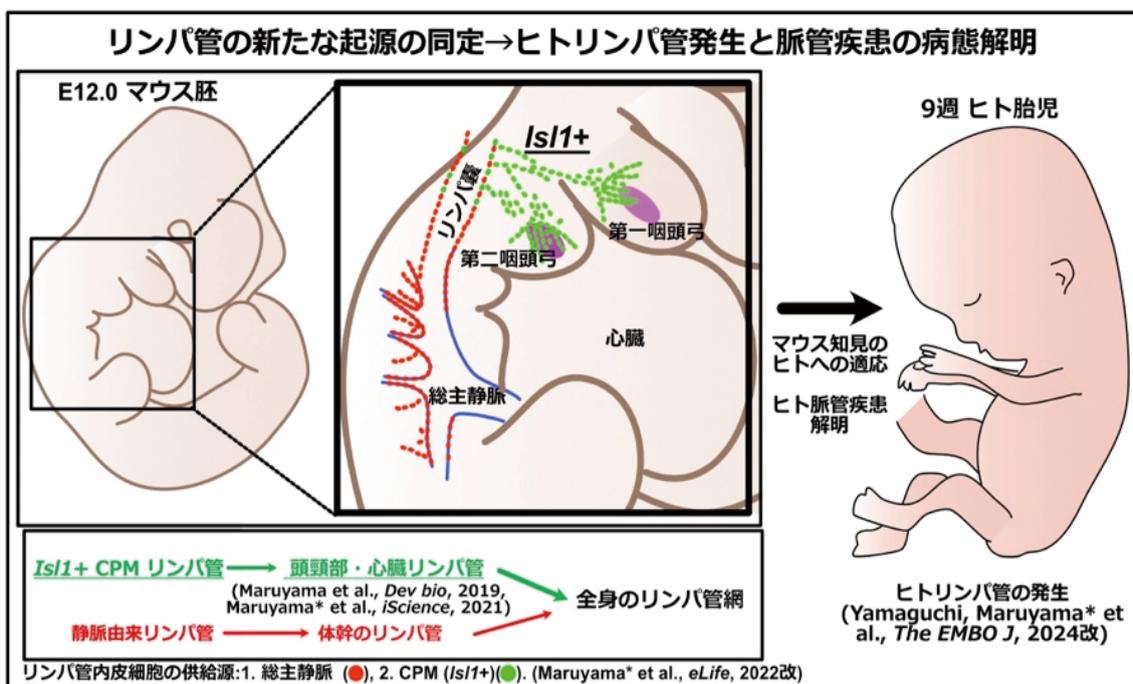


図1：申請者のこれまでの研究概要

解剖の特殊性や起源が病気の成立に影響を与えていると予想しました。

詳細は割愛しますが、この頭頸部の脈管起源となる細胞にヒトと同様に変異遺伝子からできるタンパク質を発現させて、病態や分子シグナルの変化を解析しています(図2, 3)。これまでの解析から、非常に多くの事がわかってきました。現在論文作成中であり、新しい治療に関することや病気の原因についてかなり詳しい発表ができると考えます。難病で苦しむ患者さんに、基礎研究の成果を応用し、新しい薬を届けられるように努力します。

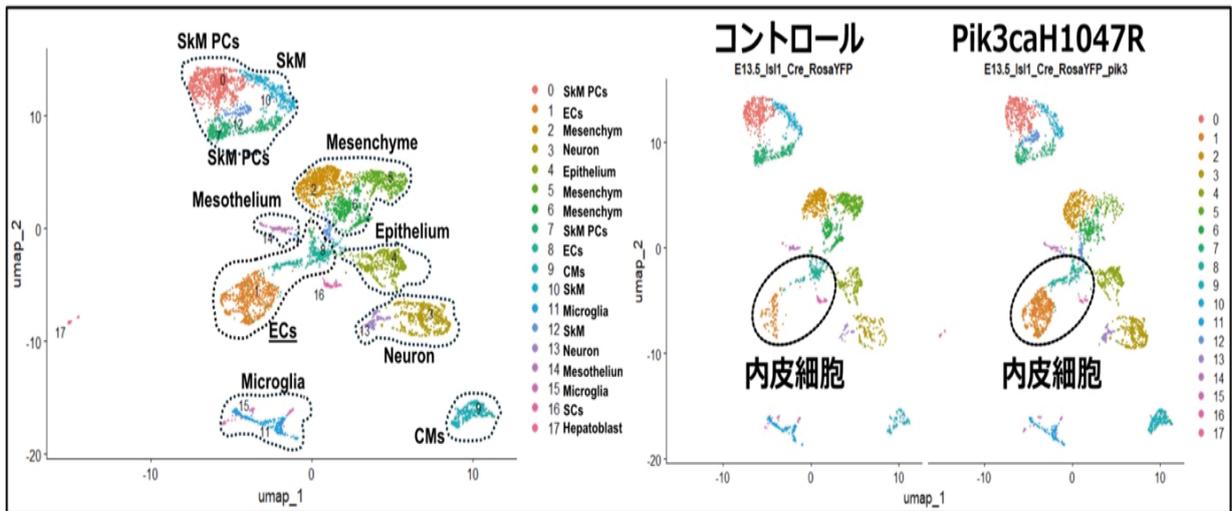
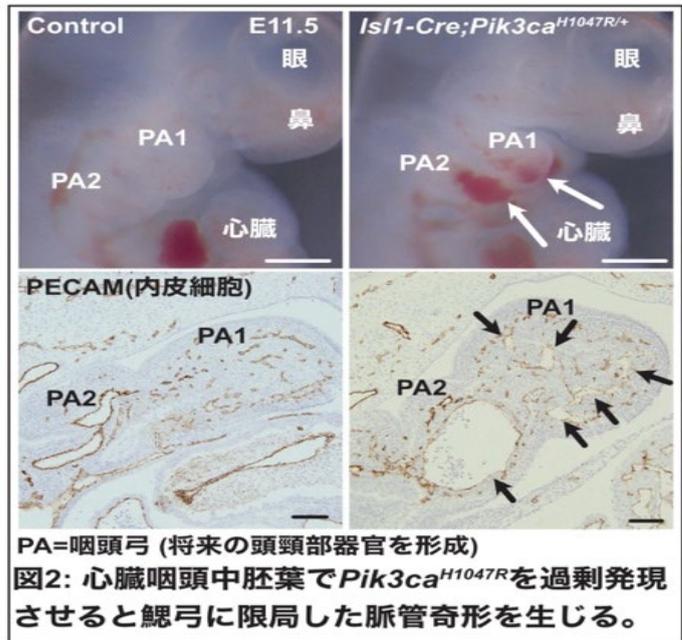


図3: Pik3caH1047R発現は内皮細胞での遺伝子発現を大きく変動させる

## 鉄動態に着目した原発性胆汁性胆管炎の病態解明と治療法開発

熊本大学大学院生命科学研究部・教授 諸石 寿朗



原発性胆汁性胆管炎は病因が未解明の慢性胆汁うっ滞性肝疾患であり、胆汁うっ滞に伴い肝細胞の破壊と線維化を生じ、最終的には肝硬変から肝不全、死に至る難病である。近年の研究において炎症や鉄代謝異常との関連が報告されたものの、その発症原因は不明で有効な治療法も少ない。本研究では、申請者らが独自に所有する遺伝子改変マウスを利用することにより、原発性胆汁性胆管炎における鉄動態の変容と炎症応答、肝線維化の因果関係と病態生理を明らかにし、原発性胆汁性胆管炎の治療法開発に向けた新たな知見を得ることを目的として研究を進めた。

### (研究の背景)

哺乳類の細胞において、鉄の恒常性は①代謝制御および②動態制御により保たれる。鉄は3価( $\text{Fe}^{3+}$ )の状態に細胞内に運ばれ、2価( $\text{Fe}^{2+}$ )に還元されて遊離鉄という反応性に富んだ鉄のプールを形成する。遊離鉄はミトコンドリアへと運ばれヘムや鉄硫黄クラスターなどの鉄補欠分子族へと代謝されるが、過剰な遊離鉄( $\text{Fe}^{2+}$ )は酸化傷害などの細胞毒性を生じるため、3価に変換されて貯蔵される(図1)。3価鉄は2価鉄に比べて毒性が低い、そのままでは生命活動に利用できないという欠点もある。このように、鉄は鉄補欠分子族への代謝制御や、2価 $\rightleftharpoons$ 3価という動態制御を受け、生体内の恒常性が維持されている。このような背景から、鉄と疾患病態の連関を解析するにあたっては、鉄過剰食や鉄キレート剤の投与といった単純な総鉄量の増減のみならず、2価 $\rightleftharpoons$ 3価という鉄の動態制御にも注目したアプローチが必須となる。申請者らはこれまでの研究において、哺乳動物における鉄代謝/鉄動態が、鉄と直接結合し鉄感知センサーとして働くユビキチンリガーゼFBXL5、および、鉄代謝関連分子の発現量を調節するRNA結合タンパク質IRP2によって厳密に制御されており、この経路が個体発生や臓器の生理機能・病態に必須の役割を担うことを明らかにしてきた。IRP2は鉄の取り込みや貯蔵・排出に関わる鉄代謝関連分子の発現量を調節し、細胞内遊離鉄( $\text{Fe}^{2+}$ )を増加させる一方で、FBXL5はIRP2を分解することにより細胞内遊離鉄( $\text{Fe}^{2+}$ )を減少させる働きがある。そのため、組織においてFBXL5またはIRP2を欠失させることにより、鉄動態の変容と組織応答の関係性を調べることが可能となる。

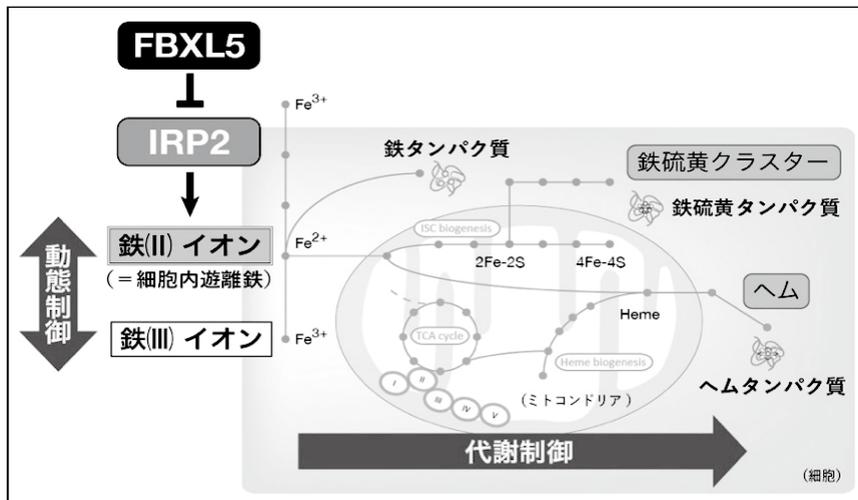


図1 | 生体における鉄の代謝と動態：細胞内における遊離鉄(鉄[II]イオン)の量は、鉄センサーとして働くユビキチンリガーゼFBXL5、および、鉄代謝関連分子の発現量を調節するRNA結合タンパク質IRP2によって厳密に制御されている。

## (研究方法と結果)

鉄動態を変容させる肝臓特異的FBXL5欠損マウスおよびIRP2欠損マウスを利用し、0.1%DDC (3, 5-Diethoxycarbonyl-1, 4-dihydro-2, 4, 6-collidine) 含有食によりマウスに肝傷害を誘導した。DDC含有食は、給餌により著しい胆汁うっ滞を伴う肝傷害とその後の肝線維化を誘導することが知られており、原発性胆汁性胆管炎の病態解析マウスモデルとして用いられている。肝臓特異的FBXL5欠損マウスに0.1% DDC含有食給餌により肝傷害を誘導したところ、野生型マウスと比べて肝線維化の顕著な抑制が認められることがわかった (図2 A)。さらに、この線維化の抑制はFBXL5/IRP2二重欠損マウスにおいて解消されたことから、肝臓における鉄動態の変化 (細胞内遊離鉄の増加) が、胆汁うっ滞性肝傷害誘導後の肝線維化、すなわち原発性胆汁性胆管炎の病態改善に寄与することが示唆された。その後のメカニズム解析により、肝臓特異的FBXL5欠損マウスでは線維化を促進する線維芽細胞の活性には変化を認めないものの、線維化を抑制する性質を持った免疫細胞の活性に変化を認め、特にコラーゲンを分解するプロテアーゼMMP9を発現する好中球が多く浸潤してくることがわかった。肝臓特異的FBXL5欠損マウスにMMP9阻害剤を投与した場合は、FBXL5の欠損による肝線維化の抑制が減弱したことから (図2 B)、肝臓におけるFBXL5欠損は、MMP9を介した肝組織修復応答を誘導することにより肝線維化を抑制すると考えられた。以上の結果により、肝臓における細胞内遊離鉄の増加は、組織修復応答を促進することにより、原発性胆汁性胆管炎の病態を改善する可能性が示唆された。

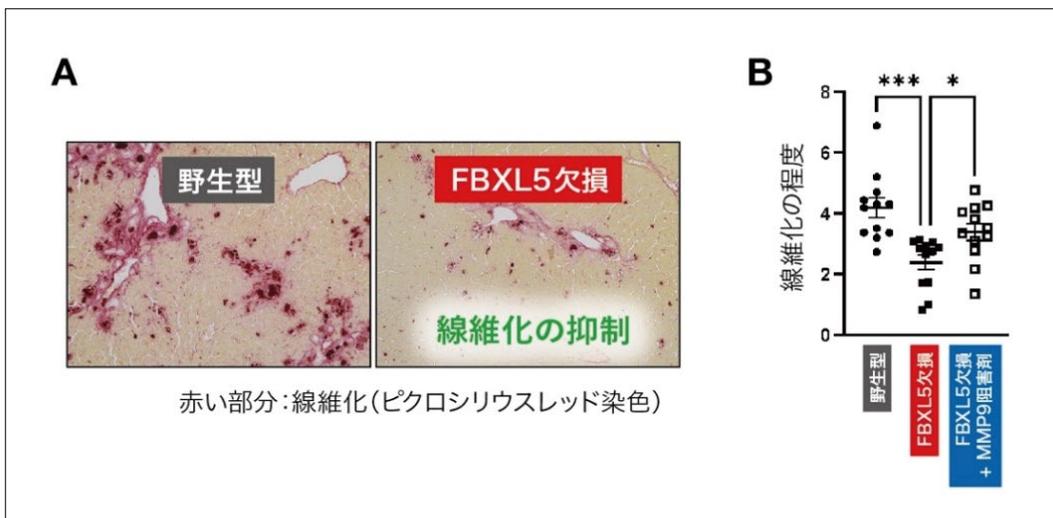


図2 | A 肝臓特異的FBXL5欠損マウスでは胆汁うっ滞性肝傷害誘導後の肝線維化 (赤色に染色) が抑制される。B 肝臓特異的FBXL5欠損マウスにMMP9阻害剤を投与すると肝線維化の抑制が減弱する。

## (考察)

本研究では、原発性胆汁性胆管炎の病態について「鉄」をキーワードに解析を進め、原発性胆汁性胆管炎マウスモデルにおける肝線維化の進行が鉄動態に依存しており、そのメカニズムとしてMMP9を中心とした組織修復応答が関与することを明らかにした。今後の研究において、細胞内鉄動態を操作する手法やMMP9を中心とした肝組織修復応答を促進する手法を開発し、本知見を原発性胆汁性胆管炎の新たな治療法開発へと繋げていきたい。

## (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ならびに関係の諸先生方に心より深く感謝申し上げます。

## ラジオミクス技術を用いた心筋症の 自動診断人工知能プログラムの開発



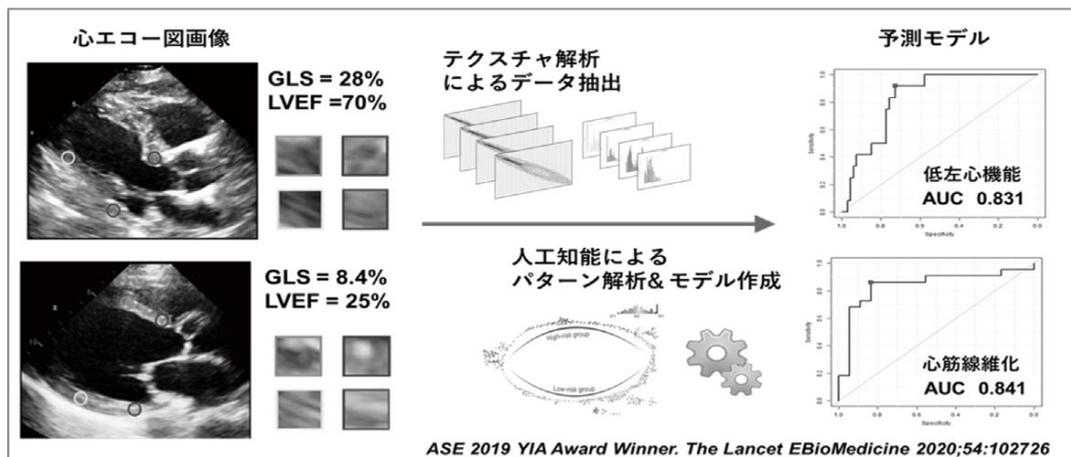
順天堂大学医学部循環器内科・特任准教授 鍵山 暢之

### 研究背景と目的

高血圧性心疾患を代表として、心臓が肥大する疾患は日常臨床にもありふれており、その中には心臓弁膜症、肥大型心筋症、心アミロイドーシス、ファブリー病などの難病が紛れ込んでいる。近年これらの難病に対して特別な治療法（弁膜症に対するカテーテル治療、肥大型心筋症や心アミロイドーシスに対する新規薬物治療やファブリー病に対する酵素補充療法）が開発され、利用可能となってきた。しかし、これらの病気に対する診断技術は未だに十分とはいえず、とくに安価で広く使用できる診断方法がないため、これらの疾患を抱える患者が未治療のまま見逃されるケースが多い現状であった。

近年、ディープラーニングなどの人工知能を使って医用画像を解析する技術が飛躍的に進歩しており、従来に比べて多くの情報を画像検査から引き出せる事例が数多く報告されるようになってきた。特に心電図と心臓超音波画像を人工知能技術で解析する方法の発展は目覚ましく、我々も今までに心臓超音波画像から心筋の線維化など今までわからなかった情報を引き出すことに成功した（図1）。この研究で活用したラジオミクス技術という技術の中では、心筋画像のテクスチャー（質感）情報から心筋の性質を読み出したが、今回の研究課題である弁膜症、肥大型心筋症、心アミロイドーシスやファブリー病は心筋の細胞配列が変化したり、心筋に異常な沈着物が蓄積したりすることにより心筋のテクスチャーが変化したりすると考えられている。

図1. 人工知能を用いて心筋テクスチャを解析した研究の概要

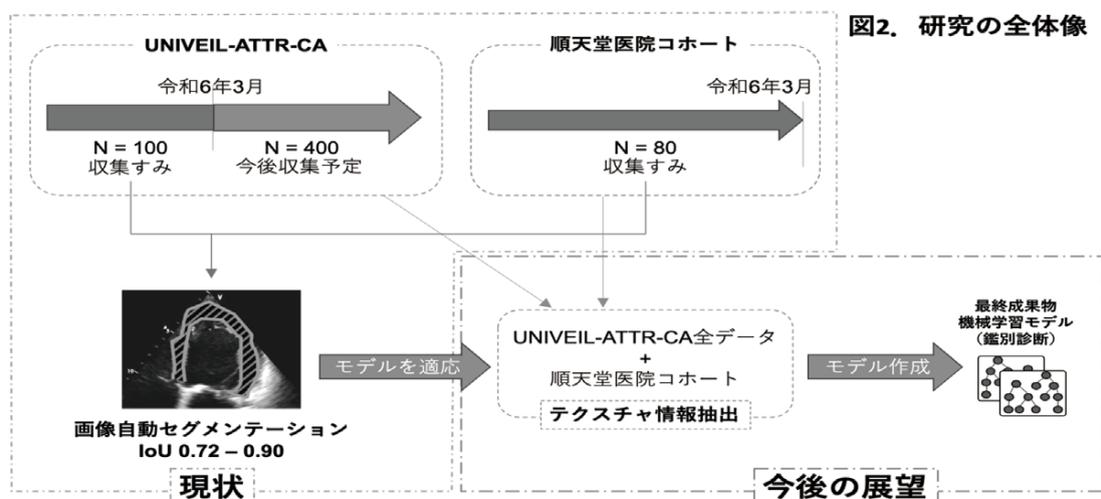


以上より本研究では、比較的安価で幅広く行われている、心臓超音波検査の画像を使って、心肥大を自動で判別する新しい人工知能を用いた診断システムを開発することを目的とした。

### 研究結果

このプロジェクトは症例登録と、2段階のプログラム作成で計画されており、まず多施設共同前向き観察研究で質の高いデータを集めて、そこから心臓超音波画像の中の心筋セグメンテーションをするモデルを作成し、その後同定された心筋からテクスチャー情報を抽出して鑑別をする人工知能モデルを作成することを計画した。

UNVEIL-ATTR-CA (<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1031210714>) は、私たちの所属する順天堂大学医学部循環器内科を主幹として、順天堂大学循環器内科を中心に全国11の病院施設で行われる多施設共同観察研究であり、令和5年末までに500例の心肥大を伴う心不全症例を登録し画像を保存することを予定しており、その予定に従って、研究計画を立案し倫理委員会への申請を行った。しかし、コロナ禍による患者登録の遅延や、想定よりも心肥大を伴う心不全症例数が少なかったことによって、令和5年6月の時点で予定の約1/3である75例しか登録することができなかった。このため研究計画の見直しを行い、このUNVEIL-ATTR-CAのデータのみではなく、順天堂大学医学部附属順天堂医院において過去に心不全入院したことがありUNVEIL-ATTR-CAの基準に合致する症例、もしくは99mTcピロリン酸シンチグラフィ、遺伝子検査、ないし心筋生検などによって、心アミロイドーシス、肥大型心筋症、心ファブリー病の確定診断がついた症例を同時に含めて、研究を続けることとして倫理委員会へ変更申請を行った。結果として、令和6年3月の時点で1. UNVEIL-ATTR-CAからは約100例、2. 順天堂医院の症例からは約80例のデータを登録できる手筈となった。これらの画像を収集し、ここまでに使用可能な画像数を計算したところ、約10,800枚の画像が使用できるため、こちらのデータを使って自動的に画像内の心筋を特定するプログラムの作成を開始した。同様のプログラムはこれまでにU-Netを基礎とした畳み込みニューラルネットワーク (CNN) によってすでに作成されており、画像セグメンテーションの正確度の指標であるIntersection over Union (IoU) が0.72-0.90と高い正確性を示した。



### 今後の展望

ここまでの研究過程で、上記のように遅れはしているものの画像データの収集を進め、当初の目標の半数程度の収集を行った。また2段階のプロセスの前半である、基盤となるセグメンテーションモデルの作成を行った。来年度にかけて、さらにデータの収集を行い、2段階目のプログラム作成を行うが、現在の症例登録ペースではUNVEIL-ATTR-CAの500例全例を集めるためには今後3～5年程度が必要となると考えられる。そのため、まずは現在の症例のみから予測モデルを作成し、十分な性能に結びつかない場合は、UNVEIL-ATTR-CA参加施設を中心に、後ろ向きにデータの収集を追加で行うことを検討する。いずれにしても、最終成果物として心筋テクスチャの自動解析から診断を行うプログラムの作成を目指す。

### 謝辞

本研究を行うにあたり、多大なるご支援をいただいております公益財団法人難病医学研究財団、およびご寄付をいただきました多くの皆様に心よりお礼申し上げます。今後も、本研究および心臓超音波と人工知能を通じて難病の克服に向けてより一層励んで参る所存です。

## 生命の危機に瀕した重症未診断疾患のリアルタイム endotyping法を開発するための基盤構築



名古屋大学医学部附属病院救急科・病院助教 春日井 大介

敗血症は体が感染症に反応して起こす、制御不能な病態です。これは集中治療室でよく見られる重症の状態、時に命を脅かすこともあります。敗血症は、体が感染に対して過剰に反応してしまうことで、全身に炎症を引き起こします。これにより、血圧が低下したり、重要な器官の機能が低下したりすることがあります。一方で、「sepsis mimics」とは、敗血症に似た症状を示すが、異なる原因による病態を指します。これには、様々な炎症性疾患や自己免疫性疾患が含まれます。これらの病気は、特に重症化すると敗血症と非常に似た症状を引き起こすことがあり、早期にこれらの病態を正確に区別することは非常に難しいです。例えば、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）や特発性多中心性キャスルマン病などは、敗血症とは全く異なる治療を必要としますが、症状が似ているため診断が困難な場合があります。臨床医は、治療初期には通常敗血症を疑い、様々な検査結果が出てくるにつれて、総合的に病態を鑑別していきます。しかし、このプロセスには時間がかかり、その間に患者の状態はさらに悪化する可能性があります。そのため、敗血症とそれに似た病態を早期に正確に区別することが、適切な治療を迅速に開始する上で非常に重要です。本研究では、敗血症とそれを模倣する様々な重症疾患をリアルタイムで鑑別する診断パネルを開発することを最終目的としています。2023年度には以下の研究活動を行いました。

### 1. 敗血症を含む多施設共同観察研究

研究課題名「感染症の凝固異常と臓器障害進展機構の解明に関する研究」（承認番号 2022-0211）（AESCULAPIUS study）を実施し、日本全国の全49施設から多数の症例登録をしていただき、2024年3月31日にて症例登録期間を満了しました。今後最終的な中期アウトカムを収集するための更なる半年間のフォローアップを行い、臨床検体の収集・情報収集が完了する見込みです。

### 2. 外部の難病レジストリとの共同研究によるバイオマーカーの探索

研究課題名「未診断重症疾患の鑑別バイオマーカーの探索」（承認番号 2023-0314）として、長崎大、京都府立医科大学との共同研究により非典型溶血性尿毒症症候群、特発性多中心性キャスルマン病の亜型であるTAFRO症候群、二次性血球貪食症候群と敗血症を鑑別するためのバイオマーカー探索研究に着手しました。2024年3月に共同研究機関での倫理審査が完了したため、2024年度にオミクス解析を実施するための準備が整いました。

### 3. ICUにおけるsepsis mimicsの診療経験に関する質的分析

本研究で提唱するsepsis mimickersは診療医によって想定する内包される疾患群の構成要素が異なる可能性があります。また、その実態はこれまでに明らかにされていませんでした。そこで、研究課題「ICUにおけるsepsis mimicsの診療経験に関する質的分析」(2023-0281)として、集中治療での臨床経験の豊富な所属施設の異なる7名の臨床医に対して半構造化インタビューを行い、sepsis mimicsの診療経験・診断困難・治療戦略についての内容を聴取しました。この調査により得たインタビュー内容の逐語録を作成し、得られた知見を質的に統合しました。これに基づき、2024年度は定量的な質問票による全国横断的調査研究を実施するための準備を進めています。

### 4. sepsis mimicsの実態に関する病理剖検データの解析

sepsis mimicsを臨床的に鑑別することから、これまで国内においてその実態は明らかになっていませんでした。そこで、病理学会が運営する病理剖検員報を共同研究によって解析させていただく機会を得ました。約5万人の日本国内で臨床的に敗血症と診断され病理解剖が実施された患者さんの病理所見を分析することで、病理学的な血球貪食症候群の特徴がさまざまな臨床像や臓器障害パターンと関連している可能性が示唆されました。これらの知見をもとに、より早期にsepsis mimicsを鑑別し治療につなげるための治療戦略を検討していきたいと思います。

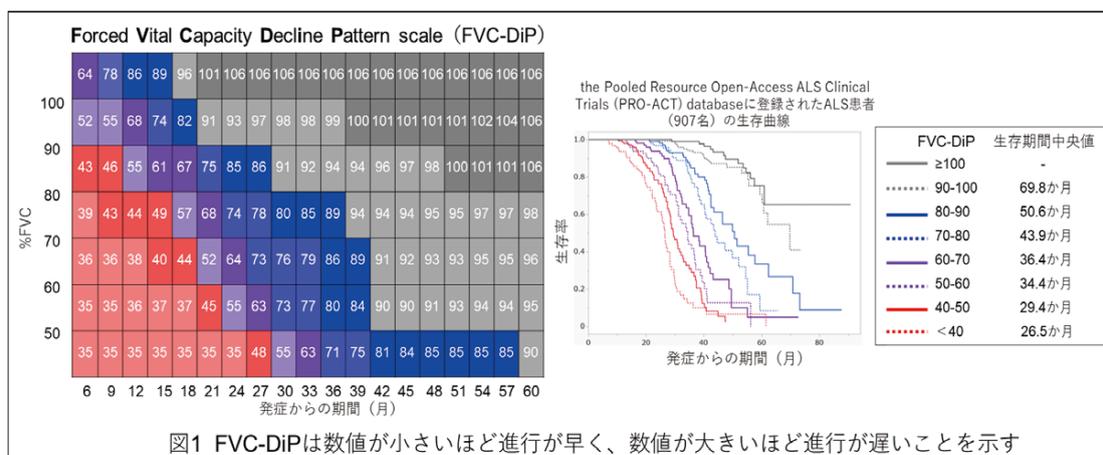
## 筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬開発を促進する 新規評価指標の確立



九州大学病院ARO次世代医療センター・助教 小早川 優子

### 【研究の背景と目的】

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は症状の広がりや進行パターンが多様であり、患者の「進行速度」を精度高く評価することは、実臨床のみならず、新規治療法開発のための臨床試験においても重要です。私たちはこれまでに、1時点の努力肺活量（Forced Vital Capacity, FVC）と測定時の罹病期間から、ALS患者の疾患の「進行速度」を数値化する新しい尺度（FVC Decline Pattern scale, FVC-DiP）（図1）を開発しています（Kobayakawa et al, J Neurol Sci. 2022）。本研究では、このFVC-DiPを臨床試験での評価項目等に適用可能な尺度として確立させるため、疾患の進行速度を表す尺度としての妥当性、信頼性を確認、向上させることを目的としました。



### 【方法と結果】

FVC-DiPと、近年ALSの予後バイオマーカーとして注目され、臨床試験の評価項目としても適用されているニューロフィラメント軽鎖（neurofilament light, NfL）及びリン酸化ニューロフィラメント重鎖（phosphorylated neurofilament heavy, pNfH）との相関性を検討しました。2021年1月～2022年12月に当院を受診した孤発性ALS患者41名の血清と髄液を用いて、single-molecule arrayによりNfLを、enzyme-linked immunosorbent assayによりpNfHを測定し、測定時点のFVC-DiPスコアとの相関性を解析しました。

### 【結果と考察】

各症例の検体採取日直近の%FVC値から決定したFVC-DiPスコアは、ALSの代表的な身体機能評価尺度であるRevised ALS Functional Rating Scale (ALSFRRS-R)\*の低下率と同様に、髄液中のNfL値（図2 a, b）及び髄液中のpNfH値と相関しました（図2 c, d）。

<\*ALSFRRS-R：身体機能を12項目にわけ、各項目0-4点、合計48点満点でALS患者の身体機能を評価する尺度>

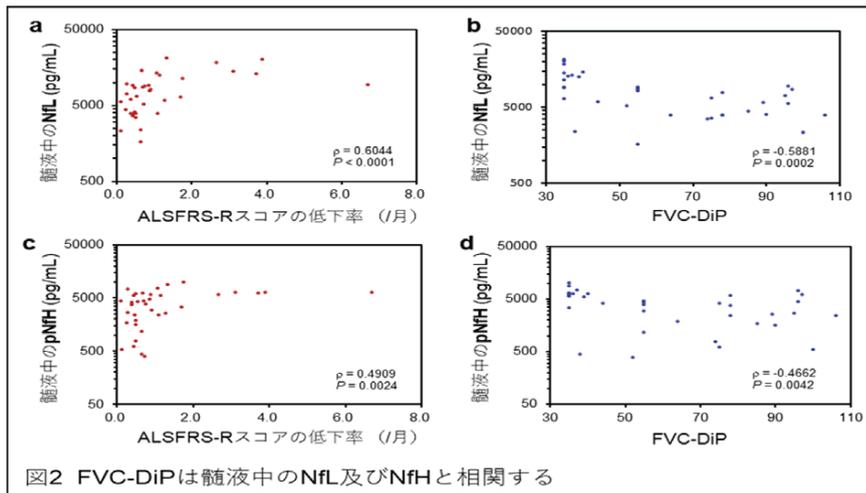


図2 FVC-DiPは髄液中のNfL及びpNfHと相関する

血清中のNfL値についても、FVC-DiPスコアはALSFRS-Rの低下率と同様に、高い相関性を示しました（図3 a, b）。特に、ALSFRS-Rの低下率が2以上の急速進行例を除いた解析では、ALSFRS-Rスコアの低下率は血清中のNfL値とは相関性を示しませんでした（図3 c, d）。一方髄液中のNfL値は、ALSFRS-Rの低下率が2以上の急速進行例を除いた解析でも、ALSFRS-Rスコアの低下率及びFVC-DiPスコアの、いずれとも相関性を示しました。

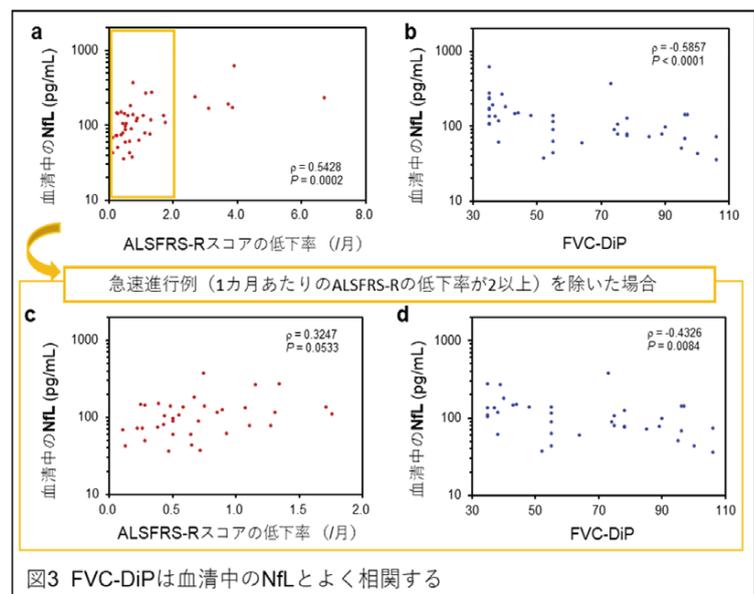


図3 FVC-DiPは血清中のNfLとよく相関する

また、ALSFRS-Rスコアが34以上の比較的早期例に限った場合も、ALSFRS-Rスコアの低下率は血清中のNfL値とは相関性を示しませんでした（ $\rho = 0.4010$ ,  $P = 0.0279$ ）。

今回の研究でFVC-DiPスコアがALSの予後バイオマーカーとよく相関したことは、FVC-DiPがALSの疾患の進行速度を表す尺度として妥当であることを示す根拠となると考えます。さらにFVC-DiPスコアと血清中のNfL値の相関性は、従来一般的なALSの機能評価尺度であるALSFRS-Rの低下率が血清中のNfL値と相関性を示さない症例群においても確認されたことから、FVC-DiPが、従来の評価方法では評価・検出できなかった疾患の進行速度を評価できる可能性が示唆されました。

FVC-DiPは簡便で非侵襲的に、特殊な測定機器等を用いずに疾患の進行速度を評価できる手法であり、実臨床でも臨床試験でも有用な手法と考えます。今後さらにFVC-DiPと他のバイオマーカー等との関連を検討し、疾患の進行速度を表す尺度としての信頼性を高めていきたいと思います。

### 【謝辞】

本研究の実施に際し、ご支援いただきました公益財団法人難病医学研究財団、及びご寄付をいただきました多くの皆様に心より感謝申し上げます。

## CD68+/CD163+マクロファージのmiRNA, mRNAの網羅的解析を用いた間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎の新規バイオマーカーの探索

大阪医科薬科大学附属病院リウマチ膠原病内科・助教 松田 翔悟



### 【研究の背景と目的】

顕微鏡的多発性血管炎（MPA）は小型血管に炎症を起こし、出血や血栓を形成することで血流障害や壊死を生じる全身性の自己免疫疾患である。日本人のMPA患者は肺病変である間質性肺炎（ILD）を高頻度に合併する。ILDは治療抵抗性で、進行すると呼吸不全をきたす予後不良な臓器病変である。しかし、MPA-ILD患者の病態は未だ十分解明されておらず、予後を予測するバイオマーカーも明らかではない。

申請者はこれまでの研究で臨床データ、血清サイトカインプロファイルを用いたMPA-ILD患者における予後不良因子について、報告してきた。（Matsuda S, et al. Sci Rep. 2021. Matsuda S, et al. J Rheumatol. 2022）その中で、ILD進行の病態機序として肺胞内CD68+/CD163+マクロファージ（MΦ）の産生するCCL2がILDの線維化を促進することを初めて明らかにした（Matsuda S, et al. Rheumatology (Oxford). 2021）（図1）。これらの先行研究から、申請者らはMPA-ILD患者においてCD68+/CD163+ MΦの異常活性化に焦点を当てて線維化進行の機序を研究している。

本研究の目的は、MPA-ILD患者のCD68+/CD163+ MΦのmicroRNA（miRNA）、messenger RNA（mRNA）の統合解析を用いてCD68+/CD163+ MΦを活性化させる上流/下流の制御因子を特定し、MPA-ILDを引き起こす機序を解明することである。またMPA-ILDの病勢、予後の指標となるCD68+/CD163+ MΦ関連バイオマーカーを明らかにすることである。

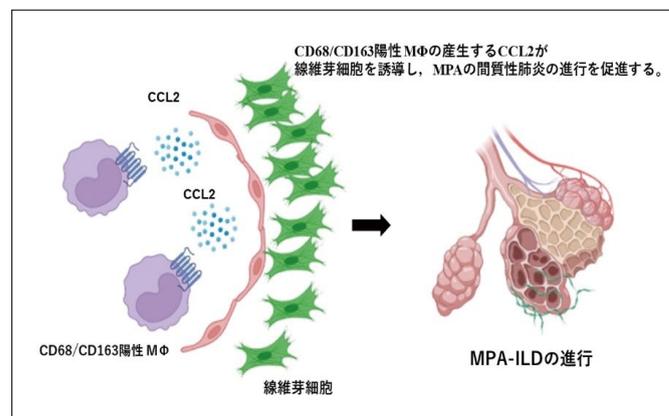


図1：CD68/163+MΦの間質性肺炎進行の機序

### 【方法】

本研究では、マイクロアレイ法を用いたMPA-ILDの発症に関連するCD68+/CD163+ MΦ関連遺伝子の解析を行い、臨床上での病態、予後、治療反応性に関連する蛋白の同定を試みた。蛋白分子はMPA-ILDの治療前血清を使用し、ELISA法を用いて測定した。

## 【結果】

末梢血液中の単球をIn VitroでCD68+/CD163+ MΦに分化させ、健常群とMPA-ILD群の遺伝子発現を比較した。(図2) mRNA解析で健常人に比べて2倍以上発現が亢進している遺伝子に着目し、コードされる蛋白Aを候補としてMPAの臨床データとの関連を検討した。2011年12月から2023年4月でChapel hill分類基準を用いて診断されたMPA-ILD患者48人を対象として評価した。蛋白AはELISA法を用いて測定した。

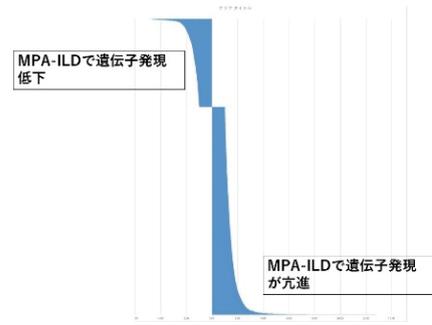


図2：CD68/163+MΦの遺伝子発現比

### 1) 血清A値と治療前臨床データとの関連

血清A値は健常群と比較し、MPA-ILD群で有意に高値であった。(P<0.0001) (図3) 次に臨床データと、血清A値との相関を検討した。血清A値は胸部CTでのILDの線維病変の拡がりとは有意な相関を認めなかった。(P<0.05) (図4A)

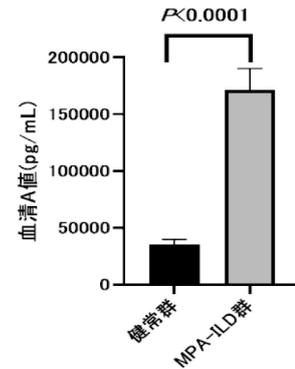


図3：MPA-ILD群、正常群の血清A

### 2) 血清A値と治療後のILD進展との関連

次に、免疫抑制療法に不応性であるMPA-ILDの進展を治療前の血清A値が予測可能か検討した。線維化マーカーである血清中のKL-6を治療前、1年後に評価し、血清A値との相関を評価した。治療前A値は治療後1年間でのKL-6上昇と有意な正の相関を示しており (P<0.001)、蛋白Aは治療後の間質性肺炎の進行を予測するバイオマーカーであることが明らかになった。(図4B)

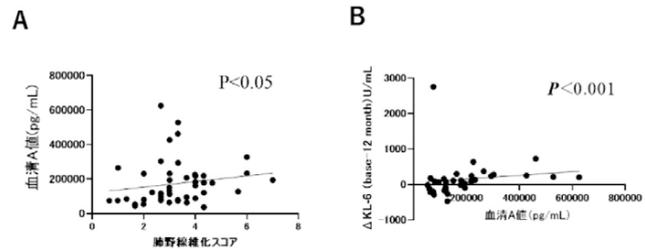


図4：MPA-ILDでの血清A値と線維化スコアとの相関

## 【考察・今後の展望】

以上の結果から蛋白Aは、MPA-ILDの治療前の病勢、治療後の線維化進行を予測するバイオマーカーであることを明らかにした。

今後の課題としてはCD68+/CD163+ MΦのmiRNA、mRNAの遺伝子発現に関して、症例数を増やし逆転写PCRを用いて再現性を検討する予定である。またILDの肺病理を用いて蛋白Aの組織内の発現部位を同定し、ILD進展への機序を検討する予定である。本研究を通して、CD68+/CD163+ MΦがILDの線維化を進行する病態機序の解明、またILD進行を抑制する新規治療薬の開発へと繋げていきたい。

## 【謝辞】

本研究は難病財団の令和4年度医学研究奨励助成事業により実施させていただきました。難病医学研究財団の皆様、さらに財団に寄付くださった方々に感謝を申し上げます。

## 【論文】

**Matsuda S, Kotani T, Okazaki A, Nishioka D, Watanabe R, Gon T, Manabe A, Shoji M, Kadoba K, Hiwa R, Yamamoto W, Hashimoto M, Takeuchi T. Prediction model for respiratory-related mortality in microscopic polyangiitis with interstitial lung disease : multicenter REVEAL cohort study. Rheumatology (Oxford). 2023. doi : 10.1093/rheumatology/kead444. Epub ahead of print.**

# 出血型CADASILの疾患概念確立と 大規模東アジアレジストリの構築

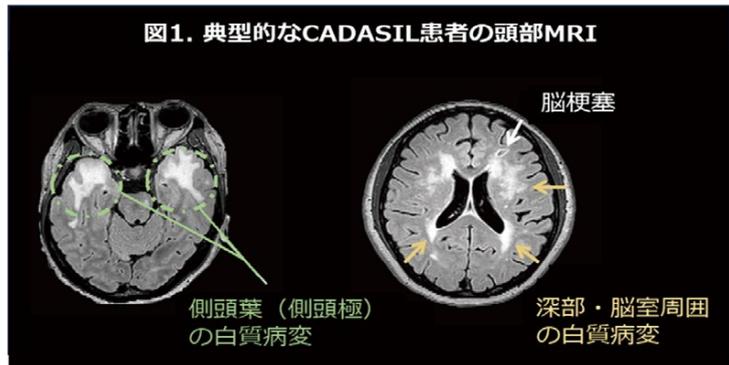


国立循環器病研究センター脳神経内科・医師 石山 浩之

## ■ 出血指向型CADASILの疾患概念確立

### ・背景

CADASILは、*NOTCH3*遺伝子の変異により、若年者における脳梗塞や認知症をきたす遺伝性の難病です（厚生労働省指定難病124）。CADASILでは、遺伝子変異によりアミノ酸が置き換わることで、変異したNOTCH3タンパク質が径の小さな血管（小血管）の壁に蓄積し、血管の伸縮性が失われることで、ラクナ梗塞や側頭葉を中心とした白質病変などの虚血性病変が引き起こされます（図1）。



一方、脳出血やその前駆病変の脳微小出血が目立つ症例も存在し、特に日本や韓国など東アジアでは欧米と比較してその頻度が高いことから、何らかの遺伝的背景の違いが考えられました。*NOTCH3*遺伝子変異は約300種類確認されていますが、東アジアで最も頻度の高い変異の一つであるp. R75P変異は、欧米の報告がありません。そこで、「*NOTCH3*遺伝子p. R75P変異はCADASILにおける脳出血病変と関連する」という仮説を立て、本研究で検証しました。

### ・研究方法と結果

#### ① 臨床データ解析

国立循環器病研究センターを受診したCADASIL患者を*NOTCH3*遺伝子p. R75P変異とそれ以外の変異群で、p. R75P変異と症候性脳出血、多発する脳微小出血（脳微小出血6個以上）、側頭葉（側頭極）の白質病変との関連を調査しました。また、韓国のアサン病院のCADASILコホートで結果が再現されるか検証しました。

国立循環器病研究センターのCADASIL患者（63例）において、p. R75P変異（15例 [24%]）は、年齢・性別・高血圧症の有無・抗血栓薬内服の有無で調整後も、有意に症候性脳出血、多発脳微小出血、側頭極病変がないこと、と関連しました。同結果は、韓国のコホート（全体55例、p. R75P変異13例 [24%]）でも再現されました。（図2）

図2. p.R75P変異と脳出血、側頭極病変の関連

	日本コホート		韓国コホート	
	補正リスク比 (95% CI)	P 値	補正リスク比 (95% CI)	P 値
症候性脳内出血	9.56 (2.45–37.31)	0.001	8.11 (1.83–35.89)	0.006
多発脳微小出血	3.00 (1.34–6.71)	0.007	1.90 (1.01–3.56)	0.047
側頭極病変不在	4.91 (2.29–10.52)	< 0.001	2.32 (1.08–4.97)	0.031

年齢、性別、高血圧症、抗血栓療法で調整

## ② タンパク質構造解析

アルファフォールド2という、タンパク質構造を高精度に予測するソフトウェアを用い、典型的なCADASILの所見（側頭極の白質病変が必ず存在）を示す変異とp. R75P変異により引き起こされるNOTCH3タンパク質の構造変化の違いを比較しました。

典型的なNOTCH3変異例で

は、NOTCH3タンパク質内のアルギニン [R] から置き換わったシステイン [C] が外側に露出した構造を示しました（図3、黄矢印）。システインはお互いに結合して凝集するため、典型的なCADASILでは凝集体を形成しやすいと考えられました。一方、p. R75P変異では、システインの露出はありませんが、置き換わったプロリンが隣のシステインに影響を与え、典型的なCADASILより弱い凝集性を示すと考えられました（図3、赤\*）

図3. 典型的変異とp.R75P変異のNOTCH3タンパク質構造

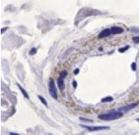
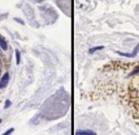
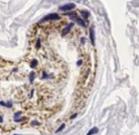
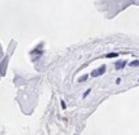
	典型的変異			p.R75P変異
	p.R110C	p.R141C	p.R182C	
予測構造				
システインの露出	+	+	+	-

## ③ 病理学的解析

CADASILでは皮膚血管に変異したNOTCH3タンパク質が蓄積することが知られています。本研究では、皮膚病理検体を用いて、血管壁に蓄積した変異NOTCH3を検出する免疫染色を行い、染色の程度を4段階のグレードで分類し、p. R75P変異と他の変異での違いを検証しました。

p. R75P変異では、典型的変異例と比較して、変異NOTCH3の血管壁への蓄積は軽度（染色グレード中央値：0 vs. 2,  $P < 0.001$ ）で（図4）、構造解析から予測されたp. R75P変異による凝集の弱さと一致していました。

図4. 皮膚血管における典型的変異とp.R75P変異のNOTCH3蓄積

NOTCH3変異	典型的変異		p.R75P	
	p.R141C	p.R182C		
病理像				
NOTCH3蓄積	中等度～高度		なし～軽度	

### ・本研究による知見

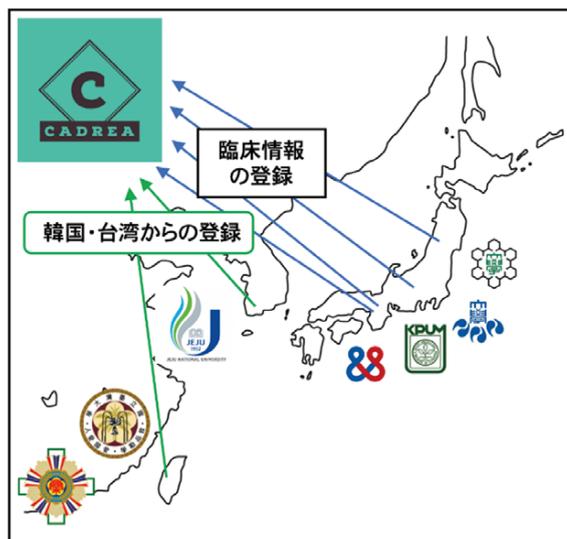
本研究で、東アジア特異的なNOTCH3 p. R75P変異を有するCADASILで、「脳出血性病変が目立つ一方で側頭極病変が乏しい」という、典型的なCADASILと大きく異なる臨床的特徴を示すことが示されました。さらに、この特徴の違いが、変異したNOTCH3タンパク質の構造的な違いと、その結果としての血管壁への蓄積性の違いに起因する可能性を見出しました。本知見により、我々はCADASILの新規亜型、「出血指向型CADASIL」を提唱しました(図5)(Ishiyama H, et al. *Annals of Neurology* 2024.)。出血指向型CADASILは、CADASILとしての認知が難しく、若年性脳出血例に相当数が潜因している可能性があります。今後、出血指向型CADASILの全貌を明らかにし、変異に応じた抗血栓療法を選択など、将来の個別化医療に繋がることを期待されます。

**図5. 新たな疾患概念「出血指向型CADASIL」**

	従来CADASIL	出血指向型CADASIL
NOTCH3変異	種々の変異	p.R75P
側頭葉病変	高度	なし〜軽度
脳内出血	低頻度	高頻度
脳微小出血	低頻度	しばしば多発

### ■ 大規模東アジアCADASILレジストリの構築

近年の報告で、東アジアでは一般の人口におけるCADASILの原因遺伝子NOTCH3を有する頻度が0.9%と非常に高いとされています。また、「出血指向型CADASIL」が多く、欧米のCADASILとは異なる変異群が多いと考えられています。欧米には大規模なCADASILレジストリが存在しますが、東アジアにおける大規模なCADASILレジストリはありません。本課題において、国立循環器病研究センター、埼玉医科大学附属病院、新潟大学附属病院、京都府立医科大学附属病院、韓国のアサン病院、済州大学病院、台湾の国立台湾大学病院、台北榮民総医院を含むレジストリ(CADREA)の構築を開始しました。今後、症例登録を進め、東アジアのCADASILの特徴を明らかにし、将来の国際治験へ繋げていくことを検討しています。



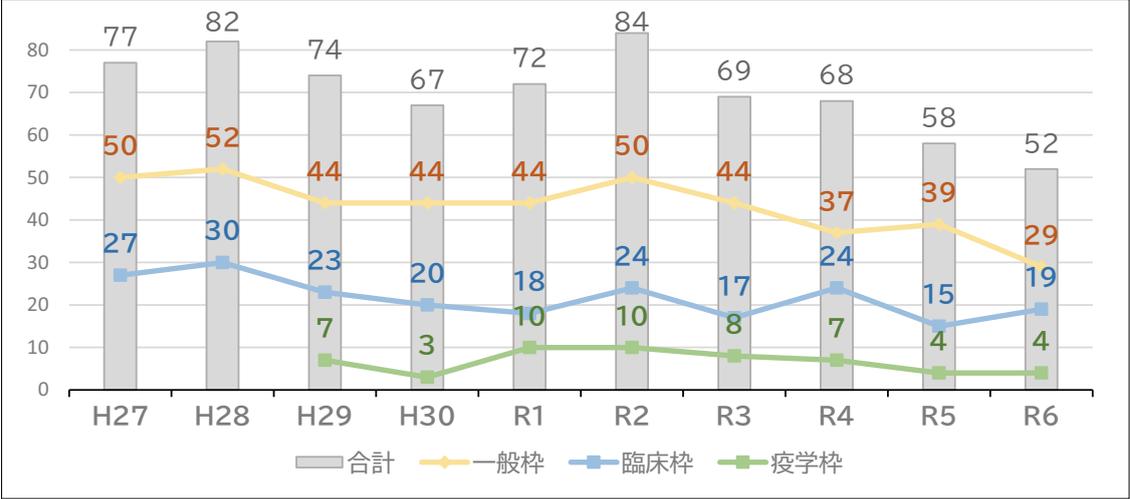
# 3

## 令和6年度の公募事業について

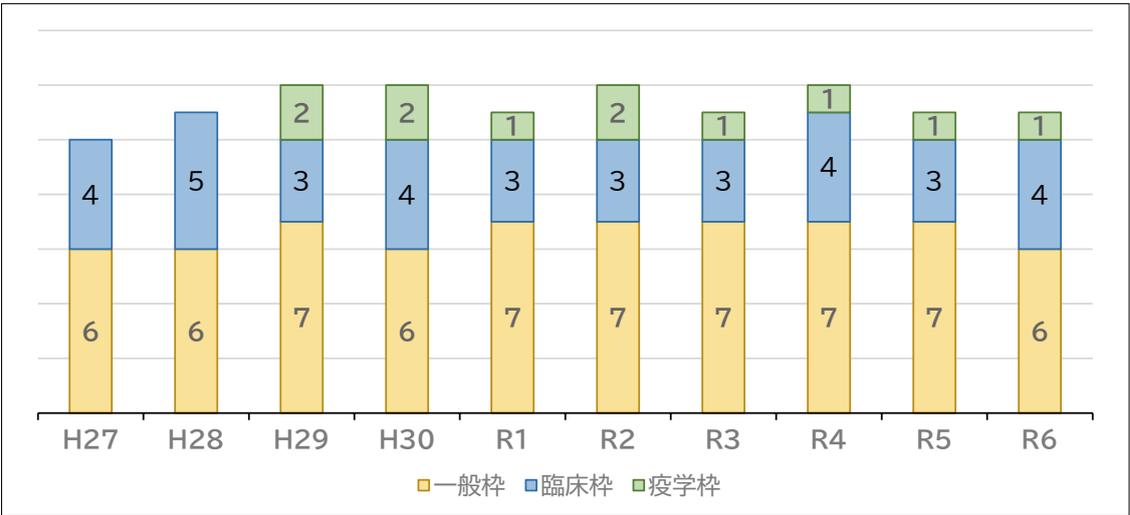
### 1. 医学研究奨励助成事業

本年は6月3日よりインターネットによる受付を開始し、7月22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6件、臨床枠から4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7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、会場開催型の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

茨城県難病相談支援センター

相談支援員 宇佐美 あき子

茨城県は関東平野の太平洋側に位置し、南北に広がる地形が特徴で農業と製造業が盛んな自然豊かなところです。その南部に位置する茨城県難病相談支援センターは、平成17年茨城県からの委託を受けて設立しました。



当初は筑波大学附属病院内に開設され、平成25年4月県運営の施設として、茨城県立医療大学附属病院に隣接する茨城県立医療大学に移転され現在に至ります。難病

に悩む方々が住み慣れた地域で安心して療養生活を送れるよう、地域の保健所・茨城県立医療大学附属病院を含めた関係機関と連携し、相談・支援、地域交流活動、就労支援などを行っています。今回はその中でも茨城県難病相談支援センターならではの取り組みをいくつかご紹介したいと思います。

### ・保健所出張相談

令和3年よりセンター事業の周知・県内各保健所での定期的な相談機会の確保を目的として、保健所・難病相談支援センターで実施しています。各保健所で行う事により、南北に広がる県域ゆえのアクセスの困難さ、情報・支援の偏りを平準化するという目的も兼ねています。また身近な保健所という事でのインテーク（初回・受理）面談のきっかけづくりやセンターだけでの面談が困難なケースの継続相談にも繋がっています。

令和6年度 茨城県難病相談支援センター保健所出張相談事業

病気の不安や悩み

## 難病出張相談のご案内

仕事のこと  
お金のこと

茨城県難病相談支援センターの相談支援員による出張相談を  
県内保健所で下記の日程に実施します

---

**【相談時間①13：00～14：00 ②14：00～15：00】**  
**【対象：難病患者さんとそのご家族】**  
**【相談料：無料(秘密は厳守します)】**

※場合により、オンライン（もしくは電話のみ）での対応となる場合がございます。  
 ※保健所により、実施時間が異なる場合がございます。

中央・水戸市保健所	ひたちなか保健所	日立保健所
6/24(月)、8/5(月)、 9/30(月)、 11/18(月)、R7/2/3(月)	6/10(月)、7/8(月)、 9/9(月)、 11/11(月)、R7/1/20(月)	6/3(月)、7/29(月)、 9/2(月)、 10/28(月)、R7/1/27(月)
潮来保健所	竜ヶ崎保健所	土浦保健所
6/18(月)、8/20(月)、 9/24(月)、 12/2(月)、R7/2/17(月)	6/17(月)、7/30(月)、 9/17(月)、 11/25(月)、R7/1/21(月)	7/1(月)、8/19(月)、 10/7(月)、 12/10(月)、R7/2/10(月)
つくば保健所	筑西保健所	古河保健所
6/4(月)、7/22(月)、 9/10(月)、 11/5(月)、R7/1/14(月)	7/2(月)、8/26(月)、 10/21(月)、 12/16(月)、R7/2/25(月)	ご希望の方は 難病相談支援センターへ お問い合わせください。

**※ 要予約 ※** 茨城県難病相談支援センター  
 ご希望の日程の1週間前までに  
 お申し込みください **☎029-840-2838**

### ・地域別交流会

コロナ禍により医療講演会や患者交流会の中止が重なり、患者・家族の交流機会が減少していた現状を良化する為、各保健所出張相談日の中から1日を有効活用し、県内各保健所・難病相談支援センター、茨城県立医療大学看護学科教員、茨城県難病団体連絡協議会が協力・企画した今年度2年目の交流会です。既に実施している難病サロン（モロモロの会）を参考に、疾患を問わず気軽に話ができる会です。テーマを決めないフリートークの交流会からみえてきたものは、少しでも前を向けるようなポジティブな情報への期待、サポートを必要としているが専門家や支援者への繋がり方、求め方がわからないという声の多さ、そして社会的繋がりや心の拠り所の重要性でした。それらの貴重なご意見を無駄にせず機能させていくには、これからも模索をしながらより長くこの交流会を続けていく事だと考えています。



地域別交流会

### ・難病サロン（モロモロの会）

平成28年より、茨城県立医療大学看護学科及び付属病院看護部の主催で開催しています。同じく地域で生活する難病患者・家族の交流や情報交換の場を目的とし、センターのある県立医療大学で年に4回開催しています。モロモロ、という名前の由来通り、疾患を限定せず交流をメインとする会ですが、時には熱中症や感染症対策などテーマを設けての企画講話も行っています。4月には学内を散歩しながらのお花見や、看護学生、入院中の方の飛び入り参加など、地域別交流会とはまた違う特色のある交流会です。自らの体験談や思いを語り合う過程でのピアカウンセリング効果を改めて感じる事のできる会です。



難病サロン（モロモロの会）

### ・最後にセンターの今後の役割とは

引き続き関係機関との連携を軸に、地域における難病患者の相談・支援の窓口（保健・医療・福祉分野における専門性の高い相談支援の提供）としての位置づけをより一層明確にすること。またピアサポートやネットワーキングを強化し、患者家族の孤立感を減らし精神的な支えの一つを提供できるような交流会の開催、支援者向け研修会（医療従事者間のネットワーク促進）、そのどちらも継続していくことが地域全体の支援体制の強化にも繋がっていくと考えています。

このような取り組みを通じて、今後も難病の方、そのご家族が安心して地域で生活できるよう活動を続けていきたいと考えています。

## 5

# 難病対策の動向について

前号（60号）では、「登録者証の新設及び難病・小慢データベースの法的根拠の新設」、「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針」の改正、「指定難病の追加及び告示病名の変更」や「難病対策に関する令和6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（60号）

<https://www.nanbyou.jp/wp-content/uploads/2024/06/news60.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7年度概算要求」についてご紹介いたします。

## 1 匿名指定難病関連情報及び匿名小児慢性特定疾病関連情報の利用に関するガイドライン

- (1) 指定難病及び小児慢性特定疾病のデータベース（難病DB・小慢DB）については、令和4年12月に成立した改正難病法に係る規定が整備され、令和6年4月1日から厚生労働大臣は匿名指定難病関連情報及び匿名小児慢性特定疾病関連情報を第三者に提供することができることとなりました。
- (2) 具体的には、厚生労働大臣は、難病DB・小慢DBの情報について個人が識別できないよう匿名加工をし、提供をしようとする場合には、あらかじめ、厚生科学審議会（難病）又は社会保障審議会（小慢）の意見を聴かなければならないこととされています。
- (3) 難病DB・小慢DBの匿名加工情報の提供の在り方や利活用に関しては、令和5年7月の「難病対策委員会・小児慢性特定疾病対策委員会」において「匿名指定難病関連情報及び匿名小児慢性特定疾病関連情報の提供に関する有識者会議」を立ち上げ、令和5年12月に、政省令事項や匿名加工情報の利用に関するガイドライン（案）等がとりまとめられました。
- (4) また、当該有識者会議においては、難病DB・小慢DBの匿名加工情報の第三者提供の可否等については、専門的知見を有した者による個々の事例に沿った利用目的や利用内容等を踏まえた審査が必要となることから、厚生科学審議会疾病対策部会と社会保障審議会小児慢性特定疾病対策部会のそれぞれのもとに、匿名情報の提供に関する専門委員会を設置・審議する方向性がとりまとめられました。
- (5) 難病DBに関しては、令和6年2月の「厚生科学審議会疾病対策部会」に上記有識者会議の検討結果が報告され、「厚生科学審議会疾病対策部会匿名指定難病関連情報の提供に関する専門委員」の設置が了承されました。小慢DBに関しては、令和5年1月の「第31回社会保障審議会」において、新たに小児慢性特定疾病対策部会を設置する旨について報告され、了承されるとともに、同部会の下に小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する専門委員会（案）を設置する旨について報告されました。

(6) 「匿名指定難病関連情報及び匿名小児慢性特定疾病関連情報の利用に関するガイドライン」(案)は、令和6年5月17日の「厚生科学審議会疾病対策部会」において審議され了承されました。ガイドラインは、難病法・児童福祉法に基づき、匿名指定難病関連情報・匿名小児慢性特定疾病関連情報の適切かつ安全な利活用を進めるため、申出手続等が定められ、令和6年4月1日から施行されました。

(7) 厚生労働省のホームページには「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの第三者提供に関するホームページ」が掲載され、このページからデータ利用のエントリーをすることができます。

指定難病患者データ及び 小児慢性特定疾病児童等データの 第三者提供に関するホームページ	<a href="https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html">https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html</a>	
匿名指定難病関連情報及び 匿名小児慢性特定疾病関連情報の 利用に関するガイドライン	<a href="https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001260002.pdf">https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001260002.pdf</a>	

## 2 難病対策に関する令和7年度概算要求

(単位：億円)

事 項	令和7年度 要求額	令和6年度 予算額
<b>難病対策関係予算</b>	<b>1,463</b>	<b>( 1,419 )</b>
(1) 医療費助成の実施	1,293	( 1,285 )
・ 難病医療費等負担金	1,291	( 1,283 )
・ 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	7.3	( 7.2 )
(主な事業)		
・ 難病医療提供体制整備事業	5.7	( 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	152	( 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	( 0.6 )
・ 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> コウイクサ イタンホクジン 公益財団法人 ナンビョウイカクケンキョウガ イタン 難病医学研究財団
	個人	1口 1万円 (1口以上何口でも結構です)		
寄付 (随時)		金額は問いません	当財団ホームページ 「ご寄付のお申込連絡」 または寄付申込書 (ご送付いたします) ※当財団ホームページから お申込の連絡や申込書の ダウンロードができます	

◎ご不明の点は、財団事務局までお問い合わせ下さい。

発行所 公益財団法人 難病医学研究財団

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

電話 03-3257-9021

<https://www.nanbyou.jp>

【難病情報センター】

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