

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部内科学第三講座 (脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

池田 修一

第三内科の研究課題は常に臨床に即しており, 研究成果をいち早く患者さんへ還元したいと考えている。

1. アミロイドーシスの病態解明と治療法開発

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP), 免疫グロブリン軽鎖関連 (AL) アミロイドーシスを主な対象疾患としている。FAPのアミロイド前駆蛋白は一アミノ酸変異を伴う transthyretin (TTR) であり, 本蛋白は肝臓で産生される。このため肝移植により変異 TTR の産生を阻止する治療が取り入れられ, 信州大学附属病院では53名が本治療を受けた。一方, FAP は疾患認知度の向上とともに, 高齢発症の患者が増えている。関島良樹准教授は TTR 分子がアミロイド細線維に変換することを阻止する薬剤開発の世界的リーダーの一人である。平成25年12月にはこの作用を有する新薬ビンダケルが保健収載されて処方が可能となった。本薬剤は1錠が58,500円と国内で現在市販されている経口薬の中で最高の薬価が付いたが, 外見は普通のカプセル錠である (図1)。

2. 成人型シトルリン血症の新規治療法の開発

成人型シトルリン血症は尿素サイクルに関与する酵素異常により肝臓におけるアンモニア代謝の障害を来す。本疾患は1960年代初めに“肝性脳症類癥瘕型”として精神科領域で記載された。原因はミトコンドリア膜に局在する蛋白“シトルリン”の欠損であり, 治療法として1995年にわが国で最初の生体肝移植が信州大学病院で行われた。現在, 脳死体からの肝移植の良い適応であるが, 食事療法と薬物療法の組み合わせでも半数以上が治療可能である。この食事療法の開発には附属病院栄養科の貢献が大であった。

3. 若年性認知症の基礎疾患の解明

若年性認知症は働き盛りの社会人を廃人に追い込む疾患であるが, 近年, 遺伝性白質脳症がその重要な原因として注目されている。我々は平成24年4月に原因遺伝子 *CSF1R* の変異を同定した“軸索スフェロイドを伴う遺伝性び慢性白質脳症 (HDLS)”の本邦第1例を報告した。その後本疾患の認知度が国内で急速に高まり, 神経難病学講座の吉田邦広教授の処へは既に全国から30例以上の遺伝子診断の依頼が来ている。一方, HDLS が Nasu-Hakola 病と近縁の疾患であることは, 成因解明上非常に重要である。後者は本学の旧第二病理学講座の故那須毅教授が命名した疾患である。信州大学医学部から世界へ発信された疾患を我々が再び研究する, これこそ天命と受け止めている。



図1 市販された非常に高価な抗アミロイド薬

4. 日本人における家族性地中海熱の原因遺伝子の探索

家族性地中海熱 (FMF) は数日間の発熱・漿膜炎を繰り返す自己炎症性疾患であり, 地中海地方を起源とする民族に好発する疾患である。本邦では馴染みのない疾患であったが, 7年程前に発熱と下腹部痛を繰り返し, 非定型的な精神病として加療を受けていた30歳代前半の女性が当科へ入院した。後日遺伝子解析で FMF と確定された。これを契機として, 鈴木彩子, 岸田大の両君の奮闘により日本人約120名の MEFV 遺伝子の解析が行われ, 本邦患者の遺伝子変異はトルコ人のそれとは大きく異なることが判明した (図2)。現在, 厚生科研による研究班が組織されて, 国内患者の動向が検索されている。所謂“難病研究”は重箱の隅を突つような成果しか出ないと言われるが, 我々は研究結果を治療に結び付けて来た自負がある。若者がもっと研究に目を向けることを願っている。

シルクロードを渡って来た病気?

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever : FMF)

- ・地中海沿岸地方を起源とする民族に多い。
- ・発熱発作・漿膜炎症状・皮疹を周期的に繰り返す。
- ・反応性AAアミロイドーシスを合併。
- ・全国調査により、我が国にも一定数の患者がいることが判明。

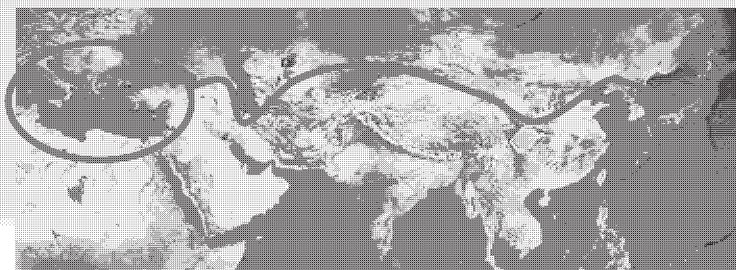


図2 歴史的ロマンを彷彿させる疾患