

AMED村山班 第3回
ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム
(当機構共催)のお知らせ

AMED村山班 第3回ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム(当機構共催)を次のとおり開催します。

【日 時】平成30年2月24日(土曜日)13時から
【場 所】大日本住友製薬株式会社 東京本社
〒104-8356 東京都中央区京橋1-13-1 <JR東京駅 徒歩10分>
TEL.03-5159-2500

- 【予定プログラム】
- ミニレクチャー
 - ・命を紡ぐミトコンドリア:ミトコンドリア病の発見から現状まで 太田 成男先生(順天堂大学)
 - ミトコンドリア病の治療
 - ・ミトコンドリア病における拮抗かん薬…白石 英明先生(北海道大学)
 - ・Leigh脳症 ECHS1異常症の食事療法…小川 えりか先生(日本大学)
 - 創薬研究
 - ・ピルビン酸ナトリウム治療…古賀 靖敏先生(久留米大学)
 - ・5-ALA+SFC治療…大竹 明先生(埼玉医科大学)
 - その他
 - ・ミトコンドリア病の遺伝子診断
 - ・新しい臨床検査・GDF15測定 など
 - ・患者会コーナー

【参加について】

- ①ご家族揃ってご参加ください! ②駐車場あり(有料) ③託児サービスあり
- ④ご希望の方は、メールにてお知らせください。
- ★参加費無料(要参加申し込み)

- 参加申し込み: mitoforum2016@gmail.com にメールにてお申し込みください。
- 事前登録: 2018年2月18日まで
- 詳細は、MO BANKホームページ <http://mo-bank.com/>を参照ください。

会員募集のご案内

ミトコンドリア病は最も頻度の高い遺伝病の一つで、現時点では、有効な治療法が確立されてない難病です。当機構は、多くの困難を抱えている患者様とご家族の方々のQOLの向上を目指して設立されました。

当機構では、医師、研究者、メディカルスタッフ等が連携し患者様やご家族の方々の声を取り入れた様々な事業を実施しております。当機構の活動にご賛同いただき、会員としてご支援くださる方を募集しています。

- 【会員の説明と会費のご案内】
- 正会員…主に当会の運営に参加することを目的とする会員
年会費…個人/5,000円 団体/50,000円
 - 準会員…主に当会の発する情報を享受することを目的とする会員
年会費…個人/3,000円 団体/1口: 30,000円
 - 賛助会員…事業を賛助することを目的とする会員
年会費…個人/10,000円 団体/1口: 100,000円
- ※いずれも入会金は無料です。

入会をご希望される方は、下記事務所にご連絡ください。

特定非営利活動法人ミトコンドリア病
医療推進機構 事務所
〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3
(株)へるす出版事業部内
電話:03-3384-8177/FAX:03-3380-8627

ホームページからも入会申込みができます。

<http://jump-mit.org/>

※入会申込書は上記ホームページの会員募集からダウンロードできます。



「1.5の壁」

そがこどもクリニック 院長 田邊 雄三

毎日子供たちと接している立場として“少子化”という響きにはことさら敏感に反応してしまいます。先日何気なくテレビを見ていたら、放送大学の授業が目にとまりました。しばらく聞いているとどうも、我々が直面している人口減少社会、とりわけ少子化についての授業です。

少子化を端的に表す指標として用いられるのが合計特殊出生率(以降出生率)です。これは要するに一人の女性が一生に産む子どもの数のことです。当然ですが、一組の夫婦が最低2人の子どもを生み育てなければ人口は減ってしまいます。終戦後間もない1947年が4.54最低が2005年の1.26、そして直近の2016年が1.44。一見、出生率は回復しているように見えますが、実際の出生数はどんどん減少していき2016年ついに97万人台と100万人を切りました。出生率の分母となる母親の数それ自体が減少し続けていますので、出生数は下がっても、出生率が上がってしまうように見えるのです。

さて世界に目を転じてみますとほとんどの先進諸国と東アジアの一部はすでに少子化となっています。ただこれらの国々の間でも出生率には大きな開きがあり、1.5以上は「緩少子化国」であり北ヨーロッパ、西ヨーロッパ、そして英国系移民の国すなわちアメリカ・カナダ・オーストラリアなどが相当します。いっぽう1.5以下は「超少子化国」でありイタリア、スペインなどの南ヨーロッパ、東欧諸国、旧ソ連諸国、そ

して韓国、日本が含まれ、世界地図を広げてみますと「超少子化ベルト地帯」とでも呼べるような分布となっています。

どうしてこのような格差が生じるのかについては、議論のあるところですが、同棲・婚外出生数の差が強く関係し、その背景には北欧・英米仏の「個人主義の文化」と南欧・ドイツ・日韓などの「家族主義の文化」の違いがあることが有力な説となっているようです。

ところで、この1.5という数字は非常に重要な意味を持っています。なぜなら、現在1.5以上ある国は過去に一度も1.5以下になったことはなく、逆にいったん1.5以下になった国でふたたび1.5以上になった国はないという事実があるからです。我が国は1.5以下になってしまいましたから、どのような対策を取ったとしても猛烈なスピードで少子化・人口減少社会になっていくのです。

そうなんだ。政府や政治家は少子化対策と言ってるけど、どんなに拮つても少子化・人口減少は進んでいく。減少のスピードを緩めることができるとしてもたかが知れている。もちろん、私自身はそういう社会を見ることはないが、50年後は総人口は現在の70%、100年後には40%まで低下すると予測されている。人口が少なくなってもすべての人たちが幸せに生きていける社会、子どもたちがたくましく育っていきける社会を作っていくには何が必要か。

講師の先生は淡々と授業を進められていましたが、私にとっては考えさせられる授業でした。

晩夏のある日に

自治医科大学小児科学 小坂 仁

いつものように受診した健康診断で、膵臓頭部に腫瘍があり、膵管の拡張があると言われた。10月の出来事である。目の前が白くなった。外科系疾患に詳しくはないが、膵臓がんが疑われている。その治療が困難なことは知っている。御迷惑をおかけするため、親しい方々にすぐにご連絡をしたところ、ありがたいことに当日にCTを初めとする検査が組まれることになった。検査まで3時間。術前検査をひととおり済ませ時間が空いた。

日々利率的に過ごしていた矢先の出来事である。真っ先には両親、家族に申し訳ないとの気持ちがかんがが、之ばかりはしょうがない。次に考えたのは、化学療法を受けるべきか断念するべきか、頭が鈍る薬剤は極力さけ、とにかく痛み止めはきちんと使ってもらおう、しかし後輩からの論文の指導が続けられるか、そもそも病棟でWifiはきちんと入るのだろうか、現実的な悩み事が浮かぶ。小児科病棟への渡り廊下から見える病棟を囲む手入れされた花々と、周囲のからまつ林が今日はひどくキラキラして眩しい。本日の検査のあと、今後の方針が話されるであろう。その時取り乱さないように主治医からの話をきちんと聞けるであろうか。教育病院なので、若い研修医、学生もいるかもしれない。あまりみっともない対応はしたくない。病気は受け入れられないが、覚悟を決めよう。

何が心残りなのだろうか?若い人と取り組んでいるミトコンドリア病治療薬のことが真っ先に頭に浮かんだ。医者になって最初にやった実

験は、血液からのPCR, Apal酵素処理によるMELAS 3993A>G変異の同定だった。筋生検が不必要となる分子生物学の威力を体験し、そこから研究を始めた。その子は、優秀な、小学校の生徒会長。自宅で中心静脈を導入し、お宅にもお邪魔した。それから30年遺伝性難病に関わり、Leigh脳症の患者さん家族に導かれるように再びミトコンドリア病の研究に戻ってきた。いろいろな分野の臨床医や研究者と知り合い、忘れ得ぬ時間を過ごし、創業の最前線にも関わることができた。しかし“ベンチからベットサイド”の随分手前である、等々考えているうちにCT造影検査。体が熱い。その後に検査結果の説明である。心づもりを整えようとしていたが間に合わないまま、診察室から呼ばれた。気持ちも拍動も乱れている。やはり整理するにはあまりにも時間が少なすぎた。

思いがけず問題ないとの結論がくだされ、点滴も繋がらず普段の診療・研究に戻ることができた。諦めかけたミトコンドリア病の治療薬開発にも戻ることができたが、他の希少難病も含めやるべきことは山積している。早期診断・治療のシステムを作りたい。学会への機内で話題の“君の膵臓を食べたい(略称:キミスイ)”をみた。将来ある若い女の子の願いはあまりにも切ない。しかし大勢の心に大切なものがずっと残る。明日は何が起きるのか、誰もわからない。“いま”を精一杯生きよと、映画のメッセージ。私の膵臓は大丈夫だったようだ。ならば、この瞬間にも新しい希望の薬を望んでいる家族がいる、その声に答えねば。

きもちを共有する医師、研究者、家族と力を合わせてやっつけよう。



新年おめでとうございます。

特定非営利活動法人(NPO)ミトコンドリア病医療推進機構の機関誌をご覧くださいありがとうございます。

ミトコンドリア病医療推進機構が創立されてから早くも1年を過ぎてしまいました。

事業としては、武蔵野ミトコンドリア病研究会の開催、ホームページの開設、機関誌の発行、京都でのホルガー先生講演会の開催などを行ってまいりました。

ミトコンドリア病ならびにその関連疾患は有効な治療法が確立していない状況が続いております。敏速で確実な診断システムを確立するとともに、有効な治療法を開発していくことは患者さん、ご家族のかたのQOLの向上に資する一つの方法かと考えております。

2017年6月ドイツのケルンで開催された欧州ミトコンドリア学会では最新の診断、治療法の報告がなされていました。今後も国際的な連携を保ち最新の情報を日本から発信する、また日本へ情報を入手することにNPOとしても努力して参りたいと思っています。



この特定非営利活動法人(NPO)ミトコンドリア病医療推進機構を通じて、ミトコンドリア病ならびにその関連疾患に関心のある方々がつながり、大きな力となって未来に進んでいければいいなと思っております。

少ない予算の中でホームページの開設、機関誌の発行などを支えてくれた木村さんをはじめとする会員の皆様に感謝いたしたいと思います。

このNPOの活動を継続していくには多くの経費が必要であります。この面に関しても今後ともみな様のご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

平成30年1月1日

特定非営利活動法人(NPO)ミトコンドリア病医療推進機構
理事長 高柳正樹

平成29年度通常総会の開催について(平成29年10月12日木曜日)

平成29年度の当機構の通常総会が10月12日(木)「ウェスタ川越」で開催されました。

委任状・書面表決を含め定数(正会員総数の2分の1以上)を上回る出席者があり本総会は成立していることが報告された後、議長の選出、次いで議事録署名人の選任があり、下記事項についての審議がなされました。全て出席者全員(書面評決、委任状含む)の賛成を得て承認されました。

審議事項

1. 平成28年度事業報告・収支決算
 - 1) 事業報告
 - 2) 収支決算
2. 役員改選
3. 定款一部変更
4. 利益相反取引の承認
5. 平成29年度事業計画・収支予算
 - 1) 事業計画
 - 2) 収支予算案
6. その他



①設立初年度(28年度)の事業について

- 1) 第2回ミトコンドリア病研究 患者公開フォーラム(共催事業)
平成29年2月25日(土)

第2回ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム(共催事業)が「TKPガーデンシティPREMIUM神保町」において170名の参加得て盛大に開催。初めに、ミトコンドリア病研究成果報告があり、続いてこれからの治療薬の開発の状況や生殖医療を取り巻く状況(母系遺伝ミトコンドリア病の核移植)等の発表がなされ、患者様からは、患者会の活動報告や患者様ご家族の活動報告があった。参加された方々からは、「新薬の話等様々な情報を得ることができた」「希望が見えきた」「患者が参加できるフォーラムは大変良い」等の感想が寄せられた。

- 2) 第一回武蔵野ミトコンドリア病研究会 平成29年7月29日(土)

第一回武蔵野ミトコンドリア病研究会が平成大学池袋キャンパスで開催され、15施設から40名の医師・医療従事者が参加した。ミトコンドリア病の治療に難渋している施設からの相談、未診断例の検討、遺伝カウンセラー関連の演題など多彩な発表があった。小児科医や遺伝カウンセラーを中心に日常診療に直結する問題点について、活発な議論がなされた。従来ミトコンドリア病をめぐる臨床的課題につき集中的に検討する場がなかったため、今までにない有意義な会であったとの感想が多く寄せられた。特に、小児神経科疾患や先天代謝異常症の専門家が顔を合わせて行った議論は実り多いものであり、今後の継続、発展が期待される研究会になった。

- 3) その他事業
機関紙の発行、ホームページの作成・維持・管理を通し、ミトコンドリア病に関する正確な情報の発信・提供に努めた。

②29年度の事業計画について

昨年度に引き続き「ミトコンドリア病研究 患者公開フォーラム(共催事業)」、「武蔵野ミトコンドリア病研究会」の開催を計画している。
新たな事業としては

- 1) AMED村山班からの委託を受けミトコンドリア病研究の第一人者ミュンヘン・ヘルツホルム研究所のHolger Prokisch先生を招聘し、講演会及び意見交換会の実施

- 2) 医療施設等と連携し臨床研究・発表あるいは、医療関係者への研究支援等の事業

を計画している。

なお、機関紙の発行、ホームページを通しての広報活動の一層の充実にも努めることとしている。
また、当機構の安定した活動の存続のため資金確保について方策を検討していく。

ミトコンドリア病 治療・研究の 「今」

ミトコンドリア病の遺伝子診断

順天堂大学 教授
難病の診断と治療研究センター長
岡崎 康司

私たちのからだは、約37兆個の細胞できており、その細胞の一つ一つの中にミトコンドリアは存在しています。一つの細胞には数百個のミトコンドリアが入っており、細胞の活動に必要なエネルギーを作り出しています。従って、ひとたびこのミトコンドリアに異常が生じると細胞の働きが悪くなり、さまざまな症状が現れます。これがミトコンドリア病の本態です。体のどこにミトコンドリアに異常が生じるかによって様々な症状が現れます。順天堂大学 難病の診断と治療研究センター、千葉県こども病院、埼玉医科大学小児科、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターは共同で、全国のミトコンドリア病患者さんを診察している全国の医師と連携しながら、ミトコンドリア病の遺伝子診断や治療に向けた開発を目指して研究を進めています。これらの一端についてご紹介したいと思います。



厚生労働省の小児慢性疾患、および指定難病の対象疾患になっているミトコンドリア病は、先天代謝異常症の中で最も頻度が高く、出生5,000人に1人の割合で発症するとされています。ミトコンドリア病というと、ミトコンドリア脳筋症やミトコンドリアミオパチーなどがあり、ミトコンドリアDNAの異常により発症し母系を伝わり遺伝する、というイメージをお持ちの方も多いのではないかと思います。しかし実際には、小児科領域でミトコンドリア病と診断されるものの中で、ミトコンドリアDNAに異常があるのは25-30%程度で、残りは細胞の核のゲノムにある遺伝子の異常により発症すると考えられています。ミトコンドリア病は母系遺伝であるという既成概念は、ミトコンドリア病を専門としない医師の間でもしばしば見受けられます。ミトコンドリア病と診断され

たら、自分が悪いと思って悩まれているお母さんもおられるという話はよく耳にしますが、実際には7割近くは患者さんが核の遺伝子異常によって起こっているというわけです。

ミトコンドリア病の多くの症例は孤発性(遺伝関係がはっきりしない)で、核の遺伝子の異常によるものは多くの場合、常染色体劣性遺伝形式(両親よりそれぞれ遺伝子を受け継ぐことにより発症する)を示します。ミトコンドリアDNAにある遺伝子の数は37個で、核にある遺伝子のうちミトコンドリアで働いている遺伝子は1,500個程度あると言われています。これまでに、世界中で研究が進められ、300程度の原因遺伝子が見つかっていますが、それでもまだみつからないものが沢山あります。我々のグループも10個の新規の原因遺伝子の同定をこれまでにやってきました。

現在では、遺伝子の塩基配列を決める次世代シーケンサーというものが登場し、約20,000個ある遺伝子を一度に解析できるようになっています(全エクソーム解析)。我々も、臨床研究として、患者さんやご家族のご協力を得てこれまでに400症例以上の全エクソーム解析を行ってききましたが、その中で確実な遺伝子異常の診断がつくものは35%程度で、候補遺伝子が見つかるけれど確定ができないものが35%程度、そして残りの30%程度は全く候補もみつかりません。新しい原因遺伝子を見出すために、世界各国の医師・研究者とも共同研究を続けながら日々研究活動を続けています。また、国の難治性疾患実用化研究事業の一環として、迅速に診断を行えるように遺伝子診断パネル

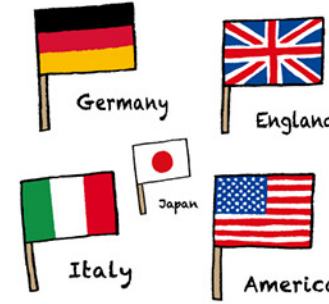


の開発を行っています。現在はこれらの研究費により、患者さんの負担なく遺伝子診断が行えていますが、将来的には健康保険でカバーできるような遺伝子診断体制ができるよう国にも働きかけをしていきたいと考えています。

各国のミトコンドリア病レジストリシステムについて

～ホルガー先生の講演を拝聴して～

千葉県こども病院代謝科 志村 優



2017年11月22～23日に京都で開催されました第17回日本ミトコンドリア学会の期間中に、第2回AMED村山班ミトコンドリア病研究会議が行われました。ミトコンドリア病研究の第一人者である、Holger Prokisch先生をミュンヘンからお招きして、ドイツを中心とする各国のミトコンドリア病レジストリシステムのお話を患者会の皆様と一緒に聞かせていただく機会がありましたので、ご報告させていただきます。ドイツでは2009年からmitoNETと呼ばれるネットワークを通してレジストリが開始され、現在約1400名の登録が済んでいます。レジストリの内容としては、基本的な医療情報の登録に加えて、血液や尿、DNAなどもバイオバンクで保存することで、ミトコンドリア病の医療の質の向上だけでなく、医療者、患者さん、また様々な分野の研究者とのコラボレーションを実現し、稀少疾患であるミトコンドリア病の病態解明やバイオマーカーの探索、原因遺伝子の同定、疾患啓発、新規治療薬の開発なども目的としています。また、彼らはGENOMITという国際ミトコンドリア病レジストリシステムも立ち上げており、ドイツ、イギリ

ス、イタリア、アメリカの4カ国で既に計6000名以上の患者さんが登録されています。これらのレジストリが開始されてから、これまで数例の報告しかなかった遺伝子異常が数十例の患者さんにおいて発見され、より詳細な自然歴の把握や、原因遺伝子毎に治療効果の評価が可能となってきており、レジストリが多くの患者さんを早期診断・早期治療に導き、その先の治療開発を推進する有用なツールであることを強調されていました。一方、本邦のレジストリは約30名の登録が済んでおりますが、実際に診断されている患者数を考慮するとまだまだ少ないのが現状であり、これまで以上に主治医の先生方、患者さんやご家族に呼びかけていく必要があると感じました。また本疾患の希少性ゆえに、国内のレジストリデータもmitoNETやGENOMITなどの海外のレジストリとの連携が求められるため、さらなる整備を進め、ミトコンドリア病診療の向上に貢献していければと考えております。

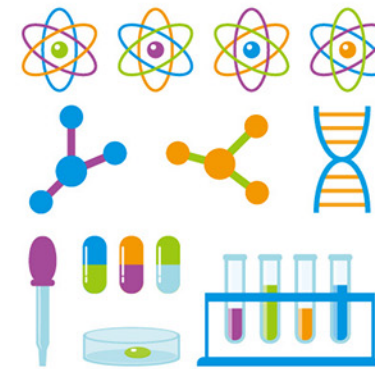


ミトコンドリア病の登録制度 MO-Bank について

埼玉医科大学小児科 教授・難病センター副センター長 大竹 明

1. ミトコンドリア病の登録制度は何故必要なのでしょう?

ミトコンドリア病は、患者数の極端に少ない遺伝性希少難病です。近年、病態解明の進歩に伴い、治療法の開発と臨床応用が急速に進んでいます。これらの新薬開発、臨床試験を始めるためには、患者さんがどこに何人いるのか、どのような治療を受けて生活しているのか、受けている治療がどのような効果をもたらしているのかを知ることがとても大切です。日本では



患者さんの数や重症度、生活の質(QOL)など、患者さんの実態が明確にされていなかったため、多くの新薬の国際共同治験に参加できず、欧米での承認後、国内臨床開発に着手するため、深刻なドラッグラグの問題がありました。このような問題を解決するために、日本先天代謝異常学会は患者家族会の全面的な協力を得て「先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)」を設立しました。ミトコンドリア病は小児慢性疾患分類では先天代謝異常症の1つであり、ひとまずはこの制度に乗って患者さんの登録を進めることにしました。

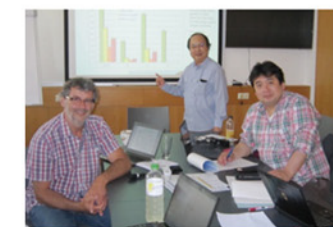
2. MO-Bankとは何でしょうか?

JaSMInは、日本先天代謝異常学会が運営する患者登録制度で、患者さんご自身が「実名」で登録する“Self-Registration”による登録方式を取って

おります。倫理的ハードルが低くなる他、医師に任せるより登録される患者さんの数が増えると言うメリットがあります。さらに学会の患者登録委員会に属する専門医が定期的にデータ確認を行い、信頼性を保証する様にします。現在も患者リストを用いた多くの新たな研究が進行中であり、発展性のある患者登録制度と言うことができます。MO-Bank (Mitochondrial disease research Organization data Bank: 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク)もまずはこのJaSMInを利用してAMED村山班で筆者が中心となり始めましたが、現在ではこの枠を超えて、どんどん登録患者さんの輪が広がろうとしています。

3. 登録制度は実際にどこまで進んでいるのでしょうか?

現在までのところ、Leigh脳症を中心に31名の患者さんに登録いただいております。先日の日本ミトコンドリア学会で、厚労省後藤班(主に成人ミトコンドリア病を対象)とスクラムを組み日本ミトコンドリア学会の後援も得たオールジャパン体制の登録制度へと発展させることが決まりました。そしてドイツミュンヘンヘルムホルツ研究所のProkisch博士、イギリス



▲国際レジストリ制度について話し合う。(左から)Prokisch博士、筆者、村山 圭先生

ミュンヘン大学のMcFarland博士らも協力し、国際患者登録(GENOMIT)への道も開けつつあります。是非皆様も一度MO-BankのHP< <http://mo-bank.com/> >へ遊びにいらして下さい。1人でも多くの患者さんのご登録をお待ちしております。

患者様・ご家族の方々から

ミトコンドリアみどりの会

次男が17歳で、脳梗塞様発作で倒れました。当初は偏頭痛といわれ、退院してから普通に高校に通い、大学受験も希望しておりました。しかし度重なる吐き気を伴う頭痛そして視覚障害、聴覚障害。何か月後に、ミトコンドリア病メラスと診断。あわててインターネットで調べたところ、アルギニン治療が目留まりました。ドクター相談室のネット上で、わらをもすがる思いで、息子の難病に向き合ってくれた先生を頼んで、信頼できる治療をする病院に転院で来たのは半年以上経てのことでした。退院後も安定しない息子の病状に右往左往しながら、家で療養できるよう、地域の介護や病院を見出すべく奔走。この4月やっと息子の今を受け入れる器をセットできました。その道程は長かったのか・・・短かったのかよく分かりませんが、わが子も4人の子を持つシングルマザーは自分の更年期も忘れるほどの経験で、鼻息の荒い母親にだけの人気がたくさんのメールを多くって頂いたか計り知れませんが、同時に、自分がずつとやってきた表現活動にハンディーあるなし関係ないというひまわり活動(舞台づくりがメインです)があります。不謹慎な言い方もしませんが、たまたま息子が難病を背負ったことと今までやってきたひまわり活動は、いのちを見つめる作業として、志向がたいらでした。であれば、患者家族がその思いの丈を言い合ひ、知恵を出し合って何か前に進める方向を、形を決めずにいける活動をしたかと思ひ、「ミトコンドリアみどりの会」を立ち上げました。ブログで自分の息子周りを語り、メール交換で相談できることをしあひ、時として親としても愚痴もあつたりして家で息子を介護しながら一部屋をカフェにリフォーム。娘が保健衛生免許を取り、癒しの空間をつくるカフェを営業し始めました。1回目のミトコンドリアみどりの会の様子はブログにも書き上げました。2回目は12月10日クリスマスの前です。アロマの手作りやハンドケアをして親睦会をしたいと思っています。まだまだ安定しない息子の病状で、一時は自分は死ぬと、自暴自棄になつたときもありました。が、この一年、カフェイベントを通して、お友達大好きな息子でしたから心を開いて「コミュニケーションも自分なりにやれるようになっていきます。是非遊びに来て、触れ合ってください。どうぞよろしくおねがいします。」

子のいのちを思う親の気持ちを尊く思います。いのちを扱う先生たち、皆さんの気持ちを尊く思います。ありがとうございます。

Voce

ミトコンドリアみどりの会 <http://mito-green.club/blog/>
伊藤 千恵子