

開催報告

国際シンポジウム「アジアにおける嚢胞性線維症－基礎から臨床へ－」 “Cystic fibrosis in Asia from basics to clinics”

報告者 石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター・教授

開催期間：平成26年9月29日(月)～9月30日(火)
会場：名古屋大学 野依記念学術交流館
参加者：104名(国外7ヶ国から23名, 国内81名)
口演：29題
ポスター発表：20題
主催：公益財団法人 難病医学研究財団
アジアにおける嚢胞性線維症－基礎から臨床へ－ 実行委員会
後援：厚生労働省
共催：名古屋大学総合保健体育科学センター
実行委員会：下瀬川 徹 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学 (委員長)
石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター (事務局)
山本明子 名古屋大学総合保健体育科学センター
中莖みゆき 名古屋大学総合保健体育科学センター
藤木理代 名古屋学芸大学管理栄養学部
洪 繁 慶應義塾大学医学部システム医学
相馬義郎 慶應義塾大学医学部薬理学
正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学
吉村邦彦 日本赤十字社大森赤十字病院臨床研究部
竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門
成瀬 達 みよし市民病院
遠藤弘良 公益財団法人難病医学研究財団

嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)は, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)の遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR タンパクは粘膜上皮細胞の主要なアニオンチャンネルであり, 両方のアレルに遺伝子変異があつてCFTR機能が5%以下に低下すると, CFを発症する。気道内液, 腸管内液, 膵液など全身の分泌液/粘液が著しく粘稠となり, 管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では, 胎便性イレウスを起こし, 膵臓が萎縮して膵外分泌不全による消化吸収不良を来とし, 呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中のCl濃度の高値は, CFに特徴的な所見であり, 診断に用いられる。

CFはヨーロッパ人に多く, 日本を含むアジア人種では極めて稀な疾患であり, 主治医となった医師が参考にできる情報が最近まで国内にほとんど無く, 基本的な治療薬が承認されていなかった。厚生労働省の難治性稀疾患に関する調査研究班は, 1994年以降5年毎に疫学調査を実施して受療患者数を把握するとともに, 診断体制を整え, 2012年には主治医を含む医療関係者, 患者と家族, 研究者, 製薬会社の間で診療に関する情報を共有するCF登録制度(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を立ち上げた。その間, 家族会をはじめとする各方面の尽力により,

CFの基本薬(ドルナーゼアルファ：プルモザイム[®]，パンクレリパーゼ：リパクレオン[®]，トブラマイシン吸入剤：トービイ[®])が，国内で使えるようになった。

このように，現在，わが国では，CFの診療体制がようやく整いつつあり，CFとCFTRに関する長い研究の歴史がある欧米から専門家を招いて，アジアにおけるCFの診療と研究の方向性に関する意見交換を行うのに良いタイミングと考え，本国際シンポジウムを企画したところ，難病医学研究財団から助成を受けて開催することができた。

トピックスとしては，アジアにおけるCFの疫学と病態，CFの栄養状態の評価と栄養管理，アジア型CFTR遺伝子変異の特徴と変異CFTRの生物学，CFTRの発現調節，アジアにおけるCFTR関連疾患を選び，18名の海外のopinion leaderから個別化医療，チーム医療，肺理学療法まで幅広い内容を含む口演を聴くことができた。また，国内でCFの診療にあたっている主治医から13演題(14症例)の症例報告(ポスター発表)をしていただいた。国内でこれほど多くの主治医が集まり症例呈示が一度にされたことはなく，基礎研究者を交えて診療における課題を共有することができただけでなく，欧米のopinion leaderの意見を聞く貴重な機会となった。以下に，特に論点となった事項について述べる。

全国疫学調査により，日本におけるCFの受療頻度は約150万人に1人と推計されており，また，現在，CF登録制度事務局が把握している国内のCF患者は約30名である。難治性膝疾患に関する調査研究班には，現在までに約100症例のデータが蓄積されており，平均生存期間は約20年と欧米(30~40年)に比べて予後不良である。軽症例が見逃されている可能性があるため，きわめて稀な疾患であるCFを効率よく早期に診断するスクリーニングの手法について話し合った。CFの発症頻度が高い(出生約3000人に1人)欧米では，乳幼児期に血中トリプシン免疫活性を測定し，高値例に対してCFTR遺伝子解析や汗中Cl⁻濃度を測定し，早期診断につながっている。日本でも検討すべきである。

CFTR遺伝子は多様性に富み1,900種類以上の遺伝子変異が報告されており，人種によって変異のスペクトルが異なる。日本と韓国のCF症例のCFTR遺伝子解析の結果が報告され，アジア人種由来のCFアレルに見られるCFTR遺伝子変異はアジア人種特有のものであり，ヨーロッパ人のCFに見られる変異が検出されることはない事が明らかになった。当研究班では，Johns Hopkins大学の研究グループが中心となって運営している遺伝型表現型連関のデータベース“cftr2.org”へのデータ提供を始めている。また，欧米では，変異CFTRの特徴(クラス分類)に応じて，分子治療薬(CFTR corrector, potentiator)を用いた個別化医療が行われている。日本人特有の変異CFTRの生物学的特徴についての進捗状況が報告され，将来の個別化医療の見通しについて話し合った。

CFの診療では，栄養管理，肺理学療法，遺伝カウンセリングを含むチーム医療が必要であり，わが国でも早急に専門チームを作る必要があるが，少ない患者数を考えると，まず国内に1ヶ所CFセンターを設けるのが現実的である。オーストラリアは，CFの頻度は高いが，国土が広いために，1つのCFセンターが広範囲の地域の患者を担当している。Brisbaneにおけるチーム医療の現状，MelbourneのAlfred病院で行われている最新の肺理学療法についての口演が行われ，専門家チームの構築と技量向上についての具体的な方策について貴重な情報を得ることができた。

CFの確定診断には，原則として，汗中のCl⁻濃度の高値によりCFTR機能障害を確かめる必要があるが，欧米で標準的に使われている汗試験用の装置が日本では普及していないため，CFTR遺伝子解析に頼らざるを得ない場合がある。全エクソンとその近傍のイントロン部のシーケンスとゲノムリアレンジメントの解析を行っても，日本人由来のCFアレルの約15%には遺伝子変異が検出されない。このようなケースでは，鼻粘膜スワブのCFTR mRNA発現量が低下しておりCFの補助診断になりうると報告された。プロモーター部に変異があると推定され，発現低下のメカニズムを解明すれば治療につながる。米国では，CFTR遺伝子の転写調節部位と各種転写因子による調

節ネットワークの研究が始まっている.

アジアにおける嚢胞性線維症 HP :

<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/symposium.html>