

CITRIN FOUNDATION QUARTERLY NEWSLETTER

シトリン財団グローバルシンポジウム2023

先日、2023年9月18日から20日まで、英国ケンブリッジ大学、モードリン・カレッジで2回目の対面シンポジウムを開催しました。世界中から50名を超える研究者、臨床医、バイオテクノロジーの代表者が参加しました。このイベントは大成功を収め、財団が連携として機能し、学際的な背景を持つ専門家を集めて協力して活動するために採用した、新しくグローバルかつ総合的なアプローチを実証しました。



このイベントには、2日間の科学プログラムと半日の患者様向けセッションが行われました。科学プログラムは、財団の科学監督委員会の講演者を招いた概要セッションで始まりました。このセッションは、シトリン欠損症（CD）の基礎科学と臨床症状に関する現在の理解を共有することと、この分野で対処すべき知識のギャップを強調することを目的としました。



当財団の共同創設者であるバーバラ・ユとイェン・ハウ・タイは、セッションの冒頭で当財団の戦略的ロードマップについて詳しく説明しました。また、チューリッヒ大学小児病院に尿素サイクル異常症（UCD）トランスレーショナル研究センターを設立するという新しい重要な取り組みも発表しており、間もなく完成する予定です。同センターは、UCDの世界的専門家であるヨハネス・ハーベレ教授が責任者となり、シトリン欠損症（CD）をモデル疾患として、基礎科学と臨床開発の理解を融合させることにより、UCDを総合的に解決することを目指します。財団は、10年間の取り組み計画により、その成功を確実にするために多大な研究費助成をする予定です。

続いて、ノーベル賞受賞者で当財団の科学監督委員会委員長であるジョン・ウォーカーが基調講演を行いました：「シトリン欠損症、その疑問と解決への道」。続いて、ヨハネス・ハーベレが「シトリン欠損症の生化学および病態生理学と臨床との関連、現在の研究状況および未解決の問題」と題する発表をしました。最後に、ハネーレ・イキヤーヴィネンが「成人におけるシトリン欠損症関連肝疾患（CDALD）、病態生理と潜在的治療的意義」について発表しました。



CDの基礎的な科学的理解の進展は、治療法の開発やこの病態に取り組む我々の努力を支えるものです。続くセッションは、「シトリン欠損症の基礎科学的理解の進展」に関するものでした。ケンブリッジ大学のソティリア・タヴラーリは、シトリン欠損症の発症機序を解明するための細胞モデルの開発に関する自身のグループの研究と、これまでに得られた知見について講演しました。メルボルン大学のダイアナ・スタノフスキーは、シトリン生合成の分子機構と、シトリンがどのようにしてミトコンドリア内膜に輸送されるかについて発表しました。続いて、チューリッヒ大学小児病院のゴルギオス・マクリスは、CDの研究に用いられている生化学的、細胞的、機能的な方法について発表しました。



当財団の新規治療セッションは、当財団が助成している、あるいは研究している興味深い新規治療法の可能性を詳しく紹介するもので、科学プログラムの大きなハイライトとなりました。チューリッヒ大学のゲラルド・シュワンクによるCDにおける遺伝子編集の可能性、筑波大学の長崎幸夫によるアミノ酸の経口バイオアベイラビリティを改善するナノ粒子の開発、ペンシルベニア大学のジョセフ・パウアーによるNAD+の利用可能性を調節することに焦点を当てた低分子化合物、マドリッド自治大学のラウラ・コントラスによるシトリンの代替としてのアララーの評価に関する内容でした。モントリオール大学のマーク・プレントキーは、シトリン欠損症に対する肝臓グリセロール-3-リン酸ホスファターゼとグリセロールシャントのターゲットの可能性について発表しました。

当財団における治療開発の主要分野のひとつは、CDに対するmRNA治療の進歩です。当財団は、mRNA療法開発のパートナーであるモデルナ社の最高科学責任者パオロ・マルティーニを招き、希少遺伝性疾患治療のためのmRNA療法についての見識を共有しました。また、ユニバーシティ・カレッジ・ロンドンのグレート・オーモンド・ストリート小児保健研究所のジュリアン・バルトーも、肝臓の遺伝性代謝疾患に対するmRNA療法について発表を行いました。

今後数年間で、CDに対する治療介入の開発が大きく進展し、患者様に個別化治療を提供できるようになると期待しています。しかし、それを達成する前に、まず効果的な診断ツールと信頼できるバイオマーカーを確立し、疾患の進行を正確に測定し、潜在的な治療法の有効性を検証することが極めて重要です。さらに、包括的な臨床戦略は、より多くの患者様を特定し、これらの治療法を成功裏に臨床に導入するために不可欠です。この目的のために、財団は「新規診断ツールとセンター・イニシアチブ」のセッションを設け、現在進行中の私たちの取り組みを紹介しました。

このセッションの冒頭で、中村公俊が熊本大学のCDセンター・オブ・エクセレンスで、チームと取り組んできた取り組みについて発表しました。例えば、より多くのCD患者の発見、新しいNBS法の考案、患者レジストリーの開始、長期フォローアップのための日本における患者様の自然史研究の拡大などです。ユタ大学のニコラ・ロンゴは、米国におけるCD患者のNBSの経験について述べ、効果的なNBS法の重要性について同じ見解を示しました。

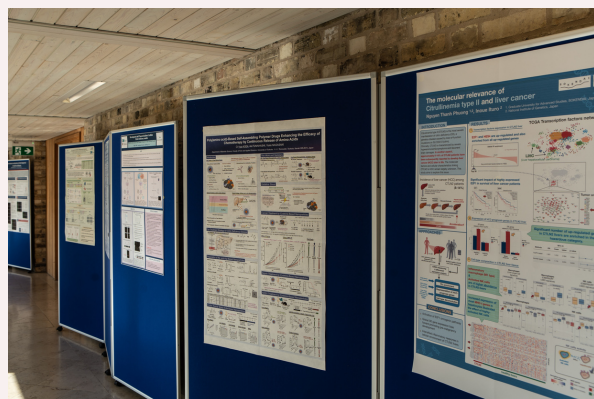
ヨハネス・ヘーベレは、CDの新規循環バイオマーカーを同定することを目的とした、財団の画期的なグローバルオミックス研究について述べました。またヨハネス・ヘーベレはCD患者の尿生成機能を正確に測定するための従来の方法を大幅に改善した尿生成機能検査について発表しました。両研究は、世界中の複数の施設を通じて多数のCD患者を対象に実施される予定であり、このような研究を実施するためのさまざまな断片をまとめる結節点として機能する財団の影響力を実証するものでありました。

最後に、カリフォルニア大学バークレー校の、マーク・ヘラースタインが、CDの代謝的影響をよりよく理解するために、動物モデルおよびCD患者における代謝フラックス研究の応用について、入院中の病床からオンラインで講演してくれたことに感謝致します。

CDは多様な臨床症状を呈する汎民族的疾患です。治療法を見つける鍵のひとつは、CDが世界中の患者様にどのような影響を与えるかについて理解を深めることです。「CDに関する新たな臨床的エビデンス」と「CDとその他の関連するIEMに関するグローバルな洞察」のセッションは、そのような目的のために設けられました。

国立遺伝学研究所の井ノ上逸郎は、CTLN2患者の肝組織におけるトランスクリプトーム解析を用いた最近の知見について講演し、セッションを開始しました。信州大学の矢崎正英は、CTLN2患者におけるLOLA (L-オルニチンL-アスパラギン酸塩) の治療経験について詳述しました。東京慈恵会医科大学の大石公彦は、日本におけるCD患者の臨床的および生化学的特徴について述べました。熊本大学の松本志郎は、シトリン欠損症の治療法としてL-カルニチン、MCTオイル、分岐鎖アミノ酸の使用を検討した単施設臨床試験の結果を発表しました。バーミンガム女性小児病院のサイカット・サントラは、英国の2つの民族集団に焦点を当て、CDのFTTDCD期における変異について発表しました。ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン病院のロビン・ラックマンは、成人患者におけるCDとその他のUCDについて講演しました。最後に、米国の国立子供病院のルービカ・キャルドヴィックは、シトリン遺伝子の転写制御に関するデータマイニングのアプローチについて発表しました。

科学セッションではポスターセッションも行われました。科学部門と臨床部門でそれぞれ最優秀ポスター発表賞を受賞したケンブリッジ大学のアリス・ソウトンとハノイ国立小児病院のグエン・ティ・マイ・フオンにお祝いを申し上げます。



イベントの科学的な部分は、ジョン・ウォーカーによる閉会の挨拶と、大学の歴史的なダイニングホールでのガラディナーで幕を閉じました。

次の半日は患者様のために捧げられ、心に残る、そして心温まるものとなりました。日本、韓国、ブルガリア、アメリカ、イギリス、ドイツ、インドネシア、マレーシア、インド、パキスタン、オーストラリア、ベトナム、ギリシャ、台湾から、150名以上の患者様やご家族が直接、またはオンラインで参加してくださいました。

カーソンとアケミ・カワバタご兄妹には、CDとともに成長した経験について対面で発表をしていただき、大変感謝しております。また、患者会員様の多様なストーリーを紹介する患者様向けビデオも初公開しました。この[ビデオ](#)はYouTubeチャンネルでご覧いただけます。(日本語版も投稿予定です。)



バーバラ・ユ、ジョン・ウォーカー、ヨハネス・ヘーベレ、中村公俊による講演では、現在のCD管理とガイドラインについて具体的に語っていただきました。また、サミ・カドリは、来年開始予定の臨床研究である成人メタボリック研究についても発表しました。最後に、患者エンゲージメントとクリニカル・プログラム・マネージャーのシェイマ・アルタカウィが、この1年で達成したこと、そして今後の支援活動について発表しました。セッションの最後には、グローバル・エキスパート・パネルとの質疑応答が行われ、出席者は自分の懸念を述べたり、質問に答えたりすることができました。

公式プログラム終了後、財団は参加者を午後の交流会とお別れディナーに招待しました。

本シンポジウムが、参加者全員にとって、最新の研究成果を発表し、新しいアイデアについて話し合い、ブレインストーミングを行い、CDについての理解を深め、重点的に取り組むべき分野を浮き彫りにする絶好の機会を提供することに成功したことを願っております。



私たちは前進するにあたり、このシンポジウムで私たちに植え付けられた協調の精神、一体感、そして決意を持ち続け、いつかCDを総合的に解決することにインスピレーションと自信を残していきたいと考えています。

この素晴らしいイベントにご参加いただき、ご協力いただいた皆様に改めて感謝いたします。今後の展開を楽しみにしています。[シンポジウムのハイライトリール](#)をご覧ください。YouTubeチャンネルをご覧ください。



研究の最新情報

出版物:

日本の熊本大学のCDセンター・オブ・エクセレンスの下で財団によって助成された研究が、最近、*Journal of Inherited Metabolic Disease*に受理されたことを発表できることを嬉しく思います。この論文の最初の著者は城戸淳、最後の著者は中村公俊であり、寄稿者としてヨハネス・ヘーベレが名を連ねています。以下は、主要な発見とその出版物の重要性の簡単な要約です。

Improved sensitivity and specificity for citrin deficiency using selected amino acids and acylcarnitines in the newborn screening. Kido et al. JIMD, 2023.

この研究では、アルギニン (Arg)、シトルリン (Cit)、イソロイシン+ロイシン (Ile+Leu)、チロシン (Tyr)、遊離カルニチン (C0) / グルタルルカルニチン (C5-DC) 比の評価を組み合わせることにより、新生児CD患者の検出を改善する新しいNBS法の使用を検討したものです。この新しい方法を用いて96名のNICCD患者のNBS結果をレトロスペクティブに再分析したところ、後にCDと診断された無症候性新生児を含め、CDの診断において既存のNBS方法よりも有意に高感度かつ特異的であることが示されました。著者らは、以下の方法を既存のNBSプログラムに追加費用なしで導入し、診断の精度を高めることを提案しています。

第64回日本先天性代謝異常学術集会学会（JSIMD） – 2023年10月、大阪

今月初め、大阪で開催された第64回JSIMDにおいて、当財団はシトリン欠損症（CD）シンポジウムを主催しました。CDシンポジウムはヨハネス・ヘーベレと中村公俊が共同座長を務めました。当財団の共同創設者であるバーバラ・ユがプレゼンテーションを行い、CD研究の新たな取り組みと当財団の進展について紹介しました。ヨハネス・ヘーベレ、CDの管理を改善するために必要な前臨床試験について述べました。中村公俊は、CDセンター・オブ・エクセレンスの役割について発表しました。最後に、井ノ上逸郎がCTLN2患者の肝臓サンプルにおける遺伝子発現調節異常について発表し、セッションを締めくくりました。さらに、当財団は中村公俊とCD昼食会を共催しました。CDに関心を持つ多くの著名な地域の臨床医にご参加いただき、当財団の目標をさらに前進させることができました。



患者様への取り組み

患者委員会のボランティア募集

シトリン欠損症患者委員会に参加してくださる情熱的な成人患者様や患者様の親御様を、世界各地のコミュニティから募集しています。この委員会の一員として、メンバーは地域の患者代表として、独自の見識と経験をグローバルな委員会に提供していただきます。この取り組みについてもっと詳しく知りたいと思われる患者様やご家族をご存知の方は、patients@citrinfoundation.orgまでご連絡お願い致します。

シトリン欠損症の治療法を見つけるための財団の歩みにご賛同いただき、ありがとうございます。当財団の資料をより良くするためのご提案や、新しいプロジェクトのご提案をお待ちしております。

一般的なお問い合わせは、info@citrinfoundation.org まで、助成金に関するお問い合わせは grants@citrinfoundation.org までお願い致します。

次号のニュースレターは1月にお届け致します。