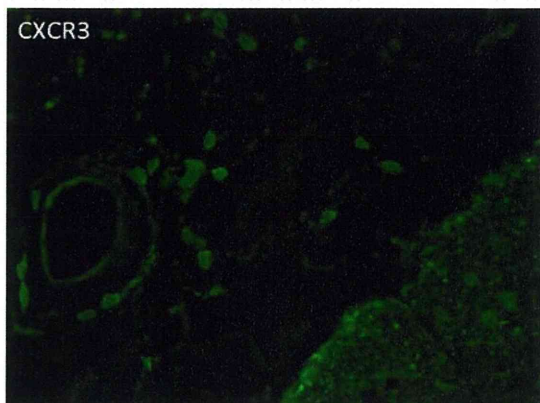


胞は観察されなかった。



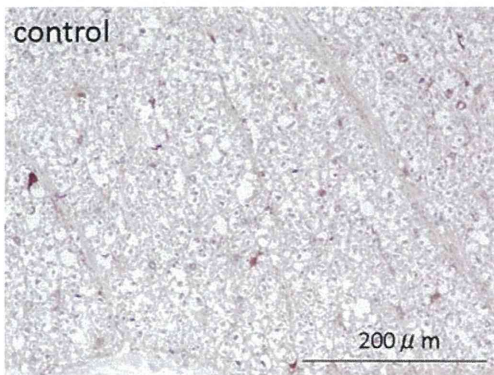
①CXCR3 の発現 (陰性コントロール)



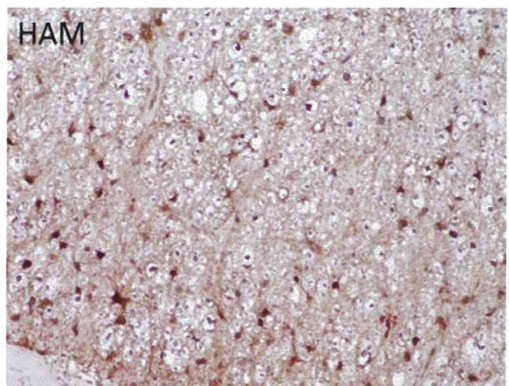
②CXCR3 の発現

2. 脊髄における IP-10 陽性細胞の分布

HAM 患者では、脊髄内に多数の IP-10 陽性細胞が認められ (図③④)、陽性細胞の多くは星芒状の形態を示す活性化グリア細胞であった。1mm 平方当りの IP-10 陽性細胞を算出した結果、HAM 患者脊髄では健常コントロールに比して有意に陽性細胞数が増加していた (表 1)。



③健常コントロールにおける IP-10 発現



④HAM 脊髄における IP-10 発現

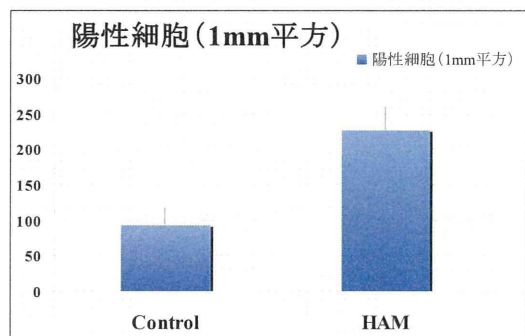


表 1 コントロールおよび HAM 患者脊髄における IP-10 陽性細胞

D. 考察

HAM の病態には脊髄に浸潤する T 細胞による過剰な細胞傷害やサイトカインの産生等が関わっていると推定されている。

HAM の病態解明を進める目的で、患者脊髄サンプルおよび健常コントロールを用いて、ケモカイン、ケモカインレセプターの発現解析を行った。その結果、HAM 患者脊髄には CXCR3 陽性 T 細胞が浸潤していること、また HAM 患者脊髄では IP-10 発現グリア細胞が増加していることが明らかとなった。本結果より、CXCR3/IP-10 を介する脊髄への炎症細胞浸潤が病態に関連している可能性が示唆された。今後は CXCR3/IP-10 をブロックするような治療法が HAM の新たな治療戦略になり得る可能性が示唆された。

E. 結論

HAM 患者脊髄には CXCR3 陽性 T 細胞の浸潤を認め、脊髄には IP-10 陽性細胞が多

数認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

1. 学会等での講演、発表
国際会議 なし

国内会議

- 1) 山田洋介、外丸詩野、木内隆之、石津明洋、松野吉宏、笠原正典：プロテアソーム機能の低下と COPD に対する病理作用 第 101 回日本病理学会総会、東京、2012
 - 2) 小野綾子、外丸詩野、石津明洋、小原次郎、紺野沙織、笠原正典：プロテアソーム活性の低下が腫瘍微小環境に与える影響 第 101 回日本病理学会総会、東京、2012
 - 3) 宮武由甲子、外丸詩野、Noreen Sheehy、石津明洋、William W. Hall、笠原正典：成人 T 細胞白血病 (ATL) の病態における上皮細胞の役割の検討 第 101 回日本病理学会総会、東京、2012
 - 4) 松井由希、深谷進司、外丸詩野、渥美達也、笠原正典、石津明洋：TNF α 変換酵素 (TACE) の過剰発現が糖および脂質代謝へ及ぼす影響 第 101 回日本病理学会総会、東京、2012
 - 5) 小原次郎、外丸詩野、鈴木小百合、紺野沙織、村田茂穂、田中啓二、石津明洋、笠原正典：胸腺プロテアソームの発現異常が T 細胞分化に与える影響について 第 101 回日本病理学会総会、東京、2012
 - 6) 今本鉄平、大塚紀幸、山田洋介、外丸詩野、高階太一、石津明洋、笠原正典：肺腺癌に伴うトルソー症候群により肺高血圧症を合併した一剖検例 第 101 回日本病理学会総会、東京、2012
 - 7) 外丸詩野：プロテアソームの機能異常とその病理作用 第 92 回北海道医学大会病理分科会・第 45 回北海道病理談話会、札幌、2012
 - 8) Ohara J, Tomaru U, Ishizu A, Konno S, Suzuki S, Murata S, Tanaka K, Kasahara M: Skewed T cell development in mice with aberrant expression of thymoproteasome. 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸、2012
 - 9) Nakazawa D, Tomaru U, Nishio S, Atsumi T, Kasahara M, Ishizu A: Abnormal conformation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps (NETs) induced by propylthiouracil (PTU): Implication of disordered NETs in MPO-ANCA-associated vasculitis (MPO-AAV). 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸、2012
 - 10) Miyatake Y, Tomaru U, William W. Hall, Kasahara M: Contact with epithelial cells induces cancer stem cell-like properties in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸、2012
2. その他、
該当なし
 3. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) 該当なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
平成 24 年度分担研究報告書

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の新規医薬品開発に関する研究

研究分担者

氏名 植田 幸嗣
所属 独立行政法人 理化学研究所
役職 上級研究員

研究協力者

氏名 石原 誠人
所属 独立行政法人 理化学研究所
役職 特別研究員

研究要旨： HTLV-1 関連脊髄症（HAM）に起因する慢性的脊髄炎症の抑制、および痙性麻痺をはじめとした病態の改善を目的とした分子標的治療薬の開発を目的とし、HTLV-1 感染者由来脳脊髄液（以下 CSF）の定量的全タンパク質プロファイリングを行った。HTLV-1 感染無症候患者 6 例、HAM 患者 51 例の CSF サンプルをトリプシン消化し、LC/MS/MS 質量分析にて分析した結果、14,541 ペプチド（1,873 タンパク質、False discovery rate < 1%）の同定と定量に成功した。

これらの母集団からピアソンの相関係数に基づき、HAM の疾患重症度（納の運動障害度）と最もよく CSF 中濃度が相関する 14 タンパク質（16 ペプチド）を選出した。これらの分子は HAM 発症メカニズムの解明や病態を正確に把握しうるバイオマーカーになる可能性があるだけでなく、HAM に対する分子標的治療薬のターゲットにもなり得る。

特に本研究で同定された分泌型ヌクレオチド代謝酵素は、その酵素活性とは無関係にサイトカイン様の働きを持ち、T 細胞の増殖活性化を惹起することから、その活性阻害が HAM 特有の慢性炎症に対する有効な治療薬となり得る可能性が示唆された。

A. 研究目的

現在 HAM の治療において、HAM 病因 T 細胞、またはそれに起因する炎症反応を特異的に標的とした分子標的治療薬は存在しない。そこで本研究では、患者由来脳脊髄液サンプルを用いて、HAM 治療の新たなターゲットとなりうるタンパク質分子を同定することを目的とする。本目的の達成により HAM 病因 T 細胞が特異的に発現する抗原を発見できれば、副作用が少なく、効果の高い HAM 治療薬の開発や、さらには発症予防法の開発に繋がると期待できる。

B. 研究方法

57 症例由来の CSF サンプル (図 1) について、変性、還元、アルキル化、そしてトリプシン消化からなる質量分析前処理を 96 連同時処理装置にて行った。得られた消化ペプチドサンプルを個々に LTQ-Orbitrap-Velos 質量分析計 (Thermo Scientific 社製) で分析した。Nano-flow HPLC には、DIONEX 社 Ultimate3000 HPLC system、0.3×5 mm L-Trap トラップカラム (化学物質評価機構)、0.075 × 150 mm C18 チップカラム (Dr. Meisch) を使用した。流速は 250 nL/min、120 分アセトニトリルグラジェントにて分析を行った。

図 2 に示す解析手順に従って、測定が完了した LC/MS/MS の raw data を Genedata 社 Expressionist プロテオームサーバーにロードし、定量解析、統計解析を行った。まず Expressionist Refiner MS®モジュールを用いてノイズ除去、クロマトグラムアライメントなどのデータプロセッシングと、検出された全ペプチドに対するラベルフリー定量解析を行った。

次に、Expressionist Analyst®モジュールを使用して、検出された 68,077 ペプチドデータの標準化を行った後、AC (n = 6)、HAM 重症度 1~3 (n = 7)、HAM 重症度 4~6 (n = 35)、HAM 重症度 7~11 (n = 9) の 4 群に対して Similarity search を行った。本解析では HAM 重症度に依存した髄液中濃度上昇、または減少を示すタンパク質を抽出するため、Pearson の相関解析における p 値が最も低い 100 ペプチドを治療・診断標的候補タンパク質として選出した。

これら 100 候補ペプチドについて、LC/MS/MS 分析の結果に基づいた Sequest (Thermo Scientific 社製) データベース検索により、ペプチド配列の同定を行った。Sequest データベース検索には以下のパラメーターを使用した。Taxonomy = Homo Sapiens, Enzyme = Trypsin, Miss cleavage = 2, Database = SwissProt 2012_12 (525,207 sequences), Static modification = Carbamidomethyl (C), Dynamic modifications = Oxidation (M) + Deamidation (N or Q), MS tolerance = 3 ppm, MS/MS tolerance = 0.8 Da, Peptide charge = +2 to +4, Instrument = ESI-TRAP。さらに、Peptide Validator アルゴリズムを使用し、False Discovery Rate < 1%を同定信頼性の基準とした。

	M	F	Total
AC	4	2	6
HAM SG1 ~ 3	3	4	7
HAM SG4 ~ 7	11	25	36
HAM SG8 ~ 11	1	7	8
Total	19	38	57

図1 治療標的探索に用いた脳脊髄液症例数リスト。AC:HTLV-1感染無症候患者、SG: 納の運動障害度

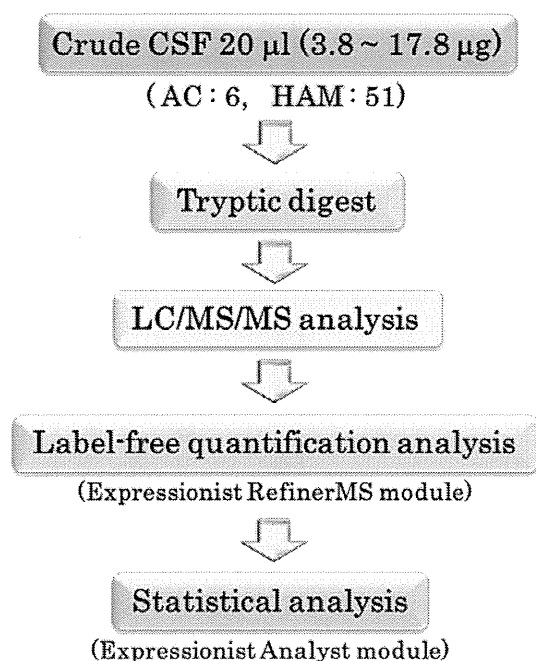


図2 HAM治療標的分子スクリーニングのための解析フローチャート

[倫理面への配慮]

聖マリアンナ医科大学から提供を受けた脳脊髄液試料の収集に関しては、プライバシーに関する遵守事項、同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合でも随時これを撤回できること、被験者の人権保護など必要な事項について被験者に十分説明し患者本人からプロジェクトの趣旨や内容に十分な理解を得た上でインフォ

ームドコンセントを文書で取得し、採血の手続きが行われた。

採取、凍結したサンプルは匿名化が行われ、個人情報（氏名、住所、生年月日）は同病院外には一切漏出しないよう管理されている。匿名化された試料は、臨床情報（年齢、性別、治療歴、各種バイオマーカーの値など）のみ付加された状態で提供され、 -80°C で保管されている。これら臨床検体の提供、本研究への使用に関しては、聖マリアンナ医科大学、理化学研究所、双方の倫理審査委員会による承認を得た上で実施された。

C. 研究結果

57症例由来のLC/MS/MSスペクトルは、Expressionistサーバー上で図3に示すような質量とHPLC保持時間を軸とした二次元マップに変換され、ここでは57症例間の重複を除いた68,077ペプチドが検出された。さらに、これら検出シグナル全てについて精密なアライメントを行い、質量分析計でのシグナル強度に基づいた57症例間の定量比較値を得た。

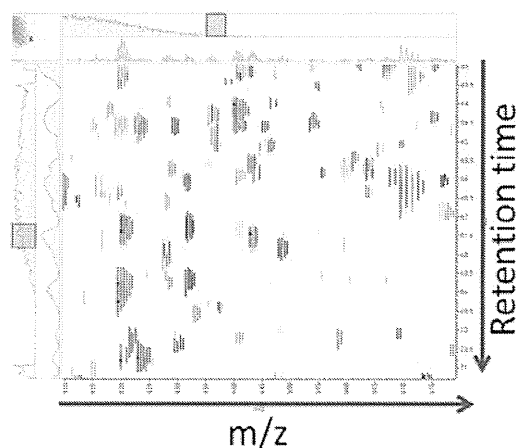


図3 Expressionistプロテオームサーバー上での二次元定量クロマトグラム

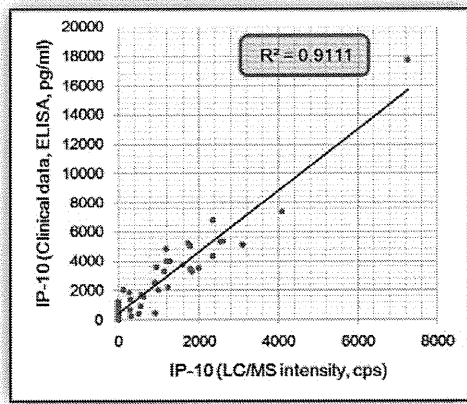
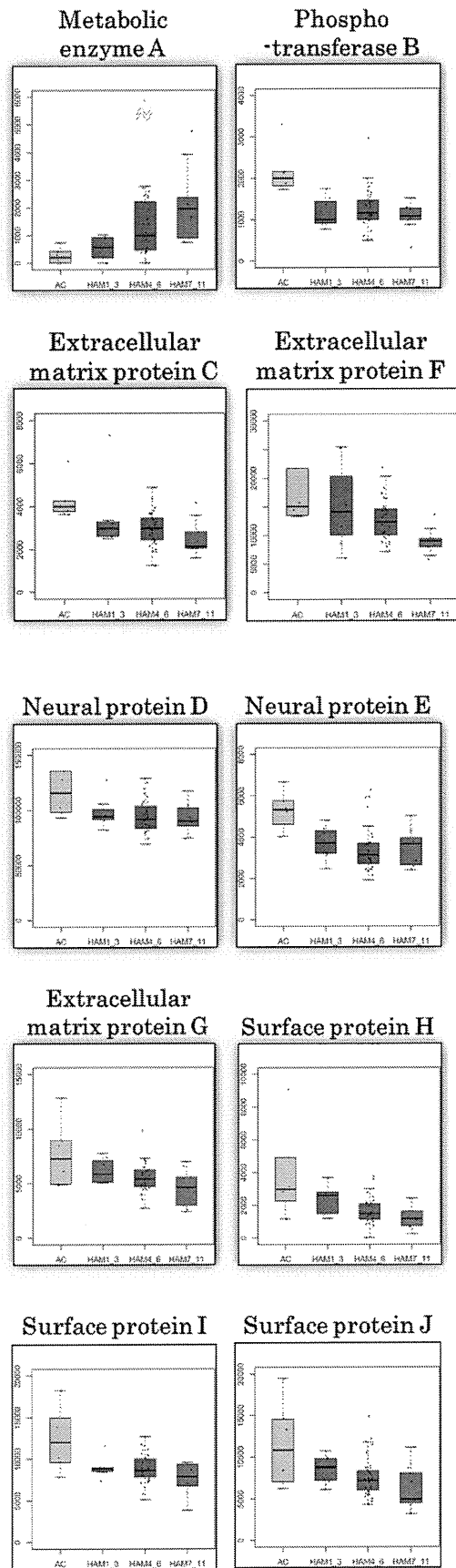


図4 脳脊髄液中 IP-10 の臨床情報と LC/MS/MS 定量値の比較。

本解析から得られた LC/MS/MS に基づく全タンパク質プロファイルの定量信頼性を評価するため、既存の HAM 疾患活動性マーカーである IP-10 の臨床における測定値と LC/MS/MS における測定値の相関を調べた。(図4) その結果、57 症例の質量分析に基づく IP-10 値は $R^2 = 0.9111$ の非常に高い相関を以て臨床情報と一致した。これにより、pg/ml~ng/ml の低濃度領域においても信頼性の高いタンパク質定量プロファイルが得られたことが証明できた。

この脳脊髄液定量プロテオームデータから HAM 重症度に依存した髄液中濃度上昇、または減少を示すタンパク質を抽出するため、AC (n = 6)、HAM 重症度 1~3 (n = 7)、HAM 重症度 4~6 (n = 35)、HAM 重症度 7~11 (n = 9) の 4 群に対して Similarity search 解析を行った。Pearson の相関解析における p 値が最も低い 100 ペプチドを治療・診断標的候補タンパク質として選出した。



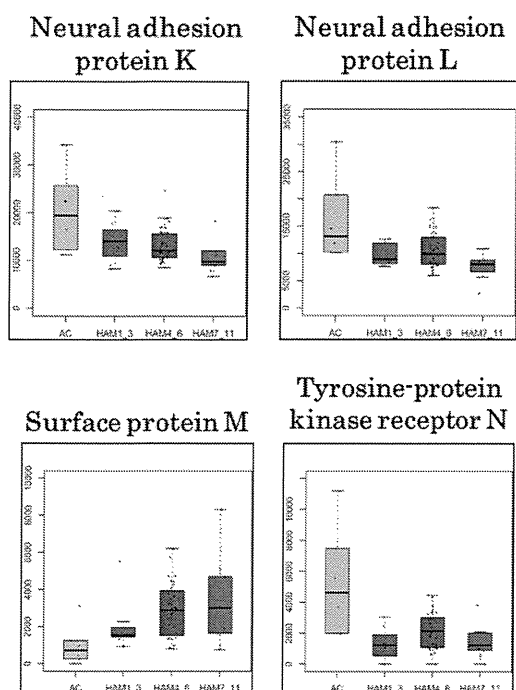


図5 HAM治療・診断薬標の候補タンパク質14種の定量ボックスプロット

これらに対して2D-LC/MS/MS分析を用いてタンパク質同定を行ったところ、16ペプチド(14タンパク質)の同定に成功した。この14タンパク質の髄液中濃度をボックスプロットで表したのが図5である。この中でも特に分泌型ヌクレオチド代謝酵素Aは、その酵素活性とは無関係にサイトカイン様の働きを持ち、T細胞の増殖活性化を惹起することから、その活性阻害がHAM特有の慢性炎症に対する有効な治療薬となり得る可能性が示唆された。

D. 考案

57症例の脳脊髄液サンプルを用いた質量分析に基づくラベルフリー定量解析により、HAMの病態進行に伴って脳脊髄液中濃度が有意に増加、または減少する分子群の同定に成功した。これまでHTLV-1関連疾患に対する治療や診断を目的とした基礎研究において、脳脊髄液プロテオームを1,873タンパク質もの網羅性を持って、かつ多症

例でプロファイリングした報告はなく、ヒト脳脊髄液の定量的分子構成の解明にも大変重要な基盤データベースが得られた。

今後、本研究で同定された分泌型ヌクレオチド代謝酵素Aを含む14種類のタンパク質を詳細に機能解析することにより、HTLV-1感染からHAM発症に至る分子メカニズムの解明に繋がる可能性がある。また、そのような分子を標的にした治療法を開発することにより、HAMの分子標的治療だけでなく、発症の予防までもが可能になると期待できる。

同14種類の同定タンパク質の中には、疾患の進行に伴って有意に減少傾向を示すものも多く発見されたが、これらのほとんどは神経の脱髄との関連が報告されている分子群であり、HAMの病態進行に伴って起きるとされる脱髄を客観的に示唆することができるバイオマーカーとなりうる。こうしたタンパク質の変動を髄液や血液から検出することができれば、HAMの疾患活動性を診断することが可能となり、適切な治療介入、投薬量の決定、ひいてはHAM病態進行を有意に遅延、抑制することができるようになると期待できる。

E. 結論

遺伝子解析、細胞生物学的解析だけではなく、ある疾患の発症母地で実際にどのような分子生物学的変化が起きているかを網羅的に俯瞰することができる最先端プロテオーム解析は、直接創薬のターゲットとなり得るタンパク質を決定することができる強力な研究技法の一つと言える。実際に本研究で同定された14タンパク質も、機能不明のものを除いて全てがHAMの病態と深く関わる機能を担っている分子であった。

また、個人差の激しい臨床検体から統計学的有意差を示す分子を同定するために、希少な脳脊髄液サンプルを 57 症例も使用可能であったことは、本治療標的分子探索研究の成功に大きく寄与したファクターである。こうした面でも、HAM 臨床の代表的機関がネットワークを組んだ本研究班の意義は大変に大きかったと考察する。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

国際会議

・ Quantitative proteome profiling of cerebrospinal fluid to identify potential diagnostic markers for human T-cell leukemia virus type 1 associated myelopathy.

Makoto Ishihara, Natsumi Araya, Tomoo Sato, Yoshihisa Yamano, Yusuke Nakamura, Hidewaki Nakagawa, Koji Ueda. HUPPO 11th Annual Meeting, Sep, 2012, Boston, MA.

・ Quantitative proteome profiling of CD4+CD25+CCR4+ T-cells to identify potential therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL) and Human T-lymphotropic virus type-1 associated myelopathy (HAM). Ishihara, M., Araya, N., Sato, T., Utsunomiya, A., Yamano, Y., Nakamura, Y., Nakagawa, H., and Ueda, K. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2012, Apr, 2012, Chicago, IL.

国内会議

・ Quantitative proteome profiling to identify biomarkers for Human T-lymphotropic virus type-1 associated disease.

Ishihara, M., Araya, N., Sato, T., Utsunomiya, A., Yamano, Y., Nakamura, Y., Nakagawa, H., and Ueda, K.

第 71 回日本癌学会学術総会, Sep, 2012, Sapporo, Japan

・ 最先端プロテオミクスによる HTLV-1 関連疾患バイオマーカーの探索

植田幸嗣

第 33 回日本臨床薬理学会学術総会、2012 年 11 月 31 日、沖縄

・ 脳脊髄液プロテオームプロファイリングによる HAM/TSP 重症度指針マーカーの同定
石原誠人、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久、中村祐輔、中川英刀、植田幸嗣

HTLV-1 研究会、2012 年 8 月 26 日、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許

発明の名称：ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型関連疾患検出用ポリペプチドとその利用

出願番号：特願 2012-189318

出願日：2012/08/29

IV. 資 料

【添付資料 1】

「HAM ネット」(HAM 患者登録システム)

HAM 患者の生活実態と

ニーズに関する調査

結果報告書

「HAM ねっと」(HAM 患者登録システム)
HAM 患者の生活実態とニーズに関する調査
結果報告書

対象者：HAM と診断され HAM ねっと (HAM 患者登録システム) に登録申込みをされた方 (2012 年 10 月 5 日現在までの時点で登録の取り消しや対象外となった方を除く)

298 名

発送開始日：2012 年 10 月 13 日

発送完了日：2012 年 12 月 4 日

締切日：2012 年 1 月 15 日

回答者数：254 名 回答率：85%

調査結果

1. 現在、HAM の治療やリハビリテーションの為に通院されていますか。

(HAM 以外の症状や病気の治療の為に通院は除きます。)

「いいえ」と回答された方はその理由についてもご回答下さい。

		回答数
はい		232
いいえ		33
「いいえ」の理由 (複数回答)	近くに専門の医師がない	8
	治療しても効果がない	8
	治療費がない、通院費がない	1
	体が不自由なため病院まで行けない	2
	症状が軽い	6
	その他	8

その他

- 病院まで交通の便が悪く娘が働いているため行くのが億劫である。
- 移動動作に時間がかかるため通院したくない。
- 自己で低周波治療器を購入して治療している。
- 筋力UP やしびれなどの緩和は日常生活で工夫して行っている。”
- 大学病院に通ったが何の治療もしてくれなかった
- 今から訪問リハを頼もうと思っています。
- 痛みがある場合来院するように言われている。
- 訪問リハビリ週 3 回
- 行ってもいいのかと思う

2. 1 で「はい」と答えた方は以下の質問にご回答下さい。

- ① HAM の治療の為にいくつの病院に掛かっていますか。(同じ病院の別の診療科でも 1 件としてください。)

選択肢	回答数
1 件のみ	109
2 件	81
3 件以上	37

② 現在通院している診療科はどれですか。(複数回答可)

選択肢	回答数
神経内科	215
泌尿器科	93
リハビリテーション科	58
一般内科	29
整形外科	23
その他	42

③ 現在の通院回数をお答え下さい。複数の病院に通院されている場合はその病院ごとにご回答下さい。

病院①

選択肢	回答数
月 2 回以上	21
月 1 回	97
2~3 ヶ月に 1 回	95
年 2~3 回	12
年 1 回以下	4

病院② (複数診療科の場合の 2 件目の医療機関の受診頻度)

選択肢	回答数
月 2 回以上	36
月 1 回	36
2~3 ヶ月に 1 回	31
年 2~3 回	12
年 1 回以下	5

病院③ (複数診療科の場合の 3 件目の医療機関の受診頻度)

選択肢	回答数
月 2 回以上	18
月 1 回	11

2～3 ヶ月に 1 回	12
年 2～3 回	0
年 1 回以下	3

病院④（複数診療科の場合の 4 件目の医療機関の受診頻度）

選択肢	回答数
月 2 回以上	0
月 1 回	1
2～3 ヶ月に 1 回	0
年 2～3 回	0
年 1 回以下	0

④ 現在の通院に要する時間と費用、主な移動手段をお答えください。

	通院時間 (片道の時間)	回答数	通院費用 (片道の費用)	回答数
病院①	15 分以下	57	1,000 円以下	55
	16～30 分	59	1,001～3,000 円	27
	31～60 分	59	3,001～5,000 円	9
	61 分以上	19	5,001～10,000 円	14
	120 分以上	33	10,001 円以上	4
病院②	15 分以下	51	1,000 円以下	29
	16～30 分	29	1,001～3,000 円	9
	31～60 分	17	3,001～5,000 円	2
	61 分以上	6	5,001～10,000 円	3
	120 分以上	9	10,001 円以上	0
病院③	15 分以下	24	1,000 円以下	9
	16～30 分	7	1,001～3,000 円	6
	31～60 分	3	3,001～5,000 円	0
	61 分以上	0	5,001～10,000 円	0
	120 分以上	3	10,001 円以上	1
病院④	15 分以下	1	1,000 円以下	0
	16～30 分	0	1,001～3,000 円	0
	31～60 分	0	3,001～5,000 円	0
	61 分以上	0	5,001～10,000 円	0
	120 分以上	0	10,001 円以上	0

⑤ 通院の際に病院で 1 年間に窓口で支払う医療費をご回答下さい。

1 年間の医療費	回答数
30,0001 円以上	5
200,001～300,000 円	2
100,001～200,000 円	47
50,001～100,000 円	37
30,001～50,000 円	19
10,001～30,000 円	23
5,001～10,000 円	18
1,001～5,000 円	9
0 円	6

3. 障害福祉サービスや介護サービスを利用していますか。「いいえ」と回答された方はその理由についてもご回答下さい。

選択肢	回答数
はい	90
いいえ	197

4. HAM に関して何らかの医療費の控除を受けていますか？

選択肢	回答数
はい	145
いいえ	98
わからない・不明	5

5. 4 で、「(ア) はい」と答えた方は、その内容を教えて下さい

身体障害者手帳（級数）	回答数
1 級	23
2 級	110
3 級	10

6. 4 で「(イ) いいえ」と答えた方は、その理由を教えてください（複数回答可）

選択肢	回答数
病気が助成制度の対象外であるため	32
身体障害者の手帳を取得していない	28

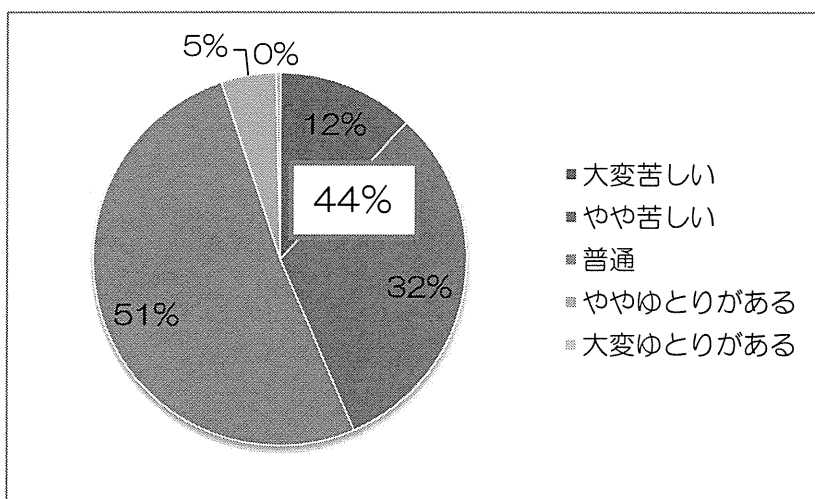
身体障害者手帳を取得しているが、軽症のため助成の対象外である	26
所得制限により対象外	3
その他	14

《その他欄の記載コメント》

- 軽症のため
- 対象者であるか不明
- 頸椎症性脊髄症のため
- HAM 以前にリウマチで障害手帳を取得していた
- 申請中
- 助成があると思っていなかった
- はっきりわからない
- 今月末までの医療費、タクシー代（上限 6000 円）の領収書を市役所に持参して申請する予定。
- 軽度であるため
- HAM 以外の傷病（骨折による歩行困難）で身体障害者手帳を取得していてそれに加えて HAM で控除が受けられるかどうか分からないため。

7. 現在の暮らしの経済的な状況を総合的にみてどう感じていますか

選択肢	回答数
大変苦しい	30
やや苦しい	80
普通	130
ややゆとりがある	12
大変ゆとりがある	1



8. 現在、働いていますか。また、その理由についてもご回答下さい。

選択肢		回答数
はい		36
	正社員として働いている	19
	正社員以外で働いている	17
	契約社員・嘱託	4
	派遣社員	1
	パート・アルバイト	4
	自営業（農業も含む）	5
	自由業	0
	その他	3
いいえ		205
理由（複数回答可）		
定年退職後の年金で生活している		96
体調が思わしくない		57
1人では動けない		54
子供や夫からの支援があり仕事をする必要がない		48
障害があるため採用してくれる職場がない		28
休職中		2
仕事がない		11
その他		23

《その他欄の記載コメント》

- 体調が悪くなり辞めた
- HAMのため中途退職して、その後仕事に就けない
- 働く意欲があってもスムーズな行動ができない
- 通院、子供の世話で働く時間がない
- 年金で生活しています
- 動けるけど働くほど動けない家事をやるぐらいが精一杯
- 病気のため早期退職
- リウマチで体調が悪いと休みがちで気を遣う。採用していただいても回りに気を遣って疲れてしまう。
- 年齢が62才
- 働きたいが身体的に制限されるため出来る仕事が見つからない
- 手すりを捕まえてトイレにすわるため2歩くらい立てる状態
- 会社経営をしていたが発症で辞めざるをえなかった。
- 車いす利用で体調も不安定。働きに行くことは車がないと行動できない地域にいる

ため出来ない。

- 障害者年金で生活
- 障害があり高齢である
- 家の中でも車いすでないと何もできない。手先の事はだいたいなんでも出来るけど体が痛いので途中で休んでしまうのですぐにねてしまう。
- 自営業閉店
- 主人の年金、障害年金で生活しています
- 学校共済遺族年金
- 高齢のため
- 障害と年齢
- 遺族年金で生活している

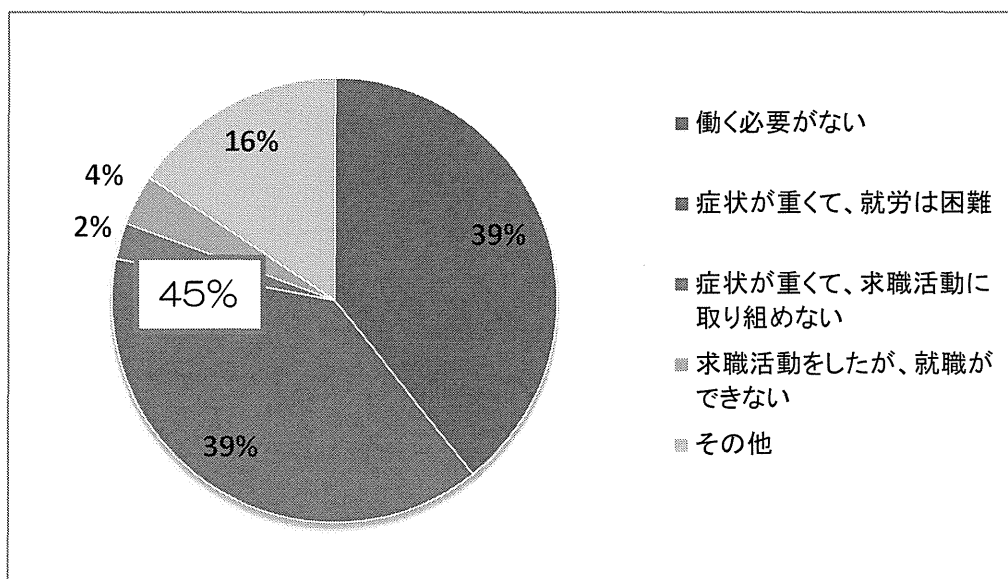
9. 8で「(イ) いいえ」と答えた方は、その理由を教えてください

選択肢	回答数
働く必要がない（学生、主婦等）	75
症状が重くて、就労は困難	74
症状が重くて、求職活動に取り組めない	5
求職活動をしたが、就職ができない	7
その他	30

《その他欄の記載コメント》

- 症状は軽いが働くには不安がある
- 年金生活
- 就労に必要な体力不足
- 年齢（69才）、体調が良くないため
- 58歳の時パートを解雇され、症状が重くて再就職を断念し、現在に至る。
- 仕事をするにしても病気の症状が重荷になる。
- 高齢83歳
- 高齢のため歩くのが困難
- 年金で生活できている
- 育児と両立をするのが困難
- 足に障害があるため
- 常に体がだるく意欲がない
- 症状は軽い方でまだゆっくりなら歩けるが外に出て仕事となると難しい。
- 遺族年金で生活出来ている
- 出来ることがあれば今すぐにでも働きたい。内職も自分で取りに行っても自分で納品できないとダメなので納期もあるし困っています。何か良い方法はないかと思っておりますが、社会参加する方法が見つけれない状態です。

- 高齢のため
- 高齢で年金で生活
- 手先で出来ることをする事に編み物や何かに集中できてたけどこの頃は何か考えると手が止まる。
- 年齢的にも体の調子も悪くなり、閉店の時期と思った
- 何とか生活出来ています。
- 年金生活のみ
- 後期高齢のため
- 病気と年齢
- 年金生活である



10. 求職活動支援制度を利用したことはありますか？

選択肢	回答数
利用した	10
利用したことがない	211

11. 現在のストレスや悩みの原因について教えてください。

選択肢	回答数
自分の病気や介護	189
生きがい	60
収入・家計・借金など	45
家族との人間関係	39

家族以外との人間関係	21
自分の仕事	15
恋愛・性	2
結婚	1
その他	38

《その他欄の記載コメント》

- 自由に動けないためやりたいことが何もできない
- 自分の活動と家事と体調のバランスのとり方
- しびれ、痛み
- 外に出ることが少ないので、三交替勤務の主人が昼間いることが多く、助かることも多いが、無口な点がストレスになっている。
- 頻尿（特に夜間 6～8回）
- 家族の発症（キャリア）
- 特になし
- 娘がキャリアで（第1子を）出産したため、娘や孫の将来的発症への心配や、人工ミルクの経済的負担。現在第2子を妊娠中なため神様にお祈り申し上げます。
- 特にストレス無し
- 腹痛があること
- 動けないのが苦痛
- 毎朝、自分の体調により、その日の行動を決めているので、計画が立てられない。
- このような病気になったこと、動けない、運動も出来ない、さっと行動出来ない、病院にいつもいる自分、少しも良くなならない体、不満とストレスがたまる事ばかりです。
- 体が思うように動かず、何もできないこと
- トイレの悩み
- プレドニンの副作用でムーンフェイス、体重増加に悩んでいます。
- “年齢を増すごとに体力も低下することが多い。
- 特に下肢の力が弱くリハビリをしても効果が上がらない”
- 歩けないこと 旅行の制限
- やりたいことがあっても不調なため、何もできない。やりたいことがあっても医療費がかかりできない。
- 特に感じていない
- これから先1人になった時の生活の不安
- ストレスを感じていない
- 病気の治療法がわからない
- 状態のこと
- 将来、寝たきりになったら…と思うとすごく怖い

- 子孫のため、先生方一日も早く特効薬を開発してほしいです。(母乳をやりました)
- 生活全般恵まれていると思いますが、主婦である以上自分の身体を気遣っている余裕はないので大変なことは多々あります。さらにペットがいます。
- 主人も私も2人とも障害者なので主人に負担ばかりかけてしまう。私がトイレが間に合わないことがあるので主人に済まない気持ちで心苦しい。
- 寝たきりになったら介護、経済的な面
- HAMのことをあまりにもみんな知らず、私の杖歩行が悪いため哀れさをもたれる言葉を言われること
- 車いす生活なので歩いてみたい
- ない
- 子供たちがキャリアである
- 農作物がうまくできない(農業を始めて2年目のため)
- 将来の不安(進行していく身体の不安)