

## 第2回ゲノム医療推進法に基づく基本計画の検討に係るワーキンググループ会議

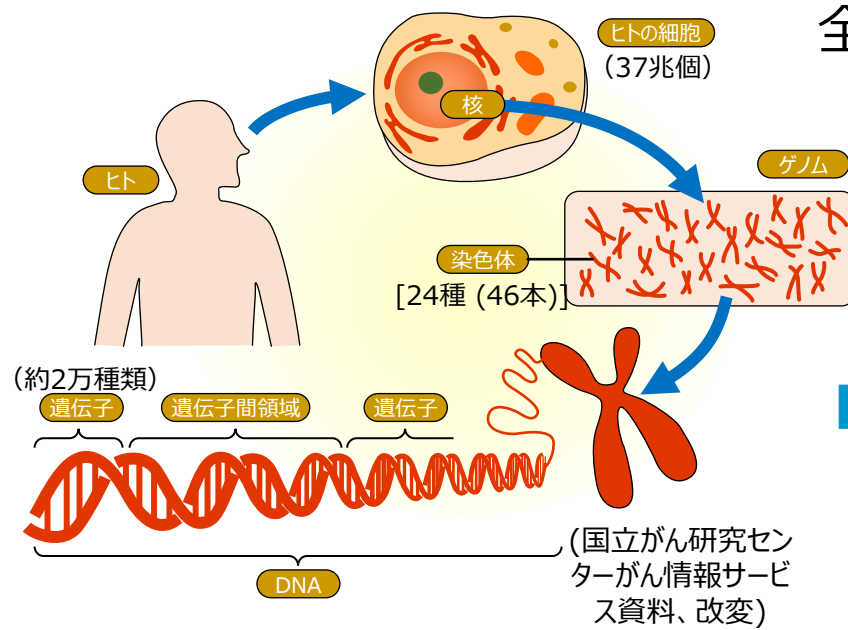
# 難病領域のゲノム医療の推進 — IRUDや国土班を中心に —

水澤 英洋

AMED IRUDコーディネーティングセンター  
国立精神・神経医療研究センター  
東京医科歯科大学

2024年2月14日、10:00～12:00、オンライン

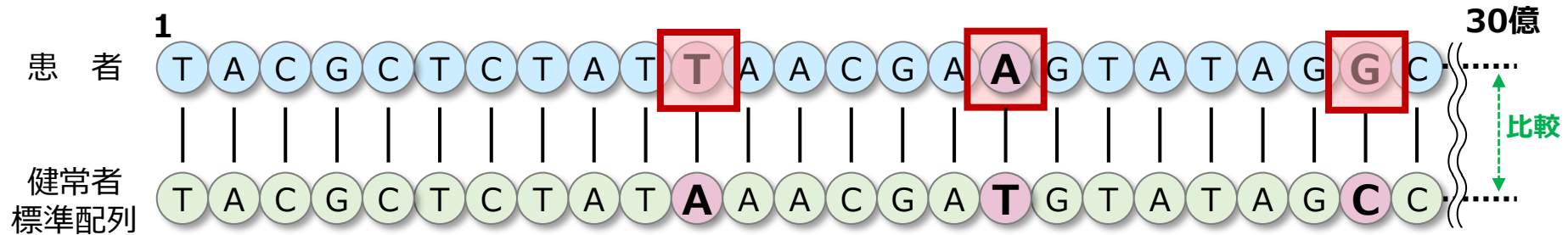
# 個体の設計図 約30億塩基対の超ビッグデータ「ゲノム情報」を活用



## 全ゲノム解析 (WGS)、全エクソン解析 (WES)

全ゲノム (約20000遺伝子) [約30億塩基(ATCG)対] のビッグデータを健常対照群のデータと比較、原因となるバリエーション\*を同定する。

\*バリエーション (標準と異なる配列) : 置換、欠失、重複、挿入、逆転、反復伸長など



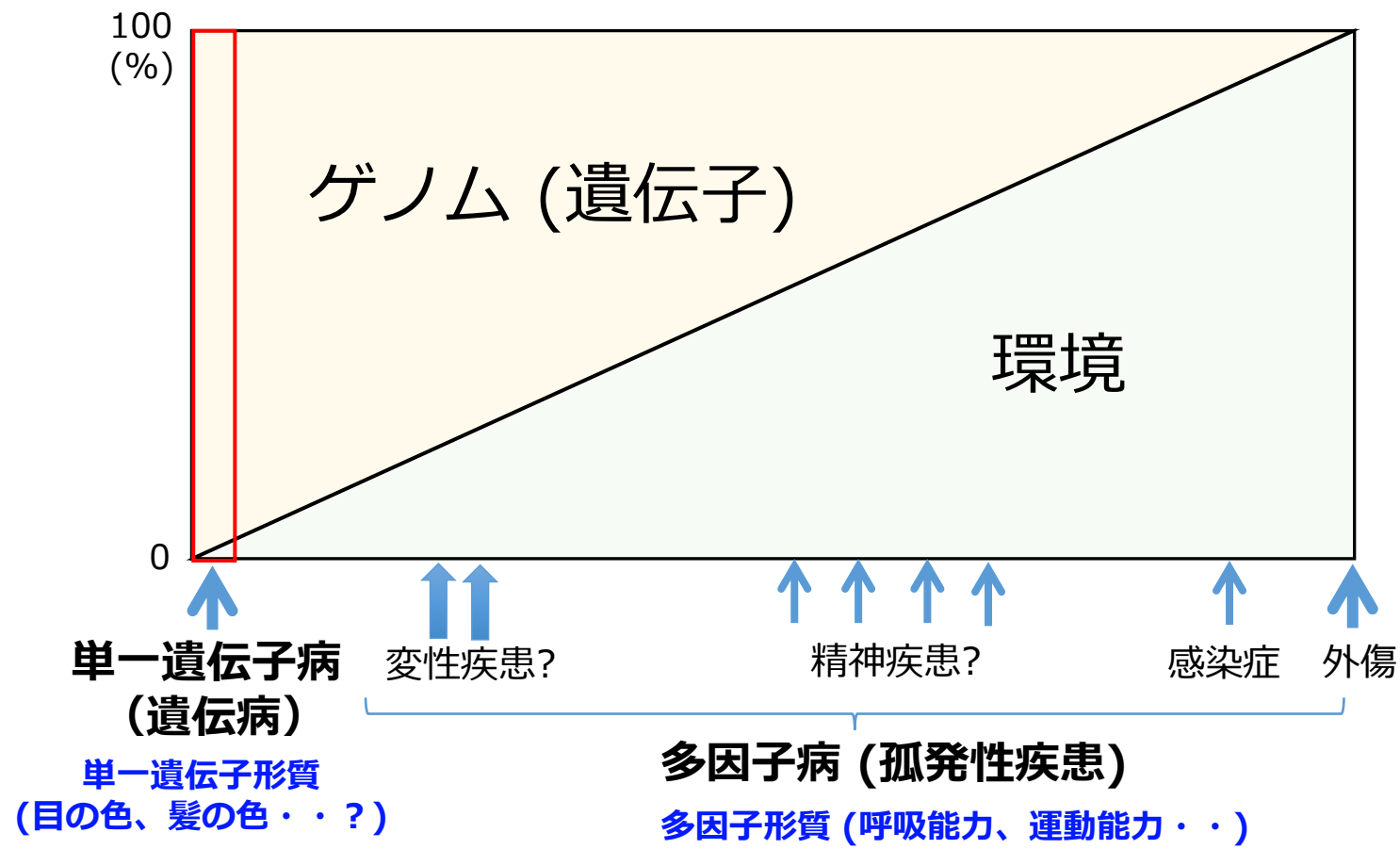
約400万のバリエーション

絞り込み

病的、ほぼ病的  
意義不明  
ほぼ良性、良性

病原性バリエーション

# ゲノム (遺伝子) × 環境



# 難病 (Nan-byo)

難しい病気、治らない病気、intractable disease

## 難病

- ① 発病の機構が明らかでなく
- ② 治療方法が確立していない
- ③ 希少な疾病であって
- ④ 長期の療養を必要とするもの

研究推進

## 指定難病

- ①～④
- ⑤ 患者数が一定の人数以下\*
- ⑥ 客観的な診断基準が確立

\* 人口の概ね千分の一 (0.1%) 程度

研究推進 + 医療費助成

Cf. 欧米では希少疾患 (rare disease)

# スモン (subacute myelo-optico-neuropathy: **SMON**) [亜急性 脊髄視神経症]

- 1955年頃 下痢などの後、急に足の感覚が無くなり、目が見えにくくなったり足が麻痺して歩けなくなる、**原因不明の奇病**
- 1957年頃 各地で集団発生し、伝染病も疑われ、患者差別など社会的問題
- 1969年 厚労省は**スモン調査研究班 (疫学、病理、病原、臨床)**を組織し研究
- 1970年6月 患者尿中の緑の結晶をキノホルムと同定。8月 疫学調査で患者のキノホルム服用、容量症状の相関、9月 キノホルムの使用禁止。以降スモンの発生は激減し消失
- 1971年 患者救済のため**医療費助成**を開始

## 1972年 難病対策要綱

### <疾病の範囲>

- 1) 原因不明、治療法未確立、後遺症を残す疾病
- 2) 経過が慢性で、経済的・精神的な負担の大きい疾病

### <対策の進め方>

- 1) **調査研究の推進** <特定疾患調査研究事業>
- 2) **医療施設の整備**
- 3) **医療費の自己負担の解消** <特定疾患治療研究事業>  
(実施主体は都道府県、補助率予算の範囲内で1/2)

### 特定疾患調査研究事業

1972年 ; 8 疾患  
1973年 ; 20 疾患  
1999年 ; 66 疾患  
2003年 ; 68 疾患  
2009年 ; 130 疾患

### 特定疾患治療研究事業 (医療費の助成あり)

1972年 ; 4 疾患  
1973年 ; 6 疾患 [1974年 小児慢性特定疾患 治療研究事業]  
1999年 ; 44 疾患  
2003年 ; 45 疾患 [2005年 514 疾病]  
2009年 ; 56 疾患

2011年9月 難病対策委員会で**見直し**審議開始、2012年2月 社会保障・税一体改革大綱の閣議決定、2013年1月 難病対策委員会で「**難病対策の改革**」を提言

**2014年5月23日 難病法**、改正児童福祉法健康・医療戦略推進法、日本医療研究開発機構 (AMED)法

2015年1月 難病法施行、4月 **AMED発足** (難病克服研究事業が**厚労省の政策研究とAMEDの实用化研究**に分かれる)

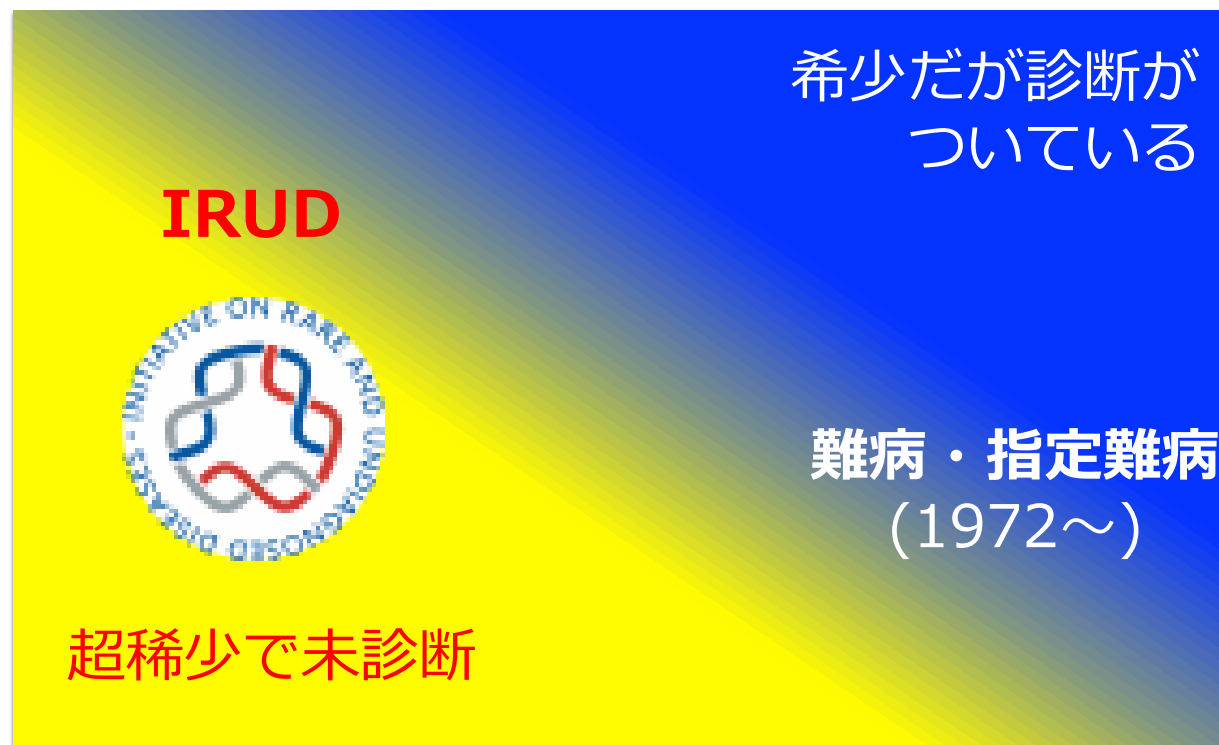
**指定難病** : 2015年1月 : **110** 疾患 [704 疾病]、7月 : **306** 疾患、2018年4月 : **331** 疾患、2019年7月 : **333** 疾患 [756 疾患]、2021年11月 : **338** 疾患 [788 疾患]

# わが国には世界に誇る難病対策の歴史がある！

しかし、もし診断がついていない（未診断の）場合は？

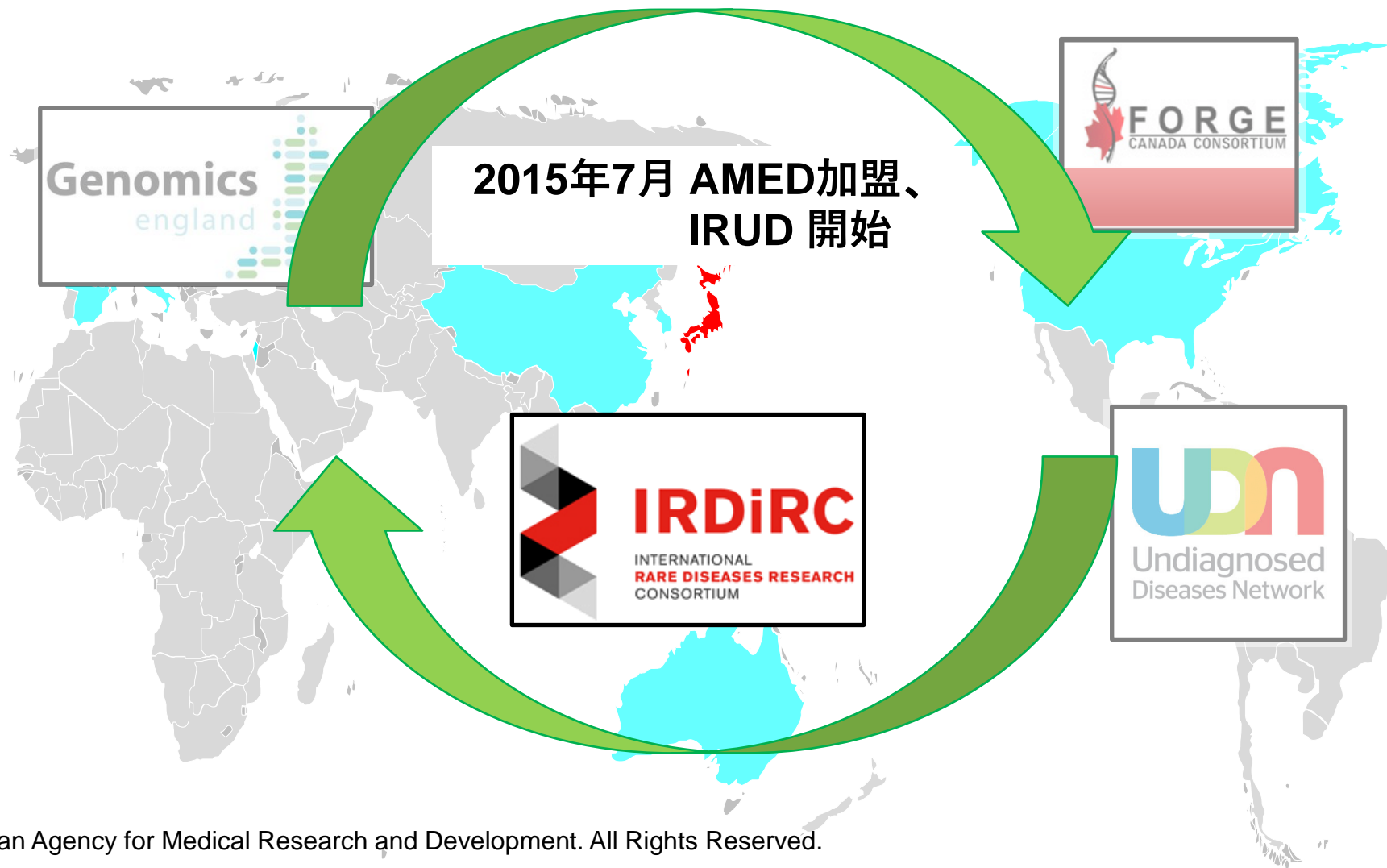
Initiative on  
Rare and  
Undiagnosed  
Diseases (IRUD)  
希少・未診断疾患  
イニシャチブ

頻度

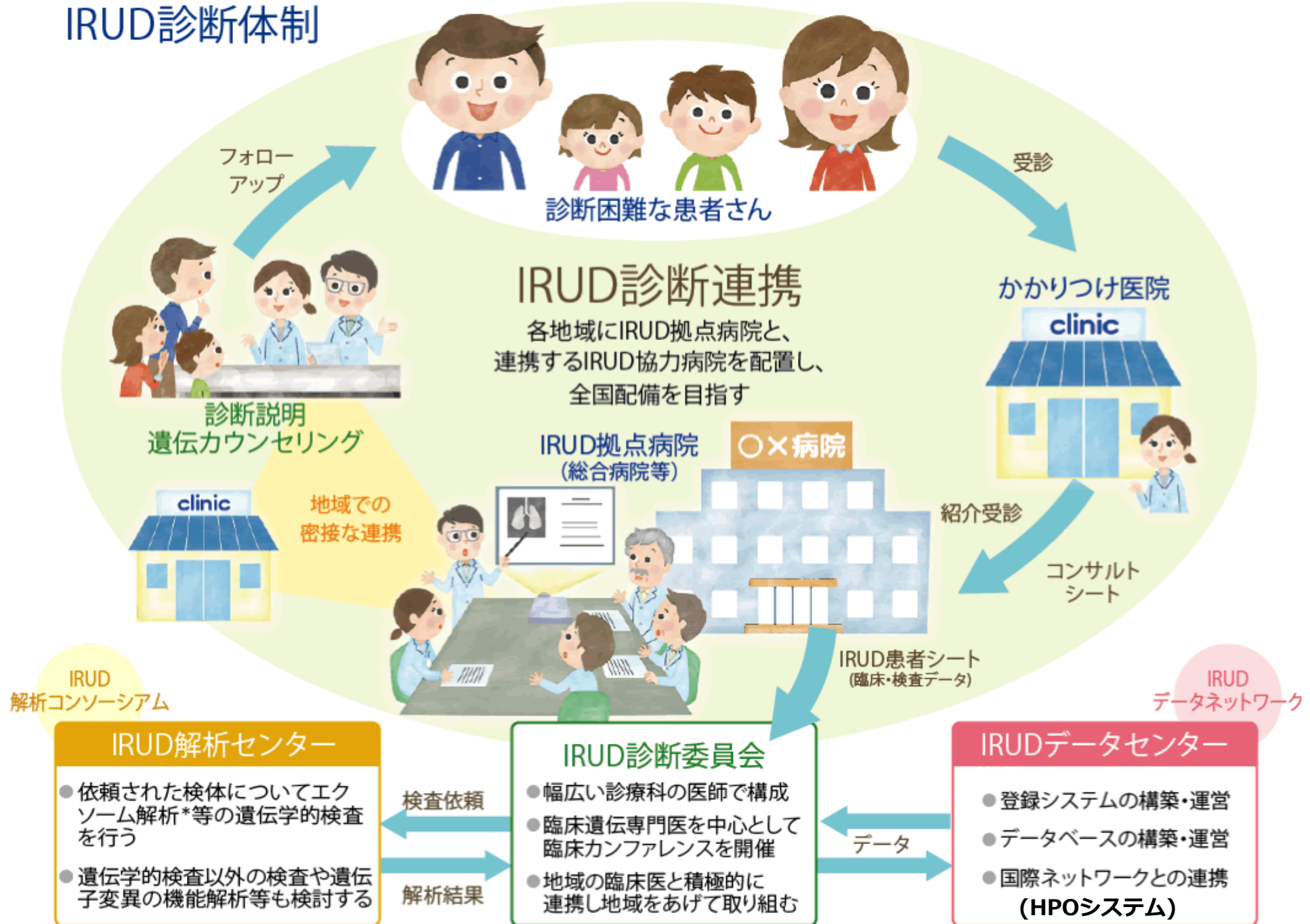


診断

# 世界における未診断疾患研究の動向



# IRUD診断体制







# IRUD診断連携のコンセプト

全国どこにいても、どのような症状であっても参加できる！

IRUD 臨床専門分科会 (21)

科 地域	拠点	領域													
		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭
北海道	☆		○	○	○		◎	○		○	○		◎		
東北	☆		○	◎	○	○	○		○	○	○		○		
関東	☆											○			○
東京	☆	○		○	◎	○		○		○		○	◎		
信越	☆		◎	○				○		○	○		○		
北陸	☆	○			○								○		○
東海	☆	○		○		○				◎		○			
近畿	☆	◎	○				○			◎		○	○	○	
中国 四国	☆		○		○		○		◎	○		○			◎
九州 沖縄	☆	○		○		○		○	○		◎	○	○		

協力病院や医師会と連携し、小児も成人もかかりつけ医から診断委員会までスムーズに繋げる

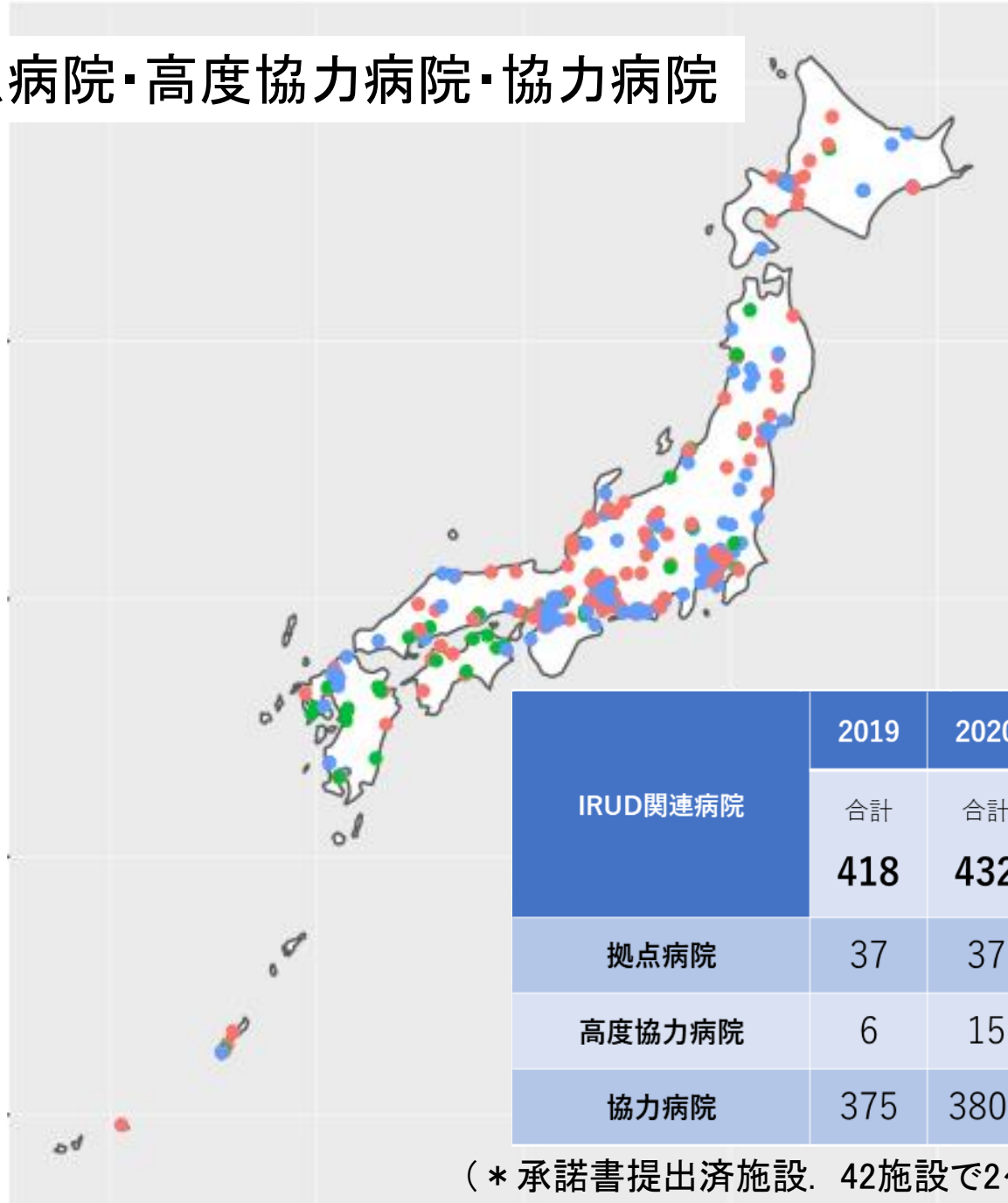
個々の診断委員会のみで解決しない症例などを検討しアドバースを行う

専門	領域	人数	専門領域	人数
小児科	一般	64	アレルギー/リウマチ	18
	代謝異常	5	免疫不全	12
	先天異常	13	整形外科	20
産婦人科		43	皮膚科	21
脳神経科		52	眼科	18
呼吸器科		6	耳鼻咽喉科	28
循環器科		26	歯科/口腔外科	19
消化器科		34	精神科	15
腎泌尿器科		26	臨床遺伝科	57
内分泌科		35	地区医師会	23
血液科		23	合計	<b>548</b>

\* 診断委員会: ①小児・成人を含む多領域専門家、②臨床遺伝専門家、③地域医療担当者(医師会)

(2018年度:378名, 2019年度:469名, 2020年度:497名, 2021年度:524名, 2022年度:534名, 2023年度:548名)  
2023.12.1.現在

# IRUD拠点病院・高度協力病院・協力病院



- 国立
- 公立
- 私立

	2019	2020	2021	2022	2023
IRUD関連病院	合計	合計	合計	合計	合計
	<b>418</b>	<b>432</b>	<b>466</b>	<b>516</b>	<b>528</b>
拠点病院	37	37	39	39	39
高度協力病院	6	15	13	13	13
協力病院	375	380*	414*	464*	476*

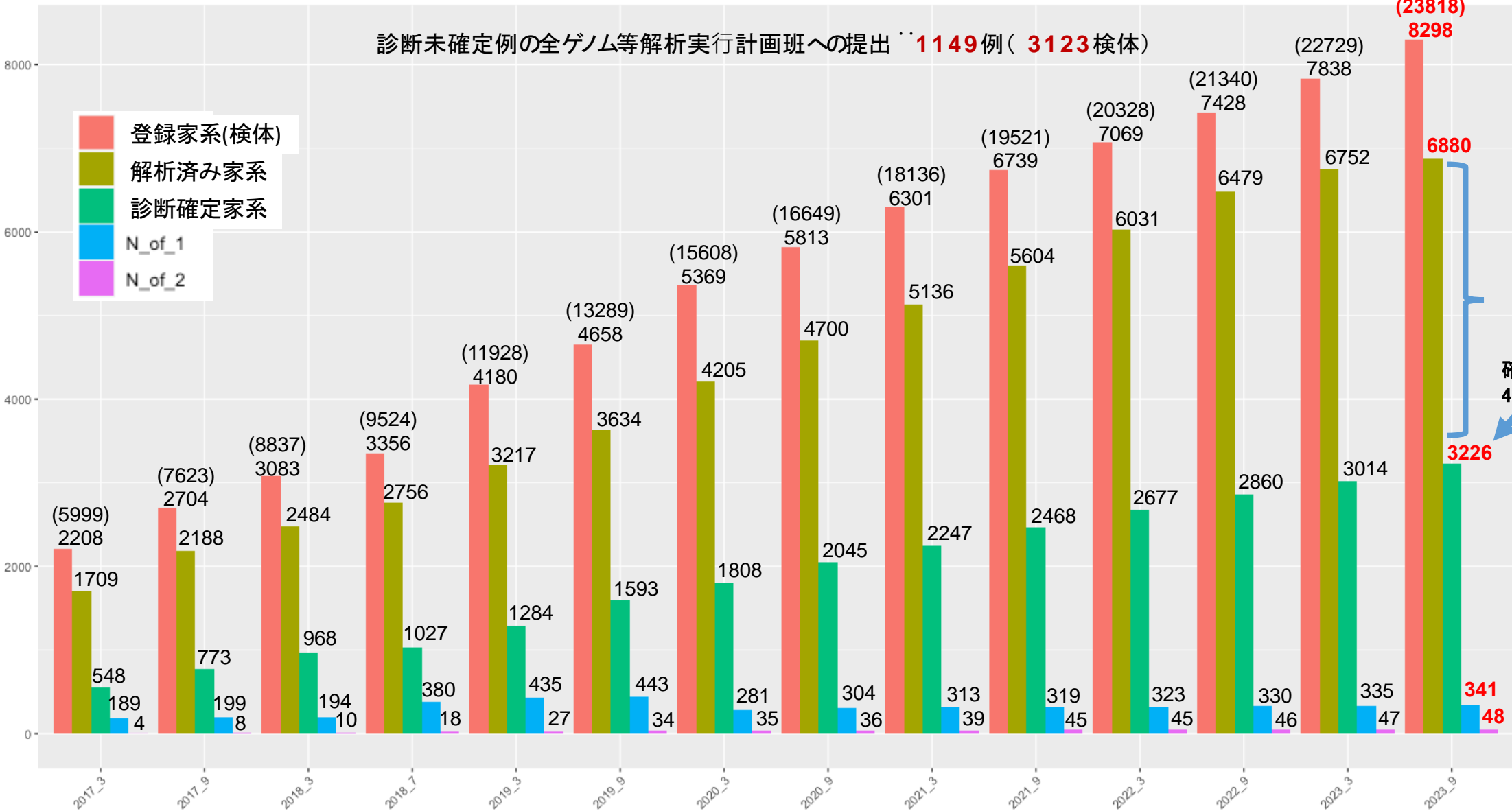
2023年3月

(\* 承諾書提出済施設. 42施設で2~4ヶ所の解析Cと関係)

# IRUDにおける全エクソーム解析の結果

2023年9月30日集計

診断未確定例の全ゲノム等解析実行計画班への提出 1149例 (3123検体)



未診断に留まる症例：  
**3654**家系

確定率  
46.9%

全ゲノム解析  
提出：  
**1149**家系  
未提出：  
**2505**家系



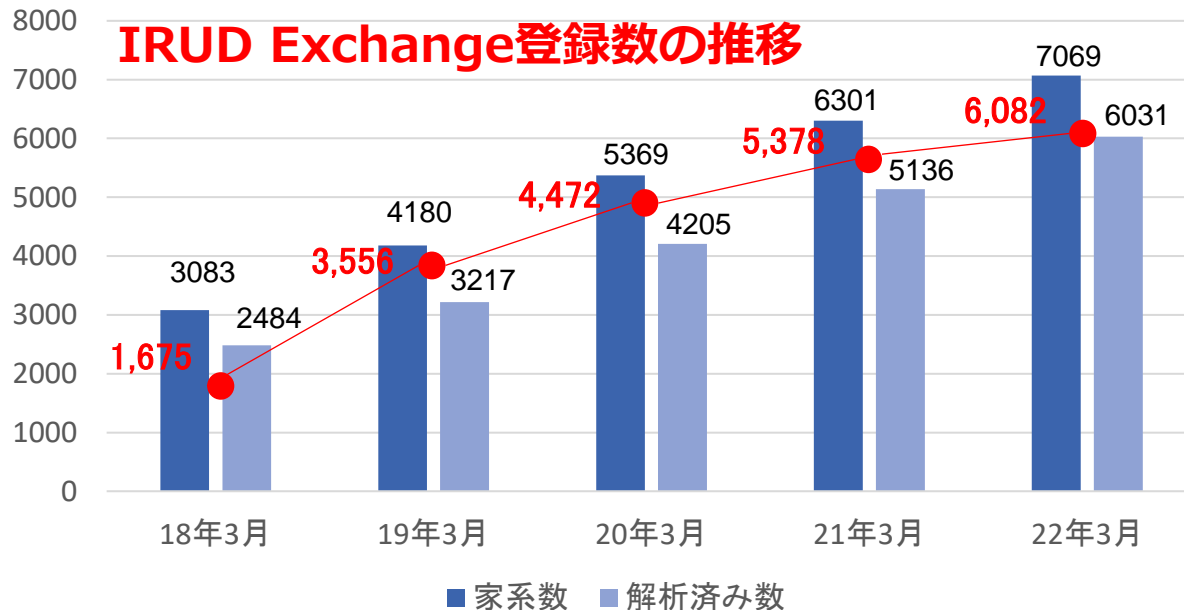
# IRUD Exchangeを用いたデータシェアリング

## IRUD Exchange

IRUD登録患者情報 [標準化臨床情報 (HPO)、遺伝学的情報] を登録し、情報共有を通じて類似症例を検索するためのデータベース。「IRUD内データ共有ポリシー」に基づき運営し、登録者が症例毎に (国内・国外の別を含む) データの閲覧可能範囲を決定できる。

## Human Phenotype Ontology (HPO) 実例

- Dandy-Walker奇形 : HP:**0001305** Dandy-Walker malformation
- 小脳低形成 : HP:**0007033** Cerebellar dysplasia
- 脳梁無形成 : HP:**0001274** Agenesis of corpus callosum
- 重度の精神発達遅滞 : HP:**0011344** Severe global developmental delay
- 瞼裂狭小 : HP:**0008050** Abnormality of the palpebral fissures
- 滑らかな人中 : HP:**0000319** Smooth philtrum
- 目立つ耳 : HP:**0000411** Protruding ear
- 先天性白内障 : HP:**0000519** Congenital cataract
- . . .

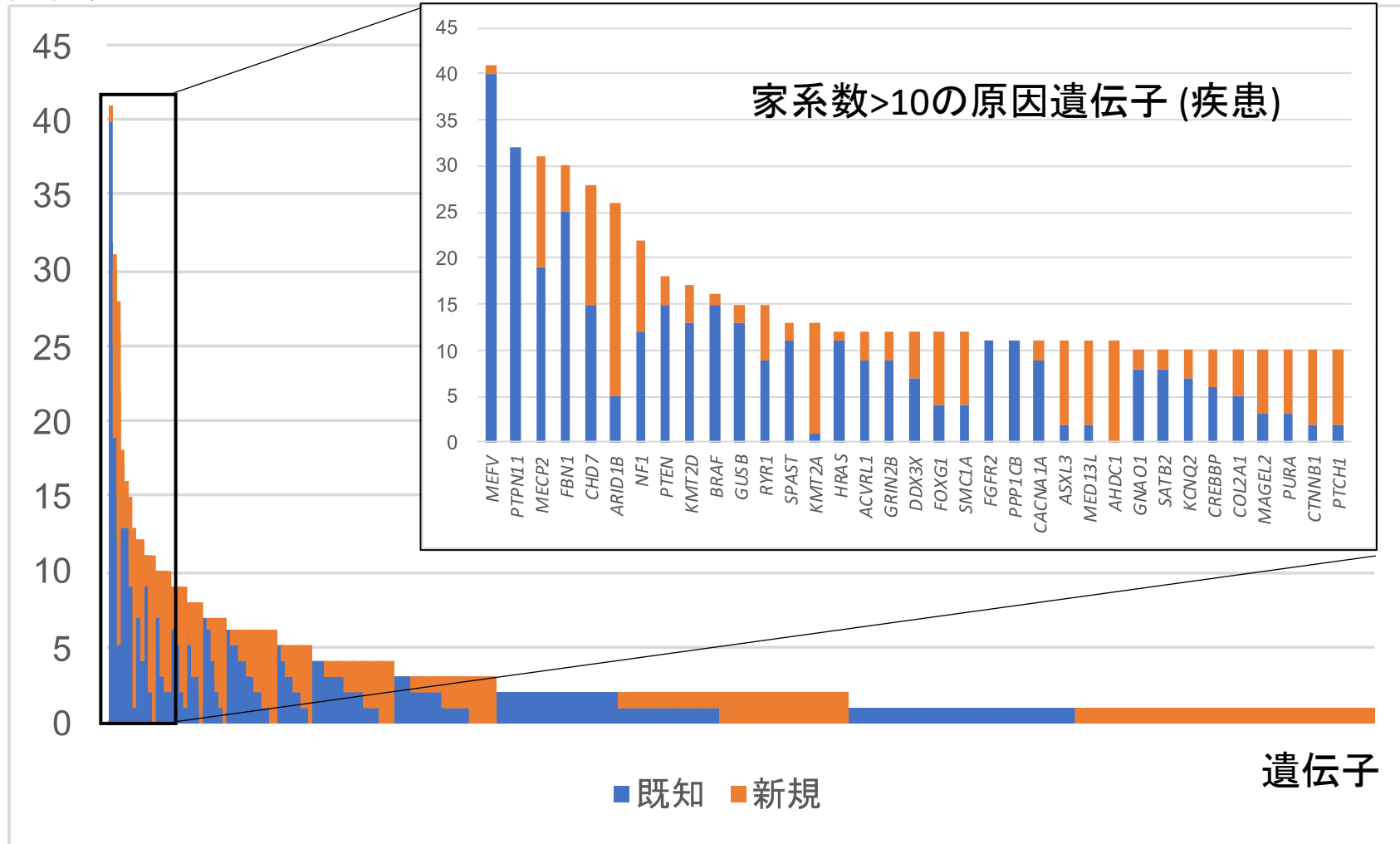


IRUD Exchange登録数・共有数は顕著に増加  
⇒ 国内における代表的な登録先としての地位を確立

IRUD Exchangeへの登録率は86%を達成した。  
(2022年03月時点)

# 2771家系の734原因遺伝子 (疾患) の頻度

家系数



**頻度上位の10原因遺伝子 (疾患)**

41	MEFV	家族性地中海熱
32	PTPN11	Noonan症候群
31	MECP2	Rett症候群
30	FBN1	Marfan症候群
28	CHD7	CHARGE症候群
26	ARID1B	Coffin-Siris症候群
22	NF1	神経線維腫症I
18	PTEN	Cowden症候群
17	KMT2D	歌舞伎症候群
16	BRAF	各種がん, 白血病

何らかの治療介入のあるものが **688** 遺伝子(疾患)で **93%** に及ぶ [ Clinical Genomics Database @ NHGRI/NIH による]

734遺伝子 (全体)

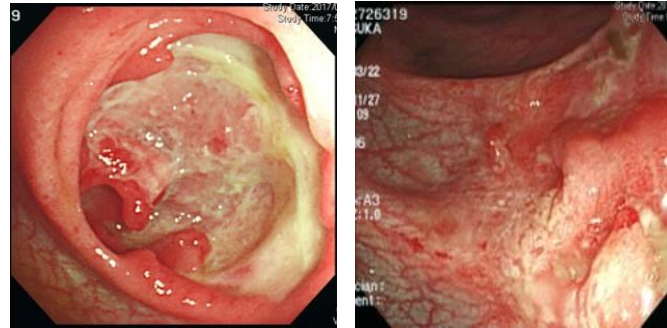
511遺伝子 (69.6%) : 2家系以下

300遺伝子 (40.9%) : 1家系のみ

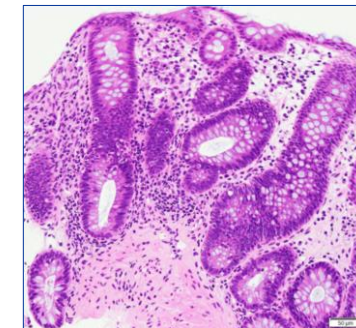
**716家系 (診断確定例の1/4)が2家系以下**

- 新生児期から繰り返す水様便、発熱、皮疹
- 3歳時、下痢増悪、血便 → **クローン病**と診断
- 2年間の薬物療法でも病状悪化、成分栄養剤以外の摂取困難  
→ 成育センターへ転院、IRUDでの解析

内視鏡



病理

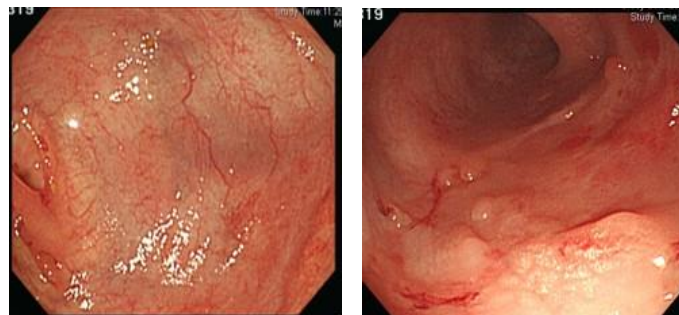


- IRUD解析で、**X連鎖性リンパ増殖症候群2型**と確定  
(XIAP欠損症、約100万人に1人)



**骨髓移植** → **完全治癒**

[AC: 国立成育医療研究センター (松原先生)からの報告]

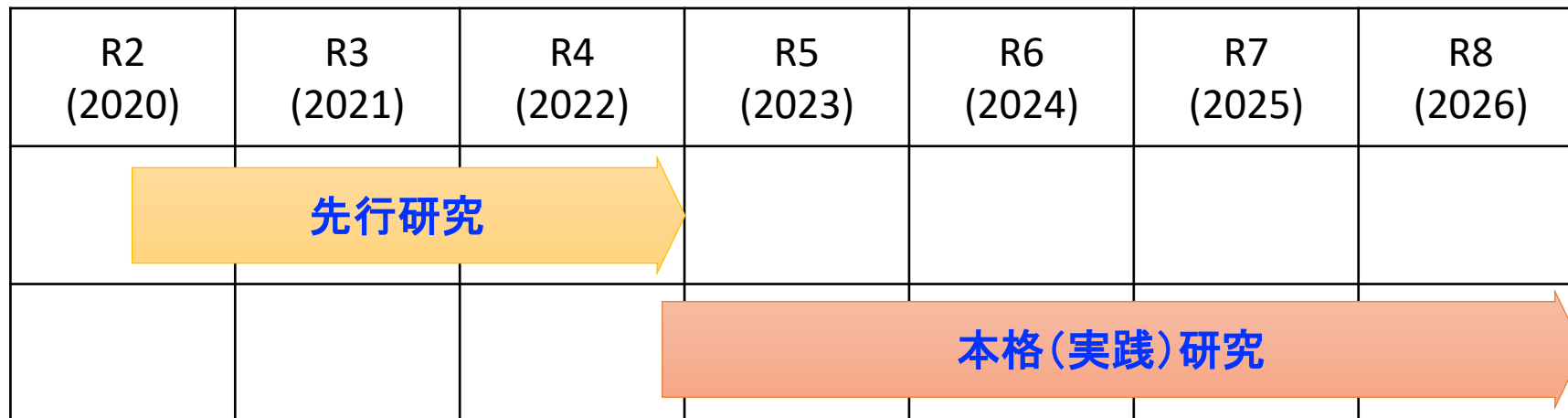


# AMED 難病の全ゲノム解析研究 (國土班)

AMED難治性疾患実用化研究事業

「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発  
(先行研究)」(令和2~4年度)

「難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践  
(本格研究)」(令和4~8年度)



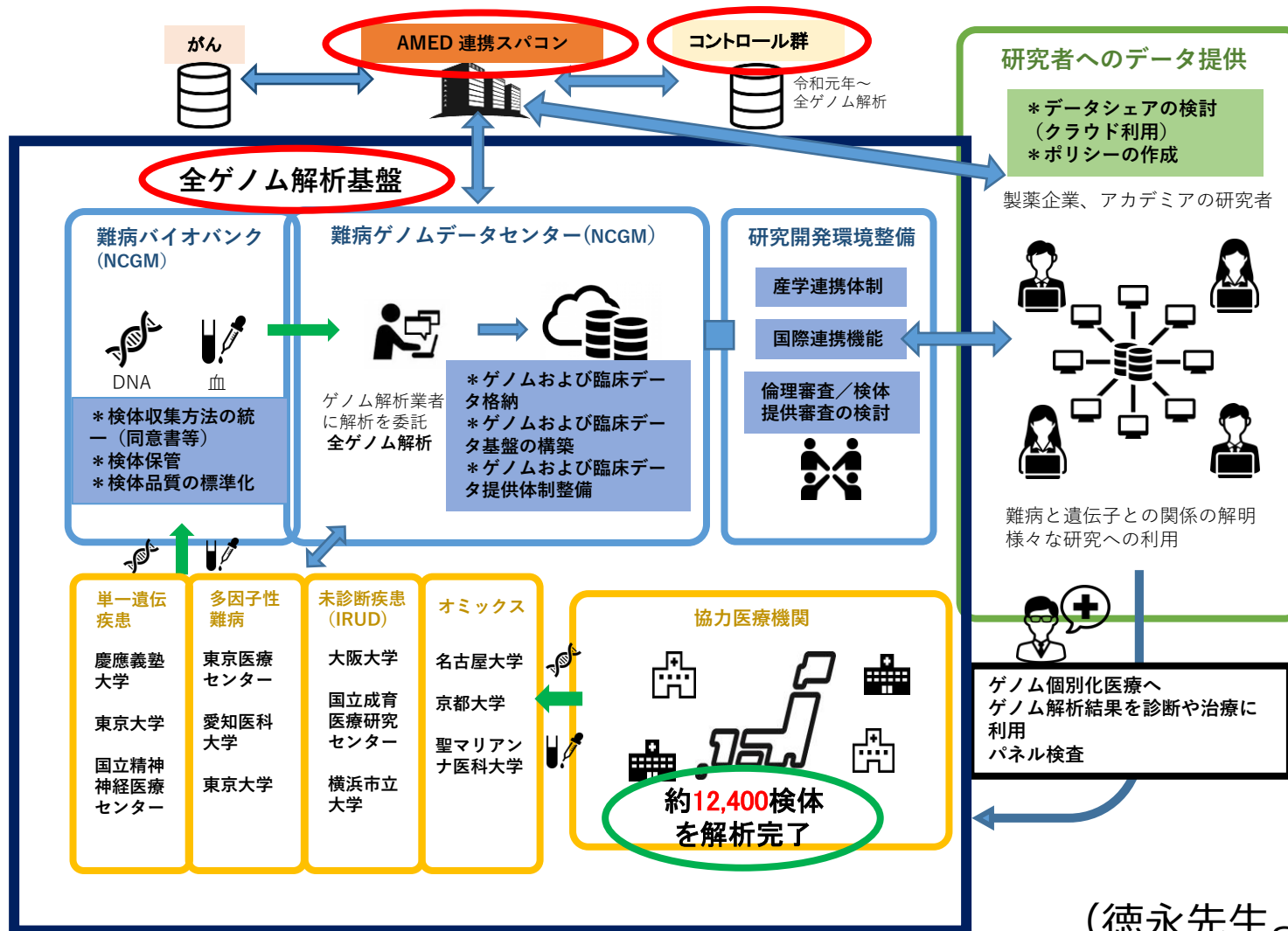
↑  
事業実施組織  
準備室発足

↑  
事業実施組織  
発足予定

(徳永先生より、改変)

# 先行研究の概要図

難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発(概要図)



(徳永先生より、改変)



# 先行研究における解析実績

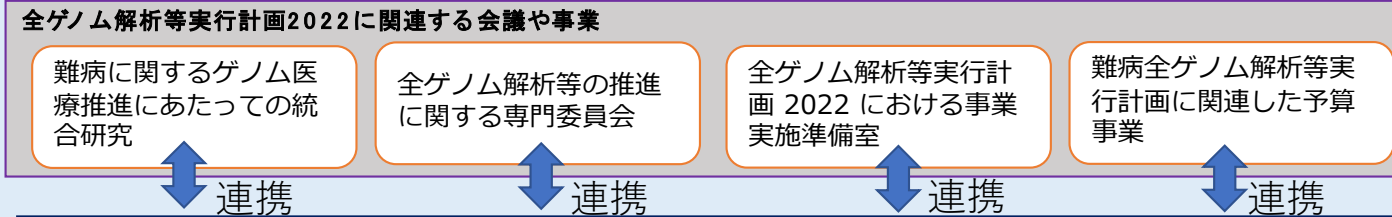
解析年度	既診断疾患		未診断疾患		合計	
	症例数	検体数	症例数	検体数	症例数	検体数
2020-21年度	3,401	4,109	1,120	2,753	4,521	6,862
2022年度	2,259	2,941	1,253	2,605	3,512	5,546
合計	5,660	7,050	2,373	5,358	8,033	12,408

当初目標の6,500検体を上回る **8,033症例** : **12,408検体**  
のゲノム解析を完了し、臨床情報とともにデータベースに格納

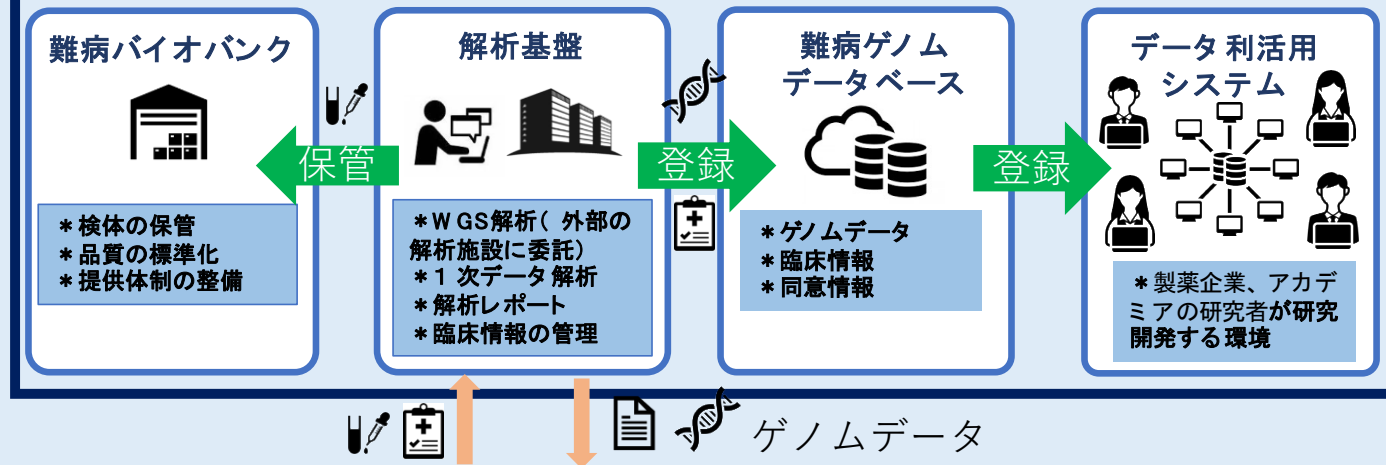
(徳永先生より、改変)

# 本格研究の実施体制<sub>1/2</sub>

## 難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践



### 代表機関・国立国際医療研究センター



### 分担研究機関

国立精神・神経医療研究センター、慶應義塾大学、東京大学、東京医療センター、愛知医科大学、大阪大学、国立成育医療研究センター、横浜市立大学、京都大学、名古屋大学、聖マリアンナ医科大学、東北大学、神戸大学、長崎医療センター



(徳永先生より、改変)

# 本格研究の実施体制<sub>2/2</sub>

研究分担者	研究開発項目
徳永勝士	ゲノム基盤とデータ活用システムの運用
三宅紀子	病因バリエーションの特定
美代賢吾	電子カルテ情報収集機能の開発
水澤英洋	脳神経疾患・未診断疾患の全ゲノム解析
小崎健次郎	単一遺伝子疾患領域における全ゲノムデータ解析
辻省次	全ゲノム解析に基づく神経難病の発症機構の解明
西野一三	筋疾患症例の解析
岩田岳	全ゲノム解析による網膜疾患の原因と発症機序の解明
祖父江元	多因子性神経難病(筋萎縮性側索硬化症)の全ゲノム解析
戸田達史	パーキンソン病の病態機序解明
朝野仁裕	未診断疾患及び循環器希少難病における全ゲノム解析の実施
松原洋一	希少疾患・未診断疾患の効率の良い全ゲノム解析対象症例の抽出体制確立と解析実践
松本直通	希少難治性疾患の全ゲノム解析
小川誠司	先天性疾患に関するレポジトリの構築
荻朋男	ゲノム不安定性疾患群を中心とした各種難治性遺伝性未診断疾患の原因究明
松田文彦	難病研究班と連携した多因子型難病の全ゲノム解析による創薬標的分子の探索
山野嘉久	臨床情報の構造化と二次利用に向けた制度設計
小室一成	難治性心血管疾患の全ゲノム解析
角田洋一	炎症性腸疾患のゲノム解析
野津寛大	ネフローゼ症候群・遺伝性腎疾患を対象としたゲノムデータ解析
中村稔	全ゲノムシーケンスによるPBCの難治症例、家族内集積症例の病態解明と治療標的の同定

## 基本戦略1

### 研究・創薬などに活用する

各疾患の分担研究者から提供された臨床情報とゲノム情報を活用するための環境を構築（分担研究者・徳永）

## 基本戦略2

### 早期に日常診療へ導入する

ゲノム解析の結果から解析結果報告書を作成して未診断疾患の分担研究者に提供（分担研究者・三宅）

## 基本戦略3

### 新たな個別化医療等を実現する

電子カルテと連携した臨床情報の収集を行い、国際規格に準拠したデータベースを構築（分担研究者・美代/山野）

（徳永先生より、改変）

# レアからコモンへ

## — 稀少難病の原因遺伝子から治療薬ができる！ —

遺伝性腎性糖尿病

患者数：約30万人#



**SGLT2\*阻害薬**

**SGLT2阻害薬**

イプラグリフロジン  
ルセオグリフロジン  
トホグリフロジン  
カナグリフロジン  
エンパグリフロジン  
タパグリフロジン



糖尿病

患者数：約1000万人\$

2型糖尿病  
1型糖尿病  
慢性心不全  
慢性腎臓病

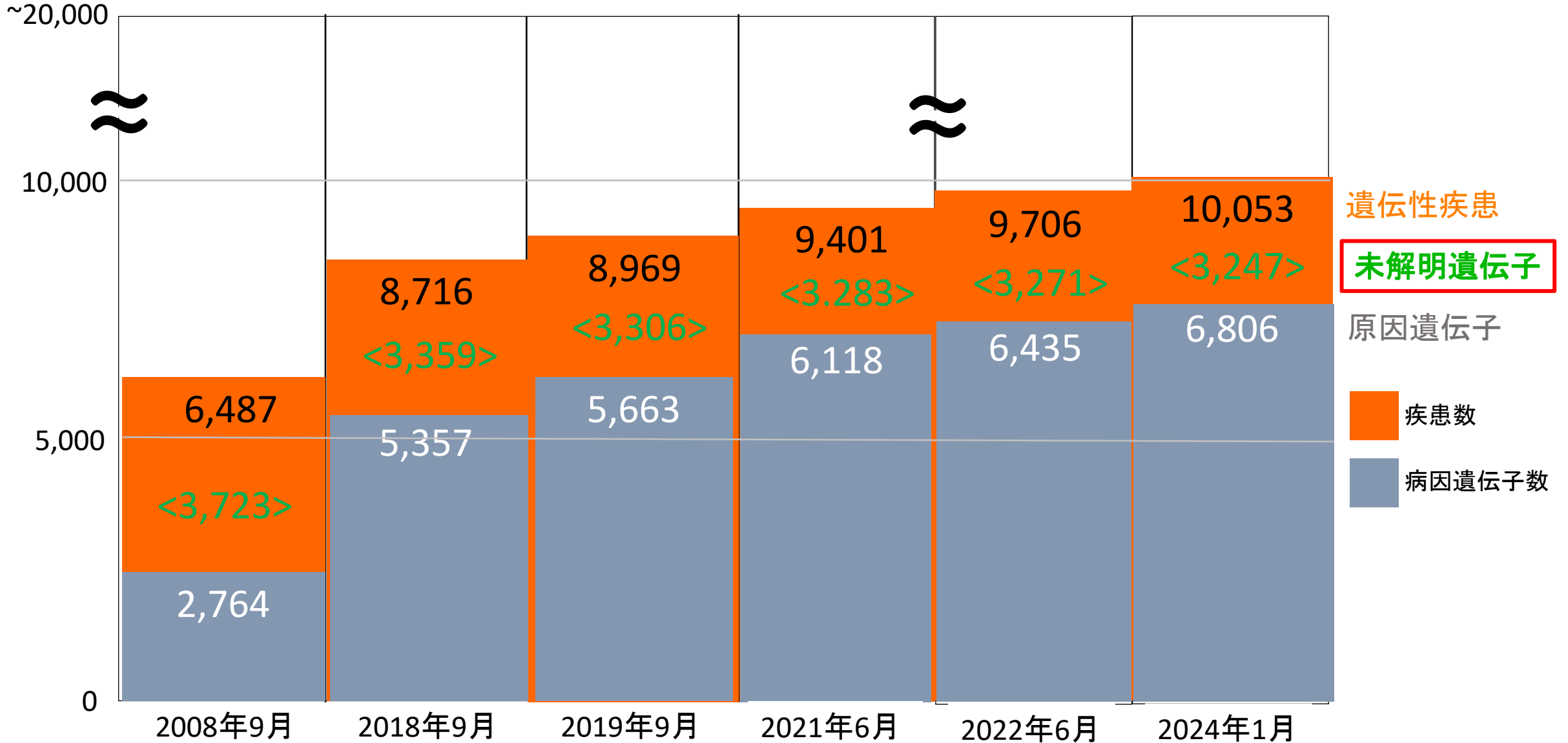
\* SGLT2 (ナトリウム / グルコース共役輸送体)

# 0.29% (Crombie DL, Proc R Soc Med 55: 205-207, 1962)

\$日本生活習慣病予防協会、2017

# OMIM登録疾患数と病因遺伝子数

遺伝子数



ご清聴ありがとうございました。

