

データシェアリングによる医療の向上と課題解決 がん研究推進のためのオープンソースシステムに関する提言

慶應義塾大学 名誉教授
(公財)実験動物中央研究所 所長

末松 誠

開示すべきCOIはありません。
臨床データはICに基づく同意の下に収集しました。

生命倫理の4原則（4つは同等に重要である）

1. 自己決定権の尊重（Respect of autonomy）
2. 無危害原則（Do no harm, or non-maleficence）
3. 患者への善意・利益（Beneficence）
4. 正義（Justice）

「個人情報保護が行き過ぎると医療はどうなるか？」を考える

Before AMED : 2014年10月27日に考えたこと:

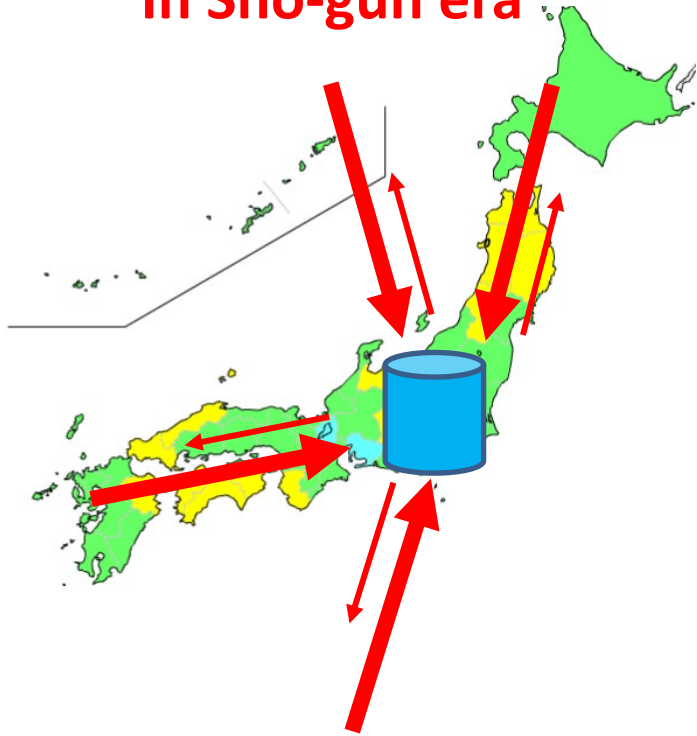
「広域連携・分散統合」による医療研究システムの構築

- ✓ 中央集権・参勤交代方式の意思決定が医療に及ぼすハザードの克服
- ✓ Physician scientistが一人ではできない、集団で初めて解決できる課題の克服
- ✓ グローバルな視点に立った医療課題の克服
- ✓ 情報共有による医療課題の克服（個人情報過保護法からの脱却）
- ✓ 「研究者コミュニティの生物学的特性」を勘案したデータシェアリングの実現（No share, no budget）
- ✓ 難病・未診断疾患プログラム、画像6兄弟、感染症DBの活用（GLOPID-R）
NAM Grand challenge (Healthy longevity): 国際連携による共通課題の克服

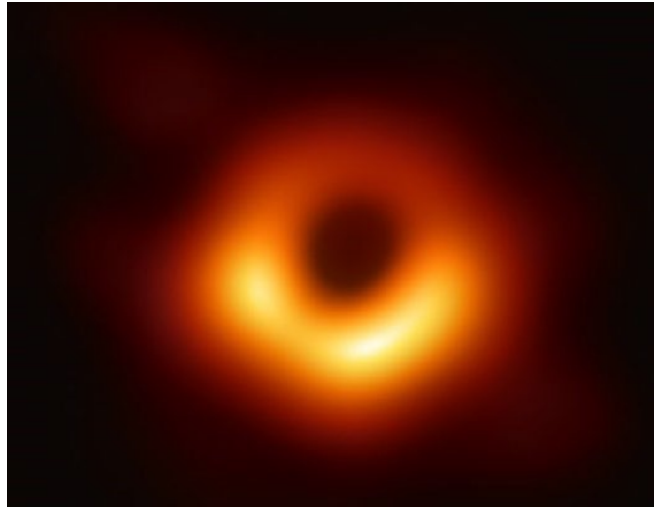
医療ビッグデータの「データの集積」には最初から「現場の患者への回付」が必須
データの利活用は患者さんの「参画」があって初めて成立

参勤交代型

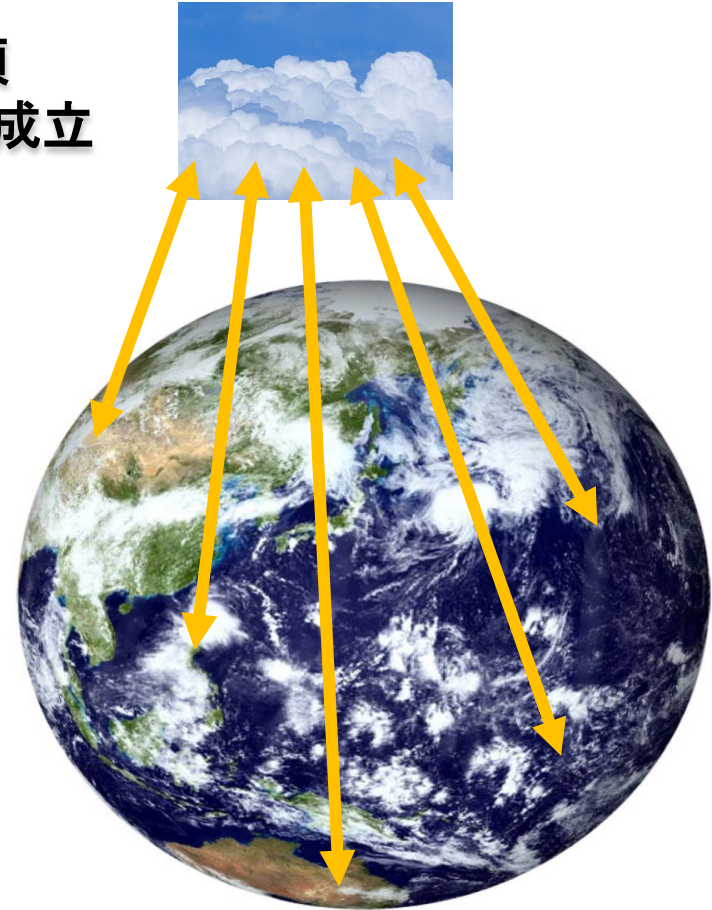
Rice tax with little return
In Sho-gun era



ブラックホール型
Absorbing everything,
No chance to utilize



National database (NDB)



広域連携・分散統合型
Universal availability in
Decentralized network
GISAID 画像6兄弟
IRUD

がんゲノム研究 (データを一か所に集め、一か所で解析する。
集めたデータをネットワークのメンバーが簡単には利用できない。
即時性のある回付ができていない。もし目的としていない病気の遺伝子に
問題があったとき、日本では遺伝子による差別を禁止する法案がないので
大きな問題になる)

(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)

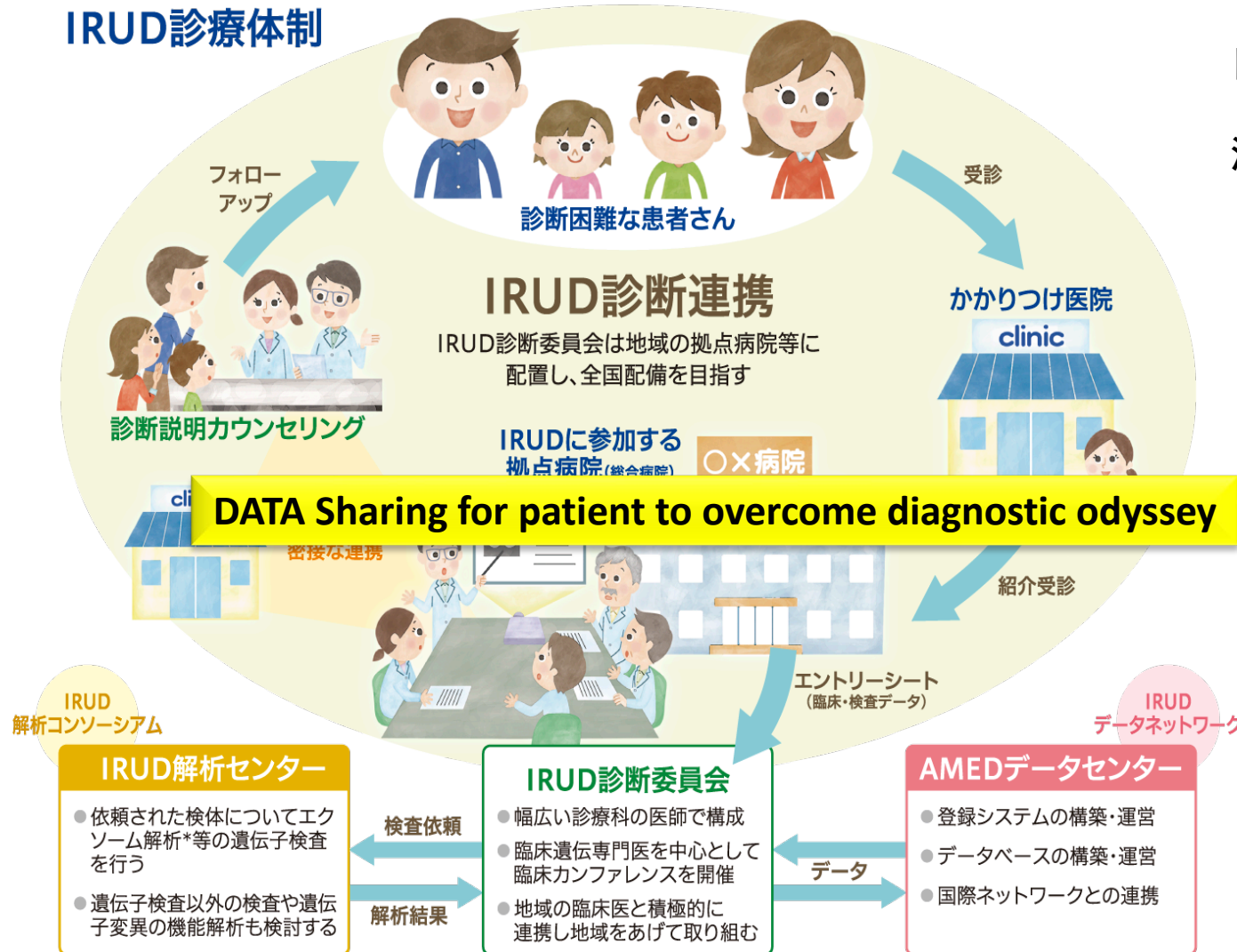


No share, no budget!

2015年：国際難病コンソシアム（IRDIRC）への加盟、厚労省の難病関連法整備、ToMMoの大貢献 AMED設立のタイミングで、IRUDは非常に良いスタートが切れた

外来患者さんであって、(1)半年以上診断がつかない方、且つ
(2A)複数の表現型がある、あるいは(2B)家族例から遺伝性疾患が疑われる

IRUD診療体制



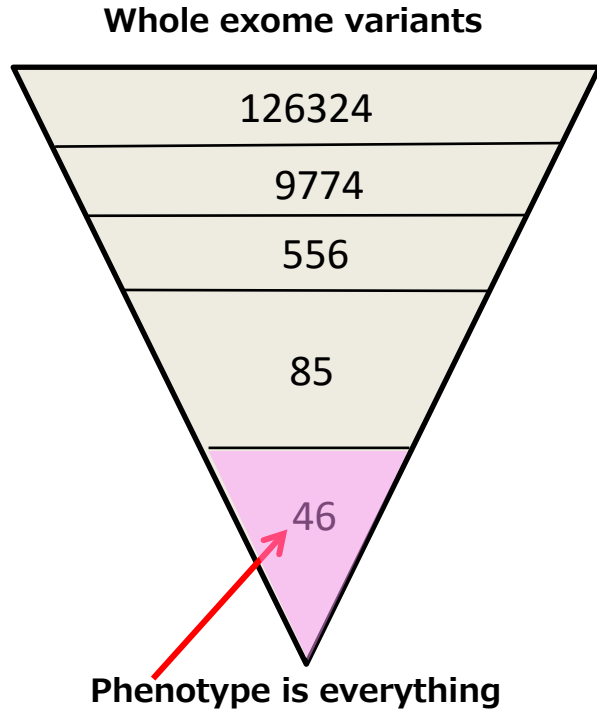
日本は、NCや都市部の大学病院だけでなく
「全国」をカバーして情報を集め、
活用ができるかどうか？

日本は、集めた情報を海外とも共有して
患者さんに「答え」を回付することができ、
海外の人々にも自国の人々にも恩恵を
もたらすことができるかどうか？

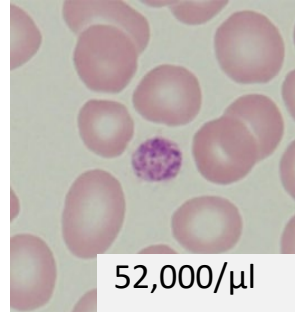
難病・未診断疾患領域でそれができないなら
認知症や人生100年の健康情報を収集し
全く新しい医療のR&Dを推進し、世界にも展開
することはまず不可能である。

ケースマッチング:ゲノム情報もさることながら正確な表現型の記載が必要: Phenotype is everything
 ToMMoの日本人数千人のゲノム情報共有が「引き算による疾患遺伝子特定」に多大の貢献をした

症例1



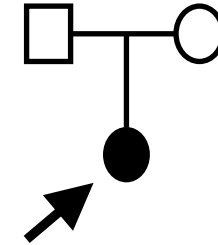
Large platelets



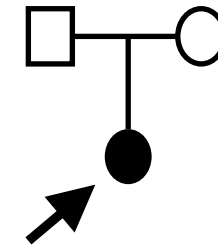
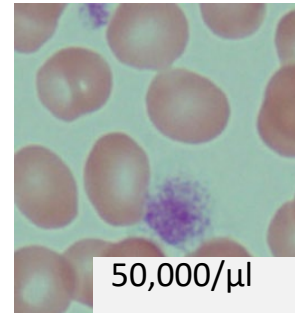
Curved fingers



Swollen legs

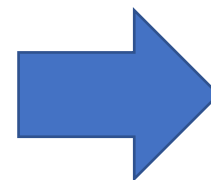


症例2



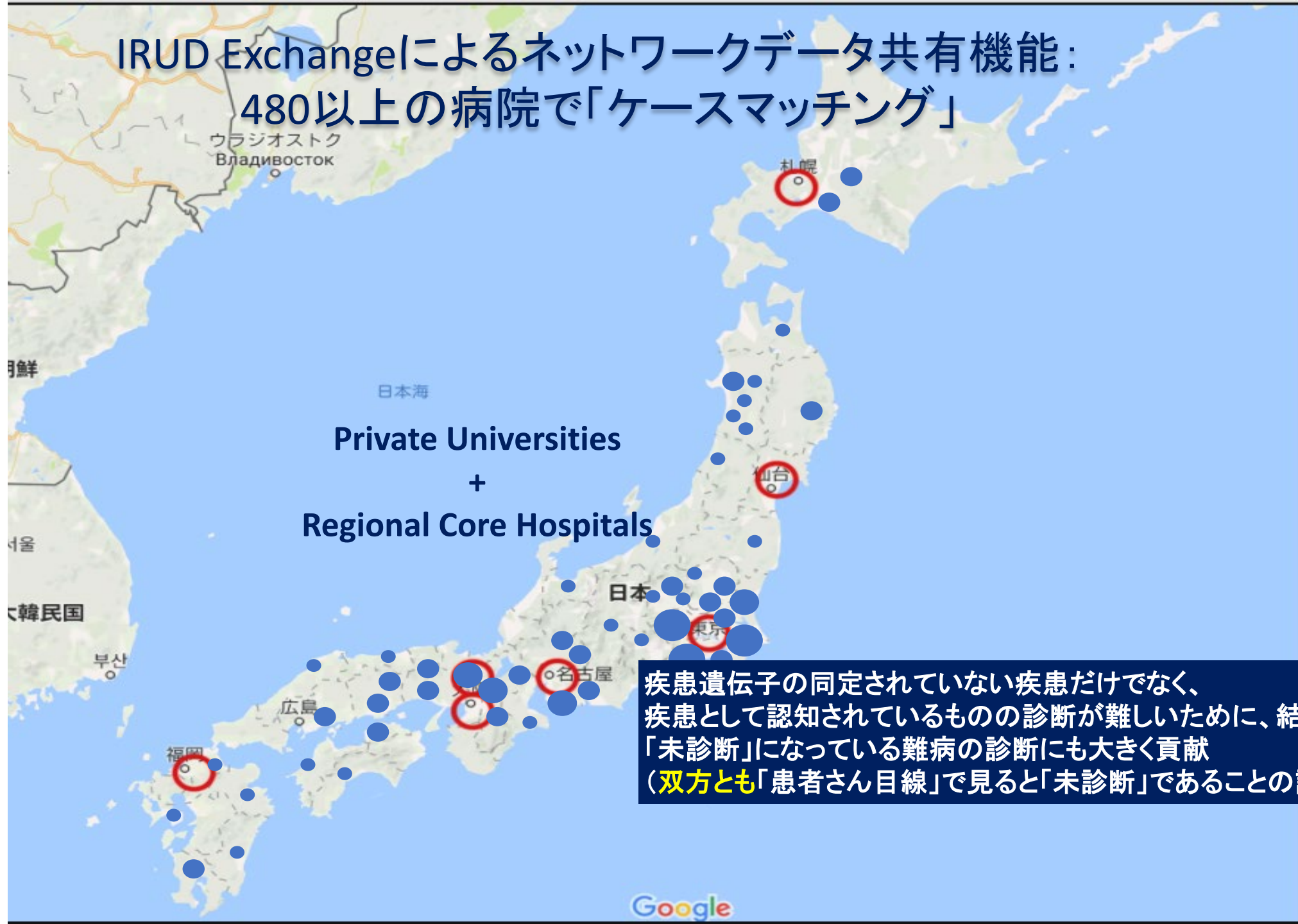
Takenouchi and Kosaki AJMG 2016

CDC42という神経細胞に発現する細胞膜表面の分子の病的変異だと判明
 同じ遺伝子（タンパク質）が、神経細胞以外に巨核球（血小板の大元）でも発現していることが同じ頃解った



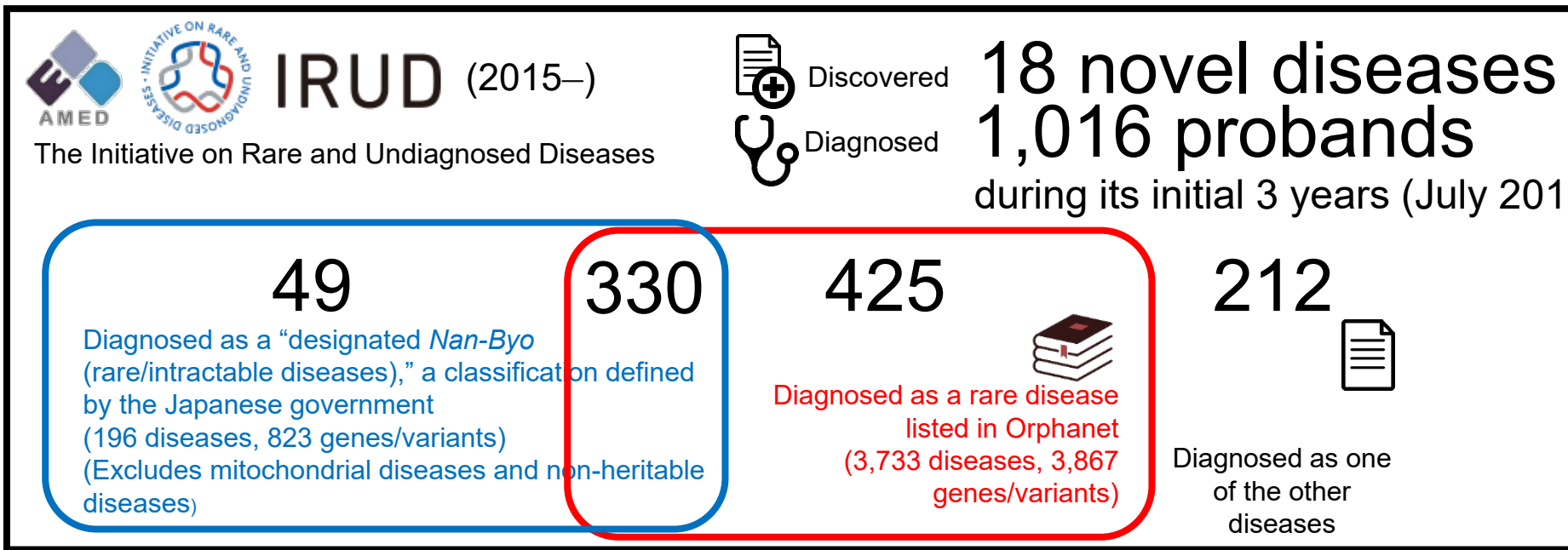
発見以来（最初はこの2症例のみ）すでに国内7例、グローバルに16例もの確定診断がつき、カナダでは患者団体も結成

IRUD Exchangeによるネットワークデータ共有機能： 480以上の病院で「ケースマッチング」



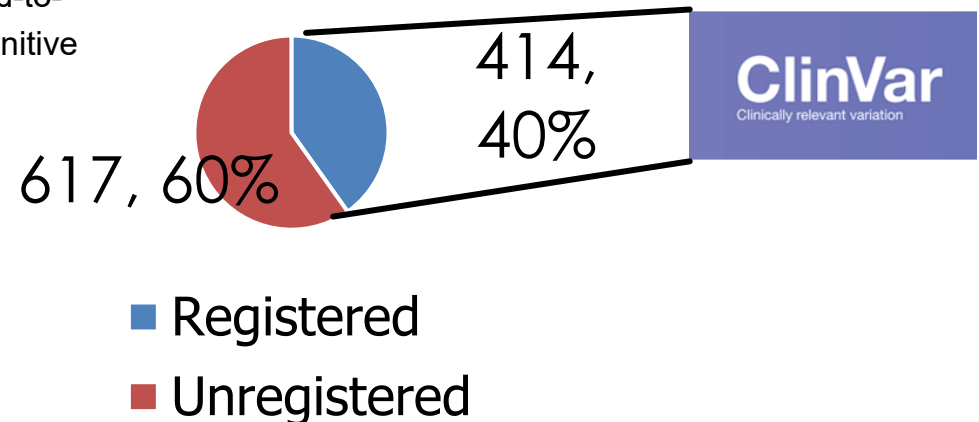
疾患遺伝子の同定されていない疾患だけでなく、
疾患として認知されているものの診断が難しいために、結果として
「未診断」になっている難病の診断にも大きく貢献
(双方とも「患者さん目線」で見ると「未診断」であることの認識)

データベースは「生き物」であり、ブロックチェーンで管理し、日々更新されるしくみになって初めて医療に生かされる

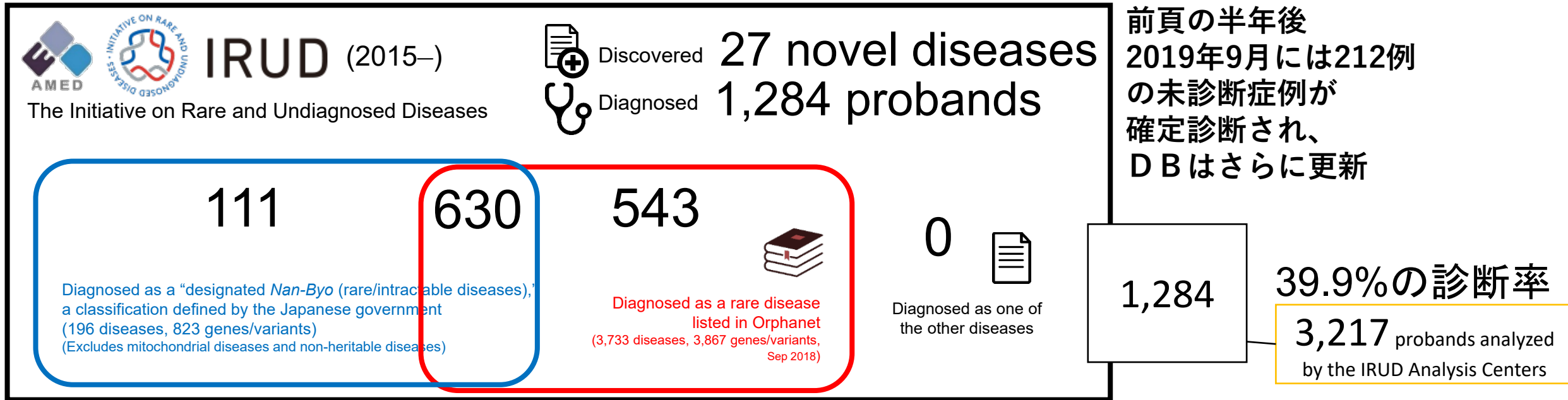


1,016 or **36.9%** of otherwise hard-to-diagnose probands received definitive diagnosis

2,756 probands analyzed by the IRUD Analysis Centers



「未診断状態」が半年で解決可能に： (1)教科書に載っていない未知の疾患の場合
 (2)教科書に載っているけれど診断自体が困難で未診断の場合：おおよそ半年で未診断状態の患者に
 診断を回付できる能力が示された。しかし遺伝性がん、原発不明がんなどはさらなる高速化が求められる



未診断疾患の確定診断はこの10年で大きく変化した

Before IRUD

- ✓ Multiple systems disorders (Phenotypesの一致)
- ✓ N-of-1が最低2名で同一遺伝子変異の確定によって診断

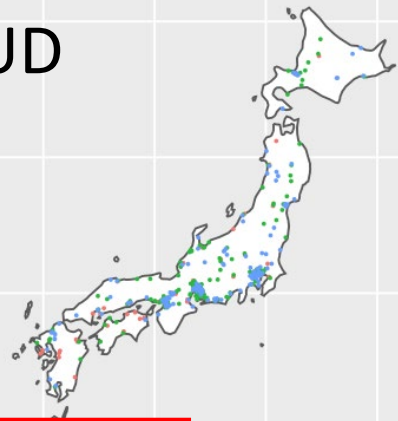
After IRUD

- ✓ Multiple systems disorders (ひとつの遺伝子が脳以外の諸臓器でもRedundantに使われる)
- ✓ N-of-1を多数集めて専門誌へ (しかしDBの「主(胴元=DB)」にデータが奪取されることあり)
- ✓ IRUD Beyondでは「疾患モデル生物 (Zebrafish, ショウジョウバエなど) を用いた基礎的検証とセットでメカニズムを解明

IRUDにおける480病院からなるネットワークが果たす役割
Central IRBとToMMo (東北大学病院) の多大な貢献
 登録症例の登録に地域の協力病院が大きく貢献

IRUD Beyond (2017~2022)

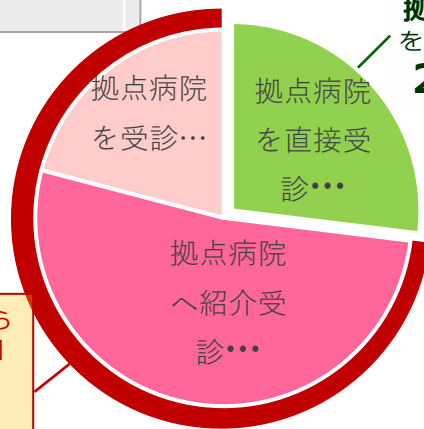
IRUD



診療科横断的診断委員会を有する大学附属病院 (拠点病院及び高度協力病院)

35

2019/1/19現



未診断状態患者のIRUDネットワークへのアクセス経路 (解析経過 速報値)
 (2015~2017年度調査分)



IRUD Beyond

Beyond diagnosis

Nation-wide Dx coverage → bridging from TR to Tx

Supporting Pre-orphan drug development and drug repositioning
 Basic sciences of gene editing Utilization of iPS cells for screening drugs

Beyond genotyping

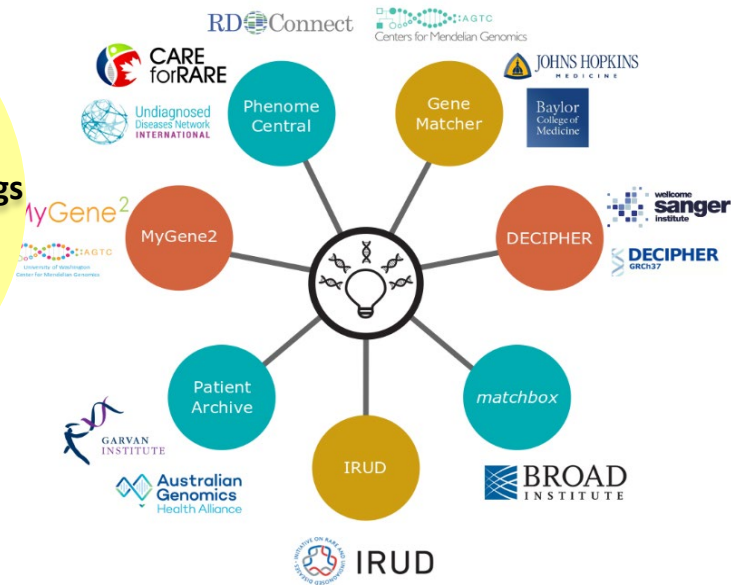
What is missing in genotyping? How can we improve deep-phenotyping?

What is missing in WGS? Enrichment of phenotyping technologies

Beyond borders

Global data sharing and fostering young investigators multidisciplinary

MATCH MAKER EXCHANGEに参入
 アジアで初めてのGlobal Data Sharingを
 AMEDが実現し、患者さんに正確な診断を提供



国際難病研究コンソシアムとともに**”Universal Electric Plug”**でDBをつなぐことにより、診断を加速することに成功。
 (課題) IRUDのICは「学術研究」に限定したため、創薬など製薬企業での利活用に制限も

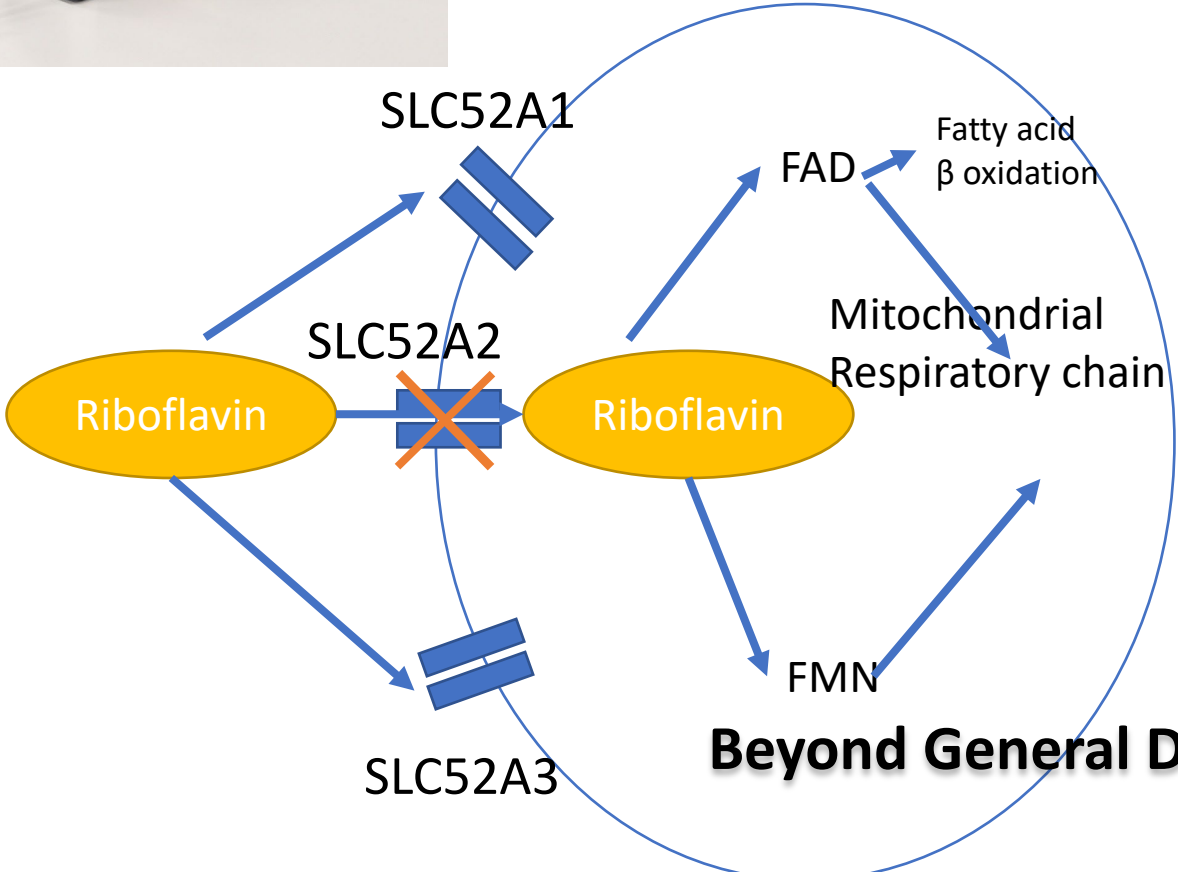


リトアニア共和国はなぜ日本に助けを求めてきたのか？

地政学と医学の関係：国民の相互信頼関係によってのみゲノム医療やデータサイエンスが成立する

(Case matchingから、未診断状態(出産直後から呼吸不全+四肢脱力)を脱することができ、治療へ展開できた)

IRUDの恩人：マイルナス駐日大使
(現リトアニア政府外務副大臣)



Beyond General Data Privacy Regulation (GDPR) in EU against GAFA

NHS (UK) National Opt-out Program



国民の臨床研究への「参加」

AMEDは今年4月からPPIの記載を研究申請に導入
「最初から強いICを取得するゲノム研究」が必要
ミンチ肉からT-bone steakは作れない

Your Data Matters to the NHS

Information about your health and care helps us to improve your individual care, speed up diagnosis, plan your local services and research new treatments.

In May 2018, the strict rules about how this data can and cannot be used were strengthened. The NHS is committed to keeping patient information safe and always being clear about how it is used.

You can choose whether your confidential patient information is used for research and planning.

To find out more visit: nhs.uk/your-nhs-data-matters

個人の医療情報は、本人の医療に役立つと共に、サービスのプランニングや治療法研究に役立つ

2018年5月からのルールの厳格化に対応し、患者個人情報の安全と利用の透明化

プランニングと研究目的の利用（二次利用）については、意思表示が可能（医療目的については拒否不可能）

You can choose whether your confidential patient information is used for research and planning.

以下は二次利用についての記載

二次利用の目的は、プランニングと研究目的。
なるべく匿名化するが、患者個人情報を用いる場合がある

to help us research new treatments, decide where to put GP clinics and plan for the number of doctors and nurses in your local hospital. Wherever possible we try to use data that does not identify you, but sometimes it is necessary to use your confidential patient information.

患者個人情報とは、個人が特定でき、かつその人の健康や治療について示す情報

Confidential patient information identifies you and says something about your health, care or treatment. You would expect this information to be kept private. Information that only identifies you, like your name and address, is not considered confidential patient information and may still be used:

二次利用が可能なのは、NHS、自治体、大学や病院の研究者、新たな治療法の研究を行う医学部や企業

It is used by the NHS, local authorities, university and hospital researchers, medical colleges and pharmaceutical companies researching new treatments.

Making your data opt-out choice

You can choose whether your confidential patient information is used for research and planning.

患者個人情報の二次利用についてオプトアウトすることができる。
しかし、オプトアウトした場合でも、疾病大流行時等には情報を利用することがある。
またオプトアウトしても、個別の臨床研究の参加に同意することが可能

Will choosing this opt-out affect your care and treatment?

No, your confidential patient information will still be used for your care and treatment. Choosing to opt out of research and planning for screening for bowel cancer.

オプトアウトしても、本人の医療のための情報利用は行われる。診療には影響しない。

What should you do next?

You do not need to be happy about your confidential patient information being used for research and planning.

患者個人情報の二次利用に問題がなければ、なにもしなくてよい。
二次利用してほしくない場合は、オンラインまたは電話で意思表示をする。

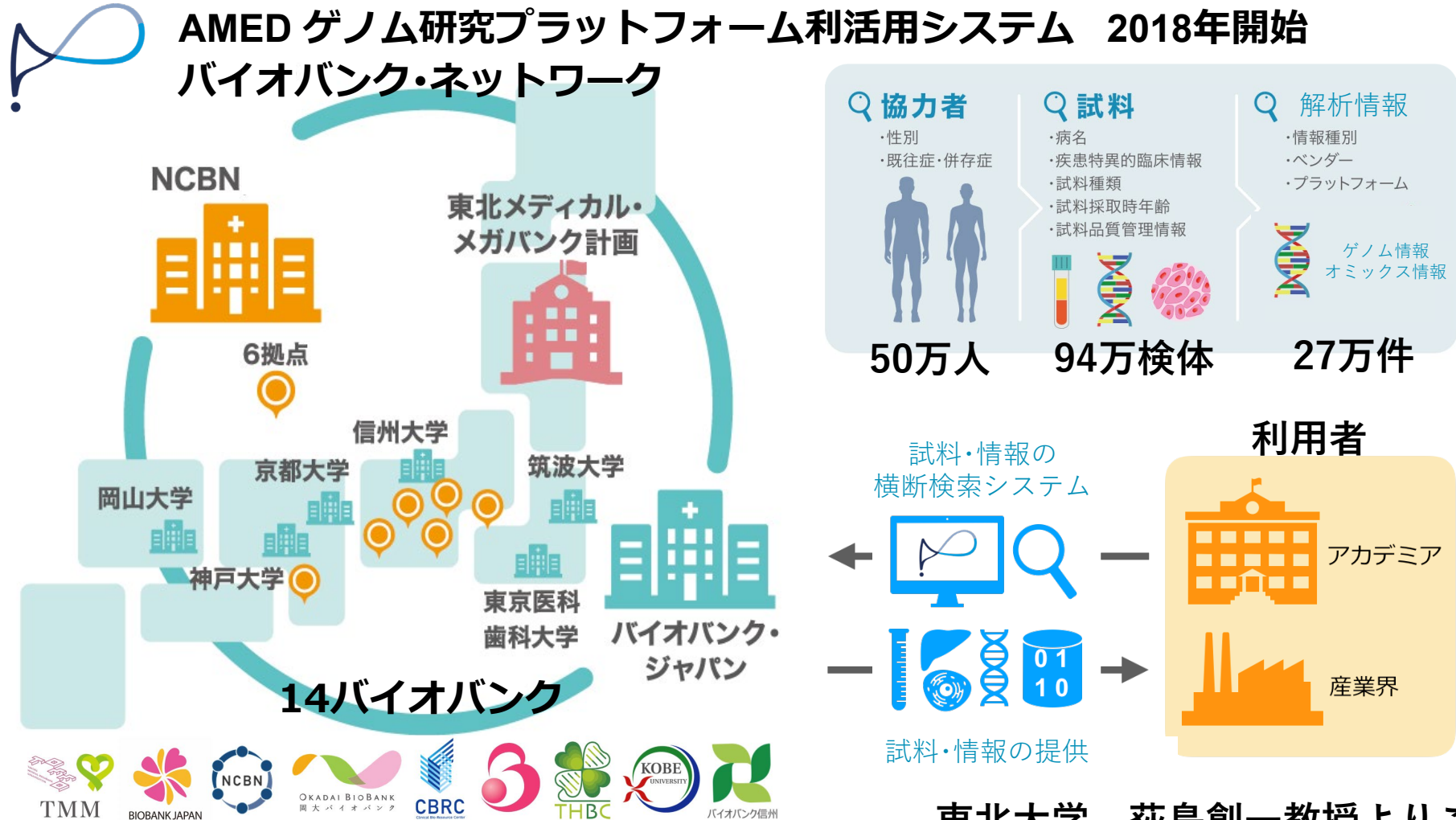
If you do not want your confidential patient information used for research and planning, you can choose to opt out securely online or through a telephone service.

決定はいつでも変更可能

You can change your choice at any time.

ゲノム医療研究開発のためのバイオバンク・ネットワークの構築

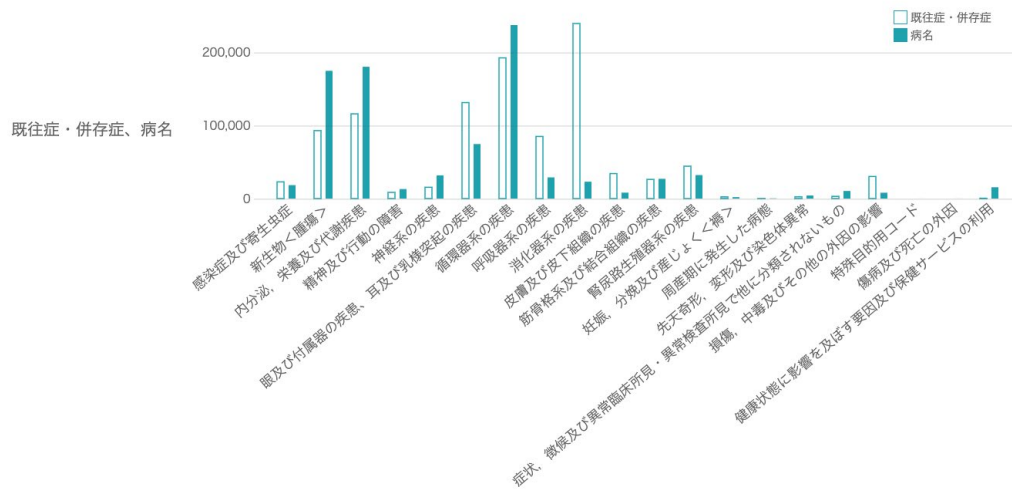
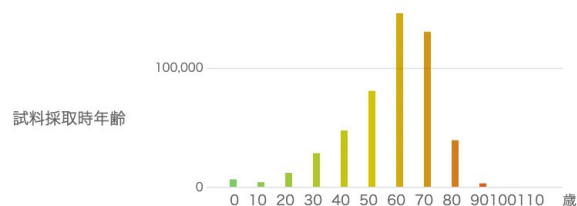
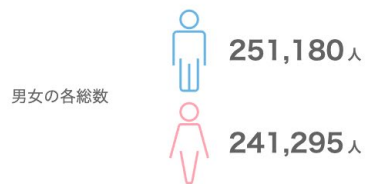
国内の14の主要なバイオバンクと診療機関併設型バイオバンクのネットワークによる
試料・情報の利活用の促進



東北大学 荻島創一教授よりご提供

検索対象の試料・情報

協力者

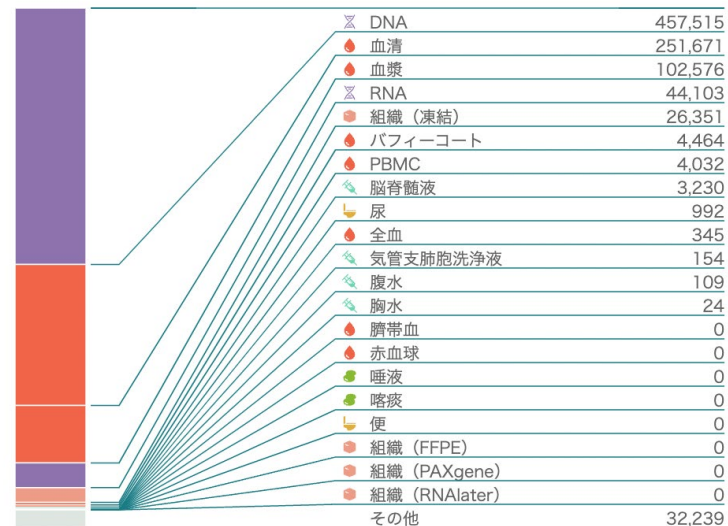


協力者 502,949人
試料 944,456個
解析情報 271,807件

2022年8月更新

試料

試料 927,805 Samples



8,535疾患
うち>10 1697疾患

解析情報

解析情報種類 256,699 types

