

# 難病領域におけるゲノム解析及び その活用のための基盤整備について

---

日本医療研究開発機構 (AMED)  
戦略推進部 難病研究課  
古澤 嘉彦

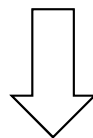
# ゲノム医療によって難病を克服するために

## 難病克服プロジェクト

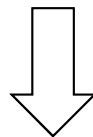
病気自体が稀な  
患者さん



診断さえつけることが  
困難な患者さん



診断がつけるのが困難な症例の  
臨床・ゲノム情報の共有化による  
**診断確定**



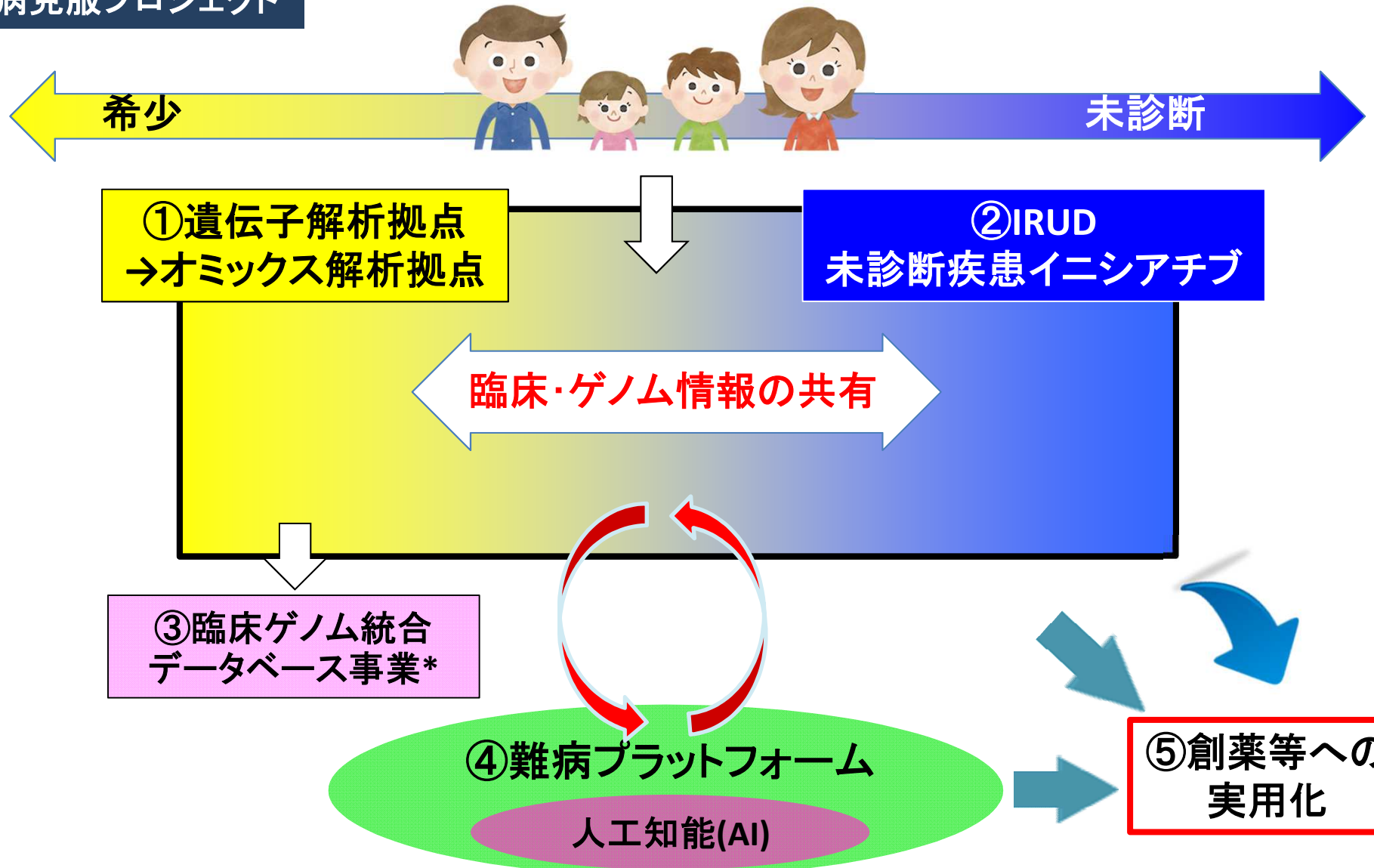
**新たな診断法・治療法の開発**

難病のゲノム医療においては、まずはしっかりと診断をつけること、その成果を診断法や治療法の開発に結びつけることが重要。

# AMEDが支援している難病のゲノム研究



## 難病克服プロジェクト



# ① 遺伝子解析拠点

## 疾患群毎の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究

2014年度～2016年度

臨床

研究

遺伝子拠点

他の難病研究

解析結果の臨床  
現場への還元

新規原因遺伝子/  
変異の発見

遺伝子拠点の研究成  
果を利用した診断法検  
討・創薬シーズの発見

難病患者・主治医

難病患者  
検体提供

NGS等による遺伝学的解析

新規治療法等の実用化

遺伝子解析拠点

研究開発代表者名

横浜市立大学

松本直通先生

東京大学

辻省次先生

京都大学

松田文彦先生

大阪大学

高島 成二先生

国立精神・神経医療研究センター

西野一三先生

国立成育医療研究センター

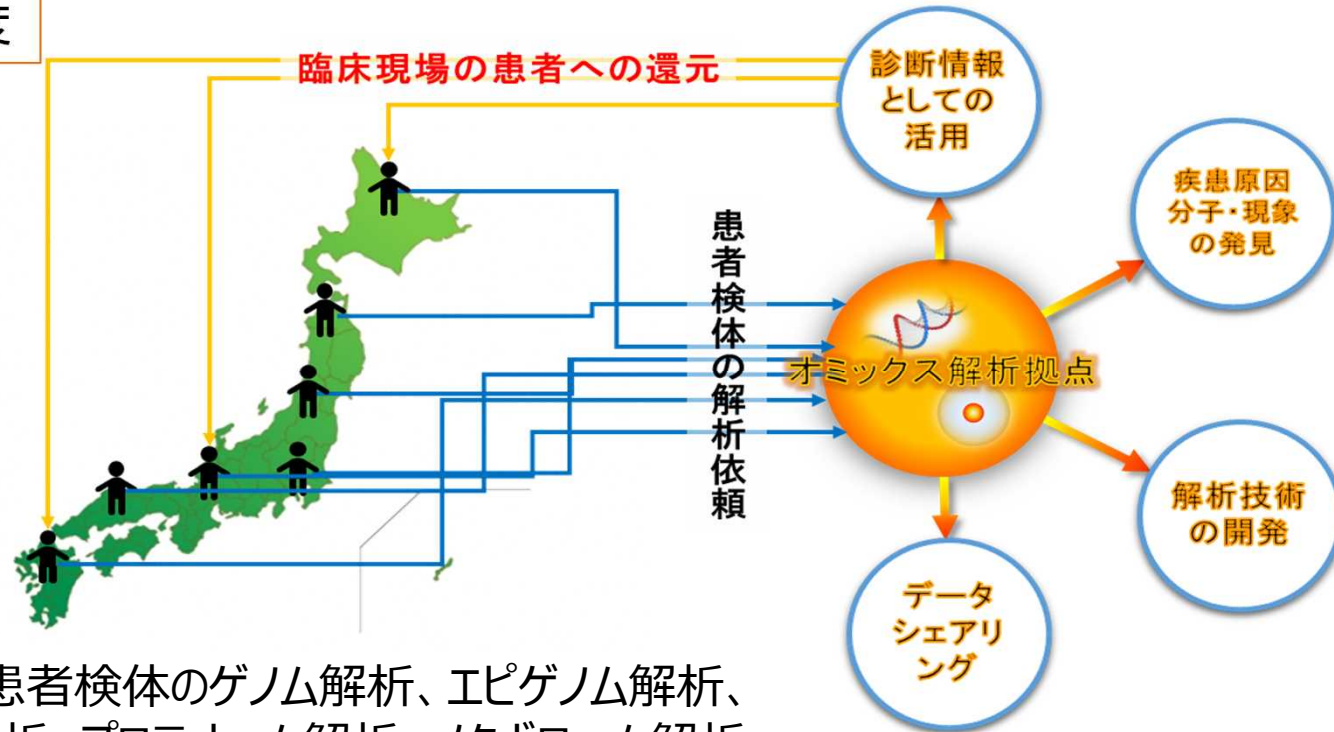
松原洋一先生

様々な疾患領域の難病に関する遺伝学的解析を行い、診断等の解析結果を臨床現場へ還元する。また研究として新規原因遺伝子の同定などを目指す。

# ①オミックス解析拠点

## オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究

2017年度～2019年度



希少難治性疾患の患者検体のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、メタボローム解析、エピゲノム解析、グライコーム解析等「オミックス解析」を請け負う

新規採択課題予定数 : 0～8課題  
研究期間 : 2017年度～2019年度

より幅広く解析を行う  
オミックス解析拠点が  
2017年度より開始。  
難病の診断および分子  
機序の解明を目指す。

# ①遺伝子解析拠点の研究課題



研究班:横浜市立大学 松本 直通 先生

対象疾患:希少遺伝性疾患

1. 難病の網羅的遺伝子解析拠点:  
第I期(2011-2013)、第II期(2014-2017)を務め  
1万サンプルのエクソーム解析(I期3490+II期6548)と  
33種類のヒト遺伝性疾患を世界で初めて同定し論文化
2. 数多くの疾患の遺伝子診断を施行

難病(特に希少遺伝性疾患)に対して、数多くの遺伝学的解析を行い、診断結果を臨床現場へ還元している。また、難病の原因解明に寄与する多くの原因遺伝子の同定を行い、発表してきている。



# ① 遺伝子解析拠点 研究成果

2016年9月23日

プレスリリース

## 小児期早期発症神経変性脳症の責任遺伝子を明らかにしました— 一本疾患における微小管コファクターTBCD遺伝子変異の同定—

公立大学法人横浜市立大学

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

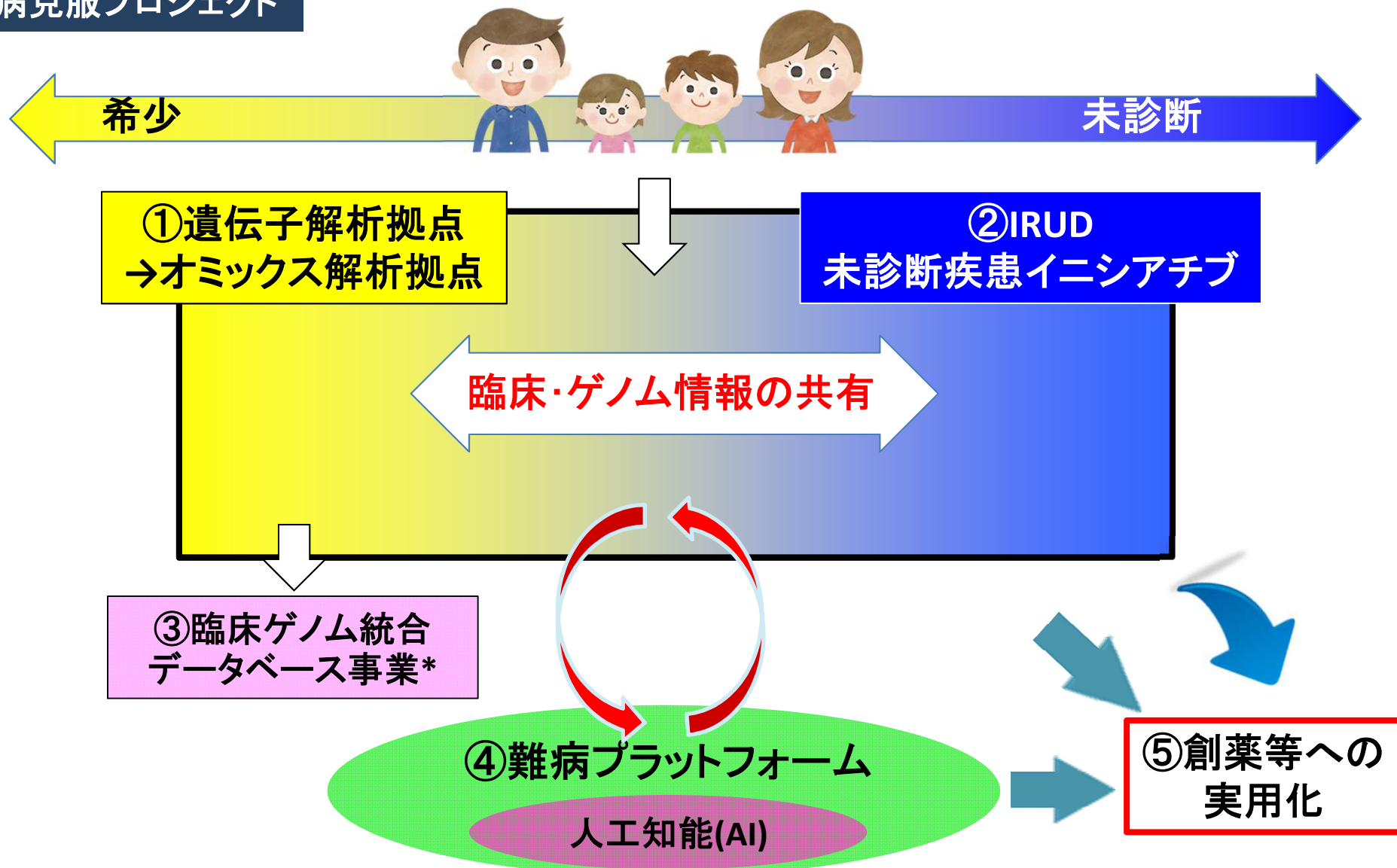
横浜市立大学 学術院医学群 三宅紀子准教授、松本直通教授（遺伝学教室）らは、小児期早期発症の神経変性脳症の責任遺伝子を解明しました。この研究は、東京大学・三浦正幸教授、広島大学・千原崇裕教授、新潟大学・柿田明美教授、清水宏助教、長野県立こども病院・奥野（湯口）慈雨医師、笛木昇医師、小木曾嘉文医師、独協医科大学小児科・鈴木宏准教授、今高城治准教授、渡部功之助教、Hospital Kuala Lumpur・Huey Yin Leong 医師、Tel Aviv Sourasky Medical Center・Aviva Fattal-Valevski教授、Uri Kramer教授らとの共同研究による成果です。

**原因遺伝子の同定は、疾患の病態を解明し、治療法を開発するための第一歩として極めて重要。**

# AMEDが支援している難病のゲノム研究



## 難病克服プロジェクト





## ②IRUD (未診断疾患イニシアチブ)

### Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases

希少 (Rare) ・未診断 (Undiagnosed) 疾患患者に対して、

包括的診断体制の全国配置

次世代シーケンサーを含めた革新的検査の利活用

国際連携可能な臨床情報データベースの確立

による診断確定を目指すAMEDの基幹研究プロジェクト

IRUDは、十分な検査が行われたにもかかわらず、臨床的に診断がついていない(診断名や疾患領域がしぼれない)患者へ診断を提供する。

# 未診断疾患患者に関する実態調査

— IRUDに紹介したいと思う患者数（全国に拡大・推計）—

- 調査目的：IRUDの研究体制構築の基礎資料として、未診断疾患患者の診療状況を把握する。
- 2015年度実施調査：調査会社のパネル医師（300名/首都圏、近畿圏）— 大学病院の回収数が低かった。
- 2016年度実施調査：国立大学、私立大学附属病院医師（各診療科の標準的/平均的な医師）
  - 国立大学附属病院長会議、日本私立医科大学協会に協力依頼し、合計 841名の回答を得た。

	施設数	小児科・小児外科		その他診療科	
		医師数	IRUDに紹介したい と思う患者数	医師数	IRUDに紹介したいと 思う患者数
国立大学病院	45	558	1,217	9,847	3,495
私立大学病院	82	989	790	17,429	3,509
公立大学病院	10	134	187	2,473	658
上記以外の病院		9,192	1,064	155,907	18,133
クリニック		6,677	263	95,207	2,337
合計(推計)		17,550	3,521	280,863	28,132

小児、成人の診療科ともに、IRUDへ紹介したい患者が一定数存在する

# IRUD診断体制



診断困難な患者さん

受診

かかりつけ医院  
clinic



紹介受診

コンサルトシート

## IRUD診断連携

各地域にIRUD拠点病院と、  
連携するIRUD協力病院を配置し、  
全国配備を目指す

IRUD拠点病院 (総合病院等) ○×病院



IRUD患者シート  
(臨床・検査データ)

フォロー  
アップ



診断説明  
遺伝カウンセリング

地域での  
密接な連携



IRUD  
解析コンソーシアム

### IRUD解析センター

- 依頼された検体についてエクソーム解析等の遺伝学的検査を行う
- 遺伝学的検査以外の検査や遺伝子変異の機能解析等も検討する

検査依頼

解析結果

### IRUD診断委員会

- 幅広い診療科の医師で構成
- 臨床遺伝専門医を中心として臨床カンファレンスを開催
- 地域の臨床医と積極的に連携し地域をあげて取り組む

データ

IRUD  
データネットワーク

### AMEDデータセンター

- 登録システムの構築・運営
- データベースの構築・運営
- 国際ネットワークとの連携

## IRUDで対象とする患者の基準（適応基準）

1. **2つ以上の臓器**にまたがり、一元的に説明できない他覚的所見を有すること。
2. なんらかの**遺伝子異常**が疑われる病状であること（血縁者、兄弟に同じような病状を認められる場合を含む。）

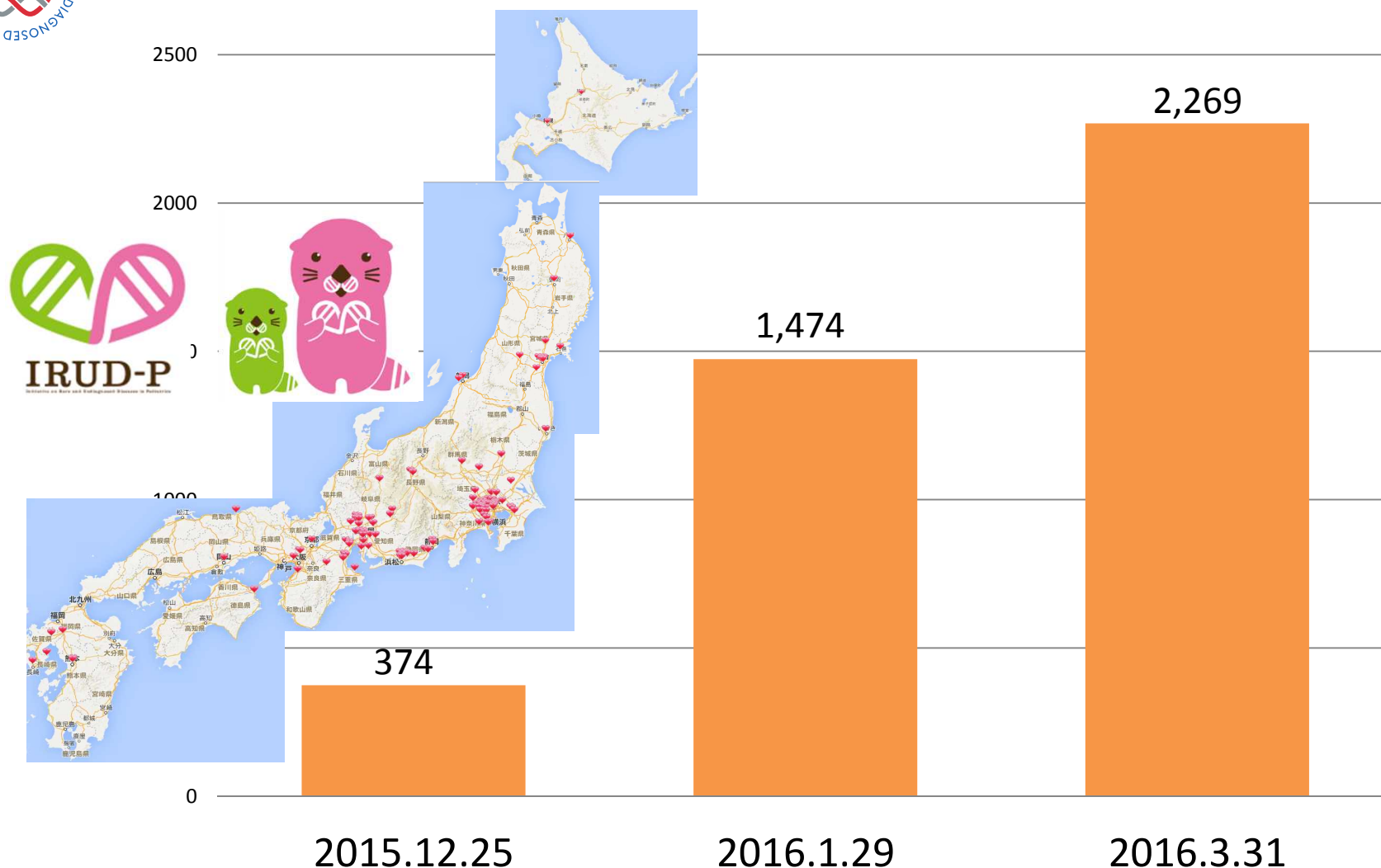
上記**1または2**を満たし、**6ヶ月以上**にわたって（乳幼児は除く）持続し、生活に支障のある症状があり、診断がついていない状態。

# IRUD体制整備状況

	小児 国立成育医療研究センター 松原洋一先生	成人 国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋先生
IRUD 解析センター	NCCHD、慶應、横浜市、東北	横浜市、慶應、東北
AMED データセンター	<b>IRUD Exchangeによるデータシェア</b>	
IRUD 拠点病院	16施設 北大、東北、NCCHD、NCNP、 慶應、東大、 都立小児、神奈川こども、北 里、信州、浜松、名大、阪大、 大阪母子保健、 長崎、琉球	16施設 札医、東北、NCNP、 慶應、東大、 東京医科歯科、千葉、 横浜市、新潟、信州、 浜松、国循、京大、 阪大、鳥取、熊本
IRUD協力病院	小児、成人合わせて170施設程度	

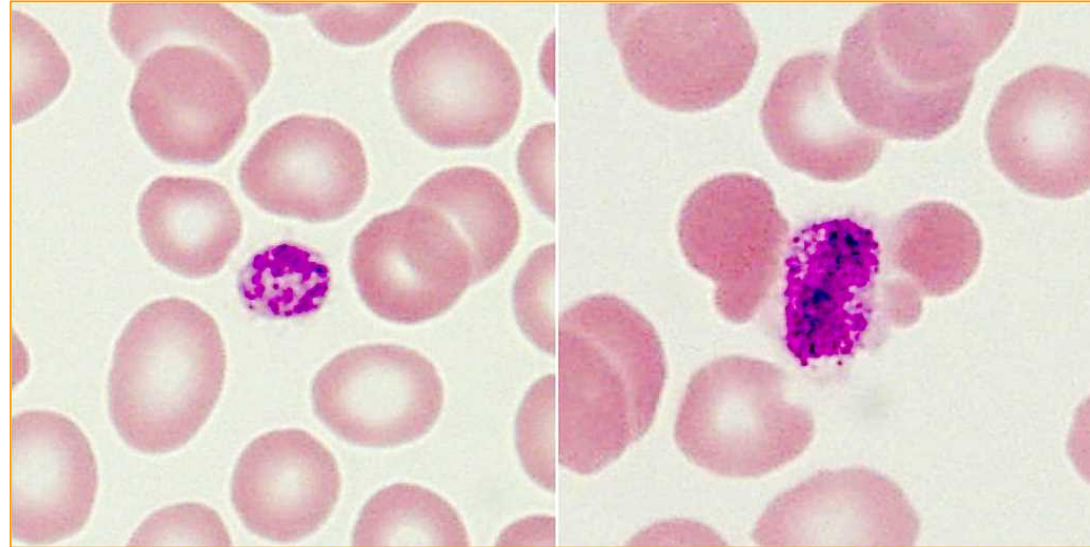


# 小児IRUD: 解析依頼数(累計)



小児IRUDではすでに多数の依頼があり、解析をすすめている。  
 診断率は30%前後であり、診断結果を臨床現場へ還元している。

## 新規原因遺伝子 *CDC42* を同定



## 新しい疾患概念の確立 (Takenouchi-Kosaki症候群)

#616737

Takenouchi et al. *Am J Med Genet*, 2015

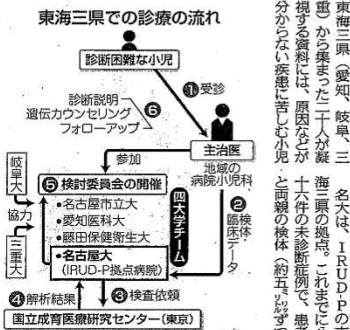
TAKENOUCHI-KOSAKI SYNDROME; TKS

*Alternative titles; symbols*

MACROTHROMBOCYTOPENIA AND MENTAL RETARDATION SYNDROME

未診断疾患の解析を通じて、  
新たな疾患概念を確立し、国際的に新規疾患として認定された。

## 名古屋大など愛知の4大学医学部



原因や治療の進め方が分からない小児疾患を、最新の遺伝子解析技術で解明するIRUDプロジェクト「見落とし・未診断疾患イニシアティブ（IRUD-IP）」が昨年七月にスタートした。これを受けて愛知県内では、名古屋・名古屋市立、愛知医療、藤田保健衛生の四大学医学部の小児科医が、愛知診断疾患プロジェクト「愛知立」患者や家族を支援するネットワークの構築を目指して「愛知」。

一日後、名古屋で開かれた「東海三県での診療の流れ」の中心は、IRUD-IPの東海三県の拠点。これまで八提する資料には、原因などが、十六件の未診断症例で、患者分かった疾患に苦む小児と両親の検体（約五歳以下）

## 診断困難な小児疾患連携

IRUD-IP 全国規模で未診断疾患、希少難病の子どもたちの診断を確定し、病態の解明を進める事業。次世代シーケンサーを用いて、患者や家族の全遺伝子を読み取り、原因を探る。解析データの検討会や地域連携の進め方は、各拠点病院に任されている。欧米では、未診断疾患の解析を通じて発症機序の研究や、さまざまな疾患の先進日治療、新薬開発をめざす動きが活発。日本も、日本医療研究開発機構（AMED）の重要事業に位置付けている。政府のプロジェクト（IRUD-A）も、今年から始まっている。



小児科、内科を含め多施設から30名以上参加

## 解析結果基に症例検討

「丁寧な解析結果を、各大学の医師や看護師、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、遺伝子検査コーディネーターが連携して、患者や家族の負担を減らす。また、全遺伝子解析が診断につながるのには、未診断疾患全体の四分の一程度は必要である。そのため、遺伝子解析は「わが子の病状が分かる」という期待を込めて、四つの大学で実施されている。両親はたまごをめぐらして、四分の一でも大きな成果だ。結論が出なくても、皆で議論する。また、遺伝子検査結果を元に、今後の治療方針や、検査を受けるべき遺伝子検査の項目について話し合っている。

「遺伝子解析結果が、病態にどの程度影響しているかが、判断の難しいところ。遺伝子解析の結果を踏まえて、患者や家族の負担を減らす。また、全遺伝子解析が診断につながるのには、未診断疾患全体の四分の一程度は必要である。そのため、遺伝子解析は「わが子の病状が分かる」という期待を込めて、四つの大学で実施されている。両親はたまごをめぐらして、四分の一でも大きな成果だ。結論が出なくても、皆で議論する。また、遺伝子検査結果を元に、今後の治療方針や、検査を受けるべき遺伝子検査の項目について話し合っている。」

各拠点病院で設置された診断委員会にて、複数の診療科のスタッフが臨床情報や遺伝学的情報をもとに総合的に診断を検討している。

2016年6月7日 中日新聞より



skumagai:00000005  
Sadahiro Kumagai

①症状を入力(日本語をgoogle翻訳してもある程度正確にマッピング可)

②自動的にHPO (Human Phenotype Ontology) にマッピングされる

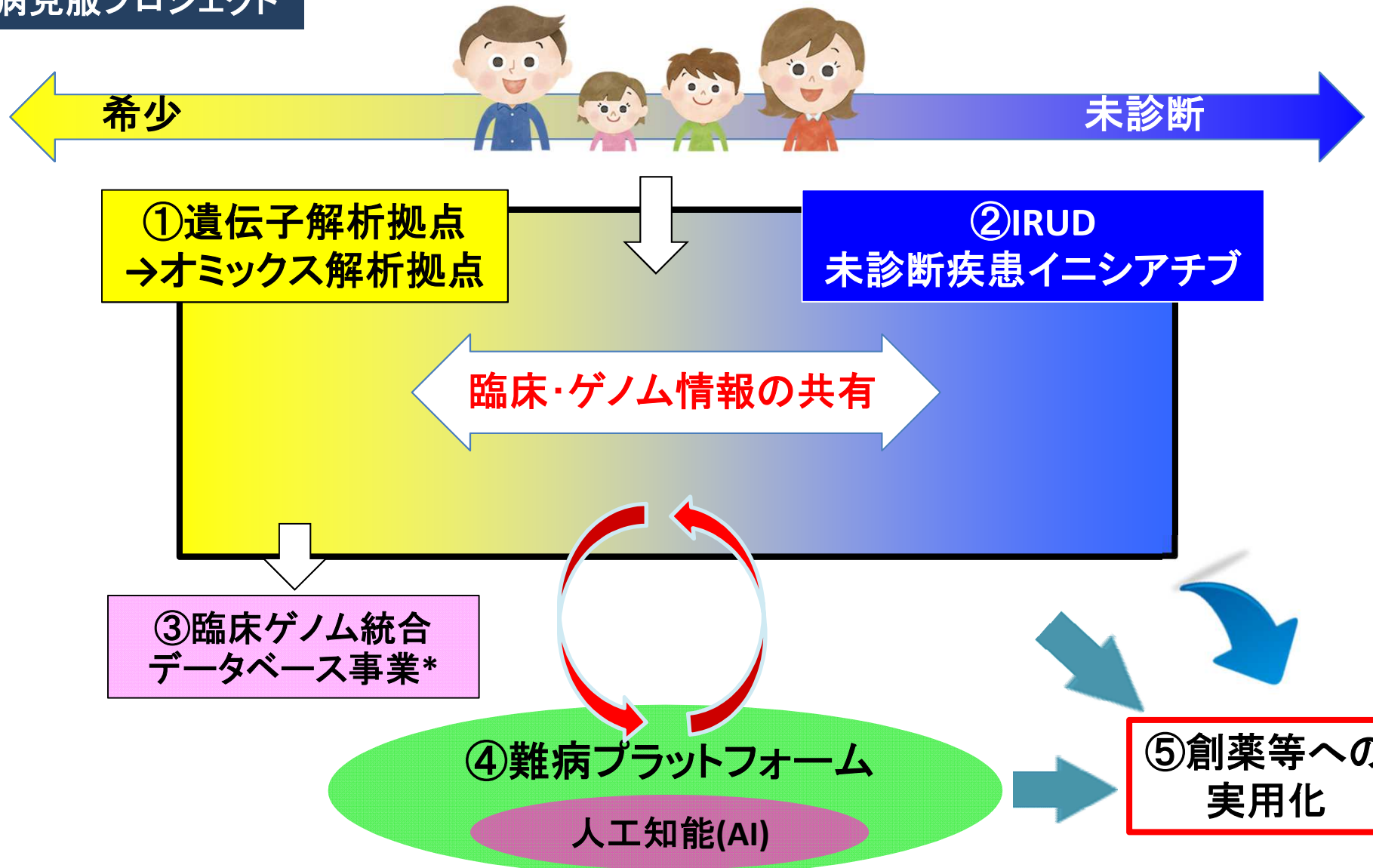
③さらに、自動的にHPOがカテゴライズされる。

IRUD Exchangeというデータインフラを用いて、各研究者がもつ情報を共有することで、個別では診断がつかなかった症例の診断が可能となりえる。

# AMEDが支援している難病のゲノム研究

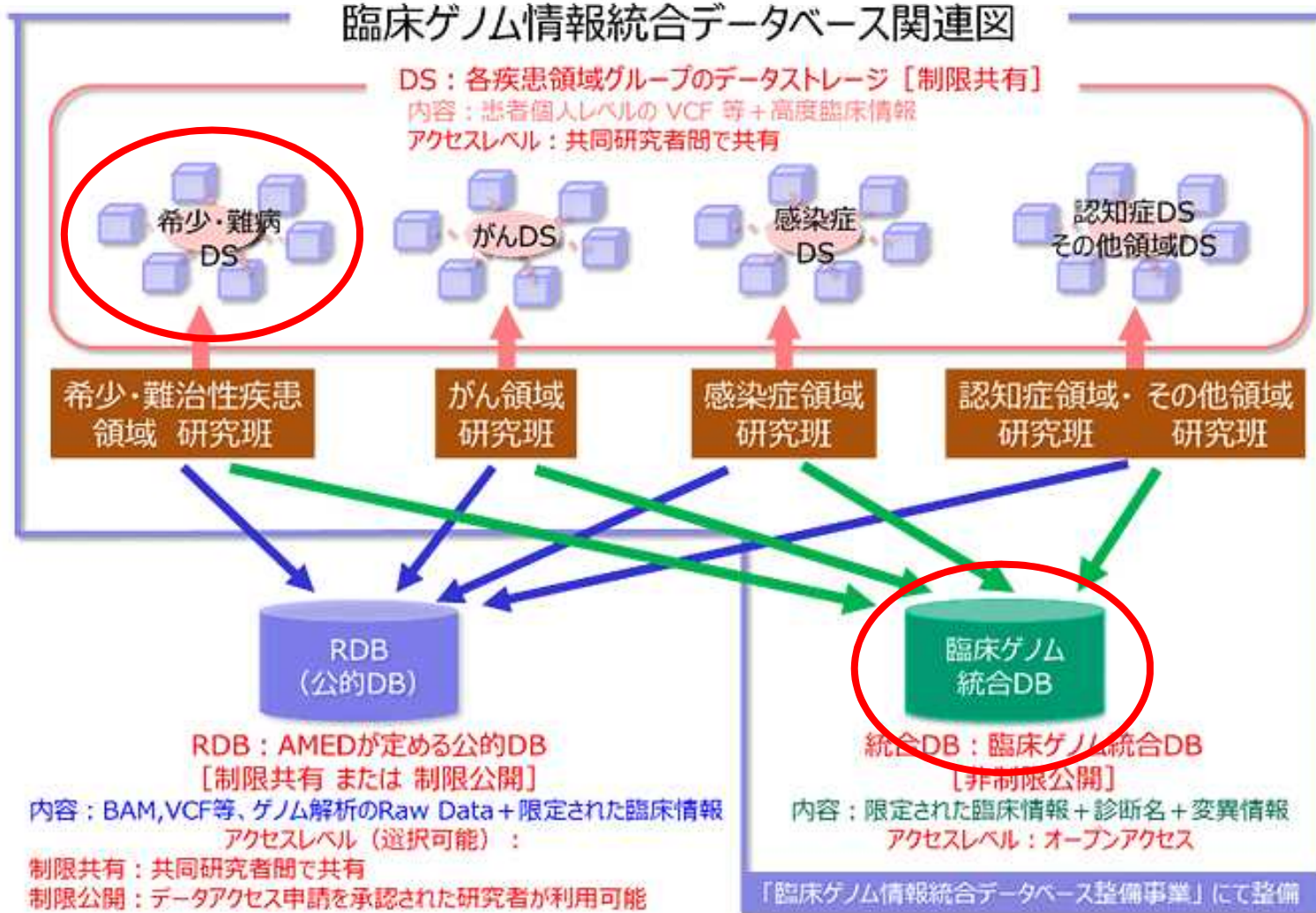


## 難病克服プロジェクト





# ③臨床ゲノム情報統合データベース事業

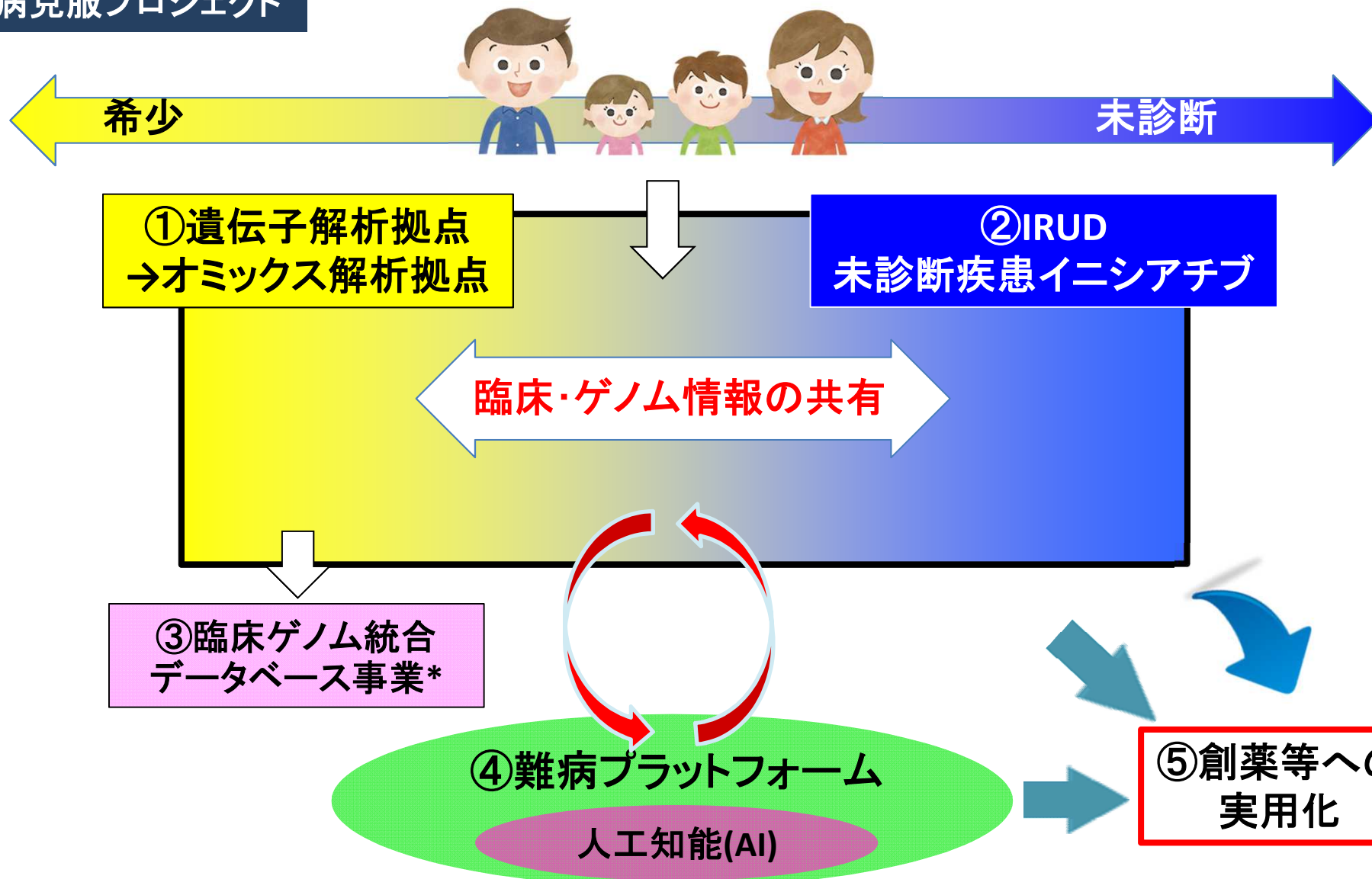


変異データベースは遺伝学的診断を行うためには極めて重要である。本事業では、各疾患領域から共有された臨床およびゲノム情報を集約し、本邦における**変異データベースの構築**を行うことを目的としている。

# AMEDが支援している難病のゲノム研究



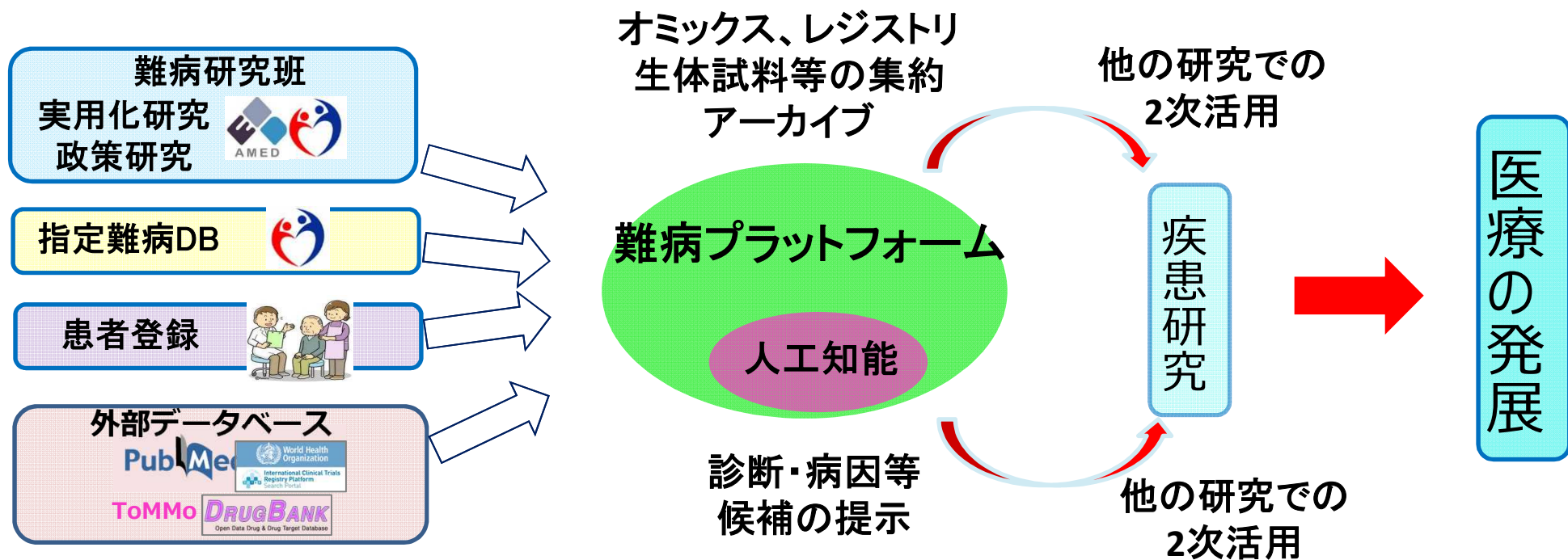
## 難病克服プロジェクト



# ④難病プラットフォーム(難治性疾患実用化研究事業)

## 難病情報基盤を構築する研究

希少難治性疾患・未診断疾患の研究及び医療の発展に資する情報基盤構築研究



難病研究班等で得られた様々な情報を集約、一元管理し、他の研究で二次活用できる基盤(プラットフォーム)の構築を目指す。

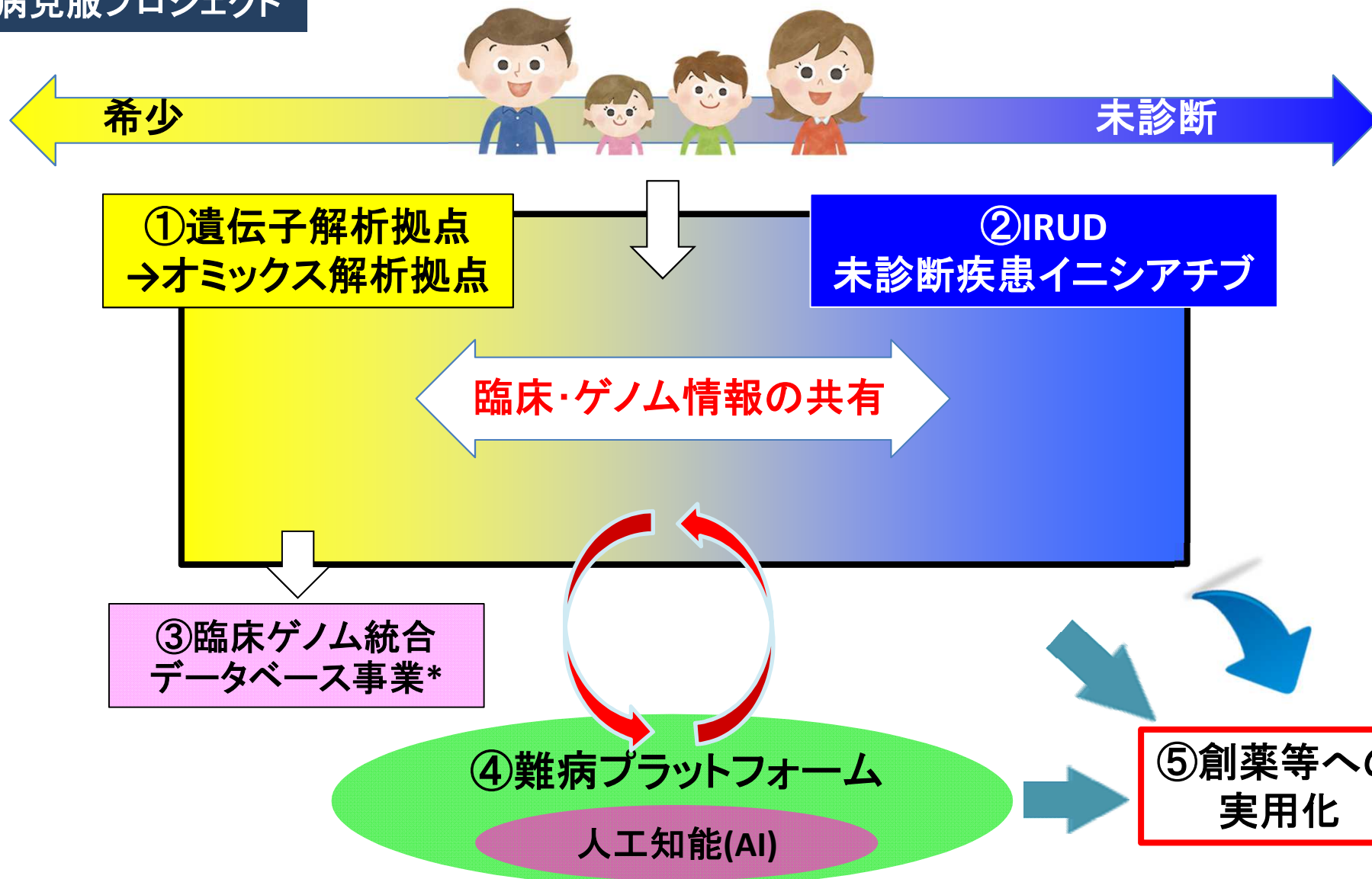
難病研究や難病行政データベースを横串でつなげる研究基盤



# AMEDが支援している難病のゲノム研究



## 難病克服プロジェクト



# ⑤創薬等への実用化 成果例



研究開発課題名難治性てんかんを呈する希少疾患群の遺伝要因と分子病態の解明に関する研究

昭和大学医学部小児科学講座 講師 加藤光広

## Somatic Mutations in the *MTOR* Gene Cause Focal Cortical Dysplasia Type IIb

**Objective:** Focal cortical dysplasia (FCD) type IIb is a cortical malformation characterized by cortical architectural abnormalities, dysmorphic neurons, and balloon cells. It has been suggested that FCDs are caused by somatic mutations in cells in the developing brain. Here, we explore the possible involvement of somatic mutations in FCD type IIb.

**Methods:** We collected a total of 24 blood-brain paired samples with FCD, including 13 individuals with FCD type IIb, 5 with type IIa, and 6 with type I. We performed whole-exome sequencing using paired samples from 9 of the FCD type IIb subjects. Somatic *MTOR* mutations were identified and further investigated using all 24 paired samples by deep sequencing of the entire gene's coding region. Somatic *MTOR* mutations were confirmed by droplet digital polymerase chain reaction. The effect of *MTOR* mutations on mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase signaling was evaluated by immunohistochemistry and Western blotting analyses of brain samples and by *in vitro* transfection experiments.

**Results:** We identified four lesion-specific somatic *MTOR* mutations in 6 of 13 (46%) individuals with FCD type IIb showing mutant allele rates of 1.11% to 9.31%. Functional analyses showed that phosphorylation of ribosomal protein S6 in FCD type IIb brain tissues with *MTOR* mutations was clearly elevated, compared to control samples. Transfection of any of the four *MTOR* mutants into HEK293T cells led to elevated phosphorylation of 4EBP, the direct target of mTOR kinase.

**Interpretation:** We found low-prevalence somatic mutations in *MTOR* in FCD type IIb, indicating that activating somatic mutations in *MTOR* cause FCD type IIb.

ANN NEUROL 2015;00:000-000

mTOR遺伝子の変異が限局性皮質異形成の原因となりえることを明らかにした。mTOR阻害剤を用いた治療法開発の可能性が期待される。

→ゲノム研究の成果を治療法開発へ



# ⑤創薬等への実用化

未診断疾患イニシアチブの成果を発展させる研究 (IRUD Beyond)



## IRUD Beyond



IRUD

### Beyond diagnosis

包括的診断体制の全国配置 → **診断から治療へ**

### Beyond genotyping

次世代シーケンサーを含めた革新的検査の利活用  
→ 診断成功率のさらなる向上

### Beyond borders

海外とも共有可能な臨床情報データベースの確立  
→ さらなるデータシェアリング等による国際連携

IRUDをはじめとする難病のゲノム研究で得られた成果を、**創薬等の実用化へ結びつける**研究を2017年度はさらに推進する。

# まとめ

- ・難治性疾患実用化研究事業および臨床ゲノム情報統合データベースで難病領域の遺伝学的解析を行う体制整備が進んでおり、原因遺伝子の同定などの成果が見いだされている。
- ・IRUD Exchange等を通じたデータシェアや、本邦における変異データベースを構築する体制整備も進んできている。
- ・今後はゲノム研究を創薬等の実用化へ発展させる研究のさらなる推進が必要である。