

小児科診療 UP-to-DATE

2023年8月8日放送

未診断疾患イニシアチブの活動成果

国立精神・神経医療研究センター
理事長特任補佐 水澤 英洋

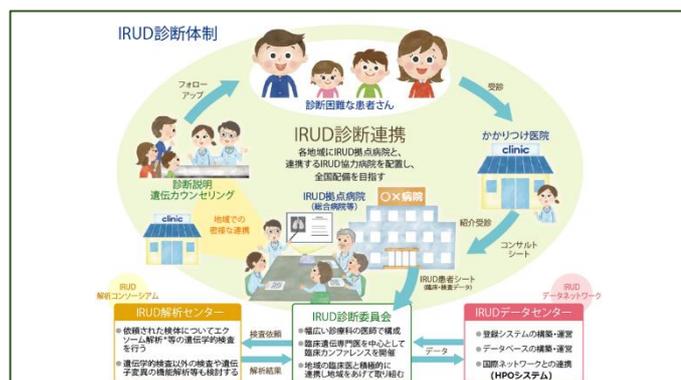
我が国では、歴史的にスモンにはじまる難病の研究・対策において多くの成果を上げており、2015年から施行の難病法により指定難病の対象疾患が338に拡大しました。しかし、この制度の恩恵を得るためには診断が確定している必要があります。実際は、なかなか診断がつかずに困っているケースが数多く存在します。日本医療研究開発機構（AMED）で2015年、16年に調査をした結果、小児、成人、併せて37,000名を超える方々が未診断であり、大きなニーズがあることが判明しました。

希少疾患の多くは遺伝性と言われていますが、国際データベース OMIM（Online Mendelian Inheritance in Man）によると、本年6月時点で遺伝性疾患は9,940、このうち3,254疾患で病因遺伝子がまだ未解明です。

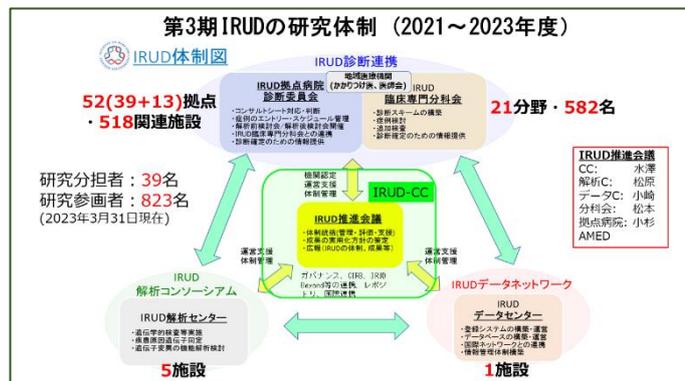
このような状況の中、国際的にも、米国のUDN（Undiagnosed Diseases Network）、英国のGenomics Englandなど最新の遺伝子検索技術を駆使して未診断疾患の解消をめざすプロジェクトが先行しており、国際希少疾患研究コンソーシアム（IRDIRC：International Rare Diseases Research Consortium）、国際未診断疾患ネットワーク（UDNI：Undiagnosed Diseases Network International）が組織され、未診断疾患を含む希少難病研究は大きな国際的潮流となっています。

未診断疾患イニシアチブ（IRUD）

そこで、2015年にAMEDの発足と同時に、その基幹プロジェクトの一つとして未診断疾患イニシアチブ（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases：IRUD）が開始されました。その目的は、
(1) 包括的診断体制の全国整備、(2) 次

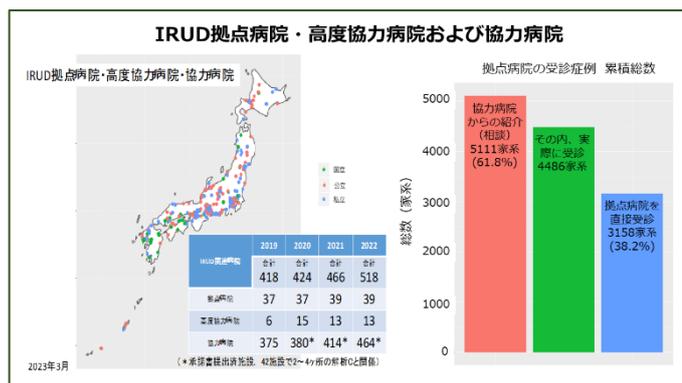


世代シーケンサーを含めた革新的検査の利活用、(3) 海外とも共有可能な臨床情報データベースの確立です。最初に小児領域、次いで成人領域がスタートしましたが、2017年には統合され、2018年度から第2期、2021年から第3期と、事業は着実に発展し当初の目標を達成すると共に、難病医療やゲノム医療に大きな貢献をしております。さらに小児科や成人の診療科を含む診断連携により、小児期より成人期へのシームレスな移行医療にも役立っております。



IRUDには先ほどの3つの目標に対して、診断、解析、データの3つの柱があります。すなわち、未診断疾患の患者を受け付ける39のIRUD拠点病院と13の高度協力病院による診断連携、その検体の全エクソン解析を行う5ヶ所のIRUD解析センターから成る解析コンソーシアム、得られたデータを研究者間で共有するデータネットワークです。診断連携は、IRUD拠点病院において、臨床遺伝部門、小児科、多くの成人の診療科、地域の医師会などから成るIRUD診断委員会が中心となります。拠点病院と高度協力病院には患者を紹介する協力病院が連携し、両者を合わせて日本全体をカバーする518もの病院からなる一大ネットワークが構築されています。

診断委員会の構成委員は800名を超え、そのうち500名を超えるエキスパートが各診療科に21の臨床専門分科会を構成し、地域医師会もその一つです。すなわち、全国どこにいても、どの様な症状であっても研究に参加し、専門家に相談することができます。



IRUDの研究開発代表機関である国立精神・神経医療研究センターはIRUDコーディネーティングセンターとして、この3つの柱、診断連携、解析コンソーシアム、データセンター、さらに臨床専門分科会、それぞれの代表とAMEDによるIRUD推進会議を毎月開催しIRUDのマネージメントを行っています。

IRUDでの研究実施

次に、実際の研究の流れを見てみましょう。掛かり付け医から拠点病院に紹介された患者さんは、診断委員会で検討され、IRUDへのエントリーが適切と判断されれば、その拠点病院で検体を採取されます。その試料は専任業者に渡されゲノムDNAの調製とともにリンパ球の株化もされ、DNAは予め定められた担当の解析センターに届けられ全エクソン解析が実施されます。株化リンパ球はIRUDリソースセンターにて管理・活用されます。

また臨床情報は、コンサルトシート、患者シート、報告書と呼ばれる一体となった共通の書式

により、DNA 検体と共に移動し、掛かり付け医のコンサルトから、解析後の結果報告まで一貫して管理されています。

診断委員会では解析結果を受けて解析後の検討会を行い、最終的な診断あるいは方針を確定し、掛かり付け医に報告、必要に応じて遺伝カウンセリングなどにも協力します。

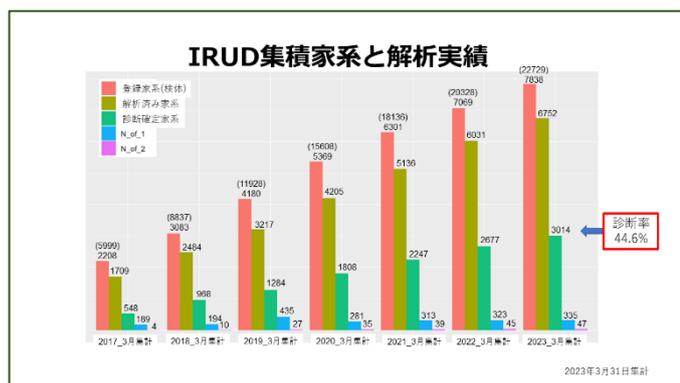
診断がつかなかったときは、臨床専門分科会や対応する難病研究班に相談するなど、その後のフォローアップに協力します。

IRUD では当初からデータシェアリングを念頭に標準化された表現型の記述体系である Human Phenotype Ontology (HPO) を用いて臨床情報・原因遺伝子を登録するデータシェアリングプラットフォーム IRUD Exchange が実装されていて、国際標準の MatchMaker Exchange と共有できるため、国内外との連携により N-of-1 問題の解決に役立っています。

IRUD の成果

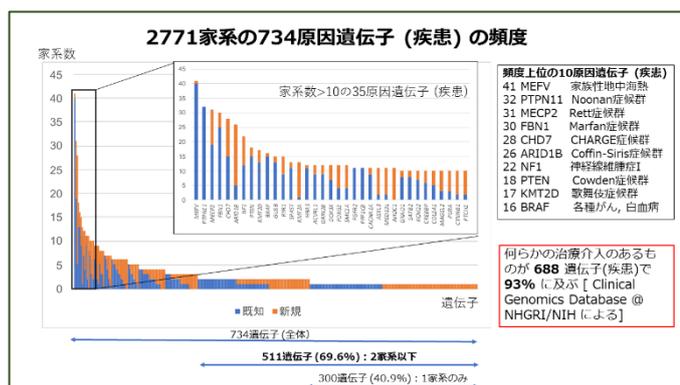
IRUD は発足以来順調に進捗し、登録家系も年間約 1,000 家系のペースで着実に増加しています。本年 3 月の時点で 22,729 検体・7,838 家系のエントリーを達成し、6,752 家系の解析を完了、3,014 家系で診断を確定し、44.6% という高い診断率を達成しました。国内外のデータシェアリングを推進し、46 疾患において新規原因遺伝子の同定や新規疾患概念の確立を達成しました。また原因遺伝子未同定の 335 家系は、原因遺伝子候補は同定されているものの単一家系にとどまるため確定できない、いわゆる N-of-1 の家系でした。

この成果は素晴らしく、例えば先行する米国の UDN と比べても、研究手法が異なるため単純な比較は難しいものの、参加患者数、診断率、新規疾患同定数など優るとも劣らず、経費は半分以下ときわめて効率的です。



IRUD の展開

このように IRUD は着実に発展し目的とした成果を達成しましたが、まだまだ大きな課題があります。その最大のものは、診断率は 40% を超え非常に高いのですが、過半数がまだ未診断に留まることです。



これに対して AMED では IRUD Beyond と呼ばれる IRUD の 3 つの柱に対応したプロジェクトを開始しています。例えば、IRUD で絞り込まれた候補遺伝子を確定診断に結びつけるために、ショウジョウバエなど比較的安価で短期間に結果が得られる小型のモデル動物を用いて機能解析

を行う「モデル動物等コーディネーティングネットワーク」が稼動しています。既に170を超える遺伝子について、基礎研究者とIRUDの臨床家とが緊密に連携して研究が進められています。その他、iPS細胞やゲノム編集といった最新の技術を活用した治療法の開発研究、Orphanet Japanの設立など、国際連携が大きく進展しています。IRUDではこのような活動を通じて難病のゲノム医療の人材育成を積極的に進めております。

現在、IRUDは国の難病医療支援ネットワークのコアの一つとして、未診断疾患に留まらず難病診療の全体にも役立っております。

さらに今後、全ゲノム解析を加えることで更なる診断率の向上とともに、国が進めるゲノム医療の実現に大きく貢献するものと期待されます。

まとめ

1. 未診断疾患について、全国どこにいても、どのような症状であっても、エキスパートが検討し全エクソーム解析を行える体制IRUDが構築され順調に稼働している。
2. 7800家系（22700個人）を超える多くの登録を達成し、3000を超える家系で原因を確定して（確定率44.6%）、治療・ケアや病態解明研究に結びついている。
3. 登録症例の約85%が国際的にデータ共有可能な形で登録されている。
4. 元々ニーズが大きく、解析後も未診断に留まる症例が多数存在しており、全ゲノム解析の活用などIRUDのさらなる充実と発展、遺伝子検査の診療実装への貢献が求められている。
5. 未診断疾患のコアを占める単一遺伝子病の原因バリエーションの全容解明は、未診断疾患の解消のみならず、孤発性のよりコモンな多因子疾患の克服にも必須である。

未診断疾患や難病でお困りの皆様は是非IRUDをご活用下さい。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>