

小児科診療 UP-to-DATE

2020年11月10日放送

「未診断疾患イニシアチブ (IRUD)」事業の目的と成果

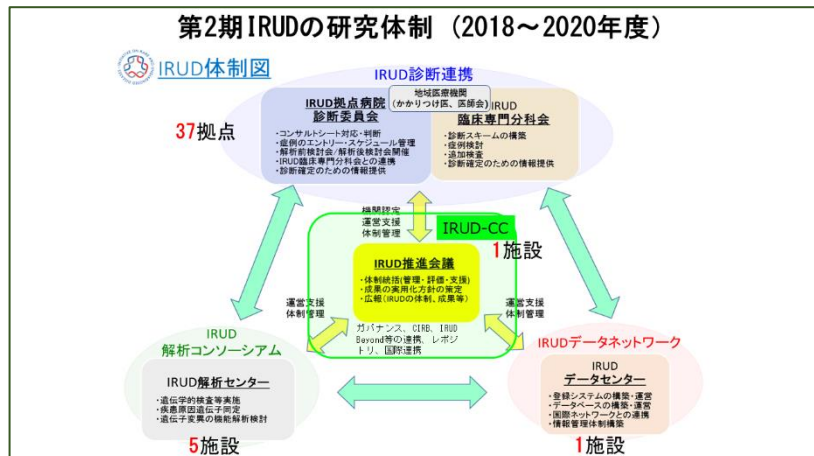
国立精神・神経医療研究センター
総長 水澤 英洋

1. はじめに

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333に拡大しました。しかし、当然ながらこの制度の恩恵を得るためには診断が確定していなければなりません。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年と2016年に調査をした結果、小児領域では3681名、成人領域では33703名、合計37384名もの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、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)によると、2020年5月時点で遺伝性疾患は9136、このうち3319疾患が病因遺伝子未解明です。

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、カナダのFORGE (Finding of Rare Genes in Canada)など最新の遺伝子検索技術などを駆使して未診断疾患の解消をめざすプロジェ



る IRUD 診断委員会が中心となります。多くの拠点病院には主に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 490 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約 470 名に上り各診療科別に 21 もの臨床専門分科会を構成し

地域医師会もその一つです。診断委員会が全国をカバーする横糸とすれば、臨床専門分科会は全診療科をカバーする縦糸であり、診断委員会のみでは解決できない症例などについて、すぐに全国の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、各々の代表と AMED による IRUD 推進会議を毎月開催し研究全体を統括しています。

さらに、毎年ワークショップと班会議をそれぞれ 1 回ずつ開催し、方針の徹底、課題の抽出と解決、改善などを積み重ねております。

3. IRUD での研究の実施

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。

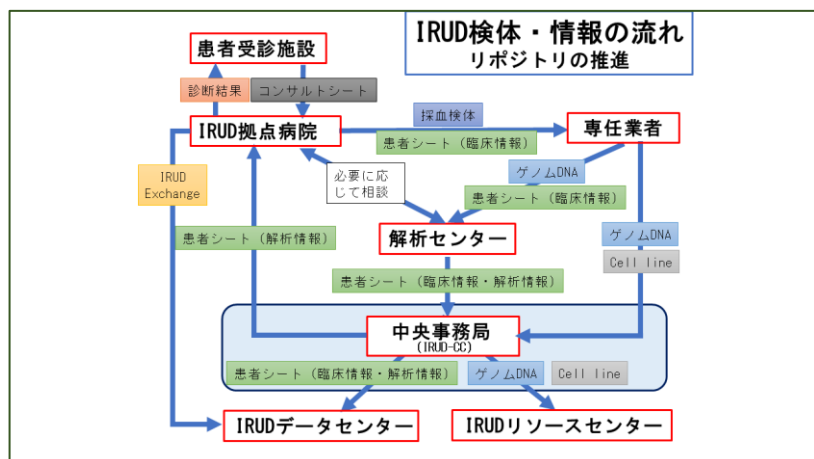
診断委員会では解析結果を受けて解析後の検討会を行い、最終的な診断あるいは方針を確定し、掛かり付け医に報告、必要に応じて遺伝カウンセリングなどにも協力しま

臨床専門分科会の人数および分科会チーフ
(取り纏め機関：横浜市立大学 松本直通、合計 469名)

小児科			産科：35名	神経・筋：43名
一般：38名	先天代謝異常：12名	先天異常：17名		
国立成育医療研究センター 松原洋一	東北大学 呉整夫	慶應義塾大学 小崎健次郎	国立成育医療研究センター 秦健一郎	国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋
呼吸器：8名	循環器：23名	消化器：28名	腎・泌尿器：23名	分泌代謝：30名
新潟大学 中田光	大阪大学 坂田泰史	東京医科歯科大学 渡邊守	新潟大学 成田一衛	和歌山県立医大 赤水尚史
血液：18名	アレルギー・リウマチ 17名	免疫不全：15名	骨：18名	皮膚：15名
横浜市立大学 中島秀明	東京大学 藤尾圭志	東京医科歯科大学 森尾友宏	名古屋大学 石黒直樹	慶應義塾大学 久保亮治
眼科：18名	耳鼻科：23名	歯科：14名	精神科：14名	臨床遺伝：41名
浜松医科大学 堀田喜裕	信州大学 宇佐美信一	東京医科歯科大学 森山啓司	名古屋大学 尾崎紀夫	横浜市立大学 松本直通
地域医療（医師会） 21名				
東京都医師会 近藤太郎				

2019. 12. 01 現在

難病医療支援ネットワークとも連携！



す。

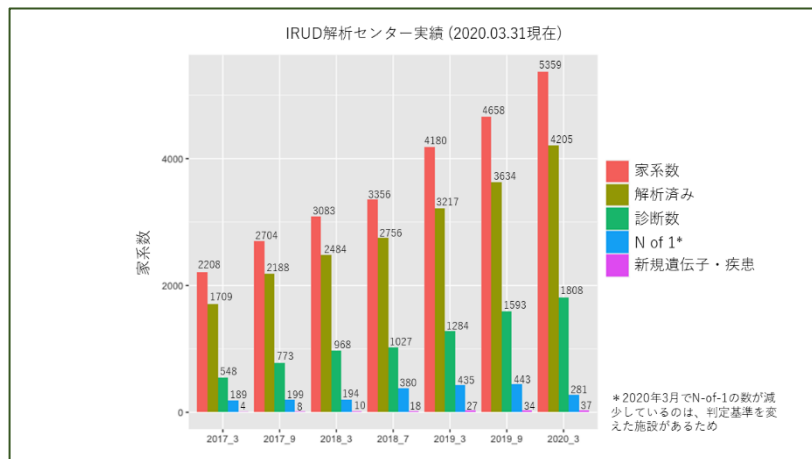
診断がつかなかったときは、臨床専門分科会や対応する難病研究班などに相談するなど、その後のフォローアップに協力します。

さらに、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記述体系である **Human Phenotype Ontology (HPO)** を用いて臨床情報・原因遺伝子候補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** と連結できるため、国内外との連携により **N-of-1 問題**、すなわち 1 家系しか無いために同定されたバリエーションの病的意義が不明という問題、の解決に役立っています。

4. IRUD の成果

IRUD は発足以来順調に進捗し、登録家系も年間約 1000 家系のペースで着実に増加しています。2020 年 3 月の時点で **15608 検体・5369 家系** のエントリーを達成し、**4205 家系** の解析を完了、**1808 家系** で診断を確定し、**43% の診断率** を達成しました。国内外のデータシェアリングを推進し、**37 疾患** において新規原因遺伝子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 2397 家系のなかで 281 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、いわゆる ‘N-of-1’ の家系でした。今後さらなる家系の追加やデータシェアリングの推進などにより、N-of-1 の解決が進むと期待されます。

この成果は素晴らしく、例えば先行する米国の UDN と対比すると、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、しかも**経費は約 1/5** ときわめて**効率的**です。その理由の一つは、IRUD では全エクソン解析以外は、わが国の保険診療制度も活用している事が関係しているものと思われます。

5. 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。その最大のもは診断率は約 40% と非常に高いのですが、残りの 60% はまだ未診断に留まります。これに対しては、データシェアリングによる N-of-1 の解決とともに、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。その内の一つ **Beyond analysis** では、IRUD で絞り込まれた病因遺伝子候補を確定診断に結びつけるために、線虫や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モデル動物を用いた機能解析を行う「**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 120 もの遺

伝子について、基礎研究者と IRUD の臨床家とが緊密な連携をとって研究が進められております。また、**Beyond diagnosis** では 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、**Beyond network** では Orphanet Japan が設立され国際連携が大きく進展しています。IRUD では原則として全エクソン解析を行っていますが、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、現在、国が進める**難病等のゲノム医療の実現**に大きく貢献するものと期待されます。

また、IRUD は、国立高度専門医療研究センター、難病研究班、各分野の学会、各都道府県の難病診療連携拠点病院とともに、国の難病医療支援ネットワークの中核に位置づけられており、未診断疾患に留まらずに**難病診療の全体**に役立つと期待されております。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>