

難病のゲノム医療推進に関する 実行計画の策定等について

厚生労働省健康局難病対策課

2019年10月8日

1. 背景・経緯

全ゲノム解析等に関する実行計画の策定について

○成長戦略実行計画・成長戦略フォローアップ・令和元年度革新的事業活動に関する実行計画

(令和元年6月21日閣議決定)

がん・難病等のゲノム医療を推進する。がんについては、その克服を目指した全ゲノム医療の実現に向け、質の高い全ゲノム情報と臨床情報を、患者同意及び十分な情報管理体制の下、国内のがんゲノム情報管理センターに集積し、当該データを、関係者が幅広く創薬等の革新的治療法や診断技術の開発等に分析・活用できる体制を整備し、個別化医療を推進する。**難病等については、より早期の診断の実現に向けた遺伝学的検査の実施体制の整備や、遺伝子治療を含む全ゲノム情報等を活用した治療法の開発を推進する。このため、10万人の全ゲノム検査を実施し今後100万人の検査を目指す英国等を参考にしつつ、これまでの取組と課題を整理した上で、数値目標や人材育成・体制整備を含めた具体的な実行計画を、2019年中を目途に策定**する。また、ゲノム医療の推進に当たっては、国民がゲノム・遺伝子情報により不利益を被ることのない社会を作るため、必要な施策を進める。

○経済財政運営と改革の基本方針2019 (令和元年6月21日閣議決定)

ゲノム情報が国内に蓄積する仕組みを整備し、がんの克服を目指した全ゲノム解析等を活用するがんの創薬・個別化医療、**全ゲノム解析等による難病の早期診断に向けた研究等を着実に推進するため、10万人の全ゲノム検査を実施し今後100万人の検査を目指す英国等を参考にしつつ、これまでの取組と課題を整理した上で、数値目標や人材育成・体制整備を含めた具体的な実行計画を、2019年中を目途に策定**する。また、ゲノム医療の推進に当たっては、国民がゲノム・遺伝子情報により不利益を被ることのない社会を作るため、必要な施策を進める。

2. 英国における取組について



Genomics Englandの取組

10ゲノム解析計画の対象者

- ・ 計画段階での解析対象者は右表の通り
- ・ がん/希少疾病患者 2.5万人、約1.7万人（親戚 約3.3万人）
- ・ 計7.5万人において10万検体解析を計画

	対象者	検体数
がん	25,000患者 ※ 1患者あたり2検体	50,000検体
希少疾病	約17,000患者 ※ 1患者あたり3検体	50,000検体

(資料出所 : Genomics England HP(<https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project>))

年	
2012	キャメロン首相（当時）の宣言により「10万ゲノムプロジェクト」が始動
2013	Genomics England設立
2014	Genomic Medicine Centre (GMC) を全国11か所（現在は13か所に拡大）に設置し患者リクルートを開始
2015	“GeCIP reseach platform”を設置
2016	“Participant Panel”を設置
2017	産業界との連携のための“Discovery Forum”が始動
2018	英国保健相が、5年で100万全ゲノム（ゲノム解析としては500万）を目指すことを公表 10万全ゲノム解析の完了を公表

(資料出所 : Genomics England HP(<https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project>))

(資料出所 : 英国政府 HP(<https://www.gov.uk/government/news/matt-hancock-announces-ambition-to-map-5-million-genomes>))

Four main aims

1. To bring benefit to NHS patients

2. To create an ethical and transparent program based on consent

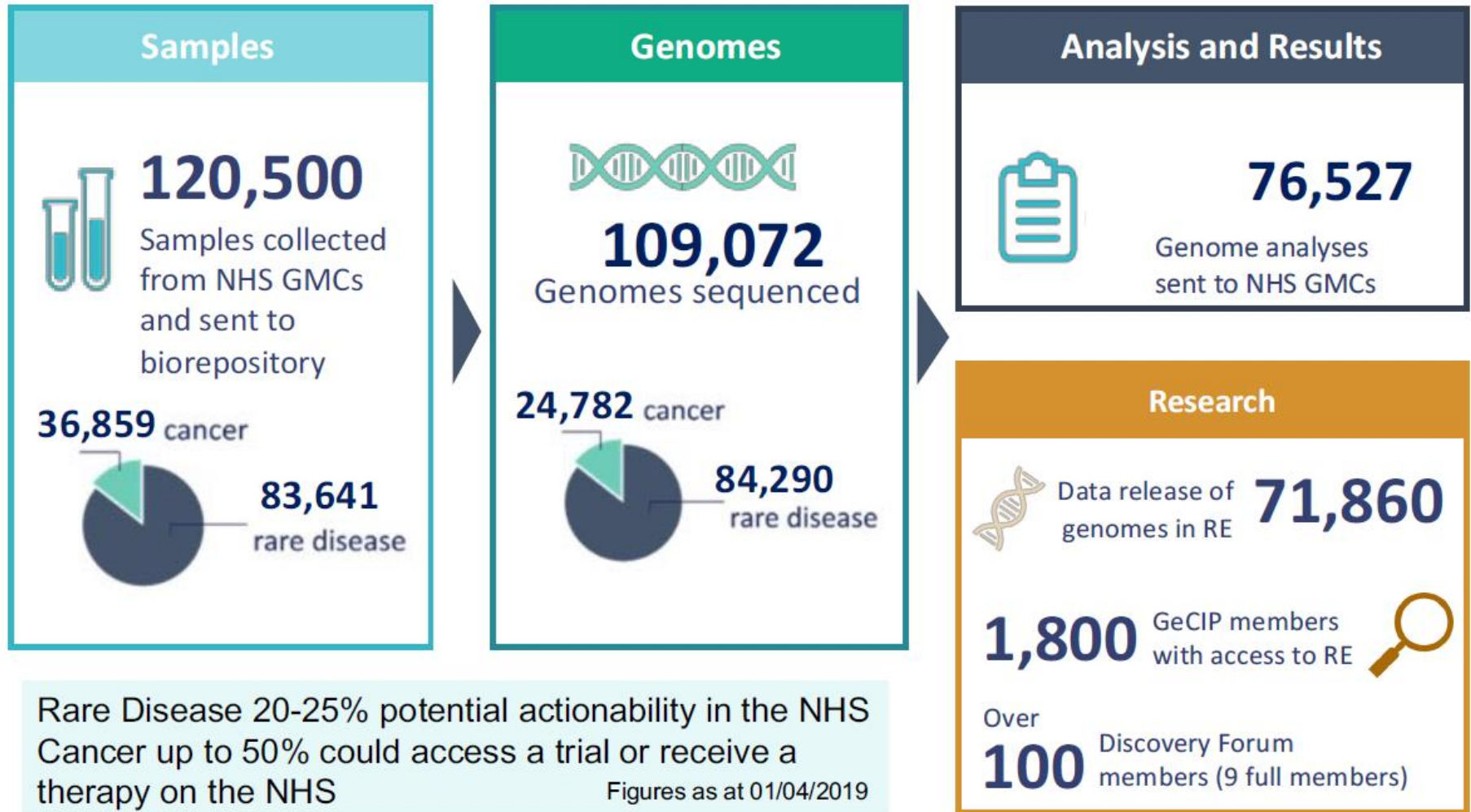
3. To enable new scientific discovery and medical insights

4. To kickstart the development of a UK genomics industry

Initial focus

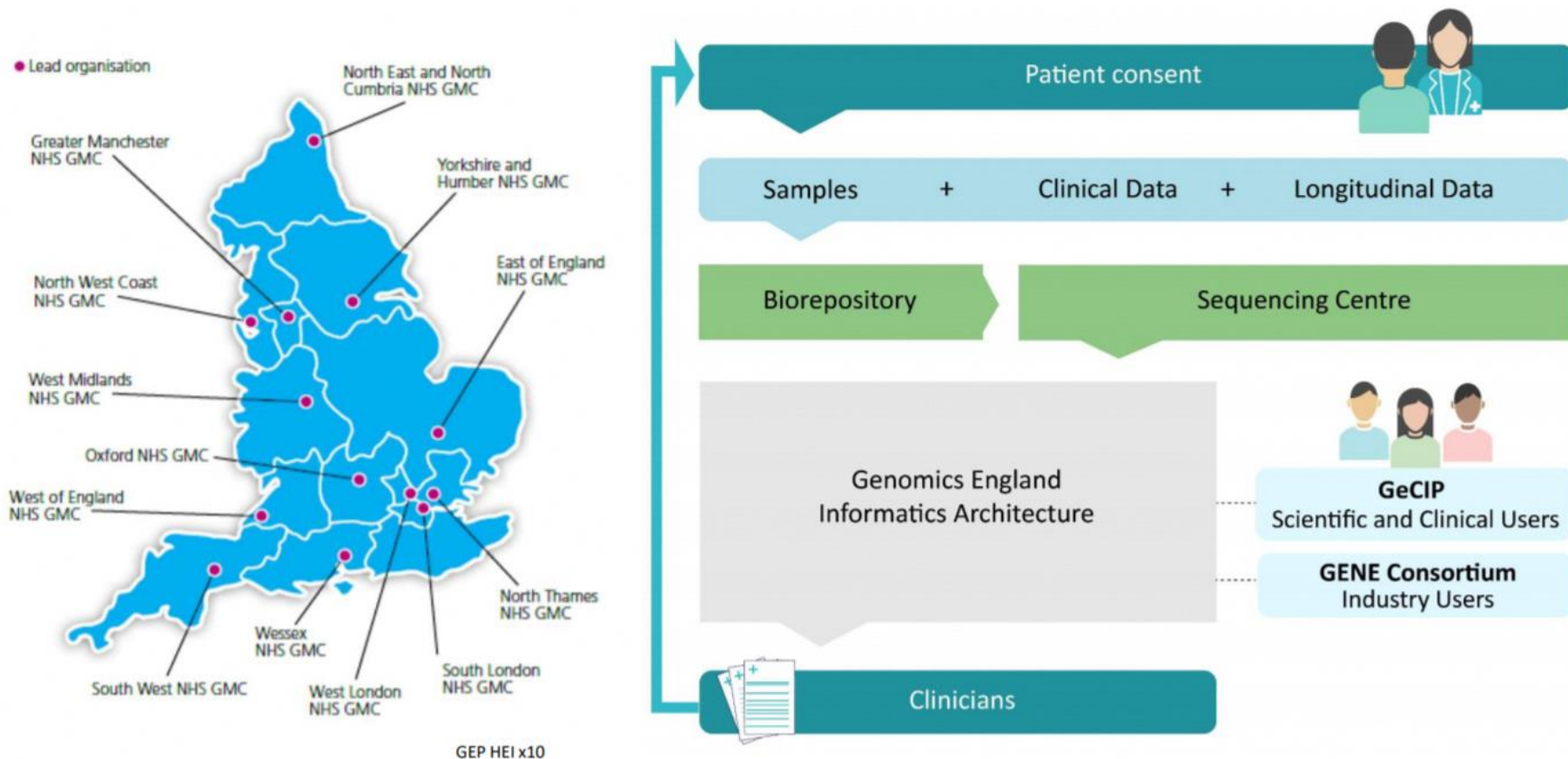
- Rare diseases
- Certain cancers

100,000 Genomes Current status

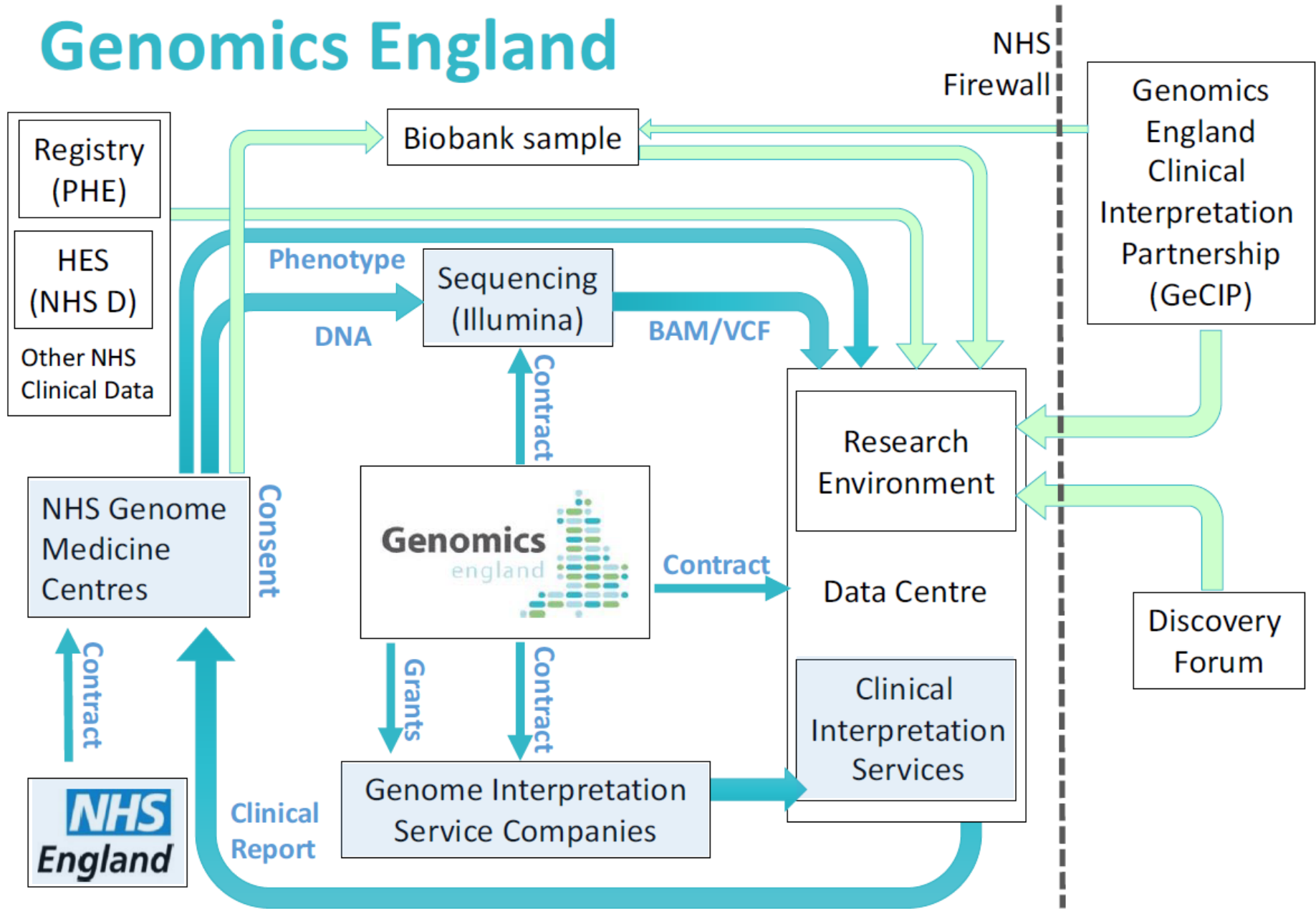


How the 100,000 Genomes Project works

- 13 NHS Genomic Medicine Centres covering England
- Responsible for identifying and recruiting participants and for clinical care following results
- Northern Ireland, Scotland and Wales have joined



Genomics England



3.我が国における難病のゲノム医療に関する これまでの取組について

難病の医療提供体制（難病診療連携拠点病院等）の法令上の位置付け

- 難病の医療提供体制については、基本方針において、「できる限り早期に正しい診断ができる体制を構築するとともに、診断後はより身近な医療機関で適切な医療を受けることができる体制を確保する」こととされており、遺伝子診断等について、「遺伝子診断等の特殊な検査について、倫理的な観点も踏まえつつ幅広く実施できる体制づくりに努める。」とされている。

- 難病の患者に対する医療等に関する法律（平成26年法律第50号）（抄）
第四条 厚生労働大臣は、難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針（以下「基本方針」という。）を定めなければならない。

2 基本方針は、次に掲げる事項について定めるものとする。

二 難病の患者に対する医療を提供する体制の確保に関する事項

- 難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針（平成27年9月15日厚生労働省告示第375号）（抄）

第三 難病の患者に対する医療を提供する体制の確保に関する事項

(1) 基本的な考え方について

難病は、発症してから確定診断までに時間を要する場合が多いことから、できる限り早期に正しい診断ができる体制を構築するとともに、診断後はより身近な医療機関で適切な医療を受けることができる体制を確保する。〈略〉

(2) 今後の取組の方向性について

ア 難病については、できる限り早期に正しい診断ができ、より身近な医療機関で適切な外来、在宅及び入院医療等を受けることのできる体制が肝要である。このため、国は、難病の各疾病や領域ごとの特性に応じて、また、各地域の実情を踏まえた取組が可能となるよう、〈中略〉医療機関や診療科間及び他分野との連携の在り方等について検討を行い、具体的なモデルケースを示す。

イ 国立高度専門医療研究センター、難病の研究班、各分野の学会等が、相互に連携して、全国の大学病院や地域で難病の医療の中心となる医療機関と、より専門的な機能を持つ施設をつなぐ難病医療支援ネットワークの構築に努められるよう、国は、これらの体制の整備について支援を行う。

カ 国は、難病についてできる限り早期に正しい診断が可能となるよう研究を推進するとともに、遺伝子診断等の特殊な検査について、倫理的な観点も踏まえつつ幅広く実施できる体制づくりに努める。

難病の医療提供体制（難病診療連携拠点病院等）に関する運用通知

- 難病の医療提供体制の運用については、運用通知により、その具体的な事項を都道府県に対し示している。

- 平成29年4月14日付け健難発0414第3号の別紙「難病の医療提供体制構築に係る手引き」（概要）

【難病医療の目指すべき方向性】

- ・ 早期に正しい診断ができる医療提供体制とするために、診断がついていない患者が受診できる各都道府県の拠点となる医療機関を整備
- ・ 適切な疾病の管理を継続すれば日常生活等が可能な難病について、身近な医療機関で治療を継続するため、医療機関間の連携や関係者への難病についての教育等が必要
- ・ 遺伝子関連検査について、本人及び血縁者に与える影響等について、患者が理解して自己決定できるためのカウンセリング体制の充実・強化
- ・ 小児慢性特定疾病児童等に対して、成人後も必要な医療等を切れ目なく提供するため、小児期及び成人期それぞれの医療従事者間の連携体制の充実

【難病の医療提供体制における各医療機能】

- ・ より早期に正しい診断をする機能（難病診療連携拠点病院）
⇒原則、都道府県に1か所、指定する。
- ・ 専門領域の診断と治療を提供する機能（難病診療分野別拠点病院）
- ・ 身近な医療機関で医療の提供と支援する機能（難病医療協力病院）
- ・ 身近な医療機関で医療を提供する機能（一般病院、診療所）
- ・ 小児慢性特定疾病児童等の移行期医療に係る機能（移行期医療に係る医療機関）

保険収載されている遺伝学的検査

- 令和元年9月現在、指定難病のうち60疾病については、その診断のための遺伝学的検査が保険収載されている。

保険収載されている遺伝学的検査

[対象疾患]

ア PCR法、DNAシーケンス法、FISH法又はサザンブロット法による場合に算定できるもの

- ① デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー及び家族性アミロイドーシス
- ② 福山型先天性筋ジストロフィー及び脊髄性筋萎縮症
- ③ 栄養障害型表皮水疱症及び先天性QT延長症候群

イ PCR法による場合に算定できるもの

- ① 球脊髄性筋萎縮症
- ② ハンチントン病、網膜芽細胞腫及び甲状腺髄様癌

ウ ア、イ及びエ以外のもの

- ① 筋強直性ジストロフィー及び先天性難聴
- ② フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、シトルリン血症(1型)、アルギノコハク酸血症、イソ吉草酸血症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症1型、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、CPT1欠損症、隆起性皮膚線維肉腫及び先天性銅代謝異常症
- ③ メープルシロップ尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、MTP(LCHAD)欠損症、色素性乾皮症及びロイスディーツ症候群及び家族性大動脈瘤・解離

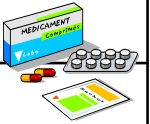
エ 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生(支)局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できるもの

- ① ライソゾーム病(ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病及びポンペ病を含む。)及び脆弱X症候群
- ② プリオン病、クリオピリン関連周期熱症候群、神経フェリチン症、先天性大脳白質形成不全症(中枢神経白質形成異常症を含む。)、環状20番染色体症候群、PCDH19関連症候群、低ホスファターゼ症、ウィリアムズ症候群、アペール症候群、ロスモンド・トムソン症候群、プラダー・ウィリ症候群、1p36欠失症候群、4p欠失症候群、5p欠失症候群、第14番染色体父親性ダイソミー症候群、アンジェルマン症候群、スミス・マギニス症候群、22q11.2欠失症候群、エマヌエル症候群、脆弱X症候群関連疾患、ウォルフラム症候群、高IgD症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群及び先天異常症候群
- ③ 神経有棘赤血球症、先天性筋無力症候群、原発性免疫不全症候群、ペリー症候群、クルーゾン症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群、タンジール病、先天性赤血球形成異常性貧血、若年発症型両側性感音難聴、尿素サイクル異常症、マルファン症候群、エーラスダンロス症候群(血管型)、遺伝性自己炎症疾患及びエプスタイン症候群

難治性疾患研究事業について

- 難病に関する調査研究は、①病態解明等を行う「難治性疾患政策研究事業」と②創薬等の治療方法の開発・実用化を目指す「難治性疾患実用化研究事業」において実施されており、両研究事業が連携しながら調査研究を進めている。

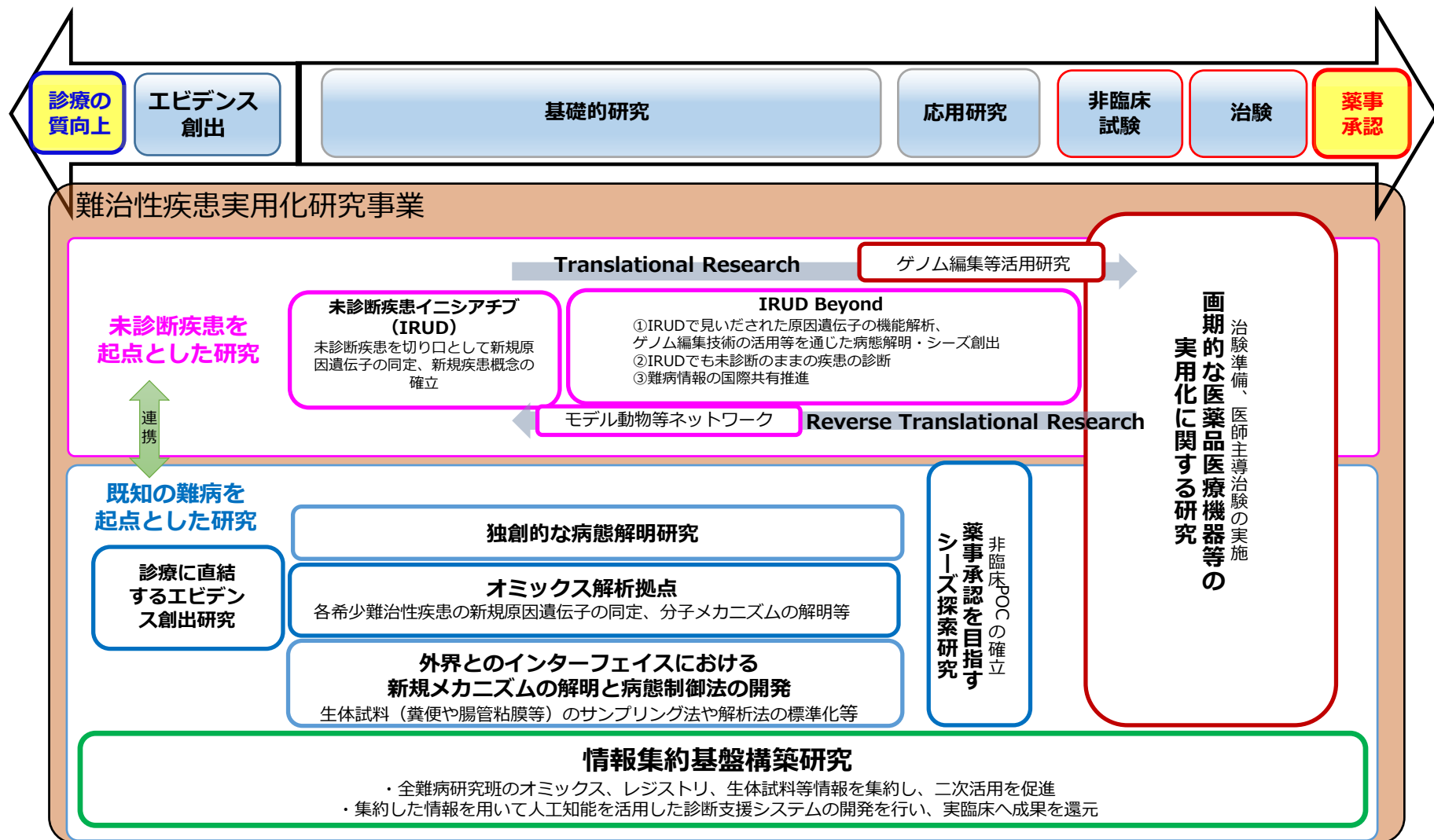
	難治性疾患 <u>政策</u> 研究事業	難治性疾患 <u>実用化</u> 研究事業
実施主体	厚生労働省	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)
令和元年度予算額	1,777百万円	8,150百万円
対象疾患	「難病の患者に対する医療等に関する法律」に定義されている難病及び小児慢性特定疾病（他の研究事業において組織的な研究の対象となっている疾病は除く）。	
目的	全ての患者が受ける医療水準の向上、また、QOL 向上に貢献することを目的としている。	病因・病態の解明、画期的な診断・治療・予防法の開発を推進することで、希少難治性疾患の克服を目指している。
研究内容	<ul style="list-style-type: none"> ○診療体制の構築、疫学研究、普及啓発 ○診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂 ○小児成人期移行医療（トランジション）推進 ○関連研究やデータベース等との連携 <p style="text-align: right;">等</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○病態解明 ○オミックス解析 ○未診断疾患イニシアチブ（IRUD） ○新規治療薬・医療機器等の開発 ○医師主導治験 <p style="text-align: right;">等</p>



（資料出所）厚生労働省健康局難病対策課作成資料

難治性疾患実用化研究事業の全体像

- 難治性疾患実用化研究事業では、①診断がつかない疾患（未診断疾患）に関する研究と②既知の難病に関する研究がある。①については、薬事承認を目指す研究が行われており、②については、薬事承認に加え、診療の質の向上を目指す研究が行われている。



未診断疾患イニシアチブ（IRUD）について

- 遺伝子異常に関連する難病のうち、一部の単一遺伝子疾患については、難病診療連携拠点病院等における通常の診療の中でも、遺伝学的検査を受けられるようになってきている。一方で、症状が非典型である難病や今まで見つかっていなかった疾病については、通常の診療では診断が困難な場合がある。
- そのため、難治性疾患実用化研究事業研究事業では、特に遺伝子異常を伴う未診断状態の患者に対して、専門家による検討に加え、必要に応じ研究的に遺伝学的解析を実施している。

IRUD（Initiative Rare and Undiagnosed Disease）とは

IRUDとは、専門家による検討に加え、必要に応じ研究的に遺伝学的解析を行い診断するために必要な体制の構築等を行う研究事業。

研究の概要

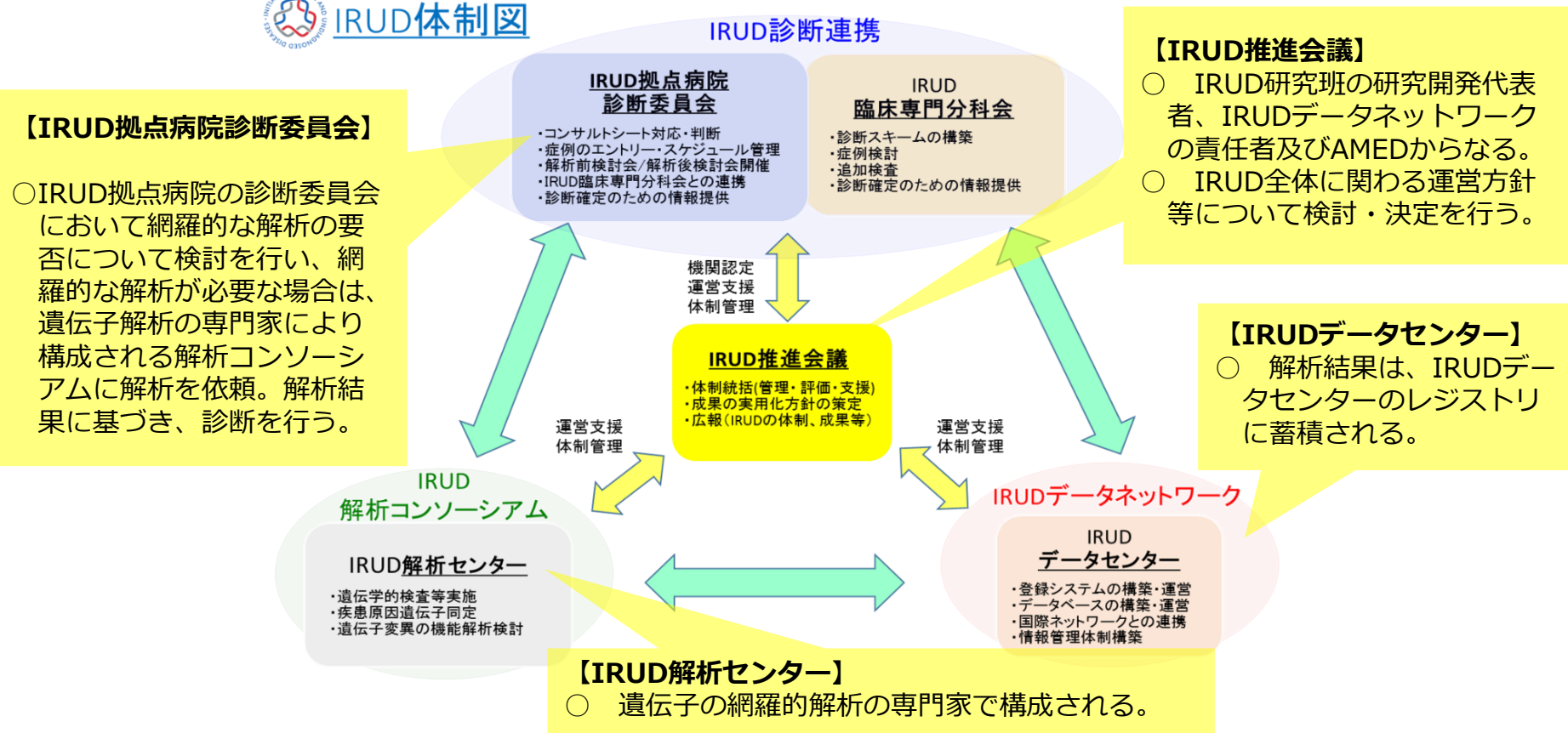
- 研究名：「未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Disease(IRUD))：希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」
- 研究代表者：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）
- 「日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業」によりH27年度から実施。現在2期目（H30～H32年度）
- 研究目的
 - ・ 未診断疾患の診断のための全国的な体制構築
 - ・ 国際連携可能なデータベースの構築ならびに積極的なデータシェアリング
 - ・ 希少・未診断疾患の研究開発促進

IRUDの体制図

○IRUDの体制は、IRUD推進会議（IRUD全体の運営方針の決定・統括）が中心となって、IRUD拠点病院診断委員会（解析の要否の検討、解析結果に基づく診断）、IRUD解析センター（遺伝学的検査の実施等）等が連携して実施している。



IRUD体制図

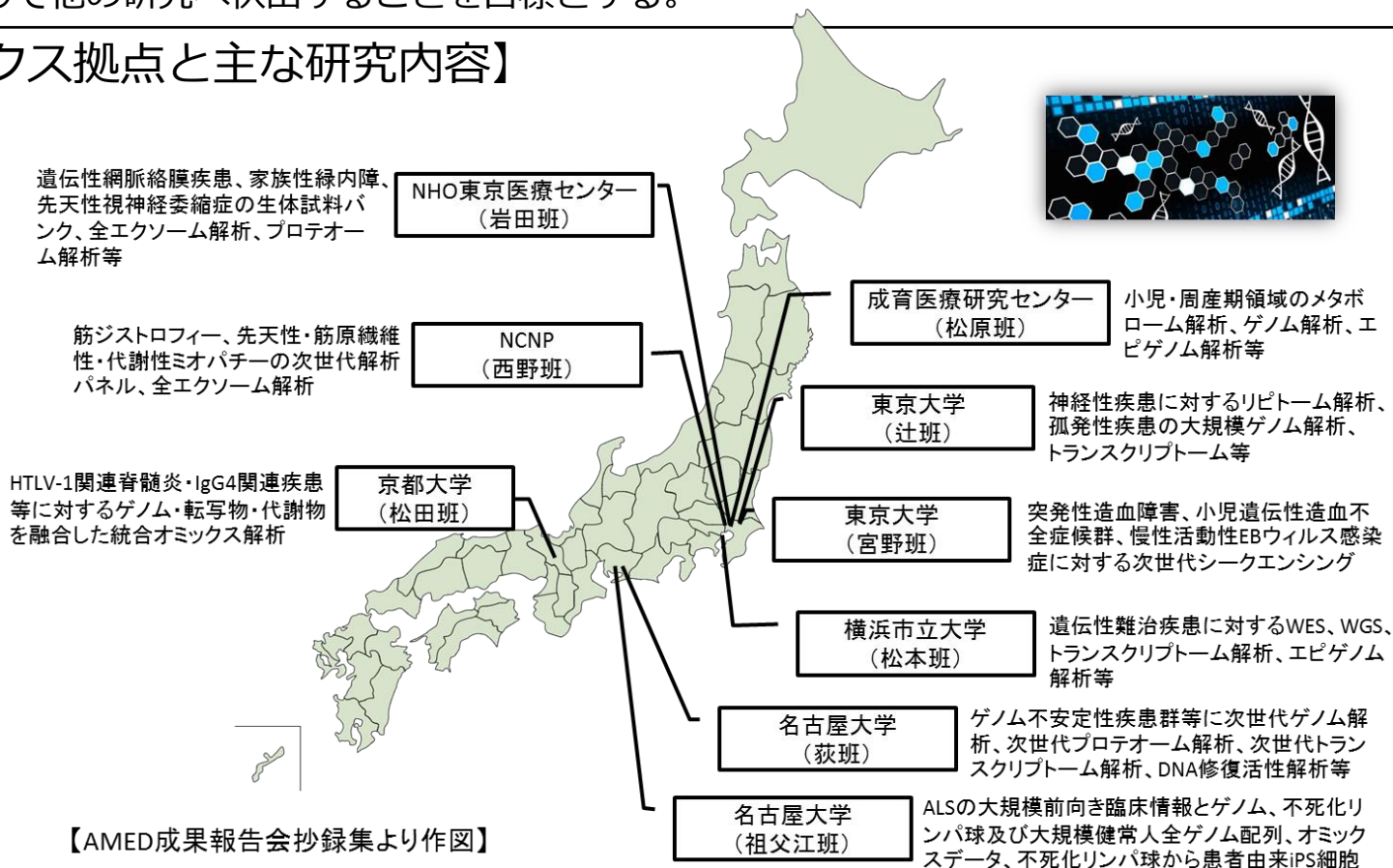


オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究 (オミックス解析拠点)

希少難治性疾患の研究において、遺伝子、転写、発現、翻訳後修飾といった、疾患の原因となり得る一連の生命現象を解析することは、医薬品等の治療法開発、診断法の開発を推進するための基盤情報、あるいは臨床現場での診断のための基盤情報として重要な位置付けを占めている。

本研究開発課題は、希少難治性疾患の患者検体の解析を請け負い、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の「オミックス解析」と呼ばれる解析技術を駆使し、希少難治性疾患の発症に関与する生命現象を新規に発見すること、その結果について診断等を通じて臨床現場等に還元すること及びオミックス解析データを治療法、診断法開発のための基盤情報として他の研究へ供出することを目標とする。

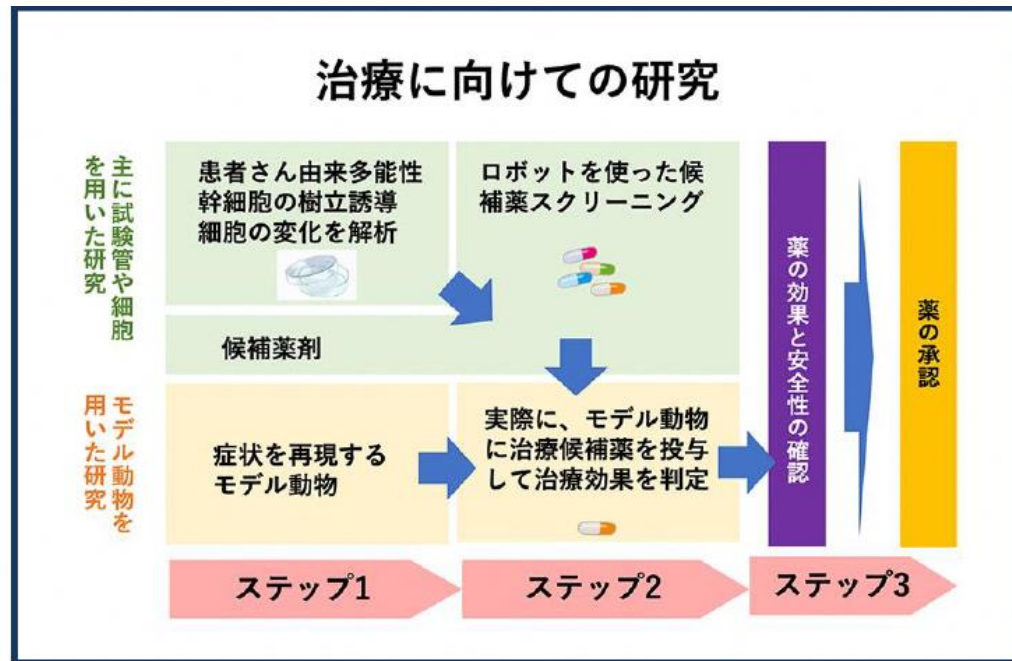
【オミックス拠点と主な研究内容】



【AMED成果報告会抄録集より作図】

難治性疾患実用化研究事業のゲノム関連研究の具体例①： CDC42阻害剤による武内・小崎症候群の治療法の開発

- IRUDの研究成果により、新規病因遺伝子（CDC42遺伝子）が発見され疾患概念が確立した「武内・小崎症候群」※について、疾患特異的iPS細胞を樹立した。
 ※ CDC42遺伝子は、細胞周期の調節やアクチン細胞骨格の形成に重要とされる遺伝子の機能亢進を原因とする疾患。知的障害、巨大血小板性血小板低下症、リンパ浮腫、感音性難聴等を特徴とする。
- 疾患特異的iPS細胞を用いて、CDC42機能亢進を惹起すると想定される血小板の細胞形質変化を評価するとともに、CDC42阻害作用を有する候補薬のスクリーニングを実施した。
- 機能亢進型遺伝子変異に対するCDC42阻害剤による治療法開発に向けて、CDC42遺伝子改変マウスを作成し、候補薬剤による改善効果を評価する。



ゲノム解析により、新規疾患遺伝子を発見できるとともに、当該疾患に対して治療ターゲットを同定することで、新しい治療法開発のシーズとなる可能性がある。

難治性疾患実用化研究事業のゲノム関連研究の具体例②： 大規模臨床、ゲノム、不死化細胞リソースを基盤とした オミックス解析による孤発性ALS治療法開発研究

【研究成果の概要】

- ALS患者の大規模コホートを用いて以下を実施した。
 - ・ 孤発性ALS患者と健常人ゲノムデータを比較
 - ・ 孤発性ALS患者の進行パターン等による病型での層別化を行い、孤発性ALS患者の発症、進行、予後等に関連する遺伝子変異を同定
- 孤発性ALS患者の不死化細胞由来iPS細胞から運動ニューロンの分化誘導を行い、タンパクの凝集等の解析結果が、それぞれの孤発性ALS患者の表現型（進行パターン等）を反映することが示された。
- iPS細胞由来運動ニューロンに対して、病態を改善する薬物のスクリーニングを行い、治療薬候補としてロピニロール（ドパミンD2受容体系作動薬）を同定し、医師主導治験につながった。

孤発性ALS患者由来iPS細胞の解析

nature
medicine

ARTICLES

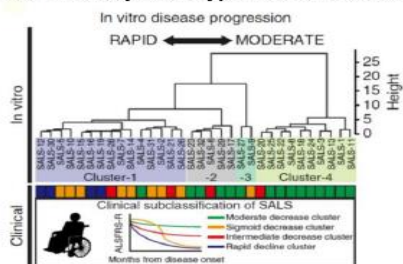
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0140-5>

Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent

2018年8月 Epub
24(10):1579-1589.

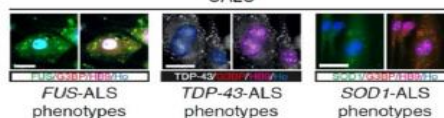
孤発性ALS患者由来iPS細胞から運動ニューロンを作成し、
in vitroで臨床phenotypeをある程度再現

慶應大岡野研との共同



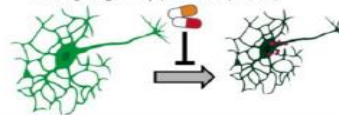
ロピニロールなど複数薬剤が
治療薬候補として抽出
→治験へ

孤発性ALS患者由来iPS細胞から作製した運動
ニューロンで、異常タンパク凝集を認めた



既存薬ライブラリーを用いて病態をレスキュー
できる薬剤を探索、同定

Existing drug library (1,232 compounds)



ゲノム解析を行うことで疾患の層別化が可能となり、病型ごとの予後等の予測や新規治療法開発につながる可能性がある。

4. 実行計画の策定に向けた 今後の検討の進め方

検討会の位置付け及び委員

検討事項

- ・難病の全ゲノム解析等に関し、対象疾患・症例数・体制整備・運営整備等について検討
- ・検討した内容をもとに実行計画の案を作成

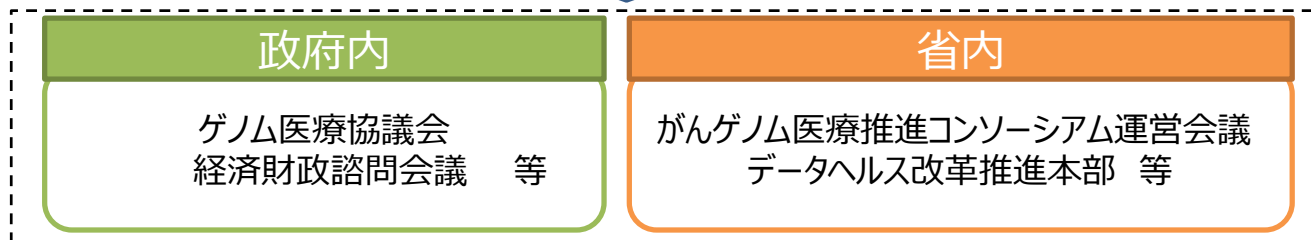
難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会

◎は委員長

役割	氏名	所属・役職
有識者	◎水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター理事長・総長
	菅野 純夫	-東京医科歯科大学難治疾患研究所非常勤講師 ※日本学術会議基礎生物学委員会・統合生物学委員会・基礎医学委員会合同ゲノム科学分科会 委員長
	松原 洋一	国立成育医療研究センター 研究所 所長 ※日本人類遺伝学会理事長
倫理の有識者	神里 彩子	東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 生命倫理研究分野 准教授 ※倫理の専門家
情報科学の有識者	鎌谷 洋一郎	東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑形質ゲノム解析分野 教授
患者代表	森 幸子	日本難病・疾病団体協議会代表理事 ※日本難病・疾病団体協議会代表
産業界代表	三津家 正之	日本製薬工業協会 副会長 ※田辺三菱製薬 代表取締役社長

※「がん」についても、別途、全ゲノム解析等に関する検討会を開催

がん・難病併せて検討状況を報告



今後の検討スケジュール

第1回

- 背景（基本情報、検討会設置の経緯等を含む）
- ヒアリング（必要性・目的、対象疾患、症例数）
- 論点を提示した上での議論
 - －必要性・目的
 - －対象疾患
 - －症例数

第2回 以降

- 第1回目の議論を踏まえた、対象疾病、数値目標に関する検討
- ヒアリング
- 論点を提示した上での議論
 - －運営体制
 - －体制整備

- 全ゲノム解析等の実行計画に関する案の提示（がん・難病合同開催）