



難病研究とIRUD

わが国において「難病」に対する研究や対策が正式に厚生省（当時）のもとで始まったのは1972年の難病対策要綱にさかのぼる。ここでは難病を、1）原因不明、治療方法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病、2）経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家庭の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病、と定義している。以後、この定義に沿う形で、調査研究の推進、医療施設の整備、医療費自己負担の解消、の取り組みが続けられ、またスモン、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデスの4疾患が医療費助成の対象となった。2015年からは「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が施行され、公費助成の対象となる疾患が、それまでの56の「特定疾患」から306の「指定難病」に増えることになった。医療費助成対象となる疾患はその後追加され、現在331疾患となっている。

いわゆる難病の多くは単一遺伝子疾患と考えられている。こうした疾患はおそらく7,000種ほど存在すると推定されているが、現在でもそのうち約半数はその病因がほとんど明らかになっていない。こうした診断されていない（未診断）疾患の診療について、現状を把握し、診断スキームの構築、疾患概念の確立とともに、原因の解明を目的として始まった研究開発プログラムが日本医療研究開発機構（AMED）によって2015年に開始された「未診断疾患イニシアチブ（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases, IRUD）」である。

稀少遺伝性疾患の研究はこれまで恩恵を受ける患者は少ないとされ、科学的な重要性も適正な評価を受けづらく、結果として研究資金も十分に配分されることがなかった。一般市民はもちろんのこと多くの医療者にとっても、いまだに遺伝性疾患はまれな完治できない病気という印象が強い。しかし近年先進諸国では、稀少遺伝性疾患患者を対象とした網羅

的遺伝子解析研究に公的資金や企業の研究費として多大な資金が投入されている。こうした研究は診断のつかない患者の診断を確定して適切な治療を提供する根拠を得たり、新たな疾患概念を確立したりするほか、これまで想定されていなかった疾患発症機序の解明から新規薬剤の開発につながるシーズを得ることも期待される。実際これまでも稀少遺伝性疾患の原因遺伝子の解明から、極めて多数の患者が対象となるような生活習慣病の新薬が開発された例が多数ある。

稀少難病研究からcommon diseasesの創薬へ

筆者は臨床遺伝を専門としているが、基本領域では内科医として内分泌内科や糖尿病の診療に従事している。この領域は最近続々と新しい治療薬が登場し、治療の選択肢が格段に広がるとともに、患者数の多さから製薬会社にとっても非常に重要な分野である。脂質異常症（高コレステロール血症）に対する治療薬としては現在HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）が広く用いられているが、新たな脂質異常症治療薬としてPCSK 9阻害薬が承認され、今後数兆円規模の巨大市場を生み出すと予測されている。この薬の開発は2003年にPCSK 9遺伝子変異による家族性高コレステロール血症の家系が報告されたことにさかのぼる。翌2004年には、今度は同じ遺伝子の変異による低コレステロール血症家系が報告された。PCSK 9にはLDL受容体の分解を促進する機能があり、前者の家系は機能獲得型変異を、後者は機能喪失型変異を有していたのである。そこからPCSK 9の機能を阻害する分子標的薬の開発が始まった。現在でもPCSK 9の機能喪失型変異は世界でも10種類ほどが登録されているにすぎず、このような稀少な家系の遺伝子解析が、膨大な数の患者を対象とする巨大な市場を生む新薬の開発につながったのである。また、遺伝子解析が薬の開発に直接関連したわけではないが、最近新たに糖尿病の経口治療薬としてラインアップに加わり、またたくまに主要な位置を占めるようになったものにsodium glucose cotransporter 2 (SGLT 2)阻害薬がある。この薬は19世紀前半にリンゴの樹皮から発見されたフロリジンが起源で、19世紀後半にはフロリジンが尿糖を誘発することが知られていた。腎では原尿に含まれるブドウ糖を近位尿細管で再び再吸収するが、そのうちの90%を担っているのがSGLT 2であり、血糖が正常にもかかわらず尿糖が陽性となる体質を有する遺伝性腎性糖尿の人はこのSGLT 2をコードする遺伝子に変異を生じていることが明らかになっている。

PCSK 9阻害薬にしてもSGLT 2阻害薬にしても、遺伝性の疾患や体質を薬剤によって模倣することにより、必ずしもその遺伝子が発症に関係していない多くの患者の治療を行おうというのである。いまだ

に原因の明らかでない遺伝性疾患は3,000種以上もあると言われており、原因遺伝子の探索が精力的に行われている。今後新たに見つかる原因遺伝子の中にも、多くの患者を救う新規治療のヒントとたくさん隠されていると予想され、これらは企業にとっても、国家にとっても大きなビジネスチャンスといえることができる。

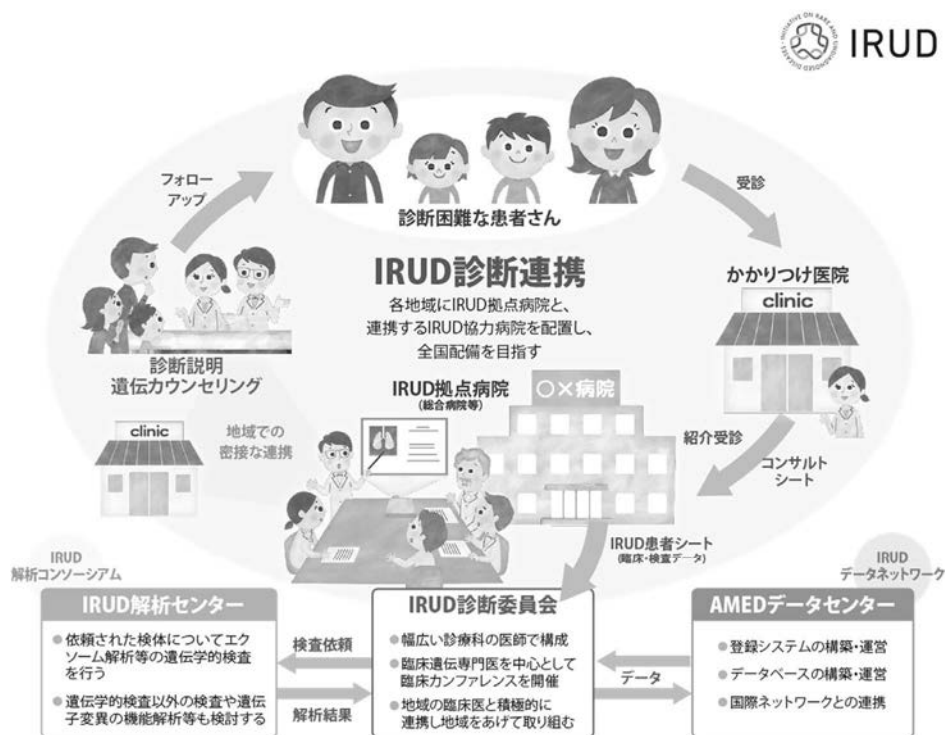
IRUDの概要（図1）

IRUDでは、全国各地域に拠点病院を設定し、そこにIRUD診断委員会を組織して全国を網羅するエントリー体制、データベース入力を整備している。未診断患者がいた場合、かかりつけ医は専用のコンサルトシートを用いてIRUD拠点病院に患者情報を送付する。紹介基準としては、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が認

められる場合を含む）。とされている。拠点病院では各領域の専門家によるIRUD診断委員会が組織されており、ここで紹介された患者について検討を行う。既知の疾患の可能性が考えられたり、さらなる情報が必要と判断されたりした場合には、紹介医にフィードバックを行い、診断確定の支援を行う。既存の疾患概念では説明できない症状を患者が有しており、IRUDでの解析対象と判定された場合には、かかりつけ医にその旨連絡が届き、かかりつけ医は医療連携を通じて患者を拠点病院に紹介する。拠点病院では、患者に対してIRUDの意義や限界を説明した上で、同意を得て採血を行い、検体を全国に数ヵ所設けられた解析拠点到送付する。解析センターでは全遺伝子を網羅的に解析して、原因を探索する。

現在のところ、検体の送付から解析結果の報告が届くまで約半年を要している。また解析によって診断が確定する割合は3～4割程度である。

図1 AMEDによるIRUD診療体制概念図



札幌医科大学におけるIRUD

札幌医科大学附属病院では、2015年のIRUD開始時から拠点病院として、院内に診断委員会を構成し、未診断症例の紹介を受けてきた。

北海道における医療の最大の問題点は、その広大な面積と低い人口密度による医療偏在であり、これはIRUDが対象とする希少疾患、未診断疾患患者においては特に深刻な問題となる。IRUDでは上述のように、かかりつけ医から拠点病院に該当患者の情報提供が行われ、診断委員会において解析対象とされた場合に患者が拠点病院を受診し、説明と同意の

もとに解析が行われる流れとなっている。しかしながら、解析対象となる患者はしばしば重症で、居住地から拠点病院への受診そのものが容易でない。また、北海道では地域の広さから病院間の連携も必ずしも十分ではない。

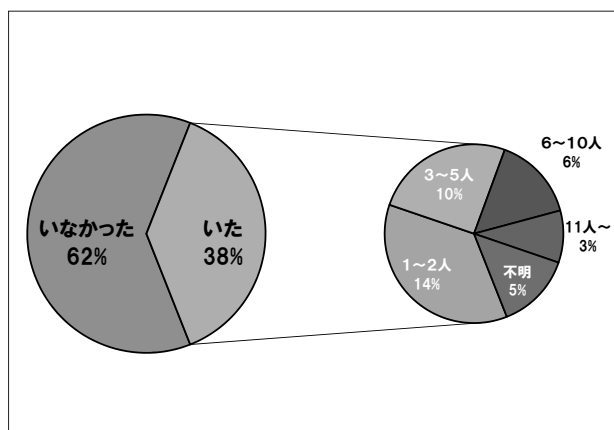
このため札幌医大IRUDでは、道央・道南ブロックに協力病院をおき、遠隔地に居住する希少疾患患者・未診断疾患も負担なくIRUDに参加でき、ひいてはその結果による便益を享受できる体制（HokkaIRAD）を構築している。具体的には協力病院は地域のハブとして機能し、かかりつけ医からの

一次紹介を受け付ける。協力病院からは受診した患者の臨床情報を規定のフォーマットによって札幌医大病院に送付する。もちろんかかりつけ医から直接札幌医大病院に患者の情報提供（紹介）を行うこともできる。診断委員会での検討の結果、解析対象と判定された患者は、患者の居住地や身体状況により、札幌医大病院もしくは協力病院に受診し、IRUDに関する説明を受ける。説明や同意の取得はトレーニングを受けた臨床遺伝専門医もしくは認定遺伝カウンセラーが担当するが、患者が遠隔地の協力病院を受診して説明を受けることを希望する場合は、札幌医大に在籍する臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが協力病院に出張して説明や同意の取得を行う（IRUDでは協力病院のスタッフによる同意取得・検体採取を認めていない）。同時に各地域の協力病院は、郡市医師会など地域の医療ネットワークを通じて、よりきめ細かいIRUDの周知に努める。

こうした体制により、地理的ハンディのある北海道においても、居住地に関係なく希少疾患・未診断疾患患者がIRUDに参加でき、これによって最終的により良い医療を受ける機会が高まることが期待される。

なお、IRUDでは全国で37の拠点病院が選定されているが、道内では三大学がいずれも拠点病院となっており、未診断患者の受け入れを行っている。患者受け入れやスタッフの出張による同意取得・検体採取などは拠点病院ごとに体制が異なるので直接問い合わせていただきたい。札幌医大病院のIRUDの体制やかかりつけ医からの紹介の方法などは札幌医

図2 過去3年間に最終的に診断が確定しなかった患者の有無とその人数



おわりに

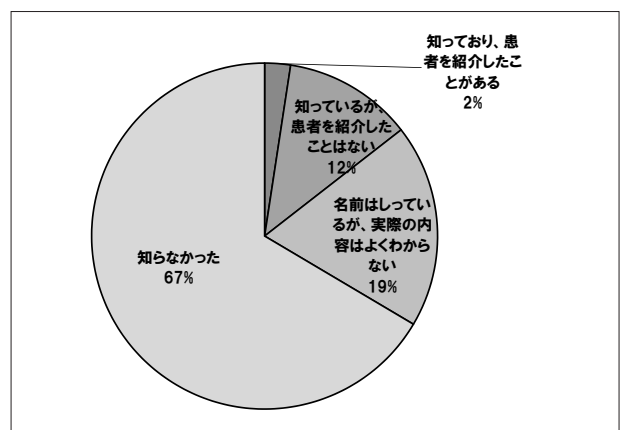
IRUDは開始から4年を経て全国的な体制整備がほぼ完了し、今後のさらなる発展が期待されるプロジェクトである。このプロジェクトにより、診断が

大病院臨床遺伝センターのホームページ (<http://web.sapmed.ac.jp/genetics/irud/>) で詳細を案内している。コンサルトシートもここからダウンロードできる。

IRUDに関する認知度

筆者は、これまでも北海道医師会と連携しながら、道内医療機関、医療関係者へのIRUDの周知に努めてきた。これまでも北海道医誌にパンフレットをとり込み全会員に送付するなどしている。しかしながら、まだ十分な認知が得られているとは言えないのが現状である。筆者らは、2018年11月に、北海道医師会の協力を得て、道南・道央ブロックの郡市医師会を対象に、未診断症例経験の有無、IRUDに対する認知度、IRUDの利用（紹介）意欲を調査した。内訳はA会員1,872名、B1会員412名の計2,284名であり、FAXでの回答を求めた。回答では、過去3年間に診断名が確定しなかった患者がいたという回答が38%あり、その人数の内訳をみると、9%の会員は過去3年間に6名以上の最終的に診断が確定しない患者を診療していた（図2）。一方、IRUDについての認知度に関する質問では、67%が知らなかったと回答しており、未診断患者が6名以上いた医療機関でも65%はIRUDを認知していなかった（図3）。今後、診断のつかない患者がいた場合にIRUDを利用（紹介）しようと思うか、という質問には55%が「利用したい」と回答したが、41%は「わからない」と回答しており、まだIRUDの意義については十分な周知が得られていない現実が明らかになった。

図3 IRUDの認知



つかない希少難病の患者さんや家族が一人でも多く診断が確定し、適切な医療提供につながるとともに、医科学としても国家戦略としても世界的なゲノム医学時代潮流に遅れることなく、日本が先導的役割を持てることに期待したい。