



2022 年 4 月 5 日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

未診断疾患の解決に向けて 「全国どこにいても・誰でも」診断できる体制が確立

医学が進歩した現代にあっても、依然として原因が不明である疾患は少なくありません。遺伝性疾患のデータベースである OMIM によると、登録されている 9,000 あまりの疾患の実に 1/3 が原因不明となっています。また、原因が分かっていたとしても、非常に希少だったり、病気の症状が複雑であったりすることから、あちこちの病院を巡ってさまざまな検査を行ったとしても、診断さえついていない患者さんが世の中にはたくさんいらっしゃいます。

わが国では 1972 年に難病対策要綱が策定され、世界に先駆けて希少・難治性疾患の克服に取り組んでおり、着実な成果を挙げてきています。しかし、2015 年と 2016 年に行われた日本医療研究開発機構 (AMED) の調査では、全国で 37,000 人以上の患者さんが診断さえついていない、いわゆる「未診断疾患」であるというデータも得られています。このような「未診断疾患」の解決は世界的な潮流であり、各国が協力して研究を推進する体制が構築されています。本邦でも、2015 年に AMED の基幹プロジェクトとして未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases : IRUD) が発足しました。IRUD の目標は、① 全国どこにいても・誰であっても IRUD に参加できる体制を作る、②網羅的ゲノム解析に代表される革新的な技術を活用して診断を確定する、③国内外でデータを共有 (データシェアリング) して利活用する、ことにより、未診断疾患の解明・克服をめざすことです。このたび、IRUD はこれらの目標を達成し大きな成果を上げることができ、その 6 年間の活動と成果を発表しました。

本研究成果は日本時間 2022 年 3 月 23 日に、雑誌「Journal of Human Genetics」オンライン版に掲載されました。



IRUD体制図

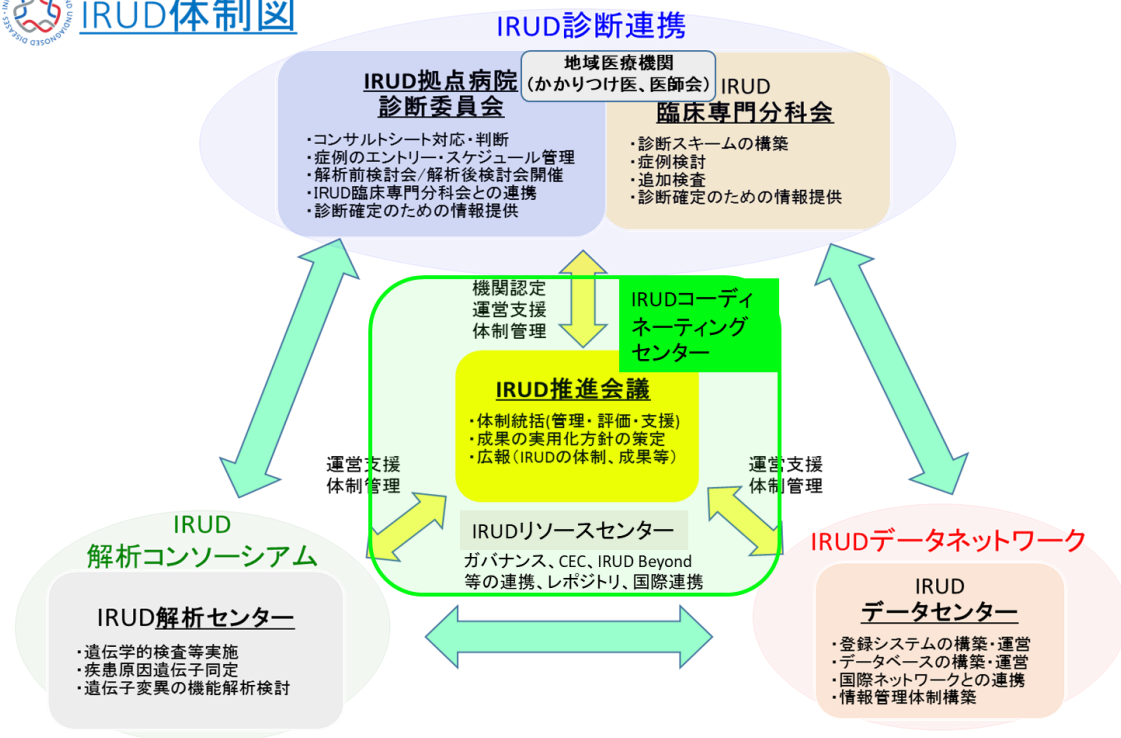


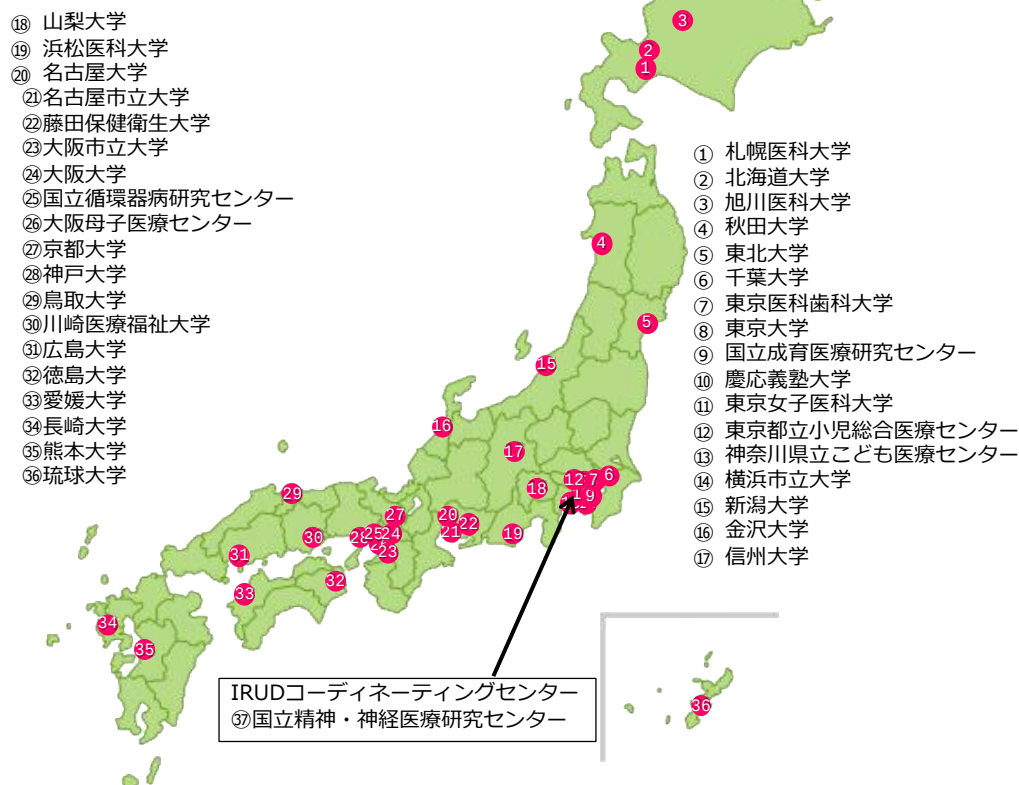
図1 IRUD体制

IRUDは、中央倫理審査体制が確立しており①IRUD診断連携、②IRUD解析センター、③IRUDデータセンターを3つの柱とし、④IRUDコーディネーティングセンターが全体のマネージメントを行うことが特徴です。

■研究の成果

2021年3月終了時点で、全国37の拠点病院・15の高度協力病院・398の協力病院、計450施設がIRUD診断連携に参加しました。また、5施設の解析センター・1施設のデータセンターが設置されています。全体を統括するコーディネーティングセンターは国立精神・神経医療研究センターが担当しました。また21専門分野において臨床専門分科会が構成され、524名の専門家が参加しました。このようにして、希少・未診断疾患の「全国どこにいても・誰でも」診断できる体制が確立しました(図2)。

IRUD拠点体制地図



臨床専門分科会				
小児科			産科	神経・筋
一般	先天代謝異常	先天異常		
65名	5名	12名	44名	50名
呼吸器	循環器	消化器	腎・泌尿器	分泌代謝
5名	26名	32名	27名	30名
血液	アレルギー・リウマチ	免疫不全	骨	皮膚
21名	19名	11名	17名	20名
眼科	耳鼻科	歯科	精神科	臨床遺伝
18名	26名	10名	12名	50名
地域医療（医師会）	合計 524名			
24名				

図2 RUD拠点体制地図・臨床専門部会参加者数

6年間のIRUDの活動により、6301家系18136名がIRUDに参加し、5136家系の解析が完了し、2247家系で原因が確定しました（図3）。診断率は43.8%です。諸外国の同様のプロジェクトを超える高い診断率が得られました。また657遺伝子で1718種類の変異が同定され、日本の希少・未診断難病の遺伝学的背景が初めて明らかとなりました。この中で1113種類(64.8%)が新規の変異でした。疾患の新しい原因遺伝子や、新たな疾患概念も数多く発見しました。これまで疾患との関連が知られていなかった24遺伝子が新たな原因遺伝子として同定されました。また、新たな疾患概念として4疾患が発見され、12疾患において新たな臨床像が確認されました。

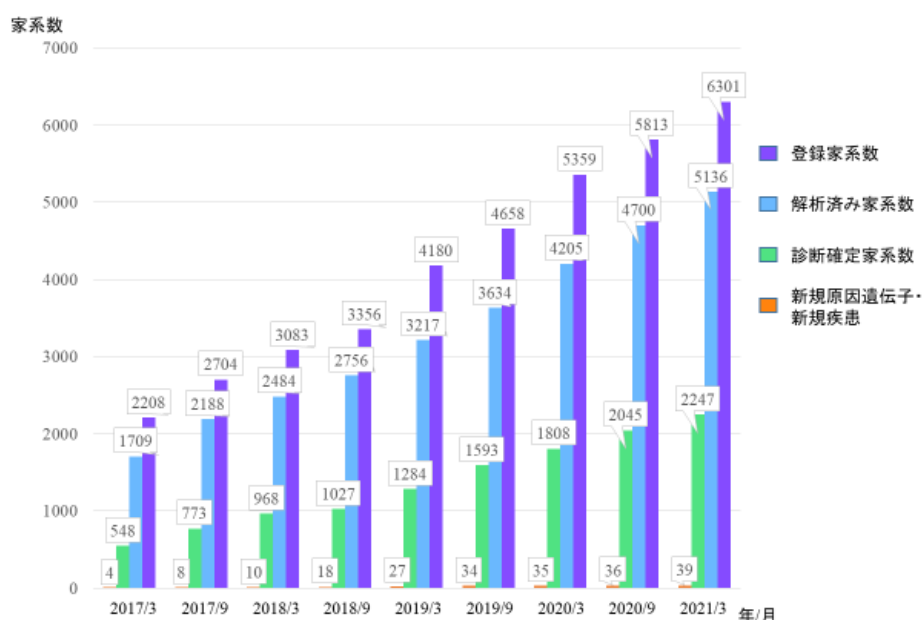


図3 参加家計数の変移

さらに、人材育成においても大きな成果を達成しました（表1）。2018年度から2020年度にかけて、189名が施設内、60名が他の施設で昇進し、156名が臨床遺伝専門医、79名が認定遺伝カウンセラーの資格を取得しました。

表1 IRUD 人材育成

IRUD人材育成 (2018、2019、2020年度)				
対象	内容	2018年度	2019年度	2020年度
全体	他施設に栄転	26	34	0
全体	施設内で昇進	78	87	24
全体	遺伝医学関連施設(拠点病院を含む)の常勤に就職した	12	47	8
全体	遺伝子関連企業に就職した	10	5	0
全体	学会賞を授与された	21	24	1
全体	臨床遺伝専門医を新たに取得した	56	62	38
全体	臨床遺伝専門医制度に基づく研修を行った	534	496	193
全体	認定遺伝カウンセラーを新たに取得した	17	50	12
全体	認定遺伝カウンセラー制度に基づく研修を行った	164	191	55
全体	未診断疾患・難病の診療を担当した	2615	1685	347
全体	未診断疾患・難病の研究を担当した	1273	1107	249
全体	未診断疾患・難病の教育を担当した	924	662	139
全体	IRUD診断委員会のメンバーとして運営に関わった	1419	1154	377
全体	IRUDコーディネーターを担当した	174	146	47
全体	ゲノム情報解析(Dryの解析)にバイオインフォマティクソンとして専任した (non-MD)	32	38	4
全体	ゲノム情報解析(Dryの解析)にバイオインフォマティクソンとして専任した (MD)	64	65	5
全体	IRUDに関連した研究で学位を取得した	20	25	6
全体:国際連携他	国際学会で演題発表した (2020年度より調査)			26
全体:国際連携他	海外との共同研究から論文発表した (2020年度より調査)			35
全体:Exchange	IRUD Exchangeによるデータシェアリングに携わった	46	33	67
全体:Exchange	IRUD Exchangeによるデータシェアリングのプロセスを実習した	24	11	46
全体:Exchange	IRUD Exchangeから国際研究をスタートした (2020年度より調査)			12
拠点病院	IRUD診断委員会(解析前検討)に参加した	1033	895	558
拠点病院	患者さんへの説明・同意取得に携わった	453	417	460
拠点病院	IRUD診断委員会(解析後検討)に参加した	589	567	573
拠点病院	患者さんへの結果説明に携わった	470	415	437
拠点病院	HPOによる表現型記載に携わった	237	555	446
拠点病院	IRUD診断連携のプロセスを実習した	330	258	68
解析C	全エクソーム解析データの取得に携わった	72	108	26
解析C	全エクソーム解析データの分析に携わった	91	125	28
解析C	解析結果に関して臨床医とのやりとりに関わった	92	121	30
解析C	全エクソーム解析のプロセスを実習した	31	28	15

■研究の意義と展望

1. IRUD の最大の意義は、これまでどこの施設にかかってもどんな検査をしても診断がつかなかった 2247 家系もの患者さんの診断を確定したことです。同定した原因遺伝子は 657 種類にのぼり、そのうち約半数は 1 家系のみ認められた極めて希な疾患です。さらに、新しい原因遺伝子や新しい疾患を多数発見したことも顕著な業績です。
2. このことは、わが国の稀少・未診断難病の遺伝学的背景を初めて多数例で明らかにしたものであり、遺伝学的検査の診療実装などゲノム診療の発展に大きく貢献します。
3. 診断の確定は最適な診療の第一歩であり、治療に直結し著明な効果が得られた例も報告されています。さらに IRUD の成果を使ってそれ発展させるプロジェクト IRUD Beyond によって、動物モデル、iPS 細胞、ゲノム編集などを活用した病態解明・治療法開発の研究が進んでいます。
4. IRUD のデータは国際標準に準拠する IRUD Exchange により国内外の研究者とデータシェアリングされ診断の確定などの成果が出ています。得られたゲノム情報やリソースも公的データベースで登録・保管され、広く活用できるようになっています。

5. 難病とゲノムについての医療や研究に関わる非常に多くの人材育成に貢献しました
6. 全国どこにいても、誰であっても未診断に苦しむ患者さんが参加できる体制が構築され、地域医師会も参加して小児から成人に至るまでのスムーズな流れ（移行医療 transition medicine）が実現しています。
7. 海外の類似のプロジェクトと比べても極めて低額の予算で大きな成果を上げております。
8. 稀少・未診断難病の原因遺伝子変異の同定は、類似の症状を呈する非常にコモンな疾患の病態の解明や治療法の開発に役立っています。さらに正常な人体の機能の解明にも重要です。

IRUD は、全国を網羅する希少・未診断疾患の診療・研究体制を確立し、当初の目標を大きく超える成果を達成して、希少・未診断疾患の診療・研究・教育に大きく貢献しました。しかし、まだまだ未診断に苦しむ多くの方々が多数残っており、IRUD のさらなる発展が期待されます。

■おわりに

IRUD には、医師・ゲノム研究者・遺伝カウンセラー・コーディネーター・データサイエンティスト・研究補助員・事務局担当者など多様な職種が携わっており、第 1 期 IRUD には 330 名、第 2 期 IRUD には実に 750 名のメンバーが名を連ねています。今回の研究成果は、すべての IRUD メンバーと日本医療研究開発機構や厚生労働省、IRUD に参加された 2 万人近い患者さん・ご家族の協働作業があって初めて達成できたものです（“microattribution”）。ここに深く感謝の意を表し、今後のご協力、ご支援をお願い申し上げます。

■原著論文情報

- ・ 論文名 :Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures
- ・ 著者:Yuji Takahashi¹, Hidetoshi Date, Hideki Oi, Takeya Adachi, Noriaki Imanishi, En Kimura, Hotake Takizawa, Shinji Kosugi , Naomichi Matsumoto, Kenjiro Kosaki, Yoichi Matsubara, IRUD Consortium, Hidehiro Mizusawa
- ・ 掲載誌:「Journal of Human Genetics」
- ・ <https://www.nature.com/articles/s10038-022-01025-0>
- ・ doi:10.1038/s10038-022-01025-0

■研究経費

国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業
日本医療研究開発機構（AMED）研究費

■お問い合わせ先

【研究に関するお問い合わせ】

国立精神・神経医療研究センター

IRUD コーディネーティングセンター事務局

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL：042-341-2711（代表）

Email：irud(a)ncnp.go.jp

【報道に関するお問い合わせ】

国立精神・神経医療研究センター 総務課広報係

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL：042-341-2711（代表） FAX：042-344-6745

Email：ncnp-kouhou(a)ncnp.go.jp

※E-mail は上記アドレス(a)の部分を@に変えてご使用ください。