

難病領域における全ゲノム医療 推進の目的・必要性

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター

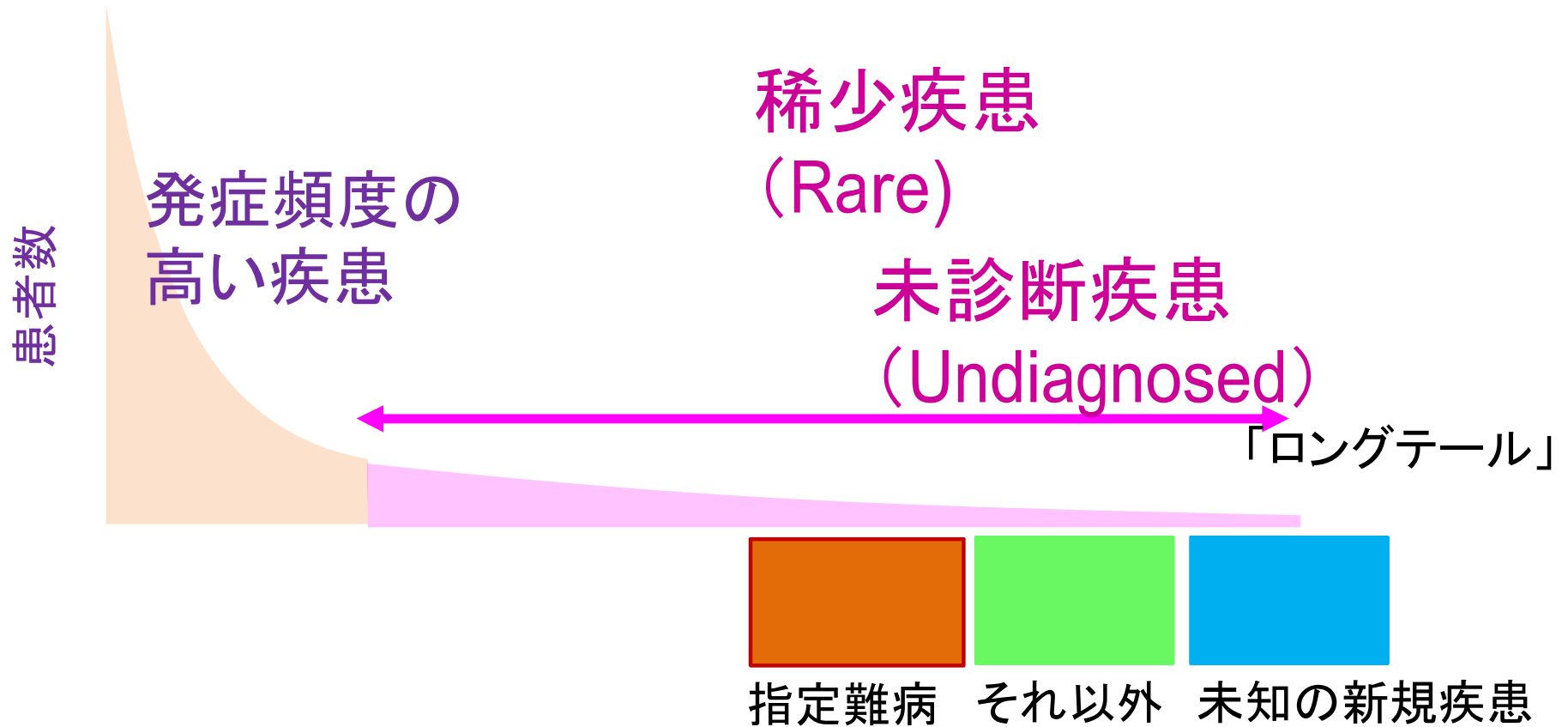
日本先天異常学会理事長

日本・米国臨床遺伝専門医

小崎健次郎

希少疾患領域の特徴

頻度の低い疾患が多数存在→診断が困難



研究者の視点からみた単一遺伝子病の研究課題と未診断疾患の位置づけ

従来のアプローチ

臨床的に既に確立した疾患の原因遺伝子の同定

未診断疾患

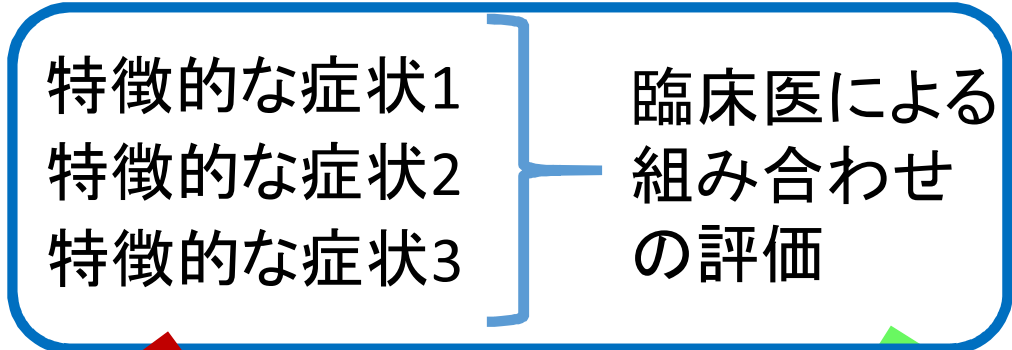
既存の疾患概念にあわない患者群からの新規疾患概念の確立

| R: 臨床的に既に確立した疾患 | | U: 未診断疾患 |
|---------------------|---------------------|----------------|
| 疾患原因遺伝子同定済み | 疾患原因遺伝子が未同定 | 原因遺伝子不明 |
| ~5000 disease/genes | ~3000 disease/genes | ~15000遺伝子のいずれか |

指定難病   それ以外

患者さんの視点からはどのカテゴリーも「未診断状態」となりうる

難病領域における網羅的遺伝子検査の有用性 必要性



特定の診断名が
想起可能



想定される
原因遺伝子の解析
(単一遺伝子解析
ないしパネル解析)

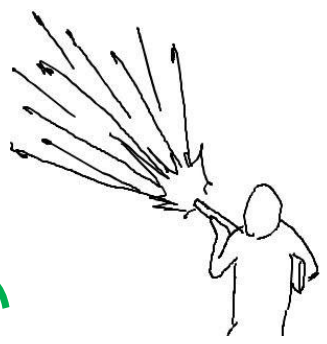


確定診断

特定の診断名が
想起不可能



全遺伝子の網羅的
な解析
(エクソーム解析ない
全ゲノム解析)



探索的診断

なぜ今、世界は全ゲノム解析に向かっているのか

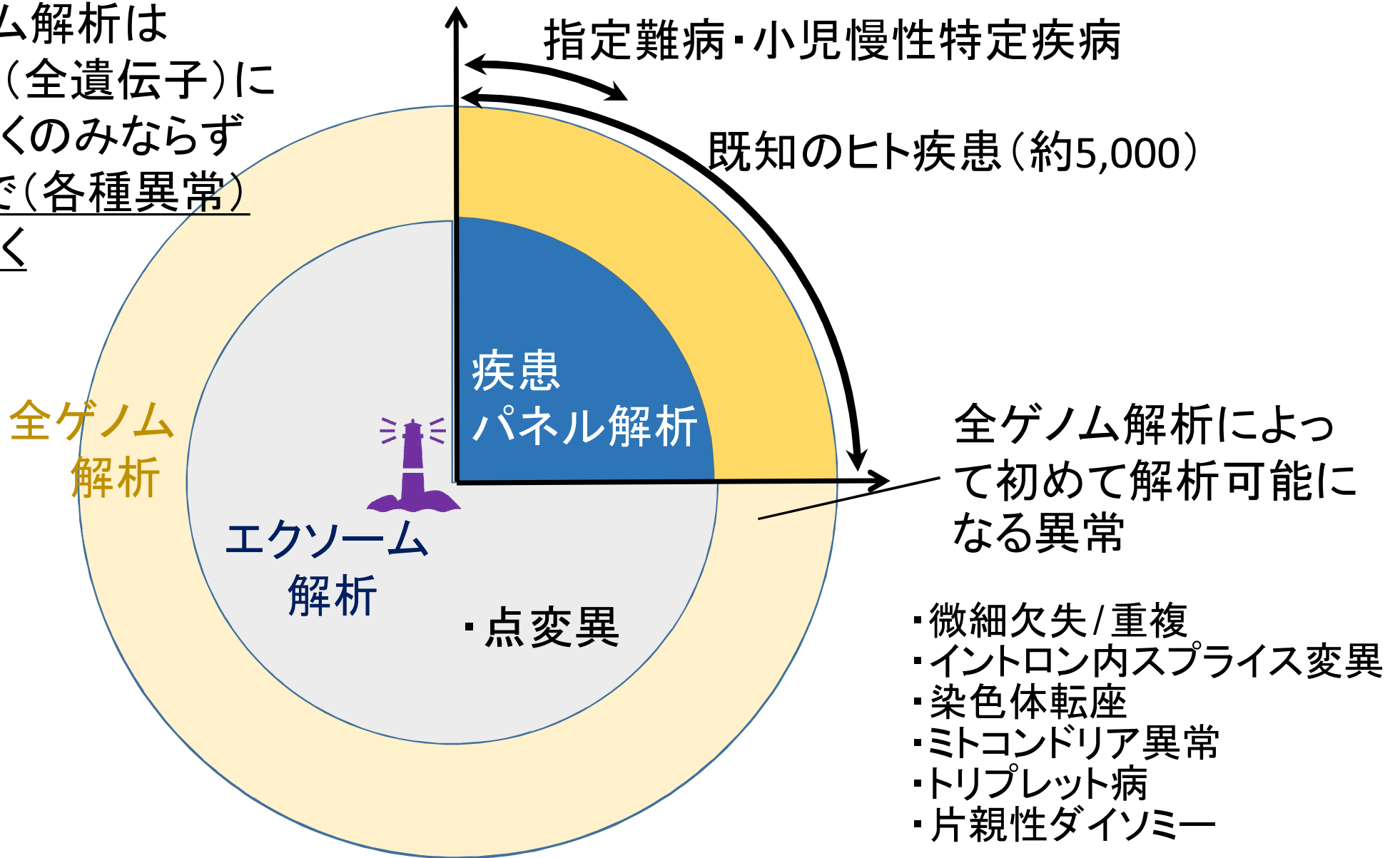
- なぜ、パネル解析ではなく、エクソーム解析や全ゲノム解析を使うのか？

⇒解析対象遺伝子が固定されたパネル解析では
新規疾患原因遺伝子が同定されている状況に対して

- なぜ、エクソーム解析ではなく、全ゲノム解析を使うのか？

⇒価格が同程度の水準にもかかわらず、
変異の検出感度が格段に向上するため

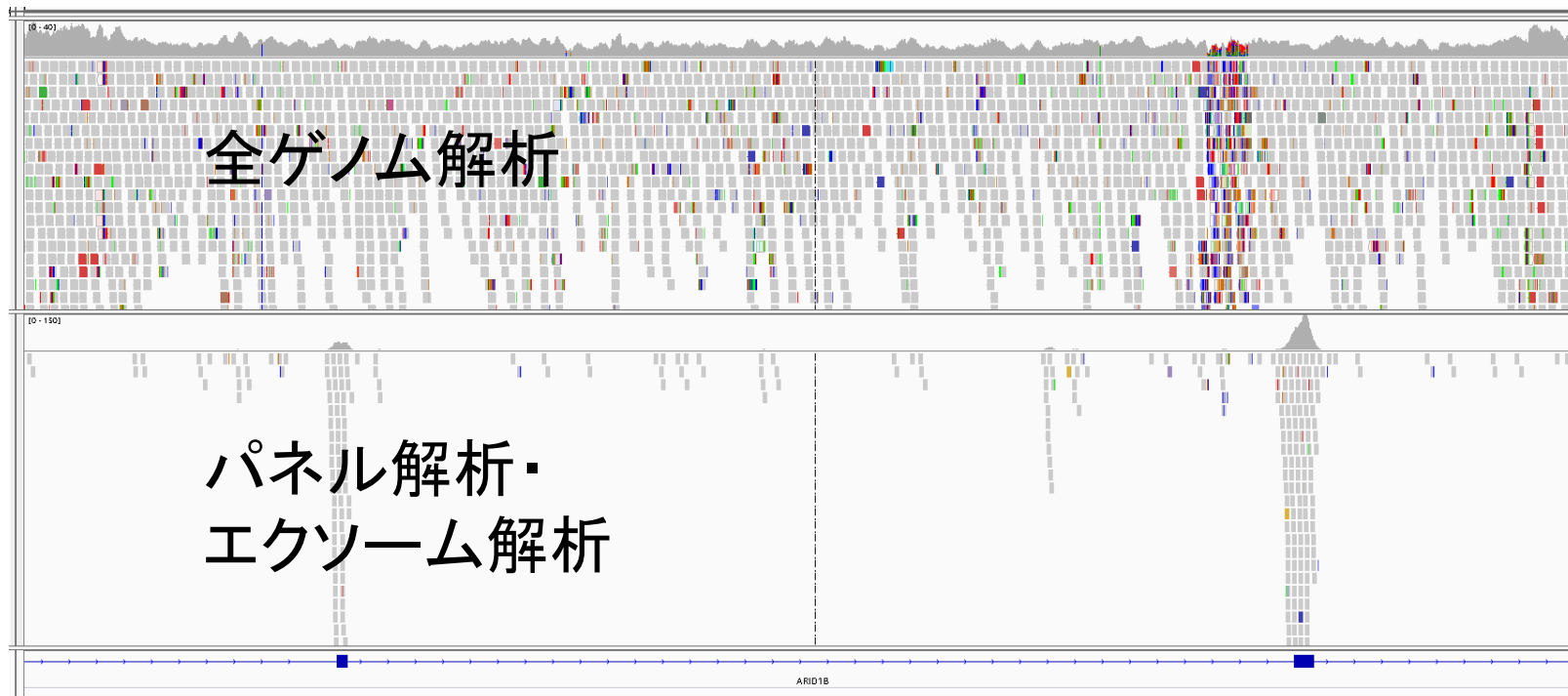
全ゲノム解析は
全方位(全遺伝子)に
光が届くのみならず
遠くまで(各種異常)
光が届く



全ゲノム解析は、各種の遺伝子異常を検出可能

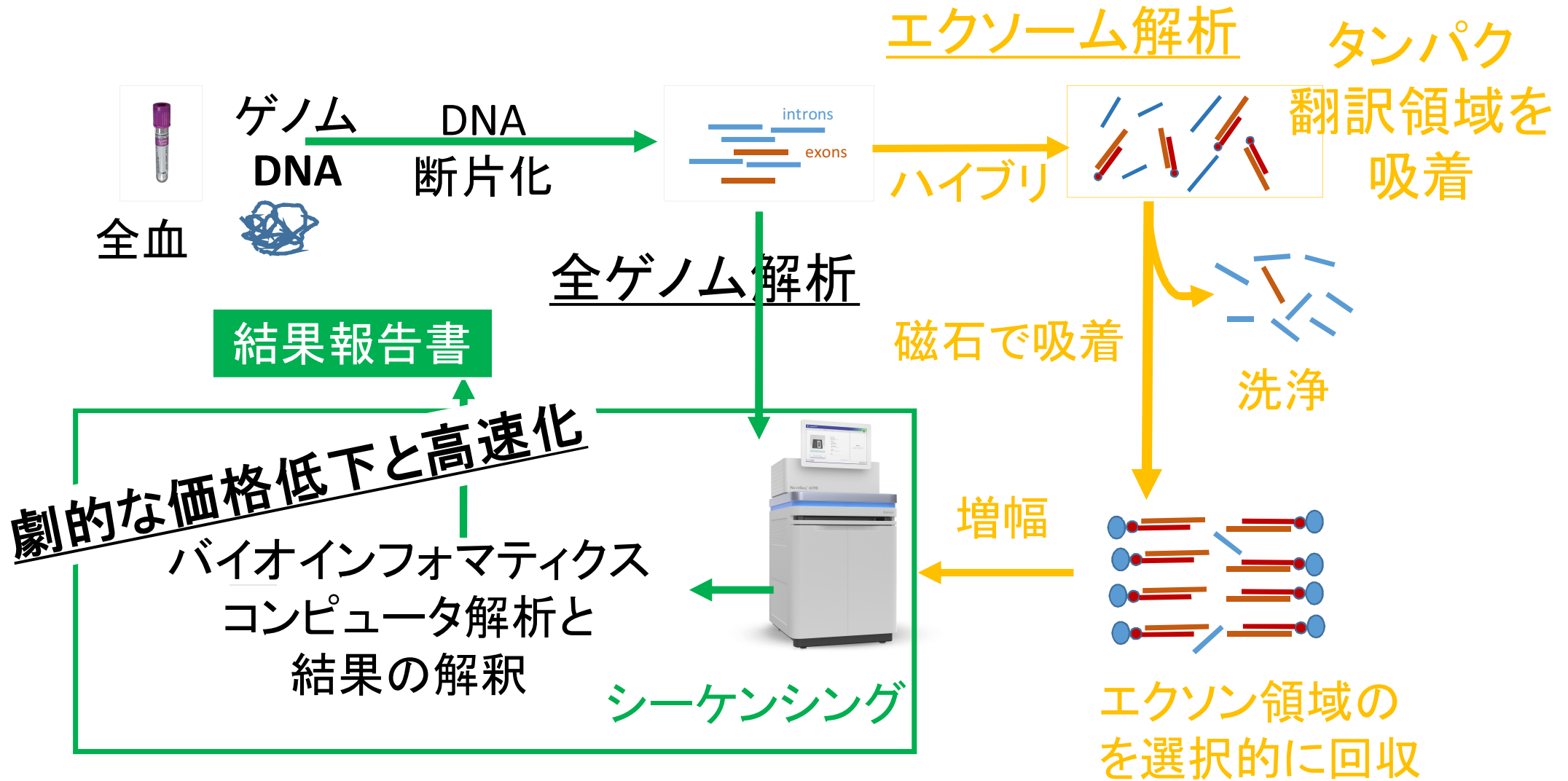
| | 疾患 パネル | エク ソーム | マイクロ アレイ | サザン ブロット | Gバンド 染色体 | FISH | 全ゲノム |
|---------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|------|------|
| 点変異 | ★ | ★ | | | | | ★ |
| 欠失/重複 | | | ★ | | | (★) | ★ |
| 繰り返し配 列 | | | | ★ | | | ★ |
| 転座など | | | | | ★ | | ★ |
| イントロン 内の異常 | | | | | | | ★ |
| ミトコンドリ ア異常 | | | | | | | ★ |

全ゲノム解析とエクソーム解析の粒度の比較

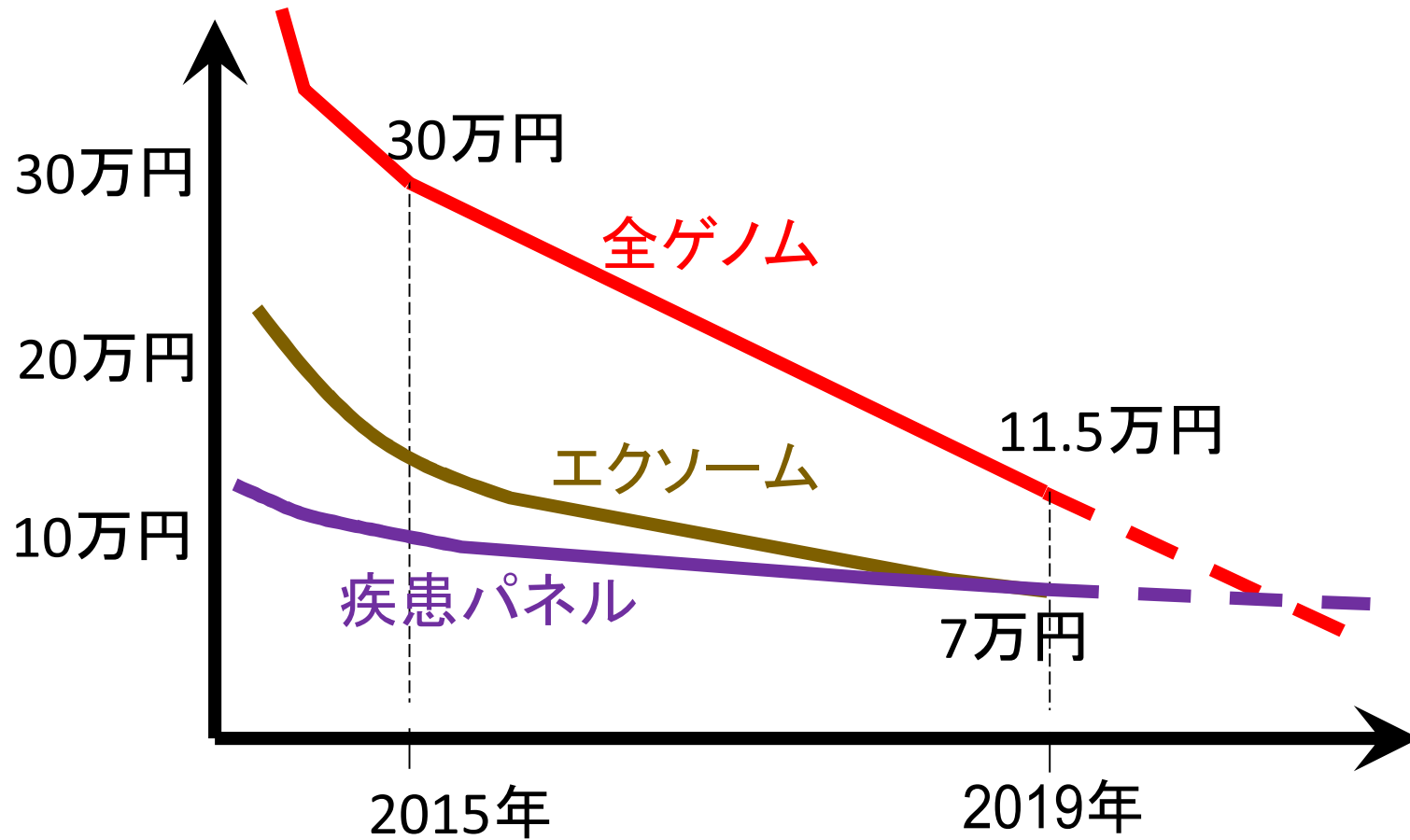


欠失の両断端がIntron領域に存在していたため、エクソームでは異常が見つからず、全ゲノム解析で初めて異常が検出された例

全ゲノム解析 と エクソーム解析の手順の差



検体あたりの全ゲノムおよびエクソーム・疾患パネル解析費用の低下速度と損益分岐点



Genomics England=100K-UK 100,000 Genomes プロジェクト完了 2019年3月

● 当初の計画(臨床検体を用いた全ゲノム解析で世界を先導する企図)
70,000 patients and family members nationally into the rare disease arm and
over 30,000 cancer samples

● 104778検体のエントリー

稀少疾患 81703検体 約27000患者
トリオ(患者+父+母)の3つ組

がん 23705検体 約11000患者
がん組織+正常組織の2つ組

⇒全数の7割が稀少疾患患者の解析に充てられた
エントリー初期の患者の診断率は25%



2018/12/4 @慶応医学部
Mark Caulfield教授
(Chief Scientist)

全ゲノム解析・エクソーム解析の有用性 (米国未診断疾患ネットワークUDN)

- 20 カ月の期間に UDN に紹介された患者を評価した。
- 患者は、医療提供者から徹底的な評価を受けたにもかかわらず、未診断の病態を有することを要件とした
- その後完全な評価を受けた患者における診断割合を明らかにし、診断が診療に及ぼす影響を観察した。
- 382 例のうち 132 例で診断が確定し、診断割合は 35%であった。

N Engl J Med 2018; 379 : 2131 - 9

英国および米国の稀少・未診断プロジェクト

| | | 患者数 | 診断率 | 臨床データ |
|--------------------------|------------------------|---------|-----|--------------------------------|
| Genomics England (英国) | 全例全ゲノム | 約17000例 | 25% | NHS (英国国営医療サービス) のデータを活用 |
| UDN (米国) | 半数エクソーム + 半数全ゲノム | 382例 | 35% | NIH クリニカルセンター等に 入院精査 |

質の高い臨床情報が極めて重要⇒国民皆保険に裏付けられた日本に強み

未診断疾患イニシアチブ IRUD

全国
400
協力
病院



全国
37拠点
病院



解析
センター
5ヶ所
慶大
成育C
横浜市大
名大
阪大



IRUD 3年間の実績

2,756名 1016名で原因判明



新規疾患の発見 35疾患

診断確定数^(注1) 1,016家系
(proband)



49名

遺伝性指定難病
(全196疾患・823原因遺伝子)
(ミトコンドリア病は除く)

330名

重複666遺伝子

425名

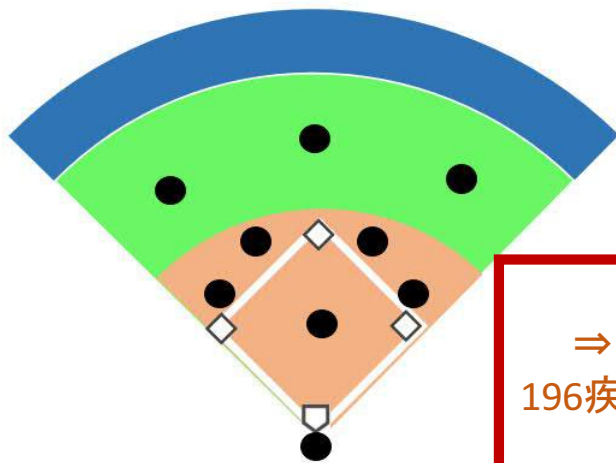


Orphanet^(注2) 収載希少疾患
(全3,733疾患・3,867原因遺伝子)
(2018年9月27日時点)

212名

いずれにも
該当しない疾患

IRUDの解析結果を野球の守備範囲に例えると...

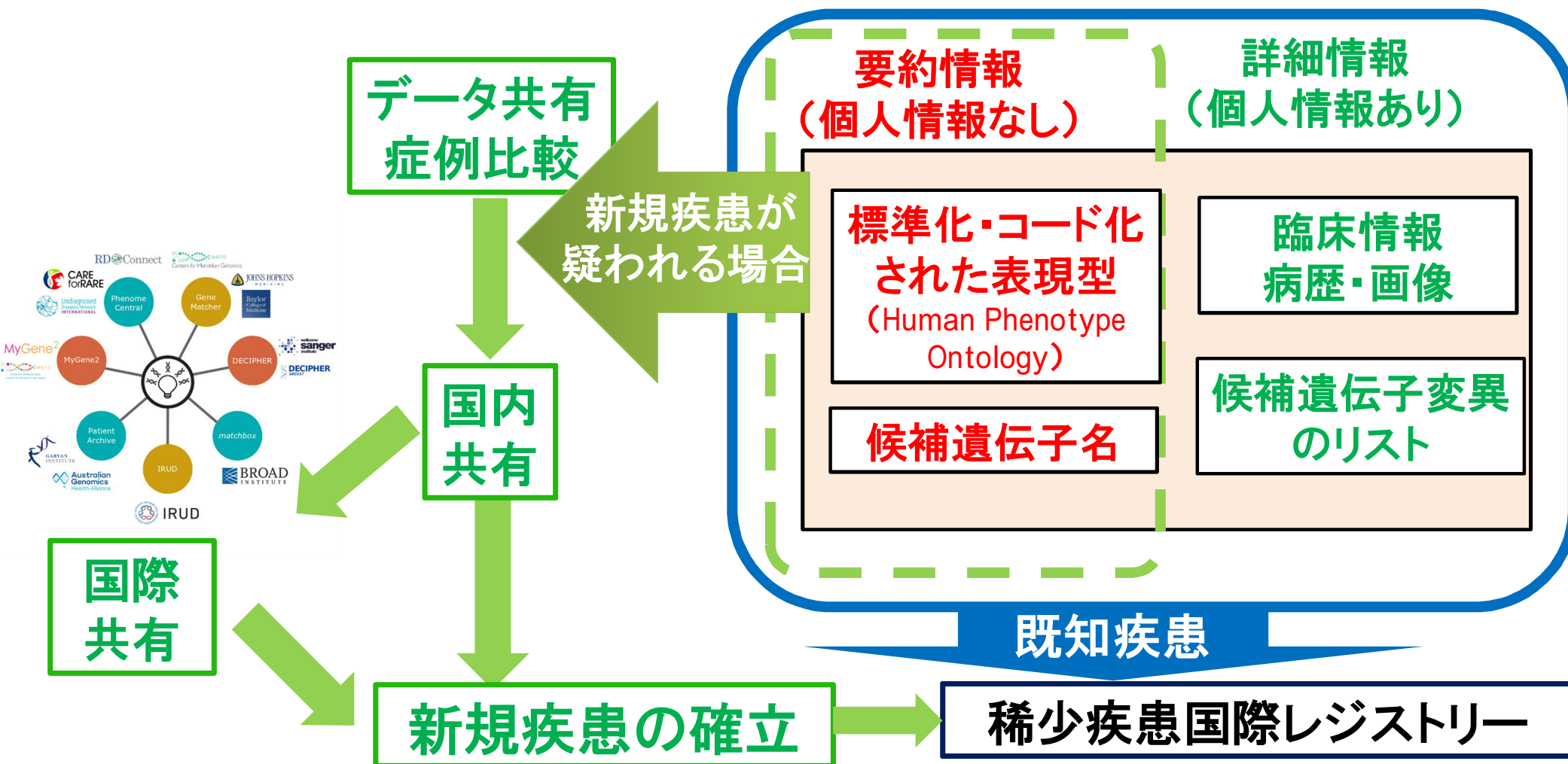


スタンド(ホームラン)
⇒未知・新規疾患群
患者212名

内野
⇒日本の指定難病群
196疾患・823遺伝子に相当
患者379名

外野
⇒EUの指定難病Orphanet
で取り扱われているが
日本の指定難病でない疾患群
3537疾患・3044遺伝子
患者425名

全国未診断疾患・稀少疾患のデータベース IRUD-Exchange (>2500)



IRUDで同定した*PDGFRB*の機能獲得性変異による新規疾患 (Kosaki Overgrowth syndrome)

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------|-------|-------|--------------------------|
| Age/sex | 14y/F | 17y/F | 2y/F | 15y/F | 10/M | 19/F | 55y | 6y | 9y | 14y |
| Country | JP | JP | JP | US | POL | US | FR | UK | NOR | AU |
| Over-growth | +4.8 SD | hands >5SD | +2.3 SD | +3.8 SD | BW 4460g | +6SD | + | + | | + |
| Scoliosis | + | + | - | + | + | + | + | | + | + |
| White matter lesion | + | + | + | - | + | + | + | n/a | n/a | n/a |
| Arachnoid cyst | + | - | + | + | + | + | + | n/a | n/a | |
| Dandy-Walker | - | - | - | + | - | + | + | | | + |
| Characteristic faces | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Thin skin | + | + | + | + | + | + | + | + | n/a | + |
| Intellectual disabilities | IQ95 | IQ73 ->40 | 106 | 64 | n/a | Normal | Normal | + | + | + |
| Other complications | Myo-fibroma | | Myo-fibromata | Pulmon Stenosis | | Coronary aneurysm | Cereb aneur | | | Coronary aneurysm |
| PDGFRB | P584R | P584R | W566R | W566R | P584R | W566R | P584R | P584R | W566R | W566R |

IRUDで同定した*PDGFRB* の機能獲得性変異による新規疾患の 国際連携による治療法の開発

Oncogene (2016) 35, 3239–3248
© 2016 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0950-9232/16
www.nature.com/onc

ORIGINAL ARTICLE

PDGFRB mutants found in patients with familial infantile myofibromatosis or overgrowth syndrome are oncogenic and sensitive to imatinib

FA Arts¹, D Chand^{2,3}, C Pecquet^{1,4}, AI Velghe¹, S Constantinescu^{1,4}, B Hallberg² and J-B Demoulin¹



© American College of Medical Genetics and Genomics

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Genetics
inMedicine

A patient with germ-line gain-of-function *PDGFRB* p.N666H mutation and marked clinical response to imatinib

Dinel Pond, MS¹, Florence A. Arts, MS², Nancy J. Mendelsohn, MD¹, Jean-Baptiste Demoulin, PhD², Gunter Scharer, MD, PhD¹ and Yoav Messinger, MD³

われわれの論文を読んだ
ベルギーの基礎研究者が
慢性骨髄性白血病薬
イマチニブの治療効果を示唆



PDGFRB p.Val665Alaによる
進行性の指趾の骨融解に対して
米国でイマチニブによる治療が開始。
1年間の治療で、大きな副作用なし。

ドラッグ・リポジショニングに成功

日本で難病・未診断疾患領域の全ゲノム解析を行う意義

- 全ゲノムの感度が高いことから国際標準となりつつある
- 全ゲノムコストが低下し、エクソームとの損益分岐点が近づいている
- 人口が日本の半分の英国で10倍の稀少疾患患者が解析が終了した
- 未診断疾患の網羅的解析の臨床的有用性がNEJMに掲載された
- 日本でもデータを生成し、世界と共有しなければ、世界のデータを共有させてもらえない
タダ乗りはできない⇒日本人の患者の不利益となる。
- わが国発の新規疾患が次々と発見されている。
- 発見された疾患の一部は国際協力により治療法の開発が進んでいる。
- 未診断疾患患者のゲノム解析は指定難病の施策の範囲外の患者を正しく診断し治療へ道筋にのせるための現在唯一の方法である。