

なぜいま、希少遺伝性疾患か？

国立成育医療研究センター・研究所

松原 洋一

希少遺伝性疾患研究についての誤解

希少遺伝性疾患 = 患者数が極めて少ない珍しい遺伝病

- × 多くの人に関係する「頻度が高い病気」には役立たない
- × 数少ない患者を救済する慈善医療
- × 収益性なし

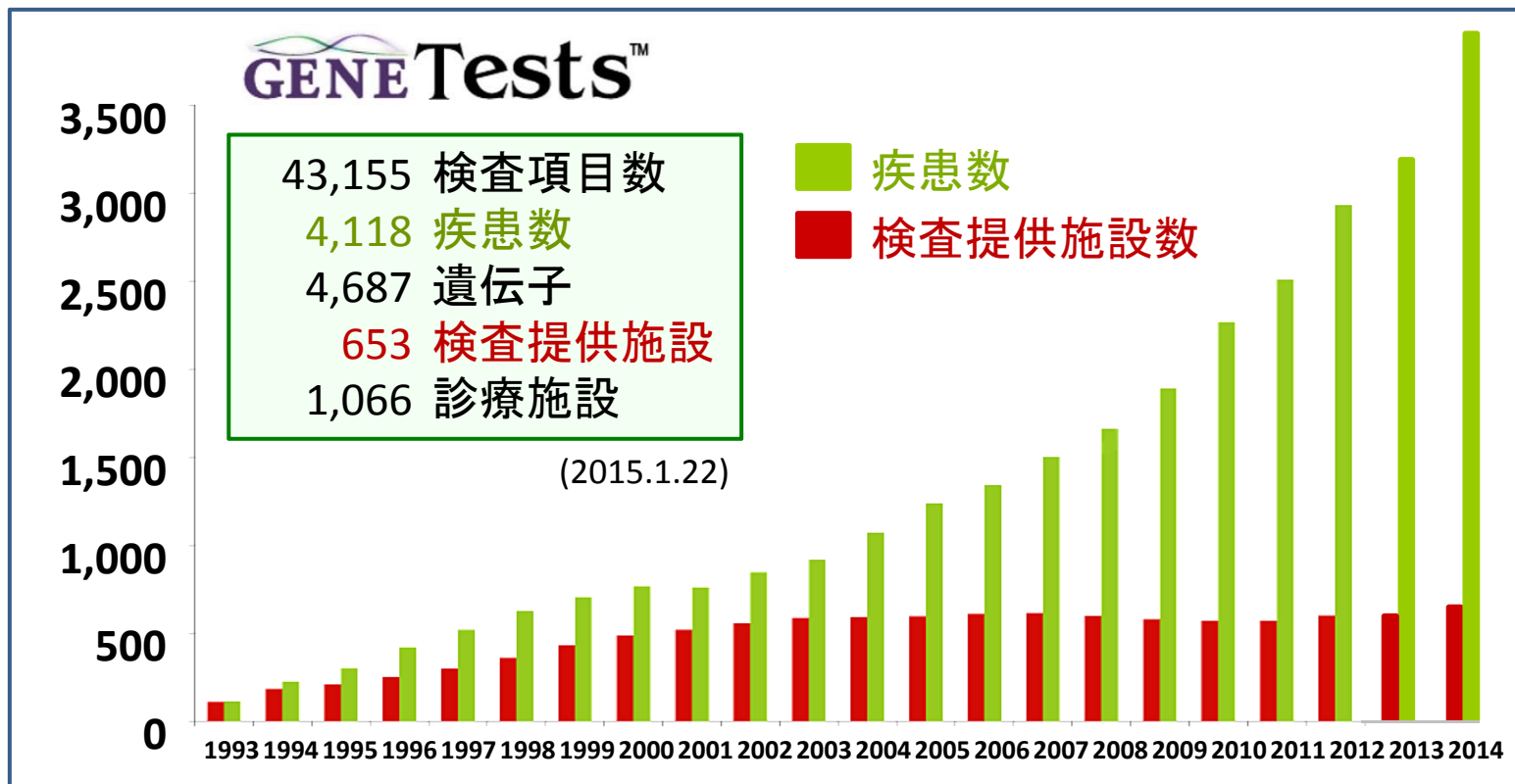
- 趣味の研究？
- 福祉事業？



希少遺伝性疾患に対する遺伝子検査は 重要な収入源

約 4,000種類 の疾患に対する検査をグローバルに提供

- ・ ハーバード大学、ベイラー医科大学、シカゴ大学、UCLAなど
- ・ 日本人研究者による研究成果も数多く含まれている





- ・ 保険収載はわずか**36種類**（検査会社は6種類のみ提供）
- ・ これまで大学などが多くの検査を無償で提供してきたが、もはや研究費で負担することは困難 → 存続の危機

D006-4 遺伝病的検査(3,880点)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー	シトルリン血症(1型)
ベッカー型筋ジストロフィー	アルギニノコハク酸血症
福山型先天性筋ジストロフィー	メチルマロン酸血症
栄養障害型表皮水疱症	プロピオン酸血症
家族性アミロイドーシス	イソ吉草酸血症
先天性QT延長症候群	メチルクロトニルグリシン血症
脊髄性筋萎縮症	HMG血症
中枢神経白質形成異常症	複合カルボキシラーゼ血症
ムコ多糖Ⅰ型	グルタル酸血症1型
ムコ多糖Ⅱ型	MCAD欠損症
ゴーシュ病	VLCAD欠損症
ファブリ病	MTP(LCHAD)欠損症
ポンペ病	CPT1欠損症
ハンチントン舞踏病	筋強直性ジストロフィー
球脊髄性筋萎縮症	隆起性皮膚線維肉腫
フェニルケトン尿症	先天性銅代謝異常症
メープルシロップ尿症	色素性乾皮症
ホモシスチン尿症	先天性難聴

グローバルな巨大製薬企業が、続々と希少疾患分野へ参入

サノフィ(Sanofi)社

- 2011 Genzyme社(米)を買収(1兆6800億円) → リソソーム病の治療薬
- 2014 Alnylam社(米)を買収 → 家族性アミロイド心筋症の治療薬

ロシュ(Roche)社

- 2013 Chiasma社(イスラエル)の臨床試験権利を買収 → 末端肥大症の治療薬
- 2014 InterMune社(米)を買収 → 特発性肺線維症の治療薬
- 2015 Trophos社(仏)を買収 → 脊髄性筋萎縮症の治療薬

グラクソ・スミスクライン(GlaxoSmithKline)社

- 2010 希少疾患部門を設立

ファイザー(Pfizer)社

- 2014 希少疾患研究部門を設立
ケンブリッジ、オックスフォード大学などと希少疾患コンソーシアム設立

希少遺伝性疾患研究から 様々な新しい治療薬が誕生(海外)

「頻度が高い病気」に対する新薬開発への手がかりを提供
(common disease)

希少疾患名	病因遺伝子	開発薬剤の適応症
大理石骨病	<i>TNFSF11</i>	骨粗しょう症
遺伝性腎性糖尿病	<i>SGLT2</i>	糖尿病
遺伝性 低コレステロール血症	<i>PCSK9</i>	高コレステロール血症

(1) 骨粗しょう症の治療薬

大理石骨病

- 全身性**骨硬化性病変** → 難聴、視力障害、重度の貧血
- 破骨細胞の先天性異常による骨吸収障害
- 病因遺伝子: *TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*、*TNFRSF11A*
(RANKL タンパクを産生) ←

RANKL蛋白の機能を抑えれば、骨を硬くできる



抗RANKLモノクローナル抗体の開発

骨粗しょう症治療薬

デノスマブ(アムジェン社)

(破骨細胞の働きを抑制)



(2) 糖尿病の治療薬

遺伝性腎性糖尿病

- 尿糖(+++)～血糖値は正常
- **症状なし(健康)**
- SGLT2変異(腎臓尿細管におけるグルコースの再吸収障害)

この病態を模倣すれば、余剰の糖を体外へ排泄できる



SGLT2阻害薬が、新しい機序の糖尿病治療薬として登場

サノフィ社



ブリistol
・マイヤーズ社

ノバルティスファーマ社



アステラス社

(3) 高コレステロール血症の治療薬

遺伝性コレステロール代謝異常症

- 高コレステロール血症の1家系を発見(フランス、2003)
PCSK9遺伝子に変異を同定(機能亢進型)、心筋梗塞・早期死亡
- 低コレステロール血症の1家系を発見(米国、2004)
PCSK9遺伝子に変異を同定(機能不全型)
症状なし(健康) LDLコレステロール = 14 mg/dl (!)

PCSK9遺伝子の機能を抑えれば、副作用なしにコレステロールが低下



新しい作用機序の高コレステロール血症治療薬の開発

- 臨床試験の第3相 (サノフィ、ロシュ、ファイザー、アムジェンなど)
- 向こう5年間で、2兆5千億円の市場予測
- *PCSK9* をノックアウトしたゼブラフィッシュは胎生致死

「頻度が高い病気」
の病因解明

希少遺伝性疾患研究が パーキンソン病の病因を解明

国内外の大規模ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

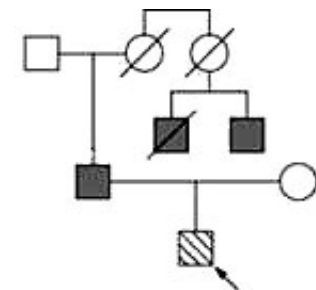
発見された 疾患感受性遺伝子	パーキンソン病 (孤発性) のなりやすさ (オッズ比)
<i>LRRK2</i>	2.4
<i>SNCA</i>	1.5
<i>PINK1</i>	1.1

希少遺伝性疾患ゴーシェ病の家系調査

ゴーシェ病遺伝子 (*GBA*) 変異の保因者は、
パーキンソン病に **6.5倍** なりやすい

(パーキンソン病患者の約7%が*GBA*遺伝子変異の保因者)

大規模GWAS研究では同定できなかった



J Med Genet. 41(12):937-40, 2004
N Engl J Med. 361(17):1651-61, 2009

海外で加速する希少遺伝性疾患研究



● 米国での研究体制

NIH内に **Office of Rare Diseases Research** が存在

希少疾患研究に対するNIHの研究予算: **毎年3,500億円**(2011~2015)

Undiagnosed Disease Program による希少遺伝性疾患の発掘

(http://report.nih.gov/categorical_spending.aspx)

● カナダ国内での研究連携体制

FORGE Canada Consortium (National Rare-Disease Gene-Discovery Project)

(<http://www.cpgdsconsortium.com/>)

● 欧州内での連携

EUが、希少疾患の治療および中央研究組織設立のために約50億円を拠出

ゲノム研究のために、70研究機関のデータを共有

(http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/media_releases/rare_diseases_press_release_130124.pdf)

● 国際的な連携

International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) (<http://www.irdirc.org/>)

メンバー資格は、5年間で10億円以上を希少疾患研究費に充てているfunding organizationと患者支援団体に限定。

メンバー施設の所属国: Australia, Canada, China, EU, Finland, France, Germany, Georgia, Ireland, Italy, Korea, Netherland, Spain, UK, USA

→ 日本の研究者は、国際的な成果を挙げているにもかかわらず参加できていない

希少遺伝性疾患研究



「慈善医療」からグローバル市場を見据えた医療へ



国家戦略としての位置づけを

約3,000疾患の病因遺伝子が未同定 ～「**知財の宝庫**」



オールジャパンのコンソーシアム構築

実績を有する全国の小規模研究室の有機的連携

→ 情報共有と共同研究体制