

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 令和4年度 分担研究報告書
 難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

難病ゲノム医療における協力医療機関の体制に関する検討

研究分担者：竹内 勤 慶應義塾大学 医学部

研究要旨

ゲノム医療を提供する医療機関に求められる要件は、基本診療科16、特定専門領域基本診療科4+特定専門領域の診療科が必要と考えられ、ゲノム医療に特化した拠点病院、中核拠点病院を整備することが望ましい。難病医療提供体制の中の難病ゲノム体制の位置付けについて、診療施設がカバーする疾患の特性や地域性などについて、さらに個々の疾患を対象として、具体的に検討を重ね、課題を抽出する必要がある。難病ゲノム医療とがんゲノム医療は、専門性の高い領域でありその貴重なリソースを活動できると効率の良い医療が展開できる。一方、難病ゲノム医療の対象疾患は当面単一遺伝子疾患とすることから、その希少性、遺伝性はがんゲノム医療と大きく異なる。この特性を踏まえた上で、難病ゲノム拠点病院に求められる役割とそこに設置される難病ゲノム医療エキスパートパネルの要件について検討した。

A. 研究目的 難病ゲノム医療提供体制とがんゲノム医療提供体制の異同を検討し、難病ゲノム医療拠点病院の役割とそこに設置されるエキスパートパネルの要件を検討する。

B. 研究方法 入手可能な難病医療提供体制、がんゲノム医療提供体制や各種がんゲノム医療拠点病院、がんゲノムエキスパートパネルなどの資料をもとに、がんゲノム医療と難病診療提供体制の異同や、難病ゲノム医療拠点に求められる役割を検討。

C. 研究結果

1. 難病医療提供体制：

1-a) 現場の体制 新難病法が制定されて以降、我が国の難病診療提供体制は、図1に示すように、難病支援機関（難病診療連携拠点病院、難病診療分野別拠点病院、難病医療協力病院）の3層構造からなり、難病医療連絡協議会を設置して連携している。この中で、紹介、指導、助言を求める場合には、その上位に国立高度研究センター、IRUD拠点病院、学会・研究会、難病診療連携拠点病院、難病情報センターなどが位置付けられている（図1）。

1-b) 難病診療連携拠点病院 2021年5月末日段階で、情報が入手できた47都道府県の難病診療連携拠点病院の設置状況を見ると、ほぼすべての都道府県で設置済みであるが、この時点で5都道府県が未設置であることがわかった。分野別の偏り、小児と成人のかたよりなど

はあるものの、概ね全国的に難病診療提供体制は整備されている状況になる（表1）。

図1 難病の医療提供体制

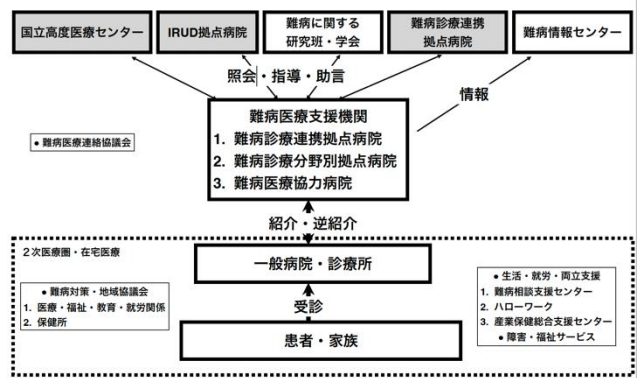
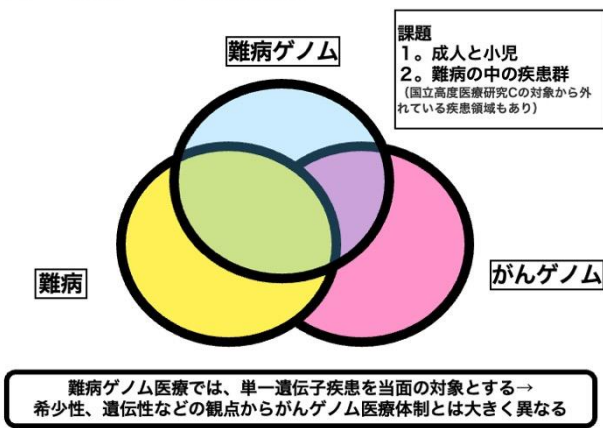


表1 難病診療連携拠点病院 (https://www.nanbyou.or.jp/entry/5215):全国77施設が都道府県で認定

都道府県	難病診療連携拠点病院	分野別拠点病院	医療協力病院	施設
北海道	旭川北極星医療C	札幌医科大学病院 (消化器・内科)		旭川市立病院 (複数)
青森	青森県立中央病院	札幌医科大学病院 (全分野)		市立青森病院 (複数)
岩手	岩手医科大学病院			弘前大学医学部病院 (全分野)
宮城	東北大学病院			高島市民病院 (精神科、内分科、消化器)
秋田	秋田大学医学部病院	秋田赤十字病院 (呼吸・脳)		済生会秋田病院 (複数)
山形	山形大学病院	国崎赤十字病院 (呼吸・脳)		公立甲府病院 (複数)
福島	福島大学病院	国崎赤十字病院 (呼吸・脳)	福島県立医科大学病院	国崎赤十字病院 (呼吸・脳)
茨城	筑波大学病院			法人(法人)立総合医療センター (複数)
栃木	栃木県立中央病院			栃木県立江原総合センター (複数)
群馬	群馬県立中央病院			群馬県立総合医療センター (精神・脳、呼吸器)
埼玉	埼玉医科大学病院			国立病院機構多摩病院
千葉	千葉大学医学部病院	千葉千葉東病院 (呼吸・脳)		埼玉総合医療センター
東京	聖隷国際医療院	東京大学医学部C総合医療 (消化器系)		大塚市立大塚総合医療センター (呼吸・脳)
神奈川	聖隷湘南病院			大塚急性期・総合医療センター
新潟	新潟県立中央病院			国立循環器病研究センター (循環器、呼吸器)
富山	富山県立中央病院			国病大塚南医療センター
石川	石川県立中央病院			埼玉立総合医療センター
福井	福井県立中央病院			花巻大学病院
山梨	山梨県立中央病院			津和野市民病院
長野	長野県立中央病院			大塚赤十字病院
岐阜	岐阜県立中央病院			大塚大学医学部病院
愛知	愛知県立中央病院			大塚医科大学病院
三重	三重県立中央病院			関西医科大学病院
滋賀	滋賀県立中央病院			兵庫医科大学病院
京都	京都府立中央病院			兵庫医科大学病院
大阪	大阪府立中央病院			兵庫医科大学病院
和歌山	和歌山県立中央病院			兵庫医科大学病院
奈良	奈良県立中央病院			兵庫医科大学病院
鳥取	鳥取県立中央病院			兵庫医科大学病院
徳島	徳島県立中央病院			兵庫医科大学病院
香川	香川県立中央病院			兵庫医科大学病院
高松	高松県立中央病院			兵庫医科大学病院
愛媛	愛媛県立中央病院			兵庫医科大学病院
高知	高知県立中央病院			兵庫医科大学病院
福岡	福岡県立中央病院			兵庫医科大学病院
佐賀	佐賀県立中央病院			兵庫医科大学病院
熊本	熊本県立中央病院			兵庫医科大学病院
大分	大分県立中央病院			兵庫医科大学病院
宮崎	宮崎県立中央病院			兵庫医科大学病院
鹿児島	鹿児島県立中央病院			兵庫医科大学病院
沖縄	沖縄県立中央病院			兵庫医科大学病院

がんゲノム医療提供体制は、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院の3層構造からなり、全国的に広く病院群が配置され、治療の最適化に向けた体制が構築されている。一方、難病ゲノム医療では、当面単一遺伝子疾患を対象として、ホールゲノム、エキソームシーケンスを行い、未診断疾患などの診断を目的とするもので、がんゲノム医療提供体制とは、その目的などが大きく異なる。疾患の希少性や遺伝性などを考慮すると、難病ゲノム医療機関に求められる要件は、がんゲノム医療機関と、一部重複する部分があるものの、その内容は異なる(図2)。

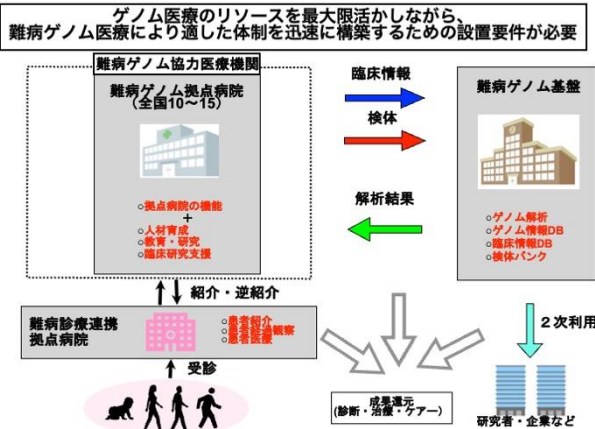
図2 難病ゲノム医療提供体制



2) 難病ゲノム医療拠点病院に求められる役割

難病ゲノム医療拠点は、連携医療施設から紹介された患者さんで、難病ゲノム医療検査の的確性を判断し、赤核と判断された患者では、臨床情報を取りまとめと検体をゲノム解析に送付する。その結果を多職種からなるエキスパートパネルで検討し、結果を患者、連携施設に伝える役割を担う(図3)。

図3 ゲノム医療の体制：難病ゲノム医療拠点病院とゲノム基盤(案)



がんゲノム医療拠点に求められる役割を参考に、難病ゲノム医療拠点病院に求められる機能として、(1) エキスパートパネルの体制・実績、(2) 遺伝カウンセリング等の体制・実績、(3) 臨床情報やゲノム情報の収集・管理・登録に関する体制・実績、(4) 治験・先進医療・患者申出療養、その他臨床研究等の体制・実績、(5)

表2 難病ゲノム医療を行う病院の役割(案)

① エキスパートパネルの体制・実績
② 遺伝カウンセリング等の体制・実績
③ 臨床情報やゲノム情報の収集・管理・登録に関する体制・実績
④ 治験・先進医療・患者申出療養、その他臨床研究等の体制・実績
⑤ 患者・家族への情報提供体制
⑥ 難病ゲノム医療に関する人材育成や教育等の体制・実績
⑦ 難病ゲノム医療における連携体制
⑧ 小児症例への対応
⑨ 地域性への対応
⑩ その他の特記事項(優れた点や特徴)

患者・家族への情報提供体制、(6) 難病ゲノム医療に関する人材育成や教育等の体制・実績、(7) 難病ゲノム医療における連携体制、(8) 小児症例への対応、(9) 地域性への対応、(10) その他の特記事項(優れた点や特徴)、などが考えられた(表2)。

3) エキスパートパネルの設置要件 がんゲノム拠点病院におけるエキスパートパネル設置要件を参考に、難病ゲノム医療拠点病院に設置させるエキスパートパネルの設置要件について検討した。難病ゲノム拠点病院が難病ゲノム検査を実施する際は、当該検査の効果を最大化するために、当該検査の妥当性を確認した上で、臨床的有用性について多面的な検討を行うエキスパートパネルの実施が求められる。その項目を表3に示す。

表3 難病ゲノム医療エキスパートパネル設置要件(案)

1. エキスパートパネルは、局長通知に基づき、難病ゲノム拠点病院として指定を受けている保険医療機関で開催する。
2. エキスパートパネルの構成員については、以下の要件を満たしている。 1) 構成員の中に、稀少難病の診断・治療に関する専門的知識および技能を有する診療領域の異なる常勤の医師が、複数含まれていること。各種臓器に症状が及ぶ場合があるという稀少難病の特性に鑑み、必要に応じて異なる診療領域の専門家に参加を求められることが可能であること。 2) 構成員の中に、遺伝医学に関する専門的知識及び技能を有する医師(臨床遺伝専門医等)が、1名以上含まれていること。 3) 構成員の中に、認定遺伝カウンセラーまたは、難病領域における臨床遺伝に関する看護に5年以上従事している看護師が、1名以上いること。 4) 構成員の中に、分子遺伝学や難病ゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家が、1名以上含まれていること。 5) シークエンスの実施について、自施設で行う場合は、構成員の中に、次世代シーケンサーに関する十分な知識を有する専門家が、1名以上含まれていること。 6) エキスパートパネルにおいて検討を行う対象患者の主治医又は当該主治医に代わる医師は、エキスパートパネルに参加すること。 7) ゲノム解析の結果により、社会資源を受けることができる場合があるという稀少難病の特性に鑑み、必要に応じてソーシャルワーカーが、必要に応じてエキスパートパネルに参加可能であること。
3. エキスパートパネルの開催にあたっては、2の1)から7)までに該当する者がそれぞれ1名以上出席することとし、出席者がリアルタイムで協議可能な方法とすること。その際、セキュリティーが担保されている場合に限り、遠隔通信技術を用いた双方向性の協議が可能なオンライン参加も可能とする。なお、エキスパートパネルの全ての出席者が、セキュリティーが担保されたファイル共有サービスや電子メール等を介してそれぞれ評価(以下「持ち回り協議」という。)を行い、対象症例において遺伝子異常が検出されない場合や、検出された全ての遺伝子異常について診断・治療に関するエビデンスが既に確立されていると考えられる等、当該対象症例に対する全ての出席者の見解が一致した場合においては、出席者がリアルタイムで協議可能な方法でのエキスパートパネルの開催は必要としない。この場合においてもエキスパートパネルは開催したものとす。ただし、持ち回り協議の全ての出席者の見解が一致しない場合は、リアルタイムで協議可能な方法でのエキスパートパネルを開催する必要がある。
4. 難病ゲノム解析センターへのデータの提出に同意を得た患者について検討する際には、難病ゲノム解析センターが作成した当該患者に係る調査結果を用いてエキスパートパネルを開催する。

D. 考察

難病医療提供体制の中の難病ゲノム体制の位置付けについて、診療施設がカバーする疾患の特性や地域性などについて、検討した。難病ゲノム医療とがんゲノム医療は、専門性の高い領域でありその貴重なリソースを活動できると効率の良い医療が展開できる。一方、難病ゲノム医療の対象疾患は当面単一遺伝子疾患とすることから、その希少性、遺伝性はがんゲノム医療と大きく異なる。この特性を踏まえた上で、難病ゲノム拠点病院に求められる役割とそこに設置される難病ゲノム医療エキスパートパネルの要件について検討する必要がある。

E. 結論

原ゲノム医療提供体制を参考に、難病ゲノム医療提供体制との異同を認識し、両者に共通するリソースを最大限活用した上で、難病ゲノム医療拠点病院とそこに設置される難病ゲノム医療エキスパートパネルの設置要件について原案を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto K, Suzuki K, Yoshida H, Magi M, Matsumoto Y, Noguchi-Sasaki M, Yoshimoto K, Takeuchi T, Kaneko Y. Distinct gene signatures of monocytes and B cells in patients with giant cell arteritis: a longitudinal transcriptome analysis. *Arthritis Research and Therapy*, 25:1, 2023
2. Akiyama M, Yoshimoto K, Ishigaki S, Suzuki K, Takeuchi T, Kaneko Y. Disease specific expansion of CD29+IL-17RA+ T effector cells possessing multiple signaling pathways in spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 62:1296-1305, 2022
3. Tanemura S, Tsujimoto H, Seki N, Kojima S, Miyoshi F, Sugahara K, Yoshimoto K, Suzuki K, Kaneko Y, Chiba K, Takeuchi T. Role of interferons (IFNs) in differentiation of T peripheral helper cells (Tph) cells. 2: IFN α and IFN λ cooperatively contribute to the expansion of Tph cells in systemic lupus erythematosus. *Int Immunol*, 34:533-44, 2022
4. Bae S-C, Bang S-Y, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng R-X, Otomo N, Kwon Y-C, Sheng Y, Sugano N, Hwang M Y, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung W T, Huang H, Takahashi D, Lee S-S, Wang M, Karino K, Zheng X, Miyamura T, Kang Y M, Ye D, Nakamura J, Suh C-H, Tang Y, Motomura G, Park Y-B, Ding H, Kuroda T, Choe J-Y, Li C, Nihiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn G-Y, Fei W, Takeuchi T, Shin J-M, Li K, Kawaguchi Y, Lee Y-K, Wang Y, Amano K, Park D J, yanggw, Tada Y, Lau YL, Yamaji K, Zhu Z, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T,

Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y, Tomizuka K, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Amasaki Y, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Yamamoto K, Ohmura K, Kim T-H, Yang S, Yamamoto T, Kim B-J, Shen N, Ikegawa S, Lee H-S, Zhang X. Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study. *Ann Rheum Dis*, 81:1273-80, 2022

5. Suematsu H, Kim K, Yamamoto T, Bang S-Y, Sakamoto Y, Shin J-M, Sugano N, Kim JS, Mukai M, Lee Y-K, Ohmura K, Park DJ, Takahashi D, Ahn G-Y, Karino K, Kwon Y-C, Miyamura T, Kim J, Nakamura J, Motomura G, Kuroda T, Nihiro H, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Kajino T, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Tomizuka K, Koido M, Matsuda K, Okada Y, Suzuki A, Kim B-J, Kochi Y, Lee H-Y, Ikegawa S, Bae S-C, Terao C. Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Human Mol Genetics*, 31:1082-95, 2022
6. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. *Rheumatology (Oxford)*, 61:490-501, 2022

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

