

ゲノム解析と超希少疾患

希少疾患は、経済的な理由により、製薬企業の創薬対象にはなりにくかった。しかし、ゲノム解析の進歩で、様相は一変した。旧来、希少疾患の多くは原因不明とされていたが、ゲノム解析により、その多くの原因が遺伝子変異であることが明らかになった。超希少疾患でも、原因遺伝子が特定されている。創薬の標的は明確であるので、希少疾患を対象とする医薬品開発に取り組むベンチャー企業も増えており、すでに市販された医薬品も出てきている。

2018年 8月



株式会社 旭リサーチセンター

上級研究員 戸潤 一孔

まとめ

◆希少疾患の歴史的背景

希少疾患とは患者数が少ない疾患で、旧来、患者が示す症状によって分類されていた。しかし、多くの希少疾患の原因は不明で、また、経済的な理由などから、医薬品などの開発も進まない状況が続いていた。(P. 2～5)

◆希少疾患の原因の多くは遺伝子変異である

原因不明とされてきた希少疾患であるが、ゲノム解析の進歩により、多くは遺伝子の変異が原因であることが明らかになった。今では、ゲノム解析が希少疾患の確定診断に使われる時代になっている。(P. 6～8)

◆未診断疾患患者登録の動き

希少疾患の確定診断がゲノム解析によって行われるばかりでなく、ゲノム解析の結果から、診断がつかなかった患者の疾患の原因が特定される事例が増えている。米国で始まった未診断疾患患者登録の取り組みは世界的な広がりを見せている。日本では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が未診断疾患イニシアチブ（IRUD）プロジェクトを発足させ、超希少疾患に対する創薬もスコープに入ってきた。(P. 9～11)

◆希少疾患に対する医薬品の開発

原因となる遺伝子が特定されることで、創薬も可能になる。代謝酵素の遺伝子変異に有効な酵素補充療法、原因遺伝子をターゲットとする遺伝子治療、さまざまな選択肢がある核酸医薬、希少疾患創薬に有効な疾患特異的 iPS 細胞などは有力な創薬手段であり、ベンチャー企業を中心として研究開発が行われ、すでに承認、市販される医薬品も出てきている。(P. 12～17)

◆新たな世界的な取り組みの必要性

希少疾患の原因究明が進み、治療薬が開発されつつあるが、多くは高価な医薬品に留まっている。患者を救済するためには、共通した医薬品の基盤技術を用い、それを多くの希少疾患に適用することでブラッシュアップし、研究開発、診断、治療、追跡調査などの費用は世界的な体制で支援するといった構想が必要である。(P. 18～19)

目 次

1	はじめに	1
2	希少疾患とは	2
2.1	希少疾患と超希少疾患	2
2.2	日本における希少疾患と難病	2
2.3	旧来の希少疾患治療薬の開発	4
3	希少疾患の原因の多くは遺伝子変異である	6
3.1	指定難病から考える希少疾患の原因	6
3.2	ゲノム解析による希少疾患の診断	8
4	未診断疾患患者登録の動き	9
4.1	未診断疾患患者登録への日本の取り組み	9
4.2	未診断疾患患者登録への世界の取り組み	11
5	希少疾患に対する医薬品の開発	12
5.1	希少疾患の医薬品開発概要	12
5.2	代謝酵素の遺伝子変異に有効な酵素補充療法	12
5.3	原因遺伝子をターゲットとする遺伝子治療	13
5.4	さまざまな選択肢がある核酸医薬	14
5.5	低分子医薬の開発には合理的医薬品設計	15
5.6	希少疾患創薬に有効な疾患特異的 iPS 細胞	16
6	希少疾患創薬に向けた世界的取り組みの必要性	18
6.1	熱帯の忘れられた感染症との違い	18
6.2	新たな世界的な取り組みの必要性	18
7	おわりに	20
8	参考文献など	21
9	巻末別表	22

1 はじめに

希少疾患とは、日本では、旧来、難病とも称され、対策の必要は理解されながらも、医薬品などの開発が進まない状況が続いていた。しかし、2008年頃から、次世代シーケンサ（塩基配列解析装置）によるゲノム解析の高速化と低価格化が進み始め、この様相は一変した。

ゲノム解析が発展する前は、患者の症状から分類されているだけで、原因は不明のままになっていた。しかし、次世代シーケンサが普及し、ゲノム解析のコストが急速に低下するなかで、まず、11年頃から、希少疾患の原因遺伝子の探索競争が起こった。その結果、希少疾患の原因遺伝子が次々に解明され、代謝系の希少疾患などでは、原因遺伝子による細分類すら行われるようになった。患者数の極端に少ない超希少疾患でも、ゲノム解析からのアプローチで、少数の患者ゲノムの比較から原因遺伝子を特定することが可能になった。その結果、希少疾患の8割程度が遺伝子変異に由来することが明らかになっている。

原因となる遺伝子変異が特定されれば、それを標的とした創薬が可能になる。近年、バイオ医薬や細胞医薬など、医薬品の基盤技術が多様化するなか、新たな創薬標的として希少疾患が注目されている。遺伝子治療や核酸医薬など、すでに、いくつかの医薬品が承認を受け、市販されている。

2 希少疾患とは

2.1 希少疾患と超希少疾患

希少疾患とは、日本では、医薬品医療機器等法に、「対象患者数が本邦において 5 万人未満であること」と定義されている⁽¹⁾。欧州委員会は、希少疾患を「患者数が人口 1 万人に対し 5 人未満」、超希少疾患を「患者数が人口 5 万人に対し 1 人未満」と定義している。実際には、ほとんどの超希少疾患の患者数ははるかに少なく、人口 100 万人に対し 1 人にも満たないと考えられている^(2,3)。

患者数がきわめて少ないとはいえ、希少疾患はその多くが重篤、慢性かつ進行性で死亡率も高い。生命を脅かす重篤な希少疾患を抱える患者は、効果的な治療選択肢がきわめて限られているか、あるいは、全く存在しないために、希望が持てない状態で日々を送っていることも多い。

希少疾患領域における課題は多く存在する。希少疾患について研究する研究者や製薬企業はごく少数で、希少疾患の診断や治療に精通した医師もごく少数であることが多い。そのため、疾患が見落とされたり、診断が遅れたり、誤診されたりということが起こり、結果的に、効果的な医薬品があっても治療が遅れてしまうこともある。

2.2 日本における希少疾患と難病

日本においては、医薬品医療機器等法に希少疾患に対する医薬品や医療機器の開発を支援する制度の基礎となる希少疾患の定義があるが、旧来、難病という言葉も、ほぼ、同じ疾患群を意味する用語として使われてきた。

難病は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」⁽⁴⁾で、

- ・発病の機構が明らかでなく
- ・治療法が確立していない
- ・希少な疾病であって
- ・長期の療養を必要とするもの

と規定されており、厚生労働省により難病として指定されることで、医療費助成の対象

となっている。希少疾患の種類は6,000を超えるともいわれるが、その区分が国ごとに、また、法律により異なる場合もある。指定難病の種類は法律によって規定されており、18年4月現在、総数331である⁽⁵⁾。

希少疾患と難病の定義には上記のような違いがあり、指定難病は全ての希少疾患をカバーしているわけではない。しかし、難病情報センターは全ての指定難病に関する情報を公開している⁽⁶⁾ので、このデータを使って、日本の希少疾患の現状を解析する。

解析に当たって、難病情報センターの提供する情報から、331の指定難病を告示番号順に並べ、病名、疾患分類、患者数、関連（原因）遺伝子を抜き出して、一覧表を作成した。これを巻末の別表1に掲載する。

指定難病を疾患群で分類した結果を図1に示す。

指定難病には、さまざまな疾患群が存在するが、その中でも、パーキンソン病や筋ジストロフィーなどの神経・筋疾患、ライソゾーム病や家族性高コレステロール血症などの代謝系疾患、歌舞伎症候群やウェルナー症候群などの、ゲノム解析が発展する以前から、染色体または遺伝子に変化を伴うことがわかっていた症候群が比較的多い。

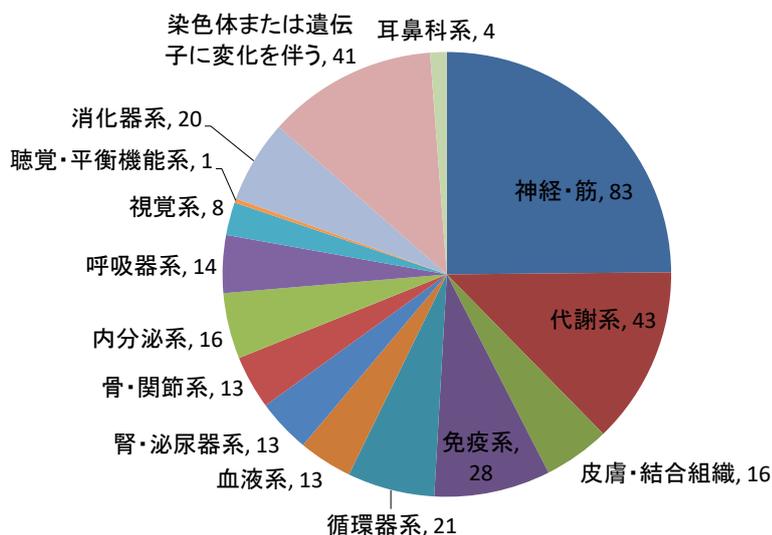


図1 指定難病の疾患群分類

(別表1に基づいてARCにて作成。分類の順番は難病情報センターに従った。)

指定難病を患者数で分類した結果を図 2 に示す。

図 2 では、難病によって極端に患者数が異なることが明確になるように、桁単位で患者数の分布を示した。患者数が 10 万人を超えるパーキンソン病と潰瘍性大腸炎の 2 疾患から、1 桁の患者しか報告されていないカナバン病やセピアプテリン還元酵素欠損症まで、一口に難病といっても疾患ごとに患者数は大きく異なっている。

超希少疾患といえる患者数が 1,000 人以下の疾患だけで 6 割以上、100 人以下の患者しかいない疾患でも 3 割以上を占めている。

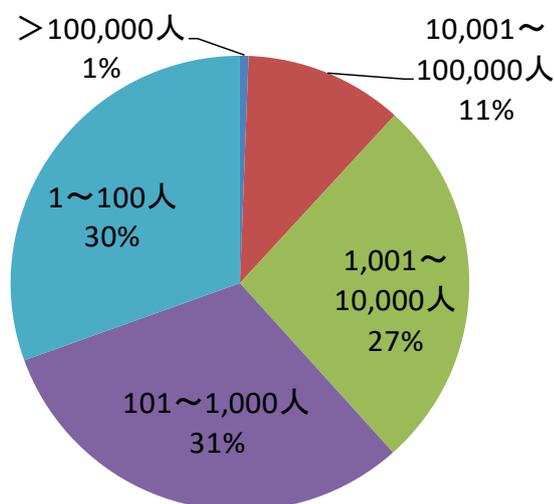


図 2 指定難病の患者数分類（別表 1 に基づいて ARC にて作成。）

2.3 旧来の希少疾患治療薬の開発

医薬品の研究開発には長い年月と多額の費用を必要とし、最初の候補の化合物が最終的な製造販売承認に至る確率は 3 万分の 1 ともいわれている。そうした状況のなか、希少疾患の治療を目的とする医薬品は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないので、有効性、安全性などを検証する試験が行いにくく、研究開発に対する投資回収も容易でないことから、開発対象となることが少なかった。そのため、日本では 93 年、こうした医薬品を希少疾患用医薬品に指定し、開発を支援する制度が構築された⁽⁷⁾。

近年、希少疾患用医薬品の開発を積極的に行う製薬企業は増えてきているものの、未だに開発が行われず、有効な治療薬が存在しない希少疾患も多く存在する。日本における希少疾患用医薬品の開発をさらに促進するために、どのような施策が必要か、医薬産業政策研究所が17年に行った「日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究」⁽⁸⁾から主だった結果を下に紹介する。

<p>既指定の希少疾患用医薬品に関しては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 指定申請における予定効能・効果または対象疾患の記載について、「疾患名に接頭語、接尾語」などを付す場合には、疾患全体においても、対象者数が5万人を超えないことがひとつのポイントであり、5万人を超える場合には、薬理作用などから、疾患を限定する合理的な理由が必要と考えられる。 ・ 開発の可能性に関して、現状としては、国内外において、少なくとも指定対象の患者における有効性を示唆させるデータがない場合、指定を受けることが困難である可能性が示唆された。
<p>指定を受けてから承認申請がなされるまでの期間に関しては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 指定を受けた品目の55%が1年以内であり、支援措置の一部が有効活用できていない可能性が示唆された。
<p>支援措置および指定基準に関しては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 支援措置においては、メリットがあるものとして、「再審査期間の延長」、「優先審査」、「医薬品医療機器総合機構（PMDA）による指導・助言」など、早期承認に直接的に関与する内容や製造販売後の開発コストの回収期間が延びる点が挙げられた。
<p>指定基準においては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「医療上の必要性」について、基準が明確ではない点などを問題視している企業も多く、また、指定基準における「医療上の必要性」および「開発の可能性」により、臨床開発早期における指定を困難にしている点が挙げられた。 ・ 特に、超希少疾患に関しては、別途の指定基準の必要性、製造販売後の支援措置の必要性、指定の該当性に関するPMDAの相談枠の創設、薬価の不確実性に関する問題などの指摘があった。

この調査結果からも、希少疾患といっても、患者数の多いものを開発対象とせざるを得ず、たとえ、開発支援制度があっても、希少疾患に対する医薬品の開発への取り組みが難しいという状況がうかがえる。

3 希少疾患の原因の多くは遺伝子変異である

3.1 指定難病から考える希少疾患の原因

巻末の別表1に基づいて、指定難病の原因を分類した結果を図3に示す。

この解析では、難病の原因として何らかの形で遺伝子変異の記載があるものを「遺伝子が原因」とした。難病情報センターの個別の疾患に関する情報にある「概要・診断基準等」の記載では、「原因」として、疾患の発症に至るメカニズムは不明であるとされているものの、「概要」として、原因となる遺伝子に言及しているものが多く存在する。原因不明なものの中にも、遺伝子の関与が示唆されているものや、解析が進められているものもある。

この解析結果をみると、希少疾患の多くで原因となる遺伝子が判明していることが明らかである。近年のゲノム解析の発展により、旧来の患者の病態による分類から、遺伝子変異に基づいた分類に、大部分、置き換わりつつある。

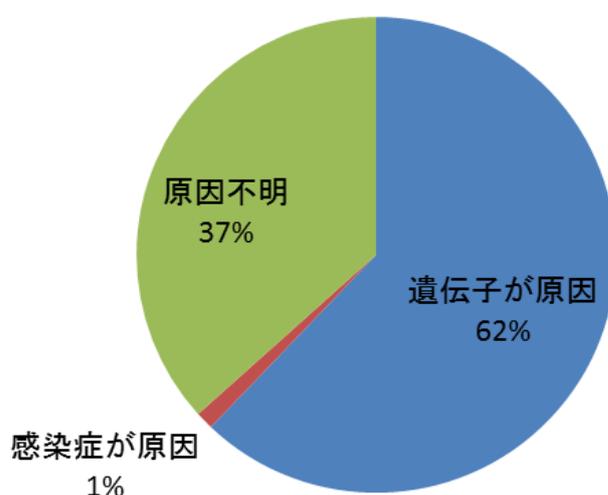


図3 指定難病の原因分類（別表1に基づいてARCにて作成。

（注）「遺伝子が原因」の分類の中に、染色体単位で異常がみられるもの、また、疾患の原因が複数ある場合、その一部が遺伝子の変異を原因としているものも含めた。）

原因遺伝子が解明されたことにより、旧来の希少疾患で細分類されたものもある。例えば、細胞内にある小器官のひとつ、ライソゾームの酵素が欠損しているために、分解されるべき物質が老廃物として体内に蓄積してしまうライソゾーム病は、原因遺伝子と症状により、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病、クラッペ病、ファーバ病など 60 種に細分されている。また、中枢神経系の髄鞘の形成不全により大脳白質の構築が不完全になる先天性大脳白質形成不全症は、原因遺伝子により、ペリツェウス・メルツバッハ病、アラン・ハーンドン・ダドリー症候群、サラ病など 11 種に細分されている。

指定難病の分類が示すように、原因遺伝子が異なっても、類似した臨床症状が現れる疾患もある。また、同じ原因遺伝子であっても、SCN1A 遺伝子を原因とする疾患として、ドラベ症候群と片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群が、FGFR3 遺伝子を原因とする疾患として、タナトフォリック骨異形成症と軟骨無形成症があるように、遺伝子上の変異が起こる部位、発症年齢、発症臓器により、症状や重篤度が異なることがある。それでも、原因遺伝子の特定は、その後の治療方針に直結する大切な情報である。

難病とその原因となる遺伝子の関連を、患者数が 100 以下の超希少疾患に限れば、図 4 に示すように疾患と遺伝子の関連はさらに明瞭で、約 8 割の疾患が遺伝子変異を原因としている。

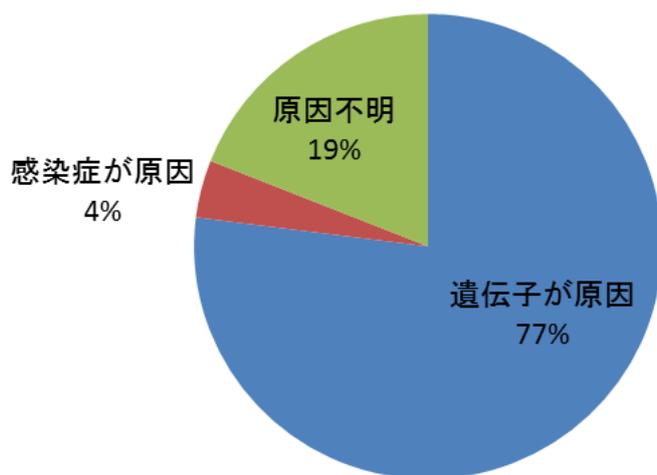


図 4 患者数が 100 人以下の指定難病の原因分類

(別表 1 に基づいて ARC にて作成。)

3.2 ゲノム解析による希少疾患の診断

希少疾患は当該疾患の経験が豊富な医師はごく限られた状況にあった。そのため、診断には、より専門的な医療機関との連携が必要であり、診断確定のために、専門的な診療知識や経験、特殊な検査（生化学的検査、遺伝学的な検査など）が必要であった。

しかし、次世代シーケンサによるゲノム解析の発展段階で、原因遺伝子の探索が希少疾患の研究の一環として行われ、次第に、希少疾患の原因遺伝子が解明されていった。そして、ゲノム解析の高速化、低価格化により、ゲノム解析により希少疾患の確定診断を行う状況になりつつある。ただし、検査数が見込めない希少疾患の診断報酬をどのように設定するかは今後の課題である。

病因遺伝子が発見されると、その臨床像のスペクトルがそれまで知られていたよりもはるかに広いことが明らかになってくる。従来は小児の疾患と位置付けられていたが、成人例も数多く見出されるようになり、その臨床像が小児の臨床像とは大きく異なる事例もみられる。例えば、ライソゾーム病の一種であるポンペ病は、生後 1 カ月以内に発症する「乳児型」と、「遅発型」に分けられ、「遅発型」の患者の発症時期は小児期から成人期までと多岐にわたる。また、「遅発型」の患者では診断の確定まで長期間を要することがある。

診断を確定することは、医療の根本的な出発点であり、診療上の意義はきわめて大きい。診断を確定できるだけでなく、遺伝子変異の種類が判明すれば、臨床病型、重症度、予後などについて参考となる場合も多い。

また、診断が確定することにより、治療法が選択できる疾患が増えてきている。例えば、家族性アミロイドポリニューロパチー（全身性アミロイドーシス）、ライソゾーム病（ゴーシェ病、ファブリー病など）、副腎白質ジストロフィー、ポルフィリン症、シトリン欠損症などである。

治療法が確立されていない場合であっても、原因が解明されれば、治療法開発研究への道が拓かれる。これまでは、遺伝性疾患においては診断確定が最終ゴールとみなされがちだったが、これからは、患者が診断確定を出発点として病気に対して前向きに取り組むことができる時代になる。

15年に始まった IRUD では、小児を対象としたが、16年には、成人の患者にも対象を拡大し、遺伝学的解析結果などを含めた総合的な診断を提供する体制の構築を目指している⁽⁹⁾。

IRUD プロジェクトの成果として、小児期より血小板減少と発達遅滞を伴っていて、各種の検査を行ったが原因が不明であった疾患の解明がある。血球系と中枢神経系の異常という多系統疾患であることから、遺伝子異常を伴う「未診断疾患」が想定されていた。遺伝子配列解析の結果、これまでヒトの疾患との関係が示されたことのない遺伝子で新生突然変異が起こったことが原因であることが判明した。その後、国内の他の医療機関で同様の症状を示す患者が見出され、当該遺伝子を調べたところ同じ変異の新生突然変異が検出され、これまでに知られていない新規遺伝性疾患であることが確定した。

AMED は、IRUD の成果のさらなる発展を目的とした新たな研究分野として、17年に、図6に示す「未診断疾患イニシアチブの成果を発展させる研究（IRUD Beyond）」を設定した。その中では、希少疾患に対する創薬も視野に入れられている⁽¹⁰⁾。

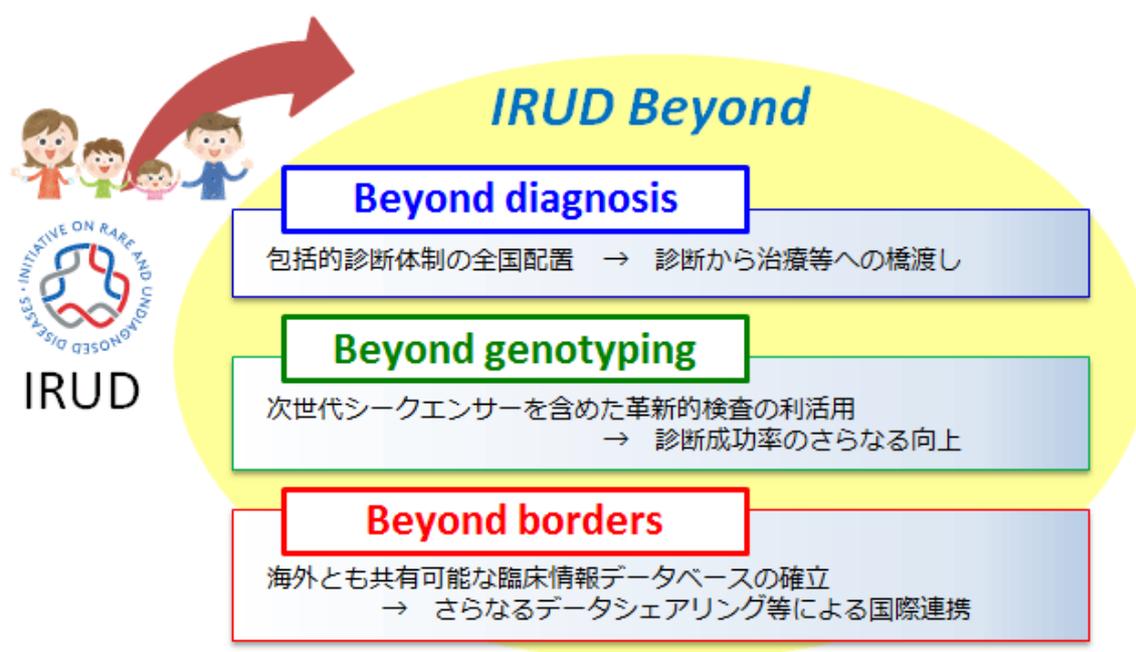


図6 IRUD Beyond の目指すもの

(<https://www.amed.go.jp/program/IRUD/>より)

4.2 未診断疾患患者登録への世界の取り組み

AMED の IRUD がモデルとしたのは、米国国立衛生研究所 (NIH) が 08 年に発足させた Undiagnosed Diseases Program (UDP) である⁽¹¹⁾。発足当時は、発展途上だったゲノム解析を病気の診断に応用しようとする画期的な試みであった。当時は、ヒトの全ゲノム解析が\$15,000 と高コストであった (18 年現在は、\$1,000 を切っている) ため、1/5 のコストで済むエクソーム解析 (ゲノム中の遺伝子部分のみの配列解析) を用いて解析が進められた。

128 患者のエクソーム解析を行った結果、39 患者の診断が確定し、その内、2 例はこれまでに報告がなかった疾患、4 例は、疾患自体は知られていたものの、原因遺伝子としては新しいものであった。11 年に発表されたこの結果は、希少疾患分野の研究者に大きな驚きを与えた。

それまで、多くの患者症例を集めなければ、その疾患の原因を突き止めることは困難であると考えられていた。しかし、ゲノム解析の結果を比較することにより、きわめて少数の症例から原因遺伝子が特定できることを証明したこの結果は、希少疾患分野の研究を方向付けるものになった。

未診断疾患患者登録の動きは、世界的な広がりを見せ、14 年には Undiagnosed Diseases Network International (UDNI) が発足している⁽¹²⁾。UDNI には、18 年現在、日本、米国の他に、オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、ハンガリー、インド、イタリア、韓国、スペイン、スウェーデンが加盟している。

5 希少疾患に対する医薬品の開発

5.1 希少疾患の医薬品開発概要

ゲノム解析の発展で、希少疾患の確定診断が可能になったばかりでなく、未診断疾患まで原因遺伝子が解明されるようになってきた。しかし、確定診断が行われても、治療法がなければ、患者を救うことはできない。

多くの希少疾患では、原因となる遺伝子が特定されるので、希少疾患に対する一般性を有する手法による創薬も可能になる。この章では、そのための候補となる創薬手法をまとめる。すでに、酵素補充療法、遺伝子治療、核酸医薬などで、希少疾患の治療薬の実用化が始まっている。また、希少疾患の患者に由来する疾患特異的 iPS 細胞は、希少疾患に対する創薬を支援する有力な技術である。

5.2 代謝酵素の遺伝子変異に有効な酵素補充療法⁽¹³⁾

酵素補充療法とは、希少疾患の原因となる遺伝子変異が起こった酵素に対し、正常な機能を持った酵素を外部から補充することで治療する方法であり、代謝酵素の遺伝子変異に起因する希少疾患全般の治療法になり得る。

ライソゾーム病は、細胞内小器官であるライソゾームに存在する酵素が欠損あるいは活性低下しているために、分解されるべき基質が老廃物として蓄積してしまう古典的かつ典型的な代謝系の希少疾患であり、近年、原因遺伝子に基づいて細分化されている。ライソゾーム病に含まれる希少疾患の中で、ポンペ病（原因遺伝子は、 α -1,4-グリコシダーゼ遺伝子）、ファブリー病（同、 α -ガラクトシダーゼ遺伝子）、ゴーシェ病（同、グルコセレブロシダーゼ遺伝子）、ムコ多糖症 I 型（同、 α -L-イズロニダーゼ遺伝子）、II 型（同、イズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子）、IVA 型（同、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ遺伝子）、VI 型（同、N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ遺伝子）などの酵素補充療法製剤が販売されている。

酵素製剤を点滴で静脈に投与することにより、細胞外から細胞内そしてライソゾーム内に酵素を輸送し、ライソゾーム内に蓄積している物質の分解を促進する。ただし、

酵素製剤が到達しにくい中枢神経や角膜などへの効果は期待できず、また頻回の点滴治療が生涯必要であるなど、解決すべき課題も残されている。

5.3 原因遺伝子をターゲットとする遺伝子治療⁽¹⁴⁾

遺伝子治療とは、遺伝子あるいは遺伝子を導入した細胞を患者に投与することにより、疾患の治療を行う方法をいう。原因遺伝子が明確な多くの希少疾患では、遺伝子治療は究極の治療法となる可能性を秘めている。近年、CRISPR-Cas9 などのゲノム編集技術の遺伝子治療への応用も検討が始まっている。

遺伝子治療の有効性を高めるには、目標とする細胞や組織に効率よく遺伝子を導入し発現させることが必要で、そのために数多くの試みがなされている。倫理的な背景から、患者の細胞や組織などの体細胞を対象とした治療に限定されており、生殖細胞系列への遺伝子操作は多くの国で禁止されている。しかし、ゲノム編集技術の発展により、将来は、生殖細胞も遺伝子治療の対象となる可能性がある。

実際に試みられる治療法は病態によって異なる。ある遺伝子の機能が欠如、あるいは、低下している場合は、その遺伝子を外から補充する治療法が考えられる。特定の遺伝子の発現が細胞にとって害になる場合には、特異的にその遺伝子の発現を抑える治療法が考えられる。

遺伝子導入の方法として最も用いられているのは、ウイルスベクターを用いた方法である。当初は導入効率の良さからレトロウイルスが使われた。しかし、レトロウイルスは染色体中に組み込まれて、新たな変異を誘発する危険性があるため、その後、あまり使われず、宿主細胞の染色体に組み込まれることのないアデノウイルス、アデノ随伴ウイルスなどが主に使われるようになってきている。

安全上の問題から、ウイルスを使わない方法も検討されている。代表的なものとして、リポソームや高分子ミセルを用いる方法がある。脂質や高分子と DNA を混合し、その融合体を細胞に取り込ませる方法である。また、遺伝子を直接細胞に注入する方法なども試みられている。いずれも遺伝子の導入効率が低く、発現も一過性にしかみられないという問題点がある。

欧州では、12年に、UniQureのGlyberaがリポ蛋白リパーゼ欠損症（原発性高カイルロミクロン血症）の遺伝子治療薬として、16年には、GSKのStrimvelisがアデノシンデアミナーゼ欠損症（原発性免疫不全症候群）の遺伝子治療薬として承認されている。Glyberaは、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療薬であり、Strimvelisは生体外幹細胞遺伝子治療である。また、米国では、17年12月、Spark Therapeuticsが開発したRPE65遺伝子の変異をホモに持つ網膜ジストロフィー（黄斑ジストロフィー）に対する遺伝子治療薬Luxturnaが承認を受けた。Luxturnaはアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療薬である。

5.4 さまざまな選択肢がある核酸医薬⁽¹⁵⁾

核酸医薬とは、天然型ヌクレオチドまたは化学修飾型ヌクレオチドを基本骨格とする薬物であり、遺伝子治療法とは異なり、遺伝子発現を介さずに、直接、標的に作用する。また、化学合成により製造されることを特徴としている。直接、遺伝子発現の調節を制御するため、核酸医薬も標的遺伝子が明確な希少疾患の治療法として有望視されている。

希少疾患を対象とする核酸医薬として、アンチセンス法、RNA干渉、デコイなどが挙げられる。核酸医薬は高い特異性に加えてmRNAやnon-coding RNAなど、従来の医薬品では狙えない細胞内の標的分子を創薬ターゲットにすることが可能であり、一旦、オリゴヌクレオチド合成などの基盤技術が確立すれば、比較的短時間でさまざまな疾患に対する創薬が行えるという特徴がある。

アンチセンス法とは、標的とするmRNAに相補的なDNAやRNAを塩基配列特異的にハイブリダイゼーションさせ蛋白質合成を制御する方法である。標的として、mRNAの他にpre-mRNA、miRNAなどが挙げられ、これらの標的RNAに対して種々の作用メカニズムを介して希少疾患の原因遺伝子が発現する蛋白質の制御を行う。

RNA干渉とは、外から細胞内に導入された二本鎖RNAによって、配列特異的に標的RNAが分解され、結果として、標的遺伝子の発現が抑制される現象である。

デコイとは、転写因子が結合する塩基配列と同じ配列を持つ二本鎖DNAで、おとり

となって転写因子と結合することにより、目的遺伝子の発現を抑制する核酸医薬である。

アンチセンス DNA を単独で血中に投与した場合、血中に存在する分解酵素によるアンチセンス DNA の分解、腎臓からの排出、およびアンチセンス DNA の低細胞膜透過性などにより、標的組織や細胞内にアンチセンスが十分に到達できないために、満足な治療効果が得られない。そのため、標的部位までアンチセンスを選択的かつ安定的に届けるシステムの開発も必要になる。

siRNA を利用した RNA 干渉はアンチセンス法に比べて標的 mRNA を切断する効率が高く、低濃度で効果が得られ、また配列を比較的容易に選択できる。しかし siRNA も標的組織や細胞内にデリバリーされて効果を発揮する点ではアンチセンス DNA と同様であり、効率的なデリバリーシステムと組み合わせることが重要である。

アンチセンス型の核酸医薬として、13 年に Isis Pharmaceuticals の Kynamro が家族性高コレステロール血症の治療薬として、16 年に Sarepta Therapeutics の Exondys51 がデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬として、16 年に Biogen の Spinraza が脊髄性筋萎縮症の治療薬として承認されている。また、17 年 9 月には、家族性アミロイドーシス（全身性アミロイドーシス）の治療薬として開発中の RNA 干渉薬の有効性が第 III 相臨床試験で示され、米国食品医薬品局（FDA）に申請準備中であると Alnylam Pharmaceuticals からの発表があった。

5.5 低分子医薬の開発には合理的医薬品設計⁽¹⁶⁾

希少疾患の多くは原因となる遺伝子が明確なので、その遺伝子が発現する蛋白質が創薬の標的となる可能性がある。標的となる蛋白質の立体構造が解明されれば、合理的医薬品設計の手法を創薬支援に利用できる。

合理的な医薬品設計の典型的な例としては、X 線結晶構造解析や NMR スペクトルから得られた生体分子の三次元構造情報の利用が挙げられる。この手法は構造を基にした医薬品設計（structure-based drug design）といわれることがある。

遺伝子治療や核酸医薬と比べて、希少疾患の原因遺伝子を直接のターゲットとするわけではなく、疾患ごとに標的蛋白質の構造は異なるが、もし、治療に有効な低分子医

薬品ができれば、高い薬価が問題になっている遺伝子治療や核酸医薬に代わる、安価な解決策となる可能性がある。

5.6 希少疾患創薬に有効な疾患特異的 iPS 細胞⁽¹⁷⁾

一般に、希少疾患に対する医薬品を開発するにあたり、問題となるのは、よい動物モデルがないことである。また、患者数が少ないために、一般の医薬品のように多くの被験者が参加する臨床試験を行うことも難しい。これらの問題を解決する可能性を持つのが疾患特異的 iPS 細胞である。

皮膚や血液など、患者由来の組織から作製される iPS 細胞を疾患特異的 iPS 細胞という。疾患特異的 iPS 細胞は患者の遺伝情報を保有しているため、その病態を培養皿の中で再現することが可能になる。そのため、希少疾患のように原因遺伝子が明確ではあるものの患者数の少ない疾患、病変部位が脳内にあるなどサンプル採取の困難な疾患、もしくは病気の発生や進行の過程が全くわかっていない疾患などに対して大きな力を発揮する。

例えば、典型的な希少疾患である神経変性疾患は、何らかの要因から神経細胞が徐々に変性して機能を失う疾患で、神経細胞が新たに生まれてくることはほとんどないため、病気が進行し、その機能を失う前に治療を行うことが重要になる。医療の進歩により病態初期の兆候をとらえる技術は発展しつつあるが、その精度はいまだ充分でなく、根本的な治療法開発にはもっと早い段階での病態の検出が必須となる。疾患特異的 iPS 細胞によって、生まれたばかりの神経細胞を作製し、病態が進行する様子を培養皿上で観察することが可能となり、従来技術と比較して、早期の段階の病態マーカーの検出が可能になると期待されている。

iPS 細胞のこのような性質を活用した病態マーカーの探索はすでに実施されており、疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と、医薬品創製とを組み合わせることにより、希少疾患の根本的な治療法開発が進められている。

また、疾患特異的 iPS 細胞の老化を意図的に促進させ、より早く病気の兆しを観察する方法も研究されており、希少疾患の発症メカニズム解明に関する iPS 細胞技術の応

用も期待されている。

疾患特異的 iPS 細胞の作製には世界中で多くの研究機関が取り組んでおり、組織的なバンキングも行われている。例えば、理化学研究所のセルバンクには、巻末の別表 2 に示すとおり、17 年 12 月の時点で、52 種の指定難病の疾患特異的 iPS 細胞が公開されている⁽¹⁸⁾。

6 希少疾患創薬に向けた世界的取り組みの必要性

6.1 熱帯の忘れられた感染症との違い

希少病創薬の問題を乗り越えるために参考になるのは、熱帯の忘れられた感染症への取り組みである。熱帯感染症は、発展途上国で大きな問題となっている。購買力のない発展途上国の患者に対する医薬品は、研究開発投資の回収が難しいため、先進国の製薬企業の対象とはなりにくい。経済的な理由により医薬品開発のインセンティブが働かないという点は、希少疾患に対する医薬品の開発と共通している。

熱帯感染症の場合には、潜在的な脅威となる世界的な問題として世界保健機関が各国政府に働きかけることにより、また、人道的な立場からゲイツ財団やウエルカムトラストなどの慈善団体が経済的支援を行うことにより、長年にわたり、その対策が取られてきた。その結果、熱帯感染症に対する医薬品の開発を支援し、承認された医薬品を発展途上国に低価格で供給するといった施策が行われている。

希少疾患に関しても、優先審査や加速審査といった先進国政府の医薬品開発に対する優遇制度や、患者支援団体の医薬品開発への資金提供などはすでに実施されている。それらは一定の効果を上げ、希少疾患に対する医薬品を開発するベンチャー企業などが増えていることは間違いない。しかし、希少疾患に対する医薬品が次々に生み出される状況にはなっていない。また、遺伝子治療や核酸医薬など、これまでに承認を受けた希少疾患に対する医薬品の薬価は、開発企業が投資を回収する設定になっているため、非常に高価になっている。

希少疾患が熱帯感染症と異なるのは、患者数が極端に少ないこと、疾患の種類がとても多いことにある。そのため、すでにある熱帯感染症対策と同様の取り組みに加えて、このギャップを埋める施策が必要になる。

6.2 新たな世界的な取り組みの必要性

希少疾患の患者数が少ないことは本質的な問題である。現在、ベンチャー企業を中心に製薬企業が開発の対象としているのは、希少疾患の中でも比較的患者数の多い疾患

である。患者数が極端に少ない超希少疾患に対する医薬品の開発は、今後も、経済的に成り立たないであろう。また、一般の医薬品開発において実施されるような大規模な臨床試験で有効性を確認することも難しい。

希少疾患に対する創薬研究では、その多くが遺伝子変異を原因とするという共通点に注目すべきであろう。原因遺伝子が異なっても、遺伝子に働きかける点が共通している遺伝子治療や核酸医薬などの創薬基盤技術を用いることで、ひとつの希少疾患で有効性が確認された手段は、対象とする遺伝子配列を置き換えることで、別の希少疾患に対する手段として使える可能性が高い。その有効性の原理的な証明は、疾患特異的 iPS 細胞を用いることで可能になるであろう。

臨床試験に関しては、すでに、再生医療等製品で実施されているように、有効性が推定され、有害事象が認められない場合、まず、市販を可能にして、その後、追跡調査を実施するのが現実的な対応であろう。有望な創薬基盤技術のひとつである遺伝子治療には、この枠組みが適用されることになっている。共通基盤技術により開発された医薬品で、ひとつの希少疾患に対する有効性と安全性が確認されれば、対象とする遺伝子配列を置き換えた医薬品は、その遺伝子変異を原因とする希少疾患に対して有効性が推定され、基盤技術は共通なので、有害事象が認められない可能性が高い。

残される最大の課題は、たとえ市販に辿り着いたとしても、医薬品の価格が高くなってしまうことである。この点に関して、特に、極端に患者数の少ない超希少疾患に対する創薬が経済的に成り立たないことは明白である。従って、研究開発、診断、治療、市販後調査などで不足する費用を公的機関に委ねるのが妥当な対策だと思われる。

個々の超希少疾患の患者数は極端に少ないので、世界的な観点からすれば、個別の疾患に対する経済的負担は小さい。もし、共通する創薬基盤技術が実現可能ならば、研究開発費が抑えられるはずである。また、次々に、異なった希少疾患を対象としていくことで、基盤技術はブラッシュアップされ、コストも削減されていくであろう。

熱帯感染症に対する世界的な対策は、患者数を減らすことで経済的な負担を低減し、最終的にはその撲滅を目指すものである。それとは具体的な内容は異にするが、希少疾患に対する対策でも、例えば、上記のような世界的な取り組みの構想が必要である。

7 おわりに

08年頃から急激に進んだゲノム解析の発展で、希少疾患に対する取り組みに大きな変革が起こった。それ以前は、原因不明の難病とされた希少疾患であるが、11年頃から、その原因遺伝子の特定が進められた。逆に、ゲノム解析の結果から、希少疾患の確定診断が行われ、最近では、新たな超希少疾患が発見されるようになった。

原因遺伝子が特定されたことにより、希少疾患に対する創薬も現実のものとなってきている。最近、ベンチャー企業などが遺伝子治療や核酸医薬といった創薬基盤技術を用いて開発した医薬品が承認され始めている。

極端に患者数の少ない超希少疾患に対しては、共通する創薬基盤技術を用いて、希少疾患全体を対象とした医薬品開発を行い、研究開発、診断、治療、市販後調査などで不足する費用は公的機関が負担するといった世界的な支援体制を構想することが必要になる。

8 参考文献など

- (1) 希少疾患の定義(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>)
- (2) 希少疾病用医薬品に関する 1999 年 12 月 16 日の欧州議会および理事会の規則 (EC) No 141/2000 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&qid=1421232987002&from=EN>)
- (3) ヒト用医薬品の臨床試験に関する 2014 年 4 月 16 日の欧州議会および理事会の規則 (EC) No 536/2014、および指令 2001/20/EC の廃止 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>)
- (4) 難病の患者に対する医療等に関する法律 (http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=426AC0000000050&openerCode=1)
- (5) 指定難病の定義(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html>)
- (6) 難病情報センター(<http://www.nanbyou.or.jp/>)
- (7) 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>)
- (8) 日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究 (http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_070/paper_70.pdf#search=%27%E5%B8%8C%E5%B0%91%E7%96%BE%E7%97%85%E7%94%A8%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81%E6%8C%87%E5%AE%9A%27)
- (9) 日本医療研究開発機構未診断疾患イニシアチブ (<https://www.amed.go.jp/program/IRUD/>)
- (10) 日本医療研究開発機構未診断疾患イニシアチブの成果を発展させる研究 (引用 9 と同)
- (11) 米国 NIH の Undiagnosed Diseases Program (<https://www.genome.gov/27544402/the-undiagnosed-diseases-program/>)
- (12) Undiagnosed Diseases Network International (<http://www.udninternational.org/>)
- (13) 酵素補充療法の最近の総説として、例えば、A. Jurecka & A. Tylki-Szymanska, Expert Opinion on Orphan Drugs, 3, 293-305 (2015)
- (14) 遺伝子治療の最近の総説として、例えば、C.E. Dunbar, K.A. High, J.K. Joung, D.B. Kohn, K. Ozawa & M. Sadelain, Science, 359, 175 (2018)
- (15) 核酸医薬の最近の総説として、例えば、C.A. Stein & D. Castanotto, Molecular Therapy, 25, 1069-1075 (2017)
- (16) 合理的医薬品設計の最近の総説として、例えば、E. Lionta, G. Spyrou, D.K. Vassilatis & Z. Cournia, Current Topics in Medicinal Chemistry, 14, 1923-1938 (2014)
- (17) 疾患特異的 iPS 細胞の最近の総説として、例えば、S. Tang, M. Xie, N. Cao & S. Ding, Journal of Medicinal Chemistry, 14, 2-15 (2016)
- (18) 理化学研究所の疾患特異的 iPS 細胞のバンク事業 (http://cell.brc.riken.jp/ja/hps/hps_diseaselist_index)

9 巻末別表

別表1に、指定難病の一覧表を示す。

難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/>) の情報に基づき、本レポートでの議論に必要となる部分を抽出してまとめたものである。

別表1：指定難病一覧表

告示番号	指定難病名	疾患分類	患者数(人)	関連遺伝子
1	球脊髄性筋萎縮症	神経・筋疾患	1,223	アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピートの異常伸長
2	筋萎縮性側索硬化症	神経・筋疾患	9,096	SOD1
3	脊髄性筋萎縮症	神経・筋疾患	712	SMN1、IGHMBP2
4	原発性側索硬化症	神経・筋疾患	175	—
5	進行性核上性麻痺	神経・筋疾患	8,100	—
6	パーキンソン病	神経・筋疾患	108,800	一部、遺伝子変異
7	大脳皮質基底核変性症	神経・筋疾患	3,500	—
8	ハンチントン病	神経・筋疾患	933	huntingtin
9	神経有棘赤血球症	神経・筋疾患	100未満	—
10	シャルコー・マリー・トゥース病	神経・筋疾患	6,250	CMT原因遺伝子
11	重症筋無力症	神経・筋疾患	19,670	—
12	先天性筋無力症候群	神経・筋疾患	100未満	CHRNA1など19遺伝子
13	多発性硬化症／視神経脊髄炎	神経・筋疾患	17,073	—
14	慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー	神経・筋疾患	4,633	—
15	封入体筋炎	神経・筋疾患	1,000	—
16	クロー・深瀬症候群	神経・筋疾患	340	VEGF
17	多系統萎縮症	神経・筋疾患	11,733	—
18	脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く)	神経・筋疾患	25,477	遺伝性のものあり
19	ライソゾーム病(60種の疾患を含む)	代謝系疾患	911	酸性分解酵素の遺伝的欠損
20	副腎白質ジストロフィー	代謝系疾患	193	ABCD1
21	ミトコンドリア病	代謝系疾患	1,087	mtDNA
22	もやもや病	神経・筋疾患	15,177	RNF213
23	プリオン病	神経・筋疾患	584	プリオン蛋白遺伝子
24	亜急性硬化性全脳炎	神経・筋疾患	83	ウイルス感染
25	進行性多巣性白質脳症	神経・筋疾患	100未満	ウイルス感染
26	HTLV-1関連脊髄症	神経・筋疾患	3,000	ウイルス感染
27	特発性基底核石灰化症	神経・筋疾患	200	SLC20A2、PDGFRBなど
28	全身性アミロイドーシス	代謝系疾患	1,802	—
29	ウルリッヒ病	神経・筋疾患	300	CollagenVI遺伝子
30	遠位型ミオパチー	神経・筋疾患	400	GNE遺伝子など
31	バスレムミオパチー	神経・筋疾患	100未満	CollagenVI遺伝子
32	自己貪食空胞性ミオパチー	神経・筋疾患	100未満	VMA21
33	シュワルツ・ヤンベル症候群	神経・筋疾患	100未満	LIFR、HSPG2

34	神経線維腫症	皮膚・結合組織疾患	3,588	NF1 遺伝子など
35	天疱瘡	皮膚・結合組織疾患	6,070	—
36	表皮水疱症	皮膚・結合組織疾患	347	ケラチン 5、14 遺伝子など
37	膿疱性乾癬（汎発型）	皮膚・結合組織疾患	1,843	IL36RN 遺伝子など
38	スティーヴンス・ジョンソン症候群	皮膚・結合組織疾患	合計 59	マイコプラズマ、ウイルス感染
39	中毒性表皮壊死症	皮膚・結合組織疾患		
40	高安動脈炎	免疫系疾患	5,881	—
41	巨細胞性動脈炎	免疫系疾患	700	HLA-DR*04
42	結節性多発動脈炎	免疫系疾患	合計	肝炎ウイルス
43	顕微鏡的多発血管炎	免疫系疾患	9,610	—
44	多発血管炎性肉芽腫症	免疫系疾患	1,942	Proteinase 3-ANCA
45	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	免疫系疾患	1,800	Myeloperoxidase
46	悪性関節リウマチ	免疫系疾患	6,255	—
47	パージャール病	免疫系疾患	7,109	—
48	原発性抗リン脂質抗体症候群	免疫系疾患	10,000	—
49	全身性エリテマトーデス	免疫系疾患	60,122	—
50	皮膚筋炎／多発性筋炎	免疫系疾患	19,500	—
51	全身性強皮症	皮膚・結合組織疾患	20,000	—
52	混合性結合組織病	皮膚・結合組織疾患、免疫系疾患	11,500	—
53	シェーグレン症候群	免疫系疾患	66,300	—
54	成人スチル病	免疫系疾患	4,800	—
55	再発性多発軟骨炎	免疫系疾患	500	—
56	ベーチェット病	免疫系疾患	20,035	HLA-B51
57	特発性拡張型心筋症	循環器系疾患	25,233	—
58	肥大型心筋症	循環器系疾患	3,144	心筋収縮関連蛋白遺伝子
59	拘束型心筋症	循環器系疾患	24	—
60	再生不良性貧血	血液系疾患	10,287	—
61	自己免疫性溶血性貧血	血液系疾患	2,600	—
62	発作性夜間ヘモグロビン尿症	血液系疾患	400	PIGA
63	特発性血小板減少性紫斑病	血液系疾患	24,956	—
64	血栓性血小板減少性紫斑病	血液系疾患	500	ADAMTS13
65	原発性免疫不全症候群	血液系疾患	1,383	AK2
66	IgA 腎症	腎・泌尿器系疾患	33,000	—
67	多発性嚢胞腎	腎・泌尿器系疾患	29,000	PKD1、PKD2
68	黄色靭帯骨化症	骨・関節系疾患	2,360	—
69	後縦靭帯骨化症	骨・関節系疾患	33,346	—
70	広範脊柱管狭窄症	骨・関節系疾患	5,147	—
71	特発性大腿骨頭壊死症	骨・関節系疾患	15,338	—
72	下垂体性ADH分泌異常症	内分泌系疾患	合計 17,069	—
73	下垂体性TSH分泌亢進症	内分泌系疾患		
74	下垂体性PRL分泌亢進症	内分泌系疾患		
75	クッシング病	内分泌系疾患		
76	下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症	内分泌系疾患		
77	下垂体性成長ホルモン分泌亢進症	内分泌系疾患		
78	下垂体前葉機能低下症	内分泌系疾患		
79	家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）	代謝系疾患	140	LDL 受容体遺伝子
80	甲状腺ホルモン不応症	内分泌系疾患	3,000	甲状腺ホルモン受容体遺伝子

81	先天性副腎皮質酵素欠損症 (遺伝子で6種)	内分泌系疾患	1,800	ステロイド合成酵素遺伝子
82	先天性副腎低形成症	内分泌系疾患	1,000	DAX-1、SF-1 など
83	アジソン病	内分泌系疾患	1,000	—
84	サルコイドーシス	呼吸器系疾患	26,763	—
85	特発性間質性肺炎	呼吸器系疾患	15,000	—
86	肺動脈性肺高血圧症	呼吸器系疾患	2,299	BMP2、ACVRL1 など
87	肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症	呼吸器系疾患	100	—
88	慢性血栓塞栓性肺高血圧症	呼吸器系疾患	1,810	—
89	リンパ管筋腫症	呼吸器系疾患	689	TSC1、TSC2
90	網膜色素変性症	視覚系疾患	27,158	遺伝子変異が原因
91	バッド・キアリ症候群	消化器系疾患	252	—
92	特発性門脈圧亢進症	消化器系疾患	900	—
93	原発性胆汁性胆管炎	消化器系疾患	19,701	—
94	原発性硬化性胆管炎	消化器系疾患	400	—
95	自己免疫性肝炎	消化器系疾患	10,000	—
96	クローン病	消化器系疾患	36,418	—
97	潰瘍性大腸炎	消化器系疾患	143,733	—
98	好酸球性消化管疾患	消化器系疾患	5,000	—
99	慢性特発性偽性腸閉塞症	消化器系疾患	1,400	—
100	巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症	消化器系疾患	100 未満	—
101	腸管神経節細胞僅少症	消化器系疾患	100	—
102	ルビンシュタイン・テイビ症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	200	CREBBP
103	CFC 症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	200	KRAS、BRAF、MEK1、MEK2
104	コステロ症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100	HRAS
105	チャージ症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	5,000	CHD7
106	クリオピリン関連周期熱症候群	免疫系疾患	100	NLRP3
107	若年性特発性関節炎	免疫系疾患	5,400	—
108	TNF 受容体関連周期性症候群	免疫系疾患	100 未満	TNFRSF1A
109	非典型溶血性尿毒症症候群	腎・泌尿器系疾患	200 未満	CFH、CFI、MCP、C3、CFB、THBD、DGKE など
110	ブラウ症候群	免疫系疾患	100 未満	NOD2
111	先天性ミオパチー	神経・筋疾患	1,000	ACTA1、NEB、KLHL40、RYR1 など
112	マリネスコ・シェーグレン症候群	神経・筋疾患	100 未満	SIL1
113	筋ジストロフィー	神経・筋疾患	25,400	50 以上の原因遺伝子
114	非ジストロフィー性ミオトニー症候群	神経・筋疾患	1,000	CLCN1、SCN4A
115	遺伝性周期性四肢麻痺	神経・筋疾患	1,000	CACNA1S、SCN4A など
116	アトピー性脊髄炎	神経・筋疾患	1,000	—
117	脊髄空洞症	神経・筋疾患	3,000	—
118	脊髄髄膜瘤	神経・筋疾患	年間 500	—
119	アイザックス症候群	神経・筋疾患	100	—
120	遺伝性ジストニア	神経・筋疾患	500	DYT、NBIA
121	神経フェリチン症	神経・筋疾患	100 未満	フェリチン軽鎖遺伝子
122	脳表ヘモジデリン沈着症	神経・筋疾患	100 未満	—
123	禿頭と変形性脊椎症を伴う	神経・筋疾患	100 未満	HTRA1

	常染色体劣性白質脳症			
124	皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症	神経・筋疾患	200	NOTCH3
125	神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症	神経・筋疾患	100 未満	CSF-1R
126	ペリー症候群	神経・筋疾患	100 未満	DCTN1
127	前頭側頭葉変性症	神経・筋疾患	12,000	タウ遺伝子、TDP-43 など
128	ビッカースタッフ脳幹脳炎	神経・筋疾患	年間 100	—
129	痙攣重積型（二相性）急性脳症	神経・筋疾患	年間 100～200	—
130	先天性無痛無汗症	神経・筋疾患	200～300	NTRK1、NGFB、SCN9A
131	アレキササンダー病	神経・筋疾患	100 未満	GFAP
132	先天性核上性球麻痺	神経・筋疾患	100	—
133	メビウス症候群	神経・筋疾患	1,000	遺伝子変異
134	中隔視神経形成異常症／ドモルシア症候群	視覚系疾患	500	HESX1、SOX2
135	アイカルディ症候群	神経・筋疾患	100 未満	遺伝子変異
136	片側巨脳症	神経・筋疾患	100 未満	—
137	限局性皮質異形成	神経・筋疾患	数千人	—
138	神経細胞移動異常症	神経・筋疾患	1,000	LIS1、DCX、TUBA1A、COL4A1 など
139	先天性大脳白質形成不全症（遺伝子で 11 種）	神経・筋疾患	200	PLP1 など
140	ドラベ症候群	神経・筋疾患	3,000	SCN1A など
141	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん	神経・筋疾患	5,000	—
142	ミオクロニー欠神てんかん	神経・筋疾患	100 未満	—
143	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	神経・筋疾患	100 未満	—
144	レノックス・ガストー症候群	神経・筋疾患	4,300	—
145	ウエスト症候群	神経・筋疾患		
146	大田原症候群	神経・筋疾患		
147	早期ミオクロニー脳症	神経・筋疾患		
148	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	神経・筋疾患		
149	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群	神経・筋疾患	100 未満	SCN1A、CACNA1A など
150	環状 20 番染色体症候群	神経・筋疾患	100 未満	20 番染色体
151	ラスムッセン脳炎	神経・筋疾患	100 未満	CTLA4、PDCD1
152	PCDH19 関連症候群	神経・筋疾患	100 未満	PCDH19
153	難治頻回部分発作重積型急性脳炎	神経・筋疾患	100	—
154	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	神経・筋疾患	合計 400	SRPX2、ELP4、GRIN2A
155	ランドウ・クレフナー症候群	神経・筋疾患		—
156	レット症候群	神経・筋疾患	1,000	MECP2、CDKL5、FOXG1
157	スタージ・ウェーバー症候群	神経・筋疾患	1,000	GNAQ
158	結節性硬化症	神経・筋疾患	4,000～12,000	TSC1、TSC2
159	色素性乾皮症	神経・筋疾患	300～600	XPA、XPB、XPC、XPD、XPE、XPF、XPG、XPV
160	先天性魚鱗癬	皮膚・結合組織疾患	200	ABCA12、TGM1、ALOX12B、

				ALOXE3、CYP4F22、NIPAL4、PNPLA1、CERS3、KRT1、KRT10、KRT2、ALDH3A2、ABHD5、SUMF1、SPINK5、ERCC2、ERCC3、GJB2、STS、MBTPS2、EBP、NSDHL
161	家族性良性慢性天疱瘡	皮膚・結合組織疾患	300	ATP2C1
162	類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む。）	皮膚・結合組織疾患	7,100	—
163	特発性後天性全身性無汗症	皮膚・結合組織疾患	100～200	—
164	眼皮皮膚白皮症	視覚系疾患	5,000	TYR、P、TYRP1、SLC45A2、SLC24A5、C10orf11、HPS1、AP3B1、HPS3、HPS4、HPS5、HPS6、DTNBP1、BLOC1S3、PLDN、LYST、MYO5A、RAB27A、MLPH
165	肥厚性皮膚骨膜炎	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	HPGD、SLC02A1
166	弾性線維性仮性黄色腫	皮膚・結合組織疾患	300	ABCC6
167	マルファン症候群	皮膚・結合組織疾患	15,000～20,000	FBN1、TGFB1、TGFB2、SMAD3、TGFB2、TGFB3
168	エーラス・ダンロス症候群	皮膚・結合組織疾患	20,000	COL5A1、COL5A2、TNXB、COL3A1、PLOD、COL1A1、COL1A2、ADAMTS、CHST14
169	メンケス病	代謝系疾患	100 未満	ATP7A
170	オクシピタル・ホーン症候群	皮膚・結合組織疾患	100 未満	ATP7A
171	ウィルソン病	代謝系疾患	3,000	ATP7B
172	低ホスファターゼ症	骨・関節系疾患	100～200	TNSALP
173	VATER 症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	500	—
174	那須・ハコラ病	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	200	DAP12、TREM2
175	ウィーバー症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	EZH2
176	コフィン・ローリー症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	数万人に1人	RPS6KA3
177	ジュベール症候群関連疾患	神経・筋疾患	100 未満	CEP290
178	モワット・ウィルソン症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	1,000	ZEB2
179	ウィリアムズ症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	2万人に1人	ELN
180	ATR-X 症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	ATRX
181	クルーゾン症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	合計 900	FGFR2
182	アペール症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群		FGFR2
183	ファイファー症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群		FGFR2、FGFR1
184	アントレー・ビクスラー症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群		POR
185	コフィン・シリス症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1A、ARID1B、PHF6、SOX11
186	ロスムンド・トムソン症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	RecQL4

187	歌舞伎症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	3,000～ 4,000	KMT2D
188	多脾症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	合計 2,000	connexin
189	無脾症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群		
190	鰓耳腎症候群	聴覚・平衡機能系疾患	300	EYA1、SIX1、SALL1、SIX5
191	ウェルナー症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	2,000	WRN
192	コケイン症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	CSA、CSB、XPB、XPD、XPG
193	ブラダー・ウィリ症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	1,000	15 番染色体
194	ソトス症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	2,500	NSD1
195	スーナン症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	600	PTPN11、SOS1、RAF1、RIT1、KRAS、BRAF、NRAS、SHOC2、CBL
196	ヤング・シンプソン症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100	KAT6B
197	1p36 欠失症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100	1 番染色体短腕末端 1p36 領域
198	4p 欠失症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	1,000	4 番染色体短腕
199	5p 欠失症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	1,000	5 番染色体短腕
200	第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	14 番染色体長腕 32.2 領域
201	アンジェルマン症候群	神経・筋疾患	500～ 1,000	UBE3A
202	スミス・マギニス症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	RAI1
203	22q11.2 欠失症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	4,500	染色体 22q11.2
204	エマヌエル症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	11/22 混合トリソミー
205	脆弱 X 症候群関連疾患	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	合計 100 未満	FMR1
206	脆弱 X 症候群	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群		
207	総動脈幹遺残症	循環器系疾患	500	—
208	修正大血管転位症	循環器系疾患	900	—
209	完全大血管転位症	循環器系疾患		
210	単心室症	循環器系疾患	合計 3,500	—
211	左心低形成症候群	循環器系疾患		
212	三尖弁閉鎖症	循環器系疾患		
213	心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症	循環器系疾患	合計 5,500	—
214	心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症	循環器系疾患		
215	ファロー四徴症	循環器系疾患		
216	両大血管右室起始症	循環器系疾患	300	—
217	エプスタイン病	循環器系疾患		
218	アルポート症候群	腎・泌尿器系疾患	1,200	COL4A5、COL4A3、COL4A4
219	ギャロウェイ・モフト症候	腎・泌尿器系疾患	200	—

	群			
220	急速進行性糸球体腎炎	腎・泌尿器系疾患	3,800～ 5,800	—
221	抗糸球体基底膜腎炎	腎・泌尿器系疾患	200～400	—
222	一次性ネフローゼ症候群	腎・泌尿器系疾患	16,000	PLA2R
223	一次性膜性増殖性糸球体腎炎	腎・泌尿器系疾患	1,000	—
224	紫斑病性腎炎	腎・泌尿器系疾患	年間 400 ～640	—
225	先天性腎性尿崩症	腎・泌尿器系疾患	200	抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子、アクポリン 2 遺伝子
226	間質性膀胱炎（ハンナ型）	腎・泌尿器系疾患	2,000	—
227	オスラー病	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	10,000	ENG、ACVRL1、SMAD4
228	閉塞性細気管支炎	呼吸器系疾患	300～500	—
229	肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）	呼吸器系疾患	900	SP-B、SP-C、ABCA3
230	肺胞低換気症候群	呼吸器系疾患	3,000	PHOX2B
231	α1-アンチトリプシン欠乏症	呼吸器系疾患	100 未満	SERPINA1
232	カーニー複合	染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	100 未満	PRKAR1A
233	ウォルフラム症候群	内分泌系疾患	200	WFS1
234	ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを除く。）	代謝系疾患	100 未満	13 個の PEX 遺伝子、AOX、DBP、SCPx、AMACR、DHAP、PHYH、AGXT、catalase 遺伝子
235	副甲状腺機能低下症	内分泌系疾患	900	—
236	偽性副甲状腺機能低下症	内分泌系疾患	400	GNAS 遺伝子領域
237	副腎皮質刺激ホルモン不応症	内分泌系疾患	100 未満	MC2R、MRAP、NNT、TXNRD2、ALADIN
238	ビタミン D 抵抗性くる病／骨軟化症	骨・関節系疾患	年間 117	—
239	ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症	内分泌系疾患	100 未満	CYP27B1、VDR
240	フェニルケトン尿症	代謝系疾患	500	PAH
241	高チロシン血症 1 型	代謝系疾患	合計 100 未満	FAH
242	高チロシン血症 2 型	代謝系疾患		TAT
243	高チロシン血症 3 型	代謝系疾患		HPD
244	メーブルシロップ尿症	代謝系疾患	100	BCKDH
245	プロピオン酸血症	代謝系疾患	300	PCCA、PCCB
246	メチルマロン酸血症	代謝系疾患	300	MCM
247	イソ吉草酸血症	代謝系疾患	100 未満	IVD
248	グルコーストランスポーター 1 欠損症	代謝系疾患	100 未満	SLC2A1
249	グルタル酸血症 1 型	代謝系疾患	100 未満	GCDH
250	グルタル酸血症 2 型	代謝系疾患	100 未満	ETFA、ETFB、ETFDH
251	尿素サイクル異常症	代謝系疾患	800	CPS1、OTC、ASS、ASL、ARG1、NAGS
252	リジン尿性蛋白不耐症	代謝系疾患	100 未満	SLC7A7
253	先天性葉酸吸収不全	代謝系疾患	100 未満	SLC46A1
254	ポルフィリン症	代謝系疾患	200	PBDD、ALAD、PPO、CPO、UROD、UROS、FeC
255	複合カルボキシラーゼ欠損症	代謝系疾患	100 万人に 1 人	HCS、BTD
256	筋型糖原病	代謝系疾患	3,000～	GYS1、GAA、AGL、GBE1、

				FANCT
286	遺伝性鉄芽球性貧血	血液系疾患	100 未満	ALAS2、SLC25A38、PUS1、 ABCB7、GLRX5、SLC19A2、ミ トコンドリア DNA
287	エプスタイン症候群	染色体または遺伝子 に変化を伴う症候群	200	MYH9
288	自己免疫性後天性凝固因子 欠乏症	免疫系疾患	500	—
289	クローンカイト・カナダ症候 群	消化器系疾患	500	—
290	非特異性多発性小腸潰瘍症	消化器系疾患	200	SLC02A1
291	ヒルシュスプルング病（全 結腸型又は小腸型）	消化器系疾患	10,000	10 種以上の原因遺伝子
292	総排泄腔外反症	消化器系疾患	300	—
293	総排泄腔遺残	消化器系疾患	600	—
294	先天性横隔膜ヘルニア	呼吸器系疾患	5,000	—
295	乳幼児肝巨大血管腫	消化器系疾患	100 未満	—
296	胆道閉鎖症	消化器系疾患	3,500	—
297	アラジール症候群	染色体または遺伝子 に変化を伴う症候群	200～300	JAG1、NOTCH2
298	遺伝性膵炎	消化器系疾患	300～400	PRSS1、SPINK1
299	嚢胞性線維症	消化器系疾患	100 未満	CFTR
300	IgG4 関連疾患	免疫系疾患	8,000	—
301	黄斑ジストロフィー	視覚系疾患	1,000	一部、原因遺伝子
302	レーベル遺伝性視神経症	視覚系疾患	年間 117	ミトコンドリア遺伝子変異
303	アッシャー症候群	視覚系疾患、耳鼻科 系疾患	8,160	MYO7A、USH1C、CDH23、 PCDH15、USH1G、USH2A、 GPR98、DFNB31、CLRN1
304	若年発症型両側性感音難聴	耳鼻科系疾患	4,000	ACTG1、CDH23、COCH、 KCNQ4、TECTA、TMPRSS3、 WFS1
305	遅発性内リンパ水腫	耳鼻科系疾患	4,000～ 5,000	—
306	好酸球性副鼻腔炎	免疫系疾患、耳鼻科 系疾患	20,000	—
307	カナバン病	神経・筋疾患	数人	ASPA
308	進行性白質脳症	神経・筋疾患	100 未満	MLC1、HEPACAM、EIF2B、 AARS2
309	進行性ミオクロームステん かん	神経・筋疾患	3,000	EPM1、EPM2A、EPM2B
310	先天異常症候群	染色体または遺伝子 に変化を伴う症候群	4,000	遺伝子異常
311	先天性三尖弁狭窄症	循環器系疾患	500	—
312	先天性僧帽弁狭窄症	循環器系疾患	100	—
313	先天性肺静脈狭窄症	循環器系疾患	80	—
314	左肺動脈右肺動脈起始症	循環器系疾患	600	—
315	ネイルパテラ症候群（爪膝 蓋骨症候群）／LMX1B 関連腎症	腎・泌尿器系疾患	500	LMX1B
316	カルニチン回路異常症	代謝系疾患	960	CPT1A、CPT2、SLC25A20、 SLC22A5
317	三頭酵素欠損症	代謝系疾患	100 未満	HADA、HADB
318	シトリン欠損症	代謝系疾患	1,500	SLC25A13
319	セピアプテリン還元酵素 （SR）欠損症	代謝系疾患	2014 年に 1 例	SPR

320	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 欠損症	神経・筋疾患	100 未満	PIGA、PIGY、PIGQ、PIGH、PIGC、PIGP、PIGL、PIGW、PIGM、PIGX、PIGV、PIGN、PIGB、PIGO、PIGF、PIGG、PIGZ、PIGK、PIGT、PIGS、GPAA1、PIGU、PGAP1、PGAP2、PGAP3、PGAP5、PGAP6
321	非ケトーシス型高グリシン血症	代謝系疾患	100 未満	GLDC、AMT、GCS
322	β -ケトチオラーゼ欠損症	代謝系疾患	100 未満	ACAT1
323	芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症	代謝系疾患	10	DDC
324	メチルグルタコン酸尿症	代謝系疾患	100 未満	AUH、TAZ、OPA3
325	遺伝性自己炎症疾患	免疫系疾患	100 未満	NLRC4、CECR1、TREX1、RNASEH2B、RNASEH2C、RNASEH2A、SAMHD1、ADAR、IFIH1
326	大理石骨病	代謝系疾患	100	TCIRG1、CLCN7、OSTM1、TNFSF11、TNFRSF11、PLEKHM1、CA2、LRP5、NEMO、KIND3、Ca1DAG-GEF
327	特発性血栓症 (遺伝性血性素因によるものに限る。)	血液系疾患	2,000	SERPINC1、PROC、PROS1
328	前眼部形成異常	視覚系疾患	6,000	PAX6、PITX2、CYP1B1、FOXC1
329	無虹彩症	視覚系疾患	12,000	PAX6
330	先天性気管狭窄症 / 先天性声門下狭窄症	呼吸器系疾患	500	—
331	特発性多中心性キャスルマン病	血液系疾患	1,500	—

別表 2 に理化学研究所のセルバンクで公開している指定難病の疾患特異的 iPS 細胞 (http://cell.brc.riken.jp/ja/hps/hps_diseaselist_index) の一覧表を示す。この数字は 17 年 12 月のもので、その後も、新たな疾患特異的 iPS 細胞の樹立と登録が進んでいる。() 内の数字は、疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究にて樹立したもの。

別表 2 理化学研究所の疾患特異的 iPS 細胞 (指定難病のみ抜粋)

告示番号	指定難病名	患者数	株数
1	球脊髄性筋萎縮症	3 (2)	7 (6)
2	筋萎縮性側索硬化症	18 (4)	38 (12)
3	脊髄性筋萎縮症	4	9
4	原発性側索硬化症	2 (2)	5 (5)
6	パーキンソン病	7 (4)	14 (7)
8	ハンチントン病	1	1
10	シャルコー・マリー・トゥース病	5 (5)	11 (11)
12	先天性筋無力症候群	2 (2)	14 (14)
15	封入体筋炎	2	6
17	多系統萎縮症	3 (3)	3 (3)
18	脊髄小脳変性症	11 (9)	17 (15)
19	ライソゾーム病	3 (1)	9 (3)
21	ミトコンドリア病	3 (2)	9 (6)
22	もやもや病	2	6
28	全身性アミロイドーシス	2	5
49	全身性エリテマトーデス	2 (2)	4 (4)
50	皮膚筋炎/多発性筋炎	3 (2)	7 (4)
51	全身性強皮症	2	6
53	シェーグレン症候群	2 (2)	4 (4)
57	特発性拡張型心筋症	2 (2)	3 (3)
58	肥大型心筋症	3 (3)	6 (6)
65	原発性免疫不全症候群	3	11
78	下垂体前葉機能低下症	7 (7)	7 (7)
86	肺動脈性肺高血圧症	1	3
90	網膜色素変性症	8 (2)	12 (2)
106	クリオピリン関連周期熱症候群	2	4
111	先天性ミオパチー	1	3
113	筋ジストロフィー	12 (4)	44 (12)
115	遺伝性周期性四肢麻痺	1 (1)	4 (4)
127	前頭側頭葉変性症	1 (1)	3 (3)
139	先天性大脳白質形成不全症	2	6
159	色素性乾皮症	3	7
168	エーラス・ダンロス症候群	3	3
171	ウィルソン病	3	12
172	低ホスファターゼ症	2	2
180	ATR-X 症候群	2	5
191	ウェルナー症候群	1	6
192	コケイン症候群	1	3
193	ブラダー・ウィリ症候群	1	3
195	ヌーナン症候群	1 (1)	2 (2)
201	アンジェルマン症候群	3 (3)	3 (3)
219	ギャロウェイ・モワト症候群	1 (1)	1 (1)

256	筋型糖原病	1	3
257	肝型糖原病	1	2
268	中條・西村症候群	2 (2)	2 (2)
272	進行性骨化性線維異形成症	2 (2)	3 (3)
274	骨形成不全症	4 (4)	15 (15)
276	軟骨無形成症	5 (5)	13 (13)
285	ファンconi貧血	2 (2)	2 (2)
287	エプスタイン症候群	1 (1)	3 (3)
301	黄斑ジストロフィー	3 (3)	3 (3)
302	レーベル遺伝性視神経症	2 (2)	2 (2)

<本レポートのキーワード>

希少疾患、超希少疾患、指定難病、ゲノム解析、遺伝子変異、IRUD、未診断疾患患者登録、酵素補充療法、遺伝子治療、核酸医薬、医薬品設計、iPS細胞

(注) 本レポートは、ARC のホームページ (<https://www.asahi-kasei.co.jp/arc/>) から検索できます。

このレポートの担当

上級研究員 戸潤 一孔

お問い合わせ先 03-3296-2974

E-mail toma.kb@om.asahi-kasei.co.jp