

ROIS 戦略的研究プロジェクト 成果報告会 (第3期名称:未来投資型プロジェクト)

研究課題名:

希少・遺伝性疾患の個別化医療および研究推進に向けた症例データ
ベースの構築と公開

2024年4月19日

研究代表者

所属 データサイエンス共同利用基盤施設

氏名 藤原 豊史

◆背景と研究目的

生命科学の進歩により、病気の原因や病態についての解明が進むにつれ、同じ病気の中でも、実際には遺伝子やタンパク質などの分子の違いにより様々なタイプがあることが明らかになり、それらの情報を個別化医療や基礎医学研究に役立てる取り組みが始まっている。希少・遺伝性疾患では、患者のゲノムを解析することにより、疾患のより詳細なタイプを診断することができ、同じ疾患タイプの症例を参考に最適な治療方法を選択できるようになってきた。また、遺伝子型と表現型が共通する症例を複数集めることで、新規疾患の発見・確立や疾患原因遺伝子の同定、また治療方法の開発が行われている。

このように、希少・遺伝性疾患においては個々の症例が個別化医療および研究推進に重要な役割を果たしているが、疾患の種類の多さに比較して各疾患の患者数が少ない中で、個々の医療者、もしくは個々の病院が経験する症例は限られている。そのため、国全体で症例を共有する必要性が高く、また、国全体でも数症例しか報告されてない超希少な疾患も多いため、国際的な症例共有も必要とされている。これまでも、文献、学会発表、医療関係者のネットワークなどで症例は共有されてきたが、より制約が少なくかつ簡便な仕組みが求められている中で、欧米では公的機関が構築した希少・遺伝性疾患の症例データベースを、インターネット上で公開する取り組みが始まっている。インターネットを介して共有することにより、時間や場所といったこれまでの制約を排除することができ、全ての地域の全ての医療関係者・研究者とリアルタイムに症例を共有できる。また、患者から同意を得られた場合には、誰でも閲覧できる状態で症例情報をオープンに公開しており、症例を探す利用者にとって最も簡便な媒体であると考えられる。全疾患の5%ほどしか治療方法がない希少・遺伝性疾患においては、症例情報をオープンに公開する取り組みについて、患者から理解を得やすい状況にある。

欧米で始まっている症例情報をオープンに公開する先進的な取り組みを参考に、我が国においても公的機関が安心かつオープンに共有できる症例データベースを構築することで、国内外の個別化医療および研究推進に貢献することが期待できる。我が国においては、日本医療研究開発機構(AMED)が主導する未診断疾患イニシアチブプロジェクト(IRUD)が、国内の希少・遺伝性疾患患者を対象に症例データベースを構築しているが、IRUDプロジェクトに参加する研究者のみに症例を公開するクローズドな運用方法を採用している。また600万人と推定される国内の希少・遺伝性疾患患者の内、登録された症例は5千件程であり、国際的に共有されている症例は100件に満たない。一方で、国内の他の研究プロジェクトの症例や、診療目的でゲノム解析された症例は、民間の遺伝学的検査サービスの拡大に伴い増加しており、国内において症例情報のサイロ化が進んでいる。そのため、これら症例情報を統合・共有するための技術開発が急務である。

◆国内外の類似・競合する研究との関係

一般的な電子カルテシステムは、ゲノム情報への対応が遅れており、またインターネットに接続されていない端末を用いるため、症例情報共有には適さない。そのため、欧米においては、希少・遺伝性疾患の症例情報統合・共有に特化した症例情報管理システムが活用されている。アメリカのGeneMatcher、PhenoTips、カナダのPhenomeCentral、スペインのRD-Connect、スウェーデンのPatientMatcherなど、公的機関が研究ベースで開発したシステムが多数存在する。臨床情報とともにゲノム情報や家系情報を管理でき、一般的な生命科学データベースの情報も統合的に閲覧できる機能が備わっている。さらには、症例情報が共有に適した統制語彙に関連付けられ標準化されるため、症例データベースとして一元的に情報収集することが容易になる。欧米で開発されたこれらのシステムは、我々も利用できるが、クラウドベースであるため、我が国の症例情報が国を跨ぐことになり、患者情報を保護する観点から懸念がないとは言えない。国外のシステムに依存することは、運営の持続性や情報の管理権限の観点からも望ましくなく、情報の管理権限は国内で保持しつつ、国際的に共有すべきものは適宜共有しやすい体制が望まれる。また、日本語への対応や、日本固有の情報への対応も重要である。

国内では、IRUDが症例情報を収集するためにクラウドベースの症例情報管理システムを構築したが、プロジェクトで解析した症例のみが管理対象である。そのため、エクセルなどの表計算ソフトウェアを用いた症例情報管理が依然として主流であり、上述の通り症例情報のサイロ化が進んでいる。一方で、我々の提案システムは、医療関係者であれば誰でも利用することができ、また統合・共有に適した形式で情報を出力できるため、IRUDと連携することも可能である。

◆本研究の位置付け

本研究では、大学等研究機関の研究室および医療系学会と連携することで、国内の希少・遺伝性疾患の症例を集め、オープンに症例情報を公開し共有することができる症例データベースの構築および公開を目指す。症例データベースの構築・公開には、我々が2017年から開発を続ける希少・遺伝性疾患検索システムPubCaseFinderを活用することで、迅速な実現を図る。さらに、同データベースの多言語化を進め、国際的にも症例を収集し、将来的にはアジアの中核拠点を目指す。希少・遺伝性疾患には地域的な偏りが存在することも少なくなく、欧米の症例データベースではアジア地域を十分に網羅できていない。創薬を始めとする医療の研究開発においてアジア地域で先導的な立場にある我が国が中核となって、アジア地域の症例を収集することは一定の必然性がある。本計画期間内では、初年度に、症例データベースを構築・公開するための仕組み・要素技術、および大学等研究機関の研究室または医療系学会との連携可能性について調査することを目標とする。次年度以降では、症例データベースの構築、連携体制の構築、および症例データベースの公開を目標とする。また、連携機関および症例データベース利用者から、利便性向上および将来の発展に向けたフィードバックを得ることも目標とする。

1) 研究の概要		本研究では、将来的に、大学等研究機関の研究室および医療系学会と連携することで、国内の希少・遺伝性疾患の症例を集め、オープンに症例情報を公開し共有することができる症例データベースの構築および公開を目指す。そのためにも、日本語で記述された患者の基本情報、診療情報、遺伝子型情報などを含む症例情報を、半自動で統制語彙と関連付ける統合化技術を開発し、さらに同技術を組み込んだ症例情報管理システムを開発する。世界で利用されている統制語彙と関連付け、情報を標準化することで、日本の症例を国際的に共有することが容易となる。症例情報管理システムの構築には、我々が2017年から開発を続ける希少・遺伝性疾患検索システムPubCaseFinderを活用することで、迅速な実現を図る。さらに、同システムの多言語化を進め、国際的にも症例を収集し、将来的にはアジアの中核拠点を目指す。希少・遺伝性疾患には地域的な偏りが存在することも少なくなく、欧米の症例データベースではアジア地域を十分に網羅できていない。創薬を始めとする医療の研究開発においてアジア地域で先導的な立場にある我が国が中核となって、アジア地域の症例を収集することは一定の必然性がある。		
2) 実施計画・実績		2021年度 FS (Feasibility Study) ★6/19 FS採択審査会 ★3/18 FS評価審査会(本研究採択)	2022年度 本研究 ★ 1年目実績評価	2023年度 ★10/17 2年目成果報告会 ★ 最終成果報告
費用 (千円)	予算	160	1,000	800
	執行	146	941	799
実施者 (所属機関)		代表者：藤原豊史(情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 ライフサイエンス統合データベースセンター) 共同研究者：山口 敦子(東京都市大学・教育開発機構 数理・データサイエンス教育センター) 土肥 栄祐(新潟大学・脳研究所 生命科学リソース研究センター 脳病態解析分野) 申 在紋(情報・システム研究機構・ライフサイエンス統合データベースセンター) 仁宮 洸太(東京大学大学院・薬学系研究科)		
3) 研究成果の概要		本研究の当初の目的は、我々が症例情報を集め症例データベースを構築することであった。しかし、調査の過程で、国内外の症例情報をクラウドに集めるのは現実的ではないことが判明した。そこで、我々は、症例情報管理システムCaseSharingを構築し、同システムで症例情報を管理しているユーザ同士が症例情報を共有できる仕組みづくりを目指した。 希少・遺伝性疾患症例情報を国際的な共有を前提として管理できるシステムの仕様を、国内外の動向と共に調査した。海外については、希少・遺伝性疾患症例情報管理システムとしてPhenoTipsを調査し、希少・遺伝性疾患症例データベースとしてDECIPHER、MyGene2、UDNを調査した。国内については、希少・遺伝性疾患症例情報管理システムとしてIRUD Exchangeを調査した。その結果をもとに希少・遺伝性疾患症例情報管理システムCaseSharingの仕様書を作成した。 仕様書をもとに、本邦初の日本語で利用できる希少・遺伝性疾患症例情報管理システムCaseSharing(https://pubcasefinder.dbcls.jp/casesharing)を開発し、2023年6月にベータ版としてリリースした。CaseSharingは症例情報をクラウドに集めるのではなく、ユーザ自身がユーザのコンピュータ内に症例情報を保管する。その上でGA4GHが推奨する症例情報共有形式Phenopacketsに自動で変換されるため、国内外で症例情報を共有することが可能である。また、日本の多くの臨床医・研究者がエクセルなどの表計算ソフトで症例情報を管理している現状を踏まえ、CaseSharingは表計算形式で症例情報を管理できる。その上で、表計算ソフトでは難しい、統制語彙への関連付けなどを自動で行える。その他にも家系図を自動生成する機能や登録した症例情報の統計情報を可視化する機能を備えている。 海外への普及活動として、ヨーロッパのバイオインフォマティクス拠点を結ぶElixirのRare Disease Communityに対しオンラインで研究紹介を行い、その結果Elixirのポータルサイト(https://bio.tools/)にCaseSharingが掲載されることが決定した。また、国内ではAMEDが主導する難病全ゲノムイニシアチブに対して研究紹介を行い、彼らが全ゲノム解析を請け負う際の窓口となる検体管理システムとCaseSharingとを連携させることが決定した。この連携を通じて全国の難病研究班に所属する臨床医・研究者がCaseSharingを活用し、彼らが保持する検体の臨床情報を整理することが可能となる。今後、CaseSharingのユーザ同士が症例情報を共有できる機能を実装し、CaseSharingを通じた仮想的な症例データベースの実現を目指す。		