

- | | | |
|--------------------------|--------------------|-----|
| (3) 日本遺伝学会カウンセリング学会員ですか。 | はい | いいえ |
| (4) 臨床遺伝専門医ですか。 | はい | いいえ |
| (5) 他に診療科をお持ちですか？ | はい (科) | いいえ |

お忙しいところ、ご協力をありがとうございました。

分担研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究〔主任研究者：古山順一〕

分担研究課題：産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究

分担研究者 左合治彦 国立成育医療センター 胎児診療科

研究協力者：鈴木薫（名古屋市立大学）、平原史樹（横浜市立大学）、片山進（東邦大学）、上原茂樹（東北公済病院）、奥山和彦（北海道大学）、三春範夫（広島大学）、種村光代（名古屋市立大学）、山中美智子（神奈川県立こども医療センター）

研究要旨：我国の産科診療における遺伝カウンセリングの現状を明らかにするために、産科診療における遺伝カウンセリングの中核となる人材である産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有するものを対象としてアンケート調査を行った。

A. 研究目的

近年、超音波診断技術やDNA診断技術の急速な進歩に伴い、いままで生後にしかわからなかった児の異常が妊娠中に判明するようになった。また不妊治療技術の急速な進歩とあいまって、日常産科診療において遺伝カウンセリングの必要性は年々高くなっている。「産科診療における遺伝カウンセリング」とは、遺伝カウンセリングのうち特に産婦人科医と深い関わりがあるもので、産科診療において直面する遺伝的な問題を取り扱うカウンセリング、すなわち妊娠中の胎児や将来の妊娠（妊娠前）についての遺伝カウンセリングを指す。

我国における産科診療における遺伝カウンセリング体制の確立にあたって、現状を把握することは不可欠である。また体制を構築するにはそれを担う人材がきわめて重要な要素となる。そこで我国の現状を明らかにするために、産科診療における遺伝カウンセリングの中核となる人材である産婦

人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有する者を対象としてアンケート調査を行った。

B. 研究方法

分担研究者と研究協力者による作業部会を編成し、2回の会合、e-mailによる意見交換を行い、アンケート調査表を作成した。主な質問事項は回答者の 1)バックグラウンド 2)遺伝カウンセリングの活動内容と体制 3)出生前診断の内容 4)産科・不妊・婦人科診療の内容、などである。この調査表を日本産科婦人科学会専門医でありかつ臨床遺伝専門医である85名に郵送した。

C. 結果および考察

現在、回答を回収中であり、今後このアンケート調査を詳しく解析し、我国の産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に向けて具体的な提言をしていきたい。

産科診療における遺伝カウンセリングシステム構築のためのアンケート調査

御自身のことについてお答えください。

1. 性別 a. 男 b. 女
2. 年齢 a. 24-30才 b. 31-40才 c. 41-50才 d. 51-60才 e. 61才以上
4. 勤務先 a. 大学・大学附属病院 b. 周産母子センター（大学以外） c. 病院
d. 診療所 e. その他（_____）
5. 勤務先の地域（都道府県名） _____
6. 専門領域（主なもの一つに） a. 周産期 b. 不妊 c. 婦人科腫瘍 d. その他（_____）
7. 勤務先に遺伝科や遺伝子診療部がありますか a. ある b. ない

遺伝カウンセリングについてお答えください。

8. 遺伝カウンセリングを行なっていますか。
a. 現在行なっている b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
c. 行なったことがない

遺伝カウンセリングを行なっている方にお尋ねします。

9. 遺伝カウンセリングの内容について、多いもの4項目をお答えください。
a. 高齢妊娠
b. 出生前診断に関連するもの
(胎児超音波検査の異常所見、母体血清マーカー検査異常、羊水検査・絨毛検査における染色体異常など)
c. 妊娠中の薬剤服用・ウイルス感染・放射線被曝・催奇形性物質
d. 反復・習慣流産
e. 不妊症、生殖補助医療
f. 先天異常児出産既往、死産既往
g. 遺伝性疾患罹患、近親者に遺伝性疾患罹患
h. 近親結婚
i. その他（_____）
10. 遺伝カウンセリングの診療形態はどのようなものですか
a. 日常診療の中で行なっている
b. 日常診療科のなかで独立した遺伝カウンセリングの枠を設けている
c. 遺伝科、遺伝子診療部などの専門外来で行なっている
d. その他（_____）

11. あなたが行なっている遺伝カウンセリングの年間件数についてお答えください

- a. 1-10件 b. 11-30件 c. 31-50件 d. 51-100件 e. 100件以上

12. 遺伝カウンセリングを行なう人数についてお答えください。

- a. ひとり b. チーム (人数 _____人 職種 _____)

先生ご自身が行なっている産科診療についてお尋ねします。

15. 現在分娩を取り扱っていますか？

- a. いいえ b. はい (施設年間総分娩数
1) 1-100件 2) 101-250件 3) 251-500件 4) 501-1000件 5) 1001件以上)

16. 現在人工妊娠中絶を取り扱っていますか？

- a. いいえ b. はい

先生ご自身が行なっている出生前診断についてお尋ねします。

17. 現在妊娠初期に Nuchal translucency を計測していますか。

- a. ほぼ全例に行なっている b. 希望者のみに行っている
c. 原則的には計測していない

18. 現在母体血清マーカー検査を使っていますか。

- a. 現在使っている (ルーチン検査として) b. 現在使っている (希望者のみ)
c. 以前使っていたが現在は使っていない d. 使ったことがない

19. 現在羊水穿刺を行なっていますか。

- a. 現在行なっている b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
c. 行なったことがない

20. 現在絨毛採取を行なっていますか。

- a. 現在行なっている b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
c. 行なったことがない

21. 現在臍帯穿刺を行なっていますか。

- a. 現在行なっている b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
c. 行なったことがない

22. 出生前の遺伝子検査 (遺伝性疾患) を行なっていますか (他施設依頼を含む)。

- a. 現在行なっている b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
c. 行なったことがない

先生ご自身が行なっている不妊診療についてお尋ねします。

23. 不妊治療としてホルモン療法を行なっていますか。

- a. 現在行なっている b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
c. 行なったことがない

24. AIH を行なっていますか。

- a. 現在行なっている
- b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
- c. 行なったことがない

25. IVF-ET を行なっていますか。

- a. 現在行なっている
- b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
- c. 行なったことがない

26. ICSI を行なっていますか。

- a. 現在行なっている
- b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
- c. 行なったことがない

先生ご自身が行なっている婦人科腫瘍の診療についてお尋ねします

27. 婦人科悪性腫瘍の手術を行っていますか。

- a. 現在行なっている
- b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
- c. 行なったことがない

28. 婦人科悪性腫瘍に対する化学療法を行っていますか。

- a. 現在行なっている
- b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
- c. 行なったことがない

学会活動についてお尋ねします。

29. よく参加される（毎年あるいは1回/2年）学会名についてお答えください。

- a. 日本人類遺伝学会
- b. 日本遺伝カウンセリング学会
- c. 日本産科婦人科学会
- d. 日本新生児学会
- e. 日本周産期学会
- f. 日本不妊学会
- g. 日本受精着床学会
- h. 日本癌学会
- i. 日本癌治療学会

ご意見をお聞かせください。

30. 産科診療における遺伝カウンセリングで普段困っていること、お気づきの点、システム構築にあたり望むことなど関連することであればなんでも結構ですでお聞かせください。

D. 研究発表

論文発表

- 1) Kitagawa M, Sugiura K, Omi H, Akiyama Y, Kanayama K, Shinya M, Tanaka T, Yura H, Sago H: New technique using galaxies-specific lectin for isolation of fetal cells from maternal blood. *Prenat Diag*, 2002, 22:17-21.
- 2) 左合治彦. わかりやすい遺伝の話 チャイルドヘルス 2002,5:11-14.
- 3) 左合治彦、和田誠司、松本隆万、尾見裕子、林 聡、北川道弘、名取道也、田中忠夫：出生前診断におけるインフォームド・コンセント。産婦人科の実際 2002,51:1157-1165.
- 4) 左合治彦：産科診療における遺伝カウンセリング。ゲノム医学 2002,2:63-67.
- 5) 和田誠司、左合治彦、北川道弘：産婦人科診療における超音波診断のポイント；中期以降のスクリーニングとその意義。産科と婦人科 2002,69:1554-1561.
- 6) 山本阿紀子、林聡、左合治彦、櫻井美樹、松本隆万、和田誠司、尾見祐子、塚原優己、久保隆彦、北川道弘、名取道也：出生前診断された心横紋筋腫の2例。日産婦東京地方部会誌 2002; 51: 394-398.

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究〔主任研究者：古山順一〕
分担研究課題：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築
分担研究者 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科教授

研究協力者：乾 幸治（大阪大学大学院医学系研究科助教授）遠藤文夫（熊本大学医学部教授）
岡野善行（大阪市立大学大学院医学系研究科講師）奥山虎之（国立成育医療センター医長）小崎
健次郎（慶應義塾大学医学部講師）小杉眞司（京都大学大学院医学研究科講師）下澤伸行（岐阜
大学医学部助教授）難波栄二（鳥取大学医学部助教授）山口清次（島根医科大学教授）

研究要旨

遺伝性疾患の多くは患者数が少ない稀少疾患であるが、その診断には遺伝子検査が不可欠である。実態調査の結果、これら稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査を提供している研究施設の多くが人的・財政的に診断サービスの維持が困難と考えており、検査の提供を中止あるいは中止を予定していることが明らかとなった。これらの存続のためには、全国的な診断システムを構築するとともに、早急に人的・財政的な補助を行う必要がある。

A. 研究目的

わが国の乳幼児の精神身体発達障害において、稀少遺伝性疾患は少なからぬ比重を占めている。これまで稀少遺伝性疾患の診断は、これらを研究対象とする研究室が無料で検査提供を行うことによって支えられてきた。しかしながら、近年このような研究室がその研究テーマをヒトゲノム研究などの別なものに移行させる中で、臨床診断サービスを大幅に縮小あるいは中止する事例が増加してきている。これらの検査は、各疾患の頻度の低さ、経済的な観点、診断手技の特殊性などから、診断サービスを肩代わりする検査室が存在していない。このままではわが国において築かれてきた稀少遺伝性疾患研究の成果は、論文に記載されているだけの「絵に描いた餅」になりかねない。

米国では、すでに稀少疾患に対する遺伝子検査の存続が遺伝子検査特別委員会最終報告書でも大きく取り上げられており、様々な提

案と連邦政府としての支援の必要性が勧告されている。

本研究の目的は、わが国における稀少遺伝性疾患にたいする診断サービスを将来にわたって継続して提供するためのシステム構築を提案するとともに、診断支援のためのネットワークの作成を行おうとするものである。

今年度はまず、わが国における稀少遺伝性疾患にたいする診断サービス提供の実態の正確な把握をおこなうため、稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査を提供していると思われる全国の主要な研究室・施設に調査票を送付し、実態調査を行った。

B. 研究方法

稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査を提供していると思われる全国の主要な研究室・施設を選びだし、別紙資料にしめす調査票を送付した。調査対象選出にあたっては、過去数年の日本人類遺伝学会、日本先天代謝異常学

会、日本遺伝子診療学会における関連演題発表施設およびインターネット・ホームページの「いでんネット」掲載の遺伝子検査提供施設を参考とした。調査票発送総数は 301 であった。

なお、今回の調査は個人を対象としたものではなく、個人情報にふれる質問項目もなかった。

C. 研究結果

平成 15 年 2 月 26 日時点の中間集計で 178 回答（回収率 59%）があった。その結果、別紙資料に示すような回答が得られた。

アンケート結果を要約すると、以下のよう
な項目が注目される：

1) 検査対象疾患数は、のべ 569 件（126 施設）であった。

2) 遺伝子検査提供施設の 90%は、検査費用を研究室で負担している。

3) 診断サービス提供の中止を考えている研究室が、26%存在する。

その理由としては、①検査施行に必要な人員が確保できない、②もはや研究対象ではなくなった、③検査費用を負担することができない、が多かった。

4) 検査提供施設の 43%では、すでに診断サービス提供を中止してしまった検査が存在した。その理由として①検査施行に必要な人員が確保できない、②もはや研究対象ではなくなった、が多かった。

5) 診断サービスを中止した検査を別の施設や検査会社に移管したものは、31%だけであった。

6) 診断サービスの継続に当たって、費用負担を現状でよいと考える回答は 4%に過ぎず、高度先進医療の適用、健康保険収載、受益者負担を望む回答が多かった（各 62%、44%、38%、複数回答可）。また、施設・人員についても現状でよいと考える回答は 6%だけで、

全国ネットワーク構築による役割分担、中央検査センターの設立、民間検査会社への移管を望む回答が多かった（各 60%、44%、33%、複数回答可）。

D. 考察

今回の調査で、稀少遺伝性疾患にたいする遺伝子検査を提供する施設の多くが、それを維持していくために苦悩している実態が明らかとなった。

各研究室で直面している問題点や意見を自由に記入する欄では、多くの回答者から現状の困難さを訴える切々とした意見が寄せられた。

まず人的負担、財政的負担について：

●もはや研究の対象となり得ない遺伝子診断は、教官や大学院生の貴重な時間を浪費できない。

●検体が多くなるとやはりせめて実費はいただかないと続けられなくなります。

●人的に不足し、経済的にも成立せず、研究価値もなければ、患者さんの為には必要と考
えてもする人はいません。

●学問的な興味が既になくなってしまった検査はできる限り民間会社へうつしかえ、うつせないものは外国のラボへ患者個人負担で依頼するシステムが良いかと思
います。小児科医（代謝をやっている人の大部分）はいつも気が良すぎます。

●国家予算の一部をまわして中央に小児疾患（遺伝的疾患）遺伝子センターをつくるべきだと思
う。その際、有料（1件 2万円など）であってよいと思う。医療はタダという国民の意識がこれを難しくしている面もあると思
う。

また、検査を依頼してくる医療機関への不満も多く寄せられた。

●約 2 週間ごとに「まだ結果はでませんか」など、業者に依頼をしているような方もいま

す。さらに臨床においてのアンケート調書を行ったときには、何の返事も送ってくれない方もあり、依頼者のマナーも問題です。

●検査を依頼してくる Dr. が検査の実際を知らないことが多く、まるで臨床検査の如く数日で検査がでると思っているふしがある。

●臨床的に明らかに診断が違うのに、念のために遺伝子診断をしてほしいという依頼に困ることがあります。

●検査結果を報告しても、報告先からのお礼などの反応は9割5分はありません（お金や費用ではないです）。

●出生前診断を妊娠してから来ることが多い。それから患者の遺伝子検査、保因者検査となるがかなり時間的に余裕がないことがしばしばある。出生前診断で異常なしで、もし発症したらどこが責任をとるのか。

●当方の承諾なしに検体が送られたことがあります。

さらに、遺伝カウンセリングを含めた倫理的問題にも問題点が指摘されている：

●基礎の研究室であるため遺伝カウンセリングの対応を行うことができない。

●遺伝子診断を行う基準、各施設での倫理委員会、同意書が一定したものがありません。統一した指針があればと思うのですが。

●倫理的問題が主治医と患者さんの間でどこまで納得しあえているのかわからないのが不安です。

●最近、マスコミの心ない報道やプライバシーに関する圧力から、診断技術があるのに、これを恐れて胎児診断、発症前診断を行わなくなってきたところが多くなり（特に民間会社）、大変残念に思う。患者様の役に立てないのなら何のための遺伝子診断かと思う。

以上のことから、今後わが国において稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査を医療として継続的に提供していくためには、検査提供施設への人的支援・財政的支援が不可欠と思わ

れる。保険診療に組み込まれていない遺伝子検査の費用請求については、高度先進医療という選択肢もあるが、多くの場合、患者が受診する医療施設と検査を行う施設は遠く離れており、このような形での費用請求は困難と思われる。受益者負担を含めた対策が必要であろう。それとともに、医療関係者への遺伝子検査に関する啓蒙と、倫理問題に対処するための遺伝カウンセリングを含めた遺伝子医療体制の充実も急務である。

E. 結論

わが国における稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の多くが存続の危機にさらされていることが判明した。稀少遺伝性疾患診断ネットワークを作成したり、中央検査センターを設立するなどの早急な対策を講じる必要があると考えられる。これらの疾患の早期診断・早期治療が継続的に行われることで、わが国における乳幼児の障害予防と治療に大きく貢献するものと思われる。

F. 健康危険情報

本分担研究において直接該当するものはない。しかしながら、将来的には国内において確定診断を行うことができない疾患が増加するなどの間接的健康被害が生じる恐れがある。

G. 研究発表

論文発表

1. Kanno K, Suzuki Y, Yang X, Yamada A, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y: Lack of evidence for a significant association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the retinoic acid receptor alpha gene in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 47:269-274, 2002.

2. Namekawa M, Takiyama Y, Aoki Y,

Takayashiki N, Sakoe K, Shimazaki H, Taguchi T, Tanaka Y, Nishizawa M, Saito K, Matsubara Y, Nakano I.: Identification of the GFAP gene mutation in hereditary adult-onset Alexander disease (HAAD). *Ann. Neurol.* 52:779-785, 2002.

3. Kure S, Kojima K, Ichinohe A, Maeda T, Kalmanchev R, Fekete G, Berg SZ, Filiano J, Aoki Y, Suzuki Y, Izumi T, Matsubara Y.: Heterozygous GLDC gene mutations in transient neonatal hyperglycinemia. *Ann. Neurol.* 52:643-646, 2002.

4. Kudo T, Kure S, Ikeda K, Xia AP, Katori Y, Suzuki M, Kojima K, Ichinohe A, Suzuki Y, Aoki Y, Kobayashi T, Matsubara Y.: Transgenic expression of a dominant-negative connexin26 causes degeneration of the organ of Corti and non-syndromic deafness. *Hum Mol Genet* (in press)

5. Matsubara Y, Kure S.: Detection of Single Nucleotide Substitution by Competitive Allele-Specific Short Oligonucleotide Hybridization (CASSOH) with Immunochromatographic Strip. *Hum Mutat* (in press)

学会発表

1. 新堀哲也、青木洋子、松原洋一ほか：日本人ヌーナン症候群の遺伝子解析、日本人類遺伝学会第47回大会、名古屋、2002.
2. 小島加奈子、呉繁夫、松原洋一ほか：高グリシン血症モデルマウスの作成と解析：行動実験とマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析、日本人類遺伝学会第47回大会、名古屋、2002.
3. 鎌田文顕、鈴木洋一、松原洋一ほか：hCLCA1 遺伝子多型と小児気管支喘息との相関、日本人類遺伝学会第47回大会、名

古屋、2002.

4. 久米晃啓、松原洋一、小澤敬也ほか：アデノ随伴ウイルスベクターを用いたフェニルケトン尿症モデルマウスの遺伝子治療、日本人類遺伝学会第47回大会、名古屋、2002.
5. 鈴木洋一、松原洋一ほか：多変量解析による遺伝子診断：複数SNPからの喘息発症リスクの予想、日本人類遺伝学会第47回大会、名古屋、2002.
6. 呉繁夫、松原洋一ほか：非ケトーシス型高グリシン血症の各病型の遺伝学的背景、第45回日本先天代謝異常学会、神戸、2002.
7. 一戸明子、呉繁夫、松原洋一ほか：非ケトーシス型高グリシン血症における脳形成異常の発症機序解明、第45回日本先天代謝異常学会、神戸、2002.
8. 新宅治夫、呉繁夫、松原洋一ほか：テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の診断と治療、第45回日本先天代謝異常学会、神戸、2002.
9. 西浦博史、芳野信、松原洋一ほか：糖原病Ia型での尿中3-methylglutaconic acidの排泄増加、第45回日本先天代謝異常学会、神戸、2002.
10. 松原洋一：Clinical and molecular characterization of 12 patients with tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan、第5回国際新生児スクリーニング学会、ジェノバ、2002.
11. 松原洋一：DNA-based newborn screening、第18回国際臨床化学学会、京都、2002.

資料：今回の調査用紙と回答の集計

遺伝性疾患の診断サービスについての現状調査

調査票送付数:301

回答数:178 (平成15年2月26日現在の間集計、回収率59%)

1) 現在、貴研究室で「遺伝性疾患に対する診断サービス」を行なっていますか？この診断サービスには、遺伝子変異そのものを調べる遺伝子検査だけではなく、代謝産物の同定や酵素活性測定などの生化学的遺伝子検査も含めてお答え下さい。

- はい (→設問 2へ) 126(71%)
- いいえ (→設問12へ) 51(29%)

2) 診断サービスを行なっている対象疾患(または遺伝子名)と検査法、年間のおよその検体数をお書きください。

検査対象疾患数：569件(126施設における、のべ総数)
対象疾患：小児先天代謝異常症、内分泌・代謝疾患、神経筋疾患、骨系統疾患、血液疾患、奇形症候群など

3) 上記の診断サービスについては、他施設からの依頼検体も受けれていますか？

- 原則として受けている 97 (実施施設の77%)
- 共同研究の形なら受けている 27 (21%)
- 受けしていない 6
- その他 3 (当院受診が原則)

4) 診断サービスを実際に担当している人は誰ですか(複数回答可)

- 教官・医員 101
- 大学院生 45
- 技師・技術補佐員 66
- その他 11

5) 診断サービス1件あたりに要する費用はいくらですか？

- 1千円以下 7
- 1万円以下 44
- 10万円以下 33
- それ以上(最高額50万円) 6

6) 診断サービスの費用を誰が負担していますか？

- 受益者負担 15 (12%)

→ 料金はいくらですか：1 検体あたり 1万円～15万円

→ 費用の徴収はどのような方法で行なっていますか：

- 高度先進医療 11
- 寄付金として 1
- その他 3 (検査会社による、など)
- 研究室で負担 114 (90%)
- その他 8 (病院費用、厚生省からの援助など)

7) 診断サービスには、出生前診断も含まれていますか？

- はい 43 (34%)
- いいえ 81 (64%)

8) 診断サービスには、保因者診断も含まれていますか？

- はい 87 (69%)
- いいえ 34 (27%)

9) 現在行なっている診断サービスを、これからも継続していく予定ですか？

- はい 94 (75%) (→設問12へ)
- いずれ診断サービス提供を中止することを考えている 33 (26%)
 - 中止を考えている診断サービス：
 - 設問2に挙げたものすべて 20 (→設問10へ)
 - 一部のもの(下記に対象疾患をご記入ください) 11

提供中止の対象となる検査： 総計79件

小児先天代謝異常症、内分泌・代謝疾患、神経筋疾患、骨系統疾患、奇形症候群など

10) 診断サービスの中止を考えている理由は何ですか(複数回答可)

- もはや研究対象ではなくなった 20
- 検査費用を負担することができない 12
- 検査施行に必要な人員が確保できない 28
- 検査の精度を保証することが難しいため 1
- 検査の依頼がまったく無い 2
- 遺伝子検査に伴う同意書などの手続きが煩雑 6
- その他 5

11) 診断サービスの提供を中止する場合、他施設への移管を考えていますか？

- はい 7
 - 具体的にはどのような形での移管ですか？

他大学、民間検査会社

- いいえ 14
- 未定 12

12) 過去に「遺伝性疾患」に対する診断サービスを行っていたものの、現在は実質的に中止してしまったものがありますか？

- はい 54 (全回答の30%、遺伝子診断実施施設の43%)
→ 具体的な疾患名と検査方法をお書きください

総計83件

小児先天代謝異常症、代謝内分泌疾患、血液疾患、神経・筋疾患など

(→設問13へ)

- いいえ 113

(→設問15へ)

13) 診断サービスの提供を中止してしまった理由をお知らせください (複数回答可)

- もはや研究対象ではなくなった 29
- 検査費用を負担することができない 9
- 検査施行に必要な人員が確保できない 37
- 検査の精度を保証することが難しいため 8
- 検査の依頼がまったく無い 8
- 遺伝子検査に伴う同意書などの手続きが煩雑 6
- その他 15 (時間がない、など)

14) 提供を中止した診断サービスは、別の研究室・施設あるいは会社に移管しましたか？

- 移管した 17 (31%)
 - 移管先について
 - 同じ施設内の別の研究室 3
 - 同じ施設内の臨床検査室 1
 - 別の施設 7
 - 民間の検査会社 9
 - その他 1
 - 移管先での検査料金は
 - 有料 8 (料金: 2~3万円/検体など)
 - 無料 9

- 移管していない 37 (69%)

15) 遺伝性疾患 (とくに発生頻度の低いもの) の診断サービスを継続していくためには、どのようなことをすればよいとお考えですか? (複数回答可)

<費用について>

- 現状のままで特に問題はない 7
- 健康保険から支払えるようにする 79
- 高度先進医療として遺伝子検査をおこなう 110

- 受益者負担で、各研究室が自由に費用を請求できるようにする 6 8
- 市場経済的に成立しない場合、診断サービスができなくなるのはやむをえない 1 1
- その他 1 3 (補助金助成を望む)

<施設・人員について>

- 現状のままで特に問題はない 1 1
- 全国からの検体を集中的に検査する中央センターを設置する 7 8
- 全国各地の研究室を結ぶネットワークを作って役割分担する 1 0 6
- 民間検査会社に委託する 5 8
- その他 8 (人員補助の助成金を望む)

1 6) 遺伝性疾患の診断サービスを提供するにあたり、貴研究室で直面している問題点やご意見があれば自由にお書きください。

1 7) 本調査用紙を記入していただいたあなたのお名前をお書きください。

所 属 : _____
 氏 名 : _____ 職 名 : _____
 連絡先: 電 話 _____ FAX _____
 E-mail _____

ご協力ありがとうございました。お手数をおかけしますが、この調査票を同封の返信用封筒に入れて平成15年1月31日までにご返送くださるようお願いいたします。

(わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築・研究班)

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究〔主任研究者：古山順一〕

遺伝子診療センターの基盤整備に関する研究

分担研究者：奥山 虎之（国立成育医療センター）

研究協力者：緒方 勤（国立成育医療センター）、小須賀 基通（国立成育医療センター）、掛江 直子（早稲田大学）、川目 裕（長野こども病院）、久保田健夫（国立精神神経センター）、沼部 博直（東京医科大学）

研究要旨：国立成育医療センターを中心とした遺伝子医療ネットワークの構築について検討した。特に、症状診断（とくに外表奇形の Dymorphological な評価や骨 X 線写真の読影）を正確に行なうワークグループを組織的に運用する必要性、および倫理面への配慮のもとに、臨床遺伝に関する多施設共同研究を同センターが中心となって推進する必要性が指摘された。

A. 研究目的

本年3月に、国立成育医療センターが開設された。この病院は、前身の国立小児病院の機能を拡大・充実させた、小児・周産期医療（成育医療）を担うわが国初のナショナルセンターである。国立成育医療センターには国立小児病院にはなかった新しい診療科として遺伝診療科が設立された。同診療科は、昨年度までの研究班のなかで黒木らにより提唱された「中央遺伝センター」の業務を担うことが期待されている。わが国の遺伝子医療の発展のために国立成育医療センターがナショナルセンターとして果たすべき役割は多いが、特に以下の4項目は早急に検討すべき重要課題と考えられる。

- 1) 小児・周産期における遺伝子医療を推進するために必要な情報発信を行なう。
- 2) 稀少遺伝性疾患の遺伝学的検査（遺伝生化学検査およびDNA診断を含む）のデータベースを構築する。
- 3) 症状診断（とくに外表奇形の Dymorphological な評価や骨 X 線写真の読影）を正確に行なうワークグループを組織し、遺伝子解析研究施設と連携させ奇形症候群の包括的診療支援体制を構築する。
- 4) 臨床遺伝に関する多施設共同研究を推進する。

上記のなかで、本年度はとくに3および4について検討を加えた。

B. 研究方法

1. 遺伝性骨系統疾患の包括的遺伝子診療システムの構築

小児・周産期医療において稀少遺伝性疾患、とくに奇形症候群の診断に苦慮することは少なくない。一方、近年の分子遺伝学の進歩により DNA

診断が確定診断として有用となるケースも少なくない。国立成育医療センター関連部門（遺伝診療科・放射線診断科・高度先進検査室）によるワーキンググループを作り、会合を定期的開催し、臨床診断、画像診断およびDNA診断を有機的に連携させる骨系統疾患の包括的診療支援体制の構築について検討した。また、研究協力者の意見を随時とりこむため、班会議およびインターネット利用によるオンライン会議を開催した。

2. 臨床遺伝に関する多施設共同研究体制の構築：多施設共同研究体制の構築は、近年急速に進歩している遺伝子検査を、より有効に診断および治療に応用する上で極めて重要である。とくに以下の点が重要である。

- 1) 単一遺伝子疾患の臨床像の評価、予後の予測、治療法の開発には、多数の患者の遺伝子型−表現型解析が必要である。
- 2) 多因子疾患発症を招く感受性遺伝子や環境反応性遺伝子の解明には、大規模な患者を対象とするゲノムワイドスキャン解析、相関解析、連鎖不平衡解析などが必要である。
- 3) 単一遺伝子疾患あるいは多因子疾患における薬剤応答性の判定には、やはり大規模な患者を対象とする相関解析や連鎖不平衡解析などが必要である。

しかし、多くの研究者や医師が参加する遺伝子解析研究においては、試料提供者のプライバシーの保護など倫理的問題への配慮がきわめて重要になる。そこで、研究協力者である緒方らが立案中である多施設共同研究を例にとり、緒方、掛江、奥山らによるワーキンググループをつくり、研究を推進するために考慮すべき諸課題について検討した。

C. 研究結果

1. 遺伝性骨系統疾患の包括的遺伝子診療システムの構築

骨系統疾患の包括的診療支援体制の構築に向けて、図に示すような診療支援体制を構築した(図1)。すなわち遺伝診療科と放射線診断部が協力して臨床診断と画像診断から疾患を絞り込み、必要に応じて遺伝子解析を行なえる体制を整備した。

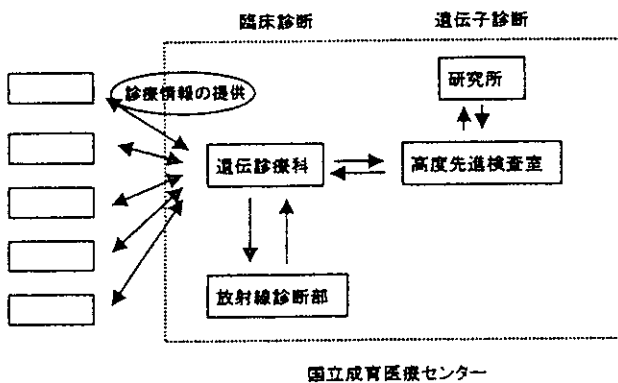


図1. 骨系統疾患の包括的診断システムについて。上記のシステムにより診断が困難な多数の骨系統疾患の診断が可能になっているだけでなく、Phenotype-Genotype Correlationに関する研究などの臨床遺伝学的研究の発展にも寄与している。

2. 臨床遺伝に関する多施設共同研究について考慮すべき課題

研究協力者の緒方ら(国立成育医療センター)は、成長障害の適切な診断および治療法の開発を目的とし、成長ゲノムコンソーシアムを結成した。これは多施設共同研究体制のモデルである。以下に概要を示す。

(目的) 特発性低身長の原因解明、ヌーナン症候群や子宮内発育遅延の原因解明と遺伝子型-表現型解析の遂行、成長ホルモン反応性多型の解析を行なう。

(研究の概要) メンバーは、臨床医として約60施設の小児内分泌医師、基礎研究施設としてゲノムワイドスクラン解析を担当する徳島大学ゲノム機能センター、候補遺伝子アプローチを担当する成育医療センター研究所、遺伝統計学を担当する東京女子医大リュウマチ糖尿病センターが中心をなす。

このような多施設共同研究体制では以下のことに充分留意する必要がある。

多数の施設からの患者検体を集積するため、患者のプライバシー保護に最大の注意を払う必要がある。具体的には、各施設の倫理委員会に諮ること、検査会社に患者情報および検体が残らない

システムを作ることが最低条件である。

特許が発生したときには、成長ゲノムコンソーシアムと支援会社の間で紳士的に話会うことをあらかじめ決定しておく必要がある。その上で研究継続性が確保でき、患者に不利益とならない合意形成が必要である。

D. 考察

国立成育医療センターは、臨床診断・画像診断・遺伝子診断をひとつの施設で自己完結的に行なえる数少ない医療機関のひとつである。ほとんどの医療施設では、そのすべてを一施設で行なうことは困難であり、それぞれの専門施設を結ぶネットワークが必要となる。とくに、コンピューターネットワークを活用することは、利便性、簡便性、経済性を考慮するともっとも望ましいものであるが、一方では個人の診療情報の漏洩などの問題があり、プライバシーへの配慮を十分に行なう必要がある。次年度では、とくに、双方向性の情報交換におけるコンピューターネットワークの問題について検討し、安全でかつ有用な遺伝子診療システムの構築を目指す予定である。

E. 結論

遺伝子医療の基盤整備の一環として、遺伝性骨系統疾患の包括的遺伝子診療システムの構築と多施設共同研究計画に考慮すべき諸課題について検討した。

F. 研究発表

Takahashi M, Deb NJ, Kawashita Y, Lee SW, Furgue J, Okuyama T, Roy-Chowdhury N, Bhadransai Vikram, Jayanta Roy-Chowdhury, Guha C. A Novel strategy for in vivo expansion of transplanted hepatocytes using preparative hepatic irradiation and FasL-induced hepatocellular apoptosis. *Gene Therapy* (in press)

Kamata Y, Tanabe A, Kanaji A, Kosuga M, Fukuhara Y, Li XK, Suzuki S, Yamada M, Azuma N, Okuyama T. Long-term normalization in the central nervous system, ocular manifestations, and skeletal deformities by a single systemic adenovirus injection into neonatal mice with mucopolysaccharidosis VII. *Gene Therapy* (in press)

Kurosawa K, Sasaki H, Sato Y, Yamanaka M, Shimizu M, Ito Y, Okuyama T, Matsuo M, Imaizumi K, Kuroki Y, Nishimura G. Paternal UPD14 is responsible for a distinctive malformation complex. *Am J Med Genet* 110:268-272, 2002.

Li XK, Kosuga M, Tokieda K, Kanaji A, Fukuhara Y, Hashimoto M, Okabe K, Yaginuma H, Yamada M,

Suzuki S, Okuyama T. Prolongation of transgene expression by coexpression of cytokine response modifier a in rodent liver after adenoviral gene transfer. *Mol Ther* 5: 262-268, 2002.

Fujino M, Li XK, Guo L, Kitazawa Y, Funeshima N, Fukuda S, Kimura H, Miyashita T, Okuyama T, Amano T Suzuki S. T-cell apoptosis triggered by FTY720 via mitochondrial pathway. *Transplant Proc* 33: 3084-3085, 2002.

Sano Y, Yamada J, Ishino Y, Adachi W, Kawasaki S, Suzuki T, Kinoshita S, Okuyama T, Azuma N. Non-cleavable mutant Fas ligand transfection of donor cornea abrogates ocular immune privilege. *Exp Eye Res* 75:475-83, 2002.

Abe Y, Takamura M, Sawada M, Hisano M, Tsuji Y, Saikawa N, Okuyama T, Odajima Y, Fujita K, Chikaoka H, Iikura Y. Case of insertion, inversion and deletion of chromosome 6. *Pediatr Int* 44:530-533, 2002.

遺伝性疾患の治療：小児科学第 2 版、医学書院
248-251 2002 年 3 月