

清河信敬. 免疫学的分類・診断 [別所文雄 編: 新小児がんの診断と治療]、診断と治療社 (印刷中)

2. 学会発表

Miyagawa Y, Okita H, Katagiri YU, Umezawa A, Hata J, Fujimoto J, Kiyokawa N.: Identification of the candidate genes involved in the defect of cell regulatory systems in Ewings family tumor. 20th IUMBC International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Japan. June 18-23, 2006.

宮川 世志幸, 大喜多 肇, 梅澤 明弘, 藤本 純一郎, 秦 順一, 清河信敬.: ヒト間葉系幹細胞培養系を用いたEwing肉腫病態関連候補因子群に関する網羅的解析. 第65回日本癌学会総会, 横浜. 9月28-30日, 2006.

宮川 世志幸, 大喜多 肇, 梅澤 明弘, 藤本 純一郎, 秦 順一, 清河信敬.: ヒト間葉系幹細胞培養系によるEwing肉腫ファミリー腫瘍群発症機構の解析. 第22回日本小児がん学会, 大阪. 11月24-25日, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

小児血液系腫瘍における遺伝子診断法の標準化と精度管理

分担研究者 林 泰秀 群馬県立小児医療センター院長

研究趣旨 小児血液系腫瘍において、細胞遺伝学的診断の標準化と精度管理は重要な課題である。これまでに小児血液の染色体・遺伝子解析の専門家により分子細胞遺伝学的診断の基準の作成を行ってきた。今年度は、これまでに行われた急性骨髄性白血病（AML）のAML99プロトコールにおける遺伝子解析を通じて、全国統一プロトコールの遺伝子解析システムを確立し、これから始まるAML-05プロトコールには前方視的研究が可能となった。実際の*FLT3*、*KIT*、*MLL*、*RAS*、*JAK2*遺伝子の解析結果と予後の相関を検討して、治療の層別化に用いる遺伝子を抽出した。また、一部でその精度管理を検討した。

A. 研究目的

小児血液系腫瘍は形態のみならず、染色体・遺伝子異常が診断、治療法の決定や予後の予測に重要であり、小児血液系腫瘍の細胞遺伝学的診断の標準化と精度管理の確立は重要な課題である。これまでに小児血液の染色体・遺伝子解析専門家により分子細胞遺伝学的診断の基準を検討し、ガイドラインの作成を行い、実際の検体の採取、保存、運搬等の標準化と、診断に必要な遺伝子解析を必要度に応じたランク付けを行ってきた。血液系腫瘍の正確な分子診断は、根拠に基づく治療を行うにあたっての基盤となる重要な作業である。

今年度は、小児急性骨髄性白血病（AML）について、これまでの日本小児白血病治療委員会で行われたAML99プロトコールにより治療された150症例の遺伝子解析を通じて、解析システムの確立を行った。また実際の*FLT3*、*KIT*、*MLL*、*RAS*、*JAK2*遺伝子の解析結果と、予後の相関を検討し、一部精度管理について検討を行なった。また新たに開始されたAML-05プロトコールのキメラ遺伝子等の中央診断のための基盤整備を行った。

まだ全国統一プロトコールが行われていない小児急性リンパ性白血病（ALL）についても、東京小児白血病研究グループ（TCCSG）において、キメラ遺伝子解析のシステムの確立を行っている。再発ALLとT-ALLの全国統一プロトコールが次年度から予定されており、ALLの遺伝子解析についても基盤整備をしているところである。

B. 研究方法

小児AML150例の細胞について、*FLT3*、*KIT*、*MLL*、*RAS*、*JAK2*遺伝子を解析し、臨床像や予後との関係

を検討し、また一部精度管理についても検討した。

Fms related-tyrosine kinase 3 (*FLT3*) 遺伝子異常は成人AMLにおいて最も高頻度に認められる予後不良因子である。Juxta membrane (JM) 領域の一部が重複して繰り返される internal tandem duplication (ITD) と、キナーゼ領域に位置する835番目のAsp残基 (D835) の点変異 (D835M t) が知られている。今回AML99プロトコールに登録された小児AML150症例について*FLT3*遺伝子異常の解析を行った。初診時骨髄血ないし末梢血よりRNAを抽出後、reverse transcriptase (RT)-PCRを行い直接塩基配列の決定を行った。

*KIT*遺伝子については、AML99症例中t(8;21)かAML1-MTG8が検出され、検体のある46例を対象とし、RT-PCRとdirect sequence法にて*KIT*遺伝子のextracellular (EC) domain、juxtermembrane (JM) domain、tyrosine kinase 2 (TK2) domainを検討した。

MLL-partial tandem duplication (PTD) については小児AMLでの意義はまだ明らかではない。また11q23転座を伴うAML (11q23-AML) では、t(9;11)の予後が良好である。今回我々はAMLにおける*MLL*-PTDと他の遺伝子変異の解析を行った。AML細胞株14株 (11q23転座が7株)、ALL細胞株15株 (11q23転座が1株)、11q23-AML臨床検体20検体についてRT-PCRとdirect sequence法を用いて*FLT3*、*MLL*、*KIT*、*RAS*遺伝子変異の解析を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、三省合同のゲノム指針に則り、患者又は両親から同意を得、当センターの倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

*FLT3*遺伝子の解析では、AML150例中ITDを22例(13.8%)、D835Mtを12例(7.5%)に認めた。ITD、D835Mtともに初診時年齢が高く、白血球数が多い傾向がみられた。FAB分類でITDはM3 5/15例、M5 5/25例、M1 4/24例に多くみられ、D835MtはM3 4/15例に多くみられた。AML99のリスク分類別でITDは、LR 2/62例、IR 8/57例、HR 2/10例、M3 5/14例、D835MtはLR 3/62例、IR 4/57例、HR 0/10例、M3 3/14例であった。なおFAB/M3、Down症例を除き、寛解導入率はwild type(WT) 100%、ITD 70.6%、D835Mt 100%で、ITD 17例中4例で寛解導入不能であった。再発率はWT 25%、ITD 47%、D835Mt 0%、全生存率はWT 80%、ITD 33%、D835Mt 100%であった。またD835Mt全例と、FAB/M3のWTで早期死亡の1例を除き全例生存していた。

*KIT*遺伝子の解析では、TK2 domainの変異がt(8;21)-AML 46例中8例(17.4%)(N822K 3例、N822T、D816H、D816V、V825A、A814S 各1例)に認められた。今回の検討ではEC、JM領域の変異はみられなかった。再発は46例中8例(15.2%)にみられた。*KIT*遺伝子変異のなかった38例中再発は2例(5.3%)であったが、変異のあった8例中の再発は5例(62.5%)であった。変異のあった例のうち3例は再発していなかったが、うち2例は第一寛解で造血幹細胞移植が行われていた。このほかに*FLT3*-ITDを2例に、D835Mtを1例に認め、*FLT3*-ITDの1例は治療開始後早期に死亡していた。*KIT*遺伝子の有無による全生存率は50.0%対97.4%($p=0.001$)、無病生存率は37.5%対94.7%($p<0.0001$)、再発率は47.0%対2.7%($p<0.00001$)でいずれも著明な有意差がみられた。結局全体では46例中11例(23.9%)に*KIT*または*FLT3*の異常が認められた。

11q23転座型AMLの解析では、細胞株では11q23転座をもつAML細胞株のCTS[t(6;11)]とIMS/M1[t(9;11)]で*MLL*-PTD(exon 9/3) fusion transcript)が認められた。11q23転座をもつ8細胞株中6株に*MLL*-PTD(2株)、*FLT3*-ITD(2株)、D835変異(2株)が認められた。解析した11q23-AML20例中、*MLL*-PTDが5例、*FLT3*-D835変異を1例に認めた。*MLL*-PTDの年齢中央値は10歳と年長児に多く見られ、2歳未満ではみられなかった。*MLL*-PTDの有無で予後に明らかな差がみられた[3y OS: 40.0% 対 85.7% ($p=0.031$)、DFS: 20.0% 対 66.7% ($p=0.047$)]。また*NRAS*変異は1例で、*FLT3*-ITDと*KIT*変異はみられなかった。

また今年から始まったJPLSGのAML-05 プロトコールに登録される症例については、必要な遺伝子診断項目をリストアップし、全例にキメラ遺伝子を行うことにより診断の精度を上げ、細胞保存を国立成育医療センター研究所にお願いし、診断拠点(実施施設)を設定し、診断標準化と精度管理を検討予定である。また、AML-05プロトコールのキメラ遺伝子と染色体結果の不一致例の中央診断の整備を行った。今後、再発ALLとT-ALLの統一プロトコールが予定されており、*NOTCH*遺伝子やALLに関連する遺伝子を解析する準備を進めている。

D. 考察

小児のAML99プロトコールにおいて*FLT3*-ITDは約14%を占め、予後不良因子であることを明らかにした。

このデータに基いて、次に始まるAML-05プロトコールでは、*FLT3*-ITDは予後因子として層別化に用いられることになり、陽性例はAML99では造血幹細胞移植の対象となった。D835MtはAML99では予後と相関しなかった。成人では予後と相関するとする報告が多く、今後のAML-05症例についても前方視的検討が行なわれる予定である。

*KIT*遺伝子異常はt(8;21)-AMLの新たな予後因子となりうるものと考えられた。今後t(8;21)-AMLでは*AML1-MTG8*のモニタリングとあわせて*KIT*変異の解析が重要と考えられ、次のAML-05では前方視的に研究し、その次のプロトコールで治療の層別化に用いられるように考えている。

近年*MLL*融合遺伝子に代表される転写因子の異常(クラスI変異)と*FLT3*に代表される細胞増殖に関わる遺伝子の異常(クラスII変異)変異が白血病発症に必須と考えられている。11q23転座は胎児期に起こることが知られているが、白血化には充分でないとされている。細胞株の解析結果より11q23-AMLの進展には*FLT3*のみならず*MLL*-PTDがクラスII変異の役割を担う可能性が示唆された。また比較的年長児に20例中5例(25%)と高頻度にみられたことは*MLL*遺伝子がクラスII変異の役割も担いうる可能性が示唆された。*MLL*-PTDの小児AMLでの意義は今後多数例での前方視的検討が必要と考えられ、AML-05で検討する予定である。

AMLでmultiplex real-time PCRを可能な限り初診時に中央で行う方向で検討し、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センターで行う予定である。キメラ遺伝子を用いた微小残存病変についても検討中である。さらに業者も含めた精度管理の検討も必要と思われる。

ALLではまだ統一プロトコールが施行されていないので、各グループで独自の治療が行われている。関東のTCCSGでキメラ遺伝子検索や細胞保存のシステムを立ち上げて基盤整備をする準備をしている。再発ALLと症例の少ないT-ALLについては統一プロトコールの作成が始まっており、次年度の検討課題と思われる。

E. 結論

これまでのAML99における*FLT3*、*KIT*、*MLL*、*RAS*遺伝子の検討を通じて、システムの整備を整えた。これらの遺伝子と予後との相関の検討を行い、層別化に用いる遺伝子を同定した。これからは始まるAML-05プロトコールでは初診時のキメラ遺伝子および染色体分析結果の中央診断と、層別化に用いる遺伝子をさらに同定する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. Blood 107: 1806-9, 2006

- 2) Chen Y, Takita J, Hiwatari M, Igarashi T, Hanada R, Kikuchi A, Hongo T, Taki T, Ogasawara M, Shimada A, Hayashi Y. Mutations of the PTPN11 and RAS genes in rhabdomyosarcoma and pediatric hematological malignancies. *Genes Chromosomes Cancer*. 45: 583-591, 2006
- 3) Park MJ, Shimada A, Asada H, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y. JAK2 mutation in a boy with polycythemia vera, but not in other pediatric hematologic disorders. *Leukemia*. 20:1453-1454. 2006
- 4) Kato M, Kimura H, Seki M, Shimada A, Hayashi Y, Morio T, Kumaki S, Ishida Y, Kamachi Y, Yachie A. Omenn syndrome--review of several phenotypes of Omenn syndrome and RAG1/RAG2 mutations in Japan. *Allergol Int*. 55:115-119, 2006
- 5) Ichikawa H, Tanabe K, Mizushima H, Hayashi Y, Mizutani S, Ishii E, Hongo T, Kikuchi A, Satake M. Common gene expression signatures in t(8;21)- and inv(16)-acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*: 135 :336-47, 2006
- 6) Chen Y, Takita J, Mizuguchi M, Tanaka K, Ida K, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Park MJ, Hayashi Y. Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression. *Genes Chromosomes Cancer*. 46:348-358, 2007
- 7) Shimada A, Hayashi Y, Ogasawara M, Park MJ, Katoh M, Minakami H, Kitoh T, Kojima S, Kawa K, Kimura H. Pro-inflammatory cytokinemia is frequently found in Down syndrome patients with hematological disorders. *Leuk Res.* (印刷中)
- 8) Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I and Hayashi Y. No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Leukemia*(印刷中)
2. 学会発表
- 1) 嶋田明、朴明子、設楽利二、加藤雅彦、丸山憲一、林泰秀、鬼頭敏幸、小島勢二、河敬世: Down症候群のTAM, MDS, AMKLにおけるサイトカインプロファイル。第109回日本小児科学会学術集会 2006. 4. 21-23 金沢
- 2) 朴明子、嶋田明、加藤雅彦、小林富男、設楽利二、井田孔明、五石圭司、五十嵐隆、林泰秀: Down症候群に発生するTAMの臨床像と病型。第109回日本小児科学会学術集会 2006. 4. 21-23 金沢
- 3) 滝田順子、南谷泰仁、真田昌、陳玉彦、五十嵐隆、小川誠司、林泰秀: DNAアレイを用いた小児固形腫瘍の網羅的ゲノム解析。第109回日本小児科学会学術集会 2006. 4. 21-23 金沢
- 5) 朴明子、嶋田明、設楽利二、土田昌宏、滝田順子、五十嵐隆、林泰秀: 小児造血器疾患におけるJAK2の遺伝子の検討。第109回日本小児科学会学術集会 2006. 4. 21-23 金沢
- 6) 陳玉彦、滝田順子、井田孔明、康勝好、五十嵐隆、花田良二、菊地陽、林泰秀: 小児固形腫瘍におけるATBF1遺伝子の解析。第109回日本小児科学会学術集会 2006. 4. 21-23 金沢
- 7) Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y: FLT3, MLL and KIT gene alterations are strongly associated with a prognosis of pediatric acute myeloid leukemia, A report from Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. 第三回国際小児白血病シンポジウム 2006. 4. 28-5. 3 オランダ
- 8) Takita J, Nannya Y, Sanada M, Yuyan Chen, Koh K, Ida K, Igarashi T, Ogawa S, Hayashi Y: Genome-wide copy number analysis of neuroblastoma using ultrahigh-density SNP-genotyping microarrays. 国際神経芽腫学会 (ANR) 5, 17-19, 2006, Los Angeles, USA
- 14) 小埜良一、熊谷英敏、中島秀明、殿塚行雄、菱谷愛、滝智彦、林泰秀、北村俊雄、野阪哲哉: MLL融合蛋白による多段階発癌モデルマウス: MAPキナーゼの重要性。第65回日本癌学会学術総会 2006. 9. 28-30 横浜
- 15) 陳玉彦、滝田順子、真田昌、南谷泰仁、山本豪、加藤元博、五十嵐隆、小川誠司、林泰秀: 小児固形腫瘍におけるCNTNAP2遺伝子変異の解析。第65回日本癌学会学術総会 2006. 9. 28-30 横浜
- 16) 鈴木信、加藤元博、南谷泰仁、山本豪、高橋篤、池田均、桑野博行、小川誠司、林泰秀: 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた肝芽腫におけるゲノム異常の網羅的解析。第65回日本癌学会学術総会 2006. 9. 28-30 横浜
- 17) 朴明子、嶋田明、滝田順子、花田良二、林泰秀: 小児T-ALLにおけるNOTCH1とFLT3遺伝子の解析。第65回日本癌学会学術総会 2006. 9. 28-30 横浜
- 18) 嶋田明、滝智彦、花田良二、堀部敬三、林泰秀: 11q23転座型AMLにおけるMLL-partial tandem duplicationの意義。第65回日本癌学会学術総会 2006. 9. 28-30 横浜
- 19) 小室広昭、滝田順子、金子道夫、山本雅之、林泰秀: 小児固形腫瘍細胞株におけるSP細胞の分離・同定。第65回日本癌学会学術総会 2006. 9. 28-30 横浜
- 20) 加藤元博、真田昌、滝田順子、山本豪、南谷泰仁、陳玉彦、細谷紀子、半下石明、五十嵐隆、小川誠司、林泰秀: 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた若年性骨髄単球性白血病(JMML)の解析。第65回日本癌学会学術総会 2006. 9. 28-30 横浜
- 21) 滝田順子、山本豪、真田昌、南谷泰仁、陳玉彦、加藤元博、半下石明、小川誠司、林泰秀: 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた神経芽腫の網羅的ゲノム解析。第65回日本癌学会学術総会 2006. 9. 28-30 横浜

- 22) 富澤大輔、康勝好、永山淳、佐藤貴、絹川直子、磯山恵一、小阪嘉之、小田孝憲、林泰秀、堀部敬三、水谷修紀、石井榮一：MLL遺伝子再構成の有無により層別化治療を行った乳児急性リンパ性白血病の治療成績。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 23) 小原明、真部淳、康勝好、磯山恵一、杉田憲一、杉田完爾、太田節雄、沖本由理、木下明俊、前田美穂、矢部晋正、金子隆、熊谷昌明、上條岳彦、梶原道子、高橋浩之、菊地陽、小川千登世、外松学、福島敬、齋藤正博、別所文雄、生田孝一郎、齋藤友博、林泰秀、花田良二、土田昌宏：東京小児がん研究グループTCCSG小児急性リンパ性白血病プロトコールALL L99-15研究中間解析。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 24) 真部淳、小原明、康勝好、太田節雄、小川千登世、加藤陽子、後藤裕明、齋藤正博、嶋田博之、高橋浩之、富沢大輔、中館尚也、野口靖、福島啓太郎、福島敬、牧本敦、三浦信之、林泰秀、生田孝一郎、齋藤友博、熊谷昌明、花田良二、土田昌宏：小児ALLにおけるPred反応性最良好群（Day8末梢血芽球ゼロ）の治療成績：TCCSG L99-15研究。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 25) 松田和之、嶋田明、林泰秀、小川淳、日高恵以子、田中美幸、柳沢龍、中沢洋三、塩原正明、上條岳彦、小池健一：N-ras遺伝子変異を有する若年性骨髄単球性白血病症例の臨床像。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 26) 小埜良一、熊谷英敏、中島秀明、殿塚行雄、菱谷愛、滝智彦、林泰秀、北村俊雄、野阪哲哉：MLL融合蛋白による多段階発癌にはMAPキナーゼ系の活性化が重要である。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 27) 水嶋康浩、足立壮一、松原央、渡部基信、梅田雄嗣、平松英文、渡邊健一郎、中畑龍俊、滝智彦、嶋田明、林泰秀、月本一郎：小児AML新規予後因子の検索—BAALCの発現・CEBPa変異。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 28) 滝智彦、樋渡光輝、澤田明久、河敬世、村松秀城、加藤剛二、堀越泰雄、清水大介、奥田隆史、吉田直久、林泰秀、谷脇雅史：別のキメラ遺伝子を検出する目的のプライマーセットにより偶然に検出されたMLL関連キメラ遺伝子。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 29) 川村眞智子、賀来秀文、嶋田明、林泰秀：閉塞性黄疸症状を呈し再発したFLT3-ITDとCD56陽性t(8;21)急性骨髄性白血病の一例。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 30) 浅田洋司、藤江弘美、鈴木保志朗、鈴木潤、渡辺信雄、真部淳、小林千恵、小池和俊、林泰秀、土田昌宏：真性多血症の1男児例。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 31) 小笠原水穂、嶋田明、朴明子、外松学、林泰秀：新規KIT変異を有するも寛解を維持しているt(8;21)AMLの小児例。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 32) 朴明子、嶋田明、小笠原水穂、外松学、滝田順子、菊地陽、花田良二、林泰秀：小児T-ALLにおけるNOTCH1遺伝子の変異と臨床像についての解析。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 33) 加藤元博、滝田順子、真田昌、山本豪、南谷泰仁、陳玉彦、細谷紀子、滝智彦、半下石明、五十嵐隆、小川誠司、林泰秀：超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた乳児白血病の解析。第68回血液学会、第48回日本臨床血液学会 2006. 10. 6-8 福岡
- 34) 梶原道子、小原明、真部淳、齋藤正博、磯山恵一、矢部晋正、後藤裕明、嶋田博之、上條岳彦、杉田完爾、生田孝一郎、林泰秀、花田良二、土田昌宏：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療成績：TCCSG ALL95-14、ALL99-15研究40症例の解析。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006. 11. 24-26 大阪
- 35) 外松学、小原明、真部淳、金子隆、前田美穂、中館尚也、福島敬、熊谷昌明、三浦信之、加藤陽子、生田孝一郎、林泰秀、花田良二、土田昌宏：急性リンパ性白血病標準危険群・中間危険群に対する6MP/MIX漸増間歇維持療法の有効性の検討。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006. 11. 24-26 大阪
- 36) 城青衣、月本一郎、石井榮一、麻生範雄、五十嵐隆、林泰秀、市川仁：網羅的遺伝子発現解析により明らかとなった単球系AML(FAB M4/M5)における乳児例と小児例の違い。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006. 11. 24-26 大阪
- 37) 嶋田明、滝智彦、田淵健、多和昭雄、花田良二、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎、林泰秀：小児AMLにおける遺伝子異常の解析、AML99解析からわかったこと。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006. 11. 24-26 大阪
- 38) 陳玉彦、滝田順子、真田昌、南谷泰仁、山本豪、加藤元博、五十嵐隆、小川誠司、林泰秀：小児固形腫瘍におけるCNTNAP2遺伝子変異の解析。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006. 11. 24-26 大阪
- 39) 若井公子、嶋田明、朴明子、外松学、黒岩実、西明、鈴木則夫、飯塚登美世、平戸純子、林泰秀：神経芽腫、腎芽腫及び肝芽腫におけるplatelet-derived growth factor receptors(PDGFRs)発現に関する検討。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006. 11. 24-26 大阪
- 40) 鈴木信、加藤元博、南谷泰仁、山本豪、黒岩実、高橋篤、池田均、桑野博行、小川誠司、林泰秀：高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた肝芽腫におけるゲノム異常の網羅的解析。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006. 11. 24-26 大阪
- 41) 嶋田明、朴明子、外松学、林泰秀、滝田順子、花田良二：Ewing肉腫と横紋筋肉腫における

- receptortyrosine kinaseの発現と変異の解析。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006.11.24-26 大阪
- 42) 小室広昭、滝田順子、才原良子、金子節子、金子道夫、山本雅之、林泰秀：小児悪性固形腫瘍におけるside population細胞の同定—腫瘍幹細胞を標的とした根治療法を目指して。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006.11.24-26 大阪
- 43) 滝田順子、山本豪、南谷泰仁、真田昌、陳玉彦、加藤元博、古屋彩夏、康勝好、井田孔明、花田良二、小川誠司、林泰秀：超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた小児固形腫瘍の網羅的ゲノム解析。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006.11.24-26 大阪
- 44) 野口靖、小原明、真部淳、太田節雄、高橋浩之、福島啓太郎、杉田憲一、小川千登世、菊地陽、康勝好、生田孝一郎、林泰秀、花田良二、土田昌宏：TEL/AML1陽性急性リンパ性白血病におけるday15BM芽球比率の重要性。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学会 2006.11.24-26 大阪
- 45) 川村眞智子、賀来秀文、滝智彦、林泰秀：t(9;17)(p24;q23)を伴う急性リンパ性白血病の一例。第22回小児がん学会、第48回日本小児血液学 2006.11.24-26 大阪
- 46) 嶋田明、朴明子、丸山憲一、小泉武宣、林泰秀：Down症候群のTransient Abnormal Myelopoiesis(TAM)における高サイトカイン血症。第51回日本未熟児新生児学会 2006.11.26-28 大宮
- 47) Kato M, Takita J, Sanada M, Nanya Y, Yamamoto G, Chen YY, Hangaishi A, Ogawa S, Hayashi Y : High-resolution copy number analysis of hepatoblastoma usingultrahigh- density SNP-genotyping microarrays. 第2回アジア小児研究学会 2006.12.8-10 横浜
- 48) Takita J, Nanya Y, Sanada M, Chen YY, Kato M, Furuya A, Hoh K, Ida K, Igarashi T, Ogawa S, Hayashi Y : Genome-wide copy number analysis of neuroblastoma using SNP-genotyping microarrays. 第2回アジア小児研究学会 2006.12.8-10 横浜
- 49) Chen YY, Takita J, Sanada M, Nannya Y, Yamamoto G, Kato M, Igarashi T, Ogawa S, Hayashi Y: Analyses of the CNTNAP2 gene in pediatric solid tumors. 第2回アジア小児研究学会 2006.12.8-10 横浜
- 50) Park MJ, Taki T, Shimada A, Hayashi Y, Kikuchi A, Hanada R, Takita J, Igarashi T. Mutation of *NOTCH1* gene in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. 第2回アジア小児研究学会 2006.12.8-10 横浜
- 51) Tomizawa D, Koh K, Nagayama J, Sato T, Kinukawa N, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Horibe K, Mizutani S, Ishii E : Risk stratification by MLL gene status and outcome of acute lymphoblastic leukemia in infants : A report from the Japan infant leukemia study group. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11オーランド(米国)
- 52) Ono R, Kumagai H, Nakajima H, Tonozuka Y, Hishiya A, Taki T, Hayashi Y, Jutanyra T, Nosaka T : NAP kinase activation is essential for the development of acute leukemia by MLL fusion protein and FLT3 tyrosine kinase mutation. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 53) Mizushima Y, Adachi S, Taki T, Shimada A, Hayashi Y, Tsukimoto I, Yui M, Kamitsuji Y, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Nakahara T : The significance of BAALC expression and CEBPa mutations as new prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 54) Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y: The prognosis of karyotypic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia depends on the alterations of *KIT*, *MLL* and *FLT3* genes : A report from Japanese childhood AML cooperative study group. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 55) Park MJ, Taki T, Shimada A, Sotomatsu M, Hanada R, Hayashi Y : Clinical significance of alterations of the *NOTCH1*, *FLT3*, and *p53* genes in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド
- 56) Ishii M, Tsutsumi S, Taki T, Nishimura K, Ge XJ, Tsuchida M, Ohki M, Bessho F, Sugita K, Ishii E, Ichikawa H, Aburatani H, Hayashi Y : Gene expression profiling of pediatric *MLL*-rearranged leukemia : Relation between acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, and leukemic cell lines. 第48回アメリカ血液学会(ASH)2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 57) Koh K, Ohara A, Manabe A, Ikuta K, Hanada R, Yabe H, Kinoshita A, Koike K, Okimoto Y, Noguchi Y, Kajiwara M, Takahashi H, Sugita K, Fukushima T, Isoyama K, Saito N, Kikuchi A, Ota S, Kumagai M, Hayashi Y, Saito T, Tsuchida M : The significance of complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone in children with acute lymphoblastic leukemia : Tokyo children's cancer study group(TCCSG) study L99-15. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
該当なし

遺伝子診断における費用対効果の評価と医療経済的支援体制の確立

分担研究者 新保卓郎 国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部 部長

研究要旨

難治性先天異常症における遺伝子診断技術に関して、医療経済的検討を行った。本年度は、WTP法(CVM法)により遺伝子診断技術の価値を計るための質問票を作成し、一般人を対象としてパイロット調査を行った。今後は今回の結果も踏まえ、本調査から、患者家族を対象とした調査まで進めていく。

A. 研究目的

難治性先天異常症に関して、近年遺伝子診断技術が確立されてきた。従来からこのような遺伝子診断技術に関わる費用対効果などの医療経済的側面に関しては、十分検討されていない。本分担研究では、難治性先天異常症における遺伝子診断に関して、医療経済的検討を行う。

B. 研究方法

通常最も多く用いられている医療経済的手法は、モデルを用いた費用効果分析、あるいはランダム化比較試験の中で実施される費用効果分析である。しかし、このような手法は本研究では適応し難い。一つには、遺伝子診断から得られる情報の利得が患者のみに留まらずその両親に及ぶこと、また Quality adjusted life years(QALY)の概念をもちいた時に、患児では費用/QALYが相対的に悪化してしまうという重大な倫理的問題を生じるからである。このため、本研究では、willingness to pay(WTP)を用いた医療技術の価値の測定を行うこととした。このため、一般人や患者家族を対象として、遺伝子診断について説明し、その上で最大の支払い承知額を調査することとした。これはcontingent valuation method(CVM法：仮想質問法)による方法である。全体の計画として、まず一般人を対象とした質問票の設計を行い、その後本調査、次いで患者家族を対象とした調査を行うことを考慮した。そして医療技術の費用も検討し、費用/便益の比を求めて、健康保険や事業としての医療技術の実施のための意思決定に資する結果を得ることを目指した。本年度は、一般人を対象とした質問紙を設計し、パイロット調査までを行った。調査票は2種であり、調査票Aではオプション価値としての遺伝子診断のできる体制の整備を質問した。比較のために、災害医療、小児救急医療、長期リハビリテーション、公民館、市民ホールなどについての設問も設けた。また質問票Bでは、疾患に罹患した場合にある金額を支払って検査を受けるかどうかについても質問し、他の検査と比較することを考慮した。比較として取り上げたのは、成人の急性疾患での重要検査（大動脈解離のCT）、成人の急性疾患での重要でない検査（マイコプラズ

マ検査）、成人の慢性疾患での重要検査（慢性骨髄性白血病での染色体検査）、成人の慢性疾患での比較的重要な検査（糖尿病のA1c）、成人の慢性疾患での重要でない検査（緊張型頭痛のCT）、予防医療（胃癌検診）、不必要な検査（血液型）などである。

質問紙の作成に関しては、研究者以外の一般人の意見を求め、またマーケティング調査の専門家から意見を求めた。設問例は以下のようである。

質問票Aタイプ

Q〇〇 急性白血病の治療方針を検査できる施設設置に支払える金額についておかがいします。
国内でも毎年数百人の子供が白血病にかかります。白血病は、治療に反応する場合と反応しにくい場合があります。これまでは治療を開始してみないとわかりませんでした。

しかし、最近では遺伝子検査により、ある程度の目安をつけることが可能になりました。反応しにくい場合には最初から他の治療方法を考えることができます。

このような検査により、白血病がなおるという訳ではありませんが、治療方針を選んだりするのに役立ちます。このような検査施設の設置・運営には増税が必要です。

あなたは、毎年(10円 or 1000円)を給料から天引きすることを承知できますか。(※この質問の目的は検査価値の研究で、実際の支払い・税金には一切関係ありません)

1. はい
2. いいえ

付問1 【「1. はい」とお答えの方に】最高いくらまでなら払ってもよいと思われませんか。

付問2 【「2. いいえ」とお答えの方に】では、いくらなら払ってよいと思われませんか。

質問票Bタイプ

Q〇〇 あなたは健康診断を受けたところ白血球が非常に多く、慢性骨髄性白血病の可能性が高いと言われたと仮定してください。

染色体の検査をすると病名が確実にわかるそうです。

今後、治療をおこなっていくためには、診断を確実にしておく必要があるそうです。

担当医は、「この検査の実施には(10000円 or 1000000円)かかるのですが、検査を受けますか？」とあなたに質問しました。あなたはこの金額を払って検査を受けますか？

1. はい
2. いいえ

付問1 【「1. はい」とお答えの方に】 最高いくらまでなら払ってもよいと思われませんか。

付問2 【「2. いいえ」とお答えの方に】 では、いくらなら払って受けると思われませんか。

このような形で上記の医療技術についてWTPを質問し、また一方で実施に必要な費用を検討する。そして純便益があるのか、また費用/便益(WTP)の比率を求める。遺伝子診断などを、予算の制約下で事業や健康保険対象などの形で実施しうるのかを検討する。

(倫理面への配慮)

本年度は調査会社にあらかじめ登録された限られた小規模のモニターを対象に、パイロットのみを実施する。

C. 研究結果

パイロット調査を平成19年3月中旬に実施した。

D. 結論

難治性先天異常症における遺伝子診断技術に関して、医療経済的検討を行った。WTP法(CVM法)により価値をはかるための質問票を作成し、パイロット調査を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsuguya Fukui, Kenji Meda, Mahbubur Rahman, Takeshi Morimoto, Mayuko Saito, Kunihiko Matsui, Takuro Shimbo. The number of lives saved and quality-adjusted life years prolonged by ticlopidine hydrochloride over the past 20 years in Japan. *General Medicine* 2006;7:61-69

Yasuaki Hayashino, Takuro Shimbo, et al. Cost-effectiveness of coronary artery disease screening in asymptomatic patients with type 2 diabetes and other atherogenic risk factors in Japan: Factors influencing on international application of evidence-based guidelines. *Int J Cardiol* 2006 Aug 31; [Epub ahead of print]

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

遺伝子診断の拠点化に必要な全国的遺伝カウンセリング体制の整備

分担研究者 小杉 眞司 京都大学大学院医学研究科教授

研究要旨 小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断を実施するにあたって、遺伝カウンセリング体制の基盤整備は欠かせないものとなっている。本分担研究では、日本国内における遺伝カウンセリング体制の基盤の整備状況に関して調査を行った。その結果、遺伝子診療部門を設置する医療施設ならびに臨床遺伝専門医の増加、ならびに認定遺伝カウンセラー養成施設の増加が見られたが、実際の遺伝カウンセリングの需要に対応するためには更なるチーム医療体制の整備が必要となると考えられた。

研究協力者

沼部博直（京都大学大学院医学研究科助教授）

A. 研究目的

小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断を実施するにあたって、被検者およびその家族に対する遺伝カウンセリングは重要である。本分担研究では、日本国内における遺伝カウンセリング体制の基盤の整備状況の実態に関しての調査を行うとともに、その問題点を考察した。

B. 研究方法

遺伝カウンセリングに関連する職種を認定する日本人類遺伝学会ならびに遺伝カウンセリング学会を中心として構成されている臨床遺伝専門医認定制度委員会ならびに認定遺伝カウンセラー制度委員会より、最新の情報を入手し、本邦における遺伝カウンセリングの実態を調査した。

C. 研究結果・考察

1. 遺伝カウンセリング職種の現状

既に本邦においては、日本人類遺伝学会ならびに日本遺伝カウンセリング学会の認定による600名を越す臨床遺伝専門医が、遺伝医療の現場において遺伝カウンセリングに対応しているが、両学会による非医師の遺伝カウンセリング職種としての認定遺伝カウンセラー制度も2005年より発足し、5名のカウンセラーが認定を受けて、臨床遺伝専門医とともにチーム医療としての遺伝カウンセリングを実施している。

認定遺伝カウンセラー養成専門課程としては、現

在、以下の7箇所がある。

- 1) お茶の水女子大学大学院 人間文化研究科 特設遺伝カウンセリングコース
- 2) 川崎医療福祉大学大学院 医療福祉学研究科 保健看護学専攻修士課程 遺伝カウンセリングコース
- 3) 北里大学大学院 医療系研究科 医科学専攻修士課程 遺伝カウンセリング養成プログラム
- 4) 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 専門職学位課程 遺伝カウンセラー・コーディネータユニット
- 5) 近畿大学大学院 総合理工学研究科 理学専攻 遺伝カウンセラー養成課程
- 6) 信州大学大学院 医学研究科 医科学修士課程（医科学専攻） 遺伝カウンセリングコース
- 7) 千葉大学大学院 医学薬学府 医学系修士課程 医科学専攻 応用医学医科学コース

また、これらとは別に東海大学大学院 健康科学研究科 看護学専攻では遺伝看護学分野を開設し、遺伝看護師の養成を行っている。

養成人員は各施設とも1学年あたりお茶の水女子大学の10名が最高で、他は数名～6名程度となっている。

2. 遺伝医療における役割分担

実際の医療現場においては、遺伝医療専門職のほかに、カウンセリングを支える臨床心理士、遺伝子検査を施行する臨床検査技師、社会福祉の専門家であるメディカル・ソーシャル・ワーカーなど、多くの職種が遺伝カウンセリングには関与してくる。これらの職種がチーム医療として対応する必要があるのは言うまでもないが、それらの職種がどのような役割分担でカウンセリングに参加するかに関しては、個々の遺伝カウンセリングの状況によって大きく変

わってくる。

そのため、遺伝カウンセリングをその目的や参加職種の点からおおまかに類型化すると以下の通りとなると思われる。

1) 現在罹患している疾患の確定診断を目的とする遺伝子検査（診断的遺伝子検査）

遺伝子検査の意義がほぼ確立しているもので、診療行為のひとつとして行われるもの。

将来的には主治医からの要請により、認定遺伝カウンセラーがインフォームド・コンセントを得るまでの説明や、診断後のカウンセリングを行うことになるとと思われる。

2) 発症する可能性の高い疾患の遺伝子診断を目的とするもの（発症前診断）

遺伝子検査の意義は確立しているが、疾患が難治性あるいは進行性の晩年発症の疾患などである場合には、心理的な支援が重要となる。また、検査前の意思確認を反復して行い、検査結果の受容をしやすくする配慮が必要となる。このため、心理職の関与が必要となる可能性が高い。また、遺伝子検査の意義やそのベネフィットならびにリスクに精通した臨床遺伝専門医の参加も要する遺伝子診断である。

3) 罹患している疾患の遺伝子を同定するための研究的遺伝子検査（遺伝子診断研究）

主として、研究者からの要請（臨床研究者・基礎研究者を問わない）による、臨床的意義がまだ確立していない遺伝子検査。特定の遺伝子解析だけを目的とする場合と、不特定の遺伝子解析を目的とする場合とがある。

臨床的意義が不確定であることを正確に伝える、また、遺伝子検査で異常が出た場合の意味するものを被検者に理解できる内容で説明することが要求される。この点でも、研究参加へのインフォームド・コンセントを得るに際しては、将来的には認定遺伝カウンセラーがその役を担うものと考えられる。しかし、この種の研究では、複数の遺伝子解析を行う可能性があり、それぞれの遺伝子に関する詳細な知識が要求されること、具体的な遺伝子解析方法などについての説明も必要とされることなどから、認定遺伝カウンセラーが遺伝子検査一般に関する説明を行った後で、研究者自身や臨床検査技師、臨床遺伝専門医などが、適切な時期に被検者が十分な理解を得られるような説明を追加する必要がある。

4) 罹患している疾患への遺伝子の関与を研究するための遺伝子検査（疫学的遺伝子研究）

主として、罹患者集団を対象とした遺伝子解析研究で、目的とする遺伝子が未知である場合や遺伝子の関与が明確ではない場合など。

多くの場合には、連結不能匿名化をされた検体によるSNPsを含めた遺伝子解析が行われるため、被検者にその解析結果が直接開示されることはない。このことは重要な点であるため、これをインフォームド・コンセントの時点で、被検者に十分説明を行い、理解を得た上で、自己決定に基づく同意を得られるようにする必要がある。

通常の場合、対象とする集団は人数が多いため、事前に研究内容自体を分かりやすく説明する手段（パンフレット、ビデオ、プレゼンテーションなど）を用意し、これを用いて認定遺伝カウンセラーや、この種の説明に特化して養成されたメディカル・コー

ディネータが説明を行い、研究参加者が追加の質疑に応じ、場合によってはインフォームド・コンセントを一括して得ることも考えられる。また、適宜、臨床遺伝専門医などが加わって、より高度な遺伝学に関する疑問に応じられるバックアップ体制も整備しておく必要がある。

5) その他

臨床的遺伝子検査における基本は1) に述べた通りであるが、その中でも以下の2つについては、より幅広い職種の参加が必要とされると思われるので、特記する。

a. 出生前診断・着床前診断

出生前診断や着床前診断に関しては、発生学の知識も有する産婦人科の臨床遺伝専門医により詳細な説明が行われることが望ましい。また、羊水検査や絨毛検査に関しても、その手技、検査の具体的方法、その結果の解釈などについて正確な知識を持つての説明が要求される。

これらを出生前の限られた時間内に産婦人科臨床遺伝専門医によって行うことは困難であることから、将来的には認定遺伝カウンセラーが基本的説明を行った後に、臨床遺伝専門医が質疑に応じるといった体制になると思われる。また、不妊専門看護師、生殖医療コーディネータなどが、これらの過程において一定に役割を担う可能性もある。

b. 家族性腫瘍遺伝子検査

家族性腫瘍の検査に際しては、家系内の他のメンバーへの遺伝情報の開示が、腫瘍の早期発見・早期治療に結びつくベネフィットがある反面、未発症のメンバーに関しては、発症前診断になることから心理的問題を生じる可能性もある。このため、実際の治療に関わる臨床医、家族性腫瘍に詳しい臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理職などがチームを構成して対処することが望ましい。

D. 結論

現在、遺伝子診療部門を設置している医療施設が増加しており、臨床遺伝専門医の研修に必要な要件を満たす医療機関も60近く存在する。しかし、臨床遺伝専門医ならびに遺伝子診療部門担当の看護師などは、ほとんどの施設では、専任ではなく兼任であることから、遺伝子医療の進歩に伴い増加が予想される遺伝カウンセリングなどの遺伝医療には時間的な制約等から対応が困難となるものと考えられる。

この事態に対応すべく、各地で認定遺伝カウンセラーの養成が進められているが、受け入れ側の医療施設としても、チーム医療としての遺伝カウンセリング体制を整え、明確な役割分担を行う中で認定遺伝カウンセラーが十分に活動を行える環境を整備することが望まれる。

また、小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断を実施する全国の小児科ならびに関連各科を有する医療施設では、今後、これらの診断に対応すべく、臨床遺伝専門医のみならず、認定遺伝カウンセラーをはじめとする遺伝医療関連職種の雇用ならびに活用を進めてゆく必要があると考えられる。

E. 謝辞

本研究の調査ならびに項目整理にあたっては、将

来遺伝カウンセラーとして活動すべく研修中である
科学技術振興調整費受託事業京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻遺伝カウンセラー・コーディネータユニットの大学院生の協力を得た。ここに謝意を表する。

F. 論文発表

Tanioka M, Takahashi K, Kawabata T, Kosugi S, Murakami K, Miyachi Y, Nishigori C, Iizuka T. (2005) Germline Mutations of the PTCH gene in Japanese patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Archives of Dermatol Res, 296:303-308

T. Kawabata, K. Takahashi, M. Sugai, A. Mura-
shima-Suginami, S. Ando, A. Shimizu, S. Kosugi,
T. Sato, M. Nishida, K. Murakami, and T. Iizu-
ka Polymorphisms in PTCH1 Affect the Risk of A
meloblastoma J Dent Res 84(9):812-816, 2005

Kawamura J, Shimada Y, Komoto I, Okamoto H,
Itami A, Doi R, Fujimoto K, Kosugi S, Imamura
M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene mut-
ations in sporadic gastrinomas in Japan. Oncol
Rep. 2005 Jul;14(1):47-52

Kito S, Nakajima T, Yamadera H, Koga Y, Kosu-
gi S, Hai N. Multiple endocrine neoplasia type
1 presenting as psychosis. Am J Psychiatry. 2005
Apr;162(4):810-1.

Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, Lucidarme N,
David V, Czernichow P, Polak M: Extending the
clinical heterogeneity of iodide transport defect
(ITD): A novel mutation R124H of the sodi-
um/iodide symporter (NIS) gene and review of g-
enotype-phenotype correlations in ITD. J Clin
Endocrinol Metab, 2006 Apr;91(4):1199-204. Epub
2006 Jan 17.

Fujita M, Akabayashi A, Slingsby BT, Kosugi
S, Fujimoto Y, Tnaka K: A model of donors' de-
cision-making in adult-to-adult living donor li-
ver transplantation in Japan: having no choic-
e. Liver Transplantation, 2006 May;12(5):768-7
4.

Takahashi M, Kikuchi M, Ohkura N, Yaguchi H,
Nagamura Y, Ohnami S, Ushiyama M, Yoshida T, S-
ugano K, Iwama T, Kosugi S, Tsukada T. Detecti-
on of APC gene deletion by double competitive
polymerase chain reaction in patients with fam-
ilial adenomatous polyposis. Int J Oncol. 2006
Aug;29(2):413-21.

Itai K, Asai A, Tsuchiya Y, Onishi M, Kosugi
S. How do bioethics teachers in Japan cope wi-

th ethical disagreement among healthcare unive-
rsity students in the classroom? A survey on e-
ducators in charge. J Med Ethics. 2006 May;32
(5):303-8.

Kosugi S. Ethical problems and genetic couns-
eling for gene tests. In: Clinical Application
s of Molecular Diagnosis: Translational Resear-
ch. (ed Hiyama K & Hiyama E), Research Signpos-
t, Kerala, in press.

遺伝子解析と倫理審査. 小杉 眞司, 遺伝医療と
倫理・法・社会, 福嶋 義光・玉井 真理子編, メデ-
ィカルドゥ, 大阪, p.128-135, 2007.

マルファン症候群ガイドブック. 沼部 博直 監修,
執筆: マルファンネットワークジャパン, 2005. 2. 1
4, 山口県周南市, 2005.

Comprehensive screening of CREB-binding prot-
ein gene mutations among patients with Rubinst-
ein-Taybi syndrome using denaturing high-perfo-
rmance liquid chromatography. Udaoka T, Sameji-
ma H, Kosaki R, Kurosawa K, Okamoto N, Mizuno
S, Makita Y, Numabe H, Toral JF, Takahashi T,
Kosaki K., Congenit Anom (Kyoto) 45(4):125-31,
2005.

von Recklinghausen病. 沼部 博直, 今日の小児
治療指針第14版, 医学書院, 東京, p.153, 2006.

ダウン症miniブック 成人期の健康管理. 沼部 博
直, 財団法人日本ダウン症協会, 東京, 2006. 8. 2.

Comprehensive genetic analysis of relevant f-
our genes in 49 patients with Marfan syndrome
or Marfan-related phenotypes. Sakai, H., Viss-
er, R., Ikegawa, S., Ito, E., Numabe, H., Wata-
nabe, Y., Mikami, H., Kondoh, T., Kitoh, H., S-
ugiyama, R., Okamoto, N., Ogata, T., Fodde, R.,
Mizuno, S., Takamura, K., Egashira, M., Sasak-
i, N., Watanabe, S., Nishimaki, S., Takada, F.,
Nagai, T., Okada, Y., Aoka, Y., Yasuda, K., I-
wasa, M., Kogaki, S., Harada, N., Mizuguchi,
T., Matsumoto, N., Am J Med Genet Part A 140A:
1719-1725, 2006.

遺伝医療とインターネットの活用. 沼部 博直,
遺伝医療と倫理・法・社会, 福嶋 義光・玉井 真理-
子編, メディカルドゥ, 大阪, p.121-127, 2007.

遺伝カウンセリングと多文化. 沼部 博直, 遺伝
診療における倫理的アプローチ, 水谷 修紀・吉田
雅幸監修, プレーン出版, 東京, 2007.

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

遺伝子診断の拠点化に伴う倫理的基盤の確立に関する研究(1)
— 遺伝子診断ならびに遺伝子解析研究におけるインフォームド・コンセントの検討 —

分担研究者 掛江 直子 国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部
成育保健政策科学研究室長

研究要旨

本分担研究では、小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断の拠点化に伴う様々な倫理的問題を検討し、その基盤を確立することを目指した。具体的には、遺伝子診断法の標準化、遺伝子診断の拠点化という当該研究の将来像を見据えた形で、遺伝子診断の際の未成年患者への説明、保護者への説明、さらに未成年同胞への遺伝子解析研究への協力の説明などのあり方について検討し、説明文書ならびに同意書の雛型の素案を提示した。

研究協力者

杉原茂孝（東京女子医科大学東医療センター
小児科教授）
緒方 勤（国立成育医療センター研究所
小児思春期発育研究部長）

子解析研究のうち、さらに両親ならびに未成年同胞の遺伝子解析も必要とする研究計画を想定して、倫理的配慮のあり方について検討し、未成年者である患者ならびにその同胞、さらに代諾者となる両親に対する説明文書の雛型を作成した。

A. 研究目的

本分担研究では、小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断の拠点化に伴う様々な倫理的問題を検討し、その基盤を確立することを目指した。

具体的には、遺伝子診断法の標準化、遺伝子診断の拠点化という当該研究の将来像を見据え、先天性疾患の遺伝子診断（遺伝子解析研究）についての未成年患者への説明、保護者への説明、さらに未成年同胞への遺伝子解析研究への協力の説明などのあり方について検討することを目的とした。

これは、小児 I 型糖尿病の遺伝子解析研究における説明文書（患児用、未成年同胞用、両親用）ならびに同意書（患児用、未成年同胞用、両親用）の作成をベースとして議論検討した。

（倫理面への配慮）

本分担研究においては、人ならびに人由来資料を用いることのない文献研究であることから、倫理的問題はないと考える。

B. 研究方法

未成年者を対象とする先天性疾患の遺伝

C. 研究結果

未成年者が遺伝子解析研究の対象となる場合、より一層の倫理的配慮が求められる。特に、未成年者を対象とした遺伝子解析については、文部科学省・厚生労働省・経済

産業省合同による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成13年3月29日、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正）（以下、ゲノム指針）の10. インフォームド・コンセントにおいて「研究責任者は、提供者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合には、その実施しようとしている研究の重要性が高く、かつ、その人からの試料等の提供を受けなければ研究が成り立たないと倫理審査委員会が承認し、研究を行う機関の長が許可した場合に限り、提供者の代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる。」と定められている。

これには、計画されている遺伝子解析研究が未成年者を対象としなければ実施できないものであるのか、つまり、もし対象者が成人（もしくは当該研究対象の未成年者が成人してから）でも実施可能であるならば、同意能力が十分ではないかもしれない未成年者の遺伝子を解析すべきではないという考え方がある。これは「知らないでいる権利」の侵害を回避する意味でも重要な考え方である。しかしながら、当該研究班で想定している遺伝子解析研究は、稀少疾患ならびに先天性疾患を対象としており、研究の重要性は高く、また成人期まで待つて患者ならびに患者の同胞に検体提供を呼びかけることは現実的には不可能であることから、未成年の時期に検体提供を依頼することが不可欠であり、提供者の代諾者等からインフォームド・コンセントを受けて実施すべきと考えられる。

では、未成年者を対象に含めるのであれば、どのような倫理的配慮が必要であるか

という点についてであるが、ゲノム指針の当該項目の細則1の中で、「未成年者の場合。ただし、この場合においても、研究責任者は、提供者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めることとする。また、提供者が16歳以上の場合には、代諾者とともに、提供者からのインフォームド・コンセントも受けることとする。」とある。したがって、当該分担研究では、未成年者である患者ならびに患者同胞にどのように説明をすればよいかを検討した。

また、当該研究班で想定している遺伝子解析研究では、保護者に対しては、従来の未成年者である患者の代諾者に対する説明と、未成年者である同胞の代諾者に対する説明、さらに、患者と遺伝的につながっている被験者本人として検体提供を求める説明の3種類の内容が、保護者宛の説明文書に盛り込まれる必要がある。この点にも配慮して、保護者用の説明文書についても検討した。

なお、説明文書に盛り込んだ内容項目は以下の通りである。

<説明内容項目>

- 小児Ⅰ型糖尿病ってどんな病気？
- 遺伝子とは？
- 遺伝子と病気について
- 研究目的とあなたにお願いしたいこと
- 研究の方法(研究の対象、手順と内容)
- この研究に協力したときの利益と不利益
- 個人情報の保護
- 結果の開示
- 研究成果の公表
- 研究が終わったあとの血液やDNAのとりあつかい

- 費用について
- 研究計画書の開示
- この研究に協力するかは自由であること
- 遺伝カウンセリング
- 問い合わせ先

さらに、同意書については、上記の説明内容項目を同意前に再度確認できるように、チェックボックスをつけて再掲載した。また、同意書の裏面には、説明医師署名に加え、説明の際の注意事項として、同意書のチェックボックスの使い方と、未成年者本人の署名についての考え方について示した。

資料として、作成した雛型のうちの未成年者である患者用の遺伝子解析研究の説明文書と同意書を示す。

D. 考察

未成年者である患者、ならびに患者同胞への説明文書の作成については、本年度では中学生以上くらいを想定して検討した。しかしながら、本来的には、対象として想定される各年齢群（例えば、就学前までの群、小学低学年群、小学高学年群、中学生以上の群）の理解力にあわせた説明文書を作成することが求められる。

本年度試作した説明文書雛型は、行間の説明にあたる噛み砕いた説明や詳細については、説明医師の技量に期待している部分が多い。しかしながら、説明者が誰であっても、適切に説明内容が伝わるような説明文書を作成することが、被験者の権利を守る観点からも重要であろう。したがって、引き続き、説明文書の改定、ならびに補足資料等の作成を進めていく予定である。

また、これら説明文書の分かりやすさ等については、別途評価をすることが重要で

あると考える。

E. 結論

適切で分かりやすい説明文書の作成は、研究被験者の人権保護といった倫理的見地から、非常に重要である。しかしながら、説明文書の作成は、各研究責任者の役割とされてきたことから、実際に作成された説明文書が本当に被験者の理解を得るに適切なものであったかについては、研究として別途評価されることはなかった。本分担研究では、本年度作成した説明文書の雛型を、次年度以降で評価し改定を重ねることにより、未成年者を対象とした遺伝子解析研究における被験者保護に貢献したいと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

いでんし しつ めいれい か
遺伝子には「たんぱく質」というものをつくるための命令が書かれています。たんぱく
しつ にんげん からだ にんげん い
質は、人間の体をつくったり、人間が生きていくためになくてはならないもので、ひと
さいぼう なか まんしゅるい いでんし
つの細胞の中に3万種類の遺伝子がいっているといわれています。

3. 遺伝子と病気

いでんし びょうき
あなたとあなたの家族、あなたとあなたの友だち、あなたとおとなりの人たち、みんな
ひとり かお たいかく からだ おお せ たか
一人ひとり顔も体格（体の大きさや背の高さ）もちがっていますよね？ それは、一人
いでんし く あ
ひとりの遺伝子の組み合わせがちがっているからです。あなたの遺伝子の半分はお父さん
はんぶん いでんし かあ
からもらっていて、のこりの半分の遺伝子はお母さんからもらっています。では、どうし
て、あなたとあなたのきょうだいも、顔や体格が同じではないのでしょうか？ それは、
いでんし ぶぶん どう かあ たいかく おな
遺伝子のどの部分をお父さんからもらい、どの部分をお母さんからもらったか、という組
あ ひとり
み合わせが一人ひとりちがっているからです。

いでんし からだ い ひつよう めいれい だ はなし
この遺伝子が体をつくったり、生きていくのに必要な命令を出しているとお話しま
したが、この命令がちよっとまちがって伝わるだけで、病気になってしまうこともあり
めいれい つた びょうき
ますし、病気になりやすい体になってしまうこともあります。この命令のまちがいとい
びょうき からだ めいれい
うのは、遺伝子の中の1か所のDNAのちがいによって起こるものもありますし、何
いでんし なか しょ ディーエヌイー お なん
種類かの遺伝子の中の小さなちがいが重なることによって起こるものもあります。
しゅるい いでんし なか ちい かさ お お

ちい ぶぶん いでんし だけい だけい びょうき
この小さな部分のちがいを遺伝子の多型とよびます。多型のちがいによる病気のかかり
ややすさのちがいを、体質とか、遺伝素因といいいます。親子やきょうだいでは体質が似る
たいしつ いでんそいん おやこ たいしつ に
こともありますが、似ていないこともあります。〇〇〇〇病になりやすいかどうかもこ
に
の体質のちがいによってちがってきます。

4. この研究「〇〇〇〇病の遺伝素因の研究」の目的とあなたにお願いしたいこと

けんきゅう いでんそいん けんきゅう もくてき ねが
この〇〇〇〇病になるかどうかは、△△△△△△をはじめとするさまざまな遺伝子
かんけい
が関係しているといわれています。しかし、どういう小さな遺伝子のちがいが、この
びょうき びょうき ねんれい かんけい
病気のなりやすさや、病気になる年齢などに関係しているかは、まだわかっていません。
そこで、あなたとあなたのごきょうだい（兄弟姉妹）の遺伝子を比べて、どの遺伝子の
きょうだいしまい いでんし くら いでんし
どういうちがいがこの病気と関係しているかを調べたいとかがえています。

けんきゅう けんさき からだ ちい ひと
この研究のために、あなたの血液を約10ml（体が小さい人は3~5ml）いただき
おも りょう
たいと思っています。この量はスプーンに2杯くらいの量で、ふつうの方法で採血し
さいけつ けんさ さいけつ
ます。採血は、ほかの検査をするときにいっしょにする予定です。

5. この研究の方法

次にこの研究の方法を説明します。

○研究の対象

この研究では、〇〇〇〇〇病患者（16才よりも小さいときに〇〇〇〇〇病になった患者さん）と、そのごきょうだい、それからご両親（父母）から、血液をもらって研究をします。

○研究の手順と内容

あなたからもらった血液は、あなたの名前を消して、名前代わりに研究の番号をつけて〇〇〇〇〇〇〇に送り、そこでDNAを取り出します。そのあと、検査の結果や体の調子について書いた紙といっしょに、国立成育医療センター研究所に送られます。そして、このDNAの中で〇〇〇〇〇病に関係しているとかがえられている部分の遺伝子多型を調べ、この病気の患者さんと健康なきょうだいでどのようにちがっているのかを比べます。

また、ご両親からもらったDNAと患者さんのDNAを比べることにより、遺伝子の伝わり方との関係を調べます。

○調べる遺伝子（群）の名前

- 〇〇〇〇遺伝子（代表的既知〇〇〇〇〇病感受性遺伝子）：具体例
- 〇〇〇〇遺伝子以外の既知〇〇〇〇〇病感受性遺伝子：具体例
- 候補〇〇〇〇〇病感受性遺伝子：具体例
- 既知〇〇〇〇〇病発症遺伝子：具体例

6. この研究に協力したときのあなたの利益（いいこと）と不利益（わるいこと）

あなたがこの研究の協力してくれても、あなたがお金をもらうなどの利益はありません。また、この研究はわかっていないことを調べるための研究ですから、遺伝子を調べたからといって、すぐにあなたの病気を治すことができるようになるわけではありません。しかし、あなたが協力してくれることによって、〇〇〇〇〇病がどうしておこるのか、どうすれば治るのかといったことについての研究がすすみ、あなたやあなたと同じ病気にくるしむ患者さんが将来新しい治療を受けたり、予防できるようになるなどの利益があるとかがえています。

また、あなたがこの研究に協力してくれた場合に、あなたに生じる不利益としては、採血のときにチクツとしてすこし痛いかもしれません。しかし、なるべく痛くないようにしますから安心してください。その他には、あなたにとってわるいことはないとか

んがえています。

7. ヒミツは守ります (個人情報 の保護)

遺伝子のもっている情報というのは、あなたの体をつくるとても大切なものです。ですから、この研究で調べたあなたの遺伝子の情報は、ほかの人に知られたりしないように、厳重に保管します。また、だれが見てもだれの情報であるかがわからないように、あなたのお名前を消して、研究の番号でとりあつかいます。

8. 結果を知りたいときにはお知らせします (結果の開示)

この研究の中で調べたあなたの遺伝子の情報のほとんどは、まだ研究の段階なので、病気との関係などがわかっていません。ですから、あなたが病気になりにくいかどうかなどはわかりません。しかし、さきにご説明した〇〇〇〇〇〇についてはお知らせすることができます。もし知りたいときは、ご両親に相談して、担当の先生にいつくたさい。

9. 研究成果の公表

この研究でわかったこと (研究成果) は、協力してくれた人のヒミツが知られたりしないようにして、学会 (研究をする人が集まる会) で発表したり、論文などにまとめて広くいろんな人に知らせます。こうすることによって、みなさんに協力してもらったこの研究の成果を役立ててもらうことができるからです。

10. 研究がおわったあとの血液やDNAのとりあつかい

研究がおわったあとは、あなたの血液やDNAは、だれのものがわからないようにしたまま、焼却処分 (焼いてしまうこと) する予定です。ですが、あなたやあなたのごきょうだいからいただいた血液やDNAは、この病気の研究をするうえで、とても貴重なものですから、研究がおわる前に、この研究でのこったものを、処分するか、さらにつぎの研究に使わせてもらっていいかなどについて、もう一度あなたのおかんがえをきくつもりです。

11. 費用について

あなたから採血をする費用や、遺伝子を調べる費用は△△△△△ (研究費) を使いますので、あなたがお金をはらうことはありません。

けんきゅうけいかくしょ えつらん
12. 研究計画書の閲覧について

ここまで、この研究について説明してきましたが、もしあなたがこの研究のもっと
くわ けいかく し けんきゅうけいかくしょ み たんとう せんせい
詳しい計画を知りたいときは、研究計画書を見ることもできますので、担当の先生に
いってください。

けんきゅう きょうりよく じゆう
13. この研究に協力するかはあなたの自由です

けんきゅう けんきゅう りょうしん せつめい
この研究について、あなたとあなたのご両親にご説明しましたが、あなたがこの
けんきゅう きょうりよく けんきゅう
研究に協力するかどうかは、あなたの自由です。もしこの研究についてよくわかっ
て、研究のために採血に協力してもよいと思ったときは、「同意書」に署名（サイ
けんきゅう さいけつ きょうりよく おも どういしょ しょめい
ン）してください。あなたがまだ 16才より小さいときは、ご両親と相談して、ご
りょうしん どういしょ しょめい
両親に同意書に署名してもらってください。

もしも心配や不安があるようだったら、この研究に協力しなくてもだいじょうぶ
しんぱい ふあん けんきゅう きょうりよく
です。もしことわっても、これからあなたが治療を続ける中で、いやな思いをするよう
ちりょう つづ なか おも
なことはありません。

どういしょ しょめい き どうい と け
また、同意書に署名したあとでも、気持ちがかわってしまったなら、同意を取り消すこ
えんりょ たんとう せんせい し
とができます。遠慮せずに担当の先生に知らせてください。

びょうき いでんし いでん
14. 病気や遺伝子のでききたいことがあるときは…（遺伝カウンセリング）

けんきゅう せつめい びょうき いでんし ふあん
この研究の説明をきいて、もし病気のことや遺伝子のことわからぬことや、不安
しんぱい おも たんとう せんせい せつめい せんせい
や心配に思うことがでてきたら、担当の先生（この説明をしてくれた先生）にいつ
せんもん せんせい そうだん
てください。専門の先生があなたの相談にのってくれるはずです。きっと、わかりやすく
いでんし びょうき せつめい いでん
遺伝子や病気について説明してくれるはずです。これを遺伝カウンセリングといいます。
いでん どうい さいけつ
この遺伝カウンセリングは、同意するかどうかをかんがえるときでも、採血をするま
う
でも、いつでも受けられます。

と あ さき
15. 問い合わせ先

けんきゅう せつめい
これでこの研究についての説明はおわりです。わからないことがあれば、どんなこと
えんりょ たんとう せんせい うち
でも遠慮しないで担当の先生にきいてください。また、お家にかえったあとにわからな
いことがあったときも、いつでもきいてください。

だいがく しょうにか
病院の名前：〇〇〇〇大学 小児科 電話番号：〇〇-〇〇〇〇-〇〇〇〇
せんせい
先生の名前：〇〇 〇〇

ヒト遺伝子研究「〇〇〇〇〇病の遺伝素因」への協力についての同意書—患者さん用

研究責任者: 〇〇 〇〇 殿

研究題目:「〇〇〇〇〇病の遺伝素因」の研究

わたしは、「〇〇〇〇〇病の遺伝素因」の研究について、十分に説明を受け理解しました。また、同意した後いつでもその撤回の申し出ができ、それによって不利な扱いを受けることがないことなども理解しました。

〈説明を受け理解した項目〉 ※ 理解した項目の□に確認のチェックをつけてください。

- 〇〇〇〇〇病ってどんな病気？
- 遺伝子とは？
- 遺伝子と病気について
- 研究目的とあなたにお願いしたいこと
- 研究の方法（研究の対象、手順と内容）
- この研究に協力したときの利益と不利益
- 個人情報の保護
- 結果の開示
- 研究成果の公表
- 研究が終わったあとの血液やDNAのとりあつかい
- 費用について
- 研究計画書の開示
- この研究に協力するかは自由であること
- 遺伝カウンセリング
- 問い合わせ先