

「遺伝学的検査の実施」と「保存/研究使用」に関する同意書の変更願（案，100103YF）

遺伝学的検査 解析実施責任者 殿

患者氏名 _____ 生年月日（西暦） _____ 年 月 日 記入日 _____ 年 月 日

患者住所 〒 _____

患者本人が判断できず、代理人が承諾する場合は、次の欄も記入してください。

代理人氏名 （患者との関係） _____

代理人住所 〒 _____

患者記入欄

検体の取り扱いに関し、以下の変更を行ってください。（該当する番号を○で囲む）

1. 一切の遺伝子解析を中止
2. 可能性のある全ての遺伝子を対象とした遺伝学的検査の承諾から、すでに関連が知られている遺伝子のみを対象とした遺伝学的検査の承諾に変更
3. すでに関連が知られている遺伝子のみを対象とした遺伝学的検査の承諾から、可能性のある全ての遺伝子を対象とした遺伝学的検査の承諾に変更
4. 診断目的の検体保存を中止
5. 診断目的の検体保存は認めるが、研究目的の検体保存は中止
6. 検体保存を中止（診断使用も、研究使用も中止）
7. その他：

情報の取り扱いに関し、以下の変更を行ってください。（該当する番号を○で囲む）

1. 一切の情報を破棄
2. 将来の新たな診断情報を（知りたい、知りたくない）に変更
3. その他：

署名（患者または代諾者） _____ 印 （印鑑のないときは、自署のみでも可）

お願い

遺伝子解析に関する変更の場合は、診療を担当している主治医の先生にも変更内容をお知らせ下さいますようお願いいたします。

変更願の送付先

遺伝学的検査実施者および検体・試料管理担当者

氏名 _____

住所 〒

所属機関

電話

医師用説明資料（案，100103YF）

この説明資料は、医師が遺伝子解析施設（_____）に遺伝学的検査の実施を依頼するにあたり、患者（または代諾者）に説明し、理解を得るための情報と、同意の内容について書かれています。よくお読みいただき、その上で患者／代諾者に説明していただきたいと考えていますが、ご不明の点があればお問い合わせ下さい。

遺伝子解析施設（_____）では、治療法の開発等のために、可能なかぎり遺伝子解析実施後の試料等を保存し、その後の研究利用に使わせていただきたいと考えていますので、その点についても説明していただきたくお願いいたします。患者（または代諾者）に理解していただければ、同意書の該当部分に患者（または代諾者）の署名をいただけますと幸いです。ただし、この保存と研究使用については任意であって、患者（または代諾者）が拒否しても何ら不利益はありません。また、その同意事項をいつでも変更できることを説明して下さい。

遺伝学的検査の実施を希望する患者（または代諾者）には、説明の前に、必ず「患者用説明文書」をお渡し下さい。また、この説明文書及びこれに付随する同意文書は、遺伝子解析の実施と保存／研究使用に関するものですので、検体採取行為そのものに関すること（何の組織を、どのような方法で、誰が採取するのかなど）の同意が必要であれば、これとは別にその同意を得て下さい。

説明し、同意を得る対象者

以下のことを患者（または代諾者）に説明し、ご理解をいただいた上で同意を得た場合は、患者（または代諾者）の氏名欄に自署の上、捺印してもらって下さい（印鑑のないときは自署のみで結構です）。ここでいう代諾者とは、患者が未成年者の場合や認知症等で有効なインフォームド・コンセントを与えることができない場合、任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその方、または患者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの親族に準ずると考えられる人となります。

遺伝学的検査に関すること

以下の要点をご説明ください。

- ① 検査の意義や限界、結果の解釈などの検査自体に関すること。
- ② 最終結果報告以前であれば、いつでも、担当医師を通じて検査を中止できること。
- ③ 個人情報は最大限守られること。

お送りいただいた検体には、直ちに番号が付けられ、検査中は個人名が分からないようにして取り扱います（匿名化）。また送られてきた診療情報は検査所見を解釈し診断を行う際に重要ですが、診断を担当する医師のみが見ることができるようになってあります。このように氏名や患者番号などの患者を特定できる情報は、診断医と同意書を扱う検査実施実務者のみが知りうるようにしています。この個人情報に関する責任者（個人情報管理者といいます）は、（_____）です。

- ④ 再検査の可能性を考慮し、少なくとも（_____）年間は検体・試料等を保存します。

しかし、患者（または代諾者）の求めがあれば、担当医師を通じてこの保存をいつでも中止できます。

⑤ 遺伝学的検査の特殊性について

遺伝学的検査によりもたらされる遺伝情報は通常の臨床情報とは異なり、生涯変化せず、将来の発症予測を可能とし、他の血縁者も共有している可能性のある情報ですので、その特殊性を十分理解していただいた上で実施する必要があります。したがって、検査前に十分な遺伝カウンセリングを行って下さい。また、疾患の発症機序や変異検出法によっては、検査結果が必ずしも確定診断に結びつかない可能性があることを説明してください。検査結果の説明の際には、遺伝形式や発症年例などに考慮し、できるだけ遺伝カウンセリングのサービスを受けられるようにして下さい。必要があれば、各地域の遺伝カウンセリング施設を紹介しますので、（ _____ 電話： _____ ）に御連絡下さい。

遺伝学的検査の実施を中止したい場合や、特定の疾患のみに対する遺伝学的検査に変更したい場合は、いつでも担当医師を通じて、このような変更や中止ができることを説明して下さい。

⑥ 遺伝学的検査結果の説明

遺伝学的検査の結果は、遺伝子解析実施者から、担当医師へ文書で知らされます。担当医師は責任を持って上記患者（または代諾者）にその内容を説明するとともに、遺伝医療（遺伝子医療）部門や臨床遺伝専門医等と連携し、適切な遺伝カウンセリングを実施していただきます。とくに、当初考えていた疾患と遺伝学的検査の結果が異なった場合には、遺伝形式の違いなどに十分に配慮した慎重な遺伝カウンセリングを受けられるようにして下さい。

⑦ その他の必要事項

郵送費や検査料（今のところ無料です）など、その他必要事項をお話してください。遺伝学的検査の一部は、保険収載されているものや実費を徴収するものなどがありますので、必要に応じて別途説明と同意を得るようにして下さい。以上の点を患者様（または代諾者）に説明し、同意を得た場合は、患者氏名欄に、署名・捺印をもらって下さい（印鑑のないときは自署のみで結構です）。

保存と研究使用に関すること

疾患の病因・病態の全容が解明され、新しい治療薬や根本的治療法が開発される日を多くの患者・家族が待ち望んでいます。このような目的を達成するためには、研究に患者の試料等を用いることが不可欠です。是非、患者・家族に研究への協力を依頼して下さい。

以下の点を患者（または代諾者）に説明し、同意を得た場合は、患者氏名欄に、署名・捺印をもらって下さい（印鑑のないときは自署のみで結構です）。

説明の要点

- ① 研究使用への同意は、患者（または代諾者）の自由意思であること。
- ② 研究によって、新しい治療法の開発などが可能になること。
- ③ 試料等の使用は、病因・病態解明と治療法開発目的の研究に限られること。また、実際の研究では、特定の疾患や多種多様な疾患の患者の試料を数多くまとめて研究に使用したり、数例の患者の試料を集中的に検討したりするなど、その研究のしかたは様々です。しかし、診断を終えた試料等を研究に使用する際は、改めて（施設名： _____）の倫理委員会に研究内容を申請し、審議を経て、承認を受けてから研究に使うこと。
- ④ 疾患の病因・病態に関与する遺伝子の解析を行うことがあること。

⑤ 研究使用にあたっては、（施設名：_____）の研究者及び他施設の共同研究者等が研究を使用する場合、それら研究者に対して、患者本人を特定できる情報は提供しないこと。しかし、診断に関わった医師などの関係者が研究を行う場合は、完全な匿名化は困難であること。

⑥ 再検査が必要になる場合を考慮して、診断用検体・試料を少なくとも（_____）年間は保存するが、研究使用の際には、さらに長期にわたり保存すること。また、すでに試料等は番号などで匿名化されているが、その際、診療情報を後で見直すことができるように誰の検体かをわかるようにしてあること（連結可能匿名化）。また、研究資源として公共的なバンクに提供する場合は、誰の検体かをまったくわからなくすること（連結不可能匿名化）。前者の場合には、個人情報管理者とそれを補佐する限られた担当者だけが個人情報との対応表を知っています。公共バンクへの提供について、同意されるかどうかお聞きいただき、認める、もしくは、認めないに○印をつけてください。

⑦ 研究成果は学術論文や学会発表等を通じて公表されること。上記の連結可能匿名化の場合には患者（または代諾者）に、個別かつ直接的に、その内容をお知らせすることが可能です。しかし、その情報の開示の前と後で、遺伝カウンセリングを受けられるようにしていただくか、それが難しい場合には、各地域の遺伝カウンセリング施設を紹介しますので、（_____ 電話：_____）に御連絡下さい。また、研究の進展によって新しい診断情報が見つかる場合があります。その場合に、情報を知りたいかどうかを患者・家族にお尋ねください。ただし、連絡先などが不明になっている場合、開示によって患者や第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合など報告できないことがあります。また、未成年者の遺伝情報の開示に当たっては、患者やその代諾者の方と話し合いを行い、倫理委員会の意見を踏まえて開示の可否や方法について決定いたします。

⑧ 研究で得られた成果で特許を申請する場合は、患者（または代諾者）には出願者の権利がないこと。

同意した内容を変更したいとき

同意した内容は、「遺伝学的検査の実施と保存／研究使用に関する承諾書」に署名した患者（または代諾者）のご希望により、その一部または全てについて、いつでも中止や変更を行うことができます。担当医師は「同意書の変更願」を患者（または代諾者）にお渡しください。患者（または代諾者）が必要事項を記入し、検査実施者にお送りくだされば対応します。特に、検体・試料を廃棄する場合、検査実施者は適切に処理したことを証明する文書を患者（または代諾者）にお送りします。

個人情報の保護と文書の保管

個人を特定できる文書（患者の臨床情報が記載されたもの）は、鍵のかかる保管庫に保管され、また診療情報の一部はデータベース化されます。このデータベースは、インターネットに接続していないコンピュータで管理します。個人を特定できる情報にアクセスできるのは、遺伝学的検査実施者（及び検体・試料管理責任者）とその指示により作業をする者のみです。

必要事項の記入と署名・捺印を終えた「遺伝学的検査の実施と保存／研究使用に関する同意書」は、遺伝学的検査実施者が原本を保管しますので、「遺伝学的検査実施者保管用」の同意書を送付してください。担当医師は「医師保管用」をカルテに保管し、「患者保管用」を患者（または代諾者）にお渡しください。

検査実施者（検体・試料管理責任者）と個人情報管理者

検査実施者及び検体・試料管理責任者 (_____)

個人情報管理者 (_____)

分担管理者 (_____)

補助者 (_____)

検査実施及び検体・試料管理責任者、個人情報管理者は、組織改編・人事異動等により、予告なく変更される場合があります。

連絡先

遺伝子検査実施者および検体・試料管理担当者

氏名 _____

住所 〒

所属機関

電話

患者・家族への説明文書（案，100103YF）

この書類は、患者であるあなた（もしくは患者の両親）が説明内容を理解していただくために作成したものです。必ず、担当医師から十分に説明を受け、内容を理解していただいた上で、同意される場合には、「遺伝学的検査の実施」と「保存/研究使用」に関する同意書に必要事項を記入して下さい。

以下に遺伝学的検査のこと、研究のことなど、詳しく説明しますが、（施設名：_____）では、あなたの同意がなければ、遺伝学的検査を実施しませんし、提供された試料等を用いた研究も行いません。

（疾患名：_____）を疑われたあなた（もしくは、あなたのお子さん）の病気の診断のためには、遺伝学的検査が有用であると、担当医師が判断しました。

あなた（もしくはお子さん）から採取された血液検体等は、（施設名：_____）で遺伝学的検査を実施します。尚、一部の検査は診断協力施設で行う可能性があります。

遺伝学的検査に関すること

遺伝子は「体の設計図」にたとえられるもので、その本体は、DNA（デオキシリボ核酸）という物質です。近年の医学および分子遺伝学の進歩により、種々の疾患において、ある遺伝子の変化がその疾患の発症に関係していることが、次第に明らかにされてきました。ある疾患の診断に役立てるために遺伝子の変化を調べると検査を遺伝学的検査といいます。遺伝学的検査が診断に有用な疾患は1000種類以上、報告されています。わが国で保険収載されているのは13疾患に過ぎませんが、今後急速に、遺伝学的検査の対象疾患が増加することは間違いありません。

同意書をご覧くださいとわかりますが、「1. 可能性のある全ての遺伝子を対象とした遺伝学的検査」と「2. 疾患名（_____）においてすでに関連が知られている遺伝子のみを対象とした遺伝学的検査」を選択していただくようになっていきます。もし、「1. 可能性のある全ての遺伝子を対象とした遺伝学的検査」を選択された場合は、現時点で想定していない遺伝子を対象とした遺伝学的検査を実施することもあり得ることをご承知おきください。

遺伝学的検査は通常の検査とは異なり、あなたはもとよりあなたの血縁者についての情報も知り得たり、発症前や出生前の診断にも利用することができる場合があります。したがって、このような遺伝学的検査の特徴を十分理解していただくために担当医師から十分な説明を受けていただきます。できれば、専門的な遺伝についての情報は、遺伝カウンセリングの専門家からお話しをお聞きになることをお勧めします。

もし遺伝カウンセリングを行う担当者がいない場合は、各地域の遺伝カウンセリング施設を紹介しますので、（_____ 電話：_____）に御連絡下さい。

遺伝学的検査の結果は、担当医師に送付され、結果の説明は担当医師によって行われます。ただし、遺伝カウンセリングを担当する医師から遺伝学的検査の結果の開示の依頼があった場合には、その医師にも報告されます。遺伝学的検査の結果についての説明などに、疑問や心配な点がありましたら遠慮せずに各施設の担当医師におたずねいただくか、（_____ 電話：_____）にご連絡ください。

検体・試料等は、再検査の可能性を考慮し、少なくとも（_____）年間は保存します。

提供された検体・試料および診断情報の他施設への提供

もしあなたが当施設での保存に同意されていて、当施設に保存されている検体・試料等を用いて、当施設では行っていない診断検査を他施設で実施する必要がある場合には、「診断試料提供依頼書」を提出していただければ適切に対応します。また、定期的に通院する病院が変わったり、以前の診断結果を再度入手したい場合は、「診断情報提供依頼書」を提出していただきます。どちらも患者もしくは代諾者の同意を確認するためですので、担当医師か（ _____ 電話： _____ ）にお問い合わせください。

保存/研究使用に関すること

依然として、原因が不明で、根本的治療法のない疾患が数多く存在します。一日も早く、病気の原因を解明し新しい治療薬や治療法を開発するには、患者検体を用いた研究が不可欠です。（施設名 _____）や多くの国内外の研究機関では、病気の原因や治療研究を行っています。そこでは、あなたを含めた一人一人の患者検体が、一日も早い疾患の病態解明および治療法の開発のための貴重な研究資源となります。是非、ご協力下さいますようお願い申し上げます。

もちろん、研究使用を承諾しなくても、不利益を被ることは全くありません。また、いつでも研究使用を中止することが出来ます。また、あなたが研究使用を承諾しても、そのために採取される組織検体量が増えたり、再度、検体の採取が行われることはありません。

1. 研究目的

研究使用を承諾した場合でも、あなたの検体を「疾患の病因・病態解明と治療法開発」以外の目的で使用することはありません。

2. 個人情報の保護

検査を行う際には、検体に番号を付けて個人を特定できる情報をなくして作業することを原則とします。これを匿名化といいます。どの番号がどの方に対応するかの対応表を残して匿名化することを連結可能匿名化といいます。検査結果をお返しするためには、検査を受けた個人と検体番号の対応が必要ですので、このような匿名化を行います。このような対応表を管理する者を個人情報管理者と呼びますが、この任務には（ _____ ）があたります。また実質的な作業を行う分担管理者はこの説明文書の最後に名前を記載しています。他施設に診断検査を依頼する場合は、当然個人の識別が可能となる情報を提供することはありません。

さらに、あなたの同意を得て研究利用する場合には、一次匿名化された検体および臨床情報に再度番号を付け替える作業（二次匿名化）を行います。これによって臨床情報と研究結果を対比させながら臨床研究を進めることが可能になります。他施設との共同研究が必要な場合も、共同研究機関に対しては二次匿名化した試料と情報しか提供しません。また、得られた研究成果をあなたのご希望があれば個別的に開示できるように、後日連絡するようにしますが、その時期については明確にできません。

3. 将来の診断確定について

もし、あなたの病気について現時点で診断がつかなかった場合でも、あなたの検体を用いて、将来的に診断が確定できる場合があります。その際に、その情報をお知りになりたいか、お知りになりたくないかにつ

いて、選択してください。ご希望にそって対応いたします。その選択は後からでも変更できます。新しい診断が遺伝学的検査に基づく場合には、担当医師に連絡して結果報告を行う前後に遺伝カウンセリングを行えるようにします。

4. 公共的組織バンクへの提供について

公共的組織バンクとは、研究のために必要な資源を確保し、研究所に提供する公的機関です。日本では、理化学研究所、ヒューマンサイエンス振興財団、医薬基盤研究所などが運営しているものがよく知られています。そこに試料を提供する場合は、広く科学研究に用いられることとなります。このような試料提供においては、匿名化したら二度と患者様の臨床情報には辿れなくするようにします（これを連結不可能匿名化といいます）ので、個人情報確実に守られます。しかし、この場合は研究結果を患者さん個人にお知らせすることは出来ません。

今回の研究利用に際して、公共的バンクに試料を提供しても良いかどうかについて同意書の中に確認するところがありますので、あなたのご意思をお知らせください。

承諾した内容を変更したいとき

「遺伝学的検査の実施」と「保存/研究使用」に関する同意書において同意した内容は、いつでも、どのような形でも、変更することが出来ます。変更願を提出して下さい。「変更願」は同意書の写しとともにあなたに渡されることになっていますが、ご不明な点があれば、（電話： ）にお問い合わせください。

検査実施者（検体・試料管理責任者）と個人情報管理者

検査実施者及び検体・試料管理責任者 ()

個人情報管理者 ()

分担管理者 ()

補助者 ()

検査実施及び検体・試料管理責任者、個人情報管理者は、組織改編・人事異動等により、予告なく変更される場合があります。

連絡先

遺伝子検査実施者および検体・試料管理担当者

氏名 _____

住所 〒

所属機関

電話

小児先天性疾患および難治性疾患の遺伝カウンセリング体制の実態調査

研究分担者 齋藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授

研究要旨

我が国における小児先天性疾患および難治性疾患の遺伝カウンセリングの実態を調査する目的で、遺伝子診療実施施設、小児先天性疾患および難治性疾患の関連学会の役員を対象としてアンケート調査を行い、40%の回収率で回答を得た。半数で遺伝カウンセリングが実施されており、遺伝カウンセリング専任、兼任のスタッフは70%にみられた。医師と非医師の連携で遺伝カウンセリングがなされるようになり、臨床遺伝専門医の資格取得の意志も過半数で見られた。遺伝子検査が診療において拡がっている現状から、小児の先天性疾患・難治性疾患の医療において遺伝カウンセリングは重要な位置づけであると考えられた。

共同研究者

松尾真理、浦野真理

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

A. 研究目的

我が国における小児先天性疾患および難治性疾患の遺伝カウンセリングの実態を調査する目的で、遺伝子診療実施施設、小児先天性疾患および難治性疾患の関連学会の役員を対象としてアンケート調査を行った。

B. 研究方法

全国遺伝子診療部門連絡会議構成施設代表者 122名、日本小児神経学会役員 225名、日本先天代謝異常学会役員 43名、日本内分泌学会役員 80名、日本小児循環器学会役員 200名から重なりを除外して合計 500名を対象とした。文書による質問形式で郵送にてアンケート調査を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究におけるアンケート調査では、先天性疾患・難治性疾患の小児の個人情報扱わず、倫理的に特に問題はないと判断した。アンケート調査は記名式にて回答を得た。

C. 研究結果（資料1参照）

本アンケート調査は 500 通投函し、201 通を回収、1 通は白紙にて 200 通が有効であり、回収率 40%であ

った。

1) 臨床遺伝部門について

独立した臨床遺伝部門がありは 38%、なしは 59%であった。

2) 遺伝カウンセリングの実施

小児先天性疾患・難治性疾患の遺伝カウンセリングは 49%で実施、47%では実施していなかった。実施している施設では、週に 1 回が最も多く(20%)、週に 3 回以上は 5%のみであった。

3) 遺伝カウンセリング担当者

遺伝カウンセリング担当者は独立した臨床遺伝部門で実施は 52%、担当診療科内の臨床遺伝部門 16%、担当診療科内の非臨床遺伝部門 18%、院外の臨床遺伝部門 1%であった。遺伝カウンセリング専任のスタッフがいる施設は 35%、専任・兼任のスタッフが常時いる施設は 70%であった。担当者の内訳で看護師が常時関わる施設は 24 施設、非定期に関わっている施設は 13 施設、臨床心理士が常時 7 施設、非定期 7 施設、認定遺伝カウンセラーが常時 10 施設、非定期 4 施設、臨床検査技師が常時 11 施設、非定期 5 施設であった。

4) 臨床遺伝専門医

臨床遺伝専門医の人数については、2名(29施設)が最も多く、1名(25施設)、3名(8施設)、4名(7施設)であった。臨床遺伝専門医がいない施設は 19 であった。臨床遺伝専門医の資格がない場合に、資格取得の意志がある 53%、意志がない 16%、無回答 31%であった。

5) 遺伝カウンセリングの部屋

専用の部屋がある 43%、ない 54%であった。壁で完全に仕切られている 61%、入口や後方通路が他の部屋とつながっている 25%、カーテンなどで仕切られている 7%、仕切りなし 2%であった。

6) 遺伝カウンセリングにかかる時間

初診 45-60 分 35%、60-90 分 28%、30-45 分 14%、90-120 分 6%、再診は 30-45 分 34%、45-60 分 27%、15-30 分 20%であった。

7) 遺伝カウンセリングの費用

自費診療として有料 42%、保険診療の初診・再診料 22%、無料 11%であり、自費診療の場合に初診料は 4,200 から 10,000 円、再診料は 2,100 円から 10,000 円であった。

8) 遺伝カウンセリングの診療録

診療録の電子化は 28%で実施され、68%は実施されていないかった。専用の診療録は 54%で作成され、診療録の閲覧制限は 46%で実施されていた。

9) スタッフカンファレンス

59%で実施、37%で非実施であった。

10) 遺伝学的検査

検査は 87%で実施されていた。遺伝学的検査の費用は、研究費などで負担 50%、自費でクライアントが負担 18%であった。遺伝学的検査の実施前に必ず遺伝カウンセリングを実施 53%、実施せず 34%であった。

D. 考察

本研究では、小児先天性疾患および難治性疾患を扱う可能性がある施設を抽出してアンケート調査を実施した。遺伝カウンセリングは 49%で実施されていたが、非実施も同程度であった。独立した臨床遺伝部門は 38%に存在していたが 59%では独立した部門ではなかった。遺伝カウンセリング専任のスタッフがいる施設は 35%、兼任も入れると 70%となった。スタッフの内訳としては、臨床遺伝専門医、看護師、心理士、臨床検査技師とともに、新たな制度の認定遺伝カウンセラーがスタッフとして加わるようになってきていることが分かった。臨床遺伝専門医がいない施設は 19 あったが、臨床遺伝専門医の資格取得の意志は 53%で認められた。遺伝カウンセリングの専用の部屋を有する施

設は 43%であり、個室として仕切られているが 61%とプライバシーに配慮する傾向が見られた。時間は初診 45-60 分、再診 30-45 分が最も多かった。費用には幅があったが、自費診療として根付き始めていることが分かった。先天性疾患・難治性疾患の遺伝子診断の実施の際の十分なインフォームドコンセント、結果が出てからの治療方針の決定、療育方針や社会支援を含めた情報提供、家族における遺伝子診断結果の影響の解析とその説明など、主治医と遺伝カウンセリングの担当者が協力して患児・家族を支援する体制の構築が重要であり、十分な時間をかけて患者家族に理解できるように話し合っていくことが必要である。それらの医療行為は自費診療で実施されているが、無料の施設もあった。遺伝子検査が診断としてなされ、拡がっている現状から、小児の先天性疾患・難治性疾患の医療において遺伝カウンセリングは重要な位置づけであり、医師および資格を有する非医師が連携して十分な時間をかけて担当している現状を考えると、保険診療として充実させていく事が、わが国の医療の質の向上につながることであろう。診療録の電子化については、今後の拡がりの可能性のあるテーマである。多くの施設で診断のための遺伝子検査がなされてきている。遺伝子検査結果および遺伝カウンセリングの内容は適切に判断して情報の階層化を行い、診療録の電子化に対応できる遺伝子情報の管理体制が必要になると考える。

E. 結論

全国から 500 名の小児先天性疾患・難治性疾患の診療に当たる医師を抽出して、遺伝カウンセリングに関するアンケートによる実態調査を実施し、40%の回収率で回答を得て分析した。半数で遺伝カウンセリングが実施されており、遺伝カウンセリング専任、兼任のスタッフは 70%にみられた。医師と非医師の連携で遺伝カウンセリングに当たり、臨床遺伝専門医の資格取得の意志も過半数で見られた。遺伝子検査が診断としてなされ、拡がっている現状から、小児の先天性疾患・難治性疾患の医療において遺伝カウンセリングは重要な位置づけであると考えられた。

F. 健康危険情報

特に問題なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

會田信子、浦野真理、斎藤加代子他. 模擬患者を導入した遺伝カウンセリング演習の試み. 日本遺伝カウンセリング学会誌 29(2), 39-48, 2009

苛原香、浦野真理、斎藤加代子他. 遺伝性溶血性貧血の遺伝カウンセリング. 日本遺伝カウンセリング学会誌 30(1), 1-8, 2009

松尾真理、浦野真理、斎藤加代子. 遺伝子変異と遺伝カウンセリング. 日本臨床 67(6), 1191-1196, 2009

Sasaki R, Saito K, Watanabe Y, et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome with cleft lip and palate associated with the novel PTCH gene mutations. J Hum Genet 54, 398-402, 2009

Shimajima K, Saito K, Yamamoto T. A de novo 1.9-Mb interstitial deletion of 3q13.2q13.31 in a girl with dysmorphic features, muscle hypotonia, and developmental delay. Am J Med Genet 149A(8), 1818-1822, 2009

Abe A, Numakura C, Saito K, et al. J Hum Genet 54, 94-97, 2009

2. 学会発表

斎藤加代子. 遺伝カウンセリング. 第10回日本サイコセラピー学会 2009/3/28-29 於:東京

山本俊至、下島圭子、斎藤加代子. 高密度オリゴアレイ CGH 法による微細染色体異常診断と遺伝カウンセリング. 第112回日本小児科学会学術集会. 2009/4/17-19 於:奈良

斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の臨床および遺伝子の概要. 第26回小児神経筋疾患懇話会「脊髄性筋萎縮症」. 2009/8/23 於:東京

岩崎直子、滝澤美保、浦野真理、斎藤加代子. 糖尿病領域の遺伝カウンセリングの現状と課題について. 第54回日本人類遺伝学会大会 2009/9/23-26 於:東京

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

小児先天性疾患および難治性疾患の遺伝子診断における経済的基盤の整備に関する研究

研究分担者 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

小児先天性疾患や難治性疾患の多くを占める遺伝性疾患の診療において、遺伝子診断は診断の確定、診療方針の決定、適切なフォローアップ、遺伝カウンセリングのために重要である。しかしながら、遺伝性疾患の遺伝子検査については、その稀少さゆえに研究室レベルの遺伝学的検査から臨床検査への移行がなされておらず、わが国の医療体系の中に組み込まれていない。とくに、経済的なサポートがないために研究室による診断サービスは存亡の危機に瀕している。このような現状に鑑み、本分担研究では、わが国における稀少遺伝性疾患に対する全国的な遺伝子診断ネットワークを構築し、実際に遺伝子検査を実際に提供するとともに、その経済的側面について検討を行った。

研究協力者

松原 洋一（東北大学教授）
青木 継稔（東邦大学学長）
奥山 虎之（国立成育医療センター部長）
鎌谷 直之（東京女子医科大学教授）
呉 繁夫（東北大学准教授）
小崎健次郎（慶應義塾大学准教授）
小杉 眞司（京都大学教授）
櫻井 晃洋（信州大学准教授）
堤 正好（エスアールエル）
成澤 邦明（東北文化学園大学教授）
福嶋 義光（信州大学教授）
山口 清次（島根大学教授）
斉藤加代子（東京女子医科大学教授）
高田 史男（北里大学准教授）

A. 研究目的

小児先天性疾患や難治性疾患の多くは、稀少遺伝性疾患である。このような遺伝性疾患においては、その診断確定や治療方針の決定、さらに家族への遺伝カウンセリングをおこなうために、しばしば遺伝子診断が必要とされる。

しかしながらわが国の診療体系では、染色体検査と下記の少数の遺伝学的検査にしか保険が適用されて

いない。現在保険収載されている遺伝病的検査は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、家族性アミロイドーシス、先天性QT延長症候群、脊髄性筋萎縮症、中枢神経白質形成異常症、ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病、ポンペ病の13種類である。この中には、臨床的に遺伝子診断が重要な多くの遺伝性疾患は含まれていない。また、早期発見と早期治療の有用性が国際的にも広く認知されている新生児マススクリーニング対象疾患もこの中には含まれていない。

したがって、実際に遺伝学的検査が必要となった場合には様々な困難が存在する。まず遺伝学的検査そのものが、院内はもとより検査会社でも提供されておらず、当該疾患の研究を行なっている研究室を探し出して検査を依頼する必要がある。また、遺伝学的検査の費用については、保険未収載のため従来は各研究室が研究の一環として無償提供してきた。しかしながら、財政的・人支援がないため、診断サービスの維持が困難となりつつある。この経済的基盤の欠如は、医療としての遺伝子検査の普及に大きな足枷となっている。

このような現状を踏まえ、私たちはわが国における稀少遺伝性疾患の遺伝子診療ネットワークを構築し、経済的基盤の確立をふくめてその試行をおこなった。

B. 研究方法

わが国における稀少遺伝性疾患の遺伝子診療ネットワークを構築し、その運用を試行した。

（倫理面への配慮）

本研究で実施した遺伝子検査については、10学会が2003年に制定した「遺伝学的検査に関するガイドライン」に従って実施した。

C. 研究結果

1) 遺伝子検査ネットワーク「オーファンネットジャパン」の構築

まず、全国の大学研究室7施設を遺伝学的検査提供施設として、稀少遺伝性疾患の遺伝子検査ネットワークを構築した。そして、遺伝子検査提供施設と遺伝子検査を希望する医療機関との間に介在してコーディネートを行うセンターを設けた。このネットワークをオーファンネットジャパンと名付けた。その概要を図1に示す。実際の遺伝子検査提供のフローチャートを図2に示した。遺伝子検査の費用については、受益者負担とし、医療機関が患者さんと協議の上何らかの形で負担していただくことにした（図3）。

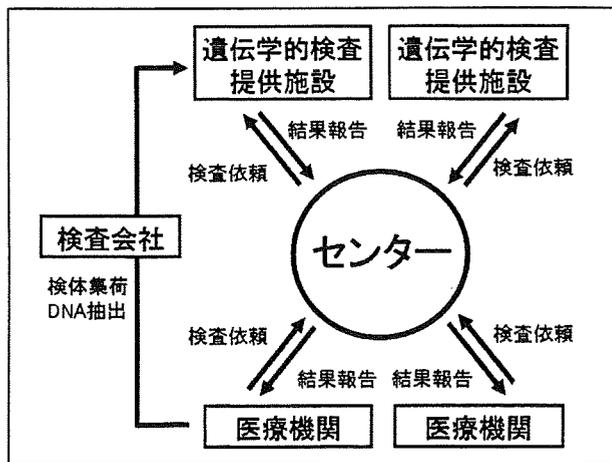
この遺伝子検査ネットワークによって36種類の遺伝子検査提供体制を整えた。このうち、30種類が遺伝性疾患、6種類が薬剤反応性遺伝子多型であった。30種類の遺伝性疾患の中で、先天代謝異常症は15疾患（タンデムマスによる新生児マススクリーニング対象疾患を含む）、先天奇形症候群は5疾患、先天性難聴関連遺伝子は10疾患であった（表1）。

さらに、これ以外の遺伝子検査を提供するためにベルギーに本拠を置く遺伝子検査ネットワーク GENDIA と連携し、国内の病院からの希望があれば GENDIA に検査依頼できる体制を整えた。

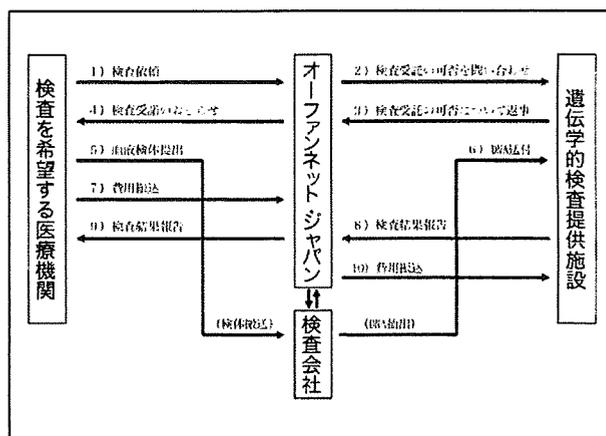
オーファンネットジャパンのホームページを開設する（図4）とともに、関連学会での広報活動を行った。

2) オーファンネットジャパンによる遺伝子検査の提供

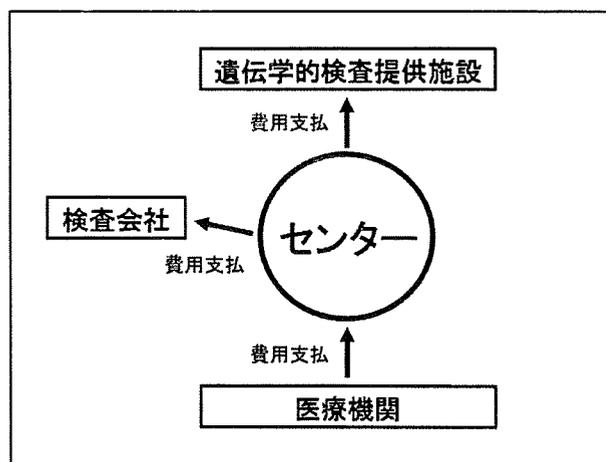
実際にこのネットワークを試行し、全国の医療機関を対象としてこれまでに30件の遺伝子検査を提供した



（図1）



（図2）



（図3）



（図4）

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

（現在進行中のものを含む）。その内訳は、メチルマロン酸血症 (mut 型) (4 件)、メチルマロン酸血症 (cblA 型) (3 件)、プロピオン酸血症 (1 件)、カルニチンパルミトイル基転移酵素 II (CPT2) 欠損症 (2 件)、ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症 (4 件)、糖原病 Ia 型 (3 件)、糖原病 Ib 型 (1 件)、Barth 症候群 (1 件)、CHARGE 症候群 (3 件)、de Lange 症候群 (1 件)、Alagille 症候群 (4 件)、神経線維腫症 1 型 (3 件～GENDIA 社に依頼) であった。

3) 遺伝子検査費用について

検査費用の価格設定は、遺伝子検査提供施設がそれぞれの施設におけるコストを勘案して独自に設定する方式をとった。ほとんどの検査は、1 件当たり 5～10 万円の価格設定となった。

4) 遺伝子検査費用の国際比較

オーファンネットジャパンで設定した検査価格を、海外でのものと比較した。比較したのは実際にオーファンネットジャパンで提供した 11 種類の遺伝子検査で、比較対象は米国の GeneDX 社およびベルギーの GENDIA 社である (表 2)。ひとつの例外 (GENDIA によるメチルマロン酸血症 cblA 型の遺伝子検査) を除き、オーファンネットジャパンのほうが安い価格で提供できていることが明らかになった。約半数の検査項目では、米国や欧州よりも 1/2～1/3 の低価格であった。

D. 考察

このネットワークでは、センターであるオーファンネットジャパン自体が遺伝子検査を実施するのではなく、遺伝子検査を希望する医療機関と、その遺伝子検査を提供している研究室の間をコーディネートする役割を担う。医療機関は、従来のように遺伝子検査実施施設を自ら探し出して交渉する必要はなく、オーファンネットジャパンに連絡するだけでよい。一方、検査を受諾する研究室は煩雑な連絡事務作業をオーファンネットジャパンに委ねることができる。遺伝子検査結果は、オーファンネットジャパンを通じて医療機関側に伝えられ、このプロセスを通じて報告書書式の標準化を実施した。血液検体の輸送や DNA 抽出に関しては、商業的検査会社 (エス

アールエル) の既存のネットワークを活用することで迅速かつ安全な全国サービス提供が可能となった。

実際にこのシステムを通じて 30 件の遺伝子検査を提供したが、いずれもスムーズに実施することができ問題は認められなかった。費用負担は、病院もしくは患者家族がおこなっていると考えられたが、その詳細は不明である。

遺伝子検査費用の国際比較では、ひとつの例外を除き、オーファンネットジャパンのほうが安い価格で提供できていることが明らかになった。とくに約半数の検査項目では、米国や欧州よりも 1/2～1/3 の低価格で提供できしており、欧米の商業的遺伝子検査に比べて低いコストで実施可能であることが実証された。実際の医療現場では、これら海外の遺伝子検査会社に依頼することも稀ではない。その際には、検査費用そのものに加えて国内での DNA 抽出料金や輸送費などが加算されるため、オーファンネットジャパンでの提供価格をはるかに超過することになる。今後、臨症的に遺伝子検査が必要となるケースはますます増加すると考えられ、海外への過剰な医療費流出を防ぐためにも国内での遺伝子検査ネットワークを整備することが重要と考えられる。

今後、ネットワークへの参加施設を増やし、遺伝子検査項目を追加していくことで、わが国における遺伝子検査提供体制を充実させていくことが可能であろう。

E. 結論

わが国における稀少遺伝性疾患の遺伝子検査ネットワークを構築し、その試行によって経済的にも有用であることが確認された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaput J, et al. Planning the human variome project: the Spain report. *Hum Mutat.* 30(4):496-510, 2009.
2. Kobayashi T, et al. Molecular and clinical analysis of

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

- RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat.* 2010 Jan 5. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
1. 松原洋一. 新しいマススクリーニングに向けたサポート体制(シンポジウム:タンデムマス導入による新生児マススクリーニングの新時代)、第51回日本先天代謝異常学会、平成21年11月7日、東京
 2. 松原洋一. 新たな転換期を迎える単一遺伝子疾患
- の研究と臨床、第54回日本人類遺伝学会、平成21年9月24日、東京
3. Yoichi Matsubara. The RAS/MAPK Syndromes: Emerging Disorders in the Ras Signaling Pathway. 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism、2009年8月10日、San Diego, USA
- H. 知的財産権の出願・登録状況
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

表1. 稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査ネットワーク「オーファンネットジャパン」が提供する
遺伝子検査

<疾患名>	<遺伝子名>
フェニルケトン尿症	OAH
プロピオン酸血症	PCC
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	HLCS
メチルマロン酸血症（mut 型）	MUT
メチルマロン酸血症（cb1A 型）	MMAA
メチルマロン酸血症（cb1C 型）	MMACHC
カルニチンパルミトイル基転移酵素 II（CPT2）欠損症	CPT2
ホモシスチン尿症（I 型）	CBS
β-ケトチオラーゼ欠損症	ACAT1
Barth 症候群（3-メチルグルタコン酸尿症 II 型）	TAZ
サクシニル-CoA：ケト酸 CoA トランスフェラーゼ（SCOT）欠損症	OXCT
NOG 遺伝子変異による難聴	NOG
TECTA 遺伝子変異による難聴	TECTA
WFS1 遺伝子変異による難聴	WFS1
CDH23 遺伝子変異による難聴	CDH23
COL9A1 遺伝子変異による難聴	COL9A1
COCH 遺伝子変異による難聴	COCH
COL9A3 遺伝子変異による難聴	COL9A3
CRYM 遺伝子変異による難聴	CRYM
KCNQ4 遺伝子変異による難聴	KCNQ4
BOR 症候群	EYA1
糖原病 Ia 型	G6PC
糖原病 Ib 型	G6PT1
Fanconi-Bickel 症候群（糖原病 XI 型）	SLC2A2（GLUT2）
de Lange 症候群	NIPBL
CHARGE 症候群	CHD7
Rubinstein-Taybi 症候群	CBP
Sotos 症候群	MSD1
Alagille 症候群	JAG1
キサントシン尿症	XO

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

表2. 遺伝子検査費用の国際比較

	<u>オーファンネットジャパン</u>	<u>GeneDX</u>	<u>GENDIA</u>
メチルマロン酸血症 (mut 型)	65,000 円	153,000 円 (\$1,690)	102,000 円 (Euro 800)
メチルマロン酸血症 (cblA 型)	65,000 円	86,000 円 (\$950)	57,000 円 (E450)
プロピオン酸血症	115,000 円	437,000 円 (\$1,880 + \$2,950)	254,000 円 (E2,000)
CPT2 欠損症	65,000 円	101,000 円 (\$1,120)	82,500 円 (E650)
ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症	55,000 円	136,000 円 (\$1,500)	127,000 円 (E1,000)
糖原病 Ia 型	65,000 円	NA	72,000 円 (E570)
糖原病 Ib 型	65,000 円	NA	90,000 円 (E710)
Barth 症候群	65,000 円	NA	70,000 円 (E550)
CHARGE 症候群	125,000 円	398,000 円 (\$3900 + \$500)	228,000 円 (E1,800)
de Lange 症候群	125,000 円	NA	203,000 円 (E1,600)
Alagille 症候群	115,000 円	294,000 円 (\$1,700 + \$1,550)	266,000 円 (E2,100)

米ドルおよびユーロから円への換算は、2010年1月28日現在の換算レートを用いた

NA=検査提供なし

GeneDX～<http://www.genedx.com/>

GENDIA～<http://www.genedx.com/>

なお、神経線維腫症1型の遺伝子検査はGENDIAに委託したため、比較対象から除いた

先天性疾患の臨床的遺伝子診断と拠点施設の機能拡充

研究代表者 緒方 勤 国立成育医療センター研究所

研究要旨：当該年度においては、（１）インプリンティング疾患迅速診断法の開発とその応用、（２）欠失解析のためのMLPAプローブの作成とその応用を行った。インプリンティング疾患の迅速診断法の開発は、包括的遺伝子解析を可能とすると共に、新規インプリンティング遺伝子やインプリンティング疾患の同定に貢献すると共に、生殖補助医療出生児においてインプリンティング疾患の増加が危惧されていることからなど、生殖補助医療出生児における遺伝的安全性の検討にも応用できるものである。MLPA法による微小欠失診断法の開発は、臨床的遺伝子診断に使用できる欠失解析ツールとして応用価値が高いと期待される。これらの成果は、維持可能な遺伝子診断体制の整備に大きく貢献すると考えられる。

共同研究者

深見真紀、鏡雅代、伊達木澄人
（国立成育医療センター研究所）

A. 研究目的

本研究の目的は、小児先天性疾患および難治性疾患の臨床的遺伝子診断の継続的实施を可能とする基盤を整備することである。このために、研究分担者として、遺伝子診断法の整備と拠点機能の拡充を目的としている。初年度では、遺伝子診断法の整備に重点を置き、その臨床応用を行った。これについて、われわれは、既に多数の遺伝子診断のための解析ツールを作成しているが、現在の責任遺伝子の同定数から考えて更なる整備が必要と考えられ、そのために実施した。

B. 研究方法

近年、遺伝子変異のみならず微小欠失解析の重要性およびインプリンティング疾患解析の重要性が認識されている。したがって、通常の塩基配列解析のみならず、これらの疾患解析に使用できるツールの作成を行った。また、実際の患者解析により、その制度を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、（倫理面への配慮）本研究で実施した遺伝子検査については、10学会が2003年に制定した「遺伝学的検査に関するガイドライン」およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成17年6月文部科学省厚生労働省経済産業省告示第1号）に従っている。また、国立成育医療センターおよび各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得た後、書面によるインフォームド・コンセントを取得している。

C. 研究結果

1. インプリンティング疾患迅速診断法の開発：現在判明しているインプリンティング領域から、メチル化可変領域（DMR）を同定し、27のDMRにおいてBio-COBRAという方法を用いて迅速診断法を開発した。そして、様々な疾患を解析する過程で、世界初の全染色体母親性ダイソミー患者（図1）と、世界で6例目となる全染色体父親性ダイソミー患者を同定した。

2. 第14染色体インプリンティング疾患発症機

序の解明:われわれは、既に第14染色体インプリンティング領域において、germline由来のIG-DMRと受精後に確立されるMEG3-DMRを同定し、両者共に父由来でメチル化され、母由来で非メチル化状態にあることを見いだしていた(図2)。本年度、世界で初めて、各々のDMRのみを欠失した症例を世界で初めて同定し、非メチル化IG-DMRが胎盤のインプリンティングセンターとして作用すること、非メチル化MEG3-DMRが個体のインプリンティングセンターとして作用すること、個体におけるMEG3-DMRのメチル化状態がIG-DMRのメチル化状態により支配されることを見いだした(図2)。

3. MLPAプローブの作成:近年、ある遺伝子のみあるいはその一部のみの欠失が多数の疾患で見いだされている。これらは、原理的にはオリゴアレイCGHなどで解析しうるが、そのコストは高額であり、研究利用はできても臨床応用には困難を伴う。そのため、われわれは、廉価なMLPAプローブの作成を、まず、成長発達に密接に関連する既知下垂体機能関連遺伝子6個(PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, HESX1, SOX3)について開発した。

4. 高速変異スクリーニング法の開発:同時に上記下垂体関連遺伝子の高速スクリーニング法をDHPLCを応用した方法で開発した。

5. 患者解析:71例の下垂体機能障害患者において、PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, HESX1, SOX3の変異および欠失解析を行った。変異は全く検出されず、1例においてのみLHX4の微小欠失が同定された(図3)。なお、一般集団100例において存座しないミスセンス置換において機能解析を行い、正常であることを見いだした。

D. 考察

インプリンティング疾患の迅速診断法の開発は、包括的遺伝子解析を可能とすると共に、新規インプリンティング遺伝子やインプリンティング疾患の同定に貢献すると共に、生殖補助医療出生児においてインプリンティング疾患の増加が危惧されていることからなど、生殖補助医療出生児における遺伝的安全性の検討にも応用できるものである。厚生労働行政のみならず医学的にも大きな発展が期待できるものである。また、第14染色体のインプリンティング疾患発症機序の解明は、1つのインプリンティング領域において異なるDMRの機能分担およびメチル化パターンの上下位性を世界で初めて示すデータであり、これは、様々なインプリンティング領域の研究を進める上で重要な指標となる。

MLPA法による微小欠失診断法の開発は、臨床的遺伝子診断に使用できる欠失解析ツールとして応用価値が高いと期待される。また、下垂体機能障害患者における成績は、変異解析のみならず欠失解析の重要性を示すものである。また、遺伝子異常が稀であることは、従来の報告と一致するデータであり、このような疾患の遺伝子診断では、変異が検出されない可能性が高いことを事前に説明する必要があると考えられる。

E. 結論

インプリンティング疾患および欠失に起因する疾患の解析法が整備されてきた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. Sugawa F, Wada Y, Maruyama T, Uchida H, Ishizuka B, Ogata T. Premature ovarian failure and androgen receptor gene CAG repeat lengths weighted by X chromosome inactivation