

201024070A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝学的手法における  
診断の効果的な実施体制に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

平成23(2011)年3月

研究代表者 辻 省 次

(東京大学医学部附属病院神経内科 教授)

## 目 次

I. 総括研究報告	
遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究	1
辻 省次	
II. 分担研究報告	
1. 国内の遺伝学的検査の提供体制に関する調査研究	7
松原 洋一	
2. 海外の遺伝学的検査の提供体制に関する調査研究	15
小崎健次郎	
3. 遺伝学的検査の精度管理に関する研究	20
宮地 勇人	
4. 小児遺伝性神経疾患の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	25
斎藤 加代子	
5. 遺伝性疾患の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	29
難波 栄二	
6. 細胞遺伝学的手法における診断	33
福嶋 義光	
7. 実効性のある遺伝病診断ガイドラインの検討に関する研究	37
奥山 虎之	
8. ミトコンドリア病の遺伝学的検査に関する研究	40
後藤 雄一	
9. 神経疾患の遺伝学的検査提供体制に関する研究	44
青木 正志, 小野寺 理, 辻 省次, 後藤 順	
10. 循環器領域の遺伝学的検査提供体制に関する研究	50
森田 啓行	
11. 皮膚科領域の遺伝学的検査提供体制に関する研究	54
清水 宏	
12. 耳鼻科領域の遺伝学的検査提供体制に関する研究	57
野口 佳裕	
13. 家族性腫瘍の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	61
古川 洋一	
III. 市民公開講座・パネルディスカッション	65
斎藤 加代子, 青木 正志, 市川 弥生子	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
V. 研究成果の刊行物・別刷	77



# I. 総括研究報告書

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科）

**研究要旨**

本研究の目的は、我が国において、稀少性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制における課題を調査研究し、我が国において最適な遺伝学的検査の提供についての提言を行うことを目的としている。初年度に、検討課題の設定、調査研究の開始、2年目に調査研究のまとめと中間報告の作成、3年目に必要な追加の調査研究に基づき最終報告書の作成、具体的方策の提言をする。

わが国の遺伝学的検査の提供体制は、数多くの課題がある。海外の態勢と比べても、整備が不十分な点が多いと考えられる。本年度は、調査研究に基づき検討課題の抽出が行われた。これらの抽出課題について、さらに検討を進め、わが国の遺伝学的検査の提供体制についての提言をとりまとめていく方針である。

**A. 研究目的**

遺伝子診断の意義、役割については、認識を共有すべき点がある。それは、治療法が確立されているかどうかにかかわらず、診断を確定することは、全ての疾患について、医療の出発点であり、臨床的特長、予後などの経過等を含めその疾患の医療に関する重要な情報が提供できること、診断が確定することで、初めて、その疾患の克服に向けての努力を開始できることなどである。

本研究の目的は、我が国において、稀少性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制における課題を調査研究し、我が国において最適な遺伝学的検査の提供についての提言を行うことを目的としている。難病（稀少性疾患）に対する医療の中で、遺伝子診断は欠くことのできない診療の一部となっている。しかしながら、稀少性疾患の遺伝子診断の提供については、次にあげるようなさまざまな問題点を指摘することができる。

1. 我が国で、遺伝学的検査をどのように提供するかという方針がしっかり定まっておらず、保険収載での対応、先進医療での対応、研究レベルでの対応、有料で検査会社等に依頼する、有料

で海外の検査会社に依頼するのなど、さまざまな形態があり、統一された体制がない。

2. 遺伝学的検査が提供されていない疾患も多く存在し、診断の確定ができないまま経過している事例が少なからず存在する。

3. 研究レベルの段階が終了した場合、大学などの研究機関でその診断サービスを継続して提供することが困難になる。

4. 新規変異が見いだされた場合、それが病因として関与している変異であるかどうかなど、検査結果の解釈については十分な経験と、専門性を必要とする。

5. 疾患によっては、病因遺伝子が巨大な遺伝子であったり、多数の遺伝子を同時に解析する必要があるなど、従来の遺伝子診断の延長ではサービスの提供が困難なものもある。

6. 遺伝学的検査の精度管理について十分でない場合もある。

7. 遺伝学的検査を担うことのできる人材を育成するシステムがない。

以上の様な背景から、稀少性疾患に対して、十分な遺伝学的検査の提供がされず、診療上、診

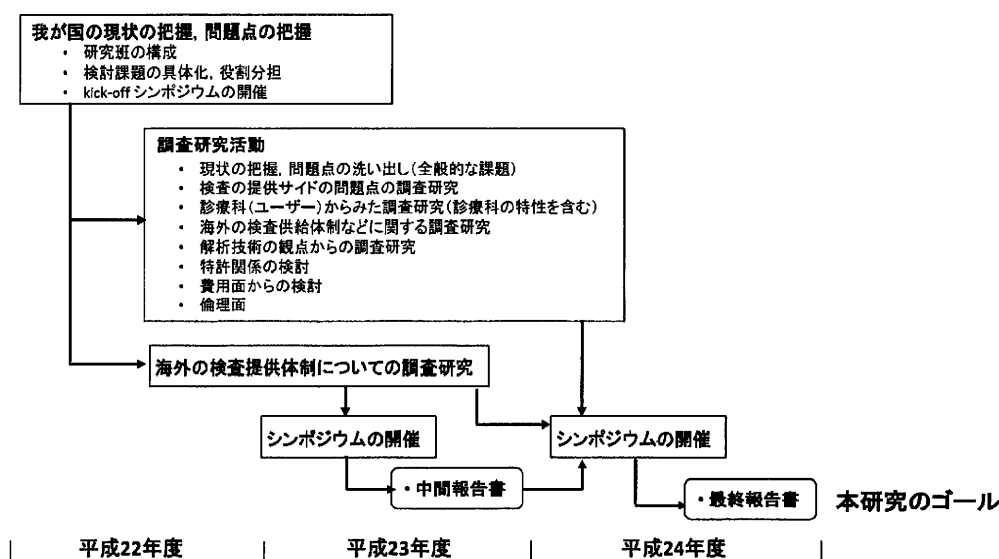
断の確定が困難な状況が生じることが懸念される。この点について、早急に、我が国の現状を把握し、適切な遺伝学的検査の提供体制についての提言を行い、方策を具体化することが喫緊の課題となっている。本研究では、遺伝学的検査の提供体制について、わが国の現状を把握し、問題点を整理分析した上で、方策の具体化のための提言を行うことを目的として発足した。研究班の構成としては、遺伝学的検査は幅広い診療分野で行われていることから、内科、小児科、神経内科、耳鼻咽喉科、皮膚科など幅広い診療科で構成すると共に、検査診断学の分野、遺伝学的検査の拠点として関わっている医療機関などで構成した。

研究期間については、初年度に、検討課題の設定、調査研究の開始、2年目に調査研究のまとめと中間報告の作成、3年目に必要な追加の調査研究に基づき最終報告書の作成、具体的方策の提言をする、ということで3年間の研究期間を必要とする。

3年間の研究に基づく到達目標は、我が国において、遺伝学的検査の提供に関する問題点を明らかにすること、海外における遺伝学的検査の提供体制について明らかにすること、そして、これらの分析に基づき、わが国において遺伝学的検査の最適な提供の体制についての提言をし、取るべき方策を示すことにある。

## B. 本研究班の研究活動

### 遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究



## C. 本年度の研究活動

本年度の研究として、第1回班会議を平成22年8月1日に、第2回班会議を平成23年2月5日に開催した。本研究課題を幅広い立場から検討

することを目的に、平成23年2月5日に東京国際フォーラムにて市民公開講座を開催した。

第1回班会議では、まず、本研究班の到達目標について討議され、「我が国において、稀少性

疾患を中心にして、適切な遺伝学的検査の提供はどうか、現状分析を踏まえて取るべき方策を提言する。」という方針を確認した。

本研究班で取り組む的課題については、特に重要な課題として、

1. 遺伝学的検査は臨床的な需要は継続的に存在しているが、研究レベルの段階が終了した場合、大学などの研究期間でその診断サービスを継続して提供することが困難になること、
  2. 保険収載の遺伝学的検査の対象疾患が、現在は 15 疾患のみであり、その選択基準を明確化する必要があること、
  3. 保険収載の遺伝学的検査が健常では一律 4000 点となっているが、対象とする遺伝子の数や遺伝子の大きさ、診断の感度をどこまで求めるかなどによって、その費用は大きく変わってくること、
  4. 大学の研究室などで行われる検査について、精度管理が十分確保されているかどうか、
  5. 結果の解釈については、各疾患の専門的知識も必要であり、結果についての適切な解釈を含めた提供体制を実現することの必要性、
- などが指摘された。

制度面から見た場合、保険収載、先進医療などがあり、研究的な位置づけで、各研究機関で提供されている遺伝学的検査、さらには自由診療としての位置づけで行われている場合もあり、これらが、全体として整理されていないこともわが国の課題である。

以上の討議を経て、本年度の研究活動については、

1. わが国の現状について、調査を行うこと(松原)
2. 海外の動向について、主として、欧州、米国などの実情を調査する(小崎)。

わが国の現状に関する調査については、今回は、遺伝学的検査を提供している側の調査に重点をおいて実施することとした。特に、特定疾患の

研究班の主任責任者に対して、当班が準備した調査用紙を、厚労省疾病対策課を通じて配布し、その集計は、松原洋一班員が担当する事となった。

これらの調査に加えて、本研究班の活動として、次のような分担で調査研究を進めた。

遺伝学的検査の精度管理:宮地,  
小児遺伝性神経疾患:斎藤,  
遺伝性疾患の遺伝学的検査の提供体制:難波,  
細胞遺伝学的手法における診断:福島,  
実効性のある遺伝病診断ガイドライン:奥山,  
ミトコンドリア病:後藤雄一,  
神経内科領域:小野寺,青木,辻,後藤順,  
循環器領域:森田,  
皮膚科:清水,  
耳鼻咽喉科領域:野口,  
家族性腫瘍:古川。

第2回班会議は平成23年2月5日に開催され、わが国の現状の調査、海外の実情についての調査、各診療科における課題、検査精度管理などについての研究成果が報告され、今後の研究の進め方提言のとりまとめ方針などについて討議した。

#### D. 本年度の研究成果

わが国の現状についての調査研究は、詳細は松原により本報告書においてとりまとめられている。その概要であるが、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班参加者を対象としてアンケート調査を実施した。215 施設より回答があり、そのうち診療支援のための遺伝子検査の提供を行っているのは 118 施設であった。調査の結果、

- 1) 1 施設当たり平均 4 種類の遺伝子検査を提供している、
- 2) 各施設の年間検体数はきわめて少ない(3/4 の施設で 10 検体以下)、
- 3) 研究費を用いて教官や大学院生によって遺

伝子検査が実施されている,

4) 費用負担・人員確保の点で検査提供を続けていくことが困難と考えている、ということが明らかとなった。

海外の動向については、小崎らによって調査が行われた。

英国では、臨床医・遺伝子診断施設・コミッショナー・患者団体の4者が連携して社会システムとしての遺伝子検査の質保証や総数を調節している。

EU では、臨床検査として、質の高い遺伝子検査を提供できるように EU 加盟国間での共同事業が営まれており、疾患ごとに「Center of Expertise」を指定し、臨床診断に関する臨床医へのアドバイス、疾患に対する患者への情報提供とあわせて各症例に対して、遺伝子診断の実施の妥当性に関するアドバイスや実際の遺伝子診断を担当している。

米国では、基本的に民間の検査会社がその任を果たしており、市場化促進のための政策、検査のコストは、実際の費用に応じた柔軟な設定が行われている点などが注目される。

以上のように、各国において、その対応策には、それぞれの国、地域で多様性のある対応がなされているが、わが国における遺伝学的検査の提供体制の構築を進める上で参考になる点が多い。

診療現場における遺伝子診断という立場から、遺伝子検査を考えてみると、遺伝子検査は、診断がほぼ確定している時に行われる検査・診断法であると思われがちである。しかしながら、このような検査は、診断(確定診断、鑑別診断)を進める上で、必要な臨床検査の1つとして位置づける必要がある。すなわち、診断が確定できておらず、いくつかの疾患の可能性を考慮して遺伝子検査を行うという場面が少なくない。すなわち、診断を確定していくために、複数の遺伝子検査を行う必要がある場合がある。具体的な例として、遺伝性の舞

踏病は、ハンチントン病だけではなく考慮すべき疾患は複数ある、遺伝性脊髄小脳変性症の場合には、10種類以上の遺伝子の解析が必要になる場合がある、というような状況があり、診断を進める上で遺伝子診断は必須のものとなっている。一方で、臨床診断の確かさが、遺伝子解析を効率的に行うために、何よりも重要であるということも指摘できる。また、遺伝子診断は、常に絶対的で確実なものと考えられがちであるが、検査法によっては、診断の感度が、必ずしも高くないことがあることも認識すべきである。例えば、Duchenne/Becker型筋ジストロフィーは通常の方法では70%しか診断できない。変異の種類は多く、全ての変異を検出するためには、膨大な解析が必要となる。(1つの検査法では、必ずしも全ての変異は検出できない)。遺伝子が大きくエクソンが多数ある場合など、塩基配列の解析は容易ではなく、そこに必要な労力、コストが大きくなる。

疾患によっては、多数の病因遺伝子があり、それらをすべて解析する必要があるが、その場合に膨大な労力、コストが必要となる。

さらに、稀少性疾患の中には、病因遺伝子が未解明の疾患も少なくなく、このような疾患は、研究レベルで病因遺伝子の探索が必要になる。

遺伝学的検査に関するもう一つの問題点は、新規の変異が見出された場合など、その変異が病因となっているか、あるいは、稀な多型性であるのかどうかについての解釈が重要となり、適切な解釈をするには、専門的知識、経験が必要となる。遺伝学的検査の提供体制の構築においては、このような点も考慮に入れるべきである。

制度上の課題という観点からは、保険収載(30%負担)、先進医療(100%負担)、自由診療(100%負担)、大学病院などの研究室で行う検査(患者負担なし)、というように、多様な態勢で行われており、国全体としての遺伝学的検査の提供体制の整備が十分でないのが現状である。大学の研究室の現状は、研究段階であれば、研究者は積極的に

遺伝子検査を行うものの、ある時点を越えると、研究という位置づけから、診療上の検査という位置づけに移行していき、診療上の検査という位置づけに移った検査を大学の研究室が支え続けることが非常に困難な状況にある。一方医療現場からは、研究協力ということで、結果として無料で検査を行ってもらえるという点から、大学などの研究室に依頼することが多いと思われ、このような点が、非常に困難な状況をもたらしている。さらに、非常に稀な疾患などについては、生化学診断などを含め診断ができる研究者がいなくなるという可能性も懸念される。

#### E. 市民公開講座・パネルディスカッションについて

平成23年2月5日に東京国際フォーラムにおいて、「わが国における、効果的な遺伝子診断の提供システムのあり方」というテーマで市民公開講座を開催した。

前半は次のような講演で構成した。

1. 遺伝子診断の提供システムのあり方(辻省次, 東京大学神経内科),
2. 厚生労働省疾病対策課から(中田勝己, 厚生労働省疾病対策課),
3. 遺伝子診断に関する現状の問題(松原洋一, 東北大学遺伝病学),
4. 海外の動向について(小崎健次郎, 慶応義塾大学小児科),
5. 小児難病支援全国ネットワーク(平岡 まゆみ, 認定 NPO 法人難病のこども支援全国ネットワーク).

後半は、斎藤、青木の司会のもとにパネルディスカッションが行われ幅広い討議が行われた。パネルディスカッションの論点としては、遺伝学的検査の現状と問題、技術的な問題、診療面の課題、患者家族側からみた難病医療への提言、検査会社側の状況と問題点、諸外国における状況、我が国における行政を含めた現況と今後の遺伝学

的検査の提供のあり方、などが討議された。

#### F. まとめ

わが国の遺伝学的検査の提供体制は、以上の分析からも示されるように、数多くの課題がある。海外の態勢と比べても、整備が不十分な点が多いと考えられる。本年度は、調査研究に基づき検討課題の抽出が行われた。これらの抽出課題について、さらに検討を進め、わが国の遺伝学的検査の提供体制についての提言をとりまとめていく方針である。



## Ⅱ. 分担研究報告書

5

## 国内の遺伝学的検査の提供体制に関する調査研究

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

遺伝性疾患にたいする遺伝子検査の多くは、すでに臨床的に有用な検査として位置付けられているが、わが国ではその提供体制が整備されていない。本分担研究では、国内の遺伝学的検査の提供体制に関する調査をおこなった。厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班参加者を対象としてアンケート調査を実施した。215 施設より回答があり、そのうち診療支援のための遺伝子検査の提供を行っているのは 118 施設であった。調査の結果、1) 1 施設当たり平均 4 種類の遺伝子検査を提供している、2) 各施設の年間検体数はきわめて少ない (3/4 の施設で 10 検体以下)、3) 研究費を用いて教官や大学院生によって遺伝子検査が実施されている、4) 費用負担・人員確保の点で検査提供を続けていくことが困難と考えている、ということが明らかとなった。今後、この調査結果をもとに、わが国における適切な遺伝学的検査の提供体制についてシステムを構築する必要があると考えられる。

### A. 研究目的

遺伝性疾患の診療においては、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、遺伝子診断が重要である。遺伝子診断は、臨床検査の一つとして診療のツールへ移行しつつあるといえる。

しかしながらわが国の診療体系では、染色体検査とわずかに 15 種類の遺伝性疾患の遺伝学的検査にしか保険が適用されていない。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、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、遺伝子解析が研究段階を終えた疾患については、このような診断サービスの維持が困難となりつつある。

本研究の目的は、わが国における遺伝性疾患に対する遺伝子検査の提供体制を調査し、その実態を明らかにすることにある。

### B. 研究方法

厚生労働省・難治性疾患克服研究事業研究班の研究者代表に調査票を送付し、各研究班内の分担研究者への配布を依頼した。送付方法は、本研究班分担研究者の中田勝己・厚生労働省課長補佐に依頼し、厚生労働省健康局疾病対策課からの電子メール配信をおこない、回答はメールまたは FAX による返信という形をとった。

本研究で用いた調査用紙を表 1 に示す。

#### (倫理面への配慮)

本研究は直接遺伝子解析を行うものではなく、遺伝子解析関連の各種ガイドラインには抵触しない。

### C. 研究結果

調査期間は、2010 年 11 月 26 日～2011 年 1 月 31 日としたが、その後も回答が寄せられたため 2010 年 3 月 2 日までのものを集計した。集計結果を図 1 に示す。

215 施設より回答があり、そのうち診療支援のため

の遺伝子検査の提供を行っているのは 118 施設 (55%) であった。提供している疾患/疾患群数は、のべ 491 であった。1 施設当たり平均 4 種類の遺伝子検査を提供していた。これらの施設のうち、施設外からの検体も受けているのは 81% であった。このうち 24% は「共同研究」としての受け入れを行っていた。

年間の検体数は、10 以上 100 未満が最も多く (59%)、次いで 100 以上 1000 未満が 19%、10 未満が 13% であった。1000 以上は 1 施設のみであった。

遺伝子検査の種類は、DNA 診断が 93% と圧倒的に多く、ついで酵素診断 5%、蛋白検出/機能解析 2%、化学診断 0.4% であった。

遺伝子検査を実際に実施しているのは、教官/医員 38%、技術補佐員 37%、大学院生 21%、その他 4% であった。教官/医員および大学院生を合わせると約 60% となった。

検査費用の負担は、研究費 92%、病院経費 4%、先進医療 4%、保険医療 2% であった。保険あるいは受益者から報酬を得ているのは 6% にしかすぎなかった。検査費用を試算してもらったところ、1 万円以下あるいは 1~5 万円が多かったが、ほとんどは人件費を含めていなかった。

遺伝子検査の対象として患者以外に保因者診断を提供しているのは 69%、出生前診断を提供しているのは 16% の施設であった。

これまでに遺伝子検査の提供を中止した項目があるかとの設問に対しては、25% が「ある」と回答した。その理由としては、人員が確保できない 35%、もはや研究対象ではない 22%、費用負担できない 22%、精度保証が困難 8%、同意書が煩雑 8%、などが挙げられた。(複数回答可)

今後の遺伝子検査提供継続については、85% の施設から継続するとの回答があった。一方、提供中止を考えている施設があげる中止理由としては、人員が確保できない 32%、もはや研究対象ではない 26%、費用負担できない 22%、精度保証が困難 4%、同意書が煩雑 12% などが挙げられた (複数回答可)。提供中止した場合の他施設の移管について考えている施設は 14% に過ぎず、大半 (72%) は検査の移管を予定していないことがわかった。

今後、遺伝子検査の提供を国内で継続していくための体制についてどのような形がふさわしいかを質問したところ、検査費用負担については健康保険 30%、先進医療 38%、自由診療 21% と意見が分かれた。また検査施設と人員についても、中央検査センターの設置が 35%、研究室ネットワークによる役割分担が 34%、民間検査会社への委託が 21%、と異なる意見があった。現状のままでよいと回答したのは、費用負担が 3%、施設・人員が 5% とわずかであった。

自由記載とした意見記入欄には多くの意見が寄せられた。以下に主なコメント (特に複数の意見があったもの) を抜粋する:

- ・人的・財政的負担が大きいのが、臨床業務上の必要性から仕方なく行っている
- ・他に検査している施設がないので何とか頑張っている
- ・患者さんのためのボランティア精神でやっているが、いつ検査システムが破綻してもおかしくない
- ・自分の余暇を削って検査をしている
- ・将来教授が退職した場合、新任教授による研究テーマの変更がある
- ・研究費に依存しているため熟練した技師の安定雇用が困難である
- ・遺伝性難病の原因を特定するという研究目的を達成したら、研究費がとれなくなり、臨床サービスができなくなった
- ・今後の研究費獲得状況によっては、検査提供を中止せざるを得ない
- ・遺伝カウンセリングがきちんと行われているかどうか疑問
- ・家族からの問い合わせが多く対応に苦慮
- ・検査や結果の解釈についてのコンサルテーションが多い
- ・遺伝子検査提供のための倫理委員会の手続きが煩雑
- ・出生前診断だけは海外に依頼せざるを得ない
- ・検査の精度管理が大変
- ・先進医療の遺伝子検査を二次的に委託されるが、当該病院の収入になるだけで研究室への還元はない
- ・臨床遺伝子診療分野は危機的状況にある。

## D. 考察

今回の調査研究では、以下のことが明らかとなった：

- ・国内では多項目の遺伝子検査が診療支援のために提供されている。
- ・複数の施設によって提供されている検査項目は特定の疾患のみであり、その施設でしか提供していない「オンリーワン」の検査が多い。
- ・DNA診断が圧倒的に多く、酵素診断や化学診断はきわめて少数
- ・各施設とも、少項目の検査を少数提供している：平均4項目の検査を、年間数十件提供（1項目あたり数件）というケースが多い
- ・教官や大学院生が検査実施を実施し、その費用は研究費から支出するという、研究の延長としての検査提供が行われている
- ・検査提供を中止した項目のある施設が25%存在した。その理由としては、もはや研究ではない／人員・費用が確保できない、が挙げられた。
- ・検査提供を中止する予定の施設が15%存在するが検査の移管は考えておらず、その疾患に対する国内での検査提供が消滅する可能性がある。
- ・検査提供を継続する研究室は、いまのところ研究費に依存しながら何とかやりくりしているが、費用負担や人員などの点で将来的な継続には不安を抱いている。現状でよいと考えている施設はほとんどない。

以上のことから、国内における遺伝子疾患の遺伝子検査提供のシステムを構築し、整備していく必要があることが明らかとなった。

実際にどのようなシステムがよいかとの問いに対しては、検査費用負担については健康保険、先進医療、自由診療に意見が分かれた。また検査施設と人員についても、中央検査センターの設置、研究室ネットワークによる役割分担、民間検査会社への委託という意見に分かれた。今後、遺伝子検査提供体制の進んだ欧米諸国における現状を分析したうえで、わが国の医療体制にふさわしい遺伝子検査提供システムを構築する必要があると思われる。

## E. 結論

わが国における遺伝性疾患の遺伝子検査提供体制について実態調査をおこなった。この研究結果をもとに、適切な遺伝子検査の提供体制についてシステムを構築・整備する必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi T, et al. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. **Human Mutat** 31:284-294.2010
- 2) Ohtake A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol** 2010 Online
- 3) Komatsuzaki S, et al. *SHOC2* mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. **J Hum Genet** 55:801-809, 2010
- 4) Aizaki K, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. **Brain & Development** 33:166-169, 2011
- 5) Kamada F, et al. A genome-wide association study identifies *RNF213* as the first Moyamoya disease gene. **J Hum Genet** 56:34-40, 2011
- 6) Ohashi H, et al. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from Chromosome 5. **Am J Med Genet** (in press)

### 2. 学会発表

- 1) 松原洋一 稀少遺伝性疾患への取り組み：現状と展望～基礎研究の成果を臨床応用へ 日本人類遺伝学会第55回大会、大宮、平成22年10月

## 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



表 1. 調査用紙

## 遺 伝 学 的 検 査 の 実 態 調 査

貴研究室における遺伝学的検査の臨床への提供の現状について、ご回答ください。なお、この調査結果を個別の研究室ごとに公表することは一切ありませんのでご安心ください。

各設問のあてはまる選択肢に■印または✓印をつけ、該当箇所に記入のうえ、下記宛てにメールまたはFAXにてご返送くださるようお願いいたします。

メール：genetest@medgen.med.tohoku.ac.jp

FAX：022-717-8142（東北大学遺伝科）

締 切：平成 22 年 12 月 25 日

1) 現在、貴研究室では、自施設や他の医療機関を受診した患者さんに対する「診療支援のための遺伝学的検査」を提供されていますか？ この検査には、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ください。

はい（→設問 2へ）

いいえ（→設問 1 2へ）

2) 診療支援のために提供されている「対象疾患名」および「遺伝子名」（どちらか片方だけでも可）と、その検査法、年間のおよその検体数をお書きください。

（例：① ヌーナン症候群（PTPN11）、シークエンス、10件）

（ ② ゴーシェ病（GBA）、酵素活性測定、5件 ）

3) 上記の遺伝学的検査の提供については、他施設からの依頼検体も受けられていますか？

原則として受けている

共同研究の形なら受けている

受けしていない

その他（ ）

4) 遺伝学的検査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

大学院生

技師・技術補佐員

その他（ ）

5) 遺伝学的検査1件あたりに要する費用はいくらですか？（概算で結構です。人件費が含まれているかどうかもお知らせください）

6) 遺伝学的検査の費用は誰が負担していますか？

依頼者が負担

→ 料金はいくらですか： \_\_\_\_\_円/検体

→ 費用の徴収はどのような方法で行なっていますか：

先進医療

寄付金として

その他（ ）

研究室で負担

その他（ ）

7) 遺伝学的検査には、出生前診断も含まれていますか？

- はい
- いいえ

8) 遺伝学的検査には、保因者診断も含まれていますか？

- はい
- いいえ

9) 現在行なっている遺伝学的検査の診療への提供を、これからも継続していく予定ですか？

- はい (→設問12へ)
- いずれ検査提供を中止することを考えている  
→ 中止を考えている検査：
  - 設問2に挙げたものすべて
  - 一部のもの(下記に対象疾患名をご記入ください)

10) 遺伝学的検査提供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
- 検査費用を負担することができない
- 検査施行に必要な人員が確保できない
- 検査の精度を保証することが難しいため
- 検査の依頼がまったく無い
- 遺伝子検査に伴う同意書などの手続きが煩雑
- その他 ( )

11) 遺伝学的検査の診療へ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  
→具体的にはどのような形での移管ですか？(例：民間検査会社への移管を交渉中など)

- いいえ
- 未定

12) 過去に遺伝学的検査の診療への提供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  
→具体的な疾患名と検査方法をお書きください(例：①ゴーシェ病～酵素活性測定など)

(→設問13へ)

- いいえ (→設問15へ)

13) 検査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
- 検査費用を負担することができない
- 検査施行に必要な人員が確保できない
- 検査の精度を保証することが難しいため
- 検査の依頼がまったく無い
- 遺伝子検査に伴う同意書などの手続きが煩雑
- その他 ( )

1 4) 提供を中止した検査は、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  
→ 移管先について
- 同じ施設内の別の研究室  
 同じ施設内の臨床検査室  
 別の施設  
 民間の検査会社  
 その他 ( )
- 移管先での検査料金は  有料 (料金: \_\_\_\_\_ 円/検体)  
 無料
- 移管していない

1 5) 遺伝学的検査 (とくに発生頻度の低い稀少疾患) の診療への提供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  
 健康保険から支払えるようにする  
 先進医療として遺伝子検査をおこなう  
 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  
 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  
 その他 ( )

<施設・人員について>

- 現状のままで特に問題はない  
 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  
 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  
 民間検査会社に委託する  
 その他 ( )

1 6) 遺伝学的検査の提供にあたり、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。

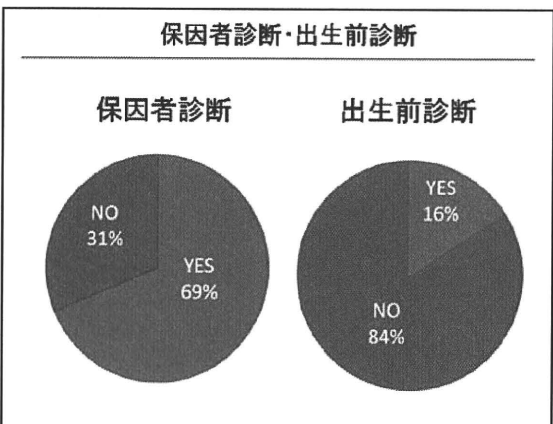
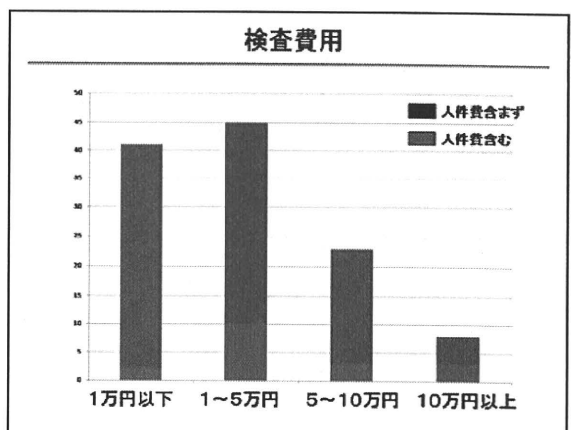
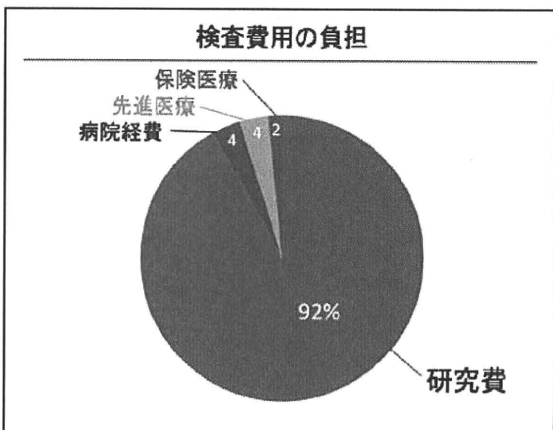
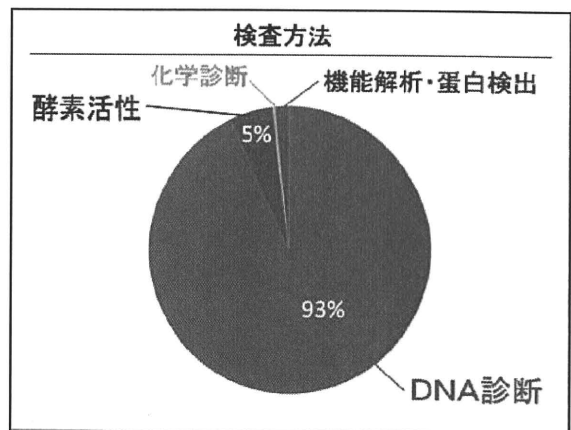
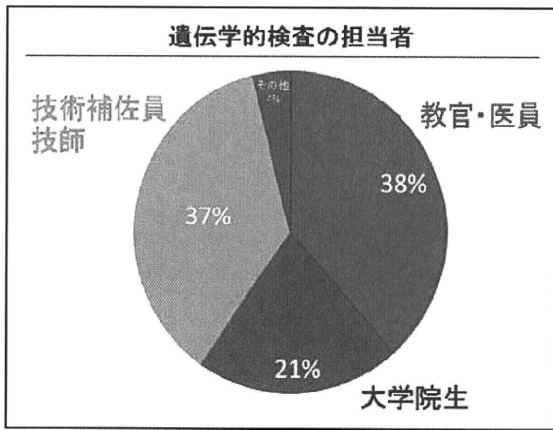
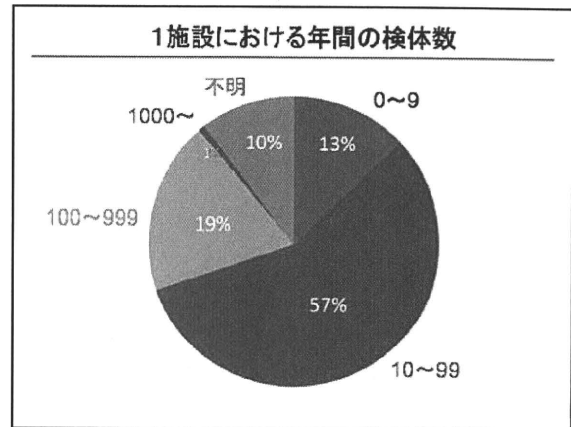
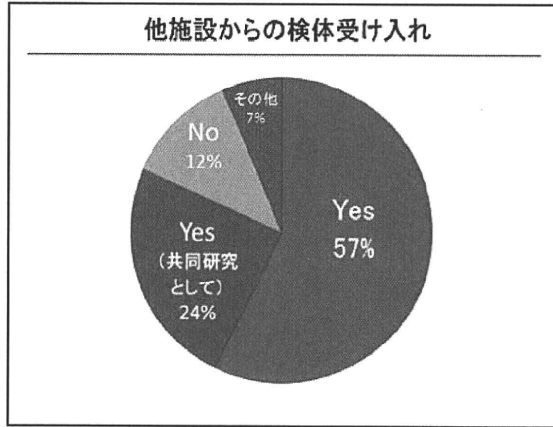
1 7) 本調査用紙を記入していただいた方の所属・氏名などをお書きください。  
(外部に公表することはありません)

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

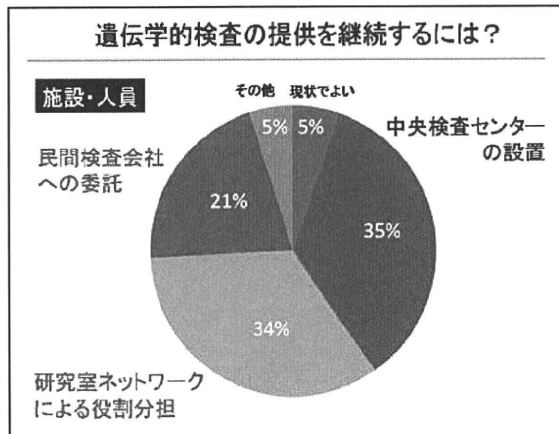
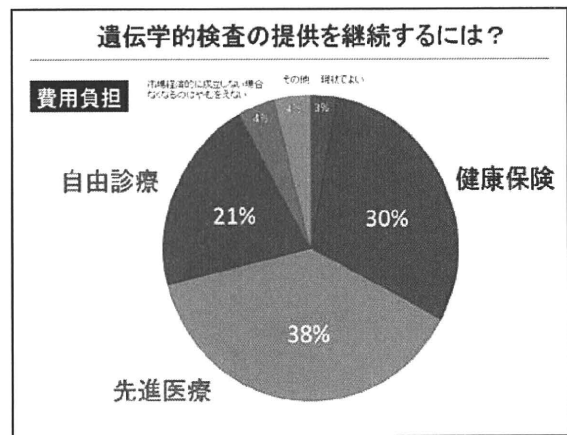
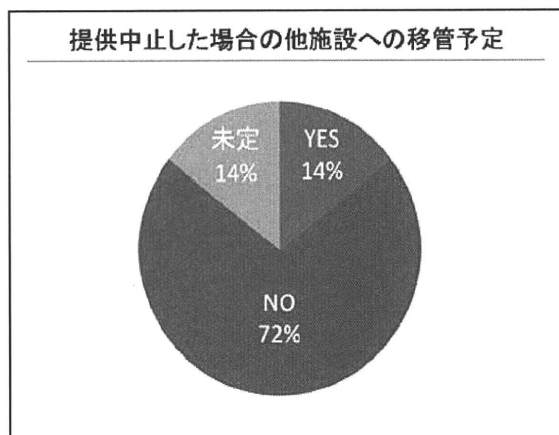
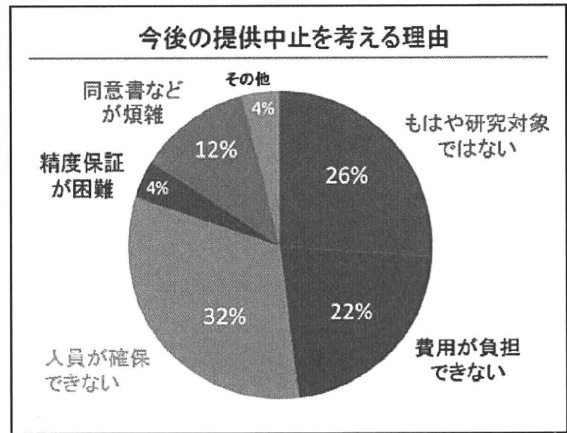
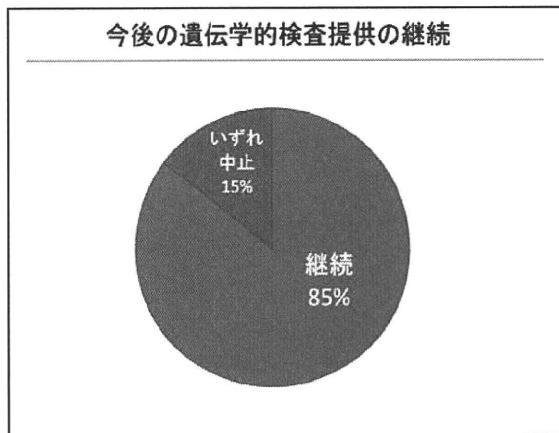
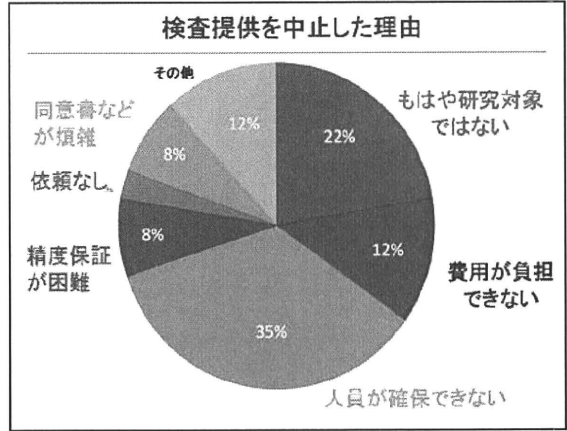
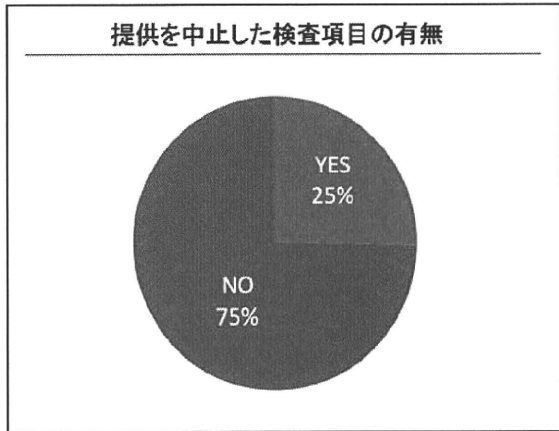
ご協力ありがとうございました。

お手数をおかけしますが、平成22年12月25日までにご返送くださるようお願いいたします。

図1 調査結果







海外の遺伝学的検査の提供体制に関する調査研究

研究分担者 小崎健次郎

慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授

研究要旨

現在、大部分の遺伝学的検査はすべて研究費により実施されており、今後は「持続可能なシステム」の確立を目指してゆく必要がある。海外ではわが国より遺伝子診断の臨床応用が先行しており、その実施体制について知ることは、今後、わが国が進むべき方向性を考える上で有意義であると思われる。本研究では、診療用の遺伝子検査が私企業を中心に実施されている米国と、国が運営に積極的に関与している英国を中心に実態について文献的調査および聞き取り調査を行った。各国の特徴ある政策を以下に列挙する。① 市場化の促進：米国では遺伝子検査の開発に対して、補助金(CETTプログラム)を出し、ゲノム解析研究から臨床検査への橋渡しを補助した。② 価格の設定：米国では検査のコストは、遺伝子の大きさに応じて価格が決定されている。③ 検査の質の保証：アメリカ医科遺伝協会が希少疾患の遺伝学的検査に際しての注意点について公表している。英国では、臨床医・遺伝子診断施設・コミッショナー・患者団体の4者が連携して社会システムとしての遺伝子検査の質保証や総数を調節している。④ ネットワーク化：EUでは、臨床検査として、質の高い遺伝子検査を提供できるようにEU加盟国間での共同事業が営まれている。疾患ごとに「Center of Expertise」を指定し、臨床診断に関する臨床医へのアドバイス、疾患に対する患者への情報提供とあわせて各症例に対して、遺伝子診断の実施の妥当性に関するアドバイスや実際の遺伝子診断を担当している。

研究協力者

小崎里華(慶應義塾大学医学部小児科学教室)

鳥居 千春(慶應義塾大学医学部小児科学教室)

A. 研究目的

医学における遺伝学の応用が着実に進歩し、遺伝子診断が診療に大きなインパクトを持つようになった。「確率から確実へ」ともいわれるように遺伝子診断の実施により「確実」な情報が得られるようになった。研究分担者の施設でも、比較的頻度の高い(1/1,000程度)先天異常症候群の分子遺伝学的検査を標準化し、規格化された形で実施しており、現在50症候群について年間200~300件程度の検査を実施している。これらの検査はすべて研究費により実施しており、今後は「持続可能なシステム」の確立を目指してゆく必要がある。海外ではわが国より遺伝子診断の臨床応用が先行しており、その実施体制について知ることは、今後、わが国が進むべき方向性を考える上で有意義であると思われる。本研究では、診療用の遺伝子検査が私企業を中心に実施されている米国と、国が運営に積極的に関与している英国を中心に実態について文献的調査および聞き取り調査を行った。

B. 研究方法

平成22年の10月に英国・米国および出張し、聞き取り調査を行うとともに、資料を収集した。

英国では遺伝性疾患の患者団体の連合組織であるGenetic Alliance UK会長のAlastair Kent氏から、米国ではNIH希少疾患局Stephen Groft博士氏と詳細なインタビューを行った。さらに両氏から紹介を受けて、NIH Center for Translational TherapeuticsのActing Deputy Directorである Susan Old博士、UKGTN ([www.ukgt.nhs.uk](http://www.ukgt.nhs.uk))のプロジェクト責任者Jacquie Westwood博士から情報を収集した。またヨーロッパの遺伝子診断のネットワークについては、Ayme博士(臨床遺伝学専門医)の来日時に詳細なインタビューを行った。

C. 研究結果

米国の場合

① 実施している検査室

ハーバード大学、ペーラー医科大学、シカゴ大学、メイヨー医科大学、トロント小児病院、オレゴン大学、UCLAなどゲノム研究で実績のある大学が、有料で診療応用のための遺伝子検査を受託している。

加えて元はNIHの研究員が起業したGeneDx社 (<http://www.genedx.com>)が幅広く遺伝子検査を受託している。同社は民間会社であるが、希少疾患の遺伝子診断に特化しており120人のス

トップで200種類以上の疾患について、世界各国から遺伝子診断を受託している。

上記の大学の検査室やGeneDx社における遺伝子検査の開発に対して、当初、NIHが遺伝子検査の実施に対して補助金(CETTプログラム)を出し、ゲノム解析研究から臨床検査への橋渡しを補助した経緯がある。

この補助金事業により、ルーチンに検査の受託が可能となった検査の例は以下のとおりである。

表1. CETTプログラムにより、診療のための遺伝子診断事業が開始された疾患のリスト

Cornelia de Lange syndrome;  
Joubert Syndrome;  
Cherubism;  
X-linked Chondrodysplasia Punctata;Kallman Syndrome;  
Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis;  
Russell Silver;  
MPS VI;  
Niemann Pick A/B;  
X-Linked Periventricular nodular heterotopia;  
Primary Ciliary Dyskinesia;  
Infantile Neuroaxonal dystrophy;  
MADD;  
Arginase;  
Allan Herndon Dudley;  
9q34 deletion;  
Epimerase GALE;  
PXE;  
Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis;  
Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy;  
X-linked Recessive Brachytelephalangi Chondrodysplasia Punctata;  
Bilateral Frontoparietal Polymicrogyria;  
Autosomal Recessive Agammaglobulinemia;  
Urea Cycle Disorders .  
CPS1 & ASL, DMD micro-array, and AR primary microcephaly.

企業経営が成り立つようになったため補助金事業は終了した。

②インフォームドコンセント

診療のための遺伝子検査はゲノム研究とは考えられていないので、遺伝子検査の実施に際して倫理委員会等の承認は必要とされていない。しかし疾患ごとに詳細な同意書や説明書は用意されており、ウェブサイトから自由にダウンロードできるようになっている。同意書・説明書には、当該検査の陽性率に関するデータ、結果が帰ってくるまでの時間(turn-around-time)が明記されて

いるほか、特に以下の点が強調されている。

- i)被検者の同意なく、依頼医以外に情報が提供される事はない。
- ii)結果は医師ないし遺伝学の専門家に返される。
- iii)患者は自発的な意志により検査を受ける。

③ 価格の設定

検査のコストは数万円から十数万円の範囲が一般的であり、遺伝子の大きさに応じて価格が決定されている。

価格の決定の根拠となっているのはAMA (America Medical Association:アメリカ医師会)により体系化されている。CPTコード (Current Procedure Terminology:医療通用手技用語集)である。

CPTコードとは米国において診療報酬請求する際に使用する医療サービスおよび手技を記述した体系で、約8,000に及ぶ桁の数字であらわされ、詳細な記述のために小数点以下の数字が付加される。

遺伝子検査の実施に際してはPCRやシーケンス反応など必要な回数に応じて積算をする。

たとえば、ワシントン大学において行われている遺伝子検査(骨形成不全症)の課金に対するCPTコードは以下のとおりである。

骨形成不全症はI型コラーゲンタンパクの異常により発症し、COL1A1とCOL1A2のいずれかの遺伝子の異常により発症する。両者ともに比較的大きな遺伝子である。

COL1A1は17箇所の、COL1A2は23箇所の部位のPCR反応により増幅され、翻訳領域の全長を決めるために、COL1A1は26回のシーケンス、COL1A2は35回のシーケンス反応が必要である。

DNA抽出(コード83891)に対して50ドル  
PCR(コード83898)の単価が23ドルで $23 \times (17 + 23) = 920$ ドル、  
シーケンス反応(コード83904)の単価が26ドルで $26 \times (26 + 35) = 1586$ ドル  
報告書の作成(コード83912)は112ドル  
トータルのコストが2668ドルと算出される。

これらの項目をどのように組み合わせるかは、ある程度、検査施設の任意性に任されており、検査施設が申請した価格体系を認めるかどうかも保険会社の裁量に任されている。

参考資料:

<http://www.pathology.washington.edu/clinical/collagen/index.php/available-tests-right-column/costs-and-cpt-codes/>

#### ④保険請求

民間保険を使って検査機関を利用する場合には以下のような情報を事前に検査会社に提供しなければならない。

民間保険会社からの支払許可書、患者の名前と保険証番号、保険証のコピー、支払率、民間保険会社から給付が認められなかった時に使用されるクレジットカード番号、結果を送るべき医療機関と医師名等。

なお、各症例について特定の遺伝子検査を実施した場合、民間保険会社が支払うかどうかの許可を取り付けるのは担当医ないし遺伝カウンセラーの役割となっており、相応の負担となっている。

#### ⑤検査の質の保証

米国における臨床検査機関の認証機構であるCLIAやCAPによる認証を得ている機関でなければ、民間保険会社から支払いを受けることはできない。希少疾患の遺伝学的検査に際しての注意点については、アメリカ医科遺伝協会 American College of Medical Geneticsからガイドラインが2004年10月に公表されている。  
Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders  
Approved by the Board of Directors October 26, 2004.

#### 英国の場合

英国では、臨床医・遺伝子診断施設・コミッショナー・患者団体の4者が連携して社会システムとしての遺伝子検査の実施を担当している。コミッショナーにより認められた場合には、遺伝学的検査の費用は、National Health Service[NHS]という国民保険がすべて支払っている。NHSは740遺伝子についての検査について「臨床的な意義がある遺伝学的検査」として認定している。6か所のregional genetic centerがNHSからの依頼に応じて遺伝学的検査を実施している。患者にとって、どの遺伝子検査が必要かは、コミッショナーが検討した上で行われる。患者→regional genetic center 患者主治医→施設の検査部担当者→コミッショナー→承認→6箇所あるいずれかのtesting centerに検査の依頼→regional genetic centerの患者主治医→患者という順序で検査が行われる。コミッショナーは主治医による検査の依頼が合理的かどうか判断し、臨床的意義の薄い検査が多数行われ、無駄

に医療資源が浪費されることがないようにチェックポイントの役目を果たしている(assessment and prioritisation)。

#### EU全体としての取り組み

EUでは、臨床検査として、質の高い遺伝子検査を提供できるようにEU加盟国間での共同事業が営まれている。

疾患ごとに「Center of Expertise」を指定し、臨床診断に関する臨床医へのアドバイス、疾患に対する患者への情報提供とあわせて各症例に対して、遺伝子診断の実施の妥当性に関するアドバイスや実際の遺伝子診断を担当している。

これらのCenter of Expertiseに関する情報や疾患そのものに対する情報ウェブサイトがEUの下部組織であるOrphanet(本部はパリ)により運営され、西ヨーロッパ全体をカバーするネットワークを形成している。

以下に、疾患別のCenter of Expertiseの例を示す。

European Network of Reference for Rare Paediatric Neurological Diseases (NEUROPED)  
Project Leader: European Network for Research on Alternating Hemiplegia (AT)

European Centres of Reference Network for Cystic Fibrosis (ECORN-CF)  
Project leader - Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Germany

European Network of Centres of Reference for Dysmorphology (Dyscerne)

Project leader - University of Manchester, UK  
Patient Associations and Alpha1 antitrypsin International Registry (PAAIR)

Project leader - Stichting Alpha1 International Registry, the Netherlands

European Porphyria Network - providing better healthcare for patients and their families (EPNET)

Project leader - Assistance Publique - Hopitaux de Paris, France

European Network of Rare Bleeding Disorders  
Project leader - Università degli Studi di Milano, Italy

情報提供 仏保健衛生院 セゴレヌ・エイメ 部長

#### D. 考察

わが国においても難治性疾患克服事業により各種の遺伝性疾患に対してCenter of expertiseに相当する施設が成熟しつつある。今後、わが国においても診療のための遺伝子診断を持続可能な社会システムとして定着させるためには、米国および