

英国のそれぞれの特徴を参考にしてわが国独自の枠組みを作り上げてゆく必要がある。検査実施価格の設定方法や国がゲノム解析研究から臨床検査への橋渡しを行うという政策については米国の取り組みが、臨床的意義がある検査を国が設定し、症例ごとに検査実施の補助の可否をコミッショナーが判断し、国内の限られた検査室がreferral centerとして遺伝子検査を実施する方法については英国の取り組みが参考になると考えられた。

検査実施価格の設定について

わが国でも先進医療の申請に際しては、申請しようとする施設が独自にコスト計算をしている。米国におけるCPTコードの如く、わが国における平均的な実施価格を研究班として算定してみてもどうか。このような算定を行う際に、人件費を含めて計算しなければ、持続可能なシステムとはなりえないであろう。

また、各遺伝子検査のコストがわかれば、全国の遺伝子診療部で実際に1年間に依頼されている検査の実数調査とあわせて、年間の総額を概算が可能となる。今後の施策を考える上で必要不可欠な推定値と思われる。

ゲノム解析研究から臨床検査への橋渡し

どのような遺伝子の診断に臨床的有用性があるかについては、わが国におけるコンセンサスをまとめてゆく必要がある。議論を始める上で参考になるのは英国において公的に臨床的有用性が認められている疾患のリストであろう。

<http://www.ukgtn.nhs.uk/gtn/Home>

また、研究のための検査と異なり、患者が相当額の検査費用を負担することから、検査の実施によって得られる情報に関する詳しい説明と同意が求められる。たとえば、検査の感度・特異度に関する情報は必須であろう。上述のGeneDxでは疾患や遺伝子検査にかかわる詳細な説明が記載されている。今後、わが国におけるインフォームドコンセントの書式を考える上で、参考とすべきである。

<http://www.genedx.com/>

National referral center構想

当研究班、松原博士らの研究によれば、年間数十件の遺伝子検査を外部から受託している施設は数施設であった。これらの施設を暫定的にreferral centerとして、UKGTNの日本版をプロトタイプとして稼働させ、問題点を明らかにすることも有用と考えられる。

referral centerは遺伝子解析にみならず、診断確定後に患者家族や担当医の診療をサポートするバックアップ体制を充実させる責務を負う。

医療資源の効率的な活用のためには、英国UKGTNのコミッショナーにあたる組織をわが国でも組織し、各症例に対して、どの遺伝子検査を行うか、あるいは行わないべきかについて判断する「ゲートキーパー」の役割を果たさせる必要がある。

遺伝子診断の質の保証について

稀少疾患の分子遺伝学的検査のクオリティ・コントロールについては、一般的な臨床検査の質保証の基準とは異なる特殊な配慮が必要である。非常に多くの稀少疾患があり、検出される遺伝子変異の種類は無数に近く存在し、全く報告されていないものが見出されることも多いため、検査手順の標準化のみならず、結果の解釈が重要となる。アメリカ医科遺伝協会 American College of Medical Geneticsからガイドライン Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders が公表されている(上述)。わが国でもこのガイドラインに準じた「稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン」が日本人類遺伝学会から昨年9月になり公表されている。Japanese national referral center構想の実現に際して、このベストプラクティス・ガイドライン等を活用し、検査の質保証を進めてゆく必要がある。

E. 結論

海外諸国が遺伝学的検査の提供体制のために取った政策のうち、有効であると思われるものを以下に列挙する。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稀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。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

平成23年2月5日 市民公開シンポジウム
「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」
診療利用のための遺伝子診断・海外の動向に
ついて

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

（分担）研究報告書

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

遺伝学的検査の精度保証に関する研究

研究分担者 東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学 宮地勇人

研究要旨

遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制の構築を図る上で、検査の精度保証のための環境整備は重要な課題である。経済協力開発機構 OECD は「遺伝学的検査の質的保証に関するベストプラクティス・ガイドライン」（OECD ガイドライン）の公表において、遺伝学的検査の精度保証のために各国が行うべき政策を明らかにした（2006年）。OECD ガイドラインに呼応して、日本臨床検査標準協議会では「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」を作成し、公表した（2010年）。本研究では、これらガイドラインに基づき、我が国における遺伝学的検査の精度保証上の課題を整理し、体制整備の在り方を検討した。我が国では、これらガイドラインで重要項目としている質保証（施設認定）システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準の4点について、それぞれに、学術団体等の活動による個別の関連した取組みがあるものの断片的である。また、それを国レベルで推進させるための環境として、医療保険制度における規制や保険診療上の報酬等のインセンティブはない。遺伝学的検査の精度保証には、検査依頼から測定実施、利用まで体制（産官学連携、医療機関、教育、人材育成）が整備され、それらが連動して実施される必要がある。我が国の遺伝学的検査の実施体制とともに、検査の精度保証のシステムの整備により、遺伝学的検査が適切に利用実施され、良質な医療の推進に寄与することが望まれる。

A. 研究目的

近年、ヒトゲノムの解読以後、ヒト遺伝子の解析研究が進展し、単一遺伝子疾患のみならず、遺伝要因と環境要因とが複雑に関与する生活習慣病や薬物反応性など体質に関する分子病態が解明されつつある。その成果に基づく遺伝学的検査の開発と実用化による疾患の診断、治療や予防への応

用展開が期待されている。これら医療機関での利用とは別に、一般社会での浸透が見られる。すなわち、体質検査とそれに基づく食品、運動メニューなど健康サービスを提供する事業が現れ、一般消費者により医師を介さず直接に利用されている。

このように遺伝学的検査は、研究から臨床への

応用展開、また利用対象の拡大と社会浸透が急速である。遺伝学的検査は、医療機関、検査施設、民間企業等で独自に検査法が開発され、実施されている場合が多い。このために、検査方法、検査機器の違い、測定者の技術格差など様々な理由から検査施設間でのデータの不整合が懸念される。このため、分析的妥当性のある検査データが得られているとは言えない状況にある。一部の遺伝学的検査用の検体と情報は国境を越え行き来している。そこで遺伝学的検査の適正な実施と利用による良質なヘルスケアが求められ、近年、遺伝学的検査の標準化や精度確保のあり方をめぐって、国内外の動きは活発化している。

経済協力開発機構 Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) は、遺伝学的検査が国際的商取引の対象となり、活発化していることに鑑み、遺伝学的検査の質保証のために各国が行うべき政策等を明らかにするガイドライン作成を目指し作業を進め、2006年「遺伝学的検査の質保証に関するベストプラクティス・ガイドライン」(OECDガイドライン) 草案を公表し、2007年5月に勧告として採択した。これに呼応して、我が国の現状を踏まえて、日本臨床検査標準協議会では「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」を作成し、公表した(2010年)。

我が国における遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制の構築を図る上で、遺伝学的検査の精度保証のための環境整備は重要な課題である。本研究では、我が国における遺伝学的検査の精度保証上の課題を整理することを目的とした。

B. 研究方法

「遺伝学的検査の質的保証に関するベストプラクティス・ガイドライン」(OECDガイドライン)は、

遺伝学的検査サービスの提供の一側面に焦点を当て、遺伝学的検査を実施する検査施設の質保証実務に関するものである。その内容は、①検査の質保証のための施設認定(検査機関に対する認定システムの導入、認定を受けるインセンティブを付与、認定システムの国際的な協調、協力)、②技能試験(技能試験を認定システムの中に含む、技能試験を受けるインセンティブを付与、検査機関に対するモニタリング)、③検査結果の報告(検査結果の取扱い、必要となる報告の内容)、④検査機関の職員に対する教育(検査に従事する者の水準や資格)が挙げられている。日本臨床検査標準協議会の「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」は、OECDガイドラインの基本的事項を踏襲し、我が国の現状を踏まえて作成された。

これらガイドラインにおける精度保証のための要件の観点から、日本における現状調査に基づき、実態と課題を整理した。

C. 研究結果

「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」に述べられている遺伝学的検査の精度保証のための環境整備の現状と課題は、以下のごとくである。

1) 質保証システム

検査機関の施設認定制度には、ISO15189(臨床検査室—品質と能力に関する要求事項)に基づく認定とCAP認定がある。我が国の検査機関の認定取得は、他のOECD加盟国での「義務」と異なり、検査機関の判断による「任意」であり、医療保険制度での規制や保険診療上の報酬等のインセンティブはない。このため、我が国でISO15189による施設認定を取得している施設数は57と少ない(2011年2月現在)。ISO/TC212委員会WG1(臨床検

査室における品質と能力)では、遺伝学的検査に特有の事項を取り入れた ISO15189 改訂文書案(第3版)の発行に向けて作業中であり、我が国では ISO/TC212 国内検討委員会で本文書案について検討中である。

2) 施設技能試験

国内の大規模外部精度調査には遺伝学的検査の(施設)技能試験の項目はない。我が国で参加可能な遺伝学的検査の技能試験として、CAP 外部精度管理調査は、CAP 施設認定取得した検査機関(主に登録衛生検査所)で利用されている。ただし、評価対象の項目の内、我が国で利用可能なものは少ない。一般の検査室向けに、CAP 外部精度管理調査による遺伝学的検査の技能試験は日本臨床検査医学会の指導のもと導入準備が進められている。なお、保険診療報酬上の検体検査管理加算の施設要件の1つに、外部精度管理調査への参加がある。

3) 結果の報告の質

検査結果の取扱いについては、日本医学会から公表された「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年)で述べられている。必要となる報告の内容については、日本臨床検査標準協議会「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」で述べられている。報告書には、臨床的意義を含めた適切な医学的解釈を含め、依頼先に対して十分な情報提供が可能なことが求められる。結果の報告の質の確保には、報告書の作成者の人材育成とともに資質評価の検討が必要である。

4) 検査施設要員の教育と訓練の基準

遺伝学的検査は病院検査室のみならず、研究室や民間企業で行われ、臨床検査技師以外の職種(薬学・理学関係等)が従事している場合が多い。その状況を踏まえて、日本臨床検査同学院・日本臨床検査医学会では、遺伝子分析科学認定士制度を

設置し、また、その受験資格には、臨床検査技師以外の職種も対象に含めている(2007年一)。染色体検査では、日本人類遺伝学会による臨床細胞遺伝学認定士制度、日本染色体遺伝子検査学会・日本臨床衛生検査技師会による認定臨床染色体遺伝子検査師制度がある。測定者や指導監督者の資質評価は、国としての制度や要求事項はない。

以上、我が国における遺伝学的検査の精度保証上の課題として、質保証(施設認定)システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準について、体制が整備されているとは言えない状況である。学術団体等それぞれの活動による個別の関連した取組みがあるものの、断片的であり、これらが連動して機能する総合的な質保証システムはなく、また国レベルで推進するための医療保険制度上の規制や保険診療上の報酬等のインセンティブはない。

D. 考察

我が国における遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制の構築を図る上で、遺伝学的検査の実施体制とともに、検査の精度保証のための環境整備は重要な課題である。そこで、本研究では遺伝学的検査の精度保証上の課題を整理することとした。その国際的な規範となる OECD ガイドライン、それに呼応した「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」を参照した。OECD ガイドラインは、遺伝学的検査が国際的な商取引の対象として利用されていることを鑑み、OECD 加盟国がお互いに検査サービスの提供に際して実施すべき政策について作成された勧告であり、我が国として、現状と課題を整理の上、早急に対応すべき内容である。

遺伝学的検査の質保証には、検査依頼から測定

実施、利用まで体制（産官学連携、医療機関、教育、人材育成）の整備が重要となる。特に、国の役割は大きく、そのリーダーシップのもと、財政支援、監視・指導等の体制整備が期待される。我が国における遺伝学的検査の精度保証上の大きな課題として、国レベルで推進するための医療保険制度上の規制や保険診療上の報酬等のインセンティブはない。遺伝学的検査を通して良質な医療を提供する上で、検査の精度保証は、限られた医療資源を有効に活用し、その資源配分における指標の1つとなる。

遺伝学的検査の質保証には、技術の進歩に応じて必要な多様な体制の整備とともに、ソフト面（教育・訓練、ガイドライン等）の整備が、連動して実施される必要がある。測定精度保証に重要な技能試験の実施は難しく、その理由には、急速な進歩、項目の多さ、検査の複雑さ、その結果としての試料供給、試験方法の難しさ、検査前プロセスの重要性がある。そこで、測定者の教育、資質評価の重要性が指摘されている。測定者や指導監督者の資質評価は、国としての制度や要求事項はなく、その整備が望まれる。

希少疾患の遺伝学的検査は、その疾患頻度が極めて低いためにコストパフォーマンス上の理由等により、施設認定を取得した検査機関でも、検査サービス提供が可能とはいえない。多くの希少疾患の遺伝子の解析は、患者とその家族の協力を得て、当該分野の研究を進めている研究機関で行われている。この希少疾患の遺伝子解析サービスにおいて、頻度の高い疾患に対する検査と同等の質保証レベルを求めることは、その実施を困難にする可能性がある。一方、分析的妥当性のある測定による信頼性高い結果は、被検者にフィードバックされる情報提供の観点において重要で、測定は一定の質保証の枠組みのもとで行われことを原則

とし、必要に応じて代替措置等の検討が必要である。

E. 結論

我が国では、遺伝学的検査の質保証のために推奨されている質保証（施設認定）システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準の4点について、十分な体制にあるとは言えない状況である。学術団体等それぞれの活動による個別の関連した取組みがあるものの、断片的で、これらが連動して機能する総合的な質保証システムはなく、また推進するための医療保険制度上の規制や保険診療上の報酬等のインセンティブはない。遺伝学的検査の精度保証には、検査依頼から測定実施、利用までの体制（産官学連携、医療機関、教育、人材育成）の整備が重要となる。また、技術の進歩に応じて必要な多様な体制の整備とともにソフト面（教育・訓練、ガイドライン等）の整備が、連動して実施される必要がある。希少疾患の遺伝子解析を担う研究機関のサービス提供では、一定の質保証の枠組みのもと、代替措置等の考慮が必要である。我が国の遺伝学的検査の実施体制とともに精度保証のシステムの整備により、遺伝学的検査が適切に利用実施され、良質な医療の推進に寄与することが望まれる。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表 なし

I. 論文発表 なし

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

小児遺伝性疾患の遺伝学的検査の提供体制に関する研究

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

小児における遺伝性疾患に対する遺伝子検査の提供システムについて、東京女子医科大学附属遺伝子医療センターにおける遺伝子検査とその提供体制について報告した。小児を含む難治性疾患では、侵襲性がなく正確で有用な情報を速やかに提供することができる遺伝子検査の保険収載をしていくことが必要である。さらに遺伝子検査において十分な説明を行い患者・患者支援システムを形成するために、遺伝子検査結果の開示の時の1回の遺伝カウンセリング加算ではなく、複数回の遺伝カウンセリングに対する保険収載も必要である。

共同研究者

近藤 恵里、松尾 真理、山内 あけみ、浦野 真理、相楽 有規子、青木 亮子(東京女子医科大学附属遺伝子医療センター)

A. 研究目的

小児遺伝性疾患において、確定診断のための遺伝学的検査は非侵襲性および得られる情報の有用性ゆえに、生検などの侵襲的な手法に代わり臨床現場で実施されてきている。Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)、福山型筋ジストロフィー(FCMD)、脊髄性筋萎縮症(SMA)に関して保険収載され、診療現場において遺伝子検査による確定診断がなされている。さらに、DMDを中心に遺伝子変異に合わせたオーダーメイド治療の方向性が示され、迅速な遺伝子診断の必要性は一層高まっている。分担研究として東京女子医科大学遺伝子医療センターにおけるDMD、FCMD、SMAの遺伝子検査の提供体制について述べる。

B. 研究方法

2004年から2010年までに東京女子医科大学遺伝子医療センターを受診した患者、他施設の患者に関して、インフォームドコンセントのもとに採血した。他施設の患者は主治医からの依頼により遺伝子医療センターに郵送された血液からDNAを調製して遺伝子検査を行った。

(1) DMDではジストロフィン遺伝子のエクソンレ

ベルの欠失・重複をPCR法、MLPA法により、微小変異をダイレクトシーケンスにより同定した。

- (2) FCMDではFKTN遺伝子における3kb挿入配列をPCR法またはマイクロサテライト多型解析、微小変異をダイレクトシーケンスにて同定した。
- (3) SMAではSMN遺伝子とNAIP遺伝子の欠失をPCR法またはMLPA法にて同定した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査の実施に当たっては、受診者は遺伝子医療センターの外来において遺伝カウンセリングを実施した。他施設の患者に関しては、説明文書と同意書を郵送し、それぞれの施設にてインフォームドコンセント、遺伝カウンセリングを実施した。遺伝子検査においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

2004年から2005年にかけて東京女子医科大学遺伝子医療センターにおいて実施したDMD、FCMD、SMAの遺伝子検査を表1に示す。出生前診断は除いている。

表1 東京女子医科大学遺伝子医療センターにおける遺伝子検査実施件数

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
DMD (PCR or MLPA)	14	11	37	13	15	13	12
DMD (塩基配列決定法)	0	0	0	20	4	2	12
DMD (保因者診断)	0	0	0	2	7	4	7
FCMD(3kb挿入配列解析)	5	3	15	5	12	4	3
SMA(SMN遺伝子欠失解析)	48	42	46	32	39	58	53

遺伝子検査は外来診療において、遺伝カウンセリングのもとに実施した (図1)



図1 外来診療における遺伝子検査実施体制

(1) DMD の遺伝子検査

PCR 法、MLPA 法でも変異を検出できなかった症例のうち、生検筋組織の得られていた例に対しては、cDNA について、生検筋が得られない例には DNA の全エクソン領域をカバーしてダイレクトシーケンスを施行した結果を図2に示す。

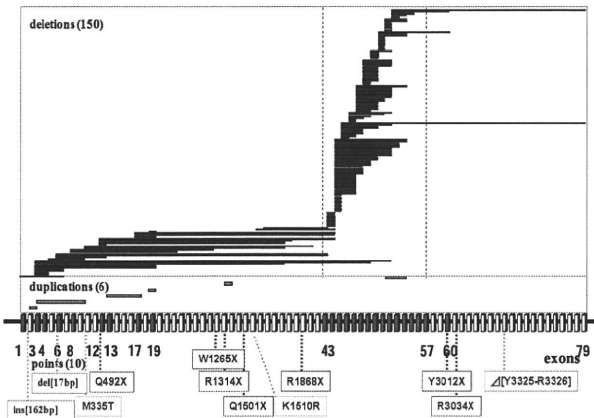


図2 DMD の遺伝子変異の分布

(2) FCMD の遺伝子検査

図3に FCMD 遺伝子検査におけるダイレクトシーケンスの結果を示す。

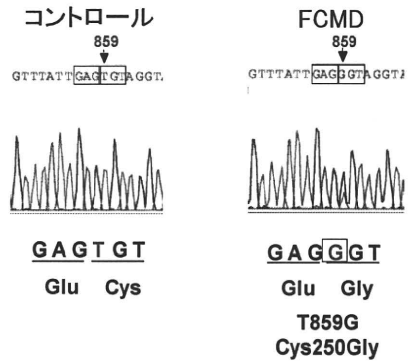


図3 FKTN 遺伝子 exon 6 のミスセンス変異

FCMD では創始者変異である 3kb 挿入配列は PCR 法にて同定できるが、微小変異はダイレクトシーケンスを実施する必要がある。

(3) SMA の遺伝子検査

SMA の遺伝子変異は PCR または MLPA 法でスクリーニングされる。図4は MLPA 法により SMN 遺伝子 exon 7, 8 の欠失を示す。

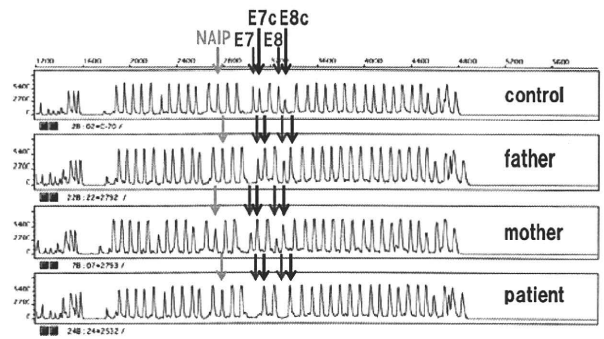
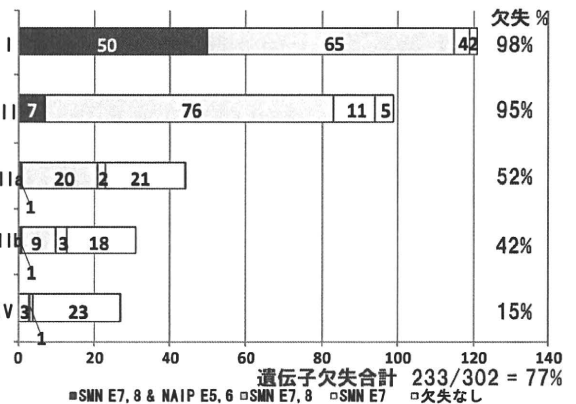


図4 MLPA 法により同定された SMN 遺伝子における欠失

SMA I 型から IV 型までの SMN、NAIP 遺伝子欠失の割合を図示する。発症が遅いほど SMN 遺伝子の欠失を示す割合が低い。



D. 考察

DMD、FCMD、SMA の遺伝子検査について、DMD、FCMD

は 1995 年より生殖細胞系列遺伝子検査では初めて高度先進医療として実施されるようになり、2006 年に生殖細胞系列遺伝子検査として初めて保険収載され 2000 点となった。2008 年には SMA の遺伝子検査も保険収載され、合わせて初めて遺伝カウンセリング加算が 500 点となった。さらに 2010 年より遺伝子検査は 4000 点に引き上げられた。現在、健康保険で遺伝子検査が可能となっている疾患は、まだ 15 疾患のみである。遺伝カウンセリングシステムの充実が図られてきている背景で、これらの DMD、FCMD、SMA の遺伝子検査の実施システムが順調に稼働している状況を考えると、小児を含む難治性疾患、多くの遺伝性疾患の患者のためには、侵襲性がなく正確で有用な情報を速やかに提供することができる遺伝子検査の保険収載をしていくことが必要である。さらに遺伝子検査において十分な説明を行い患者・患家支援システムを形成するためには、遺伝子検査結果の開示の時の 1 回の遺伝カウンセリング加算ではなく、複数回の遺伝カウンセリングに対する保険収載も必要である。また、これらの遺伝子検査を元にして保因者診断、出生前診断を実施した家系もある。それらの遺伝子情報の診療録における取扱い、電子カルテ上の管理システムの構築も重要である。

E. 結論

小児における遺伝性疾患に対する遺伝子検査の提供システムについて、東京女子医科大学附属遺伝子医療センターにおいて実施している遺伝子検査とその提供体制について 7 年間の状況を報告した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shimajima K, Inoue T, Hoshino A, Kakiuchi S, Watanabe Y, Sasaki M, Nishimura A, Takeshita-Yanagisawa A, Tajima G, Ozawa H, Kubota M, Tohyama J, Sasaki M, Oka A, Saito K, Osawa M, Yamamoto T. Comprehensive genetic analyses of PLP1 in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease applied by array-CGH and fiber-FISH analyses identified new mutations and variable sizes of duplications. *Brain Dev* 2010; 32(3):171-179.
- Shimajima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res* 2010; 89(2-3):303-309.
- Kondo H, Saito K, Urano M, Sagara Y, Uchio E, Kondo M. A case of Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy Associated with Negative Electroretinograms. *Jpn J Ophthalmol.* 2010; 54(6):622-624.
- Sasaki R, Miyashita T, Matsumoto N, Fujii K, Saito K, Ando T, Multiple keratocystic odontogenic tumors associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome having distinct *PTCH1* mutations: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* 2010;110(2):e41-6.
- Nagao K, Fujii K, Saito K, Sugita K, Endo M, Motojima T, Hatsuse H, Miyashita T. Entire *PTCH1* deletion is a common event in point mutation-negative cases with nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan. *Clin Genet* 2011; 79:196-198.
- 斎藤加代子, 伊藤万由里, 荒川玲子. 脊髄性筋萎縮症. *JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION.* 東京:医歯薬出版株式会社 2010; 19(6):601-606.
- 斎藤加代子. 日常診療に必要な臨床遺伝学と遺伝カウンセリング. *日本医師会雑誌* 2010; 139(3):573-576.
- 斎藤加代子. 保因者診断と遺伝カウンセリング. *日本臨牀 遺伝子診療学 第2版* 2010; 68(増刊号8):183-188.
- 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)の遺伝子診断法. *難病と在宅ケア* 9月号 2010; 16(6):13-15.
- 福島武春, 斎藤加代子, 菅野仁, 川島眞, 肝付浩一

郎. 遺伝子検査結果の電子化. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2011;31(2):131-135.

11. 宮下俊之, 桐生麻衣子, 齋藤加代子, 杉田克生, 遠藤真美子, 藤井克則. 見逃してはいけない家族性腫瘍: 本邦における母斑基底細胞癌症候群の遺伝子変異と臨床的特徴. 家族性腫瘍 2011;11(1):14-18.

2. 学会発表

1. 岡本健太郎, 齋藤加代子, 佐藤孝俊, 石垣景子, 舟塚真. 脊髄性筋萎縮症 0 型の 1 例. 第 52 回日本小児神経学会総会. 脳と発達 2010;42 総会号:325.
2. 小牧宏文, 林由起子, 圓谷理恵, 服部文子, 永井敏郎, 今高城治, 鈴木周平, 樋口嘉久, 川谷正男, 齋藤加代子, 竹島泰弘, 須貝研司, 佐々木征行, 埜中征哉, 西野一三. LMNA 遺伝子変異は先天性筋ジストロフィーの主要な病院である. 第 52 回日本小児神経学会総会. 脳と発達 2010;42 総会号:329.
3. 浦野真理. 心理職の立場から協働を考える. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):27.
4. 山内あけみ, 浦野真理, 相楽有規子, 齋藤加代子. Duchenne 型筋ジストロフィー、孤発保因者 7 例における遺伝カウンセリング. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):51.
5. 佐藤裕子, 近藤恵里, 浦野真理, 齋藤加代子. Duchenne 型筋ジストロフィーにおける副腎皮質ステロイド治療の知能に対する効果について. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):52.
6. 菅野仁, 齋藤加代子. 電子カルテにおける遺伝子情報管理の実際. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):34.
7. 秋澤叔香, 川道弥生, 浦野真理, 相楽有規子, 金野潤, 村岡光恵, 高木耕一郎, 高木優樹, 長谷川奉延, 西村玄, 松田義雄, 齋藤加代子. 出生前に 3 次元 CT で診断した osteogenesis imperfecta の一例. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):58.
8. 齋藤加代子. 個別化医療の実現: 電子カルテ

における遺伝子情報の取り扱い. 第 17 回日本遺伝子診療学会大会 2010:50.

9. 齋藤加代子. 小児神経疾患と遺伝子診断. 大阪小児科学会 2010;27(3):14

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝性疾患の遺伝学的検査の提供体制に関する研究

研究分担者 難波 栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター 教授・センター長
鳥取大学医学部附属病院 遺伝子診療科 科長

研究協力者 足立 香織 鳥取大学大学院医学系研究科 大学院生

研究要旨：遺伝性疾患は、疾患頻度が稀であるがその種類は多い。これらに対応するための遺伝学的検査の提供体制を施設内で検討した。臨床遺伝専門医を中心として、非常勤職員など16名で対応できる体制を構築した。検体ごとではなく、解析のステップごとに担当者を分ける体制とした。データ解析に熟練が必要で時間がかかることが問題であったが、今後、Variant Reporterなどのソフトウェアの導入によりデータ解析の迅速化を図る予定である。さらに包括的な倫理審査委員会の承認により出生前診断にも対応してゆく予定である。

A. 研究目的

遺伝性疾患の遺伝学的検査は、検査会社で実施可能なものは少なく、日本では研究ベースで実施されている場合が多い。このために、検査を実施する人員が確保出来ない、研究対象ではなくなった、費用を負担出来ないなどの理由で検査が提供出来ない例も多い。診療に際して、疾患の確定診断や治療方針の決定のために遺伝学的検査を実施することは重要な要素の一つであり、遺伝学的検査を安定して提供出来る体制を構築することが緊急の課題となっている。

遺伝性疾患は、疾患頻度が稀であるがその種類は多い。これらに対応するため、施設間のネットワーク構築などが始まっている。しかし、各施設での遺伝カウンセリングや遺伝学的検査に対応してゆくには、出

来る限りの疾患に対応できる体制を施設内に構築しておく必要がある。

このために、研究者に頼らない新たな体制の構築が必須となる。今回、我々はPCR直接シーケンス法について、できるだけ多くの疾患に対応できる体制の検討を行った。

B. 研究方法

1) 検体の依頼

「遺伝学的検査に関するガイドライン」に従って検体を採取した。鳥取大学医学部附属病院以外からの検体は「遺伝学的検査の依頼に関する確認書」とともに、匿名化して送付できるようにした。解析疾患としては、geneTests

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>) に記載され、遺伝子診断として確立

されている疾患にできるだけ対応することとした。本内容は、鳥取大学医学部倫理審査委員会での了解を得た。

遺伝学的検査の依頼に関する確認書

鳥取大学生命機能研究支援センター 遺伝子探索分野（または鳥取大学医学部臨床遺伝学小児科）
 廣波栄二 農（または大塚明美 助）

_____の検査

検体の匿名化番号：_____

患者またはクライアントに対して以下の内容の説明を行い検査の承諾を書面で得ました。
 （書面にて同意を得た内容に印をつけてください。）

<input type="checkbox"/> 検査の目的	<input type="checkbox"/> 検査結果の報告の方法
<input type="checkbox"/> 検査の方法	<input type="checkbox"/> 費用
<input type="checkbox"/> 予想される検査結果、内容	<input type="checkbox"/> 検査を受けようか自由であること
<input type="checkbox"/> 想定される被験者の利益、不利益	<input type="checkbox"/> 検査後の試料等の保存・取扱いに関して
<input type="checkbox"/> 検査の精度や診断の限界	<input type="checkbox"/> 検査結果の公表に関して
<input type="checkbox"/> 被験者がとり得る選択枝	<input type="checkbox"/> 新たな検査への対応に関して（検査する遺伝子や酵素の種類が追加された場合に）
<input type="checkbox"/> 検査の他除性に関して	

検査終了後の試料について
 保存に同意。 検査終了後の廃棄。

検査結果の公表に関して（いずれかに○をつけてください）
 公表に同意 公表は希望しない。

将来、新たに検査の追加（検査する遺伝子や酵素の種類が増えた場合）
 検査を希望 検査は希望しない。

平成 年 月 日

住所：
 所属：
 身分：
 依頼者 _____（自署）

注：
 インフォームド・コンセントは必ず書面にて保存してください。
 選択可能匿名化の後に、匿名化番号を付した検体を送付してください。

2) PCR 直接シーケンス：

原因遺伝子情報は、Entrez Gene で確認し、RefSeq の Genomic の情報を元に、Primer3 ソフトでPCRプライマー設計を行った。エクソン周辺を 50bp 程度含み、Tm 値は、min 60°C、opt 63°C、max 70°C の高めの設定とした。また、Genetyx ソフトウェアの GC Contents アルゴリズムによる GC のプロフィールを確認し、GC コンテンツが高い（70%以上）場合は、高い領域がある場合には、PCR ポリメラーゼに工夫を行った。PCR は、DNA 量が 100ng、アニーリング温度を 60°C、35 回で行った。シーケンスは、PCR と同じプライマーを用い、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit を用い反応させ、ABI Genetic Analyzer 3130xl で解析した。データは、Sequence

Scanner で解析し Genetyx ソフトウェアも使い変異部位の同定を行った。

3) 遺伝学的診断の体制

鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野では、シーケンス解析支援、リアルタイム PCR 解析支援、セルソーター解析、質量分析解析など研究を支援する多くの活動を行っているが、この中に遺伝学的検査が可能な体制を構築した。

遺伝学的診断を含めた遺伝子解析の支援活動は、臨床遺伝専門医・指導医 1 名、8 時間非常勤職員 2 名、6 時間非常勤職員 3 名、アルバイト職員 2 名の体制で構築した。遺伝学的診断を半日（3 時間）で可能な範囲の業務単位に分け、業務単位で役割分担する体制とした。1 つの疾患の解析に、複数人数の担当者で対応する体制とした。最初の検体の受付と解析結果の確認・報告書作成は、ベテランの職員と臨床遺伝専門医が担当した。

4) 出生前診断への対応

「遺伝性の難治性神経筋疾患・先天代謝異常症・先天異常症の出生前診断」の課題で、鳥取大学医学部倫理審査委員会での包括的な承認を得た出生前診断に対応している。

C. 研究結果

遺伝学的診断について

本年度は下記 17 遺伝子、19 件の遺伝学的検査を実施した。このうち 1.-4. は新たに遺伝学的検査体制を構築した例、5.-17. は従来構築していた検査体制で実施した例である。

1. GBA 遺伝子（Gaucher 病）解析、
2. Joubert 症候群解析、
3. OTC 遺伝子解析、
4. NKX2-1 遺伝子（良性遺伝性舞蹈病）解

析のシステムを構築し、遺伝子変異を特定した。

5. 脆弱 X 症候群遺伝子解析法の改良 (PCR 法とハイブリ法の改良) を行った。

6. AVPR 遺伝子 (腎性尿崩症) 解析 (1 件)、

7. PTEN 遺伝子 (腫瘍抑制因子) 解析 (2 件)、8. HEXA 遺伝子 (Tay-sachs 病) 解析

(1 件)、9. DM1 遺伝子 (Myotonic Dystrophy) 解析 (1 件)、10. L1CAM 遺伝子

(X 連鎖性遺伝性水頭症) 解析 (1 件)、

11. MTM1 遺伝子 (Myotubular myopathy)

解析 (2 件)、12. PLP1 遺伝子

(Pelizaeus-Merzbacher 病) 解析 (1 件)、

13. GLA 遺伝子 (Fabry 病) 解析 (1 件)、

14. ARSA 遺伝子 (異染性白質ジストロフィー

症) 解析 (1 件)、15. GLB1 遺伝子 (GM1-

ガングリオシドーシス) 解析 (4 件)、16.

CTSA 遺伝子 (ガラクトシアリドーシス)

解析 (1 件)、17. GAA 遺伝子 (Pompe 病)

解析 (2 件)

を行い、遺伝子変異を特定した。

出生前診断

L1CAM 遺伝子 (X 連鎖性遺伝性水頭症) 解析 (1 件)、FKTN 遺伝子 (福山型筋ジストロフィー症) 解析 (1 件) を行った。検体はいずれも絨毛を用いて行った。遺伝子解析と並行して DNA シークエンサーによるマーカー解析も行い、母親組織の混入の有無について確認を行っている。

D. 考察

遺伝学的検査のうち、遺伝子解析に関しては解析手法がほとんど同一であり、各ステップを細分化して業務を分けることが可能であった。業務を細分化することにより、専門的知識がない人にも担当出来る業務が増え、遺伝学的検査を効率良く実施するこ

とが可能になった。今回、非常勤職員を中心とした体制としたが、常勤職員を得ることが困難な大学などでは参考になるかもしれない。

プライマーは、既報告のものは T_m 値がばらついていることも多く、必ずしも良いとは限らない。そのために、GBA 遺伝子を除いて独自にすべてプライマー設計を行った。GC コンテンツが高いものでは、GC リッチに対応できる PCR 用 DNA ポリメラーゼを用いた。PCR 産物ができない時には、プライマーを再設計することにより、すべての産物を作ることが可能であった。最終的に、データ解析に比較的熟練が必要で最も時間を要することが問題であった。そのために、Variant Reporter ソフトウェア (ABI) による解析の検討を始めた。本ソフトウェアの導入により、迅速なデータ解析が可能となりそうである。

遺伝学的検査に関しては現在、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析に期待が高まっている。しかし、PCR 直接シーケンス法での確認は出生前診断や保因者診断には今後も重要な位置づけとなってゆくと考えられ、その体制整備を今後とも行ってゆく必要がある。

出生前診断は、発端者と保因者の診断が行われていれば絨毛などにより比較的迅速に行うことが可能となる。倫理委員会への 1 例ごとの審査では間に合わないことも多く、包括的な倫理審査で対応を行っている。さらに、出生前診断には遺伝カウンセリングの体制が重要になる。鳥取大学医学部附属病院遺伝子診療科では、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーに加え、臨床心理士が参加する体制を整えている。今後、出生前診断にも対応できる体制を充実させる予定である。

E. 結論

1. できるだけ多くの遺伝性疾患に対応できる遺伝学的検査の体制を検討した。
2. 臨床遺伝専門医 1 名と非常勤職員 16 名で対応できる体制を構築した。
3. 検体ごとではなく、解析のステップごとに担当者を分ける体制とした。これにより、専門家でなくても解析の業務の携わることができた。
4. データ解析に熟練が必要で、時間がかかることが問題であった。今後、**Variant Reporter** などのソフトウェアの導入によりデータ解析の迅速化を図る予定である。
5. 包括的な倫理審査委員会の承認により出生前診断にも対応してゆく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

細胞遺伝学的検査の効果的実施体制に関する研究

研究分担者 福嶋義光 信州大学遺伝医学・予防医学講座 教授

研究要旨

細胞遺伝学的検査（染色体検査）は、保険収載された臨床検査のひとつとして、先天異常症の診断や白血病・腫瘍の病型分類などを目的に、すでに一般診療の場で利用されている検査である。染色体検査の基本である核型分析は、形態学的検査であるため検査担当者には熟練が、また生殖細胞系列変異を確認する染色体検査実施に際しては、遺伝学的検査としての配慮も要求されている。2010年現在、わが国で、染色体検査を実施していることが確認できた施設は、16の大学病院、12の大学病院以外の病院、および12の検査センター等、計35施設であり、主に検査センターにより実施されていることが明らかとなった。今後も染色体検査を臨床検査として継続的に実施してゆくためには、1) 人材育成、2) 標準化、3) 質的向上、4) 新しい技術への対応、などの課題を解決してゆかなくてはならないことを明らかにした。

共同研究者

涌井 敬子(信州大学遺伝医学・予防医学講座)

前項でリストアップされた施設を対象に染色体検査の現状と課題についてのアンケート調査を行った。

A. 研究目的

染色体検査はゲノムDNAの大きな量的変化(コピー数、遺伝子量(gene dosage))や再構成・構造変化(転座など)の有無をスクリーニングするのに極めて有効な検査法であり、先天異常症の診断や白血病・腫瘍の病型分類などを目的に、広く一般診療の場で実施されている。

染色体検査は診療サイドと検査サイドの緊密な情報交換により、より精度の高い解析結果を出すことができるが、わが国においては、多くの染色体検査が、外注検査センターにおいて行われている。染色体検査を実施するためには、高度な技術と知識を有する担当者の育成を欠かすことはできない人件費のかかる検査であるが、わが国では、この点が軽視されており、染色体検査の継続的実施が憂慮される。

本研究においては、現在、わが国で染色体検査を実施している病院・検査センターの担当者に協力していただき、わが国の染色体検査体制の現状と課題を明らかにすることである。

B. 研究方法

(1) 染色体検査を実施している施設の把握

日本人類遺伝学会臨床細胞遺伝学認定士、臨床細胞遺伝学セミナー参加者、染色体研究会参加者、日本人類遺伝学会関係者からの情報をもとに、現在、わが国で染色体検査を実施している施設をリストアップするした。

(2) 染色体検査の現状と課題に関するアンケート調査

(3) 染色体検査の課題に関する討議

染色体検査を実施している担当者が集まり、染色体検査の課題と解決方法について討議した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、直接倫理問題を生ずることはないと考えられた。

C. 研究結果

(1) 染色体検査を実施している施設の把握

2010年度現在、染色体検査を実施していることが確認できた施設を下記に列挙する 大学病院 16施設、大学病院以外の病院 12施設、検査センター等 12施設、計40施設であった。

大学病院 (16施設)

- ・ 旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部
- ・ 北海道大学病院 検査・輸血部
- ・ 東北大学病院 診療技術部門 検査部門
- ・ 金沢医科大学 総合医学研究所 人類遺伝学研究部門 臨床遺伝学
- ・ 金沢大学病院 検査部 染色体・遺伝子検査室
- ・ 自治医科大学病院 臨床検査部
- ・ 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科
- ・ 慈恵会医科大学附属病院 中央検査部 遺伝検査室
- ・ 日本大学付属板橋病院 臨床検査部特殊検査室
- ・ 東京医大病院 中央検査部 染色体検査室
- ・ 北里大学病院 臨床検査部 染色体検査室
- ・ 聖マリアンナ医科大学病院 臨床検査部
- ・ 信州大学医学部附属病院 臨床検査部

- ・ 東海大学医学部附属病院 臨床検査技術科 遺伝子検査室
- ・ 関西医科大学病院
- ・ 兵庫医科大学病院 臨床検査部

その他の病院 (12施設)

- ・ 天使病院 小児科、臨床遺伝診療室
- ・ 埼玉小児医療センター 遺伝科
- ・ 国立成育医療センター臨床検査部 高度先進検査室
- ・ 虎ノ門病院 臨床検体検査部
- ・ 至誠会第二病院 染色体研究室
- ・ 日本赤十字社医療センター 検査部
- ・ 横須賀共済病院 中央検査科
- ・ 神奈川県立こども医療センター 遺伝科
- ・ 静岡赤十字病院 検査部
- ・ 天理よろづ相談所医学研究所
- ・ 倉敷中央病院 臨床検査科
- ・ 香川小児病院

検査センター等 (12施設)

- ・ (株) エスアールエル 遺伝子染色体解析センター
- ・ (株) ビー・エム・エル 特殊分析部 染色体課
- ・ 三菱化学メディエンス(株) 診断検査事業本部 検査センター 遺伝子検査部 染色体グループ
- ・ 三菱化学メディエンス(株) 長崎ラボラトリー (先端技術研究センター 遺伝子分析研究部 染色体第2グループ)
- ・ 保健科学研究所 特殊分析センター 染色体遺伝子関連・細免検査グループ
- ・ (株) 岸本医科学研究所 遺伝子染色体解析部門
- ・ (株) 日本遺伝子研究所 検査事業部検査グループ
- ・ エフエムエルラボラトリー
- ・ 有限会社胎児生命科学センター
- ・ (株) ファルコバイオシステムズ
- ・ 富山県衛生研究所 がん研究部
- ・ 財団法人 石川県予防医学協会

*保険適用外の出生前診断・着床前診断のみ実施している不妊クリニックが複数あることは知られているが詳細が不明であり、今回の調査対象に含めていない。

(2)染色体検査の現状と課題に関するアンケート調査

前項でリストアップされた施設を対象に染色体検査の現状と課題についてのアンケート調査を行

ったところ、17施設から回答があり、次に掲げる課題が明らかとなった。

- ・ 人材育成の困難さと人材の不足
- ・ 実施施設責任者の要件
- ・ 精度管理のあり方
- ・ 報告書の記載方法
- ・ 新しい技術への対応

(3)染色体検査の課題に関する討議

2011年1月8日(土)に東京において分担班会議を開催した。25施設から28名の代表者等が集まり、前項の課題を中心に話し合い、現状と課題について下記のような意見交換を行った。

- ・ 人材育成の困難さと人材の不足について
染色体検査の基本である核型分析は、細胞培養・低調処理・固定・標本展開・染色・顕微鏡観察・分析・結果解釈というプロセスの多い工程を必要とし、核型分析には形態学的検査であるため検査担当者には熟練が要求されるといった人件費のかかる検査である。米国では約\$900という検査費用が算出されているが、わが国の保険点数はその約1/3という経済的に厳しい状況で実施している。病院では、複数人の担当者を配置できない施設も少なくなく、また臨床検査部内のローテーションにより仕事を覚えた頃に別部署への配属になるなど、染色体検査技術を身につけさせるための体制をとることが難しい。担当者が代わる際に技術を維持できず、染色体検査の院内での実施を断念せざるをえなかった施設がこれまでも多くある。結果的に外注となり、検査センター主体となってしまっている現状がある。

先天異常、血液疾患、羊水染色体検査など、応用範囲が広がっているにもかかわらず、染色体検査担当者の人数は発足当時のままで、激務が続いている施設も少なくない。また生殖細胞系列変異を確認する染色体検査実施に際しては、遺伝学的検査としての配慮も要求されており、英国においては国費で検査が実施されている。

・ 実施施設責任者の要件

Ph. D. レベルの専門家を責任者として配置することが要求されている欧米では人材育成体制を整えているが、わが国では実施施設も責任者も規定がない。当初は染色体核型分析ができる医師が自施設で検査を実施(指導)し、報告書作成の責任者となっていたが、現在は核型分析ができる医師がいない施設は、検査担当者(臨床検査技師で臨床細胞遺伝学認定士の資格を取得している場合が多いが、必ずしも資格をもっていない場合もある)が報告書作成をしている。日本人類遺伝学会の「遺伝学的検査としての染色体検査ガイドライン」には項目が掲載されているが、実施施設の要

件も、責任者の要件も、報告書の内容についての要件も、強制力はない。

・ 精度管理のあり方

わが国では、臨床検査として染色体検査を実施する際の精度管理に関する規定はないので、標準化の推進を進める必要がある。特に今回の調査対象とできなかった、出生前診断のみ自施設で独自に実施している施設の検査精度の評価も考慮する必要がある。

・ 報告書の記載方法

遺伝学的検査のひとつでもある、先天異常患者の染色体検査などに関しては、検査結果が直接臨床診断に関わる場合が少なくないが、検査実施施設側、特に検査技師が責任者となっている施設においては、報告書のコメントとして記載する内容に苦慮しているため、目安となるようなガイドラインが必要である。報告書に書けないような臨床的なコメントは直接電話で伝えている施設もある。検査を依頼する医師の染色体検査についての教育も不十分であり、また将来的に医師が責任者となる体制の維持が困難である状況においては、専門家としての責任者育成を早急に進める必要がある。

・ 新しい技術への対応

MLPA染色体検査、マイクロアレイ染色体検査など、詳細なゲノムコピー数異常を検出できる検査法が開発され、欧米では数年前より新しい細胞遺伝学的検査としてすでに臨床検査として実施されている。わが国においても臨床検査としての導入とそれに伴う体制の整備が必要であるが、現在の医療体制においては様々な問題があり、国際的に遅れをとってしまっている。

D. 考察

本研究により、わが国の細胞遺伝学的検査の実施体制には大きな問題が生じており、危機的状況であることが明らかとなった。

わが国では、染色体検査は外注で行う検査として行う病院・医療機関が多く、外注検査センター以外で、染色体検査を行っているのは、16の大学病院と12の大学病院以外の病院、計28施設に過ぎない。

染色体検査に関する知識と技術の習得には、検査実施現場での長期間にわたる研修を欠かすことはできないが、検査担当者の育成にはどの施設も苦慮しているのが現状である。病院では部署の定員や収益の問題で複数人体制をとることが難しく、大手検査センターにおいては染色体検査が分業化されているため、検査行程が複雑な染色体検査を俯瞰的にとらえることのできる人材を養成することが困難である。日本人類遺伝学会が行っている「臨床細胞

遺伝学認定士制度」と「細胞遺伝学セミナー」は、人材養成のための一定の役割を果たしているが十分ではなく、わが国の染色体検査を担当することのできる人材養成は危機的状況にある。

染色体検査の精度管理や施設要件については、わが国共通の指針等は整備されておらず、大手検査センターにおいては、米国の認証システムであるCAPに登録しているところがあるが、基本的に各検査室の自助努力に依存している。日本人類遺伝学会が公表した「遺伝学的検査としての染色体検査ガイドライン」にも、精度管理や施設要件についての項目があり、広く利用されることにより、染色体検査の質的向上がなされることが期待されるが、学会のガイドラインには強制力はなく、限界がある。

わが国では、染色体検査は外注検査として位置づけられている医療機関が多く、遺伝学的検査としての配慮や検査の限界などについての事前説明を十分しないまま、安易に検査依頼する傾向がある。検査を依頼する医師の染色体検査についての教育も不十分なため、その後、問題となるケースもある。異常という結果がでた場合に、検査施設や他医療機関に結果説明を依頼する医師もいる。また、診療サイドと検査サイドのコミュニケーションが十分ではないために、検査結果が正しく患者・家族に伝えられているか不安な面がある。また、国内の細胞遺伝学的検査を実施している施設には多くの限界があるため、最近では、出生前染色体検査を中心に、海外の検査室に検査を依頼する企業が誕生している。わが国の細胞遺伝学的検査の実施体制として、すでに、知識・技術・経験が蓄積しない空洞化現象がおきているといっても過言ではない。

さらに、研究機関との連携が不十分であるため、最新の研究成果をすぐにルーチン検査の向上に生かすことができないといったことや、日常検査の蓄積でごく稀に見出される医学の発展のための研究に有用な症例がいても研究に結びつかない、という状況にある。米国においては、細胞遺伝学の研究室をもつ施設が、医療としての染色体検査も行っていることが多く、研究成果をすぐに医療に応用できる体制が整えられており、また新たな研究成果の情報発信もしている。わが国においても、細胞遺伝学の医療としての定着と、それとむすびつく研究体制の構築が必要である。

MLPA染色体検査、マイクロアレイ染色体検査などの新しい細胞遺伝学的検査法の普及は喫緊の課題である。しかしながら、マイクロアレイの時代になっても染色体分裂像による細胞遺伝学的解析手法は染色体構成の確認のため必要で、その技術と知識を有し将来の細胞遺伝学的検査を担う、人材を養成するシステムがないことが最も憂慮される。

E. 結論

細胞遺伝学的検査は、先天異常症の診断、白血

病・腫瘍の病型分類，出生前診断などを目的に，広く一般診療の場で実施されているが，これを継続的に実施するためには，1) 人材育成，2) 標準化，3) 質的向上，4) 新しい技術への対応，などの課題を解決してゆかなくてはならない。しかし，わが国においては，その取り組みは極めて不十分であり，早急に善処する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

福嶋義光: 遺伝子診療と倫理(特集: 遺伝性消化管疾患の特徴と長期経過). 胃と腸 45: 2101-2103, 2010

福嶋義光: 遺伝子診療学とは. 遺伝子診療学(第2版) 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望. 日本臨床 68:1-3, 2010

2. 学会発表

福嶋義光: 臨床遺伝医療(大会長講演). 日本人類遺伝学会第55回大会. 2010年10月28日(さいたま市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部長

研究要旨

旧来の遺伝関連10学会による遺伝学的検査ガイドライン(10学会ガイドライン)と2011年2月に日本医学会から発表された遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(医学会ガイドライン)の比較検討をもとに、わが国の実情に即した遺伝病診断ガイドラインのあり方について検討した。10学会ガイドラインでは、遺伝専門医による検査前の遺伝カウンセリングをすべての遺伝学的検査の前に十分に行うことと記されていたが、医学会ガイドラインでは、すでに発症しているケースの診断については、検査前の専門医による遺伝カウンセリングは必須とはせず、かわりに主治医によるインフォームドコンセントを行うことを推奨している。これは遺伝学的検査の普及に応じた現実的な対応であり評価できる。

A. 研究目的

近年、医療の様々な場面で遺伝学的検査が広く用いられるようになったが、臨床的な遺伝学的検査における倫理的配慮については、これまで限られた遺伝学関連10学会の学会員を対象としたガイドラインの他に参考となるべきものはわずかであった。実際、10学会ガイドラインは遺伝学的検査のリスクを強調するあまり、遺伝学的検査を広く日常診療で行うことの障壁となっていた。この問題を解決するために、日本医学会は新たなガイドラインを1年間かけて作成した。

上記の背景をもとに、本研究では旧来の遺伝関連10学会による遺伝学的検査ガイドライン(10学会ガイドライン)と2011年2月に日本医学会から発表された遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(医学会ガイドライン)の比較検討をもとに、わが国の実情に即した遺伝病診断ガイドラインのあり方について検討することを目的とする。

B. 研究方法

旧来の遺伝関連10学会による遺伝学的検査ガイドライン(10学会ガイドライン)と2011年2月に日本医学会から発表された遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(医学会ガイドライン)のそれぞれ

該当する部分を抽出し、その変化を明らかにする。さらに、その変化がわが国の医療環境に即した実効性のあるものか否かを検証する。

(倫理面への配慮)

本研究では、特に倫理面での問題はない。

C. 研究結果

10学会ガイドラインと医学会ガイドラインの差については以下のとおりである。

(変化がない部分)

1) 遺伝学的検査の適用範囲については、特に変更がなかった。具体的にはDNAやRNAの検査だけでなく、遺伝生化学的検査、染色体検査も含まれることが明記されている。

(大きく変わった部分)

1) 医学会ガイドラインは、アンブレラであるという立場を明確にし、診療科別のガイドラインやマニュアルは、各医学会分科会が作成することを推奨している。

2) 医学会ガイドラインでは、遺伝学的検査実施上の留意点(倫理的配慮)を遺伝学的検査の用途に即して示した。特記すべきことは、すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査については、検査の説明は主治医が行うこととし、