

ウンセリングにおいて有用な情報となりうる。一方、遺伝性難聴の多くは感音難聴であるため、難聴を直接治療することはできない。しかし、原因となる難聴遺伝子の種類により予防的治療が可能な場合があることは、遺伝学的検査における大きな臨床的意義と考えられる。

## (2) 臨床的有用性と現状の問題点

遺伝性難聴の遺伝学的検査は、臨床検査会社にて施行可能なもの（ミトコンドリア DNA 1555A>G など）もあるが、多くの場合には施行可能施設に依頼することになる。一方、2008年7月より信州大学において先天性難聴を対象とした、インベーター法による遺伝子診断が先進医療として承認されている。

本邦において遺伝学的検査が供給可能であるのは数施設にすぎない。また、前述のごとく現在判明している難聴遺伝子は50以上あるため、難聴のみを主訴とする非症候群性遺伝性難聴では多くの場合どの難聴遺伝子が関与しているかを推測することは困難である。従って、70-80%程度の症例では原因遺伝子を同定できないことが、難聴の遺伝学的検査における大きな問題である。実際には、頻度の高い難聴遺伝子を全例にスクリーニングし、他の遺伝子に関しては特徴のある聴力型、内耳奇形の存在などをもとに遺伝学的検査を行なう。

**GJB2 遺伝子**：欧米では先天性高度難聴の30-50%にGJB2変異が認められ、先天性難聴の中で最も多く変異が認められる難聴遺伝子である。本邦でも常染色体劣性遺伝性非症候群性難聴の27.5%がGJB2変異によるものとされている。既知の遺伝子も数多く報告されており、遺伝学的検査により病因変異が同定される率も高い。難聴の進行はまれであること、重度難聴の場合には人工内耳手術の効果

が高いと予想できる点に臨床的意義がある。

**ミトコンドリア DNA 1555A>G**：日本人家族性難聴の約7%に認められ、頻度の高い変異である。本変異例では、難聴が原因不明に進行することもあるが、アミノ配糖体系抗菌薬の少量投与でも重度難聴が発症することがある。従って、1555A>G変異が同定された場合、アミノ配糖体系抗菌薬の投与を受けないことで難聴の発症や進行を回避できる可能性がある。浸透率が必ずしも高くないため、発症様式として劣性遺伝形式のものや孤発例にも認められることがある。臨床的意義の高さからも、全例に本遺伝子変異の遺伝学的検査の施行が望まれる。

**WFS1 遺伝子**：低音障害型の特徴的なオーディオグラムを呈する常染色体優性遺伝形式の難聴家系において、遺伝学的検査を行なうべき難聴遺伝子である。本遺伝子変異例では、難聴の進行を認める場合があるが、めまいは合併しない。また、一般的に進行性の難聴者が将来的に重度難聴や聾になる不安は回避できないことが多いが、本遺伝子変異例ではこれまでに重度以上の難聴例の報告はない。従って、進行しても補聴器で対応可能であることを説明できる点においても遺伝学的検査が有用である。

**TECTA 遺伝子**：中音障害型の特徴的なオーディオグラムを呈する常染色体優性遺伝形式および劣性遺伝形式の難聴家系が本難聴遺伝子解析の対象となる。TECTA遺伝子変異が同定されれば、重度難聴や聾になる可能性は少ないことを説明できる。しかし、実際に中音障害型の難聴例において本遺伝子変異が認められる頻度は多くはない。

**SLC26A4 遺伝子**：SLC26A4は、非症候群性常染色体劣性遺伝性難聴とPendred

症候群の原因遺伝子である。Pendred 症候群は先天性難聴に甲状腺腫を合併するが、甲状腺腫の発症は遅発性であるため非症候群性遺伝性難聴と考えられていたものが、後に Pendred 症候群と診断されることもある。最も頻度の高い内耳奇形である前庭水管拡大症を合併し、前庭水管拡大症を伴う難聴例における本遺伝子変異同定率は約 70%とされている。従って、CT や MRI にて前庭水管拡大症が認められれば、本遺伝子の遺伝学的検査を行なう。临床上の特徴は、変動性の難聴と反復性の回転性めまいを呈することである。重要なことは、頭部打撲や感冒を契機として難聴が進行しうることである。従って、頭部打撲が生じうるスポーツの禁止を促し、難聴進行を回避しうる点に臨床的意義が認められる。なお、前庭水管拡大症に関連する難聴遺伝子としては、常染色体劣性遺伝性難聴と遠位尿細管アシドーシスの原因遺伝子である *ATP6V1B1*、*ATP6V0A4*、常染色体優性の遺伝性難聴、鰓原性奇形、腎奇形を認める BOR/BO 症候群の原因遺伝子 *EYAI*、*SIX1* がある。*SIX1* 変異例では、腎奇形は認められず、鰓原性奇形としての症候に乏しい場合があるため、非症候群性と考えられる常染色体優性遺伝性難聴例にも本遺伝子解析が有用である。

信州大学において行なわれているインバーダー法による遺伝子診断は、日本人に報告されてきた 10 遺伝子 47 変異を網羅的に解析するものである。診断の正確性、迅速性において極めて意義のある遺伝学的検査となっている。小児に対しては先進医療が適用となり、承認が得られれば他施設においても共同実施施設という形で本遺伝子診断を受けることが可能である。

#### D. 考察

遺伝性難聴の遺伝学的検査は、乳幼児難聴診断の一助となり、難聴の進行や人工内耳手術成績の予後推定、難聴の予防的治療などにおいて有用である。しかし、現状では種々の問題点が認められる。

患者側の現状としては、難聴は必ずしも重篤な疾患ではなく、遺伝学的検査による原因遺伝子の同定が必ずしも難聴の直接的治療につながらないこともあるため、必ずしも積極的に検査を希望しない。このため発端者以外の家族構成員からの DNA が得られないことも多く、新規の variant が同定された際に変異か否かの鑑別が困難となる。また、耳鼻咽喉科疾患全体としてみれば遺伝性難聴は少なく、本疾患の診療に慣れている医師は多くはない。この点で、遺伝性疾患の診療や実際に遺伝学的検査を依頼する際に、医療倫理の問題が生じる可能性がある。また、遺伝学的検査は難聴の診断に必須のものではないとして、遺伝学的検査に否定的な見解をもつ医師も存在すると考えられる。

遺伝学的検査を施行する側の現状としては、数多くの難聴遺伝子が同定されており、全ての難聴遺伝子の解析は困難であることが挙げられる。先天性難聴例では *GJB2* 変異が高率に同定されるが、常染色体優性遺伝性難聴では特徴的な聴覚検査所見を示さないことが多いため原因遺伝子が同定される頻度は低くなる。一方、信州大で開始されたインバーダー法による難聴遺伝子変異の網羅的解析は、検査の正確性、迅速性の点でも極めて有用である。しかし、本検査法では既知の 43 変異のみを対象としているため、その他多数存在すると考えられる難聴遺伝子変異の同定はできない。従って、遺伝性難聴の遺伝学的手法による診断を効果的

に行なうためには、従来からの方法を併用し日本人に認められる新規遺伝子変異を同定し、臨床所見の特徴を明らかにしていく必要がある。

#### E. 結論

遺伝性難聴に対する遺伝学的検査は臨床的に有意義であるが、対象となる原因遺伝子が多岐にわたるため変異同定率は高くないのが現状である。診断を効果的に行なうためにも、日本人に認められる新規変異を数多く同定する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 学会発表

1. 野口佳裕、他. SLC26A4、SIX1、ATP6V1B1 変異による前庭水管拡大症の聴平衡覚所見. 第 55 回日本人類遺伝学会、2010 年 10 月 29 日、大宮
2. Noguchi Y, et al. Audiovestibular findings in a branchio-oto syndrome patient with *SIX1* mutation. *Collegium Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum*. August 25, 2010, Budapest,

Hungary.

#### 論文報告

1. Abe S, Noguchi Y, et al: What do patients with hereditary deafness think of genetic studies? *Auris Nasus Larynx*, 37, 422-426, 2010.
2. Yashima T, Noguchi Y, et al: Novel ATP6V1B1 mutations in distal renal tubular acidosis and hearing loss. *Acta Otolaryngol*, 130, 1002-1008, 2010.
3. Ito T, Noguchi Y, et al: Hereditary Hearing Loss and Deafness Genes in Japan. *J Med Dent Sci*, 57, 1-10, 2010.
4. Kato T, Nishigaki Y, Noguchi Y, et al: Extensive and rapid screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss. *J Hum Genet* 55, 147-154, 2010.
5. Fujikawa T, Noguchi Y, et al: Additional heterozygous 2507A>C mutation of *WFS1* in progressive hearing loss at lower frequencies. *Laryngoscope*, 120, 166-171, 2010.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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）  
（総括・分担）研究報告書

家族性腫瘍の遺伝学的検査の提供体制に関する研究

研究代表者又は研究分担者：古川 洋一 東京大学医科学研究所教授

研究要旨

22年度は(1) 国内の遺伝子検査体制の把握、(2) MLPA解析法の導入状況調査、(3) 新たな遺伝子解析法の開発、に絞って研究を推進した。(1)国内の遺伝子検査体制の把握では、大手遺伝子検査会社4社において家族性大腸腺腫症、Lynch症候群、Cowden病、遺伝子乳癌卵巣癌、Li-Fraumeni症候群、多発性内分泌腫瘍I型、多発性内分泌腫瘍II型、神経線維腫症II型、Wilms腫瘍、von Hippel-Lindau症の遺伝子解析が可能であった。しかしながら、Peutz-Jeghers症候群や遺伝性胃癌、Gorlin症候群など頻度の低い家族性腫瘍については、その有用性が明らかにあるにもかかわらず、国内の会社で遺伝子検査は行われていなかった。(2)MLPA解析法は、4社のうち1社のみしか導入しておらず、普及率は低かった。(3) 新たな遺伝子解析法の開発では、Lynch症候群の新たな原因として報告された *TACSTD* 遺伝子変異をスクリーニングするシステムを樹立した。また、胃癌を含めた改訂アムステルダム基準を満たした日本人大腸癌患者121例の中で、ミスマッチ修復遺伝子に異常がなかった39例中2例に、同遺伝子の異常を発見した。

研究分担者：古川 洋一  
東京大学医科学研究所  
臨床ゲノム腫瘍学分野・教授

A. 研究目的

本研究の目的は、日本における家族性腫瘍に対する遺伝子検査体制の整備と検査の普及を通じて、遺伝性腫瘍が疑われる患者ならびにその近親者の健康増進と福祉に貢献することを目指している。その為に、まず遺伝子検査体制を把握するとともに、その実施状況、今後必要とされる遺伝子検査の把握、新たな遺伝子解析方法の開発・導入、検査対象者を効果的に発見する為の方法の開発、検査費用削減の為の改善策、そして検査の対費用効果の検討を行った。

B. 研究方法

22年度は(1) 国内の遺伝子検査実施体制の把握、(2)MLPA解析法の導入状況調査、(3) 新たな遺伝子解析法の開発、に絞って研究を推進した。

(1) 遺伝子検査体制の把握では、国内の遺伝子検査会社の手4社に対して、家族

性腫瘍に対する遺伝子検査実施体制・受託状況に関するアンケート調査を行った。具体的には、原因遺伝子が同定されている主要な家族性腫瘍疾患（家族性大腸腺腫症、MYH関連大腸腺腫症、Lynch症候群、Peutz-Jeghers症候群、若年性ポリポーシス、Cowden病、遺伝子乳癌卵巣癌、Li-Fraumeni症候群、遺伝性網膜芽細胞腫、遺伝性胃癌、多発性内分泌腫瘍症I型、多発性内分泌腫瘍症II型、神経線維腫症I型、神経線維腫症II型、Wilms腫瘍、von Hippel-Lindau症、Gorlin症候群、家族性黒色腫、色素性乾皮症、多発性外骨腫）について、検査体制の有無、受託実績の有無、解析方法、年間受託件数、費用を問い合わせた。ただし、受託件数・費用に関しては無回答でも可とした。

(2) 新たな遺伝子解析方法の導入状況では、上記の4社での各原因遺伝子解析における Multiplex Ligation Probe Amplification (MLPA) 解析の導入状況を調査した。

(3) 新たな遺伝子解析方法の開発では、

Lynch症候群の原因として報告された新たな異常メカニズムについて、検査法の開発および日本人における異常の検討を行った。解析方法としては、報告された *TACSTD* 遺伝子のエクソン欠失を同定するため、まずスクリーニングの為に定量的PCR法の樹立を試みた。欠失が報告されているエクソン9のコピー数を測定する為に、TaqManプローブおよびプライマーを作製し、定量的な解析が可能であるか検討した。さらにエクソン7およびエクソン8についても、定量的PCR解析法を樹立した。日本人Lynch症候群患者における *TACSTD* 遺伝子の欠失の有無を調べる為、遺伝性腫瘍が疑われる大腸癌患者で、大腸癌研究会の「HNPCC（遺伝性非ポリポーシス大腸がん）遺伝子解析プロジェクト」においてLynch症候群の原因遺伝子の解析をすでに行い、原因遺伝子 *MSH2*、*MLH1*、*MSH6* に異常を認めなかった患者の genomic DNA を用いて、*TACSTD* 遺伝子のエクソン9のコピー数減少の有無をTaqMan法でスクリーニングした。

#### （倫理面への配慮）

本研究はヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して行われた。本研究計画は、東京大学医科学研究所ゲノム倫理審査委員会の承認を得て行われた（承認番号12-21-0903）。解析に用いた検体は、「HNPCC（遺伝性非ポリポーシス大腸がん）遺伝子解析プロジェクト」に参加した患者のうち、検体の2次利用に同意した患者のサンプルを用いた。患者にはLynch症候群の原因遺伝子解析を行うことについて前プロジェクトで説明がなされ、インフォームドコンセントが得られた患者のDNAの中から、遺伝子異常が認められなかったDNAが解析された。

#### C. 研究結果

- (1) 遺伝子検査体制調査では、家族性大腸腺腫症、Lynch症候群、Cowden病、遺伝子乳癌卵巣癌、Li-Fraumeni症候群、多発性内分泌腫瘍I型、多発性内分泌腫瘍II型、神経線維腫症II型、Wilms腫瘍、von Hippel-Lindau症については、4社のうち少なくとも1社で検査体制が整っていた。しかしMYH関連大腸腺腫症、Peutz-Jeghers症候群、若年性ポリポーシス、遺伝性網膜芽細胞腫、遺伝性胃癌、神経線維腫症I型、Gorlin症候群、家族

性黒色腫、色素性乾皮症、多発性外骨腫については、これら4社に検査体制はなかった。検査受託状況の結果では、検査体制のある遺伝子検査のすべてで受託実績があった。年間受託件数については4社のうち2社から回答が得られたが、残る2社からは得られなかった。

- (2) MLPA解析の導入状況では、4社のうち1社のみが本解析法を導入していた。対象とする遺伝子検査は、家族性大腸腺腫症、Lynch症候群、遺伝子乳癌卵巣癌、多発性内分泌腫瘍I型、多発性内分泌腫瘍II型であった。
- (3) 新たな遺伝子解析では、Lynch症候群の原因として報告された新たな *TACSTD* 遺伝子異常について解析を行った。まず欠失が報告された *TACSTD* 遺伝子のエクソン9について定量的PCRを行った。その結果、原因遺伝子 *MSH2*、*MLH1*、*MSH6* に異常を認めなかった39例中2例で、欠失を疑わせるPCR産物の減少を認めた。そこで周辺のエクソン7およびエクソン8についても定量的PCRを行い、2例のうち1例はエクソン8にも異常を認めた。残る1例はエクソン9のみの異常であった。これら2症例の欠失を確認し欠失領域を同定する為に、long-range PCRを行った。イントロン7、8内に複数のforward primer、3' -flanking領域に複数のreverse primerを作成し、Nested PCRで増幅可能領域の検出を試みた。その結果2症例とも欠失があるアレルの増幅が可能であり、得られたPCR産物の解析から欠失領域の同定に成功した。

#### D. 考察

- (1) 遺伝子検査体制調査から、主要な家族性腫瘍の遺伝子検査が国内の検査会社で行えることが判明した。しかしながら、Peutz-Jeghers症候群や遺伝性胃癌、Gorlin症候群など、腫瘍のサーベイランスと早期発見・早期治療により、患者や未発症変異保持者の予後を改善できる疾患であるにもかかわらず、これらの疾患に対する検査体制は国内検査会社になかった。これら3疾患は検査を必要とする患者がいるにもかかわらず、海外の検査会社に依頼するか、あるいはこれら疾患の研究を行っている大学等の研究室への依頼をせざるを得ない状況である。ちなみにPeutz-Jeghers症候群は我々の研究室（東大医科学研究所）、遺

伝性胃癌は浜松医科大学病理学第一講座（梶村春彦教授）、Gorlin症候群は北里大学医学部分子遺伝学講座（宮下利之教授）で、研究として遺伝子解析が行われている。その他の研究室でも遺伝子検査が行われているかもしれないが、今後は持続的な検査体制の維持、検査の品質保証、得られた遺伝子解析の臨床応用を考慮した体制構築への支援が必要である。

- (2) MLPA解析は、導入している会社は1社のみと少なかった。日本人のLynch症候群の遺伝子解析の結果では、遺伝子異常が判明している患者のうち約27%がMLPA解析で見つかった。このことは、シーケンスによる配列解析だけでは、遺伝子異常を有する患者のうち、3割弱の患者を見逃すことになることを示唆している。したがって今後は、本解析方法の導入促進ならびに、遺伝子異常における大きな領域の欠失・増幅の存在についての啓発活動が大切である。
- (3) Lynch症候群における *TACSTD* 遺伝子の解析では、これまで原因として広く知られているミスマッチ修復遺伝子の他に、*TACSTD* 遺伝子の異常が日本人のLynch症候群の発症に関与していることが明らかとなった。頻度では、アムステルダム基準に胃癌を加えた基準を満たす患者のうち121例のうち、ミスマッチ修復遺伝子に異常が見つからなかった39症例中2症例と少ないながら、これらの2症例では明らかに遺伝性を疑わせる家族歴が存在した。したがって今後ミスマッチ修復遺伝子異常を認めない症例では、本遺伝子のスクリーニングの導入も検討されるべきであると考えられる。この2症例の異常はその欠失領域が異なっていた為、確認の為に異なるPCRプライマーによる増幅が必要であった。今後新たな *TACSTD* 遺伝子異常が発見された場合にも、確認の為にプライマーの設計は症例に応じて試みなくてはならないことが示唆された。 *TACSTD* 遺伝子のエクソン9の欠失は、転写産物のポリアデニレーションができない為に、下流に存在する *MSH2* 遺伝子のエクソンにスプライスし、2つの遺伝子を結合する異常な転写産物ができ、正常な *MSH2* タンパクはできないことが報告されている。今回異常が同定された2症例のうち腫瘍組織の検討が可能であった1例でも、免疫染色の結果

*MSH2* タンパクの発現が減少しており、以前の報告に一致していた。したがって、腫瘍サンプルの免疫染色を併用するは、疑われる症例の選別に有効であることが示唆された。

#### E. 結論

本研究のアンケート調査により、家族性腫瘍に対する国内の遺伝子検査会社における検査体制が明らかになった。国内の検査会社で行われていない遺伝子検査もあり、今後どのように整備していくか検討が必要である。また新たな遺伝子解析法の導入、新規の遺伝子検査の開発についても、課題が残されている。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Nozawa H, Yamada Y, Muto Y, Endo J, Asakage M, Oka T, Furukawa Y, Arai M. Double primary adenocarcinomas of the jejunum and descending colon with lung metastases presenting rare immunohistochemical phenotypes: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 22:228-33, 2010.
- (2) Yamaguchi K, Sakai M, Shimokawa T, Yamada Y, Nakamura Y, Furukawa Y, C20orf20 (MRG-binding protein) as a potential therapeutic target for colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 102:325-31, 2010.
- (3) Inoue M., Senju S., Hirata S., Ikuta Y., Hayashida Y., Irie A., Harao M., Imai K., Tomita Y., Tsunoda T., Furukawa Y., Ito T., Nakamura Y., Baba H., Nishimura Y. Identification of SPARC as a candidate target antigen for immunotherapy of various cancers. *International Journal of Cancer.* 127: 1393-1403, 2010.
- (4) Stefanou N, Papanikolaou V, Furukawa Y, Nakamura Y, Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through

modulation of human telomerase reverse transcriptase. BMC Cancer. 10(1):442, 2010,

- (5) Yamamoto K, Ishida T, Nakano K, Yamagishi M, Yamochi T, Tanaka Y, Furukawa Y, Nakamura Y, Watanabe T. SMYD3 interacts with HTLV-1 Tax and regulates sub-cellular localization of Tax. Cancer Science 102: 260-266, 2011.

2. 学会発表

- (1) 平成22年度 日本衛生検査所協会 関東甲信越支部 学術研究発表会

(2010年11月25日, グランドアーク半蔵門)

「*TACSTD1*遺伝子の異常による遺伝性非ポリポーシス大腸がん(HNPCC)」(共同発表者)

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

### Ⅲ. 市民公開講座・パネルディスカッション



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 研究報告書

市民公開講座「わが国における、効果的な遺伝子診断の提供システムの在り方」

研究分担者：斎藤 加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

研究分担者：青木 正志 東北大学医学部附属病院神経内科

研究協力者：市川 弥生子 東京大学医学部附属病院神経内科

### 研究要旨

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」をテーマに市民公開講座を開催した。以下の点についての講演が行われた。①本研究の目的・概要。②行政の立場から本研究に望む点。③わが国の遺伝子診断の現状調査結果。④海外の現状調査結果、⑤患者・家族の立場から望む点。同時に行われたパネルディスカッションにおいて、幅広い討議が行われた。

#### A. 目的

本研究の概要・目的、わが国における遺伝子診断の現状調査結果、欧米諸国における遺伝子診断提供体制についての調査結果を公開するとともに、行政、患者等の遺伝子診断の提供システムに関与する立場を含め、市民公開講座を開催し、わが国における効果的な遺伝子診断提供システム構築に向けての公開討論を開催した。

#### B. 市民公開講座プログラム及び概要

平成23年2月5日、東京国際フォーラムで、「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」と題する市民公開講座を開催した。

前半（講演）：

1. 遺伝子診断の提供システムのあり方（辻省次、研究代表者、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、研究分担者、東北大学遺伝病学）
4. 海外の動向について（小崎健次郎、研究分

担者、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（パネルディスカッション）：

斎藤加代子（分担研究者）、青木正志（分担研究者）の司会のもとに、パネラーとして、全半プログラム講演者に浅井文和氏（朝日新聞科学医療グループ 編集委員）に加わっていただき、フロアの参加者とともに幅広い討議を行った。

#### C. 講演概要

1. 遺伝子診断の提供システムのあり方（辻省次、研究代表者、東京大学神経内科）：本研究の目的、概要をしめした（総括研究報告参）。
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）：難治性疾患克服事業の目的、わが国における診療に関わる許認可等の制度の概要、行政の立場からの本研究に望む点を講演した。
3. 遺伝子診断に関する現状の問題（松原洋一、

研究分担者、東北大学遺伝病学): 遺伝子診断に関する現状調査の結果の報告を行った(分担研究報告)。

4. 海外の動向について(小崎健次郎、研究分担者、慶応義塾大学小児科): 海外調査の結果の報告を行った(分担研究報告)。
5. 小児難病支援全国ネットワーク(平岡 まゑみ、認定 NPO 法人難病のこども支援全国ネットワーク): 検査を受ける患者の立場からの意見、要望を提起した。遺伝子診断が、診断のみで終わるのではなく、孤独感、疎外感等に苛まれがちな稀少性疾患の患者及びその家族との共感に基づく、全人的な医療、介護、福祉の充実、情報共有という枠組みで、遺伝子診断の提供を考える必要性を提起した。

#### D. パネルディスカッション

パネルディスカッションが行われ、以下のように幅広い討議が行われた。

##### 1. 遺伝学的検査の現状と問題;

- ① 個々の疾患の対象数は少ないが、疾患の種類が多い。
- ② 検査を依頼できる施設は限定されている。
- ③ 複数の施設で提供されている検査項目は特定の疾患で、「オンリーワン」が多い。
- ④ 染色体検査は、外注検査として広く行われている。現在、国内で染色体検査ができるのは 38 施設のみで、人材確保が困難である。
- ⑤ 出生前診断は海外に委託せざるを得ない現状である。
- ⑥ 保険でカバーされている遺伝学的検査が少ない。遺伝学的検査は主に研究室で行われており(循環器、神経、小児科領域など)、保険収載されているものについても、必ずしも、一般の医療機関が利用できるような形では保険診療が利用されていない。

##### 2. 大学など研究機関の研究室での問題:

- ① 主に研究費で遺伝学的検査が行われており、

研究費が切れると検査提供が困難となる。

- ② 遺伝学的検査の担当者は教員・医員・院生、技術補佐員が行っていることが多く、人員確保困難である。
- ③ 「もはや研究対象でない」、「費用が負担できない」などの理由が、検査提供が中止されている主な理由となっている。
- ④ 検体数も少なく精度保証に問題がある。

##### 3. 技術的な問題点:

- ① 同じ臨床病型でも多数の原因遺伝子がある場合は、労力、コストの点で負担が大きい。
- ② 原因遺伝子のエクソンが多いと労力とコストが大きい。
- ③ 新規変異について、病的かどうか見極めるのが難しいことがある(特にミスセンス変異)。
- ④ 難病では、1例1例診断の確定が望まれ、確定診断には、遺伝子検査の感度をあげる必要があるが、コストとのバランスが難しくなる。
- ⑤ 研究室に依頼した場合、“turn-around time”が明確でない。
- ⑥ 研究室で行っている遺伝学的検査の標準化、第三者外部評価システムが必要である。

##### 4. 診療面の課題:

- ① 遺伝子検査が治療の設計に結び付く疾患が含まれている(癌、循環器、小児科領域、ミトコンドリア疾患など)。
- ② 神経疾患は遺伝的異質性がみられる疾患が多く、遺伝子検査は確定診断に重要な役割を果たしている。
- ③ 遺伝性腫瘍では遺伝子検査により、適正なサーベイランスで発症を予防していくことが可能である。遺伝子検査を受けることにより、発症を予防で、医療経済効果はある。治療法がある疾患でも家族への配慮から、遺伝子検査を希望しない場合もある。遺伝子検査を希望しない理由として、遺伝子検査費用が高額(BRCA1/2あわせて40万円)ということもある。医師の理解が不十分ということもある。

- ④ 染色体分析を行える医師も少ない。事前検討なしでの染色体検査依頼も少なくない。依頼した医師が検査結果の解釈について、検査した研究室に問い合わせが来ることも多く、研究室にとって負担となっている。
- ⑤ 遺伝子検査にも、偽陰性の問題の問題がある。従来の検査も行った上で遺伝子検査という流れになるのではないか。
- ⑥ ミトコンドリア疾患で核遺伝子の検査は解析対象となる遺伝子の種類が多くて労力を要する。生化学的検査やミトコンドリアDNAの欠失のパターンなど、ある程度、病因遺伝子の候補をリストアップできる場合は、検査対象を絞り込めるが、そうでないと解析は困難である。ミトコンドリアDNAの解析にしても、現在、変異頻度の高いものに限ってみているような状況である。将来的には全周検査が望まれる。

#### 5. 患者家族側からみた難病医療への提言:

- ① 確定診断の後の総合的なフォローアップが重要である。診断がついたあと、それっきりというのは耐え難い。治療法がない場合でも、今できることは何かを知りたい。
- ② 稀少性疾患の場合、医師も診療経験が乏しく不十分な理解ことが多い。遺伝カウンセラーを含めたコメディカルのスタッフの力が重要である。稀少性疾患の患者の家族は孤独な戦いを強いられることが多い。
- ③ 患者側もわかりあえるような情報が流れていく仕組みを作ってほしい。

#### 6. 検査会社側の状況と問題点:

- ① 特許、検体のデリバリー、検査の質保証の問題がある。
- ② 特許の実情として、BRCA1, 2についてはファルコはライセンスを有し、遺伝カウンセリングを提供できる施設に対しては、費用を安くしている。費用的にはアメリカ国内より日本のほうが安いという現状もある。
- ③ 検査会社としては、コストパフォーマンスの問

題もあり、検体数(筋ジストロフィー程度の数)がないと検査項目として成立しない。

- ④ 検査会社同志の競争が激しい。保険点数が上がっても、請求費用を上げにくい状況もある(染色体検査関連)。
- ⑤ 検査会社としては、症例数がすくなくともコストが確保できれば、遺伝子検査を続けていくことはできる。

#### 7. 諸外国における状況:

- ① イギリス、欧州(EU)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者が連携して遺伝学的検査にあたっている。遺伝学的検査の費用は、イギリスではNHSがすべて支払っている(国費)。フランスも公費で支払われている。イギリスではNHSが740遺伝子についての検査を正式な遺伝学的検査として認めている。イギリスでは6か所のregional genetic centreで遺伝学的検査を請け負っている。患者にとって、どの遺伝子検査が必要かは、regional genetic centreが検討した上で行われる。EUでは、遺伝学的検査は質の高いヘルスケアを考え、各国が協力して稀少性疾患に取り組んでいる。EUでも専門のセンターがあり、遺伝学的検査のコンサルトを含めて集中的に遺伝子診断を行っている。コミッショナー的な役割も果たし、安易な検査依頼を増やさず、適切な検査を行うようにしている(UK GTN assessment and prioritisation)。EUでは、どこでどの遺伝学的検査を行っているかわかる情報サイト(Orphanet)も組織的に運営されている。
- ② アメリカのGene Dxは、民間会社であるが、120人のスタッフで、200種類の遺伝学的検査を行っている。基本的に、コストは患者(民間保険)にチャージしている。検体の取り違えを避けることが絶対なので、匿名化はしない。インフォームドコンセントのあり方、説明文書などはわが国でも参考になる。DNA抽出、

PCR など、個別に積算をするコストの積算方法は参考になるところが多い。

#### 8. 行政の観点:

- ① 行政は稀少難治性疾患の克服を積極的に支援していくというのが基本的な考えである。
- ② 難治性疾患克服事業としては、社会保障・社会保険という側面と研究という側面がある。遺伝診断の提供に関して、行政という立場からは、柱は何か、何をしていくかの論点整理が必要である。
- ③ 行政としては、遺伝学的検査に関連して、今後の対策としてどのような柱をたてていけば良いか現時点では定まっていない。
- ④ この研究班によって提言されることを期待している。行政としては、どういう遺伝学的検査が必要なのか、どういう体制が必要なのかを知りたい。

#### 9. わが国の現状と今後:

- ① わが国では、多項目の遺伝学的検査がおこなわれ、各施設とも少項目を少数提供しており効率が悪い。
- ② 研究室および検査会社においては、コストおよび人材面が、遺伝学的検査を継続していく上での障壁となっている。コストへの担保が必要である。
- ③ 日常診療に必要な遺伝子検査、将来的に継続が必要な検査は保険診療をベースにしていくのがのぞましいが、現在、保険収載されている遺伝子検査においても、必ずしも保険が利用されていない。
- ④ わが国としては、欧州のネットワーク型の遺伝学的検査提供システムが合っているのではないか。
- ⑤ 行政、アカデミア、企業、患者団体がネットワークをつくり、効果的な遺伝学的検査を提供するシステムを構築していく必要と考えられる。
- ⑥ コミッショナー的役割を担うところが必要であ

る。

- ⑦ 患者はコーディネーターが入ることによって吟味された遺伝子検査を受け、専門的な立場からの解釈を伴った検査結果が提供され、診療面で適切なフォローをうけることができる体制を構築することが望まれる。
- ⑧ 企業(検査会社)も、臨床遺伝学的専門的立場からのサポート体制があると検査を行いやすくなる。
- ⑨ アカデミアと検査会社とのネットワークは重要である。
- ⑩ 遺伝学的検査の精度保証は重要な問題である。アメリカでは Clinical Laboratory Improvement Amendments in USA (CLIA)があるが、我が国では遺伝子検査の精度保証についての体制が確立していない。外部評価で認定された検査施設に資金を出すようなことも必要ではないかと考えられる。
- ⑪ 遺伝子診断の提供システムのあり方を議論していく上では、国民に開かれた透明性を確保しておくことが重要で、報道・メディアはそれらを支援する役割を持っている。

#### E. まとめ

本研究の目的・概要、わが国における遺伝子診断の現状調査結果、海外の現状調査結果の報告及び、行政並びに患者の立場からの講演およびパネルディスカッションで構成した市民公開講座を開催し、わが国における効果的な遺伝学的検査検査提供システムもあり方についての幅広い議論が行われた。

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松原洋一	先天代謝異常症の理解	千代豪昭	遺伝カウンセラーのための臨床遺伝学講義ノート	オーム社	東京	2010	80-102
後藤雄一	ミトコンドリア遺伝病		遺伝子診断学、第2版	日本臨床	東京	2010	27-35
野口佳裕	急性低音障害型感音難聴	小川 郁	よくわかる聴覚障害 難聴	永井書店	大阪	2010	167-173

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, and Tsuji S.	<i>TRPM7</i> is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan.	Am. J. Med. Genet.	153B	310-313	2010
Mitsui J, Fukuda Y, Azuma K, Tozaki H, Ishiura H, Takahashi Y, Goto J, and Tsuji S.	Multiplexed resequencing analysis to identify rare variants in pooled DNA with barcode indexing employing next-generation sequencing Running Title: Multiplexed resequencing analysis of pooled DNA.	J. Hum. Genet.	55	448-455	2010
Tsuji S.	Genetics of neurodegenerative diseases: insights from high-throughput resequencing.	Hum. Mol. Genet.	19	R65-70	2010
Koike A, Nishida N, Iinoue I, Tsuji S, and Tokunaga K.	Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population.	J. Hum. Genet.	55	91-96	2010
Yoshida M, Takahashi Y, Koike A, Fukuda Y, Goto J, and Tsuji S.	A variation database for amyotrophic lateral sclerosis.	Human Mutation	31	875-884	2010

Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Tomiyama H, Ishikawa S, Yoshino H, Minami N, Smith DI, Lesage S, Aburatani H, Nishino I, Brice I, Hattori N, and Tsuji S.	Mechanisms of genomic instabilities underlying two common fragile site-associated loci, PARK2 and DMD, in germ cell and cancer cell lines.	Amer J Hum Genet	87	75-89	2010
Yamada K, Miura K, Harara K, Suzuki M, Nakanishi K, Kumagai T, Ishihara N, Yamada Y, Kitawano R, Tsuji S and Wakamatsu N.	A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations.	BMC Medical Genetics	11	171	2010
Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozawa N, Takano H, Onodera O, Nishizawa M, Aubourg P and Tsuji S.	Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3 and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes.	Neurogenetics	12	41-50	2011
Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S.	A Japanese family of posterior column ataxia with retinitis pigmentosa with a novel mutation in FLVCR1.	Neurogenet			(in press)
Yokoseki A, Ishihara T, Koyama A, Shiga A, Yamada M, Suzuki C, Sekijima Y, Maruta K, Tsuchiya M, Date H, Sato T, Tada M, Ikeuchi T, Tsuji S, Nishizawa M and Onodera O.	Genotype-phenotype correlations in early onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminaemia.	Brain			(in press)
Matsukawa T, Wang X, Liu R, Onuki Y, Kubota A, Hida A, Kowa H, Fukuda Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Aoki S, Takizawa T, Shimizu J, Goto J, Proud CG and Tsuji S.	Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5.	Neurogenet			(in press)
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

Ohtake A, et al.	Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome	J Pediatr Hematol Oncol	Online		2010
Komatsuzaki S, et al.	<i>SHOC2</i> mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies	J Hum Genet	55	801-809	2010
Aizaki K, et al.	Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination	Brain & Development	33	166-169	2011
Kamada F, et al.	A genome-wide association study identifies <i>RNF213</i> as the first Moyamoya disease gene	J Hum Genet	56	34-40	2011
Ohashi H, et al.	Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion	Am J Med Genet			In press
斎藤加代子	保因者診断と遺伝カウンセリング	日本臨床 遺伝子診療学 第2版	68	183-188	2010
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	16(6)	13-15	2010
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	31(2)	131-135	2011
宮下俊之, 桐生麻衣子, 斎藤加代子, 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	11(1)	14-18	2011
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



Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T.	Japan Elaprase (R) Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II)	Mol Genet Metab.	J a n (1)	18-25	2010
Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I, Iizuka T, Sasagawa T, Shimada Y, Demura S, Murakami H, Kawahara N, Okuyama T, Iwasa K, Yamada M.	Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-l-iduronidase gene.	J Neurol Sci.	Dec 20. [Epub ahead of print]		2010
Hayashi S, Imoto I, Arizumi Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Arae ki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Koshino T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Ch	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies	J Hum Genet	Oct 28 [Epub ahead of print]		2010
奥山 虎之	ライソゾーム病の診断: わが国のライソゾーム病の病因、病態、診断、治療	血液フロンティア	20	561-564	2010
奥山 虎之 小須賀 基通	先天代謝異常症の遺伝学・遺伝相談	小児科臨床ピクシス 見逃せない先天代謝異常	23	197-201	2010
後藤雄一	ミトコンドリア病	日本医師会雑誌	139	589-592	2010
Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS.	Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective	Proc Natl Acad Sci USA	107	18410-18415	2010
Mimaki M, Hatakeyama H, Komaki H, Yokoyama M, Arai H, Kirino Y, Suzuki T, Nishino I, Nonaka I, Goto Y.	Reversible infantile respiratory chain deficiency: a clinical and molecular study.	Ann Neurol	68	845-854	2010
Suzuki N, Aoki M, Warita H, et al.	FALS with FUS mutation in Japan with early onset, rapid progress and basophilic inclusion.	J Hum Genet	55	252-4	2010

Maruyama H, Aoki M, Kawakami H.	Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis.	Nature	465	223-6	2010
Hayashi S, Ohsawa Y, Takahashi T, Suzuki N, Okada T, Rikimaru M, Murakami T, Aoki M,	Sunada Y. Rapid screening for Japanese dysferlinopathy by fluorescent primer extension.	Intern Med	49	2693-6,	2011
小野寺理	遺伝子診断は誰のためか	日本遺伝カウンセリング学会誌	第31巻2号	87-91	2010年
Morita H, et al	Sarcomere gene mutations in hypertrophy and heart failure	J Cardiovasc Transl Res.	3	297-303	2010
Ogawa N, Imai Y, Morita H, et al	Genome-wide association study of coronary artery disease.	Int J Hypertens		Article ID 790539	2010
Tsuruta D, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Imanishi H, Mizuno N, Sowa J, Kobayashi H, Ishii M, Kurokawa I, Shimizu H	Three-base deletion mutation in c.120_122delGTT in ATP2A2 leads to the unique phenotype of comedonal Darier disease.	Br J Dermatol	162	687-689	2010
Shinkuma S, Akiyama M, Inoue A, Aoki J, Natsuga K, Nomura T, Arita K, Abe R, Ito K, Nakamura H, Ujiiye H, Shibaki A, Suga	Prevalent LIPH founder mutations lead to loss of P2Y5 activation ability of PA-PLA1alpha in autosomal recessive hypotrichosis.	Hum Mutat	31	602-610	2010
Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, Nampoothiri S, Mampilly T, Sunitha V, Shimizu H	An Indian family with Sjogren-Larsson syndrome caused by a novel ALDH3A2 mutation.	Int J Dermatol	49	1031-1033	2010
Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagi T, Kosaki R, Saha H, Akiyama M, Shi	A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing	Exp Dermatol	20	74-76	2010

Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Arita K, Nakamura H, Ohyama M, Osaka H, Kambara T, Hirako Y, Shimizu H	Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex	Hum Mutat	31	E1687-1698	2010
Natsuga K, Nishie W, Arita K, Shinkuma S, Nakamura H, Kubota S, Imakado S, Akiyama M, Shimizu H:	Complete paternal isodisomy of chromosome 17 in junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia	J Invest Dermatol	130	2671-2674	2010
Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Tabata N, Yamada M, Shimizu H	Partially disturbed lamellar granule secretion in mild congenital ichthyosiform erythroderma with ALOX12B mutations	Br J Dermatol	163	201-204	2010
Ohno K, Noguchi Y*, Kawashima Y, Yagishi T, Kitamura K	Secondary hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in the subacute and chronic phases	J Med Dent Sci	57	127-132	2010
伊藤 卓*, 野口佳裕, 大野十央, 喜多村 健	特発性両側性感音難聴の検討 - 孤発例と家族例の違い	Audiology Japan	23 (2)	150-157	2010
Abe S, Noguchi Y*, Kitamura K	What do patients with hereditary deafness think of genetic studies?	Auris Nasus Larynx	37	422-426	2010
Yashima T, Noguchi Y*, Kawashima Y, Rai T, Ito T, Kitamura K	Novel ATP6V1B1 mutations in distal renal tubular acidosis and hearing loss	Acta Otolaryngol	130	1002-1008	2010
Ito T*, Noguchi Y, Yashima T, Ohno K, Kitamura K	Hereditary Hearing Loss and Deafness Genes in Japan	J Med Dent Sci	57	1-10	2010
Kato T, Nishigaki Y, Noguchi Y, Ueno H, Ito T, Kimura Y, Kitamura K, Tanaka M*	Extensive and rapid screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss	J Hum Genet	55	147-154	2010

Fujikawa T, Noguchi Y*, Ito T, Takahashi M, Kitamura K	Additional heterozygous 2507A>C mutation of WFS1 in progressive hearing loss at lower frequencies	Laryngoscope	120	166-171	2010
中村裕之、野口佳裕、喜多村 健	低音障害型感音難聴	JOHNS	26 (12)	1920-1923	2010
野口佳裕	外耳と耳垢 58. ベトベトした耳垢とカサカサした耳垢がありますが、どうして違うのですか？	JOHNS	26 (9)	1358-1359	2010
野口佳裕、喜多村 健	感音難聴とリウマチ性疾患	リウマチ科	44 (2)	248-253	2010
野口佳裕、喜多村 健	耳鳴・難聴	総合臨床	59増	707-711	2010
Nozawa H, Yamada Y, Muto Y, Endo J, Asakage M, Oka T, Furukawa Y, Arai M.	Double primary adenocarcinomas of the jejunum and descending colon with lung metastases presenting rare immunohistochemical phenotypes: a case report.	Eur J Gastroenterol Hepatol	22	228-33	2010
Yamaguchi K, Sakai M, Shimokawa T, Yamada Y, Nakamura Y, Furukawa Y,	C20orf20 (MRG-binding protein) as a potential therapeutic target for colorectal cancer.	Br. J. Cancer	102	325-31	2010
Inoue M., Senju S., Hirata S., Ikuta Y., Hayashida Y., Irie A., Harao M., Imai K., Tomita Y., Tsunoda T., Furukawa Y., Ito T., Nakamura Y., Baba H., Nishimura Y.	Identification of SPARC as a candidate target antigen for immunotherapy of various cancers.	International Journal of Cancer	127	1393-1403	2010