

by the wide expression of the chimeric gene. These structural properties would primarily explain the difference in the expression dosage of chimeric mRNA between the deletion and the inversion types.

It is inferred, therefore, that the duplication type simply increases *CYP19A1* transcription in native *CYP19A1*-expressing tissues, whereas the deletion and the inversion types cause relatively mild and severe *CYP19A1* overexpression in a range of tissues, respectively. These notions would grossly explain why clinical features of affected males and carrier females and endocrine profiles of affected males are apparently milder in the duplication and the deletion types than in the inversion type and why clinical findings were ameliorated with 1 mg/d of anastrozole in the duplication and the deletion types and with 2–4 mg/d of anastrozole in the inversion type. In addition, the different expression pattern between *CYP19A1* and *DMXL2* may explain, in terms of autocrine and/or paracrine effects, why phenotypic features such as gynecomastia tended to be more severe in the deletion type than in the duplication type under similar endocrine profiles.

Furthermore, several findings are notable in this study. First, a similar degree of FSH-dominant hypogonadotropic hypogonadism is present in the three types, with no amelioration of FSH responses to GnRH stimulation after GnRH priming in two cases with the duplication. This suggests that a relatively mild excess of circulatory estrogens, as observed in the duplication and the deletion types, can exert a strong negative feedback effect on FSH secretion, primarily at the pituitary, as has been suggested previously (15–19). Second, although basal T values appear to be mildly and similarly compromised in the three types, age-matched comparison suggests that T responses to hCG stimulation are apparently normal in the duplication and the deletion types and somewhat low in the inversion type. These data, although they remain fragmentary, would primarily be compatible with fairly preserved LH secretion in the three types and markedly increased estrogen values in the inversion type because T production is under the control of LH (1), and excessive estrogens compromise testicular steroidogenic enzyme activity (20, 21). Lastly, although testis volume appears somewhat small, fertility (spermatogenesis) is normally preserved in the three types. This would be consistent with the FSH-dominant hypogonadotropic hypogonadism because FSH plays only a minor role in male fertility (spermatogenesis) (22). Indeed, males with mutations of *FSHR* encoding FSH receptor as well as mice lacking *FSHB* or *FSHR* can be fertile (23, 24).

The results of this study are contrastive to those of the previous studies. In the previous studies, inversions only have been identified, and each inversion is specific to each

family or patient (8). By contrast, in this study, the identical duplication was found in two Japanese families A and B, and the same deletion (subtype 2 in Fig. 5) was shared by three Japanese and one Caucasian families D–F, despite apparent nonconsanguinity. This may be explained by assuming that patients with severe phenotype were preferentially examined in the previous studies, whereas those with the AEXS phenotype were analyzed in this study without ascertainment bias. Furthermore, because phenotypes are milder in the duplication and the deletion types than in the inversion type, this may have permitted the spread of the duplication and the deletion types, but not the inversion type, as the founder abnormalities. This notion predicts that the duplication and the deletion types would be identified by examining patients with mild AEXS phenotype.

In summary, the present study shows that AEXS can be caused by duplications of the physiological promoters and microdeletions of the upstream regions of *CYP19A1* and that phenotypic severity is primarily determined by the tissue expression pattern of *CYP19A1* and the chimeric genes and by structural properties of the fused exons. Most importantly, the present study provides novel models for the gain-of-function mutations leading to human genetic disease.

Acknowledgments

Address all correspondence and requests for reprints to: Dr. Tsutomu Ogata, Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development, 2-10-1 Ohkura, Setagaya, Tokyo 157-8535, Japan. E-mail: tomogata@nch.go.jp.

Present address for T.O.: Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu 431-3192, Japan.

This work was supported by Grants for Research on Intractable Diseases (H22-035 and H22-098) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare; Grants-in-Aid for Scientific Research (B) (20390265) and (S) (22227002) from the Japan Society for the Promotion of Science; and Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (22132004) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology.

Disclosure Summary: The authors have nothing to declare.

References

1. Bhasin S 2008 Testicular disorders. In: Kronenberg HM, Melmed M, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 645–699
2. Bulun SE, Takayama K, Suzuki T, Sasano H, Yilmaz B, Sebastian S

- 2004 Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Semin Reprod Med* 22:5–9
3. Demura M, Reierstad S, Innes JE, Bulun SE 2008 Novel promoter I. 8 and promoter usage in the CYP19 (aromatase) gene. *Reprod Sci* 15:1044–1053
 4. Harada N, Utsumi T, Takagi Y 1993 Tissue-specific expression of the human aromatase cytochrome P-450 gene by alternative use of multiple exons 1 and promoters, and switching of tissue-specific exons 1 in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11312–11316
 5. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, Hsu WT, Schultz RA, Neely K, Bryant M, Bulun SE 2003 Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 348:1855–1865
 6. Binder G, Iliev DI, Dufke A, Wabitsch M, Schweizer R, Ranke MB, Schmidt M 2005 Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 90:484–492
 7. Martin RM, Lin CJ, Nishi MY, Billerbeck AE, Latronico AC, Russell DW, Mendonca BB 2003 Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3027–3034
 8. Demura M, Martin RM, Shozu M, Sebastian S, Takayama K, Hsu WT, Schultz RA, Neely K, Bryant M, Mendonca BB, Hanaki K, Kanzaki S, Rhoads DB, Misra M, Bulun SE 2007 Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet* 16:2529–2541
 9. Tiulpakov A, Kalintchenko N, Semitcheva T, Polyakov A, Dedov I, Sverdlova P, Kolesnikova G, Peterkova V, Rubtsov P 2005 A potential rearrangement between CYP19 and TRPM7 genes on chromosome 15q21.2 as a cause of aromatase excess syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4184–4190
 10. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Lu Q, Yue W, Mitsiades CS, Flor AW, Chrousos GP 1998 The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1348–1357
 11. Bellino FL, Osawa Y 1977 Localization of estrogen synthetase in the chorionic villus fraction after homogenization of human term placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 44:699–707
 12. Kuzmiak HA, Maquat LE 2006 Applying nonsense-mediated mRNA decay research to the clinic: progress and challenges. *Trends Mol Med* 12:306–316
 13. Gu W, Zhang F, Lupski JR 2008 Mechanisms for human genomic rearrangements. *Pathogenetics* 1:4
 14. Castillo-Davis CI, Mekhedov SL, Hartl DL, Koonin EV, Kondrashov FA 2002 Selection for short introns in highly expressed genes. *Nat Genet* 31:415–418
 15. Shaw ND, Histed SN, Srouji SS, Yang J, Lee H, Hall JE 2010 Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1955–1961
 16. Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA 2009 Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res* 72:321–330
 17. Alexander DC, Miller WL 1982 Regulation of ovine follicle-stimulating hormone β -chain mRNA by 17β -estradiol *in vivo* and *in vitro*. *J Biol Chem* 257:2282–2286
 18. Mercer JE, Clements JA, Funder JW, Clarke IJ 1988 Luteinizing hormone- β mRNA levels are regulated primarily by gonadotropin-releasing hormone and not by negative estrogen feedback on the pituitary. *Neuroendocrinology* 47:563–566
 19. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W 2006 In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3324–3328
 20. Moger WH 1980 Direct effects of estrogens on the endocrine function of the mammalian testis. *Can J Physiol Pharmacol* 58:1011–1022
 21. Strauss L, Kallio J, Desai N, Pakarinen P, Miettinen T, Gylling H, Albrecht M, Mäkelä S, Mayerhofer A, Poutanen M 2009 Increased exposure to estrogens disturbs maturation, steroidogenesis, and cholesterol homeostasis via estrogen receptor α in adult mouse Leydig cells. *Endocrinology* 150:2865–2872
 22. Kumar TR, Wang Y, Lu N, Matzuk MM 1997 Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat Genet* 15:201–204
 23. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT 1997 Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 15:205–206
 24. Layman LC, McDonough PG 2000 Mutations of follicle stimulating hormone- β and its receptor in human and mouse: genotype/phenotype. *Mol Cell Endocrinol* 161:9–17

■ 特集 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗

小児固形腫瘍観察研究

大喜多 肇*¹ 瀧本 哲也*² 中澤 温子*³
 藤本 純一郎*⁴ 原 純一*⁵

はじめに

小児固形腫瘍観察研究は、すべての種類の小児固形腫瘍を対象に、①一次登録と中央病理診断、分子診断・臨床情報収集（フォローアップ）による小児固形腫瘍実態把握と、②臨床情報と連結した検体保存を目的としている。小児固形がん臨床試験共同機構（共同機構）と日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会（小児腫瘍組織分類委員会）が共同で実施する研究であり、今後の各臨床試験グループのプロトコルスタディと統一した一次登録、中央診断手順を用いることにより、各グループの独自性を保ちつつ、多施設共同臨床試験における参加施設とデータセンター、中央診断施設の負担を軽減することも目指している。本研究は本年4月に開始したばかりであり、本稿では、小児固形腫瘍観察研究の背景、目的と内容を中心に概略を説明する。

I. 小児固形腫瘍観察研究の背景

小児がんの治療成績は、全体的には向上してきたものの、とくに固形腫瘍には未だ標準治療が確立していない腫瘍も少なくない。また、わが国における小児がん発生数の正確な統計もなく、どのような治療が行われ、治療成績が得られているか、

全体像としてはほとんど把握されていない。近年、全国規模の臨床試験が行われるようになってきたが、臨床試験に参加しない、あるいは、できないケースも少なくなく、とくに臨床試験参加施設であっても、経過が急速で重症な患者が、臨床試験に参加できないケースが多くあることも想定される。また、再発患者については、臨床試験が行われていないことが多いため、わが国における実態はほとんどわかっていない。さらに、小児固形がんのなかでもとくにまれながん種については、臨床試験もなく、治療成績などの情報はほとんどない。したがって、臨床試験に参加した患者だけでなく、不参加の患者や再発患者についても転帰を含む臨床情報を収集するシステムの構築が必要と考えられてきた。

わが国では小児がんの治療施設は十分に集約されておらず、施設ごとの経験患者数は多くない。近年、診断が細分化し、分子診断に対する要求もますます増加している。現実的には、最先端の病理診断や分子診断を、個々の施設レベルで行うことは非常に困難であり、熟練した専門家による中央診断が必要となりつつある。また、今後、分子標的治療をはじめとする新規治療法の開発・導入が期待され、そのためには中央診断後の余剰検体を系統的に収集・保存し、トランスレーショナル研究を推進するためのシステムの構築が不可欠となってきている。

近年、小児腫瘍組織分類委員会のメンバーが中心となり、神経芽腫、横紋筋肉腫、腎腫瘍、小児肝がん、Ewing肉腫ファミリー腫瘍などの臨床研究の中央病理診断を担当してきた。原則として、臨床試験登録症例の中央病理診断を担当してきた

Hajime Okita Tetsuya Takimoto Atsuko Nakazawa

Junichiro Fujimoto Junichi Hara

*1 国立成育医療研究センター小児血液・腫瘍研究部
 [〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1]

*2 同 臨床研究推進室

*3 同 病理診断部

*4 同 臨床研究センター長

*5 大阪市立総合医療センター副院長

が、中央病理診断の結果、臨床試験への適格性がないと判断された症例は、治療経過も追われず、その後の実態がほとんどわからないという問題点があった。また、小児腫瘍組織分類委員会では小児期固形腫瘍の収録事業として、5年間に22施設にて診断された2,053例における種類別頻度の解析を行うなどして、小児固形腫瘍の実態把握に努めてきたが、中央診断とは連携しておらず、経過などの臨床情報も追跡できず、本委員会のみでの活動には限界があった¹⁾。

以上のような現状をふまえ、共同機構と小児腫瘍組織分類委員会が共同して、本研究の策定が進められた。本研究は、すべての種類の小児固形腫瘍（臨床試験参加例、不参加例を含む）に対して、病理診断およびがん種に応じた分子診断を集約化して行い、精度の高い診断のもとに個々の患者ごとの臨床情報の収集とフォローアップによる転帰調査を行い、わが国における小児がんの現状を明らかにすることを主たる目的としている。さらに、中央診断後の余剰検体を患者本人（または代諾者）の同意を得て保存するが、登録やフォローアップと連携することにより臨床情報と連結することを可能とし、小児がんの生物学的特性の解明や診断・治療開発にも利用できることが期待される。さらには、本研究の一次登録および中央病理診断と新規臨床試験の手順統一をはかることにより、参加施設の負担を軽減することも目的としている。また、各小児固形腫瘍研究グループと連携することにより、効率的な臨床試験へのリクルートも目指している。

II. 小児固形腫瘍観察研究の内容

本研究は、すべての小児固形腫瘍を対象とする観察研究である。研究参加施設は、共同機構を構成する6臨床試験グループの参加施設が中心となるが、臨床試験グループに参加していない施設であっても、施設登録を行って参加することが可能である。本観察研究は、一次登録、中央診断と観察研究登録のいわば二階建て構造となっている（図1）。現時点では、一次登録、中央診断の手順は臨床試験グループごとに異なるが、共通の一次登録（共同一次登録）として臨床試験と観察研究

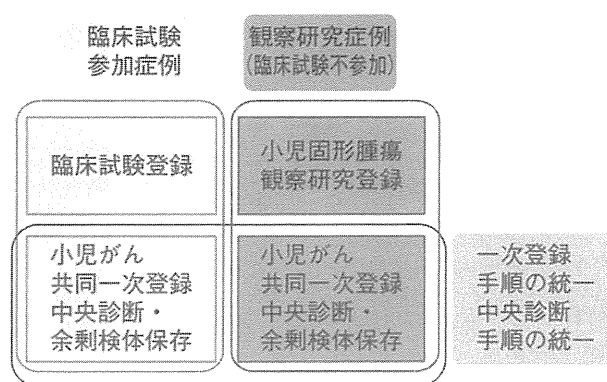


図1 小児固形腫瘍観察研究と臨床試験

の一次登録を同一の方法とする計画である。臨床試験に参加する症例は、共同一次登録後、臨床試験登録を行い（観察研究に登録しない）、臨床試験でフォローアップをうけることになるが、臨床試験に参加しない症例は観察研究に登録し、観察研究のフォローアップをうけることとなる。共通の一次登録を行うことによって、また臨床試験と観察研究で共通の項目をフォローアップすることによって、それぞれの臨床試験グループが、対象とする腫瘍の全体像を把握できるようになる。データの登録、追跡調査は国立成育医療研究センター臨床研究推進室内におく小児固形腫瘍共同データベースセンター（データベースセンター）にて執り行う。

対象疾患：診断時年齢25歳未満の新規発症および再発固形腫瘍患者を対象としている。全種類の小児固形腫瘍患者が対象であり、組織型は問わず、登録時に診断名が確定していなくてもよい。具体的には、神経芽腫群腫瘍、横紋筋肉腫、腎腫瘍、肝腫瘍、骨肉腫、Ewing肉腫、中枢神経系腫瘍、その他の小児固形腫瘍を想定している。

共同一次症例登録：小児固形腫瘍と診断あるいは疑われた患者について、患者本人あるいは代諾者に説明文書を用いて説明を行い、①中央診断およびフォローアップデータを含む臨床情報提供、②余剰検体の保存と研究利用について同意を取得し、一次登録を行う（図2）。「一次登録票（兼中央診断依頼票）」は各腫瘍組織型共通であり、新規臨床試験の一次登録も同一の書式を用いることを計画している。本登録票により、データベースセンターに一次登録を行い、データベースセン

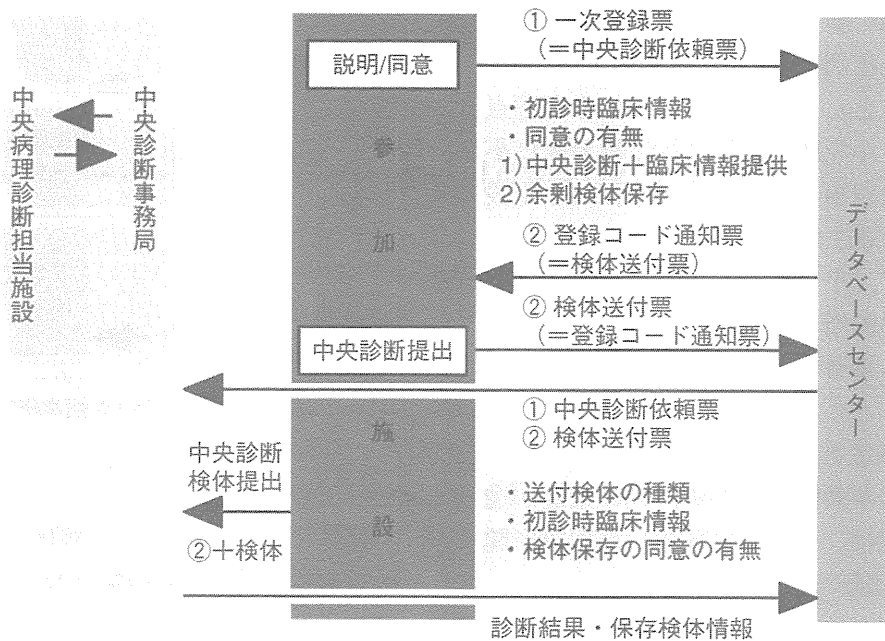


図 2 一次登録と中央診断検体提出

ターは、「小児固形腫瘍共同データベース一次登録コード通知票」(登録コード通知票)によって一次登録コードを通知する。なお、これらの登録作業は、当面 FAX や郵送にて行うが、将来的にはオンラインの登録システムの整備を進める計画である。また、グループの方針により、研究グループ参加施設から登録されるそれぞれの研究グループの対象疾患には、研究グループごとの登録番号が付されることがある。

中央診断：中央診断として、病理診断と分子診断を行う。分子診断は、胞巣型横紋筋肉腫の PAX3-FKHR, PAX7-FKHR や Ewing 肉腫の EWS-FLI1, EWS-ERG などのような腫瘍に特異性の高い融合遺伝子検出, 神経芽腫の MYCN 遺伝子増幅などを行うが、詳細な項目は、研究計画書を参照されたい。融合遺伝子検出は、基本的に凍結検体を用いた RT-PCR 法を行う(感度が高いことと、一度の解析で融合遺伝子のタイプまで決められるため)ので、できる限り凍結検体の採取が望まれる。しかしながら凍結検体が得られないこともあるので、必要に応じて、捺印標本やパラフィン切片を用いた fluorescence in situ hybridization も考慮する。ただし、パラフィン切片での解析では感度が低下することと、FKHR や EWS の FISH では、融合する相手の遺伝子がわからない

表 中央診断用の提出材料 (神経芽腫以外)

1) 切り出したすべての部位より HE 標本各 1 枚
2) 未染色プレパラート 10 枚 (代表的な部位 1 か所)
3) スタンプ標本 5 枚 (腫瘍の部位, 未染標本)
4) 凍結検体 5 mm 角程度以上が望ましい, 腫瘍部より
5) 施設病理診断依頼書と報告書のコピー
6) 切り出し図

ことに留意する必要がある。登録コード通知票の空欄を埋めると中央診断用検体送付票となるので、図 2 のごとく検体を提出する。提出検体・資料は表のとおりである。臨床情報や肉眼像の全くない状況で、顕微鏡標本のみで病理診断することは、誤診につながるおそれがあり、厳に避けるべきで、5) 施設病理診断依頼書と報告書のコピー、6) 切り出し図を同封することをお願いしている。一次登録票で余剰検体保存と研究利用の同意が「あり」であった場合、検体保存センターにおいて中央診断後の余剰検体が保存される。

観察研究登録とフォローアップ：共同一次登録を行った患者は、臨床試験に参加しない場合は、全員、小児固形腫瘍観察研究登録 (観察研究登録) に登録することになる (図 3)。さらに、治療終了時に、「治療終了時報告書」を用いて治療内容などを報告する。その後、1年に1回、データベース

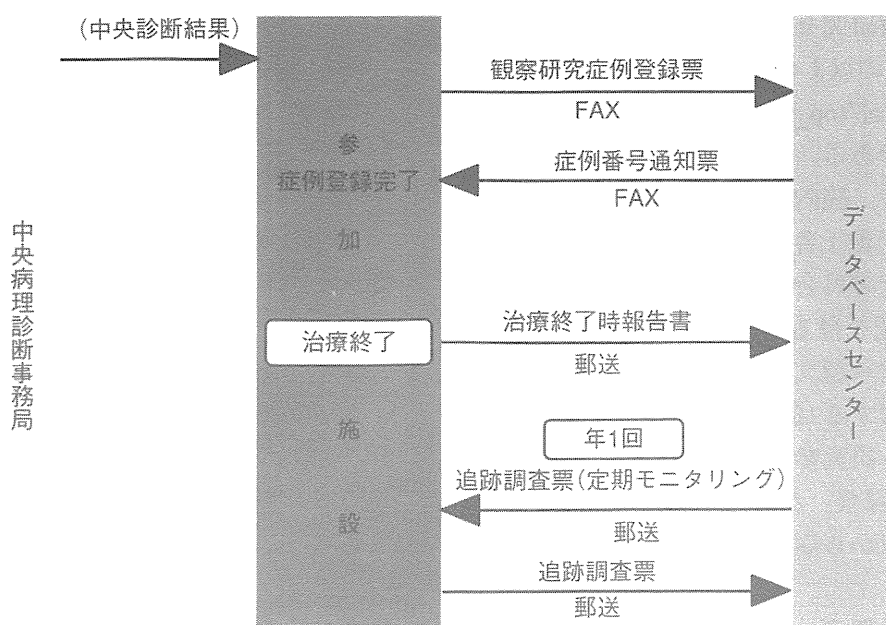


図3 観察研究登録とフォローアップ

スセンターから参加施設に送付される「小児固形腫瘍観察研究追跡調査票」を用いて、寛解、再発、長期的合併症の有無などについて追跡調査することになっている。

データの解析：各臨床試験グループの参加施設から観察研究に登録された、各グループの対象疾患症例については、データベースセンターにてそれぞれのグループ参加症例として管理され、それぞれのグループが主体となってアウトカム研究や検体を用いた研究を行うことになる。各グループの対象疾患とならないがん種や臨床試験に参加しない施設から登録された症例については、本研究に参加するメンバーが研究を行うことになるが、詳細は共同機構と小児腫瘍組織分類委員会との取り決めにしたがう。

本研究により、臨床試験参加症例、臨床試験に参加しない症例ともに予後、合併症などを含む実態調査が可能となり、わが国におけるそれぞれの腫瘍の実態が明らかになることが期待される。とくに、脳腫瘍や横紋筋肉腫など、小児腫瘍でも比較的多い腫瘍が、正確な頻度はわからないまでも、おおよその程度発生し、各施設でどのような診断がなされているか、また、現状の治療法における治療成績がどの程度であるかが判明することが期待される。それらのデータは、今後の治療法開

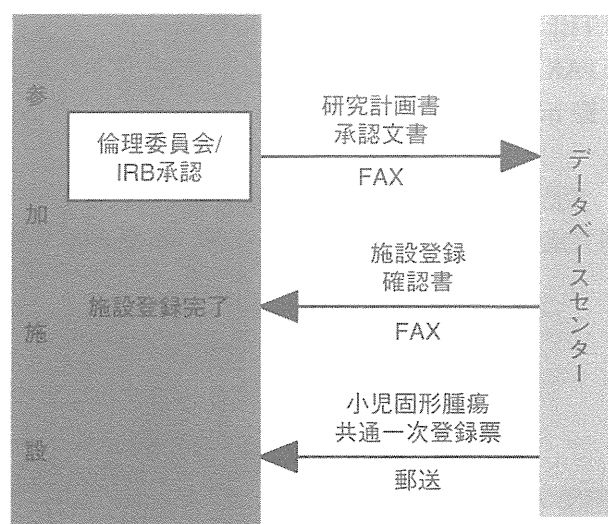


図4 施設登録手順

発のための臨床研究の方向性を決めるのに役に立つとともに、臨床試験へ患者をリクルートする助けにもなる。また、1年間に数例しか発生しないような腫瘍の治療成績も明らかになることが期待される。

III. 参加の手順と連絡先

1. 研究への参加手順

研究計画書、検体取扱い手順書、説明文と同意書および主任研究者の施設の倫理委員会承認書

が、国立成育医療研究センター臨床研究センターのホームページ内の以下の URL (http://www.ncchd.go.jp/center/clinical/top_fujimoto03.html) より、ダウンロード可能である。研究参加は施設単位でお願いしているので、院内の関連する診療科で調整のうえ、施設研究責任者を選び、本研究実施について施設倫理審査委員会あるいは機関審査委員会 (IRB) による承認を得る。承認が得られたのち、施設研究責任者は承認文書のコピーをデータベースセンターに送付する (図 4)。その後、データベースセンターから、研究参加施設に「施設登録確認書」と、「一次登録票」が送付され、「施設登録確認書」の受領時点から症例登録が可能となる。

2. 連絡先

小児固形腫瘍共同データベースセンター
国立成育医療研究センター臨床研究センター
臨床研究推進室 (小児がん) 瀧本哲也

TEL 03-5494-7120 (4281, 4283)

FAX 03-5494-7490

E-mail: nch-cca@nch.go.jp

小児固形がん臨床試験共同機構事務局
国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫

瘍研究部分子病理研究室 大喜多 肇

TEL 03-5494-7120 (4600)

E-mail: okita@nch.go.jp

おわりに

小児固形腫瘍観察研究は 2011 年 4 月に症例登録受付を開始したばかりであるが、本原稿執筆時点で、すでにいくつかの施設が、倫理審査の承認を得て、登録を開始しはじめている。本研究参加により患者さんご本人にとって診断のレビューを受けるといったメリットがあるばかりでなく、日本全国の小児がん診療施設から本研究にご参加いただくことにより、診断・治療法開発のための基盤的な情報が集積され、将来の患者さんにも還元されることを希望している。

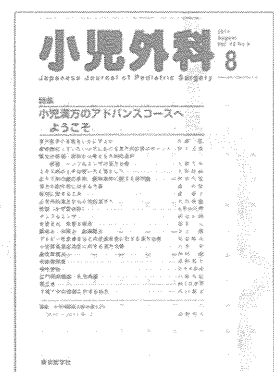
文 献

- 1) 北條 洋, 堀江 弘, 藤本純一郎, 他: 小児期固形腫瘍 2,053 例における種類別頻度の解析—日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会報告—, 日病理会誌 98: 295, 2009

雑誌『小児外科』43 巻 8 号 (2011 年 8 月号) 定価 2,835 円 特集 小児漢方のアドバンスコースへようこそ

漢方医学の本質をいかに学ぶか
最低限知っていたい小児における漢方的診察のポイント
漢方の原理, 原則から考える方剤の選択—感冒, インフルエンザの漢方治療
エキス剤の上手な使い方と落とし穴
エキス剤の適応疾患, 保険適用に関する諸問題
漢方の副作用に対する注意
服用に関する工夫
小児外科漢方から小児科漢方へ
感冒 (かぜ症候群)
インフルエンザ

気管支炎, 気管支喘息
扁桃炎・中耳炎・副鼻腔炎
アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患に対する漢方治療
小児胃食道逆流症に対する漢方治療
急性胃腸炎
術後腸閉塞
慢性便秘
肛門周囲膿瘍・乳児痔瘻
夜泣き
子育て中の母親に対する処方



好評発売中

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/>

遺伝医療の基盤整備・均てん化

福島義光／ふくしまよしみつ
信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座

遺伝医療は一般に、個人あるいは家族の遺伝情報を疾病の診断・治療・予防に応用する医療として理解されている。現在、あらゆる領域の疾患の原因遺伝子、あるいは関連遺伝子が明らかにされてきており、それらの疾患では患者および血縁者の遺伝子を解析することにより、より適切な治療・予防に結びつけることができると期待される。

一方、ゲノム情報・遺伝情報は、①生涯変化しない情報(不変性)、②将来を予測しうる情報(予測性)、③血縁者も関与しうる情報(共有性)、であるため、あらたな倫理的問題が提起されており、診療の場において遺伝情報を取り扱う場合には、遺伝カウンセリングの実施を考慮する必要があるとされている。遺伝カウンセリング提供体制を中心に、現在、わが国で行われている遺伝医療の基盤整備に向けた取組みを紹介する。

■遺伝カウンセリング担当者：

臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラー

遺伝カウンセリングは疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人びとが理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、①疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、②遺伝現象、検査、マネジメント、予防、資源および研究についての教育、③インフォームド・チョイス(十分な情報を得たうえでの自律的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる。

現在、わが国には遺伝カウンセリング担当者を養成するものとして、医師を対象とした“臨床遺伝専門医制度”(http://jbmg.org/)と非医師を対象とした“認定遺伝カウンセラー制度”(http://plaza.umin.ac.jp/~GC/)がある。

臨床遺伝専門医は、2010年度現在625名が認定されている。従来、小児科、産科、神経内科など重篤な単一遺伝子疾患や染色体異常の診療を担当する専門医というイメージが強かったが、遺伝情報を適切に扱うための知識・経験・スキルはあらゆる診療科の医師にも必要となっているため、臨床遺伝専門医制度委員会では2011年度より、あらゆる診療科の医師が臨床遺伝専門医の資格を取得しやすくするための暫定制度を開始した。受験資格の要件として、基本領域学会(18学会)の専門医あるいは subspecialty 学会(25学会)の専門医であればよいこととし、認定試験の内容も遺伝情報の特性とその扱い方など総論的な事項について問うこととした。このことにより臨床遺伝専門医資格を有する医師が増加し、遺伝医療の充実化がはかれると期待される。

認定遺伝カウンセラーは遺伝医療を必要としている患者や家族に適切な遺伝情報や社会の支援体制などを含むさまざまな情報提供を行い、心理的・社会的サポートを通して当事者の自律的な意思決定を支援する保健医療・専門職であり、全国9つの修士課程の専門コースで養成されている。2005年に制度が開始されてから2010年度までに102名が認定されており、全国の遺伝医療部門、医療機関、検査企業、教育機関などで、わが国の遺伝医療の充実を目的とした活動を行っている。

■遺伝医療部門との連携

通常の診療行為のなかで、鑑別診断、除外診断、あるいは確定診断を目的として遺伝学的検査が行われる機会が増加してきている。わが国では、発端者の診断・治療にあたっている主治医がさまざまな遺伝に関する情報提供を患者・家族に行っていると考えられるが、遺伝医療でもっとも重要な遺伝カウンセリングは、単なる情報提供だけではなく心理的・精神的・社会的サポートを行うことである。また、すでに発症している患者の確定診断が遺伝子レベルでなされると、その情報は同一家系内の血縁者の健康管理に役立てられることが多い。すなわち、まだ発症していない健康な方を対象に発症前診断を行い、もし陽性という結果が得られた場合には、早期診断のための定期的スク

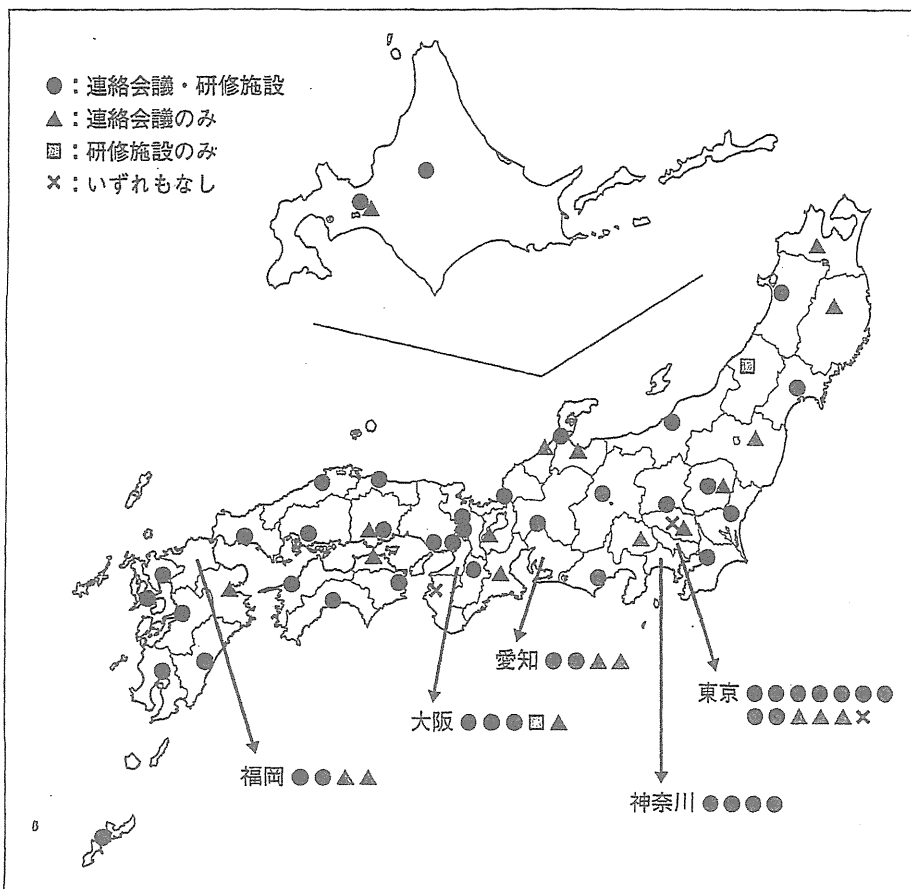


図 1 全国遺伝子医療部門連絡会議に加盟している大学病院および臨床遺伝専門医制度研修施設として認定されている大学病院

リーニングを開始することが可能となる。治療法・予防法のある疾患については患者の血縁者に積極的にその家系の遺伝情報を伝えるべきであるが、患者の主治医が血縁者にアプローチすることは容易なことではない。次項で述べる遺伝子医療部門、あるいは臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーとの連携が望まれる所以である。

■遺伝医療体制の整備

従来、わが国においては遺伝学的検査や遺伝カウンセリングを行う遺伝子診療のシステムづくりが遅れていることが指摘されていたが、2000年4月に文部科学省に正式に認められた信州大学をはじめとして、遺伝子解析に関連するガイドラインが制定されたのを契機に、ほとんどの大学病院などの特定機能病院に遺伝子診療部 (department of clinical genetics) が設立されるなど、全国的に遺伝子診療の基盤整備が進められている。

全国遺伝子医療部門連絡会議は、遺伝子医療部門の存在する高度医療機関 (大学病院、臨床遺伝専

門医研修施設など) の代表者により構成され、わが国の遺伝子医療 (遺伝学的検査および遺伝カウンセリングなど) の充実・発展のための活動を行っている。

2010年度現在、89の医療機関 (75の大学病院と14のその他の病院・教育機関) が加盟し、遺伝子医療が抱える種々の問題解決のための活動を行い、その成果を報告書、および当会議ホームページ上で公表している (<http://www.idenshiiryoubumon.org/>; 図1)。

倫理的問題に対応する必要がある場合や、当事者がまだ発症していないような場合には、全国各地に設立されている遺伝子医療部門と連携をとることが望まれる。

■日本医学会のガイドラインと遺伝医学系統講義

日本医学会では、遺伝学的検査・診断が広範な医療の場で利用される時代を迎えていることから、医師が医療の場において遺伝学的検査・診断を、遺伝情報の特性に十分留意し配慮したうえで

表 1 遺伝医学系統講義e-learning (<http://www.idenshiiryoubumon.org/>)

系統講義 1	遺伝医学の過去・現在・未来	鎌谷直之(理化学研究所)
系統講義 2	遺伝医学総論	福島義光(信州大)
系統講義 3	ヒトゲノム・遺伝子の構造と機能	松本直通(横浜市大)
系統講義 4	染色体異常症と細胞遺伝学	玉置知子(兵庫医大)
系統講義 5	単一遺伝子疾患と Mendel 遺伝学	小杉真司(京都大)
系統講義 6	多因子疾患の遺伝学	羽田 明(千葉大)
系統講義 7	ミトコンドリア遺伝	後藤雄一(精神・神経医療研究 C)
系統講義 8	エピジェネティクス	久保田健夫(山梨大)
系統講義 9	生化学遺伝学	松原洋一(東北大)
系統講義 10	集団遺伝学	徳永勝士(東京大)
系統講義 11	遺伝性疾患の分子遺伝学的理解	高田史男(北里大)
系統講義 12	遺伝学的検査	野村文夫(千葉大)
系統講義 13	遺伝性疾患の治療	櫻井晃洋(信州大)
系統講義 14	発生遺伝学と先天異常	小崎健次郎(慶應大)
系統講義 15	出生前診断	平原史樹(横浜市大)
系統講義 16	腫瘍遺伝学	稲澤譲治(東京医歯大)
系統講義 17	個別化遺伝医療と薬理遺伝学	鎌谷直之(理化学研究所)
系統講義 18	遺伝カウンセリング	斎藤加代子(東京女子医大)

適切かつ効果的に実施することを目的に、その実施の際に医師が留意すべき基本的事項と原則を“医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン”(<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>)としてまとめ、2011年2月に公表した。このガイドラインでもっとも強調されているのは、個人遺伝情報にアクセスする医療関係者が十分な遺伝医学の知識をもち、遺伝情報の特性を十分に理解しておくことである。

わが国では歴史的に、遺伝医学を医学教育のなかで系統的に学ぶ機会をきわめて少なかった。そこで、全国遺伝子医療部門連絡会議では、日本人

類遺伝学会と合同で遺伝医学系統講義 e-learning システムを構築し、近く当会議のホームページ(先述)上で公開する予定である。登録さえすれば表1に示す18項目(1項目45分)の遺伝医学系統講義を無料で視聴することができる。

■おわりに

多くの医師・医療者が遺伝医学を系統的に学び、遺伝情報を適切に扱うことができるようになり、ゲノム研究・遺伝医学研究の成果を医療の実践に結びつけることができるようになることを願っている。

* * *

14

特集 糖尿病と遺伝子

遺伝子研究・診断・治療の倫理

福嶋義光

信州大学 医学部 遺伝医学・予防医学講座 教授, 同大学医学部附属病院 遺伝子診療部 部長

ゲノム科学研究の進展により、種々のヒトゲノム解析技術が開発され、これらの技術を医学研究に応用することにより新しい診断法、治療法、予防法が生まれ、人類、社会にとって多大な貢献がなされるものと期待されている。しかし、ゲノム情報・遺伝情報は、①生涯変化しない情報(不変性)、②将来を予測しうる情報(予測性)、③血縁者も関与しうる情報(共有性)であるため、新たな倫理的問題が提起されており、研究あるいは診療の場において遺伝情報を取り扱う場合には、通常の臨床情報とは異なる対応が求められている。本稿では、遺伝子情報を用いて研究あるいは診療を行う際に留意すべき倫理的事項について概説する。

生殖細胞系列の遺伝子情報の特殊性

生殖細胞系列の遺伝子情報には、通常の医療情報とは異なる次の3つの特殊性がある。

不変性

個人の生殖細胞系列の遺伝子情報は受精のときに決定され、生涯変化しない。それゆえ情報の扱いを誤ったり管理に不備があったりすれば、差別や烙印づけに悪用されるなど、被検者の社会生活に大きな不利益が生じる危険性をはらむ。またその不変性ゆえに、遺伝学的検査は、通常何度も再検査が行われることはない。したがって、万が一情報の解釈の誤りや検体の取り違えなどが起こると、誤った情報で患者や家族を一生振り回すことにもなりかねない。これは、第三者による精度管理がなされていない大学などの研究室で独自に遺伝子解析を行っているような場合、とくに注意しなければならないことである。

予見性

生涯変化しないこととも関係するが、遅発性の疾患の場合、まだ発症していない健常者を対象に遺伝学的検査(発症前検査)が考慮される場合がある。予防法や治療法のある疾患(家族性腫瘍など)においてはきわめて有用な臨床情報となりうるが、対処する方法のない神経変性疾患などでは、将来の発症の予告は、被検者に大きな心理的負担や絶望感をもたらすことにもなり、慎重な対応が求められる。また、疾患感受性遺伝子のように、個々の遺伝子が発症に及ぼす影響は環境要因などと比較して小さく、発症確率を多少上げる程度の情報の場合、その検査の有用性が十分証明されていないにもかかわらず、遺伝子決定論的な誤った解釈がなされる可能性があるため、注意が必要である。

共有性

生殖細胞系列遺伝子変異は血縁者間で共有している可能性がある。近親者(親・子・同胞)間では、1/2の遺伝子を共有している。これは、遺伝学的検査によって特定

- A** 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
 (平成13年3月29日策定 平成16年12月28日全部改正, 平成17年6月29日一部改正,
 平成20年12月1日一部改正) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genome/04122801.htm
- B** 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」
 (平成16年12月24日通達, 平成18年4月21日改正) 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>
- C** 「経済産業分野のうち個人情報保護法を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」
 (平成16年12月公表, 平成20年12月1日一部改正) 経済産業省
<http://www.meti.go.jp/press/20041217010/041217iden.pdf>

図1 遺伝子解析に関連した各種ガイドライン

の遺伝子変異が同定された場合に、血縁者も一定の確率で同じ変異を有していることを意味する。つまり個人の遺伝情報は個人特有のものでありながら、すでに血縁者も共有している可能性があるという両面性を有している。これは、疾患によっては、ひとりの遺伝学的検査で得られた情報によって血縁者における早期診断、早期治療、あるいは発症予防を可能にできる一方、なんら健康に問題を感じていなかった家族が、否応なしに病気を遺伝の問題に巻き込まれる可能性があることをも意味している。

各種ガイドラインの制定

.....

日本においては、個人情報保護法が2005年4月に全面施行されたことに伴い、①研究、②診療、③産業のそれぞれの分野における適切な個人情報の取り扱いに関するガイドラインが作成され、そのなかにヒト遺伝情報の扱い方の注意点が含まれている(図2)。

①の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の目的は、遺伝子解析研究の透明性を図り、試料提供者の人権を守り、遺伝子解析に伴う不安を除去することによって遺伝子解析研究を円滑に進めることである。遺伝子解析研究を行う際には、事前に倫理委員会の承認を得ること、被検者から十分なインフォームド・コンセントを得ること、および遺伝子解析結果を試料提供者に伝える

ことを前提に研究が行われる場合には適切な遺伝カウンセリングを実施すること、などが記載されている。

②の厚生労働省が告示した「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」においては、遺伝情報は個人情報のなかでも特殊なものであることから、ガイドラインの10番目の項目に「遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い」を設け、「医療機関などが遺伝学的検査を行う場合には、臨床遺伝学の専門的知識を持つ者により、遺伝カウンセリングを実施する必要がある」と記載されている(図2)。

厚生労働省ガイドラインに引用されている関係団体などが定めるガイドラインは、遺伝医学関連10学会が作成した「遺伝学的検査に関するガイドライン」¹⁾を示している。遺伝医学関連10学会のガイドラインには、遺伝学的検査は総合的な臨床遺伝医療のなかで行われるべきであることが述べられたのち、各論として、確定診断のための検査、発症前検査、易罹患性検査、保因者検査、出生前検査など、種々の目的に応じた遺伝学的検査における留意点が詳細に記載されている。本ガイドラインを改定する形で、2011年2月、日本医学会より「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」²⁾が公表された。診療において遺伝学的検査が考慮される場合、医師が留意すべき基本的事項と原則が記載されている。

③は産業活動として「個人情報保護法を用いた事業」を行う際のガイドラインである。

10. 遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い

遺伝学的検査等により得られた遺伝情報については、本人の遺伝子・染色体の変化に基づく体質、疾病の発症等に関する情報が含まれるほか、その血縁者に関わる情報でもあり、その情報は生涯変化しないものであることから、これが漏えいした場合には、本人及び血縁者が被る被害及び苦痛は大きなものとなるおそれがある。したがって、遺伝学的検査等により得られた遺伝情報の取扱いについては、UNESCO 国際宣言等（別表6参照）、別表5に掲げる指針及び関係団体等が定めるガイドラインを参考とし、特に留意する必要がある。

また、検査の実施に同意している場合においても、その検査結果が示す意味を正確に理解することが困難であったり、疾病の将来予測性に対してどのように対処すればよいかなど、本人及び家族等が大きな不安を持つ場合が多い。したがって、医療機関等が、遺伝学的検査を行う場合には、臨床遺伝学の専門的知識を持つ者により、遺伝カウンセリングを実施するなど、本人及び家族等の心理社会的支援を行う必要がある。

【図2】「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」10番目の項目（厚生労働省）

図中の別表5、6は略

研究から診療への課題

現在、1型糖尿病、2型糖尿病の易罹患性に関係する遺伝子の探索が急速に進められているが、その研究成果を臨床検査のひとつとして診療の場で用いるためには、慎重な対応が求められる。すなわち、研究で得られたものを診療として行う場合にはなにが必要かを十分理解しておく必要がある（【図3】）。

ゲノム科学研究により生みだされるゲノム情報を診療に用いる場合、すなわち遺伝学的検査を臨床に導入する際には、次に示すACCEの4点を考慮すべきであることが国際的に提唱されている³⁾。

A (analytical validity : 分析的妥当性)

検査法が確立しており、再現性の高い結果が得られるなど、精度管理が適切に行われていることを意味している。変異があるときの陽性率、変異がないときの陰性率、品質管理プログラムの有無、確認検査の方法などの情報に基づいて評価される。

C (clinical validity : 臨床的妥当性)

検査結果の意味づけが十分になされていることを意味しており、感度(疾患があるときの陽性率)、特異度(疾患がないときの陰性率)、疾患の罹患率、陽性的中率、陰性的中率、遺伝型と表現型の関係などの情報に基づいて評価される。

C (clinical utility : 臨床的有用性)

検査の対象となっている疾患の診断がつけられることにより、今後の見通しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど、臨床上のメリットがあることを意味しており、検査結果が被検者に与える影響や効果的な対応方法の有無などの情報に基づいて評価される。

E (ethical legal and social issues : 倫理的法的社会的問題)

遺伝情報が明らかにされたことにより、被験者が就職、結婚、保険加入など、その病氣以外のことで差別を受けることがないかどうかなど、倫理的・法的・社会的問題の有無により評価される。

現在、ゲノム情報の利用においては、研究から診療への大きな転換点にさしかかっている。しかし、多因子疾患の易罹患性検査について臨床的有用性が明確に示されているのは、薬物に対する反応性の個体差を判定することを目的とする遺伝学的検査を除けば、きわめて少ない。

糖尿病研究についていえば、2008年8月、KCNQ1が2型糖尿病の発症リスクを1.4倍高めるという日本で行われた画期的研究成果について、多くのマスメディアが「リスク診断が可能となる」と報道した。しかし、この研究が画期的であるのは、リスク診断ができるようになったからではなく“新しい治療法の開発につながる可能性があるから”と

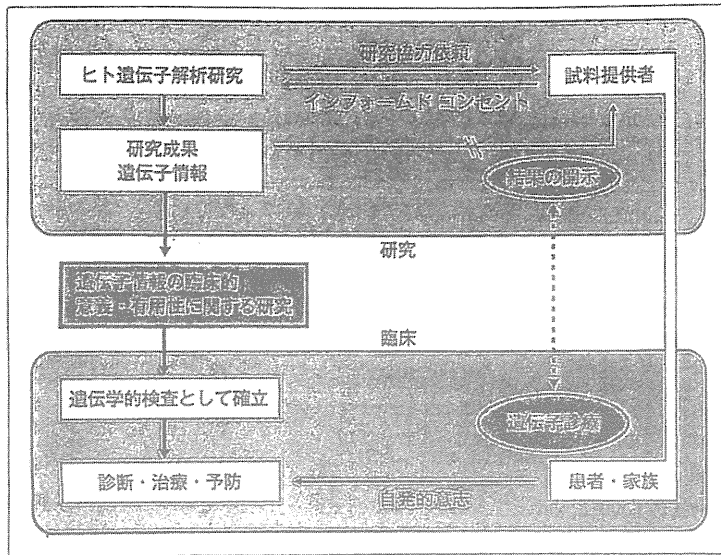


図1 研究から診療への課題

遺伝子解析を実施する場合、研究として行うのか、診療として行うのかを明確に分けて考えておく必要がある。診療として行う場合には、遺伝子情報の臨床的有用性に関する研究を行い、ACCEを明確しておく必要がある。

ということが、一般には理解されていない。遺伝子型別の介入方法が開発されているわけではなく、しかも1.4倍程度の差が、臨床的に有用であるという根拠はまったくない。

易罹病性に関係する遺伝学的検査では、上述のACCE(分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的妥当性)の確認が必要であり、とくに陽性者と陰性者を分けることによる利点、すなわち臨床的有用性を明らかにしなければならない。日本においても、各種遺伝学的検査の臨床的有用性を客観的に評価するシステムを早急に立ち上げる必要がある。

遺伝子診断ビジネスの危惧

個人の遺伝情報を明らかにする遺伝学的検査に用いられるDNAは、採血などの医療行為によらずとも、毛髪、爪、頬粘膜などの採取により容易に得ることができる。そのため、遺伝子検査や解析を、国内企業にとどまらず、外国企業にも容易に委託することが可能である。よって、遺伝医学の専門家として学術団体などにより認定された医師などを介さずに、易罹病性にかかわる遺伝子検査を消費者に直接提供する企業や、来院者に提供するクリニック、歯科医院が散見されるようになった。

専門医療機関を介さずに一般市民に提供される遺伝学

的検査は、結果の解釈や有用性が科学的に確認されておらず、個人遺伝情報保護のための対策も不明なものが多いため、諸外国においては規制あるいは禁止の対象となっているが、日本においてはまったくの野放し状態が続いている。そこで日本人類遺伝学会では、現在行われている「一般市民を対象とした遺伝子検査」は、生体試料を預け、個人の遺伝情報が明らかにされる一般市民に対して科学的側面からみて不利益を与えてしまう可能性が考えられるため、2010年10月に日本人類遺伝学会「一般市民を対象とした遺伝子検査に関する見解」⁴⁾を公表した。日本においても、早急に遺伝学的検査を監視・監督する体制を確立する必要がある。

遺伝カウンセリング担当者

上述の厚生労働省のガイドライン(図1-B)で示されているように、遺伝学的検査は遺伝カウンセリングの一環として行う必要がある。遺伝カウンセリングにおいては、単なる情報提供だけでなく心理的・精神的・社会的サポートを行うことがきわめて重要である。

現在、臨床遺伝専門医制度⁵⁾と認定遺伝カウンセラー制度⁶⁾により、遺伝カウンセリングを担当する人材養成が行われている。

臨床遺伝専門医は、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が認定している専門医資格であり、基本領域の専門医を取得した後、3年間の研修を経て専門医認定試験の受験資格を得ることができる。2010年9月現在、603名が認定されている。

遺伝学的検査の急速な発展と普及を視野に入れ、現在、臨床遺伝専門医制度委員会では新たな暫定制度を2011年4月から開始することを検討している。受験資格の要件を緩和し、できるだけ多くの臨床医に臨床遺伝専門医資格を取得してもらい、遺伝学的検査を実施する際に必要な最低限の遺伝医学的知識と基本的な遺伝カウンセリングのスキルを身につけてもらおうというものである。遺伝情報は生涯変化しないものであり、血縁者にも関係する可能性があることを被検者に伝えたい。遺伝学的検査が適切に広く実施されることが望まれる。

一方、非医師を対象とした認定遺伝カウンセラーは、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が認定しているもので、現在9大学の修士課程にその養成コースが設けられており、2010年9月現在、74名が認定されている。日常診療に多忙を極める臨床医は、認定遺伝カウンセラーと協同して、適切な遺伝学的検査を含む遺伝子診療を実施することも推奨される。

全国遺伝子医療部門連絡会議との連携

ヒトゲノム解析研究の進展とともに、あらゆる医療の領域において、種々の遺伝学的検査法が開発されている。遺伝学的検査によって明らかにされる遺伝情報は生涯変化せず、将来を予測しうる情報であり、他の血縁者にも影響を与えるものであり、遺伝学的検査を実施する医療施設、とくに大学病院を始めとする高度医療機関においては、適切な遺伝カウンセリングの実施体制を整えるなど、遺伝子医療の充実が求められている。

全国遺伝子医療部門連絡会議は、遺伝子医療部門の存在する高度医療機関（大学病院、臨床遺伝専門医研修施設など）の代表者により構成され、日本の遺伝子医療（遺伝学的検査および遺伝カウンセリングなど）の充実・発展のための活動を行っている。

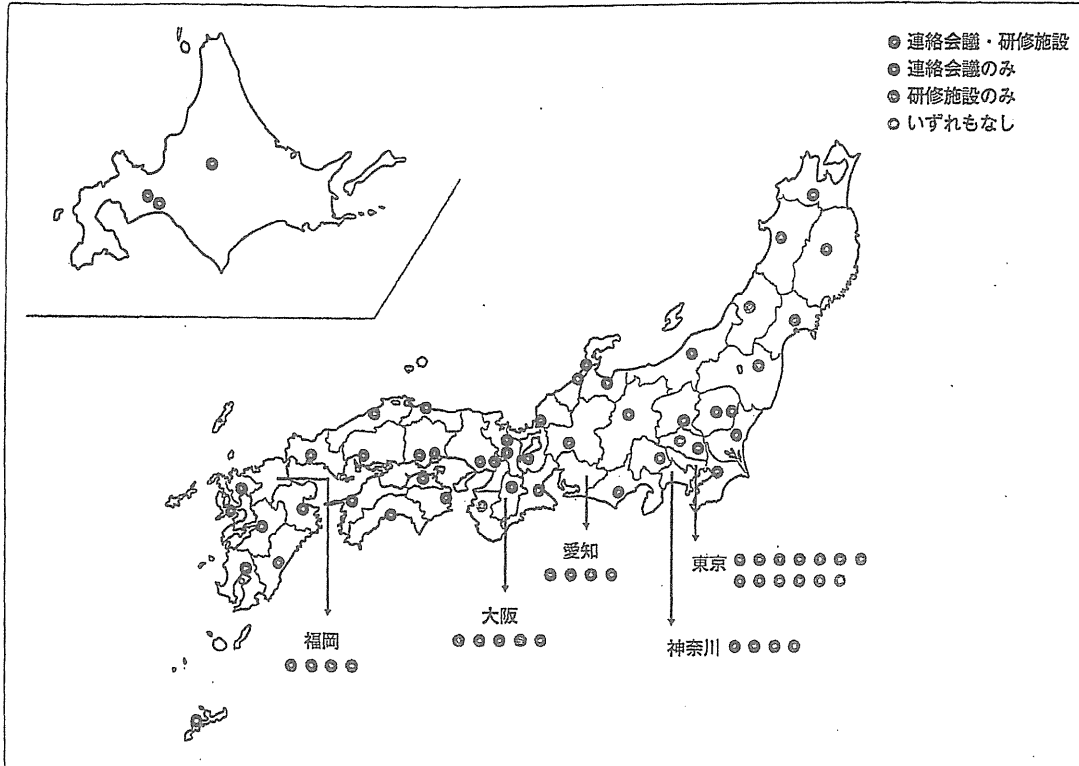
平成22年度現在、89の医療機関（75の大学病院と14のその他の病院・教育機関）が加盟し、遺伝子医療が抱える種々の問題解決のための活動を行い、その成果を報告書、およびホームページ上で公表している⁷⁾ (図4)。

倫理的問題に対応する必要がある場合や、当事者がまだ発症していないような場合には、全国各地に設立されている遺伝子医療部門と連携をとることが望まれる。

ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査

今まで主に、単一遺伝子疾患の診断や易罹性の診断に用いられる遺伝学的検査について述べてきたが、現在、薬物応答の遺伝的背景を明らかにする薬理遺伝学が急速に発展してきており、すでに、抗がん剤を用いた治療では、一部保険診療および先進医療として薬理遺伝学検査が導入されている。糖尿病の薬物治療においても導入されることが予想される。

薬理遺伝学検査は生殖細胞系列の遺伝情報を取り扱うものであるが、①危険な副作用をもたらす薬物、または有効性の乏しい薬物の投与を回避できること、②適切な投与量を推定できること、③遺伝型に基づく表現型の予測程度が必ずしも高くないことなど、臨床的有用性が高く、遺伝情報の漏洩による被害が大きくないと考えられることから、「ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン」⁸⁾には、ガイドラインを参照したうえで通常の診療情報と同様に扱うことができると記載されている。



【図4】 大学病院の全国遺伝子医療部門連絡会議への参加状況，および臨床遺伝専門医制度の研修施設の認定状況
 全国遺伝子医療部門連絡会議に参加せず，臨床遺伝専門医制度の研修施設の認定を受けていない大学病院は3つのみであり，ほとんどの大学病院で遺伝子医療部門の必要性は認識されている。

おわりに

ゲノム情報を，研究だけでなく診療の場で適切に利用するためには，各種遺伝学的検査の臨床的有用性を評価するシステムの構築，および遺伝カウンセリングなど，遺

伝子医療体制の構築が必要である。それとともに，広く社会一般にゲノム情報の臨床応用についての利点とリスクを深く理解してもらわなければならない。そのためには，常に新たなゲノム科学研究の進展の状況と，起こりうる社会的課題を抽出・整理し，それを基盤に多分野の専門家，および一般市民が協同して議論を深めておくことが必要である。

文献

- 1) 遺伝学的検査に関するガイドライン, <http://jshg.jp/resources/data/10academles.pdf>
- 2) 日本医学会, 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン, <http://jams.med.or.jp/index.html>
- 3) ACCEによるモデルクエスションリスト, <http://pgsi.umin.jp/list.pdf>
- 4) 日本人類遺伝学会, 一般市民を対象とした遺伝子検査に関する見解. 2010, <http://jshg.jp/introduction/notifications.html>
- 5) 臨床遺伝専門医制度委員会, <http://jbmng.org>
- 6) 認定遺伝カウンセラー制度委員会, <http://plaza.umin.ac.jp/~GC>
- 7) 全国遺伝子医療部門連絡会議, <http://www.idenshiryoubumon.org>
- 8) 日本人類遺伝学会, ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン. <http://jshg.jp/index.html>

Profile

福嶋義光 (ふくしま よしみつ)
 1977年 北海道大学 卒業
 1981年 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 医員
 1985年 埼玉県立小児医療センター 遺伝科 医長
 1986年 米国ニューヨーク州立ロズウェルパーク記念研究所 客員研究員
 1988年 埼玉県立小児医療センター 遺伝科 医長
 1995年 信州大学 医学部 遺伝医学・予防医学講座 教授, 同大学 医学部附属病院 遺伝子診療部 部長, 現在に至る

TOPICS トピックカルトピックス



福島 義光
1977北海道大学医学部卒業。神奈川県立こども医療センター、埼玉県立小児医療センター等を経て、'95年より信州大学医学部教授。2000年より同附属病院遺伝子診療部長を併任。現在、日本人類遺伝学会理事、日本遺伝カウンセリング学会理事長、日本遺伝子診療学会理事長、全国遺伝子医療部門連絡会議理事長。

臨床遺伝医療

■ 福島 義光

信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座

信州大学医学部附属病院

Key words : 遺伝学的検査, 遺伝カウンセリング, ガイドライン, 全国遺伝子医療部門連絡会議

Abstract

遺伝情報には不変性, 予測性, 共有性という通常の臨床情報とは異なる特徴がある。厚労省のガイドラインには遺伝情報を診療に活用する場合の取扱いが定められている。単一遺伝子疾患を中心に現在, 約2,000種類の遺伝学的検査の実施が可能であるが, わが国で保険診療として実施できるのは15疾患のみである。多因子疾患の易罹患性検査を臨床応用する場合には, ACCE (分析的妥当性, 臨床的妥当性, 臨床的有用性, 倫理的法的社会的問題) の確認が必要である。遺伝カウンセリング担当者として, 臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーの養成が進められている。大学病院を中心に遺伝学的検査と遺伝カウンセリングを担当する遺伝子医療部門が整備されつつあり, 全国遺伝子医療部門連絡会議が毎年開催されている。

や全ての診療科において臨床遺伝医療が必要になっているといっても過言ではない。本稿では, 遺伝子解析の用語の定義と分類, 遺伝(遺伝子)情報の特殊性, 遺伝情報に関連したガイドライン, 現在実施可能な遺伝学的検査, および遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療の必要性について述べる。

1. 遺伝子解析の分類

DNAやRNAを解析する検査は, わが国では一般に「遺伝子検査」と呼ばれているが, この「遺伝子検査」には, さまざまなものが含まれているため, 遺伝子解析技術を用いた検査については, 明確な分類と定義がなされる必要がある。

日本臨床検査標準協議会では, これまで用いられてきた「遺伝子検査」の用語を①病原体遺伝子検査, ②体細胞遺伝子検査, ③遺伝学的検査次の3つに分類し, ①~③を「遺伝子関連検査」として総称することを提唱している。

はじめに

個人の遺伝情報(遺伝子情報)を適切に診断, 治療, 予防, 予知に生かすことのできる医療を臨床遺伝医療であると定義したい。ヒトゲノム解析研究の爆発的進展により, 数多くの疾患の発症に関連する遺伝子が単離され, 種々の遺伝学的検査が可能になっており, 今

1) 病原体遺伝子検査 (病原体核酸検査)

ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体 (ウイルス, 細菌等微生物) の核酸 (DNA あるいはRNA) を検出・解析する検査

2) 体細胞遺伝子検査

癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等, 疾患病変部・組織に限局し, 病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査

3) 遺伝学的検査 (生殖細胞系列遺伝子検査)

単一遺伝子疾患, 多因子疾患, 薬物等の効果・副作用・代謝, 個人識別に関わる遺伝学的検査等, ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない, その個体が生来的に保有する遺伝学的情報 (生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報) を明らかにする検査

2. 遺伝学的検査により得られる遺伝情報 (遺伝子情報) の特殊性とガイドラインの整備

次項で述べるように現在, 種々の遺伝学的検査が可能になっている。これらの遺伝学的検査により明らかにされる遺伝情報は, ①生涯変化しない情報 (不変性), ②将来を予測し得る情報 (予測性), ③血縁者も関与し得る情報 (共有性), であるため, 新たな倫理

的問題が提起され, 通常の臨床情報とは異なる対応が求められている。

厚生労働省では平成16年12月24日に告示した「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」の中に, 「遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い」の項目 (表) を設け, 医療機関等, 遺伝学的検査を行う場合には, 臨床遺伝学の専門的知識を持つ者により, 遺伝カウンセリングを実施する必要があることを明確に述べている。

3. 遺伝学的検査の実施

医療の一環としての遺伝学的検査は次の4つのカテゴリーでの実施が可能であるが, いずれの場合も遺伝カウンセリングを含めた臨床遺伝医療としての取組が必要である。

- ・保険診療 染色体検査, 遺伝学的検査 (15疾患)
- ・先進医療 17項目 (2010年7月現在)
- ・研究協力 症例を求めている研究者 (経費は研究者持ち)
- ・自費診療 病院料金規程, 国内・海外の検査施設へ委託

1) 保険診療

保険診療として, 実施できるのは, 染色体

表 厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」
(2004年12月24日告示) <<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/12/s1224-11.html>>

10. 遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い

遺伝学的検査等により得られた遺伝情報については, 遺伝子・染色体の変化に基づく本人の体質, 疾病の発症等に関する情報が含まれるほか, 生涯変化しない情報であること, またその血縁者に関わる情報でもあることから, これが漏えいした場合には, 本人及び血縁者が被る被害及び苦痛は大きなものとなるおそれがある。したがって, 検査結果及び血液等の試料の取扱いについては, UNESCO国際宣言, 医学研究分野の関連指針及び関連団体等が定めるガイドラインを参考とし, 特に留意する必要がある。

また, 検査の実施に同意している場合においても, その検査結果が示す意味を正確に理解することが困難であったり, 疾病の将来予測性に対してどのように対処すればよいかなど, 本人及び家族等が大きな不安を持つ場合が多い。したがって, 医療機関等が, 遺伝学的検査を行う場合には, 臨床遺伝学の専門的知識を持つ者により, 遺伝カウンセリングを実施するなど, 本人及び家族等の心理社会的支援を行う必要がある。

検査と次の15疾患の遺伝学的検査である。

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，ハンチントン舞踏病，球脊髄性筋萎縮症

これらの遺伝学的検査を行う場合，これらの疾患が疑われる患者のみが対象であり，発症前診断，保因者診断，および出生前診断は対象外であるについて留意する必要がある。

また，検査会社で対応していない場合には，原則として，その検査を実施している医療機関を受診する必要がある。

2) 先進医療

先進医療は厚生労働省の認可を受けた医療施設で，その医療（自費診療）を受けた場合，その他の保険診療との混合診療が認められるものである。2010年7月現在，厚生労働省のHP<http://senshiniryō.org/index.php/mode=case_tech>に記載されている遺伝学的検査としては，17項目がある。原則として，この検査を行っている医療機関を受診する必要があるが，保険診療の場合と同様に，検査実施医療機関と患者受診医療機関とが契約を結ぶことにより，検体を送り，検査を実施することができるようになった。実際に，信州大学で行っている先天性難聴の遺伝子診断では，ある一定の条件（遺伝カウンセリング体制の整備状況等）を満たした場合には，他の医療施設からの検体を受け付けている。

3) 研究協力

症例を求めている研究者に遺伝学的検査を依頼することができる場合がある。この場合，経費は研究者が負担することになるが，結果がいつまでに出るか，また検査精度が十分保

たれているかどうかについては不明であることについて留意しておく必要がある。

厚生労働省のHP<<http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/syorei.htm>>には，難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野として，H22年度は177疾患が登録されており，この中には遺伝性疾患が数多く含まれている。この中に登録されている疾患の遺伝学的検査については，その研究班で対応していただける可能性がある。

4) 自費診療

患者が遺伝学的検査の費用を全て自費で支払うものである。いくつかの疾患の遺伝学的検査については，国内の大手検査会社で実施しているが，その項目はそれほど多くはないため，遺伝学的検査を必要とする患者・家族，およびその主治医は多くの困難を抱えている。この状況を改善するための一助として，東北大学の松原洋一教授が中心となって，NPO法人オーファンネット・ジャパン (ONJ) <<http://onj.jp/>>が設立された。ONJでは全国の稀少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供施設の連携をはかり，検査を依頼する医療機関との間のコーディネートをこなっており，2010年7月現在，36項目の遺伝学的検査が登録されている。

また，ONJが提供していない遺伝学的検査については，ベルギーに本拠をおくヨーロッパの遺伝子検査会社GENDIA<<http://www.gendia.net/>>に依頼することが可能である。ONJはGENDIAへの検査依頼や検体発送の日本語での代行も行なっている（問い合わせ先 ONJ事務局メール：orphan-net@onj.jp，FAX：022-717-8142。GENDIAでは約2,000種類の遺伝学的検査を提供しているので，自費診療としてであれば，ONJを通じ，ほとんどの遺伝学的検査が実施可能である（図1）。

4. 遺伝子解析研究から診療としての遺伝学的検査に移行させる際の課題

現在、診療に用いられている遺伝学的検査のほとんどは単一遺伝子疾患を対象としたものである。一方、現在、糖尿病、高血圧、心筋梗塞、アルツハイマー病、アレルギー疾患等の多因子疾患の易罹患性に関する遺伝子の探索が急速に進められているが、その研究成果を臨床検査の一つとして診療の場で用いるためには、慎重な対応が求められる。

ゲノム科学研究により生み出されるゲノム情報を診療に用いる場合、すなわち遺伝学的検査を臨床に導入する際には、次に示すACCEの4点を考慮すべきであることが国際的に提唱されている4)。

A) Analytical validity (分析的妥当性)

検査法が確立し、再現性の高い結果が得られるなど精度管理が適切である。

C) Clinical Validity (臨床的妥当性)

検査結果の意味付けが明確、すなわち感度、特異度、陽性的中率などが明らかにされている。

C) Clinical Utility (臨床的有用性)

その検査結果により、今後の見通しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど臨床上のメリットがある。

E) Ethical Legal and Social Issues

(倫理的法的社会的問題)

遺伝情報が明らかにされたことにより、被

The screenshot shows the GeneTests website interface. At the top, the URL <http://www.genetests.org/> is displayed. The page features several key statistics and service categories:

- GeneReviews:** 522 peer-reviewed disease descriptions.
- Laboratory Directory:** 1199 clinical laboratories testing for 2227 diseases.
- Clinic Directory:** 1959 clinical laboratories with 268 research listings.
- Educational Materials:** Includes glossaries, PowerPoint presentations, and annotated internet resources.
- Administrative Use:** A section for updating clinic and laboratory directory listings.

Two callout boxes provide specific data as of October 27, 2010:

- Box 1: "2010年10月27日現在 522種の遺伝病についての詳細が記載されている" (As of Oct 27, 2010, detailed information is provided for 522 types of genetic diseases).
- Box 2: "2010年10月27日現在 1,959種の遺伝学的検査が診療目的(商業ベース)で実施可能" (As of Oct 27, 2010, 1,959 types of genetic tests are available for clinical purposes (commercial basis)).

図1 約2,000種類の実施可能な遺伝学的検査

験者が就職、結婚、保険加入など、その病気以外のことで差別を受けることがないかなど倫理的法的社会的問題がないことを確認する。

易罹患性に関する遺伝学的検査では、上記ACCE (分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的妥当性) の確認が必要であり、特に陽性者と陰性者を分けることによる利点、すなわち臨床的有用性を明らかにされなければならない。わが国においても早急に各種遺伝学的検査の臨床的有用性を客観的に評価するシステムを早急に立ち上げる必要がある。

5. 遺伝カウンセリング担当者

上記の厚生労働省のガイドラインで示されているように、遺伝学的検査は遺伝カウンセリングの一環として行なう必要がある。遺伝カウンセリングにおいては単なる情報提供だけではなく心理的・精神的・社会的サポートを行うことが極めて重要である。現在、臨床