

5. 齋藤加代子. 臨床遺伝学と遺伝カウンセリング. ドクターサロン. 55(7): 17-20; 2011.

6. 齋藤加代子、浦野真理、佐藤裕子. 遺伝カウンセリング. 精神科. 20(1): 33-37; 2012.

2. 学会発表

1. 岩崎直子、滝澤美保、藤巻理沙、中村新子、尾形真規子、富岡光枝、齋藤加代子、内潟安子. Mutation screening of the insulin gene for subjects with early-onset diabetes mellitus. 日本人類遺伝学会第56回大会・第11回東アジア人類遺伝学会. 2011: 163.

2. 近藤恵里、西村貴文、稲葉雄二、古庄知己、西野一三、埜中征哉、古川徹、齋藤加代子. 先天性ミオパチー原因遺伝子の包括的スクリーニング解析にて診断し得た RYR1 遺伝子変異による乳児重症型ネマリンミオパチーの1例. 日本人類遺伝学会第56回大会・第11回東アジア人類遺伝学会. 2011: 197.

3. 齋藤加代子. 研究における遺伝情報の開示について. 遺伝情報の取扱いの研究会第3回. 2012.

4. 齋藤加代子. Gorlin 症候群の臨床 4) カウンセリング. 第2回 Gorlin 症候群シンポジウム. 2012.

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

遺伝学的検査の質保証と保険診療に関する研究

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、遺伝学的検査の質保証とともに、保険診療の枠組みでの検査の適正利用と普及が望まれる。遺伝学的検査は一連の診療報酬改定で収載項目の増加や増点されたものの、広く診療に利用できる状況にない。本研究では、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査の一般利用における課題を整理し、体制整備の在り方を検討した。検査診断薬製造企業、病院検査室および登録衛生検査所を対象に聴取にて調査した結果、測定用キットや検査サービス提供について、経済的、技術的、倫理的、職業的な課題が明らかとなった。さらに、検査の継続的实施体制と質保証の両者を解決する上で、現行の保険診療上の問題点が明らかとなった。我が国の医療における遺伝学的検査の実施では、一律の保険点数や薬事承認を基準とした先進医療での審査において検査の普及と質確保に限界がある。限られた財源の中で、継続した検査体制とともに質保証が確保されるには、質確保を評価基準としたインセンティブ付与に基づく保険診療での運用が必要である。

A. 研究目的

近年、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進められている。平成 18 年の診療報酬改定にて、初めて遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）として進行性筋ジストロフィーの DNA 診断が保険適用となった。その後、これら一連の診療報酬改定で、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査は対象項目数の増加や増点がなされた。す

なわち、平成 20 年の診療報酬改定では、先進医療として実施されてきた栄養障害型表皮水痘症やムコ多糖 I 型等 10 疾患の診断に関わる遺伝学的検査が保険収載（保険点数 2,000 点）された。平成 22 年には、保険点数は 4,000 点に増点され、新たにハンチントン舞蹈病と球脊髄性筋萎縮症が追加され対象は 15 疾患となった。平成 24 年には、先天性代謝異常症を中心に 20 項目追加され、対象は 35 疾患となった。遺伝学的検査に基づく単一遺伝子疾患の適正な診療には、保険診療での枠組みで一般利用が普及する必要がある。しかしながら、これら遺伝学的検査は、広く実施または利用可能な状況

にない。特に、希少疾患の遺伝学的検査は、その疾患頻度が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。

本研究では、これらの状況を鑑み、保険収載された単一遺伝子疾患の遺伝学的検査項目が広く利用されない背景要因について、検査診断薬製造企業、病院検査室および登録衛生検査所（検査センター）においてヒアリングによる調査を行い、課題の整理と対応策の検討を行った。

B. 研究方法

保険診療における単一遺伝子疾患の遺伝学的検査サービスについて、日本臨床検査標準協議会遺伝子関連検査標準化専門委員会WG-2メンバーに属する検査診断薬製造企業9施設、大学病院検査室3施設、登録衛生検査所3施設から課題を聴取した。

各立場からの課題における背景要因を分析し、対応策案を同遺伝子関連検査標準化専門委員会にて検討した。

C. 研究結果

1) 調査結果の解析

①診断薬製造企業の視点から

-各検査項目の利用件数が少ないため、標準アプリケーションキットの開発コストが見合わない。
-検査の保険点数が低く、海外で利用されているキットでも、保険点数内で運用できない。

②病院検査室の視点から

-遺伝子検査室の設置、運営に多大なコストがかかる。
-経済的な面で採算がとれない。

-迅速報告の必要性がない点で、検査室で行うメリットが乏しい。

-技術継承、人材確保が困難である。

③登録衛生検査所の視点から

経済的、倫理的、技術的、職業的課題がある。

i) 経済的課題

-検査実施件数が少なく、検査実施のコスト・パフォーマンスが低い。

-測定対象・プロセスとの関係でコスト負担増加する（抽出試薬、精度管理コントロール、再検査、精密検査）。

-新規項目の導入計画において、依頼件数、治療法の有無との関係で優先度が低い。

ii) 倫理的課題

-検査受託の流れを作る上で困難さがある：インフォームド Consent 確保、遺伝カウンセリング体制（社内倫理委員会での議論）。

-受託検査項目は確定診断のみで、発症前診断、保因者診断、出生前診断は行わない。

-酵素による遺伝学的検査（ライソゾーム病等）の流れについては整備されていない。

iii) 技術的課題

-方法論（検査方法、対象範囲）が不確定で、標準アプリケーションキットがない。個別にどこまで検査するか定まっていない。

-陽性コントロールが入手困難である。

-結果解釈、既知変異と未知変異の検出の場合等において、報告書の記載に難がある。

-検査実施件数が少なく、精度管理が難しい。

-外部精度管理評価がない。

iv) 職業的課題

-検査の商業的実施において、知的財産権、ライセンス料の課題がある。

2) 保険収載された遺伝学的検査の課題

遺伝学的検査の先進医療から保険収載されている遺伝子関連検査の項目において、測定用の標準アプリケーションキットがなく、薬事承認されていない機器試薬類を用いることを前提とするものがあり、薬事法との矛盾がある。特に、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査には、測定用のキットがない。第2項先進医療（先進医療）は本来、薬事法の承認を受けた医薬品、医療技術の範囲で行う。従来からの運用では、確立した技術に関して、病院内での検査実施に関しては、試薬が薬事法の承認を受けたかは問われていない。第3項先進医療（高度医療）では薬事法の承認を受けていない医薬品、医療技術を含む場合に、研究的な要素を持たせた内容である。以上のことから、薬事承認を審査の基準にした場合、将来の保険診療移行を視野に運用している遺伝学的検査の先進医療としての取扱い上の課題がある。

保険診療における遺伝学的検査の質保証は診療の質確保に重要である。将来的な保険収載を目指す先進医療においても同様である。しかしながら、遺伝学的検査の質保証を総合的に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。

遺伝学的検査は、他の検体検査と同様に、検査実施料・判断料の対象となる。検査実施における測定のための点数は、項目によって測定に必要な経費を賄えないものがあり、また再検査や追加の精密検査にはより経費がかかる。さらに、結果解釈には専門知識とデータ検索等に多大な時間を要する。ドクターフィー要素の評価が必要である。

3) 登録衛生検査所で検査実施、提供する環境作りとして以下が挙げられる。

- 学会等での測定法に関する指針作成を行う。
- 検査機関と専門家の技術面での連携、技術移転のしくみを構築する。
- 検査結果の解釈をアドバイスできる専門家の人材確保とアクセスが必要で、これには、専門学会等をベースにしてネットワーク構築があると良い。
- 項目別に検査機関（検査センター）を集約化することが、希少疾患で件数が少ない場合の経済性や検査精度の確保につながる。

以上のことを踏まえ、保険診療、先進医療の枠組みで遺伝学的検査を適正に運用する方法について、日本臨床検査標準協議会遺伝子関連検査標準化検討委員会で検討した（2011年9月9日）。その結果、遺伝学的検査の審査や評価には、薬事承認のみならず、海外事例にしたがい質保証の点で新たな要件（精度管理、外部精度評価、資格認定等）を基準とすることが必要との見解に至った。

D. 考察

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、保険診療の枠組みでの検査の適正利用と普及が望まれる。一連の保険診療報酬改定において、収載項目の増加や増点がなされてきた。しかしながら、保険診療において、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査は広く利用される状況にない。このことを踏まえ、その背景要因について調査した。その結果、測定用キットや検査サービス提供について、検査診断薬

製造企業、病院検査室および登録衛生検査所において、経済的、技術的、倫理的、職業的な課題が明らかとなった。さらに、検査の継続的実施体制と質保証の両者を確保する上で、現行の保険診療上の問題点が明らかとなった。

22年度「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」の分担研究では、我が国における遺伝学的検査の質保証上の課題を整理した。遺伝学的検査は、施設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、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。我が国では、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」（日本版ベストプラクティス・ガイドライン）でベストプラクティスとして挙げられている、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について、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、断片的である。これらが連動して機能する総合的な質保証システムには、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をつける必要がある。

遺伝学的検査をはじめ遺伝子関連検査における検査の質とコスト・パフォーマンスの両者の問題点は、現行の項目別の保険収載や増点のみでは解決しない。保険診療の枠組みにおける遺伝学的検査の適正な普及と良質な医療の遂行には、検査の質保証の評価に基づく運用、例えば管理加算の要件として検討が必要と考えられる。

遺伝学的検査の質保証の一貫として、結果の報告の質の確保が求められる。必要となる報告

内容は、「日本版ベストプラクティス・ガイドライン」で述べられているごとく、臨床的意義を含めた適切な医学的解釈を含め、依頼者に対して十分な情報提供が可能なが求められている。結果解釈には、専門的知識とデータ検索等に多大な労力を要する。そこで、各領域の専門家の関与が必要となる。保険診療報酬上、遺伝学的検査を始めとする検体検査は、各領域の専門家の関与を促す経済的なインセンティブはない。医師の技量に基づくドクターフィーの要素をもたせることが望ましい。

遺伝学的検査を通して良質な医療を提供する上で、検査の質保証は、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となる。検査の導入においては、遺伝学的検査の評価モデル（米国疾病予防管理センターのACCEモデル）を参考として一定の基準で質保証が評価され、実施されることが望まれる。さらに、検査実施がモニタリングされ、エビデンスがより高まるよう症例登録、データ蓄積のシステムと連動することが期待される。

E. 結論

我が国では、遺伝学的検査の総合的な質保証を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。医療における遺伝学的検査の実施では、一律の保険点数や薬事承認を基準とした先進医療での審査において検査の普及と質確保に限界がある。遺伝学的検査が保険診療において適正に利用され普及するには、検査の継続的な実施体制と質保証の確保の両立を可能とするしくみが必要で、限られた財源の中では、質確保を評価基準としたインセンティブ付与に基づく保険診療での運

用が必要である。

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

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 信州大学医学部 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、わが国で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広く実施されている遺伝学的検査である。しかし、染色体検査の基本である核型分析技術は熟練を要する形態学的検査であることと、現在の染色体検査の保険点数が人件費を考慮したものでないために不採算部門となってしまうことなどによって、外注検査として位置づけている医療機関が多い。特に最近、自施設受診の患者のみが対象の病院の染色体検査部門において、担当者の異動や定年退職に伴い、自施設での実施意義は理解していながら外注に切り替えざるをえなくなった施設が増加している。

一方、先進諸外国においては、原因不明の先天異常患者に対して最初に実施されていた染色体検査（核型分析）に代わって、ゲノムの量的不均衡をより詳細にスクリーニングできるマイクロアレイ染色体検査がすでに染色体検査施設に広く導入され、臨床検査として普及している。そのマイクロアレイ染色体検査実施施設においては、検査結果は核型分析技術および専門的知識を有する細胞遺伝学の専門家が、新技術による新たな結果解釈を含む臨床に必要な情報として、臨床医に提供している。

わが国の細胞遺伝学的検査の実施体制はさまざまな問題により、危機的状況にあると言わざるをえない。今後、国際レベルの細胞遺伝学的検査を臨床検査として適切に実施してゆくためには、マイクロアレイ染色体検査を臨床検査として利用できる体制を早期に整備する必要がある。それと共に、全国レベルで継続性のある染色体検査実施施設と核型分析技術を有する技術者の教育、および細胞遺伝学の高度な専門的知識を有する施設責任者育成のありかたについての検討を急ぐ必要がある。

共同研究者

涌井 敬子(信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座)

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。

一方、ゲノムの量的不均衡をより詳細に検出できるマイクロアレイ染色体検査が開発され、先進諸外国においては、特に原因不明の先天異

常症の診断目的に広く利用される時代を迎えている。

本研究において、先進諸外国のマイクロアレイ染色体検査の普及状況とわが国の染色体検査の実施状況を対比することにより、現在のわが国の細胞遺伝学的検査の課題や問題点を詳細に分析し、わが国においては未だ研究レベルで実施せざるをえないマイクロアレイ染色体検査を含めた国際レベルの細胞遺伝学的検査の実施体制を今後どのように構築すべきかを提言することである。

B. 研究方法

(1) 先進諸外国の状況調査

マイクロアレイ染色体検査を含めた細胞遺伝学的検査の診療への導入の状況等について、2011年10月にモンリオールで開催された米国人類遺伝学会 (The American Society of Human Genetics: ASHG) 第61回大会と合同開催された第12回国際人類遺伝学会 (12th International Congress of Human Genetics (ICHG 2011)) における発表、インターネットの細胞遺伝学的検査に関する情報、国内外の細胞遺伝学的研究者との私信等により情報収集を行った。

(2) 染色体検査の課題に関する討議

2011年12月4日に、染色体検査を実施している20施設の責任者が集まり、先進諸外国のマイクロアレイ染色体検査の普及状況とわが国の現状についての情報を共有するとともに、わが国の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)

本研究は、染色体検査の実施体制についての研究なので、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

(1) 先進諸外国の状況調査

ICHG 2011での一般演題から、先天異常症に対する遺伝学的検査としては、国際的にマイクロアレイ染色体検査がスクリーニング検査としてすでに染色体検査施設に広く普及し、遺伝医療として実施されている状況がうかがわれた。ゲノムコピー数異常に伴う染色体再構成の有無と再構成を認めた場合のその正確な評価は、患者の正確な診断のみならず患者家族の遺伝カウンセリングに必要な情報となるため、患者・両親の染色体分裂像を得て当該領域のプローブを用いた追加FISH解析が必須である。また、均衡型構造異常や繰り返し配列領域の関与する染色体構造異常はゲノムコピー数異常を伴わない場合もあることにも鑑み、染色体異常の評価には染色体核型分析技術と知識も必須であるとの認識のもと、多くの施設は結果を核型分析技術および専門的知識を有する細胞遺伝学の専門家から新技術による新たな結果解釈を含む情報を臨床医に提供している。

ICHG 2011のトピックスとしては、全ゲノムシーケンシングに関連するセッションが多数企画され、発表や展示も次世代シーケンサー関

連のものが目立ち、マイクロアレイ染色体検査でも異常がみつからなかった先天異常症の患者に対して次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を実施する施設もあられ、"genotype first" の医療の普及が加速していることがわかった。原因不明の先天異常患者に対して最初の実施すべきスクリーニングが、遠くない将来、マイクロアレイ解析から全ゲノムシーケンシングに移行するであろうことが予想された。

出生前診断に関しては、マイクロアレイ染色体検査の普及に加えて、染色体異常で最も頻度の高いダウン症候群に関して、母体血漿中の遺伝子解析による出生前ダウン症スクリーニングが普及する可能性が示されたことが大きな話題であった。

血液疾患などの腫瘍の病型分類に欠かせない染色体異常の確認に関しても、特定の均衡型転座を検出できるマイクロアレイ法による検査法が開発・臨床応用され、今後急速に普及すると考えられた。

欧米においては、マイクロアレイ解析の染色体検査への臨床応用にむけた研究が一部の遺伝医学研究施設で開始された2007年には、米国の専門医制度のひとつである遺伝医学認定制度の専門家グループの主学会であるThe American College of Medical Genetics (ACMG)の細胞遺伝学専門家グループや欧州の細胞遺伝学専門家グループがガイドラインをそれぞれ公表し

(Genet Med. 9:654-662, 2007¹⁾, Eur J Hum Genet. 15:1105-1114, 2007²⁾)、実績を蓄積しはじめた。また、米国の細胞遺伝学研究者が中心となりThe International Standards for Cytogenomic Arrays (ISCA*)がマイクロアレイ染色体検査の国際コンソーシアムとして発足した。2010年にISCAは、それまで蓄積したマイクロアレイ解析結果から臨床的有用性の高さを認識し、従来、原因不明の先天異常患者に対して最初に行われていた染色体検査 (核型分析) に代わって、ゲノムの量的不均衡より詳細に検出できるマイクロアレイ染色体検査をスクリーニング検査として位置づけて実施することの提言を公表した (Am J Hum Genet, 86:749-64, 2010)。さらに、その提言をACMGの細胞遺伝学専門家グループが追認したことにより、先天異常症のマイクロアレイ染色体検査の普及につながっていると考えられた。ISCAに登録された15749症例からの解析結果 (Kaminsky et al., 2011³⁾)、および Signature Genomics Laboratoryにて解析された

15767症例からの解析結果 (Cooper et al., 2011⁴⁾) から国際的にはすでに数万件以上の解析結果が蓄積されていることも示され、またゲノムコピー数異常の臨床的意義などについての分析も加わり、染色体検査としてのマイクロアレイ解析の推奨プラットフォームの検討や結果解釈についてさらなる標準化へ向けた試みも進められている。

* ISCA:<<https://www.iscaconsortium.org/>>

- 1) Shaffer LG et al., Microarray analysis for constitutional cytogenetic abnormalities. *Genet Med* 9:654-662, 2007
- 2) Vermeesch JR et al., Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet* 15:1105-1114, 2007
- 3) Kaminsky EB et al., An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genet Med* 13:777-784, 2011
- 4) Cooper GM et al., A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet* 43:838-846, 2011

(2) 染色体検査の課題に関する討議

2011年12月4日に、染色体検査を実施している20施設の責任者が集まり、先進諸外国のマイクロアレイ染色体検査の普及状況とわが国の現状についての情報を共有するとともに、わが国の染色体検査の課題と解決方法について討議した。

染色体検査を自施設で実施していただく中核病院において、自施設での実施意義は理解しながら撤退あるいは中断せざるをえなくなったことが明らかになった。染色体検査の基本である核型分析技術が熟練を要するしかも時間のかかる形態学的検査であるため、自施設受診の患者の解析しかできない病院の染色体検査部門においては、検査担当者をひとり～少数の担当者しか配属できていないことで、担当者の異動や定年退職の際に技術の引継ぎが容易でないこと、さらに現在の染色体検査の保険点数が人件費を考慮したものでないために不採算部門となってしまうことが主な理由であった。

現在の染色体検査の保険点数について、以下の要望があった。

- ・ 熟練の必要性も考慮した人件費を考慮した点数に改善して欲しいこと。

- ・ 下記に示すように解析方法によって材料費や人件費が異なるので、方法ごとに適正な点数に設定してほしいこと。

[分染法 (分裂像)、1プローブFISH法 (分裂像・間期核)、2プローブFISH法 (分裂像・間期核)、3プローブFISH法 (分裂像・間期核)、4プローブFISH法 (分裂像・間期核)、5プローブFISH法 (分裂像・間期核)、全サブテロメアプローブFISH法 (分裂像)、24色FISH法 (分裂像)]。

- ・ 生殖細胞系列の染色体は生涯変化することがないという理由で1度のみ算定しか認められていないが、複数の方法による解析が必要な症例も少なくないため、必要な追加検査や複数方法の同時実施の際の加算を認めて欲しいこと。
- ・ MLPA染色体検査も適正な点数の保険適応の染色体検査として位置づけて欲しいこと。

マイクロアレイ解析の細胞遺伝学への応用は、わが国においては、いくつかの大学 (東京医科歯科大学、長崎大学、横浜市立大学、慶應義塾大学など) でBACアレイをプラットフォームとする研究として実施されていた。近年、複数の企業からオリゴあるいはSNPアレイのプラットフォームでCytogenetic Microarray が販売されるようになり、国際的には急速に臨床応用が進んだが、わが国では臨床検査としての実施体制は整っておらず、主に研究としての対応にとどまっているのが現状である。東京女子医大ではNPO法人「染色体・遺伝コンサルジュ」を立ち上げ、自費診療で他施設からの受託にも対応している。しかし、核型分析を行っている染色体検査室がある施設でマイクロアレイ染色体検査を導入したのは、まだ埼玉県立小児医療センター、信州大学、神奈川県立こども医療センター、にすぎず、その運用は医療制度の問題でまだ研究として行っている状況である。企業では、ラボコープ (旧ジェンザイム) が米国のラボで解析する体制で先天異常患者を対象としたマイクロアレイ染色体検査の受託を開始しており、三菱化学メディエンスが2012年2月受託開始の準備をすすめておりSRLも導入を検討中との情報を得ている。

マイクロアレイ染色体検査をわが国で臨床検査として実施する体制としては、広く利用してもらうために保険診療として進める体制の構築が望ましいという意見と、研究的評価も時に避

けられないマイクロアレイ染色体検査の特殊性を鑑み、検査実施施設を全国レベルで適当数認定し、さらにマイクロアレイ染色体検査を依頼できる施設も限定した形で実施するといった、従来とは別の枠組みでの実施を検討すべきという意見があった。

染色体検査は医療分野では、先天異常の確定診断、腫瘍の病型分類、胎児の出生前診断を中心に実施されてきたが、着床前診断技術の発展により生殖補助医療分野でも応用されている。さらに再生医療分野でも培養細胞の精度管理としての染色体検査、さらに福島原発事故をうけて放射線被曝線量評価のための染色体検査技術継承の必要性も見直され、それらの担当者との連携について検討が必要と考えられた。

D. 考察

先進諸外国では、従来からの核型分析を中心とした染色体検査を実施してきた施設が中心に、数年前から新しい染色体検査法としてマイクロアレイ染色体検査を導入し、まずは研究段階の試行から開始し、2010年のISCAの提言とACMGのガイドラインの影響もあって、現在ではすでに国際的に臨床検査として確立した遺伝学的検査として広く普及している状況であるが、わが国では、医療体制の問題でマイクロアレイ染色体検査は未だ研究としての実施が主であり、国際的に遅れをとっていることは明らかである。

わが国で染色体検査実施施設でのマイクロアレイ染色体検査導入が遅れている理由は、欧米では国レベルで研究成果を臨床応用するプロセスが確立していることと、臨床検査としての遺伝学的検査実施施設の多くが大学等研究機関の遺伝部門と連携しており、すなわち研究機関で開発された新技術を臨床応用しやすく、臨床検査となった後も解析データの蓄積によってはじめてわかる結果を得たり、稀に検出される非典型例などから新たな発見・研究に結びつけることができるしくみがあるのに対して、わが国ではその体制がないことの違いが大きいと考える。しかも先進諸外国では、遺伝学的検査実施施設の要件が整備されており、そこに一定数以上の年間実施検査数や精度、Ph. D. あるいはM. D. の遺伝学的検査の専門家を責任者とするを必須としているため、必然的に各施設は技術者もある程度の人数を確保した体制を整えなければならず、遺伝学的検査実施施設の責任者は専門家として身分保障されているため人材育成も制度

化されており、継続性も担保されている。わが国では、病院で患者に検査費用を負担してもらうには自施設受診が原則であるため、先天異常症の染色体検査については、遺伝科のある小児病院以外は年間解析数がそれほど多くないこと、遺伝科のある小児病院は解析数は多いが検査部の検査技師の定員の問題と保険点数が人件費を考慮していない不採算部門になってしまっているため、結局少人数で担当せざるをえないことになり、遺伝科のある小児病院は県立病院であるが県立病院の職員は施設間異動もあり、そのため担当者の異動や退職の際に後継者育成の問題が生じている。学会認定の資格制度も責任者の必須要件にはなっていないことも、臨床医と対等の立場の専門家としての人材育成が進んでいない理由のひとつと考えられる。全国レベルで継続性のある染色体検査実施施設の施設認定と精度管理・標準化の推進、そして核型分析技術を有した技術者教育、およびマイクロアレイ染色体検査等の新技術に対する知識も含め、臨床医に必要な情報を正確に報告できる細胞遺伝学の高度な専門的知識を有する施設責任者育成のありかたについての検討が急務と考えられた。

マイクロアレイ染色体検査の臨床応用は、特に原因不明の先天異常患者の診療に欠かせない技術になっているため、臨床検査として実施できる体制の構築が急がれる。マイクロアレイ解析は染色体分裂像を得ずに行うため、手法としては分子遺伝学的検査であるが、ゲノムコピー数異常に伴う染色体再構成を正確に評価するためには、患者の染色体分裂像を得て当該領域のプローブを用いた追加FISH解析が必要で、結果の評価には染色体核型分析技術と知識も必須である。そのため、マイクロアレイ染色体検査の実施責任者には、従来からの染色体に関する知識と新技術に対する知識をともに有し、臨床医に必要な細胞遺伝学的情報を正確に報告できる人材を育成することが求められる。

さらに染色体検査は従来の、先天異常の確定診断、腫瘍の病型分類、胎児の出生前診断のみならず、生殖補助医療分野、再生医療分野、放射線被曝線量評価のためにも染色体核型分析技術の継承の重要性も見直され、それらの担当者との連携についても今後検討が必要と考えられた。

E. 結論

わが国の細胞遺伝学的検査の実施体制はさまざまな問題により危機的状況にあると言わざるをえず、今後、国際レベルの細胞遺伝学的検査を臨床検査として適切に実施してゆくためには、まずマイクロアレイ染色体検査を臨床検査として利用できる体制の早期整備を進めつつ、全国レベルで継続性のある染色体検査実施施設と核型分析技術を有した技術者教育および細胞遺伝学の高度な専門的知識も有する施設責任者育成のありかたについての検討が急務である。

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

涌井敬子、古庄知己、高田史男、福嶋義光：染色体端部欠失患者の両親のメタフェーズ解析の必要性 — 染色体端部欠失パターンを示す患者の親に認めた均衡型構造異常からの考察 —。第 34 回日本小児遺伝学会学術集会、横浜

涌井敬子、古庄知己、鳴海洋子、清水健司、大橋博文、福嶋義光：Cytogenetic Array 解析により検出された一般成人のゲノムコピー数変化。遺伝医学合同学術集会 2011 (第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、第 18 回日本遺伝子診療学会大会、第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会)、京都

涌井敬子、古庄知己、鳴海洋子、大橋博文、清水健司、岡本伸彦、水野誠司、黒澤健司、高田史男、川目裕、福嶋義光：染色体構造異常および MCA/MR 患者を対象としたマイクロアレイ染色体検査と metaphase FISH 法による臨床細胞遺伝学的解析結果、日本人類遺伝学会第 56 回大会、千葉

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）
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」

研究分担者 古川 洋一 東京大学医科学研究所教授

研究要旨

家族性腫瘍に対する遺伝子検査実施状況、検査費用、それに検査を提供する際の問題点について、検査を行っている企業や病院研究室の責任者、および遺伝診療を提供している施設の担当者に聞き取り調査を行った。その結果、(1)国内企業により9つの家族性腫瘍の遺伝子検査が提供されていたが、費用が高額で検査件数は少なかった。(2)解析方法については、主にPCRダイレクトシーケンスが行われていた。(3)遺伝性乳がん卵巣がんやリンチ症候群など、検査対象者を一般の乳がん、卵巣がん、大腸がん患者から選別するのが困難である場合があった。(4)病的異常かどうか判定できない変異が少なくなかった。(5)遺伝子解析結果の解釈が正しく行われていないケースが存在した。などの問題が明らかになった。以上の現状から、解析対象となるハイリスク群の選別方法の開発、検査感度・特異度を高めるための技術およびシステム開発、日本人患者の遺伝子情報や臨床情報に関するデータベースの構築、検査提供・結果開示する担当者の教育活動、などの推進が望まれる。

A. 研究目的

がん（あるいは悪性新生物）は日本人の死亡原因の第1位を占め、毎年約30万人以上のがん患者が亡くなっている。がんの中には、遺伝的要素の強いものが含まれており、なかでも遺伝性が明らかなものは家族性（遺伝性）腫瘍と呼ばれている。家族性腫瘍には、遺伝性乳がん卵巣がん、リンチ症候群など比較的頻度が高い疾患から、遺伝性甲状腺がん、フォン・ヒッペル・リンドウ病、リフラウメニ症候群などの稀な疾患まで存在する。これら家族性腫瘍は腫瘍抑制遺伝子やがん遺伝子の生殖細胞系列異常が原因であり、すでにそれぞれの疾患の原因遺伝子に対する遺伝子検査が行われている。平成22年度に行った本研究のアンケート調査によれば、国内企業により9種類の家族性腫瘍の遺伝子検査が提供されている。本年度は、これら検査会社で行われている遺伝子検査の解析方法や費用、大学などで提供している遺伝子検査の状況、遺

伝子検査結果の開示に関する問題点などを、検査会社のアンケート回答者、大学等の公的機関研究室の遺伝子検査責任者、また遺伝子情報を扱う診療部担当者からの聞き取り調査をおこない、家族性腫瘍の遺伝子検査実施体制の問題点を明らかとすることを目的とした。本研究は、家族性腫瘍に対する遺伝子検査の問題点を解決し、よりよい検査提供体制を構築することを目標としている。

B. 研究方法

昨年度行ったアンケート結果をもとに、回答していただいた国内大手検査会社担当者に聞き取り調査を行った。さらに稀少な家族性腫瘍であるフォン・ヒッペル・リンドウ病、多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)の遺伝子検査を提供している研究室責任者、および遺伝診療を提供している施設の担当者に聞き取り調査を行った。

(倫理面への配慮)

今回の調査は個々の患者情報に関する聞き取り調査でないため、倫理的な配慮の必要性を認めなかった。

C. 研究結果

1. 解析対象疾患と費用

平成22年度に回収したアンケートによると大手4検査会社が受託している家族性腫瘍の遺伝子解析対象疾患は、家族性大腸腺腫症、リンチ症候群、コウデン病、遺伝性乳がん卵巣がん、リフラウメニ症候群、神経線維腫症2型、多発性内分泌腫瘍症1型、多発性内分泌腫瘍症2型、フォン・ヒッペル・リンドウ病の9疾患であった。これら疾患の発端者に対する遺伝子検査費用(保因者診断を除く)は、4万円~38万円と大きなばらつきがあった。このばらつきは、解析する遺伝子数、遺伝子領域、解析方法によるものと考えられた。これらの9種類の疾患の遺伝子検査は保険収載されておらず、依頼者の自己負担あるいは研究費・大学運営費等で支払われたものと考えられる。

2. 稀少疾患遺伝子検査の問題点

稀な家族性腫瘍であるフォン・ヒッペル・リンドウ病と多発性内分泌腫瘍症2型の遺伝子解析実施施設に検査提供の問題点を聞き取り調査した。

まず、フォン・ヒッペル・リンドウ病の原因遺伝子VHLの検査については、検査を行っている高知大学医学部泌尿器科(執印太郎教授)から聞き取り調査を行った。年間検査件数は約10件程度と少ないため、現在は研究費で提供していた。解析には、PCRダイレクトシーケンス法とサザン法などを併用して、感度が90%近くの遺伝子検査を提供している。企業におけるVHL遺伝子検査は、PCRダイレクトシーケンス法のみが行われるため感度が80%程度にとどまる。継続的な検査の実施、費用負担、技術者の維持・育成、検査の品質保証などを考えると、企業に

よる検査の実施が望まれるが、検査の感度が十分でないこと、費用が高額であることが問題となっている。

多発性内分泌腫瘍症2型はRET遺伝子の生殖細胞系列異常が原因で発症する。患者には甲状腺髄様癌が発生し、非がん部甲状腺を残すと残存甲状腺にがんを再発するため、甲状腺全摘出が行われる。したがって甲状腺髄様癌の場合、全摘か非全摘かを決定する上で、遺伝子検査による本疾患の診断確定が必要となる。またRET遺伝子変異の遺伝子型と表現型には相関があり、予防的な甲状腺摘出術適応の参考情報として遺伝子検査が有用である。これら臨床上的重要性にも関わらず、本遺伝子検査は保険収載がなされていない。そこで大分県の野口病院(内野眞也医師)らが中心となって、3つの施設で本疾患診療の高度先進医療が開始された。既に40症例以上の患者の遺伝子検査が行われている。RETの遺伝子検査はPCRダイレクトシーケンス法で95%以上に遺伝子異常が同定可能であり、きわめて費用対効果が高い。また全国的なコンソーシアムによる本疾患の登録や遺伝子情報の蓄積が行われており、将来の治療やサーベイランスに役立つものと期待される。先進医療から保険収載への移行が実現すること望まれる。

3. 遺伝子検査結果開示の状況

家族性腫瘍に対する遺伝診療を提供している2施設の担当者から、家族性腫瘍における遺伝子検査の問題点を聞き取り調査した。

まず、埼玉県立がんセンターの担当者(腫瘍診断予防科)より、大腸がんにおけるリンチ症候群患者の遺伝子診断について聞き取りを行った。本疾患は家族歴だけでは見逃してしまう例も少なくないことから、現在全大腸がん患者に対して腫瘍のMSI検査で一次スクリーニングを行い、MSI陽性の患者にはカウンセリングを行い、同意が得られた場合に原因遺伝子の検査を行う研究を実施しているとの状況であった。本研究から、日本人MSI陽性大腸がん患者の中で、どの程度がリンチ症候群患者であるのか明らか

になるものと見込まれる。

当院の遺伝性大腸がん外来担当者からの聞き取り調査では、他院（大学病院）で実施された遺伝子検査結果解釈に問題があった症例が提示された。症例は便潜血を契機に発見された大腸ポリポーシス患者で家族歴はなかった。外科担当医は家族性大腸腺腫症を疑い、検査会社にAPC遺伝子検査を依頼し、「変異を認めました。Exon 14 splicing donor site 8nt t to c」との結果報告を得た。担当医は報告書に書かれていた変異を病的変異と勘違いし、遺伝子検査の結果から家族性大腸腺腫症であると患者に説明した。患者が告げられた病名と治療方針に疑問をもったため、当院遺伝性大腸がん外来を受診した。SNPデータベースの検索等により、前述の解析結果の変異は病的とはいえないことが判明し、患者は早急な大腸全摘を免れた。

D. 考察

平成23年12月に公表された日本衛生検査所協会から公表された「第6回遺伝子・染色体検査アンケート調査」によると、我が国における家族性腫瘍に対する遺伝子検査実施企業は回答99社中4社のみで、総検査件数は873件であった。これらの4企業は、おそらく本研究アンケートに回答した4社であり、本研究は日本企業による家族性腫瘍の遺伝子検査提供体制を反映していると考えられる。すなわち、家族性大腸腺腫症、リンチ症候群、コウデン病、遺伝性乳がん卵巣がん、リフラウメニ症候群、神経線維腫症2型、多発性内分泌腫瘍症1型、多発性内分泌腫瘍症2型、フォン・ヒッペル・リンドウ病の9疾患以外の家族性腫瘍の遺伝子検査は日本の企業では行われていないと推察される。

日本衛生検査所協会のアンケート調査では、この4年間で遺伝子検査は年間799件から微増している。しかしながら、遺伝性大腸がんは大腸がんの約4%（推定年間4000人が発症）、遺伝性乳がん卵巣がんは乳がんの5%（推定年間2000人が発症）からすると、企業以外での遺伝

子検査が行われていたとしても、家族性腫瘍患者に対する遺伝子検査実施数は極めて少ないと言える。

その原因として考えられるのは、企業での検査費用の高さである。例えば、BRCA1, BRCA2の全シーケンスは38万円と高額であり、実際の医療現場では費用の理由から検査を受けない患者、クライアントが多数存在する。しかしながら、その検査する遺伝子と検査領域、検査後の確認や判定など、検査と検査後の作業に必要とされる消耗品人件費等すべて考慮すると、必ずしも法外な値段とは言えない。検査費用に関しては、1) 検査システムの改良により、検査自体にかかる費用のコストダウン、2) 遺伝子検査の費用対効果の評価を含めた検討、が行われ、国民福祉に有効な遺伝子検査の保険収載が実現することを期待する。

また効果的な遺伝子検査を実施するには、頻度の高い家族性腫瘍患者を一般の腫瘍患者から区別するための、ハイリスク患者の効果的発見方法の開発が必要である。加えて最も効果的な検査システムを構築することが求められる。また、多発性内分泌腫瘍症2型の高度先進医療で行われているように、患者情報を蓄積して患者の治療やサーベイランスに用いることが望ましい。それには遺伝子情報のデータベースも必要である。そしてこれら家族性腫瘍に関する情報、遺伝子検査提供のガイドラインや、検査結果の解釈や、その結果を用いた治療・サーベイランスなど日本の家族性腫瘍の診療体制を整備し、その情報の医療関係者への提供・啓発を行わなければならない。

E. 結論

主要な家族性腫瘍の遺伝子検査体制は存在するが、実施件数が少ないことが明らかとなった。検査体制の改善点として、解析対象となるハイリスク群の選別方法の開発、検査感度・特異度を高めるための技術・システムの開発、日本人患者の遺伝子情報や臨床情報に関するデータベ

ースの構築、検査提供・結果開示する担当者への教育活動、などの推進が必要であることが示された。その他、すでに治療法決定やサーベイランスに有用な検査については、保険収載されることが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kaneko M, Nozawa H, Kitayama J, Sunami E, Akahane M, Yamauchi N, Furukawa Y, Nagawa H, A case of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) with multiple polyps arising in the cecum and appendix. Acta Gastroenterol Belg 74(2):352-354, 2011.

2. 学会発表

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

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 鳥取大学生命機能研究支援センター 助教

研究要旨： 遺伝性疾患は、疾患頻度は稀であるもののその種類は多い。小児神経疾患を中心に、多くの遺伝性疾患の遺伝学的検査に対応できるよう、その解析体制について検討した。臨床遺伝専門医 1 名、常勤職員 1 名、非常勤職員 7 名で対応できる体制を構築し検討した。各疾患の遺伝子解析を、DNA 分離、PCR、DNA シークエンス、データ分析、報告書作成、など各ステップに分け、それぞれのステップごとに担当者を決める体制を構築した。データの分析は、Variant reporter ソフトウェアによるデータ解析を行い、最終的には dbSNP (NCBI)、変異データベース (HGMD など) との承合を行った。新規変異と考えられる場合には、PolyPhen での解析も参考とした。鳥取大学医学部附属病院では、ワーキンググループを作り、病院全体の遺伝子診療体制を検討した。今後は、病院全体での効率的な遺伝子診断体制の構築を行う予定である。

A. 研究目的

遺伝性疾患は、疾患頻度は稀であるものの、その種類は多い。日本では研究ベースで遺伝学的検査が実施されてきた例が多いが、現在の体制で遺伝学的検査を支えていくには人員、費用、体制等の面において非常に困難である。

遺伝学的検査を実施する新たな体制の構築を検討するため、昨年度の本研究において、我々は PCR 直接シークエンス法によって多くの疾患に対応できるよう検討を行った。今年度も引き続き、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. 遺伝子診断体制の効率化

1) 検体の依頼

昨年度同様、「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についても、昨年度同様、「遺伝学的検査の依頼に関する確認書」と共に検体を受け付けた。

2) PCR 直接シークエンス

昨年度同様に Primer3 ソフトで PCR プライマー設計を行った。PCR は、DNA 量が 100ng、アニーリング温度を 60°C、35 回で行った。シークエンスは、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 で泳動を行った。

4) データ解析

シークエンスで得られたデータは、Variant reporter ソフトウェア (ABI) を用いて解析を行った。その上で Sequence Scanner (ABI) での波形データ確認と、Genetyx ソフトウェアでの変異部位の確認を併用した。解析は、HGMD (The Human Genome Mutation Database, <https://portal.biobase-international.com/cgi-bin/portal/login.cgi> (有料版)) の既報の変異を優先して解析を行った。エクソン数の多い場合には、日本人に多い変異から解析を行った。また、dbSNP (NCBI) から SNP を除外するとともに、新規変異と考えられる場合には、*PolyPhen* (prediction of functional effect of human nsSNPs) <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/> での解析結果も参考として報告書に記載した。

5) 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、遺伝学的診断を含めた遺伝子解析を臨床遺伝専門医・指導医 1 名、助教 1 名、8 時間非常勤職員 1 名、6 時間非常勤職員 2 名、アルバイト職員 4 名の体制で構築した。各疾患の遺伝子解析を、DNA 分離、PCR、DNA シークエンス、データ分析、報告書作成、など各ステップに分け、それぞれのステップごとに担当者を決める体制を構築した。

2. 病院全体での遺伝子診断体制の検討

鳥取大学医学部附属病院では、遺伝子診療科(難波)が代表となり、薬剤部、がんセンター、第三内科、第一外科、女性診療

科、検査部、看護部、耳鼻咽喉科、脳とこころの医療センター、眼科などの代表からなる「医療における遺伝学的検査・診断に関するワーキンググループ」を組織し、病院全体での遺伝子診断体制を検討した。

C. 研究結果

1. 遺伝子診断体制の効率化

本年度は下記 32 疾患 35 遺伝子、69 件 (+ 脆弱 X 症候群 33 件) の遺伝学的検査を実施した。このうち 1.-14. は新たに遺伝学的検査体制を構築した例、15.-32. は従来構築していた検査体制で実施した例である。

1. 遺伝性対側性色素異常症 (*ADAR1*) 1 件
2. *ALX4*, *MSX2* 遺伝子解析 (*ALX4*, *MSX2*) 1 件
3. Papillon-Lefevre syndrome (*CTSC*) 1 件
4. Klippel-Feil 症候群 (*GDF6*) 1 件
5. Growth hormone receptor (*GHR*) 1 件
6. Insulin-like growth factor 1 receptor (*IGF1R*) 1 件
7. 肢帯型筋ジストロフィー (*LGMD*) 2 件
8. Feingold syndrome (*MYCN*) 1 件
9. オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (*OTC*) 1 件
10. 母斑性基底細胞癌症候群 (*PTCH1*)
11. 遊離シアル酸蓄積病 (*SLC17A5*) 1 件
12. Pendred syndrome (*SLC26A4*) 1 件
13. Dopamine transporter (*SLC6A3*) 1 件
14. Werner 症候群 (*WRN*) 1 件
15. Leber 病 (11778 変異, 3460 変異, 14484 変異) 1 件
16. Joubert 症候群 (*AHI1*, *NPHP1*) 7 件

17. ポルフィリン症 (*AIP, VP*) 4件
18. 異染性白質ジストロフィー (*ARSA*) 1件
19. Menkes病 (*ATP7A*) 2件
20. 筋緊張性ジストロフィー (*DMPK*) 11件
21. 福山型筋ジストロフィー (*FKTN*) 1件
22. Pompe病 (*GAA*) 3件
23. Gaucher病 (*GBA*) 4件
24. Fabry病 (*GLA*) 2件
25. GM1-ガングリオシドーシス (*GLB1*) 1件
26. Familial dysautonomia (*IKBKAP*) 1件
27. Myotubular myopathy (*MTM1*) 2件
28. シアリドーシス (*NEU1*) 1件
29. ニーマンピック病C型 (*NPC1, NPC2*) 11件
30. Pelizaeus-Merzbacher病 (*PLP1*) 2件
31. Cowden病 (*PTEN*) 2件
32. 脆弱X症候群 (*FMR1*) 33件

2. 病院全体での遺伝子診断体制の検討

病院の診療科へのアンケートなども参考に検討を行い、下記の提言を病院長へ答申した。

- ① ゲノム医療部門を設置し遺伝カウンセリングに十分対応できる場所を確保し、遺伝子診療の体制を整備する。
- ② 専門の遺伝カウンセラーをおき、病院全体の遺伝子診療を支援する体制を構築する。
- ③ 患者に関しては遺伝カウンセラーなどの支援を得て、各科で遺伝子診断に対する遺伝カウンセリングに対応できる体制とする。

- ④ 家系の方々など病気でないヒトの対応を強化するために、遺伝子診療科のチーム医療を充実させる（遺伝カウンセラー、看護師、心理士、臨床検査技師などの連携）。
- ⑤ 次世代シーケンサーによる効率的な遺伝子診断システムの開発を進める。
- ⑥ 生命機能研究支援センター遺伝子探索分野、検査部などの支援を得て、要望のある遺伝子診断の検査体制を充実させる。
- ⑦ 自費診療（先進医療を含む）（費用徴収など）を早急に構築し、他病院からの検体委託を可能し病院の収益を確保する。
- ⑧ その他、カンファレンス、情報提供や勉強会など遺伝子医療を推進する体制を強化する。

D. 考察

遺伝学的検査の実施にあたり、昨年度に引き続き業務を細分化することに加え、頻度の高い変異から優先した解析することにした。これにより、変異の種類、頻度等を事前に把握することができ、効率的に遺伝学的検査を行うことが可能となった。

プライマー設計からPCR、シーケンスまでの工程は、手順書を作成し、作業を標準化すれば専門的知識がない人でも十分対応することができる。データ解析は、これまではある程度の専門知識が必要であり、習熟した人だけが担当する作業であったため、遺伝学的検査のボトルネックとなっていた。Variant reporter ソフトウェアを使用することにより、専門的知識がなくても変異の可能性のある部位を漏れなく探し出すことが可能となり、担当者が増えることによってデータ解析のスピードは格段に速

くなった。

ほとんどすべての診療科で遺伝子診断が必要になっており、病院全体での体制づくりが重要である。そのための鳥取大学医学部附属病院での体制を検討した。この中には遺伝教育の普及、技術的改善、保険診療など費用の問題を解決してゆくことが重要な課題として上がってきた。今後、これらの課題の解決を図ってゆく必要がある。

E. 結論

1. 効率的な遺伝学的検査の方法について検討した。
2. 臨床遺伝専門医 1 名、常勤職員 1 名、非常勤職員 7 名で対応できる体制を構築した。
3. DNA 分離、PCR、DNA シークエンス、データ分析、報告書作成、など各ステップに分け、それぞれのステップごとに担当者を決める体制を構築し、効率化を図った。
4. データは、Variant reporter ソフトウェアによるデータ解析、dbSNP、HGMD 等のデータベースの確認に加え、PolyPhen などのデータも参考にした。
5. 遺伝子診断には病院全体の体制が重要であり、遺伝教育の普及、技術的改善、保険診療など費用の問題に今後取り組む必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Xiong H, Higaki K, Wei CJ, Bao XH, Zhang YH, Fu N, Qin J, Adachi K, Kumura Y, Ninomiya H, Nanba E,

Wu XR. Genotype/phenotype of 6 Chinese cases with Niemann-Pick disease type C. *Gene*. 2012 May 1;498(2):332-5.

- ② Kawashima Y, Higaki K, Fukushima T, Hakuno F, Nagaishi JI, Hanaki K, Nanba E, Takahashi SI, Kanzaki S. Novel missense mutation in the IGF-I receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Feb 6.

- ③ Muraoka T, Muraoka K, Imachi H, Kikuchi F, Yoshimoto T, Iwama H, Hosokawa H, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Adachi K, Nanba E, Ishida T. Novel mutations in the gene encoding acid α -1,4-glucosidase in a patient with late-onset glycogen storage disease type II (Pompe disease) with impaired intelligence. *Intern Med*. 2011;50(24):2987-91.

2. 学会発表

足立香織、大野耕策、難波栄二。私が携わった遺伝学的検査のまとめと今後の体制の検討。日本人類遺伝学会第 56 回大会 2011 年 11 月 9 日-12 日、千葉市

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

皮膚科領域の遺伝学的検査提供体制についての研究

研究要旨： 本研究の目的は、我が国における皮膚科領域の遺伝学的検査の提供体制における課題を調査研究し、最適な遺伝学的検査提供体制の実現である。本研究では、これまでの実績の上に、皮膚科領域での最適な遺伝学的検査提供体制の構築を目指し、平成22年度の研究に引き続き、皮膚科領域の遺伝学的検査提供体制に関する、国内および海外の調査研究を施行するとともに、遺伝学的検査に関わる問題点について研究を行った。その結果、国内においても、海外においても、皮膚科領域の疾患について、組織的・効率的・包括的に遺伝学的検査を提供する体制が、顕著に不足していることが明らかになった。特定の疾患については、遺伝学的検査を提供する施設、スタッフ

研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授

A. 研究目的

本研究の目的は、我が国において、皮膚科領域の希少性の遺伝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性皮膚疾患の遺伝子診断体制の提供についての提言を行うことである。平成22年度に引き続き、皮膚科領域の遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制について、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を目的として研究を行った。

B. 研究方法

平成22年度に行われたkick-off シンポジウム、および、本研究班班会議において、他診療科領域の研究分担者との連携を形成し、皮膚科領域の遺伝

性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制についての、検討課題の具体化を行った。その成果に基づき、平成22年度に引き続き、遺伝学的検査提供体制に関する、国内および海外の調査研究を施行した。皮膚科領域の遺伝学的検査に関わる問題点について、国内外の文献調査を施行し、皮膚科領域における遺伝学的検査提供体制の問題点を明らかにした。本邦での皮膚科領域での遺伝学的検査提供体制の実態についての情報は非常に限られたものであることが明らかになったことから、全国の皮膚科関連基幹診療施設に、新たに、遺伝学的検査提供体制の現状のアンケート調査を施行すべく、準備を進めてきた。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒト遺伝子解析結果等の情報を含む可能性があるため、倫理的配慮と研究対象者に対する十