

分なインフォームドコンセントの下、施行した。

C. 研究結果

kick-off シンポジウム、本研究班班会議等での討議により、他診療科領域の研究分担者との連携を確認した。平成22年度からの研究成果に基づき、本年度は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国内外の文献調査を施行した。その結果、皮膚科領域では、遺伝学的検査をどのように提供するかという方針が不明確で、しっかり定まっていないこと、遺伝学的検査が提供されていない遺伝性皮膚疾患が数多く存在すること、研究レベルの段階が終了した遺伝性皮膚疾患の場合、大学などの研究機関でその診断サービスを継続して提供することが困難になること等の問題点が明らかとなり、平成22年度の研究に引き続き、さらに検討課題の具体化がなされた。さらに、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、文献調査の結果、本邦での皮膚科領域での遺伝学的検査提供体制の実態自体についての情報も非常に限られたものであることが明確になった。本年度は、全国の皮膚科関連基幹診療施設に、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るための、対象施設の絞り込みなどの準備作業を行い、アンケート調査を施行しつつある。

D. 考察

皮膚科領域においても、他の臨床領域同様、遺伝学的検査の供給体制には大きな問題が複数ある。具体的には、遺伝学的検査が提供されていない疾患が、数多く存在すること、遺伝学的検査が過去に提供されていた疾患についても、研究レベルの段階が終了した段階においては、大学等の研究機関の研究者による診断サービスが、継続して提供されなくなること等である。さらに、遺伝学的検

査により新規変異が見いだされた場合、その解釈には十分な経験と専門知識を有するスタッフによる作業が必要とされるが、必ずしも、すべての皮膚科領域の疾患にたいして、それぞれの専門家が、本邦にいるわけではない点も浮き彫りになった。また、疾患によっては、病因遺伝子がexon数、塩基数の大きい遺伝子であったり、一つの疾患に対して、多数の病因候補遺伝子があり、それらを網羅的に解析する必要があることなどから、遺伝子診断を施行する事が現状では非常に困難な遺伝性皮膚疾患も多数あることが明確になった。

これらの課題を克服すべく、3年間の本研究では、我が国において、皮膚科領域での遺伝学的検査の提供に関する問題点を明らかにし、海外における遺伝学的検査の提供体制についても明らかにする。最終的な本研究の到達目標は、本研究での分析に基づき、わが国における皮膚疾患の遺伝学的検査の最適な提供の体制について、取るべき方策を示すことにある。

E. 結論

皮膚科領域での遺伝学的検査の提供体制について、平成22年度に引き続き、国内外の文献調査、調査研究を施行した。それらの結果、皮膚科領域における遺伝学的検査の供給体制には、遺伝学的検査が提供されていない疾患が未だに数多く存在すること、研究レベルの段階が終了した疾患に対しては、大学などの研究機関でその診断サービスを継続して提供することが困難になること等の問題点があることが明確になった。これらの諸問題点の中でも、最も重要な点は、遺伝学的検査をどのように提供するのか、という基本方針が定まっていないことである。本研究最終年度では、これらの問題を克服する方策を具体的に提案出来るよう、研究が進められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

論文 1) Umemoto H, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Aoyama Y, Oizumi A, Suga Y, Kitagawa Y, **Shimizu H**:
New insight into genotype/phenotype correlations in ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis.
J Dermatol Sci 61: 136-138, 2011.

論文 2) Shinkuma S, McMillan JR, **Shimizu H**:
Ultrastructure and molecular pathogenesis of epidermolysis bullosa.
Clin Dermatol 29: 412-419, 2011.

論文 3) Osawa R, Akiyama M, Izumi K, Ujiie H, Sakai K, Nemoto-Hasebe I, Yanagi T, Koizumi H, **Shimizu H**:
Extremely severe palmoplantar hyperkeratosis in a generalized epidermolytic hyperkeratosis patient with a keratin 1 gene mutation.
J Am Acad Dermatol 64: 991-993, 2011.

論文 4) Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Matsushima Y, Tatsuta A, Komine M, **Shimizu H**:
Expression of exon-8-skipped kindlin-1 does not compensate for defects of Kindler syndrome.
J Dermatol Sci 61: 38-44, 2011.

論文 5) Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, **Shimizu H**:
A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing.
Exp Dermatol 20: 74-76, 2011.

論文 6) Nakamura H, Natsuga K, Nishie W, McMillan JR, Sawamura D, Akiyama M, **Shimizu H**:
DNA-based prenatal diagnosis of plectin-deficient epidermolysis bullosa simplex associated with pyloric atresia.
Int J Dermatol 50: 439-442, 2011.

論文 7) Fujita Y, Abe R, Nishie W, **Shimizu H**:
Regenerative medicine for severe congenital skin disorders: restoration of deficient skin component proteins by stem cell therapy.
Inflammation and Regeneration 31: 282-289, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し。

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

耳鼻咽喉科領域の遺伝学的検査提供体制のあり方について

研究分担者 野口 佳裕 東京医科歯科大学耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

耳鼻咽喉科領域の代表的遺伝性疾患である遺伝性難聴を対象に、遺伝学的検査体制のあり方を検討した。アメリカでは既知の54難聴遺伝子をターゲットとした網羅的解析法（OtoSCOPE）が開発されているが、本邦にて同様の検査体制を提供するには解決すべき問題が多い。一方、先天性難聴は出生数650～1000例中1例に発症する頻度の高い先天性疾患であり、その半数以上を占める先天性遺伝性難聴における遺伝子変異検出率は60～70%と想定される。難聴の遺伝学的検査は現時点で根本的治療に寄与しないが、医療の原点である原因解明に必須であり、患者側の要望も高い。従って、先天性難聴に対する遺伝学的検査提供体制は、保険診療のもと確立していく必要がある。さらに、後天性難聴例に対しては、*WFS1* 変異、ミトコンドリアDNA 1555点変異、3243点変異に対する検査提供体制の確立が望まれる。

A. 研究目的

耳鼻咽喉科領域の遺伝性疾患の代表的疾患である遺伝性難聴について、遺伝学的検査提供体制に関する現状および問題点を評価した結果、平成22年度に明らかになった点は以下の通りである。

- 1) 先天性難聴の早期診断はその後の児の言語能力・コミュニケーション能力の発達において重要であり、遺伝学的検査は補助的診断としての有用性が高い。
- 2) 原因となる難聴遺伝子が同定されることは、遺伝カウンセリング上の重要な情報となる。さらに、人工内耳効果の予後推定や難聴の予防的治療に寄与しうる複数の難聴遺伝子も判明している。
- 3) しかしながら、本邦において難聴の遺伝学的検査が施行しうる施設は数施設と限られている。また、非症候群性

遺伝性難聴の原因遺伝子は50以上判明しており、検査には労力やコスト上の大きな制約がある。さらに、後天性の遺伝性難聴を含めた場合の変異同定率は20～30%と低いことが大きな問題点である。

- 4) 2008年7月より開始された信州大学を中心とする先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」は先天性難聴の原因を効率よく正確に同定しうる極めて有用な方法である。しかし、新規変異の同定や後天性遺伝性も対象に含めた検査体制を整える必要がある。

本研究の目的は、以上の遺伝性難聴における現状と問題点に対して、遺伝学的検査実施体制を検討することである。

B. 研究方法

国内、海外での報告をもとに本邦における難聴の遺伝学的検査実施体制のあり

方を検討する。

C. 研究結果

(1) 海外での難聴遺伝学的検査

- a) HHH APEX : スタンフォード大学にて開発された single nucleotide extension microarrays を用いた遺伝性難聴に対する遺伝子解析法である (Rodriguez-Paris ら、Plos ONE、2010)。本プラットフォームでは、8つの難聴遺伝子 (*GJB2*、*GJB6*、*GJB3*、*GJA1*、*SLC26A4*、*MTRNR1*、*MTTS1*) の全198の既知変異を解析する。経済的、時間的に有用な手法と考えられているが、頻度の高い原因遺伝子である *GJB2* や *GJB6* 変異例を除外すると、変異同定率は8.3% (144例中12例) であり、4例 (2.8%) のみが病因変異と判断された。従って、原因となる難聴遺伝子の同定率に問題がある。
- b) OtoChip™ : ハーバード大学で開発された方法であり、resequencing microarray 技術を用いている (Kothiyal ら、BMC biotechnol、2010)。当初は13の難聴遺伝子 (*GJB2*、*GJB6*、*CDH23*、*KCNE1*、*KCNQ1*、*MYO7A*、*OTOF*、*SLC26A4*、*MYO6*、*SLC26A5*、*TMIE*、*TMPRSS3*、*USH1C*) を対象として報告されており、病因の可能性のあるものも含めると原因遺伝子同定率は44% (61例中21例) であった。経済的、時間的に有用な手法と考えられているが、決失・挿入変異の信頼性のある同定が困難であること、50以上ある難聴遺伝子すべてを網羅していない点に問題があるとされている。しかし、後者に関しては、現在は対象が20遺伝子に増加しており今後の進展が期待できる。
- c) OtoSCOPE : 次世代シーケンサーを

組み合わせた solution-based target enrichment and massive parallel sequencing 法を用いたアイオワ大学で開発されたプラットフォームである (Shearer ら、Proc Natl Acad Sci U S A、2010)。54種類の既知の難聴遺伝子すべてを対象としていること、新規変異同定にも対応可能である点に大きな利点がある。現時点ではまだ経済的な問題があるが、今後アメリカではルーチンな臨床検査になることが期待されている。

(2) アンケート調査からみた遺伝性難聴遺伝学的検査のニーズ

アメリカでは、難聴の成人、難聴児を持つ正常聴力者・難聴者に対して、国家規模の難聴遺伝学的検査におけるアンケート調査が行われている (Withrow ら、Am J Med Genet Part A、2009)。遺伝学的検査に求めるものは難聴の原因解明が最も多く、難聴遺伝子研究の進歩に対しては肯定的な意見が多いことが示された。

本邦でも我々が自験例に対する同様のアンケート調査を行い、日本人においても難聴の遺伝学的検査に対する満足度が高いことを報告している (Abe ら、Auris Nasus Larynx、2010)。

D. 考察

ミトコンドリアDNAの1555点変異例では少量のアミノ配糖体系抗菌剤投与により重篤な難聴が発症することがあり、本遺伝子変異を同定することは難聴の予防的治療の上で重要である。Usher 症候群は難聴、めまい、網膜色素変性症を主要徴候とする症候群であるが、難聴が先天性に生じて網膜色素変性症は後天性に発症することがある。そのような先天性難聴児に Usher 遺伝子変異が同定されれば、サングラス等による遮光やビタミン

ン剤投与により網膜色素変性症の発症を遅らせることや程度を軽減しうる。これらは難聴の遺伝学的検査が臨床上有用な変異であるが、多くの遺伝性難聴では原因遺伝子が同定されても現時点では難聴の根本的治療には寄与していない。しかし、すべての疾患において原因を究明することは医療の出発点である。さらに、アメリカのみならず本邦においても、患者側は難聴の遺伝学的検査に原因が明らかになることを求め、検査に対する満足度が高いことが今回の検討で明らかとなった。

アメリカでは遺伝性難聴を対象とした少なくとも3つの解析プラットフォームが開発されている。この中でもOtoSCOPEは既知の54種類の難聴遺伝子を網羅的に解析しうる点で最も理想的な方法であると考えられる。難聴遺伝子は100~200種類存在するものと想定されているが、本方法では対象とする遺伝子をupdateすることで対応可能である。しかし、現時点では解析にかかる費用は高く、人種により同定される難聴遺伝子や変異のスペクトラムに差が認められることが想定され、variantが発見された際に病因変異か否かの解釈上の問題も生じうる。

先天性難聴は1/650~1000の頻度で発症し、この中の半数以上は遺伝性難聴と考えられているため、先天性難聴に対する遺伝学的検査のニーズは高い。本邦ではインベーター法を用いた先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」が開始されている。検査の対象となるのは日本人に同定された既知の43変異(10難聴遺伝子)であり、先天性難聴における変異検出率は40%以上、先天性の遺伝性難聴に限れば60~70%の検出率が見込まれている。本方法は網羅的な解析を行うため、*GJB2*

変異と*SLC26A4*変異合併例などの重複遺伝子変異の検出にも優れており、より正確な遺伝カウンセリングのためにも有用である。問題点としては既知の遺伝子変異のみを対象としているため、その他に存在すると考えられる難聴遺伝子変異を同定できないことが挙げられる。従って、先天性難聴例に対する遺伝学的検査は、少なくとも変異頻度の高い難聴遺伝子(*GJB2*、*SLC26A4*、ミトコンドリアDNA変異など)を対象とし、新規variantを含めた全翻訳領域の解析を可能とし、病因変異か否かの解釈を含めて委託側、患者側へ還元しうるような体制を構築する必要がある。

一方、後天性に発症する遺伝性難聴としては、常染色体優性遺伝形式のものやミトコンドリア遺伝のものが含まれる。特に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いことが問題である。この中で低音障害型聴力型を示す優性遺伝性難聴の代表的難聴遺伝子として*WFS1*が知られており、本邦でも約30%に変異が同定できる(Noguchiら、Acta Otolaryngol、2005；Fukuokaら、J Hum Genet、2007)。優性遺伝性難聴では進行性に聾にいたることが多いが、*WFS1*変異では聾になる例の報告はなく、遺伝カウンセリング上も重要な情報となりうる。また、ミトコンドリアDNA1555点変異は母系遺伝を示さずに、孤発の特発性両側性感音難聴(難治性疾患克服研究事業対象疾患の1つ)にも認められる(伊藤ら、Audiology Jpn、2010)。本遺伝子変異は、前述のごとく難聴の予防的治療としても重要である。従って、家族性の有無にかかわらず原因不明の両感音難聴を対象とした、保険診療の枠組みの中での遺伝学的検査が可能に

なることが望まれる。ミトコンドリア DNA 3243 変異は MELAS、母系遺伝の糖尿病と難聴 (MIDD) の原因として重要である。MIDD 例では難聴のみを主症状とし、糖尿病が後から発症することや不顕性に発症していることがあるため、糖尿病治療の観点からも本変異の検査体制を確立していく必要がある。

E. 結論

先天性難聴例に対する *GJB2*・*SLC26A4* 変異、ミトコンドリア DNA 変異の解析、優性遺伝性低音障害型感音難聴に対する *WFS1* 遺伝子解析、原因不明の両感音難聴に対するミトコンドリア DNA 1555 点変異、3243 点変異の解析は遺伝性難聴に対する最低限の遺伝学的検査体制として確立する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 野口佳裕：遺伝性難聴と遺伝カウンセリング. 総合臨床 60:468-469, 2011
- 2) Noguchi Y, Ito T, Nishio A, Honda K, Kitamura K: Audiovestibular findings in a branchio-oto syndrome patient with a SIX1 mutation. Acta Otolaryngol 131: 413-418, 2011.

2. 学会発表

1. 野口佳裕、他. DFNA5 変異による非症候群性常染色体優性遺伝性難聴家系. 第 56 回日本人類遺伝学会、2011 年 11 月 12 日、千葉

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

循環器領域の遺伝学的検査提供体制に関する研究

研究分担者 森田 啓行（東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座）

研究協力者 山田 奈美恵（同研究科総合研修センター）

研究要旨

遺伝性の循環器疾患として最も頻度が高い肥大型心筋症を対象に、遺伝子診断が診療現場で進まない原因を分析し、現状の「研究ベースでの解析」から「診療の一環としての遺伝学的検査」へとステップアップするためには何が問題になるかを挙げ、解決方法を考察した。診療現場での持続可能なワークフローシステム確立を考えると、コスト、労力、人材育成、教育、検査センター確立、データベース策定、個人情報保護、倫理、施策、法など多様な問題が存在する。遺伝子研究のさらなる推進による最新知見の充実も併行して行うことが大前提であるし、「遺伝学的検査」と「遺伝子研究」との関係が今後どうあるべきかを考える必要もある。遺伝学的検査を診療の一環とするためには、医療が現在抱える多様な諸問題を「遺伝医療」という観点から再度深く考察することが求められる。

A. 研究目的

循環器領域では、肥大型心筋症、先天性 QT 延長症候群など単一遺伝子疾患を中心に原因遺伝子変異同定研究が進んできた。遺伝子変異と臨床徴候との関連検討も進んでおり、先天性 QT 延長症候群は既に保険収載に至っている。肥大型心筋症における遺伝子診断の現状はどうか。肥大型心筋症は遺伝性心疾患の中では最も高頻度である。米国での疫学調査によると一般人口の 500 人に 1 人といわれており、単純に本邦にあてはめると 20 万人余ということになる。10 歳代に発症することが多く、若年者において突然死の首位を占める。前途有望な若年者に不慮の死をもたらす心臓疾患として本症を再認識し、患者および家族への遺伝子診断体制を整備して発症前診断を実現すれば、将来本症で突然死する若者を減らすことができる。肥大型心筋症では患者の約 60% に原因変異が検出され、そのほとんどはサルコメア（心筋の収縮弛緩をつかさどる筋原線維）構成タンパク遺伝子の優性変異である。診断確定やある程度の予後予測、特に心肥大をきたす他の遺伝性疾患（心 Fabry 病など）との鑑別に有用であることが知られる。しかしながら現状では、肥大型心筋症の診療現場において遺伝学的検査を診療の一環として位置づけようとする機運が高まっている、とは言いがたい。本分担者は、この肥大型心筋症を例に、何故遺伝子診断が現場で進まないのかその

原因を分析し、診療の一環として位置づけられるには何が問題になるかを挙げ、解決への方策を考察する。

B. 研究方法

関連文献（末尾に参考文献として記載）を検索し、それらを参考にまとめと考察をおこなった。

C. 研究結果

肥大型心筋症が疑われる患者に対する本邦の遺伝学的検査の現状は下記の如くである。

遺伝学的検査の意義と限界、結果の開示と撤回の自由、連結可能匿名化、陽性と診断された際には血縁者の遺伝学的検査に関して考慮すべき旨を十分に説明し、「心筋症関連遺伝子を対象に研究室ベースで解析する」ことに関して文書による同意を取得、採血後は研究室で末梢血多核白血球からゲノム DNA を抽出し遺伝子解析（ダイレクトシーケンス法など）をおこなう、というワークフローが国内大学病院では一般的と思われる。数箇所の大学病院では肥大型心筋症患者ゲノム DNA を地域関連病院および他大学から精力的に集積し解析をおこなっている。解析結果は本人の承諾に基づいて本人に説明され、必要に応じて遺伝カウンセリングがおこなわれる。解析結果の診療録への記載は義務づけられていない。

このように肥大型心筋症の遺伝学的検査はお

もに大学の研究室単位でおこなわれており、医学研究としてはきわめて意義の深い知見が蓄積されてきた。一方で診療現場の一般臨床医の反応は、「そもそも最新知見をよく知らない」「遺伝子変異がわかったところで現状では治療がかわらない」「病院の倫理委員会に諮り遺伝子検査のための同意書をつくらないと検査できない」「解析結果をどう解釈説明すればよいか心許ない」「多忙な診療の中で同意取得、十分な結果説明、カウンセリングまでこなすのは到底無理」「どこに紹介すれば検査してもらえるかわからない」など、多様である。「診療の一環にする」は「一般病院でも可能にする」を意味すると解釈したいが、当面の実現可能性を見据えると大学病院など高度機能病院に紹介して遺伝学的検査をおこなう、を念頭に置いた方がよさそうである。ここでは大学病院で遺伝学的検査が肥大型心筋症診療の一環として位置づけられるには何が問題になるかを列挙する。

1. 60%の患者にはサルコメア遺伝子に変異が検出されるが、それ以外の患者では原因遺伝子が何であるのかまだ不明であり、その結果、検査対象遺伝子リストが未確定である。
2. サルコメア遺伝子に検出される変異もきわめて多様である。一家系にしか検出されない変異(private mutation)も多い。サルコメア遺伝子に既報の変異が検出されれば原因と言ってよく本症の確定診断を支持するが、未報の変異が検出された場合「おそらく原因」という程度にとどまる。すなわち、サルコメア遺伝子に限ったとしても原因変異カタログが未整備である。
3. 変異陽性がわかったところで治療は変わらないという現状が遺伝学的検査への無力感を助長している。
4. 家族スクリーニングが広くおこなわれた場合の影響予測、準備がなされていない。
5. 結果返却まで時間がかかり補助診断として利用しづらい。
6. 同意取得、検体採取、管理、結果説明、カウンセリングという一連のワークフローが未整備、一般医療者の遺伝医療に対するモチベーション・知識が十分とは言えない。
7. 診療の一環として広くおこなわれるようになると患者および家族スクリーニングなど対象者も飛躍的に増えることが予想されるが、コスト面でどのような変化がもたらされるか正確には評価されていない。また集中解析センターは存在しない。国民が遺伝医療を受け入れるに十分な教育はおこなわれていない。それによって起こる問題に現行の法でどのように対応するのかも議論されていない。
8. 診療の一環としておこなわれる遺伝学的検査とそれに引き続く遺伝学研究とがシームレスに

おこなわれるかどうかは不明である；運用、倫理面、コスト面、情報管理面などが挙げられる。

D. 考察

ゲノム研究の成果は疾患メカニズムに関する科学的知見を与えてくれるだけでなく、診断法、治療法の進歩に貢献する。肥大型心筋症においては約20年前にサルコメア遺伝子異常が発症原因であることがわかり、現在600をこえる遺伝子変異が報告されている[1]。未だに40%程度の症例では原因遺伝子が判明していないこと、症例によって変異部位がバラエティーに富んでいること、変異がわかっても現状では必ずしも治療に結びつかないことは本症における遺伝学的検査の普及を阻害している。しかし、2011年ACCF/AHA肥大型心筋症の診断・治療ガイドライン[2]において、「家族内遺伝の評価および遺伝カウンセリングは肥大型心筋症患者アセスメントの一部として推奨される(Class I)」、「肥大型心筋症患者の第一親等血縁者は臨床的スクリーニング(遺伝学的検査の有無を問わず)が推奨される(Class I)」、「肥大型心筋症を発症するリスクを有する第一親等血縁者同定を促すために発症者において遺伝学的検査をおこなうことは合理的である(Class IIa)」とされていることから、遺伝学的検査を本症診療の一環に位置づけようとする動きは妥当であると考えられる。上記に挙げた問題点に関して、理想的方策を含め以下に考察する。

1. 検査対象遺伝子リストが未確定

心筋症レジストリーを確立し次世代型シーケンサー活用により包括的解析をおこなう研究プロジェクトを推進し検査対象遺伝子リストを確定する必要がある。

2. サルコメア遺伝子に検出される変異の多様性、サルコメア遺伝子に限ったとしても原因変異カタログが未整備

検査にあたってはサルコメア遺伝子全領域を対象にしなければならぬ。一方、原因変異カタログに関してはUp-to-dateに更新される変異データベースの確立・稼働が解決への第一歩と考える。肥大型心筋症ではサルコメア遺伝子の個別変異を論文発表のテーマにする時代は過ぎ去ったし、知的財産の対象にする風潮もない。変異データベースへのデータ登録の仕組み(何らかのインセンティブが必要)をつくり、それらを国内の一箇所で統合するのが望ましい。その際には個人情報保護を意識しなくてはならないし、改めてそのことに関して同意を取り直す必要が生じるかもしれない。変異データが臨床データや治療反応性とタグされていれば変異-臨床徴候連関の検討

にも貢献する。ただし、これは研究ベースで解析がおこなわれている現状を踏まえての案である。診療の一環としておこなわれるようになって以後、変異データベースのあり方、登録の実際的運用に関しては改めて議論する必要がある。

3. 変異陽性がわかったところで治療は変わらない

治療反応性と変異との関係が明らかになる、早期治療介入の有効性が証明されるなど医学研究の進歩が必要であり、そのためには、上記データベース作成も含めて高度な臨床研究を推進しなくてはならない。逆に、遺伝学的検査を診療の一環と位置づけることが遺伝学的検査を受ける患者数を増加させることにつながり散発的研究報告という現状を改善させ、より包括的な変異-治療反応性解析を可能にすることが期待される。

4. 家族スクリーニングに関する問題

家族スクリーニングへの波及の影響を評価する必要がある。肥大型心筋症は晩発性も多いために発端者の家族は変異が陽性でも未発症ないし一見健康(心エコー検査ではじめて心臓の軽度肥大がわかる程度)なキャリアーであることが多い。健康ないしは一見健康な人に関して発端者の変異を保有するかどうかの遺伝子検査をすることになる。一家系内で発端者ひとりあたり2~4名の検査対象者が存在する。これを診療の一環と位置づけた場合、検査および検査前後のカウンセリングの費用をどうするか、発端者の外来主治医が多忙な診療枠で全員を診るのか等、医療者、医療機関の負担増加に関して解決すべき問題が多く発生する。本邦に20万人余の発端者がいると仮定すると少なく見積もっても数十万人の「健康」検査対象者がいる。陰性者(50%)は年一回の心エコー検査(8800円)から解放されるので医療費は計20億円程度低減する。逆に陽性者(50%)は年一回の心エコー検査、発症への不安、個人情報保護、遺伝教育のニーズ(結婚前相談、挙児希望時カウンセリング)、などが継続する。頻度の高い本症において発端者の遺伝子診断を研究ベースから診療の一環へと引き上げるとは、遺伝医療対象者の飛躍的増加を意味し、遺伝差別などが起こらないような教育、施策、法整備の推進は現状にも増して急務となる。一般にも広く遺伝教育をおこなわないととても対応できる問題ではない。

5. 結果返却まで時間がかかる

診療の一環だと報酬に裏打ちされているので結果返却までの時間を保証しなくてはならない。研究ベースの現状だと解析の中心が重点課題に流されていくので「既知の部分」には注力されない傾向がある。また、サンプルが集まってから一

度におこなったほうが研究費の面で効率的という行程もあり時間がかかる原因となっている。診療の一環として検査をおこなうと既知の部分だけを解析し結果を従来よりも早く返却することが義務づけられる。これに伴うコスト・労力と報酬とのバランスを取るためには、解析方法を選ぶ、質の担保された検査機関を確立し検体を集中させるなどの工夫が必要になる。

6. 一連のワークフローが未整備、一般医療者の遺伝医療に対するモチベーション・知識が十分とは言えない

現状では研究へのモチベーションの高さが遺伝学的検査を動かしている。遺伝学的知識と検査経験のあるスタッフが同意取得し、検査結果を解釈し、患者に還元し、カウンセリングをおこなっている。遺伝学的検査が診療の一環に位置づけられるためには一般医療者の遺伝医療教育が必須である。また、多忙な日常診療の中で同意を取得し、検査結果を高い専門性をもって解釈し、患者の切実な問いかけに答え、カウンセリングをおこなう、とても医師ひとりでは不可能なことである。遺伝カウンセラーを育成・配置し、医師看護師検査技師との密な連携を保ちうる持続可能なシステム作りが必要になる。

7. コスト未評価、集中解析センター未確立、国民が遺伝医療を受け入れるに十分な教育未確立、法の問題

現状では解析費用は研究費で充当されている。診療の一環となると自費(混合診療を避けるためには先進医療か)でまかなわれる、ないしは保険収載される、という選択肢が考えられよう。患者、健保、国庫に与える経済的影響を評価する必要がある。研究費で充当されている現状のほうがコスト・労力などは抑えられているかもしれない。すなわち診療の一環になると報酬に裏打ちされているので1検体でも解析を始めることになり結果返却までの時間は短いコスト・労力は余分にかかる可能性がある。また、検査件数の飛躍的増加も見込まれる。質の担保された検査センターを確立し集中的に解析するのが効率的と考える。企業の参入にかかる問題も大いに議論されるべきであろう。国民に広く遺伝・遺伝子診断に関する教育をおこなうこと、遺伝子差別が起こらないような施策、法整備が必要である。

8. 「診療の一環としての遺伝学的検査」と「遺伝学研究」との継続性;運用、倫理面、コスト面、情報管理面

現場での遺伝子検査に「診療用」と「研究用」が混在する場合にはそれらの切り分けが複雑になる可能性が高い。倫理面でも、ゲノム研究は三

省指針[3]、ゲノム診療は日本医学会ガイドライン(2011年2月)[4]を遵守しておこなわれることになり同意書内容などの問題をクリアしないとイケない。特に次世代型シーケンサーによる解析の普及にともない、診療において使われなかった膨大なゲノムデータ管理、開示対応など、どの範囲が診療の一環でどの範囲が研究なのかの区別が曖昧なままだと問題になる。研究が進むにしたがい、この「範囲」には大きな変化が予想されるが、コスト負担の切り分けを含めて、シームレスな運用を阻害しないような方策を議論する必要がある。

以上、各問題点に関する理想的方策を述べた。「技術的に実現可能・持続可能か」「現場でのワークフロー(同意取得・採血・検体匿名化・検体管理・患者への結果説明・カウンセリング・血縁者スクリーニングのオプション)が持続可能か」「診断に役立つか」「診療意思決定にインパクトを与えるか」「医師に遺伝学的検査の意義が浸透し、医療行動に変容をもたらすか」「コスト効果比は大丈夫か」「個人情報保護と遺伝差別回避は大丈夫か」「従来医療と比較したアウトカムデータを個人と社会全体のレベルで得ることができるか」「遺伝医療を意識した制度・施策(医薬品ラベルへの遺伝子型-薬効関係の記載、direct-to-consumer 遺伝子検査に対するレギュレーションなど)はどうか」「データベース化にかかる問題(運営主体とルール作り、コスト、精度管理、個人情報と同意問題、アクセス、知財問題)はどうか」「一般への教育、社会全体のコンセンサスはどうか」、などに集約される[5]。

遺伝学的検査が肥大型心筋症の診療の一環に位置づけられることにより、本症の補助診断として威力を発揮するだけでなく、遺伝学的検査を受ける対象症例が飛躍的に増加し、研究レベルでおこなわれていた現状では達成できなかった遺伝子変異フルカタログ作成、大規模症例集団における変異と治療反応性との連関解明が実現し、リアルワールドにおける肥大型心筋症の実像を捉えることができるようになる。克服すべき問題点、現実にはどこまで実現・持続可能かを整理し、具体的解決方法を考える必要がある。

E. 結論

現場でのワークフローをシームレスにおこな

う持続可能なシステム作り(コスト、医療者への遺伝医療教育、遺伝カウンセラーなどの人材育成、チーム医療実現)、質の保証された集中検査センターの確立、検査結果データベースの公開、個人情報保護、ゲノムデータ管理、一般に対する遺伝教育、社会でのコンセンサス獲得、ガイドラインや法の整備、今後の遺伝子研究との関係性のあり方、にまで考えを巡らせる必要がある。遺伝子研究のさらなる推進による変異フルカタログの整備、変異-臨床徴候・治療反応性連関の確立を併行しておこなうのは大前提である。診療に「遺伝学的検査」という検査の項目が加えられるという単純な話にとどまらない。医療制度、医療倫理、医学教育、医事法制、個人情報保護、医療経済など現在「医療」が抱える多様な諸問題を「遺伝医療」という観点から再度深く考察することが求められる。

G. 研究発表

森田啓行 循環器疾患の遺伝子診断 呼吸と循環 2011;59(8):817-823.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

参考文献

1. CardioGenomics Homepage
<http://cardiogenomics.med.harvard.edu/home>
2. Gersh BJ, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(24):2761-2796.
3. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2004)
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/40_12_6.pdf
2012年3月現在改訂作業中
4. 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(2011)
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
5. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011;12:217-244.

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

海外の遺伝学的検査の提供体制に関する調査研究

研究分担者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

現在、大部分の遺伝学的検査はすべて研究費により実施されており、今後は「持続可能なシステム」の確立を目指してゆく必要がある。海外ではわが国より遺伝子診断の臨床応用が先行しており、その実施体制について知ることは、今後、わが国が進むべき方向性を考える上で有意義であると思われる。本研究では、診療用の遺伝子検査が国によって運営されている英国の実態について聞き取り調査を行った。英国では、臨床医・遺伝子診断施設・コミッショナー・患者団体の4者が連携して社会システムとしての遺伝子検査の質保証や総数を調節している。英国のごとく、わが国においても、地域ごとに「臨床遺伝学センター」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遺伝子診断の支援を行うことが望まれる。

研究協力者

小崎 里華(独立行政法人国立成育医療研究センター器官病態系内科部遺伝診療科)
鳥居 千春(慶應義塾大学医学部小児科学教室)

A. 研究目的

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

B. 研究方法

平成23年の11月に英国UKGTNのKroese担当官に来日いただき、詳細なインタビューを行った。この間、「稀少疾患の遺伝学的検査: いかにか持続可能なシステムを構築するか」というシンポジウムを開催し、Kroese担当官には「The UK Genetic Testing Network, its role and achievements」という演題で講演をいただいた。

C. 研究結果

英国の場合

英国の医療保険制度

2010年における英国の人口は6200万人である。国税により設立されている英国保健機関が、医療に関わる経費を担っている。英国居住者であれば、医療サービスのコストは現時点では無料である。医療サービスはスクリーニング・プライマリケア・救急・ルーチンの二次・三次医療・終末期ケアを含んでいる2011年度の年間予算は126ポンド= 15兆 7500億円である。人口が倍である日本は30兆円であり、国民一人あたりに使われている金額はほぼ日英両国でほぼ同額である。

英国の臨床遺伝学サービスの組織

23の地域遺伝センターが大学病院内の臨床遺伝学センター等として設置されている。臨床遺伝専門医・遺伝カウンセラーが勤務し、一般外来・特殊外来・集団外来を担当している。各臨床遺伝学センターには染色体・遺伝子検査・生化学検査を含む検査室が設置されている。

これらの地域遺伝センターを含め全国で20の臨床遺伝学的サービスが財政的支援を享受している。

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実施を担当している。コミッショナーにより認められた場合には、遺伝学的検査の費用は、National Health Service[NHS]という国民保険がすべて支払っている。NHSは740遺伝子についての検査について「臨床的な意義がある遺伝学的検査」として認定している。

2009年度の出生後の遺伝子診断の件数=12万4千件であった、全体の18%が脆弱X症候群18%がcystic fibrosis、12%がヘモクロマトーシス10%が家族性乳がん、5%がライデン型第5因子であった。

UK Genetic Testing Network

UK Genetic Testing Networkは患者家族の臨床遺伝学的サービスへのアクセス・診断・フォローアップをあまねく提供することを目的として、2002年に設立された。臨床検査専門家・臨床医・政府管掌保険の支払い担当者、患者家族会と検査室のネットワークとの協調によって構成されている。コーディネータ機能を担う管理部門のチームが運営を担当する。

53の検査室がネットワークのメンバーになっている。メンバーとなるにはCPA・UKASの認証(国営)が求められる。UKGTNに加盟する検査所が提供する検査のコスト・結果報告までの時間を示すオンラインデータベースが公開されている。

GeneDossier: 臨床的遺伝学的検査としての推奨リスト

UKGTNが容認し、UKGTNがNHSからの支払いを推奨した遺伝学的検査のリストには500余りの疾患が含まれている。特定の遺伝子疾患がNHSから拠出可能かどうかということについて2004年からGeneDossierというリファレンス付のリストが作成されている。対象とする患者集団や疾患と検査の目的を明確にし、遺伝学的検査が不適切な方法で幅広く使用されることを防いでいる。同時に臨床家にとって使いやすいガイドとすることも目的としている。2004年から2010年までに269の検査がGene Dossierへの登録を申請された203の検査が承認された。この過程で216の疾患について検査基準が作成された。

特定の遺伝学的検査のNHSへの採用の可否の判断は以下の基準による。① Analytical validity 分析的妥当性: 技術的な観点からの正確性、② Clinical validity 臨床的妥当性: 症状の有無をどのくらいに正確に予測できる、③ Clinical utility 臨床的有用性: 検査を用いることにより、病気の経過をよくすることができる、④ Ethical, legal and social implications of a genetic test: 倫理的・法的・社会的問題。

検査は単体で存在する訳でなく、総合的な医療管理の一部分であることが重視されている。NHSの正式な検査として採用されるための要件は以下の通りである。① 疾患および検査が必要とされる状況の区別、② 検査の目的と検査の対象となりうる患者集団の定義、③ 分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、④ 医療管理を行う上で検査を行うことの意義についての記載。申請書の審査は毎年行われる。

なお、検査が複数ある場合の、検査の手順検査のコスト申請に際しては、臨床医と検査担当者のグループの共同申請が必要とされている。遺伝子診断の評価・選別過程の主たる特徴として疾患に対する理解と検査が行われる状況についての理解が評価・選別過程において極めて重要とされている。臨床的有用性は主観的な判断だが重視されている。検査が必要な場面が明確に定義されており、検査のコストと検査をしない場合の影響のバランスについても考慮されている。

遺伝子検査の臨床的意義の判定会議のメンバーは

Clinical Geneticist (5名) 臨床遺伝専門医
Laboratory Scientist (3名) 臨床検査専門家
Genetic Counsellor 遺伝カウンセラー
Health care purchaser (3名) コミッショナー
Public Health 公衆衛生担当者
Patient Group Representative 患者家族会
UKGTN Communications Manager UKGTN職員
UKGTN Business and Corporate Support Officer である。

今後の課題

今後の課題は新しいテクノロジーの臨床検査への応用と主要な診療科領域における新しい遺伝子検査の開発である。

D. 考察

わが国においても難治性疾患克服事業により各種の遺伝性疾患に対してCenter of expertiseに相当する施設が成熟しつつある。今後、わが国にお

いても診療のための遺伝子診断を持続可能な社会システムとして定着させるためには、英国の取り組み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。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。英国においては遺伝子の大きさに応じて、遺伝子診断の価格が設定されている。わが国が参考にすべき取り組みと考えられた。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>

分担研究者の施設では、当該リストに含まれる遺伝子診断を用いて発症者の確定診断を行う場合には、個別の倫理委員会への申請は必ずしも必要ないとのポリシーを運用している。(インフォームド・コンセントは必要)。他施設における遺伝子診断臨床応用の際に倫理的な配慮を行う場合に、参考にされたい。
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は遺伝子解析のみならず、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。

E. 結論

英国で運用されている、国営の遺伝学的検査の提供体制について、英国の担当者から詳細な聞き取り調査を行った。有効であると思われるものを以下に列挙する。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。またこれらの遺伝子診断が地域の「臨床遺伝学センター」を通じて提供されており、臨床医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が行われ、医療資源の有効利用が図られている。わが国の今後の遺伝医療の提供体制を考える上で、英国の遺伝医療の提供体制から取り入れるべき点が多い。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

平成23年11月12日 日本人類遺伝学会後援シンポジウム

「稀少疾患の遺伝学的検査：いかに持続可能なシステムを構築するか」

わが国に即した遺伝学的検査のプロバイダー支援のあり方を検討する。

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

神経疾患の遺伝学的検査提供体制に関する研究

研究分担者：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科

研究要旨 遺伝性神経疾患の臨床経験または遺伝子診断実施経験実績を検討し、神経疾患の遺伝学的検査提供体制の必要性・重要性及び附帯する課題について検討した。神経疾患の遺伝子診断をどのような実施体制で行うか、その費用負担をどうするのか、検査体制の質の評価、遺伝子検査結果の解釈をどのように担保するかなどの課題を検討して行く必要があると考えられた。

A. 研究目的

神経内科領域においては、遺伝性疾患の診療を行う機会は比較的多く、対象とする疾患の種類も多い。遺伝性疾患の診断において常に病因となっている突然変異を同定すること（遺伝子診断）が必須というわけではないが、遺伝子診断により確定診断のつくことは、診療の根本をなすもので、その臨床的有用性は基本的に疑問の余地はない。

しかしながら、保険収載されている遺伝病学的検査は、他領域も含め現在 15 疾患に過ぎず国内における遺伝学的検査提供体制は十分な状況とは言えない。このような背景を踏まえ、23 年度に引き続き臨床遺伝学的問題や倫理的問題を含め、検査提供体制を構築するに考慮すべき点の検討を行った。

B. 研究方法

これまでの遺伝子診断の経験、実績に基づいて、遺伝子診断の臨床的有用性を検討し、臨床遺伝学的問題点を含め、検査提供体制

を構築するに際しての臨床現場からの要望・提言の基礎資料とする。また、筋萎縮性側索硬化症（ALS）および dysferlin 異常症に関する遺伝子診断を分担した。

（倫理面への配慮）

インフォームド・コンセントに基づく解析についての解析数及び結果についての集計である。個人同定情報、プライバシーに関わる情報は含まれない。

C. 研究結果

神経疾患は 1. 対象とする疾患の数が多い。2. 遺伝性疾患が診療対象の一定の割合を占めている。3. 比較的頻度の高いものから、稀ないし極めて稀な疾患まで、多種類の疾患を経験する。4. 疾患頻度によって、検査提供体制を分ける必要もあり得ると考えられた。これらの多くの疾患へどのような検査実施体制を整えるか、その費用負担をどうするのか、検査体制の質の評価・遺伝子検査結果の解釈をどのように担保するかなどの多くの課題を検討して行く必要がある。

家族性 ALS

当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる 95 家系について遺伝子解析を行った。SOD1, FUS/TLS に加えて TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP) についての解析を加えて行った。その結果、23 家系に SOD1 異常、10 家系に FUS/TLS 遺伝子異常を認めた。10 家系の内訳は点変異が 8 家系 (p.K510E, p.S513P, p.R514S, p.H517D, p.H517P, p.R521C)、挿入変異が 1 家系 (c.1420_1421insGT) であった。TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP) に関しては遺伝子異常を伴う家系は 95 家系内では認められなかった。

Dysferlin 異常症

Dysferlin 遺伝子解析は、ゲノム DNA を各エクソンに polymerase chain reaction (PCR)-Single strand conformation polymorphism (SSCP) 法にて変異を検出し直接塩基配列決定法で同定している。今年度は、この方法で dysferlin 遺伝子変異の確定しなかったものの dysferlin 異常症が疑われる患者を対象として解析を行った。対象の内訳は筋障害の分布が三好型のものが 17 人、他の遠位型が 4 人、遠位型以外が 15 人だった。

筋障害の分布が三好型のものの免疫染色は 2 人で正常、3 人で陰性、1 人で弱い染色、他未施行。c.2675G>A 変異が 1 人、c.2997G>T 変異が 2 人、変異と断定できない変化が 3 人にみられた。5 人で血清 CK 値が低いと思われた。他の遠位型は免疫染

色未施行。3 人で血清 CK 値が低いと思われた。遠位型以外は免疫染色が 10 人で陰性、4 人で弱い染色、1 人で未施行。c.2494C>T 変異が 1 人、変異と断定できない変化が 1 人にみられた。2 人で血清 CK 値が低いと思われた。遺伝子変異がみつからない検査方法上の可能性として SSCP の感度が低い、プロモーターやイントロンなど未検索の部位に変異、大きな欠失や重複の存在などが考えられる。変異が 1 アレル見つかったものは dysferlin 異常症の可能性が高いと思われるが 1 人血清 CK 値が低かった。これは血清 CK 値の低くなる c.2997G>T 変異だったため判断が難しい。免疫染色が陰性のものに血清 CK 値が低いものはなかった。これも dysferlin 異常症の可能性が高いと思われる。免疫染色が陰性ではない異常の 4 人中 3 人は血清 CK 値が低く dysferlin 異常症とするには慎重さを要すると思われた。筋障害の分布が三好型のものでも免疫染色が正常や血清 CK 値の低いものがあつた。

D. 考察

神経疾患の遺伝子診断は臨床的に有用であり、その需要も一般に高い。対象とする疾患の種類は多く、提供体制の構築に当たっては、頻度に基づいた配慮も必要と考えられる。検査提供体制の構築に当たっては、同時に臨床遺伝医学や検査結果の解釈についての支援体制などの充実・向上も進める必要がある。

E. 結論

神経疾患の遺伝子診断をどのような実施体制で行うか、その費用負担をどうするのか、

検査体制の質の評価・遺伝子検査結果の解釈をどのように担保するかなどの課題を検討して行く必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Izumi R, Suzuki N, Nagata M, Hasegawa T, Abe Y, Saito Y, Mochizuki H, Tateyama M, Aoki M. A case of late onset riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency manifesting as recurrent rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intern Med.* 2011; 50(21): 2663-8

Suzuki N, Takahashi T, Suzuki Y, Narikawa K, Kudo S, Suzuki H, Tateyama M, Aoki M. An autopsy case of a dysferlinopathy patient with cardiac involvement. *Muscle Nerve.* 2012 45(2): 298-9

2. 学会発表

青木正志、鈴木直輝、割田 仁、加藤昌昭、水野秀紀、島倉奈緒子、今野秀彦、加藤信介、糸山泰人

FUS/TLS 遺伝子異常に伴う日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型、病理に関する検討

第 52 回日本神経学会総会 2011 年 5 月
18-20 日 名古屋

島倉奈緒子、鈴木直輝、加藤昌昭、割田 仁、水野秀紀、今野秀彦、加藤信介、糸山泰人、青木正志 日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型、病理に関する検討
第 56 回人類遺伝学会 2011 年 11 月 10-12 日
千葉県幕張

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

神経疾患における遺伝子診断体制の確立に関する考察

研究分担者 小野寺理 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析

研究要旨

神経疾患は遺伝性難治性希少疾患が多い、しかし、遺伝子検査の多くは保険収載されておらず、それ故に、その診断体制が極めて貧弱である。本邦なりの診断体制の構築が望まれる。基本理念は診断可能な疾患は、保険診療内で診断可能とする道筋をつけることである。具体的には次の2点の解決が望まれる ①民間検査会社が検査を行っているにも拘わらず、その保険収載がなされていない疾患群に関して保険収載すること、②民間検査会社が検査を行っていない疾患群に体して、その診断体制を担保することである。この際、優性遺伝性疾患の検査は十分に理解した上で、検査の可否を決定することが必要である。また発端者に認知症がある場合の検査の同意の取得について論議する必要がある。さらに、伴性劣性遺伝性に関しては、発端者の娘に体して、その児への影響を示唆する。出生前診断の可否について明確な共通のガイドラインが必要である。塩基配列解析を必要とするケースでは、発端者だけの解析での診断は難しく、その後の専門医療機関と連携の必要がある。遺伝情報の蓄積については、各難治性疾患毎に症例のレジストリー化を推進することにより一元化していくことが望ましい。また、カンセリングに関しては、インターネットを用いたカウンセリングを認めるべきである。一方、遺伝子診断はまだ不確かな面も多いため、原則、その解釈の問題における検査担当機関、診療担当医師の法的、民事的責任を問わない姿勢も大切である。

A. 研究目的

遺伝性神経疾患の診断体制の構築

C および D 研究結果および考察

神経疾患は遺伝性難治性疾患が多い。認知症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺、筋ジストロフィー症、Charcot-Marie-Tooth病、運動神経病 等が代表的な疾患としてあげられる。これらは古典的には臨床症状により分類されてきた。しかし、医療の発展により、それぞれ数十種類の疾患が類似の臨床症状を示すことが明らかになった。これらのほとんどは、根本的な治療法が提案されていない。今後は明らかになった分子病態機序毎の治療方法の開発が求められている。しかし、それらの疾患を分子病態機序毎に捉えた場合、その患者数も少ないが故に、治験にも大きな困難が想定される。これらの希少疾患の治験の一つの流れは国際的なコンソーシアムを構築することである。アジア

人種において、本来日本はそのイニシアチブを取りうる可能性があった。しかし、国内のレジストリー化が進呈しない状況の中、その立場を、中国や韓国に譲ろうとしている。これは、本邦の希少疾患患者によっても、本邦の医療経済にとっても大きな損失である。本来、日本は、難治性疾患克服研究事業により、これらの疾患の克服を世界にさきがけ祈念してきた。実際、難治性疾患の病態解明において日本人の果たした役割は大きい。しかし、現在、その成果の医療への応用が極めて停滞している。その大きな理由の一つが遺伝子検査の停滞にあると考える。多くの遺伝子検査は、いまだ保険収載がなされておらず、その費用は病院でまかなっている現実がある。これは大きな矛盾である本邦の難治性疾患に遺伝子検査の多くは保険収載されておらず、それ故に、その診断体制が極めて貧弱である。本研究班は、本邦における遺伝子診断体制の構築を提言することが目的である。本邦の医

療体制は世界に類をみない優れた保険医療制度があり、さらに多くの専門医が安価で提供されている実態をふまえ、本邦なりの遺伝子診断体制の構築が望まれる。

先にのべた神経分野における遺伝性難治性希少疾患は、臨床症状が極めて酷似し、かつ特定の生化学異常をもたない。そのため、その確定診断は遺伝子検査に委ねられる。一方、患者サイドから見れば、各々の疾患に遺伝性疾患の可能性のあることは、すでに多くの情報から、明かであり、インターネットの時代、その情報には極めて無防備にかつ簡単にアクセスできる。それらの知識に基づき患者サイドが遺伝情報の提供を求めても、多くの場合は、医療サイドから拒否されることが多い。医療サイドがこれらに必ずしも積極的でない理由は、神経疾患の遺伝子診断は、それに応じ現実的な治療方法が変わらない点、さらに、その検査機関が不明で、かつ各機関が無理をして行っている現実を知っている点 等が上げられる。これらはいずれも、検査が保険診療内で行われるようになれば、克服しうる問題であり、医療従事者も、その知識の習得に努める。現在、遺伝子診断が保険収載されていない現実には、医療従事者に、各疾患の正確な診断から目をそらす正当性を与えているようなものであり、自分の疾患の理解を求める患者サイドをネグレクトする口実を与えているだけである。患者サイドが、“現在の医療技術で選られうる基本情報は、平等にアクセスできる”という大原則を貫くべきであり、それがともなっていない現状で、遺伝専門医や、カウンセラーの養成を推し進めても、遺伝子診断の平等性の普及の足かせにはなっても、普及させることにはならない。

まず考える必要があることは、診断可能な疾患は、保険診療内で診断可能とする道筋をつけることである。この道筋には二つの観点がある。第一に、民間検査会社が検査を行っているにも拘わらず、その保険収載がなされていない疾患群に関して保険収載すること、第二に、民間検査会社が検査を行っていない疾患群に体して、

その診断体制をどのように担保するかという問題である。前者はもとより後者に関しても、本来厚生行政が主導すれば、このような取り組みは簡単に可能である。たとえば、診断に特化したグラントを立ち上げ継続させる考え方である。超希少疾患に対する次世代シーケンサー解析に巨額のグラントを落としているが、より多くの、すでに診断が可能となった患者群は見捨てられたままである現実を直視してもらいたい。これらの希少疾患は、少ないが故に、どの医療機関でも、あらゆる疾患を経験する可能性がある。しかし、神経疾患の場合は、その疾病が運動機能、認知機能に影響を与えるが故に、遠方の専門医療機関への受診を誘導するのは、非現実的であり、結果として、患者の医療を受ける平等性の差別につながる。理想的な体制とは、診断可能な疾患に関して、保険診療内で、どこでも診断可能な体制を整備することである。この理念、原則をつらぬく必要がある。

次に、遺伝子検査の種類と、その診断精度の問題がある。初期に遺伝子が同定された、比較的頻度の高い遺伝性疾患に関しては、遺伝子検査の解釈が明確であり、臨床情報を加味すれば、ほとんどのケースで、その判断に困ることはない。これらの疾患の多くはすでに民間検査機関での検査しており、この保険収載を推し進める必要がある。これらの結果の判断基準については、各検査機関で明示し、グレーゾーンに関しては、判断を主治医に委ねる。このように検査を主治医と検査会社との間に落とし込み、専門医を介在させない場合の一つの問題点として、優性遺伝性疾患であることの説明が、発端者に十分にされないまま、検査がすすめられるリスクがある点があげられる。患者は事前に、そのような疾患の一般概念の説明を受け、それを理解した上で、検査の可否を決定することが必要である。この説明文章は簡潔であり、どのような学歴背景でも理解できることが望ましい（中卒でも理解できるような内容）。また発端者に認知症がある場合、発端者には検査内容を判断する能力は無いと考える事が妥当である。その場合の検査の同意の取得については、配偶者か

ら取ることには、配偶者が直接関係のない物のリスクを知ることとなり問題がある。一方、血縁者からの同意取得は、同時に自分がリスクを有することを予期せず知らされてしまう危険性がある。この問題こそ十分に討議し解決していく必要がある。伴性劣性遺伝に関しては、発端者の娘に体して、その児への影響を示唆することになる。私的には、遺伝性疾患の医療は、極めて個人的な問題であり、保険診療内で、出生前診断への道筋をつけることが望ましく、現在のように、各医療機関での他人の倫理委員会任せにしている現状は極めておかしく、これも医療提供の不平等さを助長する。欧米を模することが必ずしもいいとは思わないが、これらは、欧米ではもはや解決した問題であり、出生前診断のシステムは多くの諸外国で確立している。本邦での議論が公には停止してすでにこの問題が終わったかのような印象を与えていることが、大きな問題である。この理由の一つは、遺伝子診断が一般医にとって特別な問題として捉えられている点にある。一般的な遺伝子診断がもっと身近な物となれば、これらについての医師の知識も改善し、診療レベルの底上げ、疾病罹患者への利益の増加につながる。

次に特別な塩基配列解析を必要とするケースで、さらにその遺伝子が多岐にわたる、もしくは、遺伝子が巨大なケースである。これらの遺伝子解析を民間検査機関が受託していくことは、近未来的には全く問題なく可能となる。コストは、保険収載に際し、民間が見合うかどうかの問題となり、医療従事者が検討すべき問題ではない。問題は、その遺伝情報の解釈である。塩基配列解析では、多くの一塩基置換を認めることが多く、発端者だけの解析で、病因としての解釈をすることが難しい。病因としての解釈のためには機能解析が要求されるが、そのような機能解析法は、個々の疾患で様々であり、確立された方法はない。この結果に関しては、一つの方策としては、その後の機能解析を、大学病院や研究機関で推進する。その場合のみ、専門医療機関と連携する等の方策を考える必要がある。また個々の診断に関しては臨床情報を加味

して診断していく態度が望まれる。

本研究組織では、これらに加え、これらの検査結果のレジストリー化についても話題にされている。しかし、遺伝子検査のレジストリー化は、本研究組織のみにとどまらない大きな問題である。これには陽性者の遺伝情報についての問題と、現時点では疾患とは関係しないと考えられる、塩基置換の問題がある。まず陽性者の遺伝情報の蓄積については、各難治性疾患毎に症例のレジストリー化を推進し一元化していくことが望ましい。個々の研究室でのレジストリー化は、その将来性が担保されないため相応しくない。このような政策は、国策として、データベース化すべきである。実際、本邦では、その理念の元に、難治性疾患克服研究事業にて毎年、膨大な書類事務を行っている。しかし、有効なレジストリー化が出来ていない。データの全国的入力がかされておらず、さらに、症例の追跡が出来ないことが問題である。解決方法は簡単で、個々人の番号制による簡便なWeb上での入力レジストリーシステムを導入すればよい。すでに脳卒中や筋ジストロフィー症などでは行われており、これが何故他の疾患まで波及しないのか理解できない。統一のレジストリーホームシステムを提供し、そこに個別案件を入れればいようにすれば、安価で、複数の研究機関が使用できるレジストリーが作成される。匿名化番号は、特定疾患手帳に記載するようにすればよい。それを用い、登録する。本方法により、医療機関が変わっても継続的に情報が得られる。これは、本研究班のみが考える問題ではなく、政策として強力に推し進めて頂きたい。

一方、疾患と関連しないと考えられる塩基置換の蓄積は、この事業のみではなく、現在本邦で行われている多くの遺伝子解析に通じる問題である。しかし、背景疾患も様々で、これらの情報は、一般化するにはジャンク情報でしかない。理想的には、検査の中で、問題がないと考えられた一塩基置換を蓄積する方向性があるが、患者の遺伝子検査から問題がないと同定することは現実的には不可能である。つまり疾患との

関連が疑われない結果については本システムでのレジストリー化はしない。

また、これらの遺伝子診断に関しては、医療訴訟問題に対する対策も重要である。遺伝子診断には、今だ不確かな面も多い、そのため、昨今の医療訴訟に散見されるような医療技術万能論ではなく、原則、その解釈の問題における検査担当機関、診療担当医師の法的、民事的責任を問わないという姿勢も重要である。そのような姿勢がなければ、結局、専門医へ紹介という名のたらい回しか、疾患のネグレクトにつながる。

最後に、これらの検査に伴う技術、倫理面の問題についてである。まず、民間検査機関が受託する検査に関しては、その検査の提出機関に制限を設けるべきではない。カウンセリングに関しては、希少疾患の患者さんが、全国に散らばっていること、専門医も散らばっていることを考えると、インターネットを用いた受診制度を認めるべきである。このようにすることにより、平等化が図られる。特に優性遺伝病や、X染色体連鎖性の疾患の発端者にとっては、個人の病気に加え、家族の病気も抱えることになり、精神的ケアの必要性は高い。しかし、それが対面診療しか認められないのであれば、医療の平等性に関する、おおきな不平等である。これだけネットインフラが整備されている現状で、それを使用しない手はない。

E. 結論

1. 神経疾患は遺伝性難治性希少疾患が多い、しかし、遺伝子検査の多くは保険収載されておらず、それ故に、その診断体制が極めて貧弱である。本邦なりの診断体制の構築が望まれる。
2. 神経分野における遺伝性難治性希少疾患は、臨床症状が極めて酷似し、かつ特定の生化学異常をもたない。そのため、その確定診断は遺伝子検査に委ねられる。
3. 患者サイドから見れば、遺伝性疾患の可能

性のあることは、すでに明かであり。遺伝情報の提供を求めれば与えられるシステムの構築が要望される。

4. 基本理念は診断可能な疾患は、保険診療内で診断可能とする道筋をつける。
(ア) 民間検査会社が検査を行っているにも拘わらず、その保険収載がなされていない疾患群に関して保険収載すること。
(イ) 民間検査会社が検査を行っていない疾患群に体して、その診断体制を担保する。
5. 遺伝子診断はまだ不確かな面も多い、そのため、原則、その解釈の問題における検査担当機関、診療担当医師の法的、民事的責任を問わない。
6. 比較的頻度の高い遺伝性疾患に関しては、民間検査機関での検査の保険収載を推進する必要がある。
7. 優性遺伝性疾患の検査は十分に理解した上で、検査の可否を決定することが必要である。
8. 発端者に認知症がある場合の検査の同意の取得について論議する必要がある。
9. 伴性劣性遺伝性に関しては、発端者の娘に体して、その児への影響を示唆する。出生前診断の可否について明確な共通のガイドラインが必要。
10. 塩基配列解析を必要とするケースでは、発端者だけの解析での診断は難しい。その後の専門医療機関と連携の必要がある。
11. 遺伝情報の蓄積については、各難治性疾患毎に症例のレジストリー化を推進することにより一元化していくことが望ましい。
12. インターネットを用いた受カウンセリングを認めるべきである。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし