

FIG. 1. Clinical findings. **a:** OFC growth curve. **b:** An interictal EEG during sleep at age 10 months. Sporadic spikes over the frontal region during sleep records are observed (left). Background activity is consistent with his age (right). **c:** Therapeutic course of seizures. CBZ, carbamazepine; ZNS, zonisamide; CLB, clobazam; TPM, topiramate. ★ indicates seizures with cluster attacks. **d:** An interictal EEG at age 4 years. Many paroxysmal discharges including not only sporadic spikes but also slow wave bursts in the bilateral frontal region during sleep are observed (left). A lower frequency theta rhythm in the front-central region during wakefulness is recorded (right). **e:** Brain MRI at age 5 years. Delayed myelination and mild brain atrophy mainly in the front-temporal lobe are noted.

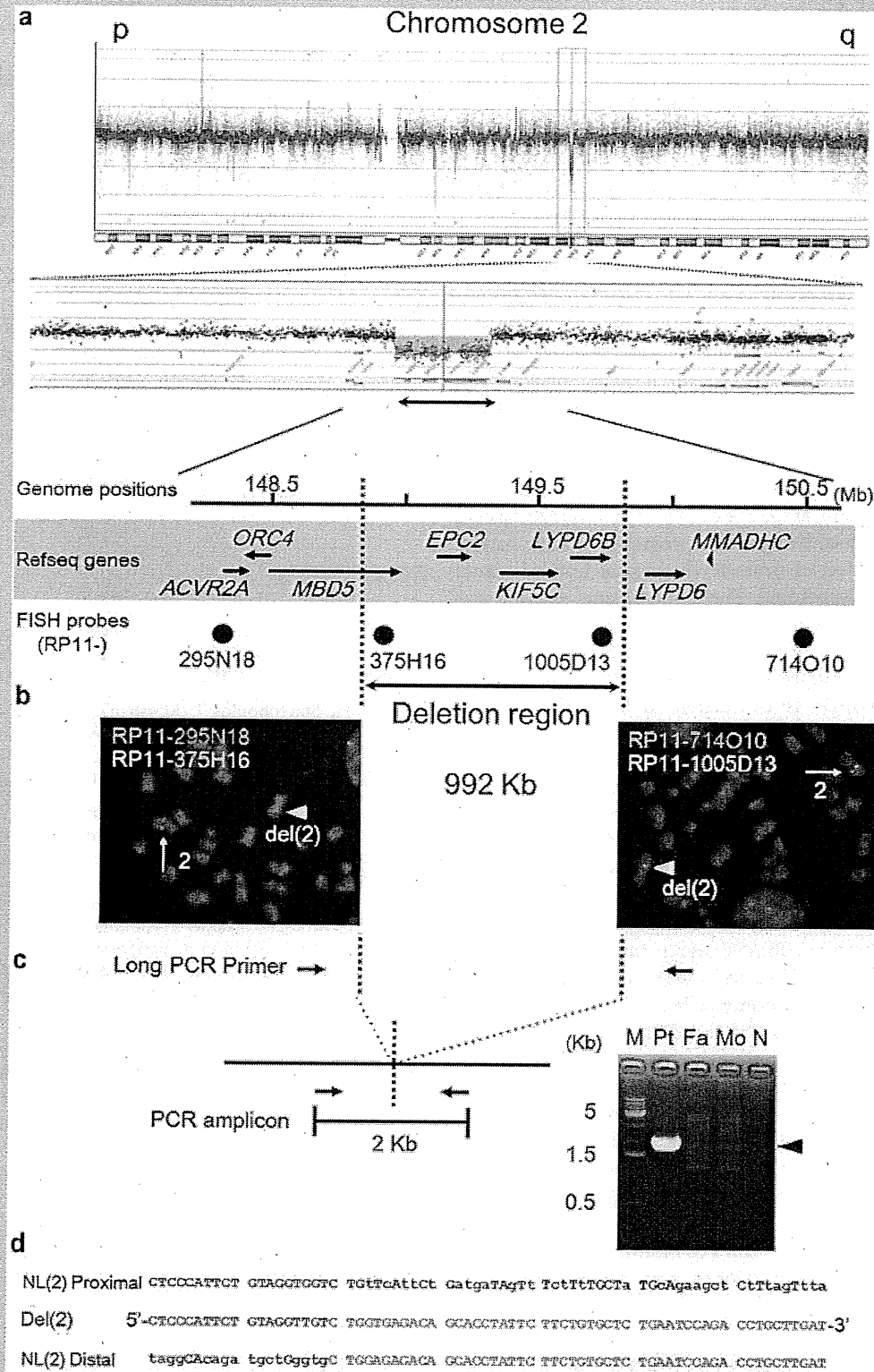


FIG. 2. Cytogenetic and molecular findings. **a:** High-resolution oligo array [Agilent 1M array] showing the 992 Kb deletion at 2q23.1–q23.2 that contains three Refseq genes [*EPC2*, *KIF5C*, *LYPD6B*] and a disrupted *MBD5*. **b:** FISH analyses using probes for four BACs [RP11-295N18, RP11-375H16, RP11-1005D13, RP11-714O10]. A normal chromosome 2 [2] is indicated by white arrows and a deleted chromosome 2 [del(2)] is indicated by white arrowheads. Signals for the RP11-375H16 and RP11-1005D13 probes are not detected on deleted chromosome 2. **c:** Deletion junction PCR showing that an aberrant 2 Kb-PCR amplicon is detected only in the patient [black arrowhead]. M, size markers; Pt, the patient's sample; Fa, the father's sample; Mo, the mother's sample; N, negative control. **d:** Deletion junction sequence. The normal upper and lower sequences are seen around the proximal [2q23.1] and the distal [2q23.2] deletion breakpoints, respectively. Homologous sequences are indicated by capital letters. The middle sequence is the deletion junction of the patient. NL[2], normal chromosome 2; Del[2], deleted chromosome 2.

was 1 year and 8.5 months (range, neonate to 12 years old). Although the seizures of three patients were well controlled, those of five patients were intractable. In particular, patient 10 began suffering from seizures at the age of 9 months and died at 26 years because of seizures. Patient 5 developed severe epileptic encephalopathy. EEG abnormalities were found in seven of nine patients (78%). The present patient was considered to have FLE with complex partial seizures. His seizures were multi-drug resistant and EEG findings progressively worsened. The effect of CLB was transient, and TPM appeared to be most effective at present to control seizures. MRI abnormalities were detected in 9 of 17 patients (53%) and included cortical atrophy, small vermis, cortical or subcortical lesion, ventricular asymmetry, thinning of the posterior corpus callosum, and delayed myelination. Interestingly, the present patient had no obvious abnormalities during infancy, but later showed brain atrophy and delayed myelination in the front-temporal region at the age of 5 years that were consistent with EEG findings. Considering such a progressive course, careful longitudinal observation of neurodevelopmental features would be necessary for this syndrome. The chromosomal deletion size in the syndrome ranged from 200 kb to 5.5 Mb, but did not seem to correlate with severity of ID, seizures, or MRI abnormalities. Since deleted regions comprised only a part of *MBD5* to 15 genes including *MBD5*, *MBD5* is considered to be responsible for moderate to severe ID and well-controlled to intractable epilepsy.

The deletions in the patients with this syndrome have not been considered to be mediated by NAHR, because the reported deletions did not have common breakpoints [van Bon et al., 2010]. In this study, we sequenced the deletion junction for the first time. The proximal breakpoint was located within a LINE element (LIP3) included in the genomic region of *MBD5*, whereas the distal breakpoint was not located within a LINE element, according to UCSC genome browser. BLAST search found no significant sequence similarity between LIP3 and a sequence around the distal breakpoint in normal chromosome 2. For NAHR to take place, there must be segments of a minimal length sharing extremely high similarity or identity between the low copy repeats, with 10–400 kb in length and >96% sequence identity [Gu et al., 2008]. We, therefore, have concluded the deletion in the present patient not to be mediated by NAHR. Furthermore, we have identified a consensus sequence CTG both at the proximal and the distal breakpoints. This sequence microhomology might have resulted in the deletion in the present patient, via the recently delineated genomic rearrangement mechanism FoSTeS/MMBIR. The mechanism has been reported to mediate genomic rearrangements in Pelizaeus-Merzbacher disease [Lee et al., 2007], Potoki-Lupski microduplication syndrome [Zhang et al., 2009], Smith-Magenis microdeletion syndrome [Zhang et al., 2009], and Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication/hereditary neuropathies with liability to pressure palsies [Zhang et al., 2009], as well as in 87% of patients with rare pathologic copy number variations [Vissers et al., 2009]. Thorough investigation of breakpoint sequences in the other patients would uncover the etiology of deletions of 2q23.1 microdeletion syndrome.

In conclusion, the present study described detailed neurodevelopmental features including the therapeutic course for intractable epilepsy in a patient with 2q23.1 microdeletion

syndrome. Review of neurological and molecular features in previously reported patients demonstrated that *MBD5* would be responsible for ID and epilepsy. Microhomology of three nucleotides, identified at the distal and proximal breakpoints, suggested that the deletion might have been mediated by recently delineated genomic rearrangement mechanism FoSTeS/MMBIR.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the patient and his parents. This work was supported by Grants for Research on Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare (T.K., Y.F., N.M.), a Grant-in-Aid for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) (N.M.), a Research Grant from Naito Foundation (N.M.), and a Japanese Epilepsy Research Foundation (Y.I.). A.T.-N. is a JSPS fellow.

REFERENCES

- Cheng S, Maeda T, Yamagata Z, Tomiwa K, Yamakawa N. 2010. Comparison of factors contributing to developmental attainment of children between 9 and 18 months. *J Epidemiol* 20:S452–S458.
- Chung BH, Stavropoulos J, Marshall CR, Weksberg R, Scherer SW, Yoon G. 2011. 2q23 de novo microdeletion involving the *MBD5* gene in a patient with developmental delay, postnatal microcephaly and distinct facial features. *Am J Med Genet Part A* 155A:424–429.
- De Gregori M, Ciccone R, Magini P, Pramparo T, Gimelli S, Messa J, Novara F, Vetro A, Rossi E, Maraschio P, Bonaglia MC, Anichini C, Ferrero GB, Silengo M, Fazzi E, Zatterale A, Fischetto R, Previdere C, Belli S, Turci A, Calabrese G, Bernardi F, Meneghelli E, Riegel M, Rocchi M, Guerneri S, Lalatta F, Zelante L, Romano C, Fichera M, Mattina T, Arrigo G, Zollino M, Giglio S, Lonardo F, Bonfante A, Ferlini A, Cifuentes F, Van Esch H, Backx L, Schinzel A, Vermeesch JR, Zuffardi O. 2007. Cryptic deletions are a common finding in “balanced” reciprocal and complex chromosome rearrangements: A study of 59 patients. *J Med Genet* 44:750–762.
- de Vries BB, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers LE, Janssen IM, Reijmersdal S, Nillesen WM, Huys EH, Leeuw N, Smeets D, Siermans EA, Feuth T, van Ravenswaaij-Arts CM, van Kessel AG, Schoenmakers EF, Brunner HG, Veltman JA. 2005. Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet* 77:606–616.
- Gu W, Zhang F, Lupski JR. 2008. Mechanisms for human genomic rearrangements. *Pathogenetics* 1:4.
- Jailard S, Dubourg C, Gerard-Blanluet M, Delahaye A, Pasquier L, Dupont C, Henry C, Tabet AC, Lucas J, Aboura A, David V, Benzacken B, Odent S, Pipiras E. 2009. 2q23.1 microdeletion identified by array comparative genomic hybridisation: An emerging phenotype with Angelman-like features? *J Med Genet* 46:847–855.
- Koolen DA, Vissers LE, Nillesen W, Smeets D, van Ravenswaaij CM, Siermans EA, Veltman JA, de Vries BB. 2004. A novel microdeletion, del(2)(q22.3q23.3) in a mentally retarded patient, detected by array-based comparative genomic hybridization. *Clin Genet* 65:429–432.
- Lee JA, Carvalho CMB, Lupski JR. 2007. A DNA replication mechanism for generating nonrecurrent rearrangements associated with genomic disorders. *Cell* 131:1235–1247.
- van Bon BW, Koolen DA, Brueton L, McMullan D, Lichtenbelt KD, Ades LC, Peters G, Gibson K, Moloney S, Novara F, Pramparo T, Dalla Bernardina B, Zocante L, Balottin U, Piazza F, Pecile V, Gasparini P, Guerci V, Kets M, Pfundt R, de Brouwer AP, Veltman JA, de Leeuw N,

- Wilson M, Antony J, Reitano S, Luciano D, Fichera M, Romano C, Brunner HG, Zuffardi O, de Vries BB. 2010. The 2q23.1 microdeletion syndrome: Clinical and behavioural phenotype. *Eur J Hum Genet* 18: 163–170.
- Vissers LE, de Vries BB, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy CO, Straatman H, van der Vliet W, Huys EH, van Rijk A, Smeets D, van Ravenswaaij-Arts CM, Knoers NV, van der Burgt I, de Jong PJ, Brunner HG, van Kessel AG, Schoenmakers EF, Veltman JA. 2003. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 73:1261–1270.
- Vissers LE, Bhatt SS, Janssen IM, Xia Z, Lalani SR, Pfundt R, Derwinska K, de Vries BB, Gilissen C, Hoischen A, Nesteruk M, Wisniewiecka-Kowalik B, Smyk M, Brunner HG, Cheung SW, van Kessel AG, Veltman JA, Stankiewicz P. 2009. Rare pathogenic microdeletions and tandem duplications are microhomology-mediated and stimulated by local genomic architecture. *Hum Mol Genet* 18:3579–3593.
- Wagenstaller J, Spranger S, Lorenz-Depiereux B, Kazmierczak B, Nathrath M, Wahl D, Heye B, Glaser D, Liebscher V, Meitinger T, Strom TM. 2007. Copy-number variations measured by single-nucleotide-polymorphism oligonucleotide arrays in patients with mental retardation. *Am J Hum Genet* 81:768–779.
- Williams SR, Mullegama SV, Rosenfeld JA, Dagli AI, Hatchwell E, Allen WP, Williams CA, Elsea SH. 2010. Haploinsufficiency of MBD5 associated with a syndrome involving microcephaly, intellectual disabilities, severe speech impairment, and seizures. *Eur J Hum Genet* 18:436–441.
- Zhang F, Khajavi M, Connolly AM, Towne CF, Batish SD, Lupski JR. 2009. The DNA replication FoSTeS/MMBIR mechanism can generate genomic, genic and exonic complex rearrangements in humans. *Nat Genet* 41: 849–853.

雜誌 (和文)

診療のための遺伝医学関連ガイドライン

福嶋義光

1. ガイドラインが必要な理由

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た。こ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、これらの問題に適切に対応するため、いくつかのガイドラインが作成された。

2. ガイドライン遵守が求められる

「遺伝学的検査」とは

DNAやRNAを解析する検査は一般に「遺伝子検査(gene-based testing)」と呼ばれているが、このなかには病原微生物の検査や、がんの発症に関係し、後天的に起きた遺伝子変異(somatic mutation)を明らかにする検査も含まれている。これらの検査は、より良い医療の提供のために行われる通常の臨床検査の一環として行って、特に問題は生じない。

一方、ガイドラインの遵守が求められる遺伝子に関連する検査は、生涯変化せず、他の血縁者にも影響を与える生殖細胞系列の遺伝子変異(germline mutation)を明らかにする検査であり、これを「遺伝学的検査(genetic testing)」と呼ぶ。遺伝学的検査は、すでに発症している患者の確定診断だけではなく、健常人を対象とした発症前診断や保因者診断、あるいは胎児を対象とした出生前診断を目的として実施される場合がある。

3. 遺伝学的検査に関連するガイドライン

個人情報保護に関連した厚生労働省のガイドライン¹⁾には、「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」こと、また、具体的には「遺伝医学関連10学会のガイドライン²⁾を参考とする」ことが記載されている。これらのガイドラインで強調しているのは、生涯変化せず血縁者も関係しうる遺伝情報を適切に扱うためには、遺伝カウンセリングの実施が必要であるということである。

4. 遺伝カウンセリングとは(「遺伝学的検査に関するガイドライン」²⁾より)

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人(クライアント)に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し、行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し、支援する医療行為である。遺伝カウンセリングにおいてはクライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。遺伝カウンセリングは決して一方的な遺伝医学的情報提供だけではないことに留意すべきである。

5. 具体的な対応

遺伝学的検査には種々の倫理的問題が生じうるので、実施に際しては、臨床遺伝専門医(<http://jbmj.org/>)や認定遺伝カウンセラー(<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>)などの遺伝カウンセリング担当者と連携することが望まれる。

..... 文 献

- 1) 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。平成16年12月24日(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/12/dl/s1224-11a.pdf>)。
- 2) 遺伝医学関連10学会：遺伝学的検査に関するガイドライン。平成15年8月(<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>)。

Guidelines for Clinical Genetics. Yoshimitsu Fukushima : Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine. 信州大学医学部教授 (遺伝医学・予防医学)

遺伝子解析

福嶋義光*

遺伝子解析の倫理的問題を考える際に必要となる下記の事柄について要点をまとめて記載した。

- 1) 遺伝子解析の分類
- 2) 遺伝学的検査の定義
- 3) 遺伝学的検査の実施方法
- 4) 遺伝学的検査を実施する際の遺伝カウンセリングのあり方
- 5) 遺伝学的検査が関係する主な倫理的問題
- 6) 研究成果を診療の場面で用いる際の留意点
- 7) 遺伝学的検査の質保証についての考え方
- 8) 遺伝学的検査を担う人材育成

I. 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、様々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 遺伝学的検査の三つに分類し、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(表1)。

遺伝子診療の基盤を確立するためには、遺伝子解析技術をどのようなサンプルを用いて、何を目的として行うのかを明確にした上で、議論

を進める必要があり、遺伝子解析の分類と定義についての共通認識は極めて重要である。

II. 遺伝学的検査
(生殖細胞系列遺伝子検査)の定義

遺伝学的検査を明確に定義することは困難であり、実際、米国人類遺伝学会、ヨーロッパ人類遺伝学会などの学会や国際機関、政府機関から出されている遺伝医学研究、遺伝子診療・検査に関する法律、指針、声明、勧告、報告書などで微妙に異なっている。主な対立点には次のようなものがある。

- 1) DNA-based testing のみとするか、染色体検査や遺伝生化学的検査も含めるか
- 2) 高い浸透率を示すメンデル遺伝形質のみとするか、易罹患性を示す遺伝子も含めるか
- 3) 病気の診断を目的とする検査のみとするか、薬物反応性検査も含めるか
- 4) 医療として行われる検査のみとするか、法

*Yoshimitsu FUKUSHIMA

信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座(教授)

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部(部長)

〒390-8621 松本市旭3-1-1

表1 遺伝子関連検査

- 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, 細菌など微生物)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などを検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析など, 疾患病変部・組織に限局し, 病状とともに変化しう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, 薬物などの効果・副作用・代謝, 個人識別にかかわる遺伝学的検査など, 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

医学的検査や正常形質の検査も含めるか

- 5) 生殖細胞系列変異を明らかにする検査のみとするか, 体細胞変異も含めるか
- 6) 変異解析 (直接法) のみとするか, 連鎖解析も含めるか
- 7) 臨床検査のみとするか, 研究目的の遺伝子解析も含めるか, あるいは商業活動としての遺伝子解析サービスを含めるか
- 8) 検査対象の多様性: 受精卵, 胎芽, 胎児, 新生児, 小児, 成人
- 9) 検査目的の多様性: 発病者の確定診断・鑑別診断・除外診断, 発症前診断, 予測的診断, 保因者診断, 出生前診断, 着床前診断, 薬物反応性検査, 新生児スクリーニング検査など

わが国の遺伝医学関連 10 学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」(2003 年)¹⁾では, その対象を「このガイドラインが適用される遺伝学的検査 (染色体検査・遺伝生化学的検査・DNA 検査) は, ヒト生殖細胞系列における遺伝子変異もしくは染色体異常に関する検査, あるいはそれらに関連する検査であり, 確定診断のための検査, 保因者検査, 発症前検査, 易罹患者検査 (いわゆる体質診断を含む), 薬理遺伝学的検査, 出生前検査, 先天代謝異常症等に関する新生児スクリーニングなどを含む。但し, 癌などの体細胞に限局し次世代に受け継がれることのない遺伝子変異・遺伝子発現・染色体異常の解析, 細菌・ウイルスなどの病原体の核酸検査, および親子鑑定などの法医学的 DNA 検

査は対象としない。」と記載している。

III. 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五つのカテゴリで実施されている。

- ・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
- ・病院・講座の費用負担

1. 保険診療

保険診療として, 実施できるのは, 染色体検査と表 2 に示す 15 疾患の遺伝学的検査である。

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こと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, 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。ただし, 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ができれば, 検体を送るだけで, 患者が検査実施医療機関を受診する必要はなくなるが, 手続きが煩雑で, 時間もかかるため患者および病院の理解を得ることが必要である。

表2 保険診療として実施できる遺伝学的検査

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
ハンチントン舞蹈病
球脊髄性筋萎縮症

表3 先進医療として実施できる遺伝学的検査

- ・角膜ジストロフィーの遺伝子解析
- ・家族性アルツハイマー病の遺伝子診断
- ・筋強直性または筋緊張性ジストロフィーのDNA診断
- ・ケラチン病の遺伝子診断
- ・色素性乾皮症にかかわる遺伝子診断
- ・神経変性疾患のDNA診断
- ・成長障害のDNA診断
- ・先天性血液凝固異常症の遺伝子診断
- ・先天性高インスリン血症にかかわる遺伝子診断
- ・先天性銅代謝異常症の遺伝子診断
- ・先天性難聴の遺伝子診断
- ・培養細胞による脂肪酸代謝異常症または有機酸代謝異常症の診断
- ・培養細胞による先天性代謝異常診断
- ・フェニルケトン尿症の遺伝子診断
- ・ミトコンドリア病のDNA診断
- ・網膜芽細胞腫の遺伝子診断
- ・RET遺伝子診断

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HP²⁾に記載されている遺伝学的検査としては、表3の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など）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HP³⁾には、難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野として、2010年度は177疾患が登録されており、このなかには遺伝性疾患が数多く含まれている。このなか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すべ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)⁴⁾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図り、検査を依頼する医療機関との間のコーディネートを行っており、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 GENDIA⁵⁾に依頼することが可能である。ONJは GENDIA への検査依頼や検

表4 厚生労働省のガイドライン

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。

(文献7より引用)

体発送の日本語での代行も行っている。GEN-DIA では約 2,000 種類の遺伝学的検査を提供しているため、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。

米国保健機構 (NIH) がサポートしている遺伝情報サイト GeneTests⁶⁾には、2010 年 7 月現在、臨床目的の遺伝学的検査として、1,869 疾患が登録されており、遺伝学的検査を実施している検査機関の情報を得ることができるので、直接、検査を依頼することもできる。

5. 病院・講座の費用負担

担当医の研究的興味、あるいは人道的見地から、遺伝学的検査がなされた場合、本来自費診療として行われる遺伝学的検査であっても、その費用を病院あるいは講座が支払うことがある。

IV. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング

個人情報保護法の施行に伴い作成された厚生労働省のガイドライン⁷⁾には、表4の記載があり、遺伝学的検査を実施する場合には、遺伝カウンセリングを行う必要があると記載されている。

遺伝医療の一環として実施される遺伝学的検査であれば、検査前遺伝カウンセリングを実施することは可能であるが、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場合には、検査前遺伝カウンセリングを実施すること

は困難なことが多い。医療の基本は診断であり、診断のために有用な遺伝学的検査は積極的に利用されるべきであることを考えると、新たな規範を考える必要がある。

V. 遺伝学的検査と倫理的問題

生殖細胞系列の遺伝情報は、生涯変化せず、将来を予測しえ、血縁者にも影響を与えうる情報であるため、これを明らかにする遺伝学的検査を実施する際には、十分な倫理的配慮が必要である。そのため、遺伝医学関連 10 学会では「遺伝学的検査に関するガイドライン」¹⁾を公表している。このガイドラインは遺伝学的検査を適切に実施するためのものであり、決して、発症前遺伝子診断や出生前診断を全面的に禁止することをうたったものではない。

1. 出生前診断

生命の選別を可能とする出生前診断には重い倫理的課題があるのは事実であるが、その倫理的課題は、出生前診断の対象によって異なることに留意すべきである。母体血清マーカーテストや高齢妊婦に対して行われる羊水染色体検査など、一般集団を対象としたスクリーニング検査においては、事前の遺伝カウンセリングを十分行われなことが多いため、より慎重な対応が必要となる。しかし、稀な疾患のハイリスクカップルを対象とした出生前検査ではいくつか

の条件が整えられていれば、実施できる体制を構築すべきである。

第1子が重篤な遺伝性疾患に罹患しており、次子の再発率は高い（ARの場合25%、XLRの場合、男児の50%）ことが明らかで、しかも遺伝学的検査法が確立している場合には、両親は次子について、出生前診断の実施を希望する。「1人目の子は障害はあるがとてもかわいい。でも2人も障害児は育てられないので、2人目は病気ではないことを確認してから産みたい」という両親の願いは切実なものであり、適切な遺伝カウンセリングが行われるのであれば実施してよいはずである。実際、遺伝医学関連10学会のガイドライン¹⁾でも、対象疾患が重篤で、十分な遺伝カウンセリングを行い、両親の希望があれば、出生前診断を実施してよいことになっている。ここで問題となるのは「疾患の重篤さ」であるが、日本産科婦人科学会「着床前診断に関する審査小委員会」では、「成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が発現したり、生存が危ぶまれる疾患を『重篤な疾患』とする。」と定義づけている。

選択的人工妊娠中絶を可能とする出生前診断は倫理的な問題があるため、全面的に禁止すると考える医療機関・検査機関もあるようであるが、①十分な遺伝カウンセリングが行われていること、②重篤さについて第三者機関（倫理委員会など）の承認を得ていること、の二つの条件が満たされていれば、医療の一環として出生前診断技術を提供してまったく問題はないはずである。

2. 発症前診断

ガイドライン¹⁾には、有効な治療法および予防法の確立されていない疾患の発症前検査においては、以下の要件を確認した上で実施すべきであると記載されている。

- 1) 被検者は判断能力のある成人であり、被検者が自発的に発症前検査を希望していること
- 2) 同一家系内の罹患者の遺伝子変異が判明しているなど、遺伝学的検査によって確実に診断できること

- 3) 被検者は当該疾患の遺伝形式、臨床的特徴、遺伝学的検査法の詳細についてよく理解しており、検査の結果が陽性であった場合の将来設計について熟慮していること
- 4) 遺伝学的検査後および結果が陽性であった場合には発症後においても、臨床心理的、社会的支援を含むケアおよび治療を行う医療機関が利用できること

信州大学遺伝子診療部では、原則として4回以上の遺伝カウンセリングを目的とした面談を行い、上記要件を確認している。過去14年間に約30人のクライアントが有効な治療法および予防法の確立されていない疾患の発症前検査を希望して来院したが、実際に発症前検査に至ったのは約30%程度である。検査前の遺伝カウンセリングを十分に行うと、検査の実施を希望する人はそれほど多くはない。十分な遺伝カウンセリングを行い、クライアントの不安に対応することの重要性が示されている。

VI. 研究から診療への課題

ゲノム科学研究の進展により、種々の遺伝子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、予防法が生まれており、あらゆる医学・医療の領域において、遺伝子関連技術の臨床応用が、研究の時代から診療の時代に移り変わりつつある。

一方、新しい遺伝子解析技術を診療に応用する場合には、表5に示すACCEの4点を考慮すべきであることがACCEモデルとして国際的に提唱されている。

このACCEモデルは、遺伝子関連技術を臨床応用する際には、検査の精度を確認し、検査の意義を明確にし、検査結果を適切に用いることが必要であることを表している。

従来、遺伝学的検査は単一遺伝子疾患を対象に、確定診断、保因者診断、発症前診断、出生前診断、などを目的に実施されることがほとんどであった。この場合、得られた結果の解釈は明解であり、その臨床的妥当性、臨床的有用性

表5 診療に応用する場合に考慮すべき ACCE

- A 分析的妥当性 (analytical validity) : 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 臨床的妥当性 (clinical validity) : 検査結果の意味付けが明確である。すなわち感度 (真の患者において, 検査陽性となる割合), 特異度 (患者ではない人において, 検査陰性となる割合), 陽性的中率 (検査陽性であった人が真の患者である確率) などが明らかにされている。
- C 臨床的有用性 (clinical utility) : 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 倫理的法的社会的問題 (ethical legal and social issues) : 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。

も明らかであるものが多かった。

ゲノム時代の到来により, common disease の易罹病性検査, および薬理ゲノム学的検査の実施が考慮されることになり, これらの遺伝学的検査の臨床的妥当性・臨床的有用性を客観的に評価するシステムが必要となった。これらの遺伝学的検査結果の意味の解釈には人種差の影響を考慮しなければならないことから, わが国においても遺伝学的検査の臨床的妥当性・臨床的有用性を評価する機関の構築を早急に立ち上げる必要があるが, まだ具体的な取り組みはなされていない。

VII. 遺伝学的検査の質的保証

OECD が 2007 年に「分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」を勧告として採択されたことから, 日本臨床検査標準協議会では日本の実情に合った日本版の best practice guideline として, 「遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル Tentative Guideline (2009 年 2 月)」⁸⁾を作成した。

一方, 稀少疾患の分子遺伝学的検査の実施に際しては, 一般的な臨床検査の質保証の基準とは異なる特殊な配慮が必要であることから, 日本人類遺伝学会 遺伝学的検査標準化準備委員会では, 「稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン」を作成している。

VIII. 遺伝学的検査を担う人材育成

遺伝学的検査を実施するには, 高度な技術と知識を有する専門家の育成が必要である。染色体検査については, 臨床細胞遺伝学認定士制度⁹⁾があるが, 分子遺伝学的検査については, まだないので, 早急に人材育成のための認定制度を確立する必要がある。

文 献

- 1) 日本人類遺伝学会 : 遺伝学的検査に関するガイドライン 2003. <http://jshg.jp/>
- 2) 厚生労働省 HP/先進医療情報サイト. http://senshiniryō.org/index.php?mode=case_tech
- 3) 厚生労働省 HP/難病情報センター. <http://www.nanbyō.or.jp/kenkyuhan/syorei.htm>
- 4) NPO 法人オーファンネット・ジャパン (ONJ). <http://onj.jp/>
- 5) GENDIA. <http://www.gendia.net/>
- 6) GeneTests. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests>
- 7) 厚生労働省 : 医療・介護関係事業者における個人情報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>
- 8) 遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル Tentative Guideline (2009 年 2 月). http://www.jccls.org/techreport/tentative_guideline.pdf
- 9) 臨床細胞遺伝学認定士制度. <http://www.jshg.jp/qualifications/index.html>

日本臨牀 68巻 増刊号8 (2010年8月20日発行) 別刷

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—

序 文
—遺伝子診療学とは—

福嶋義光

序 文

—遺伝子診療学とは—

福嶋義光

‘遺伝子診療’を遺伝子解析技術により得られた情報を診療に活かす取り組みであると考え、‘遺伝子診療学’は、遺伝子診療の基盤を構築し、これを開発・発展させる学問であると定義することができる。本誌の‘各論’を見ていただければ明らかなように、今や遺伝子診療はほとんどすべての医学・医療の領域に関係しており、今後更に広く深く浸透していくことは間違いない。各分野における遺伝子診療を真により良い医療の提供のためのものとするには、遺伝子診療を単なる技術とその分野への応用にとらえるのではなく、以下に述べる各分野の遺伝子診療に共通する‘総論’の部分をしっかり理解しておく必要がある。

1. 遺伝医学の系統的理解

従来、遺伝学的知識が医療の場で利用されるのは、染色体異常症や先天代謝異常などの小児科領域、あるいは極めてまれで重篤な遺伝疾患に限られる傾向があった。しかし、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きたことから、遺伝医学はすべての医学・医療領域の‘共通言語’として理解しておく必要が生じている。

遺伝学的検査により明らかにされる遺伝情報(genetic data)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、その扱いは通常の臨床情報とは異なり、特別な配慮が求められる。我が国では特に遺伝情報を臨床の場でどのように扱うかについての教育、

Yoshimitsu Fukushima: Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine
信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座

すなわち臨床遺伝学教育が不十分であるため、本誌では、‘総論’の最初に、‘遺伝子診療を理解するための遺伝医学の基礎’の項を設け、それぞれの分野の専門家に執筆していただくことにした。

2. 遺伝子解析の分類と定義

DNAやRNAを解析する検査は、我が国では一般に‘遺伝子検査’と呼ばれているが、この‘遺伝子検査’には、様々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。

(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、細菌など微生物)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などを検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析など、疾患病変部・組織に限局し、病状とともに変化しう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、薬物などの効果・副作用・代謝、個人識別にかかわる遺伝学的検査など、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。

遺伝子診療の基盤を確立するためには、遺伝子解析技術をどのようなサンプルを用いて、何を目的として行うのかを明確にしたうえで、議論を進める必要があり、遺伝子解析の分類と定義についての共通認識は極めて重要である。

3. 研究から診療への課題

ゲノム科学研究の進展により、種々の遺伝子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、予防法が生まれており、あらゆる医学・医療の領域において、遺伝子関連技術の臨床応用が、

研究の時代から診療の時代に移り変わりつつある。

一方、新しい遺伝子解析技術を診療に応用する場合には、次に示すACCEの4点を考慮すべきであることがACCEモデルとして国際的に提唱されている。

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である。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、被検者が就職、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どうかなど倫理的法的社会的問題がないことを確認する。

このACCEモデルは、遺伝子関連技術を臨床応用する際には、検査の精度を確認し、検査の意義を明確にし、検査結果を適切に用いることが必要であることを表している。各臓器別の専門領域において、遺伝子関連技術の臨床応用は必須なものになることは間違いないが、上記ACCEモデルをそれぞれの専門領域ごとに設定することは困難である。

‘総論8. 研究から診療に向けた社会的基盤整備’の項に記載されているように、現在、日本臨床検査医学会、日本臨床検査標準協議会、日本衛生検査所協会などの臨床検査関連団体、および日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、全国遺伝子医療部門連絡会議などの遺伝医学関連団体では、遺伝子診療の社会的基盤整備に関する取り組みを行っているので、その重要性について、多くの方々に理解していただきたいと考えている。

15. 新生児

奇形・染色体異常の
遺伝カウンセリングgenetic counseling of congenital malformation
syndromes and chromosomal abnormalities信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 **古庄知己**

先天奇形症候群、染色体異常症候群をめぐる遺伝カウンセリングは、診断・告知、治療・健康管理・療育・福祉に関するアドバイス、家族計画上の相談を含む包括的かつ繊細なものである。

基本事項

先天奇形症候群とは、先天的な機序により外表奇形、複数の臓器の構造的・機能的異常、成長障害、発達遅滞などの症状を伴う症候群である。その中で染色体異常症候群は、病因が染色体の数的異常あるいは構造異常に基づくものである。

遺伝カウンセリングとは、遺伝に関する問題をもつクライアントに対して、臨床情報の収集、正確な診断および発症・再発リスク評価に基づき遺伝に関する状況の整理と疾患に関する情報提供を行うこと、クライアントが遺伝に関する負担にその人らしく向き合い、現実的な意思決定を行っていけるよう継続的な心理社会的支援を行うことである。先天奇形症候群、染色体異常症候群をめぐる遺伝カウンセリングは、診断・告知、治療・健康管理・療育・福祉に関するアドバイス、家族計画上の相談を含む包括的かつ繊細なものである。一般の小児科診療では対応しきれない場合もあると思われ、必要に応じて臨床遺伝専門医への紹介を考慮する。

遺伝カウンセリングの実際

1. 診断・告知 出生後、複数の外表奇形および内臓合併症が認められ、先天奇形症候群または染色体異常症候群が疑われるところから対応が始まる。出生前の超音波所見から疑われる場合もある。症状の組み合わせから臨床診断が可能な場合もあるが、なんらかの遺伝学的検査を経て確定診断に至ることが多い。代表的な遺伝学的検査が染色体検査である。新

生児期における染色体検査の適応は、①臨床診断可能な染色体異常症候群の確認（Down 症候群、18 トリソミーなど）、②2 個以上の大奇形が発見されたが既知の先天奇形症候群にあてはまらない場合、③2 個の小奇形+1 個の大奇形をもつ場合、④3 個以上の小奇形をもつ場合、⑤微細欠失症候群が疑われる場合（Prader-Willi 症候群、22q11.2 欠失症候群など：FISH 法の適応）、である。染色体検査は、生涯不変で血縁者にも一部共有されている生殖細胞系列の遺伝学的検査であり、児の障害を確定しようという側面もあるため、その臨床的意義および、得られた結果に対する対応法を十分考慮して運用する必要がある¹⁾。信州大学医学部附属病院遺伝子診療部で使用している染色体検査の説明・同意書（表 1）と「染色体起因しょうがい児親の会（FOUR LEAF CLOVER: FLC）」の提言（表 2）を示す。

2. 治療・健康管理・療育・福祉におけるアドバイス 先天異常症候群および染色体異常症候群を有する児の診療は、その疾患における自然歴および健康管理プログラムに基づいて行われる。下記にそのエビデンスとなる情報のリソースを示す。これらのエビデンスをふまえ、児の病状、医療・療育・福祉に関する地域事情を考慮し、どのような医療・療育・福祉上の対応が推奨されるかを、具体的にわかりやすく説明する。

3. 家族計画上の相談 疾患の遺伝形式に基づき推定される次子の再発リスクや、出生前診断の方法・意義・精度・限界・留意点などに関する情報提供を行う。診断・告知の際に話題になることもあるし、継続的な対応のなかで話題になることもある。できる限り十分な時間をとって、両親揃った状況で対応するのが望ましい。その際、児が疾患をもったことへの思いや出生前診断への思いをじっくり傾聴し、両親の受容段階を考慮に入れながら対応していく。

最新ガイドライン/エビデンス

遺伝医学関連 10 学会などによる「遺伝学的検査に関するガイドライン」（<http://www.jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>）、および、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」（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/12/s1224-11.html>）が重要である。後者には「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ち、本人及び家族等の心理社会的支援を行うことができる者により遺伝カウンセリングを実施する必要がある」と明記されている。

個々の疾患に関連したエビデンスは、成書(“Smith’s Recognized Patterns of Human Malformation”

“Management of Genetic Syndromes”[新先天奇形症候群アトラス]“Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man”[遺伝カウンセリングマニュアル]など)のほか、ホームページ[Gene Reviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review?db=GeneTests>)], GENEReviews Japan (<http://grj.umin.jp/>)],

表1 染色体検査に関する説明

	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 説明医 _____
お子様を行う検査 <input type="checkbox"/> 一般的染色体検査 <input type="checkbox"/> 特殊染色体検査 (_____) ・染色体検査をおすすめする理由： _____	
・染色体検査の意味と留意点：染色体というのは、“遺伝子”がまとまった“たば”のようなものです。遺伝子は体をつくっていくための設計図であり、親から子へ伝わる体質を決定する要素です。染色体検査は、染色体の本数や形を観察して、大まかな遺伝情報の過不足を調べるものです。 検査の結果、染色体の本数や形の変化などがなかった場合、それらを直接なおす方法はありませんが、検査結果から、お子様の体質を理解する手がかりを得られる可能性があります。その場合、今後おきやすい問題について予測し、健康面や子育てのための情報を得られることになります。 その一方で、検査理由と関係ないと思われる変化が偶然みつかることや、お子様にみられた変化が、ご両親（お母様かお父様、あるいはご両親とも）あるいはご兄弟姉妹と関連することがわかる場合もあります。検査結果が、お子様だけでなく、ご家族全体に関係することもありえるわけです。 ・検査方法：お子様から2～5mL採血します。血液中の白血球を増やした後、特殊な処置を施し、顕微鏡で観察します。白血球の状態によっては、十分な結果を得られず、再度採血が必要な場合があります。特殊な検査法として、染色体の一部を蛍光色素で染めるFISH法というものもあります。 ・結果が出るまでの期間：一般に2～3週間かかります。 ・結果の通知：ご両親いっしょに、結果の説明をいたします。ご両親以外の方の同席には、ご両親の承諾が必要です。 ・プライバシーの保護：個人情報保護のため、病院外に検査を委託する場合は、個人が特定されないよう、十分な配慮をいたします。	
染色体検査に関する同意書	
私達は、こどもの状態について説明を受け、染色体検査を行う理由、染色体検査の意味と留意点、検査の内容、結果の通知方法について説明を受けました。私のこどもに染色体検査を行うことに同意します。	
年 月 日	
お子様ご氏名 _____ (男・女)	
代諾者ご氏名(自著) _____ (続柄 _____)	

表2 親の会から染色体検査告知に関する医療関係者への提言

- ①染色体検査が必要だと判断したときは、親にその理由をきちんと説明し、同意のもとで行ってください
- ②染色体検査を行う場合、結果のいかに問わず、告知方法・フォローまで責任をもってください
- ③染色体の検査結果の伝えかたについては、あらかじめ親と相談してください
- ④親に説明する際には、むずかしい医学用語を避けて、わかりやすい言葉を使い、説明内容をまとめたメモや資料などを渡してください
- ⑤説明の後、親に質問の機会を作ってください
- ⑥検査結果の告知の際、専門医療機関や専門医、療育機関、カウンセラー、親の会などの情報も提供してください
- ⑦子どもの治療だけでなく、親のこころのケアも大切にしてください
- ⑧同じ言葉でも、その時の状態や、親の性格等によって、受け取る印象は全然違ってくるということを頭に入れてください
- ⑨子どものプライバシー保護について配慮してください
- ⑩どんなに重い障害を抱えていようと、生まれてきた命、あるいは生まれてこようとする命を祝福してください

TOPICS クリニカルトピックス



福嶋 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

■ 福嶋 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。

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

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。

Practice of clinical genetics : Yoshimitsu Fukushima, Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine