

201231014A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝学的手法における
診断の効果的な実施体制に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

平成25(2013)年3月

研究代表者 辻 省 次
(東京大学医学部附属病院神経内科 教授)

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝学的手法における
診断の効果的な実施体制に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

平成25(2013)年3月

研究代表者 辻 省 次

(東京大学医学部附属病院神経内科 教授)

目 次

I. 総括研究報告	
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	1
辻 省次	
II. 分担研究報告	
1. 先天代謝異常症の遺伝子検査に関する研究と NPO 法人を介した遺伝学的検査の提供に関する調査研究	5
松原洋一	
2. 実行性のある遺伝病診断ガイドラインの検討に関する研究	11
奥山虎之	
3. ミトコンドリア病の遺伝学的検査に関する研究	13
後藤雄一	
4. 小児神経筋疾患の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	17
斎藤加代子	
5. 遺伝学的検査の質保証と保険診療に関する研究	23
宮地勇人	
6. 細胞遺伝学的検査の効果的な実施体制に関する研究	28
福嶋義光	
7. 家族性腫瘍の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	32
古川洋一	
8. 遺伝性疾患の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	35
難波栄二	
9. 皮膚科領域の遺伝学的検査提供体制についての研究	39
秋山真志	
10. 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	43
野口佳裕	
11. 循環器領域の遺伝学的検査提供体制に関する研究	46
森田啓行	

1 2. 海外の遺伝学的検査の提供体制に関する調査研究.....	52
小崎健次郎	
1 3. 神経疾患の遺伝学的検査提供体制に関する研究.....	57
青木正志	
1 4. 神経疾患における遺伝子診断体制の確立に関する考察.....	59
小野寺 理	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	63

遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究（平成24年度）

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	辻 省次	東京大学医学部附属病院神経内科	教 授
研究分担者	松原 洋一	東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野	教 授
	奥山 虎之	国立成育医療センター臨床検査部	診療部長
	後藤 雄一	国立精神・神経医療研究センター神経研究所	部 長
	斎藤 加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	教 授
	宮地 勇人	東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学	教 授
	福嶋 義光	信州大学医学部遺伝医学	教 授
	古川 洋一	東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野	教 授
	難波 栄二	鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野	教授・センター長
	秋山 真志	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学	教 授
	野口 佳裕	東京医科歯科大学医学部附属病院耳鼻咽喉科学	講 師
	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	特任准教授
	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室	教 授
	青木 正志	東北大学病院神経内科	教 授
小野寺 理	新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター	教 授	
事務局	後藤 順	東京大学医学部附属病院神経内科 〒113-865 東京都文京区本郷7-3-1 TEL 03-5800-6542 FAX 03-5800-6844	准教授
経理事務担当者	大溝真由美	東京大学医学部附属病院管理課 TEL 03-5800-9753 FAX 03-5800-9145 e-mail kenkyukyoryokuAll@edm.h.u- tokyo.ac.jp	

I 総括報告書

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班

総括研究報告書

研究代表者 辻 省次 東京大学医学部附属病院 教授

研究要旨

本研究の目的は、わが国において、稀少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、わが国において最適な遺伝子診断体制の提供についての提言を行うことを目的としている。本年度、わが国における遺伝子診断体制の提供のあり方について、具体的な課題を次のように整理した。1. 遺伝学的検査の件数に応じて体制を整備する必要性、2. 薬事法による規制が大きな障壁になっている点、3. 検査会社が担当すべき範囲と医療機関や研究機関などが担当すべき範囲を明確にする必要性、4. 遺伝子診療の充実と、遺伝子診療を担当する人材の育成の必要性、などである。これらの検討課題について、わが国で進むべき方向性や、方策について、詳しく討議を行い、上記の公開シンポジウムを開催し、幅広く意見を聴取し、第2回研究班会議において、わが国における遺伝学的検査の実施体制として提言案をとりまとめた。

A.研究目的

本研究の目的は、わが国において、稀少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、わが国において最適な遺伝子診断体制の提供についての提言を行うことを目的としている。1. 遺伝学的検査をどのように提供するかという方針がしっかり定まっていないこと、2. 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、3. 研究レベルの段階が終了した場合、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、4. 新規変異が見いだされた場合、その解釈については十分な経験と専門性を必要とすること、5. 疾患によっては、病因遺伝子が巨大な遺伝子であったり、多数の遺伝子を同時に解析する必要がある、6. 稀少性疾患の診断に直結する遺伝学的検査は、その検査精度が十分確保されていない場合があり、施設間差の原因となっている、などを課題として取り上げる。これらについて、わ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が喫緊の課題となっている。3年間の研究の到達目標は、わが国において、遺伝学的検査の提供に関する問題点を明らかにする、海外における遺伝学的検査の提供体制に

ついて明らかにする、そして、これらの分析に基づき、わが国において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。本研究の特色は、わが国の適切な遺伝学的検査の提供体制の実現を目指している点にある。本研究に参加する研究者は、遺伝学的検査、遺伝診療において優れた研究実績を有している。本研究では、これまでの実績の上に、最適な遺伝学的検査提供体制の構築の実現を目指すという点にその意義がある。平成24年度の活動としては、これまでの国内、海外の調査研究に基づき、わが国における、適切な遺伝学的検査の提供体制について、提言をとりまとめ、具体的な施策に反映できるようにしていく。

B.研究方法

本年度2回の班会議（第一回班会議：平成24年8月25日 東京コンファレンスセンター品川4F ボードルーム、第二回班会議：平成25年1月12日東京国際フォーラム・ガラス棟4階G407号室）を開催した。また、平成24年9月22日に公開シンポジウム「ゲノム診療の未来を考える

「一遺伝学的検査の提供体制のあり方」を、東京国際フォーラム G602にて開催し、本研究班以外の研究者、検査会社からの参加者、患者団体、マスコミ関係者に参加頂き、多様な意見をいただいた。第2回研究班会議において、本研究班としての提言のとりまとめ作業を行った。

(倫理面への配慮)

C.研究結果

本研究の目的は、我が国において、稀少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学的検査の提供についての提言を行うことを目的としている。初年度に、検討課題の設定、調査研究の開始、2年目に調査研究のまとめと中間報告の作成、3年目に必要な追加の調査研究に基づき具体的な提言をとりまとめるということで作業をしてきた。

3年間の研究結果に基づき、わが国の遺伝学的検査の提供体制について、次のような点について重点的に取り組む必要があると考えられた。すなわち、1. 遺伝学的検査の件数に応じて体制を整備する必要性、2. 薬事法による規制が大きな障壁になっている点、3. 検査会社が担当すべき範囲と、医療機関や研究機関などが担当すべき範囲を明確にする必要性、4. 遺伝子診療の充実と、遺伝子診療を担当する人材を育成していく必要性である。

1. 遺伝学的検査の件数に応じて体制を整備する必要性については、検査件数10例未満が64%を、100例未満が91%を占めることが明らかとなり、稀少性疾患に配慮した検査体制の構築が必要であると考えられる。すなわち、検査件数の少ない遺伝学的検査については、研究機関が担当し、検査件数の多いものについては企業が担当するという体制の整備が必要である。

2. 薬事法による規制が大きな障壁になっている点について。遺伝学的検査を継続性のある形で実現して行くには、保険診療の中に位置づけることが必須となる。は、遺伝学的検査のほとんどについて、薬事法が前提としている体外診断薬のキットが提供されていないという実態がある。検査件数の多い場合は、積極的にとして薬事法承認を得る道だけでなく、米国のCLIAのような認証制度の必要性についても具体化が必要である。

3. 検査会社が担当すべき範囲と、医療機関や研究機関などが担当すべき範囲を明確にする必要性については、検査件数に応じて、企業と、研究機関が分担する仕組みの設計や、保険点数を検査の実態に合わせて弾力的に設定すること、研究機関が担当する場合、品質管理の制度を整備することが重要である。

4. 遺伝子診療の充実と、遺伝子診療を担当する人材を育成していくことも重要であると考えられた。

D.考察

3年間の研究結果に基づき、わが国の遺伝学的検査の提供体制について、重点的に取り組む必要があると考えられる課題を整理することができた。これらの課題を解決していくためには、厚生労働行政の上で反映させていく必要がある。

遺伝学的検査の解析技術の進歩には著しいものがあり、薬事法が想定している体外診断法のフレームワークにおさめにくいものが少なくなく、このような最新の分析技術をどのように保健医療の中に位置づけていくかという点が大きな課題となる。

稀少性疾患は、その名称が示すとおり、頻度が稀少性であることから、遺伝学的検査の必要件数も疾患毎に見ると少なくなり、大学や研究所などの研究機関が一定の役割を果たす必要がある。これまでは、研究と診療への検査の提供が渾然一体として行われてきていたが、これらについても研究と、診療への検査の提供を明確に区別することが必要であり、さらに、診療への検査の提供において、どのように品質管理を行うかという点も具体的な仕組みを作っていく必要がある。

E.結論

本研究班の3年間の研究に基づき、遺伝学的検査の提供について、わが国の直面している問題点を明らかにすることができた。この提言に基づいて、それぞれの項目がどこまで実現できるかが重要なポイントとなる。

F.健康危険情報

該当なし.

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, and Tsuji S. *TRPM7* is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am. J. Med. Genet.* 153B:310-313, 2010

2. Sato K, Yabe I, Fukuda Y, Soma H, Nakahara Y, Tsuji S, and Sasaki H. Mapping of autosomal dominant cerebellar ataxia without the pathogenic PPP2R2B mutation to the locus for spinocerebellar ataxia 12. *Arch Neurol* 67: 1257-1262, 2010

3. Mitsui J, Fukuda Y, Azuma K, Tozaki H, Ishiura H, Takahashi Y, Goto J, and Tsuji S. Multiplexed resequencing analysis to identify rare variants in pooled DNA with barcode indexing employing next-generation sequencer Running Title: Multiplexed resequencing analysis of pooled DNA. *J. Hum. Genet.* 55: 448-455, 2010

4. Tsuji S. Genetics of neurodegenerative diseases: insights from high-throughput resequencing. *Hum. Mol. Genet.* 19: R65-70, 2010 (doi: 10.1093/hmg/ddq162, 2010)

5. Koike A, Nishida N, Inoue I, Tsuji S, and Tokunaga K. Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *J. Hum. Genet.* 55:91-96, 2010

6. Yoshida M, Takahashi Y, Koike A, Fukuda Y, Goto J, and Tsuji S. A variation database for amyotrophic lateral sclerosis. *Human Mutation* 31:875-884, 2010

7. Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Tomiyama H, Ishikawa S, Yoshino H, Minami N, Smith DI, Lesage S, Aburatani H, Nishino I, Brice I, Hattori N, and Tsuji S. Mechanisms of genomic instabilities underlying two common fragile site-associated loci, PARK2 and DMD, in germ cell and cancer cell lines. *Amer J Hum Genet* 87: 75-89, 2010

8. Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozaawa N, Takano H, Onodera O, Nishizawa M, Aubourg P and Tsuji S. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3 and ABCD4 genes in patients with

X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenetics* 12: 41-50, 2011

9. Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in *FLVCR1*. *Neurogenet* 12:117-21, 2011

10. Matsukawa T, Wang X, Liu R, Onuki Y, Kubota A, Hida A, Kowa H, Fukuda Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Aoki S, Takizawa T, Shimizu J, Goto J, Proud CG and Tsuji S. Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5. *Neurogenet* 12:259-61, 2011

11. Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J and STsuji S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J. Hum. Genet.* 56:671-675, 2011

12. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am J Cardiol.* 108:1801-1807, 2011

13. Hashimoto Maeda M, Mitsui J, Soong B-W, Takahashi Y, Ishiura H, Hayashi S, Shirota Y, Ichikawa Y, Matsumoto H, Arai M, Okamoto T, Miyama S, Shimizu J, Inazawa J, Goto J and Tsuji S. Increased gene dosage of myelin protein zero causes Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol.* 71:84-92, 2012

14. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EGP, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pampaloni R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O, The Chromosome 9-ALS/FTD Consortium, The French research network on FTL/FTLD/ALS, The ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu C-S, Yeh T-H, Ishiura H,

Takahashi Y, Tsuji S, Ber IL, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, *Traynor BJ. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in sporadic ALS and FTD around the world. *Lancet Neurol* 11: 323-30, 2012

haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. *Neurogenetics*. 13: 237-43, 2012

1 5 . Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LPW, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, and Tsuji S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 69:1154-1158, 2012

1 6 . Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S and Goto J. Mutational Analysis of Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis with OPTN Mutations in Japanese Population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 13: 562-566, 2012.

1 7 . Hida A, Ishiura H, Arai N, Fukuoka H, Kurono H, Hasuo K, Shimizu K, Goto J, Uesaka Y, Tsuji S and Takeuchi S. Title: Adult-onset Alexander disease with a novel R66Q mutation of GFAP gene presenting severe vocal cord paralysis during sleep. *J. Neurol* 259:2234-6, 2012.

1 8 . Lee Y-C, Durr A, Majczenko K, Huang Y-H, Liu Y-C, Lien C-C, Ichikawa Y, Goto J, Monin M-L, Li JZ, Chung M-Y, Mundwiller E, Dell'Orco J, Shakkottai V, Liu T-T, Tesson C, Lu Y-C, Tsai P-C, Brice A, Tsuji S, Burmeister A, Stevanin G, Soong B-W. Mutations in KCND3 cause spinocerebellar ataxia type 22. *Ann Neurol*. 72:859-69, 2012

1 9 . Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa N, Kaji R and Tsuji S. The TRK-Fused Gene Is Mutated in Hereditary Motor and Sensory Neuropathy with Proximal Dominant Involvement. *Am. J. Hum. Genet.* 91: 320-329, 2012.

2 0 . Shimazaki H, Takiyama Y, Ishiura H, Sakai C, Hatakeyama H, Honda J, Sakoe K, Naoi T, Namekawa M, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Goto Y, Nakano I, and Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC). A homozygous mutation of C12orf65 causes spastic paraplegia with optic atrophy and neuropathy (SPG55). *J. Med. Genet.* 49:777-784, 2012

2 1 . Taira M, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Hayashi T, Shimizu J, et al. Clinical features and

Ⅱ 分担報告書

NPO 法人による希少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供に関する検討

研究分担者 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

遺伝性疾患に対する遺伝子検査は、すでに、診療上有用な臨床検査として位置付けられているが、わが国ではその提供体制が整備されていない。本年度の分担研究では、国内の大学研究室をネットワーク化して希少遺伝性疾患に対する遺伝子検査提供を行っている 特定非営利活動法人オーファンネットジャパン の活動について調査し、現行の遺伝子検査提供体制における問題点を分析した。

A. 研究目的

遺伝性疾患の診療においては、その診断確定や治療方針の決定、さらに家族への遺伝カウンセリングをおこなうために、遺伝子診断が重要である。遺伝子診断は、遺伝医療において必要不可欠な臨床検査である。欧米先進諸国では、2,000 種類を超える遺伝子検査が臨床の場で活用されている。

しかしながらわが国の診療体系では、染色体検査とわずかに 36 種類の遺伝性疾患の遺伝学的検査にしか保険が適用されていない。しかも、保険適用となっている遺伝子検査のなかで実際に検査会社が提供しているものは皆無に近い。実際には、当該疾患の研究を行なっている研究室が研究の一環として無償提供してきた。しかしながら、遺伝子解析が研究段階を終えた疾患については、このような診断サービスの維持が困難となりつつある。

本研究の目的は、わが国における遺伝性疾患に対する遺伝子検査の提供体制を調査し、その実態を明らかにすることにある。

B. 研究方法

わが国の大学研究室をネットワーク化して有料で遺伝子検査提供をおこなっているNPO法人オーファンネットジャパンについてその運用状況を調査した。オーファンネットジャパンは 2007

年（平成 19 年）10 月に設立された 特定非営利活動法人で、全国の希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行なう機関である。同法人の検査提供体制、検査提供状況、課題について分析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は直接遺伝子解析を行うものではなく、遺伝子解析関連の各種ガイドラインには抵触しない。

C. 研究結果

1) NPO 法人オーファンネットジャパンによる遺伝子検査提供体制

図 1 に検査依頼、遺伝子解析、結果判定、検査結果報告の流れを示す。医療機関からの遺伝子検査依頼はオーファンネットジャパン事務局で受け付け、検体（血液）採取日時と検体集荷の調整・手配を行う。血液検体集荷は国内大手の検査会社に委託し、同社で DNA 抽出を行った後、当該遺伝子検査を行っている全国の大学研究室もしくはかずさ DNA 研究所（千葉県）に送付され、そこで遺伝子検査が実施される。大学研究室では検査結果報告書の作成までが行われる。一方、かずさ DNA 研究所で施行された検査結果は当該疾患の専門

家に送られて結果判定と報告書作成がなされる。検査結果報告書は最終的にオーファンネットジャパン事務局においてNP0 法人代表による最終的な校閲がおこなわれ、依頼先の医療機関に報告がなされる。検体提出から検査結果報告までの所要日数は検査項目ごとに設定されているが、一般的に1～3ヶ月である。

図2に検査費用負担の流れを示す。検査費用は検査を依頼した医療機関が責任をもつことになっている。実際には、病院負担、主治医のもつ研究費からの負担、患者家族の負担などとなっている。

2) 遺伝子検査項目

表1に示すように、44種類の希少遺伝性疾患病因遺伝子と6種類の薬剤反応性遺伝子多型の検査を提供している。対象疾患は、先天代謝異常症、先天奇形症候群、神経筋疾患、難聴、網膜色素変性症など多岐にわたっている。

3) 本年度の検査提供

オーファンネットジャパンによる有料での遺伝子検査提供(2012年1月～12月)は、総検体数66件であった。

4) オーファンネットジャパン運営の分析から明らかにされた課題

(1) 臨床診断の信頼性について

しばしば臨床診断自体が間違っており、的外れの遺伝子検査依頼(とくに先天奇形症候群)をする例が少なからず認められた。遺伝性疾患の臨床診断については、遺伝学的検査を実施する前に専門家からのアドバイスを行うシステムが必要ではないかと考えられた。

(2) 検査結果の解釈について

新規変異の病因性の推定にあたっては、SIFT, PolyPhen, MutationTasterなどのコンピュータプログラムを用いて実施されているが、現在、日本人変異データベースが未整備であることから、早急な整備が望まれる。また、dbSNPにかなり病因変異が含まれているため、十分に注意を払う必要があると考えられた。

(3) 契約・運営について

自費診療として遺伝子検査を提供しているが、

大学・研究機関との契約が施設によって異なるため、事務手続きが複雑である。

(4) 遺伝子検査の有料での提供について

現在、実費での遺伝子検査提供を行っているが、この有料サービスに対しては、病院・患者家族のいずれかが負担している。実質的な混合診療となっているケースも多く、国民皆保険を基本原則とするわが国の医療制度から乖離している点が懸念される。

(5) 保険医療として提供されるべき遺伝子検査の拾い上げについて

先天性銅代謝異常症であるウィルソン病は、肝障害、神経障害・精神症状、特徴的な眼所見を示す疾患である。早期発見による薬物療法が著効を示すが、適切な治療がなされない場合は肝移植が必要となり生命予後も不良である。

このウィルソン病の遺伝子検査は、従来先進医療として帝京大学で提供されていた(小児科・児玉浩子教授による)。平成24年度より保険適用となったため、先進医療としての取扱は終了した。ところが、商業的にこの検査項目を提供する施設/会社がないため、本症の遺伝子検査が国内では実施不可能となった。そこで、関係者より依頼を受けてオーファンネットジャパンで提供開始を開始することになった。検査価格は5万7千円である。

D. 考察

これまでの本研究で明らかとなった、わが国における遺伝子検査提供の実態は以下のようなる。

1) 現在の公的医療保険での希少遺伝性疾患の遺伝子検査は、染色体検査と36種類の遺伝子検査である。染色体検査以外の遺伝子検査のほとんどは検査会社によって提供されていない。保険点数設定(4000点)が原価割れするため、赤字での提供をする検査会社が存在しないためと考えられる。

2) 遺伝性疾患に対する遺伝子検査は、多くの大学研究室によって研究の延長として提供されている。研究費を用いて実施されており、検査の実

施担当者の多くは教官や大学院生などの研究スタッフである。費用負担・人員確保の点で今後、検査提供を続けていくことが困難と考えている施設が多数存在する。すなわち、持続可能な継続性 (sustainability) に大きな課題がある。

また、今回、オーファンネットジャパンの分析を通じて浮かび上がった問題点は以下のようなものである。

3) 検査そのものを実施する前に、各疾患の専門家がアドバイスをおこなうシステムがなく、不適切な遺伝子検査依頼が少なくない。

4) 検査結果の解釈を行うために、日本人患者の遺伝子変異データベースが必要。

5) 費用負担については、実質的な混合診療になっているケースが多い。

今回、ウィルソン病の遺伝子検査について、先進医療から保険医療へ移行した途端にわが国での検査提供ができなくなったことが明らかとなった。今後の検査項目拡大に当たり憂慮すべき課題といえよう。ウィルソン病の遺伝子検査価格は、ヨーロッパで 19 万円 (1500 ユーロ、ベルギーの GENDIA 社) の価格が設定されている。オーファンネットジャパンでの提供価格は 5 万 7 千円であるが、これはオーファンネットジャパンが非営利組織で、試薬実費だけで検査を提供しており、検査機器の購入・維持・運転費および人件費などは含まれていないために実現した例外的な価格設定である。保険点数の設定は実際の検査コストを反映すべきであり、現状の保険点数設定は不可解である。

この他、海外の検査会社による提供価格を調査したところ、新生児タンデムマススクリーニング対象疾患のプロピオン酸血症は、オーファンネットジャパンの 11 万 5 千円に対して、欧州で 25 万円 (2,000 ユーロ、GENDIA 社)、米国で 46 万円 (4,830 ドル、GeneDX 社) であった。同じく対象疾患のメチルマロン酸血症 (MUT 型) はオーファンネットジャパンの 6 万 5 千円にたいして、欧州で 10 万円 (800 ユーロ、GENDIA 社)、米国で 16 万円 (1,690 ドル GeneDX 社) であった。上記の検査も平成 24 年度から保険適応となったが、保険

点数の 4000 点 (4 万円) は上記の現行価格と比較して著しく低く、商業的にこの検査を提供することは不可能と考えられる。

今回の分析から、国内における遺伝子疾患の遺伝子検査提供体制については、見直しが必要と思われた。国民皆保険のもとで遺伝子検査を保険で賄うのであれば、対象疾患を現在よりも 2 ケタ増やす必要があり、しかも各検査項目に応じた適切な価格設定が必要である。また、もし検査を研究機関の義務として提供していくのであれば、それに見合うシステムを構築し、予算的な裏付けをおこなう必要がある。現在の NPO 法人の役割は、一時的な穴埋めを自己犠牲的なボランティア精神で支えているだけであり、その継続性は保証されていない。いずれにせよ、今後、わが国の医療体制にふさわしい遺伝子検査提供システムを構築する必要があると思われる。

E. 結論

わが国における遺伝性疾患の遺伝子検査提供体制について把握するため、NPO 法人オーファンネットジャパンの実態を分析した。今後、わが国において適切な遺伝子検査を継続して提供していくためには、システムの抜本的な構築と整備が必要と思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Komatsuzaki S, Sakamoto O, Fuse N, Uematsu M, Matsubara Y, Ohura T. Clinical Reasoning: A young man with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy. *Neurology*. 79(7):e63-8, 2012.
 2. Saito Y, Aoki Y, Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP, Imaizumi M, Rikiishi T, Sasahara Y, Kure S, Niihori T, Tsuchiya S, Kojima S, Matsubara Y. Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic

- leukemia. *Leuk Res.* 36(8):1009-15, 2012.
3. Metoki H, Ohkubo T, Obara T, Akutsu K, Yamamoto M, Ishikuro M, Sakurai K, Iwama N, Katagiri M, Sugawara J, Hirose T, Sato M, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Yaegashi N, Mori S, Suzuki M, Imai Y; BOSHI Study Group. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin Exp Hypertens.* 34(4):290-6, 2012.
 4. Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y; Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A.* 158A(5):1083-94, 2012.
 5. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology.* 78(11):803-10, 2012.
 6. Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 105(4):553-8, 2012.
 7. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 21(7):1496-503, 2012.
 8. Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S. A Case of Almost Unilateral Focal Dermal Hypoplasia Resulting From a Novel Mutation in the Gene. *Acta Derm Venereol.* 93(1):120-121, 2012.
 9. Patrinos GP, Smith TD, Howard H, Al-Mulla F, Chouchane L, Hadjisavvas A, Hamed SA, Li XT, Marafie M, Ramesar RS, Ramos FJ, de Ravel T, El-Ruby MO, Shrestha TR, Sobrido MJ, Tadmouri G, Witsch-Baumgartner M, Zilfalil BA, Auerbach AD, Carpenter K, Cutting GR, Dung VC, Grody W, Hasler J, Jorde L, Kaput J, Macek M, Matsubara Y, Padilla C, Robinson H, Rojas-Martinez A, Taylor GR, Vihinen M, Weber T, Burn J, Qi M, Cotton RG, Rimoïn D; (International Confederation of Countries Advisory Council). Human variome project country nodes: Documenting genetic information within a country. *Hum Mutat.* 33(11):1513-9, 2012.
 10. Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki M, Takahashi T, Nagashima T, Funayama R, Nakayama N, Abe K, Matsubara Y. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with myofibrillar myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet* 2013 Feb 28 [Epub ahead of print]
2. 学会発表
- 1) 松原洋一 いまさら聞けない遺伝医学10: 遺伝子検査ってどこでやってるの? 日本人類遺伝学会第57回大会、東京、平成24年10月
- 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

図 1. オープンネットジャパンにおける検査依頼と結果報告の流れ

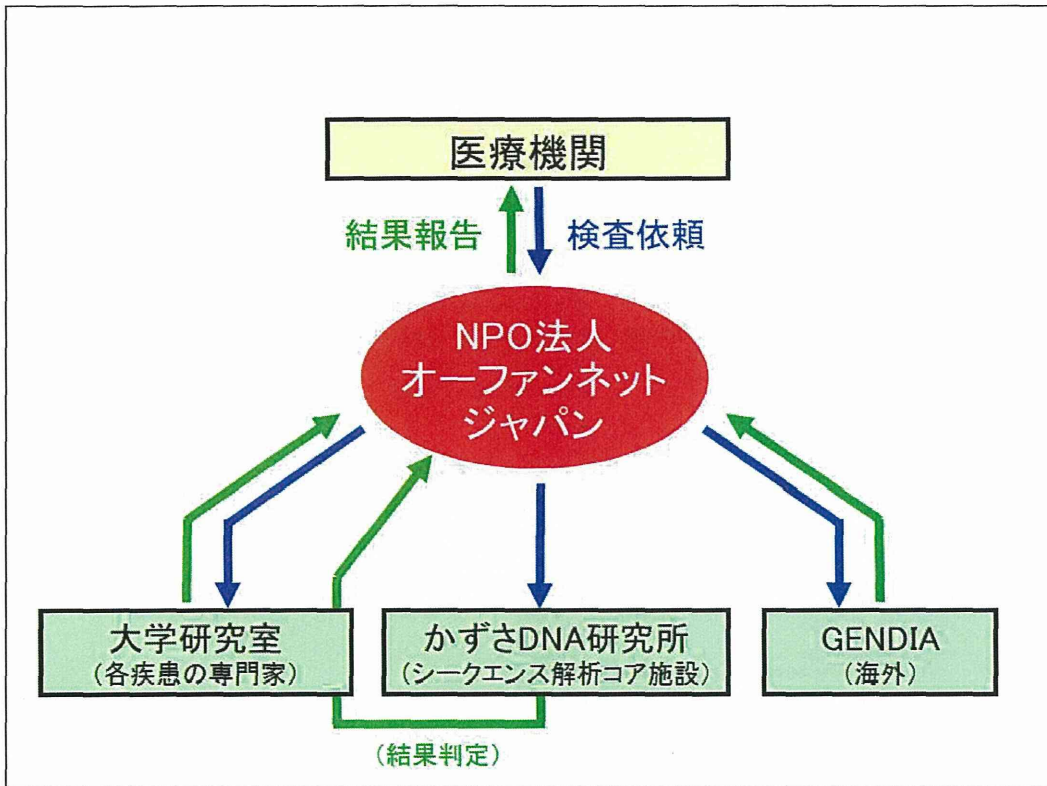


図 2. オープンネットジャパンにおける費用負担の流れ

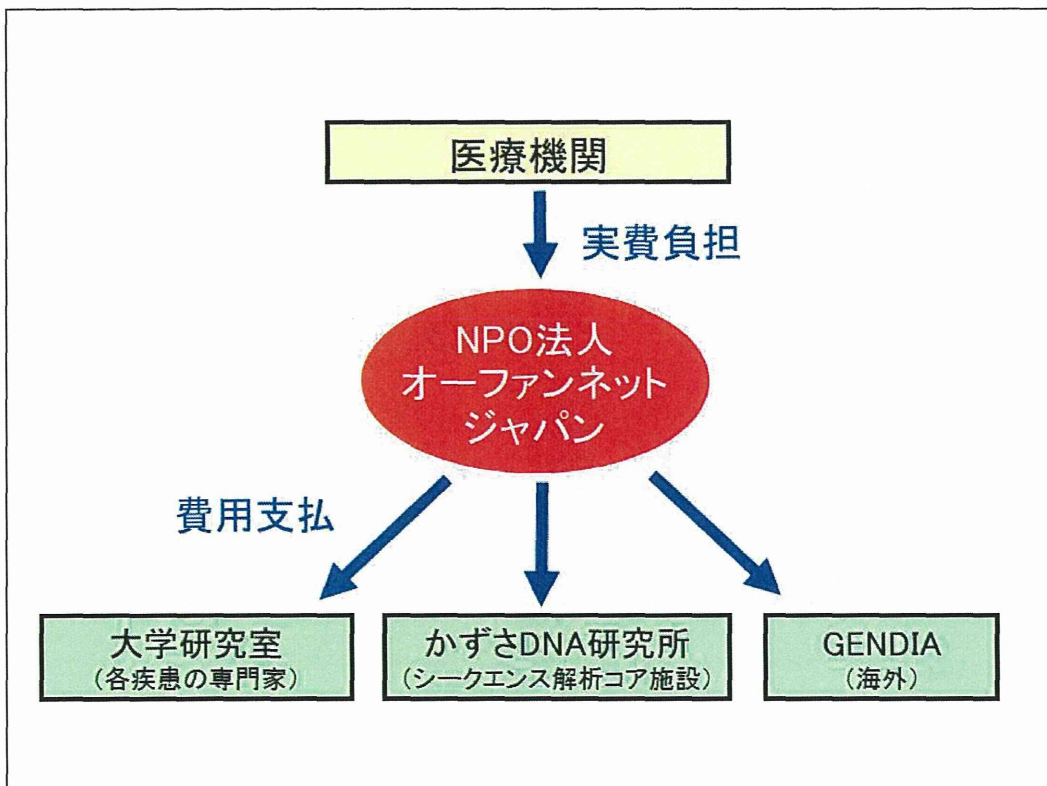


表1 オーファンネットジャパンで提供している遺伝子検査項目

Orphan Net Japan		特定非営利活動法人 オーファンネット・ジャパン
HOME	ONJとは	遺伝学的検査リスト
		遺伝学的検査を依頼される方へ
		遺伝学的検査を登録するには
		Q&A
		リンク集
遺伝学的検査リスト		
<疾患名>	<遺伝子名>	<検査情報>
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型	ATP8B1	GeneTestInfo-ATP8B1
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型	ABCB11	GeneTestInfo-ABCB11
Wilson病	ATP7B	GeneTestInfo-ATP7B
デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー	ジストロフィン(DMD)	GeneTestInfo-DMD
β-グロチオラーゼ欠損症	ミトコンドリアアセトアセチル-CoAチオラーゼ	GeneTestInfo-ACAT1
サクシニル-CoA:ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症	サクシニル-CoA:ケト酸CoAトランスフェラーゼ	GeneTestInfo-SCOT
糖原病Ⅰa型	グルコース-6-ホスファターゼ	GeneTestInfo-G6PQ
糖原病Ⅰb型	グルコース-6-リン酸トランスロカーゼ	GeneTestInfo-G6PT1
Barth症候群 (3-メチルグルタコン酸尿症Ⅳ型)	タファジン	GeneTestInfo-TAZ
Fanconi-Bickel症候群 (糖原病Ⅳ型)	SLC2A2 (GLUT2)	GeneTestInfo-SLC2A2
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン水酸化酵素	GeneTestInfo-PAH
プロピオン酸血症	プロピオニル-CoAカルボキシラーゼ	GeneTestInfo-PCC
マルチブルカルボキシラーゼ欠損症	ホロカルボキシラーゼ合成酵素	GeneTestInfo-HLCS
メチルマロン酸血症(mut型)	メチルマロンル-CoAムターゼ	GeneTestInfo-MUT
メチルマロン酸血症(cbia型)	MMAA	GeneTestInfo-MMAA
メチルマロン酸血症(cbio型) (ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症)	MMACHC	GeneTestInfo-MMACHC
カルニチン(ルミトイル)基転移酵素Ⅱ(CPT2)欠損症	CPT2	GeneTestInfo-CPT2
ホモシスチン尿症(Ⅳ型)	CBS	GeneTestInfo-CBS
de Lange症候群	NIPBL	GeneTestInfo-NIPBL
CHARGE症候群	CHD7	GeneTestInfo-CHD7
Rubinstein-Taybi症候群	CBP	GeneTestInfo-CBP
Sotos症候群	NSD1	GeneTestInfo-NSD1
Alagille症候群	JAG1	GeneTestInfo-JAG1
キサントシン尿症	XO	GeneTestInfo-XO
NOG遺伝子変異による難聴	NOG	GeneTestInfo-NOG
TECTA遺伝子変異による難聴	TECTA	GeneTestInfo-TECTA
WFS1遺伝子変異による難聴	WFS1	GeneTestInfo-WFS1
CDH23遺伝子変異による難聴	CDH23	GeneTestInfo-CDH23
COL9A1遺伝子変異による難聴	COL9A1	GeneTestInfo-COL9A1
COCH遺伝子変異による難聴	COCH	GeneTestInfo-COCH
COL9A3遺伝子変異による難聴	COL9A3	GeneTestInfo-COL9A3
CRYM遺伝子変異による難聴	CRYM	GeneTestInfo-CRYM
KCNQ4遺伝子変異による難聴	KCNQ4	GeneTestInfo-KCNQ4
BOR症候群	EYA1	GeneTestInfo-EYA1
網膜色素変性(常染色体優性遺伝)	CRX1, GUCA1B, IMPDH1, NRL, PRPF8, PRPH2, RHO, ROM1, RP1, RP9, PRPF31, TOPORS	GeneTestInfo-PP-AD
網膜色素変性(X連鎖劣性遺伝)	RP2, RPGR	GeneTestInfo-PP-XR
クリスタリン4網膜症	CYP4V2	GeneTestInfo-CYP4V2
小口病	SAG, GRK1	GeneTestInfo-SAG&GRK1
眼床白点症	RDH5	GeneTestInfo-RDH5
白点状網膜炎	RLBP1	GeneTestInfo-RLBP1
若年網膜分離症	RS1	GeneTestInfo-RS1
RHO遺伝子変異による網膜変性	RHO	GeneTestInfo-RHO
PRPH2遺伝子変異による網膜変性	PRPH2	GeneTestInfo-PRPH2
ABCA4遺伝子変異による網膜変性	ABCA4	GeneTestInfo-ABCA4
<薬剤反応性遺伝子多型>	<検査情報>	
CYP2B6	GeneTestInfo-CYP2B6	
CYP2C9	GeneTestInfo-CYP2C9	
CYP2C19	GeneTestInfo-CYP2C19	
CYP2D6	GeneTestInfo-CYP2D6	
NAT2	GeneTestInfo-NAT2	
ミトコンドリア1555A>G	GeneTestInfo-mt1555	

遺伝学的検査の提供におけるナショナルセンターの役割について

奥山虎之 国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

研究要旨

ナショナルセンターが提供する遺伝学的検査の現状と今後の展望について考察した。ナショナルセンターにおいては、研究に特化することなく、治療を前提とした遺伝学的検査・診断を中心に全国展開することが望ましい。そのためには、小児科学会等が中心となって、小児医療における遺伝学的検査・診断ガイドラインを早急に作成・公表する必要がある。

A.研究目的

日本の遺伝学検査のサービス提供は、おもに、大学等の研究機関のボランティア体制で維持されている。しかし、大学等の研究機関がおもにボランティアとして実施することは、本来の目的を考慮すると決して好ましいことではない。一方、国立高度医療専門施設（ナショナルセンター）は、研究成果の臨床応用を推進する役割と研究リソースの確保と供給というミッションを有する。すでに臨床的な意義が確立した遺伝学的検査を実施することは、ナショナルセンターのミッションに適合している。本研究では、遺伝学的検査の提供におけるナショナルセンターのあり方を国立成育医療研究センターを中心に検討し、提言することを目的とする。

B.研究方法

独立行政法人国立成育医療研究センターにおいて、診療を目的として実施されている遺伝学的検査や遺伝子解析研究に関連する事業の現状を把握し、現状の問題点や今後の課題について考察、提言を行う。

（倫理面への配慮）

本研究には倫理的な問題は生じないと考える。

C.研究結果

国立成育医療研究センターでは、おもに1) 先天代謝異常症の遺伝生化学的検査（新生児スクリーニング検査を含む）、2) 治療が確立した単一遺伝子疾患（先天代謝異常症など）の遺伝子検査、3) 難治性の重篤な単一遺伝性疾患に対する出生前遺伝子検査、が比較的高頻度で実施されていた（表1）。また、希少遺伝性疾患の研究資源を確保するために、ナショナルセンターバイオバンク事業のなかで、疾患 iPS 細胞のバンキングを進めている。

D.考察

国立成育医療研究センターでは、治療を前提とした遺伝学的検査・診断を行う需要が高いことが示された。これは、同施設が、周産期・小児期を中心とした高度医療専門施設であり、小児希少疾患の先進的な治療（酵素補充療法、遺伝子治療、移植治療など）を推進する医療機関であるためである。脂肪酸、有機酸代謝異常症の15疾患が新生児マススクリーニング対象疾患として昨年度から新たに追加された。これをうけて、当該疾患の遺伝学的検査が保険診療として実施できることになった。診療報酬は、4000点であり、検査費用として十分とは言えないが、診療報酬でカバーさ

れることにより、混合診療の問題が解決できた点は大きい。今後の課題としては、ライソゾーム病や原発性免疫不全症候群などのあらたな新生児マスキリーニング候補疾患を対象としたスクリーニングパイロット研究を推進・実施し最終的には全国展開することが必要であろう。

また、国立成育医療研究センターは、周産期の専門医療施設として、胎児診断・胎児治療を積極的に取り入れている。特に、日本では実施施設が少ない絨毛検査を実施できることから、多くの遺伝性疾患の出生前遺伝子検査を依頼される。しかし、出生前診断の目的が、疾患胎児の妊娠継続に関する決断を伴うものが少なくないので、倫理面への配慮が必要となり、適切なガイドラインが示されることが必要である。

診療における遺伝学的検査・診断に関するガイドラインが日本医学会から公表されているが、特定の疾患や家族を対象とした出生前診断や小児期に代諾で行う遺伝子診断についての記述は十分ではない。現在、日本小児科学会では、遺伝学的検査検討ワーキンググループで、医学会ガイドラインの小児科版の作成を行っているので、早期の公表が望まれる。

E. 結論

ナショナルセンターが提供する遺伝学的検査においては、治療を前提とした遺伝学的検査・診断を中心に実施することが望ましい。特に、保険収載された対象疾患を中心に全国展開を考慮すべきである。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H,

Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 107:513-520, 2012.

Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 107:136-144, 2012.

D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 171:911-919, 2012.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究班
分担研究報告書

ミトコンドリア病の遺伝学的検査に関する研究

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所 部長

ミトコンドリア病の病因は核 DNA 上の遺伝子の場合、ミトコンドリア DNA の変異の場合など多様である。ミトコンドリア DNA 変異の場合は、遺伝子検査のみで診断が確定するというよりは、病理・生化学検査と併用させることが必要になる。このようなミトコンドリア病における遺伝子検査の特徴を踏まえて、その提供のありかたを本研究班の全体的な議論の中で、具体的に考察した。

A. 研究目的

ミトコンドリア病の病因は、核 DNA 上に存在する種々の遺伝子、もしくはミトコンドリア DNA の変異、もしくはその両方の場合など多様である。それらを一度に網羅的に検査し、確定診断に至ることは現状では無理である。また現実的に遺伝子検査だけでは確定診断に至らず、骨格筋生検を中心とする病理検査、生化学検査が必須である。

このようなミトコンドリア病遺伝子検査がもつ問題点を把握し、具体的な提供のあり方を考察する。

B. 研究方法

1) ミトコンドリア遺伝子検査の特徴

これまでの 2 年間で研究・報告してきた内容と一部重複するが、ミトコンドリア遺伝子検査の特徴をまとめる。

2) ミトコンドリア遺伝子検査提供のあり方

本研究班で検討されてきた、あるべき全日本的な遺伝子検査体制の議論の中で、ミトコンドリア遺伝子検査は、どのような位置にあるのかを考察する。

C. 研究結果と考察

1) ミトコンドリア病遺伝子検査の特徴

ア) 核 DNA 上の病因遺伝子の急増

新しい核 DNA 上の病因遺伝子が急速に増加している。すでに 100 を超える遺伝子が同定されており、これらを効率的に調べる方法が臨床的にも必要な状況になってきている。具体的には、次世代シーケンサーを用いたキャプチャー解析、エキソーム解析であろうと考えられる。わが国の研究者において、そのような方法で診断を行う試みが出てきている。しかし、実際の臨床の現場に応用するには、費用の面など大きなハードルがいくつもある。

イ) ミトコンドリア DNA 検査方法の改善

これまで比較的頻度の高い変異を調べる方法が一般的であったが、頻度は低くても明らかな病因と考えられる変異が数多く報告されてきている。これに対応するには、ミトコンドリア DNA の全周シーケンスを行う必要がある。

さらに、未報告の変異は同定された場合には、詳細な機能解析を行ってその病因性を確かめることが必要で、その意味で検査結果の意義を調べられる研究機関の存在がきわめて重要であると考えられる。