

201231014B

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22～24年度 総合研究報告書

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22～24年度 総合研究報告書

平成25年(2013)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. 総合研究報告	
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. 分担総合研究報告	
1. 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調査研究	8
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	18
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	20
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	26
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	31
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	37
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	42
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	46
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	52
秋山真志	
10. 耳鼻咽喉科領域の遺伝学的手法に診断の効果的な実施体制について	56
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	60
森田啓行	
12. 海外の遺伝学的検査の提供体制に関する調査研究	68
小崎健次郎	
13. 神経疾患の遺伝学的検査提供体制に関する研究	76
青木正志	
14. 神経疾患における遺伝子診断体制の確立に関する考察	79
小野寺 理	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
IV. 会議記録	109

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22年度・23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
	福島 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
	清水 宏	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学	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	特認准教授
	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室	准教授
	青木 正志	東北大学病院神経内科	講 師
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	准教授	
研 究 協 力 者	秋山 真志	名古屋大学医学部	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 T E L 03-5800-6542 F A X 03-5800-6844	
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 T E L 03-5800-9753 F A X 03-5800-9145 e-mail kenkyukyoryoku11@edm.h.u- tokyo.ac.jp	

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 総合研究報告書

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班

総合研究報告書

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

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問題点を調査研究し、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検討を行った。見出された課題は、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、などであった。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、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。

研究分担者

松原洋一・東北大学大学院医学系研究科・教授
奥山虎之・国立成育医療センター・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・教授
宮地勇人・東海大学医学部・教授
福嶋義光・信州大学医学部・教授
古川洋一・東京大学医科学研究所・教授
難波栄二・鳥取大学生命機能研究支援センター・教授
秋山真志・名古屋大学大学院医学系研究科・教授
野口佳裕・東京医科歯科大学医学部附属病院・講師
森田啓行・京大学大学院医学系研究科・特任准教授
小崎健次郎・慶應義塾大学医学部・教授
青木正志・東北大学医学部附属病院・教授
小野寺理・新潟大学脳研究所・教授

A.研究目的

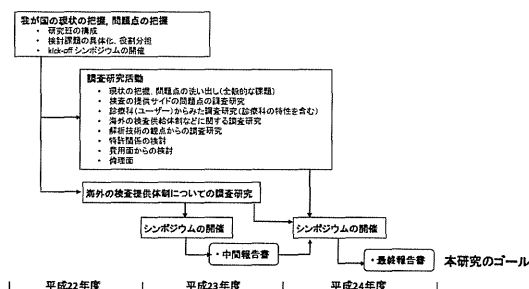
本研究の目的は、わが国において、稀少性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制における課題を調査研究し、わが国において最適な遺伝子診断体制の提供についての提言を行うことを目的としている。1. 遺伝学的検査をどのように提供するかという方針がしっかり定まっていないこと、2. 遺伝学的検査が提供されていない疾患が数多く存在すること、3. 研究レベルの段階が終了した場合、大学などの研究機関でその診断サービスを継続して提供することが困難になること、4. 新規変異が見いだされた場合、その解釈については十分な経験と専門性を必要とすること、5. 疾患によっては、病因遺伝子が巨大な遺伝子であったり、多数の遺伝子を同時に解析する必要がある場合がある、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調査・検討する、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

本研究班のロードマップを以下に示す。研究班会議を毎年2回開催し、わが国における遺伝学的検査の効果的な実施体制の構築に向けての提言の作成を進めてきている。初年度は、問題点の洗い出しと、提言の策定に向けて、それぞれの問題点についての取るべき対策について重点的に討議してきた。特に、国内における遺伝学的検査の実施についての実情を把握するための大規模な調査研究を行った。2年目においては、欧州、米国の実態調査を行い、調査研究に基づき、わが国の制度の対比を行った。シンポジウムは各年度開催してきており、特に平成24年度は、集大成として、厚労省、患者団体、外部識者、マスコミ関係者などを招待して、公開シンポジウムを開催した。100名を越える参加があり、大変充実した内容となった。

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



(倫理面への配慮)

本研究は、調査研究に基づく提言のとりまとめが研究内容であるために、直接、研究倫理審査の対象にはならないが、それぞれの研究分担者において、遺伝学的検査の実施にあたっては、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」および関連学会のガイドラインを遵守しておこなった。また、研究面における解析が行われる場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って適切に実施した。

C.研究結果

1. 国内の遺伝学的検査の実施体制についての調査結果の分析に基づく検討

平成22年度に行った遺伝学的検査の実施体制についての調査結果(215施設より回答あり)について、とりまとめと分析を行った。その結果、**1. 1施設当たり平均4種類の遺伝子検査を提供している。2. 各施設の年間検体数はきわめて少ない(3/4の施設で10検体以下)。3. 研究費を用いて教官や大学院生によって遺伝子検査が実施されている。4. 費用負担・人員確保の点で検査提供を続けていくことが困難と考えている。**などの課題が明らかになった。この調査結果を踏まえて、①臨床的有用性(診断、治療)が確立され、すでに診療支援のために実施されている遺伝子検査については積極的に保険収載をめざすことが望ましい。②臨床的有用性が定まっておらず、遺伝子

検査そのものに研究的要素が残っているものは、研究事業としての存続させる必要がある、と考えられた。

2. 各科領域における遺伝学的検査のニーズについての検討

本研究班を構成する各診療科の委員に協力をいただき、各科領域における遺伝学的検査のニーズの推定を行った。提示された疾患の総数は、550疾患であった。年間で予測される件数については、10例未満が348疾患、10-99例が153疾患、100-999例が39疾患、1000例以上が8疾患であった。このことから、年間10例未満の希少性疾患の数が多いことが明らかとなった。それぞれの疾患の頻度はまれであるが遺伝性疾患の総数はさらに多いことから、遺伝学的検査のニーズの総数は、さらに多くなる可能性がある。

3. 制度上の問題点について

わが国ではこれまで、遺伝子診断は、研究の延長線上として提供されることが多かった。しかしながら、研究が成熟するにつれ、研究としての遺伝子解析の必要性が薄れてくるために、その継続が難しくなってきた面がある。

制度の上からは、体外診断法として保険収載をするには、体外診断薬のキットが提供され、それが薬事法の承認を受けているということが前提となっている。ところが、このような遺伝子検査について、キットとして提供されている例は究めて稀であり、また、遺伝子検査を必要とする疾患の多くが希少性疾患であることもあり、薬事法での承認を経て保険収載という流れが実現しにくい状況にある。この点をバイパスする制度として、先進医療制度があり、比較的速やかに保険収載への道が開ける可能性がある。しかしながら、保険収載の段階では、用いる機器、試薬が薬事法承認を得ているかどうか問題となり、結果的に、保険収載への道を妨げることになっている。

保険制度（診療報酬）の上でも、遺伝子検査は、

一律4000点というような設定になっているが、実際の検査の内容によって、費用も大きく異なり、特に、複数の遺伝子を解析することが必要な場合など、現状の保険点数および制度では対応できなくなっている。また、諸外国では、原因不明の先天異常患者に必須の臨床検査として **cytogenetic microarray** 検査が普及している現状と比較しても格差が生じており、保険点数の設定を含め適切な制度の整備が求められている。

4. 海外の調査研究から明らかになったこと

遺伝学的検査の提供体制は、国により医療制度が異なっていることを反映して、国によって大きく異なっている。

英国を例に取れば、UKGTN という組織が作られており、臨床検査として実施開始するには、このネットワークにおいて、遺伝学的検査の必要性を判断した上で、必要と認められた場合に、当該検査を担当できる機関（23の遺伝医療拠点）に依頼がなされ、そのプロセス全体が一括して管理され、費用は公的資金で運営され、患者情報はレジストリされる。

米国では、遺伝学部門のある大学が、自施設の遺伝学的検査室で特定の疾患について自施設の患者のみならず他施設の患者の解析にも積極的に対応している。一方、民間会社も遺伝学的検査実施に参入している。いずれにおいても、その実施にあたっては、**Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)** という制度があり、大学や研究機関であっても、民間の検査会社であっても、この認証を得ることが、遺伝学的検査を診療に対して提供する際に求められている。そこでは、体外診断薬のキットというような概念はなく、研究用の機器、試薬などを検査に用いることが認められる。同時に、研究として **fund** された活動の中で得られる結果を、直接、診療の一環として提供することは認められておらず、CLIAの認証の上で提供する形が必要となる。わが国では、これまで、研究と診療の間の区別が

渾然一体として運用されてきた点が問題点となっているわけである。さらに、大学の研究室などで、検査を実施するに当たり、精度管理などについての十分な認証がなされていないことが少なくなく、その品質管理という点でも課題が存在する。診療の視点からは、大部分の遺伝学的検査が制度化されていないために、大学の研究室などで検査を実施する際には、患者から費用を徴収するシステムがなく研究費を充当するしかない点でも課題が存在するととらえることもできる。

5. シンポジウムの開催

平成23年度に、英国の UKGTN (United Kingdom Genetic Testing Network) の Dr. Mark Kroese をお招きして、「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」というシンポジウムを開催し、持続可能な遺伝学的検査のあり方についての検討を行った（平成23年11月12日、場所幕張メッセ コンベンションホール B）。平成24年度は、「ゲノム診療の未来を考える－遺伝学的検査の提供体制のあり方－」と題した公開シンポジウムを開催した（平成24年9月22日、東京国際フォーラム）。このシンポジウムは、研究班以外から、民間検査機関、厚労省疾病対策課、患者団体、マスコミ関係者、外部識者の参加を得て開催された。100名を越える参加があり、非常に充実した内容となった。

6. 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

提言としては、次のような点をあげることができる。1) 遺伝学的検査の件数に応じて体制を整備する必要性、2) 薬事法による規制が大きな障壁になっており、この点を改善するための方策の必要性、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。という4点に整理する

ことができる。

遺伝学的検査の件数に応じて体制を整備する必要性

本研究班の調査から、年間の遺伝学的検査件数として推定される件数が、10例未満が348疾患、10-99例が153疾患、100-999例が39疾患、1000例以上が8疾患であった。検査件数10例未満が64%を、100例未満が91%を占めることに注目する必要がある。すなわち、このように頻度の低い検査は、企業が担当する上では incentive が作用せず、実現性が薄くなり、医療機関や研究機関などが担当することが望ましいと考えられる。さらに、このような稀少性疾患は、単に検査を行えば診断を確定できるとは言い切れず、その疾患についての経験豊富な医師によるアドバイス、必要に応じた遺伝カウンセリングなど総合的な対応が必要となる。

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

上述したように、本来体外診断薬について薬事法が想定していることは、体外診断薬のキットが提供されていて、これを薬事承認した上で保険収載することである。ところが、遺伝学的検査においては、そもそも体外診断薬として提供される場合はきわめて稀であるという点が問題点として指摘すべきである。さらに、最近のゲノム解析技術の飛躍的な進歩により、マイクロアレイや次世代シーケンサーなど先端的な解析技術に対して、薬事法はまったく対応できていない。これらの点についての提言は、薬事法に見直しで有効に対応することは、疾患の多くが稀少性であること、分析技術が日進月歩で発展している状況を考慮すれば、必ずしも適切でないと考えられる。より実現性の高い方向としては、米国の CLIA のような認証制度を創設し、その認証のもとに、企業、医療機関や研究機関などが積極的に遺伝学的検査を提供できる環境を実現することであると考

られる。

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

上述したように、稀少性の高い疾患が多いことから、これらは、医療機関や研究機関などが主として担当し、例えば、100件以上というように一定の検査件数が予測される疾患については企業が実施できるように整備していくべきである。この整備には、検査の内容に応じて保険点数を柔軟に設定できる制度の実現、薬事法の規制を緩和する方策の実現が含まれる。また、検査会社が担当する場合の課題として、わが国では、結果の解釈には企業は全く関わっていないことである。誰が、責任を持って結果を解釈するのか、という点も制度設計に含めていく必要がある。

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

遺伝学的検査の実施にあたっては、当該疾患についての経験が豊富な人材によるアドバイスや、遺伝カウンセリングなど、診療面の充実と一体となって考えていくことが望まれる。特に、わが国の最近の動向として、頻度の高い common disease と比較して、稀少性疾患に対する医療への関心が薄くなっている傾向も懸念される所である。特に、稀少性疾患の診療、研究において経験の深い人材の育成は喫緊の課題となっていることを指摘したい。

D. 考察

わが国における遺伝学的検査の提供体制について、国内の実態調査、海外の調査に基づき、研究班内において密度の濃い討議を行ってきた。上述したように、わが国における遺伝学的検査の提供体制の課題を明らかにすることができた。

本研究班の提言がどの程度、新しい制度として実現するかにかかっており、行政において本提言を具体化していただくことが切に望まれる。特に

指摘しておきたい点は、主として稀少性疾患に対する遺伝学的検査の提供、薬事法の運用の見直し、先進医療における運用、保険収載、研究費による遺伝学的検査の提供、患者レジストリ、企業と医療機関や研究機関との役割分担のあり方、稀少性疾患の診療体制・人材育成など多岐にわたっており、行政における対応が、現状の縦割り行政では必ずしも容易でないと想定される課題が多く含まれており、これらの課題をどのように解決していくかについては、行政の積極的な対応が切に望まれ、今後、その働きかけを積極的に行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 DJ, 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, Shimozawa 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 STsui 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
- 15 . 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
- 16 . 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.
- 17 . 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 haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. *Neurogenetics.* 13: 237-43, 2012

Ⅱ 分担総合研究報告書

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

国内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 松原洋一¹⁾

研究協力者 青木洋子¹⁾、新堀哲也¹⁾、小松崎匠子¹⁾

1) 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野

研究要旨

遺伝性疾患にたいする遺伝子検査の多くは、すでに臨床的に有用な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。本分担研究では、まず、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班参加者を対象として、国内の遺伝学的検査の提供体制に関するアンケート調査を実施した。215 施設より回答があり、そのうち診療支援のための遺伝子検査の提供を行っているのは 118 施設であった。調査の結果、ほとんどの施設では研究費を用いて遺伝子検査が実施されているが、費用負担・人員確保の点で検査提供を続けていくことが難しいという実態が明らかとなった。つぎに、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 の活動についてその運用状況を分析した。

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、遺伝学的検査が重要である。欧米ではすでに 2,000 種類をこす遺伝性疾患に対する遺伝学的検査が臨床的に実施可能となっており、重要な診療ツールとして位置づけられている。

一方、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。希少遺伝性疾患の遺伝学的検査のほとんどは検査会社による商業的な提供が行われていない。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診断サービスを行っていると考えられるが、これまでその全国的な実態調査は行われてこなかった。

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

1) 厚生労働省・難治性疾患克服研究事業研究班の研究者代表に調査票を送付し、各研究班内の分担研究者への配布を依頼した。送付方法は、本研究班分担研究者の中田勝己・厚生労働省課長補佐に依頼し、厚生労働省健康局疾病対策課からの電子メール配信をおこない、回答はメールまたは FAX による返信という形をとった。

2) わが国の大学研究室をネットワーク化して遺伝子検査提供(有料)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、全国の稀少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供施設の連携をはかり、検査を依頼する医療機関との間のコーディネートを行なう機関である。

（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) アンケート調査

調査期間は、2010年11月26日～2011年1月31日としたが、その後も回答が寄せられたため2010年3月2日までのものを集計した。集計結果を図1に示す。

215施設より回答があり、そのうち診療支援のための遺伝子検査の提供を行っているのは118施設（55%）であった。提供している疾患／疾患群数は、のべ491であった。1施設当たり平均4種類の遺伝子検査を提供していた。これらの施設のうち、施設外からの検体も受けているのは81%であった。このうち24%は「共同研究」としての受け入れを行っていた。

年間の検体数は、10以上100未満が最も多く（59%）、次いで100以上1000未満が19%、10未満が13%であった。1000以上は1施設のみであった。

遺伝子検査の種類は、DNA診断が93%と圧倒的に多く、ついで酵素診断5%、蛋白検出／機能解析2%、化学診断0.4%であった。

遺伝子検査を実際に実施しているのは、教官／医員38%、技術補佐員37%、大学院生21%、その他4%であった。教官／医員および大学院生を合わせると約60%となった。

検査費用の負担は、研究費92%、病院経費4%、先進医療4%、保険医療2%であった。保険あるいは受益者から報酬を得ているのは6%にすぎなかった。検査費用を試算してもらったところ、1万円以下あるいは1～5万円が多かったが、ほとん

どは人件費を含めていなかった。

遺伝子検査の対象として患者以外に保因者診断を提供しているのは69%、出生前診断を提供しているのは16%の施設であった。

これまでに遺伝子検査の提供を中止した項目があるかとの設問に対しては、25%が「ある」と回答した。その理由としては、人員が確保できない35%、もはや研究対象ではない22%、費用負担できない22%、精度保証が困難8%、同意書が煩雑8%、などが挙げられた。（複数回答可）

今後の遺伝子検査提供継続については、85%の施設から継続するとの回答があった。一方、提供中止を考えている施設があげる中止理由としては、人員が確保できない32%、もはや研究対象ではない26%、費用負担できない22%、精度保証が困難4%、同意書が煩雑12%などが挙げられた（複数回答可）。提供中止した場合の他施設の移管について考えている施設は14%に過ぎず、大半（72%）は検査の移管を予定していないことがわかった。

今後、遺伝子検査の提供を国内で継続していくための体制についてどのような形がふさわしいかを質問したところ、検査費用負担については健康保険30%、先進医療38%、自由診療21%と意見が分かれた。また検査施設と人員についても、中央検査センターの設置が35%、研究室ネットワークによる役割分担が34%、民間検査会社への委託が21%、と異なる意見があった。現状のままでよいと回答したのは、費用負担が3%、施設・人員が5%とわずかであった。

自由記載とした意見記入欄には多くの意見が寄せられた。以下に主なコメント（特に複数の意見があったもの）を抜粋する：

- ・人的・財政的負担が大きいが、臨床業務上の必要性から仕方なく行っている
- ・他に検査している施設がないので何とか頑張っている
- ・患者さんのためのボランティア精神でやっているが、いつ検査システムが破綻してもおかしくない
- ・自分の余暇を削って検査をしている
- ・将来教授が退職した場合、新任教授による研究

テーマの変更がある

- ・研究費に依存しているため熟練した技師の安定雇用が困難である
- ・遺伝性難病の原因を特定するという研究目的を達成したら、研究費がとれなくなり、臨床サービスができなくなった
- ・今後の研究費獲得状況によっては、検査提供を中止せざるを得ない
- ・遺伝カウンセリングがきちんと行われているかどうか疑問
- ・家族からの問い合わせが多く対応に苦慮
- ・検査や結果の解釈についてのコンサルテーションが多い
- ・遺伝子検査提供のための倫理委員会の手続きが煩雑
- ・出生前診断だけは海外に依頼せざるを得ない
- ・検査の精度管理が大変
- ・先進医療の遺伝子検査を二次的に委託されるが、当該病院の収入になるだけで研究室への還元はない
- ・臨床遺伝子診療分野は危機的状況にある。

2) 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2に検査依頼、遺伝子解析、結果判定、検査結果報告・検査費用負担の流れを示す。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NPO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。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。

D. 考察

今回の調査研究では、以下のことが明らかとなった：

- ・国内では多項目の遺伝子検査が診療支援のために提供されている。
- ・複数の施設によって提供されている検査項目は特定の疾患のみであり、その施設でしか提供していない「オンリーワン」の検査が多い。
- ・DNA診断が圧倒的に多く、酵素診断や化学診断はきわめて少数
- ・各施設とも、少項目の検査を少数提供している：平均4項目の検査を、年間数十件提供（1項目あたり数件）というケースが多い
- ・教官や大学院生が検査実施を実施し、その費用は研究費から支出するという、研究の延長としての検査提供が行われている
- ・検査提供を中止した項目のある施設が25%存在した。その理由としては、もはや研究ではない／人員・費用が確保できない、が挙げられた。
- ・検査提供を中止する予定の施設が15%存在するが検査の移管は考えておらず、その疾患に対する国内での検査提供が消滅する可能性がある。
- ・検査提供を継続する研究室は、いまのところ研究費に依存しながら何とかやりくりしているが、費用負担や人員などの点で将来的な継続には不安を抱いている。現状でよいと考えている施設はほとんどない。

以上のことから、国内における遺伝子疾患の遺伝子検査提供のシステムを構築し、整備していく必要があることが明らかとなった。

実際にどのようなシステムがよいかとの問いに

対しては、検査費用負担については健康保険、先進医療、自由診療に意見が分かれた。また検査施設と人員についても、中央検査センターの設置、研究室ネットワークによる役割分担、民間検査会社への委託という意見に分かれた。今後、遺伝子検査提供体制の進んだ欧米諸国における現状を分析したうえで、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。

また、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。

- ・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。
- ・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。
- ・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。

本研究期間中、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。ウィルソン病は先天性銅代謝異常症で、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。今後の保険適用検査項目拡大に当たり憂慮すべき課題といえよう。この事態に対し、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。

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実態調査をおこなった。この研究結果をもとに、適切な遺伝子検査の提供体制についてシステムを構築・整備する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillissen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. **Human Mutat** 31:284-294.2010
- 2) Ohtake A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol** 33(8):e342-6, 2011
- 3) Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. SHOC2 mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. **J Hum Genet** 55:801-809, 2010
- 4) Aizaki K, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E, Sasaki M, Aoki Y, Matsubara Y. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. **Brain & Development** 33:166-169, 2011
- 5) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. **J Hum Genet** 56:34-40, 2011
- 6) Ohashi H, Suzumori K, Chisaka Y, Sonta S, Kobayashi T, Aoki Y, Matsubara Y, Sone M, Shaffer LG. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from Chromosome 5. **Am J Med Genet** 155A(1):192-6, 2011
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito 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.
- 12) 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**