

## 研究成果の刊行物・別刷



## 解説

# 希少難病患者支援事務局(SORD)との連携による難治性疾患克服研究事業\*

河村 理恵\*\* 福嶋 義光\*\*

**Key Words** : the Supporting Organization for patients with Rare Diseases(SORD), intractable disorder conquest research program, next-generation sequencing(NGS), genetic disease, genetic counseling

### はじめに

「難病」は、医学的に定義されたものではなく、その時代のいわゆる「不治の病」に対して用いられてきた言葉である。そのため、医療の発達や社会情勢によって、その疾患が難病であるかどうかは時代とともに変化する。現在用いられている「難病」という用語には、治療が困難な疾患という一般的な定義で用いられる場合だけでなく、厚生労働省の定めた「難病」、すなわち以下の4要素を満たすいわゆる「希少難病」を意味する場合もあるので、「難病」という用語を用いる際には注意が必要である。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業で定めている難病の4要素は下記のとおりである。

- (1) 希少性(全国的な規模で研究を行わなければ対策が進まない)
- (2) 原因不明(病態が未解明なもの)
- (3) 効果的な治療法未確立(治療方法がないもの。進行を遅らせ一時的に症状を緩和できるもの。一定の治療方法があるが、軽快と憎悪を繰り返すもの)
- (4) 生活面への長期にわたる支障(長期療養を必要とするもの)

この中で、希少性については、(A)患者数が1,000人以下、(B)患者数が1,000~5万人、(C)患者数

が5万人を上回り、人口の0.1%以下、(D)患者数が人口の0.1%程度を上回る、の4つの類型が考えられるとしている(平成25年1月25日 厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会)。

国際的には、rare disease(希少疾患)は、2,000~2,500人に1人以下の人が発症する病気と定義されており、5,000~7,000種類も存在する。希少疾患のうち、少なくとも70%程度は遺伝子の変化によるものと考えられている。希少難治性疾患対策として、個々の疾患ごとに研究を推進することは、きわめて重要であるが、現在、難治性疾患克服研究事業に採択されている疾患は、約300程度である。その他の疾患の研究は重点的には進められておらず、網羅的に希少難治性疾患の研究を推進するには限界がある。研究推進を願う希少難治性疾患患者がたとえ1人であっても、その疾患の研究が進められる体制を構築することが望まれる。希少難治性疾患の原因の多くは遺伝子の変化が関係しており、次世代遺伝子解析装置の登場により、少人数であっても原因遺伝子を同定することが可能となった。

そこで、われわれは、従来の研究事業では採択されていない疾患や未分類の疾患の罹患者、および希少難病患者支援団体の協力を得て、希少難病患者の臨床情報を収集し、臨床的診断を支援し、既知の疾患ではないことを従来の遺伝

\* Research projects collaborating with SORD (the supporting organization for patients with rare diseases).

\*\* Rie KAWAMURA, Ph.D. & Yoshimitsu FUKUSHIMA, M.D., Ph.D.: 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 [〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1]; Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano 390-8621, JAPAN

学的検査により否定した上で、次世代遺伝子解析装置による解析・研究に移行させるネットワーク構築を開始した。本稿では、希少難病研究の推進に向けた本研究班の取り組みの現状と展望について紹介したい。なお、本研究は厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築(研究代表者 福嶋義光)」研究班の活動である。

### 背景・目的

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業は、1) 希少性(おおむね国内患者数5万人未満)、2) 原因不明、3) 効果的治療法が未確立、4) 生活面への長期にわたる支障、の4要素を満たす疾患を選定基準としており、すべての希少疾患あるいは難病が対象というわけではない。現在の難治性疾患克服研究事業は目的ごとに大きく4つの分野(臨床調査研究分野、横断的基盤研究分野、重点研究分野、研究症例分野)に分けられている。

難治性疾患克服研究事業の目的は、厚生労働省によると「原因が不明で、根本的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれが少なくない難治性疾患のうち、患者数が少なく研究の進みにくい疾患に対して、重点的・効率的に研究を行うことにより進行の阻止、機能回復・再生を目指した診断・治療法の開発を行い、患者のQOLの向上を図ること」である。現在、難治性疾患克服研究事業で取り上げられている約300の疾患・症候群のうち、2/3以上の疾患・疾患群には明らかな単一遺伝子疾患が含まれているが、厚生労働省の難治性疾患の定義にはgenetic disease(遺伝性疾患)の概念がなく、遺伝カウンセリングの必要性が謳われていない。遺伝カウンセリングとは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響・心理学的影響および家族への影響を人々が理解し適応していくことを助けるプロセスである<sup>1)~3)</sup>。希少難治性疾患には多くの遺伝性疾患が含まれているため、患者・家族の支援に、遺伝学的検査と遺伝カウンセリングは欠かすことはできない。2011年度に公募された「1. 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研

究事業(1)希少難治性疾患の迅速な原因究明および治療法開発に関する研究」ではじめて、公募要項の中に「希少難治性疾患の原因の多くは遺伝子異常に関する疾病であることが明らかになっていくものの、これまで網羅的に遺伝子解析を行い、原因遺伝子を同定することは困難であった」と、難治性疾患における遺伝子解析の重要性が記載されるようになった。

本研究班の目的は、希少難病患者支援団体、診断支援グループ、遺伝子医療(遺伝カウンセリング)部門、遺伝学的検査部門、拠点研究班、およびその他の研究班など、希少難治性疾患研究の推進に必要な部門間の有機的連携ネットワークシステムを構築し、すべての領域にわたる難治性疾患の研究を推進させるための基盤を構築することである。以下に、2012年度の難治性疾患克服研究事業「横断的基盤研究分野 ④患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築にかかわる研究」に属する本研究班の活動を紹介する。

### 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築

希少難病対策に必要な遺伝医療ネットワークの概要を図1に示す。まず、希少難病患者支援団体の既存の患者登録システムに研究支援の要素を加えるとともに、さまざまな広報活動により登録患者数を増加させる。次に、診断支援グループが、希少難病患者支援団体から提供される基本情報をもとに、一例ごとに確定診断のための方向性を定める。最終的に既知の遺伝性疾患が疑われ、遺伝学的検査の実施が必要となった場合には、希少難病患者支援団体に生体試料採取の手配を依頼し、遺伝学的検査部門に検査を依頼する。遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患であった場合、遺伝子医療部門において遺伝カウンセリングを行う。遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患ではなく、次世代遺伝子解析装置による解析・研究を行う意義があると考えられる場合には、拠点研究班にサンプルおよび臨床データを提供する。以下に、具体的なネットワークの構成を示す。

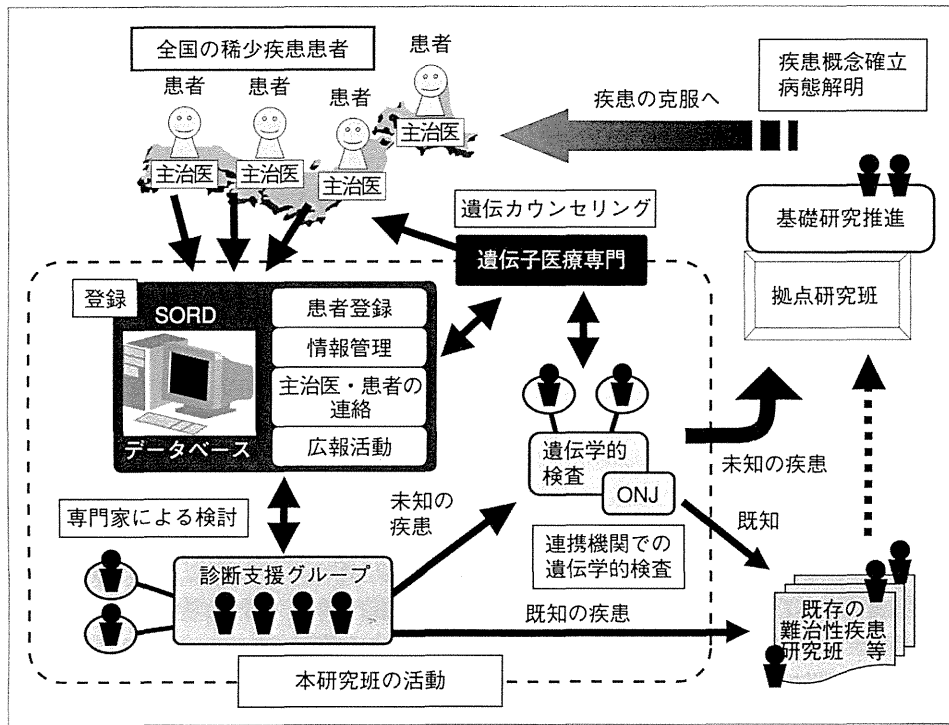


図1 希少難病対策に必要な遺伝医療ネットワークの概要

表1 SORDに登録された患者355名の疾患分類

疾患分類	症例数
神経・筋・精神疾患	171
血液・凝固・免疫不全	52
内分泌疾患	24
骨・結合組織疾患	18
消化器・呼吸器疾患	16
代謝疾患	11
皮膚疾患	11
眼科疾患	5
染色体異常	5
奇形症候群	4
循環器疾患	4
腎・尿路・性器疾患	3
耳鼻科疾患	1
頭部・顔面疾患	1
その他	8
不明	21
計	355

1. 希少難病患者支援団体における患者登録  
 NPO法人希少難病患者支援事務局(SORD—ソールド) <<http://www.sord.jp/>>は希少難病患者・家族間のコミュニティー形成、および希少難病の研究推進を目的に2008年に設立された非営利

団体で、全国の希少難病患者の参加を促している。SORDへの登録者は500名を超えており、国内全域に分布している。登録者の疾患分類は、神経・筋・精神疾患が約半数を占めているが、疾患は多領域にわたっている(表1)。

SORDは主に2つの登録システムを運用しており、登録者間の情報交換や交流を目的とした「Re:me—リミィ」と、災害対策自助ツールとして開発された「災害手帳」とがある。SORDは希少難病患者支援団体であるが、厚生労働省が定める国内対象患者数5万人未満の疾患に留まらず、アクセス制限は設けずに患者自身が希少難病と思えば希少難病としての登録を可能としている。現在は、すでに開発されていた「災害手帳」に研究支援の要素を加え、さらに活用しやすいシステムである「研究・災害手帳」に改良されている。具体的には、希少難病患者・家族自身の個人情報(氏名・住所等)、病歴(時系列に沿って記載)、疾患情報(疾患名や主治医、使用薬剤等)、緊急情報(災害発生時の緊急連絡先等)、生活情報(使用医療機器、生活上の留意点等)の5つ

図 2 研究・災害手帳の一例

の項目について情報登録をインターネット上で行うことができ、登録情報は随時加筆修正が行えるシステムとなっている(図2)。

また、登録患者自身の研究参加に関して、研究協力の意思がある場合には、研究推進のための基本情報を研究アンケートとして登録してもらうようにしている(図3)。研究アンケートでは、研究参加希望者が、研究に何を求めているのかを把握するために、「自分(と家族)の試料と診療情報を利用し、研究を進めてほしい」、「病気の診断をつけてもらいたい」、「病気に関する専門医を知りたい」、「病気に関する研究の最新情報が知りたい」、「病気や家族に関する遺伝カウンセリングに対応してくれる施設を知りたい」、「患者会、サポートグループについての情報を知りたい」など、選択形式で回答を求める項目や、遺伝性疾患が疑われる場合を想定して、ご家族

に関する質問項目も設けている。2013年8月現在での研究アンケートの結果、研究参加希望者が研究に求めるものとして、「自分(と家族)の試料と診療情報を利用し、研究を進めてほしい」、「病気に関する研究の最新情報が知りたい」との回答が多く、研究の推進と研究の最新情報を求めていることがわかった。

研究を実施する際に必要となるインフォームド・コンセントの取得や患者の個人情報管理、および患者と主治医との連絡はSORDが行っている。

## 2. 登録患者の臨床診断

本研究では、希少難病のうち、①生殖細胞系列遺伝子変異によると考えられる遺伝性疾患、および②原因不明の多発奇形・精神遅滞(MCA/MR)を対象としている。診断支援グループは、多領域にわたる希少難病の診療・研究を行って

**SORD**  
Society of Research on Inherited Disorders  
Website: 遺伝性疾患研究支援ネットワーク

**研究・災害手帳** **Research & Disaster Note**

Name :  
Update :  
> 基本情報変更  
> パスワード変更  
> ログアウト

病歴 History    疾患情報 Disease Info.    研究アンケート Questionnaire    緊急情報 Warning Info.    生活情報 Lives Info.

あなたが研究に求めるものは何ですか？  
(複数選択可)

自分(と家族)の試料と診療情報を研究に利用し研究を進めてほしい  
 病気の診断をつけてもらいたい  
 病気に対応してくれる専門医を知りたい  
 病気に関する研究の最新情報が知りたい  
 病気や家族に関する遺伝カウンセリングに対応してくれる施設を知りたい  
 患者会・サポートグループについての情報が知りたい  
 その他  
 特になし

家系内に似たような症状の方がおられますか？     はい     いいえ

家系内に診断名がついている方がおられますか？     はい     いいえ

家系内に近親者の方がおられますか？     はい     いいえ

送信

図3 研究アンケート

いる医師(研究協力者)により構成されており、SORDから提供される連結可能匿名化された基本情報をもとに、一例ごとに臨床診断、鑑別診断のために必要な検査項目、不足する情報等について検討している。必要な場合には、SORDを介し、患者本人あるいは患者の主治医から詳細な情報を得て、確定診断のための方向性を定める。最終的に既知の遺伝性疾患が疑われ、遺伝学的検査の実施が必要となった場合には、SORDに生体試料採取の手配を依頼し、遺伝学的検査部門に検査を依頼する。

「研究・災害手帳」移行前にSORDにすでに登録されていた355例について、専門医グループによる詳細な検討を行った。より詳細な診断支援の可能性のある疾患(群)を抽出し、症例ごとに臨床診断、鑑別診断のために必要な検査項目、不足する情報等についてさらに検討した。そのうち、7例(責任遺伝子未解明の同一骨系統疾患3例、同一小児神経疾患2例、先天奇形症候群1例、未診断1例)について、SORDを介し、

患者の研究協力についての考え方・希望、および患者の主治医の情報を得る段階に入っており、今後、確定診断のための方向性を定めることにしている。また、責任遺伝子未解明の同一の骨系統疾患3例については、拠点研究班との連携により、SORDおよび患者主治医を介して、患者・家族からのインフォームド・コンセントの取得、および検体採取が近日中に行われることになっている。

2012年12月～2013年8月の間に「研究・災害手帳」に登録のあった38例に関しては、専門医グループによる検討のあと、研究アンケートに応じた情報提供および不足する情報の収集を行っている。

臨床診断支援は、遠隔会議システムを導入し、専門医グループによる検討会を定期的(毎月1回程度)に実施することにより、臨床診断支援のペースを高めている。

### 3. 遺伝カウンセリングの実施

2012年10月に開催された全国遺伝子医療部門連絡会議において、本ネットワークを紹介し、

必要な場合には、全国から登録される希少難病患者・家族に対する遺伝カウンセリングの実施を依頼した。全国遺伝子医療部門連絡会議<<http://www.idenshiiryoubumon.org/>>は、2003年に遺伝子医療体制の整備を目的に設立され、遺伝子医療部門が存在する大学病院等の高度医療機関(特定機能病院等)の代表者により構成されている。遺伝学的検査や遺伝カウンセリングといったわが国の遺伝子医療の充実・発展のために、各施設間の情報交換・意見交換等を年1回行っている。現在、すべての大学病院(本院)を含む103の高度医療施設が加盟しており、希少難病対策に必要な遺伝医療ネットワークにおいて、有力な組織となりうる。このホームページには、「遺伝子医療実施施設検索システム」のボタンがあり、それをクリックすると疾患別と地域別で、遺伝子医療を実施している医療機関を検索することができる。疾患分類の中に内分泌・代謝疾患の項はないが、関連するものとしては、「家族性腫瘍」の中の内分泌腫瘍、「先天代謝異常」、「ミトコンドリア病」などの項があり、それぞれの医療機関において、「遺伝カウンセリング」、「専門医による臨床診断」、「遺伝学的検査による確定診断」、「医療管理」に対応しているかどうかがわかる。

#### 4. 他の研究班との連携

すでに存在する研究班の候補となる症例については、研究班との連携を検討している。遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患ではなく、次世代遺伝子解析装置による解析・研究を行う意義があると考えられる場合には、拠点研究班にサンプルおよび臨床データを送ることとしている。

#### 5. 広報活動

難病患者および一般市民を対象に、希少難病フォーラムを開催するとともに、ホームページ等により、広く本研究班の活動内容を広報している。また、本事業に関連するポスターを作成し全国に配布している。希少難病フォーラム2013京都会議では、一般市民約200名の参加があった。公開討論会にパネリストとして参加していたゴーラム病患者関係者が、この疾患の研究に取り組む研究者がいない現状を訴えたところ、たまた

まフォーラムに参加していた研究者と出会い、フォーラム開催後も定期的な連絡を取り合う関係となる等、フォーラム自体が患者と研究者をつなぐ機会となっている。

#### おわりに

以上、希少難病対策に必要な遺伝医療ネットワーク構築を目指した本研究班の活動を紹介した。希少難病には多くの遺伝性疾患が含まれており、次世代遺伝子解析装置を用いて、希少難病の全ゲノムを解析し、早期に原因解明および新たな治療法の開発につながる研究成果を得ることを目的とした大規模な拠点研究が開始されている。希少難病研究の推進および、希少難病患者・家族の支援に、遺伝学的検査と遺伝カウンセリングなどの遺伝子医療を欠かすことはできない。

難治性疾患克服研究事業に未採択の疾患や未分類の希少疾患の研究を推進させるため、患者支援団体、診断支援グループ、遺伝子医療部門、遺伝学的検査部門、拠点研究部門、等の連携を図るネットワークシステムを構築し、運用を開始した。このネットワークの推進により、未診断例や未採択疾患を含めすべての希少難病の研究が進むことが期待される。また、長期的には、この研究により構築された全国的ネットワークが継続して活動できるように事業化されることが望まれる。その結果、patient-orientedの難治性疾患克服研究が実施可能となり、すべての希少難病の研究が飛躍的に進むことが期待される。

最後に、難病対策の国内動向について触れたい。わが国の難病対策は、1972年に「難病対策要綱」が策定され推進されてきたが、40年ぶりに国の難病対策の抜本的な制度の見直しが行われている。医療費の助成対象疾患を大幅に拡大するとともに、全額助成を受けている重症患者にも、所得に応じた自己負担を求め、不公平感の解消を目指している。早ければ2014年度以降に新制度に移行される。詳細については、「難病対策の改革について(提言)」(平成25年1月25日 厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会)を参照されたい。

文 献

- 1) 福嶋義光, 山内泰子. 遺伝カウンセリング概論.  
福嶋義光・編. 遺伝子医学MOOK別冊 遺伝カウ  
ンセリングハンドブック. 大阪: 株式会社メディ  
カルドゥ; 2011. p. 25.
- 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. 2003. Available from : URL :  
[www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf](http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf).
- 3) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診療に  
関するガイドライン. 2011. Available from : URL :  
[www.dermatol.or.jp/ckfinder/userfiles/files/  
news\\_110310\\_2-2.pdf](http://www.dermatol.or.jp/ckfinder/userfiles/files/news_110310_2-2.pdf).

\* \* \*



## SHORT COMMUNICATION

# Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan

Keiko Tanaka<sup>1</sup>, Yoshiki Sekijima<sup>2,3</sup>, Kunihiro Yoshida<sup>4</sup>, Mariko Tamai<sup>2</sup>, Tomoki Kosho<sup>2</sup>, Akihiro Sakurai<sup>1</sup>, Keiko Wakui<sup>1</sup>, Shu-ichi Ikeda<sup>3</sup> and Yoshimitsu Fukushima<sup>1,2</sup>

A follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset neurological diseases in Japan was conducted. A questionnaire was sent to 89 institutional members of the Japan's National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics, and was returned by 60 (67.4%). A total of 301 clients with an interest in predictive testing were accumulated from April 2006 to March 2011. The greatest interest was shown for spinocerebellar degeneration (SCD,  $n = 110$ ), followed by myotonic dystrophy type 1 (DM1,  $n = 69$ ), Huntington's disease (HD,  $n = 52$ ) and familial amyloid polyneuropathy (FAP,  $n = 35$ ). The ratios of clients who actually underwent predictive testing were: SCD, 21.8%; DM1, 39.1%; HD, 26.9%; and FAP, 74.3%, indicating that predictive testing was conducted very cautiously for untreatable neurological diseases in Japan. Clinical geneticists were predominantly involved in genetic counseling, whereas the participation of non-medical doctor (non-MD) staff, including nurses, clinical psychologists and genetic counselors, was not common. Lack of non-MD counseling staff was one of the most serious issues in conducting predictive testing, which has not been improved since the previous survey performed in 2006. Institutional arrangements, such as revision of medical insurance system regarding genetic testing and counseling, might be necessary to resolve this issue.

*Journal of Human Genetics* (2013) 58, 560–563; doi:10.1038/jhg.2013.34; published online 2 May 2013

**Keywords:** clinical geneticist; clinical psychologist; genetic counseling; genetic counselor; hereditary neurological diseases; predictive genetic testing

## INTRODUCTION

In recent years, clinical sections of medical genetics and genetic counseling have been set up all over Japan. At present, there are 99 institutions, including all 80 university hospitals, with genetic counseling departments that have become members of the Japan's National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics (JNLCCSMG). The JNLCCSMG was established in 2003 for the purpose of cooperation between clinical sections of medical genetics in university hospitals and other core medical institutions (<http://www.idenshiiryoubumon.org>).

Predictive genetic testing is a matter of great concern for at-risk relatives of patients with late-onset hereditary neurological diseases, and is one of the most controversial topics in clinical genetics. In 2006, we performed the first nationwide survey on this issue in Japan;<sup>1</sup> however, little is known about the global situations and problems regarding predictive testing after 2006. Here we report the results of a follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan.

## MATERIALS AND METHODS

A questionnaire was sent to 89 institutional members of the JNLCCSMG (all institutional members of the JNLCCSMG on 15 August 2011). The questionnaire contained seven questions as shown in Table 1. The chief person responsible for the genetic counseling department in each hospital was asked to fill out the questionnaire. This study was approved by the Ethical Committee of Shinshu University School of Medicine.

## RESULTS

The questionnaire was returned by 67.4% ( $n = 60$ ) of the hospitals surveyed. Of the 60 hospitals, 41 (68.3%) had clients with an interest in predictive testing for late-onset neurological diseases during the period from April 2006 to March 2011 (Table 1, Q1). Attitudes toward predictive testing for neurological diseases in each hospital were as follows: 22 (36.7%) hospitals provide both genetic counseling and testing, 30 (50%) hospitals provide genetic counseling only and 8 (13.3%) hospitals do not provide genetic counseling or testing (Table 1, Q2).

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; <sup>2</sup>Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; <sup>3</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan and <sup>4</sup>Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan  
 Correspondence: Dr Y Sekijima, Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan.  
 E-mail: sekijima@shinshu-u.ac.jp

Received 6 December 2012; revised 3 April 2013; accepted 11 April 2013; published online 2 May 2013

**Table 1 Questionnaire and results regarding predictive genetic testing for hereditary late-onset neurological diseases**

Q1 Have you had clients who visited your hospital with an interest in or requesting predictive genetic testing for late-onset neurological diseases during the period from April 2006 to March 2011? (total responding = 60)					
Yes					41
No					19
Q2 Does your hospital provide genetic counseling and/or testing for late-onset neurological diseases? (total responding = 60)					
Provides both genetic counseling and testing					22
Provides genetic counseling only					30
Does not provide genetic counseling or testing					8
Q3 What kinds of diseases were your clients interested in? Please indicate the numbers of families, clients, predictive tests performed and positive for disease-causing mutations for each disease (total responding = 41)					
Disease	Number of hospitals	Number of families	Number of clients	Predictive tests performed	Positive for disease-causing mutations
Spinocerebellar degeneration	29	97	110	24 (21.8%)	8
Myotonic dystrophy type 1	21	59	69	27 (39.1%)	15
Huntington's disease	22	46	52	14 (26.9%)	6
Familial amyloid polyneuropathy	7	24	35	26 (74.3%)	10
Amyotrophic lateral sclerosis	7	10	12	0 (0%)	0
Spinal and bulbar muscular atrophy	6	9	9	0 (0%)	0
Alzheimer's disease	3	4	4	1 (25%)	1
Facioscapulohumeral muscular dystrophy	2	4	4	0 (0%)	0
Parkinson's disease	1	1	3	0 (0%)	0
Adrenoleukodystrophy	1	1	1	1 (100%)	0
Frontotemporal dementia and parkinsonism	1	1	1	0 (0%)	0
Unknown	1	1	1	0 (0%)	0
Q4 How much did the following professions contribute to the counseling sessions of such clients? Please select the most appropriate percentage among the following: a: 0%, b: 0–25%, c: 25–50%, d: 50–75% and e: 75–100% ('0%' indicates no participation and '100%' indicates full-time participation in the counseling sessions) (total responding = 48)					
	0%	0–25%	25–50%	50–75%	75–100%
Clinical geneticist <sup>a</sup>	2	4	4	9	29
Neurologist	16	14	5	4	9
Psychiatrist	40	8	0	0	0
Nurse	28	9	3	2	6
Clinical psychologist	32	6	3	2	5
Genetic counselor <sup>b</sup>	44	2	0	0	2
Q5 What is the reason for being unable to provide genetic counseling and/or testing? (multiple answers allowed) (total responding = 35)					
Insufficiency of genetic counseling system in the hospital (go to Q6)					28
No clients interested in or requesting predictive genetic testing for neurological diseases (go to Q7)					12
Taking an opposing position on predictive genetic testing for late-onset, neurological diseases (go to Q7)					3
Not enough experience to provide genetic counseling and/or testing (go to Q7)					2
Q6 What kind of genetic counseling system is insufficient in your hospital? (multiple answers allowed) (total responding = 28)					
Genetic counseling staff					20
Genetic counselor <sup>b</sup>					17
Clinical psychologist					13
Nurse					9
Clinical geneticist <sup>a</sup>					8
Psychiatrist					6
Neurologist					5
Medical social worker					1
Time for clinical practice of genetic counseling					7
Genetic testing system					5

Table 1 (Continued)

Q7 What do you think are the most important requirements for maintaining genetic counseling for such clients? Please select the three most important requirements from the following and rank them in the order of their importance, (1st) being most important (total responding = 60)	1st	2nd	3rd	Rank unknown
Genetic counseling staff	28	9	8	6
Understanding and recognition of clinical genetics by the general	10	5	9	3
Genetic testing system	6	10	11	1
Administrative support for genetic counseling	4	8	5	3
Time and space for clinical practice of genetic counseling	2	14	12	4
Cooperation with the other hospitals	2	4	2	4
Others	1	2	2	0

<sup>a</sup>Clinical geneticist indicates a medical doctor who has the 'Japanese Board of Medical Genetics, Clinical Geneticist' certification.

<sup>b</sup>Genetic counselor indicates a non-medical doctor who has the 'Japanese Board of Medical Genetics, Certified Genetic Counselor' certification. The certificates are given by the Japan Society of Human Genetics and the Japanese Society for Genetic Counseling.

In total, 301 clients from 257 families were reported from the 41 hospitals during the study period. The greatest interest was shown with regard to SCD (97 families, 110 clients), followed by DM1 (59 families, 69 clients), HD (46 families, 52 clients) and FAP (24 families, 35 clients). The remaining clients were interested in amyotrophic lateral sclerosis, spinal and bulbar muscular atrophy, Alzheimer's disease, facioscapulohumeral muscular dystrophy, Parkinson's disease, adrenoleukodystrophy and frontotemporal dementia and parkinsonism. The numbers of clients who actually underwent predictive genetic testing were as follows: SCD, 24 (21.8%); DM1, 27 (39.1%); HD, 14 (26.9%); FAP, 26 (74.3%); Alzheimer's disease, 1 (25%); and adrenoleukodystrophy, 1 (100%). No clients interested in amyotrophic lateral sclerosis, spinal and bulbar muscular atrophy, facioscapulohumeral muscular dystrophy, Parkinson's disease and frontotemporal dementia and parkinsonism underwent predictive genetic testing (Table 1, Q3).

During the period of the survey, clinical geneticists were predominantly involved in genetic counseling, as they participated in  $\geq 50\%$  of the total counseling sessions in 38 of the 48 hospitals (79.2%). Neurologists participated to a certain degree in counseling sessions in 32 hospitals (66.7%). The contribution of psychiatrists was much smaller, as they participated in counseling sessions only in eight hospitals (16.7%). The participation of non-medical doctor (non-MD) staff was not common, as nurses, clinical psychologists and genetic counselors were involved in 20 (41.6%), 16 (33.3%) and 16 (33.3%) hospitals, respectively (Table 1, Q4).

Insufficiency of genetic counseling system, especially the lack of non-MD counseling staff, was the most serious obstacle to genetic counseling and/or testing in most hospitals (Table 1, Q5–7).

## DISCUSSION

In a previous nationwide survey in Japan,<sup>1</sup> 322 clients (excluding FAP) visited hospitals with an interest in predictive testing for late-onset neurological diseases between April 2004 and May 2006 (161 clients per year). Surprisingly, the number of clients excluding FAP substantially decreased between April 2006 and March 2011, as only 266 clients visited the genetic counseling department (53 clients per year). A possible explanation for the decrease is that a large number of university hospitals and other core medical institutions had opened clinical sections of medical genetics in the early 2000s and clients who had been seeking predictive testing visited hospitals between 2004 and 2006.

In the present study, the ratio of predictive genetic test usage was surveyed for the first time in Japan. Attitude toward predictive testing varies among counties<sup>2–12</sup> because of culture, nationality, religion and

availability of genetic counseling and testing systems. In addition, decision-making by clients in predictive genetic testing is largely influenced by their counselors<sup>7</sup>. In Japan, the ratios of predictive test usage in HD (26.9%) and SCD (21.8%) were much lower than those in other countries (36–88% for HD<sup>2–11</sup> and 48–87% for SCD<sup>2,6,11,12</sup>), indicating that Japanese counselors and clients took a cautious approach toward predictive testing in untreatable neurological diseases. In addition to the Japanese culture and nationality, an insufficient psychological support system after predictive testing is considered to be an important reason for the low ratio of predictive test usage in Japan. In contrast to HD and SCD, most (74.3%) clients interested in FAP actually underwent predictive testing in Japan, suggesting that the availability of disease-modifying therapy promoted the usage of testing.<sup>13–15</sup>

The present study showed that the respondents felt lack of non-MD counseling staff was one of the most serious issues in providing predictive testing for neurological diseases in Japan. This issue was also noted in the previous survey;<sup>1</sup> however, the situation has not improved since then. Institutional arrangements, such as revision of the medical insurance system regarding genetic counseling and testing, might be necessary to resolve this issue.

There are two limitations that need to be acknowledged regarding the present study. The first limitation concerns the attitude to predictive testing. Both counselor's and client's attitude to predictive testing are influenced by various factors, such as age, sex, family composition, educational background, disease type and religion. However, we did not survey such factors in this study. The second limitation is that we did not survey actual hereditary risk in each client. These issues need to be analyzed in future follow-up studies.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the respondents who participated in this study. This work was supported by a Grant-in-aid for Scientific Research (23591237 to YS), Health and Labour Sciences Research Grants for intractable diseases (12103066) and a Grant-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI 23613004).

- 1 Yoshida, K., Wada, T., Sakurai, A., Wakui, K., Ikeda, S. & Fukushima, Y. Nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset, incurable neurological diseases in Japan. *J. Hum. Genet.* **52**, 675–679 (2007).
- 2 Mariotti, C., Ferruta, A., Gellera, C., Nespolo, C., Fancellu, R., Genitrini, S. *et al.* Predictive genetic tests in neurodegenerative disorders: a methodological approach integrating psychological counseling for at-risk individuals and referring clinicians. *Eur. Neurol.* **64**, 33–41 (2010).

- 3 Cannella, M., Simonelli, M., D'alessio, C., Pierelli, F., Ruggieri, S. & Squitieri, F. Presymptomatic tests in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol. Sci.* **22**, 55–56 (2001).
- 4 Mandich, P., Jacopini, G., Di Maria, E., Sabbadini, G., Abbruzzese, G., Chimirri, F. *et al*. Predictive testing for Huntington's disease: ten years' experience in two Italian centres. *Ital. J. Neurol. Sci.* **19**, 68–74 (1998).
- 5 Gargiulo, M., Lejeune, S., Tanguy, M. L., Lahlou-Laforet, K., Faudet, A., Cohen, D. *et al*. Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur. J. Hum. Genet.* **17**, 165–171 (2009).
- 6 Goizet, C., Lesca, G. & Durr, A. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology* **59**, 1330–1336 (2002).
- 7 Bernhardt, C., Schwan, A. M., Kraus, P., Epplen, J. T. & Kunstmann, E. Decreasing uptake of predictive testing for Huntington's disease in a German centre: 12 years' experience (1993–2004). *Eur. J. Hum. Genet.* **17**, 295–300 (2009).
- 8 Maat-Kievit, A., Vegter-Van Der Vliis, M., Zoetewij, M., Losekoot, M., Van Haeringen, A. & Roos, R. Paradox of a better test for Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. **69**, 579–583 (2000).
- 9 Dufresne, S., Roy, M., Galvez, M. & Rosenblatt, D. S. Experience over fifteen years with a protocol for predictive testing for Huntington disease. *Mol. Genet. Metab.* **102**, 494–504 (2011).
- 10 Alonso, M. E., Ochoa, A., Sosa, A. L., Rodriguez, Y., Chavez, M., Boll, C. *et al*. Presymptomatic diagnosis in Huntington's disease: the Mexican experience. *Genet. Test Mol. Biomarkers* **13**, 717–720 (2009).
- 11 Rodrigues, C. S., De Oliveira, V. Z., Camargo, G., Osorio, C. M., De Castilhos, R. M., Saraiva-Pereira, M. L. *et al*. Presymptomatic testing for neurogenetic diseases in Brazil: assessing who seeks and who follows through with testing. *J. Genet. Couns.* **21**, 101–112 (2012).
- 12 Paneque, M., Lemos, C., Escalona, K., Prieto, L., Reynaldo, R., Velazquez, M. *et al*. Psychological follow-up of presymptomatic genetic testing for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in Cuba. *J. Genet. Couns.* **16**, 469–479 (2007).
- 13 Takei, Y., Ikeda, S., Ikegami, T., Hashikura, Y., Miyagawa, S. & Ando, Y. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern. Med.* **44**, 1151–1156 (2005).
- 14 Sekijima, Y., Dendle, M. A. & Kelly, J. W. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* **13**, 236–249 (2006).
- 15 Tojo, K., Sekijima, Y., Kelly, J. W. & Ikeda, S. I. Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidogenesis. *Neurosci. Res.* **56**, 441–449 (2006).

