

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）
遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究

テーマ別分担研究報告書

次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査における倫理的課題

研究分担者 斎藤加代子¹⁾

研究協力者 福嶋義光²⁾, 武藤香織³⁾, 難波栄二⁴⁾

森田啓行⁵⁾, 山内泰子⁶⁾

- 1) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
- 2) 信州大学医学部社会予防医学講座遺伝医学分野
- 3) 東京大学医科学研究所公共政策研究分野
- 4) 鳥取大学生命機能研究支援センター
- 5) 東京大学健康医科学創造講座
- 6) 川崎医療福祉大学医療福祉学部

研究要旨

遺伝子検査のニーズの高まりから、臨床応用としてのクリニカルシーケンスが拡がり2013年のACMGは、Policy statementを公表した。即ち、被験者に報告することを推奨する遺伝子として56遺伝子、24疾患を呈示した。偶発的・二次的所見の評価と報告を義務化すべきか、多くの議論がなされており、未だ結論には至っていない。偶発的所見が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についての検討が必要である。被験者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、偶発的・二次的所見に関する開示についてポリシーを持ち、その方針を説明し、理解を得ることが重要である。

A. 目的

次世代シーケンス技術の進展を背景に、疾患診断における遺伝子検査のニーズの高まりから、臨床応用としてのクリニカルシーケンスが拡がり、迅速かつ網羅的な解析が臨床現場でなされるようになってきた。クリニカルシーケンスによって網羅的に全ゲノム、全エクソンの解析が行われると、効果的に原因遺伝子を同定し、確定診断を実現する一方、目的とする解析結果だけでなく、ゲノム上の全ての遺伝子の遺伝子変異の情報が得られる。その中には家族性腫瘍遺伝子や遺伝性変性疾患の遺伝子が含まれるかもしれない。家族性腫瘍の場合には、発症リスクが予測できることにより適切な対応をとることができ、被験者の健康にとって大きなメリットもあろう。現時点では治療法のない神経変性疾患の場合には、被験者は予期せぬ結果を発症前に知らされることに

なる。このような情報は、偶発的所見 incidental findingsとして議論されるようになってきている。

本研究では次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査における倫理的課題としての偶発的所見、二次的所見の取り扱いに関する検討を行う。

B. 方法

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)のPolicy statement¹⁾に対して考察を行う。

C. 研究結果

どのような時に全ゲノム、全エクソン解析を考えるか？

全ゲノム、全エクソン解析が必要な場合は以下のとおりである²⁾。

- 1) 表現型や家族歴により、ある患者が何らかの遺伝性疾患を有していると強く示唆されるが、当該患者の症状は、既知の遺伝性疾患で遺伝子診断(単独の遺伝子を標的とする従来法の遺伝子診断)が可能な疾患群のいずれとも合致しない場合
- 2) 患者の症状が既知の遺伝性疾患と合致しているが、その遺伝性疾患の原因遺伝子が多数存在するため、単一の遺伝子の解析を繰り返して行うより、大規模ゲノムシーケンシングを単回行った方が実際的であると考えられる場合
- 3) 患者が特定の遺伝性疾患を持っていると考えられ、その特定の疾患の原因遺伝子の変異解析を行ったが、変異が認められず診断がつかない場合
- 4) 胎児が特定の遺伝性疾患を持っていると考えられ、その特定の疾患の原因遺伝子の変異解析を行ったが、変異が認められず診断がつかない場合

全ゲノム、全エクソン解析において考慮すべきこと

全ゲノム、全エクソン解析を実施する検査室、診療現場は偶発的所見開示の明確なポリシーを持つこと、患者はそのポリシーを知らされること、患者は偶発的所見を受け取らないオプションを与えられること、症例ごとに依頼医師と検査責任者が賢明に取扱うことを ACMG では述べている 2)。

予期せぬ結果や偶発的な所見について

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) は、2013 年、被験者に報告することを推奨する遺伝子として 56 遺伝子、24 疾患を呈示した 1) (表 1)。

表現型	ACMG 56	遺伝子
遺伝性乳がん卵巣がん症候群	BRCA1, BRCA2	
Li-Fraumeni 症候群	TP53	
Peutz-Jeghers 症候群	STK11	
Lynch 症候群	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	
家族性大腸腺腫性ポリポージス	APC	
MM 関連ポリポージス	MUTYH	
多発性大腸腺がん, FAP type 2		
毛色腫瘍を伴う常染色体劣性の大腸腺腫性ポリポージス		
Von Hippel-Lindau	VHL	
多発性内分泌腫瘍症 型	MEN1	
多発性内分泌腫瘍症 型	RET	
家族性甲状腺髄様がん	RET	
PTEN 過剰腫瘍症候群	PTEN	
網膜芽細胞腫	RB1	
遺伝性パラガングリオーマ-褐色細胞腫症候群	SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB	
結節性硬化症	TSC1, TSC2	
WT1 関連 Wilms 腫瘍	WT1	
神経線維腫症 型	NF2	
Ehlers-Danlos 症候群, 血管型	COL3A1	
Marfan 症候群, Loays-Dietz 症候群	FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, ACTA2,	
家族性胸部大動脈瘤と解離	MYLK, MYH11	
肥大型心筋症, 拡張型心筋症	MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3,	
	ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA	
カテコラミン誘発性多型性心室性頻脈	RYR2	
不整脈原性右室心筋症	PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2	
Romano-Ward QT 延長症候群 型, 型, 型	KCNQ1, KCNH2, SCN5A	
Brugada 症候群		
家族性高コレステロール血症	LDLR, APOB, PCSK9	
悪性高熱症易罹性	RYR1, CACNA1S	

「ACMG は、クリニカルシーケンシングを行なう研究所が、表 1 の遺伝子の特定の変異を検索し、報告する事を勧める。この評価と報告は、すべての臨床の生殖細胞系のエクソームおよびゲノム配列決定において行なわれるべきである。胎児のサンプルは除外されるが、腫瘍における正常組織部分を含み、年齢に関係なくあらゆる対象において、実施されるべきである。」と述べている。

Loeys-Dietz 症候群の症例

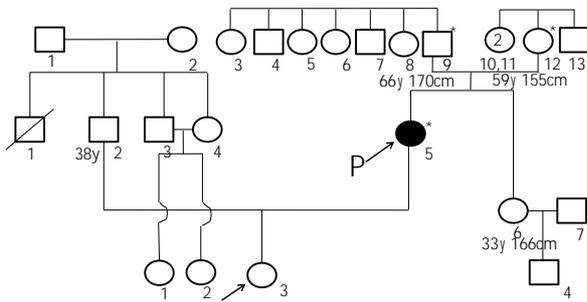
我々は、表 1 の ACMG56 に挙げられている Loeys-Dietz 症候群の女性で、遺伝子診断を受けるまで遺伝カウンセリングと診療フォローアップに 8 年を要した症例をここに報告する。

初診時 26 歳女性 167cm 60kg、現在 38 歳

【現病歴】小学校高学年：検診にて側弯を指摘されるも、経過観察。心臓等の異常指摘なく、バレーボール所属。妊娠 36 週、妊婦検診にて高身長、側弯にて Marfan 症候群を疑われ、遺伝カウンセリング目的に紹介受診。上行大動脈拡張(3.4cm)。38 週 5 日にて女兒出産。

31 歳、大動脈弁輪拡張症、バルサルバ洞動脈瘤に大動脈基部再建術。

【家系図】



26歳初診、妊婦健診にて思いがけず自身の疾患が判明。児への遺伝の可能性、疾患受容に時間が必要と考え、継続して臨床遺伝専門医と臨床心理士が関わる方針とした。出産後、児の健診を行いつつ、遺伝学的検査のタイミング等を考えた。児は2歳までは3か月毎、その後6か月毎の診察とした。

【遺伝学的検査について】

31歳、大動脈基部再建術を受ける時に、循環器医師から遺伝子検査を勧められた「受ける気持ちにならない」との結論だった。

34歳（初診から8年後）児のフォロー外来中に遺伝子検査希望した。子どもの検査は希望しないが、自分の遺伝子検査は受けようと思う、となった。

【遺伝子検査結果】

TGFBR1 遺伝子 p.Arg225Pro (c.674G>C; exon4) 両親に同変異はなく de novo 変異と判定した。(国立循環器病センター森崎隆幸先生、森崎裕子先生に感謝します)その後、児(現在9歳)の遺伝子検査は希望せず、at risk として定期診察でのフォローを希望している。

全ゲノム、全エクソン解析における説明と同意

ACMG Board of Directors³⁾は、全ゲノム・全エクソン解析において以下のようなことを考慮すべきと述べている。

- 1) 全ゲノム・全エクソン解析を始める前に、臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングを行わなければならない。患者から文書による同意取得を含む。
- 2) 小児でも成人でも、偶発的/二次的所見には疾患の重症化を防ぐか改善するための介入という高

い臨床的重要性があり得る。患者にインフォームド・コンセント・プロセスの一部としてこの可能性のことを通知すべきである。

- 3) 遺伝子検査前のカウンセリングは、検査結果の予測、偶発的な結果の可能性と型、そして返却されるまたは、返却されない結果の型を含むべきである。患者は検査実施機関から主治医へどのような偶発的所見が返却されるのか知るべきである。
- 4) 患者は、全ゲノム・全エクソン解析の潜在的利益および危険、そのような検査の限界、家族のための潜在的な意義、検査の代替となるものに関してカウンセリングを受けるべきである。
- 5) 全ゲノム・全エクソン解析は以下のもの以外に、未成年には推奨されない。
 - a. 臨床症状のある場合の診断
 - b. 早期のモニタリングや介入が利用でき有効である場合
 - c. 倫理委員会により承認された研究
- 6) 検査前のカウンセリングで診療のための検査か、研究のための検査か明確に区別すべき。
- 7) 患者は個々に識別可能な結果がデータベースとして提供される可能性に関して通知されるべき。また、そのような公開の不同意を許されるべき
- 8) 患者は結果についての新しい知見が得られた時に、主治医が再度連絡をしていく方針である事を知らされるべきである。

D. 考察

2013年のACMGのPolicy statementの公表以来、偶発的・二次的所見の評価と報告を義務化すべきか、多くの議論がなされており、未だ結論には至っていない。Ramaniら⁴⁾は遺伝子解析の被検者にある一定条件の下に結果を返すべきと考えている研究者が69%いるにもかかわらず、実際に結果を返したのは6%であったと述べている。Klitzmanら⁵⁾も、研究者の95%が浸透率が高く、直ちに医学的な関与が必要な場合には、偶発

的・二次的所見を開示すべきと考えているが、実際
に開示した研究者は12%に過ぎなかったことを指摘
している。Ramaniら³⁾は結果の開示の主な理由は、
被検者の健康への利益(63%)、被検者の希望(57%)
である一方、非開示の主な理由は、臨床的有用性の
不明確さ(76%)、被検者が誤解をする可能性(74%)、
感情的に被害を及ぼす可能性(61%)、ゲノムに関
わる情報を理解する臨床家へのアクセスの必要性
(59%)、守秘性がなくなる可能性(51%)がある
としている。

ACMG56に挙げられている疾患のひとつである
Loeys-Dietz症候群の自験例では、遺伝子検査を
受けること自体を本人が納得するのに8年間かか
り、時間をかけて診療継続をすることにより、検
査結果をスムーズに受容できたこと、それでもな
お自身の子の遺伝子検査は受けたくない、と考
えていることを示した。このように丁寧な遺
伝カウンセリング、遺伝子診療を継続してよう
やく受容できるような被検者に、診療の場
で、偶発的・二次的所見の結果を不用意に
開示することは、被検者への大きな予
測できない害をもたらすことになりかねない。

平成25年2月8日に改訂された文部科学省・
厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺
伝子解析に関する倫理指針」において、「偶
発的所見の開示に関する方針に関する細則」
として、「研究責任者は、ヒトゲノム・遺
伝子解析研究の過程において当初は想定し
ていなかった提供者及び血縁者の生命に
重大な影響を与える偶発的所見(incidental
findings)が発見された場合における遺
伝情報の開示に関する方針についても検
討を行い、提供者又は代諾者等からイン
フォームド・コンセントをうける際
には、その方針を説明し、理解を得るよ
うに努めることとする。」としている。ク
リニカルシーケンス、すなわち次世代シ
ーケンサーを用いる遺伝学的検査にお
いては、すでに診療現場で応用され始
めている現在、少なくとも、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」

に下記の太字下線部分を加筆し、さら
に今後の詳細な検討をしていくことを
提言したい。

「3. 遺伝学的検査の留意点

3-1)すでに発症している患者を対象
とした遺伝学的検査は、主に、臨床
的に可能性が高いと考えられる疾患
の確定診断や、検討すべき疾患の
鑑別診断を目的として行われる。
遺伝学的検査は、その分析的妥
当性、臨床的妥当性、臨床的有
用性などを確認した上で、臨床
的および遺伝医学的に有用と考
えられる場合に実施する。複数
の遺伝学的検査が必要となる
場合は、検査の範囲や順番につ
いて、臨床的に適切に判断した
上で実施する。検査実施に際
しては、検査前の適切な時期に
その意義や目的の説明を行う
ことに加えて、結果が得られた
後の状況、検査結果が血縁者に
影響を与える可能性、**想定し
ていなかった被検者及び血縁
者の生命に重大な影響を与え
る偶発的所見(incidental
findings)が見つかる可能性**
があること等についても説明し、
被検者がそれらを十分に理解
した上で検査を受けるか受け
ないかについて本人が自律的に
意思決定できるように支援する
必要がある。・・・遺伝学的
検査の結果は、一連の診療の
流れの中でわかりやすく説明
される必要がある。診断は遺
伝学的検査の結果のみにより
行われるのではなく、臨床医
学的な情報を含め総合的に
行われるべきである。遺
伝学的検査の結果は、診断
の確定に有用なだけでなく、
これによってもたらされる
遺伝型と表現型の関係に関
する情報も診療上有用であ
ることにも留意する。一方
で、新規の変異などその病
的意義を確定することが困
難な場合や、浸透率が必ず
しも100%でないと考え
られる場合などにおいては、
遺伝学的検査の結果を解
釈する際に、特段の注意が
求められる。確定診断が
得られた場合には、当該
疾患の経過や予後、治療
法、療養に関する情報な
ど、十分な情報を提供す
ることが重要である。
**偶発的所見が発見された
場合における遺伝情報の
開示に関する方針につ
いての検討を行い、被
検者又は代諾者等から
インフォームド・コン
セントを受ける際には、
その方針を説明し、理
解を得る。」**

E. 結論

偶発的所見が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についての検討が必要である。被験者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、偶発的・二次的所見に関する開示についてポリシーを持ち、その方針を説明し、理解を得ることが重要である。

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

文献

- 1) Green RC, et al. ACMG policy statement. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine* 2013;15:565-574
- 2) 小崎健次郎訳：全ゲノムシーケンシング・全エクソンシーケンシングを診療に活用する際の留意点. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Points to Consider in the Clinical Application of Genomic Sequencing. *Genet Med* 2012;14:759
- 3) ACMG Board of directors. Points to consider for informed consent for genome/exome sequencing. *Genet Med* 2013;15:748-749
- 4) Ramoni RB, et al. Experiences and attitudes of genome investigators regarding return of individual genetic test results. *Genet Med* 2013;15:882-887.
- 5) Klitzman R, et al. Researchers' views on return of incidental genomic research results: qualitative and quantitative findings. *Genet Med* 2013;15:882-887

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

斎藤加代子. 遺伝子検査施行時の倫理的対応. 産科医学 2014;44:153-156

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし