

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
分担研究報告書

次世代シーケンサー時代に予想される神経変性疾患遺伝子解析

研究分担者 小野寺理 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析

研究要旨

次世代シーケンサーの時代に入り，神経変性疾患の遺伝子診断は大きく変わる可能性がある．しかし，医療の目的が患者の利益にあることから考えると，その導入が無意味な混乱を招かないように最大限の注意をもって進める必要がある．特に成人の神経変性疾患で一見，家族例がないように見える致死的疾患，認知症に対して，本検査が導入された場合，その混乱が危惧される．それを回避するためには，孤発性疾患に対する検査指針の設定，症状毎の検査遺伝子パネルの設定，全国規模のデータベースの設置の3点について，解決すべきである．そして何よりも診断できる疾患は，企業が可能なコスト設定での保険収載を強く期待する．加えて，当該疾患を診療する医師は，当然のこととして，遺伝性疾患に対する十分な知識を持つことように，学会の専門医認定時に留意し，遺伝性疾患医療の逆差別を防ぐ手立てが強く望まれる．

A．研究目的

次世代シーケンサーの時代に入り，神経変性疾患では遺伝子レベルで理解される事例が増えることが推定される．しかし，腫瘍性疾患において，遺伝子解析が治療方法の選択に大きく寄与しているのに比して，神経変性疾患では，その結果が治療方法の選択に繋がる例は少ない．また遺伝性疾患を疑っていなかった家系症例に対し，あらたな問題を提示する事に繋がる可能性がある．本研究では，この問題について考察する．

B, C．研究結果および考察

医療における最大の目的は治療である．しかし，神経変性疾患の場合，それが必ずしも成功していない．現在の治療方法は症状に対する介入療法であり，原因に対する治療方法は選択さ

れていない．この点が，近年の分子標的療法による腫瘍性疾患との相異である．本来は，神経変性疾患でも分子病態に沿った治療方法が提案されるべきである．本症での遺伝子診断の持つ混乱の大きな理由は，この治療方法が提案できないという点に由来する．

それではどのような混乱が想定されるのであろうか．まず，遺伝性疾患を考慮していなかった症例に対して，遺伝性疾患であることが提示される可能性がある．これらの検査は患者の同意の下に遂行されるが，かなりの理解力を持った方でも，現在の遺伝性疾患の変異の持つ意義を正確に把握できるとは言い難い．つまり検査前に，その検査が陽性であった場合のもたらす種々の影響について，必ずしも正確に理解できていない可能性がある．問題となるのは成人で家族歴が明らかでない孤発性の症例で，子孫が

いる場合の遺伝子診断の是非である。小児とは明らかに異なる問題がここには内在する。高齢者の場合、両親での検索、家系内検索は不可能であることが多く、孤発性症例に対して、見出された変異の病的意義につき正確に提示することは困難である。さらに、その事実は、子孫に対し、同様の疾患に罹患するかもしれないという漠然とした不安感を植え付けることになる。特に認知症や、致死的な疾患の場合、その持つ意味は大きい。

また認知症の場合、誰から同意を取得し、誰にその事実を伝えるのかという問題がある。本来遺伝子診断はパーソナルな物であり、あくまでも本人の意志の元に本人に伝えるべき物である。しかし、認知症の場合、発端者はその持つ意味を理解できないと考えられる。一方、子孫は at risk にあたるため、このような対象としては相応しくない。配偶者は、その関係を清算する権利を有している個人であり、この極めてパーソナルな事象を伝えることに適しているかどうか状況により判断する必要がある。若年であれば離婚する可能性を内在するし、高齢であれば、ただでさえ配偶者の疾病に苦しんでいるところに新たな悩みをもたらすことになる。明らかに家族歴がある物であれば、そのことに対する準備もできている可能性があるが、孤発性の物に対して、介入方法が大きく異なるのであれば、現時点で余計な混乱を招くだけではないかと考える。この面からは、医療としては、次世代シーケンサーによる診断は、対象とする疾患、家系の条件を設定すべきであると考えられる。現時点では、子孫がある場合の孤発症例の次世代シーケンサーによる遺伝子診断は行うべきではないように思う。

次に、得られた結果の意義の解釈であるが、今後は、判断に迷う変異が集積することが予想される。国費でこのような研究が行われる以上、その結果について、第三者機関の要望に添った

形での結果の開示、データベース化を進め、症例の集積の上に、その意義につき判定できる土壌を作っていくべきであると考えられる。得られた結果を無駄にしない取り組みが何よりも大切である。研究者コミュニティへの信頼が失われつつある現在において、その扱いは厳に律すべきであり、解析とは関係のない機関がデータを収集していくべきであろう。このような国家規模の疾患ゲノムセンターをデータ解析部門のみでも作っていくことが望ましい。これは大学レベルで行う物ではなく、基本的には国管轄の研究組織で恒久的な予算措置により行われるべきである。このようなデータベースなしでは、次世代シーケンサーの多くの結果は不要な混乱をもたらす。

最後に本検査を保険収載に載せるスキームは重要ではあるが、まだまだ解決すべき医学的問題が多い。それよりも、確実に現在の医療知識で診断が可能な疾患についての保険収載を確実に進めることが重要である。その方法として、コスト面から次世代シーケンサーを用いる時代になるかもしれない。その場合は、便宜的に、医療として検査する遺伝子と、検査はするが伝えない遺伝子に明確に分けた上で、進める方向性が望まれる。

E. 結論

次世代シーケンサーによる遺伝子診断には、孤発性疾患に対する検査指針の設定、症状毎の検査遺伝子パネルの設定、全国規模のデータベースの設置の3点について、解決すべきである。そして何よりも診断できる疾患は、企業が可能なコスト設定での保険収載を強く期待する。加えて、当該疾患を診療する医師は、当然のこととして、遺伝性疾患に対する十分な知識を持つことように、学会の専門医認定時に留意し、遺伝性疾患医療の逆差別を防ぐ手立てが強く望まれる。

以下は昨年の報告書に記載した物であるが、これらの進歩が垣間見えない、もはや論議ではなく行動の時代と考える。

1. 神経疾患は遺伝性難治性希少疾患が多い、しかし、遺伝子検査の多くは保険収載されておらず、それ故に、その診断体制が極めて貧弱である。本邦なりの診断体制の構築が望まれる

2. 神経分野における遺伝性難治性希少疾患は、臨床症状が極めて酷似し、かつ特定の生化学異常をもたない。そのため、その確定診断は遺伝子検査に委ねられる。

3. 患者サイドから見れば、遺伝情報の提供を求めれば与えられるシステムの構築が要望される。

4. 基本理念は診断可能な疾患は、保険診療内で診断可能とする道筋をつけ、それに十分な報酬体系を構築する。

(ア) 民間検査会社が検査を行っているにも拘わらず、その保険収載がなされていない疾患群に関して保険収載すること、

(イ) 民間検査会社が検査を行っていない疾患群に体して、その診断体制を担保する。

5. 下記の事項について、全ての医師が十分に認識するような教育体制が必要

(ア) 優性遺伝性疾患の検査は十分に理解した上で、検査の可否を決定することが必要である。

(イ) 発端者に認知症がある場合の検査の同意の取得について論議する必要がある。

(ウ) 伴性劣性遺伝性に関しては、発端者の娘に体して、その児への影響を示唆する。

(エ) 出生前診断の可否について明確な共通のガイドラインが必要。

6. インターネットや電話を用いた受カウ

ンセリングを認めるべきである。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし