

プリオン病の遺伝子解析に関する考察

研究分担者：田村智英子 胎児クリニック東京

研究要旨

プリオン病の遺伝子解析を考える際に必要な新たな視点として、昨今の遺伝子解析技術の進歩により変化してきた臨床上的考慮事項を情報収集し、まとめた。具体的には、全ゲノム、全エクソン解析などにより偶発的にプリオン蛋白遺伝子変異が見つかった場合の扱いの検討が必要であること、遺伝子の標準配列と異なる部位が見つかった際の病原性の解釈が難しい問題と指摘されるようになってきた中で、プリオン蛋白遺伝子の変異の意義の解釈も再検討が必要である可能性があること、日本における病院を介さない遺伝子解析サービス会社の状況を把握しておく必要があること、および、遺伝性プリオン病家系の未発症者の遺伝子検査結果を本人に返さずに臨床試験に参加してもらう方法が考えられること、などがあげられた。

A. 研究目的

これまで、プリオン病患者・家族の心理支援のあり方、プリオン病の遺伝子解析に関する情報提供のあり方について、検討を重ねてきた。これらの周辺情報を収集する中、昨今の遺伝子解析技術の進歩により臨床における遺伝子検査の扱いが急速に変化しつつあることから、プリオン病の遺伝子解析に関する情報提供のあり方を考える際に、新たな観点からの考察が必要と考えられた。そのため、本年度は、プリオン病の遺伝子解析に関して、昨今の臨床における遺伝子解析の状況を踏まえた課題を抽出し、検討した。

B. 研究方法

遺伝学関連の学術論文、学会発表、米国の臨床における遺伝子解析の解釈の指針などを参照し、プリオン病の遺伝子解析を考える上での課題を抽出、考察を重ねた。

(倫理面への配慮)

本年度の研究の中心となる作業においては、個人情報に接する機会はなく、倫理的配慮を必要とする点は特に存在しないと考えられた。その他の面では、一般の研究倫理指針に従って研究を行っている。

C. 研究結果およびD. 考察

情報収集の結果、抽出されてきた考慮すべき状況を以下にまとめる。

1. Secondary findings について

遺伝子解析技術の費用が大幅に減少し、短期間に、安価で、ゲノム全体、全エクソン領域の解析が可能になってきた。このため、米国を中心に、全ゲノム、全エクソン解析、あるいは、は臨床的意義のある多数の遺伝子を同時に解析するサービスを提供する検査会社が多数登場してきた。ところが、臨床においてこうした解析を行うと、現在の疾患と関係ない遺伝子領域まで解析しているため、現疾

患とは別にその患者の健康に影響をもたらす遺伝子の異常が偶発的に見つかることがあることが実際に経験されるようになってきた。こうした偶発的所見は、Secondary findings (または incidental findings) と呼ばれる。その後、Secondary findings が見つかった場合、どこまで患者に知らせるかに関する議論が進み、遺伝学関連の専門家集団から指針が提示されるに至った。たとえば、American College of Medical Genetics and Genomics の見解は既に改訂版 (Genetics in Medicine, Vol. 17 (1); 2015) が発表されているが、知っておくことが健康管理上有益な偶発的所見は、原則として知らせる方向性が謳われている。

現時点では、プリオン蛋白の遺伝子変異が見つかったら知らせる方向は示されていないが、将来、プリオン病の治療が出てきた際には、知らせる方向になるかもしれない。

2. 遺伝子変異の解釈について

全ゲノム、全エクソンなど一度に多数の遺伝子の配列を解析することができるようになってきた結果、従来、疾患の原因となると報告されてきた遺伝子変異をもちながら発症していない人が見つかるようになってきた。そのため、遺伝子の標準配列と異なる部分の病原性の解釈や浸透率(発症率)を見直し、false positive を減らす作業が必要であることが指摘されるようになってきた。

同時に、標準配列と異なる遺伝子配列が見つかったとしても、それが病的変異なのか病的意義のない多型なのか判断がつかない「病的意義不明なバリエーション」(VUS: Variant of Unknown Significance) もしばしば報告されるようになってきた。VUS に関しては、既存の報告で病的意義ありとされているものでも必ずしも正しいとは言えず、蛋白を発現させて機能解析を行ったりコンピューター上での解析を行ったりした病的意義の結果が異なる場合もあるなど、その解釈が非常に難しいこ

とが臨床場面で経験されるようになってきており、今後の臨床データの蓄積が必要である。

このように遺伝子配列が標準と異なる部分について、病的意義の有無や浸透率をどのように判断すべきかについては、臨床遺伝学の分野では以前から議論されてきたことではあるが (Cotton RGH. Proof of “Disease Causing” Mutation. Human Mutation 12:1-3, 1998) 本年、Nature 誌にこの問題についてあらためて整理が必要であるとする論説が掲載された (MacArthur DG. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. Nature 508:469-476, 2014)。本論説には、ヒトゲノムに存在する多くの潜在的な機能変異と疾患の原因となる配列変異を見分けるための明確なガイドラインが緊急に必要なこと、厳密な基準がないと、因果関係について偽陽性の報告が増加し、そのためにゲノム研究上の発見を臨床診断の場に応用することや疾患の生物学的な理解が妨げられる恐れがあることなどが述べられているとともに、この課題が難問であること、そのために進展が必要な情報資源領域の提示がなされている。そして、遺伝子変異の解釈には、遺伝子レベル、タンパク質レベルでの検証が必要であり、従来病因とされておりデータベースにも示されている変異であるとしても、再検証が求められると指摘している。

今後、プリオン病遺伝子解析の結果の解釈においても、こうした視点からの検証が必要であると思われる。

3. DTC 遺伝子検査会社の登場

昨今、病院を介さないで遺伝子検査を行う Direct-to-Consumer 型のサービスを提供する会社が登場してきた。米国の数社は、各州の法律による規制や FDA の指導により、少なくとも現時点ではほとんどサービスをやめている。一方日本では昨年、ヤフーとジーン

クエスト、DeNA と東京大学医科学研究所などの共同プロジェクトとして、DTC 遺伝子検査サービスが開始された。これらのプロジェクトでは、余った DNA および得られた遺伝子情報は研究に用いられる形をとっている。

こうしたサービスやそれに付随する研究を通じて、偶発的にプリオン蛋白の遺伝子異常が見つかる可能性はないか、注意しておく必要があるとともに、一般の人々が、臨床に有用な遺伝子検査とこうした科学的根拠がまだ十分でない医療外のサービスを混同する可能性を考慮して、遺伝子解析に関する情報提供の際にそうした点についても注意した文章を入れる必要があると思われた。

4 . DAIN-TU Study に学ぶ

現在、東京医科歯科大学を中心に、遺伝性プリオン病家系の人々の発症前遺伝子検査ができる体制が整備されつつある。遺伝性プリオン病の遺伝子変異をもちながら未発症の人々は、疾患発症メカニズム研究の対象として優れているのみならず、早期から症状を抑制する治療薬を用いる対象者としても既に症状のある人々より有意義な対象者となる可能性があるが、未発症の人々に遺伝子検査を受けて自分に遺伝子変異が伝わっているか知ってもらうのは、心理的なハードルが高く大勢の人々をリクルートすることは容易でないことが想像される。そこで参考になる情報として、遺伝性アルツハイマー病の遺伝子変異を有する未発表者を対象とした、抗アミロイド薬のプラセボ対照臨床試験（第2・3相）の情報を得た。この臨床試験は、遺伝性アルツハイマー病の臨床症状を長期モニタリングし、バイオマーカーを発見する自然歴調査の側面も有しており、遺伝子変異をもつことを知っている人のみならず、アットリスク者だが自身に遺伝しているかどうか知らない人も参加可能である。自分に遺伝しているか知らない人が参加した場合、遺伝子解析がなされるが、

その結果を知らないままにすることができ、変異を受け継いでいない人は自動的にプラセボに割り当てられる仕組みになっている。(ただし、自分に遺伝しているか知らなかった人が、遺伝子変異を受け継いでいないことを知ったら、その時点で脱落となる。)このように、本人に遺伝子検査の結果を知らせずに治験対象者とする方法は、今後の遺伝性プリオン病の臨床研究の対象者を集める際に参考となると思われた。

E . 結論

ゲノム解析技術の進歩により、短期間に安価でゲノムやエクソン全体の解析ができるようになってきたが、二次的（偶発的）に遺伝子変異が見つかる可能性を考慮し、プリオン病の遺伝子情報がこうした形で見つかった場合の扱い方を今後検討しておく必要があると思われた。また、様々な疾患領域において、遺伝子変異、VUS の解釈の難しさがわかってきた今日、プリオン蛋白遺伝子の変異の病原性の解釈に関しても、再検討が必要と思われ、特に、各遺伝子変異の浸透率データの蓄積が急務である。また、日本で急速に広まりつつある DTC 遺伝子検査の状況を把握しておく必要もあると思われた。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

- 1) Tamura C. Psychosocial Issues of At-risk Individuals of Genetic Prion Disease. Prion 2014. Torieste (Italy), May 27-30, 2014

2) Tamura C. Psychosocial Issues of At-risk Individuals of Genetic Prion Disease. Asian Pacific Prion Symposium 2014. 済州島 (韓国) Korea. July 6-7, 2014

**H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)**

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。