

平成30年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

精度が確保された検査体制の充実：医療機関での受託体制のモデルとして

分担研究者 古庄知己

信州大学学術研究院医学系（医学部附属病院遺伝子医療研究センター）教授・センター長

研究要旨

本分担研究の目的は、世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することである。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、次世代シーケンサーを活用した遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備してきた。医療法改正、ISO15189を踏まえ、世界基準の精度管理基準を目指して構築してきた、当センターにおける遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を報告する。本年度、精度管理された、研究でない診療としての遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を構築し、全国に展開していく方向性が築かれた。

A．研究目的

本分担研究の目的は、世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することである。信州大学医学部附属病院「遺伝子医療研究センター」は、「遺伝子診療部」として1996年5月に院内措置で設立され、2000年4月に文部科学省の認可を得た我が国における遺伝子医療部門の草分け的存在である。2016年10月、それまで運営してきた、遺伝カウンセリングを軸とした「先端医療部門」に加え、保険診療または自費でも指定難病診断など臨床的に有用な遺伝学的検査を、次世代シーケンサーを活用して実施する「先端解析部門」を立ち上げ、「遺伝子医療研究センター」として組織改編した。

2008年度の診療報酬改定で、13疾患（群）の遺伝学的検査が保険収載された（2,000点）。また、結果説明時の遺伝カウンセリングに対して、遺伝カウンセリング加算（500点）が取れるようになった。2年毎の診療報酬改定で、改定が行われ、2016年度には72疾患（群）（3,880点）に大幅増加したものの、そのほとんどの疾患において検査の受託先がないという問題があった。当センターでは、2013年より取り組ん

できた学内の次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析研究を、遺伝学的検査として臨床現場に還元するべく、病院各部門（臨床検査部、医療情報部、医事課、診療録管理室）外部（電子カルテ担当のITベンダー、匿名化システム企業、次世代シーケンサー企業、検査企業）との話し合いを続けた。2017年7月より、遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）としての運用を開始した。2018年度の診療報酬改定では、対象疾患が77疾患（群）に増えるとともに、保険点数が容易（3,880点）複雑（5,000点）極複雑（8,000点）に設定され、遺伝カウンセリング加算も1,000点と、解析コストや遺伝カウンセリングのかかる人件費等に見合う適正な保険点数に変更された。

2018年度より難波班が始動、本分担では、医療法改正、ISO15189を踏まえ、世界基準の精度管理基準を目指して構築してきた、当センターにおける遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を報告する。

B．研究方法

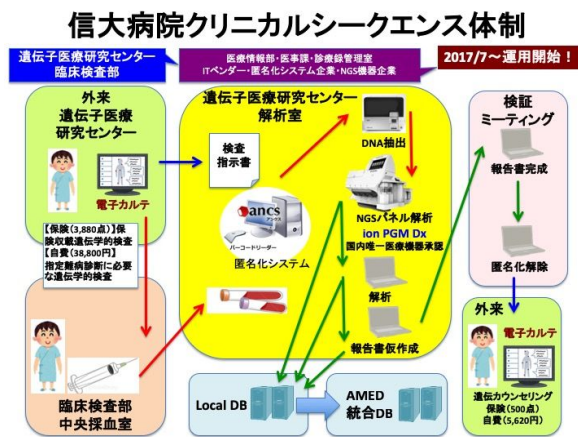
信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査（クリニカルシー

クエンス)体制を示す。

C. 研究結果

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査(クリニカルシークエンス)体制は以下のとおりである。

表 1



1) 検査オーダー

検査オーダーは、各診療科または他院からの紹介を受け、遺伝子医療研究センターの先端診療部門から行われる。この際、電子カルテからオーダーし、指示書は外来より、紙媒体で遺伝子医療研究センター解析室に送られる。また、採血オーダーは臨床検査部中央採血室に送られ、採血され、検査部での受付を経て、遺伝子医療研究センターに届けられる。

2) 遺伝子解析

遺伝子医療研究センターでの受付に置いて、匿名化処理が行われ、以後の工程は匿名化番号で実施される。自動抽出機器でDNAを抽出、日本で医療機器承認を受けている唯一の次世代シーケンサー (ion PGM Dx) により遺伝子解析が行われる。解析する遺伝子パネルは独自に開発したカスタムパネルであり、保険収載遺伝学的検査(次世代シーケンサーで解析可能なバリエーション、先天性難聴など企業で遺伝学的検査

系が確立しているものは除外) それ以外にも指定難病診断等で臨床的に必要な遺伝学的検査(自費)を含む。

表 2

使用しているカスタムパネル

遺伝性結合組織疾患パネル (51遺伝子)	保険パネル1 代謝・免疫系 (56遺伝子)	保険パネル2 循環器・神経系 (45遺伝子)	保険パネル2 症候群系 (38遺伝子)
<ul style="list-style-type: none"> ・エラス・タンパク質産生不全症 ・マルファン症候群 ・ロイス・デービス症候群 ・大動脈硬化症候群 ・家族性胸部大動脈瘤及び大動脈解離 ・心房細動・僧帽弁逸脱・動脈硬化 ・二尖大動脈弁 ・ゼーレス症候群 ・シュプリンゲン・ゴールドバーク症候群 ・F1NA関連遺伝性腸胃腸管性反白質/耳・口蓋・指骨軟化 ・硝子の水晶体脱臼 ・カミユラチ・エンゲルマン病 ・骨形成不全症 	<ul style="list-style-type: none"> ・フェニルケトン尿症 ・メープルシロップ尿症 ・ホモシチン尿症 ・シトルリン血症 I 型 ・アルギニン/ホウ酸血症 ・メチルマロン酸血症 ・プロパン酸血症 ・イン吉草酸血症 ・HMG血症 ・メチルクロニドリン尿症 ・結合型カルボキシルゼ欠損症 ・メチルクロニドリン尿症 ・MCAD欠損症 ・三環酵素欠損症 ・CPT1欠損症 ・原発性免疫不全症候群 ・TRAPS ・CAPS ・CPS1欠損症 ・C10C欠損症 ・アルギンゼ欠損症 ・N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 	<ul style="list-style-type: none"> ・DMD/BMD ・先天性QT延長症候群 ・痙攣性脳症 ・神経有棘赤血球症 ・先天性筋力産生不全症 ・プリオン病 ・神経プロテオシノシス ・ペリー症候群 ・先天性大脳白質形成不全症 ・アルタル線状症 I 型 ・PCDH19関連症候群 ・先天性赤血球球形形成異常性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> ・栄養障害型夜尿症候群 ・ウイロン病 ・メンクス病、Occipital horn 症候群 ・色素性乾皮症 ・ムコ多糖症 I、II 型 ・ゴーン病 ・ファブリー病 ・ホレン病 ・低フォスファターゼ症 ・胆管奇形症候群 ・ロスマント・トンプソン症候群 ・アンジェルマン症候群 ・スミス・マギニス症候群 ・ウォルフラム症候群 ・タンジール病 ・高IgD症候群 ・伝導性前庭神経炎、聴覚性聴覚失聴、アノ症候群 ・レット症候群 ・ソリス症候群 ・胎児性硬化症 ・CHARGE症候群 ・アラジラ症候群 ・NFS ・オスラー病

2017年時点、自費

解析データは、独自に開発した絞り込みアルゴリズム(健常人データベース、疾患データベース、複数の機能予測プログラムが含まれている)で処理し、候補バリエーションは解析担当者が文献情報をふまえて検討する。この結果は定期開催されている検証ミーティングで遺伝子医療研究センター、遺伝医学教室の専門家の承認を得て、結論付けられる。

3) 結果報告

上記最終結果を記載した報告書は、解析責任者(遺伝子医療研究センター・センター長)が署名して仕上がる。このファイルは、電子カルテにアップロードされ、検査を提出した場所に返る。診療に際して、この報告書を確認し、電子カルテ上の「説明と同意文書」に、患者・家族への説明を記載する。そこには、採血日、解析方法、結果(参照配列、正式バリエーション記載) 解釈とともに、電子カルテおよび診療情報提供書を通じて医療者が共有することへの同意を文書でとっている。

D. 考察

遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査(クリニカルシークエンス)体制を概説し

た。

精度管理に関して以下の工夫を行ってきた。

- ・工程の管理（SOPの作成）
- ・医療機器承認を得た唯一の次世代シーケンサー（ion PGM Dx）を使用。
- ・直接シーケンスによる検証。
- ・臨床検査部の参加。
- ・定期的（バリエーション）検証ミーティング（遺伝子医療研究センター、遺伝医学教室の教員、学生等が参加するエキスパートパネル）開催
- ・外部チェック（標準サンプル）の多施設解析。
- ・外部監査（AMED 研究班、厚労省科研費）。

研究ではない診療としての実施という観点では、以下の工夫を行ってきた。

- ・解析機器は原則、病院が購入し、病院に設置。研究には使用しない。
- ・臨床検査部（ISO 18189 を認定取得）との共同運用（医療法改正に対応）。
- ・解析に必要な消耗品、解析機器の保守費用は病院支出。
- ・特許・著作権に抵触しない Annotation ソフトウェア等の選択。
- ・解析者に依存しない（半）自動化パイオインフォティクス～報告書作成プロセス。
- ・Turn-around-time の設定（3～4 か月）。

電子カルテとの連動に関して以下の工夫を行ってきた。

- ・検査オーダー（臨床検査 診療科採血 クリニカルシーケンス[保険・自費]）
- ・依頼書作成（文書作成ツール）
- ・報告書アップロード（検査番号に紐づけて返却、閲覧には現時点でパスワードをかけている）
- ・説明文作成（文書作成ツール、患者・家族の同意を得て、電子カルテおよび診療情報提供を通じて共有）。

・遺伝カウンセリング加算（外来処置 検査）

このような体制による遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）を、より多くの施設、すなわち、患者・家族に届けられるよう、外部受託も開始している。検体搬送には BML の営業網を利用させてもらうことができ、安定した体制が築かれている。

E . 結論

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、精度管理された、研究でない診療としての遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を構築し、全国に展開していく方向性が築かれた。

F . 研究発表

Equal contribution; Corresponding author

1. 論文発表

Hirose T#, Takahashi N, Tangkawattana P, Minaguchi J, Mizumoto S, Yamada S, Miyake N, Hayashi S, Hatamochi A, Nakayama J, Yamaguchi T, Hashimoto A, Nomura Y, Takehana K, **Kosho T** Watanabe T . Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-*CHST14*. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863: 623-631, 2019

Uehara M, **Kosho T** , Yamamoto N, Takahashi HE, Shimakura T, Nakayama J, Kato H, Takahashi J . Spinal manifestations in 12 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by *CHST14/D4ST1* deficiency (mcEDS-*CHST14*). *Am J Med Genet A*. 2018 176(11):2331-2341.

van der Sluijs EPJ, Jansen S, Vergano SA, Adachi-Fukuda M, Alanay Y, AlKindy A, Baban A, Bayat A, Beck-Wödl S, Berry K, Bijlsma EK, Bok LA, Brouwer AFJ, van der Burgt I, Campeau PM, Canham N, Chrzanowska K, Chu YWY, Chung BHY, Dahan K, De Rademaeker M, Destree A, Dudding-Byth T, Earl R, Elcioglu N, Elias ER, Fagerberg C, Gardham A, Gener B, Gerkes EH, Grasshoff U, van Haeringen A, Heitink KR, Herkert JC, den Hollander NS, Horn D, Hunt D, Kant SG, Kato M, Kayserili H, Kersseboom R, Kilic E, Krajewska-Walasek M, Lammers K, Laulund LW, Lederer D, Lees M, López-González V, Maas S, Mancini GMS, Marcelis C, Martinez F, Maystadt I, McGuire M, McKee S, Mehta S, Metcalfe K, Milunsky J, Mizuno S, Moeschler JB, Netzer C, Ockeloen CW, Oehl-Jaschkowitz B, Okamoto N, Olminkhof SNM, Orellana C, Pasquier L, Pottinger C, Rieher V, Robertson SP, Roifman M, Rooryck C, Ropers FG, Rosello M, Ruivenkamp CAL, Sagioglu MS, Sallevelt SCEH, Sanchis Calvo A, Simsek-Kiper PO, Soares G, Solaeche L, Mujgan Sonmez F, Splitt M, Steenbeek D, Stegmann APA, Stumpel CTRM, Tanabe S, Uctepe E, Utine GE, Veenstra-Knol HE, Venkateswaran S, Vilain C, Vincent-Delorme C, Vulto-van Silfhout AT, Wheeler P, Wilson GN, Wilson LC, Wollnik B, **Kosho T**, Wiczorek D, Eichler E, Pfundt R, de Vries BBA, Clayton-Smith J, Santen GWE. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. Genet Med. 2018 Nov 8. doi: 10.1038/s41436-018-0330-z. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. ゲノム医療の組織構築と人材育成, **古庄知己** 第153回日本医学会シンポジウム 2018/6/2, 東京
 2. がんゲノム医療について, **古庄知己**, がん寺子屋勉強会@長野市民病院, 2018/6/7, 長野
 3. エーラス・ダンロス症候群、世界の動向, **古庄知己**, 2018年度JEFA会合(医療講演会・交流会), 2018/6/9, 埼玉
 4. がんクリニカルシーケンスの現状と課題, **古庄知己**, 第10回長野臨床腫瘍懇話会, 2018/6/23, 長野
 5. 次世代シーケンスの臨床応用, **古庄知己**, 第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2018/6/29, 宮城
 6. CHST14変異に基づく筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群(mcEDS-CHST14)の発見と疾患概念の確立/Discovery and delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by CHST14 mutations (mcEDS-CHST14), **古庄知己**, 慶應医学会例会, 2018/7/17, 東京
 7. がんからgermlineの遺伝子診療について, **古庄知己**, 中央西日本がんゲノム医療フォーラム, 2018/10/6, 岡山
1. Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency, **古庄知己**, ASHG2018, 2018/10/16-20, サンディエゴ

9. 13トリソミー、18トリソミーを持つ子どもへのよりよい医療をめざして、古庄知己，沖縄新生児特別講演会，2018/12/7，沖縄

10. 筋拘縮型（古庄型）エーラス・ダンロス症候群：オーバービュー，古庄知己，第39回インフォーマルセミナー in 信州，2019/1/10，長野

11. 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの取り組み～過去・現在・そして未来へ～，古庄知己，遺伝診療セミナーinあべの，2019/1/17，大阪

12. クリニカルシーケンスの全国展開：がんと非がん両輪での発展を目指して，古庄知己，中央西日本がんゲノム医療連携フォーラム，2019/3/16，岡山

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし