

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
 分担研究報告書  
 プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

**遺伝性プリオン病の着床前診断、および、発症前遺伝子診断に関する考察**

研究協力者：田村智英子 FMC東京クリニック

**研究要旨**

遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関して、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、アットリスク者（疾患が遺伝している可能性のある者）における発症前の遺伝学的検査、および、次世代に遺伝性プリオン病を伝えないようにする手段としての着床前診断に関して、国内外の論文報告、学会指針等の情報を収集、論点整理を行った。

遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査や着床前診断は、欧米やアジア先進国では少しずつ実施されており、希望する人が利用可能な選択肢となりつつある。一方日本においては、実施例はかなり少ないと思われ、臨床現場における取り扱い方針やノウハウなどは固まっていない。しかし、遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は大変な心理的負担につながる。そうした中で、発症前遺伝学的検査や着床前診断の選択肢を患者・家族に対する支援の中で利用できる選択肢として位置づけていく方向性は、検討に値すると考えられる。同時に、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかねばならない。

**A. 研究目的**

プリオン病患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討の一環として、遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関して検討してきたが、本年度は、遺伝性プリオン病家系における発症前遺伝子診断過程の支援のポイントの整理を行うとともに、着床前診断に関して国内外の現状の情報を収集、整理することを目指した。

**B. 研究方法**

遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関して、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、アットリスク者（疾患が遺伝している可能性のある者）における発症前の遺伝学的検査、および、次世代に遺伝性プリオン病を伝えないようにする手段としての着床前診断に関して、国内外の論文報告、学会指針等の情報を収集、論点整理を行った。

**（倫理面への配慮）**

今回は、論点整理なので、個人情報取り扱いしていない。個別の相談事例を振り返って論点を抽出する際には、個人情報を削除して、異なる症例であっても共通して考慮可能な論点にのみ注目した。

**C. 研究結果**

遺伝性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子

（*PRNP*）における病的バリエントの存在が生殖細胞系列（germline）の細胞に認められる状況で、臨床病態により、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）、致死性家族性不眠症（FFI）などの名称で呼ばれている。これらの遺伝性プリオン病は、常染色体優性遺伝形式をとり、病的バリエントは親から子へ1/2の確率で伝わるが、病的バリエントを受け継いだ人における発症率（浸透率）はバリエントによって大きく異なり、P102L、E200Kのようにほぼ100%発症するものから、M232R、V180Iのように浸透率が1%未満で、家系内罹患者は1人しか観察されない事例が多い状況もある。これらの状況を踏まえ、遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査、および、着床前診断について論点整理を行った。

**（1）遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査**

プリオン病患者の血縁者が、患者のプリオン病が遺伝子検査により遺伝性と診断された、あるいは家族歴などから遺伝性が疑われる状況で、自分や他の血縁者にプリオン病に遺伝しているかどうか心配で相談されるケースが散見される。発端者の遺伝学的検査が終了している場合は、疾患が遺伝している可能性のある血縁者（アットリスク者）の発症前の遺伝学的検査は技術的に可能だが、発症前診断を行うかどうかについては様々な考え方

があり、医学的な治療・予防につながらない発症前診断に対応している医療機関は一般的に少なく、有症者の診療とは異なる扱いとなっている。アットリスク者であっても遺伝しているかどうかは調べないでおく権利は「知らないでいる権利」(right not to know) と呼ばれるが、対応する医療機関によっては知らないでおくことのメリットを強調して発症前診断を思いとどまらせる方向で話している場合もある。一方、様々な理由から、自分に遺伝しているかどうかははっきりさせたいと検査を希望される人もいる。そうした人々が発症前に遺伝学的検査を利用して、プリオン病が遺伝しているとわかった際に、症状がなくても任意加入の生命保険等の加入や支払いなどのトラブルになる可能性を考慮して、検査前に保険の整理をお勧めすることもある。

発症前検査を実施している施設では通常、3~4回の遺伝カウンセリング後に検査実施していることが多く、精神科医の検査前面談を義務付けている医療機関もある。

これまでの経験から、留意すべきポイントをまとめると、検査を受けるか考えている方においては、結果が陽性だったら受け止める心の準備はできているかをよく考えていただき、極端な例では自殺をしたくなったりする人もいることも話して、たとえ結果が陽性であっても、それを人生設計に有用な形で活かしていく手段として発症前遺伝学的検査をとらえていただくように話していくことが重要と思われた。また、陽性結果を得た人は、その人の子孫への遺伝の問題に直面するが、その状況を受け止められるか、既に生まれている子どもがいる場合に、その子どもにいつ、どのように話をしていくかなどについても話し合う。今後の結婚や出産、就労の決断に影響する可能性、就労上の差別に合わないような準備、秘密の保持のあり方などについても話し合う。さらには、たとえば遺伝性プリオン病患者の子どもが複数いる場合、きょうだい間で検査するしないが異なったり、検査を受けた後の結果がきょうだいによって違う可能性を想定して、お互いの気遣いや軋轢が生じるかもしれない(サバイバーズ・ギルトなど)といったことについても、事前に想像していただきよく考えていただくことも大切であると考えられた。

GSSなど浸透率の高い遺伝性プリオン病家系のアットリスク者が、はっきりさせたい気持ちと、知るのが怖い気持ちの間で葛藤をかかえ、発症前診断を受けるかどうか悩んでいるケースは少なくない。こうした人々は症状のある患者ではなく医療

機関とつながっていない場合も少なくないが、これらの人々に対する支援の充実は今後の課題である。また、浸透率の低いバリエーションが伝わる家系においては、発症前診断を行って陽性でも疾患発症率は低く、しかし発症するかどうかの予測は困難であることから、発症前診断の意義は低いが、こうした状況の人々の心中は複雑であるし、医療者側としてもすっきりした情報提供ができない状況で、どのような支援のあり方が望ましいか検討することも今後の課題である。

次項に述べる着床前診断の実施例が増加しつつある欧米では、着床前診断を前提としたアットリスク者の発症前診断の件数が少しずつ増加している。日本では、成人発症性疾患の着床前診断は、日本産科婦人科学会の見解により認められていないが、今後、日本でも着床前診断が行われるようになってくると、それにともなって発症前診断の相談が増える可能性があり、そうした将来の方向性を認識しておくことも重要であると思われた。

最後に、今後、発症前診断後に陽性結果を得た人、すなわち現時点で症状はないが将来遺伝性プリオン病を発症する可能性のある人に対して、どのような医療的管理、経過観察、ひいては予防的手段を講じていくことが望ましいかについても、考えていくことが必要と思われた。

## (2) 遺伝性プリオン病の着床前診断

体外受精や顕微授精を経て得られた胚の遺伝学的検査を実施して、その結果により、遺伝性疾患が伝わっていない胚を選択して子宮に移植する着床前診断(PGT-M)は、既に確立した技術であり、(現在は、5日目まで培養した胚盤胞の栄養外胚葉から数個細胞を生検して調べる方法が主流)、欧米やアジア先進国では、一般的な臨床検査として商業的に生検後の細胞の解析を受託する検査機関が複数存在、誤判定を減らす技術的工夫も積み重ねられつつある。遺伝性プリオン病のPGT-Mとしては、米国のGSS家系における実施が2014年に報告されたケース(Uflacker A, et al. JAMA Neurol 71: 484-486, 2014)が最初と思われるが、その後実施件数は少しずつ増えており、現在では、たとえば英国では、遺伝性プリオン病のPGT-Mは国が実施を認めた検査として位置づけられ、子どもの数などの条件付きではあるが、国の医療費で利用可能である。

一方日本では、着床前診断に関する法律は存在しないが、日本産科婦人科学会の「着床前診断に関する見解」による制限があり、現状では、小児期発症の重篤な遺伝性疾患に限定して実施が認められ

ている状況であり、適応の可否は、日産婦において1例ごとに審査が行われているため、遺伝性プリオン病のように主に成人後に発症する疾患においては、日本産科婦人科学会が認める形でのPGT-Mはしばらくは実施されないであろう。しかし、こうした成人発症性の遺伝性神経疾患家系の人々が海外に渡航する形でPGT-Mを利用したり、日本国内においても、生殖医療機関が学会ルールでは認められないPGT-Mを希望する人に協力して生検後の細胞を海外の検査機関に送るなどして行っているケースも少数ながら存在するため、今後こうしたアンダーグラウンドルートで、遺伝性プリオン病のPGT-Mを利用する人も出てくる可能性がある。アンダーグラウンド症例は報告にあがってこないもので、そうした状況は望ましいことではないが、遺伝性プリオン病家系の人々が、プリオン病という重篤な疾患を子どもに伝えたくないと思えることは自然な流れであり、今後、プリオン病の専門家と日本産科婦人科学会のPGT-Mのルールを決めている人々の間で情報交換や話し合いが行われていくことも必要ではないかと思われる。

着床前診断全般に関しては、胚を選別するということに対して強固な反対意見もある一方で、遺伝性疾患家系の当事者が着床前診断利用を切に願っているケースもあり、反対派と賛成派の議論がまとまることは難しく、欧米では、こうした着床前診断は、強制されるものではなく、希望する人が選ぶことができる選択肢として位置づけられている。日本においてどのような位置づけとしていくかは今後の検討課題であるが、現在、プリオン病の遺伝子検査受検数が増えない理由のひとつとして、「遺伝性とわかって、不安になるだけで出来ることがない、結婚や育児計画に影響してしまうだけなので調べないでおいたほうがよいかもしい」という発想がある。これが、「遺伝性とわかった場合は、着床前診断を利用して子どもには伝えないようにすることができるかもしれない」「わかっておくメリットがあるから親戚にも教えてあげよう」という話になれば、プリオン病患者の遺伝子検査数が増える可能性もあり、プリオン病の病態解明の進歩にもつながるかもしれない。

#### D. 考察

遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は、大変な心理的負担につながる。遺伝しているかはっきりさせたいという気持ちもあれば、知るのが怖い気持ちもあるであろう。

日本では、サーベイランス事業推進により、遺伝性プリオン病がある程度きちんと見つかるようになってきているが、血縁者における発症前診断や着床前診断の選択肢の話し合いは発展途上である。しかし、欧米では発症前診断や着床前診断の実施例は、少数ではあるが確実に増えてきており、今後日本においても患者・家族の選択肢をどのように整備するか、早急に検討していくことが必要であり、同時に、患者・家族との話し合いのポイントや支援のノウハウの蓄積も望まれる。さらには、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかなければならない。

#### E. 結論

遺伝性プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、発症前遺伝学検査、着床前診断の現状と、今後に向けての論点整理を行った。日本において、今後支援のあり方や臨床における取り扱いのノウハウの蓄積、共有が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

