

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班（分担）研究報告書

遺伝子に関する問題を考える

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 勝野雅央²⁾、関島良樹³⁾、天野直二⁴⁾、
齋藤友紀子⁵⁾、中島健二⁶⁾

所属： 1) 国立病院機構相模原病院脳神経内科／神経難病研究室

2) 国立大学機構名古屋大学医学部脳神経内科

3) 岡谷市民病院

4) 北里大学医学部医学教育開発センター 医学原論研究部門

5) 国立病院機構松江医療センター

研究要旨

令和2年初頭から脊髄性筋萎縮症の診断基準および治療開始時期の問題について議論があった。同時に新生児スクリーニングの問題、出生前診断（染色体、遺伝子診断の双方を含む）、着床前診断を巡る問題、ハンチントン病患者の着床前診断を行った事例の紹介を経て、遺伝子に関する問題に関するブレインストームが必要と考え小グループによる勉強会を開始した。勉強会を開始してから、期を同じくして日本産婦人科学会で着床前診断に関する議論があった。このため、勉強会の内容は主として着床前診断に関するものとなったが、一定の見解を得ることができ、神経学会としての意見として日本産婦人科学会に意見書を提出した。現在、意見書による効果は明らかではないが、マスメディアに取り上げられたこと、他の学会にも意見を論ずるべきとの気運となったことは望外であった。

A.研究目的

脊髄性筋萎縮症についての難病法と小児慢性特定疾患事業との診断書の整合性、および、治療薬の開発による、治療時期を巡っての論戦、すでに新生児スクリーニングが開始されている事に関する報告などが中島班の中であった。これらを元に様々な議論があったが、遺伝子診断および、遺伝医療を巡る様々な問題点について結論は得られない可能性は高いものの、知識の整理を目的とする議論を行う必要性を感じ、「遺伝子検査に関わる諸問題を考える会」：以下、勉強会、を班長の許可のもので開催することとなった。勉強会の構成員は長谷川、勝野先生、関島先生、精神神経科からの意見を伺うために天野先生、法医学会の意見を伺うために齋藤先生、および中島班長である。当初の論点は、いつ遺伝子診断を行うか、いつから核酸医療、遺

伝子医療をおこなうか、説明と同意はいかなるものが妥当か、優生思想ととらえられる可能性について論じる必要があるのではないかと、等である。

B.研究方法

出生前診断、着床前診断 preimplantation genetic test: PGT に関しては「よい子を得る」という発想で行われているものと理解できるが、「よい子」とは何かを論議する上で優生思想に関する論議を避けることはできない。このため、優生思想の歴史的展開、現在の状況分析から会の論議を開始したが、折しも日本産婦人科学会による着床前診断に関する報告会、出生前診断に関する報告会があり、優生思想に関する論議はある程度平行して行うこととなったが、主体は着床前診断、出生前診断に関する話題と

なった。また、本勉強会の開催の契機となった脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断の施行時期、核酸医療、遺伝子治療の開始時期に関する論議も行った。

(倫理面への配慮)

現状で実施されている妊娠・出産に関わる遺伝子診断とその結果に関する検討を行うもので有り、文献的あるいは法医学的視野からの検討を目的としており、事例検討は含まないため、特に倫理規定に抵触するものではない。

C.D.研究結果と考案

1) 画期的(完治する可能性のある)な治療法のある新生児期～幼児期発症の疾患に対する遺伝子診断と治療について:

本課題については勉強会の発端となった脊髄性筋萎縮症に関する話題が中心となった。議論の発端は難病診断指針と小児慢性特定疾患の診断指針の整合性、難病・特定疾患と認める範囲であった。特に発症が強く予測される未発症の新生児期における疾患の認定、および、難病・特定疾患としての未発症での治療開始の是非が問題となった。現時点では薬物投与決定時期には未発症であったが、薬物投与時には発症していたと判断できた症例が出生後治療開始までの最短例と思われる。勉強会では遺伝子変異が確認され、遺伝子のコピー数から新生児期～生後1年以内に発症することが予測されるか、家族内に患児が見られる場合には、疾患としての認定、制度下での治療開始は容認できるとの意見が大勢であった。倫理的にも容認される事象であるため、診断指針の変更を提案した。

今後の遺伝子治療、核酸医薬の開発発展により、未発症で遺伝子変異の確認→治療という可能性が予測されるが、懸案事項としては①at risk 当事者の遺伝子診断を推進すべきか議論が尽くされていない、②家族内での保因者の同定などに関するカウンセリング体制の整備が不十分である、③治療法の確立した遺伝子変異を有

する症例のみを疾患認定するのか?、④疾患の画期的治療法が開発される度に診断基準の変更を要すべきかの是非、⑤恐らく存在するであろう医療体制の地域格差に関する治療機会の不均等に関する問題が挙げられた。さらに、他の遺伝性疾患にも同様の未発症→遺伝子変異同定→治療という事象が医学の発展と共に増加していくことが予想されるため医療体制、特に肥大化する医療費に対する保健医療体制に関する見直しなどを行っていく必要がある。

2) 優生思想を巡る論議と当事者の希望による着床前診断 PGT, あるいは出生前診断 non-invasive prenatal genetic testing:NIPT に関する議論:

親となる場合、ヒトは「最良の赤ちゃん」を望む。「最良の赤ちゃん」とはよいと取りのみの赤ちゃんと思われ、最良の赤ちゃんを得る手段として親の遺伝子診断、着床前診断、出生前診断による選別が挙げられる。「よい遺伝子とは何か?」という事については優生思想との関連性が強く、現在生存している障害者、疾患者の人権を無視したものであり、容易には容認できない事象でもある。また、最良の赤ちゃんをもうけるための技術革新により、遺伝性疾患や染色体異常による疾患の否定、生殖目的のクローニングによるデザイナーベビーの誕生、救世主ベビーの誕生、ひいては遺伝子改変による寿命延長の操作などがすでに研究レベルでは考案されてきており、いずれも倫理的な論議が今後とも必要な事項であることも確認された。

世界の現状を鑑みると ESHRE PGD Consortium の発表によれば、PGT が行われている疾患のトップ 10 は膿疱性線維症、強直性筋ジストロフィー症、ハンチントン病、βサラセミア、脆弱 X 症候群、脊髄性筋萎縮症、HBB+HLA: β thalassemia/sickle cell anemia +human leucocyte antigen, デュシェンヌ型筋ジストロフィー症、神経線維腫症 1 型、血友病

A型である。神経系を主体に障害する疾患が6疾患を占めていることに脳神経内科医として驚愕した。なお、数年前にハンチントン病友の会における小グループ検討会で、at riskの当事者から挙子にあたり、我が国ではPGTができないので海外で受けることとしたとのお話があり衝撃を受けたが、世界では着床前診断を受ける要因の一つとしてのハンチントン病であることに改めて気づいた。令和2年に同様の1事例が日本産婦人科学会の着床前診断を巡る論議での資料集として公開されており、患者および家族にとって、早期に結論を出す必要のある案件であると認識するに至った。当面は個別性の論議として容認し、普遍的な案件としての論議は今後の課題と思われる。しかしながら、優生思想としての遺伝性疾患の排除、遺伝性疾患患者と障害者の人権との問題、個別性のヒトとしての「最良の赤ちゃん」への基本的欲求との議論は早急な結論が得られる議案とは思えない。

勉強会を開始したところ、ほぼ同時期に日本産婦人科学会（日産婦と略）からPGTに関する委員会が公開された。ほぼ平行してNIPTに関する委員会も行われているが、こちらは日産婦と日本小児科学会、および厚生労働省が主たるメンバーである一方、PGTに関する委員会はほぼ日産婦が占める。委員会の構成として当事者等の関与や関連学会の関与がないため論議に注目したところ、今回の会議により疾患として特にPGT-M: preimplantation genetic test for monogenic/single gene defectに関して「成人前に発症する」という文言が外される可能性が示された。成人に達してから発症する遺伝性疾患や代謝性疾患の多数を診療している脳神経内科にとっては大きな問題であった。班長の容認の元、勉強会で論議し、まず、着床前診断の対象を成人前に発症する疾患のみならず、成人以降に発症する疾患—言い換えれば発症するまでは通常の生活を送ることができる疾患—を包含する場合の問題点を議論した。その結果、①着床

前診断により遺伝子変異が同定された卵を着床前に排除することによる遺伝子の多様性が損なわれる可能性があること、②優性遺伝疾患であっても浸透率が100%であることは少ないこと、③遺伝子変異が確認されても、遺伝子変異のみが発症年齢や疾患重症度を規定するものではないこと、④SNIPの多様性も謝って病的変異と判断される可能性があること、⑤遺伝子診断そのものの技術的問題による誤診もあること、⑥人為的問題による誤診もあること、⑦発症している患者の人権を著しく毀損する、⑧遺伝カウンセリングのあり方、手法のあり方に関する現状でも諸問題があること、さらに、PGT-Mの対象拡大に対応できない、などが抽出できた。さらに、がん遺伝子についてもPGT-Mに加えられるとさらに対象疾患は拡大し、医療現場の混乱が生じることも危惧された。また、脳神経内科はこれらの遺伝性変性疾患の撲滅や症状の軽症化を目的として研究を行ってきており、遺伝子研究の手法や機器の進歩により、21世紀中に様々な疾患のコントロールが可能となることが現実となりつつある。PGT-Mの対象疾患拡大はこれらの優生思想を助長する可能性と共に、医療現場の混乱、医学の進歩を阻止する可能性もあり、日産婦のみの論議は危険とも判断された。よって、別報告書に記載したように班長の容認の元で班会議としてではなく神経学会として日産婦に意見書を提出した。日産婦はあくまで成人前発症の文言を省く事に固執しているように拝察されるが、他学会、マスコミは神経学会の意見書を取り上げ広報していること、他学会からも意見書提出、もしくは神経学会との共同検討などの提案が有り、一定の成果が挙げられたと思われる。以後はこの論点については神経学会として、論議を継続していただき、勉強会はオブザーバーに留まることとなった。

以後、本勉強会は遺伝子関連の様々な事例について議論を継続し、意見を発信していくこととした。

3) PGT-M と今後の precision medicine, preemptive medicine :

遺伝子多型情報を基に個人に適した医療提供を目指す precision medicine および発症前, あるいは症状発現前に治療を開始し発症あるいは症状増悪を阻止する先制医療 preemptive medicine が行われつつある。これらを実現するには個別のゲノム情報を得ることが必須となるが, 個人のゲノム情報を得る手段, 情報の管理, 利用する際の手続きに関する整備は不十分である。次世代シーケンサーにより遺伝情報を得ることは比較的容易となってきた現状を鑑み, ゲノム情報の管理に関する法整備が先ず必要となる。PGT-M により遺伝子変異がみとめられた卵と診断されても, 廃棄ではなく, 変異陽性卵として precision medicine あるいは preemptive medicine により治療され, 未発症のまま生を全うできるような医療体制となっていくことが, ヒトとしての種の保全に有用で可能性もある。

E. 結論

今回の検討を通じて得られた問題点を以下に列挙する。

1. 小児期—特に新生児期～早期幼児期に発症する遺伝性神経疾患で治療法としての遺伝子治療や核酸医療などが開発されている場合には発症間際からの治療が生命予後, 機能予後にとっても有用である。小児慢性特定疾患と難病との診断の整合性は必要であると共に, 治療法がある場合には発症間際もしくは発症前の疾患認定も考慮される必要がある。
2. PGT-M の対象疾患を「成人までに発症する」との文言を省いた場合の問題点について意見書作成の補助を行った。
3. PGT-M の対象疾患を「成人までに発症する」との文言を省いた場合, 現在研究段階にある precision medicine および

preemptive medicine の萌芽が摘み取られる可能性と共に, 医学の進歩, 人類の多様性が失われる可能性がある。

F.健康危険情報：特になし

G.研究発表：別紙参照

H.知的所有権の取得状況（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