

## ゲノム医学研究支援体制の構築に関する研究

●羽田 明 ◆石井 拓磨  
千葉大学大学院医学研究院

### <研究の目的と進め方>

本研究の目的は、ヒトゲノム研究推進のために、どのような研究支援体制が必要であるか、実践をとおして明らかにすることである。

研究対象とする疾患によって、必要とされる支援体制には共通する部分と、固有の部分がある。固有部分の多くは、その疾患頻度に起因する。そのため、本研究では、対象として比較的頻度の高い「脳動脈瘤」と個々には頻度の低い「先天異常」を選んだ。

共通する研究支援項目として、ヒト試料集配システムの構築がある。ヒト試料の匿名化、DNA抽出、場合によってはリンパ球の株化など試料の処理、処理後の複数の研究施設への配送などがあるが、一昨年度、構築したシステムは問題なく稼働している。

脳動脈瘤に関して、正常対照収集および罹患症例、特に家族例収集を目的として試料収集法の検討をおこなった。頻度の高い疾患に関しては、対象人数が多いため、臨床現場などで研究内容を説明し、同意者から研究参加承諾書をいただくインフォームド・コンセントを、臨床現場の医師、看護師が担当する事は時間的に不可能である。その為、改訂されたゲノム指針に記載された、インフォームド・コンセント履行補助者（以下、ゲノムメディカルリサーチコーディネータ、GMRC）の活用が研究推進の鍵となる。一昨年、応用ゲノム内のヒト試料収集が必要な計画班を対象として、養成セミナーを開催した。その経験を基に、到達目標、養成方法、業務内容、制度のあり方などについて検討し複数の学会で共同認定する可能性を検討した。正常対照に関しては、一昨年度より継続して関東地区にある2箇所の脳ドック施設に、3名のGMRC（パートタイムを含む）を派遣し、時間調整をしながら収集を継続する。罹患例収集は、主に関東近辺の脳外科医と共同して進める。最も困難が予想される家系例収集に関して、脳ドック学会の会員医師と情報交換しつつ、会員施設における倫理委員会への研究承認をサポートしながら進める。この調整もGMRCが中心になっておこなう。また、昨年度作成した、研究参加を呼びかけるウェブページへの質問に適切に対応することで、家族例収集の可能性を探る。以上より、①GMRCの有用性を検証する、②脳ドック会員医師との連携方法について検証する、③ウェブページの有用性について検討する、などをおこなう。

一方、頻度の低い疾患（応用ゲノム内のプロジェクトとして高精度ゲノムアレイ応用対象としての先天異常）に関する支援として、一昨年度、全国の臨床遺伝専門医のネットワークづくりを企画した。まず、旭川医大小児科、千葉県こども病院、神奈川こども医療センター、愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科、大阪母子センターの遺伝外来担当者をコアメンバーとした。検査を含むヒト試料収集システム体制の構築をおこない、問題ないことを確認後、広く全国に呼びかける。また、診断不明例を対象とした臨床情報収集および症例検討システムの構築、収集したヒト試料解析に基づく研究成果発表のルール作りなどを検討する。また、貴重なヒト試料を将来にわたって有効に使用するための、バイオバンクを目指した試料保存体制の検討をおこなう。

支援班と協同で、上記課題の実践をとおして安全で有効なシス

テムのあり方をまとめる。また、上記検討課題に対して、海外の状況を調査し、わが国で取り入れる事が適切であるシステムを明らかにする。

### <2007年度の研究の当初計画>

2007年度の計画の要約は以下のとおりである。

- ① 複数学会によるGMRC制度構築と認定の可能性に関する検討
- ② 家系例収集システムの構築に関する検討
- ③ 全国的稀少疾患収集システムの検討
- ④ ウェブアンケートによる海外でのゲノム研究支援状況調査

#### ①GMRC制度の検討

応用ゲノム内の養成セミナー開催の経験を基に、到達目標、制度規則、制度細則の案を検討した。その結果、本特定領域研究終了後も継続する制度とするためには、ヒトゲノム研究関連の複数学会による制度構築が適切と判断した。日本医学会所属の学会から、研究上、ヒト試料解析を使う可能性のある学会を抽出して、日本人類遺伝学会理事長名で、参加を呼びかけた。その結果、委員を出して、制度設計に参加すると表明した学会は10学会となった。その他、16学会が協力学会として登録した。2006年12月11日、第1回GMRC制度委員会を開催した。2007年度中にメールなどによる意見の集約を図る。

また、脳動脈瘤の試料収集をとおして、GMRCの有用性を検証し、果たすべき仕事の内容、責任の所在の明確化、現場での対応などに関して検討する。その経験を基に、GMRC制度を設計する。

#### ②家系例収集システムの検討

脳ドック学会所属の医師と連携しながら、各施設での倫理申請のサポートをおこなう。また、承認後は家系例を中心に、主治医が対象患者にGMRCが連絡することの許可を得た後、GMRCから改めて連絡し、協力が得られる場合は居住地を訪問することとする。訪問時に血縁者にも接触できるよう、できるだけ手を尽くす。

#### ③全国的稀少疾患収集システムの検討

昨年度までに、全国の遺伝外来を担当する臨床遺伝専門医のネットワーク構築がほぼできたので、臨床情報収集および症例検討システムを構築する。遺伝医療現場でどのような仕組みが、研究参加者および家族、臨床の医師、ゲノムアレイ解析を担当する研究者の3者が納得するシステムとなるか検討する。ウェブ上での情報共有システムの可能性についても検討する。

#### ④海外でのゲノム研究支援状況調査

海外で行われているゲノム研究および遺伝要因を視野においたコホート研究を、文献やホームページで調査し、ウェブ上でのアンケート調査をおこなう。昨年度も行ったが、対象選択に偏りがあり、2007年度に改めて調査をおこなう。

### <2007年度の成果>

各項目にわけて成果を記載する。

- ① GMRC 制度の検討
- ② 家系例収集システムの構築に関する検討
- ③ 全国的稀少疾患収集システムの検討
- ④ 海外でのゲノム研究支援状況調査

① GMRC制度の検討

複数学会による GMRC 制度を構築し、共同で運営しながら、認定を進めていくという方針の下に、メールなどで意見の集約を図った。しかし、学会により目指す方向が大きく異なり、無理に集約すれば、所期の目的を達成できない可能性が高いと判断せざるを得ない状況となった。その経過で、離脱する学会もあった。その後、全国規模でヒトゲノム研究を進めている研究者が多く所属する日本人類遺伝学会理事会で状況を検討した結果、単独で制度設計をおこない、その方針に同意する学会は協力学会として名を連ねることが、合意された。また、現在、各プロジェクト下で、インフォームド・コンセント履行補助業務を既におこなっているコーディネータを、暫定制度として早急に認定する事とした。コーディネータ自身のアンケート調査も実施したので、参考にして 2008 年度早期の認定作業に向け、準備を急いでいる。

②家系例収集システムの構築に関する検討

脳ドック学会会員の施設に脳動脈瘤の家系例収集に関して協力要請をおこない、ヒト試料収集に努めた。各施設倫理委員会での申請支援を千葉大学の GMRC が担当した。承認後、家族例の報告と主治医から家族への連絡が行われた。家族の許可のあった例に対して、GMRC が直接、連絡し、訪問の日程調整を行った。居住地の近くに血縁者が住んでいる場合は、効率よく研究説明できるよう調整した。以上のような手順で、青森県、栃木県、大阪府、九州、四国などへの GMRC 派遣をおこなった。また、家系例の情報をより正確にし、かつ広げるため、MRA 検査の補助を一部で行った。以上の努力により、これまで収集した試料数は概略、以下のとおりである。まず、正常対照（脳ドックで脳動脈瘤がなかった）800 例程度、脳動脈瘤症例（孤発例）300 名程度、同胞対 10 組程度、親子例、同胞発症例の片方などを併せ、26 例ほどであった。また、2-3 世代に渡って発症している家系は合計 5 家系である。家系のメンバーからもできる範囲で協力を得ている。

一方、ウェブ上に質問ボックスと研究協力のお願いのページを設けているが、これまでの総質問数は 30 弱であった。その中で研究に参加していただける方もいた。それをきっかけに脳動脈瘤が見つかった方、家系例収集に協力をいただいた方もあった。

③全国的稀少疾患収集システムの検討

コアメンバーの施設で、症例の収集システム検証をおこない、特に問題がないことを確認したため、他の施設に呼びかけた。その結果、国立成育医療センター、北海道大学小児科、琉球大学小児科、熊本大学小児科、東京通信病院、北里大学遺伝子診療部、東京都立清瀬小児病院が新たに参加した。また、倫理審査申請中であるが、承認後、参加する予定は、広島大学と神戸大学である。学会開催時などを利用して、何度か会議を開催した。東京医科歯科大学で、全ゲノムを対象とした高精度ゲノムアレイとは別に、既知の隣接遺伝子症候群、各染色体のテロメア部分をカバーする Genome Disorder Array(GDA) が作成された。バージョンアップ作業により、新しいバージョンが提供される予定である。これらは医科歯科での別予算で準備されている。各施設からの試料提供者へは GDA 解析の結果は数ヶ月以内に返すことで、協力を得る仕組みとしている。全ゲノムを対象としたアレイ解析は、参加施設による投票で、高得点を得た者を優先的に解析するシステムをとった。その結果、これまでに 200 例程度の症例を GDA で解析し、既知の疾患 8 例、サブテロメア部分の異常が 20 例以上検出できた。10% 程度の検出率は、欧米の同様の試みでもほぼ同程度であり、検出力が良好であることが明らかとなった。

また、何度も会議を開くには、時間と資金がかかるため、ウェブ上での臨床情報共有システムの開発もすすめて、そのプロトタイプを作ったが、その有用性は現在、検討中である。

④海外でのゲノム研究支援状況の調査

昨年度、ウェブ上でのアンケート調査をおこなったが、対象に偏りがあることから、再度、新しい基準を設けて対象の抽出作業を行った。50 施設からの回答を得ることを目指して現在、進めている。目標数を回収後、内容をまとめる予定である。

<国内外での成果の位置づけ>

海外で GMRC 制度などを構築している国は調べた限りではない。欧米では家族会など当事者団体が積極的に医学研究に参与しているが、わが国では税制上の問題もあり、大きく状況が異なる。我々は、わが国では、必要な制度であると考えている。また、医療保険制度の異なる米国では、ゲノムアレイ検査を認めている保険に加入している場合は費用が支払われている。これも大きく異なる点で、わが国独自の体制を構築する必要がある。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

ヒト試料集配システムに関しては、「先天異常」集配が最も複雑な流れになるが、順調に推移している。しかし、全症例のリンパ球株化、細胞培養、DNA 抽出、GDA 解析が必要であるが、支援班の予算を遺伝子タイピングに大幅に移したため、GDA 解析費用の支出は不可能となり、今年度は医科歯科の他の予算で実施した。システム自体は順調に機能し、遺伝医療専門施設のネットワーク化は実現した。しかし、このまま、わが国の医療制度下で定着する為には、費用を誰が負担するかなど多くの解決すべき問題が残っている。

GMRC に関して、養成した人材が、既に現場で働いているが、特に家系例収集では成功要因となっている。しかし、全国的に幅広く収集するためには、全国の GMRC のネットワーク構築などが必要であると思われる。複数学会による認定制度構築は、実施主体があいまいになり、費用負担発生、制度改善の迅速性を担保する必要があるなどから、困難であることがわかった。

<今後の課題>

「脳動脈瘤」家系例の収集では、GMRC の活用もあって、徐々に広がっているが、当初、想定したほどの早さではない。少ない人数でいかに早く収集数をのぼせるかは課題である。また、ヒト試料収集数を最大化するためもあり、対象としたヒト試料は頬粘膜擦過物とした。しかし、急速に実用化した Genome-wide association study を実施するには、遺伝子増幅したこともあり、質の面で基準を達成していないことが最近わかった。その為、疾患群に関しては、唾液あるいは血液を対象とし収集に変更し、収集を開始した。

「先天異常」収集では、高精度ゲノムアレイ解析の資金的、時間的処理能力に限界があるため、研究結果を出すための症例選択が必要である。また、投入する研究費に見合うだけの実績は出ると思われるが、染色体検査を補完する検査法となるには、まだ、越えなければならない障壁が多い。

研究参加者が GMRC から説明されることをどの様に受け止めているかを知ることは、この制度を設計する上でも必要不可欠である。来年度は実施したい。

<公表リスト>

<http://www.genome-sci.jp/kumomaku/>

## ゲノム医学研究支援委員会

●羽田 明<sup>1)</sup> ◆武田 雅俊<sup>2)</sup> ◆春日 雅人<sup>3)</sup> ◆岡崎 祐士<sup>4)</sup> ◆井ノ上 逸朗<sup>5)</sup> ◆辻 省次<sup>6)</sup>

1) 千葉大学大学院医学研究院 2) 大阪大学大学院医学研究科 3) 神戸大学大学院医学研究科 4) 三重大学医学部  
5) 東海大学医学部 6) 東京大学大学院医学系研究科

### <目的>

応用ゲノム C05 の「ゲノム医学研究支援体制の構築に関する研究」の解析に基づき、応用ゲノム内の研究項目 C01「ゲノム情報を基盤とした疾患遺伝子の探索・検証と医療への応用」、C02「臨床データとゲノム情報の統合を基礎とした疾患のシステムの理解と医療への応用」において研究成果を出すためにヒト試料収集が重要となる研究の支援を実施することが主要な目的である。具体的な対象疾患は糖尿病、パニック障害、脳動脈瘤、アルツハイマー病など、比較的頻度の高い疾患と、多系統萎縮症をはじめとする神経疾患、遺伝外来受診者を対象とした先天異常など、個々には頻度の低い疾患群である。必要とされる支援体制には共通する部分と、固有の部分がある。固有部分の多くは、その疾患頻度に起因する。

また、成果を出すために、試料収集支援中心から、タイピング支援など実際の解析が必要となってきた。そこで、タイピング支援の妥当性を検討しながら、支援を実施する。

### <2007 年度の活動方針>

一昨年度、構築したヒト試料収集システムを活用して、試料収集を進める支援を引き続きおこなう。試料収集は順調に進んでいる。支援金額も、費用対効果を勘案して、成果ベースで支援内容をコントロールする事を試みる。

「インフォームド・コンセント履行補助者」をゲノム・メディカルリサーチコーディネーター (GMRC) と名付け、永続的な制度設計構築を目指して支援をおこなう。

微細ゲノム異常の全国ネットワーク構築と試料収集支援を考えていたが、タイピング支援を拡充するため、病院からの試料回収、DNA 抽出と株化、その配送のみの支援とした。情報共有化を目指したウェブ上での診断支援システム構築支援も中止とした。

他の症例収集支援も、妥当性を検討しながら支援する。

### <2007 年度の成果>

構築したヒト試料収集システムは順調に稼働している。匿名化などでの問題も発生していない。検査会社との連携もスムーズに進んでいる。臨床医、研究者の満足度も高いと思われる。収集したヒト試料は検査会社で DNA 抽出、必要とされる場合は、株化をおこなう。その後、解析研究機関へ配送する。

最も大きな支援は遺伝子タイピングである。アフィメトリックス社のキットによる全ゲノム SNP タイピング (GWAS: genome-wide association study) 支援を消耗品購入という形で実行した。

まず、既に症例数が GWAS に対応できるレベルに達しているアルツハイマー病の解析を優先的に支援した。また、パニック障害解析支援も現在、計画している。

比較的頻度の高い疾患においては、GMRC の活用が研究推進の

鍵となる。しかし、今年度は複数学会の調整に時間がかかり、最終的に、単独学会での認定制度を目指すことになった。従って養成講習会は開催されず、実質的な支援はおこなっていない。

高精度ゲノムアレイ応用対象としての「先天異常」症例収集に関する支援として、専門外来を担当する医師の全国的なネットワーク構築、診断不明例を対象とした症例検討システムの構築が完成した。うまく機能すれば世界的な研究成果が出る可能性が高い。

以上、試料収集支援を減少して、タイピング支援を拡充するという方針に基づいて進めた。成果を期待したい。