

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疾患として「脳動脈瘤」を当初の対象とするが、さらに養成した人材と方法を使って次の疾患として「気管支喘息」を加え、その有用性を確認することとした。一方、個々には頻度の低い疾患として「先天性多発奇形(MCA)／精神発達遅滞(MR)」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、初年度、構築したシステムはこれまで問題なく稼働している。

脳動脈瘤に関して、当初、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い、収集試料数も当初の予定通り進んだ。しかし、ヒトゲノム研究の解析手法が、全ゲノムを対象とした連鎖解析あるいは候補遺伝子の症例対照研究であった当初より、全ゲノムを対象としたGWAS (genome-wide association study) に大きく舵が切れ、その信頼性が増したこともあって、家系例収集の相対的価値が低下した。また、当初であれば全ゲノム増幅を利用すれば少量のゲノムDNAで充分、対応できると考えられていたが、症例群、対照群ともに、頬粘膜擦過試料由来のDNA採取で充分と判断し、広くヒト試料収集を進めてきた。しかし、最近になってこの方法で抽出したDNAではGWAS解析には不適であると判明した。我々が構築したシステムは、採血などの侵襲的手法は基本的には使えないため、ヒト試料採取を頬粘膜擦過から唾液収集に変更し、課題をあわせて検討した。

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。2005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。しかし、その後の検討により学会ごとの意向が異なるため、運営が難しいことが明らかとなった。そこで、単一学会での制度設計のもとに恒久的な制度とし、その後他学会の参加を求めることに方針を変更した。

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MCA/MR）に関する支援と

して、研究初年度より、全国の臨床遺伝専門医のネットワークづくりを構築してきた。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、全国規模の検査を含むヒト試料収集システム体制の構築をおこなった。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。

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。

＜2008年度の研究の当初計画＞

2008年度の計画の要約は以下のとおりである。

- ① 単一学会によるGMRC制度構築と認定の実施と他の学会への参加呼びかけの検討
- ② DNA抽出試料としての唾液収集の検討
- ③ 構築した全国的稀少疾患収集システムの評価
- 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のまとめ

①GMRC制度の検討

2005年の応用ゲノム内の養成セミナー開催の経験を基に、これまで日本医学会所属の学会に呼びかけ複数学会による制度構築をめざしてきたが、各学会の意向の相違から、まとめることは無理であると判断した。そこで、単一学会（具体的には日本人類遺伝学会）で制度を構築し、恒久制度とした後、他の学会の参加を求める方針とした。この方針に基づき、これまでに実績のある人材の暫定制度による認定、引きつづき、恒久制度による認定を2008年度中に実施する計画をたてた。また、同時に到達目標、制度規則、制度細則の案を検討する。他の学会への参加呼びかけとして、日本疫学会との話し合いを始める。

②DNA抽出試料としての唾液収集の検討

前項で述べたように、頬粘膜擦過でのDNA抽出ではGWAS解析が困難であることが明らかになったため、非侵襲的であり、かつ質、量ともに充分である唾液収集に切り替えた。この手法であれば、これまで活用してきたGMRCもほぼ同じ手順で試料収集ができると考えたが、実践により、問題点の抽出をおこなう。

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。解析は井本らが開発した既知のゲノム異常とサブテロメア異常をスクリーニングするGDアレイ (genome disorder array) と高密度BACアレイをおこなう。提出試料全例にGDアレイ解析をおこない、解析結果を試料提供者へ返却するとともに、コアメンバーの話し合いにより、一部症例を高密度BACアレイで解析する手法をとる。

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。2006年度から始めたが、対象選択に偏りがあり、2007年度にも改めて調査をおこなった。その結果を2008年度中に論文にまとめる。

< 2008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 DNA 抽出試料としての唾液収集の検討
- 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

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、その後、連携する学会を募る事が合意された。その決定を基に、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、書類審査により暫定制度として早急に認定し、引きつづき、講習会と筆記試験により恒久制度の認定とすることとした。暫定制度の期限は2011年3月31日、恒久制度は5年間で有効と決めた。

暫定制度は2008年8月31日を締め切りとして受け付けたところ、161名の応募があった。申請時に原則として100例以上の経験者をシニア GMRC とし、それ以下の経験者（但し10例以上は必須）を GMRC とした。応募者の内訳はシニア GMRC が109名、GMRC が52名であった。認定証は顔写真付きのプラスチックカードとし、実際の現場で提示できるようにした。

恒久制度の講習会と認定試験は2008年12月13日に実施した。講習会の講義は、研究方法論、研究倫理の基礎、心理とコミュニケーション、ゲノム医学研究の現状と展望を内容とし、講義ファイルは事前に配布、講義終了後に認定試験を実施した。認定試験の受験者は合計83名であり、採点の結果、5名を不合格とした。

現在、到達目標などの最終的な検討、更新のためのポイント制度、日本疫学会との連携について作業を進めている。

② DNA 抽出試料としての唾液収集の検討

唾液収集には、DNAgenotek 社の ORAGENE-DNA キットを採用した。唾液が出にくい協力者もいたが、特に大きな問題はなく、順調に収集がすすんだ。脳動脈瘤に関しては7施設から合計200例以上の収集が可能であった。DNAの質および量も問題がなく、GWAS 解析にも利用可能であった。脳動脈瘤のヒト試料収集に加え、2008年11月より、気管支喘息症例の試料収集を始めた。2名の GMRC を中心に2ヶ月で300例収集をめざしたが、現在までに260例以上の協力が得られた。GMRC を活用した試料収集システムの有用性が示されたと思われる。

欠点としてはキットが高価であることが挙げられる。一部は自宅に持ち帰って家族の試料採取にも使用し、送付を依頼したが、数例で不十分な採取量、内容物のもれなどがあった。これらは再度、依頼することで解決した。

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、東京都清瀬小児病院が参加した。学会開催時などを利用して、何度か会議を開催した。バージョンアップされた GD アレイの有用性も検討されている。参加施設での検討、検査体制の確立への取り組みにより、GD アレイは従来の染色体検査を補完する検査

としてすでに実用化レベルに達していると判断している。異常の検出力も諸外国のデータと比べてほぼ同程度であり、検査の質も良好であることがわかった。

④ 海外でのゲノム研究支援状況の調査

2006年度のウェブ上でのアンケート調査の結果、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い、2007年度に再度、アンケート調査を実施した。50施設からの回答を得ることを目指して、繰り返しての依頼などの結果、19ヶ国からの合計53の回答を得ることができた。その結果、以下のような事が明らかとなった。

- ① 病院でのインフォームド・コンセントは医師が中心に行っているが、自宅に訪問する場合は多くの場合、研究コーディネータが実施している。
- ② ほとんどの研究ではコーディネータと守秘義務契約を交わしている。
- ③ 研究コーディネータを対象とする講習会や認定を行っているのは研究の60%程度であった。
- ④ ほとんどの研究において、ヒト試料として選ばれたのは末梢血であり、他の非侵襲的方法は一部のみであった。

以上の結果は現在、投稿中である。

< 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。わが国では他国と比し、病院での医師を初めとする医療スタッフは極めて忙しく、わが国で研究協力を得るには GMRC の活用が必須であると思われる。

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保険から支払われている。これも大きく異なる点で、GD アレイを一般検査として使う場合、保健収載が認められないとかなり高額となることは避けられない。有用な検査であることが明らかとなったのでわが国では保健収載を求めていくべきであると思われる。

< 達成できなかったこと、予想外の困難、その理由 >

GMRC 制度の構築は、ほぼ当初の計画通り、達成することができた。今後、到達目標など検討することは多く残っている。来年度にかけて確立したい。

MCA/MR 症例の収集は順調に進んだが、臨床情報の共有などをウェブ上で共有し、実際の会議なしでも進むようにしたかったが、この点は初期の目的通りとはいかなかった。個人情報の共有にリスクもあり、参加者間での考え方の違いも1つの原因であると思われる。

< 今後の課題 >

GD アレイの有用性は明らかとなったが、実際の臨床検査として実用化する場合は、やはり価格が問題となると思われる。今後、実用化の可能性を探る検討が必要になると思われる。

GMRC に関して、計画していたことはほぼ達成できた。しかし、全国的に幅広く収集するためには、GMRC の全国ネットワーク構築などが必要であると思われる。今後、恒久制度として存続するためには、さらに詳細な検討が必要であると思われる。

< 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¹⁾ ◆武田 雅俊²⁾ ◆春日 雅人³⁾ ◆岡崎 祐士⁴⁾ ◆井ノ上 逸朗⁵⁾ ◆辻 省次⁶⁾

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、当初は試料収集支援中心であったが、成果を出すために急速に普及してきたゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) 支援が主要な課題となった。その為、実際のタイピングのための消耗品供給などが支援の中心となってきた。限られた資源を、どの研究テーマを優先的に振り向けるかなどの検討が重要となった。

<2008 年度の活動方針>

当初、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、各プロジェクトで雇用する費用を割りあてていたが、解析中心に移行するために、人件費を削減した。不足分は各班で調達することになった。永続的な制度設計構築を目指して支援をおこなう計画であったが、日本人類遺伝学会が中心となって制度設計、運用を進めることとなり、そのための支援班からの支援は行わないこととした。

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、病院からの試料収集、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する。

他の症例収集支援も、妥当性を検討しながら支援する。

<2008 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、多系統萎縮症、パニック障害などの解析支援をすすめた。

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のが計画研究により明らかとなった。しかし、日本人類遺伝学会が中心となって整備を進めることとなったため、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。既知の疾患とサブテロメア異常をスクリーニングする GD アレイ (genome disorder array) は染色体検査を補完する検査として有用であることが明らかとなった。

以上、支援委員会の活動を、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。