

ゲノム医学研究成果の医療への応用に関する研究

●福嶋 義光¹⁾ ◆櫻井 晃洋¹⁾ ◆涌井 敬子¹⁾ ◆玉井 真理子¹⁾ ◆丸山 英二²⁾
◆小杉 眞司³⁾ ◆沼部 博直³⁾

1) 信州大学医学部 2) 神戸大学大学院法学研究科 3) 京都大学大学院医学研究科

<研究の目的と進め方>

ゲノム医学研究は新しい治療法の開発や診断法の開発を導き、多くの病気の苦痛を除去するのに役立つと期待されるが、ゲノム情報は生涯変化せず、血縁者にも影響を与える可能性があり、多因子疾患の場合には確率的であいまいな情報であるために、実際の医療に応用するためには、検討しておくべき事柄も多い。本研究ではこれらの問題の解決の一助となるべく下記の4つの課題について検討を進めている。

課題1) すでに行われている遺伝子診療の事例を基にゲノム情報を医療として個人の健康管理に役立てる際に生じうる課題を整理し、我国の文化的背景に適した遺伝子診療のあり方を提案する。

課題2) 多因子疾患についての疾患感受性(易罹患性)に関係する遺伝子多型情報について、C01およびC02の研究者と連携を取りながら、臨床的有用性についての総合的検討を行う。

課題3) ゲノム科学研究の社会への影響を明らかにするために、ゲノム科学研究に関連する課題を整理し、それを基に専門の異なる多くの識者間で共通認識をもてる部分を蓄積する。

課題4) 多様な価値観を許容しつつ冷静な討論を進め、社会的合意形成を図る方法を考案する。

<2007年度の研究の当初計画>

課題1) ゲノム時代の遺伝子診療のあり方に関する研究

昨年度の調査により、明らかになった遺伝子診療の問題点〔①遺伝学的検査についての問題〔目的の明確化(診療か研究か)、方法・限界、実施施設、費用、有用性の評価〕、②遺伝カウンセリングについての問題〔必要性・内容、担当者の要件、費用〕、③フォローアップの方法についての問題〔誰がいつまで〕、④遺伝情報の管理についての問題〔診療録記載、保管場所・保管期間、個人情報保護の方法〕、⑤血縁者間での遺伝情報の共有についての問題〔情報提供のプロセス〕、⑥社会的コンセンサスについての問題〔倫理委員会との関係、等〕をさらに深く掘り下げ、我国の文化的背景に適した遺伝子診療のあり方を提案する。

課題2) 多因子疾患の疾患感受性ゲノム情報の臨床的有用性についての評価に関する研究

多因子疾患の易罹病性検査の臨床的有用性(Clinical Utility)の評価法については ①診断精度、②治療選択の際の有用性、③治療効果の向上、④死亡率の低下またはQOLの向上、の4段階があるが、遺伝学的検査の臨床への導入に際しては第二段階まで、根拠が示されればよいと考えるのが一般的である。多因子疾患の易罹病性検査にあてはめると、①陽性的中率などの診断精度を示すデータ、②遺伝子型別の適切な介入方法の存在、③その介入方法の実行可能性、④他の医療情報では得られない遺伝子型情報の有用性、の4点について根拠を示すことである。昨年度、C01・C02の研究者に、これらの考え方を示し、概ね賛同が得られたので、今年度はその具体的な方法について検討する。

課題3) 4) ゲノム科学研究の社会への影響に関する包括的研究
①ゲノム科学研究の社会への影響についてのわが国における課題と取組み、および我が国の政策立案に有用と考えられるユネス

コ、WHO、HUGO、CIOMSなどの国際機関による、指針、条約、宣言、および諸外国の法律、政策について調査し、検索しやすい資料集を作成するとともに、本研究班のホームページ<<http://gc.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/g4c05/>>を利用し、共通認識基盤の形成を目的とした情報提供と意見交換の活動を開始する。平成19年度は3省指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の見直しおよび「薬理遺伝学」についての問題を取り上げる。

②昨年度までに、本研究班の成果公開ならびに班員・研究協力者が意見交換を行う場としてのホームページ<<http://gc.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/g4c05/>>を構築したので、ゲノム科学研究の進展とともに生じてくる問題について本システムを用いて討論を深める、その上で、多様な価値観を尊重し、共通認識をもてる部分を蓄積する。

<2007年度の成果>

1) 多様な要素が混在する遺伝子診療を多面的に解析するため、遺伝子診療類型化シートを作成し、2005年度と2006年度に信州大学と京都大学の遺伝子診療部に初診した方全例を入力した。2005年度の信州大学遺伝子診療部の初診は118例であり、そのうち70%以上は他施設から紹介されて受診した方だった。遺伝カウンセリング(GC)分類は小児期GCが35%、出生前GCが13%、成人期GCが52%〔神経疾患15%、家族性腫瘍8%を含む〕であった。対象疾患としては、神経筋疾患19%、染色体異常15%、骨結合織疾患9%、皮膚疾患9%、家族性腫瘍8%、代謝疾患5%、血液凝固疾患5%、奇形症候群3%などが多かった。クライアントの心配の対象は本人42%、未成年の子ども37%、将来の子ども21%、胎児17%などが多かった。GCの相談内容としては、疾患の説明72%、遺伝的リスク45%、遺伝学的検査39%、健康管理の方法33%などが主なものであった。遺伝学的検査は50例について行なわれその目的は確定診断62%、出生前診断20%、保因者診断12%、発症前診断10%であった。遺伝学的検査の方法は、DNA検査44%、末梢血染色体検査38%、羊水染色体検査22%、遺伝生化学検査6%であった。遺伝学的検査の費用負担は保険診療34%、自費診療26%、無料38%(検査委託した大学で負担24%、遺伝子診療部で負担14%)であった。これらの遺伝子診療の内容については、全例カンファレンスで検討した。カンファレンスには、臨床遺伝専門医、専任看護師、臨床心理士、遺伝医学研究者、GCコース大学院生など毎回7~20名が出席し、診療内容、心理社会的側面、倫理的側面について検討を行なった。遺伝子診療の類型化の試みは遺伝子診療の多様性を明らかにし、ゲノム時代の遺伝子診療のあり方を考察する際、極めて有用であることを明らかにした。

2) 遺伝学的検査の臨床の場への導入に際しては、ACCE (Analytical Validity, Clinical Validity, Clinical Utility, and Ethical Legal and Social Implications) を考慮すべきである。OECD guidelines for quality assurance in genetic testingが2007/5/10に発表された。遺伝学的検査の検体や情報が日常的に

国境を超える状況があるため、情報管理を含めた幅広い意味での quality assuranceが必要ということで検討されたものである。すなわち、これは単に検査の精度（分析的妥当性）だけを対象としているのではなく、臨床的有用性を含むACCEすべての評価についても包含されており、課題2)が対象としている課題そのものであるといえる。ガイドラインの内容及びその背景について分析し、現在、日本の実情に即したガイドラインを提唱するための作業を行った。

3-1) 本年度は、本研究班が、ゲノム医学に関して、はてなソーシャルブックマーク上に構築していた、ユネスコ、WHO、HUGO、CIOMS、CE、EUなどの国際機関による指針、条約、宣言、および諸外国の法令、指針、報告書、声明などの資料について、項目を列挙するとともに、資料自体へリンクを張り、かつ、その特徴を示すタグを付したデータベースを、全項目についてリンクの有効性を確認した後に、京都大学の本研究班のホームページに移植した。また、収載項目も着実に増やすよう努力しており、今後、ゲノム関係の社会的問題についての資料を網羅するデータベースに充実させたい。また、資料の解説・翻訳も、徐々に進めており、本年度は、欧州評議会（Council of Europe）・議員会議「医療目的での遺伝子検査に関する人権と生物医学条約付属議定書（草案）」と、イギリス政府・イギリス保険業協会（Association of British Insurers）「遺伝と保険に関するモラトリアム協定（2005年3月18日）」、遺伝と保険に関する委員会（Genetics and Insurance Committee）「ハンチントン病に関する決定」を追加することができた。後者は、わが国でも良く言及されるが正確な紹介が乏しかった生命保険・障害保険の加入における遺伝子検査受検義務・結果告知義務に関するイギリスの実務の根拠となる資料を翻訳したものである。

3-2) ゲノム情報の医療／非医療領域での利用の相互乗り入れの可能性を視野に入れて、海外資料の翻訳（『科学捜査における生体試料の使用：倫理的課題』（原題：The forensic use of bioinformation：ethical issues,2007）（http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/The_forensic_use_of_bioinformation_-_Executive_Summary.pdfで閲覧可）と研究会活動（「Casey判決とフェミニズム理論」、「ひとのいのちのはじまりと遺伝子技術」、「非配偶者間人工生殖における『遺伝』の視点」、「臨床遺伝学のレクチャー」、「フェミニズムと遺伝子操作」、「アメリカ遺伝子差別規制の動向～連邦法制定の動きを中心に」、「続・フェミニズムと遺伝子操作」、「アメリカ合衆国における倫理委員会の諸モデル」）を行った。

4) 昨年度構築した、本研究班のHP <<http://gc.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/g4c05/>> に年度ごとの成果報告、報告書内からのゲノム科学研究の社会への影響に関する国内外の資料へのリンク、および班員が情報共有するための研究資料集（班員限定公開）を掲載するとともに、班員の議論・意見交換用の掲示板を設けた。この掲示板を用いることにより、時間をかけたWeb上の討論が、参加者がインターネットにアクセス出来る環境にいる限り可能となった。各掲示板には管理者を設け、それぞれの掲示板の討論内容が散漫にならないよう注意を払ってもらい、集中的な議論を行う予定である。

<国内外での成果の位置づけ>

欧米においては、ゲノム研究の3-5%が倫理的・法的・社会的問題の研究に費やされ、種々のガイドラインの制定、社会啓発、教育活動などに大きな成果をあげている。社会との接点に関しては各国固有の文化的背景、社会的背景を考慮する必要がある。特に医療にゲノム情報を応用していく際にはわが国の医療環境を考慮にいれた解決策を講じる必要があり、本研究班の果たすべき役

割は極めて大きい。ゲノム研究成果を臨床応用する際のACCE評価法については、OECD、EuroGen、HuGENetからも提案されており、本研究班が目指すものと方向性は一致している。

ゲノム医学に関する、ユネスコ、WHO、HUGO、CIOMS、CE、EUなどの国際機関による指針、条約、宣言、および諸外国の法令、指針、報告書、声明などの資料について、網羅的に収集・解説するデータベースは未だ無いと思われる。しかし、ゲノム医学の社会的問題を検討するためには、そのようなデータベースは不可欠であると思われるので、その必要性を満たすものと位置づけることができる。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

類型化では、2006年度の解析、およびフォローアップの入力方法の検討が必要である。データベースに収めた資料のうち、できるだけ多くのものについて、解説を付したり翻訳をしたりすることを課題としてきたが、本年度なしえたのは、重要な資料ではあるが、2分野の3資料にとどまった。その原因は、非常に時間のかかる仕事であるのに十分なマンパワーを用意できなかったことに求められるが、次年度以降、研究協力者の数を増やして、解説・翻訳付き資料の割合が少しでも多くなるように努力したい。

<今後の課題>

先進諸国の動向を参考に、遺伝カウンセリングの方法、多因子疾患の疾患感受性（易罹患性）遺伝子多型の有用性の評価方法など、わが国で実現可能な具体的な対応策を考案する必要がある。

本データベースを利用し、そこに収められた資料について突っ込んだ検討を行う議論の場を設けたり、研究を実施したりするよう努力したい。

<成果公表リスト>

1)論文／プロシーディング（査読付きのものに限る）

0801261632 The International HapMap Consortium (composed of 72 institutes, including Fukushima Y): A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 449:851-861, 2007

0801261637 Yoshida K, Wada T, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y: Nation wide survey on predictive genetic testing for late-onset, incurable neurological diseases in Japan. *J Hum Genet* 52:675-679, 2007

0801261640 Sakurai A, Katai M, Yamashita K, Mori J, Fukushima Y, Hashizume K: Long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine Journal* 54: 295-302, 2007

0801261646 Kosho T, Takahashi J, Momose T, Nakamura A, Sakurai A, Wada T, Yoshida K, Wakui K, Suzuki T, Kasuga K, Nishimura G, Kato H, Fukushima Y.: Mandibuloacral dysplasia and a novel LMNA mutation in a woman with severe progressive skeletal changes. *Am J Med Genet* 43A: 2598-2603, 2007

0801261649 Rotimi C, Leppert M, Fukushima Y (他16名,10番目). The International HapMap Consortium, Community engagement and informed consent in the International HapMap project. *Community Genet.* 10:186-98,2007

2)データベース／ソフトウェア

0702102043 「ゲノム医学研究成果の医療への応用に関する研究」班HP <<http://gc.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/g4c05/>>

3) 著書

0801261655 福嶋義光, 玉井真理子 (編), 遺伝医療と倫理・法・社会, pp. 1-215, メディカルドゥ, 東京, 2007.