

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、また多因子疾患の場合には確率的で不確実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3つの課題について検討を進めている。

課題1) 現在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) 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。また、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。

課題3) 遺伝学的検査の臨床的有用性の評価方法および実施方法について総合的検討を行う。

<2008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

H19年度までに作成した遺伝子診療の類型化のためのデータシートを用いて、信州大学と京都大学の遺伝子診療部受診者のデータの入力を継続する。H19年度までに明らかにし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〕を中心に、年次変化および施設間の相違を明らかにする。

課題2) ゲノム科学研究の社会への影響に関する包括的研究

従前に引き続いて、国際機関、諸外国の政府機関、学会などから出されている遺伝医学研究、遺伝子診療・検査に関する法律、指針、声明、勧告、報告書などを収集・整理し、使いやすい形でその概要を提供するデータベースの整備を進める。これまでに調査された成果をデータベースに取り込むことを進めるとともに、できる限り多くの国々・組織の新たな資料を追加する。

ゲノム医学研究成果の医療への応用に関する研究会を開催すること、およびインターネット会議システムを用いてゲノム科学研究の社会への影響について意見交換を行うことにより、ゲノム科学研究の進展とともに生じてくる問題（遺伝子診断ビジネス、研究と診療のはざま、など）について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。

課題3) 多因子疾患の疾患感受性ゲノム情報の臨床的有用性の評価に関する研究

H19年度までに、多因子疾患の遺伝学的検査の臨床の場合への導入に際しては、ACCE（分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理社会的問題）を考慮すべきであり、その中で、臨床的有用性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、臨床への導入に際しては①の診断精度と②の治療選択の際の有用性についての根拠が示されればよいことを示したので、診療に応用されようとしている具体的ゲノム情報例について、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の観点から評価を試みる。さらにその評価法が適切であるかどうかについて検討する。

<2008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、信州大学と京都大学の遺伝子診療部受診者の情報を入力し分析した。

信州大学の遺伝子診療部を受診した263例を解析し、以下の結果を得た。臨床遺伝外来の来談者の心配は、いずれの疾患領域でも半数以上が次世代（子ども、胎児、将来の子ども）であった。一方、神経・筋疾患や家族性腫瘍、骨結合組織疾患ではクライエント自身が心配の対象となる場合が多かった。受診目的は妊娠関連を除いて確定診断が最も多く、発症前診断の9割は神経・筋疾患と家族性腫瘍であった。また、遺伝学的検査が実施されたのちに遺伝子診療部を受診する事例も約4割に見られた。臨床遺伝外来は、多岐にわたる多数の疾患が対象となっており、稀な疾患も多い。遺伝学検査は確定診断を目的に実施されることが多いが、染色体検査を除くと7割が大学や研究機関で実施されている。

京都大学においても遺伝子診療部を受診した178件のデータを解析し、以下の結果を得た。疾患分類の比率は、神経筋疾患が約40%と最も多く、次いで家族性腫瘍16%、染色体異常14%であった。述べ回数は神経筋疾患が多く、家族性腫瘍では再診が多い。来談回数は平均では1.34回であるが、家族性腫瘍では2.2回と他の疾患より多い傾向がある。所要時間は60-90分程度の相談が多く、疾患領域による大きな違いはない。来談の経緯は医師からの紹介が55%であり、続いてHPを見て自ら受診する者が多い。来談パターンを、来談者・心配の対象者・カルテ主で分類したところ、4つのパターンに分かれることがわかった。このパターンは、遺伝カウンセリングに特有のものである。来談者が複数であったり、心配の対象者が来談者と異なっているケースが多いことから、相談の対象も来談者だけではなく家族に及ぶ。さらに同伴者が加わることで、遺伝カウンセリングは構造的にもより複雑になっている。来談人数は全体では平均1.82人であるが、家族性腫瘍では少なく、先天奇形症候群や染色体異常などの小児疾患では多い傾向にあった。最初の相談内容としては、「疾患の遺伝性」「遺伝学的検査」が多いが、疾患領域別に違いがある。

以上より、類型化記録シートを用いることにより、客観的な遺伝医療の把握が可能となった。臨床遺伝医療の特有の課題として、家系を単位とした診療（診療録記載を含めて）が必要であり、過去・現在・未来の長期間にわたる来談者家系への適切な対応策が必要であることが確認された。このためにも、遺伝外来記録を目的としたフォーマットを整えることは今後の課題の一つである。

2-1) データベースの整備を継続するとともに、①合衆国議会が制定したGenetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA)の抄訳、および、②合衆国厚生省のSecretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society, U.S.

System of Oversight of Genetic Testing (April 2008)のexecutive summaryの邦訳を行い、さらに、③個人の全ゲノム解析に伴う社会的倫理的諸問題の検討を行った。GINAは、従来の法令より広汎に、医療保険・雇用領域における遺伝学的情報の利用を規制し、遺伝子差別を禁止するものである。個人の全ゲノム解析に関しては、少なくとも7名の個人ゲノムの解析が報告され、今後もこの方法による研究が増加すると思われることに照らして、その倫理的法的社会的問題点を検討した。問題は、このような研究の多くにおいて、ゲノム全体の解析結果の研究者への提供ないし公開が予定されており、その意味・付随する危険性などが十分認識・把握できていない現段階で、プライバシー保護と研究の便宜とのバランスを図らなければならない。このことは試料提供者への説明内容、同意撤回の権利、情報提供・公表のあり方などについてどのように決めるかにも関係しており、試料収集のあり方を規定する側面もある。基本的に、研究に関する情報公開と試料提供者の希望に応じた取扱いの保障を基本に対応すべきものと思われるが、本年度はその検討の概要をとりまとめた。

2-2) ゲノム科学研究の社会への影響に関する研究の一環として、京都大学1年生(全学部)223名を対象に、生命観と遺伝子医療に対する考え方についてアンケート調査を行った結果、ヒトの生命の始まりをいつからと考えるかが、遺伝学的検査の許容率に有意に影響していることが判明した。すなわち、妊娠初期より、22週以降あるいは出生時をヒトの生命の始まりと考える群で遺伝子診断を許容する比率が高かった。

2-3) ゲノム科学研究の社会への影響について海外の状況を知るために本年度はドイツの現地調査を行った。妊娠相談や出生前診断に対応しているプレーメンの「カラ相談所」、および相談者を育成するベルリンの「プロテスタント教会研修所」は、国が民間に委託した事業であり、ドイツでは民間の力を借りて制度設計がなされているのが特徴的であった。また、遺伝学的検査全般に関する法的規制が検討されていることも今回の調査で明らかになった。また、米国の状況もACMG (American College of Medical Genetics) meetingに参加し、情報を得ることにしている。

3-1) 遺伝学的検査の臨床の場合への導入に際して必要とされる、ACCE (分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理社会的問題)のうち、分析的妥当性について、日本人類遺伝学会遺伝学的検査標準化準備委員会、JCCLS (日本臨床検査標準協議会)との共同研究を継続的に実施し、遺伝学的検査の標準化のための問題点の検討を行い、遺伝子関連検査に関するベストプラクティス・ガイドライン案の策定を行った。またACMGの希少疾患の分子遺伝学的検査に関するガイドラインを参考に検討を継続している。さらに、現在、人類遺伝学会、臨床検査医学会、臨床薬理学会が準備中のファーマコゲノミクス検査の運用指針案の作成、および人類遺伝学会が公表したDTC遺伝学的検査に関する見解作成に関与した。

3-2) 遺伝学的検査の1つである染色体検査は、保険診療として30年以上実施されており、臨床的有用性は確立していると考えられるが、CGH法、MLPA法、マイクロアレイ法など分子遺伝学的検査との境界はなくなってきており、標準化、精度管理および人材育成の面で大きな問題を抱えている。これらの問題を解決するために「染色体検査の課題、実施施設・担当者のネットワーク構築等に関する話し合い」を本年度内に開催することを計画した。

<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、実際、本研究班の研究成果をもとにPGx検査の運用指針案の作成や遺伝子関連検査に関するベストプラクティス・ガイドライン案の策定に関与できたこ

とは高く評価される研究活動であると考えられる。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

多因子疾患の遺伝的易罹患性および薬理遺伝学の臨床応用に関するメタアナリシスとsystematic reviewの実施およびPGx検査の標準化・規制の状況に関する調査研究については、現在、急速に変化している領域であり、on-timeの対応が今後ますます重要となる。

<今後の課題>

21年度は、個人の全ゲノム解析に伴う社会的倫理的諸問題の検討について、20年度の成果を踏まえて、引き続き関係者からの意見聴取を続け、わが国で実現可能な具体的な対応策を提示したい。

<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)

0901141151 Saito S, Kawamura R, Kosho T, Shimizu T, Aoyama K, Koike K, Wada T, Matumoto N, Kato M, Wakui K, Fukushima Y: Bilateral perisylvian polymicrogyria, periventricular nodular heterotopia and left ventricular noncompaction in a girl with 10.5-11.1 Mb terminal deletion of 1p36. *Am J Med Genet* 146A: 2891-2897, 2008

0901141155 Kosho T, Sakazume S, Kawame H, Wakui K, Wada T, Okoshi Y, Mikawa M, Hasegawa T, Matsuura N, Niikawa N, Matsumoto N, Fukushima Y: De-novo balanced translocation between 7q31 and 10p14 in a girl with central precocious puberty, moderate mental retardation, and severe speech impairment. *Clin Dysmorphol* 17: 31-34, 2008

0901141160 Ohinishi K, Hayama Y, Asai A, Kosugi S. The process of whistleblowing in the nursing staff of a Japanese psychiatric hospital. *Nursing Ethics*, 2008. 15(5):631-642..

0901141201 Nagao N, Auliso MP, Nukaga Y, Fujita M, Kosugi S, Youngner S, Akabayashi A. Clinical ethics consultation: examining how American and Japanese experts analyse an Alzheimer's case. *BMC Med Ethics*, (2008) 9:2

0901141208 Yamano E, Isowa T, Nakano Y, Matsuda F, Hashimoto-Tamaoki T, Ohira H, Kosugi S. Association study between reward dependence temperament and a polymorphism in the phenylethanolamine N-methyltransferase gene in a Japanese female population. *Compr Psychiatry* (2008) 49:503-507

0901141211 Jin ZB, Mandai M, Yokota T, Higuchi K, Ohmori K, Ohtsuki F, Takakura S, Itabashi T, Wada Y, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Hirami Y, Ikeda H, Kawagoe N, Oishi A, Ichiyama S, Takahashi M, Yoshimura N, Kosugi S. Identifying pathogenic genetic background of simplex or multiplex retinitis pigmentosa patients: a large scale mutation screening study *J Med Genet*. 2008 Jul;45(7):465-72

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, その他

0901141214櫻井晃洋, 福嶋義光: 内科医のための遺伝医学基礎知識 (2). 日内会誌97: 3093-3100, 2008

0901141216櫻井晃洋, 福嶋義光: 内科医のための遺伝医学基礎知識 (1). 日内会誌97: 2832-2837, 2008

0901141217山内泰子, 福嶋義光: 臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーとその制度. (特集: 小児科医のための遺伝学). *小児内科*40: 1283-1288, 2008

0901141222福嶋義光: 遺伝カウンセリング. *メディカルノート* 検査の基本. 西村書店, pp.92-93,2008

0901141224和田敬仁, 福嶋義光: 先天異常(単一遺伝子病, 多因子遺伝病, 先天奇形). *小児疾患* (よくわかる病態生理15). 日本医事新報社, pp.63-80,2008