

小児科領域における研究と治療の進歩

(11) 遺伝子医療

¹東京女子医科大学附属遺伝子医療センター²同 大学院医学研究科先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野³同 小児科⁴東京女子医科大学病院輸血・細胞プロセッシング部サイトウ カ ヨ コ マツ オ マ リ カン ノ ヒトシ ウラノ マ リ サガラ ユ キ コ
斎藤加代子^{1,3}・松尾 真理^{1,3}・菅野 仁^{1,2,4}・浦野 真理¹・相楽有規子¹

(受理 平成23年9月26日)

Up-to-date Information on Medical Care and Research in Pediatrics

(11) Genetic Medicine

Kayoko SAITO^{1,3}, Mari MATSUO^{1,3}, Hitoshi KANNO^{1,2,4},
Mari URANO¹ and Yukiko SAGARA¹¹Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University²Division of Genomic Medicine, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science,
Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University³Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University⁴Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University

Advances in genomic research have made great contributions to the development of genetic medicine. Next-generation sequencing technologies are revolutionizing genomics and genetic medicine by high-throughput analyses of personal genomes. Thus, genetic testing has been used clinically as part of laboratory tests. With more accurate molecular diagnosis, it is possible to predict the prognosis of a patient or make a diagnosis pre-symptomatically or prenatally. In 2003, the UNESCO report on the International Declaration on Human Genetic Data, stated that, "as human genetic data have a special status, appropriate and special protection should be afforded to human genetic data and biological samples." Ethical issues arise in all branches of medicine but particular emphasis is placed on genetics due to the significant impact it has not only on individuals but also on extended families and society in general.

The Institute of Medical Genetics was established in 2004. As genetic testing conveys important genetic information that remains unchanged throughout an individual's lifetime, there are some important issues for discussion. These include protection of an individual's genetic information in computerized medical records system, handling of specimens used in testing, genetic counseling before and after testing, and development of a genetic literacy. Clinical geneticists, physicians and genetic counselors should work as a team to provide the best care for patients and their families.

Key Words: genetic testing, ethical issues, genetic counseling, genetic information

はじめに

ゲノム研究の進歩により、診療の現場において確定診断としての遺伝子検査がなされるようになって

た。大量のDNA断片の並列シーケンスによる革新的な遺伝子解析技術である次世代シーケンサーの開発により個人ゲノム解析が格段にハイスルー

プット化され、臨床応用される時代となりつつある¹⁾。従来の臨床検査、さらに遺伝子検査でも診断が困難であった症例で確定診断がつく可能性も高くなってきている。そのような背景において、発症リスクを有する人々における発症前診断、保因者診断、さらに出生前診断も可能な時代となった。遺伝子情報は個人と血縁者で共通性があり診断結果が血縁者に影響を及ぼす場合がある。遺伝子情報漏洩の危険性、遺伝的差別への危惧など倫理的法的社会的問題が生じる可能性もある。診療においては、遺伝カウンセリング実施体制の構築と遺伝子情報の管理が重要である。また、わが国の医療事情や倫理的問題に対処でき、オーダーメイド医療にも対応できる人材の育成が求められている。2004年に創設された本学遺伝子医療センターにおける遺伝子医療と東京女子医科大学病院の電子カルテにおける遺伝子情報管理について解説する。

1. 遺伝性疾患と遺伝子検査—単一遺伝子病と多因子遺伝病—

1) 単一遺伝子病

一種類の遺伝子変異を原因とする疾患を単一遺伝子病という。染色体上の遺伝子変異により発症するメンデル遺伝病と、ミトコンドリアにおける遺伝子変異により発症する疾患が含まれる。単一遺伝子変異のすべてが疾患になるわけではないが、何らかの遺伝形質発現の原因になり得る。生まれてくる子どもの1~2%に何らかの先天性の異常を認めることが分かっており、現在、2万を超える遺伝形質が知られている。メンデル遺伝病は、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖優性、X連鎖劣性の遺伝形式をとる。

遺伝子検査は単一遺伝子病における確定診断の方法として発展してきている。例えば家族性腫瘍であれば、DNA配列における変異が明らかになることにより、腫瘍の早期発見・治療がなされ、家族における遺伝に関する問題を明らかにすることが可能となる。腫瘍摘出による早期治療に結びつくこともある一方で、患者・家族にとって、自身や子どもにも同様の疾患が出るのか、他の親族への影響はどうか、など具体的な検査動機となる。確定診断につながる遺伝子検査であれば有効な治療法が確立されていなくても、自然歴情報を入手することで医療管理方針決定が可能となり、その他の無駄な検査を回避できるなどメリットがあるため、被検者が未成年であっても検査の適応となる場合が多い。一方で、発症前

診断、保因者診断の場合には、症状がない個人が検査の対象となるため被検者の「知る権利」と「知らない権利」を守るために、発症時に有効な治療法が確立されている疾患の場合を除いては、未成年者の検査は回避されるべきである。さらに成人であっても、本人の自発的意思に基づいているか、時期や状況が妥当か、フォローアップ体制が整っているかなど、万全の体制で臨む必要がある。着床前診断を含む出生前診断の場合には、検査を希望し同意する親と被検者である胎児の立場が異なるため、検査の実施にあたっては疾患ごとの議論と症例ごとの慎重な対応が必要不可欠である。

2) 多因子遺伝病

複数の遺伝子変異と環境要因が相互に影響して惹起される疾患を多因子遺伝病という。先天奇形、糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満、癌などが含まれる。浸透率あるいは個々の遺伝子の表現型に及ぼす効果がそれほど高くないという特徴がある。罹患者の頻度が高く、かつ環境因子の調整による発症予防、早期発見、早期治療が可能となることから、ゲノムワイドな研究が進み、予測的遺伝学的検査としての易罹患性検査の開発が求められている。ただし、これら多因子遺伝病の発症予測に用いられる遺伝学的検査、特に体質遺伝子検査においては、検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、環境因子の分析を含むコホート研究と確率的解析による科学的根拠を明確にする必要がある。「肥満遺伝子検査」や「子どもの能力判定遺伝子検査」など、頬粘膜でDNAを採取できる手軽さから、分析的妥当性に欠ける遺伝子検査を実施する健診クリニックや検体を直接に検査会社にとって分析結果を得るようなDirect-to-Consumer (DTC) 遺伝子検査を実施する検査企業が現れてきている²⁾。体質遺伝子検査と呼ばれている遺伝学的検査の多くは、個人の体質を確実に表すもの、あるいはある疾患を発症するかどうかについて明確な答えを与えるものではなく、体質あるいは発症のリスクについて、その確率を示しているにすぎない。またその検査の有用性が科学的に証明されているものは極めて少ないのが現状である³⁾。将来的には適切な運用により個別化健康増進が可能となると考えられるが、一方で営利目的の検査のみが先行してしまう場合や、妥当性・有用性が不明瞭な場合など問題点が少なくない。

2. 遺伝性疾患に対する対応

「遺伝医学関連学会による遺伝学的検査に関する

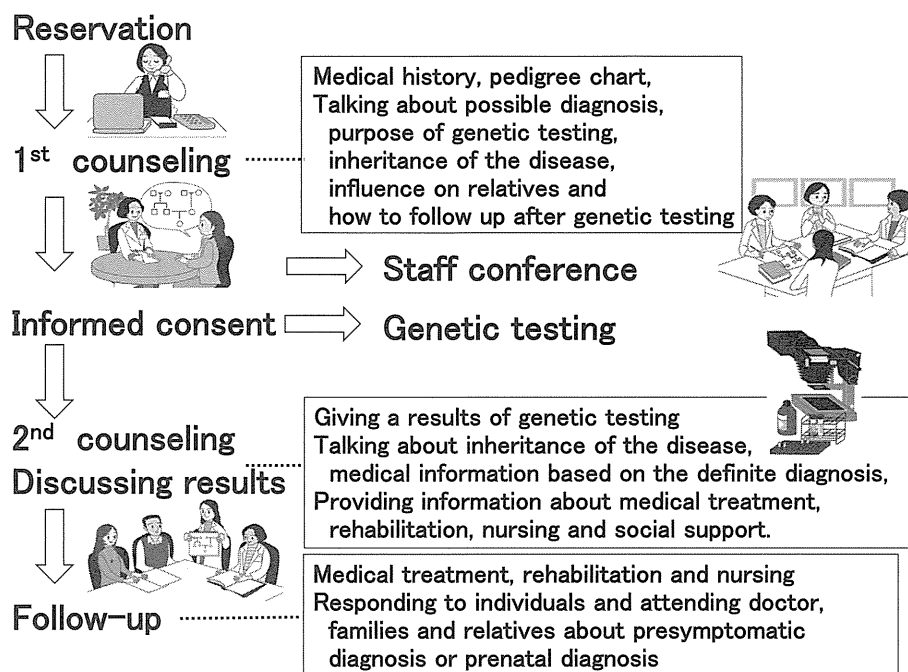


Fig. 1 Genetic outpatient clinic practice at the Institute of Medical Genetics, TWMU

ガイドライン(2003)』⁴⁾は、遺伝学的検査が医療全域にわたって広く有効に利用される時代に対応して、2011年に日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁵⁾として改訂がなされた。この改訂では、すでに発症している患者の診断目的として行われる遺伝学的検査において、各診療科の医師自身が遺伝に関する十分な理解と知識および経験をもつことが重要であり、検査の意義や目的の説明と共に、結果が得られた後の状況や検査結果が血縁者に影響を与える可能性があることなどについて十分に説明し、被検者が理解して自己決定できるように支援する体制を整えることを述べている。医療機関は、遺伝医学の基本的事項および個人の遺伝情報の取扱いに関する啓発や教育を行い、適切な遺伝医療を実施できる体制を整備することが望まれる。

1) 単一遺伝子病に対する対応

Fig.1に示すように、遺伝子医療センターにおける診療は、遺伝カウンセリングと遺伝子検査を中心としている。初回の遺伝子診療において、患者とその家族の疾患に関する状況（主治医からの紹介状、発端者本人の症状、経過、検査所見など）、家族歴を聴取し、家系図を描く。家系図は遺伝子診療の基本である。Fig.2に家系図を記録する場合に用いる記号の主なものと家系図の一例としてX連鎖劣性遺伝形式をとる副腎白質ジストロフィーの家系図を示した⁶⁾。できるだけ詳しく、3世代位は遡って情報を

得ることが望ましい。家系図を分析することにより単一遺伝子病における遺伝形式がわかり、疾患の診断がなされたり、否定されたりする。例えば、各世代の男女に同様の疾患の患者が認められるとき、常染色体性劣性遺伝は考えがたい。また、母親を介して疾患が遺伝していることが考えられるとき、X連鎖性疾患やミトコンドリア病を考える。父と息子が同様の疾患であるとき、X連鎖性の疾患は否定される。

遺伝カウンセリングを実施するには、疾患の臨床診断がなされていることが重要であり、筋ジストロフィーにおいても、脊髄性筋萎縮症においても、臨床診断が違くと遺伝形式が異なり、また遺伝子検査を実施しても、原因の遺伝子変異の同定ができない。そして、誤った情報に基づく遺伝カウンセリングとなる。

2) 薬理遺伝学 (pharmacogenomics : PGx) 検査における対応

薬剤の効果や副作用の予測としてのPGx検査に関わる遺伝子診療⁷⁾は、これからの重要なゲノム医療のフィールドである。薬に対する反応などの体質の違いを遺伝子多型から予測し、遺伝子の情報をもとに個人個人にあった治療をすることである。薬の効果がどうか、副作用を起こしやすいかどうかを予め遺伝子多型で調べる。効果が高い薬剤や、副作用がでない薬剤を選択することにより、安全で有効な治療が期待できる。例えば、てんかんに対して抗けいれん剤を用いたり⁸⁾、がんに抗がん剤を使う場合⁹⁾

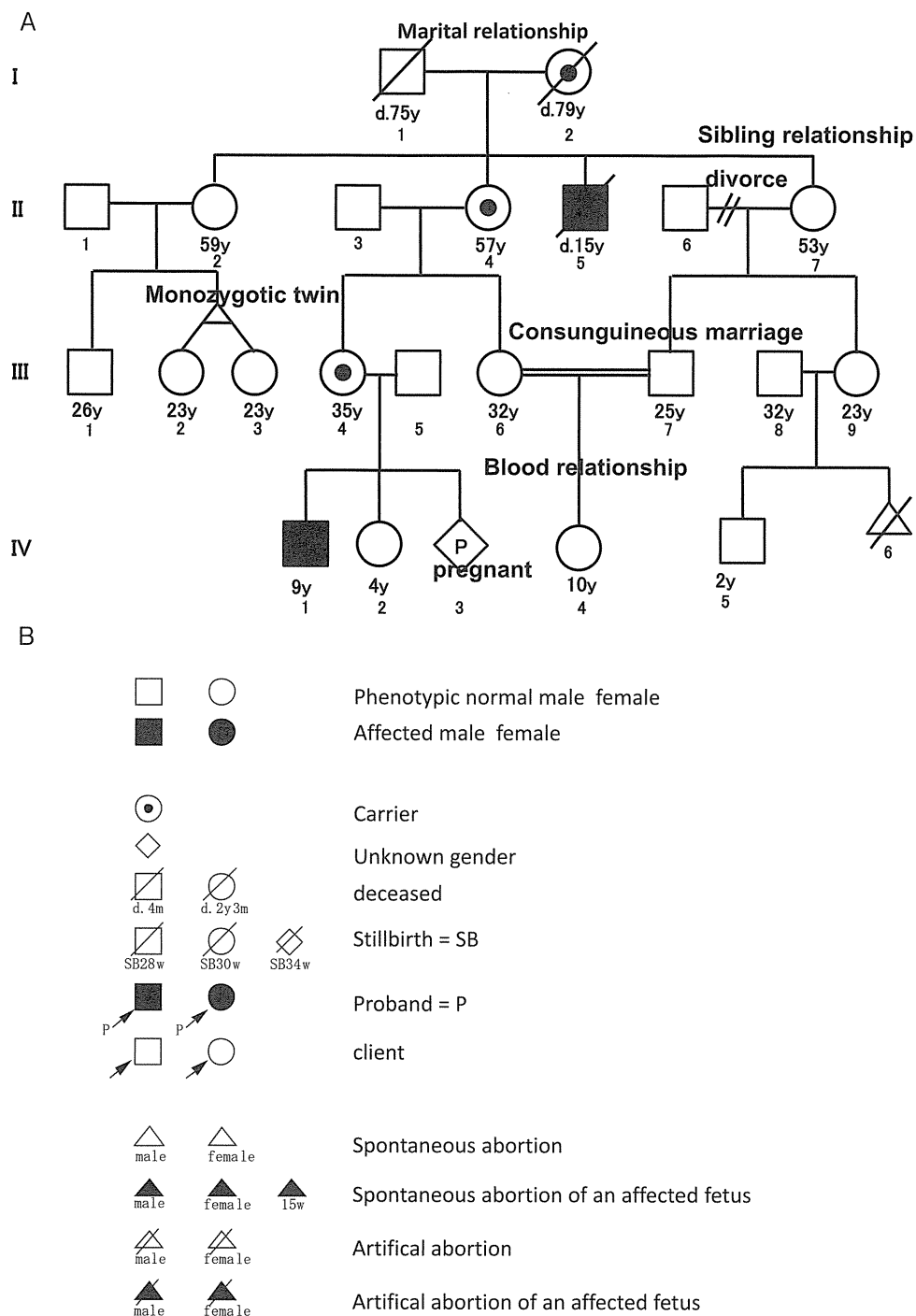


Fig. 2

A: Standardized pedigree chart nomenclature: A family with adrenoleukodystrophy.

B: Symbols of the pedigree chart.

においても、遺伝子情報をもとに、抗けいれん剤や抗がん剤について、個人個人への効果や副作用の起こしやすさを事前に予測し、薬剤を適正に使用することができれば、副作用を避けられる可能性がある。

薬物の動態に関連する遺伝子は Fig. 3 に示すようにひとつの薬でも吸収、分布、代謝、排泄のプロセ

スにおいて、複数のトランスポーター、受容体、イオンチャネル、代謝酵素などが関わっている。従って、ある遺伝子多型であれば「必ず副作用が出る」とか「必ず効果が強い」、などと確定的なことはいいがたい。現在のところ、薬理遺伝学は 100% の予測ではない。しかし、診療に応用するメリットは高い。

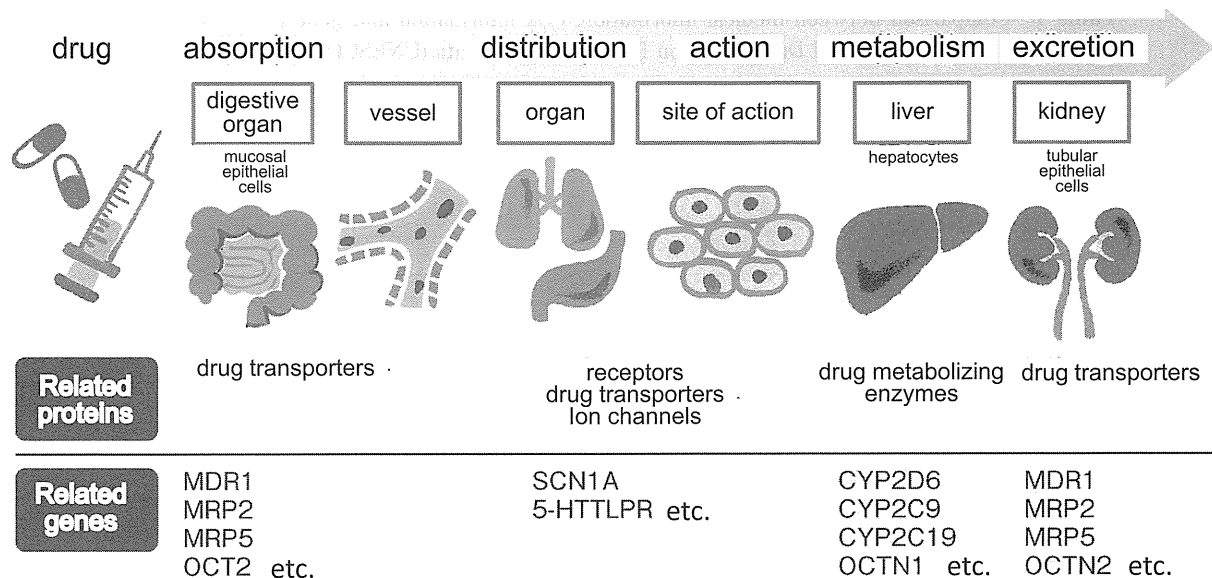


Fig. 3 Pharmacokinetics and related genes

もしPGx 検査により副作用出現のリスクが高いと考えられても、他の選択肢はなく、その薬を使わざるを得ない場合がある。その場合には、副作用出現のための細やかなチェックをしつつ、副作用出現を未然に防ぐことが必要となる。臨床研究の積み重ねによって薬理遺伝学の診療は発展をする。現在、PGx 検査においては研究的要素を含みながら診療に応用していくプロセスにある。そこには患者本人と家族に対して、十分な理解を得られるような説明が必要である。生殖細胞系列のゲノムの多型を見る検査が含まれることを認識し、メンデル遺伝を示す疾患の原因遺伝子が薬理遺伝学の対象となり得ることも知っておく必要がある。オーダーメイド医療の対象者への説明と、状況によっては遺伝カウンセリングが必要となる。

3. 遺伝情報の取扱い

UNESCO の「ヒト遺伝情報に関する国際宣言 (2003)」¹⁰⁾ 第 14 条では、「プライバシー及び機密性」として、個人を特定できるヒト遺伝情報、ヒトのプロテオーム情報及び生物学的試料は(中略)第三者、特に雇用主、保険会社、教育機関及び家族に対して開示、若しくは入手可能とすべきではない。ヒト遺伝情報、ヒトのプロテオーム情報及び生物学的試料を使用する研究に参加する個人のプライバシーは保護され、これらの情報は機密情報として取扱われるべきである」と述べられている。厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン (2004)」¹¹⁾にも「これが漏えいし

た場合には、本人及び血縁者が被る被害及び苦痛は大きなものとなるおそれがある。したがって、検査結果及び血液等の試料の取扱いについては、UNESCO 国際宣言、医学研究分野の関連指針及び関連団体等が定めるガイドラインを参考とし、特に留意する必要がある。」とされている。一方で、PGx 検査の臨床現場における普及により、薬剤の副作用の出現予測や薬剤必要量の予測が可能となった。被検者の薬物治療において、遺伝子情報である PGx 検査結果を医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師などが共有することで、副作用の出現を防ぎ、適正量を投与するオーダーメイド医療がなされる。遺伝情報ならば何もかも厳重なセキュリティの下に置かなければならないとすると、むしろ弊害が出現することになる。遺伝情報の内容に合わせた適切なレベルの取扱いが求められる。

1) 電子カルテの利点と欠点

1999 年に厚生省(当時)は診療録の電子媒体による保存を認める通達を出し、2001 年には厚生労働省が「保健医療分野の情報化に向けてのグランドデザイン」を策定し、「経済財政諮問会議」は、医療情報システムの構築において、医療サービスの IT 化(電子カルテ・レセプト電算処理システムの推進)を決定した。それを受けて、全国の医療機関は、電子カルテを臨床現場に導入し、総合医療管理システムとして発展させている。カルテ記載を電子化することは多くの利点があり、カルテの紛失がないこと、文字の巧緻、拙劣の差がなく判読不能ことがなくな

Table 1 Comparison between medical information, PGx information and genetic information according to the International Declaration on Human Genetic Data (UNESCO) 16 October 2003

	General medical information	PGx information	Genetic information
Predictive genetic predispositions	±	+	+
Significant impact on the family	—	—	+
Containing unknown information	—	+	+
Cultural significance	—	—	+

Table 2 Standard on handling personal information including genetic testing at TWU hospital

Level	Subject	Management
A	Monogenic disorders Chromosomal abnormalities Polygenic disorders Susceptibility genetic testing	Genetic counseling is obligatory Limited access to records and electronic medical records
B	Pharmacogenomics (PGx) Pharmacogenetics	Request for written IC by attending doctor Arrange genetic counseling with clinical geneticist, when needed Unlimited access for medical staff to records electronic medical records
C	Characterization of cancer cells Somatic cells genetic testing Infection (bacteria and viral examination)	Written IC: leave to the discretion of attending doctor Can leave as general medical information on electronic medical records
X	Character, mental state, violence, motor ability, identity of person, parentage test, racial or ancestry derivation	Not subject to medical services

ること、院内のネットワーク化により任意の場所でカルテを参照できること、検査結果や画像をデータ処理できることなどが挙げられる。それに対して、紙カルテに劣る面のひとつとして、セキュリティへの配慮の必要性が高いことが挙げられ、この点が、遺伝情報を電子カルテに載せることへの躊躇の理由となっている。

2) 電子カルテにおける遺伝情報の取扱い

薬理遺伝学的検査 (PGx 検査) の臨床現場における普及により、薬剤の副作用の出現予測や薬剤必要量の予測が可能となった。被検者の薬物治療において、遺伝子情報である PGx 検査結果を医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師などが共有することで、副作用の出現を防ぎ、適正量を投与するオーダーメイド医療がなされる。遺伝子情報ならば、何もかも厳重なセキュリティの下に置かなければならないとすると、むしろ弊害が出現することになる。Table 1 に示すように、薬理遺伝学的検査は単一遺伝子病の遺伝情報ほど特別な地位のものではないが、非遺伝的検査よりは高い基準の配慮が求められる。

このような背景の下に、東京女子医科大学病院では、Table 2 のように遺伝子情報を階層化して、その取扱いレベルを決めた¹²⁾。高いアクセス制限を要するレベル (レベル A, B) では、遺伝子情報サーバー

に遺伝子検査データを格納し、ID とパスワードにてアクセスする権限を定めた。単一遺伝子病、染色体検査などの患者本人の確定診断はレベル A とした。保因者診断、発症前診断は将来的にはレベル A の中でさらに高いアクセス制限とする計画であるが、その設定がなされるまでは遺伝子医療センターにおける紙カルテの管理としている。PGx 検査の結果は遺伝子情報サーバーに格納する一方で、そのアクセスは医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師など職種により可能とした (レベル B)。さらに、白血病やがん細胞における遺伝子発現などの細胞特性を調べる体細胞遺伝子検査については、遺伝子情報サーバーには格納せず通常の医療情報と同等の扱いとしている (レベル C)。

4. 遺伝子医療に携わる人材育成

自分が発症するか (発症前診断)、自分は発症しないが保因者であるか (保因者診断)、妊娠中の胎児がある疾患に罹患しているか (出生前診断) などに関する遺伝カウンセリングにおいて、また、パーソナルゲノム時代ともいえる個の医療、オーダーメイド医療を診療の場に導入すべき状況を迎えるにあたって、臨床遺伝学の専門的教育と、遺伝カウンセリング教育が必要である。医師においては、被検者の心理状態をつねに把握しながら遺伝子医療、遺伝カウ

ンセリングを実施する資格として、臨床遺伝専門医（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定）の養成が行われている。非医師の職種としては、上記二学会の共同認定の認定遺伝カウンセラー養成が大学院教育としてなされている。本学遺伝子医療センターでは大学院医学研究科先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野において遺伝カウンセラー養成コースを設けて、臨床遺伝専門医の教育と共に、遺伝医療、遺伝教育、さらに企業において活躍する認定遺伝カウンセラーとしての人材育成を実施している。遺伝カウンセリングでは、本人・家族・血縁者に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し支援する。患者・家族と遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で医療的・心理的・精神的援助がなされる。一方的な医学情報提供だけではないことに留意すべきである。

おわりに

ゲノム解析研究が実を結び、多くの疾患の正確な診断と根本治療へのプロセスを現在、我々は歩んでいる。高度医療の臨床応用の過程において大切なことは、遺伝子医学というハード面と、その医療を受ける患者、家族への情報提供、支援というソフト面である。患者、家族の人権および、生命の尊厳への慎重な配慮が求められる。遺伝子診療が実地医療の一部となりつつある現在、遺伝カウンセリングの必要性は増しており、生命倫理、医療倫理、社会倫理に関する十分な教育と人材育成がなされることが重要である。

文 献

- 1) **Schuster SC**: Next-generation sequencing transforms today's biology. *Nat Methods* **5**: 16–18, 2008
- 2) **Human Genetics Commission**: More Genes Direct: A report on developments in the availability, marketing and regulation of genetic tests supplied directly to the public. (2007) <http://www.hgc.gov.uk/UploadDocs/DocPub/Document/More%20Genes%20Direct%20-%20final.pdf> (accessed on Sept. 1, 2011)
- 3) **日本人類遺伝学会**: 「DTC 遺伝学的検査に関する見解」 2008 年 10 月 2 日 <http://jshg.jp/dtc/index.html> (参照 2011 年 9 月 1 日)
- 4) **遺伝医学関連学会**: 「遺伝学的検査に関するガイドライン (2003)」 <http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf> (参照 2011 年 9 月 1 日)
- 5) **日本医学会**: 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2011)」 <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf> (参照 2011 年 9 月 1 日)
- 6) **Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB et al**: Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am J Hum Genet* **56**: 745–752, 1995
- 7) **Guidance for Industry E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories by FDA**, 2008
- 8) **Chen P, Lin JJ, Lu CS et al**: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* **364**: 1126–1133, 2011
- 9) **Minami H, Sai K, Saeki M et al**: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics* **17**: 497–504, 2007
- 10) **UNESCO**: 「ヒト遺伝情報に関する国際宣言 (2003)」 http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html (参照 2011 年 9 月 1 日)
- 11) **厚生労働省**: 「医療・介護関係事業者における個人情報適切な取扱いのためのガイドライン (2004)」 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/h1227-6.html> (参照 2011 年 9 月 1 日)
- 12) **福島武春, 斎藤加代子, 菅野 仁ほか**: 遺伝子検査結果の電子化. *日本遺伝カウンセリング学会誌* **31**: 131–135, 2011