

# 難病におけるゲノム医療提供体制 難病医療を提供する医療機関として

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  
斎藤加代子



# ゲノム医療とは？

1. 個人の**ゲノム情報**を調べて、その結果をもとに、より効率的・効果的に、**疾患の診断、治療、予防**を行うこと
2. ゲノム医療の対象となる主な疾患は、一部の**難病やがん**などの単一遺伝子が原因となる疾患や、環境因子の寄与も大きいとされるが、複数の遺伝子が原因となる生活習慣病などの疾患である
3. ゲノム医療の実用化により、経済効率的かつ質の高い効果的な医療が実現できることから、世界的に取組の推進がなされている

## Precision medicine initiative



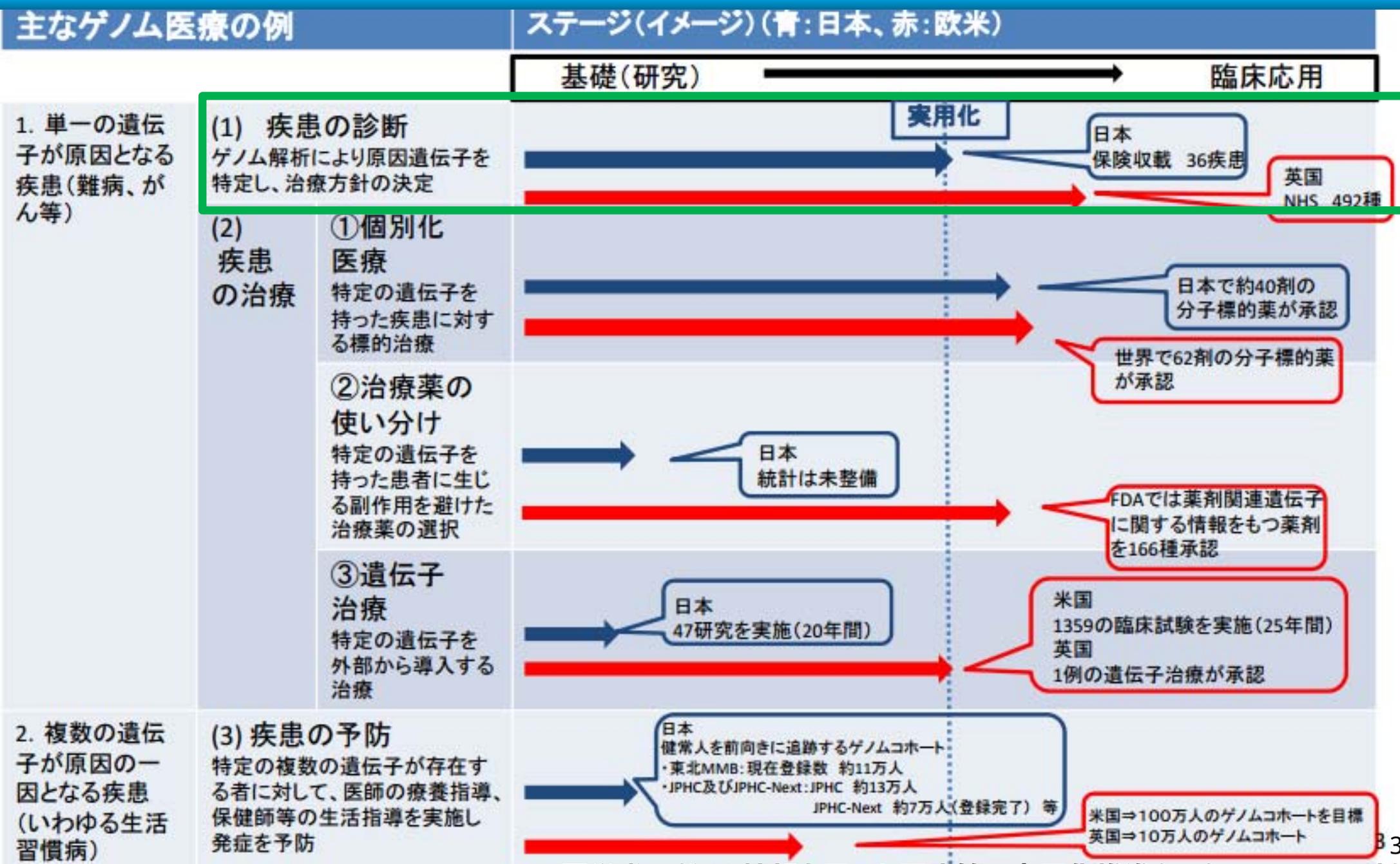
2015年米国一般教書演説

*“Tonight I’m launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes.*

*And to give us all access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.”*

President Barack Obama  
2015 State of the Union Address | January 20, 2015

# 日本におけるゲノム医療の現状



厚労省：ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォースHPより

# 遺伝子関連検査

**病原体遺伝子検査（病原体核酸検査）**

**ヒト体細胞遺伝子検査**

**ヒト遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）**

**単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査**

**薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査**

**網羅的遺伝学的検査**

**疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査**

**体質に関する遺伝学的検査**

**潜在能力に関する遺伝学的検査**

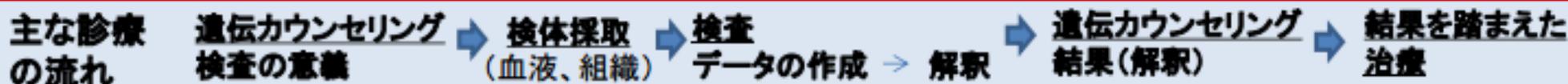
**長寿遺伝子に関する遺伝学的検査**

**DNA鑑定**

日本臨床検査標準協議会「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」(2014年)  
平成26年度厚生労働科学特別研究事業「遺伝情報検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究」(2015年)

# 次世代シーケンサー(NGS)を念頭においたゲノム情報を用いた医療実用化の検討の流れ(イメージ)

## ゲノム医療を保険診療において提供するために必要な体制



- 診療の流れの各段階においてそれぞれ必要な人材・場所・機材等について、対象疾患の特性も踏まえて検討

**対象疾患 (第1グループ)\***

がん

難病・希少疾患

感染症  
認知症等

\*2015年7月 ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめに記載のゲノム医療実現に向けて推進すべき対象疾患

## 遺伝子関連検査等の保険適用

中医協にて議論

### 遺伝子関連検査キット・機器

薬機法に基づき、分析性能、臨床意義を確認  
※薬機法への該当性、承認申請上の取扱いについては、整理の上、通知予定

### 遺伝子検査技術

臨床現場や学会等において、検査技術の分析性能、臨床意義を確立

## 遺伝子関連検査を行う検査室としての品質管理

### 検査実施機関の体制や基準等

検査実施機関: 医療機関、衛生検査所 等

研究成果の還元

研究課題の提示

## ゲノム医療実現に向けた研究の推進

- 研究基盤整備
- ゲノム研究指針等のルールの整備
- 臨床的な解釈に資するエビデンス収集 等

実用段階(医療)

研究段階

# 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年2月

## 遺伝学的検査・診断を実施する際に考慮すべき遺伝情報の特性

遺伝情報には次のような特性があり、遺伝学的検査およびその結果に基づいてなされる診断を行う際には、これらの特性を十分考慮する必要がある。

- ・生涯変化しないこと。
- ・血縁者間で一部共有されていること。
- ・血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で**予測**できること。
- ・**非発症保因者**（将来的に発症する可能性はほとんどないが、遺伝子変異を有しており、その変異を次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合があること。
- ・発症する前に**将来の発症**をほぼ確実に予測することができる場合があること。
- ・**出生前診断**に利用できる場合があること。
- ・不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること。

## 遺伝カウンセリング

遺伝学的検査・診断に際して、適切な時期に必要な応じて遺伝カウンセリングを実施する。

遺伝カウンセリングは、情報提供だけではなく、患者・被検者等の自律的選択が可能となるような**心理社会的支援**が重要であることから、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、**チーム医療として実施**することが望ましい。

遺伝カウンセリングの内容について、記載内容がプライバシー等を損なうおそれがある場合には、通常の診療録とは切り離して記載・保存するなど、慎重な対応が求められる。

# 遺伝学的検査の目的と特徴

目的：**疾患の確定診断**（鑑別診断、除外診断のこともある）

- 症状・臨床経過、予後の予測
- 治療方針の決定
- 家族における遺伝に関する情報提供
- 根本治療の提供

(例) 酵素補充療法：ライソゾーム病  
キレート剤、亜鉛：ウィルソン病  
造血幹細胞移植：副腎白質ジストロフィー  
アンチセンスオリゴ薬：脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー  
早期診断、腫瘍摘出：家族性腫瘍

特徴：対象の多くは難病

- 両親・本人にとって、不安と葛藤が生じる可能性

**患者・家族の心理的葛藤への理解・共感**

この過程で提供される医療の質が患者・家族を支えていく

# 遺伝カウンセリングでは何をするのか？

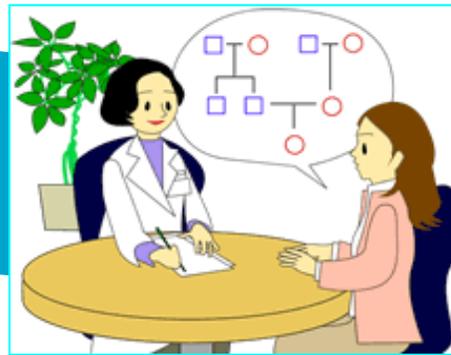
- **情報収集**                    **家系図**、病歴、検査と追加の評価
- **評価**                        **身体所見**、臨床検査、**画像検査**、診断の検証
- **再発率**の評価            追加または将来の検査の可能性
- **遺伝子検査**              説明と同意  
結果解釈、説明
- **カウンセリング**        疾患の自然歴と疾患による影響  
**再発に対する不安のケア**
- **意思決定**                 他の専門家の紹介  
保険に関する情報提供  
支援団体に関する情報提供
- 診断がつかない症例についての継続的臨床評価
- **心理社会的支援**

# 診療におけるゲノム情報提供体制 遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査実施の体制

予約受付



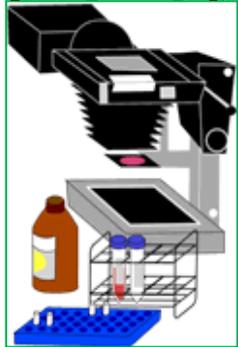
遺伝カウンセリング



スタッフ  
カンファランス



遺伝学的検査

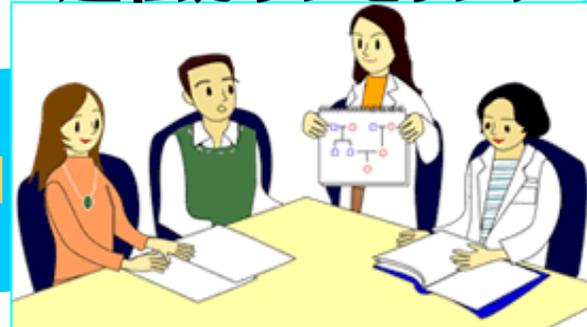


検体採取（血液・組織）

↓  
データ作成→解釈

↓  
報告書作成

遺伝カウンセリング



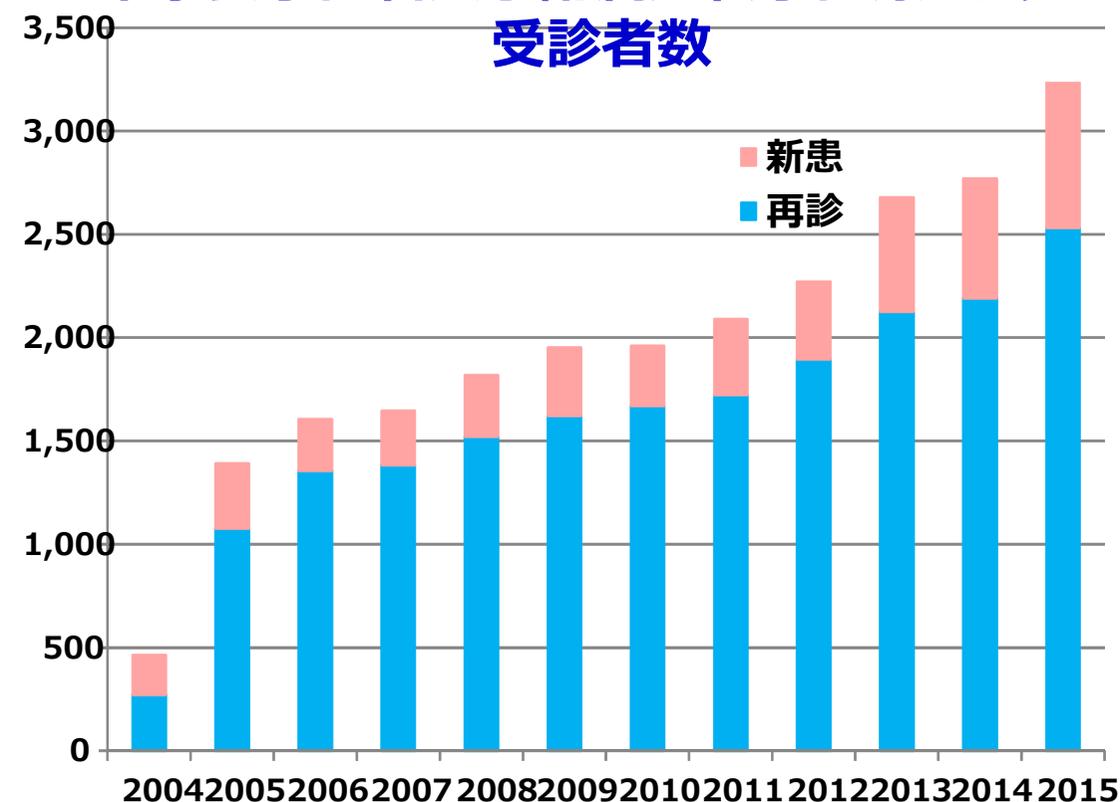
結果を踏まえた  
診療の継続



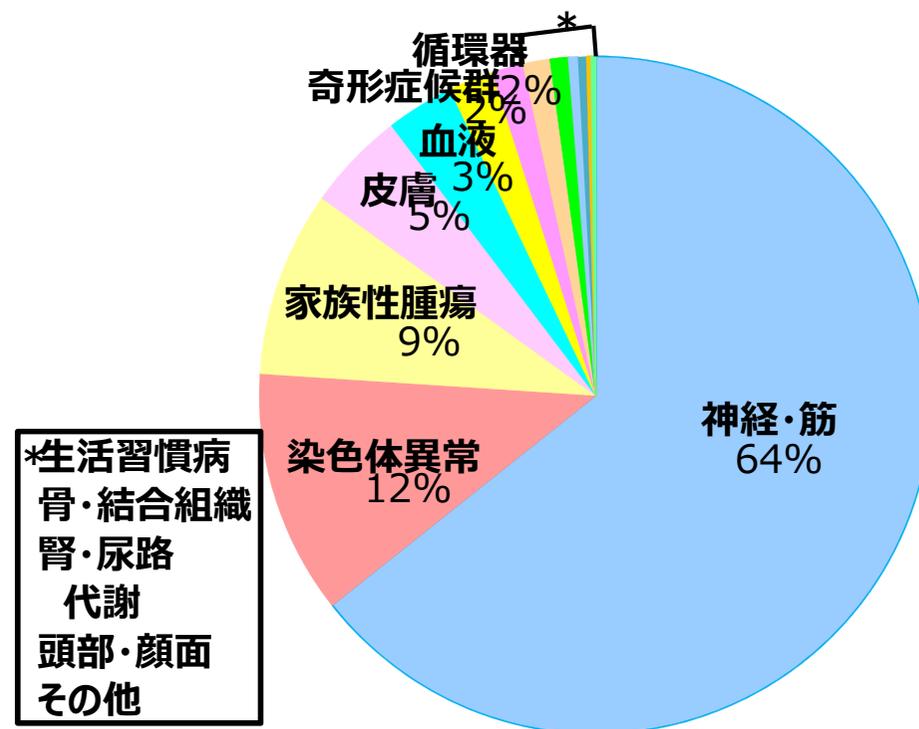
# 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター概要

## ゲノム医学の進歩を医療の場に提供する

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  
受診者数



東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  
対象疾患



# 次世代とサンガー世代シーケンサーの能力



©2011, Illumina Inc. All rights reserved.

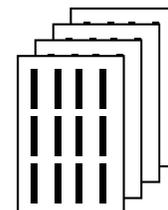


	次世代	サンガー世代
	Illumina	Life Technology
	HiSeq 2000	3730xl DNA Analyzer
リード数	150 bp × 2	700 bp
ランタイム	1.5 - 11日	1時間
リード数/ラン	30億 (シングルリード)	96
データ量/ラン	600 Gb	67 kb

広辞苑 約 40000冊分



広辞苑  
約 17ページ分



# 次世代シーケンサーを用いた臨床的シーケンスの流れ

筋力低下・筋緊張低下・運動発達遅滞を示し  
遺伝性神経筋疾患が疑われる未確定診断症例

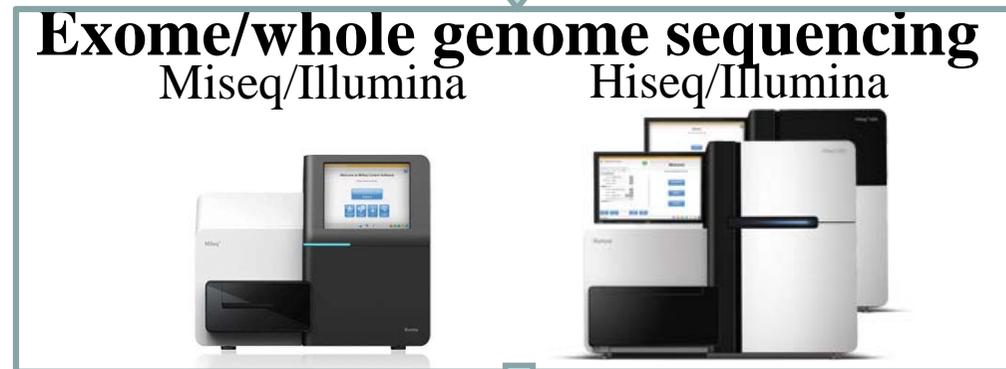
74 genes  
515,690bp



**診断確定**

筋ジストロフィー  
先天性筋ジストロフィー  
先天性ミオパチー  
先天性筋無力症  
脊髄性筋萎縮症  
先天性代謝異常症  
シャルコー・マリー・トゥース病

**診断未確定**



**偶発的所見 incidental findings**

Kitamura et al. Target resequencing of neuromuscular disease-related genes using next-generation sequencing for patients with undiagnosed early-onset neuromuscular disorders. J Hum Genet 2016

# 症例 6歳9カ月 男児

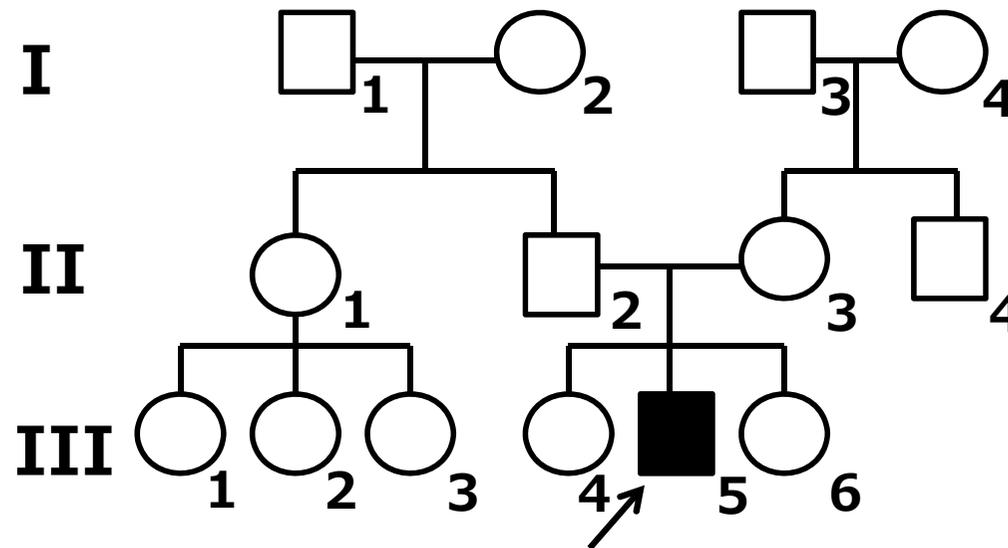
## 妊娠分娩歴

在胎24週から羊水過多、胎児エコーで発育不全、肺低形成、右横隔膜弛緩、手指・足関節拘縮、全身浮腫を指摘。在胎37週に帝王切開で出生

Apger Score 1/4点

体動・自発呼吸なく生直後より呼吸器管理を施行

## 家系図

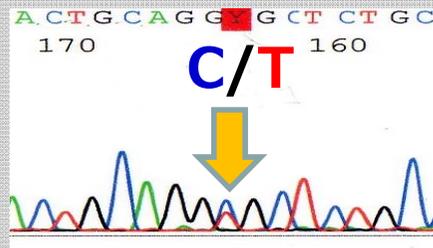


## 発達歴

5歳から定額可、寝がえり可

# 次世代シーケンサーで同定された遺伝子解析結果

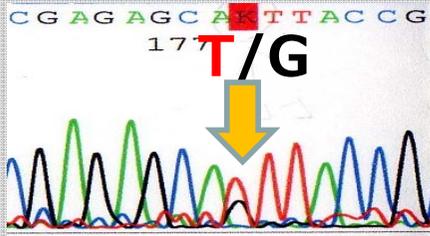
## RAPSN exon4 c.737C>T p.A246V hetero.



→ 既報変異

Rapsyn N88K is a frequent cause of congenital myasthenic syndromes in European patients. *Neurology* 2003 Jun 10;60(11):1805-10 (Germany 2例、US 1例)

## RAPSN exon7 c.1004T>G p.I335S hetero.

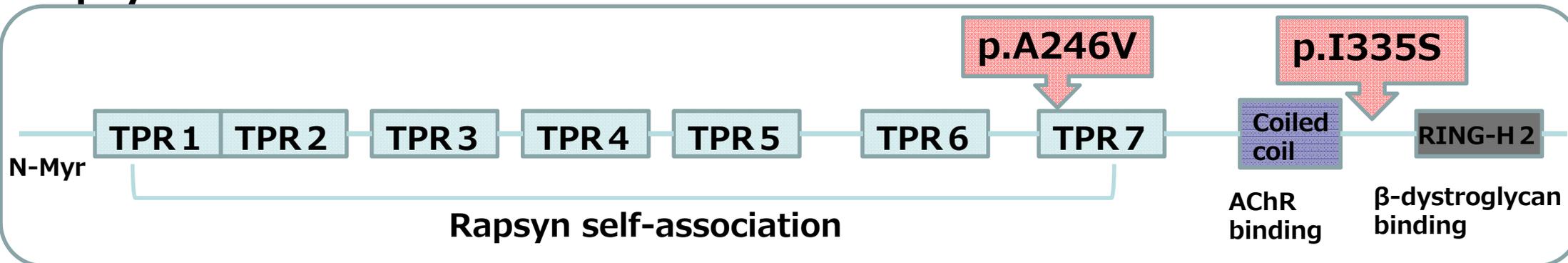


<In Silico Analysis of detected RAPSN mutation>

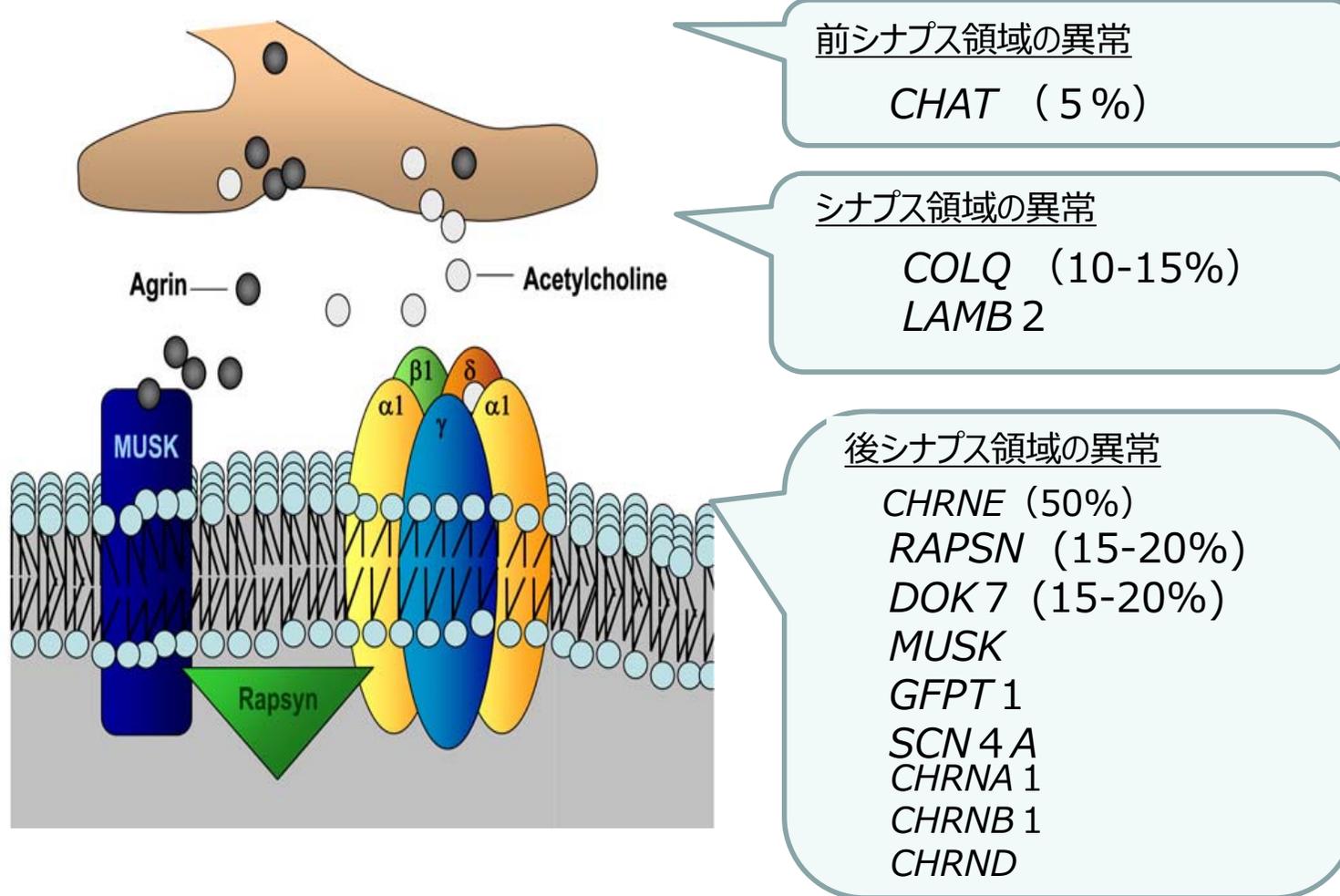
SIFT	Polyphen-2	GEPR++	PhyloP
0.01	0.99	0.78	5.88

RAPSN遺伝子  
変異による  
先天性筋無力症候群  
と確定診断

## Rapsyn domains and interactions



# 先天性筋無力症候群を呈する遺伝子

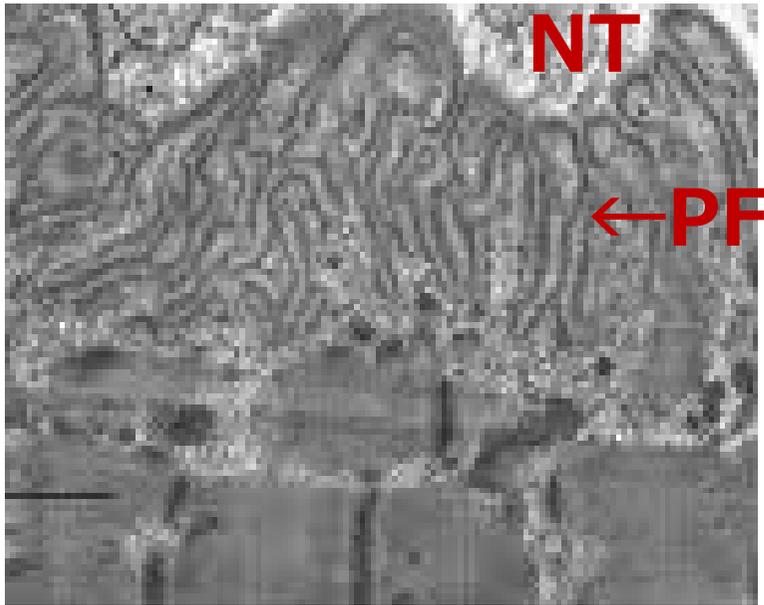


確定診断：*RAPSN*変異による先天性筋無力症候群

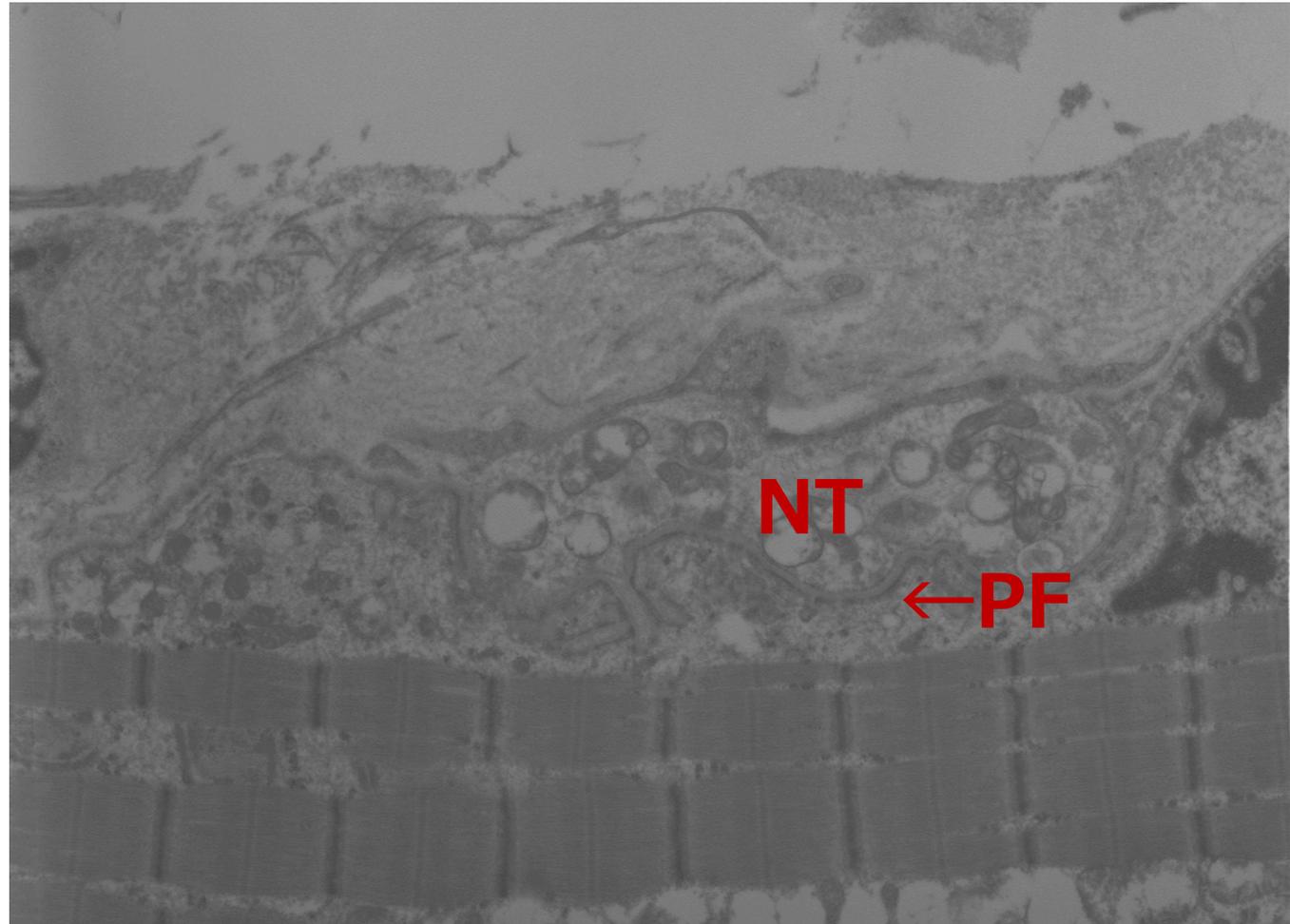
↓  
有効な治療法がある！ 抗コリンエステラーゼ剤

# 神経筋接合部の電子顕微鏡像

NT: Nerve terminal  
PF: Primary fold



コントロール



- primary foldは単純化している。
- secondary foldが見られない。
- presynaptic vesicleも見られない。

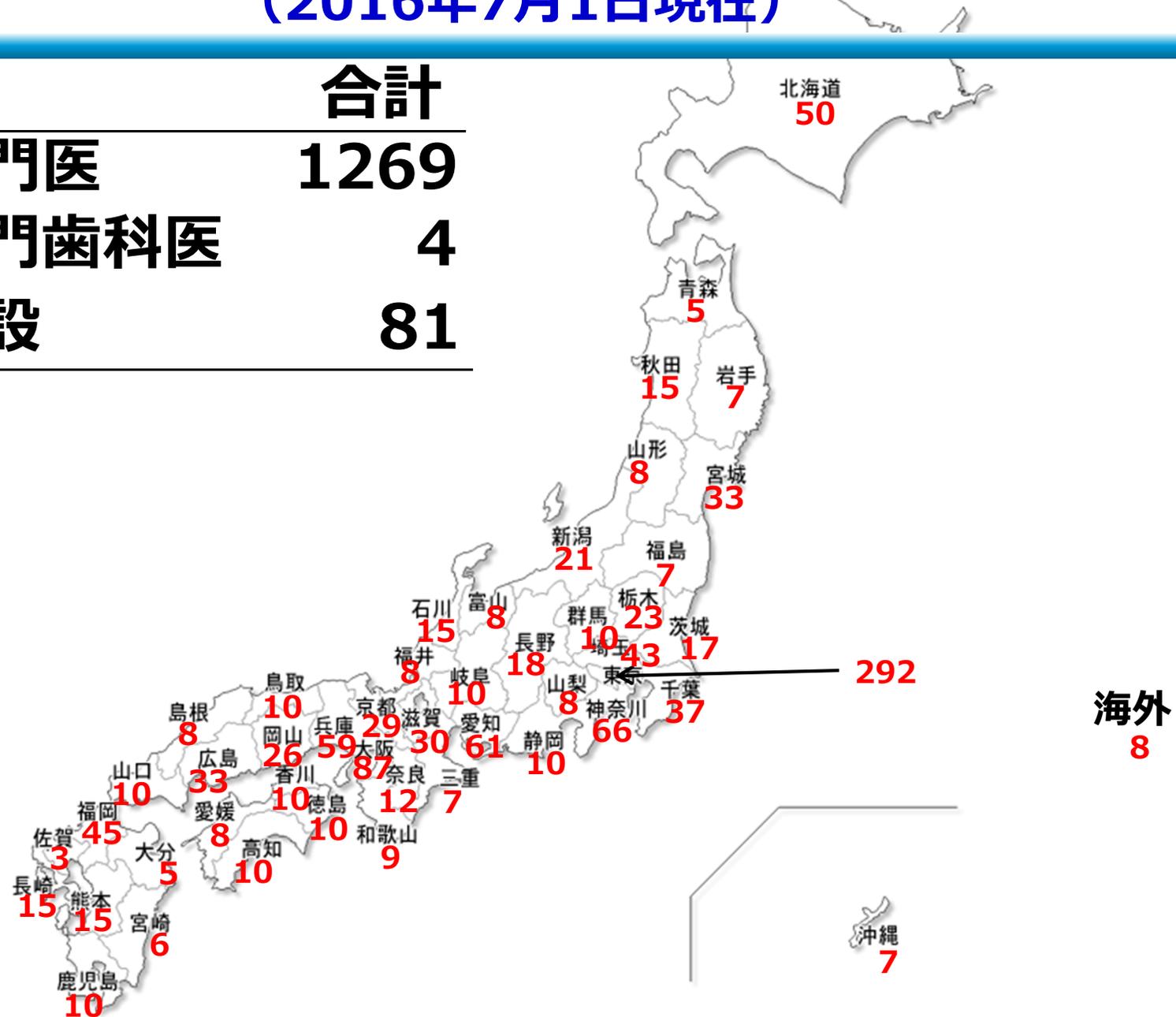
西野一三先生のご厚意による



# 全国の臨床遺伝専門医

(2016年7月1日現在)

	合計
臨床遺伝専門医	1269
臨床遺伝専門歯科医	4
認定研修施設	81



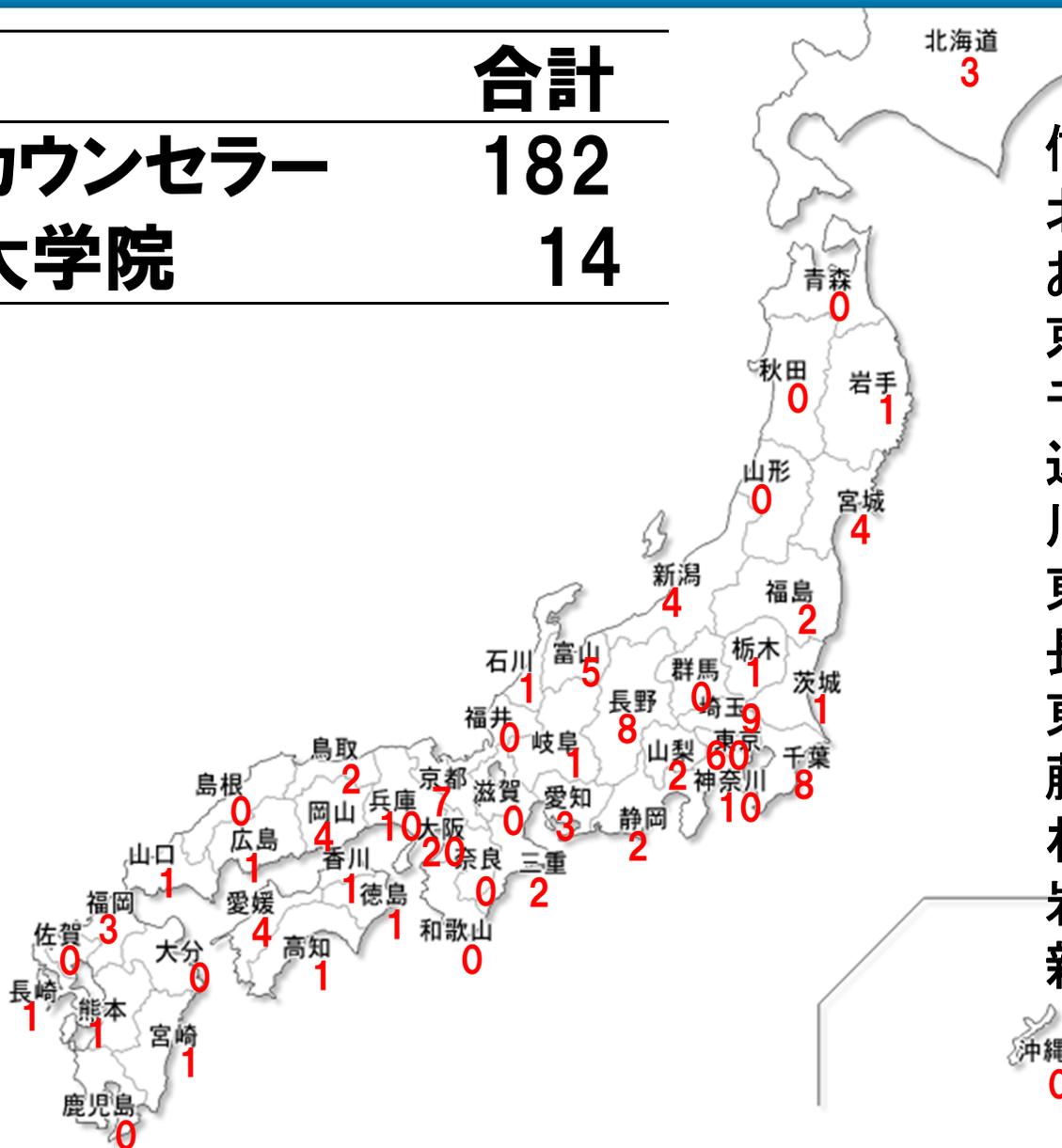
# 全国の認定遺伝カウンセラー

(2015年12月現在)

認定遺伝カウンセラー  
養成課程大学院

合計  
182  
14

海外 2



- 信州大学大学院
- 北里大学大学院
- お茶の水女子大学大学院
- 京都大学大学院
- 千葉大学大学院
- 近畿大学大学院
- 川崎医療福祉大学大学院
- 東京女子医科大学大学院
- 長崎大学大学院
- 東北大学大学院
- 藤田保健衛生大学院
- 札幌医科大学
- 岩手医科大学大学院
- 新潟大学大学院

計14大学院

# 難病におけるゲノム医療提供体制 何が必要か？

- |              |  |
|--------------|--|
| 1) 遺伝学的検査    | 検査の質保証<br>国内衛生検査所における実施の拡充<br>難病の確定診断に重要→保険収載<br>診断の効率化→次世代シーケンサーの利用 |
| 2) 遺伝カウンセリング | 遺伝カウンセリングの質保証<br>人材育成 臨床遺伝専門医<br>認定遺伝カウンセラー<br>遺伝カウンセリングの保険収載        |
| 3) ゲノム医療提供施設 | 全国遺伝子医療部門連絡会議登録機関  |
| 4) 差別の撤廃     | 国民への遺伝学（ゲノム）教育・啓発  |