

# 稀少性疾患(難病)のゲノム医療への展望

東京大学 ゲノム医科学研究機構長

東京大学医学部附属病院 ゲノム医学センター長

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科

## 辻 省次

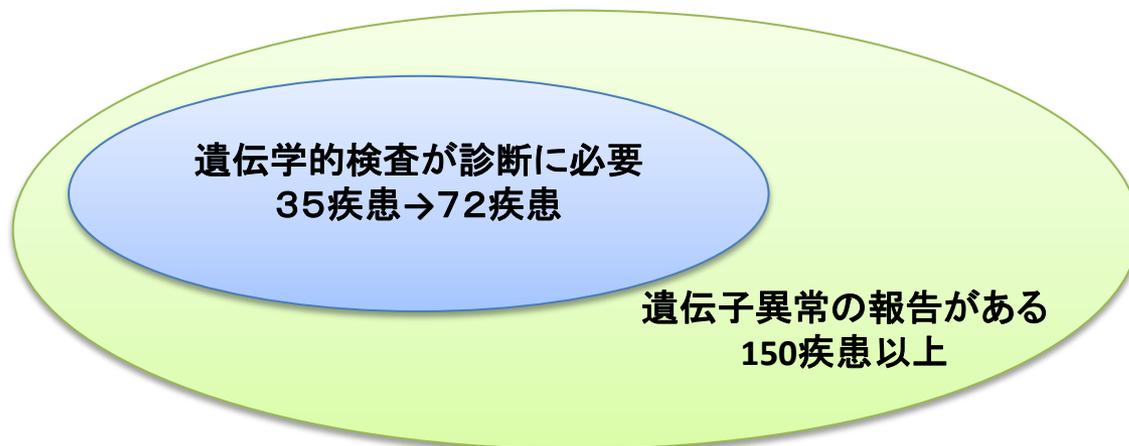
# 稀少性疾患(難病)の中には, 特定の遺伝子上の変異が原因で発症する疾患が数多く含まれる

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man®) Updated February 25, 2016

	常染色体	X染色体	Y染色体	ミトコンドリア	合計
病因遺伝子が解明されている疾患	4,329	302	4	29	4,664
病因遺伝子が未解明の疾患	1,503	126	5	0	1,634
メンデル遺伝が推定されている疾患	1,694	112	2	0	1,808
合計	7,526	540	11	29	8,106

<http://www.omim.org/statistics/entry>

## 遺伝学的検査と関連のある指定難病



# 稀少性疾患(難病)の診療の特徴

- 稀少性が高いために、診断が難しい(多くの医師にとっては、経験したことがない、という場合が多い)
- 当該疾患の経験が豊富な医師は極めて限られる。(絶滅危惧種的な存在意義)
- より専門的な医療機関との連携の必要性
- 診断確定のためには、専門的な診療知識・経験、特殊な検査(生化学的検査、遺伝学的な検査など)が必要.
- これまでは、遺伝子検査が研究の一環として行われることが多かったが、研究としての意義は薄れてきていて、実臨床に移していくところ(普及)が課題
- これまで、保険収載された遺伝学的検査の数は極めて限られており、遺伝学的検査を実臨床に導入するためには、費用負担をどのようにするか、という点が課題となっている.

# 稀少性疾患(難病)の診療における、遺伝子検査(遺伝学的検査)の必要性

1. 遺伝子検査によって、初めて診断が確定できる疾患が多い。すなわち、このような疾患では、遺伝子検査を実施しないと、診断が確定できない。(一部は生化学的検査等で診断確定が可能)
2. 病因遺伝子が発見されると、その臨床像のスペクトルは従来知られていたよりもはるかに広いことが明らかになっている。(従来は小児の疾患と位置づけられていたが、成人例も数多く見出されるようになっており、その臨床像は、小児の臨床像とは大きく異なることがある)
3. 診断を確定することは、医療の根本的な出発点であり、診療上の意義がきわめて大きい。
4. 診断を確定できるだけでなく、遺伝子変異の種類が判明すると、臨床病型、重症度、予後などについて、参考となる場合が多い。
5. 診断が確定することにより、治療法の選択ができる疾患が増えてきている。

例: 家族性アミロイドポリニューロパチー, ライソソーム病(ゴーシェ病, ファブリ病等), 副腎白質ジストロフィー, ポルフィリア, シトルリン血症等

# 実臨床における，遺伝子検査の必要性

遺伝子検査対象症例 255名（入院患者1885例中13.5%）

遺伝子診断が確定した症例: 121名（48%）

## 遺伝子検査の必要性の判断基準

- 神経変性疾患，筋疾患など，臨床診断から遺伝性疾患が示唆される
- 家族歴から遺伝性疾患が示唆される
- 比較的若年の発症

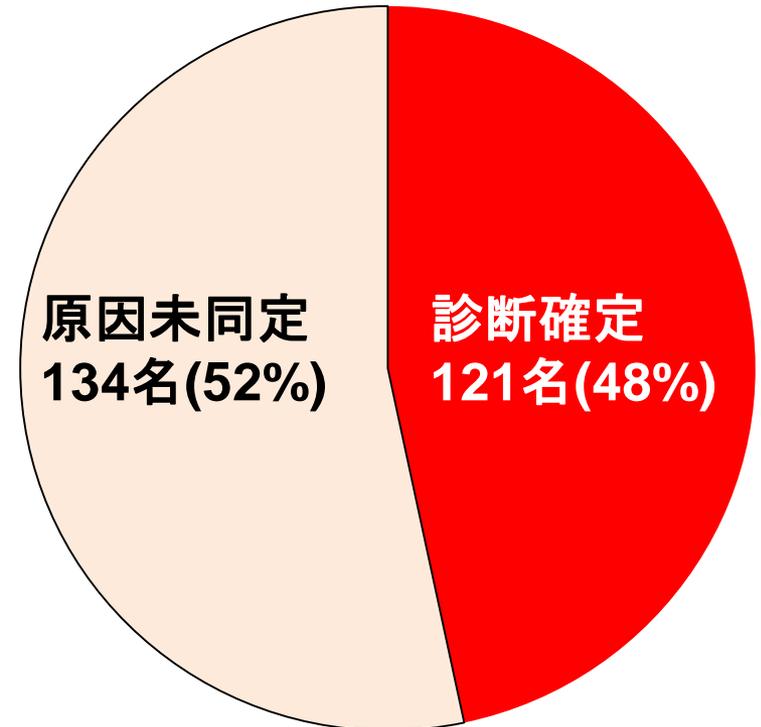


## 発症者の診断確定を目的とした検査

- 発症者の診断確定を目的とした検査は，病棟の診療チーム（主治医，神経内科専門医，臨床遺伝専門医）がインフォームドコンセントを担当（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」に準拠）。

## 家族の遺伝子検査を実施する場合

- 臨床ゲノム診療部に依頼し，遺伝カウンセリングを含めて対応をしている（横断的な診療科の医師（臨床遺伝専門医）で構成するチーム）



東大病院 神経内科

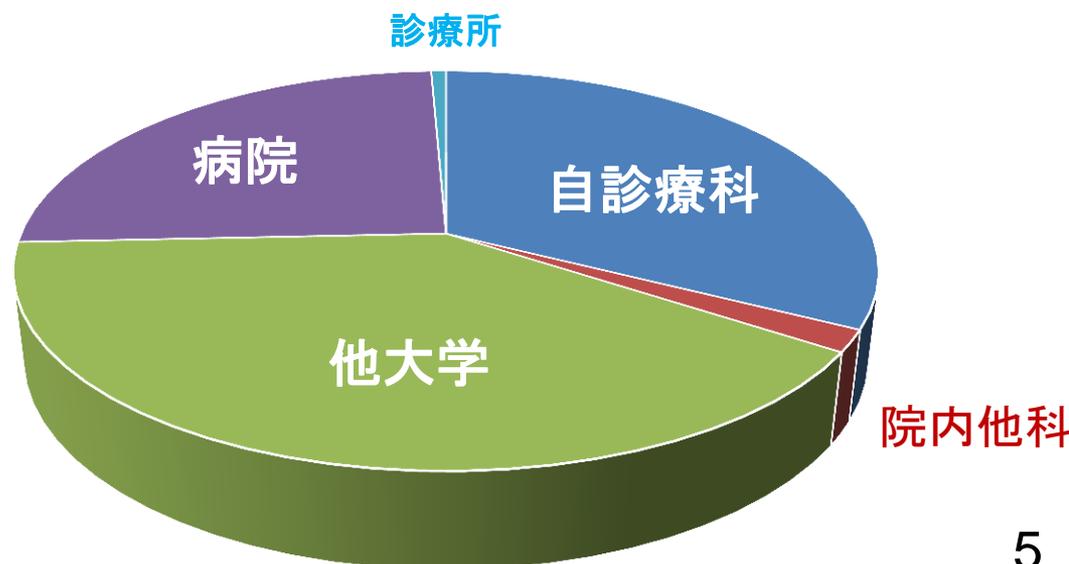
# 東大病院神経内科・ゲノム医学センターにおける遺伝子検査の実績 (2011年度～2015年度)

	当科	院内他科	他大学	病院	診療所	合計
依頼件数	737	40	906	567	15	2957
診断確定数	298	5	302	213	12	830

約600件/1年

## 他の医療機関からの遺伝子検査の依頼

- 臨床診断, 臨床遺伝学的な観点から, 遺伝性疾患である可能性が高いと判断された場合, 遺伝子検査を受け付けている.
- 診断確定を目的とした遺伝子検査として実施.
- 場合によっては, 研究レベルでの対応が必要な場合もあり, 研究内容を含めたインフォームドコンセントをいただいている.



# 実臨床において、どのような遺伝子検査が必要であるのか？

1. 臨床診断から考えて、検査対象となる遺伝子が多数に上る場合が少なくない。

例：白質脳症：白質脳症の診断確定のためには、35種類以上の遺伝子を調べる必要がある



遺伝子を1つ1つ解析するのは現実的でなく、網羅的に解析することが必要  
(次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム解析の必要性)

2. 遺伝子変異の種類は多様(1塩基置換, 欠失, 挿入, 再構成, リピート伸長, コピー数変異, 調節領域・イントロン中の変異など)



変異の種類によって解析方法を選択する必要がある  
(次世代シーケンサー, aCGH, リピート解析など)

注：現在の遺伝子検査方法は、遺伝子変異の種類によっては、その検出が困難である場合があることに留意。遺伝子検査をやればすべて診断が確定できるわけではないことに留意。

# 次世代シーケンサーを用いた既知の遺伝性疾患の診断

- 痙性対麻痺 393例中132例 (33.6%)
- 白質脳症 24例中 10例 (41.7%)
- 筋疾患 23例中 8例 (34.8%)
- 脊髄小脳変性症(リピート伸長変異を除く)  
94例中15例 (16.0%)
- シャルコー・マリー・トゥース病  
304例中97例 (31.9%)

- 多くの診断未確定患者の遺伝子診断に寄与.
- 診断確定できるのは, 16-42%程度. (診断が確定できない症例は多い. 研究レベルでの対応が必要)
- Yang et al. *New Engl J Med* 2013: 25% (62/250例)で診断確定
- 診断確定ができるのは, 30%程度であるので, 特定の遺伝子群を対象にしたパネル検査よりも, 網羅的解析(全エクソン, 全ゲノム)解析が望ましい(時間がかかっても, 研究レベルで診断確定の可能性を追求できるため).

次世代シーケンサーを用いた遺伝子検査では、膨大な数のVUS (variant of unknown significance) が検出され、その解釈(病原性変異であるのかどうか)が最大の課題になる。

- 次世代シーケンサーで同定された288,025個のバリエーションのうち、156,622個(54.4%)は、欧米の既存のデータベースには存在しない日本人特異的な新たなバリエーション
- 新たなバリエーションのうち88.6%は、日本人集団における頻度が0.5%以下の低頻度変異
- 1人の全エクソン解析で、平均62個のVUSが見出され、解釈に苦慮する。
- 日本人のVUSを解釈するためには、日本人ゲノムのデータベースが必須。
- なぜなら、region (ethnicity)-specific rare variantsの数が多く、その背景には、農耕文明を背景にした、地域毎の人口爆発がある。
- Myriad が BRCA1, BRCA2 の検査サービスを開始した時には、VUS の割合は 40%に上ったが、現在では 2%にまで低下している。 (*The New York Times* Sep. 22, 2014)

## 2つのデータベースが必要

1. 疾患毎の、病原性変異についてのデータベース (mutation database). HGMD (Human gene mutation database), ClinVar などを参照するが日本人のデータはあまり含まれていない。

2. 日本人の健常者集団におけるゲノム多様性のデータベース

# 変異の解釈に活用しているデータベース

## [コントロール集団の変異の頻度データ: 欧米]

ExAC (The Exome Aggregation Consortium) 60,706 検体

Exome Variant Server (NHLBI Exome Sequencing Project) 6,503検体

※ これらのデータベースが健常者のデータのみを含むわけではない点に注意が必要.

## [コントロール集団の変異の頻度データ: 日本]

HGVD (Human Genetic Variant Database)

健常者1208名のエクソーム解析から得られた, variation database

東北メディカルメガバンク

健常な日本人1,000人分 の全ゲノム配列から得られvariation database

日本人exome in-houseデータベース

参照できるサンプル数は, 4,089件あり, 頻度情報として利用

このうち健常者は803例

MAF (minor allele frequency) 1%以下のrare variantsの正確な頻度評価に有用

## [疾患関連のデータベース]

HGMD (Human Gene Mutation Database, 有償)

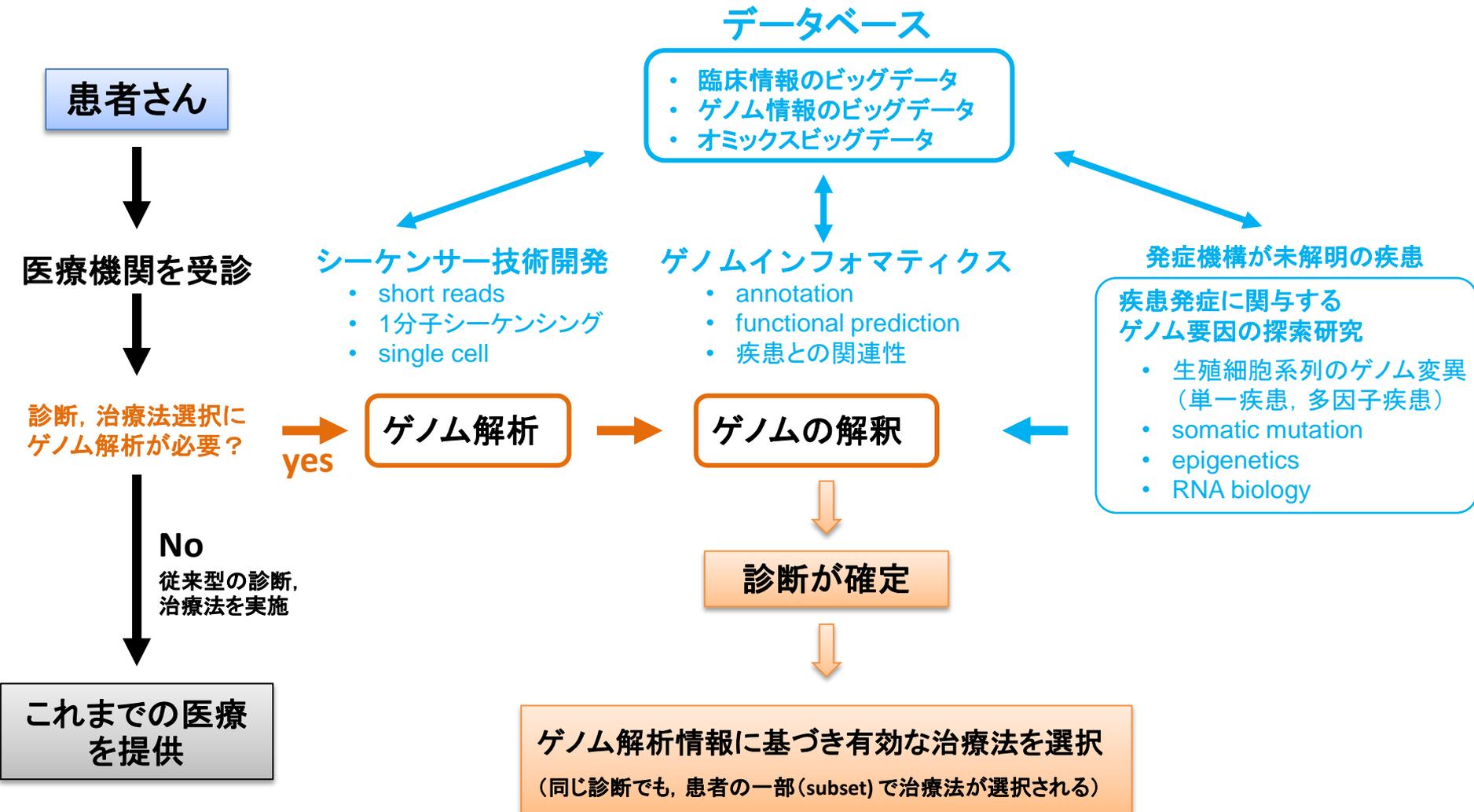
OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

ClinVar, LOVD (Leiden Open Variation Database), FinDis (Finish Disease Database)

## [蛋白機能予測]

Polyphen2, CADDなど

# ゲノム医療の実現を支えるゲノムサイエンス



これからの医療(ゲノム医療)

## インフォームドコンセントについて

- **実臨床における診断のための検査 vs. 研究的な側面**: 診断目的であるが, 医学研究的部分が出てくる可能性があり, 研究としての同意をいただくプロセスが必要?
- **ゲノムデータのデータベース登録**: ゲノムデータを, 公共データベースに登録すること. 頻度情報などは公開すること, 配列情報などは, 制限付きアクセスとしての利用をすること. を明示して, 同意をいただく. 公共データベースについて, できれば, 具体的に明示できることが望ましい.
- **臨床情報のデータベース**: 臨床情報についても, 個人のプライバシーを十分に保護した上で, データベースに登録して, 疾患研究に役立つようにする.
- **第三者提供**: ゲノムDNA, 細胞などのバイオリソースを公的バンクに寄託すること, 第三者提供についての同意.
- **研究の範囲**: 当該疾患の研究, あるいは, 医学研究に活用することの同意
- **改正個人情報保護法**に対する対応も含めて, インフォームドコンセントを設計する必要がある. 特に, 第三者提供における, 同意が重要となる. 従来型のオプトアウト手続きでの対応ができなくなる.
- **改正個人情報保護法**では, 病歴に関する機微な情報は要配慮個人情報と扱われることに留意する必要がある.
- データベースへの登録, バンクへの寄託については, 第三者の利活用の範囲は広くなる<sup>1</sup>ことが想定されるので, **包括的な同意**を目指す必要がある.

## 研究倫理審査委員会 (IRB) について

### 実臨床における診断のための検査 vs. 研究的な側面

#### 研究的な側面があるとするならば,

- 診療現場からは、患者さんの同意をいただき、検体の提出が速やかにできることが望まれる。その場面で、機関としてのIRB承認をいただくことは、非現実的な側面がある(審査完了までに6ヶ月を要した経験あり)
- **centralized review**による承認を実現すべき。それを、医療機関側は追認するようなプロセスを取れば速やかに、検体の提出ができるようにする。

#### 実臨床における診断のための検査とするならば

- 診療現場における手続きは簡素化され、通常の検査と同等の扱いになる
- 研究的な側面への応用は、原理的に言えば、制限される
- データベースへの登録などが許容されるのかどうか、要検討

# ゲノム医療の発展に望むこと

- 診断を確定することの、臨床的意義を大切に考える
- 診断を確定することによって、社会の中で不利益を被ることのないように配慮する。機微な情報に対して十分な配慮が必要。

## 遺伝性疾患診療のパラダイムシフト

- 診断を確定することによって、その疾患のさまざまな医療情報を提供することが、患者さん、ご家族に有用である。
- 診断を確定することによって、治療法の選択ができる疾患が増えてきている。
- 治療法が確立されていない場合であっても、原因が解明されれば、治療法開発研究への道が拓かれる。
- これまでは、遺伝性疾患においては、診断確定が最終ゴールとみなされがちだったが、これからは、患者さんにとっては、**診断確定を出発点として、病気に対して、前向きに取り組む事ができる (actionable) 時代になってきている。**