

課題番号 : 26指111  
研究課題名 : ゲノム医療推進体制構築に関するフィージビリティ・スタディ  
主任研究者名 : 加藤 規弘

キーワード : ゲノム医療、遺伝子診断  
研究成果 :

ゲノム情報の診断的活用は臨床現場に導入されつつある。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から多型、ゲノム・プロファイリングへと広がってきている。また、コンパニオン診断薬として遺伝学的検査の需要も増加している。保険適用と共に先進医療としても実施され、その申請に係る臨床試験が必要である。こうした背景を踏まえて、本研究では特に、ゲノム医療推進体制構築に関するフィージビリティ・スタディを行うことを目的とした。

初年度、主に以下の3課題に取り組んだ。

#### 1) 診断／相談部門の実施体制

小児科、産科、外科などの、保険適用ないし自費検査〔一定の科学的評価が認められているが、保険適用となっていないもの〕で行われる遺伝学的検査の担当診療科における、当施設での対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査する。特に自費検査に関しては、該当する診療科が希望するものを聴取し、そのリストを作成する。また国の医療政策上重要性の高い難病についても、ゲノム医療推進体制の構築に向けた課題の抽出を行う。

近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制を見学し、当施設で必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もり、可能な部分については逐次準備を進める。当施設スタッフに対して臨床遺伝専門医の取得を奨励し、専門医を増やす。

#### 2) 検査／解析部門の実施体制

必要となる機器類の保有状況・スタッフの余力等を参考に、当施設内で検査／解析する遺伝学的検査の候補を吟味する。前項でリストアップされた、臨床試験の実施や先進医療の申請を希望する遺伝学的検査に関しては、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討する。

#### 3) 施設全体としての倫理的措置・セキュリティへの配慮

保険適用検査以外の遺伝学的検査に関しては、施設全体として、IRB 及び／ないし倫理審査委員会に申請し承認を得る。

平成25年度より、全部改正された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が適用されるようになった。また平成27年度より、「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」が統合され、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が適用されるようになった。これらの倫理指針の改定に伴い、ゲノム医療推進体制構築および先進医療に関わる準備に必要な院内の体制整備を行った。具体的には、初年度において、「ゲノム医療の実現を目指した、疾患の診断・治療・予防法開発のためのゲノム解析研究：難病などの希少遺伝性疾患のゲノム解析」研究課題は倫理委員会への申請および承認にいたった。大規模シーケンスデータの処理・解析システム（大容量コンピュータ）の整備をおこなうとともに、臨床試験実施の申請を予定している出生前遺伝学的検査等に関して、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討した。結果報告書のフォーマット、患者情報に関する外来担当医との連携（検査発注時の記載項目など）、検査／解析コストの見積もり、個人情報保護のためのシステム整備などについて問題点の抽出を開始した。

Subject No. : 26S111  
Title : Feasibility study to establish a system, which can promote genomic medicine  
Researchers : Norihiro Kato  
Key word : Genomic medicine, Genetic testing, ELSI  
Abstract :

*Backgrounds / objectives:*

Diagnostic utilization of personal genomic information is being incorporated into the clinical setting. The scope of target diseases of genomic medicine is increasing from inherited diseases to multifactorial diseases such as cancer; the size of patient analytical data is also increasing from a list of gene mutations (or polymorphisms) to genomic profile. Furthermore, the necessity of companion diagnostic genetic testing, which can be subjected to clinical trials, is growing. Under these circumstances, we perform a feasibility study to establish an institutional system, which can promote genomic medicine.

*Methods / design:*

1) Department of genetic diagnosis and counseling

We survey the clinical situation, in which the current genetic diagnosis and counseling are being performed, in particular, to see what types of genetic testing are occasionally demanded by medical doctors in each clinic, even if they are not financially covered by the public health insurance in Japan. We pick up themes, which need to be resolved when establishing a genomic medicine system for intractable diseases, which are important from the viewpoint of health policy.

2) Department of genetic testing and analysis

We survey the availability of analytical equipments (and facilities) and human resources, both of which are necessary for genomic medicine. We make a preliminary evaluation of analytical and scientific validity of genetic testing, which is demanded by doctors in each clinic, as above-mentioned.

3) Ethical issues and privacy protection

For a series of genetic tests, which are not financially covered by the public health insurance in Japan, we need to take ethical clearance, which will be applied to the IRB or ethical review committee in advance.

*Results / conclusions:*

We have taken ethical clearance from our institute, regarding the study, whose title is “ Genomic analysis of rare hereditary diseases to develop novel methods of diagnostics, therapeutics and prevention of the diseases”. We have set up the computing system for management and analysis of big data for whole genome or exome sequencing. We encourage medical staff (young doctors) to obtain a special board of medical genetics, which will be a prerequisite for genetic counseling of prenatal diagnosis, in particular, non-invasive prenatal testing (NIPT).

Researchers には、分担研究者を記載する。

## (26指111)「ゲノム医療推進体制構築に関するフェージビリティスタディ」

【研究目的】ゲノム医療の推進体制を構築するには、①「組織・体制」の在り方、②「課題」の整理とその対策、③「提供サービス」の明確化と開発研究としての戦略性、などが検討されねばならず、本研究では、これらのフェージビリティスタディの実施を目的とする。

【計画年度】2年研究の1年目

【実施体制】

主任研究者:加藤 規弘

分担研究者:矢野 哲ら計8名

## 【研究成果】

1) 診断／相談部門の実施体制

メディカルゲノムセンター(MGC)の設置・整備に係る課題について準備委員会で検討し、報告書としてまとめた。同報告書作成の一環として、当施設での対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査した。また、小児科、産婦人科などのスタッフが近隣医療機関の遺伝カウンセリングを見学し、手技の習得および臨床遺伝専門医の取得準備を進めた。

2) 検査／解析部門の実施体制

現有の機器を用いて、遺伝学的検査に係る解析(target sequencingやメチル化解析など)の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討した。

3) 施設全体としての倫理的措置・セキュリティへの配慮

ゲノム医療の対象疾患として、まず希少疾患難病に関する研究計画書を倫理審査委員会に申請し、承認を得た。

【今後の計画】3つの課題を継続するとともに、標準作業手順書や安全管理規程の作成など、当施設におけるゲノム医療推進体制構築に向けた実務的な準備を進める。

## 【研究概要】

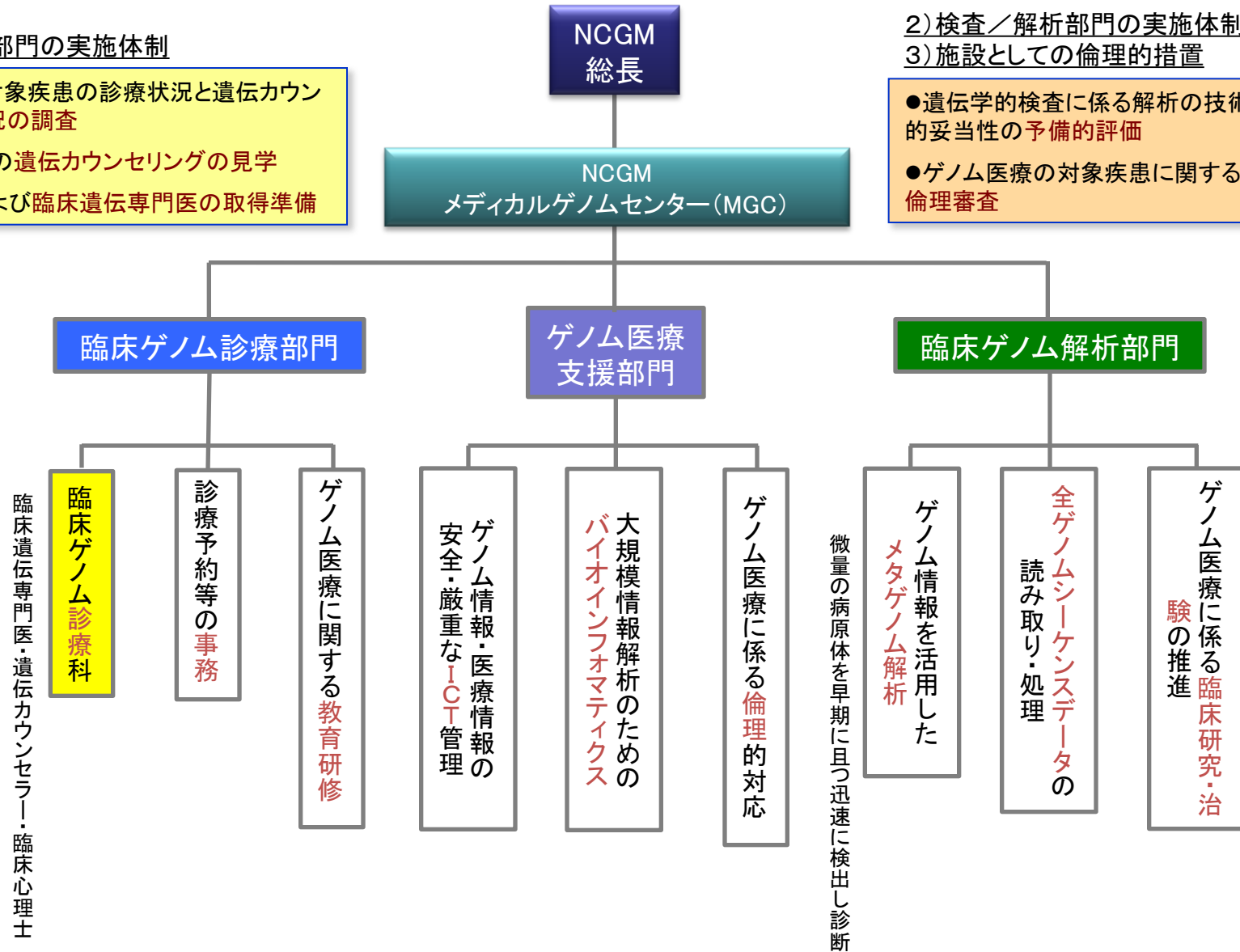
### 1) 診断／相談部門の実施体制

- 当施設での、対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況の調査
- 近隣医療機関の遺伝カウンセリングの見学
- 手技の習得および臨床遺伝専門医の取得準備

### 2) 検査／解析部門の実施体制

### 3) 施設としての倫理的措置

- 遺伝学的検査に係る解析の技術的精度、科学的妥当性の予備的評価
- ゲノム医療の対象疾患に関する研究計画書の倫理審査



課題番号 : 26指111  
研究課題名 : ゲノム医療推進体制構築における検査／解析部門のフィージビリティの検討  
主任研究者名 : 加藤 規弘  
分担研究者名 : 加藤 規弘

キーワード : ゲノム医療、遺伝子診断  
研究成果 :

ゲノム情報の診断的活用は臨床現場に導入されつつある。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から多型、ゲノム・プロファイリングへと拡がってきている。また、コンパニオン診断薬として遺伝学的検査の需要も増加している。保険適用と共に先進医療としても実施され、その申請に係る臨床試験が必要である。こうした背景を踏まえて、本研究では特に、ゲノム医療推進体制構築における検査／解析部門のフィージビリティ・スタディを行うことを目的とした。

初年度、主に以下の2課題に取り組んだ。

#### 1) 診断／相談部門の実施体制

小児科、産科、外科などの、保険適用ないし自費検査〔一定の科学的評価が認められているが、保険適用となっていないもの〕で行われる遺伝学的検査の担当診療科における、当施設での対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査する。特に自費検査に関しては、該当する診療科が希望するものを聴取し、そのリストを作成する。また国の医療政策上重要性の高い難病についても、ゲノム医療推進体制の構築に向けた課題の抽出を行う。

近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制を見学し、当施設で必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もり、可能な部分については逐次準備を進める。当施設スタッフに対して臨床遺伝専門医の取得を奨励し、専門医を増やす。

#### 2) 検査／解析部門の実施体制

必要となる機器類の保有状況・スタッフの余力等を参考に、当施設内で検査／解析する遺伝学的検査の候補を吟味する。前項でリストアップされた、臨床試験の実施や先進医療の申請を希望する遺伝学的検査に関しては、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討する。

平成25年度より、全部改正された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が適用されるようになった。また平成27年度より、「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」が統合され、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が適用されるようになった。これらの倫理指針の改定に伴い、ゲノム医療推進体制構築および先進医療に関わる準備に必要な院内の体制整備を行った。初年度において、「ゲノム医療の実現を目指した、疾患の診断・治療・予防法開発のためのゲノム解析研究：難病などの希少遺伝性疾患のゲノム解析」課題は倫理委員会への申請および承認にいたった。他の分担研究「ゲノム医療推進体制構築におけるバイオインフォマティクスのフィージビリティの検討（分担研究者 竹内史比古）」とも協議しながら、大規模シーケンシングデータの処理・解析システム（大容量コンピュータ）の整備をおこなった。

課題番号 : 26指111  
研究課題名 : 着床前診断 (preimplantation genetic diagnosis; PG) および無侵襲的出生前遺伝学的検査 (non-invasive prenatal genetic testing; NIPT) に向けた医療体制構築に関するフェージビリティ・スタディ  
主任研究者名 : 加藤規弘  
分担研究者名 : 矢野 哲

キーワード : 着床前診断, 出生前遺伝学的検査, 遺伝カウンセリング  
研究成果 :

本研究は、遺伝子 (ゲノム) 医療の『診断／相談部門』と『検査／解析部門』の 2 つに係るフェージビリティ・スタディから成る。その達成目標は、

- ① 当センター産婦人科において着床前診断や無侵襲的出生前遺伝学的検査などの「出生前に行われる遺伝学的検査および診断」を臨床試験として実施するための準備、遺伝カウンセリング体制の準備、標準作業手順書の作成を行うこと
- ② 当センター産婦人科で検査／解析するものについて、必要とされる機器類を整備して、結果の報告に係る問題点を抽出しその対策を提言すること
- ③ 臨床試験を行う際の必要な倫理的措置を講ずること

の 3 つである。以下、各々の目標について概要を記載する。

#### 1) 診断／相談部門の実施体制

平成 26 年 5 月に当センター産婦人科高度生殖医療センターを開設し、体外受精-胚移植などの実務を軌道に乗せた。その間に今後の出生前遺伝学的検査と遺伝カウンセリングの実施予測を立て、ゲノム医療推進体制の構築に向けた課題の抽出を開始した。近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制を見学し、当施設で必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もり、可能な部分については逐次準備を進めた。当施設スタッフに対して臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、遺伝専門看護職、不妊症専門看護職などの取得を奨励した。特に、当院産婦人科医師 3 名が臨床遺伝専門医の取得を目指して東京女子医科大学病院遺伝外来に参加して研修を積んでいる。

#### 2) 検査／解析部門の実施体制

必要となる機器類の保有状況・スタッフの余力等を調べ、臨床試験実施の申請を予定している出生前遺伝学的検査に関して、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討した。結果報告書のフォーマット、患者情報に関する外来担当医との連携 (検査発注時の記載項目など)、検査／解析コストの見積もり、個人情報保護のためのシステム整備などについて問題点の抽出を開始した。

#### 3) 倫理的措置・セキュリティ確保

保険適用検査以外の遺伝学的検査に関しては、IRB 及び／ないし遺伝子倫理審査委員会に申請し承認を得た。検査のオーダー、患者への結果説明に際してのゲノム情報の取扱い・管理に関する安全管理規程の作成準備を始めた。

課題番号 : 26指111

研究課題名 : 小児疾患のゲノム医療推進体制構築に関するフィージビリティの検討

主任研究者名 : 加藤 規弘

分担研究者名 : 松下竹次

キーワード : 出生前診断、遺伝子診断、NIPT、全ゲノム解析、遺伝カウンセリング、

研究成果 : 現在、当科で施行している遺伝子診断、遺伝カウンセリングの現状とその問題点、及び、この問題について小児科医が関与すべき課題について調査した。遺伝子診断は、対照となる小児が遺伝子の異常によるものであるか否かについて検討することで行われる。臨床像から容易に異常が考えられる場合と臨床像は明らかに異常であるが既知の診断には合わない場合などに遺伝子異常の有無を検索する。過去1年間で、遺伝子診断が行われたものは、 $\beta$ サラセミア(家族例)、ミトコンドリア脳筋症、神経線維腫症、筋ジストロフィーなどが主なものである。多くは、新生児期、乳幼児期であるため、検査前後の遺伝カウンセリングが重要な役割を持つ。遺伝子検査を考慮する場合には、家族歴や臨床症状があることが前提となるため、カウンセリングの実施に当たっては、日本医学会を始めとするガイドラインに沿って行われる。臨床診断が不明な場合に、遺伝子検索を行うことで正確な診断が行われる(いわゆる未診断疾患の遺伝子診断)という報告もあるが、我々にはそうした経験はない。疾患感受性が遺伝子レベルで関与しているか、或いは、疾患の予後因子として遺伝子異常の関与があるかについての全国レベルでの研究も行われている。当科が参加している研究には、川崎病(川崎病遺伝コンソーシアム「川崎病に関連する遺伝子解析に関する多施設共同研究」と脳炎・脳症(「急性脳症の包括的遺伝子解析」、先進医療として急性リンパ性白血病(「急性リンパ性白血病細胞の免疫遺伝子再構成を利用した定量的PCR法による骨髄微小残存病変(MRD)量の測定」)などがある。いずれも研究参加にあたり倫理審査を受けており、研究参加者が希望すれば、遺伝カウンセリングを受けられる体制にはなっている。現在までに、研究参加者のうちで遺伝カウンセリングを希望した人はいないが、家系内にも同一疾患に罹患した人がいる場合は遺伝カウンセリングを希望する人が出てくる可能性が考えられ、適切な対応ができるようにしておく必要がある。

最近、母体血をもちいて染色体異常の可能性を診断するNIPT(non-invasive prenatal genetic testing)がわが国でも臨床研究として認定された施設で行われ始めている。NIPTについては上述のガイドラインは出されてはいるが、実際の臨床においては様々な問題点が指摘されている。NIPTで異常が疑われた場合には、更なる精査ののち、人工流産が選択される率が高いことも指摘されている。現在は、21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーについての検査が行われているが、他の染色体異常でも技術的には検査は可能で、すでに海外では行われ出しているとも言われている。NIPTに関する日本産婦人科学会の指針は、小児科医(かつ遺伝専門医)もそのカウンセリングに参加することとされている。しかし、この分野の技術的な進展が早いこともあり、十分な議論がされぬままに事態が展開している。多くの小児科医は関心が薄く、出生前の胎児期の生命に関する議論に加われない。最近、21トリソミーで出生したわが子の養育を拒否する母親を当科では経験し、医療従事者は極めて対応に苦慮した。こうした事例の経験は過去になく、少なくともNIPTなどの出生前診断が行われる以前には、考えられなかった事態である。すべての原因が、NIPTの導入により遺伝子異常のある場合の選択肢が社会的に提示されたためとは言えないが、少なくとも母親は遺伝子異常についての誤った情報を信じてしまったためとしか考えられない。

更に、最近、一般の人を対象にした全ゲノム解析が宣伝されるようになった。がんや糖尿病などの生活習慣病に係る遺伝子異常の有無を調べるものである。すでに米国では行われている様であるが、医療技術とコマーシャルイズムが先行し、実際に問題が生じた場合の対処などを含めた倫理面での思考が停止した状況は、早急な是正が必要である。

課題番号 : 26指111  
研究課題名 : ゲノム医療推進体制構築における倫理／先進医療に係るフィージビリティの検討  
主任研究者名 : 加藤 規弘  
分担研究者名 : 伊藤 俊之

キーワード : ゲノム医療、先進医療  
研究成果 :

ゲノム情報の診断的活用は臨床現場に導入されつつある。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から多型、ゲノム・プロファイリングへと拡がってきている。また、コンパニオン診断薬として遺伝学的検査の需要も増加している。保険適用と共に先進医療としても実施され、その申請に係る臨床試験が必要である。こうした背景を踏まえて、本研究では特に、ゲノム医療推進体制構築における倫理的措置並びに先進医療の展開に対するフィージビリティ・スタディを行うことを目的とした。初年度として以下の実施に対して、倫理的観点からの助言を行った。

#### 1) 診断／相談部門の実施体制

小児科、産科、外科などの、保険適用ないし自費検査で行われる遺伝学的検査の担当診療科における、当施設での対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査する。特に自費検査に関しては、該当する診療科が希望するものを聴取し、そのリストを作成する。また国の医療政策上重要性の高い難病についても、ゲノム医療推進体制の構築に向けた課題の抽出を行う。

近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制を見学し、当施設で必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もり、可能な部分については逐次準備を進める。当施設スタッフに対して臨床遺伝専門医の取得を奨励し、専門医を増やす。

#### 2) 検査／解析部門の実施体制

必要となる機器類の保有状況・スタッフの余力等を参考に、当施設内で検査／解析する遺伝学的検査の候補を吟味する。前項でリストアップされた、臨床試験の実施や先進医療の申請を希望する遺伝学的検査に関しては、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討する。

#### 3) 施設全体としての倫理的措置・セキュリティへの配慮

保険適用検査以外の遺伝学的検査に関しては、施設全体として、IRB 及び／ないし倫理審査委員会に申請し承認を得る。

平成 25 年度より、全部改正された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が適用されるようになった。また平成 27 年度より、「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」が統合され、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が適用されるようになった。これらの倫理指針の改定に伴い、ゲノム医療推進体制構築および先進医療に関わる準備に必要な院内の体制整備を行った。

初年度において、「ゲノム医療の実現を目指した、疾患の診断・治療・予防法開発のためのゲノム解析研究：難病などの希少遺伝性疾患のゲノム解析」課題は倫理委員会への申請および承認にいたった。各分担研究者から先進医療につながるような案件の具体的な提示はまだなく、次年度以降の課題である。



課題番号 : 26指111

研究課題名 : ゲノム医療推進体制構築に関するフィージビリティ・スタディ

分担研究課題名 : 下部消化管外科疾患のゲノム医療推進体制構築に関するフィージビリティの検討

主任研究者名 : 加藤 規弘

分担研究者名 : 矢野 秀朗

キーワード : 遺伝性大腸癌、リンチ症候群、家族性腺腫性ポリポーシス

研究成果 :

ゲノム情報の診断的活用は臨床現場に導入されつつある。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から多型、ゲノム・プロファイリングへと広がってきている。また、コンパニオン診断薬として遺伝学的検査の需要も増加している。保険適用と共に先進医療としても実施され、その申請に係る臨床試験が必要である。こうした背景を踏まえて、本研究では特に、ゲノム医療推進体制構築における倫理的措置並びに先進医療の展開に対するフィージビリティ・スタディを行うことを目的とした。当センターの診療科として、特に以下の2点に取り組むことを目標としている。

#### 1) 診断／相談部門の実施体制

小児科、産科、外科などの、保険適用ないし自費検査で行われる遺伝学的検査の担当診療科における、当施設での対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査する。特に自費検査に関しては、該当する診療科が希望するものを聴取し、そのリストを作成する。また国の医療政策上重要性の高い難病についても、ゲノム医療推進体制の構築に向けた課題の抽出を行う。

近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制を見学し、当施設で必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もり、可能な部分については逐次準備を進める。当施設スタッフに対して臨床遺伝専門医の取得を奨励し、専門医を増やす。

#### 2) 検査／解析部門の実施体制

必要となる機器類の保有状況・スタッフの余力等を参考に、当施設内で検査／解析する遺伝学的検査の候補を吟味する。前項でリストアップされた、臨床試験の実施や先進医療の申請を希望する遺伝学的検査に関しては、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討する。

外科系疾患のなかで、全大腸癌の約5-10%において遺伝的要因が強く関与しているとされている。いわゆる遺伝性大腸癌として日常診療で遭遇する機会が比較的多いのは、リンチ症候群(Lynch syndrome)と家族性線種性ポリポーシス(familial adenomatous polyposis)である。これら2疾患について、当センター外科での診療状況等を調査した。

当診療科で、アムステルダム基準を満たすリンチ症候群に対して治療を行った患者は、1983年以降17家系、18人であった。若年者が多く、右側結腸大腸癌が多かった。一方、家族性線種性ポリポーシスに対して治療を行った患者は、1989年以降10家系、14人であった。特に近年は、ほぼ全例に対して全結腸切除がおこなわれていた。

いずれも、常染色体優性遺伝性疾患で原因遺伝子もすでに同定されているが、他臓器病変も含めたスクリーニング、手術適応、サーベイランス、本人および血縁者への遺伝子カウンセリングの問題など、今後解決すべき課題は多い。

来年度以降は上記患者群においてさらに詳細な検討を試みたい。

課題番号 : 26指111

研究課題名 : ゲノム医療推進体制構築に関するフェージビリティ・スタディ

分担研究課題名 : 神経内科疾患のゲノム医療推進体制構築に関するフェージビリティの検討

主任研究者名 : 加藤 規弘

分担研究者名 : 竹内 壯介

キーワード : 神経筋遺伝性疾患、遺伝子診断

研究成果 :

ゲノム情報の診断的活用は臨床現場に導入されつつある。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から多型、ゲノム・プロファイリングへと広がってきている。また、コンパニオン診断薬として遺伝学的検査の需要も増加している。保険適用と共に先進医療としても実施され、その申請に係る臨床試験が必要である。こうした背景を踏まえて、本研究では特に、ゲノム医療推進体制構築における倫理的措置並びに先進医療の展開に対するフェージビリティ・スタディを行うことを目的とした。当センターの診療科として、特に以下の2点に取り組むことを目標としている。

#### 1) 診断／相談部門の実施体制

小児科、産科、外科などの、保険適用ないし自費検査で行われる遺伝学的検査の担当診療科における、当施設での対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査する。特に自費検査に関しては、該当する診療科が希望するものを聴取し、そのリストを作成する。また国の医療政策上重要性の高い難病についても、ゲノム医療推進体制の構築に向けた課題の抽出を行う。

近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制を見学し、当施設で必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もり、可能な部分については逐次準備を進める。当施設スタッフに対して臨床遺伝専門医の取得を奨励し、専門医を増やす。

#### 2) 検査／解析部門の実施体制

必要となる機器類の保有状況・スタッフの余力等を参考に、当施設内で検査／解析する遺伝学的検査の候補を吟味する。前項でリストアップされた、臨床試験の実施や先進医療の申請を希望する遺伝学的検査に関しては、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討する。

神経内科疾患には、

i) 家族性・遺伝性として知られ既に遺伝子診断が確立している疾患(Duchenne型筋ジストロフィー、Huntington病、筋強直性ジストロフィー)

ii) 家族性と知られ複数の責任遺伝子が報告されるも 遺伝子診断で確定する症例の割合は未だ低い疾患(脊髄小脳変性症、脊髄性筋萎縮症、痙性対麻痺)

iii) 孤発性疾患と扱われてきたが 多型と複数の責任遺伝子が報告されつつある疾患(筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病) がある。

今後のゲノム医療推進体制構築に重要と考える ii), iii) の疾患について、当センター神経内科での診療状況等を調査した。

当診療科で、脊髄小脳変性症・脊髄性筋萎縮症・痙性対麻痺と診断している症例は十数名に及ぶが、家族歴を有さない症例では遺伝子診断は殆ど実施に至っていないことが判った。筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン病も数多く蓄積されてきたが、遺伝子診断を進めるとの流れが構築されていないことが判った。

来年度以降、診療医・患者本人・家族の各視点から、遺伝子診断を含むゲノム医療の需要・情報提供・導入の障壁・実施後の課題など、個別に検討を試みたい。

課題番号 : 26指111

研究課題名 : ゲノム医療推進体制構築におけるバイオインフォマティクスのフィージビリティの検討

主任研究者名 : 加藤 規弘

分担研究者名 : 竹内 史比古

研究成果 :

## 1. 概要

本研究の目的は、ゲノム医療で用いられる研究検査とデータベース整備に必要なバイオインフォマティクスを明確にし、そのフィージビリティを検討することである。

平成26年度は、文献とインターネット調査を行い、学会に出席して情報収集を行った。研究成果としては、患者のゲノム情報から疾患原因遺伝子を予測するのに必要な機能と解析の流れを取り纏め、一般的に使用されているソフトウェアを調査し、ゲノム医療推進体制構築に使えるものを選出した。

## 2. 患者のゲノム情報から疾患原因遺伝子を予測するのに必要な機能と解析の流れ

解析の流れとしては、遺伝病疑いの患者のゲノム（ないしはエクソーム）の解読配列から、ゲノム変異を抽出し、注釈付け（アノテーションという）をして、いずれが原因である可能性が高いかを絞り込み、結果を遺伝子診断レポートとして出力する。

1. 患者（と親族）の臨床情報を入力
2. 患者（と親族）のゲノム解読配列を入力
3. ゲノム変異を検出
4. 疾患原因変異の絞り込み（家系データを用いて）  
家系内で、患者のみが持つ変異を絞り込む。
5. 疾患原因変異の絞り込み（変異配列予測を用いて）  
タンパク機能を変える変異、スプライシングを変える変異を優先的に検討する。
6. 疾患原因変異の絞り込み（公共データを用いて）
  - 変異が一般集団でそれなりの頻度ならば除外する。
  - 変異が既知の疾患原因変異ならば優先的に検討する。当該疾患ならば特に有望。
7. 疾患原因遺伝子の絞り込み（公共データを用いて）
  - 変異を含む遺伝子が当該疾患と結びつけて報告されているならば優先的に検討する。
8. 様々な役割の人（ラボの人、臨床検査技師、医師、カウンセラー）による確認とコメント
9. 遺伝子診断のレポート出力

## 3. 一般的に使用されているソフトウェア

ここ数年の間に多くのソフトウェアが開発されており、フリーのものが13、商用のものが11あった。詳細は以下にまとめた <https://sites.google.com/site/fumitakeuchi/personalgenomedb>

## 4. ゲノム医療推進体制構築に使えるソフトウェア

商用のものはクラウドサービスで患者ごとに数万円、インハウスのシステム導入で数百万円かかる。前者は個人情報の扱いとして問題があり、後者は予算が限られている場合には現実的でない。活発に利用されているフリーソフトウェアを組み合わせるのであれば、技術的な負担は必要となるが、金銭的負担無しに信頼できるシステムを構築できる。要件を満たすものとして、上記解析3についてはBWA/GATK、解析4はKGGSeq, pVAAS, Exomiser、解析5~6はANNOVAR、解析7はeXtasy, Phevorを選出できた。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 26指111  
 研究課題名： ゲノム医療推進体制構築に関するフィージビリティ・スタディ  
 主任研究者名： 加藤規弘

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Vascular complications and coagulation-related changes in the perioperative period in Japanese patients undergoing non-cardiac surgery.	Aoyama-Mani C, Kawachi S, Ogawa Y, Kato N	J Atheroscler Thromb	21(5)	2014
Systematic Fine-Mapping of Association with BMI and Type 2 Diabetes at the FTO Locus by Integrating Results from Multiple Ethnic Groups.	Akiyama K, Takeuchi F, Isono M, Chakrawarthy S, Nguyen QN, Wen W, Yamamoto K, Katsuya T, Kasturiratne A, Pham ST, Zheng W, Matsushita Y, Kishimoto M, Do LD, Shu XO, Wickremasinghe AR, Kajio H, Kato N	PLoS One	9(6)	2014
Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis.	Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K, Hase K, Hirata K, Iiai T, Kameoka S, Kanemitsu Y, Maeda K, Murata A, Ohue M, Shirouzu K, Takahashi K, Watanabe T, Yano H, Yatsuoka T, Hashiguchi Y, Sugihara K; Study Group for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.	J Gastroenterol.	49(4)	2014
Lateral pelvic lymph node dissection	Yano H	Operative Surgery of the Colon, Rectum and Anus	Rob and Smith Textbook of Surgery 6th ed.	2014
大腸がん腹膜播種(腹膜転移)に対する新たな治療戦略	矢野秀朗, 合田良政, 須田竜一郎	癌の臨床	60(2)	2014

研究発表及び特許取得報告について

虫垂病変の臨床 腹膜偽粘液腫の診断および治療方針	矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎、猪狩亨	胃と腸	49(8)	2014
腹膜偽粘液腫、虫垂がん腹膜播種の治療	矢野秀朗	ガイドラインには載っていない消化管がん Practical Treatment		2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
大腸癌腹膜転移に対する外科治療	矢野秀朗、須田竜一郎、合田良政	第114回日本外科学会定期学術集会	京都	2014年4月
FDG-PETによる腹膜悪性疾患の悪性度診断の臨床的意義の検討	合田良政、須田竜一郎、矢野秀朗	第114回日本外科学会定期学術集会	京都	2014年4月
大腸癌腹膜播種および腹膜偽粘液腫に対する外科切除	矢野秀朗	Clinical Cancer Symposium	福岡	2014年5月
Pelvic Exenteration for Locally Advanced or Locally Recurrent Rectal Cancer	Yano H, Suda R, Gohda Y	the American Society of Colon and Rectal Surgeons	Florida, USA	2014年5月
Neoadjuvant Treatment may not Be Necessary in Most Cases of Locally Advanced Rectal Cancer in the Modern Era.	Yano H, Suda R, Gohda Y	the American Society of Colon and Rectal Surgeons	Florida, USA	2014年5月
Endoscopic resection of laterally spreading tumours (LSTs) in the colon and rectum.	Watanabe Y, Yokoi C, Akiyama J, Yano H	the ACPGBI Tripartite Colorectal Meeting	Birmingham, UK	2014年6月
Pathological assessment of the invasion front is useful in predicting recurrence in stage II colorectal cancer.	Miyake O, Gohda Y, Suda R, Yano H	the ACPGBI Tripartite Colorectal Meeting	Birmingham, UK	2014年6月
Laparoscopic surgery for low rectal cancer	Yano H	the ACPGBI Tripartite Colorectal Meeting	Birmingham, UK	2014年6月
Neoadjuvant treatment may not be necessary in most cases of locally advanced rectal cancer in the modern era	Yano H	the ACPGBI Tripartite Colorectal Meeting	Birmingham, UK	2014年6月
Total pelvic exenteration for locally advanced or locally recurrent rectal cancer	Yano H	the ACPGBI Tripartite Colorectal Meeting	Birmingham, UK	2014年6月
当院における高齢者大腸癌に対する手術症例の検討	須田竜一郎、矢野秀朗、合田良政	第81回大腸癌研究会	名古屋	2014年7月
悪性腹膜中皮腫による腹水貯留に腹水濾過濃縮再静注法 (KM-CART) が有効であった1例	濱田安由美、尾登香澄、合田良政、矢野秀朗、辻谷俊一	第52回日本癌治療学会学術集会	横浜	2014年8月

研究発表及び特許取得報告について

The role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pseudomyxoma peritonei.	Gohda Y, Suda R, Yano H	9th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies	Amsterdam, Netherland	2014年10月
当院における後期高齢者に対する腹腔鏡下大腸切除術の治療成績	須田竜一郎、望月理玄、堀江智子、合田良政、山田純、矢野秀朗	第27回日本内視鏡外科学会総会	盛岡	2014年10月
大腸癌腹膜転移に対する集学的治療における外科治療の役割	矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎、山田純、堀江智子	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
当院における局所高度進行直腸癌に対する骨盤内臓全摘術施行症例の検討	須田竜一郎、堀江智子、合田良政、矢野秀朗	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
腹膜播種を伴うStage IV大腸癌の予後についての検討	山田純、合田良政、須田竜一郎、堀江智子、杉原健一、矢野秀朗	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
当院における高齢者大腸癌に対する手術症例の検討	須田竜一郎、石川圭祐、水上貴裕、山田恵祐、郷田康文、山田玲央、新里陽、望月理玄、堀江智子、合田良政、矢野秀朗	第76回日本臨床外科学会総会	郡山	2014年11月
大腸癌腹膜播種に対する減量手術と術中温熱化学療法～新たな治療戦略とその適応～	矢野秀朗	第2回東京大学第一外科・関連病院交流会	東京	2014年12月
腹膜偽粘液腫の診断と治療－特に女性症例の考察－	矢野秀朗	KCOG婦人科分科会特別講演会	大阪	2014年12月
当院における進行大腸癌に対する腹腔鏡下切除の現状	合田良政、須田竜一郎、矢野秀朗	第82回大腸癌研究会	東京	2015年1月
FDG-PETで術前にGISTの悪性度診断は可能か？	徳原真、寺田百合子、三宅大、山澤邦宏、橋本政典、矢野秀朗、窪田和雄、猪狩亨	第87回日本胃癌学会総会	広島	2015年3月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。