

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

分担研究者名 : 矢野哲、七野浩之、細川真一、小早川雅男、矢野秀朗、竹内壯介、成瀬光栄、竹内史比古

キーワード : ゲノム医療、遺伝性疾患、遺伝カウンセリング

研究成果 :

【研究目的】

近年、ゲノム医学研究が進展し、その成果を臨床現場に導入すべく、ゲノムの個人差に係る情報（ゲノム情報）を用いた、疾患発症リスクや治療反応性（薬物副作用リスク含む）の予測が試みられる段階になってきた。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りつつある。こうしたゲノム医療の推進体制を構築するには、①「組織・システム」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ない。本研究では、これらのフィージビリティ・スタディの実施を目的とする。

【研究の必要性・背景】

平成18年から、各種のヒト遺伝学的検査に保険が適用されるようになった。現時点では、疾患の診断等に関わる検査として遺伝性疾患36種（平成28年4月からは72種に増加）、悪性腫瘍組織検査9種（抗腫瘍剤感受性検査含む）及び造血器腫瘍が、そしてファーマコゲノミクス（pharmacogenomics : PGx）検査1種が、薬事承認されている。近年、癌などの個別化医療の実践に不可欠なコンパニオン診断薬（医薬品の効果や副作用を投薬前に予測する目的で行なわれる臨床検査で使用する診断薬）の開発が注目されているが、薬事承認申請に至るまでには、臨床試験を行い、その結果に基づいて先進医療に申請されることとなる。その他の遺伝学的検査も、薬事法上の承認申請に繋がり得る科学的評価を行うためには、先ず臨床試験及び／ないし先進医療に関わる診療が実施されねばならない。また、個別の遺伝子変異だけでなく、非常に多くの変異・バリエーションをひとまとめにして（ゲノム・プロファイリングとして）遺伝学的検査に活用する試みが始まっている。現状では悪性腫瘍組織の変異確定の診断目的が主であるものの、今後、多因子疾患の易罹病性診断目的にも拡がる可能性が高い。このゲノム・プロファイリングの議論は、Direct-to-consumer (DTC) 遺伝学的検査の投じた社会的・倫理的問題への対応にも繋がる。加えて、現状の遺伝学的検査ではキットや診断薬に分析的妥当性の検証／薬事承認が求められていないという不備にも留意すべきである。安全性、倫理性を確保しつつ、高度な診断技術の臨床応用を促すためのゲノム医療推進体制の構築は喫緊の課題であり、必要性が高い。

【研究目標】

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つに係るフィージビリティ・スタディから成る。その達成目標は、

- ① 当施設での、遺伝学的検査候補リストの作成、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 当施設内（in house）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・研究及び先進医療を行う際の、施設全体として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の検討・整備

保険適用検査〔前述したもの〕と自費検査〔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〕について、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する。特に自費検査に関しては、該当する診療科が（今後、遺伝学的検査の候補に含めることを）希望するもののリストを作成する。その他、当施設ないし他施設で開発され、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のリストを作成する。

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。

当施設での遺伝学的検査のオーダー、患者への結果説明に係る標準作業手順書を作成する。

2) 検査／解析部門の実施体制の検討・整備

必要となる機器類の保有状況・既存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リストを吟味する。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、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。

解析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を抽出し、その対策を提言する。

3) 施設全体としての倫理的措置・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、施設全体として、IRB 及び／ないし遺伝子倫理審査委員会に申請し承認を得る。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、施設としての安全管理のルールを作成する。

【研究成果】

フィージビリティ・スタディとして、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、産婦人科、外科などの、保険適用ないし自費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した。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、そのリストを作成した。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（患者情報に関する外来担当医との連携、個人情報保護のためのカルテ運用など）の抽出を行った。

近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制を見学し、当施設でも、平成27年5月に臨床ゲノム科を開設した。その後、月1回ペースで診療カンファレンスも開催している。また当施設のスタッフに対して臨床遺伝専門医の取得を奨励し、専門医を増やす試み・努力を続けている。

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参考に、当施設内（in house）で検査／解析する遺伝学的検査の候補を吟味した。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・検討した。当施設内で検査／解析するものについて必要とされる機器類の一部を整備して、解析結果報告書の雛形を作成した。

3) 施設全体としての倫理的措置・セキュリティへの配慮

保険適用検査以外の遺伝子関連検査として「難病などの希少遺伝性疾患のゲノム解析（承認番号 NCGM-A-000226-02）」及び「腫瘍性疾患のゲノム解析（承認番号 NCGM-A-000249-00）」に関して、遺伝子倫理審査委員会に申請し承認を得た。病院での電子カルテシステムにおける、アクセス制御下でのデータ管理法などについて検討した。

【学会発表】

1. 竹内史比古、勝谷友宏、木村亮介、並河徹、大久保孝義、田原康玄、山本健、横田充弘、SAW, Woei-Yuh, TEO, Yik-Ying、加藤規弘. 日本人の精密な遺伝的構造の検討：アジア人の中での遺伝的由来及び遺伝的差異の起源の推定. 第60回日本人類遺伝学会. 東京, 10月, 2015.
2. Woei-Yuh Saw, Xuanyao Liu, Chiea-Chuen Khor, 竹内史比古, 勝谷友宏, 木村亮介, 並河徹, 大久保孝義, 田原康玄, 山本健, 横田充弘, Yik-Ying Teo, 加藤規弘. Mapping the genetic diversity of HLA haplotypes in the Japanese populations. 第60回日本人類遺伝学会. 東京, 10月, 2015.
3. 加藤規弘. 人種横断的ゲノムワイド関連解析による、新規の高血圧関連遺伝子座の同定とDNAメチル化の役割の推定：iGEN-BP 国際共同研究での知見. 第38回日本高血圧学会総会, 松山, 10月, 2015.

【論文発表】

1. Takeuchi F, Isono M, Yamamoto K, Yokota M, Akiyama K, Katsuya T, Kim H-S, Park JE, Jang Y, Lee Ji-Y, AGEN Consortium, Lee J-Y, Kato N. Heterogeneous effects of association between

blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals. *Circ J*. 2015 Mar 25;79(4):830-8.

2. Kato N *et al*. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet*. 2015 Nov;47(11):1282-93.

【今後の計画】

2カ年度のフェージビリティ・スタディにより、ゲノム医療の『診断／相談部門』と『検査／解析部門』に関する実施体制の基盤が構築できた。折しも、平成28年度から、我が国のゲノム医療実用化プロジェクトがスタートする運びとなり、当センターは、ナショナルセンターの一つとして、被検者の登録及び解析結果の返却における実務機能である、「メディカルゲノムセンター」機能の一端を担うことが期待されている。

実際の症例収集等を通じて、臨床研究とその成果の臨床応用を推進できる組織・システムへと発展させることが次年度以降の計画であり、それを通じて「メディカルゲノムセンター」としての役割を果たすことが達成目標である。

Subject No. : 26S111

Title : Feasibility study on the organization of clinic and laboratory tests of genomic medicine

Researchers : Norihiro Kato, Tetsu Yano, Hiroyuki Shichino, Shinichi Hosokawa, Masao Kobayagawa, Hideaki Yano, Sosuke Takeuchi, Mitsuhide Naruse, Fumihiko Takeuchi

Key word : genomic medicine, genetic disease, genetic counseling

Abstract :

Aims: Recently, genomic medicine has drawn substantial attention as its medical research has developed remarkably and has now come to the stage of applying some of the achievements into the daily medical care, thereby attempting to predict the individual's disease risks and drug responses (including adverse drug reactions) based on his/her genomic information. The range of target diseases is expanding from hereditary disease to multifactorial disease such as cancer, while the range of target data is also expanding from genetic mutations, polymorphisms to genomic profiling, i.e., a set of genetic variants associated with the target diseases. To establish the infrastructure of genomic medicine, we should cope with the following issues: (1) to develop an appropriate and efficient institutional system for practicing genomic medicine, (2) to list up problems to be solved, and (3) to clarify the medical service to clients and to discuss the strategy towards clinical implementation. Under these circumstances, the main purpose of this study is to perform a feasibility study on the organization of clinic and laboratory tests of genomic medicine at the National Center for Global Health and Medicine (NCGM).

Background: In Japan, the insurance has been applicable for a limited number of genetic testing since 2006. At present (as of March, 2016), 36 genetic tests for genetic diseases, 9 tests for somatic cell mutations of cancer and that for hematopoietic tumors, and one test of pharmacogenetics have been approved for the insurance coverage by the Japanese government. In these years, much attention has been paid to the development of companion diagnostic agents for a various type of cancer, which are considered to be indispensable for personalized medicine; clinical trials/studies and assessment as an advanced medical care are required before the pharmaceutical approval as diagnostic agents (or testing). Not only a single genetic mutation but also a series of genetic mutations (or genomic profiling) en masse are being tested for their use in the clinical setting. Although the primary use of genetic testing is rather focused on the detection of cancer somatic cell mutations for the purpose of pharmacogenomics/pharmacogenetics, it is expected to be applicable for the risk assessment of multifactorial diseases such as lifestyle-related diseases in the near future. The issue of genomic profiling seems to be related to ethical, social implications, which a direct-to-consumer (DTC) genetic testing has brought up. In addition, we need to keep in mind the defectiveness that scientific validity and pharmaceutical approval are not required for the use of test reagent kits or companion diagnostic agents in the clinical setting at present. By securing safety and ethics, we should deal with the pressing issue that an appropriate system for genomic medicine is set up to facilitate the clinical application of such innovative diagnostic techniques.

Researchers には、分担研究者を記載する。

Objectives: The present study consists of two principal themes; i.e., a feasibility study on “genetic diagnostics/counseling” and “genetic testing/analysis”. Our study goals include:

- 1) Preparation of the list of diseases for genetic testing and a genetic counseling system, as well as a standard operation procedure (SOP) at NCGM.
- 2) Setting-up of the equipment necessary for in-house testing/analysis, detection of problems/difficulties related to the report of results, and proposal of the measures to meet the situation.
- 3) Ethical clearance necessary for clinical trials/studies assessment as an advanced medical care at NCGM.

Results/ Achievements: Detailed explanation for each of the above goals and the achievements is as follow:

1) Genetic diagnostics/counseling

We investigated the current situation in the departments of pediatrics, gynecology, and surgery, at the Center Hospital of NCGM, with regard to genetic testing with insurance coverage and that not covered by insurance and prepared the list of genetic testing, which can be appropriately offered to the clients. In this regard, we picked up a series of issues, which need to be discussed towards the delivery of genomic medicine in the clinical setting, e.g., efficient cooperation between medical genetics experts and attending physicians, who are in charge of outpatient service of the clients, and secure storage of medical records.

We set up and opened the clinic of genomic medicine in May, 2016 after we had visited a few facilities of genomic medicine, located near our institute. We have held a monthly case conference for discussion of treatment plan.

2) Genetic testing/analysis

We examined the equipment and personnel assignment necessary to provide genomic medicine services in our institute. Only a limited number of genetic testing is currently available for outsourcing and covered by the insurance in Japan. Therefore, we should consider appropriateness of performing genetic testing within the institute, in particular, by evaluating the technical accuracy and analytical validity of the corresponding genetic testing. We then prepared a template of report, which could be returned to the attending physicians, who are in charge of outpatient service of the clients, and part of the equipment necessary for high-throughput sequencing.

3) Ethical clearance and privacy protection

We discussed and set up the rules to store medical records, which are used for clinical services in the clinic of genomic medicine. For the time being, we chose to store all the medical records for the inherited disease patients separately from those in the computerized medical records system for the privacy protection. However, we also began to discuss the computerized medical records system, in which such a subtle information could be securely managed for the future application.

Next steps: By the two-year feasibility study, we organized a basic infrastructure of clinic and laboratory tests of genomic medicine at NCGM. Just then, a national project of genomic medicine will start from April, 2016 in Japan; NCGM, as one of six National Research Centers for Advanced and Specialized Medical Care (National Center: NC), is expected to play a key role in the

registration of project participants and return of the project findings. At the same time, a Medical Genomics Center has been just set up in April, 2016 as a core element of genomic medicine project at NCGM.

Through the collection of samples and clinical information in the clinic of genomic medicine, we plan to further develop the current system to the one, which can perform clinical trials/studies and assessment as an advanced medical care, in the next step, thereby contributing to implementation of genomic medicine in the daily medical care.

(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りつつある。こうしたなか、本研究ではゲノム医療推進体制構築に関するフェージビリティ・スタディの実施を目的とする。

【計画年度】2年研究の2年目

【実施体制】

主任研究者:加藤規弘

分担研究者:矢野哲、七野浩之、細川真一、小早川雅男、矢野秀朗、竹内壯介、成瀬光栄、竹内史比古

【研究成果】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

保険適用ないし自費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した。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った。

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した。前項でリストアップされた、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

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べく順次取り組んだ。

【今後の計画】本フェージビリティ・スタディの成果をもとに、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。

本フェージビリティ・スタディで目指すもの

目的	当施設でのゲノム医療推進体制構築を目指して、 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」の明確化と研究開発としての戦略性、などのフェージビリティ・スタディを行う
方法	<ul style="list-style-type: none">・ 関連診療科を中心とした、現状での遺伝子診断業務の実態調査と遺伝カウンセリング体制の準備・ ゲノム医療の動向をふまえた、臨床検査／解析研究体制の準備・ 臨床試験／先進医療を推進するための倫理的配慮、要件、支援体制の評価・準備
期待される効果	ゲノム医療を実現化するための「組織・体制」等に関するフェージビリティが明確になると期待される

ゲノム医療推進体制の構築

組織・体制

遺伝子(ゲノム)
診断／相談部門

小児科	産婦人科	外科	その他 難病等
内分泌代謝科	神経内科		

遺伝子(ゲノム)
検査／解析部門

臨床研究センター
倫理／先進医療 部門

臨床検査室
医事課

研究所
ゲノム解析部門

課題

検査のオーダー・説明

データの扱い・倫理的配慮・費用

検査の実施・解析

提供サービス

検査会社が実施
(一部保険適用)

先進医療として認可／
保険適用外検査(自費)

研究助成を受けた
ゲノム解析研究(研究費)

遺伝性(家族性)疾患

確定(病型)診断 出生前診断

多因子疾患

治療法選択(がん) 予知予防(動脈硬化)

(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】

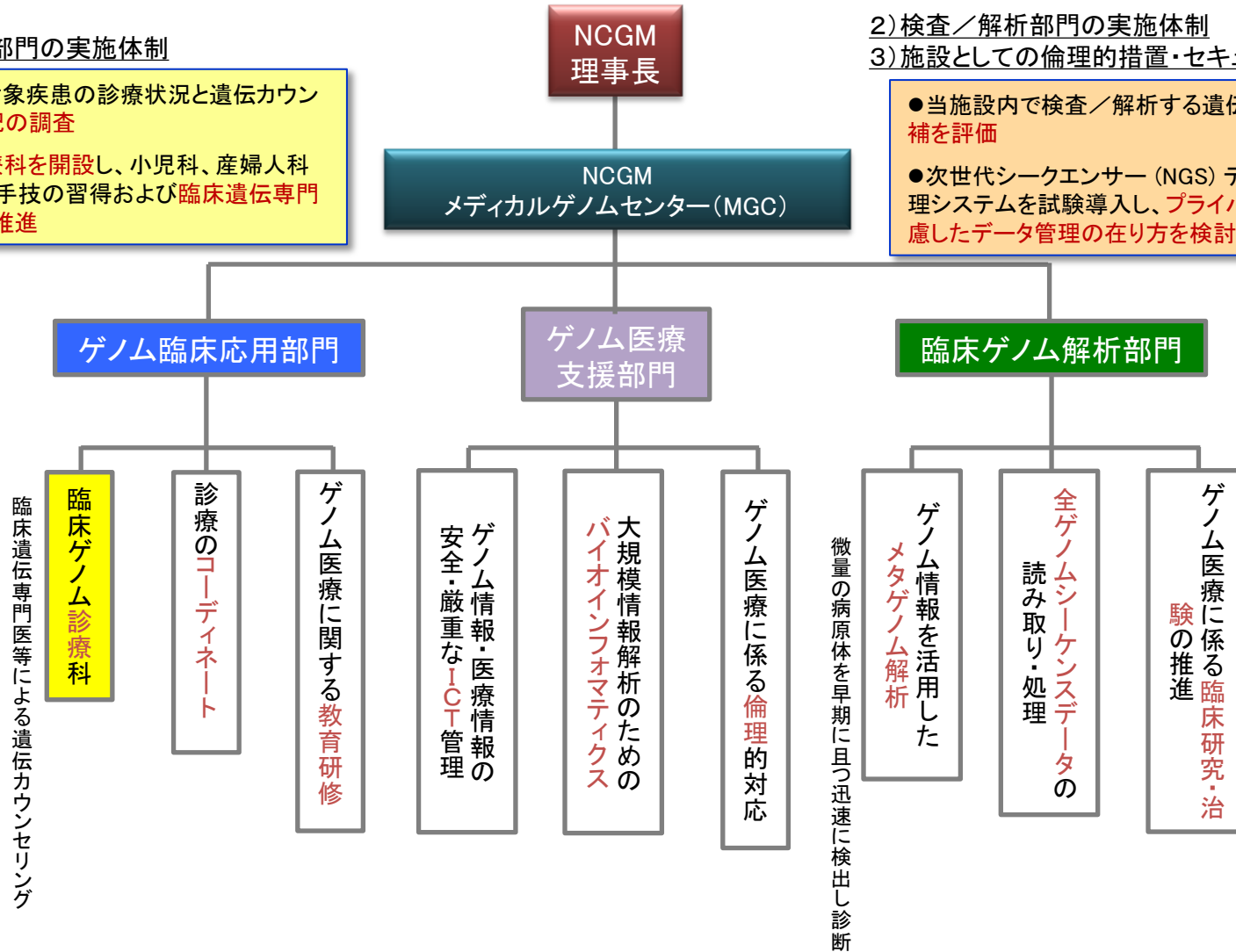
1) 診断／相談部門の実施体制

- 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
- 臨床ゲノム診療科を開設し、小児科、産婦人科などのスタッフが手技の習得および臨床遺伝専門医の取得準備を推進

2) 検査／解析部門の実施体制

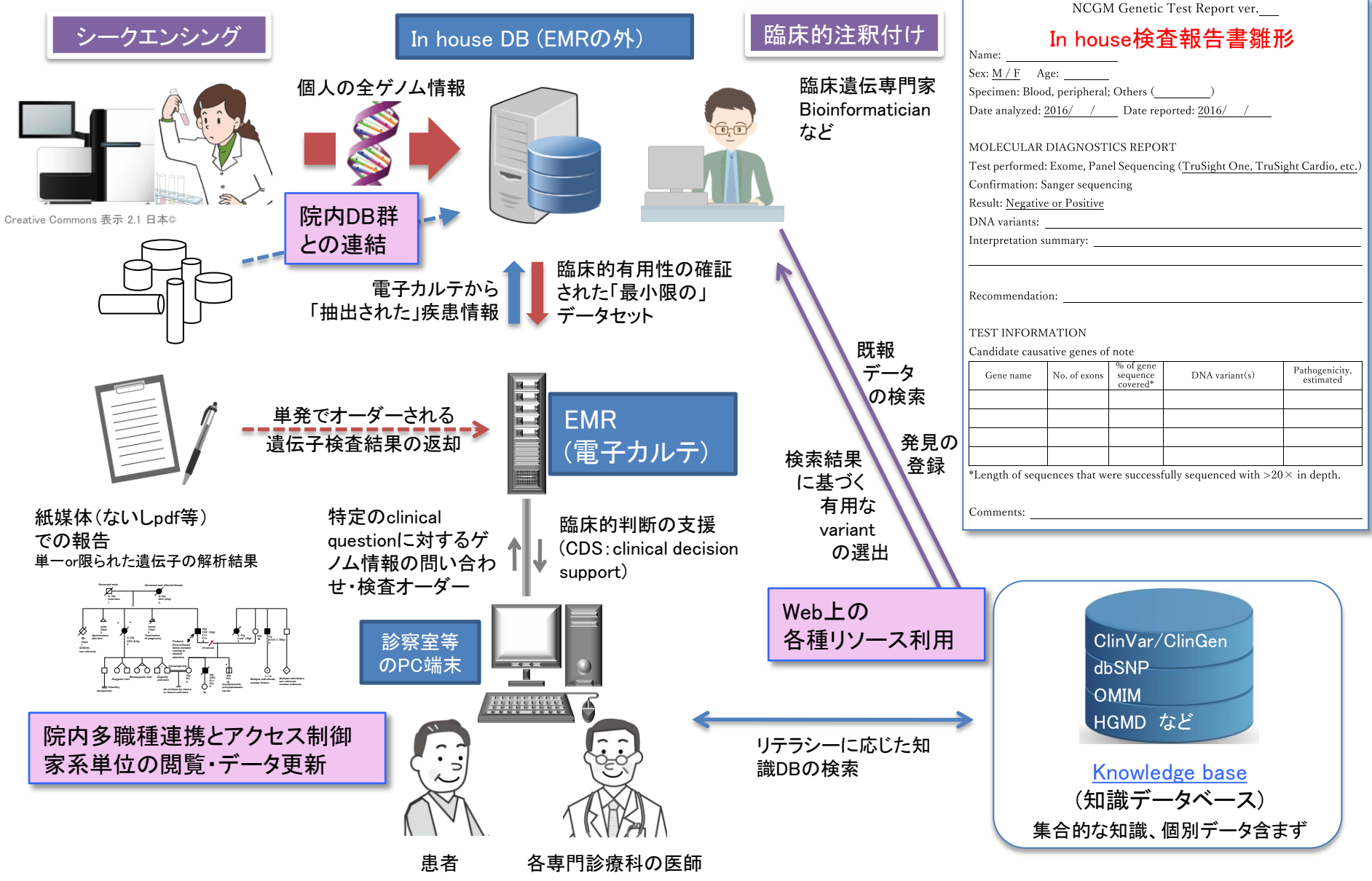
3) 施設としての倫理的措置・セキュリティ確保

- 当施設内で検査／解析する遺伝学的検査の候補を評価
- 次世代シーケンサー (NGS) データの蓄積・管理システムを試験導入し、プライバシー保護を考慮したデータ管理の在り方を検討



ゲノム医療推進体制構築における検査／解析部門のフェージビリティの検討

分担研究者: 加藤規弘





NCGM臨床ゲノム診療科の設置

本フィージビリティスタディの結果に基づき、平成27年度に臨床ゲノム診療科を開設した。右記の通り、様々な疾患を対象とし、今後、発症前診断等にも取り組む。

“作成したパンフレットより抜粋”

受診までの流れ

遺伝カウンセリングや遺伝子検査を適切に行うためには、病気や相談内容についてあらかじめ十分に検討し、準備をする必要があります。そのため、当科外来では、患者さんが受診されている院内診療科(小児科・産婦人科・内科など)の主治医からの紹介を経て受診していただく形をとっています。

① ご予約

ご予約

院内診療科の主治医にご相談いただくと、主治医が当科外来の申し込み(ご相談内容等の連絡)を行います。その申込書の内容について、遺伝カウンセリングと遺伝子検査の方向性をスタッフが確認した後、外来予約をお取りいたします。今後、電話予約を直接受け付ける手順も検討していく予定です。

● 外来診察日：月曜日 午後



② 遺伝カウンセリング (初回の面談)

遺伝カウンセリング(初回の面談)

臨床遺伝専門医を中心とした遺伝専門スタッフが、病歴・家族歴をはじめ、診療に必要な情報をお聞きします。最新の医学的知識に基づいて情報提供し、今後の方針について選択肢を提示いたします。遺伝子検査を受けるかどうかをご一緒に考え、ご相談者の選択の自由を尊重しながら、自己決定を支援いたします。



③ 遺伝情報に基づく診断・治療・フォローアップ

遺伝情報に基づく診断・治療・フォローアップ

必要に応じて、継続的な遺伝カウンセリングを行います。検査を受けられた場合には、その結果に関してわかりやすくご説明し、今後の方針・対応についてご相談します。また治療などが必要な場合には、他の診療科や医療機関、サポート組織などをご紹介します。



対象となる疾患

小児期疾患	先天異常を中心とした遺伝性疾患 など
産科疾患	習慣流産、不妊症 など
神経筋疾患	筋ジストロフィー、脊髄小脳変性症、パーキンソン病、ミトコンドリア病 など
内分泌代謝疾患	褐色細胞腫、家族性高コレステロール血症、多発性内分泌腫瘍症 など
循環器疾患	肥大型・拡張型心筋症、先天性 QT 延長症候群 など
家族性腫瘍	家族性大腸ポリポーシス、家族性乳がん・卵巣がん など
その他	マルファン症候群、レックリングハウゼン病、遺伝性血栓症 など
薬理遺伝学検査	一部の抗がん剤、抗凝固薬 など

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ィージビリティ・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 つに係るフィージビリティ・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 10 月に当センター病院産婦人科において、重症不妊症に対する体外受精-胚移植などの高度生殖医療を行う高度生殖医療センターを開設し、平成 27 年度には実務を軌道に乗せた。体外受精・胚移植などの高度生殖医療は平成 27 年度の各手技の実施数が 304 件であり、平成 26 年度の 92 件に比較して大幅に増加した。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。そのうち、1 名は平成 29 年には臨床遺伝専門医の資格を取得予定見込みである。さらに当センターにおいては、ゲノム医療の実用化に向けてメディカルゲノムセンターを平成 28 年 6 月に開設すべく準備を進めている。

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。平成 26 年度から当院中央検査部門においても、メディカルゲノムセンター構築に向けて施設内の体制を整えてきた。最新の着床前診断は、胚盤胞の透明体をレーザー切開し栄養外胚葉の一部を採取して遺伝子診断を行う方法が主流となっている。最近、この新型レーザー機器を当センターの連携医療施設が購入したので、そこに出張して操作法を習得する準備を進めている。その後、当センターにおいても着床前診断実施が本格化する際には、このレーザー機器を購入する予定である。また、着床前診断における遺伝子診断は、次世代 DNA シークエンサーによるものが従来法よりも正確であることが判明している。これは、平成 28 年 6 月に開設予定のメディカルゲノムセンターに準備する予定である。

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ている。収集した配偶子・受精卵・母体血を用いて行う遺伝子解析に関しては、我が国の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針（3省指針、平成25年2月改正版）」、および日本産科婦人科学会の「着床前診断に関する見解」と「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」の趣旨に沿った、本研究部分の研究計画書を作成して、当施設および研究協力機関の倫理審査委員会で審議・承認を受ける。

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

主任研究者名 : 加藤規弘

分担研究名 : 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

分担研究者名 : 七野浩之

キーワード : ゲノム医療、小児診療、遺伝子診断、遺伝カウンセリング

研究成果 :

(1) 研究目的: 本分担研究は、実際の小児診療の場で現在どのような遺伝学的検討がなされているかを明らかにし、遺伝カウンセリングにどのようにいかされるべきかを明らかにすることを目的とする。

(2) 背景: ゲノム情報を診療現場で活用することは以前から行われてきたが、近年対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へ拡がり、対象データは遺伝子変異から多型やゲノム・プロファイリングへと拡がってきた。小児の遺伝性疾患や奇形症候群の診断や治療において、また多因子の要因によると考えられる疾患の遺伝学的検査による疾患感受性の診断などにおいて、遺伝カウンセリングを考慮した診療体制を構築することが強く求められている。

(3) 研究成果:

小児科で施行中の遺伝子診断、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。

1) すでに当科で行っている遺伝子診断・遺伝カウンセリングの実際:

当小児科では、臨床遺伝専門医の資格を有する常勤の小児科専門医を2名と非常勤小児科専門医1名を配置し、遺伝子診断および遺伝カウンセリングを行った。遺伝子診断の多くは小児がんに関連したものあるいは重症感染症に関連したものであった。小児がんに関しては全例の患者で遺伝子診断が行われ、診断および重症度や病期の診断に活用された。遺伝カウンセリングは遺伝性疾患や奇形症候群の診断に関連して行われ、月に1~3例を行った。対応する専門家は経験の豊富な臨床遺伝専門医1名が担当し、専属カウンセラーやコーディネーターなどの体制は整っていないため、カウンセリング数には限界があった。今後数の増加を図るためにはカウンセラーなどの組織体制を整備する必要があると考えられた。

2) どのような遺伝学的検討が可能であるか:

遺伝子診断は、遺伝性疾患や奇形症候群の診断に関連する検査および小児がんのがん遺伝子や抑制遺伝子の検索や造血幹細胞移植に関連した成着検索や移植後の感染症診断などを行った。また重症感染症でありながら原因微生物が通常の検査では判定できない場合に遺伝子診断を行った。川崎病などの難治性疾患に対する感受性を遺伝子レベルで解明しようという試みも多施設共同研究として行なわれた。今後は、熱性けいれんや脳炎・脳症といった神経疾患に対する易罹患性についても検討を行った。また、小児がん領域では、その治療評価に遺伝子診断を活用する多施設共同臨床研究に参加した。このように遺伝子診

断は多疾患分野に及びその数も増加していた打が、それに伴って行われてきた遺伝カウンセリングの対象は、いまだ遺伝性疾患や奇形症候群の本人や家族に限られており、それらは診療の一環としての遺伝相談であった。今後は小児がんや川崎病あるいは重症感染症などにもカウンセリング体制を広げていく必要があると考えられた。

3) 今後の拡充：

今後は医療実装が比較的早いと見込まれる小児がんや希少疾患・難病及び感染症について、関連する診療科や臨床ゲノム診療科との連携を強化し、診療実績の向上と研究への被験者の参加協力を促していく。特に当院におけるメディカルゲノムセンターの「組織・体制」の整備を小児領域においても重点的に進める必要がある。

また、当小児科では、以前より遺伝性疾患や奇形症候群の本人や家族に対し診療の一環として遺伝相談を行ってきているが、その対象は非常に多岐にわたる。こうした遺伝性疾患や奇形症候群の小児が保持すると予想される成人後の医学的・社会的問題についても今後十分に議論される必要がある。

課題番号 : 26指111 (加藤班)

研究課題名 : 希少遺伝性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 (国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部 部長)

分担研究者名 : 細川真一 (国立国際医療研究センター病院 小児科 NICU 科医長)

キーワード : 小児、希少遺伝性疾患、ゲノム医療

研究成果 :

(研究内容要約) 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りつつある。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、本研究では希少遺伝性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・スタディを行う。

(成果)

1) 診断／相談部門の実施体制

- 保険適用ないし自費検査で行われる遺伝学的検査の小児科における、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した。小児科における希少遺伝性疾患は、自費検査や研究ベースの検査が必要な疾患が多く、そのリストを作成した。またゲノム医療推進体制の構築に向けた課題（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）の抽出を行った。
- 1回/2か月の頻度で遺伝外来ブースを利用し、小児疾患に対する遺伝カウンセリングを両親に実施した。その経験を元に、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。小児科単独では遺伝専門医は現在2名のみであり、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、専門医を増やす試みを続けている。

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した。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・検討した。
- 臨床研究「NCGM 新生児コホート構築のためのバイオリソース収集とその活用 (BIO-NEO)」について、NCGM 倫理委員会の承認 (NCGM-A-000245-00) を受け、さらに、

当センターバイオバンクとも連携し、2015年11月1日から2016年4月8日までで、センターで出生した103例の新生児の臍帯血を利用した。各々の臍帯血より、血清、血漿、DNA、RNAを分離した後、血清はセレンやIGFsなどの生化学検査に用い、残りの試料は凍結保管している。DNAについては、DNAメチル化アレイによる検査に必要な件数（最小8症例ごと）がまとまった時点で順次施行予定である。診療情報及び検査結果のデータベースをエクセルで作成し、カルテ情報及び生化学検査結果については既に入力済みである。

•

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べく順次取り組んでいる。
- 上記2)のごとく、検体や診療情報については、新たにバーコード識別などによって分類保管されたデータベースを構築した。

4) 学会発表なし、論文発表なし。

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 : 小早川 雅男

キーワード : ゲノム医療、先進医療
 研究成果 :

【目的】

近年、ゲノム医学研究が進展し、その成果を臨床現場に導入すべく、ゲノムの個人差に係る情報（ゲノム情報）を用いた、疾患リスクや治療反応性（薬物副作用含む）の予測が試みられる段階になってきた。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りつつある。こうした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ない。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・スタディの実施を目的とした。

目的	当施設でのゲノム医療推進体制構築を目指して、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」の明確化と研究開発としての戦略性、などのフィージビリティ・スタディを行う
↓	
方法	<ul style="list-style-type: none"> • 関連診療科を中心とした、現状での遺伝子診断業務の実態調査と遺伝カウンセリング体制の準備 • ゲノム医療の動向をふまえた、臨床検査／解析研究体制の準備 • 臨床試験／先進医療を推進するための倫理的配慮、要件、支援体制の評価・準備
↓	
期待される効果	ゲノム医療を実現化するための「組織・体制」等に関するフィージビリティが明確になると期待される

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。初年度および次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う。

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。

【成果】

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感ずる倫理指針」が適応されるようになった。これらの倫理指針の改定に伴い、ゲノム医療体制推進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」の倫理委員会申請および承認にいたった。初年度および次年度とも各分担研究者から個別な先進医療につながるような案件の具体的な提示はなく、各診療科における具体的な症例の集積という重要な課題が残存した。

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拡がりつつある。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であったが、分担研究者として、特に下部消化管外科領域(主に大腸癌・大腸の消化管間質腫瘍・その他腫瘍)を対象としたフィージビリティ・スタディを行った。

全大腸癌の約5-10%において遺伝性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が、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。

当センター外科で、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。若年患者が多く、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、14人、10家系であった。特に近年で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、常染色体優性遺伝で原因遺伝子も同定されているが、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が明らかとなった。今後、上記患者群においてさらに詳細な検討を試みたい。

また、大腸癌由来の腹膜病変には、通常の大腸癌腹膜播種以外に腹膜偽粘液腫がある。腹膜偽粘液腫は典型的には虫垂腺腫または虫垂がんの穿孔によりゼリー様物質が腹腔内に大量に貯留、増殖する状態(jelly belly)をいい、血行性・リンパ行性転移は起こさず、専ら腹腔内を拡がりゼリーが蓄積する病態で、放置すると死に至る予後不良の希少疾患である。分担研究者は、2010年1月より2013年6月までに当センターにおいて27例の腹膜偽粘液腫症例に対し手術を施行し、厚生労働省に申請を行った「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」が2014年10月に先進医療Bとして新規承認された。2014年11月からは臨床研究を開始し現在までに51症例を登録している。この原因不明で難治性の腹膜偽粘液腫は、ゲノム医療研究の対象となり得る。

実際、腹膜偽粘液腫については全国から患者の紹介があり、手術予定はすでに9月いっぱいまで埋まっている状況である。まだ観察期間は短いものの、治癒切除に至らない症例も少なからずあり、治癒切除後でもすでに術後再発を来した例もある。これらのとくに難治症例において、ゲノム医療研究は今後のブレークスルーを期待できる非常に有望なツールと考えられる。

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

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 : 神経内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

研究成果 :

<歴史的背景と現況>

1990年代以降、遺伝性の神経疾患・筋疾患の責任遺伝子の報告が蓄積され、臨床診断・病理診断に加えて遺伝子診断が実用化された。更にヒトゲノム計画や解析機器の発達により、より速くかつ網羅的な遺伝子診断が実臨床の現場へ供給された。当初は大学等の研究機関でのみ行われてきたことが、企業による外注検査や、海外へ検体を送付しての検査として、手の届き易いものになっている。

<未解決の課題>

他方で、ガイドラインは存在するものの、法や診療・介護・社会支援体制と解離した状態も手つかずで残されており、研究室と診療室、あるいは診療室と社会とを繋ぐ実用上の「ゲノム医療体制」は未だ構築されていない。

神経内科領域でも、前述の「解離」は存在し、i)神経内科専門医の不足、ii)大学病院・研究機関と一般診療に携わる神経内科医との連携不十分、iii)個々の研究機関相互の情報共有や協同体制構築の遅れ、なども要因と考える。

日本神経学会を中心に疾患別のレジストリが試行されているが対象疾患は未だ少ない。特定疾患認定助成制度（いわゆる難病医療助成）の対象疾患が整理・拡充されたが、神経疾患・筋疾患の占める割合は多く、調査票を介した疫学データ収集と医療費助成に留まらず、疾患の診断から診療・支援まで一貫したナビゲーションが伴った制度強化が望まれる。

<当院の診療における実績>

当センター神経内科は救急診療・地域連携を基盤としており、大学病院や国立精神神経研究センター等と比較すると一般病院の神経内科診療に近い環境であるが、家族歴のあるパーキンソン病や筋強直性ジストロフィー症などゲノム診療の対象となりうる症例は少なくない。また症例数は少ないがハンチントン舞蹈病や脊髄小脳変性症の症例も診療している。その多くに於いて治療的メリットが未開発であることも作用して、遺伝子診断に積極的な症例・家族は未だ少ない。従来は遺伝子診断が必要と考える症例・遺伝子診断を希望する症例があった場合、大学・研究機関に相談し、リンパ球採血もしくは筋生検検体を送付して、返信された結果を得るとの運用が一般的であったと考えるが、遺伝子診断の適応・結果の正しい解釈・十分な説明・家族を含めたカウンセリングなど、体制として構築されていたとは言い難い。

<今後の展望と課題>

然し乍ら、デュシェンヌ型筋ジストロフィー症のエキソンスキッピング法が国内で始まるなどの現況を鑑みると、今後の遺伝子治療の伸展が遺伝子診断の需要を飛躍的に拡大することは十分に想定できる。従来の診療・ケアを続けながら、医療の進歩を患者・家族へ伝えて、ニーズに合わせて供給することが望まれることは明らかであるが、未だ数の少ない臨床遺伝専門医と一般の神経内科専門医との隔たりは大きい。

<臨床ゲノム診療科の稼働>

当センターに臨床ゲノム科が創設され、外部からスーパーバイザーも招聘したカンファランスが定例で開催されるようになった。単科ではなく複数の診療科医師が会しての情報共有・検討が蓄積されている。他科の事例検討を討議するなかで、研究者・臨床遺伝専門医・臨床医のあいだに顔のみえた協同体制が形成されつつある。これからより多くの医療機関へ同様のゲノム診療を展開してゆく上でのモデルあるいはハブとなることを最終目標として、カンファランスを継続している。

<新たな課題：発症前診断>

発症し診療を受けている症例の他に、症例の同胞あるいは子にあたる家族で臨床症候や検査では異常を認めない「遺伝的リスクを有する未発症者」から遺伝子診断の希望があった。主任研究者へ希望

未発症者を紹介し、さらにカンファランスで他の分担研究者とも検討し、ガイドラインの記された指針や他の医療機関での体制も考慮し、当センターにおける「発症前診断の手順」を検討した。主任研究者を代表として遺伝子研究に関わる倫理委員会の審査を受け、手順の確認や修正を受けると共に個別事例について倫理的妥当性を検討する新たな「委員会」の設置が要件とされた。

<他の領域への適応・展望>

遺伝的リスクを有する未発症者の遺伝子診断は、神経内科では遺伝性神経疾患の家族が対象であるが、家族性腫瘍の家系に於いては癌患者の同胞や子が対象となり、産科においては遺伝性疾患を子に有し次子を希望する夫婦の妊娠前遺伝相談とも共通点がある。必ずしも外科や産科においてこれらを対象とするゲノム診療の手順や審査が体制化されていないことに気付かされ、課題として共有できた。

<神経内科領域の特異性の認識>

一方で、家族性腫瘍においては悪性腫瘍のリスクが推定出来れば効率的に健診や早期診断・早期治療へ繋げることができること、妊娠前遺伝相談においては（倫理的配慮は欠かせないが）人工授精と受精卵の遺伝子診断など実用化された医療技術が存在することが、神経内科領域の疾患との相違点である。緩徐ではあるが進行性であり、根治的治療法が得られていないという神経系疾患の特性故に、我々はより慎重な遺伝子診断の適応判断を要し、手厚いカウンセリングが求められると再確認できた。

<発症者の遺伝子診断による血縁者の不利益>

視点を変えれば、神経疾患症例の遺伝子診断自体も（陽性との結果であれば）症例の血縁者から見ると自身をリスク保有と位置付けることとなり、発症前診断の前段階となる。従来、症例本人との面接や協議が主となり、血縁家族の立場の考慮は後手に廻されがちであったが、遺伝子診断が頻繁に実施される時代となればこのような診療手順は必ずしも正当と云い切れないとも考察する。端的に例示すれば、発症者が希望し十分に理解したうえで自己決定して遺伝子診断を受ける場合も、血縁者への影響は回避できず、同胞や子が発症者の遺伝子診断に反対することも想定できる。血縁者の利益にも関わる医療行為との側面が無視できない。

実質2年の短期間の検討であるが、解決すべき課題が多く潜在することに気付かされた。実地に根差した検討を継続し、対象を拡げ、視点も変えてゆくことが必要である。

課題番号 : 26指111
研究課題名 : 難病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 : 成瀬 光栄

キーワード : 遺伝性褐色細胞腫、原発性アルドステロン症、ACTH 非依存性大結節性副腎過形成、副腎がん

研究成果 :

研究目的

難治性疾患は①希少性、②原因不明、③有効な治療法がない、④生活面への長期にわたる支障がある、疾患群で、希少性故に系統的な取り組みが困難である。難治性副腎疾患には1)頻度が高く臓器障害が多いPA、2)希少かつ良・悪性の鑑別が困難で一部が極めて難治性のPHEO、3)両側副腎摘出を要するACTH非依存性大結節性副腎過形成(AIMAH)、4)サブクリニカルクッシング症候群(SCS)、5)副腎癌(ACC)などがあり、患者QOLと医療費への総合負荷が大であることから、原因解明と治療法の開発が必要である。本研究では難治性副腎疾患を難治性疾患対策のモデルとして、現状の研究体制では十分に対応できない難治性疾患の病因遺伝子解析と病態解明など、新たなエビデンス創出に資する研究体制の構築に取り組む。

研究方法

対象はPA、PHEO、AIMAH、SCS、ACCおよび非機能性副腎腺腫である。病因遺伝子解析による病態解明と新規診断・治療法の開発に向けた副腎バイオバンクの構築のための予備的検討を行うと共に、対象疾患の手術例における副腎組織および血漿サンプルの収集を行う。更に、悪性副腎腫瘍の診断に有用なバイオマーカー開発について検討する。

研究成果

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科の過去10年間における患者数を調査し、診療情報の収集を開始した。褐色細胞腫は90例、クッシング症候群は約20例、原発性アルドステロン症は約150例、副腎がんは約10例、サブクリニカルクッシング症候群は約60例であった。これらの診療情報を収集し、各々関連の疾患登録(Pheo-J, JPAS, ACPA-J)とのリンクにてデータ登録を行うと共に、現在通院中の患者から血漿サンプルを収集した。これまで、褐色細胞腫6例、原発性アルドステロン症24例(アルドステロン産生腺腫15例、特発性アルドステロン症9例)、非機能性副腎腺腫5例、副腎がん2例からサンプルを収集している。また、手術にて得られた副腎組織は約20検体が収集され、解析可能な状況に保管されている。悪性副腎腫瘍と良性副腎腫瘍の早期の鑑別が可能なバイオマーカーを開発するため予備的検討を開始した。副腎がん、悪性褐色細胞腫などで海外から報告されたRNAに関する解析条件の検討を行った。

まとめ

難治性副腎腫瘍の診療実態を把握し、ゲノム医療推進体制構築に資する疾患レジストリーと連携して、組織および血漿サンプルの収集を開始し、順調に進捗している。また血中microRNAをバイオマーカーとする早期・鑑別診断法の開発に向けて、基礎検討を開始した。

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

キーワード : 疾患原因変異、アノテーション

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に必要となる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。

文献とインターネットにより調査を行い、学会に出席し情報収集した。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。さらに、解析パイプラインのプロトタイプを作成した。

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、変異に注釈（アノテーションという）し、どの変異が疾患の原因かを絞り込み、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以上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。
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17、商用のものが20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。前者は個人情報扱いとして問題がある。後者のうち定評のあるものとしては、GeneInsight, VarSeqなどがある。一方で、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だが、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 が選べた。

5. 解析パイプラインのプロトタイプ構築

上記解析 3 を BWA/GATK, GGM (Genaris)、解析 4~7 を VarSeq (Golden Helix) で行うパイプラインを作成した。GATK の詳細設定については、開発元の Broad Institute が公開している Best Practice [https://www.broadinstitute.org/gatk/guide/best-practices.php] に従った。サンプルデータは日本人由来細胞株 HapMap-JPT をエクソーム解読した公開データ [NBDC hum0036. v1] を用いた。BWA/GATK は 12 コアのサーバで 30 時間かかった。エクソーム領域における DNA 解読の冗長度は中間値 162 だった (図 1)。希少疾患の原因変異をスクリーニングするためのフィルターで、7 変異に絞り込まれた (図 2)。HapMap-JPT は健常者に由来していて、希少疾患の原因変異は無いと思われる。フィルタリング後に残った変異は偽陽性であるが、その数が 7 個と少なかった点において、このパイプラインの精度は妥当だった。

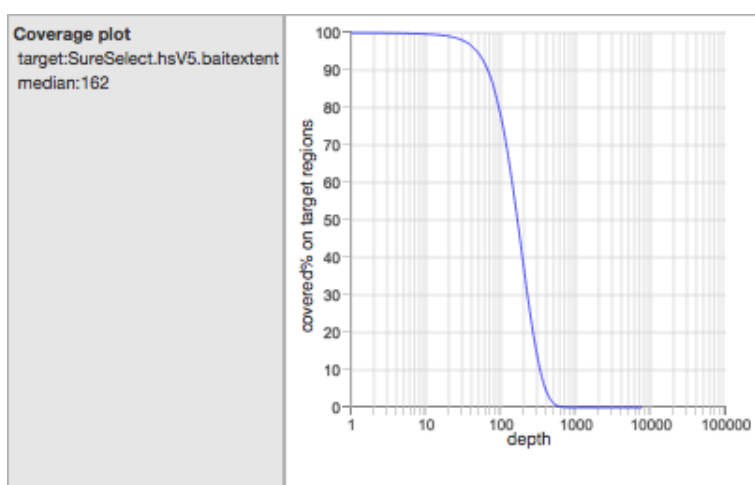


図 1. GGM を用いた、エクソーム領域における DNA 解読の冗長度の表示。

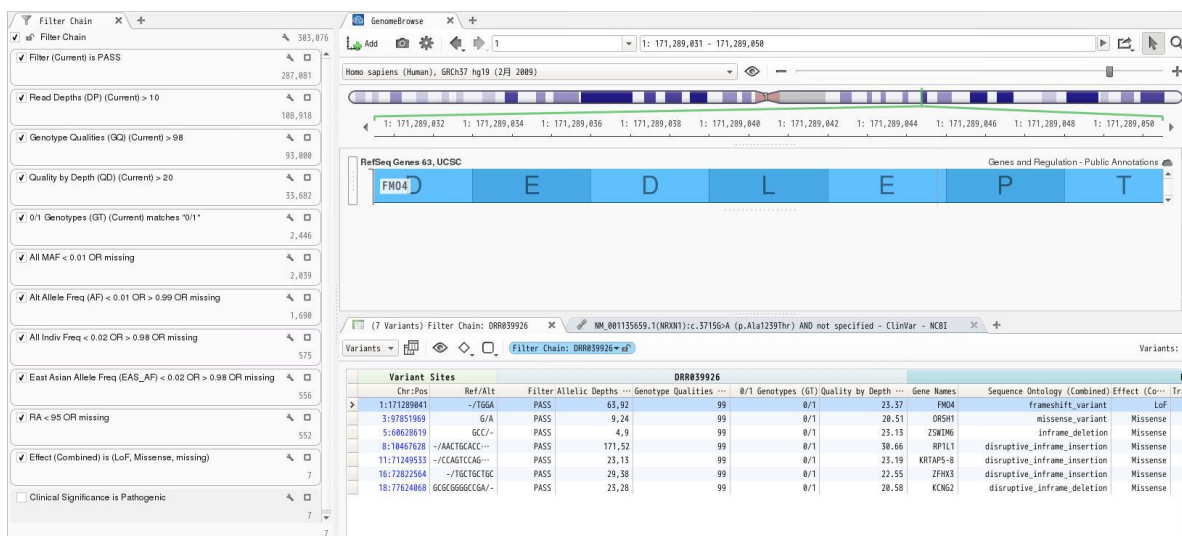


図 2. VarSeq を用いた、希少疾患の原因変異のフィルタリング。

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
Mapping the genetic diversity of HLA haplotypes in the Japanese populations.	Saw WY, Kato N, et al.	Sci Rep.	5	2015
Genome-wide association studies in East Asians identify new loci for waist-hip ratio and waist circumference.	Wen W, Kato N, et al.	Sci Rep.	6	2016
Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation.	Kato N, et al.	Nat Genet	47	2015
Prevalence of anal human papillomavirus infection and risk factors among HIV-positive patients in Tokyo, Japan.	Deng L, et al.	Sci Rep.	5	2015
Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals.	Takeuhi F, et al.	Circ J	79	2015
Systematic Fine-Mapping of Association with BMI and Type 2 Diabetes at the FTO Locus by Integrating Results from Multiple Ethnic Groups.	Akiyama K, et al.	PLoS One	9	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
日本人の精密な遺伝的構造の検討：アジア人の中での遺伝的由来及び遺伝的差異の起源の推定	竹内史比古、加藤規弘ら	第60回日本人類遺伝学会	東京	2015年10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
該当なし				

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。