

## 難病領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究

研究分担者 小原 収

かずさDNA研究所 ゲノム事業推進部 副所長 兼 ゲノム事業推進部長

**研究要旨**

かずさDNA研究所は、これまでの10年以上に亘る複数の難病研究班との共同臨床研究において遺伝子解析を担当してきた。その対象症候群のいくつかの遺伝学的検査が保険収載されたことを契機に、衛生検査所登録を取得し、希少難病に特化して遺伝学的検査を社会に提供する活動を2017年から続けてきた。今年度は、登録衛生検査所として提供する難病領域の遺伝学的検査数を令和2年度の保険診療報酬改定に対応すべく大幅に拡充した。更に、国際的な連携の中で、次世代シーケンシングによる遺伝学的検査の精度管理の技術的課題を解決し、遺伝学的検査の安定的提供のために必要なコストの定量的な検討を実施した。

**A. 研究目的**

本分担者のグループは、DNA構造解析の技術開発と大量シーケンシングプロジェクトの基礎研究での経験を基にして、これまで臨床研究として厚生労働省難治性疾患克服研究事業下の難病研究班等が実施される遺伝学的検査に10年以上に亘り参画してきた。近年、そうした臨床研究で進めてきた遺伝学的検査が保険収載されたことを受けて、臨床研究としてではなく、診療の用に供される検査として遺伝子解析が実施できる体制を登録衛生検査所として整えてきた。その結果、現在の保険点数で継続的に遺伝学的検査を提供するためには次世代シーケンシングに依拠した検査にする以外にはその実現が困難であり、そのためにこの検査分野としては新しい技術である次世代シーケンシングによる遺伝学的検査の精度管理をどのように実施するかなどの課題が顕在化してきた。

こうした課題を一つずつ解決するために我が国並びに国際的な希少難病の遺伝学的検査の現状を調査しながら、より多くの希少難病の遺伝学的検査をより高精度で提供していくための体制のモデルを提案することを目的とする。

**B. 研究方法**

1. 希少難病の遺伝学的検査を登録衛生検査所で受託する体制を構築し、その実稼働経験を基にして安定的な実施に向けた問題点を抽出し、それらの可能な解決策を検討する。
2. 海外動向も把握しながら、難病研究班との連携の中で、遺伝学的検査の高精度化に向けた課題抽出とその解決策を検討する。

**(倫理面への配慮)**

本研究では、検査体制構築と遺伝子検査精度管理についてのみを検討するため、個人情報等の倫理的に配慮を必要とする研究は実施しない。

**C. 研究結果**

1. 研究分担者のグループでは、検体検査の精度保証と臨床的な妥当性・有用性を考えて、以下のような条件が満足されることを条件として検査実施を進めてきた。1) 難病指定疾患の検査依頼を優先し

て対応する、2) 解析対象遺伝子のほとんどの領域が短鎖リード型の次世代シーケンシングで高精度に解析可能であること、3) 遺伝子構造解析の結果について、遺伝子解析結果が独り歩きしないように、検査依頼の主治医をサポートするためのコメント記載を依頼できる臨床遺伝専門医の協力が得られること、の3点を条件として、昨年度からの延長で自費検査として検査項目数を拡大してきた。その結果、これまでに実施してきた当グループでの自費検査実績も分析妥当性の判断の際に考慮されて、令和2年度診療報酬改定が計画され、結果的に指定難病52疾患の遺伝学的検査が令和2年度から新しく保険収載されることになった。こうした新たな保険収載検査が我が国で適切に提供されるように、次世代シーケンサーで解析ができない疾患と他の既存の検査会社が実施希望の3疾患を外して、それら以外の症候群の検査をすべてかずさDNA研究所で実施する体制を整えた。特に、前述の条件の3番目の臨床専門医(難病班、学会、あるいは個別専門医)の協力を得るにあたっては、本研究班からの多大なご支援をいただいた。その結果、令和2年度から、保険収載検査としては100疾患、非保険収載検査としては48疾患の検査を実施する体制を今年度内にかずさ遺伝子検査室に整えることができた。

2. 国際標準の次世代シーケンシングを含めた遺伝学的検査のベストプラクティスの検討に、昨年度末にイタリアで開催された国際自己炎症性疾患会議のサテライト会議としてEMQN(The European Molecular Genetics Quality Network)との共催で開催されたミーティングに日本の自己炎症性疾患の難病研究班のメンバーとともに参加した。今年度は、それを論文化したものが採択された(S hinar et al., Clinical Chemistry, In press)。このミーティングでは各国での自己炎症性疾患の遺伝学的検査のコンセンサス部分のみが議論されたため、この日本版を作ることが必要であると厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」班は判断され、今年度末にこの研究班担当者として本分担者が、

今後の日本版ベストプラクティスの作成スケジュールとその内容についての打ち合わせを実施した。今年度早期でのベストプラクティス版の作成に向けての準備が整った。

技術的な課題として、次世代シーケンシングによる遺伝学的検査の精度管理の目的に購入されたリファレンスゲノムDNAを用いて検査と同じ解析パイプラインでの解析を実施し、その結果をNature Biotechnologyで報告されたベストプラクティスガイドラインに沿って解析するデータ解析パイプラインを立ち上げた(Nature Biotech., 37:555-560, 2019)。この国際標準の解析パイプラインを活用することで、次世代シーケンシングに適しているとされている方法に依拠した第三者的な外部精度管理データの取得が可能であることを実験的に確認した。

また、公益財団法人の立場で、これらの遺伝学的検査の提供のために必要な全コストの積算を試み、遺伝学的検査の継続的な提供のために必要な損益分岐点を明らかとした。

#### D. 考察

1. 遺伝学的検査の安定供給に向けては、技術的な課題はほぼ解決された。しかし、現実的な最も大きな障害は、2. でも検討されたように「業」として検査を実施する際の採算性にある。現在、希少難病の多くを集中的に実施する形をある程度実現できているが、この検体集積後でも検査件数は限定されており、現在の保険点数で安定的な検査維持を経済的に実現することは未だ実現できていない。次世代シーケンシング技術の進歩によるランニングコストのさらなる低下は見込まれるものの、検査の全体としてのコストバランスをどのように取るか、我が国でのこうした検査提供体制が単一の施設に依存する状態が続いてしまうことへの懸念など、継続して検討すべき新たな課題も明確化されてきた。

2. 本分担研究で特に焦点を当てている次世代シーケンシングによる希少疾患の遺伝学的検査の提供に関しては、同じく次世代シーケンシングによっているがんパネル解析とは異なる質の課題があることが明確化された。それは、DNAシーケンシング技術だけではなく、希少疾患であるが故に蓄積情報が限られた中で遺伝学的検査の結果を診断に用いなければならないというポストシーケンシング段階での課題である。次世代DNAシーケンシング自体の精度管理は国際的にも“Methods based proficiency test”に向かっていると考えられるので、その技術評価はそのトレンドに準ずるのが妥当だと考えられるが、今後はその結果をどう診断に活用してもらうかという臨床グループとの連携が更に重要になっていくと思われる。そのためのモデルケースとして、自己炎症性疾患の難病研究班と連携して、遺伝学的検査の全体としてのベストプラクティス版作成を今後検討したい。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Fujiki R, Ikeda M, Ohara O. Short DNA Probes Developed for Sample Tracking and Quality Assurance in Gene Panel Testing. J Mol Diagn. 2019 21(6):1079-1094. doi: 10.1016/j.moldx.2019.07.003.

・小原 收. 次世代シーケンサー(NGS)による難病等の遺伝学的検査の提供体制. 臨床病理レビュー. 2019年7月. 162号. Page 8-14.

・小原 收【変わりつつある免疫不全症】免疫不全症の診断 免疫不全症の遺伝子解析の現状と今後 小児科診療 83(3) 315-320 2020年3月

・原田 直樹,小原 收,要 匡,古庄 知己,涌井 敬子,足立 香織,難波 栄二、希少遺伝性疾患の遺伝学的検査の現状、日本遺伝カウンセリング学会誌 40(2) 176-176 2019年7月

#### 2. 学会発表

・小原 收、ゲノムファーストからオミックスファーストへ：ゲノム科学はこれからどこに向かうのか？ 質量分析フォーラム2019 2019/7/19 国内、口頭

・小原 收、ゲノム科学を医科学研究・臨床に活用していただくために：クリニカルシーケンシングから臨床オミックス研究まで 第1回富山大学がんゲノム研究会 2019/8/6国内、口頭

・小原 收、ゲノム科学からの免疫不全症研究への挑戦：「検査」と「研究」の間で 第10回Q-PID九州地区免疫不全症研究会 2019/11/2 国内、口頭

・小原 收、オミックス検査学の潮流：ゲノムファーストからオミックスファーストへ 第66回日本臨床検査医学会学術集会 2019/11/22 国内、口頭

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし