

## 精度が確保された検査体制の充実：医療機関での受託体制のモデルとして

研究分担者 古庄 知己

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院 / 遺伝子医療研究センター） 教授・センター長

### 研究要旨

本分担研究の目的は、世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することである。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、次世代シーケンサーを活用した遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備してきた。医療法改正、ISO15189を踏まえ、本邦における医療機関が受託する遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）のモデルを目指しての取り組みを続けてきた。2019（令和元）年度、200件をこえる遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）を実施するとともに、全国遺伝子医療部門連絡会議に属する8施設および2つの小児病院からの受託を軌道に乗せた。企業への導出を視野に入れた人材育成と遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制整備を加速させるために信州大学医学部に寄附講座「クリニカルシーケンス講座」を開設した（2020年4月開講）。

### 研究協力者

氏名：福嶋義光  
所属・職名：信州大学・医学部 特任教授

氏名：涌井敬子  
所属・職名：信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院 / 遺伝子医療研究センター）講師

### A. 研究目的

本分担研究の目的は、**世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現すること**である。信州大学医学部附属病院「遺伝子医療研究センター」は、「遺伝子診療部」として1996年5月に院内措置で設立され、2000年4月に文部科学省の認可を得た我が国における遺伝子医療部門の草分け的存在である。2016年10月、それまで運営してきた、遺伝カウンセリングを軸とした「先端医療部門」に加え、保険診療または自費でも指定難病診断など臨床的に有用な遺伝学的検査を、次世代シーケンサーを活用して実施する「先端解析部門」を立ち上げ、「遺伝子医療研究センター」として組織改編した。

2008年度の診療報酬改定で、13疾患（群）の遺伝学的検査が保険収載された（2,000点）。また、結果説明時の遺伝カウンセリングに対して、遺伝カウンセリング加算（500点）が取れるようになった。2年毎の診療報酬改定で、改定が行われ、2016年度には72疾患（群）（3,880点）に大幅増加したものの、そのほとんどの疾患において検査の受託先がないという問題があった。

当センターでは、2013年より取り組んできた学内の次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析研究を、遺伝学的検査として臨床現場に還元するべく、病院各部門（臨床検査部、医療情報部、医事課、診療録管理室）、外部（電子カルテ担当のITベンダー、匿名化システム企業、次世代シーケンサー企業、検査企業）との話し合いを続けた。2017年

7月より、遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）としての運用を開始した。2018年度の診療報酬改定では、対象疾患が77疾患（群）に増えるとともに、保険点数が容易（3,880点）複雑（5,000点）極複雑（8,000点）に設定され、遺伝カウンセリング加算も1,000点と、解析コストや遺伝カウンセリングのかかる人件費等に見合う適正な保険点数に変更された。

2018年度より難病領域における検体検査の制度管理体制を構築すべく「難波班」が始動した。本分担の目的は、**医療法改正、ISO15189を踏まえ、医療機関が受託する世界基準の精度管理基準の遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備すること**である。2019（令和元）年度の取り組み状況を報告する。

### B. 研究方法

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備してきた。外部受託体制の構築においては、金沢医科大学病院、東京女子医科大学病院、千葉大学医学部附属病院、島根大学医学部附属病院、三重大学医学部附属病院、鳥取大学医学部附属病院、北里大学病院、長野県立こども病院、静岡県立こども病院および株式会社BMLと連携した。

### （倫理面への配慮）

本プロジェクトは、「遺伝性・先天性疾患に対するクリニカルシーケンス」（代表者：古庄知己）（受付番号583）として、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

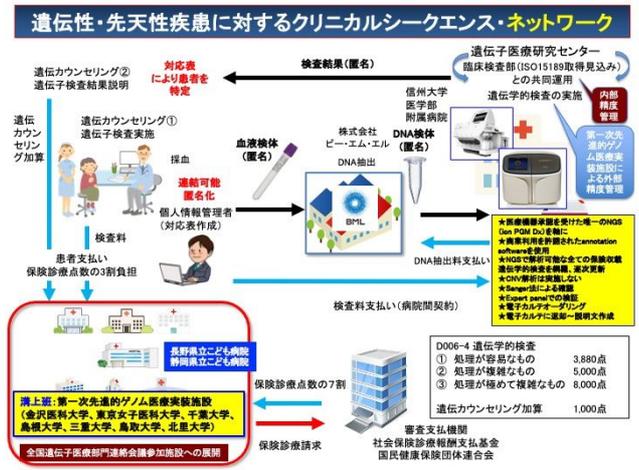
信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）

ス) 体制は現時点で以下の通りである。

### 1. 検査オーダー

検査オーダーは、各診療科または他院からの紹介を受け、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの先端診療部門から行われる。この際、電子カルテからオーダーし、指示書は外来より、紙媒体で同センター解析室に送られる。また、採血オーダーは臨床検査部中央採血室に送られ、採血され、検査部での受付を経て、遺伝子医療研究センターに届けられる。

他施設からの検体は、株式会社 BML の搬送網を利用して回収、同社で DNA が抽出され、同センターに送付される。



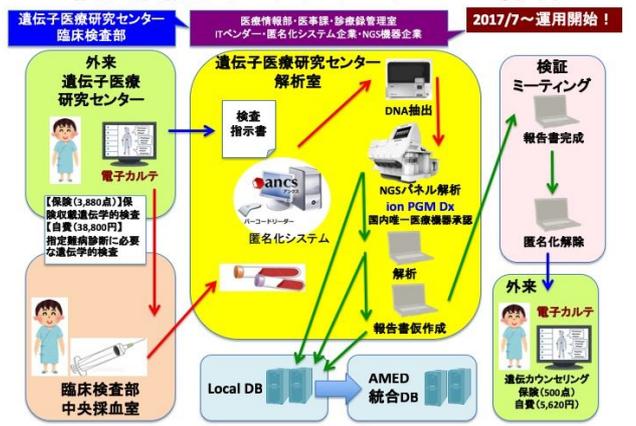
### 2. 遺伝子解析

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでの受付において匿名化処理が行われ、以後の工程は匿名化番号で実施される。院内検体は、自動抽出機器で DNA を抽出、医療機器承認を受けている次世代シーケンサー (ion PGM Dx) により遺伝子解析が行われる。解析する遺伝子パネルは独自に開発したカスタムパネルであり、保険収載遺伝学的検査 (次世代シーケンサーで解析可能なバリエーション、先天性難聴など企業で遺伝学的検査系が確立しているものは除く) それ以外にも指定難病診断等で臨床的に必要な遺伝学的検査 (自費) を含む。

### 使用しているカスタムパネル

遺伝性結合組織疾患パネル (51遺伝子)	保険パネル1 代謝・免疫系 (56遺伝子)	保険パネル2 循環器・神経系 (45遺伝子)	保険パネル3 症候群系 (38遺伝子)
<ul style="list-style-type: none"> <li>エラス・タンパク質欠損症</li> <li>マルファン症候群</li> <li>ロイス・ディーツ症候群</li> <li>大動脈結核症候群</li> <li>家族性胸大動脈拡張症</li> <li>心臓動脈・僧帽弁逸脱・動脈硬化</li> <li>二尖尖動脈弁</li> <li>ニールズ症候群</li> <li>シュプリンゲン・ゴールドバーク症候群</li> <li>FN3A関連症候群</li> <li>反応性/口唇・指欠損</li> <li>車輪の水晶体高位</li> <li>カニウチン・エンゲルマン病</li> <li>骨形成不全症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>フェニルケトン尿症</li> <li>メーブルシロップ尿症</li> <li>ホモシステチン尿症</li> <li>シトルリン血症 I 型</li> <li>アルギニンコウホウ血症</li> <li>メチルマロン酸血症</li> <li>プロピオン酸血症</li> <li>イソ吉草酸血症</li> <li>HMG-CoA</li> <li>グルタル酸尿症 I 型</li> <li>複合型カルボキシル化欠損症</li> <li>メチルクロニウムリシン尿症</li> <li>MICAD 欠損症</li> <li>VLCAD 欠損症</li> <li>三環酵素欠損症</li> <li>CPT1 欠損症</li> <li>先天性免疫不全症候群</li> <li>TRAP</li> <li>家族性地中海熱</li> <li>CAPS</li> <li>CPS1 欠損症</li> <li>GITC 欠損症</li> <li>アルギナーゼ欠損症</li> <li>N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DMD/BMD</li> <li>先天性QT症候群</li> <li>脳神経腫瘍症</li> <li>神経線維肉腫症</li> <li>先天性筋力低下症候群</li> <li>プリオン病</li> <li>神経フェリチン症</li> <li>ペリ-心臓病</li> <li>ボツ病</li> <li>先天性大動脈弓形成不全症</li> <li>PCDH19関連症候群</li> <li>先天性赤血球形成異常性貧血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>炭水化物代謝異常症</li> <li>ウィルソン病</li> <li>マンゲス病, Occipital horn症候群</li> <li>色素性皮膚症</li> <li>ムコ多糖症 I, II 型</li> <li>ゴースト病</li> <li>フブリー病</li> <li>ボツ病</li> <li>低フォスファターゼ症</li> <li>環状骨早期癒合症</li> <li>ロスランド・トロンブレン症候群</li> <li>アウヴェルマ-症候群</li> <li>スミス・マガニス症候群</li> <li>ウルフラム症候群</li> <li>タンジール病</li> <li>高IgE症候群</li> <li>七遺伝子遺伝性難病系、遺伝性線状皮膚、アノキ症候群</li> <li>レット症候群</li> <li>ソフト症候群</li> <li>電解質硬化症</li> <li>CHARGE症候群</li> <li>アラジル症候群</li> <li>NF1</li> <li>オスター病</li> </ul>

### 信大病院臨床シーケンス体制



解析データは、独自に開発した絞り込みアルゴリズム (最新の健康人データベース、疾患データベース、複数の機能予測プログラムが含まれる) で処理し、候補バリエーションは解析担当者が文献情報をふまえて検討する。この結果は定期開催されている検証ミーティングで遺伝子医療研究センター、遺伝医学教室の専門家の承認を得て、結論付けられる。さらに、報告すべき全バリエーションに対して、臨床検査部と共同して、サンガー法による確認作業を行なっている。

### 3. 結果報告

上記最終結果を記載した報告書は、解析責任者 (信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター・センター長) が署名して仕上がる。このファイルは、電子カルテにアップロードされ、検査を提出した場所に戻る。診療に際して、この報告書を確認し、電子カルテ上の「説明と同意文書」に、患者・家族への説明文を記載する。そこには、採血日、解析方法、結果 (参照配列、正式バリエーション記載) 解釈が記載される。さらに、全例において、電子カルテおよび診療情報提供書を通じて医療者が共有することへの同意が文書でとられている。

こうした遺伝学的検査 (臨床シーケンス)

ス)に基づく精密遺伝医療 (precision genetic medicine) を全国民の届けるためには、企業への導出を視野に入れた人材育成と遺伝学的検査 (クリニカルシーケンス) 体制整備が急務である。2008 (令和元) 年度から、株式会社BMLの遺伝学的検査担当者を受け入れ、on the job trainingを開始した。さらに、株式会社BMLおよび株式会社ライフテクノロジーズジャパンの理解を得て、信州大学医学部に寄附講座「クリニカルシーケンス講座」を開設した (2020年4月開講)。

#### D. 考察

世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することを目指して、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査 (クリニカルシーケンス) 体制を構築してきた。以下の点を留意しながら行なった。

#### 精度管理

- ・工程の管理 (SOP の作成)。
- ・医療機器承認を得た次世代シーケンサー (ion PGMDx) を使用 (機器メーカーの推奨する定期的なメンテナンスを実行)。
- ・臨床検査部も参加して直接シーケンスによる最終検証 (サンガーミーティング)。
- ・定期的 (バリエーション) 検証ミーティング (遺伝子医療研究センター、遺伝医学教室の教員、学生等が参加するエキスパートパネル) 開催
- ・外部チェック (標準サンプル) の多施設解析。
- ・外部監査 (AMED 研究班、厚労省科研費)。

#### 研究ではない診療としての実施

- ・解析機器は原則、病院が購入し、病院に設置。研究には使用しない。
- ・臨床検査部 (ISO 18189 を認定取得) との共同運用 (医療法改正に対応)。
- ・解析に必要な消耗品、解析機器の保守費用は病院支出。
- ・特許・著作権に抵触しない Annotation ソフトウェア等の選択。
- ・解析者に依存しない (半) 自動化バイオインフォティクス～報告書作成プロセス。
- ・Turn-around-time の設定 (3~4 か月)。

#### 電子カルテとの連動

- ・検査オーダー (臨床検査 診療科採血 クリニカルシーケンス [保険・自費])。
- ・依頼書作成 (文書作成ツール)。
- ・報告書アップロード (検査番号に紐づけて返却、閲覧には現時点でパスワードをかけているが、今後は外していく計画)。
- ・説明文作成 (文書作成ツール、患者・家族の同意を得て、電子カルテおよび診療情報提供を通じて共有)。
- ・遺伝カウンセリング加算 (外来処置 検査)。

#### 安定した外部受託体制

- ・検体搬送には株式会社BMLの営業網を利用。
- ・株式会社BMLによるDNA抽出。
- ・依頼書の内容を確認し、必要に応じて提出医とdiscussionできる。
- ・病院間連携によるスムーズな検査料金徴収。

#### 企業への導出に向けた動き

- ・株式会社BMLの遺伝学的検査担当者を受け入れ、on the job trainingを開始した。
- ・日本における遺伝学的検査体制構築に対する課題と展望を共有する株式会社BMLおよび株式会社ライフテクノロジーズジャパンと協議を重ね、信州大学医学部に寄附講座「クリニカルシーケンス講座」を開設した (2020年4月開講)。

#### E. 結論

世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することを目指して、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査 (クリニカルシーケンス) 体制を構築し、一部施設からの外部受託も可能となった。全国展開を視野に、検査企業・解析機器企業との本格的協働を進めた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

**Kosho T**, Mizumoto S, Watanabe T, Yoshizawa T, Miyake N, Yamada S, Recent advances in the pathophysiology of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. **Genes** 11(1): pii: E 43, 2020; doi:10.3390/genes11010043

Uehara M, **Kosho T**, **Takano K**, Inaba Y, Kuraiishi S, Ikegami S, Oba H, Takaizawa T, Munakata R, Hatakenaka T, Takahashi J. Proximal Junctional Kyphosis After Posterior Spinal Fusion for Severe Kyphoscoliosis in a Patient With PIEZO2-deficient Arthrogyrosis Syndrome. **Spine** (Phila Pa 1976). 2019 Nov 22. doi: 10.1097/BRS.0000000000003347. [Epub ahead of print]

佐野幸恵, 小坂橋紀通, 渋谷圭, 宮崎将也, **山口智美**, 中野考英, 長坂崇司, 佐藤万基人, 梅山敦, 船田竜一, **古庄知己**, 倉林正彦. 腎動脈破裂で発症し、次世代シーケンサーを用いて診断に至った血管型エーラス・ダンロス症候群の1例. **心臓** 51(9): 949-955, 2019.

鹿島大靖, 岡賢二, 品川真奈花, 山中桜, 小野元紀, 竹内穂高, 井田耕一, 樋口正太郎, 山田靖, 小原久典, 菊地範彦, 宮本強, 橋涼太, **福嶋義光**, **古庄知己**, 家里明日美, 伊藤研一, 浅香志穂, 上原剛, 塩沢丹里: 腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術により両側卵管采に漿液性卵管上皮内病変が発見された遺伝性乳癌卵巣癌症候群の1例. 信州医学雑誌 67(3): 209-215, 2019

Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, Teik KW, Mizuno S, Suzumura H, Isidor B, Ong

WP, Haniffa M, White SM, Matsuo M, Saito K, Phadke S, **Kosho T**, Yap P, Goyal M, Clarke LA, Sachdev R, McGillivray G, Leventer RJ, Patel C, Yamagata T, Osaka H, Hisaeda Y, Ohashi H, Shimizu K, Nagasaki K, Hamada J, Dateki S, Sato T, Chinen Y, Awaya T, Kato T, Iwanaga K, Kawai M, Matsuoka T, Shimoji Y, Tan TY, Kapoor S, Gregersen N, Rossi M, Marie-Laure M, McGregor L, Oishi K, Mehta L, Gillies G, Lockhart PJ, Pope K, Shukla A, Girisha KM, Abdel-Salam GMH, Mowat D, Coman D, Kim OH, Cordier MP, Gibson K, Milunsky J, Liebelt J, Cox H, El Chehadeh S, Toutain A, Saida K, Aoi H, Minase G, Tsuchida N, Iwama K, Uchiyama Y, Suzuki T, Hamanaka K, Azuma Y, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Takata A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet* 64(12): 1173-1186, 2019. doi: 10.1038/s10038-019-0667-4.

Sugiyama K, Moteki H, Kitajiri SI, Kitano T, Nishio SY, **Yamaguchi T**, **Wakui K**, Abe S, Ozaki A, Motegi R, Matsui H, Teraoka M, Kobayashi Y, **Kosho T**, Usami SI. Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss. *Genes (Basel)* 10(9): pii: E715. doi: 10.3390/genes10090715.

Kawano-Matsuda F, Shimada Y, Omotobara-Yabe T, Itonaga T, Maeda M, Maeda T, **Yamaguchi T**, **Kosho T**, Ihara K. A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations. *Clin Dysmorphol* 29(1): 49-52, 2019. doi: 10.1097/MCD.0000000000000278.

**Yamaguchi T**#, **Takano K**# (corresponding), Inaba Y#, Morikawa M, Motobayashi M, Kawamura R, **Wakui K**, Nishi E, Hirabayashi S, **Fukushima Y**, Kato H, Takahashi J, **Kosho T** (corresponding). PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogryposis syndrome: a new case and literature review. *Am J Med Genet A* 179(6): 948-957, 2019. doi: 10.1002/ajmg.a.61142.

Sado T, Nakayama Y, Kato S, Homma H, Kusakari M, Hidaka N, Gomi S, Takamizawa S, **Kosho T**, Saito S, Sugano K. Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of STK11. *Clin J Gastroenterol* 12(5):429-433, 2019. doi: 10.1007/s12328-019-00964-0.

**Yamasaki M**, Abe K, **Kosho T**, Yamaguchi T. Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation. *Ann Thorac Surg* 108(1):e49, 2019. doi: 10.1016/j.athor

acsur.2019.02.015.

Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Suzuki T, Iijima M, Arakawa Y, Ida K, **Kosho T**, Kato H. Efficacy of denosumab therapy for a 21-year-old woman with Prader-Willi syndrome, osteoporosis and history of fractures: a case report. *Ther Clin Risk Manag* 15: 303-307, 2019. doi: 10.2147/TCRM.S186855. eCollection.

Yokota Y, Moteki H, Nishio SY, **Yamaguchi T**, **Wakui K**, Kobayashi Y, Ohyama K, Miyazaki H, Matsuoka R, Abe S, Kumakawa K, Takahashi M, Sakaguchi H, Uehara N, Ishino T, **Kosho T**, **Fukushima Y**, Usami SI. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. *Sci Rep* 9(1):4408, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-40586-7.

Ogawa Y, **Nakamura K** (corresponding), Eza wa N, **Yamaguchi T**, Yoshinaga T, Miyazaki D, **Kosho T**, Sekijima T. A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia. *J Neurol Sci* 399: 214-216, 2019. doi: 10.1016/j.jns.2019.02.040.

**降旗めぐみ**, **古庄知己**. 難治性疾患(難病)を学ぶ Ehlers-Danlos症候群. *遺伝子医学* 29 9(4): 81-89, 2019, メディカルドゥ社, 大阪

## 2. 学会発表

1. 全国遺伝子医療部門連絡会議が推進する日本の遺伝医療, 講演, 古庄知己, 第4回遺伝カウンセリングコース, 2019/5/11, 東京
2. エーラスダンロス症候群をめぐる世界の動向, 講演, 古庄知己, 2019年度JEFA会合(医療講演会・交流会), 2019/5/25, 大阪
3. 遺伝性乳がん患者さんの医療連携, 講演, 古庄知己, Brest Cancer Seminar 2019 in Nagano, 2019/9/27, 長野
4. 筋ジストロフィーの遺伝医療「筋ジストロフィー診療における遺伝科の役割」, 講演, 古庄知己, 第1回長野県筋ジストロフィー市民公開講座, 2019/9/28, 安曇野
5. 遺伝子診療の現場から(クリニカルシーケンスからのMGeND登録), 講演, 古庄知己, 2019年度AMED溝上班「ヒトバリエーションデータ研究倫理勉強会」, 2019/10/9, 大阪
6. Otological features in patients with muscular contractural Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations in CHST14 (mcEDS-CHST14), Tomoki Kosho et al. ASHG2019, 2019/10/15-19, ヒューストン(米国)
7. ゲノム医療の最前線, 講演, 古庄知己, 長野赤十字病院, 第181回がん診療研修会, 2019/10/30,

## 長野

8. 遺伝性・先天性疾患オーバービュー，講演，古庄知己，長野県特別支援学校保健委員会研修会，2019/12/19，諏訪

9. 遺伝子、ゲノム、生殖細胞・体細胞の変化とは？，講演，古庄知己，がんゲノム看護セミナーin信州2019，2019/12/21，松本

10. 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦，講演，古庄知己，名城大学総合研究所難治性疾患発症メカニズム研究センター・第1回セミナー，2020/2/15 名古屋

### G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし