

大型プロジェクト研究における遺伝学的解析（検査）のあり方に関する研究

研究分担者 要 匡
国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長

研究要旨

平成 27 年 9 月の個人情報の保護に関する法律の改正等により引き続き、平成 30 年 12 月に医療法等の一部を改正する法律（改正医療法）が施行され、わが国のゲノム医療実現のため、ゲノム情報等の個人情報の管理法の対応に加え、改正医療法に適合した医療としての遺伝学的検査等の管理や精度確保の基準、方向性への対応が必要となっている。しかしながら、特に希少・難病等を対象とした解析（検査）において、わが国においては、保険診療（臨床検査）としての実施が困難であったため、研究等により研究解析が多く行われてきた実情がある。ゲノム医療の実装において、研究とは区別された、希少疾患等の臨床検査体制・検査精度を整え、医療として実施できる体制を構築するため、課題を明らかにし、それらを解決する必要性が生じている。

希少疾患等に関して、遺伝学的解析等を多く実施している「希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」および「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究（オミックス解析拠点）」等の大型プロジェクト研究においては、医療へ還元できる情報等が豊富で、新しい遺伝学的検査体制の整備に重要と思われるため、大型研究プロジェクトと医療との接点について検討した。

結果、いくつかの重要な点が見出された。今後、IRUD 等での研究結果を医療へ活用できる体制の整備、指定難病等の希少疾患の臨床検査を行える体制の充実、次世代シーケンサを使用した検査の精度管理の整備が重要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究は、遺伝学的検査（解析）のあり方、特に、大型プロジェクト研究における遺伝学的検査のあり方に関して、研究の現状を調査、把握、課題を確認し、わが国での今後の対応について提言することを目的とする。

世界的に大きく進んでいるゲノム医療であるが、国内でのゲノム医療の実践、実現に向け、情報や制度に関するさまざまな法整備（平成 27 年 9 月：個人情報の保護に関する法律の改正、平成 28 年 5 月：行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、平成 29 年 2 月：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の改正、平成 30 年 12 月：医療法等の一部を改正する法律（以下、改正医療法））等がなされてきている。

これらを受けて、わが国においては、情報管理の在り方に加え、検査体制・検査精度のあり方に関し、検査（解析）に関して、医療法に則って行うか、研究倫理指針に則って行うか、即ち、医療として行うか、研究として行うか、といったことを区別する必要性が生じてきている。しかしながら、さまざまな検査（解析）において、わが国では、保険診療として実施される臨床検査と研究等により行われる研究解析が同一の施設等で行われ、違いが必ずしも明確でない状況となっている場合も存在している。特に、希少・難病等を対象とした遺伝学的検査や解析においては、保険収載される項目（疾患）が改正にともない充実しつつあるものの、現段階では海外と比べると少数であること（参考文献 1）や、実施を担う民間の施設が少ないことから、大学等の

教育医療研究機関などにおいて、研究の一部（一環）として実施されている部分も非常に多い。これらが希少・難病等における遺伝学的解析を担っていることは、即ち、わが国においては、研究の継続の有無等により解析が左右される状況でもあり、また、研究から医療への移行が明確でない、移行のための受け皿がない、といった非常に不安定な状況をも生み出している。

わが国におけるゲノム医療の実現のため、以上のような不安定な状況は、今回の法改正にともない、解消されていくべき重要な課題と思われる。

ゲノム医療の実装においては、遺伝学的検査部分を可能なかぎり医療として実施できる体制にしていけることは必須であり、また、医療として長期に安定に実施可能とするためには、実施施設等の選定、精度管理を行うために必要なコストの算出、検査を実施するためのコストの算出、保険収載（患者負担分の算定）、人材育成など、現時点でのさまざまな課題について現状を把握、整理し、解決できる体制を整備することが必要である。

これら体制整備等には、先行している海外各国における遺伝学的検査等の現状ならびに実際を参考に、わが国に適した解析のあり方を検討し、その方向性、体制について提言する必要がある。特に、わが国においては、遺伝学的解析等を多く実施している IRUD、オミックス解析拠点等の大型プロジェクト研究において、情報提供を含め、どのような体制で行われることがふさわしいか検討することは、わが国のゲノム医療にも大きく影響すると考えられるため、それらの現状ならびに課題を把握し、そのあり方について提言することは重要な項

目となる。加えて、近年のゲノム解析の特徴は、従来のSanger法に代わり次世代シーケンサ（NGS）を用いた網羅的解析が大きな流れとなっている。IRUDなどの大型研究においては、NGSによる解析が基本である。本機器は、従来のシーケンス解読機器とは原理も出力データの性質、データの解析法も全く異なり、概念的にも今までの臨床検査機器の精度管理から大きく異なるため、医療としてNGSを活用する場合は、新たに精度管理（内部精度管理、外部精度管理）を確立する必要がある。

以上を鑑み、最もゲノム医療に近いIRUD等の大型研究プロジェクトにおける遺伝学的解析と医療への接点および研究から医療への体制（受け皿など）、ゲノム医療実現へ向けた精度管理のあり方等について検討を行うこととした。

昨年度に引き続き、令和元年度においては、未診断疾患（臨床的診断困難症例）を対象とするIRUD研究を中心として、わが国における医療、保険診療等との接点と移行における課題について検討を行った。

B. 研究方法

令和元年度は、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」について、実施状況、解析実績および解析結果における、指定難病等の原因遺伝子の病的バリエーションが見出された割合など、医療との接点について調査を行った。

また、研究から医療への移行を行う際の体制について、検討を加えた。

別の大型プロジェクトである「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究（オミックス解析拠点）」については、臨床的に診断される疾患を対象の中心となっており（公募要領等の研究の目的も同様）、研究から医療への立て付けが異なるため、今回除外した。

今年度は、昨年度からの継続を含み、以下について調査した。

1. IRUDの体制
2. 対象疾患、対象遺伝子
3. 解析法、解析の特異性
4. 解析数
5. データの流れと体制
6. 診断到達率
7. 判明した病的バリエーションの内訳
8. 医療、保険診療等との接点

（倫理面への配慮）

特記事項なし

C. 研究結果

IRUDは研究として解析が行われているが、研究計画の上からも、その結果の一部は、担当医（共同研究者）へ開示、担当医を通じて患者へ伝達されることが可能となっていた。

1. IRUDの体制：

IRUDは、患者家族への研究参加の同意を得た後、研究として行われていた。IRUD解析拠点は、主に全国の大学病院、ナショナルセンター、または地方自治体医療センターの医療施設であり、採血等は医療施設にて行われる。検体は、原則、衛生検査所を通じて解析センターへ輸送される。解析センターは、研究施設であり、研究として解析が行われて

いた。

2. 対象疾患、対象遺伝子：

IRUDにおいては、未診断の状態、即ち疾患名が不明なものを対象としており、原因遺伝子が不明な状態で行われるため、全遺伝子が対象となっていた。また、特定の遺伝子異常が疑われる場合は、事前に検討を行い、病的バリエーションが無いことを確認するため、依頼時に特定の遺伝子異常が疑われるということは無い。

3. 解析法、解析の特異性：

解析方法は、主に遺伝子全体を対象とした、全エクソーム解析、および、全ゲノム解析が主となっていた。本解析は、2. の通り、特定の遺伝子、あるいは特定の病的バリエーションを対象としていなかった。よって、未知の（未報告の）遺伝子も対象となり、未知の（未報告の）バリエーションも対象として解析が行われていた。

4. 解析数：

IRUDによる解析数は、第1期IRUD実績からは約9,000検体／3年であった。第2期においても、解析施設ごとのばらつきはあるものの、全体として、大きく減少することも無く、第一期とほぼ同様の検体解析数であった。解析依頼数は、依頼を100%受けることはなく、未診断疾患患者は、これらを超えると推定される。解析要望のアンケート結果からは、全国で数万の要望が確認されている。

5. データの流れ：

臨床情報は、拠点病院より匿名化された状態で、性別、年齢とともに、解析センターへ伝達される。ゲノムデータ解析については、臨床情報と関係があると考えられる病的バリエーションの情報が、解析センターから、共同研究の結果として拠点病院へ伝達される。研究結果のデータは、拠点病院にて使用され、担当医らとともに、症状との妥当性、整合性について確認される。

6. 診断到達率：

IRUDの診断到達率は、当初35%前後であったが、年々上昇し、現在約40%となっている（図）。

7. 判明した病的バリエーションの内訳：

解析後、患者の原因とされた遺伝子バリエーションおよび疾患名からの内訳調査から、全くの新規疾患は数%、論文報告された希少疾患（疾患が確立されていないものを含む）が約40%、わが国における指定難病に該当するものは、約50%であった（図）。また、病的バリエーションに関して、論文での報告がある、既知病的バリエーションは約30%であった（表示無）。既知バリエーションに関しても、一報のみ報告など、病的としてのコンセンサスが必ずしも得られているとは限らないバリエーションも多く認められた。

8. 医療、保険診療等との接点：

新規疾患は、疾患としても確立していない状況である。しかしながら、各症状に対する検査、治療等については、診断以前より医療として継続して行われている。

その他の希少疾患（指定難病を除く）に関しても、患者に対する診療は行われている。海外においては、これら希少疾患の遺伝学的解析（検査）が保険診療として実施されているところもある。

指定難病に関して、IRUD等で解析が行われる患者について、診断不明（未診断）疾患として、診療が行われている。しかし、指定難病として診断されるのであれば、指定難病としての治療等が医療と

して可能となる。ただし、遺伝学的解析に関しては、研究での解析が行われており、臨床検査としての精度管理のもと遺伝学的検査は行われていない。一方、これら患者への遺伝学的検査について、多くの場合、事前に医療として行うことは、以下のいずれかの理由等から困難な状況となっている。1) 鑑別に上がらない、2) 該当する遺伝学的検査が保険収載されていない、3) 保険収載されているが実施している検査機関が国内にない、4) 候補となる疾患、遺伝子が多すぎて全てを検査で行えない。

上記、事前の検討が行えない、行われずとして、大型研究において判明した結果が指定難病等を示唆するものであれば、ターゲットを絞った医療としての遺伝学的検査は可能となる。

D. 考察、対策と今後

今回の調査で、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ(第2期IRUD)」においては、疾患として確立していない全く新規の疾患の発見、原因遺伝子の特定、概念の確立(即ち、臨床的妥当性等全く不明)や、研究段階の新規希少疾患に加え、指定難病等の原因遺伝子の病的バリエーションが見つかる例が一定数含まれることが分かった。

具体的には、IRUDにおける網羅的ゲノム解析により、約40%は診断に到達し、うち、約半数(50%)は、指定難病の診断に至っていた。これら指定難病のうち既報告バリエーションも一定割合(約30%)含まれていた。

指定難病の一部の遺伝学的検査は、保険収載されており、医療として実施することは可能と思われる。しかしながら、事前に遺伝学的検査を実施することは、結果8.に記載の理由等により困難なことが多いと思われる。

うち、現段階として、衛生検査所等の臨床検査の精度管理の保たれた施設での実施はまだ不十分なため、これらを受け入れる体制の整備は必要とおもわれる。また、IRUD研究において判明する指定難病は、非典型例など臨床的に鑑別困難なため、実際の臨床現場から特定の遺伝子のみを検査を依頼することは困難であり、鑑別として多くの遺伝子を対象とした検査が必要となる場合も考えられる。よって、難病、希少疾患等の遺伝学的検査の保険診療においては、パネル解析など新たな検査体制も必要となると考えられる。

ただし、パネル解析(検査)など、NGSを必要とする検査の精度管理に関しては、機器が従来の臨床検査機器と全く異なる。

現在、海外において使用されつつあるNGS機器を用いたパネルを用いた遺伝学的検査においては、全く異なる性質のデータが産出されるため、その精度管理も新たに設計する必要があるといわれている。NGSを用いた検査については、データの性質等が従来と異なる状況下で、従来の検査機器、検査精度管理をそのまま当てはめると、不十分な検査および不十分な結果提供が行われる危険性があり、結果、臨床検査や医療の場での混乱が引き起こされ、患者へ不利益が生じる可能性がある。

このため、次世代シーケンサ等を使用した臨床検査の精度管理、設計、解析データ産出、呈示方法の決定等においては、従来にはないさまざまな課題を解決する必要がある、従来の臨床検査的観点に加え、実際に次世代シーケンサ解析及びデータの

性質等を熟知している者の視点からの検討が必要となる。

よって、体制整備(教育も含めた体制整備)には、次世代シーケンサ解析を熟知している者の参画は必須であり、それらの参画のもと、NGS機器に適合した新しい精度管理システム(内部精度管理、外部精度管理)の設計が必要であると思われる。

一方、IRUDなど大型研究プロジェクトでは、研究解析により、指定難病などの確立された疾患の、病的バリエーションの検出が実際に行われ、貴重な情報となっている。研究プロジェクトは、その目的と性質上、研究として解析が行われなければならない、本結果は、研究により生じる結果となる。しかしながら、わが国のゲノム医療に重要な情報であり、研究から医療への橋渡しができると患者にとって非常に有益であると考えられる。

よって、IRUD等の大型プロジェクトから生じる結果で、確立された疾患等の診断に有効なデータに関しては、医療として検査が行える体制(例えば、臨床検査としてのバリデーション遺伝学的検査(確認検査))を構築することは、わが国のゲノム医療の社会実装にとって大きな課題の一つと思われる。

以上、大型プロジェクト研究から医療実装を繋ぐ体制、実務、人材等の精査、課題への対応を行うことが求められており、引き続き研究を行うことが必要と考えられる。

参考文献：

1. 要 匡、松原洋一： わが国と欧米における遺伝学的検査の現状 血液フロンティア 26:937-943. 2016.

E. 結論

- ・ IRUDにおける網羅的ゲノム解析により、約40%は診断に到達し、その中に指定難病も含まれていた。

- ・ 指定難病、保険収載されている疾患遺伝子など、一部は、医療として行える部分がある。

- ・ 現在、指定難病等、希少疾患の遺伝学的検査は、医療として行える体制が不足しており、体制づくり、受け入れ体制の整備は必要である。

- ・ 今後、希少疾患等に関しては、パネル解析などの網羅的検査が必要と思われる。

- ・ NGS機器、データを熟知したものの参画によるNGSを使用した臨床検査のための新しい精度管理のガイドライン作成が必要である。

- ・ IRUD等研究解析の結果の一部は、医療へ活かすための体制構築、体制整備が重要となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

要 匡： 未診断疾患イニシアチブ(IRUD)におけるゲノム解析 Medical Science Digest 45(14):846-849, 2019.

Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Kamiya M, Nakayashiro M, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A novel homozygous missense SLC25A20 mutation in three CACT-deficient patients, and autaptic data. Hum Genome Var, 7:11, 2020.

要 匡： 小児希少・未診断疾患イニシアチブの実施状況と課題 日本新生児成育医学会雑誌 32(1):

31-35, 2020.

2. 学会発表

要 旨. IRUDの現状と将来の展望(基調講演).
第26回 ゲノム医療フォーラム, 福岡, 2019年10
月27日.

要 旨. ナショナルセンターにおける取組み(シン
ポジウム) 第9回 日本遺伝子診療学会 遺伝子
診断・検査技術フォーラム 公開シンポジウム201
9 どうなる?!ゲノム医療 東京, 2019年12月5
日.

G. 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

図: IRUDにより診断に至った希少疾患の内訳

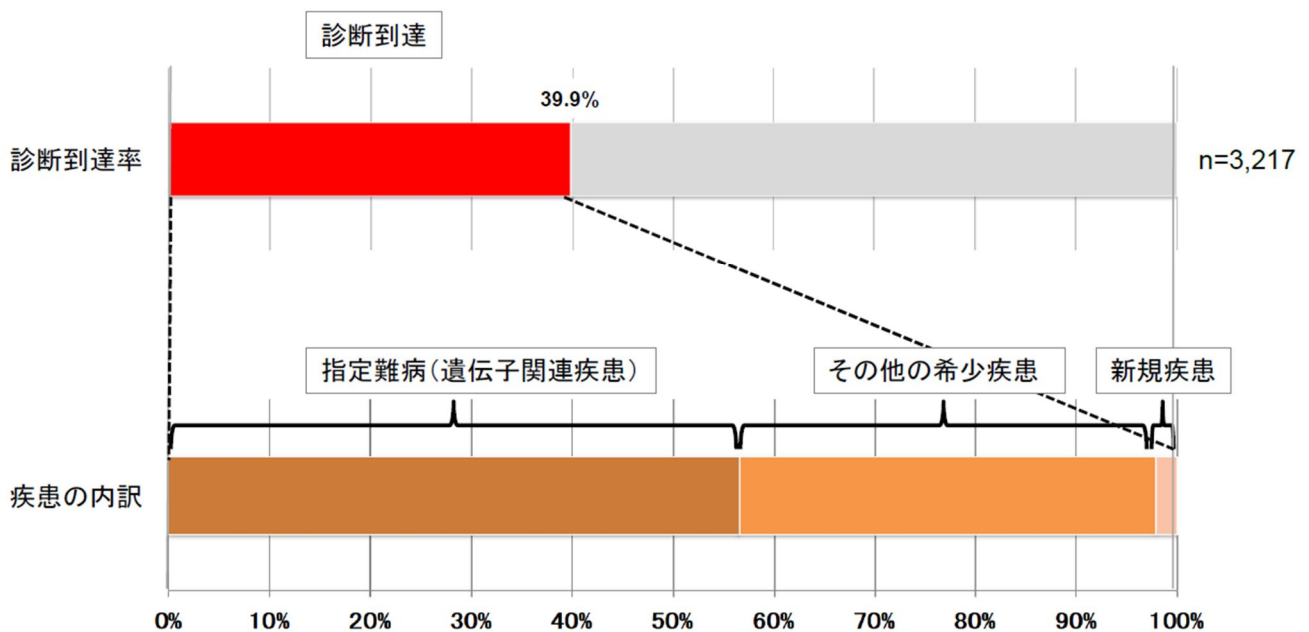


図: IRUDにより診断に至った希少疾患の内訳

(小児科臨床 vol73(5), 2020 印刷中より)