

平成 22 年 5 月 17 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17019025

研究課題名（和文） ゲノム医学研究成果の医療への応用に関する研究

研究課題名（英文） Clinical application of genome-medical research

研究代表者 福嶋 義光 (Fukushima, Yoshimitsu)

信州大学・医学部・教授

研究者番号： 70273084

研究成果の概要（和文）：ゲノム医学研究は新しい治療法の開発や診断法の開発を導き、多くの病気の苦痛を除去するのに役立つと期待されるが、ゲノム情報は生涯変化せず、血縁者にも影響を与える可能性があり、また多因子疾患の場合には確率的で不確実な情報であるために、実際の医療に応用するためには、検討しておくべき事柄も多い。本研究ではこれらの問題を解決するために必要な下記の3つの課題を明らかにした。

1. 現在行われている遺伝子診療の事例を基にゲノム情報を医療として個人の健康管理に役立てる際に生じうる課題を整理し、我国の文化的背景に適した遺伝子診療のあり方を提案した。
2. ゲノム科学研究の社会への影響を明らかにするために、ゲノム科学研究に関連する課題を整理し、HP上に公表した。多様な価値観を許容しつつ冷静な討論を進め、社会的合意形成を図る方法を考案した。
3. 遺伝学的検査の臨床的有用性の評価方法および実施方法について総合的検討を行った。

研究成果の概要（英文）：The purpose of genome-medical research is development of diagnosis or treatment for various diseases. On the other hand, if the genomic information is inappropriately used, it would be harmful, because it is unchangeable and it embroils the relatives. We analyzed the three subjects in order to prepare for the new genomics era.

1. We proposed the new clinical system for clinical genetics on the basis of experiences in Shinshu University and Kyoto University.
2. We collected guidelines, law, or recommendations concerning with ELSI problems of genetic data or genome research, created database, and published on HP.
3. We proposed the methods for evaluation of clinical utility of genetic testing.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|------------|------|------------|
| 2005 年度 | 9,100,000 | 0 | 9,100,000 |
| 2006 年度 | 10,200,000 | 0 | 10,200,000 |
| 2007 年度 | 10,100,000 | 0 | 10,100,000 |
| 2008 年度 | 10,100,000 | 0 | 10,100,000 |
| 2009 年度 | 10,100,000 | 0 | 10,100,000 |
| 総計 | 49,600,000 | 0 | 49,600,000 |

研究分野：ゲノム医科学、遺伝医学、遺伝カウンセリング、遺伝倫理学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：遺伝学、ゲノム、遺伝カウンセリング、生命倫理、社会医学

1. 研究開始当初の背景

ゲノム医学研究は新しい治療法の開発や診断法の開発を導き、多くの病気の苦痛を除去するのに役立つと期待されるが、ゲノム情報は生涯変化せず、血縁者にも影響を与える可能性があり、また多因子疾患の場合には確率的で不確実な情報であるために、実際の医療に応用するためには、倫理的社会的問題を含め、社会に対するさまざまな影響を検討しておく必要がある。

2. 研究の目的

- (1) 現在行われている遺伝子診療の事例を基にゲノム情報を医療として個人の健康管理に役立てる際に生じうる課題を整理し、我国の文化的背景に適した遺伝子診療のあり方を提案する。
- (2) ゲノム科学研究の社会への影響を明らかにするために、ゲノム科学研究に関連する課題を整理し、それを基に専門の異なる多くの識者間で共通認識をもてる部分を蓄積する。また、多様な価値観を許容しつつ冷静な討論を進め、社会的合意形成を図る方法を考案する。
- (3) 遺伝学的検査の臨床的有用性の評価方法および実施方法について総合的検討を行う。

3. 研究の方法

- (1) ゲノム時代の遺伝子診療のあり方に関する研究

信州大学と京都大学では 1996 年より遺伝子診療を開始しており、すでに 1000 例を超える実績がある。単一遺伝子疾患に関する事例が多いが、多因子疾患における遺伝子情報の扱い方を考える際、参考とすべき点も多い。遺伝子診療部で実際に経験した事例、および今後開始される事例につき、遺伝子情報を扱うことについての心理的影響、遺伝学的検査の意義、倫理的問題の有無、遺伝カウンセリングのあり方などを検討し、ゲノム情報を医療として個人の健康管理に役立てる際に生じうる課題を整理し、我国の文化的背景に適した遺伝子診療のあり方を提案する。

- (2) ゲノム科学研究の社会への影響に関する包括的研究

- ① ゲノム科学研究の社会への影響についての我が国における課題と取組み、および我が国の政策立案に有用と考えられるユネ

スコ、WHO、HUGO、CIOMS などの国際機関による、指針、条約、宣言、および諸外国の法律、政策について調査し、検索しやすい資料集を作成する。

- ② ゲノム医学研究の急速な進展は単に学問の領域にとどまらず、多くの影響を社会に及ぼすものと予想される。新しい治療法の開発や診断法の開発は多くの病気の苦痛を除去するのに役立つと期待されるが、実際の医療に応用するためには、社会からの支持を得ておく必要がある。先進諸外国の調査、国際会議の開催、多分野の専門家によるシンポジウム等を行う。

- ③ 諸外国の取組みを知るために海外調査を行う。

- (3) 遺伝学的検査の有用性に関する総合的検討

- ① 研究項目 1 および 2 において、主に多因子疾患について多くの疾患感受性（易罹患性）に関係する遺伝子情報が明らかにされると予測される。これらの情報は疾患の病態解明につながり、ひいては新しい治療法、予防法の開発にもつながるので、大変大きな意義がある。一方、個々人の医療に役立たせるためにこれらの遺伝子情報を用いようとする場合には、分析的妥当性（検査法が確立していること）、臨床的妥当性（感度、特異度、陽性的中率など検査結果の意味付けがなされていること）、臨床的有用性（検査結果により、よりよい予防や治療に結びつけることができること）が十分なレベルにあることが必要とされている。本研究では研究項目 1 および 2 において生みだされる研究成果をより大きく社会に還元するために、メタ分析法および再現性評価実験などにより、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の客観的評価法を確立する。これをもとに研究項目 1 および 2 の研究者と連携し、今後、臨床応用に向けて行うべき研究の方向性を明らかにする。

- ② 課題の解決に向けたアンケート調査および他の関連団体と協同して具体的な取組みを行う。

4. 研究成果

- (1) ゲノム情報を医療として個人の健康管理に役立てる際に生じうると考えられる課題を整理するために、京都大学と信州大学の各遺伝子診療部を受診した事例について

類型化を行い分析した。ゲノム情報を医療として個人の健康管理に役立てる際に生じうると考えられる課題を整理するために、登録する項目を定め、信州大学の遺伝子診療部を受診した事例を解析した。70%以上は他施設から紹介されての受診だった。遺伝カウンセリング（GC）分類は小児期GCが35%，出生前GCが13%，成人期GCが52%〔神経疾患15%，家族性腫瘍8%を含む〕であった。対象疾患としては、神経筋疾患19%，染色体異常15%，骨結合組織疾患9%，皮膚疾患9%，家族性腫瘍8%，代謝疾患5%，血液凝固疾患5%，奇形症候群3%などが多かった。クライアントの心配の対象は本人42%，未成年の子ども37%，将来の子ども21%，胎児17%などが多かった。GCの相談内容としては、疾患の説明72%，遺伝的リスク45%，遺伝学的検査39%，健康管理の方法33%などが主なものであった。遺伝学的検査は50例について行なわれその目的は確定診断62%，出生前診断20%，保因者診断12%，発症前診断10%であった。遺伝子診療の内容については、全例カンファレンスで診療内容、心理社会的側面、倫理的側面について検討した。遺伝子診療部の来談者の心配は、いずれの疾患領域でも半数以上が次世代（子ども、胎児、将来の子ども）であった。一方、神経・筋疾患や家族性腫瘍、骨結合組織疾患ではクライアント自身が心配の対象となる場合が多かった。受診目的は妊娠関連を除いて確定診断が最も多く、発症前診断の9割は神経・筋疾患と家族性腫瘍であった。また、遺伝学的検査が実施されたのちに遺伝子診療部を受診する事例も約4割に見られた。臨床遺伝外来は、多岐にわたる多数の疾患が対象となっており、稀な疾患も多い。遺伝学検査は確定診断を目的に実施されることが多いが、染色体検査を除くと7割が大学や研究機関で実施されている。

京都大学においても遺伝子診療部を受診した178件のデータを解析し、以下の結果を得た。疾患分類の比率は、神経筋疾患が約40%と最も多く、次いで家族性腫瘍16%，染色体異常14%であった。述べ回数は神経筋疾患が多く、家族性腫瘍では再診が多い。来談回数は平均では1.34回であるが、家族性腫瘍では2.2回と他の疾患より多い傾向がある。所要時間は60-90分程度の相談が多く、疾患領域による大きな違いはない。来談の経緯は医師からの紹介が55%であり、続いてHPを見て自ら受診する者が多い。来談パターンを、来談者・心配の対

象者・カルテ主で分類したところ、4つのパターンに分かれることがわかった。このパターンは、遺伝カウンセリングに特有のものである。来談者が複数であったり、心配の対象者が来談者と異なっているケースが多いことから、相談の対象も来談者だけではなく家族に及ぶ。さらに同伴者が加わることで、遺伝カウンセリングは構造的にもより複雑になっている。来談人数は全体では平均1.82人であるが、家族性腫瘍では少なく、先天奇形症候群や染色体異常などの小児疾患では多い傾向にあった。最初の相談内容としては、「疾患の遺伝性」「遺伝学的検査」が多いが、疾患領域別に違いがある。

以上より、類型化記録シートを用いることにより、客観的な遺伝医療の把握が可能となった。臨床遺伝医療の特有の課題として、家系を単位とした診療（診療録記載を含めて）が必要であり、過去・現在・未来の長期間にわたる来談者家系への適切な対応策が必要であることが確認された。このためにも、遺伝外来記録を目的としたフォーマットを整えることは今後の課題の一つである。

また、現行の遺伝子診療には次の問題点があることを明らかにした。①遺伝学的検査についての問題〔目的の明確化（診療か研究か）、方法・限界、実施施設、費用、有用性の評価〕、②遺伝カウンセリングについての問題〔必要性・内容、担当者の要件、費用〕、③フォローアップの方法についての問題〔（誰がいつまで）〕、④遺伝情報の管理についての問題〔診療録記載、保管場所・保管期間、個人情報保護の方法〕、⑤血縁者間での遺伝情報の共有についての問題〔情報提供のプロセス〕、⑥社会的コンセンサスについての問題〔倫理委員会との関係〕などである。

(2) ①-1. 資料の作成：ゲノム科学研究の社会への影響を考える際、有用となる下記の資料を作成した

- ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究および遺伝医療関連の指針および報告書等の国内データベース
- ・遺伝子検査と生命保険に関する国内文献目録および専門家による講演録
- ・ドイツおよびドイツ語圏での遺伝子解析研究および遺伝医療をめぐる政策（ドイツ連邦議会審議会答申、国家倫理評議会報告書等）
- ・イギリスにおけるゲノム研究をめぐる政策（イギリスにおけるELSI関連活動団体の

動向を中心に)

- ・フランス国会倫理諮問委員会(CCNE)「意見番号 76 医学的必要がある場合に家族に関する遺伝情報を開示する義務について」(2003年)の翻訳と紹介
- ・HUGOの倫理委員会及び知的所有権委員会の声明
- ・合衆国の連邦政府レベルの報告書(遺伝学とゲノミクスの保健や社会への統合, 遺伝的検査サービスの費用償還, 遺伝的検査の消費者に対する直接提供に関するものなど)
- ・ドイツにおける胚保護法, 幹細胞法, 予測的遺伝子診断に関する連邦保健省の草案など
- ・フランスにおけるいわゆる「生命倫理三法」及び2004年に成立した同改正法の規定(及び関係するデクレヤアレテ)
- ・北欧(スウェーデン, ノルウェー, デンマーク, フィンランド, アイスランド)における遺伝医学・遺伝医療に関わる法律
- ・欧州評議会(Council of Europe)・議員会議「医療目的での遺伝子検査に関する人権と生物学条約付属議定書(草案)」
- ・イギリス政府・イギリス保険業協会(Association of British Insurers)「遺伝と保険に関するモラトリアム協定(2005年3月18日)」, 遺伝と保険に関する委員会(Genetics and Insurance Committee)「ハンチントン病に関する決定」(わが国でも良く言及されるが正確な紹介が乏しかった生命保険・障害保険の加入における遺伝子検査受検義務・結果告知義務に関するイギリスの実務の根拠となる資料を翻訳したもの)
- ・合衆国議会が制定したGenetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA)の抄訳
- ・合衆国厚生省のSecretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society, U.S. System of Oversight of Genetic Testing (April 2008)のexecutive summaryの邦訳
- ・個人の全ゲノム解析に伴う社会的倫理的諸問題の検討
- ・「科学捜査における生体試料の使用: 倫理的課題」
(The forensic use of bioinformation: ethical issues, 2007 <http://www.uffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/The_forensic_use_of_bioinformation_-_Executive_Summary.pdf>で閲覧可)の翻訳

①-2. データベースの構築: 国際機関, 政府機関, 学会などから出されている遺伝医学研究, 遺伝子診療・検査に関する法律, 指針, 声明, 勧告, 報告書等を収集し, それらを体系的に「はてなブックマーク」に掲出し, リンクによってオリジナルを引き出したり, タグを活用することによって必要なものを選択表示したりすることが可能なデータベース構築を行なった。また, はてなソーシャルブックマーク上に構築していた, ユネスコ, WHO, HUGO, CIOMS, CE, EUなどの国際機関による指針, 条約, 宣言, および諸外国の法令, 指針, 報告書, 声明などの資料について, 項目を列挙するとともに, 資料自体へリンクを張り, かつ, その特徴を示すタグを付したデータベースを, 全項目についてリンクの有効性を確認した後, 京都大学の本研究班のホームページに移植した。タグとしては次の65種を用意した。[BMA, CDC, CIOMS, COE, HFEA, HGAC, HGC, HUGO, NHGRI, NOPHG, OECD, SACGHS, UK, US, WHO, アイスランド, オーストラリア, カナダ, コホート研究, サンプル, スウェーデン, スクリーニング, スコットランド, デンマーク, ノルウェー, バイオバンク, ファーマコジェネティ, フィンランド, ユネスコ, リンク, リンク集, 保健省, 保険, 勧告, 北欧, 医師会, 国連, 国際機関, 報告書, 声明, 学会, 実務規程, 差別, 幹細胞研究, 指針, 指針案, 政府, 政府委員会, 政府諮問機関, 日本, 欧州評議会, 法律, 生殖, 白書, 知的財産, 社会への影響, 翻訳, 行政, 親子鑑定, 記事, 論文, 遺伝カウンセリング, 遺伝子治療, 遺伝学的検査, 遺伝情報等]. これらのブックマークに収録した資料の解説・検討をブックマーク中に取り込んだ。

②-1. 国際会議の開催: 2005年4月8日に信州大学と合同で国際ラウンドテーブルディスカッション「生命科学技術政策と社会的合意形成の在り方を英国に学ぶ」を開催した。Sir Brian Heap博士(ケンブリッジ大学教授・ナフィールド生命倫理カウンスル前委員)により, 「新しい遺伝学と社会的倫理的問題」と題する基調講演が行われ, イギリスにおけるGenetics Knowledge Park (Department of Health と Trade and Industry が約30億円の予算で6箇所を設置した超領域的研究機関で, 研究推進, 臨床応用, 倫理的対応を目的としている)の取組みが紹介された。

②-2. 研究会の開催: 「Casey判決とフェミニズム理論」, 「ひとのいのちのはじまりと

遺伝子技術」,「アメリカ遺伝子差別規制の動向ー連邦法制定の動きを中心に」,「続・フェミニズムと遺伝子操作」,「アメリカ合衆国における倫理委員会の諸モデル」,「遺伝学的情報の取扱いを巡る倫理問題: 遺伝学的検査を中心に」等。

③-1. 海外調査: 2005年にイギリスの3箇所の Genetics Knowledge Park (GKP) を訪問調査した。全英に6箇所ある GKP は国(保健省と商務産業省), 産業界, 大学が合同で組織しているもので主要な疾患(major diseases)の遺伝要因を明らかにし, 保健医療サービスにおける遺伝学の役割を明らかにし, さらに遺伝学がもたらすより広い倫理的, 社会的, 法的問題(ELSI)についての研究を行うことを目的としている。新薬や新しい治療法開発や, 診断テスト等を開発する産業界とも連携がとれるようになっている。遺伝学の一般の人々の理解を促進することにより, 遺伝学的見地に基づく予防医学による医療費削減, および産業競争力の強化を図ることも視野に入っていると推察された。

③-2. オーストラリアの Australian Law Reform Commission, Children's Hospital at Westmead, The Centre for Genetics Education at Royal North Shore Hospital, Prof Ron Trent (Chair of Human Genetics Advisory Committee), Queensland University of Technology を訪問し, 法改革, 医療職及び社会に対する啓発, 遺伝カウンセリング, 組織バンク, 倫理委員会など多くの問題について, 彼国の状況を把握し, 意見交換を行った。

③-3. ゲノム科学研究の社会への影響について, ドイツの現地調査を行った。妊娠相談や出生前診断に対応しているブレーメンの「カラ相談所」, および相談者を育成するベルリンの「プロテスタント教会研修所」は, 国が民間に委託した事業であり, ドイツでは民間の力を借りて制度設計がなされているのが特徴的であった。また, 遺伝学的検査全般に関する法的規制が検討されていることも今回の調査で明らかになった。

③-4. ACMG (American College of Medical Genetics) meeting に参加することにより, 米国の状況を調査した。DTC (Direct to Consumer) genetic testing についてのガイドラインが作成されるなど, ゲノム情報の医療への応用について, 社会的取組みが積極的になされていることが明らかとなった。

(3) ①-1. 本研究班の成果公開ならびに班員・研究協力者が意見交換を行う場として HP(<http://gc.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/g4c05/>)を公開した。内容は, 年度ごとの成果報告ならびに, 報告書内からのゲノム科学研究の社会への影響に関する国内外の資料へのリンク, ならびに班員が情報共有するための研究資料集(班員限定公開)と班員の議論・意見交換用の掲示板から構成されている。

①-2. ゲノム研究に関連して, 国・省庁から告示されている指針・ガイドラインについてのゲノム研究者の意識を調査するとともに, 現行の指針の問題点, ゲノム研究者からの要望をまとめ, 今後行われる予定の指針の改定の際の資料とするため, ゲノム研究者を対象にアンケート調査を実施した。141名から回答を得て解析した結果, 応用ゲノム班以外の研究者では3省指針の認知度が低く, 応用ゲノム班に属する研究者でも3省指針が見直されたことについて熟知していた者は1/3に過ぎなかった。

①-3. 多因子疾患の遺伝学的検査の臨床的有用性の評価に関する調査を C01・C02・C05に所属する研究者および多因子疾患の遺伝学的検査に関係している研究者を対象に行なった結果, 有用性の評価についての次の方針について同意が得られた。遺伝学的検査の臨床の場への導入に際しては, ACCE (Analytical Validity, Clinical Validity, Clinical Utility, and Ethical Legal and Social Implications) を考慮すべきであるが, その中で, 臨床的有用性 (Clinical Utility) の評価法については ①診断精度, ②治療選択の際の有用性, ③治療効果の向上, ④死亡率の低下または QOL の向上, の4段階がある。4段階で臨床的有用性を評価する場合, ③の治療効果の向上, および④の死亡率の低下のデータを収集するためには長期間の観察期間が必要なため, 遺伝学的検査の臨床への導入に際しては第二段階まで, すなわち①の診断精度と②の治療選択の際の有用性について, 根拠が示されればよい。多因子疾患の易罹病性検査にあてはめると, ①陽性的中率などの診断精度を示すデータ, ②遺伝子型別の適切な介入方法の存在, ③その介入方法の実行可能性, ④他の医療情報では得られない遺伝子型情報の有用性, の4点について根拠を示すことである。

②-1. ゲノム科学研究の社会への影響に関する研究の一環として, 京都大学1年生

(全学部) 223 名を対象に、生命観と遺伝子医療に対する考え方についてアンケート調査を行った結果、ヒトの生命の始まりをいつからと考えるかが、遺伝学的検査の許容率に有意に影響していることが判明した。すなわち、妊娠初期より、22 週以降あるいは出生時をヒトの生命の始まりと考える群で遺伝子診断を許容する比率が高かった。

②-2. 遺伝学的検査の臨床の場への導入に際して必要とされる、ACCE (分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理社会的問題)のうち、分析的妥当性について、日本人類遺伝学会遺伝学的検査標準化準備委員会、JCCLS (日本臨床検査標準協議会)との共同研究を継続的に実施し、遺伝学的検査の標準化のための問題点の検討を行い、遺伝子関連検査に関するベストプラクティス・ガイドライン案の策定を行った。また ACMG の希少疾患の分子遺伝学的検査に関するガイドラインを参考に検討を継続している。さらに、現在、人類遺伝学会、臨床検査医学会、臨床薬理学会が準備中のファーマコゲノミクス検査の運用指針案の作成、および人類遺伝学会が公表した DTC 遺伝学的検査に関する見解作成に関与した。

②-3. 遺伝学的検査の1つである染色体検査は、保険診療として30年以上実施されており、臨床的有用性は確立していると考えられるが、CGH法、MLPA法、マイクロアレイ法など分子遺伝学的検査との境界はなくなってきており、標準化、精度管理および人材育成の面で大きな問題を抱えている。これらの問題を解決するために「染色体検査の課題、実施施設・担当者のネットワーク構築等に関する話し合い」を開催した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

① 0801261632

The International HapMap Consortium (composed of 72 institutes, including Fukushima Y): A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. Nature 449:851-861, 2007 査読有り

② 0801261649

Rotimi C, Leppert M, Fukushima Y (他 16 名, 10 番目). The International HapMap

Consortium, Community engagement and informed consent in the International HapMap project. Community Genet. 10:186-98, 2007 査読有り

③ 0601291951

The International HapMap Consortium (173 persons including Fukushima Y): A haplotype map of the human genome. Nature 437:1299-1320, 2005 査読有り

⑤ 0601291959

Fukushima Y: Guidelines on Genetic Testing. JMAJ (Japan Medical Association Journal) 48:429-431, 2005 査読有り

[図書] (計 6 件)

① 0801261655

福嶋義光, 玉井真理子 (編), 遺伝医療と倫理・法・社会, pp. 1-215, メディカルドゥ, 東京, 2007.

[その他]

ホームページ等

0702102043 「ゲノム医学研究成果の医療への応用に関する研究」 班 HP
<http://gc.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/g4c05/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福嶋 義光 (FUKUSHIMA, YOSHIMITSU)
信州大学・医学部・教授
研究者番号: 70273084

(2) 研究分担者

櫻井 晃洋 (SAKURAI, AKIHIRO)
信州大学・医学部・准教授
研究者番号: 70262706

涌井 敬子 (WAKUI, KEIKO)
信州大学・医学部・助教
研究者番号: 50324249

玉井 真理子 (TAMAI, MARIKO)
信州大学・医学部・准教授
研究者番号: 80283274

丸山 英二 (MARUYAMA, EIJI)
神戸大学・法学研究科・教授
研究者番号: 10030636

小杉 眞司 (KOSUGI, SHINJI)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 50252432

沼部 博直 (NUMABE, HIRONAO)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 00237801