

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670363

研究課題名(和文)個別化予防医療に向けてのDNA検査と家族歴聴取の有用性に関する研究

研究課題名(英文)Usefulness of genetic testing with family history taking for personalized preventive medicine

研究代表者

山下 直秀(Yamashita, Naohide)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：90174680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：個別化予防医療の有効な実施方法を検討するために、SNPに基づくゲノム情報、全ゲノム解析によるレアバリエントに関する情報、および家族歴聴取を組み合わせ、DNA検査結果を被検者に開示してコンサルティングを行った。また検査の前後で疾患に対する理解や健康観、行動変化など個別化予防医療関連項目の評価をするためのアンケート調査を行った。対象はSNP解析と家族歴聴取のみが、アジア人20名、白人20名、レアバリエントとSNPの両方の検査と家族歴聴取がアジア人10名であった。アジア人のSNP検査についてはコンサルティング後に疾患に対する理解度や健康観が変化することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In order to investigate the effective method for executing the personalized preventive medicine, genetic testing using SNP information, rare variant information and family history taking was conducted. Rare variants were analyzed using whole genome sequencing. Results of genetic testing was explained to candidates and consulting was done. Before and after genetic testing candidates were asked to answer questionnaires with regard to personalized preventive medicine including understanding of disease and health, and behavior change. Candidates were Asians and Caucasians and it was revealed that understanding of disease and health changed after consulting among Asians.

研究分野：予防医療

キーワード：DNA検査 SNP レアバリエント 家族歴 個別化予防医療 疾患リスク

### 1. 研究開始当初の背景

成人病あるいは生活習慣病と呼ばれている日常的慢性疾患 (common chronic diseases) に対する予防医療の重要性が益々説かれるようになってきている。どのような健康管理を目指すのが良いのか、そのモデルのひとつにヒトゲノム研究の成果を有効に使うことによる個別化予防医療が注目されている。個別化予防医療によって、より適切な人により有効な予防法を提供することが可能になると考えられる。更には個人が自分自身のDNA情報に基づいて、自分の疾患リスクに対するより良い理解が求められ、それに基づいて疾患にならないような生活習慣、健康管理への行動変容が期待される。個別化予防医療が普及することによって、高額化する医療費を低減させることも期待されている。

これまでヒトゲノム研究の進展により、単一塩基遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism = SNP) を代表とする遺伝子多型 (コモンバリエーション) が多数同定されるようになった。これらの SNP はファーマコゲノミクス (ゲノム薬理学) ではその有用性が認められ、副作用や薬剤の投与量の個人差については臨床での応用が一部で既に実現している。しかしながら、日常的慢性疾患の発症に関して、疾患に関連すると報告されている SNP の単独での影響は小さい (相対リスク:  $RR=1.1-1.3$  程度)。一方、これらの効果を組み合わせることにより、相対リスクが個別化予防医療の対象として必ずしも無視出来ない ( $RR=2$  程度かそれ以上) ものも見出されている。もちろん日常的慢性疾患の発症リスクはコモンバリエーションだけではなく、最近ヒトのエクソーム解析や全ゲノム解析などで明らかになって来ているレアバリエーション、およびエピゲノム変化等との関連もやがては明らかになってくるものと思われる。しかし日常慢性疾患に関わるこれら全ての遺伝子因子を見出すにはまだ時間が掛かり、それを待っていてはいつまでたっても個人のゲノム情報を用いた個別化予防医療の有効性を評価することは出来ない。またこのゲノム情報の結果を個人にどのように説明すれば、個別化予防医療に対する適切な認識変化や行動変化を起こすかということについても十分な検討がなされていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、現在提供可能な SNP に基づくゲノム情報に、レアバリエーションを見出すための詳細な家族歴聴取を組み合わせ、DNA 検査結果を患者に開示してコンサルティングを行う。またレアバリエーションが疑われる場合は該当する遺伝子変異を PCR で検索する。そして、患者の疾患に対する理解や健康観、行動変化など個別化予防医療への影響を明らかにする。具体的には、健康診断受診者の中から、DNA 検査を希望する者にアンケートを実施し、DNA 検査に不安のない者を協

力者として選択し、専門医の元で DNA 検査を実施する。その後、DNA 検査結果を患者に開示することにより、予防的介入のコンサルティングを行う。協力者にはこの前後でアンケート調査を行い、疾患に対する理解や健康観、予防行動など個別化予防医療関連項目の評価をする。その後も定期的にフォローアップを行い、予防医療に対するコンプライアンスや、実際の臨床的データやアウトカムを観察する。それにより適切な個別化予防医療を行うための介入方法を確立する。

### 3. 研究の方法

(1) 協力について内諾を得ている会社の健康診断会場などにおいて 30~40 歳台の特に病気を患っていない者を対象に本研究への協力依頼に関するパンフレット (題名: 個別化予防医療に向けての DNA 検査と家族歴聴取の有用性に関する調査) を配付する。それを見た DNA 検査希望者が東京大学医科学研究所にメールで連絡する。メールで連絡をして来た DNA 検査希望者に「DNA 検査事前アンケート」(内容: DNA のリスク解析への心配度、予防できない病気の知りたさ、DNA 検査を受けることを希望する理由、健康維持のための行動など) をウェブ上で回答してもらおう (想定人数: 約 50 人)。このアンケート結果をもとに検査対象者を選別する (20 名: 性別・年齢の割り付けなし)。

(2) 選抜された解析対象者には、健康診断結果を持参して東京大学医科学研究所に来院してもらい、そこで専門医に研究に関する説明を受け、インフォームド・コンセントを得る。その後、詳細な家族歴聴取および DNA 検査を受ける。DNA 検査は口腔内粘膜あるいは唾液を採取して行う。アンケート調査「病気の掛かりやすさに対する認識調査 (修正疾患認識尺度) -DNA 検査前」(内容: 他の人と比べて病気になるやすさ、10 年後の健康状態の予測、10 年後病気になる場合の生活への影響の予測、自分のかかりやすい病気の要因など) を行う。DNA 検査およびリスク予測は検査会社に外注して行われる。リスク予測は日本人あるいはアジア人でリスク予測に関するデータが入手可能な、ファーマコゲノミクス、及び罹りやすい疾患、体質などの約 20 項目に対して実施する。また DNA 検査とリスク予測についての被検者の費用負担はない。

(3) 約 1 ヶ月後に DNA 検査の結果が出たら、被検者に再度東京大学医科学研究所に来院してもらい、専門医が家族歴および DNA 検査の結果を説明し、疾患リスク・推奨される予防、体質などに関するコンサルティングを行う。コンサルティングには専用の説明文書を作成し、各疾患等に約 20 分程度をかけて説明し、それぞれについて被検者が十分な理解を得たことを確認する。その後、アンケート調査「病気の掛かりやすさに対する認識調査 (修正疾患認識尺度) -DNA 検査後」(内容:

病気の掛かりやすさに対する認識調査（修正疾患認識尺度）-DNA 検査前、と同一のもの）および DNA 検査に関する DNA 検査後アンケート（内容：DNA 検査結果に関する満足度、検査結果後の食事、運動、喫煙、飲酒などに関する意識や行動の変化、疾病の予防についての意識の変化など）を行う。

（４）DNA 検査後、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年目に追跡調査のアンケート（内容：DNA 検査結果についての認識の変化、生活習慣の変化とその内容など）を行う。

（５）アンケート結果や健康診断の結果は個人情報保護管理者により連結可能匿名化され、以下の解析が行われる。

① 30～40 歳代の健常者で DNA 検査を希望する人々の間におけるリスクに対する意識調査

DNA 検査結果開示による病気のリスクに対する認識の変化（健康診断結果との関連も解析）

DNA 検査結果開示により予防医療効果が期待出来るかもしれないことを示唆する意識の変化

DNA 検査に対する受容（精神的不安等）  
これらの解析により、DNA 検査結果に基づくコンサルティングにより、健康観や疾患認識の意識が高まり、予防医療への意欲が高まっているかどうか否かを検討する。意識の高まりが十分でないと判定された項目については、予防的介入のコンサルティングがうまくいっていない可能性があり、次年度以降のコンサルティングの改善を検討する。

（６）家族歴聴取により遺伝性の悪性腫瘍、心臓疾患などが疑われた場合は、遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングを行い、該当する変異遺伝子を PCR で同定する。

#### 4. 研究成果

個別化予防医療の有効な実施方法を検討するために、SNP に基づくゲノム情報、全ゲノム解析によるレアバリエーションに関する情報、および家族歴聴取を組み合わせ、DNA 検査結果を被検者に開示してコンサルティングを行った。また検査の前後で疾患に対する理解や健康観、行動変化など個別化予防医療関連項目の評価をするためのアンケート調査を行った。対象は SNP 解析と家族歴聴取のみが、アジア人 20 名、白人 20 名、レアバリエーションと SNP の両方の検査と家族歴聴取がアジア人 10 名であった。アジア人の SNP 検査についてはコンサルティング後に疾患に対する理解度や健康観が変化することが明らかとなった、

#### 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 2 件）

Noguchi R, Yano H, Gohda Y, Suda R, Igari T, Ohta Y, Yamashita N, Yamaguchi K, Terakado Y, Ikenoue T, Furukawa Y. (2015) Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei. Cancer Med. 4:1809-16.

Noguchi R, Yamaguchi K, Ikenoue T, Terakado Y, Ohta Y, Yamashita N, Kainuma O, Yokoi S, Maru Y, Nagase H, Furukawa Y. (2017) Genetic alterations in Japanese extrahepatic biliary tract cancer. Oncol Lett, 14: 877-884.

〔学会発表〕（計 件）

〔図書〕（計 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

山下 直秀 (Yamashita, Naohide)  
東京大学・医科学研究所・教授  
研究者番号：90174680

##### (2) 研究分担者

渡邊 直 (Watanabe, Atai) (H26-27)  
東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：00597271

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者 ( )