
シンポジウム

遺伝子診断の最近の進歩

Advances in Molecular Diagnosis

第541回新潟医学会

日時 平成10年7月18日(土)午後3時20分～5時20分

会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 辻 省次(神経内科)

演者 田中 一(信楽園病院神経内科), 稲野浩一(検査診断学), 古川達雄(無菌治療部), 相田 浩(産婦人科), 恒松由記子(国立小児病院血液腫瘍科)

発言者 岡田正彦(検査診断学), 奥泉 薫(神経内科), 榊原 順(第2生化)

司会 みなさんご存じの通り、遺伝子診断の進歩はどの領域も著しいものがありまして、今回のシンポジウムはそういう背景をふまえて遺伝子診断の最近の進歩という題で行いたいと思います。診断をつけるという意味では、遺伝子による診断の持つ意味は大きくなってきていますが、一方でそれを現実の医療に適用していく上では、個人のプライバシーの問題でありますとか、遺伝倫理の問題でありますとか、極端な例としては、健康保険の加入にも影響を及ぼすとかいう社会状況になりかねない問題もあります。私たちが大学のなかだけにいますと、そ

ういう問題に対して少しレセプターが足りないかなと思うこともありまして、今回のシンポジウムには学外からも信楽園病院の神経内科の田中一先生と国立小児病院の血液腫瘍科から恒松先生においでいただき、企画させていただきました。いろいろな科からの発表がございますので、なかなか焦点が絞りにくいかと思いますが、どの辺まで進歩していて、何が問題であるのかということについて活発な議論ができればと期待しております。最初、神経内科の領域における遺伝子診断の進歩と問題点について信楽園病院神経内科の田中先生お願いします。

1) 神経内科領域における遺伝子診断の進歩とその問題

信楽園病院神経内科 田中 一

The Progress and Issues of Genetic Testing in Neurological Diseases

Hajime TANAKA

Department of Neurology, Shinrakuen Hospital

We have performed many genetic testings for 14 familial neurological diseases (ALD, FSHD, SBMA, FALS, HD, DRPLA, SCA 1, SCA 2, MJD, SCA 6, SCA 7, FRDA, MELAS and MERRF). The genetic testings have many advantages over other diagnostic skills in final diagnosis, carrier detection, and use of noninvasive approach. Although the genetic testing is a very powerful skill in the diagnosis of difficult cases, it includes many issues. We cannot perfectly exclude the possibility of false positive and/ or false negative results in genetic testings. The analysis using the genomic DNA extracted from peripheral lymphocytes has diagnostic limitations in diagnosis of some diseases. In the ethical, legal, and social issues (ELSI), they include many problems about notification of diagnosis, protection of privacy, and genetic discrimination for health insurance and / or employment. Since the genetic testing is not a panacea, we have to understand the limitations and reliabilities. Although the genetic testings have the many advantages and ELSI at the moment, it is important that they don't become double-edged swords for clients. Therefore, now we should shape a social consensus for the genetic testings.

Key words: genetic testing, ethics, informed consent, counseling
 遺伝子診断, 倫理, インフォームドコンセント, カウンセリング

分子遺伝学の長足の進歩を背景に, 近年遺伝子解析・遺伝子診断が爆発的普及を見せている。最近では研究機関の基礎的研究にとどまらず, 疾患によっては第一線の実地診療において日常的検査として様々な診断レベルで応用されるに至っており, 民間の臨床検査施設でも解析可能な遺伝子診断項目が増えつつある。一概に遺伝子診断といっても, その対象はメンデル型遺伝形式を示す単一

遺伝子病から, 母系遺伝形式を示すミトコンドリア病, 生活習慣病に代表されるような多因子遺伝病, 癌などの体細胞遺伝子病, 染色体異常, 感染症, 個体識別にまで多岐にわたっている。また診断時期を基準に考えると, 発症後の確定診断と未発症時における発症前診断・出生前診断に分けることができる。

このような状況の中, 新潟大学脳研究所神経内科では

Reprint requests to: Hajime TANAKA
 Department of Neurology,
 Shinrakuen Hospital Niigata City,
 950-2087 JAPAN

別刷請求先: 〒950-2087 新潟市西有明町1-27
 信楽園病院神経内科 田中 一

14種類の疾患 (ALD, FSHD, SBMA, FALS, HD, DRPLA, SCA 1, SCA 2, MJD, SCA 6, SCA 7, FRDA, MELAS, MERRF) において、遺伝子診断を日常的に行っている。内9種類はトリプレット・リピート病であり、90年代に入り責任遺伝子が次々に解明されてきた疾患群でもある。これらの中で FRDA を除く8疾患は全て CAG リピート病であり、正常アリルでは35以下程度の CAG 繰返し配列が、患者の異常増大アリルでは2~3倍程度に伸長することが知られている。また、どの CAG リピート病においても、CAG リピート数と発症年齢の間には負の相関関係があり、CAG リピート数が多いほど発症年齢が若年化し、表現促進現象の原因と考えられている。

新潟大学脳研究所神経内科では1988年夏より遺伝子診断を行ってきたが、1997年秋までの9年間余りで1826件(1206家族)の遺伝子診断を行ってきた。1994年以降は特に依頼数が増し、年間350~500件ほどの遺伝子診断の依頼を受けている。遺伝子診断につき依頼目的別に分類すると、57%が診断目的、33%が研究目的、10%がその他である。診断目的の依頼中、71%がトリプレット・リピート病の診断依頼であり、非トリプレット・リピート病は29%であった。トリプレット・リピート病の中では、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(25%)、Machado-Joseph病(22%)、脊髄小脳失調症1型(18%)、脊髄小脳失調症2型(16%)の4疾患で8割以上を占める結果となっている。

このように数多くの依頼を受け、遺伝子診断を行ってきているわけであるが、他の診断法に比べて遺伝子診断の有利な点とは何であろうか。一般的には、1) 疾患の確定診断が可能となる 2) 非発症者において正常者と保因者を明確に鑑別できうる 3) 無症状(出生前、発症前、治療後)でも診断可能である 4) 病的タンパクの発現していない組織・臓器においても検査可能であり、侵襲的アプローチを必要としないため対象疾患数が拡大する 5) 微量のサンプルや古いサンプルでも検査可能である 6) 遺伝的異質性の原因解明が可能となる、点などがあげられる。そしてこのような利点を生かして、神経内科領域では診断・カウンセリング・治療などの場において、遺伝子診断は次のような役割を担っている。1) 診断困難な症例にも正確な確定診断可能となる 2) 発症早期(場合によっては発症前)に診断可能である 3) 疾患理解・病態解明に寄与する 4) 責任遺伝子を基準に新たな疾患分類構築を可能とする 5) 患者・保因者・未発症者に対し正確かつ適切な遺伝カウンセリング

が可能となる 6) 治療法開発への端緒であり、患者にとっては将来的希望となりうる。

このように遺伝子診断はある意味で非常に強力な診断方法であるが、一方種々の問題を内包していることも事実である。まず技術的には偽陽性・偽陰性の可能性を完全には排除できないこと、精度管理の問題、末梢血より抽出したゲノム DNA 解析の診断限界、遺伝子変異の種類(point mutation, new mutation, de novo mutation)による診断限界などが存在する。また最新の遺伝子工学的手法を必要とするため、現時点では遺伝子診断可能な施設が限定されており、かつ医者を含めクライアント側の遺伝子診断に対する情報不足・理解不足も大きな問題である。言うまでもなく遺伝子診断は“万能”な検査ではなく、遺伝子診断を依頼する側も解析する側もその限界・確度を十分理解しておく必要がある。

また、このような技術的な問題とは異なる次元でいくつかの問題も生じている。いわゆる倫理的・法的・社会的問題であり、米国では ELSI (Ethical, Legal, and Social Issues) と呼ばれている。これは診断告知、プライバシー保護、医療保険・労働衛生・雇用問題と遺伝的差別など、様々な問題を内包しており、遺伝子診断という新しい医療技術に対していかに社会的適応をはかるかという点に帰結するように思われる。具体的には神経内科領域では、「現段階で治療不可能な疾患をそもそも診断する意味があるか?」「自発的参加・自己決定をできるだけ十分な情報提供・意思尊重がなされているか?」「知る権利と知らないでいる権利・知りたくない権利が尊重されているか?」「検査サンプルの保存・目的外学的使用に対し説明と同意がなされているか?」「診断前後の継続的カウンセリングは十分行われているか?」「診断告知は適切か?」「守秘義務は厳重に守られているか?」など、様々な問題提起・問いかけがなされているところである。このような問題に対し、私自身が明確な答えを持っているわけではないが、拙速は避けるとしても早期に社会的コンセンサスを形成し、遺伝子診断がクライアントにとって諸刃の剣となることは是非とも避けなければならないと感じる。

尚、遺伝子診断に対する倫理的諸問題については WHO の「遺伝医学の倫理的諸問題および遺伝サービスの提供に関するガイドライン(案)」、日本人類遺伝学会の「遺伝カウンセリング・出生前診断に関するガイドラインおよび遺伝性疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」、家族性腫瘍研究会の「家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれらを応用した診療に関するガイドラ

イン(案)」などが提案されているので参考にされたい。

司会 分かりやすいイントロダクションお話をいただきました。このあとの悪性腫瘍の場合と対比されるかと思いますが、遺伝性の神経疾患については今のところ治療法がない疾患が少なからずあることから、どのように遺伝子診断を適用していくかという点で、問題点があるのだと思いますが、どなたかご質問ございますでしょうか。よく外来診療で経験しますが、自分はそういう家系に属するメンバーであって自分にもそういう病気があるのかどうか知りたい、という希望をお聞きすることがありますが、どのように対応するのかは医師によって違うかと思いますが、いかがですか。

田中 そういう問題についてはきちんと整備されていないので各医者で対応はまちまちだと思いますが、私の

基本的な考え方といたしましては、誰かが規定するものではなく、ご本人が選び取るものであると思います。選び取るには十分な情報が必要です。それをいかに提供するか、それに尽きるかだと思います。その上で遺伝子診断をするかしないかはある程度ご本人の意思を尊重すべきだろうと思います。そこまでの途中経過対して十分な対応がとれないことにより、いろいろな問題が出現しますので、今後はそこを検討すべきだと思います。

司会 日本では遺伝カウンセラーという立場の方々が存在しないのが非常に大きな問題になっていて、学会でも整備しようという動きはあるのですが、医師がカウンセリングに十分時間をかけられない場合があるというのが問題の一つであると思います。それでは次に稲野先生よろしくお願ひします。

2) 予防医学的見地から見た Common Disease における遺伝子診断の現状

新潟大学検査診断学(主任:岡田 正彦教授)
稲野 浩一

Current Conception of Diagnostic Genetic Testing for Common Diseases Regarding with Preventive Medicine

Koichi INANO

*Department of Laboratory Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masahiko Okada)*

Current conception of diagnostic genetic testings for common diseases were discussed. Common diseases, *i.e.* atherosclerosis, hyperlipidaemia, hypertension, and diabetic mellitus, are concerned with genetic and environmental (life style) multiple factors. It is also known that these diseases are often consisted upon several genetic background. So that, it is important for prevention of causing these diseases, to determine whether a patient has genetic deficiency or not. If the existence of genetic disorders of a patient is

Reprint requests to: Koichi INANO,
Department of Laboratory Medicine,
Niigata University School of Medicine,
1-757 Asahimachi, Niigata 951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部検査診断学講座 稲野 浩一