

ゲノム医療の 受診マニュアル

専門家を受診する前に

ゲノム医療の 受診マニュアル

専門家を受診する前に

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
メディカルゲノムセンター／臨床ゲノム科 編



序. はじめに	加藤 規弘	03
---------	-------	----

1. ゲノム医療で調べること、わかること

(1)ゲノム医療とは？	高野 梢、岡崎 敦子、荒川 玲子	05
(2)ゲノム情報と病気の関係	岡崎 敦子、高野 梢、荒川 玲子	07
(3)ゲノムの検査による遺伝子診断	岡崎 敦子、高野 梢、荒川 玲子	08
(4)遺伝子診断は病気の治療、予防にどう役立つ？		10
①病気の治療・予防・早期発見につなげられる場合	下村 昭彦	11
②病気の経過予測や管理に役立てられる場合	宮本 恵成	13
③発症する前に病気の可能性を予測できる場合(発症前診断)	高野 梢、荒川 玲子	13
④妊娠中に胎児の診断が可能となる場合(出生前診断)	兼重 昌夫	15

2. ゲノム医療の経済的負担	加藤 規弘	
----------------	-------	--

(1)診療検査		19
(2)研究検査		22

3. ゲノム情報の大切さ	高島 響子	
--------------	-------	--

(1)ゲノム情報とプライバシー		25
(2)知る権利と知らないでいる権利		26
(3)あなただけのものではないゲノム情報		27
(4)ゲノム情報をもつ「社会性」		28

4. ゲノム医療の実際	荒川 玲子、高島 響子、鈴木 優里	
-------------	-------------------	--

(1)ゲノム医療の流れ		29
(2)ゲノムの検査後のフォローアップ		31

5. 受診前の準備	高野 梢、荒川 玲子	
-----------	------------	--

(1)受診動機の確認		34
(2)家系情報の整理		35
(3)かかりつけ医からの情報提供		36
(4)受診を希望される皆さまへ		36

遺伝性腫瘍のゲノムの検査についてより詳しく知りたい方のためのQ&A

1. 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)	石橋 祐子、北川 大	37
2. リンチ症候群	横井 千寿	38
3. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ	田辺 晶代	39

序. はじめに

我が国では、2019年に、がん細胞内の遺伝子変異を調べて、その解析結果をもとに最適な治療を選択する「がんゲノム医療」の実装が大きく進みました。同年6月には、2種類のがん遺伝子パネル検査（「がんゲノムプロファイリング検査」とも呼びます）が保険適用となり、がんゲノム医療の提供体制も順次強化されつつあります。

ゲノム医療とは、「ゲノム情報（遺伝的な情報全体）を網羅的に調べて、その結果をもとに、より効率的・効果的に病気の診断・治療などを行う」ことを意味します。従来、遺伝医療と呼ばれてきたものとほぼ同義に扱われることが多いのですが、遺伝医療が専ら個々の遺伝子に注目するのに対し、ゲノム医療は、がん遺伝子パネル検査のように多数の遺伝子を同時に調べて、そのゲノム情報をまとめて活用する趣旨のものといえます。

大規模なゲノム情報の実地診療への導入が進むとともに、ゲノム医療の対象分野は拡がり専門性も高まっています。現在、上記のがん遺伝子パネル検査の他にも、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群や一部の難病等の遺伝学的検査、およびそれらの発症前診断、新型出生前診断などの遺伝子関連検査でゲノム医療としての運用がすでに始まっています。

ゲノム医療を提供する側の手続き・体制整備の重要性はいうまでもありませんが、私たちは、新たな医療としての混乱を招かないよう、ゲノム医療を受ける側の理解を深めて、支援するための努力が肝要と考えます。こうした観点より、私たちは、ゲノム医療の専門外来を受診したほうがよいか迷っている人、あるいは受診しようと考えている人に対して基礎的な情報・知識を提供し、①迷っている人には、受診するかどうかの決断の手助けとなることを、②受診しようと考えている人には、受診の「前知識」を習得してもらうことをお主な目的として、メディカルゲノムセンター／病院臨床ゲノム科のスタッフ、関係者の協力のもとに本書を作成しました。

本書は、次図のとおり、大きく「基礎編（1、2章）」「倫理編（3章）」「実務編（4、5章）」の3部で構成されており、専門的知識がなくても通読できる内容となるように心がけました。やや専門的な部分は「囲み」にしていますので、目的に応じて順番にとらわれずに読んでください。

基礎編		倫理編	実務編	
第1章	第2章	第3章	第4章	第5章
ゲノム医療で調べること、わかること	ゲノム医療の経済的負担	ゲノム情報の大切さ	ゲノム医療の実際	受診前の準備

図. 本書の構成

また読者の理解を促すために、亜美乃さんと玄務先生という2名の登場人物を設定し、両名が「道案内をする」形で気軽に読み進められるようにしてあります。

一般の方々向けの「受診マニュアル」作成という、私たちにとっては初めての試みですので、不十分な箇所については読者の感想等をもとに適宜改良してまいりたいと思います。

メディカルゲノムセンター

加藤 規弘

登場人物の紹介



あみの
亜美乃さん

36歳、1児のママ。最近よく目にする「ゲノム」について知りたい。本人は高血圧症の持病がある。3歳の息子は筋ジストロフィーの疑いと言われており、先日、母親が乳がんと診断された。



げのむ
玄務先生

ゲノム医療に詳しいお医者さん

1 ゲノム医療で調べること、わかること

(1) ゲノム医療とは？



ゲノム医療は、一人ひとりのゲノム情報に基づいて行われるため、一人ひとりに合った病気の治療や予防が可能となります。

私たちの体は、「ゲノム」とよばれる遺伝情報(ゲノム情報)をもとに形づくられています(図1)。このゲノム情報は、両親から半分ずつ受け継ぎ、一人の人の体のすべての細胞は、同じゲノム情報をもっています。ゲノムの検査では、細胞の中にあるDNAの4種類の塩基、すなわち、A(アデニン)・T(チミン)・G(グアニン)・C(シトシン)の並び方(「塩基配列」といいます)を調べます。



全身の細胞が同じゲノム情報をもっているため、ゲノムの検査(いわゆる遺伝子の検査)は、一般的には血液で行います。

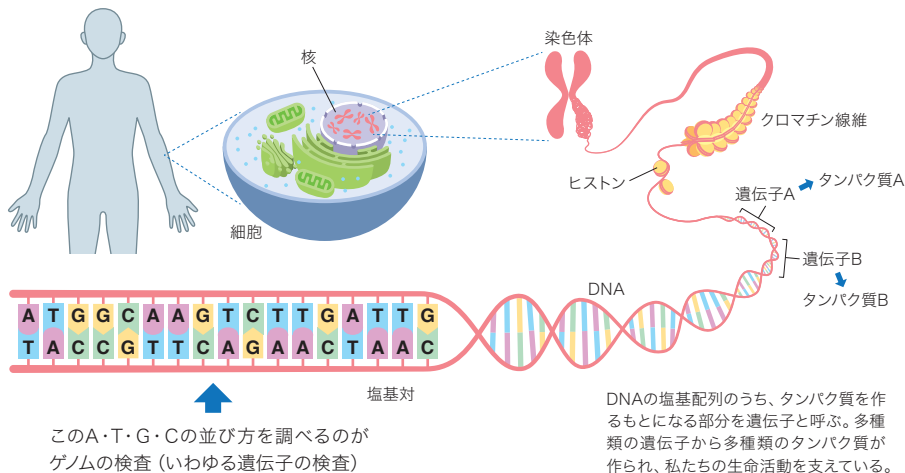


図1. ゲノム情報とゲノムの検査

人の体は多くの細胞からなり、各細胞の核の中には染色体がある。染色体を解きほぐすとDNAが現れる。このDNAはA(アデニン)・T(チミン)・G(グアニン)・C(シトシン)という4種類の塩基がたぐさんつながったもので、ゲノム情報はA・T・G・Cの並び方(塩基配列)として表されている。一人の人のすべての細胞は、同じゲノム情報(同じ塩基配列)をもっている。このA・T・G・Cの並び方を調べるのがゲノムの検査(いわゆる遺伝子の検査)である。

A・T・G・Cは全部で30億個余もありますが、自分と他人のゲノム情報を比べると、0.1%ほどの塩基配列が違っており、この違いが一人ひとりの体質の多様性のもとになっています。特に、遺伝子(ゲノム情報の中でも、タンパク質を作るもとになる部分。図1参照)の中に、標準的な塩基配列と異なる部分(これを「変異」といいます。図4も参照)があると、作られるタンパク質の性質などが変わり、その結果、病気になる場合があります。

例えば、筋肉細胞の骨組みをなすジストロフィンタンパク質は、ジストロフィン遺伝子の塩基配列をもとに作られますが、この遺伝子の塩基に変異があると、ジストロフィンタンパク質がうまく作れなくなり、筋肉細胞が壊れやすくなって筋ジストロフィー(注1)を発症します。

ゲノムの検査によって病気の原因となる遺伝子に変異を発見できれば、病気の治療や予防につながります。このように、ゲノム情報に基づいて診断し、一人ひとりに合わせた治療や予防を行うのが「ゲノム医療」です。

がんのゲノム検査

腫瘍組織の中のがん細胞のゲノム情報は、親から受け継いだままのものではなく、加齢や環境の影響(喫煙、紫外線など)によって一部が変化し、がん細胞特有の遺伝子変異をもっています(図2)。したがって、適切な治療法を決定するために行う、がんのゲノム検査では、がん細胞を用いて検査します。

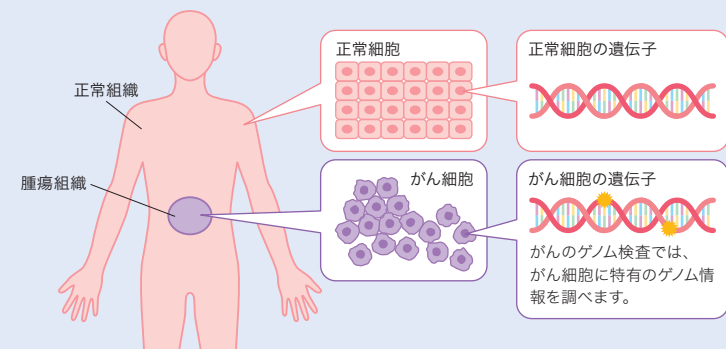


図2. がん細胞は、正常細胞とは異なるゲノム情報をもつ

注1: 骨格筋の壊死などにより、次第に筋力が衰えていく病気で、様々な原因遺伝子が見つかっており、各々の変異で起こる。中でも、ジストロフィン遺伝子の変異によって発症するものは、デュシェンヌ/ベッカー型筋ジストロフィーと呼ばれる。

(2) ゲノム情報と病気の関係



遺伝子の塩基配列の変異(遺伝子変異)によって作られるタンパク質が変わって病気になることがあるのですね。息子もそうかもしれませんね。でも、遺伝子変異があると、必ず病気になるのでしょうか？

必ずというわけではありません。遺伝子変異と病気との関係はなかなか複雑で、遺伝子変異の影響が大きい場合とそうでない場合があります。



病気の中には、一つの遺伝子に変異をもっていることで、ほぼ100%の確率で発症するものがあります。その場合には、ゲノムの検査を受けることで病気の診断につながります。図3の一番左に位置するこうした病気を「単一遺伝子疾患」といいます。筋ジストロフィーなどは、これにあたり、ゲノムの検査でジストロフィン遺伝子に変異がみつければ、筋ジストロフィーだと診断がつき、治療や予防に役立てることができます(ゲノムの検査が治療や予防にどのように役立つかは(4)で詳しく述べます)。一方、図3の一番右に位置する事故による骨折などは、基本的に遺伝子変異とは関係ありませんので、ゲノム情報を調べても、骨折を治療したり予防したりするのには役立ちません。

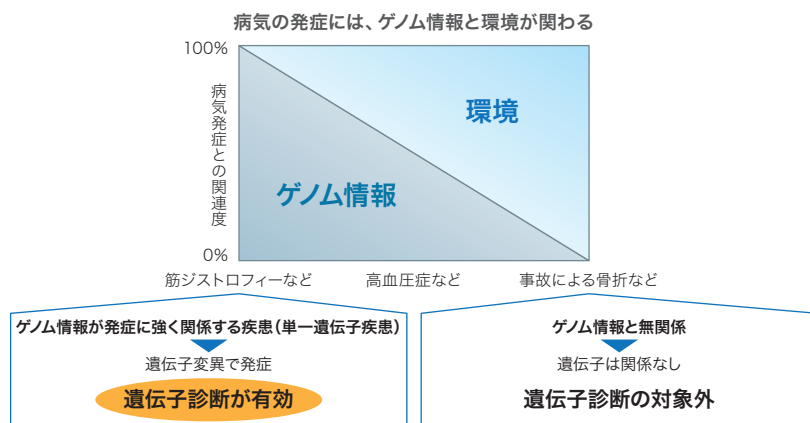


図3. 病気とゲノム情報の関係

左端は、遺伝子変異が発症につながる場合。右端は、事故などゲノム情報と関係がない場合。多くの病気はこの中間で、ゲノムの変化に環境の影響が加わって発症する。

しかし、大部分の病気は、ゲノム情報と環境(食事や運動の習慣、紫外線を浴びるなど)の両者が発症に影響します。その場合は、遺伝子変異があったとしても、病気を発症するとは限りません。亜美乃さんがかかっている高血圧症はそうした病気の一つです。亜美乃さんがゲノムの検査を受けて、高血圧に係る遺伝子変異が見つかったとしても、亜美乃さんと同じ変異をもつ人が、すべて高血圧症になるわけではありません。その人の生活環境が違えば、高血圧症を発症しない可能性もあるのです。

病気のうち、ゲノムの変化により引き起こされる病気を「遺伝性疾患」といいます。



ゲノムの検査は、遺伝子変異が直接、発症に関わる病気(特に単一遺伝子疾患)に対して役に立つのですね。

その通りです。病気の原因となる遺伝子変異を、遺伝子の「病的変異」、その遺伝子を「原因遺伝子」と呼びます。



(3) ゲノムの検査による遺伝子診断



遺伝子変異はどのように見つけるのでしょうか？

血液からDNAを取り出してA・T・G・Cの並び(塩基配列)を読み取ります。そして、基準となるA・T・G・Cの並びと見比べて、違う部分を見つけます。



遺伝子変異にはいろいろなタイプがあります(図4)。読み取った塩基配列と、基準となる塩基配列(ヒト参照配列)を、コンピュータープログラムで比較して、異なっている箇所を検出します。

従来は、1回の検査で1～数種類の遺伝子のみを解析していましたが、近年は次世代シーケンサーと呼ばれる高性能機器の登場により、一度に多くの遺伝子、またはゲノム全体を検査できるようになりました。

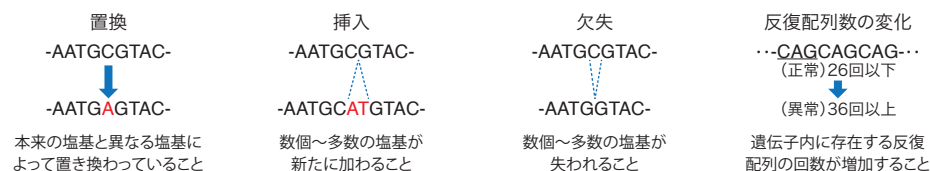


図4. 遺伝子変異には様々なタイプがある

ゲノムには、図4に示したような小規模な塩基配列の変異だけではなく、より大きな範囲での塩基配列の変異(注2)も存在します。そのため、検査対象の病気で予想されるゲノムの変化に対し、それぞれ適した解析法を選んでいきます。



遺伝子変異と病気の関係はどのようにして調べるのですか？

世界中の研究者が、遺伝子変異と病気の間接関係を調べて次々に報告しています。それらを集めたデータベースを利用します。



ゲノムの検査では、遺伝子変異(ヒト参照配列と異なる塩基配列)がいくつも見つかるのが普通です。これらをデータベースの情報と照合し、国際的に決められたルールや基準に基づいて、それぞれの遺伝子変異がどのぐらい病気との関わりがあるかを総合的に判断します。

検査で見つかった遺伝子変異が、病気の原因であると判断された場合、その変異を「病的変異」といいます。病的変異が見つければ、遺伝子レベルで診断は確定します。しかし、検査を受けた時点では、病的変異かどうか分からない遺伝子変異が見つかることがあります(「臨床的意義不明変異」と呼ばれます)。その場合でも、遺伝子変異と病気の間接性を解析する研究の進歩により、後になって病気とのつながりがわかることがあります。このため、特に臨床的意義不明変異が検出された場合には検査後のフォローアップ(注3)が重要です(詳しくは第4章をご参照下さい)。

また、ゲノムの検査でわかる情報は、検査を受ける人はもちろん、血縁者(注4)にも様々な影響を及ぼします(詳しくは第3章をご参照下さい)。このため、検査を受ける前に専門家から詳しい説明を受けて相談する「遺伝カウンセリング」(囲み)という支援があります。

ゲノムの検査と遺伝カウンセリング

ゲノムの検査によってどのような情報が得られ、その情報がどのように影響するかは、検査を希望する方やご家族の状況によって様々です。このため、ご自分の状況に合った説明を聞き、説明内容をきちんと理解した上で、検査を受けるかどうかを判断することが大切です。それを支援するのが「遺伝カウンセリング」です。遺伝カウンセリングとは、「人々が、疾患の遺伝的関与について医学的影響、心理学的影響および家族への影響について理解し、それに適応できるように支援するプロセスである」とされ、ゲノム医療の専門家(臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー^{*)})を含む医療チームが実施します。チームは、あなたやご家族の状況に応じて必要な医学的・社会的情報をご説明し、あなたが意思決定できるようにサポートしていきます。



注2: 例えば、後述の21トリソミー(ダウン症候群)では、5000万塩基対からなる21番染色体が1本増える。

注3: フォローアップとは、追跡調査すること。ゲノム医療では、診療の終了後もゲノムの検査や検診が必要となる場合があり、これらをフォローアップと呼ぶ。

注4: 血縁関係がある者(祖父母、親、子、きょうだい、いとこなど)。

(4) 遺伝子診断は病気の治療、予防にどう役立つ？



遺伝子診断はゲノム医療の第一歩です。病気の診断が確定すると、表1のように治療や予防に役立ちます。これらのうち①～④について具体的な例を見ていきましょう。

表1. 遺伝子診断が有用である場合

- ① 病気の治療・予防・早期発見につなげられる場合
- ② 治療や予防法はないが、診断により病状の経過の予測や管理上の注意点がわかる場合
- ③ 成人後に発症する病気などで、発症前にその可能性を予測できる場合(発症前診断)
- ④ 妊娠中の胎児に対して事前の診断が可能となる場合(出生前診断)
- ⑤ 病気が子に遺伝する可能性・確率を予測できる場合
- ⑥ 本人は発症しないが、そのゲノム情報が伝わることで子供が発症する可能性がわかる場合(保因者診断)

1 病気の治療・予防・早期発見につなげられる場合



遺伝子診断で遺伝子の病的変異がわかると、病気の治療・予防・早期発見につなげることができます。ゲノム医療の進歩とともに、これまでは治療法がなかった病気に新たな治療法が誕生する例も出てきています。

例1: 脊髄性筋萎縮症の治療

脊髄性筋萎縮症は単一遺伝子疾患です。赤ちゃんに「筋力が弱い」という症状がある場合、様々な病気の可能性が考えられますが、ゲノムの検査で、*SMN1*遺伝子の変異による脊髄性筋萎縮症であると診断された場合には、新しく開発された遺伝子治療薬などを用いた治療を受けられる可能性があります(第2章の表3もご覧下さい)。

例2: 遺伝性腫瘍の早期発見

がんは、環境などの影響で体の中の一部の細胞にがん特有の遺伝子(群)の変異が起こることで発症しますが、人によっては、生まれつきの遺伝子変異によってがんを生じやすい体質をもつことがあります。このような体質の人のがんを遺伝性腫瘍と呼びます(一般的ながんは「散発性腫瘍」と呼ばれます)。遺伝性腫瘍は何種類も知られており、それぞれの原因遺伝子も見つかってきています(表2)。

遺伝性腫瘍では、全身の細胞ががんになりやすい性質をもつため、複数の臓器にがんが発症したり、同じがんが2回以上かかることもあります。このため、サーベイランス(積極的な検診、囲み参照)を受けることで、新たながん(最初に見つかったのとは別の臓器のがんや2回目のがん)を早期発見できる可能性があります。

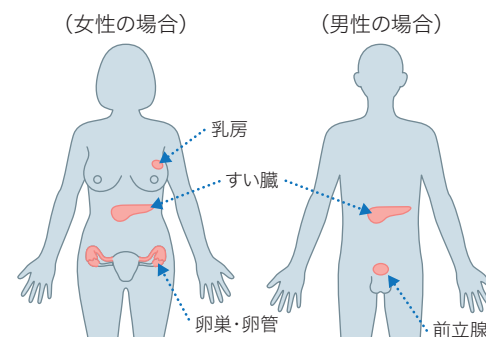
遺伝性腫瘍のうち、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)、リンチ症候群、褐色細胞腫・パラングリオーマについて、ゲノムの検査を考えておられる方のためのQ&Aを末尾に掲載しました。本文よりも、より具体的に説明していますので、関心のある方はご覧下さい。

表2. 遺伝性腫瘍の例

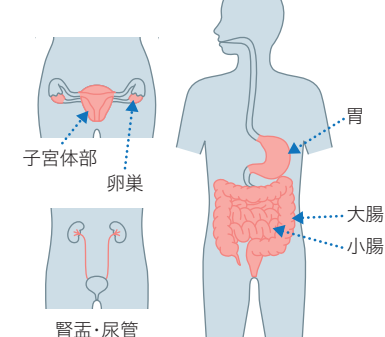
病名	原因遺伝子	発症しやすいがんの例
遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん
リンチ症候群	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> など	大腸がん、子宮体がん、卵巣がん、胃がん、小腸がん、腎盂・尿管がん
家族性大腸ポリポシス(FAP)	<i>APC</i>	大腸がん、十二指腸がん、胃がん、デスモイド腫瘍
リ・フラウメニ症候群	<i>TP53</i>	骨肉腫、乳がん、脳腫瘍、副腎皮質腫瘍、白血病

発がんしやすい部位

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)



リンチ症候群



遺伝性腫瘍サーベイランス

ゲノムの検査で自分が遺伝性腫瘍だとわかった場合や、まだがんを発症していない血縁者が患者さんと同じ病的変異をもっていることがわかった場合(③発症前診断参照)には、遺伝性腫瘍でがんになりやすいことが知られている臓器の検診を積極的に受けることで、がんを早期発見できる可能性があります。このような検診をサーベイランス(積極的な検診)と呼びます。

例えば、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)では乳房MRIによる乳がん検診、リンチ症候群では大腸内視鏡検査、リ・フラウメニ症候群では全身MRI(実施可能な施設に限られます)などの検査が推奨されています。

2 病気の経過予測や管理に役立てられる場合



治療や予防に直接つなげることが難しい病気であっても、遺伝子診断により生活や医療管理に役立つ情報が得られることがあります。

例1:骨形成不全症の経過予測

骨形成不全症は、骨が折れやすくなったり、目や歯などに様々な症状が現れる病気です。病的変異が見つかった遺伝子や変異の種類によって、骨折の頻度や症状が現れる臓器などに違いがあるため、遺伝子診断によって今後の病気の経過をある程度予測することができます。

例2:筋強直性ジストロフィーの投薬管理

全身の筋力低下や様々な臓器の症状を伴う筋強直性ジストロフィーは、一部の高脂血症治療薬や麻酔薬などの投与で合併症(注5)を起こしやすいことが知られています。正確な遺伝子診断がつけば、このような危険を回避できる可能性が高くなります。

注5: ある病気が原因となって起こる別の病気のこと

3 発症する前に病気の可能性を予測できる場合(発症前診断)



遺伝子診断によって、病気を発症する可能性を事前に予測できる場合があります。

発症前診断とは

現時点で明らかな症状がない人が、将来、病気を発症する可能性を知るためにゲノム情報を調べることを「発症前診断」といいます。発症前診断は、遺伝性腫瘍や単一遺伝子疾患をすでに発症している患者さんで見つかった病的変異を、血縁者がもっているかどうかを調べるケースに限られます。ただし、同じ病的変異をもっていることがわかったとしても、具体的な発症時期、発症した場合の経過や程度を予測することはできません。

発症前診断を受けるかどうかを考える時の二つのポイント

一つ目は、検査対象となる病気の発症前の予防法や発症後の治療法があるかどうかです。予防法や治療法がある場合には発症前診断によって早期発見・早期治療につながると考えられます(例えば、遺伝性腫瘍の場合は、血縁者がサーベイランスを受けることでがんの早期発見につながります)が、そうではない場合には検査を受ける方の健康管理に直接役立てることができません。

二つ目は、病的変異をもっていた場合の発症の確率です。発症する確率が100%である病気の場合は、患者さんと同じ病的変異をもつ血縁者は将来いずれかのタイミングで発症することが明らかとなります。一方で、発症する確率が100%ではない病気の場合には、患者さんと同じ病的変異をもっていても全員が生涯のうちに発症するとは限りません。

発症前診断では、検査の対象となる病気のことを十分に理解すること、病気を発症する可能性を予め知ることが今後の人生や健康管理にどのように影響を与えるのか、検査後の見通しを自分自身でよく認識したうえで、検査を受けるかどうかを慎重に検討していただく必要があります。



家族が遺伝性の病気になると、「自分も将来同じ病気になるかもしれない」という不安が生まれます。その不安から解放されたいと考えて、発症前診断を希望する人がいるかもしれませんね。

でも、発症前診断でわかるのは、患者さんと同じ病的変異をもっているかどうかという情報のみです。将来発症する可能性を知ることの影響を熟慮したうえで、検査を受けるかどうかを決めることが肝要です。



4 妊娠中に胎児の診断が可能となる場合(出生前診断)



おなかの中の赤ちゃんのことを調べる検査の中にも、ゲノムの検査があります。

出生前診断とは

赤ちゃんが生まれる前に、何か病気をもっているかを調べ、診断を行うことを「出生前診断」といいます。出生前診断では、赤ちゃんが生まれつきもっている病気(先天性疾患)の一部を知ることができるので、両親がその病気の情報を得たり、赤ちゃんの出生後の治療の準備をしたりすることができます。また可能であれば、妊娠中に治療を開始することもあります。

ゲノム情報をもとにした出生前診断として、新型出生前診断(無侵襲的出生前遺伝学的検査:NIPT)があります。妊婦さんの血液中には、胎盤から出る胎児由来のDNAが少量混入しています。NIPTでは妊婦さんの血液中のDNAを調べて、胎児の染色体異常(注6)の有無を検査します。ただし、現在検査できるのは、21トリソミー(ダウン症候群)、18トリソミー、13トリソミーの3疾患です(注7)。検査結果は陽性・陰性で表されますが、偽陽性(本当は陽性ではないのに陽性と判定される)が一定割合存在するので、確定的検査が必要になります。

確定的検査とは、胎児の細胞を用いて、胎児のゲノムの検査を行うものです。胎児の細胞の採取方法により「羊水検査」と「絨毛検査」があります。羊水検査では、妊婦さんの腹部に針を刺して子宮内の羊水を採取し、羊水に含まれている胎児の細胞のゲノム情報を調べます。検査に伴う流産のリスクが約0.3%あります。絨毛検査では、妊婦さんの腹部から刺した針で絨毛を採取してゲノム情報を調べます。絨毛は胎盤を形成する細胞で、胎児の細胞と同じゲノムをもっています。絨毛検査は羊水検査よりも早い時期に検査を受けられますが、検査に伴う流産のリスクが約1%あります。

NIPT以外の非確定的検査

妊婦健診ですべての妊婦さんが受ける「超音波検査」は、胎児の発育状況を確認するためのものですが、この検査で何らかの先天性疾患の可能性が見つかることがあります。また、妊婦さんが希望する場合は、胎児の全身の形態を精密に調べる「胎児スクリーニング超音波検査」を受けることができます。この検査によって、胎児の内臓・骨格などの形態異常を伴う病気につい

ては確定診断ができますが、ゲノム情報については変異をもっているかどうかの可能性しかわかりません。

「母体血清マーカー検査」も妊婦さんの血液を用いる非確定検査の一つです。妊婦さんの血清に含まれる胎児の病気に関係する成分の量を調べて(注8)、胎児が21トリソミーや18トリソミーである確率を計算します。結果は確率で示されるので、診断を確定するには確定的検査が必要です。

出生前診断でわかる病気

生まれた赤ちゃんが何らかの先天性疾患をもつ確率は、全妊娠の3~5%とされており、決して珍しくありません(図5)。そのうち、染色体の不均衡によるものが25%程度で(注9)、その70%を21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの3疾患が占めています。コピー数バリエーションとは、染色体中の微細な欠失や重複によって、数個の遺伝子を含む領域のコピー数が増えることであり(注10)、先天性疾患の原因の10%程度を占めます。一つの遺伝子の変異によるもの(単一遺伝子疾患)は20%程度ですが、上のお子さんが単一遺伝子疾患であるなど、解析対象の遺伝子が絞られている場合のみ診断できます。つまり、出生前診断で判明する病気は一部の先天性疾患のみということになります。

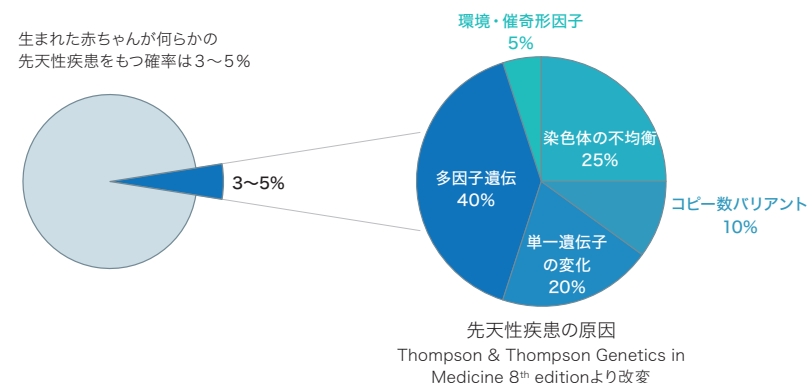


図5. 先天性疾患の原因

妊婦さんやそのご家族は、胎児が何か病気をもっているかもしれないという漠然とした不安から、出生前診断を受けようと言われることが多いようです。出生前診断を受けるかどうか迷ったとき、さらに検査の結果、胎児に先天性疾患が見つかったときには、ゲノム医療の専門家（臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラー[®]）による遺伝カウンセリングを受けることができます。ゲノム医療の専門家は、妊婦さんやご家族が各検査の特徴・方法や、出生前診断を受けるメリット・デメリットを理解し、漠然とした不安や疑問を解消して、自ら意思決定ができるよう支援します。



出生前診断を受けるかどうかは、検査の方法や検査でわかることをよく理解し、パートナーや家族とよく話し合って、決定することが肝要です。

検査の前に、まず遺伝カウンセリングを受けて、メリットとデメリットや、検査でわかることの限界を理解することが大事ですね。



注6：染色体異常には、数の異常と構造異常がある。数の異常はほとんど遺伝しないが、構造異常は遺伝することがある。

注7：ヒトの細胞には、23対の染色体が入っている（それぞれに番号がついている）。対の一方は父親から、もう一方は母親から受け継いだもの。しかし、どちらか由来の染色体を1本余分に受け継ぐことで、3本になることがあり、これを「トリソミー」と呼ぶ。21番染色体が3本ある場合は21トリソミーで、ダウン症候群の原因となることが知られている。18番染色体が3本ある場合は18トリソミー、13番染色体が3本ある場合は13トリソミーという。

注8：4種類の成分を用いるクアトロテスト、3種類の成分を用いるトリプルマーカーテスト、血清成分の量と超音波検査の結果を組み合わせるコンバインド検査がある。

注9：「不均衡」とは、染色体の数や構造が変化することで遺伝子を含む領域のDNA量に過不足が生じる状態である。一方、過不足を示さない構造の変化であれば（「均衡」という）、通常は明らかな症状を示さないと考えられる。

注10：通常は2コピーであるが、欠失や重複によって1コピーや3コピー以上になることで、領域内の遺伝子数の過不足が生じることが病気の原因となる。

がんのゲノム医療

がん全体のうち、遺伝性腫瘍は5～10%、散発性腫瘍は90～95%です。遺伝性腫瘍と散発性腫瘍の違いは、生まれつきがんを発症しやすい体質（遺伝子の病的変異）をもっているかどうかです。

がんでは体の中の一部の細胞において、細胞増殖に関わるタンパク質の遺伝子や、DNAの傷の修復に関わるタンパク質の遺伝子など、特定の遺伝子群に変異が生じています。そうした、がん細胞における遺伝子変異を狙ったがんの薬が次々に開発されています（図6）。

こうした背景から2019年に「がんゲノムプロファイリング検査」が始まりました。これは、がん組織を用いて、がん細胞で変異している可能性がある多数の遺伝子群（時に100以上）を一度に検査するもので、遺伝子変異に合った薬が見つかる可能性があります。

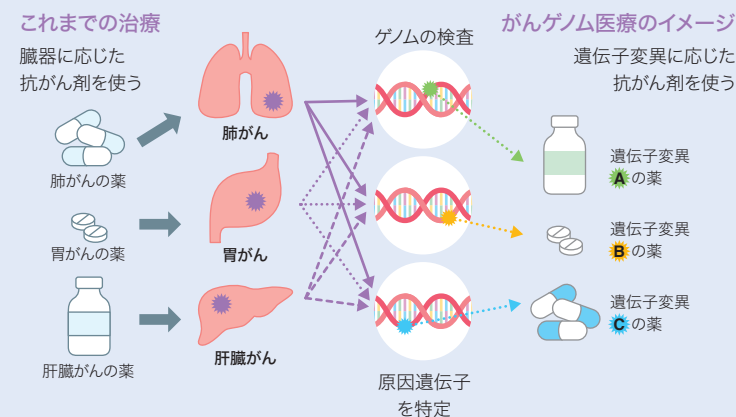


図6. がんのゲノム医療

これまでは、がんができた臓器に応じて薬を選んでいたが、がんゲノム医療では、がん組織のゲノムを調べ遺伝子変異に応じた薬を選ぶ。



ゲノム情報が、医療の様々な場面で役に立つことはわかりました。でも、ゲノムの検査にはお金がかかりそうですね。費用負担について教えてください。

病気を診断し、治療方針を決定するために行う検査を「診療検査」といいます。診療検査は、病気の種類や患者さんの状況によって保険または自費のどちらかで行われます。



(1) 診療検査

ゲノムの検査は、2006年に3種類の筋ジストロフィーを対象に初めて保険適用され、以後、対象疾患が順次拡げられてきました(図7、表3)。ゲノムの検査のうちでも、生まれつきもっている遺伝子変異を調べる検査を「遺伝学的検査」と言います(がん細胞の遺伝子のように、生まれた後に起こる遺伝子変異の検査と区別しています)。

2020年4月現在、保険適用となっているのは140疾患(群)の遺伝性疾患の遺伝学的検査(リストはMGenReviews <https://mgen.ncgm.go.jp/insurance> をご参照ください)とがんゲノムプロファイリング検査等です(図8)。140の遺伝性疾患のうち、約9割が指定難病(注11)です。

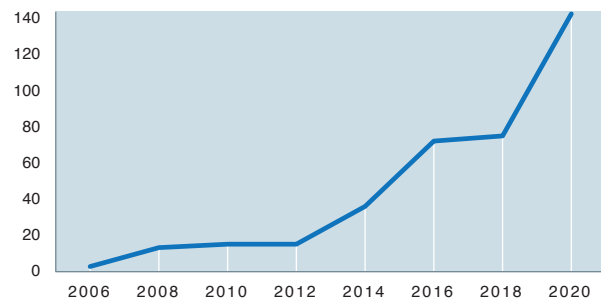
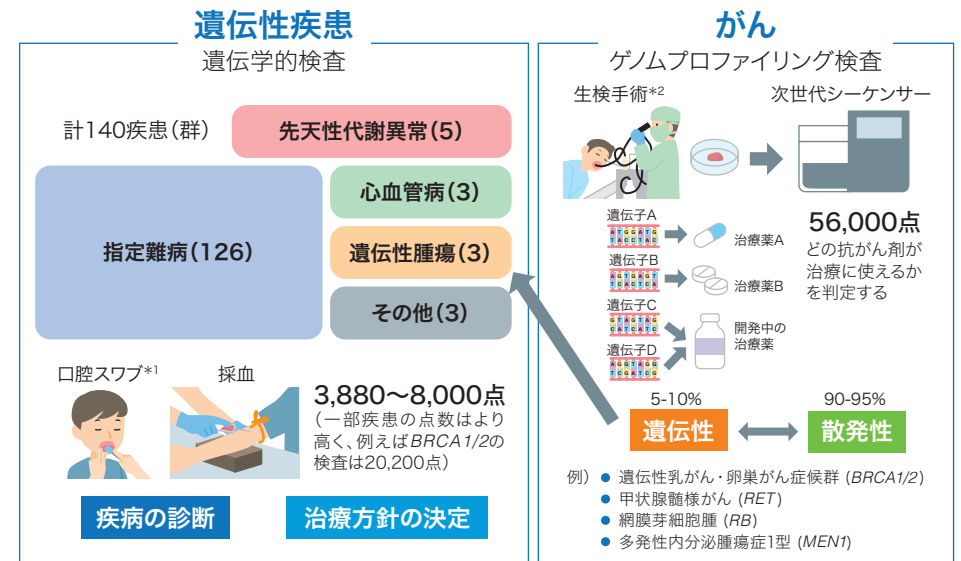


図7. 遺伝性疾患の保険適用の遺伝学的検査数の推移

表3. 保険収載されている遺伝学的検査の例

疾患の名前	原因遺伝子	概要	遺伝学的検査の保険点数*
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	筋力の低下で体を動かすことが難しくなる病気。呼吸筋や心筋にも症状が現れる。治療に関して、進行を遅らせる薬と、ジストロフィンタンパク質の不足を補う薬が保険収載されている。	3,880点
脊髄性筋萎縮症	SMN1	全身の筋力が低下する病気。治療に関して、SMN1タンパク質の不足を補う薬が2種類保険収載されている。	5,000点
先天性QT延長症候群	KCNQ1, KCNH2, SCN5Aなど	心臓が正しく動かなくなることで、めまいや失神、突然死などをきたしうる病気。原因遺伝子の違いで、症状の誘因(トリガー)が異なりうるため、原因遺伝子が見つければ、その種類に応じた生活指導がなされる。	8,000点

* 注12参照



図中カッコ内の数字は便宜的な参考情報である。

*1 スワブ(綿棒のようなもの)で口の中の粘膜の細胞を取り、検査を行うこともある。

*2 内視鏡検査や手術などでがん組織を取り出す。

2020年5月現在

図8. 保険適用となっているおもなゲノムの検査

ここにあげた他に、がんの診断のための検査や適切な薬を選ぶための検査にも保険適用となっているものがある。

診療検査に要する費用は、遺伝カウンセリングの費用、遺伝学的検査の費用、フォローアップ(第4章参照)の費用の3つからなります(図9)。遺伝カウンセリングの費用は、一定の施設基準を満たす医療機関で行われる場合、遺伝カウンセリング加算という形で保険点数が決まっています。ただし、遺伝学的検査自体が保険適用でない場合、遺伝カウンセリングも自費負担となります。

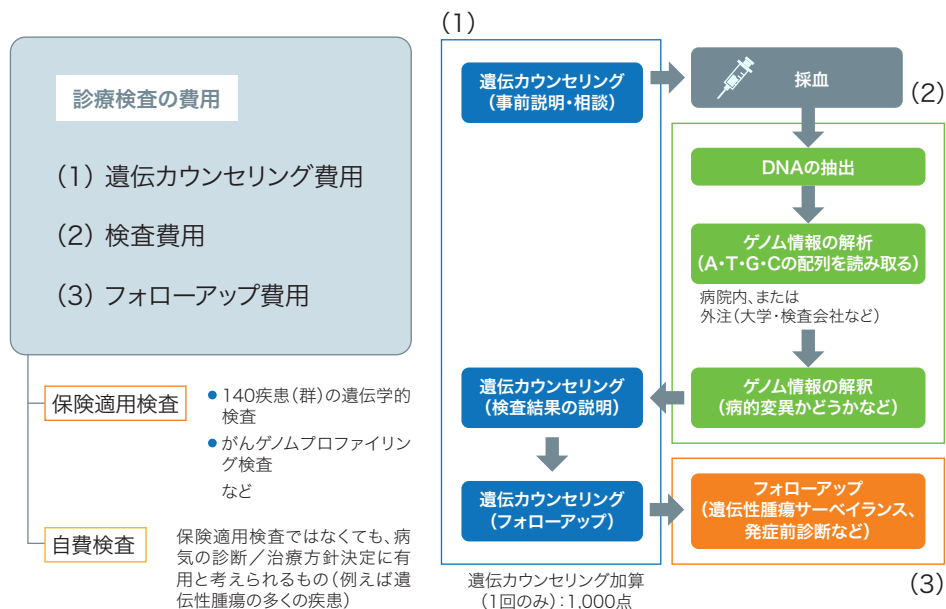


図9. 診療検査に要する費用

遺伝学的検査の費用には、専用の機械でA・T・G・Cの塩基配列を読む費用の他、検査で見つかった遺伝子の変異をデータベースと照らし合わせて、病的変異であるかどうかといった解釈をするための費用が含まれます。遺伝性疾患の遺伝学的検査では検査の複雑さに応じて3段階の保険点数(注12)が設定されています。一方、がんゲノムプロファイリング検査は、相当に複雑な手順・処理を必要とするため、保険点数が高く、この検査で遺伝性腫瘍が見つかることもあります。

注11：難病とは治療が難しく、慢性の経過をたどる疾病のこと。難病の多くは遺伝性疾患であると推測されている。さらに国が定めた基準に該当する疾患が「指定難病」として登録されている。

注12：医療機関で実施される診療行為に対する費用は保険点数で表され、1点＝10円で計算する。健康保険を使って治療する場合、受診者の年齢によって自己負担割合が変わる。

フォローアップの費用の中には、遺伝性腫瘍サーベイランス(第1章囲み「遺伝性腫瘍サーベイランス」参照)や血縁者の発症前診断(第1章(4)③参照)などの費用も含まれます。発症前診断など、病気を発症していないものの検査等は自費診療となります。

これまで、遺伝性腫瘍に関する遺伝カウンセリングや遺伝学的検査は自費診療でしたが、HBOCが疑われる乳がんおよび卵巣がんの患者さんに対する原因遺伝子(*BRCA1*または*BRCA2*)の検査は、2020年4月から保険適用となりました(ただし、医療機関ごとに対応が異なる可能性があるため担当医に確認してください)。遺伝学的検査で*BRCA1*または*BRCA2*の病的変異が見つかりHBOCと診断された場合、定期的な乳房MRI検査、およびがん発症のリスクを減らすための予防的な乳房切除術や卵巣卵管摘出術も保険診療で受けることができます。



遺伝学的検査のうち、保険診療で検査を受けられるのは現在140疾患(群)程度なのですね。

(2) 研究検査

医学研究や臨床研究により、病気の診断法、治療法は絶えず改良され、研究の成果が逐次、実地診療に導入されていきます。上記でご説明した「診療検査」は、診療に役立つことが認められ、実地診療で使われている(一部は保険適用にもなっている)検査ですが、その前の研究段階にある検査を「研究検査」と呼びます。ただし、両者は明確に二分されるわけではなく、連続的なものです(図10)。

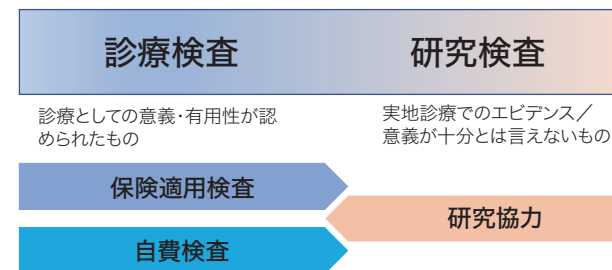


図10. 診療検査と研究検査の関係

例えば、ある遺伝性疾患の原因遺伝子が計5種類あると仮定しましょう。検査実施時点で病気との関係が判明している遺伝子が5種類のうち3種類である場合、この3種類の遺伝子の検査は診療として実施できます。しかし、実際に患者さんの遺伝子を検査すると、この3種類には病的変異が見つからないことがあります。その場合、残りの2種類の遺伝子に病的変異があると推測されますが、診療検査では、残り2種類の遺伝子の検査は行わないため、遺伝子のどのような変異が病気と関係しているのかがわかりません。

このような場合に行われるのが、研究検査です。患者さんが研究検査に協力して、ゲノム情報や、病気の状態などを記録した臨床情報を提供してくださると、それらの情報を研究することで残り2種類の遺伝子についても病的変異を明らかにできる可能性があります。

研究検査で遺伝子の病的変異が新たにわかると、その病気の診断、予防、治療を進歩させるのに役立ちますが、そこにいたるまでには時間がかかります。したがって、研究検査に協力してくださった患者さんには、検査後すぐにはではなく、後になって確証が得られてから、研究検査の成果が還元されることになります。このため、研究検査に協力するかどうかは、患者さんが選択することができます。原則、研究への協力にかかる費用の負担はありません。

研究検査は、「診療として提供できるレベルに満たない」検査と、「診療検査を補足するために行う」検査とに大別されます。「診療として提供できるレベルに満たない」とは、検査をしてもはっきりした診断がつかず、治療にもつなげにくい状況のことで、おもに表4の①から③のケースに該当します。しかし、研究検査を通じて、注目する病気の解析データを蓄積していくことにより、ゲノムの変化と病気の関係が明らかになり、ゲノムの検査によって診断できる範囲が広がっていくと期待されます。

一方、「診療検査を補足する」は、④のケースに該当します。「遺伝子座異質性」とは、別々の遺伝子の変異がよく似た病状を引き起こすことです。検査対象の疾患が遺伝子座異質性をもつ場合、患者さんの病状を引き起こしている原因遺伝子が、すでによく知られている遺伝子とは別のものであるために、通常の診療検査では見つからないことがあります。こうした場合に、診療検査の対象となっていない遺伝子も調べられる研究検査が役に立つのです。

表4. 研究検査として遺伝学的検査を行う場合

- ① 現状で、予防、治療などの有効な介入方法がない病態の検査
- ② 原因遺伝子変異の浸透率*が低く、診断的意義が高くない検査
- ③ 発症リスクを既知の原因遺伝子で“説明”できる割合が小さい検査
- ④ 遺伝子座異質性のため、原因遺伝子が十分カバーできていない検査

* 病的変異をもつ場合に、実際に病気を発症する確率のこと



原因遺伝子がまだ明らかになっておらず「研究検査」としてデータを蓄積している段階の疾患もあるんですね。



HBOCのように、遺伝子診断の有用性(早期発見・早期治療、予防などに活かせること)が明確になることで遺伝学的検査が保険診療へと移行することもあります。そのためには、患者さんに協力いただきながら研究検査を進めていくことが重要なのです。



ゲノム情報は、「究極の個人情報」と聞いたことがあります。ゲノムの検査を受けるとき、どういう点に注意する必要があるのか教えてください。

生まれつきもっているゲノム情報は親から子に伝わるものであり、様々な特徴(図11)をもっています。これを踏まえて、注意すべき点を説明していきましょう。



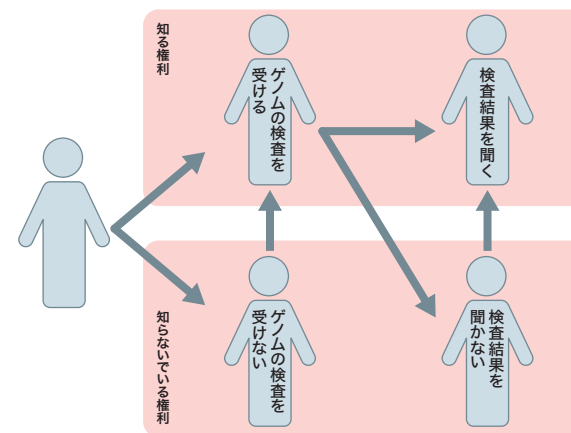
図11. ゲノム情報の特徴

(1) ゲノム情報とプライバシー

ゲノム情報には、一人ひとり違うという「固有性」があり、かつ、あなたの体質や将来病気になる可能性についてある程度の「予測性」もあることから、慎重に取り扱われなければなりません。医療機関では、あなたのプライバシーの一部であるゲノム情報を保護するために、ゲノム情報に特化したカルテを作成し、一般の電子カルテとは別のパスワードをかけてゲノム医療に関わる一部の医療者のみが見られるようにするなどの工夫をしています。また原則として、事前にあなたの同意を得ずに他の医療機関などにゲノム情報を提供することはありません。

(2) 知る権利と知らないでいる権利

あなたには、自分のゲノム情報を知る権利があるとともに、知らないでいる権利もあります。ゲノムの検査を受けていただく場合は、検査前に必ず、検査の目的や意味、検査で何がわかるのか、検査を受けない場合の影響や他の選択肢などについてしっかり説明して十分に理解いただき、同意(「インフォームド・コンセント」といいます)が得られた場合にのみ検査を実施します。その際、ゲノム医療の専門家が遺伝カウンセリングを行って、あなたの意思決定に寄り添います。一度、ゲノム情報を知る(ゲノムの検査を受ける)ことを選んだ後でも、検査結果を聞かずにやめたり、知りたくないと思った場合、結果を聞かないという選択もできます。反対に、ゲノム情報を知らないでいることを選んだ後でも、やはり知りたいと思った場合、検査を受けることや、検査結果を聞くことができます(図12)。ゲノム情報をいったん知ったら、知る前の自分に戻することはできません。判断に迷ったり悩んだりするときは、遠慮なく遺伝カウンセリングで相談してみましょう。



- 検査を受けるか決める前に、検査の内容、検査結果が診断・治療・予防にどのように役立つのか、検査結果がもつ意味、検査を受けなかった場合の影響や他の選択肢などについて、説明を聞きます。
- 検査を受ける前、結果を聞くとき、その他希望に応じて、遺伝カウンセリングを受けられます。
- 一度、知らないでいることを選択しても、後から知りたいと思ったときに選択を変更できます。
- 選択はあなたの自由です。人に合わせたり、強制されたりするものではありません。

図12. 知る権利・知らないでいる権利

(3) あなただけのものではないゲノム情報

ゲノム情報は、生物学的な父親から半分、母親から半分、受け継がれたものです。したがって、あなたのゲノム情報は、あなた自身の個性の源であると同時に、その一部を、あなたの血縁者（祖父母、親、子、きょうだい、いとこなど）と共有しています。

あなたがゲノムの検査の結果、何らかの病気に関連がある病的変異をもっていることが判明した場合、あなたの血縁者も同じ病的変異をもっている可能性があります（囲み）。あなたのゲノム情報が、血縁者の健康にも関係する可能性があるのです。そこで、ゲノムの検査を受ける前には、検査結果を血縁者にも伝えたいかどうか尋ねます。また、検査結果を伝えたい血縁者がいる場合には、検査前の遺伝カウンセリングと一緒に参加していただくことが望ましいでしょう。

大事なことは、血縁者にも、自分自身のゲノム情報を知る権利と知らないでいる権利があるということです。あなたが、血縁者も検査結果を知りたいだろうと思っても、当人は知りたくないと思うかもしれません。その反対の場合もあるでしょう。また、誰かの意見を他の人に押しつけたり、譲ったりすることは望ましくありません。血縁者以外の家族（例えば配偶者やその親）が、あなたやあなたの血縁者に検査を強要することも望ましくありません。検査を受ける際は事前に、関係する家族とよく話し合しましょう。そして、家族内で解決することが難しい場合には、遺伝カウンセリングで相談しましょう。

未成年の子供がいる場合、子供自身に何も症状がなければ、本人がゲノムの検査を受けられるのは、原則として成人になってからとなります。ただし、有効な予防手段があるような病気の場合には、成人前であっても検査を受けられる場合があります。

血縁者と共有するゲノム情報

米国の有名女優が、将来がんになる可能性を下げるために、まだ病気になっていない乳房を2013年に、また卵巣・卵管を2015年に、予防的に切除したことは、大きなニュースになりました。彼女は母、祖母、おばを乳がんで亡くしており、医師は、彼女の家族歴（家族の病歴）から、彼女に遺伝性のがんの可能性があると考えました。そして遺伝学的検査を受けた結果、彼女のBRCA1遺伝子に病的変異があることが判明し、将来乳がんを発症するリスクが87%、卵巣がんは50%と予測されたのです。彼女自身が遺伝子の病的変異をもっていることから、彼女と血縁関係にある子供たちも、50%の確率で同じ病的変異をもっている可能性があります。

なお、病気になるリスクの大きさは、遺伝子の病的変異があるかどうかだけでなく、家族歴などの情報をもとに予測されるため、一人ひとり異なります。

(4) ゲノム情報をもつ「社会性」

1997年、ユネスコ（国際連合教育科学文化機関）が「ヒトゲノムと人権に関する宣言」を発表しました。その中で、私たちの誰もが、遺伝的特徴（ゲノム情報によって決まる特徴）にかかわらず尊厳と人権を尊重される権利をもっていること、遺伝的特徴に基づいて人権や基本的自由、人間の尊厳を侵害する意図や効果をもつ差別を受けることがあってはならないことがうたわれています。

年齢や、性別、人種、障害などを理由に人を差別してはならないように、ゲノム情報に基づく差別も絶対にあってはなりません。例えば、将来がんを発症する可能性が高い病的変異をもっていることを理由に、仕事を辞めさせられたり、民間の医療保険への加入を断られたりすることなどは許されません。世界には、こうした差別を禁止する法律を定める国もありますが、日本には、現在のところそのような法律はありません。皆が安心してゲノム医療の恩恵を受けられる社会であるために、ゲノム情報が一人ひとりの個性と多様性の源であることを保障し、保護する仕組みを作ることが求められています。

4 ゲノム医療の実際



患者さんの病気がゲノム医療の対象となるのは、「ゲノムの変化」と「病気」の関係が強い場合のみです。その見極めのために重要なのは、一般診療における臨床診断です。また、ゲノム情報を医療に生かすためにはかかりつけの先生とゲノム医療の先生との連携が大切です。

(1) ゲノム医療の流れ

ゲノム医療は、「ゲノムの変化」と「病気」の関係に基づいて効率的・効果的に診断や治療を行うものです。ですから、「ゲノムの変化」と「病気」の関係が強い場合にのみゲノム医療の対象となります。一般診療での診察で、臨床検査などから、病気の原因としてゲノムの変化が特に疑われる場合、ゲノム医療が紹介されることになります(図13)。

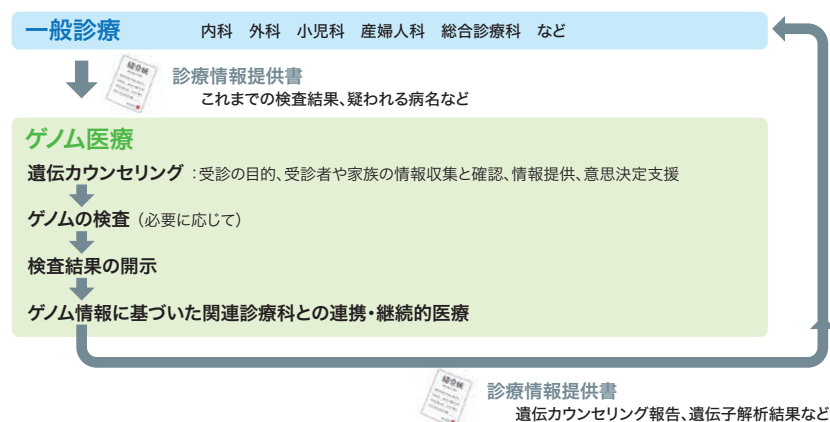


図13. ゲノム情報に基づく医療の流れ

紹介を受けたゲノム医療の側は、まず、患者さんに遺伝カウンセリングを提供して遺伝性疾患への理解を深めていただきます。そして、患者さんがゲノムの検査を希望し、検査を受けた場合は、その結果に基づいて治療や予防の方針を決定します。ゲノム医療の担当医は、治療や予防を行う関連診療科の担当医ともゲノム情報を共有しつつ、適切なゲノム医療を継続的に提供できる体制を整えます。一方、一般診療の担当医には、遺伝カウンセリングやゲノムの検査の結果や、

ゲノム情報に基づく継続的医療の方針などを伝え、日常の診療に役立てていただきます。

ゲノムの変化による病気の特徴は、年齢とともに様々な臓器、組織に合併症が出現することです。合併症の起こりやすさ、起こりやすい年齢、合併症の程度などは病気によって異なりますが、ゲノムの検査により併発しやすい病気を予測できる場合には、適切な健康管理や予防、早期治療へとつながります。

様々な臓器、組織に出現する合併症に対応するには、様々な診療科の連携が必要となります(図14)。小児期の患者さんについては、小児科(小児内科)が中心となり、(小児)外科、眼科、耳鼻科、整形外科などの診療科が協働で治療にあたる場合が多いようです。

一方、成人期の患者さんの場合、小児期の小児科に相当する窓口を決めづらくなります。病気の種類や病状によって、患者さんごとに関与する診療科が大きく異なり、また、総合病院では内科が臓器別(循環器内科、呼吸器内科、消化器内科、内分泌代謝科など)に細分化しているからです。そのため、専門医療機関とは別に、地域の診療所にかかりつけ医をもち、様々な臓器にわたる症状に対して診療をしてもらいながら、症状が重度な場合には、専門医療機関を受診するなどの対応が必要になります。

ゲノムの変化は不変ですが、症状は年齢や治療により変化するため、治療や予防を担当する関連診療科や担当医も変わっていく可能性があります。患者さんが生涯にわたり適切なゲノム医療を受け、子孫や血縁者の健康管理などに生かしていくためにも、ゲノムの検査結果は大切に保管されることをお勧めします。

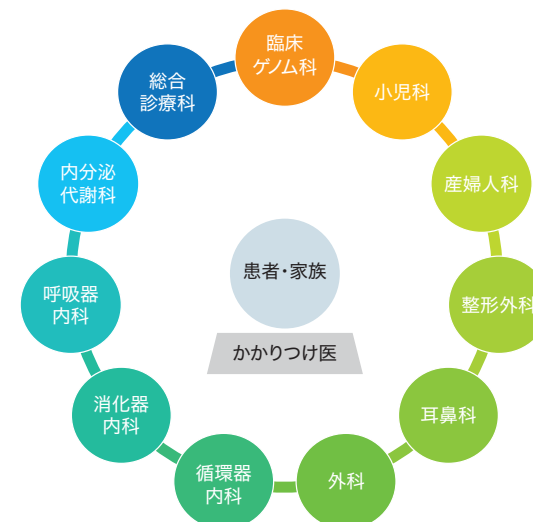


図14. 遺伝性疾患の合併症の診療体制

(2) ゲノムの検査後のフォローアップ

ゲノムの検査からわかること・わからないこと

ゲノムの検査は、患者さんの遺伝子に検査対象の病気と関連する変異があるかどうかを調べるものです。塩基配列データ、ゲノムの変化と病気の関係をまとめたデータベース、国際的に認められたルール・基準などをもとに、ゲノム医療の専門家や診療を担当する医師などが話し合っ、検査結果を総合的に判断します。その際、ゲノムの変化と病気との関連性は、現時点で判明している範囲の科学的な根拠に応じて3段階で示されます(表5)。

三つのうち、「③病的変異を認めた」が、病気と関連する変異が患者さんの遺伝子に見つかったという結果にあたります。

「②臨床的意義不明変異(VUS)を認めた」は、患者さんが検査を受けた時点ではゲノムの変化と病気との関連性がわからなかったことを意味します。しかし、ゲノムの変化と病気の関連の研究は、今も世界中で行われ、その技術は日々進歩しているため、研究の進展によっては将来、VUSと病気との関連性の有無がはっきりわかる可能性があります。

また、「①病的変異を認めなかった」の場合でも、遺伝性疾患の可能性がまったくないと証明されたことにはなりません。患者さんが検査を受けた遺伝子について、検査した時点で判明している知識の範囲内でのみ、該当するものが見つからなかったことを意味します。

表5. 遺伝子変異の臨床的意義

臨床的意義	病気との関連性
① 病的変異を認めない	なし 現時点の解析技術や科学的根拠からわかる範囲では、病気と関連する遺伝子変異はみつからなかった
② 臨床的意義不明変異(VUS*)を認めた	不明 現時点の解析技術や科学的根拠からわかる範囲では、判断不能
③ 病的変異を認めた	あり

* VUS: variant of unknown significance



ゲノムの検査を受けたからといって、ゲノムの変化が病気の原因であるかどうかは、必ずしも明確にわかるわけではないのです。検査を受けた時点ではっきりしなくても、将来的にはっきりするならば知りたいです。

ゲノムの検査の結果に対するフォローアップの具体例

ゲノムの検査を受けた後は、結果が①②③のいずれであっても、その結果に基づいて治療法・予防法が検討され、実行されます。ゲノムの検査の結果についてのフォローアップの具体例をご紹介します(表6)。

検査の結果、VUSが認められた場合には、とくにフォローアップが重要です。これは、上で述べたように、研究の進展によって将来、病気との関連性の有無が明らかになる可能性があるからです。

表6. 検査終了後のフォローアップの例

- 検査会社は、ゲノムの変化と病気の関係について、最新の研究情報を定期的に集めており、VUSだったある遺伝子変異が病気と関係することを知った。そこで、過去に同社の遺伝学的検査でその遺伝子変異が認められた患者さんの担当医にその情報を伝えた。担当医は、その患者さんの診療に影響すると考え、患者さんに連絡した。
- 患者さんが遺伝学的検査を受け、VUSが認められてから数年後に結婚し、妊娠を希望するようになった。妊娠前に、そのVUSが病気に関係するかどうかを知りたいと考え、当時の病院に連絡して遺伝カウンセリングを申し込んだ。
- 患者さんが遺伝学的検査を受けた当時、子供は未成年であったが、今年、成人となった。子供も遺伝学的検査を受けたほうがよいのか気になったので、当時の病院に連絡して遺伝カウンセリングを申し込んだ。

医療機関や検査会社におけるゲノムの検査のフォローアップへの対応方針は、通常、検査を受ける前の説明や遺伝カウンセリングの際に知ることができます。とはいえ、検査前には時間が限られており、決めなければならないことがたくさんあるので、検査後のフォローアップのことまで十分に考えられないかもしれません。その場合は、検査結果の説明を受ける際に改めて検討する機会がありますし、治療が落ち着いてから改めて遺伝カウンセリングを受けることも可能です。なお、フォローアップにかかる費用については、ゲノム医療の担当医の診察や遺伝カウンセリング時に確認してください。

フォローアップを病気の治療や予防に役立てるために一番大切なのは、患者さんの協力です。協力いただきたいことを表7にまとめました。

表7. ゲノムの検査のフォローアップについて患者さんにご協力いただきたいこと

- 検査を受ける前や受けた後の説明時に、フォローアップの必要性や方法についての説明を受け、その意義を理解しましょう。そして、自分から連絡したい場合の担当者・連絡先を聞きましょう。
- 患者さんには、知る権利も、知らないでいる権利もあります。病院からのフォローアップの連絡を希望するか聞かれた場合には、希望するか、しないか、自分の意見をはっきり伝えましょう。
- 一度フォローアップの連絡を希望しないと伝えた後でも、連絡がほしくなったときには申し出ることが可能です。反対に、希望すると伝えた後で連絡が不要になったときも同様です。希望が変わったときは担当者に連絡しましょう。
- 病院からの連絡がなくても、自分から連絡して検査結果に変更があったかどうかを確認することも可能です。どのような場合に自分から連絡したほうがよいのか、あらかじめ担当医に相談しておくといでしょう。
- 連絡先が変わったときは、担当者に連絡しましょう。



ゲノム医療について詳しく知ることができて、私もゲノム医療を受けてみたいと思いました。
受診するときには、どんな準備をすれば良いですか？

適切なゲノム医療を受けるためには、
受診動機の確認、家系情報の整理、かかりつけ医からの情報提供の
3つのポイントがあります。順番に説明しましょう。



(1) 受診動機の確認

ゲノム医療を受診する動機は、人によって様々です。例えば、ある病気をすでに発症している患者さん(既発症者)が、「自分の病気の原因をはっきり知りたい」とか、「今後の経過の見通しや治療方針を知りたい」などの理由でゲノムの検査を希望する場合もあれば、「自分のゲノム情報を家族と共有し、未発症の家族の健康管理にも活かしてほしい」という思いから希望する場合もあります。

一方、既発症者ではなくご家族が「自分は既発症者と同じゲノムの変化をもっているのだろうか」、「将来、同じ病気を発症するのだろうか」という不安から、あるいは「今後の健康管理に活かしたい」という前向きな要望から、受診することもあります。さらに、就職や結婚、子供をもうけるといったライフイベントをきっかけとして、ゲノム医療を受診する人もいます。

あなた自身が既発症者なのか、血縁者なのか、そして何を目的としているのかによって提供される医療は異なります。受診前にもう一度受診の動機を整理し、確認しておくことが重要です。

(2) 家系情報の整理

ゲノム情報は血縁者と共有されるという特性から、遺伝性疾患は同一家系に集積する傾向が見られます。そのため、ゲノム医療の遺伝カウンセリングでは、診療を受ける人（受診者）本人のことだけでなく、家族構成、血縁者の病歴や症状の有無なども詳細に聴取して家系図を作成します（図15）。特に単一遺伝子疾患（第1章（2）参照）では、家系図は受診者の病気の診断の補助、ゲノムの変化を共有する可能性がある血縁者の抽出、ゲノム情報の共有の割合や再発率（注13）の算定などに役立ちます。受診を希望する場合は、受診する前に家系情報を整理しておきましょう。遺伝カウンセリング時の家系図の確認作業がスムーズに進みます。

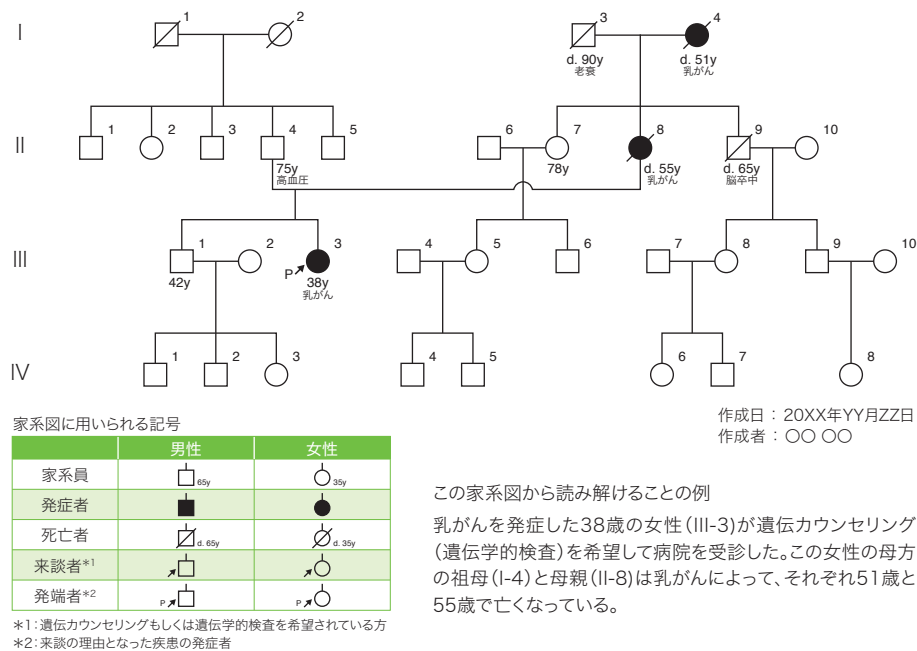


図15. 家系図の例

(3) かかりつけ医からの情報提供

既発症者を対象としたゲノムの検査は、病気の確定診断をおもな目的として実施されます。検査前には、受診者本人が、過去にどのような病気にかかったか（既往歴）、現在どのような症状を示しているか（現病歴）などの医療情報をきちんと把握したうえで、検査の対象とする疾患と原因遺伝子を絞り込む必要があります。そのため、かかりつけ医からの診療情報提供が重要です。なお、既発症者の血縁者が発症前診断としてゲノムの検査を希望する場合には、原則、既発症者の検査結果が必要となります。

ゲノム医療の受診に至るまでの背景や目的は一人ひとり異なります。あなたの検査が他の家系員に影響する可能性もあります。このため、ゲノム医療の専門家（臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラー[®]）は、ゲノム情報を慎重に取り扱い、あなたが適切なゲノム医療を受けられるようにバックアップしていきます。

(4) 受診を希望される皆さまへ

ゲノム医療を受診できる場所として、当院を含む多くの医療機関に遺伝子診療部門が設置されています。また、日本人類遺伝学会のホームページにある全国臨床遺伝専門医・指導医・指導責任医一覧（注14）や、全国遺伝子診療部門連絡会議のホームページの維持機関会員施設名簿（注15）等から、関連情報を入手できます。ゲノム医療の受診を希望される場合は、かかりつけ医にご相談の上、こうした医療機関・専門医の受診をご検討ください。

注13：血縁者内で同じ病気を発症する確率（例えば、第一子が遺伝性疾患にかかっていた場合、第二子が同じ病気にかかる確率）

注14：全国臨床遺伝専門医・指導医・指導責任医一覧
<http://www.jbmg.jp/list/senmon.html>
（閲覧日：2020年4月28日）

注15：全国遺伝子医療部門連絡会議 維持機関会員施設名簿
<http://www.idenshiiryoubumon.org/list/index.html>
（閲覧日：2020年4月28日）

遺伝性腫瘍のゲノムの検査について より詳しく知りたい方のためのQ&A

1. 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)

Q1. HBOCとはどんな体質ですか？

A1. 乳がん、卵巣がんの発症には、生まれつきの体質(遺伝要因)と、食生活や飲酒、喫煙、妊娠出産などの要因(非遺伝要因)の両方が関係します。一般的な乳がん、卵巣がんでは非遺伝要因が大きく影響しますが、乳房や卵巣にがんを発症しやすい体質を親から子へ受け継ぐ場合があります、これを遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)と呼びます。その原因遺伝子はBRCA1またはBRCA2遺伝子(以下、BRCA1/2)です。

Q2. どんな時に疑うのですか？

A2. HBOCは、以下のような特徴がある場合に疑われます。

- 血縁者(あなた以外)にBRCA1/2の病的変異をもっている方がいる
- あなたが既に乳がんを発症していて、以下のいずれかに当てはまる
 - ◇ 45歳以下の乳がん
 - ◇ 60歳以下のトリプルネガティブ乳がん^{*1}
 - ◇ 2個以上の原発性乳がん
 - ◇ 第3度近親者内^{*2}に乳がんまたは卵巣がんの方が1名以上いる
- 卵巣がん、卵管がん、腹膜がんの方
- 男性乳がんの方

Q3. どうしてHBOCになるのですか？

A3. HBOCの患者さんは、BRCA1/2の中に、生まれつき病的変異をもっています。乳がんの3～5%、卵巣がんの約10%はHBOCと考えられています。海外の報告では、BRCA1/2に病的変異をもつ方が一生の間にがんを発症するリスクは、乳がんが約70%、卵巣がんが20～40%とされており、一般の方の乳がん・卵巣がんの発症率と比べて非常に高くなります。

Q4. どのような検査をするのですか？

A4. 血液を用いて、BRCA1/2に病的変異があるかを調べます。この検査は保険診療で受けられる場合がありますので、担当医にご相談ください。

Q5. どの程度、遺伝するのですか？

A5. 両親のどちらかがHBOCの場合、その病的変異は、性別に関わりなく、50%の確率で子供に受け継がれます。ただし、病的変異が遺伝しても、必ずしも発症するわけではありません。

Q6. 検査を受けるとどのようなことに役立ちますか？

A6. 検査の結果、HBOCであることが判明すると、そこから様々な対策につなげることができます。例えば、乳がんに対する手術方法の選択、病気になる前に乳房や卵巣・卵管を切除して病気を未然に防ぐリスク低減手術の検討、乳房に対してより頻繁に検診を行うなどの対策があります。

一方、検査結果の解釈は困難なことがあります。「臨床的意義不明」な変異など、確定的な結果が得られない可能性は少なからずあり、たとえHBOCの疑いは少ないという結果であっても遺伝要因が関係ないとは断言できません。

*1: 女性ホルモン(エストロゲンとプロゲステロン)により増殖する性質をもたず、かつ、がん細胞の増殖に関わるHER2タンパクあるいはHER2遺伝子を過剰にもっていない乳がん

*2: 血縁関係の程度を表す「近親度」という指標があり、第1度近親者(両親、兄弟姉妹、子供)、第2度近親者(孫、祖母、おじおば、姪甥)、第3度近親者(いとこなど)に区分される。

2. リンチ症候群

Q1. リンチ症候群とはどんな体質ですか？

A1. リンチ症候群では比較的若い年齢で多種類のがん(特に大腸がんや子宮体がん、卵巣がん、胃がんなど)が発生します。

Q2. どんな時に疑うのですか？

A2. リンチ症候群は、以下のような特徴がある場合に疑われます。

- 大腸がん、子宮体がんなど、多種類のがんにかかった人が家系内に多い
- 50歳以下など若い年齢でがんにかかる
- 二度も三度もがんにかかる
- 同時にいくつかのがんにかかる

Q3. どうしてリンチ症候群になるのですか？

A3. リンチ症候群は「ミスマッチ修復遺伝子」と呼ばれる遺伝子(MSH2、MLH1、MSH6、PMS2など)に病的変異がある場合に発症します。私たちの体の細胞では、細胞分裂の過程でDNAが複製される時に間違い(突然変異)がしばしば生じます。これを見つけて修復するのが「ミスマッチ修復遺伝子」です。ミスマッチ修復遺伝子に病的変異があるリンチ症候群の方は、生じた間違いを正しく修復できず、突然変異が蓄積していくため、がんにかかりやすくなると考えられています。

Q4. どの程度、遺伝するのですか？

A4. 両親のどちらかがリンチ症候群の場合、その病的変異は、性別に関わりなく、50%の確率で子供に受け継がれます。ただし、病的変異が遺伝しても、必ずしも発症するわけではありません。

Q5. どのような検査をするのですか？

A5. 患者さん本人がすでにがんを発症している場合、がん組織を用いたマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査³が保険診療で受けられる場合があります。このMSI検査が陽性の場合、リンチ症候群の可能性は20～50%と考えられます。確定診断は、血液を用いた遺伝子の検査で行います。リンチ症候群の遺伝子の検査はすべて自費診療となります。

Q6. 検査を受けるとどのようなことに役立ちますか？

A6. 遺伝子の検査でリンチ症候群と診断された場合、あなたが将来、二度目、三度目のがんにかかるリスクを予測して、早期発見に役立てることができます。また、兄弟や子供が同じ遺伝子変異をもっているかを知り、将来がんにかかるリスクを予測するためにも役立ちます。

³：がん細胞から取り出した遺伝子には、正常の細胞に比べて「マイクロサテライト」と呼ばれるDNAの繰り返し配列が短くなったり長くなったりする変異がみられ、これを「マイクロサテライト不安定性 (MSI)」という。リンチ症候群の患者さんのがん細胞では、MSIが高頻度に発生することが報告されている。

3. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ

Q1. 褐色細胞腫・パラガングリオーマとはどんな体質ですか？

A1. アドレナリンやノルアドレナリンという内分泌ホルモン(合わせてカテコールアミンと呼びます)を作りすぎてしまう腫瘍ができる体質です。副腎に腫瘍ができる場合を褐色細胞腫(患者さんの90%)、副腎以外に腫瘍ができる場合をパラガングリオーマ(患者さんの10%)と呼びますが(発生部位の図も参照)、褐色細胞腫とパラガングリオーマは同じ性質の腫瘍です。ほとんどの患者さん、特に褐色細胞腫は手術で治りますが、10%の人は手術しても数年から十数年後に再発、転移を起し、「悪性」と呼ばれます。日本での年間の患者数は約3000人で、そのほとんどは30～80歳ですが、小児も10%います。

Q2. どんな時に疑うのですか？

A2. おもな症状は高血圧、動悸、頭痛、発汗、胸の不快感などで、それらが発作性に起こり、便秘や糖尿病も多く見られます。このような症状があるときに疑いますが、一方、まったく症状がない場合もあります。

Q3. どうして褐色細胞腫・パラガングリオーマになるのですか？

A3. 腫瘍ができる原因は十分解明されていませんが、原因遺伝子が複数存在しており、患者さんの10～30%に原因遺伝子の病的変異が見つかります。病的変異が見つかった患者さんでは、血縁者に同じ病気の人がいる場合とない場合があります。

Q4. どの程度、遺伝するのですか？

A4. 両親のどちらかにこの病気に特有の病的変異が見つかった場合、その病的変異は、性別に関わりなく、50%の確率で子供に受け継がれます。ただし、病的変異が遺伝しても、必ずしも発症するわけではありません。

Q5. どのような検査をするのですか？

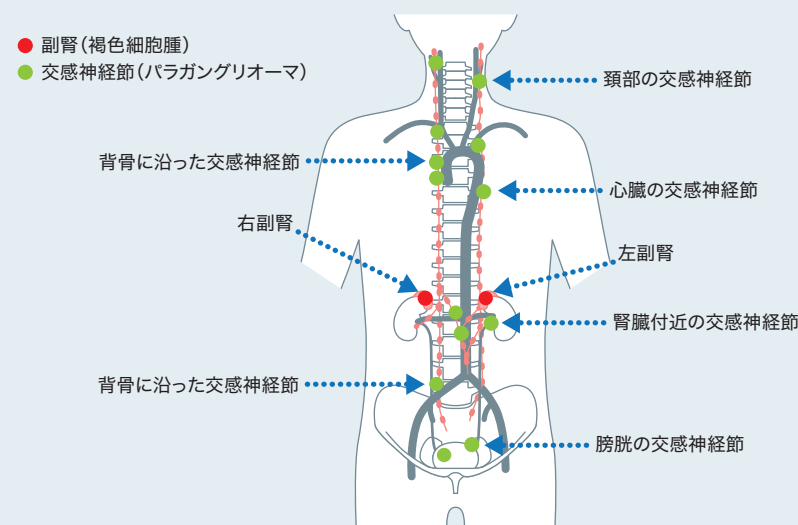
A5. 病気が疑われ診断する際には血液や尿のカテコールアミン濃度を測定し、腫瘍を探す目的でCTやMRI、シンチグラフィーなどの画像検査を行います。一方、全く症状がなく他の病気を疑ってCT検査や超音波検査をした際に、偶然腫瘍が見つかる場合もあります。確定診断は、血液を用いた遺伝子の検査で行います。

Q6. どのような治療をしますか？

A6. 腫瘍が摘出できる場合には手術を行います。手術の前や、手術できない場合にはカテコールアミンの働きを抑える飲み薬が必要です。「悪性」の場合は化学療法、放射線治療などを組み合わせて病気が悪化する速度を抑える治療をします。

Q7. どのような経過が考えられますか？

A7. 診断が遅れると、命に関わる心臓の合併症が生じる可能性があります。そうなる前に手術がうまくできた場合はいったん完治します。しかし、腫瘍が「悪性」か「良性」かを識別する方法がないため、生涯にわたって定期的な検査が必要です。「悪性」の場合、完治させるための治療が未だ確立しておらず、どのような経過をたどるかは患者さんごとに大きく異なります。



褐色細胞腫・パラガングリオーマができる可能性のある部位

【執筆者一覧】

【監修】

加藤 規弘 国立国際医療研究センター
メディカルゲノムセンター (MGC) センター長
臨床ゲノム科 診療科長
研究所 遺伝子診断治療開発研究部長

【執筆者】

荒川 玲子 国立国際医療研究センター／臨床ゲノム科医長・MGC診療コーディネート室長
石橋 祐子 国立国際医療研究センター／乳腺内分泌外科医師
岡崎 敦子 順天堂大学大学院 医学研究科 難治性疾患診断・治療学／難病の診断と治療研究センター
国立国際医療研究センター／臨床ゲノム科・診療登録医
加藤 規弘 国立国際医療研究センター／MGCセンター長・臨床ゲノム科 診療科長・
研究所 遺伝子診断治療開発研究部長
兼重 昌夫 国立国際医療研究センター／小児科医師・臨床ゲノム科兼任
北川 大 国立国際医療研究センター／乳腺内分泌外科診療科長
下村 昭彦 国立国際医療研究センター／乳腺・腫瘍内科医師・臨床ゲノム科兼任
鈴木 優里 国立国際医療研究センター／小児科医師
高島 響子 国立国際医療研究センター／MGCゲノム医療倫理室 上級研究員
高野 梢 国立国際医療研究センター／臨床ゲノム科認定遺伝カウンセラー®
田辺 晶代 国立国際医療研究センター／糖尿病内分泌代謝科医長・臨床ゲノム科兼任
宮本 恵成 国立国際医療研究センター／第二整形外科医長・臨床ゲノム科兼任
横井 千寿 国立国際医療研究センター／内視鏡室医長・臨床ゲノム科兼任

【注意事項】

本書に記載されている内容は、発行時点における最新の情報に基づき、執筆者は最善の努力を払っております。しかし、ゲノム医学の進歩や、診療報酬改定などにより、本書をお使いになる時点においては、内容が正確ではなくなる可能性があります。また、本書に記載されているURL等の情報も予告なく変更される場合もございますので、ご了承ください。

ゲノム医療の受診マニュアル

発行日 初版 2020年9月
編集者 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター/臨床ゲノム科
発行者 国立国際医療研究センター 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1