

2022年11月26日 日本学術会議学術フォーラム

遺伝医学の観点から見た 着床前遺伝学的検査

日本学術会議第二部会員
東京大学大学院医学系研究科教授
神経内科学 戸田達史



遺伝医学とは

- 1 遺伝子疾患の診断や治療を扱う医学の一分野である。遺伝医学 (genetic medicine) は遺伝学 (genetics) を医療 (medicine) に応用することをその名自体が言及している。
- 2 "genetic medicine" (直訳: 遺伝医学) は "medical genetics" (直訳: 医科遺伝学) の新しい用語であり、遺伝子治療、個別化医療、急速に発達している新たな医学分野である予防医学などの領域を包括している。

遺伝子・ゲノムとは？

ゲノム

細胞内に含まれる遺伝子の集合体
生命の設計図

1組の染色体（ヒトでは23本）

3万個の**遺伝子**

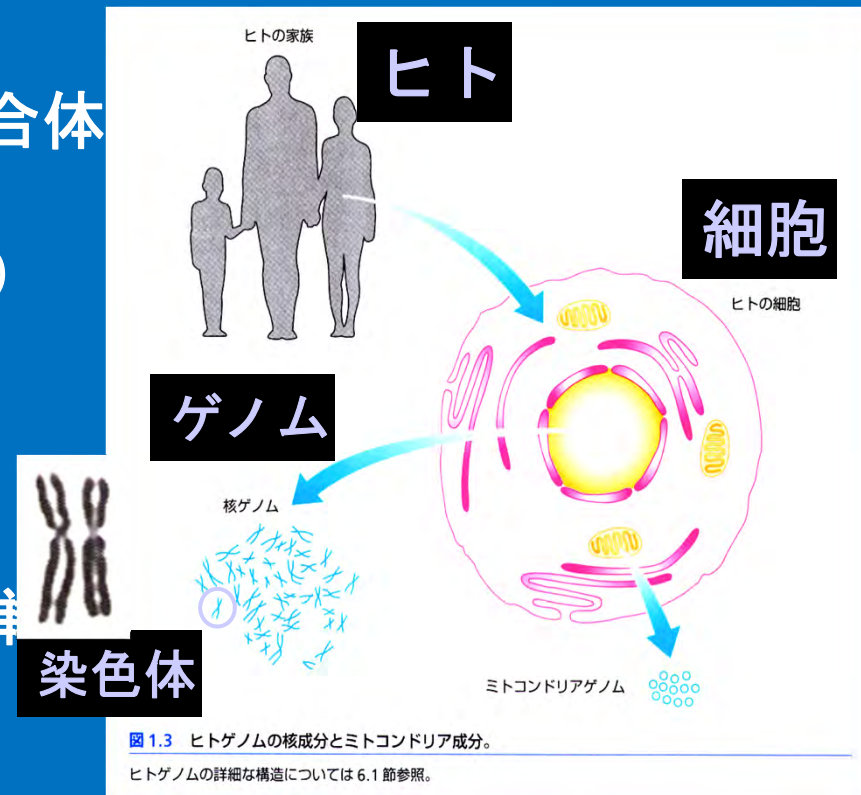
30億塩基対（文字）の**DNA**

遺伝子

1つの蛋白質をつくる1構造単

DNA

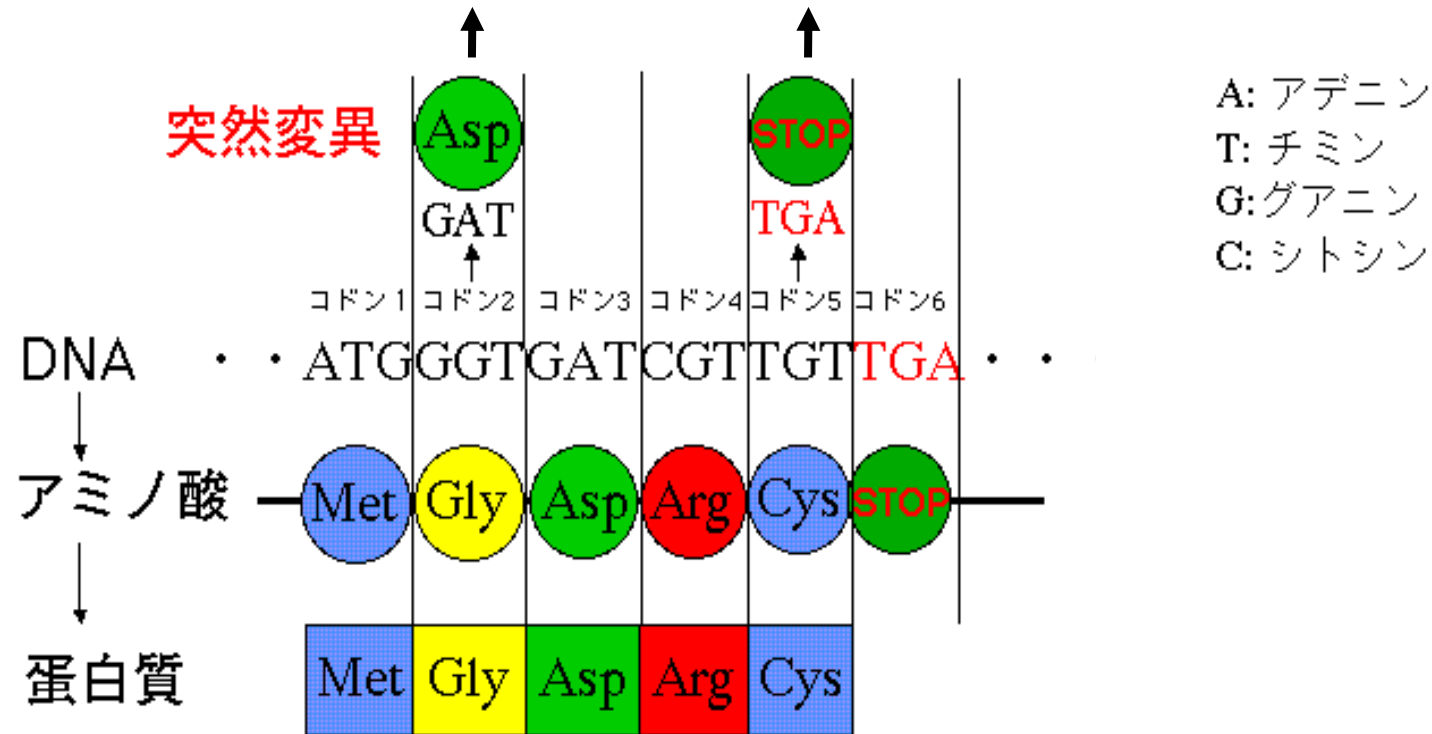
遺伝子の本体



塩基配列の異常

1. アミノ酸置換
(ミスセンス変異)

2. 停止コドン
(ナンセンス変異)



- 3 個のDNA (コドン) が一種類のアミノ酸を決めています。
- DNAからメッセージーRNAが作られ、アミノ酸が合成されます。
- アミノ酸がつながって蛋白質が作られます。
- 体の中で実際に働いているのは蛋白質です。
- DNAは蛋白質を作るための設計図です。

ヒトゲノムプロジェクト

国際チーム 1990~

セラ社 1995~

2000年3月 「ヒトゲノム配列
は人類共通の財産である」 クリ
ントン、ブレア共同声明

2000年6月 ヒトゲノム配列
概要決定

2003年6月 ヒトゲノム配列
解読完了 米英日仏独中 6
カ国共同宣言

ブレア英首相



ベンター
(セラ社)

クリントン
米大統領

コリンズ
(国際チーム)

個人ゲノムプロジェクト

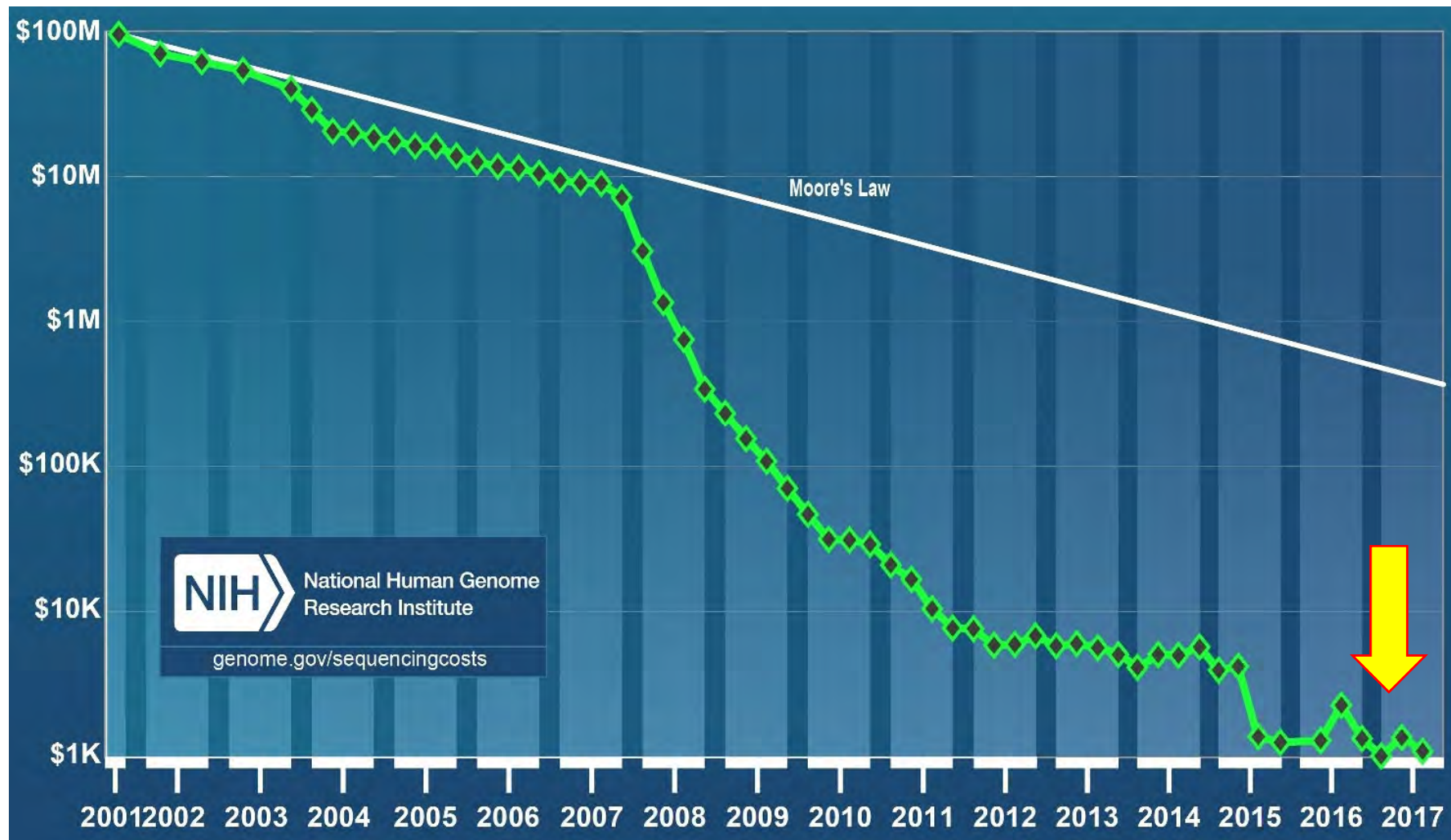
2007年 ワトソン、ベンターの全ゲ
ノム配列決定、公開

~2020年 1000ドルゲノムの時代?



ワトソン

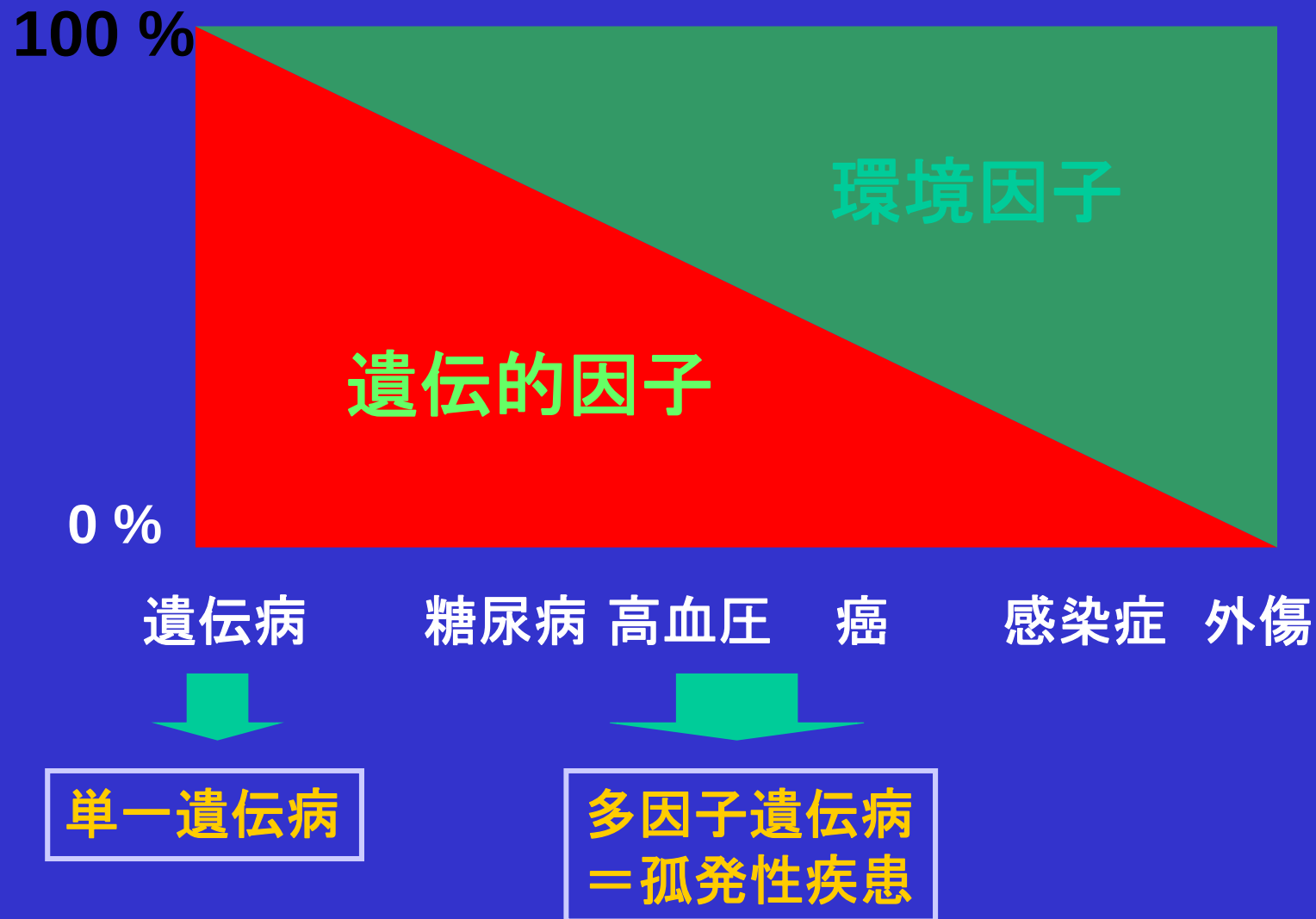
ゲノム配列情報取得コストの劇的な低下



- ヒトゲノム配列の解読コストが、\$1,000/サンプルが達成されています。
- 現在、国内企業の外注でも\$1,000/サンプルが達成可能です。

(<https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>)

病氣と遺伝



神経変性疾患とは？

- ・ アルツハイマー病(多因子遺伝病)、プリオン病→**大脳皮質**
- ・ パーキンソン病、ハンチントン病→**大脳基底核**
- ・ 脊髄小脳変性症→**小脳**
- ・ 筋萎縮性側索硬化症→**上位・下位運動ニューロン**
- ・ 遺伝性ニューロパチー→**末梢神経**
- ・ 筋ジストロフィー →**骨格筋**
- ・ **遺伝学上の歴史的なポジショナルクローニング**

1983年連鎖解析でハンチントン病遺伝子、染色体4番へ **グゼラ**

1987年Duchenne型筋ジストロフィー原因蛋白ジストロフィン**クンケル**

1991年家族性大腸ポリポーシス遺伝子APC **中村**

1993年ハンチントン病遺伝子ハンチンチンCAGリピート病 **グゼラ**

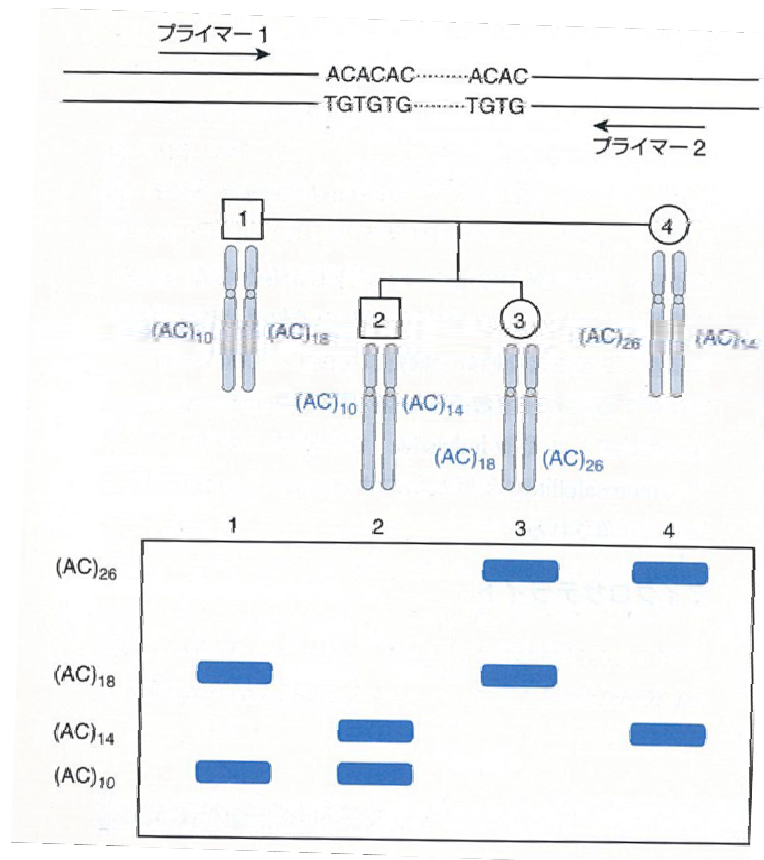
遺伝医療をめぐる背景

1. 日常診療における遺伝子検査の汎用化（多くの病因遺伝子の同定，ゲノム薬理学の定着）
2. 遺伝子検査，およびそれに関連する遺伝カウンセリングの保険収載
（Duchenne/Becker型、福山型筋ジストロフィー、ライソゾーム病、脊髄性筋萎縮症，家族性アミロイドーシス，ハンチントン病，球脊髄性筋萎縮症，など多数）.
3. 稀少な遺伝性疾患における遺伝子診断サービスの継続が困難（人材・費用面）
4. 酵素補充療法（Fabry病，など），臓器移植（家族性アミロイドーシス，副腎白質ジストロフィー，など）など，有効な治療法の実用化
5. 生殖補助技術の進歩，着床前診断の実施
（Duchenne筋ジストロフィー，筋強直性ジストロフィー、、、）.
6. 新型出生前診断、乳癌遺伝子診断（NIPT, HBOC). 癌ゲノムパネル保険収載
7. 遺伝子医療に対する基盤整備
 - 遺伝子診断に関連したガイドラインの整備（日本医学会）
 - 大学病院を中心に遺伝子医療部門の設置
 - 臨床遺伝専門医（2002年～，現在1638名），認定遺伝カウンセラー（2005年～，現在316名）の増加

■検索結果 施設一覧

検索条件： [東京](#) / 検索結果： [23件](#)

-
- ▶ [地方独立行政法人東京都立病院機構](#) [がん・感染症センター都立駒込病院](#) (東京)
 - ▶ [杏林大学医学部付属病院](#) (東京)
 - ▶ [慶應義塾大学病院](#) (東京)
 - ▶ [国立研究開発法人](#) [国立がん研究センター中央病院](#) (東京)
 - ▶ [国立研究開発法人](#) [国立国際医療研究センター](#) [センター病院](#) (東京)
 - ▶ [国立成育医療研究センター](#) [病院](#) (東京)
 - ▶ [国立精神・神経医療研究センター](#) (東京)
 - ▶ [国立病院機構東京医療センター](#) (東京)
 - ▶ [順天堂大学医学部附属順天堂医院](#) (東京)
 - ▶ [昭和大学病院](#) (東京)
 - ▶ [聖路加国際病院](#) (東京)
 - ▶ [東京都立多摩総合医療センター](#) (東京)
 - ▶ [帝京大学医学部附属病院](#) (東京)
 - ▶ [東京医科歯科大学医学部附属病院](#) (東京)
 - ▶ [東京医科大学病院](#) (東京)
 - ▶ [東京慈恵会医科大学附属病院](#) (東京)
 - ▶ [東京女子医科大学病院](#) (東京)
 - ▶ [東京大学](#) [医学部附属病院](#) (東京)
 - ▶ [東京大学医科学研究所附属病院](#) (東京)
 - ▶ [東京都立小児総合医療センター](#) (東京)
 - ▶ [東邦大学医療センター大森病院](#) (東京)
 - ▶ [日本医科大学付属病院](#) (東京)
 - ▶ [日本大学医学部附属板橋病院](#) (東京)



親子鑑定
犯罪捜査のDNA鑑定
卵性診断

ヒトDNAのマイクロサテ
マーカー

ゲノム個別化医療時代の幕開け



Precision Medicine Initiative



遺伝子、環境、ライフスタイルに
関する個人ごとの違いを考慮した
予防や治療法を確立すること

(<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/dai1/siryou04.pdf>)

- 2015年のオバマ大統領の一般教書演説で、“**Precision Medicine Initiative**”という言葉が注目を集めました。
- Precision Medicine Initiativeは、特に**個人のゲノム情報の違いを活用した個別化医療**の提言に重きを置いた点が画期的でした。**ゲノム個別化医療**の時代の幕開け、という解釈もできます。

Precision Medicine精密医療

患者を“特定の疾患にかかりやすい集団(subpopulation)”に分類し、その集団ごとの治療法のみならず疾病予防を確立し提供していく

がんでは

従来 甲状腺癌、乳がんなど 臓器別治療

→Ras変異がんなど 遺伝子変異別治療

＜Precision MedicineとPersonalized Medicineの主な相違点＞

	Precision Medicine	Personalized Medicine
対象単位	患者群(subpopulation)	一個人
対象所得層	中間層・低所得者層	富裕層
予防への考慮	有り	特段無し

FoundationOne CDxにおけるコンパニオン診断機能

遺伝子変異等	がん種	対応する治療薬
EGFR エクソン19欠失変異 及びエクソン21 L858R 変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、 ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
EGFR エクソン20 T790M 変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
BRAF V600E及びV600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ
ERBB2コピー数異常（HER2遺伝子増幅陽性）	乳癌	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
KRAS/NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ（遺伝子組換え）、 パニツムマブ（遺伝子組換え）
高頻度マイクロサテライト不安定性		ニボルマブ（遺伝子組換え）
高頻度マイクロサテライト不安定性		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
腫瘍遺伝子変異量高スコア	固形癌	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）※
NTRK1/2/3融合遺伝子		エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ
FGFR2融合遺伝子	胆道癌	ペミガチニブ

遺伝子診断　—光と影—

1、病気の確定診断、除外診断

出生前診断(羊水、絨毛、NIPT)

着床前診断

発症前診断、保因者診断(ハンチントン病、
家族性乳がん)

2、マイクロサテライト多型を使用

親子鑑定

犯罪捜査のDNA鑑定

卵性診断

3、SNPを使用

体質診断、病気のなりやすさ診断

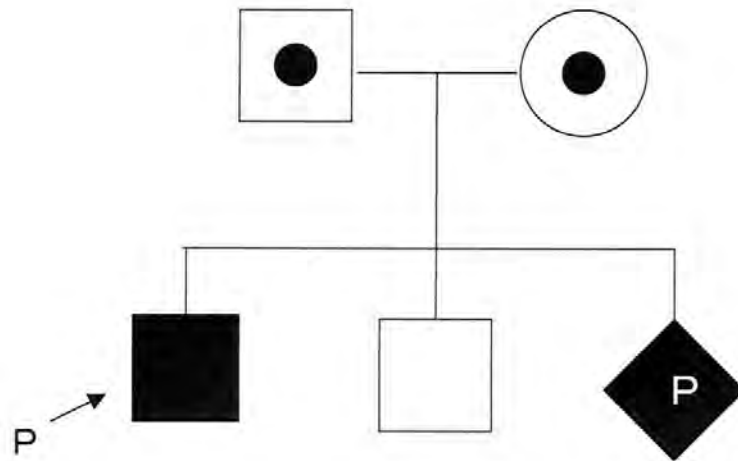
出生前診断

2007.6症例

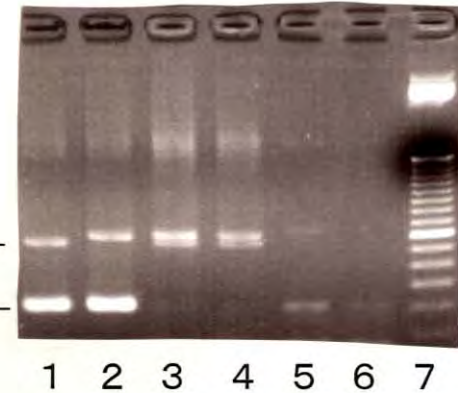
福山型先天性筋ジストロフィー

(insertion homo)

100回以上



変異アレル (insertion) —
正常アレル —



- 1 父
- 2 母
- 3 患児
- 4 胎児
- 5 保因者コントロール
- 6 ネガティブコントロール
- 7 分子量マーカー

遺伝子診断 —光と影—

1、病気の確定診断、除外診断

出生前診断

着床前診断

発症前診断、保因者診断（ハンチントン病、
家族性乳がん）

2、マイクロサテライト多型を使用

親子鑑定

犯罪捜査のDNA鑑定

卵性診断

3、SNPを使用

体質診断、病気のなりやすさ診断

神経筋疾患の遺伝子診断の注意点

Duchenne型筋ジストロフィー→重篤な先天性疾患に準ずる

ハンチントン病など→治療法のない遅発性神経疾患

「医療としての通常の遺伝子診断」臨床的に患者であると疑われても、遺伝子診断しない場合もあり。遺伝子診断は最終診断。多くの健常な親戚にも影響。

フォローできる体制の構築、遺伝子診断は多くの検査をした最後。

「知らないでいる権利」

「発症前診断」強制されたものでない自発的意志、十分な判断力、頻回のカウンセリング→臨床遺伝専門医

着床前診断の基準

これまでは、着床前診断を行う疾患の基準（重篤性の定義）が

「成人に達する以前に日常生活を著しく損なう状態が出現したり、生命の生存が危ぶまれる状況になる疾患」だったが、今回の基準改定で「成人に達する以前に」が削除される見通し？

これまでは実質的にDuchenne型筋ジストロフィーにしか行われていなかった着床前診断が、今後はそれ以外の遺伝性疾患にも行われる可能性が高くなり、医療者の負担、説明責任、当事者の差別、治療開発の妨げ、など様々な問題が予想される。

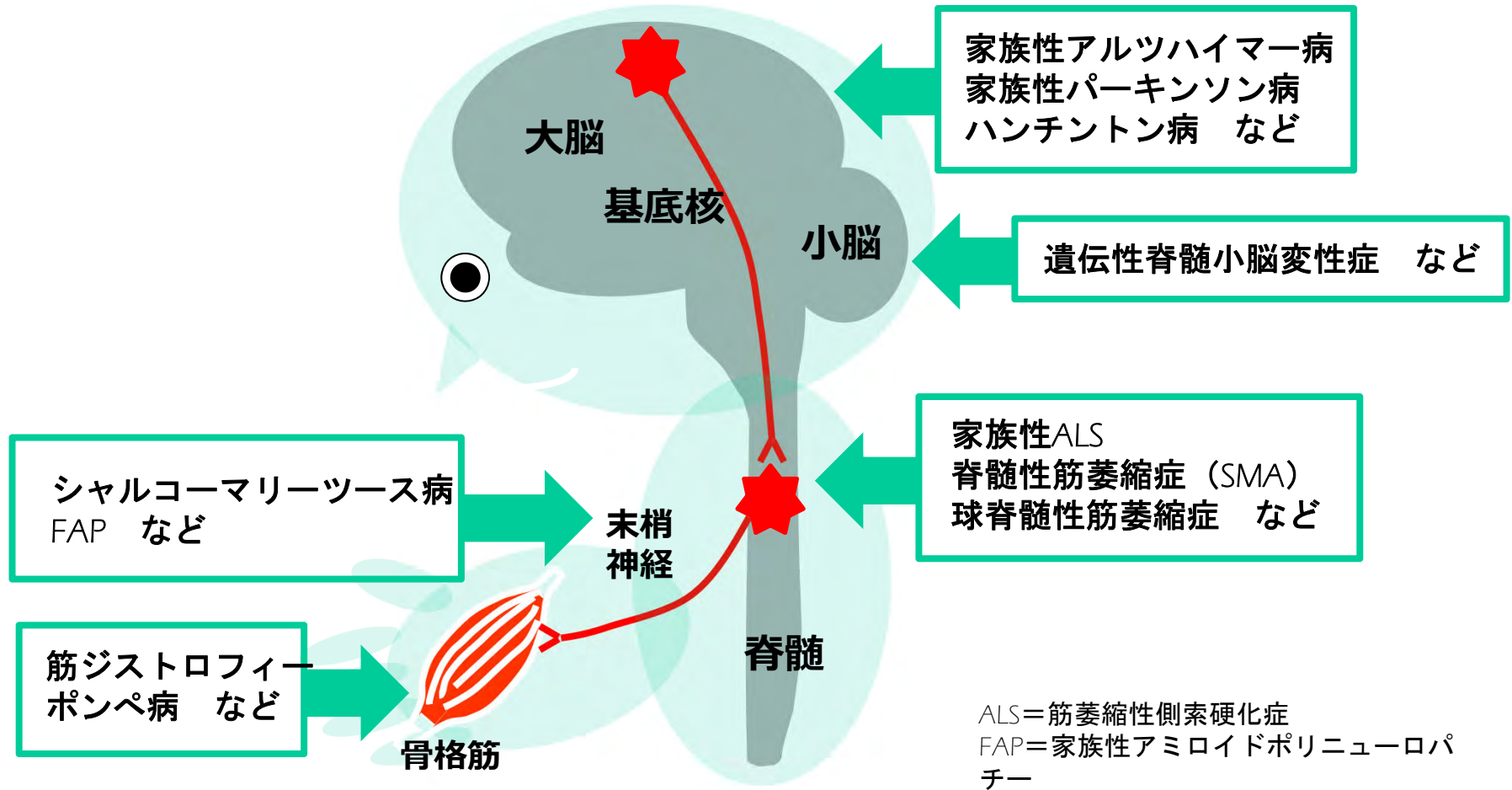
今回の重篤性の当初改定案

日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になる疾患で、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要のある状態

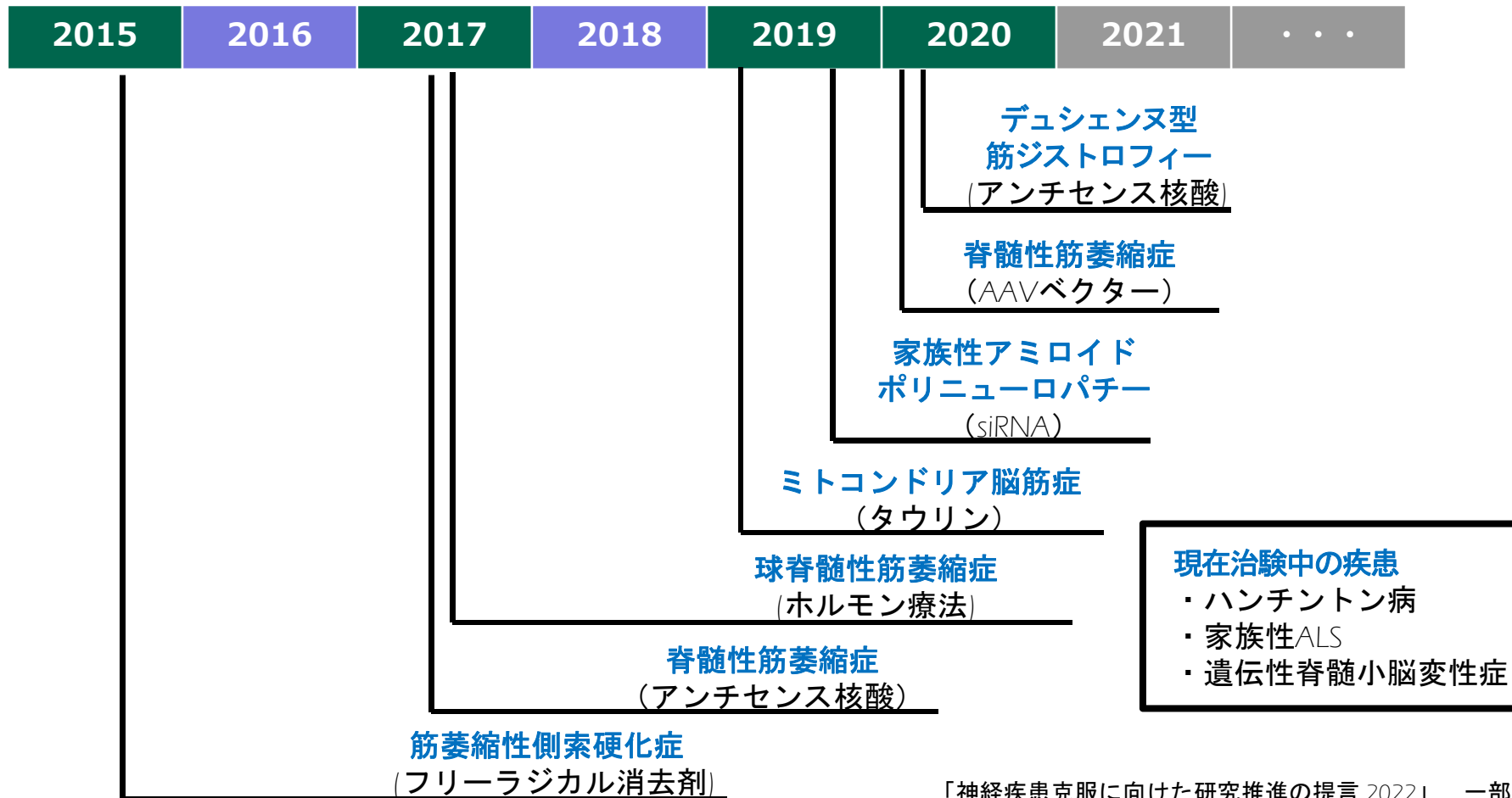
赤字が追加、かつ

「成人に達する以前」は削除

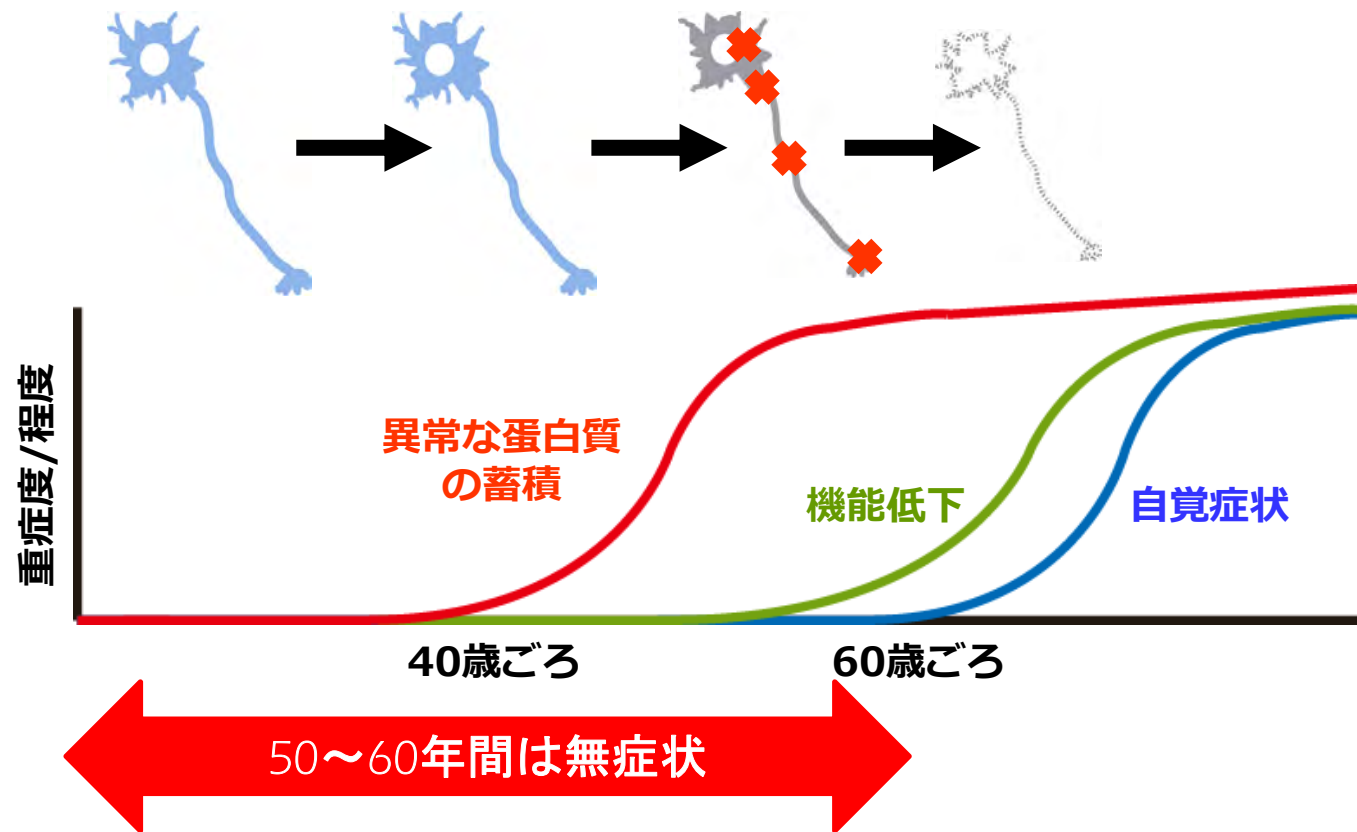
脳神経内科が扱う主な遺伝性疾患



遺伝性脳神経疾患に対する治療法開発

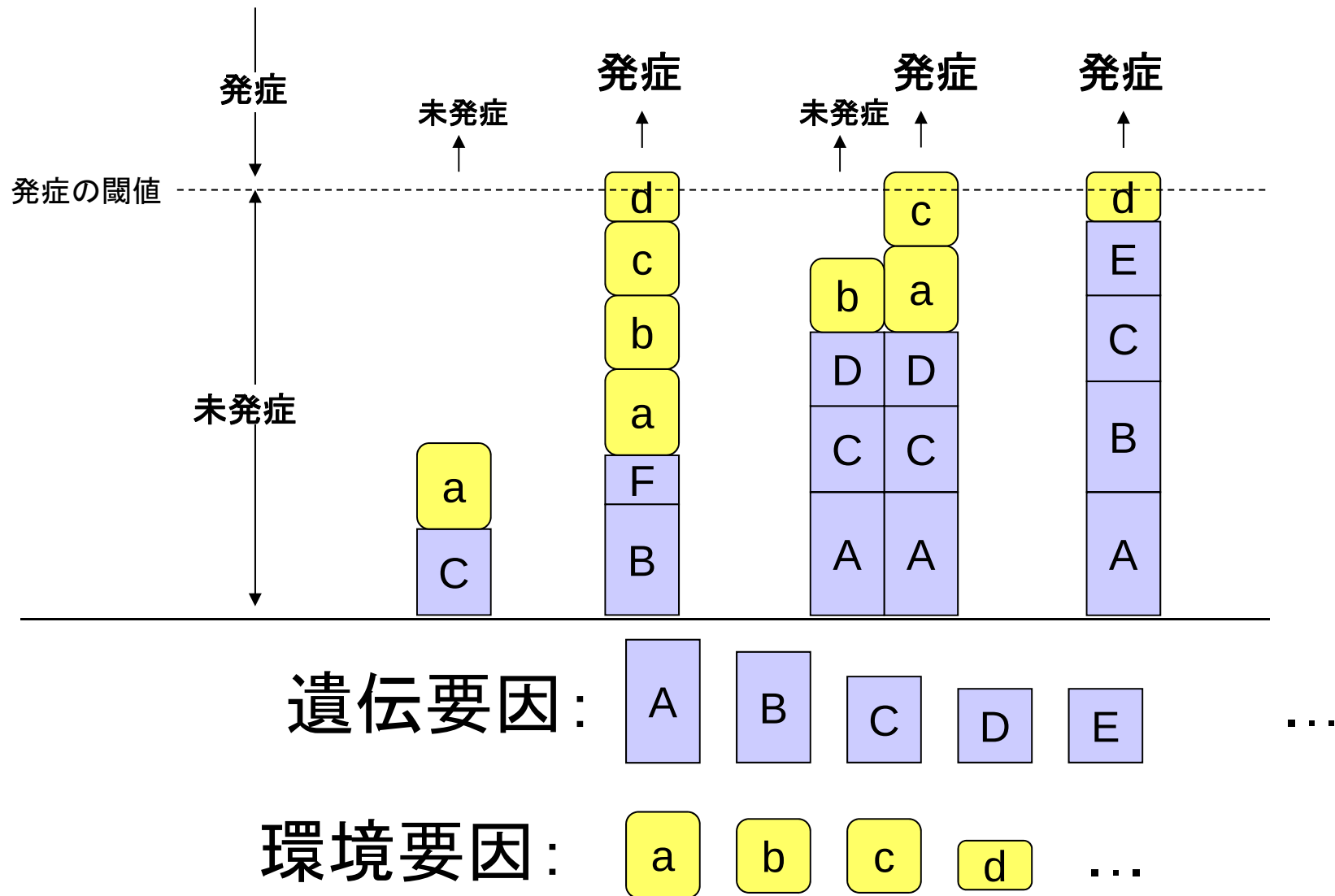


遺伝性脳神経疾患の時間的推移



- ・〈日本神経学会〉遺伝性疾患の多くは遅発性で70歳になってから認知症が発症するような疾患もある。つまり、70歳までは症状のない健康な生活をおくることができ、浸透率によっては発症しない疾患もある。
- ・近年は、核酸医薬をはじめとする様々な根本治療が実用化されつつある。今後生まれてくる子供が成人に達する時には、治療法が確立していることも考えられる。
- ・重篤性の判断基準として、「成人に達する以前に」という言葉を除くと、含まれる疾患が広くなりすぎてしまう。そこで、中間の案として、原則としてという言葉を追加して、「原則成人に達する以前」という文言を残し、その上で、今回話題になっているような網膜芽細胞腫のような疾患は個別審査するということを提案したい。

「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になる疾患で、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要のある状態」



多因子遺伝病＝孤発性疾患

まとめ

- 1 近年の急速な技術の進歩がある（ゲノム解析、生殖補助技術）
- 2 多くの疾患遺伝子が発見された
- 3 疾患には単一遺伝子のものと多因子のものがある
- 4 着床前診断については遅発性神経疾患などの場合も考慮する
- 5 多因子疾患・形質などの診断については現況時期尚早である