

難病領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究

分担研究者 小原 収 かずさ DNA 研究所 副所長

**研究要旨**

かずさ DNA 研究所は、これまでの 10 年以上に亘る難病研究班との共同臨床研究において遺伝子解析を担当してきた。その対象症候群の遺伝学的検査が保険収載されたことを契機に、衛生検査所登録を取得し、希少難病に特化して遺伝学的検査を社会に提供する活動を 2017 年から続けてきた。昨年の医療法改正の施行に伴って、これまで明確化されてきていたとは言い難い DNA シーケンシングによる検体検査の精度管理に関する現実的な対応策を検討するとともに、より広範な希少難病の遺伝学的検査が提供できる体制の構築について検討を進めた。

**A . 研究目的**

DNA の構造解析の技術開発と大量シーケンシングプロジェクトの経験を基にして、これまで臨床研究として厚生労働省難治性疾患克服研究事業下の難病研究班等が実施される遺伝学的検査に 10 年以上に亘り協力してきた。近年、そうした臨床研究で進めてきた遺伝学的検査が保険収載されたことを受けて、今後は臨床研究としてではなく、診療の用に供される情報として遺伝学的検査の結果を報告できるように、平成 29 年に衛生検査所登録を行った。更に平成 30 年の医療法改正の施行をうけ、これまで基準の明確な規定がなかった DNA シーケンサーによる検査の精度管理をどうしていくかが大きな問題として浮上してきた。

こうした問題に対応するため、これまでの DNA シーケンシング技術開発や大量シーケンシングプロジェクトでの経験も踏まえて、我が国の希少難病の遺伝学的検査の現状を調査しながら、より多くの希少難病の遺伝学的検査をより高精度で提供していく体制のモデルを提案する。

**B . 研究方法**

(ア) 希少難病の遺伝学的検査体制の強化

拡大に向けて、衛生検査所に寄せられる希少難病のシーケンシングによる遺伝子検査の依頼を精査し、遺伝学的検査が可能なものは衛生検査所で受け入れるための体制を準備していく。

(イ) 現時点でどう対応するかが明確になっていない外部精度管理の方法を検討するために、現在利用可能な精度管理に使われている複数の標準物質について調査し、その性状と今後の外部精度管理のための活用方法を検討する。

**C . 研究結果**

(ア) 難病班等から、新規の遺伝学的検査項目を増やして欲しいという要望は継続的に検査室に寄せられている。できる限り検査を受けられるように検討することを原則としているが、検体検査の精度と臨床的な意味を考慮して、以下のような条件が満足されることを条件としている。1) 難病班などからの難病指定疾患に優先して対応する、2) 解析対象遺伝子のほとんどの領域が次世代シーケンシングで高精度に解析可能であること、3) 遺伝子構造解析の結果について、遺伝子解析結果が独り歩きしないように、主治医をサポートするためのコメント記載を依頼できる臨床遺伝専門医の協力

(イ) が得られること、の3点である。これらの条件を踏まえて、私達の検査室に問い合わせがあった20症候群の検査を、11月以降新規に受け入れた。また、がんパネル解析で不可避免的に発生する二次的所見の確認目的の検査の検討依頼を受け、実施に向けた問題点の洗い出しと実施に向けた準備を進めた。

(イ) 網羅的パネル遺伝子診断において、検査系の確認のための標準物質が既に複数のメーカーから市販されている疾患領域もある。一方で、残念ながら、希少疾患においては、品質管理を実施している組織などからそれぞれの疾患に合わせた外部精度管理用のDNAを分与されることがしばしば行われているに留まっている。しかし、このアプローチは次世代シーケンサーを使った複数遺伝子の全コード領域エクソンを解析するパネル解析では非現実的であり、欧米でも科学的にもっとも妥当な方法を求めて議論されている段階である。そのための一つの可能性は、ゲノム全域の配列が既に決定されているリファレンスヒトゲノムDNAを標準物質として、DNAシーケンシングによるその施設での解析精度を評価する方法である。これまで、我々はアメリカ国立標準技術研究所(National Institute of Standards and Technology, NIST)から検査標準品として購入した1種類のみヒト標準ゲノム品を用いて内部精度管理を行ってきたが、その種類を2種類に増やし、さらになんげノムパネル解析用の標準ゲノムDNAとともに精度評価のために用いるライブラリーを作成した。これらのライブラリーが準備されたことで、実際の精度管理のための手法の検討を実施していくための準備が整った。

#### D. 考察

(ア) 遺伝子検査項目の拡大は、単に遺伝子解析の技術的な問題だけではなく、検査全体の精度をどうやって高めるかが問題であり、臨床医、臨床遺伝専門医、ゲノム科学者などが円滑に連

携できる体制のモデル構築が非常に重要であることが再確認された。欧米では既に希少難病の遺伝学的検査を提供する施設が多数存在するが、我が国の保険制度の下で機能する日本モデルを構築していくことが重要であると考えられる。

(イ) 近年、遺伝学的検査の質保証のためのベンチマーク方法を検討した論文も多数見られるようになり、そのために配列が既知の標準ヒトゲノムDNAの実測データが活用されている。今後の次世代シーケンシングによる遺伝学的検査の精度管理は、従来の特定位置のバリエーション検出に限定した感度・特異性の定義ではカバーしきれない複雑性をもっており、海外の動きを注視しながら、科学的にも妥当性の高い精度管理モデルを構築していく必要がある。未だに進化を続けているDNAシーケンシング技術のために検査への新技術の導入も早いですが、そうした解析プラットフォームの変化にも影響されないような精度管理システムの提案が必要だと考えられる。

#### E. 研究発表

##### (ア) 論文

- ・ 小原 収、「研究」から「検査」へ：次世代シーケンシングに依る遺伝子検査の課題、遺伝子医学 MOOK 34, 2018年 99 - 105
- ・ 小原 収、自己炎症性疾患の遺伝子検査体制、医学のあゆみ、2018年 267(9):659-664.
- ・ 小原 収、希少難病の遺伝学的検査を活用していただくために：DNAシーケンシングによる遺伝学的検査の現状と今後の可能性、臨床小児医学、2018年 66(1-6):3-16.

##### (イ) 学会等招待講演

- ・ 小原 収、次世代シーケンサー(NGS)による難病等の遺伝学的検査の提供体制について、日本遺伝子学会遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム 2018、2018年12月 東京

- ・ 小原 収、遺伝子検査から診断へ：現在の課題、第2回千葉県リンチ症候群対策協議会、2018年12月 千葉
- ・ 小原 収、遺伝子検査の限界と可能性、第41回日本小児遺伝学会 学術集会、2019年1月
- ・ 小原 収、免疫不全症・自己炎症疾患の遺伝学的検査が直面する課題、第二回日本免疫不全・自己炎症学会 2019年2月 東京

**F . 知的財産権の出願・登録状況**

なし