

民間事業者が提供する非発症保因者診断を目的とした 臨床研究「夫婦遺伝子スクリーニング検査」についての懸念

2017年6月

日本遺伝カウンセリング学会 日本遺伝子診療学会 日本家族性腫瘍学会 日本産科婦人科学会
日本小児遺伝学会 日本人類遺伝学会 日本臨床検査医学会(五十音順)
日本臨床検査標準協議会 日本衛生検査所協会

● 懸念の表明

4月18日時事通信において、国内の衛生検査所登録事業者が、「米国 GenePeeks, Inc 社と業務提携により、国内初となる多項目非発症者保因者診断＝夫婦遺伝子スクリーニング検査を開始」との報道がなされました。そして、本「夫婦遺伝子スクリーニング検査」は、当初は臨床研究として実施され、その後は本遺伝子検査の普及活動を目指すとのことが示されています。(資料1.)

今回報道された「夫婦遺伝子スクリーニング検査」は、以下に示すように重大な倫理的問題を内包していること、さらに科学的・臨床的側面に関しては、ACCE モデル^{*注}の観点からも懸念があると考えられます。

このため、関連団体連名で、以下を強い懸念として表明します。

- 倫理的に問題があり十分な検討が必要であること。
- 検査として提供するには検討が不十分であり、国民に不安を与え、社会的な混乱を招く可能性があり、安易に実施するべきではない。

● 現状認識

我が国の遺伝医療に関わる枠組みとしては、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)が示されています。本ガイドラインは、国内において長く議論されてきた遺伝情報の取り扱いに関する考え方を踏まえたうえで、医療の場における遺伝情報の適正な利用と保護、遺伝カウンセリングの重要性を考慮したうえでの検査の提供体制等について取りまとめられたものです。(資料2.)医療における遺伝子検査・診療を行う際には、本指針を遵守することが必要です。

また、遺伝に関わるゲノム・遺伝子研究を行う際には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(厚労省・文科省・経産省平成13年3月29日(平成29年2月28日一部改正))に従い実施される必要があります。

現在の遺伝子関連検査を取り巻く環境は大きく変貌しつつあり、ゲノム医療の実装に向けた各種の取り組みは、ゲノム解析技術の進歩とゲノム研究の成果を基に、倫理的・法的・社会的諸課題(ELSI)への対応も踏まえたうえで、加速されてきています。なお、技術的に可能な検査・診療であっても、倫理的・社会的な問題が十分に検討されていない検査や診療行為は、国民に過度な不安を与え、社会的な混乱を招く可能性があり、安易に実施されるべきではありません。

● 倫理的側面、科学的側面及び臨床応用上の諸課題

1. 非発症保因者診断は、患者ではない人を対象に実施されるものであり、安易に実施されるべきではない。これをスクリーニングとして実施ないし普及するに当たり、1医療機関が企業主導の下で単独で進めるのはあまりに拙速である。倫理的社会的観点からも関連学会のみならず国民的議論を経たコンセンサス作りが先ずは必要である。
2. 非発症保因者診断の有効性の評価については、以下のような事例が知られているが、これらは地域集団の特性を踏まえて実施されたものであり、米国、欧州、イスラエル等では国状に合わせて「夫婦遺伝子スクリーニング検査」が利用されてきたものである。今回の研究では、そのような背景もなく、必然性が不明である。
 - ・キプロスにおける地中海貧血(サラセミア)のスクリーニング
 - ・ニューヨークにおけるテイサックス病のスクリーニング
3. 「夫婦遺伝子スクリーニング検査」により得られた結果は、次に生まれる児の出産に関わる情報ともなり、得られた情報によっては妊娠継続の可否に関する情報にもなり得る。すなわち保因者診断としての意味に留まることなく、出生前の遺伝学的検査や着床前診断に利用できる情報でもあり、生命の選択や家族関係の破綻に至る可能性がある。また、日本医学会ガイドラインでは、これら遺伝学的検査の実施に際しては、「事前に適切な遺伝カウンセリングを行った後に実施する。」必要があるとされているが、遺伝医療の専門家の有無や具体的な体制の整備についての情報提供がなされていない。
4. 米国の GenePeaks, Inc 社との提携により、今回提供される「夫婦遺伝子スクリーニング検査」では、1,050 種の遺伝性疾患が対象となっているが、以下のような課題がある。
 - 1) *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* は、リンチ症候群の原因遺伝子(常染色体優性遺伝)である。
 - 2) ファンconi貧血の原因遺伝子と書かれているが、実は遺伝性乳がん卵巣がんの原因遺伝子である *BRCA2*(常染色体優性遺伝)である。
 - 3) 同じくファンconi貧血の原因遺伝子である *BRIPI* 遺伝子(*FANCI*)、*ERCC4* 遺伝子(*FANCD1*)も常染色体優性遺伝病として発症する遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子となる可能性がある。
 - 4) 傍神経節細胞腫、褐色細胞腫、Cowden 病等の関連遺伝子である *SDHD* および *SDHA*(常染色体優性遺伝)が含まれている。
 - 5) 消化管ポリポーシスの原因遺伝子である *MUTYH*(常染色体劣性遺伝)のヘテロ保因者は日本人の 2-3%以上であり、ヘテロ接合でも発症リスクが高くなる可能性がある。等々、遺伝性腫瘍関係だけでも常染色体優性遺伝性疾患の原因遺伝子として、日常、遺伝子診断に使われているものが相当数含まれている。これらの遺伝子変異をホモ接合で受け継いだ場合、発達障害や骨奇形、造血器障害、小児腫瘍等を劣性遺伝病として発症する可能性はあるが、遺伝子変異を持っている親は、保因者ではなく未発症変異保有者として医療の対象とな

る場合がある。すなわち劣性遺伝病のスクリーニング検査というよりは、両親を対象とする遺伝カウンセリングと適切な遺伝医療の提供が必要と考えられ、劣性遺伝病の遺伝子スクリーニングだけを第一義的な目的として安易に利用するものではないと考えられる。

5. 臨床研究として実施される際の課題

- ・ 「変異が原因で発症する病気の遺伝子解析技術を検証することを目的」と謳っているながら、1,050種類もの疾患に関して網羅的解析をすることの意義が不明である。
- ・ 「遺伝性」が証明されない場合、こどもの診断名が異なる、生物学的親子関係が否定される等が考慮されていない。
- ・ incidental findings について伝える場合の適切な情報提供のあり方の考慮がない。
- ・ こどもの診療を担当する医師との連携が考慮されていない。
- ・ 余剰検体を目的外使用しない等について考慮されていない。
- ・ 同意の範囲が「包括同意」と同等である。
- ・ 保因者だけの解析による変異の解釈に関して、その根拠をどのように判断するのかが示されていない。

6. 我が国では、前記のような遺伝子スクリーニングに関しては、非常に慎重な姿勢を継続してきたと考える。このことは、遺伝情報の取り扱いに関しては節度ある調和を育んできたとも言える。今回の取り組みは、このような経緯に逆行するような形での臨床研究としての実施であるとともに、消費者直販型遺伝子検査の提供を継続してきた民間事業者が「夫婦遺伝子スクリーニング検査」を我が国に広く導入するための検討を目的としたものであり、商業主義に基づく取り組みと言わざるを得ない。

7. 今回の臨床研究として実施される「夫婦遺伝子スクリーニング検査」は、「すべりやすい坂道」に立っている状態にあり、人の多様性、遺伝情報の多様性を踏まえた開かれた社会に向かいたいことに逆行しているともいえるのではないか。(資料3.)

以上

●参考資料

資料1. 4月18日付 時事通信等

- ・時事通信：<http://www.jiji.com/jc/article?k=000000037.000008653&g=pri>
- ・プレスリリース1：<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000037.000008653.html>
- ・プレスリリース2：<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000038.000008653.html>

本件は、臨床研究として実施され、以下が概要です。

- 非発症保因者診断を目的とした「夫婦遺伝子スクリーニング検査」
- 1,050 遺伝性疾患の同時解析が可能
- 妊娠前に行える検査である
- これから生まれる子どもの劣性遺伝病の発症を事前に知ることができる
- 日本人特有の疾患にも重点を置く
- 医療機関で行える早期スクリーニング検査の事業化を目指す
- 提携会社である米国 GenePeeks, Inc 社は、両親を対象に、劣性遺伝病発症確率を提供するサービスを展開している米国の遺伝子検査会社。CLIA の認定を受けたラボで NGS を用いた検査を実施。
- 研究における流れに、臨床検査技師の指導の下での唾液採取、医師による研究及び結果
- 日本人臨床研究および受託解析として4月18日から開始
 - ・募集人員数は18組で、(1)父母(計2名)、(2)父母+子ども1名(計3名)
 - ・ 第一回目の募集期間は、2017年4月18日～5月18日まで。
- 研究に際しては、三省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い自社の倫理審査委員会の承認を受けている。
- 研究題名『日本人集団における次世代シーケンサーを用いた常染色体劣性遺伝病の解析技術の確立』で、研究協力者の試料(DNA)と情報(分析結果)を3年間自社の研究のために利活用する。

資料2.

(1)日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)

<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>

<以下ガイドライン本文より引用>

3. 遺伝学的検査の留意点

3-2)非発症保因者診断,発症前診断,出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査

非発症保因者診断,発症前診断,出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査は,事前に適切な遺伝カウンセリング[注4]を行った後に実施する。

3-2)-(1) 非発症保因者診断

非発症保因者診断は,通常は当該疾患を発症せず治療の必要のない者に対する検査であり,原則的には,本人の同意が得られない状況での検査は特別な理由がない限り実施すべきではない。

(2)日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」Q&A

Q 患者ではない人を対象に行われる遺伝学的検査にはどのようなものがあるでしょうか？

A 非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断、等を目的とする遺伝学的検査があります。

Q 非発症保因者とは具体的にどのような方でしょうか？

A 非発症保因者は、常染色体劣性遺伝疾患、X連鎖遺伝疾患、あるいは染色体均衡型転座などで、本人がその疾患を発症することはありませんが、病的遺伝子変異、あるいは染色体転座を有しており、その疾患に罹患した子が生まれてくる可能性のある人を意味しています。非発症保因者診断は本人の健康管理に必要であるということはありませんが、次子の再発率を明らかにしたり、次子の出生前診断の可能性を知るために行われることがあります。稀なことではありますが、常染色体劣性遺伝疾患、X連鎖遺伝疾患、あるいは染色体均衡型転座の保因者が、当該疾患を発症することがあります(manifesting carrier)。その場合には、非発症保因者診断として行っていたものが患者を対象とした確定診断や、将来の発症を予知する発症前診断となることがあることについても認識しておく必要があります。

Q 発症前診断とはどのようなものですか？

A 発症前診断は、成人期発症の遺伝性疾患(神経変性疾患、家族性腫瘍など)で、その時点ではまだ発症していない方が将来発症するかどうかを調べる目的で行われるものです。

Q 非発症保因者診断と発症前診断における留意点について教えてください。

A どちらも検査を受ける時点では、患者ではないので、通常の医療の対象とはなりません。また、発症者の遺伝情報が必要となるなど、単に被検者個人の問題にとどまらず家系内の問題として対応する必要があります。したがって、遺伝医療の専門家による遺伝カウンセリングを行い、問題解決の選択肢の一つとして遺伝学的検査を位置づけ、検査を行った場合のメリット、デメリット、検査を行わなかった場合のメリット、デメリット、および検査を行う時期の適切性などを遺伝医療チームで十分考慮してから、実施する必要があります。必要に応じて倫理委員会への審査依頼も考慮します。

資料3.

世界保健機構(WHO)による遺伝医療に関するガイドラインと「優生学」

<http://www.arsvi.com/0w/tm01/19980228.htm>

*注:ACCE モデル

ACCE モデルは、米国疾病管理センター(CDC)が、2003年に、Alytic Validity(分析的妥当性)、Clinical Validity (臨床的妥当性)、Clinical Utility (臨床的有用性)、Ethical, Legal and Social Issues(倫理的・法的・社会的諸問題)の4つの観点から、遺伝学的検査の質を評価するための基準を提示したものです。

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)で示された、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の定義

- 分析的妥当性とは、検査法が確立しており、再現性の高い結果が得られるなど精度管理が適切に行われていることを意味しており、変異があるときの陽性率、変異がないときの陰性率、品質管理プログラムの有無、確認検査の方法などの情報に基づいて評価される。
- 臨床的妥当性とは、検査結果の意味付けが十分になされていることを意味しており、感度(疾患があるときの陽性率)、特異度(疾患がないときの陰性率)、疾患の罹患率、陽性的中率、陰性的中率、遺伝型と表現型の関係などの情報に基づいて評価される。
- 臨床的有用性とは、検査の対象となっている疾患の診断がつけられることにより、今後の見通しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど臨床上のメリットがあることを意味しており、検査結果が被検者に与える影響や効果的な対応方法の有無などの情報に基づいて評価される。

●CDC Public Health Genomics ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests

<https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/>

●ACCEによるモデルクエスションリスト: 遺伝子検査の包括的なレビューのために

(The ACCE Model's List of Targeted Questions Aimed at a Comprehensive Review of Genetic Testing) ver. 1.0 5 March 2007 日本語訳: 白岩 健, 津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系 研究科医薬政策学 <http://pgsi.umin.jp/list.pdf>