

1 ゲノム医療・遺伝子診療とは？

A 遺伝情報の医療への活用は以前から行われてきた

ゲノム医療・遺伝子診療ということばが注目され始めたのはごく最近のことで、遺伝情報を診療に役立てることは古くから多くの診療科で行われてきました。例えば、家族性高コレステロール血症疑いの症例を診た場合は、ご本人だけでなく血縁の方のLDLコレステロール値も気になり、未検の場合は脂質関連検査を勧めます。また、クローン病、くも膜下出血などのごく一般的な疾患においても、罹患や発症のリスクに家族歴が関係していることがよく知られています。

遺伝要因の関与が明らかでも、メンデル遺伝とはならない多因子性の先天性疾患、例えば口唇口蓋裂などの場合、第1子が罹患している場合、第2子も発症する確率がどれくらいかといった質問は医療従事者であれば受ける可能性があります。この場合、第2子が罹患する確率を経験的再発率に基づいて推測すると約4%となり、通常的新生児中の頻度の0.1~0.2%と比べるとかなり高くなりますが、質問者が想定していた数字よりも低いかもしれません。

がんの場合も以前から家族歴は重要と考えられてきました。近年の疾患関連遺伝子研究の進歩の結果、いわゆる「がん家系」ということばの科学的な裏づけが可能となりつつあり、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群（HBOC）やリンチ症候群などのような単一遺伝子疾患の場合は遺伝学的検査を実施してご本人だけでなく血縁の方のがん診療・がん検診に役立てられる時代になってきています。個別化医療に加えて、個別化検診・健診の時代の到来です。

しかし、単一遺伝子疾患であっても原因遺伝子がすべて同定されているわけではなく、また多因子疾患の場合は遺伝要因の一部が明らかになっているにすぎません。したがって乳がん、卵巣がんの家族歴が濃厚な家系において発端者の遺伝学的検査を行いHBOCの代表的な原因遺伝子である*BRCA1/2*の解析結果が陰性であっても遺伝性を完全には否定できないのです。

B ゲノム医療・遺伝子診療とは

個体のゲノム情報を調べて、その結果をもとに、より効率的・効果的に、①疾患の診断、②治療、③予防を行うことがゲノム医療あるいは遺伝子診療と呼ばれます。本書の他項（3章 ①）で詳しく述べるように疾患の診断のために利用される遺伝子関連検査は、①外来病原体の検出・解析を行う病原体核酸検査、②がん細胞などに特有の後天的な遺伝子変異や発現異常を調べる体細胞遺伝子検査（検査結果は次世代には影響しない）、③遺伝学的検査（次世代に影響する生殖細胞系列遺伝子検査）に分けられます。病原体核酸検査を用いる場合も広義にはゲノム医療に含まれますが、本書はヒトのゲノム情報を扱う場合を対象とします。

ゲノム (genome) は遺伝子 (gene) と染色体 (chromosome) を合わせた造語ですが、生物が持っている遺伝情報の全体を意味します。この遺伝情報が記録されている物質がDNAです。全DNAの中で実際に蛋白質をコードする部分を狭義の遺伝子と考えると約2万数千個のヒト遺伝子が占める領域はゲノム全体の2%にもなりません。しかしそれ以外の遺伝子とは呼べない部分も遺伝子発現の調節などの機能を持つことがわかりつつあり、包括的なゲノムという言葉を使うのが適切と思われます。

C Genetics は heredity と variation の両者を扱う学問である

20世紀初頭に登場した genetics (遺伝学) ということばは元来 heredity (遺伝継承) と variation (個体の多様性) の両方を扱う学問なのですが、遺伝学と訳されたために、variation が抜けおちた状況になっていました。欧米に比して日本では「遺伝」が暗いイメージを持つ傾向にあることと無関係ではないと思います。そこで日本人類遺伝学会で2009年に遺伝学用語の改訂が行われ、その折に遺伝学 (遺伝と多様性の科学) と定義されました。多様性の科学が加わったことで、疾患感受性や薬物に対する反応の個体差なども genetics の対象であることが明確となり、遺伝医学が遺伝性疾患だけでなく、すべてのヒトに関係する領域であり、すべての医療従事者が身近に考えるべき学問であることの理解につながる事が期待されます。

D ゲノム医療が有用となる状況は？

上記のように遺伝子関連検査は3つに分類されますが、外来遺伝子を解析する

病原体核酸検査は結核症の迅速診断、ウイルス肝炎の診療などにおいて広く活用され、多くの項目が保険診療で実施可能となっています（3章 3）。2番目の体細胞遺伝子検査は造血器腫瘍の診断、治療効果判定に必須であり、各種固形がんの分子標的治療の適応決定においていわゆるコンパニオン診断として広く活用されています。多くの固形がんは後天的に起きた体細胞変異がいくつか積み重なった結果、発症するので、遺伝子の病気と言えます。しかしこのような体細胞変異は次世代に伝わることはありません。これに対して固形がんの5~10%をしめる遺伝性腫瘍の場合は生まれながらにして発がんの原因となる変化がすべての細胞に存在します。このような変化は次世代に伝わります。この両者の区別を明確にしておく必要があります。

一方、3番目の遺伝学的検査（次世代に伝えられる遺伝情報を扱う検査）は種々の目的で行われます。いわゆる希少疾患は6000種類以上存在し、その約80%が単一遺伝子疾患と推定され、約半数で原因遺伝子が報告されています。典型的な臨床所見がそろった場合に初めて診断されていた時代には希少とみなされていても、実は非典型例や軽症例が見逃されていて、遺伝子診断により初めて診断が可能になる場合も少なくないことに留意すべきです。一例をあげれば、ファブリー病のように治療法がある疾患、マルファン症候群のように初期対応が重要な疾患等の場合には可能性を疑って遺伝子レベルで確定することは重要と思われれます。また固形がんの5~10%を占める単一遺伝子疾患としてのがん（乳がん、卵巣がん、大腸がんなど）においては患者本人だけでなく現時点では未発症の血縁者のケアにもつなげることができます。これらの場合は通常の臨床検査で扱う情報とは異なる遺伝情報を扱うので、十分な遺伝カウンセリング体制下で実施することが肝要です（1章 2、1章 3、3章 7）。

一方、腫瘍組織で見られる後天的な体細胞変異の解析が分子標的治療に際してのファーマコゲノミクスとして盛んに活用されているのに対して、個人の薬物代謝能を遺伝学的検査として評価して副作用回避に役立つアプローチは当初の予想ほどは普及していないのが現状ですが、今後の展開に期待したいと思います（5章 1 2）。また、多因子疾患の疾患感受性を遺伝学的検査として評価するアプローチは未だ研究段階ですが（3章 14）、十分なエビデンスを基に、生活習慣病のリスク評価を遺伝子レベルで行い、疾患の予防や先制医療に役立てられる日が近い将来やってくると予想されます。

<野村文夫>

2 遺伝情報を扱う検査（遺伝学的検査）と通常の臨床検査との違いは何ですか？

ヒトの遺伝子を調べる検査は次世代に伝わる遺伝情報を扱う検査（遺伝学的検査）とがん細胞などの特定の細胞に後天的な要因によりに生じた変化をみる体細胞遺伝子検査に分けられます。後者で扱う体細胞変異は原則次世代には伝わらないので通常の臨床検査と同様に考えてよいのですが、前者の遺伝学的検査は遺伝情報の持つ多くの特性に十分配慮する必要があります。日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(<http://jams.med.or.jp/guideline/index.html>)において遺伝情報の不変性、予見性、血縁者間での共有性などが指摘されています。ここでは遺伝学的検査が通常の臨床検査とどのように異なるのかを詳しく見てみたいと思います（表1）。

1. 生涯変化しない（不変性）

通常の臨床検査項目においてもその検査値は遺伝情報の影響を受けます。例えば、すい臓がんの代表的な腫瘍マーカーであるCA19-9は日本人の約10%ではLewis 酵素活性を欠如するため測定レベルが異常低値となり、検査としては使えず、その場合は影響を受けないDU-PAN-2で代用すべきことはよく知られています。また家族性高コレステロール血症の方でもそのLDL-コレステロールレベルは遺伝要因の影響を大きく受けますが、生活習慣など本人の努力や薬剤の投与などによりその検査値を変化させることができるのに対し、遺伝学的検査結果は本人の意思では変えようがないものです。

表1●遺伝学的検査で扱う情報の特殊性

1. 不変性: 生涯変化しない
2. 予見性: 将来の発症を予測できる。
3. 共有性: 家系内で同じ情報を共有（検査結果が他に及び）
4. 容易性: 採血しなくても（医療行為なしで）検体の採取が可能
5. 機密性: 検査結果の漏えいによる影響が大きい
6. 先進性: 新知見が得られるスピードが速い

2. 将来の発症の可能性をある程度予測できる（予見性）

例えば遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の代表的な原因遺伝子 *BRCA1* の病的バリエーションを持つ女性の場合、70歳までに乳がんを発症する確率は約60%、卵巣がんを発症する確率は約40%とされています。このように浸透率が100%ではないことに留意すべきです。メンデル遺伝に従う単一遺伝子病の場合は遺伝学的検査により発症リスクを予測することが可能です。しかし発症前診断の実施に際しては、当該疾患に現時点で有効な治療法・予防法があるかどうかが重要であり、十分な遺伝カウンセリングが必要となります。

一方、生活習慣などの環境要因と多数の遺伝要因が合わさって発症する疾患の場合（2型糖尿病をはじめとする生活習慣病、アレルギー性疾患、多くの固形がんなど）は環境要因の関与の方が大きい疾患も多く、また遺伝要因も一部しか明らかになっていないので、その利用には慎重であるべきです。

3. 検査結果が血縁者に影響する（共有性）

家系内の誰か1人が遺伝学的検査を受けて陽性結果の場合、遺伝情報を共有するすべての方、特に同胞、親子に影響が及びます。病気と遺伝の関係を明らかにすることを望まない方にまで話が及んでしまうことになります。日本医学会のガイドラインでは遺伝学的検査を確定診断目的で行う場合と発症前診断として実施する場合を分けて論じています。発症前診断の実施に際しては十分な遺伝カウンセリングが必要となることは言うまでもありませんが、確定診断のために遺伝学的検査を行う場合であっても、その実施に際しては遺伝情報の共有性、すなわち家系内の誰か1人が確定診断されることが別の方の発症前診断につながるようになること、について十分考慮することが大切です。

4. 医療行為なしに（血液検体を用いなくても）検査が可能（容易性）

血液検体を用いる臨床検査項目の中でも、例えばコルチゾールなどでは唾液検体で検査値を推定できる場合がありますが、大部分の項目では正確な定量のためには血液検体が必要です。これに対して、遺伝学的検査は有核細胞があれば実施可能なので、唾液、毛根、咽頭スワブなどで十分実施が可能です。このことが消費者直結型（direct-to-consumer: DTC）遺伝学的検査が医療機関を介さずに安易に実施されることにつながります。

5. 検査結果の漏えいによる影響が大きい（機密性）

検査結果の取り扱いに細心の注意が必要なのは遺伝情報に限ったことではなく、全ての臨床検査情報に求められることです。しかし、遺伝情報には現在罹患