

I. 網羅的遺伝子診断の臨床応用

慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 教授

小崎 健次郎

稀少疾患には多くの種類が存在するが、疾患毎の患者数は少ない。各疾患について診療経験のある医師数は限られ、臨床診断が困難である。大学病院を含む複数の施設での診察や検査後にも「診断不明Undiagnosed diseases」として経過を観察されている患者が多数存在する。稀少疾患のうち相当数が、単一遺伝子の変異により発症すると推定される。本年、難病法が成立したことにより、多くの稀少疾患が医療費助成の対象となったが、多くは単一遺伝子病である。診断確定により、疾患に特有な治療法の実施・症状の軽減や早期診断による合併症の回避が期待できる。また家族内の再罹患率の算出により正確な遺伝カウンセリングの提供が可能となる。これまで「診断不明」とされてきた患者に対して、網羅的な遺伝子診断を行って適切な診断をつけるための枠組みへのニーズが高まっている。診断不明の患者に対して、網羅的遺伝子診断を行い、鑑別疾患の絞り込みや確定診断を行う試みが国際的に広がっている。例えば米国ではUndiagnosed Disease Program (UDP)、カナダではFinding of Rare Disease Genes (FORGE)が、英国ではSyndrome without a name (SWAN)が成果を上げている。「診断不明」患者が実際には単一遺伝子の変異によって発症している場合、発症機転を2つのカテゴリーに分けられる。すなわち1) これまでヒト疾患と関係づけられたことのない遺伝子に変異を有している場合、2) 既知疾患原因遺伝子に変異を有している場合に分けられる。2) はさらに二分され、2A) 既知疾患原因遺伝子に変異を有しているが、極端に頻度の低い疾患であって、表現型の組み合わせが特殊であり、臨床診断が困難である場合、2B) 既知疾患原因遺伝子に変異を有しているが、特殊な変異であるために、表現型が非典型的で、臨床診断が困難である場合に分けられる。近年、次世代シーケンサー技術が開発され、数百から2万5千の遺伝子を網羅的に解析することが可能となり、これらのカテゴリーの診断不明の患者について診断の糸口を与えると期待されている。筆者らは、Undiagnosed Disease Programの概念を我が国の医療現場に実装する試みを進めている。全遺伝子を対象とする全エクソーム解析のコストは患者1名あたり十数万円~数十万円と高額で、医療経済学的に時期尚早と判断される。昨年より既知ヒト疾患原因遺伝子約5千のタンパク翻訳領域を対象とするメディカルエクソーム (medical exome) 解析が実用化した。上に述べた診断不明例のカテゴリーのうち、2A) と2B) をカバーすることが可能である。診断不明例のスクリーニングにはメディカルエクソーム解析は適切な手法であるといえる。2) に含まれない複数の患者が互いに類似する表現型を呈していれば全エクソーム解析をおこない、同一の遺伝子に変異を有していれば、新たな疾患原因遺伝子を同定することが可能である。いずれの解析アプローチにおいても、可能な限り多くの情報源を用いて、患者のもつ変異の意味づけを行うことが肝要である。今後の課題は、慶応医学コミュニティで「診断不明」患者の表現型・遺伝子型を集積・共有し、臨床診断や新規疾患概念の確立に生かすことである。

II. 遺伝性不整脈疾患の診療の現状と遺伝子解析の役割

慶應義塾大学医学部 循環器内科学教室 特任講師

相澤 義泰

循環器疾患においても遺伝性疾患が多数存在するが、単一遺伝子疾患における遺伝子変異の解析研究によりその病態解明は急速に進歩した。なかでも若年性の突然死の原因となる遺伝性不整脈疾患の研究は社会的にも重要な研究課題である。

古典的な代表疾患としては先天性QT延長症候群（LQT）があるが、1990年代には常染色体優性遺伝形式のRomano-Ward型のLQT家系に対する連鎖解析によって原因遺伝子が次々と明らかとなり、現在までにその遺伝型は13型までが報告されている。疾患の病態は心筋細胞の再分極に関与するK電流やNa電流などに関わるイオンチャネルの機能異常が主である。臨床的には先天性LQTの60~70%の例で遺伝子変異が同定され、LQT1, 2, 3型が特に重要でこの3型で90%を占める。それぞれの遺伝子型に応じて生活指導、薬物治療を行うが、ハイリスク症例に対する非薬物治療の適応が異なるため遺伝子診断は診療に必須のものとなっている。さらにこれまでの遺伝型-表現型研究の結果：不整脈イベント数はLQT1, LQT2 > LQT3の順に多いが、致死的事件はLQT1に少なく、しばしばLQT3のイベントは致死的事件となる。LQT2では女性 > 男性、LQT3では男性 > 女性でリスクが高くなる。変異の個所においてはLQT1では膜貫通領域の変異がC末端の変異よりもリスクが高く、LQT2ではpore領域の変異が他の部位よりもリスクが高いことなどが知られている。また薬剤性など後天性QT延長症候群にもしばしば遭遇するが25%程度で遺伝子変異が検出される。

一方、1992年に報告されたブルガダ症候群は30~50歳代の男性に多くみられ、本邦を含むアジアに多く、安静時や夜間睡眠中の心室細動から突然死を来す疾患で古くはぼっくり病とされた患者の一部が本症によるものであるとされている。ブルガダ症候群においても多数の原因遺伝子が報告されているが、孤発例が多く実際の患者において遺伝子変異が同定される例は20%と少ない。最も主要な遺伝子は心臓Naチャンネル遺伝子（*SCN5A*）であるが、心停止例における*SCN5A* 変異の存在は早期の心イベント再発に関連することが知られている。心室細動発作の既往がある有症候性の患者においては植込み型除細動器（ICD）植込みが必須の治療法であるが、それ以外の多くの無症候性の患者に対するリスク評価の細分化が重要な課題である。

他にもカテコラミン誘発性多型性心室頻拍における心臓リアノジン受容体遺伝子（*RyR2*）異常の存在は診断に重要であり、また進行性心臓伝導障害におけるラミンA/C遺伝子（*LMNA*）は将来の心室性不整脈の発症のリスク評価にとっても重要であることが明らかとなっている。

これらの遺伝性不整脈疾患の診療において遺伝子解析は必須のものとなっているが、当科では科内で経験した遺伝性不整脈疾患の患者の遺伝子解析を2011年までは候補遺伝子のダイレクトシーケンスにより行っていた。2013年から臨床遺伝学センターの協力を得て次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析に移行し、当初は約200遺伝子を解析対象としていたが、2014年からは4,800遺伝子を解析対象としている。循環器内科外来に遺伝性不整脈の専門外来を開設し、臨床遺伝学センターの臨床遺伝専門医、臨床遺伝カウンセラーと連携のもとに診療を行っている。

Ⅲ. 着床前遺伝子診断の現状

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室 助教
佐藤 卓

着床前遺伝子診断 (preimplantation genetic diagnosis: PGD) は、体外受精の過程で発生した胚の細胞の一部を生検し、うち非罹患と診断された胚を用いて妊娠・出産を目指す技術である。これは生殖補助医療 (体外受精) および遺伝子工学技術のそれぞれの発展と融合がもたらしたものである。重篤な遺伝病患者を家系内にもち、次世代へ疾患が伝播するリスクをもつカップルに対して実施され、従来の出生前診断によってもたらされる罹患児の中絶を回避する選択肢となる。近年では、転座等の染色体構造異常をもつクライアントの流産の予防を目的とするPGDが行われると共に、体外受精の成績向上を目的として、主として染色体異数性を検出する着床前染色体スクリーニング (PGS) も、欧米では広く行われている。欧州生殖医学会のPGDコンソーシアムのデータコレクションによれば、1997年から2009年までに既に33,000件を超える採卵周期数が報告されている。一方、わが国におけるPGDは、固有の生命倫理観に基づく実施上の多くの制約や、高度な技術を要する医療サービスであること等を背景に、実施施設は極めて限定的である。特にメンデル病を対象とするPGDは、国内のほぼ全ての事例を慶應義塾大学病院で担う現状がある。2004年のわれわれの研究グループ (代表 末岡 浩) による実施以来、社会へ認知・浸透し、慶應義塾大学病院・臨床遺伝学センター外来を来訪するクライアントは増加の一途にある。またクライアントの家系内の疾患も多様化している。社会のニーズに応え、さらに多くの施設での実施を促進するために、簡便かつ高精度な診断システムの構築が望まれる。

PGDの技術開発とは、換言すれば単一細胞解析の挑戦である。メンデル病を対象とするPGDでは、従来から2段階のPCR法を基本技術としていた。対立アレルの一方のみが増幅されない allele drop out (ADO) は、この稀少DNAの増幅に特有の現象であり、PGD実施上の誤診断の最大の原因となる。これは変異アレル特異的PCRによる直接診断のみでは、検査の安全域と引き替えに移植可能胚数が減少し、PGDアウトカムに影響することを意味する。ADO克服のため、変異の直接診断に加え、変異遺伝子近傍の複数の遺伝子多型の情報に基づく間接診断 (連鎖解析) を併用することで、胚の遺伝的状态をより正確に把握することが可能となるが、その際の multiplex PCRの条件設定は難解となる。マイクロアレイ法の登場は、近年のゲノム研究・遺伝子工学の発展の中で最も革新的な事象の1つであったが、染色体コピー数解析を目的とするPGDへの応用には、テンプレートDNAの稀少性が問題であった。これらの諸問題を克服する技術として、全ゲノム増幅法 (whole genome amplification: WGA) の導入を検討してきた。PGDの目的・使用する解析プラットフォームに応じて、異なる原理をもつWGAを適切に選択することが鍵となり、現在までに実用性のあるレベルで臨床応用に至っている。

次世代シーケンサー技術の登場とその更なる高速化により、1細胞の塩基配列情報を解読しようとする潮流がある。体細胞変異解析に基づくがんの進化の同定や、あるいはヒト配偶子のゲノム解析に基づく減数分裂時の相同組み替えの挙動について、また微生物研究の分野においても有用性が示されている。解析に先立つWGAはPGDと共有するものであり、理想のWGAの追

求は、PGD分野にとどまらないゲノム医学の発展に大きな役割を果たすと考えられ、さらに新しい増幅法の開発・応用も期待される。

IV. 多因子疾患の遺伝子探索の現状とその臨床応用の可能性

慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 専任講師

吉村 公雄

多因子疾患とは、その発症に複数の遺伝因子と複数の環境因子が関連しているような疾患であり、がん（遺伝性のがんを除く通常のがん）、高血圧、糖尿病、喘息、認知症などありふれた疾患（common disease）やいわゆる生活習慣病のほとんどがこれにあたりと考えられる。反意語である単一遺伝性疾患とは、実質的に1つの遺伝子を発症の原因とみなすことができるような病気のことであり、メンデルの法則に従う。近年多くの単一遺伝性疾患の責任遺伝子が同定されており、人類遺伝学の次の研究目標として多因子疾患の関連遺伝子の同定が注目され、ゲノム解析技術の進歩とともに、10年ほど前から研究が急速に進んできている。

多因子疾患の関連遺伝子はそれぞれ単独では疾患に与える影響が弱いため、その同定には多くの症例と対照を必要とする。さらに、多くの遺伝子を探索対象とするため、あるいは、全ゲノムにわたり網羅的に遺伝子を探索するため、統計学的に多重比較の問題が生じ、一層多くの症例と対照が必要となる。このため、単施設での研究は限界があり、研究は巨大化し、全ゲノム関連解析（genome-wide association study）を目的とした国際コンソーシアムが設立され始めている。ここでは集積症例数が数万例に及ぶこともある。たとえば、乳がんでは、症例と対照で計約10万例が登録され、約3万の遺伝子標識（マーカー）が検討された結果、新規に41遺伝子が同定されたと2013年に発表されている。

このような多大な手間と費用をかけて、疾患関連遺伝子を同定する目的は大きく分けて2つある。第1に疾病の生物学的機序の解明である。疾患関連遺伝子の機能は病気の発生や進展における因果経路のどこかに位置すると考えられるので、その部分を制御できれば病気の発生や進展を阻止できる可能性がある。つまり、新たな治療法や予防法の開発が期待される。

第2に個人の体質の判定である。病気の発症リスクや予後は疾患関連遺伝子に規定された体質が関係していると考えられる。したがって、遺伝子型を検査することで体質判定を行い、さらに環境因子の情報を加えることで、発症リスクの予測、予後の予測が可能となる。

上記のように、大きく期待されている多因子疾患の遺伝子探索であるが、疾患の多様性の問題、人種など人類の多様性の問題、遺伝子の機能解析の困難さ、遺伝子環境相互作用の解明の困難さなど、まだまだ解決すべき課題も多い。さらに、個人情報管理の問題も極めて重要である。

V. アカデミア創薬の意義と将来像

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門 教授
佐谷 秀行

医学研究の目的は、基礎的な発見に基づいて医学生物学の疑問に答えることで科学を進歩させ、その応用によって疾病に罹患した患者を救うことにある。しかし、疾病に対する新薬の開発はこれまで、企業が主体となって行われてきたため、その背景には営利というバイアスがかかることから、残念ながら現実には全ての疾患に対して平等に薬剤の開発が行われてきたわけではない。つまり、病因が明確でないことから治療法の手掛かりが掴みがたい難治性疾患や、患者数が少ないために投資に比して利益が見込めない希少疾患については、企業主導の薬剤開発はどうしても遅れることになる。

近年、ゲノムやエピゲノムや代謝の変化を解析する技術の発達、更にはiPS細胞をはじめとする細胞改変技術の高度化、そして大量データから生命現象を読み解くシステムバイオロジーの進歩によって、様々な疾患の病態が急速に解明され始めている。逆に考えれば、これら新世代技術ともいえる革新的研究手法を身に付けた研究グループでなければ、これまで不明であった疾患の病因や、治療のための標的となる分子およびシグナルを捉えることは困難である。つまり、社会的理由においても、また技術的な見地からも、こうした難治性疾患や希少性疾患こそ、アカデミアが先頭に立って基礎研究および臨床応用への橋渡しを行わなければならない。

これまで慶應義塾大学医学部では、優れた基礎研究の成果によって、近い将来、実臨床に持ち込むことのできるシーズが多く蓄積されている。また、慶應病院には診療科を超えて専門分野の医師がチームとして治療を行うクラスター診療体制が整備され、同時にクリニカルリサーチセンターが構築されたことで、先進的医療及び新薬・新規医療機器の治験を行うことのできる体制が出来上がっている。あとは、その基礎と臨床の2つの山の間にある谷を埋めるためのシステムを構築することによって、アカデミア発の創薬を実現することができる。

本講演では、このたび医学部に設置されたトランスレーショナルリサーチ (TR) 部門のミッションとビジョンについて紹介し、TR部門が他の部門と連携しながら、具体的にどのような戦略でアカデミア創薬を推進しようとしているかについて、例を示しながらお話したい。そして、基礎研究の一つの到達点である実用化という目標を目指すために必要な意識改革と、人材育成の方策についても聴衆の皆さんと議論を深めたい。

VI. 健康長寿の世界標準を創出するシステム医学・医療拠点が目指すもの

慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念 システム医学講座 教授

Center of Innovation-Trial 拠点 研究リーダー

洪 実

文部科学省 Center of Innovation プログラムにおいて、平成25年度 Trialとして採択された本拠点では、世界に誇れる健康長寿社会を実現するため、クラウド型情報通信技術や網羅的分子・画像解析技術、もの作り技術を活用した未来型医療・システム医学のプロトタイプを創出、産学官が一体となって実証研究する場を形成する。そこで、中心となるのは、全国民の医療・健康・ゲノム情報を包括的に統合した「Next Generation Electronic Health Record (ngEHR)」,つまり、「次世代HER」を構築し、介護施設、人間ドックなどの健康診断施設、在宅ケア、開業医、中小規模病院、大学附属病院などの高度先端医療施設を含む全ての医療関連施設を、最新のセキュアICT技術で日本全国をネットワーク化することである。これによって、いつでもどこでも誰でも最善の医療サービスを楽しみ、幸せな健康長寿を達成できる医療体制とそれを支えるヘルスケア産業を創出する。また、これを世界標準パッケージとして最初から製品化することで、グローバルにフランチャイズ・事業化することで、世界中を日本のような健康長寿国に変えることを目指す。

さらに、ここで蓄積されるヘルスビッグデータを社会実装するための倫理的・法的社会基盤の検討を行い、医療関連情報をビッグデータとして利活用するための、匿名化・暗号化・保存技術の開発を行う。そして、そこから創出されるヘルスビッグデータを、コンピュータによる統計的学習、シミュレーション、ベイズ推測などにより解析し、その成果を診断治療の補助となる人工知能医師 (iDoc) の開発や、スマート診断・治療機器の開発などに応用していく。このような先端医療を含む医学・医療イノベーションの爆発的連鎖反応を引き起こすインフラと人的リソースを整備し、外に向かって開かれたオープン・イノベーションの拠点を形成する。

現在、慶應義塾大学医学部・病院が一体となって取り組んでいるCOI-Tプログラムは、最先端の高度医療を誇る病院と日本全国に広がる三四会のネットワークを有する慶應医学でこそ可能な事業であり、本シンポジウムでは、その取り組みについてご紹介させて頂く。

17:40 ~ 18:00

指定発言． ゲノム医学と社会・寄附講座の目指すもの

慶應義塾大学医学部 朝日新聞社 先端医療情報イノベーション講座 共同研究員

田村 建二

朝日新聞社と慶應義塾大学医学部および慶應義塾大学大学院医学研究科は今年4月、「慶應義塾大学医学部・大学院医学研究科 朝日新聞社先端医療情報イノベーション寄附講座」を開設し、2017年3月末までの活動を開始した。その趣旨と活動目標などについて報告する。

先端医療の社会的展開が進み、臨床ゲノム情報、血液などのオミックス解析情報、医療用電子カルテ情報など、一般市民が先端的な医療情報に接する機会は近年、飛躍的に高まっている。これらは病気の早期診断や治療、医療資源の効率的な分配など多くの恩恵につながると期待される一方、医療個人情報の管理をどのように進めるか、患者個人の「知る権利」「知らない権利」をどのように保障するかといった、国際的にも国により異なる考え方に基づく課題があり、日本としてどのような方向性で整備を進めるかについては医学的側面のみならず、社会的側面からも検討する必要性が指摘されている。

本寄附講座ではこれら先端医療情報の中でもとりわけ、遺伝子・ゲノム情報をめぐる医学的・社会的側面に重点を置き検討していくことにしている。近年、国内においても大規模なゲノムコホートが相次いで開始され、昨年には母体血によって染色体異常の有無を調べる「無侵襲的出生前遺伝学的検査」(NIPT)も開始され、1年間で7,700人あまりが診断を受けた。さらに今年、大手企業が消費者直販型(DTC)遺伝子検査事業に相次いで参入、人気芸能人らを登場させた事業開始記者会見が開かれるなどして、遺伝子検査の話題はこれまでほとんど無縁だった若者の間も含めて急速に広まりつつある。有名女優による遺伝性乳がんの予防切除の話題も契機となって、遺伝子情報とその利用への一般の関心は高まっている。一方で、遺伝子検査の結果として示される将来の罹患リスクの意味が受診者に必ずしも正しく伝わっていないのではないかといった懸念や、生命の選択にかかわる重い決断を突如迫られる当事者の精神的負担の重さが指摘されている。日本は、遺伝情報にもとづく差別的な取り扱いを防ぐ仕組みの整備が遅れていると言われる。さらに、情報技術の進展も背景に、匿名であるべきゲノム研究被験者の個人情報の一部同定されたという事例も海外で報告されるなど、パーソナルゲノム時代に応じた新たな倫理的・法的・社会的対応が迫られている。

本講座では、こうした遺伝子・ゲノム情報の普及と利用を社会全体の幸福につなげるために、どのような方策をとっていくべきかを幅広い観点から検討していく。8月末には朝日新聞社の定期世論調査において、遺伝子情報の利用について一般市民がどのような意識を持っているかについて質問をし、回答を得た。当日はその結果の概要についてもお伝えしたい。