

# 小児科診療 UP-to-DATE

2024年4月23日放送

## 難病疾患に対する全ゲノム解析のアップデート

慶應義塾大学 臨床遺伝学センター  
教授 小崎 健次郎

いわゆる難病に対する全ゲノム解析すなわち全部の遺伝子の遺伝子配列を調べ上げることがいかに診断に役立つか、そしてそのゲノム解析が医療応用に近づきつつあるかについて、お話ししたいと思います。

念のために簡単に「難病」の概念について説明しておきます。

難病というのは日本独特の概念で

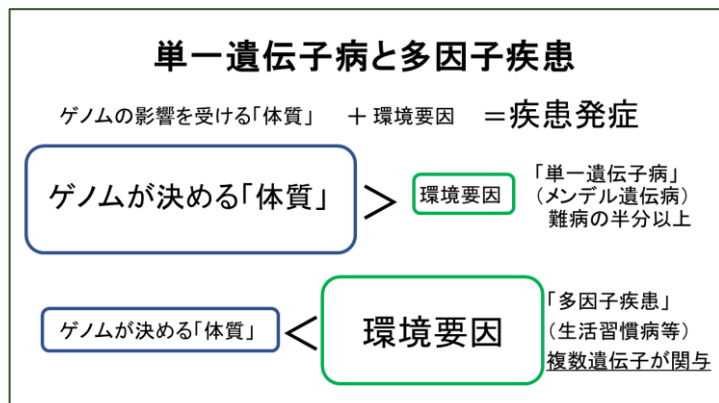
- 1) 原因不明、治療方針未確定であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病
- 2) 経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず、介護等に等しく人手を要するために家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病

という条件を満たす疾患を指します。

海外では稀少疾患と呼ばれています。

難病には遺伝子に関係している疾患、免疫異常に関係している疾患などが含まれます。遺伝子が発症に大きな役割を占める疾患と、環境が関係する疾患に分かれます。生まれつきの遺伝子の変化が発症のほとんどを決める疾患を「単一遺伝子病」と呼びます。一方、遺伝子だけでなく、環境要因も大きな影響を占める疾患を「多因子疾患」と呼ばれます。

単一遺伝子病の場合、遺伝子の配列を決めることが診断に繋がります。ヒトの場合、一つの細胞あたり、30億のDNAのA/T/G/Cのアルファベットが23対の染色体に分かれて並んでいます。この並びがゲノム配列です。



個人のゲノム配列の情報をひとまとめにデータとして持ち運んでも良いのですが、莫大なデータ量になるために標準となる並びを決めて、これを参照配列ないし標準配列と呼んでいます。この標準配列との差をバリエントと呼び、バリエントのあつまりとして個人のゲノム情報をとらえます。

ヒトの DNA 配列の並びには個人差があります。バリエントであるからといって、遺伝子の機能に異常をきたすとは限りません。疾患の原因であることがはっきりした時に「変異」と呼ぶ場合があります。

ゲノム解析の実際を説明します。

まず患者さんにゲノム解析の方法と意義を説明し、インフォームドコンセントが得られたら採血をして、30億文字の遺伝子配列を決めるには、次世代シーケンサーという機械を使います。見つかったバリエントを解釈するためには比較的大型のコンピューターを使います。どんなバリエントがどの遺伝子に見つかったかというデータと患者さんの症状を比較することで患者さんの難病発症の原因を見極めてゆきます。

なお、30億文字のうち、タンパクに翻訳されるとくに重要な部分を解析する手法をエクソーム解析と呼びます。今日のお話しでは、エクソーム解析も併せてゲノム解析と呼ぶことにします。

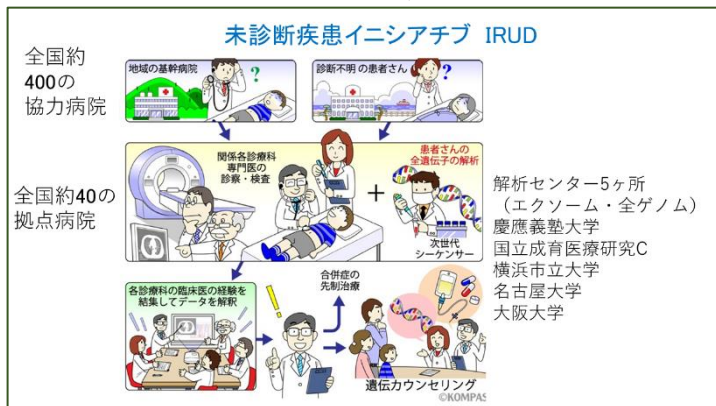
多くの難病の症状は多数の臓器に症状が及ぶため、関連する診療科の先生方とカンファレンスを持つ場合もあります。

がんゲノム診療におけるエキスパートパネルに対応します。得られた結果を患者さんに説明します。



このようなゲノム解析が、全国的な規模で行われています。未診断疾患イニシアチブというプロジェクトです。大学病院や高次医療センターを受診しても、診断が不明な難病の患者さんが400病院ほどの病院から紹介を受けて全国の40ほどの拠点病院を受診されています。詳細な問診と診察が行われた上で採血が行われ、全国の5か所のゲノムセンターで解析が行われ、拠点病院との情報のやり取りを通じて診断が得られます。

未診断疾患イニシアチブは9年間続いており、参加した患者さんは一万人近くに及んでいます。全体の患者さんの半分近くで診断が得られています。多くの病院を受診しても診断がつかない患者さんの半数で診断がえら



れるということは驚くべきことだと思います。

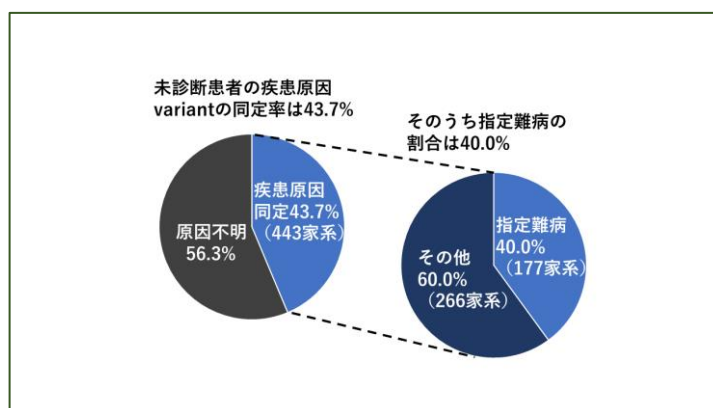
海外の同様のプロジェクトでもやはり同様の高い診断率が得られています。

逆に、診断が見つからない場合にはどのような理由があるのでしょうか。

一つは、患者さんが、まだ知られていない遺伝性疾患にかかっている場合です、遺伝性疾患は既に 6000 程度が知られていますが、毎年 200 ほどの新しい遺伝性疾患が見つかっています。

遺伝子の中には解析が技術的にむつかしい領域があります。もともと遺伝子の異常が原因でない患者さんもいらっしゃいます。われわれの研究室でも 10 ほどの新しい疾患を発見しています。

一方で、すでに確立されている疾患が診断される場合もあります。ゲノム解析によりし 45%の患者が診断されると説明いたしましたが、診断された患者の 40%程度は、国が指定している難病、指定難病の患者さんでした。



指定難病についてはしっかりとした診断基準が決まっているにもかかわらず、臨床症状のみで診断することは簡単ではないことが理解されます。新しい疾患だけではなく、古典的な難病の診断にもゲノム解析が役立つといえます。

今後の課題の一つは、難病・遺伝性疾患の早期診断です。6000 ある遺伝性疾患のうち 200~300 程度は原因に基づく治療が可能になってきています。このような治療可能な疾患であっても、進行したあとで診断されたのでは治療が困難になりますので、できるだけ早い時期に診断することが必要です。

そこでわたしたちは、出生後、なんらかの症状があり、症状が重い、原因が不明な新生児のゲノム解析に取り組んでいます。「新生児集中治療室における精緻・迅速な遺伝子診断に関する研究開発」という全国プロジェクトです。一見健康な子供のゲノムを調べる予防医療ではありません。1 歳未満に亡くなる子供の 35%は、稀少疾患に罹患しているといわれ、病気の種類が多数あるが、大部分は稀な病気です。しかし全部の病気の患者数を足し合わせると無視できない数になります。それぞれは極めて珍しい疾患なので熟練した新生児科医であっても、過去の経験が頼りにならず診断は困難です。当然ですが、新生児なので患者が症状について話せませんし、実施可能な検査も限定されます。このような状況下でゲノム解析が有効と期待され、プロジェクトがはじめられました。

これまで 400 名程度の解析を行いました、診断率は 50%にちかく、診断できた赤ちゃんの半数については治療方針に影響を与えました。合併症が見つかったり、あたらしい薬物療法が開始されたり侵襲性の高い検査を避けることができたなど、大きなメリットがありました。

新生児の疾患の経過が早いことから、解析にかかる時間の短縮にも努めており、最短、3日で結果をえることが可能になりました。

今後の大きな課題は、診断率をさらに向上させることです。難病の一部はDNAのメチル化により発症していると考えられています。DNAのメチル

化とは、シトシン塩基にメチル化が付加される現象です。メチル化する前とメチル化した後では性質が異なるため、第5の塩基とも呼ばれます。一般に遺伝子のプロモーター領域がメチル化すると、その遺伝子の働きは抑制されるといわれています。遺伝子の働きの低下や亢進により難病が発症する場合があります。これまではメチル化の解析はむづかしかったのですが、新しい原理に基づくDNAシーケンサーでは、メチル化したシトシンとメチル化しないシトシンが簡単に区別できるため臨床応用が期待されています。

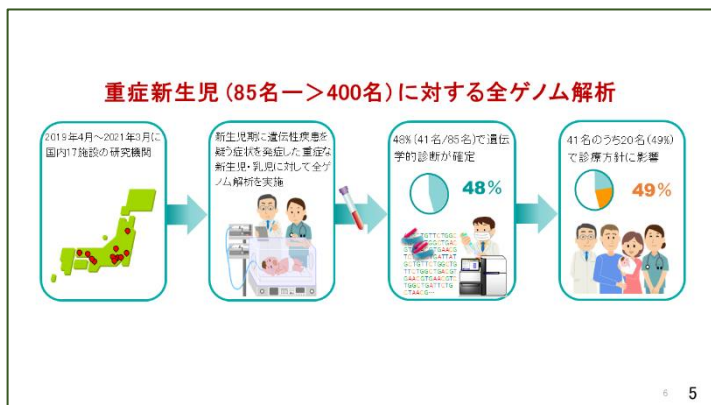
これまでの難病患者やがん患者へのゲノム解析の有効性を示す研究成果を受けて、昨年の6月に「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための総合的かつ計画的な推進に関する法律」通称、ゲノム医療推進基本法が成立しました。難病のゲノム医療の実装にむけて、さまざまな制度が整備されてゆくと期待されます。また難病患者さんの協力を得て、ゲノム情報と臨床情報が蓄積され、新しい薬の開発が加速することも期待されています。

またゲノム解析より取り扱う遺伝子数は少ないですが、鑑別のむづかしい指定難病を区別して正しく診断するための次世代シーケンサーの活用が、令和6年度の診療報酬改定により保険で算定可能になるという画期的な制度も開始されます。

まとめさせていただきます。

- 難病患者さんの網羅的なゲノム解析が診断に有用です。
- ゲノム解析により国内外で次々と新規疾患が発見されています。
- 施設や国境を越えたゲノム解析を医療実装するためのプロジェクトが推進されています。

遠くない将来、全国の病院でゲノム解析が診療に応用されるようになり、難病の患者さんが早期に診断され、適切な治療を受けられるようになると期待されます。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>