

総 説

## ゲノムシーケンシング及びエクソームシーケンシングによる 臨床診断の普及促進に関する課題と対応

### Challenges and measures to encourage broad use of clinical diagnosis by genome sequencing and exome sequencing

佐藤真輔<sup>1)</sup>、有江文栄<sup>2)</sup>、小橋 元<sup>3)</sup>  
Shinsuke SATO<sup>1)</sup>, Fumie ARIE<sup>2)</sup>, Gen KOBASHI<sup>3)</sup>

- 1) 文部科学省研究振興局、東京大学先端科学技術研究センター
- 2) 上智大学生命倫理研究所
- 3) 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座
- 1) Research Promotion Bureau, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)  
Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo
- 2) Sophia University Institute of Bioethics
- 3) Department of Public Health, Dokkyo Medical University School of Medicine

#### 要 旨

研究現場ではヒトのゲノムシーケンシング (GS) 及びエクソームシーケンシング (ES) が多用されるようになり、遺伝子変異と疾病との関係についても多くの知見が蓄積してきている。これら GS・ES が医療現場においても診断に用いられ、普及していけば、より正確な個別化医療への道が拓ける。ただ、それが着実に普及していくためには技術面、制度面等での各種の環境整備が必要だと考えられる。

本稿では、GS・ES による臨床診断を普及していくための課題について、国内外の具体的事例も取り上げつつ整理・分析を行った。その結果、解読の迅速化・コスト低減化、信頼性の向上、施設・設備の適切な配備、データの管理・利用、偶発的所見等への対応、診断結果による差別の防止、遺伝子特許への対応、人材育成等に関する各種の措置を提案した。

#### Summary

Genome sequencing (GS) and exome sequencing (ES) have been increasingly used in research, and a lot of information on the links between genetic variations and diseases has accumulated. If GS and ES become widely used as diagnosis in clinical practices, it would pave the way for more precise “personalized medicine”. But various technological and institutional conditions should be arranged for their steady penetration.

In this paper, we summarized and analyzed challenges for the wide use of clinical diagnosis by GS and ES, based on domestic and foreign cases. As a conclusion, we proposed various measures, associated with rapid sequencing and cost reduction, improvement of the credibility, appropriate allocation of facilities and equipment, management and utilization of data, operation of incidental findings, prevention of discrimination on the results of diagnosis, management of genetic patents, and cultivation of human resources.

キーワード：遺伝子検査、ゲノムシーケンシング、エクソームシーケンシング、シーケンサー、個別化医療  
Key words : genetic test, genome sequencing, exome sequencing, sequencer, personalized medicine

## 1. はじめに

遺伝子検査<sup>(注1)</sup>は、受精卵、体細胞又は血液のDNA中の遺伝子変異等を調べることにより、罹患している可能性がある疾病のスクリーニングに利用したり、今後の罹患しやすさを予測したりするのに用いられるが、従来は、既に疾病との関係が分かっている特定の遺伝子や変異を調べることがその一般的な手法であった。

これに対し、ゲノムシーケンシング(GS: Genome Sequencing)<sup>(注2)</sup>及びエクソームシーケンシング(ES: Exome Sequencing)<sup>(注3)</sup>による検査は、(遺伝子検査の一種ではあるものの)特定の遺伝子だけでなく、ゲノムの広範な領域を調べることで、従来の遺伝子検査では検出できなかった疾患の可能性を広く示すことができる。そしてそれに基づく診断により、効果的な予防法や、副作用の有無等も踏まえた効果的な治療法を提案し、個々の患者に特化した最適な医療、いわゆる個別化医療を行うことが期待できる。また、こうした早期のスクリーニングやそれを踏まえた的確な予防・治療により、医療コストの低減化につながることも期待できる。

GS・ESによる臨床診断は、世界では急速に件数が増加している<sup>1,2</sup>。一方日本では、各種研究プロジェクトや国際協力等により、数多くのGS・ESが行われている<sup>(注4)</sup>ものの、それらはいくまで研究(臨床研究・臨床試験を含む)としての位置づけであり、臨床診断としての実用化と普及は大きな課題となっている。

本稿では、GS・ESによる臨床診断を普及していくための課題について整理・分析を行い、対応策を提案することとする。なお、ここでは出生後、医療関係者が関与し、疾病等のスクリーニングにより、予防・治療に役立てることを目的として行われる診断を対象を絞ることとし、消費者直販型の遺伝子検査や、着床前・出生前のスクリーニングとして用いられる検査は除くものとする。

## 2. 普及促進のための課題と対応

各種関連文献の調査や専門家からの聴取により、GS・ESによる臨床診断の普及促進のための技術的課題、制度的課題等を抽出し、以下のように分類した。

- ①迅速化・コスト低減化
- ②信頼性の向上
- ③施設・設備の適切な配備
- ④データの管理・利用

- ⑤偶発的所見等への対応
- ⑥診断結果による差別の防止
- ⑦遺伝子特許への対応
- ⑧人材育成

以下の各項では、それぞれについて、国内外の具体的な事例も取り上げつつ整理・分析を行う。またその際、GS・ESによる診断と従来の遺伝子検査による診断との比較、GS・ESの臨床での利用と研究での利用との比較、GS・ESに関する日本と諸外国との比較、を適宜行いつつ分析することとする。

### (1) 迅速化・コスト低減化

GS・ESによる臨床診断の普及にとって大きな鍵となるのが、シーケンシング時間の短縮による診断の迅速化やシーケンシングコストの低減化である。

「ヒトゲノム計画」<sup>(注5)</sup>により初めてヒトゲノムが解読された際には、プロジェクト全体のコストとして約30億ドルが費やされ、13年を要したが、その後シーケンサー等の技術が急速に発達し、ムーアの法則<sup>(注6)</sup>を上回るスピードでシーケンシング速度が増加し、またコストが低減化してきている<sup>3,4</sup>。

このような技術の進歩の背景としては、適切な目標設定とそれを達成するための適切な資金拠出に依存するところが大きい。米国では2003年5月、国立ヒトゲノム研究所により「千ドルゲノム」すなわち1ゲノム当たり1,000ドルでのシーケンシングを目指すという目標が示され、それを踏まえ、同年から「先進シーケンシング技術プログラム」が開始された。同プログラムには、その最終年度(2014年度)までに2億3千万ドルが拠出され、企業間の競争が行われ、各種のシーケンサー開発につながった<sup>3,4</sup>。

一方日本においては、ヒトゲノム計画終了後の国のプロジェクト(ポストゲノム)として、ゲノム以外の生体物質(タンパク質、RNA等)の解析に焦点が当てられた。シーケンシングを含めた技術開発として、科学技術振興機構(JST)では2004年度から「先端計測分析技術・機器開発事業」を設け、機器開発を支援してきたが、米国のようにシーケンシングに特化したものではなく、目立った成果はあまり得られなかった。

現在、既に通常の用途でのシーケンシング機器は民間での開発競争が進んでおり、そのために日本で新たに資金を拠出しても効果は薄く、今後は将来を見据えた新たな観点での技術開発を目指すべきだと考える。

今後、GS・ESによる診断において、コスト的にどの程度まで下げられれば実用化に十分か明確に規定するのは難しい。特定の疾患の可能性が疑われる等喫緊

の必要性があれば患者はたとえ検査料が高くても支払うこともある。一方、一般的な健康診断や一次スクリーニングとしてであれば、ある程度安くなければ受診しないであろう。

後者を対象とした場合、GSにおいては「1,000ドルゲノム」が1つの目安になるとも考えられるが、その価格に人件費、消耗品、減価償却等が含まれていなければ、医療における利用は難しく、また企業の参入も困難だろう。Illumina社が開発したHiSeqX Ten<sup>(注7)</sup>ではこれらを含めてその目標を達成したとされているが、単価削減のため多数のシーケンシングが必要となっており、また精度の確認も含めた検証が必要である。

一方ESは、いくつかの機関では既に5万円で行われており（ただし人件費等は別）、また日本のある企業では15万円を提供している。これが人件費等を含め4万円以下になれば保険給付の対象になる可能性があり、それが一つの目安になるという見方もある<sup>(注8)</sup>。

なお、シーケンシングコストの低減化に伴い、シーケンシングそのものにかかる費用よりむしろ、変異等について情報を集め、解析し、判断するという情報作業のコスト比率が増すと考えられ、今後、それも含めた分析が必要だと考える。

## (2) 信頼性の向上

GS・ESを行っても疾病を正確・確実に診断できなければ信頼性が失われる。しかし実際には、かかる信頼性を損なう要因がいくつか存在する。

まず、疾病の原因となる遺伝子や変異が不明確な疾患がまだ多く存在することである。せっかくGS・ESを行ってもそれらの知見がなければ診断に結びつかない。そのためには原因遺伝子や原因変異を体系的・網羅的に特定していくことが必要である。特に稀少な疾病の場合被験者が集まりにくいいため、国際協力等大規模なプロジェクトを実施することが必要である。ただ、GS・ESのデータがいくら蓄積されても、生物学的、技術的要因により、原因解明には限界があることも認識しておく必要がある。

生物学的要因としては、疾患や遺伝的特徴の多くは1つの原因変異のみでは説明がつかず、複数の遺伝子や関連領域の変異が重なって生じる。また、環境等遺伝子変異以外の原因が存在することもある。さらに、原因変異が不明の場合、たまたまその近辺に存在したために疾病と連動して遺伝してきた一塩基多型(SNP)を用いるしかないが、当該疾患への寄与率(オッズ比)はわずかになってしまう。

また、技術的要因としては、次世代型シーケンサーではDNAを断片化して並べ替えるため、コピー数変異やゲノムの大きな組換えには対応できないほか、シーケンサーそのものにも読取り誤差がある。

このため、原理的にはGS・ESによる検査にも限界があることを認識しておく一方、その範囲内でできるだけ正確・確実に診断するための方策を講じる必要がある。

一つの方策としては、GS・ESの実施と合わせ、それ以外の生体物質(DNAメチル化、RNA、タンパク質、代謝物等)の各構成状況(オームという)を組み合わせて解析する(トランスオミックスという)ことである。これにより診断の正確性が増すことが期待される。これは特に通常の診断が侵襲的であったり高額であったりする場合に効果的である。ただその前提として、各種オームについての知見を得るため、国際協力プロジェクトに積極的に参加する必要がある。現在、各プロジェクトはそれぞれ独立して行われており、また日本の資金供給も十分ではないものもあり<sup>(注9)</sup>、個々のプロジェクト間の連携や支援方策を講じる必要がある。

もう一つの方策としては、試料の収集、処理、シーケンシング、データ解析や記載方法等の各段階で標準的な方法を確立し、それに倣うことで、診断の確実性・信頼性を高めることである。

米国では、個々の遺伝子検査については、FDAの承認を受けて体外診断薬(IVD: In Vitro Diagnostics)となり、承認を受けたIVDを各機関が購入することで臨床検査に用いることが可能となっている。またそのような承認がなくても、各検査機関はCLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments)という、施設の品質管理基準に沿った認証を受けることで、当該機関独自の検査(GS・ESによる臨床検査も含む)を行うことが可能になる。なお、シーケンシング技術は医療用機器としての扱いとなっており、2013年11月、FDAはIllumina社の次世代シーケンサーMiseqDxについて、ヒトゲノムのどの部位でもシーケンシングする設定が可能なキット(ユニバーサルキット)とともに初めて認可した。これにより、新たなゲノム検査技術の開発に同機器やキットを利用することにより、IVD承認やCLIA認証が容易になると考えられる。

一方日本には、米国のIVDに相当する、薬事法により承認された個別の遺伝子に対する対外診断薬はあまり存在せず、承認にも時間を要している。また米国のCLIAに相当する制度はない。また数多くの遺伝子・

変異が関係している疾病に対するマルチマーカ―検査等を行うコンパニオン診断薬<sup>(註10)</sup>の薬事審査要件は不明確であり、ましてやGS・ESによる検査に関する審査要件は定まっていない<sup>5</sup>。さらに日本人のGS・ESの結果を的確に疾患と関係づけられる統一的なデータベースもない状況である。シーケンシング機器としては、現段階では特定領域のみの解読を行うキャピラリーシーケンサーが認可されているものの、次世代シーケンサーやユニバーサルキットが承認される土壌はできておらず、海外とのdevice lag、ひいてはdrug lag<sup>(註11)</sup>につながるものが懸念される。このため今後、そうした基準を設定していくため、産学官が協力して検討していく必要がある。

### (3) 施設・設備の適切な配備

GS・ESによる臨床診断を普及させるには、シーケンシングを行う施設や設備(シーケンサー等)が必要となる。だが、大学病院のように、もともと臨床検査室を備えた大規模な医療機関以外では、GS・ESのために自ら施設を設置し、そのための人員を配備するのは容易ではない。

海外には、シーケンサーを多数配備してシーケンシングを行う巨大な施設がある。たとえば中国のBGI(中国名:深圳華大基因研究院)はスタッフ合計3,500人(うち研究者700人、バイオインフォマティシャン450人)を擁し、シーケンサーも合計200台以上を配備しており(2012年4月時点)、先端的なゲノム解読等では有名誌に次々と論文を掲載しているほか、国内外から発注を受け、安価でシーケンシングや解析を行っている<sup>6(註12)</sup>。これに対し、日本ではバイオインフォマティクス系の最大の施設である産業技術総合研究所臨海副都心センターでも100人以下であり、またシーケンサーを保有する施設としても理化学研究所横浜研究所が35台、東北メガバンクが21台(2015年5月時点)と1桁少ない。

GS・ESによる臨床診断の普及のためには、常時、大量のシーケンシングを行うことが必要であり、そのためには公私にかかわらずBGIのような大規模シーケンシング施設がいくつも配備される必要がある。その場合には先述 Illumina 社の HiSeq XTen のように、多くの機器の一括購入と大量シーケンシングによるコスト低減化も考慮すべきだろう。

また、このようなシーケンシング拠点は、臨床診断のみでなく、研究においても必要である。研究プロジェクト等特定目的で大量にシーケンシングを行うとともに、かかる拠点が公的な性格をもったものであれ

ば、データベース整備、人材育成、標準化の支援等の役割も備えることにより、国内全体の技術・検査水準の底上げにもつながることが期待される。

ただ、そのような拠点と発注側である研究機関や医療機関との役割についても認識が必要である。研究の場合、たとえ拠地でシーケンシングまでは行っても、得られたデータに基づく解析やその後の研究の進展は個々の研究機関にいる研究者やバイオインフォマティシャンが主体となって行うべきものである。また臨床診断の場合、シーケンシングだけでなく解析まで拠点で行ったとしても、それを基に個々の患者の症状について最終的に判断を下し、患者に伝え、適用するのは医療機関、ひいては医師の責務であろう。

### (4) データの管理・利用

GS・ESにより大量のデータが産生されるが、それによる臨床診断の実現・普及のため、その取扱いについて厳重な管理が必要であるとともに、それを適切に利用していけるような方策が必要となる。

これは(3)の施設・設備の配備のあり方とも密接に関係する。研究においてもそうであるが、特にGS・ESによる臨床診断が普及した場合、たとえ各医療機関が自らシーケンシングを行っていないとしても、シーケンシング施設等から返却されたものも含め個々の患者のゲノムやエクソームのデータを、カルテの如く保存する必要が生じることが考えられる。その場合、専用のサーバを設けるか、ディスクの形で保有しなければならないが、データ量が膨大であるため、サーバの容量やディスク保管場所の限界を超える可能性がある。

このような事態を技術的に解決するものとして、クラウド・コンピュータの利用が考えられる<sup>7</sup>。すなわち、現場から離れたセンターにデータとソフトウェアを集積・管理させ、各機関はそこに遠隔からアクセスし、同センターのソフトウェアを用いて解析を行う。そうすれば、各機関は自分自身のハードウェアを整備する必要はなくなり、あっても自身のハードウェアとクラウド情報との使い分けが可能となる。

一方、このようなデータはもし他の機関・研究者等も利用できるならば極めて有用なものとなる。米国では、NIHから2014年8月、ゲノムデータの共有(GDS: Genomic Data Sharing)についての方針の最終版が公表され、NIHの資金によるプロジェクトでゲノムデータを生じるものについては、全てのゲノミクスデータをオンラインで公開・共有すべきこととされている。

日本においても、公的資金で行った研究については、そのデータを公開・共有するという義務づけを行

うことはできる。その際、個々の被験者や患者レベルで、ゲノムデータと合わせ病状等他の臨床データを出していくことが課されれば、研究や医療の発展にとって大きなメリットとなる。米国では2015年度より「精密医療イニシアチブ」として、100万人以上の米国人の遺伝子情報、環境、健康等に関するデータを長期にわたり収集・分析することとしており、日本でもそうした試みについて検討する必要がある。ただその場合、個人情報保護に細心の注意を払う必要がある。具体的には提供者の同意 (informed consent) と、匿名化の措置である。また、データを利用する研究者に対しても、利用範囲の制限を課す等、慎重な検討が必要となろう。

### (5) 偶発的所見等への対応<sup>8</sup>

GS・ESによる臨床検査では、一般の遺伝子検査と異なり、本来の検査目的以外の、患者の健康に影響を及ぼす可能性のある遺伝子変異が発見される(以下「偶発的所見」とする)可能性がある。

研究の場合は、個々の研究参加者について得られた個別の知見を通知しない旨あらかじめ参加者に同意を得ている場合が多い<sup>9</sup>(注13)。また臨床検査においても、従来の遺伝子検査手法では個々の目的に対応した遺伝子変異しか得られないため、偶発的所見は基本的に想定されない。だが、シーケンシングを行うと、本来調べたいと思う箇所以外の遺伝子・非遺伝子部分も必然的に読み取られることになり、偶発的所見が得られる可能性が増すことになる。

2013年7月、米国臨床遺伝学会(ACMG)は、臨床遺伝子検査にGS・ESを用いる場合、検査室は特定の遺伝子(56の遺伝子)の変異については患者の希望の有無にかかわらずその解析を行い、その結果を依頼した医師に返却すべきとする旨の勧告(以下「ACMG勧告」とする)を出した<sup>10</sup>。だが、同勧告については倫理的、法的、科学的観点等から賛否両論がある。

否定的意見<sup>11,12</sup>としては、患者は「知る権利」と同様に「知らないでいる権利」を有し、患者の意思に反して偶発的所見の報告・開示を行うのはそれを侵害する、また患者の「自律性」も損ねる、とする。また、検査に用いられる遺伝子変異と疾病との関係はあくまで確率的予測にすぎないにもかかわらず、本来受けなくてもよい治療を受け、かえって悪い結果になる可能性や、そのための費用負担や精神的負担もあるとする。また偶発的所見があることが医師に連絡され、カルテに記載されてしまうことで保険加入等での申告が必要となり、不当な差別がなされる懸念もある((6)で

詳述)。さらに現実的には、このような報告や開示を検査室や医師に義務づけることに関し、特に患者への説明における負担も大きいとする。

一方、肯定的意見<sup>13,14</sup>として、情報を知らせられないことにより患者自身が生命や健康へのリスクを被る可能性もあり、何らかの治療や予防が可能であれば患者に告知し、疾病の克服に協力していくのが医師の責務であるとする考え方がある。また偶発的所見をあくまでスクリーニング的なものと捉え、その後の診断・治療の決定において患者の自律性はそれなりに発揮されるという見方もある。

日本では研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針」(2013年2月8日全部改正。以下「ゲノム指針」とする)において、研究責任者の責務として、提供者が遺伝情報の開示を希望していない場合でも、提供者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ有効な対処方法があるときは、所定の手続きを踏んだ上、提供者に対し十分な説明を行ってその意向を確認し、提供者がなお開示を希望しない場合には開示してはならない旨等が規定されており、研究に関しては一定の措置がなされていると考えられる。

一方臨床に関しては、日本には臨床遺伝子検査に関する国の指針は存在せず、また各種学会のガイドラインにも、偶発的所見の取扱いに関し明記したものはない。ゲノム指針には、診断において実施させるゲノム解析等においても「本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる」とのみ記載があるが、単なる準拠規程ではなく、実際の臨床での規程に明記される必要があると考えられる。特に、「提供者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ有効な対処方法があるとき」について、個々の機関の判断に委ねられ、各機関の知見の差により異なる判断が行われてしまう懸念がある。このため今後、少なくとも学会レベルで何らかの基準が検討されてもよく、その際、ACMGが提示している56の遺伝子は1つの目安になると考えられる。

### (6) 診断結果による差別の防止<sup>15</sup>

遺伝子検査により個人の遺伝子(変異)が特定されるようになると、それにより入学、雇用、結婚、保険加入等に際して差別が生じる可能性がある。

特に保険加入に関しては、1995年にWHOは「遺伝サービスに関するガイドライン」で「遺伝子情報や検査の結果は、生命保険を含むあらゆる保険加入時の要件になるべきでない」としており、それを踏まえ、

米国では「遺伝情報差別禁止法」(GINA)、フランスでは「保健医療法」、ドイツでは「ヒトの遺伝子の調査に関する法律」により、それぞれ健康保険における遺伝情報による差別を禁止している。

保険加入時に差別を禁じることにより、逆選択(adverse selection)、すなわち遺伝子検査により自分が発病する可能性があることを知っている人が、高額な保険商品に加入することにより利益を得ようとするが生じる。高リスクの人も低リスクの人も同じ保険料が課されるとすれば、高リスクの人は相対的に安く保険が買えるため、保険に過剰投資するようになる。これに対応し、保険会社は採算を確保するため保険料率を引き上げる。するとリスクの低い人は保険に加入しないうちか脱退するようになり、保険制度の崩壊につながる可能性が生じる。

だが一方で、ハンチントン病等、将来的にほぼ100%罹患することが分かっている遺伝疾患の場合、既に罹患していることと同じであるとも考えられ、むしろ遺伝子変異による発症確率に基づいて保険料率を設定した方が合理的だという考え方もある<sup>(注14)</sup>。

ただ、メンデル型の遺伝をとる疾病についてはそうした設定はある程度可能かもしれないが、慢性疾患をはじめ、通常の疾病では遺伝子や変異による発症確率は明確に定まっていない。疾病に非常に小さな寄与をもたらす遺伝子や変異が数多く存在し、また、むしろ生活習慣や環境の方が大きく寄与してくることも考えられる。(たとえば飲酒や禁煙、食べ物の志向にも影響するが、その違いにより保険料率は差別されていない。)

GS・ESによる臨床診断では、問題はさらに複雑化する。ゲノム上での関連遺伝子及び変異、さらに非遺伝子部分にも遺伝子発現の調節等を通じリスクとの関係が不明な因子が多く存在していると考えられ、それらを全て計算し尽くした上で保険料率を設定するのは極めて困難である。

現実的な対応としては、保険会社の遺伝子による取扱い上の区別を認めた上で、発症リスクのある人々が遺伝子検査を受けなくても入ることのできる保険(ハイリスク・プール)が用意されることであろう<sup>16</sup>。また、公的資金により、そのような人々の保険負担を減らす、又はそのような人々への保険そのものを公的なものとするのが考えられるが、実現に向けて障害は多いと考えられる。

なお、日本においては遺伝子非差別についてはこれ

まであまり大きな議論となったことはなく、それに特化した法整備はされていない。これは日本が基本的に単一民族国家であるため、差別という意識自体が希薄で、遺伝子差別は法制度化には馴染みにくいということもあったと考えられる。また、「差別」として禁止できなくても、「不正競争防止法」(昭和9年法律第14号)において「遺漏」や「目的外使用」等で禁止することで、実質的には上記の問題に対応することも可能だという考え方もある<sup>17</sup>。ただ、「個人情報の保護に関する法律」(平成15年法律第57号)や「障害を理由とする差別の解消の推進に関する法律」(平成25年法律第65号)の制定、遺伝子に関する国民の知識の向上等もあり、法制化の土壌も徐々に整ってきているといえる。

科学技術会議が2000年に出した「ヒトゲノム研究に関する基本原則」においては「提供者は、研究の結果明らかになった自己の遺伝情報が示す遺伝的特徴を理由にして差別されてはならない」とされ、また関連10学会が2003年に出した「遺伝学的検査に関するガイドライン」においては「遺伝学的検査の対象者は……就学、雇用及び昇進、並びに保険加入などに際して、差別を受けることのないように、配慮されなければならない」とされている。これらを今後、詳細化するとともに実質的に強制力のあるものにしていけるか否かがひとつの課題であろう。

### (7) 遺伝子特許への対応<sup>18</sup>

GS・ESによる臨床診断に際し、遺伝子特許があることでその使用に対する対価を支払う必要が出てくる。現在はヒトゲノムに含まれる2万個の遺伝子のうち約5分の1に特許権が付与されている<sup>19</sup>が、その負担を回避するため関連遺伝子部分を除いてシーケンシングを行うことで有効な診断が行えなくなったり、又はGS・ESによる検査そのものが敬遠されることが懸念される。

かつては、生物は自然物であり発明の対象とは認められず、遺伝子を含むDNAについてもそれに準じた扱いだったが、次第に特許として認められる例も出てきた。そして1999年6月には日米欧の3極での共同研究により「機能や特別の有用性が示されていない場合に特許は付与されない(逆に言うとその有用性が示される場合は特許は認められる)」等の結論が発表され、特許数は急激に増加した。

だが遺伝子特許については、「自然物」、「機能」、「有用性」等を争点として各種の議論が生じている。米国

においては、Myriad社が保有するヒトの乳がん・卵巣がんの原因となるBRCA-1及びBRCA-2遺伝子の変異に関する特許について、その有効性を巡り訴訟となった。2013年6月、最高裁において、ヒト遺伝子は自然の産物であり、自然には存在しないと考えられるような特別な場合を除き、特許は認められないとの判決が示され、これを受けて遺伝子検査企業各社は当該遺伝子変異の検査に乗り出した。

一方、日本、カナダ、欧州の大部分の国々等では、遺伝子検査特許は依然として有効である。

このような、遺伝子に関する特許が無効になると、検査企業にとっては、多額の特許使用許諾料を支払う必要がなくなるため、朗報となる。一方、開発企業の場合は、せっかく多額の費用をかけて開発した特許が無効となることで、大きな打撃を被ることになる。

遺伝子検査を利用する国民にとっては、検査時の遺伝子特許が有効な場合、特定の遺伝子の検査に高額な検査料の支払いが必要となる。遺伝子特許が無効になれば検査を利用しやすくなるのは当然だが、ただ、研究成果が特許により保護されなくなると、今後産業界における研究開発の意欲は削がれ、検査に用いることのできる新規の遺伝子・変異の探索・開発が行われず、長期的には国民もその影響を受けることになる。

GS・ESを行った場合、各種遺伝子変異を含めて膨大な情報が読み取られてしまうことになり、それを検査企業等が注釈付きで返却すると、遺伝子特許に抵触する。ただ、そうかといって生データのみ返却すると、その意味が分からないか、返却された側で解析に大きな労力を要するという問題が生じる。またそのための解析用ソフトウェアを作出した場合、そのものが特許に抵触する可能性も生じる。

ひとつの解決策として、知的財産に関する情報センター（クリアリングハウス）を設立することが挙げられる<sup>20</sup>。GS・ESによる検査では特許がどのように絡むかを個々の遺伝子検査企業が調べるのは大きな労力と危険性を伴うため、どの特許がどのような形で保有されているかの情報を集積させ、適合性等を調べるためのコストを削減する方法である。

さらに、多くの遺伝子特許を買い受けて特許プールを作り、その中から検査を行う者が必要とする遺伝子を安価に購入できる仕組みを作ることも考えられる<sup>21</sup>。特に有用な遺伝子の特許については、政府が保有者から一括して購入し、それらを検査業者に無償又は安価で使用させることが考えられる。購入費は税金等国民

の負担となるが、個々の遺伝子や変異の臨床診断での費用対効果も勘案して購入対象を決定するのが合理的であると考えられる。

なお日本の場合、先述のように遺伝子検査特許は制度上有効であり、特許権保有者は遺伝子検査を行う企業等に対し、特許使用料を徴収する権利を有する。現在、大学病院等ではGS・ESは研究として実施されており、その場合は規制対象から除外されている。だが将来、大学が臨床検査室で自ら検査を始めた場合においても、日本の風土では、臨床試験等で主体となる大学病院を相手取って特許保有者が特許使用料を要求することは難しいと考えられる。一方、企業（大学発ベンチャーの場合も含め）が独自に検査を始めた場合、使用料を払わないと訴訟を起される可能性がある。このため上記のようないくつかの制度面や実態面での対策が必要となるだろう。なお遺伝子特許が無効になった場合においても、特許保有企業が遺伝子や変異と疾病の関係について詳細な情報を保有し、実態として独占を続ける場合もあると考えられ、その場合は公的資金によるデータベースの整備も必要になると考えられる。

## （8）人材育成

GS・ESによる研究を行う場合と医療現場で臨床診断を行う場合とは、必要となる人材は異なったものとなる。

まず研究の場合、（3）で述べたように、シーケンシング拠点においては当然であるが、個々の機関においてもシーケンシング結果の解析を行う上でバイオインフォマティクスが必要となる。だが日本においては、いくつかの大学でバイオインフォマティクス養成のための講座が設けられているものの、正式なポストとしては数が少ない。

なお日本人類遺伝学会の「ゲノムメディカルリサーチコーディネータ（GMRC）制度」、日本臨床薬理学会の「臨床研究コーディネータ（CRC）制度」等の資格制度があり、取得者は研究現場において専門知識を活かして活動している。

一方、臨床診断のためには、（3）で述べたように、シーケンシングだけでなくその解析も含め、拠点や民間に行わせる方が効率的であり、各医療機関でのバイオインフォマティクスの必要性は薄い。しかし医師は、シーケンシング等の結果を踏まえて適切な診断を行い患者に伝えることを責務とし、必要最低限のバイオインフォマティクスの知識を身につける必要がある。



そのための最低条件として、医師には遺伝学に対する一定の知見が必要となるが、現在医学部においてはそれに関する十分な教育が行われていない実態にあり、その充実が必要となる。たとえば医師の国家試験（基礎国試）での試験範囲に追加することも考えられる。ただし微妙な案件に関してはさらに高度な知識も必要であり、各機関に日本遺伝カウンセリング学会と日本人類遺伝学会が共同認定する「臨床遺伝専門医」のような専門医が必要になるとも考えられる。

また、カウンセラーが医師を補佐して患者への対応の役割を担うことが考えられる。資格制度としては日本遺伝カウンセリング学会と日本人類遺伝学会が共同認定する「認定遺伝カウンセラー制度」があるが、GS・ESによる診断の普及が進めばこのような人材は不足すると考えられる。たとえば薬学部や保健学科においてこうした人材を養成するというのが現実的対応として考えられる。

### 3. まとめ～今後の対応について

これまで述べてきたことを踏まえ、日本に必要な方策について以下にまとめる。

- ・ 迅速化・コスト低減化（将来を見据え新たな観点での日本独自の技術開発への資金拠出等）
- ・ 信頼性の向上（各種オミックスの国際協力プロジェクト等での連携、GS・ESに対応した標準・認証

- 制度、日本人のゲノム・疾患データベース整備等）
- ・ 施設・設備の適切な配備（シーケンシング拠点の整備、特に公的拠点におけるデータベース整備・人材育成・標準化の支援等）
- ・ データの管理・利用（クラウド利用、臨床データの付随したGS・ESのデータ整備・利用、個人情報保護等）
- ・ 偶発的所見等への対応（検査すべき遺伝子・変異に関するガイドライン策定等）
- ・ 診断結果による差別の防止（米国の遺伝子差別法（GINA）のような制度整備についての検討（逆選択防止のための公的保険やハイリスク保険プール等の検討等））
- ・ 遺伝子特許への対応（クリアリングハウス、特許プール、政府主導による特許買取り・利用等の検討、変異と疾病の関係についての公的資金によるデータベース整備等）
- ・ 人材育成（情報系人材の地位向上・ポスト増設、医学教育（遺伝学等）、保健学・薬学教育（カウンセラー人材養成）の充実等）

図に、これらを各関係機関・関係者の役割を鑑みつつ整理した。

これら制度面、資金面での措置が行われ、関係機関・関係者が連携を取ることで、GS・ESによる臨床診断の普及が促進されるものと考えられる。

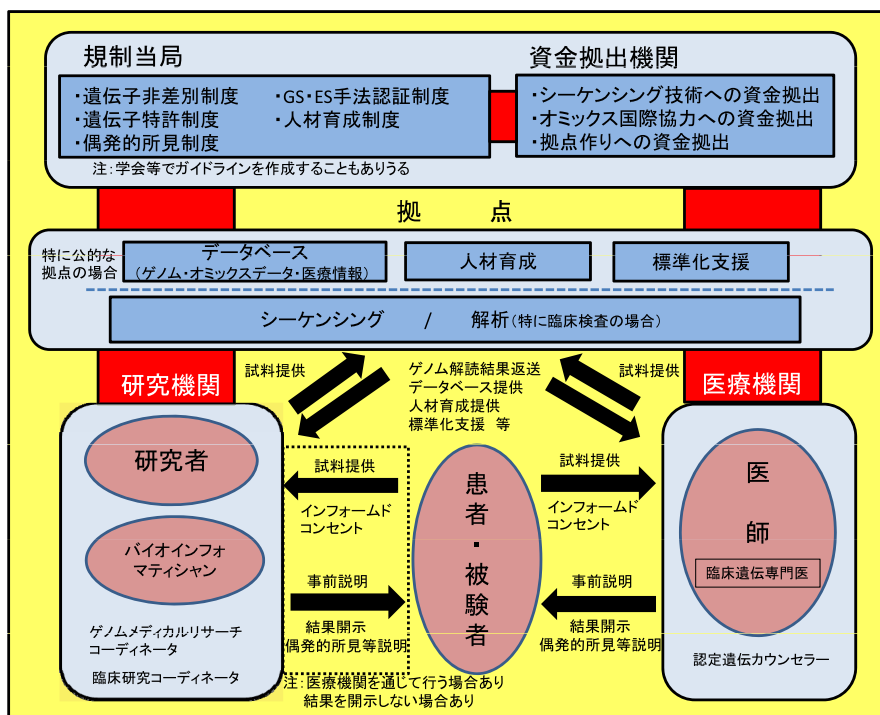


図 GS・ESによる研究及び臨床診断における各機関の役割及び関係



## 謝 辞

本研究を行う上で多くの情報の御提供や御助言をいただいた東京大学先端科学技術研究センター油谷浩幸教授に深謝いたします。

## (注)

1. 遺伝子検査と遺伝子診断は同義語として用いられることも多いが、遺伝子検査が検査そのものを意味するのに対し、遺伝子診断は検査のみならず、検査前後のカウンセリングを含めた一連の診療行為を指すものとして区別される場合もあり、本稿では「検査」と「診断」を目的に応じ使い分けることとする。
2. 一組の染色体のもつ遺伝情報のこと。ヒトでは22本の常染色体+ X,Y染色体で、合計で約30億塩基対からなる。また「ゲノムシーケンシング」とはゲノムのDNAを構成する塩基の配列を決定することを指す。
3. DNAのうち転写されて成熟したRNAになる領域のこと。ヒトではゲノム全体の約1-1.5%とされる。
4. 文部科学省の「東北メディカル・メガバンクプロジェクト」、厚生労働省の「次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発プロジェクト」等の国内プロジェクトのほか、国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)等国际プロジェクトへの参加等による。
5. 国際協力によりヒトのゲノムを全て解読しようとしたプロジェクト。米国の主導により1990年に開始され、英日独仏中の協力により進められた。2000年6月にそのドラフトが公表され、2003年4月に最終的な配列が発表された。
6. 半導体の集積率に関する経験則。集積回路上のトランジスタ数が18か月(1.5年)毎に倍になるというもので、別の見方をすれば、同じトランジスタ数で比べると18か月毎に価格が半分になるというもの。
7. 年間に1,800ものGSを行う性能を持つ。Illumina社は同機器の販売は10台単位で行い、ヒトゲノム専用で使用させるという条件を付しているが、これらをフル稼働させて年間に合計1万8千のGSを行わせるときに1,000ドル/ゲノムになるとされる。
8. 専門家への聴き取りによる。日本で診療報酬が

収載されている主要なコンパニオン診断薬検査を踏まえてのもの。

9. 各オームに関しこれまでに行われた国際協力のうち、ゲノム、プロテオーム、メタボロームの大規模国際協力において、日本が不参加又は国が支援を行わず個々の研究者レベルでの参加になったものがある。
10. 医薬品の臨床使用に際して用いられる体外診断薬で、医薬品使用のベネフィットが見込まれる患者や副作用等リスクが大きいと思われる患者をスクリーニングするために用いられる。
11. この場合、device lagとはシーケンサー等の医療機器としての承認が海外に比べ遅れること、またdrug lagとは、それにより医薬品開発にシーケンサーや関連キットが有効に利用できず、その承認が海外に比べ遅れることを意味する。
12. 最近中国ではIllumina社のHiSeqX Tenを大量導入する検査企業が出てきており、BGIに往年の勢いはなくなったとも言われている。
13. ただしゲノム指針上は、参加者が開示を希望している場合は原則として開示しなければならないとされている。なお最近、たとえ研究であっても思わしくない事象がゲノム上で発見された場合、被験者はそれを知る権利があるとする考え方も出てきた。
14. 2000年10月、英国保健省は生命保険会社に対し、生命保険の加入の際に申込者がハンチントン病の発症前遺伝子検査を受けたかどうかの確認する権利を認めた(後に撤回)。

## 参考文献

- (1) B. M. Kuehn. Health agencies update. JAMA 2014; 312: 328
- (2) H. L. Rehm, S. J. Bale, P. Bayrak-Toydemir, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. Genetics in Medicine 2013; 15(9): 733-747
- (3) (editorial). How to get ahead. Nature 2014; 507: 273-274
- (4) E. C. Hayden. The \$1,000 genome. Nature 2014; 507: 294-295
- (5) 田澤義明. コンパニオン診断薬を巡る課題と今後の展望. 臨床病理 2014; 62(4): 381-389
- (6) 佐藤真輔. BGI. CRDS 海外動向報告書 2012; 中国

- の科学技術力について～世界トップレベル研究開発施設～: 81-99
- (7) V. Marix. The big challenges of big data. *Nature* 2013; 498: 255-260
- (8) 佐藤真輔. ゲノム解読等を用いた臨床遺伝子検査における偶発的所見への対応について—米国の事例を踏まえた考察—. *生命倫理* 2014; 24(1): 216-224
- (9) (editorial). Incidental benefits. *Nature* 2012; 483: 373
- (10) R. C. Green, J. S. Berg, W. W. Grody, et. al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine* 2013; 15(7): 565-574
- (11) S. M. Wolf, G. J. Annas, S. Elias. Patient autonomy and incidental findings. *Science* 2013; 340: 1049-1050
- (12) L. F. Ross, M. A. Rothstein, E. W. Clayton. Mandatory extended searches in all genome sequencing “incidental findings,” patient autonomy, and shared decision making. *JAMA* 2013; 310: 367-368
- (13) A. L. McGuire, S. Joffe, B. A. Koenig. Ethics and genomic – incidental findings. *Science* 2013; 340: 1047-1048
- (14) R. C. Green, J. R. Lupski, L. G. Biesecker. Reporting genomic sequencing results to ordering clinicians incidental, but not exceptional. *JAMA* 2013; 310: 365-366
- (15) 宮地朋果. 遺伝子検査と保険. [on line] 2005年、特許庁. [2015年2月16日検索]、インターネット <URL: <http://www.fsa.go.jp/frtc/nenpou/2005/06.pdf>>
- (16) Marcus Radetzki, Marian Radetzki, N. Juth, et. al. *Genes and Insurance - Ethical, Legal and Economic Issues*. Cambridge, Cambridge University Press, 2003
- (17) 立教大学辰井聡子研究室. 遺伝子差別禁止法について——不正競争防止法による対応、差別立法の可能性. [on line],[2015年3月13日検索]、インターネット <URL: <http://s-tatsui.com/archives/225/>>
- (18) 佐藤真輔. 米国 Myriad 裁判の影響とヒト遺伝子特許のあり方についての考察. *生命倫理* 2013; 23(1): 168-175
- (19) A. S. Kesselheim. Gene patenting – Is the pendulum swinging back?. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1855-1858
- (20) S. Kean. The Human Genome (Patent) Project. *Science* 2011; 331: 530-531