

## I. はじめに

ゲノム情報を用いて、個人ごとの最適の診断・治療をするという次世代型医療-ゲノム医療-への取り組みは、現在、急速に進められている。既に、単一遺伝子疾患や一部のがんに関しては、診断は元より治療に使われており、保険収載されているものもある。この他に比較的早く臨床応用されて普及すると見込まれるのは、ゲノム薬理学検査（ファーマコゲノミクス）であり、一方、臨床現場での実用化に最も時間を要するのが多因子疾患（生活習慣病、脳卒中、認知症など）であると推測されている。

今後数年の間に、ゲノム医療は順次拡大し、より早期の医療介入、予防・先制医療に軸足が移っていくであろう。それと共に、一般臨床医（実地医家）が患者の遺伝子診断に関わる機会は多くなる。いわゆる体質診断に相当する、多因子疾患のDTC 遺伝子検査（direct-to-consumer genetic testing）は、現在、医療行為の範疇外として行われているものの、患者やその家族から相談を受けけるケースも生じており、極めて慎重な対応が必要である。

ゲノム医療としての遺伝子診断と共に、遺伝子治療も、近年、再び脚光を浴びつつある。遺伝子治療は、既に発症した、または発症が予想される疾患に対して加えられる治療の一手段であるが、大きく、“遺伝子を治す”もの（ベクターを用いた、難治性疾患に対する正常遺伝子の導入など）と“遺伝子で治す”もの（がんに対する、免疫力を強化する遺伝子の挿入など）とがある。

本報告書では、遺伝医学関連医療として、特に遺伝子診断と遺伝子治療の二つのテーマについて、臨床応用に向けた取り組み・現況及び課題などを解説する。特に、遺伝子診断に関しては、一般臨床医が学習すべきと考えられる遺伝カウンセリング、出生前診断やDTC 遺伝子検査について、及び遺伝子治療に関しては、企業の開発動向やレギュラトリーサイエンス（有効性、安全性の適正な評価の在り方）についても重点を置いて解説する。

## II. 遺伝子診断

### 1. 臨床応用に向けた取り組み・現況

#### (1) がん

がんの分野での遺伝子解析検査には、がん細胞の遺伝子解析と、体質を調べるための遺伝子解析の2種類がある。前者は、がんの診断確定と抗がん剤選択のためのものであり、がん細胞がもつ遺伝子の後天的変異（体細胞変異）を調べる検査で、子孫に受け継がれる情報は原則として得られない。一方、後者は、抗がん剤の副作用の出やすさに関する検査や、家族性腫瘍のような、がんを発生しやすい体質に関する検査などであり、子孫に受け継がれる情報を調べる遺伝学的検査である。

近年開発された抗がん剤の多くは、がん細胞が獲得した遺伝子変異により活性化した分子や、遺伝子増幅などにより発現亢進した分子を標的とする薬剤（分子標的薬）である。例えばイマチニブ（商品名グリベック）は、慢性骨髄性白血病などで22番染色体と9番染色体との相互転座によって形成される、融合遺伝子産物 BCR-ABL の酵素（チロシンキナーゼ）活性を抑制する薬剤である。したがって、この転座をもつ白血病で高い有効性が示されている。また、上皮成長因子受容体(EGFR)の遺伝子産物を標的とするゲフィチニブ（商品名イレッサ）やエルロチニブ（商品名タルセバ）は、EGFR 遺伝子に変異をもつ非小細胞肺癌で効果が高いことが明らかにされている。この他にも、ERBB2/HER2 遺伝子がコードする受容体タンパク質を標的とする抗体薬トラスツズマブ（商品名ハーセプチン）は、ERBB2/HER2 の遺伝子増幅がある乳がんや胃がんでは有効性が認められている。これらのように分子標的薬の効果に関する遺伝子の検査は、それぞれの薬剤を選択する上で必須のものとなっており、コンパニオン診断と呼ばれる。また標的分子を含むシグナル伝達経路の中で、その下流分子に異常がある場合には効果が少ないことが分かっている分子標的薬や、薬剤耐性に関連する遺伝子変異が判明している分子標的薬の場合は、薬剤の選択や中止の決定に遺伝子変異を調べることも必要となる。例えば大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブ（商品名アービタックス）やパニツムマブ（商品名ベクティビックス）の場合、KRAS と NRAS 遺伝子のいずれかに変異が認められる場合には効果がない。ゲフィチニブやエルロチニブに対しては標的分子 EGFR の二次的な遺伝子変異 T790M（790番目のトレオニンがメチオニンに変異）が耐性に働くことなどが知られている。今後も新たな分子標的薬のコンパニオン診断とし

て、遺伝子解析検査が増えていくであろう。

体質検査の中で抗がん剤の副作用検査として保険収載されているのは、イリノテカン（商品名カンプト、トポテシン）の副作用と関連する、UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) の遺伝子多型検査のみである。他の抗がん剤についても副作用予測のバイオマーカー開発が待ち望まれている。

遺伝性乳がん卵巣がん症候群や家族性大腸腺腫症など、家族性腫瘍に対する遺伝学的検査で 2015 年度まで保険収載されたものはなかったが、2016 年度の診療報酬改定で、甲状腺髄様癌に対する *RET* 遺伝子検査と、網膜芽細胞腫に対する *RBI* 遺伝子検査が、保険収載された。家族性腫瘍の遺伝学的検査が保険外診療として提供されていることもあるが、専門家が関与し適切な遺伝カウンセリングを提供した後に実施されなければならない。

## (2) 希少疾患・難病

平成 27 年 1 月 1 日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」において、難病とは「発病の機構が明らかでなく、かつ、治療方法が確立していない希少な疾病であって、当該疾病にかかることにより長期にわたり療養を必要とすることとなるもの」と定義された。その中で「国は、難病に関する調査及び研究並びに難病の患者に対する医療のための医薬品及び医療機器の研究開発の推進を図るための体制を整備し、国際的な連携を確保するよう努める」と述べられている。現在、わが国における指定難病は 306 疾患である。その半数以上は一種類の遺伝子変異を原因とする疾患、すなわち、単一遺伝子疾患である。単一遺伝子疾患には、染色体上の遺伝子変異により発症するメンデル遺伝病と、ミトコンドリアにおける遺伝子変異により発症する疾患が含まれる。遺伝子診断技術は、単一遺伝子疾患における確定診断の方法として発展してきた。希少疾患・難病においては、遺伝子診断を実施して得られた遺伝子変異により臨床的重症度の判定を下し、適切な治療や療育の方針などの診療に貢献できるようになった。

希少疾患、難病の遺伝子診断の領域では、大量の DNA 断片の並列シーケンスによる革新的な遺伝子解析技術である次世代シーケンサーの開発によりパーソナルゲノム解析が格段にハイスループット化され、網羅的解析が臨床応用される時代となりつつある。採血による低侵襲的な確定診断、早期診断の時代への変革がなされ、患者への負担が減少してきている。

遺伝子診断は対象者の目的別に、確定診断、発症前診断、保因者診断、出生前診断に分類される。生殖細胞系列における遺伝子変異を同定する検査を実施することから倫理的問題が含まれる。そのため、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（日本医学会，2011）に沿って、インフォームド・コンセントを含む遺伝カウンセリングの下に実施する必要がある。

#### ① 確定診断

すでに発症をしている患者に対して実施される。臨床的に可能性が高いと診断をした疾患について、また検討すべき疾患の鑑別診断として行われる。得られた結果は血縁者にも影響を及ぼす情報であることへの留意が必要である。単一遺伝子病において、患者の遺伝子変異が同定されると、その血縁者の遺伝子診断は遺伝子変異部位のみの検査となり、比較的容易になる。現在、単一遺伝子病に関して72種類の遺伝学的検査が保険収載されているが、その他の多くの疾患は保険収載されず、臨床現場のニーズと保険診療における限界というギャップが存在している。

#### ② 発症前診断

単一遺伝子病の遺伝学的検査により、疾患を発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測する事が可能となった。被検者の家系における発端者（罹患者）の遺伝子変異が同定されている場合に、その変異部位を調べることで診断する。発症前診断は特に予防法や治療法が確立していない疾患における検査の実施に当たっては、疾患の特性、自然歴、発症の予防法、治療法、遺伝形式などの医学的情報を被検者に提供するのみならず、被検者の心理、家族関係への慎重な配慮・判断を要する。検査前の遺伝カウンセリングのみならず、検査により遺伝子変異が同定された場合には、長期に亘る遺伝カウンセリング、医学的、心理的支援が必要である。

#### ③ 保因者診断

次世代に遺伝子変異を伝える可能性があるかを調べる遺伝学的検査を行う。その検査が直接本人の健康管理に役立つ情報を得る目的のものではなく、被検者の子が遺伝子変異を受け継ぎ、当該疾患に罹患する可能性を予測するための検査として実施される。X連鎖劣性遺伝病において、保因者が症状を示すこともある。その場合の遺伝学的検査は、患者における確定診断と同様の意義も有する。小児に対する保因者診断は、将来の自由意思の保護の観点から、また、本人の発症に直接関係するものでないという理由から、基本的には行われるべき

ではない。

#### ④ 出生前診断

出生前診断とは胎児が特定の医学的状況にあるかどうか、その健康を確認する方法のことである。希少疾患・難病における出生前診断を受ける被験者は、主に、その疾患に罹患している子を既にもっているか、兄弟姉妹が罹患者である場合であり、被検者に大きな葛藤、精神的・身体的苦痛をもたらす。出生前診断を受けること、その結果が「罹患」であった場合に妊娠継続をあきらめることは、被検者である女性が、自分の子や兄弟姉妹を否定する感覚に陥ることにもなる。その実施にあたっては、遺伝医学的な情報提供と共に、被検者を心理的にもサポートできる環境の提供が必要である。さらに、希少疾患・難病の遺伝学的検査において、コストパフォーマンスの問題からか、特に出生前診断を、わが国の検査企業が引き受けない状況にある。その疾患のゲノム研究を実施している研究者が、イン・ハウスにて検査を引き受けているのが現状である。（後述（４）②の「母体血を用いた新しい遺伝学的検査=無侵襲的出生前遺伝学的検査」NIPTの項も参照のこと）

#### (3) 心血管病などの生活習慣病

糖尿病や高血圧、それらがリスクとなる心血管病などは多因子疾患で、「どの治療法が最も有効であるか」という科学的選択を行う際に、個々人の遺伝素因と生活習慣などの非遺伝要因に関する情報、遺伝と環境の相互作用に関する理解が不可欠となる。遺伝子の変化、そしてその源である DNA 配列の変化を調べることにより、疾患ないし特定の病態を診断することが「遺伝子診断」である。従来は、主に浸透率の高い先天性疾患などのメンデル遺伝疾患を対象としていたが、ゲノム医学の進展とともに、多因子疾患をも対象として行われるようになってきた。メンデル遺伝疾患における「発症前診断」と異なり、多因子疾患に対する遺伝子診断は、あくまで疾患発症リスクの高さを予測できるにすぎない「易罹病性診断」である。その臨床的有用性は、感度、特異度、および陽性適中率などの厳密な評価がなされて、はじめて明らかとなる。すなわち易罹病性診断では、どの「遺伝子群」の変化が疾患発症リスクをどの程度高めるかという命題が解決されなければ、遺伝子診断の有効性について議論することは難しい。

多因子疾患の病因遺伝子を探索する手法として ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

が本格的に実施されるようになったのは2007年頃からである。その後数年間に、糖尿病、高血圧、脂質、体格指数（BMI）、冠動脈疾患などの感受性遺伝子座位が次々と新たに同定された。その結果判明したのは、比較的高頻度の一塩基多型（SNP）マーカーを用いたGWASでは、一部の例外はあるものの、個々には、たとえば疾患発症リスクとして10～50%程度（オッズ比1.1～1.5）の上昇効果を示す遺伝子が相当数（数十～数百カ所以上）存在し、それらが疾患感受性（いわゆる体質）の一部を為していることであった。GWASにより同定される遺伝子座位の数は年々増え続けている。しかしながら、同手法による、疾患感受性の全体像の解明には相当大きなハードルが存在することも明らかとなってきた。すなわち比較的高頻度の感受性SNPだけでは、多因子疾患の遺伝率（heritability：集団における表現形質のばらつきが個体間の遺伝素因で決定されている割合）の多くの部分を説明することができず、「何が見逃されているのか（missing heritability）」という命題が大いに注目されている。このmissing heritabilityの要因の一つは、低頻度だが大きな遺伝的効果をもつ感受性変異（群）であろうと推定されており、それを検出すべく、低頻度SNPマーカーをも含めたGWASや直接的シーケンシング解析が進められている。今暫くは多くの基盤研究・トランスレーショナルリサーチが行われ、それらの成果の蓄積に基づいて、危険因子を持つ人に、ゲノム情報に合わせた生活や食事・嗜好品、運動などの指導、予防薬の投与などが始まると推測される。

#### （4）出生前診断

遺伝学的検査を用いた出生前診断には、羊水、絨毛、その他の胎児試料を用いた侵襲的出生遺伝学的検査、および母体血を用いた新しい遺伝学的検査=無侵襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）がある。その実施に当たっては、慎重な遺伝カウンセリングと倫理的考察を要する。「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」（日本産科婦人科学会, 2013）、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会, 2013）などのガイドラインがあり、その実施要件が定められ、実施希望があった場合に、検査前によく説明し適切な遺伝カウンセリングを行った上で、インフォームド・コンセントを得て実施することが定められている。

##### ① 侵襲的出生遺伝学的検査

絨毛穿刺は胎盤絨毛の一部を経膈的に又は経腹的に穿刺する方法であり、妊

娠 10～12 週に実施される。胎動を感じる以前の穿刺のために母体の精神的負担は少ない利点があると考えられるが、流産する危険性が羊水穿刺より高い。一方、羊水穿刺は妊娠 15～18 週に実施される。妊娠の安定期で羊水量も多く、胎児に影響が少ないと考えられる時期であるので流産の危険性は 0.1～0.3%である。得られた微量の胎児細胞由来の DNA にて遺伝学的検査を実施する。

## ② 母体血を用いた出生前遺伝学的検査 (NIPT)

母体血の中には胎児の DNA 断片が約 1.3%の割合で含まれている。次世代シーケンサーによる解析により胎児の染色体数的異常が判定できる。平成 24 年 8 月に、NIPT が日本で始まるという話題が報道され、日本医学会、日本人類遺伝学会、日本小児科学会の協力の下に「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会, 2013）が制定された。平成 25 年 4 月より、NIPT は、一定の規制の下に施設要件および人的条件を有する施設において臨床研究として始まった。現在（2016 年 4 月）、66 施設が「臨床研究施設」として日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会により認可されている。

検査で陽性と出た人のうち実際に疾患に罹っている人の割合が「陽性的中率」(Positive Predictive Value, PPV) であるが、検査対象者におけるその疾患の罹患率（頻度）により PPV は大きく変わってくる。例えば、NIPT における感度(疾患をもつ人が陽性になる率)99.0%、特異度（疾患をもたない人が陰性になる率）99.8%である時、ある疾患の罹患率が 0.3%の場合に PPV は 75%であるが、罹患率が 0.1%の場合の PPV は 50%となる（図 1 a, b）。このように妊婦の年齢により胎児における疾患の罹患率が異なる場合に、検査で陽性と出たからといって、必ずしも実際に疾患に罹っている可能性が高いわけではないということに留意する必要がある。従って、NIPT は非確定的検査であり、診断確定のためには、さらに羊水検査による染色体解析が必要である。妊婦が得た結果を確定的なものと誤解して、その誤解に基づいた判断を下す可能性が危惧される。また、妊婦の採血という簡単な手技であることから、胎児の疾患の発見を目的としたマススクリーニング検査として行われる危険性も孕んでいる。不正確な遺伝医学の情報をもって対応することにより、重大な問題を引き起こす危険もあり得る。高年妊娠の増加を背景として、NIPT を受けたいと考えて受診するカップルに対して、遺伝医学、臨床遺伝学の専門的知識の下に正確な医学的情報を提供すること、妊娠に対する漠然とした不安や家族関係に対する心理社会的支援を行うことも、出生前診断の医療としての対応において必要である。

図 1a 陽性的中率と陰性的中率

感度 : 疾病をもつ人が陽性になる率	99.0%
特異度 : 疾病をもたない人が陰性になる率	99.8% として

  

妊婦年齢 35歳(罹患率0.3%)の場合			
	21トリソミー である	21トリソミー でない	合計
NIPT陽性	297	100	397
NIPT陰性	3	99600	99603
合計	300	99700	100000

陽性的中率 = 297/397 = 75 %  
陰性的中率 = 99600/99603 = 99.9 %

  

妊婦年齢 20歳代後半(罹患率0.1%)の場合			
	21トリソミー である	21トリソミー でない	合計
NIPT陽性	99	100	199
NIPT陰性	1	99800	99801
合計	100	99900	100000

陽性的中率 = 99/199 = 50 %  
陰性的中率 = 99800/99801 = 99.9 %

図 1b NIPT における 21, 18, 13 トリソミーの陽性的中率

年齢	21トリソミー		18トリソミー		13トリソミー	
	頻度*1	陽性的中率	頻度*2	陽性的中率	頻度*3	陽性的中率
30歳	1/626	61.3%	1/2100	10.6%	1/6500	4.5%
35歳	1/249	80.0%	1/840	22.9%	1/2600	10.5%
40歳	1/68	93.7%	1/230	52.2%	1/700	30.4%

\*1 妊娠12週の母親がダウン症候群の児を妊娠している確率: Snijder(1999)の値を使用  
\*2 妊娠16週の母親が18トリソミーの児を妊娠している確率: Snijder(1995)の値を使用  
\*3 妊娠16週の母親が13トリソミーの児を妊娠している確率: Snijder(1995)の値を使用

NIPTコンソーシアム資料より改変

### (5) 遺伝カウンセリング

遺伝学的検査が医療全域にわたって広く有効に利用される時代に対応して、2011年に日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が策定された<sup>1)</sup>。このガイドラインにおいては、すでに発症している患者の診断目的として行われる遺伝学的検査において、各診療科の医師自身が遺伝に関する十分な理解と知識および経験をもつことが重要であること、検査の意義や目的の説明と共に、結果が得られた後の状況や検査結果が血縁者に影響を与える可能性があることなどについて十分に説明し、被験者が理解して自己決定できるように支援する体制を整えることを述べている。医療機関は、遺伝医学の基本的事項および個人の遺伝情報の取扱いに関する啓発や教育を行い、適切な遺伝医療を実施できる体制を整備することが望まれる。また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮

することを述べ、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においても、遺伝カウンセリングの専門職による支援を述べている。

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、

- 1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、
- 2) 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育、
- 3) インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択）、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる。

#### ① 遺伝子医療に携わる人材育成

疾患を発症するか（発症前診断）、発症しないが保因者であるか（保因者診断）、妊娠中の胎児がある疾患に罹患しているか（出生前診断）などに関する遺伝カウンセリングにおいて、また、パーソナルゲノム時代における個の医療、オーダーメイド医療を診療の場に導入すべき状況を迎えるにあたって、臨床遺伝学の専門的教育と、遺伝カウンセリング教育が必要である。医師においては、被検者の心理状態をつねに把握しながら遺伝子医療、遺伝カウンセリングを実施する資格として、**臨床遺伝専門医**（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定）の養成が行われている。非医師の職種としては、上記二学会の共同認定の**認定遺伝カウンセラー**養成が大学院教育としてなされている。そこでは、遺伝医療、遺伝教育、さらに企業において活躍する認定遺伝カウンセラーとしての人材育成を実施している。患者・家族と遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で医療的・心理的・精神的援助がなされる。一方的な医学情報提供だけではないことに留意すべきである。

#### ② 予期せぬ結果や偶発的な所見について

パーソナルゲノム解析の医療応用、すなわち次世代シーケンサーの臨床応用、クリニカルシーケンスによって網羅的に全ゲノム、全エクソンの解析が行われると、目的とする遺伝子解析の結果だけでなく、ゲノム上の全ての遺伝子の遺伝子変異の情報が得られる。その中には家族性腫瘍遺伝子や遺伝性変性疾患の遺伝子が含まれるかもしれない。家族性腫瘍の場合には、発症リスクが予測できることにより適切な対応をとることができ、被験者の健康にとって大きなメリットもあろう。現時点では治療法のない神経変性疾患の場合には、被験者は

予期せぬ結果を発症前に知らされることになる。このような情報は、偶発的所見 incidental findings (IF) として議論されるようになってきている。偶発的所見について、American College of Medical Genetics (ACMG) は被験者に報告することを推奨している遺伝子として 56 遺伝子を呈示している<sup>2)</sup>。これに対して、現在、多くの論議がなされている。ACMG は、「浸透率および臨床的有用性において (この 56 遺伝子についても) 不十分なデータがあることを認識している。さらなるデータの集積とともに、これらの提言を少なくとも毎年更新する過程を作ることを強く勧める」と述べている。一方、米国では、2013 年 12 月に Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues から Incidental findings についての勧告が出された。ここでは、検査担当者は検査実施の前に予め被験者に何が起こり得るか予測して知らせておくことを勧めている<sup>3)</sup>。

- 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)」<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 2) Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-574.
- 3) Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Anticipate and communicate. Ethical management of incidental and secondary findings in the clinical, research and direct-to-consumer contexts. Washington, D.C. December 2013, <http://www.bioethics.gov/>

## 2. DTC (direct-to-consumer) 遺伝子検査

### (1) 国際的に見た DTC の現状

DTC (消費者直販型) 遺伝子検査は、過去数年間に大きな社会的注目を集めるようになってきた。2007 年に米国人類遺伝学会が出した声明のポイントは以下の通りである。DTC 検査を支持する者は、1) 検査への消費者の利便性が増加する、2) 消費者の自己決定と統御感の獲得につながる、3) 得られた情報のプライバシーが強化する、などの効用 (benefits) をあげる。一方、DTC 検査を批判する者は、4) 十分な内容説明やカウンセリングを提供されずに検査を受ける、5) 怪しげな品質の検査施設で行われる検査を受ける、6) 科学的に証明されていない benefits により誤解させられる、などの危険 (risks) を指摘する。

DTC 遺伝子検査に関する法規制等の状況は、国際的に見ると、米国と欧州の間

で相当異なり、それは両者の、ゲノム情報取り扱いに係る姿勢の違いを反映している。米国では、技術開発の推進、ヒトゲノム解読自体は基本的に是であるという前提で、プライバシー保護とのバランスをどう取るかが議論されている。一方、欧州では、ゲノム情報は機微情報の法規制を受け、医療サービスは社会的に給付されるもので、遺伝子診断もそこに含まれるべきという考え方である（末尾参考資料「DTCの現状、海外の動向（法規制など）」の10枚目、「DTC遺伝子検査に関する、欧米での法規制の状況」）。近年、DTC遺伝子検査が、より大きな社会的議論を呼び起こしているのは米国である。

米国で、新たなDTC遺伝子検査時代が始まったのは2007年とされるが、1990年代後半から、専門家パネルおよび米国会議員が、DTC遺伝子検査の臨床的意義の検証に関する規制・監視システムにおける不備をFDA（米食品医薬品局）に指摘してきた。2010年にFDAがDTC遺伝子検査の規制に乗り出すことを多くの検査会社に通告したため、それ以降、いくつかの検査会社は、臨床遺伝学的検査を中止したり、米国での販売を控えたりしている。こうした背景には、DTC遺伝子検査ビジネスの過熱傾向（2018年までに2億3400万USドル、日本円で約280億円の市場規模に達する見込み）と共に、未解決課題への対応に迫られたという事情があった。もともと、医師や遺伝カウンセラーが全く関与せずに、消費者に遺伝学的検査が提供されても支障ないのか、特定の検査がDTCとして提供可能か否かの決定において臨床的有用性（あるいは「医学的解釈の正確さ」）の観点は含まれるべきか、などの課題が指摘されてきたが、それらに対して検査会社の方は「DTC遺伝子検査は、医学的情報をもたらすのではなく、単なる情報提供の目的で行われるもの」だと説明してきたという経緯に関わる。

最大手の23andMe社に対して、FDAは2013年にpersonal genome serviceの停止命令を出し、2015年2月になってBloom症候群の保因者診断の検査のみを先ず承認して、DTCにおける「医学的解釈の正確さ」の必要性を示しつつある。

## （2）日本におけるDTCの現状と課題

日本においては、2000年以降に肥満や生活習慣病などのリスクを調べるDTC検査ビジネスが多数出現した。2013年2月の経済産業省「遺伝子検査ビジネス調査報告書」によれば、DTCを提供する事業者は700を超え、その約8割を医療機関が占めた。残る非医療機関143の事業者のなかに、13の遺伝子検査提供サービス企業が含まれていた。検査を提供している医療機関の95%以上が、この

13 の企業から検査の提供を受けていた。事業者向けのアンケート結果では、検査項目で最も多いのが肥満などの体質に関する検査で、次は潜在能力の検査、糖尿病やがんなどの易罹患性検査がこれらに続いた。付帯したサービスとして、健康食品やサプリメント、美容・スキンケア、育毛剤などのサービスを販売する事業者もあるが、医療への活用、予防、生活改善指導、運動プログラムの提供など、検査結果を有効に活用しようという事業者の方が多かった。2014 年の調査報告書では、2002 年から 2013 年に全国の消費者生活相談窓口に寄せられた、遺伝子検査に関する相談は合計 474 件で、「高価な付帯サービスを解約したい」、「解約ができない」、「キットが届かない」、「注文していないのに検査キットが届いた」などの苦情が含まれていた。

このような状況の中、日本人類遺伝学会は 2008 年に「DTC 遺伝学的検査に関する見解」、2010 年に「一般市民を対象とした遺伝子検査に関する見解」を発表し、警鐘を鳴らしてきた。すなわち**遺伝学的検査においては、臨床遺伝専門医等の遺伝医学の専門家が関与すべきとし、消費者が不利益を受けないよう DTC 提供者の関連するガイドラインの遵守と、一般市民に対する教育・啓発活動、公的機関による監視・監督を行うべきであると提言している。**日本医学会も、2012 年に「拡がる遺伝子検査市場への重大な懸念表明」を公表し、1) 遺伝子検査を実施する際の必要条件、2) 遺伝子検査の提供体制、3) 子供を対象とした遺伝子検査、4) DNA 鑑定、に対する懸念を表明した。

医療の中での遺伝学的検査に対しては、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」(2011 年) や、日本衛生検査所協会の「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(2011 年) により、検査実施に際して遵守すべき事項が定められている。しかし DTC はビジネスとして行われてきたために、これらの指針の適応を逃れていた。そこで経済産業省は「遺伝子検査ビジネス実施事業者の遵守事項」を公表し (2013 年)、事業者に対する指導を開始した。また、遺伝学的検査を提供している企業が NPO 法人個人遺伝情報取扱協議会 (CPIGI) を設立し、加盟企業が遵守すべき自主基準 (2008 年策定、2014 年改正) を制定している。

社会としてどのような管理・監督体制を構築すべきなのか、今後も継続した議論と監視が必要であろう。

### (3) 「遺伝子検査ビジネス」をめぐる問題点・課題

日本国内では、1990年代後半から「SNPによる疾患リスク予測遺伝子検査」を提供する事業者が確認され、当初は代理店ビジネスやベンチャー企業が担い手となってきた。2010年に上海のベンチャー企業が才能・資質検査サービスを開始し、さらに2013年頃からは、様々な業態の大手企業によるDTC検査の事業化も活発化している。

国内では、2004年に経済産業省が「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」を策定したが、DTC検査の質や提供方法を規制する法令・指針の策定には及ばず、日本人類遺伝学会が過去3回にわたって警鐘を鳴らすのみであった。その間、事業者を中心とした業界団体が2006年に発足して2008年に「個人遺伝情報を取扱う企業が遵守すべき自主基準」をまとめ（2014年改定）、これに基づいて2015年より事業者に対する認定制度が構築された。これらは、日本独自の取り組みであり、国民に信頼されるものとなるか、これからが勝負であろう。

米国でも規制手法には迷いが見える。前述した通り、米国食品医薬品局では、代表的なDTC検査企業である23andMe社に対して、医療機器として未承認の検査キットの使用を理由に、2013年に販売中止を命じた。しかし2015年2月には事業再開を認めるとともに、常染色体劣性遺伝性疾患の保因者検査キットを、FDAの上市前審査の対象から除外することを検討し始めている。

一方、遺伝子検査ビジネスへの一般市民の反応はどうか。武藤らが2015年に実施した一般市民に対する意識調査(36,901名を対象)では、回答者の32.9%がこうした事業を認知しているが、購入意欲がある者(14.6%)や購入経験がある者(4.3%)は低く留まっている。武藤は、一般市民が熟慮のうえで遺伝子検査ビジネスの利用を検討できるよう、「遺伝子検査を購入するかどうか迷っている人へのチェックリスト・10か条」を考案し、多くの人々の反応を聞いているところである。

DTC検査では、事前・事後の説明が対面ではないことのほか、二次的サービスとして、検査結果との関連において科学的根拠に乏しい食品やサプリメント等の物販があることなども問題とされている。DTC検査に係る消費者相談窓口への相談件数は、徐々に増えており、検査に付帯する二次的サービスの契約に関するトラブル、がん検診との誤解など、一つ一つの苦情の背景が異なっていることにも留意しなければならない（経済産業省委託「遺伝子検査ビジネスに

関する調査報告書」平成 25 年 2 月)。

また、DTC 検査キットを用いて、医療機関で自由診療の範囲内で実施する場合にも、二次的サービスには留意されたい。例えば、既に科学的根拠の乏しくなった「肥満遺伝子検査」とダイエット食品を提供する医院、「がんの体質遺伝子検査」で高リスクと判定された人へのビタミン注射や高額なサプリを提供する医院などが見られる。医師が推奨する場合、一般市民にとっては、より信憑性が高いものと期待され得るため、この様な二次的事業は慎む必要がある。

### 3. 遺伝子診断の課題

#### (1) 遺伝情報の理解

広辞苑（第 6 版）で「遺伝病」を調べてみると、「遺伝する病気」と記載されている。わが国で「遺伝」の問題を考える際、「遺伝するか、しないか」と二律背反で考えてしまう傾向がある。「遺伝する・遺伝しない」は黒か白、離散的な概念であり、「病気になりやすい・なりにくい」は、黒に近いグレーか白に近いグレーかという連続的な概念である。日本語では、「数えるモノ」と「量るモノ」とを明確に区別する感覚が育ちにくい。すなわち、豆は「数えるモノ」であり、水は「量るモノ」である。英語では「a」をつけるか、つけないか、複数形があるかないかで、感覚的に理解されるが、日本語はそれらを表現する方法を持ち合わせていない。遺伝性疾患では、遺伝型\* (genotype) と表現型 (phenotype) の理解が重要である。浸透率（遺伝子変異を有している人のうち、発症する人の割合）が 100% のメンデル遺伝病では、遺伝型と表現型は一致しており、黒か白かで考えることが可能であるが、メンデル遺伝病でも浸透率が 100% ではない疾患や、多因子遺伝病などほとんどの疾患では、連続的な概念が必要となる。わが国で、遺伝カウンセリングを行う場合、最も留意しなければならないことの一つである。

[\*遺伝型 (genotype) : genotype の日本語訳として、「遺伝子型」という表現が広く用いられてきたが、genotype は、gene (遺伝子) よりも古くから用いられていた用語であり、遺伝子領域以外の領域が含まれることもあることから、日本人類遺伝学会は 2009 年に、genotype の日本語訳を「遺伝型」とすることとした。]

## (2) 研究と診療

同じ、遺伝子・ゲノム解析であっても研究を目的とする場合と、診療に用いる場合とでは意味あいとは全く異なる。今までと違う、新しいことをするのが研究であり、今までも今後も同じ手順を繰り返すことを要求されるのが臨床検査としての遺伝子解析・ゲノム解析である。新しい方法で解析し、100回に1回でも成功すれば新しい発見につながるのが研究であるが、一方、臨床の場で、検査として行う場合には、全く同じ方法で解析し、100回行ったら100回とも成功しなければならない。臨床検査としての遺伝子・ゲノム解析を制度として行うためには、精度評価の方法、実施施設および担当者の認証が必要であるが、わが国の遺伝子診断の体制整備は極めて遅れている。

## (3) 技術革新に伴う新たな課題

生涯変化せず（不変性）、将来の発症を予測できることがあり（予測性）、本人だけではなく血縁者も共有している可能性のある（共有性）遺伝情報をどのように扱うかは遺伝学的検査の実施に際し、長く議論されてきたところである。従来の遺伝学的検査は、臨床症状や家系情報から、ある疾患や疾患群が疑われて、可能性のある遺伝子に変異があるかどうかを解析するものであった。しかし、近年、マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーによる解析など、網羅的ゲノム解析技術が開発され、臨床の場でも用いられるようになってきた。それに伴い、当初の目的とは異なる情報が得られた場合の対処法が新たな課題として議論され始めている。上述したように、米国臨床遺伝学会（ACMG）では、2013年に、予防法・治療法のある24疾患、56遺伝子については、当初の目的とは異なっても報告すべきであるとしたが、文化的背景や、診療システムの異なるわが国にそのまま導入してよいかどうかは慎重に検討する必要がある。

## (4) 課題解決に向けた取組

従来、遺伝子診断に伴う様々な課題を解決するために、日本医学会や日本人類遺伝学会などのアカデミアは、各種ガイドラインを作成・公表してきた。国もようやく2015年に厚生労働省厚生科学課を中心とするゲノム医療実現推進タスクフォースを立ち上げ、次の4つの課題に重点的かつ早急に取り組むとしており、わが国の遺伝子診断を含むゲノム医療、遺伝子医療の体制が早急に整備

されることが期待される。

- 1) 遺伝学的検査の品質・精度の確保
- 2) 遺伝カウンセリング体制等の整備
- 3) 遺伝情報に基づく差別の防止
- 4) データの管理と二次利用

### Ⅲ. 遺伝子治療

#### 1. 遺伝子治療のコンセプトと歴史

遺伝子治療は、遺伝子病の発症メカニズムが明らかになった 1900 年代中頃に、遠い将来の可能性として漠然と考えられていた。1970 年代に組換え DNA 技術が登場し、遺伝子治療は新しい医療技術として研究されるようになった。

遺伝子病の治療法として、「遺伝子の治療」が考えられたが、遺伝子異常を直接修復（Repair）することは技術的に難しいため、正常遺伝子を補充（Replacement）することが行われるようになった。更に、新たな機能をもつ遺伝子を追加（Addition）して、癌や生活習慣病を治療する「遺伝子を使った治療」も遺伝子治療として研究されるようになった。

1980 年に遺伝性貧血であるサラセミアの患者に遺伝子を導入する実験が秘密裏に行われた（Cline 事件）。人の遺伝子を操作しようという試みは倫理的に大問題となったが、科学的にも当時の遺伝子導入技術では成功する見込みのない無謀な実験だった。その後、1980 年代にウイルスベクターが開発され、遺伝子治療のためのヒト細胞への遺伝子導入が可能になった。

1980 年代には米国 NIH の組換え DNA 委員会（RAC、Recombinant DNA Advisory Committee）が中心になり、遺伝子治療の倫理的問題や技術的問題についての多くの議論が行われた。1990 年に世界最初の遺伝子治療が、先天性免疫不全症であるアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症に対して NIH で行われた。その後、世界中で遺伝病や癌に対する多くの遺伝子治療の臨床研究が開始された。日本でも 1995 年に ADA 欠損症の遺伝子治療が北大で行われている。

遺伝子治療が開始された当初は、夢の治療法として大きな期待を集めていたが、実際には技術的に多くの問題があり、明らかな有効性を示すことはできなかった。1999 年に、ペンシルバニア大学で行われていた遺伝性代謝疾患に対する遺伝子治療で患者が死亡した（Gelsinger 事件）。これはウイルスベクターが原因で起きた最初の死亡事故であり、遺伝子治療の安全性が大きな問題になった。更に、この事件がきっかけになり、米国では当時の臨床研究全般の倫理的問題や利益相反問題が見直されることになった。

2000 年に X 連鎖免疫不全症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の劇的な治療効果がフランスから報告された。これは一回の遺伝子治療で、生涯遺伝病を治療できる方法であり、人類が初めて遺伝病を克服したとして大きな注目を集めた。ところが治療開始から 3 年後に遺伝子治療を受けた子供が次々

に白血病を発症したことが報告され世界中に衝撃を与えた。遺伝子治療による細胞の癌化は、染色体に組み込まれたレトロウイルスベクターによる癌遺伝子の活性化が原因であった。これをきっかけに、遺伝子治療に対する評価は一気に低下した。

白血病の問題以降、遺伝子治療は世間から注目されなくなっていたが、原因究明とその対策に向けた研究は続けられてきた。特に癌化を起こさないような安全なウイルスベクターの開発や改良が集中的に行われた。その結果、2000年代後半になると、多くの疾患に対する遺伝子治療の成功例が報告されるようになった。遺伝子治療は復活したと言われ、最近では大手の製薬会社も遺伝子治療領域に参入している。更に、究極の遺伝子治療と考えられている遺伝子の修復 (Repair) を可能にするゲノム編集 (Genome editing) の研究も進んでいる。遺伝子治療に対する期待は再び高まっている。

## 2. 遺伝子治療の最近の動向と課題

### (1) 造血幹細胞遺伝子治療

小児難治性疾患の多くは、責任遺伝子の異常が直接、病気の発症に繋がる単一遺伝病であり、また、多くの例で劣性遺伝形式を採ることから、欠失した機能を遺伝子で回復させる遺伝子治療は、遺伝性疾患に対する有効な治療法といえる。事実、欧米ではウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療が原発性免疫不全症を始めとする数多くの遺伝性疾患に対して行われ、その有効性、安全性が臨床レベルで証明されている。そして、現在ではこれら遺伝子治療が移植の適応とならない患者に対する標準的な治療法として実施されている。なお、これまでに造血幹細胞遺伝子治療が行われてきた疾患は、原発性免疫不全症でアデノシン・デアミナーゼ欠損症、X連鎖重症複合免疫不全症、ウィスコット・アルドリッチ症候群、慢性肉芽腫症、先天代謝異常症で副腎白質ジストロフィーや異染性白質ジストロフィーが挙げられる。そして、そのいずれもにおいて骨髄あるいは末梢血由来の患者造血幹細胞を抗ヒト CD34 抗体磁気ビーズを用いて分取し、培養バッグ内 (ex vivo) でレトロウイルスベクターかレンチウイルスベクターにて正常遺伝子を導入し、再び、患者に静脈注射にて投与方法が採られている。ただ、疾患によっては造血幹細胞移植同様、遺伝子導入細胞の骨髄生着を増強させるために一定の前処置を必要とするものもある。

一方、これら造血幹細胞遺伝子治療において最も重篤な副作用は、遺伝子導

入細胞の造腫瘍性であろう。これは染色体に挿入されたウイルスベクターの promoter/ enhancer が、挿入部位近傍の癌原遺伝子 (proto-oncogene) を活性化することが原因と考えられている。ただ、腫瘍化した細胞を詳細に調べてみるとほぼ全例で細胞増殖に繋がる他の遺伝子変異も確認され、遺伝子導入細胞の腫瘍化は、単にベクターの挿入変異だけで起こるのではなく、通常のがんのメカニズムで唱えられる「two-hit theory」が適応されると現在は考えられている。このため、最近では使用するベクターを挿入部位周囲への影響が少ない self-inactivated (SIN) ベクターや挿入部位が遺伝子の promoter 領域に集中しないレンチウイルスベクターに変更した遺伝子治療が主に行われ、また、より安全な遺伝子治療を目指し、ゲノム編集が可能な TALEN や CRISPR/Cas9 による染色体上、安全領域 (safe harbor) といわれる CCR5 や AAVS1 への治療遺伝子挿入法の開発が進められている。特に、近年のゲノム編集技術の開発は凄まじく、近い将来、安全面として off target effect が少なく、効率面として primary cell での遺伝子修復が可能なゲノム編集法が確立され、実際に遺伝子治療が「遺伝子による治療」から、「遺伝子を修復する治療」に代わっていくことが予想される。

## (2) 造血幹細胞遺伝子治療以外の遺伝子治療

遺伝子治療がここ数年、欧米で復活してきた理由としては、成功例が着実に増え、安全性も高くなってきている前項の造血幹細胞遺伝子治療の方向性とは別に、アデノ随伴ウイルス (AAV: adeno-associated virus) ベクターを使った別のタイプの遺伝子治療が大きく進み始めたことが挙げられる。AAV ベクターは非病原性ウイルスの AAV に由来するため安全性が高く、神経細胞、筋細胞、肝細胞などの終末分化した非分裂細胞に効率良く遺伝子導入できる。また、そのような非分裂細胞では遺伝子発現が長期間 (年の単位) 持続する。神経疾患ではパーキンソン病が遺伝子治療に適しており、AADC (芳香族アミノ酸脱炭酸酵素) という L-ドーパをドパミンに変換する酵素の遺伝子を AAV ベクターで線条体の神経細胞に導入する遺伝子治療の臨床研究が日本でも既に実施され、有効性が確認されている。この AADC 発現 AAV ベクターを線条体に注入する遺伝子治療は、遺伝性の AADC 欠損症でも極めて有効であることが台湾で示されており、日本でも 2015 年に実施され、有効であったことが報告されている。さらに、網膜疾患でも AAV ベクターによる遺伝子治療が有効であり、レーバー先天性黒内

障で視力の改善が観察されている。また、血友病 B に対しても、静脈内投与で肝臓に遺伝子導入した結果、漸く有効性が得られるようになっている。但し、血友病の場合は、全身の血中凝固因子レベルを高める必要があり、大量の AAV ベクターを必要とすること、静脈内投与であるため、AAV に対する中和抗体が陽性の患者では効果が得られないといった課題が残されている。その他、リポタンパク質リパーゼ欠損症に対して、グリベラ Glybera という AAV ベクター製剤（筋肉注射）が欧米で最初の遺伝子治療製剤として承認されている。

遺伝子治療の臨床試験で過半数を占めるのは、がんに対する遺伝子治療であるが、その多くの場合、有効性を確認するには至っていない。しかし最近、キメラ抗原受容体 (CAR: chimeric antigen receptor) を用いた養子免疫遺伝子療法が脚光を浴びている。特に、B リンパ球の分化抗原である CD19 を認識する CAR を発現させた T リンパ球を用いる方法では、再発難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病に対して劇的な効果が得られることが報告され、俄に注目されている。一方、固形がんに対する CAR-T 遺伝子治療は難しく、今後の課題となっている。がん遺伝子治療関係では、その他、腫瘍溶解性ウイルス療法の開発も進んでおり、T-Vec という遺伝子組換えヘルペスウイルス製剤が、メラノーマを対象に 2015 年に欧米で承認された。

遺伝子治療に関する技術開発では、ゲノム編集技術の応用が最近のトピックスとなっている。実際に、HIV 感染症や急性リンパ性白血病において、ゲノム編集技術によって T リンパ球の特定の遺伝子の破壊を行う臨床応用が既に試みられており、有効性が認められている。

### (3) 遺伝子治療に関する企業の開発動向

1990 年米国 NIH で遺伝子治療の臨床試験が世界で初めて施されたが、タカラバイオ社は、その 5 年後 (1995 年) にレトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞や T 細胞への遺伝子導入効率を飛躍的に高める補助剤「レトロネクチン」を開発し、遺伝子治療への取り組みを始めた。2000 年代に入り遺伝子治療による数多くの有効例が発表されたが、そのうち承認された遺伝子治療製剤は中国、フィリピン、ロシアでのみであった。その後、2012 年に Uniqure 社の Glybera が、2015 年に Amgen 社の Imlygic が、それぞれ EMEA (欧州医薬品審査庁) と FDA (アメリカ食品医薬品局) により承認され、グローバルな製薬企業も開発に名乗りを上げている。タカラバイオ社は 2000 年中頃から自社プロジェクト

としての遺伝子治療臨床試験と、臨床研究のサポートを開始した。現在 5 つの遺伝子治療臨床試験を実施しており、HF10 という腫瘍溶解性ウイルスを用いた遺伝子治療は、米国でメラノーマに対するフェーズ II 試験を、国内で固形がんに対するフェーズ I 試験を進めている。2013 年、Science 誌の「ブレークスルー・オブ・ザ・イヤー2013」にがん免疫療法が選ばれ、免疫チェックポイント阻害抗体に加えて CAR（キメラ抗原受容体）を用いた遺伝子治療が取り上げられた。この記事に象徴される通り、昨今、がんの免疫寛容に対する遺伝子治療への期待が高まっているが、タカラバイオ社は TCR（T 細胞受容体）を用いた食道がんと固形がんに対する遺伝子治療のフェーズ I 試験を国内で実施しており、急性リンパ性白血病に対する CAR 遺伝子治療を間もなく国内で開始する予定である。

世界における日本の遺伝子治療臨床研究・試験の実施数はそれほど多くなく、世界で実施された総数の 2%以下であるが、その要因の一つとして、臨床用ウイルスベクター等の供給体制が十分に整備されていないことが指摘されている。タカラバイオ社は自社プロジェクトを推し進めるためと、ウイルスベクターの製造や細胞加工など、社外の遺伝子治療臨床試験の支援のため、「遺伝子・細胞プロセッシングセンター」を新設し、2014 年秋に稼働開始した。このセンターは総床面積約 6,500 m<sup>2</sup> で、大腸菌の培養、プラスミドベクターや組み換えタンパク質の製造、ウイルスベクターの製造、細胞加工、という複数の製造機能を持つ GMP 製造施設で、国際製薬技術協会（ISPE）国際本部より 2016 年ファシリティ・オブ・ザ・イヤー（FOYA）のファシリティ・インテグレーション部門賞を受賞した。2014 年 11 月 25 日に施行された「再生医療等の安全性確保等に関する法律」により細胞加工の外部委託が可能になったが、タカラバイオ社は、遺伝子・細胞プロセッシングセンターを活用してバイオ医薬品の開発支援サービス（CDMO 事業）を展開し、遺伝子治療の実用化を支援していく体制を作っている。

#### (4) 遺伝子治療臨床開発のレギュラトリー・サイエンス

我が国の遺伝子治療臨床開発のルートとしては、医薬品医療機器法（薬機法）で定められる遺伝子治療製品としての開発とアカデミアが中心になって実施する臨床研究としての開発の 2 つが存在する。前者は従来遺伝子治療薬（医薬品）として開発されるものであったが、薬事法の改正により、再生医療等製品

等に含まれるものとして整理された。再生医療製品等の枠組みに入ることにより、同カテゴリーの条件付き承認などが適用されることになっている。

遺伝子治療臨床研究についても、*ex vivo* 遺伝子治療は再生医療の一つとされて *in vivo* 遺伝子治療とは異なる枠組みとされるようになり、その審査も厚生科学審議会に再生医療等評価部会が新設され、同部会で審議されるようになった。再生医療等安全性確保法や改正薬事法によって遺伝子治療臨床開発の枠組みが大きく変り、その安全性を確保しつつ早期の実用化を目指す環境が整備されてきている。

*In vivo* 遺伝子治療臨床研究の実施に際して、従来は施設内の臨床試験審査委員会での審査を経て厚生労働省に臨床研究申請を行うこととされており、30日以内に新規性の判断を行い、新規性がない場合には臨床研究の実施が可とされ、その判断は再生医療等評価部会への報告を経て科学技術部会に報告される。一方、*ex vivo* 遺伝子治療は再生医療等安全性確保法により細胞加工製品として法の適用を受けることになり、臨床研究を開始しようとする研究者は第1種特定認定再生医療等委員会での意見を聞くことになるために、特定認定再生医療等委員会の意見を受けた部会での判断ないしは特定認定再生医療等委員会の専門家の意見により、新規性の有無を判断することになる。

ここで新規性があると判断された、ヒトへ直接投与する *in vivo* 遺伝子治療の臨床研究については再生医療等評価部会の下部組織である遺伝子治療臨床研究審査委員会で「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に従って審査を行うことになる。本指針の改定通知が2015年に厚生労働大臣告示として発出された。この改正指針では、上記の経緯から *ex vivo* 遺伝子治療は指針の対象外となり再生医療製品の枠組みに入るが、品質、安全性については遺伝子治療の指針を参考にとされている。改正指針の告示本文では、過去20年間に及ぶ遺伝子治療に関する科学の進展を反映させるために、対象疾患、遺伝子治療の範囲、複数施設の共同研究体制などについて整理している。ここで適用疾患は、初期には未経験の要素が多いとして重篤な疾患に限用されるとしてきた。非常に多くの経験の蓄積に基づき、挿入変異による造腫瘍性のリスクについては、レトロウイルス等を用いた場合でも造血幹細胞などの特定の細胞を対象とした場合に適用が限定されていることから、従来の治療と同等以上の効果が期待される疾患とした。

遺伝子治療製品の開発での、治験までに明らかにしておくべき品質や安全性

データは、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保のための指針」に記載されている。同指針は、従来遺伝子治療薬の治験開始前に求められていた確認申請が廃止されたことを受けて 2013 年に部分改定された。

遺伝子治療製品の指針には、治験の承認申請において提出すべきデータについても触れられている。同指針は、全体として 1995 年に発出された指針をベースにしており、欧米とは異なりこれまで大幅な改定が行われてこなかった。現在、全面的な改定作業が行われており、その中で、遺伝子治療臨床試験で求められる品質や安全性の要件は同様であるべきとの観点から、遺伝子治療製品指針と遺伝子治療臨床研究指針の 2 つの指針の整合性が図られようとしている。

以上のように、我が国における遺伝子治療臨床開発における 2 つの指針の改定によって遺伝子治療という先進医療の開発が進むことが期待されている。特に遺伝子治療製品の承認事例が海外で出てきた現状に鑑み、遺伝子治療を合理的に整備することがこのような先進医療を進める駆動力の役割を果たしていくと期待される。

#### IV. まとめと提言

20 世紀前半に抗生物質が発明されて普及するようになると、先進諸国での感染症による死亡者数は激減した。20 世紀後半に日本人の栄養状態は大きく改善され、そして日本は 1980 年代以降、世界一の長寿国となったが、今から 100 年ほど前まで日本人の平均寿命は 40 歳台であったことを考えると隔世の感がある。他方、食生活の欧米化の進展に伴い、動脈硬化性疾患、がんなどの生活習慣病が大きな医療・健康上の課題となってきた。抗生物質に代表される治療薬は、従来、「one size fits all (汎用性)」を目指して開発されてきたが、その効果や副作用の出易さには個人差があること、そして一部は遺伝的に規定されていることが分かり、現在、ファーマコゲノミクスとして臨床応用が始まっている。こうした「個別化・精密化」の考え方と、それに基づく、ゲノム医療としての遺伝子診断は、上述した「汎用性」の考え方とは対峙するものである。医療は大きなパラダイムシフトを起こしている。

また、病気の原因や状態を遺伝子レベルで迅速かつ効率的に調べることが可能となり、遺伝病を克服する手がかりが掴めるようになってきた。遺伝病の治療手段の一つである遺伝子治療のうち、異常のある T リンパ球を“遺伝子で治す”方法は技術的に比較的取り組みやすく、1990 年に世界で最初に行われて大きな期待を集めた。しかし 2000 年前後に死亡事故や白血病の問題が発生したため、以後、安全性に関する厳しい評価に晒されてきた。近年、安全なウイルスベクターの開発や改良が進んだこと、遺伝子治療の臨床的成功例が次々と報告されるようになったこと、及び究極の遺伝子治療と考えられているゲノム編集技術が急速に発展したことで、遺伝子治療に対する期待は再び高まっている。

ゲノム医療は、臨床的インパクトのみならず、ゲノム研究における学術的・経済的インパクトも大きな分野である。創薬や生物情報学への多大な貢献が目される一方、ゲノム情報という高度な機微情報を取り扱うことに関わる、倫理的配慮、プライバシー保護、ゲノム医療に関する教育・研修、特に専門性を持った人材の大幅な育成などが重要な課題として生じている点も強調したい。特に、1) 遺伝学的検査の品質・精度の確保、2) 遺伝カウンセリング体制等の整備、3) 遺伝情報に基づく差別の防止、4) データの管理と二次利用などが重要かつ喫緊の課題と考えられる。

※本報告書の執筆分担について

本報告書は、遺伝子診断と遺伝子治療の項に大きく分かれるが、遺伝子診断の項は、古川洋一東京大学医科学研究所附属病院教授、齋藤加代子東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長・教授、加藤規弘国立国際医療研究センター研究所遺伝子診断治療開発研究部長、武藤香織東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター公共政策研究分野教授、福嶋義光信州大学医学部教授がそれぞれ分担して執筆した。

遺伝子治療の項では、島田隆日本医科大学分子遺伝学名誉教授・特任教授、小野寺雅史国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部長、小澤敬也東京大学医科学研究所附属病院長、峰野純一タカラバイオ常務取締役バイオ産業支援事業部門本部長、山口照英日本薬科大学客員教授がそれぞれ分担し、執筆を担当している。

分担は以下の通りである。

「はじめに」（加藤）、遺伝子診断の項の「がん」（古川）、「希少疾患・難病」（齋藤）、「心血管病などの生活習慣病」（加藤）、「出生前診断」（齋藤）、「遺伝カウンセリング」（齋藤）、「国際的に見た DTC の現状」（加藤）、「日本における DTC の現状と課題」（古川）、「遺伝子検査ビジネス」をめぐる問題点・課題（武藤）、「遺伝子診断の課題」全般（福嶋）。

また、遺伝子治療の項の「遺伝子治療のコンセプトと歴史」（島田）、「造血幹細胞遺伝子治療の最新の動向」（小野寺）、「造血幹細胞遺伝子治療以外の遺伝子治療の最近の動向」（小澤）、「遺伝子治療に関する企業の開発動向」（峰野）、「遺伝子治療臨床開発のレギュラトリー・サイエンス」（山口）。

全体の最終的校閲と「まとめと提言」の執筆は、清水孝雄日本医学会副会長、国立国際医療研究センター理事・研究所長、東京大学特任教授が行った。

