



小路 滋
Shigeru Koji

ファルコバイオシステムズ
遺伝子事業部 部長

FALCO News

ヒト遺伝子検査の 現状と課題 (BRCA1、BRCA2を中心に)

はじめに

遺伝性乳がんおよび卵巣がんの原因遺伝子であるBRCA1、BRCA2の遺伝子配列特許は米国のMyriad Genetics, Inc.(Salt Lake City, Utah) が保有しています。同社は1991年に設立されたいわゆるゲノム創薬を目的とするバイオベンチャーの中堅企業ですが、本特許の成立後、遺伝子検査の受託を専門とする子会社であるMyriad Genetic Laboratories, Inc.を設立し、医療機関から本検査を受託する業務を1996年10月に開始いたしました。その後毎年々項目を増やして、現在では5種類の遺伝子検査項目を実施しています(表1)。

当社は、2000年2月にMyriad社とヒト遺伝子検査に関する独占契約を締結し、同社のヒト遺伝子検査を商業ベースで実施できるわが国唯一の検査会社となりました。

BRCA1、BRCA2遺伝子

BRCA1は1990年、Hallらによって第17染色体上に存在することが報告され、1994年、三木らユタ大学とMyriad社の産学共同チームによって単離された遺伝子です。当初、乳がん家系の遺伝子解析を通じて発見されたことからBREAST CANCERが命名の由来となっています。特に、若年性乳がん、卵巣がんを伴う遺伝性乳がん、卵巣が

表1.Myriadの遺伝子検査項目

遺伝子	疾患名
BRCA1、BRCA2	家族性乳がん、卵巣がん
MLH1、MSH2	遺伝性非腺腫症性大腸がん
p16	家族性黒色腫
APC	家族性大腸腺腫症
AGT	高血圧

ん家系ではその80%以上に何らかの変異が関係していることが示されています。

一方、BRCA2は1994年、Woosterらによって第13染色体上に存在することが報告され、1995年に同チームによって単離された遺伝子です。この遺伝子の変異が原因で乳がんになる率は遺伝性乳がん全体の約30～40%と考えられています。BRCA2の特徴として、卵巣がんへの関与はBRCA1より低いと見られるものの、男性乳がんとの関わりが深いと考えられています。

BRCA1、BRCA2 遺伝子変異が原因である遺伝性乳がん・卵巣がんの割合

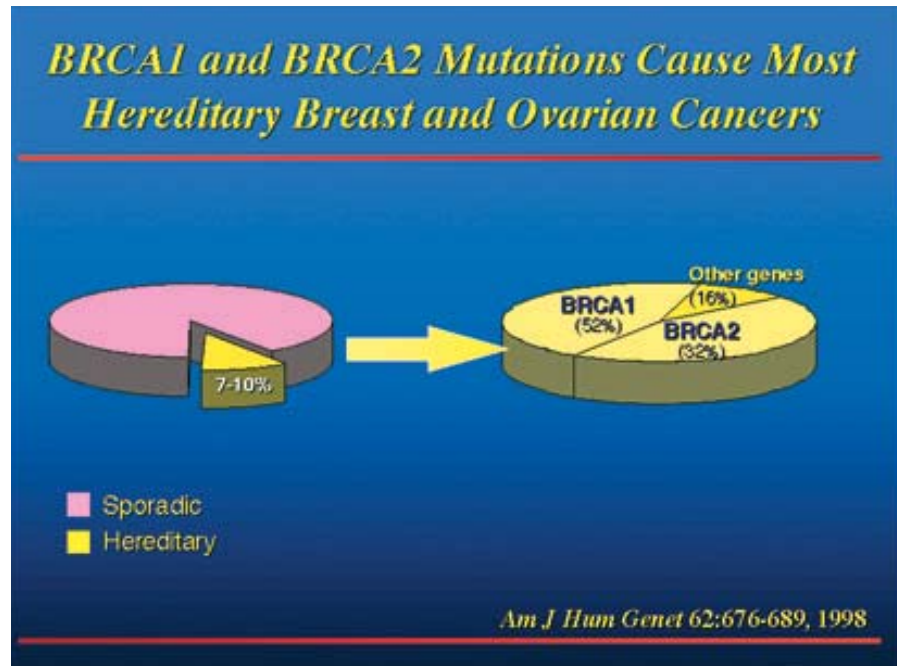
米国の統計データでは全乳がん・卵巣がんのうち、遺伝性のは7～10%、さらにそのうちBRCA1の変異が原因と考えられるものが52%、BRCA2の変異が原因と考えられるものが32%、残りの16%は他の遺伝子が原因であろうと報告されています(図1)。わが国では、これまでに行われた乳がん・卵巣がん多発家系におけるBRCA1、BRCA2 遺伝子解析の結果、これらの遺伝子変異が関係する遺伝性がんの比率は米国よりも低い可能性が示唆されていますが、これには遺伝子の解析方法や検討例数の違い等考慮すべき要素が残されており、未だ確定には至っていないのが現状です。

米国の社会情勢

Myriad社がBRCA1、BRCA2 遺伝子検査の受託を開始したのは前述のとおり1996年10月ですが、そもそも米国において社会的問題とも言える乳がん患者数の増加が背景にあった点が見逃せません。74歳までに乳がんにかかる確率(生涯罹患率)を比較すると、日本人女性が約30人に1人なのに対して、米国女性では実に約8人に1人という高率なのです。

このような背景の下に、自ら乳癌であることを公表する政府要人の家族や有名なテレビのニュースキャスターと言った著名人が多く出て、社会的に注目を集めたことが大きな転機として挙げられます。必ずしもそれだけが原因というわけではないでしょうが、乳がんの診断法や治療法を開発するた

図1.乳癌・卵巣癌のうち、遺伝性の比率、さらに遺伝性の癌にBRCA1/2の占める比率(Am. J. Hum. Genet. のデータを元に作図: Myriad資料より引用)



めの研究費も医学研究費全体の伸びから見ると極めて異例とも言えるほどに増額され、ますます研究への耳目を集めるようになってきたのです。1980年代以降顕著になった女性の社会的進出を背景とした、女性による女性のための市民運動の高まりも無視できない要素だと考えられています。

Myriad社の果たしてきた役割

第1点として、特許を盾にして利益独占に走るのではなく、研究者に対しては広く門戸を開いて特許権使用を許可するだけでなく、NIHの研究費を受けて遺伝子解析を行う研究者からは特別価格で解析を引き受けるという施策を取っていることが挙げられます。米国の特許法では、(日本の特許法が除外対象として認めている)試験研究目的であっても特許権の対象から除外されないことを考えると重要なことだと言えます。

第2点は検査事業の開始から約5年間、検査の受託先をCOE(Center of Excellence)と呼ばれる遺伝子診療体制が名実ともに確立した医療機関に限定してきたことが挙げられます*。個々のCOEのニーズに対応して、カウンセリングツールの提供や院内の遺伝カウンセラーへの相談窓口を設ける等のきめ細かい対応が評価されています。検査の受託開始当初からMyriad社内にも遺伝カウンセラーの資格(これは公的な

資格ではなくThe National Society of Genetic Counselorsが認定する資格で、臨床実習を含む2年間の修士課程を履修した後、試験に合格すれば獲得できるもので、10年ごとに更新が必要)を持ったスタッフが24時間体制で待機し、病院の遺伝カウンセラーからの電話やメールによる問い合わせに即座に対応することで病院の機能をサポートしているのです。また、Myriad社の営業担当者1人が受け持つのは最大5～6施設の医療機関に限定し、ほぼ毎日各施設を訪問しては、新たな情報を提供したり、医療機関側の要望等を聞いてその解決に協力するという万全の体制を敷いています。

第3点目に挙げられるのが、教育啓蒙活動を重要なマーケティング戦略の一環と位置付けて、専門家および一般市民に向けた遺伝子や遺伝性疾患についての知識の提供を積極的に行っていることです。

*2001年12月からは、大手の臨床検査センターとタイアップして、さらに多くの医療機関に検査の情報提供を行うようになりました。

遺伝子特許

DNAの配列特許を認め得るのかどうかについて、かつては米国と日欧では解釈に隔たりがありましたが、各国の特許庁間の調

整を経て、現在では機能や疾患との関係が明確に示された遺伝子については特許を認めることが統一見解となっています。

BRCA1の遺伝子特許は2001年10月にわが国でも成立済みであり(図2)、BRCA2についても間もなく成立すると考えられます。

教育啓蒙活動

米国ではNIH(National Institutes of Health)やAMA(American Medical Association)を始めとする多くの公的機関が、一般市民を対象とした情報提供に力を注いでいることから、患者は医療機関に行く前に自宅に居ながらにして相当な知識を得ることが可能です(図3)。Myriad社のホームページにも、遺伝子検査に関する一般向けのコーナーが設けられており、これだけでもかなり詳細な情報が得られます。

昨年9月からMyriad社は新たな試みとして、一般向けのBRCA遺伝子検査の啓蒙キャンペーンを開始しました(図4)。テレビ、ラジオ、新聞、インターネット等を使ったかなりインパクトの強いキャンペーン内容なので、当然ながら賛否両論が予想されましたが、Myriad社のかなり周到な準備(対象地区の全医療機関等へ予め情報を提供しておいて、患者や検査について知りたい人がどの医療機関に問い合わせても、いつでも同じ対応ができるようにした)が功を奏しておおむねポジティブに受け取られているようです。

保険負担

米国はわが国のような公的医療保険が主体ではなく、民間保険が医療費の負担を事実上支えています。遺伝子検査についてはMyriad社が予め契約した保険会社と保険契約している患者が、Myriad社から請求された遺伝子検査料金を保険会社に申請すれば、保険会社がMyriad社にその人の検査料金の一部または全部を支給するという仕組みができあがっており、既に200以上の保険会社がこのような支払を実施しています。

注目すべきところは、保険会社がその人の検査料金を支給した後も被保険者の検査結果(陽性が陰性か)を知らないままにいるという事実です。わが国でも同種の議論が注目された際に、保険会社側の意見として、

保険加入者が自分の健康状態について知っている情報はすべて保険会社に伝えるべきであり、さもないければ高リスクと知った人が黙って高額な保険に加入することで、リスクの均等負担という保険の基本条件が根底から崩れ、結果として低リスクの人も高い保険料を課せられるという不公平が生じかねないというものでありました。しかし米国では高リスクとわかった人が自己予防策を講じ、結果として長く健康を維持する動機付けになればリスクを知らずに予防を怠った結果、早く発症して多額の治療費を請求されるよりも結果的には保険会社が受け取る保険料が増えて支給額が減り、保険会社にとってもプラスになるということのようです(これはもちろん日米の保険制度や予防方法の選択肢の違い等が大きく影響しています)。

もちろん、保険会社や企業が個人の遺伝子情報を本人に無断で使って、保険加入時や就職時にリスク判断の材料に使うことに対して問題の生じることが皆無というわけではなく、そういったことに懸念を持つ人は、保険会社と契約していてもあえて検査費用全額を自己負担にするケースもあるようです。

倫理指針について

公的機関による遺伝子試料の研究目的への無断使用や、一部の民間企業による一般市民を対象とした遺伝子検査受託の露骨な広告宣伝を契機として、一つには行政(文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省合同)から示された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、また日本人類遺伝学会、日本遺伝子診療学会、家族性腫瘍研究会等、遺伝関連8学会によって策定された「遺伝学的検査に関するガイドライン(案)」、それに臨床検査受託業界(社団法人日本衛生検査所協会)が作成した「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」の三つが2001年春に相次いで公表されました。行政指針は遺伝子研究のみを対象としている点で他と異なりますが、後の二つの指針は臨床検査として行われる遺伝子検査の遵守事項を示したものです。3指針ともに共通している点は、被検者の自由意思とインフォームド・コンセントを絶対条件としていること、遺伝カウンセリングの提供、試料の匿名化とその取扱い、いったん同意した後といえども途中解除権が確保されること等が挙げられます。



図2. BRCA1特許の登録証(日本)

三つ目の業界指針の特徴としては、遺伝子検査の委託元を医療機関に限定すること、一般市民に直接宣伝広告をしないこと、遺伝子検査の検査を行う会社側には一切個人を特定できる情報が来ないよう医療機関において匿名化してもらうこと、が挙げられます。

これらの指針がいずれも完全なものとは言えませんが、法規制もまったくない現状では唯一共通の遵守条件を示す規範なのです。

今後の課題

わが国では今から約30年前に実施された最初の一例の心臓移植が、後に大きな社会問題となり、そのことが移植医療の発展を大幅に遅らせたのではないかという懸念から、新しい医療技術の導入にはむしろ慎重な態度を取ってきたと言えます。ことに遺伝子診療については、これまでのいかなる医療技術とも違って、個人の領域に止まらない社会倫理的な問題を呼び起こしています。とりわけマスコミがこのような新技術の医療応用に対してどちらかと言えばネガティブな姿勢をとっていることが、一般

市民の多少感情的な医療に対する警戒心とあいまって、何か得体の知れない危険なものではないかという印象付けに少なからず影響心しているように見受けられます。

現在起こっている病気ではなく、将来の発症リスクを診断する遺伝子検査(易罹患者性検査)は、本人の生活設計に多大な影響を与えるだけでなく、その血縁者や子孫にまで少なからず影響を及ぼすことから、わが国では現在、倫理的、法的、社会的な体制整備を進めるべきだという議論の渦中にあります。

一步先んじていると思われる米国でさえも、保険加入や雇用に際して個人の遺伝情報によって差別することを禁じる法律を持つ州もあれば、まったく持たない州もあるといった不均一な状況ですが、わが国においては現在のところ個人の遺伝情報を保護する法規制自体がなく、保険、就職、結婚などに際して差別を恐れる懸念には無理からぬところがあります。

法律そのものは違反の防止につながらないかも知れませんが、違反者を厳重に処罰するための最低基準としての個人遺伝情報

保護法案を制定すること、無知から来る根拠のない社会的差別を防止するために遺伝や遺伝子に関する正しい知識の普及を図ること、検査について知りたいと希望する患者が、医師やその他の医療専門家にいつでも納得の行くまで相談ができるような遺伝子診療体制の整備等々、平行して進めるべき課題はいくつもあるのですが、これら一つ一つを前進させて行くことによってこそわが国に遺伝子診断が本当に定着することになるのだと思います。

どこかの誰かがそういった条件を整えてくれるまでただ待っているのではなく、自らの立場で得意とするところを引き受け、志を同じくする者が共に歩を進めようとするところまで到達しており、これからはいよいよ具体的な歩みを始めようというところだと思います。その進展状況につきましては、また次の機会にご報告する予定です。



図3. NIHのホームページにある「遺伝子検査情報」の目次

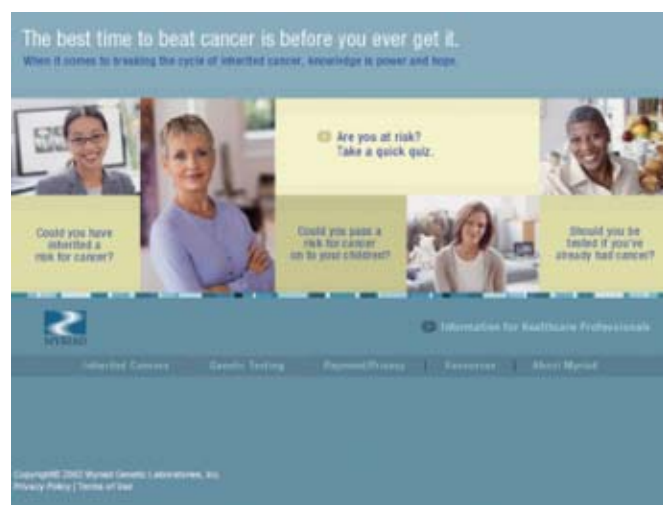


図4. Myriadのホームページに掲載された遺伝子検査キャンペーン