

A L P S HEALTH

シリーズ●サインを見落とさない●(第3回)

正しく理解する 遺伝子検査

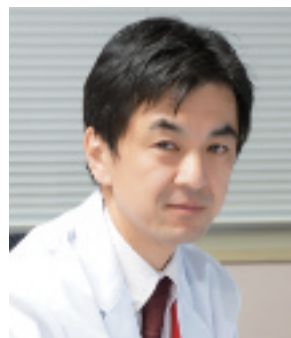
はじめに

最近では新聞やテレビ報道でも「遺伝子検査」という言葉をよく目にするようになりました。皆さんの中でもこうした報道に関心を持って接しておられる方は少なくないと思います。科学の進歩として興味を持たれる方もあれば、ご自身やご家族の切実な問題として読んだり観たりした方もいらっしゃるでしょう。最近でも妊婦さんの血液からおなかの胎児の染色体の数を調べる「新型出生前診断」や、乳がんのリスクが高いという遺伝子検査の結果をもとに予防的に乳房切除を決定した米国人女優の手記などは、大きな関心とともに報道されました。

遺伝子検査と言うと、これまでは先進的な医療として、高度な医療を提供する病院などで限定的に行われているというイメージでしたが、最近ではインターネットなどで医療機関を介さずに遺伝子を調べるサービスもあります。すでに遺伝子検査は医療だけでなく日常の私たちの生活にも大きく影響しようとしています。こうした時代だからこそ、すべての方に遺伝子検査とはどのような検査で、何がわかって何がわからないのか、さらには遺伝とはいったいどういうものなのか、正しく知っていただきたいと思っています。

遺伝子とは

「遺伝」とはあらゆる生物個体を持っている特徴が、生殖を介して親から子へと伝えられていくことで、この情報の「縦の継承」



櫻井 晃洋

札幌医科大学医学部遺伝医学教授・
札幌医科大学附属病院遺伝子診療室室長

【さくらい あきひろ】昭和59年新潟大学医学部卒業、同検査診断学教室入局(屋形稔教授)。昭和60年より信州大学医学部附属病院老年科(山田隆司教授)、昭和62年より平成3年までシカゴ大学留学(Leslie DeGroot教授)。平成15年信州大学医学部社会予防医学講座遺伝医学分野助教授、平成25年より札幌医科大学医学部遺伝医学教授、現在に至る。日本人類遺伝学会教育推進委員長、評議員、日本遺伝カウンセリング学会遺伝教育委員長、評議員の他、日本遺伝子診療学会、日本家族性腫瘍学会、日本内分泌学会、日本甲状腺学会の評議員をつとめる。趣味はジョギング(遅い)、夏山歩き(遅い)、オペラ鑑賞、寄席通い。

を担っているのが遺伝子です。動植物を問わず、またヒトのような高等生物から原始的な単細胞生物に至るまで、地球上のすべての生物は個体の特性を次世代に伝える手段として遺伝子という情報を利用しています。遺伝子の本体はDNAと呼ばれるひも状の物質で、わずか4種類の構成単位(塩基と言います)が延々と一列に連なっています。この塩基の並ぶ順番が遺伝子の情報です。複雑な生命体の情報をわずか4「文字」で記録するというのは、ちょうどコンピュータが膨大な情報を「1」と「0」だけの二進法で記録しているのと似ているところがあります。ところで親から子への継承が「縦」であるならば、「横」は何でしょうか。現在地球上には70億人もの人が生きていますが、よく似ている人がいることはあっても、ま

まったく同じ人は一人としていません。こうした一人一人の特徴（多様性）を生み出しているのにも遺伝子が大きくかかわっています（一卵性双生児はもとひとつの受精卵から生まれたのですが、厳密に言うと遺伝子は完全に同じではありません）。つまり遺伝子のほんのわずかな違いが個体独自の特徴を生み出しているのです。これは「横の広がり」ということができると思います。こうした病気に直接かわからない遺伝情報報のわずかな違いは、以前は調べることも難しかったのですが、最近では迅速かつ低コストで調べることができるようになってきました。

病院で調べている遺伝子

病院の検査室や民間の医療検査受託会社では日常的に遺伝子の検査、すなわちDNAの塩基配列を読み解く検査が行われています。ここで医療における遺伝子検査



についてまとめておきます。

①病原体遺伝子検査

感染症の原因となるウイルスや細菌も独自の遺伝子を持っていますが、ヒトはこうした微生物が持つ遺伝子の配列は持っていません。この検査は病原体に特異的な遺伝子を検出して感染症を診断するものです。

これによってどのような病原体に感染しているかを診断するだけでなく、遺伝子の量から感染の程度を判断したり、治療効果を評価することができます。臨床の場で行われている遺伝子検査の90%は実はこうした病原体を検出する遺伝子検査です。

②体細胞遺伝子検査

がんや白血病の細胞では遺伝子に変化が起き、正常の細胞とは異なる構成や配列を生じています。がん細胞で生じている遺伝子の変化を検出することで、がんを分類して悪性を評価したり、どのような薬剤が有効であるかを判断したりすることができます。

体細胞遺伝子検査の一部は健康保険が適用されます。また変化を生じている遺伝子の量ががん細胞の量を反映するため、治療効果の判定にも用いることができます。

③生殖細胞系列遺伝子検査

(遺伝学的検査)

おそらく多くの方がイメージしている遺

伝子検査とはこの遺伝学的検査ではないかと思えます。この検査は、検査を受ける方が生まれつき持っていて、病気や特定の体質の原因になっている遺伝子の変化の有無を調べるものです。

遺伝子は私たちの体を構成しているすべての細胞に同じようにおさめられていますので、たとえば神経の病気の原因遺伝子を調べる場合でも、神経を採取するのではなく、血液中の白血球を用いて検査を行うことができます（もちろん皮膚の細胞でも同じです）。

「遺伝学的検査」の特徴

感染症やがん細胞の遺伝子検査とは異なり、遺伝学的検査で明らかにする遺伝情報には、以下のような特徴があります。

①一生変わらない情報であること

遺伝学的検査で調べる遺伝情報は、患者さんが生まれた時から持っていて、生涯変わることはないものです。したがって、検査で自分が望まない結果が得られたとしても、お酒を控えて肝機能が改善したり、鉄剤の治療で貧血が治ったりというように検査結果を変えることはできません。また、一度見たものを見なかつたことにすることも（忘れてしまうことはできるかもしれませんが）できません。

② 将来の健康状態を予測できる場合がある

遺伝情報は生まれた時から変わりませんので、特に成人になってから発病する遺伝性のがんや神経の病気に関する遺伝学的検査では、発病の前に検査を受けることで、将来高い確率で特定の病気になることがわかる場合があります。

こうした「発症前診断」は、治療や予防が可能な病気の場合には早めに対策をたてることでより効果的な治療を行ったり、あるいは発病を予防したりすることを可能にしますが、治療法がまだ確立していない病気の場合には難しい問題を招くこととなります。また、たとえ治療法があつたとしても、将来の健康について望ましくない予測をされることは心理的に大きな負担となる場合があります。

③ 遺伝情報を家族も共有してgenetic

私たちはみな、両親から半分ずつの遺伝子を受け継いで生まれてきます。同様に私たちは自分が持っている遺伝子のうちの半分を子どもに伝えます。したがって、ある患者さんと遺伝性の病気に関係する遺伝学的検査の結果が得られたとすると、血縁者はそれぞれ一定の確率で同じ遺伝子を持っていることとなります。

このことは右記の②で述べたように、家族の発症前診断を可能にし、同じ病気になる可能性のある家族を早めに確定して、早

いうちから対策をたてることができるようになりますが、一方で健康上何の問題も生じていない家族を強制的に当事者として巻き込むことにもなります。

遺伝子でどのくらい病気が決まるのか

現在医療の場で行われている遺伝学的検査は、主に一つの遺伝子の変化によって起きる病気の診断を目的として行われています。よい例が遺伝性乳がん・卵巣がんで、この病気に関連する遺伝子（BRCA1とBRCA2と名付けられた2つの遺伝子が知られています）に、病気を起こしやすくするような変化を持っている人では、変化を持つていない多くの人に比べて乳がんや卵巣がんを発病しやすくなります。とは言っても、遺伝子の変化があつたら必ずこれらのがんになるわけではありません。

BRCA1やBRCA2に変化がある人が生涯の間に乳がんを発病する確率は50〜70%程度、卵巣がんは10〜40%と考えられています。つまりこの遺伝子にがんを生じやすい変化を持つていたとしても、これらのがんを生涯発病しない人もかなりの割合でいることとなります。その裏返しで、これらの遺伝子に変化がない人でも現在の日本人女性の場合は、生涯の間に8%の確率で乳がんを発病します。

実際多くの場合、遺伝子の変化は特定の病気に罹患する確率を高くするのであつて、



遺伝子の変化がall or nothingの決定要因となるものはさほど多くありません。遺伝学的検査によって得られるのは発病するかしないかではなく、発病する確率がどのくらいか、という確率の情報なのです。

また、検査の「精度」についても注意が必要です。技術の向上により、解析の精度はきわめて高くなっていますが、結果の意味するところを正確に理解することが重要です。

新型出生前診断では、当初新聞によって「99%の精度」と報道されました。これだけ読めば、完全ではないものの、かなり正確に胎児の異常を診断できるように思えます。しかし、この書き方は非常に誤解を招くものでした。

新型出生前診断では、染色体の数の異常を伴う代表的な病気であるダウン症候群の赤ちゃんを産んだ妊婦さんの99%以上の確率で検査が陽性となっていました。またダウン症候群ではない赤ちゃんを産んだ妊婦

表1

40歳妊婦の場合 ダウン症候群の確率 1/100

赤ちゃんが	人数	うち検査陽性者数	うち検査陰性者数
ダウン症候群	1000人	990人	10人
ダウン症候群ではない	99000人	99人	98901人
合計	100000人	1089人	98911人

陽性的中率=990/1089, おおよそ90%

25歳妊婦の場合 ダウン症候群の確率 1/1000

赤ちゃんが	人数	検査陽性者数	検査陰性者数
ダウン症候群	100人	99人	1人
ダウン症候群ではない	99900人	100人	99800人
合計	100000人	199人	99801人

陽性的中率=99/199, おおよそ50%

さんでは99・9%が陰性になっていました。これらは「感度」「特異度」と呼ばれるもので、もちろん検査においてはこうした値がより高いことが求められます。

しかし、実際に当事者である妊婦さんが必要とするのは、検査が陽性であった場合に赤ちゃんがダウン症候群を伴う確率で、「陽性的中率」と呼ばれるものです。

この値は、検査が陽性でも実際には赤ちゃんがダウン症候群ではない、「偽陽性」の妊婦さんの人数によって左右され、これは妊婦さんの年齢で大きく異なります。

赤ちゃんがダウン症候群である可能性が約100分の1である40歳の妊婦さんの場合、この陽性的中率は約90%になりますが、赤ちゃんがダウン症候群である可能性が約1000分の1である25歳の妊婦さんの場合では、陽性的中率は約50%に下がります。つまり25歳の妊婦さんの場合、新型出生前診断で陽性という結果が出ても、そのうちの半数は赤ちゃんには染色体数の異常はないと予測されます。この部分は少々難しくなっていますが、例として10万人の集団を想定した場合を表1に示しました。

遺伝カウンセリングという医療

医療現場においては、遺伝子検査は適切な診療のために欠かすことができないものになっており、その重要性は今後ますます高まるのは疑いありません。

患者さんにとっても遺伝子検査はより身近なものになっていくはずですが、自分自身の今後のことだけでなく、きょうだいや子どもへの遺伝についてなど、心配や悩みを抱える人は少なくありませんが、ここまで述べてきたような遺伝情報の特徴や限界を正しく認識するのはそう簡単なことではありません。それは特別な遺伝性の病気に限らず、家族の中にがんや糖尿病が多いなど、比較的ありふれた病気についても同じことです。

しかしながら、遺伝に関する悩みは本人だけでなく家族全体のプライバシーにもかか

わる問題なので、なかなか気軽に相談できるとは限りませんし、かかりつけの医師や看護師が常に最新の遺伝学の情報を得るというのも容易ではありません。また、自身が病気ではなく、家系の病気について心配しているような場合は、今の医療の仕組みの中では受診する窓口すらありません。

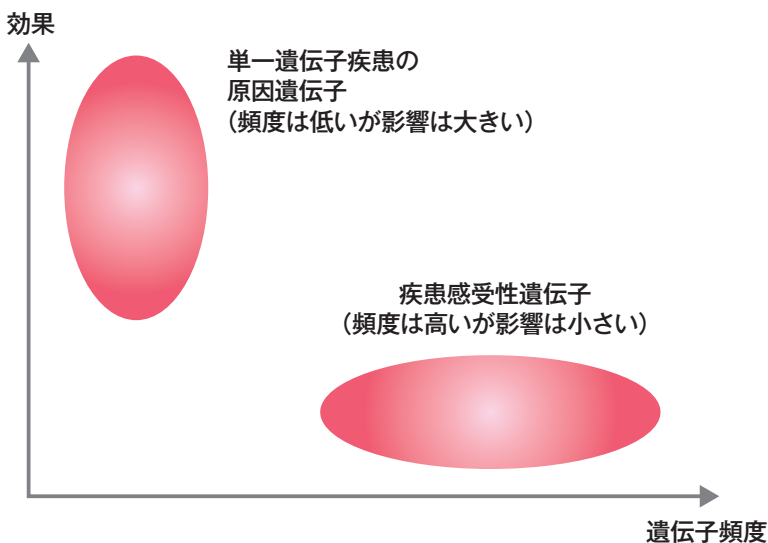
こうした中で日本でもようやく普及してきたのが「遺伝カウンセリング」という医療です。遺伝カウンセリングは、遺伝にかかわるあらゆることについて、当事者の方が正確に理解できるように情報を提供し、その上で、本人や家族に医学的にどのようなことが生じうるのか、さらにはどのような心理的影響や社会的な影響が起こりうるのかを理解していただき、必要に応じて遺伝学的検査も行い、これらをもとに今後の方針を決めていくための支援をする医療です。こうした医療を担当する専門職としては、学会が認定する臨床遺伝専門医と、非医師の専門職である認定遺伝カウンセラーがあります。

遺伝カウンセリングは、全国の大学病院をはじめ、小児病院やがんセンターなどを、遺伝に関する医療に深くかかわっている医療機関で整備が進んでいます。

インターネットでの遺伝子検査

ここまでは医療機関で行われている遺伝医療、遺伝学的検査について解説してきました。しかし、最近ではインターネットなど

図1



で直接遺伝子を調べてくれる事業者がたくさんあります。

たとえば病院で遺伝性乳がん・卵巣がんの遺伝学的検査を受けるとすると、これは保険がきかないため、約20万円の自己負担が生じます。ところがインターネットの検査では乳がんのなりやすさも含めて数百もの項目を3万円程度で調べてくれます。これらの検査と病院で行われる検査はどこが違うのでしょうか。

病院で行う検査は「遺伝性乳がん・卵巣がん」という単一遺伝子疾患に対する「診断」です。変異を持つ人は数百人に一人程度で、

頻度は低いですが変異を持っている人は高い確率で乳がんや卵巣がんを発病します。

これに対してインターネット上の遺伝子解析で調べているのは、病気のなりやすさに関連する「疾患感受性遺伝子」と呼ばれるもので、リスクが高いとされるタイプの遺伝子を持っていてもリスクが低いタイプの遺伝子を持っている人に対する相対リスクはせいぜい1・1〜1・3倍程度です。

また、それぞれの遺伝子のタイプは多くの人が持っているもので、特別な遺伝子の特徴を探し出しているわけではありません（図1）。

すなわちこれは「評価」であっても「診断」ではありません。また結果をもとにした特別な対応ができるわけではありませんので、少なくとも現時点では医療に活用できる情報とはなりません。それにこの程度の違いなら、家族に乳がんの人がいるかないかのほうがよっぽど発病リスクの評価に役立ちます。ビジネス誌『Wedge』の2014年10月号は遺伝子検査ビジネスを特集していましたが、表紙のタイトルは「遺伝子検査ビジネスは『疫学』か『易学』か」というものでした。

遺伝情報を活用する社会

遺伝子を調べる技術が格段に進歩し、低コスト化したことは、医療環境を大きく変えようとしています。これまでの医療にお

ける遺伝学的検査は特定の病気に関係する特定の遺伝子だけを調べるものでした。

しかし、最近では関連する複数の遺伝子を同時に調べる方法が徐々に普及しています。将来的には1回ですべての遺伝子情報を解析し、そこから必要な情報だけを取り出して医療に用いるようになると考えられています。すべての人が自身の遺伝情報を持ち歩く時代が来るかもしれません。その時に重要なことは、遺伝子で何がわかり、何がわからないのか、遺伝情報にはどのような特徴があり、どのような注意が必要なのか、ということです。こうした知識を学校で教え、一般市民が学ぶ場をもっと増やしていくことは、遺伝情報を適切に扱い、医療に生かすために不可欠なことです。

よく遺伝子は「生命の設計図」などと言われますが、私は「設計図」ではなく、「レシピ」と考えるほうがふさわしいのではないかと考えています。指示通りに工程を経れば同じものが出来上がるのが設計図だとすれば、レシピはもっと自由度が高く、工夫（これは生活習慣などの環境要因に相当します）次第でさまざまな可能性が生まれます。それはちょうど同じ材料を用意しても、名シェフが見た目も香りも味も、まさに芸術と呼べるような料理を作り上げるのに、私が同じレシピに挑戦しても、まったく別の食べ物、おそらく「残飯の一手手前」のような痛々しい代物が出来上がるだろうことにも似ています。