● 総 説 ●

医療としての腎疾患遺伝子解析

森貞 直哉・洪本 加奈

(受付日: 2021 年 8 月 23 日 採用日: 2021 年 8 月 27 日)

要 旨

ヒトの遺伝情報を解読し医療に応用することをゲノム医療と呼ぶ。かつて患者への遺伝子解析は主に研究として行われていたが、現在保険診療として行うための診療体制の整備が進められている。遺伝性腎疾患には Alport 症候群やネフロン癆、先天性腎尿路異常などさまざまな疾患が含まれる。腎疾患患者のゲノム情報を知ることはその患者の正確な診断だけでなく、予後の予測、合併腎外症状の診断、治療方針の決定、家系内再発率の推定、特異的治療法の開発にもつながる。一方でゲノム医療を推進するための課題も多い。保険診療として解析できる遺伝性腎疾患はまだ少数であり、今後拡充を目指すことが重要である。ゲノムデータを適切に臨床に結び付けるための人材育成も必須である。腎疾患分野でのゲノム医療を推進するためには、今後腎臓専門医だけでなく臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー®、基礎研究者など幅広い分野での協力体制を構築する必要がある。

はじめに

次世代シーケンサー (next generation sequencing: NGS) をはじめとする近年の遺伝子解析技術の革新によって、さまざまな遺伝情報が比較的容易に得られるよ

うになった。遺伝子解析を用いた正確な診断は、それぞれの患者への適切な個別医療 (precision medicine) につながる。ヒトの遺伝情報を解読し、医療に応用することをゲノム医療と呼び、現在わが国でもゲノム医療の臨床実装が進められている。一方でゲノム医療を推進するうえでは他の医療行為と異なる特別な配慮が必要であり、小児腎疾患診療においてもその体制整備が急務となっている。本稿では小児腎疾患分野におけるゲノム医療の現状と課題について述べる。

1. 遺伝とは、ゲノム医療とは

遺伝 (heredity) とは、生殖によって親から子に形質を伝える現象のことである。ヒトでは遺伝子 (gene) を介して遺伝情報が伝えられる。遺伝子は主に染色体上に存在するが、一部はミトコンドリアにも存在している。これら遺伝情報を総称して「ゲノム (genome)」と呼ぶ。このゲノムを調べるのが「遺伝子解析」で、遺伝子解析を医学的検査として行うのが「遺伝学的検査」である。遺伝学的検査で得られた情報を医療に活用するのがゲノム医療となる。

かつてヒトの遺伝子解析には多額の費用と時間がかかっていた。1990 年に開始された「ヒトゲノムプロジェクト (Human genome project)」では、一人のヒトゲノムを解読するために約 30 億ドルの費用と 13 年の月日が費やされた。ヒトゲノムプロジェクト終了時には米国をはじめ各国首脳が会見するなど、歴史的な事業となった。しかし現在では、ヒトの全ゲノム解析 (whole genome sequencing: WGS) は約半日で可能で、費用も数万円である。そのため WGS は超希少疾患の迅速診断・治療選択にも利用されている¹⁾。遺伝子解析は今後さらに高速化、低額化が進むと予想されており、個別のゲノム情報を医療

兵庫県立こども病院臨床遺伝科
連絡著者: 〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-6-7
兵庫県立こども病院臨床遺伝科 森貞直哉
E-mail: morisada_kch@hp.pref.hyogo.jp
doi.org/10.3165/jjpn.rv.2021.0002

本論文は、クリエイティブ・コモンズ CC-BY-NC-SA (表示-非営利-継承) の条件下で利用できる。

© 2021 一般社団法人 日本小児腎臓病学会

Key words: ゲノム医療 / 次世代シーケンサー / 遺伝性腎疾患

に役立てようとするのは当然の流れといえる。

ゲノム医療は米国のバラク・オバマ大統領(当時)が 2015 年に一般教書演説で「The Precision Medicine Initiative」を発表したことで広く認知されるようになった。わが国でも首相官邸にゲノム医療実現推進協議会(現在はゲノム医療協議会)が設置されており、国家戦略としてゲノム医療が推進されている。日本医学会は、2011 年に「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を発表し、医療現場において遺伝学的検査を適切に施行するための基本的事項と原則を示した²⁾。このガイドラインは 2003 年に公表された遺伝医学関連 10 学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」が基礎になっている³⁾。本ガイドラインでは、ヒトに対する 3 つの遺伝子関連検査、すなわち①病原体遺伝子検査、②ヒト体細胞遺伝子検査、③ヒト遺伝学的検査のうち、③のヒト遺伝学的検査を対象としている。ヒト遺伝学的検査とはいわゆる性腺系列の遺伝子解析であり、次世代へ伝わる可能性がある遺伝情報に関する検査である。遺伝学的検査を行う際には慎重な配慮が必要であり、そのためにこのガイドラインが作成された。小児医療領域で特に留意すべき事項は日本小児科学会が本ガイドラインに沿った Q&A を作成しているので参照いただきたい⁴⁾。

2. 遺伝性疾患の診断手順

遺伝性疾患は染色体異常や単一遺伝子疾患、多因子疾患などに分類される。多因子疾患は高血圧などのいわゆる「common disease」が含まれ、個人の 1 塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を調べることによりその疾患へのかかりやすさを知ることができる。しかし多因子疾患の発症・進展には環境要因も関与するため、その解釈は容易ではない。そのため医療に確実に応用するためにはまだデータの蓄積が必要である。現在は染色体異常や単一遺伝子疾患がゲノム医療の主な対象となっている。

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, <https://www.omim.org/statistics/geneMap>)によると、2021 年現在で原因遺伝子が確定された単一遺伝子疾患は 5000 種類を超えている。最も多いのは神経発達に関わる疾患であるが、腎臓は中胚葉を由来とするきわめて複雑な臓器でその発生と機能維持には多数の遺伝子が関与していることから、遺伝性腎疾患も多数報告されている(図 1)。遺伝性腎疾患には Alport 症候群などの糸球体疾患や Dent 病, Bartter 症候群などの尿細管疾患、常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) やネフロン癆 (nephronophthisis: NPHP) などの嚢胞性腎疾患、先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of

主な遺伝性腎疾患

糸球体疾患

- Alport 症候群
- 先天性ネフローゼ症候群
- 巣状糸球体硬化症
- MYH9 異常症
- フィブロネクチン腎症

尿細管疾患

- Dent 病
- Bartter/Gitelman 症候群
- Lowe 症候群
- 尿細管性アシドーシス
- 腎性低尿酸血症
- 低カルシウム尿性高カルシウム血症
- 腎性低マグネシウム血症
- Fanconi 症候群
- 偽性低アルドステロン症
- 腎性尿崩症
- Renal tubular dysgenesis

腎尿路の形態異常、嚢胞腎

- 先天性腎尿路異常 (CAKUT)
- 症候性 CAKUT
- 嚢胞性腎疾患 (ADPKD, ARPKD)
- ネフロン癆関連シリオパチー (NPHP-RC)
- 常染色体優性間質性腎疾患 (ADTKD)

その他

- 非定型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)
- 高シュウ酸尿症
- シスチン尿症
- Fabry 病
- リポ蛋白糸球体症
- 腎性尿糖
- ミトコンドリア異常症

図 1 主な遺伝性腎疾患

the kidney and urinary tract: CAKUT) など多彩な疾患が含まれる。Alport 症候群や Dent 病, ADPKD, NPHP など単一遺伝子疾患である。一方で CAKUT には単一遺伝子疾患, 染色体異常, 多因子疾患など多彩な原因があると考えられている。

遺伝性腎疾患の遺伝学的診断には、まず臨床情報をできるだけ集め、情報を整理することが重要である。病歴、家族歴、各種検査所見などを勘案し、臨床診断を進めていく。腎生検による病理学的診断はきわめて多くの情報を得ることができるが、小児の場合、腎生検が困難な場合も少なくなく、その場合は遺伝学的情報が診断に有用となる。

遺伝性疾患を示唆する所見としては、①先天異常であること、②家族歴があること、③多系統の異常があること、④原因が不明であること、⑤その疾患が経験上遺伝性疾患であることが多いことなどが挙げられる。このうち③は、腎疾患患者であっても「腎外症状」が原因診断につながりやすいことを指す。例えば腎低形成に眼の異常(コロボーマ)があり、知的障害などの他の症状がなければ PAX2 異常による腎コロボーマ症候群が最も疑われる。本例が親子例であれば常染色体優性遺伝と考えられるので臨床診断はさらに確実である。このような家系情報を知るためには家系図の作成が有用である。家系図を作成することで遺伝形式(常染色体優性遺伝か、常染色体劣性遺伝か、X 連鎖か、ミトコンドリア異常か、など)を推測しやすくなり、また家族への説明にも利用しやすい。⑤はネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)を例に考えてみる。NS は腎臓専門医にはなじみ深い疾患で、特に小児の場合 90% 以上はステロイド感受性 NS (steroid sensitive NS: SSNS) である。SSNS は一部の例で SNP の関与が報告されているが⁵⁾、環境要因も大きいと考えられており、一般には遺伝性疾患とは考えられていない。一方でステロイド抵抗性 NS (steroid resistant NS: SRNS) の場合は NPHS1 などによる単一遺伝子の異常が直接原因となっていることがある。遺伝子の異常による SRNS では、各種薬物治療にはほとんど反応しないため遺伝学的診断が治療方針にも大きく影響することから、SRNS に対しては積極的な遺伝子解析が勧められる。

臨床診断で特定の遺伝性疾患が想定できれば、その遺伝子特異的な解析を行う。Alport 症候群であれば解析対象遺伝子は COL4A5, COL4A3, COL4A4 であり、直接シーケンス法での解析が可能である。一方で近年はコスト面、迅速性からも NGS による解析が主流となっている。NGS では COL4A5 や PKD1, PKHD1 などの大きな遺伝

子の解析も容易である。また NGS では複数の遺伝子を包括して解析できるので、原因遺伝子が絞り込めない場合でも遺伝学的診断が可能となる。例えばネフロン癆をはじめとする繊毛病(ciliopathy)は関連遺伝子が 100 種類以上存在し、臨床診断による原因遺伝子の絞り込みも困難であることから、NGS を利用した遺伝子解析が有用である。臨床診断が不明な場合は網羅的解析を施行する。網羅的解析には染色体検査(G バンド法、マイクロアレイ法)や NGS を用いた全エクソン解析(whole exome sequencing: WES), WGS, 腎疾患に特化したパネル解析などを施行する。特に知的障害を伴う場合には染色体検査も考慮する。マイクロアレイ法は近く保険適用となると考えられており、より多くの症例で遺伝学的診断が得られると期待される。

このように遺伝子解析は容易に行えるようになっているが、施行する際には他の臨床検査とは異なる特殊性に留意する必要がある(図 2)。そのうえで遺伝子解析のメリットとデメリットを患者や家族に提示し(図 3)、患者家族と十分に事前検討を行った後に遺伝子解析を行うべきである。その際、遺伝カウンセリングを行うことが有用である。遺伝カウンセリングは、「遺伝医学に関する知識及びカウンセリングの技法を用いて、研究対象者等又は研究対象者の血縁者に対して、対話と情報提供を繰り返しながら、遺伝性疾患をめぐる生じ得る医学的又は心理的諸問題の解消又は緩和を目指し、研究対象者等又は研究対象者の血縁者が今後の生活に向けて自らの意思で選択し、行動できるよう支援し、又は援助することをいう」と定義されている⁶⁾。実際の遺伝カウンセリングは主治医とその疾患に詳しい臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー® が共同で行うのが理想であるが、腎泌尿器疾患については精通した臨床遺伝専門医がまだ少ないため、今後の人材育成が急務である。

3. 医療として遺伝学的検査を活用するために

2018 年に医療法が改正され、染色体・遺伝子の解析は診療(遺伝学的検査)と研究(遺伝子解析)を明確に区別して施行することが必要となった(図 4)。この改正により、医療法に基づいた遺伝学的検査は認定された衛生検査所などで施行する必要があるとされた。改正医療法に基づく遺伝学的検査の一部は保険償還の対象となるため保険診療としての遺伝学的診断が可能となるが、2021 年現在保険償還の対象となっている遺伝性腎疾患は Alport 症候群、鰓耳腎症候群、先天性腎性尿崩症、ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症、非定型溶血性尿毒症症候群

遺伝情報の特殊性

- 生涯変化しない
- 血縁者間で一部共有されている
- 非発症保因者の診断ができる場合がある
- 発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合がある
- 出生前診断に利用できる場合がある
- 不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性がある

図2 遺伝情報の特殊性

遺伝子解析を受けるメリットとデメリット

メリット

- 正確で根拠のある疾患の情報が提供できる
- 家系内再発率のより正確な推定が可能となる
- 診断後の治療方針が立てやすくなる
- 特異的治療が導入できる

デメリット

- 治療ができない疾患だと判明することがある
- 悪い予後が予測される
- 次の子に遺伝したり、親が保因者であることがわかる
- 保険に入れないなどの差別を受けられる可能性がある

図3 遺伝子解析を受けるメリットとデメリット

(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)のみである。そのため、現時点ではまだ多くの遺伝性腎疾患の遺伝子解析は大学などの研究室レベルで行われている。このような研究としての遺伝子解析は2021年7月に施行された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に沿って行うことが求められている⁶⁾。本指針は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が統合されたものである。大学の研究室など衛生検査所となっていない施設で解析された結果は、原則として医療に用いることができないことになっているが、本指針に従って施行した遺伝子解析は報告書に但し書きをつけることでカルテに保存してもよいことになっている⁴⁾。ただし今後

さらに精度管理を求められるようになると予想されることから、保険診療として遺伝性腎疾患の解析ができる体制整備を推進していく必要がある。

遺伝子解析が保険診療として認められるためにはいわゆるACCEモデルに準拠する必要がある(図5)³⁾。すなわち、「分析的妥当性(Analytical validity)」「臨床的妥当性(Clinical validity)」「臨床的有用性(Clinical utility)」である。すなわち、精度管理、検査結果の意味づけ、臨床上のメリットに関する議論が十分行われていることを意味する。また「倫理的・法的・社会的問題(Ethical, legal and social issues: ELSI)」に対する対応も重要である。わが国ではまだ遺伝性疾患・遺伝子の異常をもつことによる差別を禁じる法律はなく、今後米国の遺伝情報差別禁止法

遺伝学的検査（診療）と遺伝子解析（研究）の区別

図4 遺伝学的検査(診療)と遺伝子解析(研究)の区別

保険診療として認められるために：ACCEモデル

図5 保険診療として認められるために：ACCE モデル

(Genetic Information Nondiscrimination Act: GINA 法) のような法整備が求められる。

4. ゲノム医療を推進するための課題

ゲノム医療を推進するための課題は多い。本邦での腎疾患遺伝子解析の多くは研究費を使って行われているが、やはり臨床現場で利用する遺伝学的検査は保険診療として行うべきである(クリニカルシーケンス)。しかし上述のように保険診療として解析できる遺伝性腎疾患はまだ少数であり、今後拡充を目指すことが重要である。またゲノムデータは複雑であり、クリニカルシーケンスでは臨床情報と遺伝情報をあわせて解読することが重

要であることから、遺伝情報に精通した腎臓専門医を養成することが重要である。NGS による WES や WGS、マイクロアレイなどの網羅的解析では目的外の遺伝子変異(secondary findings)を同定することがあるが、その取り扱いはまだ議論が始まったところである⁷⁾。遺伝性腎疾患に対応できる遺伝カウンセリング体制も不可欠で、腎疾患分野でのゲノム医療を推進するためには今後腎臓専門医だけでなく、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー®、基礎研究者など幅広い分野での協力体制を構築する必要がある。

おわりに

ゲノム医療は今後も強力に推進される。そのためにはゲノムデータを正しく解釈し、患者・家族のために適切に利用することが必要である。ゲノム医療の推進には遺伝カウンセリング体制の整備が欠かせないため、小児腎疾患分野においても人材育成が重要である。

本稿の要旨は第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会(高知市)の教育講演で口演した。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Owen MJ, Niemi AK, Dimmock DP, Speziale M, Nespeca M, Chau KK, Van Der Kraan L, Wright MS, Hansen C, Veeraraghavan N, Ding Y, Lenberg J, Chowdhury S, Hobbs CA, Batalov S, Zhu Z, Nahas SA, Gilmer S, Knight G, Lefebvre S, Reynders J, Defay T, Weir J, Thomson VS, Fraser L, Lajoie BR, McPhail TK, Mehtalia SS, Kunard CM, Hall KP, Kingsmore SF: Rapid sequencing-based diagnosis of thiamine metabolism dysfunction syndrome. *N Engl J Med* 2021; 384: 2159–2161.
- 2) 日本医学会: 2011 年, 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. <https://jams.med.or.jp/guideline/index.html> (アクセス日: 2021 年 8 月 22 日)
- 3) 福嶋義光: 遺伝学的検査を考えたら. *小児診療* 2013; 76: 1041–1045.
- 4) 日本小児科学会: 2020 年, 日本医学会ガイドライン「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に対する Q and A について. https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=30 (アクセス日: 2021 年 8 月 22 日)
- 5) Jia X, Yamamura T, Gbadegesin R, McNulty MT, Song K, Nagano C, Hitomi Y, Lee D, Aiba Y, Khor SS, Ueno K, Kawai Y, Nagasaki M, Noiri E, Horinouchi T, Kaito H, Hamada R, Okamoto T, Kamei K, Kaku Y, Fujimaru R, Tanaka R, Shima Y; Research Consortium on Genetics of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Japan, Baek J, Kang HG, Ha IS, Han KH, Yang EM; Korean Consortium of Hereditary Renal Diseases in Children, Abeyagunawardena A, Lane B, Chryst-Stangl M, Esezobor C, Solarin A; Midwest Pediatric Nephrology Consortium (Genetics of Nephrotic Syndrome Study Group), Dossier C, Deschênes G; NEPHROVIR, Vivarelli M, Debiec H, Ishikura K, Matsuo M, Nozu K, Ronco P, Cheong HI, Sampson MG, Tokunaga K, Iijima K: Common risk variants in NPHS1 and TNFSF15 are associated with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2020; 98: 1308–1322.
- 6) 厚生労働省: 2021 年, 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html> (アクセス日: 2021 年 8 月 22 日)
- 7) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構: 2020 年, 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その 1: がん遺伝子パネル検査を中心に(改定第 2 版)」及び「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その 2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅の遺伝学的検査における具体的方針(改定版)」. <https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html> (アクセス日: 2021 年 8 月 22 日)

Clinical sequencing for nephrologists

Naoya Morisada, Kana Hiromoto

Department of Clinical Genetics, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

Decoding human genetic information and applying it to medical treatment is called “genomic medicine”. Genetic analysis was mainly conducted as research so far, but recently clinical genetic analyses are beginning to be covered by health insurance. Hereditary kidney diseases include various diseases such as Alport syndrome, nephronophthisis, and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Knowing the genomic information of the patients is important not only for accurate diagnosis of the patient, but also for predicting prognosis, diagnosing comorbid extrarenal symptoms, deciding treatment strategy, estimating intrafamilial recurrence rate, and developing specific treatments. On the other hand, there are many issues to promote genomic medicine. Few hereditary kidney diseases can be analyzed using health insurance. To promote genomic medicine in the field of nephrology, it is necessary to build a cooperative system in a wide range of professionals such as clinical geneticists, genetic counselors, and basic researchers as well as nephrologists.

J-STAGE Advanced published date: October 6, 2021