肥大型心筋症の遺伝子診断：推進に向けての方策

森田 啓行¹⁾ 山田奈美恵²⁾ 小室 一成³⁾

要 旨

肥大型心筋症は循環器領域における単一遺伝子疾患として最も高頻度である。本症において遺伝子解析研究は進んでいるものの、診療の一環として遺伝学的検査がおこなわれているのはごく一部の症例にとどまる。本稿では、肥大型心筋症の遺伝学的検査が診療現場で進まない原因を分析し、診療の一環として位置づけられるために解決すべき問題点を挙げ、解決方法を考察した。診療体制重点化、疾患レジストリー確立・運用、精度保証された集中解析拠点確立、変異-臨床所見データベース確立・運用を柱にした体制が理想的と考える。持続可能な制度の設計と財源確保が必要なのは言うまでもないが、そのワークフローを支える人材育成、医療者・一般国民に対する遺伝教育、データ管理手法の決定、社会のコンセンサス獲得、ガイドライン・法整備などおこなうべき課題はきわめて多い。現在「医療」が抱える多様な問題を「遺伝医療」という観点から深く再考察することがもとめられる。

〔日内会誌 102：1233～1242, 2013〕

Key words 肥大型心筋症, 遺伝子変異, 遺伝子解析研究, 遺伝学的検査

はじめに

循環器領域において遺伝が関与する疾患には大別して1)心筋梗塞などの多遺伝子疾患と、2)心筋症や遺伝性不整脈などの単一遺伝子疾患、とがある。多遺伝子疾患では、比較的高頻度(1%以上)であるが個々のインパクトは弱い遺伝子変異(SNPなど)が複数組み合わせられて発症素因を形成するのに対し、単一遺伝子疾患では、稀な(0.1%未満)ひとつの遺伝子変異が発症と結

びついている。すなわち、単一遺伝子疾患においては原因遺伝子変異の同定が診療に大きく貢献すると期待される。循環器領域における単一遺伝子疾患として最も頻度が高いのは肥大型心筋症である。本稿では、肥大型心筋症の遺伝子解析研究の現状をまとめ、その遺伝学的検査が診療現場で進んでいない原因を分析した上で解決方法を考察した。

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科健康医学科学創造講座, ²⁾ 同 研究科総合研修センター, ³⁾ 同 研究科循環器内科学講座
The Cutting-edge of Medicine: Genetic diagnosis for hypertrophic cardiomyopathy: How to promote its clinical application.
Hiroyuki Morita¹⁾, Namie Yamada²⁾ and Issei Komuro³⁾: ¹⁾Department of Translational Research for Healthcare and Clinical Science, The University of Tokyo, Japan, ²⁾General Education Center, The University of Tokyo, Japan and ³⁾Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo, Japan.

図 1

- (A) 正常心臓と肥大型心筋症心臓 (文献 2 より改変)
 (B) サルコメア (文献 5 より引用)
 (C) 肥大型心筋症の原因となるサルコメアタンパク遺伝子群 (文献 6 より改変)

1. 肥大型心筋症と遺伝子解析

心筋症とは、収縮拡張異常ないし電気生理学的異常を伴い、不適切な心室の肥大あるいは拡張をきたす一群の心筋疾患をいう¹⁾。

肥大型心筋症(図1A)²⁾は心室中隔優位の心室壁肥厚を特徴とする心筋疾患であり、病理組織学的には心筋細胞の肥大、錯綜配列および間質線維化を特徴とする。比較的予後は良好だが、約10%の症例では拡張相へと移行、急速に増悪し心不全をきたす。また、若年者において突然死の原因の首位を占める疾患としても重要である。肥大型心筋症と原因不明の左心室肥大をあわせると若年者アスリートの心臓突然死原因の約3分の1に相当する³⁾。米国での疫学調査⁴⁾によると肥大型心筋症の頻度は一般人口の500人に1人といわれており、単純に本邦にあてはめると20万人余ということになる。前途有望な若年者に不慮の死をもたらす心臓疾患として本症を再認識し、患者および血縁者に対する遺伝学的検査体制を整備して発症前診断を実現すれば、本症で突然死する若年者を減らすことができる。

2. 肥大型心筋症の遺伝子解析研究：概要

サルコメア(図1B)⁵⁾は心筋細胞内にある筋原線維であり心筋の収縮弛緩をつかさどる。心筋ミオシンは2分子の重鎖と4分子の軽鎖からなる。ミオシン重鎖の頭部にはATPase活性がありアクチンによって活性化され、アクチンとミオシンとの間にスライディングがおこる、これが心筋の収縮である。サルコメアはこれらミオシン、アクチンの他、トロポニンT、トロポニンI、トロポニンC、トロポミオシン、ミオシン結合タンパクC、タイチンからなる。肥大型心筋症の約60%はサルコメアタンパク遺伝子の優性変異に起因する。具体的にはβ-ミオシン重鎖遺伝子

(MYH7)、ミオシナルカリ軽鎖遺伝子(MYL3)、ミオシン調節軽鎖遺伝子(MYL2)、ミオシン結合タンパク遺伝子(MYBPC3)、トロポニンT遺伝子(TNNT2)、トロポニンI遺伝子(TNNI3)、α-トロポミオシン遺伝子(TPM1)、α-アクチン遺伝子(ACTC)、タイチン遺伝子(TTN)、稀にα-ミオシン重鎖遺伝子(MYH6)である(図1C)⁶⁾。現在1,000種類をこえる遺伝子変異が報告されている。タイチンは巨大なタンパク(35991アミノ酸からなる、コーディング領域に限っても363エクソン)であり従来のダイレクトシーケンス法による解析は現実的でない。本邦でも肥大型心筋症患者群でタイチンを除くサルコメアタンパク遺伝子の包括的シーケンス解析がおこなわれ、MYBPC3、MYH7次いでTNNT2が高頻度であることが明らかになった⁷⁾。心室肥大の重症度や局在、発症年齢、臨床症状および臨床経過とサルコメアタンパク遺伝子変異との対応関係が報告されている。たとえば、TNNT2変異は心室肥大が軽いわりには突然死が多くみられる⁸⁾、ACTC Glu101Lys変異は心尖部肥厚型が多い⁹⁾などである。Elderly-onsetの肥大型心筋症に関しては米国での検討によりMYBPC3遺伝子変異が多いことが報告されていたが、本邦の40歳以降発症の肥大型心筋症患者41名を対象にした検討¹⁰⁾では、4名にMYBPC3遺伝子変異、1名にMYH7遺伝子変異が同定された。一方、前述したように、肥大型心筋症患者の約10%では心不全への進行、「burnt-out」型拡張相への移行をきたし、予後不良で心移植を必要とすることも多い。このような予後不良の臨床経過と相関する変異も報告されている。

3. 肥大型心筋症と鑑別すべき疾患

心Fabry病は心臓限局性のスフィンゴ脂質蓄積症であり心肥大を主徴とする。全身性のFabry病がα-ガラクトシダーゼ活性の完全欠損によつ

ておこる稀な疾患（約4万人に1人）であるのに対し、心Fabry病は α -ガラクトシダーゼ活性の部分欠損によっておこり、決して稀な疾患ではない。心Fabry病は全身性Fabry病と同様、 α -ガラクトシダーゼA遺伝子変異に起因するX染色体劣性遺伝である。40歳以降の男性にみられる。本邦での検討¹¹⁾により心肥大男性症例の3%程度にみられることが明らかにされた。 α -ガラクトシダーゼの補充（本邦でも2004年から一般臨床使用可能）により心肥大の改善をみるので、本症と心肥大をきたしうる他疾患とを明確に鑑別して治療にあたる必要がある。

心臓限局型のグリコゲン貯留性疾患も心Fabry病同様、肥大型心筋症との鑑別が問題になる。骨格筋病変も伴うケースは診断がつきやすいが、心筋症単独症例では肥大型心筋症と診断されがちである。心筋生検での心筋細胞の空胞変性、空胞内のグリコゲン貯留（PAS染色陽性）所見をもって正確な診断にいたることが多い。肥大型心筋症とは異なり、心筋細胞の錯綜配列は少なく、間質線維化も有意でない。刺激伝導障害を合併することが多い。成人において特に問題になるのはAMP kinaseの γ 2サブユニットをコードするPRKAG2遺伝子の変異である。

4. 肥大型心筋症の遺伝学的検査：メリット

肥大型心筋症が疑われる患者に対して遺伝学的検査をおこなうことはいかなるメリットをもたらすのか。

1)心エコー検査での心室壁肥厚確認と、心肥大をきたしうる他疾患の除外が診断に必須であるが、遺伝学的検査をおこない既報のサルコメアタンパク遺伝子変異が同定されれば診断を確定することができる。また、重症度予測がある程度は可能であり、急速進行型病型との関連が疑われる変異が陽性的場合、フォローアップ間

隔を年1回程度から半年1回程度に短縮するなど調整を施すことができる。

2)発端者の遺伝学的検査が陽性であれば、血縁者の遺伝学的検査に進むことができる。無症候性あるいは未発症患者の同定もおこなうことができる。血縁者の中でも変異陽性者だけを対象にフォローアップをスタートさせることになる。肥大型心筋症は初発症状が運動時突然死ということもあり、変異陽性者に対しては過激な運動を回避するよう生活指導をおこない、また、その他の対策（頻回のフォローアップ、早期介入）を講じるなど前向きな取り組みも可能になる。

3)現状では血縁者は「発症するかもしれない候補」として漠然とした不安を抱えながら年1回程度の心エコー検査を受け続けている。遺伝学的検査で陰性であることがはっきりすれば、根拠なき精神的不安から開放され、また不必要な受診・検査を回避できる。発端者が10万人いると仮定すればサルコメア変異が同定されるのが5万人、血縁者が1人の発端者あたり4人いるとして血縁者は20万人、常染色体優性遺伝疾患であるから理論上50%の血縁者が変異陰性のはずであり、すなわち10万人が年1回の不必要な受診・検査（心エコーなど）を繰り返していることになる。遺伝学的検査を活用することにより不必要な医療費支出を回避できる。

4)心Fabry病など既に治療法が確立している疾患を肥大型心筋症と明確に鑑別することは重要であるが、遺伝学的検査はそれを可能にする。あくまでも確定診断は酵素活性測定によるが、心筋生検と α -ガラクトシダーゼA遺伝子変異同定は補助診断としてきわめて有用である。なお、Fabry病では遺伝子疾患検査が既に保険収載されている。

「2011年ACCF/AHA肥大型心筋症の診断・治療ガイドライン¹²⁾」においては、「家族内遺伝の評価および遺伝カウンセリングは肥大型心筋症患

者アセスメントの一部として推奨される(Class I)、「肥大型心筋症患者の第一親等血縁者は臨床的スクリーニング(遺伝学的検査の有無を問わず)が推奨される(Class I)」、「肥大型心筋症を発症するリスクを有する第一親等血縁者同定を促進するために発端者に対して遺伝学的検査をおこなうことは合理的である(Class IIa)」とされている。

5. 肥大型心筋症の遺伝学的検査：現状

肥大型心筋症が疑われる患者に対する遺伝学的検査は本邦では下記のようにおこなわれている。

遺伝学的検査の意義と限界、結果開示、撤回の自由、連結可能匿名化、陽性と判定された際には血縁者の遺伝学的検査に関しても考慮すべき旨を十分に説明し、「心筋症関連遺伝子を対象に解析する」ことに関して文書による同意を取得、採血後は教官・大学院生が研究室で末梢血多核白血球からゲノムDNAを抽出し遺伝子解析(ダイレクトシーケンス法など)をおこなう、というワークフローが一般的と思われる。国内数カ所の大学病院では肥大型心筋症患者ゲノムDNAを地域関連病院および他大学から精力的に集積し解析をおこなっている。解析結果は本人の承諾に基づいて本人に説明され、必要に応じて遺伝カウンセリングがおこなわれる。解析結果の診療録への記載は義務づけられていない。

このように肥大型心筋症の遺伝学的検査はおもに研究室でおこなわれており、遺伝子解析研究としてはきわめて意義深い知見が蓄積されてきた。一方で、診療現場の一般臨床医の反応は、「最新知見をよく知らない」「遺伝子変異がわかったところで治療は同じ」「病院の倫理委員会に諮り遺伝子検査のための同意書をつくらないと検査できない」「解析結果をどう解釈し、患者にどう説明すればよいか心許ない」「多忙な診療の中

で同意取得、十分な結果説明、遺伝カウンセリングまでこなすのは無理」「一体どこに紹介すれば検査してもらえるのかわからない」など多様である。少なくとも本邦では、肥大型心筋症診療において遺伝学的検査がおこなわれているのはごく一部の症例だけである。

6. 肥大型心筋症の遺伝学的検査：現状分析と推進に向けての方策

遺伝学的検査を推進するためには現状の何が問題かを列挙し、それら諸問題を克服するための方策を項目ごとに述べた。

1) 変異陽性がわかったところで治療は変わらないという現状が遺伝学的検査への無力感を助長している。遺伝子変異陽性だが未発症という血縁者も多いが、早期介入の対象にすべきなのか不明である。

前述したように、原因変異と臨床所見との対応関係がいくつか報告されているが、個別症例には必ずしもあてはまらない。また、原因変異だけでなく遺伝子多型(SNP)がgenetic modifierとして作用し、臨床所見の多様性を規定している可能性も議論されているが、診療に生かすには未だ基礎データに乏しい。そもそも本症の診断・治療方針決定に遺伝学的検査がはたして必要なのか、「臨床的有用性」¹³⁾を問い直し、診療の一環にする方向で進めるべきかどうかをいったん立ち止まって精査する必要がある。遺伝子解析研究の一次目標は変異同定を糸口に病態を理解すること、生理学を知ることにある。しかし、究極の目標である個別化医療への応用を見据えたとき、有用性評価研究は不可欠である¹⁴⁾。臨床所見と変異との関係性を解明する、薬剤(β遮断薬など)の有効性と強く相関する変異を見つける、また変異陽性者に対する早期治療介入の有効性を証明するために、適切な評価指標を設定した臨床研究・モデル事業を推進しエビデンス

を得なくてはならない。基礎研究の成果を診療現場に実装するうえでこのステップは必須である。逆に、遺伝学的検査を診療の一環と位置づけることが遺伝学的検査を受ける患者数を飛躍的に増加させることにつながり、散発的研究報告という現状を改善させ、より包括的な変異-臨床所見・治療反応性解析が可能になると期待される。

また、一般医療者に現状を正しく理解してもらうためには学生時代からまた生涯教育として遺伝医療教育がおこなわれるべきである。遺伝子解析の成果を過大評価し遺伝子ですべてが解決できると思いつく決定論的思考は慎むべきであるが、遺伝学的検査をしても役に立ちそうもないから手を出さないでいるという消極的態度は将来の進歩を阻む。

2) 60%の患者にはサルコメア遺伝子に変異が検出されるが、40%の患者では原因遺伝子が未だ不明、すなわち、検査対象遺伝子リストが未確定である。サルコメア遺伝子に限っても原因変異カタログは未整備である。したがって、遺伝学的検査によって既報の遺伝子変異が見つからない場合でも未同定の変異が原因となっている可能性が残る。

診療体制を重点化、心筋症レジストリーを確立し、次世代型シーケンサー活用により包括的解析をおこなう研究プロジェクトを推進し検査対象遺伝子リストを確定する必要がある。ここでは遺伝子変異同定研究が完遂していないことが問題である。変異データベースの確立・Up-to-date更新・稼働が必要と考える。同定した変異を研究発表するという時代は過去のものとなった。すなわち遺伝子変異同定は診療サービスとして位置づけられる時期に到達している。変異データベースへのデータ登録の仕組みをつくり、それらを国内の一カ所で統合するのが望ましい。現状では、未同定の変異がはじめて検出された場合、家系が小さい、孤発例である、浸透率(変

異陽性者に占める発症者の割合)が低い、などの理由から、co-segregationの検討ができず原因変異と断定できないことも稀でない。それを回避するためにも多数症例を集積した疾患レジストリー、変異データベースが必要である。

また、レジストリー、データベース構築の際の個人情報保護、同意の取り直しに関しては慎重な議論を要する。

3) 一家系にしか検出されない変異(private mutation)が多い。浸透率(変異陽性者に占める発症者の割合)が低い変異も多く、遺伝子変異と臨床所見・治療反応性との対応関係はほとんどわかっていない。

上記変異データベースが疾患レジストリー(臨床所見や治療反応性)とタグされるように設計し、多数の症例を集積することにより変異-臨床所見・治療反応性連関の検討を進めることが可能になる。

4) サルコメア遺伝子に検出された既報の変異はきわめて多様(1,000種類以上)である。既報の遺伝子変異に関して調べるだけでもかなり大変な作業である。結果返却までに時間を要し、補助診断として利用しにくい。

遺伝学的検査にあたってはサルコメアタンパク遺伝子全領域を対象にしなければならない。特にタイチンなど大きな遺伝子の全領域を解析することも考えると従来のダイレクトシーケンシング法では、コスト、労力面から考えて限界である。解析方法を考慮する必要がある。さらに研究としておこなわれている現状だと研究重点課題が解析の中心となり、「既知の部分」には注力されない傾向があり、また、工程によってはサンプルが集まってから一度にまとめておこなわれることが多いために余計に時間を要する原因となっている。診療の一環として検査をおこなう際には、迅速に解析し結果を早く返却することが保証されなくてはならない。これに伴うコスト・労力と報酬とのバランスを取るために

も、適した解析方法を選択する、精度保証された検査機関、解析拠点を確立し検体を集中させるなどの工夫が必要になる。

5) 同意取得、検体採取、管理、結果説明、遺伝カウンセリングという現場での一連のワークフローが未整備、一般医療者の遺伝学的検査に対するモチベーション・知識が十分とは言えない。

現在本症の遺伝学的検査がおこなわれているのはごく一部の医療機関だけであるが、その場合には研究へのモチベーションの高さが診療現場での遺伝学的検査を動かしている。遺伝学的知識のあるスタッフが同意取得し、検査結果を解釈し、患者に結果説明し、遺伝カウンセリングをおこなっている。多忙な日常診療の中で同意を取得し、検査結果を高い専門性をもって解釈し、患者に結果説明をおこない、患者の切実な問いかけに答え、遺伝カウンセリングをおこなう、医師ひとりではとても不可能である。臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーが医療スタッフとの緊密な連携を保ちうる持続可能なシステム作りが理想であるが、これに関しては診療拠点を設定しそこに患者を紹介するというシステム（後述）を立ち上げ、稼働させることが現実の方策であると考ええる。

また、遺伝学的検査が診療の一環に位置づけられるためには一般医療者に対する遺伝医療教育が不可欠である。

6) 診療の一環としてひろくおこなわれるようになると高頻度疾患であることも相俟って対象者が飛躍的に増えることが予想されるが、現在の運用方法ではコスト・労力面の負担増加に耐えることは困難である。一般国民が遺伝学的検査に基づいた医療を受け入れるに十分な教育はおこなわれていない。付随して起こりうる問題に対応できる法の整備に関して議論は熟していない。

多くの場合、解析費用は研究費で充当されて

いるのが現状である。診療の一環となると自費でまかなわれる、ないしは保険収載を目指す、という選択肢が考えられる。患者、健保、国庫に与える経済的影響を評価する必要がある。一般医療者の労力負担は増え、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーのニーズも高まる。検査件数の飛躍的増加が見込まれるので、研究室で対応している現状では継続困難である。精度保証されたアカデミア主導の拠点を確立し、そこにサンプルを集中させて効率的に解析するのがよいと考える。遺伝学的検査担当施設（民間を含む）を認定、認定施設では解析検体数を一定以上確保し体制維持、精度保証につとめる。米国では診療における遺伝学的検査はCLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments）の認証を必要とする。臨床遺伝専門医を育成し、専門医経由のオーダーをおこなうことで的外れな検査依頼を減少させ、その妥当性を担保できる。さらにこの集中解析拠点確立だけでは不十分であり、診療体制に関しても見直しが必要である。特定機能病院を診療拠点とし、紹介患者を受け入れ、専門外来で診察、遺伝カウンセリング、同意取得、検体採取をおこない、集中解析拠点到解析を依頼するという手順が効率的である。解析結果返却時にはデータ解釈を添付するなど、一般臨床医が結果を活用しやすい仕組みづくりが必要と考える。このデータ解釈には診療・遺伝子解析両面に精通していることが必要とされるため、担当者には臨床遺伝専門医を充てる。責任の所在を明確化する必要もある。「診断料」によるインセンティブなども大いに議論されるべきであろう。

このようなシステムの構築に先立って社会への説明が必要である。有意義な議論がおこなわれ、最終的に合意に到達するためには、医療者だけでなく一般国民に対しても学生時代からまた生涯教育としてひろく遺伝・遺伝医療に関する教育をおこなう必要がある。また、遺伝差別

が起こらないような施策、法整備が必要である。

7) 血縁者スクリーニングがひろくおこなわれた場合、遺伝カウンセリングの需要が高まるが、現在の運用方法では医療現場が負担増加に耐えることは不可能である。一般社会の受け入れ準備に関しては未着手である。

遺伝学的検査による血縁者スクリーニングが医療現場・社会にいかなる影響を及ぼすかを評価する必要がある。肥大型心筋症は晩発性も多いために、発端者の血縁者は変異が陽性でも未発症ないし一見健康（心エコー検査をおこなってはじめて心臓の軽度肥大がわかる程度）なキャリアであることが多い。すなわち、健康ないしは一見健康な血縁者に対して発端者と同じ変異を保有するかどうかの遺伝学的検査を実施することになる。一家系内で発端者ひとりあたり2〜4名の血縁者が存在する。本症のような高頻度疾患ではそもそも発端者が多いので、血縁者スクリーニングの対象者はきわめて多い。検査件数の飛躍的増加に伴い、検査前後の遺伝カウンセリングの件数増加にどう対応するのか、発端者の外来主治医が多忙な診療枠で全員を診るのかなど、医療者、医療機関の負担増加に関して多くの問題が発生する。臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーのニーズはさらに高まる。診療拠点（前述）で対応することにより一般医療者の負担を軽減でき、また集中解析拠点（前述）を確立して有効活用することにより検査件数増加にも対処できると考える。血縁者スクリーニングの検査費用は研究費で充当されているのが現状であるが、診療の一環と位置づけた場合、検査および遺伝カウンセリングの費用をどうするかなど別途議論が必要である。また、発端者だけでなくひろく血縁者の遺伝学的検査もおこなうようになると結果をめぐり社会で様々な問題が惹起される。遺伝差別などが起こらないような教育、施策、法整備を推進する必要がある。

8) 診療の一環としておこなわれるべき遺伝学

的検査が遺伝子解析研究と渾然一体となっている。

これまで診療と研究とが渾然一体となって運用されてきた経緯から診療における遺伝学的検査までもが研究費で充当され、患者からその費用を徴収するということは少なかった。さらに研究レベルでの解析が終了してしまうとそれを引き続き診療サービスとして提供することはできなくなっていた。このままの体制を続けていると、診療現場でひろく遺伝学的検査をおこなうことは難しい。「診療用」と「研究用」との切り分けを明確にする必要がある。診療の一環として次世代型シーケンサーによる遺伝学的検査をおこなった際に、診療において使われなかった膨大なゲノムデータをいかに管理するか、開示対応をどうするか、偶然に他疾患の原因遺伝子変異が見つかったときにはどうするかなど、今後の議論が必要である。どの範囲が「診療の一環」でどの範囲が「研究の一環」なのかの区別が曖昧なままだと問題になる。シームレスな運用を阻害しないよう留意しつつ「診療用」と「研究用」との切り分けを明確にする必要がある。

以上、各問題点に関する理想的方策を述べた。「技術的に実現可能・持続可能か」「現場でのワークフロー（同意取得、採血、検体匿名化、検体管理、患者への結果説明・遺伝カウンセリング、血縁者スクリーニングのオプション）が持続可能か」「診断に役立つか」「診療での意思決定にインパクトを与えるか」「医師に遺伝学的検査の意義が浸透し、医療行動に変容をもたらすか」「コスト効果比はどうか」「個人情報保護と遺伝差別回避は大丈夫か」「従来医療と比較したアウトカムデータを個人と社会全体のレベルで得ることができるか」「遺伝医療に関連した制度・施策（医薬品ラベルへの遺伝子型-薬効関係の記載、direct-to-consumer遺伝子検査に対するレギュレーションなど）はどうか」「データベース化にかかる問題（運営主体と運用ルール、コスト、精度保証、

図 2. 肥大型心筋症の遺伝学的検査ワークフロー (案)

集中解析拠点と民間検査会社は精度保証のため定期的認定更新が求められる。レジストリー・データベースは許可された一般医療者がアクセス可能とする。遺伝子解析研究にも有効活用され、変異-臨床所見・治療反応性連関解明にも貢献できる運用方法が望ましい。このワークフローをまずモデル事業で試行し臨床的有用性が確認できれば、財源を確保し持続運用を考える。

個人情報保護と同意問題、アクセス方法、知財問題) かどうか「一般国民に対する教育、社会全体のコンセンサスはどうか」、などの問題に迎える必要がある¹⁵⁾。

診療拠点の設定、疾患レジストリー確立・運用、検査施設の集中化、施設間ネットワークによるデータ共有、原因変異-臨床所見データベース確立・運用、が柱になる。われわれは図2のような体制が理想的ではないかと考えている。特定機能病院(診療拠点)を経て、集中解析拠点で遺伝学的検査がおこなわれた症例は、その臨床情報、治療反応性、変異に関してレジストリー・データベースに登録される。多数症例が集積されることになる。アカウントを取得した医療者にはアクセスを許可する。集中解析拠点から特定機能病院(診療拠点)に遺伝学的検査結果を返却する際にはその解釈を添付すること

を想定している。的確な解釈をおこなうためにはリアルワールドにおいて変異-臨床所見・治療反応性連関を得ることがきわめて重要であり、そのためにもここで提案するレジストリー・データベースの確立は不可欠と言える。これらを持続可能性のある安全かつ柔軟な(ニーズに応じて中途での改変可能な)システムとして確立するためには、思慮深い制度設計と財源確保が必要である。

このように遺伝学的検査が肥大型心筋症の診療の一環に組み込まれるためにはおこなうべき課題が多い。しかしこれが実現すれば、本症の補助診断として威力を発揮するだけでなく、遺伝学的検査対象症例が飛躍的に増加し、研究レベルでおこなわれている現状では達成できていない遺伝子変異フルカタログ作成、変異と臨床所見・治療反応性との連関解明が推進され、リ

アルワールドにおける肥大型心筋症の実像を捉えることが可能になる。

おわりに

肥大型心筋症の遺伝学的検査が現場で効率的におこなわれるシステムを構築しそれを持続的に運用するためには、重点化された診療拠点、精度保証された集中解析拠点、疾患レジストリーおよび変異データベース、遺伝教育、社会でのコンセンサス獲得、ガイドラインや法の整備、今後の遺伝子解析研究との関係性、などに考えを巡らせる必要がある。本症診療に「遺伝学的検査」という検査の項目が加えられるという単純な話にとどまらない。医療制度、医療倫理、医学教育、医事法制、医療情報管理、個人情報保護、医療経済などに関して現在「医療」が抱える多様な問題を「遺伝医療」という観点から再度深く考察することがもとめられる。

謝辞 本研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究」（研究代表者 辻省次）の分担研究としておこなわれた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Maron BJ, et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 113: 1807-1816, 2006.
- 2) Seidman JG, et al: The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 104: 557-567, 2001.
- 3) Maron BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 349: 1064-1075, 2003.
- 4) Maron BJ, et al: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation* 92: 785-789, 1995.
- 5) Flashman E, et al: Cardiac myosin binding protein C: its role in physiology and disease. *Circ Res* 94: 1279-1289, 2004.
- 6) Spirito P, et al: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336: 775-785, 1997.
- 7) Otsuka H, et al: Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 76: 453-461, 2012.
- 8) Watkins H, et al: Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 332: 1058-1064, 1995.
- 9) Arad M, et al: Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 112: 2805-2811, 2005.
- 10) Anan R, et al: Mutations in the genes for sarcomeric proteins in Japanese patients with onset sporadic hypertrophic cardiomyopathy after age 40 years. *Am J Cardiol* 99: 1750-1754, 2007.
- 11) Nakao S, et al: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 333: 288-293, 1995.
- 12) Gersh BJ, et al: 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 124: 2761-2796, 2011.
- 13) Ashley EA, et al: Genetics and cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 126: 142-157, 2012.
- 14) Morita H: Human genomics in cardiovascular medicine: implications and perspectives. *Circ J* 77: 876-885, 2013.
- 15) Chan IS, Ginsburg GS: Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 12: 217-244, 2011.