

遺伝学の常識を覆す100ゲノムの真実【G-TAC 限定】

取材記事

2015年09月23日



ブリガム・アンド・ウィメンズ病院
Genomes2People Research Program
ディレクター／ハーバード大学医学大学院
Robert C. Green 氏
アマースト校およびバージニア大学医学部
を卒業後、ハーバード大学医学大学院
Longwood Neurology Program で研
修。公衆衛生学修士（MPH）を取得し、
1999年から着任したボストン大学神経・
遺伝・疫学教授を経て着任し、現職に至
る。

世界的な遺伝医学の第一人者であり、偶発的所見に関するACMG勧告の筆頭著者でもあるRobert C. Green氏がUYG Tokyoで来日。独占インタビューを実施した。
臨床現場でのゲノミクス活用法を知るためのトランスレーショナル研究を実施している。
DTC遺伝子検査やゲノムシーケンスを用いた臨床試験では、従来の常識を覆す結果が出てきており、医学は「表現型主導の時代」から「分子医学の時代」へと移り変わりつつある。

ゲノミクス臨床活用の道を探る

先生はどのような疑問をもって研究に取り組んでいるのですか？

私たちの研究テーマは「ゲノミクスと健康アウトカムのトランスレーショナル」です。臨床現場でゲノミクスをどのように活用していけばいいのかを知るために、厳密な臨床試験を行っています。このような研究はまだあまりないので、多くの新たなデータを得られることに日々興奮しています。

現在、ゲノミクスは稀なメンデル遺伝病の診断や、がん治療における遺伝子変異の評価や適した薬剤選択などに利用されています。しかし、よくある病気の薬物治療へのファーマコゲノミクスの活用や、病気の発症予測や予防、健康増進の領域における適正なゲノミクスの活用法などについては、まだよく分かっていません。私たちはこれらの課題に対して、臨床試験で答えを出そうとしています。

どのような臨床研究を実施されているのですか？

私たちは15年前に、アルツハイマー型認知症に特異的な一つのリスク・バリエーションの情報が人々にとって利益となるか、それとも害をなすのかを知るための研究「REVEAL試験」を実施しました。人々はこのリスク情報をどう理解し、使いこなすのか、たった一つのバリエーションから多くの興味深い知見が明らかとなりました（※1,2）。

次に、ウェブ上でDirect-to-Consumer Genetic Testing（DTC遺伝学的検査）を提供している2つの会社と提携し、検査を購入した受検者約2000人を対象に、検査へのモチベーションやその理解、結果を見てからの行動などを調査しました（※3-6）。

また、健康な成人が全ゲノムシーケンスをして得た情報に対して、彼自身および主治医がどのように働きかけるか研究する「the MedSeq project」に取り組んでいます（※7）。当プロジェクトで得た最もエキサイティングな知見の一つは、全ゲノムシーケンス結果のたった1ページの報告書で、プライマリ・ケア医も理解できるということが示されたことです（※8,9）。さらに私たちはこの経験から、医師（特にプライマリ・ケア医）がゲノム医学の準備をするには、より注意深く考える必要があることがわかりました（※10,11）。

最近では、新生児に対してゲノムシーケンスを行うランダム化臨床試験「the BabySeq Project」も実施しています。当試験の結果はまだお示しできませんが、初期のフィジビリティスタディでは、健康な新生児にシーケンスを受けさせたいと考える両親の割合が高いことが示唆されました（※12）。

DTC検査を巡る専門家と一般人の温度差

これらの研究成果を少しお聞かせ願えますか。

最近出した論文の多くは、私たちが「Impact of Personal Genomics」もしくは「PGEN研究」と呼んでいる、DTC遺伝学的検査の受検者を対象とした研究からの知見です。現在、少なくとも私たちが研究している受検者は、購入している遺伝子検査やその結果について、かなり正しく理解をしていることが分かってきています（※5）。

長い間、ごく重要な疑問がありました。DTC遺伝学的検査の受検者は、検査で得られた情報を誤解したり、不完全に解釈することで、彼らのケアに不利益をもたらしているのではないかと。しかしながら、これまでの結果では、彼らは出た結果をよく理解し、合理的な行動を取っているように見えます。また、多くの医師では必ずしもDTC遺伝学的検査の結果について議論する十分な準備ができていないわけでもありません。当研究では、医師が「私はこれについて何も知らないし、話したくない」と、DTC遺伝学的検査の結果について患者と議論することを拒否したという報告がいくつかありました。しかし、他の医師は非常に思慮深く、健康を維持・改善する上でこの新しい技術を患者と共に学べることを喜んでいました。

PGEN研究から得たもう一つの結果は、DTC遺伝学的検査を受けた人々は、結果を受け取ってから食事や運動を改善したと報告しましたが、その動機はリスク情報により引き起こされたものではなく、むしろ自らのリスク認識と変わりたいという意思によるものだけということです。つまり、受検者たちは遺伝学的検査の経験そのものをよりよい行動変容を引き起こす動機付けへの助けとしており、個人の疾患リスク結果は必須ではないのです。

ゲノム医学の探求—the MedSeq project—

全ゲノムをシーケンスする「the MedSeq project」についてはいかがでしょうか。

過去数年間で、私たちはプライマリ・ケア医に全ゲノムシーケンス結果を提供する実験を行ってきました。これは被験者200人を登録し、うち100人はゲノムシーケンスを受け、残り100人は受けないという実験研究です。

前述の通り、プライマリ・ケア医であっても、遺伝学者に頼ることなく、ゲノムシーケンス結果のレポートを読み、意味を理解できるようになってもらうために、私たちは1ページの報告サマリーを創り出そうとしています。放射線医でなくてもX線写真は読めますし、臨床検査結果を読むために化学者になる必要はないですよね。これと同じで、医師として、ゲノムレポートの読み方と、患者に適用する方法に関する基本的な訓練を受ければいいのです。報告書は、トレーニングレベルに合わせて適切に解釈され、実践の場で使用できるものに進化しつつあります。私たちの結果では、プライマリ・ケア医は非常によく適応し、訂正が必要なほどの間違いをした医師は少数でした。また、深刻な間違いは見られませんでした。

MedSeqプロジェクトで得たもう一つの意外な発見は、健常ボランティアの20%超に遺伝病に関連する変異が見られたことでした。非常にまれな皮膚病、骨切り術が必要な骨疾患や難聴といった遺伝病ですが、症状は全く見られませんでした。そうなるともう疑問に思うのは「これらの多様性は、実際に遺伝病に関連しているのか？」ということです。遺伝子多様性のデータベースが間違っているのかも知れません。もしくは、特異的に特定の疾患と相関していると考えられてきたような遺伝子変異であっても、臨床表現型に大きな幅があるということも考えられます。いずれにせよ、私たちは「多くの人々が遺伝病の遺伝子変異を持っているが、症状がない」ということを発見しつつあるのです。

これは、すべての遺伝子マーカーや遺伝子変異についての現在の常識を覆し得る知見です。ゲノミクスは確定的なものではなく、確率的なものなのでしょう。何百万人もの無症候性の個人が、何の症状や兆候を示すことなく、ハンチントン病のような、いくつかの決定論的な優性の変異を持っているかもしれません。

私はこれから「表現型主導の時代」から「分子医学の時代」へと移り変わっていくのだと考えています。そして、私たちはゲノムシーケンスのより良い理解のみならず、遺伝子発現、タンパク質修飾、代謝過程を含め、ヒトの疾患を再定義しなおす必要があります。このように、ゲノムシーケンスは人間の病気に対する理解の新たな道を示し始めているのです。

もし興味があれば、本日のお話に関連するレビュー「[Clinical Genome Sequencing](#)」や [Genomes2People Research Program](#)の公式ウェブサイトをぜひご覧ください。また、私のtwitter nameは「[@RobertCGreen](#)」ですので、フォローいただければ幸いです。

ありがとうございました。

参考文献

- [1.Green RC et al\(REVEAL Study Group\):Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease.N Engl J Med. 2009 Jul 16;361\(3\):245-54.](#)
- [2.Green RC et al\(REVEAL Study Group\):A randomized noninferiority trial of condensed protocols for genetic risk disclosure of Alzheimer's disease.Alzheimers Dement. 2014 Dec 9.](#)
- [3.Carere DA et al\(PGen Study Group\):Design, methods, and participant characteristics of the Impact of Personal Genomics \(PGen\) Study, a prospective cohort study of direct-to-consumer personal genomic testing customers.Genome Med. 2014 Dec 3;6\(12\):96.](#)
- [4.Carere DA et al.:Consumers report lower confidence in their genetics knowledge following direct-to-consumer personal genomic testing.Genet Med. 2015 Mar 26.](#)
- [5.Ostergren JE et al.:How Well Do Customers of Direct-to-Consumer Personal Genomic Testing Services Comprehend Genetic Test Results? Findings from the Impact of Personal Genomics Study.Public Health Genomics. 2015;18\(4\):216-24.](#)
- [6.Meisel SF et al\(PGen Study Group\):Explaining, not just predicting, drives interest in personal genomics.Genome Med. 2015 Aug 1;7\(1\):74.](#)
- [7.Vassy JL et al\(MedSeq Project\):The MedSeq Project: a randomized trial of integrating whole genome sequencing into clinical medicine.Trials. 2014 Mar 20;15:85.](#)
- [8.Vassy JL et al.:A one-page summary report of genome sequencing for the healthy adult. Public Health Genomics. 2015; 18\(2\):123-9.](#)
- [9.McLaughlin HM et al\(MedSeq Project\):A systematic approach to the reporting of medically relevant findings from whole genome](#)

sequencing.BMC Med Genet. 2014 Dec 14;15:134.

10.Vassy JL et al.:How to know when physicians are ready for genomic medicine.Sci Transl Med. 2015 May 13;7(287):287fs19.

11.Vassy JL et al.:Someday it will be the norm': physician perspectives on the utility of genome sequencing for patient care in the MedSeq Project.Per Med. 2015;12(1):23-32.

12.Waisbren SE et al.:Parents are interested in newborn genomic testing during the early postpartum period.Genet Med. 2015 Jun;17(6):501-4.