

# 遺伝性網膜ジストロフィ遺伝子検査と 遺伝カウンセリング

## Genetic testing and counseling for inherited retinal dystrophy

まえ だ あきこ  
前 田 亜希子  
Akiko MAEDA

### はじめに

われわれは環境情報の多くを視覚から得ている。視覚により、明暗や色、動き、距離などを認知し、景色や文字、会話をしている相手の表情などを判断している。それゆえに、視覚はわれわれにとって大切な知覚であり、視覚障害がわれわれの生き方に甚大な影響を与えることは明らかである。遺伝性網膜ジストロフィ (Inherited retinal dystrophy, IRD) は視覚にとって重要な遺伝子に変化が起こることにより発症する疾患群で、代表疾患は網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa, RP) である。RP では網膜視細胞が変性・消失することにより、患者は夜盲、視野狭窄、色覚異常、視力低下などの症状を呈する (図 1)。日本における失明原因疾患の 2 位であり<sup>1)</sup>、難病に指定されている。これまで治療法がなく、心理的にも

疾病負担が大きな疾患であったが、2017年に米国で RPE65 関連網膜症に対し遺伝子治療が承認された。2023年8月には日本でも保険収載され、日本は世界で 40 番目に承認された国になり、不治の病であった IRD にはじめての治療法を持つことができた。RPE65 遺伝子治療 (ルクスターナ<sup>®</sup>) と同時に、IRD 遺伝学的検査 PrismGuide<sup>™</sup> IRD パネルシステムが保険収載されている。本稿では PrismGuide<sup>™</sup> IRD パネルシステムについて解説する。

### I. IRD原因遺伝子

IRD 原因遺伝子は 300 遺伝子以上、RP では 80 遺伝子以上あることが報告されている<sup>2,3)</sup>。それぞれの原因遺伝子が決まった疾患を引き起こすわけではなく、例えば RHO 遺伝子は常染色体顕性遺伝形式を示す RP、常染色体潜性遺伝形式を示す RP、常染

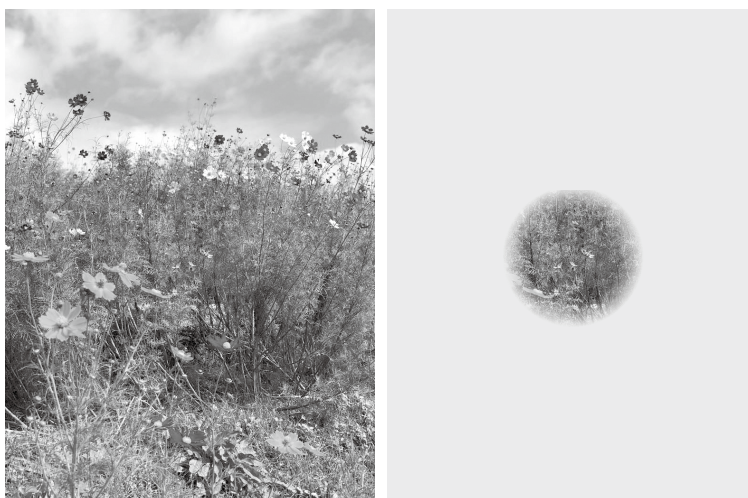


図 1 網膜色素変性 (RP) 患者にみられる視野障害

左: 健常人での見え方。右: RPでは求心性視野狭窄がみられることが多い。

色体顕性遺伝形式を示す先天性停止性夜盲の疾患原因になっている。また、RHO 遺伝子の病的バリエーションによる常染色体顕性遺伝形式を示す RP においても、変異の位置により軽症または重症の臨床症状を呈することが知られている<sup>4)</sup>。RHO 遺伝子が原因遺伝子と判明しただけでは臨床有用性としては十分ではなく、多分野からの解釈が必要になっている。さらに、RP と診断された場合には 80 以上の原因遺伝子が存在し、臨床診断から原因遺伝子を決定することは不可能である。このように、IRD 原因遺伝子の疾患への影響は複雑であり、遺伝子バリエーションの正確な検出だけでなく、検出バリエーションの正しい解釈が必要である。

## II. 検査システムの構築

米国では 2012 年に、米国眼科学会から遺伝性眼疾患の中でも IRD における遺伝学的検査を推奨する発表があり<sup>5)</sup>、IRD 遺伝学的検査が日常診療として行われるようになった。日本では研究としての遺伝子解析は高いレベルで行われていたものの、臨床検査としての運用はされていなかった。IRD 治療開発が進み、治療には原因遺伝子同定が必要なことや、遺伝形式を解釈するために病的バリエーション情報が必要なことから、遺伝学的検査の必要性が高まった(図 2)。さらに、患者意識調査においても治療に関する情報を得ることや、遺伝形式を知りたいというニーズが高いことがわかり<sup>6)</sup>、保険診療下における遺伝学的検査の提供が検討されるようになった。多くの遺伝子を同時に解析するがん医療における遺伝子パネル検査と技術的に類似することから、がん遺伝子パネル検査と同様な道のりで、体外診断薬 (in

vitro diagnostics, IVD) として保険適用を目指すことになった。

## III. 遺伝カウンセリング

原因遺伝子を同定することは治療情報の収集や、遺伝形式を判断するために有用な情報となる。一方で、遺伝子解析に伴い、①遺伝子は家族で共有するものであるため、解析結果が本人以外の家族に影響を与えることがある、②解析結果の家族内での取り扱いに困難が生じる可能性がある、③予期せぬ結果(二次的所見)を得る可能性があるなどのデメリット・懸念が想定される。検査のメリットとデメリットについて遺伝子解析を実施する前に知っておき、患者自身が遺伝子解析をするのか、しないのかを決定することが重要である。また、遺伝の仕組みを理解すること、家系情報から遺伝形式を予測しておくことが原因遺伝子を決定するために必要な情報となる。これら遺伝に関する相談の場が遺伝カウンセリングである。遺伝子解析時に遺伝カウンセリングを実施することは日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」にもその必要性が明記されている<sup>7)</sup>。実際に、視覚障害の疾病負担は患者にとって大きく、遺伝について相談したい、という遺伝カウンセリングへのニーズが高い。しかしながら、IRD における遺伝カウンセリングは国内ではほとんど実施されてこなかった。

## IV. ロービジョンケア

がん医療では遺伝子パネル検査が実装されており、遺伝学的検査の結果に基づいた医療が提供され

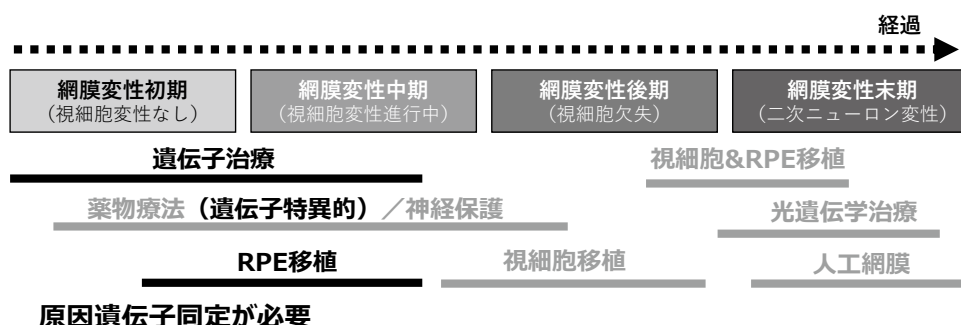


図 2 IRD における治療の考え方

疾患の進行度にあわせて治療を選択していくことが見込まれている。特に、疾患初期には治療に原因遺伝子の同定が必要なものが含まれる。

ている。遺伝子変化に応じた分子治療薬を用いた治療が行われているものの、実際に薬剤投与を受けることができた患者は、遺伝学的検査実施者全体の8.1%と報告されている<sup>8)</sup>。現状では遺伝学的検査が治療実施に繋がる症例は多くないため、患者が置かれた状況に適応するためのサポートとして、遺伝カウンセリングを含む投薬以外の医療提供の重要性が指摘されている<sup>9)</sup>。遺伝学的検査を希望するIRD患者の中には、重度の視機能障害を伴うものも少なくなく、遺伝カウンセリングの中で、将来の視機能や生活についての相談を含むロービジョンケアの必要性が明らかになることが多い<sup>10)</sup>。

ロービジョンケアとは、ロービジョン者に対して様々な面から行われる支援であり、医療的・教育的・職業的・社会的・福祉的・心理的な支援を包括的に表現したものである。発達・成長期である子どもに必要なリハビリテーションや、大人の中途障害に対応するリハビリテーションが主な役割とされている。IRD医療においては、遮光眼鏡処方、音声パソコンやスマートフォンアプリの紹介、歩行訓練や生

活訓練、視覚障害者手帳などの相談が実施されている。現状では患者の困りごとに対応してロービジョンケアが提供されている。原因遺伝子や病的バリエーションから予想される疾患予後を鑑みたロービジョンケア実施には至っていない。

## V. 先進医療「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝子検査と遺伝カウンセリング」の実施と薬事承認

がんパネル検査をモデルに、IRD 遺伝学的検査においても検査前・検査後の遺伝カウンセリング、解析結果と臨床所見から検出バリエーションの臨床的意義付けを担うエキスパートパネルが実施された(図3)。パネルに搭載する遺伝子は1群から4群までの82遺伝子となった(表1)。国内2施設(神戸アイセンター病院、東京医療センター)において、先進医療が実施された。101名に検査前の遺伝カウンセリングが提供され、検査を希望した100名に82遺伝子パネルを用いた遺伝学的検査が実施された。41

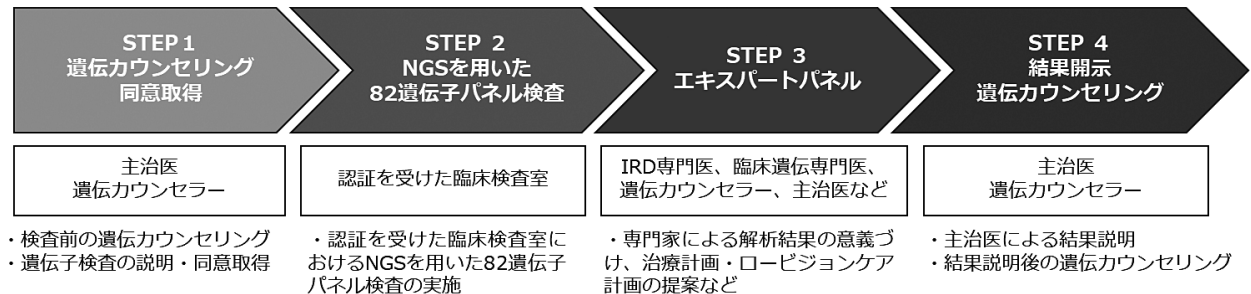


図3 遺伝学的検査の進めかた

検査の必要性が主治医から説明され、検査前の遺伝カウンセリングが実施される。検査の説明後に同意が取得された場合には、採血が実施され、検体は臨床検査室で解析される。解析結果はエキスパートパネルへ返却され、臨床症状とあわせて解析結果の臨床的意義付けと治療についての検討が行われる。エキスパートパネル検討内容は主治医に返却され、患者に開示される。開示後に遺伝カウンセリングが実施される。

表1 パネル検査に搭載されている82遺伝子

|  |
|--|
| 1群 治療がある<br><i>RPE65</i>   |
| 2群 治療研究が進んでいる<br><i>ABCA4, BEST1, CEP290, CHM, CNGA1, CNGA3, CNGB1, CNGB3, CYP4V2, LRAT, MERTK, MYO7A, PDE6A, PDE6B, PRPF31, RDH12, RDH5, RHO, RLBP1, RP2, RPGR, RSI, USH2A</i>  |
| 3群 日本における網羅的研究で2家系以上で報告あり<br><i>ADGRV1, C8orf37, CACNA1F, CDH23, CERKL, CFAP410, CRB1, CRX, DRAM2, EYS, GNAT2, GUCA1A, GUCY2D, IMPDH1, IMPG2, KCNV2, MAK, NR2E3, NRL, NYX, PCARE, PDE6G, POC1B, PRCD, PROM1, PRPF8, PRPH2, RP1, RP1L1, RP9, SAG, SNRNP200, TOPORS, TULP1</i> |
| 4群 海外で複数の報告ありなど<br><i>AIPL1, CA4, CDHR1, CLRN1, DHDDS, FAM161A, FSCN2, GRK1, IDH3B, IQCB1, KLHL7, NMNAT1, PDE6C, PRPF3, PRPF6, RBP3, RGR, RGS9BP, ROM1, RPGRI1, SEMA4A, SPATA7, TTC8, ZNF513</i>   |

名に遺伝子診断（原因遺伝子の同定）をすることができた。これまでの研究や文献などから主要評価項目を原因遺伝子同定率 30-40%と予想しており、同定率 41%の結果を得たことから、主要評価項目を達成した。

副次評価項目の一部として、遺伝カウンセリングの実施割合の調査、ニーズの確認を実施した。遺伝カウンセリングは認定遺伝カウンセラーが実施し、検査前後ともに参加者全員に遺伝カウンセリングが実施可能であった。特に、検査前の遺伝カウンセリングには患者 1 人あたり 1 時間以上が必要で、現状の眼科医師業務に加えて、医師が診療内に遺伝カウンセリングを提供することは時間的に困難であり、認定遺伝カウンセラーを含む専門職の協力が不可欠な結果となっている。検査前のニーズとしては「遺伝について相談したいと思っていた者」が 60 名であったが、「実際に相談したことがある者」は 10 名であり、これまでに遺伝カウンセリングのニーズがあるものの、そのニーズが満たされていなかった状況が浮き彫りとなった。原因遺伝子が同定された 41 名には、結果に基づく遺伝形式の説明が実施された。患者満足度調査では検査前後ともに満足度は 96%と 97%と高く、原因遺伝子の同定の有無で差は認めなかった。

エキスパートパネルでは解析結果の解釈に加え、全例にロービジョンケアに関する検討が行われ、検討結果は遺伝学的検査結果と同時に主治医から患者に伝えられた。結果開示後 1 年時点におけるカルテ調査では、神戸アイセンター病院で先進医療に参加した 80 名中 32 名が、支援施設との連携を含めたロービジョンケア実施に繋がっていたことが確認できた。このことから、遺伝学的検査がロービジョンケアへの橋渡しとしての機能を持つことが示された。

治療についての情報提供は、RPE65 遺伝子治療について 1 名、臨床研究・治験について 24 名に行われた。全体の 25%に治療に関する情報提供が可能であった。

これらの結果を踏まえ、IRD 遺伝学的検査と遺伝カウンセリングは有用な医療技術であることが認められ、先進医療で検討された 82 遺伝子パネル検査は PrismGuide™ IRD パネルシステムとして、IRD 患者に対する生殖細胞系遺伝子変異プロファイリング検査として 2023 年 6 月に薬事承認された。

## VI. IRD 遺伝学的検査に向けた体制整備

IRD 遺伝学的検査をはじめめるにあたり、日本眼科学会と日本網膜硝子体学会から「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」が発出され、IRD 遺伝学的検査に関する考え方が示された。「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針（遺伝子診断システム版）」「PrismGuide IRD パネルシステムを用いた遺伝学的検査運用の特記事項」が公開され、IRD 遺伝学的検査の進め方について、また PrismGuide™ IRD パネルシステム運用における具体的な運用方針が示された。さらに、「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエーション解釈基準」が発表され、日本における IRD バリエーション評価に関する指針が示された。「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」のリストが公開されている。上述の運用指針に基づき、IRD 遺伝学的検査を円滑に運用するための組織も設置された。2023 年 12 月には、IRD 遺伝学的検査提供とエキスパートパネルを実施するエキスパートパネル施設 12 施設が認定され、運用実施体制が整っている。これらの情報に関しては、日本網膜硝子体学会のウェブサイト公開されている。

## VII. 保険収載と今後の課題

PrismGuide™ IRD パネルシステムは 2023 年 8 月に保険収載された。しかし、検査前後の遺伝カウンセリングとエキスパートパネルによる検討が遺伝学的検査を保険適用項目として実施する場合には必要であるにも関わらず、これらに保険点数は付与されていない。また、RPE65 遺伝子治療の適否判断に使用された場合のみ、保険適用項目として実施可能となっている。遺伝カウンセリング（自費診療）と診療の同日実施ができない、エキスパートパネル実施のための専門家が確保できないなど、臨床検査としての運用が非常に困難な状況となっている。PrismGuide™ IRD パネルシステムは体外診断薬（IVD）であることから、がん遺伝子パネル検査に準ずる保険点数評価が妥当であり、検査の安定供給にも困難が生じる可能性が高い。これらの課題は IRD 遺伝学的検査のみでなく、他疾患における遺伝

学的検査の開発と運用にも多大な影響を与える可能性がある。IRD 患者を含む遺伝性疾患患者の利益が損なわれることがないように、課題解決に向けて関連学会との連携が不可欠な状況となっている。

## おわりに

IRD を告知された患者のほぼ全員が、一度は死を考えるほどの大きな衝撃を受けることが知られている<sup>11)</sup>。視覚を失うことへの不安や、遺伝への罪悪感などによるためである。しかし、実際にはIRD はほとんどが緩徐進行であり、適切な治療やロービジョンケアを受けることにより、長期的に対処することが可能である。また、IRD の遺伝形式としては、下の世代への遺伝リスクの低い常染色体潜性遺伝が最多である。IRD 遺伝学的検査により、治療と遺伝に関する適切な情報へアクセスすることが可能になれば、自身の状況を適切に理解することに繋がり、不安が軽減したり、今後について前向きになれる患者が増えると期待できる。IRD 遺伝学的検査の臨床実装は、IRD 医療にとって、大きな一歩であり、患者とその家族の人生にとって重要な意味があると理解している。

## 文 献

- 1) Matoba R, Morimoto N, Kawasaki R, et al. A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019: impact of the revision of criteria for visual impairment certification. *Jpn J Ophthalmol.* 2023; **67**(3); 346-352.
- 2) Retnet, <https://web.sph.uth.edu/RetNet/> (引用2023/12/25)
- 3) Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018; **66**; 157-186.
- 4) Sakai D, Hiraoka M, Matsuzaki M, et al. Genotype and phenotype characteristics of RHO-associated retinitis pigmentosa in the Japanese population. *Jpn J Ophthalmol.* 2023; **67**(2); 138-148.
- 5) Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology.* 2012; **119**(11); 2408-2410.
- 6) Inaba A, Yoshida A, Maeda A, et al. Perception of genetic testing among patients with inherited retinal disease: Benefits and challenges in a Japanese population. *Journal of Genetic Counseling.* 2022; **31**(4); 860-867.
- 7) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン, 2011年2月、2022年3月改定, [https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis\\_2022.pdf](https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf). (引用2023/12/25)
- 8) 厚生労働所健康局 がん・疾病対策課. がんゲノム医療推進に向けた取り組みについて. 2021. <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000748554.pdf> (引用2023/12/25)
- 9) 服部浩佳. がんゲノム医療における遺伝カウンセリングの重要性. *IRYO.* 2020; **74**(3); 110-113.
- 10) 吉田晶子, 前田亜希子, 高橋政代. 遺伝性網膜疾患のカウンセリング-最先端を行く神戸アイセンター病院の取り組み. *あたらしい眼科.* 2020; **37**(9); 1091-1099.
- 11) 高林雅子, 岩田文乃, 村上晶. 網膜色素変性患者の心理的援助の課題 順天堂大学眼科学教室同窓会アンケート調査と患者の声から. *臨床眼科.* 2007; **61**; 1233-1236.