

最初にヒトゲノム配列が決定されて以来、ゲノムを読み解くことが基本的に研究者の目標でした。

## 遺伝子検査：すべて同じでしょうか？

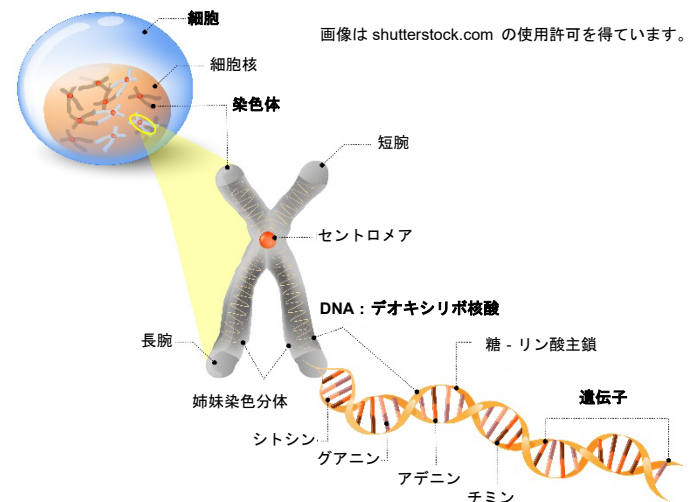
貴方のたった1つの細胞を調べることで、どんなことが分かりますか？ 23組ある染色体には、それぞれ私たちの遺伝子を構成するデオキシリボ核酸（DNA）が含まれており、このDNAをほどこいていくと、合わせて30億個以上の核酸塩基対から成る長さ2メートルのらせん構造になります<sup>1</sup>。では、塩基対の全配列や、貴方の遺伝子を構成するDNAのわずか約2%から何を知ることができるのでしょうか。15年以上前にヒトゲノムの配列が初めて決定されて以来、ゲノムを読み解く方法を明らかにすることが研究者の目標となってきました。その点に関して大きな進歩は認められているものの、遺伝子関連業界としてはまだまだ発展途上と言わざるを得ません。

本稿では、遺伝子検査から分かること、現在利用できるさまざまな遺伝子検査、そして私たちがアンダーライターとして、あるいは消費者として陥る可能性のある遺伝子検査の落とし穴について述べたいと思います。

### ゲノムを知る

2人の人間がいるとき、そのゲノムは99.9%が同一です。しかし、それはその2人のDNAに平均して300万カ所の違いがあることを意味しています。それぞれの遺伝子は、タンパク質をコードすることで人体の一部を作ります。およそ20,000個の遺伝子からの指令が合わさって、私たちを形作っているのです。私たちが非常に似通っているが、それぞれに個性がある理由が、以上のことから説明できるのではないかと思います。しかし、目に見える特徴（表現型）

以外で、それぞれの類似点や相違点をどのように比較すればよいのでしょうか。



DNA分子は二重のらせん構造からなり、遺伝子とは特定のタンパク質をコードするDNAの鎖を指します。

初めて配列が決定されたヒトゲノムをもとに「参照ゲノム」が作成されました。複数回に及ぶ改良は加えられているものの、その参照ゲノムは現在でも使用されています<sup>2</sup>。参照ゲノムの主な意義としては、人間の進化及び発生について教えてくれるほか、人間の多様性及び疾患の研究に利用できることが挙げられます。核酸塩基の重要な変異体を特定

<sup>1</sup> TOLEDO, C. & SALTSMAN, K., 2012 より引用

<sup>2</sup> Genomics Education Programme, 2017 より引用

する際に用いられる方法として「Phenotype-first（表現型優先）」アプローチがあります。ごく簡単に言えば、これは観察に基づく比較です。試験個体群と対照個体群を比較し、表現型を有する集団に共通して認められる変異体をまず特定します。こうした「ゲノムワイド関連解析（GWAS）」を行うことで、どの一塩基多型\*（SNPs）が表現型に関連しているか、その程度、関連が単一の遺伝子のみなのか複数の遺伝子に及ぶものかなどを明らかにする第一歩となります。GWASにも短所はありますが、表現型の遺伝的な原因を研究者がどのように特定しているかを知るうえでは有用です。

技術の進歩により、シーケンシングにかかる費用が劇的に減少した結果として、非常に多くの遺伝子検査が市場に出てきています。2017年8月の時点では、75,000種類もの遺伝子検査が選択肢として存在することが認められています<sup>3</sup>。その内容は多岐にわたり、診断のための検査、疾患及びその重症度の予測、使用すべき薬剤及び用量を決定するための検査、子供に受け継がれた可能性のある遺伝的要素を明らかにする検査、新生児スクリーニングに用いられる検査、ルーツ検査、「健康及びその増進」に関連する検査から、貴方に合ったワインやパートナーを教えてくれるという検査まであります。

### 一般的な遺伝子検査・研究の種類の簡単な説明

\*一塩基多型（SNP）ジェノタイプピング： SNPは、最も一般的な遺伝的多様性で、各ゲノムにつき数100万カ所に認められます。ある人物の遺伝情報のうち、1つの文字（ヌクレオチド）のみが変化することをSNPと呼びます。ジェノタイプピング用アレイの技術は、ある人物が持つ複数のSNPを

検査することを可能にするもので、消費者直販型（DTC）遺伝子検査の多くにはこの技術が用いられています。単一の塩基対の変異について遺伝的多様性を評価することで、ヒトが罹る多くの疾患の病因や薬剤への反応などを明らかにする一助となります。

**がん遺伝子パネル検査**： 遺伝的感受性のある特定のがんを発症するリスクの有無について遺伝子を評価する検査です。乳癌、卵巣癌、大腸癌、前立腺癌などの検査があります。

**がん（体細胞変異）シーケンス**： 腫瘍のみで認められるDNAを解析する検査で、通常は、使用する分子標的治療薬を決定するために行われます。この技術は、がんを引き起こす変異をかなり正確に解明します。

**全ゲノムシーケンス**： 予測医療・精密医療を行うために、タンパク質をコードする領域とコードしない領域（遺伝子調節に関与している可能性があるため）の両方を含め、ヒトゲノム全体を解析する検査です。

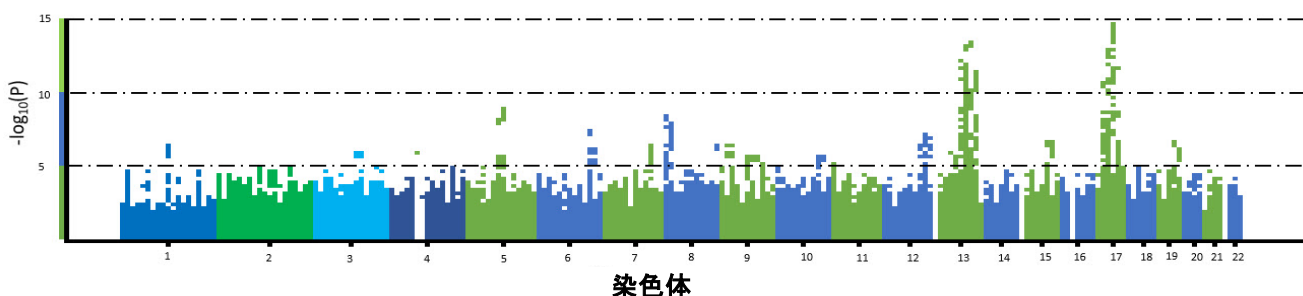
**全エクソームシーケンス**： ゲノムのうちタンパク質をコードする領域全体を解析する検査です。タンパク質の配列を変化させ、結果としてその機能も変化させる可能性のある遺伝子変異体を特定します。

**ゲノム薬理学**： ある人物の薬剤に対する反応に遺伝子構造が及ぼす影響を研究します。

**ニュートリゲノミクス（「健康及びその増進」）**： 食品成分が遺伝子の発現に及ぼす影響と、ある人物のゲノムに基づく栄養素に対する反応を研究します。

**エピジェネティクス**： 遺伝子の発現を調節するが遺伝子コードは変化させない生物学的機序を研究します。

**表現型の関連性（Y軸）および染色体によるそれらの位置を含むSNPを示すGWASのイメージ**  
乳癌の例、染色体13および17に存在するSNPは、研究表現型と強く関連しているように見える。



<sup>3</sup> RAPAPORT, L. Reuters, 2018より引用

市販されている遺伝子検査のほとんどが、上記のいずれかに分類されます。多くの検査は医師の判断に基づき行われますが、消費者に直接検査キットを販売する業者が増加しており（DTC 検査）、カウンセリング、プライバシー、継続的な管理などについて一定の議論が生じています<sup>4</sup>。こうしたことは、いずれも非常に複雑なものです。関連当局による規制は行われていますが、保険会社として私たちはこうした検査の結果をどのように評価すればよいのでしょうか。遺伝子検査以外の検査と同じように、結果の再現性及び信頼性を確認する必要があります。その際には、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性という3つの基準を用います。これらの基準は、例えば複数の検査機関にサンプルを送ったとき、同じ検査結果が得られるのか、結果から何等かの予測をすることができるのか、結果を踏まえて何等かの対応が行えるのか、ということです。

## ケーススタディ

3つの基準のうち1つまたはそれ以上を満たさない結果を受け取る可能性がある事例として、乳癌を考えてみましょう。乳癌には、BRCA1 遺伝子及び BRCA2 遺伝子の変異による遺伝的要素があることが広く知られています。事実、乳癌や卵巣癌などのがんに対して病理学的意義を持つことが判明している BRCA1 遺伝子及び BRCA2 遺伝子の変異体は、2,000 以上存在します<sup>5</sup>。但し、BRCA 遺伝子のすべての変異が重要なわけではありません<sup>6</sup>。加えて、BRCA1 遺伝子及び BRCA2 遺伝子の他に、72 の変異体が乳癌のリスクを高めることに関与していることが、近年の研究で特定されています<sup>7</sup>。

尚、知名度の高い一部の DTC 遺伝子検査は、いわゆる「創始者変異」のうち、挿入変異である BRCA1 5382insC、欠失変異である BRCA1 185delAG 及び BRCA2 6174delT の3種類しか対象としていません。

上記を踏まえて、乳癌のリスクが高いことを示唆する家族歴について考えてみましょう。これは、生命保険の加入に際し悪条件となります。遺伝子検査で上記の3種類の変異体について変異が認められないという結果が出た場合、アンダーライターとして又は一個人として、貴方は乳癌のリスクを上昇させる遺伝的要因はないと確信できるでしょうか。一個人としては、より詳細な検査をしたくならないでしょ

うか。遺伝子検査の陰性結果の信頼性に関する規制上の観点や哲学的観点からの考慮はさておき、アンダーライターとして引受決定を行えるのでしょうか。

BRCA 遺伝子変異の DTC 検査で結果が陰性であったとしても、検査の対象に含まれていない病原性変異が陽性であれば、陰性結果による安心感は「偽陰性」と変わらない可能性があります。検査結果の信頼性に関するさらなる問題として、ある研究が DTC 検査による変異の分析結果の 40% もが偽陽性であったことを報告しており<sup>8</sup>、この発展途上の領域に対して臨床的な追加の確認検査が不可欠である可能性が示唆されています。私たちアンダーライターは、みな検査の感度及び特異度を把握することの重要性を理解しています。しかし、この非常に無秩序で急速に成長している遺伝子関連市場ではこうした情報が容易に得られないことに加え、多様な環境及び生活習慣に関連する要因が遺伝子の発現に影響するため、ほとんどの疾患はその発症を完全に予測することはできないのです。

## 遺伝子が弾を込め、環境が引き金を引く<sup>9</sup>

フランシス・コリンズ

システム生物学が分野横断的な学問であることは科学者の共通認識であり、シーケンス技術の進歩によってエピゲノミクス（epigenomics）、トランスクリプトミクス（transcriptomics）、マイクロバイオミクス（microbiomics）など補完的な研究分野（-omics）が生まれています。フランシス・ベーコンは、科学的原理に関する自身の経験的理論が「この世界でほとんど明らかになっていないことや隠されていることすべてを、いずれ白日の下にさらすだろう」と、17世紀初頭に考察しています<sup>10</sup>。人間、疾患、環境に関して私たちが得つつある膨大なデータは、彼の予測を実現に大きく近づけるものかもしれません。

## 結論

総合的に見たとき、遺伝子検査の大衆化は創薬の一助となり、患者の主体性を促すとともに、発生した疾患を治療するのではなく発生自体を予防する医療への後押しとなるも

<sup>4</sup> HUNTER, DJ et al., 2008 より引用

<sup>5</sup> The University of Utah, BRCA Mutation Database より引用

<sup>6</sup> REBBECK, TR et al., 2015 より引用

<sup>7</sup> Breastcancer.org, 2017 より引用

<sup>8</sup> TANDY-CONNOR, S. et al., 2018 より引用

<sup>9</sup> KRESSER, C., 2016 より引用

<sup>10</sup> Biography.com より引用

のであることに疑いの余地はないため、人類にとって遺伝子検査の大衆化が有益であることがいずれ認められるものと私は考えています。患者の判断による遺伝子検査と医師の判断による遺伝子検査の境界が曖昧になることについては、政府、医療機関、遺伝子検査業者、消費者が慎重に考慮する必要がありますが、情報の非対称性が生じる余地があることを踏まえると、私たち保険会社にとってこの境界の曖昧化は当然ながら脅威となります。遺伝子検査には、全ゲノムシーケンスから医療以外の目的の検査までさまざまなものがあります。しかし、ゲノミクスが診断や研究に急激に用いられるようになっていく一方で、すべての答えが私たちのゲノムの中に見出せるわけではないことは科学者たちの共通認識となっています。保険の引受けに際して、たった1つの医学的な証拠からは全体像の一部しか把握できないのと同様に、ゲノミクスは疾患に対する分野横断的な「マルチオミクス (multi-omics)」アプローチというパズルの1ピースに過ぎないのです<sup>11</sup>。

## 参考文献

- Biography.com Editors, A&E Television Networks, Retrieved on September 7, 2018 from: <https://www.biography.com/people/francis-bacon-9194632>
- Breastcancer.org, October 24, 2017; Study Finds 72 New Genetic Mutations Linked To Breast Cancer. Retrieved on September 3, 2018 from: <https://www.breastcancer.org/research-news/72-new-genetic-mutations-linked-to-bc-found>
- Genomics Education Programme, January 20, 2017; Reference Genome: Defining Human Difference. Retrieved on August 16, 2018 from: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/news/item/328-reference-genome-defining-human-difference/>
- HASIN, Y. et al, Genome Biology, May 5, 2017; Multi-Omics Approaches To Disease. Genome Biology 2017 18:83
- HUNTER, DJ et al, NEJM, January 10, 2008; Letting The Genome Out Of The Bottle – Will We Get Our Wish? N Engl J Med 2008; 358:105-107
- KRESSER, C., Why Your Genes Aren't Your Destiny, July 28, 2016; Retrieved on September 20, 2018 from: <https://kresser-institute.com/genesis-arent-destiny/>
- RAPAPORT, L. Reuters, June 14, 2018; Doctors Have Cost Concerns About Genetic Tests For Disease Risk. Retrieved on August 28, 2018 from: <https://www.reuters.com/article/us-health-genetics-screening/doctors-have-cost-concerns-about-genetic-tests-for-disease-risk-idUSKBN1JA308>
- REBBECK, TR et al, JAMA April 7, 2015; Association of Type and Location of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. JAMA. 2015;313(13):1347-1361
- TANDY-CONNOR, S et al, Nature.com, March 22, 2018; False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. Retrieved on September 1, 2018 from: <https://www.nature.com/articles/gim201838>

<sup>11</sup> HASIN, Y et al., 2017 より引用

The University of Utah, BRCA Mutation Database, Retrieved on September 1, 2018, from: <http://arup.utah.edu/database/BRCA/index.php>

TOLEDO, C & SALTSMAN, K, Inside Life Science, June 11, 2012; Genetics By The Numbers. Retrieved on August 27, 2018 from: <https://publications.nigms.nih.gov/insidelifescience/genetics-numbers.html>

## 本稿に関するお問い合わせは

### Gareth Matthews

チーフアンダーライター (ダブリン、アイルランド)  
Tel. +353 1 633-8869  
[gareth.matthews@hannover-re.com](mailto:gareth.matthews@hannover-re.com)

### 河野秀弥

ハノーバー・リー・サービス株式会社  
シニアマネージャー  
Tel. 03 5214 1101  
[hideya.kohno@hannover-re.com](mailto:hideya.kohno@hannover-re.com)

---

Life & Health ニュースの最新情報は、LinkedIn をご覧ください。

---

本稿に記載されている情報は、法律、会計、税務またはその他の専門的助言を構成するものではありません。 Hannover Rück SE は、この文書の信頼性が高く完全かつ最新の情報が含まれるように努めていますが、その正確性や完全性または最新状態の維持について明示的または暗示的に表明または保証するものではありません。従いまして、Hannover Rück SE およびその関連会社とその取締役、役員または従業員は、いかなる場合においても、本稿の情報またはこれに関連して取られたいかなる決定または行為、あるいはこれらによって発生したいかなる損害に対しても責任を負うものではありません。

©Hannover Rück SE. All rights reserved. Hannover Re は、Hannover Rück SE の登録サービスマークです