

京都大学	博士（医学）	氏名	稲葉 慧
論文題目	Perception of genetic testing among patients with inherited retinal disease: Benefits and challenges in a Japanese population （日本の遺伝性網膜変性疾患患者における遺伝子診断の認識：ベネフィットと課題）		
（論文内容の要旨）			
<p>背景・目的 遺伝性網膜変性疾患（IRD ; Inherited Retinal Disease）は視細胞および網膜色素上皮を原発とした進行性の変性による幅広い症状を呈する。200 以上の原因遺伝子の報告があり、遺伝学的検査により初めて原因遺伝子および遺伝形式が決定できる。欧米諸国では既に遺伝子治療や臨床研究参加を見据えた遺伝学的検査の臨床応用が開始されており、今後は本邦においても臨床における検査の需要増加が予想され、遺伝学的検査を扱う充実した遺伝カウンセリングの体制構築が求められる。本研究では、本邦の IRD 患者のニーズに合う遺伝カウンセリングと遺伝子診断の実践のため、IRD の遺伝学的検査のベネフィットや潜在的な課題について、遺伝子解析を経験した患者の認識を明らかにすることを目的とした。</p> <p>方法 郵送による無記名自記式質問票を用いた横断的研究を行った。対象は神戸市立神戸アイセンター病院 IRD 専門外来での診察、遺伝カウンセリングを経て同施設で実施している遺伝子解析研究に参加後、結果開示を受けた IRD 患者 275 人とした。先行研究をもとに質問票原案を作成し、パイロット調査を経て最終版を作成した。質問項目は、遺伝子解析を希望した動機、認識したベネフィットと課題、解析結果の家族共有状況、検査実施時期への意向、属性に関するものとした。回答済み質問票の返送をもって研究参加の同意を得たものとした。疾患特性を踏まえ代筆や電話での回答も可能とした。回答期間は 2020 年 6 月 1 日から 30 日とした。得られた回答に対し質問毎に欠測値を除外して度数分布と割合を調べた。遺伝子解析結果ごとのベネフィット認識割合の比較にはカイ二乗検定を用いた。検査実施時期への意向と関連する要因の検討にはカイ二乗検定および多重ロジスティック回帰分析を用いた。神戸アイセンター病院臨床研究審査委員会による承認のもと実施した。</p> <p>結果 234 件の回答（回収率 85.1%）が得られ、228 件（82.9%）を解析対象とした。100 件（43.9%）は原因となる可能性が高い遺伝子変異が同定され（以下、E+群）、87 件（38.2%）は同定されず 41 件（18.0%）は意義不明の変異が同定されていた（以下、E-/VUS 群）。遺伝子解析を希望した動機として重要度が高い項目は、将来の治療選択のための情報入手（228 件中 64 件、28.1%）、遺伝形式の確定（228 件中 57 件、25.1%）であった。遺伝子解析のベネフィットに関しては、E+群において、遺伝形式に関する情報・診断に関する追加情報・将来の治療選択への情報・将来への心理的な準備、等の項目で有意にベネフィットが認識された。E-/VUS 群においても、遺伝形式に関する情報・疾患受容等の項目で半数以上がベネフィットを認識した。検査実施時期への意向に関しては 88 件（38.6%）がより早期に検査を受けたかったと回答し、E+群および臨床診断後 10 年以上経過後に検査を受けた群において有意に多かった（$p < 0.05$）。結果の家族共有に関して、共有割合と解析結果との有意な関連は見られず、共有もしくは非共有の理由には、家族での疾患や遺伝の話題の共有背景や家族の年齢や状況が挙げられた。</p>			

<p>結論 IRD 患者が認識する遺伝子診断のベネフィットは、原因遺伝子同定の有無だけでなく、検査のプロセスや十分な遺伝学的解釈の提供が影響する可能性が示唆された。早期の遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査検討の機会提供や、家族背景を考慮した結果に関する家族コミュニケーションの支援が患者ベネフィットに繋がる可能性が示唆された。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>遺伝的異質性をもつ遺伝性網膜変性疾患（IRD; inherited retinal disease）の遺伝子診断は、今後臨床での需要増加が予想され、充実した IRD の遺伝医療提供体制の構築が求められる。本研究では、患者ニーズに合う遺伝カウンセリングと遺伝子診断の実践のため、IRD 遺伝子診断のベネフィットや潜在的な課題に関する患者の認識を明らかにすることを目的とした。IRD 専門外来と遺伝カウンセリング受診後、遺伝子診断研究に参加し結果開示を受けた患者 275 人を対象とした無記名自記式質問票調査を実施した。228 件（82.9%）の回答を解析対象とした。原因遺伝子が同定された患者は 100 名（43.9%）であった。遺伝子診断を希望する主要な動機は、将来の治療選択への情報入手、遺伝形式の確定であった。原因遺伝子が同定された患者では情報面や心理面でのベネフィットが認識され、同定されなかった患者においても一定のベネフィットが認識された。88 名（38.6%）がより早く遺伝子診断を受けたかったと回答し、原因遺伝子が同定された群、診断後 10 年以上経過後に検査を受けた群において有意に高かった。IRD 患者が認識する遺伝子診断のベネフィットは、原因遺伝子同定の有無だけでなく、検査のプロセスや十分な遺伝学的解釈の提供が影響する可能性が示唆された。早期の検査検討の機会提供も患者ベネフィットに繋がる可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は IRD 遺伝子診断に関する課題の解明に貢献し、IRD 遺伝医療提供体制の構築に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 3 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
