

平成 27 年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書

海外訪問調査

2016 年 3 月 31 日

 株式会社三菱総合研究所

目 次

1. 背景・目的	1
2. 調査結果の概略	1
3. 調査方法	2
3.1 訪問期間	2
3.2 協力頂いた国内有識者	2
3.3 訪問先	3
3.4 インタビュー対象者	7
4. 米国	12
4.1 Precision Medicine Initiative (PMI)	12
4.2 Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium	18
4.3 Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network	30
4.4 Coordinating Center (CSER、eMERGE)	39
4.5 NCI projects (TCGA 及び GDC)	42
4.6 ゲノム解析基盤 (LSAC、データの蓄積・転送)	45
4.7 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点	48
5. 欧州の動向	94
5.1 英国	94
5.2 フランス	113
5.3 フィンランド	118
5.4 エストニア	124
6. まとめ	132
6.1 各国の状況	132
6.2 各国の状況を踏まえて	133

1. 背景・目的

ゲノム医療実現推進協議会による中間とりまとめ（平成 27 年 7 月）は、ゲノム医療の国際的な状況について以下のように指摘している。

- 「ゲノム解析は、基礎科学中心の段階を経て、発症予測、予防、診断、最適な薬剤投与量の決定、新たな薬剤の開発等、一部の疾患・領域に関しては、医療において、遺伝情報を利用した実利用に向けた段階に突入しつつある。」
- 「医療現場での実利用に向けた環境整備に関しても、世界的にも未だ取り組むべき課題が多い現状はあるが、先行している米国、イギリスと比較するとわが国は不十分な点が多い。」

欧米における最近の動きとしては、米国における Precision Medicine Initiative（以下、「PMI」という。）¹や英国における Genomics England 及び 100,000 Genomes Project が着目に値する。PMI は、がんや生活習慣病の予防や治療法確立を目的として、全米規模に及ぶ大規模コホートの構築や、遺伝子・環境・ライフスタイルに関する個人ごとの違いを考慮した様々な研究プロジェクトから成る取組である。Genomics England は英国の保健省 (Department of Health) が立ち上げた国営企業であり、希少疾患とがんを対象として、患者及びその家族の利益、倫理的配慮、科学的発見、医学的洞察、英国産業のスムーズな起動を目的として、英国国民を対象としたゲノム医療・研究である 100,000 Genomes Project を実施するものである。これらに代表されるように、米国や英国をはじめとする欧米諸国はゲノム医療の出口を見据えた研究開発を進めている。

本調査では、わが国におけるゲノム研究の出口戦略を検討するために、欧米諸国を調査対象として、ゲノム研究・医療に関する主要プロジェクトの進捗と今後の方向性を調査した。

2. 調査結果の概略

米国は、CSER Consortium や eMERGE Network 等の大規模な実証研究プログラムにおいてクリニカルシーケンスや電子カルテ・バイオバンクを活用した PGx 等を実施しつつ、技術的な研究開発やインフラ整備はもちろん、研究参加者と医師との関係性や、医療経済についての研究も行っている。これらのプログラムは PMI の礎にもなっており、今後も継続されていく予定である。このような大規模プログラムを円滑に進め、さらに成果を最大化するために Coordinating Center という仕組みを設けている。また、ゲノム解析拠点やクラウド環境を整備することで、研究コミュニティとしてのコスト削減と品質の向上・均一化を図っている。HudsonAlpha のような非営利組織が強力なゲノム解析能力を保持し、市民に対する啓蒙・教育まで行っていることも米国の特色といえる。

欧州では、各国がそれぞれの状況・戦略に応じたゲノム研究・医療を進めている。英国は、国民を対象とした医療保険制度や既存の検査施設を活用したゲノム医療体制の実証研究を進めている。フランスは、がんに対する遺伝子検査の全国的な普及を進めている。フィンランドとエストニアは個人 ID を活用したシステム構築を進めており、今後、ゲノム研究・医療を加速させようとしている。

1

<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>

3. 調査方法

本調査では、海外有識者を訪問しゲノム医療に関するインタビューを実施した。この実施にあたっては、訪問前に文献やWEBページを参照することで訪問先について調査しており、訪問後にも同様の方法によってインタビューで得た情報の確認や周辺状況の調査を行った。本報告書には、インタビューで得た結果に加え、それらの事前・事後調査の結果も含めることとする。

以下に、訪問機関（3.1 章）、海外有識者とのコンタクトやインタビューへの同行に協力頂いた国内有識者（3.2 章）、訪問先（3.3 章）、インタビュー対象者（3.4 章）についてまとめる。

3.1 訪問期間

2016 年 3 月 1 日～18 日

3.2 協力頂いた国内有識者

海外訪問先の選定とインタビューの実施にあたって、表 3-1 に示す国内有識者に協力を頂いた。

表 3-1 協力頂いた国内有識者

氏名(敬称略)	所属・役職	協力頂いた内容
中川 英刀	理化学研究所 統合生命医科学研究センター ゲノムシーケンス解析研究チーム チームリーダー	● 米国においてがんゲノム研究を牽引する研究者の紹介、インタビューへの同行 ● ゲノム研究・医療を行う非営利組織である HudsonAlpha の紹介とインタビューへの同行 ● フランスにおける国家的ながんゲノム研究機関の紹介
桑野 良三	社会福祉法人旭川荘 旭川荘総合研究所 特別研究員	● 米国におけるクリニカルシーケンス関連研究を牽引する研究者の紹介、インタビューへの同行
平沢 晃	慶應義塾大学医学部産婦人科 診療科長	● フィンランド・エストニアの動向に関する事前の情報提供 ● フィンランド訪問先（BC Platforms、Auria Biobank）の紹介

氏名(敬称略)	所属・役職	協力頂いた内容
鈴木 吉也	国立研究開発法人 日本医療研究開発 機構 バイオバンク 事業部 基盤研究課 主幹	● 米国におけるゲノム研究拠点の一つである Vanderbilt University（電子カルテ・バイオバンク活用の実証研究である eMERGE Network²(以下、「eMERGE」という。)の研究拠点)における主要研究者の紹介、インタビューへの同行 ● 米国訪問先への同行
三成 寿作	国立研究開発法人 日本医療研究開発 機構 バイオバンク 事業部 基盤研究課 課長 代理	● 米国におけるクリニカルシーケンス関連実証研究である CSER Consortium³（以下、「CSER」という。）の研究拠点における代表的な研究者の紹介、インタビューへの同行 ● 英国における Genomics England 関連の研究拠点、欧州におけるデータシェアリング拠点における代表的な研究者などの紹介、インタビューへの同行 ● その他の訪問先（米国、英国、フランス、フィンランド、エストニアの訪問先）への同行

3.3 訪問先

訪問先を表 3-2 に示す。

表 3-2 訪問先

国名	都市名・機関	期間	概要
米国	Seattle University of Washington	2016/3/2	● CSER の Coordinating Center ● 全米のゲノム研究・医療においても中心的な役割を果たしている研究拠点の一つ
	Nashville Vanderbilt University	2016/3/4 ～ 2016/3/5	● eMERGE の Coordinating Center ● BioVU⁴といったバイオバンクの運営 ● ゲノム医療に関連するバイオインフォマティクス研究を推進

² <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>

³ <https://www.genome.gov/27546194/clinical-sequencing-exploratory-research/>

⁴ <https://vict.vanderbilt.edu/pub/biovu/>

国名	都市名・機関	期間	概要
	Huntsville HudsonAlpha ⁵	2016/3/7	● ゲノム研究・医療を推進する非営利組織 ● 豊富な寄付金による運営 ● 研究機関に対する各種サービスを提供 ● 公的な研究にも参加（Undiagnosed Diseases Network（UDN）やCSER） ● HiSeq X を保有 ● 全ゲノム解析に基づく診断を実施
	St. Louis Washington University	2016/3/8	● 全米で3つある大規模ゲノムシーケンシング・解析センター（Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers（LSAC）⁶のうちのひとつ ● バリエント同定パイプラインの開発等、バイオインフォマティクスにおいても研究コミュニティに貢献
	Bethesda National Cancer Institute（NCI）	2016/3/9	● がんに対する取組を所轄するNational Institutes of Health（NIH）傘下の機関 ● がんを対象とする様々な研究の一環として、The Cancer Genome Atlas（TCGA）といった大規模なゲノム関連プロジェクトを実施 ● Genomic Data Commons（GDC）等のゲノム研究のための情報基盤構築を実施

⁵ <http://hudsonalpha.org/>

⁶ <https://www.genome.gov/27546191/>

国名	都市名・機関	期間	概要
	Bethesda National Center for Biotechnology Information (NCBI)	2016/3/9	● バイオインフォマティクスを所轄する National Library of Medicine (NLM) 傘下の機関 (NLM は医学関連の書籍や学術雑誌等を取り扱う図書館であり、NIH 傘下の機関である) ● バイオインフォマティクスのツール (配列アライメントツールである BLAST 等) を提供 ● DNA 配列、アミノ酸配列、タンパク質立体構造等に関するデータベースを運営 ● ゲノム研究におけるデータシェアリング基盤である dbGaP や、ゲノム医療に資する ClinVar 等を運営
	Tampa 学会開催地でのインタビュー	2016/3/10	● Tampa で開催された ACMG Meeting に参加中の Dr. Robert Green にインタビューを実施 ✓ Brigham and Women's Hospital に所属 ✓ 遺伝子検査結果返却の 56 遺伝子リスト (ACMG recommendation) ⁷ の筆頭著者 ✓ CSER Consortium 代表者の 1 人
英国	Oxford University, HeLEX ⁸ (Old Road Campus)	2016/3/14	● ヘルスケア関連の ELSI 研究 (倫理、方、社会的課題に関する研究 ; ELSI は、Ethical, Legal and Social Issues の頭字語) を実施 ● ゲノム研究やゲノム医療の推進にともなって顕在化する問題を取り扱う
	Hedington Oxford University Hospital ⁹	2016/3/14	● Genomics England が主導する 100,000 Genomes Project¹⁰ のリクルート拠点 (複数ある内の 1 つ)

⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788249>

⁸ <http://www.ndph.ox.ac.uk/research/centre-for-health-law-and-emerging-technologies-helex>

⁹ <http://www.ouh.nhs.uk/>

¹⁰ <https://genome10k.soe.ucsc.edu/>

国名	都市名・機関	期間	概要
	Hinxton European Molecular Biology Laboratory, The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) ¹¹	2016/3/15	● 欧州におけるバイオインフォマティクス研究拠点 ● 米国の NCBI に相当 ● 欧州をはじめ、世界的にデータシェアリングを推進（国際プロジェクトが EMBL-EBI のデータシェアリング基盤を活用）
	Hinxton Wellcome Trust Sanger Institute ¹²	2016/3/15	● ヒト及び病原体のゲノム解析を実施する Wellcome Trust 傘下の研究機関 ● Sanger Institute Sequencing Center のビル内には Genomics England、Sanger Institute、Illumina 社のシーケンシング機能が集約
フランス	Paris Institut National du Cancer ¹³	2016/3/16	● フランス全土のがん研究・医療を統括する国家機関
フィンランド	Turku Auria Biobank ¹⁴	2016/3/17	● フィンランドにおける最初のバイオバンク ● バイオバンクと電子カルテの情報を生用いた個別化医療の実現に向けた研究を実施
	Helsinki BC Platforms ¹⁵	2016/3/17	● フィンランド発のバイオインフォマティクス関連ソフトウェア開発会社 ● フィンランドをはじめ米国等の他国においてもバイオバンクにシステムを導入（AURIA Biobank や Helsinki University Hospital 等に導入実績あり） ● 個人 ID の利活用
エストニア	Tallinn e-Estonia Showroom ¹⁶	2016/3/18	● エストニアの国家を挙げてのデジタル社会への取組を紹介するショールーム ● 個人 ID の利活用

¹¹ <http://www.ebi.ac.uk/>

¹² <http://www.sanger.ac.uk/about/campus>

¹³ <http://www.e-cancer.fr/>

¹⁴ <https://www.auriabiopankki.fi/>

¹⁵ <http://bcplatforms.com/>

¹⁶ <https://e-estonia.com/e-estonia-showroom/>

国名	都市名・機関	期間	概要
	Tartu University of Tartu ¹⁷	2016/3/18	● エストニアで唯一のバイオバンク（Estonian Biobank）を運営

3.4 インタビュー対象者

インタビュー対象者（有識者）を表 3-3 に示す。

表 3-3 インタビュー対象者（有識者）

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
2016/3/2 University of Washington, Seattle (クリニカルシーケンスの実証研究である CSER の Coordinating Center)		
Professor of Pediatrics, Adjunct Professor of Genome Sciences	Michael Bamshad	CSER、データシェアリング、ゲノム解析・検査結果の返却
Acting Instructor, Pediatrics	Jessica Chong	CSER、データシェアリング、ゲノム解析・検査結果の返却
Professor of Genome Sciences, Adjunct Professor of Bioengineering	Debbie Nickerson	CSER、シーケンシング、データ蓄積、電子カルテ
Director of Bioinformatics	Joshua Smith	CSER、シーケンシング、データ蓄積、電子カルテ
Manager, Research Computing Team	Brian McNally	データの保管 (データセンター見学)
Senior Fellow, Pediatrics	Joon-Ho Yu	CSER、ELSI、Coordinating Center
2016/3/4 Vanderbilt University (電子カルテ・バイオバンク活用の実証研究である eMERGE の Coordinating Center)		
Assistant Vice Chancellor for Personalized Medicine, Professor of Medicine, Professor of Pharmacology, Professor of Biomedical Informatics, William Stokes Chair in Experimental Therapeutics	Dan Roden	PMI、CSER、電子カルテ・バイオバンク活用の実証研究である eMERGE (以下、「eMERGE」という。)
Senior IT Project Manager	Jacqueline Kirby	eMERGE、Coordinating Center
Project Manager	Sarah Stallings	eMERGE、Coordinating Center

¹⁷ <http://www.geenivaramu.ee/en>

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
Associate Professor of Biomedical Informatics & Vice Chair for Research, Associate Professor of Computer Science, Affiliated Faculty of the Center for Biomedical Ethics & Society	Bradley Malin	eMERGE、PMI、インフォマティクス
Director, Vanderbilt Genetics Institute, Director, Division of Genetic Medicine, Mary Phillips Edmonds Gray Professor of Genetics	Nancy Cox	ゲノム解析・検査結果の返却、電子カルテ
2016/3/5 Vanderbilt University		
Craig-Weaver Professor of Pediatrics, Professor of Law	Ellen Clayton	遺伝情報に関する法規制、ゲノム解析・検査結果の返却
2016/3/7 HudsonAlpha (ゲノム研究・医療を推進する非営利組織であり、全ゲノム解析に基づく診断を実施)		
President and Director	Richard Myers	HudsonAlpha の組織設計
Executive Vice President for Genomic Medicine, Chief Medical Genomics Officer	Howard Jacob	HudsonAlpha の組織設計、シーケンシング (ラボ見学)
Executive Director	Shawn Levy	シーケンシング、CSER
Vice President for Educational Outreach	Neil Lamb	教育支援活動
Faculty Investigator	Greg Cooper	CSER、インフォマティクス、dbGaP、UDN
Biotechnology-Software Developer	Brandon Wilk	インフォマティクス、データの蓄積
Technology Director	Peyton McNully	インフォマティクス、情報ネットワーク
Chief Medical Officer & Faculty Investigator	David Bick	遺伝カウンセリング、クリニック (見学)
2016/3/8 Washington University (全米で3つある大規模ゲノムシーケンシング・解析センターのうちの一つであり、ゲノム医療に関わるバイオインフォマティクスでも中心的な役割を果たす)		
Assistant Professor Department of Medicine, Assistant Director, Clinical Genomics	Bradley Ozenberger	CSER、TCGA、データシェアリング、LSAC
Assistant Director, Assistant Professor of Genetics	Malachi Griffith	CSER、TCGA、データシェアリング、LSAC
Assistant Director, Assistant Professor of Medicine	Obi Griffith	CSER、TCGA、データシェアリング、LSAC

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
Senior IT Staff	Robert Fulton	CSER、TCGA、データシェアリング、シーケンシングセンター（見学）
2016/3/9 National Cancer Institute (NCI) (がんに対する取組を所轄する NIH 傘下の機関であり、TCGA のような大規模なゲノム関連プロジェクトや、GDC のような情報基盤構築を実施)		
Director, Division of Cancer Epidemiology and Genetics	Stephen Chanock	NCI、CSER、TCGA、データシェアリング、ゲノム解析・検査結果の返却
Staff	Peggy Tucker	制限公開に関わる取組 (Data Access Committees (DAC) 運営)
Staff	Jeffrey Tobias	制限公開に関わる取組 (Data Access Committees (DAC) 運営)
2016/3/9 NCI における GDC (ゲノム解析・データシェアリングのためのクラウド環境) 開発チーム		
GDC Technical Project Manager	Sharon Gaheen	GDC の開発
GDC Scientific Director	Mark Jensen	GDC の開発
GDC Technical Leader	Himanshu Sahni	GDC の開発
2016/3/9 NCBI における dbGaP (ゲノム研究のためのデータシェアリング基盤) 開発・運用チーム		
Director, Genetics, Health & Society Program	Dina Paltoo	dbGaP の開発・運用
Staff Scientist dbGaP Team	Michael Feolo	dbGaP の開発・運用
Staff Scientist, NCBI	Masato Kimura	dbGaP の開発・運用
2016/3/10 Brigham and Women's Hospital (Harvard Medical School と関連する全米でも屈指の病院)		
Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Geneticist, Brigham and Women's Hospital, Director, Genomes2People Research Program	Robert Green	CSER、ゲノム研究の成果を個別化医療・臨床に実装するための研究プロジェクトである Genomes to People (遺伝的リスクの評価、ゲノム解析・検査結果の返却や消費者への直接的な検査提供の影響、全ゲノム解析の活用等についての研究)
2016/3/14 Oxford University HeLEX (ヘルスケア関連の ELSI 研究を実施する研究センター)		

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
Professor of Health, Law and Policy & Director, HeLEX	Jane Kaye	ELSI、個人データ保護、インフォームドコンセント（以下、「IC」という。）
Direct Project Officer, HeLEX	Harriet Teare	ELSI、個人データ保護、IC
2016/3/14 Oxford Medical Genetics Laboratories (Genomics England が主導する 100,000 Genomes Project のリクルート拠点（複数ある内の 1 つ）)		
Consultant Clinical Scientist, Director of Genetics Laboratories	Anneke Seller	100,000 Genomes Project、ゲノム解析・検査結果の返却、IC
Laboratory Director	Penny Clouster	100,000 Genomes Project、ゲノム解析・検査結果の返却、IC
2016/3/15 EMBL-EBI (欧州におけるバイオインフォマティクス研究拠点)		
Director	Ewan Birney	EMBL-EBI
Group Leader: Computational Cancer Biology	Moritz Gerstung	バイオインフォマティクス、がん研究
Director of ELIXIR - ELIXIR Directorate	Niklas Blomberg	欧州におけるバイオインフォマティクス関連のインフラ統合プロジェクトである ELIXIR（以下、単に「ELIXIR」という。）
Head of Technical Services - Technology and Science Integration	Steven Newhouse	ELIXIR
Data Integration & Development Officer - Hersey Team: ChEMBL	George Papadatos	化学・遺伝学・創薬のためのデータベースである ChEMBL
Senior Scientist and Team Leader, Vertebrate Genomics	Paul Flicek	ゲノム研究に関する国際的な取組である GA4GH、ゲノム研究に関するデータシェアリング基盤である EGA、バリエーションのデータベースである EVA
Scientific Director, Open Targets	Ian Dunham	公的機関や民間機関とのパートナーシップによる新薬発見プロジェクトである CTTV
Data Centre Engineer - Systems Infrastructure	Dawn Johnson	データセンター（見学）
Head of External Relations	Lindsey Crosswell	EMBL-EBI、データセンター（見学）

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
2016/3/15 Wellcome Trust Sanger Institute (ヒト及び病原体のゲノム解析を実施する Wellcome Trust 傘下の研究機関)		
Business Development Manager	Emanuel Astoul	産官学を結ぶビジネスモデル
Group Leader	Kosuke Yusa	ゲノム編集研究・企業との共同研究
2016/3/16 Institut National du Cancer (INCa) (がんに対する研究・医療提供のための公的機関)		
Head of the Department of Biology, Transfer and Innovations at the Research and Innovation Directorate	Frédérique Nowak	INCa、がん検査
2016/3/17 Auria Biobank (フィンランドにおける最初のバイオバンク)		
Project Manager	Lila Kallio	バイオバンク、IC
Quality Manager	Aulikki Santavuori	バイオバンク、IC
2016/3/17 BC Platforms (フィンランド発のバイオインフォマティクス関連ソフトウェア開発会社)		
Chief Architect Co-founder	Timo Kanninen	情報インフラ
Chief Operating Officer	Ania Eliasson	情報インフラ
2016/3/18 e-Estonia (エストニア政府による情報インフラ (個人 ID を活用した様々なサービス))		
Project Manager	Karli Suvisild	電子政府、情報インフラ
Staff	Margus Simson	電子政府
2016/3/18 University of Tartu (エストニアで唯一のバイオバンク (Estonian Biobank) を運営)		
Professor and Director	Andres Metspalu	バイオバンク、IC、ゲノム医療
Head of Communications	Annely Allik	バイオバンク、IC、ゲノム医療

4. 米国

本調査では、CSER Consortium や eMERGE Network といったゲノム医療の実証研究に関わる研究機関をはじめ、ゲノム研究のインフラを担う研究機関、研究コミュニティに対してゲノム解析サービスを行う非営利の研究機関を訪問し、ゲノム医療の実現に向けての課題や今後の方向性に関する情報を得た。ここでは、まず、「4.1 章 Precision Medicine Initiative (PMI)」として米国における大きな動きについて述べたのち、「4.2 章 Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER)」「4.3 章 Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network」においてゲノム医療の実証研究に係る取組について、「4.4 章 Coordinating Center (CSER、eMERGE)」において大規模プログラムを組織横断的に実施する工夫について、「4.5 章 NCI projects (TCGA 及び GDC)」「4.6 章 ゲノム解析基盤 (LSAC、データの蓄積・転送)」においてゲノム研究における情報基盤整備について、「4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」において各訪問先で得られた情報を整理する。

4.1 Precision Medicine Initiative (PMI)

2015 年 1 月 20 日、米国オバマ大統領は Precision Medicine Initiative (以下、「PMI」という。) に \$215 million (240 億円)¹⁸ の資金を投じることを発表した。Precision Medicine は、遺伝子・環境・ライフスタイルに関する個人毎の違いを考慮した予防や治療を指す言葉である。上述した予算の内訳は、2015 年の公表時点では、表 4-1 の通りとなっている。NIH における研究プログラムの他、データの取扱等の周辺環境整備のために予算を割り当てている¹⁹。

表 4-1 Precision Medicine Initiative 開始時の主な投資
(出所：<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>)

投資対象	額 (米ドル)	額 (日本円)
NIH cohort program	\$130 million	140 億円
FDA (米国食品医薬品局)	\$70 million	77 億円
NCI	\$10 million	11 億円
ONC (国家医療 IT 調整室)	\$5 million	6 億円

本章の内容は以下の通りである。

- (1) NIH による PMI 関連の研究プログラム
- (2) その他の機関による PMI 関連の研究プログラム
- (3) NIH 傘下にある NHGRI の概要と NHGRI による PMI 関連の取組

¹⁸ \$1=110 円で換算(以降同様)

¹⁹

<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>

(1) NIH プログラム

NIH は、PMI の一環で、以下に代表されるプログラム群を実施することになっている。

- PMI Cohort Study²⁰として、全米を対象に 100 万人規模のコホート構築を進めている。Vanderbilt University を中心として、Verily (旧 Google Life Sciences) と University of Michigan 及び Broad Institute を含めた体制で、2016 年にパイロット研究を開始する予定である²¹。PMI Cohort Study は、NIH の所長である Francis Collins²²が執筆した 2004 年論文²³に示されているアイデアに基づいている。
- National Cancer Moonshot として、新規がん探索・治療研究のための NCI 主導のイニシアチブが 2016 年から始まる予定である²⁴。3 年間で\$1 billion (1,100 億円) の予算が付いている。
- NIH と Office of the National Coordinator for Health IT (ONC) が共同で、Sync for Science²⁵と呼ばれるシステム(研究参加者が自身の健康データを研究利用のために提供するシステム)を構築する。

(2) その他の機関による PMI 関連プログラム²⁶

NIH 以外の機関も PMI に関与しており、ゲノム医療推進のための環境整備に予算を投じている。

- White House では、PMI におけるデータセキュリティ基準を作成している²⁷。
- NIST (米国国立標準技術研究所)においても、PMI に特化した NIST サイバーセキュリティフレームワークを作成する予定である。
- Department of Veteran Affairs (米国退役軍人省) は、45 万人の米国退役軍人コホート (Million Veteran Program) ²⁸を構築するため、Department of Defense (米国国防総省) と提携する。

²⁰ <https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program>

²¹ <http://news.vanderbilt.edu/2016/02/vumc-to-lead-pilot-program-for-precision-medicine-initiative-cohort-program/>

²² 現在、NIH 所長である Francis Collins²²は、PMI の中心的人物である。Collins は 2009 年の就任以前、NHGRI 所長(1993-2009 年)であり、ヒトゲノム計画、国際 HapMap 計画をはじめとする数多くのプロジェクトを先導してきた経歴を持つ。

(<https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/biographical-sketch-francis-s-collins-md-phd>)

²³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164074>

²⁴ <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/02/01/fact-sheet-investing-national-cancer-moonshot>

²⁵ <https://www.healthit.gov/buzz-blog/health-innovation/nih-and-onc-launch-the-sync-for-science-pilot/>、
<http://www.healthcareitnews.com/news/nih-and-onc-announce-sync-science-pilot-enable-patients-donate-data-precision-medicine>

²⁶

<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/02/25/fact-sheet-obama-administration-announces-key-actions-accelerate>

²⁷

https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/documents/PMI_Security_Principles_and_Framework_FINAL_022516.pdf

²⁸ <http://www.research.va.gov/mvp/veterans.cfm>

- FDA（米国食品医薬品局）は、次世代シーケンサーから得られたデータに対する解析結果の評価基準構築と、そのレギュラトリーサイエンスの推進を目的として、クラウドプラットフォーム（precisionFDA）²⁹の開発を行っている。
- Office of Civil Rights（米国公民権局）は、HIPAA³⁰の下で、自分自身の健康情報にアクセスする権利に関してのガイダンスを公表する予定である。

(3) NHGRI プログラムの位置づけ

以下に、NIH 傘下においてゲノム研究を所轄する National Human Genome Research Institute (NHGRI) の概要（予算）と、NHGRI によるゲノム医療関連プログラムについて述べる。

1) NIH 2016 年度予算³¹

2016 年度における NIH 下部組織の予算は表 4-2 及び図 4-1 の通りとなっている。

- NHGRI は米国におけるゲノム研究を主導する機関である。予算額は 570 億円程度である。
- NCI は米国におけるがん研究を主導しており、がんゲノムに関する研究も実施している。5,700 億円程度と最も予算額が大きい。

表 4-2 NIH 2016 年度予算の内訳

（出所：<https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY17/FY%202016%20Appropriations%20Language.pdf>
をもとに三菱総合研究所作成）

	組織	FY 2016 成立した 予算額 (Million)
1	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)	\$5,214.7
2	NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE (NHGRI)	\$519.0
3	NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM:NCBI の上位組織)	\$394.7
4	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES	\$4,629.9
5	NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE	\$3,115.5
6	NATIONAL INSTITUTE OF GENERAL MEDICAL SCIENCES	\$2,512.1
7	etc. (OFFICE OF THE DIRECTOR, BUILDINGS AND FACILITIES, etc.)	\$1,850.1
8	NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES	\$1,818.4
9	NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE	\$1,696.1
10	NATIONAL INSTITUTE ON AGING	\$1,600.2
11	NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH	\$1,548.4
12	EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT	\$1,339.8

²⁹ <https://precision.fda.gov/>

³⁰ <http://www.hhs.gov/hipaa/index.html>

³¹ <https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY17/FY%202016%20Appropriations%20Language.pdf>

	組織	FY 2016 成立した 予算額 (Million)
13	NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE	\$1,077.5
14	NATIONAL EYE INSTITUTE	\$715.9
15	NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES	\$693.7
16	NATIONAL CENTER FOR ADVANCING TRANSLATIONAL SCIENCES	\$685.4
17	NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL AND SKIN DISEASES	\$542.1
18	NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM	\$467.7
19	NATIONAL INSTITUTE ON DEAFNESS AND OTHER COMMUNICATION DISORDERS	\$423.0
20	NATIONAL INSTITUTE OF DENTAL AND CRANIOFACIAL RESEARCH	\$415.6
21	NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING	\$346.8
23	NATIONAL INSTITUTE ON MINORITY HEALTH AND HEALTH DISPARITIES	\$279.7
24	NATIONAL INSTITUTE OF NURSING RESEARCH	\$146.5
25	NATIONAL CENTER FOR COMPLEMENTARY AND INTEGRATIVE HEALTH	\$130.8
26	NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES SUPERFUND	\$77.3
27	JOHN E. FOGARTY INTERNATIONAL CENTER	\$70.4
	Total	\$32,311.3

※1～3 は本調査においてインタビューを実施した機関、4以降は予算額の降順に並ぶ。

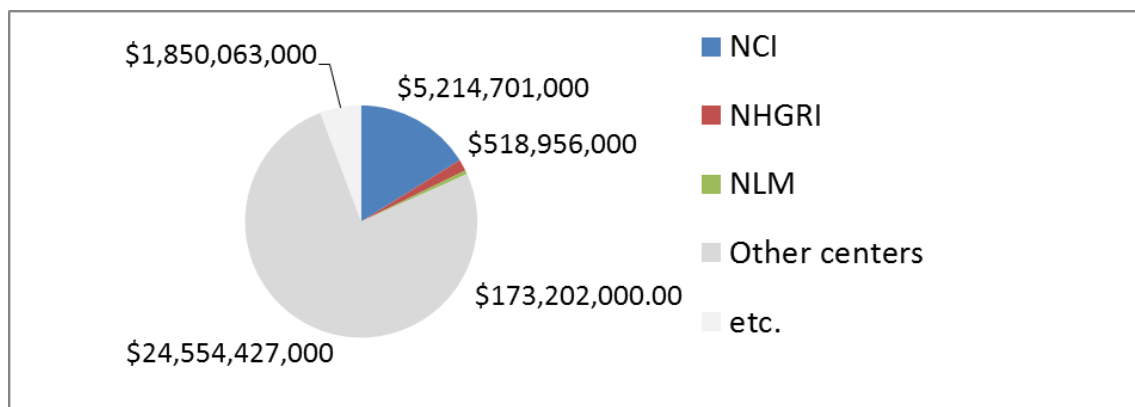


図 4-1 NIH 2016 年度予算の内訳

(出所 : <https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY17/FY%202016%20Appropriations%20Language.pdf>
をもとに三菱総合研究所作成)

2) NHGRI ゲノム医療関連プログラムの位置づけ

NHGRI のゲノム医療部門 (Division of Genomic Medicine) による代表的なゲノム医療関連プログラム³²の目的・予算・概要を図 4-2 及び図 4-3 に示す。本調査では、特にゲノム研究の医療実装を目的としたプログラムである CSER と eMERGE に着目した (後述の 4.2 章及び 4.3 章)。これらのプログラムは、「様々な場合 (疾患の種類や配列決定の方法等) におけるゲノム解析結果の解釈」・「複雑な表現型に関連するバリエーションの特定」・「臨床的に有用な可能性のあるバリエーションの浸透率評価」・「ゲノム情報利用における ELSI」等、幅広いテーマを取り扱っている。

- CSER は、ゲノム研究を医療現場に実装するプロセスの確立と、実現する上での課題に対する研究を行っている。プログラム実施期間である 5 年間 (FY2012~2016) における予算規模は\$65 million である。
- eMERGE は、電子カルテを介して臨床的に有用なバリエーションを医療現場へ返却することを目的として、バイオバンクと電子カルテ (Electronic Medical Records : EMRs) との連携、フェノタイピング・ジェノタイピング手法を開発している。eMERGE は、第 3 期に入っている。プログラム実施期間である 3 年間 (FY2015~2018) における予算規模は\$56 million である。
- PMI は CSER や eMERGE 等のゲノム医療に関するプログラムを統合するものである。PMI では、CSER や eMERGE 等の基盤の上に更なる研究のための基盤を構築する。今回のインタビューにおいて、CSER と eMERGE の成功なくして Precision Medicine の成功もない、という言葉は複数の研究者から得ており、NHGRI が先行しているゲノム情報を用いた個別化医療研究が Precision Medicine の成功において重要な役割を担っていると考えられている。

³² <https://www.genome.gov/27551170/division-of-genomic-medicine-current-research-programs/>

NHGRI's Genomic Medicine Research Program			
Program	Goal	Σ \$M	Years
UDN	Diagnose rare and new diseases by expanding NIH's Undiagnosed Diseases Program	67.9	FY13-17
NSIGHT	Explore possible uses of genomic sequence information in the newborn period	10.0	FY13-16
CSER	Explore infrastructure, methods, and issues for integrating genomic sequence into clinical care	65.0	FY12-16
RoR	Investigate whether/when/how to return individual research results to pts in genomic research studies	5.7	FY11-13
eMERGE III	Use biorepositories with EMRs to assess penetrance of 100 clinically relevant genes 25,000 individuals, develop e-phenotypes, CDS	56.0	FY15-18
IGNITE	Develop and disseminate methods for incorporating patients' genomic findings into their clinical care	32.3	FY13-16
ClinGen	Develop and disseminate consensus information on variants relevant for clinical care	25.0	FY13-16

図 4-2 NHGRI ゲノム医療プログラムの目的と予算

(出所 : https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER_Beyond_2015/02_Manolio.pdf)

Specific Goals of Genomic Medicine Programs						
	UDN	NSIGHT	CSER	eMERGE	IGNITE	ClinGen
Facilitate research in undiagnosed/Mendelian diseases	++	+	+			
Study ELSI in genomic seq		+	+	+		
Interpret sequencing data in variety of contexts		++	+	+		
Investigate use of genomic data in newborn care		++				
Develop electronic phenotypes				+		
Identify variants related to complex traits	+		+	+		
Characterize Pgx variants, use in care				+	+	
Assess penetrance of potentially actionable variants			+	+		
Standardize clinical annotation and interpretation			+			++
Create genomics-enabled learning healthcare systems			+	+	+	

図 4-3 NHGRI ゲノム医療プログラムのスコープ

(出所 : https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER_Beyond_2015/02_Manolio.pdf)

4.2 Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium

本章では、Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium（以下、「CSER」という。）について述べる（本章の他に、「4.4 章 Coordinating Center (CSER、eMERGE)」及び「4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」でも CSER について触れる）。本章の内容は以下の通りである。

- (1) CSER の概要
- (2) コンソーシアムの構造
- (3) 参加機関
- (4) 複数の研究機関が協力的に実施する大規模なグラントである U-Award を受けている研究プロジェクト
- (5) 様々なタイプの研究プロジェクトに対してのグラントである R-Award を受けている研究プロジェクト
- (6) CSER の次期構想 (CSER2)

(1) 概要

CSER³³は、実際にクリニカルシーケンスを行うなかで、結果の解釈を臨床医や患者に伝えるプロセスを実証的に研究している。

- CSER が他の NIH プログラムと異なるのは、患者や医師とのコミュニケーションを重視した点にある。例えば、患者との関係性や同意取得の方法、患者への検査結果の返却や患者・医師の反応が研究対象となっている。
- ゲノム情報を受け取った患者や医師の行動変容に関する多数の研究を実施している（データを受け取った医師がどのように反応し、どのように患者に結果を伝えるかに関するケースコントロール研究等を実施している）。
- 各研究拠点は、臨床医・ゲノム解析研究者・ELSI 専門家からなるチームにより構成されている。CSER は、これらの専門家が一つのグラントのもとで一堂に会する最初のプログラムである。
- CSER を構成する研究プロジェクトのなかには、ELSI 研究に特化したものも存在する。

³³ <https://www.genome.gov/27546194/clinical-sequencing-exploratory-research/>

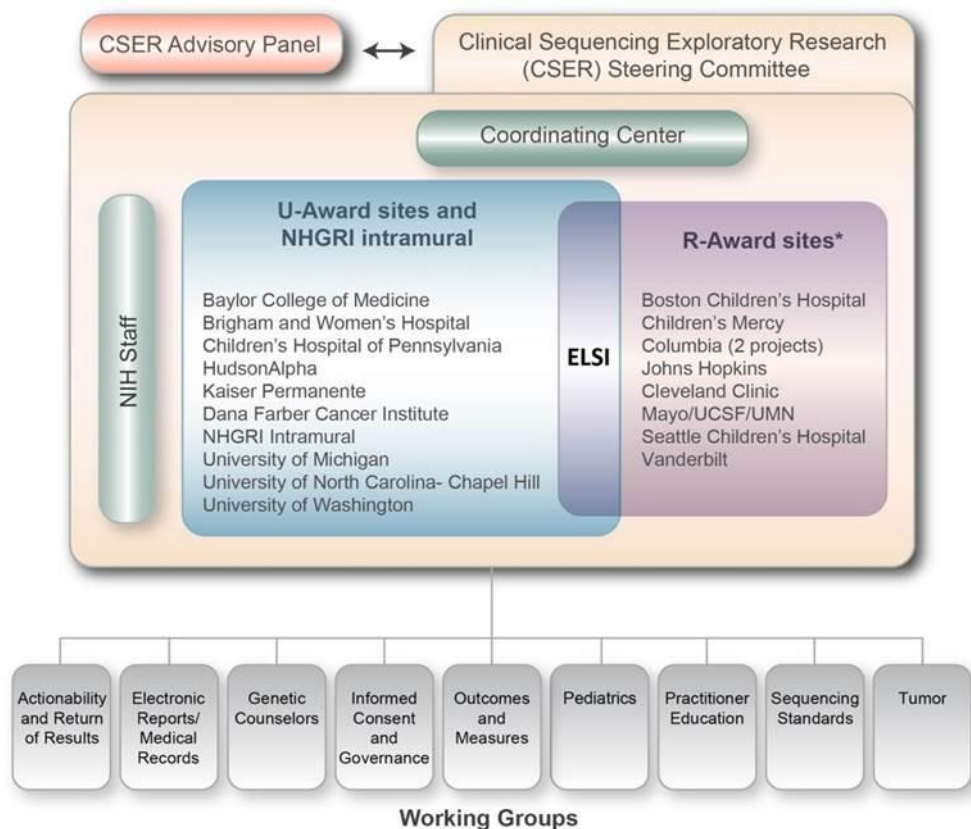


図 4-4 CSER 参加研究機関
(出所: <https://cser-consortium.org/>)

(2) コンソーシアムの構造

CSER におけるコンソーシアムの構造を (図 4-5) に示す。

- ステアリングコミッティのもと、一つの研究拠点が Coordinating Center としてプログラム全体の統括的機能を果たしている (「4.4 章 Coordinating Center」を参照)。
- 機関横断的なワーキンググループが「臨床的有用性と結果の返却」「遺伝カウンセリング」「小児を対象としたクリニカルシーケンス」「医師の教育」といったテーマ別に研究を行っている。
- NIH スタッフもコンソーシアム内で共同作業を行っている。



* Grants funded under RFA-HG-11-003 and RFA-HG-11-004 have ended but the investigators on those grants continue to participate in Consortium activities. Along with ELSI investigators on the U-grants, they meet regularly to discuss ELSI issues relevant to CSER.

図 4-5 CSER Consotium の組織
(出所: <https://cser-consortium.org/resources>)

(3) 参加機関

CSER の参加機関とテーマの一覧を下表に示す。

- CSER は、U-Award を受けた 9 つのプロジェクト、R-Award を受けた 9 つのプロジェクトを含んでいる (U-Award と R-Award に関しては後述する)。
- University of Washington が Coordinating Center としてグラントを得ている。
- 研究テーマ (疾患の種類や集団のタイプ、解析対象とする細胞の種類と解析手法の違い等が主な研究テーマとなる。以下、それらを「臨床的コンテキスト」という。) を下図に示す。参加機関によって、がん・希少疾患、成人・小児、WGS・WES 等、臨床的コンテキストは多岐にわたる (図 4-6)。

表 4-3 CSER 参加機関と研究課題

(出所 : <https://www.genome.gov/27546194/clinical-sequencing-exploratory-research/>)

	Institution	Clinical focus
U-grants (2011)	Baylor College of Medicine*	Childhood cancer patients
	Brigham and Women's Hospital	Primary care patients, cardiomyopathy patients
	Children's Hospital of Philadelphia	Pediatric patients with one of four conditions: intellectual disability; sudden cardiac arrest; hearing loss; mitochondrial disorders
	Dana-Farber Cancer Institute / Broad Institute	Patients with advanced lung and colorectal cancer
	University of North Carolina	Patients from one of five clinical domains: cancer; cardiology; dysmorphology; neurodevelopmental; ophthalmology
	University of Washington*	Patients undergoing colorectal cancer genetic testing
U-grants (2013)	Hudson-Alpha Institute for Biotechnology	Children with intellectual disability and/or developmental delay
	Kaiser Foundation Research Institute	Women and their partners seeking pre-conception carrier testing
	University of Michigan*	Patients with advanced sarcoma or other rare cancers
	University of Washington (CC)	Facilitates the scientific work of the CSER consortium
NIH	NHGRI ClinSeq	Healthy adults and adults with heart disease
	Institution	Study Title
R01 and R21 Grants (Return of Results)	Mayo Clinic	Presenting diagnostic results from large-scale clinical mutation testing
	Columbia University (Appelbaum)	Challenges of informed consent in return of data from genomic research
	Columbia University (Chung)	Impact of return of incidental genetic test results to research participants in the genomic era
	Children's Hospital Boston	Returning research results in children: Parental Preferences and Expert Oversight
	Children's Mercy Bioethics Center	The presumptive case against returning individual results in biobanking research
	Johns Hopkins University	Return of research results from samples obtained for newborn screening
	University of California, San Francisco*	Disclosing genomic incidental findings in a cancer biobank: An ELSI experiment
	Seattle Children's Hospital	Innovative Approaches to Returning Results in Exome and Genome Sequencing Studies
	Vanderbilt University	Returning research results of pediatric genomic research to participants

- * Co-funded by National Cancer Institute
- "U-grants" are described in RFAs HG-10-017, HG-12-010, and HG-12-015 and implement three integrated projects: 1) recruitment of patients and physicians in a clinical setting; 2) generation and interpretation of genomic sequence data in a clinically useful format; 3) ethical, legal, and psychosocial research
- "R-grants" are described in HG-11-003 and HG-11-004 and explore a broad range of ethical, legal, and psychosocial issues related to return of genomic results (originally funded as ELSI Return of Results Consortium)

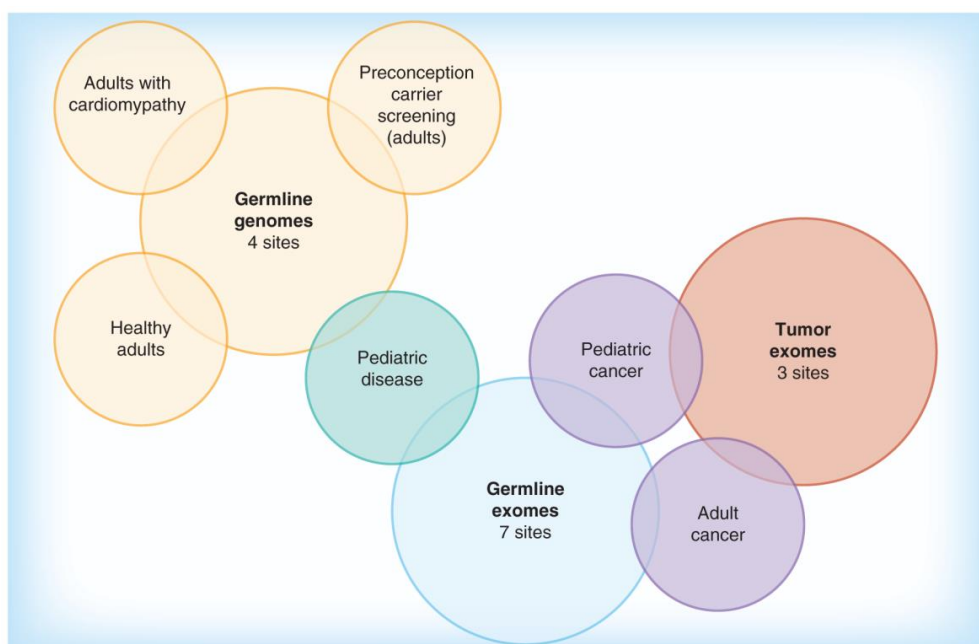


図 4-6 CSER の臨床的コンテキスト

(出所 : Amendola LM, et al. (2015)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26478737/>)

(4) U-Award プロジェクト

NIH によるグラントのうち、複数の研究機関が協力的に実施する大規模なグラントが U-Award である (NIH の研究助成プログラムにおける Activity code U01)³⁴。以下に、U-Award を受けて CSER 内で実施されているプロジェクト (以下、「U-Award プロジェクト」という。) について述べる。

- クリニカルシーケンスの結果を患者・医師に返却するプロセスを主な研究テーマとしている。
- 各機関におけるチーム構成は、臨床医・ゲノム関連研究者・ELSI 関連研究者となっている (図 4-7)。
- 臨床遺伝医や遺伝カウンセラーからなる専門家委員会を組織し、臨床的に有用な遺伝子を選定する。
- 遺伝子リストを作成し、その遺伝子リストに基づいて実際に研究参加者に対してゲノム解析を行い、さらに Pathogenicity を評価している³⁵。
- 遺伝子リストはプロジェクトの開始から 1~2 年で作成し、継続的に更新している。
- 一例として、University of Washington の New EXome Technology in Medicine (NEXT Medicine) プロジェクトでは、大腸がん・ポリープ症の患者に対し、通常のケア群と、クソーム解析を加えたケア群によるランダム化比較試験を行っている³⁶。
- NEXT Medicine の開始は 2011 年である。専門家委員会が 114 の臨床的に有用なバリエーションを選定し、1,000 人に対して Whole Exome Sequencing (WES) を実施し pathogenicity を評価している。その結果をまとめた論文を 2013 年に公開している³⁷。
- 2015 年には遺伝子リストの費用対効果分析に関する研究論文を発表している³⁸。また、多数の ELSI 関連研究も行っている³⁹。
- CSER の構成メンバーは、American College of Medical Genetics (以下、「ACMG」という。) と比較して研究者の占める割合が大幅に多い。遺伝子検査の対象となる遺伝子数に関しては、ACMG が推奨する 56 遺伝子が検査結果の返却において含まれるべきミニマムスタンダードであるのに対して、CSER ではより多くの遺伝子をリストに含めることを検討している。常により先進的なアイデアに取り組んでおり、検査実施の境界を広げている。
- ゲノム解析技術及び関連する知見の急速な進展を考慮すると、試料の再解析が重要となる。例えば、ある患者試料から過去に特定されたバリエーションで、VUS (Variants of Uncertain Significance) と評価されていたものが、後に Pathogenic であることが明らかになるというようなことが起こりうる。そのため、CSER プログラムにおいてシーケンシング対象となった試料は、およそ 6 ヶ月に 1 回の頻度で再解析されている。その大部分は、各種アノテーションツールに既存の VCF ファイルを再度読み込ませることで、アノテーションを行っている。

³⁴ http://grants.nih.gov/grants/funding/funding_program.htm

³⁵ https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser_beyond_2015/04_goddard.pdf

³⁶ <https://cser-consortium.org/projects/32>

³⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055113>

³⁸ 研究例 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394171>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940718>)

³⁹ 研究例 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24616381>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014592>)

- 複数機関により知見を共有している。
 - ✓ 年数回の全体ミーティングやワーキンググループを通して、CSER の機関・プロジェクト間で知見を共有している。例えば、“Actionability and Return of Results Working Group”において複数プロジェクトが共同執筆した論文⁴⁰では、プロジェクト群における偶発的所見（二次的所見）への対応を比較している。
 - ✓ 全ての機関が、偶発的所見（二次的所見）を決定するプロセスに、遺伝専門医、遺伝カウンセラー、遺伝専門でない臨床医、生命倫理学者、CLIA 認証検査室の責任者、PhD を取得した分子遺伝学者を含んでいる（表 4-6）。
 - ✓ 偶発的所見（二次的所見）の返却内容や方法については、臨床的に有用な所見（小児への対応やオプアウト方式等）、臨床的有用性の不明な所見（キャリア状態やファーマコゲノミクス情報等）への対応を比較しているが、これらは機関ごとに判断が異なる結果となっている（表 4-7）。
 - ✓ 上述のように、最終的な判断は各機関が独自に行っており、試行段階ではあるが、偶発的所見（二次的所見）の決定プロセスに対する理解をより深めるために機関横断的に知見を共有している。

CSER U-Award Project Structure

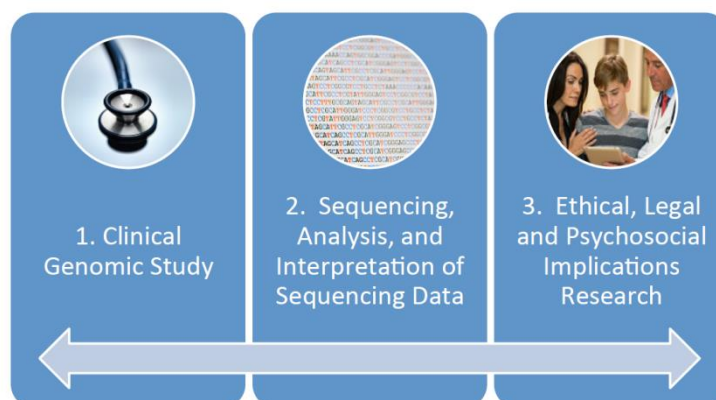


図 4-7 U-Award プロジェクト各機関内での体制

(出所 : https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER_Beyond_2015/05_Hindorff.pdf)

⁴⁰ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195999>

表 4-4 Next Medicine で選定された臨床的有用性のある遺伝子のリスト
(出所 : Dorschner MO, et al. (2013)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055113>)

Table 1. Genes with Actionable Variants					
Dominant	Dominant (cont.)	Dominant (cont.)	Dominant (cont.)	X-Linked	Recessive
ACTA2 ^a (102620)	<i>FLCN</i> (607273)	MYH11 (160745)	SCN5A (600163)	<i>DMD</i> (300377)	<i>ATP7B</i> (606882)
ACTC1 (102540)	<i>GCH1</i> (600225)	MYH7 (160760)	SDHAF2 (613019)	<i>EMD</i> (300384)	<i>BCHE</i> (177400)
<i>ACVRL1</i> (601284)	<i>GPD1L</i> (611778)	MYL2 (160781)	SDHB (185470)	GLA (300644)	<i>BLM</i> (604610)
APC (611731)	<i>HCN4</i> (605206)	MYL3 (160790)	SDHC (602413)	<i>OTC</i> (300461)	<i>CASQ2</i> (114251)
<i>BMPRIA</i> (601299)	<i>HMBS</i> (609806)	MYLK (600922)	SDHD (602690)	-	<i>COQ2</i> (609825)
BRCA1 (113705)	<i>KCNE1</i> (176261)	NF2 (607379)	<i>SERPINC1</i> (107300)	-	<i>COQ9</i> (612837)
BRCA2 (600185)	<i>KCNE2</i> (603796)	<i>PDGFRA</i> (173490)	<i>SGCD</i> (601411)	-	<i>CPT2</i> (600650)
<i>CACNA1C</i> (114205)	<i>KCNE3</i> (604433)	PKP2 (602861)	SMAD3 (603109)	-	<i>FS</i> ^b (612309)
CACNA1S (114208)	KCNH2 (152427)	<i>PLN</i> (172405)	<i>SMAD4</i> (600993)	-	<i>GAA</i> (606800)
<i>CACNB2</i> (600003)	<i>KCNJ2</i> (600681)	PMS2 (600259)	<i>SMARCB1</i> (601607)	-	<i>HAMP</i> (606464)
<i>CDC73</i> (607393)	KCNQ1 (607542)	PRKAG2 (602743)	STK11 (602216)	-	<i>HFE</i> ^c (613609)
<i>CDH1</i> (192090)	<i>KIT</i> (164920)	<i>PRKARIA</i> (188830)	<i>TGFB3</i> (190230)	-	<i>HFE2</i> (602390)
<i>CNBP</i> (116955)	LDLR (606945)	<i>PROC</i> (176860)	TGFBR1 (190181)	-	<i>IDUA</i> (252800)
COL3A1 (120180)	LMNA (150330)	<i>PROS1</i> (176880)	TGFBR2 (190182)	-	<i>LDLRAP1</i> (605747)
<i>DMPK</i> (605377)	MEN1 (613733)	<i>PTCH1</i> (601309)	TMEM43 (612048)	-	<i>PAH</i> (612349)
DSC2 (125645)	<i>MET</i> (164860)	PTEN (601728)	TNNI3 (191044)	-	<i>PCBD1</i> (126090)
DSG2 (125671)	MLHI (120436)	<i>RBM20</i> (613171)	TNNT2 (191045)	-	<i>PTS</i> (612719)
DSP (125647)	<i>MLH3</i> (604395)	RET (164761)	TP53 (191170)	-	<i>QDPR</i> (612676)
<i>ENG</i> (131195)	MSH2 (609309)	RYR1 (180901)	TPM1 (191010)	-	<i>SERPINA1</i> (107400)
<i>EPCAM</i> (185535)	MSH6 (600678)	RYR2 (180902)	TSC1 (605284)	-	<i>SLC25A13</i> (603859)
FBNI (134797)	MUTYH (604933)	<i>SCN1B</i> (600235)	TSC2 (191092)	-	<i>SLC37A4</i> (604194)
<i>FH</i> (136850)	MYBPC3 (600958)	<i>SCN3B</i> (608214)	VHL (608537)	-	<i>SLC7A9</i> (604144)

MIM numbers are shown in parentheses next to each gene.
^aBolded genes are recommended for return by the ACMG guidelines.¹
^bOnly homozygotes for the *FS* c.1601 G>A (p.Arg534Gln) Factor V Leiden mutation are deemed actionable.³
^cOnly homozygotes for the *HFE* c.845G>A (p.Cys282Tyr) mutation are deemed actionable.³

表 4-5 Next Medicine における pathogenicity の評価基準
 (出所 : Dorschner MO, et al. (2013)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055113>)

Table 2. Variant Classification Criteria	
Variant Type	Classification Criteria
Pathogenic	allele frequency of variant below cutoff ^a AND segregation in at least two unrelated families ^b OR segregation in one family and identified in at least three unrelated affected individuals ^c OR segregation in one family and at least one de novo event in trio ^d OR protein truncation where this event is known to cause disease
Likely pathogenic VUS	allele frequency of variant below cutoff AND identified in at least three unrelated individuals OR segregation in one family OR at least one de novo event in trio
VUS	allele frequency of variant below cutoff AND identified in fewer than three unrelated affected individuals OR no segregation studies OR no de novo events in a trio
Likely benign VUS	allele frequency of variant well above cutoff AND/OR seen in combination with a known pathogenic mutation

^aBased on disease frequency and inheritance pattern (see "Criteria for Classification of Variants").
^bDefined as probability of consistent sharing in the family of $\leq 1/16$.
^cDependent on allele frequency.
^dMutation identified as de novo dominant in an affected offspring of unaffected individuals.

表 4-6 CSER 参加機関毎の返却される偶発的所見（二次的所見）の決定体制
 （出所：Berg JS, et al. (2013)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195999>）

Table 1 Process for determining incidental findings by CSER site

	BCM BASIC3	BWH/HMS MedSeq	CHOP PediSeq	DFCI/Broad CanSeq	UNC NCGENES	UW NEXT Medicine
Return of results committee	No ^a	Yes	Yes	Yes	Yes ^b	Yes
Participants						
Medical geneticists	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Genetic counselors	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Physicians (nongeneticists)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bioethicists	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CLIA-certified laboratory representatives	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
PhD-holding molecular geneticists	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Others	Bioinformatics specialists, other specialties on consultation	Bioinformatics specialists, other scientists	Bioinformatics specialists, other scientists	Bioinformatics specialists, other scientists	Pharmacists, institutional review board chair	Other scientists
A priori list	No	No	Yes	Yes ^c	Yes	Yes

BASIC3, Baylor Advancing Sequencing into Childhood Cancer Care; BCM, Baylor College of Medicine; BWH/HMS, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School; CHOP, Children's Hospital of Philadelphia; CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments; CSER, Clinical Sequencing Exploratory Research network; DFCI/Broad, Dana-Farber Cancer Institute and Broad Institute; NCGENES, North Carolina clinical Genomic Evaluation by Next-generation Exome Sequencing; NEXT Medicine, New Exome Technology in Medicine; UNC, University of North Carolina at Chapel Hill; UW, University of Washington.

^aNo formal committee meetings held, but a laboratory-wide policy regarding threshold for reporting exists. If further discussion is needed, a subgroup or exome sign-out conference is convened. ^bSeparate committees exist for determining a priori "binning" of genes and for reviewing individual variant-level results. ^cACMG-recommended list is used as the filter for genes. Filtered variants are reviewed by a committee.

表 4-7 CSER 参加機関毎の返却される偶発的所見（二次的所見）の種類
 （出所：Berg JS, et al. (2013)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195999>）

Table 2 Types of incidental findings returned by CSER site

	BCM BASIC3	BWH/HMS MedSeq	CHOP PediSeq	DFCI/Broad CanSeq	UNC NCGENES	UW NEXT Medicine
Medically actionable findings						
Returned to adults?	Yes ^a	Yes	N/A	Yes	Yes ^b	Yes ^c
Returned to children?	Yes	N/A	Yes ^d	N/A	Yes ^e	N/A
Opt out?	No	No	Yes/No ^e	Yes/No ^f	No	Yes
Non-medically actionable findings						
Carrier status?	Yes (opt in)	Yes ^a	Yes (opt in)	Yes (opt in)	Yes (opt in ^h)	No
Pharmacogenetic associations?	Yes (opt in)	Yes ^a	No	Yes ⁱ (opt in)	Yes (opt in ^h)	Yes (opt in)
Other clinically relevant variants?	No	Yes ^a	No	Yes ⁱ	Yes (opt in ^h)	No
Who returns results to participant?	Participating oncologist and genetic counselor	Participating physician	Ordering physician and genetic counselor	Ordering physician	Genetic counselor and medical geneticist	Genetic counselor and medical geneticist

BASIC3, Baylor Advancing Sequencing into Childhood Cancer Care; BCM, Baylor College of Medicine; BWH/HMS, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School; CHOP, Children's Hospital of Philadelphia; CSER, Clinical Sequencing Exploratory Research network; DFCI/Broad, Dana-Farber Cancer Institute and Broad Institute; N/A, not applicable; NCGENES, North Carolina clinical Genomic Evaluation by Next-generation Exome Sequencing; NEXT Medicine, New Exome Technology in Medicine; UNC, University of North Carolina at Chapel Hill; UW, University of Washington.

^aParents of pediatric participants can request incidental findings. ^bIncludes pediatric-onset and adult-onset conditions. ^cSeparated into "low-penetrance variants" and "high-penetrance variants"; pediatric-onset conditions excluded. ^dSeparated into "medically actionable" vs. "immediately medically actionable" (defined as having expected presentation of symptoms within the current age category of the participant and an immediate change in medical care, including screening or intervention, that may have a significant and permanent impact on morbidity or mortality). ^eIf deemed to be "immediately medically actionable" are not subject to preferences, but parents can decline "medically actionable" incidental findings. ^fParticipant preferences are elicited, but the committee can override preferences if the findings are immediately medically actionable. ^gThe "general genome report" includes several categories of information, including low-penetrance cardiac variants and blood groups. ^hNon-medically actionable findings are subdivided into six categories stratified by potential for psychosocial harm. Adult subjects are randomized to either a "control" group that does not receive non-medically actionable findings or an "experimental" group that chooses among the six categories. ⁱIncludes pharmacogenomic alterations related to cancer therapeutics and other pharmacogenomic alterations. ^jCancer susceptibility-related variants.

(5) R-Award プロジェクト

CSER は、NIH の研究助成プログラムのうち Activity code R01 と R21 を得た研究プロジェクトを含んでいる。NIH によるグラントのうち、R01 は目的やスコープが明確な研究を対象としたものであり⁴¹、R21 は新しいテーマに対しての探索・開発を対象としたものである。

以下、CSER におけるこれらのプロジェクトを R-Award プロジェクトとよぶ。CSER では、R-Award プロジェクトにおいて ELSI に特化した研究を行っている。

- 以下に、R-Award プロジェクトの研究内容を示す。
 - ✓ ゲノム研究におけるデータ返却に際してのインフォームドコンセントにおける課題⁴²
 - ✓ 偶発的所見（二次的所見）を研究参加者に返却するインパクト⁴³
 - ✓ 小児に対する遺伝子検査結果の返却⁴⁴
- Seattle Children's Hospital は、R-Award を受けて、患者自身が遺伝子検査の返却内容を選択可能なオンラインポータルである My46⁴⁵を試験的に開発している。
 - ✓ 患者は、オンライン上で遺伝子検査結果における返却範囲を個別に選択可能である。
 - ✓ 遺伝子検査結果をオンラインで返却する。
 - ✓ 患者の選択を助けるため、患者が自分自身でゲノムや疾患の特徴や遺伝的特性、遺伝子検査結果を知ることのメリット・デメリット等を学習可能なコンテンツを提供している。
 - ✓ 検査結果に関するレポートには、疾患の情報や家族への影響、遺伝子検査の限界等についての情報を含んでおり、専門家でない患者が理解できるような配慮がなされている。
 - ✓ 以上のような研究デザインから、オンラインポータルを利用した場合と医師・遺伝カウンセラーを介した場合とで、治療における意思決定等についての患者の選択を比較し、医師・遺伝カウンセラーの役割と患者との関係性について研究している。

⁴¹ http://grants.nih.gov/grants/funding/funding_program.htm

⁴² <https://cser-consortium.org/projects/49>

⁴³ <https://cser-consortium.org/projects/50>

⁴⁴ <https://cser-consortium.org/projects/51>

⁴⁵ <https://www.my46.org/>、

<http://blogs.nature.com/news/2012/11/ethicists-debate-how-to-tell-patients-secrets-in-their-genome.html>

図 4-8 My46：返却を希望する遺伝子の選択画面イメージ
(出所：<https://www.my46.org/>)

(6) CSER2

2017 年から CSER2 として CSER の後継プログラムが始まる予定である。2016 年 3 月時点では公募の準備段階であり、CSER の研究拠点に対するインタビューから今後の方向性が固まりつつあることが読み取れた。

- CSER2 では、研究対象となる集団や臨床的コンテキスト（図 4-6）を拡充することが主要なテーマの一部となっている。ある研究拠点では、多因子疾患に力を入れる。多因子疾患に関する研究は、短期間で成果が得られにくい、より多くのポピュレーションにとって価値がある。
- 別の研究拠点では人種や民族の多様性に注目し、人種的マイノリティのデータ収集等にも取り組む予定である。
- 遺伝情報を医療で活用するにあたって、患者のアウトカム改善に関しての費用対効果分析や、患者や医師とのコミュニケーションに関する研究にさらに重点を置くことになる。これは、例えば遺伝情報を受けとった患者・医師の反応や、患者・家族・臨床医・検査室の関係性に関する研究等を含む。MedSeq 等の先行するプロジェクトで行われている社会科学的研究がより本格化する方向である。
- 2015 年 9 月に開催された CSER 全体の会合（Integrating Genomic Sequencing into

Clinical Care : CSER and Beyond) では、図 4-9 のような方向性（未解明の症例に対する診断、ゲノム解析・エクソーム解析の適切な利用方法、生物心理学、ELSI、クリニカルシーケンスの適用対象の拡大、ゲノム医療の影響、医療経済等）が挙げられている。

Future Directions

Today's Agenda Topic	CSER Consortium Recommended Priority Areas
Interpreting Variants/Actionability	Clinical diagnosis of unsolved cases
Assessing Clinical Utility	Determination of appropriate use of genome & exome sequencing
Patient-Centered Research	- Conduct biopsychosocial research - Continue ELSI investigations
Increasing Diversity	Investigate the use of clinical sequencing in larger, more diverse populations
Healthcare utilization, economics & value	Evaluation of downstream health and economic outcomes
Other	- Optimization of the delivery system - Iterative phenotyping

図 4-9 将来的な CSER の方向性(2015 年 9 月会合)

(出所:https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser_beyond_2015/04_goddard.pdf)

4.3 Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network

本章では、Electronic Medical Records and Genomics Network（以下、「eMERGE」という。）について述べる（本章の他に、「4.4 章 Coordinating Center (CSER、eMERGE)」及び「4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」でも eMERGE について触れる）。本章の内容は以下の通りである。

- (1) eMERGE の概要
- (2) eMERGE Phase II に参加する機関のバイオバンクと電子カルテ
- (3) eMERGE Phase II の組織構成
- (4) eMERGE Phase I 及び II のプロジェクト事例
- (5) MERGE Phase III の動向

(1) eMERGE の概要

eMERGE⁴⁶は、バイオバンクや電子カルテ（Electronic Medical Record : EMR）を用いたゲノム情報活用（ファーマコゲノミクス等や医療における活用）を研究している。

- 各参加機関（病院等）が保有するバイオバンクと、電子カルテ情報を連携させ、電子カルテ情報を用いたフェノタイピング手法の開発、GWAS やその他の手法によるバイオバンク試料の解析、医療現場に返却するバリエーションの検証を行っている。臨床的有用性を持つバリエーションに関しては電子カルテに組み入れ、その検査結果を臨床医や患者に返却する方法を研究している（図 4-11）。
- Phase I (2007～2011 年) では、5 つの医療機関、1 つの Coordinating Center がグラントを得ている。フェノタイピング・ジェノタイピングを探索的に行うことで DNA 試料と電子カルテ情報の有用性を検討した。
- Phase II (2011～2015 年) では、実施体制を 9 つの医療機関（2 つの小児医療機関を含む）と 1 つの Coordinating Center に拡大した。各機関のプロジェクト、または機関横断的なイニシアチブとして、臨床的有用性のあると判断されたバリエーションを対象として電子カルテへの実装を開始した。例えば、eMERGE-PGx プロジェクトでは、ファーマコゲノミクス (PGx) に関連する幾つかのバリエーションについての情報を実際に患者に返却している。
- 電子カルテに蓄積される豊富な情報はゲノム医療にとって必要不可欠であり、電子カルテ情報を用いたバイオインフォマティクス、PGx 研究は、Precision Medicine において重要な要素となっている（Precision Medicine の代表者であり、Vanderbilt University の Principal Investigator (PI) でもある Dr. Dan Roden へのインタビューからの情報）。

⁴⁶ <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>、
<https://emerge.mc.vanderbilt.edu/>



図 4-10 eMERGE Phase I・II の参加研究機関

(出所 : https://emerge.mc.vanderbilt.edu/wp-content/uploads/2016/01/SPHINX_PSB_201312.pdf)

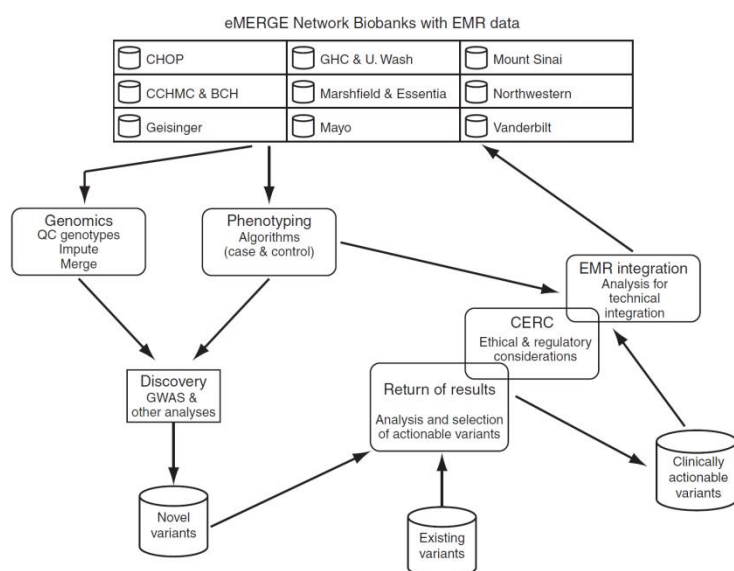


Figure 2 Outline of the activities in the eMERGE Network. The main activities of the network and how they are integrated together are summarized. See text for details. eMERGE, Electronic Medical Records and Genomics; EMR, electronic medical record; GWAS, genome-wide association studies.

図 4-11 eMERGE の活動

(出所 : Gottesman O, et al. (2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743551>)

(2) eMERGE Phase II 参加機関のバイオバンクと電子カルテ

eMERGE の参加機関は、各々がバイオバンクと電子カルテシステムを保有している（図 4-12）。

- Vanderbilt University が約 20 万の DNA 試料を保有している（eMERGE 中でも最大規模である）。
- Vanderbilt University は、eMERGE Phase II において Coordinating Center を担っている（eMERGE Phase III でも Vanderbilt University が Coordinating Center を担う）。
- 電子カルテのシステムは機関ごとに異なるが、Epic Systems 社製のシステムを導入している機関が多い。同社によれば、2014 年時点において全米患者の 54%を Epic Systems 社製の EMR システムが管理している⁴⁷。
- Vanderbilt University は独自の EMR システムを用いてきたが、PMI Cohort Study のパイロットプログラムである Direct Volunteers Pilot Studies の研究参加者リクルート拠点に選出された⁴⁸ことに伴い、Epic Systems 社の EMR システムに切り替える予定である。
- 多くの医療機関が Epic Systems 社の EMR を用いているが、それぞれのニーズに合わせたシステムにカスタマイズされているため、すぐに他の医療機関とデータの互換性が成立するわけではない。
- Vanderbilt University は、研究に有用な情報が得られるように機関間のデータシェアリングに主眼を置いたシステムを Epic Systems 社と共同で開発する予定である。

⁴⁷ 米国では、患者一人ひとりの電子カルテではなく、複数の電子カルテで管理されているのが現状であるため、この数値は排他的な市場シェアではない。

(http://www-304.ibm.com/shop/americas/content/home/en_US/pdf/Epic_Interoperability_Fact_Sheet_10.pdf)

⁴⁸ <http://news.vanderbilt.edu/2016/02/vumc-to-lead-pilot-program-for-precision-medicine-initiative-cohort-program/>

eMERGE Overview: Brief Site Biosketches			
Institution	Repository size; Ancestry	# of genotyped eMERGE subjects	EMR description
CHOP	80,000; 38% AA	7,418 (47.5% female)	Epic EMR since 2001
CCHMC	57,979 14.8% AA, 2.4% HL	6,103 (43.3% female)	Epic EMR since 2007
Columbia University	26,000 40% EA, 10% AA, 40% Hispanic, 10% other	3,087 (49.7% female)	a combination of home-grown system called iNYP and vender systems provided by Allscripts.
Geisinger	57000; 99.4% EA	17,548 (60% female)	Epic EMR since 1996
GHC/UW	8,073; 77% EA	3,606 (57% female)	EpicCare EMR since 2004
Harvard	25,000 4.2% Hispanic 88.1% EA 5.4% AA 2% Asian	4,930 (58% female)	Internally developed EMR since 1997 Epic EMR since 2015
*Mayo Clinic	60,000; 93.5% EA	6,934 (38% female)	GE Centricity and Cerner
Northwestern University	11,667; 77.4% EA, 12.0% AA, 4.4% Asian, 9.6% Hispanic	5,930 (80% female)	Epic outpatient and Cerner inpatient EMRs
Vanderbilt University	211,931; 76.5% EA, 9.5% AA	27,173 (56% female)	Internally developed EMR (StarChart) since late 1990s
*Note: This site's information is current as of Phase II.			

図 4-12 eMERGE Phase II 参加機関のバイオバンクと電子カルテ
(出所: <https://emerge.mc.vanderbilt.edu/tools/cohort-discovery-using-ehr-data/>)

※表中の頭字語

CHOP	: Children's Hospital of Philadelphia
CCHMC	: Cincinnati Children's Hospital Medical Center
BCH	: Boston Children's Hospital
GHC	: Group Health Cooperative
UW	: University of Washington

(3) eMERGE Phase II の組織構成

eMERGE Phase II における組織の特徴を以下に示す。

- 研究拠点の一つである Vanderbilt University は、Coordinating Center としてプログラム全体の統括機能を有する。
- 機関横断的なワーキンググループを組織し様々なテーマに取り組む。テーマは、フェノタイピング、遺伝子検査結果の返却、ファーマコゲノミクスと多岐にわたる。いずれも Coordinating Center が中心となり、各機関共通のテーマをコーディネートし、複

数機関が協力できるようにする。

- eMERGE の特徴は、NHGRI の職員が研究者と共同作業を行う点である。毎週のペースで密接に関与し続ける。eMERGE は、NHGRI の延長として効果的に機能している。
- eMERGE では、各研究機関がそれぞれのデータを保存している。各研究機関にはそれぞれ異なるデータ管理実務とポリシー、ならびにそのデータに関するさまざまな同意モデルがある。同意モデルに違いがあっても、ネットワーク内の研究機関間でデータアクセスが確実にできるようにするため、eMERGE Phase I において共通のデータ共有協定が作られた。すなわち、eMERGE Network は組織によって異なる情報システムを持つ分散型ネットワークである。情報システムが多様であるため、データディクショナリなどのツールによって表現型データのマッピングや検証が可能になっている。
- フェノタイピングやジェノタイピングに関する手法の開発を各研究機関で実施し、得られたエビデンスやアルゴリズムを機関間で共有する。このプロセスにおいて、各機関が生成したアルゴリズムのバリデーション（妥当性の検証）を行う⁴⁹。

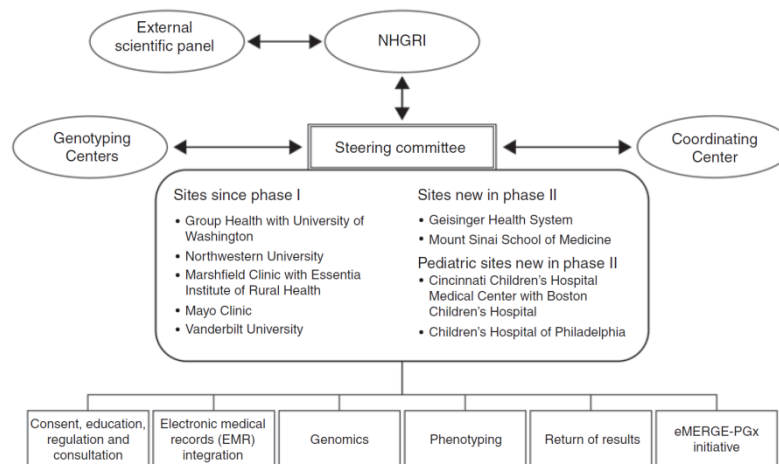


Figure 3 Structure of eMERGE Network. The Steering Committee, composed of the principal investigators from each institution and the NIH Project Scientist, is the governing body for the consortium. The External Scientific Panel provides input to the NHGRI director about the progress and direction of the network. The Coordinating Center provides centralized support and infrastructure. Genotyping Centers provide genotyping under CLIA certification for clinically actionable genetic variants. For details on the activities by the workgroups listed at the bottom of the figure, please see the main text. CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments; eMERGE, Electronic Medical Records and Genomics; NHGRI, National Human Genome Research Institute; NIH, National Institutes of Health.

図 4-13 eMERGE Phase II の組織構造

(出所：Gottesman O, et al. (2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743551>)

(4) eMERGE Phase I 及び II のプロジェクト事例

eMERGE の各参加機関は、着眼点異なる研究プロジェクトを実施している。

- 主な研究テーマとして、遺伝的リスクを評価するためのスコア体系の開発や臨床的イ

⁴⁹ https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05_dan_roden_emerge.pdf

ンパクトの評価、特定のバリエーションに対するジェノタイピング結果を返却した場合の臨床医と患者へのインパクトに対する評価、全ゲノム解析、PGx 研究等⁵⁰が挙げられている。

- ワーキンググループを通じた機関横断的な研究も実施している。フェノタイピングツールの開発 (PheKB)⁵¹、特定のジェノタイプをターゲットとした様々なフェノタイプとの関連解析研究 (PheWAS)⁵²等の他、PGx に関する研究を行っている。以下に、PGx に関する事例を示す。
 - ✓ PREDICT⁵³ (Vanderbilt University による研究プロジェクト)
Vanderbilt University では、eMERGE における PGx プロジェクト (後述する eMERGE-PGx) に先立ち、PGx の対象となる遺伝子の検査と患者への返却を行っていた。2012 年には 34 の遺伝子、184 の SNP からなる遺伝子検査リストを作成しており、そのうち Vanderbilt Pharmacy & Therapeutics によって臨床的に有用性があるものとして同定した 5 種類のバリエーションについては、電子カルテを介して患者に返却を行っている。患者自身がウェブ上のポータル (My Health)⁵⁴からアクセスすることで、自身のバリエーション情報について知ることが可能である。
 - ✓ eMERGE-PGx⁵⁵ (eMERGE による研究プロジェクト)
医療現場における投薬の判断材料として PGx 関連情報を電子カルテに実装することを目的としたプロジェクトである。eMERGE 参加機関による共同のプロジェクトである。臨床的に重要と認められた 84 遺伝子からなる PGx パネル (PGRNseq)⁵⁶を構築している。また、各機関が得た知見を、共通のウェブ上のディクショナリー (SPHINX)⁵⁷に蓄積して共有している (図 4-15)。最終的に電子カルテで取り扱うバリエーションは各参加機関の判断に委ねられており機関毎に異なる (図 4-16)。

⁵⁰ https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05_dan_roden_emerge.pdf

⁵¹ <https://phekb.org/>

⁵² <https://phewas.mc.vanderbilt.edu/>

⁵³

<http://www.mc.vanderbilt.edu/documents/predictpdx/files/PREDICT%20Fact%20Sheet%20for%20Providers%202-15-12.pdf>、

http://www.criticalcarecanada.com/presentations/2015/novel_methods_to_test_precision_personalized_medicine.pdf、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24253661>

⁵⁴ <https://www.myhealthatvanderbilt.com/myhealth-portal/index.html>

⁵⁵ <https://emerge.mc.vanderbilt.edu/projects/emerge-pgx/>

⁵⁶ <http://www.pgrn.org/>

⁵⁷ <https://www.emergesphinx.org/>

VANDERBILT UNIVERSITY MEDICAL CENTER
Pay HOLIDAY VOID#ZTESTSYC's Bill
Hi, HOLIDAY VOID#ZTESTSYC

MY HEALTH HOME
HELP

Appointments
Messages
My Record
My Forms
Health Management
My Accounts

Go to: Genes that Affect My Medicines

Personalized Medicine

Each person responds differently to medicines. Your genes play a role in how you respond to medicines. Based on your history, your provider has ordered a test to learn more about which drugs are right for you. Having this information can help predict and prevent bad drug side effects.

Medication	Does your genetic test result affect your response to medicines?
Clopidogrel/Plavix®	Yes
Simvastatin/Zocor®	Yes
Tacrolimus®	Yes
Thiopurine Therapy®	Yes
Warfarin/Coumadin®	Yes

The Clopidogrel Test

Show less >

Clopidogrel (sounds like "kloh-PID-oh-grel") is a blood thinner used to prevent clots that can cause a heart attack or stroke. Your genes can affect how well the drug works. This genetic test identifies how well you may respond to clopidogrel.

Your Risk

Show less >

Sometimes clopidogrel does not prevent harmful strokes or clots as well as it should because of your genes. Your provider, often with the results of a lab test, can determine if clopidogrel is the right medicine for you.

The results of your test show that you have two versions of the gene that may put you at increased risk for this negative outcome.

More About Clopidogrel

Show more >

More About Your Risk

Show more >

図 4-14 My Health (Vanderbilt University) のウェブポータル画面の例
 (出所 : http://www.criticalcarecanada.com/presentations/2015/novel_methods_to_test_precision_personalized_medicine.pdf)

eMERGE-PGx project

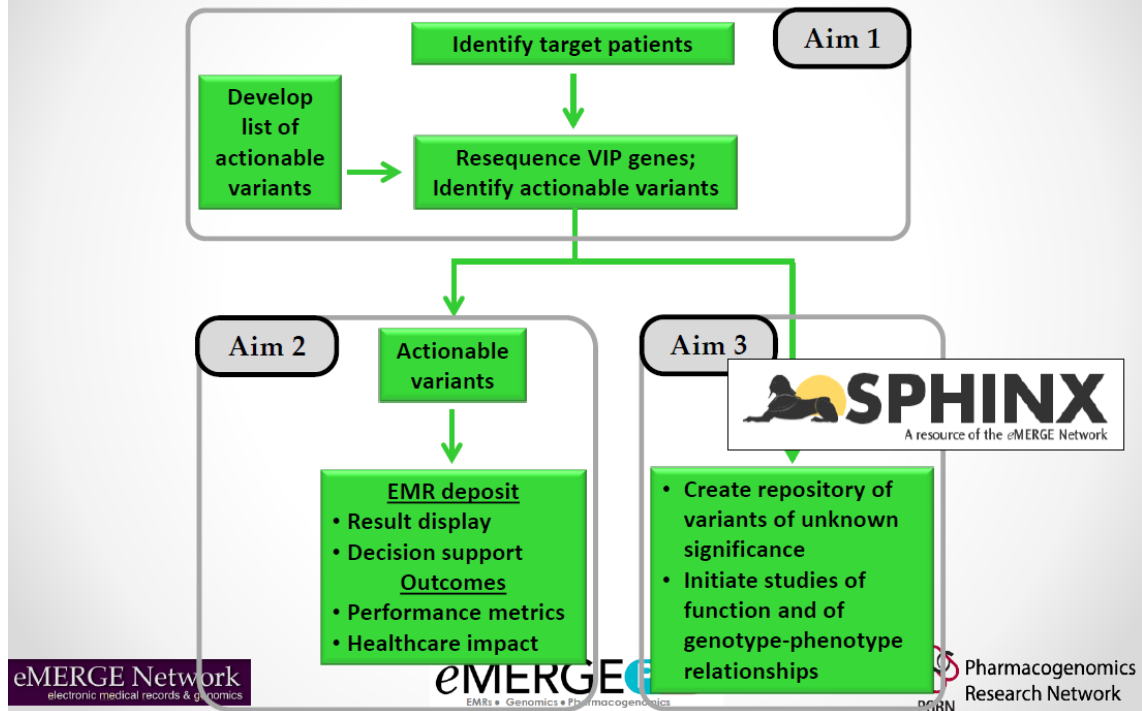


図 4-15 eMERGE-PGx プロジェクトの概要

(出所 : https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05_dan_roden_emerge.pdf)

	BCH	CHOP	CCHMC	Geisinger	GH/UW	Marshfield	Mayo	Mt Sinai	NU	VU
TPMT/thiopurines	●	●	●							●
CYP2C9/warfarin	●		●	●		●	●	●	●	●
VKORC1/warfarin			●	●		●	●	●	●	●
CYP2D6/codeine		●	●				●			
HLAB1502/carbamazepine		●			●					
CYP2D6/tricyclic antidepressants			●							
CYP2C19/tricyclic antidepressants			●							
CYP2D6/SSRIs			●							
CYP2C19/clopidogrel				●		●	●	●	●	●
SLCO1B1/simvastatin				●		●	●	●	●	
IL28B/interferon response				●						
CYP2D6/tramadol							●			
CYP2D6/tamoxifen							●			

図 4-16 eMERGE 各参加機関が取り扱う PGx バリエント

(出所 : <https://emerge.mc.vanderbilt.edu/projects/emerge-pgx/>)

(5) eMERGE Phase III (September 2015 - May 2019)

2015 年 9 月から eMERGE Phase III が始まっている⁵⁸。

- 予算規模は\$56 million (FY2015～2019) である。
- これまでの体制 (9 つの研究拠点、1 つの Coordinating Center) に加え、シーケンシング・ジェノタイピング機能を 2 つの拠点に集約した。以下がその拠点である。
 - ✓ Brigham and Women's Hospital 及び Broad Institute
 - ✓ Baylor College of Medicine
- eMERGE Phase II からの変化の一つは、PGRNseq とは異なる新たな遺伝子リスト (eMERGEseq) の構築である。臨床的に有用性があるとされる 110 の遺伝子リストを構築し、25,000 人に対するシーケンシングを行う (eMERGEseq)。この 110 の遺伝子は、ACMG が遺伝子検査結果の返却内容に含めることを推奨する 56 の遺伝子に加え、9 つの参加研究機関が推奨した遺伝子 (各機関が 6 つずつ推奨した合計して 54 の遺伝子) を含んでいる。
- 電子的フェノタイピング (電子カルテに含まれている情報を入力データとした計算機による自動的な表現型の判定) の対象を 41 の表現型から 60～80 の表現型に拡充する。
- 医療現場への遺伝子検査結果の返却が本格化することに伴い、健康へのインパクト、費用対効果、バリエントを患者・臨床医・施設に報告する際の ELSI 研究にも重点を置く。
- CSER プログラムとの連携を強化する。

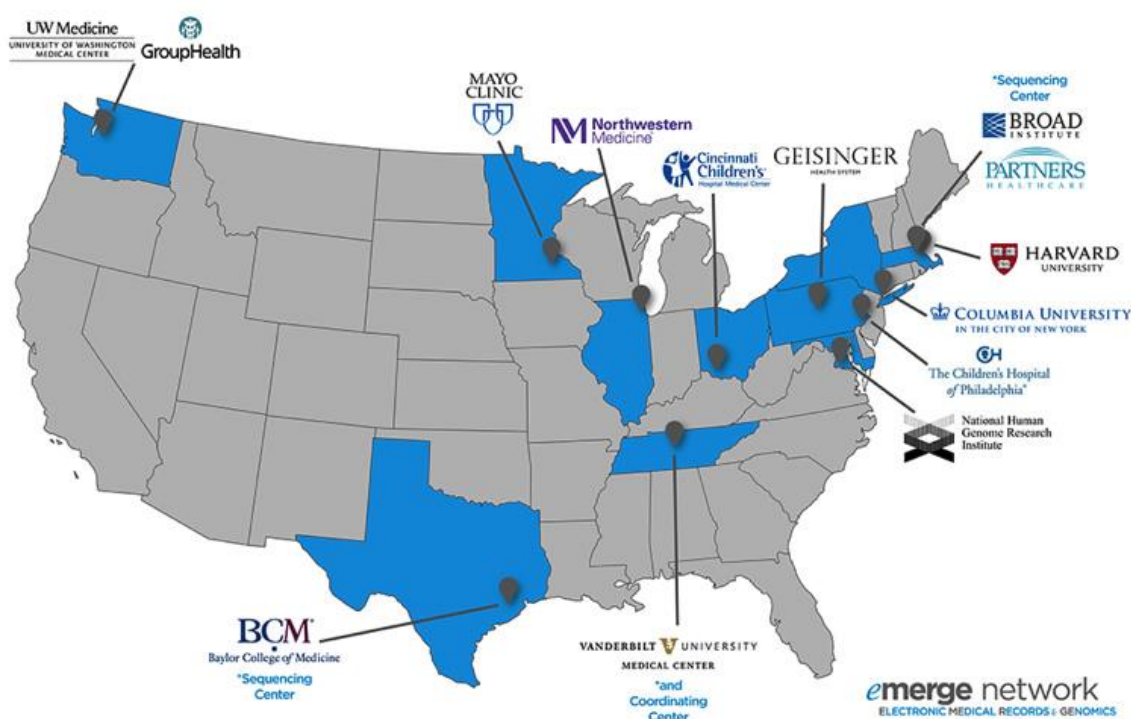


図 4-17 eMERGE Phase III 参加機関

(出所 : <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>)

⁵⁸ <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>

4.4 Coordinating Center (CSER、eMERGE)

本章では、CSER や eMERGE 等で設置されている Coordinating Center について述べる。本章の内容は以下の通りである。

- (1) Coordinating Center の役割
- (2) CSER における役割と特徴
- (3) eMERGE における役割と特徴
- (4) CSER と eMERGE のコラボレーション

(1) Coordinating Center の役割

CSER や eMERGE 等、NIH による国家的なプログラムの実施にあたっては、Coordinating Center が中心的な役割を果たしている。

- 研究プログラムにおけるステアリングコミティの下に Coordinating Center が設置される。
- NIH が、プログラム参加機関の一つに対して Coordinating Center のためのグラントを付与する。
- 全体会議の運営や研究プログラムにおける課題解決の統括等が Coordinating Center の役割である。
- Coordinating Center は研究プログラムで実際に課題に取り組んでいる一研究拠点である。プログラムを実施するにあたっての課題を深く理解していることが重要である。単なる事務的サービスにとどまらない機能を果たしている。

(2) CSER における役割と特徴

CSER の Coordinating Center は University of Washington であり、Principal Investigator (PI) は Gail Jarvik⁵⁹らの4名が務めている。

- Coordinating Center には、CSER における研究者間の協力を促進し、コミュニティに知見や取組を公開する役割がある。
- 研究機関にとって、Coordinating Center を運営するメリットの一つは、各機関で起きているあらゆる情報をいち早く把握可能なことである。
- ある研究拠点では、ゲノム解析により発見したバリエーション等の研究結果に関して、年に4回のレポートを Coordinating Center に送っている。
- Coordinating Center には、全てのワーキンググループを組織し、運営する役割がある。
- CSER 全体の対面ミーティングを年に2回行う。このミーティングは、2～2.5日かけたイベントである。目下において話題となっているテーマを取り上げる。過去には医療格差や医療経済、バイオインフォマティクス等、多岐にわたる話題を取り上げている。2015年9月のテーマは、“Diverse and Underserved Populations”及び“Communicating Sequencing Results to Clinicians”であった⁶⁰。

⁵⁹ Head and Professor of Division of Medical Genetics (<http://www.gs.washington.edu/faculty/jarvik.htm>)

⁶⁰ <https://cser-consortium.org/stories/fall-2015-cser-in-person-meeting>

- University of Washington が Coordinating Center として行った実績の一つに“Bake-off” (バリエーション解釈コンテスト) がある。その実施内容・成果を以下に示す。
 - ✓ Actionability & Return of Results ワーキンググループ内で行われたもので、100 のバリエーションをプールし、その部分セットを CSER の各機関に配布し、各機関の pathogenicity の判断を Coordinating Center が回収し比較した。バリエーションによっては異なるチームが異なるスコアを付けることがあった。
 - ✓ 各チームの決定プロセスを詳しく検討することが可能になり、より統一された診断基準に向かうことができた。
 - ✓ グループ間の差異は、多くのケースにおいて、正しいか間違いかといったことが問題になるわけではない。複数の実施可能な戦略のうち、ゲノムを解析する最も効果的な方法がどれかということについての意見の違いにすぎない。例えば、CSER と UDN でも、バリエーションの解釈へのアプローチが異なることもある。
 - ✓ Bake-off では、データを分析する絶対的な方法は存在しないという見解に至った。複数のアプローチで、より正確に近い解釈を検証することが大切である。
- 全機関が共通で抱えている課題への対処において、Coordinating Center が各ワーキンググループのなか及びコンソーシアム全体で中心的役割を果たしている。その成果として、複数の機関が共同執筆した多数の論文が発表されている⁶¹。

(3) eMERGE における役割と特徴

eMERGE の Coordinating Center は Vanderbilt University であり、PI は Paul Harris⁶²である。

- Vanderbilt University では、eMERGE が形成される前に、BioVU 等のプロジェクトでバイオインフォマティクス研究を進めてきた経験がある。その経験が Coordinating Center に採択されるにあたって大きく影響している。
- NIH がプログラムの実施に対して密接に関与しており、eMERGE は NIH の延長として効果的に機能している。NIH の職員は研究者と密接に共同作業を行っている（両者は毎週の頻度で連絡を取り合っている）。
- 参加機関共同でのツール開発等、eMERGE が取り組む課題は、単なる科学的興味の追求にとどまらない。eMERGE として本当に何が必要であるかを考慮し、何度もリバイスを加える。
- これまでに、Coordinating Center が主体となって、フェノタイピングに関する手法開発や PGx 等で得られた知見を共有するためのデータベース（前者に関しては PheKB⁶³、後者に関しては SPHINX⁶⁴と呼ばれるデータベース）を開発してきた。
- ワーキンググループのミーティングは、ウェビナー（オンライン上のミーティング）形式で月に一度の開催頻度となっている。また、全研究拠点の代表者を集めた対面ミーティングは四半期に一度の開催となっている。

⁶¹ https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser_beyond_2015/04_goddard.pdf

⁶² Director of the Vanderbilt Office of Research Informatics

(<https://medschool.vanderbilt.edu/dbmi/person/paul-harris-phd>)

⁶³ <https://phekb.org/>

⁶⁴ <https://www.emergesphinx.org/>

- 四半期ごとのミーティングでは生産的な議論を展開してきた。その場で結果を示すことが研究者のモチベーションを高めている。
- Vanderbilt University は、以上のようなバイオイフォマティクス基盤や Coordinating Center の実績が認められたこともあり、2016 年 2 月に発表された PMI コホートパイロット研究のリクルート拠点に採択されている⁶⁵。

(4) CSER・eMERGE のコラボレーション

CSER 内、eMERGE 内だけでなく CSER と eMERGE や、その他のプログラムを含めたコラボレーションから多数の成果が生まれている。

- CSER や eMERGE のワーキンググループ等が多数の論文を発表している^{66,67}。
- 異なるプログラム間においても共同して多数の論文が発表している。
 - ✓ CSER と eMERGE では多数のコラボレーションが存在する。例えば、遺伝子検査結果の返却に関する両者のワーキンググループ (Return of Results Working Group) が協力し、遺伝子検査結果の返却に関する論文を共同執筆している⁶⁸。
 - ✓ 電子カルテへの情報の載せ方⁶⁹、小児への対応⁷⁰等、コラボレーションの領域は多岐にわたる。
- CSER、eMERGE、ClinGen 及びその他のプログラムに参加する研究者は一部重複しており、長期的な視点から大きな成果を達成できるように調整を進めている。

⁶⁵ <http://news.vanderbilt.edu/2016/02/vumc-to-lead-pilot-program-for-precision-medicine-initiative-cohort-program/>

⁶⁶ 研究例 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195999>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625446>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637381> 等)

⁶⁷ 研究例 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361898>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723935> 等)

⁶⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24814192>

⁶⁹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142422>

⁷⁰ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26477867>

4.5 NCI projects (TCGA 及び GDC)

National Cancer Institute (NCI) は、National Institutes of Health (NIH) 傘下にある、がんに対する取組の所轄機関である。様々な研究開発の一環として、The Cancer Genome Atlas (TCGA) といった大規模なゲノム関連プロジェクトや、研究コミュニティ全体としてのコスト削減と解析結果の品質向上・均一化を目的としたクラウド構築を進めている。

PMI 関連のプロジェクトとして、NCI-MATCH^{71,72}、NCI-MPACT⁷³、ALCHEMIST⁷⁴、LUNG-MAP⁷⁵、Exceptional Responders Initiative⁷⁶等のがんゲノム研究を実施している。NCI の予算は NIH 傘下では最大規模であり、日本円にして約 5 千 7 百億円にのぼる (2016 会計年度の成立額に対して 1 ドル 110 円として換算)。

本章では、NCI の活動の内、特に大規模なゲノム研究である TCGA とクラウドに関する取組 (CGC と GDC) について述べる (本章の他に、「4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」でも NCI に対する訪問調査で得られた情報をまとめる)。本章の内容は以下の通りである。

(1) The Cancer Genome Atlas (TCGA)

(2) クラウド活用 (CGC、GDC)

(1) The Cancer Genome Atlas (TCGA)

TCGA⁷⁷は、大規模なゲノム解析によってがんに対する包括的な理解を促進することを目的とした、NCI と NHGRI による共同プロジェクトである。

- TCGA 等による解析技術の進歩・ワークフローの最適化により、ゲノム解析コストの低下に成功している。
 - ✓ プロジェクト開始 (2006 年) 後すぐに、TCGA のデータを NCBI が運営する dbGaP 及び SRA では扱いきれないことが判明し、幾つかの検討を経て、最終的には University of California, Santa Cruz が構築・運営する Cancer Genomics HuB (CGHuB)⁷⁸に格納することになった。
 - ✓ 現在、CGHuB は、TCGA の分だけで約 1.2 ペタバイト (9.1 万ファイル) のデータを蓄積している (TARGET⁷⁹等のデータも含めると約 2.4 ペタバイト (11.6 万ファイル) に及ぶ)。
 - ✓ 制限公開の手続き等、運用方法は dbGaP に準じている。
 - ✓ 今後、NCI は、TCGA によって得られた成果に基づいて臨床研究を展開する計画を持っている。

⁷¹ <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>

⁷² <http://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/nci-match-update>

⁷³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827384>

⁷⁴ <http://www.cancer.gov/types/lung/research/alchemist>

⁷⁵ <http://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2014/LungMAPlaunch>

⁷⁶ <http://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2015/exceptional-responders-initiative>

⁷⁷ <https://wiki.nci.nih.gov/display/TCGA/Introduction+to+TCGA>

⁷⁸ <https://cghub.ucsc.edu/index.html>

⁷⁹ <https://ocg.cancer.gov/programs/target>

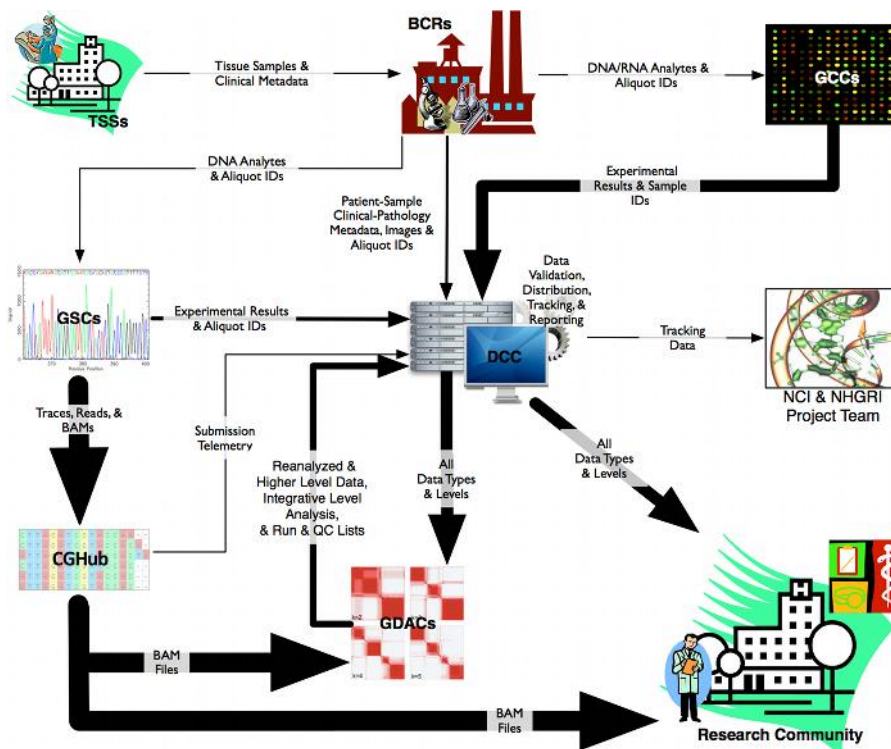


図 4-18 TCGA におけるデータと試料の流れ
(出所：<https://wiki.nci.nih.gov/display/TCGA/Introduction+to+TCGA>)

(2) クラウド活用 (CGC、GDC)

NCI は、情報基盤にかかるコストを研究コミュニティ全体として削減し、さらにデータ解析の品質向上と均一化を目的として、研究コミュニティのメンバーが利用できるクラウドの構築・検証を進めている。以前から、The Cancer Genomics Cloud Pilots (CGC) においてクラウド構築の課題と検証してきており、2016 年 6 月からは Genomic Data Commons (GDC) において本格サービスを開始する予定である (図 4-19)。今後は、大きな計算パワーを必要とするデータ解析には CGC、データ共有やバリエーションの同定といった基本的な解析には GDC といった役割分担の上でサービスを行う予定である (図 4-20)。

- クラウド活用の目的は、計算パワー、ディスク容量、転送速度等におけるボトルネックを解消するためである。クラウドによる柔軟性・拡張性の確保が期待できる。
- The Cancer Genomics Cloud Pilots (CGC) では、3 つのパイロットプロジェクト⁸⁰を実施し、パイロット的に、がん研究コミュニティに対するクラウド環境を提供し、課題の洗い出しを行ってきた。
 - ✓ Broad Institute (Google のクラウド基盤を活用)⁸¹
 - ✓ Institute for Systems Biology (Google のクラウド基盤を活用)⁸²
 - ✓ Seven Bridges Genomics (Amazon のクラウド基盤を活用)⁸³

⁸⁰ <https://cbiit.nci.nih.gov/ncip/nci-cancer-genomics-cloud-pilots>

⁸¹ <https://software.broadinstitute.org/firecloud/>

⁸² <http://cgc.systemsbiology.net/>

⁸³ <http://www.cancercloud.org/>

- Genomic Data Commons (GDC) は、データシェアリング基盤とデータ解析環境等を提供するクラウドである。
 - ✓ University of Chicago が GDC のデータセンターを運営する。
 - ✓ データシェアリング基盤としては TCGA 等の研究プロジェクトから得られたデータの共有を、データ解析環境としてはユーザーがアップロードしたデータの解析も含めたサービスを、それぞれ行うことになっている。
 - ✓ 利用者は、NIH の eRA コモンズシステムを利用して GDC にログインする。GDC は、非制限公開と制限公開のメカニズムを有している。制限公開されているデータに対するアクセス管理には、dbGaP で開発されたモデルを採用している（このメカニズムに関しては、「研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討」に関する報告書を参照）。
 - ✓ サービス対象としては、まずは、がんの研究コミュニティを対象とし、その他の疾患に適用範囲を拡大する予定である。バリエーションの解析に関しては、生殖細胞系列・体細胞に対する解析の両方をカバーする（GDC が提供する解析サービスに関しては、「研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討」に関する報告書を参照）。
 - ✓ 2016 年春～夏にサービスを開始する予定である。

GDC Infrastructure

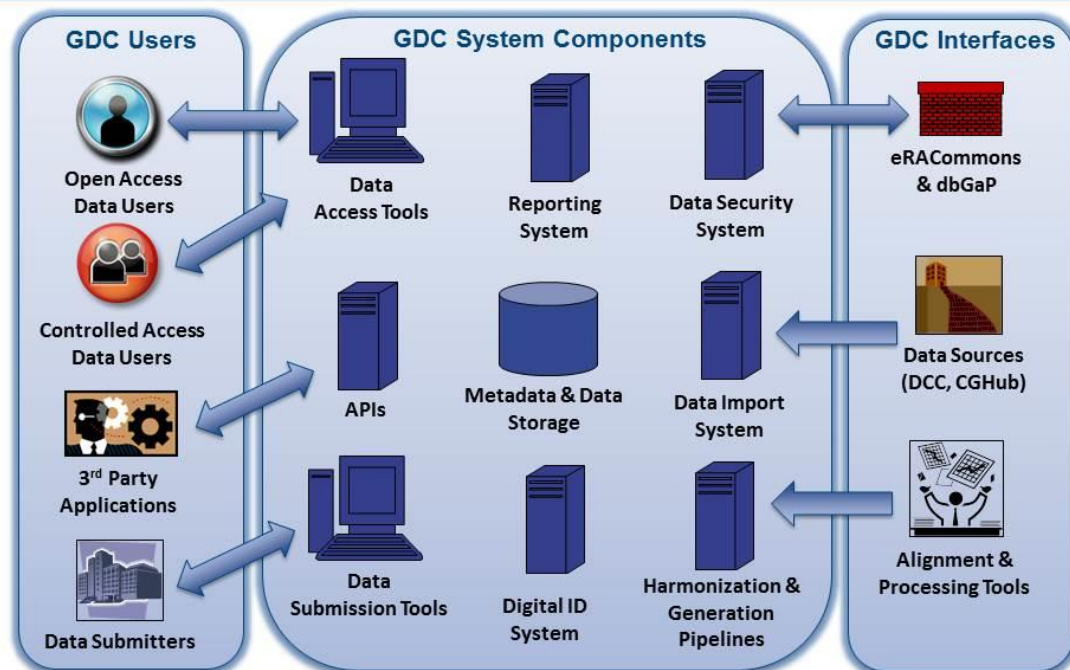


図 4-19 GDC が提供する機能
(出所：GDC 開発グループ提供資料)

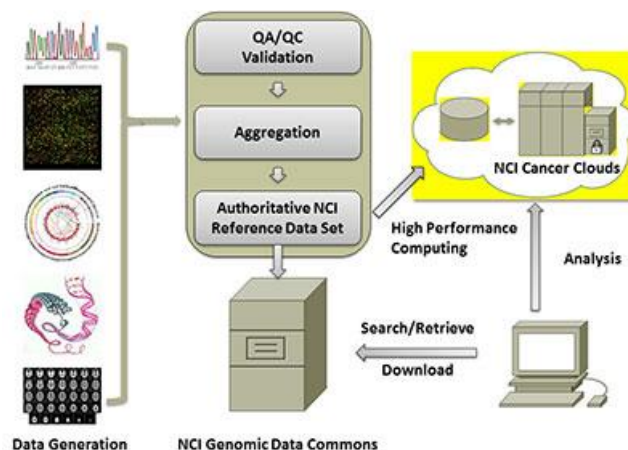


図 4-20 CGC と GDC の連携

(出所：<https://cbiit.nci.nih.gov/ncip/nci-cancer-genomics-cloud-pilots>)

4.6 ゲノム解析基盤（LSAC、データの蓄積・転送）

諸外国では、ゲノム配列決定や基本的な解析のためのインフラ（シーケンサー等の装置や計算リソース、人材）を研究拠点に集中させて、ゲノム解析にかかるコストの削減だけでなく解析結果の品質向上・均一化を図っている。そのような拠点は Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers（LSAC）⁸⁴と呼ばれ、大規模研究プロジェクトや研究コミュニティのニーズを受けたゲノム解析を実施している。米国では NHGRI から資金提供を受けた 3 機関が、その他の国々においても大規模な拠点が存在している（表 4-8）。

表 4-8 大規模ゲノムシーケンシング・解析センター（LSAC）

米国	● Broad Institute⁸⁵ ● Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center⁸⁶ ● Washington University Genome Institute Sequencing Center⁸⁷
その他の国々 （参考として 記載）	● National Institutes of Health Intramural Sequencing Center⁸⁸（米国） ● Wellcome Trust Sanger Institute⁸⁹（英国） ● Michael Smith Genome Sciences Centre⁹⁰（カナダ） ● BGI⁹¹（中国）

また、取り扱われるデータが大規模化するに伴い、データを蓄積するためのコストを削減するために、データの利用時期に応じたストレージの選択や、高速なデータ転送が用いられるようになっている。

⁸⁴ <https://www.genome.gov/27546191/>

⁸⁵ <http://www.broadinstitute.org/>

⁸⁶ <http://www.hgsc.bcm.tmc.edu/>

⁸⁷ <http://genome.wustl.edu/>

⁸⁸ <http://www.nisc.nih.gov/>

⁸⁹ <http://www.sanger.ac.uk/>

⁹⁰ <http://www.bcgsc.ca/>

⁹¹ <http://www.genomics.cn/index>

本章では、LSAC とデータの蓄積・転送について述べる（本章の他に、「4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」でも LSAC の一つである University of Washington の取組について述べる）。データの蓄積・転送に関しては、NCI を中心に、クラウド活用と
いったさらに先進的な取組を進めている。そのクラウド活用については、4.5 章の(2) で述べる。本章の内容は以下の通りである。

(1) Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers (LSAC)

(2) 情報基盤（データの蓄積・転送）

(1) Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers (LSAC)

LSAC に関して得られた情報を以下に列挙する。

- LSAC は、大規模研究を効率化するための研究デザインや技術開発の方向付け、解析ツールの研究開発等において重要な役割を発揮する。eMERGE においても Phase III でシーケンシングセンター（Broad Institute 及び Baylor College of Medicine の 2 拠点）を体制内に取り入れている。
- HudsonAlpha⁹²のような独立研究機関も研究コミュニティに対してゲノム解析機能を提供している。公・民を顧客とする高い品質のサービスを展開し、UDN や CSER といった国家プログラムに参加している。UDN では、Baylor College of Medicine が全エクソーム解析（以下、「WES」という。）、HudsonAlpha が全ゲノム解析（以下、「WGS」という。）といった役割分担をしており、HudsonAlpha は、WES に比べて WGS が診断率を 25%上昇させるとの仮説を持って研究に参加している。
- 一方で、将来的には、あらゆる病院が MiSeq のような簡易なシーケンサーを保有する可能性もある。

(2) 情報基盤（データの蓄積・転送）

以下に、1) データ蓄積と 2) データ転送について述べる。

1) データ蓄積方法

ゲノム解析データ（主に、BAM 形式に変換された配列データ）の蓄積方法は、研究機関ごとに特色がみられる。

- University of Washington では、ハードディスクに加え、テープストレージアレイを併用することで、データ蓄積コストを削減している（図 4-21）。データセンターが保有するハードディスク容量は 3 ペタバイト程度である（これは、センター全体の能力の半分程度に及ぶ）。テープストレージでは、1 本のテープにつき、4～5 テラバイトを保存可能であり、1 日当たり 50～60 テラバイトをバックアップしている。テープは Dell 社、Hewlett Packard 社、富士フイルム社、ソニー社等のものを用いている（図 4-22）。テープストレージには、差し迫って計算に用いられる可能性が低いデータ（一旦、計

⁹² <http://hudsonalpha.org/>

算に用いられた後の BAM ファイル等) を保管している。

- **Vanderbilt University** では、2 種類の用途に特化したデータ蓄積基盤を用いている。一つは、病院で臨床データを管理するために用いられているセキュリティを重視したサーバである。もう一つは、研究用にデータ解析能を重視したスーパーコンピュータである。ゲノムデータや臨床データの保存にはハードディスクを用いており、画像データの保存にはテープストレージを用いている。



図 4-21 University of Washington の
テープストレージ
(出所：訪問時に撮影)



図 4-22 University of Washington の
テープストレージに用いられる
メディア
(出所：訪問時に撮影)

2) データ転送方法

ゲノム解析データを共有するために、BAM や VCF といった形式のデータをインターネット経由で転送する手段を取ることがある。しかしながら、単独の BAM ファイルでも数十～数百ギガバイトとなり、FTP 等の従来ツールでは転送が困難となっている。その克服のため、ここ最近では Aspera 社⁹³による高速転送ツール（以下、「Aspera」という。）が用いられるようになっている。

- Aspera は、dbGaP、University of Washington、Johns Hopkins University、Baylor College of Medicine 等で利用されている。
- Broad Institute では、Google 社と連携し、独自のオンラインファイル転送ソリューションを開発中である。

⁹³ 現在、Aspera 社は IBM 傘下にある。(http://asperasoft.com/)

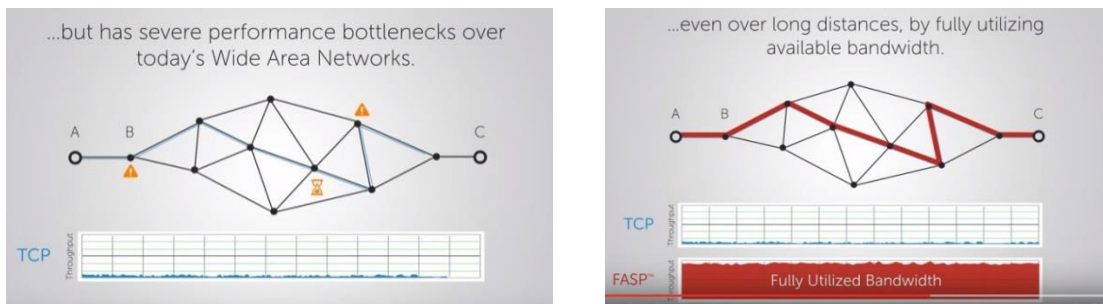


図 4-23 高速転送技術 Aspera
(出所：www.youtube.com/watch?v=vnh5trNmQfk)

4.7 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点

本章では、各訪問先で得られ個別の情報を取り上げる。特に、ゲノム医療に関する論点や、各研究機関が実施している特徴的な施策について焦点を当てる。以下に、本章の構成を示す。

- (1) University of Washington
- (2) Vanderbilt University
- (3) HudsonAlpha
- (4) Washington University
- (5) National Cancer Institute (NCI)
- (7) NIH dbGaP 開発・メンテナンスチーム

コラム：Robert Green (Brigham and Women's Hospital) に対するインタビュー

(1) University of Washington

University of Washington におけるインタビューでは、1) ゲノム医療研究に関わる法規制、2) CSER、3) データシェアリング、4) 患者主体のデータシェアリング、5) インフォームドコンセント、6) 遺伝子検査結果返却、7) ゲノム配列決定、8) 電子カルテ・IT の利用、9) 遺伝カウンセラーに関して情報を得た。

1) ゲノム医療研究に関わる法規制

- ゲノム医療研究に関連する法的規制としては連邦法によるガイドラインがあるが、多様な解釈を許す表現になっており、それぞれの機関で解釈が異なっている。ガイドラインを策定した側に尋ねてみたとしても、曖昧な点が多くあるし、意図的に曖昧にしている箇所もある。直接的に関わってくるのは、各医療研究機関の Institutional Review Board (IRB) による方針である。IRB の最も重要な目的は、研究参加者の保護と、法規制に則った研究の目的、方針、プロトコルなどの遵守である。CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)⁹⁴ 認定機関以外の機関による遺伝子検査結果の

⁹⁴ The Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) regulations include federal standards applicable to all U.S. facilities or sites that test human specimens for health assessment or to diagnose, prevent, or treat disease. CDC, in partnership with CMS and FDA, supports the CLIA program and clinical laboratory quality.

返却は認めないという連邦規定があるが、その連邦規定に対する解釈が異なっている場合がある。また、ケースバイケースで解釈が変わる場合もある。IRB と法律専門家等で、見解が違うこともある。ただし、ほとんどのラボが、CLIA か、CLIA と CAP を併せた認定を受けている。商業ラボが CAP 認定を受けていることが多く、リサーチラボが CLIA 認定を受けていることが多い。

2) CSER

- 当研究所は、CSER の下で、希少疾患の配列決定を行い、短期間に多くのバリエーションを同定するという成果を上げている。そのため、第二期（2016 年から 4 年間）も、同様の方針で研究活動を継続する計画である。多因子疾患（Common Disease）に対する研究は、短期間で成果が出にくい。何かしらの発見（Discovery）を成果として出していくことが、プログラムの継続（継続的なファンドの獲得）のために大切である。ただし、CSER の第二期では、より多くの人々に影響のある多因子疾患にも力を入れる方向にある。

3) データシェアリング

- HIPAA⁹⁵のガイドラインを遵守してデータシェアリングを進めることには、大きなコストがかかる。プライバシーを保護するためのインフラにかかるコストが高くつく。違反に対する罰金も非常に高い。具体的な事例として、希少疾患患者の診療記録を他の希少疾患の専門家と共有すれば、診断を促進することができるのに実際には共有できない。米国の規制環境が共有を困難にしている。

4) 患者主体のデータシェアリング

- 研究利用目的でのゲノムデータ・臨床データの共有には、プライバシーの観点等から制約がある。
- 一方、例えば未診断の患者等、自分と類似の表現型の患者を見つけることが重要となるケースが存在する。
- そのようななか、患者や家族を対象に患者自らがデータをアップロードし、研究者や他の患者と共有する取組が存在する。MyGene2⁹⁶は、University of Washington が開発中のウェブポータルで、先天性の希少疾患の患者と家族が自身の症状やバリエーション情報をウェブ上のプラットフォームにアップロードすることが可能となっている。このポータルでは、BAM ファイルまでもがアップロード可能になることも想定している。データを誰とどの範囲まで共有するかはアップロードした本人が決めることができる。データを閲覧するには、自身のデータも共有のために提供する必要がある。

(<https://wwwn.cdc.gov/clia/>)

⁹⁵ HIPAA (the Health Insurance Portability and Accountability Act、米国医療保険の携行性と責任に関する法律) は、センシティブな患者データを扱う上での規定を定めた法律。

⁹⁶ <https://mygene2.org/MyGene2/>

- 患者とその家族は、自分らが共有したい人々とデータや情報を共有できる。この 6 ヶ月間、当研究室は遺伝性疾患情報を共有するウェブサイトとして MyGene2 の構築を進めており、共有を望む家族が独自に情報公開することや、研究者と情報共有することが可能となった。MyGene2 は、Facebook のように、公開情報の範囲と公開する対象を決めることができる。
- MyGene2 によるマッチングは、遺伝性疾患を持つ子供の親からのアイデアに基づいている。MyGene2 は発展したソーシャルメディアともいえる。サイトの著作権は、University of Washington Center for Mendelian Genomics が所有し、管理を行っている（しかし、管理といってもサイトを運営するだけで、アップロードされる内容の審査などはしていない）。世界中の遺伝性疾患患者とその家族を結び付け、遺伝子検査の結果や治療法などを検索・共有できるようにすることで、類似する症状に対する治療法を模索している者同士をマッチングさせ、それらの助けになることを目指している。新たな治療法や有効な治療法、原因遺伝子の発見につながることも期待できる。メンデル遺伝病の Quick solution とも言える役割を果たす（Gene Discovery by Social Networking）。

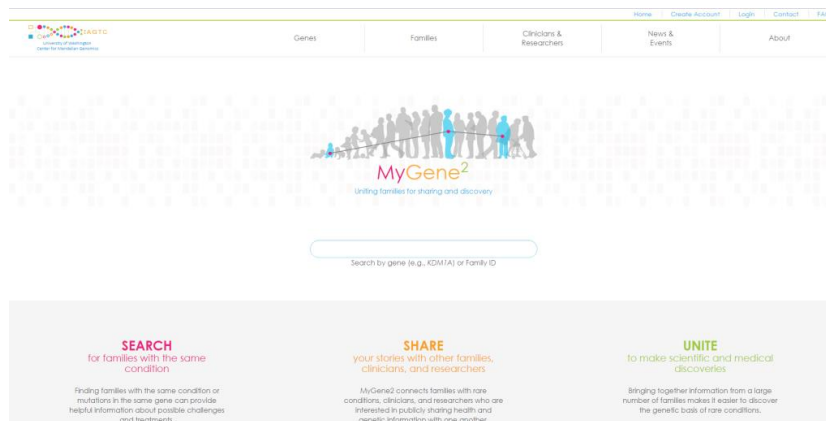


図 4-24 MyGene2 のウェブポータル (1)
(出所 : <https://mygene2.org/MyGene2/>)

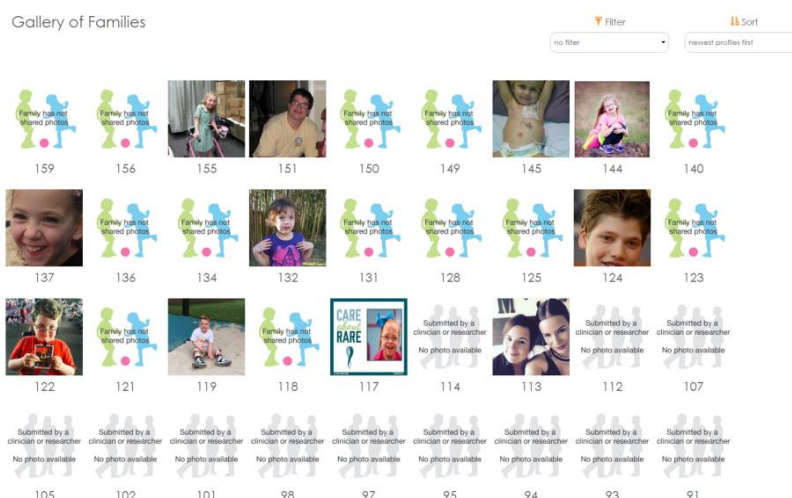


図 4-25 MyGene2 のウェブポータル (2)
(出所 : <https://mygene2.org/MyGene2/>)

5) インフォームドコンセント

- CSER で得られた経験に基づくと、患者は配列決定に関する全てのリスク及び有益性について、詳細な記述内容を知りたいと望んでおらず、より短くシンプルにまとめられたものが好ましいと考えている。
- 臨床における同意は、研究における同意とは異なる。臨床においては、患者が期待できる有益性が研究における研究参加者での場合よりもはっきりしている。研究参加者とは異なり、臨床の場面において、患者は長期間の治療を受ける場合には、治療の初期ではなく、より遅い段階で意思決定を下すことも可能である。

6) 遺伝子検査結果返却

- University of Washington では、My46⁹⁷と名づけられた遺伝子検査結果の返却にフォーカスしたポータルサイトを構築中である。これは、全ゲノム解析と全エクソーム解析によって得られたデータを患者に返却するツールである。このツールは、遺伝情報の Return-Educate-Manage を目的としている。
- My46 の検討にあたり複数の返却シナリオを設定・検討している。それらのシナリオ間の大きな違いは、遺伝子検査結果の返却に関しての My46 の果たす役割の大きさ、遺伝子検査結果の返却・説明と治療に対しての患者による意思決定に医師が介入するか否かという点である。
- 遺伝子検査結果の返却を含む検査・研究にとって非常に重要なことは、遺伝カウンセラー（Genetic counselor）の役割である。遺伝カウンセラーは、遺伝学の知識だけでなく、サイコセラピーなど、患者の心理面をケアするトレーニングを積んでいる。現在、米国では、多くの大学が、遺伝カウンセラー養成コースを設けているが、需要に供給が追いついていない状況である（遺伝カウンセラーは、全米で約 3,000 人いるとみられる）。一日当たり 100 件の全エクソーム解析を実施している University of Washington Hospital では、その需要が多すぎて、遺伝カウンセラーと面会するのに、2、3 ヶ月を待たなくてはならないという場合がある。急を要する検査結果であるにも関わらず、結果の返却と遺伝カウンセリングが迅速に行えず、患者にタイムリーな治療を施せなかった例もある。
- ACMG が公表している遺伝子検査の偶発的所見（二次的所見）に関するガイドライン⁹⁸では、遺伝子検査にあたり、患者や家族への返却を推奨する 56 遺伝子を選定している。しかし、これだけでなく、患者と家族は、有用性の高い全てのゲノム解析結果が提供される権利を有していると考えている。My46 では、約 300 の遺伝子に対する検査結果について、患者一人一人に返却することが可能となっている。したがって、この意味では ACMG が行っていることに部分的に賛同している。しかし、ACMG ガイドラインが提示したように、遺伝子検査結果の返却を強制的に行うことには問題があると考えている。これは、患者の自主性を制限する以上に、患者の意思決定から自主性を排除してしまっている。

⁹⁷ インタビュー時点では、My46 のシナリオは、未完成であり、結果を書面で患者に返却していた。

⁹⁸ ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. R. Green et al., Genet. Med. 2013 Jul; 15(7):565-74 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788249>)

- 当初の ACMG ガイドラインは、56 遺伝子の全てについての遺伝子検査結果返却に同意しなければ、エクソーム解析を受けることを許容していなかった。しかし、そこまでの必要があるとは考えられない。My46 をはじめとする University of Washington の取組の目的は、オープンマインドに、患者と家族に権利を与えることである。患者と家族を教育し、情報を提供し、自分自身で意思決定を行ってもらおうということである。
- 遺伝子検査の結果返却に伴う患者の反応を調査した結果では、検査結果と関連したうつ病や不安感などの心理・社会的な悪影響は生じていなかった。これに関連して、現在では患者に対して遺伝子検査の結果を通知することがもたらす恩恵（Perceived benefit）に焦点をあてた研究が進行している。遺伝学的な証拠は、その種類によっては、検査結果が臨床または治療上明らかに有意義である場合もある。しかし、検査結果を患者に返却することの心理・社会的な有益性について、研究者は現在のところ、それを判定する方法論を確立できていない。研究者は、その検査結果返却の有益性を患者中心の視点から理解するために一層の努力が必要である。

7) ゲノム配列決定

- University of Washington では、近年、自機関では配列決定を行わず、外部委託を活用している。全ゲノム配列決定などは、外部委託のほうがコストを低く抑えられる。年々新しくなる機器を購入する必要が無くなる。配列決定のためには、進歩が速く高額な先端技術が必要である。配列決定そのものと、それによって得られたデータの分析や更なる研究は別物であるといえる。

8) 電子カルテ・IT の利用

- 米国には、電子カルテ（Electronic Health Records : EHR）に遺伝情報を含め、それを広域で利用することも可能であるとの仮説がある。日本は、まだ EHR が米国ほど普及しておらず、また病歴などの医療記録はそれぞれのクリニックなどが所有しており、フォーマットも異なるなど、データが共有できる状態ではないかもしれない。しかし、米国では、全米のほとんどの病院がウィスコンシン州を拠点とするソフトウェア企業である Epic Systems 社の EHR システムを使っている⁹⁹。つまり、その Epic Systems 社のシステムによって、全米における大多数の患者のデータが得られる可能性もあるが、そのシステムを使用していなければ情報共有に乗り遅れてしまうことに繋がる¹⁰⁰。
- 米国では、ウェアラブル端末で患者をモニタリングするシステムや、身に着けて心拍数を測るシステム（FitBit 関連商品）等、一般の人々が健康管理のために使うウェアラブル端末もあり、データの集め方は多岐にわたる。日本では、ウェアラブル端末で患者のモニタリングをすることはあまり普及していない。

⁹⁹ Epic Systems 社によると、全米の患者の 54%、世界の患者の 2%が、このシステムで、EHR を管理されているという。（<http://www.epic.com/>）

¹⁰⁰ Epic Systems 社が互換性のある単一のソフトウェアを全医療機関に提供しているわけではない。現在のところ、Epic Systems 社製のソフトウェアによる EHR とはいえ、それぞれの医療機関にあわせた規格を提供している。

- 配列決定に基づく検査結果の返却に関しては、上述の小児がんが研究の対象に向いている。病状のモニタリングと、早期治療の成果などを含め、患者の親、家族、主治医など、多くの関係者が研究に参加していくことが重要である。米国では、医学上対処可能 (Actionable) な偶発的所見 (Incidental finding) または二次的所見 (Secondary finding) が見つかる可能性は全検査件数の約 2% である。
- ゲノム医療の大きな課題の一つは、どのようにデータを共有するかという点にある。若い世代は、ソーシャルメディアの普及にみられるように、自分の情報を共有することについての心理的障壁が高齢の世代より低い。遺伝情報もオープンに共有する時代が来る可能性はある。

9) 遺伝カウンセラー

- 米国でも遺伝カウンセラーが不足している。なかには、遺伝カウンセラーとの面会のために数ヶ月間を待つという話もある。遺伝カウンセラーの資格を取得するには、大学院修士課程で、遺伝学、心理学、臨床診療等のコースを学ぶ必要がある。

(2) Vanderbilt University

Vanderbilt University におけるインタビューでは、1) ゲノム研究・医療の全般的な動向、2) ゲノム研究の医療実装、3) Vanderbilt University におけるインフォマティクス関連業務、4) 同意モデル、5) Precision Medicine Initiative Cohort Program と関連規制、6) ゲノム情報保護、7) 検査結果の返却、8) 遺伝情報保護法に関して情報を得た。

1) ゲノム研究・医療の全般的な動向

- 現在、米国のゲノム医療は 2 つの大きな進歩を遂げている。一つはゲノムのバリエーションに関連する研究であり、もう一つはゲノム研究によって得られた成果の医療実装である。実装は研究の成果に基づいて (研究で得られた豊富なデータの上に) 構築されなければならないため、自ずと医療実装のフェーズは後になる。
- ゲノム情報は比較的簡単に得られるが、表現型を分類する事が難しい。様々な観点による表現型の分類がありえることも、その分類を難しくなる原因である。
- バリエーションと表現型を結びつける Phenome-wide association studies (PheWas) ¹⁰¹を推進している。表現型と遺伝子型との関連を調べる研究が盛んであり、ファーマコゲノミクスについても研究を進めている。

¹⁰¹ Phenome-wide association studies (PheWAS) analyze many phenotypes compared to a single genetic variant (or other attribute). This method was originally described using electronic medical record (EMR) data from EMR-linked in the Vanderbilt DNA biobank, BioVU, but can also be applied to other richly phenotyped sets. The PheWAS catalog contains the PheWAS results for 3,144 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) present in the NHGRI GWAS Catalog as of 4/17/2012 in 13,835 European-ancestry individuals from five sites of the Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) network.

(https://phewas.mc.vanderbilt.edu/?utm_expid=78812154-0.QPTI6GaDSOKm6ETrmQQPZA.0&utm_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F、<https://phewas.mc.vanderbilt.edu/>)

- メンデル遺伝病に対する研究と多因子疾患に対する研究とでは、得られる知見に重なり合っている部分がある。より多くの表現型に対する研究を実施することで、有効な治療法の発見につながる可能性がある。BioVU は多因子疾患研究のために、18,000 人分の遺伝子発現データに対するパターン分析を行い、発現量が下がっている遺伝子を見出す予定である。
 - EHR に含まれている全情報を使うことで、希少メンデル遺伝病と、他の多くの疾患との関連性も明らかになってくると考えられる。メンデル遺伝病は、遺伝子の発現が変化したために発症する疾患であると考えられ、別の疾患にも影響を与えている可能性があるためである。その一例として、PCSK9 が疾患に及ぼす影響が挙げられる。PCSK9 にコードされている酵素には、LDL コレステロール受容体を分解する働きがある。PCSK9 にバリエーションがあると、血液のコレステロールは正常より低い値になり、心疾患の罹患率が低下する事例が確認されている。一方では、コレステロール値が下がるため、認知症に繋がる可能性も指摘されている。
- 偶発的所見（二次的所見）の返却に関しても、倫理学者及び一般の考えが変わってきている。Do No Harm（アクションを起こすことによって危害を与えてはいけない）という考え方から一転して、情報は返却すべきだとの方向性が強くなっている。しかし、全情報を受け取りたいと希望する研究参加者・家族に対して、医療専門家が 3～5 分の短い時間を割いて情報の大部分は役に立たない可能性があるという説明するだけで、それらが態度を変えることは多い。このような説明は、偶発的所見（二次的所見）の返却に当たって必須であるといえる。

2) ゲノム研究の医療実装

- 医療実装については、研究成果をどのようにして健康増進や治療につなげるかが難しい。Dr. Roden の研究室は、コストと治療効率を考え患者に適合する薬剤を投与するために、ファーマコゲノミクス情報を EHR に含めることを進めている。投薬前に、医師が EHR を閲覧し、最良の判断を下す材料にしなければならない。10～20 年先には、このようなゲノム情報が EHR に記載されるようになるだろう。また、ファーマコゲノミクスの知見を向上させるには、より多くの表現型・遺伝子型データが必要であり、研究成果を医療実装へとつなげるには、このようなデータが非常に重要である。
- 医療実装において、もう一つ重要なことは、遺伝的に疾患に罹りやすい傾向（がんや貧血、糖尿病、眼科疾患などの Susceptibility）にある人達を医師や医療関係者達が見つけ出せるようにすることである。経済的あるいは社会的に高度医療へのアクセスの機会が得られていない人達も、重要なバリエーションを持っている可能性があるが、その可能性に気づかず生活している人達も多数存在している。
- Vanderbilt University は、独自の EHR システムを保持してきたが、PMI Cohort Study という国家的なプロジェクトに際し、普及している Epic Systems 社¹⁰²の EHR システムに切り替えることにした。しかし、現在の Epic Systems 社のシステムを取り入れても、すぐに Epic Systems 社のシステムを使っている他の医療機関とデータの互換性が成立するわけではない。それぞれの医療機関では、それぞれのニーズに合わせて調整

¹⁰² <http://www.epic.com/>

されたシステムになっているためである。Epic Systems 社も、多くの医療機関を結ぶ互換性のあるシステム構築を念頭において開発を進めているわけではない。このような状況もあり、そのまま同社のシステムを取り入れるのではなく、研究に有用な情報が得られるようなシステムを構築するため、Epic Systems 社と連携してデータシェアリングができるようにする計画を持っている。

- 日本も EHR の普及から始めなければ、ゲノム医療を推進していくことは困難である。難点は、放射線、眼科など、それぞれの医療分野で異なるシステムが使われており互換性がないことである。米国では、EHR で全ての健康情報を統合的に得ることができる。しかし、スキャンデータなどの画像データは、容量が大きいので、通常のデータとは異なる場所に格納している。

3) Vanderbilt University におけるインフォマティクス関連業務

- Vanderbilt University には世界最大規模のバイオメディカル・インフォマティクス学部が設置されており、本専攻所属教員（ファカルティ職）45 名、他専攻所属教員（ファカルティ職）45 名が在籍している。上記に加え、学術的なインフォマティクス学部とは独立して、約 200 名の職員（主にソフトウェアエンジニア、ネットワークマネージャー、及び開発者）がメディカルセンターでインフォマティクス関連業務を行っている。新プロジェクトの実施にあたり、アカデミックな教員（ファカルティ職）も頻繁にメディカルセンターの職員と共同で作業している。
- Vanderbilt University では、キャンパス内の 2 ヶ所にバイオメディカルリサーチ専門のデータセンターを所有している。一方は臨床データのみを扱い、他方は研究データのみを扱っている。臨床データは FIPS¹⁰³基準を満たすサーバに保管されなければならないが、これは HIPAA 規制¹⁰⁴の要請によるものである。
- Vanderbilt University は、大学として、学内にある全てのデータファイルを管理している。この対象には学内で開発された Electronic Health Record : EHR（電子カルテ）システムも含まれる。先月の段階で、本校は Epic EHR システムへの移行に合意したが、これは Epic Systems 社が本校キャンパス内に研究開発目的のリサーチセンターを設立するという条件に基づいている。この施設は同種の施設として世界初のものとなる予定である。
- バイオメディカル・インフォマティクスのインフラ管理には年間で数百万ドルの費用がかかるが、Vanderbilt University は積極的にこれを援助している。なぜなら、インフォマティクスによる成果は、コスト削減効果が非常に大きいためである。

¹⁰³ 「連邦情報処理標準（FIPS）」。FIPS は、セキュリティ及び暗号化を含む政府情報システムに対する様々な設計標準を定めたものである。HHS では、HIPAA データを取り扱うすべてのコンピュータシステムに対し、FIPS140-2 暗号化標準を満たす認証を得ることを推奨している。FIPS 140-2 に関する情報については以下のリンクを参照（<http://csrc.nist.gov/groups/STM/cmvp/standards.html>）

¹⁰⁴ HIPAA 対応コンピュータシステムに対するセキュリティ要件の詳細情報については、以下のウェブサイト参照（<http://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/security/guidance/index.html>）

4) 同意モデル

- BioVU では当初、オプトアウトの同意モデルを採用していた。これは、地元コミュニティのアドバイザリーボードからの意見に基づいて開発されたモデルである。そのアドバイザリーボードには、オプトインモデルでは研究参加者の視点にバイアスがかかるとの考えを持っていた。
- ところが、プログラムの開始当初、Vanderbilt University はオプトアウトポリシーを採用したことに対して厳しい批判を受けた。この批判に対応するため、同コミュニティが前面に出て同校の同意ポリシーの妥当性を擁護する必要に迫られたほどである。
- 2015 年 1 月から、BioVU はオプトインの同意モデルを採用しているが、これは 2014 年に NIH によるゲノムデータシェアリングポリシー（GDS Policy）が成立したことを受けたものである。これによれば、研究者には、実験参加者が提供するデータの使用につき、広汎かつ積極的な同意を得ることが求められている。

5) Precision Medicine Initiative（PMI）と関連規制

- 米国では、現在、インフォームドコンセント等の要件を規定する Common Rule と呼ばれる連邦法である Code of Federal Regulations 45 CFR § 46.116 の改定案を検討している。この改定案では、臨床データと比べても、ゲノムデータをさらに保護する方向に動いている。まだ、提案・ディスカッション段階であるが、ゲノムデータの利用に際して、研究参加者のリスク、研究参加者とその他の人のメリット、遺伝子検査結果の研究参加者への返却等、複数の要素からなる詳細な同意取得をする必要があるという内容になっている。そして、これらの同意取得を避けることはほとんど不可能となっている。
- これに比べ、臨床データについては、必ずしも同意を取得しなくてもよい規定があり、データ利用に際しての要件も少ない。しかし、あるゲノム情報の分析結果が臨床データなのか、研究データなのか、判断が曖昧な例も多々想定できる。
- 新しい規制下での同意書は非常に複雑なものになると考えられる。人々がそれを理解できるのか、想像しがたい部分もある。
- 匿名化（De-identification）にも重点が置かれている。臨床データはゲノムデータよりも識別可能性が低いと考えられており、ゲノムデータと同様の基準が適用されるわけではない。一方で、研究目的で、ヒト試料由来のゲノム情報を取り扱う場合には、非常に複雑な対応が必要になる可能性がある。

6) 個人のゲノム情報の保護

- Precision Medicine の推進において、個人のゲノムデータを保護することは非常に重要である。現在、個人の遺伝情報保護に関わる主な法規制には、4 種類（HIPAA、Americans with Disability Act、GINA、Affordable Care Act）があるが、このような現行の法律は、必ずしも十分な状態であるとは言えない。
- ゲノム情報保護の主な法規制の一つは HIPAA（Health Insurance Portability and Accountability Act）である。しかし、Private Right of Action とは異なるため、例えばゲノム情報をハッキングされたことで健康情報が漏洩したとしても訴えることはで

きない（個人ではなく、Office of Civil Rights がクラスアクションとして訴えるという手段はある。例えば、Office of Civil Rights が、ゲノム情報を流出させた機関や、データをハッキングした者を訴えることはできるが、個人での訴訟はできない）。

- 2つ目は、ブッシュ政権下の Americans with Disability Act 2008 である。しかし、かなり重度の身体障害認定がないと適用にならない。Lafata case のように、マイルドな障害でも、この法の適用を受けるかどうかという訴訟ケースがある。
- 3つ目は、Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA) である。ゲノム情報による個人の差別を防ぐための法律であるが、上述の2つの方が重要である。なぜなら、GINA が適用されるケースは限定的であり現実に即していないためである。例えば、血縁関係者に遺伝疾患があったり、遺伝子検査を受けた場合、また、本人が遺伝カウンセリングを受けたり、遺伝子検査を受けた場合でも、それによって差別されないというものである。しかし、GINA が適用されるには、本人が無症状である必要がある。一旦、症状が出ると、Americans with Disability Act が適用になり、GINA が適用できない例がある（Alpha-1 antitrypsin deficiency による遺伝性肺疾患が兄弟と本人に認められたが、症状として明確に出たのは喘息であり、それを理由に解雇された Terri Seargent の訴訟¹⁰⁵）。
- 4つ目は、Patient Protection and Affordable Care Act である。この法律は、人々に遺伝子診断を行う上で非常に重要である。この法律には既往症を除外しないという規定があるため、大きな変革をもたらしている。例えば、以前の法律では、民間の保険市場で健康保険に加入する場合、乳がんや Alpha-1 antitrypsin deficiency や肝炎等の既往症がある場合、保険会社は、それらの既往症を除いた保険契約をすることが可能であった。しかし、Affordable Care Act のもとでは、そのように既往症を除くことができなくなった。
- Americans with Disability Act 2008 と Patient Protection and Affordable Care Act は大きな変革をもたらしていると言える。GINA は一定の保護をもたらしている。HIPAA は、以前よりもデータセキュリティが注目される契機となった。

7) 遺伝子検査結果返却

- ゲノムデータを含む検査結果の返却は、PMI で中心的な問題であり、eMERGE でも中心的な問題となっているが、多くの困難な ELSI が挙げられている。研究プロジェクトの主な役割は、一般化できる新たな知見を生み出すことにあるが、これは難しい問題である。
- 例えば静脈血栓塞栓症の傾向を増大させる第V因子ライデン異常症を挙げると、関係するバリエントを持つ人は静脈血栓塞栓症のリスクが増加することが知られているが、そのリスク因子を有しているということを知ることは、抗凝固剤の服用や妊娠中の対処等、その後の行動決定に影響を与える可能性がある。しかし、リスクバリエントを有しているにも関わらず、家族や本人に関連する既往歴がない場合、このバリエントがどのような意味を持つかはわからなくなる。ハイリスクファミリーにとって重要な意味を持つと考えられたバリエントでも、一般人口ではそれほど意味を持たな

¹⁰⁵ <https://www.theguardian.com/science/2000/sep/19/genetics.internationalnews1>

いことがよくある。

- JAMA 誌に Dr. Roden により 2016 年 1 月に提出された論文¹⁰⁶に掲載された例では、心臓不整脈 (Arrhythmic) 因子に関連すると予想される 2 種類の遺伝子を、配列決定を実施できる 3 つのラボに送付したところ、バリエーションに関する所見が 3 者で一致することはほとんどなかった。この論文の例からも明らかなように、研究データベースからバリエーションを探し出しても、関連する家族の既往歴の情報がなければ、そのバリエーションがどのような意味を持つかはわからない。
- 3 年前、ACMG は、臨床医療において遺伝子検査を実施した際、56 種類の遺伝子についての検査結果を返却する必要がある、という方針を打ち出した。これは、例えば、未診断疾患の小児に対して全ゲノム解析を行う場合でも 56 遺伝子に対する検査結果の返却を義務付けるものであったが、これには反対の声も多く、ACMG はその方針を撤回するという結果になった（これには、知らないでいる権利が関係している）。
- University of Houston の Barbara Evans は、患者が全ゲノム解析を受けた場合、どのような臨床的理由であれ、患者はその結果やその際に生成された BAM ファイル等を含め、全てを知る権利がある、という点を指摘している。
- 一方、Vanderbilt の PREDICT (Pharmacogenomics Resource for Enhanced Decisions in Care & Treatment) では、検査対象である 29 のバリエーションのうち 5 つしか返却しない。残りの 24 バリエーションの結果は臨床医も患者も閲覧できない場所に別に保管しているが、それでよいのかという議論はある。また、検査で調べる範囲を 29 遺伝子にすべきか全ゲノムにすべきか、それらの情報は全て電子カルテに統合すべきかについても議論がある。
- 必ずしも全ての遺伝子をみる必要がないという考えもある。例えば、新生児への検査方法として、タンデム質量分析法がある。血中の代謝産物から、51 の疾患 (Disorder) をみるものである。分析器は何百もの代謝産物を検出できるが、全ての情報をみているわけではない。例えば、ヘマトクリット検査を依頼した場合でも、検査機器は全血球計算 (CBC) を行うが、返却されるのはヘマトクリット値のみである。このように、全ゲノムをみる手段があるからと言って、必ずしも全ての遺伝子をみなければならぬわけではない。
- 偶発的所見 (Incidental finding) という言葉よりも、二次的所見 (Secondary finding) という言葉を使う方が適切である。遺伝子検査を実施する時点でその遺伝子を見ることを決めている。“偶発的に” 発見されたという意味にとれる言葉は適切でない。
- 患者が遺伝子検査の結果を知りたくない場合、最初の同意書においてその旨を示す。しかし、臨床医・研究者が、研究参加者に伝えないことに耐えられないような結果を知り得ることがある。そこで、実際の同意書には「もし非常に重要な何かが見つかった場合、研究参加者に連絡をとる可能性がある」という条項を設けている。
- 米国では、倫理的に、患者に何かを発見した際には家族に伝える義務があると考えている。法的には、家族に伝える際には患者の許可を必要とする。患者をどのようにみるか、家族に報告する義務はあるのか等の考え方は、文化によって異なるものである。

¹⁰⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746457>

8) 遺伝子検査に対する人々の関心

- 13,000 人を対象とした調査では、約 70%がゲノム研究に参加することに前向きであると回答しているが、実際の参加率はもっと低いと考えられる。ただ、BioVU では、研究参加の声がかかった人の約 60%が参加に同意しているという結果もあり、数値としては近いものがある。
- 人々はゲノム医療を熱心に取り入れようとする側面がある一方、何か悪いことが起こるのではないかと恐れている側面もある。恐れている理由は、一つには、ゲノム情報がとても強力なものであると伝えられているからであり、もう一つには、個人を識別可能であると伝えられているからである（ただし、実際には個人の識別は難しい）。
- 例えば、犯罪捜査データベースにおいて、逮捕されたアフリカ系米国人の DNA 情報が利用されていることや、養育費の支払責任追及のため父子鑑定を行う場合がある。このような経験をもっている人々は、遺伝子検査に対してネガティブな感情を持っている可能性がある。

(3) HudsonAlpha

HudsonAlpha は、ゲノム研究・医療を実施する非営利機関であり、目覚ましい活動を行っている。HudsonAlpha におけるインタビューでは、1) 活動概要、2) シーケンシングインフラと研究開発、3) 全ゲノム診断による診断の推進、4) 臨床検査環境における規制、5) 教育・啓蒙活動に関する情報を得た。以下に、その情報をまとめる。

1) 活動概要

HudsonAlpha は、アラバマ州ハンツビル¹⁰⁷に所在する非営利の研究機関である。HudsonAlpha はゲノミクス及び遺伝学という大きなテーマに特化した組織であり、その調査研究は全ゲノム解析の技術的側面及び学術的側面の解明に焦点を当てている。

- HudsonAlpha のキャンパス内には、大規模ゲノム解析ラボ、ゲノム医療のためのクリニック、ゲノム医療に関する教育施設が所在している。HudsonAlpha は、政治や大学のキャリアに左右されない、世界規模の研究機関を目指している。
- キャンパス内に非営利の設備と民間企業の設備が同居している。非営利部分には 210 人の研究者が所属し、50 の常任ファカルティ職がある。32 の民間企業からの 460 人の研究者も同施設内で働いている。
- 公・民・慈善の資金に基づき運営されている。
- 事業の 75～80%は生物医学研究であり、残りの 20～25%は農業を中心とした、ヒト以外の生物を取り扱っている。
- HudsonAlpha がゲノム医療分野において主要なプレイヤーであるためには、このゲノム解析の専門家集団であることが必須である。同研究所が保有する知的資本の大部分が、配列決定及び解析技術に対する専門知識である。

¹⁰⁷ Huntsville は航空宇宙産業が盛んであり、NASA の中枢である George C. Marshall Space Flight Center があることで知られている。

- HudsonAlpha の在籍研究員が経営している企業から得た収益でラボを運営しているケースが、少なくとも1件はある。その研究員の給与は同研究所から支払われるが、その研究員による調査研究費用はその企業による収益から捻出される。大学では、このような業務モデルを成立させることはできない。
- HudsonAlpha の特筆すべき業務モデルとしては、学術組織・研究所及び営利企業の両方に対して手数料ベースのサービスを提供する“Genomic Services Laboratory”及び“Clinical Services Laboratory”が挙げられる。Stanford University やその他の大学では、このような手数料ベースのサービスを提供するという柔軟なビジネスモデルの実現が不可能だった。
- 同研究所は、ジョージア州アトランタにある Emory University 医学部人類遺伝学専攻の Dr. Neil Lamb をスタッフに招き、教育支援活動及び一般住民に対してゲノム科学の認知度を深める活動を依頼している。
- 運営費は知的財産権による収益、献金、及び個人財団からの寄付などを含む種々の調達源からのものである。それに加え、アラバマ州政府からも出資を受けている。長期的な持続可能性を確保するためには、臨床サービスからの収入が重要である。各種ラボ業務においても同様である。ラボ業務においては、その収入により装置導入費用及びラボ設立費用を賄っている。
- マディソン郡に居住する全ての30歳の女性(ちょうど30歳になった女性)に対して、無料で、乳がん及び子宮がんに対する遺伝子検査を提供するプログラムを実施している。



図 4-26 HudsonAlpha のウェブサイト
(出所：<http://hudsonalpha.org/about>)



図 4-27 HudsonAlpha の施設
(出所：訪問時に撮影)

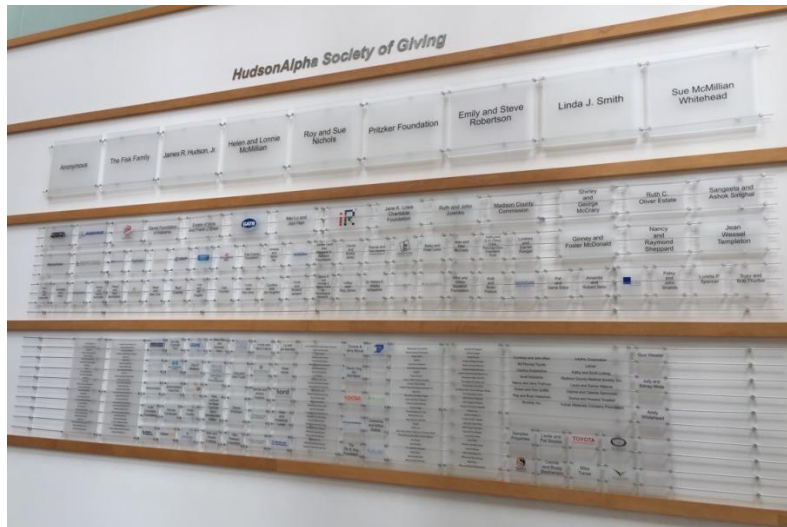


図 4-28 HudsonAlpha 資金提供者の一覧パネル
(出所：訪問時に撮影)

2) シーケンシングインフラと研究開発

- HudsonAlpha では発売開始時に HiSeq X Ten を導入する等、全ゲノム配列決定 (WGS) を積極的に推進している。
- 施設には、HiSeqX Ten のほかに、HiSeq 2,500 を 5 台、HiSeq 2,000 を 3 台、MySeq を 2 台、NextSeq 500 を 1 台、PacBio も保有している。バリエーション同定パイプライン等を自分達で研究・開発する等、自らのニーズに基づく手法開発を行っている。計算インフラの整備にも努めている。
- 2,000 人以上の顧客とサービス契約をしており、施設の発展と技術獲得、将来的な資金の安定的確保に貢献している。
- CSER や UDN といったアカデミアのプログラムに参加している。UDN では、WGS 解析の拠点となっている。
- 病院や大学に対し配列決定サービスを提供している。
- HudsonAlpha では、Edico Genome 社の DRAGEN (NGS 解析用ロジックが実装されたプロセッサチップ)¹⁰⁸を組み込んだ解析パイプラインを独自開発している。1 つの DRAGEN で、HudsonAlpha が生成する年間 15,000 人分の WGS データを処理可能と

¹⁰⁸ <http://www.edicogenome.com/>

なっている。DRAGEN を組み込んだ解析パイプラインは、GATK に対して約 40 倍程度の高速化が実現されているとのベンチマーク結果がある。



図 4-29 HudsonAlpha のシーケンサー
手前が HiSeq X Ten
(出所：訪問時に撮影)

3) 全ゲノム解析による診断の推進

- HudsonAlpha 内の Smith Family Clinic¹⁰⁹では、WGS による診断を提供するという、米国でも先進的な取組を行っている。
- 1 人の臨床医、3 人のカウンセラーによる体制を取っている。クリニックは、週に 2 日、オープンしている。2015 年 11 月の開始以来、約 40 人の患者が診察を受けた。テレメディスン（遠隔医療）のための設備も整っている。
- 患者とその家族が、Patient Portal でゲノムに関する基礎的な知識を予習可能である。遺伝カウンセリングを提供しているが、オープンクエスチョン形式であり、特定の治療法を勧めたり、患者に代わって意思決定をしたりすることはない。
- 遺伝子検査結果の返却までに 90 日を要するとしているが、実際は 30 日程度である。WGS 解析は 1 人当たり約 \$6,500 を要する。これは保険収載の範囲外で行われている。
- HudsonAlpha は、診断情報を高めることを優先し WGS によるサービスを提供しているが、CSER でも WES から WGS に移行し、ディープイントロン（イントロンにおけるスプライスサイトから離れた中域）、スプライシングバリエント、制御領域からバリエントを発見することで 25%程度の精度向上を見込んでいる。

¹⁰⁹ <http://hudsonalpha.org/smith-family-clinic-for-genomic-medicine-opens>



図 4-30 Smith Family Clinic
(出所：訪問時に撮影)

4) 臨床検査環境における規制

- 臨床検査の質に関するにおける規制としては、CLIA より CAP の方が効果的である。CLIA は、最低限守らなければならない点を規制しているが、CAP はより高い要件と厳格なアプローチを求めている。また、CAP は、ソフトウェアのテスト等も含んでいるため、認定を受ける価値はあるといえる。
- 他にも同様の規制（認定・認証制度）として ISO がある。
- HudsonAlpha は、全米でも早い段階で CAP 認定を受けた機関である。
- CLIA は、ウェットラボ（生物実験を行う研究室）の環境整備や、その環境内で研究作業に当たる人々の教育訓練などに焦点を当てている。一方で、ソフトウェアの検証等には不十分な規制である。

5) 教育・啓蒙活動

HudsonAlpha では、中高生・医学生・地域住民等を対象とした教育支援活動を行っている。教員・臨床医・教育技術専門家のチームで各種ツール・プログラムの開発にあたっている。

- 同研究所の教育支援プログラムでは、学生及び一般住民の多くがデジタルメディアを利用して学習を行っている。
 - ✓ プログラムの活動内容のひとつである“iCell”では、デジタルフォーマットを利用することで細胞の構造を 3 次元的に学習できる。
 - ✓ 学生は、通常、細胞を紙媒体の教科書で学ぶため、細胞が立体構造を持つことを理解できない。

- 中高生向けの教育支援では、学校での教育プログラムを提供している。当初、HudsonAlpha が所在するアラバマ州への提供を目的としていたが、全米各州でも導入するようになった。
- また、複数の短期体験学習プログラムを用意している。中高生を対象としたサマープログラム専用のラボが施設内にあり、学生が実際にシーケンサーに触れる機会を提供している。
- 中高生向けの教育オンラインゲーム（TOUCHING TRITON¹¹⁰）も開発されており、学生が疾病リスク評価のため、病歴や遺伝情報を分析する能力を養う。これは、NIH の教育助成金を得て開発したものである。全米の教育的テレビゲーム大会で最終選考に残っている。
- 米国では、医師・看護師・薬剤師等の遺伝子検査に携わるであろう専門職の多くが、ゲノム医療に対する認識が低く、大学の遺伝学の授業でも十分な時間が設けられていない現状がある。
- また、医師のなかには、未だに遺伝学が主に新生児や乳幼児を対象とする先天的な疾病についてのみ取り扱う分野であるという固定観念を持っている人もいる。
- HudsonAlpha では、メディカルスクール学生向けに、遺伝学のカリキュラム作成を支援している。例えば、遺伝学の基礎及び臨床現場における適用事例を取り上げる連続講座を提供している（Genomics & Your Practice¹¹¹）。
- HudsonAlpha の教育支援プログラムにおいて重要なもうひとつの要素は、一般住民に対して未来の医学に対する知識を与えることである。科学者たちが遺伝学の重要性を誇張する傾向を持っており、それが数十年間も続いたために、現在では“Geno-Hype”（ゲノムに対する過大な期待）という表現すら登場している。
- 一般住民は、全てが遺伝子により決定され、あらゆる問題が遺伝学によって解決可能だと考えるか、遺伝学はプライバシーを侵害するとしてそれを拒絶するかのどちらかである。同研究所の教育支援プログラムでは、実施されるコミュニティの住民たちが遺伝学及びゲノミクスについてよりバランスの取れた見方を持てるように、遺伝学によって解決できる可能性がある問題は何か、さらには遺伝学の欠点や限界はどのようなものかを伝えられるような公衆教育プログラムを作成しようと努力している。
- 地域住民に対しては、遺伝学の基礎に関する講座（Biotech101¹¹²等）を提供している。研究所の業務内容について周辺住民の理解を深めてもらうことを目的としている。
- また、ゲノム医療の知識を提供し、受講者がゲノムに関するニュースやネット記事を批判的に読み理解できるようになることを目指している。
- HudsonAlpha は、アラバマ州の中学校及び高校において教育プログラムの提供を開始した。同研究所の研究員がアラバマ州での教育プログラムを作成している際に、同プログラムの内容が中学生以上の理系学生にも適当であると考えたことによるもので、その他の州においても各種教育プログラムの導入を開始している。
 - ✓ 現在、米国の全ての州において同研究所が作成した授業計画を実施している学校が存在している。また、米国以外の各国においても、同研究所の教育プログラム

¹¹⁰ <http://triton.hudsonalpha.org/>

¹¹¹ <http://hudsonalpha.org/genomics-and-your-practice>

¹¹² <http://hudsonalpha.org/biotech-101>

をライセンス供与するための協議を行っている。

- 現在、教育支援部門の各種ツール及びプログラムの開発には、教員、臨床医、教育テクノロジー専門家の計 15 名で構成されるチームが携わっている。このプログラムは、アラバマ州の教育及びカリキュラム開発部門と連携していると同時に、医師及び医学教育プログラムに携わる研究者からの意見も考慮している。
- 腫瘍内科医及び小児科医は常にゲノミクスに関心を持ってきた。つまり、専門分野が遺伝学に関わる場合には、ゲノミクスに対して高い関心を持っている。決定的に重要なのは、ゲノミクスが適切な方法で提示されることである。ゲノム医療に関する教育プログラムを適切な形で実施することが重要である。それが、患者や医師のゲノム医療に対する関心を高めることに繋がる。
 - ✓ 遺伝子組み換え技術は、一般市民に対する導入説明の方法を間違えたために、最終的には技術が 50 年前の水準に後戻りする結果となった。このようなケースにおいて、教育は決定的に重要な要因である。ゲノミクス関連企業は、懐疑的な医師に対して積極的に働きかける必要がある。というのも、医師へ営業を行うどんな業者でも、自らの製品を「革命的な新製品」と言って売り込むために、医師が懐疑的であるのは当然であるからである。
 - ✓ ゲノミクス関連企業は、製品の使用可能性を示す必要がある。つまり、腫瘍内科医に対して小児科の試料を持参してもよい結果は期待できない。一人一人の医師に対してゲノミクスの可能性を理解してもらう事が最も難しい作業である。治療における使用可能性については医師に正直に伝えなければならない。
- HudsonAlpha の教育支援部門は、中学校、高校の教諭を対象とした授業支援に注力している。従来から、多くの理科教諭は遺伝学に対する知識水準が十分でない。現在、アラバマ州では生物科目の学習内容の半分が遺伝学になっているにもかかわらず、教師側に十分な準備ができているとは言えない状況である。同研究所の各種教育プログラムに参加した教師は、学生がこれまでよりも熱心に取り組むようになったと報告している。
- HudsonAlpha の教育支援部門は、定期的に複数の保険会社と連絡を取っている。過去には、各社は同研究所に対して連携して業務を行う意思はないとしていた。しかし、最近は関心を集めるようになっており、同研究所の教育関連セミナーに保険会社の担当者が出席する場合も増えている。
- HudsonAlpha は消費者に直接的に遺伝子検査サービスを販売するような DTC のマーケティングを実施せず、医師及びその他の専門的医療サービス提供業者をそのターゲットとしている。米国は、消費者に直接的に医薬品を販売することを法律で認めている。DTC の認知度向上は、HudsonAlpha の目的に合致しているが、HudsonAlpha のターゲットは患者ケアを行う医師である。



図 4-31 HudsonAlpha の作成した教育ツールの普及
(出所：訪問時に撮影)



図 4-32 Touching Triton (中高生向けのゲノム教育オンラインゲーム)
(出所：<http://triton.hudsonalpha.org/>)



図 4-33 学生向けサマープログラム専用のラボ
(出所：訪問時に撮影)

(4) Washington University

Washington University におけるインタビューでは、1) ゲノムセンターとしての取組、2) 財源確保に対する戦略、3) データシェアリング、4) 保険会社による知識ベースの構築についての情報を得た。

1) ゲノムセンターとしての取組

- Washington University School of Medicine、McDonnell Genome Institute (MGI) は大規模な配列決定に注力した研究機関であり、NIH の TCGA に対して大量のゲノムデータを提供するとともに、その解析にも関与している。同研究所の研究員である Dr. Obi Griffith と Dr. Malachi Griffith のラボは、がん研究分野の重要性を認識し、現在もその研究に取り組んでいる。
- NHGRI が、MGI を大規模な多因子（一般）疾患を対象としたゲノム研究の拠点（The Centers for Common Disease Genomics）に指定したため、ファンディングの対象となる研究も、がん研究から多因子疾患に移ってきており、そのための配列決定も行われるようになってきている
- MGI では患者ケアをより重視するという業務内容のシフトに従い、最近、Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) ¹¹³から CLIA 認定を取得した¹¹⁴。
- TCGA といった大規模のデータ収集プロジェクトにより、ゲノム研究の低コスト化が実現しつつあり、臨床への応用の可能性が高まっている。
- Dr. Ozenberger と NHGRI に在籍する他の研究者は、医療倫理（ELSI）の専門家と共同で CSER を立ち上げた。
- MGI は現在、CSER2 のための作業を進めている。CSER2 は、CSER の後継プログラムであり、CSER の成果をさらに深化させることを目的としている。

2) 財源確保に対する戦略

- 大規模なゲノム解析センターにとって、臨床のための配列決定にかかるコストをどのようにしてカバーするかは悩みの種である。保険会社が臨床用配列決定コストをカバーする償還システム（Reimbursement）を確立するまでは、ゲノム研究を医療に活かす試みは成功しない可能性がある。
 - ✓ 一例を挙げると、ある病理（Pathology）の研究室で実施されるクリニカルシーケンスは保険でカバーされている。しかし、その検査が保険でカバーされることにより、検査内容が大幅に規制される。たとえ全ゲノム解析を実施したとしても、がんに関連する 40 の遺伝子しか分析することを許可されていない。現実として全ゲノム解析が実施されることになるが、40 の遺伝子に対する検査についてしか保険ではカバーされないため、全ゲノム解析をする度に赤字になっている。この病理チームは、Pediatric undiagnosed disease program のための配列決定も行っている。その費用は、全て保険でカバーされている。

¹¹³ <https://www.cms.gov/>

¹¹⁴ <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index.html>

- ✓ 研究との関わりがある遺伝子検査が保険適用となる仕組みは存在しない。同実験室が取り組んでいる研究は、ゲノム解析を臨床にどう活かすかという研究である（臨床にとって重要であるが保険対象となるような治療そのものではない）。そのため、そのコストは研究調査のための助成金か、慈善事業からの寄付金に頼るしかない。
- 現時点において、MGI は臨床検査業務に対しての保険給付を受け付ける仕組みを持っていない。MGI は、ゲノミクスを効果的な治療方法として活用するために、患者ケアを重視した調査研究に注力している。MGI は、費用負担者に対してより費用対効果を高めるための、より効果的なアッセイ及び解析法の開発も行っている。

3) データシェアリング

- Precision Medicine の重要な要素として知識ベースの概念がある。知識ベースを中心として、医療専門家はゲノムデータを含む臨床情報を得ることができるようになり、研究者は臨床で得られた知識を利用可能できるようになることで、研究から臨床現場へ、そして臨床現場から研究へというデータ・情報・知識の循環を作り出す。
- Precision Medicine では、このような知識ベースをどのように実現するか、つまりプライバシー保護とデータシェアリングをいかに両立するかについての研究が注目の的となっている。
 - ✓ 米国はプライバシーに関して非常に慎重である。しかし、匿名化された研究に有用なデータを、患者のプライバシーを侵害することなく共有することが可能な状況になりつつある。
 - ✓ 知識ベースの質を向上させるためには（例えば、医薬品の開発に使えるようにするためには）、さらに大規模なデータが必要である。研究者達は、データシェアリングのための環境を改善する必要がある。
 - ✓ 研究者達が改善したいと考えている問題点は、各バリエーションに対する既知情報が何であるかを如何にして把握するかという点である。CIViC と呼ばれるプログラムは、既に公開されている研究などで使用されたバリエーション及びそれらの臨床上の意義について、カテゴリ化及びカタログ化を実施しようとする試みである。
- 研究参加者のデータを共有するに当たって、そのプライバシー保護が難しい問題となっている。研究者たちは、研究参加者のデータを共有するために、複数の異なるシステムを試している段階である。
- データを共有することに合意した病院群でネットワークを構築しつつある。
 - ✓ このネットワークに参加している全ての病院から、バリエーションに関する情報を得ることができる。
 - ✓ 研究者達は、それぞれが保有する全てのデータを共有する必要はない。ある特定のバリエーションを有する研究参加者が現れた際には、その情報をもとにデータベースを検索し（ネットワーク上のデータベースを検索し）、そのバリエーションに関連する情報や、同様のバリエーションを有する別の研究参加者を見つけることができる。
 - ✓ 研究参加者のプライバシーを保護した上でデータを共有する。
- データシェアリングにおけるもう一つの課題として、データベース上のゲノムデータに対する信頼性の確保がある。研究者は、一般に、ある患者の既往歴全体やチャート、

表現型の詳細情報に対してはアクセスできない。アクセスできるデータは診断結果のみである。そこに表現型に関する情報がほとんど含まれていなければ、研究者が遺伝子型と表現型の関連性についての追加的な詳細情報を得ることが困難になる。

- MGI は良きグローバル市民として振る舞わなければならないと考えている。そのため、ゲノムデータについては可能な限り迅速な公開を心がけている。一方で、研究参加者(臨床における協力者)から得られた表現型のデータは公開が非常に困難である。この困難さは、研究参加者の意志によって大きく度合が異なる。
- dbGaP は、ゲノムデータに関するデータシェアリング及びメタ解析をサポートすることになっているが、研究者側から、このイニシアチブに対しての資金不足が指摘されている。
 - ✓ Washington University を含む各医院及び調査研究コンソーシアムでは、データシェアリングを容易にするために Epic と呼ばれるヘルスケア用ソフトウェア(Epic Systems 社¹¹⁵の EHR システム) を利用している。
 - ✓ 病院間連携の構築及びデータシェアリングの実現は、それが治療の向上に繋がるからである。Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) では、現在、複数のがんセンターとパートナー関係を構築し、各病院で可能な限り多くの表現型データ、時系列データ及びゲノムデータを取得し、この情報量に富んだデータを同センターのポータルサイト (cBioPortal¹¹⁶) 上でアクセスできるようにしている。
- The Cancer Genome Atlas (TCGA) における最終的なデータシェアリングの目標は、データを全ての研究者・研究機関と共有することである。得られた全ての一次データファイル (Primary data file) 及び患者のプライバシー保護という制限はあるが、可能な限り多くの臨床データが公開されることが望ましい。制限なしで一般に公開されているデータも存在しているが、一次的な配列データは含まれていない。TCGA のデータベースには、バリエーションや表現型も含まれている。ただし、アクセス制限がかかっている部分に対しては使用許可を求める必要があり、参照できるのはそれが認められた研究者のみである。
- NIH の運営担当者たちは、組織全体に適用される、統一されたデータシェアリングポリシーを作成したいと考えていた。NIH の傘下にある各組織は、NIH からある程度の独立性を保ちながら活動している。特にデータシェアリングの運用にあたっては、基本的には、各部署がデータアクセスに関する委員会を設置して対応にあたっている。

4) 保険会社による知識ベースの構築

- 保険会社は、年金予算の算定等を目的として、各種医療を研究する組織を有している。
- 大手ヘルスケア企業である Keiser、Intermountain、Geisinger¹¹⁷を含む多くの企業がゲノム医療分野に参入しつつある。
- 上記のような企業は、CSER に参加して、出生前診断やその他の検査を実施するにあたり助成金を得ている。

¹¹⁵ <http://www.epic.com/>

¹¹⁶ <http://www.cbioportal.org/>

¹¹⁷ <https://www.geisinger.org/>

- 保険会社はゲノム情報を含む各種データにアクセス可能である¹¹⁸。

(5) National Cancer Institute (NCI)

NCIにおけるインタビューでは、1) がん治療のための取組、2) データシェアリングの文化、3) 偶発的所見（二次的所見）・遺伝カウンセリングに関する情報を得た。

1) がん治療のための取組

- 国立ヒトゲノム研究所 (National Human Genome Research Institute : NHGRI) は、今後、多因子疾患にも力を入れるため、がん研究には、注力しなくなる予定である。CSERプログラムの下で、生殖細胞系列の感受性 (Germline susceptibility) についてがん研究を行う可能性がある。
- もうすぐ開始される CSER2 プログラムが非常に興味深く、重要であり、また注視していく必要があると感じている。CSER2 には、NIH が意識している以上に、本分野の研究者を一つにまとめるという社会的な重要性がある。
 - ✓ 優先される研究分野は、その時々、社会的優先事項を反映している。ゲノム医療において、NHGRI が、がん研究から応用研究へ注力分野を移したこともその考えに基づいている。
 - ✓ CSER2 についての十分な情報がない状況ではあるが、NHGRI は CSER2 で多くの対応可能なゲノムマーカー (Actionable genomic markers) を発見したいと考えているようである。しかし、臨床的知見を確実に得ることは難しい。NHGRI の方向性は正しいが、遺伝マーカーの実用的利用にはまだまだ距離がある。特に、意思決定をするための十分な統計的根拠が十分ではない。統計的根拠に基づく決定を行うことが必要であり、十分な情報を獲得することが課題である。
 - ✓ がん研究の一端として、生殖細胞系列の感受性 (Germline susceptibility) を研究することには意義があり、Dr. Chanock の研究室はその研究を継続する予定である。
- Dr. Chanock の研究室は、乳がんを対象とした大規模全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) を実施している。国際的な共同研究により、120,000 人を解析対象とでき、素晴らしい検出力が得られた。これが、情報を共有化することのメリットである。
 - ✓ 腫瘍細胞を対象とする配列決定に関して、ゲノム・臨床データを共有するためのクラウド環境である Genomic Data Commons (GDC) が非常に有用になると考えられる。GDC では、クラウド上でデータ解析も可能である。ただし、体細胞系列を対象とする配列解析の場合には、大量のデータを解析するに伴い、解釈が難

¹¹⁸ For example, insurance company Kaiser has its own biobank: Based on the over six million-member Kaiser Permanente Medical Care Plan of Northern California (KPNC) and Southern California (KPSC), the completed resource will link together comprehensive electronic medical records, data on relevant behavioral and environmental factors, and biobank data (genetic information from saliva and blood) from 500,000 consenting health plan members. (<https://www.dor.kaiser.org/external/DORExternal/rpgeh/index.aspx>)

しくなるという別の問題が発生する。研究者がそれぞれ異なるアルゴリズムを用いた場合には異なる結論に達してしまうが、GDC は多大の情報を集約した情報解析の中核的な拠点となるため、適切に解析を行えば非常に効果的であると考えている。

- ✓ 全ての情報を集中化した上で保存・解析を行うことは極めてメリットが多い。現在、オハイオ州、ネブラスカ州、フロリダ州に 10~12 のセンターやコロラド州のデンバー市及びオーロラ市エリアを中心にするオーロラ (Aurora)¹¹⁹ という名称のがんネットワークが存在し情報の集中化を行っている。これらのグループは、既に内部で情報を共有しているが、外部との情報共有の可能性や、共有する場合の条件などについては定かではない。
- ✓ 日本でも研究プログラムを立ち上げるのであれば、データの集中化を基本的な原則とすべきである。
- ✓ 得られる所見または発見の大部分は患者に対する治療方法によって左右される。調査結果を確実なものとするには、その治療方法を含めたデータシェアリングが極めて重要である。

2) データシェアリングの文化

- 最も困難な課題は、データシェアリングの価値を認める新たな文化を根付かせることである。がんに対するゲノム解析の課題としては、個別事象 (診断、変異、処方等) の出現頻度が低いことがある。その頻度は 1~5% であるが、それらの有意性を判断するには十分なサンプル数がなければ難しい。その解決のためにもデータシェアリングの方法論が必須となる。
- 日本固有の社会常識を踏まえて、データシェアリングを実現させるプロセスに投資すべきである。研究コミュニティのリーダーがその実現に貢献できる可能性がある。
- 治療においてもデータシェアリングは必須である。
- データ集中化の施策は、配列解析にどのような予算を投じるかという問題よりも難しく、科学者のグループ (ライブラリの製作、品質の管理、実験、解析、情報伝達に関わる 19~20 人) を拠点ごとに形成していく必要がある。
 - ✓ 研究者グループを構築するプロセスは比較的に簡単であり、各機器・品質管理工程につき何人の科学者を担当させるかを計算し、機器の導入を検討すればよい。難しいのは、効率的なデータ解析パイプラインを構築することである。ゲノム研究関連の膨大なデータが生成されているが、それを用いて何をすべきなのか、また何ができるのかについて理解が及んでいないところも多い。
 - ✓ データ解析パイプラインの構築に関して長期的な課題が 2 点ある。まずデータシェアリングに関する文化、政治、思想からくる障壁である。そしてもう一つはバイオインフォマティクスを研究する研究者が不足していることである。現状では、ゲノム医療と IT に精通する専門家が不足している。米国においてバイオインフ

¹¹⁹ The Medical Center of Aurora ("TMCA") serves Aurora, Colorado and the eastern Denver-Aurora Metropolitan Area (metro area) with three separate campuses providing a wide range of health care services. It was founded in 1974; it now employs more than 1,200 people and is part of HealthONE, the largest health care system in the metro area. Currently, there are more than 450 doctors on staff and 346 beds. (<http://auroramed.com/>)

オマティクスに携わる人々は、コンピュータ・プログラミングに関しては非常に優秀だが、生物学の知見を必ずしも持ち合わせていない場合がある。

- ✓ コンピュータ科学を得意とする大学の研究者は外来診療所との交流がなく、生物学を十分に理解しておらず、また同学問の論文をあまり読まない。バイオインフォマティクスに携わる人々の多くが 35 歳未満であり、彼らを指導する者は 45 歳以上となっている。
- 日本でデータ解析パイプラインを構築する場合、研究機関はバイオインフォマティクスの専門家と遺伝学の専門家の関係構築を促進するために、十分な訓練を受けたバイオインフォマティクス系の研究者のみならず 5~6 名の遺伝学の専門家からなるアドバイザーグループを形成し、国際的にもアドバイスを求めるような、長期的な視野をもつ詳細な計画も必要である。
- 研究者の利害がデータシェアリングの鍵を握る。往々にして患者や倫理、そして社会が全体的に重視されるなかにおいて、研究者の利害関係にはあまり目が向けられない。研究者のニーズを満たし、コミュニティをまとめることが重要である。
- マイクロアトリビューション (Micro attribution)¹²⁰ という概念の下に、研究に貢献した人々を正当に評価することの重要性が指摘されている。具体的な取組としては、人々が論文を引用する際に論文と著者を記載することで、控えめではあるが、学術的な成果に敬意を示すことがある。マイクロアトリビューションは、研究結果の共有を促す効果がある。例えば、学術誌がマイクロアトリビューションを導入したことで、バリエーションの報告例が増えたという実例もある。ゲノム研究の場合、研究結果を公表する際に研究者は研究参加者にコンタクトして、研究の重要性を説くことが重要である。
- 米国では疫学研究によって生成されたデータは特に共有が困難であるが、データへのアクセスを制限することには反対である。患者の生存率を高めるためには、特定の疾患に関するデータは多い方がよい。医療においても政治的・社会的に複雑な問題があるが、それらと治療のためのデータシェアリングとは別々に考える必要がある。
- 集団ゲノミクス (Population genomics) にとって、データシェアリングを目的とした国際的な協力は重要である。日本、マレーシア、オーストラリア、ブラジル等から異なる症例に関するバリエーションのデータが共有され、異なる症例から同じバリエーションを持つ人々が発見されることも考えられる。そのような発見から今まで解決できなかった問題に新たな知見が加わる可能性がある。国際的なデータシェアリングは、現在では、まだ最初のごくわずかな一歩を踏み出しているにすぎない。その意味から、国際協力による BRCA Challenge プロジェクトは、文化的そして科学的に意義がある。

¹²⁰ Micro attribution ascribes a small scholarly contribution to a particular author. A very good example for where micro attribution can be valuable is the description of genetic variation. A March 2011 Nature Genetics paper (Systematic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the micro attribution approach) concluded that micro attribution demonstrably increased the reporting of human variants, leading to a comprehensive online resource for systematically describing human genetic variation. (http://www.nature.com/ng/journal/v43/n4/abs/ng.785_ja.html?lang=ja)

3) 偶発的所見（二次的所見）・遺伝カウンセリング

- 研究参加者への偶発的所見（二次的所見）の返却を難しくしているのは、56 遺伝子についての検査結果の返却なのか、126 のがん遺伝子についても返却すべきなのかという問題に、米国臨床遺伝学会（American College of Medical Genomics）が直面していることである。
- 遺伝子検査を行う施設は、人々が遠方から遺伝カウンセリングを訪れる必要のない方法を考案しなくてはならない。インターネット上での遺伝カウンセリングなど、効率の高い方法が考えられる。
- 今後の 10～20 年は、患者との持続的協力関係が重要になる。インフォームドコンセントは動的（Dynamic）になり、情報は更新されなくてはならない。データベースの集約化ならびに標準的解釈が鍵を握る。

(6) NCI GDC 開発チーム

NCI の GDC 開発チームに対するインタビューでは、1) サービスの概要、2) 開発・公開スケジュール、3) システムの主要要素、4) データ登録、5) 解析パイプラインに関する情報を得た（GDC の概要については、「4.5 章(2) クラウド活用（CGC、GDC）」を参照；本章には、4.5 章(2) に記載しなかった情報をまとめる）。

1) サービスの概要

- GDC は、バリエーションコール関連サービスを無料で提供する予定である。このサービスは、研究者にとって、データの処理と保存のために直接データを GDC にアップロードするためのインセンティブとなる。
 - ✓ データをアップロードした後、各研究者は GDC 上（クラウド上）で利用できる、バリエーション同定のためのパイプラインを使用することができる。
 - ✓ 解析に GDC を活用することで所属機関の計算インフラを用いる必要がなくなり、所属機関の負担を最小限に軽減できる。
- GDC では、TCGA のようなプロジェクトにおけるデータ解析パイプラインと、一般ユーザーに公開される解析パイプラインは同一のものである。そのため、GDC 上のデータには一貫性が確保される。
- GDC は、大規模なデータの検索・登録等のために API（Application Program Interface）を用意している。API を用いてプログラムを開発すれば、データに対する操作や解析が可能になる。つまり、サードパーティーも GDC と連携するツールを開発することが可能となる。

2) 開発・公開スケジュール

- 第 1 段階：検索機能、検索機能の関連ツール、一部の既存データをインポートする機能の開発に注力する。

- 第2段階：データを登録するための機能の開発に注力する（現在、GDCの開発は、第2段階にある。データ登録用の各種ツール及びユーザインタフェースのテストを行っており、徐々に第3段階の作業に入り始めている）。
- 第3段階：解析パイプラインの調整に注力する。
- 2016年春～夏にサービスを開始する予定である。

3) システムの主な要素

- データベース
 - ✓ 2016年3月9日現在、ファイル数60万1,781件、症例数1万4,052件を格納している。総データ容量は、1.6テラバイトとなっている。
 - ✓ システムの総データ容量として、3～5ペタバイトが使用可能となる予定である。
 - ✓ 現在実行中の新規研究により、今後2年以内にデータ容量が3PBを突破すると予測される。さらに、民間セクターからのデータの増加も予想される。
 - 今後の数年間に、NCIだけでも1万人の新しい患者・研究参加者からデータを収集する予定である。
 - 今後の数年間において、小児のデータも増加することが予想される。
- GDCのデータモデル
 - ✓ GDCのデータモデル（図4-39）は、メタデータの要素群と、メタデータが説明対象とするデータとの関係をグラフ化したものである（例：試料→ポーシェン→検体→アリコート（検体の一部））。
 - ✓ TCGAは、従来型のデータモデル（リレーショナルモデル）で、データ同士の関連性を扱っている。リレーショナルモデルでは複雑なデータ構造を組み立てることにコストがかかり、取り扱われるデータが日々変化する状況においては構造を変化させていく必要があることから、さらにコストがかかる。その点、グラフモデルは構造の変更が簡単であり、改修のコストが小さくて済む。

- The GDC Data Model provides a graph representation of GDC data and metadata elements (e.g. *sample* → *portion* → *analyte* → *aliquot*) and their relationships

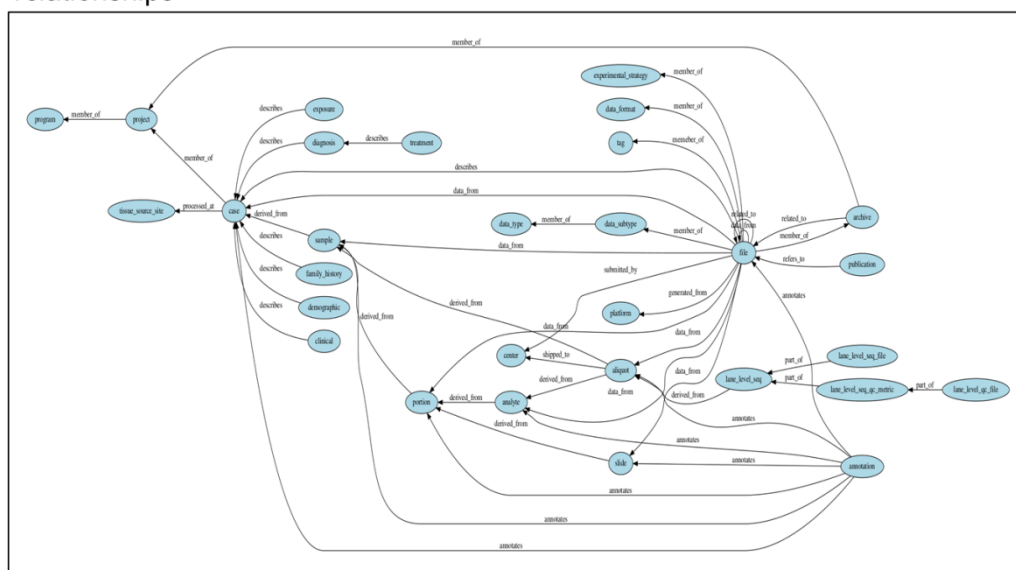


図 4-34 GDC で用いられているデータモデル
(出所：インタビュー先提供資料)

4) データ登録

- GDC は、2 種類の登録者を想定している。
 - ✓ タイプ 1：大規模な組織
通常、API の使用に関して NCI と契約を結ぶ。API を用いて、大規模データを登録する（そのメタデータの形式は、JSON 及び類似のデータ形式）。
 - ✓ タイプ 2：通常のラボ及び独立系研究者
データ登録用の各種ツールを用いて、小規模データを登録する。
 - GDC の検索・ダウンロードポータルは、生体試料に関するデータ、臨床データ、分子データ、メタデータを検索・ダウンロードすることが可能である。
 - GDC へのデータ登録ポータル（GDC Data Submission Portal）も、ユーザーフレンドリーなウェブベースのツールで、臨床、生体試料、小規模な分子データ（Small volumes of molecular data）などのデータを登録することが可能である。ウェブページ上で、登録されるデータに対する検証（Validation）も可能である。

5) 解析パイプライン

- GDC の解析パイプラインは、DNA/RNA 配列データの解析に、最新のヒトゲノムリファレンス配列（GRCh38）¹²¹を用いる設定になっている。このパイプラインを用いることによって、ヒトゲノムリファレンス配列上におけるバリエーションの同定といった解析が可能である（図 4-35）。

¹²¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/assembly/grc/human/#GRCh38>

- GDC は、以下のような解析のために解析パイプラインを用意している。
 - ✓ DNA-seq derived germline variants and somatic mutations (配列データに基づくバリエーションの同定、図 4-36)
 - ✓ RNA-seq and miRNA-seq derived gene and miRNA quantifications (RNA-Seq による発現解析、図 4-37)
 - ✓ SNP Array based copy number segmentations (アレイによるコピー数多型に対するコピー数の同定)
- GDC は、Baylor、Broad、Washington University の各パイプライン等、体細胞におけるバリエーションを同定するための様々なパイプラインを提供している。目標は、GDC が、バリエーションの同定についてオープンで再現可能なパイプラインを提供することである (図 4-38)。

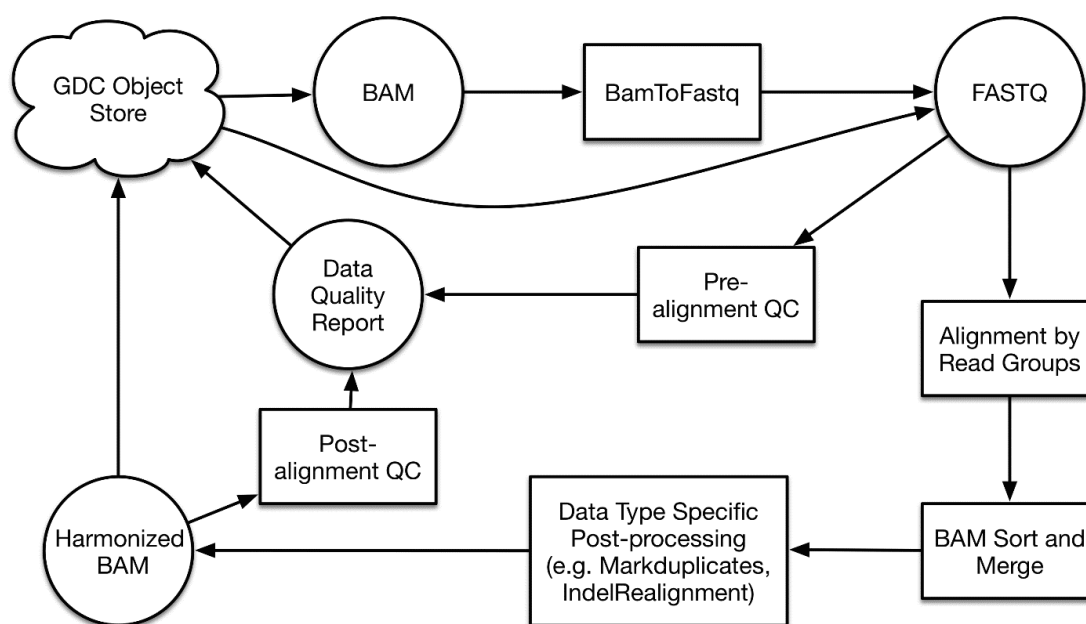


図 4-35 GDC のデータ処理ワークフローのダイアグラム
(出所：インタビュー先提供資料)

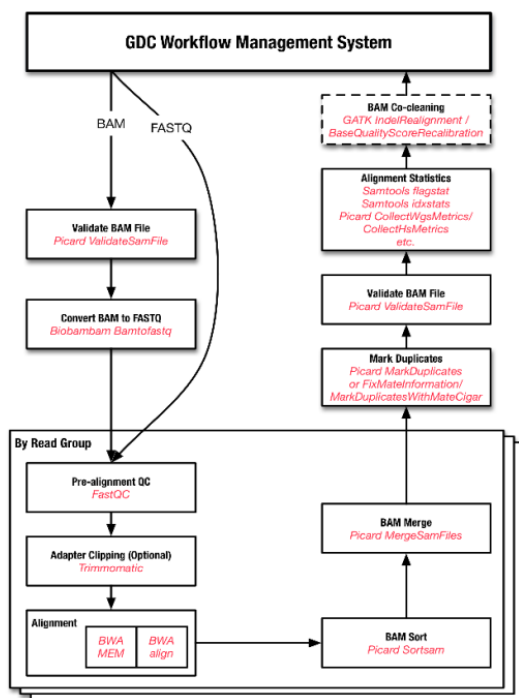


図 4-36 DNA 配列決定・アライメント
のパイプライン
(出所：インタビュー先提供資料)

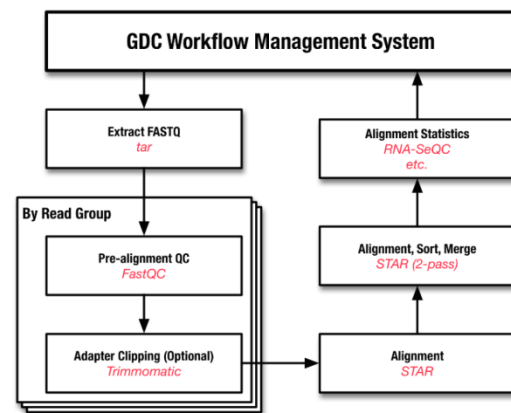
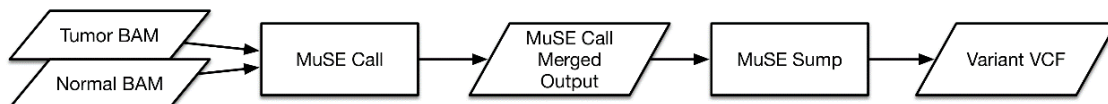
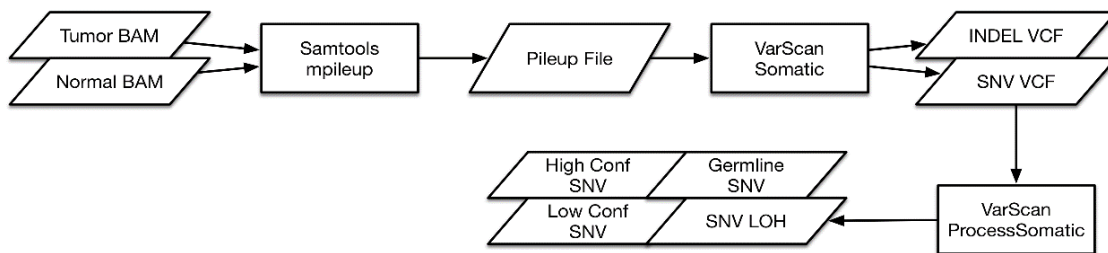


図 4-37 RNA 配列決定・アライメント
のパイプライン
(出所：インタビュー先提供資料)

Baylor/MDACC MuSE Somatic Variant Calling Pipeline



WashU VarScan Somatic Variant Calling Pipeline



WashU SomaticSniper Somatic Variant Calling Pipeline



図 4-38 体細胞バリエントコーリングパイプライン
(出所：インタビュー先提供資料)

(7) NIH dbGaP 開発・メンテナンスチーム

NIH の dbGaP 開発・メンテナンスチームに対するインタビューでは、1) NCBI のデータシェアリング基盤、2) dbGaP の主な目的、3) dbGaP に蓄積されるデータの種類、4) dbGaP に対するデータ登録、5) データアクセス申請、6) データベース管理スタッフ、7) データへのアクセス権限の管理、8) データシェアリングポリシー、9) 表現型のデータシェアリングに関する情報を得た。

1) NCBI のデータシェアリング基盤

- ClinVar は独立したデータベースであり、ClinGen はその高度化のためのプログラムである¹²²。ClinVar が取り扱うデータは、登録者により Clinical assertions が付与されたバリエーション情報である。新規に登録されたバリエーション情報が表現型と因果関係を持つか否かを判断するため、より多くの臨床医が追加的にそのバリエーションに関するデータを登録する。これこそ ClinVar の主要目的である。
- ClinVar は臨床利用を目的とするのに対し、dbGaP は学術研究を目的とするものである。
- PubMed 及び PubMed Central は、ゲノムから医療までの全段階を対象範囲としている。
- 分子生物学的データを取り扱うデータベースには数種類が存在している。
 - ✓ GenBank は INSDC（国際塩基配列データベース）コンソーシアムの一部であり、塩基配列を取り扱うデータベースである。
 - ✓ GEO は、遺伝子発現を取り扱うデータベースである。
 - ✓ Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) は Johns Hopkins University が運営するメンデル遺伝疾患に関するデータベースである。OMIM は、ヒト遺伝子と遺伝性疾患に関するカタログであり、常に更新されている。OMIM は、特に遺伝子多型と表現型における分子レベルでの関連性にフォーカスしており、Johns Hopkins University 医学部にある McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine 遺伝医学研究所においてキュレーションされている。OMIM の大部分はテキストベースのデータである。
 - ✓ dbVar は構造多型に関するデータベースである。
 - ✓ SRA¹²³は次世代シーケンサーを用いて得られたリードデータのデータベースである。
 - ✓ MedGen¹²⁴は、2012 年に始まった遺伝性疾患に関するポータルである。NCBI の表現型データを標準化し、この標準化に基づく他のデータベース（例えば、GTR、ClinVar、dbGaP、PheGenI など）との連絡調整を行っている。
 - ✓ GTR (The Genetic Testing Registry)¹²⁵は、検査提供者（サービサー）が自主的に提供する情報である。遺伝子検査の目的、方法論、妥当性、有用性の証拠、及び検査

¹²² dbGaP と ClinVar の違いについては以下のサイトを参照。(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/clingen/>)

¹²³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>

¹²⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/>

¹²⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/docs/submit/>、 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>

施設の連絡先や資格といった基本的な情報を収めている。

- ✓ MedGen 及び GTR は他のデータベースよりも医療目的の傾向が強い。

2) dbGaP の主な目的

- 遺伝子型及び表現型を大規模に収集した研究を対象とした永続的なアーカイブである。
- 一般にアクセスを解放している。
- 登録されるデータはバージョン管理されている。
- 2 種類のアクセス権限がある。
 - ✓ Public Web Pages : サマリーレベルのデータが含まれる
 - ✓ Controlled Access : 個体レベルのデータが含まれる

3) dbGaP に蓄積されるデータの種類

- 表現型（臨床関連データ、バイオマーカーに関連するデータ、暴露データ、MRI 画像、CT 画像、眼画像、等）
- 研究参加者に対する質問票及び研究プロトコル
- 遺伝子型（アレイを用いた SNP 及び CNV、インピュテーション技術により得られた遺伝子型、配列決定結果から得られた遺伝子型）

4) dbGaP に対するデータ登録

- データ登録のフローチャートは図 4-39 の通りである。
 - ✓ dbGaP にデータを提出プロセスは、Study Registration, Data Submission, Study Release の 3 つのステージで成り立っている（下図は、各ステージの①Principal Investigator (PI)、②Genomic Program Administrator、③dbGaP の役割を示している）。
 - ✓ 第 1 ステージ（Study Registration）では、申請された研究が NIH の資金による研究かどうかを確認され、NIH が資金提供した研究の場合、①は②に連絡し、その研究が登録される。
 - ✓ 第 2 ステージ（Data Submission）では、②は①を「Submission Portal」に Invite し、そのポータルに Phenotype、Metadata 及び Molecular data を提出する。③はデータを受領し、処理を行う。
 - ✓ 第 3 ステージ（Study Release）では、③は Accession 番号を発行し、仮閲覧サイト（Preview）を作成。①は、Preview 内容を承認し、研究データの公開に至る¹²⁶。

¹²⁶ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?document_name=HowToSubmit.pdf

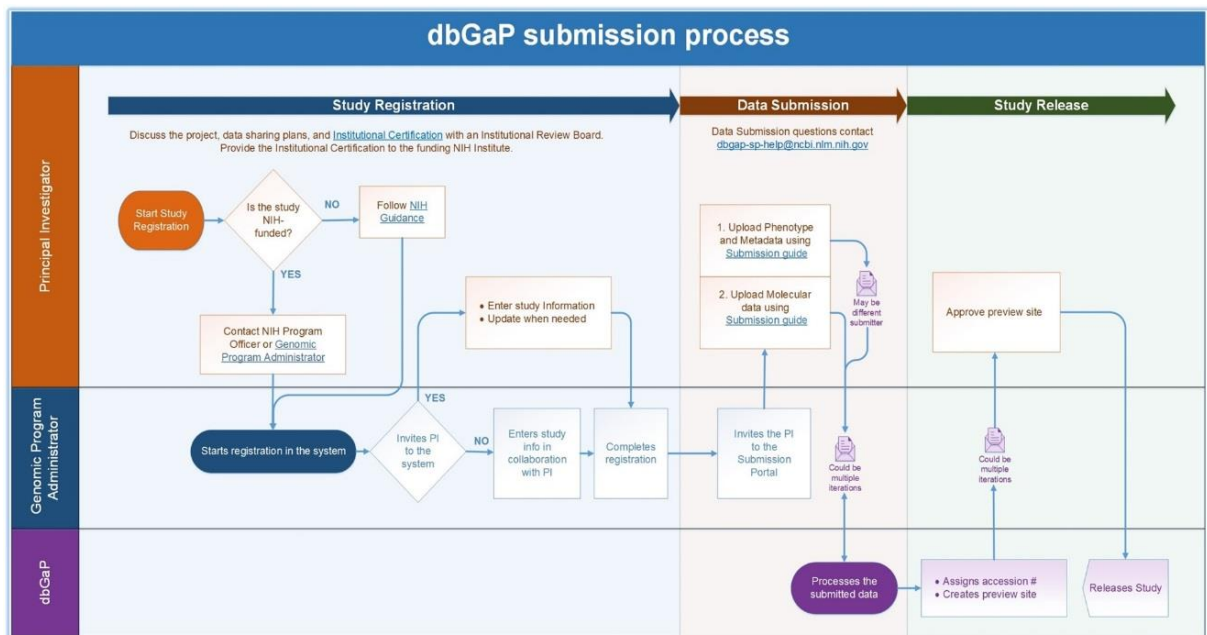


図 4-39 dbGaP の登録プロセス
(出所：インタビュー先提供資料)

- 表現型データの登録手順は以下の通りである。
 - ✓ 研究の仕様、各種書類、研究参加者に関する情報を含むデータファイル、表現型を格納したファイル及び Data Dictionary（表現型を説明するための変数や、その変数の範囲などを定義したファイル）を記載したファイルを揃える。
 - ✓ “Submission Portal”というセキュリティが確保されたポータルを用いてファイルを転送する。
 - ✓ データファイルの品質をチェックするために、“Submission Portal”を通して提出されたデータは、一旦、“Preview Site”にアップロードされそこで PI がアップロードされた結果を閲覧できるようになる。
 - ✓ PI の承認を得てから公開される。
- dbGaP に対して登録された研究件数は右肩上がりである。2015 年末までに 601 件の研究 (図 4-40) が登録されている。登録された研究参加者の数も右肩上がりであり、2015 年には 1,238,033 件 (図 4-41) となっている。

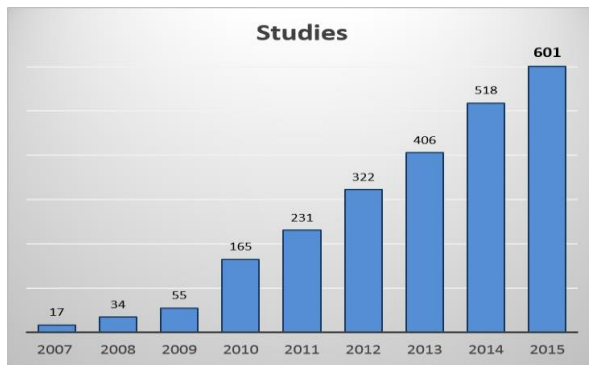


図 4-40 研究件数

(出所：インタビュー先提供資料)

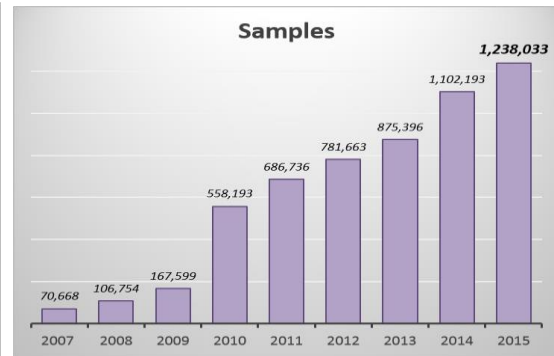


図 4-41 研究参加者数

(出所：インタビュー先提供資料)

5) データアクセス申請

- アクセス申請が承認されないのは、対象データセットが申請内容にある研究範囲に含まれないか、使用目的・内容が不適切な場合である。ある種の研究によって得られたデータは、特定の研究に対してのみ利用が認められる。申請内容が使用可能なデータと一致していない場合には使用が却下される。
 - ✓ 申請の承認率はおよそ 70%～75%の水準で一定している。
 - ✓ 申請総数は約 3 万 7,000 件である。
 - ✓ 承認件数は合計でおよそ 2 万 7,000 件である。
 - ✓ 海外からの申請件数は 4,600 件である。
- 海外からの申請は増加中である。NCBI はマーケティング活動をほとんど行っていないが、認知度が高まっている。申請は主に米国及び西欧諸国からのものである。

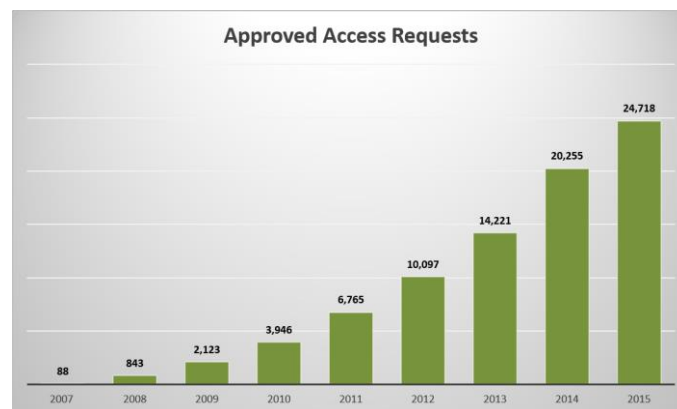


図 4-42 Approves Access Requests：承認されたアクセス申請件数

(出所：インタビュー先提供資料)

6) データベース管理スタッフ

- スタッフの人数
 - ✓ 表現型担当キュレーター：4名
 - ✓ 遺伝子型担当キュレーター：4名
 - ✓ 登録されたデータの整合性をチェックするソフトウェアの開発者：5名
 - ✓ 登録システムの開発者：2名
 - ✓ ウェブインターフェイスの開発者：3名
 - ✓ データベースのセットアップ担当者：複数名
 - ✓ アクセス承認が必要な部分の担当者（作業・開発）：3、4名

7) データへのアクセス権限の管理

- 平均で2週間以内に、データへのアクセスを希望している研究者や研究グループに対し、dbGaP へのアクセス許可が下りる。
- dbGaP にアクセス申請を出している研究者や研究グループは、3つのプロセスを経てアクセスへの許可を得る必要がある。
 - ✓ 研究グループの Principal Investigator (PI) がアクセス申請を出すことに同意し、申請書に署名
 - ✓ 研究機関に設置してある「データアクセス申請許可」委員会あるいは責任者 (Signing Official of the Requesting Institution) から、データアクセス申請の許可（署名）を得る
 - ✓ dbGaP のデータアクセスコミティー (DAC) からデータアクセスの許可を得る
- このようなプロセスのため、アクセスできるようになるまでに非常に長くかかってしまうケースもある。

8) データシェアリングポリシー

- Scientific Data Sharing Division は、データにアクセスしようとする全てのユーザーを対象とするポリシー及び彼らの守るべき行動についてのポリシーを定めている。同部門では、データシェアリングに関して以下の活動を行っている。
 - ✓ データシェアリングポリシーの監視(それが一貫性を持って実行されていることの確認)
 - ✓ 本ポリシーが NIH の全職員に対して周知されていることの確認
 - ✓ データに対するアクセスのモニタリング（年次レポートの作成）
- データ利用者は、年1回、データの使用方法及びデータ公開における問題点などを記載した報告書を提出しなければならない。
- 本ポリシーを違反した者は、dbGaP からダウンロードしたデータを破棄する必要がある。当組織による監督は、当該データの破棄を確認するために非常に重要である。
 - ✓ 違反者の一部は、論文を撤回し、問題点を修正しなければならない。
 - ✓ 今までのところ、セキュリティが破られるような事故は発生していない。
 - ✓ 罰金制度は導入しておらず、3カ月の監視期間が設定されている。

9) 表現型データのシェアリング

- 米国政府の科学技術政策室（Office of Science and Technology Policy : OSTP）は、2013年に「政府助成による科学研究結果へのアクセス強化」を発表した¹²⁷。連邦政府によるファンディングで実施された科学領域の研究によって得られたデータは、一般、企業、科学研究機関(及び研究者)に有効活用されるように共有されなければならない、という指令であり、遺伝子型及び表現型に関連するデータもその対象になった。
- データシェアリングのために、セキュリティ対策とデータの品質を保つための対策が行われている。
 - ✓ 承認は上級幹部による署名が必要である。
 - ✓ データ使用契約及びゲノムデータシェアリングポリシー（GDS）に合意しなければならない。
 - ✓ データの使用に関しては、研究者の属する機関に承認させるなど高いハードルを設定することで、データが悪用されないような仕組みを取り入れている。
- 治験で得られるデータを対象とするデータシェアリングの試みが始まっている。これについてのポリシーはまだ定められていない。

¹²⁷ https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/ostp_public_access_memo_2013.pdf

コラム：Robert Green（Brigham and Women's Hospital）に対するインタビュー

本調査では、Brigham and Women's Hospital の Dr. Robert Green（以下、Dr. Green）が ACMG 年次会議へ参加する機会に、ゲノム医療に関係する課題等についてインタビューを実施した。Dr. Green は、ゲノム医療に関する様々なテーマを対象として研究を行っており、偶発的所見（二次的所見）の返却に関しては、ACMG が推奨する返却すべき 24 疾患・56 遺伝子を示した論文である“ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing”の筆頭執筆者にもなっている。

このインタビューでは、クリニカルシーケンスによって発見された偶発的所見（二次的所見）の研究参加者への返却や、全ゲノム配列決定に基づいた治療の効果や影響、Dr. Green が取り組んでいる研究プロジェクトの現状等が中心的な話題となった。本コラムでは、各話題の要点に焦点を絞って紹介する。本章の内容は以下の通りである。

- 1) ゲノム医療の概観
- 2) メンデル遺伝病 vs. リスクバリエーション
- 3) 消費者直販ビジネス（DTC）vs. 研究
- 4) ビジネス vs. 政府
- 5) 遺伝子検査結果の返却
- 6) Dr. Green が主導する研究プロジェクト
- 7) eMERGE

補足：MedSeq

1) ゲノム医療の概観

- これまでの長い間、遺伝学が応用される臨床分野は、小児の希少疾患、特にメンデル遺伝病、ハンチントン病、BRCA に関連する疾患（乳がん、子宮がん）、がんの保因や心筋症などに限られていた。劣性遺伝も、嚢胞性線維症やフェニルケトン尿症が中心だった。しかし、ヒトゲノムプロジェクトの波及効果と、技術の発達に伴い、遺伝学が応用される疾患は急速に増えてきた。
- 特に Genome-Wide Association Study（GWAS）の成果により、ありふれた多因子疾患（Common complex diseases）に関連する一塩基多型（SNP）の同定も可能になった。最初は 10、次は 100、そして 1000 というように、次々とリスクバリエーションが発見されてきた。

2) メンデル遺伝病 vs. リスクバリエーション

- ゲノム医療では、メンデル遺伝病とリスクバリエーション（Dr. Green はリスクバリエーションという用語を多因子疾患という観点で用いている）は対比して捉えられる傾向があるが、それは見せかけである。優性遺伝の場合でも、浸透率は 100%とは限らないからである。以下はその例である。
 - ✓ ハンチントン病は 100%の浸透率（発症率）である。
 - ✓ BRCA1 の浸透率は 60%から 70%である。

- ✓ 心筋症は、肥大型心筋症遺伝子 (Hypertrophic cardiomyopathy genes) を持っていれば、発症率は上がると考えられているが、集団ベースの研究が実施されていないため、その数値を定めることは難しい。約 40% から 50% だと見られている。
- ✓ PCSK9 などは、心疾患発症率を高める、あるいは低くするという説もあり、オッズ比は 1.2 とも言われている。そうであれば、非常に低いリスク率である。
- ✓ アルツハイマー病に関連する ApoE は $\epsilon 4$ の 1 コピーならば、オッズ比は 3~5 と言われている。もし $\epsilon 4$ のコピーを 2 つもっていると、オッズ比は 15~30 にまで上がると考えられる。
- 現状ではメンデル遺伝病とリスクバリエントの間に境界線を引いているが、将来的に境界線は曖昧になる。Dr. Teri Manolio の論文¹²⁸にある有名な図 (規模 (Effect size) を縦軸、アレル頻度を横軸として、バリエントのタイプをマッピングした図) が示すように、多くの場合、多因子疾患に関係するアレルと希少疾患に関係するアレルは明確に分類されるものではなく、中間的な位置づけのアレルも存在している。
- ハンチントン病や乳がんのように強い影響力を持つバリエントが存在するものもあれば、GWAS 研究で一般的に使われる SNP で容易に検出されても、影響力がそれほど大きくないバリエントもある。
- 少しの例外を除いて、スペクトラムの間に位置するバリエントが多数存在する (上述の「中間的な位置づけにあるアレル」)。つまり、メンデル遺伝病のバリエント (Mendelian variants) と多因子疾患のバリエント (Common complex variants) を別のものとするのではなく、影響力の違いによることを認識する必要がある。

3) 消費者直販ビジネス (DTC) vs. 研究

- 2007 年に消費者直販 (Direct-to-consumer : DTC) の遺伝子検査サービスが米国やその他の国々で始まっている。当初の 3 社である 23andMe、Navigenics、DeCODEme のうち、23andMe 以外は残っていない。23andMe は、家系図 (先祖に関する情報) や劣性保因形質 (Recessive carrier traits) や多因子疾患 (Common-complex) に関しての遺伝子検査サービス等を展開した¹²⁹。これらのビジネスは「伝統的な」遺伝学者達に衝撃を与えた。
- 時を同じくして、配列決定のテクノロジーも、どんどん安価になっていった。こうした世の中の動きは、“DNA First”と形容できる、遺伝情報優先の世の中に変容していく前触れかもしれない。DNA First というのは、病気になるまで待たず、誰もが予め自分の DNA 検査を行うような世の中である。
- まずは SNP を対象とする検査から始まっていくと考えられる。しかし、DTC 関係者なら誰しも、配列決定のコストが急速に低下し、全ゲノム配列決定が世の中に浸透することに依存はないはずである。
- DTC 遺伝子検査が台頭した時、遺伝学者達からは非常に大きな反発があった。ゲノ

¹²⁸ Manolio TA et al., Finding the missing heritability of complex diseases., Nature. 2009 Oct 8;461(7265):747-53. doi:10.1038/nature08494.

¹²⁹ その検査は、GWAS の結果に基づいた部分もある。

心臓病罹患の危険性をみるため 50~60 個の SNP を調べ、それらを変数とする評価関数でリスクを計算している項目もある。

ム情報は、誤った使われ方・認識のされ方をすると大変に危険であり、庇護すべきものだとの認識があった。しかし、世界的に、社会は「仲介業を入れず直販」を求める方向に動いている。これは、オンラインコンシューマリズム (Online consumerism) とも呼べるだろう。ゲノム解析結果が低価格で得られるようになり、普及すると、専門家に頼らず自分で解析結果の意味を知ろうとする風潮が生まれる。

- 医療分野でも、配列決定は有用であるとの認識が広がってきた。
 - ✓ 医療分野における配列決定は、最初是一万ドル単位であったのが、どんどん価格が下がり、2,000 から 3,000 ドルで実施できるようになった。
 - ✓ 医療においては、未診断疾患 (Undiagnosed Disease) の領域で配列決定が最も受け入れられている。例えば、子供が遺伝性であると思われる症状を持っている場合、配列決定結果から 25~60%の割合で症状に関する分子的な情報を得ることができる。
 - ✓ それだけではなく、配列決定結果から劣性保因形質 (Recessive carrier traits) の情報を得たり、ファーマコゲノミクスに関わる情報を得たり、非侵襲的出生前診断 (Non-invasive prenatal screening) など、様々な生殖関連の検査を行うこともできる。これらは全て、配列決定のコストが低下したことにより成長が促された分野である。
- ファーマコゲノミクスの成功例として PCSK9 に関する研究等が挙げられる。
 - ✓ 効果的な薬剤の開発につながったため、この研究に関する研究費も大きくなった。そして、バイオバンクが試料を収集するモデルケースにもなった。
 - ✓ 消費者への直販的アプローチと配列決定の普及により、人々は遺伝情報を有用なものとして欲しているものの、知りたい情報を選択することが難しく、一方で全情報を知るにはあまりにも膨大な量であるため、このままでは「対応できない」というような状況に置かれてしまった。遺伝情報は複雑だが、人々はそれを欲しているために混乱が生じている。
 - ✓ 多くのアンケートが、この問題に対して実施されている。その問いは、「どれくらいの情報が欲しいのか?」、「理解できるだけの情報量でいいのか?」というものである。米国特有かもしれないが、返ってくる答えは「全て欲しい」というものだ。欧州の人々とも話した限りでは、彼らも同様に「全て欲しい」と考えているようである。
- 例えば、研究目的のバイオバンクで 10 万人の配列決定を実施したとする。これは、研究のためであって、被験者の治療や健康に直接役に立つわけではない。このため、彼らに何を返却すべきなのかという問題が発生する。また心臓に問題のある子供や、BRCA の疾患に関わるバリエーションを持つ人が発見されれば、偶発的所見や二次的所見など、研究結果の返却に関する問題が生じる。
- ビジネス分野では、研究分野とは対照的な動きがある。
 - ✓ 「あなたの健康の役に立つように、我々は配列決定結果の全てをお渡しします」「全ての人が配列決定を受けるべきだ」というアプローチをとっている。これは健常者も含め全人口を対象とした活動となっている。
 - ✓ 世の中には、「次世代薬を開発するために全ゲノム配列決定を実施すべきだ」との機運も高まっている。そう考える者達は、Leroy Hood が提唱する P4 medicine : Medicine of the future that is predictive (予測)、Preventative (予防)、Personalized (個別化)、Participatory (参加) の実現を目指している。

- ✓ この潮流はビジネスや学術研究にも浸透してきているが、伝統的な倫理（ELSI）分野において慎重に考えられている。

4) ビジネス vs. 政府

- ビジネス（産業界）と政府という対立軸が存在する。ここでは、主に NIH による研究助成の状況を政府という言葉で表している。
- DTC 業界には、以下のような勢力がある。これらは、ゲノム情報を個人が有効活用するためのアプリを次々に開発している。これら以外にも、幾つかの大手 IT 企業が、配列データを医療の一部に活用するというアイデアを推し進めている。
 - ✓ 23andMe
 - ✓ Google のために巨大な遺伝子産業情報の基盤を築きつつある Verily
 - ✓ Dr. Lee Hood の Arivale 社¹³⁰
 - ✓ Helix（DTC がビジネスとして成り立つ環境を構築することを目指している）
- NIH はこの分野の研究を推進しようと試みている。しかし、急速に発展するゲノム関連産業や技術に対応することが困難にもなっている。NIH には様々な機関がある（そのなかには多くのゲノム研究機関もある）。そのなかでも最も大きな額の研究助成を受けているのは、Dr. Eric Green がディレクターを務める National Human Genome Research Institute（NHGRI）である。NHGRI は、個人の研究者にグラントを与えることを好まず、ゲノム研究のための幾つかのリサーチネットワークを構築して、そこに大規模な資金を投入した。それらの代表的なネットワークは以下の通りである
 - ✓ 9 サイトで構成される The Clinical Sequencing Exploratory Network Research（CSER）
 - ✓ 7 サイトで構成される Implementing Genomics in Practice（IGNITE）
 - ✓ 4 サイトで構成される Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health（NSIGHT）¹³¹
 - ✓ 7 サイトで構成される Undiagnosed Disease Network（UDN）¹³²
 - ✓ 8 サイトで構成される Electronic Medical Records in Genetics（eMERGE）
- ClinGen も重要である。ClinGen は、特にバリエーションの分類に関して、様々なセンターで働く研究者の連携を試みている。
- これらのネットワークの間において対話がないわけではないが、一つ一つのネットワークはそれぞれ違った切り口からゲノム医療にアプローチし、それぞれがお互いを補い合いながらゲノム医療の向上と推進に寄与することを目指している。
- NIH は、Centers for Mendelian Genetics や Centers for Common Complex Genetics といったゲノム研究に研究助成している。これらのセンターは、研究者のために、大規模な

¹³⁰ ウェルネス（健康）に遺伝情報を生かすというコンセプトをもとに、トライアスロン選手であった Mr. Clayton Lewis が、Molecular immunology、Biotechnology、Genomics の専門家である Dr. Lee Hood と設立した会社。個人の遺伝情報をもとに、健康アドバイスやコーチングサービスを提供する。他にも、唾液や尿、腸内細菌、血液の定期検査とモニタリングも提供する。これらの検査とアドバイスを提供する Arivale 社の Scientific Wellness プログラムへの、一個人の年間参加費用は約\$2,000（2016 年現在）。(<https://www.arivale.com>)

¹³¹ NSIGHT は、Child Institute からのファンディングも受けている。

¹³² Dr. Green は 6 サイトあると述べたが、正しくは、次の 7 サイト：Stanford Medicine, UCLS, Baylor College of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, NIH, Harvard Teaching Hospitals, Harvard Medical School and Duke University. (https://www.nbstrn.org/sites/default/files/holm_nbstrn_2014-09-22.pdf)

配列決定を実施しているところが多い。

- 産業界及び政府を含む研究助成の構図のなかで、慈善団体や企業からの研究助成も大きな役割を持っている。マサチューセッツ州にあるバイオメディカル・ゲノム研究センターである Broad Institute¹³³は民間の研究助成を得ることに長けている。
- 擁護団体（Institutional funding from advocacy groups）からの研究助成は、あまり額が大きい。例えば、Cystic Fibrosis Society は、Vertex 社と組んで、治療法開発の比較的大きなファンディング枠を確保したが、それは例外的である。Society for Hypertrophic Cardiomyopathy などは、研究を支える資金源を持っていない。

5) 遺伝子検査結果の返却

- オバマ大統領は、PMI を推進するための予算を計上した。
 - ✓ Genomics England やエストニアなど、先進的な配列決定を実施している国々でも参考とされている。
 - ✓ 米国の 7 つのバイオバンク拠点で大規模な被験者リクルートを実施する計画がある。
 - ✓ 大統領は、研究参加者に対して遺伝子検査結果の返却を約束している。
 - ✓ しかし、バイオバンクは、遺伝子検査結果の返却に際して、研究参加者一人一人の同意をそれぞれの Institutional Review Board (IRB) の見解と照らし合わせて検討しなければならない、膨大な研究参加者に対応できるかが疑問視されている。
- Dr. Green が関与しているバイオバンクには、既に 25,000 人分の試料が登録されている。これらの試料に対しての配列決定を開始したが、研究参加者に対して何も返却しないのか、あるいは全ての情報をディスクに入れて渡すのかということが論議されている。これは、米国内でも結論の出ていない大きな問題である。もともとは「配列情報は人々に返却せず、研究者の間に留めて大事にしまっておく」という態度が主流であったが、時代の流れのなかで「人々に返却し研究者と情報をシェアしよう」という方向に変わってきている。世界は、今、混乱状態にあるとっていいかもしれない。

6) Dr. Green が主導するプロジェクト

- MedSeq プロジェクトは、100 名の健常者を配列決定するプロジェクトであり、1,000 万ドルの研究助成で実施されている。また Dr. Green が率いる研究者チームには、配列決定結果の返却に伴う影響を調査する専門家が含まれている。ACMG 年次会議の Presidential Session において、Mark Williams がスピーチで触れていたように、結果の返却とその経済効果についての研究が必要である。
- ゲノム研究の世界では、ビッグデータ解析が騒がれているが、Dr. Green は「スモールデータ」の活用に興味を持っている。つまり、興味を中心は、膨大なデータのなかに含まれている個々の情報を患者のためにどのように役立たせるか？ということである。この理念が、Dr. Green が中心になって進めている「Genomes to People (G2P)」プロジェクトである。このプロジェクトでは、医療、行動、経済への配列決定結果の

¹³³ 正式名は、The Eli and Edythe L. Broad Institute of MIT and Harvard。Massachusetts 州 Cambridge にあるバイオメディカル・ゲノムリサーチセンター。(<https://www.broadinstitute.org/>)

波及効果を調査している。遺伝子探索 (Gene discovery) や薬剤開発は実施していない。

- 一般的に、遺伝情報はとても恐ろしいものだという概念が作り上げられてしまっている。事実、遺伝病の危険性を知り、妊娠中絶の決断を考えている場合などは、とても感情的で人生に大きな影響を伴う情報となる。一方で、遺伝情報の大部分は、多くの人にとって大した意味を持たないことが多い。ほとんどの遺伝的特徴はリスク因子であり、他の医療分野でもリスク因子は常に扱っている題材である。Dr. Green は、遺伝的特徴に対する世間からの「特別視」を解消するべく力を入れている。
- Dr. Green は、アルツハイマー病に関心を持っており、2000 年から REVEAL Study を開始した。
 - ✓ リスクのあるバリエーションを持つと知ると、不安を引き起こす要因になると考えられる。ところが、保因者であることを知った人々は、運動量を増やす、ビタミンを摂取する、治療法の研究に対して投資する、保険額を上げる、などというアクションを取ることを選んでいる。つまり、「あなたのコレステロール値は、この通りです」と提示した時の人々の反応と、「あなたの ApoE はこうです」と伝えた時の反応で大差はない、ということである。そして、多くの人々は、このような情報を得ることを選ぶ。より多くの情報を欲している。これが、現在の状況である。
 - ✓ REVEAL Study からは 34 本の論文が発表されている。リスクをどうやって予測するか、どのように効果的なプロトコルを作成するかといったテーマも含まれている。
- 現状、多くの ELSI 関連の論議が伴う。
 - ✓ ACCE フレームワークが、遺伝子検査分析の有効性(どの程度の精度があるのか等)を論議しているが、疾患とバリエーションの関連性の強さなどが不明確であることにより、臨床への有効性はまだ不確実である。
 - ✓ 疾患との関連性があまり強くなくても、その情報は重要なのか？人々が対価を支払って得るだけの価値がある情報なのか？という問いも浮上してくる。コストは自分で支払うのか、保険がカバーするのか？という付随した問いも生じる。
 - ✓ 例えば、一万ドルをかけて、未診断症例 (Diagnostic odyssey) の子供に様々な検査を受けさせるより、遺伝子検査によって未診断状態を終わらせることができるのであれば、その方が有益である (社会的にも意義がある)。
- 遺伝子検査結果の返却に関して言えるのは、「医療に役に立つかどうかは分からないが、検査結果の返却によって、人々が (それを望んでいる場合には) 大いに傷つくということはなさそうだ」ということである。小規模な調査で分かったことは、人々がゲノム情報を得た場合、約 30%が食事や運動を改善するということである。
- 米国のゲノム医療において、保険でかなりカバーされている疾患 (償還制度が確立されている疾患) は、希少疾患である。
 - ✓ ウィスコンシン州の Nick Volker 少年のケースは、未診断症例であったが、エクソーム解析によって治療法が見つかった例として有名である。
 - ✓ しかし、ほとんどの場合、分子レベルの診断が出ても、多くの人々の生活に大きなインパクトはない。
- 発表されたばかりの Dr. Green の論文では、検査結果の返却に対する医師の態度が調べられている。積極的な支持をする医師がいる一方で、とても否定的な医師がいるという結果が出たところである。

- 患者に対する調査も行っている。薬理に関するバリエーションの情報を得た患者が、医師を介さず自分自身で投薬を変えるか？というものである。結果は No であった。自分で投薬を変えると答えたのは、アンケート対象の 1%未満であった。
- 2013 年まで、米国には偶発的所見（二次的所見）についてのコンセンサスが存在していなかった ACMG を中心に、偶発的所見（二次的所見）として返却すべき症状・遺伝子に関しての提言をまとめた。
 - ✓ 提言には、返却されるべき 24 の症状と、それに関連する 56 の代表的遺伝子が示されている。これらの遺伝子は、主に遺伝に起因するがんと、遺伝疾患に関連している。
 - ✓ これらの情報は人々の命を救うかもしれず、情報を公開しないのは道義上正しくない。
 - ✓ この指針は、ゲノム情報の返却に関しての混沌とした状況に楔を打った。
- Genomes to People (G2P) プロジェクト¹³⁴は、研究参加者のゲノム情報に対する反応や、遺伝子検査結果の医療面・行動面・経済面等への影響を調査している。
 - ✓ その一環として、Michigan Economic Development Corporation (MEDC)¹³⁵プロジェクトを実施した。プロジェクトは、遺伝子検査の結果が医師にとって誤解を招くものかどうかを検証するためのものである。そのために Randomized trial が実施された。
 - ✓ CSER プログラム及び国立衛生研究所の一部として資金提供を受けている。
 - ✓ 調査の結果において重要な点は、患者が保険の加入に関して差別を受けることに強い恐れを感じていることである。
- ゲノム情報の臨床上的有用性は、検査によって判明した有害性ではなく、予防または発見に関するものである。
 - ✓ DNA First（遺伝子検査で先に疾患の潜在性を調べ予防医療に役立てるような世の中）になると、医療費が大きくなる可能性がある。コストに対してゲノム情報の臨床上的有用性を評価することが必要である。
 - ✓ 現時点では、このような評価を実施するにあたり、十分なエビデンスが得られていないため、Dr. Green の率いるチームは、この対応にあたっている。
 - ✓ ゲノム情報を医療に適用する場合の費用対効果について研究しており、Dr. Green のウェブサイトから一般公開している。

7) eMERGE

- ACMG による偶発的所見（二次的所見）に関する提言で示されている遺伝子セットには、将来的に新たな遺伝子が追加される予定である。
 - ✓ eMERGE プログラムは、100 の遺伝子についてゲノム解析を実施することに合意し

¹³⁴ The Genomes to People (G2P) Research Program is focused on the judicious integration of genomic research into personalized medicine and clinical practice. A number of NIH-funded clinical trials in translational genomics and health outcomes are currently underway in G2P, particularly in the areas of genetic risk assessment and disclosure, outcomes of direct-to-consumer personalized genetic testing, and the use of whole genome sequencing in clinical medicine. (<http://www.genomes2people.org/g2p/>)

¹³⁵ ミシガン州のファンディング機関であるミシガン経済開発コーポレーションが出資。

た。解析した配列のうち、患者に解析結果を返却する際に使用するサブセットは、各個別サイトに委ねられている。全て（それらの 100 遺伝子）の可能性もあればゼロの可能性もあり、一部である可能性もある。

- ✓ ある eMERGE のサイトでは、最近、ACMG-56（ACMG により臨床的意義が高いとされた 56 遺伝子）についての解析結果を返却することを決定した。
 - 最初にこの 56 遺伝子を決めた際には、1) 遺伝子検査を受けるということは患者及び医師はバリエントを探しているわけであり、バリエントを偶然発見するわけではない（つまり、意識的に探している）、2) 検査結果の返却には選択の余地はない、3) 検査結果の返却に当たり、研究参加者が乳児であるか子供であるか大人であるかは関係なく検査結果は返却される、とした。この 3 点については、多くの人から異論が挙がった。
 - 生殖系列を扱う多くの研究機関がこの手順を踏んでいるが、がんを扱う研究機関は、必ずしもこれに従っているわけではない。
 - 医療行為において、ゲノム医療以外の医療分野との一貫性を保つのであれば、検査ごとに検査結果を返却することになる。この場合、結果の返却内容に関して、選択の余地がない。しかしながら、このプロセスをゲノム医療の領域に持ち込むことには、患者の自己決定が十分に担保されないという理由で、ELSI 分野の人々から強烈的な反発を受けている。たしかに最も重きを置くべき価値は患者の自律性であり、選択する権利である。ACMG では、現在では「結果を受け取らない」というオプションを設けている。

補足：MedSeq

- MedSeq¹³⁶は、医療現場における WGS 結果等のゲノム情報の導入が患者の健康や医療現場における意思決定に及ぼす影響を研究している。
- 心筋症患者、健常者を対象に WGS を実施する群とそうでない群とで、患者・医師の反応等、さまざまなアウトカムの違いを比較している。
- WGS 結果のレポート方法の構築¹³⁷にはじまり、配列決定の費用対効果分析¹³⁸・患者や臨床医の心理的影響や行動変容¹³⁹等を研究している。

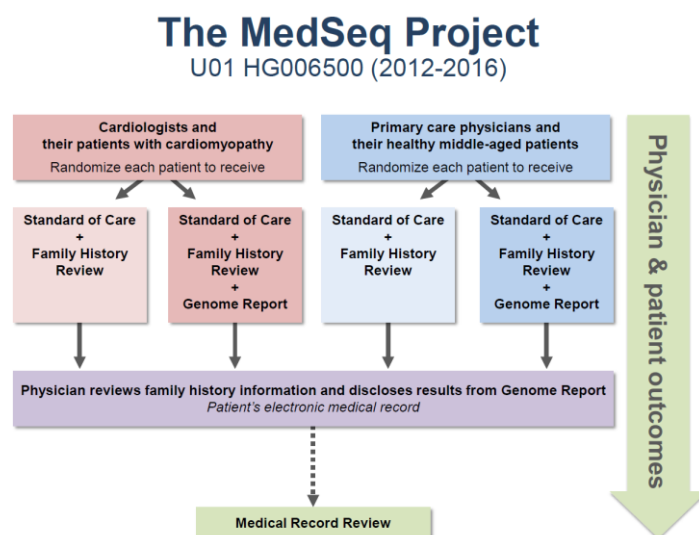


図 4-43 MedSeq における研究デザイン
(出所：Robert Green 提供資料)

¹³⁶ <http://www.genomes2people.org/the-medseq-project/>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24645908/>

¹³⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714468/>

¹³⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690481/>

¹³⁹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27019659/>

Name: John Doe

DOB: 01/23/45

Sex: Male

Race: Caucasian

Accession ID: 0123456789

Specimen: Blood, Peripheral

Received: 01/23/45

Family #: F12345

Referring physician: John Smith, M.D.

Referring facility: Double Helix Hospital

SAMPLE GENERAL GENOME REPORT SAMPLE

Sequencing of this individual's genome was performed and covered 98.2% of all positions at 8X or higher, resulting in over 3.6 million variants compared to a reference genome. These data were analyzed to identify previously reported variants of potential clinical relevance as well as novel variants that could reasonably be assumed to cause disease (see methodology below). All results are summarized on page 1 with further details provided on subsequent pages.

RESULT SUMMARY

A. MONOGENIC DISEASE RISK: 1 VARIANT IDENTIFIED

This test identified 1 genetic variant that may be responsible for existing disease or the development of disease in this individual's lifetime.

Disease (Inheritance)	Phenotype	Gene Variant	Classification
A1. Episodic ataxia type II (Autosomal Dominant)	Poor coordination and balance	CACNA1A p.Arg2156GlyfsX32	Pathogenic

B. CARRIER RISK: 3 VARIANTS IDENTIFIED

This test identified carrier status for 3 autosomal recessive disorders.

Disease	Phenotype	Gene Variant	Classification	Carrier Phenotype*
B1. Cystic fibrosis	Chronic lung and digestive disease	CFTR c.1585-1G>A	Pathogenic	Infertility (moderate evidence)
B2. Myotonia congenita	Muscle disease	CLCN1 p.Arg894X	Pathogenic	Latent myotonia (case report only)
B3. Usher syndrome type II	Hearing loss and retinitis pigmentosa	USH2A p.Gly204ArgfsX12	Pathogenic	None reported

As a carrier for recessive genetic variants, this individual is at higher risk for having a child with one or more of these highly penetrant disorders. To determine the risk for this individual's children to be affected, the partner of this individual would also need to be tested for these variants. Other biologically related family members may also be carriers of these variants.*Carriers for some recessive disorders may be at risk for certain mild phenotypes. Please see variant descriptions for more information.

C. PHARMACOGENOMIC ASSOCIATIONS

This test identified the following variants associated with drug use and dosing. Additional pharmacogenomic results may be requested, but will require additional molecular confirmation prior to disclosure.

Drug	Risk and Dosing Information
C1. Warfarin	Decreased dose requirement.
C2. Clopidogrel	Typical risk of bleeding and cardiovascular events.
C3. Digoxin	Increased serum concentration of digoxin.
C4. Metformin	Typical glycemic response to metformin.
C5. Simvastatin	Lower risk of simvastatin-related myopathy.

D. BLOOD GROUPS

This test identified the ABO Rh blood type as O positive. Additional blood group information is available at the end of the report.

It should be noted that the disease risk section of this report is limited only to variants with evidence for causing highly penetrant disease, or contributing to highly penetrant disease in a recessive manner. Not all variants identified have been analyzed, and not all regions of the genome have been adequately sequenced. These results should be interpreted in the context of the patient's medical evaluation, family history, and racial/ethnic background. Please note that variant classification and/or interpretation may change over time if more information becomes available. For questions about this report, please contact the Genome Resource Center at GRC@partners.org.

図 4-44 MedSeq で用いられている WGS 結果のレポート
(出所: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714468/>)

5. 欧州の動向

5.1 英国

英国では、国民を対象とした医療保険制度や既存の検査施設を活用したゲノム医療の実現に向けた実証研究(100,000 Genomes Project 及び Genomics England)、英国におけるゲノム医療関連の倫理・法規制、欧州におけるデータシェアリングについて述べる。本章の内容は以下の通りである。

- (1) 100,000 Genomes Project 及び Genomics England
- (2) Oxford University Hospital における研究参加者のリクルート
- (3) 英国におけるゲノム医療関連の倫理・法規制
- (4) EMBL-EBI

(1) 100,000 Genomes Project 及び Genomics England

英国では、2013 年に保健省 (Department of Health) が立ち上げた国営企業である Genomics England の主導により、がんと希少疾患を対象として 10 万人のゲノム情報を解析する 100,000 Genomes Project が開始された。本調査では、Oxford University への訪問調査を行い、100,000 Genomes Project の状況と Oxford University の取組を整理した。

以下に、1) 100,000 Genomes Project の概要、2) 民間を含めた配列決定体制の構築、3) 民間を含めたデータ解析体制の構築について述べる。

1) 概要

100,000 Genomes Project は、大規模に英国住民の健康を研究するプロジェクトである。

- 英国では、通常、臨床と研究の間に強力なファイアウォールがあり効果的な情報共有が妨げられている。Genomics England は NHS と研究者の間で有意義な情報共有を進める一時的な機会を創出している。
- NHS により、イングランド各地に 13 カ所の Genomic Medicine Centre (GMC) が設置されている (図 5-1)。新たな協定に基づき、まもなくスコットランドも参加する可能性がある。GMC は希少疾患やがん患者の (可能であれば家族も含め) 参加を募り、100,000 Genomes Project に試料を提出する (図 5-2)。GMC は各地域における Regional genetic center の役割を果たしている。
- GMC の記録は、患者を識別できない形式にした上で、試料と関連付けて Genomics England の Data Centre に保管される。
- 提供された試料は、Illumina 社が配列決定を行い、BAM や VCF の形式で Data Centre に保管される。
- GeCIP (Genomics England Clinical Interpretation Partnership) は、Data Centre に保管されたゲノム情報と臨床情報に基づいて、ゲノム情報と疾患との関連付けを行っている。GeCIP では、研究者と臨床医が協働して研究を進めている。

2) 民間を含めた配列決定体制の構築

100,000 Genomes Project には、配列決定やアノテーションに民間企業が参加している。以下、これらについて概要を示す。

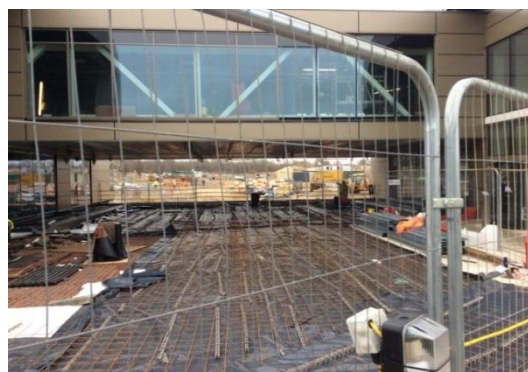
- Illumina 社が Genomics England の配列決定機能を担う契約を締結している。
- Genomics England、Sanger Institute、Illumina のシーケンシングラボは、Wellcome Trust の Genome Campus 内に所在するビルに同居している（図 5-3）。
- 三者の合計で 70 台のシーケンサーを保有しており（HiSeq X、HiSeq 3000、MySeq 等）、一週間に 2,200 人分の配列決定が可能である。
- ビジネスインキュベーションのために、200 人を収容できるドライラボスペースを設置予定である。



右ウイング：シーケンシングセンター
地下一階：100,000 Genomes Project
1 階：Sanger
2 階：Illumina
(100,000 Genomes Project と Sanger が、それぞれ 30 台程度のシーケンサーを保有)



左ウイング（工事中）：Sanger Institute のドライラボ等、産業界への技術移転のための事務所



渡り廊下：Sanger の職員や、Illumina の社員が自由に使えるカフェ

図 5-3 Wellcome Trust の施設
(出所：訪問時に撮影)

3) 民間を含めたデータ解析体制の構築

Genomics England では、ゲノムデータに対する解析を民間企業とアカデミアが役割分担をして取り組んでいる。

- 配列決定結果に対するアノテーションを以下に示す 5 つの民間企業と契約している。各企業は、異なる NHS の拠点において、ゲノム情報にアノテーションを付加してレポートを作成する業務を実施している。
 - ✓ Congenica
 - ✓ Omicia
 - ✓ Nanthealth
 - ✓ WuxiNextCode
 - ✓ Illumina
- GeCIP (Genomics England Clinical Interpretation Partnership) は、疾患の種類や研究テーマで設定されたドメイン毎の専門家チームによる研究・育成活動を進めている。専門家チームは、臨床結果の解釈を支援するだけでなく、医学、インフォマティクス、社会科学研究など、ゲノム医療に関係する研究も実施している。
 - ✓ ドメインは研究者、臨床医、研修生により構成されている。
 - ✓ 採択された GeCIP メンバーは、ゲノムデータと臨床データを共有する。
 - ✓ NHS の臨床医に対して、臨床的な意義付けのされていないバリエーションの解釈を支援する。
 - ✓ 教育、経済、社会科学等を研究テーマとするドメインが存在する。
- NHS の臨床医は、研究参加者に対してゲノム解析結果を説明する。GeCIP は、研究コミュニティがその臨床医を支援する仕組みを提供する。また、特定の表現型や一般的なゲノム医療の論点を研究するために、研究コミュニティが臨床記録にアクセスできるようにしている。
- GeCIP は、Genomics England が研究対象としている疾患に対しての遺伝子リストを構築している (図 5-4)。Genomics England PanelApp と呼ばれる WEB アプリケーションに列挙される遺伝子リストは、Radboud University Medical Center、Illumina TruGenome Predisposition Screen、Emory Genetics Laboratory、UKGTN のリソースに基づき、それぞれのパネルに含まれる遺伝子の候補を整理したものである。PanelApp は、GeCIP、Genomic Medicine Centres (GMCs) や、研究コミュニティに対するキュレーションサイトと位置づけることができる。

Panels		
Panel ↓	Evaluated genes	Reviewers
Filter panels		
A- or hypo-gammaglobulinaemia Level 3: Primary immunodeficiency disorders Level 2: Haematological disorders Version 1.0	20 of 20 100%	9 reviewers
Agranulocytosis Level 3: Primary immunodeficiency disorders Level 2: Haematological disorders Version 1.1	2 of 2 100%	7 reviewers
Amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease Level 3: Neurodegenerative disorders Level 2: Neurology and neurodevelopmental disorders Version 0.45	6 of 21 28%	4 reviewers
Anophthalmia/microphthalmia Level 3: Ocular malformations Level 2: Ophthalmological disorders Version 1.0	53 of 53 100%	3 reviewers
Aplastic anaemia with or without paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Level 3: Anaemias and red cell disorders Level 2: Haematological and immunological disorders Version 0.13	2 of 57 3%	1 reviewer

A) 遺伝子パネル: 170 のパネル (2016/01/18 現在、レビューされていないものも含む数)

20 genes					
20 of 20 reviewed					
List ↑	Gene	Reviews	Mode of inheritance	Source of Evidence	Phenotypes
Filter genes					
Green	BLNK	4 reviews 3 green	BIALLELIC, autosomal or pseudoautosomal	Radboud University Medical Center, Nijmegen Expert Review Green	Agammaglobulinemia 4, 613502; agammaglobulinaemia with absent B cells
Green	BTK	6 reviews 5 green	X-LINKED: hemizygous mutation in males, monoallelic mutations in females may cause disease (may be less severe, later onset than males)	Illumina TruGenome Clinical Sequencing Services UKGTN Radboud University Medical Center, Nijmegen Expert Review Green	Agammaglobulinemia, X-linked; Agammaglobulinemia, X-linked 1, 300755; Agammaglobulinemia and isolated hormone deficiency, 307200
Green	CD19	3 reviews 2 green	BIALLELIC, autosomal or pseudoautosomal	Literature Expert Review Green	Immunodeficiency, common variable, 3 613493; hypogammaglobulinemia
Green	CTLA4	2 reviews	MONOALLELIC, autosomal or pseudoautosomal, NOT imprinted	Literature Expert Review Green	CVID; hypogammaglobulinaemia; lymphadenopathy; T cell lymphopenia; enteropathy; interstitial lung disease; autoimmunity; Autoimmune lymphoproliferative syndrome, type V 616100
Green	DNMT3B	3 reviews 2 green	BIALLELIC, autosomal or pseudoautosomal	Literature Expert Review Green	IMMUNODEFICIENCY-CENTROMERIC INSTABILITY-FACIAL ANOMALIES SYNDROME 1 242860
Green	IGHM	3 reviews 2 green	BIALLELIC, autosomal or pseudoautosomal	Literature Expert Review Green	Agammaglobulinemia 1 601495

B) 特定疾患の遺伝子パネル

図 5-4 Genomics England の遺伝子パネル

(出所: <https://bioinfo.extge.co.uk/crowdsourcing/PanelApp/PanelBrowser>)

(2) Oxford University Hospital における研究参加者のリクルート

Oxford Medical Genetics Laboratories は、NHS Genomics Medicine Centre (GMC) に指定されており、NHS England を通して 100,000 Genomes Project に一定数の試料を提供する契約をしている。通常の日常診療として Oxford University Hospital に来院する患者が試料を提供する。

- 拠点ごとに設置された多分野の専門家からなるチーム (Multi-disciplinary team) が、研究参加者を選定している。単独の研究参加者及びトリオ (研究参加者及び両親) の試料収集が試みられる。
- Oxford University Hospital からは、プロジェクトを通して (2017 年までに) 3,000 程度の試料を提供する予定である。
- 割り当てられた試料数を確保するには、以下のような課題がある。
 - ✓ 診断済み (UKGTN 承認検査の実施を含む) の患者が対象である。
 - ✓ 患者がキャンセルする場合もある。
- Oxford University Hospital で収集した試料は、Milton Keynes のバイオバンクに輸送・保管する。そして、試料の一定量を Wellcome Trust Genomics Campus に所在する Genomics England のシーケンシングセンターに輸送する。



図 5-5 Oxford University Hospital の入口
(出所：訪問時に撮影)



図 5-6 National Biosample Centre in Milton Keynes
(出所：<http://www.ukbiocentre.com/about-us/>)

(3) 英国における倫理・法規制

以下に、Oxford University の HeLEX - Centre for Health, Law and Emerging Technologies におけるインタビュー結果に基づいて、英国におけるゲノム医療の動向、遺伝情報に関わる倫理・法規制、インフォームドコンセントの取得方法についての状況等を整理する。以下の項目について整理する。

- 1) 研究関連規制
- 2) イングランドとスコットランドのパートナー関係
- 3) 欧州における規制
- 4) ダイナミックコンセント
- 5) The Genetic Clinic of the Future (GCOF)
- 6) NHS の取組
- 7) Duty of Care (注意義務)
- 8) 医療倫理研究への資金提供元

1) 研究関連規制

英国における研究に対しての規制の枠組みは米国とは異なっており、研究を対象とする一元的な法律は存在しない。研究分野は、「意思決定能力法 (Mental Capacity Act)」、「データ保護法 (Data Protection Act)」、「人体組織法 (Human Tissue Act)」など、様々な一般法で規制対象となる。

- これらの法律の下に、資金提供機関によって定められた各種ガイドラインが存在する。英国では資金提供者が研究の方法を規定している。
- 英国医事委員会 (General Medical Council) のような組織は、臨床医 (Clinician) や医師 (Doctor)、内科医 (Physician) になるための資格を定める権限を持つため、非常に重要である。
- 特定の専門職ごとに職能団体が存在し、その組織が当該職務についてのガイドラインを定める。この職業に特化した団体の Honor system (信頼や道義に基づく職業実践) が、倫理上の慣習を規定している場合も多い。ただし、これらの Honor system に法的規制能力はない。
- 加えて、NHS によるケアの提供に関連して各種ガイドラインが存在する。
- 研究分野に関しては Human Research Authority¹⁴⁰がガイドラインを決める役割を担っている。
 - ✓ 各医療研究機関などに設置されている研究倫理委員会 (Research Ethics Committee : REC)¹⁴¹がそのガイドラインに従う。
 - ✓ REC は、担当地域の研究機関から提出された申請書を審査する。
 - ✓ 英国では、REC の委員長を除く全ての職員が無償のボランティアである。ゲノム

¹⁴⁰ <http://www.hra.nhs.uk/>

¹⁴¹ <http://www.hra.nhs.uk/about-the-hra/our-committees/research-ethics-committees-recs/>

医療の普及により、職員の負担は多くなると予想される。

- 英国では、ケンブリッジ大学の Public Health Genomics Organization など、配列決定を推進する複数の研究機関が存在する。
- Genomics England は、実質的にゲノム医療における規制官庁のような役割を果たしている。
- ✓ 一般住民との大規模な議論を経ていないこともあり、現時点では比較的保守的なアプローチとなっている。

2) イングランドとスコットランドのパートナー関係

英国では、スコットランド、ウェールズ、北部アイルランドでは医療サービスが別体系となっている。現時点において 100,000 Genomes Project の対象地域はイングランドのみである。

- スコットランドとイングランドは、スコットランドにおいてイングランドと同様の研究を行うために協議をしているが、まだ実施には至っていない。結果的に、100,000 Genomes Project はイングランドに重心を置いたプロジェクトとなっている。しかし、規制関連の議論や法制度の差違においては必ずしもイングランド中心とは限らない。
- スコットランドは、イングランドがどのようにゲノムを扱うかを確認してから、より適切に研究を実施することができると考えられる。
- スコットランドは、国民的な医療制度の構築においてイングランドよりも成功している。また、スコットランドは、医療記録情報の研究への利用方法を十分に認識している。

3) 欧州における規制

EU では、現行の EU データ保護指令（Data Protection Directive）をデータ保護規則（Data Protection Regulation）へ改正することが検討されている。2015 年 12 月には、大筋で合意に至っている¹⁴²。

- 指令は各国の国内法に置き換えられて効力をもたらすものであり、EU 加盟国に一定の裁量を与えている。一方、規則は指令よりも効力が強く各国の国内法より優先度が高い。ただし、調整事項が残されており、正式に施行されるには 2 年以上かかると予想される。したがって、現在は従来のデータ保護指令が効力を持っている。
- ✓ 新しい規則は各国の基準を調和させ、欧州全体で同じ水準の規制を目指すものである。しかしながら、規則が草案のままという状況は欧州システム内で様々な相違点が残されていることを示すものであり、今後も各国が異なる基準を用いる可能性がある。
- ✓ 新規則は 2015 年までに劇的な変化をもたらすと予測されていた。そのため、HeLEX は新規則の動向に非常に関心を寄せていた。新規則は、特に個人のデータが含まれる特定の研究に関して、研究参加者の同意を要求する可能性が高かったためである。

¹⁴² http://europa.eu/rapid/press-release_IP-15-6321_en.htm

しかし、最終的な合意の方向性は妥協的な内容となっており、個人情報保護の基準は概ね妥協できるレベルまで下がった。したがって、HeLEX は UK における現状の法体系に大幅な変更はないと考えている。そして、ブロードコンセント (Broad consent)¹⁴³の正当性は引き続き担保されると予測している。

- ✓ 新規則では、遺伝情報は「個人情報」として明確に規制対象とされている。これまでの「指令」では、遺伝情報を個人識別可能な情報であると規定するのかどうかは不明瞭であった。規則では個人が識別可能なデータを規制しようとしており、もし情報が十分に匿名化されれば規則の対象外となり得る。
- 新規則の下では、ヒト関連情報のうち、個人が識別可能な部分をデータから分離して情報を保護するための手段を講じて、利用可能な情報量に制限をかけることが意図されている。このような個人情報保護対策をみたしていれば、情報を合法的に利用することが認められる。したがって、今後も英国における研究規制の枠組みには、重大な変化はないものと考えている。
- 前述のように、欧州の各国間で個人に関するデータ保護制度に差異があると予測されるが、各国議会で関連規制を可決するための時間を確保するのは非常に困難であることから、欧州データ保護当局 (European Data Protection Authority) が統一的な基準を策定することが望ましい。
- ✓ 規則は加盟各国において直接の効力をもつため、国内法を必要としない。
- ✓ 指令は各国が法律の一部に組み込まなければならなかったが、各国が指令について異なる解釈をして国内法に適用していることもあり、EU 内で差異があった。
- ✓ 規制により、各国における法律間の関係がどうなるのか、それらが欧州、特に医療関連の研究に対してどのような影響をもたらすかは不確かで、EU にとって未知の領域であるため、今後のトレンドを注意深く見守る必要がある。
- ✓ 一方、欧州においては、人体組織の研究に関しては比較できる法体系が存在せず、EU 全体における指令も存在しない。英国の Human Tissue Act は、その Section 45 にあるように、細胞等の試料から得られる情報には適用されないので DNA も、規制の適用外となる。
- ✓ 研究倫理委員会から Human Tissue Act の穴を埋めるようなガイダンスが出ている。これは、Human Tissue Act が、組織の採取については重点的に規定している一方で、組織の取扱についてはあまり言及していないためである。

4) ダイナミックコンセント

HeLEX では、同意取得の形態としてダイナミックコンセント (Dynamic consent)¹⁴⁴を検討している。

¹⁴³ Broad consent とは、個人データの研究利用にあたり、特定のデータ・研究に限定せず、将来にわたる広い範囲での研究利用に関する同意を取得する方法。

¹⁴⁴ Dynamic consent とは、患者が「自ら」個人の情報を提供し研究に参加するオンラインベースの同意手法のこと。

- ダイナミックコンセントに関しては、人々が自主性を発揮し、プライバシーに関する選好をコントロールしながら研究に参加する方法について検討している。
- HeLEX は、バイオバンクにおける同意取得についても着目している。現行のバイオバンクへの試料提供は、試料提供者が研究範囲を明確に把握することなく、試料をバイオバンクに提供している状況である。この場合、提供者は、研究に対する同意の決定権をバイオバンクに譲り渡してしまっていることになるため、ブロードコンセントの有効性が問われることになる。HeLEX は、ゲノム研究におけるダイナミックコンセントの適用可能性を検討している。これは、環境の変化やアクセスできる情報、経験等によって、参加者・患者の同意に対する考え方が将来的に変化する可能性があるためである。

5) The Genetic Clinic of the Future (GCOF)

The Genetic Clinic of the Future (GCOF)¹⁴⁵は、EU による Horizon 2020 プログラムからの助成を受けたプロジェクトであり、先行研究で得られた知見や成果を共有し交換することに焦点を当てたものである。

- GCOF は 30 か月間という短期のプロジェクトで、プロジェクトが開始されてから既に 15 か月が経過している。
 - ✓ GCOF の組織は、ネットワーク全体で 12 のパートナー（プロジェクトサイト）から成るものである。臨床医、臨床遺伝学者、HeLEX を含めた倫理的及び法的な専門家、各種の政策グループや患者グループが参加している。
 - ✓ プロジェクトのコーディネーターは、オランダのユトレヒトに所在するチームが担当している。このユトレヒトのコーディネーションセンターは、情報共有に関して非常に重要な役割を果たしている。また、プロジェクトチーム間で、実際に会って話し合う機会も多い。
 - ✓ GCOF は日本にとってもよいモデルとなる可能性がある。このようなネットワークによって、クリニカルシーケンスを導入する際に生じ得る問題について、様々な意見を集約しながら検討することができる。
 - ✓ GCOF は、EU が資金提供する多くのプロジェクトと同様に、明確に定められた 6 つのテーマを取り扱うワークパッケージを設定している。
 - ワークパッケージ 1 は、プロジェクトのコーディネーションを行う。
 - ワークパッケージ 2 は、具体的に共有・交換されるデータを俯瞰・整理し、データベースや基盤のような役割を行う。
 - ワークパッケージ 3 は、同意の取得やガバナンスの機能に関わる作業を担当する。
 - ワークパッケージ 4 は、患者から意見抽出を目的として、異なる複数の患者グループに対して一連の調査を行う。特に、バイオバンク関連の事柄に重点

¹⁴⁵ <http://www.eurordis.org/news/genetics-clinic-future>、<http://dnadigest.org/category/gcof/>、http://bbmri-eric.eu/news-archive/-/asset_publisher/V6WfCYIg8I5M/content/genetics-clinic-of-the-future-survey

を置いている。

- ワークパッケージ5は、患者組織が運営しており、各ワークパッケージから指摘される問題点について、多くのフォーカスグループを設けながら検討する。
- ワークパッケージ6は、政策について検討し、政治家に対して働きかける必要がある部分はどこかを議論する。ワークパッケージ6（政策）には、医療経済学者（Dr. Geert Frederix¹⁴⁶）も参加している。
- ✓ Dr. Geert Frederix は、遺伝子診断を受けた患者と、遺伝子診断とは異なる診断を受けた患者の治療プロセスにおける相違を経済学の観点から研究している。HeLEXでは、Dr. Sarah Wordsworth が類似の研究を行っている。
- ✓ 最終的な成果物は、報告書、出版物、プレゼンテーション、及び最終報告の形式を取る予定である。さらに、診療所及び情報検索ネットワークにおける実践的な運用も視野に入れている。
- ✓ 実施期間後にも GCOF が存続するかどうかは資金次第だが、GCOF で構築されたネットワークを存続させることは検討されている。
- ✓ 臨床と研究は明確に区別されたプロセスではあるが、研究へ参加したことにより研究参加者自身の診断に繋がる場合や、逆に診断目的の検査結果が新しい研究成果に繋がる場合もある。ゲノム分野では臨床と研究の境界が曖昧化している点について、研究参加者に助言することが非常に重要となってきた。
- ✓ GCOF は、未来の診療所で実施されると予想される技術をいくつか試験的に運用する方法を模索している。診断プロセスの重要な段階において、ゲノム配列を利用した場合に実際にどのように機能するかを確認することを目的としている。

6) NHS の取組

英国における国営の医療保険制度（National Health Service : NHS）においても、医療におけるゲノム情報の活用方法を検討し始めている。

- 英国では NICE（英国国立医療技術評価機構）¹⁴⁷が医療手段に対しての承認を行っている。また、NICE は医療技術の費用対効果を評価している。
- 英国では、NHS の役割が大きいため、健康保険会社は主要なプレイヤーではない。したがって、遺伝子差別の可能性について議論する場合、米国では遺伝子検査の結果によっては健康保険加入を拒否されるという懸念があったが、英国では生命保険の方が問題となる。
- 保険業界は、遺伝情報をリスク評価の一部として使用しない・要求しないことに合意している。Association of British Insurers の覚書¹⁴⁸に示されている。
- 現状、実際には遺伝子リストに対しての特定の検査が行われている。ゲノム解析は、希少疾患やがんを除いて、一般に必要な検査とはなっていない。Genomics England

¹⁴⁶ <http://www.uu.nl/staff/GWJFrederix/0>

¹⁴⁷ <https://www.nice.org.uk/>

¹⁴⁸ <https://www.abi.org.uk/Insurance-and-savings/Topics-and-issues/Genetics>

や Cancer Research UK（現在は Stratified Medicine）は、実際にゲノム解析を臨床現場に導入するプロセスを進めている。

- 遺伝子検査は、あらゆる診断過程の最後のオプションとなっており、未だにニッチな分野であると考えられる。全ゲノム解析（WGS）や全エクソーム解析（WES）による予測・診断は、主流にはならない可能性もある。WGS や WES を推進するプロジェクトの成果が待たれる。

7) Duty of Care（注意義務）

HeLEX は、ゲノム解析に対しての Duty of Care（注意義務）についても研究を行っている。

- 英国独特ではなく米国とも共通している規制として、イングランド及びウェールズにおいて発展してきたコモンローに含まれる Duty of Care¹⁴⁹がある。専門家がヒトを対象にした医療行為や実験、調査などを実施する際、行為の妥当性を規定する法的用語であり、職業上の能力や過失の基準に関するものである。
- HeLEX が Duty of Care の適用範囲として研究している分野の一つに、臨床現場における全ゲノム解析または全エクソーム解析に対する法的対応が挙げられる。曖昧な情報の取扱、専門家の行動における限りない可能性、様々な実務への対応等を解決する必要がある。Duty of Care に関する問題は、民事訴訟の範疇であり、患者が不当な行為を受けたと感じた場合には訴えを起こすことは可能であるが、事後対応とならざるを得ない。したがって、遡及的な規制であるために、どのような場合にどのような法的判断が下されるのかについて事前に予測できることが望ましい。
- 臨床医は業務がガイドラインに沿っていることを確認する必要がある、この件について真剣に検討する必要性が高い。妥当な基準が裁判所の判断によって固まるまでは非常に重要である。
- St. Georges Healthcare NHS Trust¹⁵⁰のケースも注目に値する。このケースにおいて、法廷は Huntington 病に関する検査を受けた子供においては、本人の同意なしに遺伝子検査情報を開示する義務はないと明確に判断した。秘密保持の義務は非常に重要であり、非常に限定的にしかそれを破ることはできず、このケースはそれに該当しないとされた。HeLEX は、これは必ずしも優れた判断ではなく、現代のゲノム医療に関する技術や、家族全体としての治療に向けた取組等が十分に考慮していないと考えている。

8) 医療倫理研究への資金提供元

Wellcome Trust Foundation、MRC（医学研究会議）、Catapult¹⁵¹等が ELSI 研究への主な資金

¹⁴⁹ http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@msh_peda/documents/web_document/wtx058032.pdf

¹⁵⁰ <http://swarb.co.uk/st-georges-healthcare-national-health-service-trust-v-s-regina-v-collins-and-others-ex-parte-s-ca-8-may-1998/>

¹⁵¹ <https://www.catapult.org.uk/>

提供元となっている。

- 英国政府は、Economic Social Science and Research Council（経済社会研究委員会）を通じて ELSI（倫理的、法的、社会的含意に対する研究プロジェクト）に対し 10 年間の資金提供を 4 つのセンターに対して行っていた。ヒト関連科学研究プロジェクトを立ち上げる際には、ELSI に関する予算を数パーセントでも取り付けることが重要である。米国では Human Genome Project にあてられた年次予算の 5%程度が ELSI 関連であり¹⁵²、このような施策は大変重要である。
- 米国では、科学研究のプログラムに ELSI が統合され、ELSI に関する調査研究を申請する際には、プログラムに科学者または臨床医を含める施策が見受けられる。科学者や臨床医が共同する点が非常に重要となっている。また、大規模な科学的プログラムを実施する場合には、そのなかに ELSI 関連の研究を含む必要がある。

(4) EMBL-EBI

Cambridge の Hinxton にある European Bioinformatics Institute (EBI) は、欧州分子生物学研究所 (European Molecular Biology Laboratory : EMBL) の一部を構成する非営利の国際研究機関である。以下に、1) EMBL-EBI の概要、2) データシェアリングポリシー、3) 欧州におけるバイオインフォマティクス関連インフラを統一する活動である ELIXIR の概要、4) データシェアリングに関連する国際的な取組である GA4GH について述べる。

1) EMBL-EBI の概要

EMBL-EBI は、CERN（欧州原子核研究機構：EU、スイス、イスラエルが加盟する）と同様の国際条約に基づく組織である。CERN の加盟国には、英国・フランス・ドイツ・スイスのもとより、イスラエル等の国々も含まれている。

- ヒトゲノム配列決定の費用は、2003 年には約 2,600 万ドルだった。これは、当時のロンドンで最も高額な邸宅と同額であった。それが、2013 年に約 5 千ポンドとなり、現在では千ポンド以下になった。千ポンドとは、英国のサッカーチームアーセナルのシーズンチケットと同額である。この変化は、現在、ライフサイエンス分野で、めざましい革命が起きている状態であることを示している。技術に関して、このような劇的なコストの変化は、史上かつてないほどである。
- 上記のような技術改革の一端を担う企業がゲノム研究と関連技術分野に投資するのは、それがヒトの健康に関する市場につながるからである。さらに、全ての生き物は DNA を持つので、ヒトの遺伝子研究から得た知見や技術は、植物や動物、特に農業やエコロジー分野などにも応用できる可能性がある。ゲノム研究のライフサイエンス分野への波及効果は多大である。
- 2000 年以前は、ライフサイエンス分野の研究は、実験をして得られた結果を観察す

¹⁵² <https://www.genome.gov/10001727/erpeg-final-report/#appendA>

るという方法が定番であった。それが、**Human Genome Project** からヒトのドラフト配列が発表された 2000 年以來、データ解析を重視する方向に大きく転換した。現在では、ほとんどの（ライフサイエンス関連）研究機関が、研究のエフォートの約半分をコンピュータによるデータ解析に費やし、残りの半分を実験に費やしている状況である。一方、バイオインフォマティクスに注力したセンターである **EMBL-EBI** では、エフォートの全てをコンピュータによるデータ解析に費やしている。実験の方に重点を置く研究所も存在するが、データ解析に半分、実験に半分という配分が大多数である。資金面からみると、多くの研究機関は、以前は一割程度しかデータ解析にリソースを割り当てられなかった状態から出発して、現在の状態に至っている。

- **EMBL-EBI** は、生物学で取り扱われるデータの利活用における欧州のハブとなっており、600 名のスタッフがメンバーとして活動している。メンバーの出身国は 53 ヶ国に及ぶ。
- **EMBL-EBI** は、60 ペタバイトのデータストレージと 2 万個の CPU コアを運用し、毎秒 20 ギガビットの通信速度を持ったネットワークを備えている。
- **EMBL-EBI** における全業務のうち、データベース・解析ツール・Embassy Cloud（ユーザーが自らのデータセットに直接アクセスできるサービス）といった各種サービスの提供業務が 4 分の 3 を占める。つまり、**EMBL-EBI** の職員である 600 名のうち、4 分の 3 が、これらのエンジニアリングやデータの提供サービスに従事している。
- **EMBL-EBI** は、ビッグデータという言葉が一般化する以前からビッグデータに取り組んでいる。データシェアリングポリシーについても、実際にデータを扱ってきた経験を反映して取り組んできた。**EMBL-EBI** は世界中からデータを集めており、NCBI や DDBJ（DNA Data Bank of Japan）ともデータを共有している。
- 日本においては、DDBJ、PDBj、KEGG 等といった各種データサービスを強化、統合することは、日本にとって有益である。
- **EMBL-EBI** は研究も行っている。雇用するスタッフ数の 4 分の 1 は、公開されているデータセットに対して解析を行っている。また多くの研究は、研究者が興味のある分野を自由に探索し、新たな発見につなげるという試みであり、これは、研究分野において変化が常に起きているために重要である。

2) データシェアリングポリシー

EMBL-EBI は、日・米・欧による体制で、ゲノムに関連するデータの共有に取り組んでいる。

- 1970 年代に、タンパク質構造の研究を手始めに、論文の掲載とともにデータを共有するという研究者の姿勢により、分子生物学分野は重要な転機を迎えた。
- 1980 年代に入ると DNA が共有の対象となり、日本の DDBJ も大いに貢献した。研究者が論文を掲載するとともにデータを共有するという発想は、現在でも、重要視されている。欧州の多くの研究助成機関は、（グラント申請書などに）研究者が自らのデータマネジメントプランを記載するように求めている。データマネジメントプランには、研究終了時（グラント期間終了時）におけるデータの取扱いを記載しなければなら

ない。納税者の貢献によって得られる公的研究費を使用したデータは、研究終了後の所在を明らかにしておく必要がある。Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)¹⁵³、Medical Research Council (MRC)¹⁵⁴や Wellcome Trust などの研究助成機関は、このようなデータマネジメントプランに基づくデータシェアリングを推進している。

- ヒト由来のデータは、マウスやメダカといった生物のデータと同じように共有するわけにはいかない。1990 年代を振り返ると、個々の研究者に対して、データの利用許可を求めるにあたっては、場当たり的な状況が生じていた。長期間データを保存する研究者がいれば、すぐに破棄する研究者もあり、利用許可に対する対応は、まちまちであった。
- このような状況を解消するため、2005 年に設立された Wellcome Trust Case Control Consortium は、「疾患研究のため大規模なヒト遺伝子型の調査に助成金を出す、データはアクセス可能な状態にしなければならない。データを全ての人々に公開することはできないが、データ生成元の研究者に接触しなくても、そのデータにアクセスできるようにしなければならない」との方針を打ち出している¹⁵⁵。EMBL-EBI が有する European Genome-phenome Archive (EGA)¹⁵⁶はその受け皿となった。このようなアクセス制限の対象となるのは、ヒトに関するデータのみである。
- EMBL-EBI は、データを管理する側の立場だが、データの閲覧者を選定することはできない。つまり、EMBL-EBI では、データアクセス委員会が下した決定に基づいて運営を行っているのみで、誰がデータを閲覧でき、誰ができないかを決めることはしない。
- EMBL-EBI は、データアクセスについて、米国とは少々異なった運営となっている。EGA は、米国の dbGaP に相当するが、米国内は一つの法制 (One legal system) のなか、誰もが英語を話す環境であるため、dbGaP では、組織内部のデータアクセス委員会が個別の倫理的側面に配慮しながらデータアクセス許可について判断できる。一方、欧州を基盤にする EMBL-EBI で同様のことを進めた場合には、例えば、フィンランド人がフィンランド語で書いた同意書なども提出される状況が生じる。この場合、一つのデータアクセス委員会が異なる言語で記述された同意協定 (Consent agreements) を解釈し、データ使用を申請している研究が患者の同意に沿ったものかどうかを判断することになる。このような対応は、容易ではない。このため、EMBL-EBI は、米国とは異なり、外部のデータアクセス委員会の判断に基づく運営手法を採用している。EMBL-EBI は同意協定の運営管理のみを担当しているのが現状である。

¹⁵³ UK で最大の公的ファンディングにより支えられているバイオサイエンス研究機関。

(<https://www.google.com/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=bbsrc>)

¹⁵⁴ 公的ファンディングにより、知的障害に関わる遺伝子変異研究などをすすめている UK ベースの研究機関。(<https://www.hgu.mrc.ac.uk/>)

¹⁵⁵ https://www.ebi.ac.uk/ega/sites/ebi.ac.uk/ega/files/documents/wtccc_data_access_agreement_v18.pdf

¹⁵⁶ EBI が提供する情報サービスで、様々なデータプロバイダーから、遺伝子関連研究にアクセスできる。アクセスには、データアクセス委員会の承認が必要。(<https://www.ebi.ac.uk/ega/home>)

3) ELIXIR の概要

ELIXIR は、組織化されたネットワーク内で、欧州のライフサイエンス関連のデータを共有、保管する枠組みである。データシェアリングや今後増大するゲノムデータへの対応方法を検討する上で重要な取組であるため、本調査の対象とした。ELIXIR 設立の背景は以下の通りである。

- European Life-sciences Infrastructure for Biological Information (ELIXIR) は、EMBL-EBI 傘下の独立組織である。
- ELIXIR は、欧州におけるバイオインフォマティクスのインフラへの投資と、欧州内のそれぞれの国における投資を一体化するために 2013 年に創設された。ELIXIR は、国際的な政府間組織 (Intergovernmental organization) であるため、創設までに年月を要したが、構想は 10 年前からあった。創設には、大別して 4 つの要因がある。
- ✓ 生命科学関連データの生成量は年々増加している。近年、特に、大規模な研究機関が大規模なデータ (ビッグデータ) を生成し、研究者コミュニティが利用できるように公開しているが、そのインフラが必要になっている。配列決定を実施した乳がん患者のゲノムやエピゲノムを他と比較したい場合、ICGC¹⁵⁷や Pan-Cancer Initiative¹⁵⁸等のデータセットなどにアクセスすることが考えられる。これらのデータベースは、多くの研究者がコアアーカイブにデータを登録しており、アーカイブは様々な計算インフラへ配信されている。その実現は、欧州における連携を重視した仕組みを作る原動力となった。
- ✓ データ量が増加するにつれ、ディスクストレージが必要となり、大規模なデータの管理能力を拡大することが必要になった。また、データは欧州のみならず、世界中のいろいろな場所で生成・保管されているため、データソースを連携するシステムが必要になった。欧州において、そのようなシステムを実現するのに十分なディスク容量や大規模な保存データへのアクセスが可能な施設は、EMBL-EBI 以外ほとんど存在していなかったことが EMBL-EBI 傘下に ELIXIR を創設した要因である。
- ✓ 個人情報が含まれるようなヒト関連データへのアクセスとガバナンスに目を向ける必要がある。欧州では、ヒト関連データへのアクセスに関する法規制が各国で異なるため、データ共有には国際的な協定が必要となる。EMBL-EBI は、各国の研究者が必要とする全てのリファレンスデータにアクセスできるような手法を、ELIXIR に参加している国々と協同で検討中である。
- ✓ 現在、多くの研究助成機関は、それが国内であろうと国際的な研究助成機関であろうと、研究データの共有を義務付けている (これらのデータ共有を義務付ける研究助成機関には、Wellcome Trust も含まれている)。データ共有を義務付けられても、それらのデータを共有するのに十分な機能を果たすインフラが無かったことも、

¹⁵⁷ 国際がんゲノムコンソーシアム (The International Cancer Genome Consortium、ICGC)
(<https://icgc.org/>)

¹⁵⁸ NIH 米国立がん研究所 (NCI) 及び米国立ヒトゲノム研究所 (NHGRI) が率いる Cancer Genome Atlas (TCGA) の一環として 2012 年 10 月に始まった、多様ながん細胞の異常を分子レベルで分析する試みである。

ELIXIR を創設することになった理由の一つである。またデータをレポジトリにただ投げ入れるだけで、データ共有義務を果たしたというわけではない。バイオインフォマティクスの見地からは、研究者コミュニティへの価値を高めるために、データをリファレンスデータベースに提出し注釈を付けることまで対応することが重要である。

- ELIXIR の目的には、①国際的な基準でデータ共有を行うための技術的サービスを提供すること、②データ共有に関する合意を形成するための議論の場(フレームワーク)を提供すること、そして最も重要な目的の一つとして③欧州全域に存在するデータリソース（データを保有する医療・研究機関など）と協働することによって、データ共有を長期にわたり維持する枠組みを整備することを挙げることができる。バイオインフォマティクス関連のデータに対して、国境を越えて研究者がアクセスできるようにするだけでなく、タンパク質や遺伝子配列、一塩基多型（SNPs）の同定という目的でデータベースを長期にわたり利用できるようにすべきである。つまり、世界的規模の知識管理インフラの役割を果たす仕組みを作ることが必要なわけである。
- ELIXIR が対象とする分野は生命医学（Biomedicine）に限らず、海洋生物学や、近年注目されている環境サンプルから採取された微生物叢の解析を行うメタゲノミクス、植物学などといったように広範である。DNA を持つことは、全ての生物に共通しているため、分子生物学関連のデータベースの充実を図るには、生命医学分野を超えてより広範な分野を対象にする必要がある。
- ELIXIR の理念と取組が認められ、昨年、欧州連合（EU）により ELIXIR は欧州において早急に実現すべき 3 つの優先的インフラのうちの一つに選ばれた¹⁵⁹。この（優先的インフラ）実現は、大型プロジェクトの一部であり、ELIXIR はメンバー国の情報ノードを統合する役割を担っている。
- ELIXIR は、EMBL-EBI においてプロジェクトのコーディネート業務を行っている。ELIXIR が提供する情報共有の枠組みは各国の情報ノードを構成要素にするため、スイスが保有するインフラの容量を拡大する試みなど、各国のインフラを中心にプロジェクトを実施している。
- ELIXIR では、中核的なデータベース群の持続可能性について、政策立案者や資金配分機関などと長期的に話し合いを続けていくことが大切だと考えている。個別のデータベースではなく多数のデータベースの集合であり、データベースごとに資金調達の水準が異なっている。このため、EMBL-EBI と Swiss Institute of Bioinformatics（SIB）は、中核的なデータベースの資金提供期間の設定に役立つような、データインフラのライフサイクルマネジメント研究を実施している。この研究には、インパクト評価（Impact indicators）や投資効果（Return on investment）を測定することも含まれている。

¹⁵⁹ European Strategy Forum for Research Infrastructures（ESFRI、EU 研究施設戦略フォーラム）が策定した ESFRI ロードマップの中で、ELIXIR は、欧州に 3 つある重点研究基盤の一つに認定されている。

4) Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)

Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)¹⁶⁰の概要は以下の通りである。

- GA4GH は 2013 年に活動を始めた。目標は、国際的な協力活動により、データや手法の相互運用を確実とし、倫理と規制への取組を調和させ、参加者の自主性を育むことである。
- GA4GH が設立された背景としては、利用可能なヒトゲノムデータが飛躍的に増大する時代に突入し、このデータセットに含まれる情報を理解し、医療の改善のために最もうまく応用するためにどうすればよいか、という差し迫った問題意識がある。
 - ✓ 大規模なゲノムデータセットが医療の効率化や向上に通じるという考えは、現段階では仮説に過ぎない。だからこそ、仮説を試してみることが重要であり、GA4GH の根本的な動機となっている。ゲノムデータを有効活用するためには、データを共有することが必要である。目的は、医療や治療をより効率的に提供することである。
 - ✓ 現状の課題は、多くの疾患を理解するためには、数百万ものサンプルが必要ということである。サンプルが足りなければ、それらの発症パターンが明確に把握できない。これを実現するためには、配列決定の処理能力を高めることなく、既存の組織構造を再構築することが重要である。この理由には、多くのデータが外部とは隔絶されたところに保存されており有効利用されていないことに加え、各施設で採用されている解析方法が国際的に標準化されていないことから、大規模な解析に適した品質を持っているとは限らないことが挙がる。
 - ✓ 国際的なデータシェアリングの難しさの原因には、各国の規制法が違うということが挙げられる。電子医療記録は、様々な国において、医療組織や機関ごとに互換性のない形式が用いられている場合があり、データの共有を大変難しくしている。
 - ✓ GA4GH の役割は、データシェアリングが広く行われるように各ステークホルダーに説明を施し、ベストプラクティスを共有し、相互運用性を実現し、データシェアリングの度合を高めることである。また、新しいアプローチの開発に貢献し、そのなかでもっとも効果的なものを世界中に発信するなど、GA4GH は新しく優れたアイデアのクリアリングハウス（交換場所）のような存在になることを目標にしている。
- GA4GH はいくつもの役割を持っているが、能動的に何らかの機能を果たすわけではない。GA4GH は、データの産出や保存、患者ケア、データ解析などは行っていない。
- GA4GH は、責任あるデータシェアリングという理念を掲げており、倫理的に高い基準を遵守するとともに、個々の利用者が適切なデータシェアリング方法を選ぶことを可能にすることを目指している。GA4GH のメンバーは、研究や患者のケア等に携わっているかもしれないが、GA4GH 自体はコーディネーターの役割に徹している。
- 現在 GA4GH には、40 カ国以上、およそ 400 団体の組織がメンバーとして参加している。メンバーのほとんどは大学や研究・医療機関などの学術団体である、その他に、幾つかの疾患支援団体及び患者権利擁護団体、専門職の職能団体、財団及び生命科学

¹⁶⁰ <https://genomicsandhealth.org/>

及び情報関連企業が含まれている。最も著名な参加企業は Google Genomics と Amazon である。Google Genomics の創立者である David Glazer が、GA4GH との重要な架け橋となっている。

【GA4GH におけるデータシェアリングの枠組み】

- ゲノム及び医療関連データの責任ある共有についてフレームワークとなる文書も作成している。このデータシェアリングポリシーに関する文書は、Regulatory and Ethics Working Group が作成した。この文書は、データの共有を人権の一つであると捉えることで、個人データの共有に対して新しい視点を提供している。例えば Security Infrastructure の章では、GA4GH に参加しているステークホルダーが、どのように（データシェアリングにおける）データセキュリティポリシーを策定したらよいかなどについて記載している。
- GA4GH では、コンセンサス（同意）をどのように作り上げていくか、そのポリシーやツールについての調査も進んでいる。その一つに Machine readable consent（機械による読み取り可能な同意）への取組がある。これは、同意文書の内容をコンピュータが理解できるようにすることで、データアクセスに関する意思決定をサポートすることを目的としている。
- GA4GH のデータシェアリングプロセスで中心となるのは、EMBL-EBI 及び Google を含むその他のデータセンターに保存されている DNA データへのアクセスと共有を可能にする API（Application Program Interface）である。API は GA4GH におけるインフラの基幹であり、GA4GH における作業の大半が API に関連している。
- Security Working Groups は、リスクを効率的に管理する技術的環境を創出することを目的とする。データ共有による有益性と、プライバシー侵害によるリスクを軽減する必要性との間で適切なバランスを取る必要がある。このワーキンググループは、検証可能で、透明性が高く、監査可能な手続きの策定を目指している。同グループは、インターネットにおいてデータの安全性を保証するために既に確立された技術及び基準を積極的に活用している。

【GA4GH の枠組みで実施されている具体的なデータシェアリングプロジェクト】

- Matchmaker Exchange は、同じ（あるいは類似の）希少疾患の患者情報を世界各国のデータベースから見つけ出す試みである。希少疾患においては、特定のバリエーションを持つ人間が一つの国に一人しか存在しない場合もある。その場合、遺伝的要因の特定が困難になる。同じ疾患の患者が他に数人でも発見されれば、患者が共有する遺伝的要因の発見が大幅に容易になるため、一つの国に限定せず、国際的な規模でのデータベース検索をできるようにすることが重要となる。
- Beacon Project（ビーコン（信号灯）・プロジェクト）は、バリエーションに関する質問に回答するオープンなウェブサービスである。このプロジェクトは、様々な研究機関に対して、特定のバリエーションを含むデータコレクションを保有しているかを問い合わせ、Yes か No かだけの回答を得るだけの単純な技術的アプローチから始まった。現在、全世界で約 30 のビーコン（つまり 30 のウェブサービスソフトウェア）が様々な規模

のデータセットを含むデータサイトに設定されている。各ビーコンは、10 万～15 万人分のデータに対する質問・回答を受け持っている。質問・回答の形式は、プライバシーを侵害しないように設計されている。参加人数が小規模である場合、多くの質問項目を設定することで、特定個人とそのゲノムデータをマッピングすることが可能となるため、対象データベースを大規模なものになるように設定することは各利用者のプライバシー保護につながる。

- BRCA Challenge は、各医療研究機関が集めた *BRCA* に関するデータをできるだけ大量にパブリックドメイン上に収集するという活動であり、*BRCA* の研究を再活性化するものである。これにより、従来は解析が難しかったデータの解析が可能となった。
- 米国の NCBI による ClinVar やオランダの LOVD¹⁶¹、フランスの UMD¹⁶²は、*BRCA1* と *BRCA2* に関するバリエントを蓄積する大規模なデータベースである。ClinVar は、LOVD や UMD と比較して約 2 倍のバリエントをデータベースに蓄積しているが、これらのデータベース間でバリエント情報を重ね合わせると、重複しているバリエントが少ないことに驚く。このことから言えるように、国際的なデータベースを共有することで、より広いデータと知見が得られる。

5.2 フランス

フランスにおけるゲノム医療の取組として、INCa (Institut National Du Cancer) について調査した。本章の内容は以下の通りである。

- (1) INCa の概要
- (2) INCa による遺伝子検査の内容
- (3) INCa による遺伝子検査の実施状況

(1) INCa の概要

INCa は、がんを対象とする研究・医療に焦点を当てた国家機関として、2009 年 8 月 9 日 “Public Health Act” (公衆医療法) に基づいて設立された。当時のジャック・シラク大統領が National Cancer Initiative を唱え、がん研究の取組に拍車がかかり、同組織の発足となった。予算の大半は、フランスの厚生省と文部科学省にあたる省庁が出処となっている。予算額は、2005 年には年間で約 7 千ユーロ、それ以降の年は約 1 億ユーロである。

INCa の主な役割は以下の通りである。

- 公衆衛生 (観察、予防、検診)
- 医療ケア (全てのがん患者のケアの質)
- 研究 (国際的にも競争できる研究レベルを持つためのがん関連研究政策)
- 情報 (個々の患者ががんと戦うための情報提供)

¹⁶¹ <http://www.lovd.nl/3.0/home>

¹⁶² <http://www.umd.be/>

フランスでは、国家がん5ヵ年計画を実施中である（2009～2013年、2014～2019年の二期にわたる計画となっている）。それらの計画の一環として、遺伝子検査をフランス全土に広めていく（病院や他の医療施設で受けられるインフラを整備し、検査を実施できる領域を拡大していく）ことを2009年から実施している。

また、病気の種類を問わないゲノム医療に特化したイニシアチブ（Precision Medicine、Genomics Englandのフランス版）を現在検討中であり、これに向けた新たな動きが始まろうとしている。Institut national de la santé et de la recherche médicale（Inserm：フランス国立保健医学研究所）が中心となり、2016年2月に首相に提案書を提出している。現在は審議中であり、関係者の間では注目されている。

（2）遺伝子検査の内容

INCaは複数の遺伝子検査プログラムを実施している。

- がんの遺伝子検査は、以下の二つの方法により提供されている（図 5-8）。
 - ✓ 生殖細胞系列のバリエーションを対象とする検査（Germline genetics）
2003年から始まり、フランス全土に点在する25のOncongenetics organization（検査施設）で実施されている。
フランス全土に25のラボがあり、BRCAに関連する疾患（乳がん、子宮がん）及びリンチ症候群を中心にして遺伝子変異を発見することを目的としている。2003年から2014年に亘って、約15万人の個人及び約6万人の親族が検査を受けている。
 - ✓ 体細胞変異を対象とする検査（Somatic genetics）
2006年から始まり、フランス全土に点在する28のMolecular genetics center（大学病院やがんセンター等）で実施されている。診断、予後予測、治療を提供する。白血病や固形腫瘍に対する高品質のテストを実施する。病理学者と生物学者の協力のもとに実施されている。2006年からはINCaと厚生省が共同で運営している。
- 2016年現在、9つの対象において遺伝子検査を実施している（表 5-1）。
- 遺伝カウンセリングを提供するセンター及び受診者の数が着実に増えてきている。遺伝カウンセリングを提供するセンターは、現在、フランス全土の90の都市で130箇所に及ぶ。2003年には12,696人であったが、毎年その数は着実に増え続け、2014年には56,897人が遺伝カウンセリングを受けている。

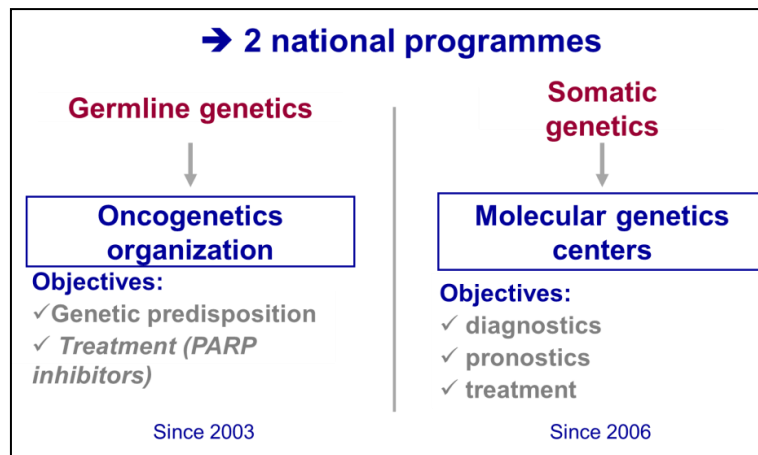


図 5-7 全国規模で実施されているがん遺伝子検査
(出所：インタビュー先提供資料)

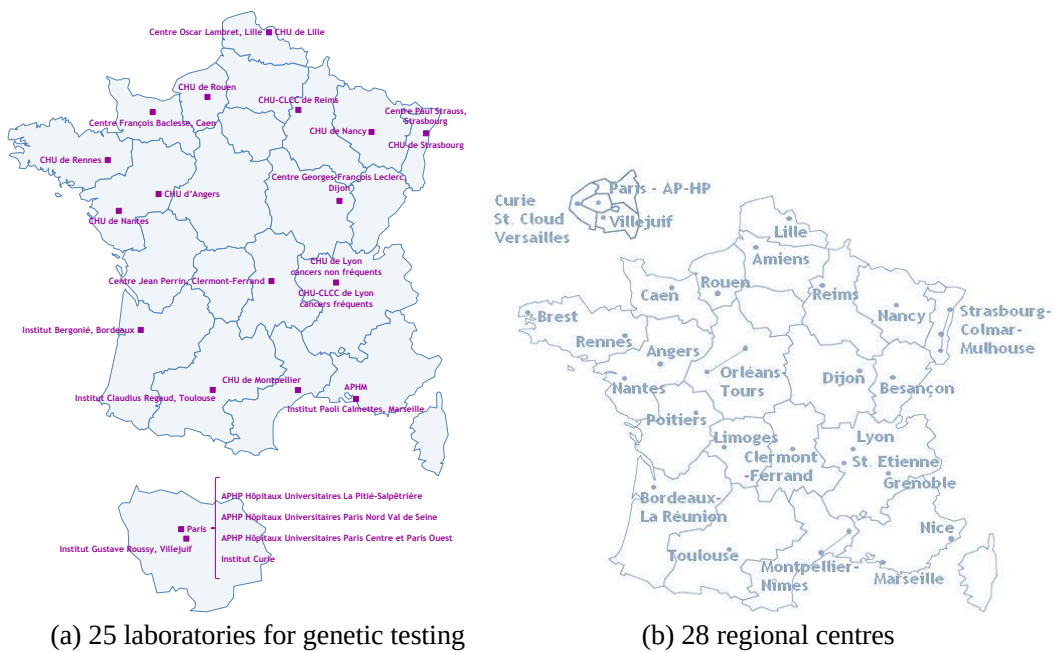


図 5-8 がんの遺伝子検査実施機関
(出所：インタビュー先提供資料)

表 5-1 がんの遺伝子検査
(出所：インタビュー先提供資料)

Biomarker	Cancer type	Targeted therapies	Patients nb in 2014
BCR-ABL translocation	Chronic Myeloid Leukemia/ Acute Lymphoblastic Leukemia	Imatinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib, bosutinib	7453
KIT and PDGFRA mutations	GIST	Imatinib, nilotinib, dasatinib	1189
HER2 amplification	Breast and gastric cancers	Trastuzumab, lapatinib (breast)	9680
KRAS mutations	Colorectal cancer	Panitumumab, cetuximab	22011
EGFR mutations	Lung cancer	Gefitinib, erlotinib	24558
ALK translocations	Lung cancer	Crizotinib	21183
ROS1 translocations	Lung cancer	Crizotinib	5414
BRAFV600 mutation	Melanoma	Vemurafenib, dabrafenib	5534
g/t BRCA mutation	Ovarian cancer	Olaparib	

(3) 遺伝子検査の実施状況

フランスでは抗がん剤や治療法の承認状況に応じて検査体制を整備している。

- 抗がん剤が承認されると同時に実施件数が急激に増大する。大腸がん(*KRAS tumours*)、肺がん(*EGFR in their tumors*)の例をみると、それぞれの治療法が欧州医薬品庁(EMA)により承認されたと同時に実施件数が急増している。それを受けて、INCa はこれらの検査・治療にむけた予算を拡充している。
- 治療薬の承認に伴って体細胞変異を対象とした遺伝子検査へのニーズが高まっている。そのニーズを受けて、基盤整備のために予算が増加された。その予算は、INCa と保健省の両方が賄っており、INCa は検査の立ち上げコストを、フランス保健省はその運営費を拠出している。2016 年からは、検査実施のための運営費を保健省の RIHN (Référentiel des Actes Innovants Hors Nomenclature) が用意している。
- 遺伝子検査の品質保証に関しては、施設向けにガイドラインを策定している。外部専門家によるアセスメントも実施している。
- HPST 法により、2020 年までには、公的、民間を問わず、フランスに所在する検査施設は ISO 15189 標準の認定を受ける必要がある。そのため、28 の分子遺伝子センター等も迅速に認定されるように準備を進めている。
- 新しい分子標的治療への取組も行っており、治療法が承認されれば、すぐにその治療法に対応した検査を実施できるように体制を整えている。例えば、図 5-10 に示すように、*KRAS* と *BRAF* の変異を伴う大腸がん、*BRAF* と *KIT* の変異を伴う皮膚がんなど

どについて、新たなバイオマーカーを検査する体制をすでに整備している。

- 何らかの医学的対応が可能な（Actionable）遺伝子変異の数が増えるに伴い、2015～2016年において、単一遺伝子（Gene by gene）戦略から、複数の遺伝子が複数の疾病につながっている複合戦略（Multiplexed strategy）に切り替えることを目指している。



Offer each patient in France an equal access to molecular tests as soon as a therapy is available

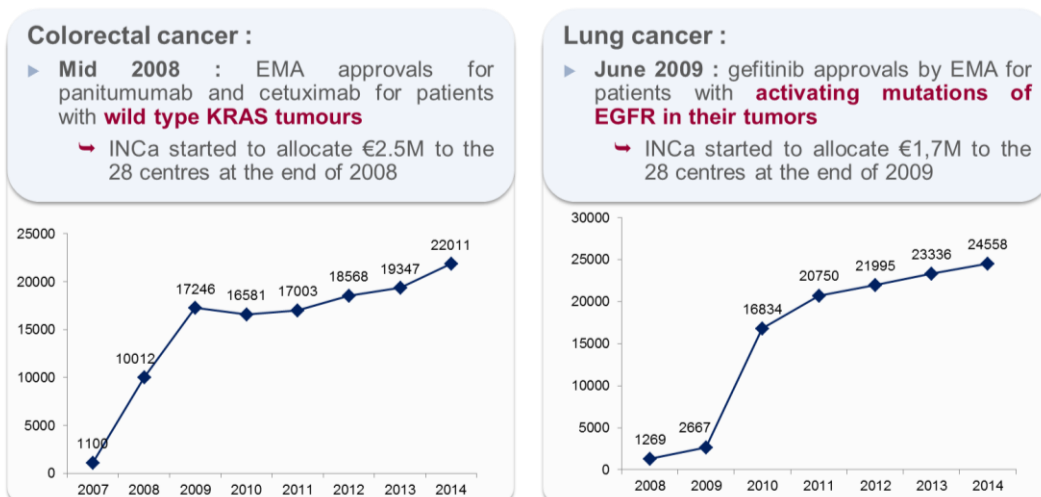
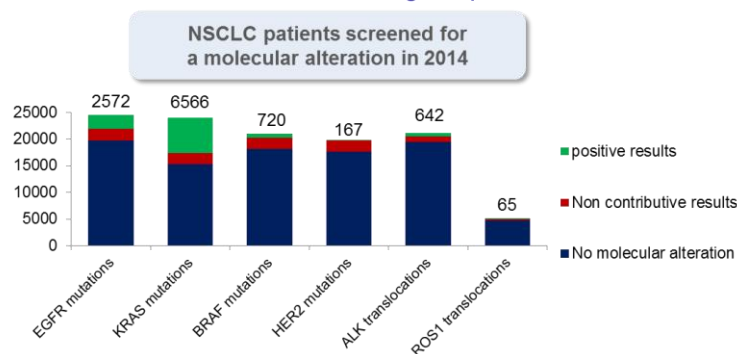


図 5-9 大腸がん、肺がんの遺伝子検査件数の推移
（出所：インタビュー先提供資料）

INCa set up a program for prospective detection of emerging biomarkers :

- ▶ *EGFR*, *KRAS*, *HER2*, and *BRAF* mutations screening and *ALK* and *ROS1* translocation screening for patients with NSCLC
- ▶ *KRAS* and *BRAF* mutations screening for patients with colorectal cancer
- ▶ *BRAF* and *KIT* mutations screening for patients with melanoma



Be ready to perform the test as soon as the therapy is available

図 5-10 新規分子標的治療への取組
（出所：インタビュー先提供資料）

5.3 フィンランド

フィンランドにおけるゲノム研究の動向としては、フィンランドで最初に設置されたバイオバンクである Auri Biobank について調査した。また、フィンランドは社会保険庁 (KELA) が集中管理型医療情報アーカイブ (KanTa) の構築を進めており、電子カルテが一元化され、KELA カードという個人 ID で医療情報へのアクセスが可能となっている。本章の内容は以下の通りである。

- (1) フィンランドにおけるバイオバンクの根拠法であるバイオバンク法
- (2) Auri Biobank

(1) バイオバンク法

フィンランドでは、2012 年にバイオバンク法 (Biobank Act 688/2012) が成立し、2013 年 9 月に施行となった。バイオバンク法は、バイオバンクにおける生体試料の収集・研究への活用を規定している。図 5-11 にバイオバンク法の概要を報じた記事を示す。

- バイオバンクを対象とした法律は以下のものがあり、2013 年 9 月から効力を持つ。
 - ✓ バイオバンク法 688/2012
 - ✓ 指令 (Decree) 643/2013 (インフォームドコンセント)
 - ✓ 指令 (Decree) 649/2013 (既存試料の移行)
- その他の法令には以下のものがある。
 - ✓ 医療研究法 (488/1999)
 - ✓ 個人情報法 (523/1999)
 - ✓ 政府活動の公開性に関する法律 (621/1999)
 - ✓ ヒトの臓器及び組織の医療使用に関する法律 (101/2001)
 - ✓ その他
- バイオバンク法は、試料を用いる研究を支援することを目的としている。具体的には、研究目的のための試料の利用方法を改善し、試料の共有による有効活用を促進すること、またプライバシーの保護と本人の意思決定を十分に配慮することを目的としている。さらに、試料の使用に関する様々なルールを明確化する目的もある。
- バイオバンク研究とは、以下の目標に向けて、バイオバンクに蓄積された試料やその関連情報を利用して行う研究を意味している。
 - ✓ 健康増進
 - ✓ 疾病のメカニズムの解明
 - ✓ 健康管理や医療に使用する製品や治療方法の開発
- バイオバンク法は、試料及びデータの利用を可能にするものであり、試料提供者のブロードコンセントをバイオバンクにのみ適用する。ブロードコンセントは、個別の試料や個別研究の同意ではなく、確定していない将来の研究プロジェクトにおける研究利用を可能とするものである。この同意は、提供者が撤回するまで有効である。また、撤回以前の研究結果は利用可能となる (バイオバンク法 12 条)。

- 各バイオバンクは、フィンランド国内におけるヒト試料のみを対象とする。植物や他の動物に関する試料は取り扱っていない。また、試料を利用した研究者は、研究結果をバイオバンクに返却しなければならない。それにより研究実績がバイオバンクに蓄積される仕組みを作っている。
- バイオバンク法の施行により、約 10 のバイオバンクが構築されている。バイオバンク間で類似した同意が得られることによって、複数のバイオバンクによるコホート研究が実施可能であるが、一方で管理手続きや病院間で異なる電子カルテシステムなどの面で課題が残っている。バイオバンクの機能には、研究参加者に対する検査結果の返却を行うことが含まれているが、まだ情報基盤の構築やその試行研究が行われるまでには至っていない。

Focus

on Finland

Categories Languages

Focus 2015 / Why Finland

FINNISH BIOBANKS HAVE GREAT POTENTIAL

Finland has what it takes to become a leader in international biobank research and the commercial utilisation of genome data.

TEXT: Leena Koskenlaakso
PHOTOS: Shutterstock

Tags:

biobanks, genome data, medicine, research, Sitra

Similar articles:

Great Expectations

LE GRAND POTENTIEL DES BIOBANQUES FINLANDAISES

Anatomy of a deal

Healthy dose of brainpower

Like 87

Tweet

0



A biobank is a repository for human samples donated for medical research by patients. The samples provide human genome data that can be used for identifying the best treatment for each individual patient, and for detecting the risks of the onset of a genetic disease. That is why biobanks can act as a gateway towards personalised medicine, targeted drugs and commercial genome services.

Biobank act lays down the rules

"The Finnish Biobank Act came into effect in autumn 2013, and the first authorised Finnish biobanks started their operation during 2014. The Biobank Act specifies the requirements for operating biobanks, secures the rights and privacy of sample donors, and defines the role of corporate collaboration. Together with the national genome strategy, to be launched this year, this opens up research possibilities that are unique on a global scale," says director Antti Kivela of Sitra, the Finnish Innovation Fund.

Biobanks have also a lot of commercial potential. They can partner with pharmaceutical and diagnostic companies and submit samples for clinical trials, for example.

Many unique assets

"Finland has a comprehensive public healthcare system, high-class genomics research, coherent

図 5-11 フィンランドのバイオバンク法に関する記事
(出所：<http://focus.finland.fi/finnish-biobanks-great-potential/>)

(2) Auria Biobank

以下に、Auria Biobank の 1) 概要、2) 試料収集の状況、3) インフォームドコンセント、4) 重要な結果が得られた場合の対応、5) 研究プロセス、6) 治療経過の追跡について述べる。

1) 概要

Auria Biobank の概要は以下の通りである。

Auria Biobank は、フィンランドにおけるバイオバンク法に基づいて認可を受けた最初のバイオバンクであり、University of Turku 及び 3 つの地域 (Southwest Finland, Satakunta, Vaasa) に所在する病院からの試料を所有している。

- 病院で診療を受ける計 90 万人を対象としており、提供者の医療データと連結したヒト由来の試料が収集されている。試料になり得るのは、血液、組織（フレッシュ、ホルマリン固定、パラフィン包埋）、DNA、唾液、尿などである。
- Auria Biobank は、研究者や企業の研究インフラとして利用されるだけでなく、大手製薬会社と医学研究グループとの共同研究も継続的に行われている。
- 試料を利用する研究者には、解析から得られた結果の返却が義務付けられており、その情報がバイオバンクに蓄積される。

2) 試料収集の状況

試料収集の状況は以下の通りである。

- クリニカルバイオバンクであり、試料は病院での診断用試料がベースとなっている。バイオバンク法の制定以前に収集された試料も含まれており、その歴史は長い。
 - ✓ バイオバンク法の施行以前に収集された臨床用及び研究用の試料も、バイオバンク法 13 条に定められた手順により、バイオバンクに移行できる。
 - ✓ University of Turku の診断用組織標本は、1930 年に Hospital Pathology が設立されて以来保管されている。
 - ✓ 1986 年以降、診断に関する情報が保管されており、2000 年以降は診断のみならず、治療結果等の全ての情報が電子的に保存されている。
 - ✓ FFPE 処理済の 100 万以上の組織がバイオバンクに移行されており、これらの試料には、関連する臨床データ（誰のものであり、いつの時点での取得か、どのような臓器かなど）が付随している。
- バイオバンク法が制定前に収集された試料もバイオバンクに移行されたが、その際には、パブリックアウトリーチ活動を実施した。すなわち、移行前に、地元の新聞、ラジオ、TV などに広告を掲載し、市民に呼びかけるなどの周知活動を行った。ウェブサイトにおいても公示した。特定のオプトアウト手続きも盛り込み、意向を表明することが可能であった。法律制定前の試料をバイオバンクへ移行することについての、オプトアウトの実施件数は 8 件であった。
- 現在、かなりの規模で試料は集まっているものの、さらに多くの試料が必要であると

考えられている。Turku University Hospital では、2012 年時点で診断を受けた患者が 19 万人おり、それぞれの患者には、平均で 2.9 の診断結果がある。表 5-2 は、疾患別の患者数の比較である。現在、Auria Biobank は、継続的に試料の収集活動を行っており、2015 年 4 月からは、“Capture All Newcomers”を開始している。年間 30 万人の患者が Auria Biobank と連携する病院に来院しているが、これらの病院においては、患者全員に対して試料（EDTA 処理された 10ml の試料）の提供を求めている。一方で、バイオバンクの試料収集には、患者の診断や治療を脅かしてはならないという方針を根底に置いている。

表 5-2 Turku University Hospital の疾患別の患者数
(出所：インタビュー先提供資料)

診断	患者数（人）
本態性高血圧症	14,814
心房細動・心房粗動	7,316
2 型糖尿病	5,565
睡眠時無呼吸	5,466
詳細不明の腹痛	4,918
急性上気道炎	4,689
肺炎	3,618
気管支喘息	3,555
白内障	3,052
アテローム硬化性心疾患	3,023

3) インフォームドコンセント

試料利用に関する同意（インフォームドコンセント）を以下の方法で取得している。

- A. 診断用採血や診断または治療手術のために来院した患者全員に書面で同意を求める。
- B. Auria Biobank のホームページからダウンロードした同意書を通じて同意を求める（この場合には、同意書を Auria Biobank に郵送してもらう）。

4) 重要な結果が得られた場合の対応

Auria Biobank は、重要な結果が得られた場合の再連絡について、以下のような統計結果を得ている。

- 「私の試料から私の健康にかかわる重大な知見が得られた場合、Auria Biobank から、連絡を受けることに同意するか」という問いに対し、99.4%が同意すると回答している。
- 「追加の試料の提供や、当該同意でカバーされない新規の研究への参加について、Auria Biobank から、連絡を受けることに同意するか」という問いに対し、92%が同意

すると回答している。

5) 研究プロセス

図 5-12 は、試料収集から医療応用に至るまでの一覧の流れを示している。

- Auria Biobank は、この一連の流れ（同意の取得から、生体試料の収集、DNA の精製、ゲノム配列の決定、研究・医療応用に至るまで）を管理している。
- 遺伝子検査ラボにおける品質管理を実施しており、Quality Management System においては ISO 標準に準じている。
- 全ての臨床データベースは個人 ID を通じてリンクされる（図 5-13）。データ保管と解析については、BC Platforms 社と連携している。BC Platforms 社は、ゲノム解析に関するインフォマティクスを提供するソフトウェア会社であり、フィンランドの首都であるヘルシンキに所在する会社であった。2014 年には、本社をスイスのバーゼルに移した。

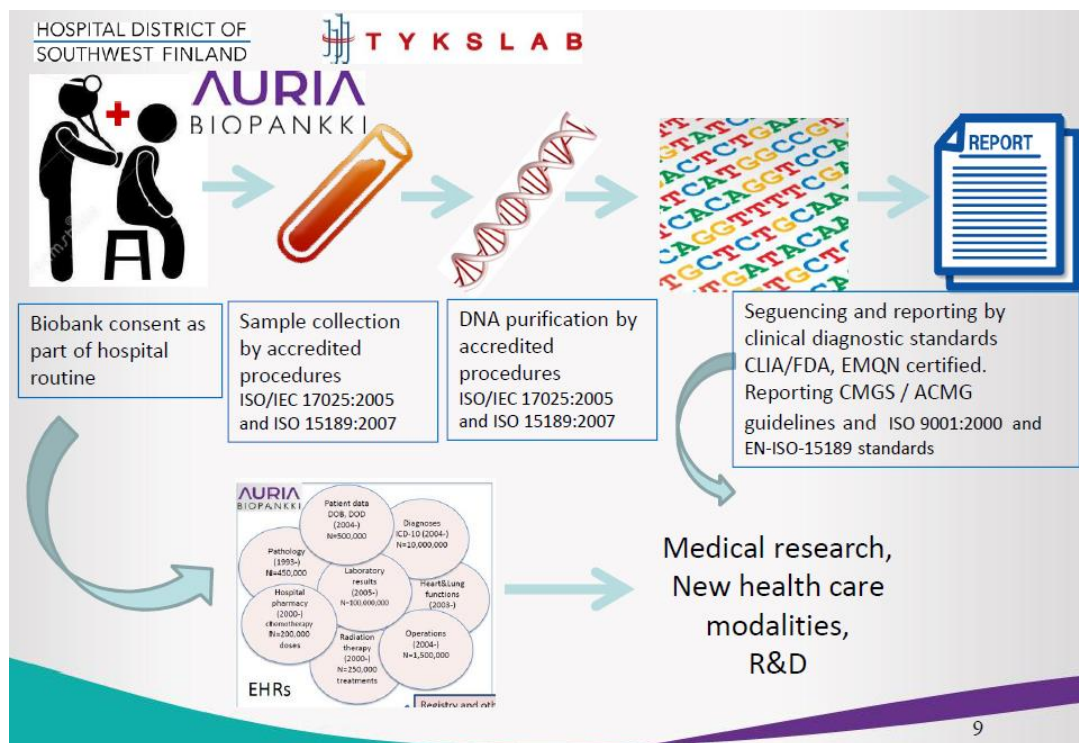


図 5-12 試料収集から医療研究への流れ
(出所：インタビュー先提供資料)

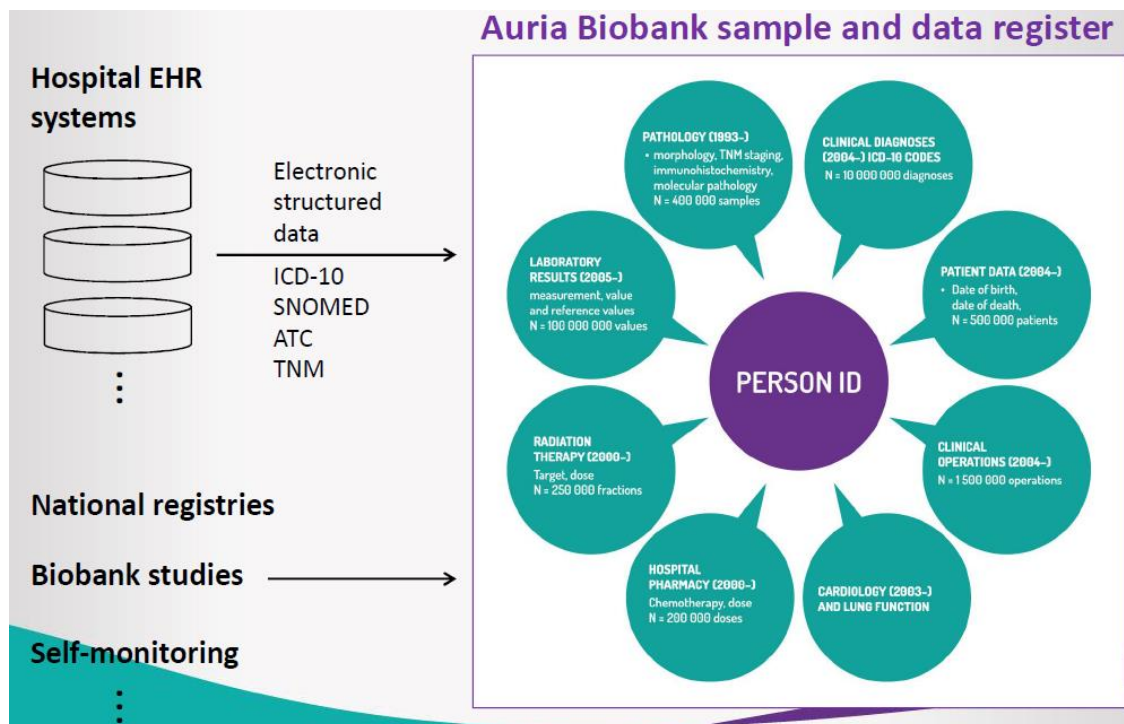


図 5-13 個人 ID によるバイオバンク試料と臨床情報の統合管理
(出所：インタビュー先提供資料)

6) 治療経過の追跡

Auria Biobank は患者の治療経過を追跡している。

- Auria Biobank では、各個人の生体試料やデータが充実している。臨床診断、病理標本、がん治療方針、検査結果等を数年間にわたって取得している。治療後の追跡調査も行っている。
 - ✓ ある多発性骨髄腫患者の場合には、診断・治療を受けた 55 歳から 60 歳までの関連医療データを時系列で記録している。
 - ✓ 治療方針の生存期間への影響を調べる目的で、大腸がんなどの疾患における、個人別の治療結果をフォローしている。
- Digital phenotyping に取り組んでいる。ICD-10（国際疾病分類第 10 版）の疾患分類に基づき、表現型の相違について以下の観点から検討を進めている。
 - ✓ ゲノム解析のため
 - ✓ 新しいバイオマーカー発見のため
 - ✓ 革新的な臨床治験のため
 - ✓ 臨床治験の参加者募集のため
- 昨年（2015 年）は、50 の研究プロジェクトに対して試料の提供を行った。ほとんどの利用申請について承認しているが、試料入手が難しいという理由で、申請を拒否したケースもある。
- 試料やデータの分譲は迅速に行っている。試料利用についての申請が届いた際には、

毎月開催される科学審問委員会（Scientific advisory board）で諮ることになっている（結論が得られるまで申請時から1ヶ月ほどかかる）。承認された場合には、2～4週間以内に、Material Transfer Agreement（MTA）などを交わし、バイオバンクから試料・データを受け渡す。研究終了後、利用者は得られたデータ等をバイオバンクに返却することになっている。そのため、バイオバンク側では、継続的にデータを蓄積・拡充できる。

5.4 エストニア

エストニアは、e-Estonia と呼ばれる先進的な IT 基盤を整備している。2000 年に電子証明書法、Population Registry Law といった法律を可決したことで、e-Cabinet（行政に関するサービス）、e-Tax（税に関するサービス）などの「電子政府」サービスを開始している。また IT 基盤を利用して、医療情報を電子化し、自分自身の健康情報にアクセス可能なサービスなどを展開している。

ゲノム医療に関しては、1999 年に Human Genes Research Act（HGRA）を制定しており、これが、今日のバイオバンク事業（University of Tartu による Estonian Biobank）の礎となっている。

本章の内容は以下の通りである。

(1) e-Estonia

(2) Estonian Biobank

(1) e-Estonia

以下に、e-Estonia の 1) 概要、2) インフラ・セキュリティ、3) 医療関連サービスについて述べる。

1) 概要

以下に e-Estonia の概要をまとめる。

- e-Estonia はエストニアの代表的施策であり、エストニアにおける電子社会化活動を意味する。さまざまなグループからの問い合わせに応じるために、ショールームを設けており、年間 700 件以上の視察を受け入れている。
- エストニア国民における「ID コード」への歴史は古く、約 100 年前から特有の ID コードを使い、国民の情報収集やコミュニケーションの円滑化を図ってきた。その伝統は今も脈々と受け継がれている。さらに、エストニアが e-Estonia を実現させた背景としては、人口が少ない国（2015 年のデータでは人口では 131 万人、GDP では 205 億ユーロ）にとって、技術力を駆使し、近隣諸国との間で競争的優位を確保することが求められたことがある。
- 2007 年にエストニアはロシアから大規模なサイバー攻撃を受けたが、世界で初めて

サイバー防衛に成功し、国際的な注目を浴びた。それ以来、首都である Tallinn は NATO におけるサイバーディフェンスセンターの本拠地となっている。e-Society の開発から 30 年が過ぎようとしている現在、エストニアは、電子投票 (i-Voting) や電子内閣 (e-Cabinet)、電子医療 (e-Health) などの導入をめざす他の国々の研修場所となっており、世界 40 カ国以上がエストニアのソリューションを利用している。例えば、今年、フィンランドはエストニア型のシステムを導入することを予定している。この背景には、フィンランドがエストニアより早く個人 ID システムを始めたにも関わらず、それほど普及しなかった経緯がある。

- 国民、政府、ビジネスなどの間で、e-Estonia の利用率は高く、さまざまなアプリケーションを開発、導入、拡大、浸透させている。電子政府サービスは、年間 1 人当たり平均 26 回利用している。95%の学校が連絡や報告業務で e-School のサービスを使用している。官民のサービスがオンライン上の「セルフサービス」で利用できる。資産管理や結婚などに関連することは一部対面で行われているが、オンライン上でほとんどの取引や手続きが可能である。
- ビジネスの場での電子サービスが確立されており、利用率が高い。e-Business registry を使えば、30 分程度で会社設立ができる。また、税申告も電子的に行うのが一般的になってきている。例えば、98%の所得税申告が e-Tax board で行われており、99.8%の銀行振り込みが電子的なものである。
- 医療の分野でのオンライン利用率も高い。例えば、処方箋の分野では、2014 年には、95%の処方薬の購入が e-Prescription で行われている。医療データへのアクセスを制限することができるが、医師がアクセスできることがデフォルト設定となっている。
- オンライン投票システムも発達しており、2015 年選挙では、30%以上の投票がインターネット経由となった。特に、このサービスは、海外居住者にとって利便性が高い。現在、エストニアの在外大使館では、「データ大使館 (Data embassy) プロジェクト」に取り組んでおり、万が一、同国のシステムが攻撃されても、在外エストニア大使館のシステムがバックアップできるような体制の構築を目指している。

2) インフラ・セキュリティ

e-Estonia のインフラ及び情報セキュリティ関連技術は以下のように整理できる。

- IT の普及率は高く、80%の世帯にコンピュータがある。また、ブロードバンドの普及率も高い。88%の世帯でブロードバンド (3G あるいは 4G) を使用している。インターネットアクセスが社会的権利だとみなされている。
- ID カードとモバイル ID が電子政府のベースとなっている。このような取組は、2000 年にフィンランドで始まったが、フィンランドではあまり普及していない。エストニアは、2002 年に ID カードを導入したが、広く普及した。今では、ID カードの保有者は国民の 94%に達し、15 歳以上には ID カードの取得を義務付けている。
- ID カードは e-Estonia の主要ツールである。e-Estonia の利用に当たっては、e-Residency サービス (図 5-14 参照) による登録が必要であり、登録により ID カードを受け取ることができる。エストニアの国民 ID カードシステムは単なる写真付の ID を超え

て、e サービスに対して安全にアクセスできる世界でも最先端なツールである。カード上のチップには、2 つの個人認証番号（PIN）が入っており、1 つは 4～12 桁の認証用番号であり、もう 1 つは 5～12 桁の電子署名である。

- ID カードにおける認証用番号の一般的な利用用途は次の通りである。
 - ✓ エストニア国民にとって EU 域内の旅行に使える公的 ID
 - ✓ 国民健康保険証
 - ✓ 自宅コンピュータから銀行口座にログインする際の証明書
 - ✓ Tallinn と Tartu における公共交通機関のプリペイド切符
 - ✓ 電子署名
 - ✓ 電子投票
 - ✓ 自身の医療記録や税申告などの国のデータベースにアクセス
 - ✓ 電子処方箋（e-Prescription）の受け取り
- ID カードを用いた電子署名（Digital signature）の導入が、会社登記ポータルや i-Voting システム、e-Tax 申告などの署名が必要な e-Service の導入など、e-Estonia の普及に弾みをつけている。電子署名の活用は、1 年間に GDP の 2% 相当の費用削減効果があるとも考えている。エストニアでの電子署名システムは、事業者も自由に電子署名システムを利用し、様々なウェブベースのサービスで活用できている。このような取組は、2000 年 3 月、議会が電子署名に従来の直筆署名と同様の法的根拠を与える法を可決したことが、きっかけであった。
- さらなる改善にむけたコンセプトとして、「ゼロクリック（Zero click）サービス」の導入を検討している。「ゼロクリック」とは、「ワンクリック」以上に簡単であるとの意味で用いており、これを導入すれば、例えば、税申告のための用紙への記入も、オートフィルのように、必要な情報が自動的に記入され利用者がただ見直すだけでよくなるため、より効率的なサービスを提供できるようになる。

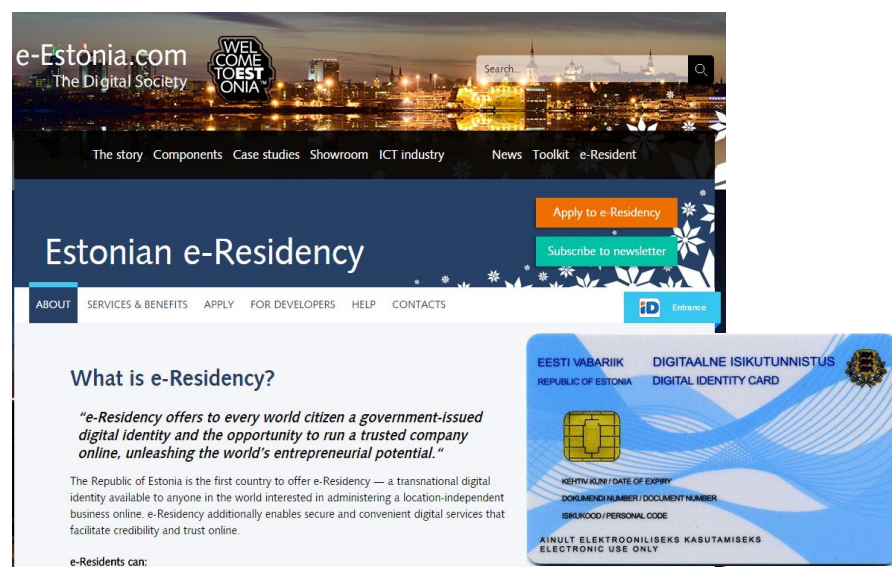


図 5-14 e-Residency のホームページと ID カード
(出所 : <https://e-estonia.com/e-residents/about/>)

3) 医療関連サービス

以下、医療関係サービスの概要を示す。

- e-Health サービス（出所：<https://e-Estonia.com/the-story/how-we-got-there/>）
 - ✓ e-Health は、サービスの提供プロセスの設計を見直すことで、サービスの向上を図っている。現在、医師は 20 分のうち 12 分をコンピュータ操作に費やしていることから、この作業を改善する余地がある。今までは、患者・消費者向けのサービス（アポイントメントや個人の薬の履歴など）にフォーカスをあてていたが、今後は医師などのケアプロバイダー向けのサービスを拡充していく。
 - ✓ 現在、看護師と医師の比率が 3:1 の医療サービスセンターを新設中である。
 - ✓ e-Health に登録されるデータの品質が未だ大きな課題となっている。
- 電子カルテ（出所：<https://e-Estonia.com/?component=electronic-health-record>）
 - ✓ エストニアの電子カルテは、国内の様々な医療機関のデータを統合し、各患者の記録を作成する全国的なシステムである。一極集中的に管理している国家データベースのように見えるが、実際には各医療機関から必要に応じてデータを取り出し、共通フォーマットで閲覧できるような方法をとっている。
 - ✓ 救急時には、医師が患者の血液型やアレルギー、最近の治療記録、受診中の治療、妊娠の有無などの重要な情報を確認できるようになっている。
 - ✓ このシステムは統計調査にも利用され、所管省庁は健康状態の傾向、疫病の推移、医療資源が適切に利用されているかを確認できる。患者は自身や自身の子供の記録にアクセスでき、電子 ID カードを用いて患者ポータルにログイン後、過去の診療歴や現在の処方状況を確認できる。
- 電子処方箋（出所：<https://e-Estonia.com/?component=e-prescription>）
 - ✓ エストニアの電子処方箋（e-Prescription）では、医師がオンラインのフォームを使って電子的に処方箋を発行することができる。薬剤師は患者情報をシステムから取り出し、薬を処方する。患者は薬局で ID カードを提示するだけで処方箋を受け取ることができる。
 - ✓ エストニア国内の全病院・薬局がこのシステムと繋がっている。また電子処方箋システムは、国民医療保険とも繋がっており、患者の医療補助金に関する情報も同時に判明することになる。
 - ✓ 薬の再処方についても、医師の診察は不要となっている。患者が医師とメールやスカイプ、電話でコンタクトを取り、医師がコンピュータ上で簡単に再処方ができる仕組みとなっている。これにより、患者と医師の双方で時間の節約ができ、医療機関は事務コストが低減できている。また、2013 年には処方箋のうち、電子発行されたものは 95%となっている。
- 情報利用に関しては、倫理的・法的側面において、厳格な運用を行っている。センシティブな情報を取り扱う医療データや犯罪データなどについては特に注意を払っている。例えば医師や警察などがデータを不正利用した場合、不正を犯した者を解雇処分することもできる。

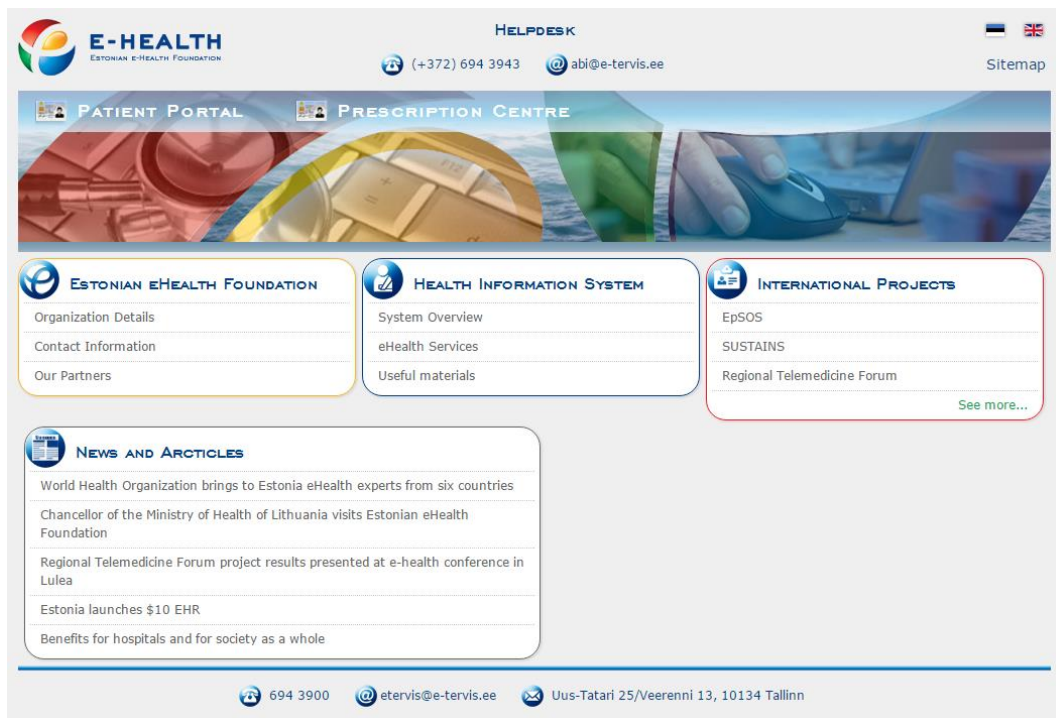


図 5-15 e-Health のホームページ
(出所：<http://www.e-tervis.ee/index.php/en/>)

(2) Estonian Biobank

2000 年にバイオバンクに関する法律として Human Genes Research Act (HGRA) が成立した。これにより、法律に沿った同意書に基づいて、国民の健康に関する情報と合わせて採血試料の収集が可能となり、国民の 5% に当たる 52,000 人の登録者という膨大なデータを保有するに至っている。

以下に、Estonian Biobank の 1) 略歴、2) 概要、3) 試料の保存、4) 試料の提供、5) インフォームドコンセント、6) 遺伝子検査結果の返却、7) 実施中の研究について述べる。

1) 略歴

以下に、University of Tartu におけるバイオバンクの歴史を示す。

- Human Genes Research Act (HGRA) は、1999 年にエストニア政府が必要性を判断し、2000 年 12 月に議会を通過、2001 年 1 月に施行に至っている。
- 2000 年に、エストニア・ゲノムプロジェクト基金 (EGPF) が設立された。目的は、住民ベースの大規模バイオバンクを設立し、遺伝学・ゲノミクスの研究開発、ゲノムデータ及び健康データの収集、遺伝学研究の成果の公衆衛生への適用を行うことにある。
- 2002 年 10 月に 3 郡でゲノム情報収集のパイロットプロジェクトを開始し、2004 年にはプロジェクトを全国展開した。

- 2007 年 4 月から EGPF は、University of Tartu Estonian Genome Center となっている。

2) 概要

Estonian Biobank は住民ベースのバイオバンクであり、University of Tartu の Estonian Genome Center が運営する。

- ヒト遺伝子研究法 (HGRA) に基づいてデータと試料が収集されており、参加者は全員が同意書に署名している。
- 登録者数は 18 歳以上の約 52,000 人（全人口の約 5%）であり、年齢、性別、地域などの情報がある。
- 登録者の構成は、エストニア人 83%、ロシア人 14%、その他 3%からなる。医師経由のランダム募集で、希望者から試料を採取する。職業や 4 世代前までの家族の健康に関する情報、運動、食事、喫煙、飲酒などの情報も収集する。
- また ICD-10 準拠の医療履歴や健康状態、また薬、身長、体重などの情報も記録する。
- 採取した血液を、DNA、血漿、白血球に分離し、低温保存する。
- DNA 試料からジェノタイピング及び配列決定用のサンプルを作成する。全ての手順は ISO9001-2008 に準拠し、LIMS (Laboratory Information Management System) で管理する。
- ランダムに選んだサンプルに対して DNA 解析を行う。全ゲノム配列決定 (100 件)、SNP データ (2 万件)、NMR メタボローム・データ (1 万 1,000 件) を研究用に公開している（出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518929>、<http://www.geenivaramu.ee/en/access-biobank/data-access>）
- 登録者（全人口の 5%）の年齢別分布とエストニア人口の年齢別分布を比較すると、女性の比率が人口より多いなどの傾向がある。また、経済・社会的な属性では、人口全体よりも登録者の方が高学歴に傾いているといった違いはあるが、おおむね人口の属性と大差ないデータとなっている。

3) 試料の保存

取得された試料は、以下の状況にある。

- 52,000 に及ぶ健常者からの 120 万個のアリコートを保存している。
- DNA、血漿、白血球は液体窒素で満たされたタンクに保存している。血漿や白血球は、手動で試料を取り出している。このため、研究利用のリクエストに対しては、一日に 500~600 試料以下の取り出しになるように制限を設けている。一方、DNA 試料については取り出しを自動化しており、一日に最大で 5,000 試料の取り出しが可能である。



図 5-16 保存タンク
(出所：訪問時に撮影)

4) 試料の提供

バイオバンクとゲノム研究・医療への応用に関しては以下の状況にある。

- DNA 試料に関しては、1 年に 30,000 件のリクエストを受けている。現在は、試料よりもデータのリクエストが多くなってきており、リクエストの 3 分の 2 がデータでの提供となっている。
- バイオバンクは、ゲノム研究・医療を実施する大学とは独立して運営している。最終的な目標は、ゲノミクスを臨床の場に導入することである。患者はゲノム医療に対して関心が高いが、病院はゲノム医療が予防目的で治療に結びつかないと考えており、インセンティブを感じていない状況である。
- e-Health は、デジタルアーカイブの役割を果たしている。医療データにこれまでの個人の治療歴などが登録されているため、これまでの記録を鳥瞰図的 (Helicopter view) に閲覧できるようになっている。

5) インフォームドコンセント

試料提供に関する意識やインフォームドコンセントの運用は以下の通りとなっている。

- エストニア人の 70%がバイオバンクにおけるゲノム研究を支持している。国民は一般的に大学を非常に信頼しており、大学の活動については支持が高い。また政府が個人データを所有することに大きな抵抗感はなく、プライバシーよりも研究やシステムの利便性・恩恵の方に関心があるようである。
- ヒト遺伝子研究法 (HGRA) には、生体材料 (Biomaterial) の保存に関して拒否できることが明記されている。オプトアウト条項には、以下のような種類がある。
 - ✓ 再連絡からのオプトアウト
 - ✓ 個人情報からのオプトアウト
 - ✓ 試料保存からのオプトアウト、など

6) 遺伝子検査結果の返却

遺伝子検査結果の研究参加者への返却に関する状況を以下に示す。

- バイオバンクに保存されている試料に対しての遺伝子検査結果の返却を開始しようとしている。法律は、人々の知る権利を保障している。
- 現在までに2万件のゲノム解析を実施した。そのなかには、2,500件の全エクソーム解析と、2,500件の全ゲノム解析が含まれている。ゲノム解析の結果を少しずつ返し始めようとしている。
- 50,000件のゲノム解析が完了した後、数千のSNPを利用してありふれた複合疾患のリスク予測アルゴリズムの開発に着手しようとしている。具体的には、冠状動脈性心臓病、2型糖尿病、緑内障などである。その場合、リスクのあるグループの上位20%への検査結果の返却を開始する予定である。50,000人の患者に対し、検査結果の返却に対し通知することとなる。患者には知らないでいる権利もあるので、それも考慮する必要がある。
- 遺伝子検査結果の返却に対する基準（どこで線引きし、どのグループに対して結果を返していくのか）については、かなり慎重・保守的に検討を始めようとしている。
- 遺伝子検査の結果は、診断結果としてではなく、診療方法の意思決定支援（Clinical decision support）を行うための情報として、かかりつけ医に返却する方向で考えている。

7) 実施中の研究

現在、Estonian Biobank が取り組んでいる研究を以下に列挙する。

- 行動様式や、日々の活動やライフスタイルの選択を追跡するプロジェクトがあり、約1000人を対象にライフスタイルを15秒ごとに追跡している。睡眠時間を推測するためにスマートフォンを利用したり、食生活や購買パターンなどを調べるために、食生活に関するアンケートを実施している。
- Social Genetic & Developmental Psychiatry, King's College London の行動遺伝学者である Robert Plomin とともに、遺伝子とIQの関連性について研究を行っている。
- エストニアは、EUの科学技術・イノベーション政策である Horizon 2020 の助成を受けて、個別化医療の研究である“Rise in Scientific Excellence and Collaboration for Implementing Personalized Medicine in Estonia”に取り組んでいる¹⁶³。エストニアは、スイスのローザンヌ大学統合ゲノミクスセンター（UNIL-CIG）とフィンランドのヘルシンキ大学分子医学研究所（UH-FIMM）と協力して、個別化医療に係るプログラムに取り組んでいる。
- ボストンの Broad Institute と大手医薬品メーカーとともに、高コレステロール血症に関する研究を共同で行っている。

¹⁶³ <http://epermed.ut.ee/introduction>

6. まとめ

本調査では、ゲノム医療に関する実証研究や基盤整備を大規模に行っている米国を中心に、国家的な研究体制を構築しようとしている英国、国内の医療システムに遺伝子検査を組み込み始めているフランス、個人 ID を活用したゲノム研究・医療を狙うフィンランド及びエストニアを訪問し、実施内容・課題・今後の方向性等に関する情報を収集した。以下に調査結果をまとめる。

6.1 各国の状況

【米国】

- CSER や eMERGE 等の大規模な実証研究プロジェクトにおいてクリニカルシーケンスや電子カルテ活用を実施するなかで、技術的な研究開発やインフラ整備はもちろん、研究参加者と医師との関係性や、医療経済についての研究も行っている。
- 患者への結果返却に際しては、ACMG が 56 の遺伝子から成るリストを提案している。一方で、患者自身が返却される範囲を選択可能な My46 や、症状や遺伝情報を患者自らアップロードする MyGene2 のような、患者主体的な手法の開発に向けた取組を行っている。
- CSER や eMERGE 等の大規模研究プロジェクトを円滑に進め、同時に成果を最大化するために Coordinating Center と呼ばれる代表機関がプロジェクトの運営を行う。ファンディング側（NHGRI）は Coordinating Center にそのための資金を提供する。
- 配列決定のためのインフラ（シーケンサー等の装置や計算リソース、人材）を研究拠点に集中させて、ゲノム解析にかかるコストの削減だけでなく解析結果の品質向上・標準化を図っている。米国では、Washington University、Baylor College of Medicine、Broad Institute が 3 大拠点となっている。
- NCI は、情報基盤にかかる全体的なコストを削減し、研究コミュニティにおけるゲノム解析の大規模解析・品質向上・標準化を図るために、研究コミュニティの様々なメンバーが幅広く使用できるクラウド環境の構築を進めている。
- 研究コミュニティとして、より大規模なデータで研究を行うために、データシェアリングを進めている。NCBI は、dbGaP や ClinVar といったデータシェアリング基盤の整備・運営を行っている。
- ゲノム解析技術の進展とゲノムデータの利活用の増加に伴い、個人のゲノム情報保護に関する検討が進められている。米国では現在、個人の遺伝情報保護に関わる主な法規制には、HIPAA、Americans with Disability Act、GINA、Affordable Care Act 等がある。また、ゲノム情報の研究利用に関しては、研究倫理に関する規制である Common Rule の改定案を検討している。
- HudsonAlpha のような非営利組織がゲノム研究に取り組んでいる。HiSeq X を保有し、研究コミュニティに対してゲノム解析サービスを行っている。また、全ゲノム配列決定に基づいた診断の推進や、市民に対する教育・啓蒙活動を行っている。

- ゲノム解析拠点を中心に、体細胞変異を主な対象とした解析パイプラインの整備が進行している。また、HudsonAlpha は、独自に、Edico Genome 社の DRAGEN を組み込んだ解析パイプラインの開発を進めている。

【欧州】

- 英国では、国営企業である Genomics England が 100,000 Genomes Project を進めている。その実施体制には民間企業も含まれている。配列決定は Illumina 社が全面的に担うことをはじめ、ゲノムデータに対するアノテーションにも複数の企業が参画している。疾患毎に、検査に用いる遺伝子リストの作成を進めている。
- EMBL-EBI は、欧州を中心としたデータシェアリング基盤である EGA を運営している。ゲノム研究における国際的な協力を推進する GA4GH や欧州におけるバイオインフォマティクスリソースとの連携・統合を推進する ELIXIR にも関与している。
- フランスでは、INCa の主導により、がんに対する遺伝子検査が普及している。フランス全土に点在する施設において遺伝カウンセリング等を含めた検査体制を構築している。Inserm が中心となり、Precision Medicine、Genomics England のフランス版を現在検討中であり、これに向けた新たな動きが検討されている。
- フィンランドにおけるバイオバンクの設置・運営はバイオバンク法に基づいている。どのバイオバンク活動も同じバイオバンク法に基づいて実施されているため、試料・データの活用に関する同意の内容等は似通っており複数のバイオバンクにわたるコホートの構築も可能である。ただし、病院間における電子カルテシステムの違いは課題として残っている。Auria Biobank は、BC Platforms 社のソフトウェアシステムを用いて、個人 ID に臨床データを紐付けて管理している。
- エストニアは、e-Estonia と呼ばれる先進的な「電子政府」サービスを国民に対して提供している。医療関連のサブシステムである e-Health によって、医療情報の管理が可能となっている。1999 年に制定されたヒト遺伝子研究法（HGRA）が、バイオバンク運営の礎となっている。また、University of Tartu による Estonian Biobank は、今後、バイオバンクの試料から得られたゲノム解析の結果を研究参加者に返却する方向で検討している。

6.2 各国の状況を踏まえて

ゲノム医療には、解決すべき多面的な課題が存在する。データ解析に関しては、医療目的でゲノム解析技術を利用する場合、解析結果の品質を高いレベルで担保する必要がある。配列決定の価格は低下し続けており、精度や計測可能な配列領域といった品質に関わる性能も向上し続けている。それを活かすためにも、解析ソフトウェア（ツールや、ツールを組み合わせたパイプライン）を継続的に開発し、データ解析の精度向上・機能拡張を進める必要がある。また、ハードウェア・ソフトウェアの両面において技術的には進歩しつつも、その限界や問題点は存在するため、解析手順の標準化や規制の策定によっても品質をコントロールする必要がある。

データ解析によって得られたバリエーションに関する情報の取扱に関しては、その臨床的な意義付けに加え、同意取得から偶発的所見（二次的所見）を含む遺伝子解析結果の返却に至る患者や研究参加者への対応が必要である。各国の医療・研究機関が、試行的にゲノム医療を実施することで、ゲノム研究やプライバシーなどへの個人・家族の関心、遺伝子解析結果の返却に対する個人・家族の認識（社会的・文化的要因など）について検討している。また、各国において、法律や規制の改正も視野に入れながら、その対応方針を定めようとしている。この策定には、実証研究によって得られた問題点やその解決策を活用しようとしている。

ゲノム医療の実践にあたって、多種多様な専門家が協同する必要がある。ゲノム医療には、配列決定、バイオインフォマティクス、バリエーションの臨床的意義付け、診療などの幅広い専門性が求められるためである。各国においてもバイオインフォマティクスをはじめとして、ゲノム医療に関わる専門性を有する人材が不足している。その人材を育成するために、研究チームに若手を加えることを推奨する等の工夫が必要である。

米国、英国、フランスなど、ゲノム医療の実証を進めている国では、それぞれの国の特徴を踏まえつつ、拠点を定めながら体制の整備を進めている。わが国にゲノム医療を普及させる条件として、このような体制を有する機関を、他の国のアプローチを参考にしつつ整備していくことが重要だと考えられる。

平成 27 年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書

2016 年 3 月

株式会社 三菱総合研究所
人間・生活研究本部
科学・安全政策研究本部
経営コンサルティング本部
金融イノベーション事業本部

TEL (03)6705-6025