

「学際連携に基づく未来志向型ゲノム研究ガバナンスの構築」 長神班別冊報告書

研究における個人の遺伝情報の結果返却

検討および留意すべき事項と今後の議論・検討に向けた課題

に関する提言

2019年3月



## 本報告書刊行にあたって

本報告書は、日本医療研究開発機構（以下、AMED）による「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（先導的 ELSI 研究プログラム）」平成 28 年度採択研究課題「学際連携に基づく未来志向型ゲノム研究ガバナンスの構築」（研究代表者：大阪大学 加藤和人）＜以下、先導的 ELSI 課題＞のうち、主に研究における個人の遺伝情報の結果返却に関する ELSI 課題について検討した長神班の調査・研究結果についてまとめたものである。

先導的 ELSI 課題では、「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発（GRIFIN）」各課題に対するヒアリングおよび、我が国においてさまざまな立場から遺伝情報の解析結果の返却に類する課題に関係してきた方々へのヒアリングから得た貴重な知見に、文献調査等により得た知見を加え、我が国でこの問題について各研究プロジェクトが検討および留意すべき事項、我が国の幅広いステークホルダーの中で議論を継続すべき課題について検討し、その結果について本報告書にまとめた。

2003 年のヒトゲノム解読完了宣言後、2000 年代後半以降に、いわゆる次世代シーケンサー技術が登場し、ゲノム解析を大量、高速に行うことが可能となり、現在では、研究および臨床においてこの技術が活用されている。こうした状況により、解析により得られた遺伝情報をどのように扱うべきかについて、倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues: ELSI）の大きな焦点の一つとなっている。

様々な議論の中で特に世界中の注目を集めたのが、アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会（American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG）が 2013 年に発表した臨床における網羅的ゲノム解析の状況における偶発的所見（後の改定時には二次的所見に表現を修正、以下 IF/SF）の取り扱いに関する推奨である。この推奨では、臨床において網羅的ゲノム解析を用いた遺伝学的検査を行った際に同定された IF/SF に関して、検査者は主治医（受検者）に返却すべきであるとして、actionable（医療において治療的・予防的介入が可能）な 56 遺伝子 24 疾患のミニマムリストを示し、対象が成人・小児に関わらず、これらの疾患に関する病的バリエーションを積極的に確認し返却することを推奨している（2016 年の改定により現在は 59 遺伝子 27 疾患）。

我が国では、2017 年に、日本医療研究開発機構 ゲノム医療実用化推進研究事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」（研究開発代表者：国立がん研究センター 中釜斉先生）のサブテーマ 2「偶発的所見・二次的所見への対応についての検討と提言」（研究開発分担者：大阪大学 加藤和人先生）において、偶発的所見・二次的所見の返却のための仕組みとポリシー作りに向けて、広く検討が開始された。その後、臨床におけるゲノム解析に関して、2018 年に、日本医療研究開発機構 ゲノム創薬基盤推進研究事業 A-②：ゲノム情報患者還元課題一患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：京都大学 小杉眞司先生）が「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム／全エクソーム解析について—（初版）」を作成し公開している。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施にあたっては、文部科学省・経済産業省・厚生労働省の三省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守することが求められている（2001 年、2013 年全部改正）。この中で示されている「遺伝情報の開示」という項目においては、「研究責任者は、個々の提供者の遺伝情報が明らかとなるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関して、提供者が自らの遺伝情報の開示を

希望している場合には、原則として開示しなければならない」と記載されているが、具体的に検討および留意すべき事項についてはほとんど言及されていなかった。

その一方で、多くの企業により直接消費者にゲノム解読情報もしくはそこから得られた知見を返却する DTC(Direct to Consumers)と呼ばれるサービスが勃興し、また報道等の様々な機会に研究参加者を含む一般市民がゲノムや遺伝といった言葉を耳にする機会も増え、自らのゲノム情報を得てそれを活用することに対する期待が、徐々に高まってきていることが推察される。

我が国のゲノム医療においては、現状における様々な限界や検討段階の課題があり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うにあたっては、その解析結果を参加者に対して返却する可能性があるかどうかについて、研究計画の立案時点から慎重に検討し、その方針が研究計画書、説明同意文書等に記載され、研究参加者を含む関係者に説明可能であることが求められる。また実際に返却する際には、医療への橋渡しを着実に行うことが必須であろう。

当班は、先進的なゲノム研究に取り組むことでこの課題にさまざまな形で直面した方々から得た貴重な知見を中心に、我が国の現状において研究において得られる遺伝情報が研究参加者に返却される可能性と検討および留意すべき事項について、可能な限り多面的に報告をまとめようと試みた。

第1部では、「研究における個人の遺伝情報の結果返却 検討および留意すべき事項と今後の議論・検討に向けた課題に関する提言」として、本報告の中心である、研究において個人の遺伝情報の結果返却を行うに際して研究プロジェクトとして検討および留意すべき事項と、議論・検討を要する課題についてまとめた。また、第2部では「調査結果概要」として実際に当班が携わった、研究者、有識者へのヒアリング、先行事例や我が国の法令、指針等に関する調査の結果を具体的な資料として納めている。

本報告書が様々な方に読まれ、活用されること、また今後の活発な議論の継続に寄与することを期待する。

2019年3月

AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（先導的 ELSI 研究プログラム）  
学際連携に基づく未来志向型ゲノム研究ガバナンスの構築  
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 長神風二、相澤弥生  
大阪大学大学院医学系研究科 大橋範子

# 目次

本報告書刊行にあたって.....	1
第1部 研究における個人の遺伝情報の結果返却 検討および留意すべき事項と今後の議論・検討に向けた課題に関する提言	
第1章 研究における個人の遺伝情報の結果返却において検討および留意すべき事項 .....	7
1. はじめに.....	7
2. 本章の対象.....	7
3. 生殖細胞系列に関する遺伝情報の特性 .....	8
4. 研究における個人の遺伝情報の結果返却において検討および留意すべき事項 .....	9
第2章 今後の議論・検討に向けた課題 .....	17
1. 研究における個人の遺伝情報の結果返却に対する適切な費用配分に関する検討.....	17
2. 研究における結果返却に関する研究者に対する支援体制の整備に関する検討 .....	19
3. 研究における結果返却に関するより実践的なガイダンスの充実に関する検討 .....	20
4. ゲノム医療の提供体制の充実に関する取り組みを継続していく必要性.....	20
第2部 調査結果概要	
第3章 AMED GRIFIN 各課題に対するアンケートおよびヒアリング.....	24
1. はじめに.....	24
2. 各研究課題ヒアリング結果からのまとめ・考察.....	26
3. 各ヒアリングの研究課題の概要、結果返却に関する経験や見解.....	34
第4章 その他の有識者へのヒアリング .....	67
第5章 先行事例に関する文献調査.....	76
1. はじめに.....	76
2. ACMG の推奨発表前に行われた海外の事例（すでに得られていた知見から） .....	76
3. 方法.....	77
4. 結果.....	77
5. まとめ .....	88
第6章 我が国の関連する法令、指針等のまとめ.....	89
1. はじめに.....	89
2. 用語の定義や使用の現状 .....	89
3. 法令・指針における「遺伝情報の開示」 .....	90
4. 法令・指針における「偶発的所見」の扱い.....	91
5. 医療法等改正の影響 .....	92
6. 結果返却に関する記録の保管.....	92
7. 遺伝情報差別禁止法等の検討.....	93
8. おわりに.....	94
おわりに .....	97



第1部 研究における個人の遺伝情報の結果返却  
検討および留意すべき事項と今後の議論・検討に向けた課題  
に関する提言





## 第1章 研究における個人の遺伝情報の結果返却において検討および留意すべき事項

### 1. はじめに

2003年のヒトゲノム解読完了宣言後、2000年代後半以降に、いわゆる次世代シーケンサー技術が登場したことで、ゲノム解析を大量、高速に行うことが可能となり、現在では、研究および臨床においてこの技術が活用されている。また、ゲノム医療の進歩により、遺伝情報が健康や生殖に関して重要な意味を示し、かつ医療的に予防・対応法があることが示されている疾患も増えてきている。

研究の実施にあたっては、文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（以下、ゲノム指針と記載）を遵守し、研究によって得られる遺伝情報の提供者への開示に関する方針を定め、インフォームド・コンセントを受ける際には、その方針を説明し、理解を得ることが求められている。研究におけるゲノム解析により得られた個人の遺伝情報をどのように取り扱うかについて、研究者が研究計画の立案時より十分に検討し、返却しない場合も含めて、適切にそのプロセスを進めていく必要がある。

一方で、返却を行う方針とする際には、研究におけるゲノム解析に関して、技術的限界があることや臨床検査とは求められる精度が異なること、現状の我が国のゲノム医療についても様々な限界や課題があることについても十分に考慮する必要がある。さらに返却にあたっては、研究参加者が遺伝カウンセリングを受ける機会を保障し、返却する遺伝情報によっては、医療への橋渡しを着実に行わなければならない。また、全ゲノム／全エクソーム解析等の網羅的ゲノム解析を用いた大規模な研究も増えていること、バイオバンクからの試料・情報分譲、データシェアリングの推進のような研究を取り巻く環境の変化等により、研究目的・内容は多様化している。こうした背景から、返却に関する方針決定にあたり、研究者が考慮しなければならない事項はより複雑化している。

本章では、研究における個人の遺伝情報の結果返却に関して、遺伝情報の特性に留意し、研究者が十分に検討した上で返却の有無に関する方針を決定し、返却のプロセスを進める場合に必要と考える検討および留意すべき事項を挙げる。前述のように研究の目的・内容は多様化しており、実際の検討にあたっては、各研究プロジェクトの状況に合わせて進める必要がある。

なお、方針の決定にあたっては、ゲノム指針やその他関連の法律・指針等を遵守することが求められる。さらに、返却計画の実施にあたっては、当該施設の倫理審査委員会に諮り、承認を受けた上で進める。

本章は、研究において個人の遺伝情報の結果返却を行うことについて、各研究プロジェクトにおける積極的な実施を推奨するものではない。一方で、研究におけるゲノム解析から得られる情報には研究参加者の健康や生殖に関する重要な所見も含まれる可能性もあることから、今後も慎重な検討を重ねながら、様々な取り組み事例が増えていくことが望まれる。本章が、各研究プロジェクトが個人の遺伝情報の結果返却について検討を行う際に、参考とされることを期待する。

### 2. 本章の対象

研究における個人の遺伝情報の結果返却のうち、生殖細胞系列に関する遺伝情報を返却対象とするものを主な対象とする。本章で対象とする具体的な遺伝情報の結果返却の場面としては、以前より行われてきた難病等の患者（発症者）を対象とした一次的所見の返却に加え、ゲノム解析結果を用いて薬剤投与等

の介入研究を行う場合の当該バリエーション情報の返却、心理社会的側面の評価や返却フローの検証を目的とした遺伝情報の返却、研究目的外の二次的所見・偶発的所見の返却などを想定している。なお、多因子疾患のリスク情報返却や、トランスクリプトーム／エピゲノム解析から返却可能な二次的所見が得られる等、今後新たな状況が生じる可能性もある。また、研究における全ゲノム／全エクソーム解析等の実施においては、臨床における遺伝学的検査とは状況が異なるために、返却可能性のある遺伝情報を一次的所見、二次的所見・偶発的所見のように明確に区分することが困難な場合が想定される。そのため、本章では上記の所見の区分によらず、包括的な言及を行うこととする。また、ゲノム指針においては遺伝情報の「開示」について記載されているが、本章においては、対象とする遺伝情報に関するバリエーションを検出し、専門家の解釈、遺伝カウンセリングや医療への橋渡し等の十分なフォローアップの上で結果を研究参加者へ伝えることを想定していることから「返却」という言葉を用いることとする。

なお、現時点で臨床実装が進みつつある、がん遺伝子パネル検査、難病等の病的変異同定を目的として実施される生殖細胞系列の全エクソームおよび全ゲノム解析については、臨床検査として実施される場合に関して、日本医療研究開発機構 ゲノム創薬基盤推進研究事業 A-②：ゲノム情報患者還元課題一患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：京都大学 小杉眞司先生）により「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム／全エクソーム解析について—（初版）」が公開されており、参考になる。

また、臨床における遺伝学的検査・診断に準じた結果を返却する場合には、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を参照されたい。

### 3. 生殖細胞系列に関する遺伝情報の特性

研究における遺伝情報の結果返却は、返却する情報の種類によっては研究参加者およびその血縁者の遺伝学的検査・診断につながる可能性がある。そのため、臨床における遺伝学的検査・診断と同様に、遺伝情報の特性に留意した上で、検討を行う必要がある。以下に、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に明記されている事項を示す。

- 生涯変化しないこと。
- 血縁者間で一部共有されていること。
- 血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できること。
- 非発症保因者（将来的に発症する可能性はほとんどないが、遺伝子変異を有しており、その変異を次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合があること。
- 発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること。
- 出生前診断に利用できる場合があること。
- 不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること。

#### 4. 研究における個人の遺伝情報の結果返却において検討および留意すべき事項

研究における個人の遺伝情報の結果返却にあたっては、結果返却に関する方針の検討・決定（この段階で非返却の方針となる可能性もある）、研究参加者へのインフォームド・コンセント時等における返却希望の確認、ゲノム解析／バリエーションの判定、そして希望者への結果返却・遺伝カウンセリングという大まかな流れが想定される。本項では、その流れに沿って、検討および留意すべき事項について列記する。また、その概要を図 1-1 に示す。研究計画の立案時には詳細な検討が困難、研究参加時以降の研究参加者との接触が少ない等、様々な状況が想定されるため、下記の各事項をいつ、どのように検討するのかについても、当該研究において状況に応じて考慮すべきである。

##### 1) 結果返却に関する方針検討前の事前確認・検討

- 研究計画立案時の研究目的・内容により、遺伝情報の結果返却が可能かどうかに関わる状況は異なるため、結果返却に関する方針について具体的な検討を行う前に、以下の①～⑥の事項について確認しておくこと。検討において確認すべき基本事項についてまとめたものを、図 1-2 に示す。
  - ① 遺伝情報に基づく介入・観察研究等において、研究にあたって研究参加者に当該遺伝情報を返却する必要がある場合がある。例えば、薬剤投与等の決定を目的としてゲノム解析結果を用いる介入研究において当該バリエーションの情報を返却する、心理社会的側面の評価や返却フローの検証等を目的として遺伝情報を返却する場合等のように、当該研究の結果返却が主たる研究目的・内容に含まれるかどうかを確認する。該当する場合には、⑥に進み、研究目的・内容、ゲノム指針に示されている事項に沿って、具体的な返却内容・方法を検討する。
  - ② ①以外の研究について、解析対象の試料・情報は、当該研究において新規に取得するのか、または試料・情報分譲、共同研究等により既存試料・情報を利用する予定であるのかについて確認する。新規に取得する予定である場合には、④の検討項目へ進む。
  - ③ 既存試料・情報を利用する研究の場合には、試料・情報分譲、共同研究における利用条件や契約内容、および既に取得済みの同意内容において、結果返却の可能性の有無や対象となる所見について明記されているか、ゲノム解析結果と返却の際に必要な連絡先等の個人情報の再連結は可能か、結果返却に関して研究参加者への再連絡は可能か、等について、提供元への確認も含め、返却を行う可能性があると考えられるか否かについて十分に検討する。
  - ④ 解析対象の試料・情報を新規に取得する研究、および既存試料・情報を利用する研究において結果返却を行う可能性が考えられる場合には、返却可能性がある遺伝情報が得られることが想定されるか否かについて検討する。研究計画時に、全ゲノム／全エクソーム解析等の網羅的解析を検討している場合には、研究目的外のバリエーションの検索を行う予定であるかどうかに関わらず、この時点では「想定される」と判断し、返却の体制が確保可能かどうかを検討することが望ましい。
  - ⑤ ③において返却可能性がある遺伝情報が得られると想定された場合には、実際に当該研究において、確認検査も含めた解析費用、遺伝カウンセリングを必要時に提供することのできる体制確保等、返却に必要な費用・人材の確保が可能か否かについて検討する。
  - ⑥ ①～⑤について検討した上で、実際に結果返却を行うことを想定した場合に、ゲノム指針において示されている方針の決定時に考慮すべき事項、「当該遺伝情報が提供者の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性を有しているか」、「当該遺伝情報が提供者の健康等にとつ

図1-1 研究における個人の遺伝情報の結果返却 想定される大まかな流れと本章の概要

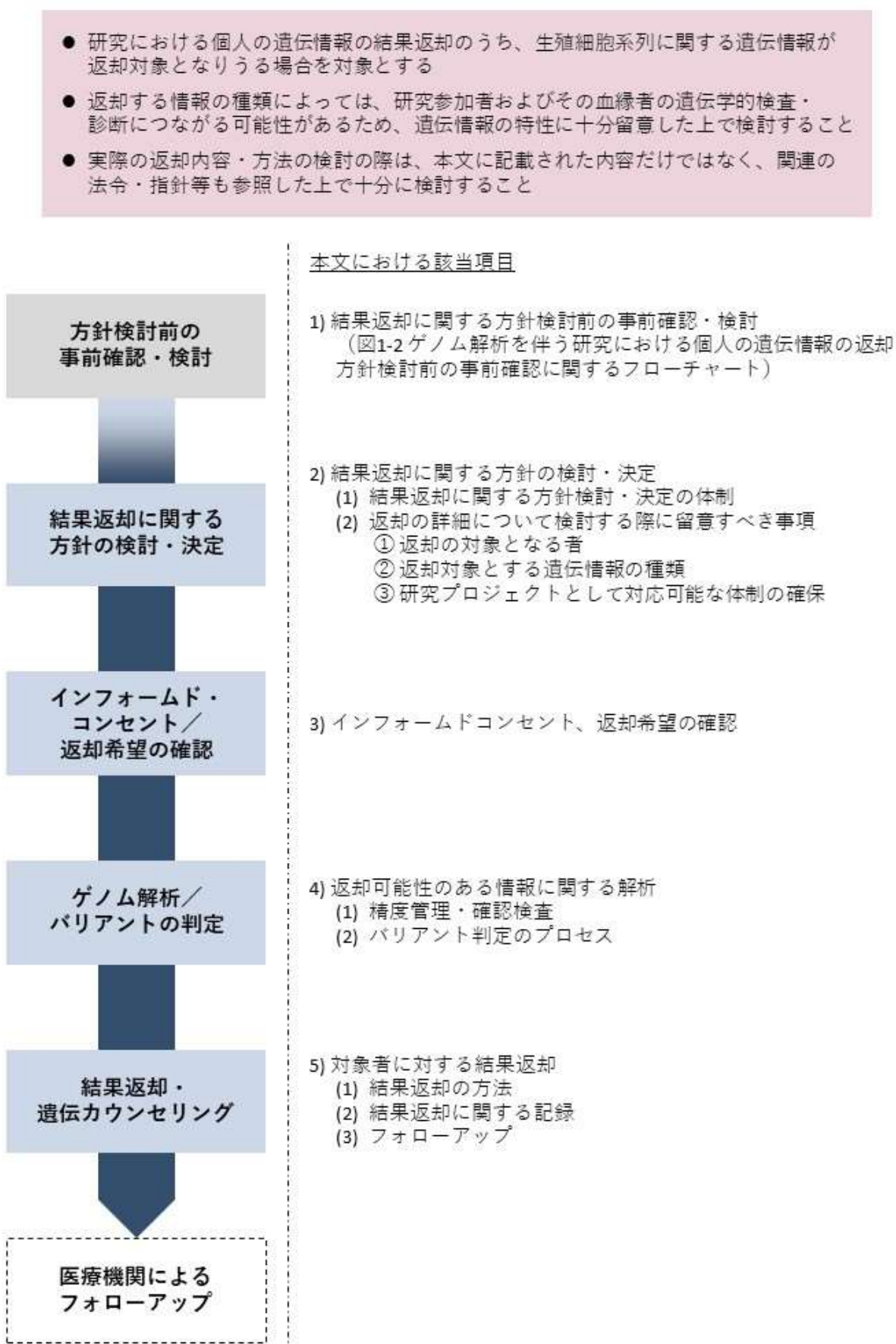
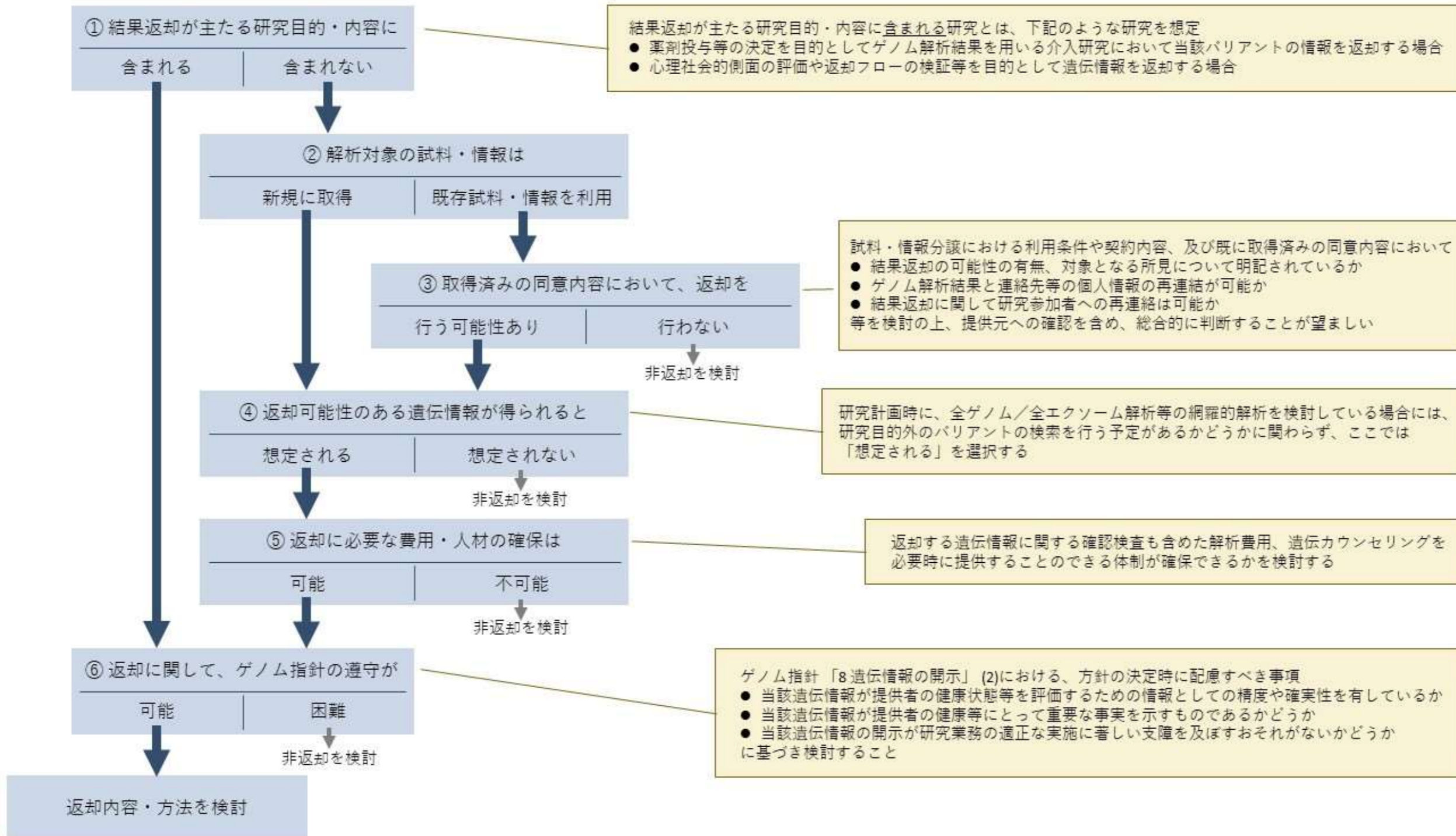


図1-2 研究における個人の遺伝情報の結果返却 方針検討前の事前確認に関するフローチャート

- 本フローチャートは、あくまで研究計画時の結果返却の方針検討に際し、事前に確認・検討すべき事項を中心にまとめたものである
- 研究における個人の遺伝情報の結果返却のうち、生殖細胞系列に関する遺伝情報が返却対象となりうる場合を対象とする
- 返却する情報の種類によっては、研究参加者およびその血縁者の遺伝学的検査・診断につながる可能性があるため、遺伝情報の特性に十分留意した上で検討すること
- 実際の返却内容・方法の検討の際は、本フローチャートおよび本文に記載された内容だけでなく、関連の法令・指針等も参照した上で十分に検討すること



て重要な事実を示すものであるかどうか」、「当該遺伝情報の開示が研究業務の適正な実施に支障を及ぼすおそれがないかどうか」について検討する。

## 2) 結果返却に関する方針の検討・決定

### (1) 結果返却に関する方針検討・決定の体制

- 既存試料・情報を利用する場合にはその提供元も含む、共同研究機関の研究者等、研究プロジェクトの研究者内で結果返却の方針について検討する。
- 方針の検討にあたっては、関係する研究者だけではなく、研究参加者に相当する者等、様々なステークホルダーの意見も参考にすることが望ましい。大規模な研究プロジェクト、多くの遺伝情報を返却することを想定する場合等において、研究プロジェクト内で必要と判断した際には、方針の検討段階より外部の有識者の協力を得ることを検討する。
- 検討の結果、遺伝情報の結果返却を行わない方針とした場合には、方針決定に至った理由等の説明同意文書への記載等を含め、ゲノム指針に沿って対応する。
- 結果返却に関する方針決定に際しては、倫理審査委員会に諮り、承認を受ける。

### (2) 返却の詳細について検討する際に留意すべき事項

#### ① 返却の対象となる者

- 研究における結果返却においては、臨床において遺伝学的検査・診断に関わる医療を提供する場合とは異なり、研究参加者が研究対象とする特定の疾患の発症者であるとは限らないこと、同意取得時から結果返却までに期間を要する可能性があること、研究参加者と接する機会が限られ、既往歴・現病歴・家族歴などの情報を事前に収集することが困難な可能性があること等の特徴があることについて十分に留意する。
- トリオ解析等において、血縁関係があることが明らかな研究参加者が含まれる場合には、結果返却の希望を確認する時点で遺伝情報の共有性について十分に説明する等、返却を希望しない研究参加者の「知らないでいる権利」に配慮した返却プロセスを検討する。
- 返却の準備が整った時点で研究参加者が死亡していた場合に、遺族（血縁者）への返却を行うかどうかについて、返却する遺伝情報の特性も考慮し、事前に十分に検討する。返却する方針とした場合には、死後の遺族（血縁者）への返却を希望するか、どの遺族（血縁者）への返却を希望するかについて、研究参加者に事前に確認するか等、返却プロセスについても十分に検討する。
- 研究参加者が認知症や未成年者等の理由で、代諾者から研究参加の同意を取得している場合については、ゲノム指針に沿って慎重に検討する。

#### ② 返却対象とする遺伝情報の種類

- どのようなプロセスで得られた遺伝情報が返却可能であるかを検討する。具体的には、一次的所見を中心とした研究の過程で見つかりうる所見、二次的所見のように結果返却のために意図的にバリエーションの有無を確認する必要がある所見等が考えられる。返却の候補となる遺伝情報の精度や確実性について十分に検討する。精度や確実性が十分でないものを返却対象として考える場合には、研究参加者の誤解や精神的負担につながる可能性について慎重に検討すべきである。

- 候補となる遺伝情報の返却が、返却の対象者にとって非発症保因者診断および発症前診断につながる可能性があるか、その場合にも返却の対象とするのかについて十分に検討する。返却の方針とする場合には医学的および精神的な影響等への対応に関して、より配慮した返却プロセスを検討する。
- 返却の候補となる遺伝情報を返却した場合に、研究参加者にどのような影響が起こる可能性があるのか、それに対してどのような対応法が考えられるのかについて最新の情報をもとに十分に検討する。特に、単一遺伝子疾患等（関連遺伝子が明確な多因子疾患を含む）に関する病的バリエーションの返却を想定する場合には、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性について、当該疾患に関する情報を収集し、検討する。検討に際しては、当該疾患の診療経験が豊富な医師や遺伝カウンセリングに習熟した者が関わり、必要な際に助言が得られる体制を確保しておくことが望ましい。具体的な事項については次項以降で示す。
- 返却の候補となる遺伝情報の分析的妥当性の確認が可能かどうかを検討する。臨床検査会社等に確認検査の委託が可能かについては、結果返却後に血縁者の遺伝学的検査が行われる場合にも関わる事項であるため、委託しない際も確認しておく。
- 返却の候補となる遺伝情報の臨床的妥当性に関して、病的意義の解釈の方法、どのような判定のバリエーションを返却するか等について検討する。特に一般住民を対象とした研究、非発症および発症前である可能性がある場合等、研究参加者の表現型に関する情報が限られている場合には、その判定のプロセスについてより慎重に検討する。
- 返却の候補となる遺伝情報の臨床的有用性の評価に際しては、治療法、予防法等の返却後の対応に関する医学的事項に加えて、診療ガイドライン等における取り扱いも含む、当該疾患の診療の提供体制、研究参加者が受診可能な医療機関の有無等についても十分に検討する。特に、候補となる遺伝情報を発症前の研究参加者に返却する可能性がある場合には、返却後のフォローアップが可能であるか十分に検討する必要がある。

参考 アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会（American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG）では 2013 年、臨床における網羅的ゲノム解析の状況における偶発的所見（2016 年の改定時には二次的所見に表現を修正、以下 IF/SF）の取り扱いに関する推奨を公表し、臨床において網羅的ゲノム解析を用いた遺伝学的検査を行った際に同定された IF/SF に関して、返却すべき actionable（医療において治療的・予防的介入が可能）な 56 遺伝子 24 疾患のミニマムリストを示し、対象が成人・小児に関わらず、これらの疾患に関する病的バリエーションを積極的に確認し返却することを推奨している（現在は 59 遺伝子 27 疾患）。この推奨はあくまで臨床における解析を対象としており、さらに我が国では医療制度や提供体制が異なるため、研究において遺伝情報の返却を検討する際にそのまま適用することは難しい。返却する遺伝情報の検討に際してこの推奨を参考にする際には、疾患の診療経験が豊富な医師の意見も含め、十分に検討する必要がある。

### ③ 研究プロジェクトとして対応可能な体制の確保

- 研究の規模、返却する遺伝情報やその疾患頻度によって、求められる体制は異なる。返却の前後に研究参加者からの問い合わせがあった際に、研究者自身が対応する、遺伝カウンセリングの機会を提供する等の適切な対応が可能かどうかを検討する。必要な際に、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等の遺伝カウンセリングの専門職の支援が受けられる体制を確保しておく。
- 返却後、医療機関での対応が必要となる場合があるため、特に医療機関を併設しない研究機関におい

て実施する研究、健常者や一般住民を対象とした研究等の場合には、研究参加者を紹介可能な医療機関について事前に検討しておくことが望ましい。

- 確認検査、血縁者への対応も含めた結果返却後の遺伝カウンセリング等の診療にかかる費用について、高額になる可能性も鑑み、誰が負担するのかについて事前に検討し、研究参加者に説明できるようにしておく。
- プロジェクトが返却を想定していない遺伝情報に関する開示希望があった場合の対応について、事前に検討しておく。

### 3) インフォームド・コンセント、返却希望の確認

- 研究参加時のインフォームド・コンセントにおいて、結果返却に関してどのような情報を伝えるのか、説明同意文書への記載内容も含め、検討する。同意取得時点において返却が想定される遺伝情報について詳細な情報提供を行わない場合には、研究参加者が想定していない遺伝情報の返却に関する希望の確認となる可能性があることについて十分に考慮し、返却希望の確認を含め、精神的な影響に配慮した返却プロセスを検討する。前述したように、同意取得時から結果返却までに期間を要する可能性があることについても十分に配慮する。
- インフォームド・コンセントの中で、臨床検査とは異なる研究における返却であること、結果返却までに想定される期間、研究における遺伝情報の返却には様々な限界があること等について、説明同意文書の記載内容を検討する。特に、研究参加者が医療機関の受診の過程で研究参加に至った場合においては、研究における遺伝情報の返却を、臨床検査であると認識する可能性について十分に配慮する。
- 研究参加者に結果返却に関する希望を確認できる機会がどのくらいあるかは、研究により異なる。どのタイミングで返却希望に関する確認を行うことが可能か、具体的な方法について十分に検討する。
- 結果返却に関するインフォームド・コンセント、返却希望の確認等の際には、本人確認についてより慎重な方法をとる必要がある。対面、電話、書面のやり取り等、研究参加者との連絡手段に応じて、本人確認の方法について事前に検討する。
- 返却希望の確認の際には、研究参加者の「知らないでいる権利」を保障する必要があるが、特に臨床的有用性が極めて高く、伝えないことにより生命に関わるような医学的根拠がある遺伝情報を返却対象とする、またはその可能性がある場合には、研究参加者がそうした状況を十分に理解した上で希望の選択が可能となるよう、説明内容や方法について十分に配慮する。

### 4) 返却可能性のある情報に関する解析

#### (1) 精度管理・確認検査

- 研究目的・内容により、個人の特定のバリエーション、集団の統計学的傾向等、目的とする知見は様々であり、それに対して求められる解析の質は異なる。解析における精度管理については、次に述べる確認検査の体制と併せて、研究目的・内容に応じて、当該研究ごとに検討する。
- 解析方法による精度の限界、匿名化による検体取り違い、ヒューマンエラーのリスク等を十分に考慮



し、検体の再採取、臨床検査室または衛生検査所等の臨床の遺伝学的検査としての質保証体制が確保された施設にて再解析を行う等、特に返却結果を医療に用いることが想定される場合には、確認検査の方法やタイミングについて事前に十分に検討する。結果返却後に血縁者が検査を希望した場合の当該遺伝情報の遺伝学的検査の提供体制についても併せて検討しておくことが望ましい。

## (2) バリエント判定のプロセス

- 返却対象の候補バリエントを抽出し、その意味付けについて解釈を行う一連の判定プロセスは、参照するデータベース、判定のためのエキスパートパネル開催等、バリエントの判定に関する具体的な手順や体制について、事前に十分に検討した上で行う。
- 一般住民を対象とした研究、二次的所見の返却等、研究参加者の表現型に関する情報を事前に収集する機会が限られている状況で結果を返却する際には、結果返却時またはその後の医療機関の受診時に臨床症状、家族歴等の情報を必要に応じて収集し、再度専門家による評価を行うなど、慎重に対応する。
- 衛生検査所等の外部の機関にバリエントの判定も含めた解析を依頼する場合にも、当該研究において判定結果について検討、確認を行った上で返却する。
- バリエントの判定を行い、結果を返却した後に、再解析、再解釈を行う可能性はあるか、返却する遺伝情報や研究目的・内容に応じて検討し、結果返却時等に研究参加者に検査の限界と併せて説明できるようにしておく。

## 5) 対象者への結果返却

### (1) 結果返却の方法

- 返却の準備が整った時点で、再度研究参加者に意思確認を行う。インフォームド・コンセント等で事前に返却する可能性のある遺伝情報の種類について明確な情報提供を行っていない場合には、研究参加者の「知らないでいる権利」を保障できるよう、再連絡の方法や内容については十分に配慮する。また、この時点で返却を非希望または延期を希望した研究参加者への対応について、事前に方針を検討しておくことが望ましい。
- 研究参加から期間を経ていること等から研究参加者が結果返却に関して十分な記憶がない可能性があることに対し、研究参加者の理解度や記憶を確認する、結果返却前に再度基本的な事項について説明する等を必要に応じて行う。
- 研究参加者に結果返却を行うにあたり、特に非医療機関における研究の場合には、研究参加者のライフイベント等の社会的状況、健康状態等の結果返却の精神的負担に影響する情報を収集することが困難な場合があることに十分に配慮する。網羅的解析を行う研究においては、研究参加者が予期していなかった結果が返却される可能性があることについて十分に配慮する。また、遺伝情報を返却することにより差別等の社会的不利益を被る可能性があることについては説明同意文書への記載も含め事前に伝えておく。
- 返却する遺伝情報の種類、研究参加者の状況により、対面、電話、書面等の返却方法や説明内容について検討する。その際、プライバシーの確保や返却による精神的負担の可能性に対して十分に配慮する。特に、単一遺伝子疾患のような発症リスクが高い遺伝情報を返却する場合には、プライバシーの確保された場所にて対面で行われることが望ましい。健康に関わる情報を返却する場合には、臨床遺

伝専門医や認定遺伝カウンセラー、その疾患の専門家等が、結果返却の具体的なプロセスを検討する時点から関わり、遺伝カウンセリングが必要時に提供できる体制のもとで進める。

- 研究における解析結果の返却であり臨床検査とは異なること、返却する結果の限界について、理解できるように説明する。状況に応じて、研究における遺伝情報の結果返却および当該遺伝情報に関する遺伝学的検査が、現状では先進的な取り組みであることも伝える。特に疾患に関する陰性の結果を返却する場合には、疾患リスクが高い可能性を否定するものではなく、検診や医療機関への受診等の健康行動をこれまで通り継続する必要があることについて十分に説明する。
- 対面、電話等の方法で結果返却を行う場合にも、結果も含めた説明事項について書面にて、研究参加者が理解可能な形で記載し、結果報告書として渡すことが望ましい。当該研究において血縁者も結果返却を受ける可能性等も考慮し、結果報告書には氏名を記載する等、研究参加者が自身の結果報告書であることがわかる形にしておく。

## (2) 結果返却に関する記録

- 研究参加者からの問い合わせ等に備えて、結果返却やその後の医療機関への紹介に関する記録は一定期間保管しておくことが望ましい。その場合の保管方法については当該研究プロジェクトにおいて事前に検討し、情報漏洩が起らないよう対策を講じる。

## (3) フォローアップ

- 研究参加者を受診のため医療機関へ紹介する際には、紹介先の医療機関とも事前に十分な情報共有を行った上で、対象となる研究参加者に受診方法、今後の想定される流れや大まかな費用等の情報を丁寧に説明する。
- 特に陰性結果も返却の対象に含める場合には、必ずしも返却を受けた研究参加者全員が継続的に医療と関わりとは限らないことに留意する。研究プロジェクトの継続期間等の限界もあるが、結果返却後から一定期間は研究参加者からの問い合わせに対応する窓口を用意しておくことが望ましい。研究期間終了後の対応についても事前に検討しておく。

## 第2章 今後の議論・検討に向けた課題

第1章で示した「研究における個人の遺伝情報の結果返却において検討および留意すべき事項」は、それぞれの研究プロジェクトに対して積極的に結果返却を行うことを推奨するものではなく、あくまで本来の研究に支障をきたすことなく、研究参加者にとって結果返却が有益なものとなるよう、最低限配慮すべき点について言及したものである。しかし、研究におけるゲノム解析から得られる情報には医療的に予防・対応法があるような健康や生殖に関する重要な所見も含まれることから、研究における個人の遺伝情報の結果返却については、今後も慎重な検討を重ねながら、様々な取り組み事例が増えていくことが望まれる。

一方で、我が国のゲノム解析を伴う研究、ゲノム医療においては、今後も検討を継続すべき種々の課題がある。本章では、第1章作成の過程で浮かび上がった課題や、第2部において詳細に記載する「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発 (GRIFIN)」の各課題の研究者や有識者に対するヒアリング、先行事例や法律、指針等の調査において、特に検討が必要と考えられた課題を提示する。また、各課題を特に関連する結果返却のプロセスごとに分類し、まとめたものを図2-1に示す。

### 1. 研究における個人の遺伝情報の結果返却に対する適切な費用配分に関する検討

#### 1) 研究費における結果返却に関する費用の取り扱い

研究における結果返却を行う際には、研究における解析結果の正確性を保証するための確認検査、再連絡や結果返却を行うための人材配置にかかる費用を確保することが必要である。しかし、多くの研究者からもヒアリングで言及があったように、特に研究プロトコルに結果返却が含まれない研究において、研究費の中に結果返却に関する費用を計上することが可能かどうかについては研究者にとって不明瞭である。また、それは研究者が結果返却について前向きに検討することへの障害の一つとなっていた。

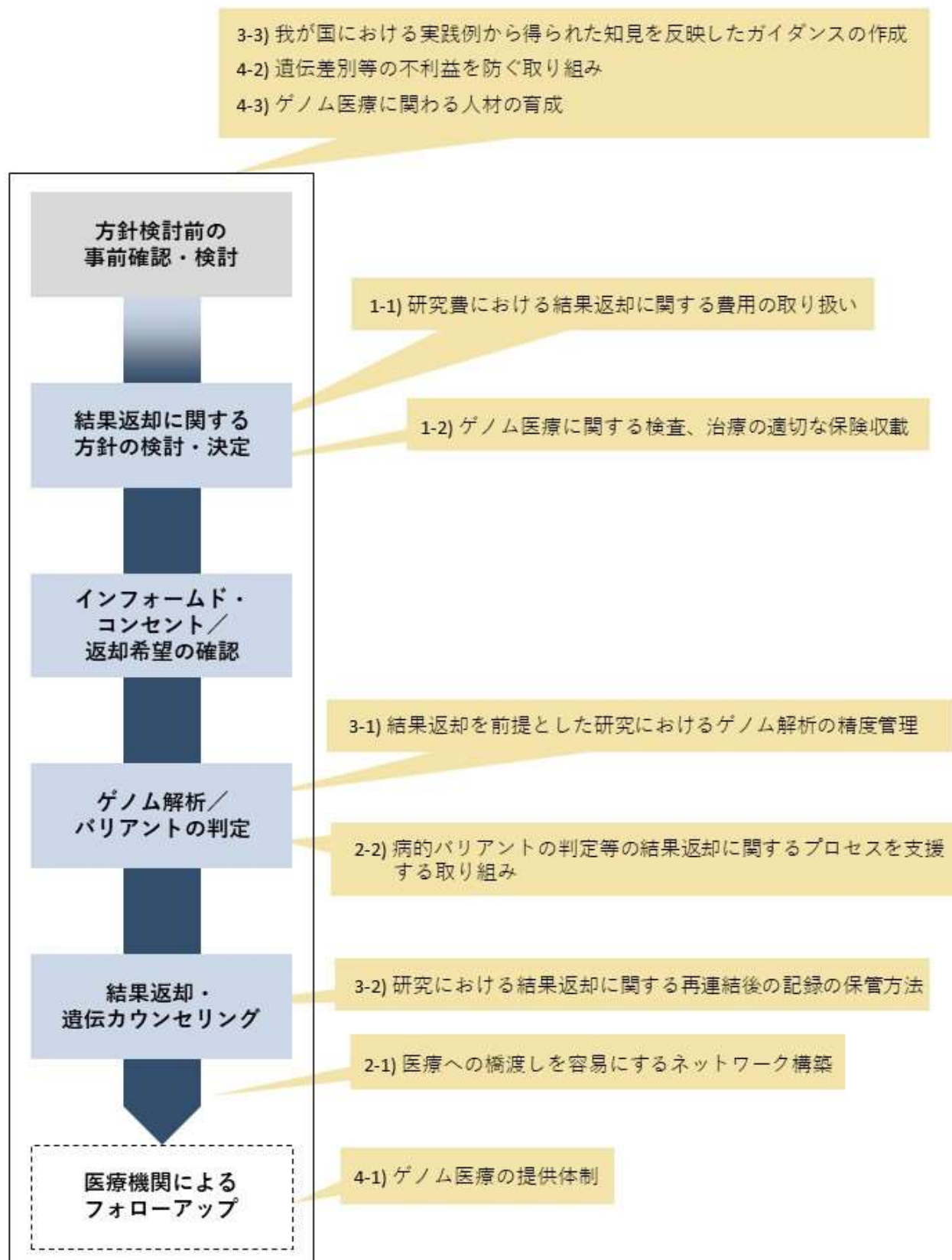
我が国における大規模なゲノム解析を伴う研究やバイオバンクの多くは、公的研究費の助成により実施されている。また、試料・情報の分譲を行う国内のバイオバンクの多くは、設立時の方針や匿名化等の状況により結果返却が容易ではない状況となっている。研究費を助成する側の研究における結果返却に対する考え方、また研究費における取り扱いについて具体的な方針を示すことは、体制的、技術的に結果返却が可能と考えている研究者にとって有用であると考えられる。

#### 2) ゲノム医療に関する検査、治療の適切な保険収載

臨床における遺伝学的検査、未発症者のサーベイランスや予防的治療等、ゲノム医療に関する検査、治療の中には保険収載されていないものが多くを占めているという現状は、研究者にとって返却対象の遺伝情報を選定する際に検討すべき事項の一つであった。研究における結果返却を行った後に医療への橋渡しを行う際に、それぞれにかかる費用を誰が負担するのかということは方針検討の段階で考えるべき重要な事項であるが、上記のような状況から、研究参加者の経済的負担を考慮すると、例えば確認検査を含めた初回の受診費用から研究参加者に負担を求めることは、研究者の心情的にも難しい決断である。

図2-1 研究における個人の遺伝情報の結果返却 今後の議論・検討に向けた課題

本文で提示した、研究における個人の遺伝情報の結果返却に関して今後も検討を継続すべきと考える課題について、特に関連すると思われる結果返却のプロセスごとに課題を分類したものを示す。



研究における解析結果であっても、適切なプロセスで病的バリエーションの判定や確認検査が行われた結果は、研究参加者の健康や人生に役立つ情報となりうるものである。研究における結果返却により、医療的に対応法がある疾患について、未発症の段階も含めて早期に発見、治療や予防につながる可能性があることに関して、医学的、医療経済的観点も含めて有益な可能性があること、またそれに対してどのような体制を構築していくべきなのかについては、今後も様々なステークホルダーにより議論が継続されることを期待する。

## 2. 研究における結果返却に関する研究者に対する支援体制の整備に関する検討

### 1) 医療への橋渡しを容易にするネットワーク構築

結果返却後に医療のフォローアップが必要とされる遺伝情報を返却する場合には、研究参加者の希望も考慮しながら結果返却後に受診する医療機関について検討を行う必要がある。罹患者を対象とした臨床研究において一次的所見を返却する場合には、研究者グループが主に自身の担当患者に対して研究参加の呼びかけを行っており、結果返却についても自身の診療科内で対応可能であることが多い。研究者のヒアリングから得られた結果においても、そうした状況における結果返却が多くを占めていた。一方で、医療機関が併設されていない施設において研究が行われる場合、研究参加者が研究施設から離れた場所に居住している場合、あるいは研究者の専門外の領域に関する遺伝情報の返却を検討する場合など、結果返却に際して、他の医療機関等に返却後の対応を依頼する必要がある場合において、研究者の負担は大きく、それを軽減する体制についても考えなければならない。

研究における結果返却に関する検討に際して、結果返却後のフォローアップについて医療機関への依頼を要する場合に、研究者の負担を最小限に、研究参加者の希望に沿った形で、結果返却後に受診する医療機関を検討し、対応の依頼を簡便に行うことのできる体制の構築が必要である。具体的には、結果返却後の対応に関する問い合わせや依頼について、全国遺伝子医療部門連絡会議のような遺伝医療に関わる既存のネットワークに容易にアクセスできる環境を整備すること等が考えられる。

### 2) 病的バリエーションの判定等の結果返却に関するプロセスを支援する取り組み

研究プロトコールに結果返却が含まれない研究において、結果返却に関するプロセスは負担が大きい可能性が高い。特に、研究者の専門外の領域に関する遺伝情報を返却対象とする場合に、精度や確実性が求められる病的バリエーションの検出やその意味付けについて解釈を行う一連の判定プロセスは、より労力を要し、時に研究の障害となりうるものである。医療的に対応法があるかなど、研究参加者にとって有益となる可能性がある遺伝情報の種類等の検討を重ねた上で、返却される頻度が高い遺伝情報について病的バリエーションの判定や結果報告書の作成等のプロセスの一部を別のところで担うといった、新規の取り組みに関しても検討が進むことが期待される。また、こうした取り組みにおいて得られた知見について、他の研究や医療へのフィードバックを行っていくような流れについても同時に検討することが重要であると考えられる。

### 3. 研究における結果返却に関するより実践的なガイダンスの充実に関する検討

今回、我々が提案する「研究における個人の遺伝情報の結果返却において検討および留意すべき事項」の作成にあたっては、我が国において研究における結果返却の知見が少ないために、総論的な記述に留めざるを得なかった項目がある。今後の知見の蓄積や検討においてガイダンス等の作成に関する検討が特に必要と考えられる事項について述べる。

#### 1) 結果返却を前提とした研究におけるゲノム解析の精度管理

研究におけるゲノム解析で得られた結果を、医療において活用する際には、臨床における遺伝学的検査において確認検査が必要となる場合がある。一方で、確認検査前の研究におけるゲノム解析において、結果返却を前提とした際に、特に次世代シーケンサー等の比較的新規の技術を用いた場合に、どのような精度管理体制が求められるのかについては、まだ明確にはなっていない。今後、専門家により、より実践的なガイダンスが提案されることが期待される。

#### 2) 研究における結果返却に関する再連結後の記録の保管方法

研究における結果返却を行う際には、研究参加者からの問い合わせ等に備えて、結果返却やその後の医療機関への紹介等の記録は一定期間保管される必要がある。しかし、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」においては、結果返却のためにゲノム解析結果と再連絡等に必要な個人情報の再連結を行った後に生じた情報や記録の保管に関する事項については明示されていない。あくまで研究プロジェクト内の記録であり、医療に移行した場合には診療記録の一部として保管されるのが原則であることを考慮した上で、記録の保管方法について公的な方針が示されることが望まれる。

#### 3) 我が国における実践例から得られた知見を反映したガイダンスの作成

第1章作成にあたっては各専門家へのヒアリング、海外を中心とした先行文献等を参考にしたが、特に研究参加者とのコミュニケーション等のプロセスについては、我が国に特徴的な文化や風土を考慮し、経験から得られた知見を蓄積し、内容の改定を重ねる必要がある。併せて、活発な議論を促すために、結果返却を検討する研究者間の情報共有や議論の場を重ねていくことも重要と考える。

### 4. ゲノム医療の提供体制の充実に関する取り組みを継続していく必要性

#### 1) ゲノム医療の提供体制

前述したように、臨床における遺伝学的検査、未発症者のサーベイランスや予防的治療等、ゲノム医療に関する検査、治療の中には保険収載されていないものが多くを占めているという現状がある。遺伝情報により早期に発見し、治療や予防につなげる個別化医療・予防に関して、医学的、医療経済的など様々な視点から評価を行い、保険収載等の医療の提供体制に関する検討を継続していくことが必要である。ゲノ

ム医療を必要とする多くの国民が適切な医療を受けられるような体制構築に関する取り組みは、研究における結果返却という課題を超えて、今後も継続される必要があるものであると考える。

## 2) 遺伝情報差別等の不利益を防ぐ取り組み

研究における結果返却では、研究参加者に未発症の段階で遺伝性疾患に関する遺伝情報を伝える可能性がある。遺伝性疾患の可能性があると知ること、研究参加者やその血縁者が、医療保険や生命保険の加入、就職、結婚等に関して、差別的な扱いを受ける可能性を否定できないことについて、研究者は結果返却前に伝えることが重要である。同時に、こうしたことが起こらない社会になるよう、国民の遺伝リテラシーの向上、法整備等、国全体として取り組みを継続していく必要があると考える。

## 3) ゲノム医療に関わる人材の育成

今回提案した第1章「研究における個人の遺伝情報の結果返却において検討および留意すべき事項」において、遺伝カウンセリングの専門職として臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーを挙げた。研究における結果返却のみならず、がんゲノム医療等、ゲノム医療の専門家が必要とされる場面は今後も増えることが想定される。一方で、例えば認定遺伝カウンセラーは全国で約 250 名と人材の不足が指摘されており、学会認定の資格であるために、医療機関内における業務内容や雇用条件等の課題も抱えている。研究における結果返却の際に、研究参加者が必要時に質の高い遺伝カウンセリングを受けられる体制は必須であり、他の医療職も含めて、ゲノム医療に関わる人材の育成は喫緊の課題である。

ヒアリングより、研究者が人々の役に立つ新たな知見を得ることに情熱をもって取り組んでいることが窺えたが、同時に多くの研究者が、自身の研究で得られたゲノム解析結果について、研究参加者個人に対して役に立つ結果があるならば返したいという希望を持っていた。研究における結果返却は、研究者や研究参加者の返却に対する希望だけではなく、研究者と研究参加者の間の信頼関係、資金や体制等の研究者に対する支援、ゲノム医療に関する体制の充実、様々なステークホルダーの理解等、様々な要素がなければ成り立たないものである。研究における結果返却というテーマを超えて、我が国のゲノム研究、ゲノム医療の発展のため、今回、提示した課題について、国、研究者、研究参加者等、様々なステークホルダーにより、今後も活発な議論、検討が行われていくことを期待する。

## 第 2 部 調査結果概要





## 第3章 AMED GRIFIN 各課題に対するアンケートおよびヒアリング

### 1. はじめに

この章では、先導的 ELSI 課題が AMED による「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発 (GRIFIN)」、計 10 課題に対して企画・実施したアンケート結果をもとに行ったヒアリング結果に関する結果について示す。ヒアリングにより、各課題が当該の問題に対して真摯に検討し、方針決定等に至っていること、検討すべき ELSI 課題として注目していること、実践的なガイダンス作成を求めていることが明らかになった。

AMED による GRIFIN 10 課題は、我が国を代表するゲノム解析を伴う研究プロジェクトであり、各研究代表者の先生方には非常に真摯にご対応いただき、貴重なご経験、ご意見について伺うことができた。ご協力いただいた先生方に対して改めて御礼申し上げますとともに、今後、研究参加者から検体の提供を受けてゲノム解析を計画する多くの諸研究者の先生方に、ぜひご一読いただき検討を深めて頂きたい。

#### ● アンケートおよびヒアリングの目的・方法

先導的 ELSI 課題では、研究課題遂行中に生じるゲノム研究をめぐる ELSI の状況を把握し、課題への対応方法について検討することを目的として、平成 29 年 7 月に、GRIFIN の平成 28 年度採択 8 課題に対して、および平成 30 年度採択 2 課題に対して平成 30 年 7 月にアンケート企画・実施した。なお、アンケートそのものは、当班ではなく、加藤和人代表を中心とした総括班の企画により、プログラムオフィサーの指導のもと配布・回収が行われている。その設問の 1 つとして「ゲノム解析における偶発的・二次的所見の返却」が含まれており、その結果から各課題において様々な状況を抱えていること、この問題を検討すべき ELSI 課題ととらえている可能性が高いことが示唆された。各課題の研究代表者からこの問題に関する状況や課題、ご意見等について対面にてヒアリングを実施し、さらなる情報収集に努めることは、この問題の検討に関する貴重な知見となりうるだけではなく、各課題へのコンサルテーションの役割の一助となると考え、対面のヒアリングを依頼するに至った。当初、アンケートに返却の方針と回答した課題のみを対象にヒアリングを行うことを計画したが、各研究代表者から専門に基づく様々な視点からの意見が得られたこと、返却を予定していない課題の立場からの意見も必要と考えたことから、最終的には全課題をヒアリングの対象として実施した。

合計 10 課題の各研究代表者にヒアリングの目的・内容について書面で提示し、本報告書に内容が記載されることも含め、口頭にて同意を取得した。ヒアリングは、幅広い意見を伺うため半構造化面接の形式とし、同意を得た上で録音した。ヒアリング担当者は加藤和人、長神風二、相澤弥生、大橋範子のうち 2～4 名で訪問し、各ヒアリング時間は平均約 60 分 (45～75 分) であった。

ヒアリング終了後、録音データをもとに議事要録を作成し、各研究代表者にその内容について確認を依頼した。その上で結果返却の際に想定されるフローに沿って、議事要録について分類・並べ変えを行い、各研究代表者へ本報告書掲載にあたり、最終的な確認を行っていただいた。

各ヒアリングの概要について、表 3-1 に示す。

表 3-1 各ヒアリングの概要（ヒアリング実施順）

No.	研究開発課題名	所属機関名	ヒアリング対象者
1	精神疾患のゲノム医療実現に向けた統合的研究	理化学研究所 脳科学総合研究センター	加藤 忠史先生
2	パーキンソン病に対する真の意味のオーダーメイド治療を目指した研究	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	戸田 達史先生
3	糖尿病の遺伝・環境因子の包括的解析から日本発次世代型精密医療を実現するプロジェクト	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科	門脇 孝先生、 他 4 名の先生方
4	ヒトゲノム De Novo 情報解析テクノロジーの創出	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	森下 真一先生
5	多因子疾患の個別化予防・医療を実現するための公開統合ゲノム情報基盤の構築	東北大学 東北メディカル・メガバンク機構	山本 雅之先生
6	精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究	理化学研究所 統合生命医科学研究センター	蒔田 泰誠先生
7	先進的シーケンス情報解析技術基盤の開発	京都大学大学院医学研究科	藤本 明洋先生
8	日本人大規模全ゲノム情報を基盤とした多因子疾患関連遺伝子の同定を加速する情報解析技術の開発と応用	東京大学大学院医学系研究科	徳永 勝士先生
9	マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現	東京大学医学部附属病院	小室 一成先生、 他 1 名の先生
10	精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立	川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学	柏原 直樹先生、 他 1 名の先生

## 2. 各研究課題ヒアリング結果からのまとめ・考察

後の項に示す通り、「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発（GRIFIN）」の10 課題からは、全課題において研究代表者自らきわめて真摯にご対応いただいた。

各ヒアリングより得られた結果については、(1) 結果返却に関する方針決定、(2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査、(3) 研究参加者への結果返却、(4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題に分類することができた。以下、全課題を通じたまとめを記す。

分類した項目は以下の通り。なお、各ヒアリングの中でそれぞれ言及されなかった項目もあり。

- 1) 研究課題の概要および結果返却の現状
- 2) 結果返却に関する経験やご見解
  - (1) 結果返却に関する方針決定
    - ① 研究目的・内容、② 方針決定の体制・経緯等、③ 返却の対象者・人数・状況等、
    - ④ 返却する遺伝情報、⑤ IC 取得、対象者の意思確認、⑥ 返却の方法・体制、⑦ 費用・人材、
    - ⑧ 開示希望を受けた場合の対応
  - (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査
    - ① 精度管理、② アノテーション、③ 再連結、④ 再検査
  - (3) 研究参加者への結果返却
    - ① 結果報告書、② 結果返却記録とその保管、③ 説明すべき情報、④ フォローアップ
  - (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題
    - ① ガイドライン制定、② ステークホルダー間の連携、③ 研究や医療の進展、
    - ④ データシェアリング

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

研究対象や目的は、特定の疾患を対象とした研究、解析の方法論構築を目的とした研究など、10 課題で多様であり、研究参加者も発症者のみ、一般住民が対象、GWAS を行う研究では発症者、未発症者の両方が含まれる研究と様々であった。ゲノム解析についてはすべて生殖細胞系列を対象として実施（あるいは実施済みの情報を利用）または実施予定であった。

インフォームド・コンセント（以下 IC）の取得に関しては、研究代表者が所属する施設において行われている研究、共同研究施設も含めた複数施設で行っている研究だけではなく、バイオバンクからの試料・情報分譲、既存試料・情報を利用した研究において提供元の施設にてすでに行われている場合もあった。

遺伝情報の結果返却に関する方針・実施状況については、研究内容や試料・情報、IC の取得方法により異なっていた。バイオバンクからの試料・情報分譲、既存試料・情報を利用した研究（一部新規取得の試料・情報も併せて用いている研究もあり）では、ほぼすべての課題が試料・情報の提供元が取得した IC 内容により返却は不可であると回答した。一方、自ら IC を取得した課題においては、多くが一部の情報

について、返却を検討または実施していた。実際に既に返却または具体的な検討が行われた遺伝情報として挙げられたのは、一次的所見としての単一遺伝子疾患のパーキンソン病、特徴的なインスリン分泌やインスリン抵抗性を伴う糖尿病の原因となりうる変異に関する情報、二次的所見・偶発的所見である双子の研究対象者に対する一卵性、二卵性に関する情報、研究における結果返却のパイロット研究として一般住民に家族性高コレステロール血症の病的変異に関する情報であった。

## 2) 結果返却に関する経験やご見解

### (1) 結果返却に関する方針決定

#### ① 研究目的・内容

各研究課題の研究目的・内容により、結果返却に関する状況が大きく異なっていた。単一遺伝子疾患の一次的所見について返却を行っている研究がある一方で、疾患領域についてまだ研究段階であり返却できる一次的所見はないと述べた研究者もいた。今回の研究課題ではないが、以前の研究において、ゲノム薬理学に関する医療介入研究を行った研究者は、投薬前の説明の中で結果の返却を行った経験に関する情報提供があった。また、医療におけるゲノム情報の活用を目標にパイロットとして遺伝情報を健常者主体の研究参加者に返却したという例もあった。

試料・情報の取得方法も結果返却が可能かどうか大きく影響していた。解析の方法論構築が目的の研究、GWAS 研究を実施している研究課題を中心に、共同研究やバイオバンクの利用により試料・情報の提供／分譲を受けており、試料・情報取得時の IC において結果返却を行わない方針となっているために、今回の研究課題においても結果返却は行わない方針としていると答えた研究者が複数いた。解析済みの検体を用いているために、新たな解析費用は研究費に計上されていないと述べた研究者もいた。

#### ② 方針決定の体制・経緯等

方針決定のプロセスについて複数の研究者から発言があり、研究開始前の検討について言及があった。返却の方針に関して、大規模なプロジェクトの返却事例では、研究プロジェクト内の議論だけではなく、外部の有識者も交えて検討を行っていた。多施設共同研究において参加している研究機関との話し合いで方針を決定しているが、質問等の問い合わせはほとんどないと答えた研究者もいた。また、外部の専門家の意見を聞いた上で返却しない方針としたと回答した研究者もいた。返却を実施している複数の事例で、施設内倫理委員会に諮り、承認を受けていた。また、返却の方針に関して施設内倫理委員会で議論になったと回答した研究者もいた。ある研究者は、再連結の手続きを行う上で倫理委員会の承認が必要であることに言及した。

試料・情報の提供や分譲を受けて行われる研究に関しては、その提供元、分譲元がすでに方針について検討、決定していることに関する言及があった。

返却する遺伝情報に関して、actionable なものは返却を検討したいという姿勢を示した研究者も複数いたが、実際の方針決定にあたっては、各研究者が返却可能性のある遺伝情報について個別に検討していた。すでに返却を行っている一次的所見については actionability についてそれぞれの研究者が検討を行っていた。GWAS など研究方法によっては個人のバリエーションの有無には注目していないため、二次的所見や偶発的所見に遭遇する可能性はないという発言が複数あった。

その他の論点として、トリオ解析等複数の血縁者が参加している研究の場合の遺伝情報の共有性の問題、actionable な情報を返却しないことに関する倫理的課題や訴訟等のリスクが挙げられた。

結果返却を行う可能性があるという方針のもと研究を開始できたことは良かったという意見がある一方で、今後どのように対応していったらよいのかという困惑を示した研究者もあり、研究者が様々なジレンマを抱えながら方針決定に関する検討を行っている様子うかがえた。

### ③ 返却の対象者・人数・状況等

各研究課題における研究参加者の状況は様々であった。研究参加者自身の状況として、返却される疾患の罹患の有無、研究参加時点から期間を経ていることも要因として含む研究参加者の年齢や結果返却時に死亡している場合、精神疾患や認知症等の認知機能障害の有無、について言及があった。また遺伝情報の共有性という特徴に関わる、血縁者の研究参加の有無、研究参加者の家族歴の有無も結果返却に関わる要因の1つであり、結果返却に関する研究参加者の認識・希望に関わる事項として挙げた研究者もいた。多施設共同研究やバイオバンクを利用した研究においては、研究参加者に直接接することができない状況があることについても言及があった。

### ④ 返却する遺伝情報

実際に今後返却の可能性がある遺伝情報について、複数の種類の遺伝情報を候補に挙げ、検討しているという研究者もいたが、複数の研究者から返却対象となる遺伝情報について、わからない、難しい、知りたいといった率直な感想が聞かれた。またほとんどの研究者が、検討する基準の1つとして候補となる遺伝情報の actionability について言及した。

actionability がある遺伝情報のリストとして、複数の研究者が ACMG の二次的所見に関する推奨を挙げ、クリニカルシーケンスを前提にしたリストであること、リストが更新されていく可能性が高いことについて言及があった。また現実の問題としてこれらの遺伝情報について返却するという選択までに至っていないと発言した研究者もいた。

多くの研究者から、遺伝情報の actionability に関する発言があった。治療に結びつく場合もある一方で、治療法がない疾患が見つかることで研究参加者の負担となる可能性もあり、状況により異なるのではないかと述べた研究者もいた。actionability があると考えられる疾患として、実際にすでに返却が行われている単一遺伝子疾患のパーキンソン病、特徴的なインスリン分泌低下やインスリン抵抗性を伴う、PGx に関する情報の他に心筋症も挙げられた。また de novo の解析において血液腫瘍の体細胞変異が見つかる可能性もあり、返却対象となるのではないかと発言もあった。現状で actionability があると言い難い疾患としては、返却できる段階の研究結果がないという理由で精神疾患、返却が治療方針の検討に活かされる可能性がほとんどないという理由で腎疾患、対応法がないという理由で若年性アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症等の神経疾患が挙げられた。また対応法がない疾患については返却を希望する人は少ないのではないかと意見も聞かれた。actionability を判断する基準の1つとして、診療の保険収載の有無が挙げられた。

多因子疾患が返却対象となるかについては、様々な意見があった。希望があれば将来的な選択肢として可能性はあると述べた研究者もいたが、見つかってくる変異のオッズ比が低いことなどから返却の対象となるのだろうかといった意見もあった。

健康に関わらない情報として、双子の研究参加者から一卵性か二卵性という情報の返却の希望を受け、検討している事例があった。

二次的所見・偶発的所見について、いくつかの視点から発言があった。頻度が稀な疾患の場合には大規模な研究でなければ見つかる可能性は低いという発言があった。また、解析方法によっては遺伝子のフィ

ルタリングをかけなければ二次的所見・偶発的所見が見つかる可能性があるという研究者がいる一方で、パネル解析においては二次的所見・偶発的所見が見つかる可能性はない、意図的に調べなければ分からないと述べた研究者もいた。実際に所見が見つかっていても、研究者の知識が不十分で気づいていない可能性について言及した研究者もいた。

#### ⑤ IC 取得、対象者の意思確認

各研究課題における IC 時の結果返却に関する説明・同意内容はその方針により多様であった。返却の可能性を説明した上で、返却希望を同意時に選択してもらうという形式をとっている研究課題が複数あった。また、説明同意書に結果返却後の受診費用が自己負担であることを記載している研究もあった。原則として返却しない方針の研究において、説明同意文書に詳細な記載はないと回答した研究者もいた。神経疾患患者を対象とした研究を行っている研究者は、認知症に関する検査は行っていないが、症状が認められる場合には受診時に同伴した家族の代諾を取得していると回答した

IC 取得後の返却に関する希望確認に関して、複数の研究者から発言があった。実際に返却を行っている研究においては、研究参加者からの希望があった場合に返却を行っている例、対象者に改めて返却に関する呼びかけを行い、再同意を取得した例があった。一方で、研究参加者が返却を希望したという事例に遭遇したことがない、研究参加者と接する機会がないと述べた研究者もいた。また結果返却に関する再同意取得については慎重な対応になるとの発言もあった。

今後も検討が必要と思われる事項について、多くの研究者から言及があった。IC 取得に関しては、電話で同意を取得する場合も含めた本人確認の問題、研究参加者が研究による解析を「検査」と認識しないような説明の必要性について挙げられた。また結果返却に関する具体的な説明内容について、研究参加者が理解できるよう状況に応じて検討が必要という意見や、未発症の疾患や二次的所見等、研究参加者の想定外の結果についても返却の方針とした場合に説明や同意の方法について工夫が必要という発言があった。研究参加者が結果返却を希望するかに関して、説明担当者の説明の仕方の違いも影響しているかもしれないと述べた研究者もいた。研究参加者の意思確認について、同意取得から結果返却までに期間があり意志が変わっているかの確認が困難であること、結果返却に関する連絡により不安が出現する可能性があること、トリオ解析など複数の血縁者が研究に参加している場合の共有性の問題が挙げられた。研究参加者の知る権利、知らないでいる権利の担保も考慮しなければならないと述べた研究者もいた。

結果返却時の心理的影響の評価を目的に返却する場合も考えられるがに、その場合には返却への考え方が異なってくるだろうと述べた研究者がいる一方で、積極的に医療に応用するためには研究プロジェクト内で研究参加者への遺伝情報の返却を目的とした別の研究を行うといったことも大事になってくるかもしれないと発言した研究者もいた。

#### ⑥ 返却の方法・体制

返却を実施している研究課題では、状況に応じて返却に関わる人材や体制を検討していた。主に発症者（患者）に対する一次的所見の返却については、担当医が中心となって返却を行っていた。必要な場合には認定遺伝カウンセラーと一緒に説明を行うと回答した研究者もいた。一般住民にパイロットとして結果返却を行っている研究課題では、臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーが結果返却を行っていた。

また、今後の検討において、ある研究者は、結果返却前に研究としてどのように返却するかを検討する必要性を指摘した。医療機関を併設しない研究施設の研究者は、実際に返却する際には、公開されている

臨床遺伝専門医のリストなどから医療機関を探し、対応をお願いすることを考えているという発言があった。PGxの研究者からは、結果を受け取った後の薬剤の適正な選択が必要となるので、医師に返却するようなプロセスを検討する必要性について言及があった。基礎研究の研究者からは、解析そのものよりも再同意などのプロセスの方が大変なので、そういったプロセスを他者に依頼するという選択肢が挙げられた。費用負担について、結果返却後の医療は自由診療かつ研究参加者の自己負担となる可能性が高いことに関する言及があった。

結果返却に関わる診療科、医療機関において体制を整備していく必要性に関しても発言があった。具体的には、院内横断的な体制整備、結果返却に関わることのできる医療従事者の養成や質の確保といった内容が含まれた。

## ⑦ 費用・人材

費用や人材について検討する必要性、また現状における課題について複数の研究者から発言があった。

費用について、研究費には研究目的・内容に関わる解析費用しか計上されておらず、例えば再検査のために別途サンガー法による解析を行うことについては、現状では研究費で負担することは難しいという意見があった。また、今後の解析技術の進歩により解析費用がより安価になれば、解析数が増え、結果返却に関する問題がさらに現実的なものになるのではという発言もあった。

人材についても数人の研究者から発言があった。数千人規模の研究において二次的所見を返却することの研究者としての負担の大きさについて言及があった。また、他の研究者は、返却する結果の見落としを防ぐためには、そのためのさらなる人件費が必要になるだろうと述べた。さらに、遺伝学についての知識を有し、結果返却に関する内容も含めたICを行うことのできる医師等の人材育成の必要性、認定遺伝カウンセラー養成の重要性についても言及があった。

## ⑧ 開示希望を受けた場合の対応

IC時などに、結果の開示を希望されたことがあると答えた研究者は、いずれも、研究の目的で解析を行うことについて同意してもらう必要があることについて説明したと述べた。開示希望があった場合に想定される対応としては、解析されたデータについては返却せざるを得ないのではないかという意見の他、少数の疾患に関する開示希望があれば対応するかもしれないと考える研究者がいた。一方で、開示請求に関する検討はまだ行っていないと述べた研究者もいた。ゲノム研究に関連した新たな知見に関する報道を目にした研究参加者が開示請求をする可能性があるという発言もあった。

## (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

### ① 精度管理

精度管理については多くの研究者から言及があった。複数の研究者から次世代シーケンサーの解析精度の限界に関する発言があり、結果を返却する場合には、再採取した検体、異なる方法、別の施設などで確認検査を行う必要性について述べられた。具体的な方法としては、約半数の研究者がサンガー法を挙げたが、状況により他の方法を検討する必要性があるかもしれないと述べた研究者もいた。また、研究における解析と臨床検査で求められる精度管理のレベルは異なっていることに加え、実際に返却する際には臨床検査のような質が確保された結果を返却する必要性、およびそのための体制整備の必要性について発言があった。

体制整備に関して、がんゲノム医療や稀少疾患に関する原因遺伝子検索などの取り組みのような状況



の変化から、精度管理の体制整備が不十分なことにより社会の信用を失う可能性を危惧する研究者もあり、国や学会レベルで体制整備を行っていく必要があることが強調された。

## ② アノテーション

検出されたバリエーションのアノテーションについては、返却を考慮した際の様々な課題が挙げられた。一次的所見の返却を行っている研究者は、ACMGのガイドラインに沿って判定を行い、協議の上、メリットがあると考えたものについて返却の方針としていると述べた。具体的には、Pathogenic、Likely Pathogenicと判断したバリエーションについて返却の方針であるとした。

検出されたバリエーションにどう意味づけて返却することが重要と考える研究者がいる一方で、その具体的な判断のプロセスに困難さがあること、現時点で本当に病的意義があるのかわからないものがあるという問題を挙げた研究者もいた。またバリエーションの判定に際して必要なデータベース等の情報がまだ不足しているという発言もあった。長鎖型シーケンサーにより見つかる可能性のある構造変異に関する言及もあった。

一方で、PGxなど遺伝情報の種類によっては、まず臨床研究等でエビデンスを積み上げる必要があり、エキスパートパネルにて議論することのメリットが現時点であまりないかもしれないという発言もあった。

## ③ 再連結

再連結を行うためには、現状ではその都度倫理委員会の承認を得る必要があるが、今後再連結を積極的に進める場合には、研究開始時の倫理申請の時点での対応など、手続きの変更等の検討が必要になるかもしれないという発言があった。

## ④ 再検査

再検査のための再採血について、実際にすでに返却を行った事例では、研究参加時からの期間により再採血を行った事例のほか、結果返却に関する再同意を取得後に再採血を行った事例があった。

再検査をどのような体制で行うかについては、今後返却するならば、医療の枠組みで検査を受ける流れについて研究参加者に伝えることを考えているという意見のほか、再検査は研究者グループではなく、費用補償の面も含め検査部や検査会社などの臨床検査の専門部署が行う体制ができるとよいのではないかという発言もあった。また、検査会社が現状で実施できる検査の種類が限られているため、様々な疾患遺伝子バリエーションに対応できるような体制の必要性についても言及があった。

## (3) 研究参加者への結果返却

### ① 結果報告書

実際に返却を行っている研究者から、結果報告書に準じた書類を研究参加者の担当医を介して返却しているという発言があった。

### ② 結果返却記録とその保管

実際に返却を行っている研究者から、返却している情報は治験も含めた診療に有用であるため、診療録に記載しているという発言があった

### ③ 説明すべき情報

実際に返却を行っている研究者、過去に遺伝情報を返却する臨床介入研究を行ったことのある研究者より、返却する情報の actionability や浸透率などにより、遺伝形式など特に遺伝継承に関わる事項について、伝えた方がよい情報は異なるのではないかという発言があった。

### ④ フォローアップ

実際に返却を行っている研究者は、返却した情報が発症者（患者）の一次的所見であるため、自身の診療科内でフォローアップを行っていた。血縁者から検査や遺伝カウンセリングの希望を受けた例は挙げられなかったが、血縁者から発症前診断の希望を受けた場合には遺伝子医療部門のような専門の診療科に紹介する流れになることが述べられた。

一般住民を対象に結果返却を行った事例では、陽性者や希望者を併設の大学病院へ紹介し、フォローアップを行っていた。また、医療機関を併設しない研究施設の研究者からは、結果返却後の対応は専門家に任せたいという発言があった。

## (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

### ① ガイドライン制定

多くの研究者から、ガイドラインのような統一的な見解への要望があった。複数の研究者から、研究者個人で方針について検討することの負担や限界について言及があり、研究における結果返却に対してどのような姿勢で取り組めばよいのか示してほしいという希望があった。

ヒアリングの中では ACMG の臨床における二次的所見に関する推奨、またそこに挙げられている疾患について言及されることが多くあったが、我が国における同様の返却遺伝子候補のリスト作成に対する考えを述べた研究者もいた。さらにある研究者からは実際にどのようなバリエーションを返却対象とすべきか、各疾患における返却対象とすべき病的変異のリスト作成の必要性に関する発言があった。

### ② ステークホルダー間の連携

ガイドライン制定の必要性に関連して、国レベルでの取り組みも含め、ステークホルダーが連携し情報交換や議論を行っていく必要性について複数の研究者が発言した。結果返却をすでに行っている研究の取り組みに関する情報共有や、アドバイスを得るような機会があるとよいという発言も複数あった。

また、実際の議論・検討の際には、患者や一般市民の意識調査やパブリックコメントからの意見を汲むことも重要という意見もあった。ELSI 研究も含めて、様々な専門家によって議論や問題提起を行うことが必要と発言した研究者が複数いた。

### ③ 研究や医療の進展

ゲノム研究、ゲノム医療の進展や今後の展望について、多くの研究者からそれぞれの専門領域に関して言及があった。研究が大規模になることで結果返却への対応も難しくなる可能性があるが、それが障害になり研究が遅れるようなことになってはいけないのではないかという発言があった。自身の領域の研究の進展により、新規の治療法や予防法が開発されたり、より容易かつ安価な方法で病的変異が検出可能になるなど、返却対象となりうる遺伝情報が増えるような研究が進んでいく、また自身の研究により、そうしたことに貢献していきたいといった意見が複数の研究者から聞かれた。また返却し医療につなげるた

めには臨床介入研究においてエビデンスを構築し、保険収載につなげるような取り組みも困難はあるが必要だろうという発言もあった。

④ データシェアリング

データへのニーズや正確性の限界に考慮しつつ、データシェアリングを促進していくことについて言及があった。

### 3. 各ヒアリングの研究課題の概要、結果返却に関する経験や見解

#### ● 理化学研究所 加藤 忠史先生（2018年3月12日実施）

##### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

双極性障害の患者を対象に、トリオ解析も含め、次世代シーケンサーを用いて de novo 変異の解析を行っている。現在の参加者は 200 トリオ、計 500～600、子ども世代はほぼ成人で数人が未成年、GRIFIN が始まってから集まった症例は 100 弱である。

結果返却については、説明同意文書にて、開示の希望について、「はい」、「いいえ」で希望を聞くようになっている。一次的所見について現状で返却できる所見はなく、返却の可能性が想定されるのは、偶発的所見、二次的所見である。双子の研究参加者より、一卵性か二卵性かを教えてほしいと希望された場合には、倫理委員会からも承認を受けており、返却することになっている。その他の遺伝情報については、現時点で返却は行っていない

##### 2) 結果返却に関する経験やご見解

###### (1) 結果返却に関する方針決定

###### ① 研究目的・内容

- 双極性障害患者とその両親というトリオを対象に、主に de novo の解析を行っている。

###### ② 方針決定の体制・経緯等

- 倫理委員会では、どのような所見が結果返却の対象となるのかを明確にした方がよいのではないかという議論が起きたこともあった。最終的にはこのコミュニティでも解決できていない問題なので、引き続き議論していきましょうということになり、結論は出なかった。
- 双極性障害患者とその両親というトリオに対して、主に de novo の解析を行う中で、偶発的所見や二次的所見のようなものが見つかった場合にどうするかということがある。
- すでに返却することとしている双子の研究参加者の一卵性か二卵性かという情報については、倫理委員会でも研究参加者から希望があれば、返却してよいという承認を受けた。

###### ③ 返却の対象者・人数・状況等

- 当該研究課題は双極性障害という精神疾患患者が対象だが、精神疾患に罹患していることと、結果返却は原則として独立した事象だと考えている。
- 研究参加にあたっては、本人から両親に連絡を取ってくれる場合と、両親のどちらかが子どもと一緒に参加しますという 2 通りのパターンがある。

###### ④ 返却する遺伝情報

- 精神疾患そのものについて返却できる結果はまだなく、返却するとしたら精神疾患以外のことになる。
- 双子の研究参加者が一卵性か二卵性かを教えてほしいと希望されたことがあり、それについては特に問題ないと考え、倫理委員会でも返却してもよいという承認を受けている。
- 精神疾患患者（特に統合失調症）にがんが多いといったデータもあり、対処行動が十分ではない可能性（軽く考え、検診に行かないなど）が示唆されているが、精神疾患とがんの原因遺伝子が重なっている可能性も指摘されている。

- de novo 変異をフィルタリングする際、がんなど、特定の遺伝子は除外するといったことは行っていない。しかし、がん遺伝子に注目して研究しているわけではなく、返却目的で研究している訳ではないので、返却してよいような所見が見つかったとしても、特に注目せずにいる可能性もある。
- 研究としてはヘテロの de novo を探しているが、実際見つかったものの中にモザイクの可能性のあるものが含まれており、発生の初期に出てきたものである可能性が高いと考えている。今後、白血病などに関する de novo 変異が見つかることも考えられ、そうした場合には返却する可能性があるかもしれないと考えている。
- 遺伝性腫瘍のような疾患については、知るべきか知らざるべきかという議論があるが、すでに発症しているがんが見つかる可能性もあると考えていて、その際には返却した方がいいかもしれないと思う。
- どのような遺伝情報を返却すべきかというのが難しい。BRCA1/2などはそれにあたるかもしれないが、現実にはそういうものに着目して調べてはいない。
- すでに発表されている ACMG では返却すべき二次的所見の遺伝子リストも見たが、そうしたリストは頻繁な更新が必要になるだろうし、何が正解かというのが固まっていないと思う。
- 最初に返却するとしたら、命に関わらないような遺伝情報を返却するということもありうる
- DTCのようなサービスもあるが、そういった多因子疾患のリスクなどの結果について返却の希望があり、それによって研究参加者が増えるのであれば、返却するという選択肢もあるかもしれない。具体的に計画しているわけではないが、将来的にはありうるのではないかと考えている。

#### ⑤ IC 取得、対象者の意思確認

- 抽象的ではあるが、研究参加者には、命に関わり対処可能な疾患がたまたま見つかった場合にはお知らせするという説明を行っている。
- 説明同意文書では、独立した項目で、返却希望について「はい」、「いいえ」で希望を聞くようになっている。「はい」と答える割合の方が多い。
- 同意されてから解析結果が明らかになるまでのタイムラグがあり、その期間に研究参加者の意思が変わっている可能性があることに関しては、提供していただいた時点での意思を採用せざるを得ないと思う。わかった時点で、電話などで意思を確認すると、その時点で何か見つかったのではと余計不安が高まってしまう可能性がある。追跡調査などは行っていないので、そういう際に意思を確認するということもできない。
- トリオ解析の問題点として、生殖細胞系列変異の場合に、本人が「はい」だが、親が「いいえ」の場合にどうしたらよいのかということがある。本人への結果返却後、本人から親に伝えたら、親にも返却してしまうことになる。
- 説明同意文書には、これが検査の代わりになるものではないということを記載しているが、メールによる研究参加の受付時に、「検査に参加したいです」などと書かれていた場合には、その時点で検査ではないことを伝えるようにしている。
- 説明同意文書に、結果返却後の医療機関受診について、医療費が自己負担となることは記載されている。
- 電話での同意取得については、倫理委員会でも議論になった。本人確認については、倫理委員会でもしっかりと行うよう指摘された。同意の後、電話で症状の構造化面接も行っている。本人確

認は本人に確認するしかないという点については、電話に限ったことではなく、対面でも同様だと思う。

- 我々のプロジェクトの目的には入っていないが、研究参加者へのメリットのみを考えて返却するのではなく、「返却の際の心理的影響に関する研究」の目的で返却するというものもありえるだろうし、その場合はまた違った考え方になるだろう。

#### ⑥ 返却の方法・体制

- 返却する場合には、何らかの形で医療機関に紹介し、対応をお願いすることになると思う。
- 研究参加者が全国にいたので、紹介先については、公表されている臨床遺伝専門医のリストなどから探そうと考えている。
- 結果返却後の医療機関受診は自己負担であり、自由診療となるので、その費用は高くなると思う。

#### ⑧ 開示希望を受けた場合の対応

- 研究参加前に、すべての結果を知らせてほしいという意見を言った人はまれであった。どうしても納得できないということであれば参加はできないということを伝えたら、参加することになった。
- ゲノムデータ自体はその方のものなので、開示の希望があれば出さざるを得ないのではないかと思う。しかし、返されても、通常は自分で解析することはできないと思う。ゲノムデータを読めるかどうかということと所有権は別のことなのではないかと思う。

### (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

#### ① 精度管理

- 次世代シーケンサーを用いて解析を行っており、エラーが起こる可能性も、もちろんあると思う

#### ③ 再検査

- 検体の取り違いやバリデーションに関する具体的な対応については、研究計画書には記載していない。返却する所見が見つかったからそうした説明を行い、バリデーションは行わずに、医療の枠組みで検査を受けた方がよいと伝えるつもりである。

### (3) 研究参加者への結果返却

#### ④ フォローアップ

- 見つかった疾患について、結果返却後の対応については、専門家に任せたい。

### (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

#### ① ガイドライン制定

- AMED ELSI の活動を通して、研究における結果返却に関する考え方のようなものをまとめてもらえるとありがたい。

#### ② ステークホルダー間の連携

- すでに返却を行っている施設の例を参考にしたい
- 先端的な取り組みを行っている施設の実践をもとに、いろいろなことが決まっていったほしい。それに従いたい。

### ③ 研究や医療の進展

- 遠方からも研究参加者を募るという方法をとるようになってから、研究参加者が集まりやすくなった。電話での同意取得を行ったことの影響が大きいと思う。双極性障害は成人発症であり、家族関係が良好ではない場合も多いため、研究参加者が集まりにくい。
- 症例対照研究の場合には数万症例が必要という時代になってしまっている。もしさらに多くの研究参加者を集めるとしたら、オンラインでチェックをしてもらい同意を取得し、唾液のキットを送付するような自動化したパイプラインがあればやってもらいたいかなと思っている。
- 頻度の低い病的変異の確認にはこれまで以上の数の研究参加者が必要であり、そのためには電子同意をタブーにはいられないのではないかと思う。
- 全ゲノム解析の方が候補遺伝子のみを調べるよりも早いという状況になり、第一選択の方法となるかどうかによって変わってくるが、そうなった場合に、結果返却への対応が難しいからと他の手法を選択することになれば、研究の進展に影響が出てくると思う。全ゲノム解析をしているからといって、特別視しなくてもよいのではないかと感じる。

## ● 東京大学 戸田 達史先生 (2018年3月26日実施)

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

パーキンソン病について、エクソーム解析を用いた GWAS 研究を行っている。

研究として行うため、得られた解析結果は原則として開示しない方針としている。ただし、重大な病気に関わる遺伝子が見つかり、被験者と血縁者が知れば有益と判断される場合には、被験者とその血縁者に結果を知りたいか問い合わせることがあるとしている。パーキンソン病に関する所見については、一次的所見として、希望があれば返却しようという方針で研究を始めた。

GRIFIN 以外も含むこれまでの研究参加者約 2,000 人のうち希望者約 100 人に、単一遺伝子疾患のパーキンソン病に関する病的変異の有無について、返却している。研究参加から数年経過してから要望を受けることもあるし、担当医から要望を受ける場合もある。希望を受けてから数か月以上かけて結果を確認し、作成した結果報告書を担当医に返却、担当医から研究参加者に説明している。

研究参加者にはすでに発症し治療中である高齢の方が多く、結果を伝えるのみで対応が終わることが多い。研究参加者が血縁者にその結果を伝えることはほとんどなく、血縁者の検査を希望されたことはない。

### 2) 結果返却に関する経験やご見解

#### (1) 結果返却に関する方針決定

##### ① 研究目的・内容

- パーキンソン病は、単一遺伝子疾患の場合もある。説明同意文書には単一遺伝子疾患のパーキンソン病についても調べるということが記載されており、パーキンソン病については偶発的所見ではなく一次的所見である。

##### ② 方針決定の体制・経緯等

- 研究として行うので、本研究で得られる解析結果は原則として開示しない。
- 例えば *BRCA1* の病的変異が見つかったら、道義的な気持ちとしては知らせなければならないと思うが、原則としては説明同意文書では返却しないということになっている。
- パーキンソン病に関連する所見については、一次的所見として、希望があれば返却しようという方針で研究を始めた。
- パーキンソン病の研究の場合に、他の疾患に関する遺伝子の病的変異があるかどうかは意図的に調べなければ分からないので、偶然に見つかることはない。例えば GWAS 研究において、偶然に *BRCA* 遺伝子の SNV に頻度差があったという状況があったとしても、集団内の差は確認するが、個人を同定することはない。

##### ③ 返却の対象者・人数・状況等

- コントロールは主にバイオバンク・ジャパンの検体を用いており、研究参加者にアクセスすることは容易ではない。
- 研究参加者は、患者群だけですでに 2,000 人になっており、平均年齢は 60 代後半なので、積極的に返却する方針とはしていない。
- 複数の施設でリクルートを行っており、10 年以上前の症例もある。既採取の検体については恐らく亡くなっている患者のものが多く、再連絡することはできないだろう。外来を受診してい



る患者については継続的に関わっている。

- パーキンソン病で高齢の方が対象の場合と健常人が対象の場合では状況が異なってくる。
- 研究参加者は1人で外来受診している患者が多い。認知症が明らかにある人は、家族と一緒に来ているので代諾をとっている。
- パーキンソン病には単一遺伝子疾患が含まれているため、数例の研究参加者が結果返却を希望しているのではないか。孤発例の10%以下くらいが、もし何か家族性の変異が見つかったら聞きたいと言う。親子例についてはさらに希望する割合は高くなる。
- 返却を希望する理由として、パーキンソン病に関する診断をよりはっきりさせてほしいという気持ちがあるのではないか。基本的にはパーキンソン病は遺伝病ではないというイメージを持っていることの方が多いから、あまり遺伝ということを意識していないと思う。

#### ④ 返却する遺伝情報

- パーキンソン病に関する所見については、一次的所見として、希望があれば返却しようという方針で研究を始めた。
- 単一遺伝子疾患のパーキンソン病について、病的変異がわかれば、ある程度の病型や遺伝形式が分かり、治験にも関連するのでカルテには記載するし、大事なことである。
- ハンチントン病は医学的に対応法がないので、結果を伝えることでネガティブな反応を引き起こす可能性があるが、パーキンソン病については、根治できる治療法はないが、ドーパミンの内服にて対症療法は可能な疾患である。
- パーキンソン病の研究の場合に、他の疾患に関する遺伝子の病的変異があるかどうかは意図的に調べなければ分からないので、偶然に見つかることはない。
- SNPを対象とした解析では、対象となる疾患に多因子疾患だけではなく単一遺伝子疾患も含まれていることは少ないので、現時点で返却の対象とならない場合の方が多いと思う。
- パーキンソン病のように、多因子疾患と単一遺伝子疾患の両方が含まれる神経疾患としては、若年性のアルツハイマー病や家族性ALSが挙げられるが、対応法がなく、聞きたくない人の方が多いのではないかと思う。アルツハイマー病については本人の同意能力の問題もあるので、パーキンソン病に似たような話が出るのは、孤発例がほとんどだが家族性もあるALSだろう。
- 今後、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の遺伝学的検査が保険適用になれば、研究参加者の中に返却を希望する人が増えてくるかもしれない。

#### ⑤ IC取得、対象者の意思確認

- 結果返却を希望するかどうかについて、同意取得時の担当医ごとの説明のニュアンスの違いも影響しているかもしれない。
- 結果返却を希望するのは、研究参加者への説明の時に、研究に用いるということがうまく伝わっておらず、検査や診断だと思っているということもあるかもしれない。
- 最近、パーキンソン病の10~20%くらいは認知症を伴うと言われているが、同意能力があるかどうかについて、認知症の詳しい検査は行っていない。認知症が明らかにある人は、家族と一緒に外来に来ているので、代諾を取っている。
- 「結果はどうでしたか」と研究参加者に聞かれた場合に返却しているが、担当医からそのような問い合わせがあることもある。
- 研究参加から数年経って、希望があることもある。希望を受けて、結果を確認し、返却している。

#### ⑥ 返却の方法・体制

- 所見が見つかったときではなく、研究参加者が希望された場合に、担当医に結果報告書のようなものを返し、担当医から研究参加者である患者に返却している。

#### ⑦ 費用・人材

- 研究参加者の役に立ちたいという気持ちで、数千人の二次的所見を検索するというのは研究としては大変だ。

#### ⑧ 開示希望を受けた場合の対応

- 「以前、研究に参加し、研究のみに利用すると聞いていたが、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の結果もわかるのですか」というような質問が増えるかもしれない。「全部の結果を見てほしい」と言われたら困るが、少数の疾患だったら対応するかもしれない。

### (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

#### ① 精度管理

- エクソーム解析の結果の確認に加えて、主要なバリエーションに関してはサンガー法でも確認している。

### (3) 研究参加者への結果返却

#### ① 結果報告書

- 担当医に、結果報告書のようなものを返却している。

#### ② 結果返却記録とその保管

- パーキンソン病の単一遺伝子疾患について病的変異がわかれば、病型や遺伝形式などの情報がある程度分かり、治験にも関連するので診療録には記載するし、大事なことである。

#### ③ 説明すべき情報

- 担当医が見つかった病的変異の情報を伝えた後、遺伝形式を伝えることもあるが、伝えない場合もある。遺伝形式を伝えた場合に、患者の中には他の家族には伝えない、伝えたくないという人もいる。30歳の子どもに「優性遺伝で約30年後に発症するかもしれない」と伝えたとしても、発症率も発症時期も正確には予測できない。多くの場合は、「まあいいや」という反応だと思う。
- 例えば、遺伝性乳癌の場合には、早期発見も可能であり、伝えた方がよいと思う。

#### ④ フォローアップ

- 血縁者から自分も調べてほしいという要望を受けたことはない。
- 研究参加者への結果返却後に、血縁者の発症前診断を希望された場合には、遺伝子診療部のような専門の診療科に紹介することになるが、パーキンソン病の場合、そのような例をあまり聞いたことがない。ハンチントン病や脊髄小脳変性症の場合の方が、人生設計に必要ななどの理由でそのようなことがありうる。

### (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

#### ② ステークホルダー間の連携

- どこまで私が答えられるかわからない。むしろ積極的に取り組んでいる研究室があれば、その方が参考になるのではないかと思う。

## ● 東京大学 門脇孝先生、他 4 名の先生方（2018 年 3 月 28 日実施）

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

糖尿病に関する大規模な GWAS を実施し、その結果をもとに遺伝性が疑われるような特徴的なインスリン分泌やインスリン抵抗性を伴う糖尿病の 10 症例について、糖尿病関連の 400 遺伝子のパネル解析を実施している。疾患発症に関連する可能性の高い遺伝子変異がすでに同定されている。

GWAS 研究については、バイオバンク・ジャパンの試料・情報を用いているため、その方針に基づき返却は行わない。パネル解析の症例について、研究参加者はすべて自施設を受診中の患者であり、一次的所見については原則非開示とし、偶発的所見については、研究参加時に偶発的所見の開示への同意・非同意の意思について書面に記入してもらい、開示に同意した場合には検討の上開示する場合ありという方針としている。

GWAS 研究の場合にはすでに取得済みの説明同意文書内容に従わざるを得ない状況であったが、パネル解析の症例においては、疾患の発症に関連する可能性の高い病的変異が同定されており、その結果をどのように返却するかということが課題となった。ACMG のガイドラインにもとづいた類型分類で病的変異と判定されたバリエーションについては、サンガー法にて再検査を行い、結果を受診時に患者に返却する方針としている。結果返却までの期間が長かった場合には、再検査のため再採血を実施した例もあった。パネル解析のため、偶発的所見が発見される可能性はないが、もし見つかった場合には、施設内のゲノム診療部と連携しながら対応する方針としている。

### 2) 結果返却に関する経験やご見解

#### (1) 結果返却に関する方針決定

##### ① 研究目的・内容

- 糖尿病に関する大規模な GWAS を実施し、その結果をもとに遺伝性が疑われるような特徴的なインスリン分泌やインスリン抵抗性を伴う糖尿病の 10 症例について、糖尿病関連の 400 遺伝子のパネル解析を実施している。GWAS 研究はバイオバンク・ジャパンの試料・情報を用いた共同研究であり、パネル解析の研究参加者は、自施設を受診中の患者である。

##### ② 方針決定の体制・経緯等

- GWAS 研究については、バイオバンク・ジャパンより試料・情報の提供を受けているため、偶発的所見・二次的所見への対応についても、そこにおける方針を踏まえて対応している。「オーダーメイド医療の実現プログラム」では説明同意文書にて、「遺伝情報は原則として個別にお教えすることはありません」とした上で、慎重に協議して判断する場合もあることを説明している。また、外部の有識者も含む ELSI 検討委員会を設置し、その助言や指導のもと、偶発的所見・二次的所見を含めた遺伝情報の研究参加者への返却について体制整備を進めている。
- 糖尿病関連遺伝子約 400 のパネル解析については、その結果を研究参加者である患者にどのように返却するのかということが問題となった。
- 偶発的所見・二次的所見の対応については、施設内に設置されている倫理委員会における方針に従い対応している。
- ゲノム診療部、ゲノム医学センターが連携して取り組んでいる。ELSI については、ゲノム倫理審査委員会が、個別の研究に関してコメントをすることがある。

### ③ 返却の対象者・人数・状況等

- GWAS 研究については、バイオバンク・ジャパンの解析データを利用しているが、個人情報は何もないので、再連結し、解析対象者を特定することはできない。

### ④ 返却する遺伝情報

- パネル解析については、糖尿病については、一般の 2 型糖尿病に関連する遺伝子も含めた約 400 という多くの候補遺伝子の解析を行ったため、その結果をどのように返却するのかということが問題となった。今回の解析では、MODY の原因遺伝子以外のものも見つかっており、2 型糖尿病に関連することが分かっているもの、また 2 遺伝子のヘテロであった症例もあった。
- 糖尿病は基本的には対応可能な疾患である。特定の遺伝子のタイプに関して特異的な治療法が有効な場合もあるが、そうではない場合にも一般的な治療法が有効である。重症な場合にも何らかの治療法がある。遺伝情報があることは、治療法の選択の際に、有用である場合が少なくない。
- パネル解析において今回見つけたものは一次的所見であり、偶発的所見・二次的所見に該当するものはなかった。

### ⑤ IC 取得、対象者の意思確認

- パネル解析については、説明同意文書にて、偶発的所見を含む遺伝情報の返却について、研究代表者が、担当医と協議して判断する場合もあることを説明している。同意書において、偶発的所見の開示について選択していただくこととしている。
- 研究者には知る権利、知らないでいる権利があるので、それをどう担保するのかということも考慮しなければならない。

### ⑥ 返却の方法・体制

- 医療機関にてリクルートされた研究参加者に遺伝情報を返却する際には、医療機関において遺伝情報の返却への対応を整備することが求められる。
- 当施設では、一次的所見に関する、例えば糖尿病、神経疾患などの遺伝に関する説明については主治医が説明しており、遺伝カウンセラーなどの助けが必要な場合には遺伝カウンセラーと一緒に説明を行うという体制をとっている。  
当施設では、施設内の幅広い診療科に所属した多職種が所属するゲノム診療部にて、がん、難病、遺伝性疾患などを対象としたゲノム診療を実施している。ゲノム診療部では、偶発的所見・二次的所見を含めた遺伝情報を研究参加者に返却する体制の構築を進めている。

### ⑦ 費用・人材

- 認定遺伝カウンセラーがさらに増えるよう養成を行っていくことは重要だ。

## (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

### ① 精度管理

- 研究参加者に遺伝情報を返却する際には、臨床検査として実施される精度や品質の管理ができる体制で行われた解析結果を返却できる体制の整備が求められる。
- 研究における解析は、臨床検査のクオリティではないため、間違いが起こる可能性もある。間違えた情報を返却しないための精度管理の問題もとても重要である。
- パネル解析については、再検査としてサンガー法での確認を行っている。

### ② アノテーション

- 各症例について疾患発症への関連が疑われるバリエーションに関して、バイオインフォマティクスのタンパク質の機能解析においても疾患発症に影響を与えそうだという予測もされており、ACMGのガイドラインに基づき類型分類で判定したところ、いずれも疾患発症の原因、または疾患発症に影響することが予測されるという結果であった。
- 協議の上、メリットがある妥当なものと考えたものについては返却する方針にしている。今回の研究の場合、Pathogenic、Likely Pathogenicについては返却する方針である。
- 見つかってきた偶発的所見・二次的所見にどう意味づけて返すかということが重要となる。

#### ④ 再検査

- 1度目の採血から期間があった場合に、再採血を行った例もあった。

### (3) 研究参加者への結果返却

#### ④ フォローアップ

- 遺伝カウンセリングの中で結果を返却するなどのプロセスの中で、研究の途中で同意撤回をされた方もいた。

### (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

#### ① ガイドライン制定

- 研究における遺伝情報返却に関するガイドラインを、研究者は求めていると思う。
- 実際に遺伝情報を返却することになると、共通のクライテリア、求められる質などを設定する必要がある。

#### ② ステークホルダー間の連携

- 問題提起をすることで、適切なガイドラインが策定され、研究参加者や国民への情報提供にもつながる。
- 日本における患者や社会の人々の意見についても調査を行うとよいと思う。パブリックコメントなどの様々な意見を汲むべき問題なのだと思う。

#### ③ 研究や医療の進展

- 遺伝子変異の種類に合わせた治療法の選択について海外で研究が進んできている。日本ではまだデータが少ないため、そうしたエビデンスを蓄積していく必要がある。
- 遺伝性疾患の中には糖尿病が併発するものが多いので、他の疾患の研究においても関係してくることはあると思う。

● 東京大学 森下真一先生（2018年4月11日実施）

1) 研究課題の概要および結果返却の現状

100症例を目標に、長鎖型シークエンサーを用いた解析を行っている。他研究室との共同研究であり、倫理申請や同意取得は他の研究室内の研究者が担当しており、自身の主な担当はデータの解析となっている。

得られた結果は原則として開示しない方針としている。長鎖型シークエンサーにおける解析はまだ研究段階であり、説明同意文書にも研究の成果として何か新しい成果があるかはわからないと記載しており、結果返却に関しては記載していない。

2) 結果返却に関する経験やご見解

(1) 結果返却に関する方針決定

① 研究目的・内容

- 長鎖型シークエンサーを用いた解析を行っており、目標も100検体と多くない。
- 長鎖型シークエンサーの解析により得られる知見は、今までほとんどみられていなかったような領域である。これまで見つけることが困難だった知見を得られる可能性があるが、短鎖型シークエンサーよりも費用が高額であり、研究の進展のスピードも遅い。今後も研究を継続していかなければならない。

② 方針決定の体制・経緯等

- 他研究室との共同研究であり、倫理申請、研究参加者の同意取得は他の研究者が担当し、自身は主にデータの解析を担当している。
- 現時点では、説明同意文書に治療ではないということを記載している。治療できたはずなのになどと言われ、訴訟になる可能性もあるので、慎重にならなくてはならない。
- 説明同意文書に偶発的所見などの結果返却について、積極的に記載した方がよいのか。
- 説明同意文書に結果返却について明確な記載がないこともあり、研究の中で困った事象に遭遇したことはなく、研究参加者からの要望を受けたこともなかったが、もし返却の方針を記載したら対応する方針を考えなければならない。
- 疾患に強力なリスクファクターが見つかり、治療法までわかっていれば、お知らせすることもありうるかもしれない。
- 今の状況を踏まえると、偶発的所見、二次的所見に対する対応に関して明解なことが言えないという苦労は多いと思う。
- 試料の提供を受けた場合には、提供元が取得した説明同意内容に従わなければならないが、偶発的所見に関して対応できていない可能性もある。

③ 返却の対象者・人数・状況等

- 研究参加者が亡くなっている可能性もあるが、オッズ比が高い病的変異の場合には浸透率も高く、その子孫に開示するかどうかは難しい。
- 研究参加者は、自身の解析結果についてとても気になっていると思う。遺伝学的な研究結果に関する報道を目にする機会もある。

④ 返却する遺伝情報

- 長鎖型シークエンサーを用いた解析においても、BRCA1のような遺伝子の病的変異が偶然に見

つかってしまう可能性はあると思う。

- GWAS で見つかった変異は現場では活用しにくいというのが現状である。GWAS は数十万人規模で行われるようになってきているが、見つかる変異のオッズ比は低い。こうした結果に関しても開示の対象になるのか、研究者コミュニティではどのような意見になっているのか。
- 全国民に近い数をゲノム解析の対象としているような国では、多因子のリスクを返却するというようなこともできるのかもしれない。そうした国と日本では状況が違うのだと思う。
- パーキンソン病は患者数も多く、偶発的所見が見つかる可能性が高い。
- 診断に使えるような病的変異が見つかる頻度は稀である。
- 我々の研究で見ているような脳疾患や、がんの融合遺伝子について見つかる頻度は稀である。調べている最中に見つかる確率は極めて低い。将来、1,000 人くらいの人数を対象として解析をすれば偶発的所見が見つかる可能性が出てくる。
- 薬の開発まで進んでいるような変異の場合は助けられるかもしれないが、助けられないかもしれない。
- 対処法が確実なものは少ない。家族性乳癌卵巣癌症候群は、注目されているが、乳癌の手術をするというのは女性にとって大きな決断である。マンモグラフィなどの検診で早期に発見することができるので対応可能かもしれないが、他の病気については難しい。それが正直な感想である。
- 最近発見された良性のてんかんは 3~4 万人に 1 人の頻度だった。それが見つければ病的変異である可能性は極めて高い。転写異常のメカニズムも明解で病気の機序まで明らかにすることができた。そこまで理解できている病気は多くない。
- BRCA や家族性大腸がんなどの病的変異のようなオッズ比の高い、診断に使えるようなバリエーションについては、どんな疾患が偶発的所見として返却の対象になっているのか知りたい。

#### ⑤ IC 取得、対象者の意思確認

- 説明同意文書には、研究の成果として何か新しい成果があるかはわからないと記載しており、積極的に偶発的所見や、二次的所見を返却するなどの、結果返却に関する記載はない。
- 結果返却についてどのような記載をすることで、研究参加者の理解が得られるのか。
- 状況に応じて、説明同意内容を検討すべきかもしれない。
- 結果返却について再同意を取得する場合には慎重な対応になる。

#### ⑥ 返却の方法・体制

- データを公開するタイミングで、他のところに結果返却を行ってもらおうという可能性もあるか。ソフトウェアのチェックよりは、再同意などのプロセスの方が大変だと思う。
- データベースでの公開が今後進むことを考えても、結果返却のための IC を研究担当者がとり直すというのはとても大変なステップだ。再同意を必要とすることは今後増えていくのかもしれない。

#### ⑦ 費用・人材

- 長鎖型シーケンサーを用いた解析で、今年度末までに 100 検体を目標としており、研究費の余裕がない。
- 技術の進歩により安価に簡便に解析が行うことができるようになれば、解析数が増え、偶発的所見が現実的な問題になるのかなと感じる。
- 再検査の箇所が増えれば、費用もかかる。その費用は研究費の持ち出しとなるのかどうか。

## ⑧ 開示希望を受けた場合の対応

- 疾患の原因遺伝子が見つかったというような報道も目にするため、研究参加者の中には、どんどん調べてほしいと要求される方もいるかもしれない。

## (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

### ① 精度管理

- これからコンセンサスが必要なかもしれないが、再検査はサンガー法などでよいのか。

### ② アノテーション

- 構造変異が見つかる頻度は少ないが、オッズ比は高く、それが見つければ確定的なことが言えるということになる。レアバリエント、MAF が低いなどの状況がなければ病的変異かどうかの判断は難しい。
- 長鎖型シーケンサーを用いた解析では、従来の解析法では検出が困難であった融合遺伝子や構造変異のようなバリエントも、偶発的所見、二次的所見として見つかる可能性もある。
- 構造変異や繰り返し配列のような浸透率の高い変異については生かしていきたいと思う。しかし、偶発的所見というほど頻度は多くはないので、見つからない可能性も高いかもしれない。

## (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

### ① ガイドライン制定

- 長鎖型シーケンサーなどの新たな技術や研究により、偶発的所見や二次的所見について新たな問題が出てくるということもあるので、個々の研究者が状況に応じて検討し、対応するのは困難であり、統一的な基準がないと困る。

### ② ステークホルダー間の連携

- 自身の研究で返却の方針となった場合の参考のため、他の研究者の考えや実際の取り組みについて聞いてみたいところもある。
- 検討を重ねることで様々な課題が出てきそうだ。ELSI 研究に値する課題だと思う。
- この問題について、共感して一緒に考えなければならないと思う。これからも一緒に考えていきませんか。何か進むような気がします。
- 国として考えなければならないことだと思う。

### ③ 研究や医療の進展

- 既存の研究に加え、長鎖型シーケンサーを用いた研究が進むことで、オッズ比が高いバリエントが見つかることは今後増えると思う。
- 自分たちが対象としている疾患の原因を調べることに全力を挙げていることもある。この問題が大事な問題だという風になるほどゲノム科学が進まなければならない。いろいろな病気とゲノムとの関わりがわかり、オッズ比が高い領域がわかり、それを調べなければならないという時代にならないといけないと思う。疾患に関する病的変異がたくさん見つかるような世の中を実現しなくてはならない。
- 稀な頻度の疾患でなければ返却できないという現状から、期待に沿えないところもある。病気というのは一つ一つが多様な原因があるのかもしれない。
- 数万人も調べるのは大変だろうが、病的意義が高いと思われる変異を選んで、変異の有無を検索することを、プロジェクトの資金でできたらと思っている。



- 解析費用を安くできるような機器の開発も行っている。がんだったらマイクロアレイのパネルを作って調べることもできるが、融合遺伝子や繰り返し配列の場合には長く読まなければならないので、それを高速で安価にできるソフトウェアで制御できるツールを開発している。長鎖型シーケンサーを開発した企業と長い間共同研究を行っている。ただ、まだまだ実験段階である。
- 将来的には、PC でつながれた小型のシーケンサーで、構造変異のみを探していくようなツールができたらいいだろうなと思っているが、コストが下がるまでには時間がかかりそうだ。
- トリプルネガティブ乳がんと構造変異の関わりのような、遺伝子パネルでは調べることのできないものに関する研究を進め、知見を増やしていかななくてはならない。
- 研究の進展のスピードはゆっくりとしている。病気の変異が見つかり、機序まで明らかにすることができたものについて、年に1~2報、論文として発表しているという状況である。長鎖型シーケンサーの解析により、これまで見つけることが困難だった知見を得られる可能性があるが、短鎖型シーケンサーよりも費用が高額であり、研究の進展のスピードも遅い。研究を継続していかなければならない。

## ● 東北大学 山本雅之先生（2018年4月23日実施）

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

統合ゲノム情報基盤の構築と検証・公開を目標に、新規3万人のアレイ解析、3,000人のメタボローム解析、3,000人分の不活化リンパ球の作成を行い、全国の研究者に共有する基盤を構築すると共に、リスク層別化アルゴリズム開発およびCOPDを例にした基盤利便性の検証研究を行う。

一般的な検査情報については、参加者に順次返却している。特に緊急性のあるデータが見つかった際には、緊急回付として返却している。遺伝情報については、「役に立つような所見があったときにはお返しすることもあります」と研究参加時に説明している。計画立案時に、研究参加者の方々の今後に役立つものであれば、遺伝情報についてもできるだけ返却したいと考え、その旨を全体計画書に記載している。2013年の「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」（以下、ゲノム指針）の改定により、偶発的所見に関する記載が追加されることになったが、当機構の方針に関する議論を行った時期にはすでにゲノム指針の原案は公開されていた。そこで、外部の有識者も交えた議論を重ね、倫理委員会の中でも様々な意見をいただき、当機構の計画案が承認された。

2016年10月から、パイロット研究として、家族性高コレステロール血症に関する遺伝情報を返却するという取り組みを開始した。すでに陽性者、陰性者合わせて約200人に結果を返却している。偶発的所見の返却はまだ行っていない。

### 2) 結果返却に関する経験やご見解

#### (1) 結果返却に関する方針決定

##### ① 研究目的・内容

- 将来的に、健診や人間ドックでゲノムを調べ、その結果を医療の中で返却することを目標に、そのパイロットとなることを行っている。

##### ② 方針決定の体制・経緯等

- 東北メディカル・メガバンク計画の開始時点に、ゲノム解析を行うことは公表していたので、偶発的所見が見つかった場合に、その方の今後の人生に役立つものであれば、なるべく返却しようと考えた。学内の倫理委員会のみならず、学外の倫理法令を担当する委員会でも議論して、説明同意文書に返却可能性に関する内容を記載した。議論のポイントには、研究参加者である地域の方々にどのような利益を返却すべきなのかという点についても含まれた。
- ゲノム解析に関する偶発的所見、二次的所見を返却する可能性があるという方針のもと、プロジェクトを開始できたことはとても良かった。
- 東日本大震災後の2012年に組織ができ、全国委員会等の準備を重ねて、2013年から参加者のリクルート開始を計画していた。ゲノム指針が2013年に全面改正され、個人情報保護との関連もあり、一定の条件のもと原則開示と記載された。改定案の原案は、改定の約半年前には公表されていたため、その動きに合わせ、方針を検討することができた。そのプロセスの中で、研究について倫理申請を行ったところ、倫理委員会でも様々な議論があり、我々のゲノムコホートについて、遺伝情報を返却するという方針を含めた計画の承認をもらうことができた。
- 遺伝情報回付に関する方針について検討する際には、プロジェクトのあり方も含めて議論を行った。慎重に進めるべきだという意見をもつ人も施設の内外にいた。外部の方、特にゲノム解析

の経験がある研究者については、返却することに賛成の方はほとんどいなかった。

- どのように返却するかについては、今、困難に直面しながらパイロット研究に取り組み、検討している。

### ③ 返却の対象者・人数・状況等

- パイロット研究を行い、二次的所見として、家族性高コレステロール血症について遺伝子解析の結果を返却している。日本で最初の取り組みだと思う。

### ④ 返却する遺伝情報

- 全国の学外有識者により遺伝情報等回付検討委員会で、今後の取り組みに関する議論を行っている。家族性高コレステロール血症の次は表現型がないものを対象に、遺伝性腫瘍や PGx、ACMG のリストなどを候補に挙げ、検討している。

### ⑤ IC 取得、対象者の意思確認

- 家族性高コレステロール血症については、2016 年 10 月からプロジェクトを開始し、研究参加者に対し、改めて返却のパイロット研究への参加を呼びかけ、説明の後、希望者について再採血を行った。
- 返却のパイロット研究の参加希望の方に集まっていただき、事前の講習会も行った。

### ⑥ 返却の方法・体制

- 結果返却は、臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーが行った。

## (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

### ① 精度管理

- 当機構での次世代シーケンサ解析に加えて、外注のサンガーシーケンスにて確認を行い、確定したものを返却した。

### ④ 再検査

- 再同意を取得後、再採血を行って上記の外注解析に供した。

## (3) 研究参加者への結果返却

### ④ フォローアップ

- 結果返却後には、陽性者や希望者については、大学病院にてフォローアップも行った。

## (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

### ③ 研究や医療の進展

- 層別化してリスク計算を行い、リスク解析結果とその低減方法の提案を合わせて情報を返却して、予防につながるような未来像を描きたい。

## ● 理化学研究所 蒔田泰誠先生（2018年6月21日実施）

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

GWAS を中心としたファーマコゲノミクス研究を行っている。

GWAS 中心のため、結果返却は行わない方針としている。研究で全ゲノム上の遺伝子について調べるが結果は返却しないと説明した上で、同意を取得している。一方で予期しない所見が見つかる可能性があり、その場合には倫理委員会の承認を得た上で返却することがあるということも伝えている。どのような所見が見つかる可能性があるのか、具体的な事例を挙げて説明するということはない。

### 2) 結果返却に関する経験やご見解

#### (1) 結果返却に関する方針決定

##### ① 研究目的・内容

- 理化学研究所では研究参加者をリクルートしておらず、試料提供機関の先生方に同意を取得してもらい、DNA サンプル、血清サンプル、臨床情報を提供してもらっている。
- GWAS を中心とした研究を行っている。
- 試料提供機関との間で研究結果に関する情報を共有するかどうかについては、研究内容により異なる。医療介入研究の場合には医療機関で検査を行っているので、情報は自動的に医療機関とも共有される。医療機関に解析をしたいという先生がいる場合に、研究参加者である患者さんや電子カルテへの情報共有ではなく、研究の目的でこちらからデータを返すということもある。

##### ② 方針決定の体制・経緯等

- GWAS 中心なので、二次的所見などは全く考えていなかった。
- 医療介入研究の場合には、解析の結果に基づき、薬剤の種類や用量を決めるので、診療の中でその情報が扱われることになる。さらに追加の解析などをした場合には、情報は提供されない。情報をどのように扱うかについては研究開始前に検討している。
- 結果返却に関する方針については、試料提供機関との話し合いで決定している。試料提供機関から問い合わせ等もない。個人的には、こちらから働きかけて話し合いの場を設けるべきだとはおもっているが、できていないというのが現状である。結果返却の問題に関しては、ほぼ我々に意志決定の権限があるという状況になっている。
- 返却という行為の原点には、例えば薬疹に関連する遺伝子型を持っているのにも関わらず返却しなかったことによって、研究参加者が抗てんかん薬や感冒薬により薬疹を起こしてしまった場合、責任を問われないかもしれないが、倫理的な観点から考えると許されないという考え方もあると思う。

##### ④ 返却する遺伝情報

- PGx については、患者さんに情報を返却することは避けて通れない、むしろ行わなければならないことだと考えている。具体的にどうしたらよいかについては、そのための体制づくりや心構えのようなものについて、検討中である。
- 臨床研究は、ワルファリン、カルバマゼピン、タモキシフェンの3つに関して行われた。それぞれ2遺伝子、1遺伝子、1遺伝子の計4遺伝子しか対象にしていない。例えば UGT1A1 は体質

性黄疸との関連があるとされているが、この 4 遺伝子については疾患感受性への関与が報告されていないため、返却することについて特に問題はないという判断をした。

- PGx に関する情報を、研究における二次的所見のような形で、そもそも返却していいのかということがある。例えばアメリカではすでに実用化しているものについて、日本では検査薬として製造承認申請がとれていない、保険適用されていないというようなものを対象としようとした場合、臨床的有用性はあるということになるので、覚悟をしてそれを使うということになる。しかし、そうではない場合、問題になる。後ろ向き研究で見つけてきたものを、臨床応用に持っていかということをしてどのように、誰が決めるのか。これまでは、臨床研究を行い、臨床的有用性を実証した上で、社会実装するべきであるという考えが大勢が、見つかったバイオマーカーすべてに対して臨床研究を行うというのは現実的ではない。臨床研究を行えないものをどのようにして臨床応用するかということに関して答えがない。
- PGx の返却を検討する際には何か合理的な理由があるような気がするのだがどうか。ALDH2 に関して返却すれば意味があるかもしれないが、食道癌のリスクとの関連もある。お酒をやめるという行動につながることを考えれば actionable と言えるかもしれないが。
- なるべく早く成果を届けるということで、何らかの方法でカルテに実装し、先行的な PGx 研究に使っていただくということも考えられるが、いざどうやって行うかということになると難しい。
- HLA のタイプについては 1 つの薬剤にしか関連しないという点があるが、その情報により感冒薬の服用をやめてしまう人が出てきた場合にどうするかという問題がある。感冒薬による重症薬疹と関連する遺伝子型の保有者に薬疹が起こる頻度(陽性的中率)は 0.001%と非常に少なく、保有者の 99.999%は薬疹を起こさない。他の HLA アリルについては現場のニーズに応えられる数字は出せると思う。カルバマゼピンの場合は、陽性的中率は 15%であり、HLA-A\*31:01 保有者 8 人のうち 1 人しか発症しないということである。本来は、保有者においてカルバマゼピン以外の他の薬剤を選択した場合の有効性も考慮しなければならない。副作用と薬の効果は両輪である。抗がん剤の場合にも骨髄抑制が起きる患者さんでは、抗腫瘍効果は高いというのは一般的な話である。
- UGT1A1 の場合には、リスク型を持っていた場合に、どういった対応をとればよいか定まっていない。用量を 1 レベル下げることが推奨されてはいるが、本当にそれでよいかについては実証されていない。最近、用量を下げない方が、予後にはいいのではないかという研究結果も出てきている。検査件数は年々増えてきていて、現在年間約 2 万件であり、どのように使われているかはわからないが、検査のニーズはあるということが示されている。必要のない検査は使われなくなっていく。ヘリコバクターピロリの除菌やインターフェロンの効果に関連する検査については、遺伝子型と関連しない薬が発売されたために、検査自体が使われなくなり、2016 年、先進医療からも外れた。

#### ⑤ IC 取得、対象者の意思確認

- 医療介入研究が行われる機会は少なく、多くの研究では、この遺伝子について調べるが、結果は返却しないということを説明し、同意を取得している。一方で予期しない所見が見つかる可能性があり、その場合には倫理委員会の承認を得た上で返却することがあるということも伝えている。その際には、どのような所見が見つかる可能性があるのか、具体的な事例を挙げて説明するという事はしていない。実際に予期しない所見が見つかるという事象に直面した事例はま

だない。

- 研究参加者が開示を希望しているという話は聞いたことがない。

#### ⑥ 返却の方法・体制

- 研究という範囲内で考えた場合には、結果を返却する前に、研究としてどのように返すかということを検討しなければならない。
- 薬剤の場合には、もしその情報をもとに患者さんが内服をやめたりしたら、誰が責任をとるのかという話になるので、医師のみに返却するという方法も検討されている。医師が処方を変えた、副作用の頻度が減ったなどの基準で返却の効果を評価する取り組みをしているところもある。医師に返却するようなプロセスを経ないと難しいのではと感じる。PGx 情報を返却した効果を評価することは難しい。

#### ⑦ 費用・人材

- 結果返却の費用や労力に関する問題もあると思う。

### (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

#### ① 精度管理

- 以前の研究では、臨床研究という枠組みで行っていたが、遺伝子検査法のバリデーションという目的も兼ねていた。臨床研究の精度を担保するためには、医療機関での検査結果について、別のプラットフォームで確認すべきという考え方はあった。すべての結果で相違がなかったということは、事後ではあるが確認している。ただ、後付けであっても、100%の正確性を持っていることが確認できていれば、今後、もしその検査を行う場合に、そういう性能を持っている検査法であるということが言える。同時に 2 つのプラットフォームを走らせる以外に、その時点で正確性を確認することは難しい。
- クオリティコントロールという点では、ポジティブサンプルとネガティブサンプルを常に同時に解析するというような方法しかない。例えばがんパネルの体細胞系列の検査では、どれを標準のサンプルとするのか難しく、分析的妥当性に関して直面している一番大きな課題だと思う。
- NGS のデータのみでは解析が難しい場合もある。

#### ② アノテーション

- 返却の対象とする情報を決定するには、臨床研究という枠組みを設定して、そこから何クッションも重ねた上ではないと、がんの体細胞変異のエキスパートパネルのような体制をつくるのは難しいのではないかと思う。それだけのことをするメリットがあるかどうかということもある。

### (3) 研究参加者への結果返却

#### ③ 説明すべき情報

- 臨床研究で PGx に関する結果を返却した研究の場合、遺伝子型の情報に加え、研究内容やメリットおよびデメリットについて、担当医より患者さんに説明が行われていた。
- PGx に関する情報を患者に返却する場合、親子で同じ疾患に罹患する可能性は少ないということがある。また、別のポイントとしては、薬を飲まないと言型が出ないということがある。同じ疾患に罹患し、同じ薬を服用して初めて、同じ表現型が出る可能性があるということなので、疾患感受性に関する情報とは状況が異なる。ただ、例えば感冒薬で薬疹が出た患者さんについ

て、親子で同じ HLA アリルを持っている可能性は高い。そういう場合には、頻度は低いですが、そのようなリスクがあるということについて、血縁者の方に情報を共有するべきだとは思う。副作用の程度にもよる。てんかんの場合には、遺伝要因もあるが、親子で罹患する可能性は少ないのに対して、感冒薬は使う頻度は高いので伝えるべき情報なのかもしれない。

#### (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

##### ② ステークホルダー間の連携

- 先行例があるようなところからのアドバイスをいただきたい。他の施設については、結果の返却についてどのように説明しているのでしょうか。このような話題を話す相手が日常的にいないので、こういう機会はありがたい。

##### ③ 研究や医療の進展

- 体細胞変異に関しては製薬会社が治験というプロセスで臨床研究を行っているが、生殖細胞系列で新規のバイオマーカーが見つかった場合、王道としては製造承認をとりに行くということになるが、そうした方法をとらない場合にどうしたらよいのかということ難しい。
- 我々はこれまでに 3 つの臨床研究を行ってきたが、生殖細胞系列の検査に関しては、今後このような臨床研究が行われることはないのではないかと考えている。基礎研究者がこれからも新規のバイオマーカーを多数報告し、それが論文化されたとすれば、分析的妥当性と臨床的妥当性はクリアしたということになるが、臨床的有用性についてはクリアしていない。それをどのようにして臨床応用すればよいのかということになる。臨床研究を 1 個 1 個行っていけば、数値として答えは出ることはなるが、すべての例において臨床研究を行うことは難しいということになると、中々状況が進まないということになってしまう気もしてしまう。社会実装までの王道の道筋をたどらざるを得ない場合には、ガイドラインに載せて、診断薬の製造承認を取得し、保険適用となり、薬の添付文書に載せるという 3 つのタスクを行うつもりである。
- 診断薬の承認から保険適用までが大変で、保険収載されないと普及しない。保険適用されていない検査を行うには、薬剤投与も含めて自由診療となるので、費用が高額になる。
- 今までの考え方としては、きちんと順序を追って、法律を守りながら道をたどらないと臨床応用ができないという考え方が一般的だった。そういう手順をとらずに情報を返却しようというのが DTC である。今までの手順をとらずに社会実装につなげれば、説明を手厚くするなどの体制はとったとしても、行っていることは DTC と変わらないということになる。
- PGx に関する情報について返却を受けた方が活用できるようになるためには、まず医療従事者の教育が重要である。そういう意味も込めて、医師の行動を評価するという研究が行われているのだと思う。どういうメリットがあるかという点について、ワルファリンの研究では、維持用量までの到達期間を比較したが 1 週間しか変わらなかった。通常、維持量到達までに 5 週間程度かかるものが、遺伝子型の情報を使った場合には 4 週間であった。また、通常の診療では INR を 1 か月おきに測定しているが、研究では 1 週間毎に測定するという違いもあり、実際の現場と同様の条件で比較を行わないと、本当のメリット、デメリットはわからない。
- 実際のあり方を考えた場合に、その薬を飲むから検査をするというのではなく、20 種類くらいの薬物関連遺伝子のパネルで調べて返して、電子カルテに載せる。それに気づいた主治医の先生が、後々の受診の際の診療に役立てるといった形になるのだと思う。ただ、結局、その評価が難しいということになる。シカゴ大学のプロジェクトでは、検査結果がさらに詳細な情報を入

手できるページにリンクしていて、何%の医師がリンクのボタンを押したかというようなことを評価していた。その結果、処方の変更に結びついた場合の割合も出していたと思う。

- BRCA 陽性再発乳癌に対してオラパリブの適応が広がる見込みだが、血縁者との共有などに対する対策が現場でしっかりとられていない印象があるが、こういった状況なのだろうか。しっかり説明をしないと、インターネットなどで情報を入手するのは容易なので、遺伝性乳癌の治療薬であるということがすぐ分かってしまう。卵巣癌について、欧米では BRCA 陽性が条件となっていたが、変異の有無に関わらず卵巣癌に対しては効果があるということが分かったので、日本ではそれが適応の条件とはならなかった。これは特殊な例で、我々が扱っている薬の効果とは違うということはあるが。
- 導入した場合の医療費削減などの費用効果について、例えばパネルで検査をするような場合を考えれば、医薬経済学的解析でシミュレーションをできるのではないか。そういうこともやらなくてはならない。



## ● 京都大学 藤本明洋先生（2018年7月9日実施）

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

common disease を対象として、ゲノム解析において遺伝的多様性を正確に検出するための方法論の構築、生物学的な機能的意義を明らかにすることを目的とし、それらを様々な形で公開することを検討している。

研究対象となる試料・情報について、自身で研究参加者のリクルートは行っていない。そのため直接研究参加者に連絡することはできず、何か返却すべき情報が見つかった場合には、収集した研究機関に連絡をして、対応を依頼することになる。解析結果からは様々なバリエーションが検出されるが、信頼性は様々であり、既知の病的変異のデータベースや遺伝子の機能解析等で意識して見つけようとしめない限り、基本的には偶発的所見や二次的所見が見つかることはない。

### 2) 結果返却に関する経験やご見解

#### (1) 結果返却に関する方針決定

##### ① 研究目的・内容

- common disease を対象として研究を行っており、既存のノウハウを生かして、遺伝的多様性の検出をより正確に行うための方法を構築することを目的としている。生物学的な機能的意義を可能な限り明らかにすることも目的の1つである。構築した方法論を簡便に使用可能な形で広く公開したいと考えている。方法論の構築を目的としているので、対象とする疾患は特に限定していない。解析済みのデータと開発した方法論から検出された結果を照合し、検証している。
- 研究対象となる試料・情報については、他の研究者から試料の提供を受け自身で解析を行ったり、解析済みのデータの提供を受けたりと、自身が研究参加者のリクルートを行ったものではない。
- 今回の課題では、データシェアリングが非常に重要なので、倫理的手続きにおいてデータベースでの公開について問題のない検体を優先的に用いている。

##### ③ 返却の対象者・人数・状況等

- 他の研究期間より収集された検体を用いているため、直接研究参加者に連絡することはできず、何か返却すべき情報が見つかった場合には、収集した研究機関に連絡をして、対応を依頼することになる。

##### ④ 返却する遺伝情報

- 検出されたバリエーションから、偶発的所見、二次的所見を発見してしまう可能性はある。
- 解析結果からは様々なバリエーションが検出されるが、信頼性は様々である。また、既知の病的変異のデータベースや遺伝子の機能解析等で意識して見つけようとしめない限り、基本的には偶発的所見や二次的所見が見つかることはない。
- どの情報について返却するメリットがあるのか、返却すべきなのかということが明確ではなく、統一もされていないのではないかと。ACMG の推奨には返却すべき遺伝子のリストがあったが、そのリストも更新されていくはずである。

## (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

### ① 精度管理

- 現在、研究中の方法論を臨床における解析に用いることができるかはさらに検討が必要である。研究における解析と臨床における解析では求められる結果の精度が異なる。臨床において結果を活用するためには、タイピングエラー等も考慮し、目的に特化したクオリティコントロールも併せて行っていかなければならない。
- 候補となるバリエーションが見つかったとしても、サンガー法など他の方法で確認しなければならない。臨床検査として認められている方法で行われなければならない。サンガー法でよいとは限らず、疾患領域によって適した方法は異なるかもしれない。
- 研究において求められる精度と、返却の際に求められる精度は異なる。返却する場合には、結果の確認・検証を独立の施設で行う、再度採取した別検体で確認する、別の方法で解析するなどを行うことを検討する。

### ② アノテーション

- 検出されたバリエーションが、本当に病的意義があるのかどうかという問題もある。

## (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

### ① ガイドライン制定

- 返却することが研究参加者の利益になる場合は返却すべきと誰もが思うが、実際にどうしていけばよいのかについては、研究者個人で決めることなく、慎重な検討を重ねて決めてもらうのがよいと思う。

### ④ データシェアリング

- 公開するデータには正確性の限界があるため、解析や精度検証の方法について示し、データを活用する側に理解してもらう必要がある。100%正しいデータでないといけなくなれば、かなりの検証を要し、公開が難しくなる。他の機関で公開しているデータについても、バージョンが変わっていくことはあるので、精度をある程度担保した上で、方法を示し、公開を進めるしかない。
- データを利用する目的により、必要とされるデータの正確性は異なるので、そういったニーズと合わせて考えていかななくてはならない。

## ● 東京大学 徳永勝士先生（2018年7月17日実施）

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

既存の GWAS データを利用し、SNP だけではなくゲノムの構造変異やマイクロサテライトなどの繰り返し配列構造の多型・変異を推定できるようにすることで、疾患に関連するような新規のバリエーションを特定していくということを目的としている。

新規のデータ取得ではなく、GWAS の解析で用いられるような、common disease を対象とした、頻度の高い SNP のみを対象としているため、偶発的所見や二次的所見に遭遇する可能性はほぼない。また、既存のデータを利用しているため、新規の IC は取得していない。すでに取得している IC に基づき、結果返却は行わない。

### 2) 結果返却に関する経験やご見解

#### (1) 結果返却に関する方針決定

##### ① 研究目的・内容

- プロジェクトの中で新規に取得したデータはなく、研究費にはウェットの実験のための費用は含まれていない。
- 従来のインピュテーションは SNP を対象にしたものであったが、それだけではなく、ゲノムの様々な構造変異やマイクロサテライトなどの繰り返し配列構造の多型・変異を推定できることにより、疾患に関連する新規のバリエーションを特定することを目的としている。

##### ② 方針決定の体制・経緯等

- 当プロジェクトでは、新規のデータ取得はなく、多因子疾患を対象とした、頻度が比較的高い多型・変異のみを対象としているため、偶発的所見や二次的所見に遭遇する可能性はほぼない。

##### ③ 返却の対象者・人数・状況等

- 我々のプロジェクトでは、以前に行った、または別の研究プロジェクトで得られた GWAS のデータを利用している。

##### ⑤ IC 取得、対象者の意思確認

- 当プロジェクトでは、研究参加者やその家族と接することはない。

##### ⑦ 費用・人材

- プロジェクトの中で新規に取得したデータはなく、研究費にはウェットの実験のための費用は含まれていない。
- サンガー法等の再検査にかかる費用や手間は相当なものになると思うが、研究費の中には含まれておらず、実際の研究費の中でカバーするというのは困難だと思う。このような作業に対する手当がなければ難しいということが現実の問題としてある。

#### (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

##### ① 精度管理

- ゲノム医療を広く実現していくために、早い時期に解決しなければならないのは精度管理であるが、日本の場合、国や学会レベルで行う精度管理の体制が不十分である。精度管理というのは、本来、共通サンプルを参加ラボがそれぞれ解析して、その結果が一致するかを確認するとい

うようなことまで行う必要があり、実際に医療に応用するためには必要なことだと思う。

- 精度管理の仕組みをつくらないうまま、各ラボの技術やシステムのみで偶発的所見や二次的所見について取り組んでしまったら、混乱するのではないか。今のところ、各々のラボが一定の水準をもって分析しているという保証がない。日本の学会の認定制度の大多数は、ゲノム解析の質を保証するものではないと思われる。
- 様々な臓器移植において検査の対象となる HLA（ヒト白血球抗原）の遺伝子群は、検査結果に間違いがあれば、移植のドナーとレシピエントのミスマッチが起こり、移植の不成功につながる。日本組織適合性学会では、HLA 検査ラボの質を保証するため、学会レベルで精度管理の対策に取り組んでいる。
- 現在の次世代シーケンサーも万能ではなく、100%の信頼度ではない。性能がどれだけ上がっても、インフォマティクスの専門家がどれだけ厳密に分析しても、エラー率はゼロではない。問題ない配列なのにレアバリエントに読み間違える、すなわち偶発的所見、二次的所見の候補になりうるレアバリエントに見えてしまうエラーがかなりの確率で起こりうるということだ。エラーの可能性があるということは、サンガー法などで確認しなければならないということになる。
- がんゲノム医療や稀少疾患についても、これまで以上の精度管理がいずれ必要になるのではないかと思う。ゲノム医療が技術的基盤や精度管理が不十分なまま進んでいくと、将来社会から信用を失うような事態が起こらないか心配している。
- クリニカルシーケンスが始まっている分野では、研究と医療が重なりあっているが、研究で許される精度と臨床検査で求められる精度は異なる。研究の場合には、少々エラーがあっても統計解析の結果を左右するものではないということで許容されているが、偶発的所見や二次的所見の返却ということになると二重三重の信頼度を求めなければいけないということになる。

## ② アノテーション

- 次世代シーケンサーで検出されたバリエントの病因性を判断するための情報がまだまだ不足している。公的データベースやオープンアクセスジャーナルなどによるデータ共有によって状況が改善される。

## ④ 再検査

- 研究レベルの解析において見出された偶発的所見、二次的所見の候補バリエントの確認については、研究者グループが行うのではなく、検査部や検査会社など検査を専門とするところがその役割を担うという体制ができ、それに対する費用の補償もあるというのは、一つの望ましい形だと思う
- 検査会社は精度の高い検査をする体制を整えていると思うが、実施できる検査の種類は限られている。様々な疾患遺伝子バリエントに対応できるような体制ができるとよいのかもしれない。

## (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

### ② ステークホルダー間の連携

- ゲノム情報の返却の対象となりうるような単一遺伝子疾患やがんのような疾患は自分にとっては専門外であるが、この問題は現実にクリニカルシーケンスを始めているような先生方にとって深刻な課題だと思う。偶発的所見、二次的所見を伝えるか否かの医療上の意義や倫理社会面の考察は専門の先生方をお願いしたい。

### ③ 研究や医療の進展

- 多因子疾患における 1 つの可能性として組み合わせ効果というのがある。現在の研究はなるべく共同研究で情報量を大きくすることにより、新規のものを見つけるだけでなく、見つかったものの信頼度を上げるという方向に進んでいる。それと並行して組み合わせの効果についてもかなり高い統計学的信頼度をもって評価できるようになってくる。近いうちにそうした例がいくつか出てきて、臨床の場で役立つ遺伝子検査となるだろう。
- 以前、C 型肝炎についてインターフェロン療法が効くかどうかを 8 割くらいの精度で見分けられるという結果を発表したときに、翌年には先進医療に採用されたということもあるので、オッズが十分に高いものが見つかれば、そういうことが徐々に起こってくるのかなと思う。
- 感染症について、発症した患者さんの一部の方について、遺伝的に劇症化するリスクが高いなど、今後の病態を予測できるようになると臨床的な意義が出てくると思う。数年経てば、この分野についてもゲノム医療が実現する可能性がある。

### ④ データシェアリング

- 公的データベースの充実とデータ共有の一層の促進が重要だと思う。

## ● 東京大学 小室一成先生（2018年8月22日実施）

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

自施設で収集した検体、バイオバンクを含む他施設にて収集した検体を用いて、循環器疾患に関するオミックス解析を行う予定。

得られたゲノム情報が、診療上、本人の利益になることが確実で、本人に返却の希望がある場合、遺伝カウンセリングなどのサポートの下で返却する方針としている。同意を取得する際には、返却の可能性のある遺伝情報の種類等、具体的な説明は行っていない。また、結果返却を行った例はまだない。

### 2) 結果返却に関する経験やご見解

#### (1) 結果返却に関する方針決定

##### ① 研究目的・内容

- 本課題におけるゲノム解析は、東大病院で取得したもの／バイオバンク・ジャパンから提供されたもの、ともに研究目的のものである。
- バイオバンク・ジャパンについては東大病院での匿名化解除とだいぶ違うものになってくると考えられる。すなわち、バイオバンク・ジャパン検体の場合は対応表が他施設にあるため、ゲノム情報と臨床情報や患者との連結が困難だ。

##### ② 方針決定の体制・経緯等

- ゲノム研究を進めていく中で、解析で得られたゲノム情報が、診療上、本人の利益になることが確実で、本人に返却の希望がある場合、匿名化を解除して臨床情報と連結する作業を、施設の倫理委員会を通して行うことができることになっている。
- 本人に返す際には遺伝カウンセリングなどのサポートの下で返す方針にしている。

##### ③ 返却の対象者・人数・状況等

- 患者さんの中で自身の疾患が「遺伝性の可能性がある」と意識されているかどうかは家族歴による。家族歴があれば何となく「遺伝性かな」と思っているようだが、孤発例の場合にはそうおもっていないだろう。
- 家族の中に疾患をもつ人が多くいる場合には、知りたいこともあると思う。ただ、「研究目的だが、それでも参加してくれるか」と聞いてインフォームド・コンセントを取っているのので、その際「返してくれないなら参加しない」という人もいないわけではない。その場合はもちろん研究参加は強制しない。

##### ④ 返却する遺伝情報

- ACMG59 遺伝子の中には心血管系の疾患に関する遺伝子がかなり多く含まれている。私たちのプロジェクトでは、心不全、心房細動、心筋梗塞が対象疾患になる。この recommendation に挙げられているような心筋症の原因遺伝子に関しては、今まで主にターゲットシーケンズを実施してきた。それに関しても基本的には研究目的ということで、病的変異があってもまだ研究参加者には返却していないというのが現実だ。
- ACMG の recommendation では、Known pathogenic や Expected pathogenic とされているものに関しては「返す」ということになっていると思うが、現実的にいろいろ見ると、これが本当に疾患発症に確実に寄与していると言い切れるかというところがちょっと難しいと考えている。そのた

め、まだ現実的に返すというところまで行っていない。

- 心筋症について返却した場合、一般的な対応にはなるが、現状では年に1回受診していただくなどして、注意深く経過観察をするということになると思う。拡張型心筋症などは心機能の悪化がみられるが、自覚症状が出るのは進行してからなので気づかないことが多い。年に1回の超音波検査にて早期に発見することが可能なので、意味がないわけではない。また家族の検査を行い、発端者の子どもの心機能の異常を早期に発見することも可能だ。
- ACMGの recommendation に挙げられた遺伝子の疾患関連変異の可能性を特に配慮して解析しているわけではない。
- 基本的にはクリニカルシーケンスが前提だと思うが、ACMGの recommendation に挙げられた59遺伝子について、これらの遺伝子の病的変異に関しては報告することが勧められるということなのだと考えている。

#### ⑤ IC取得、対象者の意思確認

- 同意取得の際に、返却可能性のある遺伝情報への言及も含めた偶発的所見に特化した形の説明は行っていない。そうした説明があれば、研究参加者である患者さんも多少はそれに応じた姿勢で臨む可能性はある。
- 循環器疾患を対象とした研究において、研究目的の疾患が返されるのであれば、患者の心情としても何とか受け止められると思うが、一方でがんの遺伝子に関する病的変異が見つかったと言われた場合にはどのような反応を示すのかわからない部分もあると思う。そうした情報が患者にとってプラスになることもあると思うが、発症に寄与しているという、科学的な根拠が明確な変異であればよいが、現段階ではACMGのリストは遺伝子名のリストに過ぎず、病的バリエーションのリストではないということを懸念している。がんの予防に患者の意識が向くというのであれば、それはゲノム医療として役立つのではないかとは思いますが、あらかじめ偶発的・二次的所見が見つかった場合に、「結果を聞きたいか／聞きたくないか」について、インフォームド・コンセントを取得していないと難しい。
- 同意取得の際に、研究参加に関する同意に加えて、別途偶発的所見を返却する可能性について言及し希望者の同意を得ることはよいアイデアだと思う。
- 積極的に医療に応用するためには現在の体制では難しいので、「研究参加」と「偶発的・二次的所見開示」のそれぞれについて意思確認をするという「二段階同意」や、研究参加者への遺伝情報の返却に関する別の研究を実施するようなコホート内コホートのようなプロジェクトが始まることが大事になってくるのかもしれない。

#### ⑥ 返却の方法・体制

- 研究参加者である患者一人一人に同じように対応していくことが大事だと思う。返却の方針となった場合、我々循環器内科医が、みな意識を共通させていかなければならない。今まで積極的にこうしたことに取り組んでいたわけではないので、皆がこれに関してしっかり理解する必要がある。
- 東大病院の検体に関しては院内で対応することも想定しており、現実的に絶対にできないということではない。ただし、本プロジェクトでは他の施設の検体もあり、それに関しては最終的にその施設での対応になると思う。また、私たちは非常に多くの施設と組んでいるので、ゲノム解析研究の倫理に対する考え方、知識というのは統一されておらず、一様に始めることは難しい。
- 診療科全体でゲノム医療を進める体制をつくっていかなくては、医療として進める上で難しい。

## ⑦ 費用・人材

- 偶発的所見を返却するという事になった場合は、これをしっかり見落とさないようにする努力が当然必要になってくる。そうすると、人件費などの追加が必要となる。
- 遺伝学の知識を有し、患者さんに説明できる医師を増やす必要が出てくるかもしれない。

## (2) 返却可能性のある遺伝情報の解析・再検査

### ② アノテーション

- バリエントの探索はそんなに大変ではないと思うが、known pathogenic、expected pathogenic とされた 1 個 1 個のバリエントの意味づけを検証するのは相当大変ではないかと思っている。今も行っている作業を、規模を拡大して実施できるかという点、不可能ではないが相当大変な仕事になってくると思う。数名が対象ならば可能であっても、すべての患者に対し同様に対応するという事を今の体制で行おうとすると破綻してしまう。
- 大家系で何人も発症者がいて、解析によって同じバリエントが見つければ、それは本当に遺伝性だといえるが、日本ではそのような家系は少ないので、バリエントが見つかってでも判断は難しい。自信がないものを返却してよいのかどうかについては非常に疑問だ。リストはあってもこの中に、ミスセンス（突然変異）で本当に病的変異なのかはわからないものがある。

### ③ 再連結

- 返却のための再連結を積極的に進めるということになれば、研究開始時の倫理申請の時点での対応を考える必要がある。また、診療レベルでの対応を求められることにつながっていくのではないかと懸念がある。しかし、これに関しては時代の流れなので、施設倫理審査委員会の体制を変えていくことが必要になるかもしれない。
- 倫理申請の段階で、「本人の利益になることが確実な変異」が見つかり、「本人の希望がある」ということを満たせば、倫理委員会に申請して、当該 ID の匿名化された患者を教えてほしいという要請は可能だ。
- 再連結を行うためには、今はその都度、倫理委員会に改めて申請するという形になっているが、実際にはまだ実施されたことはない。再連結の流れを積極的に進めるための施設倫理委員会との協力体制を築く。連結する際に毎回倫理申請を行う必要がない体制を作っていく必要があるかもしれない。

## (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

### ① ガイドライン制定

- 現実的に、expected pathogenic のようなバリエントをどのように返却したらよいのかということを知りたい。
- 今後、疾患／遺伝子リストがつくられ、返却するという社会的要請が出てくる可能性がある。私たちは、そうした現実を非常に重要なものと考えており、そうしたものを返却していくべきなのかについて、しっかり議論しなければならないと考えている。
- 返却に関する遺伝子のリストではなく、病的変異のリストというものについて明確なものを作っていく必要がある。そうしたものがないと、「incidental とは何か」が人によって異なり、「私にはこれが返ってきたのに、あなたには返ってきていない」というような問題が生じる。
- どの変異が本当に疾患発症に寄与しているかを確定させるということについて、私たちに関し



て言えば、まず心筋症だ。例えば心筋症に関して、この変異は絶対寄与しているというものを、どれほど見つけているのかということ洗い出す作業を進めている。今後は、国内のこうしたゲノム解析を実施している数名の研究者と共同で、例えば私たちの施設ではどの変異が definite pathogenic であるというような情報を集めていくことが重要かもしれない。

- 遺伝性循環器疾患に関する遺伝子変異のリストについて、たくさんの疾患について並行して取り組むことは難しい。循環器疾患において遺伝学的診断が一般的になってきているのは、心筋症、QT 延長症候群、Marfan 症候群など限られているが、心筋症だけでも原因遺伝子が数十～百近くあり、それらのバリエーションの評価を行うだけでもかなりの仕事量だ。
- 他の学会より返却すべき遺伝子変異のリストに関する依頼があったが、非常に大きな依頼であり、すぐに循環器学会として対応することはできないため、当科でゲノム解析をよく行っている者を推薦し、複数人のグループを作ってある程度のコンセンサスのようなものを作ったりした。それに関してはまだ学会としての正式な対応ではないので、今後は正式に取り組んでいく必要があると考えている。

## ● 川崎医科大学 柏原 直樹先生（2018年9月20日実施）

### 1) 研究課題の概要および結果返却の現状

既存の電子カルテ情報から構築されたデータベースを活用し、糖尿病性腎臓病と腎硬化症を対象とした、検体、ゲノム・オミックス情報を含むバイオバンクを構築し、様々な解析を行っていく予定。今後、既存のデータベースを利用して、研究参加者のリクルートを進めていく。

結果返却については、体制や費用の問題など、複数の大学で全国的なプロジェクトを進める中で返却することが難しいと考えられること、今回の対象疾患に関して解析結果を知ることによって治療方針に役立てられる可能性が恐らくないということから、返却しない方針となった。方針については、説明同意文書に記載している。

### 2) 結果返却に関する経験やご見解

#### (1) 結果返却に関する方針決定

##### ① 研究目的・内容

- 対象疾患は糖尿病性腎臓病と腎硬化症である。この2つの疾患は日本の腎臓病の主要な原疾患で、しかも増えている。透析導入の第一位の原因疾患が糖尿病である。さらに糖尿病に合併する腎障害の病型が多様化しており、古典的な糖尿病性腎症の経過と合致しない例が増加しており、より包括的概念として糖尿病性腎臓病と呼称されるようになった。それに対して早期発見、重症化の抑制ができるようにしていかなければならないということが大きなテーマになっている。これを実現するためには、より精緻な予後予測、疾患層別化の指標の確立が必要である。
- 今回、このプロジェクトに私たちが手を挙げたのは、腎臓病の全国レベルのバイオバンクがなかったために、これを機にその構築を図りたいということがあった。ゲノムだけではなく、血液、尿、腎臓の組織なども格納し、非常に質の高いISO基準に近い形で管理していきたいと考えている。
- 腎臓病のゲノム解析は、これまでも他の研究施設でも行われてきたが、オッズ比が1.1~1.2程度の変異が見つかったといったものであり、あまり臨床にインパクトがなかった。その1つの理由としてゲノムやオミックスの解析だけではなく、非常に精緻な臨床情報も必要だということがある。私たちはSS-MIX2という厚生労働省の標準化基準をもとに、複数の医療機関から標準化された形で、様々な情報について縦断的に電子カルテ情報からデータベースを構築するという取り組みを4年程行ってきている。これらの情報とゲノム情報やオミックス情報をつなげることによって、従来、仮説中心の研究では見つからなかったものが見つかるのではないかと、治療の標的となるようなパスウェイや分子が見つかるのではないかと考えた。
- 腎臓の分野では、本格的なものはまだあまりないので、これを機に腎臓病に関して世界と戦っていこうということもある。電子カルテ情報からビックデータを解析し、進行度などで層別化し、ゲノムやオミックスの解析を行っていくという流れになる。
- これは腎臓病全体で始めて、12大学病院により、4年間で10万2千人くらいのデータベースになった。次のステップとして、disease trajectoryな解析ができるだろうと思うし、さらに発展型として糖尿病に応用しようとしている。倫理審査などの手続きがあるので、まず4~5大学病院でできたらと考えている。世界的にもかなり大規模なものになると思っている。

## ② 方針決定の体制・経緯等

- 最初は返却する方針で進めようかと考えていたが、体制や費用の問題など、全国的に行う中で返却することは難しいのではないかと助言をいただき、返却しないことになった。返却しないとした理由の1つとして遺伝カウンセリングをできる人が結果の返却をする必要がある、場合によっては同意取得に際しても患者さんの知る権利、知りたくない権利を尊重した上での同意取得を行う必要があるという点について、4大学すべてでそれをこなしていくことが難しいということ、費用面の問題がある。

## ③ 返却の対象者・人数・状況等

- 実際にはすでにある試料から解析を始めるということになると思う。現状では、解析対象検体を決定した後に、中央の連結不可能匿名化されたデータベースから、各施設に戻って、検体毎の臨床データセットを集めるという作業になってしまうと思う。今後はデータベースから対象者を選定するということができるようになるかもしれない。
- ゲノム研究に限った話ではないが、何かわかれば返してほしい、ちゃんとした結果ではなくても返してほしいという方はいらっしゃる。まだ同意取得を始めていないので、どんな反応が返ってくるのかは正直わからないところはある。何も返ってこないのならば研究参加は嫌だと言われる可能性は結構ありそうだなという感じはしている。

## ④ 返却する遺伝情報

- 対象とする疾患に関する解析結果を知ることによって、患者さんの治療方針に役立てられる可能性は恐らくないと思う。病的変異を保有する人に対してこの薬剤を選択した方がよいという知見があるものはあるかということならば、現時点でそういった薬剤は腎臓病領域ではない。遺伝性疾患でゲノム結果により治療方針が変わる可能性があるものとしては、多発性嚢胞腎に対するトルバプタンだが、遺伝学的診断はせずに臨床診断をするものであり、恐らく今回の研究対象には入ってこない。
- 腎臓病の性格というものが単一遺伝子のSNPで大きくは規定されることはなく、重症化に何らかの影響があるという漠然とした想定があるので、解析対象の疾患に関する結果返却についての議論を行わなかったということがあると思う。
- コラーゲンIVの異常はAlport症候群のような固有の疾患の原因だが、偶発的に見つかる可能性はあるが、診断により治療方針は変わらないということもあり、あまり想定はしていない。そういった関する議論は、公の会議の中ではほとんどしなかった。見つかることでその患者さんの予後が改善するものではないだろうと考えていた。
- 背景の違いとして、神経内科などではゲノム解析を行って原因遺伝子を同定して治療をするという土壌があると思うが、腎臓内科の領域ではあまりそうしたものがないということかと思う。

## ⑤ IC取得、対象者の意思確認

- 検体の新規取得に関する説明同意文書はゲノム解析を前提とした内容になっている。バイオバンク化など幅が広いので再度同意取得は必要と考えている。今回SS-MIX2からは取り出せない情報を新たに取得しなければならないため、研究参加者の方と会わなければならないということもあり再度文書での同意を取得することになったというところもある。検体の新規取得の方々について、前向きなデータを取得する予定はない。
- 説明同意文書には遺伝子の網羅的な解析を行うという形で記載している。全ゲノム/エクソーム解析を行う予定は現時点ではないが、アレイと明記もしていない。その上で、結果は返却しな

いと記載している。重篤な疾患に関する情報が見つかった場合には返却する可能性があるなどの記載については特に記載していない。

#### ⑦ 費用・人材

- 東京大学に関しては、再同意の取得は、医師の資格を持ち臨床経験のある大学院生などに研究の概要について説明しお願いすることになる。このための特別な研修は受けていない腎臓内科医ということになる。
- インフォームド・コンセントの際に、丁寧に説明をしようとする、偶発的所見返却の方針に限らず、とても気を遣う。一方で、研究者が使いやすい安価な解析方法が出てきたことで、専門家の助言を得られればよいが、そうではない場合も起こりうるのではないかとも思う。インフォームド・コンセントを取得する人材を養成することなど、私たちが参考にできることもあると思う。

#### ⑧ 開示希望を受けた場合の対応

- 開示請求に対する対応などに関する検討は行っていない。

### (4) 関係者全体で取り組むべき制度等の課題

#### ③ 研究や医療の進展

- 私たちがこうしたプロジェクトを始めたときに、最終的な目標を腎臓病領域の個別化医療、Precision Medicine という明確な目的意識は十分ではなかった。そうしたものに馴染みが少ない疾患群だという前提として共有していたのだと思う。これまでの層別化の精度を上げるというイメージかもしれない。こうした議論があまりできていないということもあるかもしれない。進めながら将来が見えてくるという面もあるのかもしれないとも思っている。これまで分かっているものよりもオッズ比の高い遺伝要因を見つけたいというのが希望ではある。このプロジェクトが進むことで、対象疾患の早期鑑別が容易になっていく方向にも進んでいくかもしれない。
- 今回このプロジェクトに採択されたことの一番大きなメリットは、腎臓病に関する国レベルのバイオバンクは、概念としては電子カルテ記録から構築されたデータベースが一階建てとし、生検データのデータベースが2階として紐づけられ、一番上に生体試料のバイオバンクをつくるんだという構想はあったが手の出しようがなかったところに対して、取っ掛かりができたかもしれないということがある。また対象疾患として糖尿病性腎臓病や腎硬化症を選んだが、こういった解析が効果を発揮できるのはもう少し稀少な難治性腎疾患疾患であるとも想定している。
- 過去20年の腎臓病領域は、糖尿病性腎臓病や高血圧性の腎障害が主たるターゲットだった。研究者は何故糖尿病によって腎臓病になるのかについてや、高血圧でなぜ腎障害が起こるのだろうかというところに注目していた。そうではなく、私たちが注目しなくてはならないのは、従来は相対的に稀少だからといって注目していなかった遺伝要因により規定されるような疾患に焦点を当てていくべきだと強く感じている。そうしたことに今回のプロジェクトが生かせるのではないかと考えている。

## 第4章 その他の有識者へのヒアリング

第3章において示したAMEDによる「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発 (GRIFIN)」各課題に対するヒアリングは、実際にゲノム解析を伴う研究プロジェクトを行っている研究者の先生方が対象であった。それらのヒアリングを進める中で、ゲノム研究、ゲノム医療を含む関連する最新の状況について、ゲノム医療の専門家、遺伝性疾患の当事者の方など、さらに幅広い分野の方からご意見を伺うことが必要と考え、複数の有識者へのヒアリングを実施した。

3施設、計6名の方を対象として、事前にヒアリングの目的・内容について書面で提示し、本報告書に内容が記載されることも含め、口頭にて同意を取得した。ヒアリングは、幅広い意見を伺うため半構造化面接の形式とし、同意を得た上で録音した。ヒアリング担当者は加藤和人、長神風二、相澤弥生、大橋範子のうち2~4名で訪問し、各ヒアリング時間は平均70分(30~90分)であった。各ヒアリングの主な内容を表4-1に、概要について次項以降に示す。

所属機関名	ヒアリング対象者	主な内容
株式会社エスアールエル	堤 正好様	臨床における次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の精度管理に関する取り組み、研究における遺伝情報の結果返却の想定されるフローや精度管理、将来的な取り組みの必要性などについて
信州大学	古庄 知己先生	保険収載された疾患に関する次世代シーケンサーを用いた院内でのクリニカルシーケンスの体制構築、将来的な研究における二次的所見返却のフローについて
信州大学	宇佐美 真一先生 西尾 信哉先生	難聴の遺伝学的検査に関する取り組みについて(保険収載までの流れ、医療・研究両方の枠組みを利用した検査システム、遺伝学的検査や遺伝カウンセリングに関する研修会等に関する取り組み)
信州大学	福嶋 義光先生	骨髄バンクにおける偶発的所見の開示に関する取り組み、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改定も含めたゲノム研究・医療に関する倫理的な課題、研究における結果返却について
一般社団法人ゲノム医療 当事者団体連合会	太宰 牧子様	ゲノム研究、ゲノム医療に対する当事者の立場からのご意見、ご見解について(わかりやすい説明、情報提供、研究参加者の希望に沿った結果返却の方法検討の必要性)

● 株式会社エスアールエル 堤 正好様（2018年9月20日実施）

- 臨床における次世代シーケンサー（以下 NGS）を用いた遺伝子関連検査の精度管理に関する取り組みの事例として、三学会合同のガイダンス（日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス）や、日本臨床検査医学会での「ゲノム医療における検体検査の品質確保に関する提言（がんゲノム医療推進を踏まえて）」の経緯についてご教示いただいた。更に、臨床検査振興協議会においてゲノム検査の分析的妥当性について検討している取り組み（「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」の検討）や、日本衛生検査所協会による「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」とその改訂に向けた議論なども紹介いただいた。これらの各所における動きと、改正医療法が同年12月から施行されることにより、検体検査全体の質保証について厳格化されることとの関係についてご教示いただいた。
- 研究における遺伝情報の結果返却の際に想定されるフローや精度管理について、NGS解析により検出された病的変異を患者に返却する際にサンガー法で確認することで医療の扱いとする、という方式が検討の俎上にのぼってきた。それに対して、研究で得られたデータはそのまま参考として扱ってもらう形で返却する、医療として使うならば、その病的変異のみをもう一度別の方法で施設認証を受けた施設で医療用の解析を行う形で分けることで医療につないでいく、という案が検討されていることをご教示いただいた。
- 今後のゲノム医療がより広がりを持っていく中で、多様な関係者のゲノムリテラシーへ向上の重要性が増していくことを指摘された。
- 我が国のゲノム医療の全体像を見てオーガナイズする体制の不足をご指摘いただいた。
- 研究における遺伝情報の結果返却について、例えば多因子疾患において SNP 解析の結果とそこから得られたリスク評価の結果を返却し介入を行う、その解析からリスク評価、結果返却、介入までに至る一連のプロセスを総体として一つの研究の中で行う、という形も考えられるのではないかとご言及された。

● 信州大学 古庄 知己先生 (2018年10月9日実施)

■ NGSを用いたクリニカルシーケンスの体制を構築・運用している状況について

- 自施設でゲノム解析を行い、その結果を診療の中で伝えることは以前から行っていたが、院内にNGSが導入され、外部の医療機関からも検体の受け入れを始めてきた。遺伝学的検査の保険収載項目が増えたことを受け、保険収載されている項目について、院内で遺伝学的検査を行う体制を構築している。
- 保険収載の遺伝学的検査の実施体制を整えたことで、院内的に電子カルテへの連動が求められたことから対応を検討し、同意が得られた患者さんの情報については電子カルテ上で共有している。
- NGS解析は遺伝子診療研究センター、サンガー法による確認は臨床検査部が実施するという協力体制のもと行っている
- 臨床検査として遺伝学的検査を行っているが、得られた情報をデータベース(臨床ゲノム情報統合データベース事業)に登録する研究にも参加している。患者さんに説明し、同意を得られた場合に、データベースへの登録を行っている。
- ほとんどが関連する疾患の原因遺伝子が搭載されたパネルの検査で、偶発的所見が見つかる可能性は少ないが、見つかったときに連絡を取ることに同意項目をつくり、同意をもらうように努めている。
- 抗癌剤オラパリブの適応を判断するための検査であるBRCAAnalysisはBRCA1遺伝子、BRCA2の病的変異の有無について調べるものであり、陽性という結果は遺伝性乳癌卵巣癌症候群という遺伝性のがんであることも同時に明らかになるという側面がある。陽性の結果が一定の割合で出るが、陽性の場合には診療科からの紹介により、遺伝カウンセリングを受けて頂けるような流れをつくっている。遺伝学的検査等の過程で、院内で遺伝に関する課題が生じた場合に、検査で得られた所見がもともと想定されたものか、あるいは二次的なものであるかによらず、スムーズに関われるようにしている。

■ 将来的な研究における二次的所見返却のフローについて

- 解析データについて、結果返却の必要性が比較的早く生じることが想定されるものとそうではないものを分けざるを得ないのではないかと。我が国の研究において、二次的所見などに関して、どこか共通したところで担当する、といった体制を構築し、そのチームが日々それに取り組んでいけば経験も蓄積され、アノテーションもスムーズに行われる、ということも考えられる。
- 医療法改正における検体検査全体の質保証に関する問題において、研究において解析した結果を臨床にどうつなげるのか、という際に、課題となっている精度管理の問題を研究者が全て解決しようと試みるのではなく、もうちょっとよい着地点があるだろう。未発症者も含めて遺伝情報を返却することに関して、早くわかることは困ることではないという前提に、医療制度自体も変えながら返却のための体制構築を進めていけるとベストだ。

#### ■ 難聴の遺伝学的検査における保険収載までの流れ

- 研究として難聴の遺伝子解析を始めた頃から、結果は患者さんにフィードバックする形で行っていたが、研究終了後も患者さんに遺伝学的検査を提供する体制が継続できるように保険収載された臨床検査として提供が可能になることを目指した。
- まず2008年に先進医療として申請し承認を受け、有効性と実績数に関するデータを出し、2012年に保険収載された。収載当時はインベーター法による13遺伝子46変異の解析を実施していたが、更に診断率を上げるため、2015年に核遺伝子については次世代シーケンサーを、ミトコンドリア遺伝子に関してはインベーター法と組み合わせて行い、結果返却対象を19遺伝子154変異に増やした。保険の検査では、病原性の明らかな変異を返却している。

#### ■ 医療・研究両方の枠組みを利用した検査システムおよび遺伝学的検査や遺伝カウンセリングに関する研修会等の医療者に対する啓発に関する取り組み

- 保険診療として遺伝学的検査を行う場合にも、パンフレットを用いて説明し同意を取得している。
- 保険の検査で病的変異が見つからない場合があり、その際には研究として解析を行いその結果を研究の一環として返却している。説明に使うパンフレットは診療の場合とほぼ同様だが、一部に研究独自の項目を含んでいる。
- 各医療機関は臨床検査会社に検体を送り、結果は臨床検査会社から医療機関に送られる。保険診療の検査で病的変異が判明しなかった場合に、研究協力で同意の得られている検体については、臨床検査会社から信州大学にDNAが送られ、次世代シーケンサー解析を行い、信州大学から各医療機関に研究による解析の結果を返却している。
- 研究の場合に行われるゲノム解析や結果返却にいたる一連のプロセスは共同研究契約を結んで行っており、その共同研究機関は大学病院レベルの医療機関を中心に全国に分布している。各医療機関で患者のインフォームド・コンセントを取得した上で検体を採取し、検査結果の返却は遺伝カウンセリングと併せて行っている。共同研究機関との定期的な講習会を年2回開催している。耳鼻科医と臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーが協働して結果返却を行うことが理想だ。

#### ■ 遺伝情報と電子カルテ等との関係

- 検体採取時に各医療機関で匿名化が行われ、信州大学にDNAや情報が送られた段階では氏名等はわからない。検体提出時に検体とともに検査会社へ送られる、家系図、聴力等に関する臨床データは未開封の状態でDNAとともに信州大学へ付随して送られてくる仕組みとなっており、難聴の原因の特定に役立っている。
- 信州大学では、機微性の高い情報ではあるものの診療に役立つ結果であることから、原因遺伝子名のみ電子カルテに記載し、バリエーションの箇所等の詳細な情報については記載しない方針としている。遺伝カウンセリングの内容や変異（バリエーション）の詳細に関しては、紙カルテで鍵のかかるロッカーに保管している。
- 原因遺伝子ごとに経過も異なるため、情報共有は診療においてメリットになる。詳細な遺伝に関する情報を電子カルテに閲覧制限をかけて保管するというのが今後の方向性になるだろう。



- ミトコンドリアの薬剤応答性に関する変異（バリエント）については、未発症の血縁者に検査を勧奨している。電子カルテにもその情報を載せて、他の診療科にも投与禁忌の薬剤であることを知らせるのがベストではあると思う。診断がついた患者さんについては投与禁忌薬物カードをお渡ししている。
- 先天性難聴の中では遺伝子変異が一番多い原因であり、検査を行う現在のメリットとしては、1) 原因診断ができること、2) 予後や随伴症状がわかること、3) 個別化医療ができることが挙げられる。多くの随伴症状で、難聴の方が先に出現するため、予測される症状に対して早期からのフォローアップが可能となる。また、ミトコンドリア遺伝子 m.1555A>G 変異の場合には予防（罹患者の進行予防、非罹患者の発症予防）ができるメリットがある。治療法の選択や遺伝カウンセリングの際に再発率などの情報を伝えることにも有用である。
- 臨床検査では精度・特異度の厳格な管理が必要であり、検査の ACCE（検査精度、臨床的有用性、臨床的妥当性、社会的倫理的諸問題）の確立したものに関しては精度管理された検査会社で行うべきだと考えている。
- 研究によって得られたデータはデータベースを構築し、その結果を臨床検査にフィードバックしている。
- 病的と考えられる候補バリエントが見つかった場合には、シーケンスエラーの可能性を考慮し、サンガー法で必ず確認をした上で、患者さんへの結果返却を行っている。
- 現状では Pathogenic、Likely Pathogenic、Uncertain Significance の結果を返却している。返却する側も、絶対的な最終結論ではなく、現時点における検査の限界などがあることをきちんと説明した上で患者さんに返却する必要がある。
- 保険の場合には結果返却まで約 1 か月で、陰性の場合も返却される。研究レベルの場合には遺伝子により 3 か月程度で返却できることもあるが、場合によっては 10 年後に分かったということもある。患者さんには、「今回ここまで調べて病的変異は見つからなかったが、更に継続的に調べます」と結果を返却する。

● 信州大学 福嶋 義光先生 (2018年10月9日実施)

■ 骨髄バンクにおける偶発的所見の開示について

- 骨髄バンクにおける、骨髄移植後の生着確認のために実施しているレシピエントの染色体検査にて、ドナーの染色体異常が見つかる偶発的所見への対応に関する制度設計についてお話を伺った。
- 染色体異常に関する偶発的所見が見つかった場合には返却を行う可能性があることについては、インフォームド・コンセントで事前に同意を得ており、大体の方は開示を希望している。
- 白血病、染色体、遺伝学、生命倫理、法律などの専門家約8人で構成される「非血縁者間／末梢血幹細胞採取・移植に関わる遺伝学的情報開示に関する審査会議」の議長を務めている。レシピエントの解析で検出された所見について開示の意義を審査し、年に4~5例、累計で30~40例は返却している。
- 命に関わりうるような染色体異常については、伝えることを原則としている。多様性の一部と考えられる性染色体異常や、保有者は無症状である均衡型転座については議論を重ね、最近では、希望があるならば伝えている。
- 各地域の染色体を専門とする臨床遺伝専門医から、遺伝カウンセリングを通じて返却する体制をつくり、最初の受診費用や旅費は骨髄バンクが負担している。

■ 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改定に向けた検討、ゲノム研究・医療に関する倫理的な課題について

- ガイドラインがあることで考えなくて済むようになるのではなく、専門家で悩んだことを尊重するという姿勢が倫理においては重要である。ガイドラインの記載と合わないからダメというような風潮になってはいけない。創造的な倫理はどうあるべきかを常に考えていく必要がある。
- 倫理審査委員会の決断が最大限尊重され、指針はあくまで参考という考え方だ。倫理委員会にはそれぞれの分野の専門家が参加することとし、委員会の質を上げることで対応するのがよいと思う。
- eAPRIN (一般財団法人公正研究推進協会 (APRIN) 提供の研究倫理教育 eラーニング、旧名称 CITI JAPAN) の仕組みや、全国遺伝子医療部門連絡会議を継続的な仕組みとしたことについてご教示いただいた。
- 商業ベースで行われている遺伝子検査について、ビジネスであることから規制がほとんどないこと、遺伝カウンセリング等の被検者に対するフォロー体制が十分でないままに行われていることが多いこと、また、無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) について、日本医学会の認定を受けていない施設において取り扱われている事例が増えていること等に関する懸念を表明された。

■ 研究における結果返却について

- 今後、解析後、返却のメリットがある結果が出たと専門家集団が判定した場合に、希望に応じて研究参加者に返却できるようにするという流れになるのではないかと。伝えることの方が非倫理的になりえるというような考え方だ。
- 全国遺伝子医療部門連絡会議の維持機関に対して、医療機関を併設しない研究機関等における結果返却検討事例について、結果返却後の対応の可能性を打診できる体制の構築ができるのではないかと。維持機関には日本の遺伝医療に貢献するという事で加盟してもらっている。

- ゲノム解析で偶発的所見や二次的所見の可能性が生じた場合に、併設する医療機関の遺伝子診療部で検討し、関係する疾患それぞれの専門の診療科と連携をとって対応するフロー案を、別の研究プロジェクトにおいて検討している。全国遺伝子医療部門連絡会議の施設でこうした体制が整えられるように国が支援するのがよいのではないか。いかに組織の横断的な体制の構築を手厚くしていくかが重要だ。
- 結果返却の入り口を研究者の側が責任を持ち、診療の部分は臨床の担当者に任せればよい。事細かに手順やルール等を決めようとする、個々の事例で結果返却を行おうとしてもなかなか進まないということもあるだろう。返却対象となる疾患リストを作成するという話もあるが、あくまで参考だ。医療の提供体制は地域によって違いがある。研究側と診療側で、責任をもつ範囲を決めるということではないか。

● 一般社団法人ゲノム医療当事者団体連合会 太宰 牧子様 (2018年11月7日実施)

■ ゲノム研究・ゲノム医療の現状と課題についてのご意見・ご見解

- 関連分野の専門家同士の議論の不足など、ゲノム医療全体としてよくオーガナイズされていない印象と、その結果として、情報が錯綜し、患者や一般市民に混乱をもたらすことへの懸念をお示しいただいた。
- 課題として、特に若年層を中心とした、ゲノムやゲノム医療に関する教育・普及の必要性をご指摘いただいた。
- 例えばがんゲノム医療で治療法が見つかることを期待してがんパネル遺伝子検査を受けた患者において、得られた結果からは適応となる薬剤が見つからなかった場合に、ゲノム医療に対するマイナスイメージにつながる可能性もあることについてご指摘いただいた。ゲノム医療が早期の段階で、健康管理や治療の対策として活用できることへの希望を述べられた。
- ゲノム研究は、一般市民にとって医療より更に遠い存在であり、研究そのものへの理解の必要性があることについて指摘された。実際に積極的に研究に参加することが出来る人は限られるが、何らかの疾患への罹患を機に研究に参加する当事者やその家族が、積極的に研究に参加出来る機会を得られるような対策を考えていきたいと述べられた。
- ゲノム医療や研究には多くの可能性があり、それによって日本の医療も進み、自分の血縁者にも自分にもデメリットだけではないという話だということが共通の理解にはなっていない。基本的に、日本人は研究に対してマイナスイメージを持っている人が多いのではないかと。研究に参加する意義を見出せないでいるように感じる。
- ゲノム医療当事者団体連合会がどのような組織構成になっているかをご紹介いただき、加盟する患者会同士の間での相互理解だけでなく、ゲノム医療に関する問題点や今後の課題について社会に向けて発信し、対策に結びつくような活動を目的に結成されたことをお話しいただいた。ゲノム医療への取り組みに加え、研究の進んでいない疾患を中心に当事者等が中心となって研究への道を開いていく事も大きな課題として捉えられ、今後、組織全体の思いを発信していくように取り組まれることをお話しいただいた。

■ 結果返却についてのご意見・ご見解

- 個人に対する返却のあり方の重要性もさることながら、研究参加前の段階で一般市民に対し研究への参加意義や予想される成果を、もっとわかりやすく伝える必要性があることについてご指摘いただいた。また、類似の研究に対する説明は、実施機関が違っていても共通したものになるよう、資料等の共通化の要望をいただいた。
- 研究の部分と診療の部分との違いについて、説明する側の理解が不十分で結果として患者側に伝わっていないケースがあることをご指摘いただいた。また、医療者ごとに、ゲノム医療や遺伝子医療の必要性に対する説明の違いがある現状による混乱の可能性もご指摘いただいた。
- 治療法や予防法のある疾患が増えてきている遺伝医療の現状に鑑み、治療の計画や展望を伝えただけで、検査の結果やゲノム医療の成果が、自分だけではなく家族や社会にどう波及していくのかということへの説明が十分ではない可能性をご指摘いただいた。
- 解析の結果返却を希望の有無は人それぞれで、更に後になって希望が変わる場合など、さまざまなケ

ースがある。結果についてきちんと説明し、対象者の理解が不十分な場合もきちんと対応し、フォローできる体制構築の必要性をご指摘いただいた。

- 二次的所見を含め、検査に対する結果の例が事前にわかり、また、結果を見てインターネットにアクセスしたら情報が得られる方式の可能性について言及いただいた。自分が知りたいと思うタイミングで見られる、対応窓口を一本化したアクセス機関の設置などのアイデアをいただいた。
- 研究結果の返却希望者でも、予想外の事態はあり、事後、期間が経過してショックがくることも想定される。返却の時点のみならず、遺伝カウンセラーらが十分に対応できる体制構築への希望をいただいた
- 結果返却およびその後のフォローについて、関連する医療者が連携し対応するような体制が必要ではないか。
- 結果返却については、返却方法や内容をある程度統一することで、返却すべき内容が整理され、返す側の労力の軽減にもつながることを指摘いただいた

## 第5章 先行事例に関する文献調査

### 1. はじめに

ゲノム解析技術の進歩により、主に臨床研究において、発症者を対象とした限られた遺伝子を対象としたような従来の解析法を用いた研究で以前より行われていた一次的所見の返却だけではなく、一般住民コホート等の基礎研究において、未発症者も含めた研究参加者を対象とした複数の種類に関する結果返却も技術的には可能となりつつある。

研究における研究参加者への個人の遺伝情報の結果返却については、従来、慎重な意見も多く、海外においても実際に行った例に関する報告も限られているのが現状である。しかし、その先行事例から得られる知見は、この問題に関して検討するためには有用で貴重な情報と考えられる。ここでは、すでに発表されている文献を中心にその情報についてまとめたものを示す。

### 2. ACMG の推奨発表前に行われた海外の事例（すでに得られていた知見から）

初めに、ACMG の推奨発表以前に行われた研究プロジェクトにおける結果返却の実例について、代表的な3例を挙げる。

#### 1) eMERGE プロジェクトの一環における PGx の返却

遺伝薬理学 (PGx) に関係する遺伝子変異について、プロジェクトの一環として対象者に返却を行った。電子カルテ内に直接書き込み、医療者を通じた返却を行う、といったプロセスの上での特徴もある。

Front Genet. 2014; 5: 50. Return of results in the genomic medicine projects of the eMERGE network

#### 2) Finland における研究 Terveys2000 による研究における Long QT 症候群に関する返却

2000 年から行われた住民コホート研究において参加した成人を対象として実施された。解析そのものは 2000 年代後半に行われ、返却は 2009 年頃、主な論文は 2013 年に出版されている。20 名超の Long QT 症候群の陽性者に対して再連絡の後、返却が行われた。

Public Health Genomics 2013;16:241-250. The Return of Unexpected Research Results in a Biobank Study and Referral to Health Care for Heritable Long QT Syndrome

#### 3) アメリカにおける特定コミュニティにおける研究

フッター派という農業を中心に自給自足に近いコミュニティを形成するキリスト教の一宗派のコミュニティに対する研究の中で、研究参加者の要望があり返却が行われた。遺伝情報返却に対する態度調査を行った後に、その結果に基づいて、パイロット研究として嚢胞性線維症の保因者情報を返却している。更に、14 の疾患についての大規模な返却を計画し住民集会等を通じて説明を行い、100 人以上に結果を伝えている模様である。

J Genet Couns. 2014 Dec;23(6):984-91. Disclosure of genetic research results to members of a founder population.

ACMG の推奨発表後に発表された先行事例に関する文献調査

ACMG ガイドライン発表後、世界的に様々な取り組みが開始されていることが推察された。そこで、

ACMG ガイドライン以降の例について、系統的な拾い上げを行った。

### 3. 方法

文献検索データベースは、① PubMed、② Scopus、③ Web of Science を使用し、いずれのデータベースも対象期間を 2016~2017 年とした (2018 年 1 月 4 日検索)。検索キーワードとして、genetic、genome、“incidental finding”、“secondary finding”、“return of results” の組み合わせを用いた。論文の言語は英語のみとした。

得られた文献から、バイオバンクに掲載された検体の活用も含む研究における網羅的ゲノム解析において、遺伝情報を返却もしくは返却の方針／計画について言及したものについて、タイトル・要旨・本文の順に選別を行った。この際、発症者を対象とした解析において一次的所見を返却しているものは除外した。遺伝情報返却について本文に十分な記載がなかったものについては、さらなる情報を検索の上、選定を行った。選定した論文のうち、結果返却の詳細なプロセス、参加者の反応等について詳細な記載がある論文については、2. で挙げた事例と含め、結果を抽出し、プロセスや内容ごとに分類し、カテゴリー化を行った。

### 4. 結果

#### (1) 返却を実施または検討していた研究プロジェクト

それぞれの文献検索データベースにて検索後、重複を削除した結果、515 報が抽出され、上記の条件による絞り込みにて 27 報、同一プロジェクトの重複を除くと 22 例が抽出された。

アメリカ 13 例、その他、英国、カナダ、スウェーデン、エストニア、シンガポール、ドイツ、オーストラリア、スイス、日本が各 1 例ずつであった。アメリカではゲノム解析の医療実装を目的とした国の予算によるプログラムである Clinical Sequencing Evidence-Generating Research (CSER) consortium が進行中であり、そこに含まれるプロジェクトが 7 例あった。

それぞれの研究の背景は、バイオバンクの検体利用を含む基礎研究にて結果返却を行ったものが 3 例、研究参加者に非患者も含まれ、臨床における遺伝情報の活用を目的としているものが 5 例、希少疾患、がん等の発症者を対象とした研究にて二次的所見を返却対象としたものが 11 例、遺伝情報返却を検討中であるものが 3 例であった。それぞれのプロジェクトの概要を表 5-1 にまとめた。

また、それぞれのプロジェクトにおける返却対象の遺伝子については、返却についてまだ検討段階であるため言及されていないものが 3 例、返却を行う方針だが詳細不明であるものが 3 例、1 から数個の遺伝子のみを示しているものは 3 例、複数の遺伝子を返却済みまたは予定としているものが 13 報、うち返却済みまたは返却検討中の遺伝子のリストを公表しているプロジェクトが 4 報であった。遺伝子リストを公表しているプロジェクトの対象遺伝子、ACMG のガイドラインに示された遺伝子リストとの比較を表 5-2 にまとめた。

表 5-1 遺伝情報の返却を実施／予定／検討中のプロジェクトの概要

① バイオバンク検体利用を含む基礎研究にて結果返却を行ったもの（3例、3報）

プロジェクト名 (研究機関)	国	選定対象論文	他参照論文・資料	患者／非患者	対象者年齢	解析対象	返却対象の遺伝情報	概要
ABiM biobank cohort (Lund University)	スウェーデン	・ Nilsson MP et al., 2017		患者	成人	体細胞系列含む	<i>BRCA1, BRCA2</i>	疾患バイオバンク由来のサンプルをゲノム解析した偶発的所見。研究参加時に再連絡の同意はとっておらず、検討の結果返却したことを、プロセスを含めて報告
Estonian Biobank (University of Tartu)	エストニア	・ Leitsalu L et al., 2016	・ Mannik, K et al., 2015	非患者	成人	生殖細胞系列のみ	16p11.2 CNV	バイオバンク由来のサンプルを CNV の研究目的でゲノム解析。他国のガイドライン等から返却の方針を決定し、10 数名に返却済み。
MyCode Community Health Initiative (Geisinger Health System)	アメリカ	・ Faucett WA et al., 2016	・ HP	患者	不明	生殖細胞系列のみ	表 2 参照	当初、Geisinger Health System 内のバイオバンク(MyCode)参加者へ返却を行わない方針だったが、時代背景の変化等により方針を変更。対象者向け HP にて結果返却について情報提供するとともに、実際の返却数についても公開している。



② 研究参加者に非患者も含まれ、臨床における遺伝情報の活用を目的としているもの（5例、8報）

プロジェクト名 (研究機関)	国	選定対象論文	他参照論文・ 資料	患者／非患者	対象者年齢	解析対象	返却対象の遺伝情報	概要
ClinSeq study(CSER) (National Human Genome Research Institute)	アメリカ	・ Lewis et al., 2016	・ HP ・ Green RC et al., 2016	非患者	成人	生殖細胞系列のみ	表 2 参照	臨床におけるエクソーム／ゲノム解析の活用 を目的とした研究。結果返却の準備が出来た ら電話連絡、NIHにて遺伝学者と遺伝カウン セラーによる約1時間の遺伝カウンセリング。 NIHまで来ることが困難な場合には電話 で結果返却。参加者向けニュースレターにて 結果返却の進捗状況を報告している
MedSeq Project(CSER) (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School)	アメリカ	・ Christensen KD et al., 2016 ・ Cirino AL et al., 2017	・ HP ・ Green RC et al., 2016	患者／非患者	成人	生殖細胞系列のみ	単一遺伝性疾患の病的バリアン ト、保因者の状態、ゲノム薬理 学に関連する情報（返却群の み）	健常成人と心筋症患者を対象に、WGS結果 の返却群、非返却群で比較するランダム化臨 床試験。返却群には左記情報を含む Genome Report を返却。研究に協力する医師への教 育も併せて行っている。
NextGen Study(CSER) (Kaiser Permanente Northwest)	アメリカ	・ Korngiebel DM et al., 2016 ・ Kauffman TL et al., 2017 ・ Kauffman TL et al., 2017	・ HP ・ Green RC et al., 2016	非患者	成人	生殖細胞系列のみ	ACMG56 遺伝子を含む約 100 遺伝子、約 750 の保因者に関す る情報	妊娠を考えている女性を対象として、遺伝情 報の返却群と非返却群で比較するランダム化 試験。保因者に関するバリエーションが1つ以上 見つかった場合には男性パートナーもリクル ート

プロジェクト名 (研究機関)	国	選定対象論文	他参照論文・ 資料	患者／非患者	対象者年齢	解析対象	返却対象の遺伝情報	概要
eMERGE Study (Northwestern University)	アメリカ	・ Hyland R et al., 2017	・ HP	患者／非患者	小児／成人	生殖細胞系列のみ	表 2 参照、実際に返却する遺伝 子は各実施施設の方針に基づく	電子カルテを用いたゲノム情報の活用を目的 としたプロジェクトで、2016 年より phase III が始まっている。各参加機関共同のプロジ ェクトとして、返却候補の遺伝子を検討し eMERGEseq という遺伝子パネルを作成。参 加機関により成人／小児など対象が異なるた め、実際の返却については各機関により方針 が異なる
HealthSeq project (Icahn School of Medicine at Mount Sinai)	アメリカ	・ Sanderson SC et al., 2016		非患者	成人	生殖細胞系列のみ	2 型糖尿病、心疾患、アルツハ イマー病、ゲノム薬理学、保因 者の状態、身体的特徴、子孫の 情報など	WGS のデータを受け取る、という長期にわ たるコホート研究。35 人に対して、生デー タを含む広範な結果を返却。

③ 希少疾患、がん等の発症者を対象とした研究にて二次的所見を返却対象としたもの（11例、13報）

プロジェクト名 (研究機関)	国	選定対象論文	他参照論文・ 資料	患者／非患者	対象者年齢	解析対象	返却対象の遺伝情報	概要
CAGI4 SickKids clinical genomes challenge (University of Maryland)	アメリカ	・ Pal LR et al., 2017	・ HP	患者	小児	生殖細胞系列のみ	ゲノム薬理学に関するバリアン ト、成人発症の二次的所見 (ACMG56 遺伝子を含む)、 保因者の状態	未診断の希少疾患患者 25 人を対象として、 疾患の同定を目的として WGS を実施。参加 者の親に、解析前に結果返却について同意を 取得した上で解析を実施
HudsonAlpha study(CSER) (University of Louisville)	アメリカ	・ Brothers KB et al., 2017	・ HP ・ Green RC et al., 2016	患者	小児／成人	生殖細胞系列のみ	詳細は不明	発達遅延、知的障害、関連する表現型の起因 となる遺伝的バリアントの同定を目的とした プロジェクト。別プロジェクトにて作成した Preferences Instrument for Genomic Secondary Results (PIGSR)を用いて対象者 の親に二次的所見の返却希望を確認する試み および調査も行っている

プロジェクト名 (研究機関)	国	選定対象論文	他参照論文・ 資料	患者／非患者	対象者年齢	解析対象	返却対象の遺伝情報	概要
NCGENES study(CSER) (University of North Carolina at Chapel Hill)	アメリカ	・ Rini C et al., 2017	・ HP ・ Green RC et al., 2016 ・ Roche, MI et al., 2015	患者	小児／成人	生殖細胞系列のみ	actionability の低い二次的所見 を以下の 6 つに分類 1) 心疾患、がん、糖尿病など のリスク上昇に関連する SNP 2) ゲノム薬理学に関するバリ アント 3) 劣性疾患の保因者の状態 4) アルツハイマー病のリスク (APOE バリエーション) 5) 効果的な予防的介入法がな い稀なメンデル疾患のリスク 6) 予防法のない、浸透率が高 く、頻度が低いメンデル疾患の リスク	遺伝性腫瘍、遺伝性心疾患、遺伝性神経疾 患、先天奇形に関する WGS の活用を目的と したプロジェクト。成人の参加者について は、診断結果および actionable な偶発的結 果のみ返却される群と、それに加えて actionability が低い結果の返却の希望を聞か れる群にランダムに割り付け
SickKids Genome Clinic (The Hospital for Sick Children)	カナダ	・ Bowdin SC et al., 2016 ・ Anderson JA et al., 2016		患者	小児	生殖細胞系列のみ	詳細は不明	遺伝性疾患が疑われる小児を対象とした 5 年 間のコホート研究、年間 100 名以上が登録。 WGS の結果、ゲノム薬理学、心筋症に関す る結果はリクルートした循環器医から、二次 的所見は遺伝カウンセリングにて返却
Mendel study (Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics)	アメリカ	・ Fiallos K et al., 2017		患者	不明	生殖細胞系列のみ	詳細は不明	遺伝性が疑われる成人／小児を対象としたゲ ノム解析研究。IC 時に一次的所見、二次的所 見の返却希望を確認しており、対象論文では 795 名 (247 家族) の希望や属性に関する情 報を分析して報告。

プロジェクト名 (研究機関)	国	選定対象論文	他参照論文・ 資料	患者／非患者	対象者年齢	解析対象	返却対象の遺伝情報	概要
(Cincinnati Children's Hospital Medical Center)	アメリカ	・ Myers MF et al., 2017		患者	小児	生殖細胞系列のみ	<i>CYP2D6</i>	目的が異なる 3 研究／バイオバンクの小児参加者の親に当該遺伝情報の返却に関する別調査にリクルート。電話で小児の結果を返却し、フォローアップ調査を実施
100,000 Genomes Project (University of Oxford)	イギリス	・ Ormondroyd E et al., 2017	・ HP	患者	小児／成人	体細胞系列含む	表 2 参照	希少疾患、がんを対象としたプロジェクト。HP 上に参加者向けの返却対象の遺伝子を含めた情報を公開している
CanSeq study(CSER) (Dana-Farber Cancer Institute)	アメリカ	・ Gray SW et al., 2016 ・ Ghazani AA et al., 2017		患者	成人	体細胞系列含む	患者のがんに関連するバリエーション、他のがん、ACMG ガイドラインに含まれるもの、その他病的バリエーション	肺または大腸の腺癌患者が対象。腫瘍細胞も含む WES を実施。結果は参加者への開示のため主治医に送られる他、登録時と結果返却時には全患者に遺伝カウンセリングを提供
NEXT Medicine Study(CSER) (University of Washington)	アメリカ	・ Goodman JL et al., 2017	・ HP ・ Green RC et al., 2016	患者	成人	体細胞系列含む	診断に関する所見、医学的に actionable な所見、ゲノム薬理学的結果、保因者の状態に関する結果	大腸がん／ポリポーシス患者が対象で、通常ケア群とエクソーム解析を行う群に無作為に割り付け。参加者死後の結果返却について研究参加者へ調査を行っている。
IMAC Study (National University Cancer Institute)	シンガポール	・ Heong V et al., 2017		患者	成人	体細胞系列含む	候補バリエーション検討の結果、返却対象の遺伝情報はなし	がん／腫瘍関係の遺伝子変異を NGS にて解析。IC 時に偶発的所見の返却について希望を確認しており、91%が返却に同意。
MASTER (National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg)	ドイツ	・ Horak P et al., 2017		患者	成人	体細胞系列含む	<i>BRCA1/2</i> , <i>PALB2</i> , <i>NF1</i> など	特に若年のがん患者を対象に、NGS の結果のみならずその他の解析手法を総合して、層別化し対応するプロトコールをつくっている

④ 遺伝情報の返却を検討中のもの（3例、3報）

プロジェクト名 (研究機関)	国	選定対象論文	他参照論文・ 資料	患者／非患者	対象者年齢	解析対象	返却対象の遺伝情報	概要
ASPREE Healthy Ageing Biobank (Monash University)	オーストラリア	・ Lacaze P et al., 2017		非患者	成人	生殖細胞系列のみ	不明	対象者を 70 歳以上としたコホートだが、ゲノム解析結果を家族・親族に伝えることを検討課題としている。
Lausanne Institutional Biobank (CHUV University Hospital)	スイス	・ Bochud M et al., 2017		患者	成人	生殖細胞系列のみ	家族性高コレステロールについて検討中か	病院バイオバンク。IC 時に再連絡に関して希望を確認している。家族性高コレステロール血症の返却を計画。
TMM (Tohoku University, Iwate Medical University)	日本	・ Yamamoto K et al., 2017		非患者	小児／成人	生殖細胞系列のみ	不明	家族性高コレステロール血症を返却しているが、論文(態度調査)時点では返却そのものは未実施

表 5-2 対象遺伝子を公表しているプロジェクトの遺伝子リストと ACMG ガイドラインとの比較 (検索時点)

疾患名	原因遺伝子	ACMG 56genes	ACMG 59genes	ClinSeq	eMERGE	MyCode	100,000 Genomes
遺伝性乳がん/卵巣がん	<i>BRCA1</i>	○	○	○	○	○	○
	<i>BRCA2</i>	○	○	○	○	○	○
Li-Fraumeni 症候群	<i>TP53</i>	○	○	×	○	○	×
Peutz-Jeghers 症候群	<i>STK11</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>MLH1</i>	○	○	×	○	○	○
	<i>MSH2</i>	○	○	×	○	○	○
	<i>MSH6</i>	○	○	○	○	○	○
	<i>PMS2</i>	○	○	○	○	○	×
家族性大腸ポリポーシス	<i>APC</i>	○	○	×	○	○	○
MYH 関連ポリポーシス	<i>MUTYH</i>	○	○	○	○	×	○
若年性ポリポーシス	<i>BMPR1A</i>	×	○	×	○	×	×
	<i>SMAD4</i>	×	○	×	○	×	×
Von Hippel-Lindau 症候群	<i>VHL</i>	○	○	×	○	○	○
多発性内分泌腫瘍症 1 型	<i>MEN1</i>	○	○	×	○	○	○
	<i>RET</i>	○	○	×	○	○	○
家族性甲状腺髄様がん	<i>RET</i>	○	○	×	○	○	○
PTEN 過誤腫症候群	<i>PTEN</i>	○	○	×	○	○	×
網膜芽細胞腫	<i>RB1</i>	○	○	×	○	×	×
遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫症候群	<i>SDHD</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>SDHAF2</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>SDHC</i>	○	○	○	○	○	×
	<i>SDHB</i>	○	○	×	○	○	×
結節性硬化症	<i>TSC1</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>TSC2</i>	○	○	×	○	○	×
WT1 関連 Wilms 腫瘍	<i>WT1</i>	○	○	×	○	×	×
神経線維腫 2 型	<i>NF2</i>	○	○	×	○	×	×
Ehlers-Danlos 症候群, 血管型	<i>COL3A1</i>	○	○	×	○	×	×
Ehlers-Danlos 症候群, 古典型	<i>COL5A1</i>	×	×	×	○	×	×
Marfan 症候群	<i>FBN1</i>	○	○	×	○	○	×
Loeys-Dietz 症候群	<i>TGFBR1</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>TGFBR2</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>SMAD3</i>	○	○	×	○	×	×
家族性胸部大動脈瘤・解離	<i>FBN1</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>TGFBR1</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>TGFBR2</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>SMAD3</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>ACTA2</i>	○	○	×	○	○	×

疾患名	原因遺伝子	ACMG 56genes	ACMG 59genes	ClinSeq	eMERGE	MyCode	100,000 Genomes
肥大型心筋症	<i>MYLK</i>	○	×	×	○	×	×
	<i>MYH11</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>MYBPC3</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>MYH7</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>TNNT2</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>TNNI3</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>TPM1</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>MYL3</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>ACTC1</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>PRKAG2</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>MYL2</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>PLN</i>	×	×	○	×	×	×
心 Fabry 病	<i>GLA</i>	○	○	×	○	×	×
拡張型心筋症	<i>MYBPC3</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>MYH7</i>	○	○	○	○	○	×
	<i>TNNT2</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>TPM1</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>ACTC1</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>LMNA</i>	○	○	×	○	○	×
カテコラミン誘発多形性心室頻拍	<i>PLN</i>	×	×	○	×	×	×
	<i>RYR2</i>	○	○	×	○	×	×
不整脈源性右室心筋症	<i>PKP2</i>	○	○	○	○	○	×
	<i>DSP</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>DSC2</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>TMEM43</i>	○	○	×	○	×	×
	<i>DSG2</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>PLN</i>	×	×	○	×	×	×
Romano-Ward-QT 延長症候群	<i>KCNQ1</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>KCNH2</i>	○	○	○	○	○	×
	<i>SCN5A</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>KCNE1</i>	×	×	○	○	○	×
Brugada 症候群	<i>SCN5A</i>	○	○	×	○	○	×
	<i>SCN3B</i>	×	×	○	×	×	×
家族性高コレステロール血症	<i>LDLR</i>	○	○	○	○	○	○
	<i>APOB</i>	○	○	○	○	○	○
	<i>PCSK9</i>	○	○	×	○	×	○
Wilson 病	<i>ATP7B</i>	×	○	×	×	×	×
オルニチントランスカルバミラーゼ 欠損症	<i>OTC</i>	×	○	×	○	×	×
悪性高熱症	<i>RYR1</i>	○	○	○	○	×	×



疾患名	原因遺伝子	ACMG 56genes	ACMG 59genes	ClinSeq	eMERGE	MyCode	100,000 Genomes
	<i>CACNA1S</i>	○	○	×	○	×	×
Jervell and Lange-Nielsen 症候群	<i>KCNE1</i>	×	×	○	○	○	×
Charcot-Marie-Tooth 遺伝性ニューロパチー	<i>PMP22</i>	×	×	○	×	×	×
Parkinson 病	<i>LRRK2</i>	×	×	○	×	×	×
多発性嚢胞腎	<i>PKD1</i>	×	×	○	×	×	×
Birt-Hogg-Dubé 症候群	<i>FLCN</i>	×	×	○	×	×	×
ミオクローヌス・ジストニア	<i>SGCE</i>	×	×	○	×	×	×
レーベル (レーパー) 遺伝性視神経萎縮症	<i>MTND4</i>	×	×	○	×	×	×
遺伝性球状赤血球症	<i>SLC4A1</i>	×	×	○	×	×	×
Rotor 症候群	<i>SLC01B1</i>	×	×	○	×	×	×
	<i>SLC01B3</i>	×	×	○	×	×	×
Decreased risk of HIV infection, possibly increased risk of West Nile Virus	<i>CCR5Delta32</i>	×	×	○	×	×	×
Predisposition to abnormal patterns of muscle and fat in the body and abnormal lab values	<i>PPARG</i>	×	×	○	×	×	×
Susceptibility to developing abnormal blood clots	<i>PROS1</i>	×	×	○	×	×	×
Andersen-Tawil 症候群	<i>KCNJ2</i>	×	×	×	○	×	×
大腸腺腫/がん	<i>POLD1</i>	×	×	×	○	×	×
大腸腺腫/がん	<i>POLE</i>	×	×	×	○	×	×
Episodic ataxia type 2; Hemiplegic migraine	<i>CACNA1A</i>	×	×	×	○	×	×
Diabetes, MODY 3	<i>HNF1A</i>	×	×	×	○	×	×
Diabetes, MODY; Polycystic kidney disease; CAKUT; renal hypodysplasia, malformation	<i>HNF1B</i>	×	×	×	○	×	×
Breast cancer; Fanconi anemia; Pancreatic cancer (w/ & w/o breast cancer)	<i>PALB2</i>	×	×	×	○	×	×
	注 1) 複数の疾患で重複する遺伝子は太字で記載			注 2) 2017 年夏時点で返却済みのもの (HP 上にて確認)	注 3) eMERGEseq panel に搭載されているもの (HP 上にて確認)	注 4) 2017 年 12 月時点で返却済みのもの (HP 上にて確認)	注 5) 返却対象としているもの (HP 上にて確認)

## 5. まとめ

今回の調査により抽出された日本における先行事例は、東北メディカル・メガバンク計画のみであった（対象論文発表時点では検討段階）。本調査で明らかになった世界的な現状として、一般住民である研究参加者を対象に限定的な遺伝情報を慎重に返却しているプロジェクトは、Estonian Biobank が表現型に関連する copy number variant を返却した例などごく少数であった。一方で、アメリカでは CSER の関連プロジェクトを代表した、ACMG のガイドラインで示された遺伝子リストに準じた形で結果返却を行う取り組みが進んでいること、発症者を対象とした研究における二次的所見の返却の例もアメリカを中心に多く報告されていたことから、臨床における二次的所見に関するガイドラインの影響が研究にも及んでいることが推察された。また、結果返却について、継続的に論文を発表しているプロジェクトはごく少数のみであった。

本調査の限界として、すでに文献として英語で発表されているものを対象としたため、現在進行中のものや結果返却について文献中で触れていないもの、他の言語で発表されているものは拾い上げることができなかった。また、調査対象期間が限られているため、網羅的に拾い上げるためにはさらなる調査が必要である。

本調査により、研究プロジェクトとしてどのように結果返却について取り組むべきかということだけでなく、その取り組みを積み重ねることにより、臨床においていかに遺伝情報を活用していくことができるかという視点も重要となってきたことが示唆された。

## 第6章 我が国の関連する法令、指針等のまとめ

### 1. はじめに

本章では研究における網羅的ゲノム・遺伝子解析によって得られた遺伝情報の返却について、我が国の関連法令・指針等ではどのように規定されているかを主に取り上げる

構成としてはまず、本章の記述内容に混乱が生じないように、重要な用語のいくつかについて、定義やそれをめぐる現状について述べる。次に、法令・指針では遺伝情報の返却についてどのような対応が求められているかを紹介し、続いて、近年、遺伝情報の返却において大きな課題となりつつある偶発的所見／二次的所見への対応がどのように取り扱われているのかを考察する。さらに、2017年の医療法等の改正の影響や、結果返却に関連した問題についても言及する。

### 2. 用語の定義や使用の現状

本節では、本報告書の記述に関連する、いくつかの用語とその定義、使用の状況について紹介する。

#### 1) 「返却（する）」・「開示（する）」・「回付（する）」

これらはいずれも「ゲノム・遺伝子解析の結果得られた遺伝情報を本人や血縁者に伝える」という意味で用いられるが、論者や機関によって使用される語が異なっており、現状の日本ではこれらの語が併存していると言える。英語でも「return」・「disclose」・「feedback」等の使用が見られる。

本報告書では、原則として「返却」の語を用いる。ただし、我が国の法令・指針では「遺伝情報の返却」の文脈で「開示」の語が用いられているため、法令・指針の条文等を紹介する本章第3・4節では「開示」で統一する。

#### 2) 「一次的所見」・「二次的所見」・「偶発的所見」

次に、「偶発的所見」(incidental findings, 以下 IF) および「二次的所見」(secondary findings, 以下 SF) の定義とそれをめぐる議論状況について述べる。これらは解析の本来の目的である疾患や変異に関連した所見、すなわち「一次的所見」(primary findings) に対する語である。

よく知られた IF の定義には、Wolf らの「研究参加者個人についての、健康上または生殖上の重要性を持ちうる所見で、研究を行う過程で見つかるが、当該研究の目的を超えたもの」(※1) (2008年) や、アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, 以下 ACMG) の recommendations (※2) (2013年) 中の定義、「それを調べるために解析検査がオーダーされた、〔本来の〕診断上の徴候とは関連がないように見える、病原性またはその可能性のある遺伝子変異を意図的に探索して得られた結果」などがある。ただし、2013年当時の ACMG による IF の定義は、実は今日 SF と呼ばれるものに当たり、改訂版 (ACMG SF v2.0) では「secondary findings」の語に改められた。また「生命倫理問題研究に関する大統領諮問委員会 (Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, 以下 PCSBI)」による報告書 (※3) では、探索意図の有無で SF・IF を区別し、IF については予測の可否によりさらに2つに分けている (※4)。

我が国では、日本人類遺伝学会が提言「次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学検査に関する提言」(2017年) の中で、IF を「検査の目的から外れて偶然見つかる所見」と定義したほか、2018年3月に策定された「ゲ

ノム医療における情報伝達プロセスに関する提言「がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム／全エクソーム解析について」（初版）」（ゲノム情報患者還元課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」、研究代表者：京都大学 小杉真司先生）では SF を疾患領域別に、「（がん遺伝子パネル検査の文脈で）生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されること」、「（難病等で実施される生殖細胞系列の全エクソーム解析・全ゲノム解析の文脈で）診断目的とされた症候とは別の病的と確定できる遺伝子変異が見出されること」としている。

このように IF や SF をめぐっては、論者や機関によって、また疾患領域によって定義や用法にずれが生じているというのが現状であり、日本人類遺伝学会も提言（前掲）で「現状の日本では、SFs と IFs の両方の文言が使われており、その区別は必ずしも容易ではない」（※5）と指摘している。

### 3. 法令・指針における「遺伝情報の開示」

遺伝情報を含む個人情報の開示に関しては研究主体毎に適用される個人情報保護法等（※6）および条例に則ることになる。ただし、民間の個人情報取扱事業者に適用される「個人情報の保護に関する法律（以下、個人情報保護法）」には適用除外を定めた規定（同法第 76 条第 1 項第 3 号）があり、「大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者」が「学術研究の用に供する目的」で個人情報を取り扱う場合は、同法第 4 章（同章中で「開示」等について定めている）の規定は適用されない。しかし、当該規定（同法第 76 条第 3 項）では、適用除外となる場合についても「個人データ又は匿名加工情報の安全管理のために必要かつ適切な措置、個人情報等の取扱いに関する苦情の処理その他の個人情報等の適正な取扱いを確保するために必要な措置を自ら講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努めなければならない」としている。ヒトゲノム・遺伝子解析研究において、このような同法の適用を受けない研究者等が自ら必要な措置を講じる際の指針となるのが「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（以下、ゲノム指針）」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省、2001 年、全部改正 2013 年）等である。

ゲノム指針では、「遺伝情報の開示に関する考え方」を、研究責任者が研究計画書に明確に記載すべき事項としている。またインフォームド・コンセントを得る際、事前に「遺伝情報の開示の方針」を十分に説明することを求め、説明文書の記載事項として「遺伝情報の開示に関する事項（非開示にする場合はその理由及び提供者又は代諾者等が遺伝情報の全部又は一部を開示しないことについて同意した場合は、開示が行われない可能性があることを含む。）」を挙げている。

同指針の「8 遺伝情報の開示」は開示に関する詳細を定めている。ここでは「提供者が自らの遺伝情報の開示を希望している場合には、原則として開示しなければならない。」としつつ、但し書きによって全部または一部の非開示が可能となっており、個人情報保護法第 28 条第 2 項の趣旨を踏まえたものとなっている。

日本の現況としては、但し書きに挙げられた、遺伝情報を提供することによって生じる「提供者若しくは第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれ」（※7）または「当該研究を行う機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれ」（※8）があることを理由に、開示を行っていない例が多いのではないかとと思われる。

開示の方法については「書面の交付又は開示の求めを行ったものが同意した方法（※9）によること」とされている。開示の方針決定や開示にあたっては、遺伝情報の精度や確実性、健康等にとって重要な事実を示すものであるか、等への配慮が求められている。その他、提供者の「知らないでいる権利」の保障（※10）や提供者自身の同意がない場合の代諾者等・血縁者への開示（原則、開示不可であるが、一定の例外を認めている。）についても定めている。

遺伝情報の開示に言及した指針としては他に「人を対象とする医学研究に関する倫理指針（以下、医学系指針）」

(文部科学省・厚生労働省、2014年)や「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」(厚生労働省、2015年)が挙げられる。

医学系指針はヒトゲノム・遺伝子解析研究において、ゲノム指針に規定されていない事項について適用される。本指針でも「研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い(※11)」は、研究計画書の記載事項、インフォームド・コンセントを受ける際の説明事項と規定されている。また、「第16 保有する個人情報の開示等」では「開示」に関して、「研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、開示(保有する個人情報にその本人が識別されるものが存在しない場合に、その旨を通知することを含む。以下同じ。)を求められた場合には、請求者に対し、遅滞なく、該当する個人情報を開示しなければならない。」という原則を示しつつも、但し書きによって、その全部又は一部を開示しないことができる場合を示している。但し書きの内容はゲノム指針とほぼ同様であるが、それに加えて「法令に違反することとなる場合」が挙げられている。

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」は、遺伝子治療等臨床研究を適用対象とするものであるが、研究計画書の記載事項、インフォームド・コンセント手続きにおける説明事項、保有する個人情報の開示等のいずれも医学系指針とほぼ同様の記載となっている。

#### 4. 法令・指針における「偶発的所見」の扱い

現時点で法令上に「偶発的所見」という文言は見られない。一方、指針に関しては、ゲノム指針、医学系指針、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」で見られる。「二次的所見」についての記載は法令・指針とも見当たらない。また「偶発的所見」という語自体は使用されていないが、それと同旨と考えられる「(研究の)目標としていた遺伝因子以外の他の遺伝因子」(あるいは単に「目標以外の遺伝因子」という表現が「ヒトゲノム研究に関する基本原則」の解説中(第十四、第十五についての解説)で見られる。

ゲノム指針には2013年の全部改正で、「8 遺伝情報の開示」に「偶発的所見の開示に関する方針に関する細則」として組み込まれた。細則では「研究責任者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見(incidental findings)が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についても検討を行い、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、その方針を説明し、理解を得るように努めることとする。」と規定している。したがって、研究責任者は「偶発的所見が発見された場合」の遺伝情報の開示に関する方針は検討しなくてはならないが、それはあくまで「非開示」を含めた方針であり、開示自体を求められているわけではない。

医学系指針、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」では、各指針の研究計画書記載事項、インフォームド・コンセント手続きにおける説明事項として、それぞれ「研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い」、「遺伝子治療等臨床研究の実施に伴い、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、被験者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い」が挙げられているが、これらの記述中に「偶発的所見」という語が見られるのみで、それへの具体的な対応等は述べられていない。

研究においては得られた遺伝情報の精度や確実性の問題、開示する場合の研究機関・研究者の多大な負担、開示のための態勢の不備(例えば、遺伝カウンセリングの実施体制など)等様々な理由(これらは「非開示の方針」の根拠となる)から研究の対象となった疾患関連の遺伝情報であっても開示されないことが多い。偶発的所見の場合、さらに研究者の専門領域外であることが想定されるため、現在の日本では極めて限られた研究機関やプロ

ジェクトでのみ、「開示」あるいは「開示を検討」している段階だと考えられる。

## 5. 医療法等改正の影響

2017年6月に医療法および臨床検査技師等に関する法律が改正された。本改正の骨子の一つは、ゲノム医療の実用化に向けて、喫緊の課題となった遺伝子関連検査の精度の確保等について定めることである。

これまで、「医療機関が自施設内において検体検査を行う場合に、品質・精度管理の基準について法律上の規定がない」、「医療機関が機関内の受託検体検査室（いわゆるブランチラボ）に検体検査を委託する場合に、品質・精度管理の基準について明確な法律上の規定がない」等の問題があったが、それらに制度的な対応が取られることになった。具体的には、改正後の医療法第15条の2では「病院、診療所又は助産所の管理者」が自施設内において、「検体検査（臨床検査技師等に関する法律第2条）」の業務を行う場合、「検体検査の業務を行う施設の構造設備、管理組織、検体検査の精度の確保の方法その他の事項を検体検査の業務の適正な実施に必要なものとして厚生労働省令で定める基準に適合させなければならない」ことが、同第15条の3第1項では「病院、診療所又は助産所の管理者」が「検体検査の業務を委託しようとする」場合、「臨床検査技師等に関する法律第二十条の三第一項の登録を受けた衛生検査所の開設者」・「病院又は診療所その他厚生労働省令で定める場所において検体検査の業務を行う者であって、その者が検体検査の業務を行う施設の構造設備、管理組織、検体検査の精度の確保の方法その他の事項が検体検査の業務の適正な実施に必要なものとして厚生労働省令で定める基準に適合するもの」に委託すべきことが定められた。

こうした、「診療の用に供する」ため実施される検体検査に、厳格な精度管理を求める今回の改正が、ヒトゲノム・遺伝子解析研究で得られた遺伝情報の返却をめぐる議論にどのような影響を与えるかが注視されている。

現在、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見（incidental findings）が発見された場合（ゲノム指針）」などに、研究参加者および血縁者の医学的利益を考慮し偶発的所見（二次的所見）を返却することの是非や可否について、研究者の間では検討が進められつつあるが、本改正によって、研究から診療への橋渡し、精度管理や結果の取り扱いに一層慎重な配慮が求められるようになると予想される。

## 6. 結果返却に関する記録の保管

ゲノム・遺伝子解析研究で得られた結果の返却に関連した問題としては、例えば、結果返却に関する記録の保管のあり方が挙げられる。この点について、法令・指針に具体的記載はなく、今のところ、現場の運用に任されている。ただし、提供者の遺伝情報に関しては、「ヒトゲノム研究に関する基本原則」第11で、「厳重に保管され、十分に保護され」るべきと定めており、研究機関および研究者には「提供者の個人情報、提供者と提供研究試料を結ぶ個人識別情報および研究の結果明らかになる個人の遺伝情報を厳重に管理し、これらの情報を最大限の注意をもって保護」する義務を、さらに研究機関には「個人の遺伝情報および個人識別情報を含む個人情報を保護し管理するために必要な体制と手続を整備」する義務を課している。また本規定の解説において、各研究機関が「個人情報等の保管および保護の体制」を考えるにあたり含むべき「要素」として、「個人の遺伝情報を含む個人情報と個人を特定することができる個人識別情報とを分離すること」、「個人識別情報と個人情報とを保管し、またそれらの情報の分離と連結を管理する個人情報管理者をおくこと」などを提唱している。

研究ではなく医療の文脈になるが、「遺伝学的検査に関するガイドライン」（遺伝医学関連10学会、2003年）や「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（日本医学会、2011年）では、遺伝カウンセリン

グの記録に関して、前者は「遺伝カウンセリングの内容は、一般診療録とは別の遺伝カウンセリング記録簿に記載し、一定期間保存する」、後者は「遺伝カウンセリングの内容について、記載内容がプライバシー等を損なうおそれがある場合には、通常の診療録とは切り離して記載・保存するなど、慎重な対応が求められる」と、慎重な対応を規定している。

研究においても、研究参加者が試料・情報を提供する際、結果の返却を受ける際には遺伝カウンセリングの機会が保障されるべきだという考えが浸透しており、実際に返却が行われた場合には、当該個人の遺伝情報を含む結果報告書および遺伝カウンセリングの内容と、その他の個人情報は別個に保管されていることが多いと思われる。

なお、保管期間については、ゲノム指針には他機関と試料・情報の授受がある場合についてのみ具体的記載があり、提供時にはその日から3年、受け入れ時には当該研究終了時から5年と定めているが、研究参加者への返却に関する記録については明記されていない。医学系指針においても、試料・情報の授受に関する記録については同様の期間が定められている。また、医学系指針では、「当該研究機関の情報等について、可能な限り長期間保管されるよう努め」ることが求められている。

この点、医療では診療録の保存期間が5年間と定められている（医師法第24条第2項、歯科医師法第23条第2項）ほか、「診療に関する諸記録（手術記録、看護記録、検査所見記録、エックス線写真等）」（医療法第21条他）や「臨床研究に関する諸記録（研究計画書、同意説明文書、症例報告書等）」（医療法第22条の3）についてはそれぞれ2年間と定められている（医療法施行規則第20条第10号他、医療法施行規則第22条の7第2号）。ただし、近年は記録の電子媒体化が進み、それに伴い諸記録が一体化して保存されつつあるという現状を踏まえ、日本医師会では「診療所記録の保存期間は診療録と同じ」にし、さらに法律上の5年という期間を越えて「永久保存とすべきである」と提唱している（医師の職業倫理指針第3版、日本医師会、2016年）。研究の場合、予め研究期間が設けられており、その終了とともに得られた試料・情報等はやがて廃棄されることになるが、遺伝情報の結果を返却した場合、その後のフォローアップが必要になったり、新たな知見が得られたりする可能性も考慮に入れておく必要があるため、同様の対応が検討されるべきかもしれない。

## 7. 遺伝情報差別禁止法等の検討

結果の返却をめぐることは、他にも多くの課題が存在するが、本章ではもう一つ、研究で明らかになる個人の遺伝情報の取り扱いに対する規制のありかたについて取り上げる。

遺伝情報には「不変性」・「予測性」・「血縁者間の共有性」といった特性があり、それゆえ、被験者および血縁者の「知る権利／知らないでいる権利」や、彼らへの差別等社会的不利益の問題が指摘されてきた。殊に遺伝情報に基づく差別は、雇用・生命保険加入・婚姻といった、人生の中で極めて重大な局面で起こりうる。

海外では、アメリカで2008年に遺伝情報差別禁止法（Genetic Information Non-discrimination Act of 2008）が成立し、雇用・医療保険を対象に遺伝情報に基づく差別的取扱いが禁止された。2017年にはカナダでも遺伝情報差別禁止法（Genetic Non-discrimination Act）が制定された。その他、スイス、ドイツ等でも雇用や保険における規制を設けている。

一方、日本では、ゲノム指針が差別を招く可能性を指摘し、研究者にそれを防止するための対応を求めているが、差別自体を規制しているわけではない。また、差別に対し実効性のある遺伝情報差別禁止法もない。そのため、そうした差別等社会的不利益への懸念があることで、人々がゲノム研究への参加に消極的になったり、結果返却を望まず、actionableな情報まで得る機会を失ったりする可能性がある。

これらのことや諸外国の動向をふまえると、我が国でも今後、遺伝情報に基づく差別に対し、立法措置まで含めた広い視野で規制のあり方を検討していく必要があると言えるだろう。

## 8. おわりに

以上、「IF/SF」を含む遺伝情報の返却の現状や、返却に伴う課題について、我が国の法令・指針上の扱いを中心に考察した。

ゲノム・遺伝子解析技術の飛躍的な進歩に伴い、その利用が、研究・医療・ビジネスの各分野で急速に拡大している。一方、遺伝情報に基づく差別等、その技術によってもたらされる負の側面にも目が向けられるようになってきた。今後、ゲノム・遺伝子解析研究やゲノム医療が、国民に恩恵をもたらしつつ発展していくためには、社会や人々が安心して新技術を受け入れ、適切に利活用していく基盤を、法令・指針の面からも整備していくことが重要だと考えられる。

### 【註】

- 1 Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA, et al. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. *J Law Med Ethics* 2008; 36(2): 219–248.
- 2 Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013; 15: 565–574.
- 3 Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. ANTICIPATE and COMMUNICATE Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. December 2013.
- 4 PCSBI の報告書では、SF は「実施者が A の発見を目指すとともに、専門家の推奨に従って D も積極的に探索すること」、「予測される”IF は「実施者が A の発見を目指して検査や処置を行ったときにそれと関連していることが知られる結果 B を見つけること」、「予測されない”IF は「実施者が A の発見を目指して検査や処置を行ったときにそれと関連していることが知られていない結果 C を見つけること」とされている。
- 5 本声明では IF ではなく「IFs」、SF ではなく「SFs」という略称を用いている。
- 6 民間事業者に適用される「個人情報の保護に関する法律」、国の行政機関等に適用される「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」、独立行政法人等に適用される「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」
- 7 例えば、当該遺伝情報がその人の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性が十分でなく、開示することにより提供者や血縁者に精神的負担を与えたり誤解を招くおそれがある場合。（「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」 8 遺伝情報の開示＜遺伝情報の開示に関する細則＞ 2）
- 8 例えば、当該研究を行う機関において、情報としての精度や確実性が十分でないものも含めて遺伝情報の全てを開示することにより、研究の実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合。（「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」 8 遺伝情報の開示＜遺伝情報の開示に関する細則＞ 2）
- 9 例えば、半導体メモリや光ディスク等の電子媒体に記録されたものの提供。（「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についての Q&A の Q57 への回答・解説）
- 10 「研究責任者は、個々の提供者の遺伝情報が明らかとなるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関して、提供者が自らの遺伝情報の開示を希望していない場合には、開示してはならない。」（「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」 8（4））
- 11 「研究結果の取扱い」とは、研究結果の開示の方針、開示の方法等をいう。（「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」第 8 研究計画書の記載事項 18）



表 6-1 主な法令・指針の適用範囲・対象等

法令・指針名	主な適用範囲・対象等
個人情報の保護に関する法律	<p>民間の個人情報取扱事業者（※）</p> <p>※個人情報データベース等を事業の用に供している者をいう。（国の機関、地方公共団体、独立行政法人等、地方独立行政法人を除く。）（第2条5項）</p>
行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律	<p>国の行政機関等</p>
独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律	<p>独立行政法人等</p>
個人情報保護条例（各地方公共団体）	<p>地方公共団体等</p>
ヒトゲノム研究に関する基本原則（及びその解説）（科学技術会議生命倫理委員会）	<p>ヒトゲノム研究（解説2.「基本原則の対象範囲」）</p>
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）	<p>ヒトゲノム・遺伝子解析（※）（2.本指針の適用範囲）</p> <p>※提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料・情報を用いて明らかにしようとする研究をいう。本研究に用いる試料・情報の提供又は収集・分譲が行われる場合も含まれる。（第7の22（3））</p>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）	<p>我が国の研究機関により実施され、又は日本国内において実施される人を対象とする医学系研究（ただし、他の指針の適用範囲に含まれる研究にあっては、当該指針に規定されていない事項についてはこの指針の規定により行うものとする。）（第3 適用範囲）</p>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針（厚生労働省）	<p>我が国の研究機関により実施され、又は日本国内において実施される遺伝子治療等（※）臨床研究を対象とする。（第3 適用範囲）</p> <p>※遺伝子治療等（この指針において「遺伝子治療等」とは、疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。）の臨床研究（第2 用語の定義）</p>
医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（日本医学会）	<p>遺伝学的検査〔分子遺伝学的検査（DNA/RNA 検査）、染色体検査、遺伝生化学的検査、等〕（※）と、それを用いて行われる診断（1.本ガイドラインの適用範囲）</p> <p>※遺伝学的検査はヒト生殖細胞系列における遺伝子変異もしくは染色体異常に関する検査、およびそれらに関連する検査を意味している。医療の場において実施される遺伝学的検査には、すでに発症している患者の診断を目的とした検査のみならず、保因者検査、発症前検査、易罹患性検査、薬理遺伝学検査、出生前検査、先天代謝異常症等に関する新生児マススクリーニングなどが含まれる。（1.本ガイドラインの適用範囲）</p>
遺伝学的検査に関するガイドライン（遺伝医学関連10学会）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・診療行為として位置づけられる遺伝学的検査（※）（はじめに）</li> <li>・遺伝学的検査（染色体検査・遺伝生化学的検査・DNA 検査）：ヒト生殖細胞系列における遺伝子変異もしくは染色体異常に関する検査、あるいはそれらに関連する検査であり、確定診断のための検査、保因者検査、発症前検査、易罹患性検査（いわゆる体質診断を含む）、薬理遺伝学的検査、出生前検査、先天代謝異常症等に関する新生児スクリーニングなどを含む（I. 本ガイドラインの対象）</li> </ul>



おわりに

本報告書のもととなる調査・研究は、日本医療研究開発機構（AMED）による「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（先導的 ELSI 研究プログラム）」平成 28 年度採択研究課題「学際連携に基づく未来志向型ゲノム研究ガバナンスの構築」（研究代表者：大阪大学大学院医学系研究科 加藤和人教授）において行われました。このような貴重な機会をいただけたこと、調査・研究の遂行にあたって適切なお助言、フォローをいただけたことについて、AMED、特に「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」のプログラムスーパーバイザー、プログラムオフィサーの先生方、基盤研究事業部バイオバンク課の皆様、文部科学省ライフサイエンス課の皆様に感謝いたします。

報告書作成にあたっては、「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発（GRIFIN）」各課題の研究代表者の先生方、国内の有識者の先生方に貴重な時間をご提供いただき、真摯にかつ熱心にご対応いただいたことについて改めて深く御礼申し上げます。また、アンケートを含めた結果のとりまとめ、ELSI 課題の検討、報告書の作成にあたっては、研究代表者である加藤和人先生を始めとする先導的 ELSI プログラムの全関係者の方に多くの協力をいただき、本報告書を完成させることができたことに深く感謝いたします。また、調査・研究の推進にあたって東北大学東北メディカル・メガバンク機構の皆様ならびに大阪大学大学院医学系研究科医の倫理と公共政策学教室の皆様の温かい支援を頂いたことにも感謝いたします。

この度の報告書の対象とした研究における個人の遺伝情報の結果返却の問題だけではなく我が国のゲノム研究およびゲノム医療は発展の途中であり、今後も関連する ELSI 課題については議論、検討を継続していく必要があります。また、本報告書はあくまで現時点の我が国の状況に鑑みて作成されたものであり、状況の変化や今後の議論に伴いさらなる更新が必要であるものと考えます。遺伝情報を活用した個別化医療・個別化予防が国民にとってさらに身近なものとなり、充実した人生を送る上で活用されるような社会の体制づくりに向けて、研究における個人の遺伝情報の結果返却に関する問題の議論や検討がきっかけの一つとなることを願います。

ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（先導的 ELSI 研究プログラム）  
学際連携に基づく未来志向型ゲノム研究ガバナンスの構築  
長神班別冊報告書

研究における個人の遺伝情報の結果返却

— 検討および留意すべき事項と今後の議論・検討に向けた課題に関する提言 —

2019 年 3 月 25 日 第 1 版第 1 刷発行

発行者：国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（先導的 ELSI 研究プログラム）

「学際連携に基づく未来志向型ゲノム研究ガバナンスの構築」

代 表：加藤和人（大阪大学大学院医学系研究科）

編著者：長神風二（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構）

相澤弥生（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構）

大橋範子（大阪大学大学院医学系研究科）

