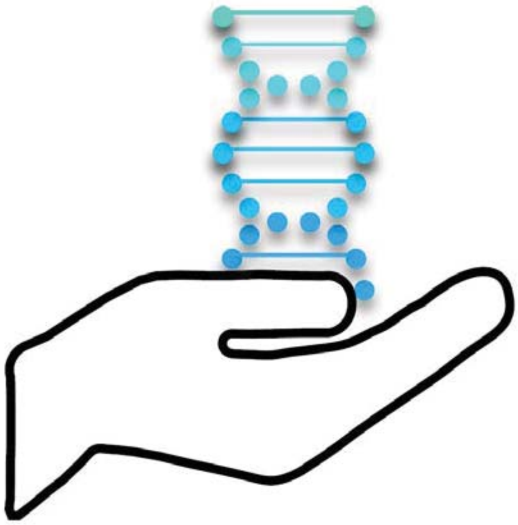
ゲノム創薬基盤研究事業
「ゲノム情報研究の医療への
実応用を促進する研究」
A-②:ゲノム情報患者還元課題

「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」
報告書



令和 2 年 3 月

ゲノム医療の実装に向けて

次世代シークエンサーによるゲノム解析速度および解析量の爆発的な増加および多数の分子標的治療薬などの開発により、ゲノム情報を実施診療に役立てることが可能となってきています。特に、がん遺伝子パネル検査の結果をがん患者の治療に役立てようとするがんゲノム医療は、2018 年度からの先進医療化、2019 年度からの保険診療化により医療実装が進んでいます。この状況に対応するための医療者・患者家族間のコミュニケーションのあり方を検討するのが、当研究班の目的です。莫大な量のゲノム情報をどのように取り扱うべきであるのかという課題は、これまでの医療に大きなパラダイムシフトをもたらすものです。

「ゲノム創薬」の基盤であり、出口でもあるゲノム「医療」の実装は急務です。政府の健康・医療戦略推進会議の下に設置された「ゲノム医療実現推進協議会」での中間とりまとめ（平成 27 年7月）及び、厚生労働省の「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」における意見取りまとめ（平成 28 年 10 月 29 日）では、国民のゲノム医療に対するアクセスを一層加速させることが指摘されています。

特に、ゲノム医療の実用化を進めていくためには、医療現場が直面すると予想される二次的所見への対応を含めた、クリニカルシークエンスを実施する際の患者及び家族等に対する説明事項や留意事項を明確にすることが喫緊の課題とされており、「ゲノム医療実現推進協議会」からも、今日のゲノム医療を取り巻く環境を反映した医療現場における指針を示すことが求められていました。

このような課題を解決するため、国立研究開発法人　日本医療研究開発機構（AMED）のゲノム創薬基盤推進研究事業が実施されており、「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」班では、上記の課題に対する対応のための検討を進めており、そのミッションとしてこの度「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」（その 1 改定第 2 版及びその 2 改定版）を取りまとめました。

これは臨床の現場でゲノム医療を実施する際の患者・家族への説明事項や留意事項を二次的所見への対応を含めてまとめたもので、特にがん遺伝子パネル検査が急速に臨床導入されて来ている状況に対応するものです。2017 年度末に公開した「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」（初版）をもとに、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議の ICWG（インフォームド・コンセントワーキンググループ）及び SFsubWG（二次的所見サブワーキンググループ）の構成メンバーとして、継続的に協議に参加いたしました。2019 年度から保険診療として開始される予定であったがん遺

伝子パネル検査の説明文書・同意書の作成にあたり、ワーキンググループでは、小杉班提言初版を基本に修正を繰り返しながら、説明文書・同意書のひな型が作成されました。小杉班においてもそれらのワーキンググループの意見を 2018 年度公開の提言その1改定版に反映させました。これらのプロセスを経た提言・説明文書・同意書はまさにオール・ジャパンで作られたものと言えると思います。また、遺伝性難病などに対するエクソーム解析等の生殖細胞系列の網羅的な解析も二次的所見が発生しうるところから提言の対象としていますが、がん遺伝子パネル検査とは大きく異なる事項も多いため、2018 年度の提言ではその 2 として独立させました。

2019 年度は、その 1 その 2 に更なる改定を加えて公開いたしました。座長を務めさせていただいているがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 SFWG（二次的所見ワーキンググループ）の他、がん関連学会、遺伝医学関連学会等から繰り返し建設的なご意見をいただき、大半を提言に盛り込むことができました。この場を借りて深謝いたします。また、今回は、要望の強かった「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト」も公開しました。これは、2019 年 3 月に公開した「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示ミニマムリスト暫定案」を更新したものになります。

2020 年 3 月

AMED ゲノム創薬基盤研究事業
「ゲノム情報研究の医療への実応用を促進する研究」
A-②:ゲノム情報患者還元課題
研究開発代表者　京都大学大学院医学研究科　教授　小杉眞司

目次

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

その１：がん遺伝子パネル検査を中心に

【改定第２版】

20191211

１．はじめに

次世代シークエンサー技術によるゲノム・遺伝子解析の極めて急激な高速化は、多数あるいはすべての遺伝子を一度に解析することを可能としており、日常診療にもその技術が応用されてきている。遺伝学的検査の実施に当たっては、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011 年）[1)]がその基本となるが、多数あるいは網羅的遺伝子の解析という観点から、従来の少数の目的遺伝子を解析する場合に加え新たな考え方や体制が求められている。

また、がん細胞のゲノム・遺伝子検査は、本質的には、ヒト体細胞遺伝子の検査であるが、生殖細胞系列の遺伝子変異(病的バリアント)が同定されることが日常診療でも発生する状況となっており、いわゆる二次的所見に対する具体的な対応方針を整備する必要がある。

さらには、分子標的治療薬や酵素補充療法などの新しい効果的な治療薬が次々と利用可能となっているが、対象分子の遺伝子の状態を正確に把握することが必要である場合が多い。このようなゲノム・遺伝子解析技術と治療薬の進歩は、人類共通の財産でもあり、それらを適切に結びつけるゲノム情報を用いた医療（ゲノム医療）の実用化が急務で、患者家族も含めたできるだけ多くの人々がその恩恵を受けることができることが求められる。

２．目的

本提言は、医療の現場において、医療従事者が適切なプロセスを経てゲノム医療に係る情報伝達を行うことで、患者及び家族がゲノム医療について十分に理解し、開示されるゲノム情報が患者及び家族の医療及び健康管理のために適切に役立つことを目的とするものである。関連学会等をはじめとする全ての関係者・団体は高い倫理観を保持し、ゲノム医療が患者・家族・社会の理解及び信頼を得て有益なものとなるよう、本提言を尊重し、適切に対応することが求められる。

３．本提言の対象

医療において、臨床検査として実施される次世代シークエンサーを用いた多数同時あるいは網羅的な遺伝子解析検査を対象とする。現時点で臨床実装が進みつつある下記の２つのものが、具体的な対象となるが、今後新たなものが追加される可能性がある。

ア）　がんの診断及び治療、予後予測のために、がん細胞の体細胞変異を検出する目的で実施されるいわゆるがん遺伝子パネル検査（がん遺伝子パネル検査においては、腫瘍部組織の

みを用いた検査と、腫瘍部組織と生殖細胞系列の変異を（正常細胞や採血等により）同時に調べる場合がある。前者の場合において、開示すべき生殖細胞系列の変異が疑われた際には、それを確認する検査が必要となる。別表１にそれらの検査における二次的所見に関するフローをまとめた）

イ）　難病等の診断及び治療のために実施される生殖細胞系列の全エクソーム解析および全ゲノム解析や疾患横断的遺伝子パネル解析などの網羅的解析

生殖細胞系列の特定の遺伝子ないし遺伝子群を解析する遺伝学的検査については、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」[1)]を参照すること。

研究として実施される生殖細胞系列遺伝子解析については、その結果を患者に開示する場合でも、解析精度や確認手段、開示の体制、経費的な状況などが研究ごとに大きく異なると考えられることから、診断または治療を専ら目的とする医療を対象とした本提言の対象とはしない。ただし、研究で得られた結果の開示においても本提言の考え方を参考とすることはできる。また、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針[2)]を順守することが求められる。

４．基本的考え方

生殖細胞系列の遺伝情報の特性については、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011 年）[1)]に明記されているが、そのなかでも、一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、そして、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場合や、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、不適切に扱われた場合には患者および患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については、特に留意する必要がある。

次世代シークエンサーにおいて見いだされる解析結果には、検査の主たる目的である「一次的所見」と以下に述べる「二次的所見」がある。検査の主たる目的については、時間をかけて詳細に患者に説明される必要があるが、二次的所見が発生しうることも必ず事前に説明し、理解を得る必要がある。

５．二次的所見の定義（注１）

従来「偶発的所見・二次的所見」と記載されることが多かったが、本提言では、明らかな病的変異について、本来の検査の目的である「一次的所見」と本来の目的ではないが解析対象となっている遺伝子の「二次的所見」に分けて呼ぶことを提唱する。

従って、今回の対象においての二次的所見とは以下となる。

ア）において、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

イ）において、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

ここでいう病的と確定できる遺伝子変異とは、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011 年) [1]による「分析的妥当性」「臨床的妥当性」が確立した検査の対象遺伝子変異であり、具体的には短縮型機能喪失変異もしくは ClinVar や公的データベース等において、pathogenic と登録されている確実な病的変異とすることを原則とする。ただし、公的 DB 等に登録された情報についても、false positive である場合があるので、必要に応じて、臨床情報などを含めてエキスパートパネル（下記 6.(3)参照）において総合的に検討すること。

６．がん遺伝子パネル検査における具体的方針

（１）検査前説明実施における留意事項

① がん遺伝子パネル検査の実施前の説明は、がん薬物療法の専門家などの担当医が中心になり、下記の留意事項を遵守して実施すること。また、患者および家族の十分な説明に基づく理解を深めるために、補助的説明を行うスタッフを配置し、支援を受けられる体制を構築しておくことが望ましいこと

② 患者およびその家族は、がんの告知や治療を説明された場合、その情報の理解で精一杯であることが多い。そのため、がん遺伝子パネル検査の説明をするタイミングには十分配慮すること

③ 検査の主目的はがん治療であり、必要な治療（がん薬物療法や外科的治療、放射線治療など）の経験豊富な担当医または専門医が中心になり、事前の検査についての説明を十分な時間をかけて詳細に行うこと。その説明者自身が生殖細胞系列変異（がん遺伝子パネル検査においては二次的所見と同義）についても適切な説明をすること。説明者は二次的所見についても適切な研修を受けていることが望ましい

④ 二次的所見が見いだされる可能性もあるので、配偶者や子などの家族等の同伴者に検査前の説明を一緒に聞いてもらうことが望ましいこと（これは、がん治療という観点からも望ましいことである。ただし、がん治療の時間的制約等のため同伴者を必須とはしない。また、結果開示時の同席については患者の意思を尊重すること）

⑤ しかしながら、二次的所見に関する事前の説明は、本来の検査目的の説明とのバランスに配慮しておこなうこと（本来の検査の目的はあくまでがんの治療であり、二次的所見についての説明が強調されすぎるのは本末転倒となる）

⑥ 患者に十分理解いただいたうえで、治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見が見いだされた場合の開示希望の有無について、原則として検査前に確認し(注２)、同意書に記載してもらうこと。ただし、十分理解した上で知らないでいる権利もあることも説明すること

⑦ 急な容体変化や死亡時のように本人に直接結果を伝えることが困難になった際などに備えて、二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に解析結果を伝えて良

い家族（代理人）とその連絡先を同意書に記載してもらうことができるような様式・記入枠等を用意しておくこと（氏名・連絡先が記載される「家族（代理人）」は、検査前の説明等の面談に同席しているなど、あらかじめ患者本人の病状やがん遺伝子パネル検査について知らされていることが望ましく、伝えられることについての意思が確認できることが望ましい。また、この記入欄は未記入とすることもできるし、後日記入することもできる）

⑧ 患者自身の関心や疑問、不安については、がん診療に関わる医療者でまず対応するとともに、不安の状況（がんの家族歴が多い、漠然とした「がん家系」の不安など）によっては、検査前説明時から必要に応じて、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等に支援を求められる体制を構築することが望ましいこと

⑨ 生殖細胞系列変異に関連する所見に伴って患者とその家系内に発生しうる、遺伝カウンセリングへのニーズに対応できる体制（遺伝子診療部門の設置、紹介体制等）が整備されていること

⑩ 上記の内容を患者・家族に十分に事前に理解頂いた上で、患者のインフォームド・コンセントを得ること

⑪ 腫瘍部組織のみを調べるパネル検査においては、治療法・予防法等の対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、別途確認検査が必要になることを検査前に説明し、そのような二次的所見の疑いが生じた場合にそのことを聞きたいかどうかについて同意を得ること

⑫ 小児など患者が同意能力を欠くと判断される場合は、適切な代諾者に対して説明し、同意を得ることなるが、患者の理解力に応じたインフォームド・アセントを得ることが望ましいこと

（2）検査前の説明事項

① 罹患したがんそのものに関する情報（症状、治療(注３)、自然歴等）

② 本検査はがん細胞における遺伝子変化（体細胞遺伝子変異）を調べることを第一の目的とするものであること

③ がんの治療に役立つ遺伝子変異が見つかる可能性と見つからない可能性があること

④ 本解析結果により候補となる薬剤が見つかったとしても、既承認の医薬品の効能・効果の範囲外である場合や、国内未承認薬が含まれる場合があること

⑤ 上記理由により候補となる薬剤が見つかったとしても高額な費用負担等の理由により実際に治療をうけることが困難な場合が生じること

⑥ 解析に用いた検体の品質や量によっては解析自体が不成功に終わる可能性があること

⑦ 上記③-⑥について現時点でのおおよその成績を示すこと

⑧ 使用する検体とその採取方法、解析機関（海外の場合はその旨）、結果開示までの

おおよその日数と検査費用

⑨ 解析結果はエキスパートパネルで解釈され治療方針が検討されること及びがんゲノム医療（中核）拠点病院・連携病院間で情報が共有されること、また、がんに関わる医療者の教育や他の患者さんへの対応のために参考とさせていただくことがあること

⑩ 一定の確率（注４）[3)4)5)]で生殖細胞系列変異（がん遺伝子パネル検査においては二次的所見と同義）が発見されうること。ただし、全ての二次的所見が発見されるわけではないこと

⑪ 二次的所見によっては予想される表現型（がん以外のものもある）に対する対処法（治療法・予防法等）がある場合とない場合があること

⑫ 二次的所見が本人のみならず血縁者にも影響を与える可能性があること

⑬ 治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見（遺伝性腫瘍の原因遺伝子など）が見いだされた場合にはその情報を積極的に活用することができること。このような情報を活用しないことが、不利益をもたらす場合もあること。ただし、十分理解した上で知らないでいる権利もあること。さらに、適切なタイミングでの意思決定や意思変更が可能であること

⑭ 対処法が存在しないあるいは明らかでない二次的所見の開示は困難であること（次世代シークエンサーを用いた解析では、膨大な量のデータが自動的に生成されるという性質があり、その中から検査の目的に合致するデータ（一次的所見）を拾い出し、その正確性を評価する必要がある。検査目的外の膨大なデータも同時に生成されるが、それらの評価（データが正確か、その病原性が確からしいかなど）を全て実施することは現実的に不可能であるため。）

⑮ がん遺伝子パネル検査のデータは、一次的所見も二次的所見も、多く蓄積されて今後の医療の発展と患者への還元に寄与することが期待されることから、個人情報が厳重に管理された状態で、共有されることが望ましいこと

⑯ 腫瘍部組織のみを用いて変異を調べるパネル検査においては、治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、別途確認検査が必要になること。しかし、そのような二次的所見の疑いについて聞かない、確認検査も実施しないという選択肢もあること

(3) 検査結果の検討

① がん遺伝子パネル検査の個別結果を関係者で総合的に検討するために、担当医、がん薬物療法の専門家、病理医、遺伝医療の専門家、遺伝カウンセリングの専門家である臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー、バイオインフォマティシャン、分子遺伝学やがんゲノム医療に関する知識を有する専門家、がん診療に携わる薬剤師、看護師、臨床検査技師、Clinical Research Coordinator (CRC)などによる多職種合

同のカンファレンス（エキスパートパネル）を定期的に開催すること（注５）

② エキスパートパネルでは、原則として以下の項目が検討される必要があること。(A)検査結果の分析的妥当性の判断（外部委託検査の場合はこの項目は含まれないこともある）、(B)VUS(Variant of Uncertain Significance)か病的変異かの判断、(C)一次的所見・二次的所見に該当するかの判断（(B)(C)を合わせて臨床的妥当性の判断）、(D)臨床的有用性の判断(同定された一次的所見・二次的所見を含む病的変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討)、(E)倫理的法的社会的観点への配慮（結果開示の方法、医療の提供の方法など）(参考図１、別表２)

③ エキスパートパネルでは、治療に関する内容や留意点を検討する他、適応外の薬剤や国内未承認薬であった場合に、治験や先進医療、患者申出療養制度等の適切な制度下での臨床試験や治療に関する情報の提供、複数の薬剤が候補になった場合の対応についても検討し、検査結果（一次的所見）をどのように患者(場合によっては代理人)に伝えるかも含めて検討すること

④ エキスパートパネルにより検討される遺伝子パネル検査レポートの項目、エビデンスレベルによる分類、治療選択の記載については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「次世代シークエ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」(注６)[6]等[7][8]を参考とすること

⑤ エキスパートパネルでは、一次的所見の検討が第一の課題であるが、二次的所見については、遺伝子ごとの異なる側面に注意しながら、下記の（4）に示すような開示すべきものが存在するか、確認検査が必要か、開示に伴う具体的なメリットは何か、開示に際しての留意点とその方法について十分討議すること。必要に応じて、二次的所見の関与する疾患の診療科や他の施設を含む専門家も交えて討議をすること

⑥ 腫瘍部組織のみを用いるパネル検査で、開示すべき二次的所見が疑われる場合において、生殖細胞系列変異の確認検査が必要な場合（注７）は、検査実施あるいは外部委託のための体制が整備されていること

⑦ 生殖細胞系列変異の確認検査が必要な場合は、そのための患者の負担増をできるだけ軽減するように、初期費用に算入するなどの検討を行うことが望ましい(注 8)

(4) 開示すべき二次的所見

① 臨床的に確立した治療法・予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、精度高く病因として確実性の高いバリアント

② 具体的には短縮型機能欠失変異もしくは ClinVar や公的データベースに pathogenic とのみ登録されている確実な病的バリアント（注 9）

③ 精度や確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、有益性が勝ることが明らかでない場合は開示対象としないこと

④　開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されている ACMG（American College of Medical Genetics and Genomics）recommendations[9)] で指定されている 59 遺伝子が参考となること(注９)

⑤　非発症保因者診断に利用される所見は、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見とは現時点ではいいにくいため、原則開示対象としないこと

(5)　二次的所見の開示における留意点

①　開示希望について再度慎重に確認を行うこと（注２）

②　事前の開示希望があり、開示すべき二次的所見が見いだされなかった場合及び腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において開示すべき二次的所見が疑われなかった場合は、一次的所見の結果説明の際に担当医がその旨を伝えること。開示すべき二次的所見やその疑いが見いだされなかったことは二次的所見が存在しないことを意味するものではないことに留意すること。また、腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において開示すべき二次的所見が疑われた場合は、二次的所見の確認検査について再度説明し、同意を得て実施すること

③　開示すべき二次的所見が確定した場合、その開示は臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等を含む適切なスタッフで構成され十分な遺伝カウンセリングが提供できる体制の下、プライバシーの確保された場所で行うこと

④　二次的所見の関与する疾患の施設内外の診療科や専門家との連携を行うこと

⑤　二次的所見の開示の時期は必ずしも一次的所見の開示と同時でなくてもよく、患者本人の治療経過や家族歴、家族の状況などにより総合的に判断すること（二次的所見によって必要とされる他の臓器のサーベイランスは、がんの治療中である患者本人にとっては、意義が小さいこともありうるため）

⑥　この場合、患者本人が遺伝カウンセリングを受けることに対する追加の費用負担はできるだけ軽減するよう各施設において検討することが望ましい（注 8）

⑦　また、状況に応じては、同意書に記載された「二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に、解析結果を伝えて良い家族（代理人）」への連絡を行って血縁者への遺伝カウンセリングを実施すること(注１０)（「家族（代理人)」に伝える二次的所見は、基本的に患者本人に伝える二次的所見と同一とする）

(6)　継続的な遺伝カウンセリングと患者・家族・血縁者の支援

①　二次的所見が得られた患者やその血縁者については、定期的なサーベイランス等に確実に結びつけたり、より幅広い血縁者間での情報共有を図るため、継続的な遺伝カウンセリングを適切なタイミングで実施すること

②　血縁者が同一変異を保有するか調べる遺伝学的検査を実施できる体制を確立しておくこと

③　相談支援センターや医療機関に設置されている心理支援体制（臨床心理士、緩和ケアチームなど）の紹介など患者・家族への継続的な支援を行うこと

７．難病の網羅的遺伝学的検査における具体的方針（注１１）

「６．がん遺伝子パネル検査における具体的方針」と基本的に同様な考え方で、該当しない項目を削除すればよい。ただし、難病の場合に行われる全エクソームや全ゲノム検査では、検出される遺伝子変異の病因としての意味付けが明確にならないことが比較的多いこと、二次的所見の疾患分野が多岐に及ぶ可能性のあることなど、がん遺伝子パネル検査とは異なる特徴がある。多くは結果開示までの準備を周到に行うことが必要になり、十分な遺伝カウンセリングと、開示の希望があった二次的所見が見いだされた場合には新たな医療提供や紹介が必須となり、その費用を別途徴収する必要があろう。従って、難病の網羅的遺伝学的検査に関しては、別途提言を設けることとする（注１２)。

８．二次的所見への対応がより適切に実施可能となるための条件整備

① ACMG59 遺伝子[9]など治療・予防法のある遺伝子変異所見の確認検査が診療として実施できること（具体的には実施する施設があり、保険診療や先進医療などにより、適切な検査費用で実施できること）
② それらの検査の精度が十分なレベルにあること
③ 検出された変異の病的意義を正しく判断できる集団特異的なデータベースなどがより整備されること
④ 遺伝カウンセリング体制がより整備されること

などの条件が整えられていくことが前提であり、本提言とは別に検討されるべき課題である。

９．その他の課題

なお、本提言に記載していない事項については、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス（平成 29 年 4 月 14 日）（https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000194232.pdf）を参照し、関連法令等を遵守して対応すること。

（注１）従来「偶発的所見・二次的所見」と記載されることが多かったが、本提言では、明らかな病的変異について、本来の検査の目的である「一次的所見」と本来の目的ではないが解析対象となっている遺伝子の「二次的所見」に分けて呼ぶことを提唱する。「偶発的所見」という用語は、あくまでも解析対象であることの意識が薄れる懸念があり、所見が発生した時の対応が後手に回ることにもつながるからである。この「二次的所見」の定義は、米国大統領委員会の答申[10]や ACMG のいう"secondary findings"の定義[5]とは若干異なる。米国大統領委員会の答申では、"secondary findings" は、「実施者は A を発見することを目的とし、かつ専門家の推奨による D も積極的に検索する」と説明されており、例と

して「ACMG はいかなる臨床目的でも大規模な遺伝学的解析を行う検査者は、24 の表現型形質の原因となるバリアントを検索すべきと推奨する」とある。ACMG の recommendations[11)] では、24 疾患（現在は 27 疾患 59 遺伝子[9)]）を患者が Opt-out しない限り、別に調べることを求めており、これで病的変異が見いだされた場合を”secondary findings”と呼んでいる。したがって、ACMG のいう”secondary findings”は治療法・予防法があり開示すべきもののみを指していると思われる。しかし、我が国では ACMG59 遺伝子[9)]を actionable なものと限定することはまだできず、actionability は種々の状況で異なるもののため、米国と同じ”secondary findings”の定義を採用することはできない。ここで定義する「二次的所見」には、治療法・予防法があり開示すべきものとそうでないものを含むことになる。そのうえで、開示すべきかどうかエキスパートパネルにおいて慎重に検討する必要がある。また、遺伝性乳がん卵巣がん症候群の遺伝子診断結果に基づく治療や Lynch 症候群のスクリーニングにもなりうるマイクロサテライト不安定性検査の結果に基づく治療が始まっており、これらにおける生殖細胞系列遺伝子変異は、治療のための一次的な所見に近く、他の二次的所見に比較し、より重要性が高い。このように、がん遺伝子パネル検査における二次的所見としての遺伝性腫瘍の定義があいまいになりつつあることにも留意する必要がある。しかし、「がん遺伝子パネル検査において見いだされる生殖細胞系列の病的変異」の表現を毎回用いることは煩雑であり、全国のがんゲノム医療中核拠点病院・連携病院でのコミュニケーションを円滑に進めるためにも、それを「二次的所見」と呼ぶように提唱するものである。

(注２)二次的所見の開示希望については、検査前に意向を聞いた上で、開示前に確認を行うことを原則とするが、がん遺伝子パネル検査実施前に最終的意思決定をすることを必須とはせず、開示前までに確認するような対応を考慮してもよい。また、同意の撤回の権利があることも確認する必要がある。腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において、生殖細胞系列の変異が疑われ、確認検査が必要となった場合は、確認検査の実施について、一次的所見を開示した際などにその希望を確認する必要がある。その際、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが患者説明に協力することが望ましい。

(注３)現時点でのがん薬物治療に関する情報（保険償還された薬剤の情報、国内未承認薬の治験の状況など）を含む説明が必要である。

（注４）一般にがん遺伝子パネル検査を施行すると、全体として数%の確率で生殖細胞系列変異が検出されるといわれているが[3)4)5)]、生殖細胞系列変異が検出される頻度は癌や集団間で異なる。例えば卵巣癌（卵管癌および腹膜癌を含む）においては、本邦で 11.7%、アシュケナージ系ユダヤ人で 29.0%の例で、*BRCA1* または *BRCA2* の生殖細胞列変異が存在することが報告されており）[12)13)]、がん遺伝子パネル検査を施行すると、これらの癌に潜在す

る生殖細胞系列変異が同定される可能性がある。

（注５）エキスパートパネルの構成員としては、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」を参照すること。また、構成員とその役割については参考図１および別表２を参考にすること。

（注６）本提言は、ゲノム医療における情報伝達プロセスにフォーカスを絞ったものであり、遺伝子パネル検査に基づくがん診療全体については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「次世代シークエ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」[6)]が参照されるべきである。

（注７）がん遺伝子パネル検査においては、腫瘍部組織だけを用いて変異を調べる場合と、腫瘍部組織と生殖細胞系列の変異を（正常細胞や採血等により）同時に調べる場合がある。前者の場合において、遺伝子の種類、生殖細胞系列創始者変異に一致した変異、発症年齢、現病歴、既往歴、家族歴、アリル頻度、腫瘍細胞割合などの情報より生殖細胞系列の変異が疑わしいか総合的に判断する[14)]。その判断には参考図２を参考とすることができる。生殖細胞系列の変異が疑わしい場合には、それを確認する検査が必要となる。一方同時に調べた場合において精度管理された解析がなされていれば、原則として再検査は必要ない。しかし、その解析に一定の精度管理がなされていない場合は確認検査を必要とする。

(注 8) 費用軽減のためには、二次的所見の開示に必要となる遺伝カウンセリング料等は最初の検査費用の中に算入しておくなどの方法がある。ただし、引き続いて患者の血縁者が別途遺伝カウンセリングを受ける場合や血縁者の遺伝学的検査の場合（６．(6) ①②）は必要な費用負担を求めることができるものとする。

(注 9) Likely pathogenic バリアントの取扱いについてはエキスパートパネルで慎重に検討すること。バリアントの評価については ACMG ガイドライン[15)]も参照すること。また、短縮型機能欠失変異であってもタンパクの C 末端近くに生じるナンセンス変異・フレームシフト変異はまれに病的といえないこともあるため、確実な病的ミスセンス変異として確立している変異よりも 5‘側のバリアントであることが必要である。各種ガイドライン等で管理法が提唱されている遺伝子については個別に開示を検討すること

(注 10)健康管理に役立つ二次的所見の血縁者への伝達については、まず患者本人から血縁者へ行うことを原則とするが、患者の病状などによっては医療者から伝達することも必要となる。その際、家族（代理人）に連絡を行うのは、診療科担当医か、遺伝カウンセリン

グ部門かは、医療者側と患者や家族（代理人）との関係や、患者の病状の説明の必要性などを考慮し、症例ごとに判断すること

(注 11)本提言の対象としては、生殖細胞系列の疾患群遺伝子パネル検査（通常数十～数百遺伝子程度までを調べるもの）は、概念的には二次的所見は生じえないものとして直接の対象とはしていない。しかしながら、多数の遺伝子を含む遺伝子パネル検査においては、当初想定されていなかった遺伝子に変異が見いだされる可能性もあることから、本提言の考え方を参考とすることができる。

(注 12)「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言　その２：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針」を参照のこと。

文献・参考資料

１）「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）
http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf

２）「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(2017 年一部改正) http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153405.pdf

３）Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. Ann Oncol 2016; 27: 795–800.

４）Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, et al.　Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. Cancer Sci. 2017;108:1440-1446.

５）Schrader KA, Cheng DT, Joseph V et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. JAMA Oncol. 2016; 2:104-11.

６）日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「次世代シークエ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」(2017 年 10 月 11 日)
http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013.pdf

７）同　別表１　エビデンスレベル分類
http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013_guidance_1.pdf

８）同　別表２　エビデンスレベル
http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013_guidance_2.pdf

９）Sarah S. Kalia ScM, Adelman K, et al.: Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. 2016, Genet Med advance online publication, November 17, doi:10.1038/gim.2016.190

１０）　ANTICIPATE and COMMUNICATE Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Dec 2013
http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf

１１）　ACMG Board of Directors.: ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing　Genet Med 17: 68-69, 2014.

１２）　Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al.: Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget 2017; ; 8(68):112258-112267.

１３）　Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001; 345: 235–240.

１４） Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 19:4-23. 2017

１５） Richards S, Aziz N, Bale S, et al. on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405–423, 2015

AMED　ゲノム創薬基盤推進研究事業
ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究（ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究 ）
A-②：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」

研究開発代表者	小杉眞司	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究開発分担者	金井雅史	京都大学大学院医学研究科臨床腫瘍薬理学・緩和医療学
研究開発分担者	川目　裕	東北大学 東北メディカルメガバンク機構　遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野 東京慈恵会医科大学附属病院　遺伝診療部
研究開発分担者	後藤雄一	国立精神・神経医療研究センター　メディカル・ゲノムセンター
研究開発分担者	櫻井晃洋	札幌医科大学医学部遺伝医学
研究協力者	武藤　学	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	宮本恵宏	国立循環器病研究センター　ゲノム医療支援部
研究協力者	三宅秀彦	お茶の水女子大学大学院　人間文化創成科学研究科　ライフサイエンス専攻 遺伝カウンセリングコース
研究協力者	孫 徹	国立循環器病研究センター　ゲノム医療支援部／創薬オミックス解析センターオミックス解析推進室
研究協力者	和田敬仁	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究協力者	山田崇弘	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	平沢晃	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
研究協力者	松本繁巳	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	高　忠之	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	西垣昌和	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
研究協力者	佐藤智佳	関西医科大学　病態検査学
研究協力者	赤羽智子	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
研究協力者	清水玲子	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者	宮﨑幸子	札幌医科大学附属病院
研究協力者	井本逸勢	愛知県がんセンター研究所
研究協力者	本田明夏	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	稲葉　慧	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	松川愛未	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	森田瑞樹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
研究協力者	難波栄二	鳥取大学　研究推進機構

研究協力者	原田直樹	京都大学 iPS 細胞研究所
研究協力者	近藤知大	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部・腫瘍内科
研究協力者	吉岡正博	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	山本佳宏	京都大学医学部附属病院腫瘍内科
研究協力者	秋山奈々	千葉県こども病院　こども・家族支援センター
研究協力者	平岡弓枝	国立がん研究センター東病院　遺伝子診療部門
研究協力者	高嶺恵理子	東京医科歯科大学医学部附属病院　腫瘍センター/遺伝子診療科
研究協力者	川崎秀徳	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究協力者	村上裕美	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	鳥嶋雅子	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	中川奈保子	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学

謝辞

本提言の作成にあたり、日本癌学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議（インフォームド・コンセントワーキンググループおよび二次的所見サブワーキンググループ）等、および東京大学名誉教授・武蔵野大学法学部特任教授樋口範雄氏より、多くの建設的なご意見をいただきましたことに深謝いたします。

別表１　がん遺伝子パネル検査における二次的所見に関連する説明・同意のフロー

T/N ペア検査：腫瘍部組織と生殖細胞系列の変異を（正常細胞や採血等により）同時に調べるパネル検査
T only 検査：腫瘍部組織のみを調べるパネル検査

	T/N ペア検査	T only 検査
検査前説明	二次的所見*が生じうること	二次的所見の疑いが生じうること 二次的所見を確認するには、追加の確認検査が必要なこと
検査前同意	二次的所見を聞くか？	二次的所見の疑いについて聞くか？
検査の実施	がん組織と血液に対して実施	がん組織のみに対して実施
エキスパートパネル	二次的所見があるか？	二次的所見の疑いがあるか？ 確認検査が実施可能か？
結果開示	一次的所見と二次的所見（同時でなくてもいい）	二次的所見の疑いがあること
結果開示時同意		二次的所見の確認検査を受けるか？
確認検査の実施		採血して実施
結果開示		二次的所見

*この表での「二次的所見」とは、開示すべき（対処法のある）二次的所見を意味する。

参考図１．NGS検査で出現するデータの流れ

Analytic Validityのチェック（分析的妥当性）

A　解析結果が正しいかの判断

Clinical Validityのチェック（臨床的妥当性）

B　VUSか、病的変異かの判断

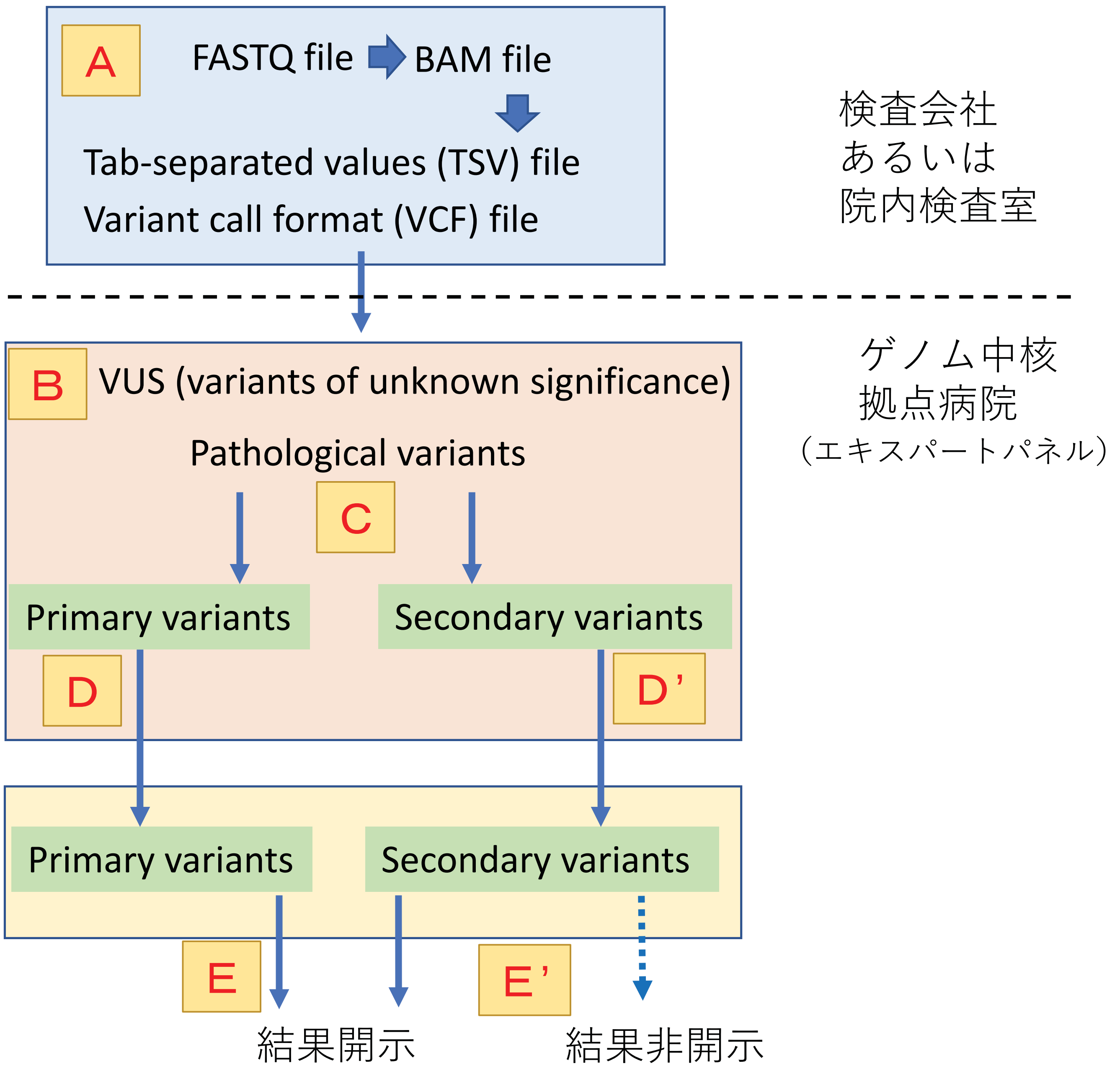
C　一次的所見か、二次的所見かの判断

Clinical Utilityのチェック（臨床的有用性）

D　同定された変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討

ELSIの配慮（倫理、法的、社会的観点）遺伝カウンセリング内容を含む

E　遺伝カウンセリングを含む開示の仕方、医療提供



別表２．がんゲノム医療エキスパートパネル構成員と役割　◎：中心となる構成員、○：議論に参加して欲しい構成員、△場合による

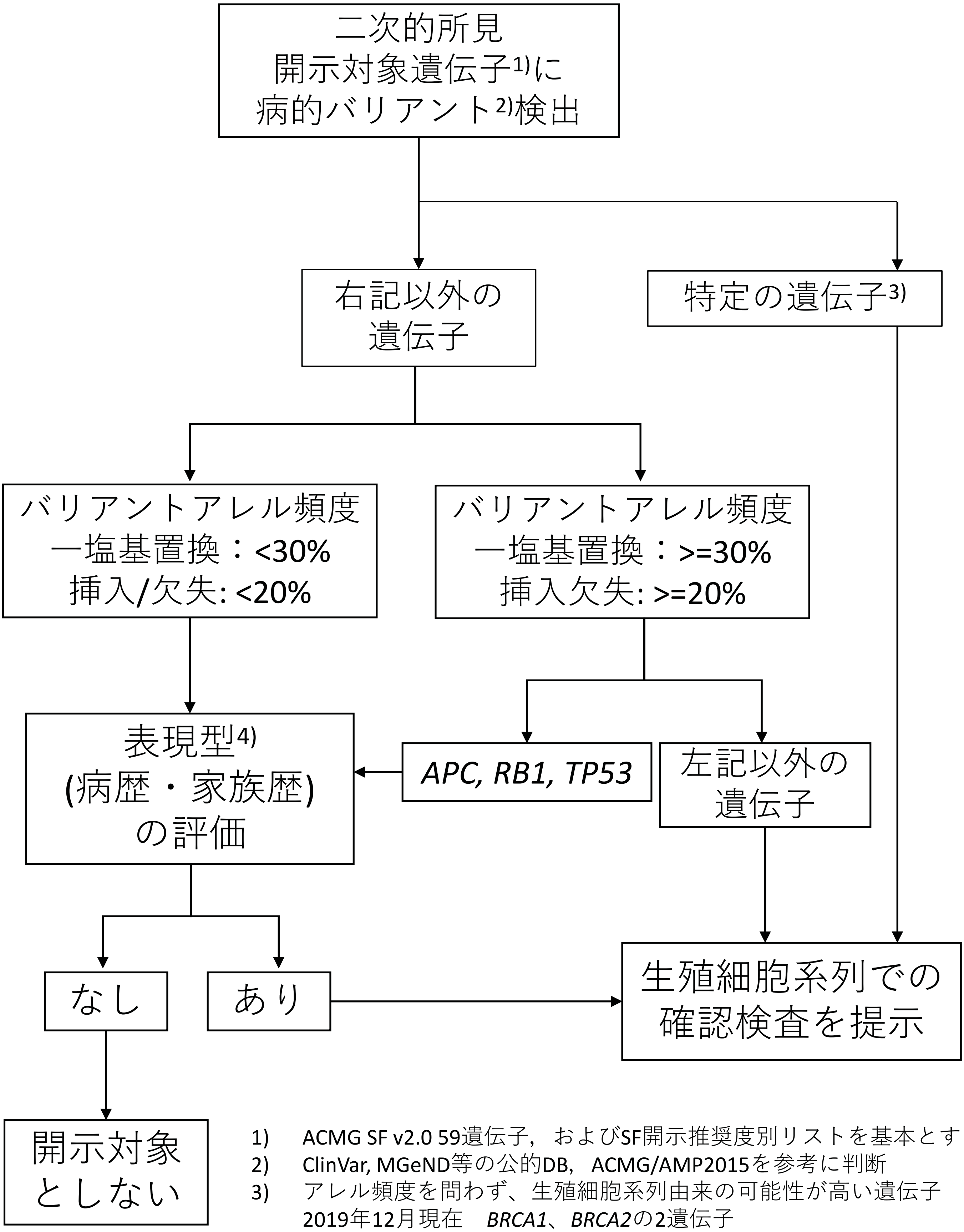
プロセス	がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針におけるエキスパートパネルの構成要件。Ⅱ２1(2)②ｴ(*)はｴｷｽﾊﾟｰﾄﾊﾟﾈﾙ参加は要件ではないが望ましいと思われる)	(ア)がん薬物療法の専門家	(イ)遺伝医療の専門家	(ウ)遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞの専門家	(エ)病理医	(オ)がんゲノム医療の専門家#	(カ)ﾊﾞｲｵｲﾝﾌｫﾏﾃｨｼｬﾝ	(キ)担当医	*説明補助・遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞに繋ぐ人	*CRC*	*がん診療に携わる看護師*	*がん診療に携わる薬剤師*	*がん診療に携わる臨床検査技師・臨床検査医*
	がんゲノム中核拠点要件	○	○	○	○	○	○	○	○				
A	解析結果が正しいかの判断	○			○	○	◎						○
B	VUSか、病的変異かの判断	○	○	○		◎	○						
C	一次所見か、二次所見かの判断	○	◎	○	△*	○		○					
D	同定された変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討	◎	○	○		○		○				○	
E	遺伝カウンセリングを含む開示の仕方、医療提供	○	○	◎		○		○	○		○		

#分子遺伝学やがんゲノム医療に関する知識を有する専門家

*最初がん細胞のみしか調べない場合は、がん細胞の割合なども二次的所見の判断に必要

参考図２

腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針例



1) ACMG SF v2.0 59遺伝子，およびSF開示推奨度別リストを基本とする
2) ClinVar, MGeND等の公的DB，ACMG/AMP2015を参考に判断
3) アレル頻度を問わず、生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子
   2019年12月現在 *BRCA1*、*BRCA2*の2遺伝子
4) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に評価

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

その２：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針

【改定版】

20191212

本提言は、臨床検査として実施される次世代シークエンサー等を用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の際の対応を目的としている。しかしながら、2019 年時点において、我が国で臨床検査として実施されている生殖細胞系列遺伝学的検査は、保険診療となっているもので 79 疾患、先進医療や自由診療として実施されているものを含めても 180 疾患程度にとどまっている。次世代シークエンサーを用いた全エクソーム解析・全ゲノム解析検査などの生殖細胞系列網羅的解析については、我が国においてはすべて研究としての解析であり、近未来的にも本格的な臨床検査として実施される可能性は高くないかもしれない。この点において、いわゆるがん遺伝子パネル検査の状況とは大きく異なる。

米国等では、数年以上前から、臨床検査として生殖細胞系列全エクソーム解析等の網羅的解析検査が実施されている状況に鑑み、我が国においても将来的な対応を目指した検討が必要である。AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）の重要な研究事業である IRUD（未診断疾患イニシアチブ）においては、遺伝性疾患が疑われる未診断患者に対して生殖細胞系列全エクソーム解析を実施しているが、研究としての解析であり、二次的所見（注１）の返却は実施していない。しかし、診断を目的とした生殖細胞系列全エクソーム解析等が臨床検査として実施される際には、臨床的に有用な二次的所見の開示を検討する必要がある。その時点を見通しての提言を行う。

遺伝性疾患疑い患者の診断目的に行われる生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査では、検出されるバリアント(標準配列と異なる塩基配列）の病因としての意味付けが明確にならないことが比較的多いこと、二次的所見の疾患分野が多岐に及ぶ可能性のあることなど、がん遺伝子パネル検査とは異なる特徴がある。結果開示までの準備をより周到に行うことが必要であり、十分な遺伝カウンセリングを行うとともに、開示の希望があった二次的所見が見いだされた場合には新たな医療の提供や係る疾患領域の専門医への紹介が必須となる。

生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査は、日本医学会による医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf）が作成された当時（2011 年）には我が国ではほとんど想定されていなかったものである。また、がん遺伝子パネル検査とは、大きく性質が異なるが、今後、全ての医療領域において重要な検査となっていくと考えられるため、関係学会等をはじめとする全ての関係者・団体は高い倫理観を保持し、ゲノム医療が患者・家族・社会の理解及び信頼を得て有益なものとなるよう、本提言を尊重し、適切に対応することが求められる。

（１）本提言の対象とする次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査（注２）

臨床検査として、医療法及び臨床検査技師法に基づき、診療の用に供する目的で、医療機関または登録衛生検査所において実施されるものであり、通常、保険診療あるいは、先進医療を含む自費診療として行われるものを指す。

① 臨床検査として実施される全ゲノムシーケンスなどの全ゲノム解析検査
② 臨床検査として実施される全エクソーム解析検査
③ 臨床検査として実施される疾患群横断的パネル検査
④ 研究として実施された上記①～③に相当する解析の結果を、臨床検査として確認し、その検査結果を患者に開示する場合

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の結果は、被検者に所属するものであるため、インフォームド・コンセントの内容によっては被検者に返却することが可能である。しかし、これは臨床検査の結果ではないので、診療の用に供する場合に求められる精度管理が制度的に行われているものではないことに留意の上、慎重かつ適切に取り扱う必要がある。特に、研究の限界を被検者に十分理解いただくことが重要である。また、このような研究の結果の返却の場合においても、本提言の趣旨を参考とすること。

（２）検査実施における留意事項

① 網羅的遺伝学的検査を行う場合には、遺伝子医療部門（遺伝カウンセリング体制が整っており、診療科と連携する組織）が構築されていることが必要である。遺伝子医療部門の構成要件としては、認定遺伝カウンセラー及び複数の臨床遺伝専門医が常勤職として勤務していること、遺伝子医療部門が連携したカンファレンスが定期的に開催されていること、臨床遺伝専門医制度の研修施設であること、全国遺伝子医療部門連絡会議に加盟していることなどが望ましい
② 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の結果解釈においては、臨床情報が極めて重要なことから、他の臨床検査を含む必要な臨床情報を十分収集し、可能な一般的な遺伝学的検査（染色体検査、候補遺伝子の検査、疾患群パネル検査など）を実施してから、生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を検討することを原則とする。しかし、状況によっては最初から網羅的解析を実施する方が効率的である場合もあり、柔軟に対応すること
③ 検査の主目的はこれまで不明であった診断を確定することであるが、その結果は血縁者も共有しうる情報となるため、検査の実施前の説明は、患者の症状を専門とする担当医または専門医と臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医療の専門家が密接に連携しながら、十分な時間をかけて行い、二次的所見についても適切な説明をすること

④ 一次的所見が血縁者の健康状態や健康管理、生殖行動などに影響する可能性や、二次的所見が見いだされる可能性があり、患者のみならず、両親や同胞の解析を同時に行うこともあるので、両親や同胞などの家族等の同伴者にも適切な情報提供を行うことが望ましいこと

⑤ しかしながら、二次的所見に関する事前の説明は、本来の検査目的の説明とのバランスに配慮しておこなうこと（本来の検査の目的はあくまで現在の疾病の診断であり、二次的所見についての説明が強調されすぎるのは本末転倒となる）

⑥ 患者に十分理解いただいたうえで、治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見が見いだされた場合の開示希望の有無について、原則として検査前に十分に説明した上で確認し(注 3)、同意書に記載してもらうこと。ただし、十分理解した上で知らないでいる権利もあることも説明すること

⑦ 急な容体変化や死亡時のように本人に直接結果を伝えることが困難になった際などに備えて、一次的所見及び二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に解析結果を伝えて良い家族（代理人）とその連絡先を同意書に記載してもらうことができるような様式・記入枠等を用意しておくことが望ましい　（氏名・連絡先が記載される「家族（代理人)」は、検査前の説明等の面談に同席しているなど、あらかじめ患者本人の病状や網羅的遺伝学的検査について知らされていることが望ましく、伝えられることについての意思が確認できることが望ましい。また、この記入欄は未記入とすることもできるし、後日記入することもできる）

⑧ 上記の内容を患者・家族に十分に事前に理解頂いた上で、患者のインフォームド・コンセントを得ること

⑨ 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査は、上記に述べたような側面の他に、必ずしも一次的結果の得られる確率が高くないこと、確定的な結果が得られない場合があること、親が未発症者や保因者であることが判明する可能性などのあることから、その心理社会的側面への影響は大きいと考えられる。これらのことに加えて、検査を希望する理由や検査への期待を話し合う検査前の遺伝カウンセリングが重要であること

⑩ 小児など患者が同意能力を欠くと判断される場合は、適切な代諾者に対して説明し、同意を得ることとなるが、患者の理解力に応じたインフォームド・アセントを得ることが望ましいこと

(3) 検査前の説明事項

① これまでの経過と実施した検査及びその結果の確認、担当医が行ってきた診断の過程及び網羅的遺伝学的検査が提案される理由

② 本検査は現在の症候を起こしている原因を調べ、診断を確定することを第一の目的とするものであること

③ 現在の症候を起こしている病的遺伝子変異（病的バリアント）が見つかる可能性（とのその予想される確率）と見つからない可能性があること（注 4）。

④ 診断の確定は医療の基本であり、診療上の必要性より行われる重要な検査であること。しかし、現在の症候を起こしている病的遺伝子変異が見つかったとしても、直ちに治療法に結びつくとは限らないこと、今後の健康管理法や自然歴について明らかになるとは限らないこと、生命予後に重大な影響を与える可能性があること

⑤ また、病的意義についての評価は、現時点での最大限の努力と最新の情報に基づいてなされるものであるが、研究の積み重ねにより新規の知見が集積することにより、後日解釈が変更される可能性があること

⑥ これまでに報告が全くあるいはほとんどない遺伝子の変異であるなど、見いだされた遺伝子変異によっては、追加の臨床検査などが必要になること、さらに真に病因であるかどうかは今後の研究成果などを参照する必要がある場合もあること

⑦ 多数のバリアントの病的意義を検討するため、患者の両親や同胞などの血縁者の解析を同時に行い、比較することが重要である場合があること

⑧ 次世代シークエンサーの技術的な限界等により、大きな構造変化や欠失などが検出されないこともあるため、一次的所見が得られないことが、遺伝性疾患を否定するものではないこと

⑨ 得られる一次的所見（疾患の原因遺伝子変異）は血縁者に共有されている可能性があり、血縁者の健康状態や健康管理、生殖行動などに影響する可能性があること

⑩ 一定の確率（注 5）で、現在の症状と関係のないと考えられる病的変異（二次的所見）が発見されうること。ただし、全ての二次的所見が発見されるわけではないこと

⑪ 二次的所見によっては予想される表現型に対する対処法（治療法・予防法など）がある場合とない場合があること

⑫ 二次的所見が本人のみならず血縁者にも影響を与える可能性があること

⑬ 治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見（遺伝性腫瘍や循環器疾患など）が見いだされた場合にはその情報を積極的に活用することができること。このような情報を活用しないことが、不利益をもたらす場合もあること。ただし、十分理解した上で知らないでいる権利もあること。さらに、適切なタイミングでの意思決定や意思変更が可能であること

⑭ 対処法が存在しないあるいは明らかでない二次的所見の開示は困難であること（次世代シークエンサーを用いた解析では、膨大な量のデータが自動的に生成されるという性質があり、その中から検査の目的に合致するデータ（一次的所見）を拾い出し、その正確性を評価する必要がある。検査目的外の膨大なデータも同時に生成されるが、それらの評価（データが正確か、その病原性が確からしいかなど）

を全て実施することは現実的に不可能であるため。)

⑮ 得られた所見が、診断の対象である疾患の原因である一次的所見であるか、疾患と関係ない二次的所見であるか判別が困難な場合もあること

⑯ 対象が小児である場合に、二次的所見のうち、遅発性で対処法のある疾患が見いだされた場合は、親や血縁者には有益な情報であっても、小児への直接的な医学的有益性はないため、開示することによる心理社会的な影響について、十分に話し合う必要性が生じる場合があること

⑰ 検査結果(一次的所見及び二次的所見)が本人や家族に心理的影響を与える場合があること。検査前の遺伝カウンセリングとして、検査結果に応じての予期的ガイダンス(注 6)や話し合いを行うことが望ましいこと(注 7)

⑱ 研究として解析した結果(一次的所見及び二次的所見)を臨床検査の結果として診療の用に供する場合には、本提言に従って、確認検査が考慮されることを研究参加の際に説明しておくこと。確認検査は原則として再採血の上実施すること、その際に確認検査についての同意の確認を行うこと

(4) 検査結果の検討

① 診療科と遺伝子医療部門が連携したカンファレンス(エキスパートパネル)を、担当医、臨床領域の専門医、遺伝医療・遺伝カウンセリングの専門家である臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等の遺伝学的検査結果の解釈に精通した者を必須メンバーとして定期的に開催し、生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の個別結果を関係者で総合的に検討することが望ましい。必要に応じて、専門領域の遺伝学的検査の専門家 、実際にゲノム解析を担当した解析責任者、当該ゲノム解析に関わるバイオインフォマティシャン(ジェネティックエキスパートなど)、看護師、臨床検査技師などが参加する。一施設では、二次的所見の対象領域の専門家などを含めたエキスパートパネルを構成することができない状況も十分に想定されるため、地域や全国規模の体制で生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の検討を行うことのできる組織やネットワークを整備する必要がある

② エキスパートパネルでは、原則として以下の項目が検討される必要があること。(A)検査結果の分析的妥当性の判断(外部委託検査の場合はこの項目は含まれないこともある)、(B)VUS(Variant of Uncertain Significance)か病的変異かの判断、(C)一次的所見・二次的所見に該当するかの判断((B)(C)を合わせて臨床的妥当性の判断)、(D)臨床的有用性の判断(同定された一次的所見・二次的所見を含む病的変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討)、(E)倫理的法的社会的観点への配慮(結果開示の方法、医療の提供の方法など)(参考図1)

③ エキスパートパネルでは、検査結果(一次的所見)をどのように患者(場合によっては代理人)・血縁者に伝えるかも含めて検討すること

④ エキスパートパネルでは、一次的所見の検討が第一の課題であるが、二次的所見については、遺伝子ごとの異なる側面に注意しながら、下記の（5）に示すような開示すべきものが存在するか、確認検査が必要か、開示に伴う具体的なメリットは何か、開示に際しての留意点とその方法について十分討議すること。必要に応じて、二次的所見の関与する疾患の診療科や他の施設を含む専門家も交えて討議をすること

⑤ 研究として実施した結果（一次的所見及び二次的所見）を臨床検査の結果として開示する際は、原則として再採血の上、臨床検査機関での確認検査が必要である。

（5）開示すべき二次的所見

① 臨床的に確立した治療法や予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、精度が高く病因として確実性の高いバリアント

② 具体的には短縮型機能欠失変異もしくは ClinVar などの公的データベースに pathogenic とのみ登録されている病的バリアント(注 8)

③ 精度や病因としての確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、有益性が勝ることが明らかでない場合は開示対象としないこと

④ 開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されている ACMG（American College of Medical Genetics and Genomics）recommendations[1)]で指定されている 59 遺伝子が参考となること

⑤ 非発症保因者診断に利用できる所見が得られた場合でも、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見とは現時点ではいいにくいため、原則開示対象としないこと

（6）一次的所見の開示における留意点

① 結果の開示希望について確認を行うこと

② 患者の症候を専門とする担当医または専門医と、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医療の専門家が密接に連携して結果開示を行うこと

③ 結果の、患者本人及び血縁者に対する意義について丁寧な説明を行うこと

（７）二次的所見の開示における留意点

① 開示希望について再度慎重に確認を行うこと（注 3）

② 事前の開示希望があり、開示すべき二次的所見が見いだされなかった場合は、一次的所見の結果説明の際にその旨を伝えること。開示すべき二次的所見が見いだされなかったことは二次的所見が存在しないことを意味するものではないことに留意すること

③ 開示すべき二次的所見が存在した場合、その開示は臨床遺伝専門医や認定遺伝カ

ウンセラーを含む適切なスタッフで構成され十分な遺伝カウンセリングが提供できる体制の下、プライバシーの確保された場所で行うこと

④　二次的所見の関与する疾患の施設内外の診療科や専門医との連携を行うこと。特に、施設内に当該専門医がいない場合、難病医療ネットワーク等の情報を活用しながら、遺伝子医療部門の認定遺伝カウンセラーなどにより、検査を行う端緒となった担当医と二次的所見に関与する医療機関との連携を行うこと。

⑤　また、状況に応じては、同意書に記載された「二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に、解析結果を伝えて良い家族（代理人)」への連絡を行って血縁者への遺伝カウンセリングを実施すること(注 9)

（８）継続的な遺伝カウンセリングと患者・家族・血縁者の支援

①　一次的及び二次的所見が得られた患者やその血縁者については、定期的なサーベイランス等に確実に結びつけたり、より幅広い血縁者間での情報共有を図るため、継続的な遺伝カウンセリングを適切なタイミングで実施すること

②　血縁者が同一変異を保有するか調べる遺伝学的検査を実施できる体制を確立しておくこと

（９）　その他

本提言の対象としては、生殖細胞系列の疾患群遺伝子パネル検査（通常数十〜数百遺伝子程度までを調べるもの）は、概念的には二次的所見は生じえないものとして直接の対象とはしていない。しかしながら、多数の遺伝子を含む遺伝子パネルにおいては、当初想定していなかった遺伝子に変異が見いだされる可能性もあることから、本提言の考え方を参考とすることができる。

生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の際の具体的な遺伝カウンセリングのありかたについては、今後さらに検討して付記していく予定である。

なお、本提言に記載していない事項については、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス（平成 29 年 4 月 14 日）(https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000194232.pdf）を参照し、関連法令等を遵守して対応すること。

（注１）従来「偶発的所見・二次的所見」と記載されることが多かったが、本提言では、明らかな病的変異について、本来の検査の目的である「一次的所見」と本来の目的ではないが解析対象となっている遺伝子の「二次的所見」に分けて呼ぶことを提唱する。「偶発的所見」という用語は、あくまでも解析対象であることの意識が薄れる懸念があり、所見が発生した時の対応が後手に回ることにもつながるからである。この「二次的所見」の定義は、米国大統領委員会の答申[2)]や ACMG のいう”secondary findings”の定義[3)]とは若干異

なる。米国大統領委員会の答申では、”secondary findings” は、「実施者は A を発見することを目的とし、かつ専門家の推奨による D も積極的に検索する」と説明されており、例として「ACMG はいかなる臨床目的でも大規模な遺伝学的解析を行う検査者は、24 の表現型形質の原因となるバリアントを検索すべきと推奨する」とある。ACMG の recommendations[3]では、24 疾患（現在は 27 疾患 59 遺伝子 [1] ）を患者が Opt-out しない限り、別に調べることを求めており、これで病的変異が見いだされた場合を”secondary findings”と呼んでいる。したがって、ACMG のいう”secondary findings”は治療法・予防法があり開示すべきもののみを指していると思われる。しかし、我が国では ACMG59 遺伝子 [1]を actionable なものと限定することはまだできず、actionability は種々の状況で異なるもののため、米国と同じ”secondary findings”の定義を採用することはできない。ここで定義する「二次的所見」には、治療法・予防法があり開示すべきものとそうでないものを含むことになる。そのうえで、開示すべきかどうかエキスパートパネルにおいて慎重に検討する必要がある。

(注２)本提言は、出生前診断や胎児組織の診断は対象としない。

(注 3)二次的所見の開示希望については、検査前に意向を聞いた上で、開示前に確認を行うことを原則とする。また、同意の撤回の権利があることも確認しておく必要がある。研究としての解析に際しても、二次的所見が疑われ、臨床検査としての確認検査が必要となる場合を想定して、事前に確認検査の実施について希望を確認することが望ましい。

(注 4)　一般に全エクソーム解析における診断率は、約 25-40%，また全ゲノム解析では，約 50%であると報告されている [4]。生殖細胞系列変異が検出される頻度は診断対象の症状や対象集団、家族歴の有無、さらには病的意義の解釈方法などで異なる。

(注 5) 一般に全エクソーム解析を実施すると、全体として数%の確率で二次的所見にあたる生殖細胞系列変異が検出されるといわれているが、二次的所見の定義や病的意義の解釈方法などで異なる [5)-12]。

(注 6)　Anticipatory Guidance.　検査実施前に、検査結果を聞いた時に想定される自分自身に起こる気持ちの変化やそれに対する具体的な対応方法などを被検者自身に考えてもらうこと。

(注 7)　現状では生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査は、未診断の遺伝性疾患が疑われる症例に実施されることが多い。その検査の病的変異が見出されて診断が確定された場合には、長期にわたる原因の追求（診断の探索）からの解放（”end of diagnostic odyssey”）と

いうように，将来の見通しが判明し安堵や安心に繋がるという調査知見がある。一方、遺伝性疾患であることの確定や予後情報等によって精神的な負担、新たな診断に対する適応の難しさ、それまでのピアネットワーク（同じ病気や境遇を持つ人とのネットワーク）の喪失を経験する場合も報告されている。必ずしも”diagnostic odyssey”の終わりでなく，新たな“odyssey”の始まりであるとの知見もある。さらに病的変異が見出されない場合や曖昧な結果の場合の心理社会的影響については、さらなる今後の知見が必要であり、現状、結果のいかんに関わらず結果説明後の継続的な遺伝カウンセリングが重要である[4),13)-15)]。具体的には、病的変異がわかって本人や家族が精神的ショックを受けることがある一方で、わかってすっきりするケースもある。また、病的変異が見つからなかった場合には安心することもあるが、かえって落ちつかない気持ちになることもある。さらに、二次的所見の場合には実際に検査をうけるかどうかや、検査の話や結果を伝えるかどうかについて家族に軋轢が生じたり、サバイバーズ・ギルト（生存者や病気でない人が感じる罪悪感）を感じたりすることがある。

（注 8）Likely pathogenic バリアントの取扱いについてはエキスパートパネルで慎重に検討することとすること。バリアントの評価については ACMG ガイドライン[16)]も参照すること。また、短縮型機能欠失変異であってもタンパクの C 末端近くに生じるナンセンス変異・フレームシフト変異はまれに病的といえないこともあるため、確実な病的ミスセンス変異として確立している変異よりも 5‘側のバリアントであることが必要である。各種ガイドライン等で管理法が提唱されている遺伝子については個別に開示を検討すること

（注 9）健康管理に役立つ二次的所見の血縁者への伝達については、まず患者本人から血縁者へ行うことを原則とするが、患者の病状などによっては医療者から伝達することも必要となる。

文献・参考資料

１）ANTICIPATE and COMMUNICATE Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Dec 2013 http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf

２）ACMG Board of Directors.: ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing　Genet Med 17: 68-69, 2014.

３）Sarah S, Kalia ScM, Adelman K, et al.: Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. 2016, Genet Med advance online publication, November 17, doi:10.1038/gim.2016.190

4） Sawyer SL, Hartley T, Dyment DA et al.: Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. Clin Genet. 89:275-84,2016

5） Yang Y, Donna M, Fan X, et al.: Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole Exome Sequencing. JAMA 312: 1870–1879, 2014

6） Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al.: Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders. JAMA 312:1880-1887, 2014

7） Olfson E, Cottrell CE, Davidson NO, et al.: Identification of Medically Actionable Secondary Findings in the 1000 Genomes. PloS One 10:e0135193, 2015

8） Jurgens J, Ling H, Hetrick K, et al.: Assessment of incidental findings in 232 whole-exome sequences from the Baylor–Hopkins Center for Mendelian Genomics. Genet Med. 17:782-788, 2015

9） Mi-Ae Jang, Lee SH, Kim N, Ki CS: Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in 196 Korean exomes. Genet Med. 17:1007-1011, 2015

１０） Gambin T, Jhangiani SN, Below JE, et al.: Secondary findings and carrier test frequencies in a large multiethnic sample. Genome Med. 7:54, 2015

１１） Kwak SH, Chae J, Choi S, et al.: Findings of a 1303 Korean whole-exome sequencing study. Exp Mol Med. 49:e356, 2017

１２） Sapp JC, Johnston JJ, Driscoll K et al.: Evaluation of Recipients of Positive and Negative Secondary Findings Evaluations in a Hybrid CLIA-Research Sequencing Pilot. Am J Hum Genet 103(3):358-366, 2018

１３） Krabbenborg, L., Vissers LE, Schieving J et al. :Understanding the psychosocial effects of WES test results on parents of children with rare diseases. J Genet Couns, 25(6):1207-1214, 2016.

１４） Rosell, AM., Pena LD, Schoch K, et al.. Not the end of the odyssey: Parental perceptions of whole exome sequencing (WES) in pediatric undiagnosed disorders. J Genet Couns, 25(5): 1019-31,2016.

１５） Tolusso LK et al: Pediatric Whole Exome Sequencing: an Assessment of Parents' Perceived and Actual Understanding. J Genet Couns 26(4):792-805, 2017

１６） Richards S, Aziz N, Bale S, et al. on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405–423, 2015

AMED　ゲノム創薬基盤推進研究事業

ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究（ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究 ）

A-②：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」

研究開発代表者	小杉眞司	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究開発分担者	金井雅史	京都大学大学院医学研究科臨床腫瘍薬理学・緩和医療学
研究開発分担者	川目　裕	東北大学 東北メディカルメガバンク機構　遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野 東京慈恵会医科大学附属病院　遺伝診療部
研究開発分担者	後藤雄一	国立精神・神経医療研究センター　メディカル・ゲノムセンター
研究開発分担者	櫻井晃洋	札幌医科大学医学部遺伝医学
研究協力者	武藤　学	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	宮本恵宏	国立循環器病研究センター　ゲノム医療支援部
研究協力者	三宅秀彦	お茶の水女子大学大学院　人間文化創成科学研究科　ライフサイエンス専攻 遺伝カウンセリングコース
研究協力者	孫 徹	国立循環器病研究センター　ゲノム医療支援部／創薬オミックス解析センターオミックス解析推進室
研究協力者	和田敬仁	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究協力者	山田崇弘	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	平沢晃	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
研究協力者	松本繁巳	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	高　忠之	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	西垣昌和	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
研究協力者	佐藤智佳	関西医科大学　病態検査学
研究協力者	赤羽智子	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
研究協力者	清水玲子	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者	宮﨑幸子	札幌医科大学附属病院
研究協力者	井本逸勢	愛知県がんセンター研究所
研究協力者	本田明夏	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	稲葉　慧	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	松川愛未	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	森田瑞樹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
研究協力者	難波栄二	鳥取大学　研究推進機構

研究協力者	原田直樹	京都大学 iPS 細胞研究所
研究協力者	近藤知大	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部・腫瘍内科
研究協力者	吉岡正博	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	山本佳宏	京都大学医学部附属病院腫瘍内科
研究協力者	秋山奈々	千葉県こども病院　こども・家族支援センター
研究協力者	平岡弓枝	国立がん研究センター東病院　遺伝子診療部門
研究協力者	高嶺恵理子	東京医科歯科大学医学部附属病院　腫瘍センター/遺伝子診療科
研究協力者	川崎秀徳	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究協力者	村上裕美	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	鳥嶋雅子	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	中川奈保子	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学

謝辞

本提言の作成にあたり、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議等および東京大学名誉教授・武蔵野大学法学部特任教授樋口範雄氏より、多くの建設的なご意見をいただきましたことに深謝いたします。

参考図１．NGS検査で出現するデータの流れ

Analytic Validityのチェック
（分析的妥当性）

A　解析結果が正しいかの判断

Clinical Validityのチェック
（臨床的妥当性）

B　VUSか、病的変異かの判断

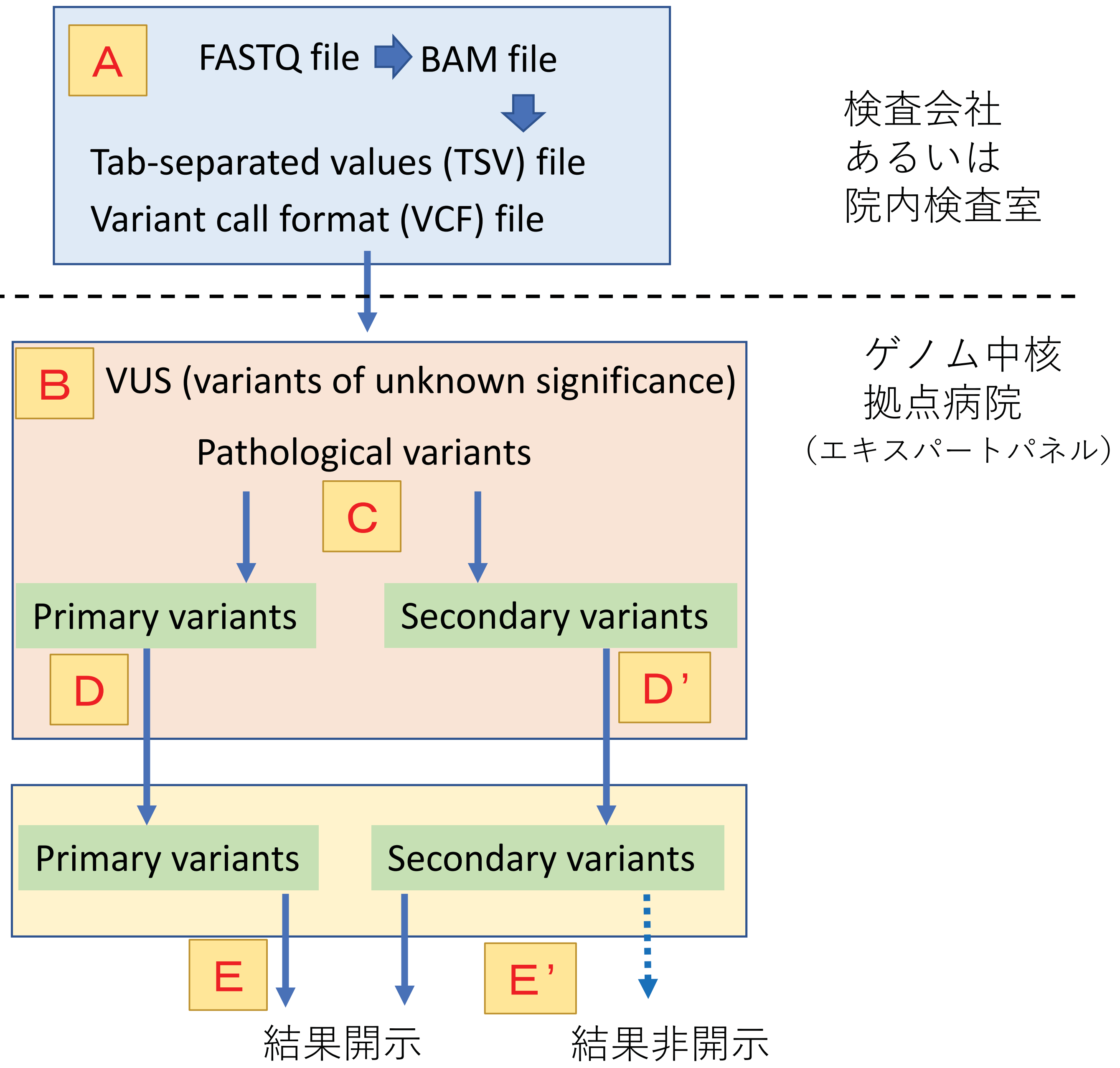
C　一次的所見か、二次的所見かの判断

Clinical Utilityのチェック
（臨床的有用性）

D　同定された変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討

ELSIの配慮
（倫理、法的、社会的観点）
遺伝カウンセリング内容を含む

E　遺伝カウンセリングを含む開示の仕方、医療提供



がん遺伝子パネル検査　二次的所見　患者開示　推奨度別リスト（Ver2.1_20200215）

Potentially Actionable SF Gene List			NCC Oncopanel		Foundation One CDx	開示推奨度	T-only panelにおけるGermline testの必要性
Gene	Major Phenotype	備考	tumor	germline	tumor	注 1	注 2
APC	FAP		○	○	○	AAA	△
ATM	Breast Ca		○		○	A	◎
BAP1	Malignant Mesothelioma etc.		○		○	B	
BMPR1A	Juvenile Polyposis					AA	
BRCA1	HBOC		○	○	○	AAA	◎
BRCA2	HBOC		○	○	○	AAA	◎
BRIP1	Ovarian Ca				○	A	◎
CDH1	Diffuse Gastric Ca				○	AA	○
CDK4	Melanoma		○		○	B	○
CDKN2A	Melanoma/Pancreatic Ca		○		○	A	○
CHEK2	Breast Ca		○		○	A	○
EPCAM	Lynch	Deletion				AA	
FH	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Ca				○	B	○
FLCN	Birt-Hogg-Dube syndrome				○	B	○
MAX	HPPS					B	
MEN1	MEN1				○	AAA	○
MET	GIST		○		○	B	
MLH1	Lynch		○	○	○	AAA	◎
MSH2	Lynch		○	○	○	AAA	◎
MSH6	Lynch				○	AAA	◎
MUTYH	MAP	Biallelic			○	AA	◎
NBN	Breast Ca				○	A	
NF1	NF1		○		○	A	△
NF2	NF2				○	AA	○
PALB2	Breast Ca		○		○	AA	◎
PMS2	Lynch				○	AAA	◎
POLD1	Colon Ca		○		○	B	
POLE	Colon Ca		○		○	B	○
POT1	Malignant Melanoma					B	
PTEN	PTEN hamartoma		○	○	○	AA	△
RAD51C	Ovarian Ca		○		○	A	◎
RAD51D	Ovarian Ca				○	A	◎
RB1	Retinoblastoma		○	○	○	AAA	△
RET	MEN2		○	○	○	AAA	◎
SDHA	HPPS				○	A	
SDHAF2	HPPS					AA	◎
SDHB	HPPS				○	AA	◎

SDHC	HPPS				○	AA	◎
SDHD	HPPS				○	AA	◎
SMAD3	Loeys-Dietz	non-tumor				A	
SMAD4	Juvenile Polyposis		○	○	○	AA	○
STK11	Peutz-Jeghers		○	○	○	AA	△
TERF2IP						B	
TERT	Acute Myeloid Leukemia					B	
TGFBR1	Loeys-Dietz	non-tumor				A	
TGFBR2	Loeys-Dietz	non-tumor			○	A	
TMEM127	Pheochromocytoma					B	
TP53	Li-Fraumeni		○	○	○	AA	△
TSC1	Tuberous Sclerosis		○	○	○	AA	○
TSC2	Tuberous Sclerosis				○	AA	◎
VHL	VHL		○	○	○	AAA	◎
WT1	WT1-related Wilms				○	AA	○

（注１）二次的所見が明らかになった際の開示推奨度

Grade （開示推奨度）	説明
AAA	・我国で変異キャリアに対する診療方針のガイドラインが存在する（ミニマムリスト 2019.1.21 版のもの）
AA	・ACMG59 遺伝子（ACMG SF v2）で遺伝性腫瘍原因遺伝子 ・NCCN ガイドラインのうち、下記の主要論文で一致して開示推奨されているもの
A	・NCCN ガイドラインの内、下記の主要論文での開示推奨が一致していないもの ・下記の主要論文で一致して強い開示推奨あるもの ・ACMG59 遺伝子（ACMG SF v2）で遺伝性腫瘍以外の原因遺伝子
B	・一論文でのみ開示推奨のあるもの

1) Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, et al. Eur J Hum Genet. 26(12):1732-1742 (2018).
2) When Should Tumor Genomic Profiling Prompt Consideration of Germline Testing? DeLeonardis K, Hogan L, Cannistra SA, et al. J Oncol Pract 15:465-473 (2019) Table 2. Established Cancer Susceptibility Gene and Primary Associated Cancer Risks.
3) Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Mandelker D, Donoghue MTA. Talukdar S, et al. Ann Oncol. 30(8)1221–1231 (2019)
4) Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Forman A and Sotelo J. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Sep 30. pii: a036590. doi: 10.1101/cshperspect.a036590. [Epub ahead of print]
Table 4. Hereditary cancer risk gene e and screening implications.

（注２）T-only panel で germline mutation を疑った検査をするか？

Grade	説明	根拠
◎	必ず疑って検査する	下記のいずれかの主要論文で無条件で推奨されている
○	できるだけ検査する	下記のいずれかの主要論文で、条件付きで推奨されている
記載なし	可能なら検査する	
△	臨床的に強く疑われ、特別な場合だけ検査する	臨床的に疑わしい場合のみ（むしろ、積極的に検査しない方向）*P53*、*APC* など

1） Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Mandelker D, Donoghue MTA. et al. Ann Oncol. 2019 May 3. pii: mdz136. doi: 10.1093/annonc/mdz136. htt
2） ps://academic.oup.com/annonc/article/30/8/1221/5485244
2) Identification and Confirmation of Potentially Actionable Germline Mutations in Tumor-Only Genomic Sequencing. Clark DF, Maxwell KN, Powers J, et al. JCO Precision Oncol
DOI https://doi.org/10.1200/PO.19.00076
Table 1. Genes Evaluated for inclusion in the Somatic Referral Pipeline.
3）Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Forman A and Sotelo J. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Sep 30. pii: a036590. doi: 10.1101/cshperspect.a036590. [Epub ahead of print]

＜注意事項＞

・本リストは「ミニマムリスト」（がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 Grade1 ミニマムリスト案（Ver1.2_20190121）https://www.amed.go.jp/content/000045428.pdf）の改訂版である。

・シングルサイト検査が外注検査として実施できることが大前提であり、本リストの遺伝子はそれが確認されている。

・「ミニマムリスト」作成時(2019 年 1 月 21 日)は、シングルサイト検査を外注検査として実施できるものが極めて限られていたが、現時点では大半のものが実施可能となっており、大きく状況が変化している

・現在、NCC オンコパネルにおいては、ACMG59 遺伝子以外の germline（末梢血検体）の結果は返却されない。ACMG59 遺伝子以外の結果は、(腫瘍検体)—(末梢血検体)との差で表示されるため、germline のバリアントは存在してもマスクされ、疑うこともできなくなる場合が多い。ただし、今後結果レポートの様式が変わる可能性はある。

・実際に開示するかどうかやその際の留意点等は、エキスパートパネルで十分検討される必要がある。

AMED　ゲノム創薬基盤推進研究事業　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」研究班
研究代表者　京都大学大学院医学研究科 小杉眞司

事後評価報告

【課題管理番号】17kk0305006h0001
令和元年 11 月 28 日 →更新令和 2 年度 2 月 18 日

「ゲノム創薬基盤推進研究事業」成果報告書
〈令和元年度事後評価用報告書 追記〉

【研究開発課題名】

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

【研究開発代表者】

京都大学大学院医学研究科　教授　小杉眞司

1．課題の概要

（1）課題開始時における目的及び目標

研究開発の目標・ねらい

がんの治療法の選択や未診断疾患の診断のためのクリニカルシークエンスの臨床応用が始まっている。生殖細胞系列のクリニカルシークエンスは、全エクソーム解析(WES)や全ゲノム解析(WGS)などにより遺伝情報を網羅的に解析する遺伝学的検査であり、本来の目的以外の様々な遺伝子変異が明らかになる。2013 年 American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)より、偶発的所見（Incidental Findings）・二次的所見（Secondary Findings）（以下 SF）に関する指針が発表され、Actionable な 59 遺伝子の所見は開示が推奨されている。内、約半数の 25 は遺伝性腫瘍の原因遺伝子である。

一方、がんの治療を目的としたがんのクリニカルシーケンスにおいては、一度に数百種類のがん関連遺伝子を網羅的に解析し、癌細胞の体細胞遺伝子変異を検出し、個々の患者に適した候補薬剤を見出すことを目的としているが、意図せずに生殖細胞系列の遺伝子変異が見つかることがある。ACMG のリストにある遺伝子に変異が認められた場合は、癌の患者のみならず、家族の健康管理に重要な情報となる。

クリニカルシーケンスの普及に伴い、今後さらに SF に遭遇するケースが増えると予想される。本研究ではゲノム医療現場における SF に関連する課題やその頻度を明らかにし、SF への対応を含む説明事項や留意事項を提言として明文化、その方針を国内で普及させることを目標とする。

創出される成果、医療分野への進展、社会ニーズへの対応

がんおよび難病のクリニカルシーケンスの際に、患者やその家族等に対する説明事項や留意事項（SF の可能性や検査前・検査後・フォローアップに関する遺伝カウンセリング内容を含む）が明確化された提言が作成されることによって、それを担う人材や必要なゲノム医療体制の基盤整備に資することが期待される。現在クリニカルシーケンスを開始している施設だけでなく、全国的にクリニカルシーケンスを導入する動きが加速される。AMED の重要事業である IRUD(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)などの解析の際にも応用可能である。

これまで診断されていなかった遺伝性腫瘍のスクリーニングにもつながり、がん患者だけでなく、家族の健康管理にも寄与する。

がん診療領域と遺伝性疾患領域の診療連携の強化が期待される。これにより、個別化医療、ゲノム医療へのリソースが増大し、ゲノム医療実現に道が拓ける。

従来の遺伝医療では、特定の遺伝子疾患が疑われてそれを検査するという流れであり、遺伝カウンセリングによって事前に起こりうることが想定できた。しかし、多数遺伝子パネルや網

羅的解析では、検査前に想定されることをすべて説明することは現実的に不可能である。遺伝子異常が見つかってからどのように対応するか検討するという流れに変わる遺伝医療のパラダイムシフトが起きており、今回の研究成果はそのような対応のための基盤となる。

開発項目毎の年次計画

①がんと難病のクリニカルシーケンスにおける総合的検討

＜2017 年度＞・2017 年 3 月に提出されたゲノム医療実現化推進研究事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療体制の構築と人材養成に関する研究」サブテーマ２「偶発的所見・二次的所見への検討と提言」報告書の詳細検討と問題点の抽出を行う。

・ACMG 指針のわが国への適応について検討するため、分担班③（以下、分担班番号は開発項目番号と同じ）および分担班④及び関連学会と連携体制を構築し、意見聴取を行う。具体的には、研究開発代表者が理事長をつとめる日本遺伝カウンセリング学会において、「ゲノム医療実装化委員会」を発足させた。これは、本研究班と臨床ゲノム統合データベース加藤班（現溝上班）の斉藤・福嶋分担班との連携・情報共有を行うものである。また、やはり理事長をつとめる日本遺伝子診療学会および、分担班④の後藤雄一が委員長として参加している日本人類遺伝学会倫理審議委員会との連携･情報共有を行う。さらに 11 月に実施される全国遺伝子医療部門連絡会議において、ワークショップの課題として SF 問題を提案し、遺伝子医療を中心的に行っているメンバーから意見を聴取する。

・がんのクリニカルシーケンス時特有の問題点の抽出を（分担班②における実際の対応事例の調査からの情報共有）行う。

・用語統一などを含んだゲノム医療実施におけるコンセンサスを形成する。

・がん領域・難病領域を含むゲノム医療全体に必要とされる提言（SF への対応を含めた、クリニカルシーケンス実施時の患者・家族への説明事項等に関するもの）案の作成と公表を行う。成果物は提言の形でまとめ、臨床現場で使用する際に有用な構成とする。→「案」ではなく「初版」として公表した。

・がんのクリニカルシーケンスにおける標準説明文書案を作成する（分担班②から）。→がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議での説明同意文書モデル文書作成に提言内容を反映させることとした。（似て非なるものが複数存在することを避けるため）

＜2018 年度＞・がん医療と遺伝医療の連携上の課題を合同班会議などで抽出する。

・ACMG59 遺伝子解析施設の情報収集を行い、リスト化及び確認検査の依頼手順を検討する。

・提言初版に対する評価・意見聴取を実施し、提言の改定案に反映させる。

・説明内容以外の提言内容について、診療体制、チーム医療体制のあり方を含め、分担班④の検討を反映させる。網羅的解析時の遺伝カウンセリングのあり方については、分担班③の検討を反映させる。

＜2019 年度＞・ACMG 遺伝子(59 遺伝子)変異保持者に対する遺伝子別のマニュアルを作成する。→分担班⑤へ作業を移行（actionability summary report）。

・ACMG59 遺伝子解析の保険診療化のための提言を行う。→提言内の課題として記載した。

②がんのクリニカルシーケンス時における偶発的所見・二次的所見に関する研究

＜2017 年度＞・網羅的がんゲノム検査を実施している施設における SF 頻度を調査する。

・SF に対して実際に行った対応についての調査を行う。（2018 年度継続）

・各施設で使われている説明文書の収集、比較検討をする。

＜2018 年度＞・実際の対応例の SF ケーススタディを実施する。（2019 年度継続）

・がんクリニカルシーケンスにおける SF 開示時の留意点を含む指針を策定する（①での提言に盛り込む）

＜2019 年度＞より拡大実施されていると想定されるがんのクリニカルシーケンス現場でのフォローアップ調査を実施する。➔保険診療化が遅れたため、班研究終了後の課題である。がんゲノム医療等中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループで調査検討することになった。

③　我が国における網羅的な遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングに関する研究

＜2017 年度＞・米国 Icahn School of Medicine への海外視察調査： WES など網羅的遺伝学的検査、腫瘍領域におけるがん遺伝子パネル検査の実施状況や遺伝カウンセリングの状況、関連するステークホルダー等について臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーへのインタビューを実施する。
・米国人類遺伝学会での情報収集を行う。（2018 年度・2019 年度継続）
・種々のデータベースを用い文献検討・システマティックレビューを実施する。（2018 年度継続）
・ステークホルダーへの調査として全国遺伝子医療連絡会議でのワークショップを開催する。
・提言（難病版）作成への基盤的な情報を提供する。（2018 年度継続）
・東北メディカル•メガバンク計画において進行中の個人への遺伝情報回付における SF を含む結果返却時の遺伝カウンセリングの内容の検討について、2016 年の論文を共有する。
＜2018 年度＞・ステークホルダーへの調査として、遺伝カウンセラー養成課程教員を対象とした網羅的遺伝子解析に関する教育カリキュラム検討を行う分担班会議を開催する。
・網羅的遺伝学的検査の際の検査前の遺伝カウンセリングのマニュアルと動画を作成する。
＜2019 年度＞・種々のデータベースを用いたシステマティック・レビュー（上記の継続および、特に新生児領域の迅速 WES について）を実施する。
・ステークホルダーへの調査として、遺伝カウンセラー養成課程教員を対象とした網羅的解析時代に向けての教育カリキュラム検討を行う分担班会議を開催する。（第 2 回 2020 年 2 月 2 日）

④　稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究

＜2017 年度＞・ACMG 指針のわが国への適応についての検討 : ACMG 指針で示されている開示すべき原因遺伝子について、我が国への適用を含めて整理する。
・多医療専門職の役割の明確化、留意点を整理 : 検体採取、検査の実施、結果の返却までのプロセスに関わる多種類の医療専門職の役割の明確化（それぞれが行うべきこと、連携すべき事など)、留意点を整理する（2018 年度継続)。
・SF 評価に対する診療領域毎の考え方を整理する。
＜2018 年度＞連携、留意点の成果物の作成、公開 : 前年度に開始した多種類の医療専門職の行うべきこと、連携すべき事を提言に盛り込む（フローチャート等）。（2019 年度継続）
＜2019 年度＞ネットワークを構築、SF の対応体制整備 : 全国遺伝子医療部門連絡会議や遺伝関連学会と連携し、疾患横断的なネットワークを構築、SF に対応できる体制整備を開始する。

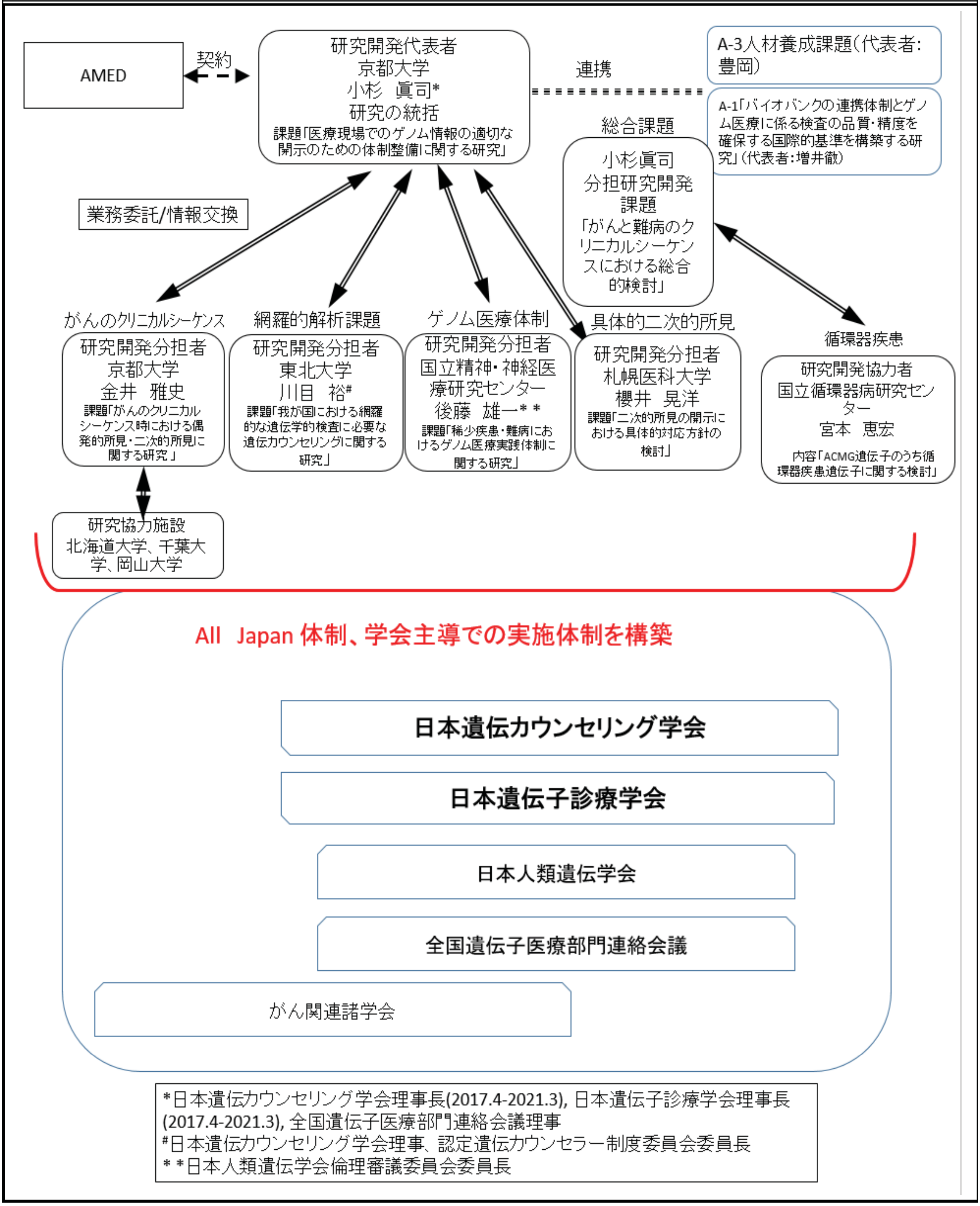
⑤二次的所見の開示における具体的対応方針の検討（2019 年 12 月より分担研究として発足）

＜2017 年度＞ACMG が提唱した、二次的所見を積極的に開示すべき 59 遺伝子について、海外の疾患レビューを精査するとともに、日本語の疾患レビュー案を制作し、公開する。
＜2018 年度＞日本における開示対象とすべき疾患を検討するためのワーキンググループ，”Actionability Working Group-J”（AWG-J）として、日本における遺伝性疾患の actionability をグレーディングするフォーマットを作成し、数疾患についてパイロット的にサマリーレポートを作成する。
＜2019 年度＞サマリーレポートの書式を確定し、レポートを作成すべき疾患をリストアップする。開示対象疾患の見直しを行う。また、がん遺伝子パネル検査における二次的所見の扱いに関するフローチャートを作成する。研究班終了後の事業継続について検討する。

⑥海外視察による欧米諸国の遺伝医療に関する状況の把握 (2017 年 12 月、重要課題として開始)

＜2017 年度＞欧米各国の遺伝医療における医療制度、倫理社会的問題、各領域ごとの遺伝カウンセリングの状況、遺伝カウンセラーの養成の状況、二次的所見への対応を含むがんゲノム医療の状況などを、若手認定カウンセラーによる海外視察により明らかにする。(2018,2019 年度継続)

（2） 実施体制



AMED
契約
研究開発代表者
京都大学
小杉 眞司*
研究の統括
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」
連携
A-3人材養成課題（代表者：豊岡）
A-1「バイオバンクの連携体制とゲノム医療に係る検査の品質・精度を確保する国際的基準を構築する研究」（代表者：増井徹）
総合課題
小杉眞司
分担研究開発課題
「がんと難病のクリニカルシーケンスにおける総合的検討」
業務委託/情報交換
がんのクリニカルシーケンス
研究開発分担者
京都大学
金井 雅史
課題「がんのクリニカルシーケンス時における偶発的所見・二次的所見に関する研究」
網羅的解析課題
研究開発分担者
東北大学
川目 裕#
課題「我が国における網羅的な遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングに関する研究」
ゲノム医療体制
研究開発分担者
国立精神・神経医療研究センター
後藤 雄一**
課題「稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究」
具体的二次的所見
研究開発分担者
札幌医科大学
櫻井 晃洋
課題「二次的所見の開示における具体的対応方針の検討」
循環器疾患
研究開発協力者
国立循環器病研究センター
宮本 恵宏
内容「ACMG遺伝子のうち循環器疾患遺伝子に関する検討」
研究協力施設
北海道大学、千葉大学、岡山大学
All Japan 体制、学会主導での実施体制を構築
日本遺伝カウンセリング学会
日本遺伝子診療学会
日本人類遺伝学会
全国遺伝子医療部門連絡会議
がん関連諸学会
*日本遺伝カウンセリング学会理事長(2017.4-2021.3), 日本遺伝子診療学会理事長(2017.4-2021.3), 全国遺伝子医療部門連絡会議理事
#日本遺伝カウンセリング学会理事、認定遺伝カウンセラー制度委員会委員長
**日本人類遺伝学会倫理審議委員会委員長

２．研究開発課題全体の成果

（１）成果概要

<u>①がんと難病のクリニカルシーケンスにおける総合的検討</u>

従来、偶発的所見などと呼ばれていたものを「二次的所見」と用語の統一を行った。

診療として実施される次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝子解析検査の際に留意すべき点や説明すべき内容などをまとめた提言を、がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を対象とし、特に二次的所見への対応に留意しながら策定を行った。班会議での活発な議論に加え、遺伝関連学会・がん関連学会等の意見を幅広く取り入れ、初年度(2017 年度)末には、「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】」を公開した。これは、実装化が急がれているがんゲノム医療への対応を中心に、遺伝性難病の内容を一部含んだものである。

がん領域と難病領域の特性にあわせて、2018 年度末には、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言―その１：がん遺伝子パネル検査を中心に【改定版】」および「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言―その２：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【初版】」を公開した。さらに、強い要望のあった「(補足)がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示ミニマムリスト暫定案」を同時に公開した。

<u>2020 年 1 月 21 日に提言その１、その２を改定版、ミニマムリストの改定版を公開した。</u>

https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html

一般市民啓発用のがんゲノム版マンガ冊子を作成し、幅広く配布、HP での公開を実施した。

<u>②がんのクリニカルシーケンス時における偶発的所見・二次的所見に関する研究</u>

がん遺伝子パネル検査を実施している施設における SF の頻度を明らかとした。

SF に対して実際に行った対応についての調査を実施した。

がんのクリニカルシークエンスの現場でのフォローアップ調査により、実例のケーススタディを行い、情報・課題の共有化を行った。

<u>③我が国における網羅的な遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングに関する研究</u>

網羅的な遺伝学的検査の実態に関する海外調査をニューヨーク・マウントサイナイ病院での見学・インタビューによって実施した。

網羅的な遺伝学的検査の遺伝カウンセリングに関する文献検討を実施した。

網羅的な遺伝学的検査の遺伝カウンセリングに関わるステークホルダーへ調査を実施した。

網羅的な遺伝学的検査の遺伝カウンセリングに関するマニュアル・動画を作成した。

<u>④稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究</u>

ACCE モデルに従って、がん遺伝子パネル検査及び網羅的遺伝学的検査を実施する際の、多医療職の役割（エキスパートパネルを含む）の明確化、留意点を整理した。

遺伝性難病における網羅的解析の際に必要となる幅広い領域の二次的所見への対応を可能とするために、全国遺伝子医療部門連絡会議のネットワークを利用することとし、体制の整備を実施した。

<u>⑤二次的所見の開示における具体的対応方針の検討</u>

我国における遺伝性疾患の情報サイトである GeneReviews Japan において、二次的所見として開示すべき遺伝子（ACMG59 遺伝子を中心に）に関連した情報の整備を実施した。

ClinGen が作成している Actionability Summary Report を参考に、我国の医療体制を考慮して医療への accessibility も検討項目に加えたレポートフォーマット案を作成し、ミニマムリスト暫定案遺伝子等について、翻訳と日本の現状に合わせたエビデンスの追加編集を実施した。

サマリーレポート書式を確定し、必要な疾患のリストアップ、専門家への依頼を行った。

<u>⑥海外視察による欧米諸国の遺伝医療に関する状況の把握</u>

2017 年 12 月より 2019 年 11 月にかけて、若手認定遺伝カウンセラー8 名により、6 か国（米英仏豪伊西）の 21 施設に対して、延べ 75 日間をかけて、187 名（うち遺伝カウンセラー140 名）に面談することにより、各国の遺伝医療における医療制度、倫理社会的問題、各領域ごとの遺伝カウンセリングの状況、遺伝カウンセラーの養成の状況、二次的所見への対応を含むがんゲノム医療の状況などに関する実際的で詳細な情報を入手することができた。

（２）研究開発課題の成果詳細

①がんと難病のクリニカルシーケンスにおける総合的検討

従来、「偶発的所見」あるいは「偶発的所見・二次的所見」などと呼ばれていたものを「二次的所見」と用語の統一を行った。これは、本来の目的でない検査結果についても、予め意識し、準備して対応すべきとの考え方に基づいている。

診療として実施される次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝子解析検査の際に留意すべき点や説明すべき内容などをまとめた提言を、(1)がん遺伝子パネル検査と(2)生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を対象とし、特に二次的所見への対応に留意しながら策定を行った。二次的所見は(1)においては、生殖細胞系列に明らかな病的バリアントが見いだされること、(2)においては、診断の目的としている症候と関係ない明らかな病的バリアントが見いだされることと定義した。ACMG の recommendations によると、対処法のある（actionable な）59 遺伝子を SF（Secondary Findings）としているが、我国においての actionability は、確認検査・血縁者検査、さらにはサーベイランス等の医療体制としての実施可能性などの accessibilty が米国とは違うと考えられるため、ACMG59 遺伝子は参考にはできるものの、開示対象とするかどうかは、エキスパートパネルで慎重に検討するべきであるとした。

研究課題採択時の採択条件や厚生労働省からの意見に基づいて研究活動を実施した。旧中釜班で同様な課題を扱った加藤和人氏（大阪大学）との討議、多様な領域の専門家で構成される班会議での活発な議論に加え、遺伝関連学会（日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議）・がん関連学会（日本癌学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会）等に対して提言原案を提示し、そこからの意見を幅広く取り入れ改定して、初年度(2017 年度)末には、「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】」を公開した。https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/exome_20180411.htmlこれは、実装化が急がれているがんゲノム医療への対応を中心に、遺伝性難病の内容を一部含んだものである。

2018 年度には、まだ診療の用に供することのできる臨床検査とはなっていない遺伝性難病に対する網羅的遺伝学的検査に対応するための検討を本格的に開始した。がん領域と難病領域の特性に考慮し、前者をその１、後者をその２として分けて提言を作成することとした。原案からの全ての変更理由を提示した上で、初版に対する意見を上記の学会等に再度聴取した。また、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議におけるインフォームド・コンセントワーキンググループ(ICWG)に設置された二次的所見サブワーキンググループ(SFsubWG)に参加した。SFsubWG では、提言初版をベースに二次的所見開示に関する議論が進められ、このサブワーキンググループの意見も提言改定にフィードバックした。ICWG においても、患者さんへの説明文書・同意書のモデル文書は提言を基に作成された。提言その１については、腫瘍検体のみの解析と腫瘍・血液ペアの解析の区別がわかるように記載すること、前者についてどのような場合に生殖細胞系列の変異を疑うかを検討し、追記することとした。提言その２については、遺伝性難病の場合の二次的所見は幅広い疾患領域にわたることが想定されることから、エキスパートパネルの運営には、全国的あるいは地域的なネットワークが必要と考えられた。現在我が国においては、生殖細胞系列の網羅的解析はほとんどが研究として実施されており、本提言の対象である臨床検査として実施されているものは、極めて限られている状況である。提言対象外の研究として実施されている解析については、研究結果の確認という臨床検査としての場合がありうると考え、提言に盛り込んだ。

2018 年度末には、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その１：がん遺伝子

パネル検査を中心に【改定版】」、および「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言―その２：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【初版】」を公開した（https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20190329.html）。いずれも、協力学会等の謝辞を入れた。がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議等から強い要望のあった「（補足）がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示ミニマムリスト暫定案」を同時に公開した。ミニマムリストの基準は、未発症者を含むサーベイランスやリスク低減について、我が国で作成された診療ガイドライン（未発症者への対応方針が記載されているもの）が存在し、シングルサイトの検査が外注検査として、どこの医療機関でも実施できるものとした。

Actionbale でない疾患の二次的所見について、開示の希望を聞くべきではないかというコメントがあり、現在の提言の法的妥当性について、リーガルチェックを法律の専門家に実施していただいた。その中で、網羅的遺伝子解析で生成される膨大なデータの状況を理解いただくことが重要であることが明らかとなった。そのため、提言最終版では次のような内容を加えることとした。「対処法が存在しないあるいは明らかでない二次的所見の開示は困難であること（次世代シークエンサーを用いた解析では、膨大な量のデータが自動的に生成されるという性質があり、その中から検査の目的に合致するデータ（一次的所見）を拾い出し、その正確性を評価する必要がある。検査目的外の膨大なデータも同時に生成されるが、それらの評価（データが正確か、その病原性が確からしいかなど）を全て実施することは現実的に不可能であるため。）」。さらに微修正を加えた。2020 年 1 月に提言その１、その２を改定版、ミニマムリストの改定版（下記のようにグレーディングをつけたもの）を公開した。https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html

11 遺伝子を指定したミニマムリストに関しては、作成した 2019 年 1 月時点とは大きく状況が変わっている。これまでは、いわゆるシングルサイトの検査のごく一部しか外注検査として実施することができなかったが、登録衛生検査所であるかずさ DNA 研究所によってほとんどの遺伝子のシングルサイト検査が実施可能となっている。また、Actionability ついては画一的なものではないため、上記ミニマムリストに相当するものを AAA とし、ACMG59 遺伝子以外も含めた遺伝子について、NCCN ガイドライン、種々の論文・レビュー、櫻井分担班のサマリーレポートをもとに Actionability を検討し、AAA に続いて、AA, A, B と段階的なグレーディングをつけた。また、腫瘍検体のみの検査で生殖細胞系列病的バリアントか疑う必要性について、種々の論文やレビューより、遺伝子ごとにグレーディングをつけた。

当初全く予定していなかったが、一般市民（特に若い人たち）に向けた幅広い啓発活動のために、がんゲノムに関するマンガ教材「遺伝カウンセラーと学ぶ　がんゲノムを知ろう！」を漫画家の協力を得て作成した。高校生を対象に教材としての評価も実施した。2018 年 11 月に第 1 版 1,000 冊を発行したが、極めて好評につき、第 2 版 10,000 部を追加発行した。第 2 版も残部が少なくなってきたため、AMED (https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20190917.html)及び研究室の HP (http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/amedkosugi.html)で公開した。

②がんのクリニカルシーケンス時における偶発的所見・二次的所見に関する研究

がん遺伝子パネル検査が保険導入される前から検査を実施している施設における SF の頻度に関するアンケートを実施した。腫瘍検体と血液検体のペアで解析を実施している施設で SF の頻度が高い傾向がみられた。

京都大学の症例を対象に、腫瘍検体のみを用いたがん遺伝子パネル検査時の SF に頻度について、詳細な検討を行ったところ、検査数 296 件のうち二次的所見の疑い（ACMG59 遺伝子が腫瘍検体のみのパネルで検出されたものをすべて SF 疑いとした）は、*TP53* や *APC* も含むと約半数

近く、42%の127件であった。しかし、実際に追加検査（生殖細胞系列の検査）を実施したのは11件とSF疑いと診断された症例の10%程度に止まった。患者本人は自身の癌の治療や病気の進行のためSFについて考えるゆとりがないこと、追加の検査は自己負担となることから追加検査受検へのハードルになっていると考えられた。

最終的に生殖細胞系列バリアントが見いだされたのは３例（いずれも*BRCA*の変異であった）に過ぎず、SF発見率は1%であった。

一方、*TP53*や*APC*のSFの頻度は少なく、家族歴や既往歴から遺伝性腫瘍が疑われなければ追加の血液検査を行う意義は低いと考えられた。

二次的所見疑い例のケーススタディを班員全員で共有し、具体的な経験の蓄積に役立てることができた。

③我が国における網羅的な遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングに関する研究

1) 網羅的な遺伝学的検査の実態に関する海外調査：ニューヨークのマウントサイナイ病院の遺伝学部門の視察及び医師・遺伝カウンセラーへのインタビューを行い、次のことが明らかとなった。WESは通常の医療に組み込まれおり、その際の遺伝カウンセリングは平均1時間、医師と認定遺伝カウンセラーで行われる。多くの患者はSF開示希望。遺伝カウンセリングで重要なのはWESの患者の“期待”を話し合うこと。

2) 網羅的な遺伝学的検査の際の遺伝カウンセリングに関する文献検討を実施し、下記のことが明らかとなった。
   - WESにおける二次的所見の頻度（ACMG59遺伝子）は，1-7%
   - 海外においても，ほとんど遺伝カウンセリングの実情・心理社会的側面の研究は始まったばかり
   - 検査前の遺伝カウンセリングの重要性
   - 結果ごとに、その後、どのようなことが、医学的、かつ心理的、社会的に生じる可能性があるかについて説明して討論
   - 子ども状況（年齢、症状、医療ケア）ごとの遺伝カウンセリングの知見は未だない
   - 結果返却後の継続的な遺伝医療の経過観察と遺伝カウンセリングの必要性
   - 新生児期の網羅的な遺伝子診断は、早期診断・治療・予後の改善になりえる技術であるが、その年齢の特徴より倫理的課題が存在

3) 網羅的な遺伝学的検査の際の遺伝カウンセリングに関わるステークホルダー（遺伝カウンセラー）への調査：2017年第15回全国遺伝子医療部門連絡でワークショップ「網羅的遺伝学的検査における非医療職の役割」、2019年1月「遺伝カウンセリングコースにおける網羅的ゲノム解析の教育に関する分担班会議」を実施し、次のことが明らかとなった。遺伝カウンセラーの育成においては、羅的なゲノム解析に関する教育は、何かしらのスタイルで行われているが、そのマンパワーと時間の制限、また認定遺伝カウンセラーの本来の役割の再検討が必要。

4) 網羅的な遺伝学的検査の遺伝カウンセリングに関するマニュアル・動画の作成：上記より得られた知見を元に実際の網羅的な遺伝学的検査の際に利用できる遺伝カウンセリングマニュアル、また動画を作成した。

④稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究

1) ACMG 指針のわが国への適応についての検討：本事業の他の分担班、日本遺伝子診療学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本人類遺伝学会などの学会、関連する他の AMED 事業班と連携しながら、ACMG 指針の検討を行った。

2) 多医療専門職の役割の明確化、留意点を整理：ACCE モデルに沿って、検査の実施から医療への応用までのプロセスを明確にして（提言の参考図１）、それぞれのプロセスに関係する専門職の網羅とその役割を明示する表（提言その１の別表１）を作成した。これはエキスパートパネルの構成要素として、がんゲノム医療中核拠点病院等指定要件に反映された。一方、稀少疾患・難病においては、一施設ではすべての職種及びすべての領域の専門家が網羅できないことが課題となり、医療施設や専門職の連携が必須であることが明確になった。

3) SF 評価に対する診療領域毎の考え方の整理：開示すべき SF は、突然死の可能性がある疾患、早期発見が重症化を防ぐことが可能な疾患、治療可能な疾患などであり、診療域毎で対応が異なることが予想された。したがって、ゲノム医療をよく理解した専門医のネットワークを通して、コンサルトを受けるシステムの構築をめざすべきであると結論した。

4) 連携、留意点の成果物を作成、公開：２つの提言において、各医療機関内の診療科や多職専門家の連携、医療機関同士の連携、SF の陽性所見に関係する診療域の専門医や専門医療機関への橋渡しについて記載した。

5) ネットワークを構築、SF の対応体制整備：全国遺伝子医療部門連絡会議では、我が国全体の 120 施設以上の遺伝子医療を実践している医療機関が加盟しており、ネットワークを構築している。第 17 回全国遺伝子医療部門連絡会議(2019 年 11 月 10 日)ではワークショップ６「二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク」を後藤分担研究者が座長となって開催し、ネットワークの必要性が結論された。その結果、この全国遺伝子医療部門連絡会議の組織を中核に、各診療科の専門医のネットワークを構築することが可能と考えて、その活動を開始した。

⑤二次的所見の開示における具体的対応方針の検討

二次的所見を積極的に開示すべき遺伝子については米国臨床遺伝学会（ACMG）の 59 遺伝子のリストが妥当と判断し、これを踏襲することとした。わが国における遺伝性疾患の情報サイトとして分担研究者の櫻井が GeneReviews Japan（GRJ）の運営管理責任者を務めていることから、二次的所見として開示すべき遺伝子に関連した GRJ 上の情報の整備を 2017 年度に開始した。

2018 年度は、これらについて海外の疾患レビューを精査し、ClinGen が作成している Actionability Summary Report を参考にし、さらにわが国の医療体制を考慮して医療への Accessibility も検討項目に加えたレポートフォーマット案を作成した。このレポートフォーマットを評価するために、パイロット的に HBOC（BRCA1/2）、Marfan 症候群、Fabry 病、ADPKD の主要な 4 疾患を取り上げ、(1) 翻訳、(2) 日本に現状に合わせてエビデンスの追加/削除を実施した。「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示ミニマムリスト暫定案（2019.1.21）」に合わせ、MMR（*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*）, *APC*, *MEN1*, *RET*, *RB1*, *VHL* を追加し、上記モデルケースと同様に（1）翻訳、2）日本に現状に合わせてエビデンスの追加/削除を実施した。この作業においては、Actionability Working Group-Japan (AWG-J)を専門家で組織して実施した。さらに、上記ミニマムリスト遺伝子＋3 疾患について, 0-3 点のスコアをつけたほか、我国の医療体制の実情を考慮し、医療へのアクセス性について、4 段階の評価（A:プライマリケアレベルで提供可能、B:特定機能病院レベルで提供可能、C:高度専門病院でのみ提供可能、D:本邦未実施）を行って、

分担班内で相互レビューを行った。

2019 年度は、サマリーレポートの書式を確定した。疾患の重症度、病的バリアント保持者における浸透率、介入の有効性、介入の程度とリスクについてサマリーレポートを作成すべき疾患をリストアップし、関連学会等を通じて専門家にレポート作成を依頼した。完成したレポートはホームページ等で公開する。また、腫瘍検体のみを調べるがん遺伝子パネル検査における二次的所見疑いの取扱いに関するフローチャートを作成した。

⑥海外視察による欧米諸国の遺伝医療に関する状況の把握

2017 年 12 月より 2019 年 11 月にかけて、研究協力者である若手認定遺伝カウンセラー8 名により、6 か国（米英仏豪伊西）の 21 施設に対して、延べ 75 日間をかけて、187 名（うち遺伝カウンセラー140 名）に面談し、遺伝カウンセリングを陪席することにより、各国の遺伝医療における医療制度、倫理社会的問題、周産期・腫瘍・小児・循環器・神経・希少疾患など各領域ごとの遺伝カウンセリングの状況、遺伝カウンセラーの養成の状況、二次的所見への対応を含むがんゲノム医療の状況、WES/WGS における二次的所見対応状況などに関する実際的で詳細な情報を入手することができた。

遺伝カウンセリング・遺伝学的検査・サーベイランスは基本的に保険診療（米国では加入保険によって異なるが主要なものはすべての保険でカバーされていた）で実施されており、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を受けること自体が medically actionable で、通常診療として患者・家族が積極的に健康管理に役立てることが可能となっていた。遺伝カウンセリング自体及び大半の遺伝学的検査に保険適応がなく、ゲノム情報を健康管理に役立てることがほとんどできない我国との根本的な違いが明らかとなった。欧米では、循環器領域の遺伝医療が腫瘍領域と並んで発展していた点も遺伝医療を「予防」に役立てるという姿勢が、日本と異なる点として挙げられる。

2018 年度後半には、米国におけるがんゲノム診療の現状を中心に視察等を行った。二次的所見を疑い、遺伝医療部門へつなぐ流れがどのようになされているかの情報収集を行った。二次的所見を誰が疑う（oncologist, 病理医、遺伝カウンセラー）か、遺伝医療部門に繋げる方法（主治医の判断、院内の自動アラートシステムによる、全結果報告書を遺伝カウンセラーがスクリーニングする、遺伝カウンセラーが症例検討会で指摘する）は、施設によって様々で、どの施設もベストプラクティスを見いだせていない状況であることが分かった。

WES/WGS 解析時の二次的所見については、米国では ACMG の 59 遺伝子が返却すべき遺伝子リストのゴールデンスタンダードとされており、英仏豪では二次的所見に関するガイドラインを構築中であった。

遺伝カウンセラーの養成については、遺伝カウンセラーが中心となって医師や大学職員らとカリキュラムを構築し、指導していた。遺伝カウンセラーコース修了後は、国や州などから「ライセンス」を付与され「遺伝医療の専門家」として、臨床遺伝専門医や他のコメディカルと協働しながら遺伝学的検査の選択や心理社会的サポートに主体的に関与していた。多くの国で予約業務等の雑務は、秘書や遺伝カウンセラーアシスタントが行い、急増する遺伝カウンセリング件数に対し、遺伝カウンセラーが遺伝カウンセリングに集中できるよう体制が整えられていた。徐々に遺伝カウンセラーに注目が集まっており、実際米国では遺伝カウンセラーが”The Best Jobs of 2018”の第一位に選ばれている。志願者数の倍率は、米国、英国、仏国、それぞれ 15 倍前後、30 倍前後、8 倍前後とのことだった。

次ページ表に海外視察の具体的内容を示す。

期日（出発―帰国）	訪問国	訪問先	訪問者	面談人数	訪問内容
2017/12/16-2017/12/22	イギリス	Sheffield Children's NHS	稲葉、松川	10	周産期・腫瘍・難病における遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状、新しい遺伝カウンセラー養成コースの現状、10万人ゲノムプロジェクトの現状
		Central Manchester University Hospitals NHS	稲葉、松川	1	眼科領域の遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状
2018/01/26-2018/2/11	アメリカ	St Luke's Children's Hospital	松川	3	小児病院における遺伝カウンセリングの現状
		Boise State University	松川	2	米初のオンライン遺伝カウンセラーコースの構築状況
		Stanford University	稲葉、高嶺、松川	11	腫瘍領域の遺伝カウンセリング陪席、WESにおける二次的所見対応の現状、遺伝カウンセラーコースのカリキュラム
		UC Davis Medical Center	稲葉、高嶺、松川	14	腫瘍・周産期・小児領域の遺伝カウンセリングの陪席、カンファレンス見学、遺伝カウンセラーアシスタントの現状
		Northwestern University	松川	7	遺伝カウンセラーコース授業見学、循環器領域の遺伝カウンセリングの現状、二次的所見対応の現状、遺伝カウンセラー就職状況の変遷、難病レジストリーの取組み
		The Children's Hospital of Philadelphia	秋山	16	小児領域の遺伝医療の現状、二次的所見対応の現状
		Cincinnati Children's	秋山、松川	13	ラボカンファレンス見学、遺伝カウンセリングの陪席、遺伝カウンセラーコースの現状、ラボ遺伝カウンセラーの役割・現状、遺伝カウンセリング研究の指導方法
2018/1/28-2018/2/4	アメリカ	Northwell Health	村上、中川	2	遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状
		Memorial Sloan-Kettering Cancer Center		2	がんゲノム医療の二次的所見対応の現状
		Sarah Lawrence College		8	遺伝カウンセラーコースの現状、遺伝カウンセラーコース授業見学
		Long Island University		2	遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状
		Columbia University Irving Medical Center		2	遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状
2018/2/25-2018/3/4	フランス	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	稲葉、松川	3	眼科領域の遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状、難病遺伝医療の現状、カンファレンス見学、遺伝カウンセリング陪席
		CHU de Marseille - Hôpital de la Timone		3	遺伝カウンセラーコースの現状、腫瘍領域の遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状、周産期領域の遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状
		CHU de Toulouse - Hôpital Purpan		3	発症前診断の遺伝カウンセリングの現状、神経領域の遺伝カウンセリング陪席、遺伝カウンセリングの現状、カンファレンス見学
2018/1/13-2018/1/21	イタリア	Azienda Ospedaliera Universitaria Sense	鳥嶋、中川	10	遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状、病院見学
	スペイン	Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz		7	遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状、着床前診断の現状、病院見学
2018/8/2-2018/8/9	オーストラリア	International Convention Centre Sydney	松川	5	Human Genetics Society of Australasia 42nd Annual Scientific Meetingへの参加、遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状、WESにおける二次的所見対応の現状、遺伝カウンセラーコースの現状
2018/11/13-2018/11/24	アメリカ	Georgia World Congress Center	高嶺、松川	9	the NSGC 37th Annual Conferenceへの参加、がんゲノム医療の二次的所見対応の現状
		Seattle Cancer Care Alliance	高嶺、松川	4	腫瘍領域の遺伝カウンセリング陪席、がんゲノム医療二次的所見の対応体制、WESにおける二次的所見の対応
		Ridley-Tree Cancer Center	高嶺	2	腫瘍領域の遺伝カウンセリング陪席、がんゲノム医療二次的所見の対応体制
2018/2/25-2018/3/6	アメリカ	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	高嶺、平岡、松川	14	腫瘍領域の遺伝カウンセリング陪席、がんゲノム医療二次的所見の対応体制、がんゲノム医療今後の見通し、ラボ見学
2019/10/2-2019/10/6	イギリス	Wellcome Genome Campus	松川	11	第2回World Congress on Genetic Counsellingへの参加、イギリスを中心とした世界の遺伝医療・遺伝カウンセリングの現状に関して情報収集
2019/11/4-2019/11/10	アメリカ	Salt Palace Convention Center	松川	23	the NSGC 38th Annual Conferenceへの参加、がんゲノム医療二次的所見の対応体制の現状

（３）成果の発表状況等（本成果報告書提出時点）		
1	研究開発課題全体の論文発表件数	36 件
2	研究開発課題全体の特許出願件数（出願中を含む）	0 件

（４）研究開発推進・運営実績

定期的な班会議、がん領域のみならず、多種類の専門家集団との共同作業を実施した。研究協力者として、臨床検査医学専門家、遺伝カウンセリング専門家、代表的な診療領域の専門医（循環器疾患、神経疾患、小児疾患等）、関連する研究班（ゲノム創薬 A1/A3、難波班）の研究代表者や有力なメンバーも研究体制に組み入れることにより、ゲノム医療における機能的分担および相互間の連携・情報交換が極めて有効になされた。

厚労省、国立がん研究センター、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議やその中のワーキンググループ、AMED 他課題などとも密接な連携と情報共有がなされた。遺伝関連学会およびがん関連学会からの幅広く意見を取り入れ、用語統一を含むゲノム医療におけるコンセンサスが形成できた。またその結果、関連学会から提言内容に高い評価を得、広く周知された。

若手研究者・認定遺伝カウンセラーも多数研究に参加し、キャリパス支援として極めて有効であった。

（詳細は５．自己評価　３．実施体制について　に記載）

３．今後の展望

- がん遺伝子パネル検査について、保険収載後の具体的課題の継続的検討につなげることができる。特に二次的所見の確認検査に至らない例、血縁者への情報提供に繋がらない例などの症例を蓄積し、課題を共有する必要がある。SF や SF 疑いの頻度や患者開示の状況、SF 確認検査の実施状況等について、がんゲノム医療等中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループ（SFWG）で今後調査を実施することになった。
- がん遺伝子パネル検査の臨床導入に伴い、問診上目立った家族歴がなくても *BRCA1/2* や *ATM* など遺伝性腫瘍に関連する遺伝子に変異を有する症例を経験するようになった。がん遺伝子パネル検査を受けた膵癌 28 症例を対象に検討を行ったところ、10 症例（36%）に *BRCA* を含む相同修復組み換え関連遺伝子（HRR 関連遺伝子）に病的変異を認めた。これらの症例の年齢の中央値は 57 歳で全員が 70 歳未満と若年である傾向を認めた。さらに興味深いことに *BRCA* 変異がある症例に白金製剤であるオキサリプラチンの奏効例が多く、膵癌における個別化医療開発につながるデータが得られている（Kondo T, Kanai M et al. Oncotarget 2018)。これらの知見に基づき、新たに切除不能・再発膵がんを対象とした相同組み換え修復関連遺伝子変異を含む遺伝子検査を用いた前向きコホート研究を立ち上げ、現在症例登録中である。2019 年 11 月現在、目標症例数 40 症例のうち、30 症例が登録されている。HRR 関連遺伝子変異と化学療法の治療効果や、HRR 関連遺伝子変異の割合について検討を行う予定である。
- すでに、欧米では難病に対する WGS は一般的になっており、我が国においてもその流れには抗し難い。そうなると、同定されたバリアントの評価（必要に応じて変異の機能解析）、その臨床的意味づけ（確定するために別の検査の必要性）、予防や治療があるのか（医療としての介入）を明確にすることが必須事項になる。このプロセスは一次的所見でも二次的所見でも同じ流れであり、我が国の臓器毎の診療科を中心として行ってきた医療を横断的に連携した医療に大きく変化させるパラダイムシフトとなる。難病医療体制の構築を早急に行い、適切な運用を可能にすることが不可欠である。稀少疾患・難病においては、一次的所見と二次的所見を区別の困難さ、出現する二次的所見が多くなることが課題である。できるかぎり WGS を有効に活用するには、二次的所見への対応、特に二次的所見に関係する病気の医療への橋渡しが重要になる。その意味で、難病専門医の情報提供が適切にできる遺伝子医療部門ネットワークが不可欠である。全国遺伝子医療部門連絡会議でネットワーク構築が可能であることが明らかとなった。

- 未診断や希少疾患を持つ患者における網羅的遺伝学的検査に伴う遺伝カウンセリングのありかたについては研究継続が必要で、今後医療実装された場合に役立つ。
- 海外視察による海外の遺伝医療・がんゲノム医療についての情報収集を継続して実施する。今後も、諸外国と比較しつつ、我が国での保険制度や社会制度・文化に応じた遺伝医療体制の再検討が必要である。
- 重要なステークホルダーとして、網羅的検査を受けた患者への調査が必須である。IRUD 解析対象者となった患者、あるいは、検査を受けていないものを含めて患者会や一般住民などを対象に質問紙調査を実施する必要がある。
- AWG-J による Acticitonability Summary Report については、随時更新したものを全国遺伝子医療部門連絡会議の HP に掲載することになった。

４．特記事項

本研究課題は、がんゲノム医療の社会実装の時期と重なり、具体的な研究事業成果が実践に応用されることとなった。その一方で、遺伝性の稀少疾患・難病においては、遺伝学的検査の医療応用における諸問題、難病医療体制の過渡期的状況などが相まって、解決すべき問題を明確にしたことは意義が大きい。

提言に関して、下記のような高い評価を得た。「具体的な方針とその際に起こりうるであろう問題点について重要な点を網羅した提言内容となっており、十分評価できるものである」（日本癌学会)。「がん診療と遺伝診療のバランスがとれた提言書であると感じました。（中略）がん診療の実務に沿った、きめ細かい配慮がなされた内容と思います」（日本癌治療学会)。「今後の様々なゲノム医療の実装において、まずどのような説明をするかについての貴重な指針となる。（中略）いずれの場面においても最も重要な事項が提示されていると感服しました」日本人類遺伝学会。「大変充実した、厚みのある内容。二次的所見の定義等も明確にしていただき、理解が進む。大変すばらしい提言と考えます」日本遺伝子診療学会。

５．自己評価

１．研究開発達成状況について

・研究開発計画に対する達成状況はどうか

本研究開発の中心である提言の策定にあたっては、研究班全体での活発な意見交換のみならず、関連学会から多くの具体的意見を取り入れることができた。遺伝医学及びがん関連学会やがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議での提言の評価は極めて高かった。その結果、2017年度末に当初提言案として公開することを計画していたが、**予定を繰り上げ**「初版」として、実行できる提言を発出することができた。がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議における「二次的所見サブワーキンググループ」（2018年度）でも本提言のもとに議論が進められ、またサブワーキンググループでの意見を提言改定版に盛り込むことができた。2019年度は「二次的所見ワーキンググループ」に格上げされ、研究開発代表者がその座長を務めている。**当初計画外であった海外視察**については、研究室所属の若手認定遺伝カウンセラーが完全に自ら企画調整して実施することができ、想定をはるかに超える情報収集ができた。この視察の結果、米国においてもがんゲノム診療における二次的所見への対応フローを含む全体の流れを多数学会・国

家規模で検討した提言はなく、**研究班の取り組みは世界的にみても先進的なもの**であることが明らかとなった。また、がんゲノムに関するマンガ冊子の作成による一般市民への啓発活動など、予定外のものも含めて、**計画を超えて著しく進捗した。**

網羅的遺伝学的検査の際の遺伝カウンセリングにおける課題点を抽出でき、それらに対して提言その２（難病版）に盛り込むことができた。また医療者向けの遺伝カウンセリングの解説動画の作成も順調に進んだ。

難病医療体制構築との連動が必須の研究課題であった。稀少疾患・難病における二次的所見への対応における論点を整理でき、具体的なゲノム医療を担う各診療領域の専門医のネットワークの構築を目指す動きを開始できたことは、当初の計画に対しての十分な成果である。

がん遺伝子パネル検査における二次的所見を想定した研究開発は計画通りに進み，開示すべき遺伝子のリストのみならず、腫瘍検体のみのがん遺伝子パネル検査においてこれら遺伝子の病的バリアントが検出された際の開示方針に関するフローチャートも作成できた。これは、**当初予定していなかったものである。**

２．研究開発成果について

・予定していた成果が着実に得られたか

用語として、従来「偶発的所見」と呼ばれる事が多かったが、「二次的所見」に統一した。

「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】」を2017年度末に公開した。
https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/exome_20180411.html

2018年度末には、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言―その１：がん遺伝子パネル検査を中心に（改定版）」および「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言―その２：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針（初版）」を公開した。https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20190329.html

がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議のインフォームド・コンセントWGの一員としてがん遺伝子パネル検査に関する説明文書案・同意書案・意思変更申出書案の作成に参画した。このモデル文書は本研究班より公開されている提言―その１（改訂版）を基に作成されている。

さらに、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議等より強い要望のあった「（補足）がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示ミニマムリスト暫定案」を同時に公開した。2019年度内に提言その１、その２を改定したもの、ミニマムリストを改定したものが公開された。
https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html　このように、特にがんゲノム医療の実装において、なくてはならない重要な役割を果たした。

がんゲノム医療の実装に資するエキスパートパネルのあり方の議論において、がん領域と対比しながら、難病ゲノム医療の社会実装における現状把握と問題点の抽出を行い、関連する研究班（人材育成に関するゲノム創薬研究事業A3：豊岡班、難病領域の検体検査の精度管理体制の厚労科研費研究班：難波班）と連携しながら、事業を展開することができた。

上記のように、予定していた成果が確実に得られた。

・成果は医療分野の進展に資するものであるか

がん領域における研究開発成果は予定通りであり、これによりがん遺伝子パネル検査の実施

に際して検出された二次的所見については、がんゲノム医療を提供する医療機関において適切な対応を行うための有用な情報を整備できた。これはがんゲノム医療の現場の切実なニーズに応えるものであり、がんゲノム医療のさらなる普及に十分に貢献できるものである。

腫瘍検体のみのがん遺伝子パネル検査の際に、*TP53*はSFとして扱う必要性が乏しいことを自施設のデータで明らかにし、学会や国際学術誌に報告した（Y.Yamamoto, M.Kani, S Kosugi et al. J Hum Gen 2019）。これらの成果はこれからのがんゲノム医療を実践する現場での負担軽減に大きく寄与するものである。

ゲノム医療実現推進協議会の提言を踏まえた医療体制の構築を目指して、これからの医療に必要な難病に対する網羅的遺伝学的検査の有効な実施体制にも十分資する成果であるといえる。

健康医療施策との関連においては、下記を実施し、研究成果を社会的にニーズの高い医療分野に還元した。

- 厚労省・国立かん研究センターと班研究内容と方向性についての打合せ(20176/29,7/31)
- 厚労省がんゲノム中核拠点病院等の指定要件に関するサブワーキンググループに参加(2017/8/23, 9/11, 10/4)
- 我国における遺伝学的検査のあり方について厚労省面談（AMED）（松原洋一　日本人類遺伝学会理事長、小杉眞司　日本遺伝カウンセリング学会理事長・日本遺伝子診療学会理事長、福嶋義光　全国遺伝子医療部門連絡会議理事長）(2018/8/13)
- がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議二次的所見サブワーキンググループに参加(2018/9/18, 10/3, 10/23, 11/19)
- 厚労省がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループに参加(2019/4/26, 5/27)
- がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループ座長に選任(2019年8月)。第1回会議開催(2019/9/30)、第2回会議開催(11/27)

・成果は新技術の創出に資するものであるか

網羅的なゲノム解析において創出される新技術への活用に有用な視点を与えるものである。

・成果は社会的ニーズに対応するものであるか

2019年6月から、がんゲノム検査が保険収載された。次いで予想される難病領域の遺伝学的検査の保険収載に向けた種々の解決すべき事項、特に難病領域におけるエクスパートネットワークの実現に向けた取組をおこなった。これからすべての診療科でゲノム情報を扱うことが始まるにあたり社会的にニーズに対応するものである。

・必要な知的財産の確保がなされたか

マンガ教材の著作権に関しては、製作者と契約書をかわした。

本研究開発において参考にした米国のGeneReviewsやClinGenが保持する知的財産の使用に関しては許諾を得ている。

３．実施体制について

・研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか

定期的にface to faceの班会議（3年間で8回実施）が開催され、十分な連携体制が構築されてい

た。がんゲノム医療のみならず、遺伝性難病診療における機能的分担および相互間の連携・情報交換が極めて有効になされた。

研究開発代表者は、本事業全体の実施体制を統括して進め、稀少疾患・難病の医療体制についても、現状把握、問題点抽出、解決策の提案を実施した。

遺伝性稀少難病は多数の診療領域にまたがるものであり、多種類の専門家集団との共同作業が必要であり、研究協力者として、臨床検査医学専門家、遺伝カウンセリング専門家、代表的な診療領域の専門医（循環器疾患、神経疾患、小児疾患等）が研究体制に加わって活動した。

関連する研究班（難波班、豊岡班）の研究代表者や有力なメンバーも、本研究の班会議に常に参加し、情報共有を図って事業を展開した。

先行する「がんゲノム診療」の実装に、研究開発代表者等が関与し、具体的な社会実装におけるプロセスを確認でき、それにより稀少疾患・難病のゲノム医療体制のあるべき姿を可視化することに有用であった。

櫻井分担班では、遺伝医療の専門家５名による研究グループを構成し，適切な作業の分担と各自の研究成果についての他メンバーによる相互レビューを行い，研究開発(actionability summary report)の質の担保につとめた。この体制により，円滑かつ社会的ニーズに応えることができる成果を上げることができた。

・十分な連携体制が構築されていたか

ゲノム創薬A班全体での連携は下記のように円滑にすすめられた。

- AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業A課題合同キックオフミーティング(2017/7/3)
- 我が国における遺伝学的検査のあり方についてA1増井代表、A2小杉代表と厚労省面談を実施（AMED）(2018/8/13)
- ゲノム創薬基盤推進研究事業・A課題・連携会議　出席・報告（慶應大）(2018/9/17)
- A1増井班班会議出席・報告（慶應大）(2018/11/10)
- A3豊岡班班会議、二次的所見・遺伝カウンセリングに関する講演（岡山大）(2019/8/7)

他のAMED関連事業（下記）との連携も円滑であった。

- IRUD（第1期2015〜拠点病院、第2期2018年〜拠点病院取り纏め機関としてIRUD推進会議に出席している。難病版提言作成、遺伝学的検査精度管理などについての意見交換の重要な場となっている）
- 難病プラットフォーム事業（遺伝性難病の研究基盤確立）
- オミックス拠点事業
- 医薬品等規制調和・評価研究事業（小崎班）

さらに関連学会レベルでの連携も下記のように極めて円滑に実施された。

- 「遺伝医学学会連合」として、日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング学会・日本遺伝子診療学会・全国遺伝子医医療部門連絡医会議による横断的な連合体を組織した。
- 全国遺伝子医療部門連絡会議でのワークショップ(2015年、2017年)の開催、全国遺伝カウンセリングコースの代表者とも分担研究班会議を通じて研究連携体制が構築できた。遺伝カウンセリングのマニュアルの作成も可能であった。
- 癌関連３学会によるがんゲノム医療推進タスクフォースにオブザーバーとして遺伝関連3学会から参加することとした。
- 内保連経由で、遺伝学的検査や遺伝カウンセリングの保険収載の要望を9学会合同で提出した。

４．今後の見通しについて

・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

年度内に詳細な報告書作成される（200頁程度の冊子体。HPでも公開予定）ほか、班研究終了後の今後の発展として、下記のように、極めて具体的な方針が確立している。

- がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループ（SFWG）座長として、情報交換・フィードバックを予定。SFやSF疑いの頻度や患者開示の状況、SF確認検査の実施状況等について、今後調査を実施することになった。
- がん遺伝子パネル検査について、保険収載後の具体的課題を継続的に検討する。
- 海外視察による海外の遺伝医療・がんゲノム医療についての情報収集を継続して実施する。
- 今回の成果をもとに我が国における網羅的な遺伝子診断における遺伝カウンセリングの充実、および、認定遺伝カウンセラーの役割を含むさらなる社会のニーズを抽出する心理社会的研究を実施する。
- 全国遺伝子医療部門連絡会議を中核にして、「難病専門医ネットワーク」（あるいは難病エキスパートパネル）を構築することは、ゲノム医療の実践に不可欠である。その活動の端緒を2019年大会にて得ることが出来た。今後連絡会議を通じて活動（全国的な遺伝性難病診療連携）を予定している。
- 二次的所見を患者に開示するかどうかの重要な要件となる「Actionability」の情報提供、遺伝カウンセリングに資する情報の提供等も視野に入れた活動を行う予定にしている。
- 本分担研究で作成した疾患情報やサマリーレポートについては、本研究班終了後も項目の追加、更新など維持管理が必要となる。本研究開発成果を今後も継続するために、今回得られた成果と体制は、全国遺伝子医療部門連絡会議および遺伝医学学会連合等による活動（AWG-Jなど）に引き継いで運営すべく、準備を進めている。
- 以上、近い将来に次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝学的検査がより幅広く臨床応用されることを見越した活動を継続する。
- 若手の研究協力者が今後の事業化の中心を担うことにより、今回の研究開発の成果が今後さらに充実したものに発展していくことが期待される。

５．その他の事項に関する評価

・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか：遵守している。

・若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか

研究グループの構成においては若手研究者も多数研究協力者として加わり，研究開発を行うと同時にキャリアパスを支援した。海外視察を通じて、若手認定遺伝カウンセラーが、自ら人的ネットワークを世界規模で構築できたことから、将来的な展望やキャリアの充実、さらには日本の遺伝カウンセリング体制の国際化にもつながっている。このような若手研究者の活躍により、将来発展への期待が極めて大きい。また、遺伝カウンセリングのマニュアルの作成については若手研究者を招いてキャリアパス支援を行なった。

・専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか

下記のように極めて多くの情報発信を行うことができた。

- 本研究班が作成した提言は、全てAMEDのHPで一般公開
- 研究班HPでの充実した情報提供（班会議資料・全ての議事録・海外視察報告など）http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/amedkosugi.html
- 一般市民を対象としたがんゲノムマンガ教材の作成と高校生を対象とした評価の実施、1万部印刷と配布、HP上での公開
- 研究活動に関する専門学会での講演（シンポジウム・教育講演）
- 研究活動内容に関する大学等での招待講演
- 海外視察報告の日本遺伝カウンセリング学会誌での発表予定
- 啓発を目的とした報告書作成を計画し、関係者に広く配布することを予定。
- 今回の研究開発内容は，国内の学会のみならず，2020年3月に開催される米国臨床遺伝学会（ACMG）の年次学術集会でも報告の予定

６．総合評価

自己評価：９

オールジャパン体制で極めて重要な提言を発信することができた他、具体的な遺伝子ごとのactionabilityの検討、海外視察、視覚教材の開発など、当初の計画を超えた著しい進捗がなされた。海外視察報告等に示すように、特に、がんゲノムの全体の流れを複数学会、国家規模で検討した提言はなく、世界的にも極めて先進的である。また、ゲノム医療の発展のための我国の根本的な問題点も明らかとなった。

総括報告

ゲノム創薬基盤研究事業「ゲノム情報研究の
医療への実応用を促進する研究」
A-②:ゲノム情報患者還元課題

総括報告
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

京都大学医学研究科　医療倫理学・遺伝医療学　教授
京都大学医学部附属病院　遺伝子診療部・倫理支援部部長
京都大学　医の倫理委員会　委員長
日本遺伝カウンセリング学会理事長（2017.4-2021.3）
日本遺伝子診療学会理事長（2017.4-2021.3）

小杉 眞司

募集要項の記載

ゲノム創薬基盤推進研究事業
ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究（ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究 ）
A-②:ゲノム情報患者還元課題

医療現場においては、患者に疾患に関与する遺伝子バリアントが見つかった場合に、医療従事者がそのエビデンスをどう扱うのかについて統一されたガイダンスがなく、対応が困難な状況に直面しています。そのため、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に係る提言が求められています。そこで、ゲノム医療実施に関して、必要とされる患者への説明・同意取得、患者・血縁者の遺伝情報の保護、提供範囲等について、国内外の動向も踏まえた 検討が必要

採択条件

（1） がん領域にとどまらず難病領域を含めたゲノム医療全体において必要とされる、偶発的所見・二次的所見への対応を含めた、クリニカルシークエンスを実施する際の患者及び家族等に対する説明事項や留意事項を明確化し、ゲノム医療を実施するためのガイドラインの策定につながる研究開発体制の構築を行うこと。

（2） ゲノム医療実現推進協議会において、平成30年度までに「遺伝子関連検査の実施に際し患者等に対し必要とされる説明事項を明確化して公表」とされていることを踏まえ、本研究開発課題に係る具体的な進行計画を策定した上で、平成29年度中に上記のゲノム医療を実施するためのガイドラインの原案となるべき成果物をとりまとめること。

（3） 本研究開発提案を実施するに当たっては、がんゲノム、難病等を含めた関連領域全体において共通の理解の下でゲノム医療が推進できるよう、関係学会の協力を得ることも念頭に置いて、例えば用語の統一などを含めて、ゲノム医療実施におけるコンセンサスの形成を目指すこと。

厚生労働省からの要望

・ゲノム医療実現推進協議会では平成29年度に、偶発的所見を含めたゲノム情報の適切な返却の道筋となるような原案を作り、平成30年度には成果物の提出が求められている。

・加藤先生の研究でも原案を作成いただくようお願いしていたが、とりまとめは困難であった。

・行政としては、しっかり成果物を出してもらわないと困る。自由に研究してもらうのではなく、上記のようなスケジュール感をもってやっていただきたい。

・用語の定義の統一をまずはお願いしたい。研究計画書の中で「用語統一などを含んだゲノム医療実施におけるコンセンサスを形成する」とあるが、用語の統一がないと、議論がすすまないので、平成29年度にお願いしたい。

・参考資料として、当方が作成した、「ゲノム医療に係る情報伝達プロセスに関する提言」をご参照いただきたい。作成していただく情報開示のための原案の骨子としての項立ては、前言、用語の統一、対象範囲、検査前、後の説明内容など、このような形になるのではないかと考えている（内容は適宜修正していただきたい）。ACMGの示した59遺伝子に関しては、情報開示のための原案にリストをつけるか否かは検討の余地がある。

・情報開示のための原案を作成と同時に、世界各国の現状についても検討いただきたい。米英のみならず、主要国（独・仏など）の現状をまとめていただきたい。

・分担者に研究をお願いすることはよいが、各自ばらばらに研究するのではなくしっかり連携をとってやっていただきたい。

①全体計画における目的及び目標

AMED小杉班実施計画
「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」

対象	• ①がん遺伝子パネル検査、 • ②難病等の全ゲノム・全エクソーム解析
二次的所見	• ①生殖細胞系列遺伝子変異、 • ②目的以外の遺伝子変異が、 • 見いだされ、 • 病的であることが確実である
入口	• ①、②における説明事項・留意事項のガイドライン(提言)の作成 • 医療として導入する際の体制、基盤整備
出口	• ACMG59 等開示対象の遺伝子変異保持者への対応を具体的に明確化 • 国内ガイドライン、国外ガイドライン、GeneReviews

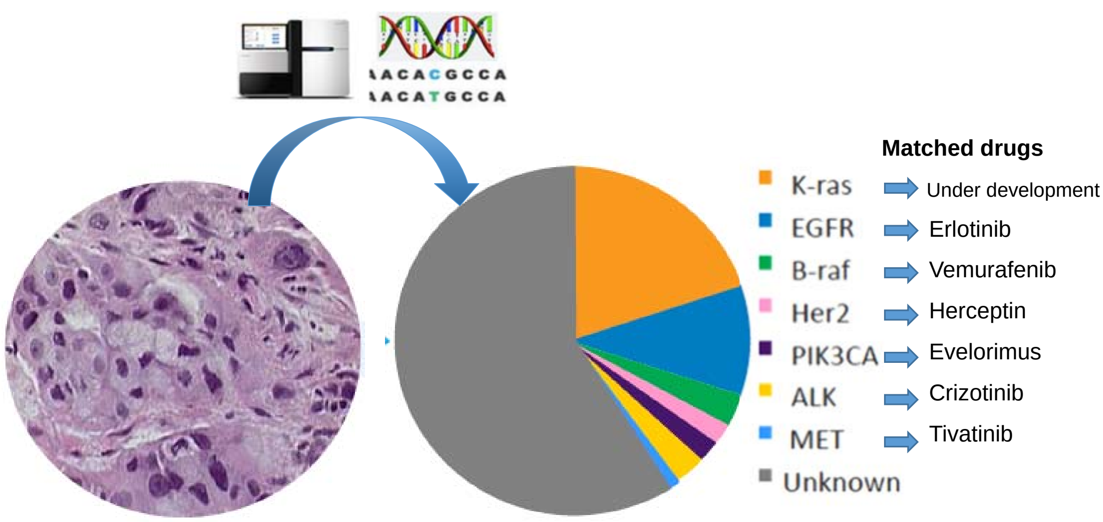
②実施体制：分担研究開発課題

がんのクリニカルシーケンスと難病のクリニカルシーケンスにおける総合的検討	• 京大 • 小杉G
がんのクリニカルシーケンス時における二次的所見に関する研究	• 京大 • 金井G
我が国における網羅的な遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングに関する研究	• 東北大 • 川目G
希少疾患・難病におけるゲノム医療体制に関する研究	• 精神神経C • 後藤G
二次的所見の開示における具体的対応方針の検討	• 札幌医大 • 櫻井G

研究開発成果

- 主にがん遺伝子パネル検査を対象とした提言の作成
- 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を対象とした提言（その２）の作成
- 開示すべき具体的二次的所見の検討
- 海外の状況調査
- その他

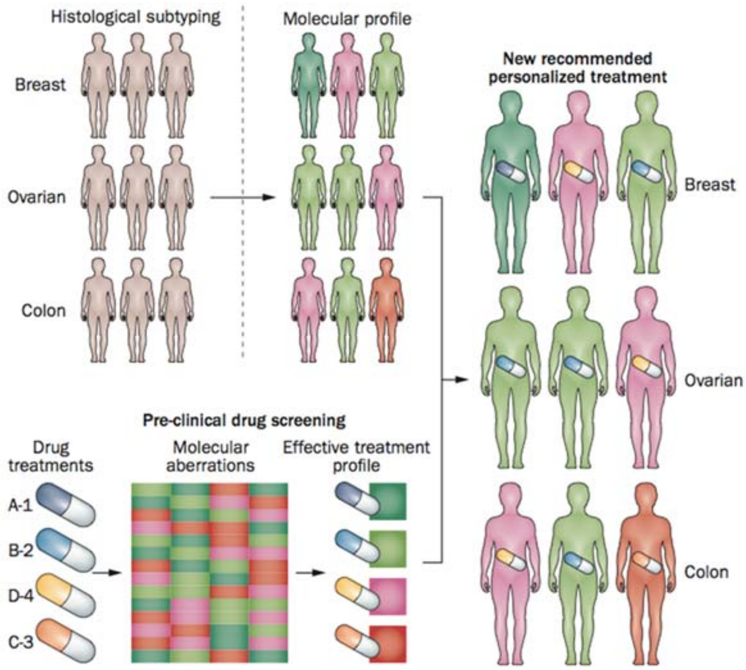
Genetic mutations differ among the patients



Lung adenocarcinoma

Genetic mutations

Gene-based classification will be more important



Nat Rev Clin Onc. 2014; 11: 167

日本で初めてCLIAラボ*で精度管理された クリニカルシークエンスを2015年４月より開始

対象疾患
- 原発不明がん
- 希少がん
- 標準治療に抵抗性となった固形がん

*CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendment
米国における臨床検査の精度保証に関する法律

→日本には該当する規制はない

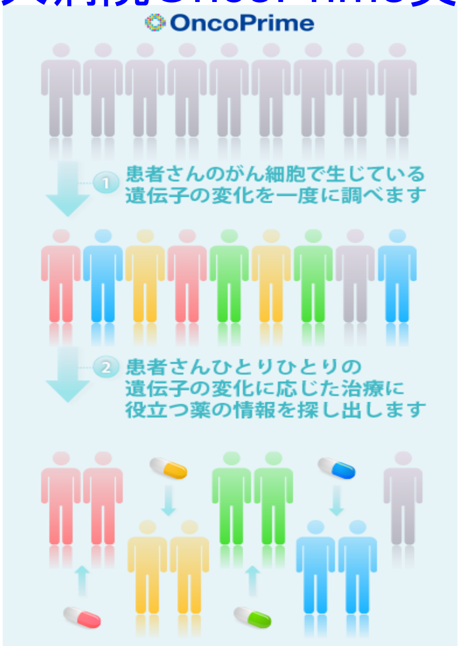
岡山大、北海道大学、千葉大学にも導入

OncoPrime

OncoPrime（オンコプライム）は原発不明がん、希少がん、標準治療に不応となったがんを対象として、がん患者さんの診断や治療に役立つ最新情報を探す新しい検査です。

● OncoPrime (オンコプライム)で調べられること

京大病院OncoPrime実施（2015~）



OncoPrime（オンコプライム）は、がんに罹患した患者さんのがん細胞で生じているがん関連遺伝子の変異を解析する検査です。がんは、遺伝子の変化によって引き起こされる病気ですが、同じ臓器に発生しても、がん細胞の遺伝子に生じている遺伝子の変化は患者さんごとに異なります。また、ある遺伝子の変化によっては、抗がん薬の効果に影響をおよぼす事が分かっており、すでに日常臨床に応用されているものもあります。現在日常臨床で行われている遺伝子検査は特定の遺伝子で起こっている一部の変化しか調べることができませんが、OncoPrime（オンコプライム）では200を超えるがん関連遺伝子で起こっている遺伝子変化を一度に調べる事ができます。そしてOncoPrime（オンコプライム）で得られた遺伝子変化の結果から、あなたのがんの診断や治療に役立つ情報がないか最新の情報技術を用いて解析を行います。この検査で見

がん組織の遺伝子変異（体細胞遺伝子変異）を調べ、がんの特性に合わせた薬剤選択をするための検査

OncoPrime説明文書の一部

・本検査はがん細胞のみに起こっている遺伝子変異を調べる検査ですが、万が一、あなたやあなたの家族の健康を守る上で重要と考えられる遺伝子変化を有する可能性があり、かつそれに有効な対処法が有ると考えられるような自体が生じた場合、その内容を伝えてよいかの問い合せをさせて頂くことがあります。

がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療連携病院（2019年４月時点）

がんゲノム医療中核拠点病院（11カ所）

がんゲノム医療連携病院（156カ所）

色分けは地方厚生局の地域ブロックに基づく

がんゲノム医療中核拠点病院の要件

第10回がん診療提供体制のあり方検討会
（平成29年10月18日）資料3より抜粋・一部改変

①	パネル検査を実施できる体制がある（外部機関との委託を含む）
②	パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している（一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む）
③	遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である
④	パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有している
⑤	パネル検査結果や臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができ、必要な情報については「がんゲノム情報管理センター」に登録する
⑥	手術検体等生体試料を新鮮凍結保存可能な体制を有している
⑦	先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している
⑧	医療情報の利活用や治験情報の提供等について患者等にとって分かりやすくアクセスしやすい窓口を有している

提言初版の公開

●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：20180321）を作成、AMEDホームページで公開

- 「二次的所見」へ用語統一：二次的所見への準備の重要性を強調
- がん遺伝子パネル検査にフォーカスを絞った
- 分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、結果開示にかかる遺伝カウンセリングについて配慮すべき点を整理
- 旧中釜班　加藤和人氏と意見交換に基づく一部改訂
- 4回の班会議での詳細検討
- 遺伝関連学会（人類遺伝学会、遺伝カウンセリング学会、遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議）、がん関連学会（がん学会、臨床腫瘍学会、癌治療学会）に幅広く意見を求め、原案からの改定を実施（意見と改定理由を全て表にまとめ、学会に送付）

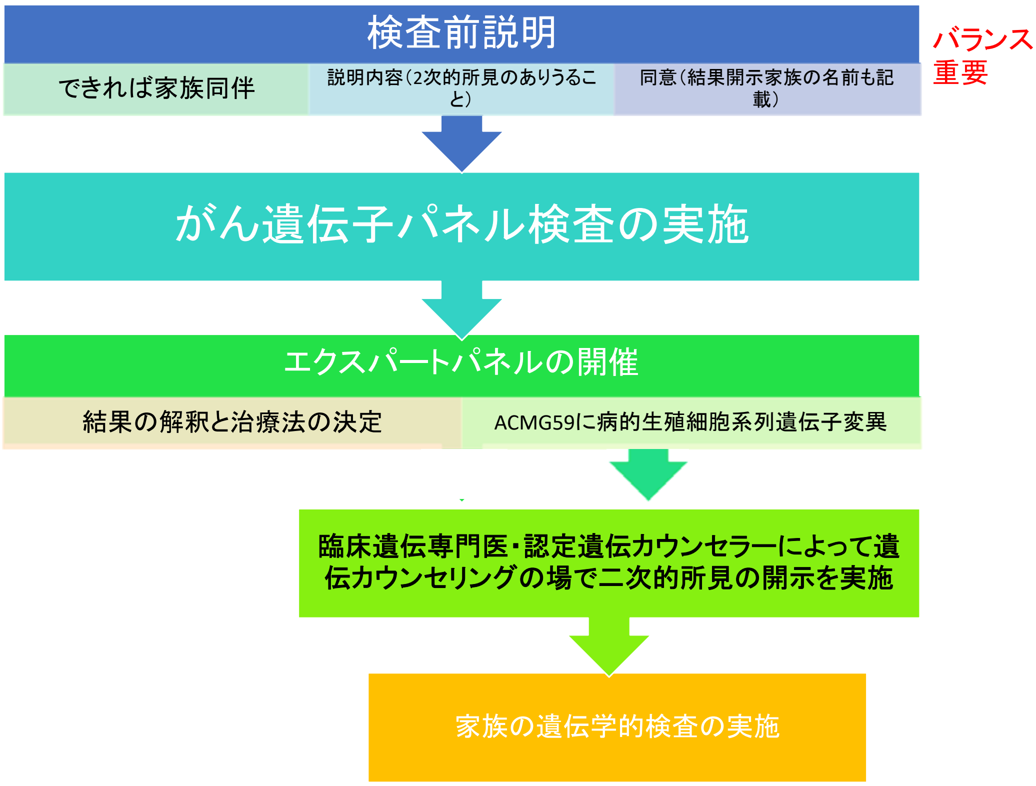
事前説明と同意の取り方

- 家族等の同伴者に検査前説明を一緒に聞いてもらうことが望ましいこと
- 数%の確率で、二次的所見（生殖細胞系列に対処法のある病的遺伝子変異）が見出される可能性があること、それが本人のみならず血縁者にも影響を与えうることを説明すること
- しかしながら、二次的所見に関する事前の説明は、本来の検査目的の説明とバランスに配慮して行うこと
- 検査前に二次的所見について開示希望の確認をすること
- 二次的に検査所見が家族の健康管理に役立つ可能性がある場合に、連絡をとって欲しい家族を同意書に記載してもらうこと
- 事前説明は主治医・コーディネーターが実施し、CGCや臨床遺伝専門医は指導・サポート役

二次的所見の結果開示

- 患者さんの健康管理に直ちに役立つかとは必ずしも言えない（他臓器での発がんのサーベイランスは意味がないことが多い）
- がん治療の情報（一次的所見）を開示する際に必ず同時に開示する必要があるとも言えない
- 患者さんand/or家族へ適切な時期に開示する

がんパネルのフロー（二次的所見確認検査が不要な場合）



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

日本語 | English

採用情報 情報公開 アクセス お問い合わせ メールマガジン登録 サイト内検索

AMEDについて 事業紹介 公募情報 事業の成果 ニュース

トップ > ニュース > 成果情報 > 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言ー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ー（初版）」の公開

成果情報

「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言ー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ー（初版）」の公開

平成30年4月12日 成果情報

国立大学法人京都大学大学院医学研究科
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

日本医療研究開発機構（AMED）の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 - 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）は、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言ー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ー（初版）」を作成しました。本提言（初版）については、平成30年度も見直しを進めることとしていますが、ゲノム医療分野の現状を鑑み、より早く公開することとしました。

本提言（初版）をご一読いただき、活発なご意見を賜りますようお願い申し上げます。

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言ー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ー（初版）20180321 PDF

※本提言（初版）は、AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業の平成29年度研究成果として作成したものであり、確定版となるまでに内容が変更される

ニュース
プレスリリース
成果情報
トピックス
事業に関するお知らせ
募集案内

https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/exome_20180411.html
https://www.amed.go.jp/content/000031253.pdf

がんパネル版提言の再改定

- 初版に対して、遺伝関連・がん関連学会より再度意見募集(2018年8月まで)し、改定の参考とした
- がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議IC-WG（ｲﾝﾌｫｰﾑﾄﾞ・ｺﾝｾﾝﾄ　ﾜｰｷﾝｸﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ）、SF-subWG（ｾｶﾝﾀﾞﾘｰﾌｧｲﾝﾃﾞｨﾝｸﾞｽ ｻﾌﾞﾜｰｸﾝｸﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ）での方針策定が、小杉班「提言」を原案としてなされている
- 小杉班提言の再改定も上記WG等の意見を取り入れて作成
- 2019年3月にその１独立させてAMED　HPで公開
- 法律専門家によるリーガルチェックなどを経てさらに一部改訂

https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

その１：がん遺伝子パネル検査を中心に

【改定第２版】

20191211

１．はじめに

次世代シークエンサー技術によるゲノム・遺伝子解析の極めて急激な高速化は、多数あるいはすべての遺伝子を一度に解析することを可能としており、日常診療にもその技術が応用されてきている。遺伝学的検査の実施に当たっては、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011 年）[1)]がその基本となるが、多数あるいは網羅的遺伝子の解析という観点から、従来の少数の目的遺伝子を解析する場合に加え新たな考え方や体制が求められている。

また、がん細胞のゲノム・遺伝子検査は、本質的には、ヒト体細胞遺伝子の検査であるが、生殖細胞系列の遺伝子変異(病的バリアント)が同定されることが日常診療でも発生する状況となっており、いわゆる二次的所見に対する具体的な対応方針を整備する必要がある。

さらには、分子標的治療薬や酵素補充療法などの新しい効果的な治療薬が次々と利用可能となっているが、対象分子の遺伝子の状態を正確に把握することが必要である場合が多い。このようなゲノム・遺伝子解析技術と治療薬の進歩は、人類共通の財産でもあり、それらを適切に結びつけるゲノム情報を用いた医療（ゲノム医療）の実用化が急務で、患者家族

ACMG2017

体細胞変異を取り扱う領域と生殖細胞系列変異を
取り扱う領域とで協力体制ができていない

"How do we move from parallel play to interactive play?"

がんゲノム医療においては、専門的な遺伝カウンセリングの体制が不可欠

- 遺伝医療専門職は幅広くがんゲノム医療への貢献する必要
- がん治療を含めたがん医療全般についての理解が不可欠
- 特に、がん患者や家族は心理的にも厳しい状況にあることが多く、緩和ケアの理解と実践は極めて重要な課題
- 緩和ケアの理解は、他の領域の遺伝カウンセリングのスキル向上のためにも役立つ
- 二次的所見（遺伝性腫瘍に限らない）への対応
- がん診療におけるチーム医療連携体制の構築
- がん診療チームへの遺伝医学・遺伝カウンセリングに関する人材養成との連携
- 一般市民に対するがんゲノムリタラシー活動

研究開発成果

- 主にがん遺伝子パネル検査を対象とした提言の作成
- 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を対象とした提言（その２）の作成
- 開示すべき具体的二次的所見の検討
- 海外の状況調査
- その他

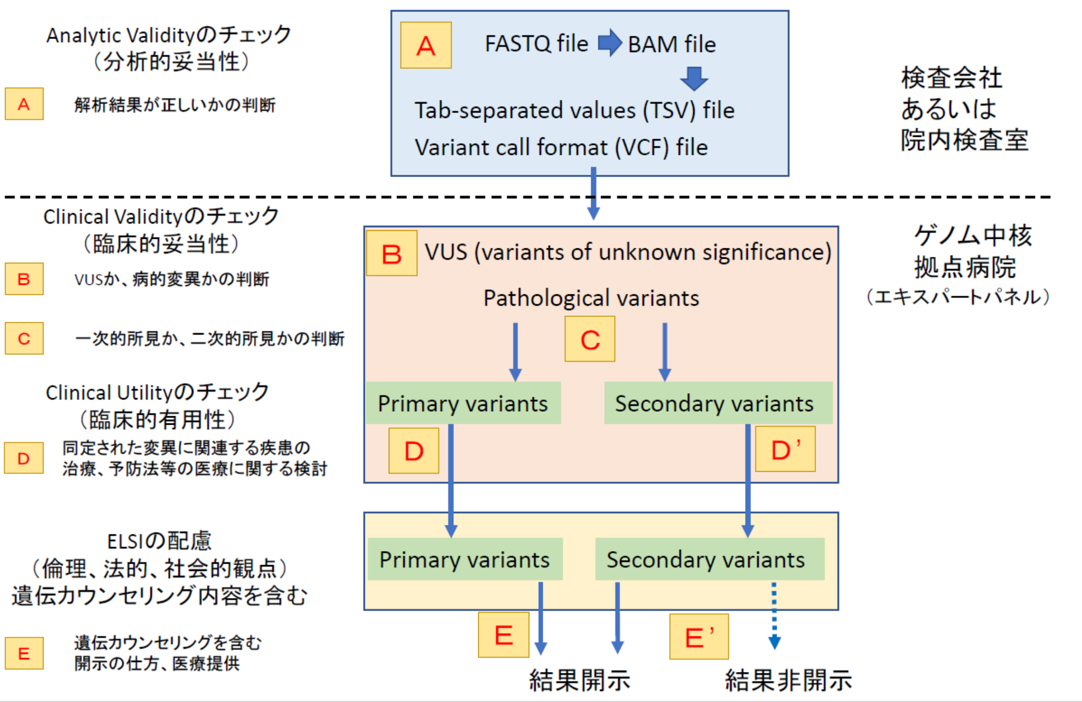
難病に関しての提言は、「その2」として作成

- がん遺伝子パネル検査を対象としたものを「その1」とて独立して作成することに
- 網羅的生殖細胞系列遺伝学的検査として全ゲノム解析、全エクソーム解析、TruSight Oneなどの疾患群横断的パネル検査が対象
- 生殖細胞系列疾患群パネルは含まない
- 保険診療として遺伝学的検査の外部委託がほとんどできない状況のもと、診療としての網羅的遺伝学的検査の実施について、現実的な想定が困難
- 研究として実施されているIRUDを臨床検査として実施するイメージ（IRUDでは実施しない二次的所見開示も必要）→研究結果の臨床検査としての確認
- 二次的所見の範囲が、がんパネルの場合と比較し幅広い疾患領域にわたることから、一施設でエキスパートパネルを構成するのは困難

生殖細胞系列網羅的解析の際の留意事項

- ①診療科と遺伝子医療部門が連携したカンファレンス（エキスパートパネル）を、担当医、臨床領域の専門医、遺伝医療・遺伝カウンセリングの専門家である臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等を必須メンバーとして定期的に開催、個別結果を関係者で総合的に検討する。一施設では、二次的所見の対象領域の専門家などを含めたエキスパートパネルを構成することができない状況も想定、地域や全国規模の体制で検討を行うことのできる組織やネットワークを整備する必要
- ⑱研究として解析した結果（一次的所見及び二次的所見）を臨床検査の結果として診療の用に供する場合には、本提言に従って、確認検査が考慮されることを研究参加の際に説明しておくこと。確認検査は原則として再採血の上実施すること、その際に確認検査についての同意の確認を行うこと

NGS検査で出現するデータの流れ



「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」AMED小杉班

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

開示すべき二次的所見

1. **治療法・予防法が存在**し、**患者本人・家族の健康管理に有益**な所見で、**病的変異**であることが**確実**であるもの
2. 具体的には短縮型機能欠失変異もしくはClinVarや公的DBにpathogenicとのみ登録されている確実な病的変異とすること
3. 精度や確実性が十分でないため、被検者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、**有益性が勝ることが明らかでない場合は開示対象としない**こと
4. 開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されている**ACMG**（American College of Medical Genetics and Genomics）**recommendations**で指定されている**59遺伝子が参考**となること
5. **非発症保因者診断**に利用される所見は、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見といえない場合は、**開示対象としない**こと

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

その２：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針

【改定版】

20191212

本提言は、臨床検査として実施される次世代シークエンサー等を用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の際の対応を目的としている。しかしながら、2019 年時点において、我が国で臨床検査として実施されている生殖細胞系列遺伝学的検査は、保険診療となっているもので 79 疾患、先進医療や自由診療として実施されているものを含めても 180 疾患程度にとどまっている。次世代シークエンサーを用いた全エクソーム解析・全ゲノム解析検査などの生殖細胞系列網羅的解析については、我が国においてはすべて研究としての解析であり、近未来的にも本格的な臨床検査として実施される可能性は高くないかもしれない。この点において、いわゆるがん遺伝子パネル検査の状況とは大きく異なる。

米国等では、数年以上前から、臨床検査として生殖細胞系列全エクソーム解析等の網羅的解析検査が実施されている状況に鑑み、我が国においても将来的な対応を目指した検討が必要である。AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）の重要な研究事業であるIRUD（未診断疾患イニシアチブ）においては、遺伝性疾患が疑われる未診断患者に対して生殖細胞系列全エクソーム解析を実施しているが、研究としての解析であり、二次的所見

研究開発成果

- 主にがん遺伝子パネル検査を対象とした提言の作成
- 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を対象とした提言（その２）の作成
- 開示すべき具体的二次的所見の検討
- 海外の状況調査
- その他

ACMGが提示しているリスト

若年性ポリポーシス：*BMPR1A*, *SMAD4*

赤字はNCCオンコパネルの遺伝子。緑は、がんパネル搭載の遺伝性腫瘍以外の遺伝子

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 *BRCA1, BRCA2*	フォンヒッペル・リンドウ病：*VHL*	遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群：*SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB*	肥大型心筋症、拡張型心筋症
リ・フラウメニ症候群：*TP53*	多発性内分泌腫瘍症1型：*MEN1*	結節性硬化症：*TSC1, TSC2*	カテコラミン作動性多形性心室性頻拍
Peutz-Jeghers症候群：*STK11*	多発性内分泌腫瘍症2型：*RET*	WT1-関連Wilms腫瘍：*WT1*	不整脈原性右室心筋症
Lynch症候群：*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*	家族性甲状腺髄様がん（FMTC）：*RET*	神経線維腫症2型：*NF2*	Romano-Ward QT延長症候群1-3型、ブルガダ症候群
家族性大腸ポリポーシス：*APC*	PTEN過誤腫症候群：*PTEN*	Ehlers- Danlos症候群、血管型	家族性高コレステロール血症
MYH-関連ポリポーシス：*MUTYH*	網膜芽細胞腫：*RB1*	マルファン症候群、Loeys-Dietz症候群、家族性胸部大動脈瘤、大動脈解離	悪性高熱症 OTC欠損症 Wilson病

- モデル疾患による作成フローのパイロット

マルファン症候群

HBOC

Fabry病

ADPKD

AWG-J（Actionability Working Group-Japan) メンバーによる日本版作成と，メンバー相互レビュー

Step6: Semi-Quantitative Metric (SQM)

DOMAIN		SCORING METRIC	
SEVERITY	What is the nature of the threat to health to individuals carrying a clearly deleterious allele?	3 = Sudden death 2 = Death or major morbidity 1 = Modest morbidity 0 = Minimal or no morbidity	
LIKELIHOOD	What is the chance a serious outcome will materialize given a deleterious variant?	3 = > 40% chance 2 = 5-39% chance 1 = 1-4% chance 0 = < 1% chance	A = Substantial evidence (Tier 1) B = Moderate evidence (Tier 2) C = Minimal evidence (Tier 3 or 4) D = Poor evidence, or missing E = Expert contributions (Tier 5)
EFFECTIVENESS	How effective is intervention for preventing or significantly diminishing the risk of harm?	3 = Highly effective 2 = Moderately effective 1 = Minimally effective 0 = Controversial/Unknown IN = Ineffective/No intervention	
NATURE OF INTERVENTION	How risky, medically burdensome or intensive is the intervention?	3 = Low risk, medically acceptable, and low intensity 2 = Moderate risk, moderately acceptable or intensive 1 = Greater risk, less acceptable and substantial 0 = High risk, poorly acceptable, or intensive	

Hunter et al. *Genet Med.* 2016 Dec: 18(12): 1258-68

- “Accessibility”判定基準の変更

当初案（保険ベースでの評価）

グレード	
A	保険適用もしくは公的助成あり（指定難病など）
B	施設限定の保険適用，先進医療
C	自費診療
D	本邦未実施

改訂案（医療提供レベルでの評価）

グレード	
A	プライマリケアのレベルで提供可能
B	特定機能病院のレベルで提供可能
C	高度専門病院でのみ提供可能
D	本邦未実施

HBOC

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
乳癌(BRCA1)/ サーベイランス	2	3A	2A	3	A	10AA-A
乳癌(BRCA1)/ 乳房切除	2	3A	3A	1	C	9AA-C
卵巣癌(BRCA1)/ 卵巣摘出	2	2A	3A	1	C	8AA-C
乳癌(BRCA2)/ サーベイランス	2	3A	2A	3	A	10AA-A
乳癌(BRCA2)/ 乳房切除	2	3A	3A	1	C	9AA-C
卵巣癌(BRCA2)/ 卵巣摘出	2	2A	3A	1	C	8AA-C

Lynch syndrome

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
大腸がん/サーベイランス	2	3A	3A	2	A	10AA-A
子宮内膜がん/サーベイランス	2	3A	1A	2	A	8AA-A
子宮内膜がん/リスク低減手術(注1)	2	3A	3B	2	C	9AB-C

がん遺伝子パネル検査　二次的所見　患者開示　Grade1 ミニマムリスト　案　(Ver1.2_20190121)

＜基本的考え方＞

下記を Grade1 ミニマムリストとする。

未発症者に対するサーベイランスについて日本でのガイドラインが存在する

シングルサイトの検査をどの連携・中核病院でも登録衛生検査所に外部委託できる*

3.　複数の遺伝子パネル検査に搭載されている

遺伝子名	疾患名	日本での(未発症者)サーベイランス等の記載#	備考
BRCA1	遺伝性乳癌卵巣癌症候群	遺伝性乳癌卵巣癌症候群診療の手引き 2017 年版	＊＊
BRCA2			
MLH1	Lynch 症候群	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年(大腸癌研究会)	
MSH2			
MSH6			
PMS2			
APC	家族性大腸腺腫症		
MEN1	多発性内分泌腫瘍症 1 型	多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック 2013 年	
RET	多発性内分泌腫瘍症 2 型		
RB1	網膜芽細胞腫	小児がん診療ガイドライン 2016 第 5 章網膜芽細胞腫	
VHL	Von Hippel Lindau 病	VHL 病診療ガイドライン	

#未発症臓器のサーベイランス、リスク軽減手術などの対応策を含む

SF開示リストの更新について

Grade	根拠
AAA	・我国で変異キャリアに対する診療方針のガイドラインが存在する（現在のミニマムリスト）
AA	・ACMG59遺伝子で遺伝性腫瘍原因遺伝子 ・NCCNガイドラインのあるもののうち、論文で一致して開示推奨されているもの
A	・NCCNガイドラインのあるもののうち、論文での開示推奨が一致していないもの ・論文で一致して強い開示推奨あるもの ・ACMG59遺伝子で遺伝性腫瘍以外の原因遺伝子
B	・一論文でのみ開示推奨のあるもの
記載なし	

参考論文・資料:ACMG SF v2, NCCN-Breast ovarian, NCCN-GI, 本日資料8-10,
Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. Eur J Hum Genet. 2018 Dec;26(12):1732-1742.
https://www.nature.com/articles/s41431-018-0224-1.pdf
Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2019 May 3. pii: mdz136.
https://academic.oup.com/annonc/article/30/8/1221/5485244

ACMG59以外のNCCNガイドライン掲載遺伝子

遺伝子	乳癌	卵巣癌	その他の癌	SFMPP	ESMO	Pen Univ
ATM	↑		膵癌・前立腺癌：不明	Class 3		
BRIP1		↑		Class 3	○	○
CDH1	小葉癌↑		瀰漫性胃癌：↑	Class 1		
CHEK2	↑		結腸癌:↑	Class 3		
NBN	↑	不明		Class 3		
NF1	↑		GIST,悪性抹消神経鞘腫瘍：↑	Class 1	△	
PALB2	↑	不明		Class 1	○	○
RAD51C	不明	↑		Class 3	○	○
RAD51D	不明	↑		Class 3	○	○

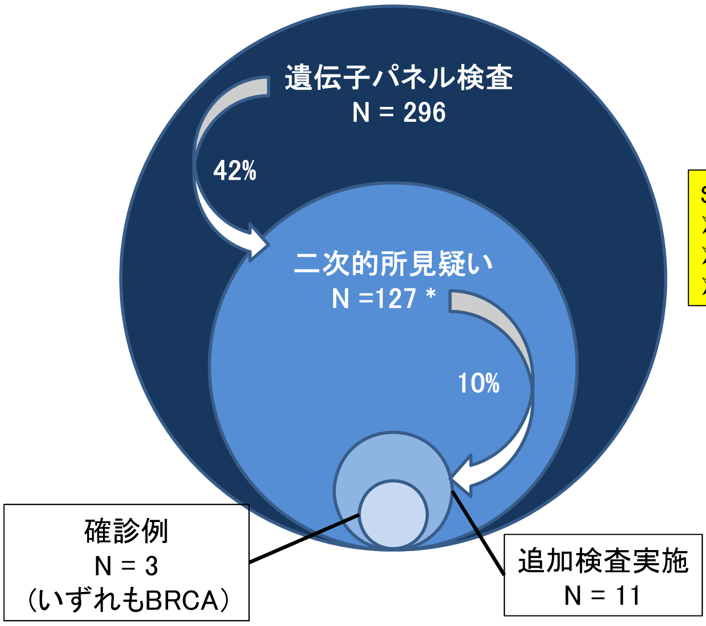
がん遺伝子パネル検査　二次的所見　患者開示　推奨度別リスト（Ver2.0_20191210）

Potentially Actionable SF Gene List			NCC Oncopanel		Foundation One CDx	開示推奨度	T-only panelにおけるGermline testの必要性
Gene	Major Phenotype	備考	tumor	germline	tumor	注1	注2
APC	FAP		○	○	○	AAA	△
ATM	Breast Ca		○		○	A	◎
BAP1	Malignant Mesothelioma etc.		○		○	B	
BMPR1A	Juvenile Polyposis					AA	
BRCA1	HBOC		○	○	○	AAA	◎
BRCA2	HBOC		○	○	○	AAA	◎
BRIP1	Ovarian Ca				○	A	◎
CDH1	Diffuse Gastric Ca				○	AA	○
CDK4	Melanoma		○		○	B	○
CDKN2A	Melanoma/Pancreatic Ca		○		○	A	○
CHEK2	Breast Ca		○		○	A	○
EPCAM	Lynch	Deletion				AA	
FH	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Ca				○	B	○
FLCN	Birt-Hogg-Dube syndrome				○	B	○
MAX	HPPS					B	
MEN1	MEN1				○	AAA	○
MET	GIST		○		○	B	
MLH1	Lynch		○	○	○	AAA	◎

がん遺伝子パネル検査

- T/N (Tumor/Normal) pair panel
  - 腫瘍部と正常部（末梢血など）を同時に解析
  - 比較により、腫瘍部のみでの変化をとらえることができる
  - 生殖細胞系列の所見（二次的所見）が一度に得られる
- Tumor-only panel　(liquid biopsy含む)
  - FFPのみで可能
  - 理論的にコストが半分
  - 採血実施が不要なため、検体のハンドリングが用意
  - 患者受診なしでも検査可能

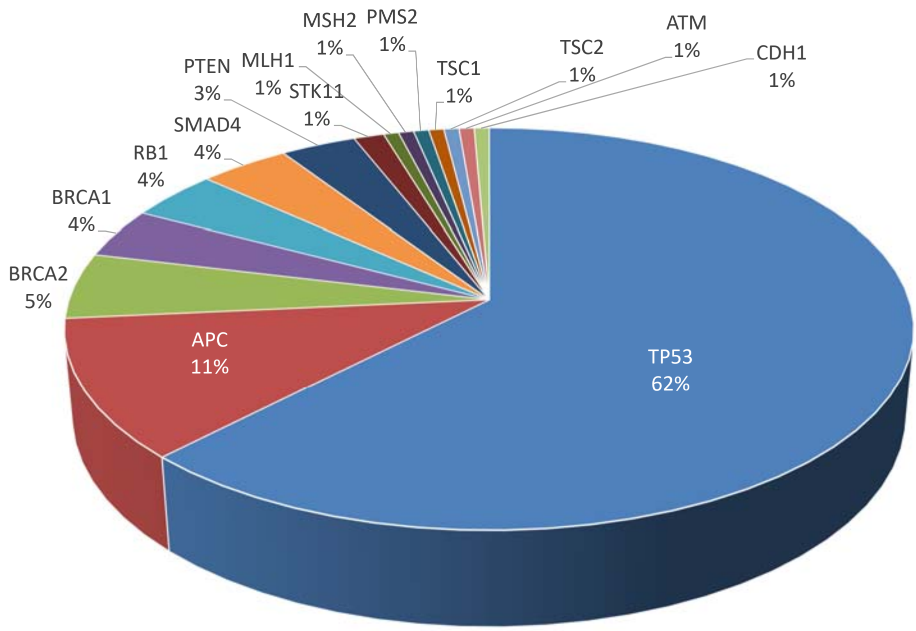
当院におけるがん遺伝子パネル検査実施時のSF頻度調査
（2015年4月～2019年7月　OncoPrimeのデータ）



SF疑いで追加検査を受けない理由
- 本人が希望せず
- 全身状態の悪化
- 他院からの紹介で再診が負担

遺伝子	追加検査	確定
TP53	6	0
BRCA2	2	2
BRCA1	1	1
Smad4	1	0
PTEN	1	0
CDH1	1	0

SF疑いの遺伝子の内訳
（2015年4月～2019年7月　OncoPrimeのデータ　n = 296）



TP53とAPCで約7割を占める

T-only panelから二次的所見へ

- ACMG59遺伝子変異が腫瘍に認められた場合に、全例で生殖細胞系列の解析を実施すると、網羅的に生殖細胞系列の二次的所見も得られるはず
- しかし、生殖細胞系列のバリアントが得られる確率が低い
- 事前に生殖細胞系列の解析の同意を得ておくか、結果開示時に同意を得るか
- 後者では、同意率がかなり低い、あるいは実施できない（患者本人が来院できず採血ができない）
- 別途解析が必要となるため、費用負担の問題が生じる
- 確率が低いと患者側も医師側も生殖細胞系列解析へ積極的になりにくい

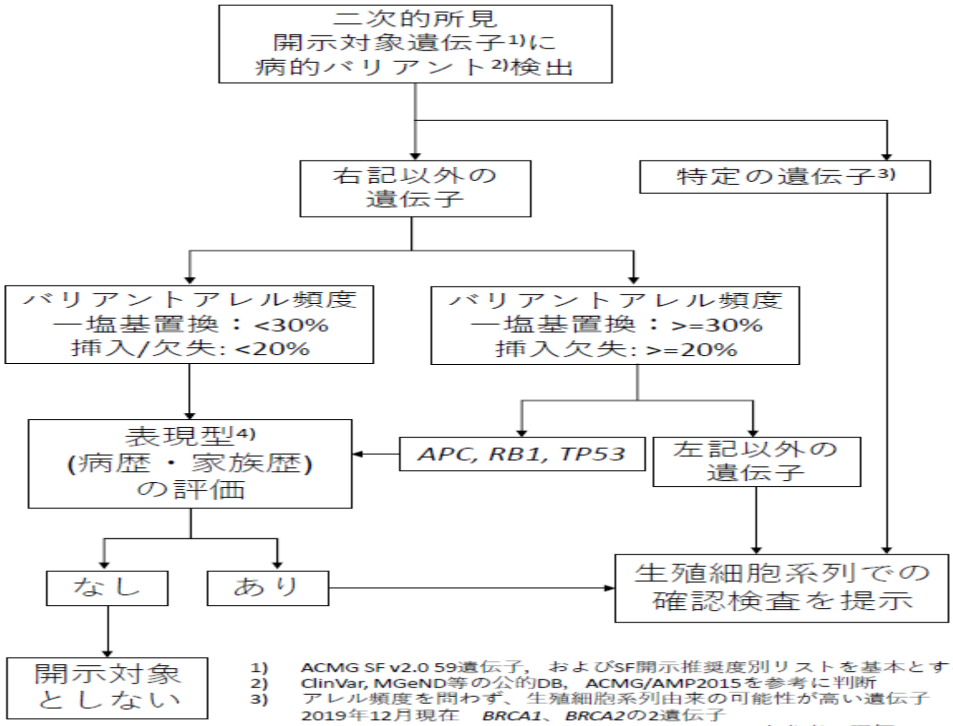
T-only panelでgermline mutationを疑った検査をするか？

Grade	説明	根拠
◎	必ず疑って検査する	いずれかの論文で無条件で推奨されている
○	できるだけ検査する	いずれかの論文で、条件付きで推奨されている
記載なし	可能なら検査する	
△	臨床的に強く疑われ、特別な場合だけ検査する	臨床的に疑わしい場合のみ（むしろ、積極的に検査しない方向）*P53*、*APC*など

参照論文：Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Mandelker D, et al. Ann Oncol. 2019 May 3.

提言その2（注7）：・・・・・遺伝子の種類、生殖細胞系列創始者変異に一致した変異、発症年齢、現病歴、既往歴、家族歴、アリル頻度、腫瘍細胞割合などの情報より生殖細胞系列の変異が疑わしいか総合的に判断する・・・

腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における
二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針例



1) ACMG SF v2.0 59遺伝子，およびSF開示推奨度別リストを基本とする
2) ClinVar, MGeND等の公的DB，ACMG/AMP2015を参考に判断
3) アレル頻度を問わず、生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子
2019年12月現在　*BRCA1*、*BRCA2*の2遺伝子
4) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に評価

研究開発成果

- 主にがん遺伝子パネル検査を対象とした提言の作成
- 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を対象とした提言（その２）の作成
- 開示すべき具体的二次的所見の検討
- 海外の状況調査
- その他

2017.12-2019.11 海外視察の概要

- **のべ日数：７５日間**
- **視察先：６か国 （21施設）**

  アメリカ（15施設, 米遺伝カウンセラー学会）, イギリス（2施設, **世界遺伝カウンセリング学会**）, **オーストラリア （豪人類遺伝学会）**,
  フランス（3施設）， スペイン（1施設）, イタリア（1施設）

- **面談人数：１８７人**

  アメリカ 134人（113人）, イギリス **22人（19人）**, フランス 9人（5人）
  スペイン 7人、イタリア 10人、**オーストラリア 5人（3人）** ※( ) 内は遺伝カウンセラーの数

遺伝カウンセリング学会誌への投稿（海外視察報告）状況

	論文テーマ	論文内容(詳細)	執筆主担当者・共著者	2/19 現在
1	がんゲノムにおける米遺伝カウンセラーの役割	・NSGCにおけるヒアリング	松川、高嶺、平岡	投稿済 改定中
2	MSKCCにおけるSFの対応	・MSKCC	平岡、松川、高嶺、村上、中川	投稿済 改定中
3	遺伝性腫瘍の診療状況	・スタンフォードにおける遺伝カウンセリング ・family letter ・パネル検査が主流	高嶺、稲葉、松川	投稿済
4	遺伝カウンセラーの教育	・サラローレンス	村上/中川	近日中投稿
5	WES/WGSにおける二次的所見対応の現状	・フィラデルフィア ・シンシナティ ・スタンフォード ・イギリス ・フランス	秋山、松川、稲葉、高嶺	投稿済
6	南ヨーロッパの遺伝医療	・イタリア ・スペイン	鳥嶋/中川	In press
7	Lab Genetic Counselor	・Lab Genetic Counselorの役割 ・病院内の遺伝学的検査をフィルタリング	秋山、松川、高嶺、稲葉、平岡	投稿済
8	RPの診療状況	・イギリス ・アメリカ ・フランス ・日本	稲葉	In press
9	Genomic Counselorとは？	・STP（イギリス） ・オンラインGCコース（アメリカ） ・文献レビュー	松川、稲葉	投稿済

研究開発成果

- 主にがん遺伝子パネル検査を対象とした提言の作成
- 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を対象とした提言（その２）の作成
- 開示すべき具体的二次的所見の検討
- 海外の状況調査
- その他

広報：HPでの情報提供の充実　http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/

[「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―20180321版]
[「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」―その１：がん遺伝子パネル検査を中心に（改訂版）]
[（補足）「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示ミニマムリスト暫定案」]
[「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」―その２：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学検査における具体的方針（初版）]

海外視察（2017年12月―2019年3月）
欧米における遺伝医療・遺伝カウンセリングの状況、遺伝カウンセラーの養成・現状を把握するため、認定遺伝カウンセラー8名により、延べ20週間の海外視察（米英仏伊西豪）を実施した。
視察報告（解説をご覧いただくには、PDFファイルを保存後、「表示」→「ツール」→「注釈」→「開く」と操作ください）

- 各国の遺伝カウンセラーの現状
- 米国の遺伝カウンセラーの現状　腫瘍領域の遺伝カウンセリング
- 腫瘍領域の遺伝カウンセリング（英国）
- 各国の医療制度と遺伝医療　腫瘍領域の遺伝カウンセリング(仏)　1000Kプロジェクト（英）
- ニューヨーク視察報告
- イタリア・スペイン視察報告
- オーストラリア・NSGC等(米)視察報告
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center視察報告

第42回日本遺伝カウンセリング学会（2018年6月仙台）における報告

- 遺伝カウンセラー養成プログラム I(Sarah Lawrence College：概要)
- 遺伝カウンセラー養成プログラム II(Sarah Lawrence College：ロールプレイと実習)
- 遺伝カウンセラー養成プログラム III(NGS時代の遺伝カウンセラーの養成：米英)
- 遺伝性腫瘍領域の遺伝カウンセリング（米国）
- Laboratory Genetic Counselorの業務（米国）
- 網膜色素変性の遺伝カウンセリング（米英仏）

アウトリーチ活動：がんゲノムまんが教材

- 一般市民に向けたは幅広い啓発活動（特に若い人を対象）
- 高校生を対象に評価も実施
- 2018年11月第1版1,000部を発行
- 極めて好評につき、2019年2月に第2版10,000部を発行
- 5,000部を京大病院のがんゲノム連携病院28施設に配布
- 5,000部を50か所以上で配布
- AMED及び研究室HPに掲載

健康医療　施策との関係

2017年6月29日、7月31日厚労省で打合せ、がん研究センターとも

2017年8/23, 9/11, 10/4厚労省がんゲノム中核拠点等の指定要件に関するサブワーキンググループに参加

2018年8月13日我国における遺伝学的検査のあり方について厚労省面談（AMED）

- 松原洋一　日本人類遺伝学会理事長
- 小杉眞司　日本遺伝カウンセリング学会理事長・日本遺伝子診療学会理事長
- 福嶋義光　全国遺伝子医療部門連絡会議理事長

2018年9/18, 10/3, 10/23, 11/19 がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議二次的所見サブワーキンググループに参加

2019年4/26, 5/27厚労省がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループに参加

2019年8月がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループ座長に選任（9月30日、11月27日にWEB会議を実施）

ゲノム創薬基盤推進研究事業A班連携

- 2017年7月3日AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業・A課題・合同キックオフミーティング
- 2018年8月13日我国における遺伝学的検査のあり方についてA1増井代表A2小杉代表と厚労省面談(AMED)
- 2018年9月17日　ゲノム創薬基盤推進研究事業・A課題・連携会議　出席・報告(慶應義塾大学)
- 2018年11月10日　A1増井班　班会議出席・報告 (慶應義塾大学)
- 2019年8月7日　A3豊岡班　班会議で、二次的所見や遺伝カウンセリングに関する講演(岡山大学)

他のAMED事業との連携

- IRUD(第1期2015～拠点病院、第2期2018年～拠点病院取り纏め機関としてIRUD推進会議に出席、難病版提言作成、遺伝学的検査精度管理などについての意見交換の重要な場となっている)
- 難病プラットフォーム事業(遺伝性難病の研究基盤確立)
- オミックス拠点事業
- 医薬品等規制調和・評価研究事業(小崎班)

学会レベルでの連携

- 遺伝医学学会連合: 人類遺伝学会・遺伝カウンセリング学会・遺伝子診療学会・全国遺伝子医医療部門連絡医会議等による横断的な連合体
- **癌関連3学会によるがんゲノム医療推進タスクフォースにオブザーバーとして遺伝関連3学会から参加**
- 内保連経由で、遺伝学的検査や遺伝カウンセリングの保険収載の要望を9学会合同で提出

今後の予定

- がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループ座長として、情報交換・フィードバックを予定
- がん遺伝子パネル検査について、保険収載後の具体的課題の継続的検討
- AWG-Jの設立が遺伝医学関連学会で発足、継続的に検討
- 難病エキスパートパネル、二次的所見については、全国遺伝子医療部門連絡会議での検討課題とする
- 海外視察による海外の遺伝医療・がんゲノム医療についての情報収集を継続して実施

Acknowledgements （敬称略）

分担研究者
金井雅史(京大腫瘍内科)
川目裕 (東北大・慈恵医大)
後藤雄一(精神神経C)
櫻井晃洋(札幌医大)

研究協力者
武藤学(京大腫瘍内科)
西垣昌和(京大人間健康)
宮本恵宏(循環器病C)
孫徹(循環器病C)
平沢晃(岡山大)
三宅秀彦(お茶大)
佐藤智佳(関西医大)
難波栄二(鳥取大)
原田直樹(京大CiRA)
井本逸勢(愛知がんC)

研究協力者
(京大医療倫理学・遺伝医療学・遺伝子診療部)
和田敬仁
山田崇弘
川崎秀徳
近藤知大
吉岡正博
本田明夏
十川麗美・他院生10名

協力者
吉田輝彦(国がん)
武藤香織(東大)
増井徹(慶応大)
K.Breen(MSKCC)
Laurino(SeattleCC)
他面談者185名

研究協力者(海外視察隊)
松川愛未(京大)米英仏豪
稲葉慧(京大)米英仏
高嶺恵理子(東京医科歯科)米
中川奈保子(京大)米伊西
秋山奈々(千葉こども)米
村上裕美(京大)米
鳥嶋雅子(京大)伊西
平岡弓枝(国がん東)米

協力機関
日本癌学会
日本癌治療学会
日本臨床腫瘍学会
日本遺伝子診療学会
日本人類遺伝学会
日本遺伝カウンセリング学会
全国遺伝子医療部門連絡会議
がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議ICWG/SFWG等

分担研究報告

がんのクリニカルシーケンス時における偶発的所見・二次的所見に関する研究

京都大学大学院医学研究科　臨床腫瘍薬理学・緩和医療学講座　特定准教授

金井　雅史

1　研究開発の目標･ねらい

がんのクリニカルシーケンス(以下がん遺伝子パネル検査)は、一度に数百種類のがん関連遺伝子を網羅的に解析し、癌組織中の体細胞遺伝子変異を検出し、個々の患者に適した候補薬剤を見出すことを目的としている。この際、数%の患者において生殖細胞系列の遺伝子変異が見つかることがあり、二次的所見（Secondary Findings　以下 SF）と呼ばれている。2013 年 American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)より、偶発的所見（Incidental Findings　以下 IF）・SF に関する指針が発表され、actionable な 59 遺伝子の所見は患者への開示が推奨されている。SF の情報は本人のみならず、血縁者にとっても健康管理に重要な情報となりうる。国内においてもがん遺伝子パネル検査が 2019 年 6 月より保険診療下で実施可能となり、今後臨床現場で SF に遭遇するケースが急増すると予想され、その対策の構築が急務となっている。

以上の社会的ニーズを鑑み、本研究では

① ゲノム医療現場における IF/SF の頻度やその対応に対する現状を明らかにすること

② IF/SF に遭遇した際、必要となる説明事項や留意事項を明文化し、指針として国内で普及させること

を主目標に設定した。

2　SF として開示対象とすべき遺伝子

SF として開示対象とすべき遺伝子としては ACMG にリストアップされている 59 遺伝子が参考となる。尚、小杉班では ACMG の 59 遺伝子のうち、特に以下の 11 の遺伝子をがん遺伝子パネル検査時の SF 開示対象とすべきミニマムリストとして提唱している。

表 1．SF ミニマムリスト

遺伝子名	疾患名
BRCA1	遺伝性乳癌卵巣癌症候群
BRCA2	
MLH1	Lynch 症候群
MLH2	
MSH6	
PMS2	
APC	家族性大腸腺腫症
MEN1	多発性内分泌腫瘍症 1 型
RET	多発性内分泌腫瘍症 2 型
RB1	網膜芽細胞腫
VHL	Von Hippel Lindau 病

なお、後述する NCC オンコパネルでは上記リストの網掛け遺伝子に加えて以下の 3 つの遺伝子が SF として報告される。（*MSH6, PMS2, MEN1* はパネルに網羅されていない）

STK11/LKB1	Peutz-jeghers 症候群
TSC1	結節性硬化症
SMAD4	若年性ポリポーシス

3　がん遺伝子パネル検査時における SF 対応の基本フロー

現在保険承認されているがん遺伝子パネル検査は NCC オンコパネルと FoundationOneCDx(F1CDx)の 2 つである。それぞれのパネルの特徴について補足資料 1 にまとめた。NCC オンコパネルでは腫瘍と血液のペアで測定するため、先述したように SF かどうかが結果返却時に判明する。一方、F1CDx では腫瘍検体のみを用いて解析を行うため、SF 確診のためには追加検査が必要となる（図 1)。2019 年度からはがん遺伝子パネル検査で検出された変異情報を元にシングルサイトでの外注検査が可能となったが、追加検査は保険承認されておらず、数万円の自己負担が必要となる。

4　腫瘍検体のみを用いたがん遺伝子パネル検査時における SF の頻度とその対応に対する現状

当院では 2015 年 4 月より自費診療として腫瘍検体のみを用いたがん遺伝子パネル検査（OncoPrime™、網羅している遺伝子は補足資料 2 を参照）を臨床導入しており、2019 年 7 月までに 296 症例に対し検査を実施してきた。そのうち 42%にあたる 127 症例が SF 疑いと診断されたが、追加検査を受けたのは 11 症例のみであり、SF が確診されたのは 3 症例で、いずれも *BRCA* 変異であった（図 2)。

図 1. がん遺伝子パネル検査時の SF 対応フロー

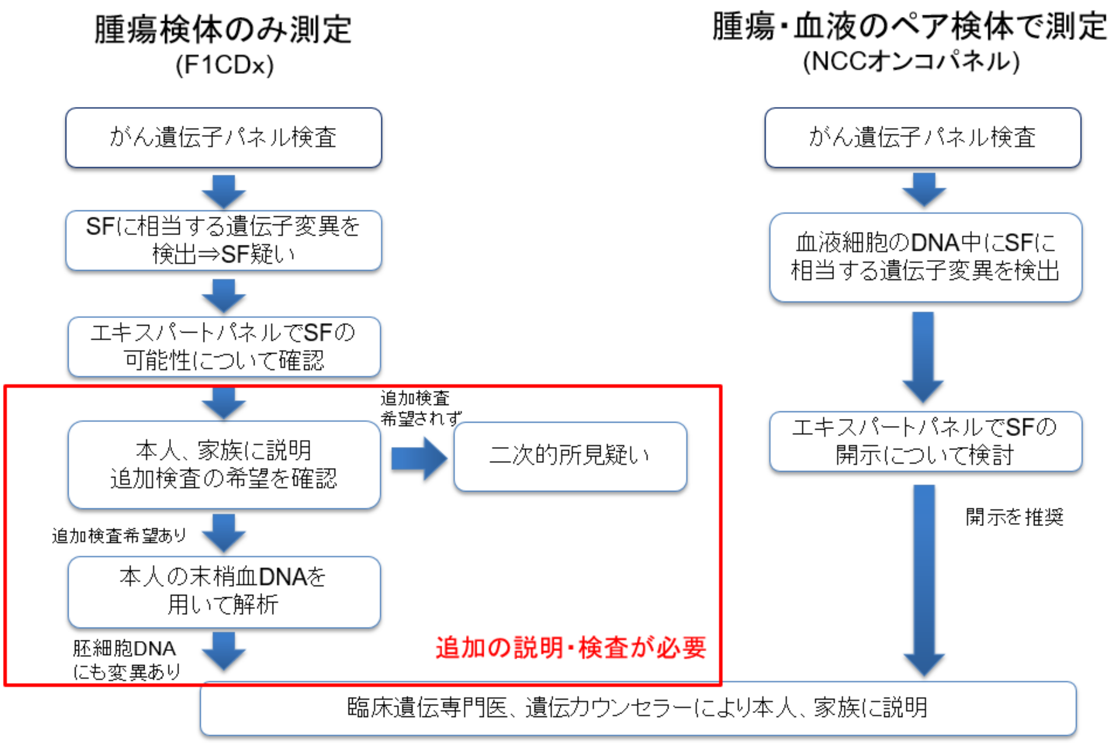
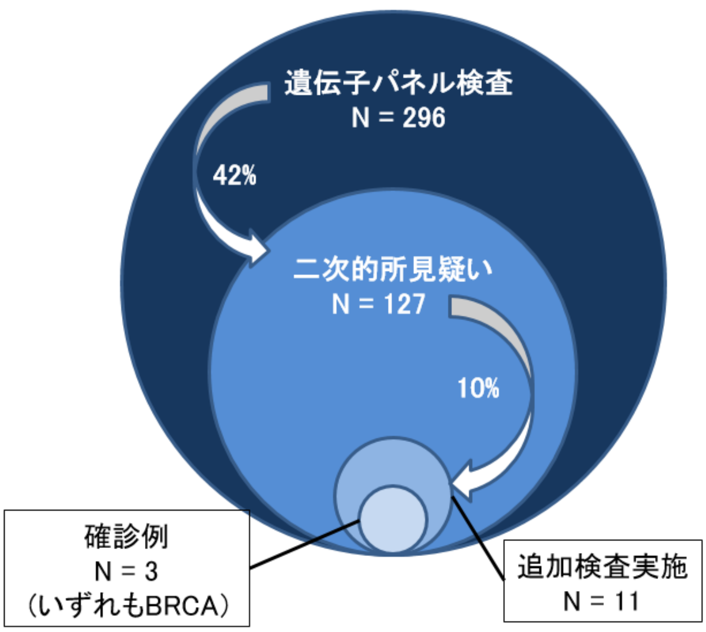


図 2. 当院におけるがん遺伝子パネル検査（OncoPrime™）実施時の SF 対応

2015 年 4 月～2019 年 7 月



SF が疑われたにもかかわらず、追加検査を受けなかった主な理由として
① 本人が希望せず（がんの治療を優先）
② 全身状態が悪化
③ 自宅が遠方なため、再診が負担
が挙げられた。

また SF 疑いが全体の 42%に認められているが、その内訳は図 3 の通りであった。*TP53* 変異が全体の約 6 割、また *APC* 遺伝子が約 1 割を占めていた。一方、追加検査を行った 11 症例を表 2 にまとめた。*BRCA* の SF 疑い 3 症例はいずれも SF が確定されたのに対し、*TP53* の SF 疑い 6 症例で SF と確診された症例は一人もいなかった。BRCA の 3 症例はいずれも男性で、家族歴や既往歴のみで *BRCA* 保因者であることを推測することは困難であった。

図 3. SF 疑いとなった原因遺伝子の内訳

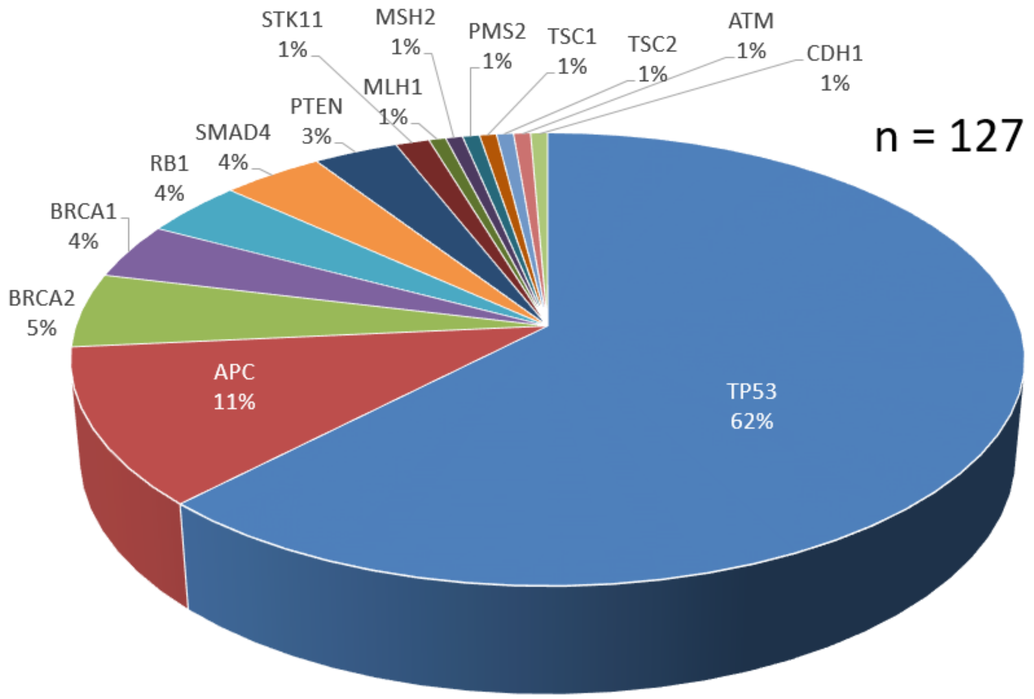


表 2　SF 疑いで追加検査を行った 11 症例の詳細

No	Cancer type	Age	Sex	Family history	Gene	Variants	VAF	Germline testing
1	Colon	50s	M	-	*TP53*	G245D	0.48	Negative

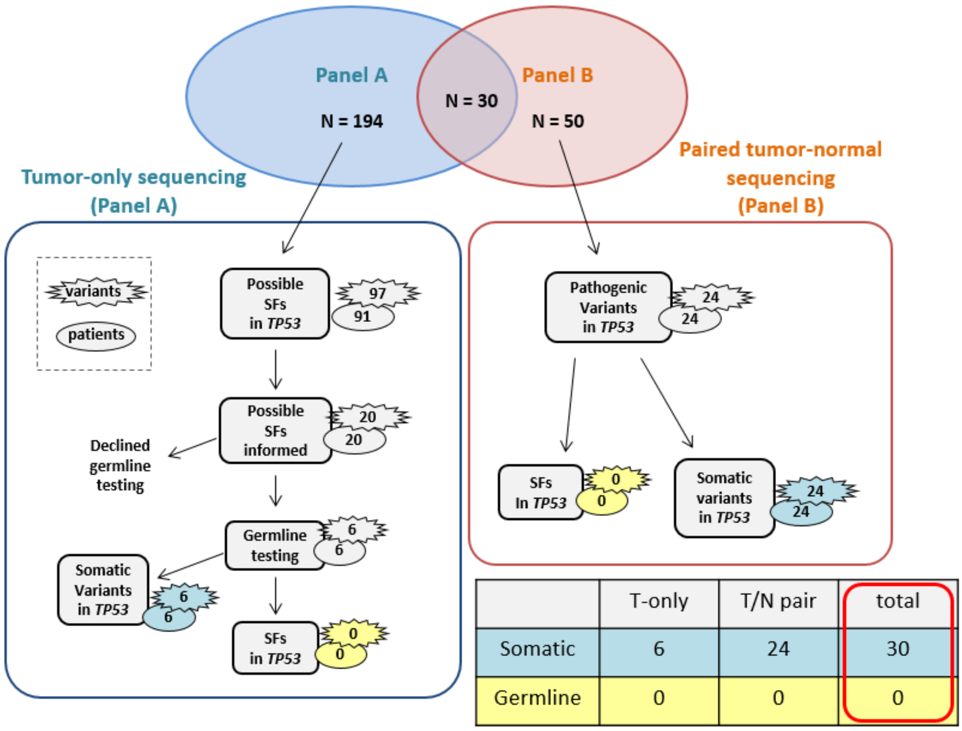
2	Stomach	80s	M	Esophagus（F）	*BRCA1* *TP53*	Q934* R175H	0.69 0.44	Positive Negative
3	Pancreas	40s	M	Pancreas（F） Pancreas（M）	*SMAD4* *TP53*	Q448* T125R	0.62 0.62	Negative Negative
4	Pancreas	60s	F	Stomach（M）	*BRCA2* *TP53*	R2318* Q165*	0.44 0.29	Positive Negative
5	Esophagus	60s	M	Pancreas（F） Colon（M）	*TP53*	W91*	0.21	Negative
6	Uterine	40s	F	Biliary tract（F） Leukemia（GF） Lung（GM）	*STK11*	H174Y	0.40	Negative
7	Stomach	70s	M	Pancreas（B）	*BRCA2* *TP53*	Q3026* c.783-1G>T	0.48 0.22	Positive Negative
8	Urinary tract	60s	M	Malignant tumor（M）	*RB1*	Q62*	0.38	Negative
9	Ovary	40s	F	-	*PTEN* *PTEN*	C136Y D51fs	0.29 0.28	Negative Negative
10	Ovary	40s	F	-	*PTEN*	C136Y D51fs	0.29 0.28	Negative
11	Stomach	30s	F	-	*CDH1*	Splice site 688-1G>A	0.04	Negative

F: father, M: mother, B: brother, GF: grand father

5　腫瘍検体のみを用いたがん遺伝子パネル検査で TP53 変異が検出された場合に追加検査を行う意義についての検討

さらに血液と腫瘍のペア検体を用いるがん遺伝子パネル検査を受けた 50 症例を対象に *TP53* 遺伝子変異の頻度について検討をおこなった。その結果、50 症例中 24 症例で腫瘍組織中に *TP53* 変異が検出されていたが、血液検体で *TP53* 変異が検出された症例は 1 例もいなかった（図 4）。これらの結果から、がん遺伝子パネル検査時に *TP53* 変異は高頻度で検出されるが、それが SF である確率は極めて低く、家族歴等から Li-Fraumeni が疑われなければ追加検査を行う意義は乏しいと考えられた。これらの研究成果は国内学会（第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会　会長企画シンポジウム「遺伝子恵腫瘍診断に結びつきうる遺伝子関連検査実施の基礎知識」）や国際学術誌に報告した（Y. Yamamoto, M. Kanai, S, Kosugi et al. J Hum Genet 2019　添付資料）[1]。ちょうど我々の論文が accept されたのと同時期に ESMO の precision medicine working group より腫瘍検体のみを用いたがん遺伝子パネル検査時における SF 確診のための追加検査に関する提言が公開されたが、そこでも *TP53* に関しては 30 歳未満で Li-Fraumeni 関連腫瘍を発症したケースのみ、追加検査を行うことが推奨されており [2]、我々の報告と合致するものである（D. Mandelker et al., Ann Oncol 2019）[2].

図 4．腫瘍組織のみを用いるがん遺伝子パネル検査（panel A）と腫瘍と血液検体を用いるがん遺伝子パネル検査(panel B)別の *TP53* 体細胞/生殖細胞系列変異検出頻度

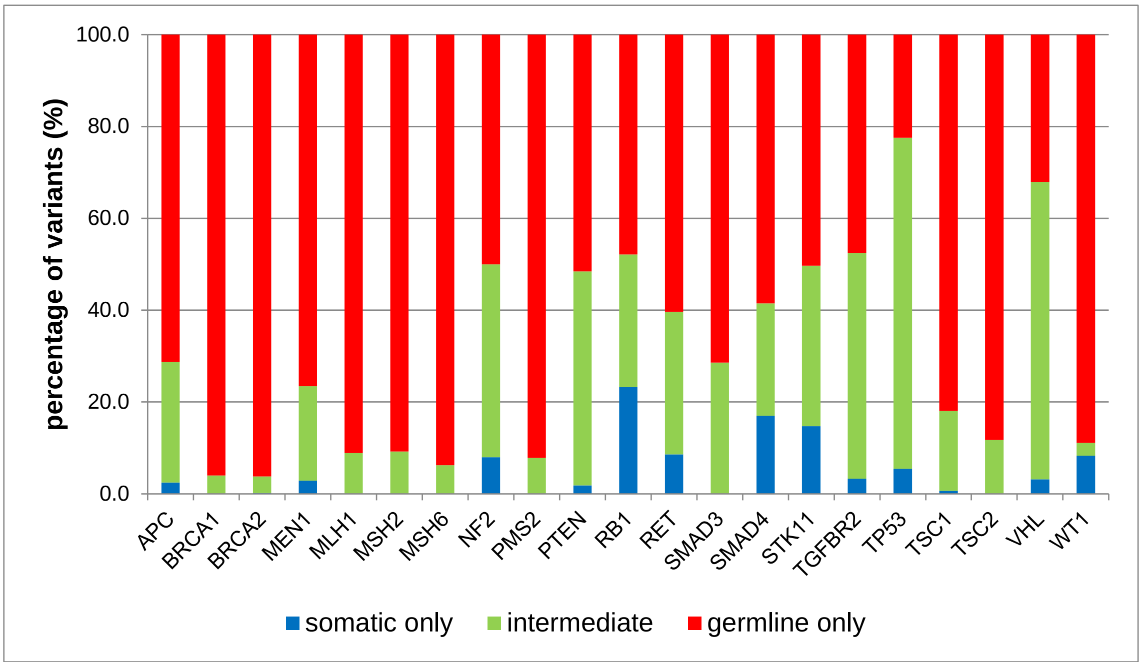


	T-only	T/N pair	total
Somatic	6	24	30
Germline	0	0	0

6　SF 関連遺伝子変異の体細胞･生殖細胞系列別の内訳

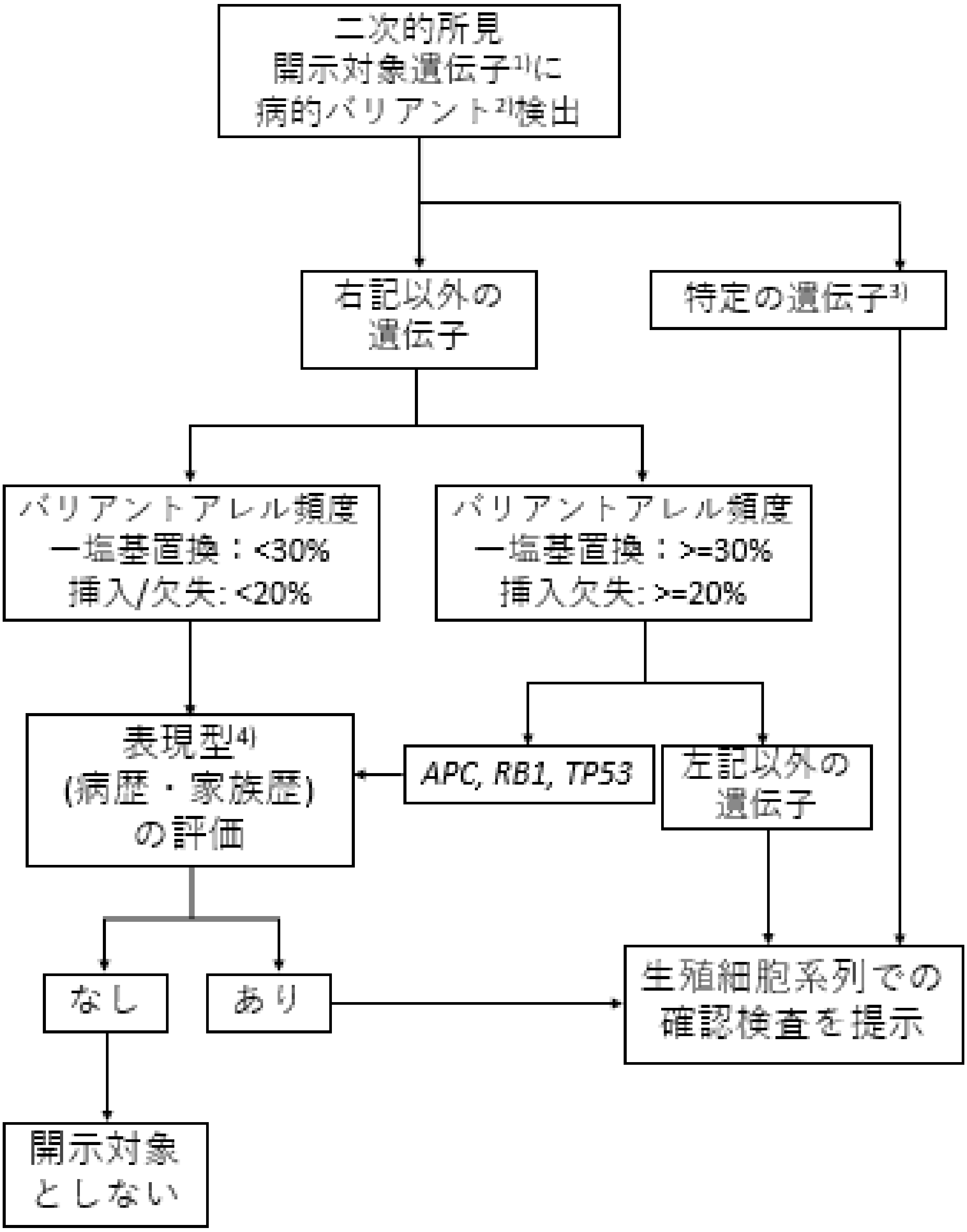
公共データベースである Clinvar(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/)と Cosmic https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic)を用いて SF 関連遺伝子の体細胞・生殖細胞系列変異について調査を行い、結果を図 5 にまとめた。赤は生殖細胞系列でのみ報告されている変異、逆に青は体細胞系列でのみ報告されている変異、緑は生殖細胞・体細胞系列のどちらでも報告されている変異を示す。*BRCA* 遺伝子の変異は 9 割以上が生殖細胞系列でのみ報告されているのに対し、*TP53* の変異は体細胞・生殖細胞系列で overlap するものが多いことが分かる。これらのデータも、我々の経験で *BRCA* の SF 疑い症例は 3 例とも SF が確診されたのに対し、*TP53* 症例では 1 例も SF 症例を認めなかったことと合致する。

図 5. 公共データベースに登録されている体細胞・生殖細胞系列別の遺伝子変異



7　がん組織のみを用いたがん遺伝子パネル検査時における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針

これまでの経験や最近の知見を踏まえて以下の運用指針を策定した。



1) ACMG SF v2.0 59 遺伝子，および SF 開示推奨度別リストを基本とする
2) ClinVar, MGeND 等の公的 DB，ACMG/AMP2015 を参考に判断
3) アレル頻度を問わず、生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子　2019 年 12 月現在 BRCA1、BRCA2 の 2 遺伝子
4) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-J を参考に評価

8　SF 対応に関する課題のまとめ

① 腫瘍検体のみを用いるがん遺伝子パネル検査で SF が疑われた症例の追加検査

先述したように当院の実績でも腫瘍検体のみを用いたパネルで SF が疑われた際、*TP53* を除いたとしても追加検査を受ける症例の割合は高くなかった。そこで 2019 年度より SF 疑い症例に関しては担当医からの結果説明時に遺伝カウンセラーも同席して説明を行うようにしている。

追加検査は保険適応とならないため自己負担となる。

② SF が確診された後の follow up 体制の整備

当院で男性の BRCA 変異保因者をどの診療科が follow すべきか議論となった。今後がん遺伝子パネル検査の普及と共に SF 確診例が増えることが予想されるため、各施設において follow up 体制の整備も急務と考える。

③ ACMG 59 遺伝子以外の生殖細胞系列遺伝子変異が見つかった場合の対応

BRIP1 や ATM は ACMG59 にはリストアップされていないが、それぞれ家族性卵巣癌、乳癌と関連することが示されている。当院ではこれらの遺伝子に生殖細胞系列変異を有する症例についてもエキスパートパネルで検討し、SF に準じた対応を行っている。

9　参考文献

1. Yamamoto Y, Kanai M, Kou T, Sugiyama A, Nakamura E, Miyake H, Yamada T,Nishigaki M, Kondo T, Murakami H, Torishima M, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Clinical significance of TP53 variants as possible secondary findings in　tumor-only next-generation sequencing. J Hum Genet. 2020 Jan;65(2):125-132.

2. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, Jezdic S, Hanson H, Snape K, Kulkarni A, Hawkes L, Douillard JY, Wallace SE, Rial-Sebbag E, Meric-Bersntam F, George A, Chubb D, Loveday C, Ladanyi M, Berger MF, Taylor BS, Turnbull C. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1221-1231.

補足資料 1. NCC オンコパネルと F1CDx の比較

	OncoGuide NCC オンコパネルシステム (NCC オンコパネル)	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル (F1CDx)
遺伝子数	１１４	３２４
用いる検体	腫瘍＋血液	腫瘍のみ
腫瘍細胞率(%)	20%以上	マイクロダイセクション後 最低 20%以上　最適 30%以上 肝臓は 40%以上
FFPE 作成後からの保管期間	3 年以内	薄切後 12 ヶ月以内
測定できない検体	組織検体：臓器移植した検体 血液検体：造血幹細胞移植した検体	特になし
マーキング	マイクロダイセクション依頼する場合は、未染スライドすべてに裏面から腫瘍部位のマーキングをおこなう。	マーキングしても検体受付可能であるが、FMI の基準に従って再度マーキングするため、推奨はしていない。
切片の厚さと枚数	10μm の厚さで 5 枚	4-5μm の厚さで 10 枚
コンパニオン診断能	なし	あり（ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS, NTRK)
Microsatellite instability (MSI) の評価	不可	可
二次的所見の判定	可	追加検査が必要

補足資料 2. OncoPrime™が網羅している遺伝子

ABL	BLM	CRLF2	ESR1	H3F3A	MAP3K1	NFE2L2	PIK3R2	SETD2	TP53
ABL2	BRAF	CSF1R	EZH2	HNF1A	MAPK1	NOTCH1	PIK3R5	SF3B1	TP63
ACVR1B	BRCA1	CTNNA1	FAM123B	HRAS	MDM2	NOTCH2	PMS1	SMAD2	TP73
AKT1	BRCA2	CTNNB1	FANCA	IDH1	MDM4	NOTCH3	PMS2	SMAD3	TPMT
AKT2	BTK	CYP1A2	FBXW7	IDH2	MED12	NOTCH4	PPP2R1A	SMAD4	TRAF7
AKT3	CARD11	CYP2C19	FGFR1	IGF1R	MEN1	NPM1	PRDM1	SMARCA4	TSC1
ALK	CASP8	CYP2C9	FGFR2	IGF2R	MET	NRAS	PTCH1	SMARCB1	TSC2
APC	CBL	CYP2D6	FGFR3	IKZF1	MITF	NTRK1	PTCH2	SMO	TSHR
AR	CCND1	DAXX	FGFR4	IL7R	MLH1	NTRK2	PTEN	SOCS1	TYMS
ARAF	CCND2	DDR2	FLT1	INSR	MLL	NTRK3	PTPN11	SRC	U2AF1
ARID1A	CCND3	DNMT3A	FLT3	JAK1	MPL	PALB2	RAD50	SRSF2	UGT1A1
ARID1B	CCNE1	DPYD	FLT4	JAK2	MRE11A	PARP1	RAD51	STAG2	VHL
ASXL1	CDC73	EGFR	FOXL2	JAK3	MSH2	PAX5	RAF1	STAT1	VKORC1
ATM	CDH1	EP300	G6PD	KDM6A	MSH6	PBRM1	RB1	STAT3	WRN
ATR	CDK4	ERBB2	GATA1	KDR	MTHFR	PDGFRA	RET	STK11	WT1
ATRX	CDK6	ERBB3	GATA2	KIT	MTOR	PDGFRB	RICTOR	SUFU	XPC
AURKA	CDKN2A	ERBB4	GATA3	KLF4	MYC	PDK1	RNF43	TERT	XRCC1
AURKB	CDKN2B	ERCC1	GLI1	KRAS	MYCN	PGR	ROS1	TET2	
AXIN1	CEBPA	ERCC2	GNA11	MAML1	MYD88	PHF6	RPTOR	TGFBR2	
BAP1	CHEK1	ERCC3	GNAQ	MAP2K1	NBN	PIK3CA	RSPO2	TNFAIP3	
BCL2	CHEK2	ERG	GNAS	MAP2K2	NF1	PIK3CG	RSPO3	TOP1	
BCOR	CREBBP	ERRFI1	GRIN2A	MAP2K4	NF2	PIK3R1	RUNX1	TOP2A	

Journal of Human Genetics (2020) 65:125–132
https://doi.org/10.1038/s10038-019-0681-6

ARTICLE

Clinical significance of *TP53* variants as possible secondary findings in tumor-only next-generation sequencing

Yoshihiro Yamamoto[1] · Masashi Kanai[1] · Tadayuki Kou[1] · Aiko Sugiyama[2] · Eijiro Nakamura[2] · Hidehiko Miyake[3,4] · Takahiro Yamada[4,5] · Masakazu Nishigaki[4,6] · Tomohiro Kondo[1,4] · Hiromi Murakami[4] · Masako Torishima[4] · Shigemi Matsumoto[1] · Shinji Kosugi[4,5] · Manabu Muto[1]

Received: 11 July 2019 / Accepted: 24 September 2019 / Published online: 18 October 2019

Abstract

In tumor-only next-generation sequencing (NGS), identified variants have the potential to be secondary findings (SFs), but they require verification through additional germline testing. In the present study, 194 patients with advanced cancer who underwent tumor-only NGS between April 2015 and March 2018 were enrolled, and the incidences of possible and true SFs were evaluated. Among them, 120 patients (61.9%) harbored at least one possible SF. *TP53* was the most frequent gene in which 97 variants were found in 91 patients (49.5%). Nine patients provided informed consent to undergo additional germline testing, and a total of 14 variants (*BRCA1*, $n = 1$; *BRCA2*, $n = 2$; *PTEN*, $n = 2$; *RB1*, $n = 1$; *SMAD4*, $n = 1$; *STK11*, $n = 1$; *TP53*, $n = 6$) were analyzed. Three variants (*BRCA1*, $n = 1$; *BRCA2*, $n = 2$) were confirmed to be SFs, whereas *TP53* variants were confirmed to be somatic variants. To confirm the low prevalence of SFs in *TP53*, we analyzed 24 patients with *TP53* variants who underwent a paired tumor–normal NGS assay. As expected, all *TP53* variants were confirmed to be somatic variants. A total of 30 patients were tested for germline variants in *TP53*, but none of them resulted in true SFs, suggesting the low prevalence of SFs in this gene. Therefore, the significance of additional germline testing for *TP53* variants appears to be relatively low in daily clinical practice using a tumor-only NGS assay, unless patients have any relevant medical or family history.

Introduction

Next-generation sequencing (NGS)-based multiplex gene assays are utilized to identify variants that predict the response or resistance to a specific drug in patients with cancer, and its use is rapidly increasing in daily clinical practice [1–6]. In addition, NGS assays can potentially uncover pathogenic germline variants, referred to as incidental or secondary findings (SFs) [7, 8]. The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) has issued recommendations for the reporting of SFs to patients relating to 59 genes responsible for several hereditary diseases [8, 9]. The French Society of Predictive and Personalized Medicine has also published guidelines for the reporting of SFs relating to 60 cancer-related genes [9].

In a paired tumor–normal NGS assay, germline variants can be identified independently. Previous studies have reported that the prevalence of SFs in paired tumor–normal sequencing assays ranged between 3.3 and 17.5% [10–15]. NGS assays using only tumor DNA (tumor-only sequencing) are more commonly used in clinical practice to search

Supplementary information The online version of this article (https://doi.org/10.1038/s10038-019-0681-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Masashi Kanai
kanai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

1 Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

2 DSK Project, Medical Innovation Center, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

3 Faculty of Core Research, Natural Science Division, Ochanomizu University, Tokyo, Japan

4 Clinical Genetics Unit, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

5 Department of Medical Ethics and Medical Genetics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan

6 Department of Human Health Sciences, School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業：
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（小杉班）

分担研究開発課題名：「網羅的な遺伝学的解析の遺伝カウンセリングに関する研究」

東北大学　東北メディカル・メガバンク機構
遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野
東京慈恵会医科大学附属病院　遺伝診療部
（クロスアポイントメント）
川目　裕

2017～2019年工程表

	2017年度	2018年度	2019年度
海外調査，ASHGでの情報収集	Icahn School of Medicine ASHG	ASHG	ASHG
システマティック・レビュー	ACMG SFの検討		新生児
国内ステークホルダーの意識調査	ワークショップ（遺伝子医療部門連絡会議）	全国GC養成課程	全国GC養成課程
網羅的遺伝子診断における遺伝カウンセリング指針の作成	難病の網羅的解析の提言		説明動画作成
IF/SF委員会の計画立案・実施			

1．海外調査：Icahn School of Medicine at Mount Sinaiのgeneticist, CGCのインタビュー

- WES
  - 標準的な検査（in-house臨床研究：年間50例程）
  - 適応：病院としてのガイドラインはなし，多発奇形，家族歴などを参考に，teamのカンファで決定
  - バリアントの解釈は，専門のチームで（PhD：Lab, 主治医，CGC，pathologist）
- がん遺伝子パネル
  - 一部の機関で実施
  - CGCは始めからは関わらない

Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Dr. Hiroshi Kawame
ITINERARY
Monday, October 23, 2017

Atran Building, 1st Floor
1428 Madison Avenue
New York, NY 10029

9:15-9:45am	**George A. Diaz, MD, PhD** Chief, Division of Medical Genetics Program Director, Medical Genetics Training Programs Department of Genetics & Genomic Sciences Icahn School of Medicine at Mount Sinai	*Atran Building 1st Floor Room, AB1-45*
10am- 11am	**Karen Brown, MS, CGC** Assistant Professor, Genetics and Genomic Sciences Director Cancer Genetic Counseling Program **Emily Soper, MS, CGC** Senior Genetic Counselor Cancer Genetic Counseling Program	*Atran Building 1st Floor, Room, AB1-28*
11:15-11:45am	**Stuart Scott, PhD, FACMG** Associate Professor Director, Cytogenetics and Cytogenomics Laboratory Director, Molecular Genetics Laboratory	*Atran Building 1st Floor Room, AB1-25*
12-12:45pm	**Yoshiko Mito, PhD, FACMG** Director of Cytogenetics Associate Director of Molecular Genetics Mount Sinai Genomics, Assistant Professor Department of Genetics & Genomic Sciences	*Atran Building 1st Floor, Room, AB1-25*
1:45-2:15p	**Randi Zinberg, MS, MS, CGC** Assistant Professor, Genetics and Genomic Sciences and Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science Director, Graduate Program in Genetic Counseling	*Atran Building 1st Floor, Room, AB1-29*

インタビュー内容詳細：1）未診断への網羅的解析（全エクソーム）George A. Diaz, MD, PhD

- WESの実施状況：
  - 標準的な検査（外来と入院で検査実施の枠組みが異なる：外来では，検査会社へ，入院では，in-houseの臨床研究の枠組みで年間50例程）
- 適応：
  - 病院としてのガイドラインはなし，多発奇形，家族歴などを参考に，teamのカンファで決定
- バリアントの解釈は，専門のチームで（PhD：Lab，主治医，CGC，pathologist）

- GC（検査前も含む）
  - 医師とCGCが担当
  - 内容：1) WES検査の仕組み，2）検査の限界，特に陰性の時は真の陰性ではない，3）家系へのimpact，4）25%の診断率，5）SFについての一般的な説明
  - 時間：患者による（平均すれば， 1時間）
  - ほとんど（most of patients）が，SFを開示希望
  - SFの開示/遺伝カウンセリングは別セッションで行う
  - 最も重要なこと：患者のみではなく，関わるスタッフへのEducation

2）がん領域
Emily Soper, MS, CGC

- 体細胞（somatic）のがん遺伝子診断：
  - パネル検査は研究の枠組みで，一部の医療機関（NY州では，SMKが行なっている）
  - In houseでは，古典的なもののみ
  - 検査のオーダーは，”oncologist”，他にGI，Ob/Gyn（注：oncologistは，北米では基本，内科系の医師，我が国では，腫瘍専門医は多彩なバックグラウンド）
  - 体細胞のがんパネル遺伝子診断の後に，GCの紹介を受けることはあり
  - 現在，初めからCGCは関わっていない（将来は，必要かも，しかし，challengingである，オーダーする医師へのeducationが良いのでは）
  - Breast Centerでは，CGCが配置されており関与

- 遺伝性腫瘍のパネル検査
  - Common，ほとんど（most）がパネル検査を受けている
    - ○：多くの情報が欲しい；Ashkenazi Jewが多い
    - ×：混乱してしまう；意味がわからない；プライバシー
  - 適応：FH，症状などとガイドライン等による（適応ありとされれば，保険でカバー）
  - 検査会社へオーダー（パネルはin houseでは実施していない）
  - 検査の種類：”high-risk”, “wide”など遺伝子の数ごとに異なる，患者と一緒に決める（資料参照）
  - 費用：$475 - $4,000ぐらい

- 検査前GC
  - 内容：検査の意義（最も大切）；対象の遺伝子について；陰性，想定外，VUS；限界
  - 時間：患者による（標準では１－２時間）
  - 検査前で最も重要な点：
    - 自分が想像していなかった発見
    - 患者が理解しているかどうか
  - 結果解釈は，teamで（CGCも）
  - 書面での血縁者への情報提供
  - “More than one mutation”の課題

3）網羅的遺伝カウンセリングの教育
Randi Zinberg, MS, CGC

- “genomic education”のコース開設
  - **Practical Analysis of Your Personal Genome (2017)**
    (September 7th – December 14, Thursday 10-1 PM, 14回)
  - 自身の全ゲノム解析を体験する科目

（シラバスより）

Description Students in this course will analyze a human genome sequence starting with raw sequence reads through identifying a list of sequence variants. Using public databases, literature and other resources students will formulate hypotheses about the phenotypic significance of these variants. This is a hands-on, laboratory course in which students will choose to analyze either their own genome or a reference genome after lectures and counseling to make the consequences of personal genome analysis clear.

- 網羅的なゲノム解析の遺伝カウンセリングで重要なこと
  - 内容：
    1. **検査技術，何がわかるか**
    2. **家族へのimpact**
    3. **VUS**
    4. **限界**
    5. **SF（SFの疾患について大きな枠組みで説明）**
    6. **保険**
  - Expectation（期待）について話し合う
  - 検査において陰性であった場合の失望について話し合う
- WebとCGCの遺伝カウンセリング（教育の部分）の比較（CSER）（資料）
- 説明のためのビデオを作成している
  https://www.youtube.com/watch?v=IXamRS85hXU

まとめ

- 未診断の全エクソーム解析は，標準的な検査に導入されているが，検査は，限定的
- WESのGCは，平均１時間，医師とCGCで．Most ptsはSF開示希望．重要なのはWESの患者の“期待”を話し合うこと
- がんの体細胞遺伝子検査は，初めからは，CGCは関わっていないことが多い．遺伝性腫瘍の場合に紹介対応
- 遺伝性腫瘍の診断には，パネル検査が，一般的である
- 網羅的な遺伝学的検査の遺伝カウンセリング：検査の意義，仕組みとわかること，家族へのインパクト，限界，結果（陽性，陰性，VUS）
- 関わるステークホルダーへの教育の重要性

2．網羅的ゲノム解析に関するGCに関する文献検討
1）「米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）の偶発的所見取り扱いに関する推奨」からの二次的所見（SF）の整理

- 2013年ACMGのSFの開示に関する推奨にある疾患（56遺伝子，24疾患）の我が国で頻度，治療・健康管理の状況をレビューした論文を作成．研究班にて共有を行なった

Review of present state and challenges regarding return of genomic results
from genome-wide analysis in Japan:
Consideration of American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）
recommendation for reporting incidental findings

Yayoi Aizawa, Tomoko Kobayashi, Hiroshi Kawame

【要旨】
網羅的ゲノム解析では，本来の目的とは関連しない所見である偶発的所見も同時に明らかにされることがある。2013年には，米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）が臨床における網羅的ゲノム解析の偶発的所見の取り扱いに関して推奨を発表した。網羅的ゲノム解析の多くは臨床研究の枠組みで行われている我が国の医療やそれに関連する研究の現状等を考慮すると，ACMGの推奨の内容をそのまま適用することは難しい。そこで本研究では，ACMGの推奨で示された偶発的所見として返却すべき24疾患について概要をまとめた上で，今後の我が国における検討すべき課題点について考察した。網羅的ゲノム解析において偶発的所見を含む遺伝情報を返却することに関して，我が国の医療システムとの関連，網羅的ゲノム解析の限

Actionability（治療法・対応法がある）は，医療システム，保険制度，地域によって異なることを指摘

（日本遺伝カウンセリング学会誌37 :105-126. 2016）

網羅的な解析におけるSFの頻度の文献報告（ACMGガイドラインの遺伝子について）

20180901

	タイトル	著者	雑誌・年	頻度（%）
1	Evaluation of Recipients of Positive and Negative Secondary Findings Evaluations in a Hybrid CLIA-Research Sequencing Pilot	Sapp et al.	AJHG 103, 1–9, September 6, 2018	**1.9**
2	Findings of a 1303 Korean whole-exome sequencing study	Kwak et al.	Experimental & Molecular Medicine 49, e356, 2017	**2.46**
3	Identification of Medically Actionable Secondary Findings in the 1000 Genomes	Olfson et al.	PloS one 10, e0135193, 2015	**1.2**
4	Assessment of incidental findings in 232 whole-exome sequences from the Baylor–Hopkins Center for Mendelian Genomics	Jurgens et al.	Genet Med. 2015 Jan 8	**0.86**
5	Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in 196 Korean exomes	Mi-Ae Jang et al .	Genet Med. 2015 Apr 9	**6–7**
6	Secondary findings and carrier test frequencies in a large multiethnic sample	Gambin et al.	Genome Medicine 7:54, 2015	**5.6**
7	Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole Exome Sequencing	Yang et al.	JAMA 312: 1870–1879, 2014	**3**
8	Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders	Lee et al.	JAMA 312:1880-1887, 2014	**5**

日本人での頻度は未，各論文でのバリアントの，Threshold，解釈は異なる

2）網羅的な遺伝学的検査における遺伝カウンセリングの現状調査：システマティック・レビュー

- 海外のガイドラインや文献等より，実際の遺伝カウンセリングに必要な事項を検討
- 開始当初，海外においても，ほとんど遺伝カウンセリングの実情・心理社会的側面の研究は始まったばかり
- 新生児領域のWES（Rapid exome）について文献検討（2019年度実施）

網羅的な遺伝学的検査の際の遺伝カウンセリング（*Arora S et al. J Genet Counsl 25:337-343,2016*）

- 検査前遺伝カウンセリングの時間：１時間以内：53%, １－２時間：43%, ５時間以上１例
- 結果開示の遺伝カウンセリング：１時間以内：33%, １－２時間：59%
- 診断がついた場合の方が有意に長い遺伝カウンセリング,

遺伝カウンセリングの際の説明事項

Table 3 Topics discussed with patient during pretest counseling (*n*= 38)

Topics	n (%)
Informed consent[a]	38 (100 %)
Secondary/incidental findings[a]	38 (100 %)
Possibility of not finding a diagnosis	37 (97 %)
Implications of findings for family members[a]	35 (92 %)
What secondary/incidental findings would be reported[a]	32 (84 %)
Payment/reimbursement for testing	31 (82 %)
Technical description of the test	29 (76 %)
Possibility of revealing non-paternity	28 (74 %)
Risk for genetic discrimination/GINA	19 (50 %)

[a] Topics that correspond to ACMG guidelines

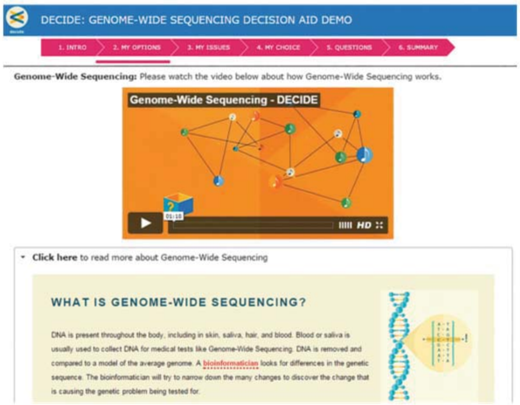
◆ 米国と欧州の状況・ガイドライン等より

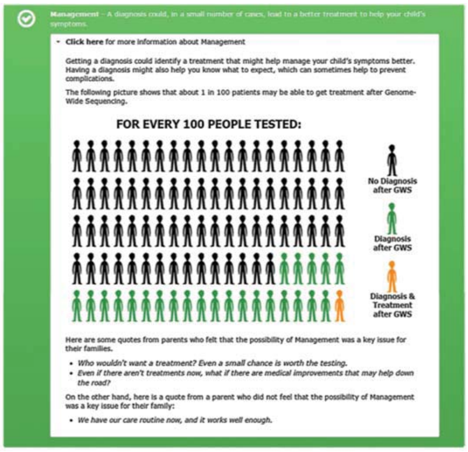
- **ACMGの指針（2013）**
  - 担当者：Medical geneticists or CGC
  - IF/SFについて
  - IF/SFの開示
  - 有益性とリスク
  - 未成年の場合の要件
  - 臨床と研究の別
  - データベースへの登録
  - Re-contactについて
- **NSGCの指針（2013）**
  - 検査前の遺伝カウンセリングにおいてIF/SFの結果について討論の強い推奨
  - 遺伝の専門家への紹介・連携の必要性
- **ESHGの指針（2016）**
  - ローカルポリシーの作成と尊重

http://142.103.173.96/genome-demo

DECIDE: a Decision Support Tool to Facilitate Parents' Choices Regarding Genome-Wide Sequencing *(J Genet Counsl 25(6),May 2016)*

遺伝カウンセリングの効率：e-learning toolによる遺伝カウンセリングの試み





http://learninggenetics.org/decisions.html

Understanding the Psychosocial Effects of WES Test Results on Parents of Children with Rare Diseases
Krabbenborg L et al. J Genet Couns 25(6): 1207-1214,2016

対象・方法

- GCの戦略を探る目的で，毎日の生活の中で（in daily life）家族がどのように結果を経験しているか？
- WESを受けた15人の親にインタビュー

結果

- 診断に応じての新たな情報の有無，状況に向き合う
- 仲間との関係・付き合い（social network)の喪失や調整が生じる
- even when WES provides a diagnosis and ends the diagnostic odyssey, it may at the same time open up <u>a new "odyssey".</u>

Pediatric Whole Exome Sequencing: an Assessment of Parents' Perceived and Actual Understanding.
Tolusso LK et al. J Genet Couns 26(4):792-805, 2017

対象．方法

- 検査に関する情報は複雑，二次的所見などの理解は受検の決定に必須→理解は重要
- 質問紙でPerceivedとActualの検討

結果

- 自由記載：「診断がつかない可能性があること」「診断がつくと，ケアが変わること」「（陰性の家族）自分の**予想**とは違っていた」

まとめ

- 検査前の遺伝カウンセリングの重要性
  1. 検査の仕組み→何がわかるか
  2. 診断が得られないこと
  3. あいまいな結果
  4. 家系（親を含む）への影響
- 結果ごとに，その後，どのようなことが，医学的，かつ心理的，社会的に生じる可能性があるかについて説明して討論
- 子ども状況（年齢，症状，医療ケア）ごとの知見はない
- 結果返却後の継続的な遺伝カウンセリングの必要性

“Diagnostic Odyssey”

“Diagnostic Odyssey”
“を求める終わりなき旅”
長期にわたる原因の追求（診断の探索）

網羅的遺伝子診断は，
新たなOdysseyの開始

新生児の迅速全エクソーム検査:
Rapid exome testing

- NICUで，生後26時間から５日で解析
- 14から23日で結果返却
- 費用：$10,000

500人のactually illの新生児：
診断率48%

遺伝性拡張型心筋症が発見，
NICUで心肺移植が可能となる

BABYSEQ™

https://www.genomes2people.org/research/babyseq/#

方法

- 文献検討
- キーワード設定，PubMed，2019年2月11日検索

結果

- 64報が抽出
  - 要旨と本文を精読し今回の研究目的に合致しない内容の論文を除外
  - 参考文献からハンドサーチ
- 11報
- 原著論文6報、レビュー論文5報
- 発表国：米国8報，カナダ2報，イスラエル１報

親･住民の意識 4報

医療者の意識 2報

レビュー論文 5報

親の意識

- 診断が得られることに**期待（83%）；治療に役立つ（43%）**；次子の情報（53%）；医学へ貢献（43%）
- **二次的所見に両価的（70%）**；二次的所見の心理的ストレス（78%）；保険差別（61%）
- WGSへの**関心あり（70%）**
  - 女性，疾患を有する子どもがいる：より関心あり
- 一般住民：80%がWESを支持（従来のNBS：94%）

医療者の意識

- 将来，**有益性を期待**（51%）
- **正確な結果，十分なIC，検査前と後の遺伝カウンセリング，適切な検査費，結果報告までの時間が重要**
- **WESがNBSに代わるか？：82.1-85%が反対**，時期尚早である
- WES/WGSのNBSに自身は準備できていない（59-63%）

レビューの知見

- 検査の限界の理解，情報の問題，検査費
- 早期診断（rapid-diagnosis)の愛着関係への影響
- 障害への差別への懸念，出生前診断と同様の文脈

まとめ

- 新生児期の網羅的な遺伝子診断は，早期診断，治療，予後の改善になりえる技術である
- ①新生児であるという時期，②適応，③網羅的検査である特徴（適切な遺伝カウンセリングとIC，血縁者への影響，VUS，N-of-1，二次的所見など），④治療法対応法の限界より，今後，十分な議論のうえ準備必要
- 我が国での心理社会的研究の必要性
- 難病のガイドラインでの注釈追加が必要

3．網羅的遺伝子診断に関わるステークホルダーへの調査と遺伝カウンセラーの教育の現状

1）ワークショップの開催：「網羅的な遺伝学的検査（パネル検査や全エクソーム査）における非医師医療職の役割」
（2017年11月19日，第15回全国遺伝子医療部門連絡会議）
参加者：27名（22名は認定遺伝カウンセラー：CGC）

- **検査前：誰が，そのタイミング？，エキスパートパネルの質保証**，SFの開示後の家族への対応，フォローアップ仕組みの整備，**CGC養成課程の教育と卒後教育を充実**等が今後に向けての役割を発揮するための事項として抽出
- **遺伝カウンセラーは最も重要なステークホルダー**
- **では，教育の現状は？→以下の分担版会議の開催**

2）遺伝カウンセリングコースにおける網羅的ゲノム解析の教育に関する班会議の開催（第１回2019年1月13日，東京）
14大学院が参加

- 事前アンケート実施

以下，会議内容を紹介

文献紹介：①網羅的なゲノム解析（ゲノム医療時代の遺伝カウンセリング）の教育の現状

J Genet Counsel (2014) 23:679–688
DOI 10.1007/s10897-013-9677-0

NEXT GENERATION GENETIC COUNSELING

Assessing the Integration of Genomic Medicine in Genetic Counseling Training Programs

Jessica Profato · Erynn S. Gordon · Shannan Dixon · Andrea Kwan

JGC 23:679-688, 2014

- 米国の遺伝カウンセラー養成課程のdirectorへのゲノム医療に関する教育の実態調査（2011年実施）
- ．．．In response to this anticipated growing demand, **genetic counselors must be knowledgeable about genomic technologies and adequately prepared to interpret and discuss genomic test results with patients and their family members,** since, as discussed by Weitzel et al. (2011), **genetic counselors are likely to be on the front lines of translating genomics into clinical practice and are potential leaders in the field of genomic medicine.**

- 17養成課程が回答　（2011年実施）
- ほとんどでゲノム医療に関するトピックスを教えている，あるいは計画中

Table 1 Integration of genomics into training program curricula of 17 genetic counseling training programs, based on survey data

	Status in training programs, n (%)			Formal curriculum, n (%)		Informal curriculum, n (%)			
	Currently taught	Under development	Will not be taught	Course lectures	Required guest lectures	Optional guest lectures	Professional meetings	Clinical rotations	Journal clubs
Genomic technologies	15 (88 %)	2 (12 %)	0 (0 %)	17 (100 %)	8 (47 %)	5 (29 %)	11 (65 %)	8 (47 %)	15 (88 %)
GWAS	14 (82 %)	2 (12 %)	1 (6 %)	15 (88 %)	5 (29 %)	5 (29 %)	9 (53 %)	7 (41 %)	11 (65 %)
Complex disease genetics	15 (88 %)	1 (6 %)	1 (6 %)	15 (88 %)	8 (47 %)	7 (41 %)	8 (47 %)	10 (59 %)	11 (65 %)
DTC/SNP[a]	11 (73 %)	4 (27 %)	0 (0 %)	10 (59 %)	4 (24 %)	5 (29 %)	10 (59 %)	4 (24 %)	10 (59 %)
Pharmacogenomics[b]	13 (81 %)	3 (19 %)	0 (0 %)	14 (82 %)	3 (18 %)	3 (18 %)	8 (47 %)	2 (12 %)	7 (41 %)
Genomic counseling	12 (71 %)	5 (29 %)	0 (0 %)	13 (76 %)	5 (29 %)	3 (18 %)	11 (65 %)	11 (65 %)	9 (53 %)

Topics are listed here in the order that they were listed on the survey

[a] Only 15 participants responded regarding DTC/SNP, therefore, the percentage is n/15 for this topic

[b] Only 16 participants responded regarding pharmacogenomics, therefore, the percentage is n/16 for this topic

- Genomic technologies（i.e. NextGen sequencing）
- Genome wide associate studies（GWAS）interpretation
- Complex disease genetics（i.e. genetics of conditions like diabetes）
- Direct-to-consumer genetic testing and interpreting SNP results（i.e. 23andMe testing）
- Pharmacogenomics（i.e. genotyping of CYP2C9 and VKORC1 and Warfarin dosage）
- Genomic counseling techniques/strategies（i.e. navigating the uncertainty of SNP results）

文献紹介：②網羅的なゲノム解析（genomic sequencing)における特別な対応が必要な理由とそれに備えた養成課程のプログラムや生涯教育について探索したコメンタリー

J Genet Counsel (2014) 23:445–451
DOI 10.1007/s10897-014-9689-4

JGC 23:445-451, 2014

NEXT GENERATION GENETIC COUNSELING

Teaching Genomic Counseling: Preparing the Genetic Counseling Workforce for the Genomic Era

Gillian W. Hooker · Kelly E. Ormond · Kevin Sweet ·
Barbara B. Biesecker

- 網羅的なゲノム解析とゲノム医療
  - 次世代シークエンサーで生み出されるバリアント，VUSの課題
  - CGCは，医療者とクライエントの両者にとってそれらのバリアントについて意義を探索するのを援助する立場にある
- 網羅的ゲノム解析の説明と同意
- 網羅的ゲノム解析の結果返却

→これらの変化にどのようなトレーニングが必要か？

4項目と教育方法を提唱

1. **Human and Medical Genetics Instruction**
   - This includes not only familiarity with the specific genomics concepts discussed earlier, but also conceptual and practical experience with websites and resources for variant annotation.
2. **Teaching Client Education**
   - More than ever, counselors will need to tailor information to meet client needs and background understanding, and recognize that more information conveyed does not always translate to more information learned.
3. **Ethics**
   - genetic counselors have exposure to: approaches to informed consent, particularly in the face of uncertainty; patient preference; duty to warn of medically actionable variants;……
4. **Counseling skill**
   - …more extensive training around the psychology of uncertainty and evidence-based methods of facilitated decision making.

教育方法

- **アクティブ・ラーニング**
  - 話し合い（討論），個別の演習，実務経験
- **Computer Lab アプローチ**
  - Mockデータを実際に解釈する
- **自分のゲノム解析**

BSR6402: Practical Analysis of Your Personal Genome (2017)
September 7th – December 14, Thursday 10-1 PM Annenberg 10-74 (enter through Levy Library)

Office hours are by appointment, but there will be plenty of opportunity to address questions during the practicum and open lab portion of the class.

Description:
Students in this course will analyze a human genome sequence starting with raw sequence reads through identifying a list of sequence variants. Using public databases, literature and other resources students will formulate hypotheses about the phenotypic significance of these variants. This is a hands-on, laboratory course in which students will choose to analyze either their own genome or a reference genome after lectures and counseling to make the consequences of personal genome analysis clear.

Course Team:
Eimear Kenny (director), Sabrina Suckiel (co-director) Gillian Belbin (TA), George Diaz, Andrew Kasarskis, Randi Zinberg

Expectations:
This is small, hands-on laboratory-style course and students are expected to be active participants and contributors to the class. Students will be evaluated according to:
30% Class Participation (including final group project)
30% Quizzes (4 randomly during the semester with the lowest score dropped)
40% Capstone Project

ゲノム医療になった”genomic counseling”という概念が生まれた
では，“Genomic counselor”と呼ぶべきか？

Molecular Genetics & Genomic Medicine Open Access

INVITED COMMENTARY

Genetic counselors and Genomic Counseling in the United Kingdom

Anna Middleton[1], Georgina Hall[2] & Christine Patch[3,4]

[1]Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, United Kingdom
[2]Manchester Centre for Genomic Medicine, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Sciences Centre (MAHSC), St. Mary's Hospital, Manchester, United Kingdom
[3]Guys and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom
[4]Kings College London, London, United Kingdom

Mol Genet Genomic Med. 2015 Mar;3 (2) :79-83

It is not clear whether genetic counselors internationally should lay claim to the title “genomic counselor.” However, what is clear is that genomic medicine is being mainstreamed on an enormous scale and that health professionals who have no connection to clinical genetics and who have no understanding of what genetic counselors do, will be delivering information gleaned from genomic technology.

第１回会議の事前アンケートから

- 調査項目：

①**網羅的なゲノム解析**の技術的側面,
②**網羅的なゲノム解析**遺伝カウンセリングの側面
③時間数
④担当教員
⑤自由記載

- 15大学院中12より回答

- 結果：
  - 全養成課程において**網羅的なゲノム解析**に関する教育は，様々なスタイルで行われている
  - 多くが，講義，演習，実習の一部，カンファ参加，特別講義やセミナーなどで多面的に提供；単独の科目の開講：2校のみ
  - 技術的側面について
    - 実際の解析実験実習（ウェット）：3校（企業での実習を含む）
    - 実際のデータベースの演習・実習（ドライ）：5校（サンプルデータなどを使用して手を動かす演習）
    - バイオインフォマティクスの教員の関わり：３校
  - 情報提供・心理社会的側面について
    - 講義，演習，特にRP，GC実習，カンファ参加などを通じて
    - テーマは，二次的所見が主
  - エキスパートパネルの参加：３校

総合討論

- 実際の解析や解釈が出来るまでのレベルの要求は必要ない
- どこまで行うか？→ミニマムな要件は？

1. 何が行われているかを知る：実習，見学とその後のフィードバック
2. データベースを知る，扱う
3. チーム医療としての専門家の役割・立場の教育

- 課題
  - 指導のためのマンパワー不足
  - ２年間という履修時間の短さ：特に医療系，理系バックグラウンドでない場合の医療のパラダイムへの教育に多くの時間が取られる
  - 認定遺伝カウンセラー育成の卒前のコアなものは何かの再検討が必要ではないか

総合討論，続き

- CGC育成の卒前のコアなものは何か，の再検討が必要ではないか
- 我が国における認定遺伝カウンセラーの役割の明確化

↓

- 到達目標の検討（現到達目標は2001年に策定）

  北米：1996年策定から2015年にあらたなpractice-based competencyが改定されている

  → 到達目標の改定作業が開始
- 合わせて教育コンテントの共有，e-learningシステムの応用等も検討してゆく

第２回遺伝カウンセリングコースにおける網羅的ゲノム解析の教育に関する班会議（2020年2月2日（日）開催）

プログラム

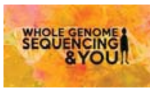
- 前回会議報告，趣旨説明，および参加養成専門課程紹介
  東北大学　川目　裕
- 講演
  - ゲノム創薬基盤推進研究事業：医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究：総括報告　京都大学　小杉眞司
  - 諸外国でのgenomic counselorの育成の状況：海外視察報告　京都大学　松川愛未
  - 難病ゲノム医療に対応した遺伝カウンセリングの実態調査と教育システムの構築に資する研究　お茶の水女子大学大学院　三宅秀彦

まとめ

- 事前アンケート結果
  - 全養成課程に網羅的なゲノム解析に関する教育は，何かしらのスタイルで行われている
  - 単独の科目の開講：2校，ウェットの演習・実習：3校（企業実習を含む），ドライの演習・実習：4校，バイオインフォマティクスの関わり：3校
- 総合討論
  - 指導のためのマンパーワー不足
  - ２年間という履修時間の短さ
  - 認定遺伝カウンセラー育成の卒前のコアなものは何かの再検討
  - 我が国における認定遺伝カウンセラーの役割の明確化→到達目標の検討（現到達目標は2001年に策定）

4．難病提言案の追加する“遺伝カウンセリングを中心とした”解説動画（冊子）の作成

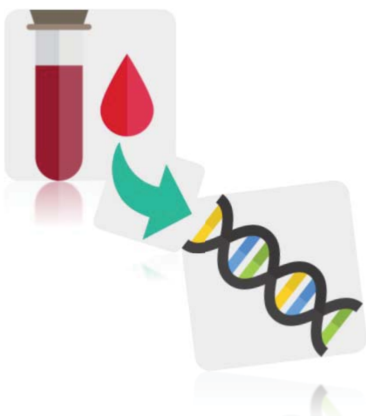
- 「その２：生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針（案）」（難病提言案）を補完.
- 実際のIC，遺伝カウンセリングで利用可能
- 文字のみではなく，動画とナレーションでより理解を進める
- 実際のIC，遺伝カウンセリングで利用可能
- 今回作成いたものをベースにさらに修正変更を重ねてゆく
- 先行例
  - Icahn School of Medicine
    https://www.youtube.com/watch?v=IXamRS85hXU



  - SicKkids Interactive
    https://www.youtube.com/watch?v=2PkF1-efXcI

トップ画面

全エクソーム解析とは？



20200114v2 Hiroshi Kawame

"Icon made by Freepik from www.flaticon.com"

動画・冊子目次

1. 事例の紹介
2. 全エクソーム検査の提案
3. 細胞，染色体，DNA，ゲノム
4. ４つの塩基
5. DNAのある領域が遺伝子
6. 遺伝子とタンパク質，その変化がタンパク質の働きに影響
7. 遺伝子の変化の種類の紹介
8. 全エクソーム検査とは？
9. エクソンとは
10. その調べ方
11. でてきた変化の解釈，結果のでるまで
12. 具体的な結果１：陽性；診断率
13. 具体的な結果２：陰性
14. 具体的な結果３：VUS
15. 二次的所見，血縁者の診断
16. 検査前の遺伝カウンセリングの大切さ，どんなことを話し合う

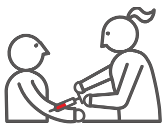
追加

東北メディカル・メガバンク計画
遺伝情報回付に関するパイロット研究

・遺伝情報の回付は、日本の大規模・住民コホートとしては初の試み
・調査項目：病気を中心とした遺伝情報に関する理解と認識、回付前後の心理的ストレスや裨益など

研究対象者	●地域住民コホート調査or三世代コホート調査の登録者 ●成人（20歳以上）

研究参加の呼びかけ（郵送）
↓
講習会
説明会
↓
同意
↓
採血
↓
結果回付
↓
医療機関での経過観察
質問紙調査・インタビュー



遺伝情報の一般住民へのインパクト調査→SFへの関心や意識への知見に！

稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究

国立精神・神経医療研究センター　メディカル・ゲノムセンター
後藤　雄一

Ⅰ．研究班活動の総括

１．研究開発の目標・ねらい

単一遺伝子疾患に対して、だれが、どのように検査を行い、結果を解釈し、結果を返却し、医療に活かすかについて明確にする。二次的所見として開示すべき遺伝子である家族性腫瘍や致死的心疾患などについて、専門職の連携体制を構築し、適切に持続可能な医療実装のモデルを提案する。まず、ACMG 指針がわが国でも適応可能か確認し、修正点等が必要ないか検討する。全国遺伝子医療部門連絡会議や遺伝関連学会と連携して進める。疾患横断的ネットワークを確立、ゲノム検査で見出される二次的所見に対する標準的な対応を提唱する。

① ACMG 指針のわが国への適応についての検討

ACMG 指針で示されている開示すべき原因遺伝子について、我が国への適用を含めて整理する。

② 多医療専門職の役割の明確化、留意点を整理

検体採取、検査の実施、結果の返却までのプロセスに関わる多種類の医療専門職の役割の明確化（それぞれが行うべきこと、連携すべき事など）、留意点を整理する

③ 二次的所見評価に対する診療領域毎の考え方の整理

二次的所見評価に対する診療領域毎の考え方を整理する。

④ 連携、留意点の成果物を作成、公開

多種類の医療専門職の行うべきこと、連携すべき事、留意点をまとめた成果物（マニュアル、フローチャート、ＨＰ上の掲載等）を作成、公開し、多くのゲノム医療を理解するために資する。

⑤ ネットワークを構築、二次的所見の対応体制整備

全国遺伝子医療部門連絡会議や遺伝関連学会と連携し、疾患横断的なネットワークを構築、SF に対応できる体制整備を開始する。

２．研究成果

① ACMG 指針のわが国への適応についての検討

本事業の分担班３（川目班）、分担班５（櫻井班）、研究開発代表者の小杉が代表を務める日本遺伝カウンセリング学会「ゲノム医療実装化委員会」、日本遺伝子診療学会、及び、日本人類遺伝学会倫理審議委員会（研究開発分担者の後藤が委員長）、平成 30 年 11 月に発足した厚労科研費補助金難治性疾患等研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班（難波栄二代表）」等との連携を図りなが

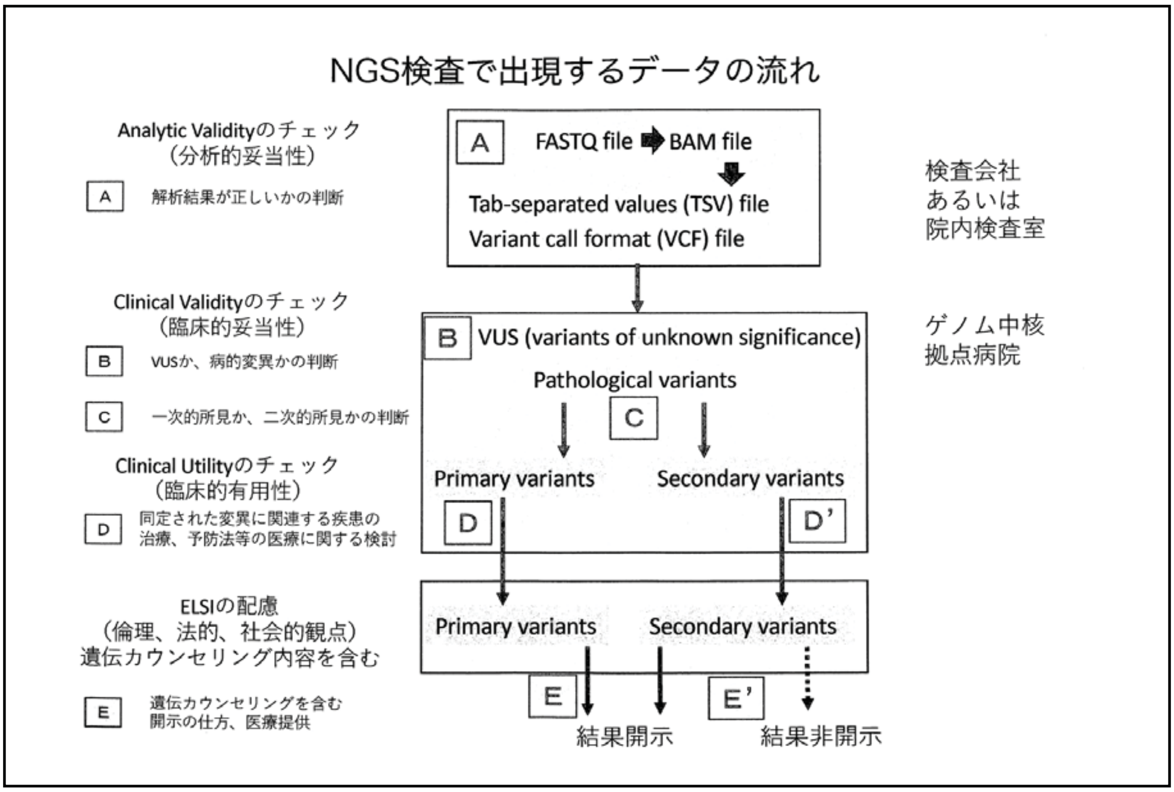
ら、ACMG 指針の適応について検討を行った。

基本的な研究の流れとして、社会実装化が先行した「がんゲノム医療」における二次的所見としての遺伝性腫瘍について検討し、ACMG 指針で示された 59 遺伝子の中から、ミニマムリストを抽出し公開した。一方、稀少疾患・難病においては、ACMG 指針 59 遺伝子全体に対応することを基本として、分担班 5 ではこれらの遺伝子について、Gene Reviews Japan で参照できるような体制を急速に対応することができた。米国においては、ACMG59 遺伝子リストに新たに加えるべき遺伝子、特に医療上、何らかの有用性がある行為が可能かどうか（Actionability）について見極めることが重要とされ、ClinGene の活動内で疾患群毎の WG を発足させて検討が継続されている。我が国においても、我が国の医療情勢に適合した同様な検討を行うべきであると考える。

② 多医療専門職の役割の明確化、留意点を整理

ゲノム・遺伝子解析を踏まえた医療への展開においては、ACCE モデルが世界的に採用されている (https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/)。その基本的な項目として、分析的妥当性（Analytical validity）、臨床的妥当性（Clinical validity）、臨床的有用性（Clinical utility）及び 倫理的・法的・社会的観点 (Ethical, legal & social issues) が提示されている。これら基本的な項目を適切にクリアするには、多種類の専門職の連携が必要になる。

目前に迫ったがんゲノム医療の社会実装に備えて、がんパネル検査、次世代シークエンサーによる検査におけるデータの流れとそのプロセス（A から E）を明示した。



また各職種が担うべき上記 A から E のプロセスを明示した表も作成した。これらを踏まえて、多職種からなるエキスパートパネル構成員の要件が検討され、がんゲノム医療中核病院設置の条件に反映された。留意点は、本研究班で作成した「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言、その１：がん遺伝子パネル検査を中心に」に記載した。

一方、稀少疾患・難病においては、検査結果の臨床的妥当性、臨床的有用性の判断を行い、その後の医療への橋渡しを行うには陽性所見の疾患領域専門家の関与が不可欠であり、一施設ではすべての職種が網羅できない。したがって、医療施設や専門職の連携が必須であることが明確になった。

③ 二次的所見評価に対する診療領域毎の考え方の整理

開示すべき二次的所見は、突然死の可能性がある疾患、早期発見が重症化を防ぐことが可能な疾患、治療可能な疾患などであり、診療域毎で対応が異なることが予想された。したがって、ゲノム医療をよく理解した専門医のネットワークを通して、コンサルタントを受けるシステムの構築をめざすべきであると結論した。

④ 連携、留意点の成果物を作成、公開

がんゲノム医療においては、医療機関内部での各診療科の連携、エキスパートパネルの役割、二次的所見の開示のしかた等について、提言内に記載した。一方、稀少疾患・難病のゲノム解析の医療応用に際しては、医療機関同士や各診療領域の専門家との連携を図ることの必要性が明確になったために、具体性に欠ける提言になっている傾向は否めない。それを補うために、二次的所見の開示例を含めた出版物を本研究事業の成果として制作することにしている。

⑤ ネットワークを構築、二次的所見の対応体制整備

厚生労働省の難病医療体制において、情報収集元として難病情報センターや小児慢性特定疾患情報センターが挙げられ、国立高度専門医療研究センター、IRUD 拠点病院、難病研究班、各分野の学会が「難病医療支援ネットワーク」として指導・助言を受けられる機関として想定されている。しかし、このネットワークは、具体的な連携ができておらず、難病拠点病院等の難病診療連携コーディネーターが自らの判断で照会先を探すという図式になっている。二次的所見が出現した際に、その陽性所見に関係する専門家がどこにいるか、指導・助言を受けられるのか、患者を紹介すべきなのか等の医療情報の得られる状況を確立しておくことがきわめて重要であると考える。

全国遺伝子医療部門会議は，2003 年厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総

合研究事業）「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（主任研究社：古山順一）」で開始され、遺伝関連学会の協力を得て、遺伝医療の充実・発展のために全ての大学病院・国立高度専門医療研究センター等の 122 施設が参加している組織である。すでに、遺伝子医療を実践している全国施設を検索できる「遺伝子医療実施施設検索システム」や医療者向け遺伝子疾患情報サイトである「GeneReviews Japan」（GeneReviews の日本語サイト）などを運営している。この組織を基盤にして、（ゲノム医療専門医ともいうべき）ゲノム医療を理解して、実践している各診療科の専門医をネットワーク化し、変異の意味付け、確定診断のためのさらなる検査の情報、治療状況などについて指導・助言を受けられるようにする。これによって、二次的所見から始まる新たな医療についての適切な対応が可能になることが想定され、ホールゲノム検査が一般的に医療に応用される前に準備しておくべきセーフティーネットになるものと考える。

2019 年 11 月に行われた第 17 回全国遺伝子医療部門連絡会（長崎）において、ワークショップ 6「二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク」を開催し、加盟施設からの参加者が議論した。このようなネットワーク構築の意義は明確であり、既存の大小さまざまな医師のネットワークを活用しながらも、利用する側の体制（だれが照会し、指導・助言を受けるのか）を明確にしつつ、具体的な情報の収集と公開の作業を進めていくこととなった。本研究事業の研究開発代表者の小杉眞司が、この会議の次期理事長に就任することになり、本事業における研究成果を基盤にして活動を継続してゆくことになった。

Ⅱ．難病の網羅的遺伝学的検査実施における専門職チームの役割分担を考える

1．必要なチーム構成員

現代の医療では多種類の専門職の協力が必要になる。すでにがん医療で実施されてきたように、腫瘍医は、病理学者、放射線科医、外科医、放射線療法士、栄養士、ソーシャルワーカー、緩和ケアチーム、倫理学者などと協力して診断治療を行なっている。そのベースの上にゲノム医療の要素が加わったので、チーム医療としての動き出しがスムーズに行われているように感じる。一方、難病においてはそれぞれの疾患の頻度が低く、また治療法が確立していないために、網羅的遺伝学的検査の恩恵は、当初は正確に診断することに限定される状況と考えられる。これまでの担当医個人による診断行為が、今後はチーム医療で行われることに対応しなくてはならない。その意味で、チームを構成する各人は役割を持ち、他のメンバーの役割を理解し尊重しつつ、彼らを意識し依存していることを理解する必要がある。

プロセス ＼ 構成員		患者の症状を専門とする担当医・専門医	遺伝医療の専門家	遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞの専門家	ﾊﾞｲｵｲﾝﾌｫﾏﾃｨｼｬﾝ	二次的所見の領域の専門医	診療に携わる看護師・コーディネーター	診療に携わる臨床検査医・臨床検査技師
A	検査をオーダーする	◎	△	○				△
B	解析結果が正しいかの判断	○	○		○			○
C	VUSか、病的変異かの判断	○	◎	○	◎	△		△
D	一次的所見か、二次的所見かの判断	◎	◎	○		○		
E	同定した変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療の検討	◎	○	○		◎ 二次的所見について	○	
F	同定した変異に関連する領域の専門医とのコンタクト、連携	○	○	◎		難病専門医ネットワーク	◎	
G	遺伝カウンセリングを含む結果説明、フォロー	○	◎	◎			○	

◎：中心となる構成員、○：参加して欲しい構成員、△：必要に応じて

検査、解釈、報告・説明のプロセスとチーム構成

チームの構成員としては、患者の症状を専門とする担当医・専門医（以下、担当医）、遺伝医療の専門家（以下、臨床遺伝専門医）、遺伝カウンセリングの専門家（以下、遺伝カウンセラー）、臨床検査医や臨床検査技師、もしくは衛生検査所など臨床検査を実施に関与する者（以下、検査実施者）、生のデータから利用可能な結果を導き出すバイオインフォマティシャン（以下、バイオインフォマティシャン）などが必要である。さらに、二次的所見が疑われたり同定されたりした場合には、別の領域の専門医（以下、二次的所見の領域の専門医）の知識が必要になり、その連絡や紹介などをコーディネートする者（以下、コーディネーター）が必要になる。このようなチーム構成は大学病院等の総合病院では可能となるにしても、超難病とされる疾患については一施設内で完結できない事態が当然予想される。そこで、厚労省

では、「難病医療連携拠点病院、協力病院」体制を掲げ、難病医療支援ネットワークを構想している。

2. 検査をオーダーする（プロセス A）

患者を診ている担当医は、患者の症状に合わせて、問診・診察や種々の検査を行いながら患者の診断を行い、可能な治療を行う。できるだけ明確な診断を得るために、遺伝学的検査をオーダーすることになる。実際は、遺伝学的検査を必要としない場合も多いと考えられ、現在指定難病に登録されている 330 の疾病の中では、196 疾患（823 原因遺伝子）が診断に遺伝学的検査が有用とされている。いわゆる難病とされる疾患は 8500 程度あり、すでに 5000 程度の疾患原因遺伝子が同定されているにも関わらず、その検査が臨床に使用できる状況になっていない。そこへの対応策として、網羅的遺伝学的検査を行う意味がある。

しかし、少数の遺伝子の検査であろうとも網羅的遺伝学的検査であろうと、検査をオーダーするのは担当医であり、検査結果の臨床的有用性を判断し、治療に生かすのも担当医の責務である。検査の意義とその結果の医療への活用に責任を持てない者からのオーダーは不適切で、行ってはならないという点を十分知る必要がある。

この点を考慮して、難病指定医制度、難病医療連携拠点病院などを有効に生かすことは可能である。網羅的遺伝学的検査をオーダーできる医師を認定する（指定医制）、もしくは、オーダーできる医療機関を認定する（たとえば、拠点病院などの機関認定制）方法があり得る。

参考になる例として、遺伝性乳癌卵巣がん症候群（HBOC）の遺伝学的検査の保険適用の議論がある。すでに、HBOC の診断するために BRCA1/2 遺伝子検査は、これまで化学療法の適応判定の補助を目的として保険適用された。さらに令和元年 11 月 14 日付けで、BRCA1/2 遺伝子変異を検出する医療機器が、HBOC の診断を目的として薬事承認された。その際に、当該医療機器は BRCA 関連 HBOC のリスクが高い患者を特定し、医学的管理を決定するための補助に用いられるという使用目的も追加された。そこで、保険委員会での議論では、すでに乳がんや卵巣がんの患者が発症していない部位への治療や手術を希望しなかった患者のフォローアップ検査に保険を適用することを考えている。その際、適切な検査や治療、遺伝カウンセリング等を行うことが重要であることから、HBOC に対する適切な対応が可能な施設において診療（遺伝子検査とその治療）が実施されるように要件等を設けてはどうかが議論されている。すなわち、施設認定によって遺伝子検査が制限されるということである。今後、家族歴等からがん発症前でも BRCA 関連 HBOC のリスクのある者への遺伝学的検査が実施される可能性があるので、このような検査オーダーの限定は十分議論に値する。

一方、ある患者の遺伝学的検査の結果から家族のリスクが明らかになり、その家族構成員が発症前であっても遺伝学的検査を希望する場合や、二次的所見が見いだされた場合には、別の診療域の担当医がその時点ではいないという状況が起こりうる。そのような場合は、臨床遺伝専門医が主体となって検査をオーダーする場面、二次的所見の領域の専門医へのコンサルトや診療依頼する場面などへの方策があらかじめ定めた上で、検査オーダーすることが必要になる。

実際、難病の網羅的遺伝学的検査の保険適用においては、担当医であればだれでもオーダーできるという状況は望ましくないと考えられ、十分な体制整備をしてから施行すべきである。

3. 検査を実施する（プロセス B）

遺伝学的検査を臨床検査として実施するために、精度管理は極めて重要である。従来、日本においては種々の難病の遺伝学的解析（敢えて、研究として行っているので解析としています）が、その病気の研究をしている研究者が自身の研究室で行っていることがほとんどであった。保険適用の遺伝学的検査が増加していても、それらが衛生検査所で行われていないものも多く、平成 30 年 12 月に施行された改正医療法で、患者に返却する遺伝学的検査の結果は精度管理された衛生検査所か院内ラボで行うこと、さらに研究室でおこなっている解析結果を返却する場合にも、精度管理を適切に行うことと定められた。

その結果、難病の遺伝学的検査の現場ではやや混乱が生じており、厚労科研費「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班（難波栄二代表）」が、具体的な体制についての提言案を作成しているところである。改正医療法を遵守することで、分析的妥当性が確保できると考えられるので、難波班からの具体的な対応方法の公開が待たれている。

自施設で網羅的検査を実施するか、生のデータ（FASTQ データなど）までを外注するか、次に述べる病因性の判断まで外注するかによって、その後の取り扱い方が異なってくる。最初の 2 つの場合は自施設でのバイオインフォマティシャンによる作業が必要になる。病因性の評価までのデータが外注先から送られてくる方法を採用していても、当初の予想に合わない、他の検査所見と整合性が付かない結果の場合など、その解釈の妥当性を確認する人材や方法を有していることが望ましい。

4. 検査結果を解釈する（プロセス C,D）

この部分がチームで行う役割の核心である。すでに ACMG ［１］ や ESHG ［２］ などから、NGS の結果の解釈の標準化について数多くのガイドラインが発行されている。その中でも、ACMG のガイドラインに載っている ”Evidence framework”が広く使われている ［１］ 。 エビデンスとしては以下の 8 個が掲げられている。

1) 疫学データ

同定されたバリアントの一般集団での頻度の情報

2）コンピュータ上の予測データ

遺伝子産物の構造や機能に与える影響に関するデータ

3） 機能解析データ

遺伝子産物の生物学的な解析によるバリアントの影響の情報で、具体的には生化学的、病理学的検討によるもの

4）セグレゲーション

遺伝形式を前提にした、家族内での発症とバリアントの有無との関係に整合性があるか

5）新生バリアント

父、母に存在しない新規のバリアントかどうか

6）アレルのデータ

ヘテロで見いだされた 2 つのバリアントが同一染色体にあるか、別々の染色体にあるか

7）他のデータベースに報告されているか

8）別の原因でその遺伝子バリアントが見つかっていないかどうか

この上記のエビデンスの内容を評価表に当てはめながら、病因性のレベルを判定する方法である。その結果、Pathogenic, Likely pathogenic, VUS(variant of unknown significance), Likely benign, Benign の 5 段階に結論づけられる。この判定法においては、 1)と 7）の疫学データベースやバリアントデータベースが重要な意味を持つことから、世界で数多くのデータベースが公開され、更新されている。我が国においても、ゲノム研究に推進によって、日本人のデータの蓄積が格段に進んでおり、その判定の正確性が増すことになる。

病因性を判断する際の最強の評価法は機能解析であることは間違いない。機能解析の手法は様々な対象と方法があるので、ある遺伝子バリアントの意味づけを明確に示す必要がある場合は、病態を研究している研究者や評価法を有している基礎研究者の協力が必要になる。多くの VUS は、バリアントによる遺伝子産物の機能への効果が明確でないことから病因性が不明となることがあると考えられる。

一方、明確な効果を及ぼす可能性が高いバリアントが見つかった遺伝子に関連する疾患が当初の診断目的とは異なる領域の疾患であった場合など、その臨床的妥当性はできるだけ異なる領域の専門家からの情報を得る必要がある。このプロセスを正確に行うことができるかどうかが難病網羅的遺伝学的検査チームの最大の課題になる。

実際は、このプロセスの遂行には種々の困難さが伴うことが予想され、専門的な知識と能力をもつ人材がかなりの時間をかけて行うことが必要になり、臨床検査として行うにはこの部分に保険検査料の相当部分を充てる必要がある。たとえ AI がこのプロセスに重要な役割を果たすことになっても、最終的な結果は人（チームのだれか）がお墨付きを与える必要がある。

その意味でも、結果の解釈に関する相談システムを作って置かないと深刻な問題が起きる可能性がある。解釈が正しかったかどうかを検証するシステムも不可欠であり、がんゲノム医療で導入されたゲノム情報センター（C-CAT）のようなシステムを難病医療でも導入する必要があるかもしれない。この点も、難波班での検討事項になる。

5. 報告書を作成する（プロセス E）

チームでコンセンサスを得た結果を用いて報告書を作成することになる。おそらく、いくつかのレベルの報告書が必要になるであろう。生データからある方法でパイプラインを通して得られた VCF データが基本であり、そこに病因性の評価、関連する疾患などの情報が記載されている。次いで、患者に説明するための報告書が臨床現場には必要になり、そこには、次に述べる二次的所見と

して同定された内容も含まれているであろう。したがって、二次的所見に関連する情報提供を行う準備が重要であり、必要に応じて、追加資料の作成などがありうる。

6．二次的所見への対応（プロセス F）

小杉班での活動では、この二次的所見の取り扱いをどうするかを重点課題としてきた。どのような遺伝子バリアントが報告すべき二次的所見であるかについて、その詳細は櫻井分担研究者の報告に詳しく記載されている。しかし、新たな治療法の開発などで、返却すべき二次的所見は日々変動してゆく可能性が高い。

ここでは、チームの中に二次的所見に関係する領域の専門医がいるかいないかが重要で、いない場合の対応を考えてみたい。すでに、臓器横断的は診療科の医師が網羅的遺伝学的検査チームに加わっているか、必要によって加わるシステムができている医療機関はこのプロセスにおいて大きな課題はない。その場合には、難病の網羅的遺伝学検査のオーダー情報が一つのシステムで動いているのが理想的である。しかし、それでも超稀少な疾患の原因遺伝子バリアントが見つかった場合などは、その疾患の専門家へのコンサルトを希望する可能性はある。

本格的に難病の網羅的遺伝学検査が保険適用になる前に、この相談体制の構築が必須であると考える（詳細は、後述する）。

また、二次的所見についての対応を明確にしないままの患者への結果報告は患者に混乱を招くことになり注意すべきことである。

7．検査結果を患者に伝える（プロセス G）

基本的には担当医から結果の報告がなされることになる。ただし、二次的所見があった場合は、それに付いての情報や対応についての情報、さらには新たな医療への橋渡しも必要になり、それらを含めて報告する体制が必要である。その場合は、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーが必要に応じて関わる必要があるため、チームでのカンファレンスではこの点も決めておくことが重要である。これら情報を患者やクライエントにどのように伝達するかについては、小杉班作成のガイドライン［３］を参照していただきたい。

8．注意すべきこと

1）遺伝学的検査は臨床検査の一つにすぎない

遺伝学的検査が確定診断に極めて有用であることは間違いない事実である。しかし、バリアント情報が診断根拠のすべてではないこと、証拠固めの種々の検査についてもその有用性を十分理解して診断に当たるべきである。

神経疾患領域、先天代謝異常症、免疫不全症などでは単一遺伝子疾患の多いことが知られている。これらの領域では網羅的遺伝学的検査は強力な診断法として、その中核になることが予想される。場合によっては、最初から遺伝学的検査が考慮されることもあり得る。遺伝性疾患の比率が低い領域においては、当然ながら最初から遺伝学的検査が選択されることは少なく

なる。このような領域の特性を理解した上で、チーム構成や検査実施体制を構築すべきである。

2）一次的所見と二次的所見の判断が困難な症例の提示

実際の現場では、病因性の高いバリアントがある遺伝子に見つかったとしても、それが患者の現有する症状を説明できるものなのか、別の疾患のもの、すなわち二次的所見なのかの判断に迷うことがあり得る。私達が経験した *POLG* 遺伝子変異が検出された 2 歳男児に関する遺伝カウンセリング例を提示する。

a. 来談経緯

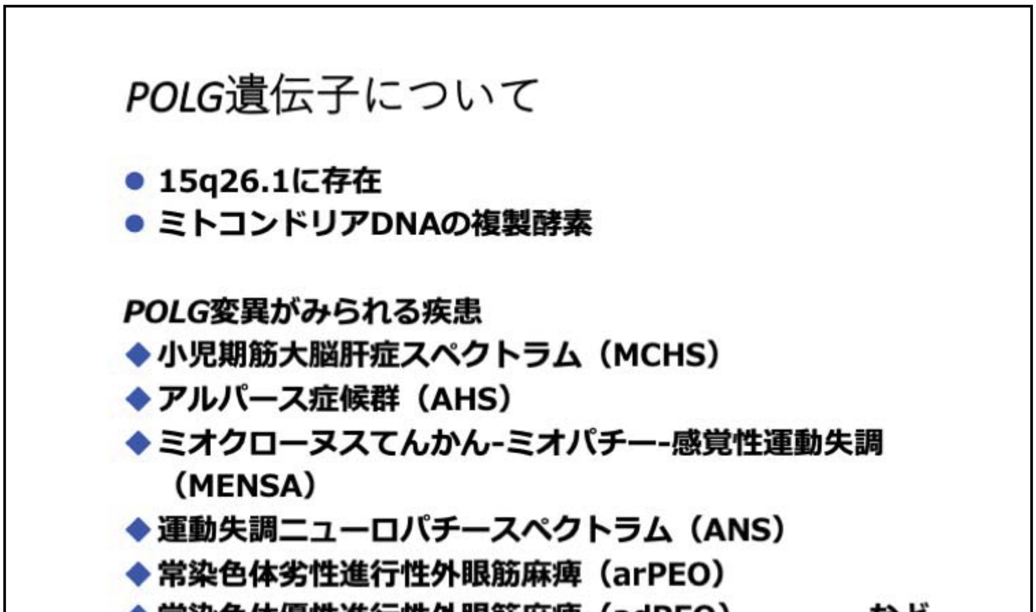
来談者は母、発端者。発端者は第一子で、小頭症、発達の遅れを指摘されている。両親の希望で C 大学にて発端者のエクソーム解析が実施され、*POLG* 遺伝子に病的と考えられる 2 つのバリアントが検出され、サンガー法で両親にはそれぞれがヘテロ接合性に存在することが判明している。C 大学担当医より、筋生検や出生前診断の適応について当院に相談するように提案され来談した。

b. 診療情報提供書

持参した C 大学からの診療情報提供書には、エクソーム解析結果とともに、『*POLG* 変異によるミトコンドリア枯渇症についての情報提供を希望している』と記載されているが、発端者の臨床症状の記載はない。小頭症、発達の遅れで診ている医師はこのエクソームの結果を見て『経過を見てゆくしかない』とミトコンドリア病について精査しなかった。

c. 母への説明

○ *POLG* 遺伝子変異で起きる疾患はいろいろな病型が知られている。



○ 小頭症は、*POLG* 変異による症状として典型的とはいえない。むしろ、*POLG* 変異が原因であるということは困難である。

○ もし小頭症や発達の遅れが *POLG* 変異によるとしても、*POLG* 変異から生じる症状は多彩であり、今後の経過予測はできない。

○ ミトコンドリア病として疑わしい症状がない時点で筋生検を行っても、病理的、生化学的にミトコンドリア機能異常を証明できない可能性があり、もしそれが証明できても依然として今後の経過は予測できない。

d. 本例のまとめと問題点

○ 担当医が網羅的遺伝学検査による診断プロセスに関与」していない。

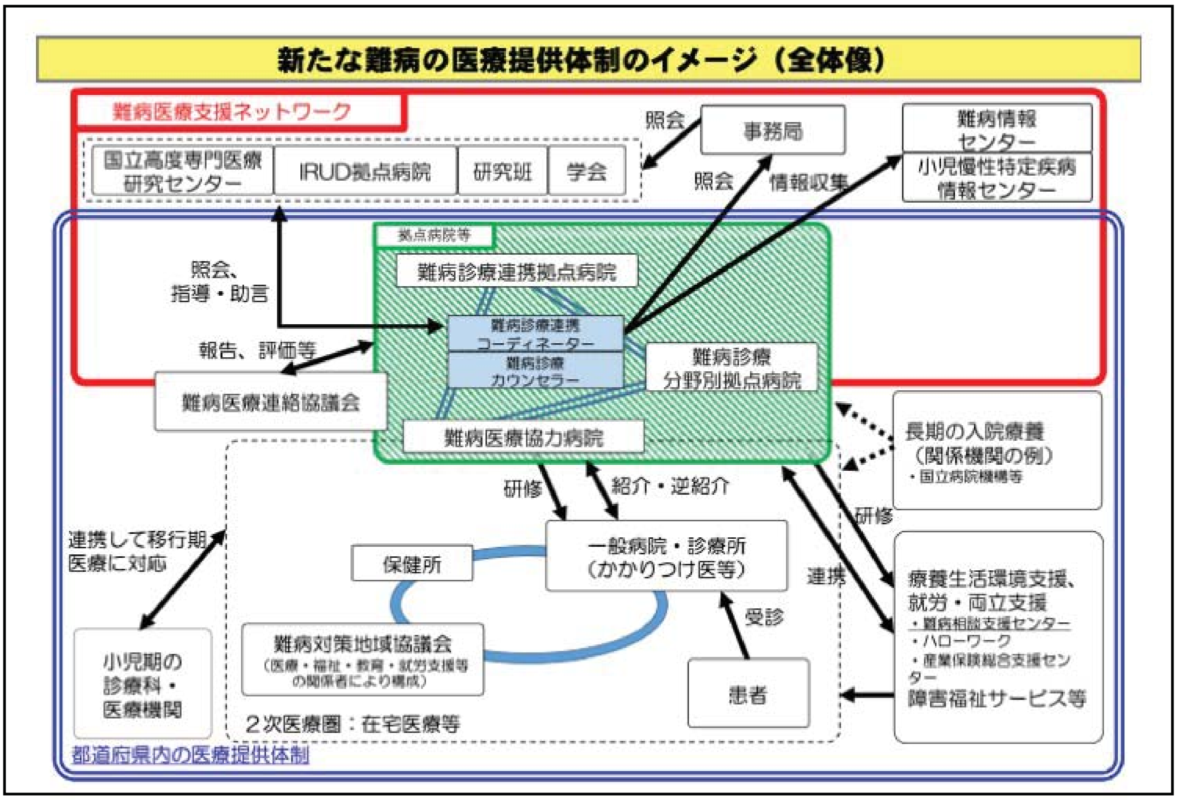
○ 診断を確定するための検査の意味や目的が明確でない。

○ 結果返却の前に、原因遺伝子候補の領域の専門医や担当医との情報共有や協議ができていない。

○一次的所見か二次的所見かの区別が明確でない状態を生じている。

このような状況を招かないようにするには、担当医からの（臨床的有用性につながる）明確な目的に基づいた検査オーダーと、他職種の専門家が参加するチームでの活動が必要であり、二次的所見が疑わしい場合に結果返却の前にその領域の専門家に相談できる難病専門医ネットワーク体制が必要になる。

Ⅲ． 難病専門医ネットワークの具現化に向けて



上記のような例でも分かるように、ゲノム情報を適切に活用できる、疾患領域ごとに「ゲノム診療医」とアクセス容易なネットワーク（難病専門医ネットワーク）が必要である。厚労省は領域

毎の専門病院として、難病診療分野別拠点病院の登録を進めている。また、6 つのナショナルセンターは、各領域の専門病院としての機能を有している。加えて、難病の研究班、学会なども、「ゲノム診療医」の役割を担うことが可能かもしれない。そこで厚労省は、難病医療支援ネットワークを想定して、対応を図る構想を持っている。しかし、現実は具体的なネットワークの構築や運用を図る動きは見られない。

一方、全国遺伝子医療部門会議という組織体は，2003 年厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（主任研究社：古山順一）」で開始され、遺伝関連学会の協力を得て、遺伝医療の充実・発展のために全ての大学病院・国立高度専門医療研究センター等の 122 施設が参加している組織である。すでに、遺伝子医療を実践している全国施設を検索できる「遺伝子医療実施施設検索システム」や医療者向け遺伝子疾患情報サイトである「GeneReviews Japan」（GeneReviews の日本語サイト）などを運営している。

全国遺伝子医療部門連絡会議

1．すべての国立大学病院、ナショナルセンター等が参加
→ オールジャパン体制を組める
2．遺伝子医療実施施設検索システム等を有する
→ すでに基本的なネットワークができている
3．すべての診療域をカバーできる
→ 研究ではなく、診療部門の連携組織である
→ 診療領域横断的な活動ができる
→ 診療領域特異的なサブグループを組織できる
4．多くの参加施設内にゲノム医科学を研究している研究者がいる
→ 解析結果の科学的意義について相談できる体制
→ 当該施設で行われる研究における二次的所見にも迅速対応可能（診断チームへの参加）

この組織の優位性は、すでに基本的なネットワーク機能を有し、参加施設が診療部門であるという点にある。難病の網羅的遺伝学的検査の医療実装の基盤となるものとして都合が良い。さらに、すべてのナショナルセンターと大学病院が参加しており、ゲノム医科学の研究者とのコンタクトも取りやすい。

以上から、2019 年 11 月に長崎で開催された第 17 回全国遺伝子医療部門連絡会議において、ワークショップ 6「二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク」を開催し、加盟施設からの

参加者が議論した。

難病専門医ネットワークに関すること

1．こういうネットワークは必要、重要

→　本会議で行うなら、法人化を急ぐべき

2．ネットワークのイメージを議論

1）すでにあるネットワークをどう活用するか

2）誰が使うかを考えた情報収集と公開が必要

→　相談する側の体制の確定が先でないか

3）そうなら、医療機関単位でネットワークへの希望をアンケートする

4）遺伝学的検査は遺伝子診療部門を通して依頼する体制を作り、結果の解釈等のチェックと解釈が困難なバリアントがあれば繋ぐ役割はどうか（ゲートキーパー）

4．検査データの集約も必要ではないか

5．地域格差：オンライン診療も考慮すべき

今後の方向性

小杉班活動の継続を本会議の活動で行う、参加医療機関との情報共有を行う

そのまとめを上に示すが、難病専門医ネットワークを本組織を中核として進めていくことに積極的であり、その方向での活動を継続させることが決定した。

Ⅳ．今後の活動

1. 提言の改訂

小杉班で作成した「次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針（初版）」　の、改訂版を継続して作成してゆく。

２．難病医療の展開に合わせた「難病専門医ネットワーク」の構築と運用

全国遺伝子医療部門連絡会議を中核として、ネットワークの構築を試みる。

参考文献

１．Sue Richards, et al. Standards and guideline for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet in Med 17: 405-424, 2015

２．Gert Mattijs, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequenicing. Eur J Hum Genet 24: 2-5, 2016

３．次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針（初版）https://www.amed.go.jp/content/000045429.pdf

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

札幌医科大学　遺伝医学
櫻井晃洋

本分担班では，網羅的遺伝子解析によって得られる二次的所見の開示を検討するにあたり，二次的所見に対応する遺伝性疾患の治療/予防可能性（Actionability）の解釈を目的に医療者が参照可能な資料の整備に取り組んだ．

網羅的ゲノム解析によって得られる二次的所見の開示は，対応する遺伝性疾患が actionable な場合に限定すべきである．米国においては，米国臨床遺伝学会（ACMG）は actionable な疾患の原因遺伝子として 59 遺伝子（以下，「ACMG59 遺伝子」）をリストしており，それに基づいて二次的所見を開示するか否かが検討されている．しかし，同リストに基づいて我が国における開示対象遺伝子を一意に定めることは必ずしも適切ではない．その理由は主として 2 点あり，まず疾患の治療・予防に関する医療資源や制度は国により異なり，米国における"Actionability"が我が国においても適用しうるとは限らないことが挙げられる．この点については，「2. 日本における開示対象疾患の検討」にて詳細を述べる．もう 1 点は，わが国の遺伝医療のより本質的な課題である遺伝医療に関する人材不足が挙げられる．わが国においては領域横断的に遺伝性疾患の治療・予防に精通した医療者が十分には養成されていないことや，開示を担当する医療者の専門領域が，必ずしも得られる二次的所見に関連した領域であるとは限らない（例がん専門医が遺伝性循環器疾患関連遺伝子の二次的所見の開示を担当する）ことから，開示が適切とされる疾患であっても十分かつ適切な情報開示を被検者に提示することは容易ではない．このため本研究では，わが国の医療体制や一般市民の遺伝に関する知識や認識に配慮しながら，適切な二次的所見の開示方針を提示することを目的とした．

１．GeneReviews Japan の疾患項目の充実

二次的所見の開示にあたっては，対象となる遺伝性疾患の領域横断的な治療・予防法について精通している者がいることや，開示を担当する者が当該疾患の病態，自然歴について理解していることが重要である．そのためには，医療者が参照しうる信頼できる知識ソースが存在していることが必須といえる．そこで，平成 29 年度は米国における ACMG59 遺伝子の関連疾患のレビューを精査し，その要点を抽出することとした．

これらの遺伝子および関連疾患に関する，正確で質の高いレビューとしては GeneReviews（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/）がある．GeneReviews は，遺伝性疾患の症状や診断，遺伝学的検査（遺伝子検査など），遺伝カウンセリングなどについて専門家による解説が参照できる，医療スタッフ向けの遺伝性疾患情報サイトである．運営は，米国の NIH および U.S. Department of Energy のサポートを受け，主に University of Washington のスタッフによってされており，臨床遺伝医学に関する総合情報サイト GeneTests（http://www.geneclinics.org/）のセクションのひとつとして公開されている．

GeneReviews Japan は GeneTests の運営責任者の許可を得て，GeneReviews の掲載疾患の中から重要

性の高いと思われる項目を中心に日本語訳を進め，公開している遺伝情報サイトで，現在は全国遺伝子医療部門連絡会議の支援を受けて運営されている．研究分担者の櫻井は以前より GeneReviews Japan の運営管理責任者をつとめていることから，本研究班では ACMG にリストされた 59 遺伝子に起因する遺伝性疾患で，GeneReviews Japan に未だ掲載されていない疾患，もしくは掲載されていてもすでに版が古くなり改訳が必要な疾患に関して，GeneReviews の項目の和訳作業を進めることとした．

抽出の結果に基づき，表 1 の疾患について和訳のドラフトを作成し，それぞれの疾患領域の専門家に意見を求めて正確な和訳を完成させたのちに GeneReviews Japan に掲載した．

２．日本における開示対象疾患の検討

ACMG のいう”secondary findings”は治療法・予防法があり actionable であるという理由のもとに開示すべきと判断できる所見のみを指していると思われる．しかしわが国では， 医療制度の違いなどから ACMG59 遺伝子全てを actionable であると一律に定義はできず，かつ actionability は医療機関など種々の状況で異なるもののため，米国と同じ”secondary findings”の定義を採用することはできない．ここで定義する「二次的所見」には，治療法・予防法があり開示すべきものとそうでないものを含むことになる．そのうえで，開示すべきかどうかをエキスパートパネルにおいて慎重に検討する必要がある．米国においては，NIH のサポートの元に運営されている遺伝医療コンソーシアムである ClinGen（https://clinicalgenome.org/）において，Actionability Working Group（AWG）が組織され，エビデンスに基づいた Step 1〜6 からなる actionability の評価フローを報告している（Hunter et al. Genet Med 18: 1258-1268, 2016）．本研究班でもそれに準じ，日本において開示対象とすべき疾患を検討するためのワーキンググループ， ”Actionability Working Group-J（AWG-J）”を組織し，日本における遺伝性疾患の actionability をグレーディングするフォーマットを作成し，いくつかの疾患についてサマリーレポートを作成した．その際，上記のようなわが国と米国とのの状況の差異を考慮して，表 2 に示す手順で評価を行うこととし，作業を進めた．特に，独自にわが国における医療提供レベルを加味した accessibility（表２注）を評価し付記することとした．

2018 年 12 月に，本研究班でがん遺伝子パネル検査における二次的所見患者開示ミニマムリストを公表したことを受け，このリストに掲載されている疾患についてのサマリーレポートを作成し，エキスパートによるレビューを経て確定した（別添１）．

現在ミニマムリストに採択されていないが ACMG59 遺伝子に含まれているこの他の遺伝子（*TP53, STK11, PTEN, TSC1/2, BMPR1A, SMAD4, NF2, SDHx, WT1*）についても同様にサマリーレポートの原稿を作成し，その後エキスパートのレビューを行う予定である．

さらに ACMG59 遺伝子リストに含まれる遺伝子のうち遺伝性腫瘍以外の疾患の原因遺伝子（*SCN5A, COL3A1, APOB, LDLR, PCSK9, SMAD3, TGFBR1, TGFBR2, KNCH2, KNCQ1, SCN5A*）に関しても，サマリーレポートの準備を進めている．

３．腫瘍組織のみを解析するがん遺伝子パネル検査における二次的所見の扱い

2019 年に「OncoGuide™ NCC オンコパネル」と「FoundationOne® CDx」が保険収載され，多くの施設でがん遺伝子パネル検査が実施されるようになった．このうち，特に FoundationOne® CDx は，腫

瘍組織のみを解析対象（Tumor-only または T-only）とするため，遺伝性腫瘍の原因となりうる遺伝子に病的バリアントが検出された場合に，生殖細胞系列での確認検査を提案するか否かの対応について，統一された方針が示されておらず，実臨床において少なからず混乱を生じていた．このため，研究班で組織のみの遺伝子解析によって遺伝性腫瘍の原因となりうる遺伝子の病的バリアントが検出された場合の対応アルゴリズム案を作成した（図１）.

考察

今回参照した遺伝情報サイトの GeneReviews や ClinGen の actionability report はきわめて更新が早く，常に最新の情報が提供されている．一方，本研究ではこれらの和訳を土台としていることから現行版については最新の情報が反映されているものの，継続的な改訳，改訂作業が必要であることは明らかであり，研究班終了後に情報を最新のものに維持するための維持管理体制について課題が残る．

これに関連して，今回は ClinGen のレポートを和訳した上で，エキスパートによるレビューと加筆を依頼する方法を採用したが，エキスパートの人選と依頼，返却された原稿のチェックなどは相当の労力を要し，中央管理と人材確保に関して継続性の点でも課題が残る．たとえば，エキスパートレビューは省略し，医療関係者が記名の上で加筆できるウィキペディア式の管理方法なども一考に値しよう．また，遺伝性腫瘍症候群，循環器疾患，神経疾患などに関して診療ガイドラインやガイダンスなどを出すあるいは今後出す可能性のある各学会や研究班との連携も，各疾患や原因遺伝子の actionability や accessibility の判断のための情報共有やエキスパートの確保のために必要である．

二次的所見の開示は当然ながら被検者および血縁者への最善の利益を目的として行われるものであるが，その利益のありようは被検者および血縁者の健康状態や年齢，家族構成，信条によっても異なってくる．ゲノムの網羅的解析が広く行われるようになると，ゲノムに必ずしも精通していない医師が二次的所見の開示を担当する場面も増えてくると予想されるが，このような場合に今回のようなリストやサマリーの存在がいわゆる開示圧力になり，開示を受ける側の自律性および個別に異なる利益の最大化と不利益の最小化が脅かされることがないよう工夫が必要になる．具体的には，リストに注意書きを入れることや，医療者ならびに被検者を含む一般市民に向けた教育・啓発活動を進めていくなどが考えられる．

表 1　GeneReviews Japan で新たにレビューを公開もしくは改訂した ACMG59 遺伝子関連疾患

疾患	和訳担当者	所属	公開日
arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	箕浦 祐子	札幌医科大学	2018.9.18.
catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	箕浦 祐子	札幌医科大学	2018.9.15.
Fabry disease	中川 直樹	旭川医科大学	2018.9.18.
hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	竹越 一博	筑波大学	2018.9.18.
heritable thoracic aortic disease overview	石川 亜貴	札幌医科大学	2018.9.18.

LMNA-related dilated cardiomyopathy	真里谷 奨	札幌医科大学	2018.9.18.
multiple endocrine neoplasia type 1	櫻井 晃洋	札幌医科大学	2018.9.18.
multiple endocrine neoplasia type 2	内野 眞也	野口病院	2018.9.18.
tuberous sclerosis complex	水上　都	札幌医科大学	2018.9.18.
von Hippel-Lindau syndrome	矢尾 正祐	横浜市立大学	2018.9.18.
Wilms tumor predisposition	福島 久代	埼玉医科大学	2018.9.18.

2　AWG-J による actionability の具体的評価手順

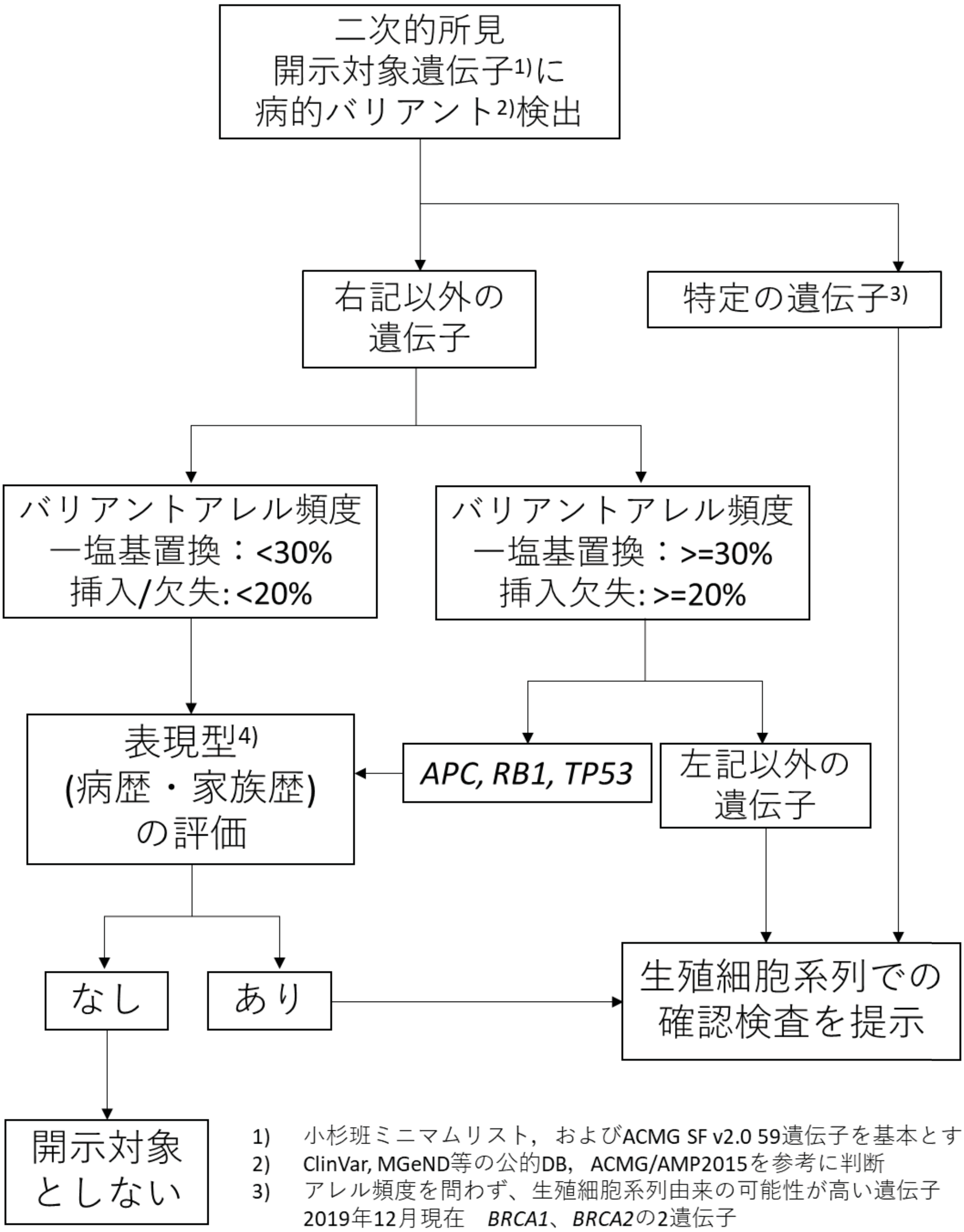
Step 1J~3J	ClinGen の AWG が公表している疾患（リスト）およびレビューを使用
Step 4J	追加すべきエビデンスの有無，日本におけるエビデンスレベル，適応可能性の鑑定からレビューの修正の必要性を検討
Step 5J	当該疾患の専門家にレビューの修正を依頼
Step 6J	Step 4J～5J が semi-quantitative に与える影響を吟味し，必要に応じて修正 わが国における医療提供レベルを加味した accessibility* を評価する
Step 7J	Step 6J をもとに，開示対象疾患（遺伝子）をグレーディングする

＊Accessibility の評価基準
　グレード A：プライマリケアのレベルで提供可能
　グレード B：特定機能病院のレベルで提供可能
　グレード C：高度専門病院でのみ提供可能
　グレード D：わが国では未実施

表３　外部エキスパートによるレビューを完了したサマリーレポート

疾患	レビュー担当者	所属
Lynch syndrome	田中屋　宏爾	岩国医療センター
Familial adenomatous polyposis	石川　秀樹	京都府立医科大学
Retinoblastoma	鈴木　茂伸	国立がん研究センター中央病院
Hereditary breast and ovarian cancer	大住　省三	四国がんセンター
Multiple endocrine neoplasia type 1	櫻井　晃洋	札幌医科大学
Multiple endocrine neoplasia type 2A	櫻井　晃洋	札幌医科大学
Multiple endocrine neoplasia type 2B	櫻井　晃洋	札幌医科大学
von Hippel-Lindau disease	矢尾　正祐	野口病院

図１　腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列変異確認検査運用指針



1)　小杉班ミニマムリスト，およびACMG SF v2.0 59遺伝子を基本とする
2)　ClinVar, MGeND等の公的DB，ACMG/AMP2015を参考に判断
3)　アレル頻度を問わず、生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子
2019年12月現在　*BRCA1*、*BRCA2*の2遺伝子
4)　GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に評価

Semi-quantitative Metric (SQM)

カテゴリー	レベル	エビデンスレベル
Severity：重症度	3：突然死をきたしうる 2：死亡あるいは重度の障害の可能性 1：中等度の障害 0：障害がないか最低限	
Likelihood of Disease：浸透率	3：40%以上 2：5-39% 1：1-4% 0：1%未満もしくは不明	A：強力なエビデンスあり B：中等度のエビデンスあり C：最低限のエビデンスあり D：エビデンスに乏しい N：系統的ではないもしくは専門家の意見
Effectiveness：治療の有効性	3：非常に有効 2：中等度の有効性 1：最小限の有効性 0：無効あるいは介入データなし IN*：無効あるいは介入データなし	A：強力なエビデンスあり B：中等度のエビデンスあり C：最低限のエビデンスあり D：エビデンスに乏しい N：系統的ではないもしくは専門家の意見
Nature of Intervention：介入の程度とリスク	3：低リスク/医療的に受容可能/低度侵襲 2：中等度に受容可能/リスク/集中的介入 1：より高いリスク/低受容度/強度の介入 0：高リスク/低受容度/集中的介入もしくは無介入	
Accessibility：アクセス性	A：プライマリケアのレベルで提供可能 B：特定機能病院のレベルで提供可能 C：高度専門病院でのみ提供可能 D：本邦未実施	

エビデンスの分類

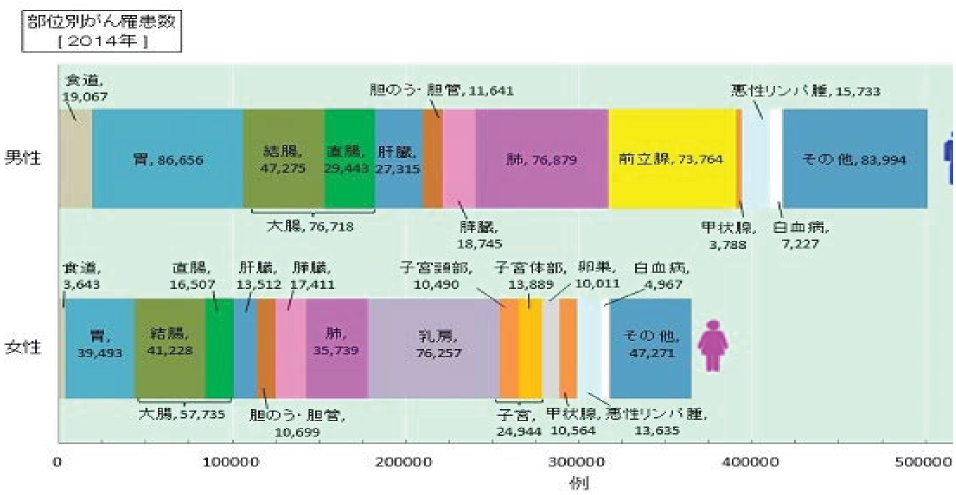
Tier 1	システマティックレビュー，メタ解析，もしくは明確にシステマティックレビューに依拠した臨床ガイドラインに基づく
Tier 2	システマティックレビューに依拠しない臨床ガイドラインもしくは広い領域の専門家のコンセンサスに基づく
Tier 3	一次資料が引用された，システマティックレビューではない他の情報に基づく
Tier 4	一次資料が示されていない，システマティックレビューではない他の情報に基づく
Tier 5	非システマティックに確認された情報に基づく

状態：Lynch 症候群（LS）

遺伝子：*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*

https://actionability.clinicalgenome.org/ac-adult/ui/stg2SummaryRpt?doc=AC069

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝性疾患の有病率	現在米国では、およそ 1,154,000 人が大腸がんと共に生活しているのに対し、60 万人の女性が子宮内膜がんに罹患している。LS は最も一般的な遺伝性大腸がんであり、全大腸がん症例の 1～5%、および全子宮内膜がん症例の 2%を占める。	1-6
	日本では 2014 年の大腸がん、子宮内膜がんの罹患数は各約 171,000 人、1,4000 人（国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」）。遺伝性の率は不明。　→　日本人の統計 Chika ら：大腸癌の 0.7%、［Kiyozumi ら（~0.8%）］ 	
臨床像（症候/症状）	LS は、大腸がんおよび他のがん（子宮内膜がん、卵巣がん、および胃がんを含む）のリスクが高いことを特徴とする。がんは典型的には若年期に発症し、個体は複数のがんを発症する可能性がある。LS 関連大腸がんの大部分（>90%）にはマイクロサテライト不安定性（MSI）を認め、これはミスマッチ修復遺伝子産物（MMR）の機能不全または喪失があることを示している。	1-3,5-8
自然歴（重要なサブグループおよび生存/回復）	診断時の平均年齢は、大腸がんが 44～61 歳、子宮内膜がんが 48～62 歳、卵巣がんが 42 歳、その他の LS 関連がんがそれより高齢となる。最も一般的な LS 関連大腸がんは、大腸ポリポーシスとは無関係であり、典型的には単一の結腸直腸病変から生じて散発性大腸がんより急速に腺腫からがん腫へと進行し、右側結腸に発症することが最も一般的である。がんの生涯リスクは変異遺伝子や性別によって異なり、男性は女性と比較して大腸がんの発症リスクが高い。大腸がんの再発はよくみられる。しかし、LS 関連大腸がんおよび子宮内膜がんの患者は、散発性腫瘍の患者と比較してよりよい生存率を示す。	2,3,6-8
	日本での平均年齢は大きい集団でのデータはない。	

2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	予防的子宮摘出術および卵管卵巣摘出術は、LS 関連子宮内膜がんおよび卵巣がんの発症リスクを低減することが示されており、出産が完了した 35～40 歳以降の変異保持者に対する選択肢として検討されるべきである。後方視的研究では、予防的子宮摘出術および／または両側卵管卵巣摘除術を受けた女性では、婦人科がんの発生を認めなかった。これに対し、受けなかった女性では子宮内膜がんおよび卵巣がんの発生率がそれぞれ 33%および 5%であった。（Tier 2）	2,5-9
	日本でのデータはない。一般的に予防的子宮摘出術および卵管卵巣摘出術は、LS では施行されていないと推測される。	
	通常のアスピリンは、LS がんの発生率を有意に減少させる。ランダム化比較試験からの証拠は、定期的なアスピリンが大腸がんおよび他の LS 関連がんの発生率を 60%減少させることを示した。(Tier 2) ただし日本人では内服困難な高容量での試験であり，日本人でのデータはない。	2,5,6,10
	医療専門家は、遺伝学的検査とサーベイランスに関連する潜在的な心理社会的問題があることを認識しているべきであり、心理的苦痛を経験している患者は、臨床心理学者に紹介されるべきである。(Tier 2)	5
サーベイランス	大腸がん：定期的な大腸内視鏡によるサーベイランスは、LS の大腸がん発生率の有意な減少、より早期の段階での大腸がん症例の検出、および大腸がん関連死亡率の減少をもたらすことが示されている。LS の変異保持者は、20～25 歳で始めて 1～3 年ごとに大腸内視鏡検査を受けるべきである。6 件の研究のうち 5 件は、サーベイランスにより大腸がんの発生率が有意に低下したことを示した（OR 推定値は 0.11～0.35 の範囲）が、OR を 0.93 と報告した 6 番目の研究では有意ではなかった。 4 件の研究のうち 2 件は、サーベイランスによる大腸がん関連死亡率の有意な減少を示した（OR 推定値は 0.04～.17 の範囲）が、4 件の研究のうち 3 件はサーベイランス群での死亡率が報告されていない。(Tier 1) 日本人でのこうしたデータはない。	
	子宮内膜がん：子宮内膜生検を伴う経腟超音波検査は、子宮内膜のがんおよび前がん病変を検出する可能性があるが、それでも合間での子宮内膜がん発症が見られ、その後の生存率の改善は示されていない。(Tier 1)	7
	上部消化管：LS 変異保持者は、胃がんをスクリーニングするために、スクリーニングを開始する年齢および頻度が、推奨案間で、それぞれ 30～25 歳から 50 歳までおよび 1 年に 2 回から 2～3 年ごとと異なっているものの、食道胃十二指腸鏡検査を受けるべきである。但し、この監視によって死亡率が低下するという証拠はない。 上部消化管：LS 変異保持者は、胃がんをスクリーニングするために、食道胃十二指腸鏡検査を受けるべきである。なお、スクリーニングを開始する年齢および頻度に関しては、それぞれ 30～25 歳から 50 歳まで、および 1 年に 2 回から 2～3 年ごとと推奨案間で差がある。ただし、このサーベイランスによって死亡率が低下するという証拠はない。 (Tier 2) （追記）日本でのデータはない。	6,8,12,13
	尿路がん：尿路がんをスクリーニングするために、LS 患者は 25～35 歳から始	6,8

	めて年 1 回尿検査を受けるべきである。(Tier 2)	
家族の疾患管理	LS 変異保持者の血縁者は、その後のスクリーニングから解放される可能性がある非保因者を特定するための遺伝学的検査を受けるべきである。(Tier 2)	10,12
	遺伝学的検査を受けていない LS 変異保持者の第一度近親者は、25 歳から 18 ヶ月ごとに大腸内視鏡検査を受けることが推奨される。(Tier 2)	12
	遺伝学的検査を受けていない LS 変異保持者の第一度近親者は、50 歳から 2 年に 1 回、食道胃十二指腸鏡検査を受けることが推奨される。(Tier 2)	12
回避すべき事項	喫煙と高BMIはLSの腺腫と大腸がんのリスク増加と関連しているため、患者は通常の体重範囲内に留まり、喫煙を控えることを推奨する。(Tier 2) 日本人においても喫煙、飲酒のリスクが大腸癌研究会により報告されている。	5 J1, J2

3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性	
遺伝子変異（病的バリアント）の頻度	一般集団中の 1/440 と推定される。(Tier 3)	3
	定義では、LS 症例は、ミスマッチ修復遺伝子のうちの 1 つの欠損によるものである。(Tier 3)	2
浸透率または相対リスク	70 歳までの LS におけるがんの累積リスク： 大腸＝ 25～70% 子宮内膜＝ 30～70% 胃＝ 1～9% 小腸＝ 1～4% 胆道＝ 1～2% 膵臓＝ 1 -4% 尿路= 2～8% 上部尿路= 6% 膀胱= 2～16% 卵巣= 6～14% 脳= 3.5% 前立腺= 9～30% 乳房= 5～14 % リスクは MMR 遺伝子によって異なり、*EPCAM* 欠失変異保持者は、大腸がんは同様のリスクを有するが、子宮内膜がんのリスクは低い (70 歳までに 12%)。(Tier 3)	5
	男性の前立腺がんリスクは約 2.1～2.3 倍である。(Tier 1)	14
表現度	表現度の違いについての情報は利用できなかった。	

4. 介入の方法

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
介入の方法	内視鏡検査は、被検対象者にとって煩わしいものである。(Tier 2)	1,7
	大腸内視鏡検査は、痛み、吐き気、出血、穿孔、および死亡を含むリスクと関連する。(Tier 3)	

5. 推奨されるケアにおいて，発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
臨床的に見逃される可能性	LS 関連大腸がんは散発性大腸がんと比較して平均発症年齢が低く早いペースで進行するため、また子宮内膜がんはそのリスクが高いため、これらの患者は平均リスク集団での高齢者に対するサーベイランスを用いると大腸がんが見逃される可能性があり、また一般集団に対する子宮内膜がん検診は全く推奨されない。(Tier 4)	7

6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝学的検査	複数の検査会社を通じて自費診療で可（注 1） 注 1 ：大腸がんにおけるユニバーサルスクリーニングやペンブロリズマブ使用の適応に対し、体細胞遺伝子検査として保険適応となっているものの、その後の遺伝学的検査は自費診療	

最終的な合意スコア

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
大腸がん/サーベイランス	2	3 A	3A	2	A	10AA-A
子宮内膜がん/サーベイランス	2	3A	1A	2	A	8AA-A
子宮内膜がん/リスク低減手術（注 1 ）	2	3A	3B	2	C	9AB-C

注 1．一般に日本では行なわれていない。

参考文献

1. Johnson PM, Gallinger S, McLeod RS. Surveillance colonoscopy in individuals at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an evidence-based review. Dis Colon Rectum. (2006) 49(1):80-93; discussion 94-5.
2. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: esmo clinical practice guidelines. Ann Oncol. (2013) 24 Suppl 6:vi73-80.
3. W Kohlmann, SB Gruber. Lynch syndrome. 2004 Feb 05 [Updated 2014 May 22]. In: RA Pagon, MP Adam,

HH Ardinger, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211

4. American cancer society. Other. (2014) Website: www.cancer.org
5. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling IM, Genuardi M, Heinimann K, Hes FJ, Hodgson SV, Karagiannis JA, Lalloo F, Lindblom A, Mecklin JP, Moller P, Myrhoj T, Nagengast FM, Parc Y, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Sijmons RH, Tejpar S, Thomas HJ, Rahner N, Wijnen JT, Jarvinen HJ, Moslein G. Revised guidelines for the clinical management of lynch syndrome (hnpcc): recommendations by a group of european experts. Gut. (2013) 62(6):812-23.
6. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, Church JM, Dominitz JA, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman DA, Robertson DJ, Syngal S, Rex DK. Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: a consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol. (2014) 109(8):1159-79.
7. Association of comprehensive cancer centres. hereditary colorectal cancer. amsterdam, the netherlands association of comprehensive cancer centres. Other. (2009) Website: https://www.guidelinecentral.com/summaries/hereditary-colorectal-cancer/
8. Colorectal cancer screening. national comprehensive cancer network. Other. (2013) Website: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colorectal_screening.pdf
9. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ. Hereditary colorectal cancer syndromes: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: european society for medical oncology clinical practice guidelines. J Clin Oncol. (2015) 33(2):209-17.
10. Prevention of vascular and metabolic disease. guidelines for preventive activities in general practice, 8th edition.east melbourne (australia). Other. (2012) Website: http://www.nmml.org.au/content/Document/RACGP%20Red%20Book.pdf
11. Barrow P, Khan M, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. Br J Surg. (2013) 100(13):1719-31.
12. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut. (2010) 59(5):666-89.
13. Diagnosis and management of colorectal cancer. a national clinical guideline. Sign. (2011) Website: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/126/
14. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. (2014) 23(3):437-49

J1. Tanakaya K, et al. Relationship between smoking and multiple colorectal cancers in patients with Japanese Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Jpn J Clin Oncol. 2015;45:307–10.

J2. Masashi Miguchi Alcohol consumption and early-onset risk of colorectal cancerin Japanese patients with Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Surgery Today (2018) 48:810–814

状態：家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）

遺伝子：*APC*

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝性疾患の有病率	6,850～37,600 出生に 1 人と，報告によってばらつきがある．	1,2,3,4,5,6,
	日本では，17,400 人に 1 人と推定されている．	J1
臨床像(症候/症状)	典型的 FAP は，100 個以上の腺腫性ポリープを特徴とし，FPA 患者は通常数百～数千の腺腫性ポリープを呈する．ほとんどの患者において，腺腫が肥大化/多数化するまでは無症状で，その後に腸管出血，貧血，がんを引き起こす．様々な大腸外病変を呈することがあり，それらには胃底部ポリープ，十二指腸ポリープ，骨腫，歯列異常，先天性網膜色素上皮過形成(CHRPE)，軟部腫瘍，デスモイド腫瘍，類皮嚢胞，副腎腺腫，肝芽腫，脳腫瘍が含まれる．表現型が軽い FAP は attenuated FAP(AFAP)と呼ばれ，FAP 患者のおよそ 8%を占める．	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13
自然歴（重要なサブグループおよび生存/回復）	典型的 FAP の有症患者の診断時平均年齢は 35.8 歳（範囲 4-72 歳）である．大腸ポリープはおよそ 16 歳(範囲:7-36 歳)までに発生しはじめる．FAP 患者の 95%に，35 歳までに複数のポリープを生じる．ほぼすべての症例において，無治療の腺腫はがん化する．無治療の場合の大腸がん診断時平均年齢は 34-50 歳とされ，50 歳までにほぼ全例でがん化が認められる．典型的な例ではないが，9 歳での大腸癌発症や，50 代での無症状例の報告もある．十二指腸癌とデスモイド腫瘍は，大腸癌発症後の FAP 患者における主要な死因である．十二指腸腺癌は，17-81 歳の患者で発症の報告があり，診断時平均年齢は 45-52 歳とされる．デスモイド腫瘍の発生率は 20 代, 30 代で最も高く，デスモイド腫瘍の 80%は 40 歳までに発生する．一般的には，大腸切除後 5 年以内に生じる．全 FAP 患者の 5-10%にデスモイド病変やそれによる死亡がみられ，最も多いのは腹腔内デスモイド腫瘍である．甲状腺がんの診断時平均年齢は 28 歳(範囲: 12-62)で，女性に多い．肝芽腫は 5 歳以前に発生することが多く，男児が多い． AFAP は、大腸癌研究会診療ガイドラインでは、APC 遺伝子に病的変異があるか、FAP の血縁者であることとされている．臨床的には次の基準が広く用いられている：腺腫性ポリポーシスおよび大腸癌の発生が典型的 FAP と比較して 10-25 歳遅い; 25 歳以上で腺腫性ポリープが 100 個未満; もしくはポリープの数にかかわらず 45 歳以降の発症.	1,2,3,4,7,8,11,12

2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	下記に示す推奨は，典型的 FAP と AFAP の双方に広く適用可能である．しかし，軽症型である AFAP においては，大腸内視鏡とポリープ摘除での管理のみで，大腸切除が必要ない場合もある．(Tier 2)	4,7,11,12
	典型的 FAP における推奨とエビデンスを以下に示す． FAP の治療に当たっては，症状・自然歴や，医療的管理とサーベイランスへのコンプライアンスの必要性に関する丁寧なカウンセリングが必須である．FAP の専門家を含んだ他職種チームによって管理にあたることが理想である．（Tier 2）	2,7,10,14
	大腸癌発症率と死亡率を患者登録の実施前後で比較検討したシステマティックレビューによると，8 研究(n=3101)で発生率，6 研究で死亡率が検討されていた．登録開始後の大腸癌発症のオッズ比は 0.09-0.44 で，1 つをのぞいてすべての研究で統計学的有意なオッズ比が示された．大腸癌関連死亡のオッズ比は 0.11-0.22 であり，すべての研究で有意であった．（Tier 1）	9
	典型的 FAP 患者の大腸内視鏡による腺腫摘除によっては，がんを確実に予防するとはいえない．そのため，at-risk 状態にある上皮を切除する（すなわち(直腸)結腸切除術）が標準治療として挙げられる．手術療法の時期と術式（直腸温存かストマ造設か）の決定は，ポリープに関連した自然歴と，外科治療によるメリット，デメリットについて十分な情報を得たのちに，患者自身が決める必要がある．予防的大腸切除は，がん化がみられるより前に実施されるべきである(典型的には 25-30 歳以前)．それぞれの外科手術のメリットが，非ランダム化試験にて示されている．(Tier 2)	1,2,4,7,10 11,12,15,
	日本のガイドラインでは，「一般に 20 歳代だが，病型や社会的背景によって総合的に判断」とされている．	J1
	結腸切除後も腺腫と直腸癌のリスクは残り，リスクの大きさは術式と組織温存の種類によって異なる．近年の手術療法においては，腺腫のリスクは 10%－51%，大腸がんのリスクは<1%－2%と推定されている．しかし，直腸温存術（回腸－直腸吻合）後の，直腸ポリープが多発する症例においては，死亡率が最高 12.5%になると推定する登録もある．(Tier 2)	1,2,4,7,10, 11,12,15, 16
サーベイランス	内視鏡サーベイランス（S 状結腸鏡または大腸内視鏡）は，大腸切除が必要になる時期まで実施することが推奨される．年に 1 回のサーベイランスが基本となるが，6 か月間隔とするものや，2 年に 1 回とするもの等，ガイドラインによって差がある．期間中は，polyp burden(ポリープ系の総和)の観察と，生検が必要とされる．（Tier 2）	1,2,4,7,10, 11,12,15, 16,17,J1
	FAP 患者のシステマティックレビューによると，27 中 26 の研究で，サーベイランスでスクリーニングを受けていた患者は，サーベイランス以外でのポリポーシス/大腸癌に関連する症状で発見された患者と比較して，大腸がんの発生が有意に抑制されていた（オッズ比 0.01~0.37）．大腸がんによる死亡率を検討した 8 つの研究すべてで，スクリーニング群は（N=1028），有症状群（N=947）と比較して有意に死亡率が低かった(オッズ比<0.01~0.16)．2 研究において，短いフォローアップ期間では（2-4 年），大腸癌による死亡の完全	9

	な予防効果が見られた（Tier 1）	
	直視鏡による，胃，近位小腸腫瘍のサーベイランスは，20 代で開始するべきである（日本のガイドラインでは 20-25 歳を推奨）．多くのガイドラインにおいて，ベースラインの検査で観察された腺腫の重症度（十二指腸腺腫症の Spiegelman スコア）によってサーベイランス間隔を定めることとしている．(Tier 2)	1,2,4,7,10,11,12,15,18,J1
	サーベイスラン時の内視鏡的ポリープ摘除/乳頭部切除によって，Spiegelman スコア（高スコアではがんのリスクも高くなる）の減少がみとめられているが，ガイドラインでは内視鏡による予防がすべての十二指腸癌の発生を予防しうるかについてはいまだ不明確とされている．(Tier 2)	1,10
	FAP 患者に対する十二指腸癌スクリーニングによる生存率向上についてのエビデンスとして，スクリーニングによる発見群の生存期間中央値は 8 年（95%信頼区間 5.9 – 推定値無し） であったのに対し，有症状による発見では 0.8 年 95%信頼区間 0.03 – 1.7，p<0.0001）であることを示した研究がある．	19
	胃底腺ポリープの悪性化は一般的ではない．胃がんに対するサーベイランスは 1 年に一回，もしくは十二指腸癌のサーベイランスと同時にすることが推奨される． (Tier 2)	7,J1
	デスモイドを発見するために，診察時には触診をするべきであり，家族歴に応じて CT や MRI の実施も検討する．(Tier 2)	4,7,11,12
	大きい（もしくは成長の速い）腹腔内/腹壁腫瘍に対しては，スリンダク単剤もしくはタモキシフェン，トレミフェン，(ラロキシフェン)との併用が第一選択とされる．サイズが小さく，移行部が明瞭な腫瘍に対しては，手術療法も検討される．しかし，手術療法をした患者の再発率は高く，手術療法によるメリットは明らかでない．(この部分，訳を要件等．Reserve＝控える，ともできるがそれだと文意がつながらなくなる？) Surgery is reserved for small, well-defined tumors when a clear margin can be obtained; however, even in selected patients recurrence rates are high and the overall benefit of resection is not clear. 化学療法，放射線療法（日本のガイドラインでは放射線療法は推奨されていない）が有効な可能性がある． (Tier 2)	1,10,11,12 J1
	甲状腺がんのサーベイランスは 1 回/年実施すべきであるが，超音波を用いるか，診察によるかはガイドラインによって異なる．どちらの方法がよいかを比較した前向き研究は存在しない． サーベイランスで見つかった癌と，症状によって見つかった癌では，前者において腫瘍が小さく，リンパ節転移陽性も少なかったことを示した研究が一報存在する． (Tier 2)	4,7,10,11,12
	日本のガイドラインでは，女性に対し触診と超音波の両方を 10 代後半から実施することが推奨されている．ただしこれは NCCN のガイドラインを紹介したもので，引用文献はない．	,J1
	中枢神経系の癌のサーベイランスとして，1 回/年の診察および神経系の検査を 25-30 歳時に開始することも考慮されるが，その有効性を支持するデータは存在しない． (Tier 2)	7
家族の疾患管理	患者本人のほかに，家族（血縁者）にも遺伝カウンセリングを行うことがのぞましい．	J1

	第一度近親者（親・子・同胞）には疾患について十分な説明を行い，同意を得た上で大腸を中心とする内視鏡検査を行う．	
回避すべき事項	回避すべき事項に対する推奨はない	

3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性	
遺伝子変異（病的バリアント）の頻度	6,850～37,600 出生に 1 人と，報告によってばらつきがある．日本では，17,400 人に 1 人と推定されている． FAP 患者の 80-95%で APC 遺伝子の病的バリアントが検出される．つまり, APC 遺伝子の病的バリアントの頻度は FAP の有病率よりもわずかに小さい．(Tier 3)	1,2,3,4,5, 6, J1 2,3,7
浸透率または相対リスク	以下は，断りがない限り典型的 FAP の浸透率について示す	
	未治療患者においては大腸がんの浸透率は 90-100%で, AFAP では 80 歳までに 70%である．(Tier 3)	1,2,3,4,7,12
	十二指腸癌の生涯リスクは 3-12%と推定されている．(Tier3)	1,2,3,4,7,10
	空回腸ポリープは FAP 患者の 40-70%に見つかる．(Tier3)	4,18
	甲状腺がんの頻度は報告によって差が大きく，後ろ向き研究では 0.4-2%, 前向き研究では 2.6-11.8%とされ，男女比は 1:80 である．甲状腺の良性疾患の頻度は 9-80%と報告されている（Tier3）	3,4,7,10
	80 歳までのすい臓がんリスクは 1-2%と推定されている．(Tier3)	3,4,
	中枢神経系腫瘍のリスクは 1-2%とされる．(Tier3)	4
	10 研究(N=4625)のメタアナリシスでは，559 人(12%)にデスモイド腫瘍が見られた．(Tier2)	8
	胃ポリープは 23-100%の患者に見られるが, 欧米諸国における FAP 患者の胃がんの有病率は 0.5-1%と推定されており，一般集団と同等だが，東アジアでは，一般集団の 3~7 倍と報告されている．(Tier3)	4,7,8,13,J1
	副腎腫瘍は 7-13%の患者で見つかるが，ほとんどが無症状のいわゆる偶発腫である．(Tier3)	3
	以下の相対リスクは，典型的 FAP について示している．	
	膵臓癌の相対リスクに関するデータは限られているが，197 の FAP 家系の分析から，at-risk 血縁者のすい臓がんリスクは一般集団の 4.5-5 倍であることを示した報告が 1 報存在する．(Tier3)	3,4
	デスモイド腫瘍のリスクは，一般集団の 800-1000 倍以上である．(Tier3)	3,8
	十二指腸癌のリスクは，一般集団の 100-300 倍である．(Tier3)	10
	副腎 mass のリスクは，一般集団の 2-4 倍である．(Tier3)	3
表現度	大腸腺腫の表現型（ポリープの数を含む）は，同じ APC 遺伝子変異を有する家系内でも差がある．家系内，家系間ともに，表現型の差がみられるのが一般的である．(Tier3)	3

4. 介入の方法（→「特徴」，または「性質」のほうがよいかも？）

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
介入の方法	内視鏡によるサーベイランスは，苦痛をともないうる．	6
	頻度は高くないが，大腸内視鏡による穿孔，出血，死亡のリスクがある．	2
	大腸切除によって生じうる後遺症として，便失禁，性機能不全，不妊，pelvic dissection(?)等が挙げられる．これらが生じるかどうかは，選択術式，直腸を温存するか否かによって異なる．また，腹部の外科手術を受けたFAP患者にはデスモイド腫瘍のリスクが高いことが示されている．	2,4,6,7,10,11,12

5. 推奨されるケアにおいて，発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
臨床的に見逃される可能性	ほとんどの患者において，腺腫が肥大化/多数化するまでは無症状で，その後に腸管出血，貧血，がんを引き起こす （Tier 4）	5
	FAP 患者の家族例を有さない新規発症率は高く（最大 1/3 の FAP 患者），FAP 診断時の 25%に大腸癌がみられる．これは，FAP 患者における大腸癌の発症年齢が若い（検診対象となる年齢以前に発症する）ためでありFAP患者の大腸癌発症が見逃される可能性は高い．（Tier 3）	1,2,4,7

6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝学的検査	商業ラボに外注可能	

最終的な合意スコア

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
大腸癌（AFAP のみ）/大腸内視鏡+内視鏡的ポリープ摘除	2	3A	2B	2	A	9AB-A
大腸癌 /（直腸）結腸切除	2	3A	3B	1	A	9AB-A
進行甲状腺がん / 1 回年のサーベイランス	2	0C	0D	3	A	5CD-A
上部消化管（胃・十二指腸）癌 / 定期的上部消化管内視鏡検査	2	2C	2B	2	A	8CB-A
デスモイド腫瘍による合併症 / 定期的診察と画像評価	2	2A	0B	3	A	7AB-A

参考文献

1. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bulow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Jarvinen H, Mecklin JP, Moller P, Myrhoi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (fap). Gut. (2008) 57(5):704-13.
2. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut. (2010) 59(5):666-89.
3. KW Jasperson, RW Burt. Apc-associated polyposis conditions. 1998 Dec 18 [Updated 2014 Mar 27]. In: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345
4. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. Acg clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. (2015) 110(2):223-62; quiz 263.
5. Familial adenomatous polyposis. Orphanet encyclopedia, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=733
6. Aretz S, Vasen HF, Olschwang S. Clinical utility gene card for: familial adenomatous polyposis (fap) and attenuated fap (afap)--update 2014. Eur J Hum Genet. (2015) 23(6).
7. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal version 3.2017. (2017) Accessed: 2018-05-03. Website: https://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
8. Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. Colorectal Dis. (2011) 13(11):1222-9.
9. Barrow P, Khan M, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. Br J Surg. (2013) 100(13):1719-31.
10. Herzig D, Hardiman K, Weiser M, You N, Paquette I, Feingold DL, Steele SR. The american society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of inherited polyposis syndromes. Dis Colon Rectum. (2017) 60(9):881-894.
11. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ. Hereditary colorectal cancer syndromes: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: european society for medical oncology clinical practice guidelines. J Clin Oncol. (2015) 33(2):209-17.
12. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: esmo clinical practice guidelines. Ann Oncol. (2013) 24 Suppl 6:vi73-80.
13. Online Medelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Familial adenomatous polyposis 1; fap1. MIM: 175100: 2016 Aug 31. World Wide Web URL: http://omim.org.
14. British Columbia Medical Association. Colorectal screening for cancer prevention in asymptomatic patients. (2013) Accessed: 2018-05-03. Website: http://www.bcguidelines.ca/guideline_colorectal_det.html
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer. (2015) Accessed: 2018-05-03. Website: http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf
16. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American college of

gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. Am J Gastroenterol. (2009) 104(3):739-50.

17. Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for preventive activities in general practice: 9th edition. (2016) Accessed: 2018-05-07. Website: https://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/

18. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltes P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: european society of gastrointestinal endoscopy (esge) clinical guideline. Endoscopy. (2015) 47(4):352-76.

19. Bulow S, Christensen IJ, Hojen H, Bjork J, Elmberg M, Jarvinen H, Lepisto A, Nieuwenhuis M, Vasen H. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. Colorectal Dis. (2012) 14(8):947-52.

J1. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン

状態：網膜芽細胞腫（Rb）

遺伝子：*RB1*

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝性疾患の有病率	Rb は小児の眼内腫瘍で最も頻度が高い。有病率は生産児 15,000～20,000 人あたり 1 人の頻度と推定されている。	1, 2, 3, 4, 5, 6
	人種差・性差はなく、日本国内の有病率は約 16,000 出生に 1 人とされ、国内では年間 80 人弱の発症が見られる。	15
臨床像（症候/症状）	Rb は生命と視力を脅かす小児がんである。罹患者の約 60%は一側性（片眼性）であるが、この場合には一般的に単巣性である。約 40%は二側性（両眼性）である。一部の症例は、両眼性 Rb（またはまれに片眼性 Rb）に松果体芽腫を合併し、三側性と言われる。Rb で認められる最も一般的な徴候は白色瞳孔である。斜視は 2 番目に多い徴候であるが、白色瞳孔と同時に出現することもあれば、白色瞳孔に先行して出現することもある。また Rb 患者では外斜視と内斜視のどちらを生じることもある。頻度は多くないが、緑内障、眼窩蜂巣炎、ぶどう膜炎、前房出血、硝子体出血などが Rb で認められることがある。このような非典型的な症状は年長児に多く見られる。骨肉腫、軟部組織肉腫、黒色腫など、他の特定の眼球外原発腫瘍（総称して二次原発腫瘍とよばれる）のリスクが高い。	1, 2, 5, 6
	日本人を含むアジア人種では黒色腫自体の頻度が低く、二次原発腫瘍としてはまれである。	17
自然歴（重要なサブグループおよび生存/回復）	診断時の平均年齢は、一側性 Rb で 24 ヶ月、二側性 Rb で 15 ヶ月である。大多数のケースは 5 歳までに発見されている。未治療だと Rb は致命的である。適切な時期のスクリーニング、診断、紹介、治療、そして集学的チームによる体系的なフォローアップを行うことで、95～98%の例で治癒が得られ、多くは視力が温存されている。眼球を温存できる割合は、斜視で発見されたケース（5 年間で 17%）よりも白色瞳孔で発見されたケース（5 年間で 8.5%）の方が有意に低い。三側性 Rb の予後は依然として不良で、ほとんどの患者が診断後 2 年以内に進行性の病変のために死亡する。 二次原発腫瘍は通常青年期または成人期に発症する。遺伝性 Rb 生存者において 40 年間の累積死亡率は 17%で、累積罹患率は 28%である。二次原発腫瘍は、外照射療法（EBRT）を受けた Rb 患者の 50%以上で発生する。	1, 2, 5, 6

2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	良好な予後を達成するために複雑な治療が必要となるため、Rb 専門医、眼科医、小児腫瘍科医、麻酔科医、義眼師、病理医、放射線腫瘍科医、ソーシャルワーカー、心理社会的支援者を含めた集学的チームによる専門診療センターが患児な	1

	らびに家族のケアにとって重要である。集学的チームによって、適切な時期でのスクリーニング、診断、紹介、治療、フォローアップが系統的に提供されることで、Rb 患児の 95～98%は治癒が得られ、その多くは視力が温存される。(Tier 2)	
	遺伝性 Rb の生存者において、Rb 罹患後の二次原発腫瘍は早期死亡の主要な原因となる。最近行われた米国の後方視的コホート研究によると、Rb 診断から 50 年間の二次原発腫瘍による累積死亡率は、遺伝性 Rb 生存者で 25.5% (95%CI＝20.8～30.2%)、非遺伝性 Rb 生存者で 1.0%（95%CI＝0.2～1.8%）であった。（Tier 5）	7
サーベイランス	Rb の経験のある眼科医による検査を含む臨床スクリーニングを出生時に開始し、生涯にわたって続ける。スクリーニングは出生時から 5 歳になるまで、Rb の経験のある眼科医により、赤色反射試験やヒルシュベルグ試験が行われる。これらの検査で異常な結果が認められた場合には、小児麻酔科医が麻酔を提供した上で頻回の検査 (EUA) を行うことが勧められる。腫瘍が小さい段階で早期診断をつけることで、生存率や視力転帰がよくなる他、化学療法、眼球摘出、放射線療法を行う必要性を減らすことができる。スクリーニングを受けなかった Rb 発端者 18 人と、Rb アットリスクの家系構成員でスクリーニングを受けた 26 人を比較した後方視的研究によると、発端者はアットリスク者に比べて診断が遅く（17 ヶ月対 8 ヶ月)、初期眼内病変 (A 群または B 群) 率が低く (3%対 58%)、片眼を摘出した率が高く（100%対 20%)、患側の眼の放射線照射を受けた率が高く（32%対 9%)、視力 0.5 以上を維持できた割合が低く（26%対 50%)、眼球を温存できる割合が低かった (45%対 80%)。このようにアットリスク者に対してスクリーニングを行うことで早期に診断でき、予後を改善できる可能性がある。(Tier 2)	1, 4
	遺伝性 Rb に対する二次原発腫瘍の早期発見のための確立されたスクリーニング法は存在しない。しかし、骨肉腫ならびに軟部肉腫のリスクが高いことから、あるガイドラインでは可能であれば長期生存者外来において毎年身体診察を行うとともに、徴候や症状に関する教育を十分行っておくことを勧めている。年 1 回の全身 MRI (WBMRI) を検討してもよいが、全身麻酔の危険性なく検査が可能となる 8 から 10 歳以降が妥当である。この方法が R b 生存者のサーベイランスに対して有用かを知るためには更なるデータが必要であり、可能な範囲で前方視的に検討を重ねていく必要がある。(Tier 2)	8
	25 人の Rb 生存者に対して WBMRI による骨肉腫の検出を評価した予備研究がある。その結果、5 人の患者で悪性腫瘍の疑いのある新たな骨病変が検出され、2 人が骨肉腫と診断されたが、1 人は WBMRI スキャン結果が正常とされた 3 ヶ月後に骨肉腫と診断された。実施された計 41 回の WBMRI スクリーニング検査のうち、二次性悪性腫瘍の検出感度は 66.7%、特異度は 92.1%、陽性適中率は 0.4、陰性適中率は 0.97 であった。(Tier 5)	9
	注：以下に示す情報は、問題になっている遺伝子と疾患のペアとは直接関連しない。以下の編集コメントはエビデンスを説明していて、下記の出典を含んでいない。WBMRI による二次性原発腫瘍の検出には十分なエビデンスは得られていない。Li Fraumeni 症候群（LFS）患者では、小児 Rb 患者における二次悪性腫	

	瘍と重複する腫瘍の発生が見られる。Rb における二次性悪性腫瘍の浸透度は不明であるが、LFS よりは低いと考えられている。そのため、LFS における WBMRI の報告をレビューした。	
	無症状の時点でベースラインの評価として WBMRI を施行した 578 人の LFS 患者（平均年齢＝33.2 歳、標準偏差＝17.1 歳）が含まれていた、13 個の前方視的コホート研究をメタ解析したところ、7%の症例でがんが発見され、うち 83%のがんは限局性で根治治療が実施できたということが分かった。（Tier 5）	10
	さらに、子どもを含めた LFS 患者を 11 年間観察した前方視的研究では、身体診察、頻回の生化学検査ならびに画像検査（WBMRI を含む）を用いたサーベイランスによる予後の比較検討が行われた。40 人がサーベイランスを受け、40 人がサーベイランスを受けなかった（うち 19 人は途中でサーベイランス群にクロスオーバーとなった）が、サーベイランスを受けた群での 5 年全生存率が 88.8%（95%CI＝78.7～100%）であったのに対して、サーベイランスを受けなかった群では 5 年全生存率が 59.6%（95%CI＝47.2～75.2%）であった（p＝0.0132）。（Tier 5）	11
家族の疾患管理	発端者の *RB1* 遺伝子変異が同定されている場合は、その情報を利用してアットリスク者の分子遺伝学的解析を行うことができる。発端者の遺伝情報が不明の場合には、アットリスク者に対しては上述のサーベイランスが必要となる。	5
回避すべき事項	二次性原発腫瘍のリスクがあるため、放射線照射は避けるべきである。頭部や眼窩を精査する際には、高い画像解像度と放射線照射の回避のために、CT よりも MRI 撮像の方が好まれる。放射線照射を回避する保存療法は、初期の Rb や一部の進行した眼内病変に対して効果的な可能性がある。遺伝性 Rb 患者 963 人を対象としたコホート研究によると、二次性腫瘍のリスクは放射線照射群（SIR：22、95%CI：19～24）が放射線非照射群（SIR：6.9、95%CI：4.1～11）に比べて 3.1 倍（95%CI：2～5.3 倍）高いことが分かった。さらに、50 年間の二次性腫瘍の累積罹患率は、放射線非照射群で 21.0%（95%CI：9.4～35.6%）であったのに対して、放射線照射群で 38.2%（95%CI：32.6～43.8%）であった。（Tier 2）	1, 2, 5, 12
	患者は二次性原発腫瘍のリスクが高いため、放射線療法のみならず、他の DNA に損傷を与えるようなもの（タバコ、紫外線など）への曝露を制限すべきである。（Tier 3）	5

3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性遺伝形式	1, 3, 5, 13
遺伝子変異（病的バリアント）の頻度	Rb の発生率は 15,000～20,000 出生に 1 人である。60%の症例は Rb が片側性であるが、このうち 15%が *RB1* 遺伝子の生殖細胞系列変異による。40%の症例は Rb が両側性であるが、こちらは全例 *RB1* 遺伝子の生殖細胞系列変異による。そのため、生殖細胞系列変異による片側性 Rb と両側性 Rb の集団罹患率は、それぞれ 3/500,000～9/2,000,000 と 4/150,000～2/100,000 である。（Tier 3）	2, 3, 5, 6

浸透率または相対リスク	高い浸透率（＞90%）を有する *RB1* 遺伝子の生殖細胞系列変異は、両側性 Rb 患者全例と片側性 Rb 患者の 15%に関係する。（Tier 3）	1, 3, 5, 6
	10%未満の家族で、発現度が低下した「低浸透率」の表現型（つまり片側性 Rb の罹患率が上昇）や不完全浸透（つまり≦25%）がみられる。（Tier 4）	5
	二次悪性腫瘍のリスクは、放射線治療を受けた患者で約 20%であるが、放射線治療を受けた患者では 40〜50%とかなり高い。（Tier 3）	8
	RB1 遺伝子の病的変異を有する場合の、Rb 発症の相対リスクやオッズ比に関する情報はない。（Tier 3）	13
表現度	*RB1* 遺伝子には 3 つの表現型がある。片側性または両側性の Rb、網膜細胞腫、または年齢による「正常な変性」以外に網膜の病変を認めない場合の 3 通りである。（Tier 3）	13

4. 介入の方法

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
介入の方法	専用の眼科検診によるサーベイランスは、Rb のリスクがあるすべての児に推奨されており、リスクのある児は高、中、低の 3 段階に層別化されている。サーベイランスは侵襲的ではないが、検査スケジュールは頻回で生涯にわたって続けられる。	1, 4, 5
	Rb 生存者における骨肉腫に対する WBMRI によるサーベイランスは、患者とその家族に心理的苦痛をもたらす可能性がある。	9
	二次性の眼外悪性腫瘍の発生リスク増大や重大な副作用の発生を回避するため、代替手段がない場合を除いて、可能な範囲で放射線照射を避けることが推奨される。代替手段としては、経瞳孔温熱療法、レーザー光凝固術と凍結療法、化学療法、眼球摘出術が挙げられる。眼球摘出術は進行した眼内症例に対してのみ施行され、結果として摘出された眼の視力は完全に失われてしまう。使用された薬剤によるが、化学療法によって聴覚毒性、腎毒性、二次性非 Rb 悪性腫瘍、神経障害などが起こりうる。	1, 5, 6, 14

5. 推奨されるケアにおいて，発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
臨床的に見逃される可能性	腫瘍が小さい場合の早期診断は、生存率と視力転帰を最大にし、化学療法、眼球摘出術、放射線療法の必要性を減らす。家族歴があって網膜検査を定期的に受けているケースの場合には、しばしば生後 1 ヶ月で腫瘍が発見される。（Tier 2）	1, 4

6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝学的検査	*RB1* 遺伝子の検査法として直接シークエンス法が保険収載されているが、これによる遺伝子変異同定率は 80～84%とされている。また、6～8%のケースでは 13q14 の欠失が見られ、保険適応となっている FISH 法で検出可能である（欧米では染色体マイクロアレイ検査が主体）。これらで検出されないコピー数異常に関しては、MLPA 法などが必要となるが、こちらは自費診療である。また、プロモーターのメチル化異常や遺伝的モザイクのケースも一定頻度存在するとされ、検出・解釈をより困難にしている。	5, 16

最終的な合意スコア

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
Rb による病的状態もしくは死亡/サーベイランス	2	3C	3B	2	B	10CB-B
二次性眼外悪性腫瘍による病的状態もしくは死亡/サーベイランス	2	2C	2N	3	B	9CN-B

参考文献

1. National retinoblastoma strategy canadian guidelines for care: strategie therapeutique du retinoblastome guide clinique canadien. Can J Ophthalmol. (2009) 44 Suppl 2:S1-88.
2. de Graaf P, Goricke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA, Brisse HJ. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and mri standardization. Pediatr Radiol. (2012) 42(1):2-14.
3. Lohmann D, Gallie B, Dommering C, Gauthier-Villars M. Clinical utility gene card for: retinoblastoma. Eur J Hum Genet. (2011) 19(3).
4. Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, Kim JW, Shields CL, Marr BP, Plon SE, Chevez-Barrios P. Screening children at risk for retinoblastoma: consensus report from the american association of ophthalmic oncologists and pathologists. Ophthalmology. (2018) 125(3):453-458.
5. DR Lohmann, BL Gallie. Retinoblastoma. 2000 Jul 18 [Updated 2015 Nov 19]. In: MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452
6. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. Orphanet J Rare Dis. (2006) 1:31.
7. Yu CL, Tucker MA, Abramson DH, Furukawa K, Seddon JM, Stovall M, Fraumeni JF Jr, Kleinerman RA. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. J Natl Cancer Inst. (2009) 101(8):581-91.
8. Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, Molenaar JJ, Mosse YP, Nakagawara A, Parareda A, Scollon SR, Schneider KW, Skalet AH, States LJ, Walsh MF, Diller LR, Brodeur GM. Retinoblastoma and neuroblastoma predisposition and surveillance. Clin Cancer Res. (2017) 23(13):e98-e106.

9. Friedman DN, Lis E, Sklar CA, Oeffinger KC, Reppucci M, Fleischut MH, Francis JH, Marr B, Abramson DH, Dunkel IJ. Whole-body magnetic resonance imaging (wb-mri) as surveillance for subsequent malignancies in survivors of hereditary retinoblastoma: a pilot study. Pediatr Blood Cancer. (2014) 61(8):1440-4.
10. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, Achatz MI, Chojniak R, Balieiro da Costa A, Santiago KM, Garber J, O'Neill AF, Eeles RA, Evans DG, Bleiker E, Sonke GS, Ruijs M, Loo C, Schiffman J, Naumer A, Kohlmann W, Strong LC, Bojadzieva J, Malkin D, Rednam SP, Stoffel EM, Koeppe E, Weitzel JN, Slavin TP, Nehoray B, Robson M, Walsh M, Manelli L, Villani A, Thomas DM, Savage SA. Baseline surveillance in li-fraumeni syndrome using whole-body magnetic resonance imaging: a meta-analysis. JAMA Oncol. (2017) 3(12):1634-1639.
11. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline tp53 mutation carriers with li-fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. Lancet Oncol. (2016) 17(9):1295-305.
12. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, Ling V, Chan HS. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. Arch Ophthalmol. (1996) 114(11):1321-8.
13. Online Medelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Retinoblastoma; rb1. MIM: 180200: 2016 Aug 04. World Wide Web URL: http://omim.org.
14. The american brachytherapy society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. Brachytherapy. (2014) 13(1):1-14.
15. 鈴木茂伸．希少がん入門(第 28 回)　網膜芽細胞腫. Clinic Magazine (2018) 45(1): 28-29.
16. 鈴木茂伸，柳澤隆昭．網膜芽細胞腫診療ガイドライン．日本小児血液・がん学会(編)：小児がん診療ガイドライン(2016 年版)．金原出版，東京, 161-201.
17. Araki Y, Matsuyama Y, Kobayashi Y, Toyokawa S, Inoue K, Suzuki S, Makimoto A; Secondary neoplasms after retinoblastoma treatment: Retrospective cohort study of 754 patients in Japan. Jpn J Clin Oncol. (2011) 41(3):373-9.

状態：遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）

遺伝子：*BRCA1, BRCA2*

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝性疾患の有病率	女性の場合、生涯リスクの推定によると、乳癌を発症するのは 12.3%、乳癌で死亡するには 2.8%である。卵巣がんは 1.4%が発症し、1%が卵巣癌で死亡する。これらの乳癌および卵巣癌の症例のうち、それぞれ3%および10%がBRCAの病的変異を有する。 （追記）乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018、p13 に国内の乳癌の罹患率、死亡率の記載がある。 国内の乳癌の症例のうち、2.71%が BRCA2, 1.45%が BRCA1 の病的変異を有する（Y. Momozawa, et al. Nature communication 2018）。 国内の卵巣癌の症例のうち、4.7%が BRCA2, 9.9%が BRCA1 の病的変異を有する。（Enomoto, et al. Int J Gynecol Cancer 2019）	1, 2
臨床像（症候/症状）	BRCA1 および BRCA2 の病的変異は、女性の乳癌、卵巣癌、卵管癌および原発性腹膜癌のリスク増加と関連している。 これらの病的変異はまた、男性では乳癌およびそれよりも少ない程度で前立腺癌と関連している。 男女とも膵癌のリスクが高い可能性がある。 BRCA の病的変異は、乳癌および卵巣癌の濃厚な家族歴に関連し、アシュケナージ系ユダヤ人集団においてより頻繁に見られる。 （追記） HBOC 診療の手引き 2017 年版 p16 が関連。追記事項はなし。	1, 3
自然歴（重要なサブグループおよび生存/回復）	BRCA 関連の乳癌および卵巣癌は、より若年で、典型的には 50 歳より前に起こり、乳癌は“トリプルネガティブ”（すなわち、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体および HER2 陰性）である可能性がより高い。 BRCA に病的変異を有さない乳癌患者と比較して、BRCA1 変異キャリアの乳癌患者では、短期および長期での全生存割合が有意に低い。しかしながら、BRCA2 突然変異キャリアについて同様の関連性はみとめられていない。 （追記分） とくに追記なし。	1, 3

2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	化学予防薬（例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン）は、一般集団における高リスク女性の乳癌の発生率を低下させることが示されているが、その有効性は BRCA の病的変異を有する人に関してまだ評価されていない。 （Tier 1） （追記） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版 p16 。追記事項はなし。	1,4,5,6

	関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018、p117 。「BRCA 遺伝子変異を有する女性に対してタモキシフェンによる予防的内分泌療法を行わないことを弱く推奨する。」 予防手術（例えば、両側乳房切除術または卵管卵巣摘出術）により、高リスク女性および BRCA 病的変異キャリアの両方で、乳癌あるいは卵巣癌のリスクをかなり低下させられることが示されている。 乳癌リスクは乳房切除術で 85-100%、卵巣摘出術で 37%~100%減少した。卵巣摘出術で卵巣癌のリスクは 69～100%低下した。 乳癌特異的死亡率は乳房切除術後 81-100%減少し、全死亡率は卵巣摘出術後 55-100%減少した。 （Tier 1） （追記分） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版： 関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018： p110　CQ3a　乳がん未発症者における両側リスク低減乳房切除術の場合 本人の意思に基づき実施することを弱く推奨する。 p113　自費診療。倫理委員会での審査。 関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018： p120　BRCA1 あるいは BRCA2 遺伝子変異をもつ挙児希望のない女性にリスク低減卵巣卵管摘出術（RRSO）は進められるか。 RRSO の実施を強く推奨する。 我が国でのデータなし。	
サーベイランス	乳房の視触診、マンモグラフィー、25 歳から開始する MRI などのより頻繁かつ集中的な乳癌スクリーニング。しかし、どのスクリーニング方法も、BRCA 病的変異キャリアでの乳癌罹患率を低下させるのに有効であるとは示されていない。 （Tier 1） （追記分） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版： 25 歳以上の BRCA 変異を有する女性には、年に 1 回の乳房の造影 MRI 検査が推奨される。 造影 MRI が施行できない環境下においては、年に 1 回のマンモグラフィ検査が現時点で推奨されているが、生命予後の改善は認められていない。 関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018： 卵巣癌のスクリーニング方法で BRCA の病的変異を有する女性に有効なものは示されていない。ただし、1 年に 1 回の婦人科での診察、経膣超音波検査、血清 125（CA-125）でスクリーニングを行うのは可である。(Tier 1) 男性のキャリアは、毎年の乳房の視触診を受けることをお勧めします。 有効性に関する情報は提供されなかった。 （Tier 2） （追記分）	1,4,5,7,8

	関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版：CQ20 経腟超音波検査および血清 CA125 値測定を用いたサーベイランスによる卵巣癌の予後改善効果は十分ではない。 定期的な経腟超音波検査及び血清 CA125 値測定によるサーベイランスを考慮する。 関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018：	
家族の疾患管理	BRCA 突然変異を保有する危険性がある家族は、遺伝的リスクを判定するために遺伝子検査を受けるべきである（Tier 1） （追記分） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版：CQ1 において、日本 HBOC コンソーシアムの患者向け問診票「かんたんチェック」が含まれており、その項目のうち一つに「ご家族の中に BRCA の遺伝子変異が確認された方はいらっしゃいますか？」という問いがある。 関連：乳がん診療ガイドライン　疫学・診断編 2018：総論としての記載があるのみである。 遺伝子検査自体を受けていない BRCA 突然変異のキャリアの一等親族は、キャリアと同じサーベイランスを受けることが推奨される。　（Tier 2） （追記分） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版： CQ6(p61) が参考となる。 関連：乳がん診療ガイドライン　疫学・診断編 2018：BRCA についてのみの記載はない。しかし、BQ14 において乳癌家族歴が乳癌発症リスク要因となることは確実である。	
回避すべき事項	経口避妊薬の使用により、卵巣癌の発症を減少させられることが示されている。しかし、この効果は一貫して証明されていないにもかかわらず、BRCA の病的変異を有する女性において、経口避妊薬の使用により乳癌リスクを増加させることを示唆する研究もある。　（Tier 2） （追記分） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版： CQ18　乳癌未発症者の BRCA 変異保持者に対し、タモキシフェンによる化学予防は勧められるか？ BRCA 変異保持者に対し、タモキシフェンによる化学予防を行う十分な根拠がないため推奨されない。 CQ21　BRCA 変異保持者の卵巣癌発症リスク低減のために低用量経口避妊薬（OC）あるいは低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬（LEP）投与は推奨されるか？ C1　卵巣癌発症リスク低減を目的とした場合、OC 服用は推奨される。 C1　OC 服用により乳癌リスクの軽度上昇が報告されているため、乳癌発症リスクの観点からは、OC は慎重に投与する。 関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018：	8,9

	CQ4　BRCA1 あるいは BRCA2 遺伝子変異をもつ女性に予防的内分泌療法は勧められるか？ 推奨：BRCA 遺伝子変異を有する女性に対してタモキシフェンによる予防的内分泌療法を行わないことを弱く推奨する。	

3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性遺伝	
遺伝子変異（病的バリアント）の頻度	一般の人々のうちの 0.2~0.3%が、アシュケナージ系ユダヤ人では 2.1%が BRCA の病的変異を有していると推定されている。（Tier 1） （追記分） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版： 関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018： 癌の既往も家族歴もない日本人 11,241 人での検査結果で、0.17%に BRCA2 の、 0.04%に BRCA1 の病的変異をみとめた（Y. Momozawa, et al. Nature communication 2018）。	1
浸透率または相対リスク	BRCA1 の臨床的に有意な病的変異は、70 歳までに乳癌の 46〜57%のリスクと 40%の卵巣癌のリスクと関連している。BRCA2 の病的変異は、70 歳までに乳癌の 50%のリスクと卵巣癌の 20%近いリスクと関連している （Tier 1） （追記分） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版：国内データは引用なし。 関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018：国内データは引用なし。 相対リスクに関する情報は入手できなかった。 （追記分） 関連：HBOC 診療の手引き 2017 年版：国内データは引用なし。 関連：乳癌診療ガイドライン　疫学・診断編 2018：国内データは引用なし。 日本人の乳癌患者群 7,051 人および対照群 11,241 人の DNA を比較した症例対照研究において、乳癌症例と BRCA2 の Odds ratio (OR) 16.4（95%CI 10.2-28.0）, BRCA1 OR 33.0(13.7-103.8)（Y. Momozawa, et al. Nature communication 2018）	1,10
表現度	エストロゲン、プロゲステロン、およびヒト表皮成長因子受容体の表出やその程度を含む腫瘍の病理学的および臨床的特徴は、病的変異のタイプによって異なる場合がある。（Tier 3）	1

4. 介入の方法

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
介入の方法	この報告書で明らかにされた介入には、標的器官を除去する予防手術、侵襲的スクリーニング検査、副作用の可能性のある薬物療法が含まれる。	

5. 推奨されるケアにおいて，発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
臨床的に見逃される可能性	平均的リスクを有する女性に現在行われているスクリーニングのやり方では、治癒させるのに十分な早期の乳癌および卵巣癌を検出できる可能性は低い。 乳癌発症時の年齢は 50 歳より前、つまり平均的リスク集団への典型的なサーベイランスが開始される前である。 卵巣癌は典型的には診断時に既に転移を起こしているため、リスク低減両側性卵管卵巣摘出術をすることが、現在、卵巣癌で死亡する危険性を低減させられる唯一の有効な方法である。 （Tier 1）	1,4

6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝学的検査	民間検査機関に外注可能	

最終的な合意スコア

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
乳 癌 (BRCA1)/ サーベイランス	2	3A	2A	3	A	10AA-A
乳 癌 (BRCA1)/ 乳房切除	2	3A	3A	1	C	9AA-C
卵 巣 癌 (BRCA1)/ 卵巣摘出	2	2A	3A	1	C	8AA-C
乳 癌 (BRCA2)/ サーベイランス	2	3A	2A	3	A	10AA-A
乳 癌 (BRCA2)/ 乳房切除	2	3A	3A	1	C	9AA-C
卵 巣 癌 (BRCA2)/ 卵巣摘出	2	2A	3A	1	C	8AA-C

参考文献

1. Nelson HD, Rongwei F, Goddard K, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Pappas M, Zakher B. Risk Assessment, Genetic Couseling, And Genetic Testing for BRCA-Related Cancer Systematic Review to Update the U.S. Preventive Servicies Task Force Recommendation.. (2013) Website: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179201/
2. Daly MB, Axilbund JE, Buys SS, Crawford B, Friendman S, Garber JE, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment Breast and Ovarian. National Comprehensive Cancer Network (NCC). (2013) Website: https://education.nccn.org/node/78021
3. Lee EH, Park SK, Park B, Kim SW, Lee MH, Ahn SH, Son BH, Yoo KY, Kang D. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. (2010) 122(1):11-25.
4. Moyer VA. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. (2014) 160(4):271-81.
5. Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. NICE. (2013) Website: https://www.nice.org.uk/guidance/cg164
6. Management of early breast cancer. Wellington (NZ) New Zealand Guidelines Group. Other. (2009) Website: https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf
7. Ovarian carcinoma.. Other. (2009) Website: https://www.guidelinecentral.com/summaries/ovarian-carcinoma/
8. Risk reduction and surveillance strategies for individuals at high genetic risk for breast and ovarian cancer. Other. (2011) Website: https://www.guideline.gov/content.aspx?id=38601
9. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Other. (2006) Website: https://www.guideline.gov/content.aspx?id=10924
10. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol. (2007) 25(11):1329-33.
11. Enomoto T, Aoki D, Hattori K, Jinushi M, Kigawa J, Takeshima N, Tsuda H, Watanabe Y, Yoshihara K, Sugiyama T.　The first Japanese nationwide multicenter study of *BRCA* mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of *BRCA* (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer. 2019 Jul;29(6):1043-1049.

状態：多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）

遺伝子：*MEN1*

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝性疾患の有病率	多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）の有病率は 1/10,000 から 1/30,000 と推測されている．	1, 2
臨床像（症候/症状）	MEN1 ではさまざまな組み合わせの 20 種類以上の内分泌腫瘍および非内分泌腫瘍を伴う．随伴する内分泌腫瘍には，副甲状腺腫瘍，下垂体前葉腫瘍，高分化型膵消化管神経内分泌腫瘍，カルチノイド腫瘍，副腎皮質腫瘍がある．原発性副甲状腺機能亢進症の原因となる副甲状腺腫瘍（病理学的には過形成）は MEN1 でもっとも高頻度にみられる病変である．臨床症状は腫瘍の発生部位とそこから分泌されるホルモンによる．非内分泌腫瘍としては，顔面血管線維腫，結合組織母斑，脂肪腫，髄膜腫，上衣腫，平滑筋肉腫がある．	1-3
自然歴（重要なサブグループおよび生存/回復）	原発性副甲状腺機能亢進症の原因となる副甲状腺腫瘍は MEN1 で最も頻度が高く，かつ 90%の患者で初発病変となる．典型例では 20－25 歳の間に発症する．しかし MEN1 自体はすべての年齢層で発症し，報告された年齢は 5 歳から 81 歳に及ぶ．無治療の MEN1 患者では 50 歳までに半数が死亡する．50－70%の患者の死因は悪性腫瘍及びそれに伴う後遺症によるものである．MEN1 に伴う腫瘍は，非 MEN1 腫瘍に比べてより外科的治療が困難であり，より潜在的な転移病変を伴うことが多く，より大きく増殖性である可能性があり，より治療に対して抵抗性である．MEN1 の罹患には性差はない．	1, 3

2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	男性の原発性副甲状腺機能亢進症に対する頸部手術に際しては，特に患者が喫煙者であり，胸腺神経内分泌腫瘍の家族歴がある場合には，予防的胸腺摘出術を考慮すべきである．（Tier 3）	2
	日本人 MEN1 患者のデータでは，胸腺神経内分泌腫瘍は女性にも発症し（男性：女性＝1.8：1），かつ喫煙との関連は認められない．	4
サーベイランス	MEN1 患者には，関連腫瘍に対する臨床的，生化学的，および画像スクリーニングを行うべきである．患者は副甲状腺腫瘍に対しては 8 歳から毎年の血中カルシウムと副甲状腺ホルモン濃度の測定が推奨される．患者はまた，膵神経内分泌腫瘍，下垂体腫瘍，胸腺神経内分泌腫瘍，肺気管支神経内分泌腫瘍，胃神経内分泌腫瘍および副腎腫瘍に対するスクリーニングも推奨される．スクリーニングの方法やタイミングは検査の提供可能性や臨床的判断，さらに患者の意向によって決定される．腫瘍を早期に診断し治療することは，障害を減らし死亡率を低下させると考えられるので，無症状の段階での腫瘍の検出は MEN1 患者の予後を改善すると期待される．(Tier 2)	3

家族の疾患管理	MEN1 関連病変は早ければ 5 歳から発症するので，患者の第 1 度近親者にはなるべく早い機会に遺伝カウンセリングと発症前遺伝学的検査が提供されるべきである．さらに，生化学・画像検査を繰り返すことの重荷と経済的負担を避けるために，血縁者に対する発症前遺伝学的検査は生化学・画像検査によるスクリーニングよりも先に行うことが推奨される．（Tier 2）	3
	MEN1 の遺伝学的検査が実施できなかったり検査結果が明確でなかったりした場合には，MEN1 患者の第 1 度近親者に対しては患者に提供すると同様の定期的サーベイランスを行うことが推奨される．（Tier 4）	2
回避すべき事項	回避すべき事項に関する情報は得られていない.	

3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性遺伝	
遺伝子変異（病的バリアント）の頻度	MEN1 の頻度は 1/30,000 と推定されている． 家族性 MEN1 患者の 80－90%に *MEN1* 遺伝子の病的バリアントが検出されることを考えると，病的バリアントの頻度もおおよそ 1/30,000 と考えられる（Tier 3）	2
浸透率または相対リスク	MEN1 の年齢別の浸透率は 20 歳までに 50%以上, 40 歳までに 95%である．（Tier 3）	2
	個々の腫瘍で推定される浸透率は以下の通り：副甲状腺腫瘍（90%)，膵消化管腫瘍（30-70%)，下垂体腫瘍（30-40%)，副腎皮質腫瘍(40%)，褐色細胞腫（< 1%)，肺気管支神経内分泌腫瘍（2%)，胸腺神経内分泌腫瘍（2%)，胃神経内分泌腫瘍（10%)，脂肪腫（30%)，血管線維腫（85%)，結合組織母斑（70%)，髄膜腫（8%). (Tier 3）	2
	日本人患者のデータでは，副甲状腺腫瘍（94.4%)，膵消化管神経内分泌腫瘍（58,6%)，下垂体腫瘍（49.6%)，副腎皮質腫瘍（20.1%)，胸腺および肺気管支神経内分泌腫瘍（8.4%)，血管線維腫（44%). (Tier 3）	5, 6
	MEN1 腫瘍の相対リスクに関する情報は得られていない.	
表現度	発症する腫瘍の組み合わせやそれぞれの腫瘍の病理学的特徴は家族ないでも，さらには一卵性双生児間でも異なる．（Tier 3）	2, 3

4. 介入の方法

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
介入の方法	介入には複雑な臨床的，生化学的および画像検査によるスクリーニングを含み，これらは重荷になったり多少のリスクを含んだりする.	

5. 推奨されるケアにおいて，発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
臨床的に見逃される可能性	腫瘍が若年でも発症すること，標準的に推奨される診療とは異なるスクリーニングが推奨されることから，内分泌腫瘍を示唆する症状が出現する前に診断される機会を逃す場合がありうる.	

6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝学的検査	国内では複数の民間検査機関が *MEN1* 遺伝学的検査を受託している．本検査は保険収載されていない．	

最終的な合意スコア

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
副甲状腺腫瘍による障害/生化学スクリーニング	1	3C	3B	3	A	10BC-A
他の神経内分泌腫瘍による障害/生化学スクリーニング	2	3C	2B	3	B	10BC-B
他の神経内分泌腫瘍による障害/画像スクリーニング	2	3C	2B	2	B	9BC-B

参考文献

1. Multiple endocrine neoplasia type 1. Orphanet encyclopedia, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=652
2. F Giusti, F Marini, ML Brandi. Multiple endocrine neoplasia type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2015 Feb 12]. In: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538
3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (men1). J Clin Endocrinol Metab. (2012) 97(9):2990-3011.
4. Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A; MEN Consortium of Japan. Thymic neuroendocrine tumour in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. Clin Endocrinol (Oxf). (2013) 78(2):248-254.
5. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M; MEN Consortium of Japan, Fukushima T, Hanazaki K, Hirakawa S, Igarashi T, Iwatani T, Kammori M, Katabami T, Katai M, Kikumori T, Kiribayashi K, Koizumi S, Midorikawa S, Miyabe R, Munekage T, Ozawa A, Shimizu K, Sugitani I, Takeyama H, Yamazaki M. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. Clin Endocrinol (Oxf). (2012) 76(4):533-539.
6. Sakurai A, Matsumoto K, Ikeo Y, Nishio SI, Kakizawa T, Arakura F, Ishihara Y, Saida T, Hashizume K. Frequency of facial angiofibromas in Japanese patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Endocr J. (2000) 47(5):569-573.

状態：多発性内分泌腫瘍症２A型（MEN2A）

遺伝子：*RET*

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝性疾患の有病率	多発性内分泌腫瘍症２型（MEN2）の全病型(MEN2A, MEN2B, FMTC)をあわせての有病率は 1/30,000 から 1/35,000 と推定されている．MEN2 のうちで MEN2A はおおよそ 70－80%を占め，家族性甲状腺髄様癌（familial medullary thyroid carcinoma, FMTC が 10－20%を占める．全体としては，MEN2A の有病率は 1/40,000 程度と考えられるが FMTC の有病率は不明である．	1-5
	以前は家族性甲状腺髄様癌(familial medullary thyroid carcinoma, FMTC)も MEN2 の病型のひとつとされていたが，2015 年の米国甲状腺学会によるガイドラインは FMTC を MEN2A の一亜型と位置付けている．MEN2 のうち MEN2A がおおよそ 95%を占め，MEN2B は 5%未満である．	7
臨床像（症候/症状）	MEN2A は甲状腺髄様癌（medullary thyroid carcinoma, MTC），褐色細胞腫（pheochromocytoma，PHEO），原発性副甲状腺機能亢進症（primary hyperparathyroidism, PHPT）の罹患リスクが高まる疾患である．MEN2A 患者の一部は皮膚のアミロイド苔癬(cutaneous lichen amyloidosis, CLA)やヒルシュスプルング病で認められる症状に類似した腸管通過障害を伴う．FMTC は PHEO や PHPT の浸透率が低いために MTC のみを認めるものであり，MEN2A の亜型と位置付けられる．	1-4, 6
自然歴（重要なサブグループおよび生存/回復）	MEN2 患者では散発例に比べて若年で MTC を発症し，しばしば多巣性，両側性に加え C 細胞過形成を伴う．FMTC では MTC は通常中年期に発症する． MEN2A の発症は典型例では 35 歳以前であり，通常 5-25 歳である．MTC は発端者において通常初発症状として頸部腫瘤もしくは頸部痛として発症する．甲状腺摘出術を受けないすべての MEN2A 患者は 35 歳までに MTC 発症の生化学的な証拠が得られる．PHEO は通常 MTC に遅れて，もしくは同時に診断されるが，13－27%の患者では最初の臨床症状となる．PHEO は散発例に比べて早い年齢で，より軽微な臨床症状で診断され，より両側性であることが多い．悪性化は 4%にみられる．PHPT は典型例では軽症で，多くの患者は無症状であり，単腺の腺腫の場合から顕著な過形成までさまざまである．PHPT は通常 MTC の診断からかなり遅れて発症し，平均発症年齢は 38 歳である． MEN2A の PHEO は散発例と比較して，異所性（副腎外）発生は少なく，悪性である頻度も低い．	1-4, 6

2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	すべての MEN もしくは FMTC の患者は予防的甲状腺全摘術を受けるべきである．手術のタイミングは，*RET* 変異のリスク分類と MTC の悪性度リスクに関する他の指標に基づいて決められる．MEN2A に関連する *RET* 変異は“high risk”(甲状腺全摘術は 5 歳まで，もしくは血中カルシトニン濃度に基づいてそれ以前に行う)および”moderate risk”（甲状腺全摘術は血中カルシトニン濃度に基づいて 5 歳以降に考慮する）に分類される．早期の予防的甲状腺全摘術の目的は完治率の低下を招く転移を生じる前に介入することである．甲状腺全摘術を行った MEN2 患者を追跡した 2 つの研究では, 7 年後に 41/46 の MEN2A/FMTC 患者で，あるいは 10 年後に 44/50 の患者で MTC の徴候を認めなかった．これは MTC の診断と介入は関連する障害を大きく変えることができることを示している．（Tier 1）	2, 7
	日本では，未発症の段階での甲状腺全摘出術は行わず，血中カルシトニンや頸部超音波検査により発症が確認された早期の段階で手術を行っている．	
サーベイランス	予防的甲状腺全摘術を遅らせることができる MEN2A の"moderate risk"症例では, 5 歳から年 1 回の血中カルシトニン基礎値の測定と頸部超音波検査を行うべきである．（Tier 1）	2, 7
	PHEO のサーベイランスには年 1 回の血中遊離メタネフリン/ノルメタネフリンもしくは 24 時間蓄尿によるメタネフリン/ノルメタネフリンの測定を含むべきである．PHEO 発症の好発年齢を考慮し，サーベイランスは MEN2A の“high risk”では 11 歳から，”moderate risk”では 16 歳から開始する．（Tier 2）	2, 7
	母と胎児の両方に高いリスクとなるので, MEN2 に関連した *RET* 変異を持つ女性が挙児を希望しているもしくは妊娠している時は，PHEO の存在を否定することが必要である．（Tier 2）	2, 7
	PHPT のサーベイランスは PHEO と同時に開始し，年 1 回の血清補正カルシウムもしくはイオン化カルシウム濃度を行い，副甲状腺ホルモン（intact PTH）の測定を含む場合も含まない場合もある．サーベイランスを開始する年齢は，PHPT の典型例の発症年齢に基づいている．（Tier 2）	2, 7
家族の疾患管理	MEN2 の家族歴がある者には *RET* 遺伝学的検査を提供すべきである．MEN2A では，検査は 5 歳までに実施すべきである．(Tier 1)	2
回避すべき事項	動物による研究で甲状腺 C 細胞腫瘍との関連が認められたため，リラグルチドや類似の糖尿病治療薬は MEN2 患者には禁忌である．ただしヒトにおける関連性は不明である．（Tier 2）	8,9

3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性遺伝	
遺伝子変異（病的バリアント）の頻度	少なくとも 98%以上の MEN2A 患者，95%以上の FMTC 家系で *RET* 遺伝子の病的バリアントが同定される．（Tier 3）	4
	MEN2A の有病率がおおよそ 1/40,000 であることを考えると, MEN2A	

	の原因となる病的バリアントの頻度もほぼ同等と推計される．−	
浸透率または相対リスク	MEN2A の関連腫瘍の浸透率は，MTC が 90-98%，PHEO が 50-57%，PHPT が 15-30%，アミロイド苔癬が 10-15%である．（Tier 3）	2-5
	褐色細胞腫の浸透率は変異コドンにより異なる．MEN2A で最も浸透率が高い C634 変異では，70 歳までに約 80%の浸透率である．一方，”moderate risk”の変異を持つ例では浸透率は最高でも 20%程度である．	10
	相対リスクに関する情報は得られていない．	
表現度	同一の病的バリアントを有する患者でも，疾患の進展は多彩である．同一家系内であっても，疾患の自然歴は多彩でありうる．（Tier 2）	3

4. 介入の方法

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
介入の方法	本レポートで取り上げた推奨には，潜在的なリスクを有する侵襲的手術である予防的甲状全摘出術，および重荷になりうる定期的な生化学スクリーニングが含まれる．	

5. 推奨されるケアにおいて，発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
臨床的に見逃される可能性	MEN2A に伴う典型的な MTC は，散発性 MTC に比べて早期に発症し，より悪性度が高く，推奨されている臨床的ケアのもとでの臨床診断から漏れる可能性が高い．（Tier 3）	4

6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝学的検査	すでに MTC と診断されている患者に対する *RET* 遺伝学的検査は保険収載されている．PHEO や PHPT のみを発症している患者に対する，あるいは変異が同定された患者の血縁者に対する遺伝学的検査は保険適用ではない．	

最終的な合意スコア

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
甲状腺髄様癌 / 甲状腺全摘出術（未発症）	2	3C	3A	1	C	9CA-C
甲状腺髄様癌 / 甲状腺全摘出術（発症早期）	2	3C	3A	1	B	9CA-B
褐色細胞腫 / 生化学スクリーニング	2	3C	3B	3	A	11CB-A
副甲状腺機能亢進症 / 生化学スクリーニング	1	2C	3B	3	A	9CB-A

参考文献

1. Multiple endocrine neoplasia type 2A. Orphanet encyclopedia, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=247698
2. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the american thyroid association. Thyroid. (2009) 19(6):565-612.
3. Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary c cell disease--a consensus statement of the european society of endocrine surgeons (eses). Langenbecks Arch Surg. (2014) 399(2):185-97.
4. F Giusti, F Marini, ML Brandi. Multiple endocrine neoplasia type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2015 Feb 12]. In: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538
5. Raue F, Rondot S, Schulze E, Szpak-Ulczok S, Jarzab B, Frank-Raue K. Clinical utility gene card for: multiple endocrine neoplasia type 2. Eur J Hum Genet. (2012) 20(1).
6. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of men type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. (2001) 86(12):5658-71.
7. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. (2015) 25(6):567-610.
8. Medical services commission. diabetes care. victoria (bc) british columbia services commission. Other. (2010) Website: www.guideline.gov/content.aspx?id=38898
9. Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. bloomington (mn) institute for clinical systems improvement (icsi). Other. (2012) Website: https://www.icsi.org/_asset/3rrm36/Diabetes.pdf
10. Imai T, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, Sakurai A; MEN Consortium of Japan. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Eur J Endocrinol. (2013) 168(5): 683-687.

状態：多発性内分泌腫瘍症 2B 型（MEN2B）

遺伝子：*RET*

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝性疾患の有病率	多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN2）の全病型をあわせての有病率は 1/30,000 から 1/35,000 と推定されている．MEN2B は MEN2 の約 5%を占めるが，MEN2B 自体の有病率は不明である．	1-3
臨床像（症候/症状）	MEN2B は甲状腺髄様癌（medullary thyroid carcinoma, MTC）と褐色細胞腫（pheochromocytoma, PHEO）の罹患リスクが高まる疾患である．MEN2A とは対照的に，原発性副甲状腺機能亢進症のリスクは上昇しない．MEN2B はまた粘膜神経腫，厚い口唇を伴う特徴的な顔貌，消化管の神経節腫，マルファン様体型といった特徴を伴う．	1-5
自然歴（重要なサブグループおよび生存/回復）	MEN2 患者では散発例に比べて若年で MTC を発症し，しばしば多巣性，両側性に加え C 細胞過形成を伴う．MEN2B では，全例が悪性度の高い MTC を若年で，典型例では乳児期や幼児期の早期に発症する．1 歳前に甲状腺全摘出術を受けなかった MEN2B 患者は若年のうちに転移性 MTC を発症する．甲状腺全摘出術を行わない MEN2B 患者の平均死亡時年齢は 21 歳である． MEN2B 患者は粘膜神経腫や特徴的な顔貌から乳幼児期に診断されることもある．	1-5
	日本人 MEN2B 患者のデータおよび最近報告された多施設共同研究の結果によれば，MEN2B における PHEO の浸透率はほぼ 100%と考えられる．	9 , 10

2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	すべての MEN 患者は予防的甲状腺全摘出術を受けるべきである．手術のタイミングは，*RET* 変異のリスク分類と MTC の悪性度リスクに関する他の指標に基づいて決められる．MEN2B に関連する *RET* 変異は“highest risk”に分類され，生後 1 年以内の甲状腺全摘出術が推奨される．早期の予防的甲状腺全摘出術の目的は完治率の低下を招く転移を生じる前に介入することである．（Tier 1）	2, 6
	1 歳前の予防的甲状腺全摘出術は高い確率で治癒（長期の寛解）が期待できる．	10
	日本では，MEN2A に関連する *RET* 変異保持者に対し，未発症の段階での予防的甲状腺全摘出術は行わず，血中カルシトニンや頸部超音波検査により発症が確認された早期の段階で手術を行っている．MEN2B では家族例が少ないため，*RET* 変異保持者に対する予防的甲状腺全摘出術に関しては十分な経験の蓄積がない．	
サーベイランス	PHEO のサーベイランスには年 1 回の血中遊離メタネフリン/ノルメタネフリンもしくは 24 時間蓄尿によるメタネフリン/ノルメタネフリンの測定を含むべ	2, 6

	きである．PHEO 発症の好発年齢を考慮し，MEN2B 患者におけるサーベイランスは 11 歳から開始することが推奨される．（Tier 2）	
	母と胎児の両方に高いリスクとなるので，MEN2 に関連した *RET* 変異を持つ女性が挙児を希望しているもしくは妊娠している時は，PHEO の存在を否定することが必要である．（Tier 2）	2, 6
家族の疾患管理	MEN の家族歴がある者には *RET* 遺伝学的検査を提供すべきである．MEN2B 罹患者の子に対しては，検査は生後すぐに実施すべきである．（Tier 1）	2, 6
回避すべき事項	動物による研究で甲状腺 C 細胞腫瘍との関連が認められたため，リラグルチドや類似の糖尿病治療薬は MEN2 患者には禁忌である．ただしヒトにおける関連性は不明である．（Tier 2）	7, 8

3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性遺伝	5
遺伝子変異（病的バリアント）の頻度	少なくとも 98%以上の MEN2 患者で *RET* 遺伝子の病的バリアントが同定される．MEN2B に関連する *RET* 遺伝子の病的バリアントの頻度に関する情報は得られていない（Tier 3）	5
浸透率または相対リスク	MEN2B の関連腫瘍の浸透率は，MTC が 100%，PHEO が 50-60%，神経腫が 100%，巨大結腸症が 60%，マルファン様体型が 60−80%である．PHPT はまれである．（Tier 3）	2, 3, 5
	MTC の浸透率は 100%である．（Tier 3）	
	PHEO の浸透率はほぼ 100%である．（Tier 3）	9, 10
	相対リスクに関する情報は得られていない．	
表現度	同一の病的バリアントを有する患者でも，疾患の進展は多彩である．同一家系内であっても，疾患の自然歴は多彩でありうる．（Tier 2）	3

4. 介入の方法

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
介入の方法	本レポートで取り上げた推奨には，潜在的なリスクを有する侵襲的手術である予防的甲状全摘出術，および重荷になりうる定期的な生化学スクリーニングが含まれる．	

5. 推奨されるケアにおいて，発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
臨床的に見逃される可能性	MEN2B に伴う典型的な MTC は，散発性 MTC に比べてより悪性度が高く，かつずっと早期に発症するので，推奨されている臨床的ケアのもとでの臨床診断から漏れる可能性が高い．（Tier 3）	5

6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝学的検査	すでに MTC と診断されている患者に対する *RET* 遺伝学的検査は保険収載されている．PHEO や他の病変のみを発症している患者に対する，あるいは変異が同定された患者の血縁者に対する遺伝学的検査は保険適用ではない．	

最終的な合意スコア

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
甲状腺髄様癌 / 甲状腺全摘出術（未発症）	2	3C	3A	1	C	9CA-C
甲状腺髄様癌 / 甲状腺全摘出術（発症早期）	2	3C	3A	1	B	9CA-B
褐色細胞腫 / 生化学スクリーニング	2	3C	3B	3	A	11CB-A

参考文献

1. Multiple endocrine neoplasia type 2B. Orphanet encyclopedia, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=247709
2. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the american thyroid association. Thyroid. (2009) 19(6):565-612.
3. Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary c cell disease--a consensus statement of the european society of endocrine surgeons (eses). Langenbecks Arch Surg. (2014) 399(2):185-97.
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of men type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. (2001) 86(12):5658-71.
5. F Giusti, F Marini, ML Brandi. Multiple endocrine neoplasia type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2015 Feb 12]. In: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538
6. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. (2015) 25(6):567-610.
7. Medical services commission. diabetes care. victoria (bc) british columbia services commission. Other. (2010) Website: www.guideline.gov/content.aspx?id=38898
8. Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. bloomington (mn) institute for clinical systems improvement (icsi). Other. (2012) Website: https://www.icsi.org/_asset/3rrm36/Diabetes.pdf

9. Imai T, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, Sakurai A; MEN Consortium of Japan. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Eur J Endocrinol. (2013) 168(5): 683-687.
10. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Lazaar K, Sanso G, Else T, Dvorakova S, Qi XP, Elisei R, Maia AL, Glod J, Lourenço DM Jr, Valdes N, Mathiesen J, Wohllk N, Bandgar TR, Drui D, Korbonits M, Druce MR, Brain C, Kurzawinski T, Patocs A, Bugalho MJ, Lacroix A, Caron P, Fainstein-Day P, Borson Chazot F, Klein M, Links TP, Letizia C, Fugazzola L, Chabre O, Canu L, Cohen R, Tabarin A, Spehar Uroic A, Maiter D, Laboureau S, Mian C, Peczkowska M, Sebag F, Brue T, Mirebeau-Prunier D, Leclerc L, Bausch B, Berdelou A, Sukurai A, Vlcek P, Krajewska J, Barontini M, Vaz Ferreira Vargas C, Valerio L, Ceolin L, Akshintala S, Hoff A, Godballe C, Jarzab B, Jimenez C, Eng C, Imai T, Schlumberger M, Grubbs E, Dralle H, Neumann HP, Baudin E. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jan 16. pii: S2213-8587(18)30336-X. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X. [Epub ahead of print]

状態：Von Hippel-Lindau Syndrome（VHL）

遺伝子：*VHL*

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝性疾患の有病率	VHL の有病率は 1 / 39,000-1 / 53,000 であり、中枢神経血管芽腫患者の約 3 分の 1、網膜血管腫患者の 50%超、腎細胞癌患者の 1%、孤立性の家族性褐色細胞腫を有する患者の 50%、および散発性の褐色細胞腫を有する患者の 11%と報告されている。 （VHL ガイドラインには本邦のデータなし）	（1）
臨床像（症候/症状）	VHL は、脳、脊髄、および網膜の血管芽腫によって特徴付けられる。 腎嚢胞および淡明細胞腎癌、褐色細胞腫、単純嚢胞・漿液性嚢胞腺腫・神経内分泌腫瘍を含む膵臓腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体および子宮広間膜嚢腫も含む。	（1, 2, 3, 4, 5）
	VHL 遺伝子の翻訳領域は 639 塩基(213 アミノ酸)であるが、splice 部位の異常、3'側の異常や、大規模な DNA 鎖の欠失なども存在する。過去の解析結果では VHL 病の本邦における遺伝子診断の診断率は本邦例では 84%である(VHL 病診療ガイドライン 2017 年版)。	
自然歴（重要なサブグループおよび生存/回復）	網膜血管腫は VHL の最も一般的な症状であり、平均診断年齢は 25 歳、症例の約 50%で多発性および両側性であり、35%が視力喪失を経験する。中枢神経血管芽腫は、VHL の典型的な病変であり、約 40%の症例において初発発症病変であり、平均診断年齢は 29~34 歳である。多発性腎嚢胞は一般的にみられ、60 歳までに 70%の症例で腎細胞癌を発症する。腎細胞癌の平均診断年齢は 40～45 歳であり、主な死因となっている。 膵臓病変は約 60%の患者に見られ、5～10%の患者で膵臓腫瘍を発症する。VHL 病全体として、腫瘍診断の平均年齢は 22～26 歳であり、対応する散発性の発症例よりも有意に若く、そして寿命の中央値は約 50 歳である。性や民族間での偏りは報告されていない。 （VHL 病診療ガイドラインには本邦のデータなし）	（1, 2, 3, 4, 5）

2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	成人患者に対する管理の推奨事項は提供されていない。	
サーベイランス	患者は褐色細胞腫のスクリーニングを受けるべきである。(Tier 2)	（6）
	患者は神経学的検査、視覚検査、眼科検査、聴覚検査、血圧モニタリング、血中または尿中ノルメタネフリン濃度、また耳感染症を繰り返している患者は内耳道の薄いスライス厚の造影 MRI 検査、腹部超音波検査を年 1 回ずつ、腹部 MRI 検査は 1 年おきに、脳と全脊椎の MRI 検査は 1～3 年ごとに受けるべきである。 （Tier 4）	（1, 2, 5）

	女性では妊娠が予想される時点および妊娠 4 カ月の時点で、小脳単純 MRI 検査を含む小脳血管芽腫と褐色細胞腫の重点的なスクリーニングを受けるべきである。 (Tier 4)	(2)
	中枢神経系血管芽腫 ・ハイリスク群(遺伝子検査陽性例、または家族歴がある場合、他臓器の発症で VHL 病と診断された場合)は 11 歳より 2 年毎に造影 MRI 検査を行う。 ・小脳など：2cm 以下、脊髄 1cm 以下の無症候性腫瘍でも嚢胞や腫瘍周囲に浮腫を伴う場合は急速に増大する可能性があるので 1)、半年〜1 年に 1 回の経過観察を行う。 内耳リンパ嚢腫 ・経過観察：11 歳から 2 年毎に中枢神経系血管芽腫スクリーニングと同時に MRI と聴力検査にて診断する。 ・診断と治療：診断は、症状・聴力検査・画像診断(MRI, CT)によって行われ、発見された場合は聴力低下に注意しながら積極的に手術を行う。 網膜芽腫 ・新生児より経過観察を開始する。 ・眼底検査により診断するが、蛍光眼底造影検査などの補助検査も重要である。 ・治療の基本は網膜光凝固であり合併症に対して手術を行う。傍視神経乳頭型では網膜光凝固が不可能な場合もある。 褐色細胞腫 ・VHL 病 2 型家系では、2 歳より問診と尿・血液のホルモン検査を開始、10 歳より画像検査を導入し他の腹部病変と同時にスクリーニングを行う。 ・手術では可能な限り副腎部分切除を行い、皮質機能温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技がすすめられる。 腎がん 経過観察 ・腎臓がん診断のためのスクリーニングは 15 歳から画像検査（1x/年で超音波と MRI 単純を交互に検査）を開始し、生涯にわたり経過観察する。 ・病変の確定診断としては Dynamic CT が推奨される。 診断と治療 ・腫瘍径が 2cm を超えたところで治療を考慮する。治療法としては腎温存手術が推奨される。 ・腎嚢胞については、サイズにかかわらず経過観察が推奨される。 膵神経内分泌腫瘍（P-NET） ・包括的な腹部臓器の経過観察の一環として 15 歳より画像検査を行う。 ・P-NET のない場合、超音波と MRI 単純を 1x/年で交互に検査を行う。	

	・ P-NET があり、遠隔転移のない場合は治療適応について検討する。6～12 カ月後に腹部 Dynamic CT を再検し、2 つの予後因子(①最大腫瘍サイズ≧2cm、②腫瘍の倍増速度≦500 日)の数により次回の検査時期ならびに治療適応を決定する。 ・予後因子＝0：2～3 年後に腹部 Dynamic CT 検査を行う。 ・予後因子＝1：6～12 カ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。 ・予後因子＝2：治療を行う。 ・ P-NET があり、遠隔転移を伴っている場合、治療を行う。 膵嚢胞性病変(漿液性嚢胞腺腫) 膵嚢胞性病変の経過観察 ・臨床症状(他臓器の圧迫症状など)のない場合、特に経過観察の必要はない。P-NET に対する経過観察に際し膵嚢胞性病変についても評価する。 膵嚢胞性病変の診断治療 ・臨床症状(他臓器の圧迫症状)の出現時に切除術を考慮する。 精巣上体嚢腫 ・診断は触診と超音波検査によって行う。 ・悪性化は非常に稀で、無症状では経過観察が奨められる。 疼痛・違和感などの有症状例では腫瘍摘出除を考慮する。	
家族の疾患管理	家族の変異が既知の場合は、遺伝子検査により at-risk の家族の遺伝的状態を明らかにし、変異を受け継いでいない人のサーベイランスを回避できる。(Tier 3)	(2)
	At-risk の血縁者のうち、遺伝的状態が不明な人は、VHL 患者と同じサーベイランスを受けるべきである。 (Tier 4)	(1, 2, 4, 5)
	遺伝カウンセリング VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患であるため、VHL 病患者を診断治療し、経過観察を行う際は遺伝性疾患として遺伝カウンセリングと遺伝子診断を行い、適切な対応をとることが望まれる。	
回避すべき事項	タバコ製品は、腎がんのリスク因子と考えられているため、回避すべきである。 VHL にかかわる臓器に影響を及ぼすことが知られている化学薬品および工業毒物は回避すべきである。 副腎または膵臓病変を呈する場合は、コンタクトスポーツは回避すべきである。(Tier 4)	(2)
	CT 検査は、高い累積放射線負荷を考えると、特定の状況でのみ適用されるべきである (Tier 4)。	(1, 5)

3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性形式	
遺伝子変異（病的バリアント）の頻度	VHL 変異は VHL 病と同じ頻度を持ち、それは 1 / 39,000-1 / 53,000 と推定される。 (Tier 3)	(1)

浸透率または相対リスク	VHL 変異は非常に浸透度が高く、ほとんどすべての人が 65 歳までに疾患に関連した症状を発症する。個々の病変の頻度は、中枢神経血管芽腫が６０～８０％、網膜血管腫が７０％、腎細胞癌が７０％、男性の精巣上体嚢胞腺腫が６０％、内耳リンパ嚢腫が１０～１１％、頭部および頸部傍神経節腫が 0.5%である（Tier 3）。 膵臓病変は症例の 60%で発症する。神経内分泌腫瘍は 15%の患者に見られ、そのうち 2%が悪性である。（Tier 1） 成人についての変異の浸透度および相対危険度に関する情報は入手できなかった。	(1, 2, 3)
表現度	VHL の臨床徴候とその重症度は家系ごとに、さらには家系内で同じ変異を有していても患者ごとに差異がある。（Tier 4）	(1, 2, 4)

4. 介入の方法

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
介入の方法	この報告書に記載された介入は広範囲の臨床的サーベイランスを含む。	

5. 推奨されるケアにおいて，発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
臨床的に見逃される可能性	VHL の臨床的な管理は非常に複雑であり、日常臨床でのサーベイランスを超えて、医療専門家およびセンターへの紹介を含んでいる。大部分の患者は CNS 腫瘍の発見によって診断される。したがって、疾患に関連する腫瘍の発生および進展は日常臨床での検出を免れてしまう可能性が高い。（Tier 4）	(1, 3)

6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝学的検査	日本における検査実施状況を記載。 塩基配列解析法(DNA シークエンシング)と欠失/重複検出法にて約 84%で診断できる。民間検査機関で受託可能である。	

最終的な合意スコア

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセス性	スコア
褐色細胞腫/サーベイランス	2	3C	2B	3	B	10CB-B
腎細胞癌/サーベイランス	2	3C	3C	3	B	11CC-B

参考文献

1. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. (2011) 19(6):617-23.

2. Von Hippel-Lindau disease. Gene Reviews. (2012) Website: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/

3. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA, Walsh M, Smith AM, Morris-Stiff G. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature. J Gastrointest Surg. (2012) 16(7):1422-8.

4. Von Hippel-Lindau disease. Orphanet. (2012) Website: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=892

5. Decker J, Neuhaus C, Macdonald F, Brauch H, Maher ER. Clinical utility gene card for: von Hippel-Lindau (VHL). Eur J Hum Genet. (2014) 22(4).

6. Hackam DG, Quinn RR, Ravani P, Rabi DM, Dasgupta K, Daskalopoulou SS, Khan NA, Herman RJ, Bacon SL, Cloutier L, Dawes M, Rabkin SW, Gilbert RE, Ruzicka M, McKay DW, Campbell TS, Grover S, Honos G, Schiffrin EL, Bolli P, Wilson TW, Feldman RD, Lindsay P, Hill MD, Gelfer M, Burns KD, Vallee M, Prasad GV, Lebel M, McLean D, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Boulanger JM, Larochelle P, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, Kaczorowski J, Trudeau L, Petrella RJ, Milot A, Stone JA, Drouin D, Lavoie KL, Lamarre-Cliche M, Godwin M, Tremblay G, Hamet P, Fodor G, Carruthers SG, Pylypchuk GB, Burgess E, Lewanczuk R, Dresser GK, Penner SB, Hegele RA, McFarlane PA, Sharma M, Reid DJ, Tobe SW, Poirier L, Padwal RS. The 2013 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. Can J Cardiol. (2013) 29(5):528-42.

7. フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病 診療ガイドライン 2017 年版

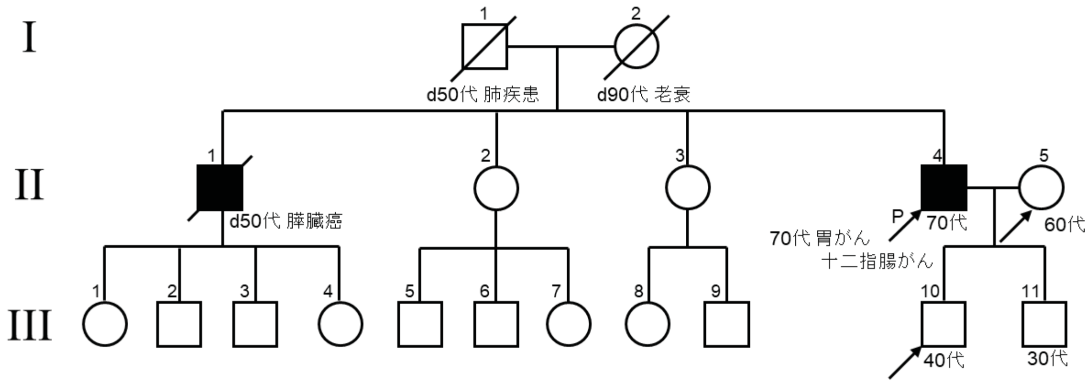
8. 遺伝カウンセリング学会 HP　http://www.jsgc.jp/index.html

がんゲノム検査
ケーススタディ

西垣昌和

症例 1

家系図



バリアント情報：tumor only

遺伝子	バリアント	アリル頻度
BRCA2	短縮型変異	48%
TP53	スプライス異常	22%

病歴

II-4

20xx.x StageIV 胃がんと診断．標準治療開始．がんパネル検査を強く希望され t-only パネル検査実施．

20xx.x+3 結果開示．HBOC の可能性について説明し，生殖細胞系列検査希望

20xx.x+5 BRCA2 の病的バリアントが生殖細胞系列でも確認．CGC 同席し結果開示

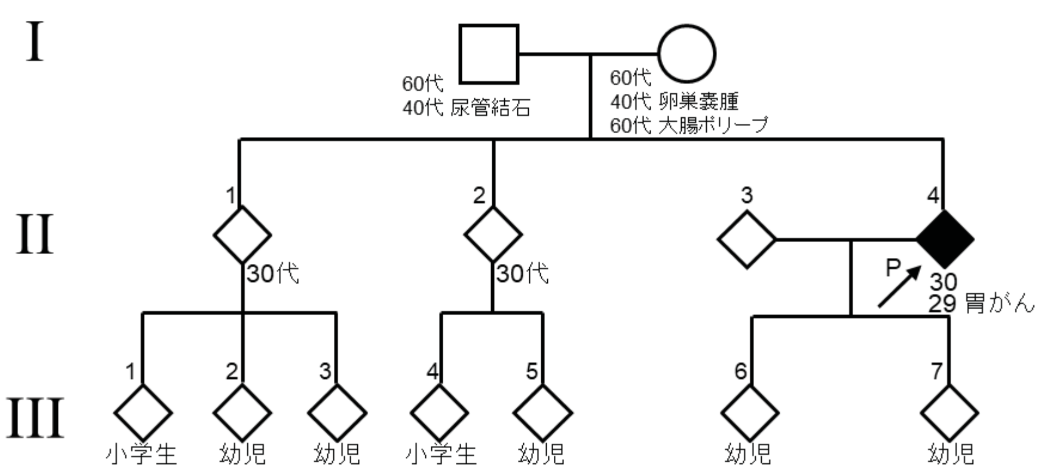
20xx.x+7 遺伝カウンセリング実施．今後，家系員のニーズに応じて遺伝カウンセリング継続

解説

遺伝子パネル検査最初期の症例．生殖細胞系列遺伝学的検査前に遺伝カウンセリングは実施されていない（現在は，腫瘍において二次的所見疑い症例が見つかった時点で生殖細胞系列遺伝学的検査を実施するかどうかについて遺伝カウンセリングが実施されている）．このような場合，クライアントは遺伝性腫瘍に関するレディネスがない状態で遺伝学的検査の結果を提示されることとなる．Paired パネルにおいては，この症例のような状況が通常であり，特に検査前の説明が重要となる．

症例2

家系図



バリアント情報：tumor only

遺伝子	バリアント	アリル頻度
CDH1	スプライス異常	4%

病歴

20xx.x 右下腹部痛を主訴に婦人科受診→腹膜播種/腹膜癌と診断

20xx.x+1 内視鏡にて Type3 胃がん(低分化型印環細胞癌)

20xx.x+2 セカンドオピニオン．腹膜癌検体で t-only パネル検査実施

20xx.x+4 エキスパートパネルにて，SF 疑いとして開示することを決定結果開示後，CGC と面談

20xx.x+6 遺伝カウンセリング．生殖細胞系列シングルサイト検査実施

20xx.x+8 検査結果受領．生殖細胞系列において病的変化なし

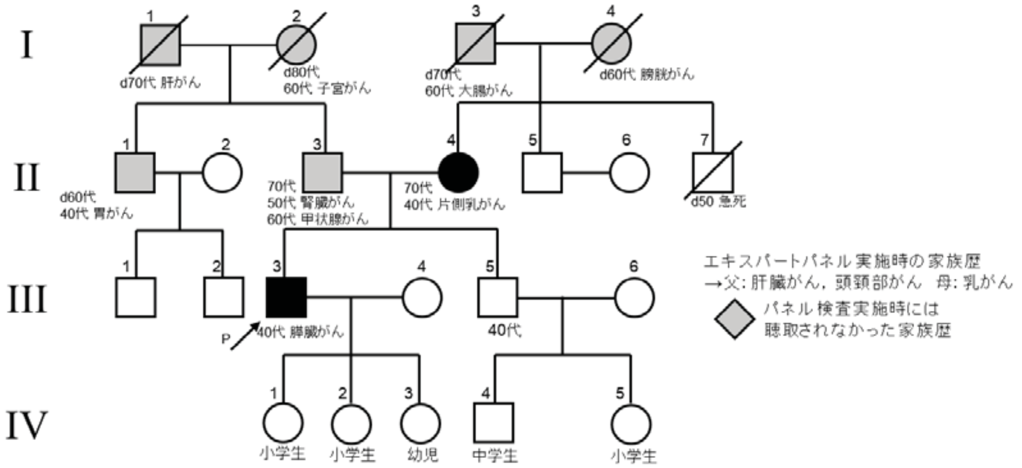
20xx.x+11 本人体調不良のため来院できず，夫のみ来院し，結果開示

解説

CDH1 は，遺伝性びまん性胃がん(HDGC)の原因遺伝子である．腫瘍におけるアリル頻度からは生殖細胞系列由来である可能性は低い．しかし，「アリル頻度のみで生殖細胞系列由来か否かを判断すべきではない」という検査時点でのエビデンスにのっとり，表現型(組織系および若年発症)が HDGC と矛盾しないことから，生殖細胞系列確認検査を検討することとした．*CDH1* は，ACMG59 遺伝子には含まれていないが，NCCN ガイドラインにおいては *CDH1* 陽性者に対する予防的胃切除の選択肢が提示されている，日本では現時点では実施されていない．そのため，Actionability が米国と日本で異なることをふまえて，エキスパートパネルでの検討が必要となる．また，腫瘍検体における低アリル頻度時の生殖細胞系列における確認検査について，何らかの基準を設定する必要性を示唆している．加えて，がん遺伝子パネル検査受検患者は，病状により継続的な遺伝カウンセリングが困難となることもあり，キーパーソンを早期から設定しておく必要がある．

症例 3

家系図



バリアント情報：リキッドバイオプシー

遺伝子	バリアント	アリル頻度
BRCA2	短縮型変異	55%
TP53	短縮型変異	9%

病歴

III-3

20xx.x 腹部違和感を主訴に受診, 膵に腫瘤性病変および肝転移

20xx.x+3 リキッドバイオプシー希望し紹介受診

20xx.x+4 エキスパートパネルにて開示対象とすることを決定し, 結果開示翌日に CGC より電話連絡.

20xx.x+5 遺伝カウンセリング. 生殖細胞系列シングルサイト検査実施

20xx.x+6 検査結果受領. 生殖細胞系列にも病的変化を認めた

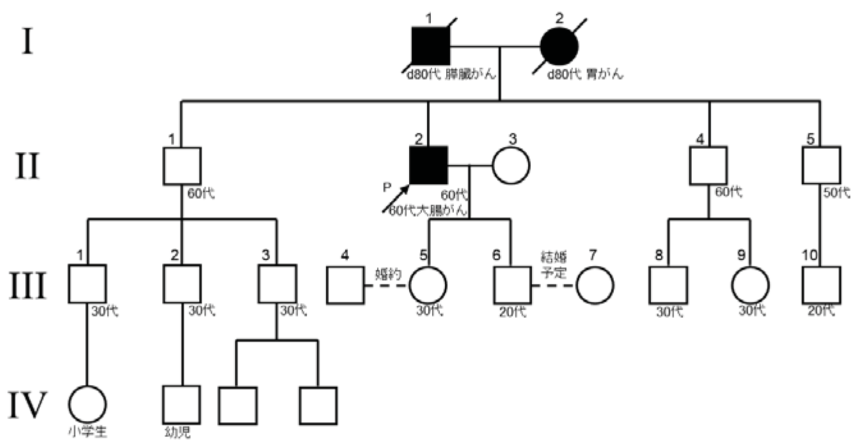
20xx.x+6 本人及び妻に結果開示. 本人の治療およびサーベイランスについて関係科と連携. 弟よりニーズあれば遺伝情報を使用する同意を得た. IV-1~3 には, 18 歳からの自己乳房触診を推奨するとともに, 成人後に状況を見て遺伝学的検査を検討することとした

解説

リキッドバイオプシー症例. *BRCA1/2* が, 腫瘍細胞の DNA（cfDNA 含む）で見つかった場合には, 生殖細胞系列由来の割合が高いとするエビデンスに矛盾せず, 生殖細胞系列でも病的バリアントが確認された（症例 1 も同様）. 本症例前後より, 腫瘍由来の遺伝子検査結果から, 二次的所見疑いとしてエキスパートパネルにおいて開示する方針を決めた場合には CGC から直接電話もしくは対面でコンタクトをとることとした（従来は, 二次的所見の疑いであることを説明し, 遺伝子診療部門への患者からのコンタクトを推奨する形をとっていた）. それにより, 二次的所見疑い時の遺伝カウンセリング実施率および確認検査実施率が飛躍的に向上した. また, がん遺伝子パネル検査は, がん関連診療科で実施されることがほとんどのため, 家族歴の聴取が必ずしも十分でないことがあり, 関連する医療スタッフの教育が必要であることを示唆している.

症例 4

家系図



バリアント情報：tumor only

遺伝子	バリアント	アリル頻度
BRCA2	短縮型変異	18%
PTEN	短縮型変異	33%
MSH6	短縮型変異	16%

病歴

II-2

20xx.x 腹痛を主訴に消化器内科受診し，大腸がんの診断．結腸部分切除，術後化学療法

20xx.x+9 肝部・膵頭部リンパ節転移

20xx.x+13 腫瘍細胞パネル検査実施（研究）し，MSI-high．リンチ症候群の可能性について遺伝子診療部門に紹介．検査結果確認→IHC にて MSH6(+)，*BRAF*V600E(+)．外来化学療法時に CGC が面談

20xx.x+14 遺伝カウンセリング実施. HBOC を中心に説明．妻は「なぜこの（子供たちが結婚する）タイミングで, , 」と困惑

20xx.x+16 生殖細胞系列シングルサイト検査実施．いずれのバリアントも検出されず.

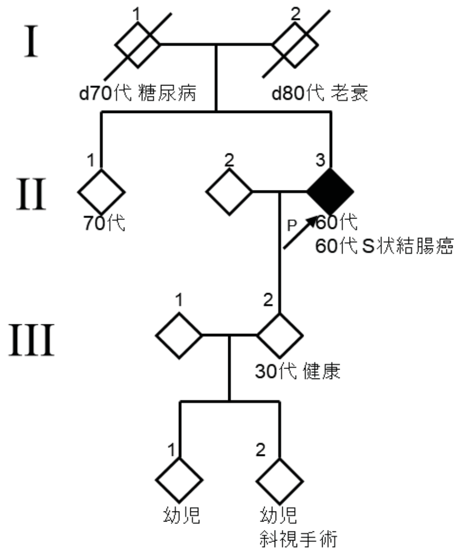
20xx.x+18 本人及び妻に結果開示.

解説

複数の ACMG59 遺伝子の病的バリアントが検出された症例．このような場合に，全ての疑い疾患について説明をすることは，患者にとって情報量があまりに多く，情報の取捨選択を要する．本症例の場合には，家族歴（膵臓癌）と症例 3 で触れたエビデンス，および家族のライフステージを鑑みて，HBOC を中心に説明した．このようなライフステージにある家族の場合，生殖細胞系列の遺伝学的検査の実施前には慎重な遺伝カウンセリングを通常実施するが，既にバリアント情報が得られている状況で検査を先延ばしすることはクライアントの心情的に難しく，検査前のレディネス形成の重要性を示唆している.

症例 5

家系図



バリアント情報：tumor only

遺伝子	バリアント	アリル頻度
TGFBR2	R528C	18.5%

病歴

20xx.x 血便を自覚し消化器内科受診．大腸内視鏡にて S 上結腸がんの診断．S 状結腸切除．術後化学療法開始

20xx.x+9 腹膜播種出現し，腫瘍細胞パネル検査実施（研究）．

20xx.x+15 IV-2 が強度斜視にて手術．エキスパートパネルにて，TGFBR2 病的バリアントについて開示対象とする方針を決定．同日，病棟にて II-3 と面談．翌日遺伝カウンセリング実施

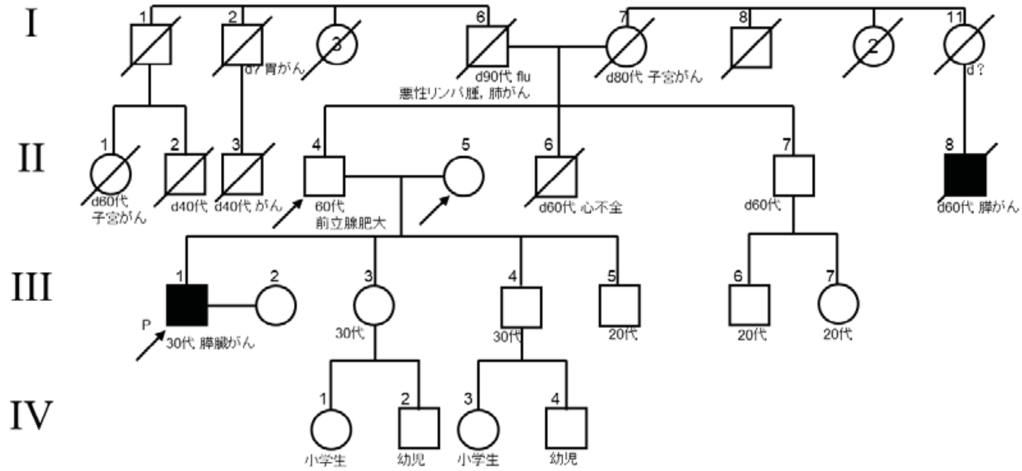
20xx.x+16 退院時，生殖細胞系列確認検査の意思を確認．自身の治療を優先するため確認検査を実施しないことを選択．

解説

腫瘍の発生過程に関与する遺伝子の中には，非腫瘍性疾患の原因遺伝子であるものがある．*TGFBR2* は結合織疾患である Loeys-Dietz 症候群（LDS）の原因遺伝子である．家系内に関連症状を有する者が現れたことから開示したが，腫瘍の治療段階にある患者にとって，非腫瘍性病変への関心を向けることは容易ではない．しかし，ACMG59 遺伝子の半数以上が非腫瘍性疾患の原因遺伝子であり，かつ今後 WGS/WES の実施が進む可能性を考えると，非腫瘍性疾患 SF 発見時の対応について早急に整備しなければならない．

症例 6

家系図



バリアント情報：Paired（Whole Exome Sequencing: WES）

遺伝子	バリアント	アリル頻度
BRCA2	短縮型変異	58%

病歴

III-1

20xx.x 膵臓癌，転移性肝癌．切除不能癌として化学療法

20xx.x+8 尾側膵切除，肝部分切除．術後補助化学療法．

20xx.x+15 WES 実施

20xx.x+16 エキスパートパネル．BRCA2 病的バリアントの開示を決定．

20xx.x+17 結果開示．CGC 同席し面談．

20xx.x+18 父（II-4），母（II-5）とともに遺伝カウンセリング．父母のシングルサイト遺伝学的検査実施．

20xx.x+19 父 (II-4) に同一の病的バリアント

20xx.x+20 結果開示，遺伝カウンセリング

解説

腫瘍，血液のペア検体 WES にて生殖細胞系列に病的バリアントが見いだされた症例．WES の実施から結果開示からの家系員のシングルサイト検査と結果開示までが比較的短期間（5 か月）に実施されている．ペア検体では，初回の検査で生殖細胞系列の変異が同定され，さらに検査自体の Turn Around Time も短縮していることから，クライアントが自身の置かれた状況への適応が難しい可能性がある．また，症例 5 でも示したように，WES では全く予想もしない病的バリアントが検出される可能性も高くなる．そのような場合には，状況への適応は一層困難となることも想定され，綿密な支援が必要である．

海外視察概要報告

がんゲノム医療における米国認定遺伝カウンセラーの役割

松川愛未、高嶺恵理子、平岡弓枝、小杉眞司

日本よりも先行してがんゲノム医療が行われているアメリカ合衆国において、二次的所見が認められた場合、もしくは疑われる場合に米国の認定遺伝カウンセラーがどのように対応しているか 2018 年 11 月から 2019 年 3 月にかけ、がんゲノム医療に携わる米国の遺伝カウンセラー17 人 (9 施設) からヒアリングを行った。結果、院内で話し合い、同意説明文書を検討し二次的所見対応のフローを構築している施設もあったが、ヒアリング対象施設のほとんどは、どの時点で遺伝カウンセラーが関わるかの画一したフローはなく、同意説明文書の検討も含めて模索段階であった。

腫瘍組織のみのがん遺伝子パネル検査の場合にどのような点から二次的所見を疑うかについても情報収集した。遺伝子名やバリアント (既知の創始者バリアント) で拾い上げ、家族歴・既往歴を確認し、二次的所見が疑われるかをアセスメントし判断しているとのことであった。

がん遺伝子パネル検査を受ける患者は予後不良な場合が多く、遺伝の話は優先事項でない。よって、遺伝カウンセラーは二次的所見が疑われ遺伝医療部門に繋ぐときの説明はできるだけ簡潔にし、同伴者がいる時を見計らって話しに行っているなどの工夫をしていた。また、二次的所見が確認された、もしくは疑われることをいつの段階で伝えるか、遺伝医療部門への受診をどの段階で勧めるかということもその患者の状態や家族ダイナミクスからアセスメントすることも遺伝カウンセラーの役割であると回答した米国の遺伝カウンセラーが 5 人いた。二次的所見の開示に同意が得られていないが、精度管理などの際に偶然に家族の健康管理にとって重要な遺伝子に生殖細胞系列の病的バリアントが見つかった場合に、どのように対応するか審議する委員会を設置している施設もあった。

二次的所見が認められた場合、疑われた場合、いずれの場合であっても遺伝カウンセリングでは、まず体細胞と生殖細胞系列の違いを丁寧に説明するということが重要であること、血縁者にとって有益な情報となり得ることを伝えるのも遺伝カウンセラーの役割として重要であることを、ヒアリングを行ったすべての米国の遺伝カウンセラーが共通して話していた。

以上から、二次的所見が認められた場合、疑われた場合について遺伝カウンセラーがどの時点でどのように関わるか、その対応方法は多様であり、どの施設もベストプラクティスを見いだせていない状況であったが、遺伝カウンセラーは、ゲノム・遺伝の知識を持った専門家としてがん遺伝子パネル検査結果をアセスメントし、医療者間を繋ぐリエゾンの役割を果たしているという点は共通していた。また、これまでの臨床 (遺伝カウンセリング) で培った能力を活かし、家族ダイナミクスをアセスメントしながら発端者と血縁者の遺伝学的検査に進んでいた。

Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）における 遺伝カウンセリングとがんゲノム医療

平岡弓枝，松川愛未，高嶺恵理子，中川奈保子，村上裕美，小杉眞司

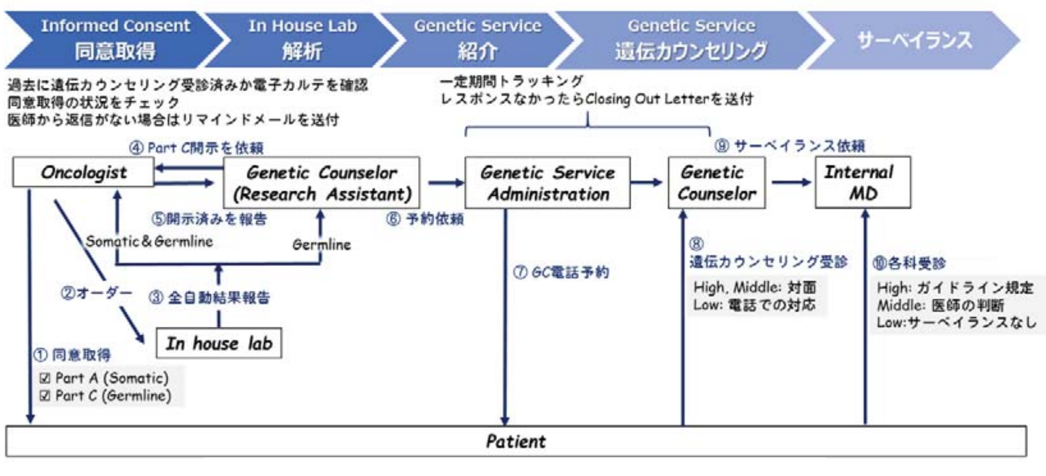
【背景・目的】近年，がんの遺伝医療は世界各国で急速な変化を遂げている．がんゲノムプロファイリング検査は本邦でも普及してきているが，二次的所見の対応と遺伝医療の体制整備が急務の課題となっている．著者らは本邦の遺伝医療サービス発展に資する情報を得るため，米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）の Clinical Genetics Service（CGS）を訪問した．

【方法】2018 年 2 月から 2019 年 3 月にかけて，遺伝カウンセリングの見学，ならびに、CGS の遺伝カウンセラー，専属事務スタッフ，genetic specialist（遺伝専門医）や molecular pathologist へのヒアリングを実施した．

【結果】遺伝カウンセリングは遺伝専門医との協働で行われるが，実際には遺伝カウンセラーが中心的役割を担っていた．受診者は事前に家系図を web ツールで作成し，事務スタッフが予約管理や受付を行い，遺伝カウンセラーは遺伝カウンセリングに集中できる環境が整備されていた．遺伝学的検査は遺伝専門医の責任の下，遺伝カウンセラーが検査会社や解析遺伝子を選択し，MSKCC 研究所もしくは検査会社に依頼していた．遺伝カウンセリングでの遺伝カウンセラーの対応や受診者（家族）の想いや考えは，がんの早期発見や早期治療をメリットと捉えたアクティブで前向きな姿勢が窺えるケースが殆どだった．

MSK-IMPACT（がんゲノムプロファイリング検査）は matched pair testing であり，腫瘍組織 468 遺伝子，正常組織（生殖細胞系列）88 遺伝子をターゲットとしている．ほとんどの患者が生殖細胞系列の結果開示も希望するとのことであった．解析から遺伝カウンセリング受診までシステマティックな過程が構築されており，遺伝カウンセリング予約時に連絡が取れない患者へは“Close out Letter”を郵送し，受診を推奨する．二次的所見の遺伝カウンセリングは High または Middle リスク遺伝子の場合は対面で，Low リスク遺伝子の場合は電話で行われていた．High または Middle リスクの場合は血縁者診断の実施を推奨する説明がされていた．倫理的問題が生じて対応が困難な症例の場合，遺伝子の検査専用の倫理委員会“Genomics Advisory Panel”に結果開示の判断を委ねることがある．

【結語】CGS に関わるスタッフの業務は細分化され，遺伝カウンセラーは遺伝カウンセリングにおいて中心的役割を果たしていた．遺伝カウンセリングはアクティブかつ前向きな様子で進行し，血縁者診断やサーベイランスに繋がっていた．二次的所見返却までもシステマティックなフローに基づいて行われ，様々なスタッフが関わっていた．



図．MSK-IMAPCT の二次的所見返却フロー

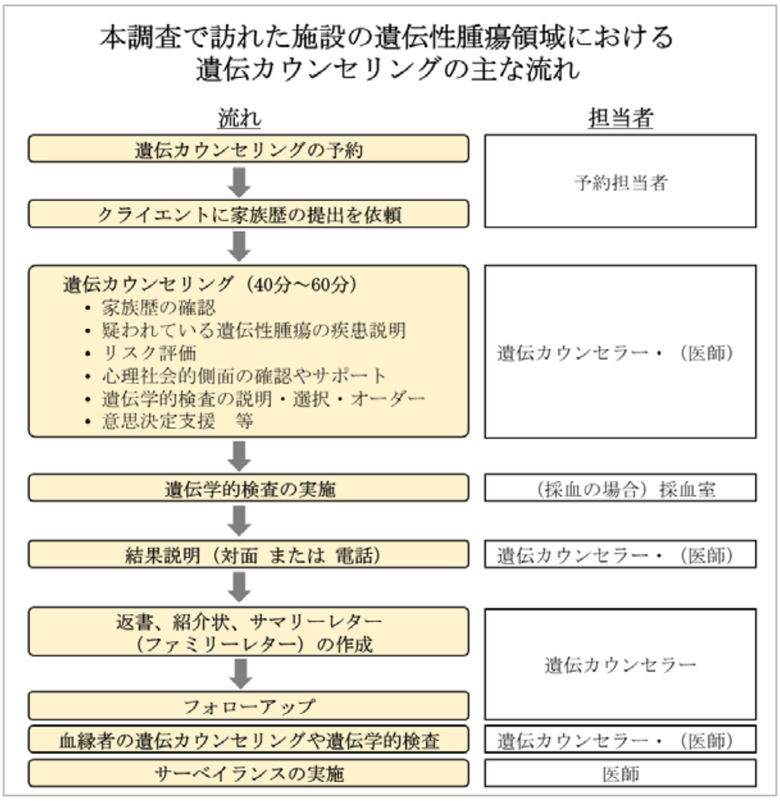
米国における遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリング

高嶺恵理子、松川愛未、稲葉慧、平岡弓枝、小杉眞司

米国の遺伝性腫瘍領域における遺伝カウンセリングの現状を調査するため、2018 年から 2019 年にかけ、カリフォルニア州の Stanford University、University of California, Davis、Ridley-Tree Cancer Center、ワシントン州の Seattle Cancer Care Alliance、ニューヨーク州の Memorial Sloan Kettering Cancer Center の計 5 施設を訪問した。総勢 27 名の米国認定遺伝カウンセラー（以下、遺伝カウンセラー）と面談を行い、延べ 49 例の遺伝カウンセリングへの同席を行った。

米国では American Board of Genetic Counseling が統制する認定遺伝カウンセラー(Certified Genetic Counselor)の資格に加え、多くの州では、各州独自のライセンスが必要になる。今回訪問した州のうち、カリフォルニア州とワシントン州ではライセンスが確立しており、遺伝カウンセラーの単独診療が認められている。また、遺伝性腫瘍領域で働く遺伝カウンセラーは cancer genetic counselor と呼ばれている。

予約は病院の予約担当者が行い、遺伝カウンセリングは、医師の責任のもと、遺伝カウンセラーが既往歴・家族歴確認、疾患説明、遺伝学的検査の選択とオーダー、結果説明、フォローアップ等を含む一連の業務を基本的に単独で行っていた。ライセンスの有無や医療保険、医学的理由により、医師が同席することもあった。遺伝学的検査はパネル検査が主流であり、単一遺伝子検査はほぼ実施されていなかった。結果説明は電話もしくは外来にて行われ、電話で陽性と説明した際には詳細を説明するための外来予約に繋げていた。また、結果説明後には、サマリーレターやファミリーレターを作成し、クライエント経由で血縁者の遺伝カウンセリングに繋げられるよう配慮がされていた。



今回訪問した施設では、共通して、遺伝カウンセラーが中心となって遺伝カウンセリングを行う流れが確立していた。

Sarah Lawrence College における遺伝カウンセラー教育プログラム

村上裕美、中川奈保子、小杉眞司

【背景・目的】わが国における遺伝カウンセラーの専門教育は、認定遺伝カウンセラー制度委員会の認定カリキュラムによって実施され、2005 年の認定遺伝カウンセラー制度開始以降、現在 20 の大学院に養成課程が設置されている。ゲノム医療の推進に伴い、その実務を担う認定遺伝カウンセラーの人材育成がより重要視される昨今、今後の遺伝カウンセラー教育について検討することを目的に、Sarah Lawrence College を訪問した。
【方法】Sarah Lawrence College（以下、SLC） を訪問し、教員や院生へのヒアリングを実施した。
【結果】SLC は、米国東海岸、ニューヨーク州ニューヨーク市マンハッタンのタイムズ・スクエアから約 25 km 北に位置する私立のリベラル・アーツ・カレッジである。2 年間の修士課程（Master of Science）である Joan H. Marks Graduate Program in Human Genetics において遺伝カウンセリング教育を米国で最も早く開始し、約 60 名（1 学年約 30 名）の大学院生が在籍し、これまで 900 人以上の卒業生を輩出している。カリキュラムは、コースワークや体験学習、臨床トレーニングなどで構成されている。1 年目の前期から遺伝カウンセリングの見学が始まり、ロールプレイ演習と、段階的に進められ、クライエントと適切に関わるためのスキルを習得する。SLC は附属病院を持たないため、地域の医療施設において遺伝カウンセリング実習が行われる。実習先では、卒業生を中心とした 150 名以上の認定遺伝カウンセラーがスーパーバイザーとして院生を指導・監督する。そこでは、遺伝カウンセラーに必要な知識面だけでなく、精神的なサポートも提供する。また遺伝カウンセリング研究については、卒業生の就職や地域で活躍するための基盤作りを見越したフィールド選択と、各地域の医師や遺伝カウンセラーによる協力を得ていた。さらに、教員による新たな試みとして、課題に直面したり、新たなプロジェクトにチャレンジしたり、今後検討している卒業生に対する支援活動が計画されていた。
【考察・結語】SLC では、1 学年の人数が多く、それを可能にするのは、充実した教員数と多くの実習施設の支援によるものと思われた。また、その教育は、遺伝カウンセラーを目指す入学前から養成課程で学ぶ 2 年間に加え、卒後も、専門性の自覚や能力を育むためのプログラムが構成され、ロールモデルとなり得る多くの遺伝カウンセラーが関わっていた。日本においては、社会の要請に応えるべく、年々養成課程は増えつつあるが、各養成課程の教員人数は充分とは言えないのが現状である。加えて、院生の遺伝カウンセリング実習の受け入れは、養成課程が設置されている大学附属の病院の他、関連する医療施設の協力のもとに成り立っているため、臨床現場で指導を担う遺伝カウンセリングに関わるスタッフの協力は不可欠である。そのため、わが国とは制度や状況は異なるが、本邦においても、実習に関わる認定遺伝カウンセラーによる院生への指導・支援のあり方について検討し、その体制を整備することは、今後、有用と考える。

全エクソーム解析/全ゲノム解析における二次的所見への対応-海外視察報告-

秋山奈々、稲葉　慧、松川　愛未、高嶺　恵理子、小杉眞司

全エクソーム解析（Whole exome sequence: WES）/全ゲノム解析(Whole genome sequence: WGS)等の網羅的な解析で見つかる可能性のある、検査前には目的としていなかった遺伝子での変化（二次的所見）に対しては American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) が開示すべき対象遺伝子について 2013 年に初版を、次いで 2017 年に第二版を提示している。「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」では、本邦での難病領域における二次的所見を「難病等の診断および治療のために実施される生殖細胞系列の全エクソーム解析および全ゲノム解析において診断目的とされた症候とは別の目的と確定できる遺伝子変異が見出されること」と定義している。

本視察では難病領域における生殖細胞系列で同定される二次的所見に関して、諸外国の臨床現場での対応について 2017 年 12 月～2018 年 3 月の間に視察を実施した。視察先の施設・プロジェクト下記の通りである。米国：Stanford　University、Cincinnati Children's Hospital、Children's Hospital of Philadelphia、英国： 100K Genome Project の受入れ施設の一つである Sheffield Genetic Services (Sheffield Children's Hospital NHS Foundation Trust)、仏国：Hôpital de la Timone、Hôpital Purpan。各施設は施設内の研究室もしくは検査室で有症状者の生殖細胞系列に対するエクソーム解析を実施しており、一部では施設外からの検査も受託している。視察先 6 施設での面談人数の総数は計 84 名、うち二次的所見の開示やディスカッションに直接関わるスタッフは 15 名（うち遺伝カウンセラーは 13 名）であった。

日本遺伝カウンセリング学会誌に投稿した実施報告内では二次的所見への対応について①検査前同意取得の状況、② 二次的所見が見つかった際の開示に関する症例検討、③二的所見として開示すべき遺伝子リスト、④情報提供における工夫、⑤二次的所見開示希望の割合、⑥血縁者の遺伝子解析費用について視察結果をまとめている。

視察を通して実際に検査を進める中で二次的所見に遭遇した際の対応に関して各施設での関係者が関るチームで検討を進め、より適切な開示のためのディスカッションが必要であると感じた。そのディスカッションの中では、解析結果の妥当性、結果を開示することの医学的妥当性、結果を開示した後に継続したフォローアップが可能かどうか、発端者だけでなく血縁者への心理社会的影響が十分に検討される必要であり、その体制構築のため関係するスタッフへの情報提供や教育的な介入を行うことも検討していく必要があると考えられる。

シエナ大学病院（イタリア）とヒメネス・ディアス財団病院（スペイン）における遺伝医療

中川奈保子、鳥嶋雅子、小杉眞司

海外の遺伝医療サービスを視察するため、イタリアのシエナ大学病院とスペインのヒメネス・ディアス財団病院を訪問した。訪問先は European Society of Human Genetics（ESHG）のウェブサイトで探し、訪問先担当者との事務的な手続きや細かな調整を経て訪問が実現した。

シエナ大学病院（イタリア シエナ市）
ヒメネス・ディアス財団病院（スペイン マドリード市）

シエナ大学病院（イタリア）では、遺伝カウンセリングに陪席した。見知らぬ日本人の陪席が遺伝カウンセリングに与える影響を心配する気持ちはあったが、クライエントは笑顔で我々に話しかけてくれるなど、臨床遺伝専門医もクライエントも快く受け入れてくれた。同伴者は家族だけでなく、友人との来談も珍しいことではなく、個人情報や遺伝情報に対して、日本人よりオープンである印象を受けた。学歴や職業・収入や、日本では難しいと考えられるような遺伝や個人的な内容でも、特に躊躇なくスムーズに質問され、応答されていた。

ヒメネス・ディアス財団病院（スペイン）は、PGDの中心的な施設である。過去 8 年間の実施数は 402 例、着床率は27.5%である。2017 年に実施した 70 例では、1/3 が相互転座による適応であった。PGD の対象疾患リストと呼べるものはなく、PGD 実施基準（Legal Criteria）と PGD 保険適用基準（Economic Criteria）に従って対応が決定される（表 1）。

表 1　着床前診断（PGD）の Legal Criteria と Economic Criteria

Legal Criteria（実施基準）*	Economic Criteria（保険適用基準）**
1.　重篤である	1. 母の年齢が 40 歳未満である
2.　治療法がない	2. PGD の実施が 3 回以下である
3.　一般人口より早期発症である	3. キャリアでない子どもまたは健康な子どもがいない

* Legal Criteria を満たさない場合、PGD 適応の可否は審査により決定される。
** PGD 適応となった症例に対して、Economic Criteria に従って保険か私費か決定される。

まず、Legal Criteria が確認される。その疾患が重篤であり、治療法がなく、一般人口より早期発症であるという基準を満たすのであれば、審査なしで PGD 適応となる。一般人口より早期発症である HBOC や Lynch 症候群などの家族性腫瘍も、PGD 適応となる。浸透率が低い、早期発症ではないといった、基準に該当しない疾患でも、国の委員会に申請して承認されれば、PGD の適応となる。次に、PGD 適応となった症例に対して Economic Criteria が確認される。母の年齢が 40 歳未満で、これまでの PGD の実施が 3 回以下であり、その疾患のキャリアでない子どもあるいは健康な子どもがいないという基準を満たしていれば、保険適用となる。基準を満たしていない場合は、私費での実施となる。保険適用は全体の約 90%で、料金は使用する試薬などの薬剤費程度である。一方で、私費での実施となれば、8,000～10,000 ユーロが必要となる。

今回の訪問は短い時間だったにもかかわらず、大学・病院レベルで情報交換を行い、さらにスタッフへの個別のインタビューにより、日々の業務内容や仕事への姿勢についても詳しく知ることができた。両施設ともに認定遺伝カウンセラーはいなかったが、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングが実施され、遺伝医療部門内で次世代シークエンサーを用いた遺伝子解析も実施されていた。遺伝カウンセリングにおけるクライエントとの関係も多職種のスタッフ間の関係も非常にオープンでコミュニケーションが充実し、質の良い遺伝医療サービスの提供へとつながっていた。遺伝医療は進んだテクノロジーを用いる最先端の領域であるが、その根底には心の通ったコミュニケーションが重要であることを改めて確認した。

米国における Laboratory Genetic Counselor の役割と現状

秋山奈々、松川愛未、稲葉慧、高嶺恵理子、平岡弓枝、小杉眞司

近年、臨床検査・研究としての染色体検査、遺伝学的検査が活発に行われるようになり、その結果の解釈やレポートの作成も Certified Genetic Counselor (CGC)が関わる重要な業務の 1 つである。National Society of Genetic Counselors の調査によると、2019 年は非臨床の場を主要な職場としている CGC のうち、約 26%が研究室や遺伝学的検査や検査室での業務に関わっていると報告されている。2010 年の同調査ではその割合が 23%と報告され、遺伝学的検査の普及や検査数の増加伴い Laboratory Genetic Counselor（LGC）として現場で勤務する CGC の数が増加していることがうかがえる。本視察では、解析部門（院内ラボ）を持つ米国内の 4 施設（Children's Hospital of Philadelphia、Cincinnati Children's Hospital、Stanford University、）における LGC の役割について合計 6 名の LGC にインタビューを実施した結果を報告する。視察期間は 2018 年 1 月～2019 年 3 月である。

訪問した院内ラボは既に CLIA 認証を受けている、もしくは近く認証を受ける予定の施設である。研究室から検査結果が報告された後、その結果を解釈・レポートを作成するまでのフローは施設ごと、対象としている検査ごとに少しずつ異なっていたが、いずれの施設でも解析チームの一員として LGC が解釈・レポートの作成に関わっていた。また、一部の LGC は研究室内で勤務するだけではなく、臨床でのクライエント対応も行っていた。

LGC について情報収集する中で、2017 年ごろより病院内で出検された遺伝学的検査を全てレビューし目的に合った検査であるかをチェックする CGC が登場してきていると複数の施設の LGC より情報提供があった。この役割を担う CGC は、"Utilization Review"や"Test Optimization"と呼ばれる部署に在籍していることが多いが、その名称は施設により様々とのことであった。また、院内ラボの LGC がこの業務を兼ねていることもあるとのことであった。こういった検査のレビューシステムがあることで、解析担当部門、そして検査をオーダーした主治医双方の負担が減り、満足度の高いシステムであると実感を述べている CGC もいた。

また、LGC へのインタビューの中で特に驚いたことは、遺伝学的検査の解析方法や結果解釈については、CGC 養成課程中に基本的な内容しか学習していないという話であった。一部の養成校では解析や結果解釈、バイオインフォマティクスに関連する講義が無い場合もあり、LGC の多くは入職後の on the job Training において先輩の LGC や検査担当の医師、バイオインフォマティシャンからの指導を得ながら、レポート作成するための知識やノウハウを学んでいるとのことであった。

本邦ではこのような形態の業務を行っている CGC はまだ少ないと考えられる。一方で、今後ゲノム医療の多様化、体細胞と生殖細胞系列を同時に確認する検査や保険収載遺伝学的検査の増加、全エクソーム解析や全ゲノム解析の検査コストの低下に伴い、国内でも遺伝学的検査の受注や解釈に関わる CGC の需要が高まることが予想される。

欧米諸国における網膜色素変性の遺伝カウンセリングと遺伝学的検査の実施状況

稲葉　慧、松川　愛未、小杉　眞司

近年、遺伝性網膜変性の治療開発研究の飛躍的な進歩に伴い、欧米各国では遺伝性網膜変性疾患の遺伝子診断の臨床応用がなされている。今回、2017 年 12 月から 2018 年 3 月にかけて、遺伝性網膜変性疾患のゲノム医療を提供している以下 4 施設を訪問し、訪問先施設に勤務する認定遺伝カウンセラー、眼科医、臨床遺伝専門医を対象に、各施設の遺伝性網膜変性疾患の遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の実施状況を調査した。1) Manchester Center for Genomic Medicine at Saint Mary's Hospital (英) 2）Genetics Services at Stanford Children's Health（米）3) Division of Genomic Medicine at University of California Davis Medical Center （米）4）Centre de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (仏)

各施設では専門外来もしくは一般の遺伝子診療外来の中で認定遺伝カウンセラーを中心に眼科専門医、臨床遺伝専門医と協働して遺伝カウンセリングを実施していた。発症者に対する遺伝学的検査では 100 以上の原因遺伝子を含む多遺伝子パネル解析検査が主であった。公的・私的な医療保険により遺伝カウンセリング費用および検査費用の個人負担は発生しない場合が多かった。患者の費用負担がない英国・仏国の 2 施設では、遺伝カウンセリングを受けた患者のうち 90％以上が遺伝子解析を希望しており、患者負担が発生する米国の 2 施設では約 70％程度が希望していた。英国・仏国では、自施設のパネル検査で病的バリアントが同定されなかった場合は研究の中でより網羅的な解析を行っていた。

表 1. 各施設の遺伝学的検査実施状況

	MCGM（英）	GSSCH、UCDMC (米)	CARGO (仏)
検査方法	176 遺伝子パネル E(-)→WES research	多種類の検査（commercial or medical research lab）	270 遺伝子パネル E(-)→WES research
患者費用負担	なし	加入保険プランによる	なし
検査希望割合	90％以上が希望	70％程度が希望(UCDMC)	90％以上が希望
発症者以外の受検可否	保因者診断(AR/XL) 発症前診断	不可	保因者診断(AR/XL) 発症前診断 出生前診断・着床前診断

英国・仏国の訪問施設は遺伝性網膜変性診療を専門の一つとしていたが、EU 全体で遺伝性網膜変性患者への対応の地域差や施設差を無くす取り組みがなされており、米国では両施設とも遺伝性網膜変性診療の専門施設ではなかったものの多種類の遺伝性網膜変性の遺伝学的検査を取り扱っていた。遺伝学的検査の結果が実際に臨床研究への参加に繋がった経験も聞かれ、今回訪問した施設では、遺伝性網膜変性患者への医療サポートの一つとして遺伝カウンセリングと遺伝学的検査を提供する体制が着実に構築されつつあった。医療制度や治療開発研究の進展状況の違いも考慮しつつ、本邦における体制の充実が求められる。

米国・英国における遺伝カウンセラー養成の新しい取組み

松川愛未、稲葉慧、小杉眞司

遺伝医療の進歩により、質の高い遺伝カウンセラーの養成は各国で急務の課題とされているが資金不足、教員不足、臨床実習先の確保など課題も多い。そんな中、英国では 2016 年より国を挙げての遺伝カウンセラーの養成、the Scientist Training Programme (STP) が始まった。米国では 2019 年より完全オンラインの遺伝カウンセラーコースが Boise State University に開講した。これらの新しい取組みについてヒアリングを行った。

Genomic Counselling コース は STP の一つであり、England で 2016 年より開講した。ゲノム医療の発展に伴い、国がゲノム医療の専門家の養成に乗り出した。具体的には、NHS 出資の元で、遺伝カウンセラーが養成される点がこれまでの遺伝カウンセラーコースと最も異なる点である。遺伝カウンセラーが NHS の元で養成されることを内外に誇示した形とも言える、とのことであった。プログラムのカリキュラムは、Health Education England (HEE) が策定している。1 年目は、バイオインフォマティクスを含めた、遺伝医療・ゲノム医療・遺伝カウンセリングの基礎知識の習得、ラボ実習があり、2 年目・3 年目には、各実習先での臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーによる On-The-Job Training が行われるとのことであった。

The mission of Boise State University’s Master of Science in Genetic Counseling program は、入学試験の段階から卒業するまで対面で教員・学生が一同に会することはない。コース責任者かつ情報提供の授業担当、心理社会的サポートの授業担当、実習先交渉担当の 3 人の教員（遺伝カウンセラー）で運営を行う。3 人に加え、Boise State University の教員によるオンライン授業も受講するカリキュラムとなっている。座学の授業は予め録画された動画がオンラインコース用のサーバー上にアップロードされ、学生は規定期間中に受講する。教員がその授業やテーマ用に設置した掲示板を使用してディスカッションを行う。課題の提出、教員からのフィードバックもサーバーを介して行う。臨床実習先の検討と交渉は入学直後より担当の教員を通して学生ごとに行う。学生の居住地域周辺の施設を優先して検討し、実習先が見つからない場合には、Boise State University 近隣の施設を実習先とする。学生受入れ施設の遺伝カウンセラーは、スーパーバイザー用のハンドブックに沿って指導を行う。郊外の施設に勤める遺伝カウンセラーの中には、学生の受入れが初めての施設も多い。従って、スーパーバイザーが教員に相談しやすいシステムにするなど、他の遺伝カウンセラーコースよりも、スーパーバイザーのサポートに力を入れているとのことであった。

STP、オンラインの遺伝カウンセラーコースともに、遺伝カウンセラーコース養成の課題を克服し得る取組みとして今後各国の遺伝カウンセラー養成に影響を与える可能性がある。