

ゲノム医療実用化推進研究事業
「メディカル・ゲノムセンター等における
ゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」

サブテーマ2 別冊報告書
「偶発的所見・二次的所見への対応についての検討と提言」

平成 29 年 3 月

ゲノム医療の実装に向けて

ゲノム解析技術の飛躍的な進歩に伴い、ゲノム情報を利用した医療が普及しはじめ、「ゲノム医療」の時代が本格的に到来しつつあります。欧米においては、そうした新しい時代の医療を進めるための研究や医療現場の変化が各国政府の主導で始まっています。日本でも内閣官房 健康・医療戦略室、厚生労働省、文部科学省をはじめとする関係の省や、2015 年に発足した日本医療研究開発機構（AMED）において、ゲノム医療の推進が重要課題として掲げられています。

こうした新しい技術を用いた「ゲノム医療」を進めるためには、技術的な開発だけでなく、ゲノム解析技術を医療現場で利用するために必要とされる様々な課題に取り組む必要があります。患者さんへの説明と同意を経て、試料を解析し、得られた結果を正しく解釈し、ゲノム医療に基づいた適切な診断や治療を行うための仕組み作りが必要です。得られた情報をどのように評価し、どのように患者に伝えていくか、その際の倫理的配慮についても検討することが重要になってきます。

平成 26 年秋から始まった AMED によるゲノム医療実用化推進研究事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」は、そうした臨床医療における「クリニカル・シークエンス」を実装するための仕組み作りや人材育成、および、ゲノム解析から得られる偶発的所見・二次的所見（IF/SF）の患者への返却のあり方について検討することを目的として研究を進めてきました。

本報告書は、その中のサブテーマ 2、すなわち偶発的所見・二次的所見への対応を検討してきたグループによる報告書です。クリニカル・シークエンスを様々な疾患領域で実証的に試行するサブテーマ 1 と名付けたグループの協力も得て、日本における上記の課題への取り組みの現状がわかるようになっています。「研究の経緯と概要及び今後に向けた提言」にあるように、今後、日本における偶発的所見・二次的所見への対応に関する標準的なポリシーを作成することは喫緊の課題であり、その際に考えるべきポイントを 5 つ、提示しています。

そもそも偶発的・二次的所見とは何か、という点からして、疾患領域毎の特性があり、一律ではありません。サブテーマ 1 との連携では、クリニカル・シークエンスが先行しているがんの例が中心となりましたが、がんで得られた経験がそのまま他の疾患領域に当てはまるわけではなく、各疾患領域の専門家を中心に、遺伝学・ゲノム解析の専門家、ELSI の専門家などを含め、検討されるべき課題です。

このように、ゲノム医療における具体的なポリシーを策定するには、その領域の疾患の専門家を始めとする学際的なチームの協働が不可欠です。本研究ではそのために必要な「考え方」として、共通の枠組みを実証的に示すことができたのではないかと思います。

ゲノム医療の実装に取り組む関係の方々にとって、考え方のガイダンスとなることを期待しています。

2017 年 3 月

AMED ゲノム医療実用化推進研究事業

「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」

研究開発代表者 国立がん研究センター 理事長 中釜 斉

ご挨拶

急速に進歩するゲノム解析技術を医療に応用し、「ゲノム医療」を進めるための努力が世界中で行われている。これまでになかった新しい技術を医療に取り込むために、さまざまな課題への取り組みや体制整備が必要になる。

そうした課題の一つは、ゲノム解析の結果をどのように患者や家族に伝えるかという問題である。中でも、さまざまな解析結果のうち、当初罹患した疾患に関する「一次的所見」とは別の「偶発的/二次的」に判明する所見に対する対応は、さらに慎重な、そして、広範な視点からの取り組みが必要な課題となっている。

そこで、平成 26 年度秋から、日本医療研究開発機構（AMED）のゲノム医療実用化推進研究事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」（代表者：国立がん研究センター・中釜斉理事長）が開始され、その中の「サブテーマ 2」と名付けられた研究グループが中心となって偶発的所見・二次的所見（IF/SF）の返却のための仕組みとポリシー作りに向けた研究を行った。この冊子はその研究の主要部分をまとめた報告書である。

サブテーマ 2 は、研究開始時点では、松井健志（国立循環器病研究センター）、加藤和人（大阪大学）、伊吹友秀（国立精神・神経医療研究センター、その後、東京理科大学）の 3 名の体制であったが、平成 27 年度途中からは、①IF/SF への対応に関する倫理面からの理論的検討を担当するサブグループと、②ゲノム解析現場の現状を踏まえた具体的方策作成のために注意すべき点の整理を担当するサブグループの 2 つに分け、効率的な課題検討を進めた。①のサブグループは、研究開発分担者の松井健志、伊吹友秀に加えて、研究開発協力者として山本圭一郎（国立国際医療研究センター）、田代志門（国立がん研究センター）の両名を加えて理論的検討を実施した。②のサブグループは、研究開発分担者の加藤及び本課題で雇用した研究員（大橋範子）に加えて、研究開発分担者として武藤学（京都大学）、西原広史（北海道大学）、松下一之（千葉大学）、豊岡伸一（岡山大学）、楠原正俊（静岡県立静岡がんセンター）の参加を得て、ゲノム解析現場における IF/SF への対応の方策を検討した。

具体的な研究の詳細は、17 ページ以降に記述されている。また、大阪大学の加藤のグループが中心となり、11～16 ページにある提言を作成した。国内においてもクリニカル・シーケンスを実施する機関が増えている状況の中で、日本として標準的なポリシーを作成することは喫緊の課題であると認識し、そのために取り組むべき具体的な課題を提示している。同時に、偶発的所見・二次的所見の定義をはじめ、具体的な対応については、疾患領域ごとの事情があることを考慮することが必要であること、ポリシーの作成に当たっては、各疾患領域の専門家を中心に、遺伝学・ゲノム解析の専門家、ELSI の専門家などを含め、検討されるべき課題であることも述べている。

本研究での検討内容が、今後のポリシー作成に向けて役立つことを願っている。

2017 年 3 月

AMED ゲノム医療実用化推進研究事業

「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」

サブテーマ 2 大阪大学大学院医学系研究科 加藤 和人

目次

巻頭言	ゲノム医療の実装に向けて	中釜 斉	3
	ご挨拶	加藤 和人	5
目次			7
第 1 章	研究の経緯と概要および今後に向けた提言		9
第 2 章	中釜班サブテーマ 2 の各グループからの報告		17
1.	理論的検討グループ		
2.	静岡県立静岡がんセンター及び大学コンソーシアム		
3.	統括グループ		
第 3 章	「IF/SF の取り扱いに関する現状・課題・考え方」についての調査より		41
1.	調査票		
2.	調査結果分析		
3.	調査回答集		
	国立がん研究センター	吉田 輝彦	
	国立がん研究センター	河野 隆志	
	国立がん研究センター東病院	土原 一哉	
	静岡県立静岡がんセンター	楠原 正俊	
	北海道大学	西原 広史	
	千葉大学	松下 一之	
	京都大学	武藤 学	
	岡山大学	豊岡 伸一	
	東京大学	間野 博行	
	国立精神・神経医療研究センター	後藤 雄一	
	国立長寿医療研究センター	新飯田 俊平	
	国立循環器病研究センター	宮本 恵宏	
	国立成育医療研究センター	小野寺 雅史	
	国立国際医療研究センター	加藤 規弘	

第 1 章

研究の経緯と概要および今後に向けた提言

研究の経緯と概要および今後に向けた提言

近年のゲノム解析技術の進展には目覚ましいものがある。より迅速に、少ないコストでゲノムが解析できるようになるに伴い、ゲノム研究が飛躍的に進むとともに、ゲノム医療として臨床現場への広がりも本格化している。今後、日本においてゲノム医療が一般診療として普及すると、さまざまな課題を先取りした取り組みが必要となる。その一つになると予想されるのが、ゲノム解析結果の患者や家族への返却である。海外ではすでに多くの検討が行われてきている一方で、日本においては十分な議論が行われてこなかった。

そこで今回、ゲノム医療実用化推進研究事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」研究領域 2（中釜班サブテーマ 2）では、ゲノム医療の実用化を進めていく際に、医療現場が直面すると予想される IF（偶発的所見）/SF（二次的所見）（注 1）への適切な対応、特にその返却をめぐる倫理的・法的・社会的問題について、平成 26 年 10 月から平成 29 年 3 月まで、研究を実施した。

研究領域 2 は、①IF/SF への対応に関する倫理面からの理論的検討を担当するグループ（以下、理論的検討グループ）と、②クリニカル・シーケンス（注 2）を実施する現場の状況を踏まえた具体的方策を作成するための留意点整理を担当するとともに、研究領域 2 全体を統括するグループ（以下、統括グループ）から成る。統括グループには、医療現場で IF/SF の臨床的対応のアルゴリズム開発を目指す「大学コンソーシアム（京都大学・北海道大学・千葉大学・岡山大学）」と「静岡県立静岡がんセンター」が含まれる。

理論的検討グループは、ゲノム解析に伴う IF/SF の取扱いをめぐる国際的な生命倫理学上の議論状況について把握・分析し、IF 及びその関連概念である SF、PF（本来的所見）の概念整理を行うとともに、IF/SF の返却を正当化する理論的根拠を明らかにするなど理論的検討を進めた。また、国内の聞き取り調査も行い、それらの結果、IF/SF 返却・非返却を判断する際に必要な 5 つの判断軸（第 1 軸「IF の生じる場」、第 2 軸「IF 自体の性質」、第 3 軸「IF が有する臨床的意味」、第 4 軸「IF への対処可能性」、第 5 軸「患者・研究参加者の意向」）を見出し、それに基づく判断ツール「IF/SF の返却（開示）義務レベルに関する判断チャート」及び「返却までの判断の全体フロー」を開発した（詳細は P.19～24 を参照）。なお、現在も検討は続けられており、これらの判断ツールは最終形ではないが、将来、ゲノム医療の現場での活用が期待される。

統括グループは、American College of Medical Genetics and Genomics（以下、ACMG）の勧告や Genomics England 等英米の議論や動向、日本国内の先進的なプロジェクトや施設の取組みを調査し、クリニカル・シーケンスの現場の状況把握に基づく、IF/SF への対応をポリシー案として策定することを目指した。

調査により IF/SF の取扱いに関する（1）～（3）の方向性や状況が判明した。

（1）ACMG の 2013 年の勧告では、がん領域 23 遺伝子、循環器領域 28 遺伝子、家族性高コレステロ

ール血症 3 遺伝子、悪性高熱症 2 遺伝子の計 56 遺伝子を、検査者が探索・返却すべき対象として挙げている（その後、2016 年のアップデートで、4 遺伝子が追加、1 遺伝子が除外され、現在は 59 遺伝子となっている）。

（2）Genomics England ではがん領域および家族性高コレステロール血症の計 13 遺伝子が、現在、参加者の同意による探索対象となっている。

(<https://www.genomicsengland.co.uk/taking-part/results/>)

（3）日本では、われわれが知る限り、英米のように公的プロジェクトや学会が、IF/SF 返却に関して、広く多方面で利用できる方針を公表した例はないが、統括グループ内の大学コンソーシアムや静岡がんセンター等では試行的に IF/SF の返却が始まっている。いずれもがん領域での取り組みである。

こうした調査を通して、返却を実施する医療機関が満たすべき体制的要件や返却プロセスの各段階とそこで生じる課題についても明らかになってきた。われわれが、研究の成果として明確にした、IF/SF 返却が可能な体制が「具体的に満たすべき要件」と、「返却プロセスの各段階とその課題」は以下である。

〈具体的に満たすべき要件〉

（1）本来の所見（一次疾患）を担当する診療科と当該 IF/SF に関する診療科の両方を含む複数の診療科を持ち、病原性変異が引き起こす様々な臨床像について、予防的検査・診断・治療等の対応が可能であること

（2）解析結果の解釈が可能であること

（バイオインフォマティクスを配置するとともに、当該 IF/SF に関する領域の臨床遺伝学の専門家を含む多職種からなる遺伝カンファレンスの実施が可能）

（3）患者の心理面のサポートが可能であること

（遺伝カウンセラー・臨床心理士等を配置）

これらの要件を、現時点あるいは近い将来において満たしうる施設は非常に限定されるが、一つの例として、多くの診療科や人材を有し、先進的な医療に取り組む大学病院やナショナルセンター等を想定した体制モデルを考案した（次頁は体制モデルの一例。拡大図は後掲 P.35）。

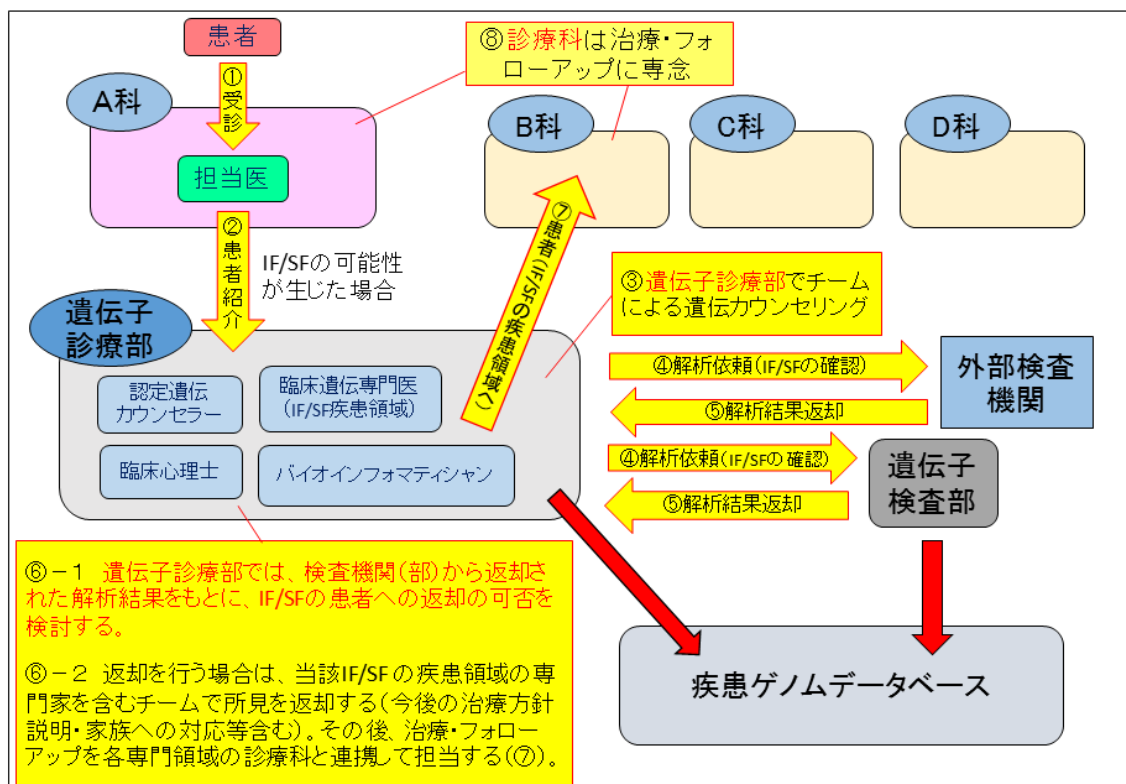
図中では、A 科が一次疾患の診療科であり、それとは別の疾患領域の IF/SF が返却された場合に担当するのが、B～D の診療科としている。具体的には多様なケースが考えられるが、例えば、1）A 科が消化器外科で、B 科が乳腺外科というように、がん領域同士の場合もあれば、2）A 科ががん領域の診療科で、B 科が循環器系疾患を担当する診療科という場合も考えられる。

注 1 本研究では、「IF」「SF」について、以下のような考え方で進めてきた。

- ・IF（広義）— 当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見。
- ・IF（狭義）— 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見（広義の IF）」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・SF— 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見（広義の IF）」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見。

注 2 「クリニカル・シークエンス」の定義は多様であるが、本研究では最終的に、「受診中または今後受診する可能性のある患者に関して、主治医または、主治医を経由して本人あるいは家族に結果を報告することを目的として行う塩基配列解析」とするのが、最も現状を反映した定義であると考えた。

IF/SF結果返却の体制(例)



(がん領域の場合、図中の「患者」には、somatic と germline のどちらのがん患者も含まれる)

今後、返却可能な拠点的施設を広げていくためには、扱う疾患領域を特化した医療機関等（各地のがん拠点病院など）が、他の疾患領域を扱う機関との連携体制を構築することが急務となる。

〈返却プロセスの各段階とその課題〉

(1) インフォームド・コンセント

家族への対応、同意能力が不完全な患者への対応、IC 文書の標準化 等

(2) ゲノム解析結果（変異）の同定

質保証（検体の質と管理、検査の質） 等

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定

(日本人のゲノムデータベースの構築、遺伝カンファレンス体制の整備を前提として)

ゲノムデータベースを参照したバリエーションの解釈、多職種の実験家による検討・判定 等

(4) 患者・家族への結果返却（開示）

「知る権利/知らないでいる権利」の保障、本人が不同意の場合の家族への開示 等

(5) 医学的・心理的フォローアップ

診療及び長期のフォローアップ体制の整備、医療機関にアクセスが困難な患者への対応、

患者・未発症の家族にとってのベネフィット（予防や早期発見など）とデメリット（心理的・経済的負担など）の評価（と返却を含む対応への反映） 等

(6) 上記の各段階において様々な形で関与する多職種の人材の育成、遺伝カウンセリングの体制の整

備 等

(7) 上記の課題解決やゲノム医療の普及を支える基盤的取組みとなる、

①遺伝性疾患に対する一般臨床医の理解の深化及び国民のリテラシーの向上

②患者や家族に対し起こりうる差別等の不利益への対応

また、このような要件や課題の検討と並行して、ACMG の遺伝性疾患・遺伝子リストや ClinGen の Actionability Working Group の actionability 評価に関する見解など先行的な検討や専門家へのインタビューに基づき、独自の返却すべき遺伝性疾患・遺伝子リスト案の作成に着手した。がん領域が海外・国内ともに先行していることを踏まえ、われわれもがん領域についてまず取り上げて検討を進めることとした。ただし、循環器領域においては突然死という重大な結果をもたらす疾患があるため、がん領域同様優先的な検討対象とした。特に、遺伝性の致死的不整脈に関しては、健康な者が突然発症し不幸な転帰をとることがあるため、遺伝子解析により発症前にそのリスクを知ることは非常に利益が大きいと考えた。

検討の結果を総合し、がん領域（遺伝性乳がん・卵巣がん、家族性大腸ポリポーシスなど）および循環器領域（マルファン症候群、QT 延長症候群など）を対象に、「浸透率」・「緊急度及び重篤度」・「医学的対処可能性」等により返却レベルを評価し、疾患・遺伝子リスト案を作成した。このリスト案は平成 28 年 8 月 2 日の IF 検討会議で紹介した上で、それ以降も議論の俎上に載せ、現場の問題意識の喚起に努めた（返却対象の遺伝性疾患・遺伝子の内容は検討状況により変化）。8 月 2 日の検討会議には、中釜班内でクリニカル・シーケンスを進めるグループだけでなく、難病領域でクリニカル・シーケンスを進めるグループのメンバーが参加したほか、東北メディカルメガバンクからも参加者があった。

一方、こうした一連の研究を進める中で、現在の日本では、疾患領域や施設によって、IF/SF 返却に関する見解や体制の整備状況が非常に多様であることも明らかになった。

そのため、現時点において我々の問題提起は広くコンセンサスを得るまでには至らず、統一的なポリシー策定には結びつかなかったが、関係者の中で問題の共有が進んだことは今後につながる大きな成果であったと言える。

既に、当グループ内のクリニカル・シーケンス実施施設のプロジェクトは始動しており、また海外の趨勢に鑑みても、IF/SF への対応を定めたポリシー策定は必須かつ急務の課題であることは論を俟たない。

そこでわれわれは、本課題の今後の発展的な検討の布石とするために、日本のクリニカル・シーケンスの現場の状況の把握と理論グループが考案した判断軸・判断チャートなどの実証的利用のための情報収集を目的として、中釜班内の 14 名の研究者を対象に、各所属施設の「IF/SF の取り扱いに関する現状・課題・考え方」について調査を行った。詳細については後掲 (P.41~161) するが、本調査により、現場の実情に即したより具体的な課題が浮かび上がってくるとともに、統括グループが検討してきた体制整備や返却プロセスに関する課題の重要性が裏付けられる結果となった。

【提言】

以上の研究結果を総合し、これからのゲノム医療の実装と展開を考えると、少なくとも一定数の疾患と遺伝子のバリエーションについては、IF/SF として返却することが、患者や未発症の健常者に対して利益となると考えられる。この点も踏まえ、全国のゲノム医療の場で指針とされる IF/SF 返却のための標準的なポリシーを策定することは喫緊の課題であり、オールジャパンの関係者による早急な検討が不可欠である。

その際、ポリシーの根幹をなす、以下の（１）～（５）は最優先課題として取り組まれるべきである。

（１）遺伝カウンセリングや遺伝カンファレンスのあり方についての検討

適切な遺伝カウンセリングは、疾患や遺伝学的検査等について患者が正しく理解し、受検の判断をするのを支える。遺伝カンファレンスでは、判明した IF/SF を解釈・判定し、返却の妥当性が検討される。返却プロセスにおいて、それぞれが適切に実施されることが、患者側の利益に直結するため、方法や手順について精査・検討を要する。本来の所見を担当する専門家・医師と、IF/SF を担当する専門家・医師との効果的な連携のあり方も研究する必要がある。

（２）患者・血縁者等への医学面・心理面双方における長期的フォローアップ体制についての検討

IF/SF の返却は、予防や早期発見につながる等の医学的利益をもたらす一方、発症に対する不安を与える等の不利益をもたらす可能性がある。また、予防的な医学的対処により経済的・精神的な負担が生じる場合や、居住地によっては対応可能な医療機関への継続的な受診が困難な場合も予想される。このような多方面にわたる問題への対応が求められる。

（３）これらの体制構築に関わる多職種の人材育成及び適切な配置等についての検討

（１）・（２）の体制整備の前提となる、遺伝カウンセリングや遺伝カンファレンスでは、当該疾患の専門家に加えて、遺伝カウンセリングや臨床遺伝学の専門家、バイオインフォマティクシオン、ELSI 専門家等がチームとして関わるが必要とされるため、多職種に及ぶ人材育成が急務である。また人的な課題と同時に、時間的・空間的（患者や家族のプライバシーが保たれるカウンセリング室の設置等）・財政的な課題も検討しなくてはならない。

（４）結果返却に伴い生じうる差別等の不利益への対応についての検討

家族性の疾患が判明した場合、本人だけでなく未発症の血縁者も、民間の医療保険・生命保険加入、就職、結婚の際に差別的な扱いを受ける可能性がある。また、こうした懸念から、患者や血縁者がクリニカル・シーケンスの受検を拒み、結果として適切な予防や早期発見の機会を失い、医学的不利益を被ることも考えられる。医療現場を超えた問題であり、国レベルでの取り組みが必要である。

（５）返却の対象となる遺伝性疾患・遺伝子・バリエーションについての検討

現在は、IF/SF 返却を検討する機関の多くが、ACMG のリスト等欧米での研究成果を参考にしているが、それを日本人に適用するにあたっては検証が必要である。さまざまな疾患領域の専門家集団の協働により、日本人の遺伝的特徴を考慮した返却対象（疾患・遺伝子・バリエーション）を検討すべきである。また、同時に日本人のデータベースを早期に構築しなくてはならない。

これらのうち、(2)～(4)については、国の政策と密接に関わる課題であり、財政的基盤の確保や、遺伝情報による差別防止のための立法措置等を含む政治的・政策的な対応を視野に入れなくてはならない。また、(1)～(5)すべてに関わる課題として、完全な同意能力を有する成人以外（未成年者や認知症患者など）の患者や家族への情報提供やフォローアップのあり方があり、これについても並行して検討していかなければならない。そして、ポリシー作成の際には、さまざまな疾患領域の専門家や、遺伝学・ゲノム解析、ELSI の専門家など多様な専門家が参加した上で、患者の視点を取り込んだ検討を行うことが必要である。

近い将来、ゲノム医療が急速に普及していくことが予想され、国内の多くの医療機関が IF/SF 返却をめぐる諸問題に向き合うことになる。遺伝性疾患の特性を考慮したとき、医療機関には他機関との連携を含む疾患横断的な対応が求められるだけでなく、保険加入・雇用等における遺伝差別など、医療機関・医療者のみでは対応不可能な事態も想定される。

したがって、遺伝医療に直接関わる医療者だけでなく、一般臨床医さらには国民全体が遺伝医療について理解を深める必要があり、教育のあり方にまで広く議論を及ぼしていかなくてはならないだろう。専門家集団同士の協働とともに、国の立法・政策面での適切な関与が望まれる。

2017 年 3 月

AMED ゲノム医療実用化推進研究事業

「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」

(概要と提言担当：大阪大学大学院医学系研究科 加藤和人・大橋範子)

第 2 章

中釜班サブテーマ 2 の各グループからの報告

1. 理論的検討グループからの報告

理論的検討グループの研究目的及び目標は、クリニカル・シーケンスなど、ゲノム情報を用いた個別化医療を推進していく時に、倫理的・法的・社会的課題として今後医療において生じてくることが予想される「偶発的所見（IFs）」との適切な向き合い方に関する検討を行い、その取扱いのための基本フレームワークと正当化のための倫理面からの理論的根拠についてとりまとめることにある。

当グループでは、この理論的検討の内容として、（１）海外でのガイドラインや法的整備状況も含めて、ゲノム解析に伴う IFs の取扱いをめぐる国際的な生命倫理学上の議論状況について把握・分析し、（２）生命倫理専門家間での定期的な検討会を開催し、IFs に直面する現場の専門家とも協議しながら、生命倫理的な正当化の理論的根拠について明らかにするとともに、（３）倫理的対応義務についての判断ツールの開発を目指した。

研究の実施に当たり、研究開発分担者の松井健志、伊吹友秀に加えて、山本圭一郎（NCGM）、田代志門（NCC）の両名を研究開発協力者とし、（Ⅰ）IFs 及びその関連概念（本来の所見、二次的所見）の概念整理を行うとともに、（Ⅱ）Incidental Findings（IFs）に付帯する所与の返却（開示）義務レベルに関する判断チャートを作成し、（Ⅲ）最終的な IFs 取扱いの全体フローについても作成した。

上記（１）・（２）の検討内容として、具体的には以下の動向把握・分析を行った。

◆欧米の議論の状況

2013 年 12 月に発表された米国の生命倫理問題の研究に関する大統領諮問委員会（Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues: 以下、PCSB）の報告書、『事前予想と意思疎通』（原題：Anticipate and Communicate Ethical: Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts）では、偶発的所見について、臨床の場面と研究の場面、および、DTC（Direct to Consumer: 医薬品（この場合は遺伝子検査等）の消費者への直接販売）の場面に分けて考察している。PCSB はこれらの文脈に共通する問題と、特有の問題や責任があることを指摘している。わが国の研究の文脈で考えた場合にも、純粋に研究目的のものと、極めて臨床的な役割が求められるものとは、同じ研究であったとしても偶発的所見への対応方針が異なる可能性はありうるだろう。

さらに、同報告書では（広義の）偶発的所見は、研究開始前に予期される偶発的所見と予期されない偶発的所見、さらには、二次的所見の 3 つに区別されるとしている。二次的所見とは、研究の本来の目的とは無関係な所見を意図的に発見しようとするものである。遺伝学的な研究を例にすれば、既知の疾患関連遺伝子がある場合に、（研究遂行上は不必要であるにもかかわらず）これらの変異を積極的に探索し、当該研究とは無関係な疾患関連遺伝子を発見しようとするものである。つまり、偶発的所見も二次的所見も研究の本来の目的とは無関係な所見であることは同じであるが、それらを意図的に見つける（二次的所見）のか、それとも非意図的に見つかる（偶発的所見）のかを区別している。そのうえで、PCSB は研究の文脈においては、偶発的所見への対処の義務はあったとしても、二次的所見を積極的に探索する義務はなく、むしろ、そのような探索に対して研究者は慎重であるべきとしている。

対応方針を定めるにあたって考慮すべき事項として、上記の偶発的所見が発見される場やその性質に加えて、いくつかの考慮要素が指摘されている。例えば、PCSB は以下のような項目を挙げている：

（ア）分析上の妥当性（所見の正確性と精密性）；（イ）臨床上の妥当性（所見についての病理学的な因

果関係) ; (ウ) 臨床上の対処可能性 (臨床的な意思決定においてどの程度その所見に対応可能か) ; (エ) 臨床上の／生殖上の重要性 (所見が当人や子孫にとってどの程度医学的含意を持つか) ; (オ) 潜在的な危害の程度や深刻さ。

これらの考慮要素は、いくつかの倫理原則との関係において、偶発的所見を研究参加者に伝えるべきかどうかの方針の決定に影響しうる。そのような倫理原則として、PCSBI は、人格の尊重、善行、正義と公正、知的自由と責任の 4 つを挙げている。これらの内、正義と公正の原則は、負担や利益に関する配分的な正義と一貫した対応の重要性を強調し、知的自由と責任の原則は、知的自由の最大限の尊重とそれに伴う社会的責任が強調される。従って、これらの原則は個別の場面における対応方針に影響するというよりも、対応方針の策定にあたって前提とすべき倫理原則であると言える。一方で、人格の尊重と善行の原則は、むしろ、個別の場面での偶発的所見の対応を決定する際の判断に影響を与える原則である。

上記 (ア) ～ (オ) のような考慮要素については、その後の多くの研究や実践においても共有される部分が大きい。例えば、米国のボストン小児病院では、遺伝学的な研究に関わる偶発的所見の返却についての対応方針をフローチャートで示している。それによれば、病院の特性上患児の年齢に加えて、分析上の妥当性や臨床上の妥当性、重症度、発症年齢、医学的対処可能性、生殖における意思決定への影響、ELSI (スティグマ等)、非医学的対処可能性などを倫理委員会から承認された別の委員会 (ICOB : Informed Cohort Oversight Board) などが総合的に判断するとしている。そのうえで、最終的に患者の選好を検討するとしている。従って、ボストン小児病院の対応方針においては、まず善行原則に基づく対応が先行したうえで、最終的に人格の尊重原則による検討を行っていると言える。

また、専門家や非専門家への偶発的所見に関わる意識調査を行った研究においても、対処可能性や所見の臨床上の重要性などが返却を決定するにあたって重要な考慮要素とみなされていた。一例をあげると、ACMG のカンファレンスに参加した臨床遺伝学の専門家への調査 (N=279) によると、臨床的に対処可能な偶発的所見であれば 95%以上がその情報を知ることを望んでいた。一方で、小児期発症の臨床上対処不可能な疾患に関しては知りたい者は 70～75%程度にとどまり、成人期以降に発症するような臨床上対処不可能な疾患に関しては 45～50%程度とさらに低くなっていた。すなわち、臨床的に対処可能かどうかは、偶発的所見を知りたいか否かに少なからず影響していることが示されている。

このように、対処可能性や臨床的重要性等が偶発的所見への対応方針を決めるにあたり、重要な考慮要素であることは、欧米の多くの先行研究や実践で共有されていた。一方で、これらの概念自体の精査も求められている。オルティスーオソルノらの研究によれば、臨床的重要性は各医療機関や研究機関ごとに差がないかもしれないが、対処可能性については研究機関等によって変化するとされる。すなわち、大きな大学病院や高度な研究機関と、市井のクリニックや小規模な研究所や大学とでは対応方針が当然異なるはずであり、かつ、異なるべきである。わが国においても高度な医療設備や研究能力を有する機関と、それらの機関と協力してサンプルの収集等に係る機関とでは、偶発的所見への対応方針が異なることが正当化される、あるいは、そのような異なる対応が求められる可能性がありうる。

また、これらの概念については一般の人々と専門家の間での認識のずれがあることも報告されている。その上、専門家間でも認識にずれがあるとの研究もある。しかし、このような認識のずれについて、わが国において検討された研究は現状では存在しない。

◆NCC, NCCHD, NCVC の 3 ナショナルセンターでの現状認識（聞き取り調査より）

国内においてゲノム医療の実装を進める、専門領域が大きく異なるナショナルセンター3 施設に聞き取り調査を実施して、各領域における「クリニカル・シーケンス」概念の範囲、IFs への対処可能性（“actionability”）についての概念認識について明らかにした。その結果からは、下記のような認識のずれがあることが明らかとなった：①【NCC】VUS 程度のゲノム情報でも、臨床試験での対象者スクリーニングに活用でき、こうした活用もクリニカル・シーケンスに含まれる。Actionability としては、確立した治療法の無い患者に対して、臨床試験に参加する機会を提供することも含まれると考えている。；②【NCCHD】クリニカル・シーケンスは確定診断をつけること。確立した治療法の有無に拘らず、患児に対して確定診断をつけることができる・できない、の判断に利用可能であることをもって actionability があると考えている。；③【NCVC】治療法の決定や治療法の限定、あるいはより効果的な治療法の提供のための根拠、あるいは、生活習慣上の指導や予防的措置の判断材料となることが actionability であると考えている。

これらの動向把握・分析の結果、まず、欧米での議論状況から、IFs の概念は以下のように整理されることが明らかとなった。

表 1. IFs 等の所見概念の区分

目的別	本来の目的内		本来の目的外 = incidental findings（広義）	
意図別	意図的	意図的	非意図的	
informed consent 時点の科学的知識を 前提にした発見の予 期可能性	予期可能	予期可能	予期可能	予期不可能
該当する概念	本来の所見 (Primary findings: PFs)	二次的所見 (Secondary findings: SFs)	狭義の Incidental findings: IFs	

上記分類とともに、国内聞き取り調査の結果を踏まえて詳細に分析・検討した結果、IFs への倫理的対応義務の強弱を判断する際の判断軸として必要な以下の軸が見いだされた。

- 第 1 軸（IFs の生じる場）**：第 1-1 軸（診療と研究），第 1-2 軸（施設の役割〔社会的機能・社会的役割による違い〕）
- 第 2 軸（IFs 自体の性質）**：第 2-1 軸（意図的に見つけに行く二次的所見であるか、非意図的に発見される狭義の IFs か），第 2-2 軸（研究開始前に予期可能であるか、予期不可能であるか）
- 第 3 軸（IFs が有する臨床的意味）**：重要度（臨床的重篤度・緊急度を含む。高・中・低の 3 段階による区別）
- 第 4 軸（IFs への対処可能性）**：第 4-1 軸（臨床的な対処可能性〔clinical/medical actionability〕：治療法選択／予防法選択／確定診断への利用／被験者選定への利用），第 4-2 軸（患者の人生や QOL からみた対処可能性〔non-medical actionability〕：生殖上の重要性や患者本人にとっての有用性〔personal utility〕等を含む非医学的利益）
- 第 5 軸（患者・研究参加者の意向）**

更に、これらの判断軸を基にして、IFs 自体に付帯する所与の返却（開示）義務のレベルについて検討を行い、判断チャート（P.23 参照）を作成した。なお、当判断チャートに示すもののうち、研究場面における SFs（二次的所見）はそもそも意図して見つけに行くべきものではなく、仮に見つけに行く場合には、研究計画書に予めその旨が計画されている必要があるが、そうすると PFs（本来的所見）との倫理的な差異は消失すると考えられる点に注意が必要である。

また、判断チャートでは、第 5 軸（患者・研究参加者の意向）が未だ反映されていないが、第 5 軸については、検討の結果、P.24 で示すように本判断チャートの下流に位置付けられるべきものと考えられた。尚、表 1 中に示す IFs（狭義）は、予期可能性・予期不可能性によって更に 2 つに分類されるが、返却義務レベルの判断においては、これら予期可能性・予期不可能性の区別は、疑似的ではあるが、IFs の取り扱いを判断する主治医の専門領域内であるか、専門領域外であるか、という区別によって代替できると考えられた。

IFs の理論的検討において今回作成した、IFs に付帯する所与の返却（開示）義務レベルに関する判断チャート及び返却までの判断の全体フローは、あくまで理論的検討にとどまっているものである。そのため、今後第一には、各専門領域（がん、循環器等）において現状で判明している遺伝子情報が、判断チャートのどのカラムに現時点で該当するのか、というのが各専門領域の専門家によって検討のうえ決定される必要がある。

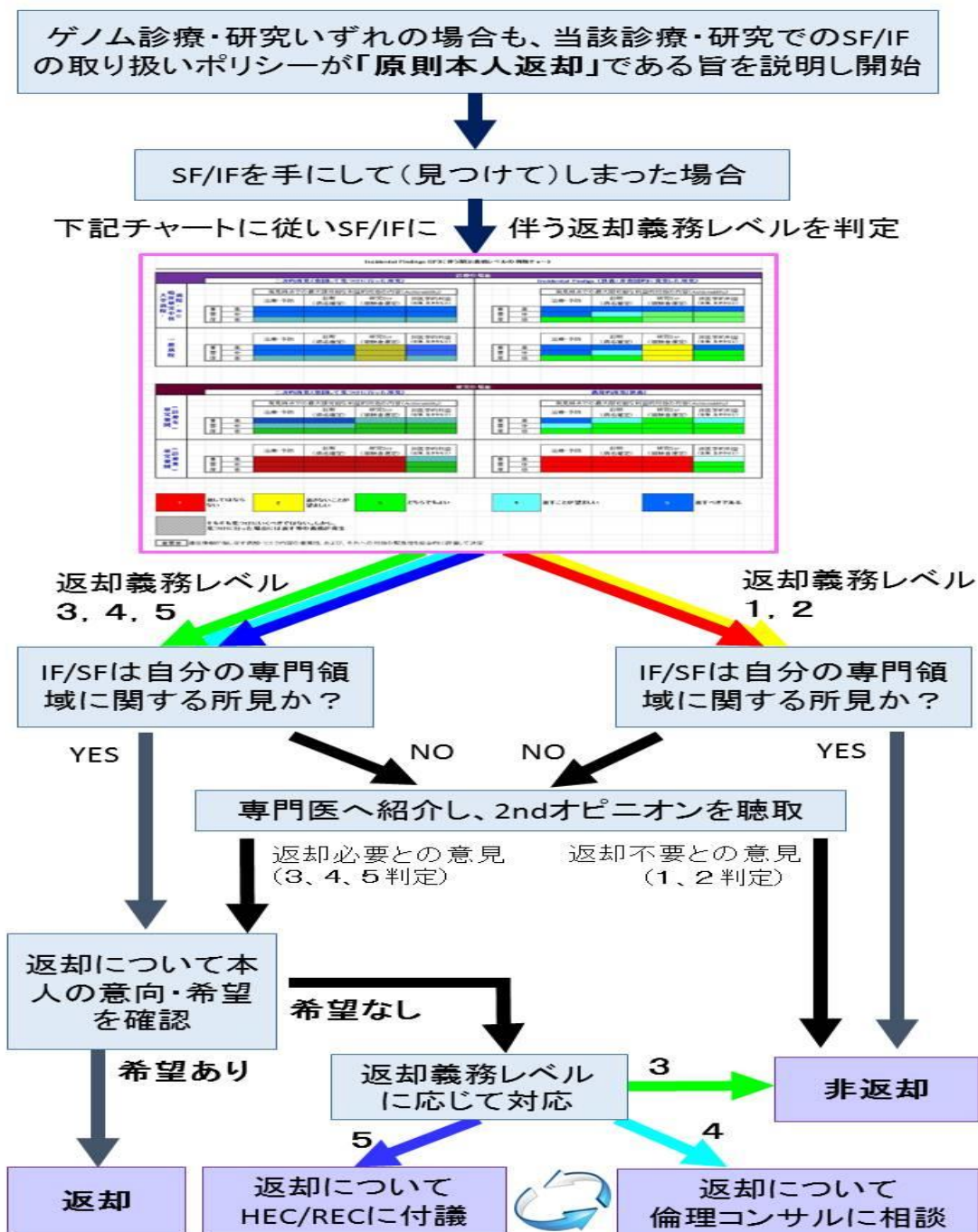
また、今回作成したものは、あくまで患者又は被験者本人への IFs 返却の場合についてのみであることから、本人以外の血族への返却判断のためには、類似ではあっても別のチャートが必要になると考えられるため、その作成への理論的検討は引き続き行う必要がある。更に、今回の検討において明らかとなったことは、IFs 以前に、PFs（本来的所見）の本人への返却の在り方やルールについての議論が希薄であるということであった。従って、その検討も早急に必要であると考ええる。

最後に、今回作成した全体フローから分かる通り、最終判断としての「返却」と「非返却」の間には、場合によっては返却について付議を行ったり、あるいは相談を求めたりすべき組織（病院倫理委員会、倫理コンサルテーション担当部門等）を各機関において整備する必要もある。これらの組織は、単に IFs の取扱い判断の機能を有するだけではなく、医療・医学研究を行う上で生じる様々な倫理的課題の解決に向けて活動する機能を有しているが、ゲノム医療を実装し、展開していくうえでは、そうした倫理面の体制整備・充実が各機関において不可欠となる。そのため、ゲノム医療を行おうとする機関においては、そうした体制整備と人材育成・配置について早急に取り組む必要があることを念頭に置いておく必要があるだろう。

Fig. Incidental Findings (IFs)に付帯する所与の開示義務レベルに関する判断チャート

診療の場面									
Secondary Finding (意図して見つけに行った所見)		Incidental Findig (誤検:非意図的に発見した所見)							
臨床研究・大学病院・後	発見時点での最大限可能な利益対処の内容 (Actionability)	発見時点での最大限可能な利益対処の内容 (Actionability)							
	治療・予防	診断 (病名確定)	研究Scor (被験者選定)	非医学的利益 (生類、生き方など)					
	高	中	低						
	重要度								
一般病院	発見時点での最大限可能な利益対処の内容 (Actionability)	発見時点での最大限可能な利益対処の内容 (Actionability)							
	治療・予防	診断 (病名確定)	研究Scor (被験者選定)	非医学的利益 (生類、生き方など)					
	高	中	低						
	重要度								
研究の場面									
Secondary Finding (意図して見つけに行った所見)		Incidental Findig (誤検:非意図的に発見した所見)							
(診療有) 研究機関	発見時点での最大限可能な利益対処の内容 (Actionability)	発見時点での最大限可能な利益対処の内容 (Actionability)							
	治療・予防	診断 (病名確定)	研究Scor (被験者選定)	非医学的利益 (生類、生き方など)					
	高	中	低						
	重要度								
(診療無) 研究機関	発見時点での最大限可能な利益対処の内容 (Actionability)	発見時点での最大限可能な利益対処の内容 (Actionability)							
	治療・予防	診断 (病名確定)	研究Scor (被験者選定)	非医学的利益 (生類、生き方など)					
	高	中	低						
	重要度								
1	返してはならない	2	返さないことが望ましい	3	どちらでもよい	4	返すことが望ましい	5	返すべきである
そもそも見つけにくいべきではない。しかし、見つけに行った場合には返す等の義務が発生 遠伝情報が指し示す病態・リスク内容の重篤性、および、それへの対処の緊急性を総合的に評価し決定 重要度 (高・中・低)									

【返却までの判断の全体フロー】



2. 静岡県立静岡がんセンター及び大学コンソーシアムからの報告

静岡県立静岡がんセンターと、京都大学・北海道大学・千葉大学・岡山大学の4大学から構成される大学コンソーシアムは、平成27年度途中から、統括グループに研究開発分担者として参加した。

両者は各々が進めるプロジェクトにおいて臨床的・シーケンスを実施しており、統括グループが実施するケーススタディの対象となるとともに、両者が実施中のがん患者対象の臨床的・シーケンスにおいて、シーケンス解析からIFを検出するまでのプロトコルや遺伝カウンセリングなどを含み、IFの臨床的対応のアルゴリズムの開発をそれぞれ進めた。

それぞれの具体的検討及び成果は以下である。

(1) 静岡県立静岡がんセンター (SCC)

静岡県立静岡がんセンターで進める新しいがん診断・治療技術の開発を目的としたプロジェクト HOPE 臨床ゲノム研究で検討した偶発的所見(二次的所見)結果開示システムについて示す。2015年末現在、2132名の患者よりプロジェクト HOPE 参加の同意を得た。ゲノム解析においては、白血球と手術摘出組織よりDNAを抽出し、全エクソーム解析を行い、がん関連遺伝子変異解析を進めた。生殖細胞系列における遺伝性腫瘍遺伝子(38遺伝子、22疾患)、ACMGガイドラインに基づくがん以外の遺伝性疾患遺伝子(33遺伝子、8疾患)の変異の有無について確認を行い、同意取得時に結果開示を希望した参加者に結果開示を行い、結果開示システムについて特に1)結果開示希望の意思確認手順、2)エクソームのデータ解析、3)結果開示の方法、手順について検討を行った。

〈結果〉

研究参加に同意した患者2132名のうち1961名(92%)が研究継続しており、そのうち約64%の人が自身の家族性腫瘍等の遺伝子変異有無について遺伝情報を自身や血縁者の健康維持に役立てたいと結果開示を希望した。(図1)

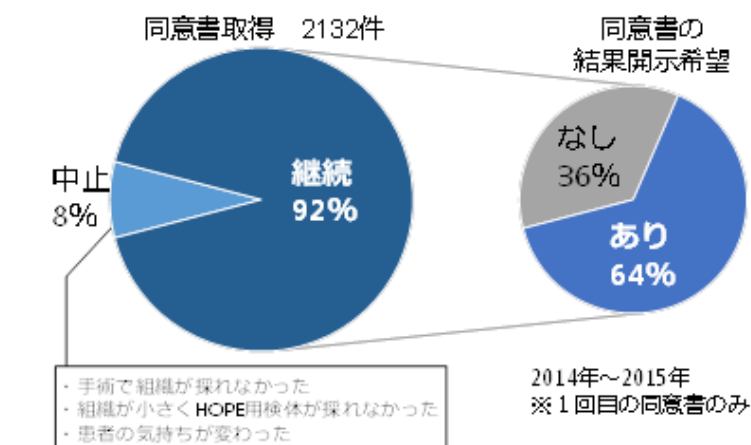


図1 研究参加同意取得状況と結果開示希望

・データ解析

遺伝子変異は、研究所において National Center for Biotechnology Information (NCBI) が公開している遺伝子変異データベース ClinVar や The Human Gene Mutation Database (HGMD)、Human Genetic Variation Database (HGVD)、ExAC 等、複数のデータベースにおいて「病的変異」、または「病的変異と思われる」と分類されている変異について解析を行い、アリル頻度が 0.01 以下のものについて Integrative Genomics Viewer (IGV) と、Sanger 法で再度確認を行い病院に結果を報告、遺伝外来において再度カルテ情報における家族歴やデータベース等で検討を行った。

1058 例の遺伝子解析を終えた時点で、二次的所見として ACMG56 遺伝子変異、遺伝性腫瘍遺伝子変異が約 1% 検出された。

遺伝カウンセリングシステムの体制

解析結果における遺伝カウンセリングシステムの体制としては、臨床ゲノム研究参加から結果開示までに静岡がんセンターの全スタッフ(研究所の研究者、担当医、臨床遺伝専門医、看護師、遺伝カウンセラー、コメディカル、事務員)がゲノム情報特殊性、意味を理解し、連携して取り組む必要があることが明らかになった。実施体制を図 2 に示す。

結果開示は、担当医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーらが連携し、患者の体調、意思を確認しながら慎重に進めた。当院の患者の多くは初診から手術、その後のフォローまで、SCC に継続して通院しており、同じ担当医が長期にわたり患

部署	担当業務	スタッフ	区分
各診療科	・対象者の選定 ・インフォームド・コンセント ・インフォームド・アセント ・検体採取	医師 看護師	臨床
個人情報管理室	・検体の連結可能匿名化	個人情報管理室スタッフ	
診療情報管理室	・同意文書の確認・管理	診療情報管理者	
研究所	・末梢血白血球由来DNAを用いた全エクソシーケンス ・データ解析・解釈 ・報告書作成・送付	ゲノム研究者 NGS技術者 生物統計家	研究
個人情報管理室	・報告書の匿名化解除	個人情報管理者	臨床
遺伝外来	・解析結果のデータベース照合 ・家族歴・既往歴の確認 ・臨床遺伝専門医と相談 ・患者向け報告書作成 ・担当医に連絡、開示の日程調整 ・結果開示の遺伝カウンセリング ・外部検査機関での再検査 ・検診マネジメント ・血縁者検査希望への対応	臨床遺伝専門医 認定遺伝カウンセラー	
よろず相談	・疑問点・不安への対応	医療ソーシャルワーカー	

図 2 プロジェクト HOPE 実施体制

者・家族と関わるため、担当医は患者や家族の状況などをよく知り信頼関係も形成されている。そのため、結果開示のタイミングを誤ることなく、血縁者も含めたその後のフォローも継続的に行うことができる。また、院内には「よろず相談」という患者・家族が治療のことや治療費、心理的な悩みなど患者・家族が気軽に相談できる窓口を設置しており、患者の声を各専門科へ橋渡しする体制も整えている。結果開示には、クライアントと医療従事者の信頼関係の構築、フォロー体制が整えることが重要なファクターであることが明らかになった。

研究結果の開示や患者、血縁者の医学的フォローは現在も継続中であるが、これまでに結果を受け取った患者や血縁者からは、「自分のことが分かって良かった」、「今後、がん検診を受けるモチベーション

になった」、「家族にも検診をしっかり受けるよう伝えたい」といった言葉が多く聞かれ、20 歳代から 80 歳代まで各年齢層ともに概ね前向きに理解し、遺伝情報を自身の情報として向き合っている。遺伝という言葉は日常ネガティブな印象で捉えられがちであるが、治療・予防に役立つ遺伝情報については患者の半数以上が自身・血縁者の健康のために遺伝情報を役立てたいと考えていることが本研究において明らかになった。

〈検討から得られた課題〉

本研究により、多くのクライアントは遺伝情報を自身や血縁者の健康維持に役立てたいと前向きに捉えていることが明らかになった。今後は、クライアントの家族歴やデモグラフィックデータを検討し、クライアントのバックグラウンドとニーズやアウトカムとの関連について検討を行う。

院内のすべての医療スタッフが遺伝情報の意味を理解して取扱い、連携して取り組むことが重要であることが再確認され、ゲノム医療が進むためには、今後さらに遺伝教育の充実、人材育成が求められる。エクソームのデータ解析において、病的遺伝子変異かどうかの検討を海外のデータベース情報を参照しているが、遺伝子頻度は人種差があり、日本人固有の病的遺伝子変異の存在も少なからずあることが予想される。今後は、SF の検討について多くの施設で積極的に取り組み、日本国内の情報の蓄積や知見が共有されることがゲノム医療の推進の重要である。そして、遺伝子変異の解釈情報も付加されている日本人の遺伝子変異データベースの充実が求められる。

（２）大学コンソーシアム

京都大学・岡山大学・北海道大学・千葉大学は 4 大学連携のコンソーシアムを構築し、1) IF/二次的所見の可能性のある変異が見つかった場合の臨床的対応のアルゴリズムを作成した。また、2) actionable mutation の結果のほかに IF/二次的所見の解釈も議論し、より正しい解釈をレポートに反映させる体制と、3) ゲノムデータと臨床情報をリンクさせる情報共有基盤を構築した。

〈概要〉

1) CLIA ラボでの臨床的・シーケンス（オンコプライム TM）を平成 27 年 4 月に京都大学病院に導入後、岡山大学病院（平成 27 年 7 月導入）、北海道大学病院（平成 28 年 1 月導入）、千葉大学病院（平成 28 年 12 月導入）と 4 大学連携のコンソーシアムを構築した。オンコプライムパネル TM にある 223 遺伝子のうち米国臨床遺伝学会（ACMG）が対応を必要としている 19 遺伝子において、IF/二次的所見の可能性のある変異が見つかった場合の臨床的対応のアルゴリズム（手順）を作成し（以下で記述）、上記 4 大学共通のアルゴリズムとすることで合意した。

2) コンソーシアムの各大学において、臨床的・シーケンスの結果を担当医に返却する前に、腫瘍内科医、外科医、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、バイオインフォマティシャン、ゲノム基礎医学研究者を含めたチームによるカンファレンスを開催し、actionable mutation の結果のほかに、IF/二次的所見の解釈も議論し、より正しい解釈をレポートに反映させる体制を構築した。

3) ゲノムデータと臨床情報をリンクさせる情報共有基盤を構築した。

IF 返却の手順 (次頁フローチャート参照)

1. 対象となる遺伝子変異

ACMG の recommendations に記載されている遺伝子リストに存在し、かつ既知の pathogenic mutation を対象とする (variant of unknown significance は対象としない)。遺伝子数は 19。APC (Familial adenomatous polyposis)、BRCA1/2 (Hereditary breast and ovarian cancer)、NF-1/2 (Neurofibromatosis type 1/2)、MEN (Multiple endocrine neoplasia type 1)、MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 (Lynch syndrome)、PTEN (PTEN hamartoma tumor syndrome)、RB1 (Retinoblastoma)、RET (Multiple endocrine neoplasia type 2)、STK1 (Peutz-Jeghers syndrome)、TP53 (Li-Fraumeni syndrome 1)、TSC1/2 (Tuberous sclerosis complex)、VHL (Von Hippel-Lindau syndrome)、WT1 (WT1-related Wilms tumor)

2. 患者本人への説明

上記のリストに該当する変異が見つかった場合、遺伝子診療専門医も交えたカンファレンスで患者本人にその結果を伝え、さらなる解析を行うかどうか決定する。患者への告知が推奨された場合、患者への結果説明と追加検査をうけるかどうかについての説明を行う。患者が追加検査を希望された場合は手順 3 に進む。

3. 患者本人における変異保有に関する判定

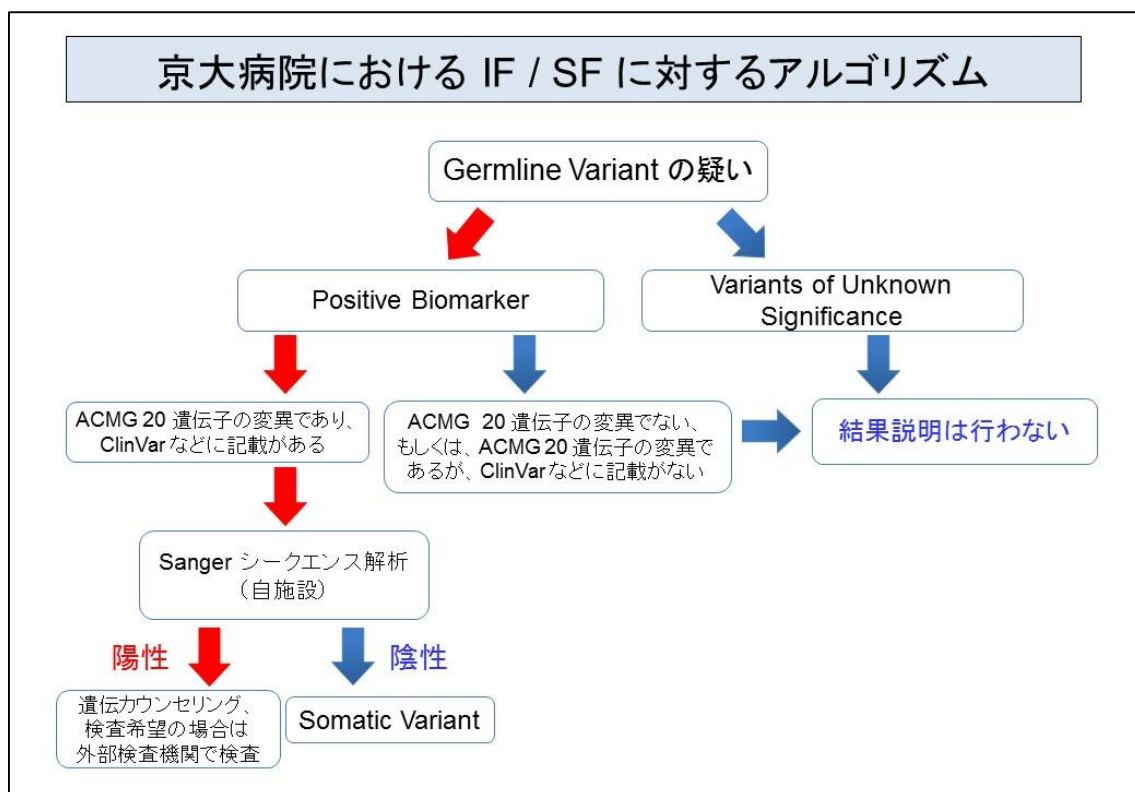
患者から採取した germline 由来の DNA を用い、問題となった変異に対する再解析を行なう。もし臨床検査として確立されている手法があればそちらを用いるほうが望ましいが、確立された検査が存在せず、費用の点から困難な場合は Sanger 法等他の手法を用いる。再解析でも同じ変異が確認されれば、2 つの異なる検査で同じ変異が検出されたことになるので、患者本人をその変異の保有者とみなす。

4. 本人・家族への告知

本人、家族への告知は遺伝子診療専門医とも相談し、慎重に行う。本人、家族の希望があれば遺伝子カウンセリングも実施する。平成 27 年 4 月から平成 28 年 12 月までの京都大学病院では、がん患者における臨床・シーケンス解析において偶発的所見の認められる頻度は 5.5% (5/90) で、そのうち開示を希望するのはわずかに 1%であった。

5. 家族への検査

家族への検査はその変異に対し、すでに臨床検査として確立された検査方法が存在し、かつ検査費用の自己負担について承諾が得られている場合にのみ実施する。もし臨床検査として確立された検査方法が存在しない場合は別途相談とする。その後の結果説明に関しても遺伝子診療専門医と連携して行う。



〈検討から得られた課題〉

がん患者において偶発的所見を認め、家族性癌であることが明らかとなった場合、影響を受けるのは子や孫などの直系卑属であり、長期的なフォローが必要であると考えられる。現状ではそこまでの支援体制は出来ておらず、将来的にはより長期的な観点に立脚した患者・家族支援の制度構築が必要と考えられる。

3. 統括グループからの報告

サブテーマ2 統括グループでは、国内外のクリニカル・シーケンス（注 1）現場の状況を調査・把握することで、IF/SF（注 2）を返却する場合の必要条件や具体的方策について検討し、最終年度にポリシーを策定することを目指した。

そのため、サブテーマ1 担当者と連携・協働し、さらに平成 27 年度途中からはクリニカル・シーケンス実施プロジェクトである、大学コンソーシアム（京都大学・北海道大学・千葉大学・岡山大学）と静岡県立静岡がんセンターの参加を得て研究を実施した。

具体的な成果は以下である。

まず、次に挙げた国内外の現状及び動向の調査・検討を行った。

〈海外の現状や動向の調査・検討〉

2013 年 7 月に出された American College of Medical Genetics and Genomics（以下、ACMG）の勧告（ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing.）及びアップデートされた勧告（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）、同年 12 月に発表された米国の生命倫理問題の研究に関する大統領諮問委員会（Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues）の報告書や、イギリスのゲノミクス・イングランド（Genomics England）のプロトコル（The 100,000 Genomes Project Protocol, 2015 年 2 月）等より IF/SF の定義や返却義務をめぐる議論、これらの機関が返却を推奨する遺伝性疾患及び遺伝子を調査し、日本での返却に向けての検討材料とした。また、アメリカでは返却する際の判断基準となる actionability について標準化しようという試みが Clinical Geneome Resource（ClinGen）の ClinGen Actionability Working Group（AWG）によって始められている。AWG では「Severity」「Likelihood」「Effectiveness」「Nature of intervention」の各項目について点数化し、さらにエビデンス評価を組み合わせることで総合的に判断するという方式を提案しており、これについても検討した。

〈国内の現状や動向の調査・検討〉

IF 返却にあたっての必要条件や具体的方策を検討するために、静岡県立静岡がんセンターや国立がん研究センター東病院での聞き取り調査を行い、また国内の多数の研究機関・プロジェクト等の参加を得て、IF についての検討会議を平成 27 年 11 月 30 日及び平成 28 年 8 月 2 日に開催した。その結果、日本においても、IF への対応方法が各研究機関・プロジェクトの事情に応じて検討されていることが分かった。がん領域におけるいくつかのプロジェクトでは、シーケンスによって得られた IF を患者に返却しており、そのための手順が検討・準備されているが、一方で、各研究機関・プロジェクトで対象遺伝子や開示の方針に違いがあること、機関を超えた情報共有や共同での検討が少ないことが判明した。IF 開示のプロセスについての検討を行った静岡がんセンターからは、担当医・研究者・臨床遺伝専門医・看護師・遺伝カウンセラー・事務員を含む多職種による共同の取り組みの重要性の指摘があったほか、疾患領域の異なる IF/SF が生じた場合の外部機関との連携の試みも示された。

以上の調査により、われわれはアメリカ・イギリス・日本における IF/SF の取扱いについて、(1)～(3)の方向性や状況を把握した。

(1) ACMG の 2013 年の勧告では、がん領域 23 遺伝子、循環器領域 28 遺伝子、家族性高コレステロール血症 3 遺伝子、悪性高熱症 2 遺伝子の計 56 遺伝子を、検査者が探索・返却すべき対象として挙げている（その後、2016 年のアップデートで、4 遺伝子が追加、1 遺伝子が除外され、現在は 59 遺伝子となっている）。

(2) Genomics England では、がん領域および家族性高コレステロール血症の計 13 遺伝子（2017 年 3 月現在）について、参加者が同意すれば探索する対象としている。

(<https://www.genomicsengland.co.uk/taking-part/results/>)

なお、ACMG と Genomics England の返却対象遺伝子、サブテーマ 2 統括グループが積極的に返却することを検討した疾患・遺伝子（○印のついたものが、これまでに検討対象となったことがある疾患・遺伝子）については次頁に表として掲載している。

(3) 日本では、英米のように公的プロジェクトや学会が、国内で広く参照される IF/SF 返却の具体的方針（返却対象の疾患等）を公表するという段階にはいまだ至っていないが、統括グループ内の大学コンソーシアムや静岡がんセンターで試行的に IF/SF の返却が始まっている。また、それにともない、これらの施設では、シーケンス解析から IF/SF を検出するまでのプロトコルや遺伝カウンセリングなどを含む、IF/SF の臨床的対応のアルゴリズムの開発を進めている。いずれもがん領域での取組みであり、この領域が循環器、精神・神経領域などの他の領域に比べ、IF/SF の取り扱いに関しては先行していることが判明した。

注 1 「クリニカル・シーケンス」の定義は多様であるが、本研究では最終的に、「受診中または今後受診する可能性のある患者に関して、主治医または、主治医を経由して本人あるいは家族に結果を報告することを目的として行う塩基配列解析」とするのが、最も現状を反映した定義であると考えた。

注 2 本研究では、「IF」「SF」について、以下のような考え方で進めてきた。

- ・IF（広義）—当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見。
- ・IF（狭義）—「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見（広義の IF）」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・SF—「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見（広義の IF）」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見。

【返却対象の疾患・遺伝子リスト（2017年3月現在）】			
Phenotype	ACMG	Genomics England	サブテーム2（※2）
Hereditary Breast and Ovarian Cancer	BRCA1, BRCA2	BRCA1, BRCA2	○
Li-Fraumeni Syndrome	TP53		
Peutz-Jeghers Syndrome	STK11		
Lynch Syndrome	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	MLH1, MSH2, MSH6	○
Familial adenomatous polyposis	APC	APC	○
MYH-Associated Polyposis	MUTYH	MUTYH	
Von Hippel Lindau syndrome	VHL	VHL	○
Multiple Endocrine Neoplasia Type 1	MEN1	MEN1	
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2	RET	RET	○
Familial Medullary Thyroid Cancer	RET	RET	○
PTEN Hamartoma Tumor Syndrome	PTEN		
Retinoblastoma	RB1		
Hereditary Paraganglioma- Pheochromocytoma Syndrome	SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB		
Tuberous Sclerosis Complex	TSC1, TSC2		
WT1-related Wilms tumor	WT1		
Neurofibromatosis type 2	NF2		
Ehlers-Danlos Syndrome, vascular type	COL3A1		○
Marfan Syndrome, Loays-Dietz Syndrome, and Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections	FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYH11		○
Hypertrophic cardiomyopathy, Dilated cardiomyopathy	MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA		○
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	RYR2		
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2		○
Romano-Ward Long QT Syndromes Types 1, 2, and 3, Brugada Syndrome	KCNQ1, KCNH2, SCN5A		○
Familial hypercholesterolemia	LDLR, APOB, PCSK9	LDLR, APOB, PCSK9	
Malignant hyperthermia susceptibility	RYR1, CACNA1S		
Juvenile polyposi	BMPR1A（※1）, SMAD4（※1）		
Wilson disease	ATP7B（※1）		
Ornithine transcarbamylase deficiency	OTC（※1）		

※1 ACMGが、2016年のアップデートで追加した遺伝子。一方、この時に、除外された遺伝子としてMYLK（Familial thoracic aortic aneurysms and dissections）がある。

※2 サブテーム2では、これまでに○印の疾患・遺伝子について返却の可能性を検討したことがある。現在も検討中のため、上記はリストとして提示するものではない。

統括グループでは、このような国内外の現場の状況・動向を把握することで、現場の直面する課題と今後目指すべき方向性を探り、また 2015・2016 年度開催の IF 検討会議などを通して、われわれが抽出した課題の関連施設間での共有を進めた。

そして、これらの取組みの成果をもとに、今後、日本がゲノム情報を用いた個別化医療を推進していく際に生じる IF/SF との適切な向き合い方、特にそれらの返却に関して、返却を実施する施設の体制が、「具体的に満たすべき要件」と、「返却プロセス及びその各段階における課題」を明確化し、以下のようまとめた。

【具体的に満たすべき要件】

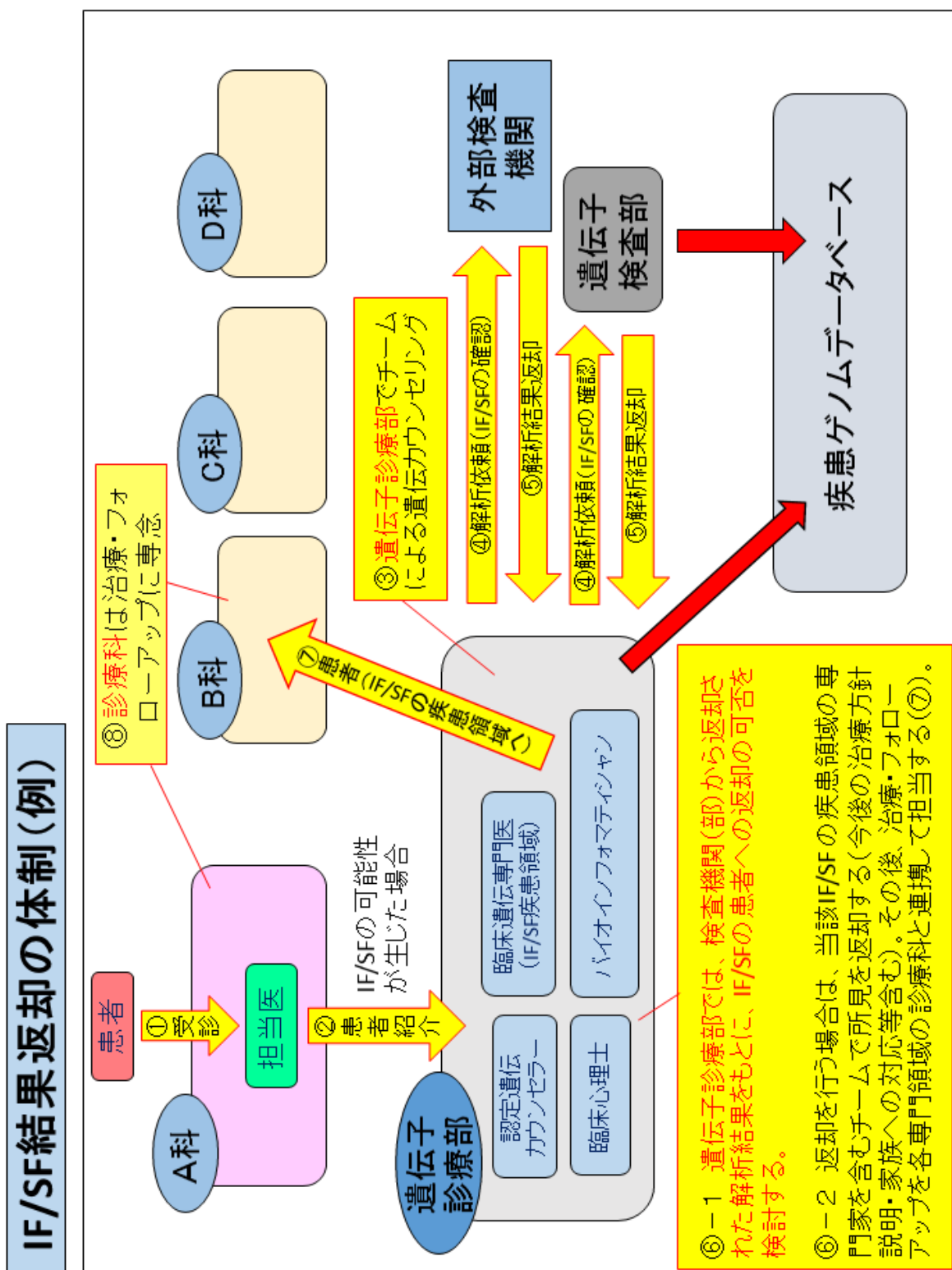
われわれは検討の結果、IF/SF を返却していくためには、一次的所見の対応を行う診療科と、そこから出てきた IF/SF について専門的に対応できる診療科が連携可能な体制を備えた医療機関であることが必要との結論に至った。

具体的には少なくとも①～③の要件を満たすことが必須であるとする。

- ①本来の所見（一次疾患）を担当する診療科と当該 IF/SF に関係する診療科の両方を含む複数の診療科を持ち、病原性変異が引き起こす様々な臨床像について、予防的検査・診断・治療等の対応が可能
- ②解析結果の解釈が可能（バイオインフォマティクスを配置するとともに、当該 IF/SF に関係する臨床遺伝学の専門家を含む多職種からなる遺伝カンファレンスの実施が可能）
- ③患者の心理面のサポートが可能（遺伝カウンセラー・臨床心理士等を配置）

これらの要件を、現時点あるいは近い将来において満たしうる施設は非常に限定されるが、一つの例として、多くの診療科や人材を有し、先進的な医療に取り組む大学病院やナショナルセンター等を想定した体制モデルを作成し提案した（次頁は体制モデルの一例）。現在、IF/SF 返却に向けての取り組みががん領域で先行していることに鑑みれば、各地のがんセンター等も他施設との連携体制の整備を要件に対応可能である。今後、返却可能な拠点施設を広げていくためには当該施設の専門領域以外の疾患に適切に対応できるよう機関同士の連携体制の構築が急務と言える。

なお、図中では、A 科が一次疾患の診療科であり、それとは別の疾患領域の IF/SF が返却された場合に担当するのが、B～D の診療科としている。具体的には多様なケースが考えられるが、例えば、1) A 科が消化器外科で、B 科が乳腺外科のように、がん領域同士の場合もあれば、2) A 科ががん領域の診療科で、B 科が循環器系疾患を担当する診療科という場合も考えられる。



(がん領域の場合、図中の「患者」には、somatic と germline のどちらのがん患者も含まれる)

【返却プロセス及びその各段階における課題】

プロセスに関しては以下の①～⑤の各段階における問題と、プロセス全体に様々な形で関わる認定医・遺伝カウンセラーの養成・配置を含む「⑥遺伝カウンセリング」の問題について検討を重ねた。また今後のゲノム医療の普及のためには、①～⑥を支える基盤的取組みとして⑦で挙げたような「一般臨床医の遺伝性疾患に対する理解及び国民のリテラシーの向上」や「差別等の不利益に対する懸念への対応」を図る必要があると思われる。

①インフォームド・コンセント

家族への対応、同意能力が不完全な患者への対応、IC 文書の標準化 等

②ゲノム解析結果（変異）の同定

質保証（検体の質と管理、検査の質） 等

③ゲノム解析結果の解釈・判定

（日本人のゲノムデータベースの構築、遺伝カンファレンス体制の整備を前提として）

ゲノムデータベースを参照したバリエーションの解釈、多職種の専門家による検討・判定 等

④患者・家族への結果返却（開示）

「知る権利/知らないでいる権利」の保障、本人が不同意の場合の家族への開示 等

⑤医学的・心理的フォローアップ

診療及び長期のフォローアップ体制の整備、医療機関にアクセスが困難な患者への対応、

患者・未発症の家族にとってのベネフィット（予防や早期発見など）とデメリット（心理的・経済的負担など）の評価（と返却を含む対応への反映） 等

⑥上記の各段階において様々な形で関与する多職種の人材の育成、遺伝カウンセリングの体制の整備等

⑦上記の課題解決やゲノム医療の普及を支える基盤的取組みとして、

- ・ 遺伝性疾患に対する一般臨床医の理解の深化及び国民のリテラシーの向上を図る
- ・ 患者や家族に対し起こりうる差別等の不利益に対応する

また、このような体制的要件やプロセスの検討と並行して、ACMG の遺伝性疾患・遺伝子リストや ClinGen の Actionability Working Group の actionability 評価に関する見解など先行的な検討や専門家へのインタビューに基づき、独自の「返却すべき遺伝性疾患・遺伝子リスト案」の作成に着手した。がん領域が海外・国内ともに先行していることを踏まえ、われわれもがん領域の遺伝性腫瘍をまず取り上げ、検討を進めることとした。ただし、循環器領域においては突然死という重大な結果をもたらす疾患があるため、遺伝性腫瘍同様優先的に検討する対象とした。特に、遺伝性の致死的不整脈に関しては、それまで健康であった者が突然発症し、死という不幸な転帰をとることがあるため、遺伝子解析により発症前にそのリスクを知り、適切な予防的措置をとることが可能になれば極めて利益が大きいと考えた。

平成 28 年には、検討の結果を総合し、がん領域（遺伝性乳がん・卵巣がん、家族性大腸ポリープなど）および循環器領域（マルファン症候群、QT 延長症候群など）を対象に、「浸透率」・「緊急度及び重篤度」・「医学的対処可能性」等により返却レベルを評価し、疾患・遺伝子リスト案を作成した。現在、国内で IF/SF 返却を検討している施設においては、ACMG がその勧告の中で提示した疾患・遺伝子リストが参考にされることが多いようであるが、われわれの検討もこのミニマムリストを出発点とし

た。ACMG の勧告については、当初、患者側のオプトアウトを認めない方針（後に変更）を表明するなど、様々な論議を呼んだものではあったが、先行研究としての意義は大きいと考えた。そのほか、Genomics England の返却対象疾患・遺伝子も参考にしている。しかし、これらは欧米人を対象としたものであるため、専門家へのインタビュー等を行うことで、日本人を対象とした場合の妥当性について検証した。このリスト案は平成 28 年 8 月 2 日の IF 検討会議で紹介して議論の俎上に載せた。IF/SF 返却に向けての具体的な取組みが進捗しない現場の問題意識を喚起し、議論の活発化を促すとともに、各疾患領域の専門家から指摘・助言を受け、リストのブラッシュアップを図るためである（対象疾患・遺伝子の検討は継続しており、内容は適宜変更）。なお、8 月 2 日の検討会議には、中釜班内で臨床的・シーケンスを進めるグループだけでなく、難病領域で臨床的・シーケンスを進めるグループや、東北メディカルメガバンクからの参加者もあり、返却の可否も含めた幅広い議論が行われた。

一方、こうした一連の検討を進めていくうちに、現在の日本では、疾患領域や施設によって、IF/SF 返却に関する見解や体制の整備状況が非常に多様であることが確認された。とりわけ、稀少難病の領域では、IF/SF 返却の具体的な方策について論じることには消極的あるいは非常に慎重な意見も見られる。そのことは、8 月 2 日の検討会議でも明らかになった。この領域では、いまだに原因や発症機序が不明で、確立された予防法・治療法もなく、現代医療の恩恵に浴せない患者も多い。そのような患者のために、研究と診療のはざまで、（研究として）治療を行う場合もあり、そのような現場では、IF/SF 返却を推奨する方向に議論が進むことで過大な負担が生じることに對する懸念があるのではないと思われる。また、小児の遺伝性疾患領域では、小児固有の問題、例えば、インフォームド・アセント及び代諾の問題、成人期以降に発症する疾患リスクを明らかにすることへの慎重な姿勢等があり、現在のところ IF/SF 返却は検討されていない。このような状況の中で、結果として、コンセンサスを得るまでには至らず、統一的なポリシー策定には結びつかなかった。しかし、異なる疾患領域の関係者の中で問題の共有が進んだことは今後につながる大きな成果であったと言える。

既に、当グループ内の臨床的・シーケンス実施施設のプロジェクトは始動している。日本におけるゲノム医療の実装は始まったばかりであるが、今後予想される急速な展開を考えると、また海外の趨勢に鑑みると、IF/SF への対応を定めたポリシー策定は必須かつ急務の課題であることは論を俟たない。

そこでわれわれは、本課題の今後の発展的な検討の布石とするために、日本の臨床的・シーケンスの現場の状況の把握と、理論グループが考案した判断軸・判断チャートなどの実証的利用のための情報収集を目的として、中釜班内の 14 名の研究者を対象に、各所属施設の「IF/SF の取り扱いに関する現状・課題・考え方」について調査を行った。詳細については後掲（P.41～161）するが、本調査により、現場の実情に即したより具体的な課題が浮かび上がるとともに、統括グループが 2 年半にわたり検討してきた体制整備や返却プロセスに関する課題の重要性が裏付けられる結果となった。

本調査や 2 度にわたる IF 検討会議などで多くの有益な意見・指摘を得ることができた。特に、以下に述べる「家族」「血縁者」という観点から actionability や「偶発的所見」をとらえる考え方は、今後の検討対象に含めていくべきではないかと思われた。

（１）「血縁者」・「家族」等にとっての actionability

今回の調査対象研究機関/研究者にがん領域が多く含まれていたことにもよるだろうが、患者の「血縁者」・「家族」等にとっての actionability を指摘する回答が複数あった。

回答者が所属する施設でクリニカル・シーケンスを受検することになった患者は、既に標準治療が不適応になっている場合が多く、仮に本人に IF/SF が発見されても、その予防や治療を考える利益がない、あるいは考える状況にないという事情のほか、がん患者の場合、年齢的に既に子どもを持つ場合も多く、本人の結婚や生殖上の自己決定には影響しないという事情があるからだと思われる。

これまでは患者への情報提供（インフォームド・コンセント、結果開示）が主に論じられてきたが、患者と同様の発症リスクを有する血縁者に対する actionability はむしろ本人にとっての actionability 以上に多岐にわたる可能性があり（未発症段階での予防や早期発見という医学的利益以外に、人生設計・生殖上の自己決定や、患者の支援・介護計画上の利益という観点もありうる）、特に、次世代の血縁者にとっての actionability が重要と考えられる。

さらに、患者の支援や介護上の actionability は、配偶者等患者と血縁のない家族についてもあると言えるのではないかと。ただし、がん患者の場合、IF/SF が判明した時点では本人・家族ともに患者の治療以外について考える精神的余裕はないと思われるため、開示の時期や説明方法も十分に配慮されなくてはならない。

（２）血縁のない家族に対して、「偶発的所見」がもたらす心理的影響

患者が遺伝性疾患であることが判明すれば、同時に、その血縁者も同様の発症リスクを抱えていることが示唆されてしまう。その場合、血縁関係にない患者の配偶者のみがリスクを持たない「健康」な者として取り残され、家族が発症したり、発症に対する不安に苛まれたりする中で、大きな苦悩やプレッシャーを抱え込んでしまうことがある。このように思いがけない形で、自分以外の家族の発症リスクが明らかになることも、（ある種の）「偶発的所見」として捉える視点が要するという指摘があった。家族の中の非血縁者への対応も今後の課題といえるだろう。

（３）その他の観点など

①「診療」・「研究」の別や「IF/SF/PF」の別の判断は患者の視点を基準にすべきでないかという回答があった。

たとえば、現在の議論では「診療」と「研究」（従来から両者の境界が曖昧であるという指摘がある）に分けて、結果返却を検討することが一般的である。しかし、臨床試験の場合、「研究」とはいうものの、患者にとっては「診療」の一部と受けとめられることがしばしば起こりうる。IF/SF の返却義務を検討する際には、そうした患者からの視点を、どのように反映させるかについても検討する必要があるだろう。

②現在は、医療側（研究者・検査者を含む）にとって、その所見が、意図的な探索によるものか、あるいは予期可能なものかという観点で IF/SF が議論されているが、医療側にとっては SF であっても、患者や家族にとっては見出された所見が「偶発的」なものとして衝撃をもって受けとめられることがあるのではないかと。患者や家族にとってどのように受けとめられるかという視点も検討すべきである。

【今後に向けた提言】

以上の研究結果を総合し、これからのゲノム医療の実装と展開を考えると、少なくとも一定数の疾患と遺伝子のバリエーションについては、**IF/SF** として返却することが、患者や未発症の健常者に対して利益となると考えられる。この点も踏まえ、全国のゲノム医療の場で指針とされる **IF/SF** 返却のための標準的なポリシーを策定することは喫緊の課題であり、オールジャパンの関係者による早急な検討が望まれる。

ポリシー策定に当たり、その根幹をなす以下の（１）～（５）の提言を、われわれの研究成果を継承して、広く日本で利用される標準的なポリシーの検討を行う研究グループに、最優先検討課題として提示する。

（１）遺伝カウンセリングや遺伝カンファレンスのあり方

適切な遺伝カウンセリングは、疾患とその治療法や予後、血縁者への影響、遺伝学的検査とそれを受検することの意味や限界等について患者が正しく理解し、受検の判断をすることを支える、すなわち患者が真に自己決定をするための前提となる。遺伝カンファレンスでは、判明した **IF/SF** を解釈・判定し、返却の妥当性が検討される。返却プロセスにおける、それぞれの実施のありようが、患者やその血縁者等の利益に大きく関わってくるため、実施方法や手順について精査・検討を要する。その際には、本来の所見を担当する専門家・医師と、**IF/SF** を担当する専門家・医師との効果的な連携のあり方も研究する必要がある。

（２）患者・血縁者等への医学面・心理面双方における長期的フォローアップ体制

IF/SF の返却は、予防や早期発見につながる等の医学的利益をもたらす一方、将来の発症に対し不安や恐怖感を抱かせる等の不利益をもたらす可能性もある。また、予防的な医学的対処により経済的・精神的な負担（保険が適用されない、侵襲的な検査や予防的手術が与える苦痛など）が生じる場合や、居住地によっては対応可能な医療機関への継続的な受診が困難な場合も予想される。遺伝カウンセラーや臨床心理士らによる心理的・精神的な支援の他、経済的・社会的支援、予防的医療の保険収載、拠点病院の配置、拠点病院とかかりつけ医の役割分担や連携等々、多方面にわたる問題への対応が求められる。

（３）これらの体制構築に関わる多職種の人材育成及び適切な配置等についての検討

（１）・（２）の体制整備の前提となる、遺伝カウンセリングや遺伝カンファレンスでは、当該疾患の専門家に加えて、遺伝カウンセリングや臨床遺伝学の専門家、バイオインフォマティクス、**ELSI** 専門家等の他、多職種に及ぶ人材がチームとして関わるが必要とされる。今後、ゲノム医療の普及が加速することが予想されるため、多職種に及ぶ人材育成が急務である。また人的な課題と同時に、時間的（遺伝カウンセリングに必要な時間・回数が確保できるような保険制度上の対応等）・空間的（患者や家族のプライバシーが保たれるカウンセリング室の設置等）・財政的な課題も検討しなくてはならない。

（４）結果返却に伴い生じうる差別等の不利益への対応についての検討

家族性の疾患が判明した場合、本人だけでなく未発症の血縁者も、民間の医療保険・生命保険加入、就職、結婚のような人生における重要な場面で差別的な扱いを受ける可能性がある。また、こうした懸

念のために、患者や血縁者がクリニカル・シーケンスの受検を拒み、結果として適切な医学的対処（予防や早期発見等）の機会を失い、重大な不利益を被ることも考えられる。一方で、これらは医療現場を超えた問題であり、医療者だけで対応することは不可能である。遺伝や遺伝性疾患についての誤った理解から、患者やその血縁者が不当な扱いを受けることがないように、国レベルでの取組みも求められる。具体的には、義務教育段階からの遺伝教育の実施により、国民のリテラシー向上を図る、遺伝性疾患を専門としない一般臨床医やコメディカル等の理解を深める等が必要となってくる。

（５）返却の対象となる遺伝性疾患・遺伝子・バリエントについての検討

現在は、IF/SF 返却を検討する機関の多くが、ACMG のリスト等欧米での研究成果を参考にしているが、それを日本人に適用するにあたっては検証が必要である。現在の ACMG や Genomics England の返却対象は遺伝性腫瘍が中心となっているが、将来、知見が集積されるに伴い、内容は改変されていき、さらに多くの疾患領域に広がることが予想される。ただ、現時点では予防や治療が可能かという視点からは殆ど **actionability** が見出せない疾患領域もあり、疾患ごとの固有の事情に配慮した段階的な取組みが必要である。このような事情も踏まえ、さまざまな疾患領域の専門家集団の協働により、日本人の遺伝的特徴を考慮した返却対象（疾患・遺伝子・バリエント）を検討すべきである。また、同時に日本人のデータベースを早期に構築しなくてはならない。

これらのうち、（２）～（４）については、国の政策と密接に関わる課題であり、財政的基盤の確保や、遺伝情報による差別防止のための立法措置等を含む政治的・政策的な対応を視野に入れなくてはならない。また、（１）～（５）すべてに関わる課題として、完全な同意能力を有する成人以外（未成年者や認知症患者など）の患者や家族への情報提供やフォローアップのあり方があり、これについても並行して検討していかなければならない。そして、ポリシー作成の際には、さまざまな疾患領域の実情を考慮することが重要であり、それぞれの専門家の参画は必須となる。そこには、遺伝学・ゲノム解析の専門家、ELSI の専門家など多様な専門家の参加も必要である。そうした体制の中で、患者の視点を取り込んだ検討を行うことが重要となる。

近い将来、ゲノム医療が急速に普及していくことが予想され、国内の多くの医療機関が IF/SF 返却をめぐる諸問題に向き合うことになる。遺伝性疾患の特性を考慮したとき、医療機関には他機関との連携を含む疾患横断的な対応が求められるだけでなく、保険加入・雇用等における遺伝差別など、医療機関・医療者のみでは対応不可能な事態も想定される。

したがって、遺伝医療に直接関わる医療者だけでなく、一般臨床医さらには国民全体が遺伝医療について理解を深める必要があり、教育のあり方にまで広く議論を及ぼしていかななくてはならないだろう。専門家集団同士の協働とともに、国の立法・政策面での適切な関与が望まれる。

第 3 章

「IF/SF の取り扱いに関する現状・課題・考え方」
についての調査より

1. 調査票

次頁より掲載するものが、「IF/SF の取り扱いに関する現状・課題・考え方」についての調査を実施するにあたり使用した調査票である。

中釜班内の研究者（研究グループ）に送付して、各所属機関の現状や見解等について回答を依頼し、14 名より回答を得た。実施期間は 2016 年 12 月から 2017 年 1 月であるが、その後も、更新された情報の提供があった場合については報告書に反映している。

関係各位

中釜班サブテーマ2では、これまでIF(狭義)・SF(※1)の取扱いを巡る問題を検討してきました。最終報告書では、現在の日本の臨床的・シーケンス(※2)におけるIF返却についての、①理論的枠組み(別紙参照)、②現状、③5～10年後の展望を盛り込みたいと考えております。

※1 ここでの「IF(狭義)・SF」の定義は以下の通りとする。

・IF(狭義)―「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見(広義のIF)」のうち、下記のSFを除いた所見。

・SF―「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見(広義のIF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見(目的や意図には、「ACMGなどの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

※2 ここでの「臨床的・シーケンス」とは、「受診中または今後受診する可能性のある患者に関して、主治医または、主治医を経由して本人あるいは家族に結果を報告することを目的として行う塩基配列解析」と定義する。

そこで、臨床的・シーケンス、あるいはそれに準ずるシーケンス解析を実施されている中釜班内の研究機関・大学の皆様方には、②・③についてお教えいただきたく、どうぞよろしくご協力を御願いたします。

この作業は元々、サブテーマ1と2の合作・協働作業として予定していたものであり、中釜班最終報告書の重要な部分となり、各疾患領域でのゲノム医療実装を推進するための提言の重要な資料としたいと思います。ご理解・ご協力を重ねてお願いします。

皆様方にお書きいただいたものについては、(基本としてはそのまま)報告書に掲載する予定です(フォーマットは編集します)。ただし、今回お書きいただいたものについて、一旦サブテーマ2で編集した後、皆様方にご確認いただく機会を設けます。もし、加筆・修正等がございましたら、その段階で行うことが可能です。

誠に勝手ながら、締め切りは平成29年1月6日(金)とさせていただきます。

ご多用中とは存じますが、どうぞよろしくお願い申し上げます。

中釜 齊・加藤和人・吉田輝彦

今回のお願いに関してご不明な点・ご意見などはいずれでもお問い合わせください。

吉田 輝彦 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門
(H28年度ゲノム医療実用化推進研究事業 中釜班事務局)

問1 現在、貴施設で実施されている臨床的・シーケンス解析について

(1) その解析の「主な」1) 目的、2) 方法、3) 対象疾患、4) 実施件数(年間実施件数、概数で可)、5) 実施形態(自施設/外注)についてお書きください。

1) 目的

2) 方法(複数選択可)

全ゲノム解析 ()

全エクソン解析 ()

多遺伝子パネル解析 ()

Sanger シーケンス解析 ()

その他(ご記入ください) ()

3) 対象疾患

4) 実施件数

5) 実施形態

(2) 臨床的・シーケンス解析の結果、IF(狭義)/SF(※)が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF(狭義)・SFの定義は以下の通りとする。

- ・IF(狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見(広義のIF)」のうち、下記のSFを除いた所見。
- ・SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見(広義のIF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見(目的や意図には、「ACMGなどの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、()に記入してください。

IF(狭義) ()、 SF ()

A 返却している。

B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。

C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・Bを選択した方は問2に、Cを選択した方は、問6にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸（詳細は P.49 の表を参照）のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。（一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください）

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療（ ） 研究（ ） 両方（ ）
	1-2 貴施設の役割（社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設）	
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。（例 臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態）	
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能（clinical / medical actionability）と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ （ ） ・予防法の選択に役立つ （ ） ・確定診断に利用できる （ ） ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる （ ） ・その他 （ ） 以下に内容を具体的に記述
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能（non-medical actionability）と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ （ ） ・人生設計上（進学・就職・結婚など）の自己決定に役立つ （ ） ・現在は検討していない （ ） ・その他 （ ） 以下に内容を具体的に記述

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① ()	① ()
	② ()	② ()
IF(狭義)	① ()	① ()
	② ()	② ()

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームド・コンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエーションについて(返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

(4) 返却すべきIF(狭義)／SFの決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法(返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例: 多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。)

(5) ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題(準備中の場合は想定している取り組み)

(6) 患者への結果返却の現状と課題(準備中の場合は想定される課題)

(7) 家族への説明・結果開示の現状と課題(準備中の場合は想定される課題)

(8) 返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題(準備中の場合は想定される課題)

問5 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

問6 IF／SF返却の望ましいあり方(貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになるIF／SF返却のあり方)についてお書きください。

中釜班サバゲーマ22-1: 松井班		2. 平成27年度研究成果報告書表1(偶発的所見への対応方針に影響を与える判断軸の分類) 説明	
軸	区別	説明	
第1軸: IFsの生じる場	1-1. 診療と研究 1-2. 施設の役割(社会的な機能や社会的な役割による違い)	● 1-2. Ortiz-Osorno et al.(2015)の議論⇒「診療機関の中でも大学病院やNCと一般のクリニックでは求められる役割が異なる。研究機関の中でも診療機能を持つつか否かによって、研究参加者が期待する役割や返却義務に違いが出る可能性がある」。	
第2軸: IFs自体の性質	2-1. 意図的に見つけに行く二次的所見か、非意図的に発見される(狭義の)IFか 2-2. 研究開始前に予期可能か、予期不可能か ⇒ 今回の判断チャートには入れない	● 概念整理(用語整理)については、スライドの1ページ目(背景的議論と概念整理)を参照のこと。 ● 今回の判断チャートでは、「意図的に見つけに行く二次的所見」か、「非意図的に発見される(狭義の)IF」か(対立軸②)に基づいて分類した。 ● 予期可能性(対立軸③)は1との関係で説明義務の範囲の確定に関わり、可能か不可能かを問わず返却義務に大きな違いがなかったため判断チャートでは割愛した。	
第3軸: IFsにより発見されるものの性質	3. 重要度(臨床的重篤度・緊急度を含む)⇒高・中・低の区別	● 研究者や臨床医などの専門家ならば、臨床的重篤度および緊急度(臨床上の妥当性)を総合して判断できるだろうし、両者をわざわざ区別してもその判断に大きな違いが出なかったため。 ● Clinical validityの問題も、最終的にはこの総合評価の中で吸収され得る。	
第4軸: IFsへの対処可能性	4-1. 臨床的な対処可能性(clinical/medical actionability) ⇒ 治療法の選択/予防法の選択/確定診断への利用/被験者スクリーニングへ利用といった臨床上の有用性 4-2. 患者の人生やQOLから見た対処可能性(non-medical actionability) ⇒ 临床上・生殖上の重要性、患者本人にとっての有用性(personal utility)などを含む非医学的利益	● H27年度にNCC, NCCHD, NCVCの3ナショナルセンターで行った聞き取り調査結果を踏まえて整理した: ① NCC: VU程度のゲノム情報でも、臨床試験での対象者スクリーニングに活用でき、こうした活用もクリニカル・シークエンスに含まれる。actionabilityとしては、確立した治療法の無い患者に対して、臨床試験に参加する機会を提供することも含まれる。 ② NCCHD: クリニカル・シークエンスは確定診断をつけること。確立した治療法の有無に拘らず、患児に対して確定診断をつける時に利用可能であることがactionabilityである。 ③ NCVC: 治療法の決定や治療法の限定、あるいはより効果的な治療法の提供のための根拠、あるいは、生活習慣上の指導や予防的措置の判断材料となることがactionabilityである。	
第5軸: 患者・研究参加者の意向	今回の判断チャートには入れない	● 今回の判断チャートは主に研究者・臨床医にとっての善行・知的自由と責任という観点から作成した。この判断チャートを使用した結論は、患者の意向(自律尊重)という別の観点を含めて総合的に吟味される必要がある。	

A. Ortiz-Osorno et al. Considering Actionability at the Participant's Research Setting Level from Clinical Research. J Law Med Ethics 43(3): 619-632, 2015

2. 「IFs/SFs の取り扱いに関する現状・課題・考え方」についての調査のまとめ

第 2 章の 3 で経緯を述べたように、今後、本研究が発展的に継承されていくための基盤データとして、国内の先進的な医療機関の最新かつ正確な状況把握を行うことが重要と考えた。そこで平成 28 年度後半に、改めて、中釜班内の 14 の研究グループ/研究者を対象に、各所属施設の臨床・シーケンスにおける「IFs/SFs の取り扱いに関する現状・課題・考え方」について調査を行った。以下、ゴシック体は調査票からの抜粋（一部改変）である：

※1 ここでの「IF(狭義)・SF」の定義は以下の通りとする。

- ・IF(狭義)―「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見(広義の IF)」のうち、下記の SFを除いた所見。
- ・SF―「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見(広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見(目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

※2 ここでの「臨床・シーケンス」とは、「受診中または今後受診する可能性のある患者に関して、主治医または、主治医を経由して本人あるいは家族に結果を報告することを目的として行う塩基配列解析」と定義する。

各人の回答原本は P.64～161 に掲載した。本項では、それらの回答を集計・整理したうえで、まとめ・分析した（なお、本項については、中釜班事務局を務め、サブテーマ 1 と 2 の連携の役割も担った国立がん研究センター・吉田輝彦が主として担当した。それぞれの箇所で下線を引いた部分が各項目についてのまとめ・分析となっている。また、まとめの中には個別回答をそのまま紹介したものも多数含まれているが、個々の引用先については明示しなかった）。

問1 現在、各施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

(1)その解析の「主な」1)目的、2)方法、3)対象疾患、4)実施件数(年間実施件数、概数で可)、5)実施形態(自施設／外注)についてお書きください。

本問については14名・10疾患領域(「本問(1)－3)対象疾患」を参照)から回答を得た。

(1)実施中のクリニカル・シーケンスの1)目的、2)方法、3)対象疾患、4)実施件数、5)実施形態

1)目的

回答は①～⑤の5通りに類型化された。

- ① 治療法選択(Cancer somaticにおいては治験等臨床試験登録症例のスクリーニングを含む)
- ② 確定診断(発端者の診断及びpathogenの同定)
- ③ 発症前診断(血縁者、新生児スクリーニング、出生前診断を含む)による予防・早期発見
- ④ 副作用回避
- ⑤ 研究:創薬(新規がん診療技術開発)及び個別化医療開発関連(データの保存、報告、遺伝カウンセリングの方法等)

2)方法

「全ゲノム解析」「全エクソン解析」「多遺伝子パネル解析」「Sanger シーケンス解析」「その他」について調査を実施、集計結果は以下である。詳細はP.64～161の回答を参照のこと。

- ・全ゲノム解析: 1件
- ・全エクソン解析: 7件
- ・多遺伝子パネル解析: 13件
- ・Sanger シーケンス解析: 10件
- ・その他: 3件

3)対象疾患

本調査に回答した各施設の対象疾患はA～Jの10領域に類型化された。

●Cancer Somatic

A: 全てのがん(somatic only、あるいはsomatic & germline)

B: 臓器で特定(肺がん、消化器がん(食道がん、胃がん、小腸がん、大腸がん、肝臓がん、胆道がん、膵がん、消化管間質腫瘍))

C: 病態で特定(16歳以上の進行再発固形がん(がん種は問わない)、原発不明がん、希少がん、標準治療不応の再発進行がん)

●Germline

D: 遺伝性腫瘍、あるいはそれが疑われる病態

E: 遺伝性循環器疾患(QT延長症候群、Brugada症候群、カテコラミン誘発性心室細動、家族性高コ

レステロール血症、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Ehlers-Danlos 症候群)

F：その他の遺伝性疾患、遺伝性筋疾患、神経変性疾患（脊髄小脳変性症、Huntington 病等）及びミトコンドリア病

G：多因子疾患（糖尿病・代謝性疾患・認知症（家族性症例を含む））

H：薬理遺伝学的検査（UGT1A1）

I：感染性疾患（pathogen のシーケンス）

J：周産期・出生前診断（NIPT 含む）

4)実施件数

年間の実施件数（概数）をたずねた。詳細は P.64～161 の回答を参照のこと。なお、中釜班での研究実施にかかる件数を回答した施設、施設全体の実施件数を回答した施設が混在する可能性がある。

5)実施形態

自施設・外注の別を調査、集計結果は以下である。詳細は P.64～161 の回答を参照のこと。

- ・自施設：8 件
- ・外注：2 件
- ・自施設・外注の両方：4 件

(2)クリニカル・シーケンス解析の結果、IF(狭義)/SF が見つかった場合の返却の有無

集計結果は以下である。詳細は P.64～161 の回答を参照のこと。

- ・SF（返却）/IF（返却）1 件（静岡がんセンター）
- ・SF（返却）/IF（返却に向けて準備）2 件（北海道大学・千葉大学）
- ・SF（返却）/IF（未返却）3 件（NCC somatic & germline・京都大学）
- ・SF（返却に向けて準備）/IF（未返却）3 件（岡山大学・東京大学他）
- ・SF（未返却）/IF（未返却）5 件（NCVC、NCCHD 他）

問2 各施設の「現状」について(問1の(2)で、A(返却)または B(返却に向けて準備)を選ばれた方はご記入ください)

(1)理論グループが検討している判断軸(詳細は別紙参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。

本問については理論的検討グループの判断軸に沿って回答することを求めた。10 名から回答を得た。IF/SF を返却または返却予定とする回答者2 名以上が得られた疾患は、がん体細胞変異及び生殖細胞系列変異に対するクリニカル・シーケンスであった。

【第1軸:IFの生じる場】

◆1-1 施設の目的

- ・「診療」と「研究」の両方の場で生じる： 9 件
- ・「研究」の場で生じる： 1 件

◆1-2 施設の役割

回答施設は、国立高度専門医療研究センター、がん拠点病院、大学病院(大学院医学系研究科等も含む)のいずれかで、施設の担う役割としては「先進的な研究」、「診療」、「教育」、「情報発信」、「政策提言」等が挙げた。

【第2軸:IF自体の性質】

「意図的に見つけに行くSFか」・「非意図的な狭義のIFか」という問いに対して、「意図的に見つけに行くSF」を挙げた回答者が多かったが、「研究」という限定つきで「意図的に見つけに行くSF」と「非意図的な狭義のIF」の両方を挙げた回答者、「両方が混入する」可能性を挙げた回答者がそれぞれ1名ずつあった。

【第3軸:IFにより発見されるものの性質】

各施設が考える、「重要度が高い」状態について具体的に回答を求めたところ、「遺伝性腫瘍の原因遺伝子として確立している」、「遺伝学的検査で診断がつくことで、早期の医療介入が可能になる」、「家族性疾患が判明し、未発症の血縁者の予防的治療や(遺伝性腫瘍の場合は)本人の2次発がんの早期発見が可能になる」、「臨床的に重要で、介入により予後が変わり得る」などが挙げた。

集約すると、エビデンスに裏付けられた pathogenic な変異で、臨床的に重要、かつ本人や家族への医学的介入によって効果が見込めるということになる。考え方としては、現在国内外で主流となっている標準的な判断軸が用いられていると言える。

【第4軸:IFへの対処可能性】

◆4-1 各施設の考える「臨床的対処可能性」について(複数回答可)

- ・治療上役立つ： 8 件
- ・予防上役立つ： 7 件

- ・確定診断に利用できる： 7 件
- ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる： 6 件
- ・その他： 5 件

血縁者の診断・予防・治療に役立つという趣旨の回答が 4 件、疾患の病態治療研究の進捗状況も含め情報提供が可能という回答が 1 件あった。

従来、対処可能性（actionability）は主に患者自身に対して論じられてきたが、今回の調査対象の中では、血縁者への対処可能性を重視している施設が多いことが判明した。

◆4-2 患者の人生や QOL という観点から見た「非医学的対処可能性」について（複数回答可）

- ・生殖上の自己決定に役立つ： 4 件
- ・人生設計上の自己決定に役立つ： 3 件
- ・現在は検討していない： 3 件
- ・その他： 3 件

家族・社会（自治体等）を含めた支援・介護の計画に役立つ（1 件）などがあった。

臨床的対処可能性に比べると、非医学的対処可能性は、現時点では検討自体されていない施設もある。がん患者を対象とする施設からは「患者本人に対する非医学的対処可能性は乏しい」という指摘もあった。これは、がんの体細胞クリニカル・シーケンスの対象となる患者自身は、既に標準治療不応不耐となっていて予後に制限があったり、また高齢であることから本人の生殖上の自己決定には関わらない等がその理由として考えられる。このことは同時に、未発症の血縁者（特に患者より若い世代）にとっての対処可能性を重視することにつながると思われる。また高齢者を対象とする施設からは、支援・介護計画上の利益の指摘があった。

対象とする患者の違いが対処可能性のとらえ方に関わっていることが判明した。

問3 体制について(IF/SF の返却状況と返却を困難にする事情)

問1の(2)で A または B を選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

(1)一次的所見と同じ疾患領域(※)の IF(狭義)／SF 見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域の IF(狭義)／SF 見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

同一疾患領域及び異なる疾患領域の両者について、施設内で対応可能としている施設も複数あった。

一方、他施設との連携を必要とする施設は「医学的対応」を他施設に期待するケースが多いが、解析結果の解釈やその疾患の専門の遺伝カウンセリングを求める例もあった。

そのような他施設・多施設連携を可能にしている施設と、それが困難と感じている施設があった。

○その他、下記の意見が注目された：

- ・(検査依頼を行った担当医を通して) 患者に SF/IF の結果を返すには、その遺伝子変異の持つ意味を理解しているその疾患領域の医師や医療機関の情報も含めた形態で行うべきである。臨床的に何が重篤で、どのような対処法があって、命に関わるようなイベントが起きるかどうかを検査担当者が判断すべきではない。その疾患領域のエキスパートに判断をゆだねるべきである。

- ・Tumor board/ Expert panel を行う場合の施設内の多職種連携(事務部門を含む)の実現が未解決。その多くは、専任スタッフ(特に臨床腫瘍内科医)がいないこと、兼任スタッフでの対応であるため十分な時間が取れないことが原因と考えられる。

- ・そもそもできるだけ IF の出ない方式で解析を進めるべきである。もし診断に NGS を用いるのであれば、ESHG が公開しているガイドライン (EJHG 24: 2-5, 2016) を遵守して検査を行うべきである。

- ・費用の問題その1: 診断後の治療・予防の費用負担のあり方が未解決である。副作用対応のコストを含む。特に自費診療で行った検査に基づく治療に関するコストの問題など。

- ・費用の問題その2: アカデミアの LDT として行う検査の施設間の経費負担と責任の所在が未解決である。

- ・費用の問題その3: 遺伝カウンセラーや看護師のみによる遺伝カウンセリングは保険償還されないため、病院経営上から遺伝子診療部の人員の増加は収支バランスを維持することが困難となっている。

- ・アカデミアの LDT として行う検査の精度管理のルールが未確立である。

問4 現在あるいは準備中の「IF/SF 返却プロセス」について

問1の(2)で A または B を選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF 返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状と課題

○下記の意見が注目された：

- ・ IC の時間・要員の確保が課題となっている。
- ・ SF 報告までの time lag により参加者が同意内容を忘れている。
- ・ IF/SF とともに、医療として実施する場合には、治療・予防上のメリットが明らかな場合には、患者が開示を希望していなくても開示すべきと考える。
- ・ SF（遺伝性腫瘍）の開示希望は主治医が確認。その負担や個人差が課題。
- ・ 未発症血縁者へのアプローチが発端者依存で限界がある。

(2) 返却対象とその選択理由

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選んだ理由

Cancer Somatic の臨床的・シーケンスにおいては ACMG の推奨リストを根拠の基本にしている施設がほとんどであった。全エクソン解析を行っている 1 施設（静岡がんセンター）以外は標的遺伝子パネルを用いているので、実際には ACMG リストの中でも遺伝性腫瘍のみが対象になっていると考えられる。

○その他、下記の意見が注目された：

- ・ ACMG のリストあるいはさらにその subset に対して、ClinVar 等の公的データベースで pathogenic と判定された変異、あるいは短縮型機能欠失変異を返却している。

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選んだ理由

○下記の意見が注目された：

- ・ 欧米のガイドライン等において、臨床的・シーケンシングで報告すべき IF/SF として推奨されているものに加えて、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業等において、日本人エビデンスが確立した遺伝子の病的変異を返却すべきである。
- ・ ACMG 20 遺伝子以外にも病的意義が高いと思われるバリエーションがある。家族性膵がんや遺伝性びまん性胃がんなど、今後、返却対象として検討する必要がある。
- ・ 今後も同様に、筋疾患、もしくは、ミトコンドリア病の関連遺伝子で、明確な病原性が明示されているか、自らが機能解析で病原性が明確にしたものを返却する。他分野の疾患に関わるバリエーションについては、各領域のゲノム情報を理解し診療に役立てることができる専門医（ゲノム診療医）が関われない状況では返せないと判断している。

(3)ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

各施設で変異 call 及び annotation のパイプラインを構築している。

参照している変異データベースとしては、ClinVar、HGMD、COSMIC、InSiGHT、LOVD、OMIM、CIViC (<https://civic.genome.wustl.edu/#/home>)、ARUP Laboratories (<http://www.arup.utah.edu/>)、OncoKB (<http://oncokb.org/#/>) などが挙げた。

参照しているリファレンス集団のデータベースとしては、ToMMo、HGVD、ExAC などが挙げた。

(4)返却すべき IF/SF の決定や、それらを個人に返却する可否を決定する方法

臨床腫瘍医・病理医・外科医・バイオインフォマティシャン・臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、ゲノム基礎研究者など多職種によるカンファレンス (Expert Panel) を、様々な規模で開いている施設がほとんどである。

今回、Cancer Somatic のクリニカル・シーケンスを行っている施設からの IF/SF に関する回答が多く得られた。ACMG のリストでは、actionable な遺伝子変異として、遺伝性腫瘍に次いで、遺伝性循環器系疾患が多く取り上げられている。従って、現実問題として、IF/SF としては遺伝性循環器疾患への対応が問題になっている。

(5)ゲノム解析結果の室保証への取組みの現状と課題

臨床検査レベルの品質保証の重要性は認識されており、臨床検体の採取・前処理・搬送・保管・検体処理等については ISO 15189 や日本病理学会のゲノム研究用病理組織検体取扱い規程等が引用されている。

一部の施設では、企業との共同等により、CLIA 準拠の検査室を自施設内に構築している。

他の施設では、品質管理された国内外の臨床検査ラボで次世代シーケンサー解析を行っている。

生殖細胞系列の変異の場合は、がん遺伝外来 (遺伝カウンセリング外来) で再度採血し、外部検査会社へ外注し、検証を行っている施設もある。

その他の基本的に LDT として実施している施設でも、SOP を整備し、シーケンスの結果を2つの方法で検証するなどにより analytical validity の確保に努めている。

Clinical validity については、Expert Panel に期待するほか、日本人の genotype-phenotype のデータベース構築を必要としている。

(6) 患者への結果返却の現状と課題について

○以下の課題が挙げられた：

- ・コストの問題：病院経営の中で、検査担当者や遺伝カウンセラー等の人件費を含めて採算がとれるように運用できていない。
- ・今後、Cancer somatic の臨床的・シーケンスの対象者が増えた場合、従来の医療スタッフの必要な教育や、遺伝カウンセラー等の人材の育成が十分ではない。
- ・VUS の他にも、そもそも明かな家族歴・既往歴等がない中で IF/SF として発見される変異の浸透率など、clinical validity を支える日本人の genotype-phenotype の基礎的情報が不足・リファレンスデータベースが未整備。
- ・Expert Panel においては臨床試験の情報や、入手可能な治療薬の情報も必要となるが、これらの情報の的確な収集が課題。
- ・IF/SF を診断として伝えた後の予防の方策が厳密には保険診療では実施できないことも多い。
- ・開示希望がない人に生殖細胞系列の病的変異が見つかった場合の対応が未解決。
- ・体細胞臨床的・シーケンスの適用条件である難治がん症例（原発不明がん、希少がん、標準治療不応の再発進行がん）のうち、「標準治療不応の再発進行がん」の判断がどこまでを含むのか（特に標準治療の考え方）が未確定。

(7) 家族への説明・結果開示の現状と課題

○以下の課題が挙げられた：

- ・小児・AYA（Adolescent and Young Adult）世代に対する IF/SF 返却の体制の整備（遺伝カウンセリングのあり方や説明資料等を含む）が不十分。
- ・研究費で行っている発端者の検査結果に基づく血縁者診断のコスト負担の方針が未確定。
- ・家系に対する長期のサーベイランス実践体制が未確立。

(8) 返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題

○以下の課題が挙げられた：

- ・医学的には、clinical utility が証明された action が必ずしも確立していない、また、それらを保険診療では実施できない、などの課題が未解決である。
- ・我が国における「遺伝情報に基づく差別」は、主に結婚に関して潜在的・顕在的に存在すると思われる、医療・社会制度としての介入が難しい領域と思われる。
- ・家族性腫瘍など遺伝性疾患は患者や家族を長期的に医学的、心理的に支える必要がある（クリニカル・シーケンスを含め遺伝子検査は、その後の遺伝学的フォローやカウンセリング体制が整っていない施設では検査自体をするべきではないとする意見もあった）。
- ・現在行っているクリニカル・シーケンスは難治性がんを対象とした多遺伝子パネル検査なので、患者・家族は主目的の検査と治療だけですでに、大きな身体的・心理的・経済的負担を抱えている。そのような状態の患者・家族へ IF/SF について説明して理解いただくには時間的、心理的、体力的、経済的な余裕がない場合もあると想定される。患者の主疾患の治療が一段落した後、あるいは場合によっては、患者本人が他界された後であっても御家族が少し落ち着いた頃に来ていただいて説明する方法にも踏み込んで検討すべきかもしれない。

問5 問4以外の課題

貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

○以下の課題が挙げられた：

- ・偶発的所見として同時に検出された生殖細胞系遺伝子異常の情報の電子カルテ上での扱い方。
- ・クリニカル・シーケンス（米国企業、国内企業、病院の検査室）の精度管理の方法。どこが精度管理を行うのか。現在は遺伝学的検査を対象とする法律や公的な管理体制がない。
- ・日本国内の遺伝医療連携体制の構築が必要。
- ・腫瘍性疾患の場合と、非腫瘍性疾患の場合で、対応に許される時間的制約が異なるため、異なるワークフロー作成の必要性（悪性腫瘍の場合、カウンセリング費やせる時間に余裕がない場合が少なくない）。
- ・標準治療不応となった進行がん・稀少がんに対するクリニカル・シーケンスが将来的には現在よりもさらに有用・重要になってくるであろうことは予想に難くない。しかし、現時点ではまだ分子標的薬を中心とした治療法の開発や臨床応用の方が追いついておらず、薬が不足している。

問6 今後の IF/SF 返却の望ましいあり方について

(貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方)についてお書きください。

得られた回答を総合し、分析を加えると、以下のようにまとめることができる(冒頭で、「まとめ・分析」に該当する部分には下線を引く旨注記しているが、以下については下線を省略)。

この先の数年で、PARP 阻害剤等の分子標的治療薬のコンパニオン診断や、免疫チェックポイント阻害剤の効果予測診断の一つとしての HBOC や Lynch 症候群のスクリーニングが広く行われるようになる可能性がある。また、個別化治療を目的とした体細胞クリニカル・シーケンスも、標準的ながん治療の一部として普及していくだろう。診療科の担当医によって、適切な検査前後の説明や同意取得、基本的な遺伝カウンセリングができるようになるのが理想である。

一方、以下に示すような場合においては、診療科横断的な支援あるいは併診が可能なチームまたは部門を構築し、必要に応じてがんゲノム医療の遺伝カウンセリング等を提供できるシステムを稼働させることが望ましい：

- 1) 臨床遺伝学に関するより専門的な知識が求められる場合
- 2) より研究的・探索的・網羅的なゲノム解析結果の返却が求められる場合
- 3) VUS の評価等のために家系内の分離分析の継続などが求められる場合
- 4) 同意能力が不十分な患者・クライアントの場合(小児、認知症患者等)
- 5) 診療科横断的な多臓器サーベイランス等を調整する場合
- 6) 他施設の遺伝診療部門との連携が求められる場合
- 7) 生殖医療関係を含む、生涯にわたる未発症血縁者への対応が求められる場合

本研究で定義するクリニカル・シーケンスにおいては、あくまで注目する疾患の遺伝子診断を目的としている。その解析対象となる原因遺伝子リストが時間とともに増え続ける状況下では、その都度、追加解析を重ねるよりも、最初から全ゲノム解析のデータを備える方が経済的・効率的であるという Genomics England の考え方は一つのモデルと考えられる。浸透率と **actionability** の高い、比較的限られた遺伝子変異リストを IF/SF に選定し、その意義を被検者に十分理解してもらった上で返却していく形が望ましく、その遺伝カウンセリングの在り方についても、一定の標準化(チェック項目形式など)の検討が必要であろう。IF/SF 対象の選定基準としては、ACMG のリストを参考にしつつ、候補となる各遺伝子について本邦での浸透率と **actionability** の検証が必要ではないかと思われる。

今後、遺伝学的検査が全ゲノム・エクソーム解析に移行していくことが予想される中、小児においては、SF を除く狭義の IF が成長期・成人期に多大なる影響を与える可能性もあり、特に重要な意味を持つ。しかし小児固有の問題もあり、解決すべき点は多岐にわたる(データの管理やどの段階で再検討するか、また、その場合、開示する相手は代諾者か本人か等)。現在のところ、具体的な検討は進んでいない。

こうした現状把握及びその検討から、現時点で我が国においてゲノム医療を実装するには、少なくとも以下に挙げた 11 項目の内容が実現（整備・実施）されることが必要であると考えられる

- ① 国内のしかるべき機関、団体によってオーソライズされた臨床的有用性が高い遺伝子異常のデータベース
- ② 上記データベースの検索等を行い、遺伝子解析データ（vcf ファイルなど）から IF・SF に相当する変異を自動検出し、治療・予防介入等の推奨度を表示できるアプリケーション。
- ③ 上記アノテーションを含めた遺伝子関連検査の品質管理のための、検査室の認定や精度管理を行う体制、遺伝子関連検査の責任の所在の明確化
- ④ 発端者・血縁者それぞれの遺伝カウンセリング、遺伝子関連検査等、長期の医学的・心理的フォローアップに係る費用を請求し、施設間の適切な経費負担を実現し、あるいはそれらの経費を補助する公的あるいは民間のシステム。
- ⑤ 適切なアクセスコントロールや院内教育等を前提に、必要に応じて院内多職種間で患者のゲノム情報とその医学的解釈を共有できる、ゲノム医療対応電子カルテシステム
- ⑥ 各施設のゲノム医療対応電子カルテを安全性の高いネットワークでつなぐことによる、virtual なリファレンスデータベースや genotype/ phenotype 検索システムへの連結
- ⑦ 自施設で遺伝カウンセリングが実施できない場合に近隣の施設での受診が可能なネットワーク（特に専門領域と異なる疾患関連遺伝子変異を有する症例のフォローアップが可能な専門施設を含むことが必要で、ゲノム情報が有用と考える診療分野を網羅するオールジャパンの体制であることが求められる。具体的には行政側からの予算基盤のある実行指示、関連診療学会の連合的活動、遺伝関連学会や全国遺伝子医療部門会議等に関与している医療機関や専門医師のネットワークが不可欠である。）
- ⑧ ネットワーク化とともに、その要となるハブの構築（ゲノム医療の実践に必要なすべての要素をすべての医療機関に均霑化することは不要であり、ゲノム医療を行う人材と施設の条件、及び、その地理的、医療経済的な妥当性をもった医療機関を指定して進めるべきである。このような機能的なサブグループ化とそれらをつなぐコネクションやネットワーク化がきちんと進んでいない日本の医療体制の中において、ゲノム医療の明確な実践体制が見えてこない。少なくとも難病については、難病特別対策推進事業実施要領（平成 28 年 4 月 4 日厚生労働省健康局長通達）に、我が国における実施可能なゲノム医療体制を組み入れたバージョンにアップすることが肝要である）。
- ⑨ 臨床遺伝専門医以外の担当医が被験者/患者に結果を説明する際の標準的な手順の策定と教育システム
- ⑩ かかりつけ医や地域コミュニティへの情報発信・対話と教育・啓発を推進するシステム
- ⑪ 患者/クライアントやその家族に社会的差別等の不利益が及ばないようにするための様々なレベルでの対応（国民のリテラシー向上を図る教育、倫理的・法的規制の策定等）

3. 調査回答集

国立がん研究センター	吉田 輝彦
国立がん研究センター	河野 隆志
国立がん研究センター東病院	土原 一哉
静岡県立静岡がんセンター	楠原 正俊
北海道大学	西原 広史
千葉大学	松下 一之
京都大学	武藤 学
岡山大学	豊岡 伸一
東京大学	間野 博行
国立精神・神経医療研究センター	後藤 雄一
国立長寿医療研究センター	新飯田 俊平
国立循環器病研究センター	宮本 恵宏
国立成育医療研究センター	小野寺 雅史
国立国際医療研究センター	加藤 規弘

《国立がん研究センター（吉田輝彦）》

問1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（1）その解析の「主な」1）目的、2）方法、3）対象疾患、4）実施件数（年間実施件数、概数で可）、5）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

1）目的

- ・ 遺伝相談外来における、遺伝性腫瘍が疑われる患者・家族に対する遺伝診療のため。
- ・ 遺伝性腫瘍の研究のため（新規原因遺伝子・修飾遺伝子の探索、genotype-phenotype 関係の解明）。

2）方法（複数選択可）

全ゲノム解析 ()

全エクソン解析 (○)

多遺伝子パネル解析 (○)

Sanger シーケンス解析 (○)

その他：Pyrosequencing、なおクリニカルシーケンシングを「塩基配列解析」と定義したので、FISH/ MLPA/ dHPLC/ SNParray 等は含めなかった。

3）対象疾患

遺伝性腫瘍、あるいはそれが疑われる病態。

4）実施件数

817 件（2000/6/1～2015/3/31）：うち発端者は 503 件。

5）実施形態

- ・ 自施設
- ・ 共同研究機関（栃木県立がんセンター、浜松医科大学）
- ・ 外注（ファルコバイオシステムズ）

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (A)

A 返却している。

B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。

C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 () 両方 (○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	国立高度専門医療研究センターとして、診療・研究・教育・情報発信・政策提言等を行う。
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	SF
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例 臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	遺伝性腫瘍の原因遺伝子として確立しているもの(NCCN等の診療ガイドラインやACMG SF v2.0にリストされているもの)。 ※但し、実際に開示するかどうかはインフォームドコンセント時点でのadvance directiveによる。
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能(clinical / medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ (○) ・予防法の選択に役立つ (○) ・確定診断に利用できる (○) ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる (○) ・その他 (○) 以下に内容を具体的に記述： 血縁者の診断・治療・予防に役立つ。
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能(non-medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ (○) ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ (○) ・現在は検討していない () ・その他 () 以下に内容を具体的に記述

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (a)	① (異なる疾患領域に SF は無い)
	② ()	② ()
IF (狭義)	① (同一疾患領域に IF は無い)	① (c)
	② ()	② (d, e, f, g : 他施設への紹介となるが、全ての疾患領域について、責任をもってクライアントを紹介できる医療機関・医師のリスト情報が整備されていない)

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

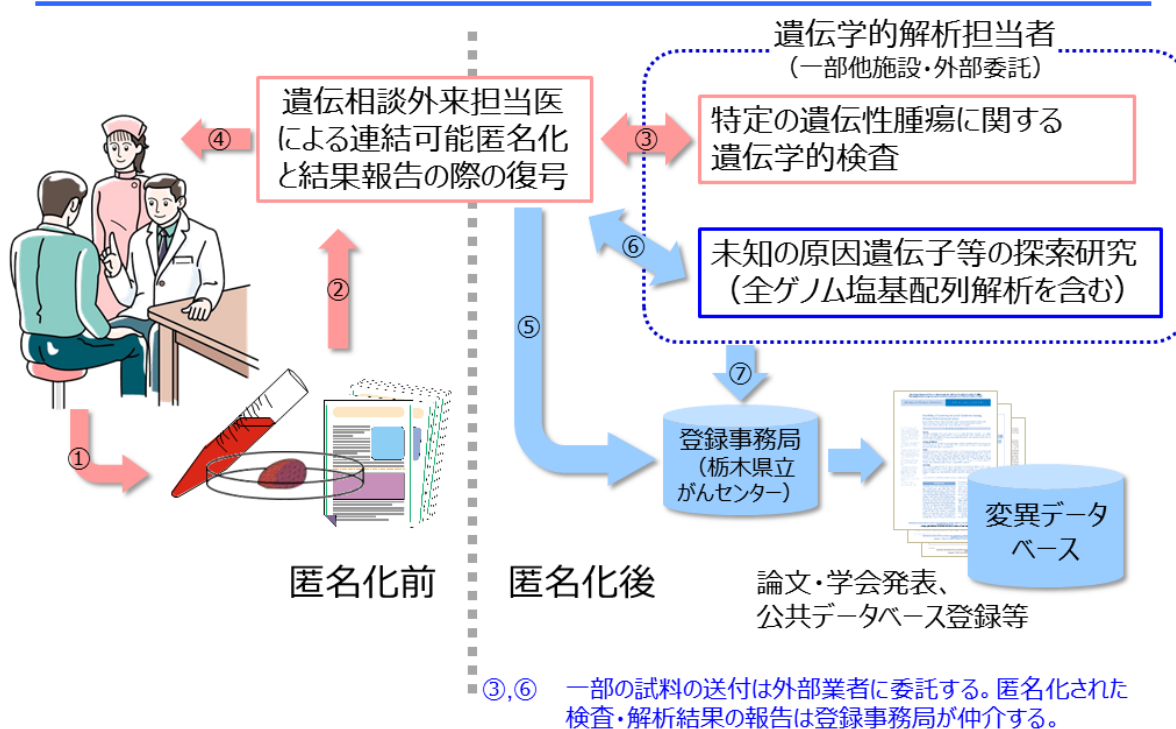
問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

- ・遺伝相談外来において、担当医が遺伝カウンセリング・マインドのもとにインフォームド・コンセントの説明を行っている。「汎用プロトコル」と呼んでいる診療と研究を対比しつつ、その全体像を説明することで、適確な意思表示ができるように心がけている【図1】。

【図1】

遺伝性腫瘍「汎用プロトコル」：診療部分(ピンク)と研究部分(青)の全体像説明



#463

- ・その中で、SFとして、現病歴・既往歴・家族歴等からは想定していなかった、他の遺伝性腫瘍の原因遺伝子の病的変異が検出された場合(SF)の結果報告希望の有無を advance directive として聞いている【図2・図3】。遺伝性腫瘍以外の遺伝性疾患については IF/SF を返せないと説明し、同意を得ている。

【図 2】

家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究_説明・同意文書_中央病院用 (3/12/2014_ver1.2)

7. 同意文書（意思表示文書） → → 西暦□□□□年□□月□□日

国立がん研究センター中央病院長殿 → → 登録番号□□□□□□□□□□氏名□□□□□□□□殿

◎説明内容： → → の遺伝子検査（＝診療）と、遺伝性腫瘍等の研究（＝任意の協力）について。

「カッコ」の中の番号は説明文書の見出し番号です。

☐ 遺伝性腫瘍とは何か、あなたやあなたの家族について考えられる遺伝性腫瘍についての説明 [2. 4.] ☐ あなたにとって遺伝子を調べる目的と意義 [3.] ☐ 検査も研究も、あなたの意思に従って行われ、当センターの診療における不利益な対応を一切受けずに同意を撤回できること [3. 6. の 6)・7)] ☐ 検査でも研究でも、遺伝子を調べる際の個人情報、遺伝相談外来担当医が守ること [3. 6. の 16)] ☐ 検査として遺伝子を調べる範囲 [5.] ☐ 研究として遺伝子を調べる範囲 [6. の 10)] ☐ 遺伝子検査で予測される結果 [3.] ☐ 遺伝子検査の限界 [3.] ☐ 遺伝子研究で予測される結果 [6. の 14)] ☐ 遺伝子検査の危険性・副作用 [3.] ☐ 遺伝子研究の危険性・不利益 [6. の 14)]	☐ 研究は多施設共同研究として行われること [6. の 13)] ☐ 検査や研究で遺伝子を調べる方法、特に一部の検査と研究では、検体を「連結可能」匿名化して他施設に送って遺伝子を調べること [3. 6. の 17)] ☐ 研究結果の報告（開示）の方針。ゲノム全体を調べることで「偶発的所見」が得られること。遺伝性腫瘍関係以外の偶発的所見は報告されないこと。 [6. の 14)・18)] ☐ 研究成果は、個人情報を保護した上で、学会、論文、公共データベース等で発表されること [6. の 10)] ☐ 遺伝子検査と遺伝カウンセリングの費用 [5.] ☐ 遺伝子検査後に残った試料を保存し、本研究と同じ目的で行われる、将来の遺伝性腫瘍に関する研究に活用すること [6. の 11)] ☐ 研究に協力しても、謝金の支払いや知的財産権の配分は無いこと [6. の 20)・25)] ☐ 研究責任者、問い合わせ、苦情の窓口 [6. の 9)・26)] ☐ その他：□□□□□□□□□□□□□□
--	---

#464

【図 3】

→ → の遺伝子検査と、「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する研究」について、担当の医師から十分な説明を受け、理解しました。その上で、以下のように意思表示します：

（検査）

▶遺伝子検査実施とその結果報告について： → → ☐希望する → → ☐希望しない

▶他院の主治医・紹介医等への遺伝子検査結果の通知： → ☐通知して欲しい → ☐通知しない

（研究）

▶遺伝子検査後に残った試料を保存し、今回説明を受けた「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する研究」、及びそれと同じ目的で行われる将来の研究に利用することについて： → → ☐同意する → → ☐同意しない

▶研究としてのゲノム・遺伝子解析により、現在想定されている遺伝性腫瘍の遺伝に関して、私の診療に意味のある情報がわかった場合は： → → ☐知らせて欲しい → ☐知らせないで欲しい

▶研究として、ゲノム・遺伝子全体を調べることにより他の遺伝性腫瘍の遺伝に関する重要な情報が、たまたま見つかった（偶発的所見）場合は： → → ☐知らせて欲しい → ☐知らせないで欲しい

本人氏名□□□□□□□□□□（自署）□□□□□□□□□□西暦□□□□年□□月□□日

家族氏名□□□□□□□□□□（自署）□□続柄□□□□□□西暦□□□□年□□月□□日

家族氏名□□□□□□□□□□（自署）□□続柄□□□□□□西暦□□□□年□□月□□日

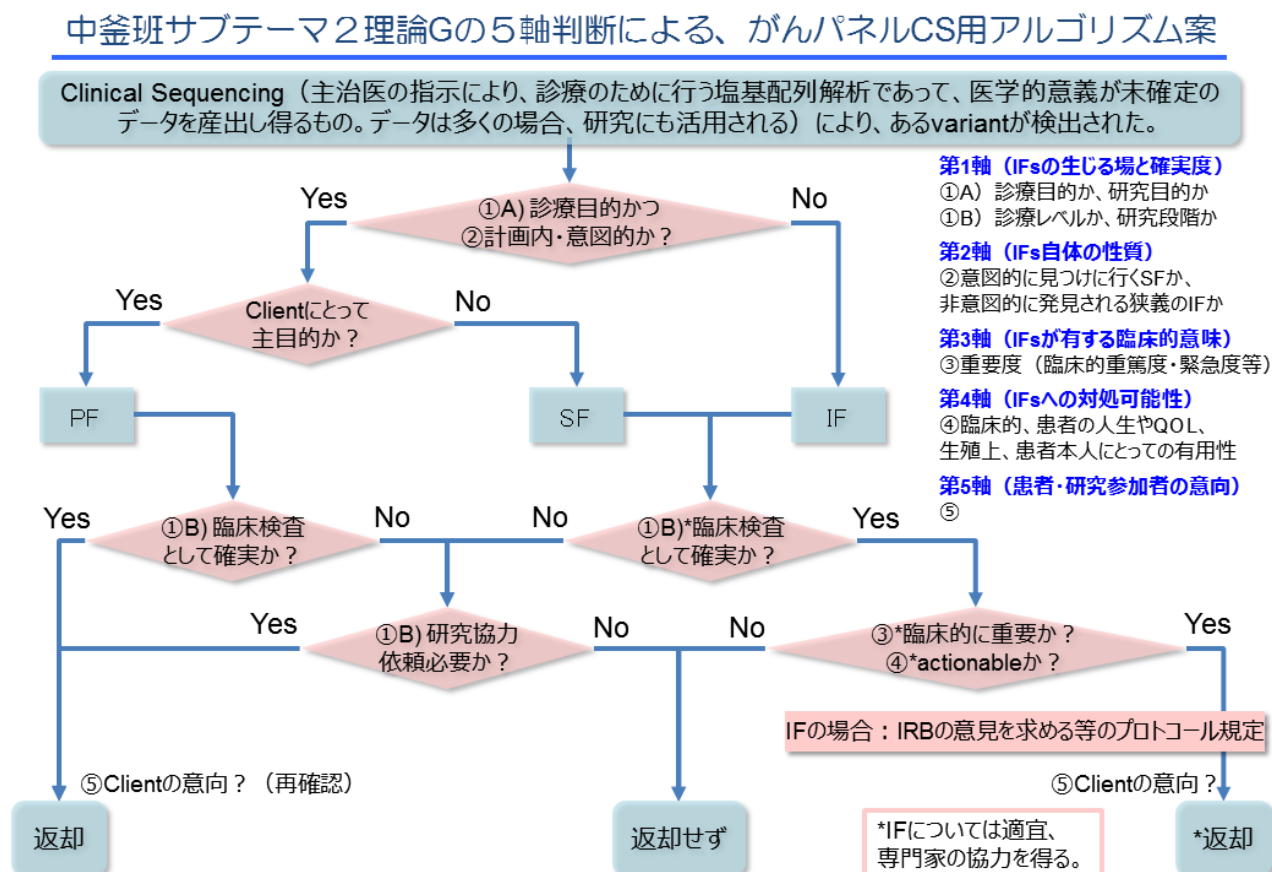
私は今回の遺伝子検査及び研究について、上記のように説明しました。

担当医氏名□□□□□□□□□□（自署）□□□□□□西暦□□□□年□□月□□日

同席者氏名□□□□□□□□□□（自署）□□□□□□西暦□□□□年□□月□□日

●現在実施している多遺伝子パネルを用いた、がん領域の臨床的・シーケンスを想定した IF/SF 返却のアルゴリズムに、サブテーマ 2 理論 G の「5つの主たる判断軸」①～⑤をマッピングしてみた：

【図 4】



【第 1 軸について】

・サブテーマ 2 理論 G の判断チャートで一番難しいのは上記の第 1 軸（第 1-1 軸）と思われる。今回、IF/SF の「倫理的取扱い」の枠組みを考えようとしている。そうであれば、「診療か研究か」の判断は、および PF/SF/IF の区別は、研究対象者（患者、クライアント）側の立場からどう見えるか・聞こえるかによることを基本とすることを考えた。その視点からは、がんの臨床的・シーケンス（以下、CS）（の場）は、そもそも一義的に診療、二義的に研究と位置づけられる。

・我々の上記のアルゴリズムにおいては、第 1 軸の「IF の生じる場が診療か研究か」は、個々の遺伝子あるいは variant 単位で判断している。すなわち、「CS はそもそも一義的には診療の場」と捉えた上で、

- A) 研究対象者の「診療としての同意」に基づいて得られる PF/SF と、「研究への二次利用の同意」等に基づいて得られる狭義の IF を、遺伝子単位で判別する。
- B) さらにそのバリエーションの「確実度」、すなわち analytical validity 及び clinical validity が「診療レベル（臨床検査レベル）か、あるいは研究段階か」を判別している。

以下に追加説明を述べる：

▽ CS は一義的に診療、二義的に研究：

1. サブテーマ2のアンケートでは「臨床的・シーケンスにおける IF 返却」という枠組みで調査が行われた。そこでは「CS とは「受診中または今後受診する可能性のある患者に関して、主治医または、主治医を経由して本人あるいは家族に結果を報告することを目的として行う塩基配列解析」と定義した。

2. この CS の鍵となる特徴、あるいは新たな定義案は以下の通り：

- (i) 主治医の指示により、診療のために行う塩基配列解析であって、
- (ii) 医学的意義が未確定の情報を産出し得るもの。
- (iii) 得られた情報や、その元になる塩基配列解析データは多くの場合、研究にも活用される。

・上記2. の (i)：「主治医の指示により」とは、「診療のために」と同義語と言えるが、ここでは「主治医」は、必ずしも治療を担当する「主科」の主治医ではなく、それ以外にも、たとえば併診する遺伝相談外来の主治医など、一人の患者に複数の主治医が存在し得ると解釈している。従って CS の定義の「主治医」は、たとえば下記の文書に出てくる「ordering clinician」に相当する。

ACMG Updates Recommendation on "Opt Out" for Genome Sequencing Return of Results

http://www.acmg.net/docs/Release_ACMGUpdatesRecommendations_final.pdf

・「主治医の指示により」行われる CS の結果のうち、PF/SF は「主治医」に返却される。ついで、「診療」に関する患者の意思（同意）に基づいて、自らが指示して行われた CS の結果を、患者に「適切に」返すのは主治医の責務である。

▽ 主治医への返却は、「診療」の範囲限定：

・一方、「診療」に関する同意が得られていない結果は主治医には返却されない。SF については知らないことを選択した患者の SF は、検出されたとしても IF 扱いになり、主治医には返却されない。

・研究活動（CS のデータの二次利用、下記3. A）に相当）の中で得られる結果は、研究のために計画されたものかもしれないが、「診療のためには」計画され、予期されたものではないので、患者及び主治医にとっては全て IF となる。IF 返却の方針は、各 CS に附随する研究プロトコルの規定によるが、原則として「患者にも主治医にも返却しない」方針が採用されると想定される。

・しかし例外的に、「一義的に診療目的の CS としては」想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が得られた場合等、各研究プロトコルの規定に基づき、特定の IF が主治医に報告され、意見が求められる場合があると想定される。この部分は上記【図4】のアルゴリズムの右下に記載されている。

・上記2. の (i)：「診療のために」とは、目前の一人の患者の医療ケア（予防・先制医療を含む）のためという意味であり、そこで発生する試料・情報は、医療の品質管理やその他法令等で定められた報告、医療費請求関係等以外では、医療者と患者の1：1の関係の外には出て行かない

・上記 2. の (ii) : 「医学的意義が未確定のデータを産出し得るもの」という条件については、特定の遺伝子 (群) の特定の variant(s) の解析 (例 : KRAS のコドン 12・13 のコンパニオン診断薬) は typing として、通常 CS とは言わない。

・CS の典型は、次世代シーケンサーによる全ゲノム (WGS) あるいはエクソーム (WES) シーケンスであり、ACMG's Statement on Laboratory-Developed Test における Open Testing に相当する。特定の variant(s) の typing ではないという点で、多遺伝子パネルの CS も Open Testing に属すると考えられる。IF/SF が問題になるのも、一般的にはこれら NGS を用いる Open Testing であり、上記の新しい CS の定義に加えている。

https://www.acmg.net/docs/ACMG_LDTs_Final.pdf

https://www.acmg.net/docs/ACMG%20Press%20Release%203-LDTs_Final%20.pdf

・上記 2. の (iii) : このように「医学的意義が未確定のデータを産出し得る」ために、一般に CS は DB 登録等による data sharing が強力に推進されている世界の中にある。そのため、「データは多くの場合、研究にも活用される」を加えた。

▽ CS における 2 種類の研究、A)・B) :

3. 上記の新しい定義にも示されるように、CS はそもそも「一義的に診療目的」であるが、二義的に研究目的も加わる。その「研究目的」の意味は以下の二通り :

- A) 診療目的で得られた CS の情報や、その元になった塩基配列解析のデータを、研究のために二次利用する。
- B) 診療目的で得られた CS の情報の品質 (臨床検査としての確実度 : analytical validity, clinical validity) に幅があり、診療、すなわち臨床検査として高いエビデンスを持つデータと、エビデンスの追加、すなわちさらなる研究が必要なデータがある。

4. 「研究費でやっている」・「最終目標・主たる動機付けは、患者集団のデータを集計して論文を書くこと」であったとしても、それはあくまでも医療者・研究者側の事情・視点である。すなわち、たとえ「研究費」でやっても、患者に対しては、保険診療と同じ、医師としての責任の下に CS を行い、その結果に基づいて、侵襲を伴う場合もある医療行為を行っている。

患者も一義的に「診療」として理解し、その上で、診療情報や試料、CS で生成される塩基配列全体を含むデータの二次利用として、「研究」への同意の有無を意思表示している。これが上記 3) A) である。

5. 一方、患者は「診療として」同意した CS の結果を、「研究」あるいは「研究段階」の品質であるとして説明を受ける場合がある。これが上記 3. B) であり、VUS を含め、医学的意義が未確定な結果と説明される。その上で、たとえば家系内の分離分析 (segregation analysis) のために、血縁者に研究への協力を求められる場合がある。

▽ がん治療の臨床試験は、患者視点では「診療」:

6. なお、サブテーマ 2 理論 G の判断チャートには「研究スクリーニング (被検者選定)」がある。これは文字通り、研究目的となるが、全くのボランティアとしての、その後の本人の診療には全く還元されないような研究への参加のためのスクリーニングであれば、上記 1.、2. で定義する CS には当てはまらない。

一方、genomic biomarker-driven clinical trial のような、抗がん剤の層別化使用を含む臨床試験などは、NCC 第 5 会議室で開かれたサブテーマ 2 の班会議でも、がん領域の actionability の一つとして認識されていたように、「がん患者目線で考えると」、十分「診療」目的の範疇となる。標準治療に不応不耐の患者さんにとっては臨床試験が最後の頼みの綱となるため、試験参加を強く希望され、他院から来院されることが少なくない。

【第 2 軸について】

▽ 診療には主目的 (PF) と副目的 (SF) がある:

7. まず、PF/SF の区別についての我々の考え方を述べる。サブテーマ 2 理論 G の判断チャートには、「研究においては、そもそも SF はあり得ない。研究計画書に書かれるのであれば PF 相当である」の趣旨を書かれているが、少なくとも診療では複数の目的 (あるいは Problem List) があり得て、かつそれには軽重 (優先順位) がある。がんのゲノム医療の現場で見られる典型的なパターンは次のようなケース:

- ・主目的 (PF)・・・自分のがんの有効な抗がん剤を選択する
- ・副目的 (SF)・・・もし自分のがんが遺伝性なら、家族にそのリスクを知らせたい

これらはいずれも予定していた解析という意味では確かに両方とも PF であるが、患者視点でみるとかなり異なる意味を持ち、同列には扱い難い。「自分に何とか治療法が残されていないかと、わらをもすがり思いでここに来た。そうしたら副目的についても聞かされた。予想も期待もしていなかったが、まあそういうこともわかるものならついでに聞いておこうと思った」という感じである。主目的ではないので、十分な事前の説明や遺伝カウンセリング、本人の熟考、家族との事前相談無しに副目的にも同意する (advance directive) 場合も多く、いざ実際に遺伝性腫瘍等の遺伝性疾患の原因変異が同定された場合の対応は、元々そのような遺伝性を心配し、その診断を PF として求めて遺伝相談外来を受診されるクライアントとはかなり異なる対応が必要になると感じている (まだ経験症例は少ないが)。従って、このような「副目的」を、CS における「診療上の SF」と位置づけることが自然であり、臨床現場では受け入れやすい。

8. 上記 7. で定義した PF/SF 以外の、「狭義の IF」に関しては、がんの CS は現在、候補遺伝子パネルであるという点では、「非意図的に発見した所見」が発生する可能性は基本的には高くはない。しかし、以下のような IF が考えられる：

- 1) PSCBI の 2013 年 12 月の報告書が例示（次頁の【表 1】）する、親子関係や将来の研究の発展に関する IF。
- 2) 上記 3. A) の研究に同意した場合、その結果として見いだされる IF（研究者としては計画し、意図していた解析であっても、今回、あくまでも患者視点で PF/SF/IF を定義するので）。

※なお、上記 7. で定義した SF に対して、知らないことを選択した場合は SF としては検索されない遺伝子であっても、研究としては検索される可能性がある。その場合は、SF 対象の遺伝子の変異であっても IF として扱われる。

【第 3・4 軸について】

9. これらの軸は現在のがん領域の CS においても十分、個別に判断可能と考える。

【第 5 軸について】

10. サブテーマ 2 理論 G の「全体の判断フロー図」を踏襲し、【図 4】の我々のアルゴリズムにおいても、第 5 軸はアルゴリズムの最下段に位置している。

・しかし実際には第 1 軸の「診療か研究か」において、上記 3. A) の「研究への二次利用」への患者の意向が尋ねられている。その際、第 2 軸の SF の解析への同意についても聞かれる。

ACMG Updates Recommendation on "Opt Out" for Genome Sequencing Return of Results

http://www.acmg.net/docs/Release_ACMGUpdatesRecommendations_final.pdf

11. 上記に加えて、上記【図 4】のアルゴリズム最下段では、

- 1) PF/SF の報告時における患者意思の再確認。
- 2) 上記 3. A) の、研究への二次利用等から出てくる IF の返却に関するそれぞれのプロトコールで規定された手順（IRB の意見を聞くなど）に基づいた、研究参加者の意向の確認。

が行われる。

【表 1】

Table 1.2: Bioethics Commission's Classification of Individualized Results of Medical Tests

TYPE OF RESULT DISCOVERED	DESCRIPTION	EXAMPLE
Primary Finding	Practitioner aims to discover A, and result is relevant to A	In a child with unknown vaccine history, a test done to determine a child's immunity status before the chickenpox vaccine is administered
Incidental Finding: Anticipatable	Practitioner aims to discover A, but learns B, a result known to be associated with the test or procedure at the time it takes place	Discovering misattributed paternity when assessing a living kidney donor and potential recipient who believe they are biologically related ⁵³
Incidental Finding: Unanticipatable	Practitioner aims to discover A, but learns C, a result not known to be associated with the test or procedure at the time it takes place	When a DTC genetic testing company identifies a health risk based on a newly discovered genetic association not knowable at the time a previous sample was submitted ⁵⁴
Secondary Finding	Practitioner aims to discover A, and also actively seeks D per expert recommendation	ACMG recommends that laboratories conducting large-scale genetic sequencing for any clinical purpose should look for variants underlying 24 phenotypic traits ⁵⁵
Discovery Finding	Practitioner aims to discover A through Z by employing a test or procedure designed to detect a broad array of results	A "wellness scan," a whole body computed tomography (CT) scan, is intended to discover any abnormal finding throughout the body ⁵⁶

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, December 2013
http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf
#60

(2) IF (狭義) / SF のうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエーションについて（返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて）、それらが見つかる文脈（「研究において」なのか「診療において」なのか）を明示した上で、具体的に記述してください。（図・表を用いる、論文や HP を引用する等記述形式は自由です。サブテーマ2で編集し、その後、ご確認ください。その際、加筆・修正も可能です。）

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

- ・基本は、次頁の【表 2】の通り。ACMG SF v2.0 に、乳がん・卵巣がん、膵がん、胃がん、大腸がんの NCCN ガイドライン等に記載されていることから選択。なお、この表は元となるガイドラインの更新等に伴い、随時更新する。
- ・但し、本来画一的・マニュアル厳守では成り立たない「診療」の一環として行っているため、長時間の遺伝カウンセリングの対話の中で得られたクライアントの考え方や家族構成・家族関係、さらにはライフステージや現病の治療内容・予後等を踏まえ、総合的・個別的に判断している。

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

・上記のように、欧米のガイドライン等において、クリニカルシーケンシングで報告すべき IF/SF として推奨されているものに加えて、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業等において、日本人エビデンスが確立した遺伝子の病的変異を返却すべきと考える。

【表 2】

●日本において遺伝学的検査を保険償還すべき遺伝性腫瘍及びその原因遺伝子リスト(案) 2017年1月15日					
ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0) Genetics in Medicine, advance online publication 17 November 2016					
NCCN guidelines (Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version 2.2017, 他)					
Phenotype	疾患・症候群名	MIM-disorder	PMID-Gene Review	原因遺伝子(現時点)	MIM-gene
Hereditary breast and ovarian cancer	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)	604370	20301425	BRCA1	113705
		612555		BRCA2	600185
Li-Fraumeni syndrome	リ・フラウメニ症候群	151623	20301488	TP53	191170
Peutz-Jeghers syndrome	ポイツ・ジェガース症候群	175200	20301443	STK11	602216
Lynch syndrome	リンチ症候群	120435	20301390	MLH1	120436
				MSH2	609309
				MSH6	600678
				PMS2	600259
		613244	20301390	EPCAM	185535
Familial adenomatous polyposis	家族性大腸腺腫症	175100	20301519	APC	611731
MYH-associated polyposis; FAP2	MYH関連ポリポーシス	608456, 132600	23035301	MUTYH	604933
Juvenile polyposis	若年性ポリポーシス	174900	20301642	BMPR1A	601299
				SMAD4	600993
Von Hippel-Lindau syndrome	フォン・ヒッペル・リンダウ病	193300	20301636	VHL	608537
Multiple endocrine neoplasia type 1	多発性内分泌腫瘍症1型	131100	20301710	MEN1	613733
Multiple endocrine neoplasia type 2	多発性内分泌腫瘍症2型	171400	20301434	RET	164761
Familial medullary thyroid cancer	家族性甲状腺髄様がん	1552401	20301661	RET	164761
PTEN hamartoma tumor syndrome	PTEN過剰腫瘍症候群	153480	20301625	PTEN	601728
Retinoblastoma	網膜芽細胞腫	180200	20301625	RB1	614041
Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome (PGL1)	遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫症候群		20301715		
(PGL2)		168000		SDHD	602690
(PGL3)		601650		SDHAF2	613019
(PGL4)		605373		SDHC	602413
Tuberous sclerosis complex 191100	結節性硬化症	115310		SDHB	185470
		19100	20301399	TSC1	605284
WT1-related Wilms tumor	ウィルムス腫瘍	613254		TSC2	191092
Neurofibromatosis type 2	神経線維腫症2型	194070	20301471	WT1	607102
		101100	20301380	NF2	607379
Hereditary diffuse gastric cancer	遺伝性びまん性胃がん	137215 608089 167000 114480 176807	20301318	CDH1	192090
Familial pancreatic cancer (except HBOC)	家族性膵がん(HBOC以外)				
Fanconi anemia, complementation group C		227645	20301575	FANCC	613899
Fanconi anemia, complementation group G		614082	20301575	FANCG	602956
Peutz-Jeghers syndrome				STK11	
Familial Pancreatitis				PRSS1	
Familial Pancreatitis				SPINK1	SPINK1はevidence乏しい?
Melanoma-pancreatic cancer syndrome				CDKN2A	
Familial breast cancer (except HBOC)	家族性乳がん(HBOC以外)				
		114480 208900	20301425 20301790	ATM	607585
		11448 0609265 259500 176807	20301425 20301488	CDH1 CHEK2	Lobular BC 604373
				NRN NF1	
		114480 610832 613348	20301425 20301575	PALB2	610355
				PTEN STK11 TP53	
Familial ovarian cancer (except HBOC)	家族性卵巣がん(HBOC・Lynch症候群以外)				
				BRIP1 RAD51C RAD51D STK11	

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

・みずほ総研株式会社と共同開発した public domain の annotation ツール群の GUI である csDAI を用いている。ANNOVAR (ClinVar 等を含む) や HGMD による annotation の他、ToMMo、HGVD、ExAC、及びインハウスのデータにおける一般日本人集団中のアレル頻度情報を重視している。

(4) 返却すべき IF (狭義) / SF の決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法 (返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例: 多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。)

- ・ 検出された rare variant の pathogenicity 評価は、前述の csDAI による報告書 (IGV screen shot 付きであるが、必要に応じて IGV 目視確認) をもとに、症例や検出された variant によって、遺伝相談外来担当者間での議論から、NCC 両キャンパス間の多職種合同カンファレンスでの検討まで、様々なレベルの協議で決定している。
- ・ 現時点では遺伝性腫瘍に限定した SF の開示希望の有無をインフォームド・コンセントの段階で聞いており、また、30-60 分をかけての検査前の対話 (遺伝カウンセリング) を通じて、ほとんどのクライアントは SF 報告を希望されているため、開示の是非について最も迷うことになる「インフォームド・コンセント時点では SF 開示を希望していないが、医学的には actionable であり、がんの早期発見につながる (逆に言えば、看過するとがんが進行するまで発見が遅れる) 可能性がある」となる例は少ない。これは元々、何らかのがんの遺伝が心配で受診される方々を対象にしているためで、治療目的の somatic clinical sequencing から「偶発的に」遺伝性腫瘍の生殖細胞系列変異が見つかる場合とは異なると考えられる。

(5) ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題 (準備中の場合は想定している取り組み)

- ・ 多くの検査が、研究室で研究の枠組みで行われており、その「研究の結果」を、医師の責任で患者の診療に利用している。採血までは病院内で、他の臨床検査のための採血と同様の管理で行われている。匿名化も、外来で遺伝相談外来担当医の管理・確認下で行っている。
- ・ その後の研究室での核酸抽出・Laboratory Developed Test としての遺伝学的検査・報告書作成等については、長年の無事故記録を持つ経験豊かな専任の検査担当者 (研究補助員) を設定し、SOP を作成して検査の過誤防止に努めている。
- ・ なお、発端者の病的変異の確定は、原則として 2 通り以上の方法で確認している (例えば Sanger シークエンシングと dHPLC 法、多遺伝子パネルと Sanger シークエンシングなど)。

(6) 患者への結果返却の現状と課題 (準備中の場合は想定される課題)

- ・ 遺伝診療の一環として、遺伝相談外来での遺伝カウンセリングの枠組みで結果を報告している。
- ・ 課題としては、病院経営として、看護師・遺伝カウンセラー等の人件費等を含めた採算が取れるかたちで遺伝相談外来が運営できていないことと、
- ・ 今後、1) 分子標的薬 (PARP 阻害剤等) や免疫チェックポイント阻害剤等のコンパニオン診断として、HBOC や Lynch 症候群などの原因遺伝子のスクリーニングが多く对患者に対して行われるようになった場合、2) 上記 1) の特定の承認薬のコンパニオン診断以外に、臨床試験登録や各種適応外使用を想定して行われる somatic clinical sequencing から偶発的に遺伝性腫瘍の生殖細胞系列の病的

変異が見つかる場合、3) Lynch 症候群の universal tumor screening が普及する場合、4) 将来的に clinical sequencing が WES/WGS へと進み、遺伝性腫瘍以外の遺伝性疾患の IF/SF の結果返却が求められるようになった場合、の対応体制の整備が現状では不十分であると思われ、課題である。

- ・その他、IF/SF 自体の精度の根本的問題がある；既往歴・現病歴・家族歴がない場合の、すなわち general population における浸透率（genotype-phenotype relationship）が不明であるところで、医療上の推奨を行っている。
- ・さらに、有効かつ安全な surveillance 法が確立していない（遺伝性膵がん等）、遺伝性疾患の診断が確定しても医療保険は予防給付がなされないなど、多くの unmet medical needs がある【図 5】：

【図 5】

遺伝性腫瘍の患者・家族は何を求めているか？

● 遺伝性かどうか知りたい

- ① 遺伝子検査の精度：感度（未知遺伝子・VUS等）・特異度（VUS等）
- ② 遺伝子診断へのアクセス・遺伝子検査ラボの品質管理・保証
- ③ 症例拾い上げのための新しい基準

・VUSの評価・分類、健常人ゲノム
・予算・人員の確保：先進医療、
自費診療、研究費の組み合わせ？
・遺伝子検査ラボのネットワーク

● 自分や家族に何が起きるのか知りたい

- ④ 登録、Genotype-phenotype DB（年齢階級別浸透率等）
- ⑤ 変異保有者等高危険度群コホート

・学会、国際的日本人変異DB
・恒常的・長期的戦略が必要

● 予防医療の選択肢は？

- ⑥ 個別化・生涯型surveillance
- ⑦ 特殊検診・化学予防・予防手術等の開発・評価

・エビデンス構築の観察・介入研究
・「がん予防外来」のあり方

● 個別化治療・遺伝性そのものに対する治療は？

- ⑧ 遺伝リスクに応じた、適切な手術法・再建法
- ⑨ 合成致死・免疫治療等、遺伝性を標的にした治療
- ⑩ 遺伝子・幹細胞治療、核酸医薬

● 生殖医療の選択肢は？

- ⑪ 出生前診断・着床前診断

● 心理・社会的支援は？

- ⑫ 遺伝カウンセリングのあり方
- ⑬ 薬機法承認・保険償還・医療経済・政策
- ⑭ 遺伝情報の守秘・遺伝情報に基づく差別の問題

・遺伝相談外来のネットワーク
・観察・介入のための症例登録
・遺伝学的検査・解析のACCE
・予防も含めて保険診療の中で

#148

（7）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

- ・遺伝相談外来における診療の一環として、家族が同伴する場合、あるいは発端者からの連絡を受けて、血縁者等が来談した場合、いずれも発端者の了解を得て、結果を説明している。それらの経緯で遺伝相談外来を受診しているため、知らない権利を突然侵されるという事態には遭遇していない。
- ・家族が小児～AYA 世代の場合の結果開示については親への対応を含めて、case-by-case での試行錯誤の部分があり（だからこそ遺伝カウンセリングとも言えるが）、説明のための資料等も十分整備されていない。

- ・その他、SF/IFの精度の問題、結果報告の後に続く様々な事項における unmet medical needs については【図5】に記載したとおり。

（8）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

- ・【図5】に記載した通り、現状では医学的・心理的フォローアップに未だ様々な課題が残されている。
- ・たとえば医学的には、有効かつ総合的に「安全」な（risk-benefit 上、推奨される）action が必ずしも確立していない、それらが保険診療では実施できない、などの課題がある。
- ・心理的には、我が国における「遺伝情報に基づく差別」は主に結婚に関して潜在的・顕在的に存在すると思われ、医療者としての介入が難しい領域と思われる。

問5 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

- ・【図5】のようにまだ多くの unmet needs がある。

問6 IF/SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方）についてお書きください。

- ・IF/SF に関する genotype-phenotype relationships のエビデンス確立がそもそもの前提。
- ・しかしそもそも、PF についても genotype-phenotype relationships は VUS 以外でも実は未解明の部分が多い。病的変異を共有するきょうだいでも大きく phenotype が異なる等。
- ・その他、IF/SF 返却を含め、がんの遺伝カウンセリングのあり方については以下のように考える：

【意見その1】 がん領域については、がんゲノム医療を専門にする遺伝カウンセラーが必要。理由は、

①対象者が多い：人類遺伝学会が認定する「認定遺伝カウンセラー」は、限られた大学に設置された修士課程修了者に受験資格があり、現在 200 名程度、これではがんの somatic はもちろん、遺伝性腫瘍の可能性のある患者や血縁者の拾い上げにも十分対応できない。

②がん医療全般に関する知識と経験が必要：がんの somatic はもちろん、germline についても遺伝性腫瘍は actionable であるという点で、他の遺伝病とは大きく異なる（きちんと action を取らないと、訴訟にもなりかねない）。すなわち、germline であっても診断後のがん治療・予防の全体を知っている・あるいは身近にがんの専門家が居ることが必要。認定遺伝カウンセラーのは小児科・産科領域を含めて広く遺伝医療全般の教育を受けているが、その多くはがんについての実務経験の機会を得ていない。

③Somatic と germline の標的遺伝子が重複：Somatically actionable genes の中に遺伝性腫瘍の原因遺伝子が多く含まれており、somatic CS から germline SF がしばしば見つかる（e.g. 漿液性卵巣がん）。

遺伝性腫瘍かどうかは、治療法や診断法（サーベイランス法）の選択を左右する。

※資料 1 参照

【意見その 2】目指すべき目標としては、がん罹患者については、当該診療科の主治医が基本的な遺伝カウンセリングを行えるようにすべきである。理由は、

① Somatic CS における、検査前の説明 (informed consent) と、その primary findings である somatic mutation の結果報告は当然ながら、治療を担当する診療科の主治医。

② Germline CS においても、日本医学会ガイドラインでは「3-1 すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解の確認」は「原則として主治医が行う」とある。すなわちカウンセリングマインドでの情報提供とインフォームド・コンセント／アセントが期待されている。ゲノム医療の時代においては、これには① Somatic CS からの SF についての事前の説明と意思の確認も含まれる必要がある。その疾患の診断・治療を知悉しているという点では、診療科主治医が、当該疾患に関しては「専門家による遺伝カウンセリング」ができることが理想的と考える。

【意見その 3】がん罹患者に対して、原則として当該診療科主治医が行うべき遺伝カウンセリングのうち「germline については」、診療科横断的に支援・補完・分担する遺伝性腫瘍専門外来が必要である。理由は、

① 医学会ガイドラインでは「すでに発症している患者の診断を目的として行われる医学的検査」に対しては「必要に応じて専門家による遺伝カウンセリング・・・を受けられるように配慮する」とある。

② Somatic な診断とがん治療を主たる責務として担っている当該診療科の主治医には、遺伝性腫瘍の遺伝医療に関する十分な知識・経験・時間がないことがある（主治医側の要素 (supply できるもの) と、患者側の要素 (demand の個人差) がある)。

③ 遺伝学的検査の解釈が難しい場合がある（コピー数異常などの構造多型、splicing 変異、pseudogene、mosaicism、VUS、等々）。

④ 上記③の一部であるが特記すべき点として、進化が早い多遺伝子パネル以上の体系的・網羅的解析の解釈には高度の専門性を必要とする場合がある。また、VUS など、家系内の segregation analysis を計画・実施する必要がある場合がある。

⑤ がん領域以外・施設外の遺伝医療の専門家等への紹介や連携が必要になる場合がある。がん領域内でも診療科横断的な対応・coordination が必要な場合がある（乳腺外科と婦人科、消化管内科など）。

⑥ 生殖医療の選択肢に関する相談に発展する場合がある。

⑦ 小児や意思表示能力に制限があるクライアントへの遺伝カウンセリングが求められる場合がある。

※資料 2 参照（3-1、注 4 など）

※資料 3 参照（GERMLINE IMPLICATIONS OF SOMATIC MUTATION PROFILING など）

【意見その4】 がん未発症者（血縁者など）に対する遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングは、主として、遺伝性腫瘍の専門外来が担当する方がよい。理由は、

- ① 医学会ガイドラインも、未発症者に対しては既発症者の場合と異なり、「事前に適切な遺伝カウンセリング」を明記している。
- ② 診療科主治医の時間は、既発症者の治療と診断に使う方が効率的。未発症血縁者に対しては、生涯追跡型の多臓器サーベイランスの実施が必要となることが多い（検診センターにおける固定リスク（遺伝的リスク）に基づく個別化検診プログラム提供が理想）。
- ③ 生殖医療の選択肢に関する相談に発展する場合がある。

※資料2 参照（「3-2 非発症保因者診断，発症前診断，出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査」）

【資料】

※資料1：第6回TFの中釜先生のスライドの#8以降：

http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/160311_tf_sankounin.pdf

※資料2：日本医学会ガイドライン「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/>

※資料3：ASCO policy update

<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2015.63.0996>

《国立がん研究センター（河野隆志）》

問1 現在、貴施設で実施されている臨床的・シーケンス解析について

（1）その解析の「主な」1）目的、2）方法、3）対象疾患、4）実施件数（年間実施件数、概数で可）、5）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

1）目的

- ・標準治療終了後の治療方針選択の補助となる体細胞遺伝子変異の検索。
- ・体細胞遺伝子変異を確定するために、コントロールとして正常組織検体もペアでシーケンスしている。

2）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
全エクソン解析 ()
多遺伝子パネル解析 (○)
Sanger シーケンス解析 ()
その他（ご記入ください）

3）対象疾患

16歳以上の進行再発固形がん患者（がん種は問わない）。

4）実施件数

106件（2016/5/2～2017/1/25）

5）実施形態

自施設（シスメックス社との共同研究として実施中）

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (A)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 () 両方 (○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	国立高度専門医療研究センターとして、診療・研究・教育・情報発信・政策提言等を行う。
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	SF
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例 臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	遺伝性腫瘍の原因遺伝子として確立しているもの(ACMG SF v1.0にリストされているもの)。 ※但し、実際に開示するかどうかはインフォームドコンセント時点での患者の開示希望の有無による。
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能(clinical / medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ (○) ・予防法の選択に役立つ (○) ・確定診断に利用できる (○) ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる (○) ・その他 (○) 以下に内容を具体的に記述： 血縁者の診断・治療・予防に役立つ。
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能(non-medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ (○) ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ (○) ・現在は検討していない () ・その他 () 以下に内容を具体的に記述

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (a)	① (c)
	② ()	③ (d, e, f)
IF(狭義)	① (同一疾患領域に IF は無い)	① (c)
	② ()	③ (d, e, f)

g

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

生殖細胞系遺伝子異常のSFについての開示希望は、体細胞臨床・シーケンス検査の同意取得時に主治医が確認している。主治医の負担が大きいことと、主治医のICレベルに差があることに課題を感じている。

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエーションについて(返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

(図・表を用いる、論文やHPを引用する等記述形式は自由です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

ACMGガイドライン ver.1.0に記載されている遺伝性腫瘍関連遺伝子のうち、当院で使用しているNCCカスタムのパネル(NCCオンコパネル)に搭載されている12遺伝子について、Clinvarでpathogenicと定義されている、若しくは短縮型機能欠失変異のvariantのみを返却している。結果は診療に用いられるため、エビデンスが十分にあり病的意義が確実なもののみ返却する様にこの方法を選択した。

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

欧米のガイドラインだけでなく、臨床ゲノム情報統合データベース事業などで構築された日本人のエビデンスに基づく遺伝子変異。

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

前述のとおり、現在はclinvarを参照し、pathogenicと定義されているvariant、及び、truncation型のvariantを報告対象としている。

(4) 返却すべきIF(狭義)／SFの決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法(返却すべきpathogenic variantや結果返却の可否の決定方法の例:多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。)

報告対象となる生殖細胞系遺伝子異常が検出された場合は、解析結果の意義付けを行う専門家会議(腫瘍内科医、ゲノム研究者、バイオインフォマティシャンから構成)に臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーの参加を要請する。その場で、病的意義があることを再確認し、患者のバックグラウンドも考慮したうえで遺伝相談外来の受診推奨の有無を検討しレポートにまとめて担当医に返却している。

（５）ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題（準備中の場合は想定している取り組み）

2015 年 10 月に臨床検査レベルの品質保証下にクリニカル・シーケンスを行う院内検査室を開設した。品質保証については、米国 CLIA 認証を取得している検査企業であるシスメックス / 理研ジェネシスとの共同で、標準手順書の整備など CLIA 法に準拠する形で担保している。具体的には、設備面では検査室を PCR 工程前後で完全に隔て、pre-PCR 側には前室を設置している。また、運用面では検体が検査室に届いた後のすべての工程において標準手順書を作成している。また、ワークシートによって施行日時や施行サインを記録することによってトレーサビリティを担保できるようにしている。

（６）患者への結果返却の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

前述の専門家会議を経たレポートが担当医に返却され、そのレポートに基づいて担当医が患者に結果開示をした後に、遺伝相談外来へ紹介している。

これまで、遺伝性腫瘍を扱ってこなかった診療科の医師も、治療法選択を目的とした体細胞クリニカル・シーケンスの結果として得られた偶発的遺伝性腫瘍関連遺伝子異常を患者に伝える場面が増えることが想定されるため、各診療科医師への教育及び、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーの増員が必要である。

（７）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

遺伝性腫瘍に関する遺伝子異常が偶発的に検出され、担当医からの結果説明時に家族が同席を希望した場合の運用法は定まっていない。各担当医の判断で行っているのが現状である。

（８）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

現在は遺伝相談外来と担当医が連携して医学的なフォローアップを行っている。診療科横断的な対応を可能とするべく、遺伝性腫瘍に関連する各診療科の医師から構成された遺伝子診療部門が設立された。今後は、この遺伝子診療部門での医学的フォローアップのありかたが検討課題である。

問5 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

運用面の課題として、体細胞遺伝子変異情報は、治療選択に直結するため、その患者に関わる医師間で共有する必要がある一方で、偶発的所見として同時に検出された生殖細胞系列遺伝子異常の情報を電子カルテ上でどう扱うべきか、定まっていない点がある。

問6 IF/SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになるIF/SF 返却のあり方）についてお書きください。

この先の数年で、PARP 阻害剤等の分子標的治療薬のコンパニオン診断薬や免疫チェックポイント阻害剤の効果予測診断の一つとして、HBOC や Lynch 症候群などの原因遺伝子のスクリーニングが多くの患者に対して行われるようになってきたり、個別化治療を目的とした体細胞クリニカル・シーケンスが普及したりすることで、IF/SF に接する機会が増え、各臨床医の意識が高まることが予想される。各担当医によって、適切な検査についてや、知る権利・知らない権利についてのインフォームドコンセント及び結果の開示ができるようになるのが理想である。

また、認定遺伝カウンセラーが増員され、各担当医からのコンサルトに迅速に対応できるようになるなど、遺伝相談外来と各診療科の連携が密になることが望まれる。

《国立がん研究センター東病院（土原一哉）》

問 1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（１）その解析の「主な」１）目的、２）方法、３）対象疾患、４）実施件数（年間実施件数、概数で可）、５）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

１）目的

がん新薬開発を目的としたゲノムスクリーニングプログラム SCRUM-Japan において、全国約 200 ヶ所の共同研究医療機関から腫瘍組織検体を収集し、143 個のがん関連遺伝子の変異、増幅、融合を市販のアンプリコンシーケンスパネルシステム（Oncomine Cancer Research Panel）を用いて解析する。非腫瘍部、末梢血ゲノムの解析は行わない。施設内に設置したデータセンターではシーケンスの原データ（BAM ファイル）を保管するが、各医療機関の担当医にはシステムに含まれるデータベースで gain/loss of function が示された変異を抽出してレポート返却を行う。担当医はレポートの結果をもとに各種治験への参加を考慮する。被験者への解析情報の開示は各担当医の裁量による。

２）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
- 全エクソン解析 ()
- 多遺伝子パネル解析 (○)
- Sanger シーケンス解析 ()
- その他（ご記入ください） ()

３）対象疾患

肺がん、消化器がん（食道がん、胃がん、小腸がん、大腸がん、肝臓がん、胆道がん、膵がん、消化管間質腫瘍）

４）実施件数

約 2500 件

５）実施形態

日米 2 ヶ所の CLIA 認証検査機関に解析委託

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (C)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

(問 1・問 6 のみ回答のため、未回答の問 2～問 5 は省略)

問6 IF/SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方）についてお書きください。

①現在使用している遺伝子解析パネルががん関連遺伝子に特化して開発されたものであるため、がん以外の遺伝性疾患の原因遺伝子の変異情報が原則として得られないこと、②SCRUM-Japan では臓器横断的に頻度の低い遺伝子異常も含め治療標的分子の探索を目的としているため、対象臓器以外の臓器に好発する遺伝性腫瘍の原因遺伝子変異が検出される場合も「意図した所見」とみなされることから、本施設で扱う臨床的・シーケンスでは IF/SF が発生しないものとして回答した。

ただし、がん関連遺伝子とみなされる遺伝子の germline variant が異なる疾患領域の遺伝性疾患等の原因となる場合など、目的を特化した遺伝子解析パネルを使用する臨床的・シーケンスの場合であっても IF/SF が発生する可能性はあり、取扱に関する手順の整備は重要だと考える。そのために必要なインフラとして、

1. 国内のしかるべき機関、団体によってオーソライズされた臨床的有用性が高い遺伝子異常のデータベース
2. 遺伝子解析結果（vcf ファイルなど）から広義の IF に相当する変異を自動検出し、治療・予防介入等の推奨度を表示できるアプリケーション
3. 特に臨床遺伝専門医以外の担当医が被験者/患者に結果を説明する際の標準的な手順の策定と教育
4. 自施設で遺伝カウンセリングが実施できない場合に近隣の施設での受診が可能なネットワーク
5. 特に専門領域と異なる疾患関連遺伝子変異を有する症例のフォローアップが可能な専門施設
6. 発端者、家族それぞれの遺伝カウンセリング、確定診断のための検査、フォローアップに係る費用を補助する公的あるいは民間のシステムが必要だと考える。

《静岡県立静岡がんセンター（楠原正俊）》

問１ 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（１）その解析の「主な」１）目的、２）方法、３）対象疾患、４）実施件数（年間実施件数、概数で可）、５）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

１）目的

がん患者から提供された血液（白血球）や手術摘出組織について、ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームなど最先端マルチオミクス解析技術を用いて分析する。

①がんのドライバー遺伝子を突き止めるとともに、免疫抑制因子などの関与についても明らかにする。

②生殖細胞系列のゲノム解析により、遺伝性がんの存在について検討する。

③薬物代謝酵素の遺伝子多型を調べ、患者のがん薬物療法における薬剤感受性や副作用の程度についての関連について分析を進める。

④得られた成果は、新たな予後因子、創薬、診断薬開発など、新規がん診療技術の開発に役立てられる。

⑤データの保存、報告やカウンセリング方法などについての研究を進める。

２）方法（複数選択可）

全ゲノム解析 ()

全エクソン解析 (○)

多遺伝子パネル解析 (○)

Sanger シーケンス解析 (○)

その他（ご記入ください）（プロテオミクス、メタボロミクス、cfDNA）

３）対象疾患

静岡がんセンター手術症例（手術組織、血液）

４）実施件数

約 1000 例／年

５）実施形態

自施設内

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (A)、 SF (A)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 () 両方 (○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	がん拠点病院
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	意図的に見つけに行くSF
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例 臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	ACMGにより推奨されているもの
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能(clinical / medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ (○) ・予防法の選択に役立つ (○) ・確定診断に利用できる (○) ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる () ・その他 () 以下に内容を具体的に記述
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能(non-medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ () ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ () ・現在は検討していない (○) ・その他 () 以下に内容を具体的に記述

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (a)	① (b)
	② ()	② (e)
IF(狭義)	① (a)	① (b)
	② ()	② (e)

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

課題: ICにかける時間と人員確保。ICをとったあと結果が出るまでのタイムラグで、参加者が同意内容を忘れている。

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエントについて(返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

(図・表を用いる、論文やHPを引用する等記述形式は自由です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

ACMGの推奨リストにある疾患・遺伝子

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

現状では無し。

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

ClinVar ([P]:Pathogenic, [L]:Likely pathogenic)

HGMD ([DM]:disease causing mutation, [DM?]:likely disease causing mutation)

(4) 返却すべきIF(狭義)／SFの決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法(返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例: 多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。)

多職種でのカンファレンスによる決定としている。

(5) ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題(準備中の場合は想定している取り組み)

研究所で、次世代シーケンサの結果について、IGVで確認し、変異が疑われたものは更にSanger法で確認してから病院に返却。

病院・がん遺伝外来で再度採血し、外部の検査会社へ外注し再確認。

（６）患者への結果返却の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

同意書で結果返却希望とある患者には、担当医が現在の病状や状況を判断し再度確認。

遺伝外来にて結果返却、説明を行う。

当院では、定期的に癌治療のため通院する患者が主であるため担当医や病院との信頼関係が十分にできている。そのため、結果開示までの流れがスムーズに行えている。

研究で生殖細胞系列に変異が認められた発端者の約 87%は自身や血縁者の遺伝情報を知り自分や家族の健康に役立てたいと確認の遺伝子検査を希望した（unpublished data）

結果を受け取った患者や血縁者からの具体的な声としては、「自分のことが分かって良かった」「今後、がん検診を受けるモチベーションになった」「家族にも検診をしっかり受けるよう伝えたい」といった言葉が多く聞かれ、概ね前向きに自身の遺伝情報と向き合っている。

課題：開示希望がない人に生殖細胞系列が見つかった場合の対応。

（７）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

発端者が家族同席を希望した場合には一緒に話を聞いてもらう。

血縁者検査も希望があれば対応する。

現在は、血縁者の遺伝子検査までは研究費負担のため患者や家族の負担はないが、実際自己負担となると希望者の数は変わってくるだろう。

（８）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

研究所で生殖細胞系列に病的変異が検出され、病院の遺伝外来においても変異が確認された患者については、対応する疾患ガイドライン推奨のスクリーニングをお勧めする。

血縁者に関しても同様。希望があれば、他の病院を紹介。遺伝外来から院内連携してフォローを行う。また、院内のよろず相談室（患者・家族が治療のことや治療費、心理的な悩みなどなんでも相談できる窓口）は患者・家族が気軽に聞ける体制を整えているため、患者の声を各専門科へ橋渡しする体制も整っている。

家族性腫瘍など遺伝性疾患は患者や家族を長期的に医学的、心理的に支える必要がある。クリニカル・シーケンスを含め遺伝子検査は、その後の遺伝学的フォローやカウンセリング体制が整っていない施設では検査自体をするべきではないと考える。

問5 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

日本国内の遺伝医療連携体制。

日本人のゲノムデータベースの充実化（バリエーションの解釈）。

遺伝子検査のコスト。

問6 IF/SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになるIF/SF 返却のあり方）についてお書きください。

現在は、生殖細胞系列の遺伝子変異情報は遺伝外来スタッフのみしか見ることができない“遺伝カルテ”に保存され、通常診療の電子カルテと階層を別になっている。

これは、遺伝情報という特殊性を配慮しての対応なのだが、今後、ゲノム医療が進むためには医師や遺伝外来スタッフだけでなく、医師、コメディカルスタッフすべての医療スタッフが遺伝情報の意味を理解して取扱い、医療に役立てていくことが必要であるとする。

《北海道大学（西原広史）》

問1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（1）その解析の「主な」1）目的、2）方法、3）対象疾患、4）実施件数（年間実施件数、概数で可）、5）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

1）目的

- ・網羅的がん遺伝子診断（医療として 160 遺伝子の Exon について実施）
- ・Target sequence（研究として、特定の標的遺伝子について実施）

2）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
- 全エクソン解析 ()
- 多遺伝子パネル解析 (○)
- Sanger シーケンス解析 (○) …Validation
- その他（ご記入ください） ()

3）対象疾患

悪性腫瘍、遺伝性疾患、代謝性疾患（その他、多数）

4）実施件数

すべて自施設

医療（120 件／年）

研究（300 件／年）

5）実施形態

医療…外来対応、カンファレンス等を含む。約 65 万円／症例

研究…倫理委員会を通した臨床研究として実施

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (B)、 SF (A)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 () 両方 (○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	大学病院
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	医療…Somaticが主目的であるが、SFとしてGermlineが判明する研究…IFも含めて、すべての遺伝子異常を探す
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	家族性疾患が判明し、未発症の家族で予防的治療が可能な場合
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能(clinical / medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ (○) ・予防法の選択に役立つ (○) ・確定診断に利用できる (○) ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる (○) ・その他 () 以下に内容を具体的に記述
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能(non-medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ (○) ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ () ・現在は検討していない () ・その他 () 以下に内容を具体的に記述

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

(1) 一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (a)	① (a)
	② ()	② ()
IF(狭義)	① (a)	① (a)
	② ()	② ()

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

- ・がん遺伝子診断部のカンファレンスで承認⇒臨床遺伝子診療部のカンファレンスで承認⇒外來說明
- ・必要に応じて、事前に病院倫理委員会に申請、許可

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエントについて(返却対象としているもの／返却対象にしていすべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

(図・表を用いる、論文やHPを引用する等記述形式は自由です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

- ・基本的に Somatic はすべての Variant が対象なので、SF/IF は発生しない。
- ・Germline はすべて SF に相当する(主目的ではない)⇒



がん遺伝子診断検査結果まとめ(CNV含む) (2016年4月1日~12月31日)

結果報告完了：78名(83名実施したうちの結果判明分)

N=78		
結果報告までの期間(日)	報告書完成まで	16(9-65)
中央値(範囲)	患者報告まで	21(10-66)
Actionable遺伝子変異の検出(人)	72/78(検出率92%)	
Druggable遺伝子変異の検出(人)	39/78(検出率50%)	
Germline遺伝子変異の検出(人)	23/78(検出率29%)	

上位5 Actionable遺伝子変異	N=78	上位5 Druggable遺伝子変異	薬剤	N=78
<i>TP53</i>	48(62%)	<i>BRCA1/2</i>	PARP阻害薬 Platinum	10(13%)
<i>KRAS</i>	25(32%)	<i>PIK3CA</i>	PI3K/AKT/ mTOR阻害薬	9(12%)
<i>APC</i>	16(21%)	<i>AKT1/2</i>	PI3K/AKT/ mTOR阻害薬	6(8%)
<i>BRCA1/2</i>	10(13%)	<i>TSC1</i>	PI3K/AKT/ mTOR阻害薬	5(6%)
<i>PIK3CA</i>	9(12%)	<i>PTEN</i>	PI3K/AKT/ mTOR阻害薬	4(5%)



Incidental germline mutation

シーケンスID性別	疾患名	開示希望	家族歴	第1度近親者	Germline mutation	ACMG recommendation
CS16-0009	女 乳癌	あり	祖母：乳癌、祖父：大腸癌 祖母の姉・妹：乳癌	0	PTEN R130* APC R1523T	あり
CS16-0011	男 非小細胞肺癌	あり	父：肺癌、母：肺癌、妹：大腸癌	3	TSC1 M846V	なし
CS16-0015	男 盲腸癌	なし	母：下腿骨上骨肉腫、祖父：腎癌	1	BCL6 S54fs	なし
CS16-0018	男 耳下腺癌	なし	父：食道癌、母：腎癌	2	APC T1292M	なし
CS16-0023	女 盲腸癌	なし	なし	0	TSC1 D291N	なし
CS16-0025	男 腎臓癌	あり	父：腎癌、祖父：腎癌、祖父：肺癌 祖父：男性乳癌、腎癌、大腸癌 祖母：小児癌、祖祖父：肺癌	1	RH V84fs	なし
CS16-0026	女 盲腸癌	なし	祖母：大腸癌	0	APC G253S	なし
CS16-0031	女 肺癌	あり	姉：子宮体癌	2	TSC1 P311T	なし
CS16-0032	女 胆嚢癌	なし	兄：前立腺癌、妹：乳癌	2	DNMT3A W327*	なし
CS16-0039	男 悪性リンパ腫	なし	父：腎癌、母：子宮癌	2	TP53 S241C	なし
CS16-0041	女 乳癌	なし	祖父：大腸癌	0	BRCA1 L63*	あり
CS16-0042	女 乳癌	なし	祖母：腎癌	0	RET T295M	なし
CS16-0043	女 腎癌	なし	母：腎癌	1	TSHRP407L	なし
CS16-0053	女 乳癌	なし	父：腎癌、母：卵巣癌、乳癌 祖母2人：乳癌、祖母：肺癌	2	BRCA1 Q1447fs	あり
CS16-0056	男 肺癌	なし	父：膀胱癌、祖父：大腸癌 従兄弟：肺癌	1	BRCA2 T1887M	あり
CS16-0060	女 乳癌	あり	兄：腎癌、従妹：乳癌	1	BRCA2 D1990A	あり
CS16-0064	女 真性多血症	あり	姉：子宮頸癌、祖母：悪性腫瘍	1	JAK2 V617F	なし
CS16-0066	男 腎臓癌	なし	祖父：悪性腫瘍	0	ATME376fs	なし
CS16-0075	女 乳癌	あり	母：乳癌、姉：乳癌	2	BRCA1 Q81*	あり
CS16-0078	女 卵巣癌	なし	祖母：白血病、祖父：膵臓癌	0	APC G253S RET G344S	なし
CS16-0086	男 腎臓癌	あり	妹：胆嚢癌、祖父：腎癌	1	APC G253S	なし
CS16-0088	女 膵臓癌	あり	なし	0	CDK12 G9fs	なし
CS16-0093	女 子宮体癌	なし	従兄弟：悪性腫瘍、母：白血病	0	PTCH1 I1074T	なし

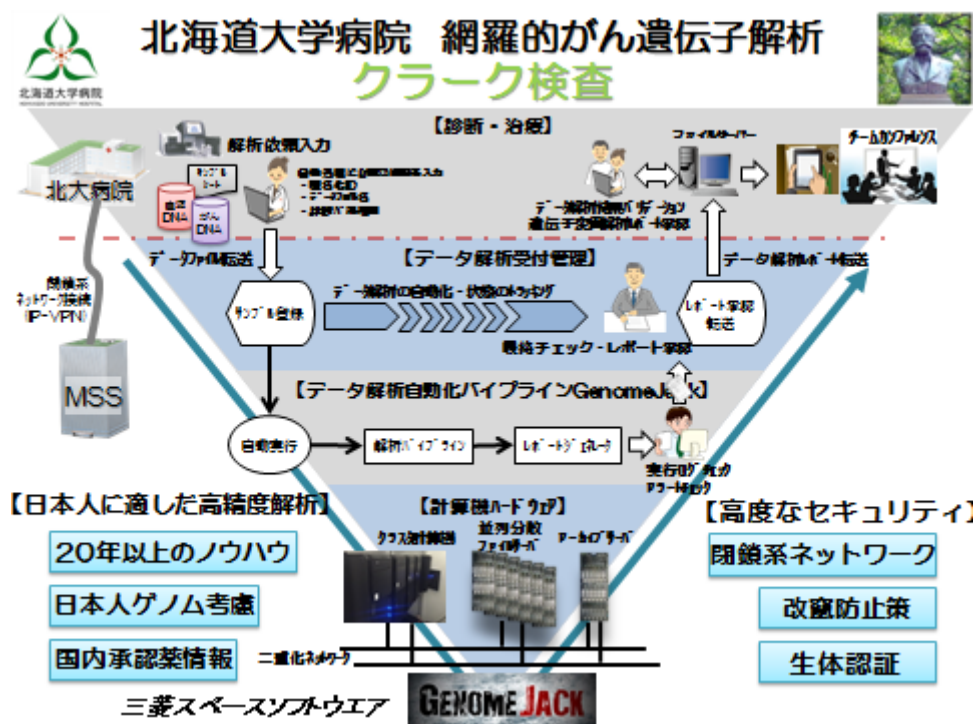
上記の表のうち、ACMG リコmendありとなっており、かつ、患者が開示希望した場合のみ返却・開示。

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

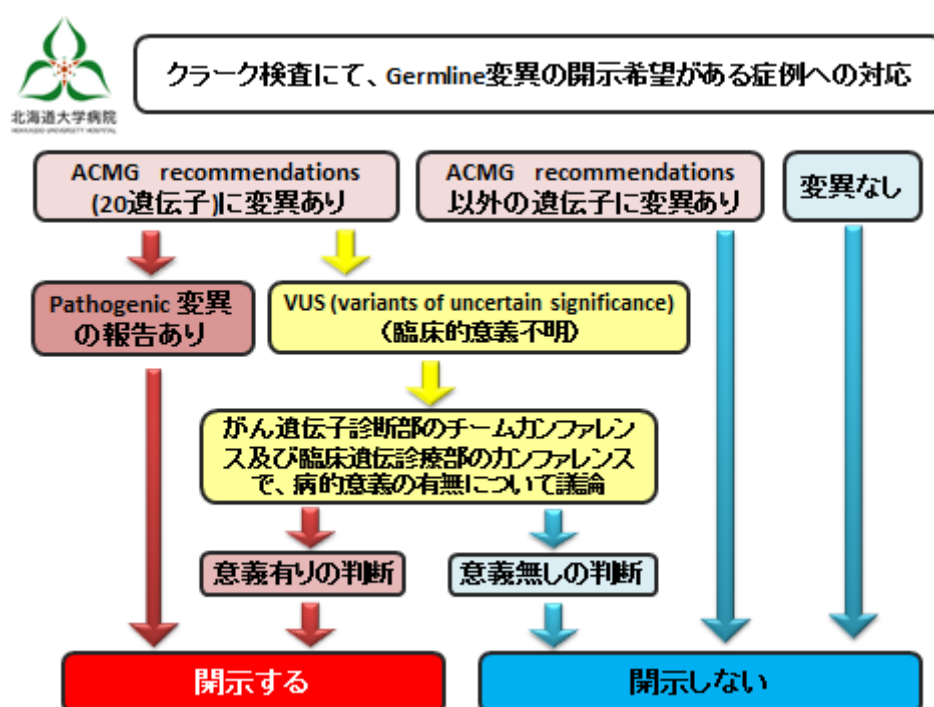
Pathogenesis が明らかである、予防的意義があること。

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

データベース: COSMIC、ClinVar、CIViC



(4) 返却すべき IF (狭義) / SF の決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法(返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例: 多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。)



（５）ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題（準備中の場合は想定している取り組み）

SF かつ VUS の場合の Pathogenesis をどうやって判断するか。

データベース化が必要。

（６）患者への結果返却の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

遺伝カウンセラー不足。

（７）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

遺伝カウンセラー不足。

（８）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

遺伝カウンセラー不足。

問５ 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

- ・ Somatic と Germline の場合の IF、SF、VUS の取り扱いを分ける必要がある。
- ・ ACMG Recommend list に縛られずに、Pathogenesis が明らかで、予防上のメリットがある場合の対応スキームを確定する必要がある。
- ・ 腫瘍性疾患の場合と、非腫瘍性疾患の場合で、対応に許される時間的制約が違うため、異なった Work flow を作る必要がある（悪性腫瘍の場合、のんびりカウンセリングしている余裕はない）。

問６ IF／SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF／SF 返却のあり方）についてお書きください。

遺伝カウンセラーが最低 3・4 名。

《千葉大学（松下一之）》

問１ 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（１）その解析の「主な」１）目的、２）方法、３）対象疾患、４）実施件数（年間実施件数、概数で可）、５）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

１）目的

当院の検査部は遺伝子診療部と教員が兼務しているため、クリニカル・シーケンスは当院の患者および他施設から遺伝子診療部の紹介された症例を中心に遺伝性疾患の遺伝子解析を行っている。さらに千葉大バイオバンク（医学部に設置）と協力して検体の保存を行うとともに NGS(Ion Torrent)を遺伝子検査室に導入した。具体的には家族性腫瘍・疾患（APC 遺伝子、リンチ症候群、家族性地中海熱、ミトコンドリアゲノム遺伝病、遺伝性循環器疾患）の NGS (Ion torrent) を用いた遺伝子変異の検出である。また、かずさ DNA 研究所(千葉県木更津市)と共同で遺伝性不整脈疾患（LQT 症候群）の遺伝子パネルと NGS 解析による院内遺伝子検査が可能となり、当院循環器内科・小児科と共同で保険診療を行っている。また当施設は成人 IRUD (IRUD-A)の拠点病院でありエクソーム解析など、研究的精査が必要な場合の窓口となっている。産婦人科、乳腺外科と共同で HBOC（遺伝性乳癌卵巣癌）の予防的卵巣卵管切除にも遺伝カウンセリング・遺伝学的検査の面から協力している。今後は院内における治療法のある遺伝性疾患へのさらなる対応の整備が課題である。

２）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
- 全エクソン解析 (○)
- 多遺伝子パネル解析 (○)
- Sanger シーケンス解析 (○)
- その他（ご記入ください） (ミトコンドリアゲノム解析)

３）対象疾患

疾患としては家族性腫瘍 33 例、神経変性疾患(脊髄小脳変性症、ハンチントン病など)52 例、周産期・出生前診断 19 例、NIPT（非侵襲性新型出生前検査）360 例、その他 78 例となっている。病理部との連携のもと 2013 年 5 月より、リンチ症候群に対するマイクロサテライト不安定性検査を開始している（2015 年度は 143 件）。2016 年からは難治癌症例（原発不明がん、希少癌、標準治療不応の再発進行がん）に対するキャンサーパネル検査（オンコプライム検査）を開始した。

近年急速に医療分野において発展しているファーマコゲノミクス（PGx）を大学病院で円滑に導入するため、UGT1A1 遺伝子多型検査 75 件および KRAS/BRAF 遺伝子変異検査 144 件を行っている（当院遺伝子診療部で 2015 年に行われた遺伝カウンセリングは 542 症例である）。

4) 実施件数 (2015 年)

家族性腫瘍 (家族性大腸腺腫症、リンチ症候群、遺伝性乳がん卵巣がんなど) 33 例

難治癌症例 (原発不明がん、希少癌、標準治療不応の再発進行がん) に対する キャンサー パネル 検査 (オンコプライム検査) 1 例

神経変性疾患 (脊髄小脳変性症、ハンチントン病など) 52 例

周産期・出生前診断 (筋強直性ジストロフィー他) 19 例

NIPT (非侵襲性新型出生前検査) 360 例

その他 78 例 (うち遺伝性不整脈 20 例)

ファーマコゲノミクス (PGx)

UGT1A1 遺伝子多型検査 75 件および KRAS/BRAF 遺伝子変異検査 144 件

5) 実施形態

・自施設

家族性大腸腺腫症 (APC 遺伝子)

リンチ症候群 (Microsatellite instability 検査・ヒト体細胞遺伝子検査)

リンチ症候群 (MLH1, MSH2, MSH6 遺伝子検査・ヒト遺伝学的検査)

神経変性疾患 (脊髄小脳変性症、ハンチントン病など)

家族性地中海熱

ミトコンドリアゲノム遺伝病

遺伝性不整脈疾患 (LQT 症候群) (かずさ DNA 研究所と共同実施)

遺伝性循環器疾患 (Ion Torrent PGM) Wilson 病

UGT1A1 遺伝子多型検査 (ファーマコゲノミクス)

・外注 (共同研究を含む)

NIPT (現在は企業に外注)

HBOC・BRCA1/2 (現在は企業に外注) (将来的には外部機関と共同実施の予定)

オンコプライム検査 (現在は企業に外注)

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (B)、 SF (A)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療() 研究() 両方(○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	大学病院の検査部・遺伝子診療部を兼務している。 先進的な研究施設と考えています。
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	実際には臨床的にはSFの観点が大きいと考えています。
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例 臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	1. 遺伝性乳癌卵巣癌(AD, BRCA1, BRCA2) (理由) 乳癌術後の医療職のクライアント(女性)で濃厚な家族歴があったが本人は遺伝学的検査を拒否していた。息切れで循環器内科、呼吸器内科などを転々と受診したが、心サルコイドーシスで心筋生検、肺門リンパ節生検を行ったが確定診断はできなかった。その後、腹水が貯留したため消化器内科、婦人科を受診し卵巣がんの診断となった。手術は卵巣がん腹膜播種の診断で術後の抗がん剤、放射線治療などを行った。家系内にも若年女性が多い(未発症者)。数度の遺伝カウンセリングを行ったが、クライアント本人は最終的に遺伝学的検査は受けたくないということであった(拒否した)。⇒遺伝学的検査で診断がつき、診療科との連携と早期の医療介入ができれば、卵巣がんを早期に疑って、早期治療と患者の負担さらには医療費を大幅に低減できた可能性がある。 2. リンチ症候群(AD, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) (理由) 家族歴からリンチ症候群の疑いのあるクライアントを婦人科で子宮がんの臓器浸潤の診断で精査したところ、同時性の大腸癌が見つかった。大腸がんは内視鏡的に粘膜切除が可能であり、腸切除を回避できた。遺伝学的にもリンチ症候群が確定診断できた。術後経過で十二指腸乳頭部癌が見つかったが、早期だったので内視鏡切除が可能であった。⇒リンチ症候群の診断がついていたため、上部内視鏡検査を入念に行い、早期診断が可能であった。患者の治療侵襲の低減につながった。 3. 家族性大腸ポリポーシス(AD, APC) (理由) 子供世代に大腸癌(ポリポーシス)が見つかり、大腸全摘を行った。遺伝学的にもAPC遺伝子の変異陽性であった。その後(子供の診断の後)に両親の遺伝学的検査を行うことになった(両親には

		自覚症状はなかった)が、遺伝カウンセリングに時間を要した(両親の一方の検査を先行することにはスタッフ間の合意が得られなかったため両親同時に遺伝カウンセリングと遺伝学的検査を行う必要があったため)。さらに、片親の変異陽性は半年以上後に判明した。診療科では進行大腸癌、転移性肺がんが見つかった。治療にも難渋した。⇒早期に両親の遺伝学的検査を行うことにより、早期の医療介入と診療科とのスムーズな連携が可能であった。 4. フォンヒッペル・リンドウ病 (AD, VHL) (理由) VHL の家系が疑われる両親の遺伝カウンセリングで、子供(小学生)への遺伝が主な心配事であった。遺伝学的検査を行うかどうか、両親が納得するまで、数回にわたる遺伝カウンセリングを行ったが、遺伝学的検査を受けることには納得が得られなかった。子供の眼症状(網膜病変、失明の危険あり)は低年齢でおこるため、子供の眼科検診を行うように伝えた。⇒低年齢で重篤な合併症を起こしうる家族性腫瘍であるため、遺伝学的検査の重要度が高い。 5. 先天性 QT 延長症候群 (理由) 本疾患は genotype-phenotype correlation が明確でないが、原因遺伝子による誘因となる原因や症状の違い(音や運動など)が推測可能であるといわれている。そのため、当院では循環器内科と共々 DNA 研究所と共同で遺伝学的検査体制を築いている。⇒本疾患を遺伝学的検査により確定診断を行うことにより、早期の治療介入が可能である。さらに心停止をきたす要因(運動や突然の音など)を予測し回避できるため有用と考えられる。 6. 家族性甲状腺髄様癌 (AD, RET) (理由) 低年齢のきわめて悪性度の高いがんであるため、遺伝学的に確定できれば、発症前の手術が推奨されている。 7. ロイス・ディエツ症候群 (理由) 血管型は解離性動脈瘤などの大血管の手術で血管の脆弱性により止血がきわめて困難な場合がある。そのため、血圧コントロール、血管内治療などの内科的あるいはより低侵襲な治療を考慮するべきといわれている。⇒外科的な治療よりも内科的な早期の医療介入が必要である。
--	--	---

第 4 軸：IF への対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能 (clinical / medical actionability) と考えるのはど ういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容 を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ (○) ・予防法の選択に役立つ (○) ・確定診断に利用できる (○) ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる (○) ・その他 () 以下に内容を具体的に記述
	4-2 患者の人生やQOLという観点 から見た場合、対処可能 (non-medical actionability) と 考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容 を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ (○) ・人生設計上 (進学・就職・結婚など) の自己決定に役立つ (○) ・現在は検討していない () ・その他 () 以下に内容を具体的に記述

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (a)	① (a)
	② ()	② ()
IF(狭義)	① (b)	① (b)
	② (d, e, g)	② (d, e, g)

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

実際にキャンサーパネルを臨床検査として行ってみると、IF(狭義)／SFを含めて患者さんからの電話対応、料金規定を含む事務部門との連携、診療科、臨床腫瘍内科医、結果の解釈、薬剤選択、副作用が生じた場合の医療費負担やその対応などの多くの課題があることを実感している。その多くは、専任スタッフ(特に臨床腫瘍内科医)がいないこと、兼任スタッフでの対応であるため十分な時間が取れないことが原因と考えられる。

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

1. IF(狭義)／SFへの対応が実臨床で問題になるケースは、2016年12月から千葉大学病院で開始したがんパネル検査の際に、遺伝性乳癌卵巣癌(AD, BRCA1, BRCA2)、リンチ症候群(AD, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)、家族性大腸ポリポーシス(AD, APC)、フォンヒッペル・リンドウ病(AD, VHL)、家族性髄質性甲状腺癌(AD, RET)の病的な遺伝子変異が検出された場合が想定される。

2. 上記の場合には診療科から遺伝子診療部紹介を受けて、遺伝カウンセリングを行い、胚細胞遺伝子検査を行って確定診断を行う流れになる。

想定される課題としては以下のようなものがある。

- ①発端者に対して上記遺伝性疾患が疑われた遺伝学的検査の必要⇒外注するとコストが高い。千葉大病院では、リンチ症候群(AD, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)、家族性大腸ポリポーシス(AD, APC)、先天性QT延長症候群の3疾患の関連遺伝子は患者さん負担なしで行っている。
- ②未発症者へのアプローチが現実的には困難である。発端者からのアプローチのみに限定される。最近では発端者から未発症者の家系員への説明が行われて、未発症者の家系員の遺伝子診療部の来談が増加している。
- ③遺伝子診療部のスタッフが十分ではない。遺伝カウンセラーの経験の不足など。
- ④IF(狭義)／SFへの対応についての、コンセンサスがない。スタッフの間でも、IF(狭義)／SFをどのように伝えるかの考え方が異なる場合がある。
- ⑤保険収載されている遺伝学的検査(IF(狭義)／SF対応が必要な疾患)が少ない。
- ⑥施設間の遺伝学的検査の料金の取り決めがない。現状では、施設間の遺伝学的検査の受託は共同研究契約、各施設の研究費、あるいは無料で行うことがほとんどである。クライアントに請求することが難しい。
- ⑦サンガーシーケンスの精度管理の問題。遺伝子の欠失、重複などの確定診断には時間と労力を要します。

(2) IF (狭義) / SF のうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエントについて (返却対象としているもの / 返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈 (「研究において」なのか「診療において」なのか) を明示した上で、具体的に記述してください。(図・表を用いる、論文や HP を引用する等記述形式は自由です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

遺伝性乳癌卵巣癌 (AD, BRCA1, BRCA2)、リンチ症候群 (AD, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)、家族性大腸ポリポーシス (AD, APC)、フォンヒッペル・リンドウ病 (AD, VHL)、先天性 QT 延長症候群、家族性髄質性甲状腺癌 (AD, RET)、ロイス・ディエツ症候群の 7 疾患について述べます。

上記の 7 疾患は遺伝子診療部における遺伝カウンセリングを行った経験から、発端者から未発症者への情報提供が必要と思われましたが、必ずしも未発症者へのアプローチが行えていないものも含まれます。しかしながら、未発症者が結果的に進行がんが発見された症例、家系図からは上記の疾患が強く疑われたにもかかわらずに発端者が遺伝学的検査を受けなかった症例や、未発症者の遺伝性腫瘍の可能性について担当診療科へ情報が正確に伝わらずに診断までに長期間を要した症例がありました。

ロイス・ディエツ症候群 (血管型) の場合には、血管の脆弱性により、血管外科の手術適応 (治療方針の決定) に大きな影響を及ぼします。フォンヒッペル・リンドウ病 (AD, VHL) では、若年での眼症状 (網膜病変) の発症がみられます。先天性 QT 延長症候群は診断による医療介入がその後の予後を改善することがあります。家族性大腸ポリポーシス (AD, APC) では子供の世代が親の世代より早くに診断がついて、親の世代に進行がんが発見された症例がありました。リンチ症候群 (AD, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)、では、特に女性の場合には子宮がん和大腸癌の合併 (異時性、同時性) がみられることが多く、診断や術後のフォローに役立ちます。遺伝性乳癌卵巣癌 (AD, BRCA1, BRCA2) では、家系図から明らかな HBOC が疑われましたが、クライアント本人が遺伝学的検査を受け入れなかった症例 (男性乳癌や女性の医療関係者の症例など) がありました。このようなケースでは、初発症状が息切れ等であったため、診療科が本人の癌の原発臓器が確定できずに多くの検査を必要としました。早期に遺伝学的な検査を行っていれば、その後の診断・治療に役立ったと考えられます。

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

ACMG の actionable disease²⁴ 疾患のうち、17 の遺伝性腫瘍。具体的なバリエントについては現在データを集めて検討中である。

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状（参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方）

1. 発端者の病的遺伝子変異の確認。
2. 実際の家系図を書いて家系員の中での未発症者や他の発症者の情報を得る。
3. 家系員が複数の地域に居住するなどの場合には、地域ごとの遺伝子診療部との連携が必須である。ゲノム解析の情報だけでは、病的かどうかの判断が困難な場合がある。そのようなときには家系図の情報が有益であることも多い。

現在、2015 年から AMED のがん領域（武藤班）では、体細胞変異を含むゲノム遺伝子変異と臨床症状、治療効果のデータを幾つかの施設で共同で集積するプロジェクトが開始され、千葉大学病院も参加している。

(4) 返却すべき IF（狭義）／SF の決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法（返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例：多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。）

当院（千葉大学病院）では、クリニカル・シーケンスに関与する検査部は遺伝子診療部と教員が兼務している。そのためクリニカル・シーケンスは当院の患者および他施設から遺伝子診療部に紹介された症例を中心に遺伝性疾患の遺伝子解析を行っている。千葉大バイオバンク（医学部に設置）と協力して検体の保存を行うとともに NGS (Ion Torrent) を検査部遺伝子検査室に導入し、通常の PCR ベースの手法とサンガーシーケンスを併用して遺伝学的検査を行っている。

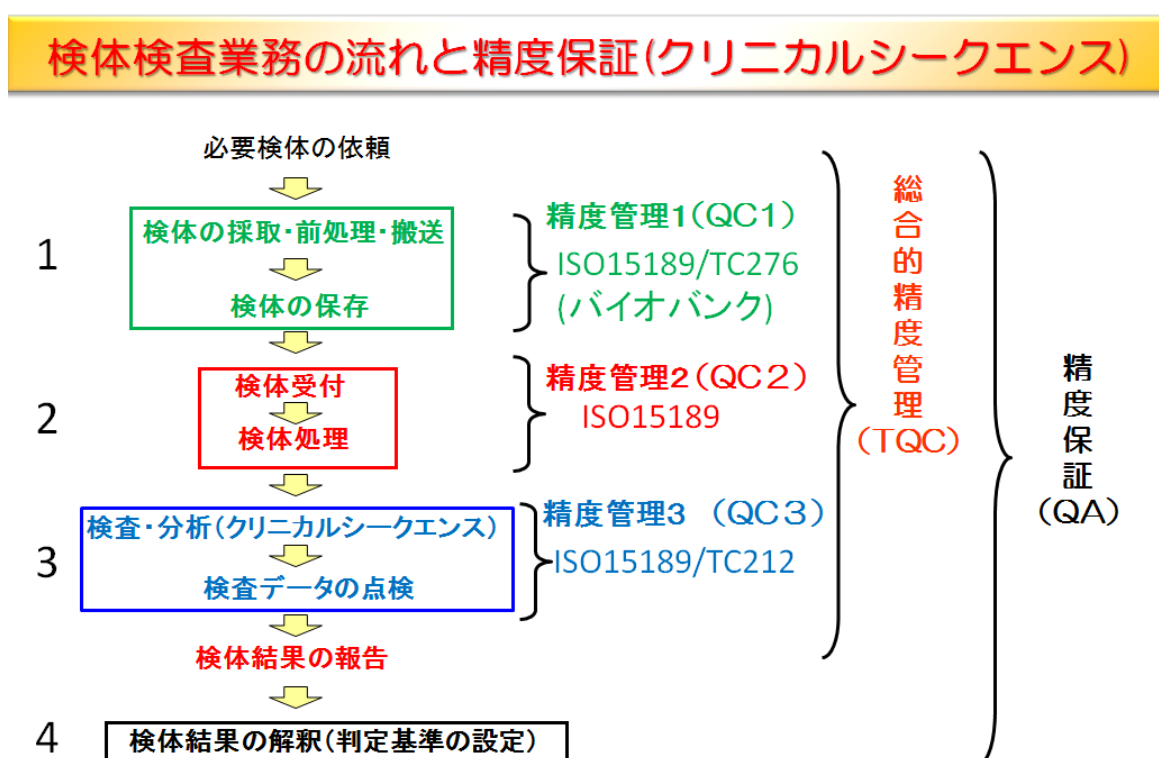
1. 遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定は必要と考えている。
2. キャンサーパネルではキャンサーボードでのディスカッションが必要。

(5) ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題（準備中の場合は想定している取り組み）

ゲノム解析に用いる検体（固形検体・FFPE、液性検体）の品質保証について。

臨床検査としてゲノム解析（クリニカル・シーケンス）を行うためには、質の精度保証への取り組みとして、検体の質保障を検査前、検査（クリニカル・シーケンス）、検査後の分析、結果の解釈と返却に分けて精度管理をする必要があると考えている。（がん組織の場合には）検体の質保証は病理学会や臨床検査医学会、クリニカル・シーケンスの解釈には日本臨床腫瘍学会や日本家族性腫瘍学会、統合データベースの構築にはAMEDの事業などが有機的に連携することが、効率よく品質保証・精度管理・解析・診断システムの構築を行うことになると考えている。全国遺伝子医療部門連絡会議では、ELSI（倫理、法律、社会的課題）について議論している。外科系、内科系などの臨床検体を直接取り扱う診療科の協力も必須である。

参考図：臨床検査の検体検査業務の流れと検査の精度保証。精度保証は検査前、検査処理、検査の結果報告および解釈までを含む。クリニカル・シーケンスも同様と考えられますが、その整備は今後の課題です。



（６）患者への結果返却の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

現状では、がんパネル検査は自費診療であるため、患者の希望に沿って行われることがある。オンコプライム検査の適応条件である難治癌症例（原発不明がん、希少癌、標準治療不応の再発進行がん）に対する条件のうち、「標準治療不応の再発進行がん」の判断がどこまでを含むのか（特に標準治療の考え方）、ということが感じられた。またその判断についても議論の余地がある。特にがんパネルの結果の解釈については、臨床試験の情報や、入手可能な治療薬の情報も必要となる。これらの情報の提供を保険医療の範囲内で行うことには限界もある。

（７）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

遺伝性腫瘍の場合には、未発症者への遺伝カウンセリングをどのように行ったらよいか（経費の負担を含む）、という課題がある。遺伝性腫瘍には治療法があるため、IF/SF 返却を行っていくことが推奨されると考えられる。しかし、経費負担の問題や家系員による考え方の違いなど、個別の対応が必要である。今後、MSI 検査がペンブロリズマブの適応の判断に使用され、BRCA1,2 の遺伝学的検査が切除不能の卵巣がん、前立腺がんに対してオラパリブ（PARP 阻害剤）の適応選択に使用されるようになることが予想される。今から（１年程度で）その検査体制、遺伝カウンセリング体制、検査の精度保証を準備しておくことが急務と考えられる。

（８）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

IF/SF 返却はがんパネル検査で見いだされる場合と、遺伝性腫瘍の場合で行うように感じられる。前者は患者本人のがん治療が主眼となるため、家系員までに IF/SF の話がつながることは少ないと思われる（主体となる診療科もがん治療の診療科や腫瘍内科であることが多い）。一方、遺伝性腫瘍の場合には、遺伝カウンセリングに十分時間をとることができるため、近年では未発症者の遺伝学的検査の需要（希望者）も少しずつ増えている。しかし、未発症者への予測される癌のスクリーニング検査は保険診療では行えない。未発症者への癌のスクリーニング検査の経費的なサポート・支援が必要と考えている。

問５ 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

１．返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（精度保証）。

検体の質：FFPE(病理学会)、液性検体（臨床検査医学会が検討中？）。

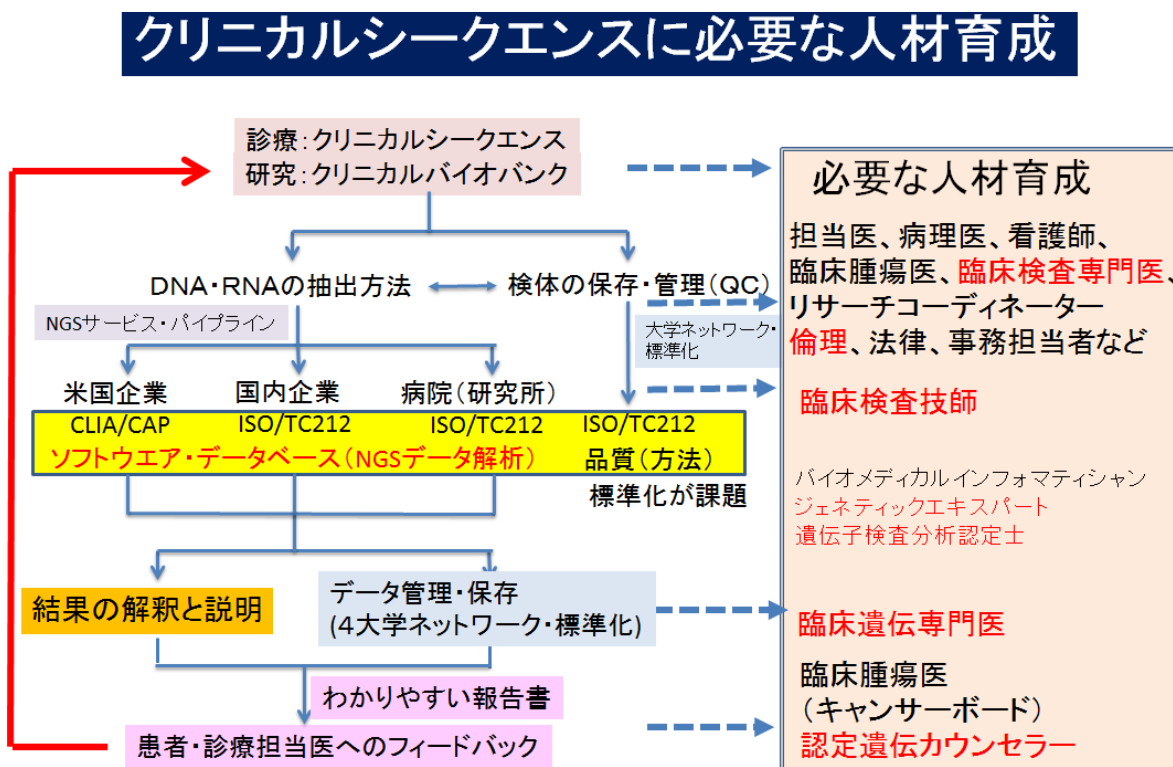
クリニカル・シーケンスの品質保証（米国企業、国内企業、病院の検査室）の精度管理。どこが精度管理を行うのか（現在は遺伝学的検査を対象とする法律や公的な管理体制がない）。

わかりやすい報告書：患者さんや担当医へのわかりやすい報告書の書き方のガイダンス・ガイドラインなども必要。

2. 返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（人材育成）。

それぞれの段階に関与する職種、人材育成も必要である。

臨床腫瘍医、臨床検査専門医、臨床遺伝専門医、看護師、リサーチコーディネーター、倫理・法律の専門家、事務専門、臨床検査技師（遺伝子検査の熟練者・遺伝子検査分析認定士）、ジェネティックエキスパート、バイオメディカルインフォマティシャン、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士など。



問6 IF/SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになるIF/SF 返却のあり方）についてお書きください。

1. IF/SF 返却について診療科との情報共有ができていること。
2. IF/SF 返却のための事務経費が患者に請求あるいは保険請求できること。
3. IF/SF 返却のための遺伝子関連検査の経費が請求できること。
4. IF/SF 返却のための遺伝子関連検査の責任の所在がある程度決まっていること。
5. IF/SF 返却のための遺伝カウンセラー、臨床心理士、臨床遺伝専門医、腫瘍内科医、循環器内科医、臨床検査医、病理医、バイオメディカルインフォマティシャンとの連携がとれていること。
6. IF/SF の臨床データの保存（統合データベース）が構築されている。
7. IF/SF 返却の正確な判断のためには、クリニカル・シーケンスが臨床検査の基準を満たす精度（検査前、検査、検査後の過程の全て）で行われていることが重要である。すなわち検査部スタッフ（検査部医師を含む）や検査室のグレードの認定や精度管理が行われている。本邦には遺伝学的検査を含む遺伝子関連検査の精度保証を担保する制度や法律が脆弱である。ISO15189 は遺伝関連検査の精度を保証するものではない。
8. 未発症者に IF/SF の情報が伝わること。そのための診療科の連携や遺伝カウンセリング体制が整備されていること。IF/SF 返却の保険点数も加算されることが望ましい。

《京都大学（武藤学）》

問1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（1）その解析の「主な」1）目的、2）方法、3）対象疾患、4）実施件数（年間実施件数、概数で可）、5）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

1）目的

多くの分子標的治療薬が開発されるに伴い、癌に対する化学療法は殺細胞性の抗がん剤から特定の遺伝子変異を標的とした分子標的治療に移行しつつある。現在、*RAS*や*EGFR*など単一の遺伝子変異を調べる検査が臨床応用されているが、このような単一の遺伝子変異検査では、多様な分子標的治療薬の中から効果が期待できる薬剤を選び出すことは困難である。当施設では、癌に関係する遺伝子変異を網羅的に解析することによって、個々の患者の遺伝子変異に応じた分子標的治療薬もしくは治験の探索を目的としている。

2）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
- 全エクソン解析 ()
- 多遺伝子パネル解析 (○)
- Sanger シーケンス解析 (○)
- その他（ご記入ください） ()

3）対象疾患

原発不明癌、希少癌、標準治療に応じた癌

4）実施件数

約 110 件（平成 27 年 4 月～平成 28 年 12 月）

5）実施形態

多遺伝子パネル解析：外注

Sanger シーケンス解析：自施設

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (A)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 () 両方 (○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	大学病院(特定機能病院)、教育・研究施設
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	意図的に見つけに行くSF
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	クリニカル・シーケンス解析によって得られた遺伝子の変異が、体細胞変異ではなく生殖細胞系列に由来することが疑われる場合。すなわち、家族性癌である可能性が示唆される場合。
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能(clinical / medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ () ・予防法の選択に役立つ () ・確定診断に利用できる () ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる () ・その他 (○) 以下に内容を具体的に記述 直系もしくは傍系卑属に同様の悪性腫瘍が発生する可能性を予測できる可能性がある。
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能(non-medical actionability)と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ () ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ () ・現在は検討していない () ・その他 (○) 以下に内容を具体的に記述 癌患者におけるIFでは、患者本人に対する対処可能性は乏しいと考えられる。患者本人はすでに癌を発症しており、すでに子を持つ場合がほとんどである

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について
 一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域
 のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由
 を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由
 をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (a)	① (a)
	② ()	② ()
IF(狭義)	① (a)	① (a)
	② ()	② ()

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

まず、クリニカル・シーケンス解析を申し込む際に、患者及び家族へ生殖細胞系列由来の遺伝子変異が偶発的に検出される可能性があることを説明し、そのような所見が得られた場合、結果の告知を希望するかどうかの確認を行っている。結果の告知を希望され、生殖細胞系列に由来する可能性のある変異を認めた場合には、解析結果の説明の際にあわせてその告知と説明を行っている。その際、生殖細胞系列由来の変異であるかどうかの確認の Sanger シーケンス解析を希望される場合は、あらためてその説明と同意を行い、自施設で確認のための Sanger シーケンス解析を行っている。

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエントについて(返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

(図・表を用いる、論文やHPを引用する等記述形式は自由です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

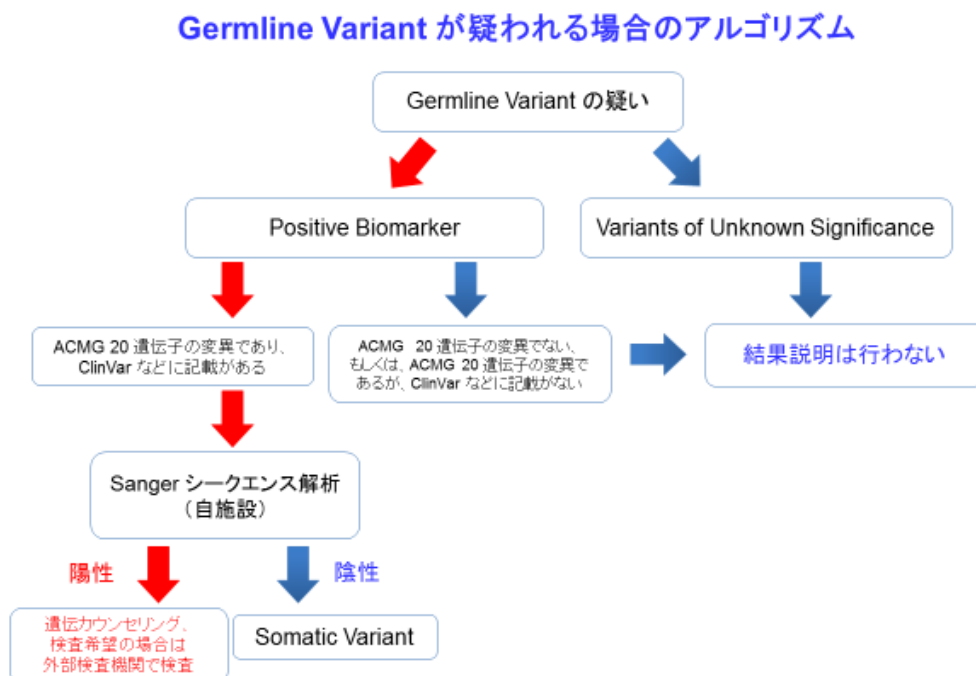
現在、返却の対象としている遺伝子は当施設でのクリニカル・シーケンス解析で変異を調べる 217 遺伝子のうち、The American College of Clinical Genetics and Genomics (ACMG) のガイドライン (*Genet Med.* 2013 Jul;15(7):565-74) にて臨床的意義が高いとされる以下の 20 遺伝子。*APC*、*BRCA1*、*BRCA2*、*TP53*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*MEN1*、*RET*、*NF2*、*STK11*、*PTEN*、*RB1*、*TSC1*、*TSC2*、*VHL*、*WT1*。これらの遺伝子変異のうち、ClinVar などのデータベースにおいて病的とされているバリエントについて返却をしている。国内にはこのような偶発的所見の取り扱いに関する指針は存在してないため、米国の指針を準用する形を取っている。

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

家族集積性が高く、家族性癌が強く疑われる患者では、上記 20 遺伝子以外にも病的意義が高いと思われるバリエントに遭遇することがある。家族性膵癌が疑われる場合の *ATM* や *ATR* など、今後、返却対象として検討する必要があると考えている。

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状（参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方）

当施設での解析結果解釈のアルゴリズムは以下である。



病的意義 (“Pathogenicity”) については、ClinVar を参照しているが、Insight、LOVD、The University of Utah Department of Pathology and ARUP Laboratories などの遺伝子特異的なデータベースも適宜参照している。特に、*BRCA1/2* については The University of Utah Department of Pathology and ARUP Laboratories も参照している。病的意義 (“Pathogenicity”) については、カンファレンスにおいて臨床遺伝専門医と相談の上、最終的な判定をしている。

(4) 返却すべき IF (狭義) /SF の決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法（返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例：多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。）

当施設では臨床・シーケンス解析の結果が返って来た場合、患者への結果説明の前に必ずカンファレンスを行い、その結果の検討を行っている。そのカンファレンスには、臨床腫瘍医だけではなく病理医・外科医・バイオインフォマティクス・臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、ゲノム基礎研究者などが参加している。基本的に偶発的所見かどうかの判断は上記のアルゴリズムに則って行っているが、上記のアルゴリズムでは判断のできないバリエーションも存在し、最終的にどのバリエーションを患者に返却するかどうかについては、このカンファレンスにおいて最終的に決定をしている。臨床・シーケンス解析を申し込みの際、結果の告知を希望された患者については、全例、結果の返却をしている。

（５）ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題（準備中の場合は想定している取り組み）

質の高いゲノム解析結果を得るためには、質の高い DNA が必須であると考えます。実際、古いサンプルや保存状態の悪いサンプルを提出した症例では、信頼性の高いデータは得られないことが多い。これらの問題を解決するために、外科医・病理医にホルマリン固定の時間を短くするなど保存状態の改善をお願いするとともに、バイオバンクであらかじめ凍結保存するようにしている。

クリニカル・シーケンスは、米国 CLIA ラボで実施している。また生物学的意義、臨床的意義のキュレーション、アノテーションは、大規模な公的データベースを活用するとともにナレッジベースのデータベース企業の技術を導入している。

（６）患者への結果返却の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

患者への結果返却については、カンファレンスにおいて当施設としての解析結果の解釈や治療方針などを決定した上で、担当医より行っている。偶発的所見を認めた場合にその結果の告知を希望されていた患者については、その場で偶発的所見についての説明も行っている。生殖細胞系列由来であるかどうかの確認の Sanger シーケンス解析まで希望される場合は、あらためてその場で説明と同意を行い、自施設で確認のための Sanger シーケンス解析を行っている。患者が希望する場合、もしくはカンファレンスにおいて臨床遺伝専門医への紹介を推奨された患者については、遺伝子診療部（家族性腫瘍外来）へ紹介をしている。

（７）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

上記、患者への結果説明の際、家族が同席される場合がほとんどであり、家族への説明は患者への説明と同時に行っている。癌患者において偶発的所見を認めた場合、最も影響を受けるのは直系もしくは傍系卑属であるが、開示した情報が家系内でどのように共有されているかまでは把握できていない。

（８）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

当施設に通院中の患者については、結果返却後も引き続き、担当医、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーにおいて医学的・心理的フォローアップが行われている。当施設でクリニカル・シーケンス解析を行ったが、一般病院など他の医療機関から紹介を受けた患者については、引き続き、元の紹介先の医療機関で医学的・心理的フォローアップを依頼している。ただし、偶発的所見を認め、遺伝子診療部の受診が必要となった場合など、一般の医療機関では臨床遺伝専門医は不在であるので、当施設が診療支援を行っている。

問5 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

当施設における偶発的所見については、基本的にクリニカル・シーケンス解析で得られたアリル頻度を基に、家族歴なども勘案し総合的に判断をしている。生殖細胞系列のシーケンス解析を行っている訳ではないため、本来は偶発的所見とすべきバリエーションを見落としている可能性がある。また、病的意義については ClinVar などの記載を基に判断をしているが、現在は病的意義は乏しいとされても、将来的にその意義が変更される可能性もあり、その場合の対応は非常に困難である。

問6 IF/SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方）についてお書きください。

平成 27 年 4 月から平成 28 年 12 月までの当施設での経験では、癌患者におけるクリニカル・シーケンス解析において偶発的所見の認められる頻度は数パーセントであると見積もられる。幸い、当施設では遺伝子診療部など各部署の協力により、偶発的所見が疑われた場合のフローが機能しており、現在でも十分な対応が出来ているものと考えている。現在は、結果の返却は治療を担当する担当医から行っているが、将来的には臨床遺伝専門医もしくは遺伝カウンセラーより行った方がより適切であるかも知れない。また、癌患者において偶発的所見を認め、家族性癌であることが明らかとなった場合、影響を受けるのは子や孫などの直系卑属であり、長期的なフォローが必要であると考えられる。現状ではそこまでは出来ておらず、将来的にはより長期的な観点に立脚した患者・家族支援の制度構築が必要と考えられる。

《岡山大学（豊岡伸一）》

問 1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（１）その解析の「主な」１）目的、２）方法、３）対象疾患、４）実施件数（年間実施件数、概数で可）、５）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

１）目的

標準治療に不応となったがん、希少がんおよび原発不明がんに対して、多遺伝子パネル解析を行うことにより、がんの診断、および分子標的薬を含む新たな薬物療法の可能性を検討すること、および従来の化学療法への感受性を予測することを目的としています。

２）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
- 全エクソン解析 ()
- 多遺伝子パネル解析 (○)
- Sanger シーケンス解析 ()
- その他（ご記入ください） ()

３）対象疾患

がん（おもに標準治療に不応となったがん、希少がんおよび原発不明がん）

４）実施件数

16 件/年

５）実施形態

外注

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (B)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 () 両方 (○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	地域医療を担う診療および先進的な研究の両方
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	おそらく両方混入する可能性がある
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例 臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	臨床的に重篤で、介入により患者の余命が変りうる場合
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能 (clinical / medical actionability) と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ (○) ・予防法の選択に役立つ (○) ・確定診断に利用できる () ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる () ・その他 () 以下に内容を具体的に記述
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能 (non-medical actionability) と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ () ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ () ・現在は検討していない (○) ・その他 () 以下に内容を具体的に記述

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (c)	① (c)
	② (e)	② (d, e)
IF(狭義)	① (c)	① (c)
	② (d, e)	② (d, e)

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

現在は返却していません。想定される課題は、疾患にもよりますが、確定診断のできる施設への紹介や、IF／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)が可能な専門医への紹介が上手くできない可能性があるかと思われます。具体的にはどこにアクセスすれば良いか分からない場合、遠方である場合などです。確定診断に要する費用が高額な場合もあり、その場合、確定診断によって得られる利益と、確定診断の不利益とを評価・説明できる医師やカウンセラーが不足しています。またプライバシーが保たれる外来ブースの増加も必要と思われます。

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエーションについて(返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

(図・表を用いる、論文やHPを引用する等記述形式は自由です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

現在は返却していません。

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

現在行っている多遺伝子パネル検査において、現在のところ胚細胞変異が incidental に見つかったことはありませんが、今後胚細胞変異が疑われるアレル頻度で APC, BRCA1, BRCA2, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, NF2, PMS2, PTEN, RB1, RET, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1 が見つかった場合は返却していくべきと考えています。選別理由は ACMG recommendations です。

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

準備中ですが、返却時にはその clinical significance についてデータベース ClinVar, InSight を参照する予定です。解釈や判定は、これらのデータベースを検索した時代によって変わることがあり、数年たつと新たな pathogenesis が解明されている場合もあるかもしれません。現時点ではこれら将来得られる所見の意義まで定期的にチェックしたりして全患者に返していくのは難しいため、将来的に所見の解釈が変わる可能性もあるということを患者に説明するにとどめるのが実現可能な範囲だと思われます。遠い将来は IT 技術などの応用で新しく、重要な解釈がいたらアラートが入るようなシステムがあればよいかもしれません。

（４）返却すべき IF（狭義）／SF の決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法（返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例：多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。）

現在行っている多遺伝子パネル検査の、目的とした検査の結果についても患者への結果説明前に結果の解釈について多職種のカンファレンスで協議しています。カンファレンスには呼吸器・血液腫瘍・消化器などを専門とする医師、遺伝子解析研究実績のあるバイオインフォマティシャン、情報処理を専門とする職員、リサーチコーディネーター、遺伝カウンセラーが参加しています。IF や SF が見つかった場合もこのカンファレンスで協議し、必要に応じ婦人科や小児科、小児神経科などに紹介し、その所見に関する表現型の診断と経過観察や治療をお願いする予定です。

（５）ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題（準備中の場合は想定している取り組み）

古い手術標本からのゲノム解析などの場合は解析の質が落ちる可能性もあるため、外注機関に提出前に、検体の質（腫瘍量）、DNA 収量を確認してから発注しています。また帰ってきた結果から上記（４）のカンファレンスにおいて、検体の質、DNA の質、NGS 解析データの精度を確認しています。所見の臨床的意義に関しても専門の異なるメンバーによるカンファレンスで協議し、必要に応じて疾患の診断や治療を専門とする医師を招いております。

（６）患者への結果返却の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

現在 IF, SF は返却したことがありません。課題としては、follow up できる診療体制が足りないことが想定されます。また当施設で現在行っているクリニカル・シーケンスは難治癌を対象とした多遺伝子パネル検査なので、患者は主疾患の治療が最優先される状態で、IF の結果まで理解する余裕はないかもしれません。今後返却するとしたら、検査を受ける前に、患者本人に IF, SF の結果も聴きたいかどうかを問診し、「本人は主疾患のみについて説明希望」「説明することが家族の健康上の利益につながる場合は後日家族へ説明希望」「本人へも全て説明希望」などの選択肢から選んでもらうなどの配慮が必要かもしれません。

（７）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

現在準備中です。follow up できる診療体制が足りないことが想定されます。具体的にはプライバシーを保つことができる外来ブースや、確定診断できる施設・検査機関を紹介できる遺伝カウンセラーの不足が想定されます。現在結果の解釈や家族の遺伝子検査についての説明は遺伝カウンセリングで行うことができますが、遺伝カウンセリングから実際に長期経過観察や診療を行う医師への連携と長期的 follow についてはまだ未整備であり、今後の課題です。

（８）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

現在行っているクリニカル・シーケンスは難治性癌を対象とした多遺伝子パネル検査なので、患者・家族は主目的の検査と治療だけですでに、身体的・心理的・経済的負担を抱えています。そのような状態の患者・家族へ IF, SF について説明して理解いただくには時間的、心理的、体力的、経済的な余裕がない場合もあると想定されます。場合によっては、患者本人が他界されるか、または患者の主疾患が寛解した後、少し落ち着いた頃に家族のみ来ていただいて説明するなどの配慮が必要と思われる。

問５ 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

当施設で行っている標準治療不応となった進行癌・稀少癌に対するクリニカル・シーケンスが将来的には現在よりもさらに有用・重要になってくるであろうことは予想に難くありません。治療の糸口が見つかる可能性があるという点で大きな一歩ですが、現時点ではまだ分子標的薬を中心とした治療法の開発や臨床応用の方が追いついておらず、真に患者が満足する奏功率を得られることはまだ非常に少ないのが現状です。それでも解析することで初めて、臨床試験に参加していただき、治療薬開発につながり、癌患者の予後延長や QOL 改善につながるかもしれないという可能性は秘めていると思われます。

incidental findings に関しても、その所見が影響する疾患に対するサーベイランス方法や治療方法、近親者の検査やサーベイランス方法が、少数の専門家以外には知られていないことも多く、実臨床で行えるような短時間でアクセスできる情報が不足しているというところが、現在の IF 返却の敷居を高くしていると思われます。IF, SF 返却の参考となるようなデータベースと、中長期的 follow 結果を共有しつつも、患者個人の情報を保護するようなシステムが必要だと思われます。

問６ IF/SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方）についてお書きください。

＜胚細胞変異の場合＞

適切な治療介入や、長期的 follow up、子孫も含めた follow up が施設内/施設外でできる疾患に関連した所見については、follow up する担当医やカウンセラーと相談の上、返却するのが望ましい場合もあると思われます。しかしながら follow up できない場合や、臨床的意義にまだコンセンサスがない所見、浸透度が低い所見については、返却には慎重であった方が良いでしょう。本人や家族が差別を受けたり、子供が不登校・引きこもりなどの問題を起こしたりすることのないように、十分な体制が無いときに返却すべきではないと思います。

＜体細胞変異の場合＞

適切な治療介入により治療・予防可能な浸透度が高い疾患関連の所見については、治療を行う担当医を見つけた後に、返却したら患者の利になると思われます。しかしながら臨床的意義にまだコンセンサスがない所見、浸透度が低い所見については、返却には慎重であった方が良いでしょう。また民間医療保険利用において、患者に不利益がおきないようにするための方法・対策も将来的には必要になるかもしれません。

保険診療やガイドライン診療、学会や研究会としてコンセンサスのある、限られた変異以外は安易に返却しないというのも一つの選択肢だと思われます。

《東京大学（間野博行）》

問１ 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（１）その解析の「主な」１）目的、２）方法、３）対象疾患、４）実施件数（年間実施件数、概数で可）、５）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

１）目的

がん患者の腫瘍部および正常部試料より核酸を抽出し、465 種類のがん関連遺伝子について点突然変異・挿入欠失・コピー数異常などの体細胞変異を調べ、また 467 種類の遺伝子については融合遺伝子・スプライス異常の有無を調べる。その結果、治療介入に有用な情報が得られれば医師にレポートし、ゲノム情報に基づく治療法の選択をサポートする。

２）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
- 全エクソン解析 ()
- 多遺伝子パネル解析 (○)
- Sanger シーケンス解析 ()
- その他（ご記入ください） ()

３）対象疾患

平成 28 年度は肺がん、肉腫等。漸次対象がん種を拡大していく予定。

４）実施件数

年間 100 例程度。

５）実施形態

東大病院エリアに新たに建設された分子ライフィノベーション棟内に、ISO15189/CLIA/CAP 準拠のクリニカル・シーケンス室、情報処理室を設営し、解析結果は電子カルテ端末に返却する予定。平成 28 年 12 月 11 日現在で分子ライフィノベーション棟工事がまもなく終了見込みであり、平成 29 年 2 月より稼働した。

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (B)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 () 両方 (○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	東京大学大学院医学系研究科と東大病院との連携事業としてクリニカル・シーケンスを実施。
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	パネル遺伝子の解析を腫瘍試料とペア正常試料で行うことにより、体細胞変異を見つけるだけでなく、そのパネル内に含まれる遺伝性腫瘍遺伝子の生殖細胞系列異常も同定することを目指している。パネルの遺伝子数は400-500程度であり、狭義のIFというよりSFとしてのゲノム異常を見いだすこと目的としている。
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例 臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	遺伝性腫瘍遺伝子の生殖細胞系列異常が見つかることにより、患者本人の2次発がんの早期発見、および家系員のがん早期発見が期待される。ただし遺伝性腫瘍遺伝子ごとに、発がんの相対危険度はことなるため、(1) 相対危険度が高いこと、(2) 国内でそのゲノム変異を他に検証する方法があること、を満たす遺伝子変異を患者に返す予定。
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能 (clinical / medical actionability) と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ (○) ・予防法の選択に役立つ (○) ・確定診断に利用できる (○) ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる (○) ・その他 (○) 以下に内容を具体的に記述 患者の家系員のがん早期発見に役立つ
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能 (non-medical actionability) と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ () ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ () ・現在は検討していない (○) ・その他 () 以下に内容を具体的に記述

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (a)	① (b)
	② ()	② (d)
IF(狭義)	① (a)	① (b)
	② ()	② (d)

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

大学内に新たにクリニカル・シーケンス施設を作って、前向き解析を行う事業なので、ICも新たに専用のものを作り、それに同意を得られた患者のみリクルートしていく予定。現在大きな課題は想定されていない。

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエーションについて(返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

(図・表を用いる、論文やHPを引用する等記述形式は自由です。サブテーマ2で編集し、その後、ご確認いただきます。その際、加筆・修正も可能です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

クリニカル・シーケンス事業の中で、がんに関して生殖細胞系ゲノムで TP53, BRCA1, BRCA2, PTEN, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, RB1 遺伝子の異常が同定された場合返却を考える

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

遺伝性腫瘍遺伝子で発がんの相対危険度が高い変異は患者にレポートするべきであり、例えば STK11、CDH1、PALB1 等も加えるべきかもしれない。日本人における相対危険度の情報が不明な遺伝子も多く、また遺伝カウンセリング体制も東大病院において確立していないこともあり、どの遺伝性腫瘍遺伝子の変異を返却すべきかは難しい問題である。

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

ゲノム変異に意義づけを行うための知識データベースを in-house で構築している。そこでは明らかながん化変異以外の非同義変異について、OncoKB, ClinVar、論文発表などを基にアノテーションを試みている。

(4) 返却すべき IF(狭義)／SFの決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法(返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例: 多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。)

知識データベースのアノテーションの後、医師・病理医・がんゲノム専門家・遺伝カウンセラーが合同でエキスパートパネルミーティングを開催し、最終的に患者に返すレポート内容を最終決定する予定である。

（５）ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題（準備中の場合は想定している取り組み）

検査会社にシーケンス室は運営してもらい、ISO15189/CLIA/CAP 準拠のシーケンス室にて解析を行う。

（６）患者への結果返却の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

遺伝子変異の多くが VUS であり、アノテーション情報も確かなものだけを選び出すのは難しい。
何よりも確度の高い知識データベースを構築する事が重要である。

（７）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

上記と同様に、BRCA1 の変異があればやはりファルコに検査依頼せざるを得ない。知識データベースを作ることが重要である

（８）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

問５ 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

問６ IF／SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF／SF 返却のあり方）についてお書きください。

知識データベースの構築と共に、遺伝性腫瘍遺伝子のどれについて患者・家族に返却するかのガイドラインを策定する必要がある

《国立精神・神経医療研究センター（後藤雄一）》

問1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（1）その解析の「主な」1）目的、2）方法、3）対象疾患、4）実施件数（年間実施件数、概数で可）、5）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

1）目的

筋疾患、ミトコンドリア病、神経疾患の診断のためにクリニカル・シーケンスを行っている。

2）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
全エクソン解析 (○) 研究的
多遺伝子パネル解析 (○)
Sanger シーケンス解析 (○)
その他（ご記入ください） ()

3）対象疾患

P.148・149 の表を参照

4）実施件数

P.148・149 の表を参照

5）実施形態

P.148・149 の表を参照

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (B? そのようなサーチをしていない)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 () 両方 (○)
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	①保険診療の遺伝子検査、②自費診療の筋疾患遺伝子検査、③ミトコンドリア病を含む研究的遺伝子検査を行っている、診療施設及び研究施設である。
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	③のゲノム解析において、ACMGのガイドラインにある遺伝子群等を意図的に見に行っていない。
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	施設としての統一的な見解を定めているわけではない。
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能 (clinical / medical actionability) と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ () ・予防法の選択に役立つ () ・確定診断に利用できる () ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる () ・その他 (○) 以下に内容を具体的に記述 筋疾患とミトコンドリア病関連疾患については、医療機関として対処可能。また、当該疾患の病態・治療研究の進捗状況をも含めた情報提供が可能。
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能 (non-medical actionability) と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ () ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ () ・現在は検討していない () ・その他 (○) 以下に内容を具体的に記述 筋疾患とミトコンドリア病関連疾患については、遺伝カウンセリングなどを含めて医療機関として対処可能。

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について
 一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域
 のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由
 を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由
 をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① (a)	① (c)
	② ()	② (d, e)
IF(狭義)	① (c)	① (c)
	② ()	② (d, e)

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを
 以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定
 遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

保険診療、自由診療での遺伝子検査(①及び②)は、限定した遺伝子群の検査のみであり、IFは出現しないため、「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についての説明や同意は存在しない。研究として遺伝子解析を行う場合も、基本的にパネル解析を行い、それで診断が付かない場合にエクソーム解析を行っているが、この点については説明を行って同意を得ている。その際、結果の開示について患者の意思を確認している。

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエントについて(返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

(図・表を用いる、論文やHPを引用する等記述形式は自由です。サブテーマ2で編集し、その後、ご確認いただきます。その際、加筆・修正も可能です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

現在、返却している疾患は筋疾患、もしくは、ミトコンドリア病の関連遺伝子で、明確な病原性が明示されているか自らが機能解析で病原性が明確にした primary findings のみ。IF(狭義)／SFは返却していない。

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエントとそれらを選ばれた理由

今後も同様に、筋疾患、もしくは、ミトコンドリア病の関連遺伝子で、明確な病原性が明示されているか自らが機能解析で病原性を明確にしたものを返却する。他分野の疾患に関わるバリエントについては、各領域のゲノム情報を理解し診療に役立てることができる専門医(ゲノム診療医)が関われない状況では返せないと判断している。

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

当センターの解析パイプラインにおいては、1) BWA によるマッピングと Picard による重複リード配列の除去 2) GATK の Realignment および Recalibration による quality score の補正、3) GATK による Genotyping と Variant call、4) Refseq との比較による全塩基置換の検出、5) Annovar による遺伝子のアノテーション付加、6) dbSNP137、1000 Genomes などの公共多型データベース検索による多型の除外、7) 遺伝モデルによる家系解析、8) SIFT、PhyloP、PolyPhen2、Mutation Taster などの変異予測プログラムを用いた nonsynonymous SNV の変異予測、9) 種間の保存性、10) 細胞内 pathway 解析、11) HGMD、OMIM サイトの解析、が順次行えるようになっている

（４）返却すべき IF（狭義）／SF の決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法（返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例：多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。）

系統的な決定システムは構築していない。基本的には、NGS 解析は研究的に行っており、患者に返すことを前提にしていない。返す場合は、明確な病因性が文献や自らに実験で確認できた primary findings に限定している。将来的には、検査担当者、疾患研究者、臨床遺伝専門医&遺伝カウンセラー等の多職種の協議機関が必要になるであろう。

（５）ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題（準備中の場合は想定している取り組み）

ゲノム解析を行っている試料はバイオバンクに登録するようにしており、バイオバンク試料取り扱い手順を定めて取り違い等の防止を行っている。

（６）患者への結果返却の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

（４）に記載。IF（狭義）／SF は返却していない。

（７）家族への説明・結果開示の現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

（４）に記載。IF（狭義）／SF は返却していない。

（８）返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題（準備中の場合は想定される課題）

（４）に記載。IF（狭義）／SF は返却していない。

問５ 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

後藤の私見です。検査結果を出すこと、解析とバリエーションを解釈すること、医学的にその情報を活用すること、を明確に分けて考える対応する必要がある。臨床検査の手順、解析や解釈の手順、医学的活用を行うには、それぞれに対応する専門的人材と費用を充てるべきである。

問6 IF/SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方）についてお書きください。

当センターは精神・神経・筋・発達障害に関する研究と診療を行っている施設であり、多くは稀少疾患や単一遺伝子疾患を扱っており、この分野の先端的診療機関であり研究機関であることを目指している。IF/SF がこの分野における疾患に関するものであった場合は、遺伝学的、分子生物学的、医療的な情報を専門医や研究者として、できるだけ提供する役割が期待されていると考えている。一方、この分野以外の疾患については、別の医療／研究機関にコンサルトできるオールジャパン体制が整っていることが期待される。ただしこの体制構築には、ゲノム情報が有用と考える診療分野を網羅することが必須であり、行政側からの予算基盤のある実行指示、関連診療学会の連合的活動、遺伝関連学会や全国遺伝子医療部門会議等に関与している医療機関や専門医師のネットワークが不可欠である。

一方で、ゲノム情報を利用する患者や IF/SF で何らかの病気の発症が予想される人は各地域に居住しているので、個々の症例に個別に対応する必要がある。だれが患者やクライアントにどのように対応するかを早急に決めることが喫急の課題である。ゲノム医療の実践に必要なすべての要素をすべての医療機関に均霑化することは不要である。ゲノム医療を行う人材と施設の条件、及び、その地理的、医療経済的な妥当性をもった医療機関を指定して進めることが重要である。このような機能的なサブグループ化とそれらをつなぐコネクションやネットワーク化がきちんと進んでいない日本の医療体制の中において、ゲノム医療の明確な実践体制が見えてこない。少なくとも難病については、難病特別対策推進事業実施要領（平成 28 年 4 月 4 日厚生労働省健康局長通達）に、我が国における実施可能なゲノム医療体制を組み入れたバージョンにアップすることが肝要である。

【神経・筋疾患】

① 保険収載検査（病院臨床検査部遺伝子検査診断室）

疾患名	件 数	
	H27	H28
Duchenne／Becker 型筋ジストロフィー：MLPA 法	40	30
Duchenne／Becker 型筋ジストロフィー：シーケンス（全 79 エクソン）	3	4
Duchenne／Becker 型筋ジストロフィー：シーケンス（ピンポイント）	10	7
Duchenne／Becker 型筋ジストロフィー：シーケンス（mRNA）	3	1
筋強直性ジストロフィー1 型	20	20
脊髄性筋萎縮症	15	7
福山型先天性筋ジストロフィー	2	2
球脊髄性筋萎縮症（Kennedy 病）	2	2

②-1 研究費での遺伝子検査（メディカル・ゲノムセンター／病院遺伝子検査診断室）

疾患名	件 数	
肢帯型筋ジストロフィー2A 型	30	25
眼咽頭型筋ジストロフィー	30	30
筋強直性ジストロフィー2 型	10	7

②-2 研究費での遺伝子検査（メディカル・ゲノムセンター／疾病研究第一部）

疾患名	件 数	
	H27	H28
筋疾患遺伝子パネルの NGS 解析（Ion PGM を使用）	157	584
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー	152	104
縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー	50	34
Remudy 患者レジストリーの為の DMD シーケンス	30	28

②-3 研究費での遺伝子検査（メディカル・ゲノムセンター／疾病研究第二部）

疾患名	件 数	
	H27	H28
ミトコンドリア病（MELAS, MERRF, CPEO, Leigh 脳症等）	150	200

②-4 研究費での全エクソーム検査（WES）

平成 27 年度は 623 例に対して WES 解析を行い、結果を返却したのは 290 例程度。また、平成 27 年度の秋の調整費で追加 WES 解析を行ったのは 96 例であり、平成 27 年度末までに 719 例となった。平成 28 年度は、448 例の全エクソームシーケンスを行った。このうち、現時点（H29. 1. 26）までに約 70%のデータ登録が完了した。

【知的障害】

① 研究費での遺伝子検査（メディカル・ゲノムセンター／疾病研究第二部）

疾患名	件数	
	H27	H28
CGH アレイ	56	20
MeCP2, FOXP1, CDKL5	25	30
FMR1（鳥取大学に依頼）	35	30

② 研究費でのエクソーム検査（WES）

平成 27 年度においては 10 例実施し、平成 28 年度においては 30 例実施した。

【遺伝カウンセリング（GC）の状況】

遺伝子検査に関連した遺伝カウンセリングの総数は 193 件。保険診療の場合と自由診療の場合がある。

	保険診療GC	自由診療GC	合計	平成27年度
外来数	101	92	193	
	保険診療GC	自由診療GC	合計	平成28年度 （平成29年 1月まで）
外来数	101	92	193	

検査前のGC（同意意思確認含む）：臨床遺伝専門医あるいは認定遺伝カウンセラーが担当

同意意思確認の際は所定の同意書を用い、説明文書・変更願も手渡しする

検査後のGC（結果説明）：臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーが担当

検査結果報告書は電子カルテに取り込み、コピーを被験者に渡す

（自由診療の保因者診断／発症前診断の場合には電子カルテには取り込まない）

《国立長寿医療研究センター（新飯田俊平）》

問1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（1）その解析の「主な」1）目的、2）方法、3）対象疾患、4）実施件数（年間実施件数、概数で可）、5）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

患者まで返さないのでCSの定義に合致しませんが 現状に合わせて記載（参考まで）

1）目的

アルツハイマー型認知症のリスク多型（APOE）の検出および家族性認知症変異の検出について研究的CSを行い、確定診断に結びつける。また家族性症例から新たな原因変異を探索する。

2）方法（複数選択可）

全ゲノム解析 ()

全エクソン解析 (○)

多遺伝子パネル解析 (○)

Sanger シーケンス解析 (○)

その他（ご記入ください） ()

3）対象疾患

認知症

4）実施件数

129 件

5）実施形態

自施設

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (C)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

6 に進むべきところですが記載しております (B への移行時期でもありますので)

問2 (問1の(2)で、AまたはBを選ばれた方はご記入ください)

理論グループが検討している判断軸(詳細はP.49参照)のうち、以下の4つの軸に沿って、貴施設における「現状」を表にお書きください。(一部、問1の内容と重なり、お手数ですが、整理のために再度この表にもご記入ください)

軸	記入していただきたい内容	貴施設の現状
第1軸：IFの生じる場	1-1 貴施設における目的は診療か研究か。	○をおつけください。 診療 () 研究 (○) 両方 ()
	1-2 貴施設の役割(社会的な機能や社会的な役割。例 先進的な研究施設)	先進的な研究施設
第2軸：IF自体の性質	意図的に見つけに行くSFか、非意図的な狭義のIFか	主に高齢者を対象とすることから、その病歴に照らし合わせる研究的探索となり、ご本人へのベネフィットは低い(ご子孫は別だが)と考えられる。
第3軸：IFにより発見されるものの性質	貴施設が、「重要度が高い」と考えるのはどういう状態か。(例 臨床的に重篤で、緊急の対応が必要な状態)	
第4軸：IFへの対処可能性	4-1 貴施設が、臨床的に対処可能 (clinical / medical actionability) と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・治療法の選択に役立つ (○) ・予防法の選択に役立つ () ・確定診断に利用できる (○) ・臨床試験参加者スクリーニングに利用できる (○) ・その他 () 以下に内容を具体的に記述
	4-2 患者の人生やQOLという観点から見た場合、対処可能 (non-medical actionability) と考えるのはどういうことか。	○をおつけください。「その他」に○を付けられた場合は、その内容を具体的にお書きください。 ・生殖上の自己決定に役立つ () ・人生設計上(進学・就職・結婚など)の自己決定に役立つ () ・現在は検討していない () ・その他 (○) 以下に内容を具体的に記述 家族・社会(自治体等)を含めた支援・介護の計画に役立つ。

問3 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の「体制」について

一次的所見と同じ疾患領域(※)のIF(狭義)／SFが見つかった場合、一次的所見と異なる疾患領域のIF(狭義)／SFが見つかった場合のそれぞれについて、①対応状況・②返却を困難にしている理由を下記の選択肢よりお選びください。「返却を困難にしている理由」でgを選ばれた場合は、その理由をお書きください。

※ここでは「がん領域」、「循環器領域」といった大きな枠組みを想定。

	同一疾患領域	異なる疾患領域
SF	① ()	① ()
	② ()	② ()
IF(狭義)	① ()	① ()
	② ()	② ()

① 対応状況について、該当するものを以下から選び、記入してください。

- a 同一施設内で対応可能(※)。
- b 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らないが、他施設との連携が可能。
- c 同一施設内で必ずしも対応できるとは限らず、他施設との連携も困難。

※「対応可能」とは、解析結果の解釈が可能であり、IF(狭義)／SFへの医学的・心理的なフォローアップ(予防的介入、経過観察、発症後の対応、遺伝カウンセリングなど)が可能であることなどである。

② ①でbまたはcを選ばれた場合、施設内での返却を困難にしている要因について、該当するものを以下から選び、記入してください。(複数回答可)

- d 解析結果の解釈が困難。
- e IF(狭義)／SFに対する医学的対応(診断、予防的介入、経過観察、発症後の治療など)の問題。
- f 遺伝カウンセリングなど、患者の心理面の支援に必要な人的配置の問題(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士等)。
- g その他(自由記述)

問4 問1の(2)でAまたはBを選ばれた場合、貴施設の現在の(あるいは準備中の)「IF(狭義)／SF返却のプロセス」についてお書きください。

(1) インフォームドコンセントの現状及び課題(準備中の場合は想定される課題など)

遺伝カウンセリングの整備(整備中)。

(2) IF(狭義)／SFのうち返却の対象となるとお考えの疾患・遺伝子・バリエーションについて(返却対象としているもの／返却対象にしていくべきとお考えのものについて)、それらが見つかる文脈(「研究において」なのか「診療において」なのか)を明示した上で、具体的に記述してください。

(図・表を用いる、論文やHPを引用する等記述形式は自由です。)

1) 現在、返却している疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

2) 将来、返却していくべきと考える疾患・遺伝子・バリエーションとそれらを選ばれた理由

(3) ゲノム解析結果の解釈・判定の現状(参照しているデータベースなど。準備中の場合は想定している解釈・判定のあり方)

Alzforum や ClinVar に登録されているもので、すでにアノテーションが確立しているものをその臨床症状と照らし合わせて格付け判定を考えている。

(4) 返却すべき IF(狭義)／SF の決定や、それらの結果を各個人に返却することの可否を決定する方法(返却すべき pathogenic variant や結果返却の可否の決定方法の例: 多職種でのカンファレンスによる決定、遺伝子診療部で決定、バイオインフォマティクス部門で決定 など。準備中の場合は想定している決定方法。)

遺伝カンファレンスを組織化するにあたって一定の判断基準を設けるとともに、その患者/研究協力者の状況(家庭・社会・症状等)を加味した判断をするため、多職種カンファレンスが妥当。

(5) ゲノム解析結果の質保証への取り組みの現状と課題(準備中の場合は想定している取り組み)

germline ゲノムの解析を主としており、NGS による一定の解析深度をクリアしていればかなりの配列解析精度は担保され则认为るが、サンガー法などによる検証を加えることにしている。

(6) 患者への結果返却の現状と課題(準備中の場合は想定される課題)

- ・ 高齢患者ご本人の遺伝子と疾患の因果関係や科学的背景に対する理解度の問題。
- ・ 遺伝素因とのできるだけ正確な因果関係(発症率等)を提示できるかどうか。
- ・ 発症遅延・軽減や治療、マネジメントなど患者のインセンティブに対する具体的提案。

(7) 家族への説明・結果開示の現状と課題(準備中の場合は想定される課題)

遺伝的素因を受け継ぐ可能性のある家族に対する結果の開示と遺伝子検査/遺伝カウンセリングの対応。

(8) 返却後の医学的・心理的フォローアップの現状と課題(準備中の場合は想定される課題)

患者本人だけでなく、解析対象者の結果を知る血縁家族へのフォローアップが課題。

問5 貴施設における現在までの実践を通して、上記以外で課題とお考えのことについてお書きください。

問6 IF／SF 返却の望ましいあり方（貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになるIF／SF 返却のあり方）についてお書きください。

遺伝的背景（人種等=これもゲノム情報から明らかにすることで、個別のリスクの判定も可能となる期待）に沿った発症リスクと症状発現・進行をエビデンスベースに説明がなされ、かかりつけ医や家族などとの連携を図ることができる環境を整備して予防や発症に対応する。そのためにも、IF/SFについてエビデンスレベルと臨床情報を参照できるデータベースが整備されること、それを地域コミュニティまで浸透させるためのゲノム医療教育を普及させることが望ましい。

《国立循環器病研究センター（宮本恵宏）》

問1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（1）その解析の「主な」1）目的、2）方法、3）対象疾患、4）実施件数（年間実施件数、概数で可）、5）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

1）目的

QT 延長症候群、ブルガダ症候群、カテコラミン誘発性心室細動、家族性高コレステロール血症、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Ehlers-Danlos 症候群の診断確定のため。

2）方法（複数選択可）

全ゲノム解析 ()

全エクソン解析 ()

多遺伝子パネル解析 ()

Sanger シーケンス解析 (○)

その他（ご記入ください） ()

3）対象疾患

QT 延長症候群、ブルガダ症候群、カテコラミン誘発性心室細動、家族性高コレステロール血症、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Ehlers-Danlos 症候群

4）実施件数

300 件

5）実施形態

自施設

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・ IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・ SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (C)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

(問 1・問 6 のみ回答のため、未回答の問 2～問 5 は省略)

問 6 IF/SF 返却の望ましいあり方 (貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方) についてお書きください。

当施設 (遺伝子検査室) では候補遺伝子をサングー法にてシーケンスしており、IF/SF は想定していない。また、研究のためのシーケンスは研究者が行い、遺伝子検査室では臨床のための検査のみを行っている。将来、次世代シーケンサーを用いたパネルシーケンスが臨床検査に用いられ、IF/SF が問題となる場合は、臨床検査の現場で実施可能なあり方が必要である。返却義務の内容を限定することや IF/SF を返却できなかった時の免責について明確にしなければいけない。

《国立成育医療研究センター（小野寺雅史）》

問 1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（１）その解析の「主な」１）目的、２）方法、３）対象疾患、４）実施件数（年間実施件数、概数で可）、５）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

１）目的

NCCHD におけるクニリカルシーケンス解析は大きく分けて、３種類に分類される。

- ・ 新生児スクリーニング：生下時に新生児よりろ紙血を採取し、PCR 法にて T 細胞新生を表す TREC を測定し、T 細胞不全による重症複合免疫不全症を診断して発症前に適切な治療を行う。
- ・ 出生前遺伝子診断：妊婦やパートナーが「新生時期もしくは小児期に発症する重篤な遺伝性疾患」の保因者であることが確認されている場合、羊水細胞あるいは絨毛細胞を用いて遺伝子検査を行い、出生前の胎児において遺伝子診断を行う。
- ・ 遺伝性疾患に対する解析：各診療科において、診断が疑われる遺伝性疾患の遺伝子解析を行う。

２）方法（複数選択可）

- | | |
|----------------|------------------------|
| 全ゲノム解析 | (○) |
| 全エクソン解析 | (○) |
| 多遺伝子パネル解析 | (○) |
| Sanger シーケンス解析 | (○) |
| その他（ご記入ください） | (G バンド、FISH、アレイ CGH 等) |

３）対象疾患

遺伝性疾患

４）実施件数

- ・ 新生児スクリーニング：2015 年 3 月以降 532 名
- ・ 出生前遺伝子診断：年 10 件程度（2002 年～2015 年で CVS が 176 件、AC が 33 件）
- ・ 遺伝性疾患に対する解析：各診療科にて正確な数は不明

５）実施形態

解析法により自施設、外注ともあり。

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (C)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

(問 1・問 6 のみ回答のため、未回答の問 2～問 5 は省略)

問 6 IF/SF 返却の望ましいあり方 (貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方) についてお書きください。

臨床における遺伝子解析は疾患関連遺伝子に候補を絞りこむため secondary findings (SF) を解析することはないが、研究における白血病細胞等の遺伝子解析では germ line mutation を検索することがあり、この場合、がんに対する predisposition として SF の問題が生ずる。現在、NCCHD ではこれら情報は解析精度の問題等から、患者・家族には返却せず、重篤な疾患に関連する遺伝子変異を同定した場合のみ倫理委員会に諮った上、その後の方策を決定することになっている。ただ、今後は、whole genome 解析の精度向上及び費用の低下からこの点を早々に整理する必要があると思われる。

一方、狭義の IFs に関して、小児において特に重要で、特にそれが成長期、成人期に多大なる影響を与える可能性もあるが、現時点では解決すべき点がありにも多く (データの管理やどの段階で再検討するか、また、その場合、開示する相手は代諾者・本人? 等)、具体的な案を検討する段階にも至っていないのが実情である。

《国立国際医療研究センター（加藤規弘）》

問 1 現在、貴施設で実施されているクリニカル・シーケンス解析について

（１）その解析の「主な」１）目的、２）方法、３）対象疾患、４）実施件数（年間実施件数、概数で可）、５）実施形態（自施設／外注）についてお書きください。

１）目的

ゲノム医療は、将来的に、一般市中病院を含む、様々な形態の医療機関において整備されていくと考えられるが、その実践に当たっては、特定の疾患分野に留まらない、全人的アプローチを要する。この課題を克服するため、国立国際医療研究センターは、40 を超える診療科を擁する当センターの利点を生かし、「感染症・糖尿病等疾患領域」の疾患を対象にしたクリニカル・シーケンス解析に取り組む。

２）方法（複数選択可）

- 全ゲノム解析 ()
- 全エクソン解析 (○)
- 多遺伝子パネル解析 (○)
- Sanger シーケンス解析 (○)
- その他（ご記入ください） ()

３）対象疾患

感染性疾患、糖尿病・代謝性疾患等を対象。

４）実施件数

全エクソン解析 5 症例、多遺伝子パネル解析（心血管病 13 例、遺伝性疾患全般 7 例、多発性骨髄腫 12 例）、Sanger シーケンス解析 2 症例。

その他、HIV、肝炎ウイルス、結核菌などの病原体の全ゲノム解析を相当数実施。

５）実施形態

自施設内で実施。

(2) クリニカル・シーケンス解析の結果、IF (狭義) / SF (※) が見つかった場合の返却の有無をお答えください。

※IF (狭義)・SF の定義は以下の通りとする。

- ・IF (狭義) — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」のうち、下記の SF を除いた所見。
- ・SF — 「当該ゲノム解析の本来の目的を外れる所見 (広義の IF)」ではあるが、それとは別の目的や理由で意図的に検索し、得られた所見 (目的や意図には、「ACMG などの専門家集団の推奨があるから」「患者に医学的利益をもたらす可能性があるため」などさまざまな内容が含まれる)。

該当するものを以下から選び、() に記入してください。

IF (狭義) (C)、 SF (C)

- A 返却している。
- B まだ実際に返却していないが、返却に向けて準備を進めている。
- C 返却していない。将来的な返却に向けての準備もしていない。

※A・B を選択した方は問 2 に、C を選択した方は、問 6 にお進みください。

(問 1・問 6 のみ回答のため、未回答の問 2～問 5 は省略)

問 6 IF/SF 返却の望ましいあり方 (貴施設において、数年後に実現していればよいとお考えになる IF/SF 返却のあり方) についてお書きください。

現状では、遺伝子パネルのシーケンス解析を中心に行っており、注目する (解析目的の) 疾患との関連性が既に検証されている遺伝子変異のみを直接の返却対象としている。一部、研究として全エクソン解析も行っているが、同研究の計画書においては、想定される疾患と原因遺伝子の一覧を予め表示した上で、被検者が希望し、且つ臨床的意義、病原性の明確なバリエーション情報を返却する方針で倫理委員会の承認を得ている。

発症前 (未発症) 診断と同等の情報を被検者に提供することになる IF/SF に関しては、その対象疾患に十分留意する必要がある、また被検者の正しい理解を促進・支援するための遺伝カウンセリングは不可欠である。一方、一般の人々のリテラシーが必ずしも向上していない現状において、被検者の正しい理解を得るには、相当な時間と労力を要する。したがって、あくまで、注目する疾患の遺伝子診断を目的としており、その解析対象となる原因遺伝子リストが時間とともに増え続ける状況下では、その都度、追加解析を重ねるよりも、最初から WGS のデータを備える方が経済的・効率的であるという Genomics England の考え方は一つのモデルと考えられる。浸透率と actionability の高い、比較的限られた遺伝子変異リストを IF/SF に選定し、その意義を被検者に十分理解してもらった上で返却していく形が望ましく、その遺伝カウンセリングの在り方についても、一定の標準化 (チェック項目形式など) の検討は必要であろう。IF/SF 対象の選定基準としては、ACMG のリストを参考にしつつ、候補となる各遺伝子について本邦での浸透率と actionability の検証が必要ではないかと思われる。

**ゲノム医療実用化推進研究事業
「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と
人材育成に関する研究」
サブテーマ2 別冊報告書**

発 行：2017年3月24日

発行者：国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

ゲノム医療実用化推進研究事業「メディカル・ゲノムセンター等における
ゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」

代 表：中釜 斉（国立がん研究センター理事長）

編著者：加藤和人（大阪大学大学院医学系研究科）

大橋範子（大阪大学大学院医学系研究科）

吉田輝彦（国立がん研究センター）

オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

2017年5月31日版

- **監修者：** 春日雅人
榊 佳之
水谷修紀
高坂新一
- **著者：** 東北メディカルメガバンク機構（ToMMo）
峯岸直子
小柴生造
三枝大輔
- バイオバンクジャパン（BBJ）
湯地晃一郎
朝長 毅
小寺義男
- ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク（NCBN）
服部功太郎 富田 努
新飯田俊平 市川 仁
永田有希 金井弥栄
後藤雄一 清水厚志（いわて東北メディカルメガバンク機構）
南野直人 落合淳志
錦織充光 吉田輝彦
植田初江

#1

目次

● 用語説明	4
● はじめに（著者からの御願い）	5
● 三大バイオバンクの連携イメージ	6
● 第1部・・・東北メディカルメガバンク機構「血漿・血清・脳脊髄液の代謝物安定性の検討」	7
【A】総論	8
【B】ベストプラクティス（案）	9
【C】上記ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ	11
● 第2部・・・バイオバンク・ジャパン「血清・血漿試料の品質評価マーカーの開発と測定法の確立」	41
【A】総論	42
【B】ベストプラクティス（案）	43
【C】上記ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ	45
● 第3部・・・ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク「生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用」	69
【A】全体の総論	70
3－1 脳脊髄液	71
【A】総論	72
【B】ベストプラクティス（案）	73
【C】上記ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ	75

#2

目次

3-2 骨格筋	85
【A】総論	86
【B】ベストプラクティス（案）	87
【C】上記ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ	89
3-3 心筋	91
【A】総論	92
【B】ベストプラクティス（案）	95
【C】上記ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ	98
3-4 がん（FFPE）	119
【A】総論	120
【B】ベストプラクティス（案）	121
【C】上記ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ	127
3-5 ゲノム医療実現に向けたオミックス検査・解析に係る国内外の品質管理の枠組の全体像の整理と提案	149
● 第4部「想定される国際標準規格を踏まえた3大バンク等のSOPの調査と考察」	157

#3

用語説明

- DIN値： DNA integrity number（DNA試料の品質を評価するための指標）
- FFPE： Formalin-fixed paraffin-embedded（ホルマリン固定パラフィン包埋）
- LN2： Liquid nitrogen（液体窒素）
- MRM： Multiple reaction monitoring（多重反応モニタリング）
- RIN値： RNA integrity number（RNA試料の品質を評価するための指標。7未満は分解が進行）
- SIMCA： Stable isotope labeling using amino acids in cell culture（安定同位体ラベルしたアミノ酸を利用する相対定量）
- SRM： Selected reaction monitoring（選択反応モニタリング）
- TMT： Tandem mass tagging（質量数の異なるタグを持つ標識試薬を利用する相対定量）

#4

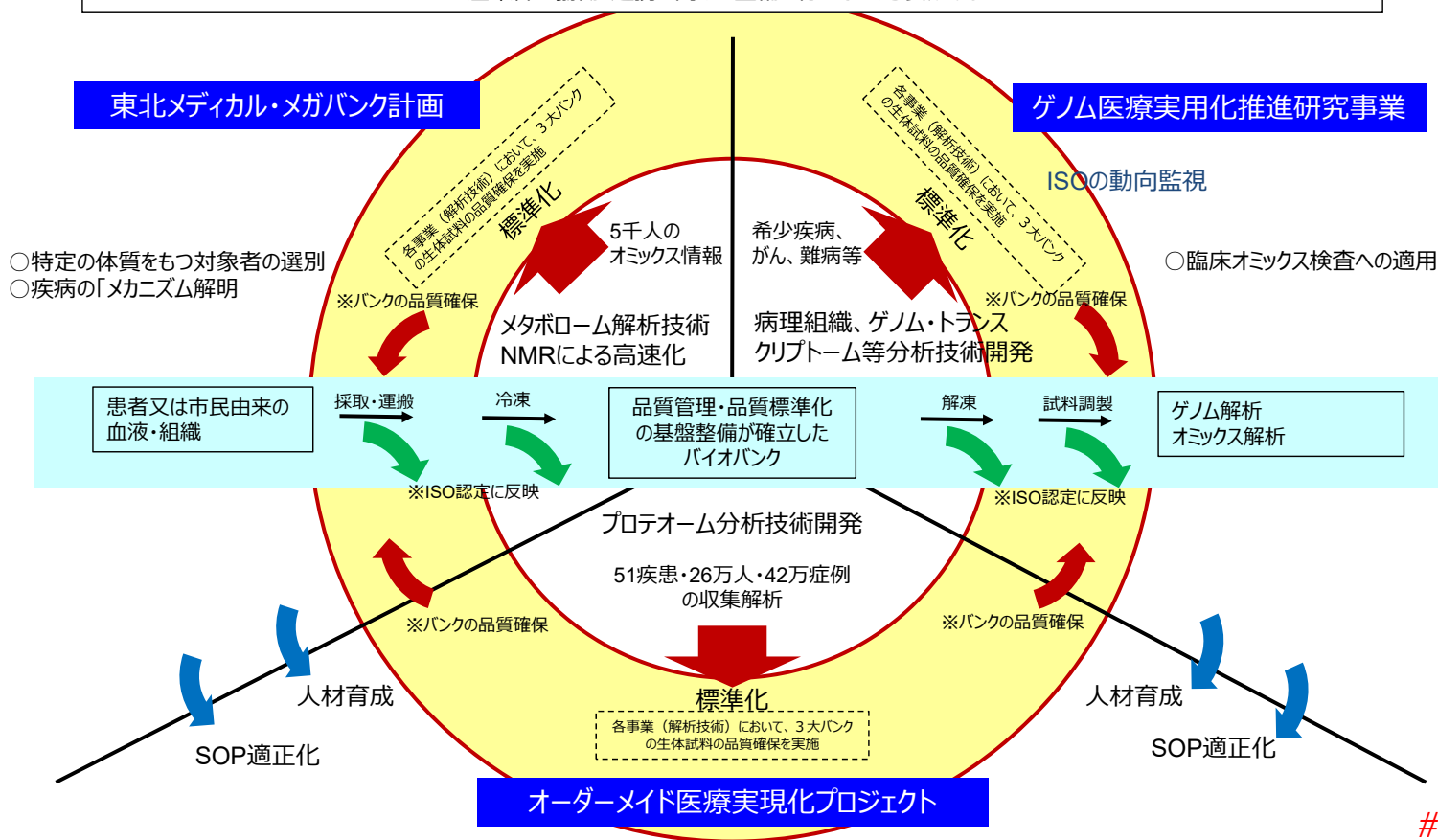
はじめに（著者からのお願い）

- 本報告書は、厚生労働省と文部科学省の連携のもと、平成28年度日本医療研究開発機構（AMED）の春の調整費に基づく研究事業の一環として、我が国のいわゆる三大バンク（東北メディカルメガバンク、バイオバンクジャパン、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク）の研究者が協働して、バイオバンクの必須の要件である試料の品質に関する検討を行い、その成果をまとめたものである。本研究における、三大バンクのそれぞれの個性・特長を活かした分担と連携の基本概念は以下の図に示したとおりである。
- 本報告書の主たる部分の構成は、AMED「オーダーメイド医療の実現プログラム」の一環として、一般社団法人日本病理学会が平成28年3月1日に発表した「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」に倣っている。すなわち、各バンクによる本事業の取組についての【A】総論に引き続き、オミックス研究に利活用する場合に求められる品質確保に焦点をあてた生体試料の取扱いを、【B】ベストプラクティス（案）として簡潔にまとめた。このベストプラクティス（案）は、その根拠を【C】実証解析データにおいて示しているが、基本的に各研究担当者によるexpert opinionに基づく「試案・素案」と言える。
- すなわち、この資料の内容は今後、多くの修正・加筆などの改訂や、対象とする試料の種類・解析技術等のさらなる拡充を図っていく必要がある。そのために、この公開する資料を手にとってくださった方々にとって何らかの参考になり、お役に立つことと、忌憚の無い御意見や情報等のフィードバックをいただくことが著者一同の心からの願いである。

#5

バイオバンクに関する品質確保に向けた三大バンク連携のイメージ

ゲノム医療実現推進協議会の中間とりまとめ（平成27年7月）を受けて、品質の確保された生体試料を供用できる体制整備、生体試料の品質の標準化の推進を行う。とくに3大バイオバンクにおいては、研究基盤・連携のハブとなるべく再構築が求められており、臨床現場・研究・産業界の協働・連携に向けた整備を行っていく必要がある。



#6

オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

- 第3部・・・ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク
「生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用」
 - 3-1 脳脊髄液
 - 3-2 骨格筋
 - 3-3 心筋
 - 3-4 がん（FFPE）
 - 3-5 ゲノム医療実現に向けたオミックス検査・解析に係る国内外の品質管理の枠組の全体像の整理と提案

#69

【A】全体の総論

- 我が国が擁する6つのナショナルセンターは、担当疾患領域におけるhigh-volumeセンターである病院を持ち、最高レベルの医療を提供しつつ、疾患の本態解明、高度先駆的医療の基礎及び臨床開発、予防・先進医療の開発と普及、国民への情報発信と政策提言等に取り組んでいる。大学と異なり、代々の職員や研究グループの変遷があっても、組織的に一貫性のある疾患研究・対策を推進している。
- 国立研究開発法人として研究成果の最大化を図るためには、high-volumeであり、かつ単一施設としての品質管理と、経時的臨床情報へのアクセスに優れるという特長を活かした「臨床に学び、臨床に還す」データ駆動型研究がNCの強みの一つである。そのための必須の研究基盤である包括的同意に基づくバイオバンクと臨床試料のオミックス解析に早くから注力していた。2011年10月に、6NCはバイオバンクネットワーク（NCBN）を発足させ、6NC横断的なバイオバンクカタログデータベースの公開等を行っている。
- NCのバイオバンクのもう一つの特徴は、患者試料の解析が、単に基礎研究のみならず、臨床検査的な意味合いを持つ場合があることである。これはNCの研究開発が、しばしば研究と診療の境界領域・融合領域に及ぶためであるが、その傾向は特に近年、ゲノム医療への期待が高まるにつれて顕在化してきた。従ってNCBNの品質管理には、臨床ゲノム検査の時代を見据えた対応が求められている。
- NCBNの特長は、血液試料のみならず、手術等で摘出された病変部位の多彩な組織試料を豊富に保管している点である。疾患の数だけ異なる病変部位が存在し得るが、バイオバンクの必須の要件である品質管理法も、それらの臓器・組織毎に最適化していく必要がある。本研究事業ではその取組の第一歩として、脳脊髄液・骨格筋・心筋・がん組織に焦点を当てた。
- 以下に各検体種毎のオミックス研究用取扱いのベストプラクティス案と、その根拠とした実証データの主なものを示す。

#70

オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

- 第3部・・・ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク
「生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用

- 3-1 脳脊髄液

- 【A】総論

- 【B】ベストプラクティス（案）

- 【C】ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ

#71

【A】 CSFの総論

- 脳脊髄液（CSF）は脳と脊髄の周囲に約150mL存在する無色透明な液体で、脳の組織液と連続しているため脳由来の分子を含んでいる。また、血液と異なり、腸・肝臓など他の主要臓器と隔離されているため、その影響を受けにくい。
- このようにCSFは脳神経疾患の臨床検体として優れた特性を持っており、髄膜炎や多発性硬化症のほか、近年ではアルツハイマー病の診断（CSF中のタウタンパク質）にも用いられている。
- CSFの品質管理に関しては、これまでにアルツハイマー病バイオマーカーに関する研究が先行しており、室温放置時間や血液混入、食事による影響などは受けにくいこと、保存チューブの材料の影響は大きいことなどが示されている。また多発性硬化症の研究グループが各施設の収集状況の調査からコンセンサス・ガイドラインを提案している。しかし、我々が知る限り、CSFの処理条件を網羅的・包括的に調べた研究は見当たらない。
- 近年、オミックス解析技術の進歩は著しく、CSFバイオリソースの品質もそのような解析に対応して改善させる必要がある。我々はオミックス解析に適したCSFの収集条件を知るため、CSFの採取から解析に至る様々な処理条件を変え、プロテオーム解析（国立精神・神経医療研究センター：NCNP）、メタボローム解析（ToMMo）を行うことで、それらの解析に与える影響を調べた。

#72

CSFについてプロテオーム解析及びメタボローム解析を行い、採取時及び採取後の処理・保管条件に依存して変化する分子を同定した。以下、本項ではプロテオーム解析より得られた結果を示す。メタボローム解析については第1部東北メディカルメガバンク機構の頁（[#7](#)～）を参照。

- 血液混入試料について、赤血球数5,000個/mm³（約0.1%の混入）までは、タンパク質に与える影響は比較的小さい。
- 採取チューブの種類（ポリプロピレン、ポリスチレン、タンパク質低吸着処理）は、短時間（10分）では影響は比較的小さい。
- 採取～保存までの時間と温度について、25℃では4時間まで、4℃では24時間まで、影響は比較的小さい。
- 遠心速度（1,000～4,000G）の影響は比較的小さい。
- 長期保存チューブの種類（ポリプロピレン、タンパク質低吸着処理）の影響は大きい。ポリプロピレンチューブに保存した場合、タンパク質低吸着処理チューブに比べて減少するタンパク質が多い。

#73

-
- 長期保存温度（-80℃ vs -20℃）はある程度の影響がある。-20℃で保存した場合-80℃に比べて減少するタンパク質が生じる。
 - 融解再凍結は2回までは、影響は比較的小さい。10回では減少するタンパク質・増加するタンパク質が存在する。

以上を踏まえ、プロテオーム解析を行う際のCSF保存条件として下記が重要と考える。

1. 長期保存チューブとして低タンパク質吸着チューブが望ましい
2. 長期保存温度は-80℃が望ましい
3. 凍結融解は2回以内が望ましい

今後、更に解析を深め公表する予定である。

#74

【C】 ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ

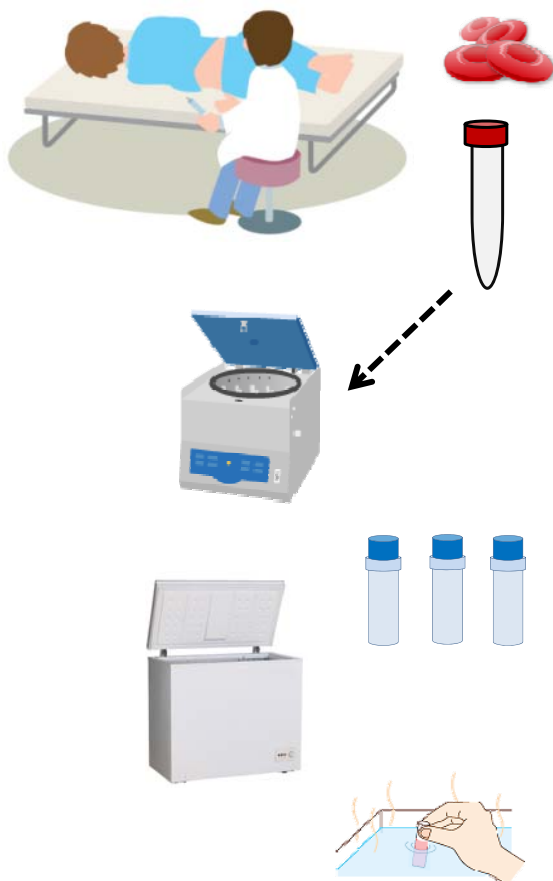
実証解析の方法：CSF品質に影響を与える因子に対応した試料の準備

- 採取時・処理・保管条件に依存して変化する分子を同定するために、以下の条件で試料（n=3）を用意した。

- ①血液混入の有無：腰椎穿刺の際に血液混入が生じることがある。このモデルとして、直前に被験者より血液検体（EDTA2Na）を採取し、赤血球数を直ちに測定の上、次いで採取したCSFに対し、各々の赤血球濃度（100、500、5,000個/mm³）になるよう希釈血液を加え、10分間静置の上、処理を行った。
- ②採取チューブの種類：タンパク質低吸着チューブで採取したCSFを、タンパク質低吸着チューブ、ポリプロピレンチューブ、ポリスチレンチューブに分注し、10分間静置した後、処理を行った。
- ③採取～処理までの時間と温度：CSFを採取後4℃または25℃で、0、2、4、24hr静置し処理を行った。
- ④遠心条件：遠心速度を1,000G、2,000G、4,000G、各々10分間遠心し上清を保存した。
- ⑤長期保存チューブの種類：同じ処理を経たCSFをポリプロピレンチューブ、低タンパク質吸着チューブに分注保存した。
- ⑥保存温度：CSFを-80℃もしくは-20℃で4週間以上保管し測定した。
- ⑦融解再凍結：CSFを0、1、2、10回融解・再凍結し測定した。

#75

CSF品質に影響を与える因子に対応した試料の準備



- ①血液混入の有無
＜10、100、500、5,000個/mm³
- ②採取チューブの種類
PP、PS、低吸着
- ③採取～処理までの時間と温度
4℃ vs 25℃、0-24hr
- ④遠心条件
1,000、2,000、4,000G
- ⑤長期保存チューブの種類
PP、低吸着
- ⑥保存温度
-80℃ vs -20℃
- ⑦融解再凍結
0-10回

#76

- プロテオーム解析については、アプタマーによる1,310分子の定量解析を米国SOMALogic社にて行った。この測定法は極めて精度・感度が高いことが判明している。
- メタボローム解析は、東北大学にて小柴博士らが行った（第1部東北メディカルメガバンク機構の頁#7～を参照）。

#77

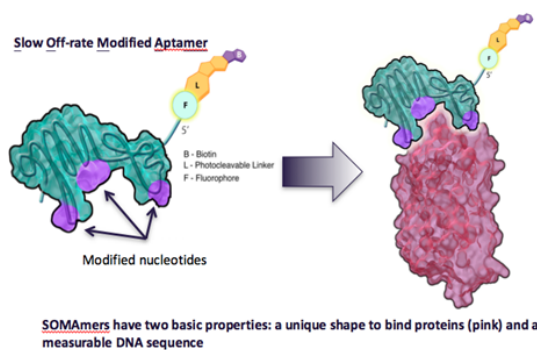
プロテオーム・メタボローム解析の方法

プロテオーム

SOMAscan

米国SOMALogic社

サンプル75uL



~1,300 タンパク質

メタボローム

GC-MS/MS

東北大学小柴先生

サンプル50uL



TQ8040 (Shimadzu)

~148 代謝物

#78

実証データ1：CSFの品質に影響を与える因子（プロテオーム解析）

- 下の表は、各々の条件でコントロールに対し、優位差のあった分子の数を表している。スチューデントt-testによるnominalなP値を用いた検定（ $P<0.05$ ）に加え、多重比較を考慮した検定（Benjamini-Hochberg法によるFalse Discovery RateのQ値 <0.05 ）も行った。
- False Discovery Rate（FDR） $Q<0.05$ にて有意差のあった分子の数は、室温（ 25°C ）24時間静置の際に2分子、長期保存チューブの種類の違い（ポリプロピレン vs タンパク質低吸着処理）による比較で14分子、長期保存温度の違い（ -80°C vs -20°C ）で2分子、融解再凍結10回行った際に5分子であった。

#79

CSF品質に影響を与える因子（プロテオーム解析）

プロテオーム

Nominal $P<0.05$ 、カッコ内はFDR $Q<0.05$ の分子数

①血液混入の有無 (vs $<10/\text{mm}^3$ 以下)	100/ mm^3	500/ mm^3	5,000/ mm^3
	16 (0)	136 (0)	128 (0)
②採取チューブの種類 (vs 低タンパク質吸着)	PP	PS	
	177 (0)	128 (0)	
③採取～処理までの 時間と温度 (vs 即時処理)	4°C -2hr	4°C -4hr	4°C -24hr
	161 (0)	78 (0)	91 (0)
	25°C -2hr	25°C -4hr	25°C -24hr
	30 (0)	42 (0)	155 (2)
④遠心条件 (vs 2,000G)	1000G	4,000G	
	30 (0)	90 (0)	
⑤長期保存チューブの種類 (vs 低タンパク質吸着)	PP		
	111 (14)		
⑥保存温度 (vs -80°C)	-20°C		
	147 (2)		
⑦融解再凍結 (vs 0回)	1	2	10
	51 (0)	96 (0)	176 (5)

#80

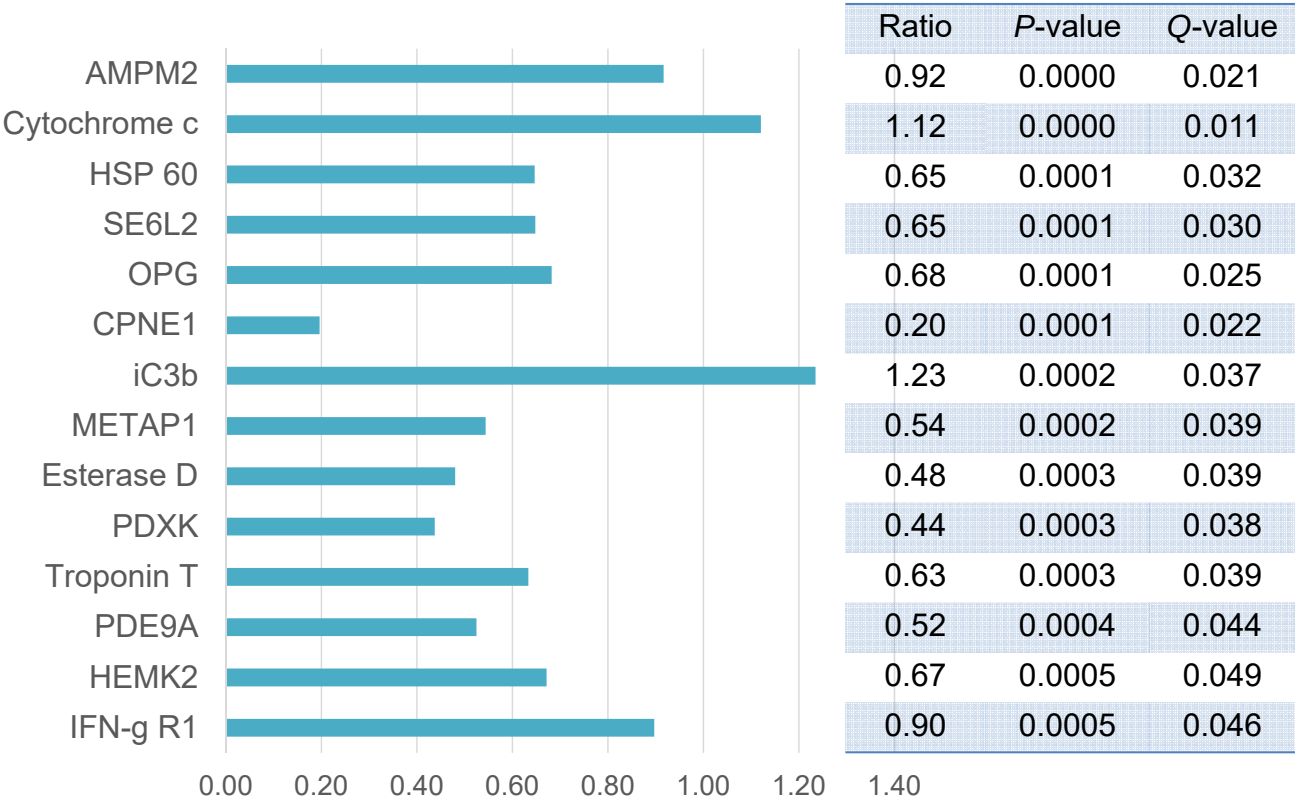
実証データ2：⑤長期保存チューブの種類により量が変化する分子（プロテオーム解析）

- 長期保存チューブの種類により影響を受けたタンパク質として、14分子が検出された。
- Methionine aminopeptidase 2（AMPM2）、mitochondrial 60 kDa heat shock protein（HSP 60）、Seizure 6-like protein 2（SE6L2）、Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B（OPG）、Copine-1（CPNE1）Methionine aminopeptidase 1（METAP1）、S-formylglutathione hydrolase（Esterase D）、Pyridoxal kinase（PDXK）、Troponin T、High affinity cGMP-specific 3′、5′-cyclic phosphodiesterase 9A（PDE9A）、HemK methyltransferase family member 2（HEMK2）、Interferon gamma receptor 1（IFN-γ R1）のように、低タンパク質吸着チューブによる保存に比べ、ポリプロピレンチューブによる保存では減少する分子が多かったが、Cytochrome c、inactivated Complement C3b（iC3b）のように、ポリプロピレンチューブの方が濃度が高いタンパク質もあった。

#81

⑤長期保存チューブの種類により量が変化する分子（プロテオーム解析）

低吸着 vs polypropyleneチューブ



#82

実証データ3：その他の要因で量が変化する分子（プロテオーム解析）

- 室温（25℃）に24時間静置したために有意に変化した分子として、GAPDHと6-Phosphogluconate dehydrogenaseが検出された。即時処理CSFに比べ、各々約1/40、1/60に減少していた。
- 長期保存（4週間以上）により優位に変化した分子として、Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A（RANK）、Inducible T-cell costimulatory（ICOS）が認められた。-80℃保存に比べ、-20℃保存では、それらの分子は各々0.59、0.44まで減少していた。
- 融解再凍結により影響を受けた分子として、6分子が検出された。融解再凍結を10回行うことでCarbohydrate sulfotransferase 15（ST4S6）、Heparin cofactor 2、Lipopolysaccharide-binding protein（LBP）、及びStem cell growth factor-alpha（SCGF-α）は減少したが、C5a anaphylatoxin（C5a）やLeucine carboxyl methyltransferase 1のように、むしろ増加する分子も認められた。

#83

その他の要因で量が変化する分子（プロテオーム解析）

③即時処理 vs 25℃-24hr

Target	ratio	P	q
GAPDH、liver	0.026	8.9E-06	0.012
6-Phosphogluconate dehydrogenase	0.016	2.7E-05	0.017

⑥保存温度(-80℃ vs -20℃)

Target	ratio	P	q
Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A (RANK)	0.59	1.2E-05	0.016
Inducible T-cell costimulatory (ICOS)	0.44	5.2E-05	0.034

⑦融解再凍結0回 vs 10回

Target	ratio	P	q
Carbohydrate sulfotransferase 15 (ST4S6)	0.052	1.1E-07	0.00014
Heparin cofactor 2	0.073	1.4E-05	0.0089
C5a anaphylatoxin (C5a)	1.9	6.1E-05	0.027
Lipopolysaccharide-binding protein (LBP)	0.12	8.0E-05	0.026
Stem cell growth factor-alpha (SCGF-α)	0.19	9.8E-05	0.026
Leucine carboxyl methyltransferase 1	1.7	3.0E-04	0.049

#84

オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

- 第3部・・・ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク
「生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用

- 3-2 骨格筋

- 【A】総論

- 【B】ベストプラクティス

- 【C】上記ベストプラクティスの根拠となるデータ

#85

【A】 骨格筋の総論

- 骨格筋はゲノムを含むオミックス研究に対応できる生検病理組織検体のプロトタイプになる

生検材料の病理組織検査を行う際に、パラホルム固定が一般的である。しかしながら病理形態を維持させるこの固定法は分子構造に変化を与えるために、ゲノムを含むオミックス研究には不向きである。NCNPの生検骨格筋では、形態を維持しつつ、DNA、RNA、タンパク質を保持させる急速凍結法をこれまで35年以上行っており、ゲノムを含むオミックス研究を発展させるために必要な試料の取扱いのプロトタイプを提供できる。

- 凍結骨格筋試料取扱いは、他の病理組織試料への応用が可能

ゲノムや他のオミックス研究を進めるためには凍結試料を確保することが重要である。たとえば、脳の形成異常を特徴とする皮質異形成の一部では、異形成のある部位の細胞にのみ変異が見つかることが判明している。このような場合には最初から病理検査とともに遺伝子検査に適した試料採取が必要になる。最近の研究で血液を用いたゲノム解析でモザイクが比較的多いことも判明しており、罹患臓器の凍結病理試料の重要性が増している。また、あらゆる組織に病態が出現するミトコンドリア病等の解析には、罹患臓器の凍結試料の確保が診断や研究に不可欠である。したがって、骨格筋組織での凍結病理組織試料の取扱いが他の病理組織試料の研究資源確保やヒト以外の動物の研究にも参考になる。

#86

【B】 骨格筋のベストプラクティス

凍結組織試料の適切な採取・固定

1. 採取対象：病理診断による支障を来さない（患者に不利益を及ぼさない）よう、適切な採取部位よりゲノム研究等に用いる組織試料を採取する。採取部位について最低限の記載を残すべきである（例：左上腕二頭筋）。
2. 採取者：各症例の生検において、組織試料の採取の可否、適切な採取組織量を、筋疾患分野に精通した医師が判断する。
3. 採取時間：生検試料は、採取後可及的速やかに急速凍結固定する。可及的速やかに凍結固定を行えない場合には、生検検体を冷蔵庫（4℃）等に保管するものとする。4℃保管3時間以内を目安にして組織検体を採取する。
4. 採取量：ゲノム研究用検体の採取量は、凍結した生検検体をクリオスタット内で薄切する。-25℃のクリオスタット内で、直径5mm程度、厚さ 10μm、30-50枚程度薄切することが適切である。
5. 組織の処理：採取検体はトラガカントゴムを用いてコルク片上に直立させ、液体窒素で冷却したイソペンタンに浸漬し、急速凍結を行う。



#87

【B】 骨格筋のベストプラクティス

凍結組織試料の長期保存・研究使用・運搬

1. 長期保存：最も望ましくは、研究使用に供するまで液体窒素保存容器（-180℃程度）、もしくは、超低温槽（-80℃）に保存する。同時に、試料の付随情報・保管場所等を、適切な管理アプリケーション・カタログデータベース等に登録する。
2. ゲノム・他オミックス等の研究用保存：30年未満の検体を使用することが望ましい（30年以上ではRNAの劣化が認められた）。
3. 研究使用：研究者に試料を提供するため超低温槽（-80℃）から試料を取り出す作業時は、ドライアイス上に取り出し、また他の試料への影響を最小限にするため極力手早く作業する。
4. 運搬：通常、温度保持が期待される非密閉移送容器（簡易的には発砲スチロール容器）にドライアイスを充填し、冷凍便により運送業者に輸送を委託する。診断施設に凍結筋検体を送付する場合には、世界保健機構（WHO）「感染性物質の輸送規制に関するガイダンス」に従う。病原体を含む可能性が明らかでない場合、同ガイドラインの「例外（Exceptions）」に該当するものとして扱うことが可能である。

#88

【C】 骨格筋のベストプラクティスの根拠となる実証解析データ

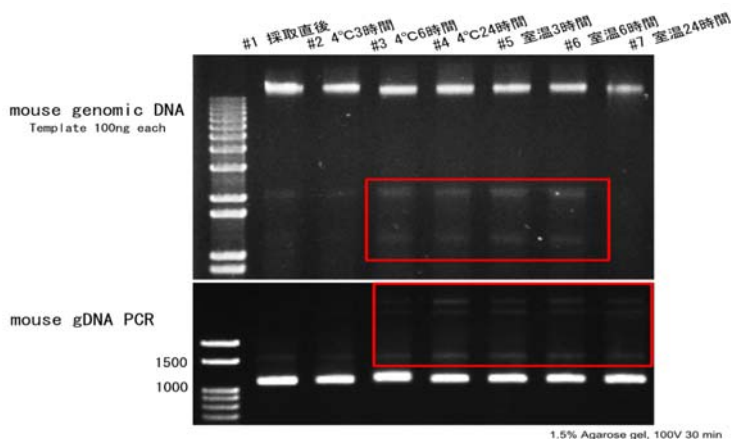
- ① 急速凍結までの時間・保存温度のゲノムDNAの品質に対する影響
- ② 急速凍結までの時間・保存温度の品質にRNAに対する影響
- ③ 固定方法によるゲノムDNAの品質に対する影響
- ④ 固定方法によるRNAの品質に対する影響
- ⑤ 凍結方法によるゲノムDNAの品質に対する影響
- ⑥ 凍結方法によるRNAの品質に対する影響
- ⑦ 長期保存によるゲノムDNAの品質に対する影響
- ⑧ 長期保存によるRNAに対する影響
- ⑨ 運搬方法によるゲノムDNAの品質に対する影響
- ⑩ 運搬方法によるRNAの品質に対する影響
- ⑪ 融解によるゲノムDNAの品質に対する影響
- ⑫ 融解によるRNAの品質に対する影響

「ゲノム研究用病理組織検体
取扱い規程」骨格筋版
(分冊、PDF版) を参照

#89

実証データの一部 (①、⑦、⑧)

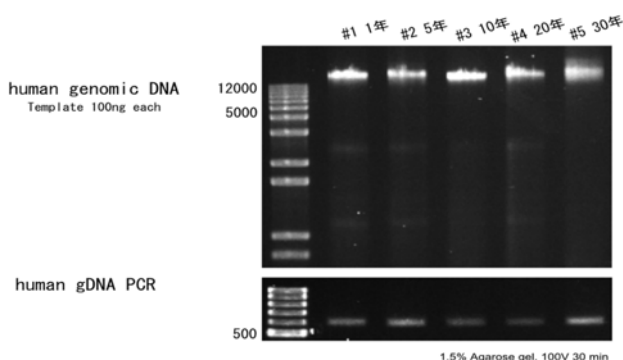
① 急速凍結までの時間・保管温度の影響 (DNA)



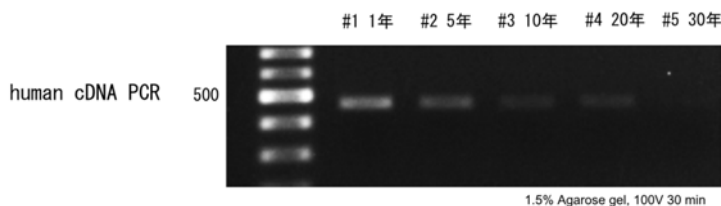
	手技	解析数	収量 (ng/μl)	A ₂₆₀ /A ₂₈₀
#1	摘出後速やかに、急速凍結	3	275±12.9	1.8±0.01
#2	4℃3時間保管後、急速凍結	3	237.7±36.1	1.8±0.01
#3	4℃6時間保管後、急速凍結	3	284.8±26.4	1.8±0.01
#4	4℃24時間保管後、急速凍結	3	352.8±14.7	1.8±0.01
#5	室温3時間保管後、急速凍結	3	374.7±35.3	1.8±0.03
#6	室温6時間保管後、急速凍結	2	249.3±192.5	1.2±1.0
#7	室温24時間保管後、急速凍結	2	244.56±57.8	1.49±0.4

4℃6時間以上、室温保管で
DNAの剪断化を認めた

⑦ 長期保管の影響 (DNA)



⑧ 長期保管の影響 (RNA)



増幅長573bpの逆転写 (RT) -PCR法で評価

経年でRNAの品質が低下する

#90

オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

- 第3部・・・ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク
「生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用

- 3-3 心筋

- 【A】総論

- 【B】ベストプラクティス（案）

- 【C】ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ

#91

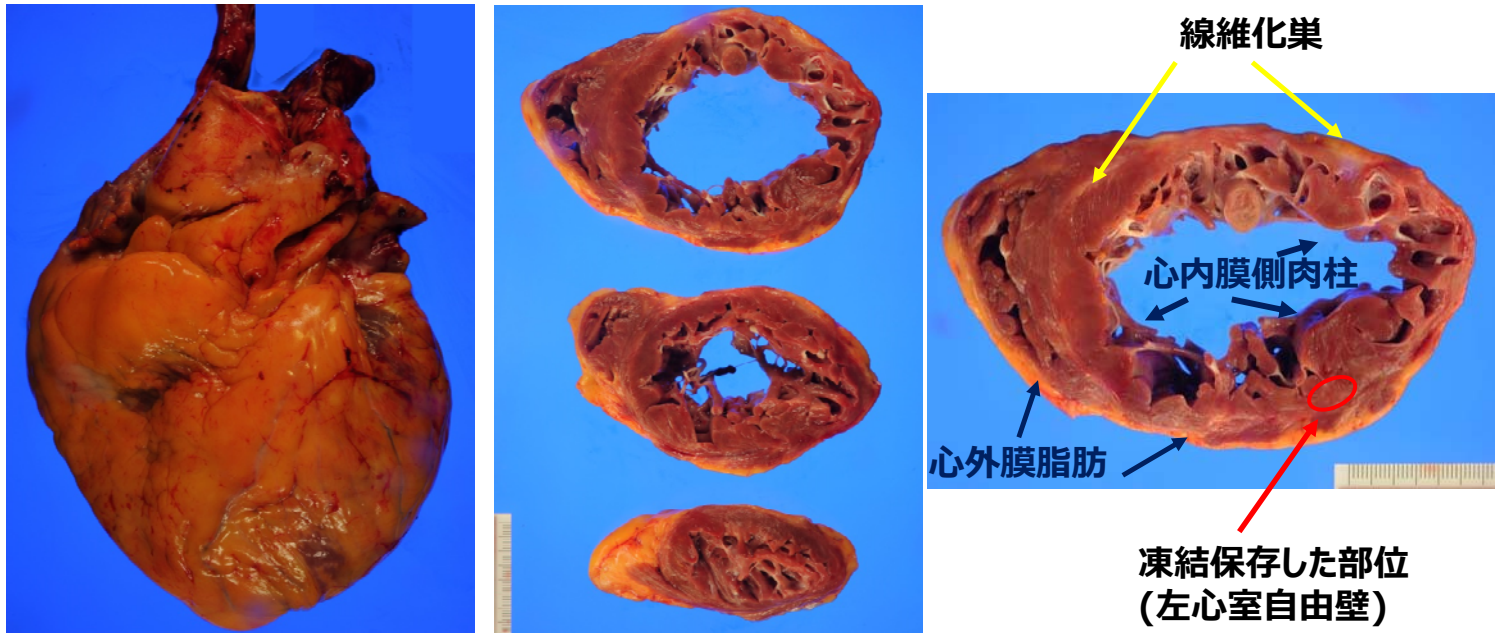
【A】心筋の総論

- 研究用病理組織検体の適切な採取部位は、日本病理学会編「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」に準拠する。
 - － 本報告で対象とする研究用組織検体はホルマリン未固定の新鮮凍結組織である。採取した検体から抽出され解析となる対象はDNA・RNA・タンパク質であり、いかなる解析にも使用できる質の高い検体を採取するためには新鮮検体の中から適正な部位を選択し、適正な手順で採取することが求められる。
 - － 心内膜側の肉柱や心外膜脂肪を避け、心筋部位を採取する。
 - － 病的心臓では線維化が認められることが多い。線維化部位は白色調で、境界明瞭なことが多く、触ると硬い。採取は避けた方がよいが、他に採取可能な部位がなければ線維化ありと明記して採取しておく。
- 凍結組織検体の適切な採取・保管・移送方法は、日本病理学会編「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」に準拠する。
 - － 本報告では、DNA・RNA・タンパク質等の変性を最小限にし、高い品質を保持して長期の保管を可能にし、将来に亘って広汎な解析に供せるよう汎用性を最大にすることを目指し、オミックス研究に供する病理凍結組織の適切な取扱い方法を定める。

#92

剖検心（拡張型心筋症症例）

バイオバンクにおける心筋組織の収集方法（剖検心の例）

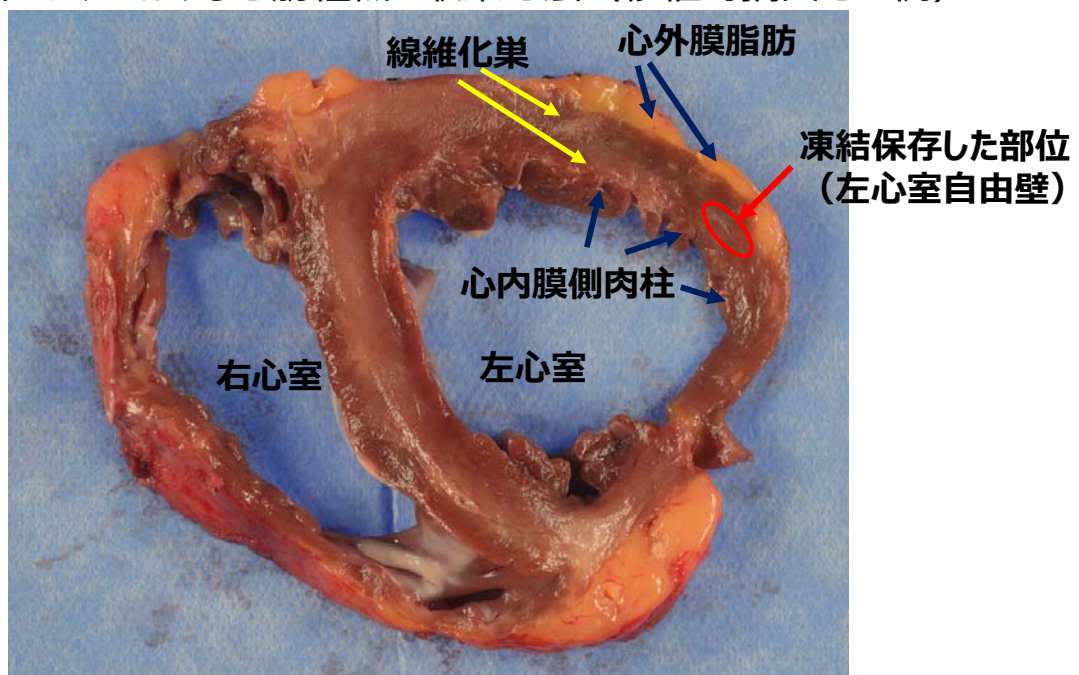


- 剖検までの間、遺体冷蔵庫保管が望ましい、剖検時クラッシュアイスを用意しておく。
- 剖検開始後まず開胸し、ただちに心嚢を開いて心臓摘出。
- 摘出心を8mm厚の水平断にスライス。マクロ撮影後 ただちに on iceとする。
- 乳頭筋レベルのスライスで、左室自由壁から心外膜脂肪、心内膜肉柱を除いた心筋層中心部で肉眼的に線維化の無い部位から5mm角組織を収集（on ice、複数個収集）可能であれば心室中隔、右室からも同様の方法でサンプリングする。
- 組織を凍結用チューブ（スクリュータイプが望ましい）に入れ液体窒素凍結、-80℃保管。

#93

移植時摘出しシピエント心（拡張型心筋症症例）

バイオバンクにおける心筋組織の収集方法（移植時摘出心の例）



- 手術室にて体外循環による血流の停止、心臓摘出。
- 心臓摘出から病理部へ搬送まで on ice（1時間以内、心臓外科・移植部による検証に要30分）。
- 病理部にて摘出心を8mm厚の水平断にスライス。マクロ撮影後凍結準備をする。
- 乳頭筋レベルスライスから、左室自由壁の心外膜脂肪、心内膜側肉柱を除いた心筋層中心部で肉眼的に線維化の無い部位から5mm角組織を収集（on ice、複数個収集）可能であれば心室中隔、右室からも同様の方法でサンプリングする。
- 組織を凍結用チューブに入れ液体窒素凍結、-80℃保管。

#94

● 核酸の抽出と品質評価

- レシピエント心29例、剖検心24例の左心室自由壁より採取した新鮮凍結心筋組織試料からゲノムDNAを抽出し、濃度測定及び電気泳動、DINの測定を行った。また、同じ症例の左心室自由壁より採取した別の新鮮凍結心筋組織試料から全RNAを抽出し、濃度測定及び電気泳動、RINの測定を行った。これらのDNAとRNAでの測定結果に対する、凍結までの時間及び保管期間の影響を検討した。

● オミックス解析データに基づく品質評価

- レシピエント心29例、剖検心24例の左室自由壁組織より抽出したDNAを用いて、2種類のゲノム解析（ターゲット遺伝子シーケンスパネル解析及びSNPジェノタイピングアレイ解析）を実施した。
- レシピエント心29例、剖検心24例の左室自由壁組織より抽出したDNAを用いて、エピゲノム解析を実施した。
- レシピエント心16例、剖検心8例の左心室自由壁の凍結組織、及びRNAlater（Thermo Fisher Scientific）浸漬組織から抽出した2種類のRNAを用いて、トランスクリプトーム解析（RNA-seq解析）を実施した。
- レシピエント心29例、剖検心24例の左室自由壁組織由来の心筋組織片を対象に、タンパク質をトリプシンで消化後、プロテオーム解析を実施した。

#95

核酸の抽出と品質評価

ゲノムDNA

- ◎ 現在の収集・保管条件であればDNAの品質の低下はほとんど認められなかった。

全RNA

- ◎ 剖検心で凍結までの時間とRINの間で弱い負の相関が認められたため、心筋組織採取では試料の凍結までの時間を短くすることが望ましいと思われる。
- ◎ 剖検例で凍結までの時間が6時間以内でも約半数の心筋試料でRIN<6であったため、凍結までの時間が短くても、RNA解析に際しては注意を要する。
- トランスクリプトーム解析（RNA-seq解析）の結果からは、RINの低い試料（<6）でも発現データ取得は十分可能であったので、死亡後に凍結までの時間が6時間以上でも、解析法によっては利用できる可能性がある。
- ◎ – 80°Cの超低温冷凍庫に保存した組織試料は、保管期間が約10年間は、抽出したRNAの品質低下は小さい。

#96

ゲノム解析データに基づく品質評価

- ◎ 現在の心筋組織の収集・保管条件であれば、ゲノム解析には問題ない品質を保持していると判断された。

エピゲノム解析結果データに基づく品質評価

- ◎ 現在の収集・保管条件であれば、エピゲノム解析に問題ないと判断された。
- ◎ 保管期間6年以上の試料については解析に留意が必要な可能性がある。

トランスクリプトーム解析データに基づく品質評価

- ◎ 現在の収集・保管条件であれば、逆転写、ライブラリ作成を含むRNA-seq解析には品質を保持していると判断された。
- 但し、RNAの電気泳動像、RIN値等の結果からは、剖検心において試料によってはRNAの顕著な品質低下が認められたため、注意を要すると思われる。
- ◎ 心筋組織においては、RNAlaterによる核酸保護作用に顕著な違いは認められなかった。

プロテオーム解析データに基づく品質評価

- ◎ 現在の収集・保管条件において、凍結までに6時間を経過した場合は、タンパク質が消化・分解を受け、定量結果に影響が出る可能性がある。

#97

【C】ベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ

バイオバンク保管の心筋組織試料を用いた解析の概要

凍結までの時間 + RNAlater浸漬			凍結保管期間 + RNAlater浸漬		
剖検組織 死亡後	2-6 h (13)	2-6 h (6)	手術組織 (心臓移植)	9-12年 (5)	9-12年 (1)
	6-10 h (6)	6-10 h (2)		6-9年 (4)	6-9年 (3)
	10 h - (5)	10 h - (0)		3-6年 (11)	3-6年 (6)
手術組織 (心臓移植) 摘出後	0-2 h (10)	0-2 h (6)		0-3年 (9)	0-3年 (6)
	2 h - (9)	2 h - (6)	症例内訳		
	不明 (10)	不明 (4)	手術症例		
			拡張型心筋症(DCM) (29)		
			剖検症例		
			DCM (7)	d-HCM (4)	非心疾患 (13)

(括弧内数字は症例数)

d-HCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy

#98

実証データ1：ゲノムDNAの抽出と品質評価（その1）

レシピエント心29例、剖検心24例の左心室自由壁より採取した新鮮凍結組織試料からゲノムDNAを抽出し、濃度測定及び電気泳動、DINの測定を行い、凍結までの時間及び保管期間の影響を検討した。

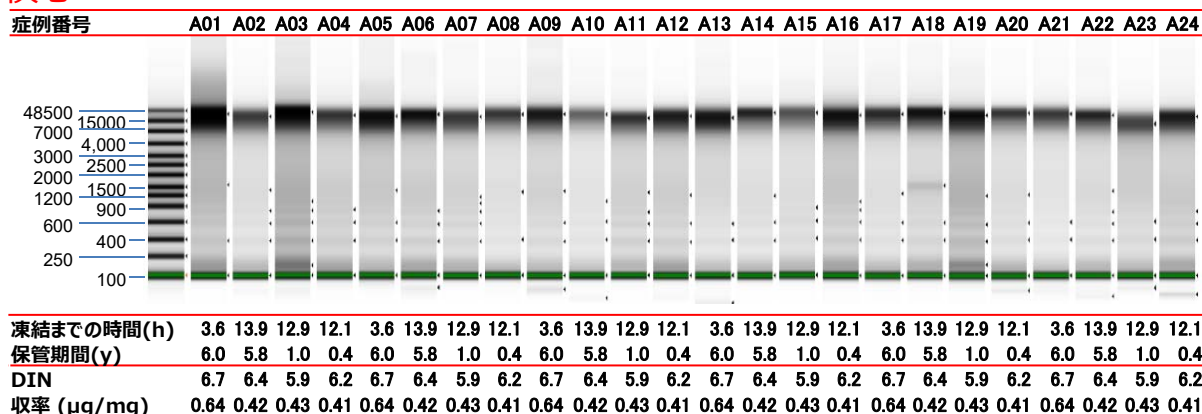
- 採取した組織は液体窒素で急速凍結し、 -80°C の超低温冷凍庫内で保管した。「凍結までの時間」は、レシピエント心は心臓が摘出された時点から、剖検心は患者が死亡した時点から、液体窒素での急速凍結までの経過時間とした。
- 約20mgの組織試料から、QIAamp DNA Mini kit（QIAGEN）でDNAを抽出した。試料の破碎は、卓上型破碎装置シェイクマスターネオ（BMS）を用いたビーズ破碎で実施した。Nanodrop 2000（Thermo Fisher Scientific）で吸光度を測定し、4200 TapeStation（Agilent）で電気泳動及びDIN測定を行った。
- 急速凍結までの時間が15時間、及び保管期間が10年までの検討においては、レシピエント心及び剖検心の試料から抽出したDNAのDINは5.9-6.8に分布し、ばらつきが小さかった（平均6.42、標準偏差0.21）。

#99

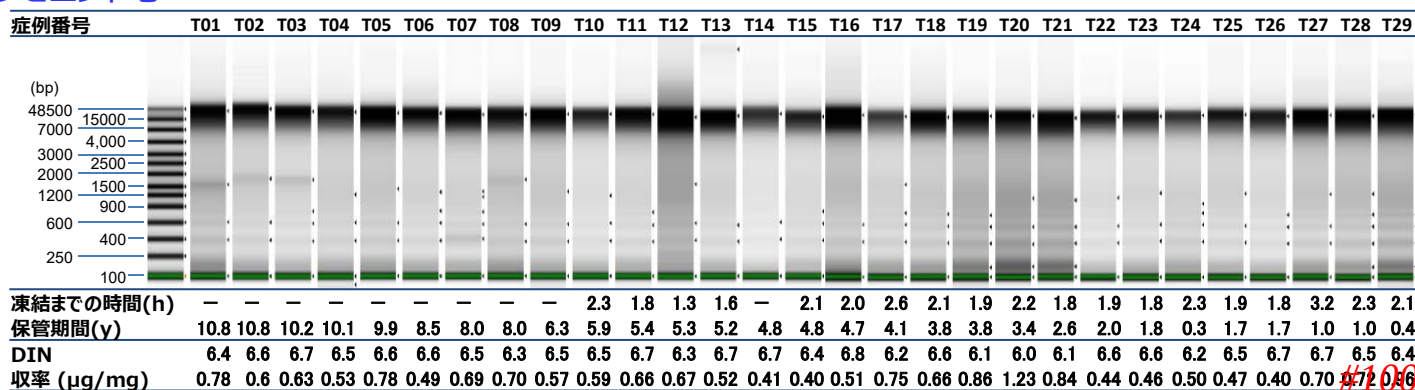
ゲノムDNAの抽出と品質評価

電気泳動像、凍結までの時間、保管期間、DIN及び収率

剖検心



レシピエント心



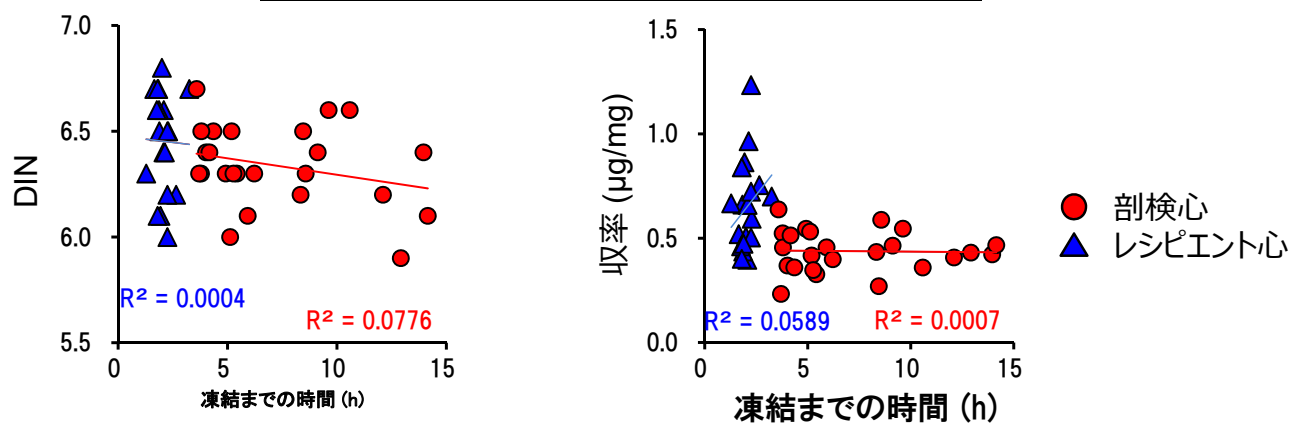
実証データ2：ゲノムDNAの抽出と品質評価（その2）

- 凍結までの時間に依存したDINの低下及び収率の低下は、ほとんど認められなかった。
- 保存期間に依存したDINの低下、及び収率の変化はほとんど認められなかった。
- ◎ 現在の収集・保管条件であればDNAの品質の低下はほとんど認められなかった。

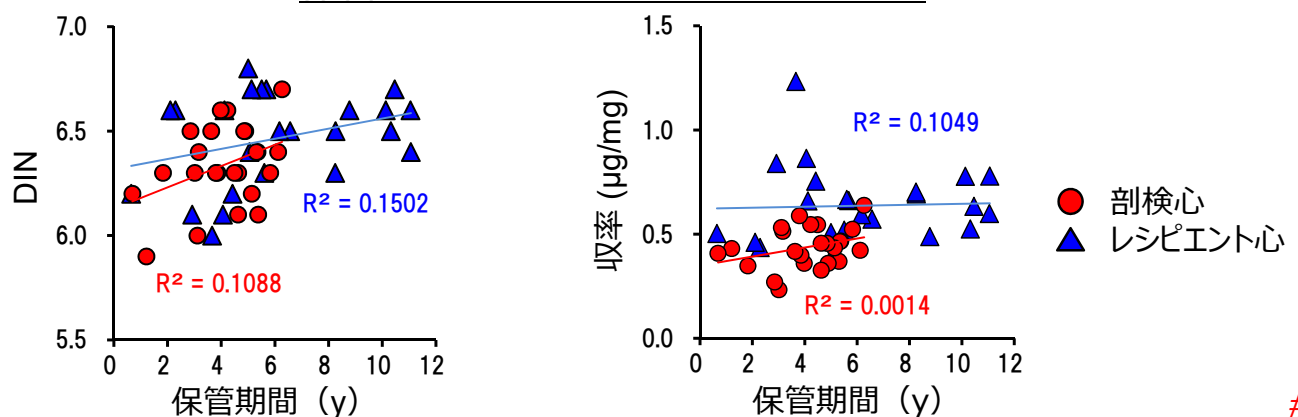
#101

ゲノムDNAの抽出と品質評価（その2）

凍結までの時間のDIN及び収率に対する影響



保管期間のDIN及び収率に対する影響



#102

実証データ3：全RNAの抽出と品質評価（その1）

レシピエント心29例及び剖検心24例の左心室自由壁より採取した新鮮凍結組織試料から全RNAを抽出し、濃度測定及び電気泳動、RINの測定を行い、凍結までの時間及び保管期間の影響を検討した。

- 採取した組織は液体窒素で急速凍結し、 -80°C の超低温冷凍庫内で保管した。「凍結までの時間」は、レシピエント心は心臓が摘出された時点から、剖検心は患者が死亡した時点から、液体窒素での急速凍結までの経過時間とした。
- 約20mgの組織試料をQIAzol Lysis Reagent (QIAGEN) 中で破碎し、miRNeasy Mini kit (QIAGEN) を使用して、RNAを抽出した。試料の破碎には、ホモジナイザーT10ベーシック (IKA)を使用した。NanoVue (GE Healthcare) を使用して吸光度を測定し、4200 TapeStation (Agilent) を使用して電気泳動及びRIN測定を行った。
- レシピエント心は、全ての症例で凍結までの時間は4時間以内（1.3-3.5時間）で、RINは7.3-8.9 に分布し、良好かつばらつきは小さかった（平均8.4、標準偏差0.42）。一方、剖検心では、RINは3.2-8.3に分布し、ばらつきが大きかった（平均5.6、標準偏差5.3）。

#103

全RNAの抽出と品質評価（その1）

電気泳動像、凍結までの時間、保管期間、RIN及び収率

剖検心

症例番号	A01	A02	A03	A04	A05	A06	A07	A08	A09	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17	A18	A19	A20	A21	A22	A23	A24
凍結までの時間(h)	3.6	13.9	3.8	14.2	9.1	4.0	8.3	4.4	3.8	5.4	5.9	4.9	9.6	10.6	6.2	8.6	5.2	4.2	5.1	3.7	8.4	5.3	12.9	12.1
保管期間(y)	6.0	5.9	5.6	5.1	5.1	4.9	4.6	4.6	4.4	4.4	4.3	4.0	3.7	3.6	3.6	3.4	2.9	2.8	2.8	2.6	1.6	1.0	0.4	
RIN	5.5	3.2	8.1	4.8	5.2	8.3	5.1	3.3	5.3	6.5	5.5	7.8	3.7	4.8	5.5	6.1	5.1	8.2	4.7	6.1	5.3	7.6	4.1	5.0
収率 (µg/mg)	0.15	0.30	0.31	0.27	0.46	0.35	0.46	0.39	0.23	0.27	0.44	0.32	0.38	0.09	0.41	0.45	0.21	0.34	0.52	0.32	0.33	0.29	0.24	0.31

レシピエント心

症例番号	T01	T02	T03	T04	T05	T06	T07	T08	T09	T10	T11	T12	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19	T20	T21	T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28	T29
凍結までの時間(h)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.3	1.8	1.3	1.7	-	2.1	2.0	2.7	2.1	1.9	2.3	1.8	1.9	1.8	2.3	1.9	1.8	3.3	2.3	2.1
保管期間(y)	10.8	10.8	10.2	10.1	9.9	8.5	8.0	7.9	6.3	5.9	5.4	5.3	5.2	4.9	4.8	4.8	4.2	3.8	3.8	3.4	2.7	2.1	1.9	0.3	1.9	1.8	1.2	1.1	0.5
RIN	8.5	8.5	8.5	7.9	8.7	8.6	7.7	8.3	8.2	8.5	7.9	7.4	8.7	7.3	8.3	8.1	8.8	8.6	8.6	8.5	8.8	8.1	7.9	8.9	7.7	8.7	8.4	8.4	8.0
収率 (µg/mg)	0.33	0.30	0.21	0.22	0.38	0.43	0.43	0.42	0.24	0.29	0.32	0.42	0.38	0.29	0.32	0.28	0.29	0.23	0.33	0.32	0.45	0.19	0.23	0.22	0.32	0.27	0.48	0.57	0.49

#104

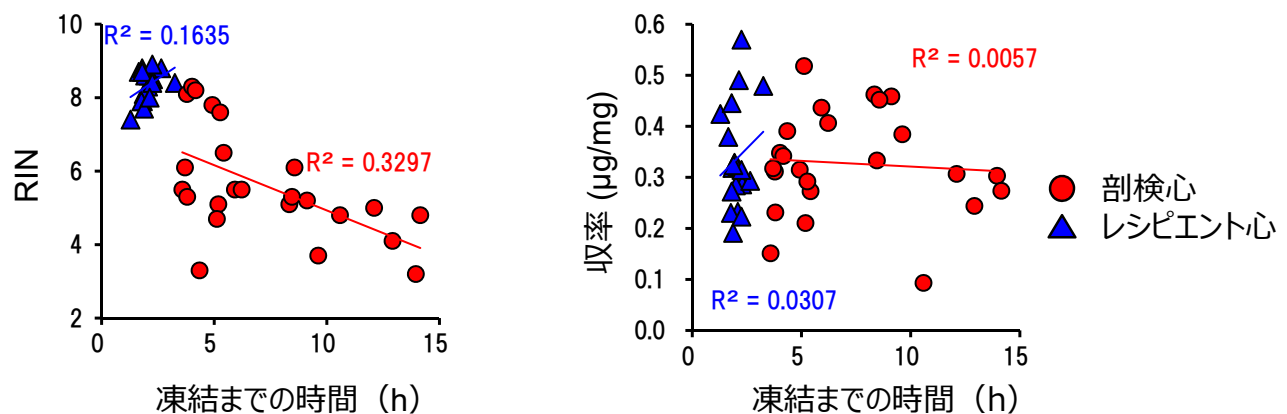
実証データ4：全RNAの抽出と品質評価（その2）

- レシピエント心で、凍結までの時間に依存したRINの低下は認められなかった。
 - 剖検心では、凍結までの時間とRINの間に弱い負の相関が認められた。
 - レシピエント心、剖検心で、凍結までの時間に依存した収率の低下は認められなかった。
 - レシピエント心、剖検心で、RIN及び収率ともに、保管期間との間に有意な相関は認められなかった。
-
- 剖検心で、死亡後、6時間以内に採取・凍結した13試料のうち7試料で、RINが6以上だった。一方、6時間以上経過した11試料のうち、RINが6以上だったのは、1試料だった。
-
- ◎ 剖検心で凍結までの時間とRINの間に弱い負の相関が認められたため、心筋組織採取では試料の凍結までの時間を短くすることが望ましいと思われる。
 - ◎ 剖検例で凍結までの時間が6時間以内でも約半数の心筋試料でRIN<6であったため、凍結までの時間が短くても、RNA解析に際しては注意を要する。
 - ◎ トランスクリプトーム解析（RNA-seq解析）の結果からは、RINの低い試料（<6）でも発現データ取得は十分可能であったので、死亡後に凍結までの時間が6時間以上でも、解析法によっては利用できる可能性がある。
 - ◎ -80°Cの超低温冷凍庫に保存した組織試料は、保管期間が約10年間は、抽出したRNAの品質低下は小さい。

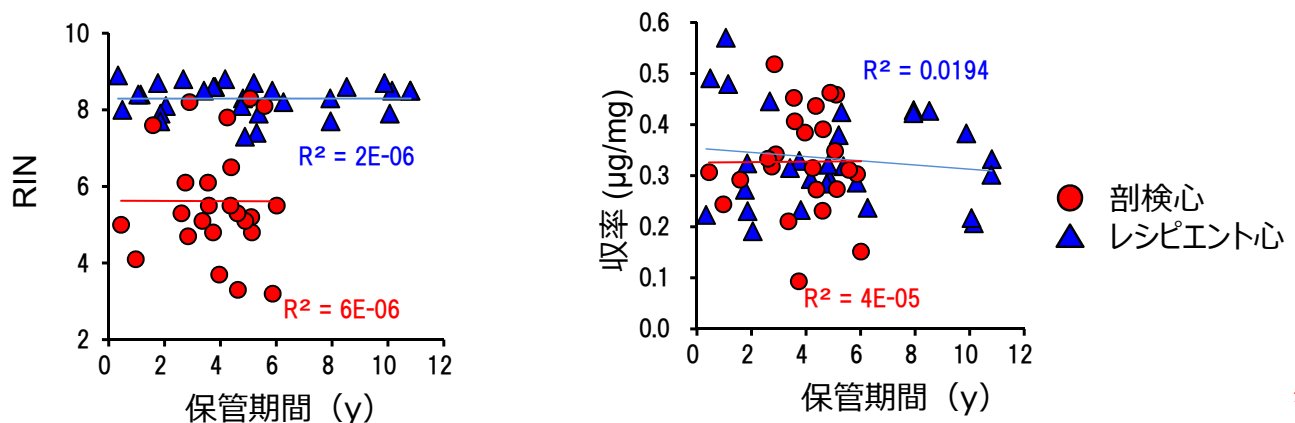
#105

全RNAの抽出と品質評価（その2）

凍結までの時間のRIN及び収率に対する影響



保管期間のRIN及び収率に対する影響



#106

全RNAの抽出と品質評価（その2）

凍結までの時間のRINに対する影響

レシピエント心

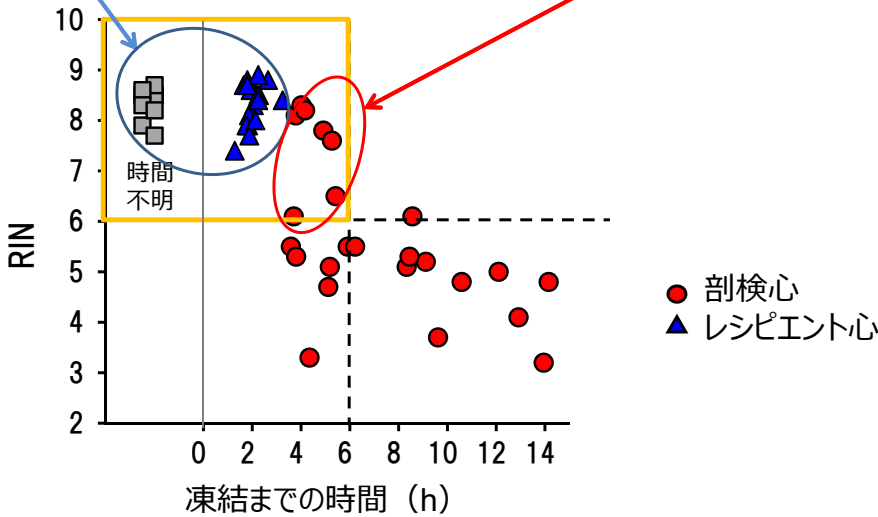
摘出後4時間以内に凍結された試料、時間不明な試料を含め、全て RIN ≥ 6

		RIN					計
		< 6	≥ 6	≥ 7	≥ 8	≥ 9	
の凍結までの時間	0 - 2h	0	0	4	6	0	10
	2h - 6h	0	0	0	9	0	9
	不明	0	0	3	7	0	10

剖検心

死亡後6時間以内ならば、約半数の試料は RIN ≥ 6

		RIN					計
		< 6	≥ 6	≥ 7	≥ 8	≥ 9	
の凍結までの時間	2 - 6h	6	2	2	3	0	13
	6 - 10h	5	1	0	0	0	6
	10h -	5	0	0	0	0	5



#107

#108

実証データ5：ゲノム解析データに基づく品質評価

レシピエント心29例、剖検心24例の左室自由壁組織より抽出したDNAを用いて、2種類のゲノム解析を実施した。

ターゲット遺伝子シーケンスパネル解析

- 50 ngのゲノムDNAについて、TruSight Cardio Sequencing Kit（イルミナ、FC-141-1010）の標準プロトコルに従い、タグ化、標的配列濃縮、増幅によりライブラリーを調製し、MiSeq（イルミナ）を用いたNGS解析を実施した。
- データ品質は、Target Coverage > 20x（depth20以上の領域の割合）により評価した。
- 心筋組織の凍結時間までの時間、及び保管期間の影響は小さかった。
- レシピエント心1例を除き、全症例で基準（>99%）を満たした。

SNPジェノタイピングアレイ解析

- ToMMoとの共同研究により、Japonica Arrayによる解析を実施した。
- データ品質はCall Rate（ジェノタイプを特定できたSNPの割合）により評価した。
- 心筋組織の凍結時間までの時間、及び保管期間の影響は小さかった。
- 全症例でCall Rateの基準（>97%）を満たした。

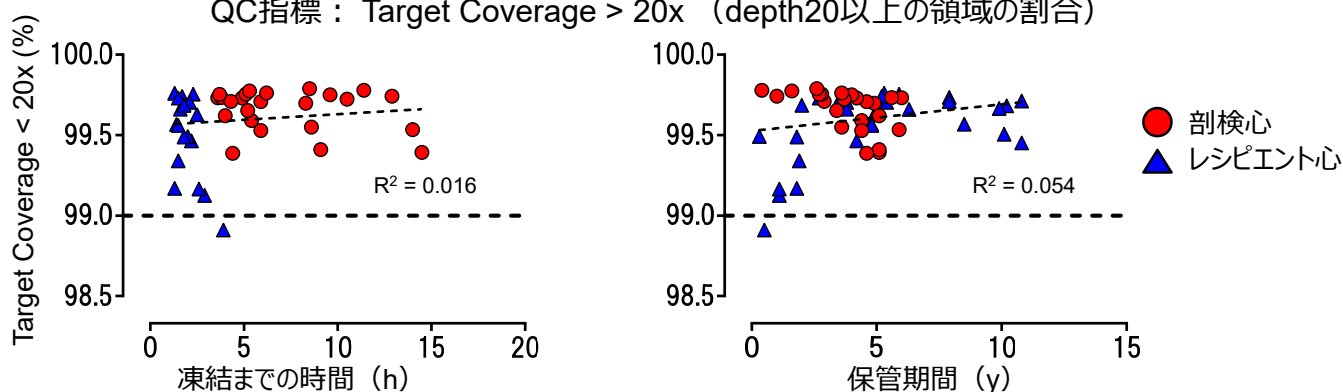
- ◎ 上記より、SOPに基づく心筋組織の収集・保管条件であれば、ゲノム解析には問題ない品質を保持していると判断した。

#109

ゲノム解析データに基づく品質評価

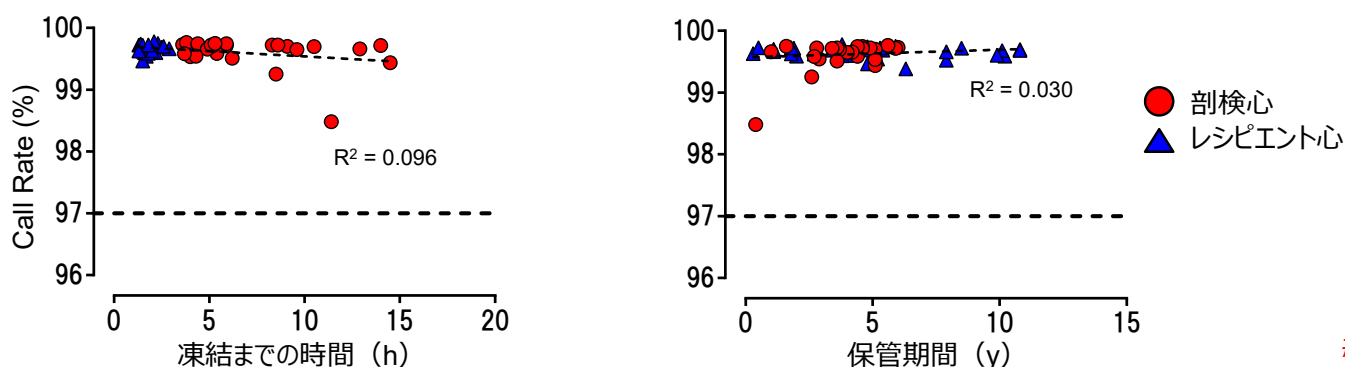
ターゲット遺伝子シーケンスパネル解析

QC指標：Target Coverage > 20x（depth20以上の領域の割合）



SNPジェノタイピングアレイ解析

QC指標：Call Rate（ジェノタイプを特定できたSNPの割合）



#110

実証データ6：エピゲノム解析データに基づく品質評価

レシピエント心29例、剖検心24例の左室自由壁組織より抽出したDNAを用いて、エピゲノム解析を実施した。

DNAメチル化アレイ解析

- 慶応大学との共同研究により、MethylationEPIC BeadChip 850K（イルミナ）を用いて、85万サイトのDNAメチル化率を測定した。
- データ品質はDetected CpG（検出シグナル数）、及びAssay Controls（イルミナの基準）により評価した。
- 全ての試料でDetected CpGの基準（>99%）の基準を満たし、他のAssay Controlsにおいても問題は認められなかった。

DNAメチル化解析結果のPCA解析

- 転写開始点（TSS）から1,500bp以内のCpGサイト（189,983プローブ）のメチル化率を用いたPCA解析を実施した。
- 全症例の解析では、レシピエント心と剖検心とは明確に区分されなかった。
- 剖検心において、凍結までの時間の影響はほとんど認められなかった。
- レシピエント心では、保管期間（6年以上と以下）において相違が認められた。
- 保管期間による解析結果の変動要因は不明であるが、保管期間6年以上の試料を用いたエピゲノム解析では、保管期間に留意して解析が必要である。

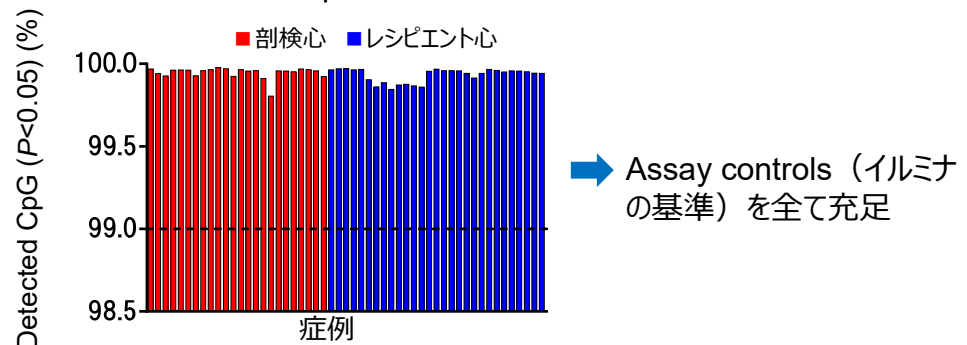
◎ 現在の収集・保管条件であれば、エピゲノム解析に問題ないと判断した。

#111

エピゲノム解析データに基づく品質評価

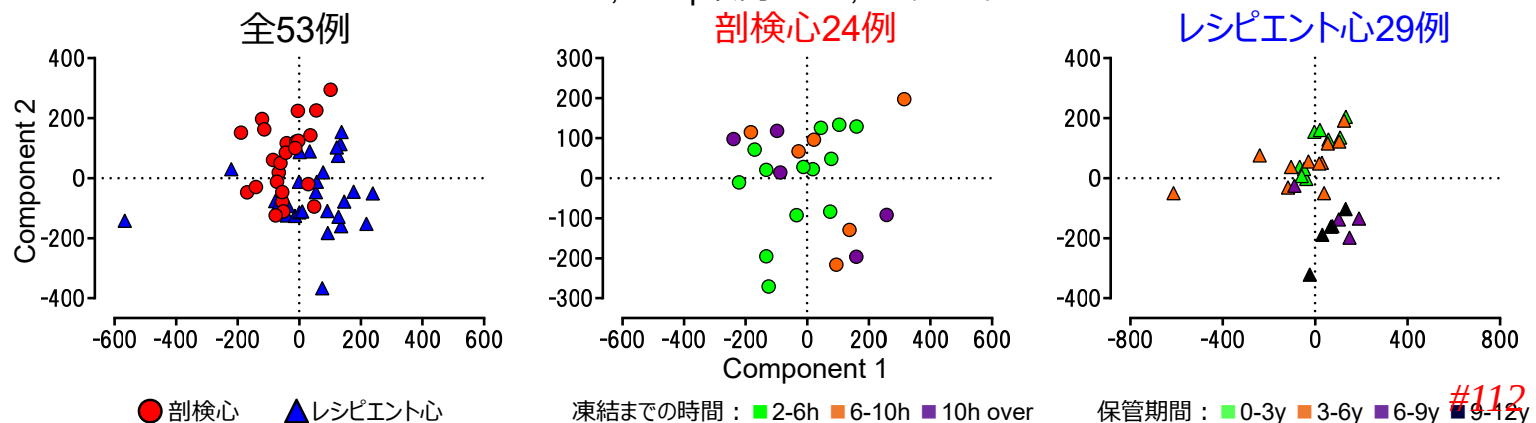
DNAメチル化アレイ解析

QC指標： Detected CpG（検出シグナル数）



DNAメチル化解析結果のPCA解析

TSS1,500bp以内の189,983プローブ



#112

実証データ7：トランスクリプトーム解析データに基づく品質評価（その1）

レシピエント心16例、剖検心8例の左心室自由壁の凍結組織、及びRNAlater浸漬組織から抽出した2種類のRNAを用いて、トランスクリプトーム解析（RNA-seq解析）を実施した。

RNA-seq解析

- 抽出した1ugのRNAについて、TruSeqStranded Total RNA with Ribo-Zero Gold Kit（イルミナ、RS-122-2301、2302）の標準プロトコルに従ってライブラリーを調製し、大阪大学微生物病研究所との共同研究により、HiSeq3000（イルミナ）を用いた解析（1.2億リード／サンプル）を実施した。

RNA-seq解析結果のPCA解析

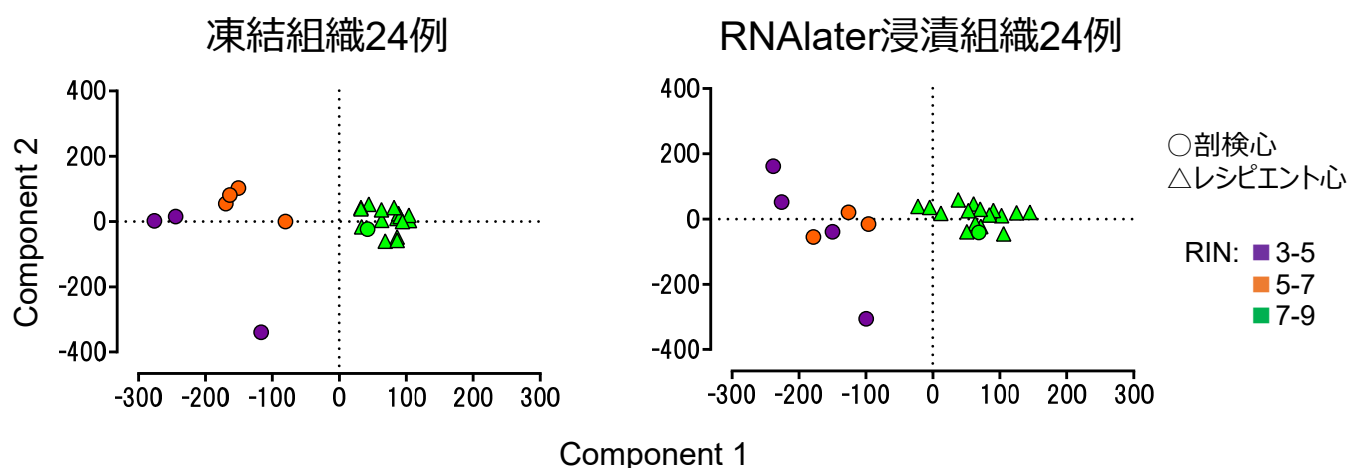
- アイソフォーム情報を含む60,502遺伝子の発現データを用いたPCA解析により、2種類のRNA試料間の違いを評価した。
- 凍結組織とRNAlater浸漬組織由来のRNAで明確な相違は認められず、RNAlaterの影響は、本解析においては小さいと判断された。
- PCA解析の結果では、レシピエント心と剖検心由来のRNAに大別され、RINの高低と類似した分布を示した。

#113

トランスクリプトーム解析データに基づく品質評価

RNA-Seq解析結果のPCA解析

60,502遺伝子の発現量



#114

mRNA鎖長と発現量の相関

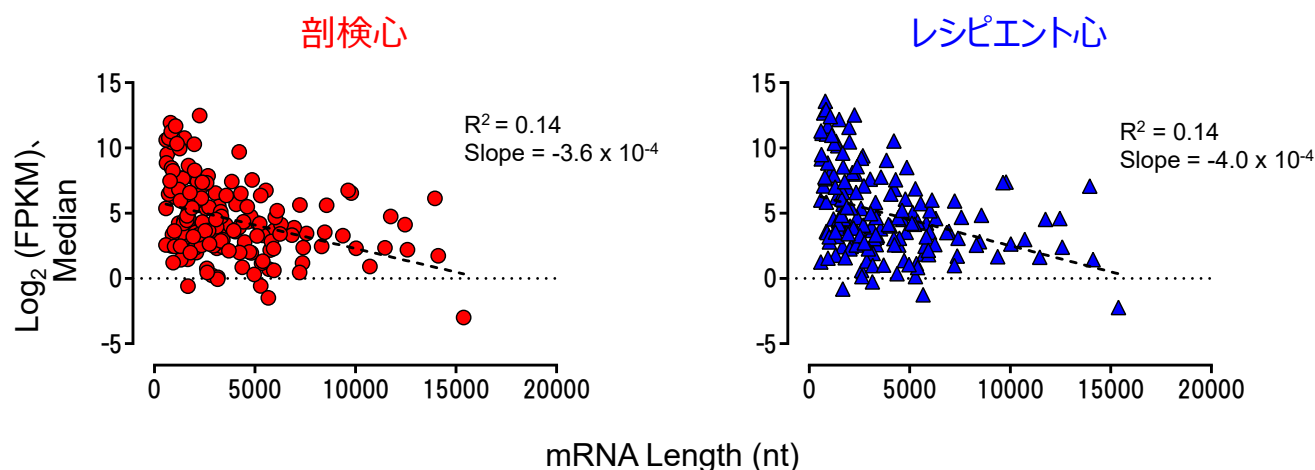
- 心疾患関連遺伝子及びハウスキーピング遺伝子の計167遺伝子について、mRNA鎖長と発現量の関連を、レシピエント心と剖検心に分けて、それぞれ比較した。
 - RINが低下している剖検心の長鎖RNAにおいても、mRNAの検出頻度の低下は認められなかった。
 - 本研究の解析法では、RINの低い試料（<6）でも発現データ取得は十分に可能であると考えられた。
- ◎ 以上の検討より、前述のSOPに基づく心筋組織の収集・保管条件であれば、今回の逆転写、ライブラリ作成を含むRNA-seq解析には問題ない品質を保持していると判断された。
- ◎ RNAの電気泳動像、RIN等の結果からは、剖検心においてRNAの品質低下は顕著であるので、今回とは異なる解析法による比較検討が必要である。
- ◎ 心筋組織においては、RNAlaterによる核酸保護作用に顕著な違いは認められなかった。

#115

トランスクリプトーム解析データに基づく品質評価（その2）

mRNA鎖長と発現量の相関

心疾患関連遺伝子&ハウスキーピング遺伝子（167遺伝子）



#116

レシピエント心29例、剖検心24例の左室自由壁組織由来の心筋組織片を対象に、タンパク質をトリプシンで消化後、プロテオーム解析を実施した。

トリプシン消化物のnanoLC-MS/MS解析

- 約10mgの組織を凍結粉碎し、そのうち5分の1量を解析に使用した。熱変性後にトリプシンで十分に消化・脱塩を行い、nanoLC-MS/MS (Triple TOF5600、AB Sciex) により取得した質量分析データについて、2DICALソフトウェアによる非標識比較定量解析を実施した。
 - タンパク質の消化・分解により生成するトリプシン以外の切断部位を含むペプチドの、トリプシン切断ペプチドに対する割合を評価した。
 - 凍結までの時間と相関して、KR以外で切断されたペプチドの割合が増加することが明らかとなった。
 - 分解ペプチド/非分解ペプチドの定量結果に基づく消化・分解の評価方法を作成することが必要である。
- ◎ 現在のSOPに基づく心筋組織の収集・保管条件であれば、凍結までに6時間を経過した場合は、タンパク質が消化・分解を受け、定量結果に影響が出る可能性が示唆された。

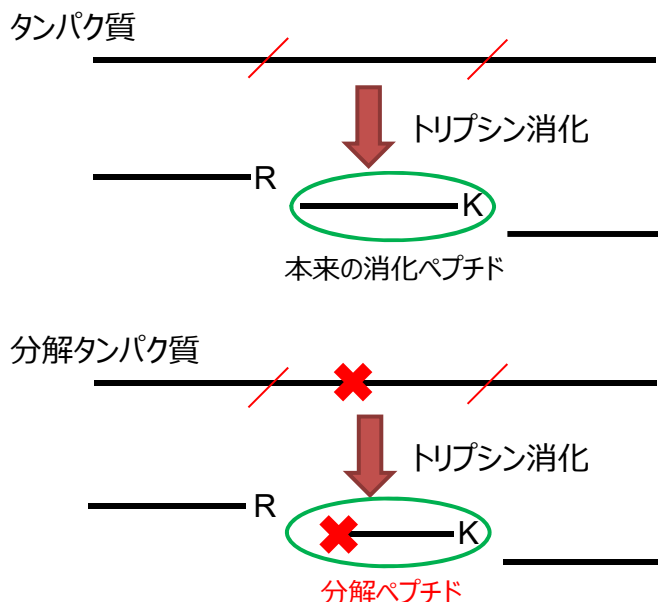
#117

プロテオーム解析データに基づく品質評価

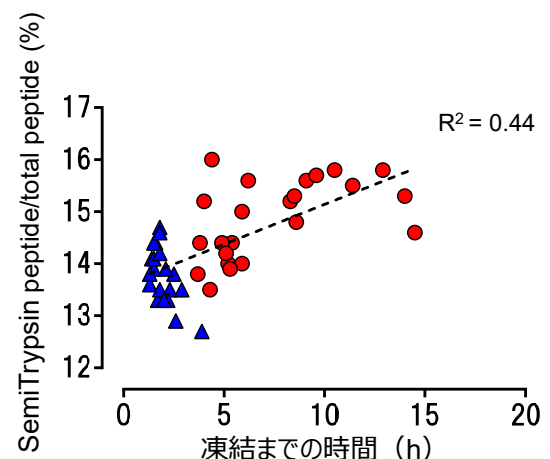
トリプシン消化物のnanoLC-MS/MS解析

タンパク質の消化・分解により、トリプシン以外の切断部位を含むペプチド断片が生じる割合を評価

分解タンパク質検出法の模式図



N端/C端がKR以外で切断されたペプチドの全トリプシン消化ペプチドに対する割合



#118

オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

- 第3部・・・ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク
「生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用

- 3-4 がん（FFPE）

- 【A】総論

- 【B】ベストプラクティス（案）

- 【C】ベストプラクティス（案）の根拠となるデータ

#119

【A】がんの総論

- FFPEがん組織検体の作製に関するベストプラクティスについては、日本病理学会の作成した「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」にすでに詳細に記載されている。本章は、バイオバンク等に保管されているFFPEがん組織検体を、臨床オミックス検査への応用を考えたゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム解析に用いる場合のベストプラクティス（案）について、研究開発分担者の市川 仁、河野隆志、土原一哉（国立がん研究センター〔NCC〕）、金井弥栄（慶應義塾大学）、間野博行（東京大学）の経験を基に、記載するものである。本章で提示する実証データは、ゲノム解析についてはNCCバイオバンク検体及び他院取り寄せ検体をTOP-GEARプロジェクト*において検査し蓄積されたもの、エピゲノム解析についてはNCCバイオバンク検体を使用して慶應義塾大学及びいわて東北メディカルメガバンク機構において取得したもの、トランスクリプトーム解析についてはNCCバイオバンク検体を使用してNCCにおいて取得したものである。

*TOP-GEARプロジェクト：

標準治療を終了したがん患者を主な対象として約100遺伝子のNGS遺伝子パネル検査を行い、臨床試験エントリー等の治療選択に用いる、NCCにおいて行われている臨床研究である。

#120

1. FFPEがん組織検体の処理・確認

1-1. FFPEがん組織検体の薄切

- ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム解析においては、通常の組織学的解析より、検体相互のコンタミネーションの影響を強く受ける。新たな検体を薄切する度に、マイクロトームの刃を交換するとともに、周囲を清掃することを推奨する。

1-2. FFPEがん組織検体の確認

- 多くのゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム解析において、偽陰性を防ぐためには、それぞれ一定レベル以上の腫瘍細胞を含んだ検体が必要である（**実証データ1**の図Aを参照）。核酸抽出用の薄切を行う際、1枚目及び最後の薄切をHE染色し、確かに目的とするがん組織であることを確認するとともに、検体中の腫瘍細胞含有率を計測することを推奨する。また、稀ではあるが、他症例由来組織が混入している場合がある（**実証データ1**）。解析に必要な腫瘍細胞率を満たさない場合、明らかなコンタミネーションが見られる場合には、マクロダイセクションを行うことを推奨する。

#121

2. ゲノム解析

2-1. FFPEがん組織検体からのDNA抽出と定量

- FFPE組織検体から抽出されたDNAの濃度測定には吸光度ではなく、蛍光色素法を用いることを推奨する。組織体積当りのDNA収量は検体ごとに大きく異なり、検体組織の大きさから収量を予測することは難しい（**実証データ2**）。TOP-GEARプロジェクトにおける経験によれば、1mm³の組織量があれば、8割程度の確率で手術検体では0.5μg以上の、生検検体では1.9μg以上のDNAを得ることができると予想される。

2-2. 抽出されたDNAの品質評価とNGS解析

- FFPE組織検体由来DNAの品質は検体ごとに大きく異なり、NGS解析に用いた場合に得られるデータの品質（リード重複率、読み取り深度）も影響を受ける（**実証データ3**）。品質の良／不良はNGS解析においてまず一次ライブラリーの収量に現れ、一次ライブラリーの収量とリード重複率及び読み取り深度は強い相関を示す（**実証データ3**）。過固定、長期保管等が、DNAの品質不良を引き起こすと考えられる（**実証データ3**）。ゲノム解析に全く適さない検体もあるため、解析開始前に品質評価を行うことを推奨する。ゲノム解析用の品質評価法として、定量PCR測定DNA量（A）と蛍光法測定DNA量（B）の比、すなわちPCR増幅可能DNA比率（A/B）が有効である（**実証データ3**）。 #122

2-3. 品質に対応したNGSゲノム解析用ライブラリー調製

- 低品質DNAが一次ライブラリーの低収量を引き起こす主要な原因は、断片化、塩基修飾等により酵素反応の基質となり得るDNA分子数が少ないためと考えられる。したがって、低品質DNAであっても、ライブラリー調製に用いる出発DNA量を増やすことでNGSデータの品質改善が得られる場合がある（**実証データ4**）。逆に、高品質DNAであれば、出発DNA量を減らしても一定レベル以上の品質のNGSデータ取得が可能な場合がある（**実証データ4**）。

2-4. コンタミネーションの評価

- **実証データ1**に示すような検体を事前に除いたとしても、保存FFPEがん組織検体には目視で認識できない他症例組織が混入している場合があり、変異解析において他症例のSNP及び変異を解析対象症例の変異として誤検出してしまうことがある（**実証データ5**）。生検検体等の微小组織（低DNA収量）検体では、ごくわずかな量のコンタミネーションが結果に影響するため、特に注意が必要である。可能な場合には、得られたNGSデータに対しコンタミネーション検出プログラムによる評価を行うことが推奨される。

#123

3. エピゲノム解析

3-1. InfiniumアレイDNAメチル化解析

- 標準的な方法で作製されたFFPE組織検体から抽出したDNAで、イルミナ社のInfiniumアレイを用いたDNAメチル化解析は十分に実施可能である（**実証データ6**）。この時、同社のFFPE DNA Restorationキットを用いた修復反応を実施することを推奨する（**実証データ7**）。出発DNA量は豊富である（推奨500ng）ほどよいが（**実証データ8**）、50 ng程度でも信頼性のあるデータが取得できたので、小さな生検検体・マイクロダイセクション検体適用できると考えられた。

3-2. NGS DNAメチル化解析

- 現状では、FFPE組織検体から抽出したDNAで、ターゲットキャプチャ法によるNGS DNAメチル化解析を実施するのは困難であり（**実証データ9**）、Infiniumアレイ解析を選択するのが妥当である。

#124

4. トランスクリプトーム解析

4-1. FFPEがん組織検体からのRNA抽出

- DNAの場合と同様に、FFPE組織検体から得られる組織体積当りのRNA収量は検体ごとに大きく異なり、検体組織の大きさから収量を予測することは難しい（**実証データ10**）。肉腫手術検体を対象とした解析の経験によれば、1mm³の組織量があれば、8割程度の確率で0.1 µg以上のRNAを得ることができると予想される。

4-2. 抽出されたRNAの品質評価とNGS解析及びnCounter解析

- FFPE組織検体由来RNAは概ね強く断片化されているが、断片化の状態は検体ごとに大きく異なる（**実証データ11**）。以前はこのような断片化されたFFPE組織検体由来RNAではNGS解析は困難と考えられていたが、ライブラリー作製にターゲットキャプチャー法を用いることである程度可能となっている。それでも、断片化の状態はNGS解析データの品質に強く影響し、断片化の亢進は高リード重複率につながる（**実証データ11**）。nCounter解析においては、断片化の亢進は低シグナルにつながる（**実証データ11**）。両解析に堪えられないほど断片化している場合もあり、解析開始前にRNA断片化の評価を行うことを推奨する。一方、FFPE検体由来RNAの品質不良が何に由来するかについては、断片化状態と強い相関を示す指標は得られず（**実証データ11**）、はっきりしなかつた。#125

【C】 がんのベストプラクティス（案）の根拠となる実証解析データ

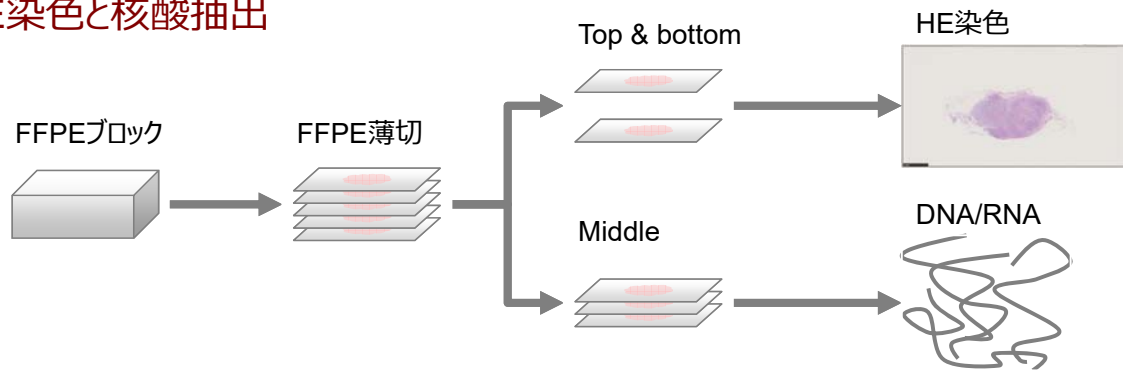
実証データ1： FFPEがん組織検体の薄切と、コンタミネーションが見られたHE染色像

- （A）FFPEがん組織検体から核酸抽出を行う際には、合わせてHE染色による組織の確認を行うことが推奨される。TOP-GEARプロジェクトでは、FFPEがん組織検体からDNAを抽出する際には、1枚目及び最後の薄切をHE染色し、検体中のおおよその腫瘍細胞含有率を推定している。
- （B）HE染色の結果、明らかな別組織の混入が目視で確認できる場合がある。

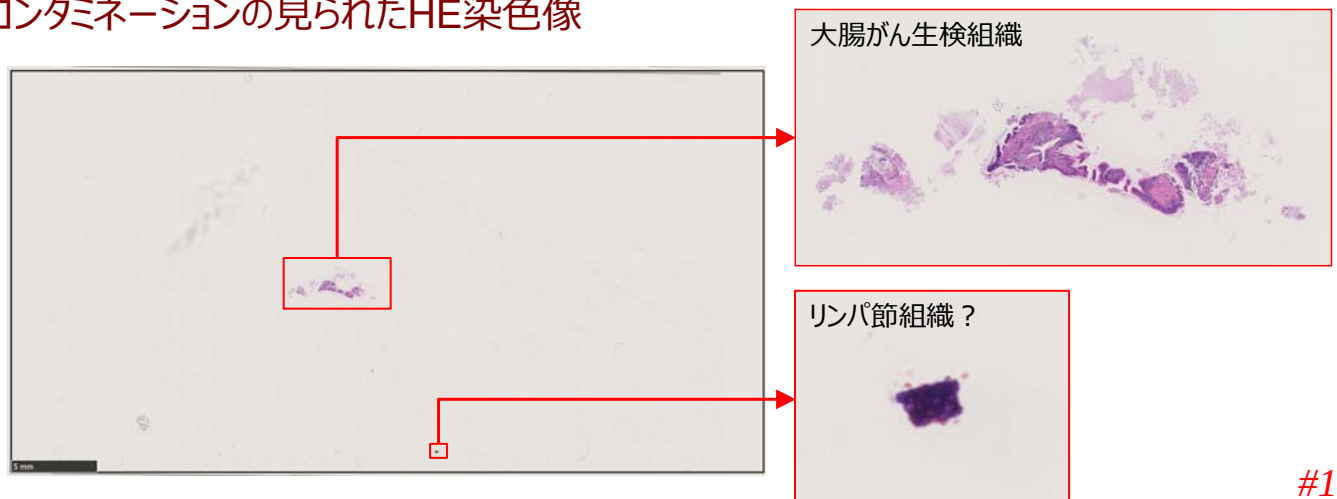
#127

FFPEがん組織検体の薄切と、コンタミネーションが見られたHE染色像

A. HE染色と核酸抽出



B. コンタミネーションの見られたHE染色像



#128

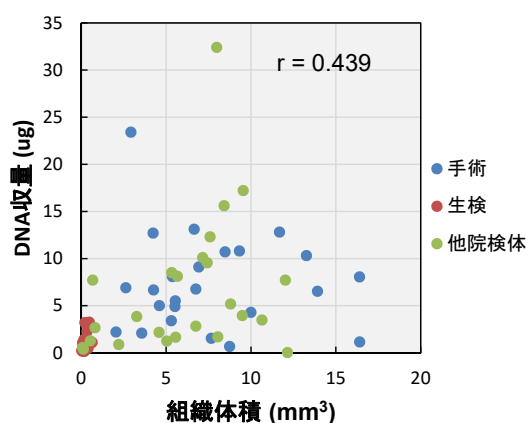
実証データ2：FFPEがん組織検体から抽出されるDNAの量

- (A) TOP-GEARプロジェクトにおいて解析された77症例の多がん種のFFPEがん組織検体について、組織体積とDNA収量を比較した結果である。TOP-GEARプロジェクトにおいては、10μm×5の薄切から、キアゲン社のQIAamp DNA FFPE Tissue Kitを用いてDNAを抽出している。組織断面積を計測し、その測定値に50μmをかけて組織体積を計算した。単位体積当りのDNA収量は検体ごとに大きく異なる。
- (B) 単位体積当りの収量を、国立がん研究センター（NCC）検体と他院取り寄せ検体、NCC検体中の手術検体と生検検体、NCC手術検体中の2012以前の検体と2013年以降の検体で比較した結果である。生検検体の方が手術検体より単位体積当りのDNA収量が高い。

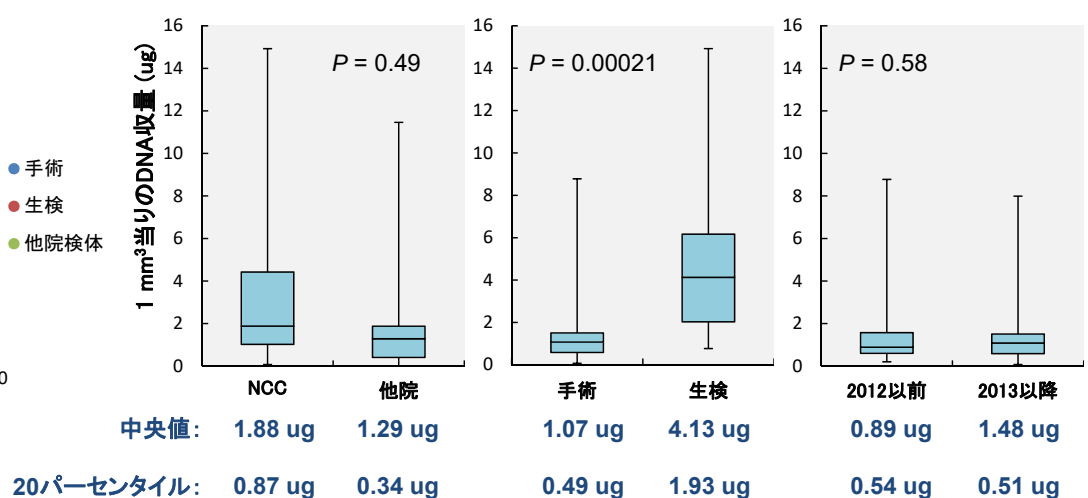
#129

FFPEがん組織検体から抽出されるDNAの量

A. 組織体積とDNA収量



B. 単位体積当りの収量の比較



#130

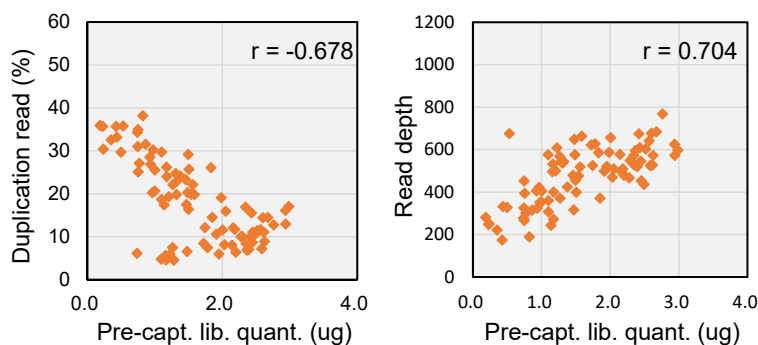
実証データ3：FFPEがん組織検体由来DNAの品質とNGS解析に与える影響

- (A) TOP-GEARプロジェクトにおいて解析された85症例のFFPEがん組織検体由来DNAについて、一次ライブラリー収量とリード重複率及び読取深度を比較したものである。品質の良／不良はNGS解析において一次ライブラリー収量に現れ、一次ライブラリー収量とリード重複率及び読み取り深度は強い相関を示す。
- (B) TOP-GEARプロジェクトにおいて解析された110症例のFFPEがん組織検体由来DNAについて、ホルマリン固定時間及びパラフィンブロックの保管期間を一次ライブラリー収量と比較した結果である。一定の相関が認められ、過固定、長期保管等が、DNAの品質不良を引き起こすと考えられる。
- (C) ゲノム解析用のFFPE検体由来DNA品質値として、TOP-GEARプロジェクトでは、PCR増幅可能DNA割合（qPCR測定DNA量／蛍光法測定DNA量比）を「Q-value」と呼び、用いている。この値は、読み取り深度と相関を示す。本図では、Q-valueが0.1以上0.2未満の検体については、ライブラリー調製プロトコルが異なるため、削除している。
- (D) TOP-GEARプロジェクトにおいて解析された164症例のFFPEがん組織検体由来DNAのQ-valueの分布である。一般に、手術検体より生検検体の方が品質が良い傾向がある。TOP-GEARプロジェクトでは、Q-valueが0.1以上の検体のみを解析している。

#131

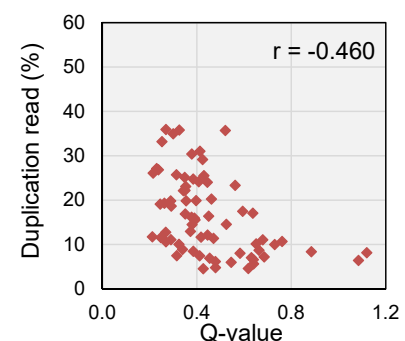
FFPEがん組織検体由来DNAの品質とNGS解析に与える影響

A. 一次ライブラリー収量とNGSデータの比較

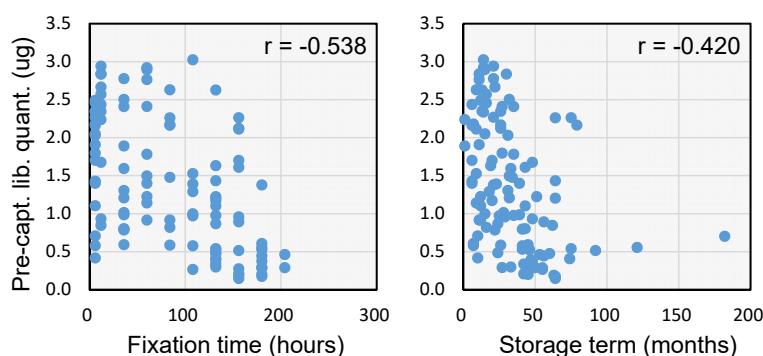


C. Q-valueとNGSデータの比較

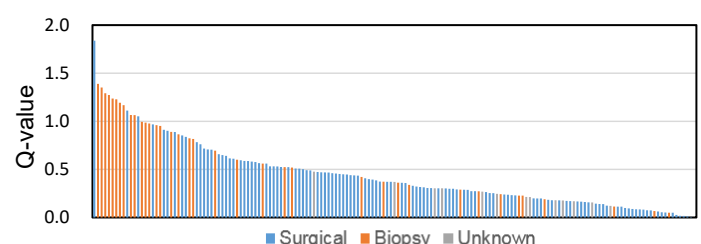
$$\text{Q-value} = \frac{\text{qPCR測定DNA量}}{\text{蛍光法測定DNA量}}$$



B. 固定時間、保存期間とDNA品質の比較



D. Q-valueの分布



手術検体：平均 0.39 (Q-value $\geq$ 0.1: 86.8%)
生検検体：平均 0.72 (Q-value $\geq$ 0.1: 94.6%)

#132

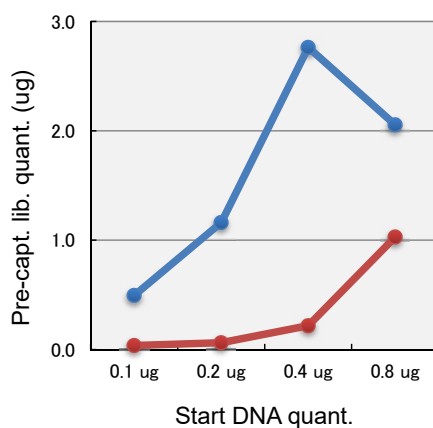
実証データ4：FFPEがん組織検体由来DNAの品質に対応したNGSライブラリー調製

- 比較的高品質のFFPEがん組織検体由来DNA（L12、Q-value = 0.465）と、低品質のFFPEがん組織検体由来DNA（L40、Q-value = 0.115）を用い、出発DNA量を0.1、0.2、0.4、0.8 μ g（標準は0.2 μ g）にして解析した結果である。低品質DNAであっても、ライブラリー調製に用いる出発DNA量を増やすことでNGSデータの品質改善が見られている。逆に、高品質DNAであれば、少ない出発DNA量でも一定レベルの品質のNGSデータが得られている。

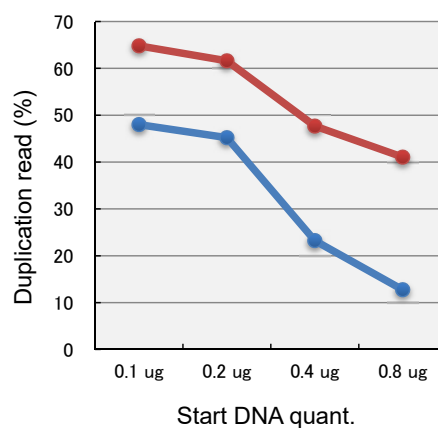
#133

FFPEがん組織検体由来DNAの品質に対応したNGSライブラリー調製

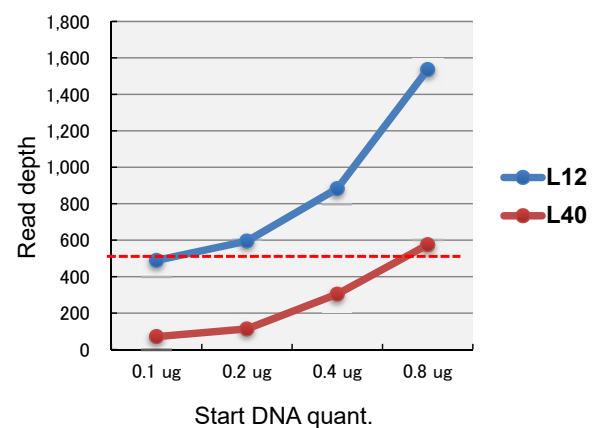
A. 一次ライブラリー収量



B. リード重複率



C. 読取深度



#134

実証データ5：保存FFPEがん組織検体に見出されたコンタミネーション

- (A) TOP-GEARプロジェクトにおいて、他症例の組織のコンタミネーションが問題になった例を示す。Matched（当該症例の非がん組織DNAとの比較）解析において検出された5個の変異候補（赤枠）が、Unmatched（20症例の非がん組織DNAの混合物との比較）解析では検出されなかったことから、他症例の検体の混入が疑われた。その後再薄切した検体の解析でも同じ異常が検出された（検証1）が、同時に解析された別症例のSNPと一致するものはなかった（検証2）ことから、DNA抽出・NGS解析工程ではなく、FFPE組織検体自体にコンタミネーションがあることが強く疑われた。
- (B) TOP-GEARプロジェクトにおいて解析された104症例のFFPEがん組織検体由来DNAについて、ContEstプログラム（Cibulskis K et al、Bioinformatics 2011）を用いてコンタミネーションの評価を行った結果である。6例（5.8%）において1%以上のコンタミネーションが疑われた。

#135

保存FFPEがん組織検体に見出されたコンタミネーション

A. コンタミネーションが疑われた1症例の変異コールデータ

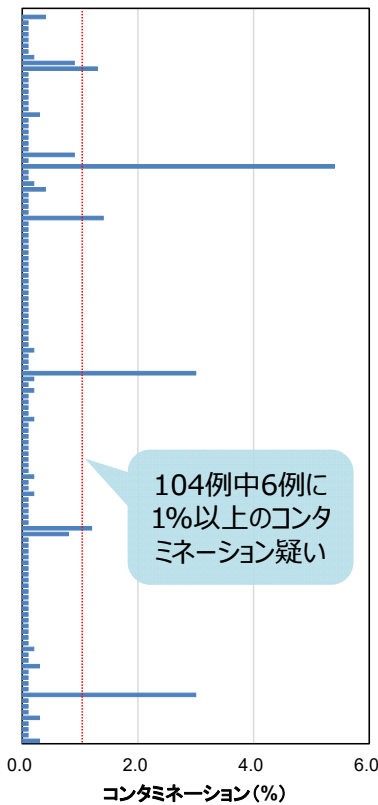
染色体	塩基位置	アレル		変異アレル頻度(%)		遺伝子	アミノ酸変化	判定
		正常	変異	Matched	Unmatched			
5	35,875,593	T	A	10.7	-	IL7R	Intron	コンタミネーション？
8	32,441,235	A	C	9.1	-	NRG1	Intron	コンタミネーション？
8	32,449,785	T	G	10.3	-	NRG1	Intron	コンタミネーション？
10	61,570,411	A	T	8.1	-	CCDC6	Intron	コンタミネーション？
11	108,158,134	T	C	10.0	-	ATM	Intron	コンタミネーション？
12	25,398,284	C	A	39.7	39.7	KRAS	G12V	体細胞変異



検証 1 (再検査) 検証 2 (他検体のSNP型と照合)

染色体	塩基位置	遺伝子	初回検査		再検査	混入 予想	検体	検体	検体	検体
			血液	腫瘍	腫瘍		1	2	3	4
5	35,875,593	IL7R	T	T/A	T/A	A	A	A/T	A	A/T
8	32,441,235	NRG1	A	A/C	A/C	C	A/C	A	A	A/C
8	32,449,785	NRG1	T	T/G	T	G	T	T	T	T
10	61,570,411	CCDC6	A	A/T	A/T	T	A/T	A/T	A	A/T
11	108,158,134	ATM	T	T/C	T/C	C	C	T	C/T	C/T

B. ContEstによる推定



#136

実証データ6：FFPEがん組織検体由来DNAのInfiniumアレイDNAメチル化解析

- 10%中性緩衝ホルマリンあるいは酸性ホルマリンで1-3日固定し、パラフィン包埋後2-5年である手術検体（非がん腎組織・腎細胞がん組織）を解析に供し、同一症例の凍結組織と結果を比較した。
- GenomeStudio Methylation Moduleによるデータ品質検証で、FFPE標本でも全QC項目をパスした。
- FFPE標本で（小さな生検検体・マイクロダイセクション検体に相当する50ng出発DNAでも）、良好な解析が行われた（一般に、検出P値<0.05の検出率96%以上で良好な解析とされる）。

#137

FFPEがん組織検体由来DNAのInfiniumアレイDNAメチル化解析

検体	症例	非がん (N) or がん (T)	Double strand DNA (ng)	Restore 反応	データが得られたプローブの実数	搭載全プローブに対する割合 (%)
FFPE	1	N	50	+	864431	99.7
FFPE	1	N	100	+	864998	99.8
FFPE	1	N	150	+	865568	99.8
FFPE	1	N	200	+	865712	99.9
FFPE	1	N	250	+	865985	99.9
FFPE	1	N	500	+	865783	99.9
FFPE	1	T	50	+	864414	99.7
FFPE	1	T	100	+	864261	99.7
FFPE	1	T	150	+	864761	99.8
FFPE	1	T	200	+	865246	99.8
FFPE	1	T	250	+	865398	99.8
FFPE	1	T	500	+	865784	99.9
FFPE	2	N	200	+	865596	99.9
FFPE	2	T	200	+	865449	99.8
FFPE	1	N	50	—	863018	99.6
FFPE	1	N	100	—	864658	99.7
FFPE	1	N	150	—	864740	99.8
FFPE	1	N	200	—	865544	99.8
FFPE	1	N	250	—	865504	99.8
FFPE	1	N	500	—	865854	99.9
FFPE	1	T	50	—	857093	98.9
FFPE	1	T	100	—	862098	99.4
FFPE	1	T	150	—	861645	99.4
FFPE	1	T	200	—	864696	99.7
FFPE	1	T	250	—	864817	99.8
FFPE	1	T	500	—	865779	99.9
FFPE	2	N	200	—	865636	99.9
FFPE	2	T	200	—	863760	99.6
凍結組織	1	N	500	—	865652	99.9
凍結組織	1	T	500	—	865624	99.9
凍結組織	2	N	500	—	865949	99.9
凍結組織	2	T	500	—	865858	99.9

検出率
99.4%以上

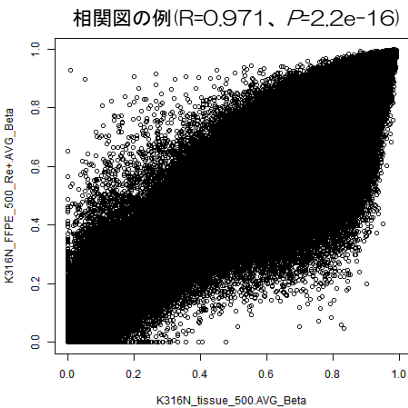
#138

- 同一のFFPE標本から等量のゲノムDNAを用いてInfinium解析を実施する際、FFPE DNA Restore Kitによる修復反応の有無を変え、ゴールドスタンダードである同一症例の凍結組織より抽出した500ng DNAを用いたデータとの相関を検討した。

FFPEがん組織検体由来DNAのInfiniumアレイDNAメチル化解析における修復反応の効果

FFPE DNA Restore Kit 使用の是非				
非がん (N) or がん (T)	Double strand DNA (ng)	Restore反応	同一症例の凍結組織のデータとの一致	
			P値	相関係数 (R)
N	500	+	< 2.2e-16	0.971
N	200	+	< 2.2e-16	0.963
N	150	+	< 2.2e-16	0.963
N	100	+	< 2.2e-16	0.958
T	100	+	< 2.2e-16	0.957
N	100	+	< 2.2e-16	0.955
N	50	+	< 2.2e-16	0.953
T	500	+	< 2.2e-16	0.953
T	50	+	< 2.2e-16	0.953
T	200	+	< 2.2e-16	0.946
T	250	+	< 2.2e-16	0.945
T	150	+	< 2.2e-16	0.942
N	250	+	< 2.2e-16	0.940
N	500	-	< 2.2e-16	0.927
T	200	+	< 2.2e-16	0.925
N	250	-	< 2.2e-16	0.900
N	200	-	< 2.2e-16	0.896
T	500	-	< 2.2e-16	0.889
N	100	-	< 2.2e-16	0.885
N	150	-	< 2.2e-16	0.883
T	200	-	< 2.2e-16	0.860
N	200	-	< 2.2e-16	0.849
T	250	-	< 2.2e-16	0.845
N	50	-	< 2.2e-16	0.832
T	100	-	< 2.2e-16	0.798
T	150	-	< 2.2e-16	0.797
T	200	-	< 2.2e-16	0.729
T	50	-	< 2.2e-16	0.715

非がん・がんの別、
出発DNA量を問わず、
Restore反応を実施した方が
ゴールドスタンダードとよく相関

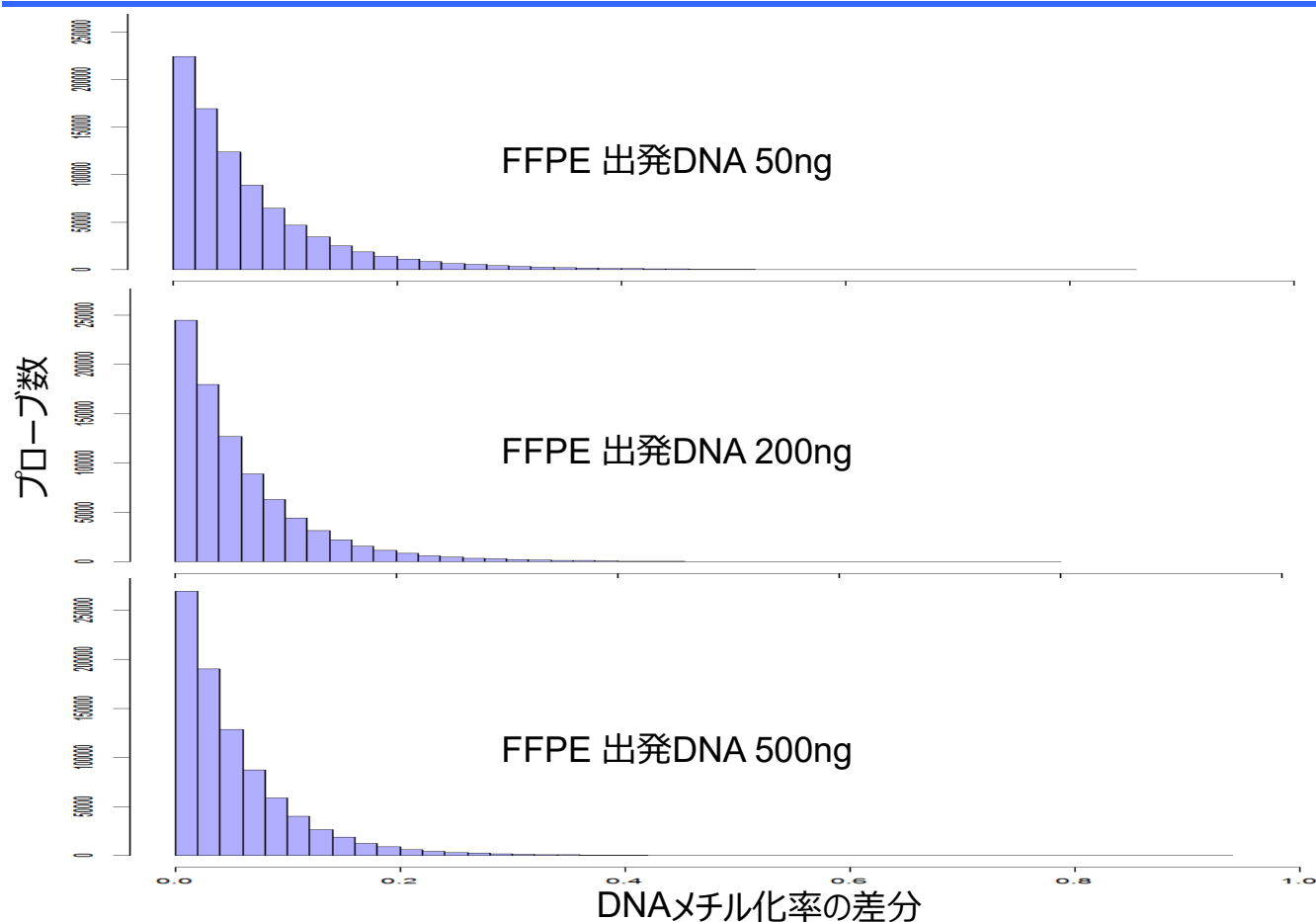


相関係数の順にソート

- 同一のFFPE標本からInfinium解析を実施する際、出発DNA量を変え、ゴールドスタンダードである同一症例の凍結組織より抽出した500ng DNAを用いたデータとの相関を検討した。

#141

FFPEがん組織検体由来DNAのInfiniumアレイDNAメチル化解析における出発DNA量



出発DNA量が豊富である方がゴールドスタンダードとの相関は、わずかに勝った

#142

- いわて東北メディカルメガバンク機構との共同研究で、FFPEがん組織検体由来DNAを用い、SureSelect XT Human Methyl-Seqによるバイサルファイトシーケンシング（84 Mb、3.7 million CpG対象）を行った。

#143

FFPEがん組織検体由来DNAのNGSを用いたキャプチャ法によるDNAメチル化解析

NGSのQC値	凍結組織						FFPE				血液			
	腎細胞がん		非がん腎組織		正常腎組織		腎細胞がん		非がん腎組織		腎細胞がん		対照	
	平均	S.D.	平均	S.D.	平均	S.D.	平均	S.D.	平均	S.D.	平均	S.D.	平均	S.D.
出力リード数	59,786,777	5,533,969	60,119,386	2,659,455	62,070,189	3,725,057	56,042,463	3,217,047	52,955,491	2,097,483	58,029,570	2,814,054	59,790,164	5,062,008
マップ率 (%)	94.21	3.05	93.76	3.95	94.23	2.47	64.49	4.37	61.49	2.61	98.49	18.71	94.82	0.87
重複リード率 (%)	9.47	2.53	20.91	7.56	19.16	5.11	71.16	5.71	69.68	8.36	12.86	2.76	11.10	2.27
プローブ深度	37.58	3.38	32.83	3.25	34.18	3.26	7.20	1.19	7.34	2.40	36.07	2.19	36.82	3.05
検出されたCpG数	3,663,238	49,358	3,588,402	45,130	3,622,486	43,587	3,034,665	129,446	2,931,550	126,068	3,624,736	28,304	3,606,793	41,550
QC後のCpG数	2,886,169	29,553	2,869,440	32,530	2,885,253	26,297	1,611,751	254,405	1,517,406	356,333	2,893,631	19,277	2,876,277	35,371

FFPE標本から抽出したゲノムDNAのピークサイズは、
 553.7 ± 114.6 bp (腎細胞がん)、535.0 ± 104.5 bp (非がん腎組織)で、
 もとより剪断化されていた
 →NGS解析後、マップ率が低く、リード深度が浅いため定量に十分なデータとは言い難い

結論:

現状では、FFPE標本でNGSによるDNAメチル化キャプチャ法を実施するのは困難であり、Infiniumアレイ解析を選択するのが妥当

#144

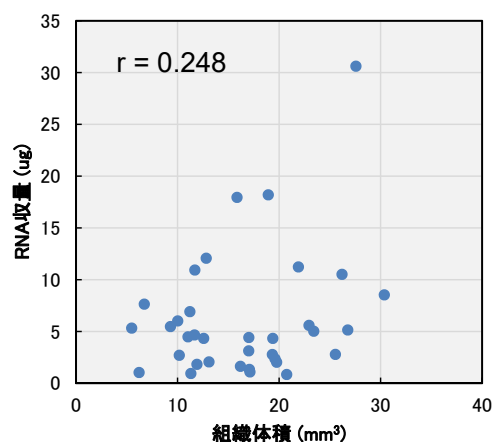
実証データ10：FFPEがん組織検体から抽出されるRNAの量

- (A) 肉腫35症例のFFPEがん組織検体について、組織体積とRNA収量を比較した結果である。10 μ m $\times$ 5の薄切から、キアゲン社のRNeasy FFPE Kitを用いてRNAを抽出した。組織断面積を計測し、その測定値に50 μ mをかけて組織体積を計算した。単位体積当りのRNA収量は検体ごとに大きく異なる。
- (B) 単位体積当りの収量を、2012以前の検体と2013年以降の検体で比較した結果である。作製年（保管期間）による収量の差は見られない。

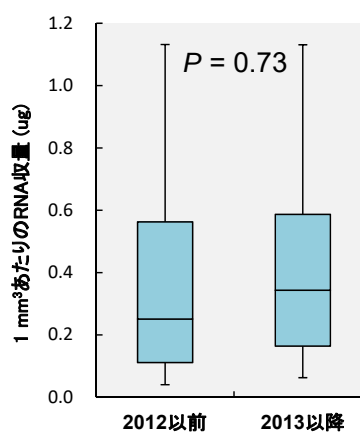
#145

FFPEがん組織検体から抽出されるRNAの量

A. 組織体積とRNA収量



B. FFPE作製年



	2012以前	2013以降	全体
中央値:	0.25 ug	0.34 ug	0.26 ug
20パーセンタイル:	0.10 ug	0.16 ug	0.12 ug

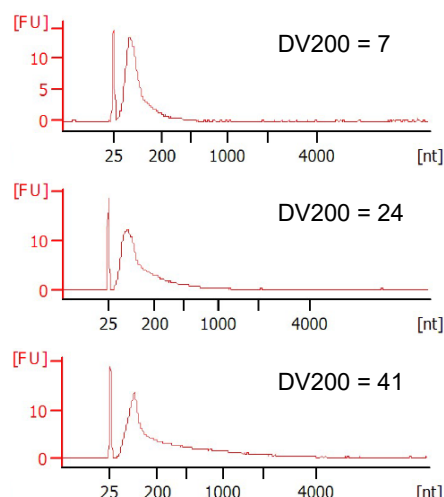
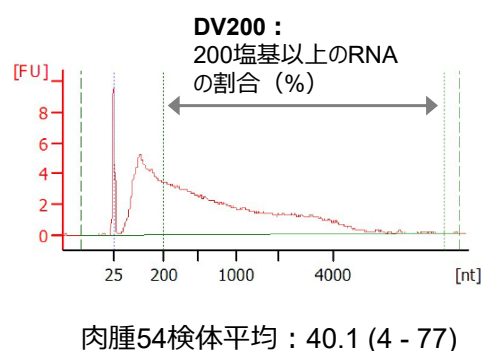
#146

- (A) FFPE検体由来RNAの断片化の状態を、アジレント社のBioAnalyzerで検討した結果である。イルミナ社の推奨するDV200（200塩基以上のRNAの割合 [%]）値で評価すると、肉腫54検体の最低値は4、最高値は77で、検体ごとに大きく異なっていた。
- (B) 肉腫54症例のFFPE検体由来RNAについて、イルミナ社のTruSight RNA PanCancer Library Prep Kitを用いてNGS解析を行い、DV200値とリード重複率を比較した結果である。強い相関が見られる。
- (C) 肉腫23症例のFFPE検体由来RNAについて、nCounter解析を行い、DV200値とハウスキーピング遺伝子のシグナル値の平均値と比較した結果である。強い相関が見られる。
- (D) 肺がん及び肉腫70症例のFFPEがん組織検体について、その作製年とDV200値を比較した結果である。作製年（保管期間）とRNA品質には相関は見られない。

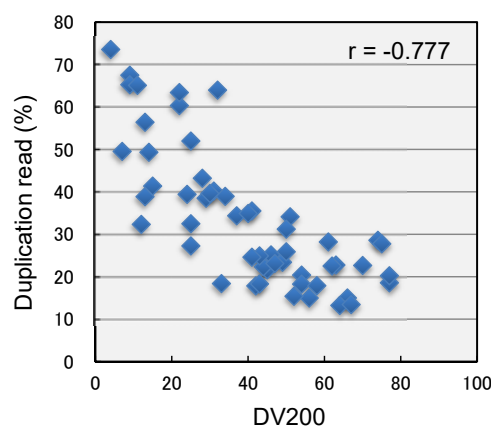
#147

FFPEがん組織検体由来RNAの品質と、NGS解析及びnCounter解析に与える影響

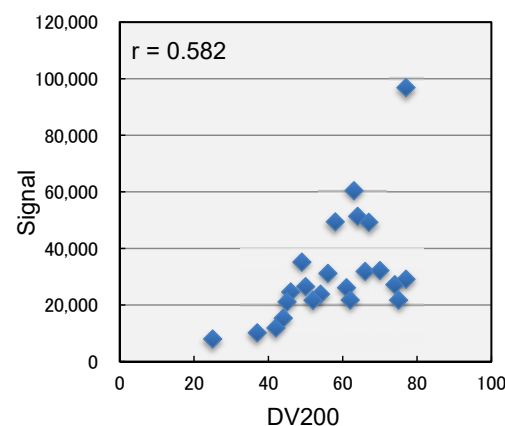
A. RNAの品質評価



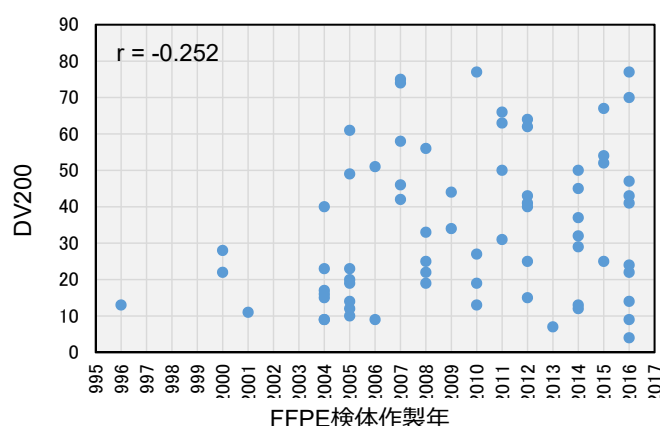
B. NGS解析データ品質



C. nCounter解析データ品質



D. 検体作製年とRNA断片化度の比較



#148

オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

- 第3部・・・ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク
「生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用」
- 3-5 ゲノム医療実現に向けたオミックス検査・解析に係る国内外の品質管理の枠組の全体像の整理と提案

#149

ゲノム医療実施体制における医療施設内における検体の管理体制確立のための指針

現状と問題点

ゲノム診療を行うためには、臨床検体の取り扱いの標準化を臨床検査室だけでなく病院全体の管理として適切に行われる必要がある。海外の検査室では、米国がCAP、欧州を中心にISO15189の認証が必要とされつつある。

検体の品質管理には、検体の質的管理と検体のトレーサビリティなどの管理体制整備が必要であるが、我が国の病院内では、外来、採血室、内視鏡、手術室、病棟など様々な部署で、異なった種類の検体が異なった管理体制で採取され検査室に送られている。現状では、各病院、各部門におけるSOPはすべて異なり、統一的な考え方にしなくてはならない。

研究の目的

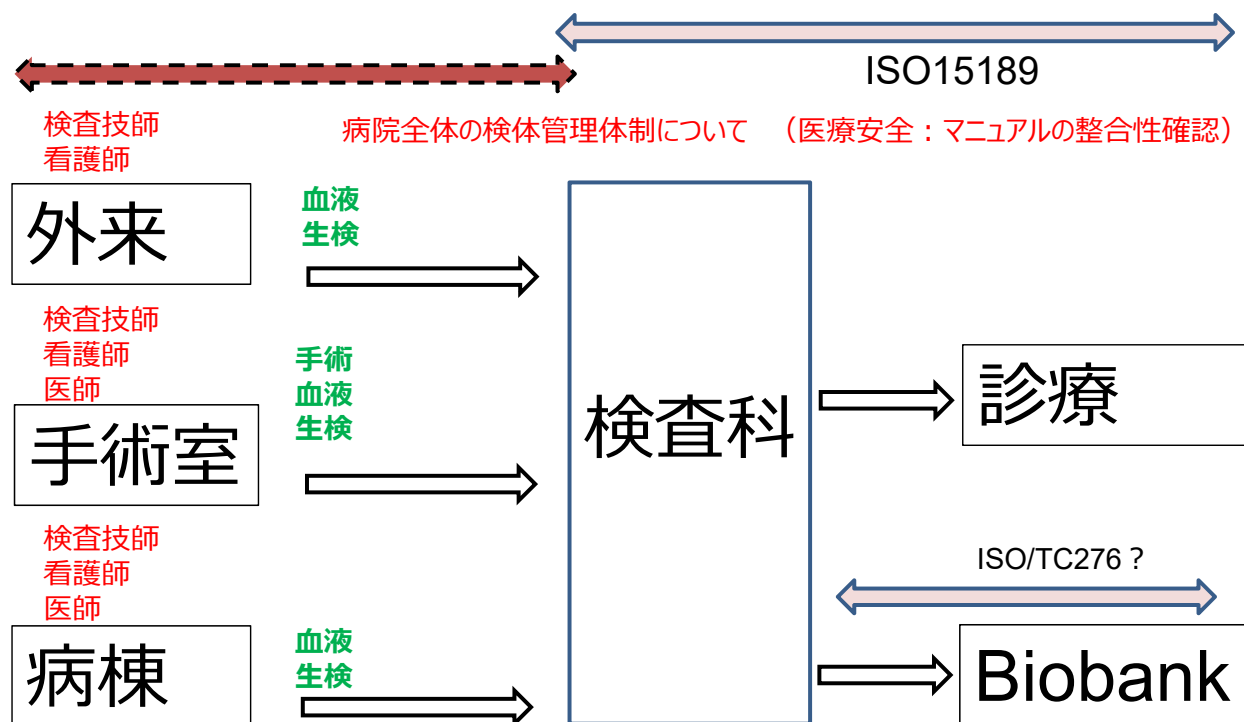
我が国のゲノム診療実装化のために必要な医療施設における検体採取から患者に報告書がわたるまでの管理体制の指針を目指す。

#150

現状では各病院・各部門のSOPはすべて異なり、統一的な考え方に従った作成はなされていない。病院機能に応じた管理体制を、病院全体の管理として構築すべき。

適切な検体管理体制
の確立が必要

- 1) 全国の病院の場合
- 2) 臨床研究中核病院・特定機能病院など臨床研究を行う施設



#151

我が国の検体管理に関する主な関係資料としては以下のものがある。

- 日本病理学会 2016年7月19日
 - － 「検体取扱いマニュアル」
 - － 「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規定」検体品質保証
 - － 「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規定（作成中）」
- 日本適合性認定協会「ISO15189」
- 公益財団法人日本医療機能評価機構「医療安全情報」
- 各医療施設における検体取り違え事例に基づいた報告書
 - － 千葉県がんセンター検体取り違え事例など
- 国立がん研究センター研究開発費
 - － 先端的TR研究に対応する臨床検体の取扱い指針（NCC Home Page）

#152

国立がん研究センターとして作成したSOPの例。
中央病院・東病院では担当者も異なり、完全な統一は困難であった。

〇〇〇半期書
第1版

〇〇〇〇〇〇〇〇
第1版

〇〇〇半期書
第1版

〇〇〇〇〇〇〇〇
第1版

採血作業手順書

検体取扱手順書

検体取扱手順書

第1版

第1版

第1版

文書番号：〇〇-〇〇-〇〇〇

文書番号：〇〇-〇〇-〇〇〇

文書番号：〇〇-〇〇-〇〇〇

使用開始年月日：2017年〇〇月〇〇日

使用開始年月日：2017年〇〇月〇〇日

使用開始年月日：2017年〇〇月〇〇日

国立がん研究センター

国立がん研究センター東病院

国立がん研究センター東病院

作成者		作成日	
確認者		確認日	
承認者		承認日	

作成者	〇〇	〇〇	印	作成日	2017/〇〇/〇〇
確認者	〇〇	〇〇	印	確認日	2017/〇〇/〇〇
承認者	〇〇	〇〇	印	承認日	2017/〇〇/〇〇

作成者	〇〇	〇〇	印	作成日	2017/〇〇/〇〇
確認者	〇〇	〇〇	印	確認日	2017/〇〇/〇〇
承認者	〇〇	〇〇	印	承認日	2017/〇〇/〇〇

1/24

1/19

1/9

#153

国立がん研究センター患者検体採血標準作業手順書の項目の例。

採血作業手順書

第1版

使用開始年月日： 年 月 日

国立がん研究センター

作成者		作成日	
確認者		確認日	
承認者		承認日	

1/24

外来採血

1. 採血基準

2. 採血基準

3. 採血基準

4. 採血基準

5. 採血基準

6. 採血基準

7. 採血基準

8. 採血基準

9. 採血基準

10. 採血基準

11. 採血基準

12. 採血基準

13. 採血基準

14. 採血基準

15. 採血基準

16. 採血基準

17. 採血基準

18. 採血基準

19. 採血基準

20. 採血基準

21. 採血基準

22. 採血基準

23. 採血基準

24. 採血基準

25. 採血基準

26. 採血基準

27. 採血基準

28. 採血基準

29. 採血基準

30. 採血基準

31. 採血基準

32. 採血基準

33. 採血基準

3/24

外来採血

1. 採血基準

2. 採血基準

3. 採血基準

4. 採血基準

5. 採血基準

6. 採血基準

7. 採血基準

8. 採血基準

9. 採血基準

10. 採血基準

11. 採血基準

12. 採血基準

13. 採血基準

14. 採血基準

15. 採血基準

16. 採血基準

17. 採血基準

18. 採血基準

19. 採血基準

20. 採血基準

21. 採血基準

22. 採血基準

23. 採血基準

24. 採血基準

25. 採血基準

26. 採血基準

27. 採血基準

28. 採血基準

29. 採血基準

30. 採血基準

31. 採血基準

32. 採血基準

33. 採血基準

4/24

#154

- 基本的な検体管理状況の確認と問題点の洗い出し
- ゲノム医療実現のための検体管理に必須の条件の確定
- 検体種別の標準手順書の提案と作成

- 他の病院における評価・パブリックコメントなどを求める必要性
- 全国の病院への情報発信、教育はどのようにするのか

オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

● 第4部

「想定される国際標準規格を踏まえた3大バンク等のSOPの調査と考察」

#157

三大バンクSOP調査

国立精神・神経医療研究センター(NCNP)

国立長寿医療研究センター(NCGG)

服部功太郎(NCNP)、後藤雄一(NCNP)、新飯田俊平(NCGG)

- 現在ISO国際標準化機構で作成されているバイオバンクの標準は、基本的には施設要件であり試料要件については各バンクに委ねられる見込みである。一方、欧州を中心とする各国から試料に必要な記録事項についても列挙・提案されている。
- 三大バンクに対して、記録事項の調査を行ったところ大半の事項については対応していた。しかし、採血・処理室の温度記録など対応していない事項もあった。
- 未対応の事項を中心に、今後の対応・改善の必要性を検討するため、バイオバンクのユーザに対してニーズの調査を実施した。

#158

方法

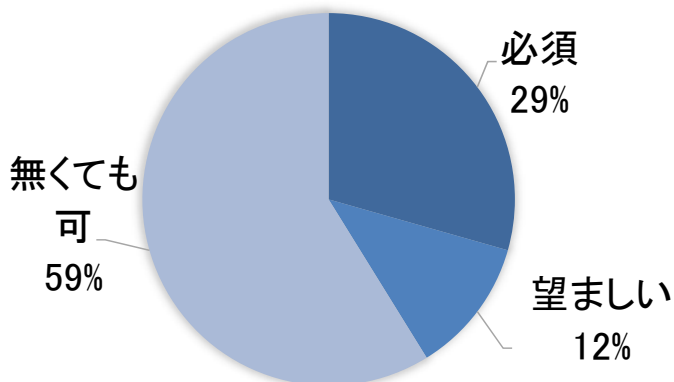
- 対象
これまでにNCNPバイオバンク
の試料を利用した外部機関
の研究者
- メールで右記の調査票に対す
る回答を依頼
- 調査期間
2017.2.23～3.29
- 回収数n=18
(回収率62%)

	項目	選択肢
ヒト	診断	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	既往歴	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	服薬	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	喫煙・飲酒	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	身長・体重	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	血液検査 (血算)	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	血液検査 (生化学)	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	感染情報 (HCV/HBV)	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
採血	感染情報 (HIV)	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	採血時間	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	採血場所の温度	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	採血場所の湿度	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
DNA	採血量	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	採血から処理までの時間	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	採血から処理までの温度	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	核酸の品質の指標	(1) OD 260/280, (2) PicoGreen等, (3) その他
血漿	保存温度記録	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	採血から処理までの時間	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	採血から処理までの温度	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	遠心速度・時間	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
血清	遠心温度 (室温の場合)	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	フリーザー温度記録	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	凝固温度記録	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	凝固時間	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
回答者	遠心開始時間	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	遠心速度・時間	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	遠心温度	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	フリーザー温度記録	(1) 必須, (2) 望ましい, (3) 無くても可
	年齢	年齢記載
	ヒト試料研究経験年数	年数記載
	解析分子 (複数選択可)	(1) DNA, (2) RNA, (3) タンパク質, (4) メタボ
	解析方法 (複数選択可)	(1) 標的分子解析, (2) オミックス解析, (3) その他
	所属	(1) アカデミア, (2) 企業, (3) その他自由記載

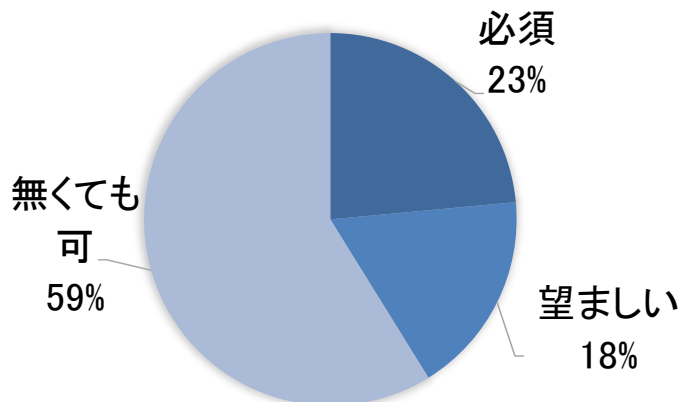
アンケート結果の概要 (1)

核酸(DNA)

採血から処理までの時間



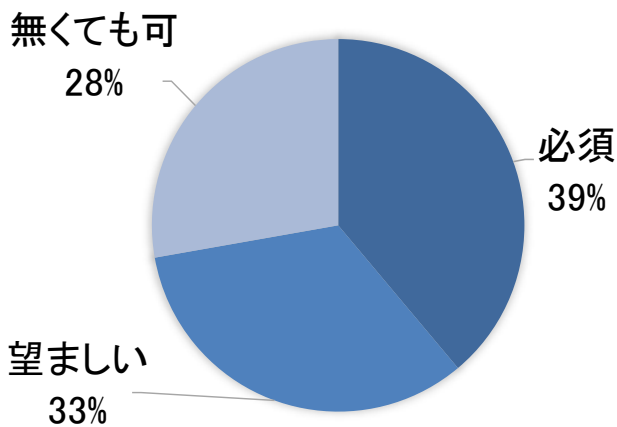
採血から処理までの温度



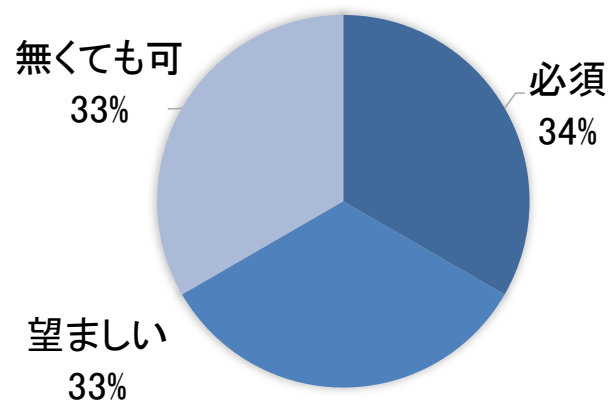
核酸配列の解析では、時間や温度の記録の要望は大きくはない。

血漿

採血から処理までの時間



採血から処理までの温度

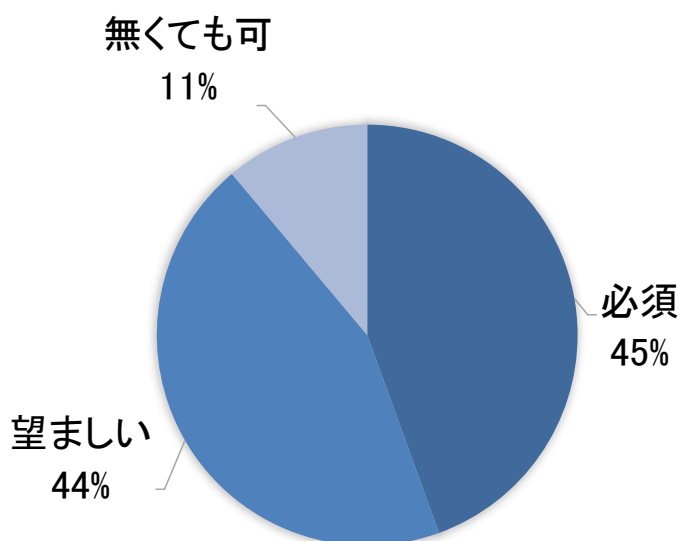


- メタボローム・プロテオーム解析、炎症性マーカーなど、品質の影響を受けやすい解析では時間・温度等の記録について要望が強い。

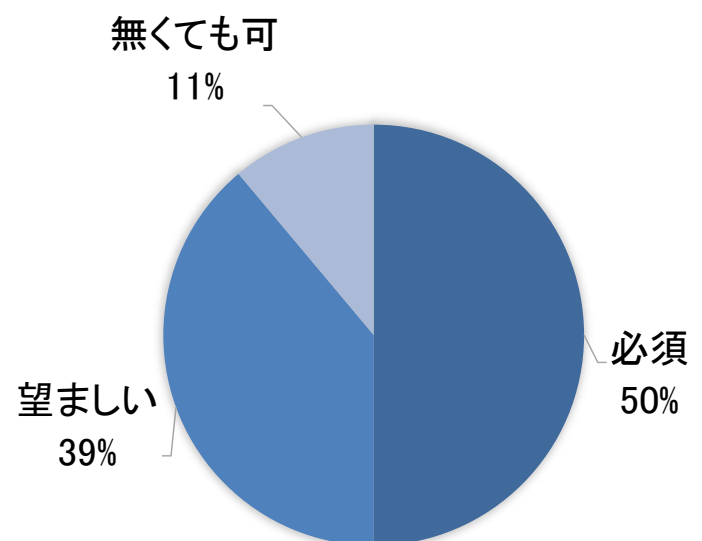
#161

感染情報

感染情報(HCV/HBV)



感染情報(HIV)



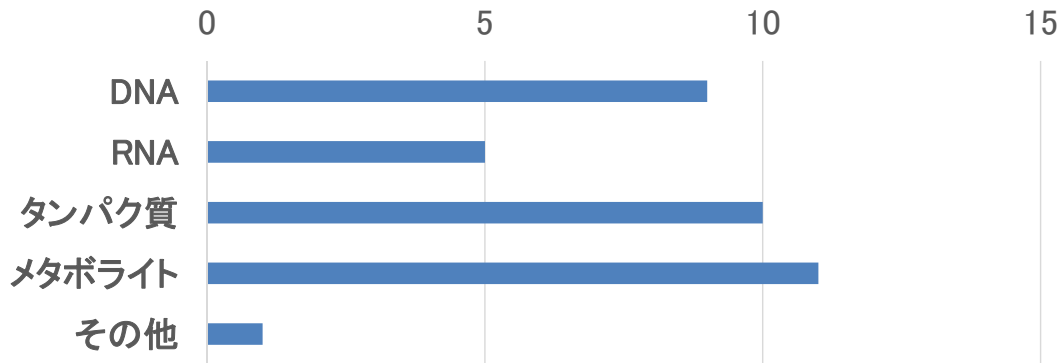
感染情報の要望は大きい。
特に企業では感染情報が必須という意見であった。

#162

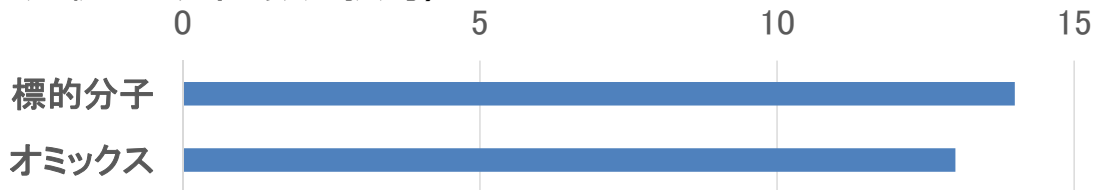
追加資料：アンケート結果

回答者属性

- 平均年齢：44.7歳（33-58歳）
- 企業2、アカデミア16
 - ・ 解析分子（複数選択可）

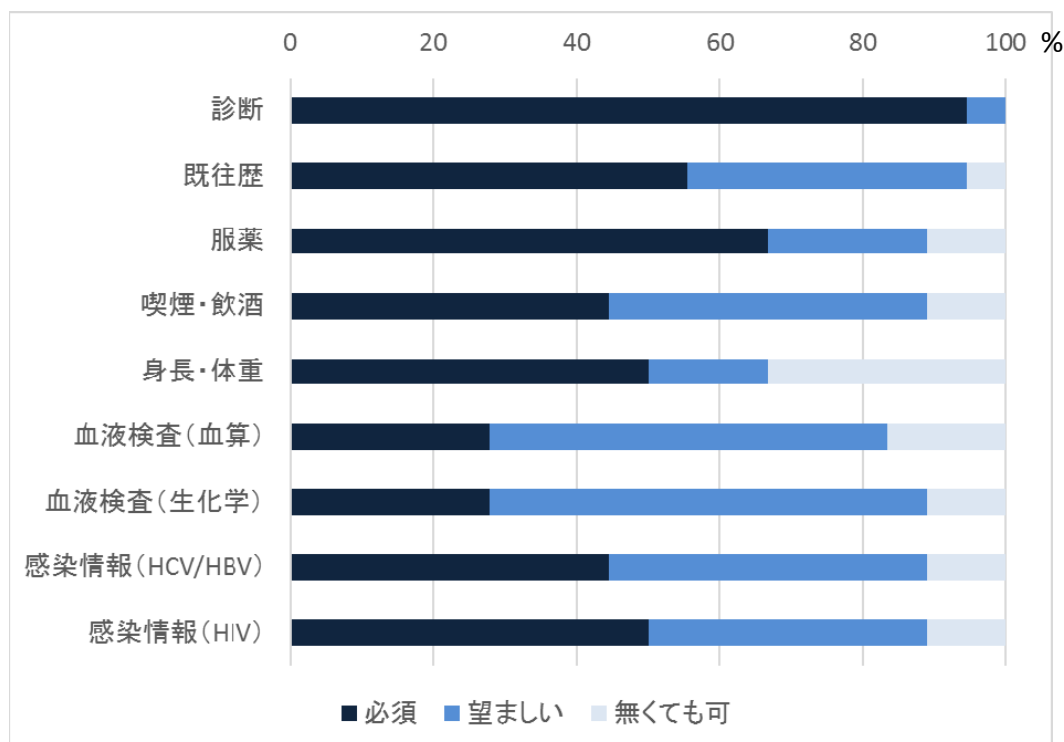


- ・ 解析方法（複数選択可）



#163

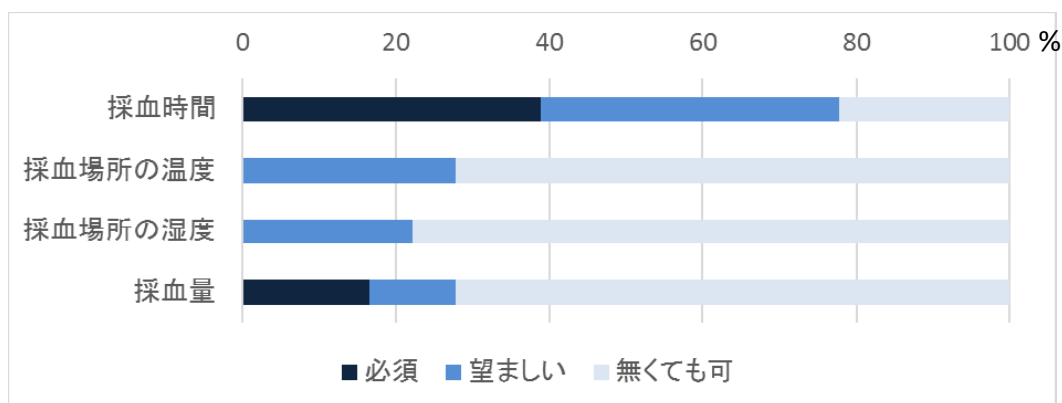
臨床情報



診断以外に、既往歴、服薬の情報の需要が大きい。
企業では感染情報が必須という意見であった。

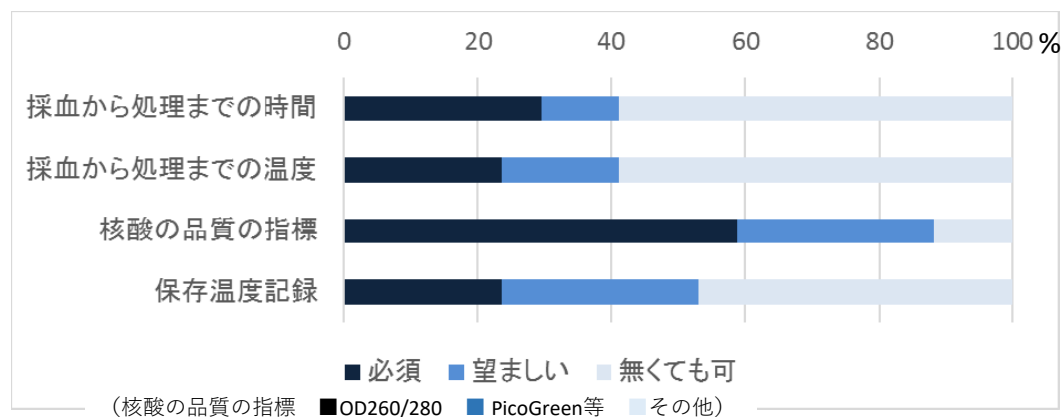
#164

採血



メタボローム解析を行う研究者は採血時間の希望が強い

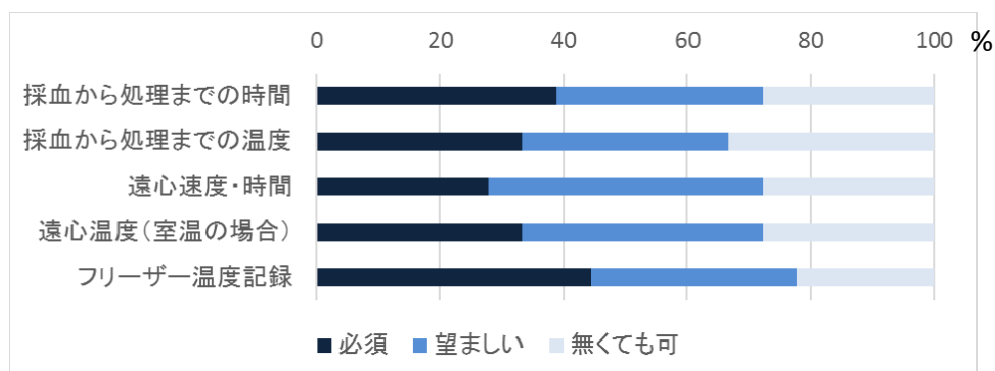
核酸(DNA)



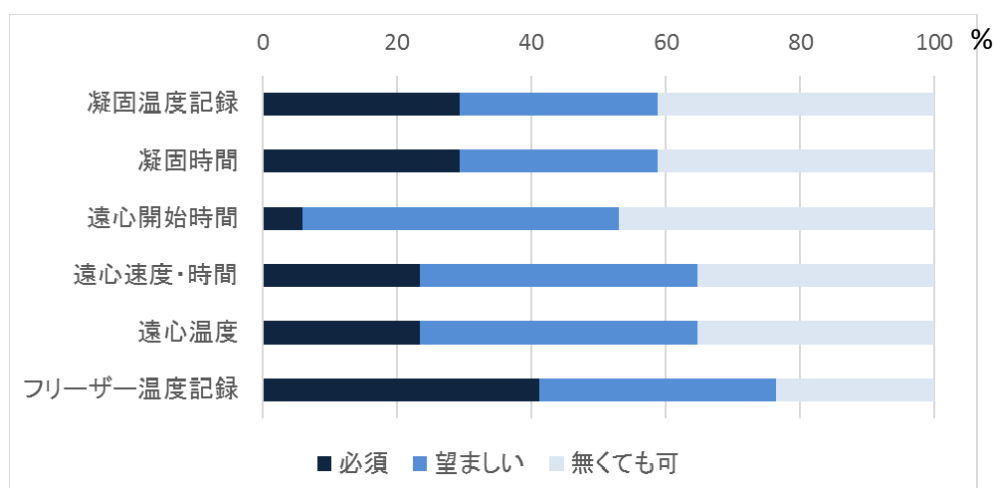
核酸配列についてはあまり時間や温度の記録は問われない

#165

血漿



血清



メタボローム・プロテオーム解析、炎症性マーカーの解析を行う研究者には時間・温度等の記録を必須とする意見が多い

#166