

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等克服研究事業）
遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究
分担研究報告書

次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の倫理的課題の研究

分担研究者 武藤香織 東京大学医科学研究所

研究要旨

次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析は、疾患の診断・治療法の選択等にとって必要不可欠な手続きとなりつつあり、今後ますます増加することが予想されている。

しかしながら、クリニカルシーケンシングの時代が到来することによる倫理的な課題の洗い出しは十分ではない。そこで、本研究では、偶発的所見への対応、データ公開に関する対応、インフォームド・コンセントへの対応に関する倫理的な課題の論点を整理した。

A. 研究目的

次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析は、疾患の診断・治療法の選択等にとって必要不可欠な手続きとなりつつあり、今後ますます増加することが予想されている。

しかしながら、クリニカルシーケンシングの時代が到来することによる倫理的な課題の洗い出しは十分ではなく、患者が当初受診した病院から解析拠点に至るまで、どのような準備をすべきか、検討されていない。

そこで、本研究では、クリニカルシーケンシング時代を目前に控えた現在、倫理的な課題として解決すべき論点を整理することを目的とする。

B. 研究方法

網羅的な文献調査および過去に実施した一般意識調査のデータセットを用いた分析。

（倫理面への配慮）

人を対象とした介入研究ではないため、該当しない。

C. 研究結果

（1）偶発的所見をめぐる論点整理

ここでは、クリニカルシーケンシングを、患者の診断・治療に資する情報を得ることを目的とした解析として定義し、研究目的のシーケンスを除外して検討する。解析結果は、「本来的知見」(pertinent findings)と、意図していない「偶発的所見」(incidental findings)に大別される(Knoppers & Dam 2001)。クリニカルシーケンシングの場合、「本来的知見」は、もともと得ることを目的としていた結果であり、何らかの対処が可能なものとして解析されていることが前提となる。したがって、患者に対しては、診療上の意思決定につながるように説明されるべきであり、専門医と協議されるべき内容として扱うことを原則とすべきである。専門医は、ただ単に変異箇所を伝達するだけでなく、現時点で共有されている科学的な解釈、取りうる選択肢についての説明を伴うべきである。また、遺

伝性的変異と関連する所見であった場合や、患者自身が遺伝的な不安を抱いた場合には、速やかに遺伝カウンセリングを提供すべきである。

他方、「偶発的所見」とは、一般的に「最初に行われた研究や処置の目的とは別に得られる結果」である。2013年7月に米国臨床遺伝・ゲノム学会（American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG）のワーキンググループが、臨床検査として実施される全エクソシーケンス解析において、被験者にその結果を開示すべき24疾患、56遺伝子を公表している（Green RC et al, AJMG 15: 565-574, 2013）。このワーキンググループでリストアップしたのは、遺伝性乳がん卵巣癌症候群（HBOC）などの家族性腫瘍（16疾患）、Marfan症候群や遺伝性不整脈などの循環器疾患（7疾患）および悪性高熱症が含まれている。これらの疾患・遺伝子は、変異が明らかになった場合には、浸透率が高くほぼ間違いなくその疾患に罹患すること、および診断された場合に治療法・予防法があり、被験者・血縁者にとって健康上のメリットがあるため、被検者への十分な情報提供と意思疎通を行うことが必要だと結論づけている。

しかしながら、このACMGガイドラインには、検査サイドに過度の負担がかかること、拒否する権利が認められていないこと、子どもの人権が守られていないこと、結果報告が健康の保持に役立つという根拠が十分ではないことなどの批判があり、ACMGでは再度、会員に対してアンケート調査を行っているところである。

日本では、これまでのところ、クリニカルシーケンシングに伴う「偶発的所見」について、学术界からの声明は出されていない。なお、研究を遂行するうえで発見されうる「偶

発的所見」については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（以下、三省指針）では、平成23年度の改正時において、新たに「偶発的所見の開示に関する方針に関する細則」を設け、「研究責任者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見（incidental findings）が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についても検討を行い、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、その方針を説明し、理解を得るように努めることとする」と定めたところである。

この細則を参考にして、クリニカルシーケンシング導入の現場でも、事前の方針決定をすべきであると考えられるが、いくつか留意すべき点があると考えられる。クリニカルシーケンシングを伴う現場は、本来、患者の診断・治療を行う場であり、「偶発的所見」への対応は副次的にならざるを得ない。対応方針を検討するにあたっては、診療の進め方との関連を十分考慮し、本来の診療を妨げないこと、現場を混乱させないような対応が求められる。

（２）データ公開に関する論点整理

近年、ヒトゲノム解析研究においては、解析されたデータを公的データベースで公開ないし制限つき公開することが強く求められており、日本でも科学技術振興機構（JST）がナショナル・バイオサイエンス・データベース・センター（NBDC）等を通じてデータの利活用を促進している。

クリニカルシーケンシングで得られたデータは、解析実施時点では診断・治療の目的のために行われているが、他方、現在のヒトゲノム解析研究の現状を考慮すると、研究的価

値のある情報でもある。

その点では、インフォームド・コンセント取得時に、データ公開の可能性がある旨を説明し、同意を得ておくべきである。

なお、公開にあたっての選択肢をオープンとするか、制限アクセスとするかについては、個人識別可能性やセキュリティの観点から様々な議論がある。データベース側の審査委員会でも議論されるところではあるが、解析した者の意向は尊重されるため、データ公開の手続き時点で十分考慮する必要がある。

特に、稀少疾患の場合には、個人識別性が高まることから、公開方針について、患者自身の意向についても再度確認できることが望ましい。

(3) インフォームド・コンセントに関する留意事項

インフォームド・コンセントに関しては、通常の遺伝学的検査で説明すべき内容に加えて、以下のような項目に関する説明を追記することになると考えられる。想定される項目を例示する。

クリニカルシーケンシングの目的

実際の作業内容について、通常の遺伝学的検査と同様の説明部分に加え、クリニカルシーケンシング特有の作業についても、できるだけ具体的な説明

がんの場合、がん細胞と正常細胞の両方でおこなわれること及びその内容の違い

得られたデータは、その後も診療や研究に幅広く利活用されること

院内でのデータ保管方法、セキュリティ、アクセスできる人員の制限状況

得られたデータは、さらなる研究の進展のため、公開される可能性があること、データを管理するデータベースとはどのような

ものか。データベース寄託後の患者の権利（同意撤回の可否）など。

偶発的所見については、本人の希望がない場合の通知はおこなわないこと

偶発的所見については、通知する価値があるかどうかを、誰がどのように判断・情報を共有し、誰から連絡がくる可能性があるのか。また、一定の年月を経過してから、突然、連絡がやってくる可能性があること。通知されることの利益と不利益。

[予め同意を得ておく場合のみ該当] 意思変更の申し出方法

費用負担

不安が生じた場合の相談先

その他

D. 考察

クリニカルシーケンシングに関する倫理的な課題をいくつか整理したが、日本では安心して診療・研究に利用するための基盤となる法整備が遅れており、重過失や悪用に関する法的な手当はなされていない。個人情報保護法では、個人遺伝情報の取り扱いを断念しており、同法の対応は診療や研究で取り扱う遺伝情報の対応としては不十分である。

我々が実施した一般意識調査（2014, n=7,540）では、個人遺伝資源の無断採取（72.1%）、個人遺伝情報の無断利用（70.8%）、個人遺伝情報の第三者への無断提供や転売（68.2%）に関する法規制を求める声が高く、これらは個人遺伝情報に基づく雇用・就労での処遇決定（66.6%）、保険加入上の差別（59.7%）最も高かった。今後は個人遺伝情報の利活用と保護に関する法整備が急がれる。

E. 結論

クリニカルシーケンシングに関する倫理的な課題について、偶発的所見への対応、データの長期利用、インフォームド・コンセントにおける留意点に絞って論点を整理した。しかし、日本では個人遺伝情報を安心して診療・研究に利用するための基盤となる法整備が遅れているため、今後議論が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

荒内貴子，井上悠輔，磯部太一，武藤香織.
ゲノム解析技術の進展と課題：巨大化する
医学・生命科学分野の技術. 社会技術研究論
文集、Vol.11, in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし