

201435011A

厚生労働科学研究委託費
厚生労働科学研究委託研究事業
(医療技術実用化総合化研究事業(臨床研究・治験推進研究事業))

「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」

平成26年度 委託業務成果報告書

独立行政法人 国立がん研究センター
理事長 堀田 知光
業務主任者 中釜 斉

平成27(2015)年 3月

委託業務成果報告書表紙

厚生労働科学研究委託費

厚生労働科学研究委託事業
(医療技術実用化総合化研究事業(臨床研究・治験推進研究事業))

「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」

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中釜 斉

平成27 (2015) 年 3月

委託業務成果報告書への標記について

委託業務に係る成果報告書の表紙裏に、次の標記を行うものとする。

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、独立行政法人 国立がん研究センターが実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

委託業務成果報告書目次

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

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 中釜 斉	----- 1
---	---------

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. がん領域のゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究 吉田輝彦、河野隆志、市川 仁	-----11
2. 神経・筋疾患及び知的障害領域のゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究 高坂新一、後藤雄一	-----16
3. 小児遺伝性領域のゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究 松原洋一、小野寺雅史、奥山虎之	-----20
4. ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発 松井健志、加藤和人、伊吹友秀	-----23
5. 国際標準化機構（ISO）におけるバイオバンクの規格化等への対応 新飯田俊平、古田 耕、増井 徹	-----25
6. ゲノム医療従事者の育成プログラム開発 福嶋義光	-----40
7. 家族性腫瘍のゲノム医療従事者の育成プログラム開発 菅野康吉	-----45
8. e-learning、遠隔遺伝カウンセリングを用いたゲノム医療従事者の育成プログラム開発 沼部博直、小崎健次郎	-----48

III. 学会等発表実績	-----
--------------	-------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----
-----------------	-------

厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）

委託業務成果報告（総括）

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

業務主任者 国立がん研究センター研究所 所長 中釜 斉

研究要旨 ゲノム医療における臨床的・シーケンシングと偶発的所見の諸課題に焦点を当て、臨床研究として試行・実証し、今後各地で整備が予想されるゲノム医療実施体制モデル例を提供する。ゲノム医療を支える各種人材育成プログラムを実証的に提供・評価するとともに、生体試料・情報の国際規格・標準等の調査・対応を行う。今年度の主な研究項目について、要点は以下の通り：①遺伝性腫瘍の臨床的・シーケンシングの基本骨格を構築し、実際の臨床例での試用・検証を開始した。最終的に遺伝性腫瘍の臨床ゲノム検査の薬事承認・保険償還を目指す場合に留意すべき論点を抽出した。②国立がん研究センターにおいて実施されたがんの体細胞遺伝子異常を対象とする臨床的・シーケンシングの実施可能性試験において VUS、偶発的所見、品質保証等の課題が数多くあることを示した。③神経・筋疾患と知的障害領域のゲノム医療実現のため、国立精神・神経医療研究センター内にメディカルゲノムセンターを設立し、④神経・筋疾患と知的障害の診断的ゲノム解析の適応とその解釈について検討すべき課題を抽出した。⑤ゲノム医療への導入に重要な役割を担う新生児マススクリーニング（NBS）を、原発性免疫不全症と先天代謝異常症を対象に、国立成育医療研究センターで試行するに当たり、乾燥ろ紙血を用いた測定系の確からしさを検証した。⑥ゲノム情報に関する臨床的・シーケンシングを実際の診療において導入する上で倫理的な課題となってくる偶発的所見（incidental findings）の取扱い及び報告の在り方については、ゲノム関連領域でも、生命倫理学領域においても、国内外を問わず未だ議論が十分に進んではいないと考えられた。⑦バイオバンクが国際標準化の俎上に載せられ TC276 の WG2 で議論されているが、未だ標準化の焦点が曖昧で議論の行く先が明確ではない。日本として今後の動きに注意を払う必要がある。⑧ゲノム医療従事者の育成プログラムを開発するためにゲノム情報を伝える人材育成として「遺伝カウンセリングロールプレイ研修会」、ゲノム情報を生み出す人材育成として「マイクロアレイ染色体検査の実施体制と人材育成に関する検討会」、ゲノム情報を解釈する人材育成として「臨床遺伝情報検索講習会」を実施した。⑨がんのゲノム医療の実施に必要な人材育成を目的として、遺伝性乳がん卵巣がんをテーマとする家族性腫瘍セミナー開催を全国のがん診療連携拠点病院に呼びかけたところ、がん医療に関わる医師・看護師等を中心とする参加者のリクルートが可能であった。がん診療に直結する部分については高い評価が得られたが、遺伝医療に関わる部分については興味と理解度は低いとする回答が多く、この点についての改善が必要と考えられた。

吉田輝彦 国立がん研究センター 分野長
 河野隆志 国立がん研究センター 分野長
 市川 仁 国立がん研究センター ユニット長
 高坂新一 国立精神・神経医療研究センター所長
 後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター部長
 松原洋一 国立成育医療研究センター 所長
 小野寺雅史 国立成育医療研究センター 部長
 奥山虎之 国立成育医療研究センター 部長
 松井健志 国立循環器病研究センター 室長

加藤和人 大阪大学大学院 教授
 新飯田俊平 国立長寿医療研究センター
 副バイオバンク長
 古田 耕 国立がん研究センター 医長
 増井 徹 慶應義塾大学医学部 教授
 福嶋義光 信州大学医学部 教授
 菅野康吉 栃木県立がんセンター 技幹
 沼部博直 お茶の水女子大学大学院 教授
 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部 教授

A. 研究目的

1980年代に分子生物学がヒト疾患研究に導入されて間もなく、遺伝子診断への応用が始まり、ゲノム医療と呼称される段階へと展開している。その転機は次世代シーケンサーによるクリニカル・シーケンシングで、がんの臨床試験領域では先行して浸透している。しかし個人のゲノム解析結果報告を含むクリニカル・シーケンシングは、研究のためのゲノム解析とは大きく異なり、「医療」としてのシステム構築に係る様々な課題を含んでいる。その多くは我が国での臨床研究として試行・評価する必要がある。

そこで本研究ではゲノム医療開発の課題として、クリニカル・シーケンシングと偶発的所見への対処を中心に切り上げ、実施体制を開発し、臨床研究として試行・実証することを目的とする。H26年度は、がん、神経筋疾患及び知的障害、小児遺伝性疾患領域について取り組みを開始する。インフォームド・コンセントのあり方から、試料・情報・ゲノム解析データの品質管理とその国際規格等への対応、必要な技術・情報基盤の確立、政策提言、それら全てを支える人材育成まで、互いに密接に関連する4つのサブテーマを同時並行させて総合的に取り組み、適切なゲノム医療実施体制として、今後各地に整備されるであろうメディカル・ゲノムセンター機能のモデル例を提供することを目指す。

研究実施においては、疾患克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクトとして、オーダーメイド医療実現プログラムやナショナルセンターバイオバンクネットワーク (NCBN) 事業等が実績を上げているため、本研究は、両省間の連携・先行研究に関わってきた研究者と、遺伝診療を含む各NCの臨床部門との密接な協力体制に基づき企画・実施する。また、H25年度厚労科研特別研究「メディカル・ゲノムセンター等における個人の解析結果等の報告と、公的バイオバンクの試料・情報の配布に関する論点整理と提言」(研究代表者：高坂新一)で整理された課題について具体的解決策の検討も含めて取り組む。

B. 研究方法

サブテーマ1) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究

・1) の1 がん：

①がんの生殖細胞系列のクリニカル・シーケンシングについては、遺伝学的検査の臨床的意義が確立している遺伝性腫瘍を対象とし、臨床

ゲノム検査として必要な精度・効率の検討とリファレンスデータの整備等を行い、ゲノム解析・医学的意義付け・結果報告を試行・実証的に開始した。また、複数のがんの遺伝診療従事者等により、臨床ゲノム検査の薬事承認・保険収載についての問題点の整理・検討を行った。

②がん細胞のクリニカル・シーケンシングにおいては、国立がん研究センターにおいて、個別同意の下、次世代シーケンサーを用いて、がん組織の90遺伝子の変異・増幅及び10遺伝子の融合の検索を行った。基礎及び臨床研究者からなる専門家会議において応答性が期待される分子標的薬の臨床試験を検討して担当医に報告するクリニカル・シーケンシングの実施可能性試験 TOPICS-1 において、システム稼働の問題点の洗い出しを行った。

・1) の2 神経・筋疾患及び知的障害：

③国立精神・神経医療研究センターにおいてゲノム医療実施体制を整備するために、現在の組織の在り方を見直すとともに、各部門のさらなる連携を図るための組織改革案を検討した。

④国立精神・神経医療研究センターで網羅的ゲノム解析を行っている主たる疾患領域として、神経・筋疾患、知的障害をきたす疾患群の遺伝子変異が偶発的所見として同定された場合の基本的な考え方について検討した。

・1) の3 小児遺伝性疾患：

⑤原発性免疫不全症と先天代謝異常症のろ紙血を用いた新生児マススクリーニング (NBS) の系の確からしさを米国 CDC が提供する試験試料等を用いて検討し、国立成育医療研究センターにおける NBS の導入を検討・試行した。先天代謝異常症としては glycogen storage disease の一種である Pompe 病と、lipid storage disease の一種である Fabry 病を対象とした。

サブテーマ2) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発

⑥先行文献の収集ならびに生命倫理学関連学会での情報収集を行った。また、サブテーマ1の分担者に依頼して、がん、神経・筋疾患、知的障害、小児遺伝性疾患の各領域における偶発的所見 (IFs) として扱うべき可能性のある遺伝子についてリストアップしてもらい、わが国での IFs 候補遺伝子の現状把握を行った。

サブテーマ3) 国際標準化機構 (ISO) におけるバイオバンクの規格化等への対応

⑦ バイオバンクや臨床検査に関する ISO technical committee (TC276、TC212) 等の最新の情報を収集・分析し、有識者のヒアリング等とも併せて、我が国のゲノム医療展開に関係し得る国際規格策定の動きを把握、提言等を行う。

サブテーマ4) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発

⑧ 1) 日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の協力を得て、ゲノム情報を伝える遺伝カウンセリングの質的向上と普及を目的とした遺伝カウンセリングロールプレイ (GCRP) 研修会の研修内容を検討しテキストを作成、全国各地 14 箇所で開催した。

2) 原因不明の先天異常症の診療では、マイクロアレイ染色体検査を最初に実施することが国際標準となっている。日本人類遺伝学会関係者の協力を得て、マイクロアレイ染色体検査の実施体制と人材育成に関する検討会を開催した。

3) 日本遺伝子診療学会の協力を得て、遺伝学的検査・体細胞遺伝子検査等ヒトを対象とした遺伝子関連検査において、結果を正確に解釈するために必要な各種データベースを使いこなせる人材の養成を目的とした臨床遺伝情報検索講習会を企画、その研修内容を検討した。

4) 医療職・非医療職の両者が利用可能なゲノム医療従事者向け e-learning ウェブサイトを構築することを目的に、インタラクティブなシステムの選定と、教育コンテンツの検討を行った。また、音声をも暗号化するビデオ会議システムを用いた遠隔遺伝カウンセリングの実装による、on-the-job training のより広い提供を検討した。

⑨ 家族性腫瘍の遺伝医療に関わる人材育成を目的に、遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) をテーマとして第 17 回後期家族性腫瘍セミナーを開催した。3 日間のセミナーで、遺伝性腫瘍に関する講義と遺伝カウンセリングのロールプレイ実習を実施した。セミナー参加者には、本研究の目的を説明し、セミナー内容全般についての評価と各講義の印象や理解度等を質問用紙に記入して回答してもらうように依頼し、セミナー最終日に質問用紙を回収して集計・分析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、遺伝診療の現場で行われる臨床研究が含まれる。遺伝診療部分は、「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) 等、それを引き継ぐ「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(日本医学会)、

「医療介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省) に従い、適切な遺伝医療を提供する。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究として実施される部分や、偶発的所見への対応部分に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省) を遵守し、施設研究倫理審査委員会の承認を得た研究計画に基づき実施する。がんにおける体細胞ゲノム・遺伝子異常の解析については、「疫学研究に関する倫理指針」あるいは「臨床研究に関する倫理指針」等に従う。

ゲノム医療のエビデンス基盤構築の一環として、クリニカル・シーケンシングにより見出された変異の機能解析等において必要な場合は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守し、施設の定める遺伝子組換え実験安全管理規程に従って行う遺伝子組換え実験や、施設の動物実験倫理規程に従って行う動物実験を実施する。

C. 研究結果

上記「B. 研究方法」に記載した項目番号に対応し、下記の通り：

① 遺伝性腫瘍のクリニカル・シーケンシングの基本骨格を構築し、臨床現場で試用・検証を開始した。標準日本人リファレンスデータの充実の必要性和、原因変異の特定のために血縁者に対する次世代シーケンサー解析を含む segregation analysis の重要性を改めて確認した。

最終的に遺伝性腫瘍の臨床ゲノム検査の薬事承認・保険償還を目指す場合に取り組むべき論点として、検査前後の遺伝カウンセリングの質の担保、医療経済的評価・遺伝情報に基づく差別の予防策、従来技術既承認による後発の技術開発意欲抑制の回避、遺伝性腫瘍診断後の予防医療そのものの保険適用推進などを抽出した。

② がんの体細胞変異のクリニカル・シーケンシングに関しては、国立がん研究センターにおいて、体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングの稼働が可能であることが示された。しかし、1) 現体制では結果返却まで 2 か月程度が必要なこと、2) 現在使用中のアルゴリズムでは検出できない変異が存在すること、3) 同定された体細胞変異に既報や ClinVar 等のデータベース検索のみでは機能的意義を決定できないものが多数存在すること等の問題点が見出された。さらに、BRCA1、BRCA2 遺伝子

等において生殖細胞系列変異が疑われるものも10個以上同定された。

③国立精神・神経医療研究センターでは、神経・筋疾患、知的障害について、保険収載された遺伝子検査を行う遺伝子検査診断室（病院）と主に研究的に遺伝子検査を行う臨床開発部（トランスレーショナル・メディカルセンター:TMC）があったが、ゲノム医療推進のための組織改編の一環として、TMC臨床開発部を独立させて、メディカルゲノムセンターとすることとした。

④国立精神・神経医療研究センターにおいて、全エクソーム解析を行っている疾患領域は遺伝性筋疾患と知的障害である。これまでのところACMG（The American College of Medical Genetics and Genomics）が提示した24疾患・56遺伝子にあたる事例は見いだしていない。倫理申請書や説明文書の中には原則として結果を被験者に開示するとしながらも、偶発的所見の取り扱いが定められた際にそれに則って開示するという説明と同意がされている。知的障害については400近くの関連遺伝子、自閉症については800以上の関連遺伝子が報告されているものの、多因子としても遺伝学的関わりから報告されているものも含まれており、臨床診断という面では遺伝子変異と発症の間の明確な関係が不明な遺伝子も数多く含まれている。

⑤ろ紙血（Dry Blood Spot、DBS）を用いた原発性免疫不全症の遺伝子診断については、米国CDCが提供する試験試料を正しく判定できた。T細胞新生を示す環状DNAであるT cell receptor excision circles（TREC）を補充療法後のADA欠損症患者のDBSで検出可能であることを示した。Pompe病・Fabry病のハイリスクスクリーニングを実施し、それぞれ0.9%、1.4%（男児）の検出率であった。

⑥国内でのクリニカル・シーケンシングに際してのIFsの取扱いを巡る倫理的問題の先行研究は、これまでのところ見られない。一方で、ゲノム解析研究ならびに脳画像研究におけるIFsの扱いと個別報告に関する国内の先行研究はいくつかあることが分かった。欧米においても、ゲノム解析研究ならびに脳画像研究におけるIFsの扱いと個別報告をめぐる問題については、比較的議論がこれまで積み重ねられてきているものの、クリニカル・シーケンシング時のIFsの扱いを巡る問題については、American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）とPresidential Commission for the Study of Bioethical Issuesが示した見解等が

ある他は、今まさに議論が進められはじめたばかりの状況にあることが分かった。

また、ACMGでは56遺伝子がIFsとして扱うべきものとしてリストアップされていたが、サブテーマ1から提出された、国内のがん、神経・筋疾患、知的障害、小児遺伝性疾患の各専門領域におけるIFs候補遺伝子は、これらACMGが示す遺伝子とは多くが異なっていた。

⑦ISO/TC276は従来のISO規格や既存TCではカバーできない、急速に発展しつつある生命科学分野の先端技術に関する標準化のために設立された。バイオバンクについては欧米を中心として、アジア圏などでも、バイオバンクの構築や国際連携・標準化の動きが加速している。農業国として、ヒト以外（動物、植物種子、微生物等）のバイオリソースを豊富に持つフランスから、自国内標準を国際標準に押し上げるという戦略の下、WG2（バイオバンク・バイオリソース）が提案され、追加された。現段階の素案には、以下のようなスコープが示されている。

- ・Horizontal, Provisional（今後発展する領域）
- ・対象は、ヒト、動物、植物、微生物、培養可能／不可能、分子・生理、構造情報
- ・ヒト生物資源でも治療・診断用（medical industry）は除外する
- ・輸送

日本の提案の主な点を以下の通り。最重要ポイントとしては、国益の保護と、国内の研究者の研究開発を妨げないことの2点である。

- ・ISO 9001との整合性の取り方について
- ・バイオバンク及び生物資源センターの品質に関し、試料の物理的・科学的・生物学的な質、制度・機密性・移植性・流動性などの情報の質、倫理的あるいは法的事項の質のそれぞれについて、品質管理システムが考慮されるべきである
- ・既存試料の利用（素案では、既存試料の利用に関する言及がみられない）

⑧1）遺伝カウンセリングロールプレイ（GCRP）研修会を全国14箇所で行った。総参加者数は435人、協力したファシリテータのべ人数は233名であった。多くの参加者から、遺伝カウンセリングの奥深さやクライアント役を行うことの重要性の指摘等、貴重な学びの機会となったことを評価する意見を得た。

2）マイクロアレイ染色体検査の実施体制と人材育成に関する検討会には、実際に検査を実施している18機関から関係者が集まり、解析実

施設の実態把握調査、検査の標準化、遠隔会議システムを用いた症例検討会、教育・研修のあり方について話し合われた。

3) 臨床遺伝情報検索講習会は2回開催し、99名が参加した。Webを用いた模擬試験方式を採用し、下記の課題を取り上げた：

- ・先天奇形を有するある遺伝性疾患の診断と治療についての情報収集
- ・ある単一遺伝子疾患の原因遺伝子情報として、genomic DNA塩基配列、exon-intron境界、遺伝子内の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) 情報収集
- ・Copy Number variation (CNV) と疾患との関連情報収集
- ・体細胞遺伝子検査としてのがん関連遺伝子検査 (ALK 遺伝子)

参加者からは概ね有意義であったとの意見が寄せられた。

4) ゲノム医療従事者向けのインタラクティブな e-learning サーバ・システムとして、ほぼ想定した仕様を満たすサーバを選定した

(<http://www.g-learn.jp>、現時点では非公開)。

認定遺伝カウンセラー11名の参加を得て、教育コンテンツにつき討議した。米国認定遺伝カウンセラー協会 (NSGC) の教育コンテンツの翻訳利用 (特に次世代シーケンサーに関する情報提供サイト) や DTC 遺伝子検査の問題点の啓発、遺伝カウンセリングにあたっての留意事項の紹介、遺伝カウンセリングロールプレイのシナリオ作成、成功例と失敗例の演技撮影など多彩なコンテンツの作成案を得ることが出来た。

遠隔遺伝カウンセリングシステムのデバイスや通信回線について比較検討を行った。相手の画像と並行して、説明や家系図聴取のための描画を伝送する補助画面の利用が有効であった。一点、改善を要する点は、アイコンタクトであった。非言語的コミュニケーションでは、アイコンタクトが重視されるが、ディスプレイの中心にカメラを設置することが不可能であるので、説明者は意識的に、画面上の相手の目ではなく、カメラに向かって話すことが必要であった。

⑨第17回後期家族性腫瘍セミナーについて、都道府県および地域がん診療連携拠点病院の中で、これまで案内状が送付されていない約200ヶ所の医療機関に新たに案内状を送付した。セミナー参加受付開始直後からホームページ上で多数の応募が殺到し、約1時間半で定員に達し

た。103名の参加者の内訳を8月に開催した第17回前期セミナーと比較すると、臨床遺伝専門医あるいは認定遺伝カウンセラー等の遺伝医療の専門職は前は24.8% (50/202名) を占めるのに対して、今回は9.7% (10/103名) と少なく、遺伝カウンセリング経験者は参加者の約1/3程度であり、全体の2/3は未経験であった。参加者の所属は、都道府県がん診療拠点病院32% (33/103名)、地域がん診療拠点病院32% (33/103名) とほぼ同数を占めた。

講義内容について参加者に講義内容に対する関心と理解度を調査した結果、参加者の90%以上が、内容が面白く、理解できたと回答したのは、HBOCの臨床に関する乳腺科や婦人科の講義、乳がん患者のサバイバーシップ等、比較的臨床に直結する講義であった。一方、腫瘍学入門、臨床遺伝学、家系図作成、関連するその他の遺伝性疾患、遺伝性乳がん卵巣がんの遺伝子検査等の講義については、内容が面白く理解できたとの回答は参加者の70%以下であった。

セミナー参加目的と達成度を調査した結果では、47% (42/89名) の参加者が少なくとも一つ以上の目的を達成できたとするA評価の回答を与え、参加目的として挙げた項目の69% (148/214項目) に対してA (達成できた) あるいはB評価 (ほぼ達成できた) とする回答であった。

D. 考察

上記「B. 研究方法」に記載した項目番号に対応し、下記の通り：

①国立がん研究センターにおける先行研究の経験をふまえ、さらにはそこで得られたデータをインハウスリファレンスデータとしても活用することで、本研究におけるがんの生殖細胞系列のクリニカル・シーケンシングのパイプラインの基本骨格を組み上げることができた。今後の臨床導入上の課題としては、1) ゲノム研究の経験が乏しい医療者にも扱いやすい報告書等のインターフェースの改良、2) ゲノム医療対応電子カルテへの、臨床ゲノム検査部門システムとしての連結及びその際のアクセス制御・セキュリティ確保等の対応などがある。一方、クリニカル・シーケンシングにより抽出される複数・多数の deleterious 変異候補の中から真の原因遺伝子変異を特定することはアノテーションのみからでは不十分であり、基本に立ち返っての家系内 segregation analysis が必須であり、むしろその重要性は増しているとも言える。

遺伝性腫瘍の遺伝子検査を薬事承認し、保険償還対象にさえすれば、ゲノム医療が実現するわけではない。元より、本研究では遺伝性腫瘍の保険診療への適切な導入を目指しているが、そこであえて、薬事承認・保険償還される場合の問題点を今回、多様な専門家の議論により抽出できたことは、今後の政策提言に向けてたいへん重要な意味を持つと考える。

②がんの体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングはアカデミア機関で実施可能であると考えられたが、今後ターンアラウンドタイムの短縮及び解析結果の精度向上のため、シーケンシング体制・解析アルゴリズムの向上に取り組む必要がある。また、意義の不明な変異(VUS)が検出されていることから、変異の重篤度・機能的意義の解釈のため、新たな解析アルゴリズムの開発や日本人変異データベースの構築の重要性が考えられた。さらに、生殖細胞系列変異が疑われる症例が多数同定されることが判明したことから、偶発的所見への対応はがんの体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングにおいても重要である。今後、患者への結果報告を見据え、品質保証を臨床検査レベルに高める必要がある。

③国立精神・神経医療研究センターにおいて、ゲノム情報のアノテーション、機能解析等は神経研究所及び精神保健研究所の連携、ゲノム診療については遺伝カウンセリング室・臨床検査部の連携、情報管理はTMC・病院・事務部門の連携、人材育成・教育はTMCと病院の連携が必要になる。

④今後、研究的ではなく、診断として網羅的ゲノム解析が行われる際には、偶発的所見の取り扱いが重要になることは間違いない。前述のACMG見解(2013)の遺伝子群についても、偶発的所見は検索・確認していないというのが実状に近いと考えられる。ACMGのリストに加えて、ヨーロッパ人類遺伝学会(ESHG)が2014年12月2日にGuidelines for diagnostic NGSをEuroGentestというホームページ(<http://www.eurogentest.org/>)を開設して広く意見を聴取している。この活動は、今後わが国でも手本となるものであり、本研究班の活動としても参考になる。神経・筋疾患や知的障害に関係する遺伝子はすでに数千に上り、その中で、「治療法、予防法のある疾患」の「発症との関係が明確な遺伝子変異」においては、被検者に開示すべき偶発的所見として取り扱うことが可能である。ただし、この条件を満たす疾患のリストアップは、NGSの結果の正確性、臨床側の対処法の程度、被検者の置かれた状況など様々な要因があり、現在のところ大きな困難が伴う。

⑤国立成育医療研究センターに原発性免疫不全症に対するNBSを導入するため、まず系の確からしさを検証した。使用した試料は米国CDC提供検体であり、正常検体、SCID検体ならびに試料不良と思われるDNA amplifying failure (DAF) 試料を分類することができた。また、ADA欠損症患者から得られた検体を用いTRECを測定したところ、健常人と比べて明らかにTRECの値が低値(検出限界以下)であった。これらのことから、国立成育医療研究センターにおけるろ紙血を用いたTREC測定系の信頼性は高いものと判断できた。

先天代謝異常症に対するNBSについては、今回はポンペ病とファブリー病に焦点を当て、DBS検体を用いてポンペ病とファブリー病の関連酵素活性を測定し、その信頼性を検証した。

これらNBSは、発病前診断が可能になるばかりではなく、検査に要する時間が短縮され、また、費用も削減できる。今後も遺伝子治療などの治療が可能な原発性免疫不全症やライソゾーム病のNBSを用いた早期診断法を確立していく。

⑥クリニカル・シーケンシング時のIFsの扱いについては、国内のみならず国際的にも未だ議論の途上であり、したがって、取扱いの在り方の具体的な方向性については、現時点で集約することは困難であると考えられる。そのため、今後更にこの問題を巡る国内外の議論状況の把握に努めるとともに、サブテーマ1から提出されたIFs候補遺伝子のリストを基にして、国内において十分に議論を深めていく必要があるだろう。

⑦WG2会議への日本からの参加者はアカデミアが主体となっている。海外大手製薬企業は、治験を実施する際に収集した生体試料でバイオバンクの構築・運営を行っているところもあるが、国内企業が自ら実際にバイオバンクを運営・支援するというような動きはみられない。欧米各国も、企業からの参加は現時点では少なく、FDA、NIHなどのregulationを策定する立場の者が多い。日本からは、関連省庁からの参加が十分とは言い難い点も大きな問題である。中国からは、試料の加工処理・保管・輸送、動物の生殖細胞系列サンプルとヒトの遺伝資源を規制対象とする提案が出されている。中国は独自の価値観を持っており、ISO策定に関して資金も人材も多く割いているため、その動きは常に注視しておく必要がある。

⑧1)ゲノム医療従事者を育成するために3種の取組を行った。GCRP研修会は北海道から九州まで、全国14箇所において同一のプログラムで行った。従来、このような研修会は東京や大阪などの大都市でのみ行われる傾向があり、地域格差が生

じていたが、今回、全国各地で実施したことから、遺伝カウンセリングの全国的普及が期待される。

2) 一方、ゲノム医療にはゲノム情報を生み出す遺伝学的検査の実施体制整備や、解析結果を解釈する人材の養成も必須である。次世代シーケンシング等の網羅的遺伝子解析では、未知のバリエーション(多様体)が爆発的に集積されるため、解析結果を正確に読み解くためには、DGV、ClinGen、DECIPHER、DNAデータバンク、ESTデータベース、データベースサーチ、ホモロジーサーチ、O MIM、GeneTests、GENETOPIA、GeneReviews、GeneReviews Japan、Mitelmanデータベース、NCBI、PubMed、dbSNPなどのさまざまなデータベースを使いこなす能力が求められる。

3) マイクロアレイ染色体検査は、わが国では実施体制が整備されていないがすでに複数の施設で研究的に、あるいは受託検査として行われている。今回、18施設の関係者が集い、実態把握のための調査や標準化に向けた検討を行うことが協議されたことは意義がある。健常成人日本人のデータベース整備を早急に進めていく必要がある。

4) ゲノム医療従事者は多職種にわたるため、遺伝医学の知識や遺伝情報の伝達、心理支援・対人援助のスキル等には大きな差がある。また、専門領域以外の最新の知識の習得も必ずしも容易でない現状がある。インタラクティブなe-learningシステムはこのような状況に対応するために極めて有効な手段であり、その基本設計を進めた。今後、さまざまなゲノム医療関連職種の提案・協力を得ながら、順次、動画やプレゼンテーション形式の教材を作成し、サーバに収載して行く。

平成26年度にビデオ会議システムの運用を開始できた。ビデオ会議システムを用いたロールプレイ実習によると、コミュニケーションは容易であり、十分遺伝カウンセリングを実施可能な環境であることを確認した。実際にon-the-job trainingを受けている医師と、遠隔からの遺伝カウンセリングを受けている患者の両方からの評価が必要であると考えられた。来年度の目標は、返却を前提とした検査前後のインフォームドコンセント、ゲノム解析結果の解釈、結果の開示、個人ベースの遺伝情報の適切な管理方法について典型事例とともに学習者に具体的に提示することである。

⑨これまで家族性腫瘍セミナーの案内が送付されていない全国のがん診療連携拠点病院から、一般のがん医療の現場で働く医療者をリクルートするという当初の目的はある程度達成された。

今回のセミナーは遺伝性乳がん卵巣がんを主テ

ーマとするため、乳腺外科や婦人科等で働く医師やコメディカルが多数参加しているが、参加者が高い興味と理解度を示したのは、実際の乳がんや卵巣がんの診療に直結する講義であった。一方、臨床遺伝学、家系図作成、遺伝子検査やHBOCと関連するその他の遺伝性疾患等に対する関心や理解度は比較的低いという結果であった。遺伝について一定の理解は不可欠なので、講義の内容をさらに工夫する必要がある。自己申告によるセミナー参加の目的と達成度の評価では、参加目的の約7割に対して「達成できた」あるいは「ほぼ達成できた」であり、自己評価による達成感や満足度は比較的高かったと推測された。

ファシリテーターや準備委員が参加して行われた反省会では、ロールプレーの場の設定が、説明すべき項目をこなす事に集中し、遺伝カウンセリングではなく、日常行っているインフォームドコンセントに近いという指摘があった。また、次のセミナーでは参加者にセミナー開始前後に試験を受けてもらい、達成度を定量的に評価する試みが必要ではないかという意見があり、次回に向けて準備を進めたいと考えている。

E. 結論

①遺伝性腫瘍のクリニカル・シーケンシングの基本骨格を構築し、実際の臨床例での試用・検証を開始した。また、最終的に遺伝性腫瘍の臨床ゲノム検査の薬事承認・保険償還を目指す場合に留意すべき論点を抽出した。

②アカデミア機関でのがんの体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングは可能であるが、VUS、偶発的所見、品質保証等解決すべき点が多く存在する。

③ゲノム医療を実現させるための体制を整えるために、国立精神・神経医療研究センター内にメディカルゲノムセンターを設立させ、診断的なゲノム解析の方法を確立した。

④神経・筋疾患及び知的障害の分野においても、偶発的所見の取り扱いは米国や欧州の動きを注視しながら、わが国固有の医療制度の中の課題として捉えて対処してゆくことが肝要と考える。

⑤原発性免疫不全症のスクリーニングを想定した、ろ紙血を用いたTREC測定系は一定の確からしさを示した。ろ紙血を用いた酵素活性定量によるハイリスクスクリーニングで、Pompe病とFabry病の早期発見が可能であった。今後は国立成育医療研究センターにおいて出産する新生児に対し新生児マススクリーニング(NBS)を行い、小

児難治性遺伝病の発症前診断・早期治療を目指す。

⑥わが国のみならず国際的にも、ゲノム関連領域ならびに生命倫理学領域における、クリニカル・シーケンシング時のIFsの取扱いを巡っては、未だ議論が十分に進んではいないのが現状であり、さらなる情報収集と議論の必要性がある。

⑦バイオバンクが国際標準化の俎上に載せられ、ISO Technical Committee TC276のWG2で議論されている。国際会議も近く第5回が中国で開かれるが、未だ標準化の焦点が曖昧で議論の行く先がわからない。情報収集等を継続し、日本がどう行動し、標準化の波に乗るのか、あるいは躲すのか、今後の動きに引き続き注意を払う必要がある。

⑧ゲノム医療従事者育成プログラムの開発を目的として「遺伝カウンセリングロールプレイ研修会」、「マイクロアレイ染色体検査の実施体制と人材育成に関する検討会」、「臨床遺伝情報検索講習会」を実施し、それぞれゲノム情報を伝える人材育成、ゲノム情報を生み出す人材育成、ゲノム情報を解釈する人材育成に役立てた。ゲノム医療従事者の育成プログラムの一つとしてインタラクティブなe-learningシステムと、遠隔遺伝カウンセリングシステムの構築・評価等検討を進めた。

⑨HBOCをテーマとする家族性腫瘍セミナーの開催を準備し、全国のがん診療連携拠点病院に新規に参加を呼びかけたところ、がん医療に関わる医師、看護師等を中心に参加者のリクルートが可能であった。参加者からは、がん診療に直結する部分については高い評価が得られたが、遺伝医療に関わる部分については十分に理解できたとする回答は少なく、改善が必要と考えられた。次回のセミナーでは、教育カリキュラムの改良と客観的な評価の指標を導入したいと考えている。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Reika Iwakawa, Takashi Kohno, Yasushi Totoki, Tatsuhiro Shibata, Katsuya Tsuchihara, Sachiyo Mimaki, Koji Tsuta, Yoshitaka Narita, Ryo Nishikawa, Masayuki Noguchi, Curtis C. Harris, Ana I. Robles, Rui Yamaguchi, Seiya Imoto, Satoru Miyano, Hirohiko Totsuka, Teruhiko Yoshida, Jun Yokota, Expression and Clinical Significance of Genes Frequently

Mutated in Small Cell Lung Cancers Defined by Whole Exome/RNA Sequencing. *Carcinogenesis*, 2015

2. Gotoh M, Ichikawa H, Arai E, Chiku S, Sakamoto H, Fujimoto H, Hiramoto M, Nammo T, Yasuda K, Yoshida T and Kanai Y. Comprehensive exploration of novel chimeric transcripts in clear cell renal cell carcinomas using whole transcriptome analysis. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 53(12):1018-1032, 2014
3. Tsuneo Ikenoue, Kiyoshi Yamaguchi, Mitsuhiro Komura, Seiya Imoto, Rui Yamaguchi, Eigo Shimizu, Shinichi Kasuya, Tetsuo Shibuya, Seira Hatakeyama, Satoru Miyano, Yoichi Furukawa. Attenuated Familial Adenomatous Polyposis with Desmoids by an APC Mutation. *Human Genome Variation*. 2015, in press
4. Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T: Targeted Next-Generation Sequencing Effectively Analyzed the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014
5. Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M: Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. *Hum Reprod*. 30:499-506, 2015
6. Yamazaki Y, Yamada M, Kawai T, Morio T, Onodera M, Ueki M, Watanabe N, Takada H, Takezaki S, Chida N, Kobayashi I, Ariga T: Two novel gain-of-function mutations of *STAT1* responsible for chronic mucocutaneous candidiasis disease: Impaired production of IL-17A and IL-22, and the Presence of anti-IL-17F autoantibody. *J. Immunology* 193: 4880-4887, 2014
7. Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M, Nakazawa Y, Goto F, Uchiyama T, Higuchi M, Maekawa T, Tamura E, Nagasaka S, Hojo M, Onodera M: Interstitial lung disease with multiple microgranulomas in chronic

- granulomatous disease. *J Clin Immunol* 34: 933-940, 2014.
8. Mori M, Onodera M, Morimoto A, Kosaka Y, Morio T, Notario GF Sharma S, Saji T: Palivizumab use in Japanese infants and children with immunocompromised conditions. *Pediatr Infect Dis J* 33: 1183-1185, 2014
 9. Shigeta T, Sakamoto S, Uchida H, Sasaki K, Hamano K, Kanazawa H, Fukuda A, Kawai T, Onodera M, Nakazawa A, Kasahara M: Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients with acute liver failure after liver transplantation. *Pediatrics Transplantation* 18: 860-867, 2014
 10. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014 Mar 27,2014
 11. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. Orphanet Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *J Rare Dis*. 30;9(1):192,2014
 12. Tanakaya K, Furukawa Y, Nakamura Y, Hirata K, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Ishioka C, Yoshida T, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K. Relationship between smoking and multiple colorectal cancers in patients with Japanese Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clin Oncol*. 45:307-10, 2015
 13. Miyakura Y, Tahara M, Lefor AT, Yasuda Y, Sugano K. Haplotype defined by the MLH1-93G/A polymorphism is associated with MLH1 promoter hypermethylation in sporadic colorectal cancers. *BMC Res Notes*. 7:835, 2015
 14. Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, Matsubara N, Ishikawa H, Arai M, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Ishioka C, Yoshida T, Moriya Y, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K. Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clin Oncol*. 45:153-9, 2015
 15. 菅野康吉: 家族性腫瘍コーディネーター・家族性腫瘍カウンセラー(FCC)制度の歩みと今後. *家族性腫瘍* 15: 16-20, 2015
 16. 後藤雄一: ミトコンドリア病, 251-252 (2015-2017 神経疾患最新の治療、南江堂、東京) 2015
 17. 後藤雄一: 知的障害, 140-141 (こどもの病気-遺伝について聞かれたら、診断と治療社、東京) 2015
 2. 学会発表
 1. 河野隆志. ゲノム解析結果の報告システム. 第12回全国遺伝子医療部門連絡会議, 2014年11月, 東京.
 2. Kubo T, Yoshida H, Mitani S, Shinohara S, Arakawa E, Kurosaka I, Kato M, Kohno T, Ichikawa H. Quality Assessment of genomic DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) cancer tissues for next generation sequencing analysis. 第37回日本分子生物学会年会, 2014年12月, 横浜.
 3. Ichikawa H. The development of NGS-based clinical sequencing and its use for early-phase clinical trials. 第1回国際がん研究シンポジウム「希少がん: 望ましい医療・研究体制を探る」, 2015年2月, 東京.
 4. 古川洋一 家族性腫瘍分野におけるNGSの活用(口頭) 日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム 2014年12月12日
 5. 植木浩二郎 第49回糖尿病学の進歩
 6. 植木浩二郎 第52回日本糖尿病学会
 7. Kato,K. Genomic Data Sharing for the Benefit of Patients and Citizens - How Can We Promote it in Asia(口頭) Human Genome Meeting 2015, Kuala Lumpur Convention Centre, Malaysia. 2015/3/14-17
 8. 菅野 康吉, 齋藤 伸哉、高橋 雅博、松岡 千咲、青木 幸恵、牧島 恵子、田中屋 宏爾、

中島 健、牛尼 美年子、吉田 輝彦：遺伝性腫瘍の発症前診断とサーベイランスおよび予防的介入。 日本人類遺伝学会第 59 回大会、日本遺伝子診療学会第 21 回大会 平成 26 年 11 月 21 日（東京）

9. 中島 健、関根 茂樹、中島 好美、坂本 琢、松本 美野里、松田 尚久、菅野 康吉、牛尼 美年子、吉田 輝彦、斎藤 豊：リンチ症候群の拾い上げとその後の内視鏡検査によるサーベイランスの実際。 日本人類遺伝学会第 59 回大会、日本遺伝子診療学会第 21 回大会 平成 26 年 11 月 21 日（東京）
10. 平沢 晃、増田 健太、赤羽 智子、片岡 史夫、富永 英一郎、阪埜 浩司、進 伸幸、菅野 康吉、小崎 健次郎、青木 大輔：BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵巣卵管切除術。 日本人類遺伝学会第 59 回大会、日本遺伝子診療学会第 21 回大会 平成 26 年 11 月 21 日（東京）
11. 鈴木 茂伸、吉田 輝彦、牛尼 美年子、菅野 康吉：網膜芽細胞腫の早期発見と遺伝子検査の意義。 日本人類遺伝学会第 59 回大会、日本遺伝子診療学会第 21 回大会 平成 26 年 11 月 21 日（東京）
12. 菅野康吉：がん家系症候群（リンチ症候群）の沿革と周縁および現代的意義。 第 1 回リンチ症候群研究会 平成 26 年 11 月 29 日（東京）
13. 菅野康吉：家族性腫瘍の診療と研究 2015 - 発症前診断、サーベイランス、予防的介入 - 第 20 回信州遺伝子診療研究会 平成 27 年 1 月 30 日（松本）
14. 全国国立病院院長協議会関東信越支部平成 26 年度第 7 回会勉強会「精緻な医療を目指す遺伝子診断と遺伝カウンセリング」平成 27 年 1 月 16 日 東京文化会館

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

「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」
における

がん領域のゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究

担当責任者 吉田輝彦 国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野長
河野隆志 国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野長
市川 仁 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センターユニット長

研究要旨 がんのゲノム医療の開発・導入のために、①生殖細胞系列及び②がん組織のクリニカル・シーケンシングの両者について並行して取り組んだ。①従来の探索的研究・ゲノム疫学的研究で培われたノウハウやリファレンスデータを活用することで、遺伝性腫瘍のクリニカル・シーケンシングの基本骨格を構築し、実際の臨床例での試用・検証を開始した。日本人の人類遺伝学的リファレンスデータの充実の必要性と、原因変異の特定のためには、血縁者に対する次世代シーケンサー解析を含む segregation analysis の重要性が改めて確認された。また、最終的に遺伝性腫瘍の臨床ゲノム検査の薬事承認・保険償還を目指す場合に留意すべき論点として、検査前後の遺伝カウンセリングの質の担保、医療経済的評価、遺伝情報に基づく差別の予防策、技術的に進化中の領域であるため、従来技術既承認による後発の技術開発意欲抑制の回避、診断後の予防医療そのものの保険適用推進などを抽出し、政策提言とりまとめの準備を進めた。②国立がん研究センターにおいて実施されたがんの体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングの実施可能性試験において、稼働における問題点を洗い出した。VUS、偶発的所見、品質保証等解決すべき点が多く存在する。

A. 研究目的

一人ひとりの予防・治療の効果と安全性を最大化する個別化は、医療における最も根源的な要件であり、その最先端の取り組みがゲノム医療である。ゲノム研究に関しては多くの知見が蓄積されているが、その医療への導入については、i) 解析の品質管理と臨床的有用性の確立、ii) 偶発的所見への対応を含む倫理的・法的・社会的課題の論点整理と対処、iii) ゲノム医療関連基盤の品質確保、iv) ゲノム医療を支える多様な人材の育成と必要な政策提言等、多くの課題が未検討・未解決のままである。

本研究プロジェクト全体の目的は、ゲノム医療におけるクリニカル・シーケンシングと偶発的所見の諸課題に焦点を当て、臨床研究として試行・実証し、今後各地で整備が予想されるゲノム医療実施体制モデル例を提供することである。ナショナルセンターバイオバンクネットワーク（NCBN）関係者等、疾患克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクトに参画する研究者

と、各 NC 臨床部門の緊密な協力の下に行われること、ゲノム医療の主要構成要素を同定し、それぞれの課題を解決しながら一体不可分の研究として、新たな医療の開発に取り組む。

本業務項目では、がん領域のゲノム医療におけるクリニカル・シーケンシングと偶発的所見の諸課題に焦点を当て、臨床研究として試行・実証し、今後各地で整備が予想されるがんのゲノム医療実施体制のモデル例を提供する。

がんのゲノム医療の特徴は、他疾患と異なり、ヒトゲノム情報としては以下の2種類の情報を扱うことである。まず、①生殖細胞系列のゲノム・遺伝情報であり、これは他の多くの疾患と同様で、疾患易罹患性や、薬物有害反応等の治療応答性等を規定する。次に②がん細胞に発生する後天的なゲノム・エピゲノム異常情報であり、これはがんの生物学的悪性度や奏効性等の治療応答性を規定する。本研究では両方のゲノム情報を用いたがんのゲノム医療を試行的・実証的に開発する。

B. 研究方法

遺伝性腫瘍の診断のための生殖細胞系列のクリニカル・シーケンシングと、分子標的治療のためのがん細胞（体細胞）ゲノム異常を解析するクリニカル・シーケンシングの両者について、その主結果と偶発的所見（以下、IF）を対象にした。サブテーマ2）の研究者とも連携して説明・同意文書・プロトコール並びにIFリストの検討を行った。

①生殖細胞系列のクリニカル・シーケンシングについては、臨床ゲノム検査として必要な精度・効率の確保とリファレンスデータの整備等を行い、臨床研究としてのゲノム解析・医学的意義付け・結果報告を試行・実証を開始した。次世代シーケンサーによる解析としては、Agilent SureSelect Human All Exon V4 (51Mb)+UTRs+lincRNA で capture し、Illumina HiSeq 2000 でシーケンスする全エクソーム解析を採用した。解析パイプラインとしては、先行研究であるゲノムコホート研究等において開発したものを元にして適用した。また、複数のがんの遺伝診療従事者等により、臨床ゲノム検査の薬事承認・保険収載についての問題点の整理・検討を行った。

②がん細胞のクリニカル・シーケンシングにおいては、国立がん研究センターにおいて、個別同意の下、次世代シーケンサーを用いて、がん組織の90遺伝子の変異・増幅及び10遺伝子の融合の検索を行った。基礎及び臨床研究者からなる専門家会議において応答性が期待される分子標的薬の臨床試験を検討して担当医に報告するクリニカル・シーケンシングの実施可能性試験 TOPICS-1 において、システム稼働の問題点の洗い出しを行った。

（倫理面への配慮）：

本研究は、遺伝診療の現場で行われる臨床研究が含まれる。遺伝診療部分は、「遺伝学的検査に関するガイドライン」（遺伝医学関連10学会）と、それを引き継ぐ「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（日本医学会）、「医療介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（厚生労働省）に従い、適切な遺伝医療を提供する。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究として実施される部分や、偶発的所見への対応部分に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）を遵守し、施設研究倫理審査委員会の承認を得た

研究計画に基づき実施する。がんにおける体細胞ゲノム・遺伝子異常の解析については、「疫学研究に関する倫理指針」あるいは「臨床研究に関する倫理指針」等に従う。

ゲノム医療のエビデンス基盤構築の一環として、クリニカル・シーケンシングにより見出された変異の機能解析等において必要な場合は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守し、施設の定める遺伝子組換え実験安全管理規程に従って行う遺伝子組換え実験や、施設の動物実験倫理規程に従って行う動物実験を実施する。

C. 研究結果

①【生殖細胞系列のクリニカル・シーケンシングの試行的・実証的臨床研究の開始】

国立がん研究センター研究開発費の共同研究者等からなる遺伝性腫瘍研究会等と連携して、遺伝性腫瘍の診断のための生殖細胞系列のクリニカル・シーケンシングについて、IFに関する説明を含めた説明・同意文書による臨床ゲノム研究を、国立がん研究センター遺伝相談外来において開始した。

・Agilent SureSelect による全エクソーム解析のパイプラインとしては GATK の Multiple-sample UnifiedGenotyper による変異コールが、他の次世代シーケンサー上のプラットフォームで検証されるなど、十分な性能を示した。

・ついで塩基配列解析で同定された変異のアノテーションとしては、knownGene、refGene、ensGene の3つのリファレンスデータのいずれも一長一短があり、結局三者を組み合わせること、特異度を上げるために dbSNP や COSMIC データベースの他、ESP プロジェクト・1000 人ゲノムプロジェクトの他、インハウスのゲノムコホート研究のリファレンスデータを用いることが有用であった。

・その他、変異の生物学的意義推定としては ANNOVAR を用いて SIFT、PolyPhen2 等のスコアを参照する臨床ゲノム検査としてのレポートシステムを試作した。

①【遺伝性腫瘍の臨床ゲノム検査の薬事承認・保険収載にあたっての論点抽出】

本研究の最終目標は、がんの生殖細胞系列のゲノム診断を我が国の日常臨床に導入することであり、そこには必然的に保険診療の中への取込みが課題になる。最終年度の政策提言に向けて、

本業務項目担当責任者が関係する遺伝性腫瘍の共同研究体の研究者に加えて、国立がん研究センター企画戦略局・中央病院・研究支援センター等において薬事行政に詳しい医師・研究者も含めて議論を重ねた。その結果抽出した論点は以下の通り：

● 遺伝性腫瘍の遺伝学的検査が保険償還される場合の問題点：

1) 医師免許を持っていれば誰でもオーダーできることになり、少なくとも以下の点において遺伝診療としての対応が不十分・不適切となる危険性がある：

- ・検査の目的やメリット・デメリットの認識・評価・対応
- ・検査の意義・限界の認識・説明（VUS、遺伝相談外来受診者以外のgeneral populationにおける変異の頻度と浸透率など）
- ・検査後に提供される予防・治療（補完代替療法を含む）

→検査前後の遺伝カウンセリング等のgate keeper体制を保険償還の条件として組み込む。

2) 上記1)・下記5)・7)に関連して、特に遺伝性腫瘍のように希少疾患と言えない場合は国の医療経済的な負担が大きくなる。

→それぞれの課題への対応を適切に行えば、有効な予防先制医療の推進により、トータルの医療費抑制につながることを示す。

3) 遺伝学的検査の保険償還を行うために、遺伝性乳がん卵巣がんやLynch症候群など、患者数の多い遺伝性疾患の診断病名が診療録や診断書に明記されることになり、様々な差別等による不利益の可能性が、今までにないスケールとインパクトで拡がる。

→GINA（Genetic Information Non-discrimination Act）のような法整備や、未発症の変異保有者に関する電子カルテ記載のあり方について検討。

4) あまり性能の良くない体外診断薬が薬事承認を取ってしまうと、科学的には優れている他の体外診断薬（薬事承認未取得）が保険診療下では使いづらくなってしまふ可能性がある（“悪貨が良貨を駆逐する”）。

→研究として公知のエビデンスを作り、保険収載を目指す。特に公的資金による、バイアスのない(COIが無い・少ない)臨床評価研究が必要。

5) 遺伝学的診断が保険診療となっても、その後の予防医療が保険償還対象外のままである。

→超高危険度群に対しては、国内外のガイドラインで推奨されている予防医療は保険償還を。

● 特にHome-brew あるいはLDT検査を、診断薬・診断機器の薬事承認を取得せずに、保険償還だけする場合の問題点：

6) 体外診断薬の薬事承認取得のインセンティブが低くなる。

→最初は医療機関内で実施される体外診断を対象とするべき、その次の段階として薬事承認された診断薬の開発を促進する、あるいは検査会社が正式な認証を取って外注検査として実施できるようにする。つまり利益相反、透明性等についても製薬会社並みのコンプライアンスを検査会社の遵守事項とする施設基準等の整備が保険償還されるための条件として必要。

7) 多くのLDT検査は、そのまま保険償還するにはコストが大きすぎる。

→ゲノム解析技術の革新・普及の状況と、先進医療から保険収載へと進む時機を見極める。

②がんの体細胞変異のクリニカル・シーケンシングに関しては、手術摘出がん組織や、そのホルマリン固定・パラフィン包埋試料から安定してDNAを抽出する方法について検討し、基本的な条件・手順を確立した。国立がん研究センターにおいて、体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングの稼働が実施可能であることが示された。しかし、1) 現体制では結果返却まで2か月程度の比較的長時間が必要なこと、2) 現在使用中のアルゴリズムでは検出できない変異が存在すること、3) 同定された体細胞変異に既報やClinVar等のデータベース検索のみでは機能的意義を決定できないものが多数存在すること、等の問題点が見出された。さらに、BRCA1、BRCA2 遺伝子等において生殖細胞系列変異が疑われるものも10個以上同定された。

D. 考察

①国立がん研究センター中央病院では1998年に遺伝相談外来が開設され、本業務項目担当責任者らもその当初から参画し、主としてSanger法シーケンシング等により、個別の原因遺伝子の解析を行っていた。さらに2010-2014年度の医薬基盤研究所による「多層的疾患オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研

究」、2011-2013 年度の社会システム改革と研究開発の一体的推進（旧科学技術戦略推進費）「ゲノム情報と電子化医療情報の統合によるゲノムコホート研究の推進」等において第2世代の次世代シーケンサーを駆使した研究を展開してきた。その間、解析のパイプラインの性能評価・向上や、品質管理法の検討を重ねてきた。それら先行研究の経験をふまえ、さらにはそこで得られたデータをインハウスリファレンスデータとしても活用することで、本研究におけるがんの生殖細胞系列のクリニカル・シーケンシングのパイプラインの基本骨格を組み上げることができた。今後の臨床導入上の課題としては、1) ゲノム研究の経験が乏しい医療者にも扱いやすい報告書等のインターフェースの改良、2) ゲノム医療対応電子カルテへの、臨床ゲノム検査部門システムとしての連結及びその際のアクセス制御・セキュリティ確保等の対応などがある。

一方、クリニカル・シーケンシングにより抽出される複数・多数の deleterious 変異候補の中から真の原因遺伝子変異を特定することはアノテーションのみからでは不十分であり、基本に立ち返っての家系内 segregation analysis が必須であり、むしろその重要性は増しているとも言える。Segregation analysis のための血縁者の解析においても、次世代シーケンサーによる多遺伝子あるいはゲノム網羅的解析が必要になると考えられ、そのための説明・同意文書の適確な拡充も今後、本研究プロジェクトのサブテーマ2等と連携して検討する必要がある。

遺伝性腫瘍は 4,000 種とも言われる他の遺伝性疾患同様、その診断の多くが診療と研究の境界領域で行われてきたのが我が国の実態である。それではそれら遺伝病の遺伝子検査を薬事承認し、保険償還対象にすれば問題は解決し、遺伝医療の均てん化が実現するかと言うと問題はそれほど単純ではない。元より、本研究では遺伝性腫瘍の保険診療への適切な導入を目指しているが、そこであえて、薬事承認・保険償還される場合の問題点を今回、多様な専門家の議論により抽出できたことは、今後の政策提言に向けてたいへん重要な意味を持つと考える。

②本結果から、がんの体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングはアカデミア機関で実施可能であると考えられたが、今後ターンアラウンドタイムの短縮及び解析結果の精度向上のため、シーケンシング体制・解析アルゴリズムの向上に取り組む必要がある。また、意義の不明な変異（VUS）が検出されていることから、変異の重篤度・機能的意義の解

釈のため、新たな解析アルゴリズムの開発や日本人変異データベースの構築の重要性が考えられた。さらに、生殖細胞系列変異が疑われる症例が多数同定されることが判明したことから、偶発的所見への対応はがんの体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングにおいても重要である。今後、患者への結果報告を見据え、品質保証を臨床検査レベルに高める必要がある。

E. 結論

①従来の探索的研究・ゲノム疫学的研究で培われたノウハウやリファレンスデータを活用することで、遺伝性腫瘍のクリニカル・シーケンシングの基本骨格を構築し、実際の臨床例での試用・検証を開始した。日本人の人類遺伝学的リファレンスデータの充実の必要性と、原因変異の特定のためには、血縁者に対する次世代シーケンサー解析を含む Segregation analysis の重要性が改めて確認された。また、最終的に遺伝性腫瘍の臨床ゲノム検査の薬事承認・保険償還を目指す場合に留意すべき論点を抽出し、最終年度の政策提言とりまとめの準備を進めた。

②アカデミア機関でのがんの体細胞遺伝子異常を対象とするクリニカル・シーケンシングは可能であるが、VUS、偶発的所見、品質保証等解決すべき点が多く存在する。

G. 研究発表

※本研究の研究開始日は2014年10月17日である。

1. 論文発表：

なし

2. 学会発表：

1. 河野隆志. ゲノム解析結果の報告システム. 第12回全国遺伝子医療部門連絡会議. 2014年11月、東京.
2. Kubo T, Yoshida H, Mitani S, Shinohara S, Arakawa E, Kurosaka I, Kato M, Kohno T, Ichikawa H. Quality Assessment of genomic DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) cancer tissues for next generation sequencing analysis. 第37回日本分子生物学会年会. 2014年12月、横浜.
3. Ichikawa H. The development of NGS-based clinical sequencing and its use for early-phase

clinical trials. 第1回国際がん研究シンポジウム「希少がん：望ましい医療・研究体制を探る」2015年2月、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：

なし

2. 実用新案登録：

なし

3. その他：

なし

「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」
における

神経・筋疾患及び知的障害領域のゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究

担当責任者 高坂 新一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所長
後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所部長

研究要旨 神経・筋疾患と知的障害の分野で、ゲノム医療を実現させるための体制を整えるために、国立精神・神経医療研究センター内にメディカルゲノムセンターを設立させる。ゲノム解析の偶発的所見の取り扱い（サブテーマ2）の研究チームと連携し、米国や欧州の動きを注視しながら、わが国固有の医療制度の中の課題として捉えて対処してゆくことが肝要と考える。また、神経・筋疾患と知的障害の診断的ゲノム解析の適応とその解釈について検討すべき課題を抽出した。

A. 研究目的

ゲノム医療における臨床的・シークエンシングと偶発的所見の諸課題に焦点を当て、臨床研究として試行・実証し、国立精神・神経医療研究センターでのこれまでの遺伝医療の実績を踏まえて、今後各地で整備が予想されるゲノム医療を実施するための体制を整備することを目的とする。ゲノム医療実施体制モデル例を提供する。

国立精神・神経医療研究センターが対象とする疾患領域は神経・筋疾患及び知的障害であるが、それぞれの疾患領域の特性に応じたゲノム医療の推進が必要である。

臨床ゲノム検査として必要な精度・効率を確保する技術・情報基盤の整備と、偶発的所見への対応法を含むインフォームド・コンセントの方針をとりまとめ、それらを試行・実証する臨床ゲノム研究のプロトコールを、本研究班全体の計画に呼応しながら、神経・筋疾患及び知的障害について作成する。

B. 研究方法

1) ゲノム医療実施体制の整備

国立精神・神経医療研究センターでは、ゲノム医療実施体制を整備するために、現在の組織の在り方を見直すとともに、各部門のさらなる連携を図るための組織改革案を検討した。

2) 偶発的所見への対応に関する試行的・実証的臨床研究

国立精神・神経医療研究センターで網羅的ゲノム解析を行っている疾患領域は、主に遺伝性筋疾患と知的障害である。これらの疾患領域における偶発的所見の出現と対策については事例の把握を行うに止まると推測される。本年度は、神経・筋疾患、知的障害をきたす疾患群の遺伝子変異が偶発的所見として同定された場合の基本的な考え方について検討した。

3) 疾患領域特異的な課題の抽出とその対応

国立精神・神経医療研究センターにおいてゲノム解析が行われている疾患領域における現状を把握し、それぞれの今後の対応を検討した。

（倫理面への配慮）

ゲノム解析を行う研究は、疾患領域毎に、「ヒトゲノム遺伝子解析研究の倫理指針」に則って、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会から承認を受けている。

C. 研究結果とD. 考察

1) ゲノム医療実施体制の整備