

大型プロジェクト研究における遺伝学的解析（検査）のあり方に関する研究

研究分担者 要 匡
国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長

研究要旨

平成 27 年 9 月の個人情報の保護に関する法律の改正等に引き続き、平成 30 年 12 月に医療法等の一部を改正する法律（改正医療法）が施行された。わが国のゲノム医療を実現するためには、ゲノム情報等の個人情報の管理法の対応に加え、今回示された改正医療法における医療として行われる遺伝学的検査等の管理や精度確保の基準、方向性への対応が必要となっている。しかしながら、特に希少・難病等を対象とした解析（検査）において、わが国においては、保険診療（臨床検査）としての実施が困難なため、研究等により研究解析が多く行われてきた実情があり、検査体制・検査精度のあり方に関し、検査（解析）を、医療として行うか、研究として行うか、といった区別の必要性や、ゲノム医療の実装において、医療として実施できる体制を整備するためのさまざまな課題が生じている。

これら課題を確認、解決するにあたり、遺伝学的解析等を多く実施している「希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」および「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究（オミックス解析拠点）」等の大型プロジェクト研究における体制調査は重要と考えられ、初年度である平成 30 年度は、大型プロジェクト研究における解析目的等の調査を行った。

結果、両者ともに研究として解析が行われており、研究として明確な記載等が行われるよう周知した。また、これら大型プロジェクト研究においては、医療に近い部分、将来的に移行可能な部分が存在し、さらなる詳細な調査は、わが国におけるゲノム医療実用化に重要な遺伝学的検査の体制整備に有用な情報等を提供、提言できると考えられた。

A . 研究目的

本研究は、遺伝学的検査（解析）のあり方、特に、大型プロジェクト研究における遺伝学的検査のあり方に関して、研究の現状を調査、把握、課題を確認し、わが国での今後の対応について提言することを目的とする。

世界的な流れとなっているゲノム医療の実現に向けて、情報や制度に関するさまざまな法整備（平成 27 年 9 月：個人情報の保護に関する法律の改正、平成 28 年 5 月：行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、平成 29 年 2 月：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の改正、平成 30 年 12 月：医療法等の一部を改正する法律（以下、改正医療法））等がなされてきている。

これらの改正に伴い、わが国においては、情報管理の在り方に加え、検査体制・検査精度のあり方に関し、検査（解析）に関して、医療法に則って行うか、研究倫理指針に則って行うか、即ち、医療として行うか、研究として行うか、といったことを区別する必要が生じてきている。しかしながら、さまざまな検査（解析）において、わが国では、保険診療として実施される臨床検査と研究等により行われる研究解析が同一の施設等で行われ、違いが必ずしも明確でない状況となっている場合も存在してい

る。

特に、希少・難病等を対象とした遺伝学的検査や解析においては、保険収載されている項目（疾患）が海外と比べて少数であること（参考文献 1）や、実施を担う民間の施設が少ないことから、大学等の教育医療研究機関において、研究の一部（一環）として実施されている部分も非常に多い。これらが希少・難病等における遺伝学的解析を担っていることは、即ち研究の継続の有無等により解析が左右される状況でもあり、また、研究から医療への移行が明確でない、移行のための受け皿がないといった非常に不安定な状況をも生み出している。

わが国におけるゲノム医療の実現のため、以上のような不安定な状況は、今回の法改正にとともに、解消されていくべき重要な課題と思われる。

ゲノム医療の実装においては、遺伝学的検査部分を可能なかぎり医療として実施できる体制にしていくことは必須であり、また、医療として長期に安定に実施可能とするためには、実施施設等の選定、精度管理を行うために必要なコストの算出、検査を実施するためのコストの算出、保険収載（患者負担分の算定）、人材育成など、現時点でのさまざまな課題について現状を把握、整理し、解決できる体制を整備することが必要である。

これら体制整備等には、先行している海外各国における遺伝学的検査等の現状ならびに実際を参考

に、わが国に適した解析のあり方を検討し、その方向性、体制について提言する必要がある。特に、わが国においては、遺伝学的解析等を多く実施しているIRUD、オミックス解析拠点等の大型プロジェクト研究において、情報提供を含め、どのような体制で行われることがふさわしいか検討することは、わが国のゲノム医療にも大きく影響すると考えられるため、それらの現状ならびに課題を把握し、そのあり方について提言することは重要な項目となる。

以上を鑑み、平成30年度においては、まず、これら大型プロジェクト研究の実施概要について調査を行うこととした。

B．研究方法

平成30年度は、現在、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD)」および大型プロジェクトである「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究(オミックス解析拠点)」のそれぞれの解析拠点(IRUD解析センター5施設、オミックス解析拠点8拠点)について、以下の現状を調査した。

- 1) 目的
- 2) 対象とする疾患、遺伝子
- 3) 解析法
- 4) 解析数
- 5) データの流れと体制
- 6) 精度管理(wet, dry)
- 7) 解析、行程記録体制
- 8) 費用負担の有無

C．研究結果

現状としては、未診断疾患イニシアチブ(IRUD)解析拠点、オミックス解析拠点いずれも研究として解析が行われていた。しかしながら、研究計画上、その結果の一部は、担当医(共同研究者と解釈される)へ開示、担当医を通じて患者へ開示されることが可能となっていた。

各項目については以下の通りであった。

1) 目的：IRUD解析拠点、オミックス解析拠点ともに、研究目的としていた。

2) 対象とする疾患、遺伝子：IRUD解析拠点においては、未診断の状態、即ち疾患名が不明なものを対象としており、原因遺伝子が不明な状態で行われるため、全遺伝子が対象となっていた。一方、オミックス解析拠点においては、各班ごとにそれぞれ対象とする疾患(群)が異なり、ある程度疾患範囲、あるいは症状を限定して解析が行われていた。このため、全ての解析対象で全遺伝子を対象としてはおらず、限定された遺伝子(群)がターゲットとなり、一部、不明な場合に全遺伝子を対象とする事を基本としていた。

3) 解析法：解析方法は、主に遺伝子全体を対象

とした、全エクソーム解析、または、全ゲノム解析、オミックス解析拠点においては、パネル解析や、プロテオーム解析などのオミックス解析も行われていた。オミックス解析については、病態解析等の目的で行われていた。

4) 解析数：IRUD解析拠点は、第1期IRUD実績からは約9,000検体/3年であった。オミックス解析拠点においては、各班(施設)ごとに大きく異なっていた。

5) データの流れと体制：データについては、検体を採取した担当医へ結果の一部が開示されることとなっていた。これは、担当医が共同研究者という体制であり、研究計画上はその結果の一部を患者へ開示することも可能としていた。

6) 精度管理(wet, dry)：Wet部分、実際の次世代シーケンス作業に関して、IRUD解析拠点においては、次世代シーケンス解析における、QCのチェック、リード量(カバレッジ)のチェック、PCRduplicate量のチェックが行われていた。また、一部の拠点においては、それぞれの行程に対するSOPが作成されていた。Dry部分、次世代シーケンスデータ解析に関しては、全体での使用機器、解析パイプラインの統一化等は行われていないものの、それぞれに既知検体データの再解析、再確認が行われ、また、病的バリエーションと判定されたバリエーションに対して、Sangerシーケンス等の手法での確認も行われていた。内部での精度管理は前述の通りであったが、外部での精度管理、相互精度管理についてはルーチンとなっていなかった。

7) 解析、行程記録：解析検体情報以外で、行程進捗管理記録、解析ログについては、一部の施設のみであった。

8) 費用負担の有無：解析費用に関して、研究費で行われ、負担はなかった。

以上の結果を、表1にまとめた。

D．考察、対策と今後

今回の調査で、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ(第2期IRUD)」、および、大型プロジェクトである「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究(オミックス解析拠点)」においては、解析結果の一部が担当医や患者に開示される可能性があるものの、全て研究として行われていることが確認された。従って、研究倫理指針に則った体制が取られるべきであり、全て指針に添った形で実施されていた。しかしながら、実際に研究解析を行っていない担当医などにとって、臨床検査の結果と、研究におけるデータ提供書(報告書)を区別しにくい状況があると思われた。そこで、これら大型プロジェクトで研究として行われる解析に関して、改めて、研究倫理指針を遵守して行われること、担当医

ならびに患者(および代諾者)へ研究として参画(共同研究または研究協力)すること、を周知し、また、担当医へのデータ提供書には、研究結果のデータであり、臨床検査の結果ではない旨を明確に記載するよう周知した(記載例:図1)。

ただ、提供される結果は、1)担当医、場合によっては担当医等から患者への説明と、医療へ近い部分が存在すること、2)病的バリエーション検証における再確認は、バリエーションの病的性(疾患との関連性)が確実な場合、個別に臨床検査へ向けた設計が可能と思われること、など、将来的に医療への移行が可能となりうる部分も存在することが確認された。これは、従来、当初疾患研究として行われていた解析が、症例、情報の蓄積とともに、臨床検査へ移行する事象を俯瞰している状態と同一視できると思われた。本研究対象の大型プロジェクト研究においては、数多くの解析が行われており、現時点でのわが国の遺伝学的検査(解析)における大きな課題の一つである、研究が医療かを考える上でよいモデルとなり得ると思われた。

加えて、わが国の大型プロジェクト研究は、全く未知の新規原因の特定といった事象から、例えば、結果的に指定難病等の既知遺伝子の既知病的バリエーションの検出といった、医療へ十分移行可能な事象など、多彩な状況を含んでおり、臨床検査としての受け皿の問題は残されているものの、保険医療へ移行する対象疾患、検査等を検討する上で重要な情報を含んでいると思われた。

また、今後、例えば、個別の疾患(領域)において臨床的妥当性を確認し、それらを対象として検査の分析的妥当性を担保できる手順を確立するといった、研究から医療へ移行を担う体制、機構の確立は、今後必要となると思われ、その人材確保、教育も課題となるが、大型プロジェクト研究はこれらの提供においても重要な役割を果たせると思われた。

加えて、大型プロジェクト研究において、さまざまな事象に対して、次世代シーケンサ等による実際の解析は研究費で行われており、検査を実施するためのコストの算出、ならびに妥当性検討のためのコスト等の算出も可能と考えられた。

よって、今後も大型プロジェクト研究を精査することで有用な情報等が得られると考えられた。

精度に関して、大型プロジェクト研究に限らず、研究としての遺伝学的解析では、誌上発表などの際に結果や結論の誤りがあると、世界全体に与える影響が非常に大きいため、結果の精度、即ち、真に病的バリエーションが存在するか、病的バリエーションと疾患との関連は妥当かといった正確性、妥当性に細心の注意が払われている。

一方、臨床検査においては、結果が直接患者に還元され、医療の決定等に直結するため、検体の取り違えなどの誤りがないか、検査における品質が基準を

満たしているか、など対象者の結果としての妥当性、正確性が担保されることが重要である。

現時点で課題の一つとなっている、検体検査の検査精度の確保は、一口に検査精度と述べられているが、この精度には、解析データそのものの正確さ(accuracy)と解析(使用試薬等の品質を含む)手順(行程)の正確さ(traceability)の2つに大別される。

概して、研究等においては、accuracyが重要視され、臨床検査においては、traceabilityが重要視される傾向があると思われる。

ゲノム医療の実用化に重要な位置を占める、次世代シーケンサによる遺伝学的検査においては、得られるデータが特殊で、特に、希少・難病に関しては、両者に加え、解析データの解釈の妥当性の担保といった、新たな課題が明らかとなっている。また、今回詳細は省略するが、どこまでのデータ(結果)を臨床検査とするのが妥当かといった課題も生じていると考えられる。

今回の改正医療法の検体検査関連における臨床検査としての精度確保について、次世代シーケンサ解析等の従来の臨床検査と異なる状況をもたらす検査については、改正の趣旨に「安全で適切な医療提供の確保を推進するため」とある通り、traceabilityに加え、accuracyならびに解釈の妥当性等も担保された状態で現場に提供されることが、適切な医療提供の確保において必須となると考えられる。

現在、海外において使用されつつある次世代シーケンサを代表とする遺伝学的検査においては、従来の臨床検査と異なる性質の機器が使用され、全く異なる性質のデータが産出されるため、その精度管理も新たに設計する必要がある。その際、データの性質等が従来と異なる状況下で、従来の検査機器、検査精度管理をそのまま当てはめると、不十分な検査および不十分な結果提供が行われる危険性があり、結果、医療現場での混乱が引き起こされる可能性が生じる。

このため、次世代シーケンサ等を使用した臨床検査の精度管理、設計、解析データ産出、呈示方法の決定等においては、従来にはないさまざまな課題を解決する必要があるため、従来の臨床検査的観点に加え、実際に次世代シーケンサ解析及びデータの性質等を熟知している者の視点からの検討が必要となる。

よって、体制整備(教育も含めた体制整備)には、次世代シーケンサ解析を熟知している者の参画は必須であると考えられる。

これら多くの課題を抽出し、また、体制整備を行うにあたり、実際に既に多くの次世代シーケンサ解析を行っている大型プロジェクト研究においては、人材を含め、多くの有用な情報を提供できると考えられる。

以上、今後の遺伝学的検査のあり方を検討する上で、さまざまな課題を解決するため、海外での状況調査に加え、引き続き大型プロジェクト研究における体制、実務、人材等のさらなる精査を行うことは、重要と考えられた。

参考文献：

要 匡、松原洋一：わが国と欧米における遺伝学的検査の現状 血液フロンティア 26:937-943. 2016.

E . 研究発表

1. 論文発表

要 匡：ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 臨床免疫・アレルギー科 70(6):549-554,2018.

2. 学会発表

Kaname T, Matsubara Y. Comprehensive approach to rare and undiagnosed diseases in Japan. 10th Annual Next Generation Sequencing and Clinical Diagnostics Congress 2018., London, UK, 2018.11.9.

F . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

表 1：大型プロジェクト研究における解析の現状

解析班	目的	対象疾患、解析法 遺伝子	解析数	データ 連絡先	精度管理 wet	精度管理 dry	履歴管理	
IRUD解析拠点	研究	疾患名が不明なもの（対象疾患を絞れないもの＝全遺伝子）	WES, WGS 等	9,000/3y	主治医（担当窓口）（共同研究）	QC, duplicate data 等のチェック SOPあり（一部？）	既知検体データの再確認、Sanger確認	進捗管理表あり 検体ログあり
オミックス解析拠点	研究	各班ごとにそれぞれの疾患、対象遺伝子	WES, バネル, WGS, オミックス解析	不明 各施設 100/年 程度？	主治医（共同研究？）	不明（それぞれ）	それぞれ	不明

本解析はIRUDプロジェクト(研究)として行われたものです。本報告書は、共同研究の結果として提供される情報であり、診療として行われる臨床検査の結果ではありません。

図 1：データ提供書（報告書）への注釈の記載例