

国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた
倫理社会的課題抽出と社会環境整備

研究代表者 小杉 眞司 京都大学医学研究科 教授

研究要旨

ゲノム医療の現場における体制整備のための提言の改定として、A.がん遺伝子パネル検査・二次的所見開示推奨度に関する研究とB. 遺伝性難病の診療・網羅的解析に関する研究を進めることができた。また、それを支える社会システムの整備として、D.遺伝子例外主義からの脱却に関する研究とE. 遺伝差別・法整備に関する研究を進めた。さらに、市民の積極的な参加と正しい理解のために、双方向遺伝リテラシーと PPI 体制整備に関する研究を実施した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

国立大学法人東北大学大学院・医学系研究科・教授 浅井篤
愛知県がんセンター(研究所)・分子遺伝学分野・分野長 井本逸勢
国立大学法人京都大学医学部附属病院・腫瘍内科・准教授 金井雅史
東京慈恵会医科大学(クロスポイントメント:東北大学)・医学部・教授 川目裕
国立大学法人京都大学大学院・文学研究科・准教授 児玉聡
国立精神・神経医療研究センター・メディカルゲノムセンター・センター長 後藤雄一
札幌医科大学医学部・遺伝医学・教授 櫻井晃洋
国立大学法人京都大学大学院・医学研究科人間健康科学系専攻・准教授 竹之内沙弥香
一般社団法人ゲノム医療当事者団体連合会・統括本部・代表理事 太宰牧子
国立大学法人鳥取大学・研究推進機構・教授 難波栄二
国際医療福祉大学大学院・遺伝カウンセリング分野・教授 西垣昌和
国立大学法人京都大学大学院・法学研究科・教授 服部高宏
国立大学法人岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授 平沢晃
国立大学法人お茶の水女子大学・基幹研究員・教授 三宅秀彦
国立大学法人東京大学・医科学研究所・教授

武藤香織

国立大学法人京都大学大学院・医学研究科・教授 武藤学
国立大学法人京都大学医学部附属病院・遺伝子診療部・特定准教授 山田崇弘
国立大学法人東京医科歯科大学・統合研究機構・教授 吉田雅幸
国立大学法人金沢大学附属病院・遺伝子診療部・特任教授 渡邊淳
早稲田大学・社会科学総合学術院・准教授 横野恵

A. 研究目的

莫大な量のゲノム情報を生成する次世代シーケンサーが臨床現場で実用化されており、その解析力の飛躍的な進歩は、遺伝情報の取扱いに必然的なパラダイムシフトをもたらしている。2019年より保険診療としてがん遺伝子パネル検査が開始された。難病の遺伝学的検査においても、次世代シーケンサーを用いた多くの検査が可能となっている他、AMEDのIRUD研究事業では、全エクソーム解析が主体であり、全ゲノム解析による研究事業も開始されている。

臨床検査として網羅的遺伝子解析を実施する場合、医療者が患者・家族に情報伝達をする際の留意事項や説明事項を明確化するガイドラインとして、研究代表者が中心となって「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」で「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その1:がん遺伝子パネル検査を中心に。その2:次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針」をまとめた。この提言は、適切なゲノム情報の取扱い、ゲノム解析等

の結果判明する二次的所見への患者サポート対応や遺伝カウンセリング体制の強化なども含むものとなっている。

今回計画している研究では、これらの提言を、遺伝医学及び癌診療関係研究者・医療者のみならず、患者、一般市民、倫理社会科学系研究者、法律家も含めた検討によってさらにブラッシュアップするとともに、患者・医療者関係の課題以外に、一般市民の遺伝・ゲノムに関する知識の普及啓発や教育の充実、遺伝カウンセラーなどの専門家の人材養成などの在り方や具体的な方策についても同時に検討する。その検討には、提言を社会実装する際のコスト・ベネフィットや、遺伝子検査ビジネスにおける不適切なゲノム情報の利用、その他の意図せざる情報利用への対策など及びその他の具体的な課題の抽出や重要度の評価も含むものとする。

そのため、下記のタイムスケジュールで研究を行う。

①ゲノム医療推進に伴うELSIの整理(令和2年度—3年度)

②上記整理を踏まえた、ゲノム医療推進のためのELSIガイドラインの作成(令和2年度—3年度)

③ガイドライン作成後の継続的な議論が行える体制の構築(令和3年度—4年度)

上記の提言の対象内容については、ベストプラクティスが定まっていなかったことが欧米視察で明らかとなっており、この提言は世界的に見ても先進的なものである。ブラッシュアップすることは意義が大きい。

B. 研究方法

①ゲノム医療推進に伴うELSIの整理(令和2年度—3年度)

ゲノム医療を推進させるのに必要な課題の抽出を下記の内容を含んで実施する。専門家による頻回の班会議および関連学会・団体等へのフィードバックによる意見聴取によって実施する。

・一般市民から医療従事者まで広く国民全体の遺伝リテラシー向上と双方向的な遺伝医学・ゲノム医学の知識・理解の向上のための検討(教材作成方針の検討を含む)(渡邊、平沢他)

・遺伝カウンセラー等の遺伝医療専門職の効果的な教育の整備のための検討(川目・三宅・小杉)

・遺伝子例外主義の背景・問題点の抽出とそれからの脱却のための検討(吉田・櫻井・平沢・井本)

・個別化予防・医療を目指すゲノム医療・遺伝医療の現場で重要な患者・市民参画(PP I)体制の整備(ゲノム医療当事者団体との連携およびPPIをがんゲノム医療中核拠点

病院から実装)(武藤香織・太宰)

・がん遺伝子パネル検査保険収載後の具体的課題の検討(山田・金井・井本)

・難病エキスパートパネル、二次的所見の取扱いの検討(全国遺伝子医療部門連絡会議・難病専門医ネットワークとの協働(後藤)

②上記整理を踏まえた、ゲノム医療推進のためのELSIガイドラインの作成(令和2年度—3年度)

・「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班で作成された「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」(その1及びその2)について、ディスカッションを深め、改定作業を行い、ELSI部分をより充実させる。具体的には解析によって得られた遺伝情報の管理、遺伝性疾患の原因遺伝子が同定された場合の患者や家族への開示、遺伝学的検査の結果に基づく偏見・差別の防止、法整備など、生殖細胞系列バリエーションの同定と開示によって生じる諸課題を検討する。(がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議SFWG/CWGと連携も:平沢、武藤学、金井)

・開示が考慮される二次的所見についてのactionability summary reportの継続的な作成(櫻井・西垣・井本)

・がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リストの更新(井本・西垣・小杉)(倫理面への配慮)

本研究の本体は政策研究であり、基本的に倫理的問題はない。一部、患者等を対象とするアンケートやインタビュー調査などにおいては、研究倫理指針に定める対応次子する。

C. 研究結果

A: がん遺伝子パネル検査・二次的所見開示推奨度

1) 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その1: がん遺伝子パネル検査を中心に」(AMED小杉班提言その1)

後1年が経過し、癌遺伝子パネル検査が保険収載され、臨床上的問題点も明らかになりつつある。提言本文の改訂と二次的所見(SF)開示リストの改定がミッションである。

保険収載されたFoundationOne CDx (F1)とNCCオンコパネルシステム(NCCOP)の実施状況、SFの開示状況と問題点について、中核拠点病院12、拠点病院24、連携病院76

に対して中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループと協同して実施したアンケートにより問題点の抽出が行われた。

検査実施前の説明時にはF1(n=2784)で97.8%が、NCCOP(n=1077)で98.7%がSF開示を希望していた。しかし、F1でSFが疑われた場合(n=237)の確認検査は23%にしか

行われていなかった。NCCOPにおいてもSFが判明した症例 (n=36) のうち開示されたのは26件であり、血縁者が遺伝カウンセリングに来談したのは6家系9人と必ずしも有効に活用されていなかった。自由記載では適切な専門性を持つ人材配置でない、遺伝カウンセリングに対するスタッフ間の認識の違いと連携不足、施設間で共通した方針がない、確認検査やサーベイランスのaccessibilityに関する問題が挙げられた。

2)網羅的検査によって得られる生殖細胞系列の病的バリエーションの開示を検討するにあたり、遺伝性疾患の治療予防可能性 (Actionability) の解釈ならびに腫瘍のみを用いた検査 (T-onlyパネル) でのPresumed Germ line pathogenic variants (PGPV)の確認検査の必要性の検討を目的に医療者が参照可能な資料の整備を行った。Actionable Working Group-Japan (AWG-J)で作成している各疾患のサマリーレポートの作成を継続した。既にレビュー済8疾患について公開のためのwebサイトを用意した。和訳完了17疾患に関し、レビューを開始した。未処理7疾患に関して和訳を開始した。T-onlyパネルでのPGPVの確認検査の必要性を解釈するフローチャート改訂は、Variant allele frequency (VAF)基準や特別な取扱を要する遺伝子に関して、具体的記述を追加する方針を確認、検討を開始した。

3)SF開示困難例情報を収集、事例集・ベストプラクティス集作成を目的とする。がん遺伝子パネル検査(自由診療含)を受けた患者の内、SFに関する遺伝カウンセリングのケースシリーズ研究、SF結果開示と確認検査実施に影響をする要因を探索するための電子カルテを用いた後向き研究を実施。7家系9症例のケースシリーズから、「治療薬剤の候補の有無」「患者の全身状態」「SFの影響がおよぶ血縁者の有無」が影響している可能性が示された。後向き研究では、SFが疑われた患者が生殖細胞系列検査を受けるか否かには結果開示担当医による差があることが明らかになり、SF取扱の腫瘍医の働きの重要性が示された。

4)次年度には血中のcirculating tumor DNA (ctDNA) をターゲットとしたがん遺伝子パネル検査(リキッドバイオプシー)が保険承認の見込であり、SF 対応のフローチャートを策定する必要があり文献調査を行った。リキッドバイオプシーでは体細胞由来のvariant allele frequency (VAF) の中央値は0.46%であり、組織を用いた検査と比べて低い。一方、生殖細胞系列由来のVAFはほぼ50%であり、体細胞由来のVAFと大きな乖離がある。従ってVAFの情報が生殖細胞系列由来かの判別には有用と考えられる。ある論文ではアレル頻度40%を超え

るバリエーションを生殖細胞系列由来とみなしていた。ctDNA量が多かったりコピー数増幅が存在すると、体細胞由来のバリエーションでもVAFが40%を超えることがあり、VAFのみで完全に区別できるわけではなかった。

B: 遺伝性難病診療・網羅的解析

1) 難病ゲノム医療におけるエキスパートパネル: がんゲノム医療のエキスパートパネルと同様、難病ゲノム医療においても多職種からなるエキスパートパネルが必要になると予想される。全国遺伝子医療部門連絡会議におけるワークショップ「二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク」開催に先んじ、多くが難病医療拠点病院として登録されている大学病院を含む維持機関に対し、難病エキスパートパネルの準備状況等についてアンケートを行った。自施設でエキスパートパネルを組織できると回答したのは6/44施設にとどまった。

2) 難病専門ネットワークの構築: 難病専門医のネットワーク構築の必要性は、AMED小杉班報告書に明確に記載されている。全国遺伝子医療部門連絡会議のアンケートでも、45/52機関が利用したいと応えている。具体的なネットワーク構築の方法については、すでに全国遺伝子医療部門連絡会議を核としたもの、難病情報センター等準公的機関に付随等の可能性があり、厚労省が進める行政システムとリンクさせることが重要と判断していた。

3) SFの取扱いの検討: AMED小杉班の「提言—その2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針」が公開された2019年以降のSFの開示経験とその際の困難事象についてのアンケート調査の準備を行った。

4) 「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」(難波班)では、難病領域の遺伝学的検査の体制を検討している。難波班での検討状況 (SFを含めた結果解釈、難病NGSパネルの開発方針、難病の遺伝学的検査体制) の情報を得、網羅的遺伝学的検査が医療実装される今後の方針を検討した。

5) 難病ゲノム医療において、網羅ゲノム解析による正確な診断、治療法の開発、症例のレジストリーは必須である。IRUD (未診断疾患イニシアチブ) においては、研究の枠組で未診断疾患の新規の疾患概念確立や治療法の開発が行われている。しかし網羅的なゲノム解析について、一般向け説明書や解説動画は未だない。そこで、網羅的遺伝子診断の説明動画と解説書の開発を開始した。AMED小杉班において実施した研究成果を基に網羅的検査を理解するための検査前“遺伝カウンセリング”を中心とした解説動画、冊子を作成した。

6)遺伝カウンセラー教育：ゲノム情報を取扱う遺伝カウンセリング（ゲノミックカウンセリング）について現状の調査と検討を行った。認定遺伝カウンセラー®教育は大学院の養成課程における教育と、資格取得後は学会主催研修会や職能団体である日本認定遺伝カウンセラー協会における研修会で行われている。英国の遺伝カウンセラー教育では、2016年にScientific Training Programme に、Genomic Counselling のコースが設置されている。また、米国のAccreditation Council for Genetic Counselingの実践に基づくコンピテンシーでも、医学的知識、心理社会的側面の両方で、ゲノムの考え方が記載されている。以上の様な状況より、認定遺伝カウンセラー®の到達目標をゲノム医療に対応させるために、カリキュラムの改定と資格取得後の教育の目標も検討することが必要と考えられた。

C:双方向遺伝リテラシー・ゲノム医療の現場で重要な患者・市民参画(PPI)体制の整備
1)これまでに、遺伝医療、ゲノム医療に関連する様々なコンテンツが出始めているが、必ずしも有効に活用できていないケースも多くみられている。本年度は、既にあるコンテンツを有効活用するための課題について抽出した。コンテンツの作成者として認定遺伝カウンセラーも多くいることから、分担研究には患者当事者や認定遺伝カウンセラーも参画している。現状の遺伝リテラシーを高める機会として、まず、一般市民に向けた遺伝リテラシーコンテンツを収集し整理した上で再活用する方向性を明確にした。
2)日本での患者・市民参画 (patient and public involvement/engagement、以下PPI/E) は、外資系の製薬企業の後押しもあり、臨床試験・治験での議論から活発化したが、ゲノム研究での議論は後回しとなっている。本年度は、海外におけるELSIの研究動向とPPIに関する動向の文献調査を行った。ゲノム医療を中心としたPPI/Eの実践状況に関連した取組みを確認した。今後のPPI/Eで取組むべきことに関する検討に着手した。米国のAll of Us Research Programでは、2018年より研究参加者を中心とした参画が積極的に行われ、現在までに計32名を招聘、様々な運営の意思決定の場に関与させていた。全体の意思決定に関わる場への関与から特定の事項への関与まで幅広い（研究の優先順位の決定、参加者の脱落防止、プライバシーやセキュリティ、参加者に意味のある情報の返却等）。また、日本の全ゲノム解析実行計画がモデルとしているGenomics Englandでも2016年から助言組織として参加者パネルを設けていた。年4回の会合を通じて事業の方向性や将来のあり方への意見を求めているほか、データアクセス委員会、

倫理委員会、民間パートナーとの連携促進委員会にも門戸が開かれていた。以上のように、英米の大型ゲノム解析産学連携事業にはPPI/E活動が組込まれ、主に研究参加者の声を聴く仕組みを導入しており、意思決定の場への参加やトップと直接対話できる関係性の実現が仕掛けられていることがわかった。他方で、両者ともPPI/E導入の成果の評価については触れられていなかった。

D:遺伝子例外主義からの脱却

ゲノム医療推進のための倫理的社会的課題の整理の一環として、遺伝子例外主義の背景・問題点の抽出とそれからの脱却を念頭に、まずは喫緊の課題である「遺伝情報の診療録における扱い」に関する検討を行った。①第18回全国遺伝子医療部門連絡会議において、がんゲノム医療における遺伝子医療部門の役割を考える中で、遺伝子例外主義からの脱却に関する検討を行った（令和2年11月）。同内容をもとに提言を作成予定である。②日本生命倫理学会第32回年次大会シンポジウム「診療記録における遺伝情報の管理は、遺伝子例外主義を乗り越えるべきか」において、研究分担者の平沢晃が「遺伝情報の共有とゲノム医療実地における課題」に関する発表を行った（令和2年12月）③第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会で協力者の鈴木みづほが「日本の医療現場における遺伝子関連情報管理についてのインタビュー調査」に関する発表を行った（令和2年7月）。

E:遺伝差別・法整備

米英、カナダ、オーストラリア等の諸外国における遺伝情報差別に関わる法規制・政策の動向について文献調査を実施、以下の点を明らかにした。調査対象国ではいずれも、直近の数年で遺伝情報差別に関わる法律や政策に新たな展開が生じていた。1)米国では、2008年の遺伝情報差別禁止法(GINA)制定以降も遺伝情報差別に関する立法的取組が継続しており、祖先検査等を目的とするDTC遺伝子検査の利用の急速拡大等を背景として、近年とくに議論が高まっている。GINAで規制されない生命保険等に関しても州レベルの法規制が進みつつあり、連邦議会に関連法案が提出されるなど、対策強化を図るための動きが見られる。2)カナダでは、連邦の遺伝情報差別禁止法(GNDA)が2017年に制定された。同法をめぐっては、ケベック州によって違憲訴訟が提起されていたが、2019年10月の最高裁判決で合憲性が認められた。同法の罰則は、他国と比較してもきわめて厳しいものとなっており、今後の適用状況を注視する必要がある。3)英国では、英国保険協会と政府が2005年に締結した協定が2018年に見直された。遺伝情報の利用制限の範囲には変更がないが、名

称が3年の期限付きの「モラトリアム協定」から「規範(Code)」に改められ、規範性が強化された。4) オーストラリアでは従来、保険における遺伝情報の利用に公的制限がなく問題視されてきたが、2019年7月に金融分野の業界団体がモラトリアムを導入し、政府の承認を受ける形で新たな規制が導入された。

D. 考察

研究成果の意義について、下記のように考えられる。

A: 1) 本研究成果は提言の改定において基礎となる情報である。

2) 今後改訂の必要な開示推奨遺伝子リストに反映させるとともに、その運用上の利便性を高めることができる。

3) 次年度以降に実施する医療施設対象横断調査、保険適用後のがん遺伝子パネル検査受検者対象インタビューのプレ研究の成果として、質問項目およびインタビュー作成に用いる。

4) 本研究成果は次年度に計画しているフローチャート案作成時の礎となるものである。

B: 1)-3) 難病における網羅的遺伝学検査の医療実装を間近に控え、難病医療体制のセーフティシステムとしての機能をもつ難病専門医のネットワーク構築は急務である。また、本ネットワークは二次的所見に対する適切な対応に資する。

4) 難病領域における網羅的遺伝学的検査の医療実装は、日本のゲノム医療推進において重要な課題の一つとなっており、本研究により医療現場での課題を解決することができる。ゲノム医療の推進を図ることができる。

5) 全エクソーム解析の実施において、検査前の検査内容の理解、得られる結果に応じて予期的遺伝カウンセリングは必須であることが、欧米の先行研究で明らかになっている。これらの検査前の遺伝カウンセリングに用いることが可能である。即ち、難病ゲノム医療の課題のひとつである遺伝カウンセリング体制の充実に貢献でき、小杉班提言その2を補完する役割を担える。これらの検査の意義を広く一般社会へ伝えるツールにもなり得る。

6) 本研究結果から、現時点までの遺伝カウンセリング教育の流れが整理され、今後に向けた改定の方針を明らかにすることができた。ゲノム医療の実践に必要な遺伝カウンセリングへのアプローチの構築は、ゲノム医療を受ける人達にとって利益になると考えられる。

C: 1) 活用できる遺伝リテラシーコンテンツを提供し、一般市民の遺伝・ゲノムに関する知識の普及啓発や教育の充実に繋がる。このことは、国民が安心して遺伝医療・ゲノム

医療、ゲノム医療、遺伝カウンセリングを受ける機会となり、遺伝学的検査の結果理解度が向上する。全ゲノム解析の意義を理解しゲノム研究に積極的に参加できる機会が広がる。この過程を通して、専門家の人材養成や患者会等の連動によるPPI活動を促進する。

2) 産学連携及び産業界のデータ利用を強く促進する施策の中で、研究参加者が事業推進に対して中長期的に関与することを通じて、事業への信頼を獲得・維持することは不可欠である。英米の動向は、今後、全ゲノム解析実行計画等の事業構想において、研究参加者に意見を求める仕組みづくりの参考になろう。

D: 遺伝情報には「不変性・共有性・予測性」が「特徴」とされているものの、医療者が遺伝を「特殊」なものとして扱われる事例もある。実地臨床では「遺伝子例外主義」によって、同じ病院の医療者同士でもゲノム情報の共有をさせない仕組みも見受けられる。がん遺伝子パネル検査施行例の約1割で生殖細胞系列の病的バリエーションが同定されるが、生殖細胞系列の情報は「分かってしまう」ものではない。2020年4月には遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する一部保険収載が始まり、乳癌・卵巣癌既発症者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術やリスク低減乳房切除術の保険診療が可能となった。国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現を目指すためには、ゲノム医療実用化がされてきた今こそ社会が遺伝を「特殊」なものとして扱わないための遺伝に対する理解と対応が重要である。

E: 諸外国の最新の動向を明らかにした。各国で効果的な規制のあり方が継続的に模索されている。とくに近年、ゲノム医療の実装や大規模ゲノム解析イニシアチブ(数10万~100万人規模)の計画・実施等を背景として対策の強化が図られており、わが国においても取り組みが必要であることが改めて示唆された。

E. 結論

ゲノム医療の現場における体制整備のための提言の改定として、A. がん遺伝子パネル検査・二次的所見開示推奨度に関する研究とB. 遺伝性難病の診療・網羅的解析に関する研究を進めることができた。

また、それを支える社会システムの整備として、D. 遺伝子例外主義からの脱却に関する研究とE. 遺伝差別・法整備に関する研究を進めた。

さらに、市民の積極的な参加と正しい理解のために、双方向遺伝リテラシーとPPI体制整備に関する研究を実施した。