

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

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、ELSI ガイドラインである「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン」を策定できた。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。その中で、「ゲノム交流会」は特に効果的であった。

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・研究所長 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・基幹研究院・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おり、実臨床導入を目指した実証事業も行われている。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提言として、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したELSIガイドラインに改訂するとともに、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。ブラッシュアップしガイドライン化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な課題の検討(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ため、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/ICWG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を実施する。

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)を改訂し、「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン—その1:がんゲノム検査を中心に」を発表した http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k102_guidelines_part1_v3_210908.pdf (2021年9月)。ゲノム医療が定着し、国民が安心してゲノム医療を受けることができる社会実現のためには、より双方向的なコミュニケーションが重要であるという観点を重視した。また、パネル検査だけでなく、全エクソーム・全ゲノム解析を対象とすることも視野に入れ、これらもタイトルに反映させた。さらに、「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」を改訂、Ver3.1を公開した。我が国における遺伝性腫瘍症候群の診療ガイドラインの整備やACMG SF3.0(https://www.acmg.net/PDFLibrary/41436_2021_1172_OnlinePDF-1.pdf)が公開されたこと等に対応している。また、腫瘍組織のみを用いた検査(T-onlyパネル)でのPresumed Germline pathogenic variants (PGPV)の確認検査の必要性を解釈するフローチャートについて、Variant allele fre

quency (VAF)基準や特別な取扱いを要する遺伝子に関して、具体的記述を追加し、「腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針」(フローチャート)を改定、Ver 2を公開すると共に、フローチャートのガイダンスを作成、がんゲノム医療の現場で利便性を向上させた。これらは、「がん遺伝子パネル検査二次的所見検討資料 Ver 1.0」(2021年8月) http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k101_kentousiryu_v1.pdfとして公開した。

2) 網羅的遺伝子解析の二次的所見として病的バリエーションが検出された場合に、その結果を患者に開示するかどうかの臨床家の意思決定においては、当該バリエーションに対応する遺伝性疾患に、効果的な予防法あるいは治療法がどの程度確立されているか(=Actionability)が重要となる。米国立衛生研究所(NIH)の支援のもと運営され、臨床遺伝に関する情報ポータルとして世界的に活用されているClinGen(<https://clinicalgenome.org/>)には、様々な疾患領域の専門家有志によって組織されたActionability Working Group(AWG)がある。AWGは、遺伝性疾患のActionabilityのエビデンスのSummary Reportを作成し、それをもとにActionabilityの高低を臨床家が評価できるよう半定量的なスコアが設定されている。本研究班では、ClinGen AWGの許諾を得て、Actionability Summary Report(ASR)の日本版(原版の和訳+日本独自のエビデンスの追加、治療/検診へのアクセス性の追加)を作成した。ASR日本版は、まず小杉班二次的所見開示推奨度が高いものより優先的に作成しており、今年度までに推奨度AAA:11遺伝子全て、AA:16/17遺伝子、A:11/12遺伝子、B:5/12遺伝子を作成し、推奨度リストに含まれる遺伝子の8割をカバーしている。2022年度には、小児対象遺伝子やASRの原版がない6遺伝子を除くすべての推奨度リスト掲載遺伝子のASR-J作成作業が完了する予定である。さらに、推奨度リストにはふくまれないもののACMG-SF ver3.0に含まれる腫瘍以外の疾患関連遺伝子(主として循環器疾患)のASR-J作成も並行して実施しており、これまでに26遺伝子を作成した。こちら、2022年度にはすべての作業が完了する予定である。ASR日本版の作成手順は、研究分担者/協力者による和訳原案を、当該疾患の国内のエキスペートがレビューした後、研究分担者3名によるファイナライズを行うこととした。ASR日本版は、全国遺伝子診療部門連絡会議webサイトhttp://www.idenshiiryoubumon.org/actionability_japan/にて公開している。

3) 2021年3月に血中に含まれるcirculatin

g 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)が薬事承認され、8月から実地臨床に導入されている。リキッドバイオプシー検査実施時における二次的所見(SF)対応のフローチャートを策定した。既報の文献調査でリキッドバイオプシーにおける体細胞系列由来のvariant allele frequency(VAF)の中央値は0.46%であること、一方、生殖細胞系列由来のVAFはほぼ50%であり、体細胞系列由来のVAFと大きな乖離がみられるという特性を鑑み、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、「血中循環腫瘍DNAを対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 1」と「血中循環腫瘍DNAを対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針Ver 1 ガイダンス20210725版」を策定し、ホームページでも公開している。当院でリキッドバイオプシーを受けた106例の患者を対象に、報告されたVAF 1%以上の病的バリエーション(n=88)について、当院のクリニカルバイオリソースセンターに保存されている末梢血由来のDNAを用いて研究目的でシーケンスを行った。その結果、7つのバリエーションについて生殖細胞由来であることが判明したが、いずれもVAFは30%を超えており、「血中循環腫瘍DNAを対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針Ver 1 ガイダンス20210725版」で設定したVAFのカットオフ値30%が妥当であることが確認された(論文投稿中)。

B: 遺伝性難病診療・網羅的解析

1) AMED小杉班で作成した「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」を改訂し、「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン—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2021年9月公開したhttp://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k103_guidelines_part2_v2_210908.pdf。

2) 二次的所見の取扱いの検討: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年以降の二次的所見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を行った。①全国遺伝子医療部門連絡会議所属施設と日本小児総合医療施設評議会構成施設

である延べ151施設のうち、回答のあった89施設のうち60施設で網羅的遺伝学的検査を他施設に依頼していた。さらに、二次的所見への具体的な対応については40施設から回答があり、②自施設で完結できる施設は少なく、22施設(55%)が臨床的有用性を判断した上での開示を選択していた。種々の開示に係る要因を考慮しながらも、60%の施設で上記の提言を参考にし、他施設へのコンサルトを行っていることが示された。この点は、方針を定めたガイドラインや難病全体の相談体制が重要であることを意味している。

3) 難病ゲノム医療におけるエキスパートパネル及び難病専門医ネットワークの構築：遺伝学的検査の保険医療を先行して開始したがゲノム医療におけるエキスパートパネルと同様に、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。令和元年度、2年度に行った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」の議論を踏まえて、具体的な実施体制を検討した。実際は、厚労省が進めている、全ゲノム解析宣言の元で進められている「難病に関するゲノム医療の推進にあたっての統合研究」班の活動と重なる部分が多く、当該班からの情報提供を得て進めている。

4) 難病ゲノム医療のための遺伝学的検査の指針：改正医療法に対応を示した「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」が2021年3月に作成されており、その中に難病ゲノム医療拠点病院(案)などの網羅的遺伝学的検査体制の案が示されている。2021年度は今後の難病ゲノム医療の検討の資料として、この指針の普及を図った。また、本研究班で2021年度から始めた「ゲノム交流会」において、難病をテーマに患者や患者団体とのコミュニケーションをはかり、論点の把握を行った。

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小杉班において作成した「網羅的な遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングを理解するための検査前の“遺伝カウンセリング”を中心とした解説動画、および冊子」を基に、2021年度は、わかりやすい網羅的な遺伝子診断の説明動画の開発を実施した。動画の対象は、実際に検査を受ける一

般の患者向けで、検査を受ける人がより良く網羅的な遺伝学的検査の内容(全エクソーム解析)を理解できるように、検査前の情報、遺伝カウンセリングの内容を中心とした解説動画、および冊子を作成した。2021年度は、①動画の内容について、幅広く学際的な背景のバックグラウンドの班員が参加している本研究班の班員を対象に動画と解説書の内容に関してのアンケート調査の実施、②アンケート調査の意見を基に動画の内容(構成、イラスト、ナレーション内容、情報量等)を検討、③その検討を反映した動画を科学リテラシーに経験のあるデザイナーに発注してβ版を作成した。①アンケート調査は、メールによるレビューの研究参加のお願いを行い、同意を得た参加者には、動画を視聴(YouTube限定アクセス)、解説書のダウンロードを実施しながら、Googleフォームによる無記名式アンケートを行った。なお、アンケートの質問項目は、Birch et al. J Genet Counsel (2016) 25:1298-1308を参考に作成した。アンケート調査は、31名(班員61名に呼びかけ、回答率：50.8%)が同意され回答を得た。回答者の属性は、臨床遺伝専門医；35%、認定遺伝カウンセラー；35%、その他；26%。「動画の構成」、「わかりやすさ」、「長さ(11分)」、「医学用語」については、約60%が5段階のスケールにて「良い」、「まあ良い」の評価。87%において動画は有用であると評価であった。一方、「情報量」については、「多すぎる」「まあ多い」が39%を占めた。自由記載においては、「グラフィック」「医学的情報」「言い回し・ナレーション」「構成」「さらに必要な情報」「不要な情報」「使用目的」「長さ」の8項目にわたり様々なコメントを収集できた。②上記のコメントを分担研究者、及び研究協力者の2名とともに複数回の検討を実施。動画コンテンツにおいて、より理解しやすい用語、情報量の調整、構成の再検討を行い、動画(β版)を作成した。③完成したβ版の動画を、プロのデザイナー*にイラストとアニメーションの作成を依頼した。複数回のZoomミーティングを実施して、作成されたイラスト、アニメーションについて当方の趣旨と一致するかどうかを複数回の検討を重ねて最終動画を作成した。

6) 遺伝カウンセラー教育：2020年度、本邦においても、ゲノム医療に対応した遺伝カウンセリングの総体的な目標とカリキュラムの検討が必要と考えられた。現時点での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、改訂を検討し、さらに、卒後教育の目標も検討することが必要という結論に至った。現在、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が運

営する認定遺伝カウンセラー制度委員会では認定遺伝カウンセラー教育における到達目標の素案を作成し、関係各所からコメントを求めている。本研究班では、この認定遺伝カウンセラー到達目標素案に対して、多彩な専門職の立場から検討し、意見を述べた。なお、評価の対象とした認定遺伝カウンセラーの到達目標案は、知識・技術・態度について、19の大項目からなっている。まず、到達目標の社会実装については、おおよそ網羅されているが、認定遺伝カウンセラー養成課程に入学する学生のバックグラウンドを考慮すべきこと、医療現場以外で活躍する視点が必要であること、教育の質保証が必要と考えられた。また、到達目標以外に身につけるべきこととしても、学校教育や医療制度、福祉制度といった社会的事項、人体の正常機能や構造や遺伝医学的情報に基づく予防・治療への応用に関する知識が上げられた。また、到達目標の更新によって、医療内での活躍が期待されるが、がんゲノム医療における幅広い対応や患者の理解の促進に役立てることが出来ると考えられた。その一方で、遺伝カウンセラーの役割が国家資格として規定されておらず、独立性も保証されていない状況であり、周囲の理解も十分ではないことから、本来の職能以上を求められる可能性も出てきていることを懸念する意見もあった。本研究班からの意見聴取後、さらに認定遺伝カウンセラー制度の基盤である日本遺伝カウンセリング学会および日本人類遺伝学会の社員(評議員)にパブリックコメントを取っている。令和4年5月に改訂版の認定遺伝カウンセラーの到達目標が完成する予定である。

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(PPD)体制の整備

1)「市民に向け、双方向遺伝リテラシーを実現すること」を目的に進めている。本研究を進めるにあたり、同じ目的を有しているグループとの意見交換や協働を進めてきた。現状の(一般市民に向けた)コンテンツ収集については、日本遺伝カウンセリング学会遺伝教育啓発委員会が2021年2月に実施した「ヒトの遺伝」に関する教育・啓発コンテンツの活用状況アンケート調査結果を基に検討した。既に作成されているコンテンツの内容には対象や内容に幅があるため、一般公開を踏まえると何をコンテンツにするかといった項目抽出、対象者に合わせた視点の目安、コンテンツの活用方法やファクトチェック、科学性の担保という視点も含めたコンテンツを公開、共有する方法の体制づくりが必要であると考察された。いくつかのコンテンツについては、内容を再吟味中である。成人前(初等・中等)教育では、

医療の変化や10年ぶりの学習指導要綱の改訂もあり、「がん教育」が学校教育(特に保健体育)で導入されるが、「遺伝」の扱いについては課題も多いことが明らかになった。

「がん教育」には「外部講師」として医療従事者や患者も参加することが提案されていることから、学校教育での「ヒト遺伝」教育に向けた研究班からのアプローチとして、まず「がん教育」を通した対応できる準備を開始した。患者市民も参加する第4回ゲノム交流会を2022年2月23日14時から「家族で「遺伝」をもっと話そう ～がん教育に求めるもの～」をテーマに実施した。この交流会を通して市民、患者の立場から多視点での意見交換ができ、遺伝リテラシーを上げていくためには双方向での対応、市民参画の重要性を再確認した。

2) 2020年度の間評価のコメント「国民の安心について、正しい情報を伝達すれば実現するという狭い科学中心主義に立脚しているのではないか」「一定の市民・患者代表が分担者として参画しており、意見を述べているが、市民・患者がプロフェッショナル化していることにより、真に市民・患者の声を代表しているのかという危惧がある」

「より広く患者・市民の声を聴き、対話が必要である」を重く受け止め、2021年度より、ゲノム医療の様々な問題について専門家だけではなく、一般市民、患者、家族、認定遺伝カウンセラー、医師、看護師等がフラットな立場で情報交換をし、様々な立場や考え方を共有できる多様性の尊重を重視した場を「ゲノム交流会」として実施した。ゲノム交流会は、「市民公開講座」のように情報の提供と質疑という形式ではなく、医療の現場でない、一般生活の場での対等な交流を目指している。最初に主催者側からの簡単な情報紹介のあと、7-10のグループに分かれて、意見交換と交流を行い、積極的な討論が実施された。グループのファシリテータには全国各地の認定遺伝カウンセラーが、サブファシリテータには遺伝カウンセラーコースの院生が担当してもらった。最後に全体で総合討論を行った。第1回は6月13日に「がんゲノム医療と遺伝医療」をテーマとして、第2回は8月29日に「ゲノム医療と難病」をテーマとして実施した。この回では一般募集で参加された難病患者団体の代表者がメッセージを發表し、交流会の目的や今後の課題についてより理解を深めることが出来た。ゲノム医療と難病の関わり、情報の集め方、これからの医療への期待や課題をテーマに沿った講義後、グループに分けて意見交換を実施した。第3回は11月29日に「がんゲノム医療における医療者と患者さん側の接点」をテーマとし、がん遺伝子パネル検査の結果開示時における医療者と患者

とのコミュニケーションの在り方や、医療者が感じている違和感について動画を作成し、課題提起し議論を深めた。第4回は2022年2月23日に実施し、中・高等学校で導入されたがん教育について最新の情報共有、患者や市民が求めることについて議論を深めた(前述)。交流会はコロナ禍のため、すべてオンライン開催したが、移動に伴う時間的・経済的負担が少なく、メリットも多く感じられた。参加者は、50-80名程度であった。一般市民、患者、家族および医療従事者それぞれの悩みや課題を共有するこのようなナチュラルなPPI活動ともいえる「交流会」の取組に対する評価は大変高かった。「ゲノム交流会」を通じて議論となった話題やアンケートによって得られた声を今後の課題とし本研究事業に活かしながら、今後の本研究事業及びゲノム医療が必要とする患者・市民参画実践の基盤や体制を構築できた。本研究班で開設したブログサイト内(Genetic Journal: <https://genomejournal.jp>)でもその様子を紹介している。ブログでは双方向遺伝リテラシーを中心に情報発信を目的としていたが、本研究班での他の活動や交流会の様子についても伝え、活用している。

3) ①ゲノム研究・医療への患者・市民参画(PPI/E)に関する国内外動向の検討: 2020年度に引き続き、ゲノム研究・医療に関するPPIの実施状況を追跡する調査を継続し、PPI/Eの2つのカテゴリーに分類して精査した。まず、常設の研究参加者パネルの位置づけ・運用については、All of us research program、Genomics England、UK Biobank、The European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD)、A longitudinal study of pregnancy and childhood based on the population of Avon (ALSPAC)の動向を把握した。国内では研究参加者からパネル構成員を公募する事例は把握できなかったが、がんの全ゲノム解析等実行計画で何らかの対応がなされる見込みである。また、研究・診療の場面に応じたPPI/Eの取り組みとして、海外では動画製作での協働(PROFILE study等)、ポリジェニックリスクスコアを用いたがん検診のあり方をめぐる陪審などがあり、国内ではHBOCの市民向け冊子開発における協働、SCRM-Japan MONSTAR-2でのPPI委員会等が挙げられる。海外での関心は、徐々に予防事業に移行しつつあることも確認した。②PPI/Eに関する評価のあり方の検討: 昨年度に引き続き、ゲノム研究・医療におけるPPI/Eの評価のあり方の検討を継続し、論文執筆におけるPPI/E報告手法としてGRIPP及びその改訂版、PPI/Eにおける利益相反管理のあり方の検討を行った。いずれもゲ

ノム研究・医療に特有の配慮事項はないと結論づけられるが、さらに有識者の意見を踏まえて議論を精緻なものにする必要がある。③社会的スティグマを受けた人々を対象としたゲノム研究のPPI/Eの取り組み: 2020年度に引き続き、被爆2世コホート研究とアイヌ民族を対象とした研究の2つを取り上げて、一般的なPPI/Eとは異なる配慮事項について検討した。アイヌ民族を対象とした研究については、日本考古学会、日本人類学会、日本文化人類学会、北海道アイヌ協会によって検討中のガイドラインの議論に参画し、「研究の開始に先立つ協議と自由意思による同意」(FPIC)を前提とした研究のあり方を検討した。FPICの考え方は被爆2世コホート研究の参考にもなりうると思われる。

D: 遺伝子例外主義からの脱却—診療録における遺伝情報の扱いに関する検討:

ゲノム医療は日常診療の一部になり、医療現場において遺伝情報を扱う機会は今後ますます増えつつあることから、遺伝情報を適切に取り扱うことは必要不可欠である。本分担任では、まず診療録における遺伝情報管理に関する実態調査を行なった。本調査は、厚労科研「ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究」班(櫻井班)と合同で、岡山大学(がんゲノム中核拠点病院)と連携するがんゲノム拠点病院、がんゲノム連携病院の計42施設を対象に行った。遺伝学的検査の結果報告書や遺伝カウンセリング記録については、約6割がアクセス制限を設けるなど通常の医療情報とは異なる扱いをしており、医療者間での情報共有が妨げられるという不利益を感じている施設が少なくなかった。遺伝情報の特徴を理解し、診療録上で情報共有することで診療に有効活用できる環境を整えていくことの必要性は多くの医療機関で共通の認識であった一方で、医療機関側にも遺伝情報の取り扱いや課題や不安があり、学会の提言や指針を求める意見があった。また、医療を受ける側が遺伝情報を適切に理解することが難しい点から、差別や偏見に繋がる恐れを抱いているという意見もあった。2022年3月に日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が11年ぶりに改訂された。本ガイドラインでは遺伝や遺伝情報を特別なものとして扱わないことを考えに基づき、遺伝情報の特性を十分に理解し、遺伝学的検査・診断を実施し、診療記録として共有することの重要性を提唱している。情報共有の重要性については、本研究の結果などを踏まえて、研究代表者が強調したものであり、改訂版に反映された。

E: 遺伝差別・法整備

昨年度に引き続き、1) 遺伝情報差別の実態および2) 法制度等のあり方についてより具体的な検討を行った。1) については、実態調査に基づく論文16本を収集し、文献レビューを行なった。その結果、遺伝学的検査の結果が自身や血縁者に対する保険・雇用等での差別等の社会的不利益につながる可能性に対する懸念が広く存在すること、その懸念が検査回避の要因となりうるものが改めて確認され、不利益を防止するための社会制度の必要性が示唆された。2) については、諸外国の状況や国内の法制度を参照して、検討を行った。その結果、差別禁止・ゲノム情報保護の理念を定める法の整備を行ったうえで情報の保護に関しては既存法令も活用しながら対応することが望ましいという結論を得た。諸外国の遺伝情報を保護するための法政策としては、①第三者による遺伝情報の取得を制限することで遺伝情報そのものの保護を図る情報保護アプローチと②遺伝情報に基づいて社会的な不利益を課すことを禁止する差別禁止アプローチが存在する。①に関して本邦では、個人情報保護法で一定のセーフガードが設けられているものの、守秘義務や守秘義務違反に対する罰則に関して遺伝情報の性質に応じたきめ細かな法規定は存在しない。情報漏洩に対する懸念も大きいことから、既存法令の改正等による守秘義務規定の精緻化を検討する必要性が示唆された。②に関しては、国内法の現状に照らすと、救済手続を内包した形での法制化や裁判規範として機能しうる法規定の新設は容易でないと思われる(国内でも過去20年以上にわたり議論されてきているものの具体的な対応には結びついていない)。そのため、差別禁止の理念を示す法規定の導入が現実的な選択肢であると考えられた。既存の国内法令を参考にして具体的な規定のあり方としては、a. 基本理念型、b. 基本方針型、c. 施策型、d. 直接禁止型、e. 検討課題型の5つの類型を提示した。また、保険や雇用等の個別分野での遺伝情報の取り扱いについては、指針の形で具体的なルールを明確化することが必要であると思われる。この点については、ゲノム医療の拡大を受け医療界からの働きかけが行われつつあり、本グループとしても関連するステークホルダーとの情報交換に努め、動向を注視している。

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) 策定されたガイドラインは、がんゲノム医療の場で広く周知されており、日常

的に活用されている。

2) 上記ガイドラインとともに、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、Actionability Summary Report (日本版) は、ゲノム医療の現場での活用が進んでいる。遺伝性疾患に関する情報は、GeneReviews(Japan)をはじめとする各種情報源から従来も入手可能であったが、それらの多くは海外情報の和訳で、その情報から本邦でのActionabilityの評価が困難な場合も多く、本邦の臨床現場における意思決定での活用が難しい現状があった。その課題を解決するべく、ASR-Jでは、作成過程に各疾患のエキスパートに参画してもらい、海外のエビデンスの本邦における適応可能性を検証し、さらに本邦独自のエビデンスや臨床における実情を取り入れている。また、ASR-Jの作成は、本研究班で並行して作成されている開示推奨度リスト、生殖細胞系列確認検査運用指針と密接に連動しており、二次的所見開示に関する意思決定をサポートするパッケージとして実用性が高い。また、ASR日本版を全国遺伝子診療部門連絡会議webサイトで運用することにより、本研究班が終了した後も継続的に維持・更新することができる。今後、小杉班推奨度リスト中のASR-J未作成遺伝子について、作業を継続するとともに、作成以降新たに明らかになったエビデンスを、既存のASR-Jに反映させる。

3) 新たに策定したリキッドバイオプシー検査実施時における二次的所見(SF)対応のフローチャートについても全国のがんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院でエキスパートパネルを行う際、SF対応の指針として広く用いられている。リキッドバイオプシーでは生殖細胞系以外にもVAF高値で検出されるバリエーションが存在する。2022年度はその内訳と原因について調査を行う。

B: 1) ガイドラインその2は、網羅的生殖細胞系列遺伝学的検査を臨床検査として実施する場合に活用できるものである。国策として進められている全ゲノム解析計画の実証事業は、そのような検査実施の前段階であり、特に二次的所見の取扱いにおける留意点として有用である。

2) 網羅的遺伝学的検査を臨床現場で実施している施設の実際の状況を初めて明らかとすることができた。ガイドラインの普及や現場での課題抽出に資する。

3) - 4) 稀少疾患・難病の種類は多数あり、遺伝学的検査が可能な遺伝子数は8,000を超えている。これらは、疾患領域毎の専門医が検査のオーダー、解析手段の選択、結果の解釈、さらにその後の医療的介入を行う必要がある。また稀少な疾患であればあるほど、その疾患の専門医や臨床研究者の数が

少なく、実態として難病拠点病院が「すべての難病」に対応できるわけではない。難病における網羅的遺伝学的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も資する。二次的所見の取り扱いに関する実例を把握し、その対処法を検討して、ガイドラインの普及と現場からの意見をくみ上げる。難病の遺伝学的検査の保険収載化が一段と進み、網羅的遺伝学的検査の臨床実装が見えてきており、難病専門医ネットワーク構築の具体化を進める必要がある。厚生労働省の難病行政の動きに合わせて柔軟に対応する。

5) 2021年10月に、マイクロアレイ染色体検査が保険適用になり、初めての網羅的なゲノム解析が実臨床に実装された。全エクソーム解析は、現在、我国ではIRUD(未診断疾患イニシアチブ)で実施されており、約40%の診断率を得るという研究成果を得ており、さらにAMEDのBIRTHDAY「新生児集中治療室における精緻・迅速な遺伝子診断に関する研究開発」では、約50%に有意な介入に繋がったと報告されている。今回、患者向けの全エクソーム解析の説明のための動画を、様々な専門家によるレビューを経て、それらのコメントを検討反映した動画を、プロのイラストレーターによるイラスト・アニメーションによって作成した。今後、全エクソーム解析が広く実施される際に、この動画は難病ゲノム医療の網羅的な診断、遺伝カウンセリングにおいて有用なツールとして貢献できると考えられる。この動画を用いて、本研究班の事業である2022年度の第5回ゲノム交流会(2022年5月21日)を実施し、広く一般市民とともに網羅的なゲノム解析の意義と意味を討論する予定である。2022年度は、全国の遺伝カウンセラー養成専門課程や難病・先天性疾患の家族会、実際の患者へのレビューを検討予定である。それらの意見を収集反映し、最終版として、学術雑誌に投稿し、広く公開を行う。

6) 本研究結果から、現時点で改訂が行われている認定遺伝カウンセラー到達目標の課題を明らかにすることができ、さらに現在の認定遺伝カウンセラーのもつ課題も明らかになった。認定遺伝カウンセラーが、専門性を高め、さらに独立性をもった立場になることで、ゲノム医療における遺伝カウンセリングの質が向上し、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た。今後も、認定遺伝カウンセラー制度委員会と連携し、生涯教育を含めたゲノム医療に対応した認定遺伝カウンセラーの教育の質

向上を検討する。

C: 1) 患者・一般市民にも参画してもらい要望に即した双方向での検討を加えることで、さらなる「遺伝リテラシー」の向上に繋がり、医療において「遺伝」が身近となり、遺伝医療の進展に繋がると期待される。本研究班と共に委員会、アンケート回答者や患者・一般市民の参画(PPI)を踏まえた「ヒトの遺伝」に対する教育・啓発活動ネットワークの構築へと進めることとしている。ここでは、コンテンツを活用するために、一般市民・当事者との双方向で検討する場としても活動できるように目指している。今後、現状のコンテンツの中から整理した上で再活用するものを提案する。特に、「がん教育」への新たな補助教材を作成して、「遺伝リテラシー」向上を目指す。これらの過程を通しコンテンツ作成のノウハウを共有し、コンテンツの作成や活用するための指針を作成することを計画している。

2) 当初は、国民が安心してゲノム医療を受けるための環境整備には「患者や市民の声」が不可欠であることから分担グループ毎の患者・市民参画(PPI)も視野に入れた実施計画であったが、ゲノム交流会のテーマを研究事業の内容にリンクさせ定期的に開催することで、一般募集した多様な立場の参加者と研修者間で対話の機会を設けた。各回のテーマは異なっているが、ゲノム・遺伝子に関する知識の普及、啓発、遺伝・ゲノム教育の充実について繰り返し互いの知見を共有することで遺伝リテラシー向上のための役割を果たしている。また、患者・市民参画(PPI)を目指す患者、市民の意識向上や人材育成にも繋がっている。ブログサイトでは、2021年度に実施された調査に基づき、遺伝教育やゲノム医療に関わる教材、活用術の紹介、市民が積極的にアクセス可能なプラットフォームを構築する。

3) 国内でのゲノム解析研究・ゲノム医療、特に全ゲノム解析等実行計画や被害者・先住民族におけるPPI/E実装に向けた知見としての意義がある。引き続き、国内外の事例検討を継続し、ゲノム解析研究・ゲノム医療におけるPPI/Eの実施から評価までの基本的な考え方をとりまとめる。

D: 遺伝情報は生涯変化せず、疾患の罹患を予測し、血縁者でも共有して影響を与えうるものであり、これらの特性に十分配慮した対応が求められる。本来遺伝情報は医療安全およびチーム医療の観点から、すべての診療記録はアクセスが必要なすべての医療従事者に適切に共有される事が望ましい。一方で多くの医療機関ではアクセス制限を設けるなど、遺伝情報を他の医療情報とは区別して取り扱っていることが明らかになった。ゲノム医療を適切に普及させるため

には遺伝情報の共有は不可欠であるが、医療機関側でも課題や不安があり、学会等からの提言や指針が求められていたという現状が把握できた。また、医療機関だけでなく一般の方に対しても遺伝リテラシー向上が不可欠であることも明らかになった。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: 遺伝情報差別を防止するための社会制度のあり方について包括的な検討を行い、法整備を含めた具体的なあり方を提示することができた。国内外の動向が急速に変化しており、引き続き調査を行って情報を収集する。当事者団体等との連携による課題把握やステークホルダーとの意見交換を行い、法制化や指針策定等の動向を注視しながら本邦で必要とされる法制度や政策のあり方について提言を行う。

E. 結論

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により、「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン」が

策定できた。

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。特に「ゲノム交流会」が有意義であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

2. 学会発表

「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

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