

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

昨年度策定した 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」について、継続的な検討と議論を行うための基盤整備として、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した。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も実施した。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(クロスアポイントメント: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・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

国立大学法人北海道大学病院・臨床遺伝子診療部・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(SF)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。

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ガイドラインとして、昨年度発表した。

その後の継続的な検討と議論をおこなうための基盤整備として、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。

B. 研究方法

A: がん遺伝子パネル検査・二次的所見開示について

1) がん遺伝子パネル検査の二次的所見開示プロセスに関する現状調査

2) Actionability Summary Report日本版の継続的作成

3) リキッドバイオプシーにおける二次的所見評価妥当性の検討

B: 遺伝性難病診療・網羅的解析

1) 2) 遺伝性難病網羅的解析に伴う二次的所見の取り扱いに関する現状調査

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
4) 難病ゲノム医療のための遺伝学的検査の指針

5) 網羅的解析解説動画作成

6) 認定遺伝カウンセラー到達目標改定

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) 遺伝リテラシー教材の評価基準の検討

2) ゲノム交流会の実施

3) PPI/E研究の実施

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: 日本学会ガイドライン改定前後での遺伝情報取り扱いの変化

E: 遺伝差別・法整備: 遺伝情報差別の実態および法制度等のあり方についての調査

(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した。

C. 研究結果

A: がん遺伝子パネル検査・二次的所見開示について

1) がん遺伝子パネル検査の二次的所見開示プロセスに関する現状調査を多施設対象アンケート調査として、がんゲノム医療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ともに実施した。がん遺伝子パネル検査の保険収載一年後に我々はSF開示の状況を調査したが、実施施設の増加とともに、SF患者開示推奨度別リストの更新、FoundationOne Liquid CDx(F1L)の保険適用化と状況が変化している。SF開示の現状と変化を調査し、今後の課題を明らかにすることを目的とした。2021年度末時点での中核拠点、拠点、連携病院、計235施設を対象に記名自記式アンケート調査を実施した。FoundationOne CDx(F1CDx)とOncoGuide™ NCCオンコパネルシステム(NCCOP)は2020年の調査と比較した。アンケートの結果、回答率は82%であった。小杉班ガイドライン利用率はF1CDxとF1Lで84%、NCCOPで78%であった。PGPV(SF疑い)あるいはSF開示率は結果開示症例中F1CDx13%、F1L7%、NCCOP6%、確認検査実施率はF1CDx32%、F1L31%、生殖細胞系列(GPV)確定率はF1CDx47%、F1L70%であった。F1CDxの確認検査実施率は、臨床遺伝専門医不在施設28%、在籍施設36%、認定遺伝カウンセラー不在施設33%、在籍施設37%、確認検査同日実施不可施設35%、同日実施可能施設44%であり、遺伝専門職が在籍する施設、同日実施可能施設において有意に高かった(カイ二乗検定: $P < 0.05$)。

2) 網羅的遺伝子解析で検出された二次的所見を患者に開示するかどうかの臨床家の意思決定には、該当する遺伝性疾患のActionabilityが重要となる。ClinGen(<https://clinicalgenome.org/>) Actionability Working Group(AWG)の許可を得て、AWGが作成している遺伝性疾患Actionability Summary Report (ASR) の日本版(ASR-J: 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)を作成しており、昨年度までに小杉班二次的所見開示推奨度リストの高グレード(AAA~A)の遺伝子について作成した。今年度は、開示推奨度の低い(開示推奨度は、Actionabilityの根拠となるエビデンスの確立状況に基づいて作成されているため、推奨度の低さをもって疾患のリスク管理臨床的重要性が低いことを示すわけではない)遺伝性腫瘍、推奨度リストには含まれないが、ACMG-SF ver3.1に含まれる非腫瘍性遺伝性疾患についてASR-Jの作成を継続した: 遺伝性腎癌(Birt-Hogg-Dube症候群、遺伝性乳頭状腎細胞癌、遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌/FH腫瘍易罹患性症候群)、家族性高コレステロール血症(ヘテロ接合型、ホモ接合型)、悪性高熱素因、若年発症成人型糖尿病(MODY3)。結果とし

て、今年度までに91遺伝子41疾患のASR-Jを作成した。

ASR日本版は、全国遺伝子診療部門連絡会議webサイトにて公開しており、上記のように多疾患、多遺伝子を含むナレッジベースとなった。そのため、利便性向上を目的にサイト内に検索機能を追加した。

3) 2021年3月に血中に含まれる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)が薬事承認され、同年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SF対応のフローチャートを策定し、上記ガイドラインとともに発表している。これを受け、リキッドバイオプシーに関する二次的所見取扱いの妥当性を検証する目的で、京都大学医学部附属病院で2018年1月～2020年3月の間にliquid biopsy (Guardant360®)を受けた106例の患者を対象に検討を行った。23の病的バリエーションが検出されたが、そのvariant of allele frequency (VAF)の中央値は0.9% (0.02–81.8%)であった。そのうちVAF 1%以上であったバリエーションについて、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(医の倫理委員会承認番号G692, G1223)。VAFが30%以上を超えた25バリエーションのうち、7つのバリエーションは生殖細胞系列のDNAでも確認された。一方、VAFが1-30%未満の63バリエーションのうち、1つのバリエーションは末梢血中のDNAでもVAFが15.6%のバリエーションとして確認され、後天的に獲得されたバリエーションと考えられた(Yamamoto, Y. et al. Prevalence of pathogenic germline variants in the circulating tumor DNA testing. *Int J Clin Oncol*, 27(10), 1554–1561, 2022.)

B: 遺伝性難病診療・網羅的解析

1) 2) 二次的所見の取扱いの検討:

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
の結果をまとめ、日本遺伝カウンセリング
学会で報告するとともに、日本人類遺伝学
会の機関誌に論文報告した。(Hiromoto, K,
et al. Challenges of secondary findin
g disclosure in genomic medicine in ra
re diseases: A nation-wide survey of J
apanese facilities outsourcing comprehe
nsive genetic testing. *J Hum Genet*, 6
8:1–9, 2023.)

網羅的遺伝子解析を行うことで、本来の
目的とは異なる遺伝子の病的バリエーション
(二次的所見: SF)が見つかることがある。が
ん遺伝子パネル検査は保険収載され、SFに

関しても実臨床上の問題となっているが、
難病領域においてはSF開示の現状や困難
は十分に明らかとなっていない。本邦での
難病領域におけるSF開示を取り巻く環境
の整備に役立つ情報を得るため、網羅的遺
伝子解析出検施設を対象とし、オンライン
アンケートによる実態調査を行った。対象
となる60施設に対するアンケートの回収率
は67%であった。55%の施設が臨床的有用
性のあるSFを開示する方針としており、高
浸透率で対応法のあるものを開示対象と考
えていた。開示対象決定(51%)や遺伝カウ
ンセリング(GC)(38%)に困難を感じて
おり、それらの解消には、遺伝リテラシーの
向上、十分なGC、サーベイランス体制の整
備、非発症者に対する医療の保険収載など
が共通して挙げられた。海外と本邦でのSF
開示への意向を比較すると、対応法のあるS
Fは86%対65%、そうでないSFは62%対1
6%と、本邦ではより消極的であった。また、
開示対象決定における困難の有無で開示対
象決定法を比較すると、困難あり群では有
意に他施設とのカンファレンスで検討し、
小杉班のガイドラインを参考にしていた。

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
始したがん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。本年度は、2019
年度、2020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、具体的な実施体制の構築
に至っていない。実際は、厚労省が進めてい
る、全ゲノム解析実行計画の元での「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いが、当該
研究班におけるエキスパートパネルの議論
が進んでいないのが現状である。

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。本
件も、厚労省が進めている全ゲノム解析実
行計画の元での「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、当該研究班における議
論を踏まえる姿勢で活動を行った。

5) 網羅的解析動画作成: 本年度も引き続
き、AMED小杉班において作成した「網羅
的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、網羅的な遺伝子診断の説明動画の開発の研究を継続し公開にむけてのプレ最終版を作成実施した。

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ている。

今年度は、以下の研究を実施した。昨年度の班員対象のアンケート調査をもとに作成されたβ版を用いて、①第5回ゲノム交流会において本動画を用いたセミナーを実施、②実際の小児の先天異常症のある患者の親へのアンケート調査を実施、③それら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)を再検討。動画を科学リテラシーに経験のあるデザイナーと協働してプレ完成版を作成した。

①第5回のゲノム交流会は、「ゲノム情報から診断を目指す:全エクソーム検査とは」というタイトルで2022年5月21日にオンラインで実施した。β版を参加者に視聴してもらいテーマの理解に繋げた。動画に関しては、その存在がわかり有用であること、またナレーションのスピードが早い、時間が長い等の貴重な意見を聴取できた。

②患者を対象にしたアンケート調査(研究題目:「網羅的な遺伝子診断に関する患者・家族向け説明動画と解説書の開発」東京慈恵会医科大学倫理承認番号34-291(11444))を実施した。アンケート調査では、13家族(24家族に呼びかけ、回答率:52.4%)が同意され回答を得た。「動画の内容」の理解については60%がやや理解できた、30%がよく理解できたとの回答でおおむね理解に繋がることが示唆された。「動画の有用性」では、70%がとても役だつとの評価であった。動画でキーとなる用語の理解度については、「二次的所見」「遺伝カウンセリング」が80%でとても理解できたとの回答であったが、「エクソン」については、とても理解できたとの回答は30%に留まり、より専門的な医学用語の理解の困難さが示された。「動画の利用のタイミング」については、「検査を受けるかどうかにかかわらずいつでも」が最も多く選択された。自由記載においては、親向けと子ども向けの必要性、解説書にはより詳細な内容を入れ動画との役割の区別の提案、疾患の検査というだけで不安になることの軽減に役立つなど様々なコメントを収集できた。

③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。用語、情報量の調整、構成の再検討を行い、イラストレーターも加わり、β版を2分割した動画(プレ最終版)を作成した。

6) 遺伝カウンセラー教育:

前年度、認定遺伝カウンセラーの到達目標案について意見を述べ、新しい認定遺伝カウンセラーの到達目標の素案を作成した。最終的に完成した認定遺伝カウンセラーの到達目標は、3区分、19大項目、105中項目で作成された。まず「知識」の区分としてa.

人類遺伝学の基本知識、b. 代表的な疾患の臨床像、自然歴、診断法、治療法に関する基本的知識、c. 遺伝学的検査とその適用に関する知識、d. 遺伝カウンセリングの歴史と基礎的知識、が置かれ、この4つの中項目に24の中項目が設定された。次に「技術」の区分には、e. 基本的コミュニケーション技術、f. 様々な分野の専門職との良好な人間関係維持と連携、g. 遺伝カウンセリングに関わる心理学的実践技術、h. クライエントの心理的・社会的・倫理的・法的課題(ELS)、i. クライエントが最良の遺伝医療を受けるための調整および参画、j. 遺伝医療の必要性に応じた家系情報の収集と家系図の作成、k. 正確かつ最新の遺伝医学的情報の収集、l. クライエントを取り巻く情報の整理と、相談支援および教育支援、m. 様々な遺伝カウンセリング提供方法に合わせたコミュニケーションスキルと課題、n. 医療者や一般市民の需要、特性、状況に合わせた教育支援および啓発活動、o. 遺伝カウンセリング研究プロセス、からなる11の大項目が置かれ、62の中項目が設定された。最後の区分である「態度」には、4つの大項目、p.

我が国の社会保障制度・医療制度、関連法規・倫理に関する知識の習得と遵守、q. 認定遺伝カウンセラーとして、自身の心身および価値観やバイアスに対する内省的な態度の習得、r. エビデンスに基づいた遺伝カウンセリングの実践に必要な生涯学習の重要性の理解と自己学習手段の習得、s. 遺伝カウンセリング研修者に対する教育・人材育成に関する役割の理解、が置かれ、19の中項目が設定された。

この成果は認定遺伝カウンセラー制度委員会のHPに掲載されており、2024年度より認定遺伝カウンセラー教育に用いられる予定である。また、本研究は、日本遺伝カウンセリング学会誌43巻4号に「認定遺伝カウンセラー到達目標の改訂について」として掲載予定である。

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(PPI)体制の整備

1) 双方向遺伝リテラシー:本分担任では、「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で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、コンテンツのアーカイブ・共有と有効活用するためには、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の要件を明確化する必要があると考え、本年度はコンテンツ評価指標案を作成した。コンテンツ評価指標案は、コンテンツ作成者が記載する「基本情報」と明確かつ公正な評価をめざした「コンテンツ確認シート」で2部構成とした。「基本情報」は、学習対象、教育方法、教育目的・目標、学習上の注意点、科学的正確性の担保、倫理的配慮等が含まれる。「コンテンツ確認シート」は学習目的の妥当性、教育方法の妥当性、教育方法と学習者の年齢の妥当性等を含む12の評価観点を4段階評価で対応する。引き続き遺伝教育啓発委員会では、このコンテンツ評価指標案を複数のコンテンツを用いて評価を進めている。

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」が中学校では2021年度から、高等学校では2022年度から、学校教育(特に保健体育)の中で導入された。「がん教育」を通して「遺伝」が扱われ医療への橋渡しが期待される。「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」を通じた対応できる準備を開始した。教科書や教材の記載内容からは「ヒト遺伝」の扱いに課題も多いことが明らかになった。「がん教育」を担当する学校教員、外部講師である医療従事者や患者にアンケート調査をしたところ、がんのうち「遺伝性」の割合の回答に幅を認め、少なく回答している方が「ヒト遺伝」を扱うことに抵抗感を感じている傾向を認めていた。医療者養成課程のテキストにもがんの「遺伝性」の割合の記載がほとんどないことから、「がん教育」担当者への遺伝リテラシーの向上がまず必要であり、今後の課題である。また、担当者間の連携の要望も強く、「がん教育」は双方向遺伝リテラシーを広げる機会になると想定された。

2) ゲノム交流会：2020年度の間評評価のコメント「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」として開始した。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、6-10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。

2022年度は、市民のゲノム医療に関わる正しい理解と、情報交換、共有の場、研究事業への積極的な患者・市民参画を目指し、過年度より継続してゲノム交流会を開催した。第5回目については、B-5)に記載した。第6回目は2022年9月19日に「遺伝情報・ゲノム情報による社会的不利益や差別の防止～不安を感じることを一緒に考えてみませんか～」をテーマに実施した。遺伝情報やゲノム情報による社会的不利益や差別の防止について日常から不安に感じていることや、患者、市民らが実際に経験されたことを通じて、今後の社会への期待、国内におけるルール作りについて考えや思いを共有した。遺伝情報に関する守秘義務の範囲、検体の匿名化、情報漏洩等々、ゲノム医療の発展を望む一方で適切な遺伝医療を求める声が多くあった。遺伝性疾患に対する偏見や将来への不安、不確かな情報で噂や差別をされるのが怖い、誰もが遺伝子の変化を持っているという認識を社会全体で持つことが大切であるとの意見が多くみられた。日本国内における社会的理念やゲノム医療法案が必要不可欠であり、それ等の整備がされることで意識の変化が生まれる事の期待は大きい。一般応募や定期的に参加されている方を含め、54名が参加した。

第7回ゲノム交流会は2022年12月21日に実施した。「がんゲノム医療」～バーチャルファミリーロールプレイングに参加しませんか?～と題し、グループディスカッションのチームを一つの家族としバーチャルファミリー体験(ロールプレイング)を通して過去にない形式で交流会を実施。21名の一般参加者と遺伝カウンセラーがファシリ

テーターとなり6つのグループに分け、家族構成と役割を分担した。日常的に遭遇することない場面や、「生まれつきもつ遺伝子の変化」について家族で考える時間となった。医療現場以外で当事者考えを聞くことは、遺伝カウンセラーらの新たな学びの場となり今後の遺伝カウンセリングや当事者支援へとつながることが期待される。

実施したゲノム交流会は何も、本研究班分担者または協力者で各領域の専門家が幹事となり交流会の企画構成にあたった。開催テーマ毎に課題について小講義やそれぞれの立場から発表を実施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。本研究班で開設したブログサイト内(Genetic Journal: <https://genomejournal.jp>)では、研究事業の案内や目的、開催の様子を紹介し情報発信の場として活用した。

3) PPI/E研究: 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:

昨年度までの調査を踏まえ、研究参加者パネルをもつGenomics England(英国)、All of Us Research Program(米国)に加え、今年度はUndiagnosed Diseases Network(UDN)(米国)について調査を行った。UDNの参加者パネルには9名が参画しており、参加者とUDNの仲介役と位置付けられている。居住地とその人口密度、性別・民族的背景などが考慮され、多様性が重視される。参加者には報酬が支払われるとともに、議長や書記の役割が与えられる。参加者パネルでは、UDNの持続可能性が危ぶまれるなか、自らのデータをどう扱ってほしいのかに関する見解をとりまとめていた。研究の初期だけでなく、中長期的なデータ利活用、さらに事業終了やデータ削除に関する方針決定にもPPI/Eの導入を考慮できることが示唆された事例である。

②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: 昨年度に引き続き、先住民族を対象としたゲノム研究倫理について検討した。「研究の開始に先立つ協議と自由意思による同意」(FPIC)について、台湾やカナダの法令やガイドライン、Clawらが提唱する先住民族に関するゲノム研究倫理の6原則について検討した(1.規制の理解、2.協力の促進、3.文化的能力の構築、4.透明性の向上、5.能力支援、6.研究結果の普及)。近年、行動科学・社会遺伝学が盛んであるが、研究成果が新たなスティグマを生まないようにするELSIやPPI/Eのあり方も課題である。

③遺伝的特徴・情報に基づく差別防止に関わるPPI/Eのありかた: がん患者・家族の全ゲノム解析に対する期待や懸念を分析し

た。がん患者とがん患者の家族ともに約6割が遺伝情報の保護体制に疑問を持っていた。がん患者の家族は、遺伝性疾患の遺伝子の変化に基づく不利な取扱いについて、がん患者よりも、高い懸念をもっていた。分析結果をまとめた論文のプレスリリース作成にPPI/Eを導入して助言を受けた。

2022年秋に「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律案」の骨子が示されたことを受け、法案制定後の具体的な差別防止施策の議論に寄与するPPI/Eのあり方について、障害者差別解消法の事例をもとに検討した。用語の定義案を検討しつつ、該当しうる事例を募集し、「不当な差別」に該当する行為群と該当しない行為群を分けるプロセスが必要であることが明らかになった。

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。本分担班では、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。研究期間中には、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(2022年3月)」が改訂され、遺伝情報については通常の診療情報と同様に取り扱うことの重要性が提唱された。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(研究代表者 櫻井晃洋)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。調査期間は2021年3月、2023年3月の計2回。調査内容は同じ内容とし、同ガイドライン作成前後での比較を行った

2021年の調査では、遺伝カウンセリング記録について、約60%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。一方で、2023年の調査では、アクセス制限を設けている施設が25%に減少しており、多くの施設で通常の医療情報と同様の取り扱いがされていた。

また、遺伝学的検査の結果報告書の取り扱いも同様に、2021年の調査では49%の施設がアクセス制限を設けるなど医療従事者の間でも情報共有が困難な状況であったが、2023年の調査ではアクセス制限を設けている施設が23%に減少していた。

遺伝情報の取り扱いに関する院内講習

会の実施状況については、56%の施設が実施済み、もしくは今後予定していると回答したのに対し、実施予定なしと回答したのは44%であった。

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2021年の調査では、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。

2023年3月の調査では、遺伝情報を共有することによるデメリットに関するコメントはほとんどなく、アクセス制限や匿名化が患者の取り違えや検査の2重オーダーなどのインシデントにつながるリスクについてのコメントがあり、遺伝情報を共有しないことによるデメリットを感じている医療機関が増加していた。

E: 遺伝差別・法整備

昨年度に引き続き、遺伝情報差別の実態および法制度等のあり方について調査を行い最新動向の把握に努めた。

本年度は重要な動向として、①日本医学会・日本医学会連合・日本医師会、および一般社団法人ゲノム医療当事者団体連合会・一般社団法人全国がん患者団体連合会からの遺伝情報・ゲノム情報による不当な差別や社会的不利益の防止に関する共同声明の発表、②生命保険協会等、保険業界の団体による保険の引受・支払実務における遺伝情報の取り扱いについての周知文書の公表、および③超党派「適切な遺伝医療を進めるための社会的環境の整備を目指す議員連盟」による「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」(案)の成立に向けた動きを挙げることができる。

これらを受けて、以下のような実践活動を行なった。

1) 上記①に関連して、当事者団体等と連携して、研究成果に基づく情報発信や問題提起(オンラインイベントでの講演やメディア取材への対応)を行なった。また上記③に関しては、関連動向を注視するとともに法律案の内容を精査した。その結果、同法律案は国民が安心してゲノム医療を受けるための施策の推進に資する内容であり、本研究課題の目的に合致すると判断し、法律案の早期成立を促進する活動を行なった。

2) 本研究班でこれまで継続的に実施してきた患者・市民参加型のイベント「ゲノム交流会」を「遺伝情報・ゲノム情報による社会

的不利益や差別の防止」をテーマに開催した。交流会では、これまでの研究成果に基づいて国内外の現状や課題について情報発信を行い、同時に社会的不利益や差別に関する不安について多様な立場で議論し意見を共有した。この議論を通じて、多くの患者がゲノム情報による社会的不利益や差別に対して不安を抱いていること、また、自身に対するものだけでなく、子どもやきょうだいなどゲノム情報を共有しうる血縁者に対する不利益に対しても大きな懸念や不安を有していること、不安を他者と話し合ったり共有する機会を持つことが困難であることが把握され、社会制度の整備だけでなく相談や議論の場を設けることの有用性が示唆された。

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) 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。2020年調査に比べSF開示率、確認検査実施率、GPV確定率いずれも増加していた。各施設での経験の蓄積に伴い、確認検査実施率が増加したとともに、最新の小杉班ガイドライン「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」http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k102_guidelines_part1_v3_2109_08.pdf および「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_kentousiryo_v1.pdf

において判断基準に表現型や家族歴が追加されたため、GPV確定率が上昇したと考えられる。また、血液検体を用いるF1LのGPV確定率はF1CDxに比べ大幅に高いことが明らかとなった。確認検査実施率向上には、遺伝専門職の在籍、同日実施が重要な要因であることが明らかとなった。

2) 作成したASR-Jは、遺伝性腫瘍のみならず、ACMG-SF ver3.1に含まれる非腫瘍性遺伝性疾患もカバーしている。そのため、現在実施されている多遺伝子パネルによるがんゲノムプロファイリングだけでなく、今後の拡大が見据えられる全エクソーム・全ゲノム解析における二次的所見への対応にも活用されうるナレッジベースとなった。また、ASR-J作成プロセスとして当該疾患のエキスパートレビューをうける過程において、様々な遺伝性疾患の専門家とのネットワークが形成されたことも、ゲノム医療の基盤整備の観点から意義深い成果といえる。

ASR-Jサイト維持・更新は、全国遺伝子医

療部門連絡会議が継続する。本課題研究期間の間にも、メジャーアップデートされたASRもあり、ASR-Jの適時的な更新を確実に実施する体制づくりが課題である。

3) 本研究は海外の文献データをベースに昨年度策定した「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、生殖細胞系列疑いのバリエーションのVAFのカットオフ値30%が妥当であることを検証した。

B: 1)ー2) 二次的所見の開示に困難のある施設は、自施設で結論せずに他施設との連携や外部の方針を求めていると考えられた。これは、そのような施設にとって、方針を定めたガイドラインや他施設への相談体制が重要であることを示唆している。困難の解決策として挙げられていた項目はがん領域とも多くが共通し、これらによって領域を問わず、SF開示の障壁の低減が期待される。3)ー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。厚労省が掲げた全ゲノム解析実行計画ではがんゲノム医療の議論が先行し、必ずしも難病における網羅的遺伝学的検査の医療実装の全体像が見えていない。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り、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ものとして、これまでの議論と成果を実際の難病ゲノム医療に取り込むべきと考える。

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、小杉班で作成したガイドラインの改訂版の普及と現場からの意見をくみ上げ、さらなる改定を試みてきた。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ことが必須の状況である。厚生労働省の難病行政に当研究班の成果を反映させることが重要と考える。

5) 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)にて、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」にて臨床研究の枠組みで実施されている。40%の診断率、新生児では約50%

に有意な介入に繋がったと報告されている。このような有用性のもとに、今後、医療の枠組みで実装されるであろう全エクソーム解析の患者向けの動画を開発した意義は大きい。2023年2月3日に開催されたゲノムナイト(水澤班研究)においても、疾患のある当事者から「このような動画はこれからの検査をうける際に大切である、自分が受けたときにあったらよかった」との反応もあった。さらに、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。

本研究班における動画開発研究は今年度で終了であるが、患者へのアンケート調査は引き続き継続中である。さらなる意見を収集し、プレ完成版から、完成版の開発を完了し、2023年度中に成果を学術雑誌に発表し、広く公開予定である。

6) 本研究から、制度発足以来約20年間使用されてきた認定遺伝カウンセラーの到達目標が改訂されたことは、ゲノム医療が本格的に実装された本邦の遺伝医療において、遺伝カウンセリングの質向上に寄与すると考えられる。また、今回の到達目標がコンピテンシーベースとなったことは、認定遺伝カウンセラー教育を効果的に進めるようになることが期待される。

本研究班での研究は今年度で終了となるが、本到達目標を修得するための教科書の作成が行われている。

C: 1) 本研究においては、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。

本研究の終了後も、共に活動した委員会、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・啓発活動の発展へと進めていく。コンテンツ評価指標案を確定公開し、今あるコンテンツの再利用、また新たなコンテンツ作成への指針へと繋げる。特に、双方向遺伝リテラシー向上の機会として、「がん教育」通じて検討を進める。

2) 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PPIを重視した実施計画とし、ゲノム交流会のテーマを研究事業に沿って定期的で開催した。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る機会となったことは双方向でゲノム・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が大きな成果となった。遺伝リテラシー向上のための役割、P

PIを目指す患者、市民の意識向上や人材育成にも繋がり、今後も継続した患者・市民の声を取り入れることはどのような研究にも必要不可欠であり、研究へ反映させる意義は十分にあったと考える。

今後も、一般市民、患者、学生、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考え方を共有し多様性の尊重を重視可能した場を作り、ゲノム医療へ理解を深め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。

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。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(2022年3月改訂)」では、遺伝情報については通常の診療情報と同様に扱うことの重要性が提唱された。同ガイドライン改訂前後で行った調査結果を見ると、これまでは多くの施設でアクセス制限が設けられていた遺伝学的検査結果や遺伝カウンセリング記録の取り扱いが、通常の医療情報として扱うように変化したことが確認できた。その背景には本ガイドラインの改訂が一定の役割を果たしていると考えられる。最近では遺伝情報無くして医療を行うことは困難であり、遺伝情報を共有できないことによる不利益を強く感じる医療者が増えてきたものと考えられる。一方で、遺伝情報の取り扱いに関する講習会を行なっている医療機関は、主にがんゲノム医療中核病院・がんゲノム医療拠点病院・がんゲノム医療連携病院からなる本調査においても、約半数程度であった。遺伝情報の適切な取り扱いはがんゲノム中核拠点病院等以外においても不可欠であり、今後も幅広い医療者への啓発が重要である。

日本医学会ガイドライン改訂の趣旨である、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医療者が理解するための継続的人材育成等が必要と考える。今後は関連学会や各医療機関と情報共有し、院内安全対策研修、

医療倫理講習も含めた、遺伝情報・ゲノム情報を安全かつ有効に活用できる体制整備の構築が必要である。

E: 今年度は、国内でゲノム情報による差別や社会的不利益の防止に向けた動きが急速に活発になった。とくに、従来懸案事項とされてきた保険における遺伝情報の取り扱いについてはそのルールが一定程度明確化された。これらの動きは、本研究班や研究班関係者による研究成果の発信や問題提起、働きかけなどの活動が直接的・間接的に影響した成果であるといえる。さらなる社会環境の充実に向けて、これまでの研究成果を活用し、法整備や多様なステークホルダーによる議論の場づくりのための実践的な活動を行なった。

E. 結論

A. 昨年度策定した、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」について、現場での状況を明らかとした。

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。これらは、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に繋がっている。

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