

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

2021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

<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」(AMED小杉班、2017年度-2019年度)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。

今回計画した研究では、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こととした。

(1) ゲノム医療推進に伴うELSIの整理 (2020年度—2021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 (2020年度—2021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 (2021年度—2022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。

#### <研究方法>

(1) ゲノム医療推進に伴うELSIの整理 (2020年度—2021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(PPI)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(2020年度—2021年度)及び(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(2021年度—2022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。

#### <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等

「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年が経過した2019年には、癌遺伝子パネル検査が保険収載され、臨床上の問題点も明らかになりつつあったので、提言本文の改訂と二次的所見(SF)開示リストの改定を目的として、保険収載されたFoundationOne CDx(F1CDx)とOncoGuide™ 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、2020年に、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を行なった。検査実施前の説明時にはF1CDx(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、F1CDx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。

2021年には、AMED小杉班提言その1)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](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 SF3.1(<https://www.gimjournal.org/action/showPdf?pii=S1098-3600%2822%2900723-7>)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 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\\_kentousiryoy\\_v1.pdf](http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k101_kentousiryoy_v1.pdf)として公開した。

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て、2022年には、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、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。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とした。F1CDxとNCCOPは前回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) Actionability Summary Report日本版の継続的作成

網羅的遺伝子解析の二次的所見として生殖細胞系列の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、AMED小杉班のより、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)を作成している。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パ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、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、2021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。

2022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

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(主として循環器疾患)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、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[http://www.idenshiiryoubumoon.org/actionability\\_japan/](http://www.idenshiiryoubumoon.org/actionability_japan/)にて公開しており、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) リキッドバイオプシーにおける二次的所見評価妥当性

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、8月から実地臨床に導入されている。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た。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。223の病的バリエーションが検出されたが、その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シングを行った(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.)。これらの結果により、「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。

### 4) SF開示困難例情報の収集

事例集・ベストプラクティス集作成を目的とした。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及ぼす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の影響がおよぼす血縁者の有無」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。

## B: 遺伝性難病診療・網羅的解析

### 1) ガイドラインその2の作成

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](http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k103_guidelines_part2_v2_210908.pdf)。

### 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

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、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オンラインアンケートによる実態調査を行った。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。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、22施設(55%)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%)には困難を感じており、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。種々の開示に関係す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。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。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SFは86%対65%、そうでないSFは62%対16%と、本邦ではより消極的であった。上記は、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 finding disclosure in genomic medicine in rare diseases: A nation-wide survey of Japanese facilities outsourcing comprehensive genetic testing. J Hum Genet, 68:1-9, 2023.)

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  
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。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。全国遺伝子医療部門連絡会議が、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ところ、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施設にとどまり、ネットワークによるエキスパートパ

ネルを45/52機関が利用したいと応えていた。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、具体的な実施体制を検討したが、体制の構築に至っていない。実際は、厚労省が全ゲノム解析宣言の元で進めている「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

「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)により、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。また、本研究班で2021年度から始めた「ゲノム交流会」(第2回:2021年8月)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) 網羅的解析解説動画作成

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開始した。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

の内容に関するアンケート調査を実施、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。

2022年度は、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。

2021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) 認定遺伝カウンセラー到達目標改定

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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。

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改定到達目標の素案を2021年に作

成し、関係各所からコメントを求めた。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(ELSI)、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) 遺伝リテラシー教材の評価基準の検討

これまでに、遺伝医療、ゲノム医療に関連する様々な教育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。まず、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もらった。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で、市民に向け、双方向遺伝リテラシーを実現する同じ目的を有しているグループとの意見交換や検討を行った。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・共有と有効活用のためには、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、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

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。

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。

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) PPI/E研究の実施

①ゲノム研究・医療への患者・市民参画(patient and public involvement/engagement、以下PPI/E)に関する国内外動向の検討:

日本では、外資系の製薬企業の後押しもあり、PPI/Eは臨床試験・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。2020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、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

に關与させていた。全体の意思決定に關わる場への關与から特定の事項への關与まで幅広い(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。

2021年度はゲノム研究・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、SCRUM-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。2021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、2022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。

②PPI/Eに関する評価のあり方の検討：

ゲノム研究・医療におけるPPI/Eの評価のあり方を検討し、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：

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、「研究の開始に先立って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考えられる。2022年度は、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。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。

④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。

3) ゲノム交流会の実施

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。

第1回は2021年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2021年8月29日に「ゲノム医療と難病」をテーマとして実施した。第2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発表し、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2021年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)。

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、前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)～不安に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。

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、合計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。

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いつれも、本研究班担当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(Ge

netic 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。

#### 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

ゲノム医療推進のための倫理的・法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(2020年11月)。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(2020年12月)③第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会以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(2020年7月)。

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。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11年ぶりに改訂され、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。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。

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、同ガイドライン改訂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かつた。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4%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

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つい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。

2021年度は引き続き、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。

2022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、2022年度は、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(第6回)」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えていること、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す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。

#### <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:がん遺伝子パネル検査・二次的所見開示について

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\\_210908.pdf](http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k102_guidelines_part1_v3_210908.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\\_kentousiryō\\_v1.pdf](http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k101_kentousiryō_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) 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たもので、ゲノム医療の現場での活用が進んでいる。また、ASR-Jの作成は、本研究班で並行して作成された開示推奨度リスト、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。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webサイトで継続する。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2021年度新たに策定した「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。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。

4) 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有効であった。

#### B：遺伝性難病診療・網羅的解析

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) 二次的所見の開示に困難感のある施設は、自施設で結論せず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。本調査により、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況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) 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。

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、ゲノム医療の推進を図ることができる。

5) 2021年10月に、マイクロレイ染色体検査が保険適用になり、初めて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)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やゲノム交流会における患者・一般市民の意見を受け、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、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。

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。

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、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、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。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、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。また、今回の到達目標がコンピテンシーベースとなったため、認定遺伝カウンセラー教育を効果的に行えるようになることが期待される。

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。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: 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) 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げる。これにより、国民が安心して遺伝医療・ゲノム医療、遺伝カウンセリングを受け、遺伝学的検査や網羅的ゲノム解析の意義を理解を促進できる。また、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。このような目的を背景に、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。

今後も、継続的に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)

1) 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」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。

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。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。

3) 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とした。各回のテーマは異なっているが、一般募集した多様な立場の参加者と研究者間で対話の機会を設ける機会となった。ゲノム・遺伝子に関する知識の普及、啓発について繰り返し互いの知見を双方向に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、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や活用術の紹介、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。

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した。

#### 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

遺伝情報には「不変性・共有性・予測性」

が「特徴」であるといわれているものの、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すら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。

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るものである。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取り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取り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医療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。

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：遺伝差別・法整備

まず、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。

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も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必要がある。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の検討が重要である。

2022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。

#### <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、C. 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。

2021年度に策定した、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、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。

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