

第8回 東北メディカル・メガバンク計画 遺伝情報等回付検討委員会 議事概要

1. 日時 平成30年6月11日（月）15:00～17:00
 2. 場所 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED） 201会議室
 3. 出席者 （委員長）福嶋委員、（副委員長）要委員、堤委員、山内委員、清水委員、田中委員
陪席者 文部科学省、日本医療研究開発機構
（東北大）山本東北メディカル・メガバンク機構長、川目教授、布施教授、樋口特任教授、長神特任教授、小林特任教授、平塚准教授、櫻井准教授
（岩手医科大）佐々木いわて東北メディカル・メガバンク機構長、人見いわて東北メディカル・メガバンク副機構長、福島教授、徳富講師、山下講師、山本助教
4. 議事
（第7回遺伝情報等回付検討委員会議事概要の確認）
1. FHパイロット研究進捗状況
 2. 第二段階でのパイロット研究
 3. その他

<配付資料>

配席表

第7回遺伝情報等回付検討委員会議事概要

- | | |
|--------|---------------------------------|
| 資料 1 | 第一期、第二期の進捗状況 |
| 資料 2 | 調査の進捗状況 |
| 資料 2-2 | 見出されたバリエーションと病態について |
| 資料 3 | 第二段階での遺伝情報回付事業について |
| 資料 4 | パイロット研究②：表現型（-）の疾患の回付 |
| 資料 4-2 | エビデンスレベルの高いPGx遺伝子と薬剤 |
| 資料 5 | パイロット研究③：遺伝情報回付に関わるステークホルダーへの調査 |
| 資料 6 | パイロット研究④：多因子疾患のリスク理解に関する研究 |

<参考資料>

- | | |
|------|--------------------------|
| 資料 1 | 東北メディカル・メガバンク計画 全体計画 |
| 資料 2 | 説明同意文書および同意書 |
| 資料 3 | 「健康及び遺伝についての住民意識調査」調査報告書 |
| 資料 4 | いわて東北MMB調査票1 |
| 資料 5 | いわて東北MMB調査票2 |
| 資料 6 | 遺伝情報回付検討タスクフォース報告書 |
| 資料 7 | 生理学的検査結果報告書 |

- 資料 8 遺伝情報等回付検討委員会規則
- 資料 9 遺伝情報等回付検討委員会と関連組織
- 資料10 今後の委員会の進め方
- 資料11 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 資料12 ゲノム医療推進協議会 中間とりまとめ
- 資料13 ACMG 5 6 遺伝子 各疾患の概要まとめ
- 資料14 パイロット研究 研究計画書
- 資料15 FH パイロット研究（第一期）中間報告

5. 議事概要

議事に先立ち、昨年度まで委員に就任していただいていた久保委員から、今年度は委員を辞退したい旨の申し出があったため事務局で後任の選考を進めたい旨の報告があった。

次いで、第7回遺伝情報等回付検討委員会議事概要について諮り、承認した。

- (1) FH パイロット研究進捗状況について川目教授及び福島教授から、資料1、資料2、資料2-2に基づき説明があった。

以下、委員長の進行により意見交換があった。

○委員：確定したものだけ返すと記憶しているが、VUS も返すということだったのか。また、何を基準に陽性としたかを教えてほしい。

→事務局：研究計画書にはVUSも含めて返却するというを書いた。

VUSを返却した理由は、少しでも生化学的な表現型があれば健康管理に裨益するために、健康管理に役立てていただきたいので解釈検討委員会で話し合った上で決めた。

判断基準は、今までの過去の論文、それからアレル頻度等、あとはFHの専門科の臨床の先生にも解釈委員会に入ってもらって検討させていただいた結果、陽性、VUSという判断を行った。

○委員長：15ページのPCSK9の3番目について、パイロット研究の人数で11人もおり、ヘテロ72、ホモ1ということで、これもpathogenicとなっているが、これについて説明してほしい。

→事務局：このバリエントはアレル頻度が高く、ホモの方もいる。HGMDのカテゴリだとDMになっており、ClinVarでは“Conflicting interpretations of pathogenicity”（病原性については相反した解釈である）という結果だった。しかし、日本動脈硬化学会のガイドライン及び日本人のFHの遺伝子と表現型を調べた論文があるが、その中では、このバリエントを病的意義陽性と判断され、LDL コレステロールをこのバリエントがあると上昇させるということがin vitroの研究等でも報告されているということもあった。よって学会の判断基準とそのほかの文献等をあわせて、病的意義ありと判断

させていただいた。

○委員長：解釈するときの判断基準に関しては、解釈委員会がどのようなメンバーで構成されて、どれくらいの回数の審議をして、どういう情報をもとに審議した結果であるかなどの内容を明確に記載しておく、今後ほかの研究でも役立つのではないかと。

→事務局：委員構成については種々の専門家に集まっていた。Wet の方、Dry の方、それから臨床の疾患の専門の医師、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーも入り、岩手と東北で3回開催した。論文を出すときには詳しく書くようにしたい。

○委員：15 ページの一番上のところで、ClinVar で pathogenic となっているが、TMM としては benign というのは、頻度や過去の論文をチェックして判断をしたということによいか。

→事務局：解釈委員会では、必ず論文を当たるようにしたが、文献は一つも見当たらなかった。

○委員：委員長から話があったとおり、エキスパートによるバリエーションの判断というのは非常に重要なため、是非、実際の臨床症状などのフィードバックをお願いしたい。

また、16 ページのところで報告されているところで、第一期と第二期で陽性率が半分程度変わっているが、対象数が少ないためにこのような違いがでたと思う。過去に遺伝性疾患の変異解析をやっていた者として質問したい。家系図情報から遺伝性疾患に変異があると思われた患者のゲノム解析を実施した場合、変異が見つかるのは大体2割から3割と言われている。今回は症状としては FH が疑われる方をお呼びして、決まった遺伝子だけを調べて20人程度見つかったということは、40ないし50人ぐらいは、家系図情報からは FH が疑われたが変異が見つからない人たちがいると思うが、今回の報告を見ると変異が見つからなかったのは一人だけか。

→事務局：そうである。バリエーションがなく臨床的な診断基準を満たすだろうと考えられた方が1人いた。

○委員：症状から考えると変異があるはずの人たちのうち2、3割しか変異が見つからないということを前提として考えると、今回お呼びした方の中には、本当は変異を持っているけれども、今の方法だと見つからない方が倍以上いるのではないかなと思う。そのような方にはどのように説明されているか。

→事務局：健康調査のアンケートと生化学的検査でコレステロールが高い人を選び、事前には家族歴の詳細な聴取や家族性高コレステロール血症が疑われる症状の検討はできないので、質問になかなか答えられない。

→事務局：返すに当たって、今回、我々が調べた3つの遺伝子の中には今のところ変化は見つけれなかったが、今後見つけられる可能性があること、限界があるということを伝えながらお返ししている。

○委員長：結果の家系内への共有について、陽性の場合に比して、陰性であると伝え

たい方が増加するということは、日本人は、遺伝子に変化があるというのは、ハードルが高いと感じたが、その辺についてはどうか。

→事務局：変化の比較は、講習会受講前とその後である。陽性の方に関しては、講習会を受ける前から、「共有したい」、「健康管理に役立つ」と考察した。しかし、陰性の方に関しては、講習会を受けることによって、陰性でも健康管理を共有したいとか健康管理に役に立つというような感じに変わったと考察している。

○委員長：陽性の場合には、最初から意識が高かったという理解で良いか。

→事務局：そのとおりである。

○委員：結果を回付するに当たって遺伝カウンセリングを行っているが、参加者が何を求めているかというところ、自身の健康の次に、血縁者の次世代に対する健康を期待して検査を受けていると思う。血縁者にどのように活かすことが出来るのかなど、どのように遺伝カウンセリングの中で情報提供がされているのか教えてほしい。

次いで、2-2の表を見ると、参加者の男女比を覚えてないが、圧倒的に女性が多い。また、60代、70代の方が多く、このデータを解釈するときに、一般集団としては集めてはいるが、その特殊性をどのように考えているかお聞かせ願いたい。

→事務局：1番目の質問については、基本的には遺伝カウンセリングの中で行った。参加者自身の健康の意義の問題だが、将来にわたる家族の健康のため、そういう体質を持っているということを知識が向上した分、正しく伝えられると思う。

2番目の質問について、今回の症例の選定に関しては、市町村の健診とあわせてリクルートしているのでバイアスがかかってしまうということを理解している。年齢的な部分で60代、70代にどうしても偏っているのどのように区割りをしていくかという問題があると思っている。

→事務局：1番目の質問について、講習会のときにも、次世代、血縁者にも役立つ情報になることを伝えているが、結果回付の遺伝カウンセリングの際には、まずは本人への話が中心になる。しかし、今回、回付の際には家族歴を聴取したので、バリエーション陽性の方の場合には、家族歴でお子さんがあるときは、この方たちにも情報を共有していくことが求められるという話をしている。ただし、実際には、血縁者についても診断してほしいという方は、東北大学でも岩手医科大学でもまだいない。

○委員：家族に有用な情報についてどう行動するかというところに結びつけていくことが、本当の価値がある。孫などは発症もしていないが、将来、先生方に相談できるという窓口があるということを知らせることが大切と思う。

→事務局：機会があれば、それらの具体的な窓口などの情報提供もできればと思う。

○委員：今回、対象になる方は、今後もフォローアップはするのか。第二期の調査が終わったら終わりということではなく、対象者の方たちを研究のコホートとして引き継いでいくのか。

→事務局：FH のパイロット研究としては、結果回付より 1 年後の調査で終了になる。しかし、バリエーション陽性の方は、ほとんど全ての方が病院から地元の医療機関に経過観察がされており病院でもフォローアップが続けられる。また、TMM計画のコホートとしてのフォローアップは継続される。

→事務局：思い描く近未来の姿は、職場健診や人間ドック等で遺伝子を調べ、その遺伝子から抽出されてくるリスクを伝えるような形で、そのリスクに基づく介入があり、個人に即した予防を打ち立てるといった絵がある。それでリスクを出したら、そのリスクに対して、遺伝子に基づくリスクなので遺伝カウンセリングをして、お伝えをし、私たちの社会の中の健康を守る図式としてでき上がってくる必要があると思う。今回はFHに注目をして、その本当のパイロット研究を少し行ったが、ご指摘のような点を克服しながら、我が国のゲノム医療が進んでいくのではないかなと思う。

ゲノム医療というと、今、がんのパネルが先行しており、がんのドライバー遺伝子を探して、いい薬を探すというところが一つ進行していると思うが、もう一つの大きな柱は、リスクに基づく介入である。また、個人に即した個別化の予防というのが、ゲノム医療の大きな一つの流れになっていると思うので、そこをやるためには、これのさらに何倍も、何十倍ものパイロット研究をしないとだめだということを先生から言われたと思って聞いた。

○委員長：おっしゃるとおりだと思う。情報提供の側面の2つ目のご意見では「内容が難しかった」「曖昧(グレー)な感じがした」というのがあった。ゲノム情報というのはグレーで、グレーをグレーとして聞いてよかったと思えるようなところまで深い理解を得る必要があると思っている。今回はFHだけだが、そのほかがんやアルツハイマー病等も確率情報として出てくるので、それをいかに自分や血縁者のために利用するかという意識が重要だと思っている。

がん、難病、周産期のゲノムと入り口は違っても共通である。AMED、厚労省の中で各課、文科省、それぞれ横の連携をとってゲノム医療の推進をお願いしたい。

○委員：治療を行っている方で、バリエーションがあった場合、なかった場合で、その後に行動変容があるのかどうか、意識の変化があるのかどうかというのは、ぜひ聞いていただきたい。自分としても病気だという認識があって、それが遺伝子の型となった場合に、それがどちら側に意識が行くのか。それを子どもに伝えたいとかそういうのも含めて、また治療をもっとしないといけないと思うのか、それとも、もうしょうがないと思うのかとか、そういうところを少し聞いていただきたい。

(2) 第二段階でのパイロット研究について、川目教授から資料3～4に基づき説明があった。

以下、委員長の進行により意見交換があった。

- 委員長：悪性高熱症は、最初あったと思うが、この表にはないようだが。
- 事務局：悪性高熱症を今回この表から外した理由は、CPIC（Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium）のエビデンスレベルがそれほど高くないためである。
- 委員：FHのときには高脂血症ということで、表現型があるということだが、今回の場合、特に難聴やHBOCも表現型がありというところを拾うのではなく、一般に拾うのか。
- 事務局：実際、乳がんにかかっている方、卵巣がんにかかっている方ということからリクルートするという方法もあり得る。ただし、基本的に結果回付後に派生してくるのは未発症の場合と血縁者の方なので、今回、リクルートの方法としては、有益性を考えて表現型のない方も含めて考えている。
- 事務局：ご指摘のプロトコールも可能性はある。ミトコンドリアによる難聴は、曝露しなくてもなる方もいるので、難聴の方を拾うことも検討課題である。
- 事務局：リクルートの方法については非常に難しい問題として考えている。例えば、FHに関しては、コレステロール高値などを有する数百のレベルの方々に対して連絡をして、それに対して何%の方々から返事をいただいたレベルだったが、もしゲノム解析を行っている人全員に連絡する場合、相当検討が必要である。
- 委員長：対象者は全ゲノム解析が行われた最大3,000人か。
- 事務局：宮城県と岩手県合わせておおむね3,500人前後である。
- 委員：遺伝型を事前に調べてわかっている対象者に呼びかけとも考えるがいかがか。
- 事務局：陽性の方に連絡をすることは、それだけでわかってしまう、知らされないでいる権利の問題があり非常な検討が必須である。
- 委員：それぞれ特有の問題があるので遺伝性のがんの話と、PGxの話に分けて整理しなければならないと思う。
- 事務局：ご意見をお伺いしたいのは、PGxも遺伝性がんも双方行うのは実務上困難なので、第二段階でやるのはまず、PGxまたは遺伝性がんのどちらかということになる。
- 委員：知らされないでいる権利の問題があるとの発言があったが、例えば対象者の中から変異を持っている方を選んで、今のところ確定した変異がネガティブな方を同数選んでお返しするということをすれば、受け取った方はどちらに入っているかわからないかと思うが、まずそういうデザイン自体が成り立つのかどうかということをお聞きしたい。
- 事務局：海外の先行研究も調べながら進めたいと思う。3,500人全てが対象ではないという考え方があることをも理解している。
- 委員：基本、ランダムに抽出のような形で選ぶのが一番である。また、PGxかHBOCだが、HBOCは医療につなげやすい。しかし、PGxの場合は余りガイドライ

ン等もないものが多いので、どこまで説明して、どこまでフォローするかというのを決めておいたほうが良い。どこまでをフォローして、どこまでを説明するかというのがかっちりしているような状態のものであれば、PGx はいいと考える。

○委員：PGx で、悪性高熱症は余りエビデンスがないといていたが今回対象とする集団の中で、本当に日本人でやったらエビデンスとして成り立たないのかという検証をするのもいいと思っている。

また、ワルファリンが入っているが遺伝子型でアルゴリズムがあり、簡単なアルゴリズムで投与量を決めて試してみることはできると思う。日本人に使えるものがどれかというのを明らかにするというのは、目標として良いと思う。

次に、がんは既に医療が進んでいるので PGx のほうがよろしいのかと思う。なお、話は変わるが QT 延長症候群の頻度が高いという話をよく聞く。検査会社で QT 延長症候群の解析をやってもらえるような体制にしようと思っているが、このコホートの中でも大事なキーワードになると思っている。

→事務局：今回の TMM 参加の方々は高齢の方が多いので、ワルファリンを使っている方も比較的おられると思われる。そういった意味で、パイロット研究の候補としていいと思う。しかし、ワルファリンは、その効果が個人によって非常にばらけること、また既に投薬中の場合があるという点で課題もある。また、抗血小板薬のクロピドグレルでは、*CYP2C19* の PM (プアメタボライザー) で薬が効かないということで、その他の抗血小板薬に変えるという対応が出来る。代用薬が複数あるということで、イベントの発生というアウトカムは難しいが、薬剤選択や変更のところではアウトカムを求めることは可能かも知れない。

○委員：HB0C について、システムができていいと思うが、公衆衛生的にこの疾患を拾うということは優生学につながるのではないかと危惧している。その反面、PGx では、思わぬことで難聴になることを完全に防げるチャンスである。病院に行った時点では遅いので、情報として持っているということ自体、その人の健康を守るということに直につながる。個人的には PGx のほうが良いと思う。

リクルートであるが、研究であるので、やはり陽性とそのコントロール、1対1でなくても1対3とか、そのような形で、やっぱりデータは欲しい。

○委員：PGx がいいと思うが、その結果をどう本人に反映させるかということが重要。カードを持っていただくのか、本当ならば電子カルテに入っていて、医師がオーダーしたときにアラートが出るようにするのがいいと思う。*UGT1A1* は保険適用になっているということだが、ほかの PGx の検査は自費なのか。

→事務局：保険診療は *UGT1A1* だけである。

○委員長：自由診療の受け皿はあるか。また、どこでやれるのか。

→事務局：検査自体は、検査会社でやっているところは結構ある。また、PGx の研究

者グループで得意な部分があり、その研究室にサンプルを解析してもらうということが実情になっている。

○委員長：(委員長より HBOC 総合診療制度機構 (JOHBOC) の説明)

HBOC については、今年の4月から HBOC 総合診療制度機構 (JOHBOC) の認定制度が立ち上がった。

なお、認められた施設は 19 施設であるが、東北大学はまだ入っていないため、ぜひ入っていただきたい。

→事務局：岩手医科大学は今後申請する予定である。

○委員長：承知した。

がんゲノムの中核拠点病院 11 施設で JOHBOC の認定施設に入っているのは岡山大学だけである。これからゲノムの時代になると、ますます1つの診療科だけではとても対応できないので、横の連携の組織づくりというのが急がれる。

→事務局：JOHBOC の基幹病院もまだ認定されてない中、HBOC の回付でいくとなると大きな影響があるのでは。医療との連携は必須である。どこまでが私たちの領域で、そこから先は医療のほうという区切りをきちんとしていかないとうまくいかないと思う。ぜひ検討させていただきたい。

○委員：HBOC に関しては、確認の再検査について ToMMo の解析結果をみるので、シングルサイトの検査である。医療にどう結びつけるかという大きな問題がある。一方、難聴であれば、医療機関に受診する際の個人の責任としての情報提供になるので、やりやすいと思っている。

→事務局：先生方のご意見を伺って、予想通りがんと PGx の両者に分かれてのご意見があり、本当によかった。最近のがんゲノムの状況を見れば HBOC だが、有用性では PGx も選択肢となる。どちらを選択するかは、それはもちろん私どもの責任であるが、本日のご意見を参考にしてしっかり検討していきたい。

第二段階でのパイロット研究について、福島教授、長神特任教授から資料5～6に基づき説明があった。

以下、委員長の進行により意見交換があった。

○委員長：56 ページの遺伝的リスクが濃い青から白に向けて5個に分かれているがどのように5個に分けたのか、イメージについて説明してほしい。

→事務局：わかりやすくするために5群に分けているが疾患や対象によって、必ずしもこのように分かれるものではないかもしれないので、その部分を層別化していきたいと考えている。

○委員長：意識調査を行ってみてどう変わっていくかという、仮定の話ということでよいか。

→事務局：右下は特にそうになっている。上に関しては、家族歴を聴取した上で、実際

に回付をするという形になる。

○委員：回付する対象の遺伝子のリスクというのは、既存の論文で出ているベースを使うことになるのか。

→事務局：そうである。

○委員：この評価こそが多因子疾患については必要なことだと思っているので、是非うまくやってほしい。

○委員長：家族歴の収集と疾患発症リスクの回付があるが、その対象者を具体的にどのようなようにして50名から100名を選ぶのか、説明してほしい。

→事務局：アンケートの参加の希望を50人から100人参加できるような形で呼びかけていく。

○委員長：早い者順で100人応募してください。というようなイメージか。

→事務局：検討中であり具体的なことは今は申し上げられない。

○委員長：多因子疾患がこれからのメインで、曖昧なことをどうやって意味づけや理解をしてもらうかというのが最大のゲノム医療へのテーマだと思う。それなしでDTC検査がどんどん進んでいっているということが問題であり、ぜひ、東北メディカル・メガバンク計画から正しい道を提示してほしいと期待している。

(3) その他

○委員長：その他についてはこちらで用意した議題はないが、委員から発言はありますか。

○委員：第二段階のアプローチ方法は詳細を検討し、この委員会でまた審議するのか。

→事務局：第一段階のときも、どの疾患がいいかというのを皆様から意見をいただき、最後は高コレステロール血症でやるということをこの委員会に諮り、認めていただいていた。今回に関しても、持ち帰り、話し合っ、次回の委員会で必ずお諮りする。

→事務局：今回は、パイロット研究②について、研究骨子、研究計画の骨子案を提出させていただく。また、10月から11月に1回、さらに2月ごろに実施予定である。

なお、パイロット研究の④、③に関しては認めいただいたので、今年度中にスタートし、その進捗も併せて報告したい。