

第9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12月4日(火) 15:00～17:00
2. 場所 東北大学 東京分室
3. 出席者 (委員長) 福嶋委員、(副委員長) 要委員、辰井委員、堤委員、山内委員、鈴木委員、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、厚生労働省  
(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、中村講師  
(岩手医科大) 福島いわて東北メディカル・メガバンク機構副機構長、石垣教授、徳富講師、吉田臨時技術員

4. 議事

(第8回遺伝情報等回付検討委員会議事概要の確認)

1. 第二段階でのパイロット研究
2. FHパイロット研究①
3. その他

<配付資料>

配席表

第8回遺伝情報等回付検討委員会議事概要

- |      |                                 |
|------|---------------------------------|
| 資料 1 | 第二段階での遺伝情報回付事業について              |
| 資料 2 | パイロット研究②：表現型(一)の疾患の回付           |
| 資料 3 | 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 4 | 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      |
| 資料 5 | 進捗報告                            |
| 資料 6 | 中間報告                            |
| 資料 7 | 第二段階終了後のTMMのあり方検討               |

<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～第二期）中間報告

## 5. 議事概要

第8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) 第二段階でのパイロット研究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：資料2-2、研究計画Bのリクルート方法について、既に課題として書かれている「知らされていないでいる」権利は重要で、例えばウェブサイトに掲示した上でも、電話連絡を入れる時点でも、既に何か自分には遺伝的な病的な変異があるのではないかということで不安になられる方が出てくる可能性があると思われる。この知らされていない権利を考えると、既に変異を持っている方も含めて、多数の方に対して声がけをすることで、自身が希望する前にわかるということをおこなうことができるのではないかと。また、3対200あるいはすごく陽性者が少ないところであれば、もう少し頻度が高い多型の薬剤に対しての回付も考えるとよいのではないかと。

資料2-2 研究計画Aの部分について、ゲノム解析の有無を問わないとあるが、例えば資料2-1のmtDNA1555はジャポニカアレイに載っていないのか。

→事務局：ミトコンドリアに関してはジャポニカアレイのバージョン2には載っていない。リクルート方法について、研究計画Aでは200人に4つの遺伝子（mtDNA1555、*CYP2C19*、*NAT2*、*NUDT15*）を返すと考えている。そうすると、例えばPMが20%いるので、200人だと40人ぐらいが注意する必要があるという形になる。また、EMの方だとピロリ菌に効くということでその結果もお返しすることができるという立て付けになる。20ページの「そのほか3つの遺伝子を候補として抽出」は、この3つ（*CYP2C19*、*NAT2*、*NUDT15*）+ミトコンドリアであり、研究計画Aでは200人規模にお返しするという計画である。

→事務局：研究計画Aのスタディーデザインだと、一番有力だと思っているミトコンドリアが200人の中に入っていない。しかし、Bの案は陽性の3人程度である。どちらがいいか、そこが論点である。

→事務局：ご指摘のようにウェブに「こういう形で連絡がいきます」と広報すること

で他の対象者も不安になるかもしれないというのは非常に重要な視点で考えていく必要がある。

○委員：AもBも行ってほしい。その理由は、最初にこのリクルートで人が集まらないのではないか、PGx のことについて知られていないのではないかという心配があったかと思うが、昭和生まれの最初の方たちは、子どもや家族にストマイ難聴になった事例を相当経験しているので、身近に感じていると思う。ホームページで公募するときに、PGx と言われてもわからないため、例えば具体的に一般で知られている用語で伝えると集まるのではないか。困っている家族は必ずいると思う。

200 人は少ないように思うが、興味がある人が応募してくる可能性もあるのではないか。しかし、この場合はそのような人を目がけて呼びかけているので、集団の偏りがあっても今回はいいのではないかと思う。

B案については、限られた地域のため、連絡の有無がまわりに知られてしまうのではないかという心配があり、その防止策として、この研究に参加された方全員に、ハガキ等で連絡し、今回の結果についてはお戻しするが差し支えないか、ということ全員に連絡すれば、誰に電話がきたかわからない。そういう方法もあるのではないか。

また、19 ページの Lynch 症候群と HBOC を検討した母数を教えてほしい。

→事務局：この論文は、2、049 人ぐらいである。

○委員長：AもBも両方行っていただきたいと思う。

○委員：Bについて、陽性であるということはどういうことか。

→事務局：このバリエーションを持っていると、アミノグリコシド系という抗生物質を処方された場合、不可逆的な難聴を発症してしまうということである。NICU や海外でのけがで処置される可能性もある。つまり薬剤によっては難聴になるリスクがあるということである。

○事務局：これは優性遺伝なのか。

→事務局：ミトコンドリア遺伝、いわゆる母系遺伝である。

→事務局：もし母親がこのバリエーションを持っていると、その子どもは全員バリエーションを持つ。オートマティックにそういうことがわかるということになる。

→事務局：母親がわかったら、子ども（兄弟姉妹）には役に立つかもしれない情報である。

○委員：研究計画案AとB両方できない理由を教えてほしい。

→事務局：両方というのも考えているが、どういう広報をするか考えていかなければならない。また、タイミングやリクルートの時期は慎重にしなければ混乱が起きるかもしれないと考えている。

○委員：Aの場合は、ホームページ等に載せて広く公募し、先着 200 名までに回付の希望の有無について問い合わせを行うことがあるということについて承諾を得ているので、このことに基づいて、直にその 3 人には電話するというのもあると思うが、問題があるのか。

○委員：そうであれば 3 人と、選んだ人全員で合わせて 203 人に電話をかければい

いのではないか。

→事務局：Aは、公募（手挙げ）方式にしようとしている。ゲノムを見ない段階なので、同時に行うことは可能だと思うが、問題はマンパワー等の立て付けである。

○委員：やはり電話が来たか来ないかについて、「うちに電話が来たけど」という話が出ることは、あまりよくないのではないか。

→事務局：こちらでも既に検討しており、地域では対象者同士の関係が密接なので、電話にするのか手紙にするのかというのも検討はしている。○委員：選ばれた200人は、乱数でランダムに選んでいるというのを前置きすればわからないのではないか。3人ではなく、200人というのは、やる手間と予算の関係でこうなっているのだろうが、本当は全員に声がけして、希望があれば回付するのが本来だと思うが、工夫できるのではないか。

→事務局：ホームページ等で呼びかけをかけてランダムに200人を呼びたいというのがこのA案であるが、ホームページで募集をかけても、自分の情報を知りたい方が集まらないかもしれない。興味関心にある人が200人以上来てくれるという話もあったが、実際には誰も来てくれないかもしれない。来なかった場合は、こちらが乱数表で、例えば400人ぐらいに連絡してみて、それで参加者を募集し、200人に達したら連絡をやめ、この3人を混ぜるというような方法もある。

○委員：その方法であればわからないし、確率としては3人にかけようが200人の中の3人にかかろうが同じである。

○委員：議論しなければならないのは、そのときに陽性者の方が入っているのを何かしらの形で公表出しなければならないのか、しなくてもいいのかということ。正確に行うのであれば乱数表で選ばれた人と陽性の人が入っているといった場合、あなたはそのどちらかわかりませんというので声がけをするほうが丁寧だと思う。

○委員：このBの対象はミトコンドリアDNA1555のバリエーションか。

→事務局：その通りである。

○委員：Bで3人を決め打ちし直接連絡するのは良くないのではないか。1つの案としては「公募のほかにもランダムに抽選で連絡をします。」ということもホームページに載せ、募集に来た方は受ける。あとは、例えば「50人や100人にあなたは選ばれましたがどうしますか。」というのを聞く。ホームページ上に全部書いておけば、あまり違和感はないのではないか。

ミトコンドリアDNAなので、母系遺伝といっても伝達率（ヘテロプラスミーの可能性はある）はお子さんを実際に見ないとわからないということを正確に説明していただきたい。

○委員：ランダムだと思っても、電話がかかってくる人にとってはランダムには思えないので、きちんと明記しないとイケない。そのために、大事なのは電話がかかってきた人がどう感じるかということだと思うので、対象者の全員に聞く形をとってもよいのではないか。

- 委員長：ぜひとも具体化するときには2つ同時に行ってほしい。
- 委員：なぜ、既に全ゲノム解析がされている人から、200人を選んではいけないのか。その解析結果をもとに3人も選ぶということか。
- 事務局：ミトコンドリアの3人は、その通りである。ただし、ToMMoでは全員分の全ゲノム解析を行っていないので、他にも希望者を募りたい。
- 事務局：この研究は私どもでゲノムを決めて、わかっている人にだけ回付するという側面と、わかったらどう感じるかというランダムにピックアップして返すという側面の研究も行いたい。
- 事務局：今回のリクルートは特に三世代コホートの人も含めて、広くPGxの遺伝情報を知りたいという方を募りたいというのがA案で、そのためにゲノム解析を行っていない方も対象とした案である。実際には、地域支援センターに来所の際に伺ってみて、ぜひ知りたいという方もリクルートする。そのときにはゲノム解析をしていない人もいますので、ということである。それが200人の立てつけである。
- 事務局：ランダムに選んだが、ランダムではない3人が入ったということはどう説明するかについて、あらためてご説明をお願いしたい。
- 委員：この研究では、陽性者も含むランダムに選んだ方々に対して声がけをしているという形にすると受け側としては、もしかしたら自分は陽性かもしれないと不安を感じる方も出てくるとは思うが、その部分を説明しないでランダムですと言うのはあまり好ましいことではないのではないかと思った。
- 事務局：そのように我々も考えているところである。
- 委員長：このような状況下で電話がかかってきた方の心理的な変化も調査対象として研究に含めていただきたい。
- 委員：Bだけを行うという可能性について、問題があるということが私はわからない。Bについて、このようなことを知ることができますと言われて、私は知りたくありませんと言う人がどのくらいいるのかと考えると、あまりいないように思う。今実際に病気であるということでもなく、恐らく誰にとってもぜひとも知りたい情報のように思えるので、もともと何か有益なことがわかたらお伝えすることもありますという立て付けであって、それを3人の方に何らかの形でお伝えするというにどういうことに問題があるのかというのがよくわからないので、ぜひご意見を伺いたい。
- 委員：今のご質問のところは、前にIMMが質問紙調査の研究されている。そのデータからは、薬剤感受性遺伝子だと60代後半ぐらいの方は恐らく声がけしたら知りたいと言ってくれると考えられる。
- 委員長：Bのミトコンドリア遺伝子は、難聴に関わり得る遺伝子の変化ということになり、母系遺伝である。何かあれば母親の責任という、もちろん遺伝子だけではなくて環境要因、薬と重ね合わせてのことなのだが、十分な遺伝学の知識がない段階で原因のわからない病気で母親のせいというふうに短絡的に考えられてしまう可能性があり、そうするとその家系が排除されるという可能性もなきにしもあらずということが懸念される。

○委員：その場合、周りに知られるということが問題になるのか。それとも本人だとしてもその本人を通じて家族等いろいろな人に知られることで問題になるのか。

○委員：二次的所見で、家族性腫瘍が判明した場合であっても伝えるか。検査前に、各遺伝子について調べるが、結果を知らせるか説明するのが遺伝カウンセリング上重要だと思う。また、コホートの中から選ぶとすると、新たに200人選ぶことの価値としては、きちんと説明した上でリクルートは望ましい形ではないか。これとこれを調べる、これは返すことができる、というあるべき姿で研究をスタートできると感じた。その意味で、新たに集めるのは大変よいと考えるが、人数が欲しいので、ホームページだけではなく広く広報していただきたい。困っている人はいると思うので、そのような人にチャンスをつくっていただくことをお願いしたい。

→事務局：PGxという言葉は使わずに、わかりやすい説明の広報をこころがけたい。ホームページ、動画等や地域支援センターで動画を流しながら、待っている間に聞いていただき、必ず遺伝情報についての理解をすすめることを行いたいと考えている。

また、これから遺伝性腫瘍の場合もリクルート方法が非常に重要になってくるので、今回の多くのご議論は非常に貴重である。

○委員：実際に研究を行うときは、以前より行っている「いでん講習会」は必ず行うのか。

→事務局：「いでん講習会」代わりに動画や説明書という形にしたいと考えている。

「いでん講習会」は、FHのパイロット研究を行ったときの検討点として、非常に負担が大きいことが課題になった。

AとBと両方行うことを前提に研究方法については折衷案をつくり、負担にならないように考えたい。しかし、私どもとしては十分なパイロットとしてのサーベイランスもできるような方法を次回の委員会で具体的に提案するということがよいか。

また、第二段階というのは来年と再来年と2年間あるので、遺伝性腫瘍のほうに組みめないかと考えているが、いかがか。

○委員：遺伝性腫瘍の結論というのは聞いていないと思うが。

→事務局：まず初めにPGxの返却のパイロット研究を行ない、遺伝性腫瘍は、その後ということである。

○委員：3,000人のゲノム解析をした中で、ACMG56の頻度はわかっているのか。

→事務局：先ほど遺伝性腫瘍のデータにあったように、2,049人であればSNVだけがわかっている。それは先ほど発表させていただいている。

○委員：それらの方が次のステージのターゲットそのものになる。その方たちは、ある意味でリスクを現時点でも抱えていることにもなり得るわけである。

○委員：家族性腫瘍の変異を既に知っているのに、逆に慎重になって教えないことのデメリットも考えなければならない時世である。まずはPGxということだが、家族性腫瘍を含め、積極的にTMMでは取り組んでいるという感じに

行っていただきたい。

○委員：東北大学と岩手医科大学で年間 HBOC の患者を実際に調べて病院で返しているのはどれぐらいの件数があるのか。

→事務局：正確にはここで返答できないが、遺伝科のカンファレンスに出てくる症例などから推測すると大体 10 家系ぐらいではないか。

○委員：両方の大学では既に HBOC に対しては臨床の先生方と連携すれば返せるという対応ができるところまでは来ているということ。

○委員長：医の倫理の 4 原則の Do Not harm、個人情報保護というのが日本では最大限重視されていて、Beneficence、いいことはやっというところはどうしても二の次になってしまっているということがある。今回から厚労省の方も委員会に陪席しており、研究から診療への動きを加速する最先端に行っているの、まずは PGx で幅広く研究していただいて、次回の委員会には、具体化とともに家族性腫瘍、あるいは ACMG59 をぜひ検討いただきたい。

第二段階でのパイロット研究について長神特任教授から、資料 3 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：特定の遺伝性疾患の薬も、地域の薬局処方になっている。薬局から明らかに遺伝性疾患の家が特定される状況が生じた例もあった。地域の薬剤師への調査の意味は、遺伝についての啓発という側面からも、これから大きくなると考える。

第二段階でのパイロット研究について福島教授から、資料 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：確認であるが、厚労省の方が見えていると話があったが、PGx を返すというのは介入になる。これは文科省の研究であるが、その先には医療につながっていくということでも承認されたという、流れができつつあると認識してよいか。

→事務局：研究事業として考えている。

○委員：35 ページで対象疾患をいくつか挙げているが、これを選んだ科学的根拠というのはどういうものがあるのか。例えば欧米人だけの、よく DTC の遺伝子検査の問題になるが、日本人でのエビデンスがあるのかどうかというのは大事なことになってきており、まさにそれを評価しようと議論していると思うが、例えば欧米の論文だけが根拠になっているのか、日本人でもアプローチがあったのか、そのようなことも含めて検討した上で対象疾患が選ばれたのか教えてほしい。

- 事務局：データのツールのもととなった My Family Health Portrait に入っているソースに搭載されているものが 2 型糖尿病と大腸がんであり、家族歴を含むリスクスコアがあるものという形で選定した。また、将来的にポリジェニックモデルによる多因子疾患のリスク回付を念頭に置いた場合も考慮して脳卒中等を入れたという経緯がある。
- 委員：ここで使うデータは、3、000 人のゲノム解析を終了したものがベースになるのか。それで論文が報告され、今、話されたものを加味して検討した結果、このような疾患が対象になり、多因子疾患のゲノムコホートのようなアプローチをしていくと考えてよいか。
- 事務局：リスクスコアの選定根拠は、TMM の解析結果をもとにしていることではない。
- 委員長：あくまでも架空のもので、例えばこういうことを回付したときにどのような心理的な反応があるかということの調査である。
- 委員：3、000 人のデータは関係なしなのか。
- 事務局：関係しない。家族歴の情報のみによるリスクである。
- 委員：なぜ TMM のデータを利用しないのか。
- 委員：GWAS の感受性多型だけでリスクモデルをつくと精度はなかなか上がらない。昨今だと AI や、我々のポリジェニックリスクスコアモデルを使った方法があるが、現時点で数万規模のケースとコントロールが必要である。現時点でモデル構築が終わっている対象疾患は我々が行った BBJ との脳梗塞のモデルと東北大学がアルツハイマー病患者の公開データを使った STMGP 法のモデルだが、資料において名前が挙がっている全ての疾患についてモデルをつくったわけではない。いま、どちらかということ TMM の立場としての発言になっているが、今後 TMM の先生たちが遺伝情報回付のパイロット研究を TMM の中でつくったモデルではない疾患でロールプレイを実施するが、これらの疾患は今後恐らく TMM でつくっていく予測モデルとオーバーラップする疾患が多々あると思っている。
- 委員：行動変容の評価、行動変容には開示したときとその後とタイムスパンが想定されるが、その後どう変化したか、ロールプレイでその時間の差というのはどのように評価するのか。
- 事務局：疑似ゲノムを用いたところになるが、ここは 50 名から 100 名のリクルートを予定しており、理想的には 50 人から実際に家族歴があるところによるリスクを回付するのと、プラス 50 名には疑似ゲノムでロールプレイした。もちろんその方は家族歴によるリスク評価もした上になるので、家族歴は当然 100 になるが、疑似ゲノムまで行った方とそこまで行わなかった方とを比較したいと考えている。
- 委員：自分のリスクを開示される人もいるということか。
- 事務局：自分の家族歴だけに関するリスクに関しては全員に回付すると考えている。
- 委員：対象疾患が多岐にわたっているが、50 名の中にランダムにいろんな疾患を持っている人が入っており、それに対するリスクをそれぞれに返し、その上で行動変容を見るというデザインなのか。



- 事務局：選択する疾患はもっとたくさんあり、入力する部分は多数の疾患があるが、リスクをお返しできる部分としてはまだ、本来ならもっとたくさんあればよいが、まだ現在のところはこのぐらいの数で検討している。
- 委員：50名で多くの疾患で行動変容を見て、そのような解析はできないのではないか。つまり、病気によって対応が異なると思うが、大腸がんのリスクを言われた人と脳卒中のリスクを言われた人の行動変容を50名で解析して、何か統一的な結論が出るのかというのが素朴な疑問である。
- 事務局：行動変容のところでは、今考えているのが右側のところに出ているライフサイクルスコア、単純な、例えば食生活が変わっただとか、運動するようになったとか、BMIの変化とか、喫煙の部分で変化があったなどといったところを中心にした上で、それ以外にもたくさん食生活のところを聞いているが、その部分で変化があるかどうかということは解析できるのではないかなというふうに考える。また、生活習慣病であるので、1人に複数のリスクが伴うこともあるのではないかと思うので、その部分で解析は50である程度できるだろうと考えている。
- 委員：疑似ゲノムデータというのはどのようにつくられるのか。
- 事務局：今考えているのは、家族歴に合わせるというのではなく、ランダムに、ロールプレイするほうの側もわからない形で、一般の方よりもあなたはこのリスクが高いですよという形をお返ししようと考えている。
- 委員：第二期の際にも議論になっており、環境因子をどう提供するかという側面が、ここでも想定しておいたほうがいいではないか。数字で出てくるものがあると、データとしてサポートしてくれるのではないか。

**FH** パイロット研究①について、川目教授及び福島教授並びに中村講師から、資料5、資料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：手間はかかるが、講習会は肝だと思う。

その他について、長神特任教授から資料7に基づき説明があった。

- 委員長：これからの遺伝情報回付は、本日の議題にもあった遺伝性腫瘍を初めとACMG59 遺伝子という、単一遺伝子診療部疾患ということになると思うが、もう一つは多因子遺伝の遺伝情報をどう返していくのかである。この委員会で検討はされると思うが、キーパーソンとして鎌谷洋一郎先生は非常にすばらしい研究をされている。多因子疾患について、そのようなデータをどのように回付していくか、回付していく際にはDTC検査との関連が課題になる。一番詳しいのは北里大学の高田史男先生だと思うので、平成33年度以降にこの検討委員会が結成されるようであれば、そのような方にも加わっていただ

くとよいのではないかと思う。

→事務局：次年度以降のこの委員会は、ここにご出席にされている先生方におかれては、来年の3月末をもって一旦この委員会の任期を迎える。一方、PGxの回付が始まるのが来年度になることがあり、また、再来年度に遺伝性腫瘍の話もあるため、これまでご検討いただいた先生方に引き続きご検討に関わっていただけないかというのが両大学からのお願いである。ぜひ来年度以降も引き続きお願いできればと考えている。

→事務局：先月号の「Nature Medicine」に、1ページのエディトリアルが出て、そのエディトリアルの中で私どものゲノム医療の一つの進むべき方向としてポリジェネティック・リスク・スコアを求めて、いろんな疾患についてリスクをお伝えするという形の医療の実践がもうすぐそこまで来ていると。医療人はこういうことに取り組むべきだと。全ゲノムはまだ解析が高価であるが、リスクを求めるのであれば、私どもが展開しているジャポニカアレイのようなマイクロアレイで十分にリスクが求まる。そのようなリスクを医療の枠組みの中で使って、行動変容なりを促し、予防的な医療で医療を変革していく、それがゲノム医療の進むべき方向性だというようなことが記載されている。私たちが5年間行ってきたことがまさにこのエディトリアルで非常に強く支持されている。ただし実際にはどうやって遺伝情報を返すかという話は、本日、議論いただいたようなことをしっかり行わなければ出来ないので、引き続き委員の皆様いろんなアドバイスをいただきながら進んでいきたいと思う。

○委員長：遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構へ岩手医大は加盟申請があったが東北大学はまだか。

→事務局：まだである。

○委員長：ゲノム医療は連携で、この場合は乳がんと卵巣がんと遺伝の部門がきちんと連携がとれるというのがゲノム医療を実現、推進するためには必須のことだと思うので、東北大学にはぜひ連携をよくとっていただきたいと思う。

→事務局：関連するところに伝達したい。

→事務局：今回は、一番はパイロット研究②について、今回の研究のA案、B案をあわせての研究計画を提示する。また、遺伝性腫瘍についても検討を少し加える。それプラス、パイロット研究は③、④、さらに中間報告等がまた可能であればそれをさせていただくという方向性でよろしいか。

○委員長：了解した。