

第12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 令和2年2月17日（月）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、井上委員、斎藤委員、堤委員、
山内委員、山田委員、吉田委員、田中委員、鈴木委員
陪席者 文部科学省、日本医療研究開発機構
（東北大）川目教授、大根田教授、鈴木（吉）教授、佐藤（政）特任教授、
長神特任教授、小林特任教授、宇留野准教授、中村准教授、平塚准教授、濱
中講師、平良助教
（岩手医科大）清水いわて東北メディカル・メガバンク機構副機構長、
徳富講師、吉田特命助教

4. 議事

（第11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. パイロット研究① 家族性高コレステロール血症（FH）の遺伝情報回付
3. その他

<配付資料>

配席表

第11回遺伝情報等回付検討委員会議事概要

- | | |
|-------|---|
| 資料1 | 概要説明 |
| 資料2 | パイロット研究②-1 医薬品の反応性に関する遺伝情報（PGx）の回付 |
| 資料3 | パイロット研究②-2：遺伝性腫瘍の遺伝情報回付（ToMMo 担当） |
| 資料4-1 | パイロット研究③⑤：遺伝情報回付に関わるステークホルダーへの調査
研究計画書，調査票アンケート，進捗状況 |
| 資料4-2 | パイロット研究⑤準備状況 |
| 資料5 | 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（IMM 担当）
進捗状況，参加者の特性，疾患発症リスクスコア，調査票アンケート |
| 資料6-1 | パイロット研究① 家族性高コレステロール血症（FH）の遺伝情報回付
遺伝カウンセリング記録（家族歴、家系情報）解析報告 |
| 資料6-2 | 調査票解析結果報告 |

<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
- 資料 16 パイロット研究④ 研究計画書
- 資料 17 パイロット研究② PGx 回付パイロット研究 研究計画書

5. 議事概要

議事に先立ち、ToMMo の遺伝情報回付推進室の新室長から挨拶があった。
続いて、事務局から新委員の紹介があり、新委員から挨拶があった。

次いで、第 11 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の概要およびパイロット研究②－1 医薬品の反応性に関する遺伝情報（PGx）の回付について、大根田教授から、資料 1、資料 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。

○委員長：具体的には、これからもうすぐ回付に移るところか。

→事務局：結果報告書のレイアウト等について本会議で修正がなければ、参加者に郵送、それから対面の方はご連絡という形にしたい。

○委員：ゲノム薬理だとこの薬を使わなくても全く問題ない、代替薬があるというのが非常に重要だと思うが、今回、何か患者に、特にこの薬が使えなくなることによって不安になる必要はないといった文言が一言あるとよいと思う。

→事務局：代替薬等については、「医療機関の方へ」というところに幾つかのサジェスションを入れたが、参加者の方に対してそのような直接の呼びかけが少し足りない面もあると思うので、追記したいと思う。

○委員：（郵送予定の封筒は）結構大きい封筒で、工夫はされていると思うが、受け取った方が誤りなくどこから読んでいったらよいのかをうまく誘導するのは、かなり難しい感じがした。アンケートを行い理解が進んだのは確かだと思うが、これを受け取ったときに何をすればよいのかということがわかるためにはフォロ

一が要るのかと思う。もう一つは、医療関係者の方への通知でこの先、実際に回付が一般化していくと、医療機関に通知を送ったときに、誰がそれを受け取って責任を取るのかというあたりが問題になってくるのではないかと思う。受け取った人全員がこれが重要なものであると理解し、確実に受け取るような体制などがないと、病院長なのか、薬剤師なのか、主治医なのか、その責任の所在がこの先問題になってくると思われる。今回はまだ回付なのでそこまで踏み込めないかもしれないが、そのあたりは実際にやっていくときにはかなり心配な部分になるだろうと思う。

→事務局：まず封筒が大きいというのはそのとおりだが、コホート参加者はこのような封筒をよく受け取っており、逆にこの封筒をきちんと開けて見ていただけるかどうかという心配がある。説明会のときに、結果を郵送でお返しすることを伝えてあるので、その結果が来たという意識はあると思う。ただ、封筒を開けたときに、どれを先に読んでどうすればよいのかというところでもう少し工夫ができる部分があるかと思うので検討したい。また医療機関への通知に関しては、誰に渡ってどのようなアクションだったかということをこちらが確認するような具体的な方法は、今回はまだセットしていないので、何かできることがあるか考えていきたい。

○委員：やはり患者はある程度の理解をしていますが限界があるので、医療機関のほうで対応についてコンセンサスを得ておいたほうがよいと思う。最初は難しいと思うが、普及するような何か手だてがあってもよいのかなと思う。また、このカードに関して非常によいと思うが、忘れたり、連絡がうまくいかなかったりということがあるので、可能であれば、例えば電子カルテに投薬情報を入力したときに何かリスクのある人は赤ランプがつくなど一部の地域でもよいので、そういうスタイルをつくってもらえると非常によいと思う。

→事務局：いわゆる EHR という電子カルテに情報を格納するようなことは海外ではもう先駆例があるが、まだその辺は、今、宮城県も含めて進行中ということである。

→事務局：1つ目の医療機関で対応をといるところだが、一番重篤な可能性が高いのがやはりミトコンドリア DNA1555 のバリエーション保有者の薬剤性難聴だと思う。陽性の事例に関しては、対面でお返しをし、それから東北大学病院への受診を促すということで、そこまでの対応はきちんと決められている。また、宮城県医師会と、アミノグリコシド系の抗生物質を使う可能性があるだろう診療科に関しては、全部回ってご説明をして、対応を協議させていただくということを繰り返している。医療機関、あるいは医療団体との協議というのはできる範囲でかなり進めてきている。

2つ目のカードを補完するようなシステムについて、委員からシカゴでの事例に言及され、またエストニアなどでも事例があるが、今回の研究の段階で研究データ情報をいきなり電子カルテに書くのは難しいだろうと考える。しかし特定の薬剤に対する感受性について、その方が東北大学病院にかかった場合、電子カルテに少なくとも参考情報としては書けるだろうと思う。そこから先のステップとしては、宮城県内で例えばみやぎ医療福祉情報ネットワーク MMWIN と

いう電子カルテを県内で共有していく仕組みがあるので、いわゆる禁忌情報についての参考情報として、調剤薬局も含めて共有できるようにできないかということは、県医師会へ伺ったときにも協議があった。今回の4月以降で一気にそこまで進むかわからないが、一步一步、委員がおっしゃるような方向には進んでいけたらと思っている。

○委員：研究結果をカルテに書くのではなくて、これは診療用に確認をしていることなのでカルテに書いてよいのではないか。

→事務局：我々が直接書くことはできないが、我々が出した結果をもとに、かかった医療機関において参考情報としてカルテに書き込むことは構わない。

○委員：PGxの指針では、基本的にPGxの結果を電子カルテに入れるのはよいという書きぶりにしているので、情報の共有化ということも踏まえて、様々な先生方がアクセスするということであれば、電子カルテに書いてください、入れてくださいとお願いし、副作用が起きないようにするという流れに持っていくというのはよいのではないかと思う。

○委員：カードについて発信元の情報などもぜひ入れていただければと思った。

○委員長：ミトコンドリアDNA1555の変異をお伝えできるのは3名で、伝えた後、難聴外来受診を勧めるとなっている。遺伝情報をどのように医療の場でその個人に生かしていってもらおうかということになり、ご家族への広がりというようなことを考えると、遺伝子診療部のかかわりはどういう位置づけになっているか。

→事務局：まずご本人には耳鼻咽喉・頭頸部外科難聴外来を受診していただくようお願いをしてあり、難聴外来の患者となった方のご家族ということで、難聴外来から診療部を紹介していただいて、その方については引き受けますということを遺伝子診療部の方にご了解いただいているという状況である。

○委員：このアミノグリコシド系抗菌薬の数だが、患者にこれを渡して具体的にどのように使うか（例えば診療の際にお渡しくださいとか、お薬手帳に挟んでくださいとか）ということはどこかに書いてあるのか。

→事務局：対面のときに使う結果報告書になるが、別綴じの資料の44ページの一番下の「今日いただいた携帯カードはどんな時に役立ちますか」というところで説明する。

○委員：病院を受診される際にお渡しくださいと書いてあるので、結構だと思う。

○委員：この資料を拝見すると、今回お渡しする「医療機関へ」という封筒と一緒に持参してくださいとなっている。いつ、どの科に行こうとも受診のときにまずこのカードを診察券と一緒に病院にお見せくださいというほうがわかりやすいのではないか。もちろん結果を知ること大事だが、この携帯カードを使うことが今回の大きなメリットだと思う。何をしたのか、一番にわかるというのが意味があることだと思う。

(2) パイロット研究②－2 遺伝性腫瘍の遺伝情報回付について、大根田教授および濱中講師から、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。

○委員長：実施手順としては、前回9月の本委員会で HBOC と Lynch を考えていただきたいということだったが、いろいろな準備状況から HBOC からスタートしたいということを確認した。また、日程と研究組織についてもしっかりとした対応でやっていただける旨、確認した。バリエントの解釈について日本人のデータはとても大事だと思うが、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（JOHBOC）との連携はどうなっているのか。

→事務局：JOHBOC に日本人特有のバリエントの情報の公開を希望したところ、諸事情により現在は難しいが、今後、協力していくという返事はいただいている。

○委員長：目的は全く一致しているので、日本人のデータを集積していき、こういうアノテーションのときに利用していこうということであるから、ぜひとも連携を深めていっていただきたい。データベースとの照合によってここの判断基準も年々変わっていくのでぜひともお願いしたい。

○委員：がんゲノムのパネル検査で、BRCA1/2 の検討はどうしても必要になってくるはずだが、そちらのほうとの整合性、情報交換はされているのか。

→事務局：今のところまだしていない。エキスパートパネルで生殖細胞系列での結果が出た場合は遺伝子診療部が対応しているが、こちらとの連携ではまだそこまで進んでいない。

○委員：皆さんおっしゃるように、確実な病的意義というのがどういうものかをあらかじめ決めておくのは非常に大事かと思う。確認はM社でやるということだが、そうすると、恐らく日本人のデータがまだあまりないので、どうしてもこちらでやった結果とかなりギャップがある場合が生じてくる。それを、どちらをもって病的と判断するか、または、なかなか病的意義と言い切れない方まで対象にするのか。そうするのであれば、恐らくまだ発症していない方も対象になるので、そこは非常に慎重に行い、説明方法についてもあらかじめ考えておいたほうがよいと思う。

○委員長：それはあくまでも倫理的な配慮で、確実に病的なもの、決まったもの（既知のもの）だけにしようという考え方である。

→事務局：このバリエントは抽出する際に FH のときに行ったようないろいろな専門家が集まったバリエント検討委員会にて、本当に病的なものを決めていきたいと考えている。したがって、M社の解釈だけにするのかどうかということもそこでまた検討していくということになるかと思う。

○委員：この研究の目的によって、その選び方が随分変わってくるのではないかと思う。研究ではあるけれども将来の患者を早目に拾うということが目的であれば、それによっていろいろな方向性も決まるのではないかと思う。罹患していない人も将来を見越して声をかけるということが本来の目的であるとすれば、検査の説明をどうしたらよいか、一番の目的はどこなのかということを確認しながらだと思う。

○委員：この研究を始めるときにたまたま何か見つかるかもしれませんよというインフォームドコンセントをとって始めている。そのときに、どういうものは返すか

もしれませんよと書いてあるが、どういうものかはそのときには説明されているのか、全く書いていなかったのか。

→事務局：具体的な説明はしていない。ある意味テストなのでどういうものでも見つかる可能性があった。ただ、お返しをするものに関して、あなたの健康に重要な意味を持って、アクションナブルなもので、かつ精度をきちんとしたもの、いわゆるそういう指針に書いてある条件を満たしたものについて、準備ができた段階で改めて連絡をするということにしている。

○委員：そのときに欲しいか欲しくないかの回答はしているので、それで欲しいと書いてある方はアクションナブルなものについては返さないと筋が通らないので、返さなくてはいけない。数年前はまだアクションナブルと言にくい段階だったが、本委員会をやっている間にもうアクションナブルというレベルに達してしまっているの、そうすると、同意をとった方は返してもらう側に対して同意をしていると考えたほうがよいように聞こえるが、その辺はどうか。

○委員：先ほどの返す前に情報発信をするか、本当に返すのかというところは、事前の情報配付の段階で、やはり取り直して確認したほうがよいのではないかと。最初に説明を受けたときのニュアンスが大分この意味と異なっておりうまく伝わっていない可能性があるのではないと思う。特に結果が出た人に対しては、情報を返すのかということを事前に確認し、返さないつもりの人でも、この研究の目的が実際に医療につながるということであれば、やはりきちんと説明してもう一度返すかどうか確認したほうがよいと思う。

○委員：今と同じ意見だが、少し時間がたっているということもあるし、これからいろいろなことが出てくると思うので、一度回付に関して全体にアナウンスを行い、もう一度確認するというのは確かによいと思った。

→事務局：対象者としては最大で5,000人になる。15万人全体というのはなかなか苦しく、ゲノムシーケンスが終わった方々全体でもかなりの人数である。ある程度ははっきりしたバリエーションが見つかった方に限定して声がけをするという形ではどうかという案を申し上げたが、それに対してもう少し広く声かけも必要ではないかというご意見をいただいていると理解している。

○委員：確かに広げると非常にレイバーワークも増える。その間にまた情報がアップデートされる可能性があり、パイロット研究ということを考えると、現在できる範囲でもう病的意義の決まっているところをまず返すほうがよいと思う。ただ、それはその後アップデートされる可能性があるということを追加情報として出すことによって、もう少し状況が整えば、あるいは日本人のデータがもう少し集まってくれば新たな情報が開示できるということを含めて、まずはパイロット研究をスタートさせるということが現実的かと思った。

○委員：今回は *BRCA1/2* の再検査など、その費用は出すのか。

→事務局：BRCA Analysis を行うと一人20万円で、既発症の方は保険の適用になると思うが、今回の未発症の方に関しては、病的意義確定を有する方がたは研究費で出せる可能性がある。

○委員長：それについては反対である。これが研究で見つかったときの検証、結果につい

ての日本のこれからのルールになるわけである。

○委員：今回はパイロットだから拠出できるが、人数が拡大された場合には難しいという場合もある。

○委員長：しかし、この再検査は、シングルサイト検査でよいはずだ。

○委員：今回はもし医療機関にかかったときに、発症前の場合は、BRACAnalysis は自費で 20 万円であるので、参加者に強いるのはとても心苦しい。したがって、今回の対象者に限っては BRACAnalysis の費用を出すという判断もあり得る。ただし今後、それがそのままという訳ではないこと前提かと考える。

○委員長：この全ゲノムシークエンスの正確度がどうかということも検証が行われればよいはずなので、PGx でやったときのようなシングルサイトでよいはずだ。

○事務局：では、その方が各種医療機関にかかったときには、改めてそういうので充ててもらおうということか。

○委員長：それは医療対応だからそうなる。

○委員：心配しているのは、教えてもらえなければ済んだ 20 万円の費用を出さなければならぬように思う方が出ると不幸な感じがあるのではないかと思ったので、今回は費用を出していただきたいと思った。保険診療や費用負担や検査料自体が今後また下がるなど、状況はどんどん変わっていくので、これがひな形やルールになるということはあまりないと思った。

○委員：遺伝カウンセラーとして考えたことを申し上げると、この研究の目的だと思うが、これは発症前診断で、しかも家族の中に発症していない人もたくさんいる。この先の検査を受けるかどうかはその人が判断するので、発症前に受けたほうがいいよというよりは、受けることも医療上勧められると説明したほうがよい。ご本人は、そこを迷ってお金を払って受けるというのが、これから自分の体質がわかった医療につながると考えるが、ご自分では判断できないことも出てくると思われる。遺伝カウンセリングはそのためにあり、お金払う意味がないと思えば検診に行くなどいろいろルールはあるので、それがこれからの「予防する」という意味で大事なことかと思った。

○委員：ただ、これは発症前診断で異常があれば発症する可能性が高いということなので、対応としてはもっと踏み込まないと甘いのではないかと思う。

○委員：通常の遺伝カウンセリングもそれをやっているわけである。通常の遺伝カウンセリングも、心配があつて遺伝外来に来て、発症前診断に来ているわけである。そのときによく話を聞いて、お金出してもするのかどうか、そこが選べるというところである。医療側からすれば絶対受けてほしいし、今回の場合はある程度データがあるのだから、より確実なのはわかっている中で、どのようにするのが適切なのかなと思った。

○委員：この回付事業自体は、あえて発症前診断に踏み込む手前のものでとどめるような、いわゆる研究の結果を返すということではよいのではないか。発症前診断につながる可能性は非常に高いわけだが、むしろ発症前診断と言ってしまうと、それはかなり医療に入ってしまう、かなりきちんとした手続が必要になり、そういうつもりでこれをやるようには読めなかった。いわゆるシークエンスのバ

リデーションをしっかりとる、衛生検査所のあるところでやるということは賛成だが、アノテーション自体がM社のものをつけるような必要性は、逆に発症前診断に踏み込んでしまうようなリスクがあると思う。あくまでこれは研究なので、その後で必要であればそのプロチョイスをしていただいて、かつデータもアップデートされるかもしれないというような手前のところでとどめて、パイロットで進めるというほうがよいと思った。

○委員：要するに、研究の目的だと思う。

→事務局：3パターンがあり、全く発症していない方、既に病院にかかっており検査を受けている方、検査は受けていないが乳がんなどを既に発症している方、また、家族歴があるかないかそれぞれパターンが出てくると思う。そういった方々にとにかく連絡がいくという立てつけのパイロット研究になる。そのインパクトと、いかに医療に役立てて連携ができるかということがこの目的になるかと思う。後の議題にもあるどういう呼びかけをするかについて今の議論とも関係するので、ぜひどういう呼びかけをするのがよいか、この後にある案について、ご意見をいただきたい。

○委員長：最初の案内をどのようにするかA案、B案、C案がある。A案は、乳がん、卵巣がん、前立腺がんになりやすい遺伝子の特徴がある疑いがあるとがんを伝える、B案は健康の維持にとって重要でかつ有効な対処法がある遺伝子の特徴を持っていることを伝える、C案は、それも伝えないということで、委員の先生方のご意見を伺いたい。

○委員：この3つの案で言えば、B案が一番素直な、まだ何も開示しない感じの呼びかけなので、最初の同意の取り方に沿っていてよいと思った。研究に参加された方全員に回付できる遺伝情報のアップデートについて周知し、参加の方の知識のアップデートもあり、その上でまた回付について問題あったときに、それに基づいて手続きを行うというのはよいのではないかと思った。

○委員：同意の際の説明文書との整合性というのをとても気にしている。説明文書によると、回付についての希望を聞くというものはあるが、これは回付の準備が整ったらまたそこで希望を聞くという立てつけになっているように思われる。そうすると、A案のような形で案内がくるというのは、なかなか考えにくいのではないと思う。

○委員長：そうすると、B案でよろしいか。C案は説明会に来てくださいということである。本委員会としてはB案をお勧めすることよろしいか。では、B案ということにする。それではこういう意見を参考に、次の検査精度あるいはロケーションの確認は東北メディカル・メガバンク機構のほうで考えていただくということよろしいか。

→事務局：承知した。

○委員：方向性や結論は何か出た段階で教えていただけるのか。

→事務局：次の委員会で間に合うと考えており、研究計画書を皆様方にご高覧いただくことを考えている。

○委員：そのときに今日の議論も反映されるということか。

○委員長：遺伝性腫瘍の今後の進め方についてもう一度お願いしたい。

→事務局：2020 年度の終わりまでに参加者の方を医療機関に紹介するというスケジュールになると、ちょうど PGx と同じようになると思う。そうすると、年度の前半には研究倫理申請を通し、秋から参加者の研究説明になると思うので、前半のうちに研究計画書をつくりたい。

(3) パイロット研究③⑤ 遺伝情報回付に関わるステークホルダーへの調査・研究計画書、調査票アンケート、進捗状況について、長神特任教授および徳富講師から、資料4に基づき説明があった。

(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について、徳富講師から、資料5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：医療者側としてどなたが回付の中心になるのか。いわゆる遺伝カウンセラーが中心でいったほうがよいのか、それよりはもう少し病気自体をトータルにマネジメントする人の中に遺伝のことも混ぜて回付する能力の高い人を育ててなくてはいけないのか、そのあたりはどのように仕分けがされていきそうな感じか。

→事務局：多因子疾患のほうの考え方からすると、生活習慣がしっかりしているにもかかわらず、遺伝的リスクが高い方という形が遺伝診療部、もしくは遺伝カウンセラーというところの対象になるだろうと考える。逆に生活習慣がそれほどよくなく、遺伝的なものが高くてという形はまず生活習慣を改めるところから入るという形で、人的な資源も含めて医療を先にすべきと考えている。

(5) パイロット研究① 家族性高コレステロール血症 (FH) の遺伝情報回付について、徳富講師および中村准教授から、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。

○委員長：遺伝情報回付の心理的な問題をしっかりとしたデータが積み重ねられたということだと思う。今日前半で審議いただいた PGx にしても、遺伝性腫瘍にしても、N がとても少ないが、それはどのように考えるのか。今回の結果がどのように利用できるのか、参考にできるのかという点についてはどうか。これからとてもNが少ない回付が行われるわけだが、そのときにこの結果がどのように生かせるかということについて伺いたい。

→事務局：確かにNが非常に少ないが、今回、FH は全部で陽性者が 23 名、陰性者が 170 名ぐらいで、大体 200 弱ぐらいなので、限界があり、あくまでも 1 つの傾向を見るという形のデータとして出していくことになるかと思う。あとは、同じ尺度を使って PGx もこれから 1 年後まで追いかけるし、遺伝性腫瘍は陽性者のみ

ではあるが、同じ尺度で追いかける。そうすると、今回、有意差はなかったが、少しの症例であっても、それが1つの参考になると考えている。

→事務局：今回、その回帰モデレータ、変数の数もそれほど多くないので、サンプルサイズが少ないからといって結果が変わるということは、この結果を見る限りでは考えにくい。サンプルサイズは十分あると考えてよいと思われる。

○委員：陽性者は、あらかじめ血圧が高いとか、そういうので高脂血症があることがわかっていた方か、それとも全然何も知らずにこの結果だけをいきなり聞いたという方が何人ぐらいいたのか教えていただきたい。

→事務局：FHの場合は、もともと呼びかけた人がコレステロールの高い方、脂質異常がある方にしたので、皆さん知っていらっしゃることになる。

○委員長：それでは、第12回遺伝情報等回付検討委員会を終了する。

○事務局：次回本委員会の開催は7月ごろを予定している。