

## 第13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7月29日（水）13時00分～15時00分
2. 場所 オンライン会議
3. 出席者 （委員長）福嶋委員、（副委員長）要委員、井上委員、齊藤委員、堤委員、  
山内委員、山田委員、吉田委員、田中委員、鈴木委員、石垣委員  
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、大根田教授、川目教授、  
布施教授、鈴木（吉）教授、佐藤（政）特任教授、長神特任教授、境田客員教授、  
宇留野准教授、櫻井准教授、中村准教授、平塚准教授、濱中講師、平良助教  
（岩手医科大）福島教授、清水教授、徳富講師、吉田特命助教
4. 議事  
（第12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

#### <参考資料>

- 参考資料 1 東北メディカル・メガバンク計画 全体計画
- 参考資料 2 説明同意文書および同意書
- 参考資料 3 「健康及び遺伝についての住民意識調査」調査報告書
- 参考資料 4 いわて東北MMB調査票1
- 参考資料 5 いわて東北MMB調査票2
- 参考資料 6 遺伝情報回付検討タスクフォース報告書
- 参考資料 7 生理学的検査結果報告書
- 参考資料 8 遺伝情報等回付検討委員会規則
- 参考資料 9 遺伝情報等回付検討委員会と関連組織

- 参考資料 1 0 今後の委員会の進め方
- 参考資料 1 1 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 参考資料 1 2 ゲノム医療推進協議会 中間とりまとめ
- 参考資料 1 3 ACMG 5 6 遺伝子 各疾患の概要まとめ
- 参考資料 1 4 パイロット研究① 研究計画書
- 参考資料 1 5 パイロット研究①（第一期～第二期）中間報告
- 参考資料 1 6 パイロット研究④ 研究計画書
- 参考資料 1 7 パイロット研究②PGx 回付パイロット研究 研究計画書
- 参考資料 1 8 パイロット研究⑤ 研究計画書

## 5. 議事概要

議題に先立ち、事務局から、新型コロナウイルス感染症拡大防止のため、オンラインでの委員会開催となる旨説明があり、オンライン接続状況の確認が行われた。あわせて、音声等の不具合がある場合にはお申し出頂きたい旨、委員会中は発言時を除きカメラ及びマイクをオフにして頂きたい旨発言があった。

次いで、第 1 2 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

ア 大根田教授から、資料 1 に基づき第二段階の遺伝情報回付事業について、資料 2 に基づき PGx に関する遺伝情報について説明があり、以下委員長の進行により意見交換があった。

○委員：新型コロナウイルスの影響で思いどおりに進められないところがあったと思うが、順調に回付を行われており良いと思う。

○委員：PGx を言葉として知っていた人が 1 人おられたという結果だったが、高校の生物の先生などのお仕事をされている人かと考えるがいかがか。

→事務局：詳細は申し上げられないが、専門分野のお仕事をされている方ではないかと考えている。

○委員長：非常に適切に遺伝情報回付がなされていて、その評価についてもしっかりとしたアンケート調査等によって明らかになってきて、これからの我が国の遺伝情報回付について、示唆を含む非常に充実した成果が上げられていると考えられる。

○委員：東北大学病院の禁忌薬のアラートシステムに登録されたということだが、この登録は、「遺伝的にこうなので禁忌」のような詳細な内容まで書いているのか。それとも、一般的に使っていけないというアラートが出るような形か。

○事務局：このシステム自体は遺伝情報によるものということはいれられるようなものではないと認識している。

イ 大根田教授および濱中講師から、資料3に基づき遺伝性腫瘍について説明があり、以下、委員長進行により意見交換があった。遺伝性腫瘍については、HBOCの一次対象者リクルート方法について、3つの案（A案、B案、C案）について説明があり、協議を依頼した。A案は、BRCA病的バリエーション陰性の方も研究にリクルートし、陽性の方と同じ検査をし、対面で結果回付をする。B案はBRCA病的バリエーション陽性の方のみに緊急回付すべき二次的所見として結果回付する。C案は、結果回付を受ける意思確認を、陽性、陰性両方に行い、回付の意思がある陽性の方に確認検査の案内をする。

○委員長：知らないでいる権利を守るために、東北メディカル・メガバンク機構が持っている情報をアクション可能な遺伝子変異がわかった人に伝えなくてよいのかということも倫理的な課題になるかと考える。

○委員：このプロジェクトの幹は、研究でゲノムをシーケンスしたときに見つかったアクション可能なミューテーションの保持者に対して回付するためにどのような手順を踏むべきかを検証するということではないか。

→事務局：そのとおりである。

→委員：ゲノムスキャン、ゲノムシーケンスに false positive、false negative が若干は含まれてくるという問題はあるが、そこでポジティブになった人をターゲットにするところは譲らないということにとどめていいのではないかと考える。

検査をし直して、実際にBRCAの病的バリエーション陽性者になった場合、その時点でもしかすると、既にHBOCについてはガイドラインができていますので、HBOCのガイドラインと齟齬がないような医療提供をするようなフローにのせるほうがよいかと考

える。そのようにすると、現在は遺伝カウンセリングが病院に入る前にかなり比重を大きく持っていると思うが、ガイドラインは既に HBOC が検査で確定した人についてはこういうふうに医療としてやりますよというガイドラインだと思うので、遺伝カウンセリングの位置が病院の手前ではなく、病院の中に埋め込むような枠組みになるほうが、いわゆる HBOC の医療提供との齟齬も小さくてよいのではないかと考える。

→委員長：その点については、疑いの持たれた遺伝子変異は医療でも利用できる形の検査ということで外注で、その医療で情報が使えるようにという配慮の下での研究計画だということふうに理解しているがよいか。

→事務局：そのとおりである。

○委員：2点確認があり、1点目は、バンクで検体を採取したときの同意説明文書の中身を一度確認し、その範囲の中でこれが全て行われているのかどうかということを確認したい。

2点目は、個人的にはC案がよいのではないかと考えているが、C案は、例えばバリエーション(ー)の人は連絡をしないのでそこで全く研究にはエントリーしないということとでよいか。

→事務局：まず、1点目について、コホート調査の同意のことは、2013年の説明文書の中に、遺伝情報の回付について後々準備をしていきたいというようなことが記載されており、準備ができれば再度皆様にお声がけさせていただく内容が記載されていた。そのため、この場合、改めて遺伝情報の回付を希望するかしないか、受ける意思があるかどうかの確認が必要だというような形で説明文書には記載されている。そこで、今回、回付の意思確認というのをしっかり行ってからご案内するという形になった。

2点目は、研究の参加ということに関しては、バリエーションの方のみに確認検査の希望であることをお伝えしてこの後研究説明をしていくため、バリエーションの陽性の方のみが研究の対象者ということになる。しかしながら、回付の意思を示したバリエーションではない方については、まだ十分に内部で協議できていないが、このまま放置というわけにはいかないのではないかと考えている。間接的に、この期間内に何も連絡がなければ、今回の検査について確認検査の対象にはなっていないということは知れるわけだが、この時点でどういった遺伝子が対象になっているのかも言っていないため、この方々の結果回付が終わった後で今回の研究はこういった内容で行いましたということを知周する必要があると考えており、また、後に何らかの形で別の遺伝子の遺伝

情報を回付するときにお声がけさせていただきますということはお知らせしてもよいのではないかと考えている。

→委員：承知した。

○委員：この研究の目的としては、もちろん Secondary findings がアクションナブルなものだったとき、それを医療に渡すということもあるが、もう1つは、大きく違うのは、BRCAは今医療で検査される方は自分に何らかのリスクがあることがわかるかもしれないと思って受けるが、このコホートの方々はリスクがあるかもしれないと思っていない状況で、結果を聞いたときにどういう心理的な反応があるかということも研究の1つだと思う。そのため、この3つの案の中では私もC案が一番安全でいいのかなと考える。また、遺伝カウンセリングに関しては、医療に渡す前と、医療に渡した後の2つを行って、そのときの心理の変化も見たほうがいいのではないかなと考えた。

回付を郵送する場合は男性女性両方にお送りするということでよいか。

→事務局：13名の方の、性別・年齢は、今のところ我々も情報を持っていない。しかしながら、男性の方でたとえご高齢であったとしても、その方の血縁者についてバリエーションがあるかないか考えるきっかけにはなるということなので、男性女性問わずランダムにお声がけをする、陽性の方は全員であるが、そういった意味では陰性の方についても男性も含めてお声がけをするというのがよいのではないかなと考えている。

○委員長：C案とした場合、最初から対象ではない人も含めるということについての倫理性が問題となると考える。二重盲検で行った場合のプラシーボを飲んでもらうというような方、それを許すのかということと、あと、バリエーションを保有している方で開示を求めない人には、本当に知らない権利を守るために伝えないでいいのか、その2つ課題があると考えているが、倫理委員会ではどのように考えているのか。

→事務局：倫理委員会の意見でも、バリエーションのない方を本当に研究に参加させる、例えばA案のような形で、確認検査までをして研究に参加させるということに対しては、後から研究の目的等がわかった場合に、陰性の方が自分はダミーだったのかというようなことを思う可能性があるというご意見は頂いた。

C案は、一応遺伝情報の回付の意思を確認するというだけであるため、HBOCの研究そのものの立てつけの前に相当する段階だと考える。実際に研究をするのはバリエーションのある方であるため、その点で、意思を確認したということは、今後ほかの遺

伝子の遺伝情報を回付するといったような場合に、この方については遺伝情報の回付を受ける意思がある方である可能性が高いという情報も得られるという理解で良いと考えている。

また、遺伝情報回付を希望しないバリエント陽性の方について、どの方法でも、原案でもA案でもB案でもC案でも、本人が希望しない場合は、どこまでお教えすべきなのか、我々としては非常に難しいと考えている。こういった結果回付を希望しないバリエント陽性の方がいた場合には、アプローチ等について、研究に参加しないは別に、個別の案件として倫理委員会に相談させていただいたり機構全体で協議したり、そのような対応が必要な案件と理解している。

→委員長：ACMGでは、こういうアクションブルなものがあったときには医療機関は伝えるべきだというのが明確に、国際的にはそういう原則が成り立っていると思うので、ぜひとも、東北大学の総意ということになるため、ぜひそのところはしっかりとお答えをと考える。

○委員：36ページと37ページにバリエントがリスト化されているが、これは何人の中から選ばれたのか。

→事務局：全ゲノム解析を行った4.7KJPNリファレンスパネルがあり、約4,700人の方の全ゲノム解析を基に解析したものである。

→委員：その中でBRCA1/2について拾われてきたということか。

→事務局：そのとおりである。

→委員：そのため、例えばAPCを見ようと思えば、APCの変異を持った人もこういう形でピックアップされてくるということでしょうか。

→事務局：そのとおりである。実際に機構のゲノム解析部門の方に、アレル頻度という形では4.7KJPNのACMG59遺伝子についてアレル頻度は既に調査されている。これを返すとなると、実際にどの方という形にはなるが、調査は可能な状況である。

→委員：最初に全ゲノムシーケンスを結構大規模に行うときに想定できたのは、まさにこのような情報があるはずと思っていたが、いざ出てきたらこんなに大変だったというのがよくわかったということであるが、委員長がおっしゃったように、全ゲノムシーケンスすれば必ずこういう形で出てくるので、返す前提で進められるというのが一番よいのではないか。要するに、研究の成果を医療にもう1回入り直していただいて、変異を持った方の健康に生かしていくという大きなデザインの中で、東

北大学の総意になるのかもしれないが、本当に難しい問題が出てきたなど考える。

また、C案がやはり、先生方がおっしゃるように、少しハンドリングもしやすいかと考えた。

→事務局：今回のパイロット研究にとっても不満を持つ方がいらっしゃったり、何か問題があったりすると、その後でほかの遺伝子に対する回付が進んでいかないということなので、今回、参加された方に確かにメリットを感じてもらえるような形で進められたらいいなと考えている。

○委員：36、37 ページの青色の部分 (Pathogenic) について、時間がたってくるとおそらく緑の部分のところ (Pathogenic/Likely pathogenic) に変わってくる可能性があり、そこで明らかに Pathogenic となった場合、その方も対象にするのかどうかを確認したい。このような全ゲノムシーケンスをする際にとっても大きな問題になってくると思うため、どういう方針かというのを教えて頂きたい。

→事務局：この調査はぎりぎりの段階までアップデートするが、ある時点で切らなくてはならないため、解析する時点で一番新しい情報で調べ、お返しするというを考えている。しかしながら、お返しした後で変わったというような場合に、その方々に対してどうするのかということはまだ内部のほうでも相談ができていない。非常に重要な問題だと考えるため、そのようなケースについてこれからしっかりと協議をしていきたいと考える。

→委員長：緑の部分 (Pathogenic/Likely pathogenic) も含めて開示、その後医療の場ではつきりさせていくという考え方もあると思うが、その点は検討されているか。

→事務局：基本的に、AMED の小杉班の医療における返却の方針ということで、2つのデータベースで病的であるものをお返しすることになっていたため、こちらの方はお返しすることとは考えていなかった。あとは、Likely pathogenic ということで、もし片方だけでお返ししたような場合、医療のところでもう一度検査をしなければならないこと、また、医療のほうの扱いとして Likely で病院に来られた方に対してどうふうに扱っていくかということについて、診療科とも相談しなければならないことなどから、今のところこれらの方についてはお返しすることは考えていない状況である。

○委員長：C案が有力ということだが、ポジティブなのに開示希望しない方をどうするのかについて、きちっと個別に対応していただけるということで、そういうお答えをお聞

きして安心した。また、最初から対象でないとわかっている方に参加していただくことに関しても、回付を希望するかどうか、こういう状況のときにどれぐらいの方が回付を希望されるか、その様な調査にご協力いただくという意味もあるとの説明を伺ったので、C案が今のところ有力ということだと考える。

○委員：C案に賛成であるが、対象に意思確認をする際に、例として挙げる遺伝子パネルの遺伝子の例として、AMEDの小杉班のがん遺伝子パネル検査の例が記載されているが、例として挙げるものは大体浸透率の高い疾患の遺伝子の多型と考えてよいか。PGxというのは少し位置づけが違うように思えたが、ある程度のレベル感を合わせたほうがよいかと思うがいかがか。

→事務局：PGxについては、今までにお返しした遺伝子について挙げればよいのかと考えていた。このAAAの遺伝子というのは、頻度的なことよりかは、むしろ診療に持っていたときに診療のガイドラインがあるかないかということでランクが決められていたように記憶しているので、病院に行っていた後でどのように診療していったらよいかわかるということで、開示推奨度が上のほうにランクされていると理解している。

○委員長：資料3についてはC案を再度検討していただき、遺伝情報回付についてはぜひとも倫理委員会の先生方にその意義を理解していただくようにご尽力いただきたいと考える。

ウ 徳富講師から、資料4および資料5に基づき説明があり、以下、委員長進行により意見交換があった。

○委員長：具体的には、ポリジェニックリスクスコアなど研究がどんどん進んでいると思うが、東北メディカル・メガバンク機構として多因子疾患について具体的な方策というのは考えているか。

→事務局：第三段階以降にポリジェニックリスクスコア、特に脳卒中のリスクスコアに関して返却できるよう、今、準備・計画のほうを実施している。

○事務局：これから第三段階に向かって、東北メディカル・メガバンク機構としては多因子疾患のリスク回付というところに向かっていくかと考える。一方で、今回のSARS-CoV-2のところの影響などを考えると、やはり多因子疾患については本人の



行動変容というところに向かっていく必要があるため、このあたりの意識変容がどのように評価するかというのが今後課題になってくると考えている。引き続き立案などをしていくので、先生方にはご意見いただければと考えている。

○事務局：ゲノム医療の第二段階は多因子疾患のリスク予測であり、そのリスク予測をどうやって臨床の現場に還元していくか、行動変容につなげていくかというそこではないかと思う。私どもはジャポニカアレイなどをつくって、それで安価でポリジェニックリスクスコアを正確に予測できるような、そういうシステムを社会に実装していくことが一つメガバンクの大きな目標であるというふうに考えて、しっかり取り組んでいきたいと考えている。

## (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

川目教授から、資料6に基づき説明があり、以下、委員長進行により意見交換があった。

○委員長：遺伝情報回付というときに十分な理解をしていただいた上でということになるため、ますます遺伝カウンセリングというプロセスが重要だということが示されたと考える。1人混乱されている方にはアプローチ等は考えられているか。

→事務局：最初に結果をお返しした後、受診を勧めたが、VUSという結果ということもあり、ご本人は何も症状もなく内服もされていないという方だったので、足が進まないという形だった。しかしながら、ToMMoの健康調査は継続されている方であり、何かあれば必ず病院にかかるようにというふうなお話をして、このパイロット研究としては終了になっている。確かにこういった方を今後リコンタクトするということも重要と考えており、機構でも検討させていただければと考えている。

○委員長：非常に有意義なディスカッションがなされたと思う。やはり遺伝性腫瘍、国民多くの方々が望んでおられることで、遺伝的なバックグラウンドがわかることによって早く手を打てるということであるので、そういう遺伝情報について知らないでいる権利をどこまで守るのかというのが課題だと考える。4,700人のうち13人ということは、約360人に1人ということになる。本来、通常は意識されないけれどもリスクを持っている方がおられて、そのリスクがわかると早め早めに手が打てるという

時代を迎えているので、ぜひとも東北メディカル・メガバンク機構が我が国での適切な遺伝情報回付の在り方というものを提案していただきたいと考える。

○事務局：次回本委員会の開催は10月下旬から11月ごろを予定している。