

第19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4年8月30日（火）15時00分～17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、齊藤委員、櫻井委員、堤委員、山内委員、吉田委員、石垣委員
欠席者 井上委員、岡田委員、末松委員
陪席者 文部科学省、厚生労働省、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、布施副機構長、泉副機構長、大根田教授、境田客員教授、川目客員教授、鈴木（洋）客員教授、小林特任教授、齋藤特任教授、多賀谷特任教授、長神教授、平塚准教授、宇留野准教授、櫻井准教授、中村准教授、濱中准教授、山口講師、平良助教
（岩手医科大）清水副機構長、福島副機構長、徳富講師、吉田助教
4. 議 事（第18回遺伝情報等回付検討委員会議事概要（案）の確認）
 - （1）第2段階での遺伝情報回付事業について
 - （2）第3段階での遺伝情報回付事業について
 - （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 遺伝情報等回付検討委員会規則
- 参考資料4 遺伝情報等回付検討委員会と関連組織
- 参考資料5 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針
- 参考資料6 ACMG SF v2.0:56 遺伝子 各疾患の概要まとめ
- 参考資料7 ACMG SF v3.0:ACMG v3.0 で新たに追加された遺伝子名と関連疾患名

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。併せて、通信状況により画面や音声の一部途切れる可能性がある旨、オンライン等の不具合がある場合にはお申し出いただきたい旨、また、安定的な通信状況確保のため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いたいただきたい旨発言があった。

続いて、配布資料、出席委員の確認が行われ、また、第18回遺伝情報等回付検討委員会議事概要について諮り、承認された。

（1）第2段階での遺伝情報回付事業について

大根田教授から、資料1に基づき、第2段階での遺伝情報回付事業に関する概要説明と成果報告があった。

（2）第3段階での遺伝情報等回付事業について

大根田教授及び長神教授から、資料2に基づき「遺伝性腫瘍の遺伝情報回付」について説明があった。また、委員長の進行により、以下意見交換があった。

○委員：オンラインか電話の対応の場合に、全て録画や記録等されるのか。

→事務局：未定であるが、記録することを了承いただければ、記録するほうが、後からいろいろと何かあったときに確認できると考えている。

○委員：39ページ「2. 確認検査対象者への郵送による通知を省略」について、意思確認を省略して予約ができるように工夫されているが、オンライン等で予約できるのか。

- 事務局：オンラインではないが、今回はこの意思調査の際に確認検査が必要となった方に改めて郵送でお送りした。ところが、郵送で確認検査の案内をしてもらった人の中で、お断りされた方が誰もいなかった。そこで、意思調査で回付を受ける意思がある方は、次にもし確認検査が必要であった場合、どのセンターでどういう日にちの都合が良いか等まで回答していただき、それに従って私どもの方から電話し具体的な打合せにすることで、郵送での往復を1回省略した形となる。
- 委員：了解した。今後オンラインが増えると考えており、また、郵送だと住民の方も少し手間があるかもしれないので、ここもオンライン化できるように工夫していくことを検討いただくと良いと考える。
- 委員：41ページの調査票で、パイロット研究のプロトコルの心理尺度4種類から簡略化プロトコルでは2種類にされるということで、このK6とCWS-Jを選ばれた理由があれば教えていただきたい。
- 事務局：K6は、もともと研究に参加可能な状況かどうかについて、不安とか心理的なストレスが強くないかということ判断するために用いており、POMSとIES-Rは回付そのものがどのくらい影響を与えたのかを知るために行っていた調査である。簡略化プロトコルでは、まず遺伝情報回付を受けられるような状態なのかを知るために一番短い項目数の検査ということでK6を選択した。もう一つは、遺伝性腫瘍の遺伝情報回付についての影響をCWSで解析したいと考え、2種類とした。
- 委員：もう一点、50ページで30代と40代の参加者が多いということで、恐らく今後、これから結婚とか出産されるような方が少し含まれてくることが想定でき、その点から少し丁寧なご説明などが必要かと考える。
- 事務局：今回の研究計画ではないが、大学院の学生に特別講義で遺伝情報回付の話をする機会があり、学生に、もし自分が遺伝性腫瘍の病的バリエーション保有者だった場合、遺伝情報回付を受けたいかどうかを聞いたところ、遺伝情報を聞くことでライフプランを考えられるとか、人生設計に関係するから知りたいとか、回付を受けることに前向きな学生が多数見られた。あまり興味がないという方もいるかもしれないが、若い世代においては、今後の生活のために遺伝情報を知りたいという方も出てくると考えている。
- 事務局：30代、40代の方は産科の医院で、妊婦さんの形でリクルートした、いわゆる母親であるため、これから結婚ということは考えにくいですが、若い方なので、以前と違い周りで既にがんになった人や家系的な情報が蓄積していない人がいる可能性があり、対応に配慮を要すると考える。
- 委員：43ページのオンラインのチェックリストについて、開示を受ける方がどこで受けるかということのチェックは不要なのか。つまり、パブリックWi-Fi等を使われると望ましくないので、家庭で個人契約しているところで必ず実施することのチェックが必要ではないか。
- 事務局：そのとおりで、オンラインを希望された方は、そういう場所があるかということを確認して、自宅等で実施できる方について実施を進めていきたい。
- 委員：研究説明チェックリストはお1人の医師が担当されるという理解で良いか。
- 事務局：実際に話をする方が事前に勉強し、お話ししながらチェックしていく。
- 委員：がん（癌）について、平仮名と漢字が混在している点を今後確認いただきたい。また、研究説明チェックリスト#7のメリットとデメリットの下から2番目に「不当な社会的不利益、いわゆる遺伝子差別を受けることがある」と記載があるが、どこまでこれをきちんと説明することが必要か悩むことが多い。例えば今、がん診療の領域の場合、一般診療を担当する先生方がコンパニオン診断でBRCA1、2を調べることが増えており、遺伝関係担当の先生が説明されるよりもデメリットについてどうしても強調される傾向があり、患者さんの不安をむしろ増大させるという結果になることがしばしばある。もちろんデメリットについて何も伝えないわけにはいかないが、説明の仕方に少し注意が必要と考える。
- 委員：HBOCとリンチ等の遺伝的な要因をもつ方への発症前診断に対応するものは、指標となるものがいくつもあると思うが、それ以外の遺伝性疾患については今後どのように対応していくか方針があれば教えていただきたい。
- 事務局：確かにACMGの73遺伝子の疾患に挙げられているように、遺伝性腫瘍以外にも返すべき

価値のある疾患はたくさんあると考える。この遺伝性腫瘍をまず選んだ理由は、同じ疾患に関連する病的バリエーションを保有されている方が複数いるため、我々の遺伝情報回付のプロセスについてある程度検証可能であると考えたからである。プロトコルがわかってきたら、もう少しまれで対象者の少ないものにも取り組んでいくことができるのではないかと考えている。また、診療科の先生方がどのくらい一般住民に対する遺伝情報の回付を希望し、メリットを感じているか等も確認したい。

→事務局：アメリカの All of Us は、73 遺伝子全部回付するとしている。いずれ日本もそのような可能性があるが、私たちはパイロット研究から始めて慎重に進めているということをご理解いただければと考える。

○委員：3点確認させていただきたい。1点目は、確認検査の結果回付する際は、希望される方には対面ではなく、いわゆる画面か電話を採用するというでもっともだと考える。ただ、電話で言葉だけで話をするには、聞いたつもり、メモしたつもりでも正しくできないことがあるかと思う。遺伝子の名前等々、煩雑な事項が多いため、電話でお話するときには、既に参照できる資料が対象者に渡っており、それを見ながら話をするので確認ができるのではないかと考える。2点目は、家族歴のチェックシートで、自分の親ならまだしも、兄弟等であると、癌の発症部位や詳細が明確でない可能性がある。それをどのように捨てるのか、明確でなければ捨てるのか、検討いただきたい。それがいろんな疾患を探すときに使えることではないかと考える。3点目は、限られた時間で多くの方に接していると、対面以外での対応の場合、時間的に短くなると思う。話したつもりでも話し足りない、話が終わった後に思いついた疑問等、例えば30代であれば自分の子供たちの遺伝子の検査がやっぱり頭をよぎるということはあるかと考える。そのときに、いわゆる遺伝カウンセリングなのか、いわゆる研究の窓口なのかかわからないが、対応可能な窓口を案内することで、より利用された方にとって本当に使えるデータになるのではないかと考える。

→事務局：1点目について、お電話での遺伝情報の回付は、事前に資料を送付した上で、そちらを見ながらお話を聞く形としたい。2点目について、パイロット研究のときも家族歴については詳細ははっきりしない点があった。癌の家族歴が考えられる場合はなるべく拾い、補足説明のところに、聞いた内容をそのまま書いてもらうというような形でもよいので、とにかく記録は残す、捨てる方向で考えている。3点目について、具体的な方法は考えていなかったが、ご意見を伺い、なるべく話しやすいような対応の窓口を考えていきたいと考えている。

○委員：3点ほど、質問とコメントさせていただきたい。1点目は、パイロット研究の 4.7K のときに対象者6人で、今回 15K にスケールアップして対象者71名と、かなり人数が増えたように感じる。これは今後、同意撤回者の除外などのプロセスを経ると減っていくことが予想されるが、そうすると、パイロット研究のときと大差ない頻度の対象者となるのか教えていただきたい。2点目は、パイロット研究のとき、血縁の方も対象にアンケート調査を行ったと思うが、今回も血縁者を対象にした調査を予定されているのかどうか。その場合、かなり大規模になってくることが予想される。3点目は、心理尺度についてのプロトコルのA案、B案が、こちらの研究、非常に貴重な社会実装に向けての基盤になる研究であり、特に心理社会的側面の尺度についてはデータとして残るものであるため、できるだけ数を減らさないで残す方がよいと考える。パイロット研究で PTSD 等に関する POMS-2 と IES-R のアンケートについて、あまり重要性が高くないと判断し割愛する判断となったのか。

→事務局：1点目について、15K では遺伝情報回付意思確認をする人数が71人であったが、全ゲノム解析対象者数が増えることで、4.7K のときに検出されていなかったレアバリエーションの方が検出されて、新しいバリエーションの方が増えているということがある。同意撤回等は時間がたてばそれなりに増えることが見込まれるが、それよりもレアバリエーションの種類が増えるといったことが一番対象者数を決める要因になっていると考える。2点目について、パイロット研究では血縁者の方に直接答えてもらうようなアンケートは行っておらず、対象者の方に家族についてどうしたかという質問はしていた。3点目について、POMS-2 と IES-R はパイロット研究データをすべて集計している。役に立たない、効果がないとい

たことは全くないが、HBOC のパイロット研究の結果では非常に個人差が大きいということがわかり、回付を受けて時系列別に心理尺度が変わっていくというよりは、人によって時系列に関係なく不安やストレスが大きい方と小さい方がいる傾向であった。人数を増やしたり若い人になったりしたときにこの効果がどうなるのかなという興味はある。そのため、一応、倫理審査の案としては、パイロット研究とは区別するという観点からA案を出しているが、B案についても検討しておりご意見を伺った次第である。

○委員：今回かなり対象数も増えて、その間に国内の遺伝診療、コンパニオン診断の対象疾患が増える等、そういう意味で研究ではあるが実臨床に結構近いような状況に、臨床の方から大分研究に近寄ってきているという印象がある。そのため、例えば希望によって遺伝子診療科とか遺伝カウンセリングへのつなぎというのは全く問題ないという理解で良いか。

→事務局：ご指摘のとおり、遺伝情報回付対象者全員が遺伝子診療科を受診し、遺伝カウンセリングを受けていただくのが理想と考えている。昨日も臨床科の先生方と話をしたが、非常にご理解はあるけれども、そのキャパシティの問題がまだ十分整備されていないというような話であった。取り組みとしては病院を挙げて協力して進めていこうということで、今回の回付対象者の方の窓口となつていただく診療科や病院での受け入れフローは確立したものの、まだ、短期間にたくさんの人を処理できる体制にはなっていないということであった。特に血縁者の方についてどれくらいの方が遺伝学的検査を希望されるのか予測できないので、状況を見ながら進めていきたいということであった。

○委員：実臨床につなげていくような体制整備が多分最終的な臨床としてのエンドポイントになってくるのかなと思うので、ぜひ東北大学の先生方にもこのインパクトをご理解いただいて積極的にご協力いただくと良いと考える。例えば、今オンラインの遺伝子診療は我々も行っており、協力しますというところは手を挙げてくれると思うので、東北大学での実施が難しいということがあれば、ほかの遺伝医療部門を巻き込むようなことを検討するのも良いかと考える。

○委員長：41 ページで提案のあったA案、B案については、HBOC の対象者数がまだ少ないという点も踏まえ、可能であればA案で、当初の研究計画どおり 15K の回付まではパイロット研究と同じで進めていただくのが良いかと考える。委員の先生方も同じような気持ちではないかと思うが、ご検討いただきたい。

→事務局：承知した。

続いて、徳富講師から、資料3に基づき「多因子疾患の遺伝情報回付：地域住民リスク回付コホート調査」について説明があった。また、委員長の進行により、以下意見交換があった。

○委員：岩手県で罹患者が多く問題となっている脳梗塞に着目された点は非常に良いと考える。今回のスコアリングの基になるデータは、欧州系ではない、アジアのリージョンの変異というものか。

→事務局：そのとおりである。

○委員：承知した。そうであれば非常に適切と考える。

○委員：これほど大規模ではないが、所属機関の中で、いわゆるリスクオッズ比を回付するというか、返却するというのを検診の一部として行っており、やはり担当者からすると、なかなかオッズ比の大きい少ないと、その実際の返し方との、どういうふうに戻すのかというのは難しいと意見がある。例えば1.5の人と1.8の人はどの程度違うのかというようなところは、個人間でその数字に対する意識というのも変わってくる、違うのではないかといいところもある。もちろんこれは研究であり試みだとは思いますが、どのようなイメージで回付されようとしているのか。

→事務局：こういったバリエーションの説明ではなくて、リスクの説明というところの中で、実際に健康管理に役立つために自らのリスクを実感してほしい部分はあるが、あまり脅しになってもいけないというところがとても難しいと考えている。脳梗塞の場合、1回の発作でも命に影響が及ぶ場合もあるので、表現によって、リスクを軽視してしまう人がいるととても危険と考える。ただし、実際のリスクを見てみると、1.6倍、1.3倍とかというものがどのくらい重要なのか実感できない方もいると思われるので、やはり丁寧に説明していくしかないかと考える。また、以前実施したパイロット研究でゲノム情報を含まないリスクを説明し

た際、いわゆる検診や生活習慣の指導よりも詳しく説明したにもかかわらず、それでもなかなか生活習慣を変える明らかな効果が得られなかった。多因子疾患のリスク回付が生活習慣を見直す最後の一押しになればと考えている。

→委 員：今回の回付の内容やその後の行動変容までもし追えると、将来的にこのような活動に非常に役に立つと考える。

→事務局：1年ごとの検診データは同意の下にただく予定にしているの、そこから変わっていったところを確認していきたい。

○委 員：本当にこのリスクの説明は難しいなと思っており、これからの研究の発展を楽しみにしている。

○委 員：この結果が返ったときに、それぞれの事業所の人事の人はこのデータを見ることができるのか。

→事務局：こちらのほうは事業所には開示しない。

→委 員：あくまでも個人に返すということか。

→事務局：そのとおりである。

○委 員：アジアでの研究に解析プログラムが構築されたことで良いか。

→事務局：そのとおりである。

→委 員：今回、結果を返そうとするときの解析プラットフォームは、アジアの研究のとき同じなのか、異なるのか。

→事務局：ご質問は、解析プラットフォームが同じかどうかということで良いか。

→委 員：解析プラットフォームが変わったときに、プログラムを解析プログラム、アルゴリズムをあてて、問題ない結果が出るのか。

→事務局：こちらの国際連携でつくったモデルは、欧州系とアジアの方々両方のデータを使ってそれぞれモデルをつくっている。利用しているバリエーションがあくまでもコモンなバリエーションを使っているため、日本人に特徴的なバリエーションや特異的なレアなバリエーションなどは利用しておらず、アレイの種類を変えても同程度の精度が出ると考えている。

○委 員：58ページのリスク報告書案について、例として、あなたのリスクは1.7倍と記載があるが、1倍の人（平均的な人）には、これから10年間の間に脳梗塞ってどのくらい起きるかについての情報はこれと一緒に報告するのか。

→事務局：報告書には記載予定がないが、教育資料のところの中である程度ご説明させていただく。

→委 員：患者さんとしてではなく参加される方は、自分自身の問題として、今後どのぐらいの確率でそのような病気に見舞われる可能性があるのかということがやはり重要な数字だと思うので、そこをうまく提供できると良いと考える。

○委 員：61ページで、そのリスクに基づいてアドバイスをとということであるが、環境リスクを低く抑えるということになると、ある程度、保健、医療の介入ということにつながっていかねばいけないと思うが、実際に何が自分にとっての環境リスクなのかという指導は、やはりその資料の中で学んでいただくという形になるのか。

→事務局：一般的な生活習慣病の生活指導の範疇になると考えるが、今回 PRS を返すということのみの介入ということになるべく意識しているところもあるので、強い生活指導ということをこれに付随した形ですることは現在予定していない。ただ、今回の例であれば、一番高い3倍ぐらいのリスクを持つ方が2人ぐらいは出てくる計算にはなるので、そういった方の心理的な負担に配慮して遺伝カウンセリング等の窓口を設けて、いつでも相談できるような環境をつくるということで配慮している。

○委 員：ポリジェニック・リスク・スコアを回付するというので、これも非常に先駆けとなるような研究と思って大変楽しみにしている。また、クロスオーバーデザインを使っているということで、エビデンスレベルも高い結果が得られるかなと考えている。

○委 員：本件は着実に進歩しており、実施に向けて準備が着々と進んでいることがよくわかった。

○委 員：実装化に向けてだんだん進みつつあるなと感じた。一応事業所には開示しないということになっているが、その事業所としてもやはり知りたいということもあるかもしれないので、本人が事業所から今回の結果について聞かれたかどうかというのを一応チェックしておくというのも、今後いろんな、本当に社会実装された場合に重要になるのかなと思った。

- 事務局：年内に各事業所の事業主や健康管理者と直接面談もしくはオンラインで何回か協議させていただいたが、とても重要な視点と思うので、事業所には個人情報ということからお返ししないというところをしっかりと理解していただく、安全に進めることとともに、参加者に事業所に返すようなものではないということも理解いただいた上で、参加しやすいようなプラットフォームを作成したいと考える。
- 委員長：本日は、第3段階の研究計画について、東北大学と岩手医科大学から非常にチャレンジングなお話を伺うことができ、委員の先生方からも大変熱心な質疑ができたと思う。成果発表として東北大学の川目客員教授が、JHGにこの東北メディカル・メガバンクの遺伝情報等回付についての論文をまとめられたということなので、一言いただきたい。
- 川目客：最初のパイロット研究であるFHの回付をしたというところで、デザインプログラムの教授論文ということで、本当にたくさんのメガバンクのメンバーが関わった事業として発表した。FHを回付にするに当たって、いろんなチャレンジングな課題があり、それをどういふふうで解決していったかというところを主に書いた。これが今まさにこれから実装化ということが出てきているので、実装化に向けての将来の見取り図もフィギュアとして入れてあるので、ぜひ、先生方、もしまだご覧でない先生方がいらっしゃればお読みいただければと思う。また、先ほど調査票のA案、B案というのが出ていたが、できればやはり15Kまで、IES-R、POMSも含めて、A案のほうで行うのが良いと考える。その理由の一つは、30代の3世代コホートのメンバーが入っているので、年齢的にまだがんを発症していない、あるいは親世代もまだがんを発症していないということになるので、発症前診断の枠組みになってくる可能性があり、もし回付を希望されて、自分にそのバリエーションがあるということがわかったときはかなり大きな反応を示す可能性があるためである。また、今まとめ中であるが、例えばFHでは回付を受けたことによる心理的な影響がほとんどないということもあるので、そういうものと比較ができればと考える。
- 事務局：次回の開催予定は、来年の2月頃を予定しており、事務局より日程調整の連絡をするので、ご対応をお願いしたい。