

第22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5年12月5日(火) 15時00分～17時00分
2. 場所 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構棟3階 大会議室(オンライン併用)
3. 出席者 (委員長)福嶋委員、(副委員長)要委員、岡田委員、櫻井委員、堤委員、山内委員、石垣委員(※)
欠席者 井上委員、末松委員、吉田委員
陪席者 (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、長神教授、神部特任教授、小林特任教授、齋藤特任教授、濱中准教授、宇留野准教授、小林准教授、山口講師、平良助教
川目客員教授、鈴木客員教授
(岩手医科大)須藤特命准教授
参加者 文部科学省、厚生労働省、日本医療研究開発機構
(※) (東北大)平塚准教授、櫻井准教授、湊助教
(岩手医科大)清水副機構長、徳富講師、吉田助教
※「石垣委員」及び上記「参加者」はリモートによる参加
4. 議事 (第21回遺伝情報等回付検討委員会議事概要(案)の確認)
 - (1) 第2段階での遺伝情報等回付事業について
 - (2) 第3段階での遺伝情報等回付事業について
 - (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6-1 | ACMG SF v2.0:56 遺伝子 各疾患の概要まとめ |
| 参考資料6-2 | ACMG v3.0 で更新された遺伝子名と関連疾患名 |
| 参考資料6-3 | ACMG v3.1 で更新された遺伝子名と関連疾患名 |
| 参考資料6-4 | ACMG v3.2 で更新された遺伝子名と関連疾患名 |
| 参考資料7 | 良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律 |

5. 議事概要

議事に先立ち、山本機構長から「ToMMo NEWS LETTER」に基づき、櫻井委員に出演・監修いただいた遺伝情報回付に関する映像制作を始めとする直近の活動状況について紹介があった。

続いて、事務局から、本委員会を対面とオンラインによるハイブリッド形式にて開催する旨説明があり、対面参加者に対し、机上マイク使用方法の説明、オンライン参加委員等に対し、接続状況の確認がそれぞれ行われた。併せて、オンライン参加委員等に対し、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させていただきたい旨説明があった。

さらに、配布資料、本委員会の出席委員(出席形態)の確認が行われ、また、第21回遺伝情報等回付検討委員会議事概要(案)について諮り、承認された。

(1) 第2段階での遺伝情報等回付事業について

大根田教授から、資料1に基づき、第2段階での遺伝情報等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、説明は、委員長の進行により、今回の2つの内容（「1. 5万人全ゲノム解析を対象とした遺伝性腫瘍の遺伝情報回付」、「2. TMM 計画における今後の遺伝情報回付事業」）が続けて報告され、報告後、以下意見交換があった。

- 委員長：100人以上の方々をきめ細かくフォローアップしてデータとして残していく、さらに標準化するという、とても大変な努力だったと思うが、これからゲノム医療の実現には、こうした取組みを全国津々浦々の医療機関でも行っていくことが期待され、そのモデルになる活動だと思う。
- 委員：委員長のコメントに同感で、これはすごい取組みである。少し戻るが、このプロジェクトの前にやっていた PGx や、家族性高コレステロール血症（FH）の結果は、引き続きフォローしているのか、もう終わっているのか。これらのプロジェクトに加え、この遺伝性腫瘍も追加されてきているのかを確認したい。
- 事務局：これまでのプロジェクトは段階的に進めており、FH や PGx のパイロット研究は終了していて、最後の調査票終了後以降、参加された方々にはコンタクトしていない。ただ、各種資料については、適正に保管しており、分析はいつでもできるようにしている。
- 事務局：新たに全ゲノム解析が行われた人に対しても FH や PGx を引き続き行っているのかという意味では、マンパワーや予算的な課題もあり、対象人数を拡大して実施するところまでには至っていないところである。
それは、この HBOC でも同じで、今後私たちの機構がどういう方向に進むべきかという点については、次の議題でぜひ議論していただきたい。
- 委員：今かけておられるパワーを全部に広げなければいけないとなると、もう際限ないぐらいのパワーが必要になってくるということに繋がるかと思ったので、敢えて質問した。あともう1点、確認検査をサンガー法で行った時の費用は、研究費だったのか、自己負担だったのか。
- 事務局：研究費負担である。
- 委員：そうすると、多分この先、研究が終わった後、検査を自己負担で行わなければならないケースなどが出てくる課題にも直面するのではないかと思われる。
- 事務局：例えば、これが普通の間ドックとか健診センターにて、ゲノムをベースにした、ジェネティックリスクの健診というものが始まった際には、恐らくスクリーニング検査の陽性者には、2回目の確認検査をすることになると想定される。この場合、受診者の方は、患者として自己負担をするものと考えている。できれば、公的な補助が必要な世界になれば望ましいが、委員の指摘のとおり、そこからは自己負担が発生するものと考えている。
- 事務局：対象者数を増やした解析を実施したいという方向性はある。家族性高コレステロール血症実施のときの全ゲノム解析数は3,500人で、当時この人数で論文等をまとめようとしたところ、対象人数が少ないとの指摘があり受理されなかったことがあった。これから5万人規模のゲノムデータを用いて FH バリエントと検査値などの関連解析を行うところである。
- 委員：ゲノムの結果だけではなく、関連情報と組み合わせながら、バイオバンクのリソースを有効に活用していくという使い方になっていくものと考えられる。本当に壮大な取組みをしていると思う。
- 委員：大変素晴らしい成果であると考えている。一方で、将来的に日本の津々浦々の病院でこういう取組みを行いたいとなった場合、先行例というか、こうすれば良いというマニュアルのようなものが必要になってくると思う。将来的に委員会としての報告にとどまらず、何かこれを見れば、これに従っていけば何とかなるというものが出来上がると、ものすごい価値が出ると感じた。
- 事務局：ご指摘のとおりである。私もそのようなものを作りたいと考えている。あとは、今回のような取組みを臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーだけで実施するには、余りにも対象者数が多過ぎるので、専門の先生方にも納得していただける形で進めていくのが課題と考えている。
- 委員：これまで委員会にて進捗報告を受けているが、毎回本当に感銘を受けている。今ほど

の委員の質問とも関わってくるが、28 ページの臨床遺伝専門医監修の講習ということで、当然、社会実装といったときに、臨床遺伝専門医のやれるような仕事ではなくて、全ての医療の関係の方々には担っていかなければならないと思うのは私も同じなのだが、この講習の内容とそれを受けた医師が、それでどのように学べたか、そして、それは実際に患者に説明して、そして患者ではなくて、参加者の方へどういう形で反映されたかというのは、何らかの解析が可能なのか。

- 事務局：解析をレトロスペクティブに行うのは難しいかもしれないが、内容としては、約1時間ぐらいでスライドを使って、今回の研究内容について説明した。さらに、対面説明の時に話す内容と時間配分を示したチェックリストを考案し、これに則って話をしてほしいということも伝えた。ただ、それだけでは少し不十分であると思ったため、必ず、以前にこのような遺伝情報回付を行ったことがある医師が説明する現場に陪席してもらい、陪席を経てから独り立ちして対応できるようにとしたところである。
- 事務局：講習を聞いただけでは、実態の現場においてかなり緊張すると思われるので、陪席による On the Job Training の形態を取り入れている。委員の質問にあったとおり、こうしたトレーニングプロトコルを考案しておくことが重要ではないかなと考えている。
- 委員：本当に緻密に対応されている。複数回、いろんな先生方がそれぞれの立場で連携を図り、工夫して対応している状況がよく分かった。それでも、全員が受けていないとか、あるいは希望していたのに来ないとか、あるいは連絡したのに回答がない、意思確認ができないが、うすうす希望していないことが察せられる、などというデータが出てきたことは、実は貴重であると思う。遺伝カウンセリングでは、どんなにデータがあっても、それで強制されることはないし申し伝えるし、本当は必要なのに遺伝カウンセリングに来ない人がいる実態が有る。しかし、それもまた許されるのが遺伝カウンセリング領域では当たり前のことと思う。これだけ十分に対応した中、こういう状況がベースの値として出たのではないかと思う。これ以上のことは、通常ではなかなかできないことだと思う。新型コロナの予防接種でも本人の意思よりも周囲からの強制で接種せざるを得ない人がいることが議論された。今回のような取り組みにおいても、遺伝学的検査を受けたのだから必ず病院に行かなければならないと強制されることや、親族や周りからどうして行かないのかと責められることにならないように、十分配慮すべきであると思う。逆に言うと、こうしてしっかりデータが出ていて、これが実態なのだ、これが普通なのだということを示すことができたことが、今回とても感銘を受けたところである。
- 委員：規模が大きくなってくると、やはりそのトレーニングや、プロトコルを作るのも重要となるが、いろんなところと連携していくことも重要になってくると思う。その点に関してどのように考えているか。
- 事務局：連携も非常に重要だと考えている。特に、人数が多いと宮城県だけでは収まらず、血縁者の方が関東にいらっしゃる場合もあるなど、幅広い対策も必要となるため、工夫しながら対応していきたい。
- 事務局：いろいろなところと連携することで、解析数が増えてバリエーションのリスク評価に関してより精度の高い情報を得ることができる。このような取組みは TMM 計画が先行して始めているので、追跡調査を進めることで、ゲノム医療の質の向上に繋がる貴重なデータが得られることになる。それでも UK バイオバンクや All of Us のように 100 万人に及ぶような規模のゲノムデータには及ばないので、日本人で取得するためには連携が必須である。
- 委員：今後はそのような方向になっていくのではないかと考えている。
- 委員長：次の議題の HBOC に移るので、ご意見等どうぞ。
- 委員：技術的な面であるが、やはり今回 BRCA1、BRCA2 に新たな変異が見つかったということから、参加者の方とその家族のがんの発症率をフォローアップすることによって、各バリエーションの浸透率を調べることができる。こうした過程で見つかった変異というのは、非常に科学的な価値が高いのではないかと思う。また、この multiple nucleotide variant (MNV) の話は素晴らしいと思う。MNV についても最近着目されているし、臨床上也意義があると言われていたが、このように研究として行った回付の過

程でしっかりとインパクトを出せたことは、サイエンスという面で非常に素晴らしい成果になるのではないかと感じた。

- 委員長：今回明らかになったこの症例は、JOHBOCにも登録されているという理解でよいか。
- 事務局：こちらは医療機関を受診されていた、そこから登録にはなりません。私どもは、直接はしていない。
- 委員：この HBOC とか、BRCA とか、バリエントが分かった方、陽性だった方で、既に検査を受けた方でなくて、検査がまだの方々（P34 下の緑の7人の方）はこれが陽性だったということで、何らかの個人的なメリットというものを感じたのか。
- 事務局：この方々の中に、リスク低減卵管卵巣摘出術（risk reducing salpingo-oophorectomy：RRSO）を受けられた方がいるかもしれない。まだ調べ切れていないが、そのような場合もあるかと思う。
- 委員長：HBOC は頻度も高く、がんの予防ということでは、とても有意義なものだと思うので、この経験をぜひとも、どのようにしたら一般医療に応用できるのか、検討してほしい。特にリスクのある方が予防的な治療を受けようと思った場合、全部自費になってしまうという日本の保険制度の課題がある。ゲノム医療を推進していくためには、その大きなハードルをどう乗り越えるかということが重要になってくるが、こういうデータが積み重なっていくと、厚生労働省も動かざるを得なくなると思われる。
- 事務局：そこが非常に重要なポイントで、なんらかの医学的な所見が付けば検査は保険適用となる。一方、ゲノムでこれだけのエビデンスを出しても、症状がなければゲノムの結果やジェネティックリスクの結果だけでは保険の適用にはならない。本研究では、RRSO の非常に高額な費用を自費で受けられた参加者がお一人いた。がんになる前に、ハイリスクであることが十分、分かっているのに保険を適用しないというスタンスは、我が国の医療のあり方としてあるべきではないと思うので、何とか私どものこうしたデータが、社会を動かす力になってくれたらいいと考えている。
- 委員：HBOC に関しては、病的バリエント保持者に対して、35 歳からずっとサーベイランスを続けるのと、発症前に予防的乳房切除術（RRM, risk reducing mastectomy）、RRSO など、リスク低減手術をするのと、どちらの費用対効果が良好か予測した研究がある。BRCA1 と BRCA2 で少し結果は違うが、基本的には favorable などというか、リスク低減手術を行った方が費用対効果が高いという論文が出ているので、そういったところも併せて私たちは主張していかなければいけないと思っている。あと、余談になってしまうが、脊髄性筋萎縮症という、治療しなければ2歳までに亡くなってしまう小児遺伝性筋疾患がある。稀な疾患であるが、遺伝学的検査の結果によって発症が予測されるということで、病的変異を持っていることが分かると未発症でも薬価1億何千万円の薬を保険診療で使うことができ、完全に予防治療が行われている。更に言うと、脂質異常症とか、ああいう common disease のガイドラインを見ると、脂質異常症を治療する目的は心血管疾患の予防であると明記されているので、予防のために病名をつけて保険診療をやっているという事例は現行の医療制度でも存在している。かなりひねった物の言い方かもしれないが、このような先行事例とイーブンに考えて、遺伝性腫瘍の予防医療としての保険診療についても、私たちはきちんとデータを揃えて、出していくべきところであり、当局との交渉をずっと続けていくことが大事かと思う。
- 委員長：リンチも含めて、全体についてご質問、ご意見をどうぞ。
- 委員：遺伝性腫瘍の病的バリエントを保有しているから、がんを発症するまでの時間が長いので、何らかの打てる手が重要である。対策は継続して行っていかなければならない。このような時間軸を縦の問題と考えると、横の問題として血縁者への広がりがある。その広がりや時間軸の長さは、遺伝性腫瘍の対策において相当クリティカルな要素になるが、そこに着手せざるを得ない、していこうということだと改めて思った。ToMMo での取組みというのは、研究用のゲノムシーケンシングから始まって臨床に繋いでいるという意義がある。一方、がんや難病の患者さんを対象とした全ゲノム解析等実行計画は非常に注目されているが、データ取得後の患者還元、血縁者支援というところで、ToMMo の取組みがモデルになることは間違いないと思う。これだけ注意深く慎重にやっているということを全ゲノム解析等実行計画に対しても生かさな

ければいけないと思っている。前に委員長も全ゲノム解析等実行計画との連携という話を言われたと思うが、何かこのモデルを全体として生かせる仕組みが必要ではないかと思う。ToMMo の取組みは、全ゲノム解析等実行計画にとっても重要な時期に実施されていると強く感じた。

○事務局：2013年5月からリクルートを始め、3年半ほどかけて15万人を集めた。当時、5月からリクルートを始めるため、3月の東北大学の医学系研究科の倫理委員会にて、私どもの東北メディカル・メガバンク計画を認めてもらう必要がある中、倫理委員会がかなり紛糾した。当時、全ゲノム解析をして遺伝情報を回付すると計画書に明記してあることに対して、大学を危機に陥れるようなものであるから削除するよという意見が出された。これに対して、私どもは、これからゲノム医療の実装化をやっていくことを説明せずに参加者から同意をとってしまうと、後で同意を取り直さなければならぬ。それは非常に困難なことなので、将来の遺伝情報回付の可能性について説明した上で同意を取る必要があると主張した。本計画をやるか、やらないかの瀬戸際まで議論をした覚えがある。一般の人を前向きに追いかけていくコホートの中で遺伝情報の回付をやっていくということは、将来に向かってのデータ蓄積になる。もちろん病院で患者のゲノム解析をすることは非常に重要で、遺伝的な重症化のリスクなどを調べることができる。これに対して、一般住民対象のコホート調査では、病気にかかるか、かからないかという、今は元気な人が、がんになるか、ならないか、他の病気になるか、ならないかということが分かるので、こういうことを積み重ねていく必要があると思った。

○委員長：遺伝教育、ゲノムリテラシーの向上というのも重要である。特に establish した方々への教育というのが大事だと思う。

○委員長：58 ページからの「TMM 計画における今後の遺伝情報回付事業」において、これからのことの説明があったので、ご意見等あればお願いしたい。

○委員：遺伝性循環器疾患は、いわゆる QT 延長症候群とかがターゲットになるといえるが、これらの疾患の遺伝学的検査としての実施が少しずつ増えてきていることを実感している。しかしながら、バリエーションの解釈が結構難しいと思う。自分たちが今受託している会社はサインアウトをお願いして、バリエーションの解釈を検査会社から専門家に委託するような形になっていて、医師が確認した結果報告書を返却する仕組みで動いているようなので、利用できるかどうか検討すると良い。ゲノム予防の社会実装については、DTC を想起した。去年12月から全ゲノムシーケンスで、ACMG のリストを全部返した方がいいという DTC まで現れており、複数の委員に相談したことがあった。ToMMo が研究として行う場合には、やはり DTC とは違うということを示すべきであり、アカデミックでの評価ができるというところをアピールしていけば、一番素晴らしいことになっていくのではないかと。これがサイエンスだろう、これがメディカルだろうというのを見せていただきたいと思う。

○事務局：全ゲノム解析については、技術的な精度も向上しているので、少しディープに読めば間違いないのではないかと考えていたが、今回お示ししたリンチ症候群のバリエーションのように難読領域が存在することが分かった。異なる方法で解析し、病的バリエーションの存在を確認する必要があることを痛感したところである。

DTC で Whole Genome Sequencing だけで結果を返してしまうと、医療の現場で確認する機会が必ずしも得られないので、どうやって正確性を担保するのだということになる。やはり医療の枠組みの中でやることが大切で、DTC で、あなたは突然死のリスクがありますよというようなことを言われても、それを受けとめる方の心理的な問題も出てくる。私どもは、やはり医学・医療の枠組みの中で使えるような方法論の開発に向かっていくべきかと思っている。

○委員長：ACMG SFで70以上の原因遺伝子と疾患がリスト化されているが、それには前提があり、医療・臨床の場で行われたエクソーム解析、あるいは全ゲノム解析において、この遺伝子にバリエーションが見つかった場合には伝えていこうというもので、医療として行われるというのが大前提なのだが、そこが日本の議論では抜け落ちているような印象がある。今回これは、東北メディカル・メガバンク計画では、研究の場でと

ということになるので、実際にこの情報を扱っていくかというときには、慎重に進めるべきという印象を持っている。

- 委員：研究の場であってもしっかりとこのような取組みを進めていくためには、遺伝情報の解釈をする方とか、回付を行った後のフォローする方とかが重要になってくる。そのような人材がどのくらい必要なのかということも検討し、しっかり行うためには、これくらいの体制が必要とか、そういうところまで出していただけると、医療としてスムーズにちゃんと進むような必須条件が分かってくるのではないかと思います。
- 委員：60 ページの表なのだが、いろいろな遺伝性腫瘍、病的なバリエントを持っている方、例えば下の表では、パラガングリオーマが意外に多いと思って見ていた。真ん中のRETの病的バリエントは、loss of functionの病的バリエントは入っているのか。基本的には、gain of functionしかMEN2の原因にはならず、loss of functionはヒルシュスプルング病の原因にはなるが、遺伝性腫瘍とは関係がないので、今一度確認願いたい。
- 事務局：個々のバリエントについては、まだ精査していないので、今後検討する。
- 委員長：DTCの問題は経済産業省管轄で、医療は厚生労働省管轄と、日本では別の官庁で行われているので、ゲノム医療法が可決成立したことを踏まえ、その辺りのところはしっかりと基本計画の中で、国としての取組みをやっていただきたい。医学会などで声を挙げて主張していく必要があると思っている。

続いて、徳富講師から、資料3に基づき「多因子疾患の遺伝的リスク回付調査」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。

- 委員長：IMMでの取組みで、脳梗塞のリスクをどのように利用していくかということで、研究全体としては同意される方が2,000名を超えるまでということで、ちょうどリクルートが終わったということで、現状報告とこれからの予定についての説明でした。ご意見等あればお願いしたい。
- 委員：医療の枠組みの中で行ったデザインだとうなるというモデルになると思う。前回も確認していたかと思うが、いわゆる職場検診で、人事担当者がこうした遺伝情報にアクセスすることは無いような仕組みができていくという認識でよいか。
- 事務局：もちろん、人事担当者が遺伝情報を知ること無く、結果は個人に直接お返しするという形になっている。
- 委員：個人に返すときは、いわゆる一般的な健診情報と一緒にゲノム情報が返されるのか。
- 事務局：両方の情報を返すが、タイミングは多分ずれると思う。
- 委員：この結果がどうなるのか、すごく期待したい。この解析はやっぱりいろんな遺伝的なリスクが出てくることになると思うので、本当に結果どうなるのかを楽しみにしている。
- 委員：調査対象者の女性割合が少ないということであったが、これはどのような集団であったのか。あるいは職種の関係なのか。
- 事務局：警察組織の職場検診がかなり多く占めているため、どうしても男性が多い集団になってしまった。
- 委員：そうすると、公的な機関ですね。いわゆる企業はあまり対象になっていないと理解してよいか。
- 事務局：いえ、公的な機関は1事業所で、あとの4事業所は一般的な工場だったり、民間の会社である。
- 委員長：同意率が58%というのは、どのように評価しているのか。どんな傾向のある方が同意し、どんな傾向にある方が同意されていないというような、そのようなところは印象でしかないかもしれないが、いかがか。
- 事務局：実際にリクルートの現場にも出向いたところ、参加される方と参加されない方の特性の違いまで見極めることはできなかったが、同意率58%というのは結構高いと考えている。この部分に関しては、岩手の方は真面目という県民性もあると思われ、協力を要請すると、好意的に参加していただける方が多かったと感じている。今回、県内事業所の健診会場ということで、皆様仕事しながら、その合間に健康診断を受けていた。

この研究に参加するには、概ねプラス 30 分ぐらいの説明を受けなければいけないという状況の中で、これだけ参加していただいていることは、かなり関心を持っていただいたと受けとめて良いのではないかと考えている。

- 委員長：本日用意いたしました議事は以上である。全体を通じて何か発言があれば願います。特に無いようなので、最後に、東北大学の山本機構長よりご挨拶をお願いします。
- 事務局：本日は、活発な議論のもと、遺伝情報回付事業への指導・助言をいただき感謝申し上げます。また、文部科学省、AMED、厚生労働省の皆様にも、多忙のところ、リモート参加いただき感謝申し上げます。今日の会議でいろいろなご意見をいただいた。今後は、対象者を増やして 10 万人に返していくということ、そしてもう一つは、対象疾患を増やしていくことを考えていきたい。さらに実装をどう行っていくか。大根田教授の 3 段階モデルがあったが、それが適正に実施できるかどうかなどについて、引き続き相談申し上げたい。一方、岩手医大の徳富先生が、新しい職域コホートを作り上げ (2,000 人)、これを使って遺伝情報の回付を進めていこうという、これも特に、ポリジェニックリスクスコアを返していくという点は挑戦だと思っている。PRS を返しても、DTC とどう違うのかというところを差別化していかなければいけないので、岩手医大にエールを送りたい。特に、ポリジェニックリスクスコアを返していく中で、研究事業であるが、医療の枠組みの中で行っていくということが、やはり PRS に対して信頼を勝ち得ていくところに繋がっていくのではないかと考えている。
- 委員長：委員会は以上とする。事務局より、今後のスケジュールなど説明願いたい。
- 事務局：今後の時期は、また改めて事務局から開催形式等を含めご相談させていただく。本日は本当にいろいろご意見いただき感謝する。また引き続きご指導いただきたい。福島委員長にも御礼申し上げます。こちらで第 22 回遺伝情報等回付検討委員会を閉会とする。