

「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班  
第二回班会議 議事録

2017年6月18日 9:55-15:10

京都大学医学研究科 G棟 3階演習室

記録者：稲葉慧、松川愛未

(以下、敬称略)

**出席者：** 小杉眞司（京都大学 研究開発代表者）、金井雅史（京都大学 研究開発分担者）、松本繁巳（京都大学）、高忠之（京都大学）、佐々木瑛里（京都大学）、芦田佳奈美（京都大学）、川目裕（東北大学 研究開発分担者）、後藤雄一（国立精神・神経医療研究センター 研究開発分担者）、清水玲子（国立精神・神経医療研究センター）、孫徹（国立循環器病研究センター）、三宅秀彦（お茶の水女子大学）、和田敬仁（京都大学）、山田崇弘（京都大学）、山手政伸（厚生労働省）、増井徹（慶應義塾大学）、村上裕美（京都大学）、鳥嶋雅子（京都大学）、佐藤智佳（関西医科大学）、本田明夏（京都大学）、稲葉慧（京都大学）、松川愛未（京都大学）、佐藤優（京都大学）、田口育（京都大学）、松浦香里（京都大学）、永田美保（京都大学） 計 25 名

## 1. 挨拶と自己紹介 9:55～

### 1-1. 挨拶（小杉）

第一回はできるだけ迅速に作業を進めることを目的に一部の参加者で実施した。今回は、前回からの進捗含めて議論できればと思う。

### 1-2. 出席者の自己紹介

## 2. 前回議事録の確認と研究計画概要に関する説明（小杉） 10:10～

### 2-1. 本日の概略説明

### 2-2. 前回の議事録の確認（p.5～ 資料2）

#### ▪ 二次的所見

実際に変異が検出されたときの事後の対応 ACMG の 59 遺伝子を対象として具体的に整備していく。

#### ▪ タイムスケジュール

8月までに原案作成。今年度中にガイドラインの案作成。来年度中にガイドライン確定。

#### ▪ 小杉班での課題

以下への対応のため統一的なガイドラインをつくる（※詳細は第一回班会議の議事録確認のこと）

1. がんクリニカルシーケンス:100以上の関連遺伝子パネル検査、Germline の所見見つかる可能性
2. 難病の Whole Exome Sequencing: 本来の症状とは関係のない変異が見つかる可能性
3. 検査前、検査後の検査内容と検査結果の説明

**▪ 用語統一**

体細胞系列の検査から germline で病的変異が見つかるケース、Whole Exome Sequencing から二次的所見がわかることについては、全て **“Secondary Findings(二次的所見)”** と統一する。

**3. これまでの取り組みと今後の実施予定について (川目) 10:20~****3-1. 「遺伝カウンセリング」とは何か (p.14~ 資料3)**

- **解釈**：家族歴から再発の可能性を評価
  - **教育**<sup>\*</sup>：疾患や検査に関する情報提供
  - **カウンセリング**：その検査結果と共に生きていくことへのフォロー、情報提供
- ※ガイドライン策定には、Secondary Findings があることを念頭にどういう情報提供をするべきかというところがカギとなると考えられる

**3-2. これまでの取り組みの紹介 (p.14~ 資料3)**

- **東北メガバンク**：
  - **対象**：東北大学と岩手医科大学で住民を対象として行っている大規模ゲノムコホート。
  - **同意内容**：個人へ遺伝情報を返す可能性があることということを伝えた上で同意取得。
- **ゲノム解析結果返却**：
  - **返却開始**：2016年10月から、家族性高コレステロール血症(FH)の遺伝情報の結果を希望する人に返却開始。
  - **Secondary Findings の頻度**：ACMGの54遺伝子におけるSecondary Findingsの頻度を2000人の解析結果からまとめ、現在投稿中。
- **東北メガバンク開始時に検討したこと**：
  - **Incidental Findings**：大規模な研究の枠組みで結果返却している例はなかったこと、日本におけるIncidental Findingsについての検討はなかったため、ACMGのガイドライン(2013)を細かく検討(p.21~)
  - **研究と臨床の境界**：どの場面で返却するか
  - **actionability**：医療システムで変化する
  - **バリエーションの解釈**：データベースにより異なる
  - **分析的妥当性**：次世代シーケンサーによるシーケンシングの結果だけでいいのか、サンガー法による確認検査を行う場合、検査会社はどうか
  - **誰にどの場面で返却するか**：小児、亡くなった人だった場合にどうするか等の検討、返却は遺伝カウンセリングか日常診療か

**3-3. 網羅的な遺伝学的検査の遺伝カウンセリング (p.16~ 資料3)**

- **我が国の現状**：

現行 IRUD-P では、本人の病気に関連しないもの、関連の低いものは知らせない方針。
- **文献調査結果** (21-42 ページ参照)：
  - 実際に遺伝カウンセリングはどのように行われているか、実状が書かれている文献はほとんどない
  - 報告があっても非常に熱心な人 (early adopter) が対象となった研究しかない

**■ 海外の指針：**

- 米国遺伝カウンセラー学会 (NSGC) (p. 45 参照)：網羅的な検査前に Secondary Findings を関係者で議論すること、専門家と必要に応じて連携をとる必要があること、入口は必ずしも遺伝医療の専門家が関与するわけではないのが北米の現状であることを念頭におくこと、が短文でコメントされている
- 欧州人類遺伝学会 (ESHG) (p. 46-49 参照)：次世代シーケンサーを用いて臨床診断を行う場合 Secondary Findings に対応すべきだが、その対応の仕方は、それぞれの国、医療機関で定めそれに従うこととされている

**■ 新たな試み：**

- e-learning：e-learning を使って網羅的遺伝カウンセリングを行ったという試み(2016年5月)。e-learning ツールを使用した受け手の受取り方はさまざまだが、今後受検者数が増えたときのマンパワーや患者のアクセス(患者が遠方に住んでいる)の問題解決の一助となる可能性。
- 意識調査：Secondary Findings に関する意識調査のシステムティックレビュー(2017年5月)。網羅的検査を100人に行くと25人が診断に繋がり、そのうち1人が治療につながる。どういう声があったか、10個のテーマに分けて報告。これら10テーマは小杉班の指針の中でも、遺伝カウンセリングで扱う項目として妥当と考えられる。

**■ 現在の診療(IRUD)で感じていること：**

- 事前説明の遺伝カウンセリングで丁寧に何か分かる/分かり得る検査なのか丁寧に伝えることが重要
- 受けた人の血縁者の心理社会的側面を重要視すべき

**3-4. 今後の取り組み (p. 20 資料 3)**

- 現状を調査：国内外の論文、E-mail によるやりとりによって、現状を把握しまとめる
- 東北メガバンクの経験：東北メガバンクで得た知見をまとめる

**3-5. 質疑応答****■ ROR：**

return of result, return of research, return of genomic research など状況により略語の元の言葉は代わると思うが、現在は return of result が一般的(川目)。

**■ analytical validity の現状：**

海外で、研究結果を CLIA ラボを通していない状態で被験者に返したという話があった(増井)。検討した際の報告はすべて CLIA ラボでチェックしていた(川目)。NIH のどこかの institute が CLIA で確認してなくてもその旨を伝えれば返せるとしているガイドライン出している(小杉)。

**■ 科学技術の進歩とマンパワー不足解決策：**

e-learning などのツールを使えば共通的情報提供可能。解析対象遺伝子が限られていないため遺伝カウンセリングの大きなパラダイムシフトが必要(小杉)。遺伝カウンセリングの費用と内容をどうするか、205人の認定遺伝カウンセラーでどうさばくかという視点も考慮して検討してほしい(山手)。

**4. これまでの取り組みと今後の実施予定について (後藤) 10:45~****4-1. 小杉班における後藤グループの役割 (p. 50~ 資料 4)**

- タイトル：「希少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究」

- **目標**：単一遺伝疾患に対して、誰が、どのように検査を行い、関わるかを明確化。オールジャパンで疾患横断的な連携体制を構築する。
- **方法**：全国規模の各学会と連携。
  
- **これまでの実績と自己紹介**：
  - ジストロフィン遺伝子検査の保険収載を含め遺伝医療に 20 年以上関わっている。
  - 厚労省の特別研究班である高坂班 (H25), 中釜班 (H26-28)：特に神経筋疾患を担当し、加藤和人分担研究にて、ゲノム情報に基づく医療の適切な実施のための患者等情報の管理手法の開発に関する研究を担当。
  - 現在日本人類遺伝学会の倫理審議委員長、全国遺伝子医療部門連絡会議監事
  
- **後藤グループの研究計画**：
  - 二次的所見の定義の検討
  - Secondary Findings の問題点整理：Secondary Findings があつた場合の具体的な対応方法の提示
  - オールジャパン連携体制の構築

#### 4-2. 偶発的所見に関する諸問題 (p. 52～ 資料 4)

- **主な問題点**：
  - 偶発的所見の定義、研究と診療の区分、変異発見に影響する解析手法の網羅性、変異の診断的科学性の担保、臨床意義の判断、結果返却実施者・方法、遺伝カウンセリングの方法・内容、諸費用、海外の動向の把握
- これらの解決のためには、結果返却対象遺伝子の選定だけでなく、医療体制の構築が不可欠。
  
- **二次的所見判断のフロー** (英 PHD foundation のレポート, 2014 より)：
  - 分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の 3 つが重要。
  - 分析的妥当性：測定過程の科学的判断過程。
  - 臨床的妥当性：データベースを利用しながら分析。Pathogenic, Likely Pathogenic, VUS, Likely Benign, Benign の 5 つに分けることが一般的。
  
- **実際の症例を参考に今後の在り方を考える**：
  - 患児の両親が原因探索のため自ら Whole Exome Sequencing をある医療機関に依頼し、だれがどのように結果を判断したか (結果解釈の科学性の不足)、その後のフォローを行う医療者が明確でなかったケースを経験。
  - この症例の問題点：担当医が Whole Exome Sequencing に関与していないことが最大の問題点。何を誰が話すか、また医療者間の連携不足が浮き彫りになった。
  
- **Whole Exome Sequencing の問題点と課題**：
  - 遺伝子型と表現型の関連が不明確な場合：測定結果の科学的判断、臨床的意義の判断をだれがどのように行うのか。
  - 担当医の役割：担当医が Whole Exome Sequencing を選択する時点で患者に検査の内容と意義を説明、結果解釈の最終判断者は医療者としての担当医。
  - 遺伝子検査は診断に必要な臨床情報の一部：遺伝子検査が有用なときもあるが、遺伝子検査は多数ある検査 (病理検査、生化学的など) の中の一つとして位置づけであることを忘れてはいけない。
  - 診断と治療との乖離：遺伝子検査により診断がついても、治療に結びつかないことが多々あり。実臨床においては費用対効果を考えた受検も重要。

- **結果返却基準**：研究と診療は異なることを明確化。すべての内容を返却するのではなく、意味不明確なときは返却しない方がよい。

#### 4-3. 小杉班で構築すべき体制 (p. 58～ 資料 4)

- **難病支援ネットワーク**：各診療科学会や難病研究班と共同し、二次医療機関などが問い合わせることのできるネットワークを構築。
- **ゲノム医療のコンサルト部門**：遺伝子型と表現型の対応を考える上で、専門家の知識も遺伝医療の知識も全て必要。全国遺伝子医療部門連絡会議を通じネットワーク構築。

#### 4-4. 質疑応答

##### ▪ 全国遺伝子診療部門連絡開示のワーキンググループ：

11月の全国遺伝子診療部門連絡会議で議題に挙げてもらいたい(小杉)。福嶋先生に連絡する(後藤)。

→ NGSの問題を担当している信州大学古庄先生と連絡を取り、WGで議論を行ってもらったこととした

##### ▪ ネットワークのコンサルトするケース内容：

病的変異が見つかった場合の全例のためのネットワークでなく、具体的な問い合わせに答えられる人の窓口としたい。データベースにない変異でも、当該疾患遺伝子情報に詳しい先生に確認することが有用なこともあり、そのような体制をつくりたい(後藤)。

##### ▪ 臨床検査基準：

現状、難病の各疾患領域でゴールドスタンダードの診断法がない。難病診断基準に繋がる決まりをガイドラインに盛り込んだらどうか(山手)。満たすべき臨床検査の要素(ラボ、パイプライン等)をガイドラインに盛り込む必要があると考えている(後藤)。それは増井先生の班の仕事である(小杉)。増井班の宮地先生(東海大)のグループのテーマであるが、希少疾患でカバーしきれない基準もあると想定される(増井)。単一遺伝子疾患や難病の診断において、遺伝子変異が診断基準のときの規定が重要となる。共通項目は情報共有しまとめて規定していく必要がある(後藤)。

##### ▪ 時間軸を意識した計画：

現在、10、20年後の姿と区切って設定することも重要。特に研究期間が終了したときのシステム維持のインセンティブ、主導者退官後に備えた若手育成、データベースの構築を考える必要がある(三宅)。もちろん先のことを見据えて策定する必要はあるが、単一遺伝子疾患もまずはパネル検査の対応方法と遺伝カウンセリング内容を考えることが早急の課題(後藤)。臨ゲノ、各難病プロジェクト等で保険の検討、データベースの話は出ているよう(山手)。

## 5. 米国 ACMG における二次的所見取扱いの状況 (稲葉、松川) 11:30～

ACMG2017でのSecondary Findingsに関するセッションについての報告

### 5-1. Geisinger Health System (ペンシルバニア州を中心とした医療システム) (p. 61～ 資料 5)

- **“Mycode”の紹介**：Whole Exome Sequencing データを連結するプロジェクト
- **返却対象遺伝子**：ACMGのSecondary Findings リスト 56 遺伝子+20 遺伝子に病的変異が明らかになった場合結果返却する
- **現状**：2015年7月から結果返却を開始、2017年6月時点で317人に320個の変異情報を返却した
- **頻度**：Whole Exome Sequencingの結果、返却対象としている遺伝子の変異保有率は3.5%と推定

- 結果開示後の反応：Secondary Findings として結果開示をしたが、その後のフォローアップを希望しない人が一定数あり
- 1000 人ストーリー収集プロジェクト：実際に結果返却に関わった人から体験談を収集している

#### 5-2. 心疾患に関する Secondary Findings (p.67～ 資料5)

- 心疾患遺伝学分野を取り巻く現状
  - 専門家数：心疾患遺伝学のエキスパートが少ない
  - 結果解釈：genotype-phenotype の関連が複雑で不確実
  - データベース：VUS や浸透率に関する知見が少ない
  - バリエーション評価：標準化されていない
  - フォローアップ方法：変異保有者へ推奨されるケアが明らかではない
  - 意思決定：Secondary Findings 返却に関する適切な意思決定プロセスが不明確
  - 心理的影響：Secondary Findings 返却に伴う長期的な心理的影響は不明

#### 5-3. がんの臨床シークエンスその結果から検討される germline testing への対応 (p.73～ 資料5)

- 連携：somatic mutation を取り扱う領域と germline mutation を取り扱う領域とで協力体制が不十分
- 指針：germline の検査を検討すべき患者を判断する指針、標準化された手順書が必要
- 保険：germline の検査の保険適応拡充が必要

#### 5-4. 研究における Secondary Findings について考える (p.77～ 資料6)

- 結果開示時期：Secondary Findings は患者の病状によって開示時期を選ぶ必要
- primary findings：表現型から病的変異を探索する場合は Secondary Findings でなく primary findings
- 研究における Secondary Findings 対応：目的のシークエンスで、Secondary Findings が生じた場合、被験者と被験者を担当する医師に結果と対応方法を説明するのは遺伝医療従事者（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー）
- 研究目的のシークエンスの確認検査：研究目的のシークエンスの Secondary Findings の確認検査は research の結果であって、臨床診断と同様の基準で批評・批判されるべきでない、医療者は CLIA ラボでの精査が必要であることを被験者に伝えるべき
- 研究参加者の反応：Secondary Findings のあった研究参加者はみな「ショックだったけれど、知らないでいるよりも知ることができて良かった」と答えた
- 返却基準：Secondary Findings を返却するか否かは各 IRB に従うべき
- 研究の種類も様々：研究によっては Secondary Findings と切り離して考えるべき研究もある

#### 5-5. 質疑応答

##### ▪ 同意の再取得：

最初のシークエンスで確認する場合、再度採血して確認をしているのか(増井)。同意は改めて取り直すとは言っていたが、その点について詳しいことは言及しておらず(稲葉)。

##### ▪ Mycode1000 ストーリー：

Mycode 1000 のストーリーは報告されているか(川目)。いま収集中なのではないか(稲葉)。

### 6. 循環器疾患二次的所見への対応(孫) 11:40～

#### 6-1. 頻度の高い疾患 (p104～ 資料7)

**・家族性高コレステロール血症 (FH)**

- 頻度：ヘテロは 300-500 人に一人。ホモは 20 万人に一人ともいわれている。
- 診断意義：早期に介入すれば発症を遅らせることができるかとされている。
- 日本のガイドライン：ヘテロの人は、3 項目のうち 2 項目あてはまれば診断。診断されたら家族も診断することが望ましい。小児については 2 項目があてはまる場合は、二等親<sup>\*</sup>も疑い遺伝子検査を考慮すべき。(※動脈硬化性疾患予防ガイドラインに「二等親」と記載されている。二等親≠第二度近親のため、このガイドラインでは、おじおばは含まれないということとなる)
- オーストラリアのガイドライン：ポイント制。遺伝子検査はそれだけで 8 ポイントとなっている。
- 英国のガイドライン：診断基準最優先事項として遺伝子診断が挙げられている。
- Secondary Findings の返却：診断された人の無症候血縁者にはカスケードスクリーニングが必要(日本の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017)。発端者が診断された場合、三等身まで遺伝子検査を受検し確定診断すべき(NICE のガイドライン)。

**6-2. 不整脈に関する疾患 (p.109～ 資料 7)****▪ Brugada 症候群**

- 診断：特異的な心電図。ただし日本で遺伝子検査を行って確定診断に繋がる確率は 20-30%
- 日本のガイドライン：重症度は、家系内でも様々であり、遺伝子変異の意義は難しい。

**▪ QT 延長症候群 (long QT syndrome:LQTS)**

- 日本のガイドライン：LQT1, LQT2, LQT3 の遺伝学的検査は保険適用。基本的には無症候でも疑われれば対応すべきとされている。

**6-3. その他代表的な疾患****▪ ファブリー病**

- 診断意義：早期に ERT (酵素補充療法)により予後改善可能となる。
- 遺伝学的検査：心筋症の原因遺伝子。多彩な症状あるが、心臓に対する症状について明らかな場合、家族歴がある場合に遺伝学的検査を行う以外は、検査する機会はほとんどない。
- Secondary Findings の返却：現状の診断フローでは、Secondary Findings の対応について未記載。
- validation：actionability が高い、少数の既知変異しか validation できないのが現状。

**6-4. 質疑応答****▪ Validation の難しさ：**

東北メガバンクでも家族性高コレステロール血症のバリエーションがたくさんでてきて、日本の地域でもいろいろ診断基準満たさない人が多いことが分かってきた。多因子的な側面があるのかもしれない(川目)。 遺伝子型/表現型の個人差、変異頻度の地域差があり validation が非常に難しい(孫)。

**▪ 医療的介入の緊急性：**

家族性高コレステロール血症の変異が見つかった場合の緊急性(突然死の可能性の有無)はどれ程か(後藤)。 10 歳未満で変異が見つかった場合は確定診断となる。成人の場合はすぐに亡くなるというような緊急性はないが、ある程度のタイムスケールで進行していく(孫)。 30 遺伝子すべてについて SF があつた場合に緊急性はないと判断してよいのか(後藤)。 個別のケースによる。原因遺伝子分かっているが臨床的意義が曖昧であるケースが多い。しかし、重篤な転機を辿る疾患が多いことも確かであるため、専門家受診を勧めることが望ましい(孫)。

**▪ 保険診療：**

カスケードスクリーニングは保険でカバーされるのか(金井)。 日本では患者も血縁者も自費診療。アメリカは不明(孫)。

## 12:20-13:00 自由討論会

### 7. 家族性腫瘍遺伝子二次的所見への対応 (佐藤) 13:00~

日本の診療ガイドラインおよび Gene Reviews Japan, Gene Reviews、NCCN ガイドライン等諸外国の診療ガイドラインの状況についてまとめた。(途中経過報告)

遺伝性腫瘍に特化した日本の診療ガイドラインは、研究班の成果として、Lynch 症候群および家族性大腸ポリポーシスを対象とした「大腸癌研究会 遺伝性大腸癌診療ガイドライン, 2016」、MEN を対象として「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック, 2013」や「日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン, 2015」、VHL を対象とした「フォンヒッペルリンドウ病の病態調査と診断 フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン, 2011」、結節性硬化症を対象とした「日本皮膚科学会 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン, 2008」にそれぞれ具体的フォローアップ等の記載がある。

また、一部遺伝性腫瘍に関する治療内容に触れているガイドラインある。HBOC に関して「日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン, 2015」「日本婦人科腫瘍学会 卵巣がん治療ガイドライン, 2015」、Retinoblastoma および Wilms' tumor に関して「小児がん診療ガイドライン, 2016 (第2章網膜芽細胞腫、第5章腎腫瘍)」、遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫に関して「成瀬光栄 褐色細胞腫診療マニュアル改訂第2版, 2012」がある。

今後も、記載内容に関して、随時確認する。

(83-102 ページ参照)

#### ■ 小杉コメント :

- 家族性腫瘍の Secondary Findings : 発端者、血縁者とも日常診療と基本的には同じ対応。よって国内でコンセンサスが得られているガイドラインに準拠することが望ましい。NCCN のガイドラインはよく変わるため、参考にするか否かの見極めが難しいが、診療経験から判断することが妥当だろう。
- 循環器疾患の Secondary Findings : ACMG のリストにあるが、日本でも外国でも対応難しいものもある。そのような疾患は一旦保留にし、他の疾患の出口を考えてから改めて考えるのも良いと思う。

#### 7-1. 家族性腫瘍、循環器疾患以外の疾患 (小杉、本田) (p.115-116 資料8)

Wilson 病、尿素サイクル異常症、悪性高熱症は、循環器に腫瘍にも循環器にも分類されない。これら3疾患についても同様にまとめた(資料8参照)。作業も腫瘍や循環器疾患と同様に進めてもらう。

#### 7-2. 質疑応答

##### ■ Secondary Findings 対応で記載すべき事項 :

- 検査結果の開示後、どの専門家に繋ぐかは担当医が最終的に判断し、行先を患者に伝えることが重要。ガイドラインに治療方法まで記載する必要はない。同様に、遺伝カウンセリングでは結果の意義を説明することが重要であり、治療方針まで話す必要はない。疾患によって検査の意義が違うが、どう伝え、専門機関に繋げるかを明示することがこの研究班の使命と考える(後藤)。遺伝カウンセリングの段階で、治療の詳細まで説明しなくてよいが、ある程度標準的な方針を遺伝カウンセリング担当者も共有すべきと考える(小杉)。遺伝カウンセリング担当者と担当医との関係性がないときは、何をどこまで話すか、どこに行くべきかという記述は必要(後藤)。



## 8. がんクリニカルケースに関する概要と前回以降の進捗状況や追加事項(金井) 13:25~

※前回と同様の内容については資料参照(p.117~ 資料9)

### 8-1. OncoPrime について (p.117~ 資料9)

- 前回の発表の追加事項
- **免疫チェック阻害剤**：がん種問わずにマイクロサテライト不安定性腫瘍に対する薬剤がFDAで承認された。このような承認のされ方は初めて。今後増えていくだろう。
- **データベース**：日本全国のがんパネル実施施設での統合データベース構築中。データ取得~共有までにタイムラグがないことが利点。

### 8-2. 京大病院で経験したSF症例 (p.130~ 資料9)

- 京大で再検査を行った症例のうち Secondary Findings は2症例
- 一例目：見つかった変異遺伝子が、家族性肺がんとの関連が疑われたため調べた症例。
- 二例目：両親肺がん、40代で発症という家族性肺がんを疑う家系。これら両症例とも、今現行のアルゴリズムでは落ちてしまう。

### 8-3. 今後の研究の進め方 (p.131~ 資料9)

#### 8-4. 質疑応答

##### ▪ 腫瘍組織(体細胞)と血液(生殖細胞)のペア解析：

ペア解析の治療上のメリットはあるのか(小杉)。レアなSNPの除外、解析ソフトがペア解析に対応している(金井)。今後データが蓄積することで未報告の遺伝子型/表現型の関連性の知見を得ることが期待される。ペア解析は血液検体が必要なため採血など手間やコストがかかるが、しばらくはペア解析を行う予定(金井)。

##### ▪ Secondary Findingsを考慮した料金設定：

今後先進医療としてやっていくことになることになると、全体の4%でSecondary Findingsが生じ、確認検査と遺伝カウンセリングが必要となることを加味した料金設定にすべき(小杉)。

##### ▪ アノテーションに用いるデータベース：

Clinvar以外で使用しているデータベースは?(川目)。N-of-oneにアノテーションを委託しているため6つ程のデータベースを参照していることしか分からない(金井)。データベースによっては意味付けが変わる。Clinvarはlikely pathogenicは除外しているか?(川目)。N-of-oneが独自にthresholdを作ってアノテーションを行っているため分からない(金井)。データベース間でControversialな変異の解釈は非常に大変(川目)。

##### ▪ OncoPrimeカンファレンスにおける認定遺伝カウンセラーの役割：

OncoPrimeカンファレンスにおける認定遺伝カウンセラーの役割は?(川目)。germline mutationが疑われる場合のデータベースでの確認、その患者の心理社会的背景や家族歴についてのコメント、遺伝カウンセリングを紹介するか否か討議(三宅)。担当医、腫瘍内科医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーが一堂に会していて素晴らしい。ガイドラインでもどのような職種が最低限出席すべきか盛り込むべき(後藤)。サンディエゴ大では、月に40-50件行っている中で、担当医がセレクトしたケースを他職種(治験コーディネーター含む)で集まってディスカッションしているとのこと(金井)。

## 9. がんクリニカルシーケンスに関するケーススタディ (三宅) 13:50~

※参考 p.130 資料9

### 9-1. ケース1 #KUH86 (p.134 資料10)

- OncoPrime の結果: *BRCA1*に病的変異(フレームシフト)
- 遺伝カウンセリング: 他院で治療されていること、ご高齢であることから、遺伝カウンセリングの希望なし
- 課題: 他院で治療中の場合、結果開示のために来院することは困難なことがある。患者が高齢の場合理解度に合わせた説明が必要である。

### 9-2. ケース2 #KUH91 (p.135 資料10)

- OncoPrime の結果:
  - *ATM*遺伝子に病的変異(ナンセンス変異)…ヘテロの人は乳がんや膀胱癌のリスクと関連している。ナンセンス変異であった。ミスセンス変異のときは関連するという報告があるが、ナンセンスのときはそのリスクが不明瞭。
  - *APC*遺伝子に Variant of uncertain significance (VUS)…COSMICにも記載のない変異であったが、変異の箇所と種類から Pathogenic な変異であるとして報告。
- 遺伝カウンセリング: 来談。両親はすい臓がん、いとこ婚であった。娘(双子)への遺伝を心配。遺伝カウンセリングを受けて多少安心された様子。
- 課題: *ATM*遺伝子も *APC*遺伝子も、この患者の病気との関連について結論付けるには難しい遺伝子であるため、OncoPrime の結果が本人の発症に繋がっているかの判定は困難である。可能性があるが病因として結論づけるには難しい。

### 9-3. ケース3 #KUH134 (p.136 資料10)

- OncoPrime の結果: *BRCA2*に病的変異
- 遺伝カウンセリング: 東京在住だったため近所の大学病院にて遺伝カウンセリング実施。娘に役立てるために現在 germline 検査中(本人は、緩和治療へ移行)。
- 課題: 患者が拠点病院から離れたところに居住する場合の対応。医療機関間で互いに情報が共有でき、遠隔地でも遺伝カウンセリングを提供できる環境を整えることが大切であることが示唆された。

## 10. がんクリニカルシーケンスに関するケーススタディ (山田) 14:05~

### 10-1. 北海道大学におけるがんクリニカルシーケンスの現状 (p.137~ 資料11)。

- 北海道大学におけるがんクリニカルシーケンス:
  - がん遺伝子診断部: 2016年4月に設立。病理部、臨床遺伝子診療部、がん遺伝子診断部(腫瘍内科、生体試料管理室、腫瘍センター)の3つの組織でミーティング。
  - ペア解析: 対象は体細胞変異だが、末梢血と同時に検査。germline mutationに関しては臨床遺伝子診療部で対応。
  - 解析の流れ: 末梢血と組織をとってきて、Miseqでシーケンス解析。三菱スペース・ソフトウェア株式会社でデータの解析(アノテーション)と報告書作成、病院で患者に結果を返却。
  - 検査の種類: クラーク検査(S…25遺伝子/L…160遺伝子)、OncoPrime…210遺伝子。最多出検数はクラーク検査(L)。
  - 同意書: ICの中で、最後にgermlineの結果開示について質問している項目がある。(遺伝する可能性のある変異知りたいか? [はい/いいえ])

- **事前遺伝カウンセリング**：検査前に遺伝カウンセリングは行われていない。患者は検査内容をよく理解せずに同意書に記入していると推察される。
- **結果返却**：ACMG リスト以外は開示しない。変異があったときにデータベースを参照して、カンファレンスでディスカッションして開示・非開示を決定。治療方針を決めるためのクラーク検査/OncoPrimeの結果開示はがん遺伝子診療部で行い、germlineの結果開示は、臨床遺伝子診療部の遺伝カウンセリングで行う。両開示は同日には行わない。体細胞変異の開示の日に germline 開示の事前の遺伝カウンセリングを行い、結果開示は後日としている。

▪ **～2017年3月の結果 (p.141～)：**

- **germline mutation**：82 症例 (34%)。そのうちの開示対象 5 症例。VUS (5 症例) は再検討の結果、Non-Pathogenic と判断。開示希望した症例は 25/28 症例。希望したら意思確認を遺伝カウンセリング時にできるが、遺伝カウンセリングを希望しなかった場合の理由は不明。

※資料 11 修正点 (142 ページ下段)：「②、④は、がん遺伝子診断部に～」は「②、⑤は、がん遺伝子診断部に～」の誤り。

10-2. 北海道大学での経験から見えてきた課題 (p.143～ 資料11)

▪ **確認検査**：

- 結果開示前にインハウス解析を行ってはいるが、サンガー法による確認解析は行っていない
- クライアントにシングルサイト検査 (外注, 別料金) を勧めるしかない
- 外注企業の制限：FALCO は自分のところで BRCA1/2 の full Sequencing 行ったケースしか確認検査 (サンガー法) は行ってくれない。ラボコープは可。

▪ **主治医の説明の仕方、ICの取り方**：

- **理解不足**：主治医が遺伝カウンセリングが何をするとどこか分かっておらず、心理的ケアだと思っていたというケースあった。germline mutation と somatic mutation の違いを分かっていない医師がいる。
- **遺伝カウンセリングの説明の仕方**：germline の結果を知るには、遺伝カウンセリングを受けなければならないと説明をされているよう。
- **同意**：現在の同意書は本人のみ。今後、同意書の内容を検討し、血縁者のシーケンスにも対応できるようにする必要。
- **遺伝カウンセリング**：検査前は行われておらず、germline の開示希望有無への患者の意思決定が情報不十分な状態で行われている。検査後は結果の開示希望者に対して行う。しかし、上記の問題があるために本来は検査前に遺伝カウンセリングを行いたいところであるが時間と人手が不足。。
- **患者の状況**：ターミナルステージの患者が多い。germline mutation が出たとき亡くなっていたケースもあり、患者の状況に合わせた対応が必要。
- **患者の気持ち**：germline については開示を受けるためには別料金のかかる遺伝カウンセリングに行かなければならないために面倒と思ってチェックしないというケースも多々あり。また、確認検査が別料金であることに不満。

10-3. 質疑応答

▪ **遺伝カウンセリング受診体制**：

Germline がネガティブな結果の人も遺伝カウンセリング料金発生するのか？(小杉)。 変異の有無に関わらず Germline の結果開示を希望した人全員に発生(山田)。 germline mutation がいない可能性が 96%

で、変異なくても遺伝カウンセリング料を払うというのは遺伝カウンセリングを受けるのにハードルが高い(小杉)。

▪ **連携** :

アメリカでも医療者間の認識のずれはあるため、がんクリニカルシーケンスが医療者間の連携が強まっていくきっかけになると期待したい(小杉)。

▪ **患者の状況に合わせたと説明・同意取得** :

自分の病気のことが目下の関心事である患者に、事前に全例に遺伝カウンセリングで germline mutation のことまで話すのはハードルが高い。本来の体細胞変異に基づく治療戦略についてを中心に説明を行い、germline mutation に関して患者に対しては簡潔に説明。患者が亡くなる場合も加味して代諾人に時間かけて説明することが大事なのではないか(金井)。代諾人を立てるとするのはいいアイデア(山田)。

▪ **遺伝医療従事者のがんクリニカルシーケンスへの関わり** :

海外では germline mutation が見つかることが前提で臨床遺伝専門医が最初から介入しているのか(川目)。わからないが患者は自身の治療法を見つけることが目的で受検していると聞いている(金井) 業務の一部として最初から関わっているという話は聞いたことある(小杉)。

▪ **検査会社(外注)** :

FALCO : シーケンスをしてもらおうと、彼らのもっているデータベース使えるというメリットあり。発端者のシーケンスを自社で受けた検体でないと、血縁者の遺伝学的検査は行ってもらえない(山田)。 理研ジェネシス : CLIA ラボ。データ量は FALCO の方が豊富だろう(金井)。

▪ **国内におけるデータベースの共有** :

国立がん研究センターのパネルと比較はしているか?(増井)。 Scrum Japan のパネルと性能比較はしたことがないが、国立がんセンター中央病院で用いている NCC オンコパネルとの比較は行い、両パネルの性能が同等であることを確認している(金井)。最終的にはコンバインドデータベースを構築してほしい(増井)。データベースの共有は、病院間では今後やっていきたい(金井)。

**11. 今後の進め方について (小杉) 14:30~**

**11-1. ガイドライン作成スケジュール (p.146 資料 12)**

2017. 8 月      ガイドライン原案  
2017. 11 月末   関連学会への意見聴取  
2018. 3 末      ガイドライン作成  
2018 年度内    ガイドライン最終案

**11-2. ガイドラインの内容 (p. 146~ 資料 12)**

▪ **ガイドラインの対象** :

下記検査への対応策を明文化することがこのガイドラインの主軸となる

①Cancer パネル

②難病の診断のための生殖細胞系列の Whole Exome Sequencing/Whole Genome Sequencing

※特定の遺伝子/遺伝子群の生殖細胞系列遺伝子の遺伝学的検査は日本医学会のガイドラインを参照

▪ **二次的所見の定義：**

- ①において生殖細胞系列に対処法のある病的遺伝子変異が見いだされること
- ②において診断目的とされた諸侯とは別の対処法のある病的遺伝子変異が見いだされること

▪ **二次的所見について記載すべき事項：**

- **同意（がんクリニカルシーケンス）：**「同伴者同席が望ましい」。本人だけでなく血縁者にも影響することを説明。連絡をとってほしい家族の名前と連絡先を同意書に記入。
- **説明（がんクリニカルシーケンス）：**本来の目的とのバランスを重視。治療担当医と連絡をとり、説明内容を決定。がん治療薬物専門家が適切に説明できる必要（e-learningの活用）。
- **開示：**オプトアウトの選択肢を提示。十分な遺伝カウンセリングの下で開示。
- **研究：**プロトコルに明記。開示する時は被験者に予め確認。
- **開示すべき二次的所見：**まずはACMGの遺伝子。
- **具体的対応方法：**国内のガイドラインに準拠。ない場合はGeneReviewsを参考にする。59遺伝子に入っているが、日本でコンセンサスとれない疾患、世界的にもガイドラインがない疾患については検討必要。

▪ **二次的所見へ対応が可能となるための条件整備：**

- **確認検査：**発端者の確認検査/血縁者の外注先の選定，費用についての検討。
- **アノテーション：**データベース構築(臨ゲノ プロジェクト)。遺伝カウンセリング体制の整備

▪ **ガイドライン作成時 留意点：**

- **検査依頼側の認識が大切：**Primary Findings/Secondary Findings どちらとなるかは検査を依頼する側の目的と認識による。
- **先進医療への要件定義に繋がる：**がんパネルを先進医療として承認してもらい流れがあることを念頭に置く。
- **具体的に記載する：**抽象的に包括するよりも、具体的に問題になっているところに焦点をあてて記載。

11-3. 今後の検討課題 (p.147 資料12)

- **説明ツール：** e-learning や説明文書
- **re contact の問題：**将来的にアノテーションが変わる。まだ考えが十分でない。
- **血縁者に発端者検査結果を開示するチャート：**患者の状況のバリエーション（話せない、亡くなった、最初から本人来院しない等々）を具体的に考え、ある程度の想定される場合分けをしてフローを作成。子どもへ伝達するか判断にもつながる。

12. 自由討論 14:50～

▪ **厚労省からの要望・連絡（山手）：**

- **ゲノム医療体制の整備：**ゲノム医療の本来あるべき姿を示し、各研究班や学会が連携して具体的なプロセスを示したり、意見書を作成したりすることが重要。
- **先進医療のコアプロトコル：**コアプロトコルが9月で完成する予定。小杉先生と金井先生には、今の京大の形をベースにして、国立がん研究センター(NCC)と協働しながら、プロトコルに合う説明文書、

同意文書を作成してほしい。また、フロー中に必要な人材、施設基準などの細かい点も提案してほしい。

- **事務連絡**：データベース構築は臨ゲノ。A3 は体制が代わり、岡山大学の豊岡先生がトップとなる(西原班→豊岡班)。

▪ **二次的所見か否かの見極め**：

病的遺伝子変異は、誰が判断するかにより変わる可能性がある(孫)。 データベース参照後判断のつかない場合は最終的には専門家に委ねることになるが、遺伝医療者間で知識レベルをそろえる必要がある(小杉)。 完全なデータベースなかったり、benign の報告だったりした場合はどうすればいいのか(孫)。 基本的にはデータベースの情報を参考にする。truncation おこっている場合は、データベースになくても病的変異と考える。ACMG の最初のガイドラインも、病的変異と確実に判断される変異が見つかった際の対応という意味付け。専門家に判断を委ねるか否かはある程度は個々の遺伝医療者の判断(小杉)。

▪ **保因者診断**：

本質的ではないが、出生前診断に関わるので、注釈で保因者に関する考え方も入れておいてほしい(三宅)。 ACMG では AR の保因者の開示はガイドラインに記載されていない。開示の対象になりませんと明記しておいた方がいいのかもしれない(小杉)。 リスクアレルになるかもしれないが、それは多因子と同じ扱いとなるので記載する必要はないのではないか(川目)。 劣性遺伝形式とされていたが優性遺伝形式に変更される例もあるが、今の時点では言わないとしておいた方がいいように思う(後藤)。

▪ **ガイドライン中の遺伝カウンセリングに関する記載**：

具体的な遺伝カウンセリングの内容をガイドラインに組み込むのか(川目)。 時間の制約があるので、原案の段階は遺伝医療に関わる人の最低限の共通認識というものを作ってほしい(小杉)。 では原案はコアな部分ということで。最終は Q&A 形式にするのもいいかもしれない(川目)。 二次的所見に関連する遺伝カウンセリングに必要な最低限の指示を盛り込んでほしい(山手)。

(15:10 以上をもって、終了した)