

「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3回班会議 議事録

2017年11月5日

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、順不同)

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）、武藤学（京都大学）、佐々木瑛里（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）、赤羽智子（慶應大学）、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）、虎島泰洋（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）、笹又理央（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）、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）、稲葉慧（京都大学）、松川愛未（京都大学）、松浦香里（京都大学）、馬場遥香（京都大学） 計22名

1. 挨拶と議事録確認 10:00～**1-1. 挨拶（小杉）**

初めての方から挨拶：

- 赤羽智子先生：平沢先生の代理。慶應大学の特任助教。平沢先生とともに研究協力者になった。
- AMEDの虎島那須氏：山手さん異動につき山手さんの後任（そのものではないが）の位置づけ。

2. ガイドライン案に関する説明と討論（小杉） 10:05～12:00**2-1. 前回の議事録の確認（p.4～資料2）****2-2. 本日の班会議の目的**

今日はガイドラインの骨格を決めて、関連学会に意見を求める

2-3. 第2回班会議後の動き（資料3）**「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件（案）」**

- 厚労省から「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件（案）」が出された。国としてがんゲノム医療を臨床として推進する動き。
- 現時点で12程度の中核拠点病院を指定すると報道されている。連携病院と合わせ今年度中に決定される予定。
- 京大病院も中核拠点病院指定を目指している。

施設指定要件（案）の小杉班が関連する要件

- p19に要件全8要件記載。特にこの研究班に関係が深いのは②、③
- “②パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している（以下”エキスパートパネル“）”
 - ・ 構成員として、主治医の他、薬物療法の専門家、遺伝医療専門家、遺伝カウンセリングの専門家、病理医、がんゲノム専門医、バイオインフォマティシャンが挙げられている。

- ・専門的な遺伝カウンセリングが可能である、遺伝カウンセリング技術をもつ人も含まれているのも重要なポイント
- “③遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である”
 - ・遺伝カウンセリングを行う部門の設置や専門家を有すること、検査の実施経験があることに加え、二次的所見への対応の必要性が挙げられている。

前回班会議以降の関連する動きおよび今後の方針(小杉関係分) <資料5>

- 前回の班会議から4カ月。資料5(p44)にその後の経過の詳細明記。
- 他関連会議参加
 - ・厚労省打ち合わせ、AMED ゲノム創 A1, 2, 3 合同キックオフミーティング、ゲノム医療に関するサブワーキンググループ等に参加
- ガイドライン案作成
 - ・ガイドライン第1案(9月13日 ver)作成、分担研究者や加藤和人先生と意見交換を実施
 - ・本日は11月1日 ver について意見交換し、11月10日ごろまでに提示案を関連学会に提出予定
 関連学会：日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本癌学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会

各資料の説明

- 資料6：9/25版からの変更点を記載
- 資料7：提言の補足説明（二次的所見、エキスパートパネルに関して補足）
- 資料8：現状の最終版（変更履歴なし）。加藤先生との意見交換の後に付け加えた部分は赤字記載
- 資料9：後藤先生に作成頂いたNGS検査で出現するデータの流れ。ACCEモデルについて整理されている。学会提出時は本資料も含んだ形にする予定。
- 資料10：中核拠点要件がア～カにまとめられている。がんゲノム医療エキスパートパネル構成員についても合わせてまとめられている。学会提出時は本資料も含んだ形にする予定。
- 資料11：同じような内容の提言が人類遺伝学会にある。遺伝学的検査委員会、鳥取大の難波先生が委員長となり作成している。研究的に行われているものもかなり含まれている、がんの領域に対するSFの考え方は最後に少しあるだけ。用語：SF/IFになっている。がんの領域に関するSF/IFの考え方：本文中はSFと記載されていて、かなり収束しているのかなと思う。
- 資料12：依頼状の内容。今日の議論をもとに原案作成し、各学会に提出予定。

2-4. 提言（原案）に関する討論（資料6、p46）

2-4-1 ガイドライン作成時の留意点（小杉）

本提言の範囲

- 単一遺伝子検査、生殖細胞系列のパネル検査は本ガイドラインに含まない。現状はがんの somatic mutation 解析に重点が置かれているが、今後難病の解析も含む予定。

タイトル

- クリニカルシーケンスの定義が困難であり（Sangerで単一遺伝子のSeqも入ってしまう）タイトルから除いた。

主語

- 誰に対する提言かを意識すべきという意見があったが、医師患者に関する事項だけでなく医療者間の事項もあるため限定せずに作成した。

前文

- “遺伝学的検査” はがんクリニカルシーケンスが含まれないので注意して用いた。

- ”医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン”（日本医学会）作成当時は少数の遺伝子解析対象となることが多かったが、ガイドライン作成時にはそれのみを想定したものではないことに留意して用いた。

目的

- 結果の返却は「開示」に統一した。
- 一つの主語にまとめるのではなく、医療者、患者、等それぞれの主語を用いた。

本提言の対象

- 臨床現場で今後具体的に生じると考えられる事例に対応すべく具体的に記載した。
（がん遺伝子パネル検査、難病の診断/治療のための生殖細胞系列の全エクソーム/ゲノム解析）
- 難病の診断で用いられている生殖細胞系列のパネル検査は、調べる遺伝子はすでに把握されており二次的所見は生じないため、提言の対象に含んでいない。
- 未診断患者に関する検査は、現状日本では臨床検査として実施されていない（IRUDも研究）ため対象に含んでいない。
- 本研究班はがんだけでなく難病も含むミッションであるが、今回は難病まで含めるのは難しいので、後日追加する予定。
- 被験者から費用を徴収しない場合、考え方は参照することができる

その他

- pathogenicity に関しては重要なので重複して記載した(4. 開示すべき二次的所見①②)

2-4-2. 二次的所見の定義（補足説明の p54 参照 資料 7）

一時的所見、二次的所見の用語：二次的所見に統一

小杉：

- ACMG においても IF→SF に変更となった経緯がある。ACMG は確定した遺伝子リストを SF と定義している。しかし、日本においては遺伝子リストをそのまま適応するのは不可能、リスト遺伝子の全てが日本でも actionable とは言えず、臨床的対応が可能なものを SF とするのは非現実的。
- SF=全て開示すべきと考えるか、SF の中でも開示すべきものと開示しなくて良いものがあるか、個人により認識の齟齬がある可能性があった。
- 以上より、今回は、一時的所見（検査目的）ではないが病的と考えられる場合に二次的所見と判断し、その後に actionability を判断する。
- 実際に開示すべきかどうかは臨床現場で判断していくように今回、記載している
- VUS も二次的所見に含まれるとすると、pathogenicity の判断も定義する必要がある。本ガイドラインでは、pathogenic と確定したバリエーションのみ開示する、と定義するにとどめる。
- 用語定義については加藤和人先生にも確認済み。

二次的所見の定義：病的変異か否かで判断

後藤：Actionability より病的か否かで一次か二次を定義するのがいいのでは。欧州でも同様の流れ

川目：Actionability は含めないとする、本研究班では考慮しないという理解でよいか。

小杉：実際の開示の際は考慮するが、SF の定義には含まない。

pathogenicity の判断：各データベースに加えエキスパートパネルでの検討が必要

川目：“確実な病的変異”という定義で本当によいか。アメリカでは、expected pathogenic を含めているが、そのあたりの定義や内容を含めることを考えるべきか。

小杉：SF については“確実”であるべきでは。

川目：“確実”かどうかを検討するにはエキスパートパネルで検討することもあるだろう。

後藤：“確実”の定義をより詳細に書くべきでは。“エキスパートパネルで検討される”、等。

金井：DBにより病的か否か記載が異なる場合の取り扱いはどうするか。

後藤、川目：難しい点であるが、その場合こそエキスパートパネルで検討していくのでは。

小杉：各DBの記載は判断基準の一つとなるが最終的にはエキスパートパネルで検討だろう。

後藤：がん遺伝子検査において、がんと異なるSFが病的かどうかの判断はDBでの判断だけでは不十分。各疾患の専門家を含めたエキスパートパネルの意見が重要。

川目：その判断には家族歴の検討なども含めたエキスパートパネルでの検討が非常に重要。

後藤：ACMGが定めている pathogenicity 判定の項目を、エキスパートパネルで確認していく必要がある。

小杉：DB参照に関する記載において、一般集団におけるアリル頻度の確認についての記載をすべきではという川目先生からのコメントについては、AR疾患におけるヴァリエントがbenignであるかを判断する手段としてアリル頻度が高いかを見るが、アリル頻度が低い場合は本件等に関連しないと考え記載していない。

がん遺伝子検査のSFの取り扱い：ACMGリストに基づき拾い上げ→病的か否かの判断

金井：がん遺伝子検査について、現行はACMGリスト記載の遺伝子変異があれば(OncoPrimeではロイス・ディーツ症候群(LDS)がパネルに含まれている)検査会社から担当医に返却される。来年4月以降は、予め定められたリストについてがん組織・正常細胞のペア解析を実施する予定。その検査において生殖細胞系列の変異開示については、ACMGリストを参照とするのではなく、確実な病的変異か否かで判断することとなるのか。

小杉：ACMGリストは必要条件として、まずはリストをもとに判断するのがいいのでは。

2-4-3. ガイドライン記載内容の検討

がん遺伝子パネル検査の用語定義：不要

小杉：“がん遺伝子パネル検査”の用語定義が必要か？

金井：厚労省が使っている用語と同じであり、このままでよいのではないか。

武藤：厚労省作成文書においても特に定義はない。

一次的所見と二次的所見の記載分量：データの流れ、エキスパートパネルに関する記載を追加

小杉：二次的所見の記載と比較して一次的所見の記載分量が少ないか。

後藤：一次二次限定せずに通ずる流れを『4. 基本的考え方』に記載するのはどうか。

小杉：NGSで出現するデータの流れ、エキスパートパネルに関する記載を追加する

武藤：既に一次に関しても盛り込まれているので分量はこのままでもいいのでは。そもそもSFがみつかる可能性は約5%、今後がんパネルが施行され実際に医療が提供される対象者は数%程度(おそらく治験のみ)であることを考えると一次も二次も重みは同じとして同様に扱っていく必要がある。国として、治療に繋がるがんゲノム医療の枠組みを検討する必要性を感じている。

川目：アメリカ視察から、日本では網羅的解析後の臨床対応が非常に遅れていると感じた。

多職種連携の記載：エキスパートパネルの内容を追記

小杉：『(2)検査前の留意事項⑩補助的スタッフ』として、臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラー以外の医療者を想定。『(3)検査結果の検討①CRC』では治験関連の増加を想定。これまでの議論から、エキスパートパネルの内容を更に追記する。

確認検査について <(3)検査結果の検討④>

金井：OncoPrimeBasic では精度管理された施設での二次的所見の生殖細胞系列の確認検査を含んでいない。OncoPrime ではサンガーで実施しているが。

小杉：生殖細胞系列の全エクソーム解析では確認検査が必要となるが、がん組織で germline を同時に見ている場合は必須ではない

各医療者の役割に関する記載

増井：検査前説明実施の留意事項(資料 p48(2)②)では、“経験豊富な担当医、専門医が中心となり～”とあるが、検査前説明事項にある二次的所見の説明(資料 p48(1)⑨)については、担当医と専門医、遺伝の専門家との分担わけや比重が不明瞭なので明確にすべきではないか。

小杉：(1)⑨の説明はがん治療担当医が担当を想定。施設によっては全ての担当を臨床遺伝専門医が担当するところがあるだろうが、専門医の人数を踏まえると困難であり、かつ二次的所見の話題を含む遺伝の話題の比重が高くなるは不適切だろう。がんの担当医のバックアップに臨床遺伝専門医が対応すべきだろう。

増井：医療者間における検討についての記載は必要ではないか？

武藤：その点は(5)二次的所見の開示における留意点③(p50)が参考となるのでは。

非発症保因者診断に関する所見の記載(p50(4)開示すべき二次的所見⑤)：(5)に記載箇所変更

後藤：難病に関する解析にあたり、トリオ解析で両親に重篤なヘテロ変異が同定された場合等開示を検討したほうがいい場合はないか。

小杉：現状は一般企業によるキャリアスクリーニングの問題を想定して記載したが、アメリカ等は開示が一般的。今後記載の修正が必要となる可能性はあるが今はこのままとする。

川目：今後難病の解析もガイドラインに含むことを考え、以下のように修正してはどうか。

現在→非発症保因者診断に利用される所見は、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見とはいえないため開示対象としない

改定案→非発症保因者診断に利用される所見は、患者本人・家族の健康管理に直接有益な**所見が無い場合**には開示対象としない

小杉：修正する。

小児を対象とした遺伝子解析について

笹又：本人に伝えるのが困難な場合(p49(2)⑥)とは、小児のことを含んでいるか。

小杉：本記載は結果開示前に被験者が亡くなった場合等を想定している。小児患者へのインフォームドアセントについては現状書ききれていない。今後検討の必要がある。

小杉：本日の意見を踏まえ人類遺伝学会前には原案の最終版を作成する

2-5. その他

二次的所見対応に関する条件整備(p51(8))の状況：本研究班提言実施には条件整備が必須

小杉：本項目の条件整備により、本研究班提言がはじめて実施可能となる。

- ・ 遺伝性腫瘍の遺伝学的検査において保険収載されているのは RET 遺伝子、RB 遺伝子のみ。さらにそのうち衛生検査所登録検査会社で実施可能なのは RET 遺伝子のみ。
- ・ 現在保険収載されている 72 遺伝子について点数等を含め分類する議論を進めている。
- ・ 検査精度に関しては増井先生の研究班(A1)で検討中。
- ・ バリエントの DB に関しては臨床ゲノム情報統合データベース整備事業で検討中。

日本人類遺伝学会における関連提言 <資料 11> : 学会検討グループと要調整

小杉：日本人類遺伝学会からの提言と用語を統一したいと考えている。

後藤：この資料は現在討議中の丸秘資料。小杉班とは別に学会で SF 検討グループがありこの資料を作成しているが、学会提言内容と比較して小杉班がより定義等を具体的に行っていることからこちらをベースに検討していくべきと思う。まずは小杉班からのガイドライン案を学会提出する際、“学会内で検討している内容を優先する”と言われて本研究班での内容が覆されないよう調整すべき。

小杉：この資料は昨日、難波先生(遺伝学的検査委員会委員長)からもらっており、内容はほぼ確定と聞いている。

後藤：それであればより調整が必要。

小杉：後藤先生から倫理委員会を通じて調整をお願いしたい。

後藤：統合した方がよいことを伝えることは可能。

他関連学会等との調整**■A1 研究班(宮地先生)**

増井：ガイドライン案では研究として実施される遺伝子解析に関しては本提言の対象としないとあるが、A1 研究班の宮地先生の「研究であっても臨床対応と同じ精度を求めるべき」とする考えと一致しておらず懸念がある。

小杉：研究においては精度が不十分であるため開示すべきではないとすると、難病患者へのフィードバックが困難となり国内の難病研究が立ち行かなくなる。アメリカにおいても必ずしも CLIA ラボの認証が必須ではなく、その旨を IC に盛り込んで結果を返却している状況。班内での調整をお願いしたい。

増井：合わせて小杉先生にも A1 研究班宮地先生と一度話す機会を持っていただきたい。

小杉：それは、増井班の責任であり、直接そちらからアプローチすべき

■遺伝子診療会議のワークショップ

川目：11 月遺伝子医療部門連絡会議のワークショップで本ガイドラインを提示して意見交換の機会を設けてもよいか。

小杉：承知

3. 情報交換 12:00~12:40**4. 分担者研究報告(金井) 12:40~**

- 現行のがん遺伝子解析では腫瘍組織のみの解析だが、来年 4 月以降は先進医療としてがん組織および正常組織をペアで解析予定。

4-1. がんパネルの SF 頻度に関する文献レビュー(自施設調査含めて 6 施設) <資料 p 76>

- 腫瘍組織のみの解析では生殖細胞系列の変異か否かが明確にならないため、ペア解析実施施設からの報告が多い。

- 各施設 4%前後の SF 頻度 (2.3~10%)。自施設報告では SF 頻度 2.3%だが、“SF の疑い”とされる症例があり、それらの症例について生殖細胞系列変異が確定した場合は、頻度は 4%程度になる。

Schrader からの報告について <資料 p77 ※参考論文 PMID: 26556299>

- OMIM に登録されている pathogenic な変異の同定数は対象者 1556 人のうち 246 人(16%)、がんに限定すると 198 人(12.6%)、ACMG リスト遺伝子に限定すると 101 人(6.4%)。

- 報告施設と自施設で同定された SF の内訳では、BRCA1/2 遺伝子が多い。

-ディスカッションでは以下の検討が必要とされている

>SF が見出される可能性に関して検査前の情報提供

>結果開示のプロトコル検討(従来の遺伝カウンセリングでは対応が困難な可能性)

>患者本人以外(家族)への結果開示の検討

-ACMG リスト以外の腫瘍に関連する遺伝子変異も同定されており、今後 ACMG リストにない腫瘍関連遺伝子の変異の開示をどうするか検討が必要。

川目：文献レビューでは施設ごとに対象者の違いはあるか？

金井：京大では乳がん患者が少ない。確かに調査集団のがん種により変異遺伝子の種類等は異なってくるだろう。

4-2. 自施設検査(OncoPrime)での説明書同意文書改定点 <P73~P75 参照>

1) Secondary Findings (SF)に関する内容を追加補足

2) 検査同意書に SF 結果開示希望についてのチェックボックス追加

3) 検査同意書に代理人(本人に結果説明が困難になった場合、説明を受ける人)の欄を追加

4-3. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス に関して<資料 14-3、13-4>

変異のエビデンスレベル分類

分類3A以上を患者に返却する。現状は BRCA の VUS についてミリアドが最も情報を持っていることなどから、必ずしもこの表を元に全てを決定できるわけではないものの、基本的には当分類に基づいて返却を検討する。

小杉：当分類の遺伝子リストの更新頻度は？

武藤：現状は決まっていないが、随時更新が必要だろう

川目：がん診療ガイドンスの推奨ガイドラインを作成した学会はどこか？

武藤：日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会合同で作成。

4-4. コメント

がん遺伝子パネル検査の動向

金井：現在は OncoPrime に戻しているが4月以降先進医療に登録されれば OncoPrimeBasic に移行する。

武藤：がん遺伝子パネル検査取り扱い施設は、がんセンター中央病院、東病院以外に15施設ある。他希望施設はがんセンター中央が取りまとめる。がんセンターでは先進医療に登録されるまでは研究として実施する。

小杉：先進医療として実施される場合の費用は？

武藤：現時点での回答が難しいが現状は80万であり、ペア解析になってもそれほど金額は変わらないと考えている。

がん遺伝子パネル検査の医療機器としての申請

後藤：BRCA1/2に関してミリアドが保有する情報が多く、9割の変異にアノテーションできる一方で、他社では7割に下がるということから、“医療機器”としてミリアドが先に申請・承認されるなど、本パネル検査への影響があることはないのか。

小杉：医療機器や医療プロセスとしてミリアドを承認するかが検討されている状況はある。これはプロセスが承認されるという流れを作るきっかけにもなり得る。

金井：ミリアドは検査費用が高いことから BRCA だけミリアドに出すことは考えていない。がん遺伝子パネルでもデータが蓄積していけばミリアドに追いつくことだろう。

山田：ミリアドが 9 割アノテーション可能という情報はセールストークの可能性もある。

先進医療として実施する場合の検査適用範囲

川目：先進医療としてスタートする場合、パネル検査の適用範囲は？

金井：原発不明がん、標準的治療がない、希少癌、標準治療に抵抗性が出ると予想される患者

5. 分担者研究報告(川目) 12:30~

5-1. 海外視察

- アメリカの ASHG 後にアメリカの一か所の病院 (Icahn School of Medicine at Mount Sinai) の遺伝子診療部門 (Department of Genetics & Genomic Sciences) に視察に行ってきた。
- 3 人の方にインタビューした内容の報告
- 遺伝学の部門、がん専門施設でない施設

5-2. インタビュー(1) George A. Diaz, MD, PhD

- 未診断、難病の診断に携わっている医師
- 未診断疾患の Exome 解析は、標準検査だが外来患者と入院患者で対応が異なる。入院の場合は in house でしっかり解析して返却する。
- exome 解析症例は、年間 50 例程度。
- exome 解析の適応基準は病院としての明らかなものなく、カンファレンスで決めている
- variant の解釈は専門のチームで行っている
- アメリカは laboratory medicine の人多く、PhD の人もラボに複数いる cytogeneticist, pathologist などがチームに入っている。CGC もチームに入っている。
- exome 解析の遺伝カウンセリング：医師と CGC で行う。検査の仕組み、検査の限界、家族へのインパクトが重要、診断率や SF についての一般的なこと、検査結果が出るまでの時間を伝える。遺伝カウンセリングにかかる時間は、患者によるが平均 1h。
- SF の開示を希望するか否かは選択することができ、ほとんどの人は SF の開示を希望するということだった。
- SF の開示は、exome 解析の結果開示の遺伝カウンセリングのセッションとは別のセッションで行う。
- ガイドラインつくる上で重要なこと：患者のみでなく、医療者、一般の人への教育が非常に大事。

5-3. インタビュー(2) Emily Soper, MS, CGC

- がんの CGC
- コンパニオン診断は行っているが、OncoPrime のようなクリニカルシーケンスは実施していない
- Oncologist が体細胞系列の遺伝子検査を発注。北米では Oncologist で internal medicine 多い。最初から CGC は関わっていない。生殖細胞系列の変異が疑われたら、検査実施後に紹介を受け、紹介後からフォローしているとのこと
- Breast center に常駐の CGC がいる。その CGC は体細胞系列の遺伝子検査にも関わっているとのこと
- アメリカでは遺伝性腫瘍の遺伝学的検査は単一遺伝子 (BRCA1/2 だけなど) の検査でなく、パネル検査が当たり前
- 遺伝子検査を行う目的がきちんとしていれば保険でカバーできることも多い
- in house で検査を行っているのではなく、様々な検査会社に出検している

- パネル検査も、対象遺伝子の数は、high risk、light など様々なレベルがあるので、GCの中で検査する遺伝子の範囲（数）をご家族とともに話し合う
- パネル検査の費用は様々。

小杉：Vista Seqはラボコープの子会社が提供している27遺伝子のパネル検査。兵庫医大はBGIのパネル検査を使用していると聞いている。思わぬ結果が出てくることあり、かなり有効であるという感触。

- P96：Ambry社の乳がんパネル。*BRCA1/2*に加えて様々な乳がん関連遺伝子を調べる
- 検査前のGCで一番大切なこと：検査の意義をきちんと説明すること。陰性やVUSの結果が出た場合のその意味の説明
- 検査前の遺伝カウンセリングにかかる時間：平均1hくらい
- 自分では想像していなかった発見があったとき、検査の意義を確認することは大切。結果がLaboratoryに届きCGCを含めた皆で結果の解釈をしている。
- *BRCA*のことが分かった場合には書面でp98
- 血縁者の情報：分かったというときどういうaction必要だという書面
- パネル検査行ったとき、複数の遺伝子で病的変異が見つかることが現在の一番の課題

5-4. インタビュー(3) Randi Zinberg, MS, CGC

- GCコースのdirector
- 学生は、1学年あたり15人くらい
- Genomic educationのコースを2013年から解説している。希望あれば自分の全ゲノムを解析して、評価することができる。パネルも含めての遺伝カウンセリングの教育にはこういう実習があるのがいいと思う。ウェット、annotation、キュレーションなど全てを行う実習である
- 網羅的解析のGCで一番重要なこと：6項目挙げてくれた。保険はアメリカの特徴的なものとする。陰性だった場合にそのときの質問に答えるのも重要。Webベースで遺伝カウンセリングの境域も重要。
- WebとCGCとの違いを調べるため、Webと対面でどれだけ効果あったかの研究が進んでいる（今年のACMGでBarbaraが発表していた演題）
- 様々なツールを使ったGCに取り組んでいる。ビデオもある。最初基礎的な知識。後半に病気と関係すること。Youtubeにあり。

5-5. まとめ

- 未診断疾患のexome解析：検査の実施は限定的
- 体細胞のパネル：最初からCGC関わっておらず、紹介対応。遺伝子診断の対応はパネルが一般的。その課題いろいろあり。ただし、その課題について、インタビューした方々で幾つか共通している点があった
- Oncologistの教育も重要
- 体細胞系列の遺伝子検査に遺伝の専門家が最初から関わるのは、なかなかマンパワー的に難しい

5-6. 質疑応答

増井：in houseでの解析施設は施設認証を受けているか？

川目：おそらくCLIA認証を受けているはず。

三宅：提示された報告(資料p99)では、キャリアスクリーニングの結果開示のみ？

川目：この研究はスタートしたばかり。最初の段階ということで、現状は本人の健康には影響のない carrier を調べる GC の研究からスタートさせたという経緯があるようだ。今後はさらに GC の対象範囲が広がるだろう。また、遺伝カウンセリングにおける education part と counsel part の中でも、Education の部分の比較をする研究とのこと。

小杉：小杉研究室で海外調査を検討している。今後の調査にあたり suggestion を頂きたい。

川目：国により医療システムが異なるので、それを踏まえた上で情報を解釈していくことが重要。例えば検査結果の返却方法も異なる（日本では検査会社→主治医だが、アメリカでは、検査部に返却され、結果の解釈が行われ、場合によっては遺伝専門家が入って検討するなど）

武藤：WES の結果はどれくらいで返却されるのか？

川目：in house は3カ月くらいと言っていた。解釈含めて。

小杉：全 exome の診断率 25%というのは、バックグラウンドは小児科だけでないか？

川目：小児だけでない。トリオ解析が原則。

6. 分担者研究報告(後藤) 13:40~14:00

6-1. 検査実施のプロセスに関わる多職種の役割の明確化

-自身の研究分担としては、単一遺伝性疾患の解析について、検査実施のプロセスに関わる多職種の役割の明確化を目指す。更にはオールジャパンの体制構築を目指している。

-検査のオーダーおよび最終的な臨床的有用性の判断は、臨床の担当医が行うべきであることを押さえておく必要がある。

-具体的には、『NGS 検査で出現するデータの流れ<資料 9>』の ACCE それぞれにおいて、エキスパートパネルを含む関係者の役割を明確にしていく。

6-2. 諸外国での SF に関する動向

-米国大統領委員会(2013)で一次的所見/二次的所見の定義がなされたが、不明瞭な部分があった。本研究班では、“偶発的所見：予期されるもの”“偶発的所見：予期されぬもの”“二次的所見”“発見的所見”の4つをSFとして考えてよいだろう。

-2017年5月の開催されたRDConnect(欧州での希少疾患に関する会議)でも、NGSに伴うIFに関しては用語をSFに統一するといわれていた。1~8.8%のSF頻度があることや、SF開示のフローが決まっていないことも日本同様の状況。

6-3. 疾患領域ごとの検討体制の構築(ゲノム医療専門医のネットワーク構築)

-IRUDでは地域×領域で体制構築を目指しているが、現状では全国遺伝子医療部門連絡会議をベースとして動いていくのが良いだろう。今後、小杉班のガイドライン案を提出し体制構築を検討することが求められる。

-CSER Consortium: NHSでは研究所を設けて遺伝子解析実施体制を検討している。具体的な事項ごとにワーキンググループが設けられている(21の研究所、377人の研究者が所属)。実現は難しいかもしれないが、日本でも同様の体制が出来ることが望ましい。

6-4. キャリア同定の将来：両親の重篤なAR疾患の変異アリルを開示する流れ

-夫婦のリスク評価が可能となり(トリオ解析、健常夫婦の解析の普及、ミスセンス変異の病的判定自動化)、子のリスク評価(出生前診断(非侵襲的検査、NIPT検査)の普及)および子への介入(早期治療介入、遺伝子編集などの実現)が可能となることが予想される。

6-5. コメント

キャリアスクリーニング

川目：キャリアスクリーニングに関連して、元々actionability の定義には、“reproductionに関する情報となるもの”も含まれている。

小杉：アメリカの多くの検査会社では、キャリアの変異情報を開示してもらうか否かを選択できる。実際はACMG リスト以外の遺伝子変異情報も一般市民に返却されている現状がある。

三宅：キャリアスクリーニングについて、出生前診断以上に着床前診断のための情報に使われることが想定されているだろう。懸念点は、着床前診断に関して日本のエージェントがアメリカに送って実施しているケース等もあり、今後日本で産婦人科学会の規制から外れる PGD 実施を増やしてしまう可能性がある。

後藤：そのような状況からも、個人的には法律制定を検討してく必要があると考える。

CSE Consortiumについて

増井：CSE の運営費は研究費か事業費か？

後藤：研究費が付いている。

増井：研究費がつかなくなった場合に体制が維持できるように検討されているのか。

後藤：ClinVar などとの密な連携があり、国として望ましい体制は提言していくようだ。

川目：actionability を決めるスコアリングの検討など多岐の検討が行われているようだ。

7. 今後の進め方 (小杉) 14:00~14:10

●H29 年度の未検討課題 資料 17 (P108~)

標準事前説明同意文書

- 金井先生が京都大学で行っている説明文書を提示してくださった
- 余裕があれば、いまの提言案を踏まえた説明文書作成を検討。
- 難病に関するものやインフォームド・アセントは現状難しい

がんのクリニカルシーケンスの課題

- ケーススタディ集作成：2回班会議資料よりわかりやすい資料作成を目指す。

標本のみを家族もってきたときの対応

小杉：家族が標本のみを持ってきた場合の対応はどのようにしているか。

金井：今は対応している(標本を持ち込んだ家族が代諾して検査実施し、患者の状態が悪いことも多いため結果も代諾者に伝えている)が、今後正常組織も解析することになれば受け付けない。

難病遺伝子解析用標準事前説明文書案の作成

- 京大グループも海外視察および報告会を予定している

ACMG 遺伝子変異保有者に対するマニュアル作成

- GeneReviewsJapan について櫻井先生に未訳部分の訳作成、開示対象遺伝子マニュアル作成依頼。

第4回班会議予定 2月12日(月)

以上