

「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4回班会議 議事録

2018年2月12日(月)

京都大学医学研究科 G棟3階演習室

記録者:松川愛未、本田明夏

(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)、高忠之(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)、宮崎幸子(札幌医科大学)、宮本恵宏(国立循環器病研究センター)、平沢晃(慶応義塾大学)、赤羽智子(慶応義塾大学)、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)、西垣昌和(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)、勝井恵子(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)、川崎秀徳(京都大学)、村上裕美(京都大学)、鳥嶋雅子(京都大学)、中川奈保子(京都大学)、秋山奈々(千葉県立こども病院)、本田明夏(京都大学)、稲葉慧(京都大学)、松川愛未(京都大学)、高嶺恵理子(東京医科歯科大学)、松浦香里(京都大学)、十川麗美(京都大学)、永田美保(京都大学)、馬場遥香(京都大学) 計33名

1. 挨拶(小杉) 10:00~10:05

1.1 挨拶、連絡事項

- ・初めての参加者から一言挨拶:

平沢先生:慶応義塾大学産婦人科・臨床遺伝学センター

勝井さん:AMED 基盤研究事業部バイオバンク課

川崎先生:京大病院遺伝子診療部 医員

宮崎認定遺伝カウンセラー(以下 CGC):札幌医科大学 櫻井先生の代理で出席

中川 CGC:京大研究員、IRUD 担当

秋山 CGC:千葉県立こども病院、京大博士課程

- ・今年度限りの追加配分があった。

櫻井先生:研究開発分担者として追加。Gene Reviews Japan に関する報告

小杉研究班:海外視察報告

1.2 前回(第3回)の議事録の確認(p.5~ 資料2)

2. ガイドライン案に関する討論(小杉) 10:05~11:35

2.1 各資料の説明

資料 4 提言案(資料 3)への各学会からの意見まとめと対応状況についての一覧表(意見番号 1～30、以下#1～#30 と記載)

資料 5 日本臨床腫瘍学会が直接本文に意見を書き込まれたもの。(直接修正意見 1～15、以下直接#1～直接#15 と記載)

資料 6 現時点での修正案を提示したので確認をお願いしたい。

2.2 意見と修正案の説明 (資料 4、資料 5、資料 6)

#1: 提言のタイトルを内容に合わせる→サブタイトルで対象を限定

(※臨床腫瘍学会からの意見は、内部で意見のすり合わせできていないため理事の意見と理解。)

#2: シーケンサはシークエンサーとしたらどうか(厚労省の文書に合わせる)→指摘通り修正

直接#2 目的について「なお、」以下を追加するという提案→そのまま採用

#4、5: 二次的所見の開示、意思確認プロセスについて→注 2 に追加

#6: 最初の段階で開示意思を表明できない場合の対応→2つのタイプがあるので、それぞれ分ける必要があるのではないか

#7: 最初の段階で開示意思を示すことができない場合→「聞くときに確認する」ことを入れ込む。ただし様々な状況があることが予想されるので、開示希望について「原則として」確認することを入れる、かつ「注 2」に盛り込む。がん細胞のみ「の」検査で～(誤字修正)

開示のところが非常に重要なので意見を求めたい。

#8、9: 代理人に関する記載。とくに(1)検査前説明実施における留意事項の⑥の記載について。「や」で結んでいることに対する懸念。→色々な状況が考えられるため、(1)⑥で「～などに備えて」とし、(5)は(注 8)を新設し、幅を持たせた形にした。方針としては原則を明示するという形をとりたい。

直接#4: 「二次的所見の定義」の部分の記載、公的 DB についての追記案。→採用。

#10、11: (2)検査前の説明事項について→治療について注3を追加、「体細胞の検査を目的とする」を検査前の説明事項に入れた。

#12: (2)検査前の説明事項②の可能性について具体的な割合を明示→説明事項④に追加。治療成績や頻度については⑦を追加し現時点でのおおよその成績を示す。

#13: (2)検査前の説明事項⑥、数%の確率で見つかるということについての修正案(平沢先生ご意見と同様)→提案通り「一定の確率」(注 4)として修正。

#14: (3)検査結果の検討、「がん薬物療法の専門家」を「腫瘍内科医」に修正する意見→「がん薬物療法の専門家」としたのは、外科の先生も入るから。金井先生の御意見も確認、もとに戻す。

#15: 「ジェネティックエキスパート」を入れてほしい→より狭くなくてもいけないので、このままにする。

#16: (3)検査結果の検討②エキスパートパネルでの検討に反映させた。

#17、18、19: 費用に関すること(検査費用、GC 料)→費用については施設状況もあり提言に直接記載することは難しい。(3)検査結果の検討⑦、(5)二次的所見の開示における留意点⑦に(注 9)を設けてテクニカルな可能性について記載する。

#20: likely pathogenic の扱い→基本的には likely pathogenic はエキスパートパネルで慎重に検討することとし(注 10)を追加。

#21: 心理支援体制についても言及することが望ましい→(6)継続的な遺伝カウンセリング「と患者・家族の支援」を追加、③相談支援センターに関することを追加。

#22: 生殖細胞系列の変異を調べる方法について→提案通り(注 7)に()内を追加。

#23: 「8. 二次的所見への対応がより適切に実施可能となるための条件整備」における精度管理の問題について→ご指摘のあった問題点についてクローズアップすることが提言案作成の目的の 1 つ。よって、条件整備の文言はそのままにする。

#24-30: 直接取り入れる必要ないと判断

直接#7: (1) 検査前説明実施における留意事項の⑦について→阪大の加藤和人先生とのディスカッションによるもの。意見を踏まえて、幅広い不安をここの記載に盛り込む。2 段構えにできるようにした。

直接#8: (1) の⑨について「家族に IC を得る」と受け止められた→「被験者の IC」という言い方に修正。家族については「望ましい」とする。IC は被検者から得られることが必須として家族の IC については必須としないということを明確にした。

直接#3: 「遺伝子パネル検査」の追加について→サブタイトルに記載するので修正案は削除。

直接#6: (1) 検査前説明実施における留意事項の⑥について、診療録でもよいのではないかと診療録への記載は必要だが、本人の同意書にも記載があった方がよいのではと考え、そのままにする。

直接#9: (3) 検査結果の検討の③について→加筆部分の記載がないからといって正当化されるということではないが、わかりやすくするため取り入れた。

直接#11: (4) 開示すべき二次的所見の①について→別項目に追記して対応。

直接#12: →そのまま採用

直接#13, 14: 費用負担のことは先に説明した通り。

直接#15: (注 1) の後半部分の削除→研究班でディスカッションし定義したことから逸脱するので、削除しない。文末に「エキスパートパネルにおいて」を追記した。

2.3 第 15 回全国遺伝子診療部門連絡会議でのご意見について (資料 p.71-75)

川目先生のワークショップにおける意見(資料 p.74 スライド 26)について検討したい。

- ・ Pathogenicity の判断について: 提言の主目的ではないので強調して記載していない。
- ・ 施設の倫理委員会審議について: エキスパートパネルの議論を踏まえたうえで倫理委員会という選択肢はありえるが、時間的制約もあると思うので、あえて盛り込んでいない。エキスパートパネルで議論することが重要。
- ・ SF について遺伝子・疾患を決めてほしい→Actionability の施設による違いから日本では ACMG のようなリストの決定は困難であり、SF を再定義したのもそのためである。
- ・ 検査前説明を誰が行うのか。CGC が入るタイミング→指摘されて提言を見直したが記載がなかった。(1) 検査前説明実施における留意事項の⑩補助的説明を行うスタッフ: 遺伝カウンセリングにつながるスタッフ、⑦がん診療関係者でまず対応したうえで遺伝専門家に支援を求めるとしている。→検査前に必要に応じて CGC が入る/二次的所見が出てきたタイミングで説明
- ・ 「がんゲノム医療の専門家」の定義と役割→(武藤:) 現時点ではない。定義することはできない。→(小杉:) これ以上突っ込んで記載できない。

- ・ エキスパートパネルの質保証→がんゲノム拠点病院の書類に明記されているので十分では。
- ・ 検査説明実施における留意事項→改訂した内容にある程度反映されたのではないか。
- ・ 開示希望の有無を事前 IC で確認することをもっと強調してほしい→実際にはいろいろな状況が考えられる。「事前に」を入れてしまうことで、事前に NO と言ったら一切開示されないのも困る。
- ・ 容体変化、本人確認プロセスについて→「本人確認のプロセス」の意味(川目:きょうだいかどうかとすることを確認するといった基本的なことだと理解している。血縁者に開示したということはカルテに残すのは当然だろうが、しっかり記載した方がいいのではないかという意見だった。)→小杉:直接本人への開示が困難になった場合の確認プロセスについて意見を反映する。

2.4 質疑応答

- ・ 平沢:p.26 注 2 下の方の記載を修正してはどうか。(P37 注 7 には記載あり)
「がん細胞のみの検査」ががんの体細胞の変化をみることが目的。生殖細胞とペアで解析するとき混乱する、liquid biopsy、核酸を検査するとき曖昧になるのでは?「がん細胞『のみ』」を消すか、「がん細胞のみの検査『など』」とした方がいいのではないのではないか?「追加検査について希望を確認する『必要がある』」→『~ことを考慮する』などにとどめるといいのではないか。Germline と somatic の両方をやるとき、germline は診断レベルでないこともある。
 - ・ 平沢:p.36 治験や先進医療正当化しているのではという意見について、「推進」「実現」でもまだ記載が強いのでは。「治療の機会を提示」という記載の方がよいのではないか。
- 三宅:「提案」「オファー」などはどうか?
- ・ 宮本:がんについてのガイドラインになると思うのでいいのかと思うが、難病についてのところも WGS と WES についてのみ書かれているが、コストのことも考えると難病についてもパネル診断が考えられる。
- 小杉:二次的所見が生じるものに限った提言である。
- 宮本:現在出ているパネル、循環器パネルについては、心筋症、不整脈に限らず家族性高コレステロール血症などもある。患者にとっては二次的診断を引き起こす可能性がある。パネルシーケンスについて循環器については特定の疾患ごとに作成しなければならなくなる。
- 小杉:パネルで決まったものに関して提供する際、提供側が認識していないとまずいと思う。そこまで明示してしまうと、パネルの中でも認識していないものが出てきてしまう可能性がある。提言を参考にして対応することがあってもいいと思うが、含めてしまうと予想しない二次的所見が出てしまう。
- 宮本:パネル作成に関してその点留意する。
- ・ 宮本:「家族」という言葉について。患者の予後等を一緒に考える方=「家族」でいいと思うが、今回の提言には「血縁」という意味で使われている場合も含まれる。同じ影響を受ける場合がある者としての「血縁者」とわけて考える必要があるのでは。
- 小杉:全体をチェックしてあらためて検討する
- ・ 三宅:p.43 の 6.(1)⑥容体変化など~際など:「など」が重なる。「~のように」という表現を提案。
 - ・ 三宅:p.48(注 4)5 行目 ()のカタカッコを取り除く。

・ 三宅:p.41 目的について日本臨床腫瘍学会のコメントの赤い字 2 行目のところ。「医療者等をはじめとする～高い倫理観を保持し」について、企業、営利企業等も考慮して「関係者および団体」あるいは「関係者・団体」とするのはどうか？

・ 平沢:p.4 の 6.(1)⑥ 死亡時に対する対応について、臨床医はどうすればよいかと考える。「死亡時など」を具体的に入れた方が臨床医にとっては分かりやすいのではないか？

→小杉:提言の中に入れると関係者にとってはわかりやすいと思うが、ここから説明文書に起こすときにどうするか。

・ 清水:p.35⑨ (資料 6 では p.43) 家族の IC が望ましいとなっているが、両者の意見が異なった場合の対応をどうするか？

→小杉:自分も家族の IC をとる必要はないのではないかと考えている。コメントくれた方は家族の IC 必要と誤解する可能性を指摘されたと思う。

→清水:基本的には患者しかとっていないので、どちらか一つでいいのではないか？

→小杉:ただ、手術の同意書は家族も書くものがある。同じ同意書の中にあるので、異なる意思ではないと思う。検査だけなので、家族は入れないでいいと思う。

・ 武藤:p.45 ⑦「負担増」は誰の負担増か？

→小杉:「被検者」の負担増、主語を追加する。

・ 武藤:p.41 の 2.目的について。国の方針としてはできるだけ統一した対応が良いと思うが「多様な形態」という記載について、ある程度バリエーション必要とは思いますが、明記することに違和感がある。

→小杉:直接意見にはところどころにポリシー(あまり縛られたくない)が見え隠れする。

→武藤:AMED はどうか？ゲノム医療の提言が厚労省から出ている。多様性がないため、日本のゲノム医療が遅れているが、国の方針として在り方が決められた中で、表現を工夫した方がいい。

・ 武藤:p.43⑦について。不安の状況だけで、CG や CGC が対応するのか？担当医だけでもできるのでは。「～望ましい」くらいにしておく方がよいのでは。

→小杉:バックアップ体制という意味で記載している。もう少し表現を検討する。

・ 武藤:p.45③について。例えば、検査した施設で治療することできない？医療者のスタンス？患者側のスタンスか？医療者側のスタンスとしての提言だと思うので、「臨床試験の情報を提供すること」の方が良いのではないか。

・ 武藤:p.45「エキスパートパネル」に違和感。p.44 には「多職種合同のカンファレンス(エキスパートパネル)」とある。出てきたレポートについてカンファレンスするのがエキスパートパネルと考える。臨床的意義づけや解釈するというスタンス。エキスパートパネルが検査レポートを作成するかの記載に違和感ある。

→小杉:エキスパートパネルがレポート作成するわけではない、ということを誤解がないよう記載することを検討する。この文言にはガイダンスにおける書きぶりが反映されている。レポートを検討するが作るわけではない、ということで修正する。

小杉:詳細に読んだうえで、メール等でご意見いただきたい。最終的に今年度の提言としてまとめる。

3. 分担者研究報告 11:35~12:45

3.1 金井（資料7） 11:35~11:52

3.1.1 研究方法、タイムライン

- ・ SF の頻度の調査
 - 武藤班のデータベース
- ・ 国内の他施設の IC は、倫理委員会の先生から拒否。なかなか回収進まず

3.1.2 本日の発表

院内実施の Germline 検査の結果、SF に関して詳しい検討。

- ・ 検査のアルゴリズムについて説明 (p.56)
 - 血液と腫瘍であればすぐに germline わかるが、腫瘍のみであると追加の検査が必要。
 - 論文、カルテ等で、データを確認
 - 59 遺伝子に変異が存在した 122 症例中、ClinVar に pathogenic あったのは 73 症例、希望ありは 10 症例(残りの 63 症例は希望拒絶したのではなく他の理由)
 - SF が確定されたのは 4 症例
- ・ 変異内訳、SF 確定症例 (p.57)
 - VUS も含めて 59 遺伝子上で見つかった変異:p53 が最も高頻度
 - KUH91 は ACMG には記載なし、膵癌の家族歴だったことから ATM 遺伝子を調べた
 - KUH86 以外は GC 実施。KUH86 は他院から紹介、子どもなし、高齢、GC 来るのが面倒か？
- ・ SF の頻度は 2-10%程度 (p.58)
- ・ P53 に SF が疑われた症例、見つかった SF 遺伝子の内訳 (p.58-59)
 - 6 症例に germline mutation あったがいずれも Negative だった。家族性が疑われなければ、TP53 は germline 検査をスキップしてもいいのでは？TP53 は germline も somatic も同じ領域に mutation 入ることが知られている。
 - BRCA 系が見つかる可能性が高い
- ・ Non-ACMG に SF が疑われた症例、ACMG 以外の Pathogenic germline variants (p.59-60)
 - germline mutation が疑われて調べた例:家族性肺がん、二か所に ERBB2 変異。アレル頻度から germline mutation 疑った。
 - JAMA の報告:CHECK2 が一番多い。ACMG だけではすべてカバーできない。1%を切るような頻度なので頻度としてはかなり低い。
- ・ 検査実施アルゴリズム続き (p.60)
 - SF を疑って実際に検査を行ったのは 10 症例。
 - 昨年 9 月から IC を変更 (p.61 参照)。「希望しない」は 3/41 症例。この IC フォームの前の 60 人くらいは希望不明。
 - ラボレベルで「本人末梢血 DNA を用いて院内で解析」を検討。10 症例の追加検査希望

- 家族への説明について: 初期の同意書には結果開示希望の項目がなかった。63 症例については、諸事情があって患者に伝えられなかった可能性がある。去年の同意書改訂で、結果開示希望についての項目を追加している。同意書を使っていないと、臨床現場でここまで話をする余裕がないのではないかと。同意書を使うことできちんと確認できるような体制をとっている。

3.1.3 質疑応答

- ・ 山田: スライド 15 には 41 症例中 3 症例は開示「希望せず」とあるが、前のスライドには含まれていないのか? 同意書を変えたから頻度が増えたのかと思った。
- 金井: 後半の 30-40 症例には新しい IC の症例が入っている。最初から同意書を使っていたらこれくらいの頻度だったのではないかと
- ・ 小杉: TP53 が半分くらい出てくるということで全部調べるのは負担と思う。一方で、Li-fraumeni 症候群に特徴的な症候を呈さない症例多いことが報告されてきている。自験例では、成人発症で 4 重がんになったケースで Lynch かと思ったら p53 に Germline Mutation が出た。このケースは家族歴がない。同時に測定できないときはどうなのかと。アレル頻度も参考になると思った。
- 金井: 全部 validation するのは負担。アレル頻度は参考にならない。個人的には現場の負担を考えたらスキップしてもいいのではないかと思う。4 月から NCCN ペアに戻る。
- 川目: アレル頻度は検討していないということ?
- 金井: 5%のアレル頻度でも Germline という報告もある
- 山田: マイクロダイセクションした場合はアレル頻度があてになるのではないかと?
- 金井: その通り。今のパネルではマイクロダイセクションしていない。新しいパネルではする予定。

3.2 川目 (資料 8) 11:53~12:15

3.2.1 今年度計画(スライド 1-3)

- ・ 海外調査は前回議事録参照
 - SF のシステマティックレビュー: なかなか文献出てきていない。
 - 体細胞におけるバリエーション解釈のガイドラインが出た。ACMG も協力しており重要と考える。Validation についての somatic 版が出た。今後このガイドラインにも反映していく必要。Cancer の場合は 4 種類に分けることが提案されている。
 - 東北メディカルメガバンク計画: 一般に FH の結果開示。今年いっぱい分をまとめて報告。

3.2.2 本日の発表

- ・ 第 3 回報告(スライド 4)
 1. GC ガイドライン作成の基盤的情報
 - 1) ELSI Kyoto2017(加藤和人班)発表についてスライドにまとめた(p.64-67)。ディスカッションの状況報告(スライド 11 にまとめ記載)。IC の問題について、最初の説明だけでは開示希望を決められないのでは、という意見をもらった。→今朝の議論でその意見が反映されたと思う。
 - 2) 遺伝子医療部門連絡会議の WS について。27 名が参加(21 名が CGC)。ガイドライン案へのコメント→先ほど小杉先生から意見もらった。

グループ毎の意見を紹介。(スライド 20-26)→3 グループでの意見(スライド 22):

SF が見つかった場合には関わりたいという意見、院内での情報共有に関する意見も。

2. CGC の教育に関して

どれだけ十分な教育ができているか、卒前卒後の調査を検討している。(スライド 27)

3. SF 委員会

「エキスパートパネル」はがんと難病で異なる構成員になるのではないか、コンサルテーションで
きる上位の概念が必要なのではないか

後藤先生の臨床遺伝専門医ネットワークと通じるものだろう。

3.2.3 質疑応答

・ 小杉: CGC の教育の調査には、NGS を用いた技術に関するものや SF に関するものも含むか?

→川目: NY の例では全ゲノム解析の実施等、技術的なものもある。知識レベルとして十分知っておく
必要があるという認識。

→小杉: 内閣府の専門家会議で CGC の質に関しては評価されている。その上のインフォマティクスに
ついての知識技術が求められているという報告が出ていた。

・ 平沢: p.63 東北メディカルメガバンクについて、健常者の SF の情報を返すということは、提言につ
ながる。今後、東北の医療圏のがん死の低減につながるのではないかと期待している。

→川目: FH の次の段階どうするか。がんが候補に入ってきている。基盤整備、臨床医との連携必要。

→平沢: 協力者としての視点で、メリットが大事。

→川目: 岩手医大と連携。がん死というものに対する希望ある。病院とは管理が違うため、いざどうす
るか、次の課題だ。

・ 武藤: p.74 コメントについて。エキスパートパネルの質保証は大切。要件にいれるべき。国全体で
考えなければならない。がん中核の話でも、一番患者に関わる大切なこと。この解釈によって、患
者の治療かわる。国全体で考えるべき。今の国の方針は、出てきた病院の専門家で行うということ
になっている。外注に対する保証はない。アメリカは医療基盤について IBM ワトソンが上院通っ
た。文献的解釈は医療機器としないとしている。日本では、薬機法の中でやるとしている。文献的な
解釈は医療機器とされているため、精度が求められる。しかし情報がどんどん更新される中で、精
度管理はできない。アメリカでは解釈支援に関しては医療機器ではないとしている。ヨーロッパ、ア
ジアなどでも医療機器ではないとしている。韓国は保険でパネル検査を実施。日本も世界と同じよ
うにするべき。SF 委員会でエキスパートパネルの上で、Web 上で質を担保できるといい。これを医
療機器とされると非常に大変、いつまでたっても手作業で解釈しなければならない。なんとかしな
ければいけない問題。解釈について施設間の質のばらつきの懸念がある。提言の次は実務的なこと
に踏み込んでもらいたい。

→小杉: 別に意見をまとめると良いかもしれない。

→後藤: 医療機器に関わっている。解釈のところを医療機器になっているという方向で厚労省も動いて
いる。解釈も含めてミリアドに依頼することを医療機器として考えている。非常に重要な点であり、別な
形でまとめ、意見を通せる可能性がまだ残っている。私からも厚労省に話してみる。

→武藤:日本だけが遅れている。世界と真逆の方向。

3.3 後藤 (資料 9) 12:15~12:35

3.3.1 研究の目的:

誰がどのように検査結果を解釈し、活かすか、その体制を作っていく。

3.3.2 本日の発表 研究計画と今後の予定

- ・ H29 年度 スライド 2 点目を中心に実施。
- ・ 大統領令の用語定義:二次的所見の中にまとめて整理。
- ・ 分析的妥当性について:臨床検査としての品質管理は増井班で実施。日本臨床検査医学会(2017年11月)の提言における6項目の文末について、1,3,5は「必要である」、2は「重要である」、4,6は「望ましい」となっている。「望ましい」というのは「努力目標である」ということであり、提言の中では「必要である」「重要である」などの強めの表現が必要ではないか。
- ・ 臨床検査としての品質管理、臨床的妥当性について: pathogenic, likely pathogenic の解釈 IRUD でも出てきた変異が本当かどうか、beyond で動物実験にて検証するという事業など、色々な事業が並行して行われている。
- ・ エキスパートパネルについて:
 - 医療上の意義を判定、最新の治療予防法で対応可能かどうか検討する。
 - あくまで討議するところであり、最終的な判断は担当医であると把握することが重要。
 - 違う病気が分かった場合に、多領域のエキスパートのネットワークが重要であると考える。
- ・ ゲノム医療専門医のネットワークをどう作るか:
 - 色々な団体、組織がある中で、どのような形で専門家のネットワークを作るか。
 - 厚生省はナショセン、難病班あり、疾患ごとの学会、IRUD の中に臨床検討分科会
 - アメリカは早い段階から、多様な学会が入ったコンソーシアムを作っている。中心に NIH のスタッフがいる仕組み。実際に出てきた問題に関する組織が存在。IF に関するデータを集めて発表する。日本ではデータ収集方法すらないことが問題。
 - 厚生労働省が主導し、医療制度の中に組み込むこと。がんゲノム医療の統括・運用が参考になるだろう。外科学会が行っているような登録が参考になる。
 - 症例の登録、二次的所見が発生した事例に関してデータを集めることが重要。
 - 研究と診療のごちゃまぜ状態を改良する。ゲノム医療を統括する新組織の必要性を提言していくことが必要ではないか。

3.3.3 質疑応答

- ・ 小杉:がんゲノム医療実装のプロセスで様々な課題が出てくる。その部分を反映できればと思う。
- ・ 川目:p.82 東北メディカルメガバンクで2000人対象に調べたところ、ゆるい基準だが ACMG59 遺伝子について pathogenic, likely pathogenic は21%いた。
- ・ 宮本:研究と診療が混ざっている状態からいかに脱却するのか、ということは非常に重要。後藤先生のところも自分のところも努力している。遺伝子検査の保険診療化が逆に難しくなっている。

がんは進んでおり喜ばしいが、難病については検査試薬、機器が申請しても保険診療として認められているものがないので、認めないという回答をもらうようになってきた。そうするとあくまで研究としてやらざるをえない。ゲノム医療を進めるために何が必要かを提言していかないと、実現しない。学会あるいはナショナルセンターから要望出しているが、遺伝子検査、認可されていない検査機器での検査は認められない現状をどうしていくか、検討する必要があるのでは。

→小杉:今の課題は以前から状況が変わっていない。二次的所見が見つかって家族の検査をするのに保険収載されているものは、遺伝性腫瘍では RET と RB しかない。今回の提言は他の整備も促していこうとするもの。武藤先生からの話があったように、提言は提言としてまとめ、それ以外に班でのディスカッションを報告書に盛り込むことが重要ではないかと考える。

- ・ 武藤:p.79 日本臨床検査医学会の提言 2) が非常に重要になってくると思う。小杉班の提言は、実務を伴っていないと絵に描いた餅になってしまう。日々進歩している遺伝子パネル、解釈が変わっていくものいちいち薬機法でというのではなく…本当に実現できるのか。提言が function するのに関わってくると思う。

→後藤:情報はない。医療機関が実施する検査を認めるのか、検査する施設を認めるのか、という情報はなく、どうするかはまだわからない。

3.4 宮崎(櫻井代理) (資料 10) 12:36~12:45

3.4.1 研究の目的

二次的所見の開示における具体的対応方針の検討

3.4.2 Gene Reviews

- University of Washington の遺伝学的検査のメンバーがメインで編集
- 現在 709 項目を公開中、2-3 年ごとにアップデート
- 櫻井先生が The University of Washington に翻訳の許諾を得て GRJ 開設

3.4.3 Gene Reviews Japan

- 現在 173 項目を公開中。
- 黄色のものは日本語が古い項目。翻訳が必要な項目。
- 翻訳の約 3 割はボランティアによるもの。医療関係者の確認後に公開。
- P.89-運営実績報告書:遺伝子医療部門連絡会議にあわせて作成。P.90-詳細記載。平均 1000 件の閲覧数、一般市民の閲覧もあると思われる。(遺伝性疾患 TV 放映後にアクセス増か。)
- p.98-99 和訳者リスト、一人の方が多く翻訳してくれている。
- 札幌医科大学の GC コース学生は一人ひとつは訳すことが必須課題となっている。
- p.88 ACMG59 遺伝子について、GRJ に公開されていない 13 疾患について、今年度中に公開したいと考えている。翻訳業者への外注も検討中。

3.4.4 質疑応答

- ・ 宮本:日本人に特有のこと等については追加で記載しているのか?

→宮崎:原文をそのまま翻訳して記載している

→小杉:日本の現状にそぐわないものについては訳者注がついているものも若干ある。今後情報の追加について検討していくことも必要と考える。

12:45-13:30 情報交換

4. 海外視察報告 13:30~16:00

4.1 イギリス(稲葉、松川) 資料 11 13:30~14:10

4.1.1 視察概要、医療制度、遺伝医療について

- Sheffield Genetic Service をメインに視察、Central Manchester Centre
- 医療制度の基本的枠組み:税金で運営、医療費無料。初診はかかりつけ診療所。
- 遺伝医療:Genetics Centre が中心。受入れ可能な患者が地域ごとに決まっている。サテライトの NHS clinic に Geneticist や Registered Genetic Counsellor(RGC)を派遣。
- Genetic Centre ごとに予算配分。遺伝学的検査を行うかはその施設で決める
- Sheffield Genetic Services スタッフ構成:Geneticist, RGC, secretary や administrator などが受付・予約・家系図作成、Geneticist の研修医

4.1.2 100,000 Genome project について

- 未診断疾患、がん患者が対象。13 の Genetic Centre で受け入れ。
- 目的:診断、治療法を探す
- 解析対象:希少疾患・未診断疾患は血液、がんは腫瘍組織と血液
- 解析:WGS、解析から報告書作成はすべて Cambridge のラボで解析
- 100Kgenome project(PJT)の GC 前に、患者はパンフレットを読んでから来談する
- PJT 全体の流れ:
 - 1) 可能な限りの遺伝学的検査をした上で Geneticist から PJT に紹介
 - 2) 経緯の確認、PJT の説明、IC を一緒に記入
 - 3) 遺伝カウンセラーが採血
 - 4) ケンブリッジでバイオインフォマティシャンが解釈し、報告書作成
 - 5) 再検
 - 6) Expert meeting
 - 7) 結果開示
- 選択できる結果の種類:Main findings, Additional findings (p.110 現在返却している遺伝子のリストの一部参照)、Carrier testing(Reproductive):カップルの場合は AR, X-linked、女性のみの場合は X-linked
- 2018 年 12 月に検体受付終了予定。WGS が当たり前の時代になるだろう。
- まだ一つも Sheffield には結果が返ってきていない
- 約 80%が Additional findings の結果を開示希望

- 保険の対応:今のところ遺伝的リスクについては話す必要はない
- 患者・医師からの問い合わせ:「結果はまだか?」、PJT 参加 criteria に合致するか等
- 現在の問題(CGC の視点から):地理的な問題、トリオ解析ができない(発端者が養子)、怒っている患者が多い
- DECIPHER:イギリスで良く使用されているデータベース、もともと発達遅滞の患者の解析をしたデータベースから始まった

4.1.3 質疑応答

- ・ 小杉:100K PJT の話は IRUD と同じ状況。結果がまだあまり返却されていない。患者が怒っている。事前に可能な検査は終わっていることは日本と違うところ。
 - ・ 平沢:腫瘍組織の結果はどのように使用しているのか?
- 松川:治療薬の選択が目的。まだ 1 例も返却されていないとのこと。
- ・ 平沢:遺伝子差別法はあるのか?
- 三宅:イギリスには GINA 法はない。一般的な差別法はない。生命保険の加入に関しては、禁止法はある。高額な医療保険の場合は遺伝情報開示を要求されることもある。
- 平沢:医療費が無料なのに?
- 三宅:損保に近いような感覚。
- 小杉:話を聞いていると、医療と研究が曖昧になっている。医療に国がお金を出すのか、研究として出すのか。
- ・ 小杉:新しい教育の話について聞きたい。
- 稲葉:遺伝カウンセラーは MS2 年、卒後 2 年トレーニング期間。新しいプログラムとして、よりバイオインフォマティクス重視した 3 年コースで、内 1 年はバイオインフォマティクス、残り 2 年は OJT。ただし、これまでの RGC と同じ資格になるかは分からない。2019 年に初代卒業生。
- 川目:バイオインフォマティクスとは具体的にはどういうことか?
- 松川:授業、ラボで wet のスキルも学ぶ。詳細は不明。
- ・ 川目:30%はなぜ?
- 稲葉:パイロット研究をしているから
- ・ 西垣:GP がどれくらいの裁量で返却しているのか? GP のコンピテンシーについては?
- 松川:GP と Geneticist が、協同している。情報共有し、どちらが話しても患者に同じように返せるように事前にミーティングする。
- ・ 武藤:本気で WGS が将来できるようになるとイギリスは思っているのか
- 稲葉:通常の遺伝学的検査で変異がみつからないが何かしらの症状がある人については WGS を使うということができるようになると考えているよう
- 松川:自分たちが一番ということを誇示したいという意味合いもあるよう
- 小杉:費用もだいぶ下がってきたので、イギリスがそのように考えていてもおかしくない
- ・ 武藤:コンピューター解釈や支援体制は?
- 松川:分業してバイオインフォマティシャンが行っている。ケンブリッジに収束。

・ 笹又: イギリスで RGC は何人か? 足りているのか?

→ 稲葉: 400 人。人材に限られているから分業しているという現状なのではないか

4.2 イタリア、スペイン(鳥嶋、中川) 資料 12 14:10~14:30

4.2.1 イタリア

Siena 大学病院 Genetica Medica 視察。Renieri 教授、Mari 教授による案内

- 遺伝カウンセリング陪席: 雰囲気を理解
- イタリアには遺伝カウンセラーはいない。
- 臨床遺伝専門医 4 人。遺伝カウンセリングは医師が一人で行っている。8 件/日。
- 小児科、がんの領域が多い。
- 家系情報はその場で PC を使用しながら記録
- 家族以外の人も一緒に来ることがある
- 病院共通のカルテと遺伝子診療部のカルテがある
- RET 症候群と Alport 症候群の症例が集まってくる
- がんの clinical Sequence は pathologist が担当。遺伝子診療部は germline のみ。もし germline のケースがあればその段階から協働して行っていく。事前に遺伝子診療部の人が関わっているわけではない。
- Germline 遺伝子解析: セットで実施。BRCA 発端者は無料。Lynch サーベイランスは保険適用。
- 小児領域の Exome 解析における SF はスタッフで検討、actionable なもののみ返却。
- IC: SF に対する項目含む
- 未診断プロジェクトは視察施設では実施ない模様。イタリアのネットワークを用いて行っている。

4.2.2 スペイン

Jimenez Diaz 病院視察。カルメン教授にお世話になった

- ・ 遺伝子診療部の特徴
 - がん、知的障害、眼科多い
 - PGD がマドリッドで一番多い病院
- ・ 遺伝カウンセリング体制
 - 遺伝カウンセラーがいない施設。一日に 4 名の臨床遺伝専門医。GC は医師が一人で担当。来談経緯は主治医からの紹介が多い。
 - GC までの流れ: まずは臨床診断→遺伝性疾患と診断後に遺伝カウンセリング。
 - 連携: 小児神経、眼科など他科の医師とミーティング。
 - 電子カルテ: 患者がリアルタイムで見ることができる。カルテに自分に関係する研究が出る。
 - 個人情報の扱いが 2018 年から厳しくなる
 - Exome 解析をしているが、臨床症状と関連のある遺伝子しか見ていないので SF はない。
 - がん: 体細胞の解析に遺伝子診療部は関与せず、germline の可能性が出たら紹介。

- PGD:対象疾患のリストは特になし。重篤、治療法なし、早期発症のみ。

4.2.3 質疑応答

- ・ 小杉:全国的に遺伝カウンセラーがいないのか?視察先だけの状況?

→鳥嶋:イタリアには全国的に遺伝カウンセラーはいない。看護で来年度からコースを作る予定らしいが具体的な話は聞けていない。

- ・ 西垣:SFの基準、actionableなものというのは?ACMGの?

→鳥嶋:ACMGを参考にとは言われていない。その時のエキスパートパネルでのディスカッションの中で決める。カンファレンス頻繁に行っている。疾患のリストはないとのこと。

- ・ 金井:イタリアで、2時間枠でGCケース8件というのは?結構ゆったりとした感じか?

→鳥嶋:一日4人の先生が外来枠で同時並行に実施。

- ・ 平沢:PGDの対象疾患として、遺伝性腫瘍ではLi-fraumeniやHBOCも含まれるか?

→鳥嶋:早期発症は、「一般の人よりも早く発症」なので、どの疾患でも対象とのこと

→平沢:日本でも議論になっている。

→鳥嶋:適応症例の30%は相互転座。

4.3 アメリカ西海岸(稲葉、高嶺、松川) 資料 13 14:30~15:05

4.3.1 概要

- ・ Stanford University:がん、小児、ラボの研究者に話を聞いた
- ・ University of California Davis Medical Center(UCDMC):Mouse biologyの研究施設、がん、出生前、HDの遺伝カウンセリング
- ・ Guardant Health社

4.3.2 遺伝学的検査

- 家族性腫瘍(Stanford, UCDMC):ほとんどがパネル検査、患者の家族歴に合わせてパネル検査を注文している。INVITAEはどのパネルを足しても250\$,追加で検査依頼時は再採血必要ない、color genomics:30遺伝子くらいみる、250\$かかる
- ほとんどは保険がカバーしてくれるので、自己負担はない。
- ほとんどの人が遺伝学的検査目的できている。受検率95%
- 陰性でも陽性でも電話で結果開示。陽性の場合には来談日を電話で決める
- UCDMCは、代理で結果を聞く人をIC時に聞いている
- UCDMC molecular tumor board:家族性腫瘍の可能性が高そうな患者の拾い上げをしている
- UCDMCはtelemedicineあり。片道5時間かけてくる患者を考慮。

4.3.3 遺伝カウンセリングの現状

- Cancer, prenatal, pediatricsで分かれ、各領域専門の遺伝カウンセラー(CGC)がいる。
- 家系情報を質問票用いて事前に収集。病院のwebポータルに患者が登録している。
- 初回のGCで遺伝学的検査することが多い(がん、発症前でも)。CGCのみで遺伝学的検査し、結果開示、フォローアップしている。州によっては医師が検査オーダーを入れる

- CGC が family letter 作成、遺伝子変異が見つかった患者の血縁者に letter を渡してもらう。
- 電話で結果開示を行った場合は、検査結果や family letter を Web ポータル経由で送信。
- 家族性腫瘍は NCCN のガイドラインに沿ってサーベイランスを行う
- 遺伝カウンセラーの現状: 全米約 4000 人、Stanford は約 50 人、UCDMC は 9 人。
- 待遇: 認定遺伝カウンセラーは平均 810 万円。大学病院は企業に比べると低め。検査会社では 1000 万円超える。
- CGC 養成コース入学の倍率高い。例) Stanford は応募 150 人→面接 40 人→合格 11 人
- 認定試験は年 2 回。合格率 75%、すべてコンピューターベース。
- CGC のみで実施した遺伝カウンセリング費用: 650\$/30 min

4.3.4 ACMG の SF リスト、開示事例について、CGC の話

- Medically actionable の意味についてのコメント:
CGC①: 少しでもリスク低減、予防可能、突然死のリスクを回避できるのであれば medically actionable と考える。費用対効果のことは考えていない。
CGC②: 1%でも救うことができる人がいるならば、100 万人いたら相当数の人を救うことができるようになると考える。
CGC③: 1%でもいたら、とまではいなくても、とにかく少しでも何かできるのであれば、それは medically actionable だと思う。
- ACMG の 59 遺伝子リスト: どの CGC も、このリストで妥当なのではないかという話。
- 研究: Stanford 健常人対象のコホート研究 (Germline 解析)
全体の 17% に medically actionable 変異検出、pathogenic と likely pathogenic のみ返却。
Clinic での F/U に繋げる。結果と向き合えない、過度に期待する等の問題点も。
研究+臨床: Stanford パネル検査実施でも未診断の患者対象の exome パネル研究
 - in house での WES をするためのフローを作るためのパイロット調査中
 - IC で開示希望確認。VUS も希望があれば返却するため、専門家交えて検討。
 - 診断率約 30%

4.3.5 質疑応答

- ・ 小杉: \$250 でパネル検査を受けられることが一番衝撃。遺伝カウンセリング料が高い。
- 高嶺: 最近安くなった。遺伝カウンセリング料さえカバーされれば \$250 出すという人がいるとのこと。
- ・ 三宅: BRCA 以外の検査の診断率?
- 松川: 質問の答えになっているか分からないですが、陪席した、Li-Fraumeni の例は re-classification され結果が返却された症例で、Stanford で re-classification は 6 例目だった。
- ・ 川目: 紹介した後の参加者の行動について、実際研究されているか
- 稲葉: リスト返却後の追跡をしている人はいなかったため分からない。
- 松川: この研究は 3 か月ごとに記録する、もしその間に何かを発症したら頻回に来院し記録することを義務付けている。メディカルレポートとして残っているだろう。
- 川目: 研究という意味でそのデータをとることが大切だと思う

→小杉:医療実装に向けての研究ということだろう

- ・金井:検査前、検査、検査後すべてを遺伝カウンセラーが一人で行っているのか?

→稲葉:insuranceによっては、医師が同席していないとお金がおりにない場合は医師同席する。

→金井:人手不足の所は、資格のない看護師がビデオを使用して対応すると聞いたが本当か?

→稲葉:がん以外の領域では、ビデオで補足しているということもあると聞いている。

→高嶺:UCDMCは院内だけに限っている。質は担保できるようにしている。

- ・平沢:未発症者も保険適応の対象になるのか?

→松川:血縁者の遺伝学的検査はどの施設のどのCGCに聞いても、基本的にはカバーされるという答えをもらった。

→高嶺:未発症であっても家族歴があれば保険でカバーされると聞いている。

→平沢:CLの希望でできるのか?一生のうち何回かできるのか?

→松川:できるだけ多く含めて出している印象であった。

- ・川目:ジェネティックカウンセラーアシスタントについての説明をしてほしい

→高嶺:経験があるとコースに入りやすくなるため、遺伝カウンセラーコースに入りたい人に人気の職業になっている。患者とコンタクトとる、予約をとる、家系図に起こす等。病院雇用である。

- ・川目:CGCがアシスタントのOJTをやっているのか?

→高嶺:主にCGCが教育している。

- ・笹又:アメリカで各医療施設における遺伝カウンセラーの雇用義務はあるのか?

→松川:義務があるかという質問は直接していないが、遺伝医療を行っているがCGCがいない施設があるという話を聞いた。

- ・武藤:insuranceでカバーされているのは\$250?

→高嶺:ほとんどは保険会社がカバーしてくれる。一部しか負担しない場合もある。\$100超えると連絡がきて承諾した場合に検査が進んでいく。

4.4 ニューヨーク(村上、中川) 資料 14 15:06~15:35

4.4.1 Northwell Health:Cancer Center

- ・受診数 約200人/日。Division of Human Genetics and Genomics:医師4人、CGC8人。
- CGC1人、医師と一緒にGC実施。小児は診察もあるので一緒に。周産期やがんは結果開示も含めてCGC単独で行う。

4.4.2 Children's Hospital of New York-Presbyterian

4.4.3 DISCOVERについて

- コマーシャルベース(Bayer)。来院できない場合は手書きで説明。唾液郵送。結果 positive は対面で説明。実施数200-300人程度。診断率:20%

4.4.4 MSK-IMPACTについて

- 1000人実施(半年前)、現在は約2000人。結果4週間かかる。どの医師も遺伝学的検査は行える。ICはインフォメーションビデオ後、consent formをチェックする形式。

- 現在ニューヨーク州では、ライセンスを取ったテクニシャンが担当。

4.4.5 遺伝カウンセラー、遺伝カウンセリングについて

- 小児 1 人、Clinical Genetic Service 7 人、外の病院 7 人。Genetic Nurse はいない。
- レポート返却: CGC が責任を持って確認し医師と患者に電話で報告。Negative の結果は、最近
は医師に伝えるだけ。Positive は遺伝カウンセリングの予約をとる(約 90 分)。
- at risk の家族: 結果を持って、家族自身の主治医から話をきく。
- Kelsey の例) 初診 8 人/週, 結果開示 5 人/週
- 電話での結果返却: 遠方、体調不良、本人や家族の治療やスクリーニングに関係ない場合
- IMPACT をして全体の 18% に germline mutation がある。
- 課題: 来談して話をすることがなかなか難しいこと

4.4.6 遺伝性疾患の検査について、施設認定、MSK-IMPACT

- GC とラボは緊密に連携をしている。解析はラボで行っているが、MSK リファレンスラボではない
ので、新規 mutation が見つかったらリファレンスラボに送る
- ①IMPACT (All Oncology Test): 468 遺伝子 ②Second IMPACT: 88 遺伝子 ③primary
impact: 複数のパネル検査
- ニューヨーク州では結果報告にサインが必要

4.4.7 NY の遺伝カウンセラー養成課程

Long Island University, Mt, Sinai School of Medicine、

Sarah Lawrence College → 一番古い GC コース。学生数が多い(30 人/学年)。

150 人の CGC がスーパーバイズ。

4.4.8 質疑応答

- ・ 平沢: ユダヤ人が多いと思うが、18% に Germline mutation というのは患者バイアスあるか?

→ 村上: 患者自体には会えなかったがバイアスはあると思う。

- ・ 金井: ACMG 以外もカウント? ACMG 以外が 2/3 を占めているので、多いと思う

→ 村上: そうですね。発端者に使った検査をやりたいということ。

→ 金井: わざわざもう一回ミリアドに出して confirm する必要あるのか? ここでは追加で検査を行って
いるのか? ①でも Germline をみているが②でもみるのか

→ 村上: 血縁者のみで、本人はミリアドには出していない

4.5 アメリカその他(秋山、松川) 資料 15 14:35~16:00

4.5.1 Children's Hospital of Philadelphia、ペンシルバニア大学

- ・ 全体で遺伝カウンセラーは 67 人、内 11 人と面談
- ・ Exome 解析での SF/IF への対応、小児科領域の連携
- ・ IMGC program について;
- Individualized Medical Genetic Center (IMGC)
コンサルテーション → 家系情報・臨床情報の収集 → 検査の決定 → 保険会社に連絡 → 検査

- 事前に患者に動画を見てもらう(6-7分。SFとは何か。健康管理にどう使えるのか。字幕付き。) Exomeの結果解釈の会議(3回/週, 20症例/回)
- SFへの対応:検査前のカウンセリングで情報提供。開示希望は75%。ACMGのガイドラインに基づく。これまで8例(～昨年)のSF。例:心疾患を狙い exome をかけたら Cystic fibrosis が見つかかり、開示すべきという結論で開示。その後の健康フォローも本チーム中心で実施。
- 来談者に事前に動画 URL をメール送信。50%が来談前に視聴。視聴した人の方がよりスムーズに結果開示できている印象。

4.5.2 Boise State University

再来年度開校予定の on line の遺伝カウンセラーのことについて伺った。

4.5.3 Northwestern University

- ・ clinician と testing ラボの解釈が異なるという報告について: clinician と testing ラボで全体の18%解釈の違いあり。18%の内の83%はその後の患者と家族のフォローに違いが生じる解釈差。
- ・ eMERGE project: 全米の11施設が参加している medical record を横断的に活用する方法を模索。ゲノムデータを含む生体試料、臨床データを保存。Exome 解析で59遺伝子が pathogenic, likely pathogenic のときに返却。likely pathogenic は研究段階として返却。VUS は返却しない。59遺伝子に+α(medically actionable と考える、研究対象の遺伝子をパネルに載せている)されている部分の返却方針は各施設による。

4.5.4 Cincinnati Children's Hospital

- ・ 新しい遺伝カウンセラーの働き方 例)
 - ① 遺伝子診療部以外の科の医師がオーダーした検査について、臨床症状と合致しているかチェックする
 - ② lab genetic counselor
 - in house lab における SF の扱い: ACMG の pathogenic と likely pathogenic を返却。エキスパートパネルはなく、ワークフローの中で classification が正しいかを確認する。
 - パネルにおける SF の一例: ファンconi 貧血の診断を目的にパネルを行ったら BRCA2 の変異が見つかった。BRCA2 はファンconi 貧血の原因遺伝子だが、腫瘍におけるフォローはしていなかったため、がんの clinic に紹介した。

5. 今後の予定(小杉)16:00

- ・ 海外視察に関しては、2月末にフランスが残っている。フルの報告は報告書で行う。課題に応じて学会で報告する。
- ・ 班の分担者の先生方へ: 今年度の報告は5月までを期限とする。書式等については3月末に送付する予定。

以上