

「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 5 回班会議 議事録

2018 年 9 月 2 日(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)、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)、櫻井晃洋(札幌医科大学 研究開発分担者)、武藤学(京都大学)、山本佳宏(京都大学)、佐々木瑛理(京都大学)、難波栄二(鳥取大学)、原田直樹(京都大学)、森田瑞樹(岡山大学)、三宅秀彦(お茶の水女子大学)、西垣昌和(京都大学)、孫徹(国立循環器病研究センター)、赤羽智子(慶應義塾大学)、山田崇弘(京都大学)、川崎秀徳(京都大学)、近藤和夫(京都大学)、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)、土屋実央(京都大学)、本田明夏(京都大学)、稲葉慧(京都大学)、松川愛未(京都大学)、十川麗美(京都大学)、永田美保(京都大学)、洪本加奈(京都大学)、幅野愛理(京都大学)、増井徹(慶應義塾大学)、笹又理央(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)、堀越和恵(国立研究開発法人日本医療研究開発機構) 計 32 名

1. 挨拶・議事録確認 (小杉) 10:00~

1.1 挨拶

初めての参加者から一言挨拶

- ・ **山本:** 武藤ラボで研究員。クリニカルシーケンスに従事している。
- ・ **難波:** 日本人類遺伝学会で遺伝学的検査委員会の委員長をしている。「次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関する提言」を昨年 11 月に出した。日本人類遺伝学会の提言だけでは弱いため、ガイドライン策定を求められており、本会議の動向も非常に興味をもっている。
- ・ **原田:** 京大 iPS 研究所。人類遺伝学会の遺伝学的検査委員を行っている。
- ・ **森田:** 岡山大学。平沢先生の代理で出席。バイオインフォマティクスが専門。次世代シーケンサーを使用した遺伝学的検査のインフラ構築に携わっている。
- ・ **土屋:** 京大小杉研の博士学生。以前に二次的所見の取扱いに関して遺伝医療の先生方を対象とした実態調査を行った。同様の調査を検討している。
- ・ **近藤:** 京大の遺伝子診療部と腫瘍内科。腫瘍内科医。現在臨床遺伝専門医の勉強中。

1.2 議事録確認

- ・ 20180321 版が 4 月に AMED のホームページより、案としてではなく初版として公開された
- ・ 7/11 に再度関連学会に意見を求めた
- ・ がん関連の3学会、遺伝関連の3学会、全国遺伝子診療連絡会議に 8/2 までに意見頂いたものを資料 4 (p41-47) に掲載
- ・ サイトビジットの議事録は資料 2 (p5-p22)、第 4 回班会議の議事録は資料 3 (p23-40) に掲載

2. ガイドライン案(がんゲノム部分)の改訂に関する検討 (小杉) 10:05~

2.1 提言初版 20180321 に対する学会等再意見と対応 (p41-p47, 資料 4)

- #1: 日本癌学会の方からの意見。遺伝性腫瘍・家族性腫瘍に偏りすぎの内容なのではないか。体細胞変異の計測の伝達の仕方が提言されるべき。
→小杉: 体細胞変異に関する伝達に関しては、金井先生の方から情報頂いて書き加えたつもり。さらに加えることができるかどうか。
- #1-3: 次世代シーケンサーを扱う場合に、体細胞系列・生殖細胞系列ともにパネル、全ゲノム、全エクソームすべて対象になると考えられるが、対象を絞っているように思う
→小杉: 二次的所見が生じ得るものとしてがんのクリニカルシーケンスと難病の生殖細胞系列の全エクソーム/ゲノム解析の2つに絞りこんだ提言。細かく読んでいただければそれが分かるはず。さらに提言の対象を加える必要があるか否か要検討。
- #8: 臨床腫瘍学会の方からの意見。アレル頻度にも言及した方がいいのではないかな？
→小杉: アレル頻度と germline mutation の頻度相関はあまりないという話だったので初版では記載していないが追記すべきかどうか要検討。
- #11: 読み方によって都合のいいように解釈することのできる表記が散見される。
→小杉: 以前もっと幅をもたせてくれという意見が同学会の方からあった。正反対の意見。現実的には幅をもたせることは必要。ある程度やむを得ないと判断する。
- #11: 6 (2) ⑤はまるで自由診療を認めるような表現で不適切。
→小杉: 先進医療でも自費で高額なので、この記載が自由診療を認めていると捉えるのはどうか。。
- #12: 6 (3) ⑥について、この表現だと確認検査が必要、「本人の意思と関係なく」というふうに読めてしまう
→小杉: 本人の意思と関係なくという記載ではないが、どうすれば誤解のない文面になるだろうか。確認のステップは他にも書いてある。
→後藤: ここで言っている「確認検査」とは NGS で出てきた結果をサンガーでみることを指している。難病の場合であると病気と関係するかどうかを確認するための検査も確認検査に含

まれることもあるかもしれない。よって、変異確認検査と病気との関連を確かめる検査を指すのか言葉を区別すべき。

→小杉:「確認検査」は、もう一つ段階がある。腫瘍のみを調べる検査において生殖細胞系列の変異が疑われ、生殖細胞系列においてその変異箇所のみを調べる。指摘されているのはこの部分ではないか。

- #13, #20-21: #13 がん細胞だけの場合と生殖細胞系列とのペアでの解析の場合とがあるが、最初に説明した方がわかりやすいのではないか? #20-21 全国遺伝子診療連絡会議に所属している施設に対して意見を募った。追加検査を希望するかについて、患者にいつ確認するかをもう少し明確にしてほしい。認定遺伝カウンセラー(以下、CGC)がどのタイミングで介入するかということについて3つのパターンが考えられるため、具体的に明記してほしい。

→小杉:腫瘍細胞のみの解析(以下、腫瘍のみの解析)を指すのか、腫瘍細胞と血液検体ペアでの解析(以下、腫瘍と血液のペア解析)について最初から明確に分けて記載することを検討しようと思う。

2.2 改訂版の検討 (別紙 p1-p13, 資料 11)

提言の対象について

→腫瘍のみの解析と腫瘍と血液のペア解析について言及

6(1)⑤:確認検査の同意取得タイミング

小杉:腫瘍のみの解析の場合は、がんのクリニカルシーケンスの同意説明時に生殖細胞系列の変異が疑われる場合には、確認検査が必要であることを検査前に説明し同意を得ることを明記しようと思うがどうか? 現在、腫瘍組織の検査前に、検査確認をする可能性があることを説明しているか?

金井:京大では、新しい同意説明文書にはがんのクリニカルシーケンスの検査の前に生殖細胞系列の変異が見つかる可能性があることは含んでいる。疑われたときは別の検査をすることは口頭では話している。生殖細胞系列の変異が疑われたとき、つまり primary findings(以下、PF)の返却時に確認検査をするか同意をとっている。腫瘍のみの解析の場合であってもがんのクリニカルシーケンスの検査の前に説明した方がいいのかもしれないが、生殖細胞系列の変異が疑われた場合に生殖細胞系列の結果が返ってくるのを待ってPFを返すとなると大事なPFを返却するのが遅れる。そのため、PFの返却時に詳細を説明し同意をとるのが現実的と考える。施設の検査体制や遺伝子診療部との連携体制によると思う。

小杉:Foudation One CDx は腫瘍のみの解析。この Foundation One CDx を入れようとしている施設は多いか?

武藤:Foudation One CDx が先進医療として承認されたら入れる施設多いかもしれない。

小杉:人員や検査体制の整っていない他の施設で京大のように行うのは現実的に難しいのでは?

金井: 連携病院だと追加の検査は難しいと思われる。結果返却までにさらに一週間かかってしまう可能性が高く報告遅れるというデメリットも考えられる。

小杉: SF はそんなに急ぐわけではないので、PF、secondary findings(以下、SF)の両方の結果が出てからの返却は時間的にさけたほうがいいのではないか。つまり、確認検査の同意取得のタイミングとしては、PF を話したときに同意をとる、最初も同意をとるけれど PF を話したときにもう一度確認するの 2 パターンが考えられる。

武藤: 臨床では、検査の前に追加検査の同意まで取得することは難しいため、検査前には SF の疑いあることについて知りたいかの同意をとり、PF の結果開示のときに SF 確認検査をするかの同意をとるといった流れが一番良いのではないか。

小杉: わかりました。

アレル頻度の記載

小杉: 京大では、アレル頻度とは関係なく、腫瘍組織で見つかる変異が ACMG59 遺伝子に含まれる遺伝子の場合、採血して生殖変異の検査をしているが、今後対象遺伝子が ACMG59 遺伝子以上に増えてくることが予測される。SF の対象となったすべての遺伝子について確認検査をすることは困難になってくる。そのため、アレル頻度の高いものについて確認検査するという考え方もある。しかしながら、京大の例ではアレル頻度と SF の頻度に相関はない。「アレル頻度など」と追記するのかわからないか。海外ではどうか？

武藤: アメリカのことは分からない。海外視察ではどうだったのか？

小杉: 今回の海外視察での課題は、実際にがんのクリニカルシーケンスに関わっている人ではなく、遺伝医療側に人に話を聞いたため、SF があつた場合は紹介されてくるという立場の遺伝カウンセラーだった。実際にがんのクリニカルシーケンスに携わっている人に聞いてみないとわからない。今度秋に実際にクリニカルシーケンスに携わっている遺伝カウンセラーに話を聞けたらと思っている。

金井: 海外ではほとんどが tumor only での解析を行っているのでは？

武藤: Foundation One CDx も SF に関してはこの検査には含まれないとしている。説明文書には生殖細胞系列の変異は分からないと明記してある。

小杉: がんゲノム中核拠点病院の IC のワーキンググループのテレビ会議でも SF に関してはみなさん関心ありそう。

金井: NCC のパネルも東大のパネルもペアでの解析。腫瘍のみはこの提言の対象から外してもいいような気がしてきた。

同意取得の流れ

山田: 同意取得のタイミングとその状況について、京大の現状を申し上げたい。京大で OncoPrime を行う際に取得する同意書を途中で改訂した。OncoPrime では腫瘍組織のみのシーケンスをまず行うわけであるが、かつては SF 開示について最初に同意は取得せず腫瘍組織のシーケンスの結果で疑われて初めて SF 開示の同意取得を行っていた。しかし、途中から最初に同意を取得

する方針とした。当初のように疑われて初めて SF 開示の同意取得を実施していた時は、81 例の SF の疑いの中、19 例しか同意のプロセスに至っていない。同意取得できたのはその内 6 例 (31.6%)。SF の開示の同意率が低い。説明を後にするほど同意率が低くなるという状況があり、血縁者にとって大事な SF の情報が活かされていない。現同意書は、クリニカルシーケンスの検査説明時に同意取得しており、同意取得率は 97%(32/33)まで上がる。しかし、末梢血での確認検査のための再採血の確認を行うと SF 疑い 4 例中 1 例のみが同意という結果。やはり、同意取得のタイミングが後になればなるほど同意取得率が下がるということである。

三宅: 初頭効果といえる。必要のない情報であると最初に患者自身が情報をオミットしてしまうと、大切な情報が抜けて家族の予防がおろそかになってしまい良くない。最初の段階で省きすぎるのは良くない、それでも適度な分量を最初から話すのが望ましいのではないか。

金井: 最後の段階で同意取得率が下がるのは、もう一度採血のために来院することがネックではないか？。患者側としては、そこまでしてまで確認検査は希望しないというのが現状。

小杉: 採血問題ということは、腫瘍のみの解析を行う施設でそれができるのかどうか課題となる。

武藤: 漠然とした IC だと一応同意する。実際に調べた方がいいという本当の問題に直面すると同意しないことも多い。患者が同意しないことが問題なのではなく、SF や確認検査があることを説明するというプロセスが大事だと思う。同意率については、施設間のばらつきがあるのであれば、説明の仕方や同意取得のタイミングが関係している可能性もあるがそういったデータはあるか。

山田: 施設間の偏りはある。北大のクラーク検査はペアでの解析。クリニカルシーケンスの検査説明時に SF や確認検査について説明する。しかし京大とは異なり 30%(42/141)の同意率であり、実際に SF が疑われた 7 例のうち開示できたのは 3 例のみであった。京大では、同意の取り方を変えただけで同意取得率が上がった。説明の仕方以外に、確認検査の費用(京大は無料)、必要来院何回(京大の方が少ない)なども、同意取得率に影響すると考えられる。

武藤: 方法論をしっかりしておかないと、ばらつきの議論になってしまう

山田: その問題の解決のために提言には料金のこともそのため盛り込んで頂いている。

増井: 最初に同意をとってしまうということの中ではいろいろなことが分からずに同意している可能性があるのでは？

山田: 提言に記載しているように初期の段階であまり SF の説明をしすぎるのも本末転倒になる。一方で、海外の論文では、最初に同意を取得すると京大同様 90%を超えている。

後藤: 同意率をあげることよりどういう遺伝カウンセリングがなされるかということが重要である。何をどういうふうに説明するか、きちんと話されているかを確認することが大事であり、遺伝カウンセリングの内容に関しての詳しい提言が必要ということであると思う。

山田: その通りである。北大のように初期で同意し、ペアでの解析を行う場合オプトアウトの機会がなくなる。そうすると高い同意率 90%のまま開示に至ることになる。高い同意取得率が、説明の仕方の問題なのか、本当はオプトアウトしたいけれどもできない人も含んでいるということなのか、その真相は分からない。だがしかし、初期に同意を取っている場合でも、途中で同意をとった場合でも、本来であれば同意率は一致するべきものであると考える。

小杉:時系列でどのタイミングで説明・同意取得を行ったら良いかという項目を追加し、最初に同意をとって確認検査のときにもう一度同意をとるという多段階的な同意という内容を追記しようと思う。実際、SFに関するヨーロッパの論文にもそのような流れが記載されているため、多段階での同意があってもいいのかなと思う。ただ、それをどの施設でも同じようにできるのかということを見ると、言い回しは要検討。また、腫瘍のみの解析とペアでの解析の場合を区別して書いておいた方がいいかも検討しなくてはならない

金井:理想的には、遺伝子診療部の先生にも最初に入ってもらってICすることだが、一般病院でそこまでICできるかという現状難しい。京大は恵まれている。そうすると、理想論と現状論とに分けて記載した方がいいかもしれない。

小杉:腫瘍のみの解析、ペアでの解析について少し文言を書き加えることにする。

リキッドバイオプシーの扱い

小杉:リキッドバイオプシーのことについて言及すべきか悩んでいる。リキッドバイオプシーは、生殖細胞系列の変異情報が大半で、一部腫瘍由来の変異情報が含まれるという解釈で合っているか？

金井:cfDNAは血漿中にある。CfDNAをみるために、生殖細胞系列の変異情報をフィルタリングし、腫瘍由来の変異情報のみを残しめているが、稀に生殖細胞系列の変異情報が残っている場合があると聞いている。つまり、腫瘍のみの解析と同様と考えて、生殖細胞系列の変異が疑われた場合には、採血し確認検査をしている。

小杉:腫瘍のみの解析と同様ということで承知。

造血器腫瘍

小杉:確認だが、軟部腫瘍などの肉腫もがんパネルの対象に入ると理解しているが造血器腫瘍も対象か？

金井:現時点で国内で薬事承認されているのは固形癌だけ。海外では造血器腫瘍用のパネルがある。

武藤:血液学会が、血液腫瘍用のパネルをつくらうとしている。今後、血液腫瘍の先生も入って、血液パネルの標準化しようとしているため血液腫瘍も検査対象に入れた方がいいとは思いますが、血液の場合はサブタイプをみる検査であり、治療に直接関係するものではない

提言(がんゲノム)の構成

武藤:初版の提言で、説明のタイミングという項目はあるか？これからゲノム医療やろうとしている先生が提言を読むときに、検査のタイミングという項目があると分かりやすいかもしれない。従って、各論に入る前に腫瘍のみの解析、ペアでの解析に分けて、全体の流れと説明のタイミングについての項目、検査のタイミングという項目が追加されるといいのではないか。

小杉:提言中では、末尾の注2には一応記載してあるが、それを最初にもってきて、腫瘍のみの解析、ペアでの解析に分けて、同意説明のプロセスについて明記しようと思う。

提言全体(がんゲノム・難病)の構成

小杉:これまでに腫瘍関連学会に2度意見を募集し、二次的所見への対応の方向性が腫瘍と難病で必ずしも同じ向きでないと感じたこと、がんゲノム中核拠点病院のインフォームドコンセントワーキンググループのミーティングにおいて、この提言を踏まえた共通のIC書式を10月くらいまでにまとめるということになりつつあることから、ワーキンググループの意見があればできる限り盛り込み、改訂版として出したいと思う。

よって、当初は難病の部分が大項目の7のところを膨らませようと思っていたが、腫瘍についてはその1(p1-p13, 資料11)とし、難病についてはその2とした(p14-p20, 資料12)。

3. 分担者研究報告(金井) 11:01~

3.1 研究報告(p48-p52, 資料5)

アンケート

- ・ゲノム中核拠点病院11施設が参加した、がんゲノム中核拠点病院インフォームドコンセントワーキンググループが発足した。
 - ・ワーキンググループにて、どの遺伝子のどのような変異を報告・開示すべきSFとするか、7項目についてアンケートを実施した(p48-p51)。下記(1)-(3)はそのうちの3項目と出た意見。
 - (1) 具体的な遺伝子名を列挙するか否か: 多くの施設は具体的な遺伝子リストを提示すべきと回答。小杉班では、pathogenic について議論することを前提としていたが、likely pathogenic についても議論すべきとの意見あり。
 - (2) 対象遺伝子は血縁者の遺伝学的検査が臨床検査会社や院内検査で実施可能のものに絞るべきか否か: 血縁者への検査は、実施が難しい病院では、施設間連携が必要ではないか、血縁者の遺伝学的検査費用が、自費というのはハードルが高いなどの意見あり。
 - (3) 対象遺伝子の選定基準(治療法・予防法が存在, 患者本人・家族の健康管理に有益な所見, 病的変異であるか など): 遺伝性腫瘍に関する治療法はないという意見や、「治療法・予防法」ではなく、リスク低減方法、検診方法など対応策のあるものもしくは今後それらを確立していく準備体制にあるものという書き方にした方がいいのではないか?、pathogenic だけでなく、likely pathogenic も対象に含めるべきなのではないかという意見あり。
- その他:がんゲノム医療推進コンソーシアムは、既存の発表を尊重し、提言等の乱立は自重し、小杉班の提言をベースに進めていくべきだという意見あり。

がんパネルゲノム検査時 SF 頻度に関する文献調査

- ・報告はすべてペアでの解析で、腫瘍のみの解析に関する報告はなかった。*BRCA*の頻度が高く *TP53*の頻度は *BRCA* よりも低い。

- ・ 武藤班における SF の割合の調査結果 (p52)。北大と慶應大のように、ペアでの解析の場合 10% 以上と SF 頻度が高くなる。その理由として、ペアで解析するため、疑い例がないことが予想される。京大のように疑い例があると SF 頻度は低くなる。ACMG59 遺伝子以外の遺伝子、high penetrant gene や moderate penetrant gene も SF の対象とする場合 SF 頻度は増大するであろう。
- ・ 腫瘍のみの解析で、BRCA 変異がみつかったら生殖細胞系列の変異である可能性が高い

3.2 質疑応答

小杉: がんパネルが来年保険収載されるということからも最低限のリストがほしいというリクエストがきている。あとで櫻井先生からの話があると思うが、アメリカと日本における actionability が異なるため、ACMG のリストをそのまま日本に反映させることはできない。具体的な遺伝子のミニマムリストを 10 月くらいにまとめる必要がある状況。

4. 分担研究報告 (後藤) 11:25~

4.1 研究報告 (p73-p78, 資料 9)

研究計画と今後の予定

- ・ 難病の部分の提言には、多種類の専門職の行うべきことを可能であれば職ごとに具体的に記載したい。
- ・ 難病版のエキスパートパネル構成員の表の検討: 難病の場合多くの人に関わるため、検討事項が多数ある。難病の場合、初版にあるア、イ、エ、オに該当する人材が各施設にいるとは限らず、難病においては同様の構成委員を各施設でそろえることは難しいと考える。

現状と課題

- ・ 厚労省の第 11 回ゲノム医療実現推進協議会資料 (p75) では、平成 30 年に難病医療支援ネットワーク (指定難病の研究班や学会を含む支援ネットワーク) の運用開始とあるが、具体的な動きは未だない状況。難病診療拠点病院を指定、遺伝子診療部のネットワーク構築、難病診療連携コーディネーターや難病診療カウンセラーの設置などの構想もある。コンセプトは良いが現時点では絵に描いた餅の状態。
- ・ 指定難病のうち遺伝学的検査が保険収載となっているのは 60 疾患のみ。。その他ほとんどの疾患の遺伝学的検査は研究費で行っている状態。診断的要素の強いものは、衛生検査所及び AMED 研究事業 (IRUD) で、研究的要素の強い検査は AMED 研究事業 (オミックス) で、と書いてあるが、現場は混乱しているというのが現状。
- ・ 難病診療拠点病院が平成 30 年度から稼働開始するとある。難病医療支援ネットワークを介して遺伝子検査がなされること、結果の解釈に協力する体制が構築されてきているということが記載されている。

- ・ 難病診療連携拠点病院の要件 (p77) : 赤字下線の部分についても、都道府県の難病拠点病院で全て実施することは難しく、施設間の連携が必要と考える。
- ・ ゲノム医療実現推進協議会: 専門家以外の方が網羅的遺伝学的検査の結果解釈に困るので、Primary Findings, Secondary Findings, 意味がある variant かを相談することができ、更にどういった医療が提供できるのかという 2 点を相談できる難病支援医療ネットワークが必要。
- ・ 遺伝カウンセリング体制も十分でない。
- ・ がんゲノムと難病の SF 対応の違いを明確化して(腫瘍と難病を「その 1」「その 2」で分けるのは大変いいことだと思う)、難病支援医療ネットワークの役割と機能を、日本の医療実態に合わせて記載する必要があると考える。この推奨されているネットワークが始動しないのであれば代替案を提案に入れることを視野に入れて議論すべき。

4.2 質疑応答

後藤: ゲノム医療エキスパートカンファレンスの標準化の研究とはどこの班のことか？

笹又: 豊岡班でゲノム医療エキスパートカンファレンス: エキスパートパネルの標準化を話している。

後藤: 難病の場合は、腫瘍のようにエキスパートパネルの表を容易に作成することはできない。まずは、現状把握が必要。そして、難病医療の進展と連動させる必要がある。

小杉: 古庄先生がエキスパートパネルの標準化をやっているはず。古庄先生、関島先生にヒアリングする必要。難病診療連携拠点病院は各都道府県に一つということだが、実際に厚労省が指定するのはある程度の数ということらしい。北海道と京都府は、府立、道立の病院が指定されるため、国立大学病院が指定されることはない。

原田: この度、難病のスキームやフローに大きく影響を与えるような医療法の改正、検査技術法の改正があった(2018年12月に施行予定)。医療機関もしくは登録衛生検査所から出した結果しか患者に返却できなくなった。難病に関して登録衛生検査所で検査しているものはなく、例えば IRUD のものは診療には使えないことになる。また、海外に外注できなくなる。がんゲノムの検査は ISO 認証を受けた医療機関や衛生検査所が行った場合の検査結果と指定されている。この法改正に伴い、検査の定義(臨床検査なのか研究なのか、患者に返せる検査なのか否か)もこの提言で言及していくことが望ましいと考える。

小杉: この班のミッションは、診療として行う場合ということなので、研究も含めたものに関しては、難波先生が中心に行っている委員会で提言をまとめて頂きたい。従ってこの提言は、いま現実的には日本ではできない難病の網羅的遺伝学的検査について、臨床で行う場合にはこうすべきだという提言にならざるを得ない。

原田: p46 質問 26 に関する答え: この部分が生殖細胞系列の検査では難病では考えにくいということになる。

川目: まだ診療の枠では難しいが、将来 WGS/WES を用いた診療が可能になったときにどう対応すべきかを明記しておこうという提言だと理解している。

小杉: 将来的な日本の難病の生殖細胞系列の網羅的遺伝学的検査を行う場合に参照するための提言と考えている

川目: 国は、難病の網羅的遺伝学的検査は、研究の枠組みでやっていきたいと思いますと考えている。そこが残念なところである。小児医療の立場ではジレンマ。

小杉: エキスパートパネルについては今回難病の部分に関するガイドライン案(資料 12)を作成して腫瘍の場合と全く違うなと思った。一筋縄ではいかないと思っている。現在研究で行われている IRUD を診療で行い、SF 返却することになったらどうかというところを考えていかなければいけない。最初のステップで誰が説明するのかということも問題になる。

5. ガイドライン案(難病網羅的遺伝学的検査の部分)についての検討(小杉) 11:45~

5.1 原案の読み合わせ・検討 (p14-p20, 資料 12)

- ・ 初版をベースに難病用にその2として、追記・削除した。青字: 初版と同様の表現。赤字: 新たに書き加えた表現
- ・ (1)③ **連携体制**: 最初から遺伝医療の専門家がどこの施設でも一緒に行えるかはわからないと思っている。がんの場合は、SF でできたときから遺伝医療に紹介という流れだが、難病は最初から生殖細胞系列の解析のため、遺伝医療部門との協力体制は必要と記載した。
- ・ (1)④ **説明のタイミング**: どこまで詳しく記載するのか、腫瘍ほどタイミングが重要なかわからないため、どこまで具体的に明記すべきか要検討。
- ・ (1)⑤ **目的・主導者**: 基本は診療科の医師が中心。
- ・ (1)⑥ **同伴者**: がんの意味合いが異なるためその点を明記。
- ・ (1)⑩ **患者自身の関心や疑問・不安**: 基本的には初版に合わせて記載したが必要な項目かは要検討。
- ・ (3) **検査結果の検討**: どのように記載するが悩み、現状は腫瘍の記載をそのままもってきている。記載する内容は後藤先生の図であると思うが、エキスパートパネルの構成員を誰にしよう記載するかがカギ。現状エキスパートパネルを行うことを前提に記載しているがその点も含め今後要検討。
- ・ (3)⑤ **確認検査**: 腫瘍については生殖細胞系列も併せて認証されている施設で検査がされている場合はそれ以上の確認検査は不要である(例えば、NCC は理研ジェネシス)。難病の場合はどうか。二次的所見をサンガー法で確認すべきか。

5.2 各項目の検討

確認検査

原田：人類遺伝学会から提言では、今のところではリサーチラボでシーケンスを行って結果を出している場合は、第三者認証施設での確認検査を行うことを求めている。これは、ESHG のガイドラインでは、リサーチラボで出した結果はどのような検査であっても、別のところで認証ラボで検査し直すこととされており、人類遺伝学会の提言はそれに準じた。認証ラボからの出された検査結果であれば、手法が次世代シーケンサーであるからといってサンガー法で確認検査を行う必要はない。

小杉：研究として実施した場合は変異の確認をサンガー法で行うというような手順が必要だが、最初から臨床検査として実施した検査については確認検査の必要はないということで理解。

エキスパートパネル

小杉：腫瘍の場合と同様に、網羅的検査を対象とした提言のため、p17 は記載を残したままにしているが、結局はエキスパートパネルのところの記述をどうするかということが一番の課題である。IRUD は臨床専門分科会という組織があるがあまり機能していない。

後藤：全く機能していない

小杉：難病のエキスパートパネルは、そういった組織がきちんと機能しなくてはいけない。SF ができたら、その IRUD 臨床専門分科会に属する専門家に相談するという形が理想。

機能しない一つの理由として、臨床専門分科会は、必ずしも全部のグループに genetics を十分に理解している人が含まれていない。genetics に精通した専門家は臨床遺伝のグループとかにまとめられている。各グループの委員長は決まってしまうているが、genetics に精通している人を副委員長に任命することなどはできると考えている。

後藤：IRUD の分科会と、豊岡先生の研究班とをうまく連携させた方がいいのではないかと。まずは AMED の研究班で連携するために、AMED にどのような形で連携したらよいかを提案して頂き、その後、厚労省の考えている体制と連動させるという流れがよいのではないかと。

遺伝カウンセリング内容

川目：具体的な遺伝カウンセリングの内容について、提言の付録の形で付記したらどうか。p15 (1)④については、いろんな議論あるかと思うが、必ずしも長期間苦悩を抱え網羅的な検査を提案されるという人ばかりではない。こういった心理社会的な要素も含む対応の仕方(遺伝カウンセリングの内容)については、「付録」または「注」で記載するのがよいのではないかと。

遺伝の専門家との連携

川目：難病の網羅的遺伝学的検査の場合、誰が最初に検査を行うか、スタートが大事である。従って、提言の中では、遺伝の専門家と連携することを強めに表現してはどうか。

難病の網羅的遺伝学的検査における SF の頻度

川目：p15 ⑨ WES における SF の頻度についての文献検索結果は第 2 回の班会議で発表。対象集団、解析方法、解釈方法、施設でばらつきはあるが、ACMG56 遺伝子における SF の頻度は 1.2-2.4% のようである。2017, 2018 でまた SF の頻度に関する論文が再び出始めている。

検査対象者

川目：小児を対象としたと大人の枠組みをどこかに入れるべきではないか？小児だけでなく、難病患者の中には成人でも自律的な決定が困難な人もいる。

本提言の意義説明

難波：前提として、難病の遺伝学的検査は基本的には研究室で行われているという現状があり、がんとは全く異なる現状である。このような現状を踏まえると、臨床検査について記載するこの提言がどのような印象を与えるかを考えた時に、IRUD もこの提言の対象から外れるため、ほとんどの人が無視してしまうという懸念がある。従って、この提言が生きるように難病は腫瘍の場合とは大きく異なることを敢えて明記すべきなのではないか。

小杉：この研究班のスコープは患者への情報提供のあり方についてである。今日の資料の中に人類遺伝学会が昨年出した提言もつけている。人類遺伝学会の提言のように精度管理やデータベースに関してはこの提言は踏み込まない。検査を患者さんにフィードバックするという点にフォーカスが置かれている。正直、難病における SF の対応については作らない方がいいのかな？と思ったことはある。

原田：日本の現状と体制を考えると、日本で検査会社が臨床検査として WES が行われることはないと言える。ナショナルセンターで取得した検査データを臨床検査会社で確認して患者に返却するという流れしか現実的でない。

難波：研究として難病の網羅的遺伝学的検査を行っている人、施設に対して、こういうものを参考にすればよりよくなるという最終的に臨床として行うことを視野に入れた体制づくりをサジェスションするような提言にすべきなのではないか。

小杉：confirm する検査を臨床検査にするというところで落としどころをつくるが必要と考える。

難波：IRUD は臨床に近い研究。患者に返す検査として、TruSight One Sequencing Panel は結構行われている。TruSight One Sequencing Panel のように一度に 4000 遺伝子という多数の遺伝子を扱うパネルは、WES と同様に使われるべき。

増井：それに関しては宮地先生がやっけていろいろ心配ではあるが、代替を考えたときに、ヨーロッパのバイオバンク連携で行われているチェックリストとセルフモニタリング組み合わせで品質確保を図る試みがある。それに関することを行っている人を 2018 年 1 月 9 日に日本に呼んで話をきく。1 月 10 日は希少疾患の遺伝子関連検査関係者を交えて議論するの時間を持つ。自己の活動に対するセルフモニタリングが有効に動いていれば、いいのではないかということ ISO 9001 の監査委員の話としても聞く。チェックリストとセルフモニタリング組み合わせで品質確保を図る試みを取り入れていくことは外に対する説明責任を果たす面でも希少疾患の遺伝子関連検査にとってプラスになるのではないかと考えている。

原田:現状日本で、難病の検査は、難病拠点、オミックス拠点、個別疾患研究者(例:医学部の研究室)が行っているが、12月に法律が施行されると、それらの施設の研究者は患者に結果を返却できなくなる。将来的には、データを取得する施設とデータを解析するところは異なるところになる可能性があるため、信州大学のように個別の遺伝学的検査をやっていくところと難病拠点では、データの扱い方が異なるため、データをどこがどのように扱うかを検討した方がよい。

小杉:いただいた意見を元に難病の方の修正を加えて、メールで送るのでご意見頂けたらと思う。

情報交換 12:15-13:00

6. 分担研究報告(川目) 13:00~

6.1 研究報告(p72, 資料8)

SFの頻度

- ・ システマティックレビューの報告:国内ステークホルダーの質問紙調査(GC コースのカリキュラム調査)を予定している。
- ・ ACMG56 遺伝子における IF/SF の頻度は、1.2-7%とさまざま(第2回班会議資料参照)。家系図、病的意義、解析などにより頻度が異なる。日本は不明。
→20180901 更新:韓国(2017) 2.46% アメリカ(2018) 1.9% ※
→研究の枠組みであっても遺伝カウンセリングとして何か指針をだせたらと思う
- ・ 提言のスコープ、対象者をどうするか重要だが、遺伝カウンセリングの枠組みとしては、臨床・研究によらず指針を策定できればと考えている。

遺伝カウンセリングで扱うべき項目(第2回班会議資料参照)

- ・ 提言の中で明記していく方針。子どもの診断はつくが親が保因者であることも同時に判明することも多々あり、家族に関する議論も必要。
- ・ わかりやすさのため、視覚的ツールの作成も検討している。
- ・ 海外でも項目の検討は始まったばかりであり、遺伝カウンセリングの重要性、診断得られた場合・得られなかった場合の対応なども検討していく予定。

遺伝カウンセラーのゲノム教育

- ・ がん遺伝子パネルも難病も CGC の役割は大きい。ニューヨークの遺伝カウンセラーコースでは genomic education のコースが始まっている。希望者のみ自分のゲノム解析もできるような授業内容となっていた。全国診療遺伝子診療部連絡会議で行ったワーキンググループで、CGC 養成課程の教育と卒後教育の要望があった。従って、CGC を対象にした CGC の教育プログラムの調査、共有、作成を行う予定。

- ・ 東北大学の取組み: 現在長崎先生(バイオインフォマティクス)の授業(コース)があるが、もう一つ授業(コース)を昨年より開始している。仮定の提示されたバリエーションを ACMG のガイドラインに沿って解釈して、5tier の評価していく演習を含むもの。
- ・ 日本遺伝カウンセラーコースの実態調査: 15 大学院を対象にどのような教育を行っているかを調査し、遺伝カウンセラーコースの教授を集めて、今年度中に今後ゲノム時代の遺伝カウンセラーの教育について討議する予定。

6.2 質疑応答

金井: 遺伝カウンセラーの教育というのは、これまでとは別の CGC を教育するということか?

川目: 同じ。2 年間の修士課程。

金井: 2 年間の修士というのは、養成期間が長くハードルが高い。もっと短期教育で臨床に使えるような人を育成してほしい。

川目: ゲノムの解釈のカリキュラムに関しては、2003 年の到達目標には入れられていなかった。海外ではそういう教育は始まっているので、まずは従来のコースカリキュラムに入れるよう検討していきたい。

7. 分担研究報告(櫻井) 13:13~

7.1 研究報告 (p79-p87, 資料 10)

GeneReviews 日本版の不足分補完と修正 (平成 29 年度)

- ・ 二次的所見開示対象遺伝子の検討を西垣先生と行った
- ・ 昨年度: ACMG59 遺伝子のマニュアル作成。GeneReviews 日本版で、ACMG59 遺伝子が関係する疾患のうち、情報のなかった疾患、長い間アップデートされていない疾患について、翻訳やアップデートを依頼。現在 2/3 が終了したところである。
- ・ GeneReviews 日本版のページには、この研究班が主体となって翻訳・アップデートした場合には、翻訳者の次にこの研究班の名前を記載した。

日本における SF 開示対象遺伝子・疾患の検討 (平成 30 年度)

- ・ 初版の提言には「ACMG で指定されている 59 遺伝子が参考となる」とあるが、実用性を高くするためには、その ACMG59 遺伝子を参考とする根拠や、本邦での actionability を考慮して検討することが必要。
- ・ ClinGen の Actionability 評価(Hunter *et al.*, 2016)をもとに作成された Summary Report が ClinGen のサイトにある。現在 128 遺伝子の 142 疾患のリストがある。それぞれの actionability について、Severity, Likelihood, Effectiveness, Nature of intervention の 4 項目についてスコ

アリングされている:Semi-Quantitative Metric(SQM)。この Summary Report をみると必ずしも ACMG59 遺伝子が高スコアとは限らない(平均 9.3)。

- ・日本で actionability を評価する場合、Accessibility も評価すべきである。例えば、保険適用か否か、乳がんの場合サーベイランスは可能だが、mastectomy となると米国と同じように行うことはできないという現状がある。

今後の計画（平成 30 年度）

- ・まずは ACMG59 遺伝子(腫瘍領域と循環器領域)について、ClinGen の actionability 評価を参考にしながら日本の状況を加味して日本における actionability をスコアリングしていきたいと思う。そのために、専門の先生方にご意見を頂戴し ClinGen の定めたスコアを日本版のスコアに修正して、再評価したいと考えている。
- ・腫瘍領域と循環器領域の評価が進めば、今後他の疾患領域のスコアリングも行っていきたい。
- ・将来的には、SF 開示対象遺伝子のリストは増えることが予想される。継続的に一定の基準でスコアリングしていくことが求められる。継続的な検討方法・体制について学会等で整えていくことも重要である。

7.2 質疑応答

難波：ClinGen の評価基準は、日本でもあてはまるのか？

櫻井：Step:6 のスコアメトリックは「突然死する」とかなどのざっくりしたものなので、国によらない基準であると考えている。

難波：逆に日本に合わせて評価基準を細かくすることもできるのではないかと？

櫻井：このスコアリングは線引きするためではなく、日本における SF 開示対象遺伝子を選定するにあたり、参考+α のためである。

難波：他に参考になるものはないのか？

8. SF 開示対象遺伝子の検討（小杉）13:32～

8.1 がんパネル対象遺伝子との比較検討（p53-p54）

- ・ Today Onco Panel、Foundation One CDx、NCCN Onco Panel、Oncomine Dx Target Test の解析対象遺伝子をまとめた。
- ・ Oncomine Dx Target Test は ACMG59 遺伝子に含まれる遺伝子は、*RET* だけであった。Today Onco Panel、Foundation One CDx は ACMG59 遺伝子がほぼすべて含んでいた。

- ・ Foundation One CDx のみ腫瘍のみの解析のため、別に考える必要があるかもしれない
- ・ ACMG59 遺伝子からさらに絞りこんだ SF 対象リストをつくる際に、血縁者の検査が可能かが問題になる。シングルサイトの検査を受託してくれる臨床検査会社があるかを調べたところ、ラボコープでは 59 遺伝子(※ACMG59 遺伝子という意味ではない)について、シングルサイトの検査が受託解析可能。血縁者一人あたり 3-4 万くらいの負担額。ただし腫瘍サンプルのみによる検査の確認検査の受託は行っていない。例えば NCC Onco Panel の解析対象遺伝子のうち 13 遺伝子についてはラボコープの MutSeq で検査可能。これらのことから、ACMG59 遺伝子に含まれる腫瘍関連の 25 遺伝子の半数くらい、つまり 13 遺伝子をミニマムリストとして設定してもいいのではないかと考えている。
- ・ 13 遺伝子+α に Lynch 関連の遺伝子や先進医療ですでに行われている *MEN1* などを追加することも検討する
- ・ ファルコ他では、ACMG59 遺伝子のうち 15 遺伝子がシングルサイトの検査が可能。
- ・ 遺伝性腫瘍以外の遺伝子、ロイス・ディーツ症候群の 3 つの遺伝子については、シングルサイトの検査を受託してくれる臨床検査会社がなさそう。
- ・ ミニマムリスト作成のもう一つの戦略としては、段階的な保険収載を求める最初の段階という位置づけとも考えている。現在 *RET*と *RB*しか保険収載されていない、*BRCA1/2*もオラパリブを使用するときのみ保険がきくという現状を考慮し、今後この提言で指定するミニマムリストは、SF のリストという意味合いだけでなく、保険収載を要望するリストにもしたいと考えている。

川目：ロイス・ディーツ症候群は、かずさ研究所で保険で検査できるようになっている。

小杉：がんゲノム中核拠点病院のワーキンググループでは、遺伝性腫瘍以外の遺伝子について対応するのは現実的には難しいだろうという話になっている。

8.2 French Society of Predictive and Personalized Medicine の提言 (p56-p66)

- ・ フランスの腫瘍チームが腫瘍関連遺伝子について SF 開示対象遺伝子を検討した結果を示す
- ・ 発症年齢が加味されていること以外の基本的なスコアリングの検討の仕方は ClinGen と同じ。評価のフローも ClinGen とほぼ同じ。
- ・ p61 のベン図：Class1 開示すべき遺伝子（赤字）、Class2 エビデンスが十分とは言えない遺伝子（黒字）、Class3 開示すべきでない遺伝子（青字）の 3 つの Class に分類されている ACMG59 遺伝子に含まれるの 25 遺伝子がすべて Class1（赤字）。よく議論にあがるような *ATM*などは Class3 になっている。
- ・ ACMG59 遺伝子以外の腫瘍領域関連遺伝子が幅広く検討されている。将来的には、ACMG59 遺伝子以外の現在エビデンスレベルが不十分の遺伝子についても検討していく必要があるため、将来のことを検討するためにも参考になる論文である。

8.3 質疑応答

小杉：頻度情報は評価の際に検討すべきか？

櫻井：海外の文献の頻度情報は、日本の疫学的な頻度情報とパネルで見つかる頻度と必ずしも一致しないため、参考にはしにくい。

小杉：SF 開示対象遺伝子リストは、学会から出してもらうのが一番いいのではないかとがんゲノム中核拠点病院のワーキンググループでも言われている。カットオフ値で線引きして決めるのではなく、最終的にはチームで話し合いながら決めていきたい。つまり、遺伝関連の学会と小杉班で合同でワーキンググループをつくり遺伝子リストを決めていくのがいいのではかと思う。そのような形で提案をしていただくとみな納得するのではないか。がんの WG でも今後どんどん変わっていくだろうから、継続できるその方向が望ましいとしている。外国のを参考にするだけでは、だめで、とりあえず、がんの ACMG59 のうち遺伝性腫瘍の 25 の遺伝子のうちから暫定的なリストを作ることが求められているので、関係者でできるだけ早急に話し合い、後で、櫻井先生の提示してくれたフローで確認するのがいいのではないか？

櫻井：学会ベースに複数の学会合同で設置するというのはどうか？難病のエキスパートパネルについても学会横断的にできるといいのではないかと思う。

小杉：そのへんも情報交換しながら検討していきたい。

9. まとめ・今後の方針（小杉） 13:37~

9.1 ガイドライン案（がんパネルの部分）

- ・腫瘍のみの解析、ペアでの解析について交通整理し改訂版を作ろうと考えている。
- ・意見の収集については、個人的な意見になりつつあるので一旦打ち切る。
- ・改訂版の出し方
 - まずできることとして意見頂いたところに Acknowledge をつけることはできる。
 - 一番いいのは学会連名だが難しい。遺伝関連の学会はこういう提言が出たので参考にしてくださいとアナウンスしてもらうことはできる。がん関連の学会はどのようにアナウンスしたらよいか？

武藤：3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォースに向けて要望書を提出することはできる。9/7 にミーティングがあるのでそれに合わせて小杉先生から A4 一枚の要望書を提出して頂けたらと思う。

9.2 ガイドライン案（難病の部分）

本日たくさん意見を頂いた。本日頂いた意見を反映したバージョンを作成し、メールベースでディスカッションし、バージョンアップしていきたいと思う。

難波：学会にどう浸透させていくかが課題であると思う。SF となると様々な学会に影響するため、横断的に広く関係する学会に周知させる必要がある。この提言を重要視してほしいことを提言の最初に明記しておいた方がいいのではないかな。

小杉：提言ができたことを伝える？

難波：文書の中に、「各学会等もこの提言を尊重してほしい」と記載した方が、学会も気にとめるのではないかな？たとえば日本医学会など。一番影響力大きいのは日本医学会であると思う。もし影響を与えることができれば最終的には、日本医学会のガイドライン改訂にもつながると思う。

後藤：日本医学会連合の倫理委員会で議題としてあげて、連合からアナウンスしてもらうことは可能かもしれない。

9.3 次回の班会議

- ・ 2018年12月16日 10:00～の予定。
- ・ 海外視察の第2弾：8月にオーストラリア、11月にNSGC（アメリカの遺伝カウンセラーの学会）に参加しがん診療に関わる遺伝カウンセラーに話を聞き、がん診療の方ではどのように対応しているかを聞いてくる予定であり、その結果を報告する予定。

(13:48 以上をもって終了した)