

「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8回班会議 議事録

2019年11月3日(日)

京都大学医学研究科 G棟2階セミナー室A

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)、宮本恵宏(国立循環器病研究センター)、孫徹(国立循環器病研究センター)、平沢晃(岡山大学)、難波栄二(鳥取大学)、三宅秀彦(お茶の水女子大学)、西垣昌和(京都大学)、井本逸勢(愛知県立がんセンター研究所)、清水玲子(国立精神・神経医療研究センター)、和田敬仁(京都大学)、山田崇弘(京都大学)、川崎秀徳(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)、秋山奈々(千葉県こども病院)、高嶺恵理子(東京医科歯科大学)、稲葉慧(京都大学)、松川愛未(京都大学)、十川麗美(岡山大学)、洪本加奈(京都大学)、小池佳菜子(京都大学)、横田恵梨(京都大学)、小澤瑳依子(京都大学)、小林明理(京都大学)、佐々木佑菜(京都大学)、島田咲(京都大学)、堀越和恵(国立研究開発法人日本医療研究開発機構) 計34名

1. 挨拶・議事録確認 (小杉) 13:30～

- ・本日は最後の班会議
- ・5月第7回の班会議議事録 (p3-32, 資料2) 分担研究者で確認済
- ・9/4のサイトビジット2回目の議事録 (p33-p45, 資料3)
 - 1/28の事後評価委員会で、当初の目標をどれほど達成できたかの目線合わせ
 - 評価頂いている内容多い。これが足りないという指摘はなかった。
 - p44 朝重さんより、ClinVarと並行して MGeND も入れてくださいと指摘頂いた
 - 海外視察、提言について評価頂いている

2. 分担報告 (川目) 13:33～

2.1 研究報告 (p46-p57, 資料4)

2017-19年の工程表:5項目

- ・海外視察、ASHG での情報収集
- ・システマティック・レビュー
- ・国内ステークホルダーの意識調査:連絡会議で意見収集、認定遺伝カウンセラー養成コースの教員に集まってもらった(今年度も実施予定)
- ・網羅的遺伝子診断における遺伝カウンセリング:詳細な遺伝カウンセリングの実際、医療者向けがメイン、後藤先生と作成したい
- ・二次的所見委員会の計画立案・実施:後藤先生から報告あり

海外調査

Mount Sinai の医学部の専門医、遺伝カウンセラーに WES、生殖細胞系列の遺伝子パネルについてヒアリング調査

- 未診断の WES は限定的に使用されている
- WES の遺伝カウンセリングは平均 1 時間くらい
- 患者のほとんどは二次的所見の開示を希望する
- クライアントと「期待」を話し合うことが重要
- ステークホルダーへの教育、啓発は重要

とのことであった。

システマティック・レビュー

①ACMG の二次的所見開示に関する疾患の頻度・治療・健康管理の状況をレビュー

- ・2013 年の ACMG のレビューを作成。Actionability は医療システム、保険制度、地域によって異なることを最初に指摘した論文。
- ・二次的所見の頻度について文献報告:1-7%くらい。ただ対象者の基準によるが、一つの参考にはなる。今年の ASHG でも 4%くらいと言われていた。

②網羅的な遺伝学的検査における遺伝カウンセリングの現状調査

- ・レビュー開始当初は海外でもまだきちんとした研究が行われていない状況であった。
- ・新生児領域についても WES(rapid exome)の研究が始まっている。これまで考えてきた概念と異なる。スライド 8(p49)は、WES(rapid exome)についての初めての論文。
- ・ガイドライン:ACMG の指針では、ACMG59 遺伝子には含まれない遺伝子を開示する場合についても言及。NSGC の指針では、検査受ける前の討論が重要だとされている。ESHG の指針では、北米と欧州でローカルポリシーの重要性が記載されている。
- ・遺伝カウンセリングの効率化について述べている論文も抽出された。コンピューターの質問に回答していくと、あなたはおすすめしませんなどのページが表示されるシステムもある。
- ・心理社会的課題を抽出。診断がついたことによる new odyssey が始まる。継続的な遺伝カウンセリングが重要という結論。

・診断が見つからない可能性、診断がつくとケアが変わる、という意見もあり。検査後のフォローアップの重要性を述べている。

→検査前の GC の重要性、診断にならないことがある、結果ごとに、こどもの知見はない(年齢ごとに WES 受けた効果・課題はまだまだ知見がない状況)

→Diagnostic Odyssey: 診断を求める終わりなき旅(長期にわたる原因の追究、診断の探索): 30%くらいは診断がつくが、新たな Odyssey が始まることでもある。

③新生児の迅速 WES

・難病の提言にも、出生前診断や胎児組織の診断には用いないとしているが、新生児期の診断は、出生前診断と共通する部分もあるという記載もあり、今後追記していく必要がある可能性がある。

・11 報。ほとんど北米(アメリカ、カナダ)の論文。

・3 テーマを抽出(p53, スライド 16 参照)

- 親の意識: 診断に繋がる・治療に繋がるという期待、二次的所見が見つかったときには心理的ストレスを生じる、保険差別が生じる可能性など
- 医療者の意識: 有益性はあるが、これまでの小児や成人と同様の課題もある、検査費、結果報告までの時間が重要、現在の新生児スクリーニングに替わるのは時期尚早など
- レビューの知見: 早期診断の愛着関係への影響、障害への差別への懸念、出生前診断と同じ文脈になるのではないか

・我が国でも研究が始まっているとのことなので上記点について検討してもらいたい、提言も追記する必要があるかもしれない。

網羅的遺伝子診断に関わるステークホルダーへの調査

・27 名の参加者で 22 名は遺伝カウンセラー(2017 年連絡会議のワークショップ)。

・検査前に誰がどのタイミングで話すのか、エキスパートパネルの質保証、CGC 養成課程の教育と卒業教育を充実させることなどが抽出された。

・遺伝カウンセラーコースにおけるカリキュラムを考える(分担班会議): genetic counselor から genomic counselor へ役割が変わるのか、広がるのか、サブスペシャリティーでわかれるのか。

・網羅的なゲノム解析に会する教育: 何かしらのスタイルで行われている、企業実習のところもある。バイオインフォマティクスの専門の人が関わっているのは 3 校のみ。指導者のマンパワーが不足している。医療のパラダイムを提供することも必要、心理社会的な側面の勉強も必要。卒前の目標を再検討する必要。

・2020 年 2 月 2 日@東京で第 2 回目の会議を開催予定。具体的な方法論についてディスカッション予定。

難病提言案を追補する解説動画(冊子)の作成

- ・難病の網羅的遺伝学的検査の遺伝カウンセリングについての追加資料/冊子/動画を後藤先生と年度内に作成予定。
- ・参考: Mount Sinai の WGS のビデオがイメージ、シックキッズで作っている。患者向けでも医療向け(非遺伝専門家)
- ・マニュアルは医療者向けに作りたいと考えている
- ・東北メディカル・メガバンク: 市民に対する講習会、説明会を行っている。見かけ上健康な方に返却し、15万人のリクルートあり。これまでに2016年 家族性高コレステロール血症 16人に遺伝情報返却。特に大きなマイナスの反応なし。今後 PGx(2019年8月スタート、3つの遺伝子), HBOC/Lynch の返却も始めようとしている。最終報告にはこの内容も含めようとしている。
- ・ASHG: トリオ解析をした際の発端者の両親に二次的所見が見つかったら、返却するという事も始まっているとのこと。

2.2 質疑応答

小杉: 紹介があった Baby Seq は研究として実施されているのか?

川目: 研究として実施されている。

小杉: 短時間で結果を出し臨床に役立てるということを目指すもので、重症患儿が対象となるだろうが、他の医療行為と同時並行で新生児期の限られた時間の中で実施していくことは大変ではないか。IC など大変だろう。

川目: 関連論文が出てきたばかりであり、実臨床での課題はまだ見えてこない部分があるが約1週間で結果は返ってくるようだ。

三宅: Baby Seq の臨床的妥当性はどの程度担保されているか? VUS の問題はどの程度あるのか。先天代謝異常疾患の WES もトライアルが検討されているが臨床でなかなかうまく使えない。

川目: そう言ったデータも集めていくことを目的に臨床研究として実施されている状況だろう。

三宅: 解析対象者数をある程度集めてデータを蓄積しようとしているということですね。

川目: Baby Seq に関連する論文が1つあるが、参加率などは出ている。必ずしも全員が参加しているわけではない。

三宅: 臨床的妥当性を検証するためには、発症患者だけでなく一般頻度のデータ、つまり健康な人のデータも必要だろう。

川目: 新生児でまだ phenotype が出ていない可能性も十分あり、臨床的妥当性の検証は今後の課題だろう。

三宅: 重篤で成人前に亡くなってしまふような疾患だと、成人で見られる頻度とは異なることが予想されるためそういった点でも注意が必要だろう。

川目：浸透率の問題や phenotype variability もあるため、今後は条件を設定し対象者を制限する動きも出て来るだろう。

小杉：成功例は紹介されているが、課題など全体像は今後見えてくるということだろう。

川目：拡張型心筋症は早期に発見されたことでの良い面が学会発表されていた。

3. 分担報告（後藤） 14:09～

3.1 研究報告（p58-p65, 資料 5）

研究の達成状況

- ・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として、単一遺伝子疾患に対して誰がどのように検査を行い、結果を解釈し、医療に生かすかを明確にすることを目的とし、その中で二次的所見の問題も含めて検討してきた。
- ・H29 年度に ACMG 指針のわが国への適応についての検討、各プロセスに関わる医療専門職の役割の明確化について検討した。これらはがんゲノムの提言の中でのエキスパートパネルにおいて各専門職がどのような役割を担うかということの記載に反映された。H30 年度は前年度の課題検討を継続しつつ、各専門職の役割をまとめることを目指したがこれは完成が難しかった。また、提言に難病疾患に関する内容の追補を行った。最終年度である H31 年度は専門医の横断的なネットワーク構築に注力した。
- ・当初掲げた 5 つの課題(①ACMG 指針の我が国への適応について ②他医療専門職の役割の明確化、留意点を整理 ③二次的所見評価に対する診療領域毎の考え方を整理 ④連携、留意点の成果物を作成、公開 ⑤ネットワークを構築、二次的所見に対応体制整備)のうち、②(他医療専門職の役割の明確化、留意点を整理)については前年度からゲノム創薬研究事業 A3 豊岡班と連携をはかり、⑤(ネットワークを構築、二次的所見に対応体制整備)については厚労科研費難波班との連携を行ってきた。

研究成果について

- ・研究成果について、提言を発行したことや、その内容が 6 月から実施されているがん遺伝子パネル検査の保険収載に反映されており、その状況を見ながら難病領域の検討が求められているなど社会的ニーズにも対応するものであることを記載した(資料 p60)。

実施体制について

- ・研究代表者である小杉先生はこの班だけでなくがんゲノム医療の実装にも活躍され、IRUD 拠点病院の取りまとめにも従事されており、日本全体の事業に関する内容を把握した上で進められており、自分は難病・希少疾患の領域での検討を行った。
- ・本研究班には検査医学の専門家や遺伝カウンセリングの専門家など多種類の専門家が参加しており、各研究協力者と連携して活動を行った。
- ・他研究班との連携も行い、研究開発体制が適切に組織され、十分な連携体制が構築されていた。

具体的な研究成果の内容

- ・この研究課題は難病医療の対応そのものであり、難病医療の進展との連動が重要であった。特に、厚労省が難病拠点病院の構築を検討している中で、全ての難病を一つの難病拠点病院で対応することは困難であること、難病には遺伝学的検査による確定診断が重要なものも多いがその検査前後の遺伝カウンセリングの供給体制が十分ではないこと、また全国レベルでの診断サポートの要望もあった。
- ・また、先行しているがん遺伝子パネル検査の中で良い点を難病領域にも取り入れたいと考える中で、保険診療として難病領域の遺伝学的検査を実施していくためには施設条件の設定も必要と考えた。次世代シーケンサーを誰でも出せるのが良いとは言えないためゲートキーパーが必要だろう。こういった課題の抽出が今回の自分の研究課題の結果となる。

難病専門医ネットワーク

- ・難病のゲノム医療にはゲノム医療を理解している各診療科の専門家集団が必要である。
- ・遺伝学的検査の結果の解釈、実際の医療の方針検討、実施する遺伝学的検査の検討の際に、難病専門医の意見を聞くためには難病専門医ネットワークが必要となる。
- ・全ての領域の専門家が全ての医療機関にいるわけではないため、二次的所見が二次的所見他領域の疾患が見つかった場合などは連携することができる該当領域の専門医ネットワークが必要となる。
- ・ネットワークの母体には全国遺伝子医療部門連絡会議が適切と考えた。現在 115 施設が加盟、遺伝医療全般を網羅しており遺伝カウンセリング実施体制もある。
- ・今年度の全国遺伝子医療連絡会議でもワークショップ「WS6 二時的所見と遺伝子医療部門ネットワーク」を開催予定。情報共有と具体的なネットワーク構築の活動を開始する。

今後の見通し

- ・全国遺伝子医療連絡会議を中核にして難病専門医ネットワークを構築する。
- ・冊子体の作成、提言の改定なども行う。

総合評価

- ・本領域に関して、欧米から日本がかなり遅れている状況を大前提として始まった研究班であり、日本独自の保険医療を背景としたゲノム医療を構築する上で非常に重要な活動だった。今後の継続的な活動が重要だろう。

3.2 質疑応答

小杉: 具体的な方法は連絡会議の WS で検討予定ということか？

後藤: そう。追加情報として、以前行われたサイトビジット(資料 p41 議事録参照)では、全国遺伝子医療部門連絡会議の認知度が低いことが明らかになった。学会に紐づいておらず、医療現場で遺伝医療を行なっている施設や専門職が参加していること、最新の情報をやりとりする場であることをより広く宣伝していく必要があるだろう。

小杉: 現場で遺伝医療を行う人が参加していて、学会に即しているわけではなくここから情報発信するのがよいだろう。

4. 英国視察報告（松川） 14:30～

4.1 海外視察報告（p66-p72, 資料 6）

World Congress on Genetic Counselling

- ・第 2 回世界遺伝カウンセリング学会に参加。
- ・参加国: アメリカ、イギリス、オーストラリア、オランダ、スペイン、ノルウェー、南アフリカ、イスラエル、パキスタン、インド、ブラジル、香港、日本など。
- ・オーガナイザー: アメリカ、イギリス、オーストラリアの遺伝カウンセラー。
- ・参加者: 遺伝カウンセラーが大半だが、psychosocial の研究者、遺伝カウンセラーコースの学生も参加していた。
- ・学会の内容: 各国の遺伝カウンセリング、遺伝カウンセラーの現状について、また今後の遺伝カウンセラーの役割について

The Scientist Training Programme (STP) 情報のアップデート

- ・NHS Health Education England に勤める認定遺伝カウンセラー Dr.Michelle Bishop 氏に話を直接伺った。
- ・背景: NHS ファンドの中で遺伝カウンセラーを養成する、NHS の中で養成されている職業であると内外に示し、認識してもらうために、STP の中に遺伝カウンセラーコースを設置。
- ・コース構築にあたり気を付けたこと: カリキュラムに「カウンセラー」の視点からの授業を多く残すこと
- ・コースの名称 (Genomic Counselling): 遺伝カウンセラーは「Genetic」のままを希望。でいいということだったようですが、NSH 関係者は「Genomic」にすることを好み、結果的に名称は Genomic にするけれども、実際の呼称は Genetic Counsellor のままというのが現状。

- ・一年あたりの受入れ人数は 15 人ほど。実習先の受入れ可能人数によって年ごとに人数が多少変動。2018 年は 15 人のポストに対し 435 人が出願し、その倍率は 29 倍。2019 年は 17 人募集予定。
- ・コース修了後：イギリスにおける専門職の規制機関である HCPC(The Health and Care Professions Council)で認定される。GCRB(Genetic Counsellor Registration Board)にも認定されるのかその必要があるかは未定。数か月前に一期生が卒業したところで、雇用枠は現時点では未定。

STP 内にある 3 つの Genomic コースの違い

- ・Genomic Counselling programme： 遺伝カウンセラーは、バリエーションの classification について、ラボスタッフとのディスカッションできるレベルにその内容やプロセスを学ぶ。
- ・Genomics programme： classification を自らできるレベルにトレーニングを受ける。
- ・Cancer Genomics programme： がん領域の somatic testing の classification をできるレベルにトレーニングされる。薬剤の選択に関する知識は学ぶが、最終的な判断は医師が行う。

UK 全体における遺伝カウンセラーの養成

- ・イギリス内でみると、STP 以外に Cardiff 大学と Glasgow 大学の 2 大学で遺伝カウンセラーコースが開講されている。
- ・養成コースの間の学費は自費で、卒後 2 年間の研修時は各施設に雇われる形(これまでの遺伝カウンセラーコースと同様の形式)。
- ・Cardiff 大学の遺伝カウンセラーコースは働きながら養成コースに通うことができる。Web 形式の授業を取り入れている。

England におけるがん遺伝子パネル検査二次的所見対応

- ・がん遺伝子パネル検査における、具体的な二次的所見対応フローや開示すべき遺伝子のリストなどは現時点でなく、NHS 内で現在二次的所見のガイドラインを作成中。
- ・施設ごとでがん遺伝子パネル検査の二次的所見対応フローは異なり、Oncologist から、Genetic Service 宛の紹介状を受け取ったらその都度対応している。

4.2 質疑応答

小杉： p69 の論文について germline の結果がないのに遺伝カウンセリングに紹介されるということ？ 体細胞変異についての結果だけでも生殖細胞系列の変異の不安を持って遺伝カウンセリングにこられたということか。

松川： 多分そう。詳細は確認中。

西垣： STP で養成される人数年間 15 人という事だが、設定した根拠やグランドデザインがあるのか？

松川： 実習先の受け入れ人数の制限や卒後のポストを考慮した人数とのこと。

川目： p68 について Genomic Counseling programme ではバリエーションの classification はしないというプログラムと理解して良いか。

松川： 結果の報告書作成はしないが、内容と過程は理解すべきでありディスカッションには入るとのこと。

川目： こういった内容は日本の CGC の役割を検討していく面で非常に重要な内容だろう。

小杉： 一連の海外視察について、視察内容を日本遺伝カウンセリング学会誌に投稿する(資料 p 73)。

5. 分担報告 (金井) 14:45～

5.1 研究報告 (p74-p85, 資料 8)

網羅的がんゲノム検査における二次的所見の頻度調査を主たる目的として、6つのテーマを策定した。取り組むにあたり、まずは二次的所見の定義を行い、ACMGの59遺伝子を参考とすることにした。

網羅的がんゲノム検査実施施設での二次的所見頻度調査・二次的所見に対して実際に行った対応

- ・2018年のAMED武藤班での調査結果を見ると、施設数が限らればらつきがみられる中で、北海道大学と慶応大学での二次的所見確定症例が多い。これは2施設がペア解析を実施しているためすぐに生殖細胞系列の変異があるかが確定できたことが関係しているだろう。
- ・京大ではがん組織のみを用いたパネル検査を実施していることから、二次的所見疑い症例が多くなる。
- ・現在2種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載された。NCCNオンコパネルは生殖細胞系列変異の結果も同時にわかり二次的所見か否かが判断がつくが、FoundationOne CDx®は再度生殖細胞系列の検査に関する説明を実施した後に検査を実施する手順であることから、生殖細胞系列の検査を希望されない方もいる。
- ・京大で2015年4月～2019年7月に実施されたOncoPrime(がん組織のみの検査)においては、296人中127名が二次的所見疑いとなった。そのうちの7割近くをTP53とAPCが占めた。つい先日、ESMO(欧州臨床腫瘍学会)のガイドラインでTP53とAPCに関しては癌腫や年齢によっては生殖細胞系列の確認検査は不要とされたが、それ以前に京大での二次的所見疑い患者について確認検査を検討してきた。二次的所見疑いの127名のうち確認検査を実施したのは11名だった。そのうち生殖細胞系列の変異が認められたのは3例ですべてBRCA1/2であった。
- ・二次的所見疑いだが追加検査を希望しない理由としては、本人が希望しない・全身状態の悪化・他院からの紹介で再診が負担等が挙げられた。

- ・TP53 について生殖細胞系列での変異が認められた例はなかったことに関して論文でも発表した (Yamamoto et al., J Hum Genet 2019)。ESMO のガイドラインでも、TP53 の生殖細胞系列変異の確認は 30 歳未満で Li-Fraumeni 関連腫瘍を発症した症例のみで良いとされている。

各施設の説明文書の収集、比較検討・標準説明文書の作成

- ・海外の説明文書は松川さん等が視察に行かれた中で収集された内容を参考にした。
- ・国内においては、保険収載されるにあたりがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議の中にインフォームドコンセント・情報利活用ワーキンググループが立ち上がり、標準同意説明文書が作成された (P82)。
- ・二次的所見に関しては元々サブワーキンググループとして設置されたが、今年 6 月にワーキンググループとして新たに設置され小杉先生が班長となり活動している。

がんのクリニカルシーケンス現場でのフォローアップ調査

- ・京大病院と 28 の関連施設において実施されたがん遺伝子パネル検査のエキスパートパネル (2019 年 1 月～10 月, n=225) において、生殖細胞系列変異の確認が推奨された割合は 13% だった。TP53 については、家族歴が不十分な場合などもあり生殖細胞系列の検査をすぐに推奨したというものではない。
- ・二次的所見の検討は ACMG の 59 遺伝子をベースとしているが、59 遺伝子以外についても遺伝子診療部と検討の上本人への開示を推奨された症例もあった。(資料 P84, BRIP1)

二次的所見に関連する課題

- ・FoundationOne CDx[®]での追加検査: FoundationOne CDx[®]のレポートにはゲノム情報が含まれていないため、追加検査の際は検査会社に問い合わせが必要。また、追加検査は自己負担となる。
- ・二次的所見確認後のフォローアップ体制の整備: 女性での BRCA 変異がある場合は乳腺外科婦人科等と連携しているが、男性の場合の体制整備が不十分。
- ・ACMG59 遺伝子以外の生殖細胞系列の変異が見つかった場合の対応。
- ・Annotation が変わった場合のリコンタクトの体制: BRCA で VUS が likely pathogenic、pathogenic が VUS に変わったケースを 61 症例中 4 症例に認めた。こう行った場合のリコンタクトも今後の課題。

5.2 質疑応答

小杉: p80 のスタンフォード大の同意書に関連して、同意書に全ての結果を知りたいという選択肢を設けた場合、それを選択する患者が多く出ることが考えられ、本来の検査目的以外のところに相当な労力をかけざるを得ない状況になることが懸念される。

金井: 仰る通りと思う。2019 年 4 月より自費診療で WES を実施しているが、実際に非常に多くの情報が出てくる。すべての結果を説明して開示することは臨床対応上不可能だろう。

小杉: がんゲノム医療中核拠点病院の二次的所見の WG がサブから格上げになったのは何か理由があつてのことか？

金井: エキスパートパネルでは、治療につながる Actionable な mutation データの有無と合わせて二次的所見の有無が検討されることから、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーらも構成員とされており、そう行った背景もあつて二次的所見の WG を独立させたと考えている。

小杉: *BRIP1* の症例に関して、どのような検査方法だったか？

金井: WES(ペア)で実施した。

小杉: 二次的所見に関連する課題に関連して、Foundation について、11 月 16 日から XML ファイルが提供されると聞いたが現状はどうか。

金井: 京大病院ではまだ保険での検査を実施していないが、XML ファイルを C-CAT に提供すると聞いた。XML ファイルの内容としてはレポートの遺伝子変異に関する情報であり、シーケンス情報は含まれていないと思うが正確なところは今お答えできない。

小杉: 課題の 2 点目(二次的所見が確診された後のフォローアップ体制)は重要。ハブとなる診療科がない患者においては遺伝子診療部の役割も重要だろう。

小杉: 京大で実施を検討しているミニパネルに関して状況どうか？

金井: ミニパネルとは、若年の膵癌患者で *BRCA* 変異がある人が多く、その場合は若年患者であると白金製剤が効くという報告がある。つまり、スーパーレスポnder は *BRCA1/2* もしくは関連の相同組み換え修復関連遺伝子に変異がある場合に効果が出やすいということである。近藤先生が後ろ向きのデータとして既にまとめたものがある。さらに今後、前向きに膵癌患者で相同組み換え修復関連遺伝子を網羅したミニパネルを研究費で実施し、陽性の割合と薬剤の効果が出た割合を見ていく予定。目標は 40 症例で現在は 30 症例ほど。

小杉: VistaSeq を研究として実施する件の対象は？

金井: がん遺伝子パネル検査で二次的所見に相当する変異が出てこなかった症例でも完全に家族性腫瘍を否定できるわけではない。NGS は long deletion など変異が検出できない場合もあるため、臨床経過や既往歴から家族性腫瘍が疑われる症例、がん遺伝子パネル検査陰性の症例についてについて VistaSeq を実施する予定。

小杉: 京大での保険診療のがん遺伝子パネル検査の状況はどうか。

金井: 11 月 12 日に保険診療での FoundationOne CDx[®] の 1 例目を予定している。

川目：スタンフォードでの説明文書(p80)は腫瘍の遺伝子検査の同意書か？

松川：確認するが、腫瘍ではなく、健常者で WES を行っている研究のものであったと思う。

平沢：男性の *BRCA* 陽性の方をどこでフォローするかという点について、岡山大の男性患者では、女性患者が多い個人クリニックよりも男性でも居場所がある大学病院等でのフォローを希望する方が多い印象がある。また、NCC オンコパネルでは ACMG59gene 以外の遺伝子の結果は解析していてもレポートに上がってこないため、NCCN で RRSO を検討することが記載されている *BRIP1* などの結果がわからないことは大問題である。ACMG のリストになくとも NCCN などでマネジメントの検討は進んでいる遺伝子があることを留意する必要がある。

金井：大学病院の方が男性患者さんにとって居場所があるというご意見に関連して、実際は大学病院の消化器内科や外科でも発がんリスクを踏まえたフォローはしていないのが現状であり診療科のたらい回しが懸念されることが当院でも議論となった。

平沢：男性患者さんのご意見も、“待合室の”居場所という点だと思われる。

山田：大学病院等の方が臨床情報管理上も診療科同士での情報共有がしやすいメリットはあるだろう。各診療科との連携密度が重要であろう。

宮本：がん遺伝子パネル検査で検討する二次的所見では遺伝性腫瘍以外も対応しているか？

金井：エキスパートパネルで対応しているのは遺伝性腫瘍が主である。

宮本：生殖細胞系列の検査費用はがん遺伝子パネル検査の費用に元々含まれているか？

金井：保険収載された 2 種類の検査のうち、NCC オンコパネルはペア解析であり生殖細胞系列に関する結果も同時にわかるため、がん遺伝子パネル検査に費用は含まれていると考えてよく、一方の FoundationOne CDx[®] は追加での検査が必要であり元々の費用に含まれておらず自己負担となる。

宮本：2 つの検査で対応が違うということですね。

井本：膵癌患者を対象としたミニパネルに関する研究データをどのように臨床に生かす予定か。コンパニオン診断のように、膵癌患者に自費で *BRCA1/2* を実施し、その結果を薬剤選択に使うことのエビデンスとして用いることを想定しているか。

金井：NCCN ガイドラインでは膵癌患者に遺伝子パネル実施が推奨されている。さらなる *BRCA* 変異あればフォルフィリノックス投与も推奨されている。アメリカでそこまできているので、日本でも同様のデータが出たと報告したい。

6. 追加報告（西垣）15:11～

6.1 症例報告（p86-p87, 資料 9、要回収別配布資料）

京大病院における二次的所見疑い症例を供覧。

症例 1: 74 歳男性、胃癌

OncoPrime(腫瘍のみのがん遺伝子パネル検査)実施。*BRCA2* の変化がみつきり、その段階ですぐに生殖細胞系列の確認検査を希望されて、germline の確認された。確診後、遺伝子診療部に紹介された。金井先生が開示時に、遺伝カウンセラーが同席。

→二次的所見開示時に遺伝カウンセラーが関与したこと最初の症例。その有効性が示唆された。

症例 2: 30 歳女性、腺癌腹膜播種/腹膜癌

OncoPrime 実施。*CDH1* は ACMG59 遺伝子ではない。アリル頻度は低いが、表現型と遺伝子の変異が一致することから開示方針となった。p87 に運用指針(仮)を乗せたが、アリル頻度は SNV<30%, ins/del<20% の場合は、表現型の評価が重要となる。また、ACMG 59 遺伝子外の遺伝子についてもどのガイドラインを元に開示を判断するか今後検討が必要。櫻井分担班のアクションビリティが優先になるだろう。

この症例は、患者の体調の変化があり、なかなか遺伝カウンセリングを実施できなかった症例である。Germline の結果開示の時には患者が亡くなっていることも今後あるだろう。

→ACMG59 遺伝子でない遺伝子を開示する場合の基準の検討が必要。家族が同伴していることは、開示のタイミングを決定する上でも血縁者に繋げる上でも重要。

症例 3: 46 歳男性、肺癌

Guardant360 (リキッドバイオプシーのがん遺伝子パネル検査) を実施。家族歴を詳細に伺うとアセスメントが変わったケース。詳細な家族歴の確認、表現型の確認は重要。結果、*BRCA2* の germline の確認検査で確診となり、男性のサーベイランスが必要となった。下の世代についても 10 年単位でフォローすることが重要。

→男性の *BRCA1/2* のキャリアのスクリーニング体制整備も必要。

症例 4: 64 歳男性、大腸癌

FoundationOne CDx を施行。*BRCA2*, *PTEN*, *MSH6* に二次的所見疑いの病的バリエーションが認められた。免疫染色: MLH1(-), MSH6(+), MSH6(+), PMS2(-)、MSI-H であったため、腫瘍内科から Lynch 疑いと紹介があったがこのケースは *BRCA2* の germline 疑いが最も高く、遺伝カウンセリングでは HBOC について説明。娘が結婚を控えていたこともあり、発端者の妻がとても心配していた。二次的所見は確認されなかった。本当に患者のメリットになるのか考えさせられるケース。

→複数の遺伝性腫瘍原因遺伝子が二次的所見疑いにあがった。説明の力点、家族のライフステージに合わせた開示が重要。

症例 5: 68 歳女性、大腸癌

FoundationOne CDx®を施行。ロイスディーツ症候群の原因遺伝子 *TGFBR2* に二次的所見疑いが認められた。研究ベースの参加だったので開示するかはペンディングとなっていたが、孫が強度の斜視のため手術した、頭の形が少し変わっているという話が本人からあり、遺伝カウンセリングを行うこととなった。循環器の疾患は、腫瘍の方にとっては、優先順位が低いこともあり検査希望しなかった。
→腫瘍以外の疾患の変異が見つかった場合の対応については今後の課題。

症例 6: 39 歳女性、膀胱癌

WES で腫瘍と血液のペアテスト。*BRCA2* の病的バリエーション見つかった。家族歴あまりない。一次的所見の開示時から、生殖細胞系列の変異が認められた方には、がん遺伝子パネル検査時に遺伝カウンセラーが同席。父に同様のバリエーションが認められたが、サーベイランスに繋がる方があまりいない。
→一時的所見時に遺伝医療者が介入することが血縁者の遺伝学的検査に繋がる。

6.2 質疑応答

小杉: 症例 1, 3, 6 で germline。どの症例もまだ血縁者の検査に繋がっていないということか? 遺伝学的検査のメリットまだ活かされていないということか?

西垣: 症例 6 は血縁者既に遺伝学的検査を行っている、症例 1 に関しては、at risk 者には説明済であり、連絡を待っている状態である。

小杉: フォローアップしたらどうか

西垣: 症例 3 は、娘が若く、自分のせいで息子が若くして膀胱癌になり亡くなったと思っている。弟は発端者からコンタクトしてもらっている。確認検査希望したら、確認していいとの同意を得ている。

小杉: 組織解析のみの時のフローチャートどうするか。ESMO のガイドラインに沿う形でいいと思う。シンプル。こういうものが。必要。パッとみてわかるのが大事。参照図をつくりたい。*BRCA1/2* で変異がみられたとき、アレル頻度低くてもやらなくていいのか? 5%とかの頻度でも見つかることはあるのか?

西垣: NCCN のガイドラインではアレル頻度に関係なく確認検査を行うことが推奨されている。したがって *BRCA1/2* のときは無条件で行うとしてもよいと思う。

井本: アレル頻度が低くても見つかっている。肺がんなどでは、両アレルとも変異が入り、LOH の状態になっている可能性がある。変異アレルの方が loss する割合も高く、またそういった事例は実際にある。腫瘍細胞のみのがん遺伝子パネル検査のときは、表現型だけからはわからない。7 割が生殖細胞系列変異であり、必要な検査と考えられる。

川目: 症例 6 の WES はペア解析か?

西垣: ペア解析。

川目: 遺伝カウンセラーがどこから関わるか、ということも検討するべきと思った。京大はマンパワーがあるので可能かもしれないが全ての施設でそれができるか気になった。

西垣: ペアテストで、二次的所見が既に見つかっている場合には、遺伝カウンセラーが関わる。検査前に二次的所見のことを遺伝カウンセラーが説明するのはマンパワーの観点からは非現実的。動画などのツールを開発するのが良いだろう。

平沢: 症例3。Guardant社は、フレームシフトあるなどのコメント程度で詳細な塩基配列データは記載されていない。診断として独り歩きするから、わざと出さないと聞いている。ただし、主治医が問い合わせたら詳細を教えてくれる。結果伝える段階で遺伝子診療に繋げなければ、遺伝医療にうまく繋がられない。世界的にも動きあり、直接塩基を記載するという流れになりつつある。

高嶺: 二次的所見疑いの変異が認められている患者の、がん遺伝子パネル検査の結果開示時に遺伝カウンセラー側からはどのように話しているか？

西垣: 手ぶらで外来に行く。一時的所見について主治医が説明した後に、二次的所見についてはこの人が説明しますと主治医から紹介してもらい、どんな遺伝性腫瘍か、血縁者の予防にも繋がりが得る、詳しくはまた話したい、いつが都合いいか？という形で話をしている。

高嶺: 予約に結び付いている症例の割合は？

西垣: 全例

高嶺: 一次的所見の結果開示にて、遺伝カウンセリング加算はとる予定か？

山田: 一次的開示所見のときには遺伝カウンセリング加算はとれない。検査判断料に入るのでとれない。

三宅: 保険で認められている遺伝学的検査の場合に加算はとれない。

小杉: 資料 10-12 について。その後、関連する論文が続々と出てきている。資料 10 はペンシルバニア大学の腫瘍組織のみのがん遺伝子パネル検査。どのようにして二次的所見疑いの患者を拾い上げているか記載されている。Table1(p90)にあるように全自動紹介システムを取り入れ、オートマッチクに返却している。それ以外は臨床的裁量で決めている。Fig1 結局 118 例それらしいものがでてきたが、GCに行った人は 58 例。二次的所見疑いの確認検査を受けた人は半分以下。その理由は、医師が紹介しない、本人亡くなっている、本人が検査受検を拒否したなど。二次的所見疑いの際に、がん遺伝子パネル検査の結果を開示する医師だけが、二次的所見疑いについての説明を行っているという現状を示しているとも言える。

資料 11 ASCO の総説について。どういうふうに疑うか、ある意味とてもリーズナブルなことが書かれている。Pathogenic なバリエーションが見つかったときに紹介すべきか？TP53, APC が例外遺伝子として記載されている。Table2 は確立された遺伝性腫瘍遺伝子が記載されている。

資料 12 について。p119 Fig 1 に全体の流れが記載されている。Table 4 でそれらの遺伝子とスクリーニングのガイドラインの論文がまとめられている。二次的所見のまとめるときに有用な情報となる。

休憩 15:47-15:55

7. 分担報告（櫻井） 15:55～

7.1 研究報告（p127-p157, 資料 13）

櫻井分担班の目標と年度ごとの目標

わが国の医療体制や一般市民の遺伝に関する知識や認識に配慮しながら二次的所見に関する開示方針を提示すること、全国の臨床の先生が参照できる資料を作ることを目標としてきた。

2017 年: ACMG の 59 遺伝子に関して日本語の疾患レビュー案を制作・公開

2018 年: 日本の Actionability のグレーディングフォーマットとサマリーレポート案作成

2019 年: レポートを作成する疾患をリストアップ

2017 年度

ACMG の 59gene に関して日本語の疾患レビュー

- ・日本語の疾患レビューを検討するにあたり Gene Review Japan（GRJ）を活用することにした。ACMG59gene について GRJ 更新がされていないもの、項目がないものなどを整理した。
- ・GRJ アクセス数は今年に入り増加傾向にある。多くの施設でエクソーム解析やがん遺伝子パネル検査が実施されるようになったこともあり、皆様に参照いただく機会が増えている様子がわかる。

2018 年度

➤ 日本の Actionability のグレーディングフォーマットとサマリーレポート案作成

- ・Actionability をグレーディングするフォーマット作成にあたり、ClinGen における Actionability の評価のフローを参考にした。
- ・"SEVERITY" "LIKELIHOOD" "EFFECTIVENESS" "NATURE OF INTERVATION" の 4 項目に関して 3,2,1,0 で点数化する(資料 p132 上)。例えば、突然死の可能性があり、侵襲が少ないサーベイランスで効果が期待できるマルファン症候群などはポイントが高くなる。
- ・日本においては地域ごとにアクセシビリティが異なると考え、医療提供レベルでの評価を取り入れた。当初は保険ベースでの評価を検討していたが、日本では未発症者の対応は全て自費診療の C となりグレーディングには適さないと判断した。(p133 上)
- ・研究協力者である井本先生、西垣先生、近藤先生、川崎先生と協力し、腫瘍領域以外も幅広い疾患領域に関して各メンバーでレビューシートを作成し、相互レビューを実施した。

▶ 二次的所見開示対象遺伝子のミニマムリスト

- ・腫瘍領域においては、開示対象遺伝子のミニマムリストが必要ということで ACMG59 遺伝子の中の腫瘍関連遺伝子について暫定案を提出し、リストにある遺伝子に関してのサマリーレポートを作成した(資料 p135 上)。

2019 年度

▶ サマリーレポートの外部エキスパートレビュー

- ・サマリーレポートは各領域の専門家にエキスパートレビューを行い日本の状況に沿う形にした(p136, p150~参照)。
- ・エキスパートレビューを実施する中で、担当者により対応のばらつきがあったため今後はある程度標準化が重要と感じた。
- ・現在作成したグレーディングのスコア化(P137)について、担当者 5 人での評価の妥当性の検証も今後必要。

▶ Actionability に基づく疾患のグレーディング:AA について

- ・AAA はミニマムリストの挙げられているもの
- ・グレーディング AA の遺伝子の中で、日本でガイドラインあるものはなかなかない。アクセシビリティについてのたたき台を検討した。今後さらに検討予定。
- ・カウデン症候群やポイツイエガース症候群など AA に当てはまる疾患については国内外のガイドラインを参照すると侵襲的介入が推奨されているものは多くなくサーベイランスが推奨されており、日本でもある程度対応できる印象である。

▶ レビュー疾患の追加予定

- ・当初の研究計画では ACMG59gene を対象としており循環器疾患も含まれていたが、現段階では着手できていないため今後追加予定。

▶ 成果物の今後の活用について

- ・作成したシートを全国遺伝子医療部門連絡会議のホームページと連動していく予定。
- ・GRJ は連絡会議の 1 事業として予算をつけて実施している。日本語は 200 弱の疾患があり原文は頻繁に改定されるので、スクリーニングする担当を決めて毎月全項目について整理する月齢レポートを作成している。二次的所見リストのレビューについても GRJ の運営を参考にして活動を継続していくのが良いだろう。
- ・今後は外部エキスパートによるレビューフローの確立、未実施の ACMG 疾患のレビューシート完成、WGS における二次的所見開示の返却について各ガイドラインの再確認を行う。
- ・レビューフローについて、項目 7 にがん組織のみの検査で変異が見つかった場合の対応を追加してより使い勝手をよくすることを検討している (p150-155)。

7.2 質疑応答

小杉: エキスパートレビューのファイナライズはどのようにしていくか?

櫻井: GRJ でもファイナライズはしていない。使う者の責任だと一文を入れている。根拠がしっかりしていることが重要であり、二次的所見リストでもそのようにするので良いのでは。

小杉: エキスパートの意見が正しいかどうか判断が難しいケースも想定される。

櫻井: シングルエキスパートオピニオンが一人歩きするのはよくないと思う。エビデンスが低い内容になることは問題なので検討が必要だろう。

櫻井: p150-156 の例は、いま 1-6 の項目になっている。7 に腫瘍組織のみのがん遺伝子パネル検査で見つかった場合の対応をここに付けるというのではないかとすることは櫻井分担グループで話し合っ、今年度の終わりまでに検討を加えようとしている。

8. 二次的所見開示リストについて(小杉) 16:18~

8.1 Actionability の評価について (p158-p167, 資料 14)

開示ミニマムリスト作成の背景・経過

- ・がんセンターなどから最初に取り組む遺伝子リストを作って欲しいと依頼がありミニマムリストを策定・公表した。(2019/1/21)
- ・未発症者のサーベイランスについて日本でのガイドラインが存在すること、シングルサイトの検査が外部委託できることを条件として 11 遺伝子をリストアップした。
- ・11 遺伝子は全て遺伝性腫瘍の原因遺伝子に絞っているが、他の遺伝子は開示の必要がないということではない。2019 年 4 月からの保険診療化に対応できるようリスト化した暫定案であり、基本的考え方に記載した条件は刻々と変化するため 2019 年 1 月時点で確実なものに限っている。
- ・2019 年 1 月時点ではシングルサイトの検査ができない、外部委託先がない遺伝子があった(*STK11* や *TSC1* など)が、山田崇弘先生がかずさの小原先生と交渉。6 月時点で多くのものがかずさで検査可能となった。そのため確認検査が可能か否かは、問題でなくなってきている。大きな変化。

ミニマムリストの更新について

- ・今後はミニマムリストの追加修正をするのは現実的ではない。グレーディングをつけていくのが良いと考えている。現在のミニマムリストを AAA にしてそれ以外を AA, A, B(資料 A3 用紙参照)。
- ・ACMG リスト、NCCN ガイドライン、二次的所見 MPP(フランス)、ESMO、資料 12 等での開示推奨、日本のサマリーレポートでの評価などをもとにグレーディングの総合評価を検討した。条件なしに生殖細胞系列を確認するように記載されているものは、actionability が高いから書かれている。ある程度勘案して考える必要がある。

グレーディング

- ・黄色塗りつぶし: 櫻井先生の分担班に原案をお見せし、現在検討中のところ。単に A と書いてあるのが AA でもいいのではないかという遺伝子もある。
- ・NCCN のガイドライン、ESMO、ペンシルバニア大学で方針が一致しているが、二次的所見 MPP(フランス)で不一致の場合もある。よって、複数の文献・ガイドラインで推奨されている遺伝子に統一することも考えている。(→BRIP1、PALB2、CDH1 は格上げ)

T-only panel で生殖細胞系列の変異を疑った場合の確認検査

- ・積極的に検査しないのは TP53, APC
- ・それ以外の遺伝子について全例確認検査を行うのは、確診率が低く、患者・医師の積極性を保ちにくい。
- ・事前に全例同意行うのは、現実的でないので、確認検査を考慮する時(がん遺伝子パネル検査結果開示時)に同意を得るという方が現実的で望ましいのではないか。
- ・ペンシルバニア大学では、全自動紹介の遺伝子リストあり TP53, APC については founder mutation の場合のみとしている。
- ・日本人のデータを蓄積し、創始者変異のデータ蓄積も必要。
- ・ESMO の遺伝子リスト(p164): 無条件で生殖細胞系列の確認検査を推奨する遺伝子。
- ・最近の文献からも、アメリカでもそのような流れがだいたいできつつあるということなのではないかと考えている。

リスト改定方法・公開方法

- ・このリストは、癌関連学会が出している治療に関する指針のエビデンスレベルと同様の考え方。同様の形で遺伝子を提示し、推奨度など記載することを考えている。
- ・遺伝子名、疾患名、開示推奨度、国内ガイドライン、国外ガイドライン、サマリーレポート、T-only panel で生殖細胞系列を疑う程度などを記載する予定。
- ・新しい論文出たらその都度改定するか否か、要検討。
- ・AAA を残している理由: 保険診療でサーベイランスできないのは日本だけ。海外では検査やサーベイランスが保険でできるのも当たり前。遺伝性腫瘍のハイリスクのコストパフォーマンスはいいはず。厚労省に最初から多数の遺伝子について保険償還を依頼すると難しいと考えられる。そこで、AAA から保険にしてもらい、その後で AA, A も保険にもらうようなメッセージ性のあるリストにすることを考えている。

二次的所見疑いを誰がどこに伝えるか

- ・主治医から伝えると遺伝カウンセリングにつながるのは半分くらい。
- ・「二次的所見疑い」の時点で、介入して、遺伝カウンセラーが話すと介入しやすいのではないかと

- ・網羅的よりは絞り込んで対応する。
- ・今後確認検査、血縁者の解析に繋がらない要因（家族開示を阻害している要因）を明らかにしていることが必要だ。米国でも同様の課題がある。

8.2 質疑応答

平沢： 小杉先生の仰る通り。確認検査に繋がらない一番の理由は保険診療化されていないからなのではないか。自由診療の時は遺伝カウンセリングにすぐに繋がられていた。標準治療がなくなった方に、別日に家族と来るのはかなり難しい。しかも自費というのでさらに足が遠のく。

小杉： 保険診療化するとより顕著になるのではないか。

平沢： 患者と家族が本当に難民化するのではないか。

金井： 二次的所見は後でゆっくり対応してもいいのではないかという意見もあるが、時間経つとなかなかピントこないというもある。がんゲノム診療の流れで遺伝カウンセリングに来ていただいて、話をしていくことが重要だろう。また、遺伝子診療部の負担は増えるが、ある程度時間が経ったところで、遺伝カウンセラーから re-contact して、検査を受ける人を増やすことができるのではないか。

小杉： 今はそうせざるを得ないところがある。二次的所見で、家族の方の健康管理に繋げることが重要。

後藤： AMED サイトビジットにて、水谷先生が同じ内容について言及された(p45)。予防医学として取り組み、保険でサーベイランスを行うなど検討してもらう必要。ただ、サイトビジットの場で言っても厚労省には声が届かない。厚労省に一番つながっているのは難波先生の班。難波先生に、まとめて厚労省に伝えて頂く必要がある。

難波： 保険収載、難病指定、それぞれルートが決まっており、疾患ごとである。内科学社会保険連合（内保連）宛に、黒澤先生より 1-3 段階のリストを提示。難病対策課より、誰がどの遺伝学的検査をどれほど行っているかを調査するように言われた（研究室で開発された検査含む）。難病だけでなく、小児慢性特定疾病の現状は非常に難しい。1, 2 群まではなんとか保険承認して頂くようにしたいが、保険局に「パネル」の概念がなく来年度の「パネル」の保険償還は難しそうである。ただし、関心は強く、パネルを研究と医療実装との両方で進めていきたいようではある。学会レベルで提案していく必要がある。厚労省の担当者は今の疾患ごとの保険償還というスキームの中で対応したがる傾向があり、そこを変えて行かないといけない。パネルで多くの疾患を対応できるように伝えていこうとしている。

平沢： 明日厚労省の櫻井班がある。HBOC のガイドライン作成を求められているので、HBOC という病名を承認していただくことも含め、櫻井先生を中心に主張していくことが必要だろう。

櫻井： 参議院の決算委員会のときに、RRM が一人歩きしてしまった。変異があるだけでは（未発症キャリア）は保険の範囲にはいれて行けないという印象。

平沢： Phenotype がなくても Genotype がある人が対象にならない現状がある。

櫻井： グレーディングは必要であると思う。

西垣: アメリカで大きなスキームの変化が起きたのは、CDC が 2014 に Lynch, HBOC, 高コレステロール血症を public health 上の観点から Tier1 としたのが背景にある。CDC の指針に匹敵する指針が日本でも必要。

櫻井: 日本の医学会レベルで政府に訴えないといけないだろう。

難波: 保険局は PCR など、いろいろ把握しておらず、パネルの値段の算定の仕方もわからないという状況。解析の基本概念から説明し、理解頂く必要がある。

川目: マイクロアレイ検査などの理解状況はどうか？

難波: 疾患単位での理解なので、その部分に対してはわからない。疾患単位での検査という固定概念を崩すのに苦労している。

9. 提言最終案について(小杉) 16:54～

9.1 法的妥当性 (p168-p169, 資料 15、p170-p175, 資料 16)

提言に関する厚労省からのコメント (資料 15)

- ・厚労省医政局から、Medically Actionable な遺伝子でないものについても、遺伝学的検査の結果を開示しなくてよいのか？法的にも問題なのではないか？と指摘を受けた。開示希望があれば開示するようなオプションを設ける事が法律的にも必要ではないかとのことであった。
- ・厚労省医政局担当官から、イエスと言ってもらえず、提言の中に表現を追記せざるを得なくなってしまった。

法律家(東大 樋口教授)のコメントと回答 (資料 16)

- ・東京大学名誉教授・武蔵野大学法学部特任教授 樋口範雄氏と面談。提言を読んでもらい、頂いたコメント(黒字)と小杉回答(赤字)。
- ・次世代シーケンサーでどのような結果がでてくるのかが理解されていないことに起因する指摘なのではないかとのこと。膨大なデータについて全てを検証することは実臨床では不可能であり、自動的に膨大なデータが生じ、その中から選択して病原性との関係が確からしいかを検討する必要がある検査であると回答(P172 の中段に赤字記載)。面談の結果、資料 19 に最終案、関連して P187⑭を追加し、これらについて樋口先生に送ることで了解を頂いた。
- ・厚労省医政局からも、その方針について承諾を得た。

9.2 提言のファイナライズ (p183-p198, 資料 19、p199-p211, 資料 20)

- ・p188 (4)①: 「健康管理に有益なもの」という限定的な表現を変更。それに伴い (4)のタイトル、③④も変更。
- ・その2と整合性がとれない表現については追記。

- ・p190 9: 三宅先生の意見を追記。
 - ・p191 注2: T-only パネルで、生殖細胞系列が疑われる時に、遺伝医療専門職が協力して対応できる方が良いということを追記。
 - ・p197: 樋口先生謝辞追記。
 - ・P202~: 提言その1と変更点基本的に同様。
- 提言の最終案は今日お配りしたものを現状では考えている

9.3 質疑応答

三宅: p207 注7の最後の文章: サバイバーズ・ギルト→サバイバーズ・ギルド

金井: p188 (4)① 臨床的に治療法、が確立しているということとなると TP53 はどうなるのか。T-only パネルだった場合に、治療予防法がないため現時点では開示対象としないという理解で良いか。

小杉: グレーディングなので、対象/対象外とスパツときれない。リフラウメニと確認されれば必要な検査ということになる。

西垣: Actionability のグレーディングは、各疾患の各症状に対して存在。例えば HBOC は乳がんのサーベイランスはあるが、卵巣癌はない。Effective、放射線をさけるなどのエビデンスはある。そういった点を勘案するのが良いというニュアンスも提言に含められるかどうかなのではないかと。

小杉: 「確立した」というのは、概念であって、どれが確立しているとはいえない。対応は、最終的にはエキスパートパネルでディスカッションされる。その参考としてグレーディングリストを作成しようとしている。

西垣: アクシオナビリティの箇所には、事例を出す？検討のフローを出すなどが必要か？

櫻井: p137 疾患ごとであってもそれぞれの介入のエフォートが異なる。それなりに意味があるものがあるのであれば介入するために開示を検討することが大事だろう。

小杉: p188 (4)①は「限る」という文言を削除することとする。

9.4 今後の進め方

今後のスケジュール

- ・提言をできれば今月中に確定し、関連学会からアナウンスを依頼したい。
- ・遺伝関連の学会には確定版のアナウンスを依頼する。
- ・がん関連: 3学会の合同医療タスクフォース。要望書出せばいいか？提言を参照してもらるか、何かで引用してもらうのがいいか。

武藤: 提言書を3学会タスクフォースに出す？意図は？

小杉: 学会が提言をアナウンスしてくれると厚労省が引用しやすいとのこと

武藤: 1/8 にタスクフォースあるので。そこで議題としてあげてもらいアナウンスしてもらうこととする。

後藤：担当の部会に確認する。福嶋先生が行っている日本医学会(連合)「遺伝子・健康・社会」検討委員会で議題として取り上げてもらうようお願いする。

- ・事後評価報告書を11/29にAMEDに提出予定。11/15までに分担提出お願いしている。それを元に。1/28にAMEDにて最終報告する。15発表/15分討議。
- ・冊子体で報告書を作成予定。フォーマットをこれから考える。各分担研究者に印刷体で20ページくらい依頼予定。提出は今年中。編集した後に2月くらいに完成させ、関連各所に送付しHP掲載予定。
- ・海外視察論文はさきほど報告した通り。

提言改訂について

- ・全国遺伝子医療部門連絡会議については、アクションビリティの評価、サマリーシートのホームページ掲載を連絡会議のアクティビティとして提案。
- ・後藤先生の活動継続も調整予定。
- ・二次的所見提言改訂作業も連絡会議での継続が良いか、web会議をベースに行うのがいいか。連合体づくり、各学会で承認されている。各学会で委員だして、一つの委員会を作るのもよいかなど今考えている。連絡会議 or 学会連合どちらが良いか。各学会からなら旅費出してもらえる可能性。

櫻井：学会と連絡会議の位置づけの違いがある。学会の委員会はボーダーが不明瞭になってきている。一方で、連絡会議は、特定の学会にとらわれずに委員会がいいのかなと思っている。各学会が連絡会議を金銭的にサポートするなどがいいのではないか。理事長として考えて貰えたらと思う。

小杉班のロゴ

AMED 笹又さんよりロゴ作成依頼あり。このロゴ(案)を作成してくれた秋山さんより一言コンセプト説明。

秋山：上がゲノム医療で情報伝達。情報を渡すというイメージ。下はイメージとしては、いろんなものを超えていかなければならない。荒波を超えていこうというもの。

小杉：参考にさせてもらいたいと思う。

その他の課題

- ・FoundationOne CDx®：アミノ酸表示で結果が返却される。XML ファイルをダウンロードすれば、変異も確認できるとのこと。
- ・NCC オンコパネル：ACMG59 遺伝子に含まれない遺伝子については生殖細胞系列の結果はコールされて来ない。ACMG59 遺伝子以外についても結果が返却されるように現在要請中。対応中とのこと。
- ・保険診療化：遺伝カウンセリング、サーベイランス、遺伝学的検査 6学会合同で要望書を提出済。

- ・中核拠点病院の人材養成：中核拠点と拠点の違いの一つは人材養成。遺伝カウンセラー養成しているのは3大学のみ。中核拠点病院は遺伝カウンセラーの養成も行うべきである。したがって、その重要性について、みなさんいろんなところで、話してください。
- ・櫻井先生は北大からのサポートをゲットし、岡山大は川崎医療福祉大学と連携。東大、慶應、名古屋、九州は養成コースを立ち上げるべき。
- ・認定遺伝カウンセラーの絶対的不足とされながら、遺伝カウンセリングが保険診療になっていないという絶対的矛盾が生じている。この点も方々で指摘してください。

井本：中核拠点の指定に関する検討会の場で、言った方がいいのか？人材養成はマストにすべきというふうに言った方がいいのか？

小杉：本格的に遺伝カウンセリングを行うためには、「認定遺伝カウンセラー」は認められているということなので、指摘してもらいたい。

井本：拠点の会議の審査の中で、「専門的な遺伝カウンセリングが行える者」が在籍しているという基準がある。250を超えている。認定遺伝カウンセラーの不足とっているのは、委員。厚労省は国家資格でない以上、人に対する要件にならない(臨床遺伝専門医も同様)。したがって、施設要件に盛り込むしかないが、除外診断として専門家でない人が解析してしまう可能性があり、検討が必要である。

小杉：どういふスキームがあるかは厚労省が考える必要がある。私たちは、いろんなところでこの点を指摘する必要がある。そうすれば、それぞれの中核拠点でそのように考える人も出て来ると思う。

9.5 コメントなど

川目：冊子体の最終締め切りは？

小杉：年内に原稿をお願いしたい

武藤：がん関連3学会で、エキスパートパネルの費用、遺伝カウンセリング料も盛り込んだ要望書を提出した。中央社会保険医療協議会(中医協)は好意的だった。8月に行われた臨床腫瘍学会対象のヒアリング時に、全く聞き入れてくれなかった様子。従って、次の診療報酬改定。病理の加算や遺伝カウンセリング加算は受け入れてもらえなさそうである。中医協は3月まで働きかけて頑張ると言ってくれている。学会は相手にされないため、中医協に頑張ってもらいたくないのではないか。

三宅：声を大にする際に、学会から言う以外に、患者団体にも協力してもらおうといいのではないかと。この提言が医療者向けには出しているが、遺伝カウンセラーがこんなにいるので、提言の患者向け版を作成するのも一つだと思う。一般の人へのがんゲノムの簡単な解説。そこから二次的所見に関するがんゲノムの問題を喚起し、患者団体からの協力も得るといえるのはどうか。

小杉：マンガは作成した。

三宅：web版やより簡単にみることが出来るもの、簡単に患者に渡せるものがあると便利だと思う。

小杉：三宅先生、遺伝カウンセラーと検討してください。

武藤：患者側から要望を出してもらうのはとても重要だと思う。がん関連の病院が、全国がんセンター協議会から、病理に関する部分と遺伝カウンセリングに関する部分について要望を出してもらう。医療上必要なので、ありとあらゆるところからのアプローチも必要と思う。

小杉：ありがとうございます。

小杉：3年間ありがとうございました。最後ということで記念写真を撮りたいと思います。

(17:39 以上をもって終了した)