

特集 2 ゲノム研究成果の臨床還元—課題と未来—

4. 研究における遺伝情報の返却について考える
—臨床ゲノム研究 (Project HOPE) 5,000 症例の経験から—堀内 泰江^{1,2)}, 浄住 佳美²⁾, 浦上 研一²⁾, 山口 建²⁾, 糸川 昌成¹⁾, 新井 誠¹⁾

抄録：次世代シーケンサーなどのゲノム解析技術の飛躍的な進歩により、複数の遺伝子変異を短時間で網羅的に解析することが可能となり、患者の遺伝子解析情報を医薬品の開発などの研究での活用や診断、治療法選択に活用するクリニカルシーケンシングの社会実装が急速に進んでいる。一方で、網羅的な全ゲノム解析は本来の目的とは異なる二次的な所見 (secondary findings) の結果開示という新たな課題も生じ、その対応が議論されている。わが国においても、二次的所見ガイドラインが作成され、がんゲノムプロファイル検査などの生殖細胞系列遺伝子バリエーションの開示がすでに臨床で実施されている。ゲノムの情報は、当事者だけでなく血縁者で共有するものであるため、被検者本人が疾患関連遺伝子バリエーションを有する場合、その血縁者も同様に疾患発症リスクを持っている可能性を示すことになる。そのため、結果開示には結果を知るメリット・デメリット、知る権利、知らないでいる権利、双方を尊重した慎重な遺伝カウンセリングが必要となる。筆者らは、静岡県立静岡がんセンターで進められている臨床ゲノム研究 (Project HOPE) において、これまでに約 5,000 症例のエクソーム解析を行い、二次的所見として検出されたガイドラインに基づく病的バリエーションを研究参加者に返却するまでの院内連携・遺伝カウンセリングシステムを構築してきた。本稿では、筆者らが取り組んできた臨床ゲノム研究の実施経験から、患者への遺伝情報開示、遺伝カウンセリング、ゲノム研究成果の臨床還元の展望と課題について概説する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (3) : 133-138, 2022

Key words : genomic research, genetic counseling, secondary findings, whole genome analysis

はじめに

近年、クリニカルシーケンスの臨床応用が始まり、日本における遺伝医療を取り巻く環境は大きく変化している。がんの分野においては 2019 年にがんゲノムプロファイリング検査が保険収載され、2021 年にはマイクロアレイ染色体検査 (アレイ CGH 検査) が保険収載されるなどゲノム情報を利用した医療が急速に進んでいる。また、国家プロジェクトとして、全ゲノム解析プロジェクトにおいては全ゲノム解析などの成果をより早期に患者に活用する、「患者還元」がキーワードの 1 つとして進められている⁸⁾。次世代シーケンサーによる全エクソーム (Whole Exome Sequence : WES) や全ゲノムシー

クエンス (Whole Genome Sequence : WGS) など網羅的ゲノム解析は、基礎研究のみならず、がん、難病、希少疾患などの診断や治療などへの応用が進められており、実施体制、倫理面などさまざまな議論が進められてきている。本稿では、わが国における遺伝カウンセリング体制と二次的所見、大規模臨床ゲノム研究から患者への遺伝情報開示を実施した経験を紹介し、ゲノム研究成果の臨床還元の展望と課題について述べたい。

1. 二次的所見とその取り扱いについて

二次的所見 (secondary findings : SF) とは、網羅的ゲノム解析手法により生じた概念である。本来

Consider the return of individual genetic information from genomic research

1) 東京都医学総合研究所 (〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6) Yasue Horiuchi, Masanari Itokawa, Makoto Arai : Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan

2) 静岡県立静岡がんセンター研究所 (〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007) Yasue Horiuchi, Yoshimi Kiyozumi, Kenichi Urakami, Ken Yamaguchi : Shizuoka Cancer Center. 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

【堀内 泰江 E-mail : horiuchi-ys@igakuken.or.jp】

の目的（一次的所見）とは別に、生まれつき持つ遺伝子に疾患発症に関連する遺伝子変異が検出されることを指す。American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) は、2013 年にゲノムシーケンスにおける SF の取り扱いに関するガイドラインを公表した。これは、治療法や予防法が存在し、開示することが患者・家族の健康管理に有用な疾患に関する遺伝子について、病的バリエーションが検出された場合に結果を返却することを推奨している。2021 年には改訂版が発表され、対象遺伝子は 73 遺伝子となっている⁵⁾ (表 1)。

ゲノム情報の適切な開示のための体制整備については、AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業で検討され、二次的所見結果開示に関して「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」として公開されている⁴⁾。この提言は、現時点で臨床実装が進むがん遺伝子パネル検査、難病などの診断および治療のために実施される生殖細胞系列の WES および WGS を対象としている。研究倫理指針においては、被検者が希望した場合には原則としてその結果を開示すること、遺伝カウンセリングを含む相談窓口の体制、遺伝医療の専門家との連携を確保することが求められている³⁾。

2. 日本における遺伝カウンセリング体制

遺伝カウンセリングという言葉は、ゲノム医療、non-invasive prenatal genetic testing (NIPT) などの出生前検査のニュースとともに目にすることが多くなったかもしれない。遺伝カウンセリングの用語は、1947 年に米国の人類遺伝学者シェルドン・C・リードが初めて用いたとされており、その概念の背景としては、優生学的思想とは一線を画した医療の実践という位置づけがある。

遺伝カウンセリングについてはさまざまな定義があるが、2006 年に米国遺伝カウンセラー学会が策定した定義では、「遺伝カウンセリングとは、疾患に対する遺伝的要因がもたらす医学的、心理的、家族的影響に対して、人々がそれを理解し適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスは、以下の 3 つの事項を統合したものである。(1) 疾患の発症や再発の可能性を評価するための家族歴・病歴の解釈 (2) 遺伝形式、遺伝学的検査、マネジメント、予防、社会資源、研究についての情報提供 (3) インフォームド・チョイス (情報を得たうえでの自立的な選択) とリスクや疾患に対する適応を促進するためのカウンセリング」と述べられている⁹⁾。日

本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011 年)においてもこの定義が引用されており、考慮すべき遺伝情報の特性や遺伝学的検査の留意点、遺伝情報の取り扱いや遺伝カウンセリングの必要性が記載されている¹⁰⁾。日本における遺伝カウンセリングを行う専門職として、主に臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、遺伝看護専門看護師らにより実施されているが、遺伝医療に携わる人材の不足は課題である。遺伝医療で取り扱う疾患は多岐にわたることから多職種の連携によるチーム医療が不可欠である。

3. Project HOPE における二次的所見の返却体制と開示

静岡県立静岡がんセンターでは、2014 年 1 月より、「近未来のがんゲノム医療のシミュレーション」として「Project HOPE (High-tech Omics-based Patient Evaluation for Cancer Therapy)」という臨床ゲノム研究を進め⁷⁾、研究で得られたゲノム情報の結果開示のための院内連携、遺伝カウンセリングシステムを検討してきた。被験者の研究参加のインフォームド・コンセントから検体採取、研究所での解析、そして患者への結果の返却、遺伝カウンセリングとその後のフォローまでには、病院・研究所のスタッフ約 200 名の多職種連携体制が必要であった (図 1)。これまでに 5,019 症例が研究参加に同意し、約 75% は遺伝情報を自身や血縁者の健康維持に役立てたいと遺伝子解析結果開示を希望した。これまでに Project HOPE における SF 開示基準を満たす遺伝性疾患の遺伝子変異を参加者全体の約 1% に認めた。SF の結果開示を受けた患者の反応としては、「自分の情報を知っておくことは大事なことだと思う」、「家族にも検診の大切さを伝えたい」といった言葉が多く聞かれ、おおむね前向きに自身の遺伝情報と向き合い、血縁者との情報共有の意思を示し、患者の半数以上が自身・血縁者の健康のために遺伝情報を役立てたいと考えていることが本研究において明らかになった²⁾。

今後の展望

ゲノム医療が進むなかで遺伝情報を知ることのメリットが語られるようになってきているが、一方で「遺伝」という言葉は未だにネガティブな印象で捉えられることも多い。遺伝情報は血縁者と共有されるため、クライアントによっては得られた遺伝情報

表1 ACMG が提唱した二次の所見として開示することを推奨する遺伝子リスト (ACMG SF v3.0)

表現型	MIM (疾患)	遺伝子名	遺伝形式	
遺伝性腫瘍関連				
家族性大腸ポリポーシス	175100	<i>APC</i>	AD	
家族性甲状腺髄様癌 / 多発性内分泌腫瘍症 2 型	155240 171400	<i>RET</i>	AD	
遺伝性乳癌・卵巣癌症候群	604370	<i>BRCA1</i>	AD	
	612555	<i>BRCA2</i>		
	114480	<i>PALB2</i>		
遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群	168000 (PGL1)	<i>SDHD</i>	AD	
	601650 (PGL2)	<i>SDHAF2</i>		
	605373 (PGL3)	<i>SDHC</i>		
	115310 (PGL4)	<i>SDHB</i>		
若年性ポリポーシス	174900	<i>BMPRI1A</i>	AD	
	175050	<i>SMAD4</i>		
Li-Fraumeni 症候群	151623	<i>TP53</i>	AD	
Lynch 症候群	120435	<i>MLH1</i>	AD	
		<i>MSH2</i>		
		<i>MSH6</i>		
		<i>PMS2</i>		
多発性内分泌腫瘍症 1 型	131100	<i>MEN1</i>	AD	
MUTYH 関連ポリポーシス	608456	<i>MUTYH</i>	AR	
神経線維腫症 2 型	101100	<i>NF2</i>	AD	
Peutz-Jeghers 症候群	175200	<i>STK11</i>	AD	
PTEN 過誤腫症候群	153480	<i>PTEN</i>	AD	
網膜芽細胞腫	180200	<i>RB1</i>	AD	
結節性硬化症	191100	<i>TSC1</i>	AD	
	613254	<i>TSC2</i>		
Von Hippel-Lindau 症候群	193300	<i>VHL</i>	AD	
WT1 関連 Wilms 腫瘍	194070	<i>WT1</i>	AD	
遺伝性心疾患関連				
Ehlers-Danlos 症候群, vascular type	130050	<i>COL3A1</i>	AD	
Marfan 症候群, Loeys-Dietz 症候群, 家族性胸部大動脈瘤・解離	154700	<i>FBN1</i>	AD	
	609192	<i>TGFBR1</i>		
	608967	<i>TGFBR2</i>		
	610168	<i>SMAD3</i>		
	610380	<i>ACTA2</i>		
	613795	<i>MYH11</i>		
	115197	<i>MYBPC3</i>		
肥大型心筋症, 拡張型心筋症	192600	<i>MYH7</i>	AD	
	613690	<i>TNNI3</i>		
	115196	<i>TPM1</i>		
	608751	<i>MYL3</i>		
	612098	<i>ACTC1</i>		
	600858	<i>PRKAG2</i>		
	608758	<i>MYL2</i>		
	604772	<i>RYR2</i>		AD
カテコラミン誘発多形成心室頻拍	611938	<i>CASQ2</i>	AR	
	615441	<i>TRDN</i>		
不整脈原性右室心筋症	609040	<i>PKP2</i>	AD	
	604400	<i>DSP</i>		
	610476	<i>DSC2</i>		
	607450	<i>TMEM43</i>		
	610193	<i>DSG2</i>		

	192500	<i>KCNQ1</i>	AD
Romano-Ward QT 延長症候群 1,2,3 型, Brugada 症候群	613688 603830 601144	<i>KCNH2</i> <i>SCN5A</i>	
	143890	<i>LDLR</i>	AD
家族性高コレステロール血症	603776	<i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	
先天性代謝異常症関連			
ビオチンダーゼ欠損症	253260	<i>BTD</i>	AR
ファブリー病	301500	<i>GLA</i>	XL
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	311250	<i>OTC</i>	XL
ボンベ病	232300	<i>GAA</i>	AR
その他の表現型			
遺伝性ヘモクロマトーシス	235200	<i>HFE</i>	AR
遺伝性出血性毛細管拡張症 (HHT, オスラー病)	600376 187300	<i>ACVRL1</i> <i>ENG</i>	AD
悪性高熱症	145600 601887	<i>RYR1</i> <i>CACNA1S</i>	AD
若年発症成人型糖尿病 (MODY)	600496	<i>HNF1A</i>	AD
RPE65 関連網膜症	204100, 613794	<i>RPE65</i>	AR
Wilson 病	277900	<i>ATP7B</i>	AR

AD autosomal dominant, AR autosomal recessive, XL X-linked
(文献 2 より一部改変引用)

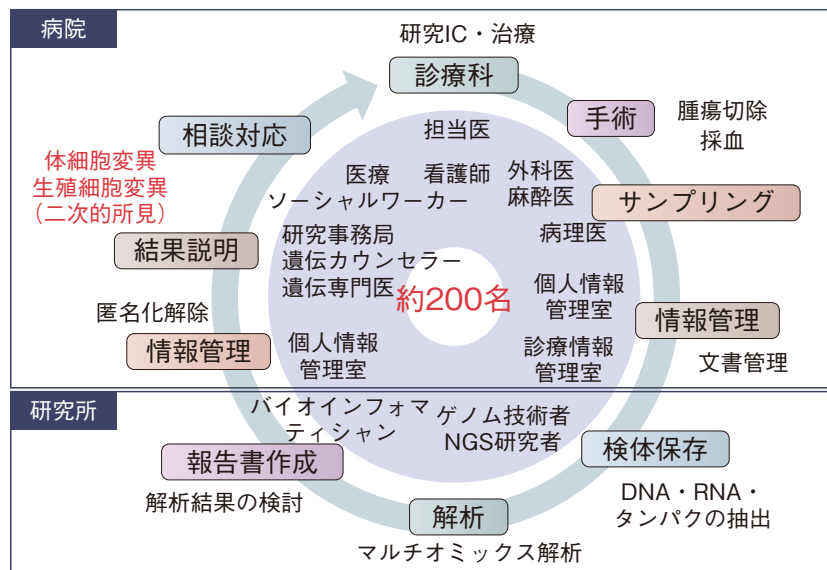


図 1 Project HOPE における多職種・部門間連携

や疾患リスクについて家族と共有することを躊躇する、または望まない場合もある。そのような場において、遺伝カウンセリングは、クライアントの物語に積極的に傾聴し、非指示的な対話を通じてクライアントの自身の気づきによる自発的な意思決定・行動変容のプロセスを支援する。適切な情報、知識を得ることは、不要な不安、罪悪感を軽減する。近年、海外の研究においても精神疾患における遺伝カウ

セリングは、自己効力感を高め有用であることが報告されている^{1, 6)}。

ゲノム研究の成果が急速に蓄積されているなかで、精神医学における遺伝カウンセリングの必要性は高まっている¹¹⁾。精神疾患と遺伝について当事者や家族と語り、ゲノム情報を還元していくためには、遺伝医療に携わる多職種、多領域における連携体制作り、人材育成などさまざまな課題の検討が必要で

ある。今後、精神疾患領域においても当事者、家族にとってよりよいゲノム医療体制構築が進むことを期待する。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

謝辞

本文で紹介した Project HOPE 研究は、静岡県立静岡がんセンターにおける多くの先生方と共同で進めました。本研究の一部は、JSPS 科研費 17K08942 の助成を受けたものです。ご協力・ご支援をいただきました皆様に感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Austin JC (2020) Evidence-based genetic counseling for psychiatric disorders : A road map. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 10 : a036608.
- 2) Horiuchi Y, Matsubayashi H, Kiyozumi Y, et al (2021) Disclosure of secondary findings in exome sequencing of 2480 Japanese cancer patients. *Hum Genet*, 140 : 321-331.
- 3) 厚生労働省 (2021) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. (<https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>)
- 4) 小杉真司 (2021) ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン—その 2 : 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針— (改訂 2 版) 20210908 版. (<http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/kouroukosugi.html>)
- 5) Miller DT, Lee K, Chung WK, et al (2021) ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing : a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*, 23 : 1381-1390.
- 6) Morris E, Batallones R, Ryan J, et al (2021) Psychiatric genetic counseling for serious mental illness : Impact on psychopathology and psychotropic medication adherence. *Psychiatry Res*, 296 : 113663.
- 7) Nagashima T, Yamaguchi K, Urakami K, et al (2020) Japanese version of The Cancer Genome Atlas, JCGA, established using fresh frozen tumors obtained from 5143 cancer patients. *Cancer Sci*, 111 : 687-699.
- 8) 内閣府健康・医療戦略推進事務局 (2021) 全ゲノム解析結果等の患者還元及び研究開発向け利活用について. (https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/genome_dai7/siryu1.pdf)
- 9) National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force (2006) A new definition of genetic counseling : National society of Genetic Counselors' task force report. *J Genet Couns*, 15 : 77-83.
- 10) 日本医学会 (2011) 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. (<https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>)
- 11) Nurnberger JI Jr, Austin J, Berrettini WH, et al (2018) What should a psychiatrist know about genetics? review and recommendations from the residency education committee of the international society of psychiatric genetics. *J Clin Psychiatry*, 80 : 17nr12046.

■ ABSTRACT

Consider the return of individual genetic information from genomic research

Yasue Horiuchi^{1,2)}, Yoshimi Kiyozumi²⁾, Kenichi Urakami²⁾, Ken Yamaguchi²⁾, Masanari Itokawa¹⁾, Makoto Arai¹⁾

1) *Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

2) *Shizuoka Cancer Center*

High-throughput sequencing has greatly contributed to precision medicine.

On the other hand, comprehensive whole-genome analysis has raised a new issue of disclosure of secondary findings, which is different from the original purpose of the analysis, and the response to this issue has been discussed. In Japan, guidelines for secondary findings have been developed, and the disclosure of germline genetic variants, such as cancer genome profiling, is already being performed in clinical practice. However, challenges remain in reporting secondary findings (SF) of germline pathogenic variants and managing the affected patients.

In this paper, we described the prospects and challenges of disclosing genetic information to patients, genetic counseling in Japan, and returning genomic research results to clinical practice, based on our experience in conducting clinical genomic research.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (3) : 133-138, 2022)
