

令和元年6月7日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08539

研究課題名（和文）研究におけるゲノム解析情報を医療等に活かすための課題の検討

研究課題名（英文）Examination of issues for utilizing genome analysis research information in medicine

研究代表者

長神 風二（Nagami, Fuji）

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・特任教授

研究者番号：80501957

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：調査から我が国の主要なコホート調査・バイオバンクでは、ゲノム解析情報を調査対象者本人に対して返却する仕組みはほとんどないことを明らかにした上で、研究における遺伝情報解析の結果を医療機関に提供するにあたっての枠組みについても検討した。我が国では、本人への結果返却後に医療機関へつなくプロトコルは試行的に行われているが、静岡・島根・沖縄等で行われている先進的な取り組みにおいても、医療機関側からの情報を研究利用する一方向的な情報の流れを形成していることが明らかになった。米国の取組についての調査からも、精度管理等、臨床相当の品質を確保した上で全体の枠組みを定義していくことの重要性が浮き彫りになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝情報の解析は、DTCはじめとした商業的な進展も相俟って、一般住民にとってもますます手の届きやすい、日常的なものになってきている。研究の枠組みにおいて行われた遺伝情報解析の結果について、どのような課題を克服していくことで医療に役立てていくことができるかを検討したことは、必ずしも多くない我が国の医療資源を有効に活用していく上でも、社会的にも有意義なことであると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Based on the survey, we clarified that in Japanese major cohort studies and biobanks, the return of genomic results to the research participants are rarely implemented, and then consider the framework for providing the results of genomic analysis in research to medical institutions. In Japan, a protocol to connect to a medical institution after the return to the participant her/himself is conducted only on a trial basis. Even in advanced approaches carried out in Shizuoka, Shimane, and Okinawa, there are one-way flow of information from medical institutions to the research project. A survey of US efforts has also highlighted the importance of defining the entire framework after securing clinical equivalent quality such as quality control.

研究分野：科学コミュニケーション

キーワード：遺伝情報 医療情報 ゲノム医科学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

コホート調査において、近年のゲノム解析技術の進歩により、対象者からゲノム情報を取得することも比較的容易になり、また、過去に蓄積したバイオバンクの試料についても正当な手続きさえ踏めば解析可能な状態になっているものも多い。得られたゲノム解析情報を、対象者に返却するか否かは重要な検討課題となってきたが、倫理的、技術的、経済的な理由から返却にあたっては大変な困難が存在する。一方で、文部科学省等三省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」では、「研究責任者は、個々の提供者の遺伝情報が明らかとなるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関して、提供者が自らの遺伝情報の開示を希望している場合には、原則として開示しなければならない」と明記され、遺伝情報を研究への参加者個人に開示することが原則とされている。更に、ここ数年は、民間サービスによる直接消費者に提供される(DTC: direct to consumers)遺伝学的検査の勃興があり、一人ひとりの遺伝情報を自らが知ることへの社会的関心は高まっている。

個人の遺伝情報は、一人ひとりに合わせた医療(個別化医療)の進展に役立てられるが、コホート調査やバイオバンクから得られた個人の遺伝情報がそのまま医療現場で役立てられるためには非常に多くの課題がある。研究で得られた個人ごとの情報が、医療機関で新たに検査しなくとも既にカルテに書きこまれていれば、治療方針の迅速な決定に寄与し、また医療資源の節約につながることは容易に想像できるが、そのような取組は我が国ではされていないことが推察される。これらの我が国の現状等を整理し、諸外国の検討状況を調査しながら、日本における倫理的法的社会的課題や制度・運用面での課題を検討整理しようと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究はコホート調査等の研究における遺伝情報解析結果を電子的医療記録(EHR: Electric Health Record)に反映する際の倫理的法的社会的課題について扱う。これまで我が国におけるゲノムコホート調査等では、遺伝情報解析の結果を本人に返却しないことがほとんどで、返却に伴う倫理的法的社会的課題の検討は盛んではなかった。昨今、DTC(直接消費者に提供される)遺伝学的検査が急速に普及し、個人が個人の遺伝情報を知ることに対する抵抗は薄れつつある。遺伝情報を正確に得ることで公益が期待されるのは医療機関での診療だが、医療機関外で得られた遺伝情報を診療に反映させる試みはほとんど行われていない。研究等を通じて得られた遺伝情報を診療等に活かすためにEHRに反映させる際の倫理的法的社会的課題について研究する。

### 3. 研究の方法

日本全国の主要なコホート調査及びバイオバンク事業について、現在及び将来において、遺伝情報解析の結果を参加者本人以外の医療機関等への返却が可能な研究デザインが既にされているものがあるかどうか、文献等より明らかにする。また、医療機関等への返却について検討が行われた機関があれば検討内容について調査を行う。

電子的医療記録(EHR)に、研究における遺伝情報解析結果を反映させるためには、研究における解析に臨床レベルでの精度が求められる。米国におけるCLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments)基準相当のものの日本の遺伝情報解析の現場への適用などについて制度的な検討を行う。また、遺伝情報の電子カルテ上での共有における倫理的法的課題について、課題の洗い出しを行う。

主に米国において、既にEHRへの遺伝情報解析結果の反映についての検討は行われ、バイオバンクへの協力者への意向調査の実施や、医療関係者への教育の重要性などの指摘がある最新の研究動向と課題について調査を行う。

### 4. 研究成果

本研究に従事した期間は個人情報保護法の改正とそれに伴うヒトゲノム指針の改訂や、海外においては欧州におけるGDPRの施行など、取り巻く環境の激変期であったといえる。そうした中で、特にデータの公開や共有については大きな方針の転換等を行う研究プロジェクトも多かったが、こと遺伝情報の対象者への返却等、本研究課題の対象とした件については多くの機関・プロジェクト等で特に大きな変更には至っていなかった。そのためEHRへの反映についても多くの機関で行われていないことが明らかになった。

#### 【日本全国の主要なコホート調査及びバイオバンク事業を対象とした調査】

我が国の主要と思われるコホート調査、バイオバンクについて、対象を10程度選定した上で、ウェブサイト等を通じて公開情報を収集した。対象としたコホート調査・バイオバンク事業では、本研究が調査対象とするゲノム解析情報を、調査対象者本人に対し返却する仕組みを持っているものは、ほぼ存在しないことが改めて明らかになった。例外的なものが、東北大学等による東北メディカル・メガバンク計画である。その例外においても、本人への情報返却は限定的な規模のパイロットスケールで行われ、医療情報への反映については行われていないことがわかった。そして本人への返却後、医療機関へつなぐプロトコルとなっている。つまり研究によって得られた遺伝情報をEHRに反映を行うことを研究デザインとして持つ研究機関は事前の予想通り現時点においてないことがほぼ確かめられた。

#### 【医療機関および地域共有型電子カルテ網の整備を行っている機関に対する調査】

国内外の医療機関における遺伝情報の扱いのあり方についての文献調査を行い、また、島根県におけるしまね医療情報ネットワーク協議会や静岡がんセンターの取組、更に、沖縄で那覇市医師会等を中心に行われている先行的な取組について現地調査を行った。沖縄の事例では医療情報や検査情報を広く電子的に収集する仕組みがあるものの、研究で得られた遺伝情報をカルテ側に戻すことは想定されていないことがわかった。また、信州大学において臨床研究的な事業として難聴に係る遺伝子解析の結果を臨床に活用している特筆すべき事例について、関係研究者を招いてセミナーを行った。調査した中では、静岡がんセンターにおいては医療を通じて得たが研究の枠組みで行ったシーケンス解析情報を本人返却する、また電子カルテに書きこんでいく取組を行っている。

さらに、ジェノミクス・イングランドにおいては、遺伝情報解析を実施し、遺伝情報そのものではなく、遺伝情報・診療情報を総合的に解釈し病名や表現型情報として、臨床に活用している事例について伺った。

#### 【倫理的法的課題に関する調査】

アメリカにおいては、eMERGE プロジェクトならびに、All of US プロジェクトにおける情報の扱いについて学ぶため、North Western 大学を訪れインタビュー調査等を行った。また、National Academy of Sciences が 2018 年に発行した研究における結果返却に関する報告書を精査し一部翻訳を行った。

個人情報保護法の大幅な改正に続き、医療法改正に伴って、特に難病においては臨床における遺伝情報解析が研究費扱いで行われている日本の現状との齟齬が生じつつあったが、必ずしも抜本的とは言えない形で解決が行われている。がんゲノム医療中核拠点に関する事業の進展やパネル検査等の保険収載の状況の変化、あるいは、次世代医療基盤法の施行によって生じたことなど、多様な変化によって状況は極めて錯綜しており、本研究の対象としたことを公開していきたい。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

Ishikuro M, Obara T, Nagami F, et al. “Strategic Methods for Recruiting Grandparents: The Tohoku Medical Megabank Birth and Three-Generation Cohort Study” *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 246, 97-105, 2018. 査読有 DOI: 10.1620/tjem.246.97

Kuniyoshi Y, Kikuya M, Nagami F, et al. “Severity of eczema and mental health problems in Japanese schoolchildren: The ToMMo Child Health Study” *Allergology International* 67, 481-486, 2018. 査読有 DOI: 10.1016/j.alit.2018.02.009

Malik R, AFGen Consortium, Chauhan G, Ogishima S, et al. “Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes” *Nature Genetics*, 50, 524-537, 2018. 査読有 DOI: 10.1038/s41588-018-0058-3

Koshiha S, Motoike I, Saigusa D, Ogishima S, et al. “Omics research project on prospective cohort studies from the Tohoku Medical Megabank Project” *Genes to Cells* 23, 406-417, 2018. 査読有 DOI: 10.1111/gtc.12588

Kogetsu A, Ogishima S, Kato K “Authentication of Patients and Participants in Health Information Exchange and Consent for Medical Research: A Key Step for Privacy Protection, Respect for Autonomy, and Trustworthiness” *Frontiers in Genetics* 9, 167, 2018. 査読有 DOI: 10.3389/fgene.2018.00167

Yasuda J, Kinoshita K, Katsuoka F, Ogishima S, Nagami F et al. “Genome analyses for the Tohoku Medical Megabank Project towards establishment of personalized healthcare” *Journal of Biochemistry* 165, 139-158, 2018. 査読有 DOI: 10.1093/jb/mvy096

Noguchi S, Arakawa T, Ogishima S et al. “FANTOM5 CAGE profiles of human and mouse samples” *Sci Data* 4, 170112. 2017. 査読有 DOI: 10.1038/sdata.2017.112

Low Siew-Kee, Ogishima S, et al. “Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population” *Nature Genetics* 49, 953-958, 2017. 査読有 DOI: 10.1038/ng.3842

Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O, Suzuki Y, Kawame H, Fuse N, Nagasaki M, Kawai Y, Kojima K, Katsuoka F, Saito S, Danjoh I, Motoike I N, Yamashita R, Koshiha S, Saigusa D, Tamiya G, Kure S Yaegashi N, Nagami F, Ogishima S et al. “Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals” *Journal of Human Genetics* 63, 213-230, 2017. 査読有 DOI: 10.1038/s10038-017-0347-1

Takai-Igarashi T, Kinoshita K, Nagasaki M, Ogishima S, Nakamura N, Nagase S, Nagaie S, Saito T, Nagami F, Minegishi N, Suzuki Y, Suzuki K, Hashizume H, Kuriyama S, Hozawa A, Yaegashi N, Kure S et al. “Security controls in an integrated Biobank to protect

privacy in data sharing: rationale and study design” BMC Medical Informatics and Decision Making 17, 100, 2017. 査読有 DOI: 10.1186/s12911-017-0494-5

Koehler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, Foster E, McMurry J, Ayme S, Baynam G, Bello SM, Boerkoel CF, Boycott KM, Brudno M, Buske OJ, Chinnery PF, Cipriani V, Connell LE, Dawkins HJ, DeMare LE, Devereau AD, de Vries BB, Firth HV, Freson K, Greene D, Hamosh A, Helbig I, Ogishima S, et al. “The Human Phenotype Ontology in 2017.” Nucleic Acids Res. 45, D865-D876, 2017. 査読有 DOI: 10.1093/nar/gkw1039

Pan X, Nariai N, Fukuhara N, Saito S, Sato Y, Katsuoka F, Kojima K, Kuroki Y, Danjoh I, Saito R, Hasegawa S, Okitsu Y, Kondo A, Onishi Y, Nagami E, Kiyomoto H, Hozawa A, Fuse N, Nagasaki M, Shimizu R, Yasuda J, Harigae H, Yamamoto M “Monitoring of minimal residual disease in early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia by next-generation sequencing.” Br J Haematol. 176, 318-321. 2017. 査読有 DOI: 10.1111/bjh.13948

Koshihara S, Motoike I, Kojima K, Hasegawa T, Shirota M, Saito T, Saigusa D, Danjoh I, Katsuoka F, Ogishima S, Kawai Y, Yamaguchi-Kabata Y, Sakurai M, Hirano S, Nakata J, Motohashi H, Hozawa A, Kuriyama S, Minegishi N, Nagasaki M, Takai-Igarashi T, Fuse N, Kiyomoto H, Sugawara J, Suzuki Y, Kure S, et al. “The structural origin of metabolic quantitative diversity.” Sci Rep. 6, 31463, 2016. 査読有 DOI: 10.1038/srep31463

Mizuno S, Ogishima S, Nishigori H, Jamieson DG, Verspoor K, Tanaka H, Yaegashi N, Nakaya J. “The Pre-Eclampsia Ontology: A Disease Ontology Representing the Domain Knowledge Specific to Pre-Eclampsia.” PLoS One, 11 e0162828, 2016. 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0162828

Ishikuro M, Nakaya N, Obara T, Sato Y, Metoki H, Kikuya M, Tsuchiya N, Nakamura T, Nagami E, Kuriyama S, Hozawa A; ToMMo Study Group. “Public Attitudes toward an Epidemiological Study with Genomic Analysis in the Great East Japan Earthquake Disaster Area.” Prehosp Disaster Med 31, 330-334. 2016. 査読有 DOI: 10.1017/S1049023X16000182

Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami E, Arai T, Kawaguchi Y, Osumi N, Sakaida M, Suzuki Y, Nakayama K, Hashizume H, Tamiya G, Kawame H, Suzuki K, Hozawa A, Nakaya N, Kikuya M, Metoki H, Tsuji I, Fuse N, Kiyomoto H, Sugawara J, Tsuboi A, Egawa S, Ito K, Chida K, Ishii T, Tomita H, Taki Y, Minegishi N, Ogishima S, et al. “The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission” J Epidemiol. 26, 493-511, 2016. 査読有 DOI: 10.2188/jea.JE20150268

〔学会発表〕(計 5 件)

荻島創一 “データシェアリングの国外の動向と東北メディカル・メガバンク統合データベース dbTMM の取り組み” 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018.

Fuji Nagami and Yayoi Aizawa “Return of genomic results in the research context-review of global situation” American Society for Human Genetics, San Diego, USA, 2018.

Fuji Nagami “How Tohoku Medical Megabank Project treat the NGS information?” NGS 現場の会 第五回研究会, 2017

荻島創一 “個人情報保護法改正とゲノムデータの取扱い、国内外の動向” バイオメディカルデータサイエンティスト養成集中講座, 2017.

Fuji Nagami, Hiroaki Tomita “Ethical Issues and Data Protection Within the Tohoku Medical Megabank Project” 2015 World Congress of Psychiatric Genetics, Toronto, Canada

〔図書〕(計 1 件)

長神風二 米村 滋人編「生命科学と法の近未来」信山社出版 2018

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：荻島 創一

ローマ字氏名：(Ogishima, Soichi)

所属研究機関名：東北大学

部局名：東北メディカル・メガバンク機構

職名：教授

研究者番号(8桁): 40447496

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。