

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005 年度～2009 年度

課題番号：17019003

研究課題名（和文） ゲノム医学研究支援体制の構築に関する研究

研究課題名（英文） Study for establishment of genome medical research supporting system

研究代表者

氏名（ローマ字）：羽田 明 (Akira HATA)

所属機関・部局・職：千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00244541

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、わが国のヒトゲノム研究推進のために、どのような研究支援体制が必要であるかを明らかにすることである。高頻度疾患のヒト試料収集に関する支援として、インフォームド・コンセント(IC)履行補助者の養成と派遣が最も望まれていることがわかった。そこで本研究プロジェクト終了後も継続できる学会による認定制度として発足させた。一方、低頻度疾患に関する支援として臨床遺伝分野の全国ネットワーク構築をおこなった。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to find out what kind of supporting system to recruit samples for genome medical research is most effective, convenient, and ethical in Japan. For common diseases, support personnel for informed consent procedures are revealed to be the most demanding. We decided to establish genome research coordinator accreditation system. Now we have the system based on the Japanese Human Genetic Society, and a significant number of coordinators have been certified. For rare diseases, nation-wide network of certified medical geneticists was constructed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
17 年度	6,400,000	0	6,400,000
18 年度	6,800,000	0	6,800,000
19 年度	6,700,000	0	6,700,000
20 年度	6,700,000	0	6,700,000
21 年度	6,700,000	0	6,700,000
総計	33,300,000	0	33,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：応用ゲノム

キーワード：ゲノム, 研究支援, インフォームド・コンセント

1. 研究開始当初の背景

わが国のゲノム疫学研究は、研究者個々人の努力によってヒト試料収集を進めていたため、その規模において欧米に比べ立ち遅れ

が明らかであった。また、臨床現場でのヒト試料収集も、我が国特有の忙しさから、医療スタッフは研究協力をしたくてもできない状況にあった。また、頻度の少ない疾患群を

研究対象とする場合、個々の施設で専門医が対応する事が多く、わが国全体での共同研究体制構築が求められる状況であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒトゲノム研究推進のために、どのような研究支援体制が必要であるか、実践をとおして明らかにすることである。研究対象とする疾患によって、必要とされる支援体制には共通する部分と、固有の部分がある。固有部分の多くは、その疾患頻度に起因する。そのため、本研究では、対象として比較的頻度の高い「脳動脈瘤」と個々には頻度の低い「多発奇形／精神発達遅滞(MCA/MR)」を選んだ。

3. 研究の方法

共通する研究支援項目として、ヒト試料集配システムの構築がある。ヒト試料の匿名化、DNA抽出、場合によってはリンパ球の株化など試料の処理、処理後の複数の研究施設への配送などがある。この点は、複雑な流れを決める必要のあるMCA/MR症例で検討し、他の疾患群に関しては、必要な部分を共通化して使うこととする。MCA/MR症例の収集・解析システムに必要な項目は以下の通りである。

- (1) 全国にまたがる遺伝医療診療部門のネットワーク化を目指し、コア施設を決め、どのような集配方法が最も適切かを議論する。
- (2) 診療部門からヒト試料を提出するための匿名化を含めたシステムを構築する。
- (3) 提出されたヒト試料の収集、DNA抽出、株化の業務委託。
- (4) 解析担当機関への処理された試料の送付。
- (5) 解析。
- (6) ヒト試料バンキング。
- (7) 診療情報収集システムの構築とオンラインでの診断へ向けた議論。
- (8) 構築したシステムを基に全国の遺伝医療部門への呼びかけ、全国ネットワークの構築推進。

比較的頻度の高い疾患における固有の支援体制の検討には「脳動脈瘤」を選んだ。日常の臨床現場における正常対照および罹患症例、さらに家系例収集を効率よく行うにはどのようなシステムが必要であるかを検討する。頻度の高い疾患に関しては、対象人数が多いため、臨床現場などで研究内容を説明し、同意者から研究参加承諾書をいただくICを、臨床現場の医師、看護師が担当する事は時間的に難しく、これがわが国におけるヒトゲノム研究の大きな阻害要因になっていると考えた。一方、改訂されたゲノム指針では、IC履行補助者に関する記載が追加された。ここでは「研究の内容及び意義等について十分に理解している者」とあるが、臨床現場で実際に働くには、研究内容以外にどのような知識、

能力が必要で、その必要条件を満たすにはどのような研修、資格審査が適切かに関しては記載がない。そこで、「インフォームド・コンセント履行補助者」をゲノムメディカルリサーチコーディネータ(Genome Medical Research Coordinator: GMRC)と名付け、これらの点を検討することにした。既に我々は、本プロジェクト開始前に千葉大学内のプロジェクトにおいて、同様の人材養成に向けた講習会などを実施していたので、この経験を基に、支援班の援助を受けて、応用ゲノム内のヒト試料収集が必要な計画班を対象として、養成セミナーを開催する。さらに、到達目標、養成方法、業務内容、制度のあり方などについて検討し、プロジェクト終了後も継続できる制度構築のありかたを明らかにする。

一方、ゲノム医学研究が進んでいる諸外国において、支援する人材の状況を、①実際に訪問して調査、②ウェブアンケートを作成し、アンケート実施、の2つの方法で明らかにすることとする。

一方、個々には頻度の低い疾患(応用ゲノム内のプロジェクトとして高精度ゲノムアレイ応用対象としてのMCA/MR)における固有の支援体制として、全国にまたがるネットワークを構築し、同一の診断名のついていない稀少疾患をグループ化する事により、わが国から新規症候群の発信が効率よくできるようなシステム構築が考えられる。その為の要件を5施設程度のコア施設で検討し、明らかにする。

その他、ゲノム医学研究支援体制として必要と思われる、説明文書資料、ウェブページの開設などの項目を順次、検討していくことにする。

研究開始時の計画の要約は以下のとおりである。

- ① ヒト試料集配システムの構築
- ② IC履行補助者(GMRC)の養成
- ③ 海外でのゲノム研究支援状況調査
- ④ 説明文書および研究協力を求めるウェブページの作成

① ヒト試料集配システムの構築

ヒト試料を臨床現場から研究機関へ送付する手続きなどの業務を担当医が個人的におこなうのが通常であったが、これを検査会社への業務委託を進める。検査会社はすでに臨床検体の検査を請け負うため、病院担当者がいる、試料の扱いになれているなどから業務委託先として最適と判断した。但し、ヒト試料は研究目的であるため、病院から出す段階での匿名化が望ましい。そこで、パイロットスタディとして、匿名化番号発行システム(NTTデータ社製 SecureName)を5台導入し、5施設からの試料集配において、有効性を検

証する。他はヒト試料提出申込書にあらかじめ匿名化番号を印刷し、名前、カルテ番号などは病院控へのみに転写され、外部に出る申込書から除かれる方法をとる。

検査会社との業務委託は下記のものを含む。「MCA/MR」症例収集では、a. 病院からのヒト試料受取、b. 匿名化用資料提出申込書と採血管をセットで用意し、関係外来に配布、c. DNA抽出、リンパ球の株化およびDNA抽出、d. 解析研究をする施設へ配送、の4段階での業務契約とする。

② IC 履行補助者の養成

IC 履行補助者を GMRC と名付ける。GMRC 制度設立を念頭に置いて、到達目標、制度規則、制度細則の案を検討する。応用ゲノム内のプロジェクトを主要な対象として、養成セミナーを開催する。その結果を踏まえて、今後の制度のあり方を検討する。また、養成した GMRC を実際の臨床現場に派遣し、その有効性、改善点を検討する。

脳動脈瘤のプロジェクトにおいて、症例、対照、家系列の収集をすすめる。

③ 海外でのゲノム研究支援状況調査

海外で行われているゲノム研究および遺伝要因を視野においたコホート研究を、文献やホームページで調査し、ウェブ上でのアンケート調査をおこなう。また、研究者に直接依頼し、訪問調査を企画する。

④ 説明文書および研究協力を求めるウェブページの作成

IC を得る上で、わかりやすくかつ説明しやすい文書が欠かせない。また、疾患の現状、治療法、予防法などを広く一般に啓発し、そのうえで研究協力を求めるために、ウェブページは最適なツールである。また、研究協力施設との共同研究を進める上でも有用である。その為、他のプロジェクトにおけるひな形を作るという意味で、脳動脈瘤に関する研究協力を目的とした、文書とウェブページの作成をおこなう。

4. 研究成果

(1) ヒト試料収集システム

MCA/MR 症例

微細ゲノム構造異常の検出を目的とした、高精度ゲノムアレイ解析をおこなう、MCA/MR 症例のヒト試料集配システムは下図に示す手順でおこなう。研究期間中、特に問題なく稼働した。

今回のプロジェクトにおける匿名化に際し、匿名化番号発行システム(SecureName)は有用ではなく、複写式ヒト試料提出申込書のうち、外部に出る部分には個人情報転写せず、匿名化番号のみで対応することが最も手

間がかからず有用であることがわかった。脳動脈瘤症例収集においても、今回構築したシステムの一部を利用した。さらに支援委員会でヒト試料収集支援をおこなう糖尿病、パニック障害などの疾患に対しても利用を広げた。

頻度の低い MCA/MR に関する支援として、全国の臨床遺伝専門医のネットワークづくりを企画した。北海道から沖縄までの合計 16 施設のネットワークを構築することができた。さらに、診断不明例を対象とした臨床情報収集および症例検討システムの構築をおこなった。学会開催時などを利用して、何度か会議を開催した。

東京医科歯科大学で、全ゲノムを対象とした高精度ゲノムアレイとは別に、既知の隣接遺伝子症候群、各染色体のテロメア部分をカバーする Genome Disorder Array (GDA) を作成した。初代の GDA に見られた不備を検証しつつ、バージョンアップ作業を行い、現在、新たなバージョンが提供されている。これらは医科歯科での別予算で準備されている。各施設からの試料提供者へは GDA 解析の結果は数ヶ月以内に返すことで、協力を得る仕組みとしている。全ゲノムを対象としたアレイ解析は、参加施設による投票で、高得点を得た者を優先的に解析するシステムをとった。その結果、これまでに 200 例程度の症例を GDA で解析し、既知の疾患 8 例、サブテロメア部分の異常が 20 例以上検出できた。10%程度の検出率は、欧米の同様の試みでもほぼ同程度であり、検出力が良好であることが明らかとなった。その後、さらに解析を進んでいるが、投票することが、異常検出に有用であるとは限らないことが明らかとなってきた。

何度も会議を開くには、時間と資金がかかるため、ウェブ上での臨床情報共有システムの開発もすすめて、そのプロトタイプを作った。その有用性は現在、検討中である。

また、貴重なヒト試料を将来にわたって有効に使用するための、バイオバンクを目指した試料保存を東京医科歯科大学難治疾患研究所バイオリソースセンターにおき、順調に症例が蓄積されている。

脳動脈瘤研究

脳動脈瘤の遺伝的背景を探る研究をすすめるには、罹患者群、正常対照群、家系列の 3 種類の集団をできるだけ多く収集する必要がある。

罹患者は主に関東圏内の脳外科がある基幹病院に依頼し、承諾が得られた施設の外来で収集を行った。主に脳動脈瘤破裂症例の回復後、外来フォローに通っている方を対象として、GMRC が数ヶ月通い、試料収集に努めた。数ヶ月毎のフォローが多いため、効率よく収集する事が可能であった。

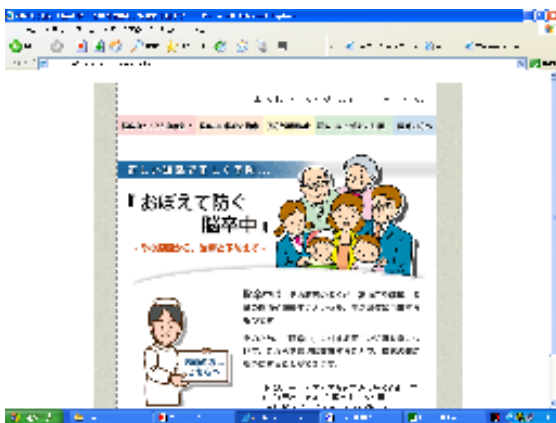
次の正常対照に関しては、MRI を使う脳ドック施設を対象として、協力を依頼した。その結果、千葉市と埼玉県の施設から協力を得る事ができた。継続して3名のGMRC(パートタイムを含む)を派遣し、時間調整をしながら収集を継続した。

最後の家系例収集は最も困難が予想されたので、脳ドック学会に相談を持ちかけた。学会理事会で研究計画に賛同を得られ、学会への協力要請に、理事会名を使うことが許可された。そこで、会員の施設ほぼ全部に脳動脈瘤の家系例収集に関して協力要請をおこなった。家系例がある場合は、FAXでの情報提供をしてもらうこととなった。家系例の情報が得られた場合、所属の倫理委員会申請書記載などのサポートも千葉大学のGMRCが担当した。倫理委員会での承認後は、主治医が対象患者にGMRCが連絡することの許可を得た後、GMRCから改めて直接連絡し、協力が得られる場合は訪問の日程調整を行った。訪問時に血縁者にも接触できるよう、できるだけ手を尽くすという方針で進めた。

以上のような手順で、青森県、栃木県、大阪府、九州、四国などへのGMRC派遣をおこなった。また、家系例の情報をより正確にし、かつ広げるため、MRA検査の補助を一部で行った。以上の努力により、これまで収集した試料数は概略、以下のとおりである。まず、正常対照(脳ドックで脳動脈瘤がなかった)800例程度、脳動脈瘤症例(孤発例)300名程度、家系例は34家系67名の方に協力を得ることができた。

一方、ウェブ上に疾患のわかりやすい説明と、現在、どこまで医療が進んでいるかを開設したサイトを作成した。また、研究協力を呼びかけるページでは、質問ボックスも設けた。これまでの総質問数は40弱であったが、その結果、質疑応答のやりとりからMRA検査補助も活用しながら、これをきっかけに脳動脈瘤が見つかった方、家系例収集に協力をいただいた方もあった。

(2)GMRCの養成制度の検討



2005年度に応用ゲノム内のGMRC養成セミナーを開催した。開催までに以下の手順を踏んだ。

*5月17日、第1回制度準備委員会で到達目標、資格認定の話合い。

*6月3日、応用ゲノム支援委員会会議で養成セミナーの必要性について検討、総括班の意見聴取

*7月4-8日 第1回養成セミナーの実施。
対象は応用ゲノムの班員関係者が中心であったが、がん遺伝疫学グループと共同で開催した。

この経験を基に、到達目標、制度規則、制度細則の案を検討した。その結果、本特定領域研究終了後も継続する制度とするためには、ヒトゲノム研究関連の複数学会による制度構築が適切と判断した。日本医学会所属の学会から、研究上、ヒト試料解析を使う可能性のある学会を抽出して、日本人類遺伝学会理事長名で、参加を呼びかけた。その結果、委員を出して、制度設計に参加すると表明した学会は10学会となった。その他、16学会が協力学会として登録した。2006年12月11日、第1回GMRC制度委員会を開催した。2007年度中にメールなどによる意見の集約を図る予定であったが、学会により目指す方向が大きく異なり、無理に集約すれば、所期の目的を達成できない可能性が高いと判断せざるを得ない状況となった。その経過で、離脱する学会もあった。その後、全国規模でヒトゲノム研究を進めている研究者が多く所属する日本人類遺伝学会理事会で状況を検討した結果、単独で制度設計をおこない、その方針に同意する学会は協力学会として名を連ねることが、合意された。

その間、各プロジェクト下で、既にIC履行補助業務を既におこなっているコーディネータを、対象として、特に資格化へのニーズを調査した。対象はオーダーメイド実現化プロジェクトで働いている165名で、そのうち126名(76%)の回答が得られた。その結果、資格化が不要との回答は10%にとどまり、多くのコーディネータが何らかの資格化を必要としている事がわかった。「修士証明書発行」と「学会認定資格」で40%の声は反映できる事がわかった。この調査により、学会認定資格制度の構築を早急に進めることとした。そこで、まず、これまで実績がある方を認定する暫定制度での認定からスタートすることとした。2011年3月まで有効である暫定認定は2008年7月に書類審査のみで実施し、合計161名が認定された。一方、筆記試験を課す第1回恒久制度認定は2008年12月6日に実施し、講習会修了後83名が受験し、77名が認定された。恒久制度認定受験は暫定制度で認定された方が多かったが、3名の暫定制度非認定者がいた。恒久制度の不合

格者は6名であったが、暫定制度の期限が切れるまでの受験と合格が必要となる。2010年2月20日に第2回恒久制度認定講習会と認定試験を行う予定である。

現在、資格取得者の更新制度を検討している。恒久制度は5年間有効の制度とし、5年間に30ポイント獲得することで、更新が可能とした。学会参加は10ポイントである。更新制度は人類遺伝学的知識、その他の知識を得るために、遺伝医学セミナー初級コース、学術大会時にGMRCのメンバーが集まり、資格取得者を中心としたワークショップを開催するなどを実施している。

また、現在、GMRCのメンバー間の情報共有を図るため、メーリングリストなどを準備している。求職情報などから情報を共有化する予定である。今後のあり方などをワークショップで議論していく予定である。

(3) 海外でのゲノム研究支援に関する人材の状況調査

訪問調査とウェブアンケートにより、状況を調査した。訪問調査は2006年2月5日-2月10日まで、以下の3施設でおこなった。

*Genetic Alliance BioBank (当事者団体が設立したバンク)

*NUGene Bank (Northwestern Universityで設立した外来受診者を対象としたバンク)

*NHLBI's Framingham Heart Study (住民ベースのコホート研究)

その結果、以下の点が明らかとなった。

- ナースが多いが、その資格に制限はない。
- 研究代表者の責任の下に活動している。
- 承諾書も得ることができる。
- 電話での研究説明もしている。承諾が得られたら試料採取用資材を送付。
- 頬粘膜の場合は本人がそのまま返送。
- 血液の場合は協力者の近隣のドクターあるいはナースに依頼。

次に海外で行われているゲノム研究および遺伝要因を視野においたコホート研究を、文献やホームページで調査し、ウェブ上でのアンケート調査をおこなった。対象は2005年1月から2008年1月までのインパクトファクター5点以上の英文医学雑誌に掲載された多因子疾患のゲノム疫学研究論文の著者とした。25ヶ国の686論文の著者693人にe-mailで依頼した結果、15ヶ国から53の回答が得られた。約50%は米国からの回答であった。このうち、IC履行補助者を活用している20グループに追加の調査を依頼したところ、9グループの回答が得られた。回答を解析した結果、以下の点が明らかとなった。

- 53グループ中、40グループでは医師あるいは看護師が直接、参加者募集に関与していた。
- ICを実施している場所は、53グループ

中、43グループが病院あるいは診療所であった。22グループは協力者の自宅を訪問してICを履行していた。

- IC履行補助者を活用していたのは53グループ中、20グループであり、その多くは米国であった。
- この20グループのうち12グループでは、IC履行補助者が90-100%のIC履行を担当していた。
- これに対して、イギリスからの6グループ全部で看護師がICを担当していることがわかった。
- リクルートするヒト試料数が2000以下と少ないほど医師の関与が多かったが、それ以上になるとIC履行補助者と看護師が主要な役割を果たしている。
- IC履行補助者を活用しているグループにその利点を追加調査したところ、①よく訓練されたコーディネータはICに関する理解が深く、参加者の質問に対して医師、看護師、遺伝カウンセラーよりも適切に答えることができる、②他の職種よりも時間を多くとることができる、③人件費が安い、④自己決定に際して、より自分の判断を優先できる、などの意見が得られた。
- ICにおける守秘義務について、20グループのうち5グループが法的に求められている職種、11グループが個人的な契約による、7グループが口頭で確認したあるいは教育訓練を受けることによる、と回答した。
- 20グループすべてで、IC履行のon-the-job trainingが実行されていたが、教育訓練後の認定試験を実施していたのは12グループのみであった。

多因子疾患の解析に独立した別のデータセットが要求され、さらにGWASが利用可能になった為、従来よりもはるかに多いヒト試料が必要となってきた。本研究でも多数のヒト試料を要する研究では、IC履行補助者を積極的に活用していることがわかった。わが国では特有な医療体制のため、医療スタッフは多忙を極め、研究に協力したくてもできない状況は欧米よりもはるかに厳しいと思われる。従って、IC履行補助者の活用は、わが国でゲノム医学研究を進める上では必須であると判断できる。

また、治療を担当する医師に依頼されると断りにくい状況ができることは否定できない為、協力者の自己決定を十分担保するという生命倫理的な側面からも、IC履行補助者の活用は望ましいと思われる。

(4) 説明文書および研究協力を求めるウェブページの作成

脳動脈瘤収集のため、説明文書と疾患の解

説を記載したサイトを構築し、研究協力のページと質問を受け付けるコーナーを設けた。説明文書とチラシは説明をよりわかりやすくするために極めて有効であった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Yamamoto M, Funamizu M, Muto K, Hata A. International web-based survey of informed consent procedures in genetic epidemiological studies: towards the establishment of a research coordinator accreditation system. *J Hum Genet.* 54, 713-720, 2009
- ② Suzuki Y, Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Shimojo N. CD14 and IL4R gene polymorphisms modify the effect of day care attendance on serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* 123, 1408-1411, 2009
- ③ Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, van den Berg LH, Mane S, Mason CE, Choi M, Gaál E, Bayri Y, Kolb L, Arlier Z, Ravuri S, Ronkainen A, Tajima A, Laakso A, Hata A, Kasuya H, Koivisto T, Rinne J, Ohman J, Breteler MM, Wijmenga C, State MW, Rinkel GJ, Hernesniemi J, Jääskeläinen JE, Palotie A, Inoue I, Lifton RP, Günel M. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nature Genet* 40, 1472-1477, 2008
- ④ Hayashi S, Okamoto N, Yoshio Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Heterozygous Deletion at 14q22.1-q22.3 including the *BMP4* gene in a Patient with Psychomotor Retardation, Congenital Corneal Opacity and Feet Polysyndactyly. *Am J Med Genet.* 146A, 2905-2910, 2008
- ⑤ Hayashi S, Mizuno S, Migita O, Okuyama T, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. The *CASK* gene harbored in a deletion detected by array-CGH as a potential candidate for a gene causative of X-linked dominant mental retardation. *Am J Med Genet.* 146A, 2145-2151, 2008

[図書] (計 1 件)

アレイ CGH 診断活用ガイドブックー知っておきたい染色体微細構造異常症ー稲澤讓治, 蒔田芳男, 羽田 明編 医薬ジャーナル社、2008、239

[その他]

ホームページ

<http://www.genome-sci.jp/kumomaku/>

<http://jshg.jp/qualifications/gmrc.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

氏名：羽田 明 (Akira HATA)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00244541

(2) 研究分担者

氏名：久保田基夫 (Motoo Kubota)

千葉大学・医学部附属病院・助手

研究者番号：10225211

氏名：石井拓磨 (Takuma Ishii)

千葉大学・大学院医学研究院・助手

研究者番号：70312452