

全ゲノムシーケンス解析に基づく遺伝情報の開示に関する研究の紹介

概要

本研究は個人の血液サンプルから全ゲノム解析を行い、未来の医療に役立つデータネットワークを構築するとともに、その解析結果から個人のがんのリスクや薬剤の副作用の予測に役立つ情報を報告書として返却します。従来の遺伝子検査との違いは大学病院ならではの高度な機器と専門家による信頼性の高い結果が得られることを目指しています。現段階では病的な意義が不明なものは開示対象外ですが、将来的に意義が明らかとなる遺伝情報には今回の結果をもとに報告することも可能と考えています。本研究では、どのような結果をお返しするべきなのか合わせて検討をするためインタビューを行います。本研究の結果により生活習慣の改善やがん検診の受診などで健康寿命の延長が期待できると考えております。

1. 本臨床研究について

健康管理や疾患の治療に個人が生まれながらに持つ体質あるいは遺伝情報を役立たせる時代となってきました。しかし、遺伝情報のなにかが疾患と関わり、なにかが健康へ影響を及ぼさない個人の特徴（多様性）につながっているのかまだまだよくわかっておりません。したがって遺伝情報は調べたけれども、その情報が疾患や健康にどのような意味があるのか不明となって、情報を十分に活用できない場合もあると知られています。そこで、筑波大学では、附属病院で解析した遺伝情報を蓄積し、将来に役立てるデータネットワークを構築しています。このような蓄積により、疾患と関連する遺伝情報の変化を検討することが可能になります。

さて、遺伝情報の「遺伝」と「遺伝子」の実体について説明をします。親の体質（体の特徴や傾向など）が子ども伝わることを「遺伝」と呼びます。「遺伝子」とは、「遺伝」に必要な物質の最小の一まとまりを指す学術用語です。人間の場合、約2万2千個程度の「遺伝子」が、体中の細胞（約37兆個）全てに組み込まれています。「遺伝子」は、G、C、T、Aという四種類の塩基とリン酸・デオキシリボ



ースからなるDNA（デオキシリボ核酸）とよばれる物質が、紐の様に連なって構成されています。DNAはさらにRNAという異なる種類の核酸の連なりに写し取られ、こ

の RNA を基にしてタンパク質が合成されます。これら核酸の並びに変化があると、最終的なタンパク質がうまく作られなくなったり、機能しなくなることがあります。一般的な「遺伝子解析」とは、こうした核酸の連なりを読み取り、その違いを調べることで、ゲノムシーケンス解析は、そのなかでも、個人がもつ染色体全ての遺伝子配列（ひとそろいの遺伝情報をゲノムと呼びます）を対象に解析するという意味になります。

また、遺伝情報をもつ核酸は目で見ることできません。細胞内では DNA とタンパク質のかたまりである染色体という物質でのみ目にすることができます。染色体は多くの人が同じ数と形をもっていますが、一部が増えたり減ったりすることで遺伝情報の量が変わり、病気と関係する場合もあります。しかし一方で、病気とは関係しない個人の違い「バリエーション」が多数あることもわかっています。染色体の数や形を調べる通常の検査は、染色体検査（分染法、FISH 解析法、アレイ解析法など）なのですが、ゲノム全体を対象にした遺伝子解析ではある程度予測がつくこともわかっています。

人間の遺伝情報としては約 30 億個という膨大な数の塩基が連なっているため、一人一人の患者さんについて、全ての遺伝子の状態を正確に読み取るとは大変に困難があります。そこで、各個人が持つ疾患とは関係のない遺伝子の特徴と病気の方が特徴的にもつ遺伝子の特徴とのデータを収集し、蓄積することが本研究の大きな目的です。疾患と関係する、あるいは関係しない遺伝子の変化を明らかにします。病気との関係する核酸の変化の特徴が明らかになれば、病気の原因解明、現在ある治療法の改良、疾患のなりやすさの予測、新しい治療法の開発等が期待される為、このような解析が世界中で盛んに行われています。

2. この研究の意義と目的

この研究では、検査を受けた本人がもつ将来起こりうるがんなど様々な疾患のリスク情報について、すでに十分な知見のある事柄について、医学的裏付けを十分に行った上で提供します。このことによって、疾患リスクの回避又は軽減のために役立てる情報になります。さらに、一般の方の全ゲノム解析を行いその情報を蓄積したデータを将来の解析に役立てます。

3. 解析の方法

本研究では、8.5mL の血液を追加で採取し遺伝子解析に使用します。通常の採血と同様の手技で血管穿刺を行い、一般的な採血を超えるリスクはありません。

採血のあと、あなたの臨床症状と検体は本研究でのみ使用する登録番号で管理し、個人が特定されることはありません。ご本人のものと照合するための対応表はパスワード管理を行いつくば予防医学研究センターあるいは各実施機関の担当者が厳重に保管します。その後、血液はつくば市内にある iLAC 社において、次世代シーケンサー（遺伝情報である核酸配列を読み取る装置）を用いて血液に由来する核酸（DNA あるいは RNA）の全ゲノムあるいは疾患関連領域の解析を行います。結果は、外部委託機関である三菱スペース・ソフトウェア社で自動解析が行われた後、筑波大学の医師などを含む専門家による意義付けが行われ、「全ゲノム遺伝子解析結果報告書」としてあなたに開示されます。さらに、同意をいただける場合には、Illumina 社の提供するアノテーションプログラムによる解析を同時に行う場合があります。Illumina 社は、iLAC 社が使用する次世代シーケンサーの製造会社です。この場合には、解析データを暗号化した上で Illumina 社に送付され三菱スペース・ソフトウェア社で行うのと同様の解析を行います。実際の結果報告書においては、両者の解析結果を確認し専門家による意義づけが行われます。解析結果と結果報告書は個人が特定できない状態で筑波大学プレジジョン・メディスン開発研究センター(PMC)と筑波大学附属病院内の最もセキュリティーが高い環境におかれたサーバーに蓄積されます。これらのうち、疾患との関連が高い変異情報が同定されたときには将来の研究に役立てるために、匿名化された情報として学会での報告や国内外の疾患情報データベースに登録されることがありますが、希望されない場合は同意書でその意思を示してください。診療情報や解析結果、結果報告書などのデータを使って、遺伝性疾患の遺伝子異常が検出される割合などを算出します。また、全過程での問題点を抽出し、その改善につなげます。結果報告書を受け取った後にはインタビューへのご協力をお願いいたします。

4. 予想される利益と不利益

本研究は、特定の疾患リスクや薬剤への代謝効率、あるいは治療法のある希少難病の罹患状態がわかることで、生活習慣の改善や、よりよい治療の選択あるいはがん検診の受診などの行動変容につながり、結果として個人の健康寿命に寄与することを期待しています。また、あなた自身の直接的な利益には結び付かないものの、ゲノム情報のデータネットワークの拡充によって、個人の個性に結びつくような遺伝子配列の違いや疾患にかかわる遺伝情報を明らかにし、将来の有用な医薬品の開発や医療の提供につながる可能性があります。なお、本研究ではご自身の健康管理に結び付かない劣性遺伝疾患

の保因者についての情報については基本的には返却しません。なぜなら、このような疾患は数千にもおよび、ほぼ全ての個人がなんらかの劣性遺伝疾患の保因者であり、そのような病的変異を持っていても発症することはないか極めて稀であるからです。あなたのパートナーが同じ疾患の保因者であることも稀で、通常、子や家族がその疾患を発症することもあります。従って返却するメリットはなく、不確かな情報を与えることによる精神的不安などのデメリットの方が大きいと考えます。（「8.本研究における遺伝子解析の限界について」参照）

採血は他の採血タイミングに合わせるようにいたしますが、新たな採血を行う可能性があります。いずれにしても通常の採血と同様の手技で血管穿刺を行うため、身体的負担はごく軽微であると判断しています。

また、本研究に参加されることによる、社会的な差別等、社会生活上の不利益が生じないようにあなたの個人情報には厳重に保護します。なお、皆様や皆様の血縁者の方に対して、将来の発病などに対する不安が生じる可能性も考えられます。不安をお持ちになった場合には、遺伝カウンセリング(有料)を受けることができます。

5. 研究実施予定期間と参加予定者数

研究の実施期間について下記のように予定しています。

- 対象者の登録期間： 研究実施許可日～2023年12月
- フォローアップ、データ解析期間： 研究実施許可日～2030年3月

参加予定数として、100例を対象としています。参加いただける方は、20歳以上で、上記の量の採血が安全に実施でき、本研究への説明を読みご理解をいただいた上でご同意を書面でいただけた方となります。本研究全体が中止された場合や、なんらかの理由で研究担当者が研究計画を中止すべきと判断した場合には実施期間中であっても登録や研究の実施が中止される可能性はあります。また逆に、終了時に期間を延長して研究を継続する必要があると判断したときには、研究の継続を筑波大学の倫理委員会に申請し、承認を受けたうえで延長することがあります。

6. 研究への参加とその撤回について

この研究へのご協力は、あなたの自由意思でご決定下さい。あなたの研究協力の可否は、あなたがおかかりになる研究実施機関（筑波大学附属病院、医療法人みなとみらい銀座クリニックなど）での健診や診療には影響を与えません。ご協力いただけなくても、提供する医療上の不利益につながることは一切ありません。

また、本研究への参加を決めた後、その同意の撤回をいただくことも自由です。撤回する場合には、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した検体や遺伝子を調べた結果などは廃棄し、その旨を通知するとともに、診療情報などもそれ以降、研究目的に用いられることはありません。同意を撤回される場合には同意撤回文書に必要事項を記入の上、同意説明を行った施設担当者あるいは下記の問い合わせ窓口にお渡し下さい。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合やデータネットワークへの登録した後などには、公表された試料や研究結果を破棄することができない場合があります。

7. この研究に関する情報の提供について

この説明書で先にご説明いたしましたように、本研究の遺伝子解析結果は、研究による解析時点でのものであり、将来はその結果や解釈が変わる可能性があります。網羅的ゲノム解析では、疾患関連遺伝子での配列変化であっても全ての結果を正確に解釈し、過不足のない説明をするためには、今後さらなる医学の発展を待たねばなりません。本研究での解析はデータ収集を目的としており、遺伝子解析結果は医療での治療判断に用いるほどの正確性は十分でなく、別の解析あるいは検査方法での結果確認が望ましいと考えられています。このように、解析で明らかになる事の限界があることや結果確認の検査などの必要性、あるいは偽陰性などがあることを十分にご理解頂いた上で、現時点に医療として有用と思われる情報については解析結果をお伝えします。積極的な情報開示が推奨されている下記遺伝子および、臨床的な意義づけの高いと考える遺伝子を対象として準備しています。また、この研究に関して、研究計画や資料をお知りになりたい場合、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。

解析結果を提供することが可能な対象遺伝子は、下記の遺伝子と、ゲノム解析に基づく染色体構造変化についての推定結果です。本研究での解析では、疾患関連遺伝子での配列変化であっても正確に解釈し、過不足のない説明ができない場合（病的意義不明なバリエント、VUSとも呼びます）もあります。このような、これらの遺伝子に含まれた結果であっても、現時点ではご本人の病気に関連しない、もしくは関連する可能性が低いと推測されるものはお知らせ致しません。なお、疾患と関連し医療的な有用性の高い遺伝子が増える可能性があります。結果開示までの間に取り扱い方針が増えたり開示の候補となる遺伝子があったとき、そのような遺伝子を結果に含めるかご検討を

ください。研究の同意書にあげた4つの選択肢について、それぞれについてどこまでの結果をお知りになりたいか記載ください。

報告を予定する遺伝子群

遺伝性腫瘍関連遺伝子：*APC, BRCA1, BRCA2, RET, BMPR1A, SMAD4, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MEN1, RET, SDHC, SDHB, STK11, PTEN, RB1, TSC1, TSC2, WT1, PALB2, CDH1, EPCAM, MUTYH, NF2, SDHAF2, SDHD, VHL, ATM, BRIP1, RAD51C, RAD51D* 遺伝子

家族性大動脈瘤・解離、ロイスディーツ症候群、マルファン症候群、血管型エーラスダンロス症候群：

ACTA2, FBN1, FBN2, MYH11, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2, COL3A1, EFEMP2, FLNA, MYLK, SLC2A10 遺伝子

心筋症関連：*TPM1, GLA, PRKAG2, MYL2, ACTC1, TNNT2, LMNA, MYBPC3, MYH7, MYL3, TNNI3* 遺伝子

遺伝性不整脈：*KCNH2, TMEM43, PKP2, DSG2, DSC2, RYR2, KCNH2, DSP, KCNQ1, SCN5A* 遺伝子

高脂血症関連：*LDLR, PCSK9, APOB* 遺伝子

悪性高血圧関連：*CACNA1S* 遺伝子

先天性難聴：*KCNQ4, EYA1, CRYM, ACTG1, CDH23, COCH, GJB2, MYO15A, MYO7A, OTOF, POU3F4, SLC26A4, TECTA, TMPRSS3, WFS1* 遺伝子

家族性アミロイドーシス：*TTR* 遺伝子

先天代謝異常症(尿素サイクル異常症)：*OTC* 遺伝子

先天性銅代謝異常症：*ATP7A, ATP7B* 遺伝子

ライソゾーム病 ファブリー病：*GLA* 遺伝子、ムコ多糖症 I 型：*IDUA* 遺伝子、II 型：*IDS* 遺伝子、VI 型：*ARSB* 遺伝子

自己炎症性疾患およびクリオピリン関連周期熱症候：*NLR4, TNFAIP3, IFIH1* 遺伝子
CTLA4, TNFAIP3 遺伝子

免疫系異常 自己免疫性リンパ増殖症候群：*FAS, FASLG, CASP10, NRAS, KRAS, CT LA4, STAT3, IKZF1, PIK3CD, TNFAIP3* 遺伝子、

非典型溶血性尿毒症症候群：*THBD, CFHR5, C3, CD46, CFB, CFH, CFI, DGKE* 遺伝子

オスラー病：*ENG, ACVRL1, SMAD4* 遺伝子

先天代謝異常：

ALPL, BTD, HLCS, ABCA1, ABCD4, ACADM, ACADVL, ASL, ASS1, BCKDHA, BCKDHB, CBS, CPT1, DBT, DLD, GCDH, GCH1, HADHA, HADHB, HCF1, HMGCL, IVD, LMB RD1, MCCC1, MCCC2, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MMUT, MTHFR, MTR, MTRR, PAH, PCBD1, PCCA, PCCB, PTS, QDPR, SPR 遺伝子

多発性嚢胞腎：*PKD1, PKD2* 遺伝子

悪性高熱関連：*RYR1* 遺伝子

免疫系異常：*ADA2, ADAR, AIRE, CASP8, CYBA, CYBB, FOXP3,*

G6PD, IL10, IL10RA, IL10RB, IL2RA, LRBA, MEFV, NCF2, NCF4, NFAT5, PIK3R1, PRKCD, RIPK1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SH2D1A, TGFB1, TRAX1, WAS, XIAP(BIRC4) 遺伝子

薬剤代謝に関連する遺伝子群：*CYP2C9, VKORC1, CYP2C19, CYP2D6, G6PD, NAT2, RYR1, TPMT, UGT1A1* 遺伝子

8. 本研究における遺伝子解析の限界について

本研究での解析データは次世代シーケンサーという単独の解析方法によります。遺伝子配列の解析には単一の配列解析手法のみでは、その正確性は完全ではないといわれること、さらに診療を目的とした検査と研究を目的とした検査の間で手法の明確な違いはありませんが、本解析は研究を目的とした検査の結果とされることをご承知ください。本研究でなんらかの配列変化を検出し診断や治療につなげる場合には別の解析方法であるサンガー法による DNA 配列解析あるいは染色体核型分析などの再解析等による追加の検査が必要となります。

また、本解析で結果として開示を予定する遺伝子に病気と関連する変化が見つからなかったときにでも、遺伝性の疾患を否定することはできません。まだ病気との関係性が未知である遺伝子、あるいは未知の病的変異がそれぞれ疾患や遺伝性腫瘍に関係している可能性もあります。一方、解析・検査方法の違いにより、本解析で異常が見つからなくても、他の遺伝子検査では病的な異常が検出される可能性があります。例えば、本研究で実施する全ゲノム解析は、同じ次世代シーケンサーを用いて実施されることの多いターゲットリシーケンス解析法（遺伝子配列の読み取りにターゲットを絞って行うもの、パネル検査あるいはエクソーム解析などを含む）に比べ、ヒトのゲノム情報のうち読み取りができない領域は少ないものの、特定の領域については解析データ量が少なくなるため配列決定が不十分となって変異が検出できないことなどがあります。そして、変異を検出した場合にも、将来発病するのか、しないのか、どのくらい重症なのかは予測ができません。またこの遺伝子解析結果単独で健康状態を確定することはできません。

本研究では、検出された遺伝子の変化が病的な影響があると判断される場合にのみ結果をお返しいたします。病気につながるものであるかどうかの判定は、解析を行った時点でコンセンサスのある知見に基づいて行われます。現時点では病気と関係する変異を検出できない場合や、病的な意味づけが解釈不能となる「未確定」という結果となる場合があります、これらの結果は返却しません。また両親の両方から病的変異を受け継がなければ疾患を発症しない劣性遺伝疾患については、ひとつだけ遺伝子変異をもつ場合には病気を発症する可能性がほぼない「保因者」となる場合があります。この情報も

ご自身の健康管理には役立たない情報であり、開示するメリットより不確かな情報を与えることによる精神的不安などのデメリットの方が大きいいため返却しません。本研究そのものが、これらの「未確定」や「保因者」の問題を解決することを目的のひとつとしておりますので、今回の検討で得られた解析データを用いて、将来あるいは別の医療機関で再検討をした場合には、今回とは異なる解釈をされる可能性があります。

副次的に検出される染色体異常については、染色体にはさまざまなバリエーションがあるため、あなたの健康に直接の関係がない場合があります。解析の結果染色体の数的あるいは構造の変化があったとき、染色体異常を検出する分染法、FISH 法など、追加の検査での確認が必要になります。こうした確認検査は、本研究とは別に医療保険あるいは自費による検討になるかもしれません。

また、こうした遺伝解析の結果は、あなた本人の健康にかかわるかという問題に限らず、血縁者もおなじ遺伝情報を共有しており同様の病気のリスクをもつという可能性があります。結果で異常の検出があったとき、どう家族に伝えるかは検査の前から考えるべきと考えられています。前もって、そのような遺伝情報による疾患のリスクがわかることは、疾患による副次的な障害をさけるチャンスとなるメリットがあるとも考えられます。検査で得られる情報をどう考えるか十分に検討する必要があります。なお、採血を行なった後、十分な DNA、RNA が確保できず検査が実施できない場合は、再度採血をおこなう場合があります。

9. 個人情報の取り扱いについて

遺伝子の情報は個人識別符号に該当し、個人情報保護法の対象となるほか、研究結果は様々な問題を引き起こす可能性があるため、取扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液などの試料や身長、体重、既往歴、家族歴などの診療情報は、分析する前には、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく登録番号をつけます。あなたとこの番号を結びつける対応表は、つくば予防医学研究センターあるいは同意を表明いただいた各施設の個人情報管理者が厳重に保管します。遺伝子解析の結果についてあなたに説明する場合など、必要な場合には、つくば予防医学研究センターあるいは実施施設においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行ったあとで、はじめて結果をお知らせすることが可能になります。お伝えする際には生年月日などで本人確認を行います。最終的に各実施施設では個人情報（氏名、住所、生年月日など）と解析結果報告書、筑波大学附属病院つくば予防医学研究センターは意義付けが行われた全ゲノム遺伝子解析

結果報告書、筑波大学 PMC は匿名化された診療情報(既往歴、家族歴、身長、体重など)と解析結果、解析結果報告書を保有することになります。

このように原則として研究者も極力、個人を特定する情報に触れないよう対策を講じます。ただし、こうした情報の取り扱いの例外として、本研究の実施にあたって研究の監査、審査あるいは行政当局などの査察があった場合において、データを直接閲覧すべき合理的な状況が生じた場合には、開示をする可能性はあります。

10. 健康被害が発生した場合の補償について

本研究は薬剤や手技を用いた治療介入は予定していません。状態を観察し、分析をする研究であり、健康被害が発生する可能性は十分に低いと考えています。研究への参加について、特別の補償は予定されません。

11. 結果と遺伝カウンセリング

遺伝にかかわる検査あるいは検討が必要な際は、全ゲノム遺伝子解析結果報告書とともに筑波大学の遺伝診療部門を含めた遺伝専門医所属施設への紹介状が発行され、臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーから説明を受け、疾患に応じた診療科の外来を受診する手配を行います。解析結果報告後には、インタビューアー（研究者）が研究に対するあなたの評価を質問票またはインタビューガイドを用いたインタビューにて聴取します。このインタビューでは、同意が得られれば内容を録音して内容を評価します。

また、結果をうけ希望があれば、遺伝カウンセリングを手配します。ただし遺伝カウンセリングでは、研究による結果の内容あるいは解釈については、お答えをしかねる場合がございます。なお、遺伝カウンセリングには筑波大学附属病院あるいは各施設が設定する規定の費用が発生します。

12. 費用負担、研究資金などについて

本研究にかかる費用のうち、次世代シーケンサーによる解析にかかる費用は実費をいただきます。同意撤回を頂いた場合、可能なかぎり返金をいたしますが、全ゲノム解析の検体処理が開始した時点では費用の返金はできません。ただし結果の開示、データ保管、データネットワーク構築に関わる費用は、研究助成、および共同研究費でまかなわれます。原則、研究の担当者から対面での結果開示を行います。筑波大学附属病院でのオンライン診療システムの利用が認められる場合には遠隔開示も選択できるように

いたします。オンライン診療システムを利用する場合には病院の定める実費が必要になります。本研究に参加することによりその他の費用が発生することはありません。

13. 知的財産権の帰属について

研究成果から特許権などが生じた場合、その権利は国、研究機関、共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。

14. データ・検体の保存と将来における使用の可能性について

あなたのご協力によって得られた研究の成果は、氏名などの個人情報と切り離された統計情報あるいは、診療情報や配列情報のみは、研究の成果として国内外の学会や学術雑誌、国際塩基配列データベースなどの公的なデータベースに登録するなど発表される可能性があります。また、解析データは筑波大学内のデータネットワークに登録され将来の研究に使用されます。本データネットワークには、匿名化された試料・遺伝子配列情報を主とする解析データ・診療情報が登録されます。診療情報は、年齢・性別・診断名等の限定された情報のみが保管されます。登録された情報を提供する際は、事前に筑波大学の定める規定に従って審査を行い、承認された研究計画にのみ提供されます。

原則として本研究が終了した際には、検体は個人情報を含まず、どなたの検体であるのかわからない形で、研究担当者が密封容器に廃棄するか、焼却することによって廃棄いたします。また登録番号との対応表はこの際に廃棄するため、前述の筑波大学内のデータネットワークには、個人情報ではなく登録番号のみをつけて取り扱い対応表の破棄後には誰のものかわからない状態になります。なお、「3.解析の方法」でも触れましたが、疾患に関係する新規の配列情報などが、国内外の公的なデータベースに提供される場合があります。この情報は断片的な情報となり個人の特定は不可能です。診断・予防・治療のための医薬品や医療機器の開発を行う等、病気の克服に貢献する医学研究に役立てられるものと期待されます。