

ゲノム研究バイオバンク事業
「利活用を目的とした日本疾患バイオバンクの運営・管理」
2018年度 第2回 E L S I 検討委員会
議事要旨

1. 日時 2018年12月7日（金）14：00～16：30
2. 場所 東京大学医科学研究所 1号館 2-1会議室
3. 出席者（敬称略）
 - （委員）北澤 京子委員、隅藏 康一委員、田村 智英子委員、
丸山 英二委員（五十音順）
 - （東京大学）河合 洋介
 - （理化学研究所）桃沢 幸秀
 - （バイオバンク・ジャパン（BBJ））
 - 森崎 隆幸（東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野）
 - 松田 浩一（東京大学大学院新領域創成科学研究科）
 - 平田 真（東京大学医科学研究所シーケンス技術開発分野）
 - 武藤 香織（東京大学医科学研究所公共政策研究分野）
 - 井上 悠輔（東京大学医科学研究所公共政策研究分野）
 - 永井 亜貴子（東京大学医科学研究所公共政策研究分野）
 - 神原 容子（東京大学医科学研究所公共政策研究分野）
 - 平石 敦子（バイオバンク・ジャパン事務局）
 - 西久保 祐輔（バイオバンク・ジャパン事務局）
 - 小原 好美（バイオバンク・ジャパン事務局）

4. 要旨

（1）事業の進捗について

- ・ 森崎から、事業の進捗について、説明があった。試料等利用の状況。試料・情報、27万人、44万症例、日本人の疾患の約1%の試料、情報を収集した。DNA、血清、臨床情報、ゲノムデータを使用する環境を整えた。
- ・ DNAは、SNP18万人、90万カ所のSNPの個別データ、全ゲノムシーケンシングは1千例、2千人分の全ゲノムシーケンシングデータを制限公開する予定である。乳がん関連遺伝子、11遺伝子のパネルシーケンシングのデータは3万人、そのうちがん患者は7千人を公開した。
- ・ 試料等提供手続きについて。申請者は、ウェブ上で保有試料検索システムを使いBBJが保有する試料数を検索できる。各機関での倫理審査を先に済ませ、申請はウェブに研究計画を登録後に随時審査する。審査の迅速化を図るために電子審査を導入した。
- ・ 試料等利用審査会では、データや試料の提供だけではなく、試料等の保管委託も同じシ

システムの中で審査する。

- NBDCに登録されている個別ゲノムデータは制限公開で、NBDCのヒトデータ審査委員会で審査後にダウンロードできる。対応する臨床情報はBBJに保管しており、試料等利用審査会に申請する。
- 実費用をもとに、DNA・血清は1サンプル当たり1万円、情報は、個別のゲノム情報を一括りにして、対応する臨床情報を使う場合には、1依頼当たり20万円としている。
- 血清は有限であり、研究に利用する血清は少量でよい場合がある。100μLごとに分注し、元試料より安価で提供する。
- 個別データをそのまま提供することは、個人情報保護の観点から問題があり、医科研内に制限共有室を作って、生データは外に出さず集計データのみ渡す。
- 広報は一般市民向けと研究者向けに分けて進めている。希望者へのメールマガジン配信、パンフレット配布、学術大会での発表をしている。研究者への情報発信をより積極的に行っていきたい。
- 平田から、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業について、説明があった。BBJ、東北メディカルメガバンク、NCBNなどのバイオバンクを取りまとめ、利活用を進めるシステムを構築中である。この事業は領域Aと領域Bがある。領域Aの課題1は国内の三大バイオバンクがネットワークを構築し、課題2が倫理について整備する。
- 領域Aの課題1が、東北大学が中心となり国内のバイオバンクをワンストップで検索できるシステムの構築を進めている。BBJも横断検索システムに合わせ保有試料検索システムを立ち上げた。
- 武藤から、領域Aの課題2について、説明があった。これは倫理的・法的・社会的側面から見たバイオバンク資源利活用促進戦略の事業である。この事業は三大バイオバンク、診療機関を併設しているバイオバンクで共通のインフラをつくる。例えばインフォームド・コンセントのフォーマットを標準化し、MTAの内容を標準化するなど、バイオバンクの運用ハンドブックを作成することが使命である。
- バイオバンクごとで異なる説明や同意内容、同意の撤回の対応にユーザー側が困ることがあり、より利活用を促進するためのルールづくりが目的である。先日、製薬協に加盟している12の会社からのヒアリングがあった。

(委員からの意見・応答)

- 試料等の利用料金・利用条件に関して、AMEDからデータシェアリング・ポリシーのようなものが発表されたが、対象にBBJが入っているのか。そのポリシーとの整合性はどうか。アカデミアは情報を使い、結果を返して、コモンズ様の方向が考えられる。解析結果の公開・返却によるバイオバンク試料の情報化に資する研究の場合は無償になれば、アカデミアは無償の方が多くなると予想されるか。
 - 2年ほど前にAMEDとの間でデータシェアリング・ポリシーを取り決め、それに基づき進めている。AMEDでファンディングされた研究の場合は、データが出てから2年以内か、もしくは論文公開のいずれか早い方で公開する。我々が提供した試料を解

析され、AMEDからファンディングされている場合も同じとなる。研究者はデータ公開せざるを得ないので、2年で同意いただけるならば無償で提供したい。情報化を進めてほしい。

(2) 追跡調査及び同意範囲を超えた研究利用のルールについて

- ・ 永井から、データの利活用及び臨床情報の追加収集について、前回の継続審議であった地域情報、病院情報を利用する研究についての説明及び質疑の内容の説明があった。
- ・ 松田から、追跡調査及び同意範囲を超えた研究利用のルールについて、説明があった。当初の研究目的と外れる研究内容についてどのように対応するか。患者情報の更新はBBJの試料の有用性を高める上でも非常に重要だが、予算等の関係で追跡調査は行われていない。また、当初想定していなかった研究提案が企業やアカデミアからある。
- ・ AMED、文部科学省から、認知症に関して追跡調査の打診があった。しかし、認知症患者への説明と同意取得は難しく、第2コホートの同意は820名であった。第1コホートの9割以上はSNPタイピングが済み、認知症に対する追跡調査を行い、発症にかかわる多型の想定が可能になると期待する。
- ・ 既往歴として神経疾患の有無の情報収集は同意の範囲に含まれるが、病気の詳細情報の収集は同意の範囲から逸脱すると考える。第2コホートは、当初の同意の範疇と考える。第1・第2コホートを幅広く対象としたい。認知症の情報収集について研究計画書の申請・承認とオプトアウトもしくは再同意が必要になる。
- ・ 既存の同意の範囲に進化人類遺伝学的な研究は含まれない。病院情報を用いた研究利用も当初の目的から外れる可能性がある。第1コホートの患者に対して認知症の情報収集をする場合には、状況により個別の同意が必要と考えている。

(3) 地域（病院）情報の利用について

- ・ 河合氏から、地域（病院）情報の利用について、説明があった。国際HapMapプロジェクトは、2005年にフェーズ1が完了した。YRI（アフリカの集団）、GEU（ヨーロッパの集団）、CHB+JPT（北京の漢民族と東京の日本人）の3パネルがあり、中国と日本は同一集団として扱われることが多かった。
- ・ 2008年の論文では、ゲノムワイドSNPデータが普及し、遺伝的多様性を二次元にマップし、多様な目的で使われるようになった。ヨーロッパの集団を対象とした研究では、ヨーロッパ人で一括りではなく、遺伝的な多様性を持ち、地理的あるいは歴史的な背景を現代人のゲノムの中に内包していることがわかってきた。
- ・ 2008年にBBJは、7,000人のSNPタイピングが終わり、主成分分析で日本列島人の多様性の解析が行われた。日本列島人の集団は、本土と琉球の集団に分かれ、この事実は疾患研究でも地域性、集団分化を考慮する契機になった。本土のクラスター中にも地域的な偏りがあり、集団の分化のようなものがあることがわかってきた。
- ・ 2015年のイギリスの研究では、SNPアレイのデータを使い、ハプロタイプに着目し、詳

細に遺伝的な分化・多様性がわかるようになった。グレートブリテン島の住民を対象とした全国規模の調査では、研究参加者の祖父母の出身地に対応する座標にDNA提供者をプロットし、ハプロタイプ情報に基づいてクラスタリングされた。地理情報は使わず、ゲノム情報から地理的な分化に対応する違いが見えるようになった。

- ・ 疾患研究で原因を探るだけでなく、ポリジェニック・スコアなどを使い発症リスクを予測する研究が行われている。個人ごとのリスクを予測する際に、その個人の遺伝的な背景を考慮しなければ正しい結果が得られないのではないかという指摘がある。
- ・ 特定の変異や疾患とこの研究が直接関係づけられるものではなく、地域スティグマのリスクは低いと考えている。

(委員からの意見・応答)

- ・ 倫理的には、個人情報を外し病歴も使わずに、ハプロタイプの分布を見るのであれば、害はなく、倫理的にはよく、科学的に使われるならばよい。
- ・ BBJの当初のオーダーメイド医療を念頭に置いたIC説明文書の枠から外れるところが問題のポイント。「協力医療機関の同意をいただいて」というのが松田先生の当初の同意の範囲に含まれないものについても、遺伝的背景の多様性についても書かれているが、医療機関の姿勢はどういう状況か。
 - ・ 同意をいただける医療機関のみデータを切り出す。
- ・ 目的外のときはルールを決めたほうがよいのではないか。私が患者ならば、無駄にされるよりは使ってもらったほうがよい。
 - ・ 外部の研究者が目的外の利用で申請したときには、試料等利用審査会で審査する。同意から外れる内容でDNA・血清・臨床情報の利用申請はそこで判断される。我々が共同研究者の一員として行う場合は、審査する場所がない。
 - ・ 試料等利用審査会で目的外のものを受けてはいけないのではないか。試料は目的内で研究してもらうために出している。同意取得範囲外を試料等利用審査会が出してよいと判断する権限はあるのか。
 - ・ そこしか判断する場所がない。病院情報は提供する情報ではなく、通常は門前払いする。研究の内容を伺い、意義はあると考え、この場で議論いただいている。
 - ・ 受けていくのであれば門前払いにせず、公平に審査する流れを決めないといけない。同意の範囲を超えて可とするルートも設けるべき。
 - ・ 試料等利用審査会の場で、しかも書面審査の状況だと、その範疇に入るかどうかは審査が難しい。
 - ・ BBJをどんなバンクにしていくのか、ルール変更したほうがよい。アドバイザリー・ボードで決めたらよいのではないか。1回よいと言った判断は積み重ね前例になる。個別に判断するといびつな利用形態になる。
 - ・ 研究者が所属する研究機関と、東大医科研の倫理審査委員会を通して、両方を通したらよいことにするなどのルールを決めてはどうか。試料等利用審査会が判断するのは大変で、判断してもいけない気がする。協力者や日本人にリスクが及ぶよう

なことはブレーキをかけたほうがよく、リスクのない範囲であれば目的外でも行ってよい。

- ・ 手続きのプロセスを決めておくのは非常に重要だと思う。研究協力者がこうなってほしいと思うような方向に行くのが大前提。医療の発展、文化人類学的なものや、学術的なナレッジが増えることはよいと思う。
- ・ 試料等利用審査会では、研究計画は所属機関の倫理審査を経ることが基本である。問題は、所属機関の倫理審査を経ても、同意内容と違うものにどこまで使ってよいのか。企業にも利用してほしいが企業活動は利益を得る活動である。BBJ内部で議論をした結果をこの会も含めて議論し、社会にも理解を求めていくしかない。
- ・ 例えばがん登録推進法は利用目的を絞っている。登録の対象者が安心できる必要があり、法律の成立のために絞られたと思う。事業を始める際には目的を限定し、うまくいくと目的を拡大させて活用するということだが、無制限に使われると大きい問題が出てくるのではないかと思うので、注意する必要がある。
- ・ 今回のような研究について試料等利用審査会の電子審査で十分な審議ができるとは思えない。
- ・ イギリスの研究で、ヨーロッパでも移民排斥やルーツの違う人に来てもらいたくないという状況の中で、論文の発表後にイギリス国内で区別を助長するような議論はなかったのか。
 - ・ この論文の直接の波及としてそういう議論があったとは伺っていない。
- ・ 認知症の遺伝子研究を一生懸命やった結果、*ApoE4* が出てきたらつまらない。科学的に検討する新規性、研究的な意義がどのくらいあるのか。
 - ・ *ApoE* しか出てこない可能性はある。前向きコホートとしての有意性はあると思う。他の研究機関で数千人規模のゲノム解析を進めており、合わせると1万人を超えるデータになると思う。
- ・ アジア人特有の認知症のタイプが遺伝学的にも言えたりするか。
 - ・ 期待している。
- ・ これはアドバイザー・ボードでも出される問題なのか。
 - ・ 今日のご意見も伺いながら、BBJが利活用を促進しようと思う基準案を作成し、アドバイザー・ボードに諮るのはいかがでしょうかと思っている。
 - ・ この目的を広げるのであれば、広く議論したほうが皆さんの抱く適否の判断の感触を方々から得ることができ安全と思う。

(4) 乳がんの解析に関する研究成果について

- ・ 桃沢氏から、乳がんの解析に関する研究成果について、説明があった。ゲノム解析後には、病的バリエーションかデータベースに基づき判定する必要がある。遺伝子検査会社のデータは、全てが公開されているわけではない。日本人では病的バリエーションであるのに、データが少なく、判別できないことがあるのが問題である。

- ・ 2015年、The New England Journal of Medicineに掲載された、NCCNガイドライン指定の乳がんに関係する11遺伝子の疾患リスクは統一の評価がされていないことも問題だ。
 - ・ BBJの試料を用いて、女性の患者7,093人、対照群が11,260人、男性53人、対照群12,520人で11遺伝子のターゲット・シーケンスを行った。全部で1,781個のバリエーションが検出され、病的バリエーションの判定は、ENIGMAのチェアに相談した。
 - ・ ACMGのガイドラインを使用し、244個の病的バリエーションが見つかり、患者7,000人中404人(5.7%)がこの病的バリエーションを持っていた。対照群も11,000人中67人(0.6%)が持っており、約10倍病気にかかりやすいことがわかる。
 - ・ *BRCA1/2* のリスクはこの人数でも信頼区間は大きい、主に白人から得られた結果と大体同じと考える。一方、*TP53* のリスクは100倍であると推定されていたが、日本人の結果では8.5倍であった。この違いは、これまでの推定はリ・フラウメニ症候群の患者を元におこなっていたため、*TP53*の機能が劇的に低下するバリエーションに基づくものであり、今回の乳がん患者で見つかったものは、比較的、機能への影響が小さいバリエーションであったためではないかと考察された。
 - ・ 今回、乳がんとの関連が見つからなかった3つの遺伝子について、機能が低下すると乳がんになるという過去の報告はあるが、日本人の乳がん患者集団では大きな寄与がなかった。そのため、11遺伝子のうち、3つについては、日本人は積極的に調べる理由はないことを示唆する。
 - ・ 244個の病的バリエーションを遺伝子ごとに調べ、個数は*BRCA1/2* が一番多く、次に*ATM*、*PALB2* となった。*BRCA2* の半分がClinVarに登録されていない新規のバリエーションであった。また、バリエーションは人種特異性が大きく、日本人で多かったものは海外ではほとんど見つかっていない。
 - ・ 診断年齢を40歳未満、40歳代、50歳代としたとき、40歳未満は約15%の人に病的バリエーションが見つかる。お金の問題や遺伝カウンセリングが必要であり、乳がんの人を全員に遺伝子の検査をするわけにはいかない。今回明らかになった年齢別の保有割合などの情報は、検査前にその可能性が高い人を選抜するために重要な情報となる。
 - ・ ACMGのガイドラインは乳がんの特化したものではない。各研究者、各会社に独自の基準があり、一義に決まらない。遺伝子ごとにエキスパート・パネルがあり、その判定によって変わる問題点がある。今回はリサーチ・グレードと考えるべきであり、臨床で使うならばキュレーションをしてクリニカル・グレードにする必要がある。
 - ・ 2万人の最大規模であっても判定が困難なバリエーションが多く、より多くのサンプルが必要である。違う方策として各個人の情報を共有した国際的な協力が必要ではないか。
- (委員からの意見・応答)
- ・ バリエーションの評価をされているのでClinVarにサブミットすればよい。*TP53* のようにミスセンスが多いものでは、ClinVarはVUSとあり、専門家の間でも判断がつかないバリエーションがある。
 - ・ ClinVarは希少な遺伝病では非常に有効である。キュレーションを遺伝子ごとに行

い、バリエーションが見つかった疾患について、VUSの再評価をする活動がある。*BRCA*だけではなく、他の遺伝子も評価し、日本から外に出していくべき。

(5) その他

- ・ 次回のELSI検討委員会は3月8日金曜日14時から開催を予定している。

(了)