

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」  
2019年度 第1回E L S I 検討委員会  
議事要旨

1. 日時 2019年5月27日（月）14：00～16：30

2. 場所 東京大学医科学研究所1号館 2-3会議室

3. 出席者（敬称略）

（委員）隅藏 康一委員、田村 智英子委員、増井 徹委員、  
丸山 英二委員、横野 恵委員（五十音順）

（大阪大学）岡田 随象

（理化学研究所）桃沢 幸秀

（バイオバンク・ジャパン（BBJ））

村上 善則（東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野）

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）

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）

山下 恭司（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）

4. 要旨

（1）臨床情報の管理・利用・第三者提供について

- ・ 森崎から、臨床情報の管理・利用・第三者提供について、説明があった。
- ・ 続いて、永井から、試料等利用審査会運営規程及び試料等利用ガイドラインの改定について、新旧対照表に沿って説明があった。
- ・ 用語の定義について、「地域情報データ」とNBDC登録データ対応表を用語定義に追加し、利用者がBBJから提供を受けた試料を解析して得られたデータを試料由来データとして追加した。二次データの定義を見直した。
- ・ 今回の改定で適用範囲を定め、試料等利用ガイドラインを制定以前からBBJの試料・データを利用しているものも含むことも明示した。
- ・ 文部科学省の「研究活動における不正行為の対応等に関するガイドライン」、及び、日本学術会議の「科学研究における健全性の向上について」に基づき、利用者が研究終了後も、BBJから提供した試料・情報、それらをもとに生成された試料由来データと二次データを継続して保管が行えるように変更した。

- ・ 利用者の責務について、BBJより提供された試料及びデータを含む解析結果の公表の際には、BBJの試料・情報の概要を記載した論文を参考文献として記載すること、その場合の参考文献を具体的に示した。
- ・ 新設項目として、特定の地域を対象として解析し、成果を公表する場合に、参加者や特定の地域に不利益がないように、事前にBBJと研究者の利用者側で協議が必要であることを追加した。地域情報を利用する場合、または、試料を利用せずに、臨床情報データのみ6項目以上を利用する場合は、東京大学を共同研究機関として研究計画を立案する必要があることを示した。
- ・ 本ガイドラインの利用者の責務、または、セキュリティガイドラインに違反した場合の措置について定めた。
- ・ 本ガイドラインの改定手続について。本ガイドラインの改定手続の主体が明記されておらず、改定はバイオバンク・ジャパン事務局が行うものとし、それに伴い、改定内容の公表に関する手続についても変更した。
- ・ 続けて、村上から、事業責任者として挨拶があった。

(委員からの意見・応答)

- ・ 現状では、データ提供する場合の提供先との関係は、MTAを締結するか、共同研究の形で共同研究契約にするか、どちらか。
  - ・ MTA、あるいは共同研究契約とするが、契約書があればよいのではなく、MTAに記載されているようなものを考えている。
  - ・ データ契約を別途設けることを検討してもよいのではないか。昨年、経産省のガイドラインが改定され、データ契約の先事例になり得るのではないか。
- ・ 「予後情報データ」とは転帰か。予後はこれからのことを言う。ガイドラインの定義でBBJ予後情報データは、生存・死亡情報、死因情報を指し、これは転帰ではないか。
  - ・ データや血液が採取されたときから見ると予後ではないか。
  - ・ 医療では、転帰ではないか。
  - ・ 振り返るときは転帰。これから考えるときは予後。今、どこを指しているのか、その予後と転帰というのとは。
  - ・ 予後情報は将来を指す。定義してあるからわかるが、定義を見ずに思い浮かべるものが、この中身と違うのではないか。

(2) 病院情報を利用したゲノム情報解析の現状について

- ・ 大阪大学の岡田氏から、病院情報を利用したゲノム情報解析の現状について、説明があった。BBJには、地域情報、日本を幾つかの地域に分けた情報があり、各参加者の所属地域に基づき解析が行われてきた。
- ・ 病院情報、エントリー機関のレベルまで患者あたりの情報を細かくするには、何に気をつけるべきか。第1に、ゲノムの情報解析技術が発達し、病院情報相当のサンプル集団の存在が明文化し、外から明在化するようになった。これまで、ゲノム情報を解析し、サンプル集団の分類と居住地域、どんな人種集団に分かれるか研究が行われてきた。日本人集団は、本州に住む方、沖縄に住む方、アイヌと思われる方の3つに分

かれることが、ゲノム解析の論文で報告され、近隣の東アジア人集団とは異なる。最近では機械学習手法が進み、非線形型の機械学習手法、線形と非線形をハイブリッド型で併用する方法が出てきた。日本人集団では住む島が違くと遺伝的背景が違い、細かいサンプル集団に分けることはゲノムデータさえあればできる。

- 第2には、遺伝子変異が人の病気にどのような影響を与えるか解析を行っている。住む地域や人種集団によって結果に影響を与えてしまうため、補正が課題であった。解析は、全ゲノムシーケンス、全エクソームシーケンスが数万人規模で実施されるようになり、集団中で低い頻度の遺伝子変異が出てくる。遺伝子変異の解析のバイアスを補正するならば、今までの地域情報は不正確で、どこでエントリーされたか補正が必要となる。レアバリエーションの解釈には、細かいバックグラウンドが必要である。
- 第3は病気の原因遺伝子を探す。大規模ゲノム解析の結果が蓄積し、個人のゲノムに基づく個別化医療の実践が高まってきた。最近、ある集団全体を使い予測モデルをつくっても、集団に内在する個々のサンプル集団では予測がうまくいっていないのではないかとされるようになってきた。
- 特定の集団全体のモデルをつくっても、マジョリティではないサンプル集団においてはうまくいかない。単一の人種集団でゲノム解析をしても、その中のマイノリティに成果を還元できない。病院情報、細かい出身地情報等に基づいて、各サンプルに対する詳細な注釈を加え個別化発症モデル予測を使う必要があるのではないか。
- 集団的にマイノリティの人は解析から除く例が多かった。オールジャパンで参加いただいたのに、ゲノム的にマイノリティという理由で解析から外れてよいのか。参加者のバックグラウンドを考えたゲノム情報の還元が必要である。
- 細かい情報を使うにあたり、ゲノム情報に基づく参加者の個人同定リスクが常に問われる。病院情報を加えるとリスクは高くなり、どこまでを許容し、どこから注意すべきか。どのような情報を解析者に渡すかにもかかわる。
- 地域情報が渡された場合、解析者がどのように発表するかは、最後にならないとわからない。どのように発表するか、出た情報の特定地域のスティグマ、差別を回避するための防止策を講じる必要がある。不適切な論文をBBJ側で止める権利があるのか。最後の確認は必要なステップである。
- 特定の地域ではなく、特定の人々、マイノリティに対する差別の助長を禁止する。ゲノム研究では、マイノリティと思われる方の情報が出てくる。本人にそのように聞いた情報か、顕在の情報、既存の情報から、そのように分けられると推定されるのかどうかということを明らかにしていく必要がある。
- BBJに限らず、ゲノムの情報解析技術が不十分な時点では、マイノリティの人は除外していた。研究参加者全員が解析結果に入るとは、同意した人の気持ちにも大事であると思っている。どのように報告するか確認が必要と思う。
- UKバイオバンクでは、サンプルの出身地や採血が行われた窓口施設の地理情報に基づき、ゲノム情報の個別化医療に影響を与えるという論文が公開された。各参加者が所属するアセスメントセンターがコード化され、データ解析者に渡された。UKバイオバンクのコードは公開されている。UKバイオバンクのアセスメントセンター数は多いが、BBJは病院数が公開されており、同定のしやすさが異なる。
- 生体試料を用いたとき、施設情報が必要になる状況は考えられる。DNAの抽出工程は

施設ごとの差はないが、生体試料（組織・血清）は、保存時間、タイミングが違えば差が出る。メタボローム測定に差が出るのは施設情報である。どの施設由来かで補正の必要があるかもしれない。

（委員からの意見・応答）

- ・ 病院IDを積極的に研究で活用し、国際的なサイエンティフィックな成果を出す競争とオーダーメイド医療への活用に使えるものは使ってよい。個人特定は、想定されるリスクとしてあるが、リスクがあるからやめることはしないほうがよい。負のステイグマは、県ごとの平均余命のように地域差がマイナスのイメージにつながる可能性はあるが全部言っていると切りがない。
- ・ 科学的に解析の正確さを考えたとき、同一性の高い集団の中で考えていく方向だとするならば、大きな枠組みの中で考えた方がよい問題になった。ゲノム研究参加者が多くなり、1つの集団の数をある程度確保できることも関係する。透明性を持ち、外からの批判を受ける形の設計で、参加者の理解を受けながら考えてすべき。BBJの下地を活かせるとうい。PPI（Patient and Public Involvement）のような動きの中で実施しないと難しく、重要な課題だと思う。
- ・ 「Hondo, Ryukyu, Ainu」の英語表記が衝撃である。本土とそれ以外と言うこと自体が言葉遣いとして差別的である。琉球とアイヌの対立概念として本州でもない。本土以外の言葉に変えられないのか。
  - ・ 2008年のBBJの論文で、本土と琉球のクラスターという単語が使われた。その後、他の研究者が、3つ目をアイヌであるとした。日本人の集団遺伝学の論文では比較的よく使われる。我々は、本土のクラスターに分類される人という書き方をして、あくまでクラスターが所属している本土ということにしている。科学研究では、一度公表されると、次には、この引用文献で定義された本土と書かざるを得ず、書きかえるには理由が必要となる。
- ・ 疾患ゲノム解析というか、バリエーションの病的意義の評価をするときにという意味か。
  - ・ レアバリエーションが見つかったときに、強く病気を発症させるような病原性を持ったレアバリエーションなのか、たまたまその地域で比較的近い数世代前に発生したバリエーションで、結果として集団内で遺伝子頻度が低いだけなのかの区別をしたいということである。
- ・ その集団でのバリエーション頻度のデータがないと意味がなく、個人のバリエーションを見ても、ポピュレーション側のデータがなければ、個人の地域がわかったからといって意味がないのではないか。
  - ・ 集団ゲノムを事前情報なしのグループと、病院などのグループの2つのラベルを使い評価する。
  - ・ バリエーションの評価基準のACMGのガイドラインでも、ポピュレーションデータベースのアレル頻度を参考にしている。地域がわかれば、バリエーションの評価が変わる。
  - ・ 現代は、頻度だけでなく、in silicoで予測される影響などを統合して重みづけをしている。地域情報も大事なレイヤとして現時点では入る。
  - ・ 病的バリエーションかどうかをポピュレーションデータベースの何を選ぶかで異なるケースを経験した。この病院の人に多いから地域性と言ってよいかどうか。イギ

リスの論文は興味深いが、地域性とヘルスアウトカムが違うことを言っている。本当に影響するかどうかを病院単位のことを使って、どのぐらい意味があるかを研究していくならわかるが、現時点で病院単位の情報があるほうが役に立つと言うのは、時期尚早に思う。

- どれぐらいの定量性で役立つのかは見えない。こういうことへ役立つのではないかという需要が高まってきた。いろんなコホートで検討が進む項目ではないか。
- 例えば、乳がんで、*BRCA 1*、*2*は、自分のデータでは2が多く、他では1が多い。地域性が違うからではないか。試験的に幾つか項目立てて、データ解析し、外に出せないと言われたら、時間の無駄になる可能性はある。しかし、リスクは高いが、他にない、より細かいデータにつながるなら意義がある。
- *BRCA 1*、*2*くらい、みんなが知りたいことだとゴーサインが出しやすいかもしれない。場所により頻度も違うので、一つの方法かもしれない。
- 臨床遺伝医療の立場から、人種や地域を無視するように臨床は変わってきているように感じている。地域や出身を聞かなくても検査はでき、遺伝子も全部一遍に調べられる。地域性や人種差は見なくなってきている。研究データをまとめることを否定はしないが、临床上に役に立つかは疑問がある。
- 例えば、ある地域で特定の*BRCA 1*の頻度がすごく高い地域があったとする。ガイドラインを満たさないけれども、その地域の頻度が高いから、より積極的に調べるといふ細かい判断につながらないか。
- 遺伝性腫瘍に関しては、頻度の低いものも含めて、見つかることにメリットが大きい。遺伝子の病的バリエーションがあるとわかることがヘルスマネジメントに有効で、アクションナブルであれば調べる方向になってきていると認識している。
- そのような議論を、そのデータを見てからでは遅いのか。
- その部分で人件費がかかり、網羅的に調べるようになってきている気はする。
- ゲノム研究が医療に役に立つからお金を得ているところがあるが、人類の集団に対する理解のような部分がある。だから、その動向だけで考えていくのも、確かに網羅的に調べた結果を細かく分けて、解析することが必要になるし、遺伝的な要因だけでなく起きる病気を考えたときに、地域差が何を意味するのかという問題を考える手がかりにもなるだろう。医療の場がこうなったのは、研究の成果として最終的にそうなったということで、研究の場はそれとは別の論理で動いていくと思う。そのところはどうか考えるのか。
- 研究は行なってみたら、病院ごとに遺伝子のバリエーションや分布のばらつき、地域差があることがわかり、それが何を意味するか新しい方向性が見えてくれば大きく医療を変えるかもしれない、行政上の資源の配分にも影響するだろう。差別対策を行って、病院情報、地域情報にしても研究は行ってよいと思う。理由は、個別化医療に役立つと言っており、患者さんに使わせてと言うのは違っている。臨床ではそれは要らない方向で動いている。
- 臨床がそういう方向になっていることと、現実に臨床でどう使われるかには時間的なギャップもある。研究に今使えるリソース、方法の限界があり、機能解析が瞬時にわかる手立てがあるときに、地域情報のリスクを負って研究をしなくてもよいのではないかというのはそのとおりだと思う。そういうものを使えば、技術

的に今できなくても、そこまで明らかにして、すぐではないけれども、臨床に役立つような成果が得られるときに、研究から排除する、それを敢えてしないよりは、する立場を研究者がとるのは間違いではない。その問題と、実際に行われることがどうかのバランスもとらなければいけないし、どういう方策をとるかというものは十分検討すべきだ。

- ・ 今後の段取りとして、病院の所在地の情報を研究に利用することに、医療機関から許可をとる手続が要るのではないか。こういう研究の場合に発表前の手続をどれくらいできるのか。今まで一緒に考えてきた先生方と始めるトライアルは比較的安心だが、新しい方から依頼があったときに、どれくらい信用して出せるものなのか。少し前向きに動き始めることを始めてよいかどうか。
  - ・ 新たな研究者が出た場合というのは、利用者が特定の地域を対象として解析する場合に発表前に協議する。これがうまく機能しない場合の危惧を持たれているということか。
  - ・ BBJのデータで臨床情報を使用する項目が少ない方の場合は、ヒトでなくても、その疾患についての研究業績があれば、出してもよいという案である。より多くの情報を出す場合は、大規模データを解析して発表した実績があり、さらに、BBJの全データセットを渡してもよい共同研究先は、BBJの基盤構築に貢献した実績があって、多くの論文発表、国際共同研究を主導していて、セキュリティ、ハイレベルセキュリティも担保できるという人でないと信用できないということ。この基準で、地域コード、病院IDを渡せる人の客観的な要件を示したらよいか。確実に事前相談があり、協議してくれるような信頼がないと出せないと思っている。
  - ・ 事前相談がどれだけ有効で、結果が出てからストップできるような設定にできるか不安に思っている。例えばインフルエンザウイルスの新たな変異体の変異を見つけた。日本と海外のグループとでそれを見つけて、発表するとテロに使われた場合は、ウイルス研究では危ない部分がある。それで、『nature』、『Science』を1カ月以上とめたという実績はあった。急性のリスクを含むサイエンスが研究者の意図と逆行されていた場合にストップするのは厳しい。よほどの信頼関係があって、ゲノム医療を進める立場の方であれば、受け付けてくれるかもしれないが、安全にしたほうがよい。

### (3) 追跡調査についての報告

- ・ 松田から、追跡調査について、説明があった。昨年度からバンキング機関のみがゲノム研究バイオバンク事業として継続された。臨床情報は更新されず、ゲノム解析も全く行えない。
- ・ 旧事業に参加していた3つのグループを中心とした共同研究体制の構築を進めてきた。東京大学、理化学研究所と医療機関の研究グループを構築し、臨床情報を収集して、ゲノム研究を行う。研究提案に対しては、研究代表者と分担者が存在し、分担者は医療機関を想定している。倫理審査の申請も進めている。
- ・ 医療機関での臨床情報収集は、患者さんから研究参加に同意取得済みであり、追加で情報を収集するため、各医療機関でオプトアウトを行ってもらう。

- ・ 研究・解析の実施機関がこれまでは東大と理化学研究所、臨床情報収集を12医療機関と完全に分けていたが、12医療機関も研究者として参加いただく。
- ・ 説明同意は、旧事業のものを継続するが、既に2018年3月末でプロジェクト終了を半年の猶予を持って参加者へ周知した。新たな臨床情報の追加収集についての再同意取得は現実的ではなく、オプトアウトで対応したい。これまでの同意の範囲内の研究、臨床情報収集に限り、IRBの研究計画書の作成と倫理審査への申請を予定している。
- ・ 期限つきの予算で疾患に限られるが、予算が認められる見込みとなった。12医療機関のうち、体制構築ができないとの理由から不参加との申し出もある。
- ・ 情報公開はホームページ、及び、ポスター、チラシを予定している。同意撤回の受付は、新たに臨床情報を追加収集して研究利用することのみの撤回受付に絞りたい。
- ・ 情報管理で、臨床情報の入力担当者と個人情報管理者が必要だが、システムの検討はこれから行う。
- ・ 同意の範囲外の研究も、ELSI検討委員会等の議論を含めた上で取り入れたい。各医療機関の意見集約は終わり、試料等利用審査会とELSI検討委員会の審議を経て研究計画書を作成し、7月の東大での倫理審査を予定している。

(委員からの意見・応答)

- ・ 疾患コホート研究ネットワークは、BBJとの関係がわかりづらい。どうお知らせしていくのか。BBJへの臨床情報の登録は、実際に収集した時点ではなく、それぞれの研究が終わった後ということか。
  - ・ 糖尿病に関してはGRIFFINという研究グループで集める。データの利用に関しては、当面は研究者にプライオリティがある。将来的にBBJに提供いただき、将来的には多くの研究者に配布いただく流れを考えている。これまでの同意説明文書に基づき、臨床情報の調査も行い、研究に使わせていただく。後継になるが研究費の提供元が異なる。バンキング部分だけがゲノム研究バイオバンク事業で、疾患コホート研究ネットワークには予算がついていない。自主的な研究者の共同研究グループの位置づけである。
- ・ バイオバンクに格納している情報と試料をベースにその上に積み上げていく。切り分けをうまくしておかないと難しい。予算がついてないときに、ファンディングボディがどのような判断をするか、事前の交渉は大事だと思う。
  - ・ ゲノム研究バイオバンク事業で追跡調査をお願いしたがAMED・文科省はネガティブな意見で、研究費をとるよう意見もあり、研究グループとして別立てにし、ID管理は全面的にバイオバンクの事務局に委託して適切に管理を行う。
  - ・ 3月18日にゲノム研究バイオバンク事業アドバイザーレポートがあった。臨床情報の収集について報告後に、BBJだけが突出してこういうことをするのはいかなものかという意見が出された。だから、内容的に連続した事業と際立たせた形にはしにくい事情もあるのではないか。

(4) 血清パネルの試行利用について

- ・ 松田から、血清パネルの試行利用について、説明があった。第一コホートの47疾患を細かく分け、55の疾患カテゴリーに分けて、血清の配布を行っている。通常チューブ

は1本1万円だが、容量を100 $\mu$ Lと少量にして価格を下げる。

- ・ 通常の配布手続を、申請と手続を経て使うことができる。ヒアリングすると、申請やコストではなく、倫理審査のハードルが高いとの意見を聞く。倫理審査を経ずに利用できれば、利便性が上がると考え、試行利用を検討している。予備的検討で利用したいとのニーズが多い。血清は、海外の製薬、試薬メーカー等から有償の購入が可能である。倫理審査のハードルから、BBJに申請するよりも有償で購入する傾向がある。
- ・ 倫理的な課題として、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の対象外に該当するかどうかの一つの論点になる。「既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」というもので、海外企業から購入できるという意味では、一般的な試料・情報に相当するのではないか。その後に具体的に研究計画を想定した上での「試行利用」は、当初のインフォームド・コンセントに包含された活動であると考えてよいかどうか。
- ・ 「試行利用」のための条件で、研究の実現可能性の検証用として使用する目的であればよいのではないか。BBJの血清でマーカー測定ができるか、測定を試みる。検証結果に基づき、研究実施に移行してパネル血清を本研究で使用する場合は、改めて倫理審査及び試料提供の審査委員会への変更申請を行っていただく。
- ・ 提供するデータに関して、臨床情報は非常に制限する。同一人物による同一目的の利用申請に提供量の上限を設定する。利用申請には、予備的検討を踏まえてどのような研究計画か記載を求める。試行利用で得た試料・情報のみを使用した学会や論文発表などをしないという誓約を求める。所属長の承認を得てもらう。原則として使用期間を1年として、終了・廃棄報告の提出等の条件を設定し、試行利用を検討したい。

(委員からの意見・応答)

- ・ 医学系指針の、既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報というのが、伝統的なバンクでの配布対象となっていた増やせるもの、継代培養が可能なものを想定した文言で、現在のバンクの配布物がきれいに入らないようなところがある。指針が古くなってきているようなところもある。
- ・ 血清パネル、血清パネル試料とは何を指すのか。
  - ・ 同一なもの。パンフレットのほうは血清パネル試料と書いている。
  - ・ 複数あるものをパネルと言うが、例えば10疾患セットではなく1個で頼むのか。
  - ・ 50数疾患を用意しているが、希望する本数提供する。
- ・ 今までこれをパネルと呼んでいなかったのか。
  - ・ 通常血清という言い方をしていた。がんパネルのように、十何疾患まとめてというものではないが、パネル的な使い方を想定している。
  - ・ 今までと違うのは、少量検体の配布を行う点で、パネル試料の提供を始めましたとホームページも書いている。ネーミングがわかりづらい。パネルという言葉を使わなければならないのか。
  - ・ インフォームド・コンセントに包含された活動であると考えてよいか意見が求められていると思うが、当初のものに包含されているので、試行利用もよいのではないか。いろいろなケースで困難な、実務的に注意すべきところもあると思うが、新規参入者を排除するよう見えないように書いたほうがよい。



(5) 患者・市民参画の取組みについて

- ・ 武藤から、患者・市民参画の取組みについて、説明があった。研究の実施に際して、患者・市民の視点を取り入れる「患者・市民参画」、PPIが欧州、北米などで進んでいる。
- ・ AMEDでは、PPIについて、「医学研究・臨床試験のプロセスの一環として、研究者が患者・市民の知見を参考にすること」という定義を設けた。先月、研究者向けのガイドブックを発行し、ワークショップを開いた。
- ・ BBJでは、試料・情報の利活用を進める反面、今の実施体制では試料提供者に直接情報提供や意向確認することができない状況で、倫理審査委員会がよいと言えば、オプトアウトが続いている。倫理指針には、範囲の議論もなく、試料提供者に不利益がないということを妄想しているだけで果たしてよいのか。
- ・ そこで、BBJの対象疾患に関連する患者・市民の方々を選んで、PPIパネルを設置し、利活用促進や判断に迷う部分の倫理的配慮のあり方の助言を受けて、事業としての意思決定の参考にしたい。今後は、対象疾患とする疾患の当事者団体・グループのBBJの見学も積極的に受け入れ、意見を伺いたい。

(6) その他

- ・ 次回のELSI検討委員会は9月5日（木）を予定している。

(了)