

オーダーメイド医療実現化プロジェクト(第2期)推進委員会(第4回) 議事要旨

<日時>

2011年1月28日(金) 13:00~16:00

<場所>

東京大学医科学研究所附属病院A棟8階 会議室

<出席者> (順不同、敬称略)

豊島、稲澤、鎌谷、高杉、清原、田島、宮田、森崎、森下、湯浅、中村
渡辺、山内(文科省)、
丸山(神戸大・ELSI委員会)

<議事>

- (1) 平成23年度のプロジェクト予算案の説明
- (2) プロジェクトの進捗状況報告、及び平成23年度の進め方
- (3) 疾患関連遺伝子研究の研究成果、及び平成23年度研究計画
- (4) ELSI委員会からの報告
- (5) その他

<議事概要>

(1) 平成23年度のプロジェクト予算案の説明

- 山内企画官より平成23年度のプロジェクト予算案について説明がなされた。

(2) プロジェクトの進捗状況報告、及び平成23年度の進め方

- 中村プロジェクトリーダーより、プロジェクトの進捗状況について、臨床情報症例数・測定SNP数などサンプルの増加による今後の研究の多様性と可能性、論文の発表による世界への貢献、23年度はそれらを基に病気をタイプ別に分けて薬剤の反応性の研究を考えているとの説明がなされた。(資料2)

・宮田委員

- オーダーメイド医療実現化プロジェクトにおける論文数というグラフがあるが、これはバイオバンクサンプルを使用した論文とプロジェクトに関連した論文の区分けはどのような基準で行われたのか。

・中村委員

- プロジェクトのサンプルだけをメインに使って我々が主体か、海外などである程度まとめてバリデーションしてほしいという形で協力した論文と、で区別してい

る。

- ・宮田委員
 - 第三者がサンプルを利用し始めているということか。
- ・中村委員
 - データの共有もあるし、サンプルも出している。論文の数にはカウントしていない。

(3) 疾患関連遺伝子研究の研究成果、及び平成 23 年度研究計画

- 文部科学疾患関連遺伝子研究の進捗状況について、各研究テーマの担当者より説明がなされた。

① 「がん関連疾患領域」(代表者・稲澤先生)(報告者・高田先生)

- ・田島委員
 - アジア人に特異的にリスクを上げる要因があるのか、逆に乳がん・前立腺がんは、欧米人と比べて抑制的な要因があるのか。
- ・稲澤委員
 - 大腸がんも乳がんも、やはり欧米人とは違った遺伝的背景がある。
- ・鎌谷委員
 - もう少し影響に対するものを対象にしたほうがよい。切る場所を可変にして解析してほしい。
- ・高田委員
 - 実際の臨床現場が欲している内容によって感度と特異度を可変していかなければならないので、いくつかポイントを作ってみる。

② 「メタボリック・シンドローム疾患領域」(代表者・門脇先生)(報告者・原先生)

- ・田島委員
 - UBE2E2 についてエイジアンの糖尿病の頻度は、欧州人に比べてオッズ比は高いが頻度は低いので、これをリスクアレルと呼んでいいのか。
- ・原先生
 - 日本人と欧州人では肥満度など環境因子が違うので、現時点でこれが日本人の特徴的なものであるか最終確認はできない。
今後欧州のコホートの連携やダイレクトシーケンスなどでこの問題を解決していきたい。
- ・宮田委員
 - 資料にあるリスクアレルの組み合わせを変えてもリスクに差は出ないのか。アレルの違う組み合わせ、違う解析法で再発の可能性を研究するなど、研究要素がまだあるのではないか。そういうアルゴリズムの解析などをやってほしい。
- ・原先生
 - アレルの組み合わせを勘案した解析は膨大な計算容量になるので、アルゴリズムの

開発は必要だと思っている。

- ・中村委員
 - N数が増えないとできないかもしれないが、遺伝子に重みをつけるともっときれいに予測できるのではないか。
- ・鎌谷委員
 - エフェクトサイズと par を示したほうがよい。アレルの組み合わせによって違いが出るということはインタラクションの項を設けることになるので、それぞれ有意なものを線形として加えるのか外すのか検討したほうがよい。
- ・原先生
 - 各遺伝子の重みづけを勘案した解析をしていきたい。インタラクションの項を有意にするにはサンプル数必要だが、アルゴリズムの開発によって、有効な手段を見つけれたらと思う。
- ・鎌谷委員
 - 幾つかの方法でやってみるとよい。

- ③ 「肝臓関連（B型肝炎）疾患領域」（代表者・溝上先生）
「肝臓関連（C型肝炎）疾患領域」（代表者・加藤(直)先生）

<B型肝炎関連領域>

- ・宮田委員
 - 実際の患者側ではウイルスが変異していくのに、今の発表ではこの研究が終結してしまうような印象を持った。
- ・溝上先生
 - C型肝炎ウイルスにはもっと疑似種があることはわかっていたが、B型ではまだ今回発表した1例しか解析が終わっていないことが問題点と思い挙げてみた。
- ・田島委員
 - 今回発表のB型慢性肝炎感受性遺伝子は、ガン化のリスクをあげる遺伝子ではないということか。
- ・溝上先生
 - 現段階ではn数が少ないので何とも言えない。
- ・田島委員
 - バイラスロードがそのままリスクを上げて行くのか。
- ・溝上先生
 - その通りで、ウイルス量が関係している。抗ウイルス剤の使用で、発がんを減らせる可能性もある。それに関連して耐性が出てくることも心配。

<C型肝炎関連領域>

- ・溝上先生

- 色々な操作をした結果、その比較や出てきた値はリライアブルなのか。
- ・加藤(直)先生
 - 今回に関しては血中濃度の発言も関連していたので、ジェノタイピングとは関係なく、本当のオッズ比がわかっていくと思う。
- ・溝上先生
 - たんぱくまで既に測定できるようにしてしまえばそれでいいが、ほとんどの場合できない。
- ・中村委員
 - コントロールが本当のコントロールであるか断言はできないが、それを入れてもなおかつ非常に高いレベルでの有意差が出てくるといことは本物であると言えると思う。仮定でないと、こういうありふれた病気の場合なかなか前進しない。
- ・鎌谷委員
 - コントロールの中にケースはまじっている場合は、擬陽性は増やさないが擬陰性が増えるということ。だから割合によって違うが、パワーは減るけれども、タイプエラーは増えないということがわかっている。
- ・鎌谷先生
 - コバリエートを入れて抽出する場合に、そのコバリエートはほんとうに適当かどうかという検討も大事だと思う。
- ・豊島委員長
 - MK以外の感染症で動いているという例は今の所はないのか。
- ・加藤(直)先生
 - 他の感染症での報告では調べた限りではあまりない。多彩な感染症を調べたわけではないが、脂肪肝からがんになる所にも関係している可能性もある。

④ 「婦人科関連疾患領域」(代表者・田中先生(報告者・井ノ上先生)、明楽先生)

- ・田島委員
 - 子宮内膜症は一つのホモジニアスの疾患ととらえていいのか、また子宮体がんとはこういう中に入り込む可能性はないのか。
- ・明楽先生
 - 子宮内膜から卵巣がんに至る間で遺伝子変異として出てくる疾患と考えており、体がんとのそのような関連はないといわれている。

⑤ 「骨・筋肉関連疾患領域」(代表者・山中先生、猪狩先生)

- ・鎌谷委員
 - 特に女子医大のリウマチはIORRAコホートいろいろ合併症だとか、重症化因子だとか、複数ファーマコゲノミクスのデータがそろっていると思うので、ぜひその辺を詳しく分析してほしい。

(4) ELSI委員会からの報告

- ELSI委員会の丸山委員長より、生存調査に関するプロジェクトからの諮問に対する回答、推進委員会からの検討依頼に対する回答、協力医療機関への訪問調査の実施、MC講習会・交流会への参加、連携研究(明治学院大学、早稲田大学、日本医科大学)について説明がなされ、次のとおり質問および意見が出され、議論を行った。
 - ・ 中村委員
 - 薬理遺伝学の検査に関しては、人類遺伝学会で鎌谷先生がPGxのガイドラインを出しているの、参考にしてほしい。
 - 臨床現場における説明で、「血縁関係の存否が判明する可能性」をわざわざする必要はあるのか。薬物使用の際、浸透率が低いとする根拠はなにか。
 - ・ 丸山委員
 - ガイドラインが出されたのは把握しており、それに基づいて作成している部分が多い。そこから引用した部分もある。
 - 血縁関係の存否については、第一期のELSI委員会の最終報告書にも述べてある。可能性があるとするれば、患者の一般的な認識になっていなくとも、文書等で情報提供をし、理解を得ておくほうが望ましいと考える。浸透率については、プロジェクトの報告を聞いていて、シャープな結果が出る印象があったので記述したが、記述しない方がという意見が有れば個人的には入れなくていいと思うが、委員会という体制上、わからない。
 - ・ 中村委員
 - 遺伝学的なペネトランスという概念と、オッズレシオが高いという言葉を使わずに使っている印象をうける。ここで浸透率という言葉が出てくるのは薬理遺伝学的な観点からはおかしいと思う。
 - ・ 丸山委員
 - ガイドラインの記述を引用したので、私自身はなんともいえない。
 - ・ 鎌谷委員
 - メンデル型遺伝病のようにはっきりとしていないのなら、浸透率という言葉を使うとニュアンスが違ふかもしれない。
血縁関係の記述については、そこまで書く必要はないと思う。かえって疑問を生むような負の影響が出る恐れがある。
 - ・ 丸山委員
 - 実施は難しくなると思うが、万一判明したときの責任問題を考えると、入れたほうがいいのではと思う。
 - ・ 鎌谷委員
 - 突然変異が起こる可能性があるから、限りなく100には近くても、絶対ではないので、書く必要はないのでは。
 - ・ 丸山委員

- もちろんそうだが、血縁関係のないことが判明するきっかけとなるかもしれないと口頭で説明しづらい場合も考えて、それは臨床現場の医師やMC、一般の方などに広く意見を聞いてまとめていきたい。
- ・溝上先生
 - 血縁関係と一文入れるだけで患者の半分は腰がひける。はっきり言って臨床ではできない。
- ・宮田委員
 - それはパターンルすぎる。薬理遺伝学的な現象というより、遺伝子検査全体にあるリスクを患者にどう説明するかが重要。遺伝のリスクに関して説明を行うのは大変だが、それが一般的に常識化するまでは必要だと思う。口頭説明でなく、書面でもいいと思う。
- ・溝上先生
 - サイエンスのレベルが上がったのに、バックグラウンドはずっと変わっていない。
- ・宮田委員
 - 一般の人々がこうした研究の成果を理解して、活用できるまでには時間が必要。今日の報告内容の文言は訂正する必要はあると思うし、口頭で説明するかどうかという配慮はしているので理解してほしい。
 - このような問題点は初等・中等教育の遺伝学の教え方にもあると思う。
- ・森崎委員
 - 薬理遺伝学に関して、検体の匿名化もどこまで必要なのか。ジェノタイプでなく表現型でカルテに記載されるようにすれば、現状ほど慎重になる必要もないのではないか。その患者の表現型は一生変わることはないが、それを見て血縁関係の存否の鑑定ができるとは考えにくい。カルテにどう記載していくかで、この問題は解決できるのでは。
- ・中村委員
 - 医療現場に過重な負担をかけると有用なものできない。遺伝子検査は本人のためにやるものだから、結果は本人にだけ帰属するもの。
- ・宮田委員
 - 説明可能な線引きと記述に注意すれば省略は可能だと思うが、臨床現場の負担軽減のために省略する、というのは好ましくない。患者への説明をどこまでするか議論したほうがよい。患者が自ら調べようとする時にインフォームされている機会を提供したい。
- ・豊島委員
 - 今の議論については教育に問題がある。文科省も新聞も一般の人に対する教育をしていく必要がある。患者に説明の書いた書類を渡すなら、きちんと詳細を書いて渡すべきだが、現時点では言わないほうがよいと思う。
 - 先のことでもあるが、ここまできたものをどう患者へ還元していくか。プロジェクト終了後にバイオバンクをどのように維持、あるいは使用していくか。実際薬を

使用している人の情報もあり、製薬会社はそれを利用して薬を使用する際の注釈をつけるというような環境を作るのもこのプロジェクトの一つの義務。

(5) その他

- 文科省より、平成23年度の本プロジェクトの実施体制について説明がなされた。
- 文科省より、平成23年度よりプロジェクトリーダーが、理化学研究所の久保充明先生に引き継がれることが報告された。
- 第1回から第3回の推進委員会議事要旨の確認を委員へ依頼した。

以上