

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関する提言

一般社団法人 日本人類遺伝学会

日本人類遺伝学会は「ヒトゲノムの網羅的解析に伴う二次的/偶発的所見に関する声明」（平成29年2月19日）を公表し、次世代シーケンサー（next generation sequencer: NGS）を用いたヒトゲノムの網羅的解析における新たな課題への対応の重要性を指摘した。引き続き本提言では、臨床検体を対象として診療に使用することを目的とする NGS 遺伝学的検査において、現時点で留意し、対応すべき点を指摘し公表するものである。

I 診療に際して

1. 診断検査が考慮される患者が受診する前に、二次的所見/偶発的所見 [Secondary Findings (SFs) / Incidental Findings (IFs)] の取扱い、検査前の被検者への説明とインフォームド・コンセントの取得方法、さらに検査結果を開示する際の説明手順などについて定めておくこと。特に研究として実施する場合には、上記への対応方法について当該施設倫理（審査）委員会の承認を得ておくこと。
2. 本検査結果の解釈には専門的な知識が必要であり、検査部門だけで対応ができない場合には遺伝子医療部門のスタッフ、対象疾患の専門医、バイオインフォマティクスの専門家等と連携し、臨床情報と照合して慎重に解釈すること。

II 検査の実施に際して

1. 検査法の検討段階で解析精度と目的とするバリエーションの検出限界を明らかにし、既知の試料等を用いて一定のバリデーションを行うこと。これは研究として実施する場合においても推奨される。
2. 検査結果を患者に返却する場合には、別の検査手段で確認を行うことが望ましい。
3. 日本人のバリエーションを集積したデータベースの充実、検査の質の担保、検査の実施のみならず結果の解釈まで含めた人材の育成などの課題について、継続して取り組むこと。

III 二次的所見/偶発的所見 (SFs/IFs) に対する考え方

二次的所見 (SFs) は検査の目的から外れて意図的に見つける所見、他方、偶発的所見 (IFs) は検査の目的から外れて偶然に見つかる所見と定義される。しかし、医療的な介入が可能で、患者の健康管理に有用な情報は可能な限り患者に返却すべきという考えに基づき、SFs/IFs を SFs としてあらかじめ対象疾患

と遺伝子を規定して取り扱うべきとの提言が米国で出されている（参考資料）。現状の日本では、SFs と IFs の両方の文言が使われており、その区別は必ずしも容易ではないために、ここでは SFs/IFs として取り扱う。これらには、被検者の症状とは全く関連のない他の疾患責任遺伝子の病的バリエント、ならびにがんの体細胞遺伝子検査において偶然に見つかる生殖細胞系列のバリエントなどがある。

1. SFs/IFs の被検者への開示に関しては、検査施設や各研究プロジェクトで事前に決定した方針に従い、それらへの対応方法（開示する、開示しない等）を検査前に説明し、インフォームド・コンセントを取得すること。
2. 実際の検査の場面において SFs/IFs 情報を被検者に開示する方針のもとにインフォームド・コンセントを受ける場合には、被検者がこれを拒否するオプション（オプトアウト）を含めること。
3. 被検者に開示すべき遺伝子のバリエントについては、米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）の推奨を参考に、専門家を交え、検査施設あるいは研究プロジェクトにおいて、臨床的影響度を慎重に検討して決定すべきであり、必ずしも対象遺伝子に検出した全てのバリエントの開示を求めるものではない。
4. 開示することを決定したバリエントについては、確認検査やその臨床的意義・健康管理上の対応策について十分な検討を行い、被検者の意思を尊重し、十分な遺伝カウンセリングを提供して説明がなされなければならない。

IV がん領域の SFs に対する考え方

NGS 遺伝学的検査は希少遺伝性疾患や未診断患者の確定診断を目的とするものである。これに対し、NGS により数十～数百個のがん関連遺伝子を標的化し、腫瘍細胞ゲノム中のドライバー遺伝子の病的バリエントや悪性化の指標となるバリエントをスクリーニングし、治療薬候補をみつける“がんクリニカルシーケンス”の医療への実装が国内において急速に進められている。それらの標的には癌抑制遺伝子の多くが含まれることから、生殖細胞系列の病的バリエントを検出する可能性について十分に認識し、遺伝性・家族性腫瘍等の原因となる SFs の取扱いについて、前述の NGS 遺伝学的検査と同様の対応が求められる。

参考資料：Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2017;19(2):249-255.