

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：補足資料

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関して留意すべき内容

1. NGS ヒト遺伝学的検査および体細胞遺伝子検査を依頼する場合

NGS 検査の診断率は必ずしも高いものではなく、検出された膨大なバリエーションから専門家により最終的に絞りこまれたバリエーションでさえも、意義のある疾患原因として確定できない場合が多く（意義不明の変異：variant of uncertain significance: VUS）、また病的意義についての評価が将来変更される可能性がある。このため、多数の健常人と罹患者のデータを蓄積して共有し、同様の遺伝型 - 表現型を持つ例が複数見つかることにより最終的な結論を見いだすことが現在の基本的戦略であり、長期に渡る取り組みが必要とされている。

本検査結果の検討には、臨床症状などの患者情報が重要であり、検体を提出するための手続きなども含め依頼先との十分な連携が必要となる。なお、我が国では研究として実施されている NGS 解析が多く、解析の精度や限界、後述する二次的所見／偶発的所見（SFs/IFs）の取り扱い、検査結果の開示に際しての説明などについて、当該施設倫理（審査）委員会の承認を得ておく必要もある。本検査結果の解釈には専門的な知識が必要となり、各診療科で対応できない場合には、遺伝子医療部門と連携して実施する必要がある。

2. 検査の実施に関して

現時点の本検査では、解析手法の目覚ましい進歩しており、未だ担保すべき解析精度や検査法標準化の結論が出ていない。実際の配列とは異なる配列情報（アーチファクト）を除外し、精度を高めるため、得られた結果はサンガー法等の別の検査方法で確認する必要がある。得られた結果の臨床的妥当性については、臨床情報との比較検討を行い、必要に応じて検討結果を検査担当部署・施設にフィードバックすることにより結果の見直しを依頼することや、検体を再採取しての再検査などの対応を考慮しておく。また、平均カバレッジ値などを参考に検査の精度管理をしても、原因となるバリエーションの部位が最初から特定できるものではなく、その部位の精度が原因で結果が得られない場合もあり得る。このため、すでに出されているガイドライン（参考資料 1、2）などを参考に対応することも考えられる。なお、NGS 検査では、結果を得るまで長い期間を要する場合があるが、病原性が明らかなバリエーション（既報告で精選されたバリエーションなど）は一定期間内に主治医に報告するなどの配慮が必要となる。

3. 二次的所見／偶発的所見（SFs/IFs）に関して

NGS ヒト遺伝子関連検査においては、複数の遺伝子を同時に調べるため、被検者の症状に関係する疾患責任遺伝子のバリエーションのみならず、全く関係のない他の疾患の遺伝子の病原性バリエーション（SFs/IFs）が見つかることについても留意し、事前に基本的な対応方法について検討することが必要となる。米国臨床遺伝・ゲノム学会（American College of Medical Genetics and Genomics ; ACMG）が網羅的 NGS 遺

伝学的検査で検出する SFs の取扱いについてのガイドラインを作成しているが、これらは CLIA による施設認証¹を受けている等、信頼性が担保された臨床検査専門施設での対応を前提としている（参考資料 3）。日本では研究として実施した解析の結果を診療情報とする場合が多く、SFs/IFs への対応は精度管理の方法と平行して検討する必要がある。また、何が SFs/IFs となりうるかは、被検者の検査の目的によっても異なってくることもあり、現状では、SFs/IFs の取扱いに対しては、NGS ヒト遺伝子関連検査の実施設や研究プロジェクトの現状を踏まえ、被検者に開示するか否か、基本的な対応方針を事前に決定したうえで実施する必要がある。

4. がんの体細胞遺伝子検査

NGS によるがんの体細胞遺伝子検査は、薬剤の選択、治療効果や予後の推定など個別化医療のために行われている。また、がん領域の一部においては、保険診療を目指した NGS 遺伝学的検査体制を構築する方針が示されている（参考資料 4、5）。

体細胞遺伝子検査は基本的には体細胞変異の同定を目的としているが、生殖細胞系列バリエントが発見される可能性がある。例えばがん組織を用いた検査で、遺伝性乳がん卵巣がん症候群やリンチ症候群などの家族性腫瘍の原因遺伝子を調べバリエントが見つかった場合、体細胞のみに検出されるバリエントである場合と、生殖細胞系列にも検出されるバリエントである場合の両方の可能性がある。がん組織と非腫瘍組織の両方を解析した場合には、生殖細胞系列バリエントが発見される可能性がある。生殖細胞系列の病的バリエントが同定された場合には、被検者本人の治療の選択や健康管理だけでなく、近親者の腫瘍の早期発見にも役立てることができる。また対処法がない疾患の生殖細胞系列バリエントが見つかる場合もある。このように、生殖細胞系列バリエントが発見される可能性を考慮し、検査実施前に十分な説明を行い、SFs/IFs に対するオプトアウトを含めた同意を取得した上で検査を行うことが求められる。また生殖細胞系列バリエントの開示に際しては、専門家の関与と遺伝カウンセリングの提供が強く推奨される。

5. 今後の課題

遺伝学的検査に関する指針として、日本医学会が「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（資料 6）を公表し、また日本病理学会がゲノム研究用病理検体の取扱いに関する「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」（2016年3月）（参考資料 7）を公表しているが、NGS 遺伝学的検査や NGS 体細胞遺伝子検査に対応したものではない。

SFs/IFs の被検者への開示方針を定めるためには、検査の体制整備や質の確保などを図りながら検討することが必要となる。検査の質の確保、具体的には標準作業手順書（SOP）の作成や陽性対照によるイン

¹ CLIA ; Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988

フォーマティクスパイプラインを含めたバリデーション等の実施、作業記録や FASTQ/BAM/VCF ファイルなどのシーケンスデータの保管体制を段階的に取り決め、バリエーションデータの生成と抽出の再現性まで含めた検査の質を確保していく必要があるだろう。FASTQ/BAM ファイルはファイルサイズが大きいこと、また、これらのデータについては、多くの機関で臨床シーケンスを実施して得られるデータを統合して保管し、さまざまな研究に大規模に利活用できる公共財としての扱い方、そのインフラの構築などについても検討すべきであろう。また、バリエーションデータベースを構築し、データシェアリングを通して臨床、インフォマティクス、検査等の専門家集団により、病的意義を評価する体制を作っていくことも必要となる。また、今後の検査の質や精度を高めるためには、日本人でのバリエーションデータベースの充実が求められる。人材育成に関しては、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床細胞遺伝学認定士、ゲノムメディカルリサーチコーディネーター (GMRC)、ジェネティックエキスパートなど、既存の資格制度で活用し対応していくことが望まれる。

参考資料

- 1) ACMG-AMP Guidelines. Genetic Med. 2015;17(5):405-24.
- 2) ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2015;17(6):505-7.
- 3) ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. Genet Med. 2015;17(1):68-9.
- 4) がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書 2017年6月
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000169238.html>
- 5) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構・ゲノム医療研究推進ワーキンググループ. ゲノム医療研究推進ワーキンググループ報告書 平成28年2月
http://www.amed.go.jp/content/files/jp/program/0401_%20genomewg-report.pdf
- 6) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 7) 日本病理学会 ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程 (2016年3月)
<http://pathology.or.jp/genome/index.html>